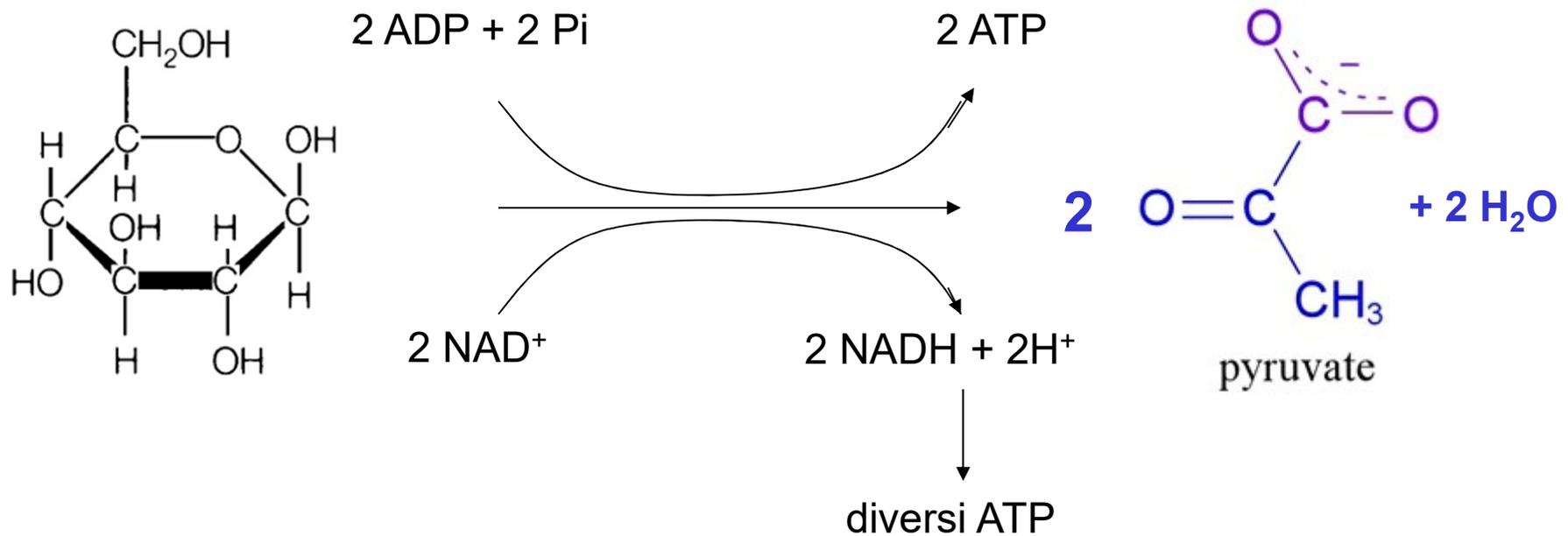




Principali vie di utilizzo del glucosio

Cap.16

GLICOLISI



Via metabolica in 10 tappe (reazioni)

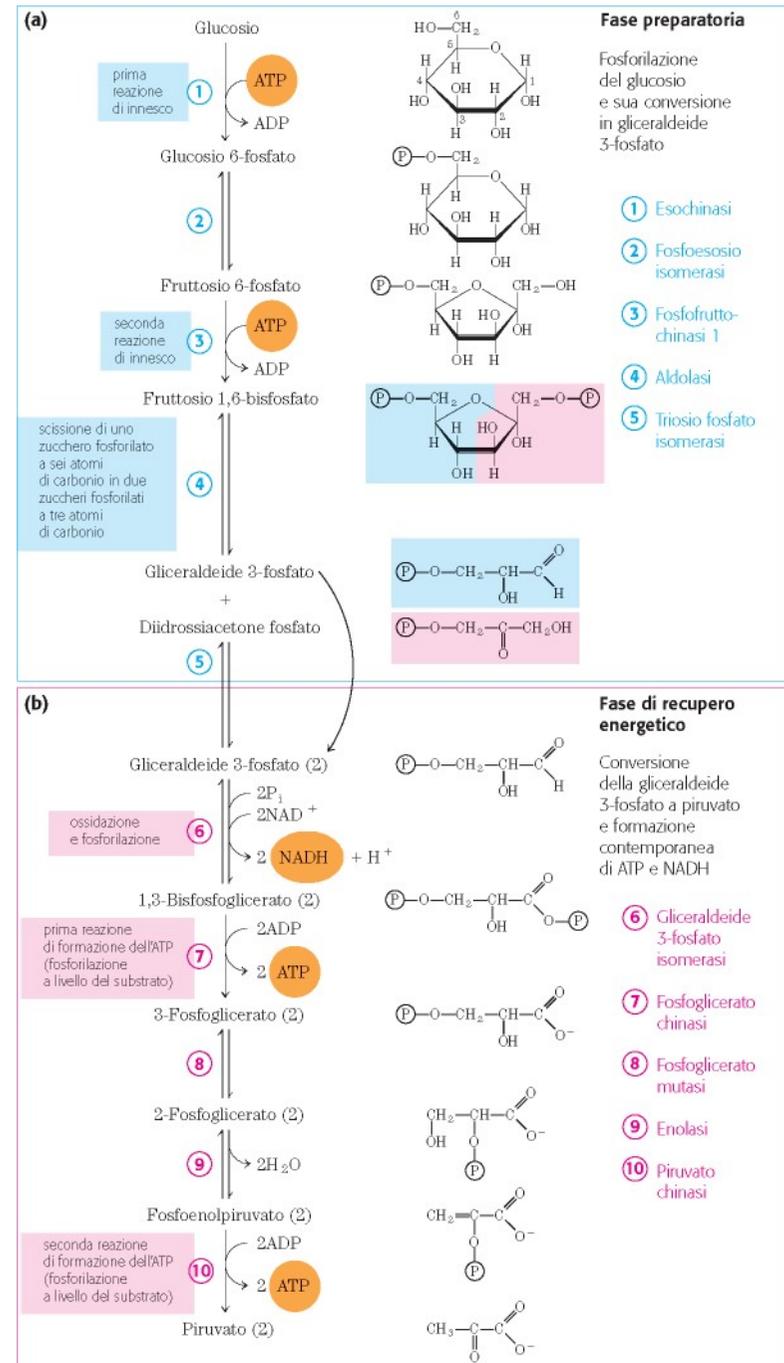
La glicolisi può essere divisa in 2 fasi

Fase preparatoria (5 reazioni)

Vengono "investite" 2 molecole ATP creando Intermedi fosforilati

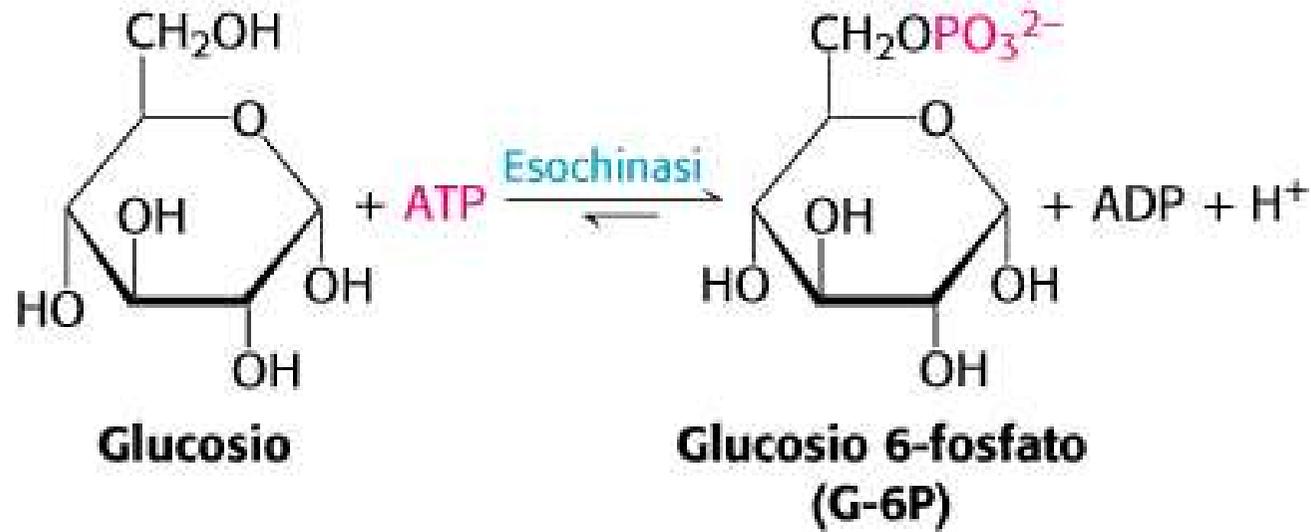
Fase di recupero energetico (5 reazioni)

Vengono prodotte 4 molecole ATP



Prima reazione: attivazione del glucosio

Legame fosfo-estere



Prima reazione di **investimento**: viene **idrolizzata** una molecola di **ATP**

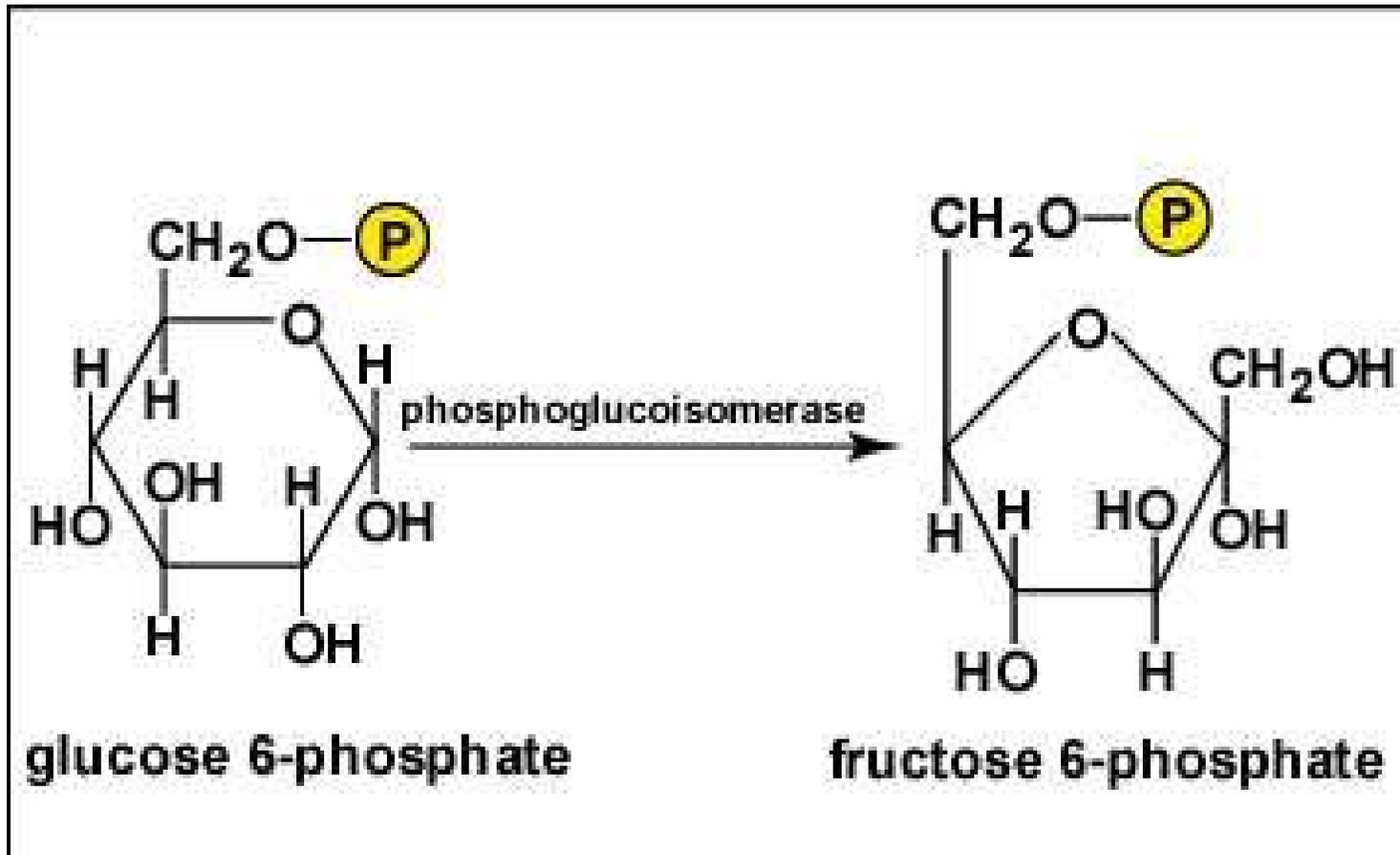
Chinasi: enzimi che catalizzano reazioni di fosforilazione

Tutti gli intermedi della glicolisi sono fosforilati

Intermedio metabolico: prodotto di una delle reazioni che diventa substrato per la reazione successiva

Es: A → B → C → D

Seconda reazione: isomerizzazione del G-6P a F-6P

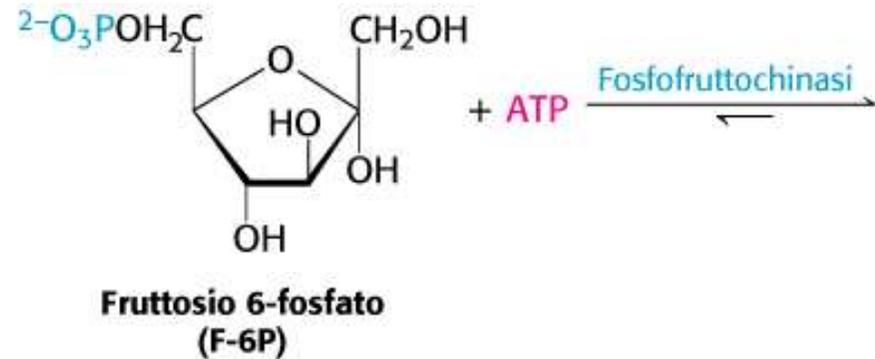


Aldoso

Chetoso
(gruppo chetonico)

Terza reazione: fosforilazione del F-6P a F1,6 BP

Seconda reazione di **investimento**:
viene **idrolizzata** una
molecola di **ATP**



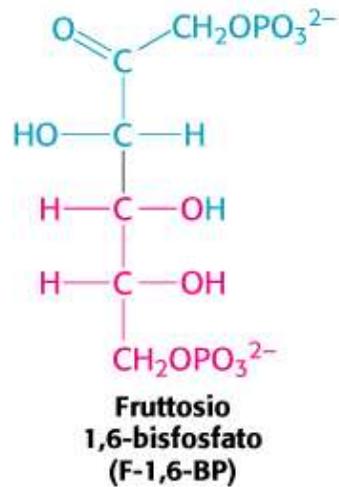
Sia il glucosio 6-fosfato che il fruttosio 6-fosfato possono essere **intermedi di altre vie metaboliche**.

Il fruttosio 1-6-difosfato è **solamente intermedio della glicolisi**.

Questa reazione **IMPEGNA** lo zucchero nella glicolisi

RAZIONE IRREVERSIBILE → Importante punto di controllo

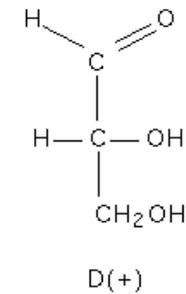
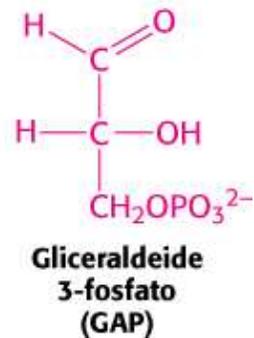
Quarta reazione: scissione del chetoesoso per formare due triosi



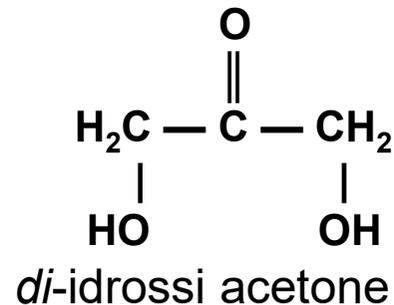
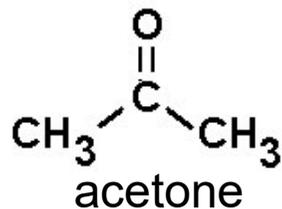
E' una reazione di condensazione aldolica
(condensazione di due carbonili) **inversa**

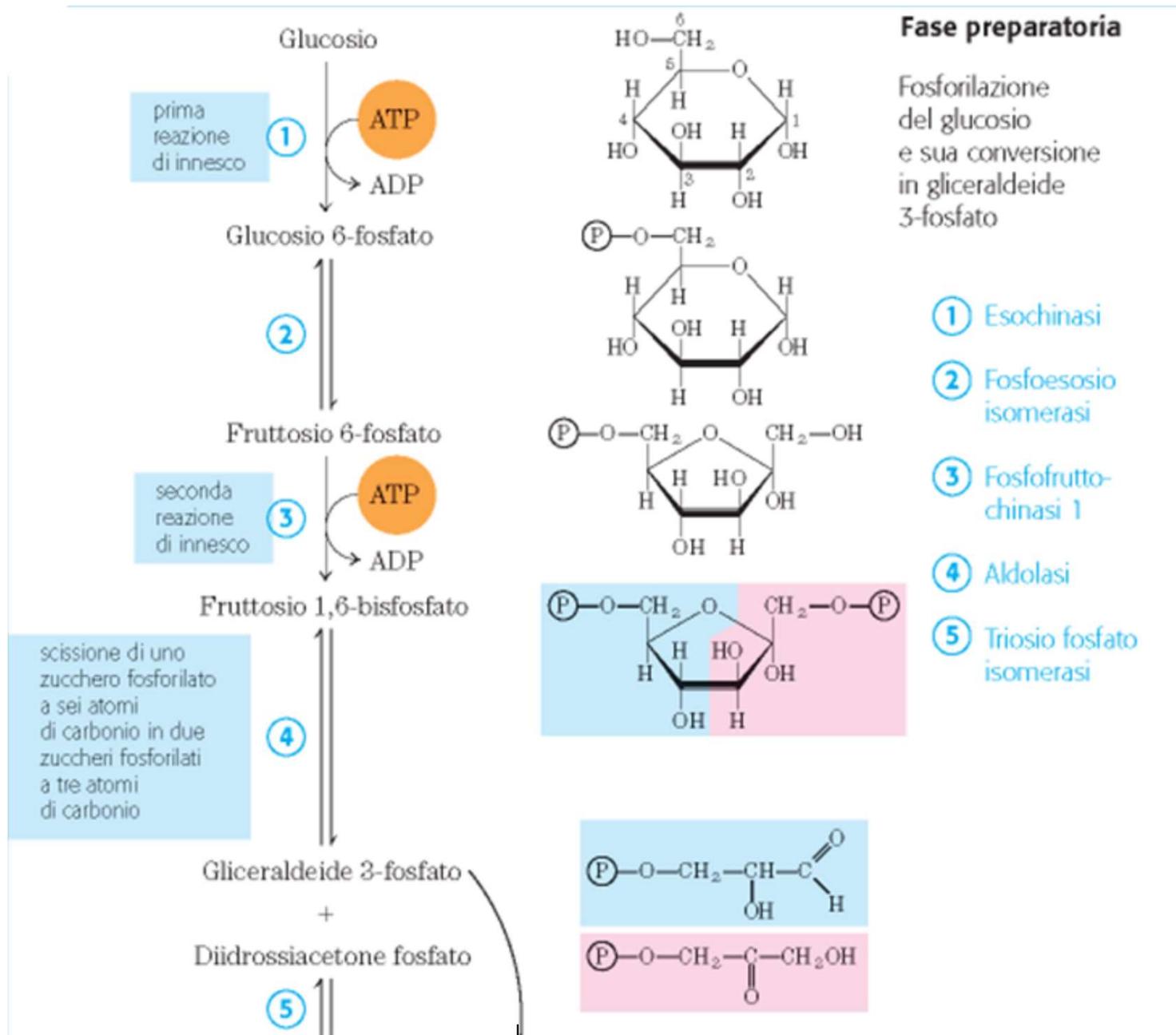


+



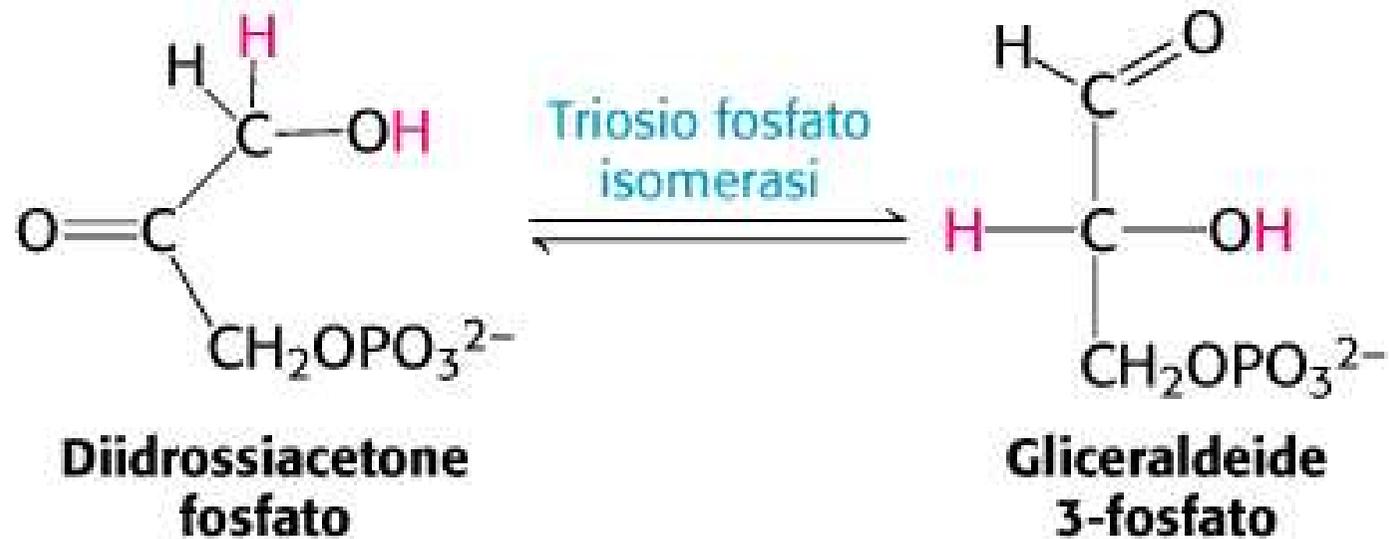
gliceraldeide: aldeide glicerica





Solo GA-3P procede nella seconda fase della glicolisi

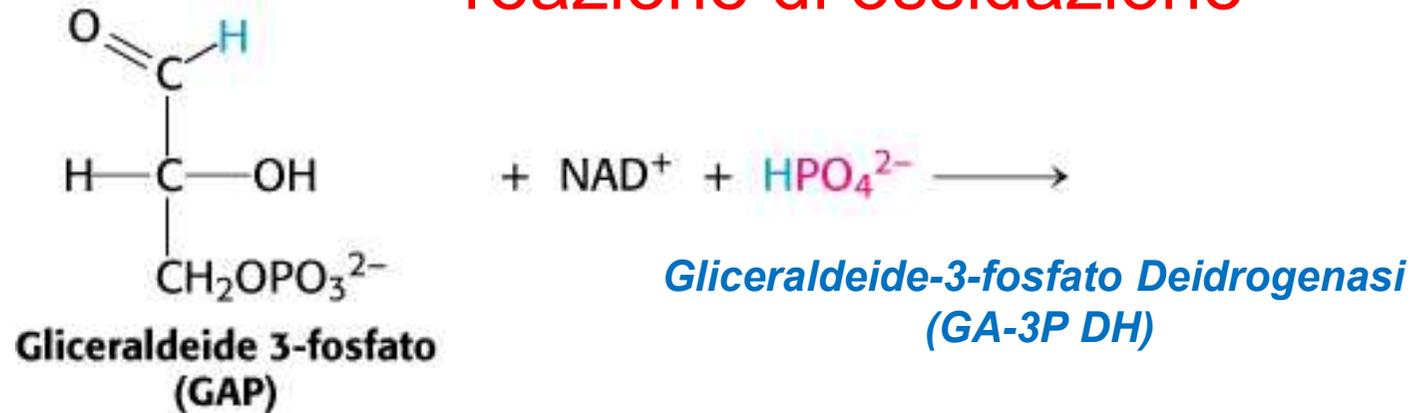
Quinta reazione: isomerizzazione di DHP a GA3P



- Enzima molto efficiente
- Si dice che abbia raggiunto la “perfezione catalitica”

Sesta reazione della glicolisi (inizia la seconda fase)

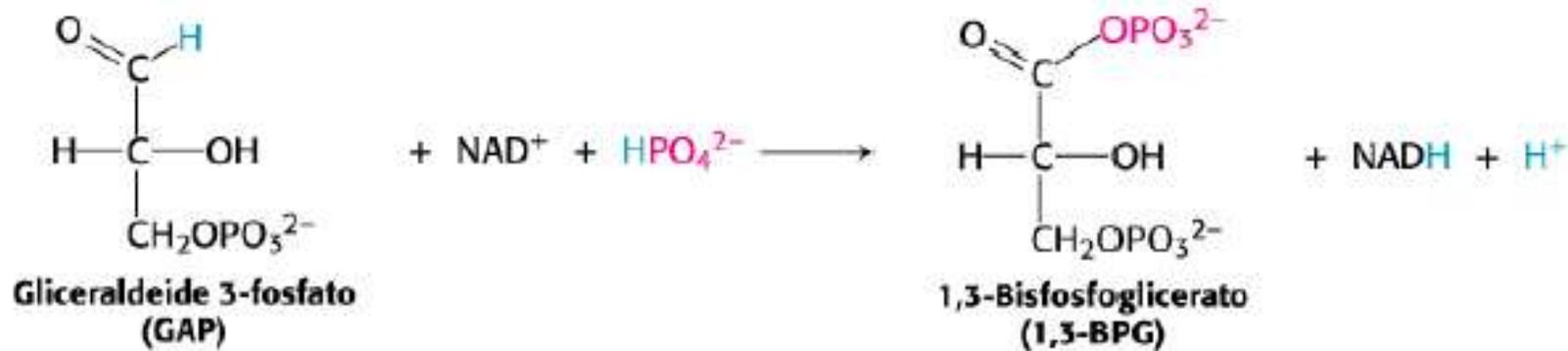
reazione di ossidazione



- NB, non una *Chinasi* (non usa ATP) ma una *Deidrogenasi* (reazione redox)
- Attiva GA-3P per introduzione di Pi e contemporaneamente forma NADH

NB nella 2ª fase tutte le reazioni sono sdoppiate (2 x GA-3p → 2 x 1,3BPG)

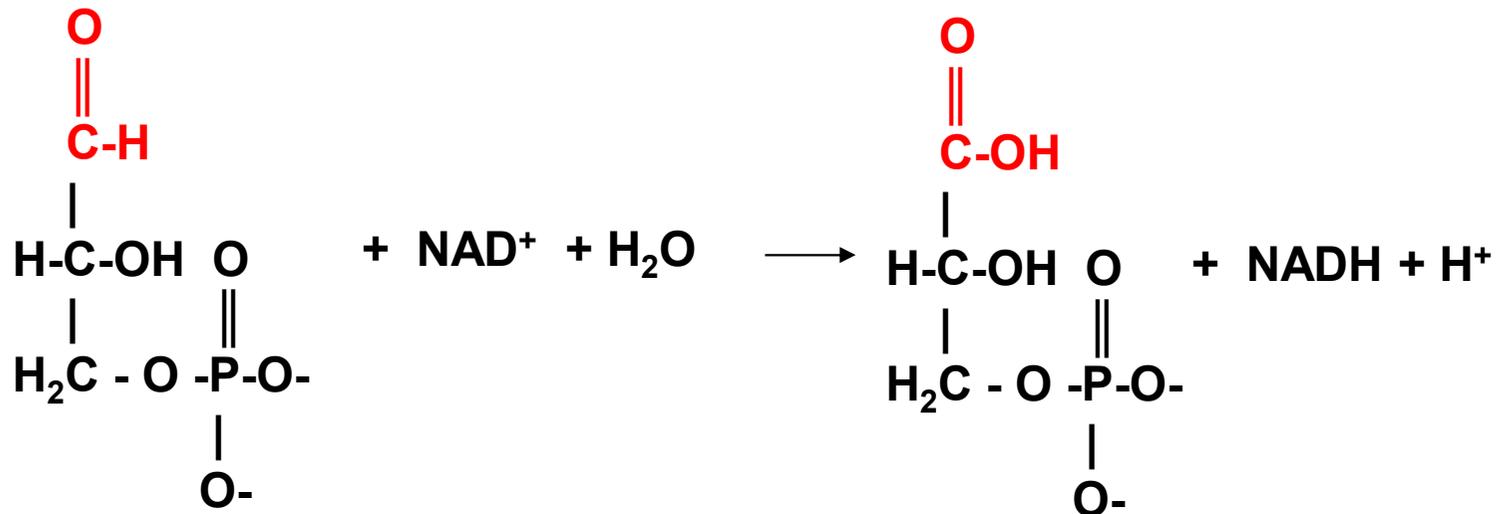
Gliceraldeide-3-fosfato Deidrogenasi (GA-3P DH)



- Nel **CATABOLISMO** la reazione più importante è l'**ossidazione**.
- Qui si ossida un'aldeide ad acido.
- La **gliceraldeide 3P deidrogenasi** è un **ossido-reduttasi NAD dipendente**.
- E' una reazione unica nel suo genere. L'accettore di idrogeni è il NAD+.
- Si forma un'**anidride fosforica**, l'**1,3-bifosfoglicerato** con **alto potenziale di trasferimento** del fosfato

I semireazione: è un'ossidazione

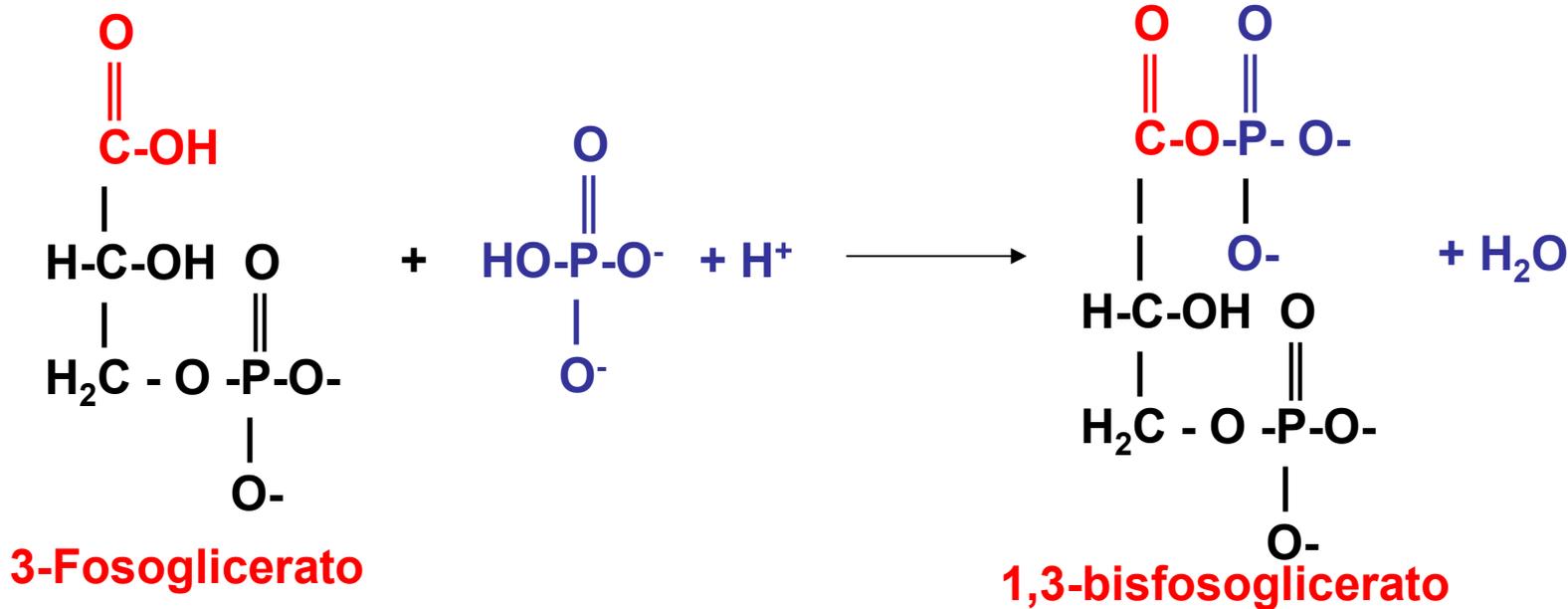
l'**aldeide** è ossidata ad **acido carbossilico**,
il **NAD⁺** è ridotto a **NADH + H⁺**



Gliceraldeide 3-fosfato

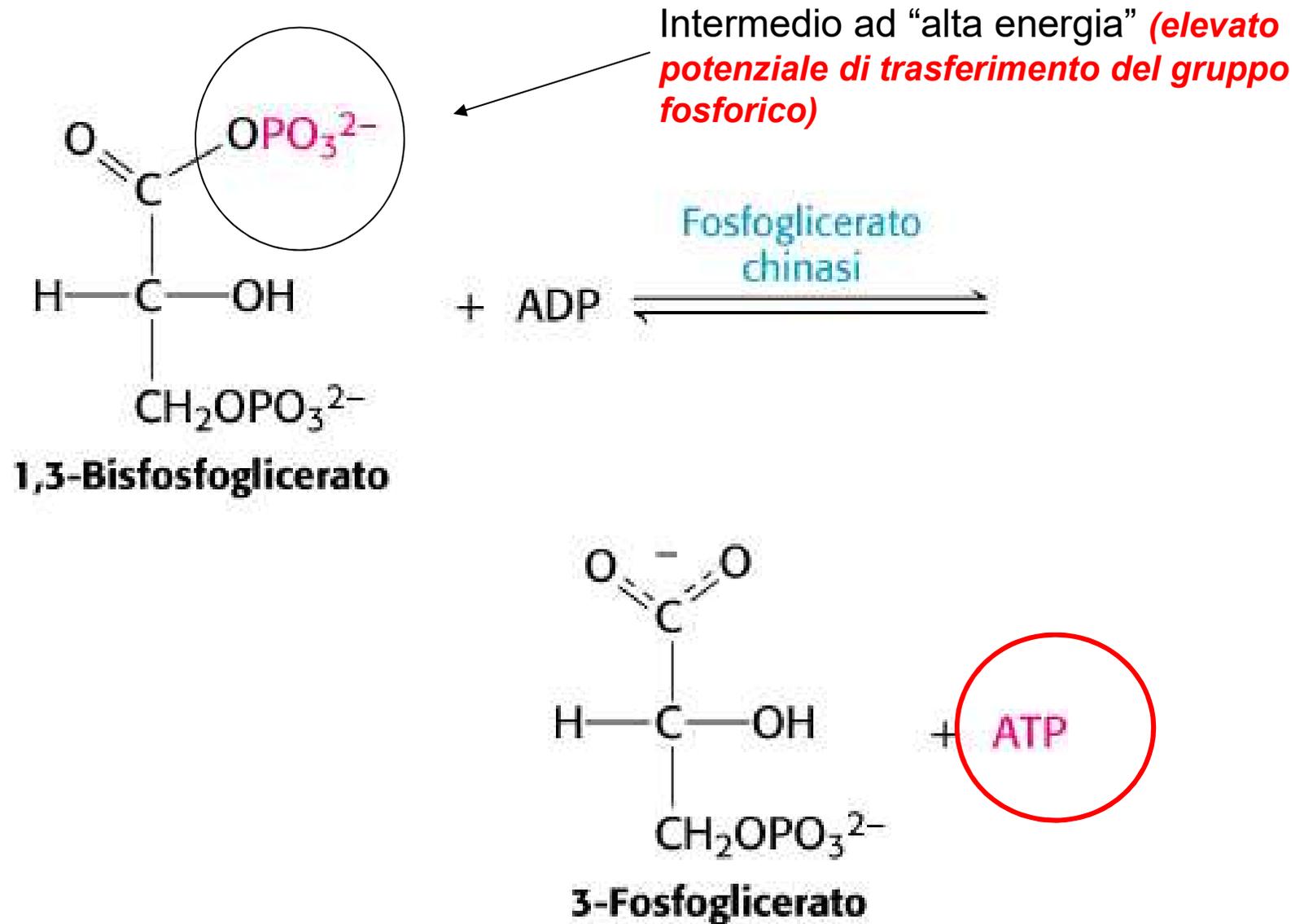
3-Fosfoglicerato

Il semireazione: formazione di **un'anidride mista** tra l' **acido carbossilico** e il **fosfato inorganico**



Con questa reazione si forma **1,3-bisfosoglicerato**, metabolita fosforilato con un legame ad “alta energia” **~P**

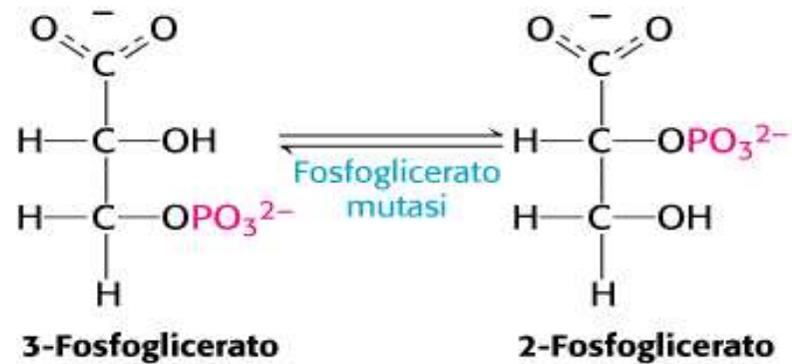
Settima reazione: trasferimento del fosfato all'ADP





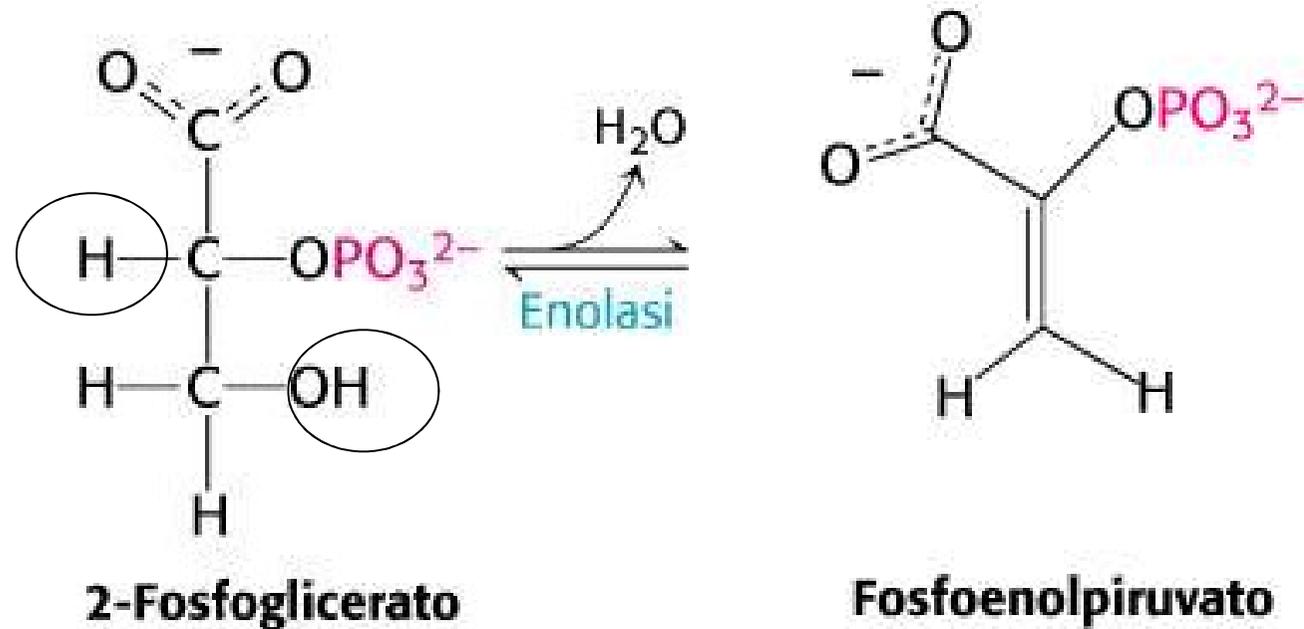
- **Fosforilazione a livello di substrato**
- Essendo la reazione sdoppiata si producono 2ATP
- Colma il debito energetico della 1^a fase della glicolisi

Ottava reazione: isomerizzazione del 3PG



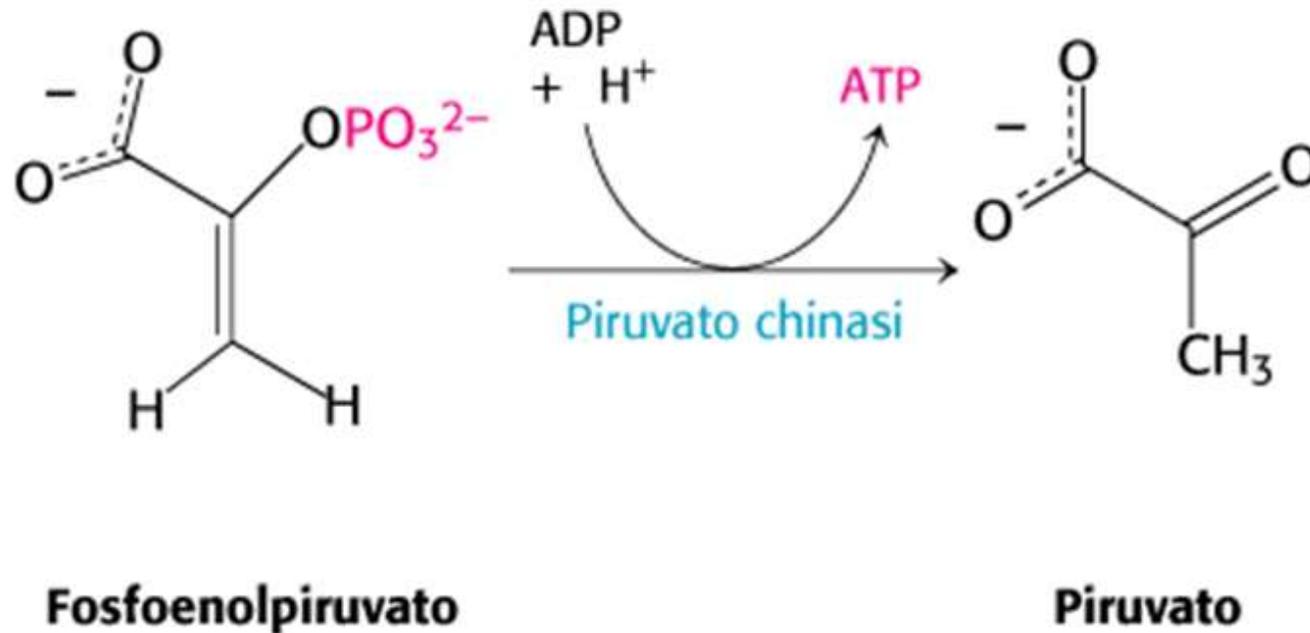
- La **fosfoglicero mutasi** è una **fosfotransferasi intramolecolare**
- sposta il fosforile dalla posizione 3 alla posizione 2.
- rimane un legame fosfoestere.
- l'isomerizzazione serve per predisporre le prossime reazioni

Nona reazione: deidratazione del 2PG



- Con una **deidratazione** (\neq deidrogenazione), catalizzata **dall'enolasi**, si ottiene un doppio legame nel fosfoenolpiruvato (legame di enol-estere, cioè un OH legato ad un C con doppio legame).
- Aumenta notevolmente il potenziale per il trasferimento del $\sim P$

Decima reazione: trasferimento del fosfato da PEP a ADP



- **Seconda fosforilazione dell'ADP a livello del substrato**
- **Si guadagnano quindi nettamente 2ATP con la glicolisi**

1a fase

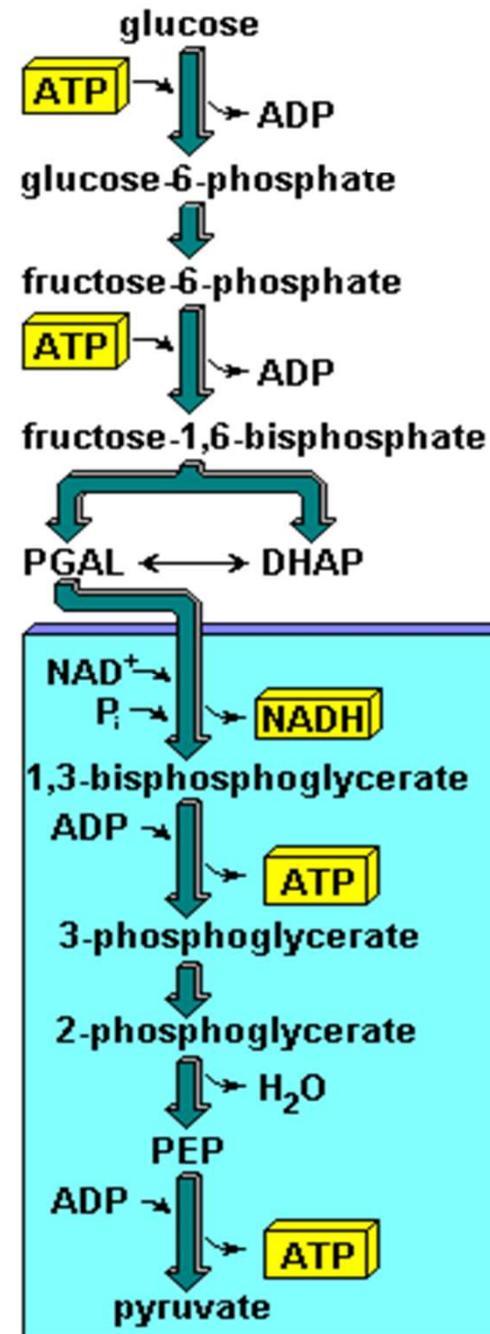
-2 molecole di ATP sono idrolizzate per innescare la catena di reazioni

- 5 reazioni: **glucosio** (6C) $\rightarrow \rightarrow$ 2 x **GA-3P** (3C)

2a fase

-5 reazioni: 2 x **GA-3P** $\rightarrow \rightarrow$ 2 x **piruvato**.

- sono prodotte quattro molecole di ATP e due di NADH
- 2ATP colmano il debito del consumo di ATP nella 1a fase
- Quindi produzione netta di 2NADH $\rightarrow \rightarrow$ ATP
2ATP direttamente

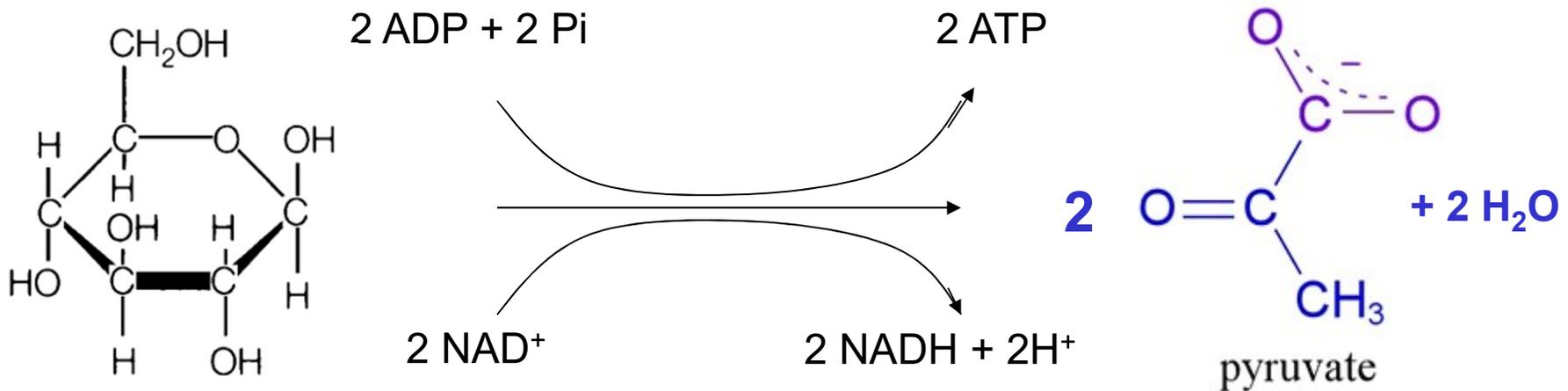


Stechiometria e bilancio energetico della glicolisi



I reagenti della glicolisi sono **NAD⁺**, **ADP**, **Glucosio** e **P_i**.

I prodotti della glicolisi sono **NADH**, **ATP** e **Piruvato**.



Energia derivante dal glucosio nella glicolisi

$$\Sigma \Delta G^{\circ} = -74 \text{ kJ mol}^{-1}$$

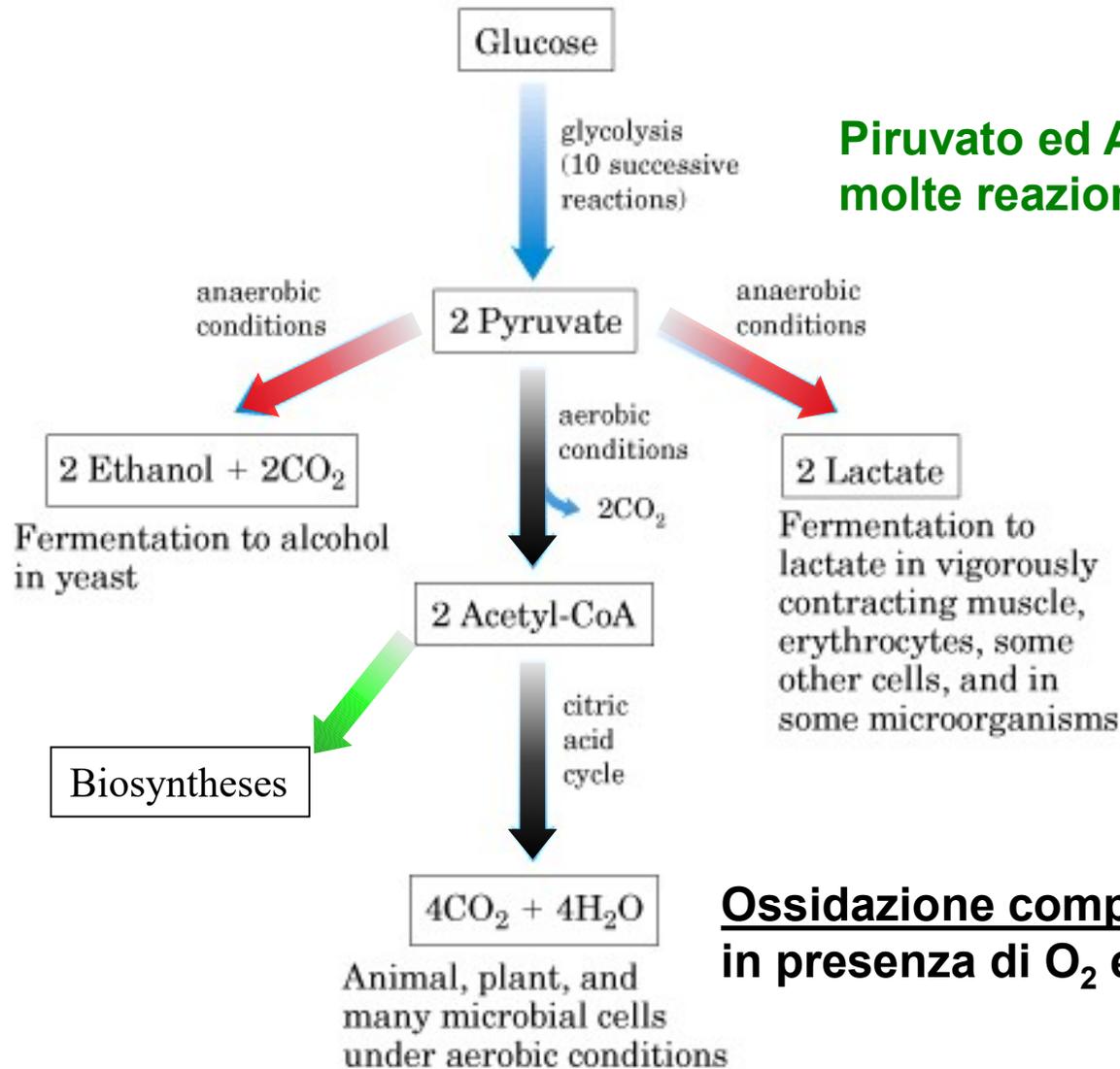
Energia derivante dal glucosio nell'ossidazione completa (fosforilazione ossidativa)



$$-2850 \text{ kJ mol}^{-1}$$

- La trasformazione di glucosio in piruvato permette di estrarre solo il 2% dell'energia ottenibile con l'ossidazione completa del glucosio
- Però si producono 2ATP ($\sim 60 \text{ KJmol}^{-1}$) + 2NADH (\rightarrow altri ATP)

Il destino del piruvato...



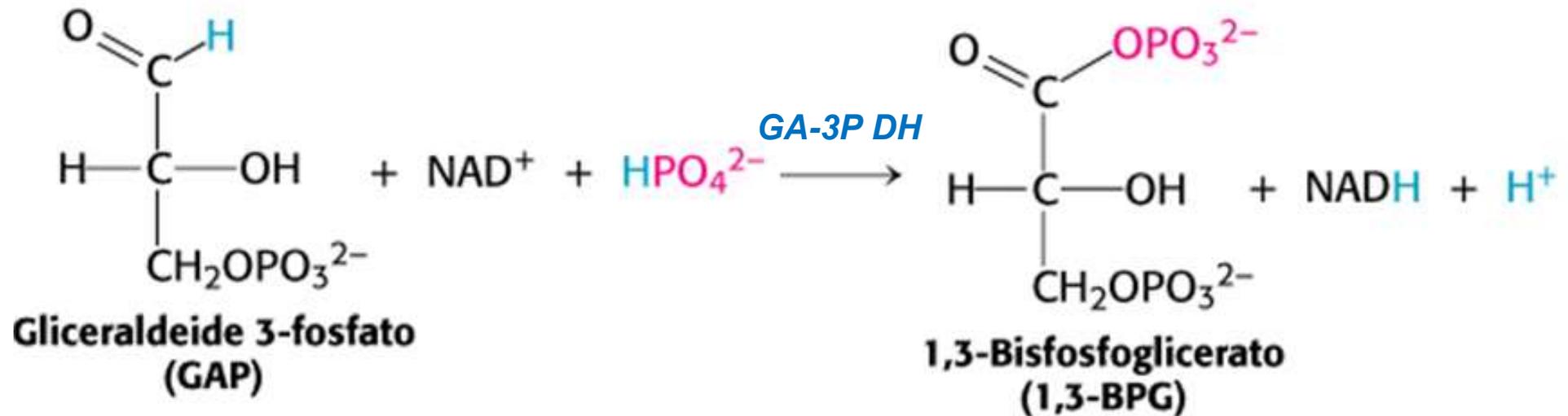
Piruvato ed AcCoa sono anche precursori in molte reazioni anaboliche (biosintetiche).

Fermentazione: il piruvato è RIDOTTO ad acido lattico o etanolo in condizioni anaerobiche o in assenza di mitocondri

**Ossidazione completa
in presenza di O₂ e mitocondri**

Che funzione hanno le fermentazioni?

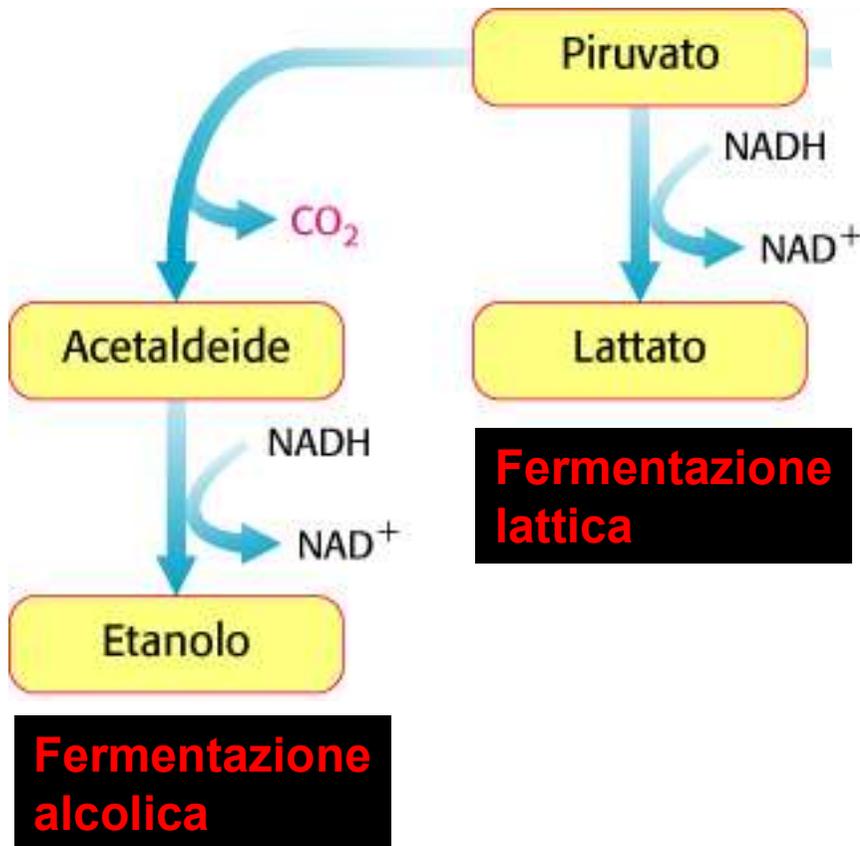
- La conversione di glucosio in piruvato ha consumato 2 molecole di NAD^+ (reazione catalizzata dalla G 3-P DH)
- Se il coenzima non venisse nuovamente ossidato, la glicolisi si arresterebbe (NB $[\text{NAD}^+] + [\text{NADH}]$ è costante).
- Serve ripristinare NAD^+ per poter far continuare la glicolisi
- In condizioni anaerobiche o in assenza di mitocondri, è l'unica fonte di ATP



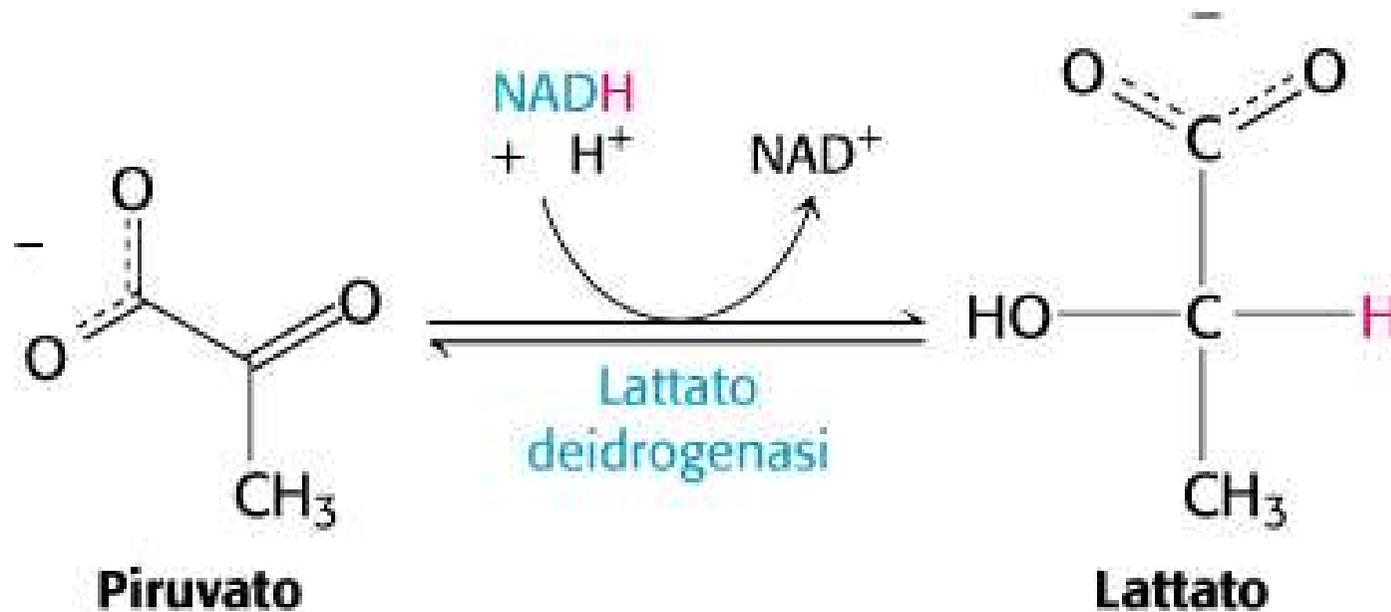
Fermentazioni

Sono **INDISPENSABILI** per rigenerare il NAD^+ :

- In assenza di mitocondri
- negli organismi anaerobi
- nel muscolo sotto sforzo intenso (insufficiente O_2)

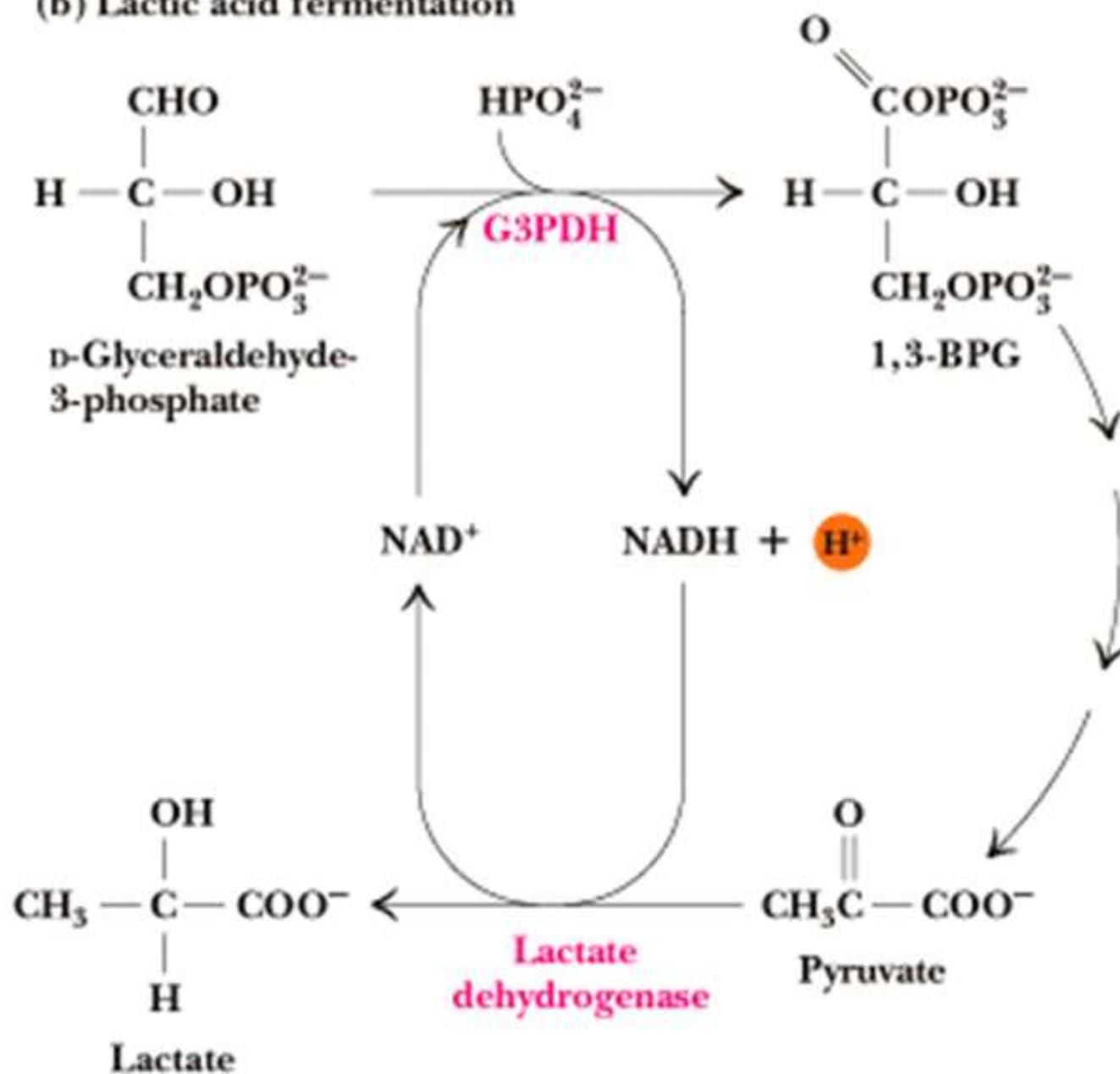


FERMENTAZIONE LATTICA



- **il piruvato è ridotto a lattato.**
- l'ossidazione di NADH a NAD⁺ permette di **continuare la produzione di ATP** nella 2a fase della glicolisi (via anaerobica).
- **nei mammiferi è la via caratteristica dei globuli rossi e del muscolo a contrazione veloce.**
- è **tipica dei microrganismi ANAEROBI** come alcuni **LIEVITI** (es. della birra) e alcuni **BATTERI** [Lattobacilli intestinali, orali (carie dentale)...]

(b) Lactic acid fermentation



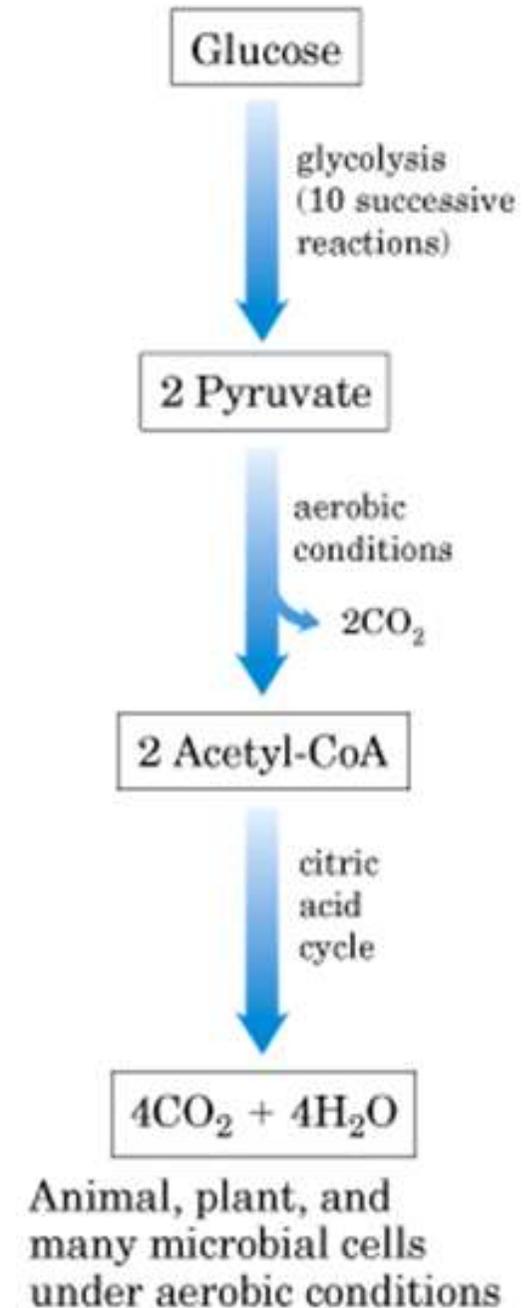
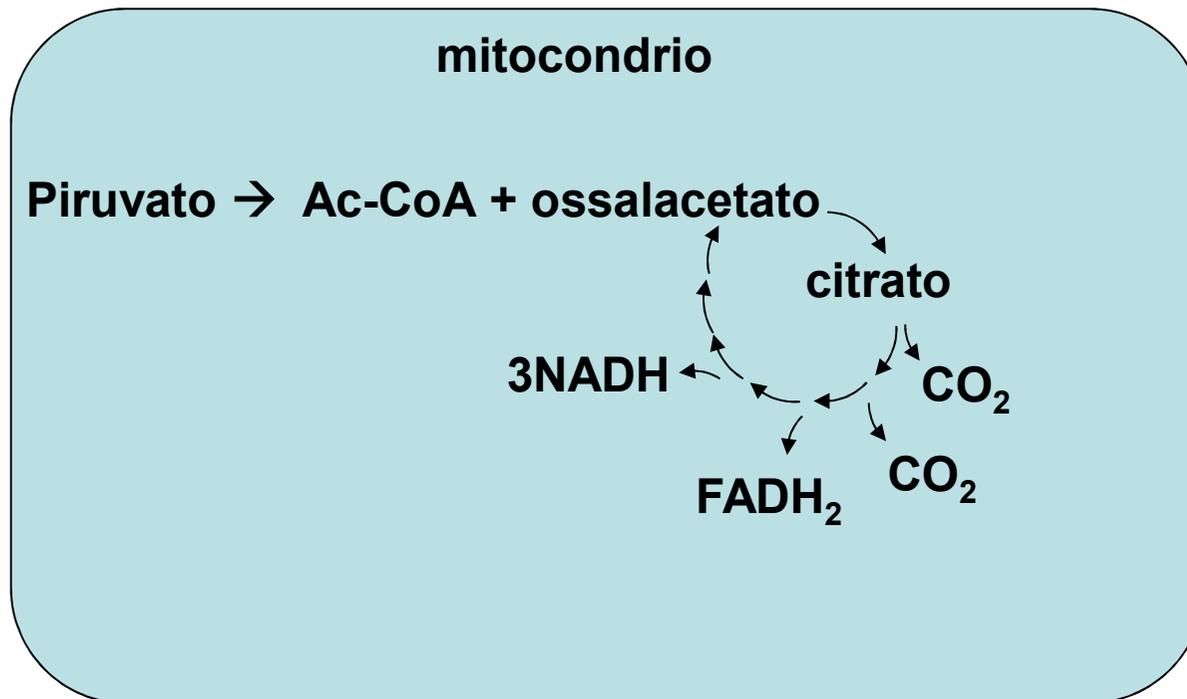
Funzioni tessuto-specifiche della glicolisi negli animali

- **Globuli rossi**
 - Esclusivamente per energia (no mitocondri)
- **Muscoli scheletrici**
 - Fonte di energia, soprattutto durante lo sforzo intenso
- **Tessuto adiposo**
 - Fonte di glicerolo-P per la sintesi di trigliceridi
 - Fonte di acetil-CoA per la sintesi di acidi grassi
- **Fegato**
 - Fonte di energia
 - Fonte di glicerolo-P per la sintesi di trigliceridi
 - Fonte di acetil-CoA per la sintesi di acidi grassi

Ossidazione completa del piruvato

In condizioni aerobie (presenza di mitocondri):

- Il piruvato è decarbossilato ad Acetil-CoA, che entra nel ciclo di Krebs (dell'acido citrico)
- In questa via ciclica è ulteriormente ossidato fino a CO_2 con ulteriore produzione di NADH e anche di FADH_2



GLUCOSIO

GLICOLISI

Sistema rapido, reversibile,
avviene anche in assenza di
ossigeno. Produce poca energia

Estrae poca energia
Produce poco ATP

PIRUVATO

LATTATO

OSSIDAZIONE

Fermentazione

Acetil-CoA

**CICLO DI KREBS E
OSSIDAZIONI
MITOCONDRIALI**

Sistema lento, irreversibile,
Richiede la presenza di
ossigeno. Produce molta energia

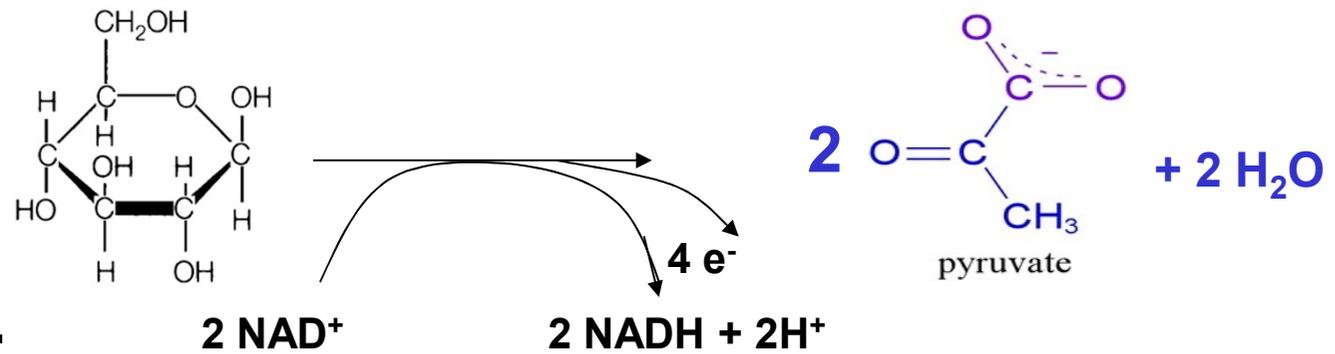
ANIDRIDE CARBONICA ED ACQUA

Estrae molta energia
Produce molto ATP

OSSIDAZIONE DEL GLUCOSIO

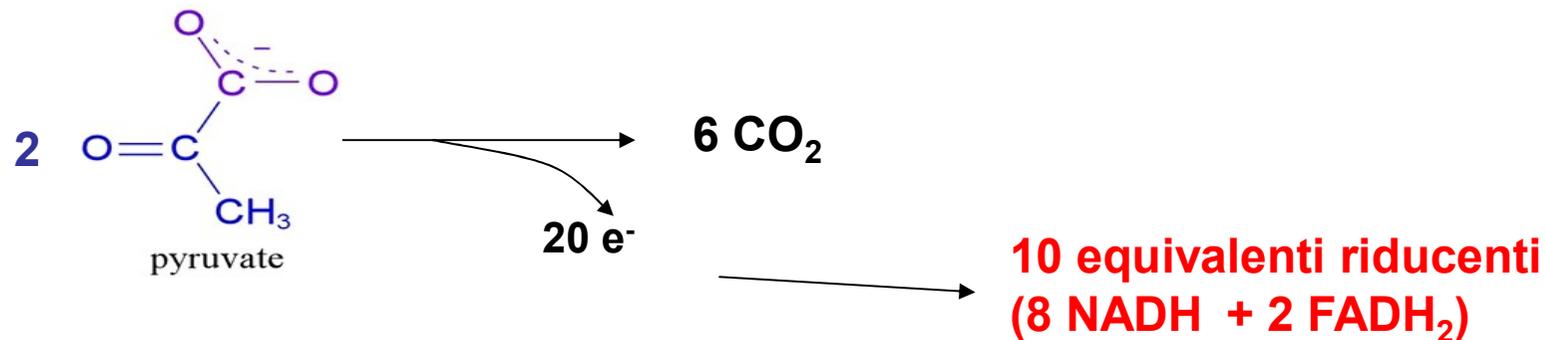


I tappa: GLICOLISI



II e III tappa (CK):

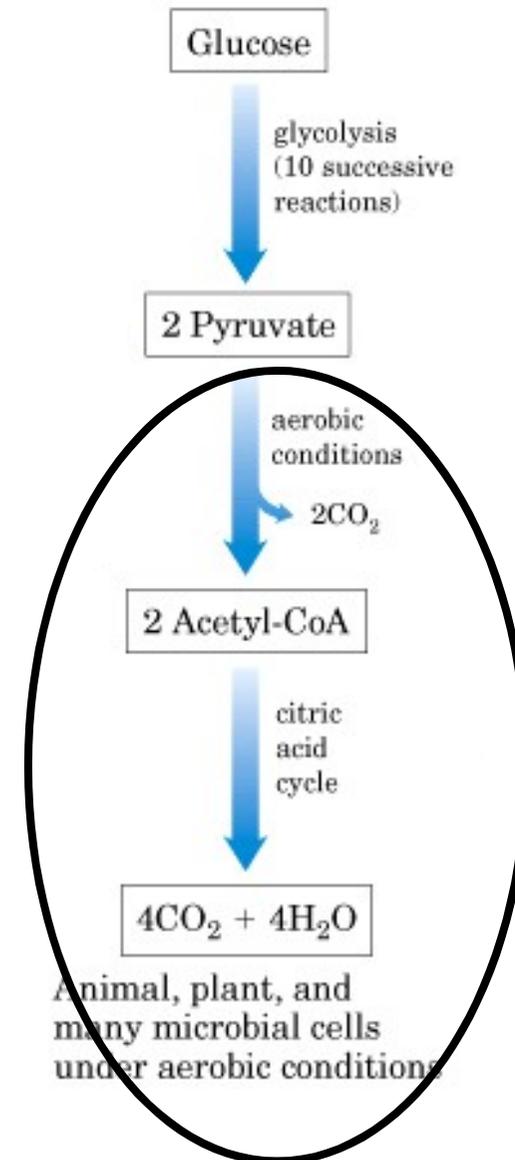
2 equivalenti riducenti



Ossidazione completa del piruvato

In condizioni aerobie, in presenza di mitocondri:

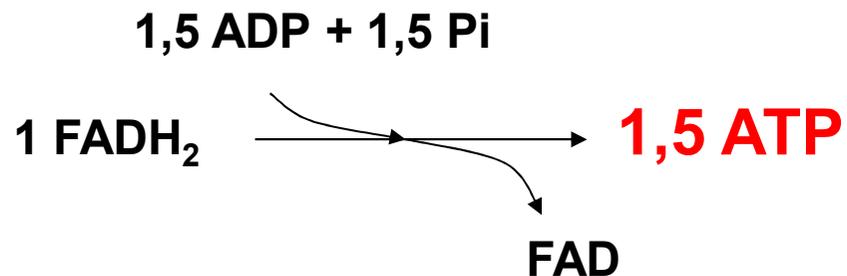
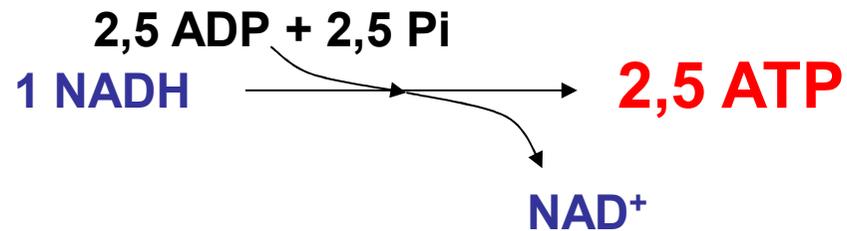
- Il piruvato è ossidato ad Acetil-CoA, che entra nel **ciclo di Krebs** dove è ulteriormente ossidato fino a CO_2 , con produzione di NADH e FADH_2
- il NADH e il FADH_2 passano gli elettroni ad un sistema di trasporto che termina con ossigeno molecolare (**catena respiratoria mitocondriale**)

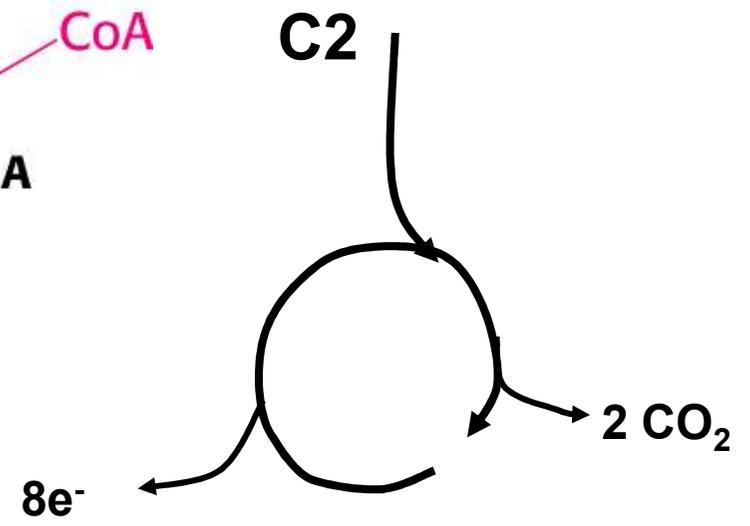
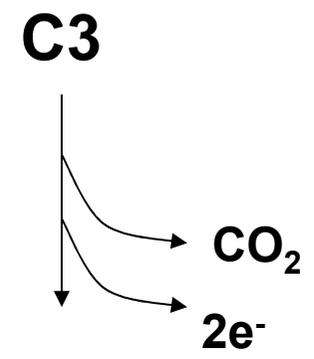
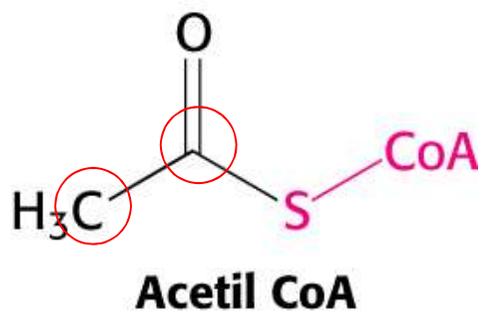
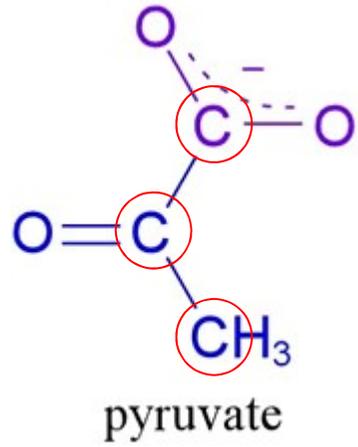
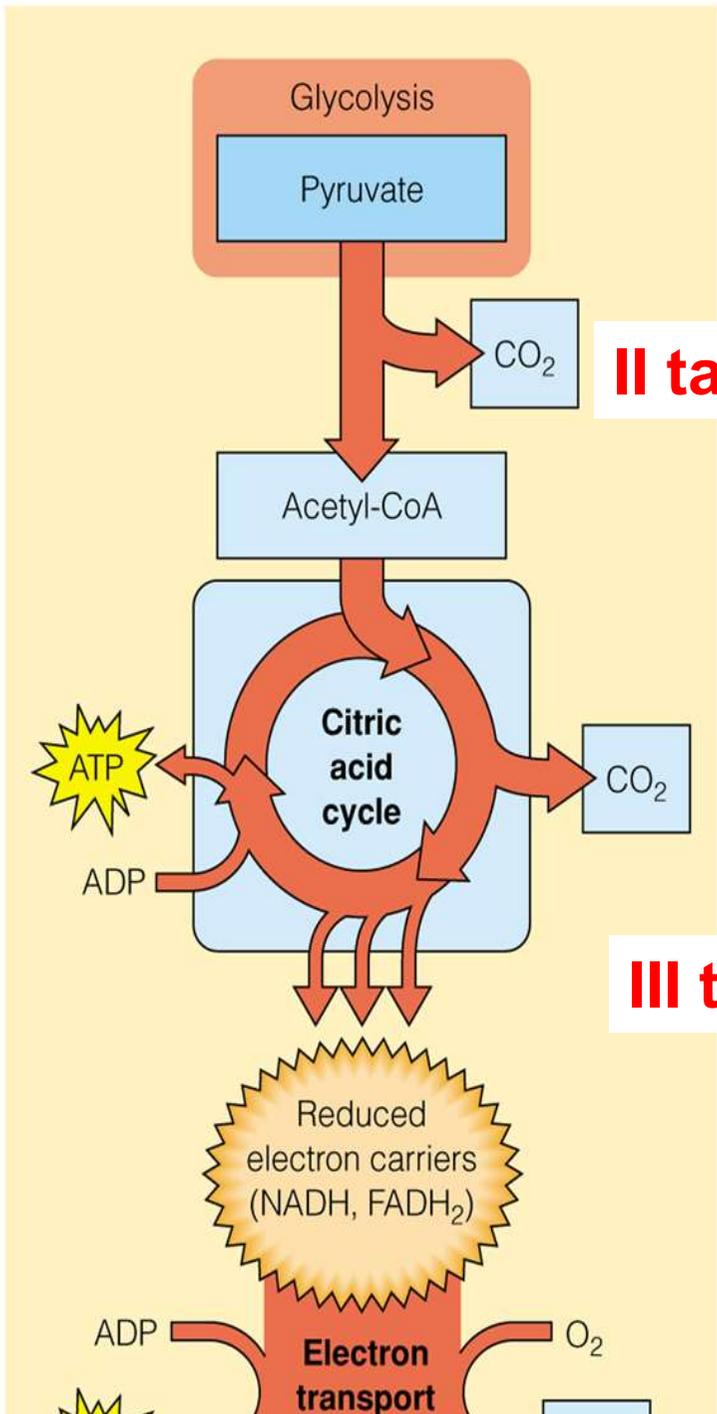


Gli elettroni immagazzinati nei coenzimi NADH e FADH₂ fluiscono attraverso la CATENA DI TRASPORTO degli ELETTRONI mitocondriale.

L'acceptore finale degli elettroni è O₂, che viene ridotto ad H₂O

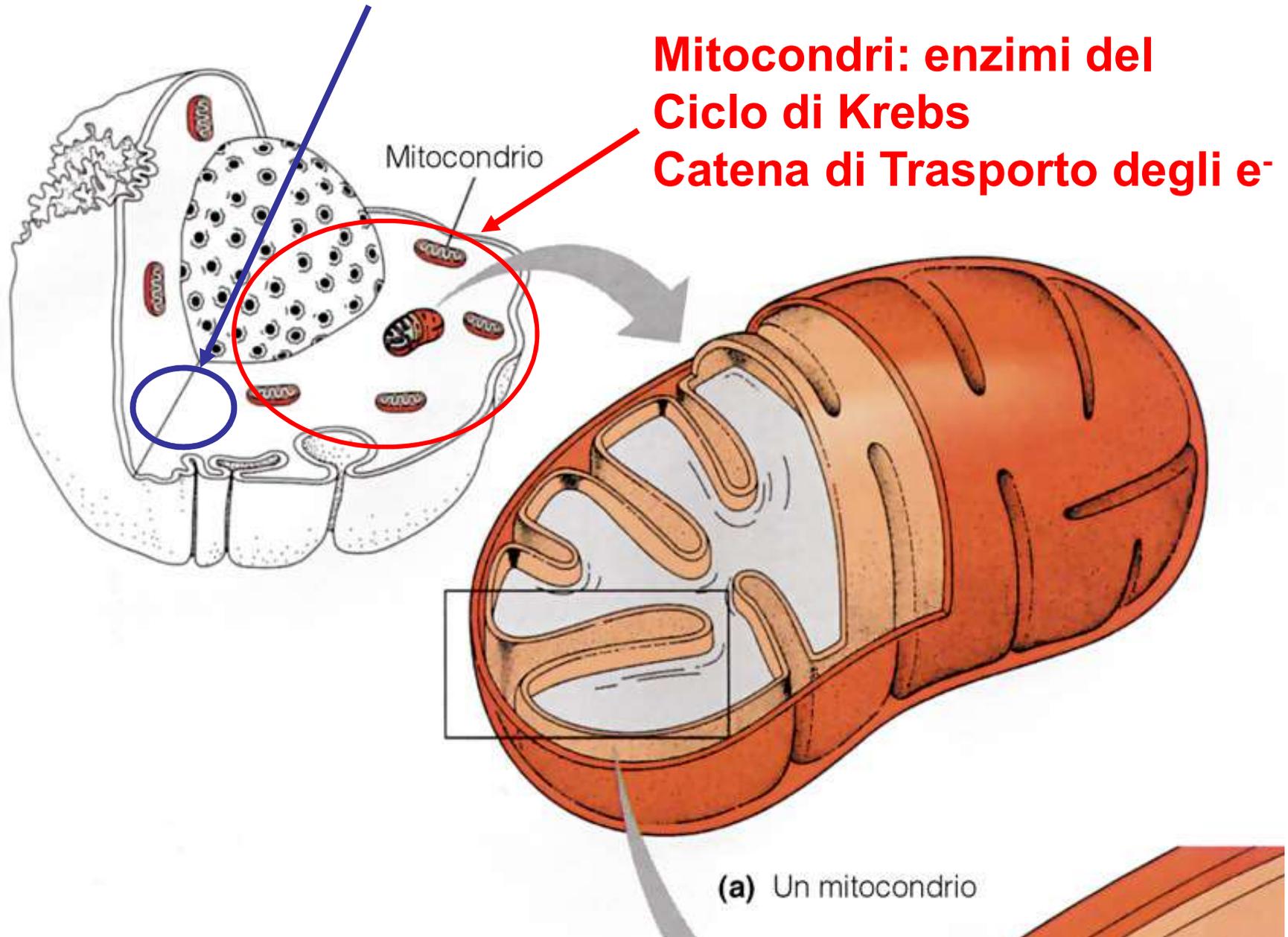
- l'energia viene rilasciata lungo la catena per formare ATP



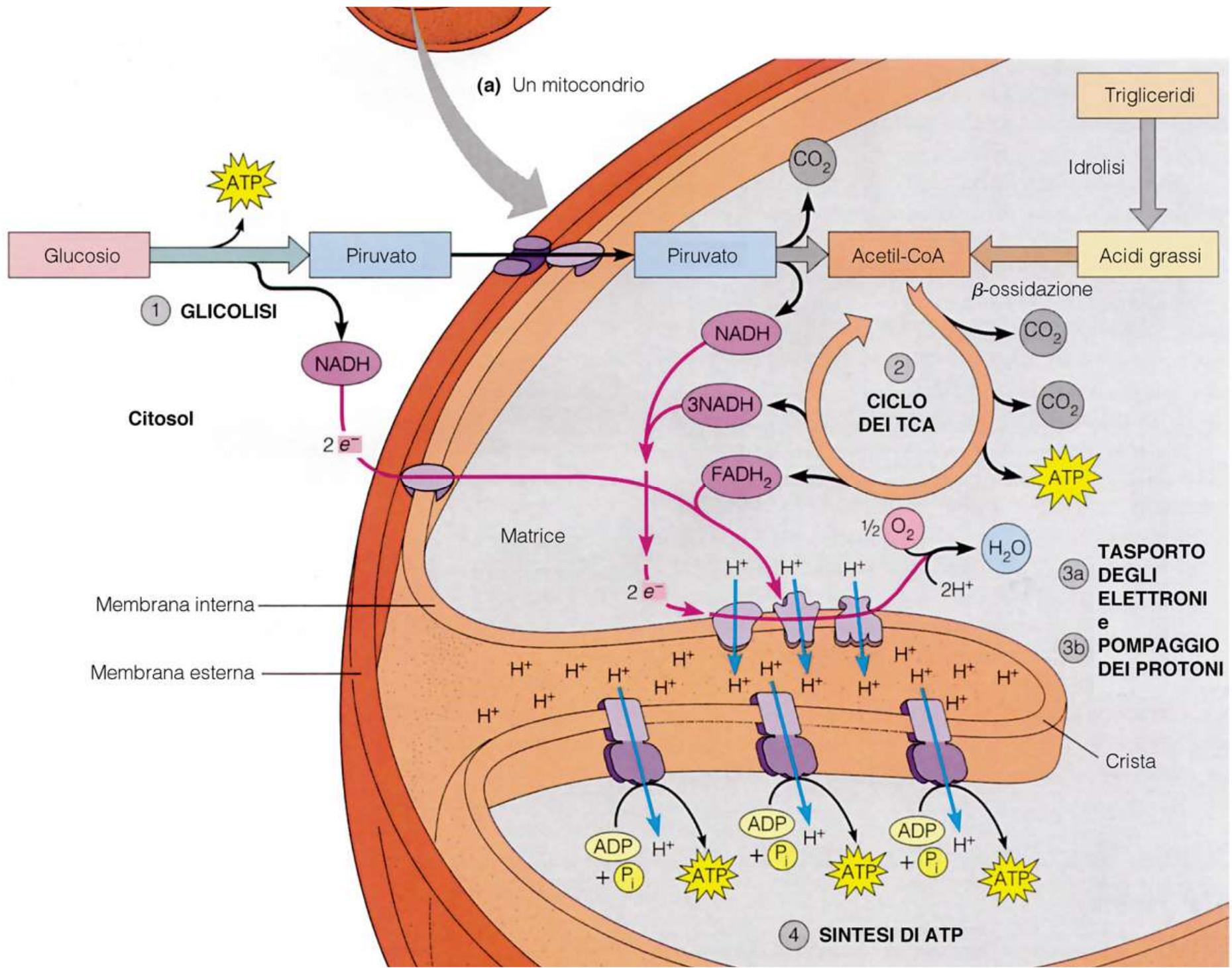


Citosol: enzimi della GLICOLISI

**Mitocondri: enzimi del
Ciclo di Krebs
Catena di Trasporto degli e⁻**

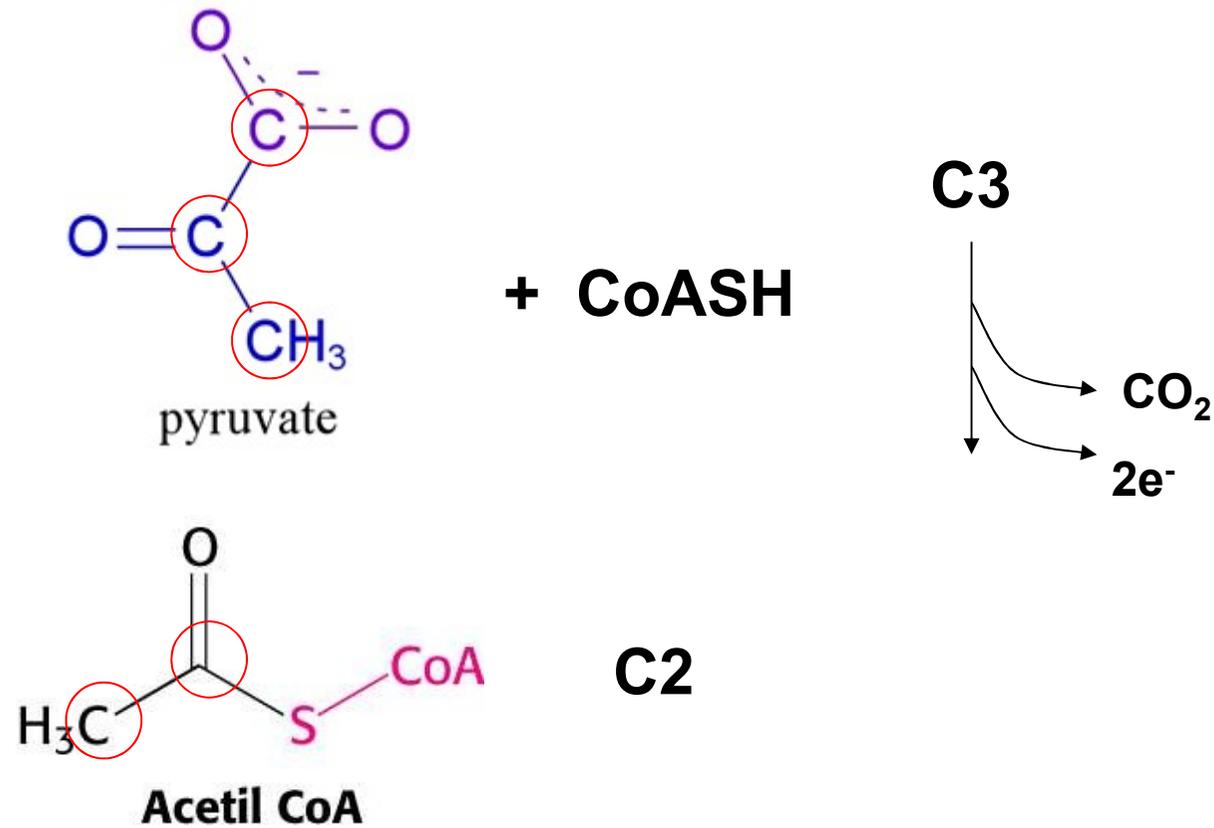


(a) Un mitocondrio

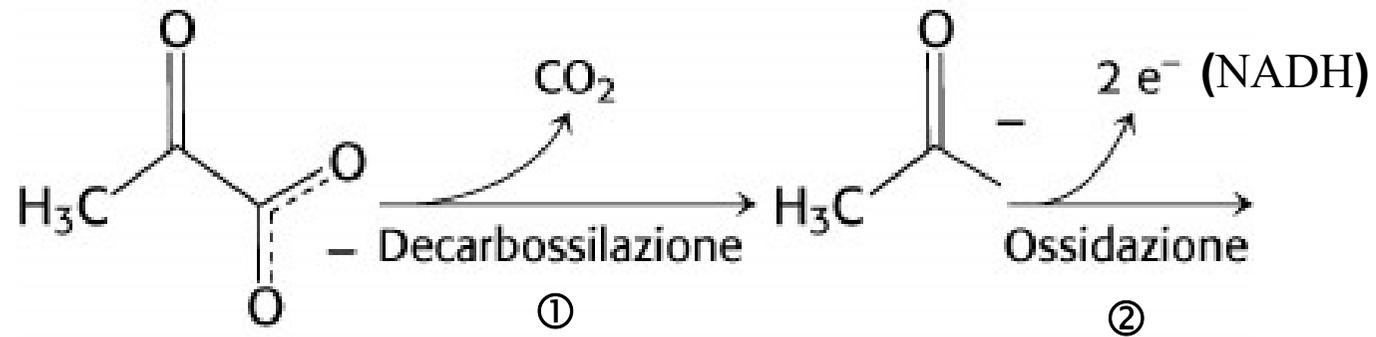


La decarbossilazione ossidativa del piruvato per formare AcetilCoA è il legame tra glicolisi e ciclo di Krebs

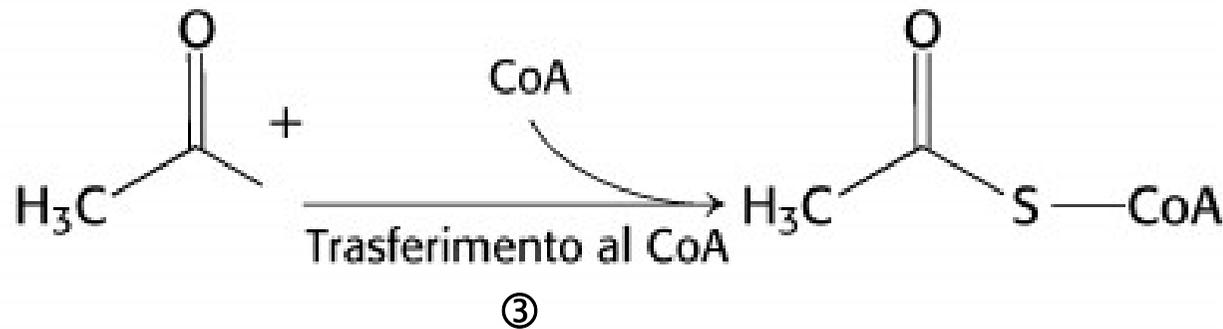
II tappa



Decarbossilazione ossidativa del piruvato



Piruvato

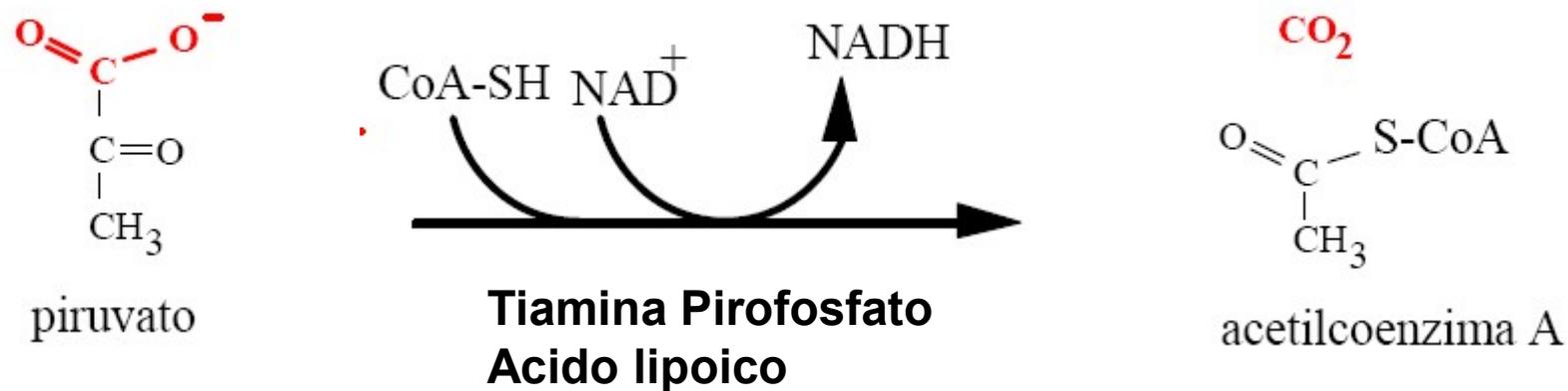


Acetil CoA

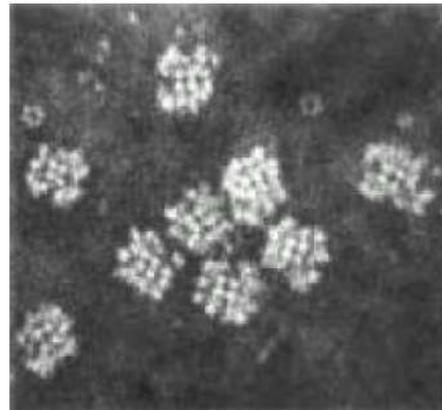
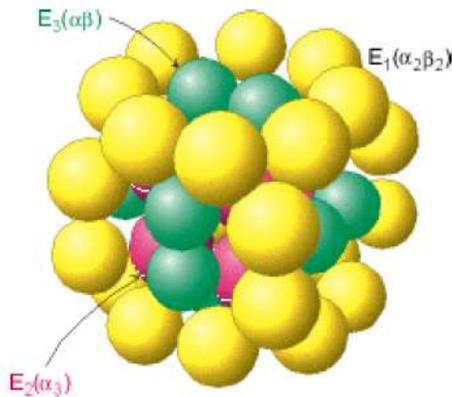


$$\Delta G'^{\circ} = -31,4 \text{ kJ/mole} = -7,5 \text{ kcal/mole}$$

Decarbossilazione ossidativa del piruvato: la PIRUVATO DEIDROGENASI



PIRUVATO DEIDROGENASI: enzima MULTIMERICO



Subunità con funzioni diverse:

- a.) ossidazione
- b.) decarbossilazione
- c.) condensazione dell'acetile con il CoASH

PIRUVATO DEIDROGENASI:

Coenzimi essenziali

a) NAD⁺

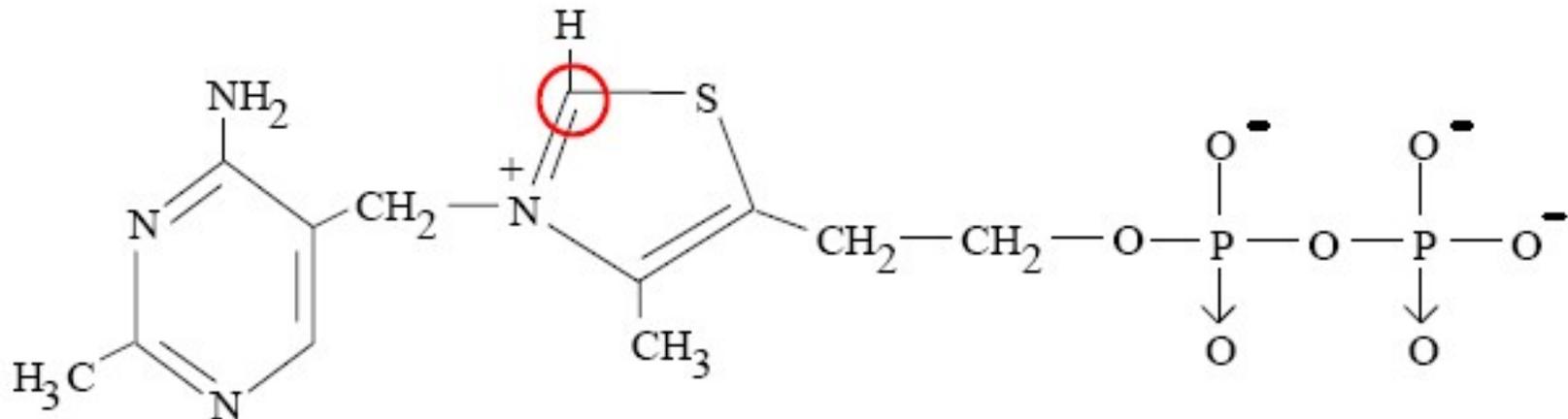
b) CoA-SH

c) Tiamina Pirofosfato (derivato della Tiamina, Vit.B1)

d) Acido Lipoico

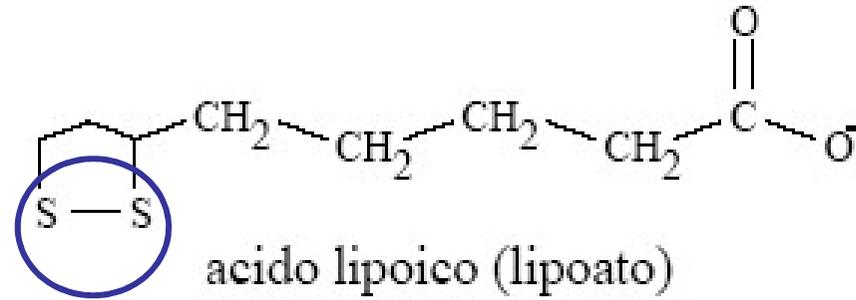
Coenzima: tiamina pirofosfato

è il coenzima delle reazioni di DECARBOSSILAZIONE

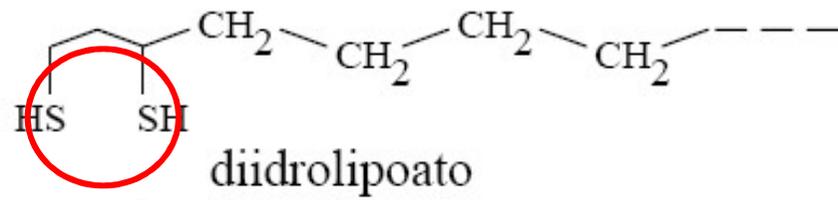


ACIDO LIPOICO

Forma ossidata



Forma ridotta



Formazione di legami TIOESTERE

Meccanismo della piruvato deidrogenasi

