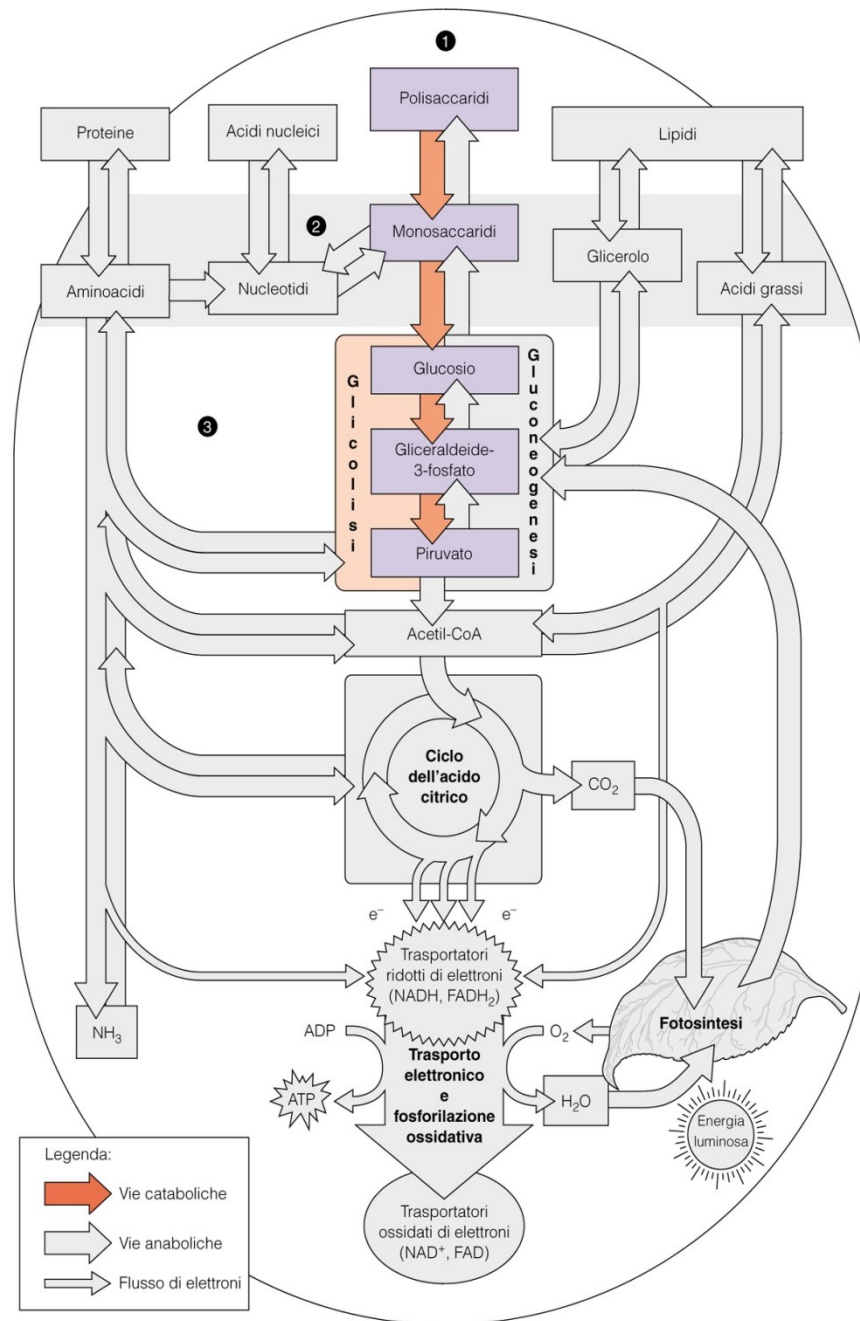


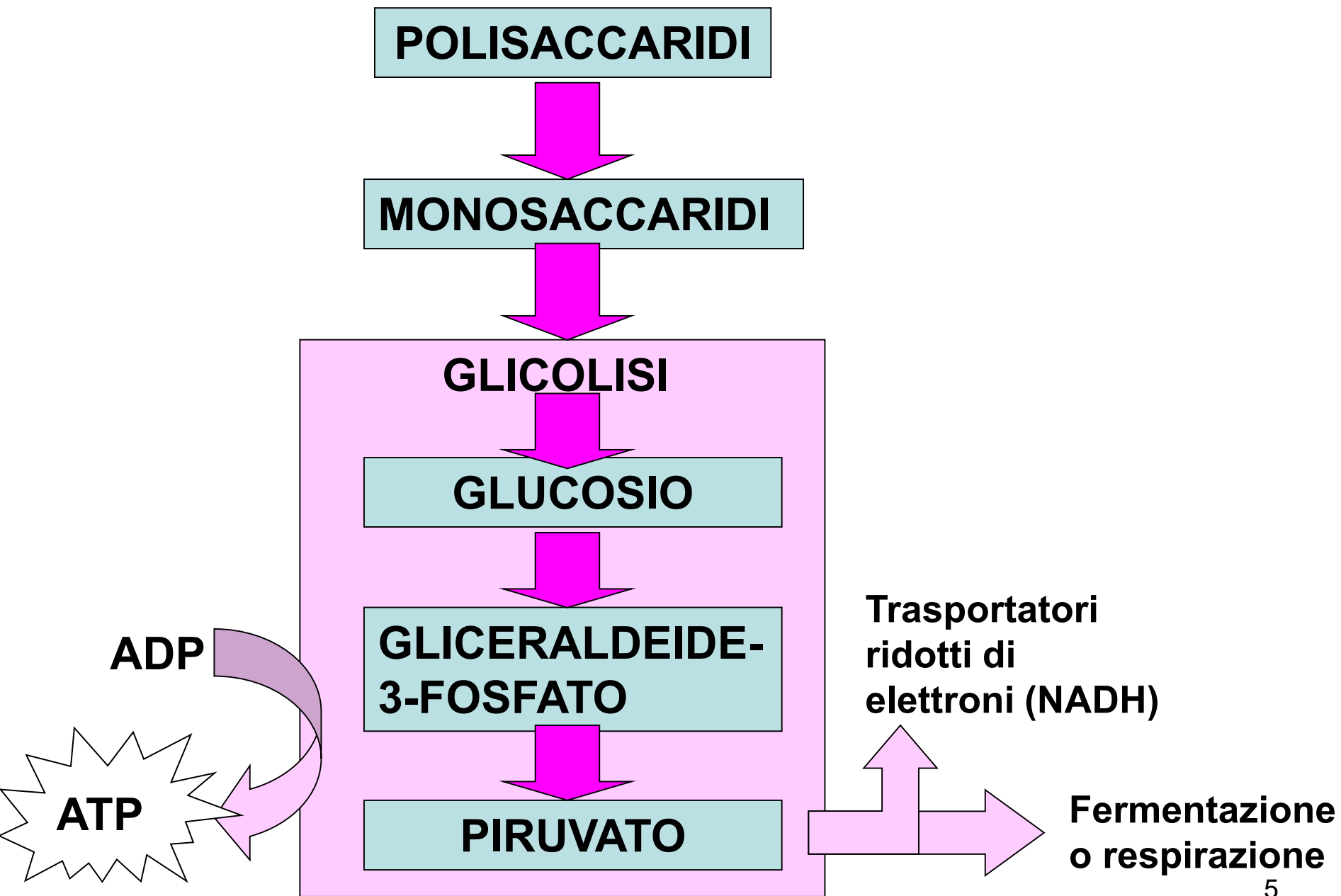
METABOLISMO DEL GLUCOSIO

Destini del glucosio negli animali e nelle piante vascolari

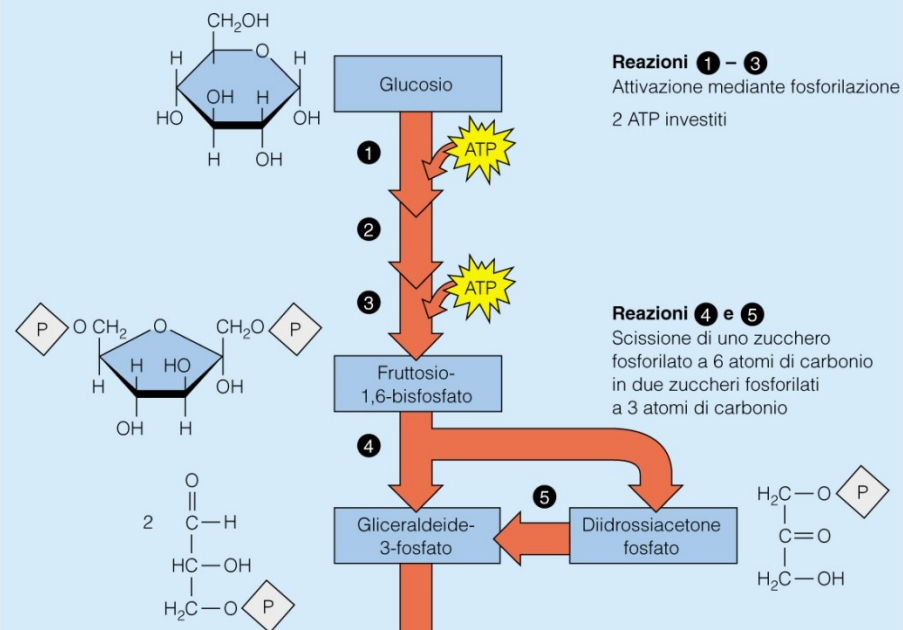


GLICOLISI

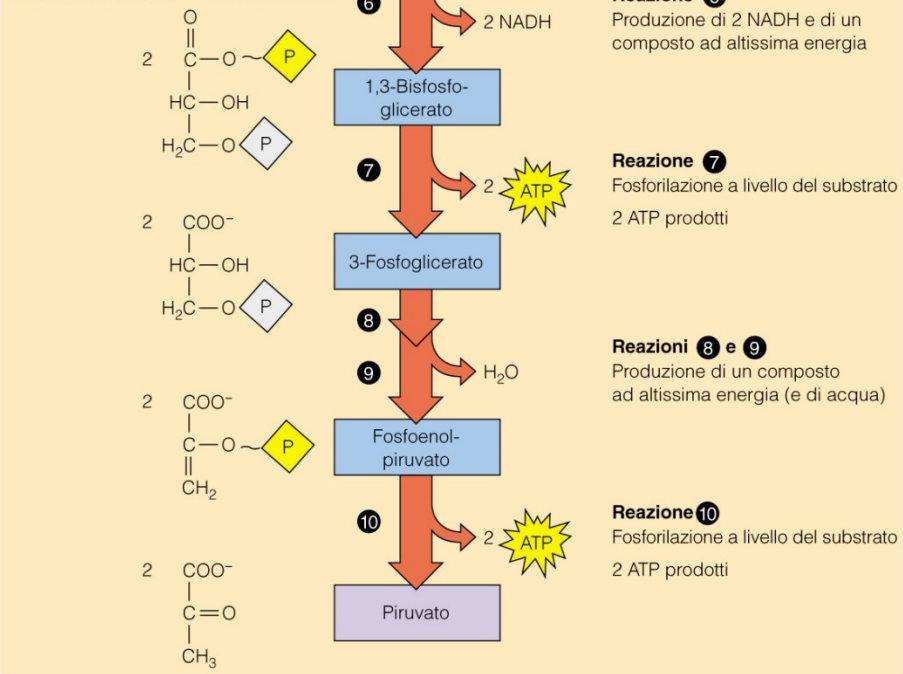




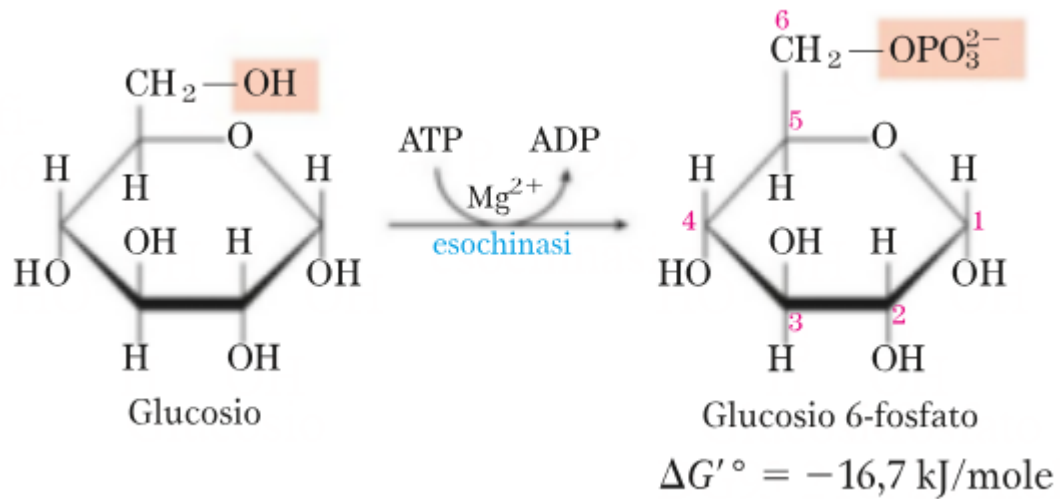
FASE DI INVESTIMENTO ENERGETICO



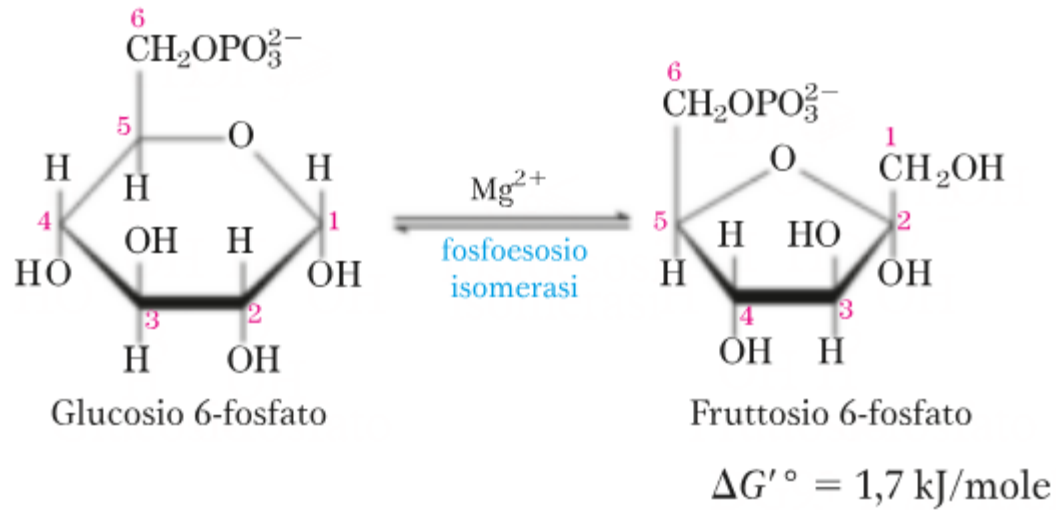
FASE DI PRODUZIONE ENERGETICA



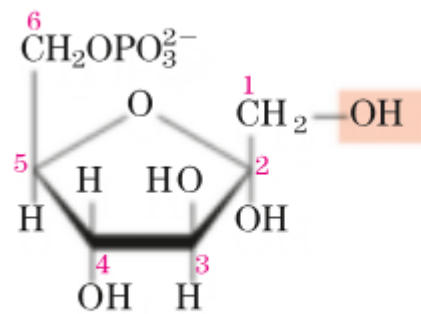
1. Fosforilazione del glucosio



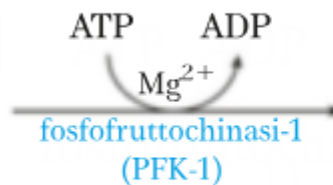
2. Conversione del glucosio 6P a fruttosio 6P



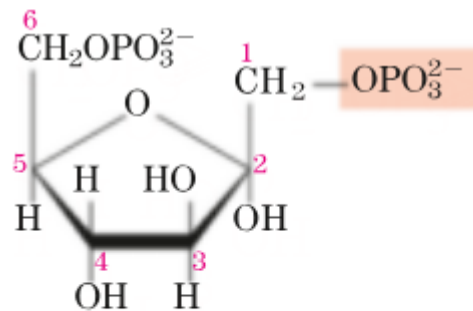
3. Fosforilazione del fruttosio 6P a fruttosio 1,6 bisfosfato



Fruttosio 6-fosfato



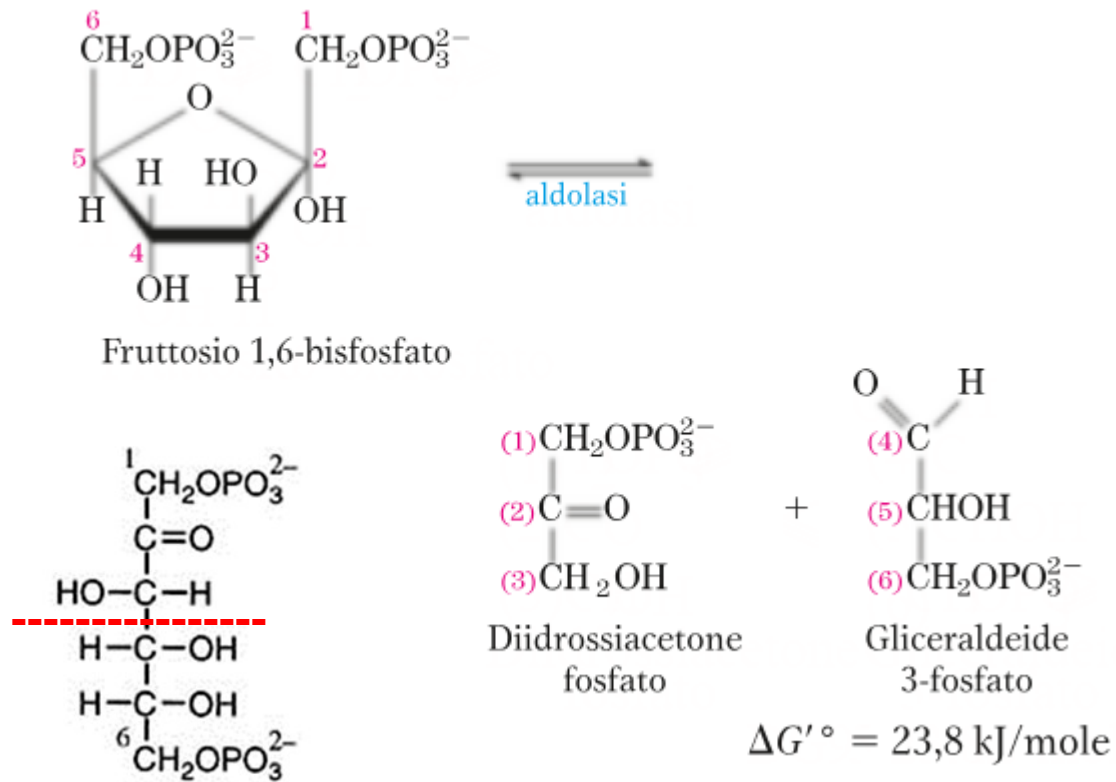
ENZIMA
ALLOSTERICO



Fruttosio 1,6-bisfosfato

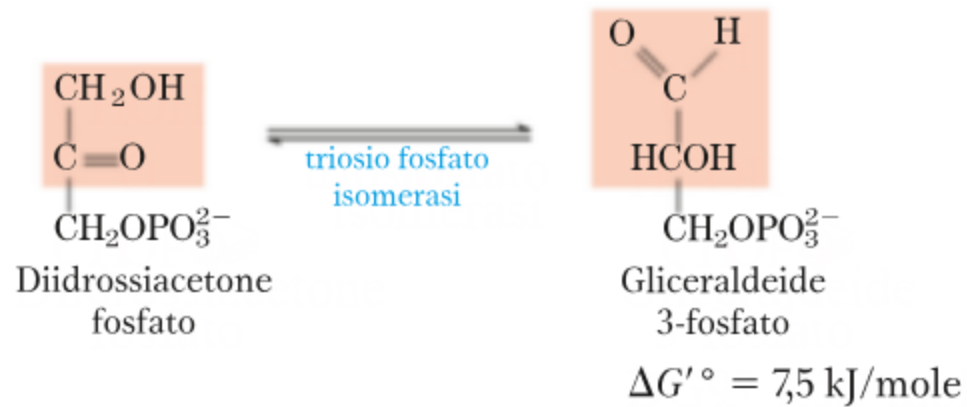
$$\Delta G' ^\circ = -14,2 \text{ kJ/mole}$$

4. Scissione del fruttosio 1,6 bis P

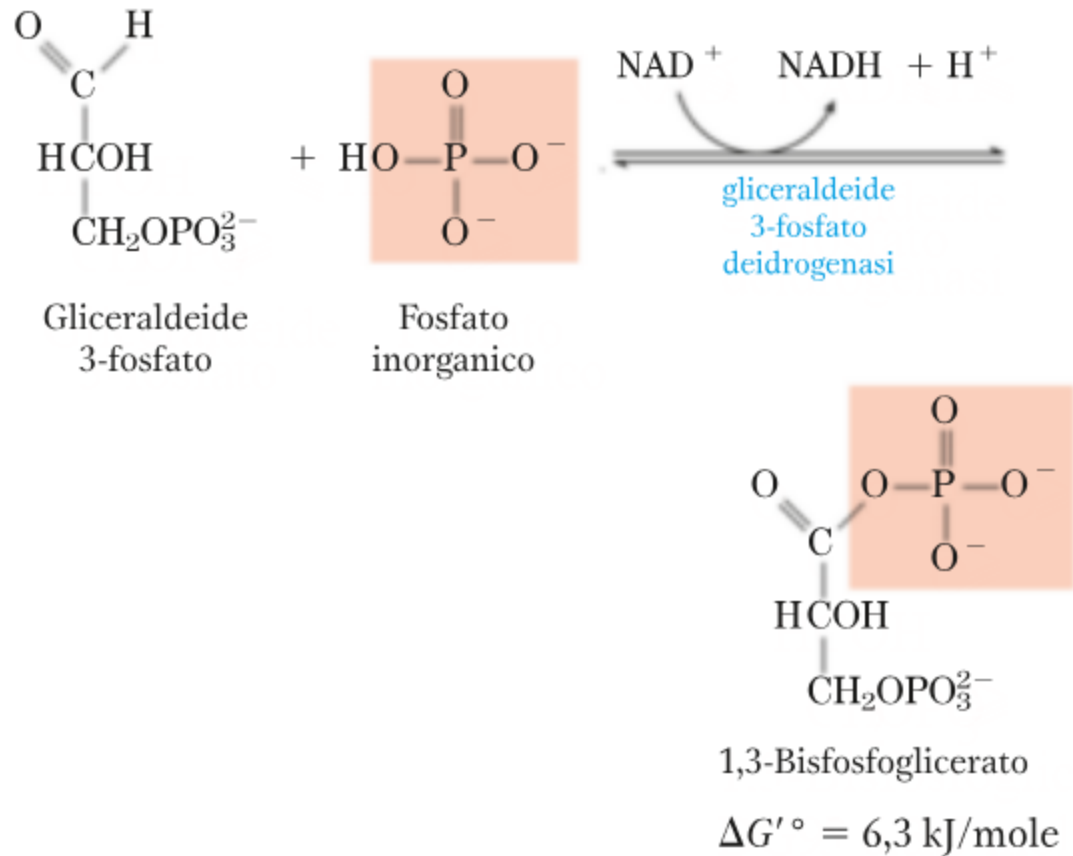


40 54.6330.091 331 140

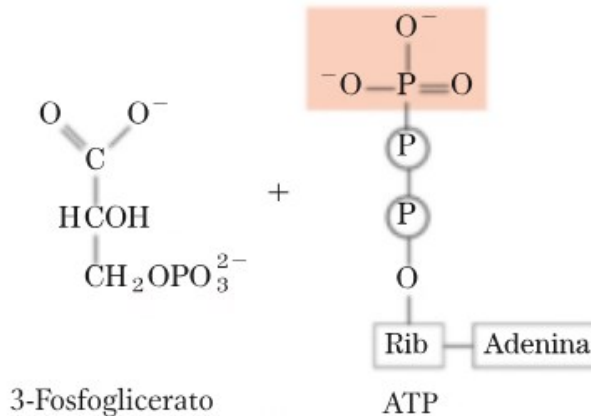
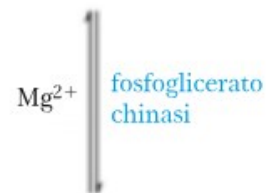
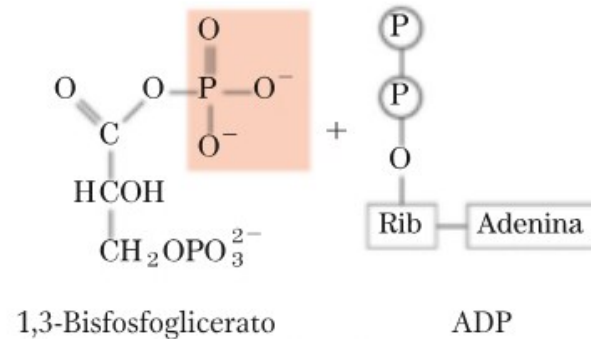
5. Interconversione dei triosi fosfato



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



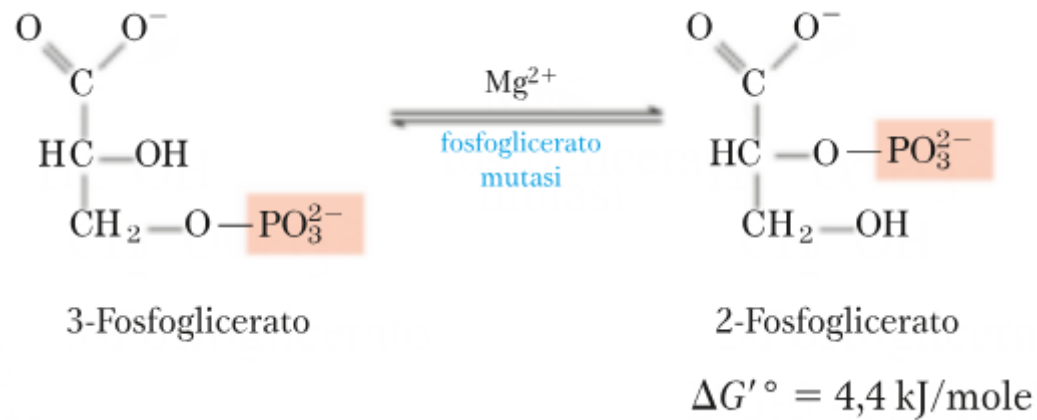
7. Trasferimento del gruppo fosforico da 1,3 bisfosfoglicerato all'ADP



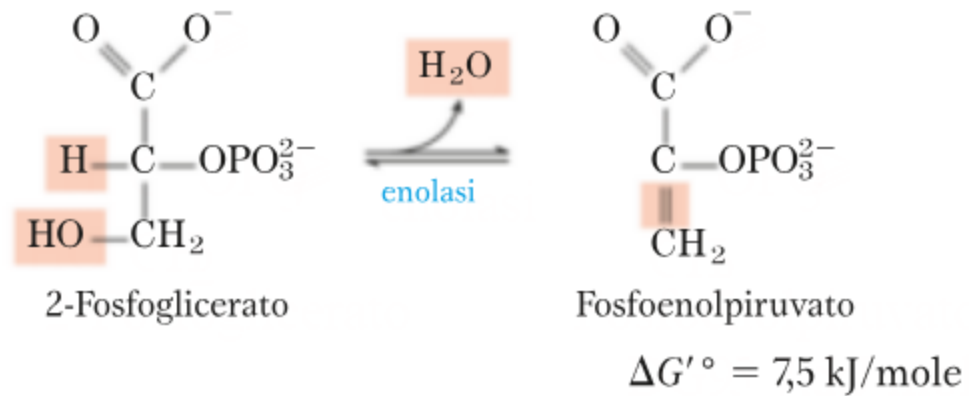
FOSFORILAZIONE A
LIVELLO DEL
SUBSTRATO

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

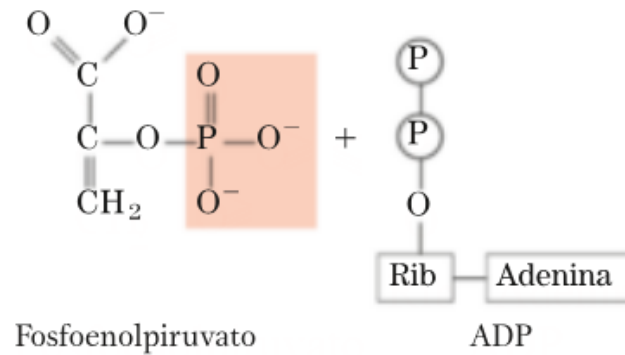
8. Conversione del 3-fosfoglicerato in 2-fosfoglicerato



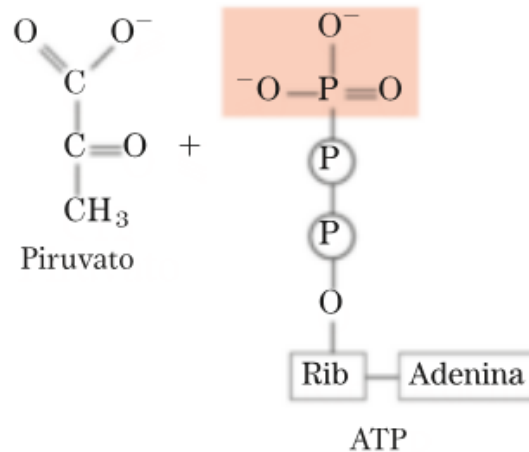
9. Deidratazione del 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato



10. Trasferimento del gruppo fosforico dal fosfoenolpiruvato all'ADP



Mg^{2+}, K^{+} piruvato chinasi



FOSFORILAZIONE A
LIVELLO DEL
SUBSTRATO

$$\Delta G'^{\circ} = -31,4 \text{ kJ/mole}$$

NADH / NAD⁺

Condizione aerobie

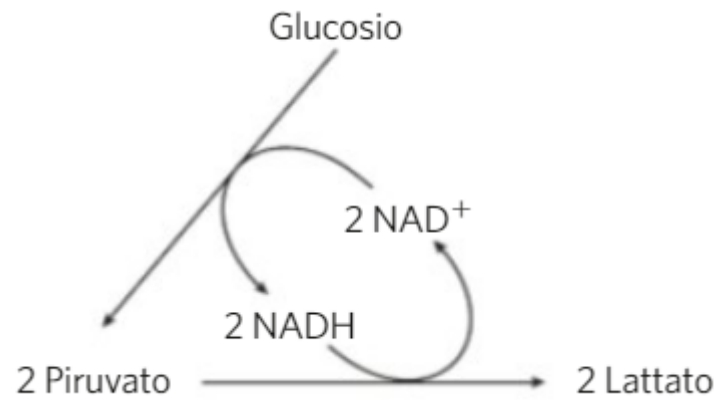
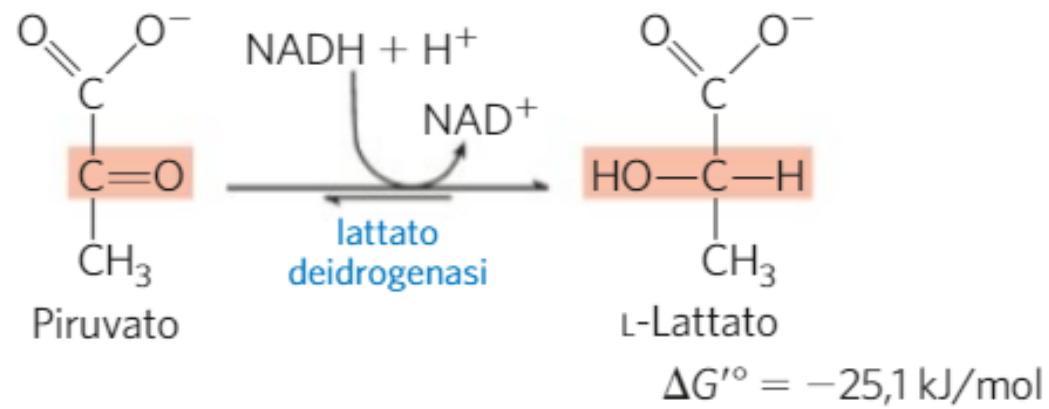
NADH viene ossidato da O₂ per dare NAD⁺

Condizioni anaerobie

piruvato + NADH + H⁺ → L-lattato + NAD⁺ **ΔG –**

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

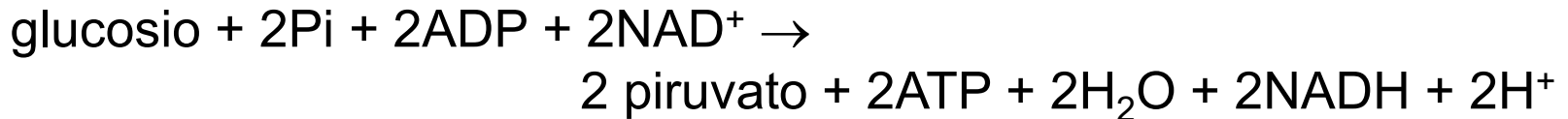
In questo modo NAD⁺ è riformato ed è pronto per essere riutilizzato nella deidrogenazione della gliceraldeide 3-fosfato. Non si ha accumulo di NAD⁺ e NADH.



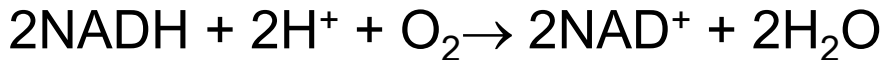
BILANCIO TOTALE DELLA GLICOLISI

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

condizioni aerobie

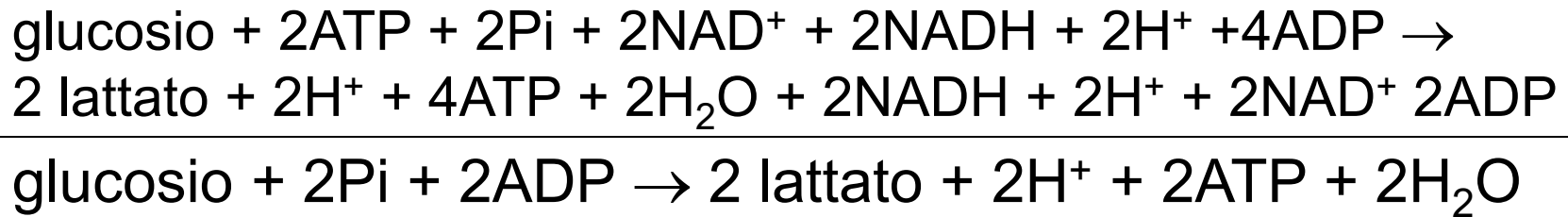


In queste condizioni aerobiche, si ha il trasferimento degli elettroni di NADH alla catena di trasporto di elettroni localizzata nei mitocondri



BILANCIO TOTALE DELLA GLICOLISI

condizioni anaerobie



Questa reazione è la somma di altre due:



Questi due processi sono accoppiati

$$\Delta G'^{\circ} \text{somma} = -136 \text{ kJ/mol}$$

LA GLICOLISI È STRETTAMENTE REGOLATA

Il flusso di glucosio attraverso la glicolisi è regolato in modo da mantenere costante il livello di ATP e degli intermedi della glicolisi da usare nella biosintesi.

La regolazione in tempi brevi si basa su equilibrato bilanciamento tra:

- il consumo di ATP

- la rigenerazione di NADH

- la regolazione allosterica di esochinasi (glucochinasi), PFK-1, piruvato chinasi

La regolazione in tempi più lunghi è effettuata dagli ormoni glucagone, insulina e adrenalina, e da variazioni dell'espressione dei geni di diversi enzimi glicolitici

VIE DI RIFORNIMENTO DELLA GLICOLISI

glicogeno
amido
disaccaridi
monosaccaridi

CARBOIDRATI INTRODOTTI CON LA DIETA

DIGESTIONE DELL'AMIDO E DEL GLICOGENO

DIGESTIONE ENZIMATICA: cavo orale, intestino tenue, orletto a spazzola delle cellule epiteliali intestinali.

- Bocca: α -amilasi salivare idrolizza i legami glicosidici ($\alpha 1 \rightarrow 4$) dell'amido, producendo oligosaccaridi
- Stomaco: basso pH inattiva l' α -amilasi
- Intestino tenue: α -amilasi pancreatica produce soprattutto maltosio e maltotriosio (il di- e il trisaccaride del glucosio).
- orletto a spazzola delle cellule epiteliali intestinali: enzimi deputati all'idrolisi di disaccaridi (es: maltasi, lattasi e saccarasi).

I monosaccaridi prodotti (glucosio, galattosio, fruttosio e mannosio) sono trasformati in parte a Glc nelle cellule epiteliali.

La miscela di esosi risultante viene assorbita nelle cellule epiteliali dell'intestino tenue e trasportata al fegato.

VIE DI UTILIZZO DEL FRUTTOSIO

muscoli e rene



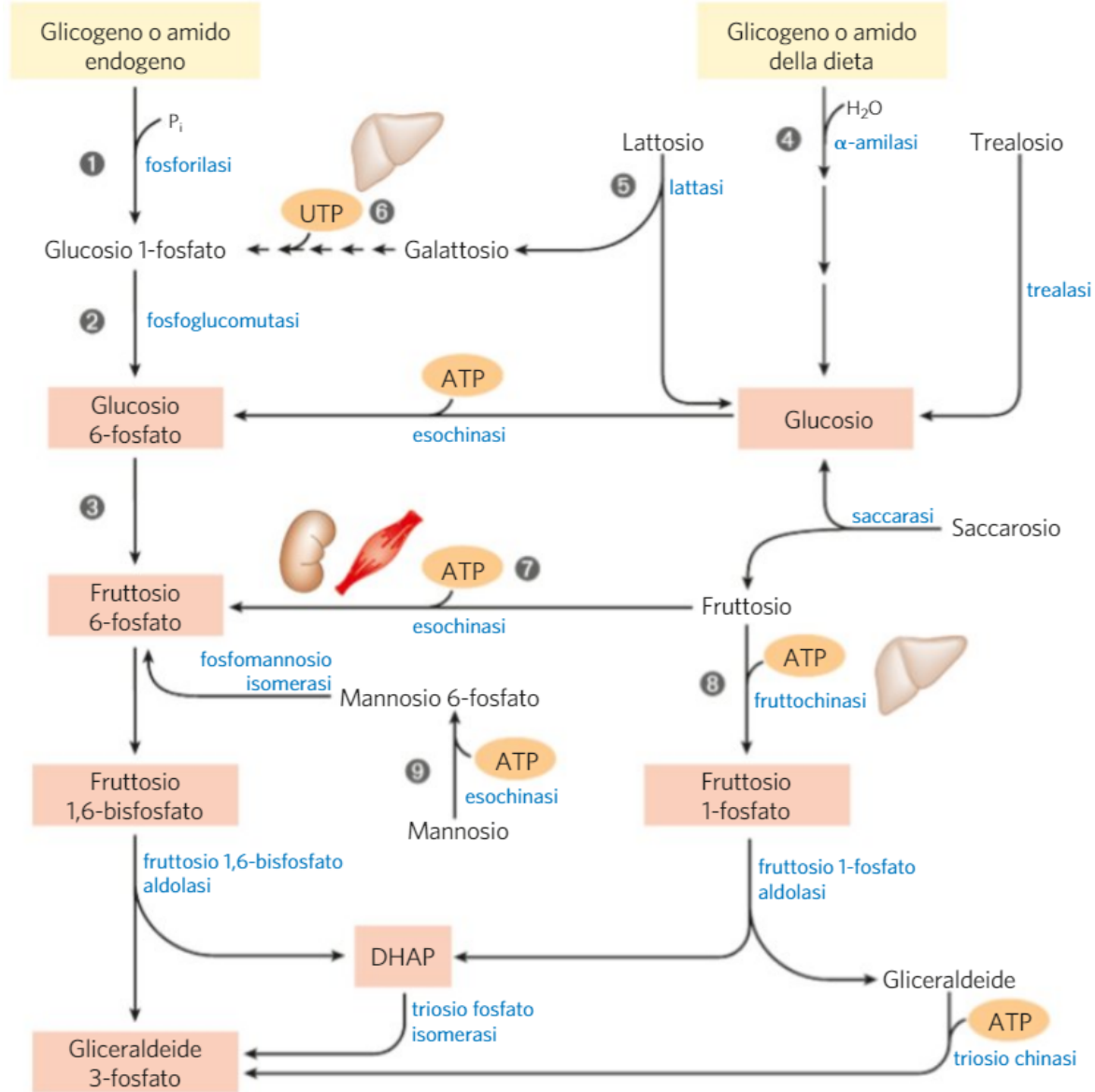
fegato



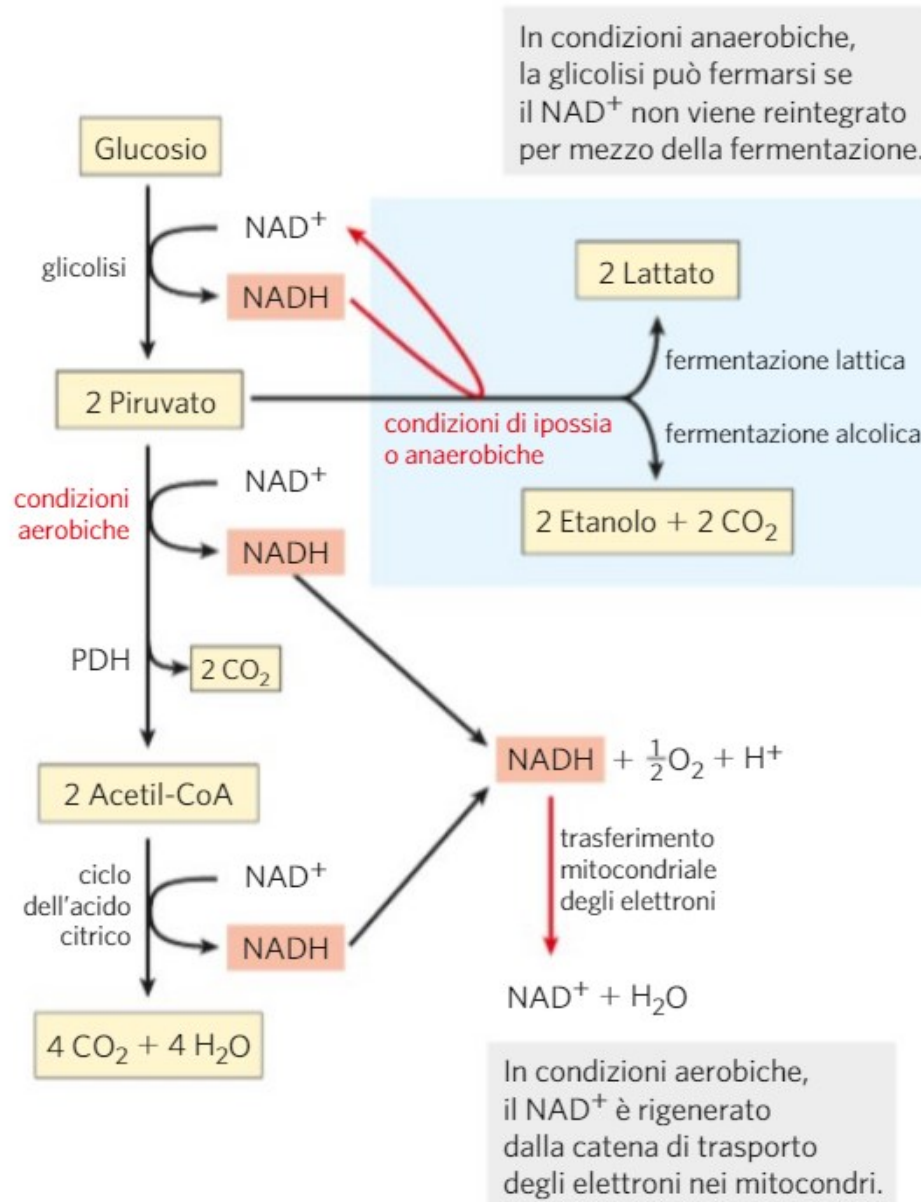
GLICOGENO ENDOGENO

Viene degradato mediante fosforolisi a Glc-6P
(capitolo metabolismo del glicogeno)

VIE DI ALIMENTAZIONE DELLA GLICOLISI



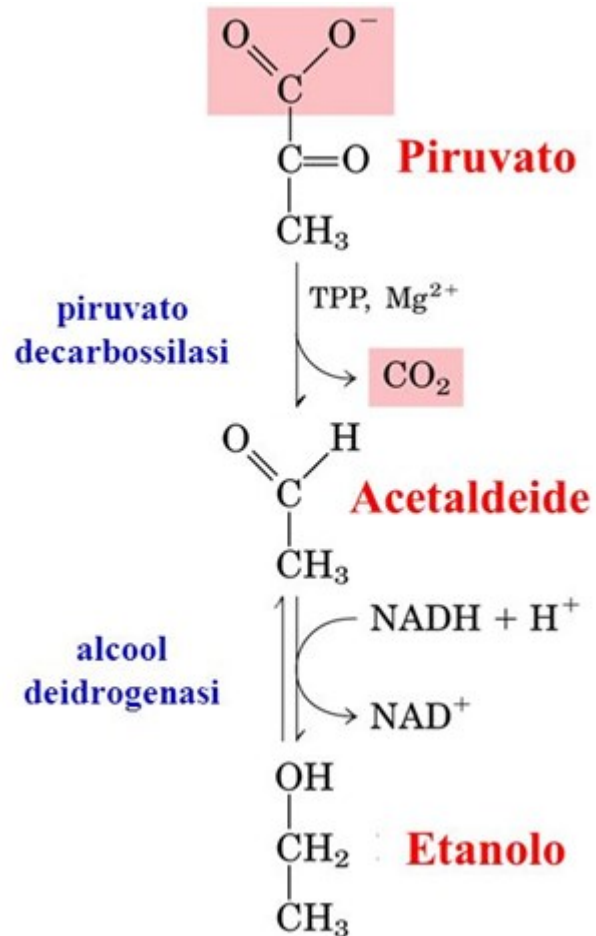
I TRE POSSIBILI DESTINI CATABOLICI DEL PIRUVATO



Fermentazione a lattato nel muscolo in attività, negli eritrociti, in altri tipi di cellule e in alcuni microrganismi.

Fermentazione: processo in cui viene estratta energia sotto forma di ATP senza consumo di ossigeno

FERMENTAZIONE ALCOLICA



Le fermentazioni sono utilizzate a livello industriale per produrre acido formico, acetico, propionico, butirrico, succinico ed alcoli quali metanolo, etanolo, glicerolo, isopropanolo



GLUCONEOGENESI

GLUCONEOGENESI

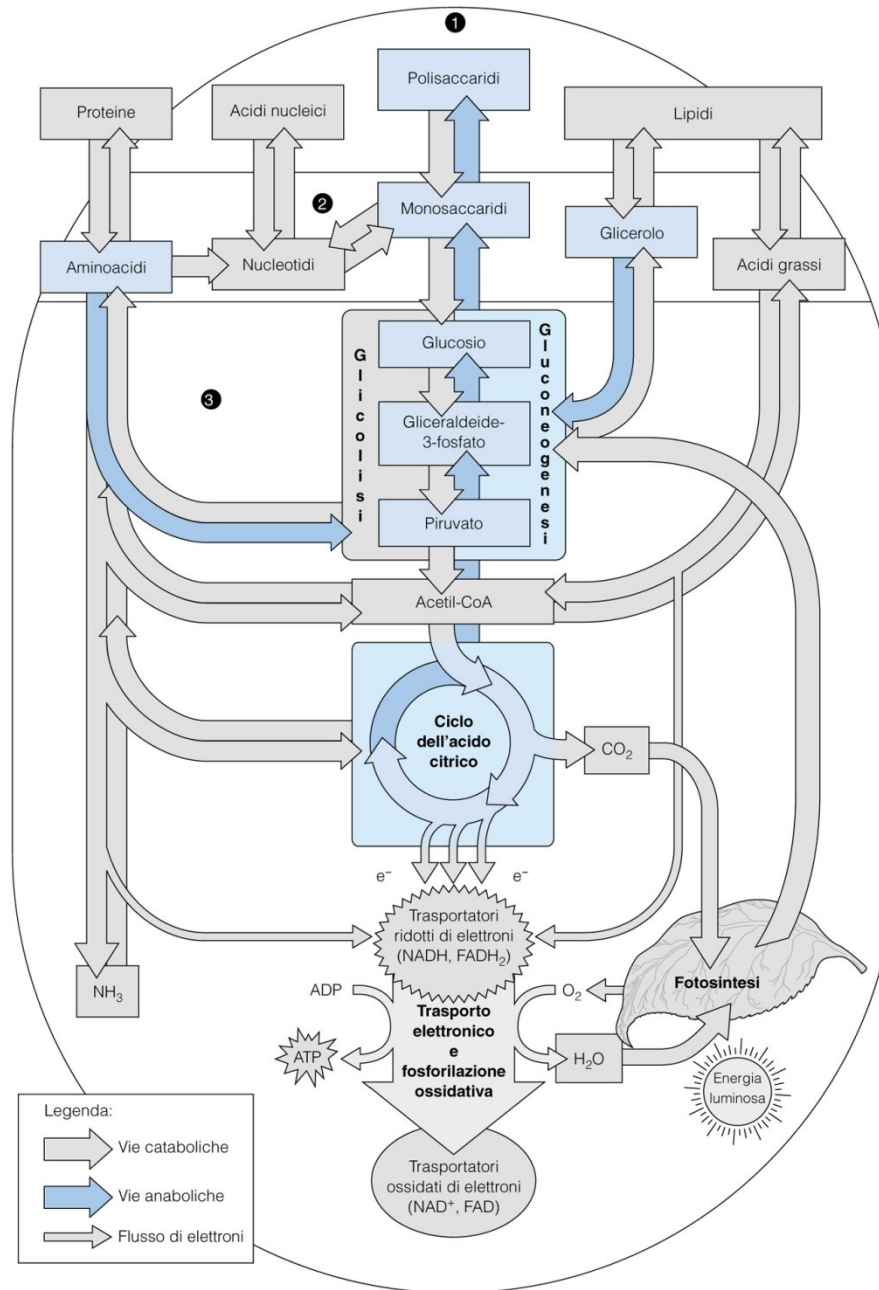
Sintesi di glucosio a partire da precursori non carboidrati.

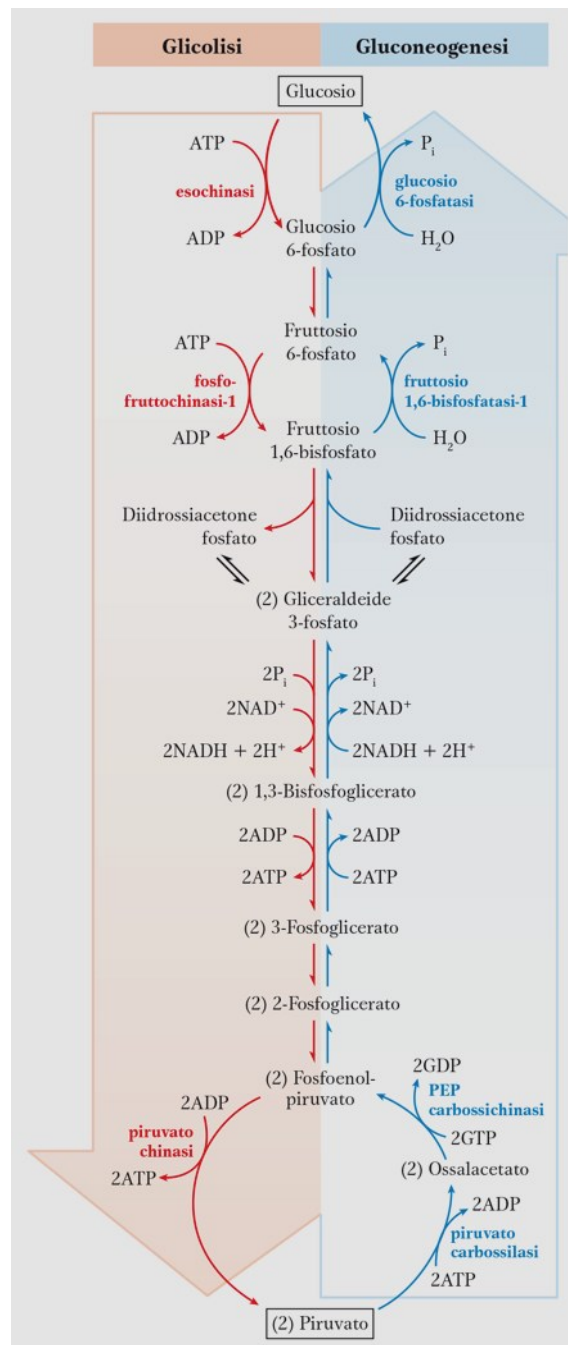
Fegato (in minor misura nel rene)

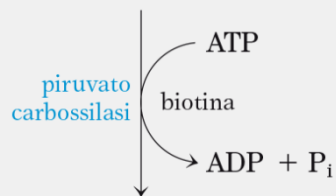
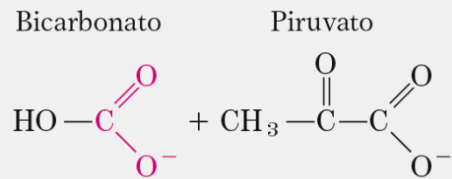
Precursori: lattato, piruvato, glicerolo, molti amminoacidi, intermedi del ciclo di Krebs.

Glicolisi e gluconeogenesi hanno in comune 7 reazioni enzimatiche che sono completamente reversibili.

3 reazioni sono invece irreversibili. Sono 3 meccanismi enzimatici alternativi che catalizzano reazioni diverse dalla glicolisi.

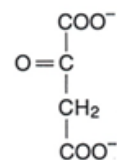




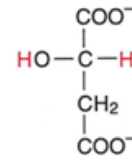


Ossalacetato

(a)



Ossalacetato



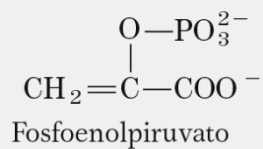
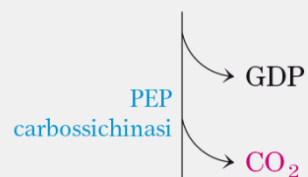
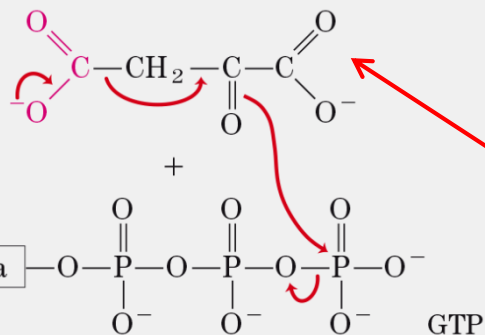
L-Malato



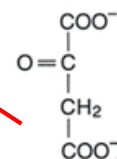
mitocondrio

citosol

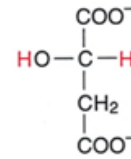
Ossalacetato



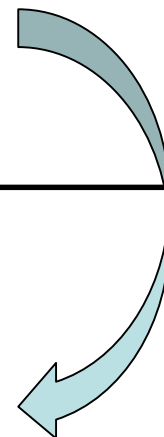
(b)



Ossalacetato



L-Malato

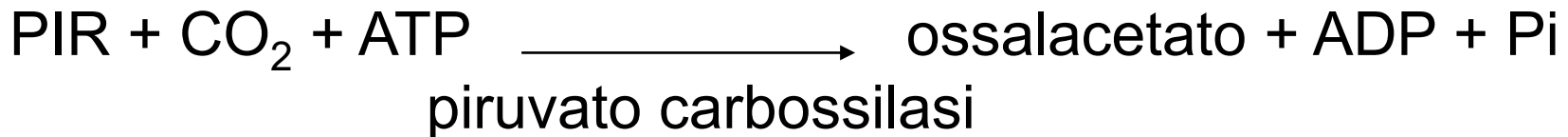


glicolisi: $\text{PEP} + \text{ADP} \rightarrow \text{PIR} + \text{ATP}$ $\Delta G'^{\circ} = -31.4 \text{ KJ/mole}$

gluconeogenesi: sequenza di reazioni che in alcuni animali richiede enzimi del citosol e dei mitocondri delle cellule epatiche.

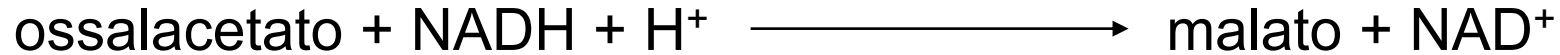
QUANDO PIR È PRECURSORE

PIR viene trasportato nei mitocondri dal citosol.

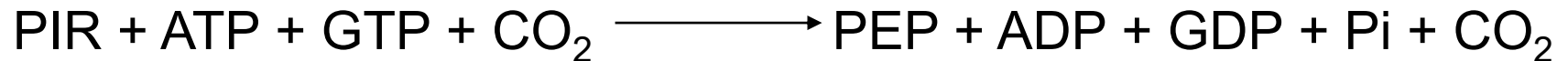
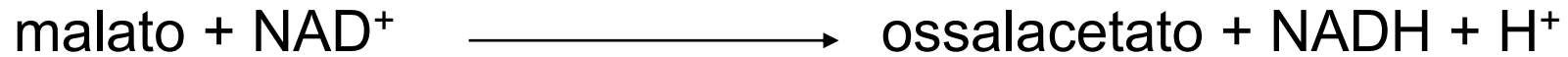


reazione anaplerotica: acetil-CoA è modulatore +

Non ci sono trasportatori per l'ossalacetato



malato esce dal mitocondrio mediante un trasportatore. In questo modo equivalenti riducenti vengono spostati nel citosol.



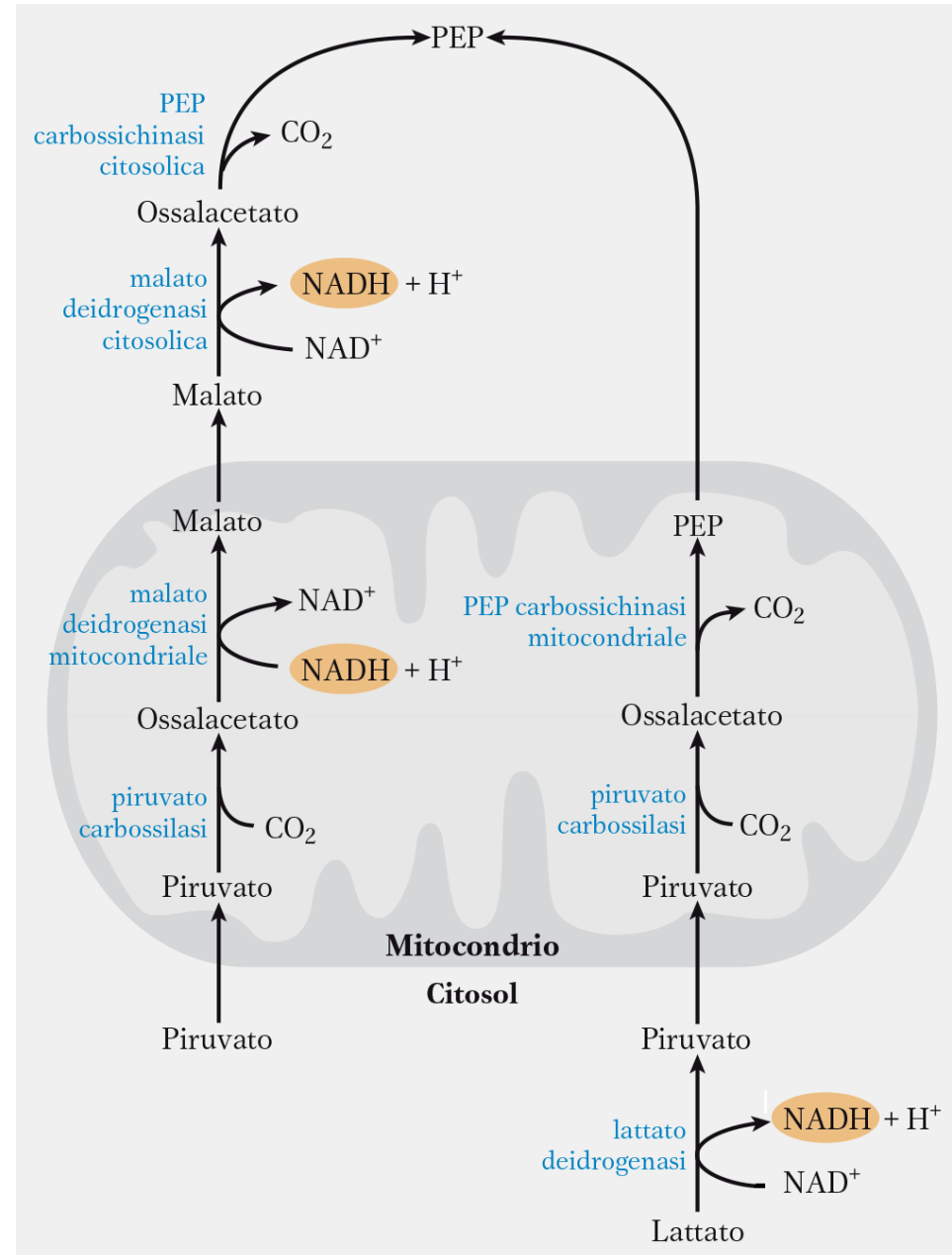
$$\Delta G'^{\circ} = +0.9 \text{ kJ/mole}$$

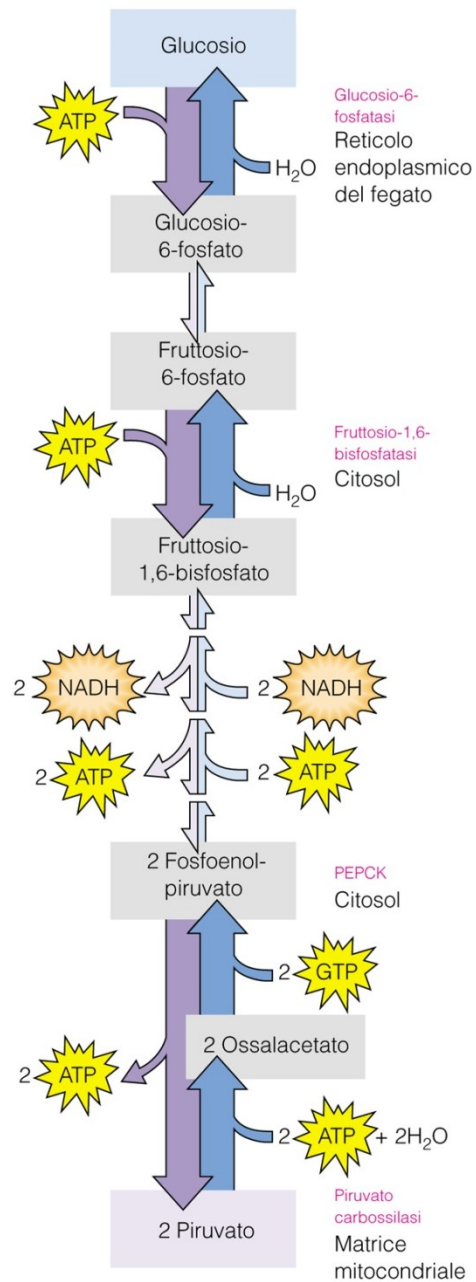
Quando il precursore è lattato la via è più breve. La conversione del lattato a piruvato nel citosol genera NADH. Quindi non è necessaria l'esportazione di malato.

Il lattato è prodotto principalmente negli eritrociti e nel muscolo.

Nel citosol:

$[NADH]/[NAD^+] = 8 \times 10^{-4}$, circa 10^5 volte più basso di quello nei mitocondri

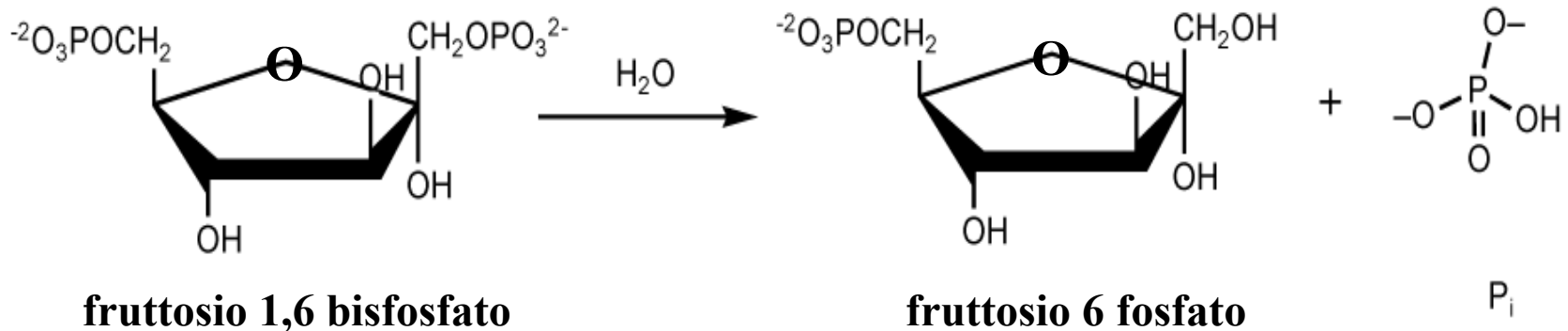




Somma:	Somma:
+ 2ATP + 2NADH	- 4ATP - 2GTP - 2NADH

Conversione di Fruttosio-1,6-bisfosfato a Fruttosio-6-fosfato

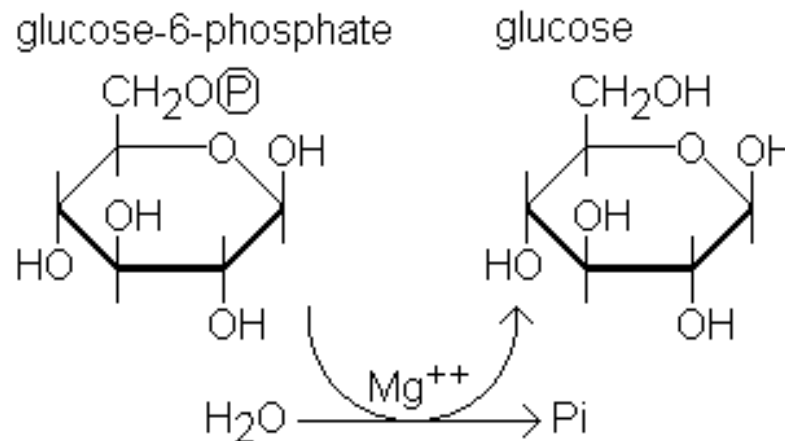
La conversione di Fruttosio-1,6-bisfosfato a fruttosio 6-fosfato è una semplice reazione di idrolisi ed è catalizzata dall'enzima fruttosio-1,6 bisfosfatasi 1 (FBPasi 1). Questo è un punto principale di regolazione della gluconeogenesi



$$\Delta G'^0 = -16,3 \text{ kJ/mole}$$

Defosforilazione di Glu-6-P a Glu libero

Glucosio-6-fosfatasi interviene nell'omeostasi del glucosio. Questo enzima si trova principalmente nelle cellule epatiche che possono immettere Glu in circolo. L'enzima catalizza l'idrolisi del gruppo fosfato dal glucosio 6 fosfato.



$$\Delta G'^0 = -13,8 \text{ kJ/mole}$$

Table 19–2 Sequential reactions in gluconeogenesis starting from pyruvate*

Pyruvate + HCO ₃ ⁻ + ATP	→ oxaloacetate + ADP + P _i + H ⁺	×2
Oxaloacetate + GTP	→ phosphoenolpyruvate + CO ₂ + GDP	×2
Phosphoenolpyruvate + H ₂ O	→ 2-phosphoglycerate	×2
2-Phosphoglycerate	→ 3-phosphoglycerate	×2
3-Phosphoglycerate + ATP	→ 1,3-bisphosphoglycerate + ADP + H ⁺	×2
1,3-Bisphosphoglycerate + NADH + H ⁺	→ glyceraldehyde-3-phosphate + NAD ⁺ + P _i	×2
Glyceraldehyde-3-phosphate	→ dihydroxyacetone phosphate	
Glyceraldehyde-3-phosphate + dihydroxyacetone phosphate	→ fructose-1,6-bisphosphate	
Fructose-1,6-bisphosphate + H ₂ O	→ fructose-6-phosphate + P _i	
Fructose-6-phosphate	→ glucose-6-phosphate	
Glucose-6-phosphate + H ₂ O	→ glucose + P _i	



*The bypass reactions are in red; all other reactions are reversible steps of glycolysis. The figures at the right indicate that the reaction is to be counted twice, because two three-carbon precursors are required to make a molecule of glucose. Note that the reactions required to replace the cytosolic NADH

consumed in the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase reaction (the conversion of lactate to pyruvate in the cytosol or the transport of reducing equivalents from the mitochondria to the cytosol in the form of malate) are not considered in this summary.

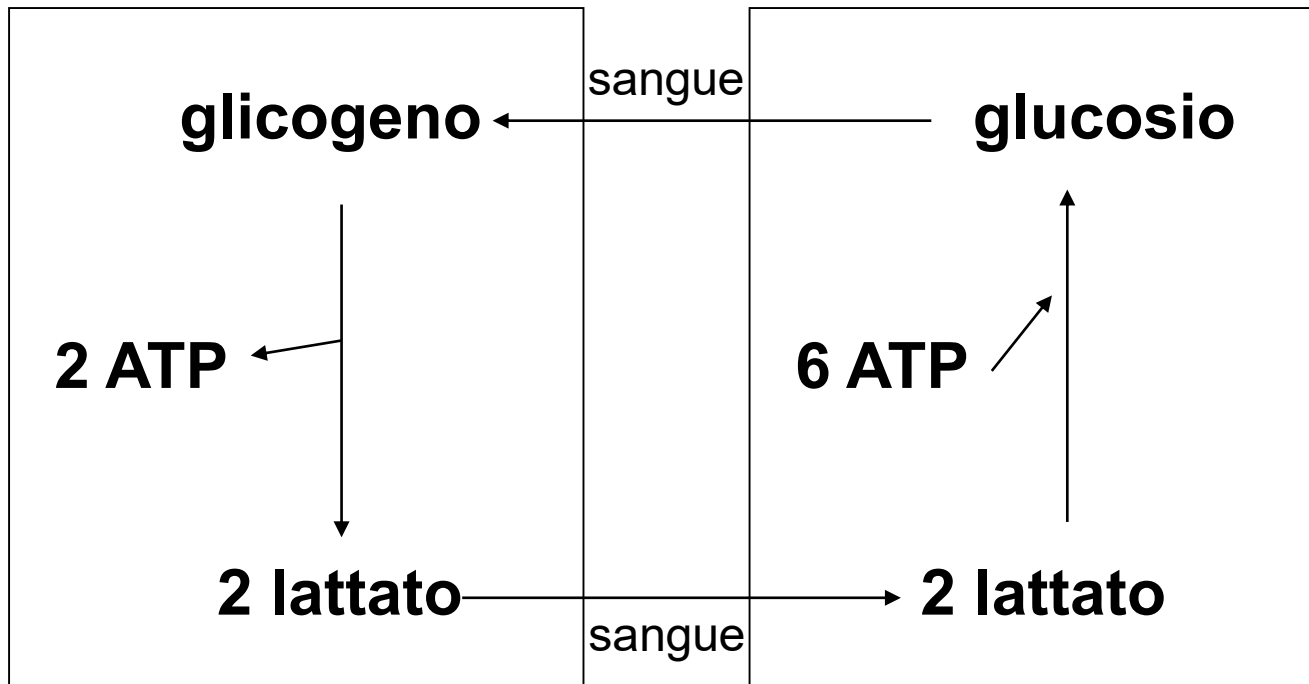
La gluconeogenesi è energeticamente dispendiosa, ma essenziale

CICLO DI CORI

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

Muscolo scheletrico

Fegato



glicolisi

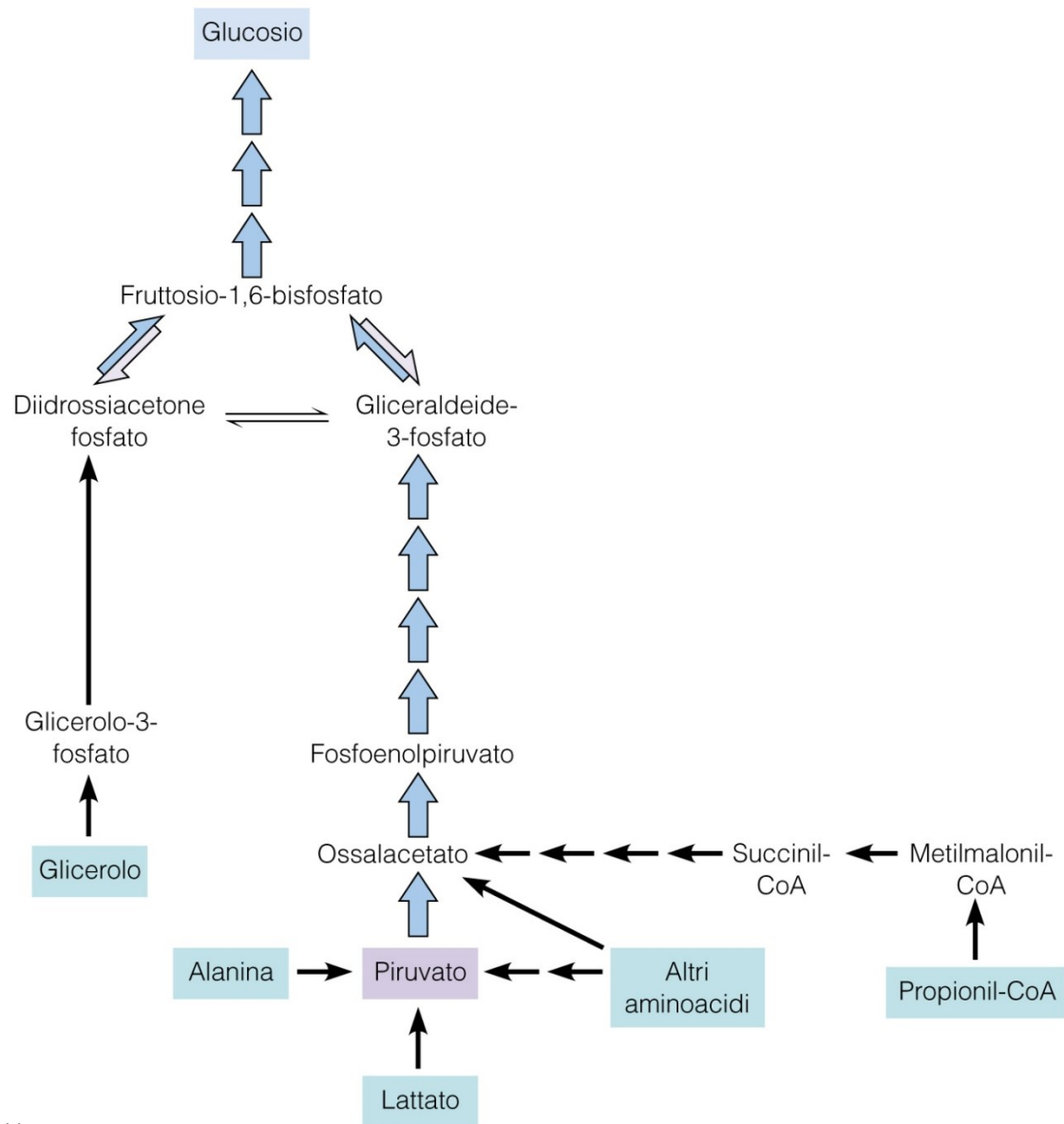
gluconeogenesi

PRECURSORI DEL GLUCOSIO

1) intermedi del ciclo dell'acido citrico: citrato, isocitrato, α -chetoglutarato, succinato, fumarato, malato. Nel ciclo dell'acido citrico possono venir ossidati a ossalacetato che poi viene trasformato in PEP.

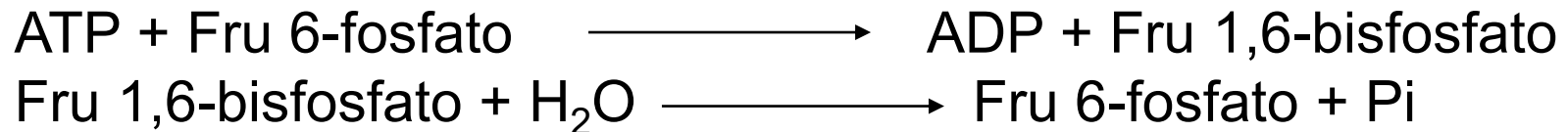
Normalmente Acetil-CoA non può venir trasformato in PIR. Non c'è trasformazione **netta** di acidi grassi a numero pari di atomi di C in Glc.

2) amminoacidi glucogenici



LA GLICOLISI E LA GLUCONEOGENESI SONO RECIPROCAMENTE REGOLATE

in 3 punti delle 2 vie metaboliche una reazione enzimatica della via catabolica viene sostituita da una reazione enzimatica della via anabolica



somma: $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{ADP} + \text{Pi} + \text{calore}$
spreco di energia senza produzione di lavoro metabolico

CICLO FUTILE (o DEL SUBSTRATO)

In condizioni normali i cicli futili non funzionano perché ci sono meccanismi regolatori reciproci.

A volte i cicli futili possono avvenire allo scopo di produrre calore.