



GLUKONEOGENEZA

Doc. dr. sc. Dragana Vuk

Glukoza u krvi: 4,0-5,5 mmol/L

- Ugljikohidrati iz hrane održavaju koncentraciju glukoze nekoliko sati
- Razgradnja glikogena (lako dostupni skladišni oblik glukoze – zalihe se iscrpljuju nakon 24 sata)
- Održavanje normoglikemije ovisi o sintezi glukoze *de novo* u procesu GLUKONEOGENEZE

STANJA U KOJIMA SE INTENZIVIRA POTROŠNJA GLUKOZE

- Dulje gladovanje (troše se rezerve glukoze)
- Teži fizički napor (mobiliziraju se lipidi i ugljikohidrati)
- Stresna stanja

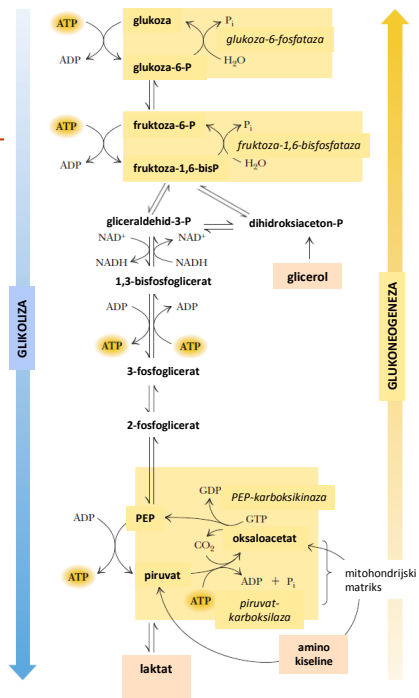
GLUKONEOGENEZA (GNG)

➤ GLUKONEOGENEZA NIJE OBRAT GLIKOLIZE!

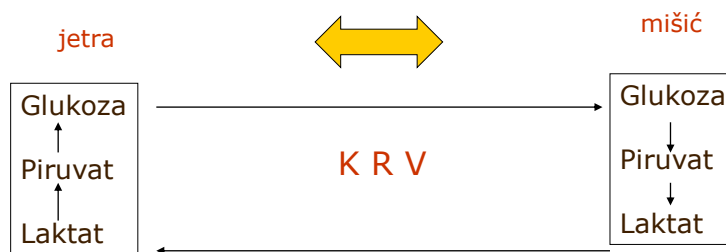
➤ to je proces sinteze glukoze iz neugljikohidratnih izvora

➤ najvažniji izvori : laktat, većina AK (alanin!, glicin, serin, valin, arginin) i glicerol

➤ glavne ulazne točke za glukoneogenezu (piruvat, oksaloacetat, dihidroxiaceton-P)



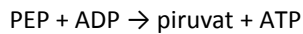
GLUKONEOGENEZA



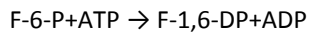
- uglavnom se odvija u jetri i korteksu bubrega (1/10 -zbog manje mase bubrega)
- vrlo malo u mozgu, skeletnim mišićima ili srčanom mišiću
- nasuprot sintezi, mozak i skeletni mišići su najveći potrošači glukoze
- mišić razgrađuje glukoze i koristi energiju

✓ IREVERZIBILNE reakcije glikolize

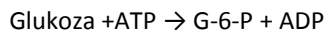
1. enzim: *piruvat-kinaza, PK*



2. enzim: *fosfofruktokinaza, PFK*

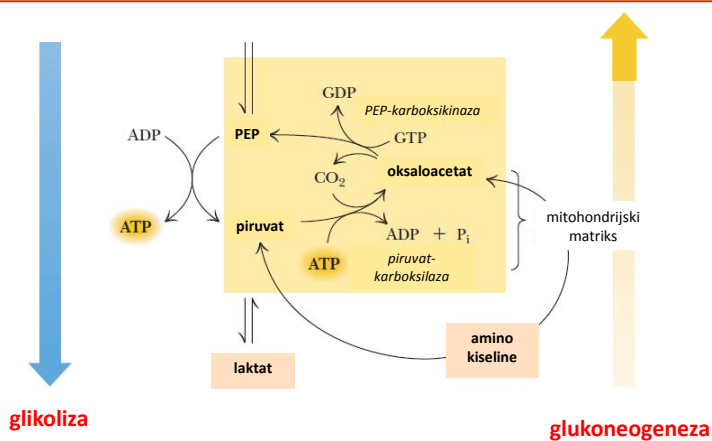


3. enzim: *glukoza-6 fosfataza, HK*



5

➤ Obrat reakcije katalizirane *piruvat-kinazom* odvija se u 2 koraka



1. *Karboksilacija piruvata* u oksaloacetat

2. *Dekarboksilacija i fosforilacija* oksaloacetata u fosfoenolpiruvat, PEP
enzimi: *piruvat-karboxilaza (1), fosfoenolpiruvat-karboxikinaza (2)*

6

Karboksilacija piruvata u oksaloacetat -prvi korak glukoneogeneze-

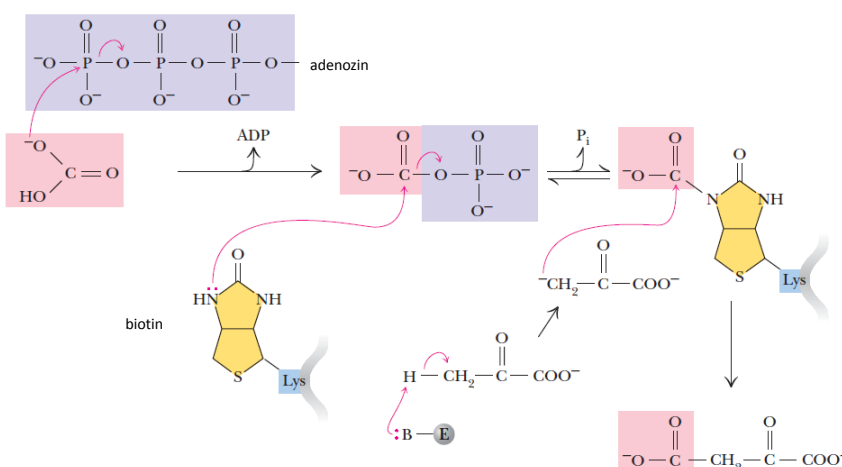


reakcija se odvija u 3 koraka

1. $\text{HCO}_3^- + \text{ATP} \longleftrightarrow \text{HOCO}_2\text{-PO}_2^{3-} + \text{ADP}$
2. Biotin-enzim + $\text{HOCO}_2\text{-PO}_2^{3-} \longleftrightarrow \text{CO}_2\text{-biotin-enzim} + \text{P}_i$
3. CO₂-biotin-enzim + PIRUVAT \longleftrightarrow Biotin-enzim + OKSALOACETAT

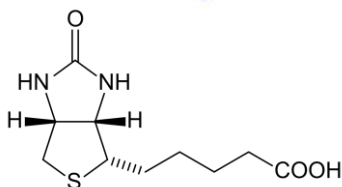
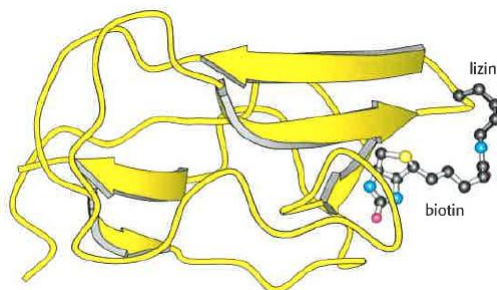
7

Mehanizam reakcije pirivat-karboksilaze



8

✓ *Domena piruvat karboksilaze koja veže biotin sadrži lizinski ostatak – kovalentna veza*



Biotin – vitamin H ili B7

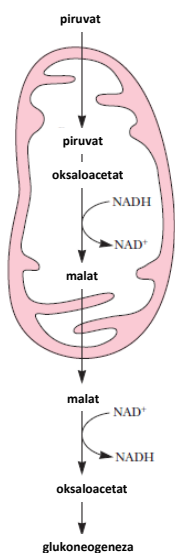
9

➤ **Regulacija aktivnosti PIRUVAT KARBOKSILAZE**

1. ACETIL–CoA – alosterički aktivira enzim; visoka koncentracija acetil–CoA signalizira potrebu za stvaranjem oksaloacetata
2. OKSALOACETAT – produkt djelovanja PIRUVAT KARBOKSILAZE :
 - međuprodukt u glukoneogenezi
 - međuprodukt u ciklusu limunske kiseline
 - SUDBINA OKSALOACETATA OVISI O [ATP]!
- a) VISOKA KONCENTRACIJA [ATP]-OKSALOACETAT se koristi u GLUKONEOGENEZI
- b) NISKA KONCENTRACIJA [ATP]-OKSALOACETAT se koristi u ciklusu limunske kiseline, kondenzira se s acetil–CoA i stvara CITRAT

10

➤ Glukoneogeneza započinje u mitohondrijima, a nastavlja se u citoplazmi



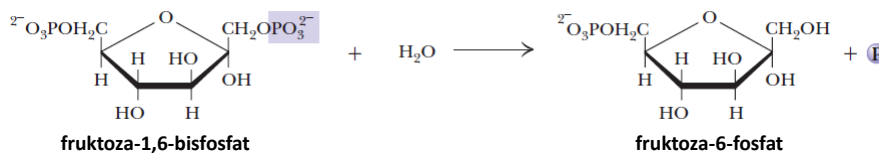
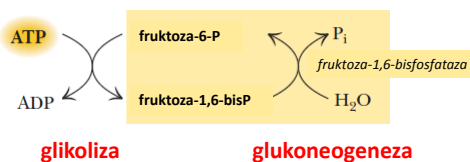
➤ OKSALOACETAT se prenosi kroz mitohondrijsku membranu u obliku MALATA, te slijedi SIMULTANA dekarboksilacija i fosforilacija

➤ enzim: *fosfoenolpiruvat karboksikinaza*

➤ GTP (gvanozin-trifosfat) osigurava energiju i fosfatnu skupinu potrebnu za sintezu FOSFOENOLPIRUVATA

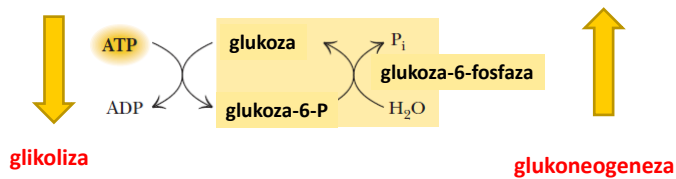
11

➤ Obrat reakcije katalizirane *fosfofruktokinazom* odvija se djelovanjem *fruktoza-1,6- bifsfataze*



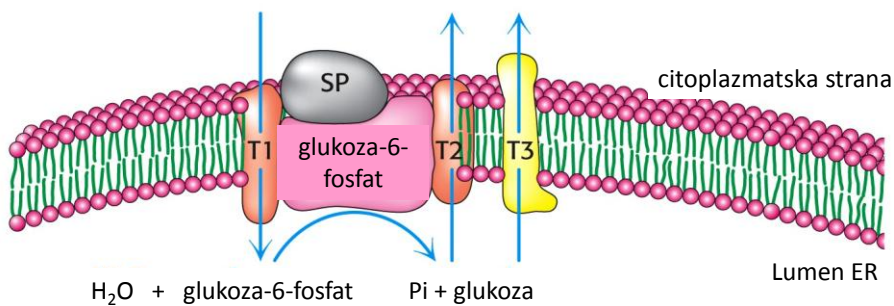
12

➤ Obrat reakcije katalizirane *heksokinazom* odvija se djelovanjem *glukoza-6-fosfataze*



13

✓ Nastanak glukoze iz *glukoza-6-fosfata*

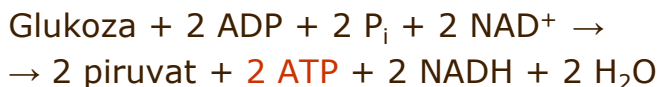


✓ defosforilacija glukoze i priprema za "export" uključuje sudjelovanje 5 različitih proteina smještenih na membrani

14

✓ Stehiometrijske razlike

Glikoliza:



+2 ATP

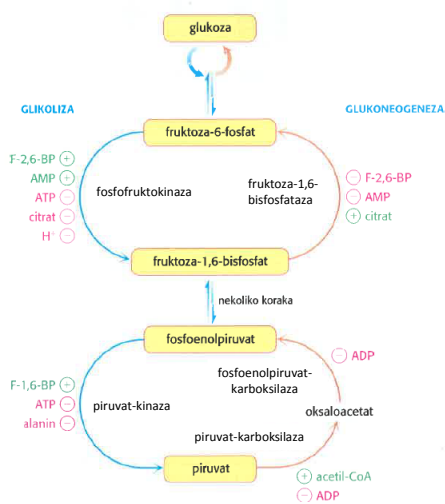
Glukoneogeneza:



-6 ATP

15

➤ Recipročna regulacija glikolize i glukoneogeneze



- GNG i glikoliza su usklađeni procesi
- energijski potencijal stanice nizak ► pojačana glikoliza
- energijski potencijal stanice visok ► mnogo međuprodukata ciklusa limunske kiseline, hidrolizira se fruktoza 1,6-difosfat i stimulira GNG

16

➤ Recipročna regulacija glikolize i glukoneogeneze

➤ Glikoliza

Piruvat kinaza
Inhibirana s ATP
Aktivirana s F-1,6 bis-P

Fosfofruktokinaza
Inhibirana s ATP
Inhibirana s citratom

Aktivirana s AMP
Aktivirana s F-2,6 bis-P

➤ Glukoneogeneza

Piruvat karboksilaza
Aktivirana s acetil-CoA

F-1,6 bis-fosfataza
Inhibirana s AMP
Inhibirana s F-2,6 bis-P



17

✓ **GNG je energijski zahtjevan proces**

Za sintezu molekule glukoze iz 2 molekule piruvata potrebno je utrošiti:

- **2 ATP** - karboksilacija piruvata u oksaloacetat
- **2 GTP** (gvanozin-trifosfata) - fosforilacija oksaloacetata u fosfoenolpiruvat
- **2 ATP** - fosforilacija 3-fosfoglicerata u 1,3-bisfosfoglicerat

✓ Enzimske razlike

Glikoliza

heksokinaza
 fosfofruktokinaza

piruvat kinaza

Glukoneogeneza

glukoza-6-fosfataza
 fruktoza _{1,6}bisfosfataza

piruvat karboksilaza

fosfoenolpiruvat-
 karboksikinaza

18

✓ Prekursori za GNG: LAKTAT

➤ izvori **LAKTATA**

a) Skeletni mišići

(kada brzina glikolize postane veća od brzine ciklusa limunske kiseline i reakcija respiracijskog lanca)

b) **Eritrociti i druge stanice koje nemaju mitohondrije** (ili imaju nisku razinu kisika)

✓ CORIJEV ciklus

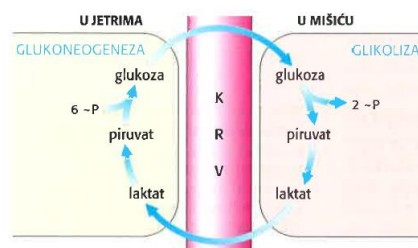
Mišići nemaju enzime za GNG, već:

LAKTAT nastaje anaerobnom glikolizom u mišićima i:

- ▶ ulazi u krv
- ▶ transportira se u jetru
- ▶ oksidira se u piruvat
- ▶ **GLUKONEOGENEZOM** se pretvara u **GLUKOZU**
GLUKOZA se otpušta u krv, gdje služi kao izvor energije za mišiće i druga tkiva

19

✓ CORIJEV ciklus



20

✓ Prekursori za GNG: AMINOKISELINE

- Iz proteina unešenih hranom i razgradnjom proteina skeletnih mišića
- Alanin, glicin, serin, valin, arginin, pretvaraju se u piruvat ili intermedijare ciklusa limunske kiseline, koji se metaboliziraju u oksaloacetat (intermedijer GNG)

✓ Prekursori za GNG: GLICEROL

Nastaje u adipoznom tkivu

hidrolizom TRIGLICERIDA ►

ulazi u krv, zatim u jetru gdje se

1. fosforilira u *glicerol-3-fosfat*
2. oksidira u *dihidroksiaceton-fosfat*