METABOLISMO DEL GLUCOSIO

Il glucosio è un combustibile di fondamentale importanza a causa di alcune sue caratteristiche che lo distinguono dalle altre fonti energetiche, quali acidi grassi e proteine.

La via metabolica che descrive la degradazione del glucosio si chiama GLICOLISI ed è utilizzata da tutti gli organismi.

Le reazioni cataboliche ossidative che producono ATP sono localizzate nel mitocondrio.

Il glucosio è l'unica fonte energetica in grado di produrre ATP a livello extramitocondriale e questa sintesi può avvenire anche in assenza di O_2 (metabolismo anaerobico).

Per esempio, il glucosio è l'unica fonte energetica per i globuli rossi che sono privi di mitocondri.

Il glucosio è la fonte energetica principale del cervello.

Il glucosio è indispensabile per catabolizzare in modo efficiente gli acidi grassi.

GLICEMIA

I carboidrati alimentari sono scissi a livello intestinale in monosaccaridi (digestione), che vengono trasportati dal lume intestinale al torrente circolatorio per essere assorbiti. Troviamo principalmente glucosio, fruttosio e galattosio. Questi ultimi due vengono trasformati in glucosio a livello epatico.

Glicemia = conc. del glucosio ematico. 4.5-5.5 mmoli/L. Dopo un pasto ricco in carboidrati = 6.6-7.2 mmoli/L, dopo un digiuno prolungato = 3.3-3.9 mmoli/L.

Il glucosio è fornito:

•dalla dieta

•dalla degradazione del glicogeno (glicogenolisi)

•dalla sintesi di glucosio a partire da precursori non-glucidici (gluconeogenesi)

Il fegato è deputato al mantenimento della glicemia grazie all’azione di ormoni, in particolare insulina, glucagone e cortisolo.

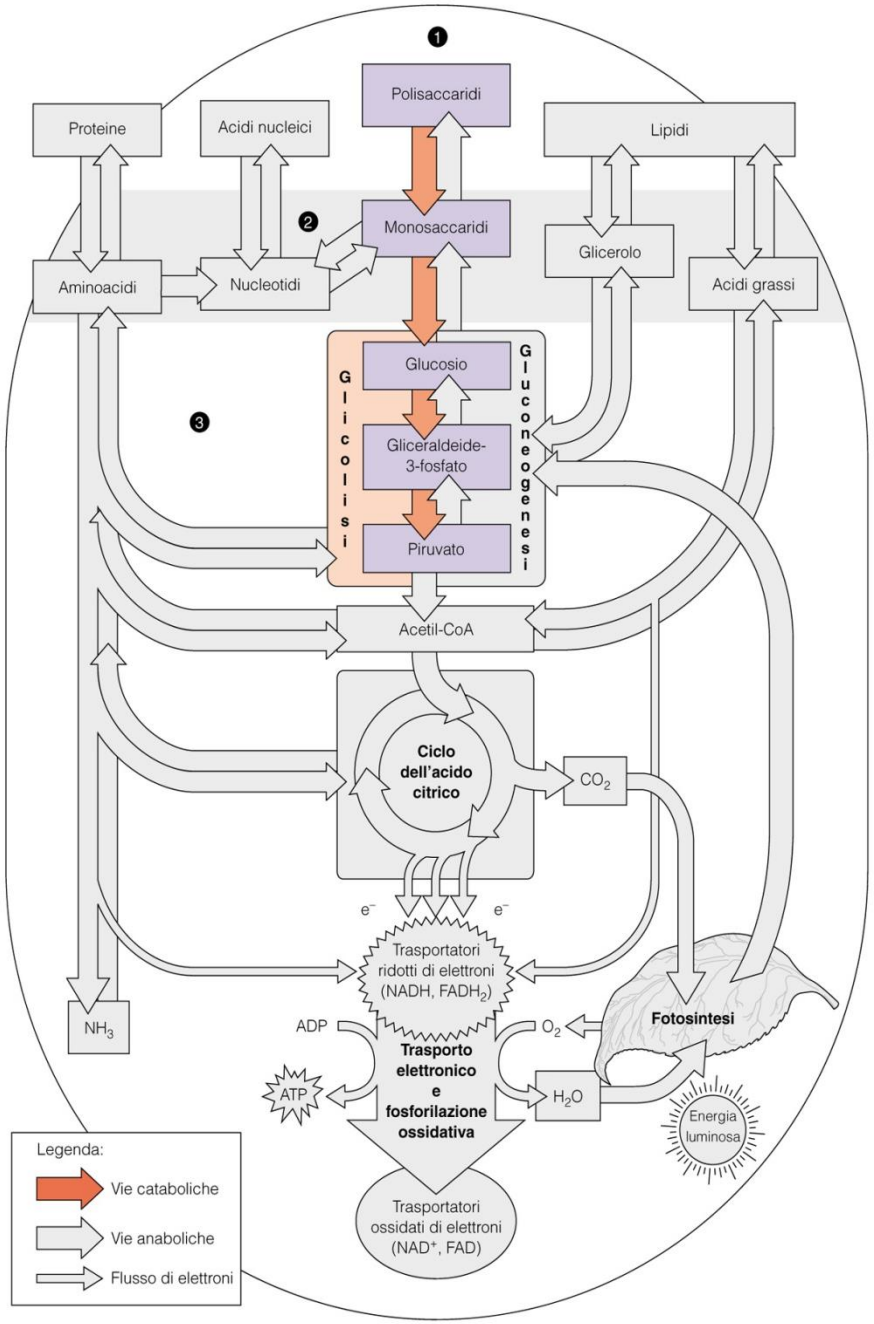
L’insulina ha effetto ipoglicemizzante

Il glucagone e il cortisolo hanno effetto iperglicemizzante.

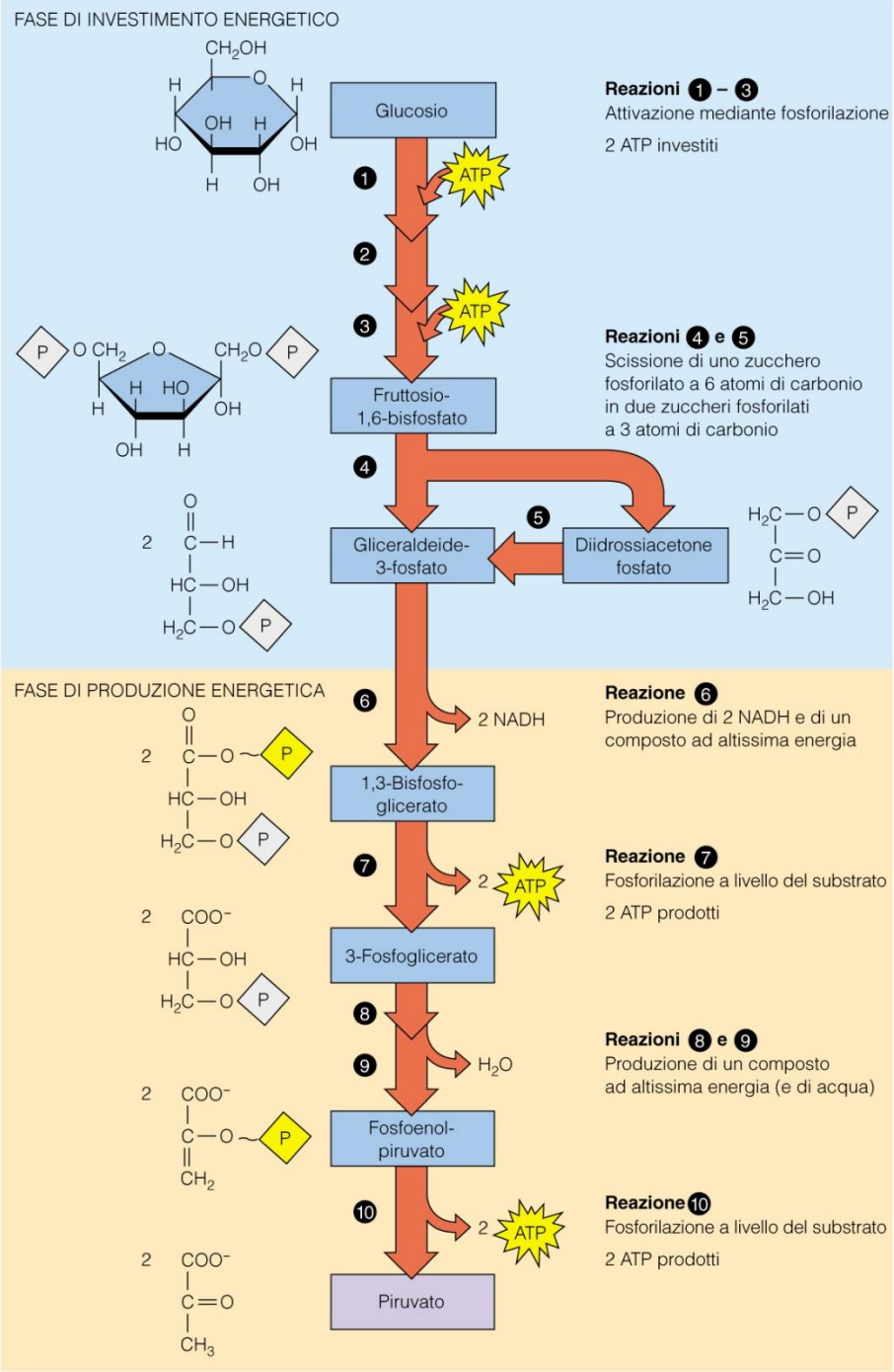
L’ingresso del glucosio nelle cellule dipende dal trasportare per il glucosio. Organi diversi hanno trasportatori diversi. Nel fegato il trasportatore GLUT2 è liberamente permeabile al glucosio, mentre nel muscolo scheletrico GLUT4 lavora sotto il controllo dell’insulina e/o dell’esercizio fisico.

Il fegato importa ed esporta glucosio, il muscolo scheletrico lo importa soltanto.

GLICOLISI

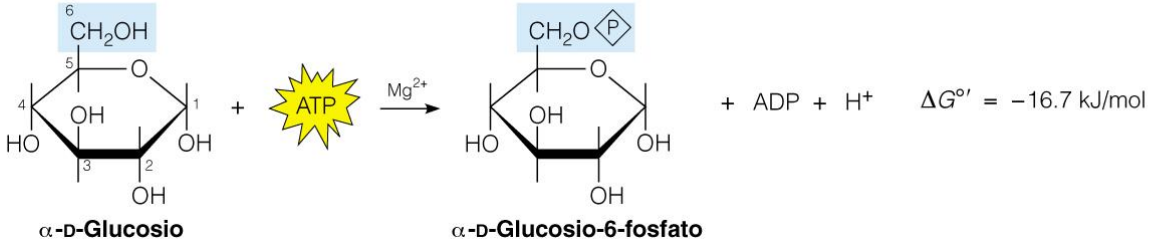


Biochimica, di C.K. Mathews, K.E. van Holde
©1998 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

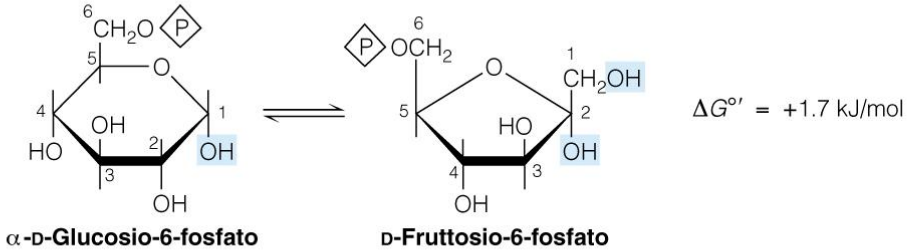


Biochimica, di C.K. Mathews, K.E. van Holde
©1998 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

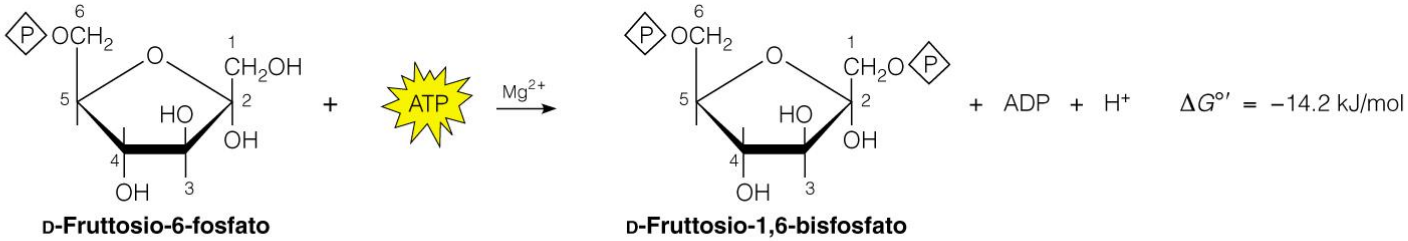
esochinasi



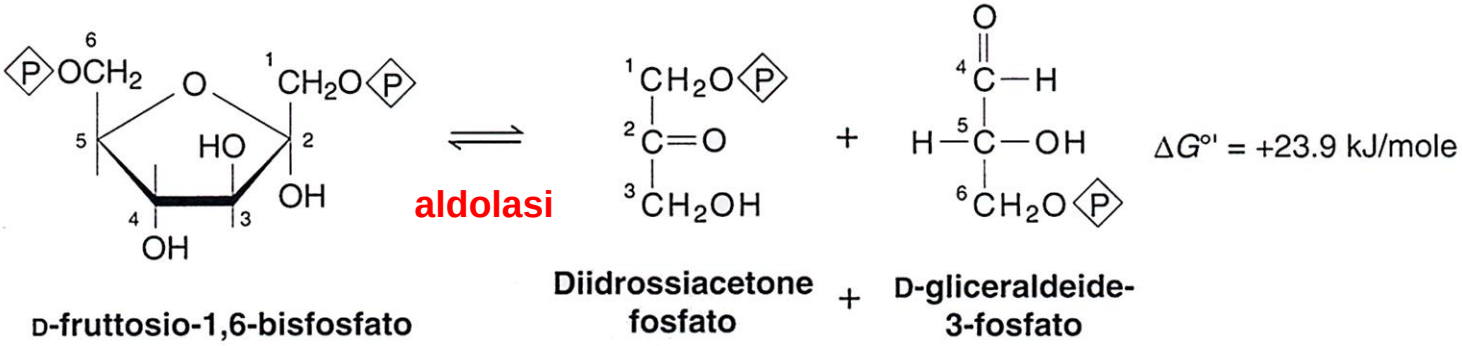
fosfoglucoisomerasi

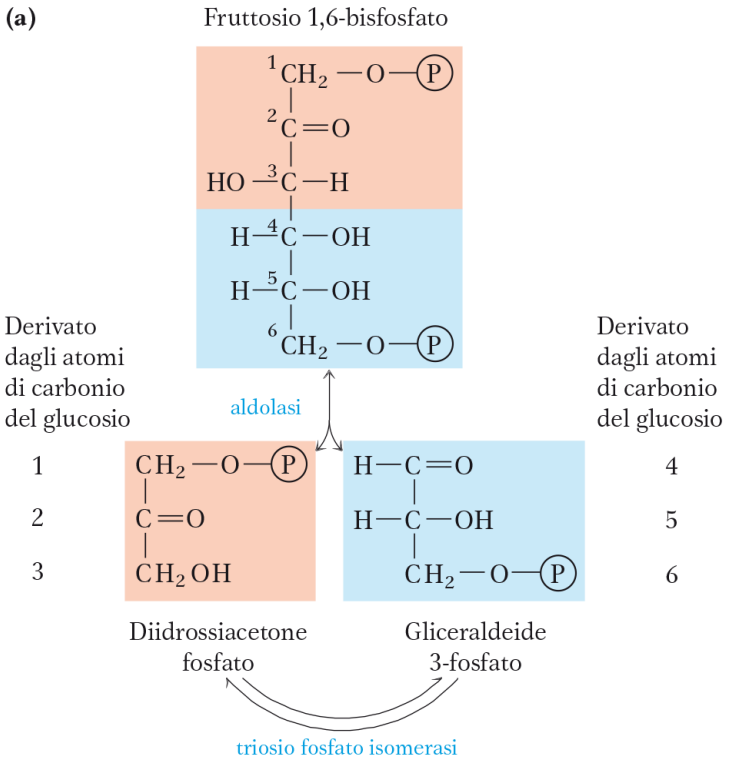


PFK 1



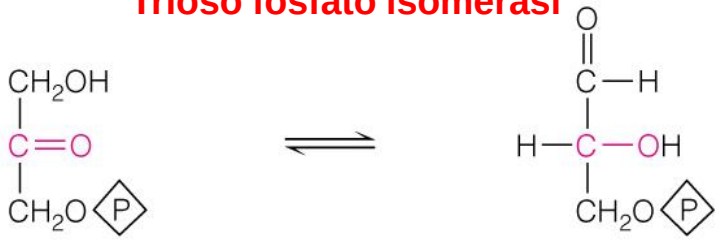
Biochimica, di C.K. Mathews, K.E. van Holde
©1998 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana





Biochimica, di C.K. Mathews, K.E. van Holde
©1998 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

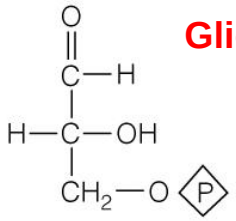
Trioso fosfato isomerasi



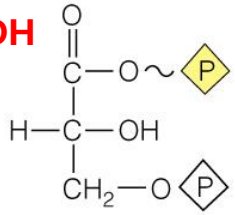
$\Delta G^{\circ\prime} = +7.6$ kJ/mol

Diidrossiacetone fosfato **D-Gliceraldeide-3-fosfato**

Gliceraldeide 3-fosfato DH



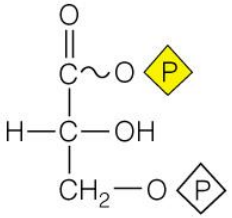
+ NAD^+ + P_i ⇌



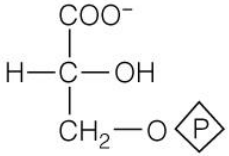
+ NADH + H^+ $\Delta G^{\circ\prime} = +6.3$ kJ/mol

D-Gliceraldeide-3-fosfato **1,3-Bisfosfoglicerato**

Fosfoglicerato chinasi



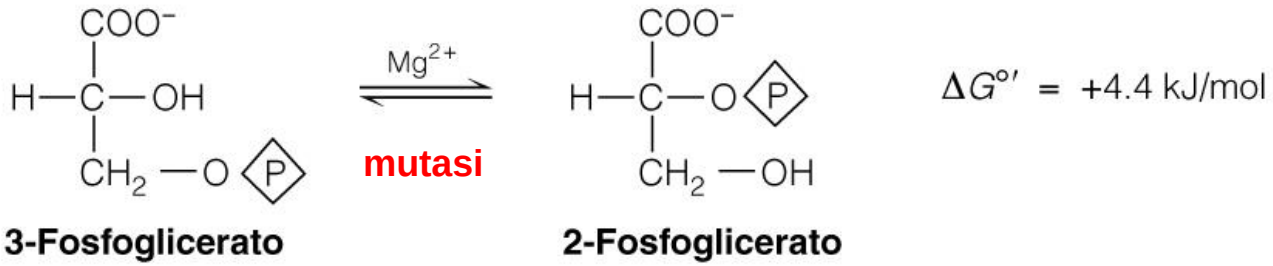
+ ADP ⇌ (Mg^{2+})

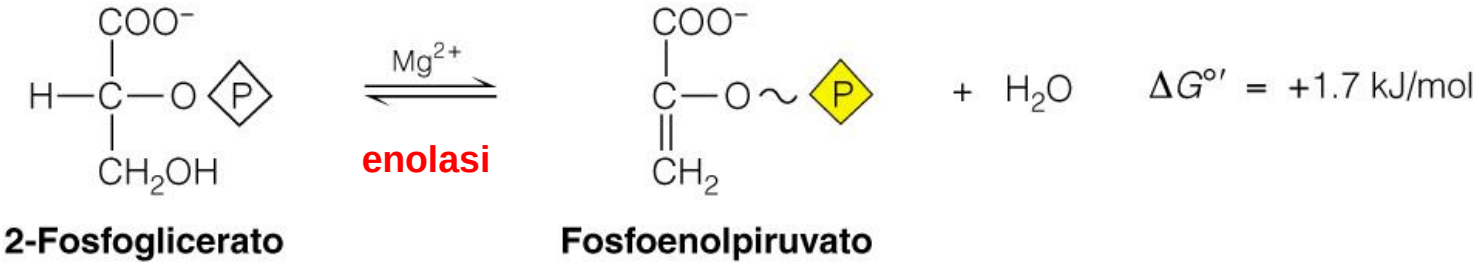


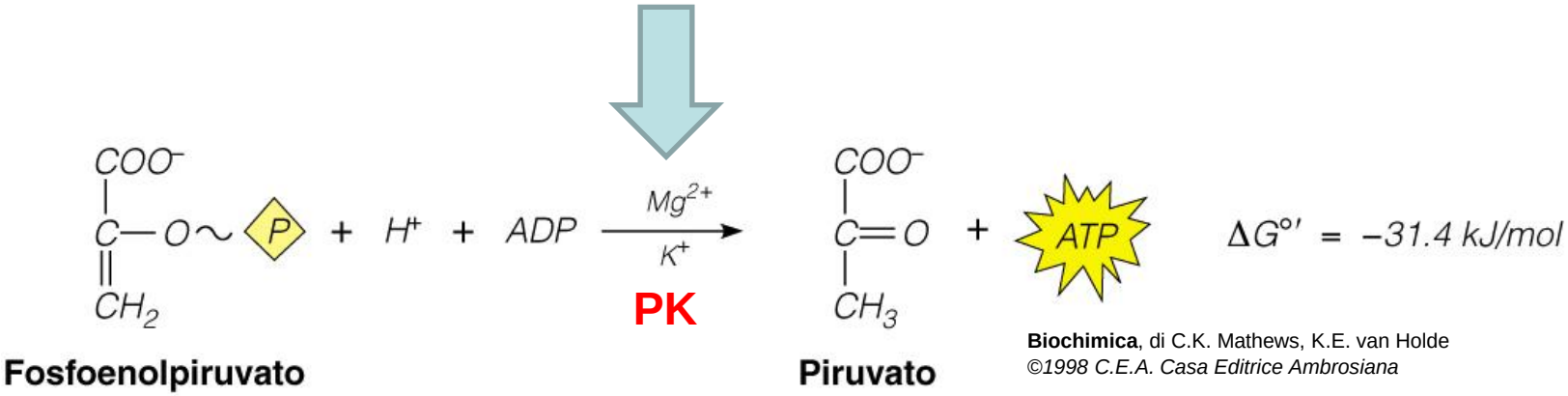
+ ATP $\Delta G^{\circ\prime} = -18.8$ kJ/mol

1,3-Bisfosfoglicerato **3-Fosfoglicerato**

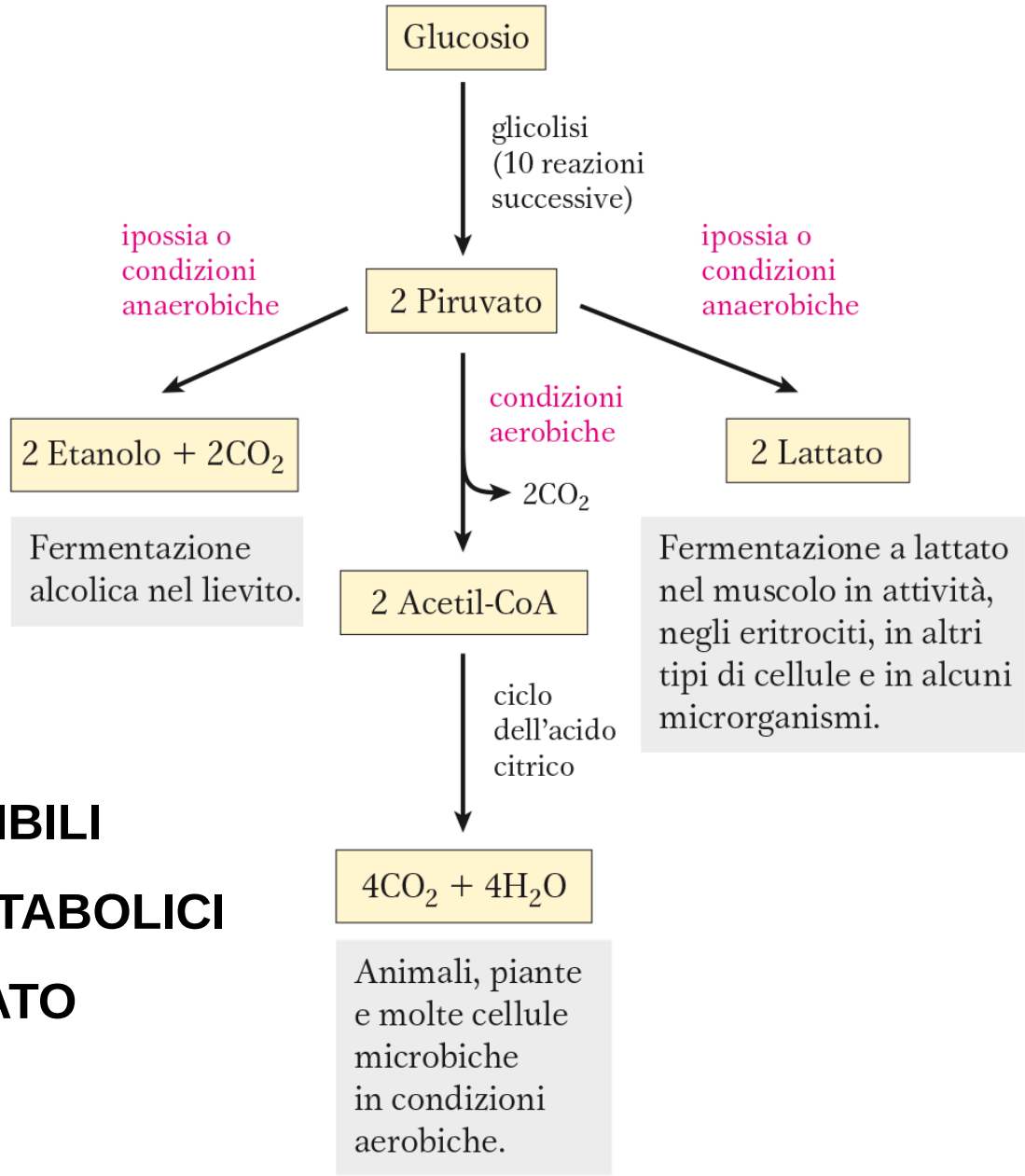
Biochimica, di C.K. Mathews, K.E. van Holde
©1998 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana





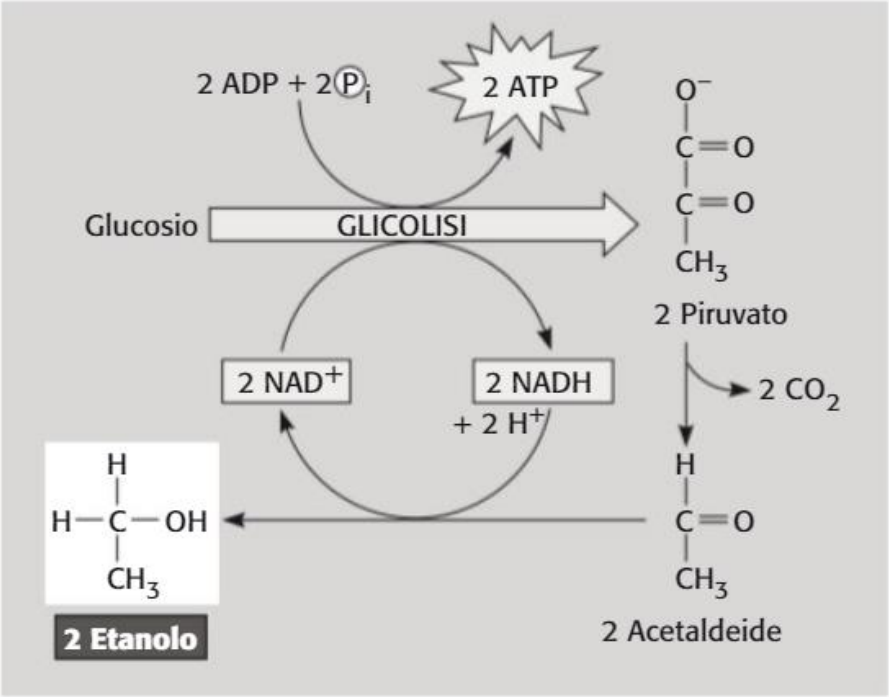


Biochimica, di C.K. Mathews, K.E. van Holde
©1998 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

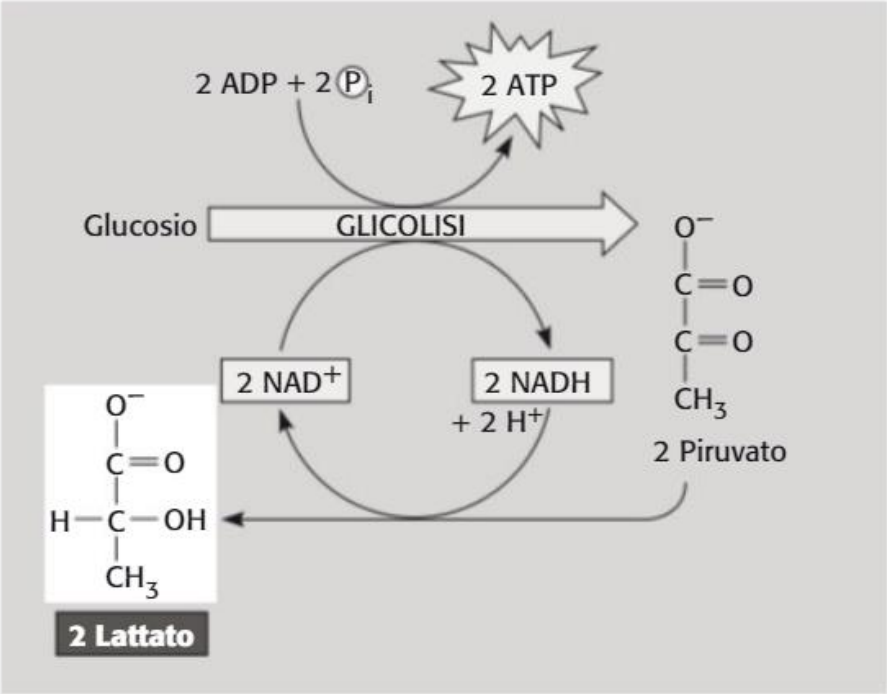


I TRE POSSIBILI DESTINI CATABOLICI DEL PIRUVATO

Nelson • Cox, I PRINCIPI DI BIOCHIMICA DI LEHNINGER, Zanichelli editore S.p.A. Copyright © 2014



Fermentazione alcolica



Fermentazione lattica

Chimica e Biochimica, Stefani e Taddei, Zanichelli

DESTINO DI NADH E PIRUVATO

Dipende dalle condizioni metaboliche cellulari

1. Ossidazione aerobica

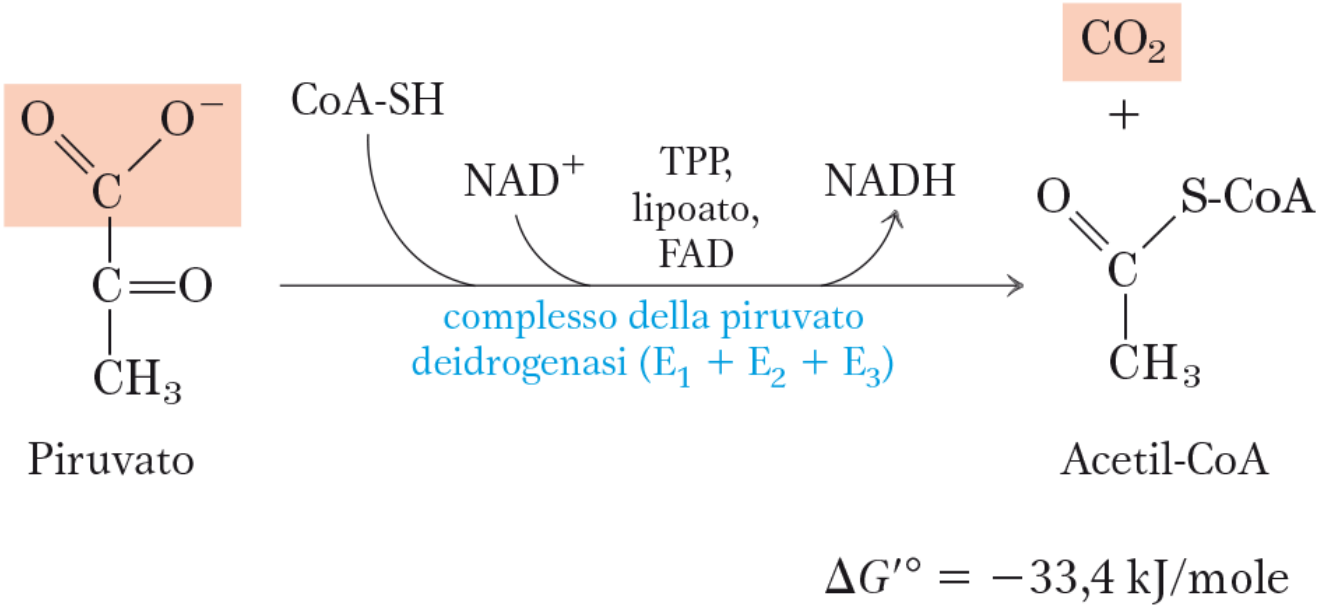
2. Ossidazione anaerobica

Ossidazione aerobica

NADH + H^+ citosolico non può entrare nel mitocondrio; cede i suoi atomi di H, tramite dei sistemi navetta, al NAD^+ mitocondriale che a sua volta si riduce diventando NADH + H^+. Nel mitocondrio NADH + H^+ viene ossidato da O_2 per dare NAD^+

Il piruvato viene trasportato nel mitocondrio, dove viene decarbossilato, ossidato e legato a CoA-SH come acetile (decarbossilazione ossidativa). L'enzima che catalizza questa reazione è il complesso della piruvato deidrogenasi (3 enzimi e 5 coenzimi).

REAZIONE CATALIZZATA DALLA PIRUVATO DEIDROGENASI



$\Delta G'^{\circ} = -33{,}4$ kJ/mole

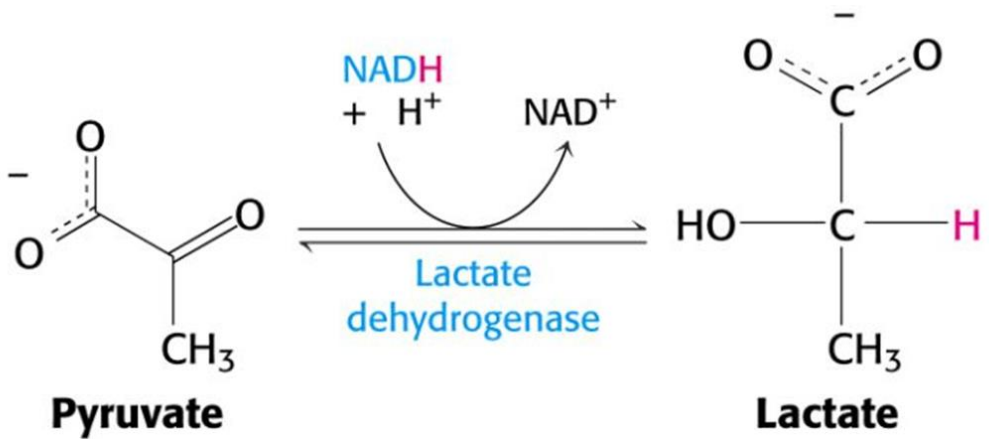
piruvato + NAD^+ + CoA-SH→ acetil-CoA + NADH + H^+ + CO_2

Reazione irreversibile nella cellula. Il piruvato subisce una decarbossilazione ossidativa.

Nelson • Cox, I PRINCIPI DI BIOCHIMICA DI LEHNINGER, Zanichelli editore S.p.A. Copyright © 2014

Ossidazione anaerobica

In condizioni anaerobiche il NADH + H^+ non può essere riciclato a NAD^+ tramite la catena respiratoria e quindi la disponibilità di NAD^+ diventa il fattore limitante della glicolisi anaerobica



piruvato + NADH + H^+ $\rightarrow$ L-lattato + NAD^+

Alcune cellule (eritrociti) producono lattato anche in condizioni aerobie.

In questo modo NAD^+ è riformato ed è pronto per essere riutilizzato nella deidrogenazione della gliceraldeide 3-fosfato. Non si ha accumulo di NAD^+ e NADH.

Nelson • Cox, I PRINCIPI DI BIOCHIMICA DI LEHNINGER, Zanichelli editore S.p.A. Copyright © 2014

BILANCIO TOTALE DELLA GLICOLISI

1) destino dello scheletro di carbonio del glucosio
2) via degli elettroni
3) produzione ATP

condizioni anaerobie

glucosio + 2ATP + 2Pi + $2NAD^+$ + 2NADH + $2H^+$ +4ADP $\rightarrow$
2 lattato + $2H^+$ + 4ATP + $2H_2O$ + 2NADH + $2H^+$ + $2NAD^+$ 2ADP

---

glucosio + 2Pi + 2ADP $\rightarrow$ 2 lattato + $2H^+$ + 2ATP + $2H_2O$

BILANCIO TOTALE DELLA GLICOLISI

condizioni aerobiche

glucosio + 2Pi + 2ADP + 2NAD$^+$ $\rightarrow$
2 piruvato + 2ATP + 2H_2O + 2NADH + 2H^+

In queste condizioni aerobiche, si ha il trasferimento degli elettroni di NADH alla catena di trasporto di elettroni localizzata nei mitocondri

$2NADH + 2H^+ + O_2 \rightarrow 2NAD^+ + 2H_2O$

2 piruvato $\rightarrow$ 2 acetil CoA (piruvato DH)

Acetil-CoA entra nel ciclo di Krebs con produzione di coenzimi ridotti e ATP.

BILANCIO ENERGETICO DELL'OSSIDAZIONE COMPLETA DEL GLUCOSIO

Tabella 1. Bilancio energetico dell'ossidazione completa del glucosio

Via metabolica	Substrato	Fosforilazione a livello di substrato	Fosforilazione ossidativa			ATP totale
		ATP	NADH	$FADH_2$	ATP	
Glicolisi aerobica	1 glucosio	2	2	—	5	7
Decarbossilazione ossidativa del piruvato	2 piruvato	—	2	—	5	5
Ciclo di Krebs	2 acetil~CoA	2	6	2	18	20
						32

Per il calcolo dell'ATP prodotto mediante fosforilazione ossidativa durante l'ossidazione del NADH + H^+ e del $FADH_2$ vedi capitolo 16.

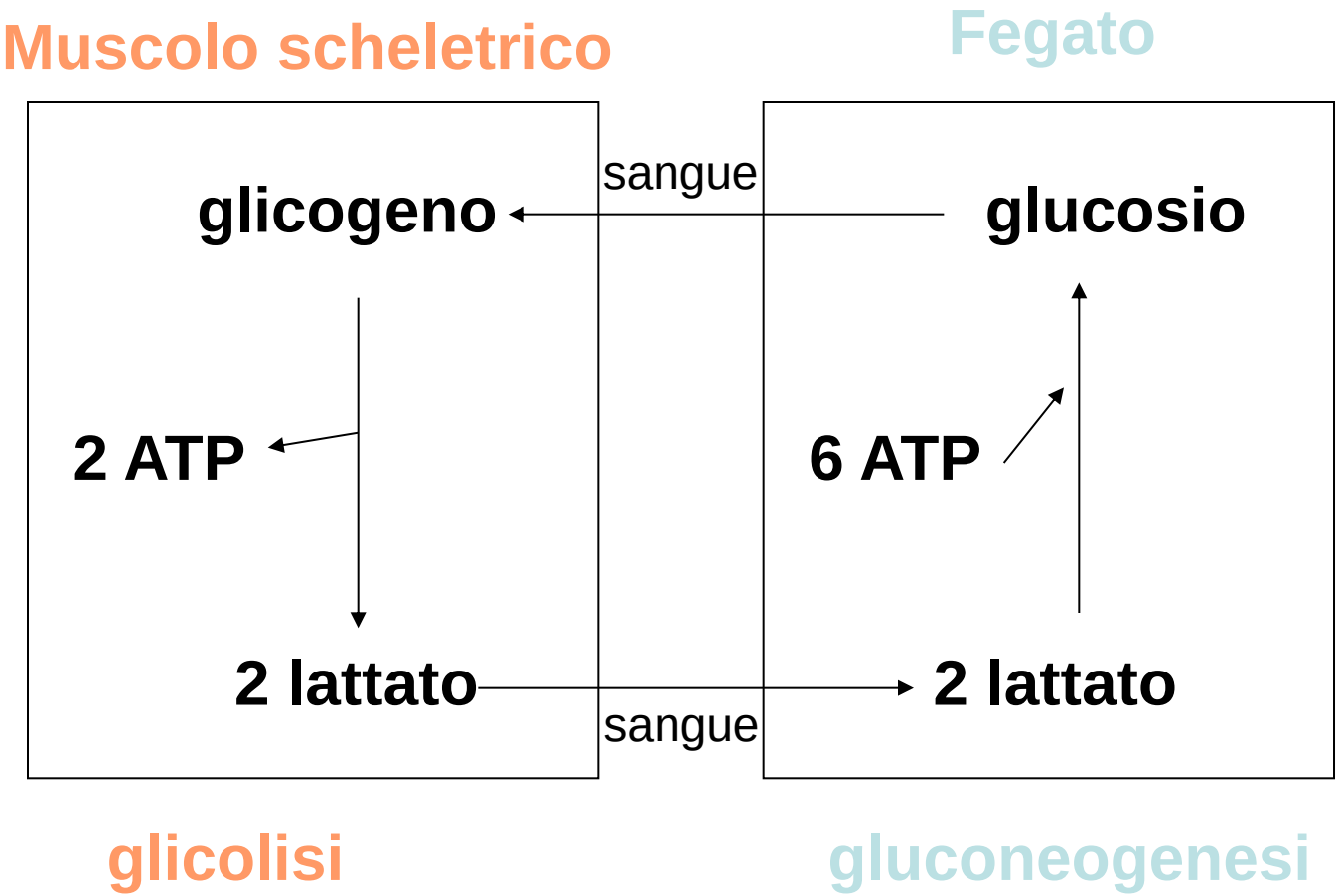
Per ogni NADH che entra nella catena di trasporto degli elettroni vengono prodotti 2,5 ATP
Per ogni $FADH_2$ che entra nella catena di trasporto degli elettroni vengono prodotti 1,5 ATP

CICLO DI CORI

Il lattato prodotto dal muscolo in forte contrazione va al fegato dove è riconvertito in glucosio durante la fase di recupero. Nelle cellule epatiche il lattato viene ossidato a piruvato che viene convertito in glucosio mediante la via chiamata GLUCONEOGENESI. Il glucosio così formato può tornare al muscolo dove viene usato per formare glicogeno o usato subito per formare ATP. Questo ciclo si chiama **CICLO DI CORI**

CICLO DI CORI

La gluconeogenesi avviene durante la fase di recupero dall'esercizio muscolare



REGOLAZIONE DEL CATABOLISMO DEI CARBOIDRATI

La velocità della glicolisi varia dipendentemente dalle necessità cellulari per ATP. I prodotti di degradazione del glucosio sono anche precursori o intermedi di altre vie metaboliche. Gli enzimi di regolazione riconoscono e rispondono anche a segnali di altre vie metaboliche. Sono regolati da effettori allosterici o da fosforilazioni.

Gli enzimi regolatori sono:

Fosfofrutto chinasi 1 (PFK1)

Esochinasi (Glucochinasi nel fegato)

Piruvato chinasi

REGOLAZIONE DELLA GLICOLISI

MUSCOLO E FEGATO

Funzioni del muscolo:

•Contrazione muscolare

Funzioni del fegato:

•Mantenere i livelli ematici di Glc

•Immagazzinare glicogeno

•Rilasciare Glc dal glicogeno

•Via del pentoso fosfato

•Sintesi di intermedi

REGOLAZIONE DELLA ESOCHINASI

Ci sono 4 isozimi della esochinasi (I-IV).

(ISOZIMI = enzimi leggermente diversi che catalizzano la stessa reazione)

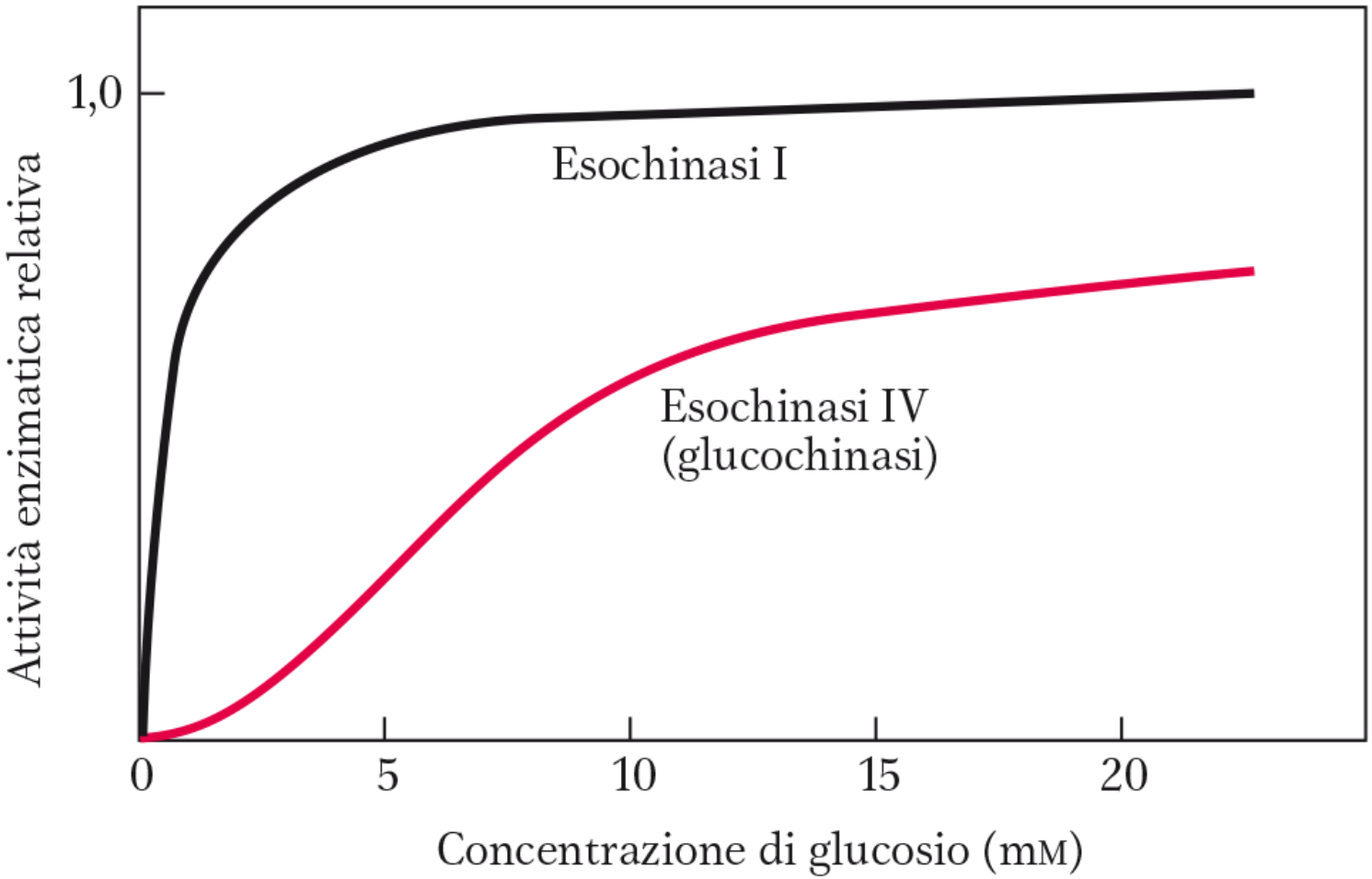
Le esochinasi I-III: hanno una $K_{0.5}$ per il glucosio di circa 0.1 mM, più bassa della sua concentrazione nel sangue (circa 4-5 mM); sono inibite dal prodotto della reazione, il Glc-6-P.

La **glucochinasi** (esochinasi IV) si trova nelle **cellule epatiche** ed ha una $K_{0.5}$ di circa 10 mM. NON è inibita dal Glc-6-P.

Esochinasi I-III: agiscono in condizioni di [Glc] «normale», quella presente in tutte le cellule.

Dopo un pasto aumenta la glicemia, il trasporto di Glc attraverso la membrana plasmatica delle cellule epatiche è veloce (Trasportatore GLUT2). L'aumento della conc. ematica di Glc porta ad un aumento della fosforilazione del glucosio da parte della glucochinasi (esochinasi IV). Questo vale anche al contrario. Il suo ruolo è fornire Glc-6P per la sintesi di glicogeno e ac. grassi. La glucochinasi è quindi regolata dalla conc. di Glc del sangue.

CONFRONTO TRA LE PROPRIETÀ CINETICHE DELL'ESOCHINASI IV (GLUCOCHINASI) E DELL'ESOCHINASI I



Nelson • Cox, I PRINCIPI DI BIOCHIMICA DI LEHNINGER, Zanichelli editore S.p.A. Copyright © 2014

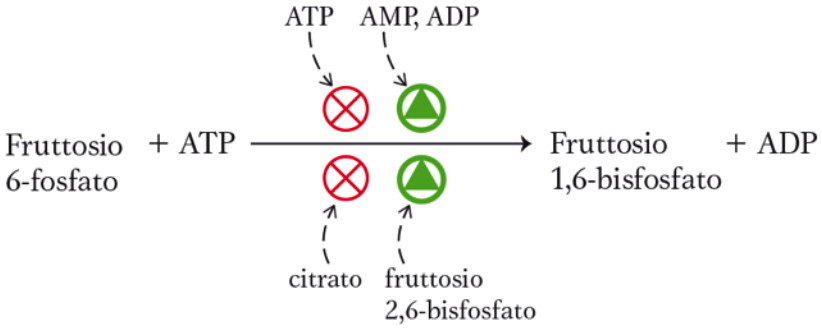
REGOLAZIONE DELLA FOSFOFRUTTOCHINASI (PFK-1)

E' il sito di controllo più importante nei mammiferi.

ATP inibitore allosterico; **ADP** e **AMP** modulatori allosterici positivi

ATTIVITA' AUMENTA QUANDO [ATP]/[AMP] DIMINUISCE

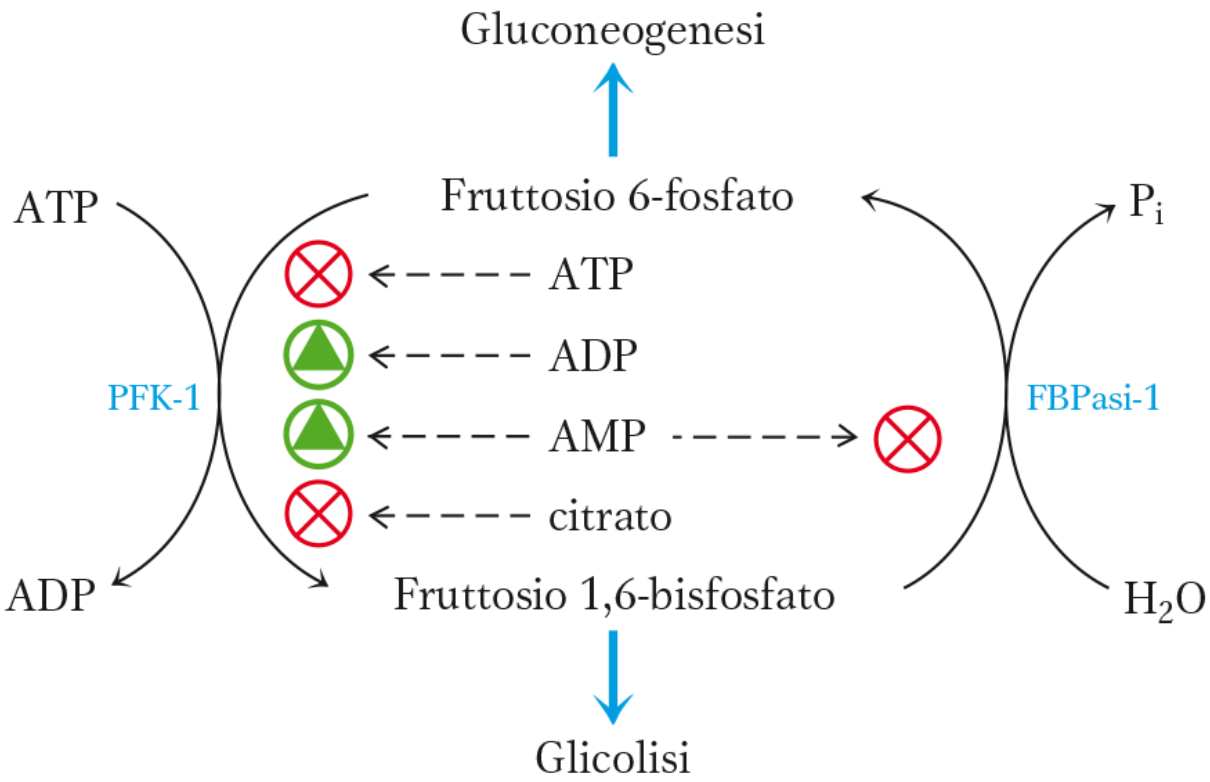
Citrato (intermedio del ciclo di Krebs) è un inibitore. Segnala che i precursori biosintetici sono abbondanti. Molti tessuti preferiscono ossidare acidi grassi e corpi chetonici al posto di Glc. La loro ossidazione aumenta i livelli citosolici di citrato che inibisce la PFK-1. Questo si traduce in un abbassamento dell'utilizzo di Glc per la produzione di energia quando ac. grassi e corpi chetonici sono presenti.



(c)

Concentrazione Fru 2,6 bisP è regolata da insulina e glucagone

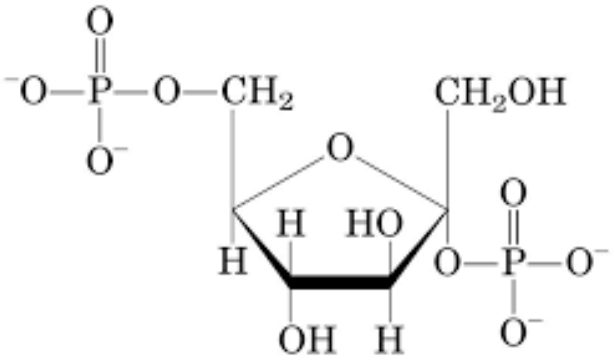
REGOLAZIONE DELLA FOSFOFRUTTOCHINASI-1 (PFK-1)



Fru2,6-bisfosfato è un potente regolatore allosterico di PFK-1 (e FBPasi-1)

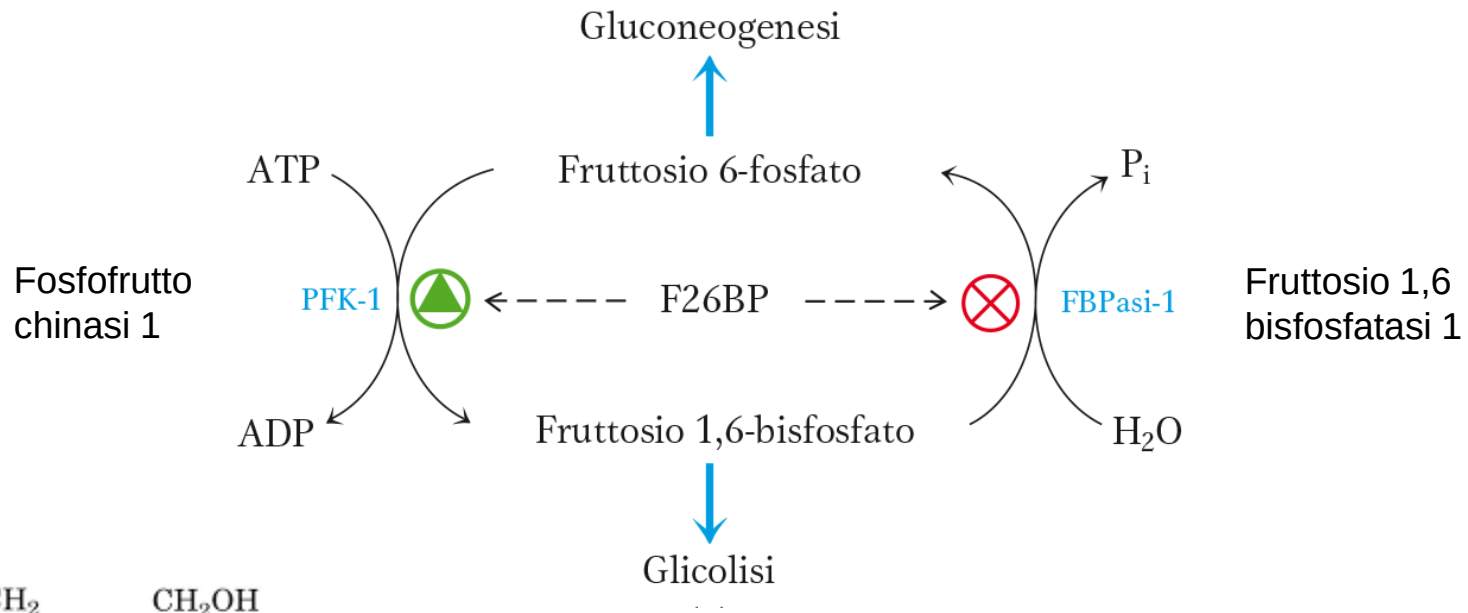
Il **Fegato** ha un ruolo importante nel mantenimento della glicemia che richiede altri meccanismi di regolazione.

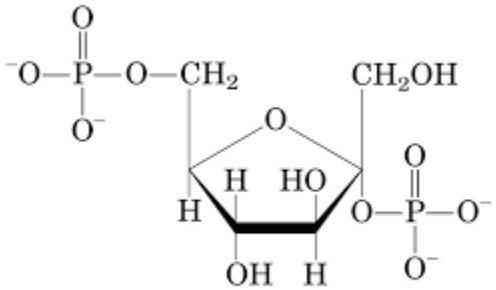
La **regolazione ormonale** viene mediata dal **Fru2,6-bisfosfato**.



Fructose 2,6-bisphosphate

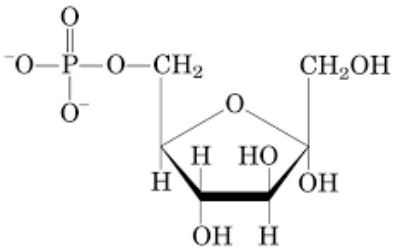
RUOLO DEL FRU 2,6 BISFOSFATO NELLA REGOLAZIONE DELLA GLICOLISI (E DELLA GLUCONEOGENESI)

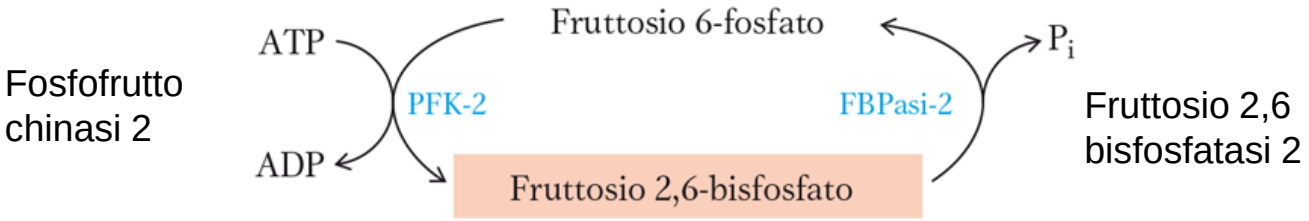


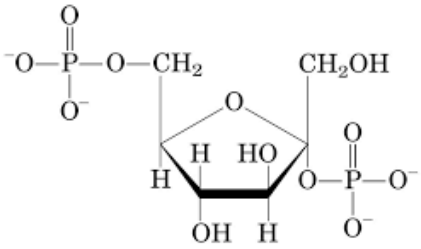


Fructose 2,6-bisphosphate

REGOLAZIONE DELLA PRODUZIONE DI FRU 2,6 BISFOSFATO DA PARTE DI INSULINA E GLUCAGONE







REGOLAZIONE DELLA PRODUZIONE DI FRU 2,6 BISFOSFATO DA PARTE DI INSULINA E GLUCAGONE

Fosfofrutto chinasi 2 / Fruttosio bisfosfatasi 2
Enzima bifunzionale. La sua attività è regolata dalla fosforilazione

GLUCAGONE La sua concentrazione aumenta in risposta ad un abbassamento della glicemia. Mediante fosforilazione, attiva FBPasi-2 che rimuove un gruppo fosfato da Fru 2,6 bisP per formare Fru 6P, causando una diminuzione della concentrazione di Fru 2,6 bisP. L'effetto metabolico è una inibizione della glicolisi e una stimolazione della gluconeogenesi.

INSULINA La sua concentrazione aumenta in risposta ad un innalzamento della glicemia. Mediante de-fosforilazione attiva la PFK-2 che promuove la fosforilazione del Fru 6P a Fru 2,6P. Aumenta quindi la concentrazione di Fru 2,6P. L'effetto metabolico è una stimolazione della glicolisi ed una inibizione della gluconeogenesi.

REGOLAZIONE DELLA PFK-1

Tutti questi modulatori regolano la velocità enzimatica della PFK-1 in risposta a:

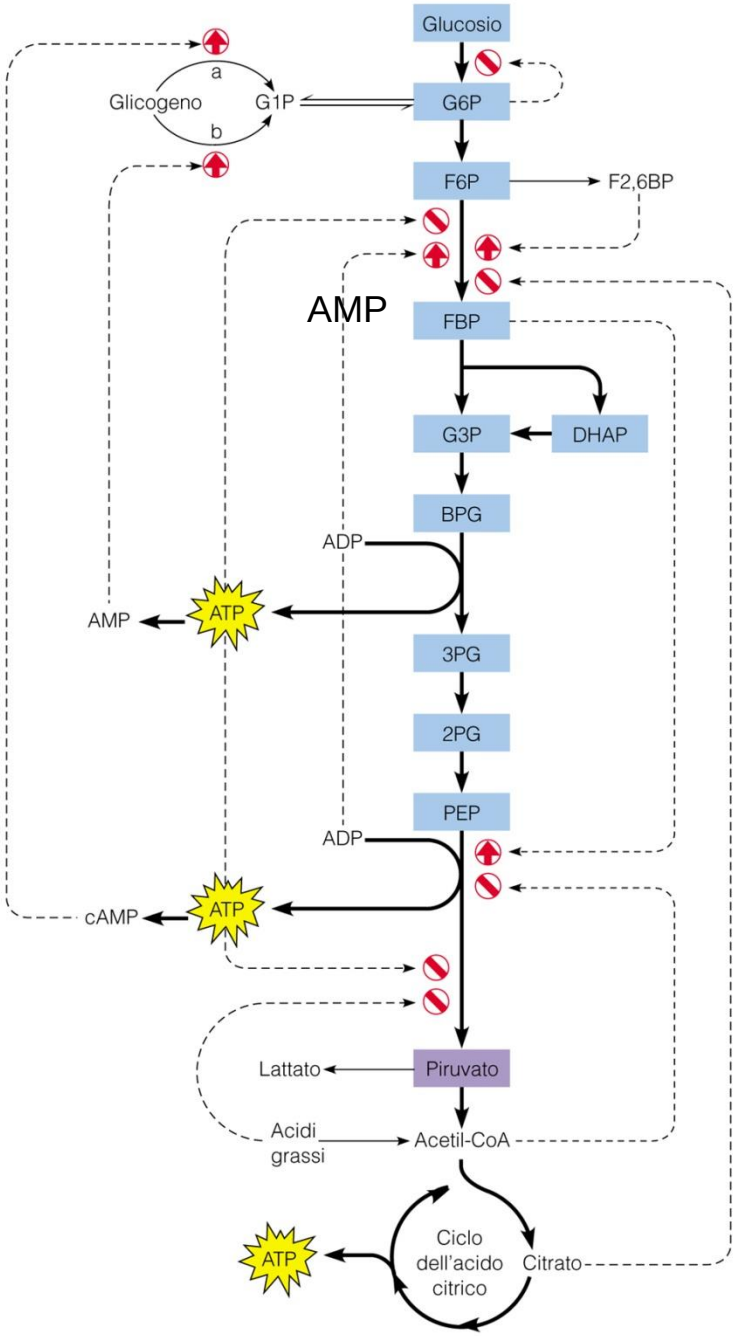
- Stato energetico cellulare
- Disponibilità di altri metaboliti (acidi grassi, corpi chetonici)
- Rapporto insulina/glucagone nel sangue

REGOLAZIONE DELLA PIRUVATO CHINASI (3 ISOENZIMI)

La forma L prevale nel fegato, quella M nel muscolo e nel cervello.

ATP, acetil-CoA e acidi grassi a lunga catena inibiscono tutti gli isoenzimi di PK.

Fru 1,6 bisfosfato è un attivatore. Adegua la velocità catalitica dell'enzima alla produzione di intermedi della glicolisi


Glucosio
G6P
Glicogeno
a
b
G1P
F6P
F2,6BP
AMP
FBP
G3P
DHAP
BPG
ADP
ATP
AMP
3PG
2PG
PEP
ADP
ATP
cAMP
Lattato
Piruvato
Acidi grassi
Acetil-CoA
ATP
Ciclo dell'acido citrico
Citrato