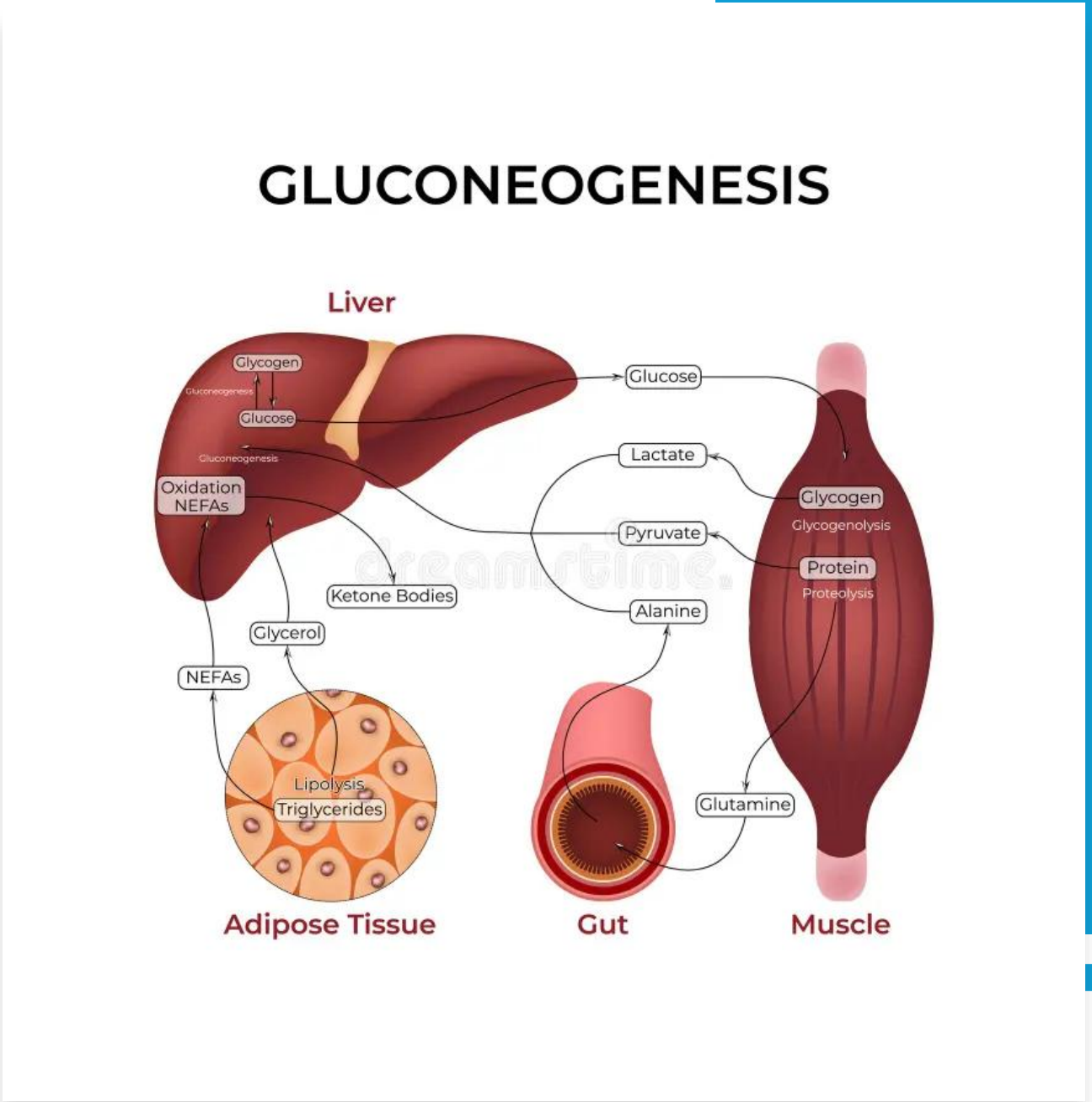
Γλυκονεογένεση

Παναγιώτης Σαράντης

Βιολόγος, MSc, PhD



Γλυκονεογένεση

- Η **γλυκονεογένεση** είναι η μεταβολική διεργασία κατά την οποία συντίθεται **γλυκόζη** από μη υδατανθρακικές ενώσεις. Πρόκειται για κρίσιμη διεργασία, ιδιαίτερα σε καταστάσεις νηστείας, παρατεταμένης άσκησης ή έλλειψης υδατανθράκων.

Η γλυκόζη μπορεί να παραχθεί από:

Γαλακτικό οξύ (Lactate)

- Προέρχεται από την αναερόβια γλυκόλυση (π.χ. στους μύες, ερυθρά αιμοσφαίρια).
- Επανεισέρχεται στο ήπαρ μέσω του **κύκλου Cori**, όπου μετατρέπεται σε πυροσταφυλικό και στη συνέχεια σε γλυκόζη.

Γλυκερόλη (Glycerol)

- Απελευθερώνεται από τη λιπόλυση των τριγλυκεριδίων στον λιπώδη ιστό.
- Φωσφορυλιώνεται σε **γλυκερόλη-3-φωσφορική** και μετατρέπεται σε **διυδροξυακετόνη-φωσφορική (DHAP)**, ενδιάμεσο της γλυκονεογένεσης.

Αμινοξέα (Amino acids)

- Κυρίως τα **γλυκογενετικά αμινοξέα** (π.χ. αλανίνη, γλουταμίνη).
- Μετατρέπονται σε πυροσταφυλικό ή σε ενδιάμεσα του κύκλου του Krebs (οξαλοξικό, φουμαρικό, κ.ά.), τα οποία τροφοδοτούν τη γλυκονεογένεση.

Σπουδαιότητα της γλυκονεογένεσης

1

Διατήρηση γλυκόζης στο αίμα: Απαραίτητη για ιστούς που εξαρτώνται αποκλειστικά από αυτήν (εγκέφαλος, ερυθρά αιμοσφαίρια, νεφρικός μυελός).

2

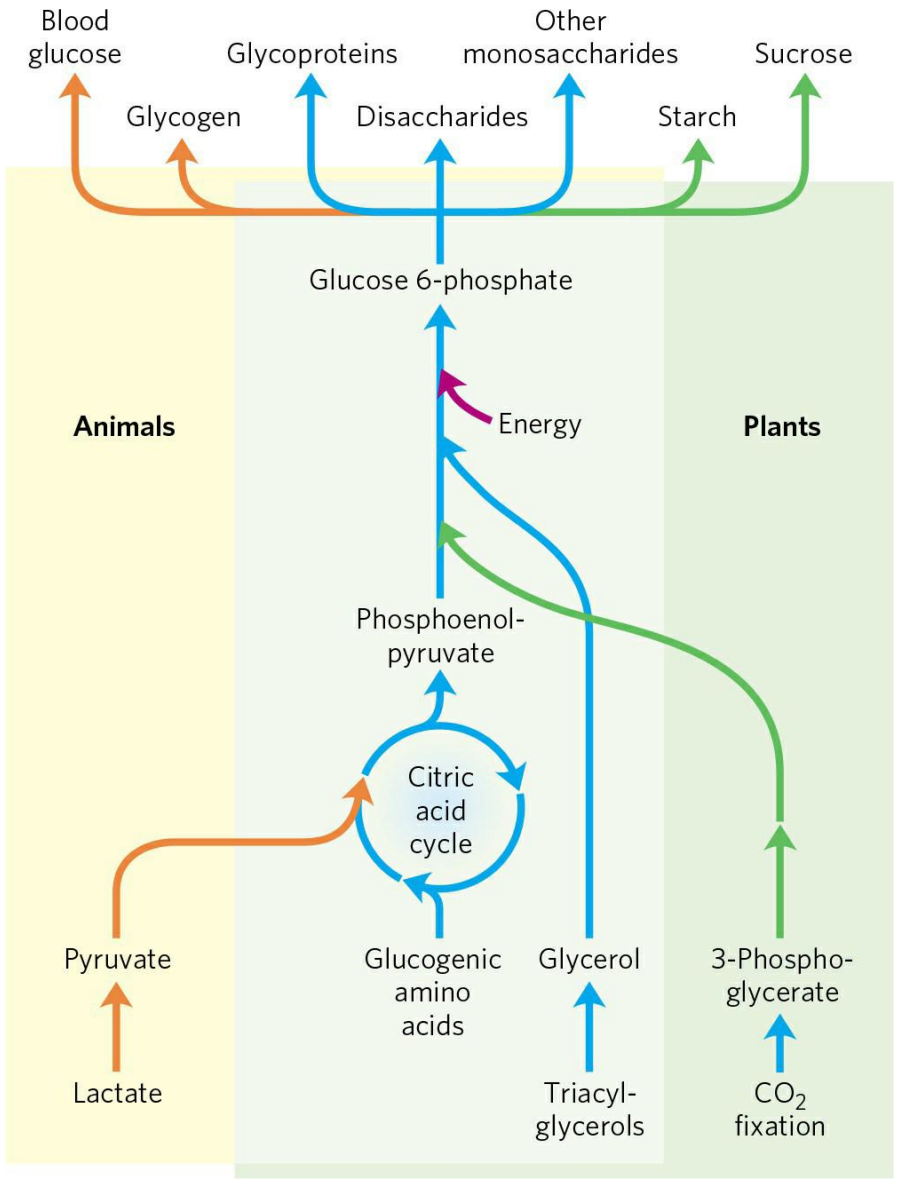
Ενεργειακή ομοιόσταση: Εξασφαλίζει παροχή ενέργειας σε περιόδους νηστείας ή έντονης άσκησης.

3

Ανακύκλωση μεταβολιτών: Μέσω του κύκλου Cori (γαλακτικό ↔ γλυκόζη) και του κύκλου αλανίνης.

4

Συνεργασία οργάνων: Ήπαρ και νεφροί είναι τα κύρια όργανα που πραγματοποιούν γλυκονεογένεση, υποστηρίζοντας ολόκληρο τον οργανισμό.


Blood glucose
Glycoproteins
Other monosaccharides
Sucrose
Glycogen
Disaccharides
Starch
Glucose 6-phosphate
Animals
Energy
Plants
Phosphoenol-pyruvate
Citric acid cycle
Pyruvate
Glucogenic amino acids
Glycerol
3-Phospho-glycerate
Lactate
Triacyl-glycerols
CO_2 fixation

Η γλυκονεογένεση **δεν είναι απλή αντιστροφή της γλυκόλυσης**, γιατί τρία βήματα της γλυκόλυσης είναι **ισχυρά εξώεργα και μη αναστρέψιμα**. Για να ξεπεραστούν, χρησιμοποιούνται ειδικά ένζυμα-«παρακάμψεις».

Μη αναστρέψιμα βήματα της γλυκόλυσης

Γλυκόζη → Γλυκόζη-6-φωσφορική
(εξοκινάση/γλυκοκινάση)

Φρουκτόζη-6-φωσφορική → Φρουκτόζη-1,6-διφωσφορική
(φωσφοφρουκτοκινάση-1, PFK-1)

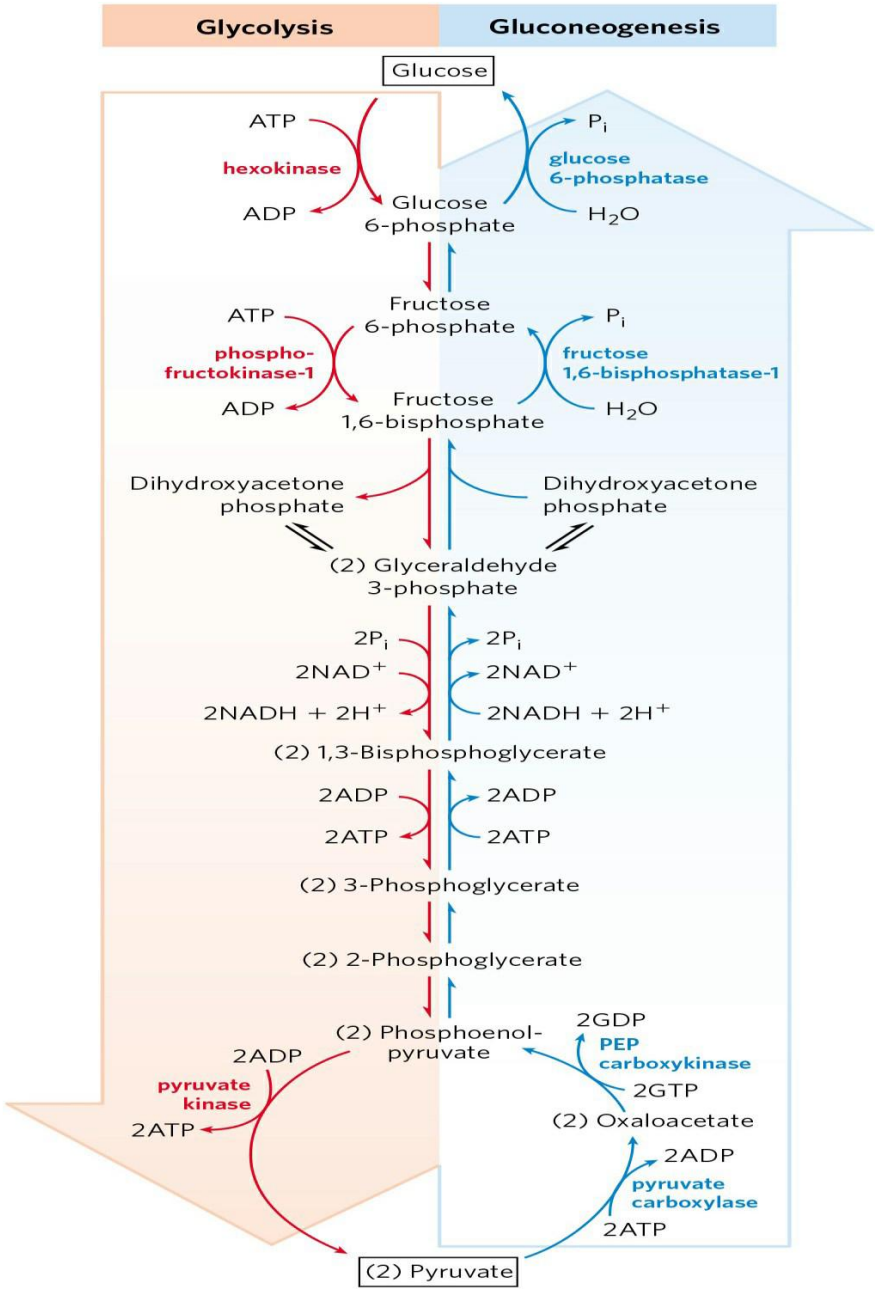
Φωσφοενολοπυροσταφυλικό (PEP) → Πυροσταφυλικό
(πυροσταφυλική κινάση)

1η Παράκαμψη: Πυροσταφυλικό → Φωσφοενολοπυροσταφυλικό (PEP)

Πυροσταφυλική καρβοξυλάση (στο μιτοχόνδριο)
•Πυροσταφυλικό + CO_2 + ATP → **Οξαλοξικό (OAA)**
•Συμπαράγοντας: **Βιοτίνη**
•Ενεργοποιείται από **Ακετυλο-CoA**

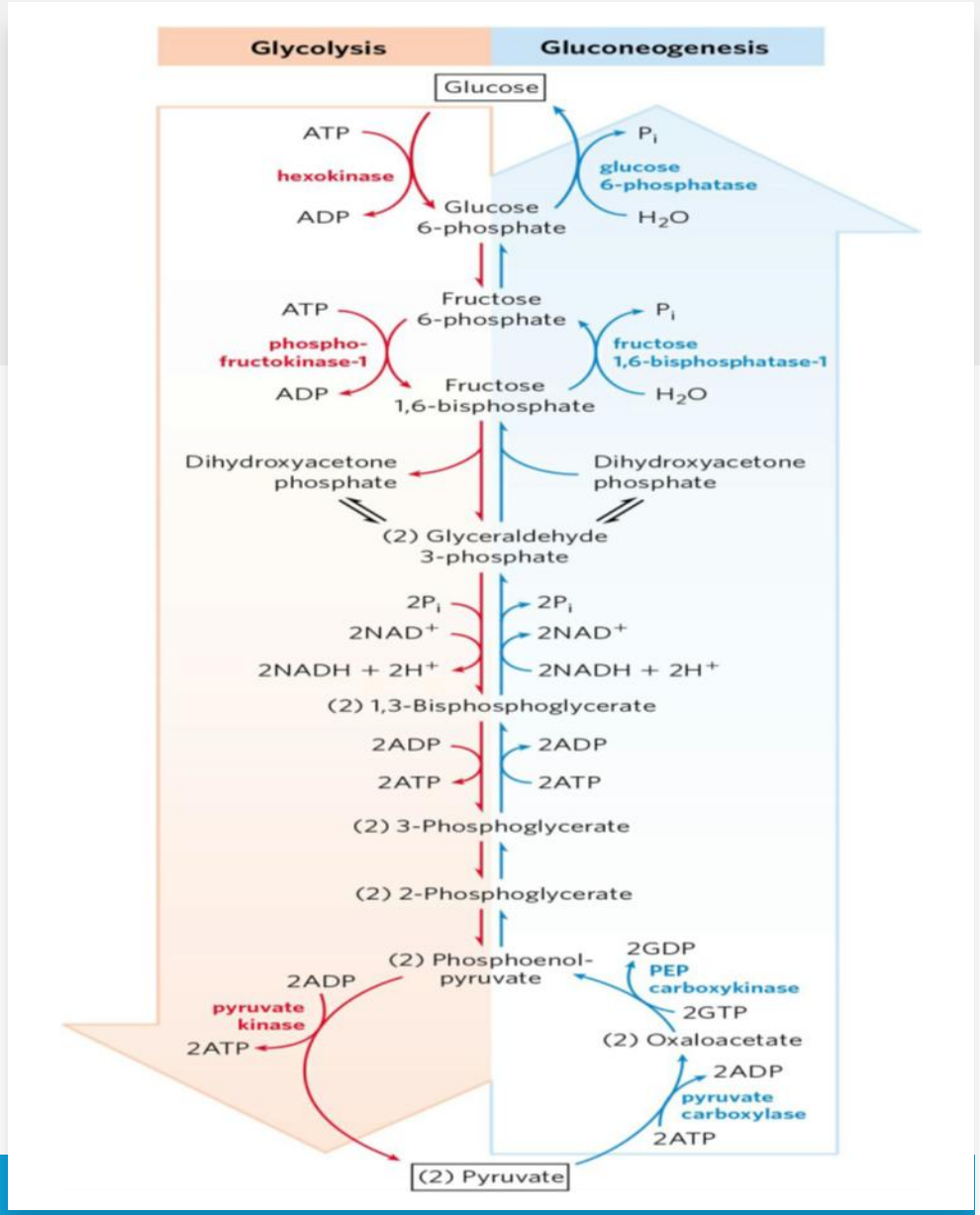
- **PEP καρβοξυκινάση (PEPCK)**
- Οξαλοξικό + GTP → **PEP** + CO_2
- Γίνεται στο κυτταρόπλασμα (ή και στο μιτοχόνδριο, ανάλογα με τον ιστό/είδος).

👉 Έτσι παρακάμπτεται το μη αναστρέψιμο βήμα της πυροσταφυλικής κινάσης.



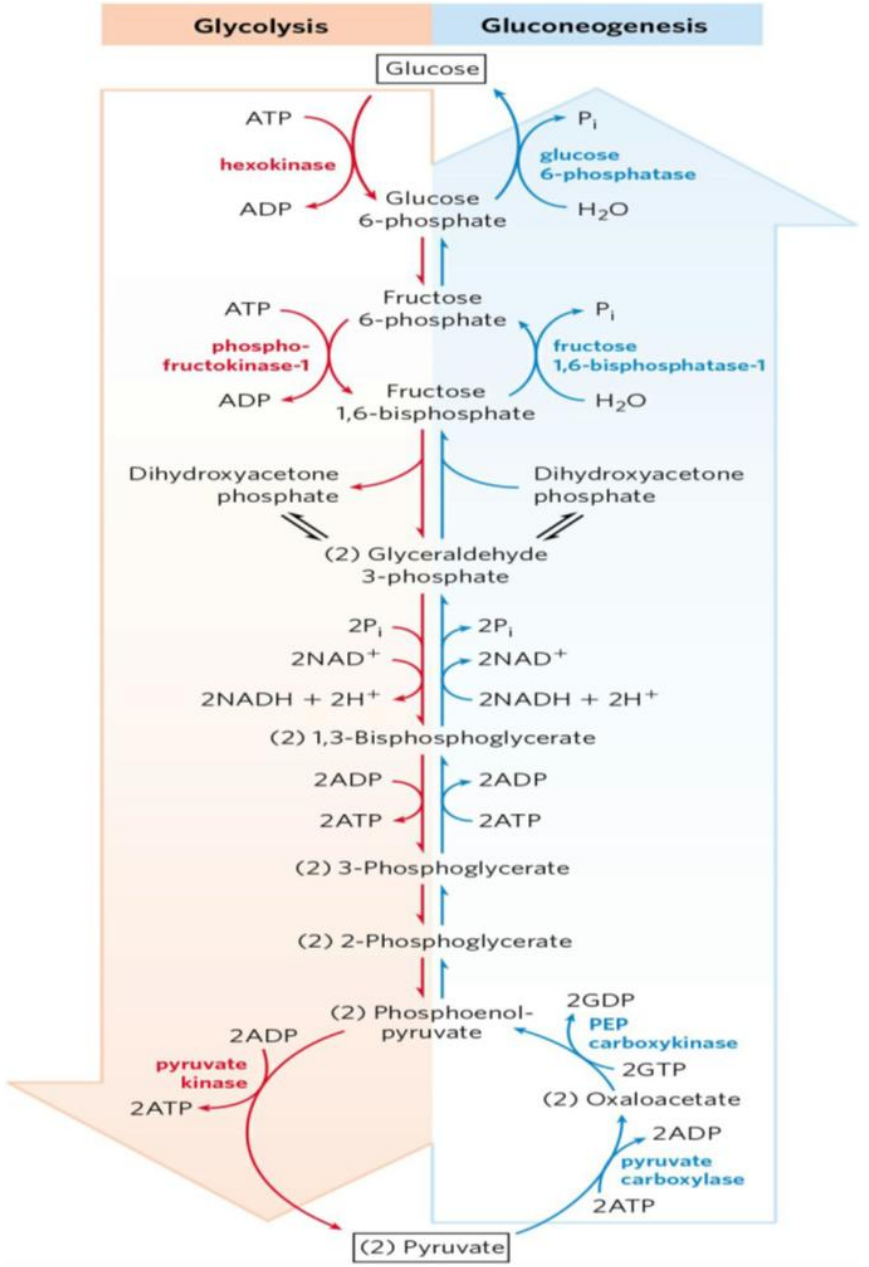
2η Παράκαμψη: Φρουκτόζη-1,6-διφωσφορική → Φρουκτόζη-6-φωσφορική

- Ένζυμο: **Φρουκτοζο-1,6-διφωσφατάση**
- Ρυθμιστικό σημείο: αναστέλλεται από **AMP** και **φρουκτόζη-2,6-διφωσφορική**.
- **Φρουκτόζη-2,6-διφωσφορική (F2,6BP):** ισχυρός αλλοστερικός αναστολέας της FBPase-1. Παράλληλα είναι ισχυρός ενεργοποιητής της PFK-1, προωθώντας έτσι τη γλυκόλυση και αναστέλλοντας τη γλυκονεογένεση.
- Η διπλή δράση της **φρουκτόζης-2,6-διφωσφορικής** (ενεργοποίηση PFK-1, αναστολή FBPase-1) εξασφαλίζει ότι **γλυκόλυση και γλυκονεογένεση δεν συμβαίνουν ταυτόχρονα** στο ίδιο κύτταρο.



3η Παράκαμψη: Γλυκόζη-6-φωσφορική → Γλυκόζη

- Ένζυμο: Γλυκοζο-6-φωσφατάση
- Υπάρχει μόνο σε ήπαρ και νεφρούς (όχι σε μύες).
- Επιτρέπει την απελευθέρωση ελεύθερης γλυκόζης στο αίμα.



Εναλλακτικές Οδοί Πυροσταφυλικού → PEP

- Η μετατροπή του πυροσταφυλικού (pyruvate) σε φωσφοενολοπυροσταφυλικό (PEP) στη γλυκονεογένεση μπορεί να ακολουθήσει **δύο εναλλακτικές οδούς**, ανάλογα με το αν το ενδιάμεσο είναι το οξαλοξικό (OAA) ή το μηλικό/ασπαρτικό, και με το αν η διαδικασία γίνεται στο ήπαρ ή σε άλλους ιστούς

Κλασική οδός μέσω μιτοχονδρίου (OAA → PEP)

Βήμα 1: Το πυροσταφυλικό μετατρέπεται σε **οξαλοξικό (OAA)** από το ένζυμο **πυροσταφυλική καρβοξυλάση (pyruvate carboxylase)**.

- Εντοπισμός: μιτοχόνδριο
- Απαιτεί **ATP** και **βιοτίνη** ως συνένζυμο.

Βήμα 2: Το OAA ανάγεται σε **μηλικό (malate)** ή μετατρέπεται σε **ασπαρτικό (aspartate)** για να περάσει τη μιτοχονδριακή μεμβράνη.

Βήμα 3: Στο κυτταρόπλασμα, το μηλικό οξειδώνεται ξανά σε OAA.

Βήμα 4: Το OAA μετατρέπεται σε **PEP** από το ένζυμο **PEP καρβοξυκινάση (PEPCK)** με κατανάλωση **GTP**.

👉 Αυτή είναι η πιο συνηθισμένη οδός στο ήπαρ και στους νεφρούς.

Εναλλακτική οδός με μιτοχονδριακή PEPCK

- Σε ορισμένους ιστούς, η **PEPCK** βρίσκεται στο μιτοχόνδριο.
- Εκεί, το OAA μετατρέπεται **απευθείας σε PEP** μέσα στο μιτοχόνδριο.
- Το PEP μπορεί να διαπεράσει τη μιτοχονδριακή μεμβράνη και να συνεχίσει τη γλυκονεογένεση στο κυτταρόπλασμα.
- 👉 Αυτή η οδός παρακάμπτει την ανάγκη για μετατροπή OAA → μηλικό/ασπαρτικό.

Γλυκονεογένεση: Ενεργειακά Δαπανηρή αλλά Απαραίτητη

- $2\ Pyruvate + 2\ NADH + 2\ H^+ + 4\ ATP + 2\ GTP + 4\ H_2O \longrightarrow Glucose + 2\ NAD^+ + 4\ ADP + 2\ GDP + 6\ P_i$

Ενεργειακό Κόστος

•4 ATP

•2 GTP

•2 NADH

👉 Το υψηλό ενεργειακό κόστος εξασφαλίζει ότι η διαδικασία είναι **μη αναστρέψιμη** και δεν «συγκρούεται» με τη γλυκόλυση (futile cycle).

- **Φυσιολογική Αναγκαιότητα**
- Ο **εγκέφαλος**, το **νευρικό σύστημα** και τα **ερυθρά αιμοσφαίρια** εξαρτώνται αποκλειστικά από τη **γλυκόζη** για παραγωγή ATP.
- Όταν τα αποθέματα **γλυκογόνου** εξαντλούνται (π.χ. **νηστεία**, **παρατεταμένη άσκηση**), η γλυκονεογένεση είναι η **μόνη πηγή γλυκόζης**.

Διαδικασία	Κατεύθυνση	Ενεργειακό Ισοζύγιο	Σχόλιο
Γλυκόλυση	Γλυκόζη → 2 Πυροσταφυλικά	+2 ATP, +2 NADH	Παροχή ενέργειας
Γλυκονεογένεση	2 Πυροσταφυλικά → Γλυκόζη	-4 ATP, -2 GTP, -2 NADH	Κατανάλωση ενέργειας για επιβίωση

The Cori cycle

- Ο **κύκλος Cori** (ή κύκλος γαλακτικού οξέος) είναι ο μεταβολικός βρόχος στον οποίο το γαλακτικό που παράγεται από την αναερόβια γλυκόλυση στους μύες μεταφέρεται στο ήπαρ, μετατρέπεται ξανά σε γλυκόζη μέσω γλυκονεογένεσης και επιστρέφει στους μύες για να χρησιμοποιηθεί ξανά ως πηγή ενέργειας.

Στους μύες: Κατά την έντονη άσκηση ή σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου, η γλυκόλυση μετατρέπει τη γλυκόζη σε **πυροσταφυλικό**, το οποίο ανάγεται σε **γαλακτικό** (lactate) για να αναγεννηθεί NAD^+.

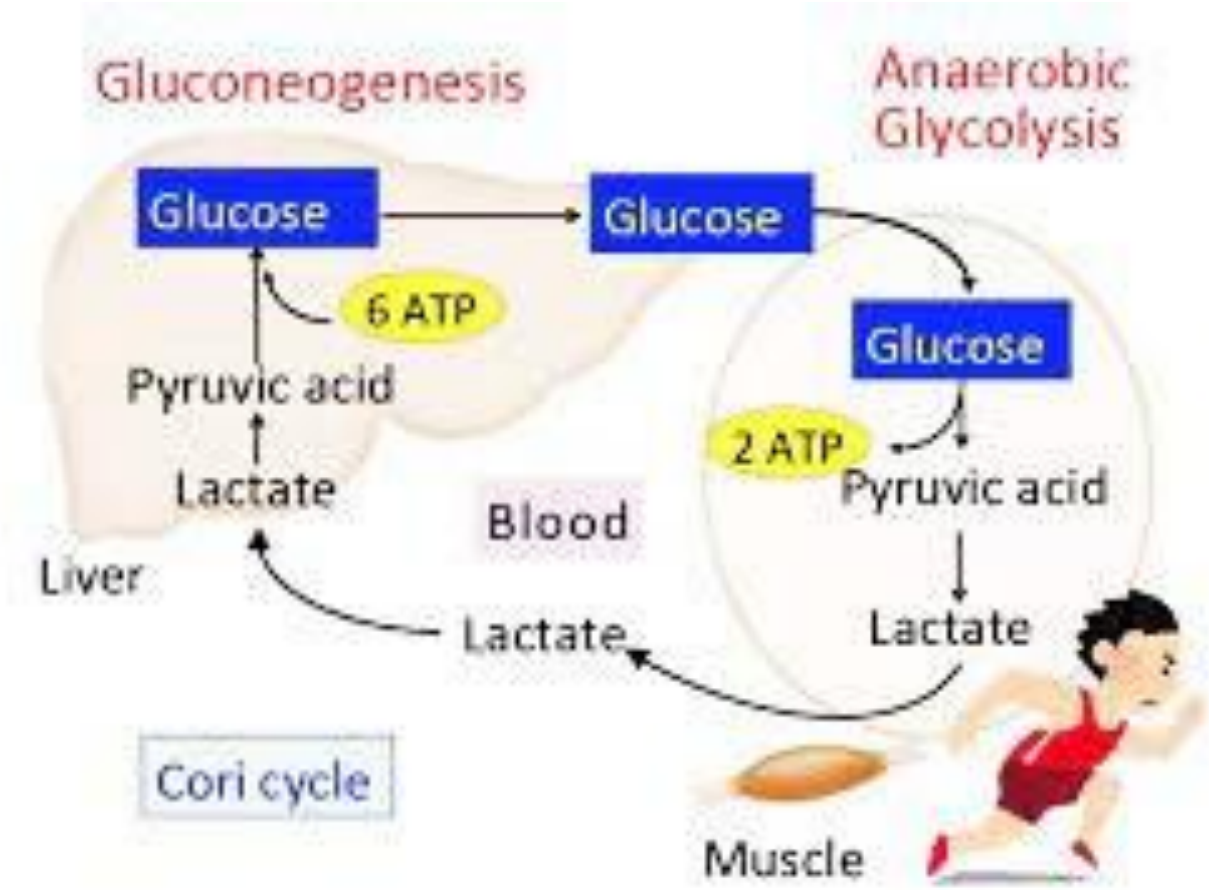
Στο αίμα: Το γαλακτικό μεταφέρεται μέσω της κυκλοφορίας στο ήπαρ.

Στο ήπαρ: Το γαλακτικό οξειδώνεται ξανά σε πυροσταφυλικό και μέσω **γλυκονεογένεσης** μετατρέπεται σε γλυκόζη.

Επιστροφή: Η γλυκόζη επιστρέφει στο αίμα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ξανά από τους μύες.

- **Μύες:** Κερδίζουν **2 ATP** ανά μόριο γλυκόζης μέσω αναερόβιας γλυκόλυσης.
- **Ήπαρ:** Δαπανά **6 ATP ισοδύναμα** (4 ATP + 2 GTP) για να μετατρέψει το γαλακτικό σε γλυκόζη.

👉 Συνολικά, το Cori cycle είναι **ενεργειακά δαπανηρό για τον οργανισμό**, αλλά επιτρέπει τη συνέχιση της μυϊκής δραστηριότητας όταν η παροχή οξυγόνου είναι περιορισμένη.



Φυσιολογική Σημασία

- **Διατήρηση γλυκόζης στο αίμα** κατά την άσκηση ή τη νηστεία.
- **Απομάκρυνση γαλακτικού** από τους μύες, αποτρέποντας την υπερβολική οξέωση.
- **Συνεργασία οργάνων:** Μύες και ήπαρ λειτουργούν συμπληρωματικά για την ενεργειακή ισορροπία.

Το **Cori cycle** είναι ένα παράδειγμα **μεταβολικής συνεργασίας**: οι μύες κερδίζουν γρήγορη ενέργεια μέσω αναερόβιας γλυκόλυσης, ενώ το ήπαρ «πληρώνει» το ενεργειακό κόστος για να ανακυκλώσει το γαλακτικό σε γλυκόζη. Έτσι, ο οργανισμός εξασφαλίζει συνεχή παροχή καυσίμου σε κρίσιμες συνθήκες.

Σχέση Γλυκονεογένεσης (Ήπαρ) – Γλυκόλυσης (Άλλοι Ιστοί)

Στους περιφερικούς ιστούς

Μύες, εγκέφαλος, ερυθροκύτταρα χρησιμοποιούν **γλυκόλυση** για να διασπάσουν τη γλυκόζη σε πυροσταφυλικό ή γαλακτικό.

Η διαδικασία αυτή παρέχει **ATP** για άμεσες ενεργειακές ανάγκες.

Σε συνθήκες έλλειψης οξυγόνου (αναερόβια), το πυροσταφυλικό μετατρέπεται σε **γαλακτικό**.

Στο ήπαρ

Το ήπαρ εκτελεί **γλυκονεογένεση**, δηλαδή σύνθεση γλυκόζης από:

- **Γαλακτικό** (Cori cycle)
- **Αλανίνη** (Alanine cycle)
- **Γλυκερόλη** (από λιπόλυση)

Η γλυκόζη που παράγεται απελευθερώνεται στο αίμα και τροφοδοτεί ξανά τους ιστούς.

Κύκλοι που συνδέουν τις δύο διαδικασίες

🔷 Κύκλος Cori

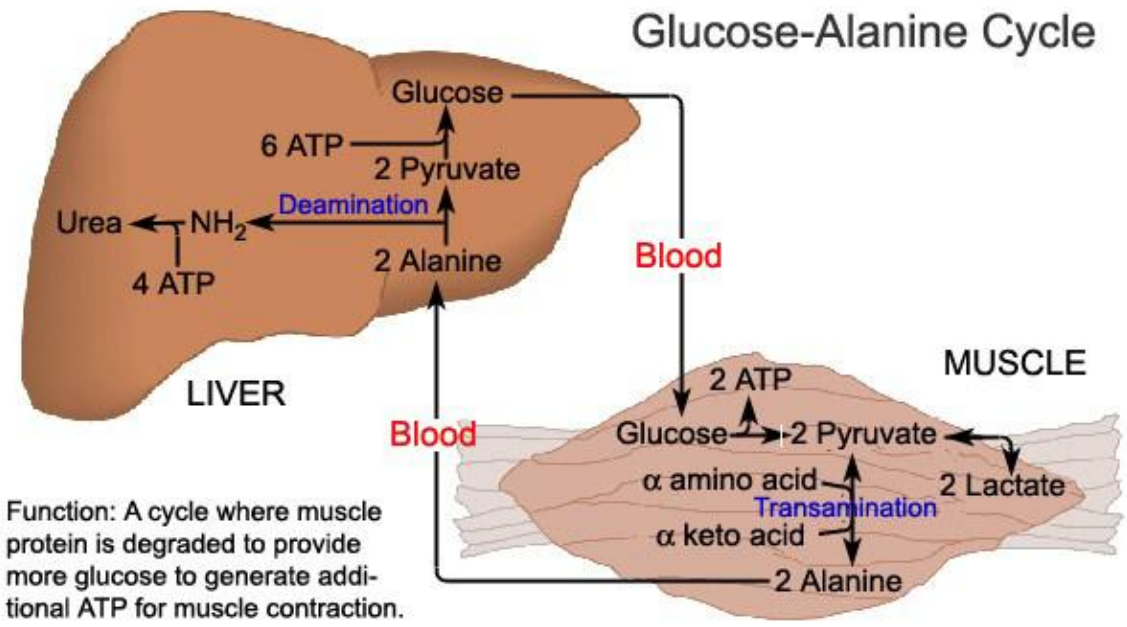
- **Μύες/ερυθροκύτταρα:** Γλυκόζη → Γαλακτικό (γλυκόλυση).
- **Ήπαρ:** Γαλακτικό → Γλυκόζη (γλυκονεογένεση).
- **Σημασία:** Απομακρύνει το γαλακτικό, αποτρέπει οξέωση, ανακυκλώνει καύσιμο.

🔷 Κύκλος Αλανίνης

- **Μύες (νηστεία):** Πρωτεΐνες → Αμινοξέα → Αλανίνη.
- **Ήπαρ:** Αλανίνη → Πυροσταφυλικό → Γλυκόζη.
- **Σημασία:** Παρέχει γλυκόζη στους μύες και απομακρύνει άζωτο μέσω του κύκλου ουρίας.

Κύκλος γλυκόζης–αλανίνης ή Cahill cycle

- **Στους μύες**
- Κατά τη **νηστεία** ή την **παρατεταμένη άσκηση**, οι μύες διασπούν πρωτεΐνες → αμινοξέα.
- Μέσω τρανσαμίνωσης, το **πυροσταφυλικό** (από γλυκόλυση) δέχεται αμινομάδα και μετατρέπεται σε **αλανίνη**.
- Η αλανίνη μεταφέρεται μέσω του αίματος στο ήπαρ.



Στο ήπαρ

•Η αλανίνη μετατρέπεται ξανά σε **πυροσταφυλικό** με τη δράση της **αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)**.

•Το πυροσταφυλικό εισέρχεται στη **γλυκονεογένεση** → παραγωγή **γλυκόζης**.

•Η αμινομάδα της αλανίνης μεταφέρεται στο **γλουταμινικό** και τελικά αποβάλλεται μέσω του **κύκλου της ουρίας**.

Επιστροφή στους μύες

•Η γλυκόζη που παράγεται στο ήπαρ επιστρέφει στο αίμα και τροφοδοτεί ξανά τους μύες.

Ενεργειακό Ισοζύγιο

•**Μύες:** Κερδίζουν ενέργεια από γλυκόλυση και απομακρύνουν περίσσιο άζωτο.

•**Ήπαρ:** Δαπανά ενέργεια (ATP/GTP) για γλυκονεογένεση και επιβαρύνεται με το κόστος απομάκρυνσης αζώτου.

Φυσιολογική Σημασία

•**Κατά τη νηστεία:** Ο κύκλος αλανίνης παρέχει γλυκόζη στους μύες και στον εγκέφαλο.

•**Απομάκρυνση αζώτου:** Μεταφέρει με ασφάλεια το άζωτο από τους μύες στο ήπαρ για αποβολή μέσω ουρίας.

•**Συνεργασία οργάνων:** Όπως και ο κύκλος Cori, δείχνει πώς οι μύες και το ήπαρ συνεργάζονται για την ενεργειακή ισορροπία.

- Ο κύκλος της αλανίνης είναι ένας «μηχανισμός επιβίωσης» που επιτρέπει στους μύες να ξεφορτώνονται το άζωτο και να συνεχίζουν να λαμβάνουν γλυκόζη από το ήπαρ, ιδιαίτερα σε περιόδους νηστείας ή έντονης καταβολής.

Χαρακτηριστικό	Κύκλος Cori	Κύκλος Αλανίνης
Μεταφερόμενο μόριο	Γαλακτικό	Αλανίνη
Στόχος	Ανακύκλωση γαλακτικού σε γλυκόζη	Ανακύκλωση άνθρακα + απομάκρυνση αζώτου
Ενέργεια στο ήπαρ	-6 ATP ισοδύναμα	-6 ATP ισοδύναμα + κόστος κύκλου ουρίας
Σημασία	Αποφυγή γαλακτικής οξέωσης	Ασφαλής απομάκρυνση αζώτου, παροχή γλυκόζης σε νηστεία

- Η **γλυκόλυση** και η **γλυκονεογένεση** δεν είναι αντίθετες πορείες στο ίδιο κύτταρο, αλλά **συνεργαζόμενες διεργασίες σε διαφορετικά όργανα**. Το ήπαρ λειτουργεί ως «εργοστάσιο ανακύκλωσης» που εξασφαλίζει συνεχή παροχή γλυκόζης, ενώ οι υπόλοιποι ιστοί την καταναλώνουν για ενέργεια.

Πρόδρομα μόρια για τη Γλυκονεογένεση

Σάκχαρα (μέσω πυροσταφυλικού, γαλακτικού ή οξαλοξικού)

Πυροσταφυλικό (Pyruvate): Τελικό προϊόν της γλυκόλυσης, μετατρέπεται σε οξαλοξικό και εισέρχεται στη γλυκονεογένεση.

Γαλακτικό (Lactate): Παράγεται από αναερόβια γλυκόλυση (π.χ. στους μύες, στα ερυθροκύτταρα). Ανακυκλώνεται στο ήπαρ μέσω του **κύκλου Cori**.

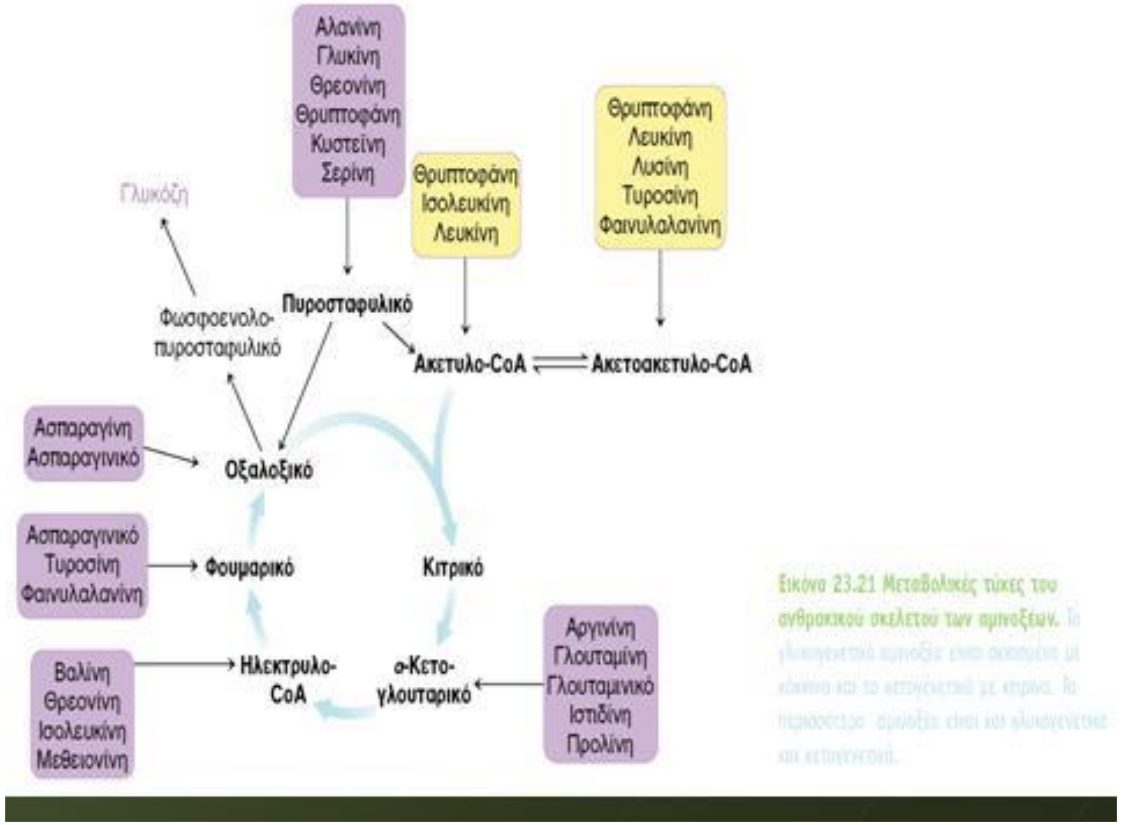
Οξαλοξικό (OAA): Ενδιάμεσο του κύκλου του Krebs, βασικό σημείο εισόδου για πολλά υποστρώματα.

Πρωτεΐνες (γλυκογενετικά αμινοξέα)

•Τα **γλυκογενετικά αμινοξέα** (π.χ. αλανίνη, γλουταμίνη, ασπαρτικό) μπορούν να μετατραπούν σε ενδιάμεσα του κύκλου του κιτρικού οξέος (π.χ. πυροσταφυλικό, οξαλοξικό, α-κετογλουταρικό).

•Μέσω αυτών των ενδιάμεσων, τροφοδοτούν τη γλυκονεογένεση.

•Εξαίρεση: **Λευκίνη** και **λυσίνη** είναι καθαρά κετογενετικά και δεν δίνουν γλυκόζη.



- **Γλυκερόλη**
- Προέρχεται από την υδρόλυση των τριακυλογλυκερολών (λιπών) στον λιπώδη ιστό.
- Μετατρέπεται σε **γλυκερόλη-3-φωσφορικό** και στη συνέχεια σε **διυδροξυακετόνη-φωσφορικό (DHAP)**, που εισέρχεται στη γλυκονεογένεση.
- 👉 Είναι η **μόνη συνεισφορά των λιπών** στη γλυκονεογένεση.

Γιατί όχι λιπαρά οξέα;

•Η β-οξείδωση των λιπαρών οξέων δίνει **Acetyl-CoA**.

•Το Acetyl-CoA **δεν μπορεί να μετατραπεί καθαρά σε οξαλοξικό** (δύο άνθρακες εισέρχονται στον κύκλο του Krebs, αλλά δύο χάνονται ως CO_2).

•Άρα, **καθαρή σύνθεση γλυκόζης από λιπαρά οξέα δεν είναι δυνατή στα ζώα**.

•**Φυτά, ζύμες και πολλά βακτήρια** διαθέτουν τον **γλυοξυλικό κύκλο**, που επιτρέπει την καθαρή μετατροπή Acetyl-CoA σε οξαλοξικό → γλυκόζη.
•Έτσι, αυτοί οι οργανισμοί μπορούν να παράγουν γλυκόζη από λιπαρά οξέα.

Γλυκόλυση

$$\text{Glucose} + 2\,NAD^+ + 2\,ADP + 2\,P_i \longrightarrow 2\,Pyruvate + 2\,NADH + 2\,H^+ + 2\,ATP + 2\,H_2O$$

- **ΔG°' ≈ –63 kJ/mol** → ισχυρά εξώθερμη, μη αναστρέψιμη.
- Παράγει καθαρό κέρδος **2 ATP** και **2 NADH**.
- Κύρια πορεία παραγωγής ενέργειας από γλυκόζη.

🔬 **Γλυκονεογένεση**

$$2\,Pyruvate + 2\,NADH + 2\,H^+ + 4\,ATP + 2\,GTP + 4\,H_2O \longrightarrow Glucose + 2\,NAD^+ + 4\,ADP + 2\,GDP + 6\,P_i$$

- **ΔG°' ≈ –16 kJ/mol** → επίσης ευνοϊκή, αλλά λιγότερο εξώθερμη.
- Καταναλώνει **6 υψηλής ενέργειας φωσφορικές ενώσεις (4 ATP + 2 GTP)** και **2 NADH**.
- Διασφαλίζει ότι η πορεία δεν είναι απλώς η «αντίστροφη» της γλυκόλυσης, αλλά μια **διακριτή, μη αναστρέψιμη διαδικασία**.

Κεντρικό Μήνυμα

- Οι δύο πορείες είναι **αντίθετες ως προς το καθαρό αποτέλεσμα**, αλλά **όχι απλά αναστρέψιμες**.
- Η γλυκόλυση είναι **παραγωγική** (παράγει ATP), ενώ η γλυκονεογένεση είναι **καταναλωτική** (ξοδεύει ATP/GTP).
- Ο διαχωρισμός τους σε διαφορετικά ένζυμα και ρυθμιστικά βήματα αποτρέπει τον **futile cycle** (άσκοπη κατανάλωση ενέργειας).

- **Σημαντικοί ιστοί που χρησιμοποιούν γλυκόζη**
- **Εγκέφαλος** 🧠 : βασικό καύσιμο σε φυσιολογικές συνθήκες (περίπου 120 g/ημέρα).
- **Ερυθρά αιμοσφαίρια** 🩸 : μοναδικό καύσιμο, αφού δεν έχουν μιτοχόνδρια.
- **Νεφρικός μυελός, όρχεις, φακός οφθαλμού**: επίσης εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από γλυκόζη.

Ημερήσιες ανάγκες και αποθέματα

•**Συνολική ανάγκη οργανισμού**: ~160 g γλυκόζης/ημέρα.
- Από αυτά, **120 g** χρειάζεται μόνο ο εγκέφαλος.

•**Άμεσα διαθέσιμα αποθέματα**:
- ~20 g διαλυμένα στα υγρά του σώματος (αίμα, εξωκυττάριο υγρό).
- ~190 g αποθηκευμένα ως **γλυκογόνο** (κυρίως στο ήπαρ).

👉 Άρα, τα **άμεσα αποθέματα επαρκούν περίπου για μία ημέρα** φυσιολογικής κατανάλωσης.

Τι γίνεται σε παρατεταμένη νηστεία

•Όταν εξαντληθεί το ηπατικό γλυκογόνο (μέσα σε 24 ώρες), η **γλυκονεογένεση** αναλαμβάνει:
- Υπόστρωμα: αμινοξέα (κυρίως αλανίνη), γλυκερόλη, γαλακτικό.
- Κύρια όργανα: ήπαρ και νεφρός.

•Σε μεγαλύτερη διάρκεια νηστείας, ο εγκέφαλος αρχίζει να χρησιμοποιεί **κετονικά σώματα**, μειώνοντας την εξάρτηση από γλυκόζη.