

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)

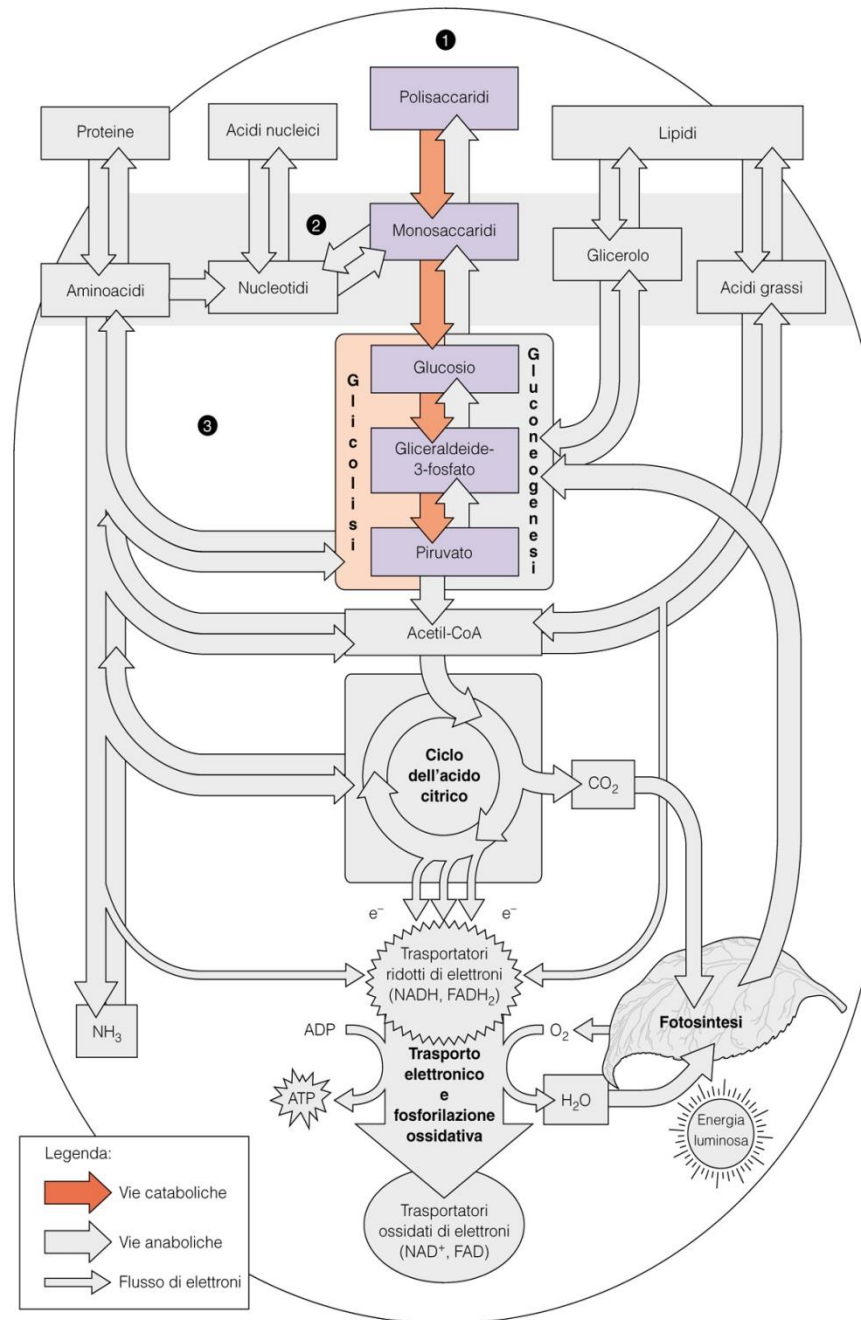
Il fegato è deputato al mantenimento della glicemia grazie all'azione di ormoni, in particolare insulina, glucagone e cortisolo.

- L'insulina ha effetto ipoglicemizzante
- Il glucagone e il cortisolo hanno effetto iperglicemizzante.

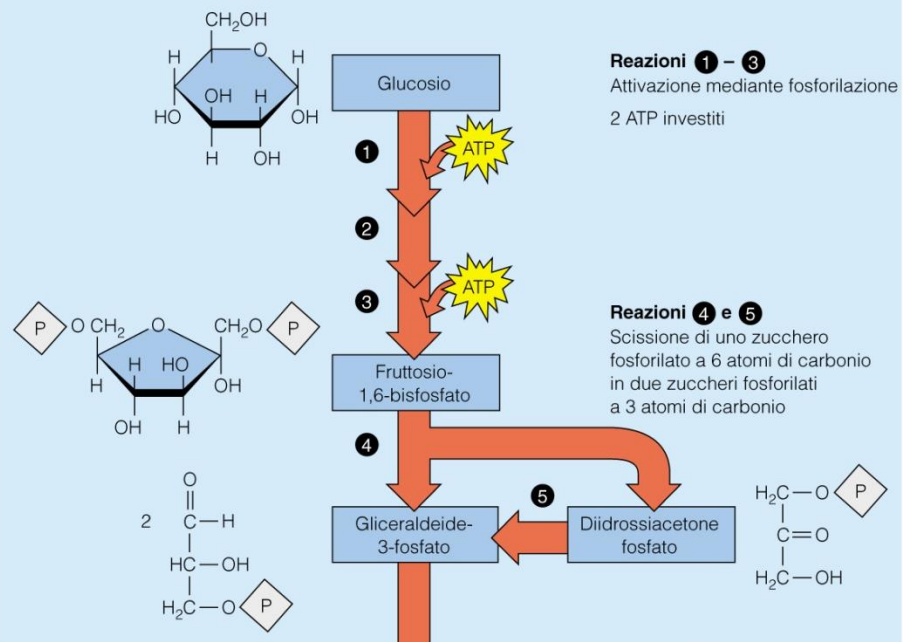
L'ingresso del glucosio nelle cellule dipende dal trasportare per il glucosio. Organi diversi hanno trasportatori diversi. Nel fegato il trasportatore GLUT2 è liberamente permeabile al glucosio, mentre nel muscolo scheletrico GLUT4 lavora sotto il controllo dell'insulina e/o dell'esercizio fisico.

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

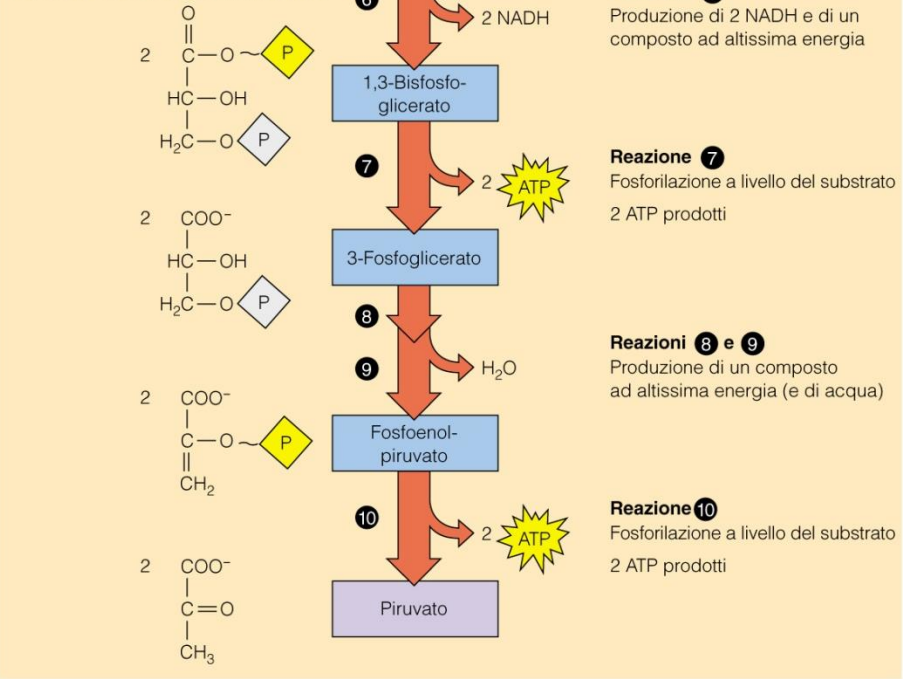
GLICOLISI



FASE DI INVESTIMENTO ENERGETICO

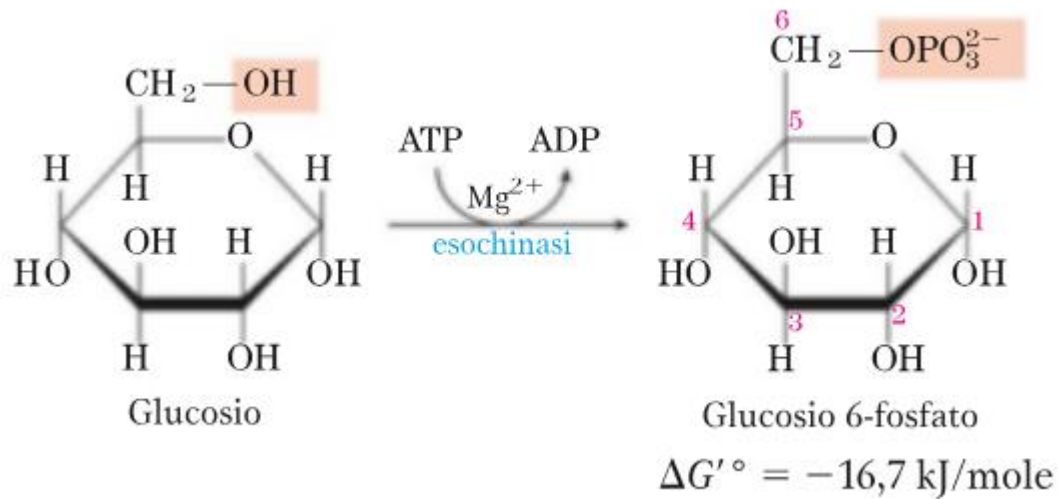


FASE DI PRODUZIONE ENERGETICA

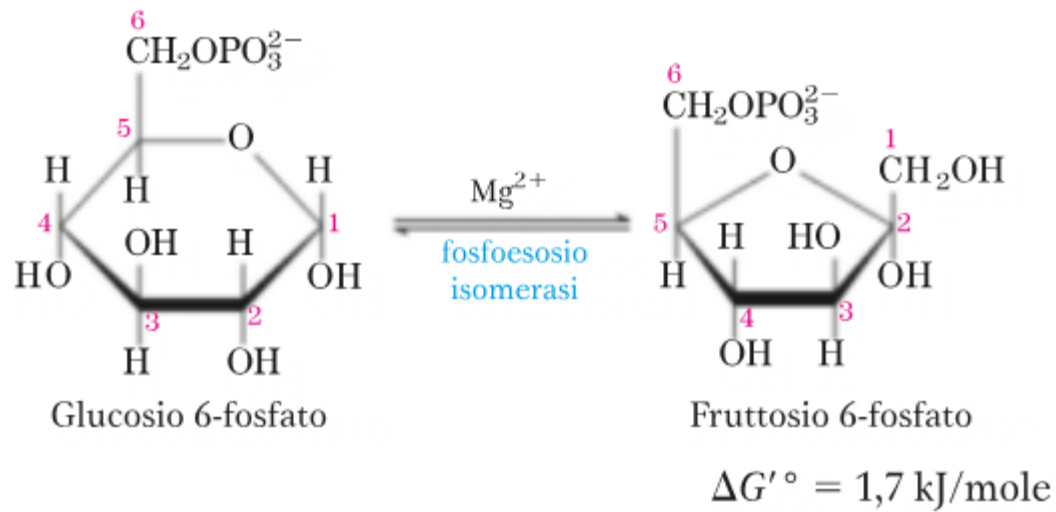


1. Fosforilazione del glucosio

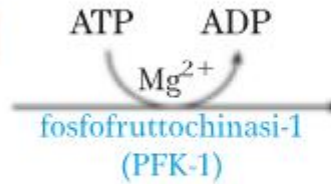
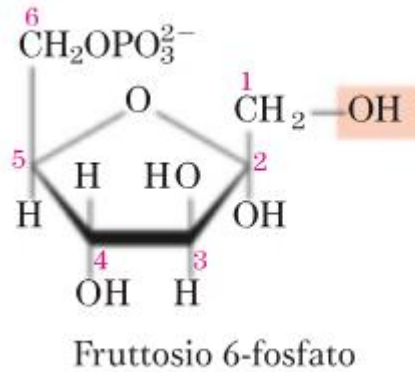
**ENZIMA
REGOLATO**



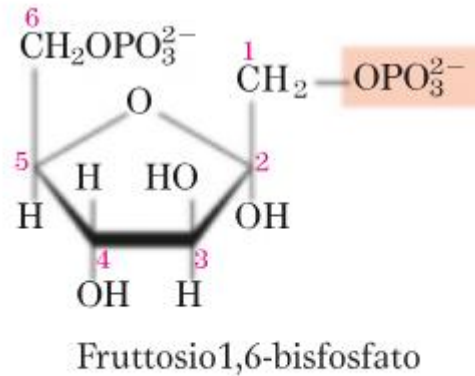
2. Conversione del glucosio 6P a fruttosio 6P



3. Fosforilazione del fruttosio 6P a fruttosio 1,6 bisfosfato

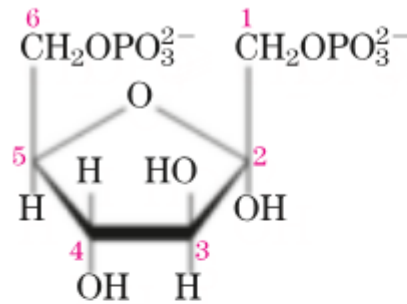


**ENZIMA
ALLOSTERICO**

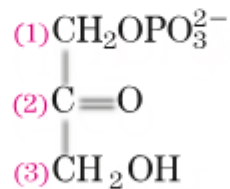
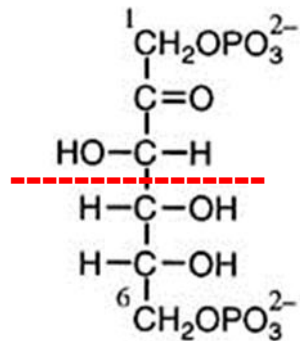


$$\Delta G' \circ = -14,2 \text{ kJ/mole}$$

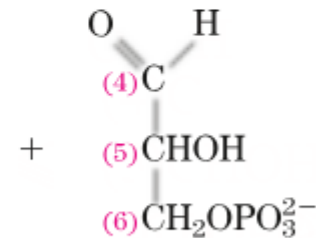
4. Scissione del fruttosio 1,6 bis P



Fruttosio 1,6-bisfosfato



Diidrossiacetone
fosfato

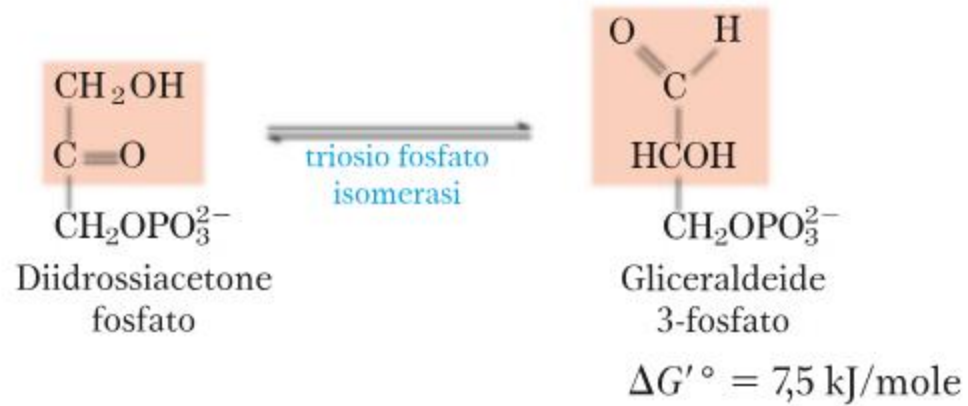


Gliceraldeide
3-fosfato

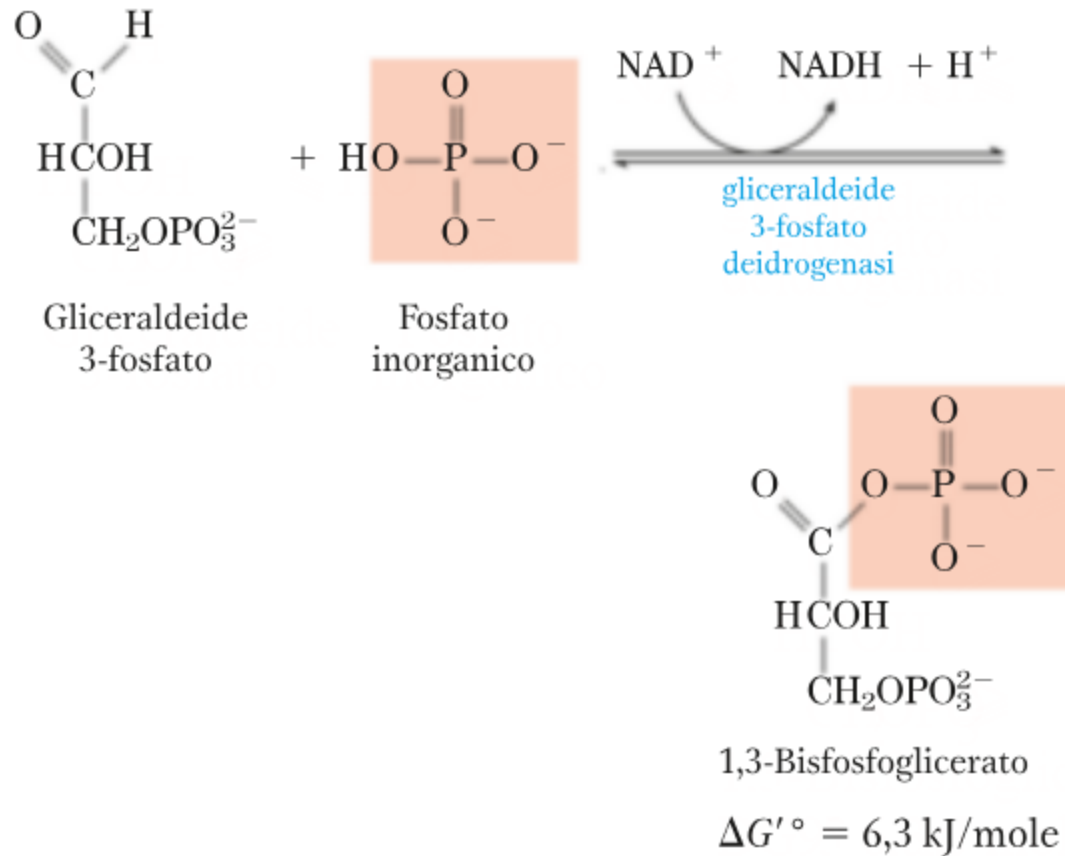
$$\Delta G'^{\circ} = 23,8 \text{ kJ/mole}$$

102 34-020000 31 102

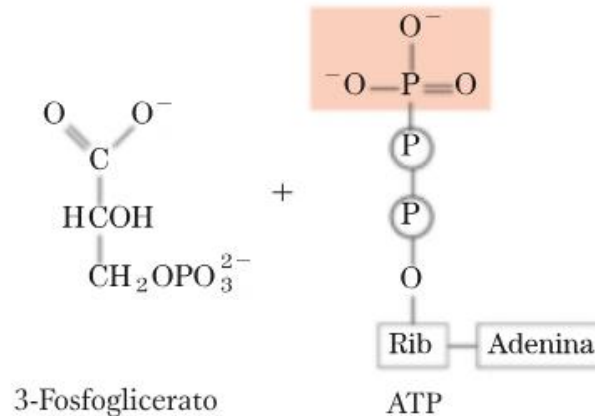
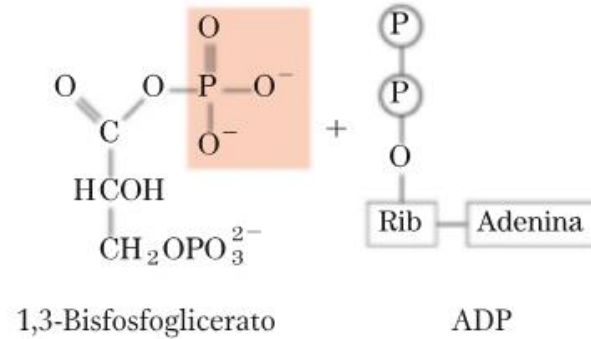
5. Interconversione dei triosi fosfato



6. Ossidazione della gliceraldeide 3-fosfato a 1,3 bisfosfoglicerato



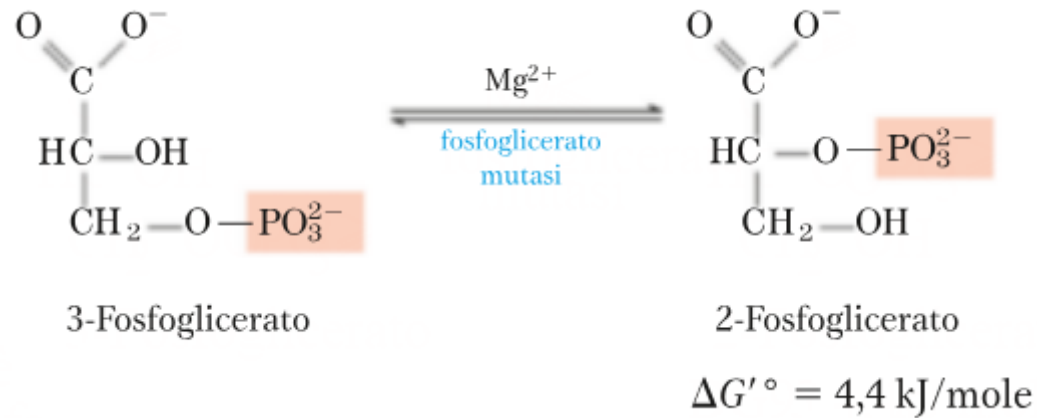
7. Trasferimento del gruppo fosforico da 1,3 bisfosfoglicerato all'ADP



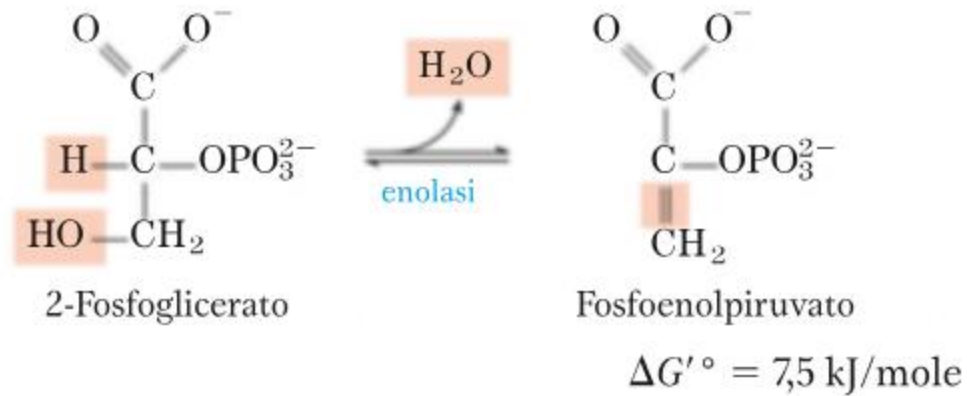
**FOSFORILAZIONE
A LIVELLO DEL
SUBSTRATO**

$$\Delta G' ^\circ = -18,5 \text{ kJ/mole}$$

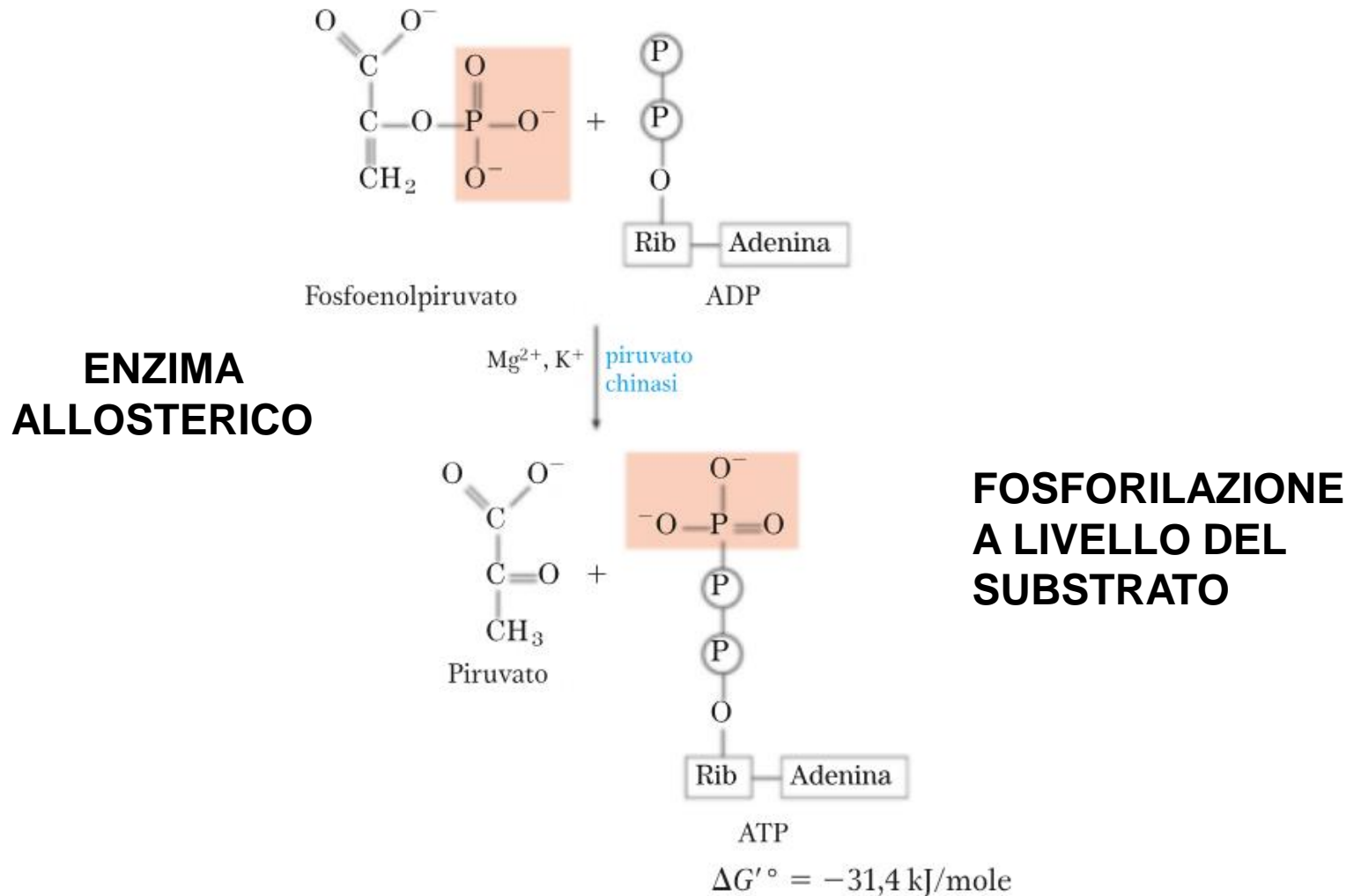
8. Conversione del 3-fosfoglicerato in 2-fosfoglicerato

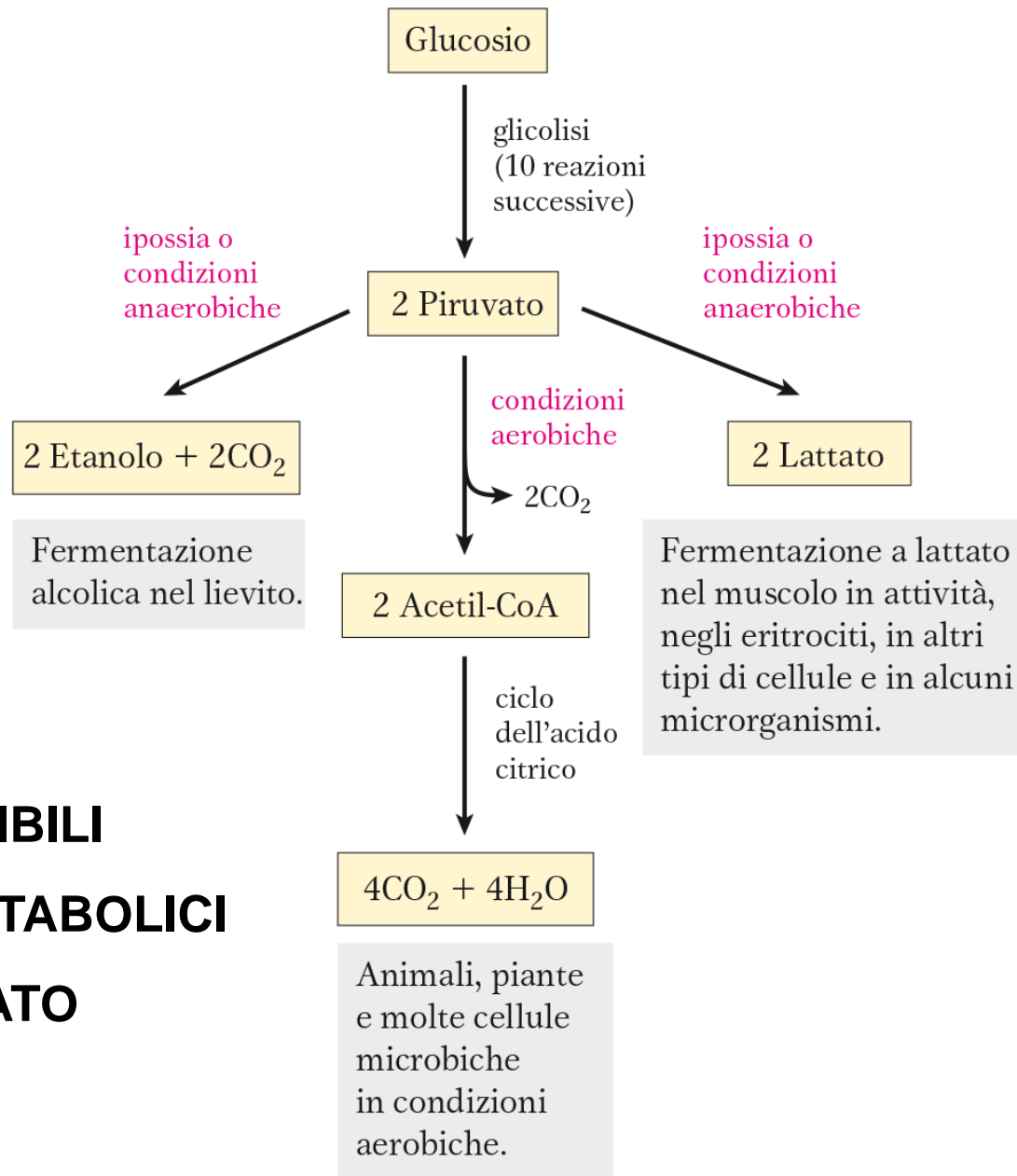


9. Deidratazione del 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato

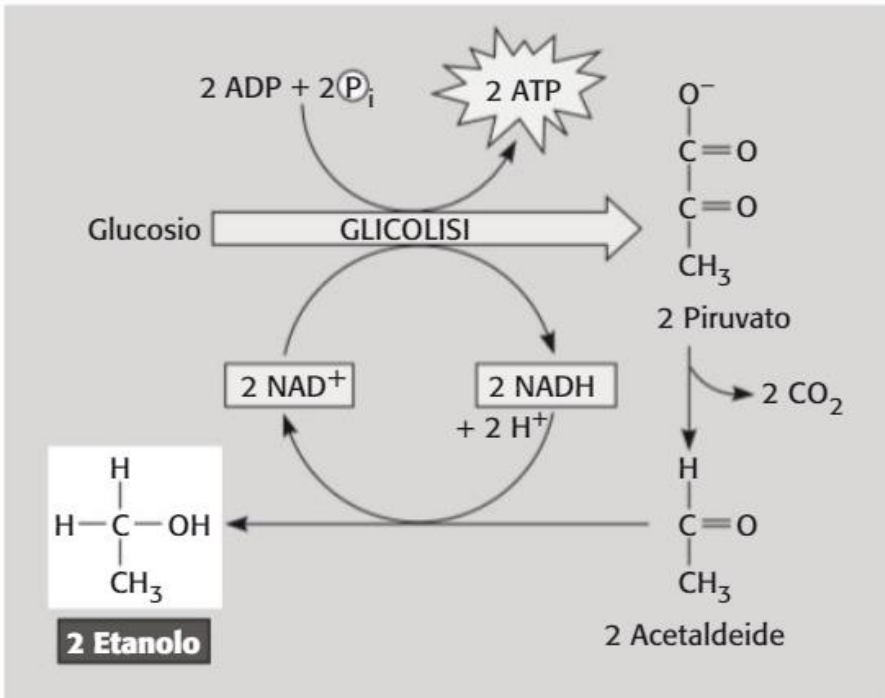


10. Trasferimento del gruppo fosforico dal fosfoenolpiruvato all'ADP

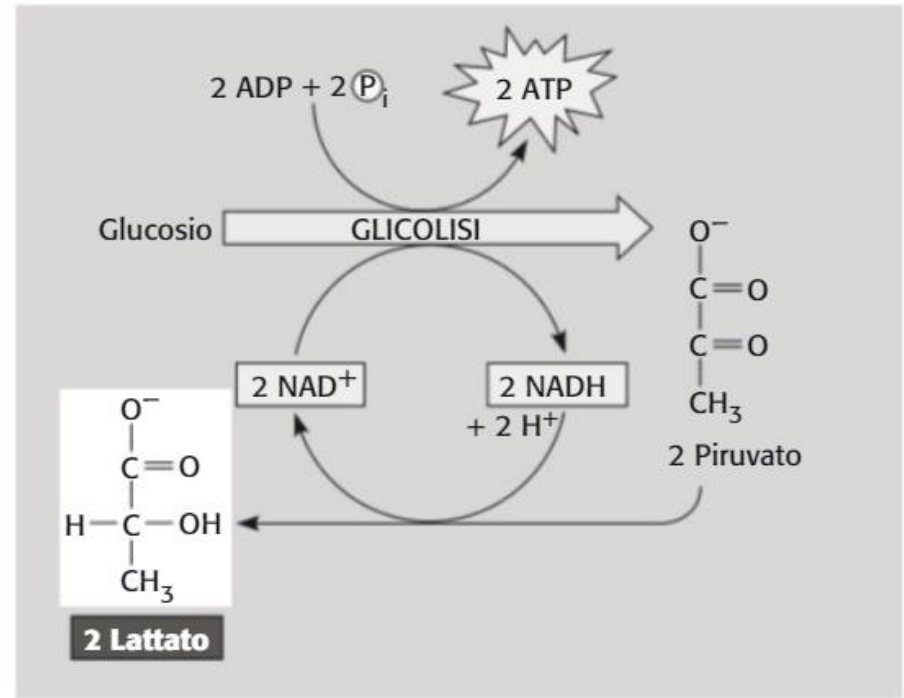




**I TRE POSSIBILI
DESTINI CATABOLICI
DEL PIRUVATO**



Fermentazione alcolica



Fermentazione lattica

DESTINO DI NADH E PIRUVATO

Dipende dalle condizioni metaboliche cellulari

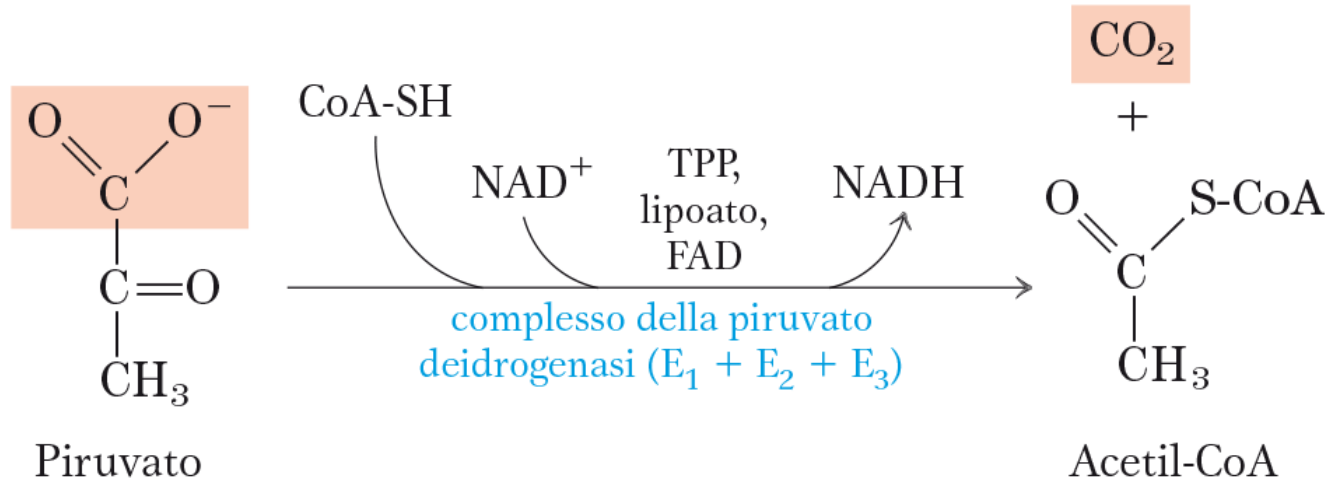
1. Ossidazione aerobica
2. Ossidazione anaerobica

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 O₂ 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



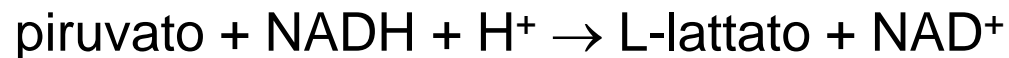
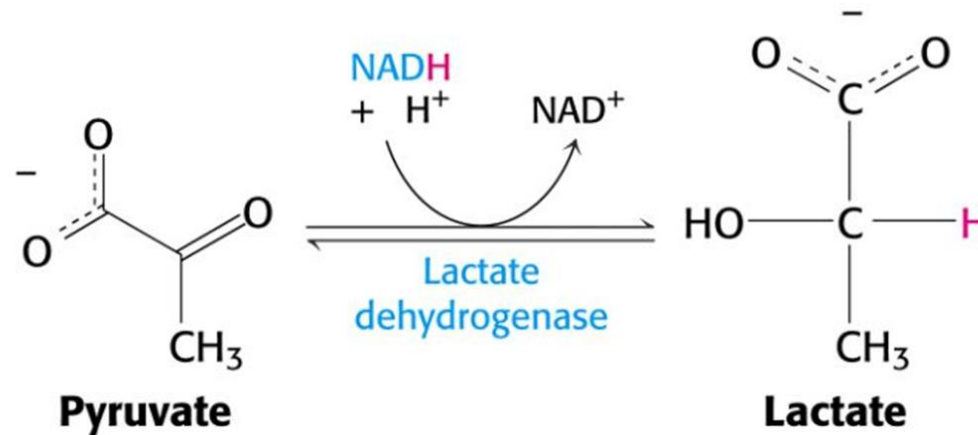
$$\Delta G'^{\circ} = -33,4 \text{ kJ/mole}$$



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

Ossidazione anaerobica

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

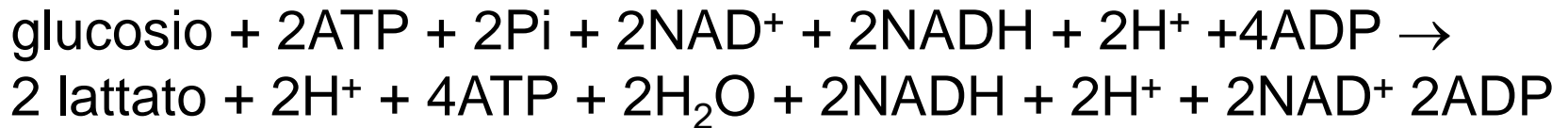


Alcune cellule (eritrociti) producono lattato anche in condizioni aerobie. In questo modo NAD^+ è riformato ed è pronto per essere riutilizzato nella deidrogenazione della gliceraldeide 3-fosfato. Non si ha accumulo di NAD^+ e NADH .

BILANCIO TOTALE DELLA GLICOLISI

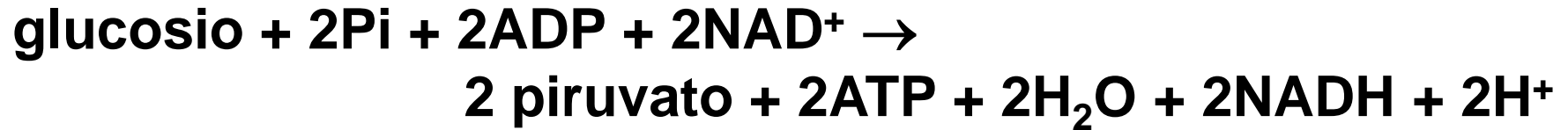
- 1) destino dello scheletro di carbonio del glucosio
- 2) via degli elettroni
- 3) produzione ATP

condizioni anaerobie

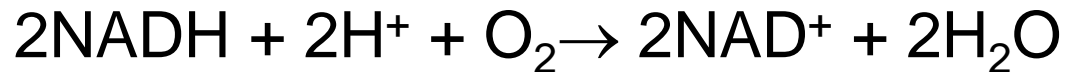


BILANCIO TOTALE DELLA GLICOLISI

condizioni aerobiche



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



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	<u>20</u>
						32

Per il calcolo dell'ATP prodotto mediante fosforilazione ossidativa durante l'ossidazione del NADH + H⁺ e del FADH₂, vedi capitolo 16.

- Per ogni NADH che entra nella catena di trasporto degli elettroni vengono prodotti 2,5 ATP
- Per ogni FADH₂ 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**

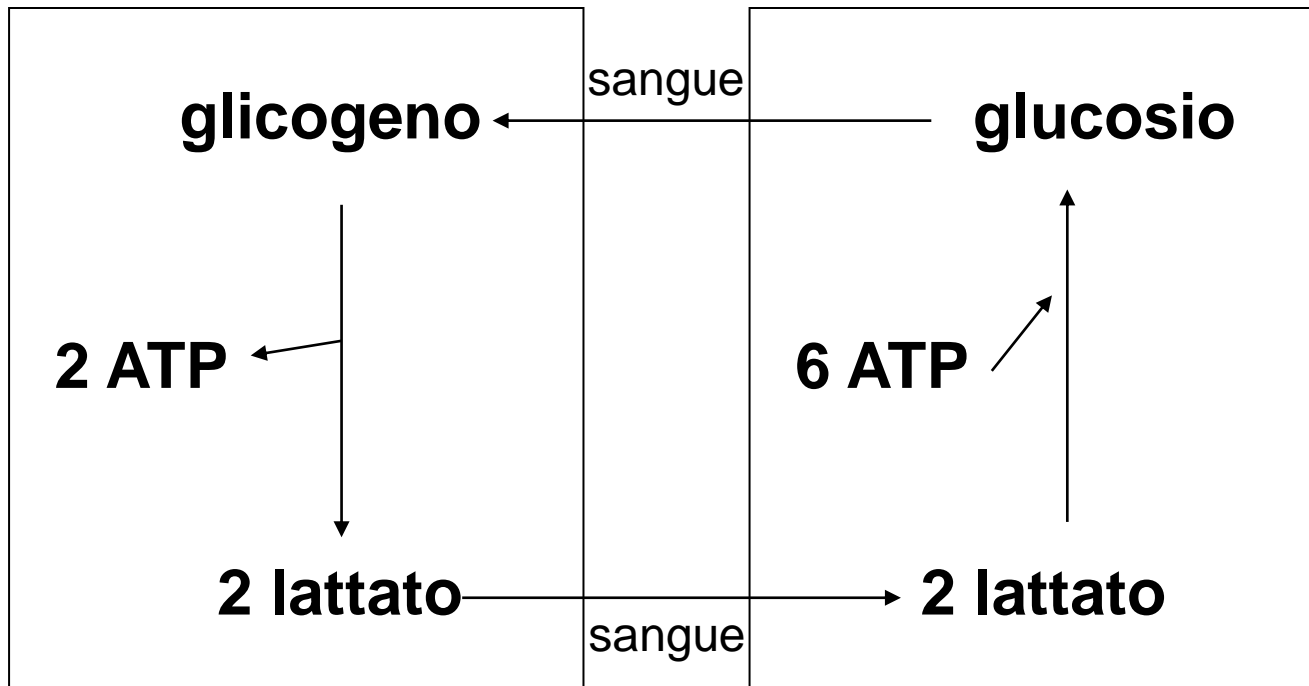
GLUCONEOGENESI: Sintesi di glucosio a partire da precursori non carboidrati. Fegato (in minor misura nel rene)
Precursori: lattato, piruvato, glicerolo, molti amminoacidi, intermedi del ciclo di Krebs.

CICLO DI CORI

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

Muscolo scheletrico

Fegato



glicolisi

gluconeogenesi

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).

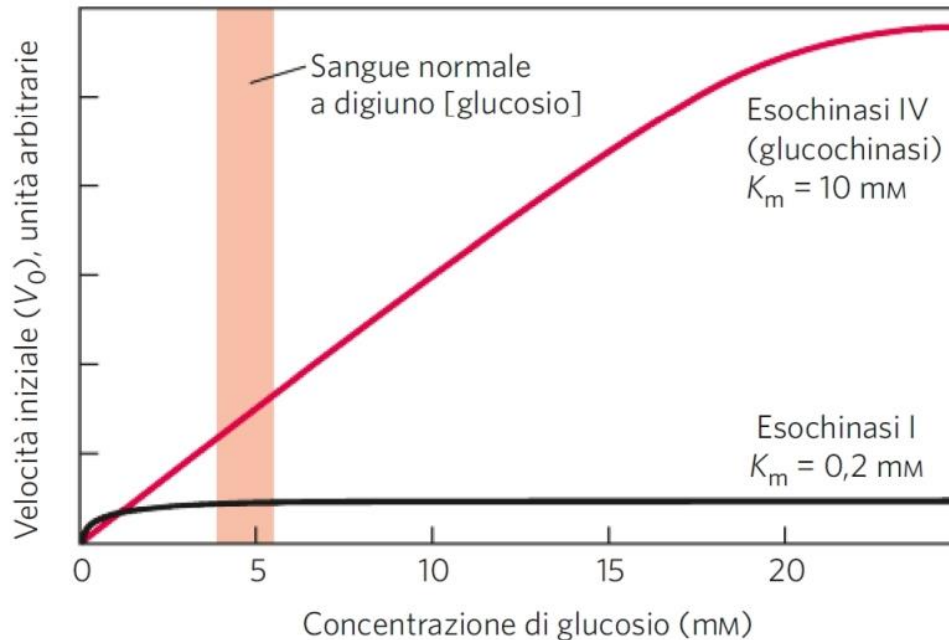
(ISOZIMI = enzimi leggermente diversi che catalizzano la stessa reazione)

Le esochinasi I-III: hanno una K_M per il glucosio di circa 0.2 mM, più bassa della sua concentrazione nel sangue (circa 4-5 mM); **inibite dal prodotto della reazione, il Glc-6-P.** Agiscono in condizioni di [Glc] «normale», quella presente in tutte le cellule.

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

Glucochinasi epatica è attiva solo quando, in conseguenza di un afflusso di glucosio nel sangue (dopo un pasto ricco di carboidrati), i livelli epatici di Glc aumentano molto; aumento della produzione di **Glc-6P!** (Il trasporto di Glc attraverso la membrana plasmatica delle cellule epatiche è veloce (Trasportatore GLUT2)). 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.

DIFFERENZE TRA LE PROPRIETÀ CINETICHE DELL'ESOCHINASI IV (GLUCOCHINASI) E DELL'ESOCHINASI DEL MUSCOLO



Esokinasi del muscolo:
Alta affinità per il glucosio: poiché il glucosio che entra nei miociti dal sangue è sufficiente per saturare l'enzima, questo lavora sempre a velocità massima.

Glucochinasi:

Minore affinità per il glucosio. La concentrazione di glucosio in corrispondenza del quale l'enzima è per metà saturato (K_M) è più elevata della concentrazione normale di glucosio nel sangue. Poiché la concentrazione di glucosio negli epatociti viene mantenuta a un livello simile a quello del sangue, l'attività dell'enzima dipende direttamente dai livelli ematici di glucosio

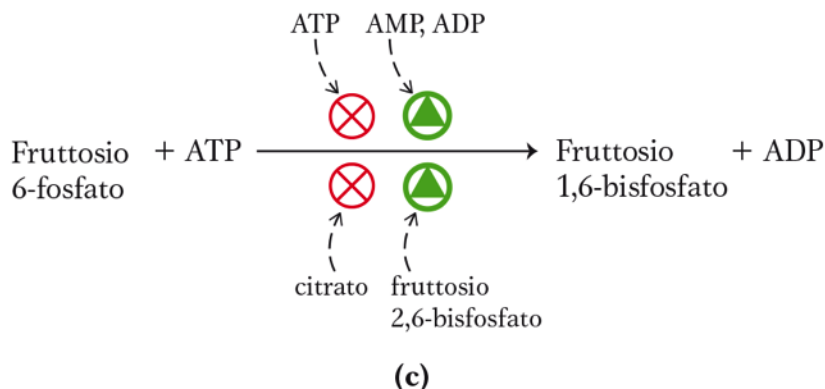
REGOLAZIONE DELLA FOSFOFRUTTOCHINASI (PFK-1)

È il sito di controllo più importante nei mammiferi.

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

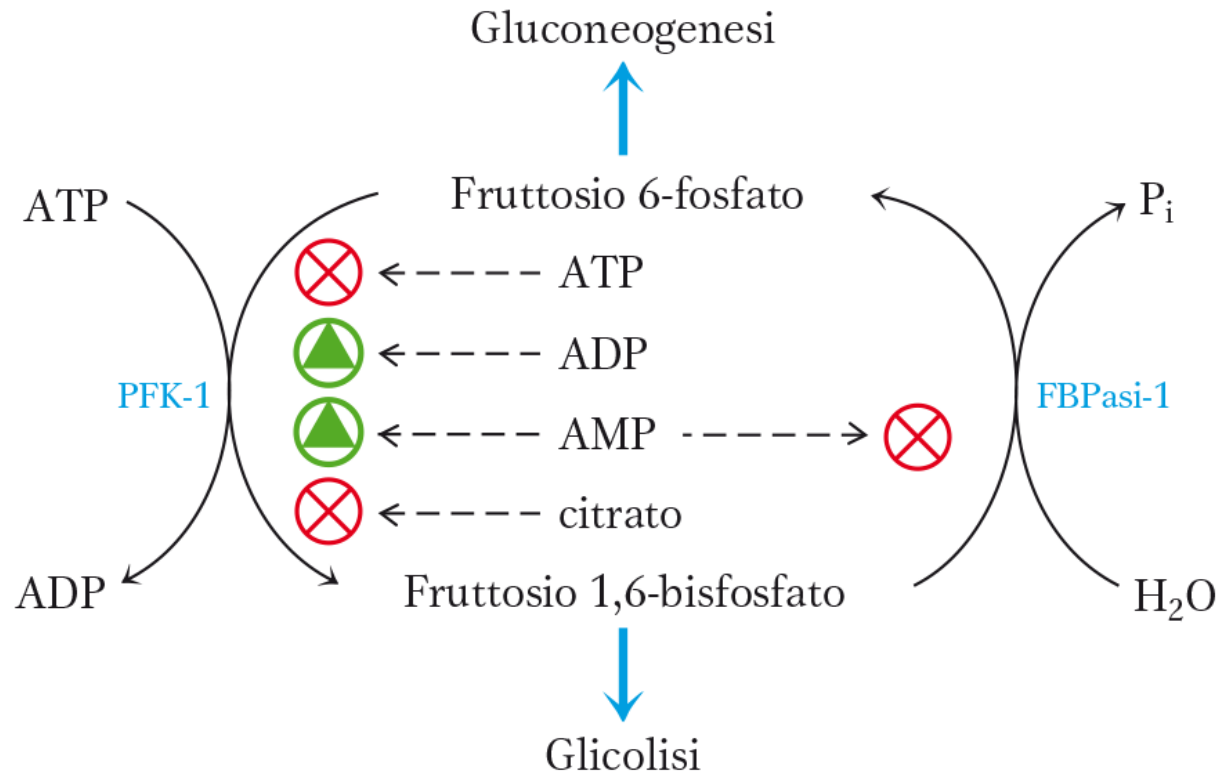
ATTIVITÀ AUMENTA QUANDO [ATP]/[AMP] DIMINUISCE

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.



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

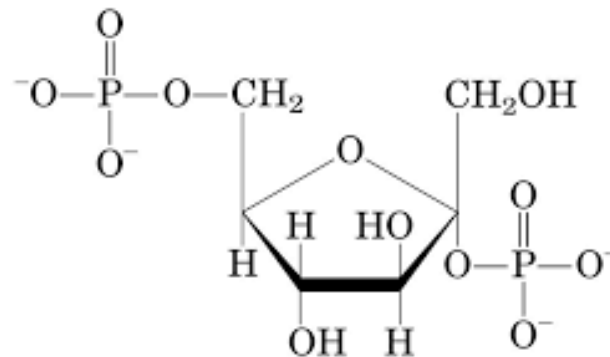
REGOLAZIONE DELLA FOSFOFRUTTOCHINASI-1 (PFK-1)



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

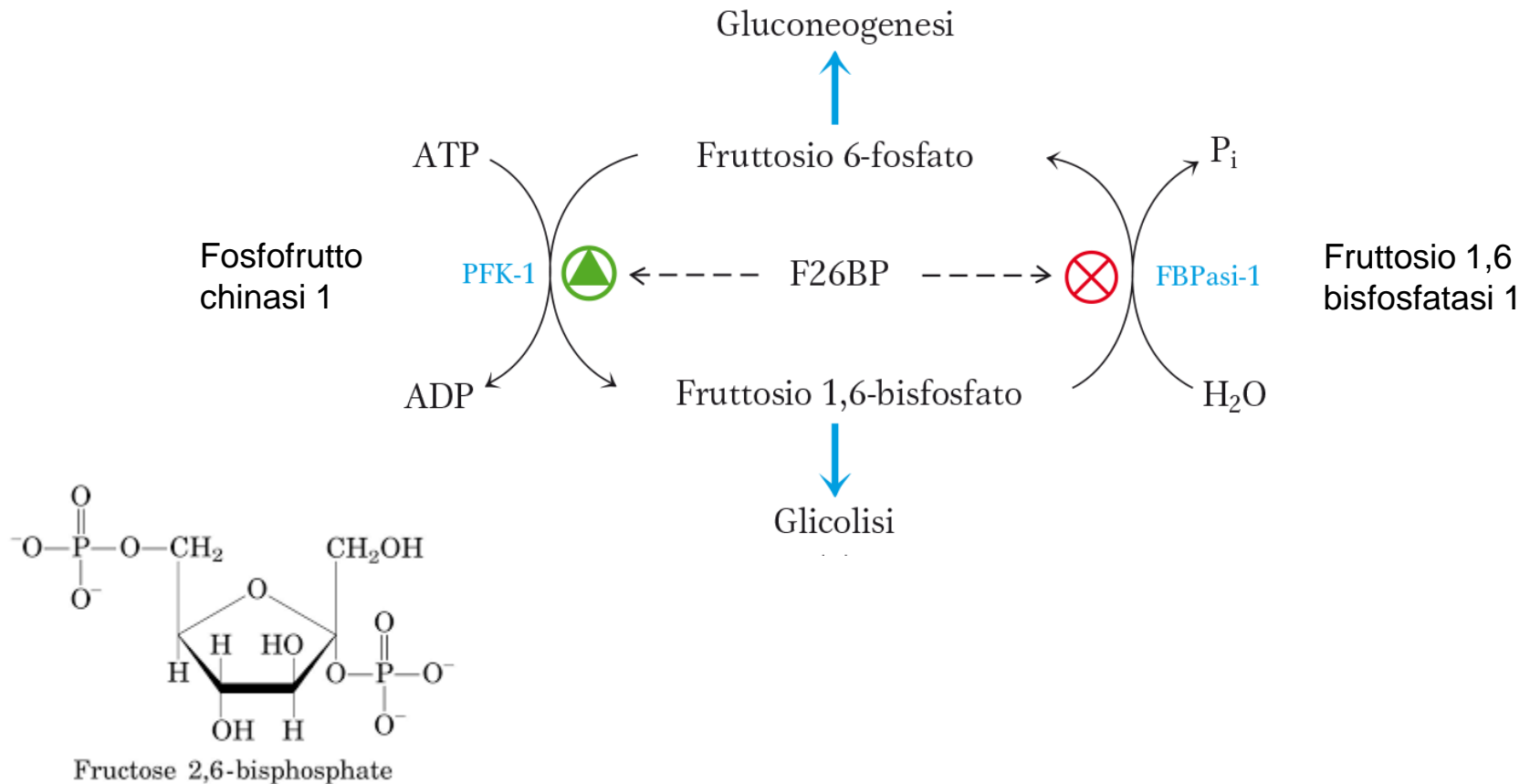
Il **Fegato** ha un ruolo importante nel mantenimento della glicemia che richiede altri meccanismi di regolazione.

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

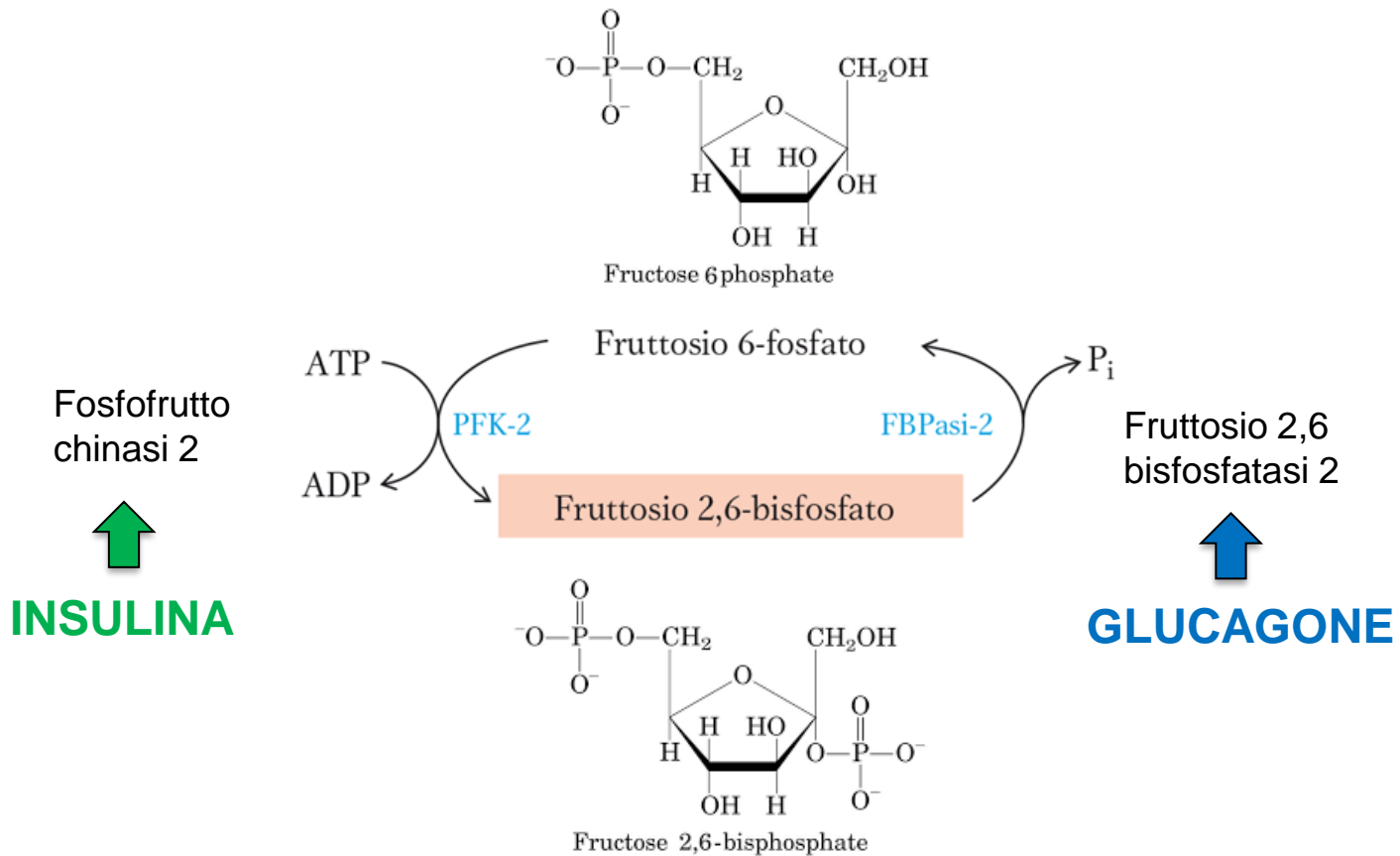


Fructose 2,6-bisphosphate

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



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. 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**.

INIBIZIONE DELLA GLICOLISI E ATTIVAZIONE DELLA GLUCONEOGENESI.

INSULINA La sua concentrazione aumenta in risposta ad un innalzamento della glicemia. Attiva la PFK-2 che promuove la fosforilazione del Fru 6P a **Fru 2,6P**. Aumenta quindi la concentrazione di Fru 2,6P.

ATTIVAZIONE DELLA GLICOLISI E 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.
Solo la forma L è inibita per fosforilazione.

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

