

# **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<sub>2</sub> (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-glicidici (gluconeogenesi)

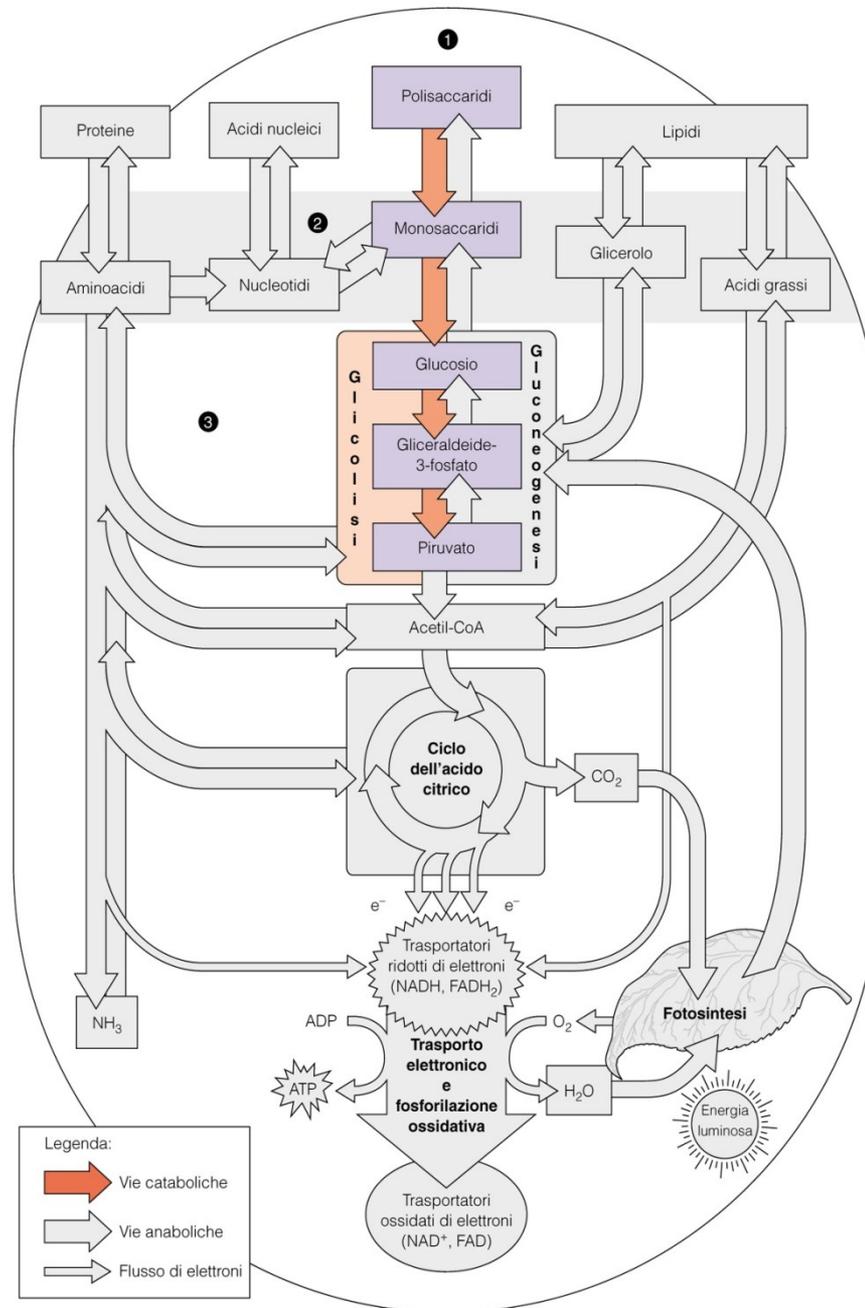
Il fegato è deputato al mantenimento della glicemia grazie all'azione di ormoni, in particolare insulina, glucagone e cortisolo.

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

L'ingresso del glucosio nelle cellule dipende dal trasportatore 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



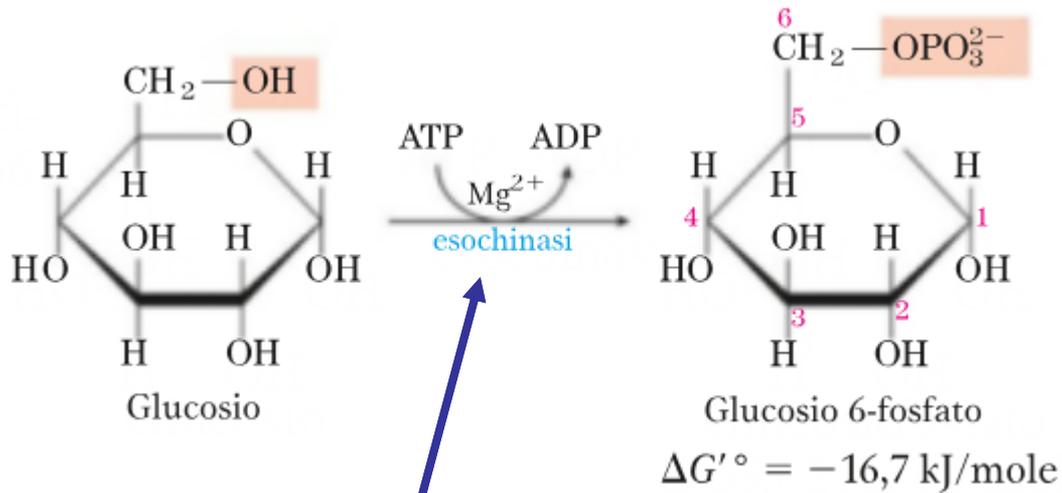
Glucosio entra nella via come glucosio 6-fosfato

Tutti gli intermedi della glicolisi sono fosforilati

- NON possono uscire dalla cellula
- Alcuni sono composti fosforilati ad alta energia libera di idrolisi e portano alla sintesi di ATP

# 1. Fosforilazione del glucosio

**ENZIMA  
REGOLATO**



Esochinasi (tutte le cellule)  
Glucochinasi (fegato)

Esochinasi (tutte le cellule) e glucochinasi (fegato): isoenzimi

Esochinasi: catalizza la reazione quando [Glc] «normale».

Dopo un pasto [Glc]>>, le cellule epatiche assorbono gran parte del Glc proveniente dalla digestione e la glucochinasi fosforila Glc.

Esochinasi, inibita da Glc-6P (prodotto della reazione)

Glucochinasi non è inibita da Glc-6P. Normalmente è pressoché inattiva dato il suo valore di  $K_M = 10 \text{ mM}$  per Glc (100X > a  $K_M$  esochinasi).

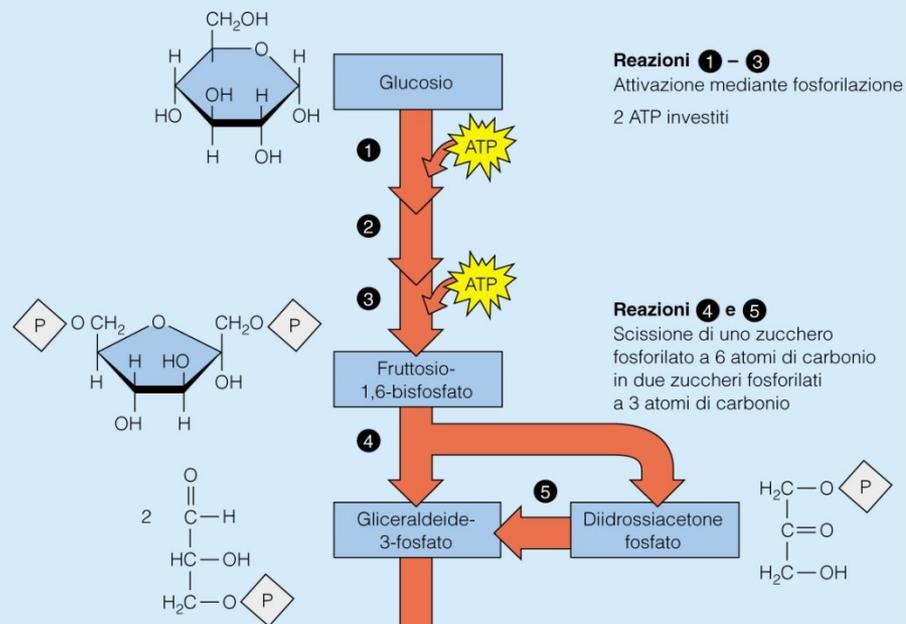
Esochinasi attiva in tutte le cellule dell'organismo

Glucochinasi epatica diviene cataliticamente attiva solo quando [Glc]>> nel fegato.

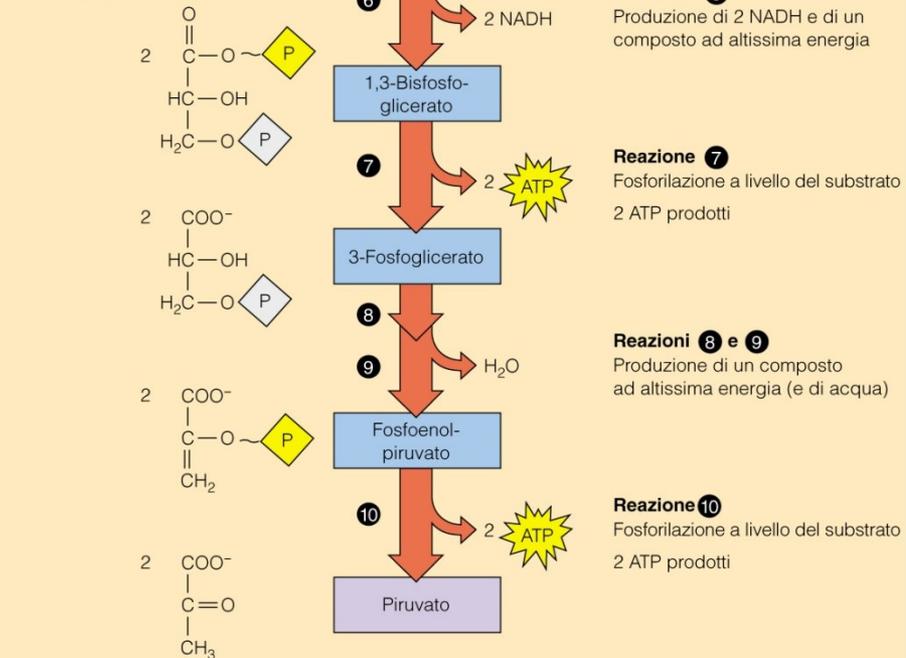
Glc-6P non esce dalla cellula

Glc-6P è substrato di altre vie metaboliche

FASE DI INVESTIMENTO ENERGETICO

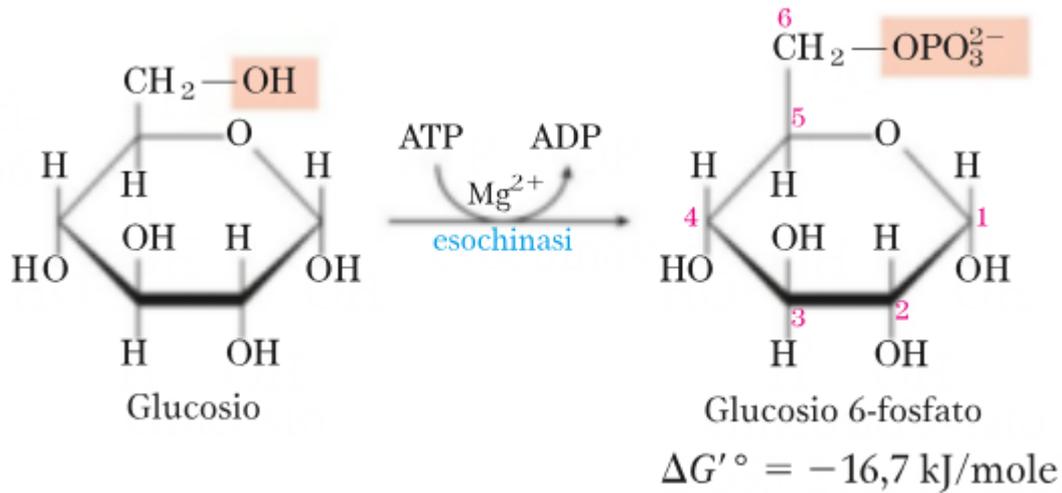


FASE DI PRODUZIONE ENERGETICA

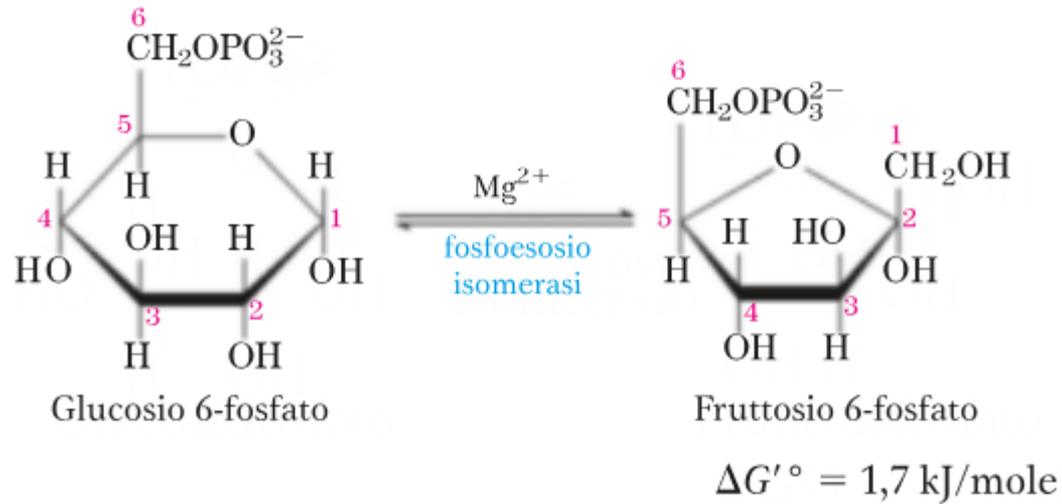


# 1. Fosforilazione del glucosio

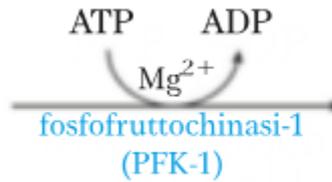
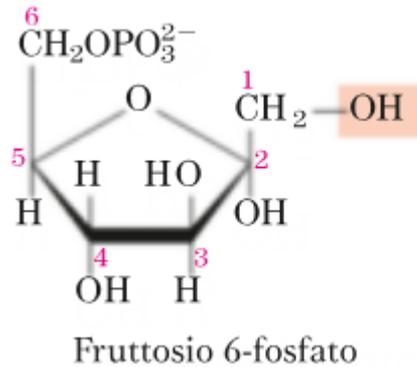
**ENZIMA  
REGOLATO**



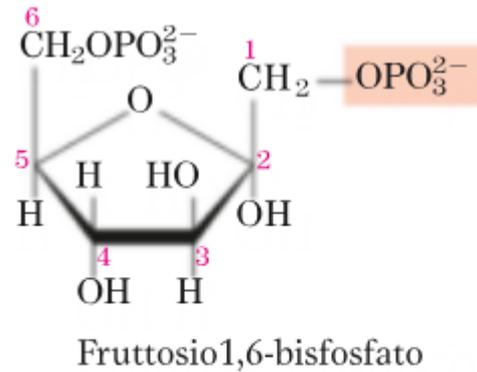
## 2. Conversione del glucosio 6P a fruttosio 6P



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

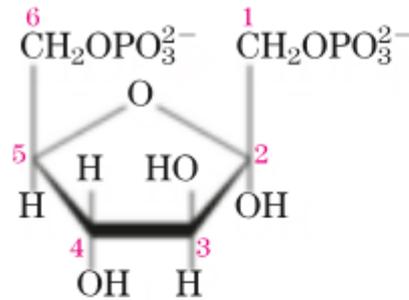


**ENZIMA  
ALLOSTERICO**

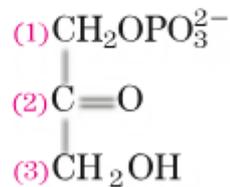
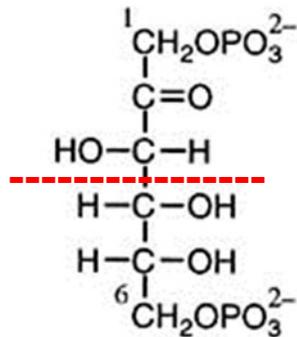


$$\Delta G' \circ = -14,2 \text{ kJ/mole}$$

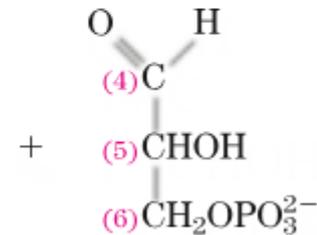
## 4. Scissione del fruttosio 1,6 bis P



Fruttosio 1,6-bisfosfato



Diidrossiacetone  
fosfato

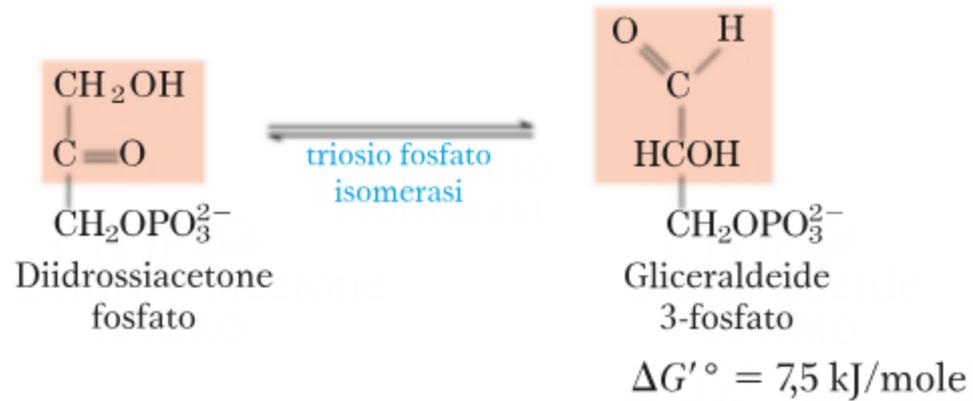


Gliceraldeide  
3-fosfato

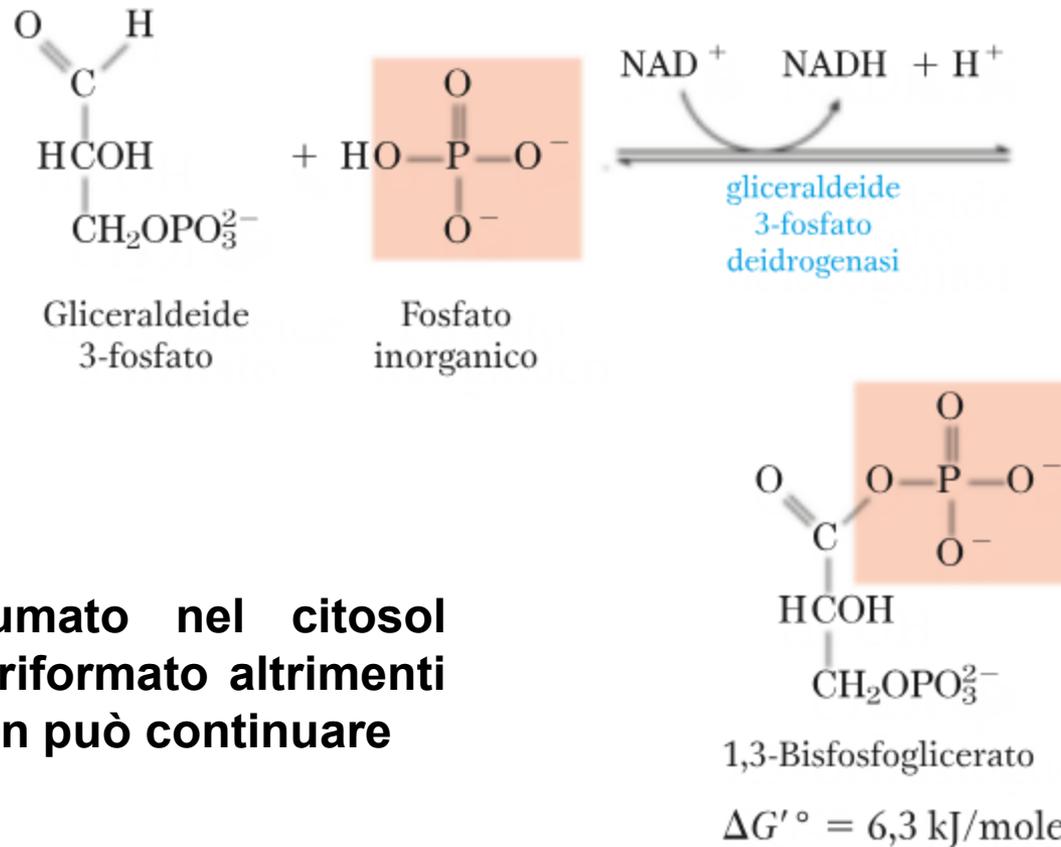
$$\Delta G'^{\circ} = 23,8 \text{ kJ/mole}$$

102 34-0297-091 331 148

## 5. Interconversione dei triosi fosfato



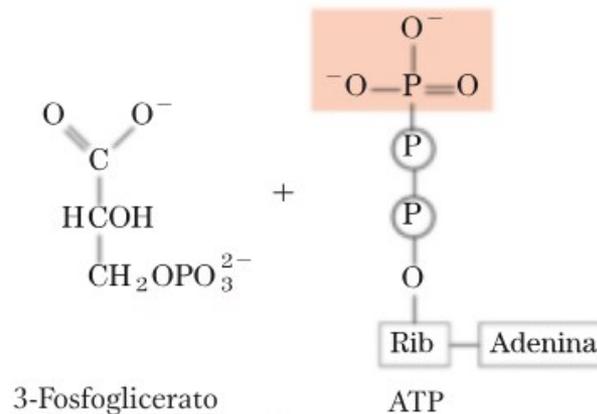
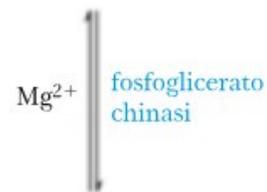
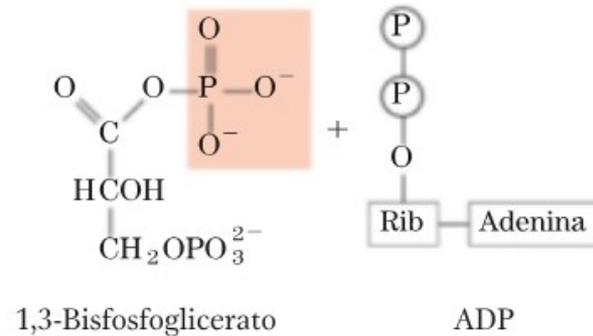
## 6. Ossidazione della gliceraldeide 3-fosfato a 1,3 bisfosfoglicerato



**NAD<sup>+</sup> consumato nel citosol deve essere riformato altrimenti la glicolisi non può continuare**

Nel citoplasma il rapporto  $[\text{NAD}^+]/[\text{NADH}]$  è a favore della forma ossidata,

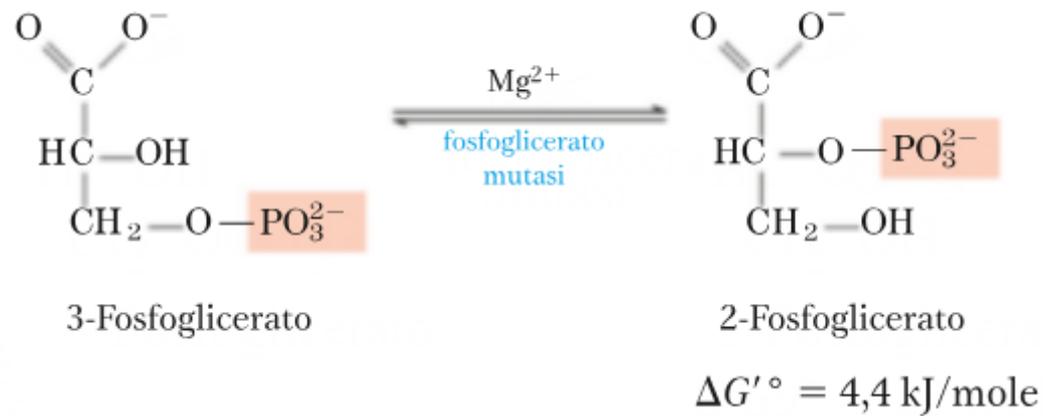
## 7. Trasferimento del gruppo fosforico da 1,3 bisfosfoglicerato all'ADP



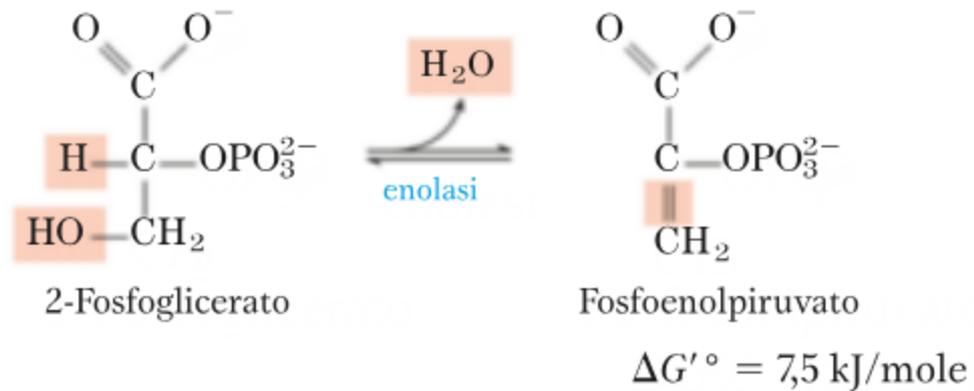
**FOSFORILAZIONE  
A LIVELLO DEL  
SUBSTRATO**

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

## 8. Conversione del 3-fosfoglicerato in 2-fosfoglicerato

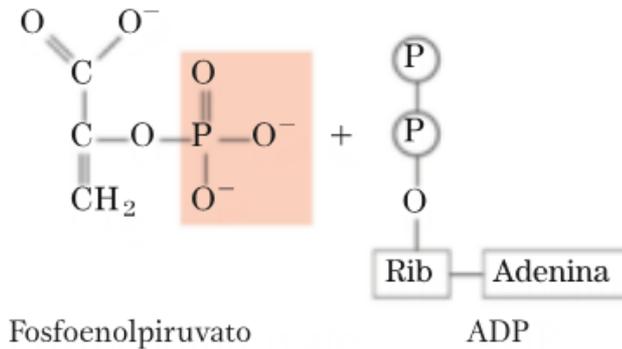


## 9. Deidratazione del 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato

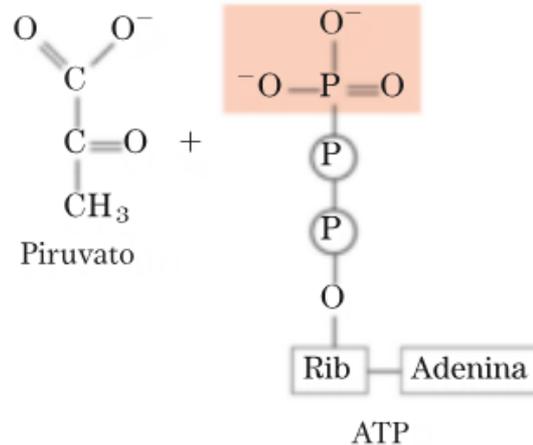


# 10. Trasferimento del gruppo fosforico dal fosfoenolpiruvato all'ADP

**ENZIMA  
ALLOSTERICO**



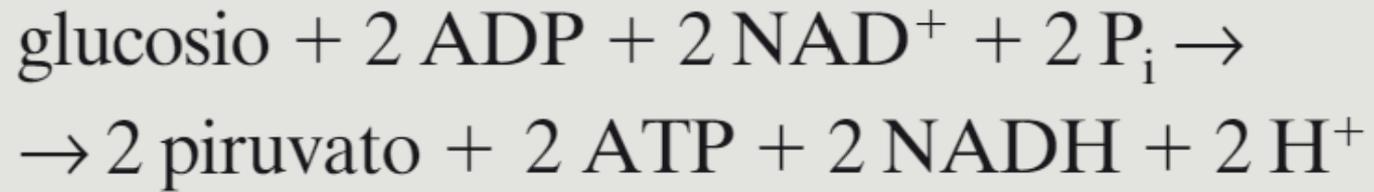
Mg<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup> piruvato chinasi



**FOSFORILAZIONE  
A LIVELLO DEL  
SUBSTRATO**

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

# EQUAZIONE NETTA DELLA GLICOLISI AEROBIA

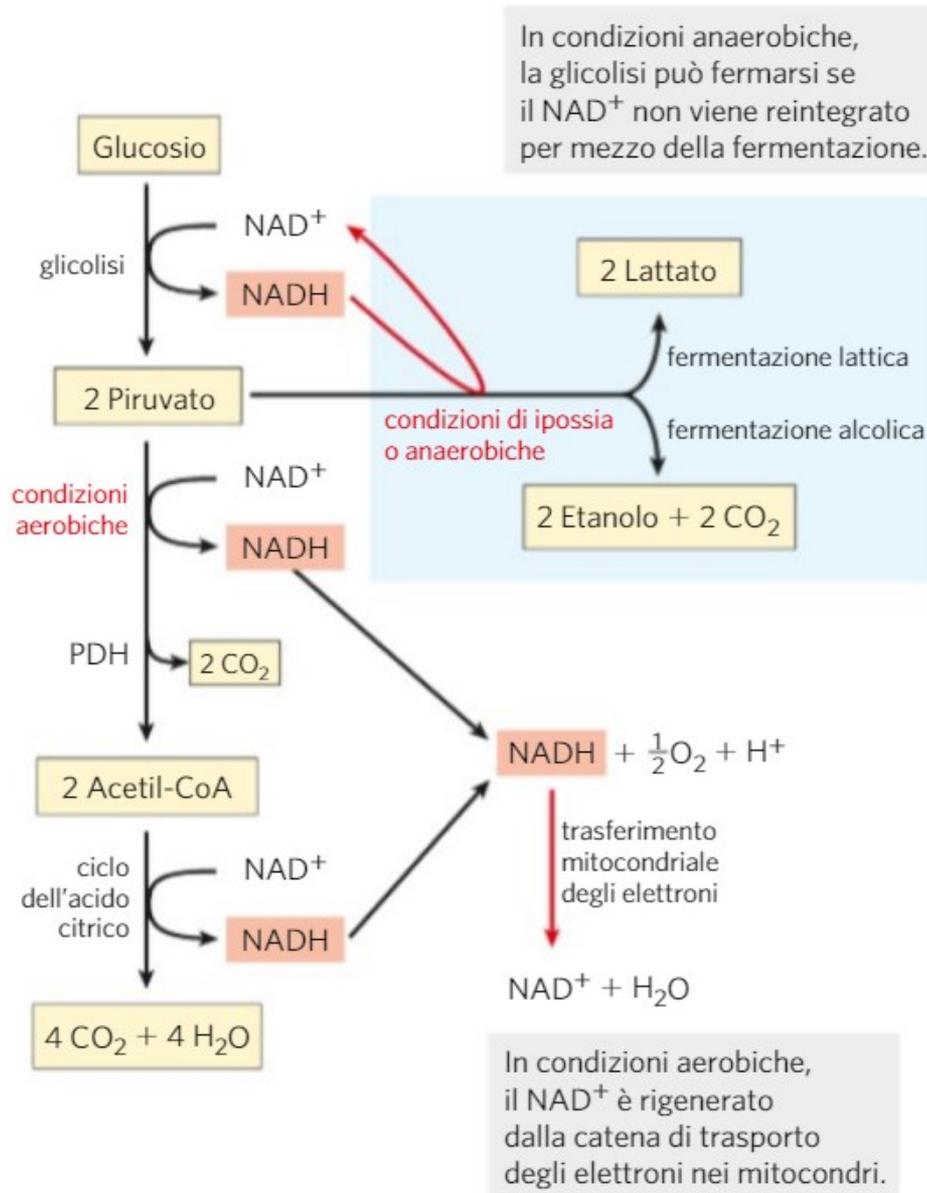


# DESTINO DI NADH E PIRUVATO

Dipende dalle condizioni metaboliche cellulari

1. Ossidazione aerobica
2. Ossidazione anaerobica

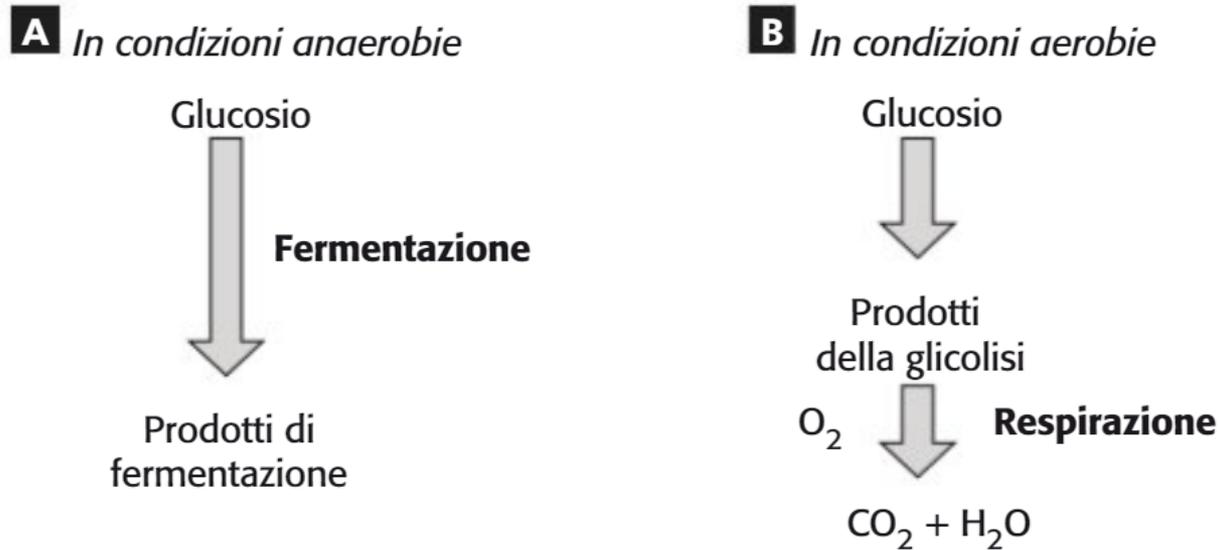
# I TRE POSSIBILI DESTINI CATABOLICI DEL PIRUVATO



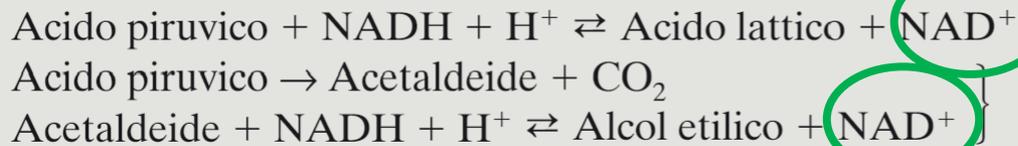
Fermentazione a lattato nel muscolo in attività, negli eritrociti, in altri tipi di cellule e in alcuni microrganismi.

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

# FERMENTAZIONE



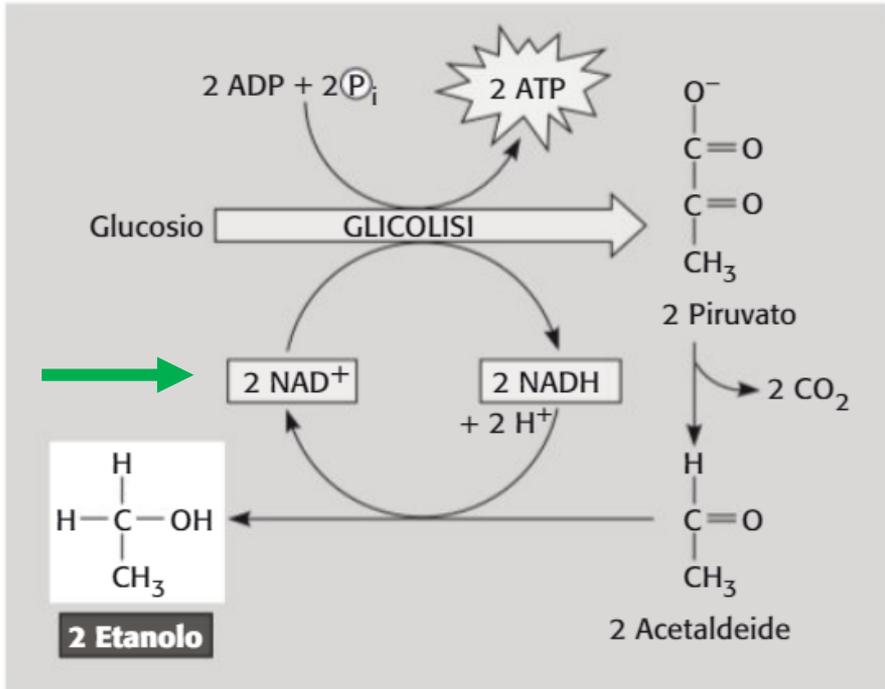
**Figura 18.1** L'utilizzazione del glucosio in condizioni anaerobiche **A** e aerobiche **B**.



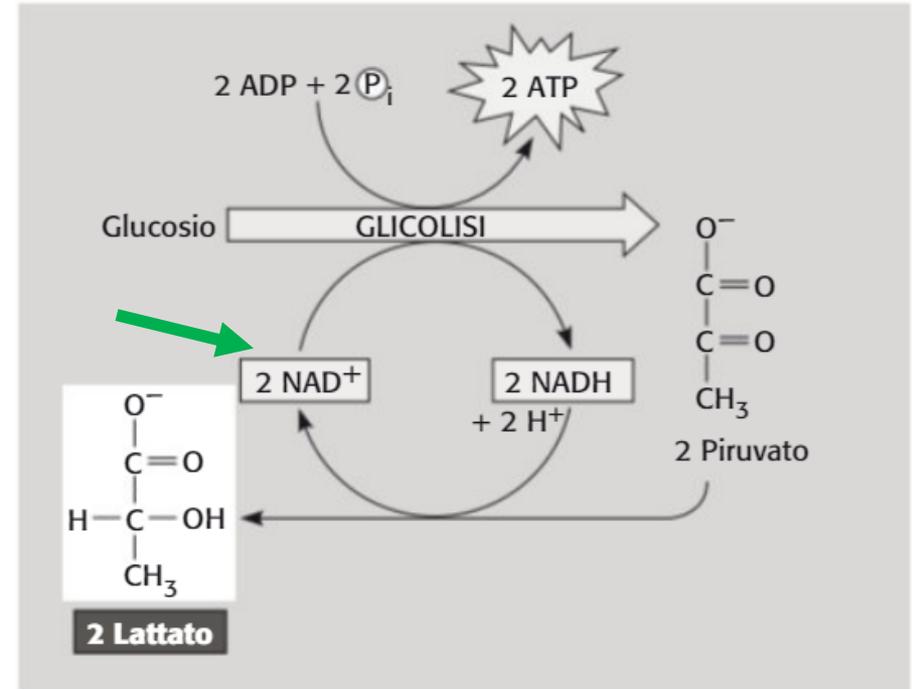
**Fermentazione lattica**

**Fermentazione alcolica**

# FERMENTAZIONE



Fermentazione alcolica



Fermentazione lattica

rigenerazione delle molecole di  $NAD^+$  da quelle di  $NADH + H^+$

# FERMENTAZIONE LATTICA E FERMENTAZIONE ALCOLICA

- alla base delle industrie delle bevande alcoliche (vino, birra, sakè ecc.), della produzione di yogurt e della panificazione
- processi in presenza di lieviti e di batteri che utilizzano il glucosio presente nel mosto, nel latte o nella farina per compiere i processi fermentativi.
- Produzione di alcol etilico e  $\text{CO}_2$ 
  - bevande alcoliche
  - lievitazione del pane
- Produzione di acido lattico
  - trasformazione del latte in yogurt

**Animali superiori:** utilizzo glicolisi per le proprie esigenze energetiche. Varia a seconda del tipo di cellula e della disponibilità di ossigeno.

## **Presenza di O<sub>2</sub>**

- acido piruvico prodotto dalla glicolisi viene trasportato nei mitocondri, dove viene completamente ossidato a CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O
- NADH + H<sup>+</sup> citosolico non può entrare nel mitocondrio; cede i suoi atomi di H, tramite dei sistemi navetta, al NAD<sup>+</sup> mitocondriale che a sua volta si riduce diventando NADH + H<sup>+</sup>. Nel mitocondrio NADH + H<sup>+</sup> viene ossidato da O<sub>2</sub> con produzione di NAD<sup>+</sup>
- Queste reazioni sono associate a produzione di ATP
- Avviene nella maggior parte delle cellule e in particolare in quelle epatiche, nervose e muscolari.

# Carenza o assenza di O<sub>2</sub> o assenza di mitocondri

eritrociti e cellule muscolari (sforzi fisici intensi e prolungati)

## acido piruvico ridotto ad acido lattico

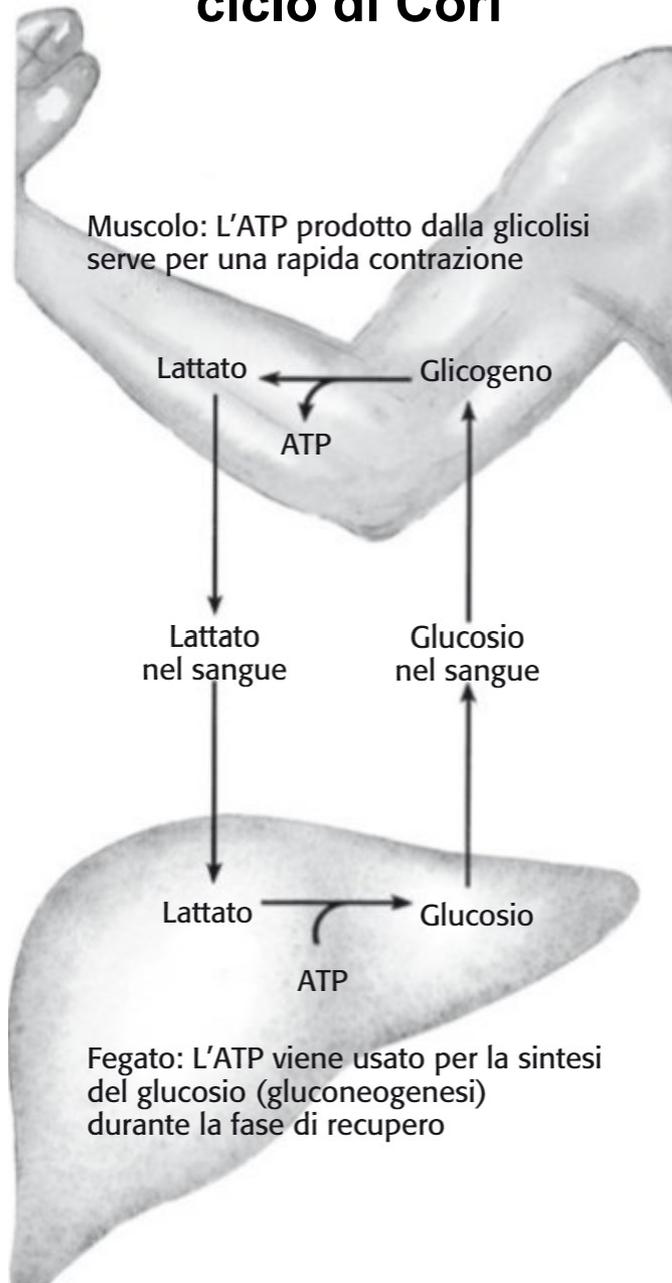
### MUSCOLO

L'energia necessaria per la contrazione muscolare proviene in gran parte dalla glicolisi.

#### Sforzi prolungati:

- formazione di grande quantità di acido piruvico e di NADH + H<sup>+</sup>
- non può essere completamente smaltita nei mitocondri delle cellule muscolari, nonostante il respiro affannoso che aumenta il rifornimento di ossigeno.
- Debito di ossigeno: acido piruvico ridotto ad acido lattico e si riforma NAD<sup>+</sup>

## ciclo di Cori



## Acido Lattico:

1. Entra nel Ciclo di Cori
2. Si accumula nelle cellule muscolari, senso di fatica e crampi, in caso di rilevante aumento della sua concentrazione intracellulare

Solo dopo un adeguato periodo di riposo l'acido lattico accumulato viene smaltito e scompare il senso di fatica

# 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**

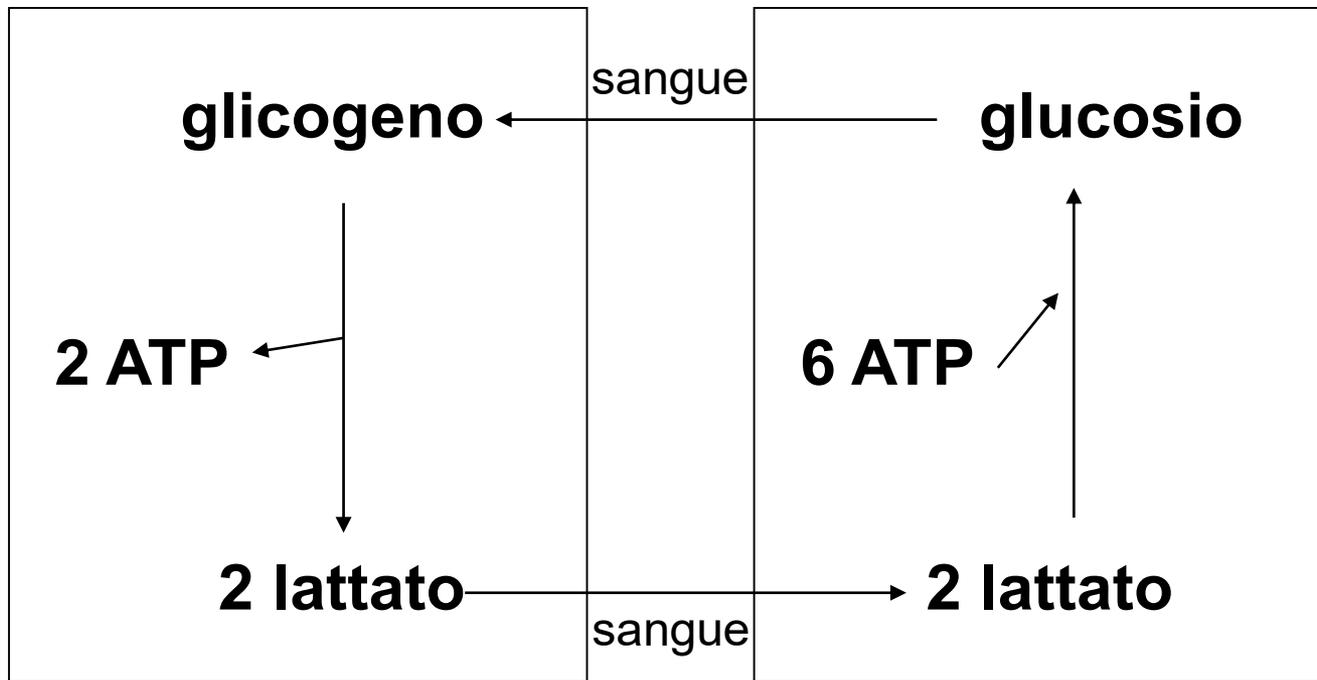
**GLUCONEOGENESI:** Sintesi di glucosio a partire da precursori non carboidrati. Fegato (in minor misura nel rene)  
Precursori: lattato, piruvato, glicerolo, molti amminoacidi, intermedi del ciclo di Krebs.

# CICLO DI CORI

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

**Muscolo scheletrico**

**Fegato**



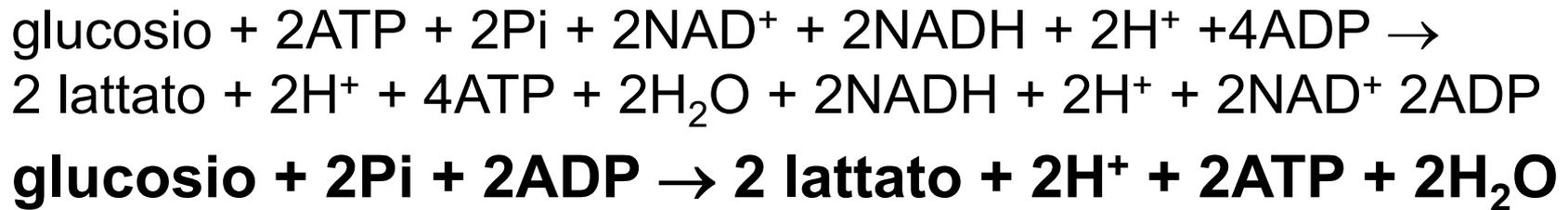
**glicolisi**

**gluconeogenesi**

# BILANCIO TOTALE DELLA GLICOLISI

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

## *condizioni anaerobie*



## *condizioni aerobie*

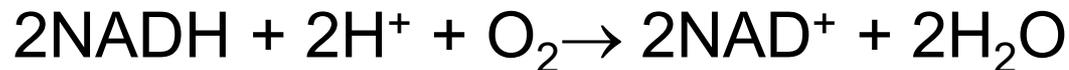


# BILANCIO TOTALE DELLA GLICOLISI

***condizioni aerobie***



In condizioni aerobie, 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 <sub>2</sub>	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
						<b>32</b>

Per il calcolo dell'ATP prodotto mediante fosforilazione ossidativa durante l'ossidazione del NADH + H<sup>+</sup> e del FADH<sub>2</sub>, vedi capitolo 16.

- Per ogni NADH che entra nella catena di trasporto degli elettroni vengono prodotti 2,5 ATP
- Per ogni FADH<sub>2</sub> che entra nella catena di trasporto degli elettroni vengono prodotti 1,5 ATP

# REGOLAZIONE DELLA GLICOLISI

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 (Glucocinasi 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).

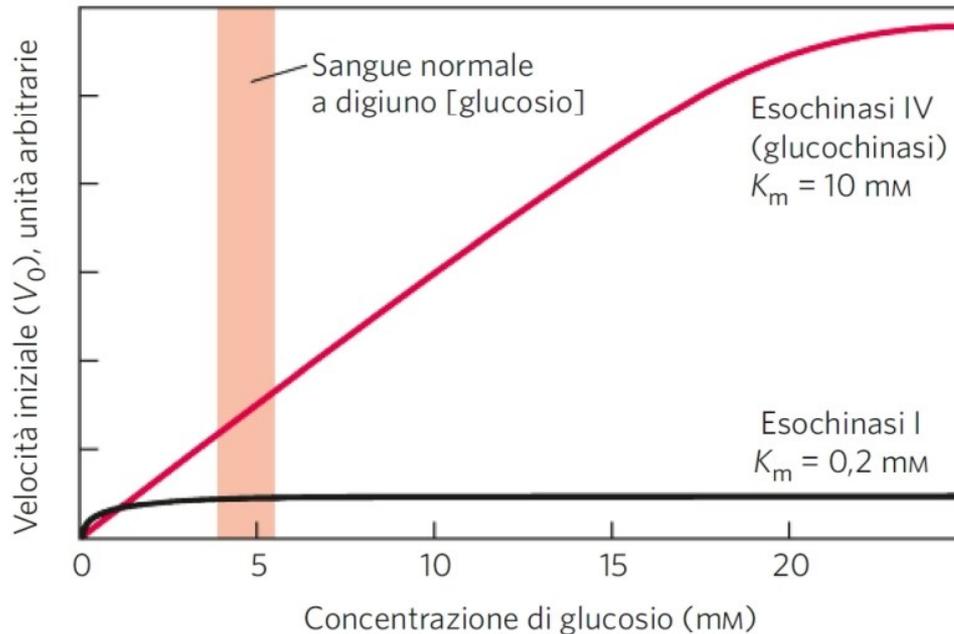
(ISOZIMI = enzimi leggermente diversi che catalizzano la stessa reazione)

**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

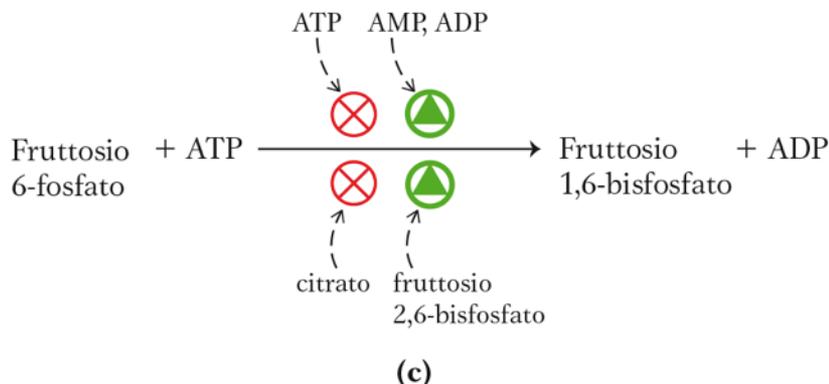
# REGOLAZIONE DELLA FOSFOFRUTTOCHINASI-1 (PFK-1)

È il sito di controllo più importante nei mammiferi.

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

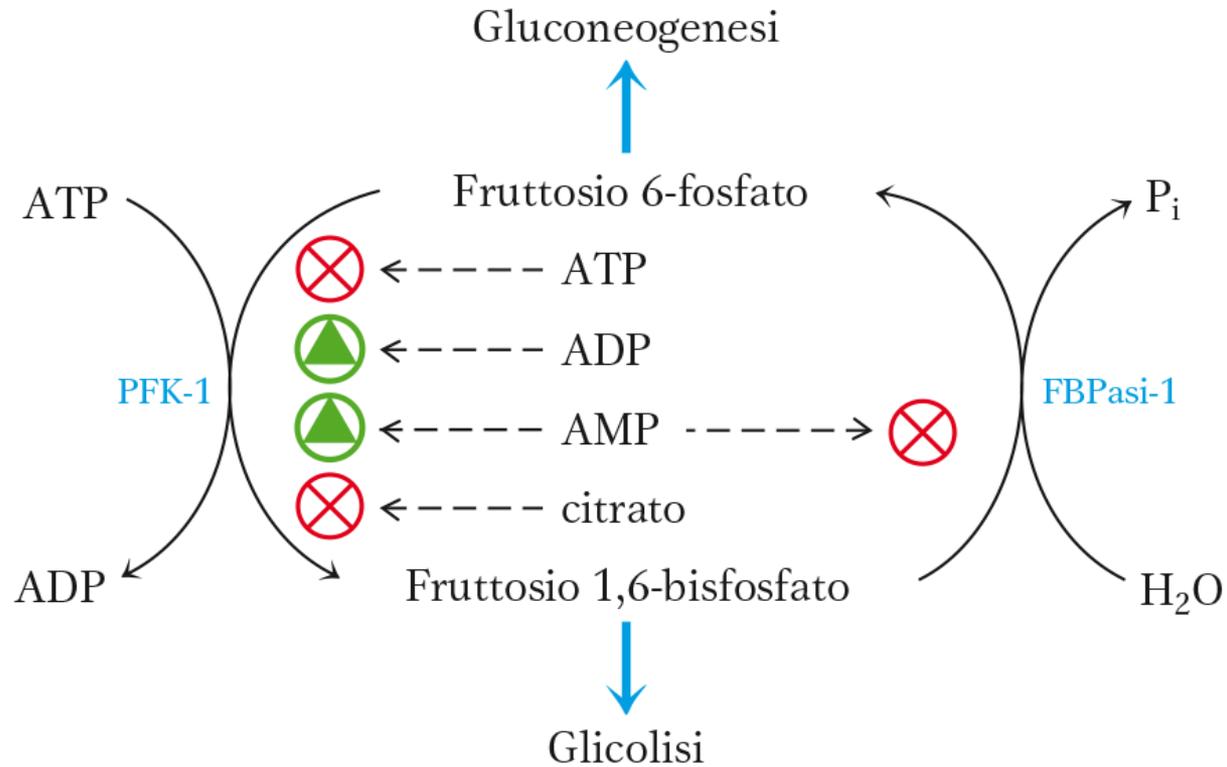
**ATTIVITÀ AUMENTA QUANDO [ATP]/[AMP] DIMINUISCE**

**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

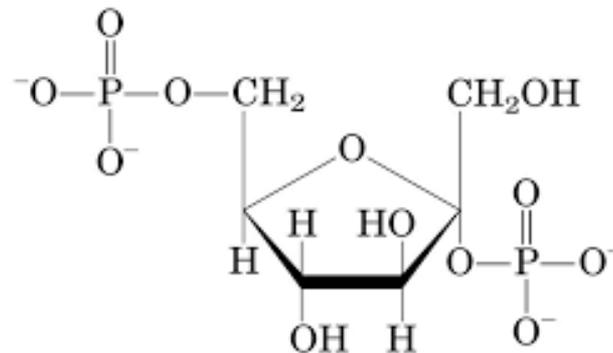
# REGOLAZIONE DELLA FOSFOFRUTTOCHINASI-1 (PFK-1)



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

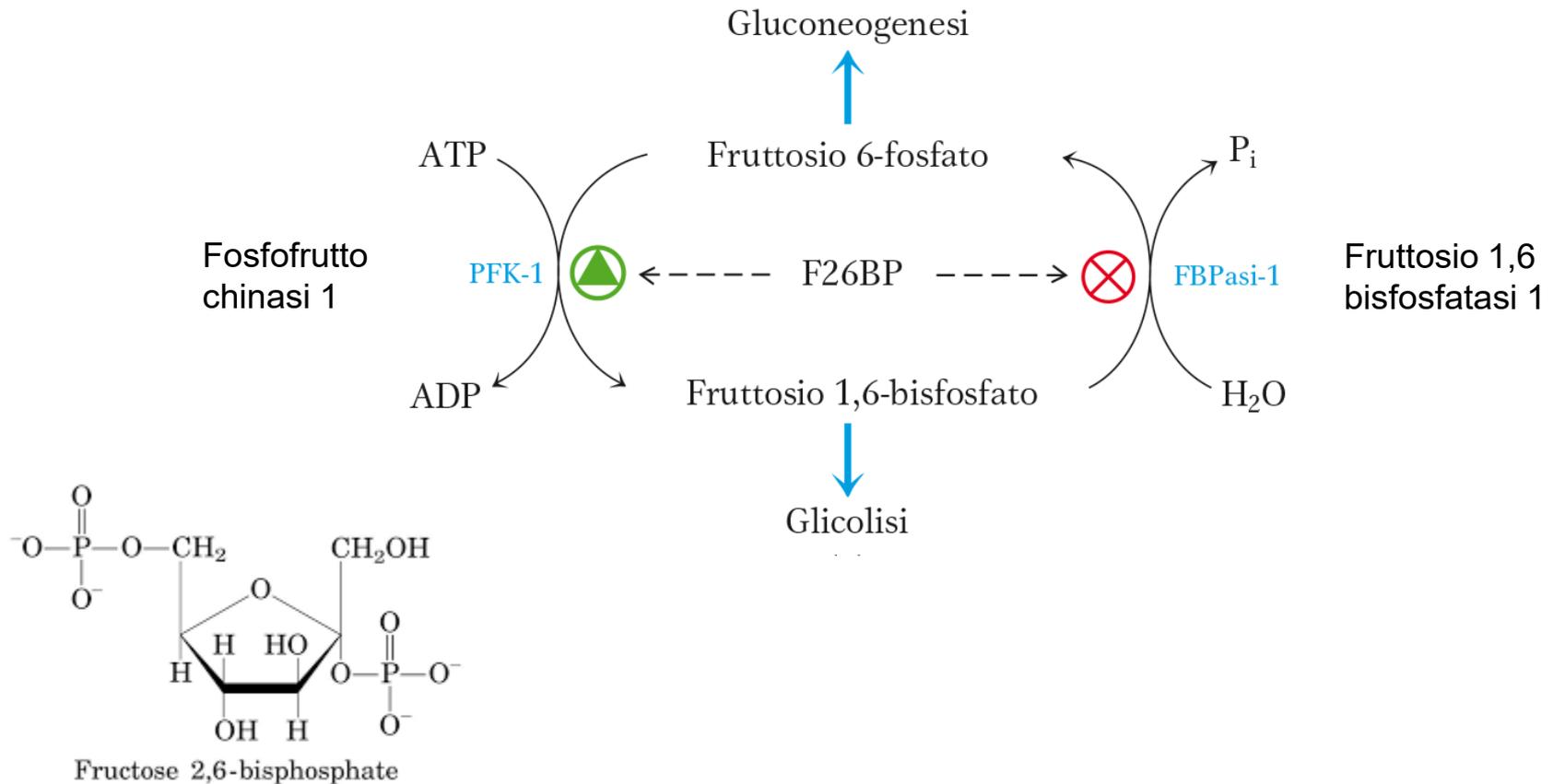
Il **Fegato** ha un ruolo importante nel mantenimento della glicemia che richiede altri meccanismi di regolazione.

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

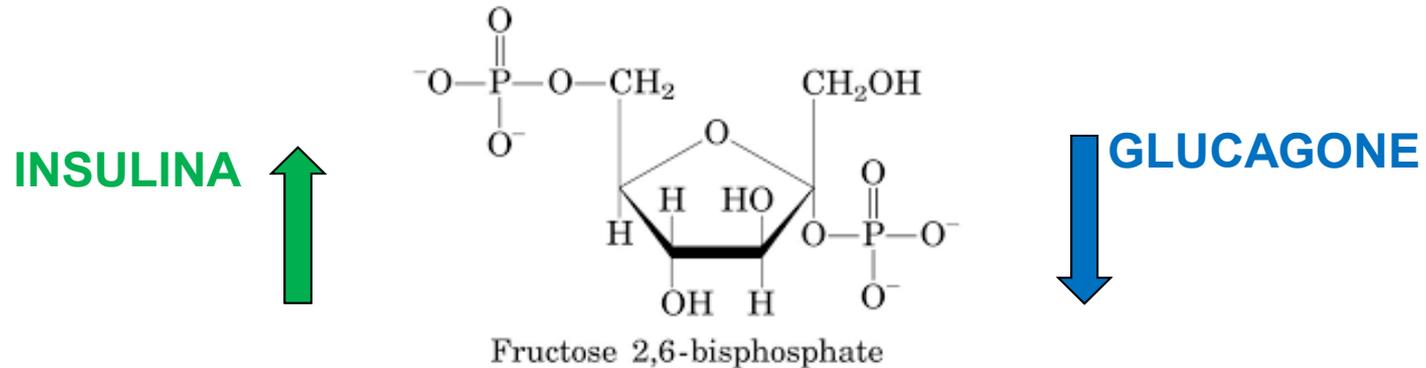


Fructose 2,6-bisphosphate

# 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



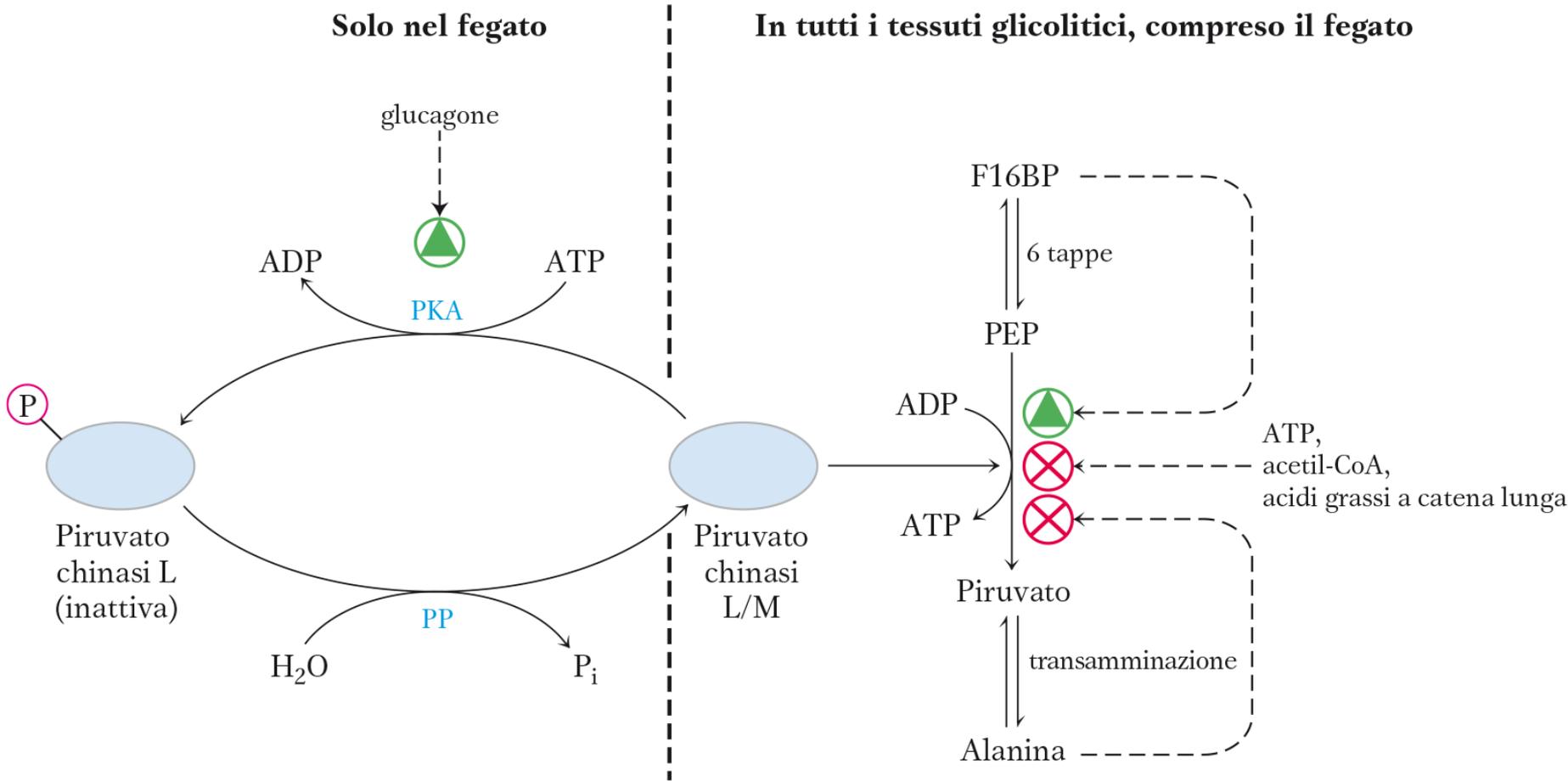
**[GLUCAGONE]** >> in seguito ad abbassamento della glicemia. Attiva enzima FBPasi-2 che rimuove un gruppo fosfato da Fru 2,6 bisP per formare **Fru 6P**, causando una **diminuzione della concentrazione di Fru 2,6 bisP**.

**INIBIZIONE DELLA GLICOLISI E ATTIVAZIONE DELLA GLUCONEOGENESI.**

**[INSULINA]** >> aumenta in risposta ad un innalzamento della glicemia. Attiva enzima 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 PIRUVATO CHINASI



PKA: proteina chinasi cAMP dipendente  
PP: proteina fosfatasi

## REGOLAZIONE DELLA PIRUVATO CHINASI (3 ISOENZIMI)

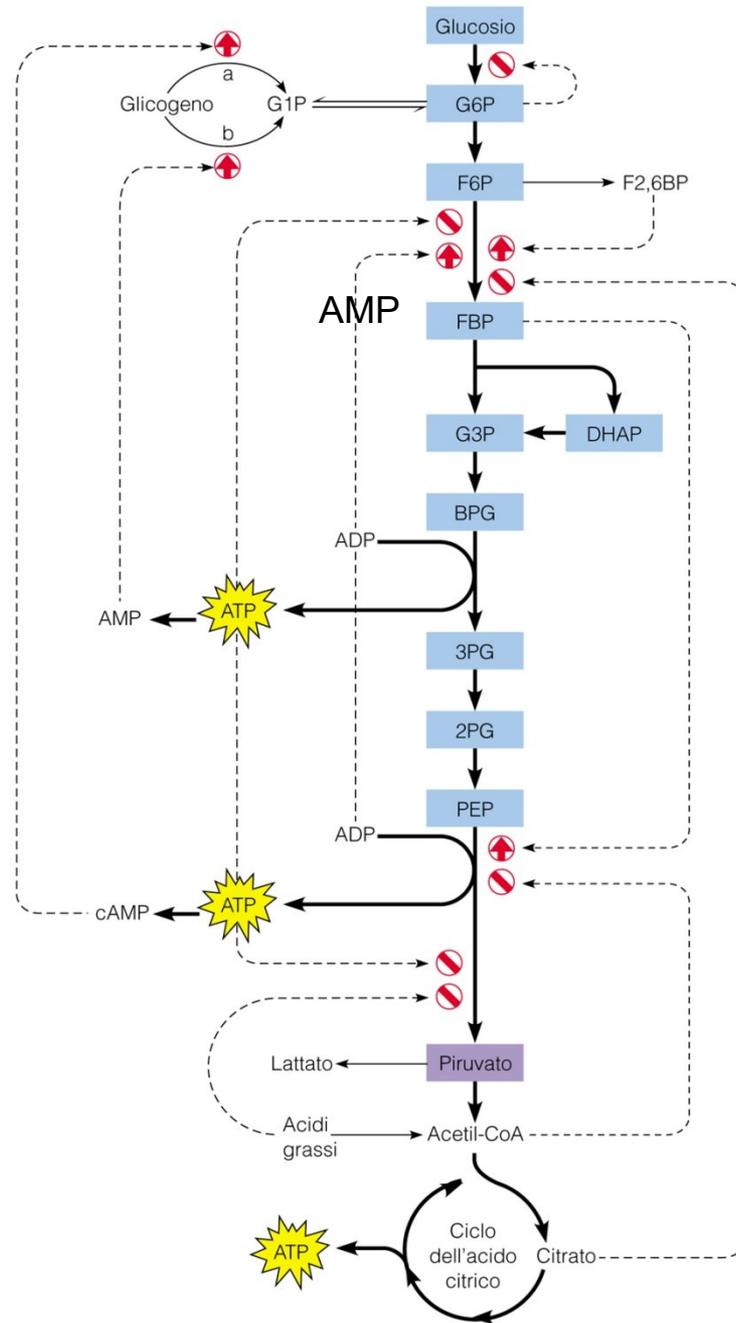
La forma L prevale nel fegato, quella M nel muscolo e nel cervello. Solo la forma L è inibita per fosforilazione.

**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

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



# GLICEMIA

60-99 mg/100 mL (dopo il digiuno notturno) - 140 mg/100 mL dopo un pasto.

Sono valori soglia, oltre cui compaiono danni più o meno gravi a numerosi tessuti, soprattutto a quello nervoso, che possono portare, se protratti nel tempo, a scompensi metabolici e fisiologici, fino al coma e alla morte.

glicemia è sotto stretto controllo ormonale:

Ormoni iperglicemizzanti: glucagone, l'adrenalina e alcuni ormoni steroidei (cortisolo). Causano un aumento del tasso ematico di glucosio

Ormoni ipoglicemizzanti: insulina. Abbassa il tasso ematico di glucosio

Come agiscono?

interagiscono con le cellule degli organi deputati a rispondere a ciascuno di essi, possedendo i relativi recettori, e determinano le risposte metaboliche che hanno come conseguenza un rallentamento o un'accelerazione delle vie che portano alla produzione oppure al consumo del glucosio.

Gli organi più importanti ai fini del controllo della glicemia:  
**fegato** e reni (di meno).

Tasso ematico di glucosio cala o necessità improvvisa di più Glc (pericolo, stress)  
Rilascio di ormoni iperglicemizzanti, glucagone e adrenalina.

Glucagone e adrenalina nelle cellule epatiche: >> la liberazione del glucosio dai depositi di glicogeno e STOP alla glicogenosintesi.

[Glc-6P]>>, la glucosio 6-fosfatasi produce Glc che viene immesso in circolo

La presenza di **glucosio 6-fosfatasi** permette al fegato e, in misura minore, al rene, di fornire glucosio a tutte le cellule dell'organismo e in particolare alle cerebrali.

Sulle cellule muscolari agisce l'adrenalina: stimola la liberazione del glucosio dai depositi di glicogeno e blocca il processo della glicogenosintesi.

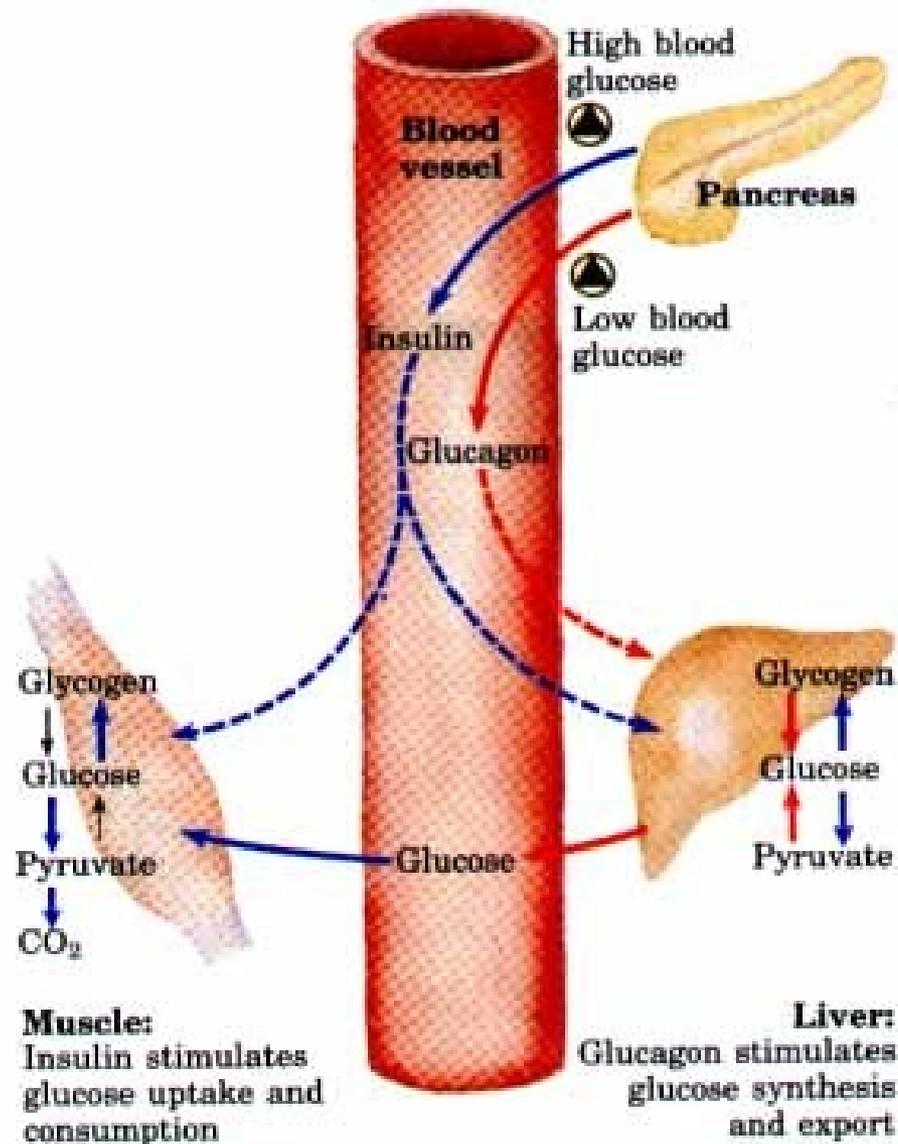
Diminuzione della glicemia: ridotto utilizzo di Glc da parte della maggioranza delle cellule dell'organismo (escluse le cellule nervose). Vengono utilizzati acidi grassi liberati dai depositi del tessuto adiposo per azione degli stessi ormoni che causano un aumento della glicemia.

# REGOLAZIONE DELLA GLICEMIA

Il controllo della glicemia da parte dell'insulina e del glucagone.

Frecce blu: effetti dell'insulina

Frecce rosse: effetti del glucagone.



## GLICEMIA >>

Es: dopo un pasto

- secrezione di insulina con effetti opposti a quelli del glucagone
- conseguenza azione dell'insulina: la rimozione del glucosio dal sangue e la sua trasformazione in altre sostanze.
- favorito l'ingresso del glucosio nelle cellule e la sua utilizzazione stimolando la glicolisi e la glicogenosintesi
- inibisce la gluconeogenesi e blocca la liberazione dal tessuto adiposo di acidi grassi, un combustibile alternativo al glucosio

## Cortisolo e Corticosterone:

tempi di azione più lunghi

- stimolano la liberazione di glucagone e l'attività degli enzimi regolatori delle vie metaboliche che portano alla produzione di glucosio (gluconeogenesi a partire da aa) e alla sintesi di glicogeno.
- determinano un rallentamento della glicolisi.

L'organismo produce tutti questi ormoni in risposta al variare dei livelli ematici di glucosio in modo coordinato

Scopo: mantenere la glicemia entro i valori normali e la regolazione globale del metabolismo, soprattutto del fegato, del tessuto adiposo e del tessuto muscolare.

La regolazione è sempre finalizzata all'utilizzazione ottimale dei carburanti a disposizione dell'organismo: glucosio, acidi grassi e amminoacidi.

Rottura di questo delicato equilibrio ormonale:

## **glicemia oltre i valori normali**

Es: diabete mellito. Ridotta capacità di produrre e liberare in circolo l'insulina, di conseguenza la glicemia non è più controllata efficacemente verso l'alto e presenta valori assai più elevati del normale, in particolare dopo un pasto, quando tenderebbe a raggiungere valori letali per il sistema nervoso.

**TABELLA 23.3** Effetti dell'insulina sulla concentrazione di glucosio nel sangue: captazione di glucosio da parte delle cellule e sua trasformazione in depositi di glicogeno e trigliceridi

<b>Effetto metabolico</b>	<b>Enzima bersaglio</b>
↑ Captazione del glucosio (muscolo, tessuto adiposo)	↑ Trasportatore del glucosio (GLUT4)
↑ Captazione del glucosio (fegato)	↑ Glucochinasi (aumento dell'espressione)
↑ Sintesi del glicogeno (fegato, muscolo)	↑ Glicogeno sintasi
↓ Demolizione del glicogeno (fegato, muscolo)	↓ Glicogeno fosforilasi
↑ Glicolisi, produzione di acetil-CoA (fegato, muscolo)	↑ PFK-1 (attraverso PFK-2)
↑ Sintesi degli acidi grassi (fegato)	↑ Complesso della piruvato deidrogenasi
↑ Sintesi dei triacilgliceroli (tessuto adiposo)	↑ Acetil-CoA carbossilasi
	↑ Lipoproteina lipasi

**TABELLA 23.4** Effetti del glucagone sulla concentrazione di glucosio nel sangue: produzione e rilascio di glucosio da parte del fegato

Effetto metabolico	Effetto sul metabolismo del glucosio	Enzima bersaglio			
↑ Demolizione del glicogeno (fegato)	Glicogeno → glucosio	↑ Glicogeno fosforilasi			
↓ Sintesi del glicogeno (fegato)	Meno glucosio conservato come glicogeno	↓ Glicogeno sintasi			
↓ Glicolisi (fegato)	Meno glucosio consumato nel fegato	↓ PFK-1			
↑ Gluconeogenesi (fegato)	<table style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="border-right: 1px solid black; padding-right: 5px;">                     Amminoacidi                      Glicerolo                      Ossalacetato                 </td> <td style="font-size: 2em; padding: 0 5px;">}</td> <td style="padding-left: 5px;">→ glucosio</td> </tr> </table>	Amminoacidi Glicerolo Ossalacetato	}	→ glucosio	↑ FBPasi-2 ↓ Piruvato chinasi ↑ PEP carbossichinasi
Amminoacidi Glicerolo Ossalacetato	}	→ glucosio			
↑ Mobilizzazione degli acidi grassi (tessuto adiposo)	Meno glucosio consumato dal fegato e dal muscolo	↑ Lipasi ormone-sensibile ↑ PKA (perilipina- <b>P</b> )			
↑ Chetogenesi	Fonte energetica alternativa al glucosio nel cervello	↓ Acetil-CoA carbossilasi			

**TABELLA 23.6** Effetti fisiologici e metabolici dell'adrenalina: preparazione all'azione

Effetti immediati	Effetti complessivi
<b>Effetti fisiologici</b>	
↑ Frequenza cardiaca ↑ Pressione sanguigna ↑ Dilatazione delle vie respiratorie	} Aumento del trasporto di O <sub>2</sub> ai tessuti (muscolo)
<b>Effetti metabolici</b>	
↑ Demolizione del glicogeno (muscolo, fegato) ↓ Sintesi del glicogeno (muscolo, fegato) ↑ Gluconeogenesi (fegato)	} Aumento della quantità di glucosio da utilizzare a fini energetici
↑ Glicolisi (muscolo)	Aumento della produzione di ATP nel muscolo
↑ Mobilizzazione degli acidi grassi (tessuto adiposo)	Aumento della disponibilità di acidi grassi da ossidare
↑ Secrezione di glucagone ↓ Secrezione di insulina	} Aumento degli effetti metabolici dell'adrenalina

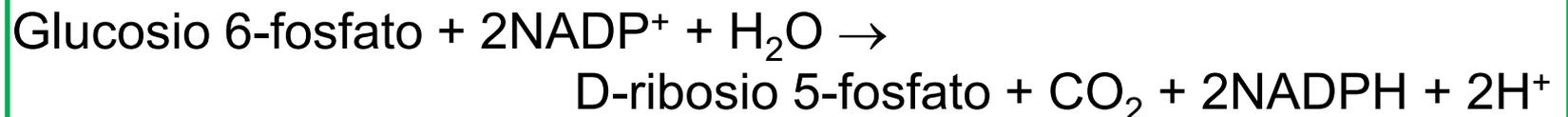
# UTILIZZO DEL GLUCOSIO IN ALTRE VIE METABOLICHE: VIA DEL PENTOSO FOSFATO

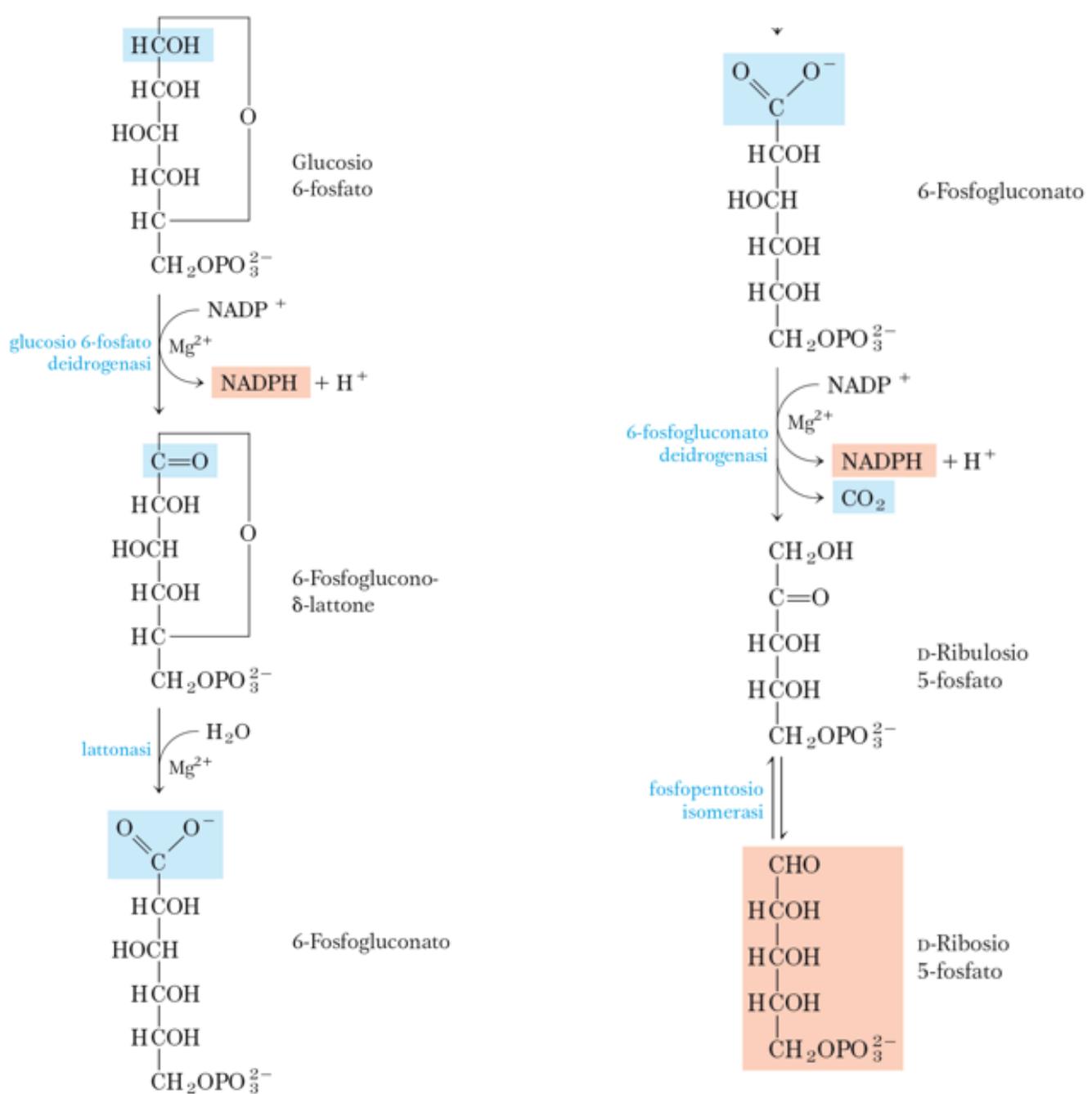
È una via catabolica minore seguita dal Glc per produrre NADPH e ribosio 5-fosfato. Fa parte del metabolismo secondario. Avviene nel citosol. Non si consuma né si forma ATP.

È una via importante:

-nei tessuti che sintetizzano acidi grassi e steroli (ghiandola mammaria, tessuto adiposo, corteccia surrenale e fegato) perchè tale biosintesi richiede NADPH;

-nelle cellule che si dividono rapidamente (midollo osseo, pelle, mucosa intestinale, tumorali) perché necessitano di ribosio per la sintesi di RNA, DNA, ATP e coenzimi



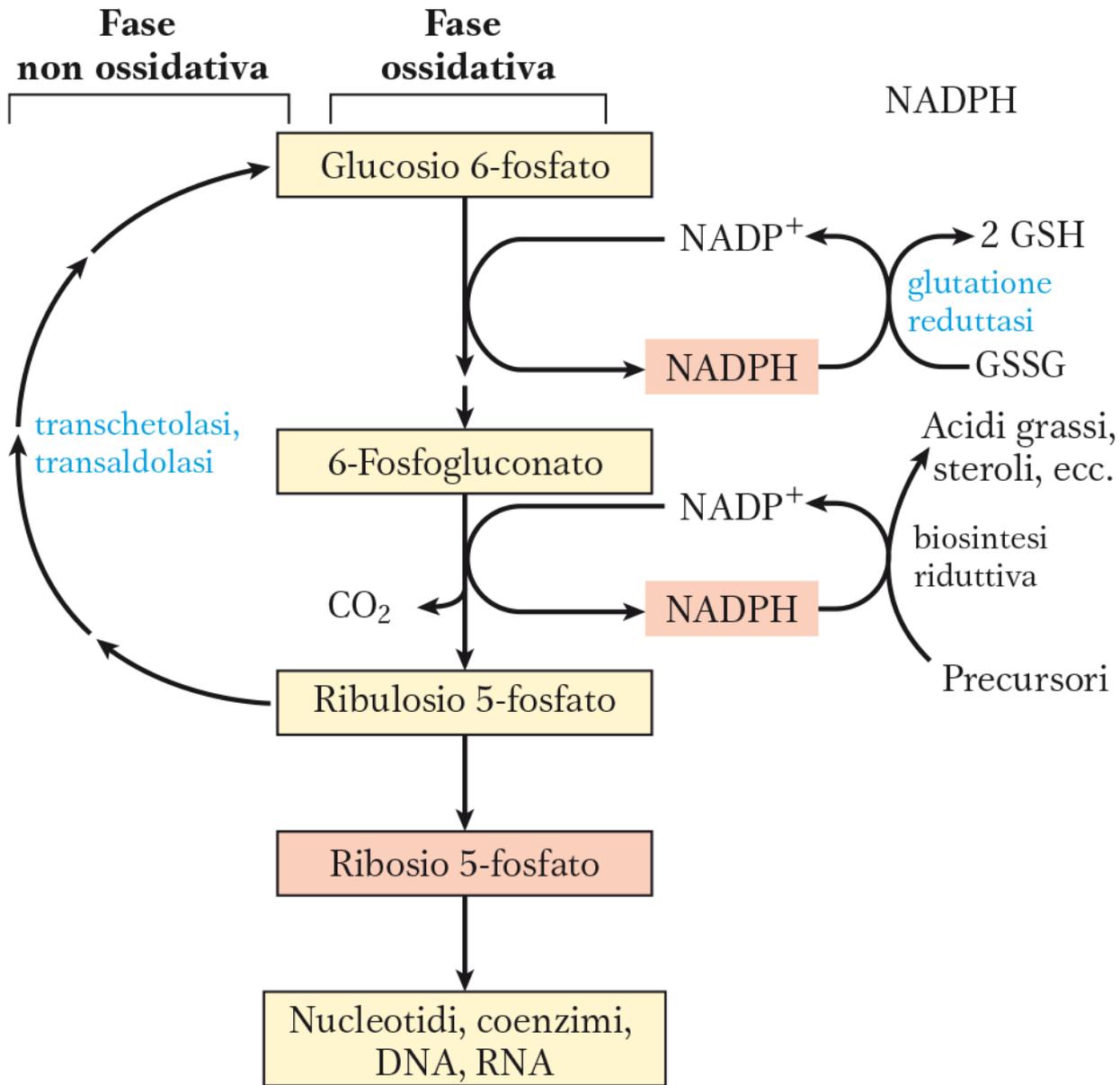


Le 2 reazioni ossidative sono irreversibili nella cellula.

La glucosio 6 fosfato DH (G6PD) catalizza l'ossidazione di Glc-6P a 6-fosfogluconato. Enzima regolatore. NADPH è un inibitore dell'enzima. (rapporto NADPH/NADP<sup>+</sup> nelle diverse condizioni metaboliche). L'insulina fa aumentare l'espressione del gene della G6PD, per cui il flusso lungo questa via aumenta con l'afflusso di nutrienti.

Il ribulosio 5-fosfato può essere trasformato in ribosio 5-fosfato, oppure in intermedi della glicolisi. Nei tessuti che richiedono principalmente NADPH, il ribulosio 5-P viene trasformato mediante una serie di reazioni in glucosio 6-P.







## FAVISMO:

Deficit congenito della glucosio 6-fosfato deidrogenasi (G6PDH)

Il favismo è il più comune difetto enzimatico umano, presente in oltre 500 milioni di persone nel mondo e 400 mila in Italia.

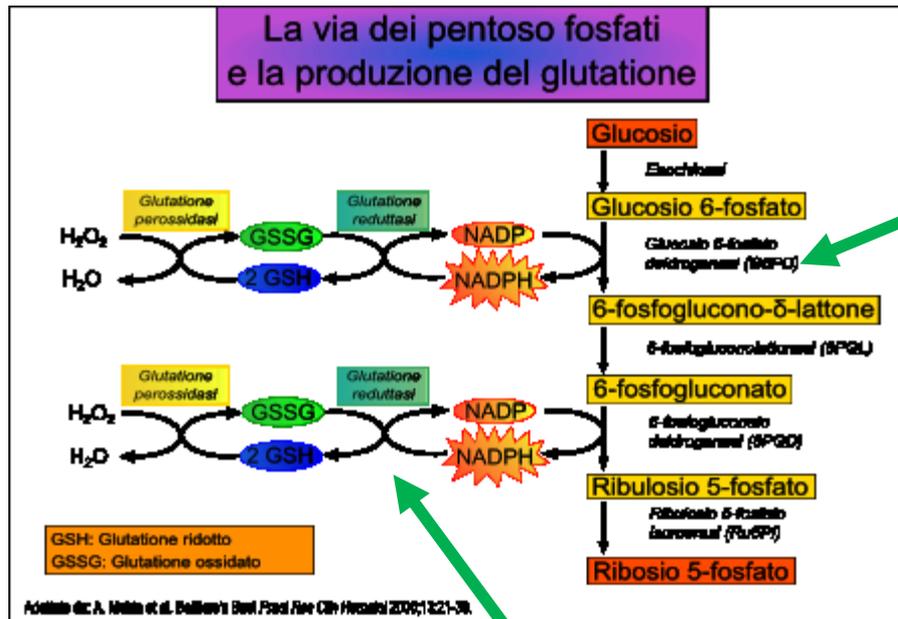
Malattia genetica: gene sul cromosoma X

causa una sofferenza degli eritrociti che rende queste cellule molto più suscettibili alla lisi in presenza di particolari farmaci (per esempio la primachina, un antimalarico).

Oggi sono noti oltre 100 tipi di mutazioni della G6PDH, alcune delle quali presentano un'incidenza apprezzabile in certe popolazioni, in particolare quelle nere e mediterranee. La carenza di G6PDH ha notevoli svantaggi per i soggetti colpiti (debolezza, facilità a stancarsi ecc.). Il mantenimento del gene alterato in queste popolazioni può essere spiegato con la maggiore resistenza presentata dai soggetti affetti da questa lesione genetica alla malaria, il cui parassita non può svilupparsi nei globuli rossi carenti di  $\text{NADPH} + \text{H}^+$

I fattori scatenanti la distruzione dei globuli rossi (emolisi) sono due sostanze presenti solo nelle fave: la *vicina* e la *convicina*. Esse causano la formazione di  $\text{H}_2\text{O}_2$ , che viene ridotta da GSH (glutatione) il quale a sua volta viene ossidato (GSSG). GSSG non può venir ridotto per mancanza di  $\text{NADPH} + \text{H}^+$

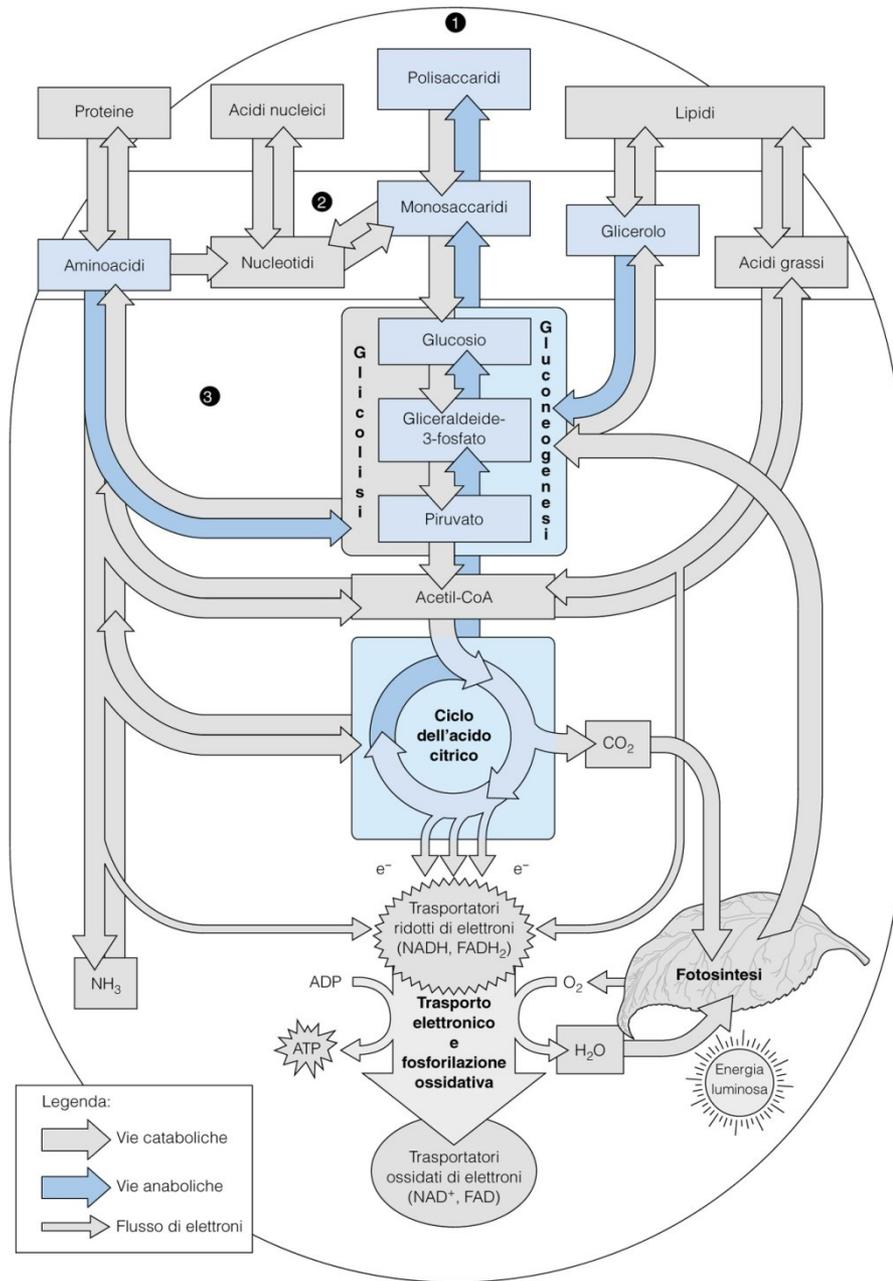
# FAVISMO



Manca nel favismo

Il GSSG non può venire ridotto a GSH perché manca NADPH + H<sup>+</sup> nei pazienti affetti da favismo  
**emolisi**

# GLUCONEOGENESI



# GLUCONEOGENESI

Sintesi di glucosio a partire da precursori non carboidrati.

Fegato (in minor misura nel rene)

Glicogeno = unica riserva di carboidrati nel fegato e nei muscoli

- per brevi periodi di digiuno: sufficienti riserve epatiche di glicogeno
- per tempi più lunghi: fegato trasforma altre sostanze in glucosio.

Acidi grassi ~~→~~ glucosio

amminoacidi → glucosio

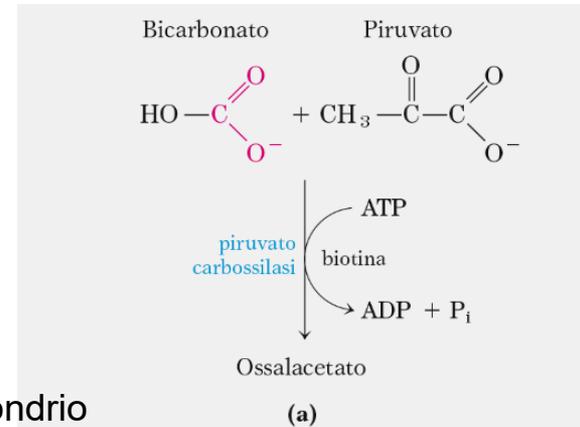
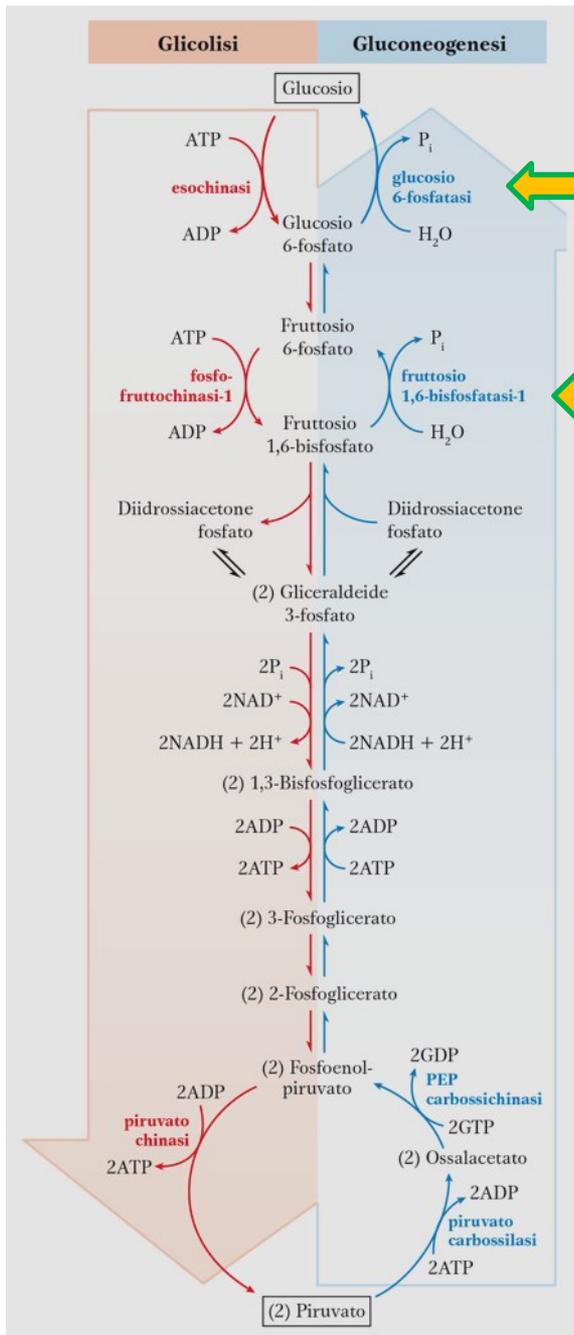
- il catabolismo degli amminoacidi glucogenici e glucochetogenici fornisce alle cellule epatiche acido piruvico, acido ossalacetico e altri intermedi che possono essere trasformati in glucosio
- Intermedi del ciclo di Krebs
- lipidi di riserva: glicerolo può essere trasformato in glucosio rappresenta circa il 5% del totale degli atomi di carbonio di un trigliceride

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

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

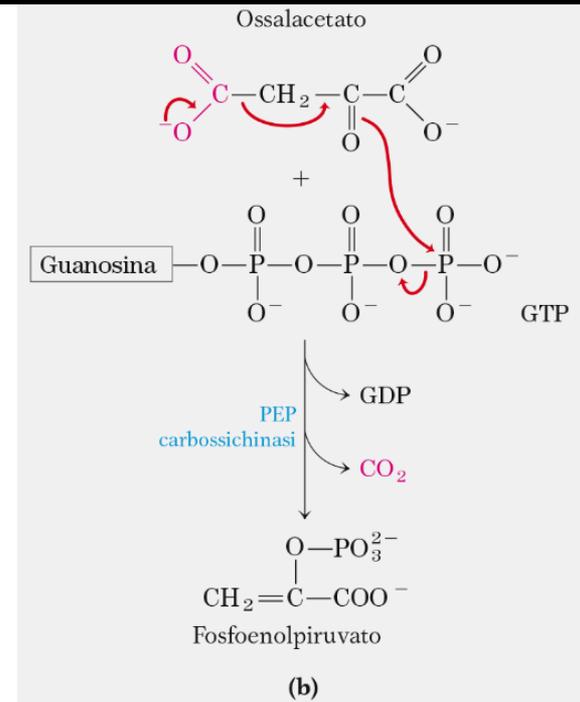
3 reazioni sono invece irreversibili. Sono 3 meccanismi enzimatici alternativi che catalizzano reazioni diverse dalla glicolisi.

Reazioni differenti tra glicolisi e gluconeogenesi: quelle che nella glicolisi avvengono con una forte liberazione di energia libera e quindi sono praticamente irreversibili.



mitocondrio

citosol



Reazione importante MITOCONDRI

**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.

1° reazione: PIR viene trasportato nei mitocondri dal citosol



**acetil-CoA è modulatore +**

2° reazione avviene nel citosol



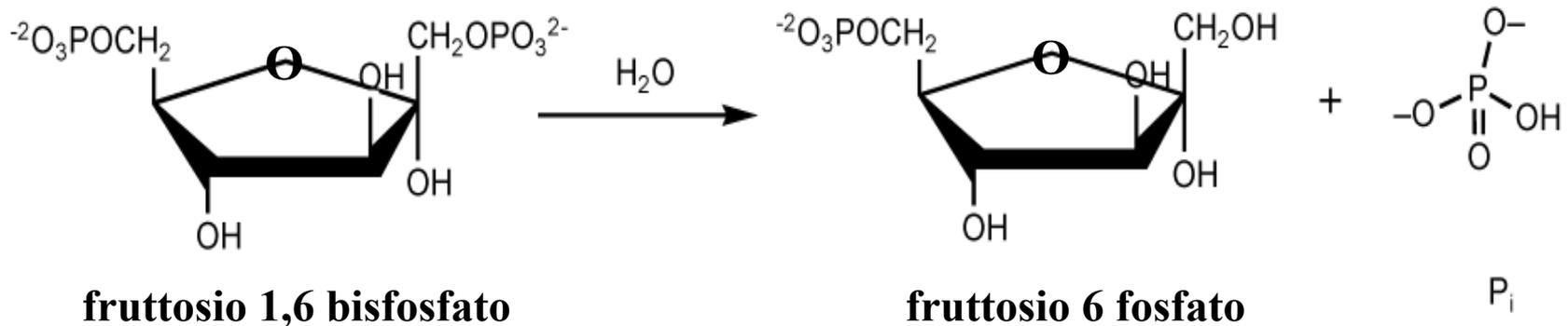
### **REAZIONE SOMMA**



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

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

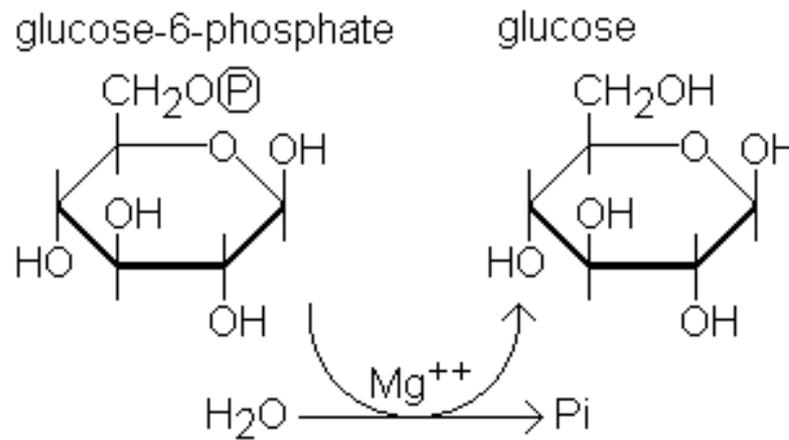
La conversione di Fruttosio-1,6-bisfosfato a fruttosio 6-fosfato è una semplice reazione di idrolisi ed è catalizzata dall'enzima fruttosio-1,6 bisfosfatasi 1 (FBPasi 1). Questo è un punto principale di regolazione della gluconeogenesi



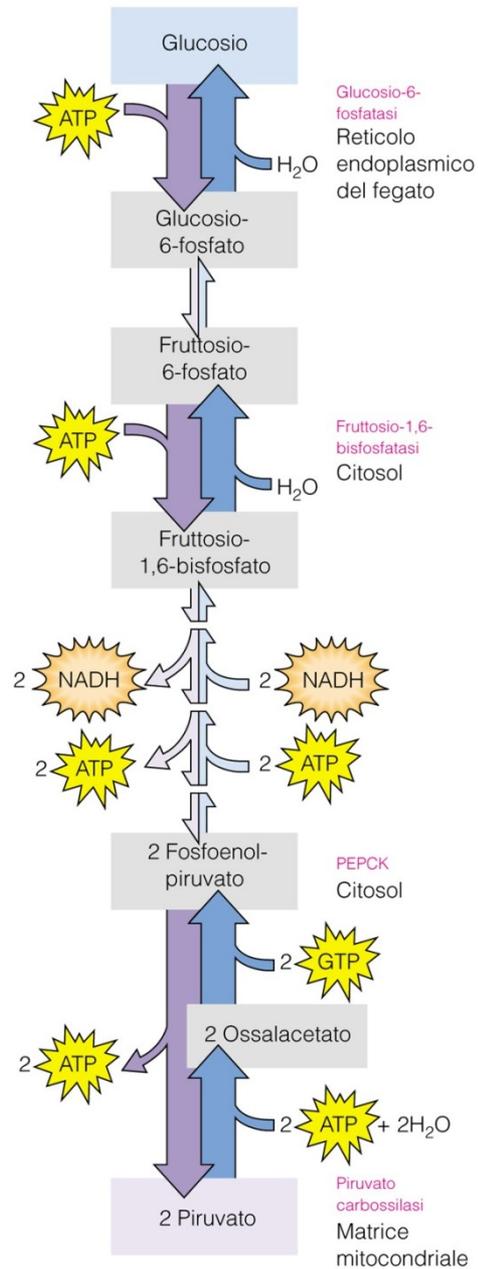
$$\Delta G'^0 = -16,3 \text{ kJ/mole}$$

# 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.



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



Somma:  
+ 2ATP + 2NADH

Somma:  
- 4ATP - 2GTP - 2NADH

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

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



\*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

# REGOLAZIONE GLICOLISI E GLUCONEOGENESI

La carica energetica determina se sarà più attiva la glicolisi o la gluconeogenesi.

Disponibilità di substrati influenza in modo significativo la velocità della sintesi epatica di Glc

quando è attiva una via, l'altra è bloccata

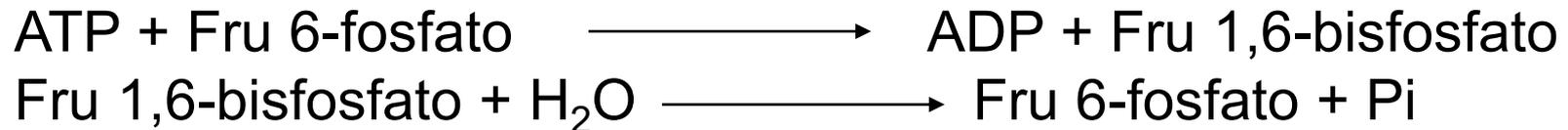
evitare che, funzionando simultaneamente, si produca uno spreco netto di 4 legami fosforici ad alta energia per molecola di glucosio sintetizzata e successivamente demolita.

Controllo coordinato delle due vie: metaboliti comuni con effetto opposto sugli enzimi regolatori di entrambe le vie.

regolazione ormonale: controllo dell'attività di enzimi regolatori mediante la loro fosforilazione o defosforilazione per attivarli/inibirli.

# 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



---

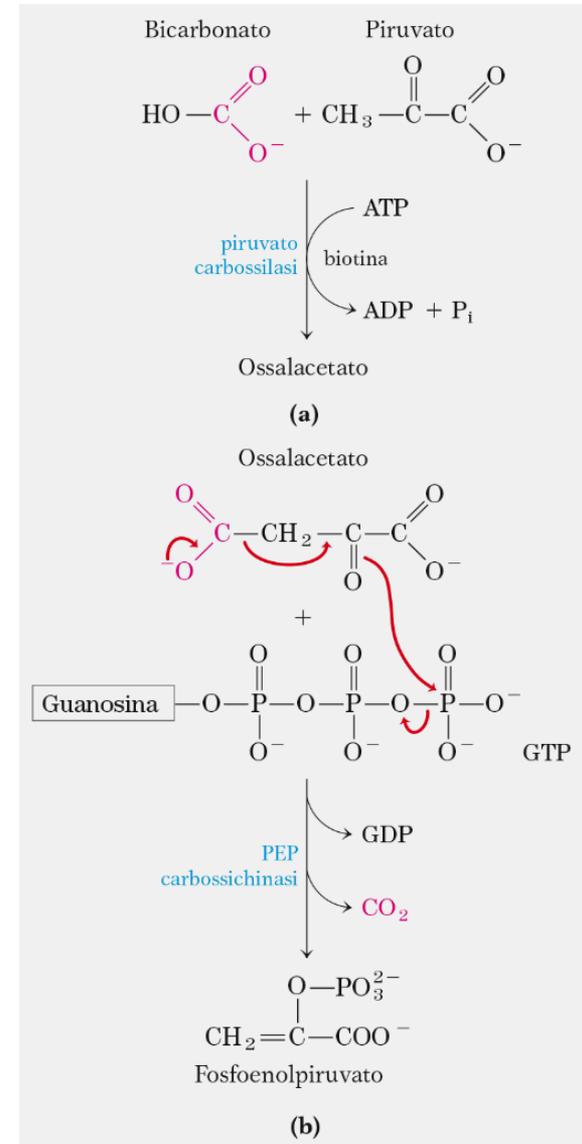
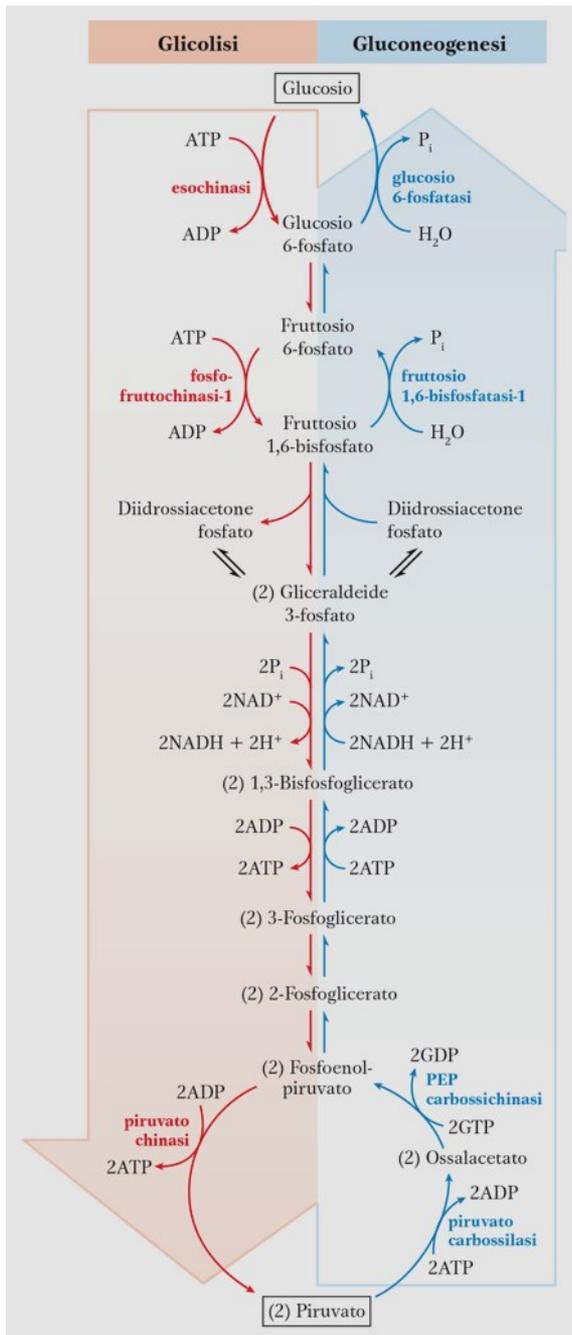
somma:  $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{ADP} + \text{Pi} + \text{calore}$   
spreco di energia senza produzione di lavoro metabolico

## **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.

# REGOLAZIONE GLICOLISI E GLUCONEOGENESI



Reazione importante MITOCONDRI

# REGOLAZIONE GLICOLISI E GLUCONEOGENESI

**enzima piruvato carbossilasi:** attivato da acetil coenzima A

Acetil-CoA si forma in grande quantità dall'ossidazione degli acidi grassi

Il catabolismo di Acetil-CoA richiede ossalacetato e avviene nei mitocondri (ciclo di Krebs).

Porta alla produzione di [ATP] >>>>

ATP è un inibitore di PFK-1 e blocca la glicolisi

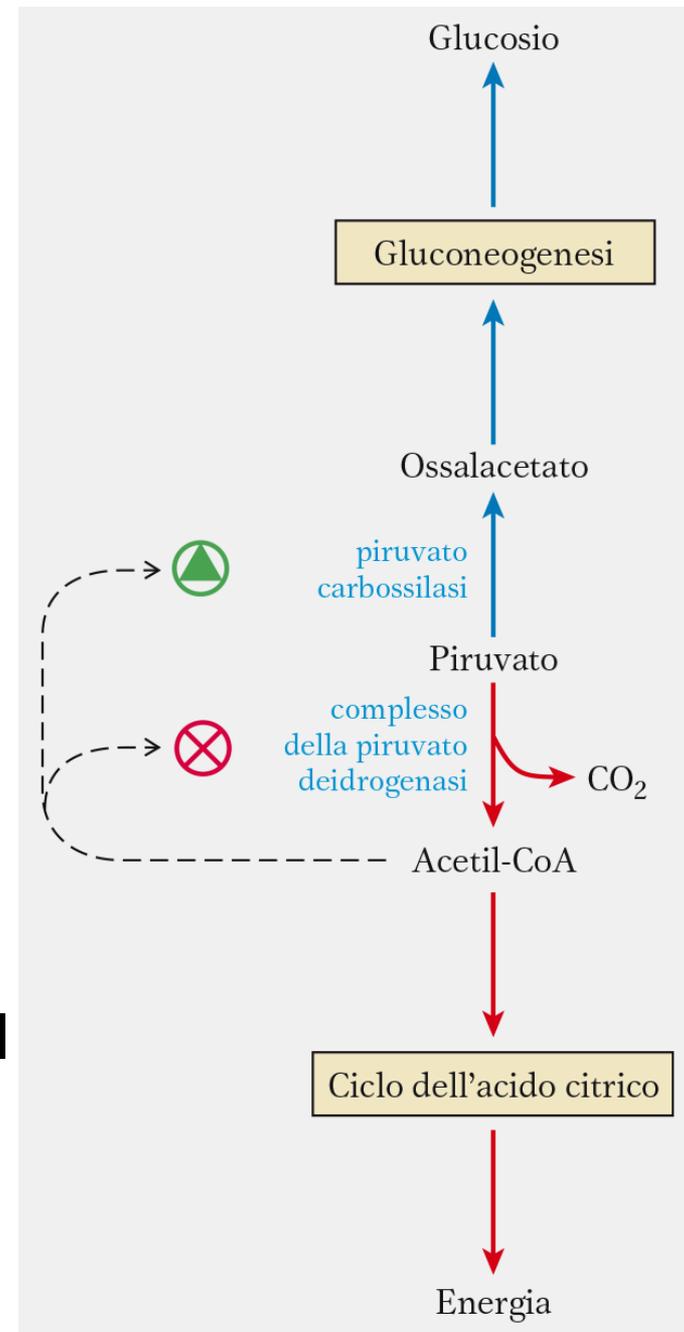
Quando [Acetil-CoA] >>> energia viene utilizzata per sintetizzare prima il glucosio e quindi il glicogeno, molecole in cui tale energia rimane depositata.

# REGOLAZIONE DELLA PIRUVATO CARBOSSILASI

Il primo punto di controllo determina il destino del piruvato nel mitocondrio

Acetil-CoA è un modulatore allosterico positivo per la piruvato carbossilasi e negativo per la piruvato deidrogenasi

## DUE DESTINI ALTERNATIVI DEL PIRUVATO



# REGOLAZIONE ENZIMATICA DELLA PIRUVATO CARBOSSILASI

**acetil-CoA: modulatore +** in sua assenza l'enzima è praticamente inattivo.

Quindi la biosintesi di Glc viene attivata solo quando nei mitocondri c'è un eccesso di acetil-CoA (che può verificarsi durante il digiuno in seguito ad eccessiva lipolisi).

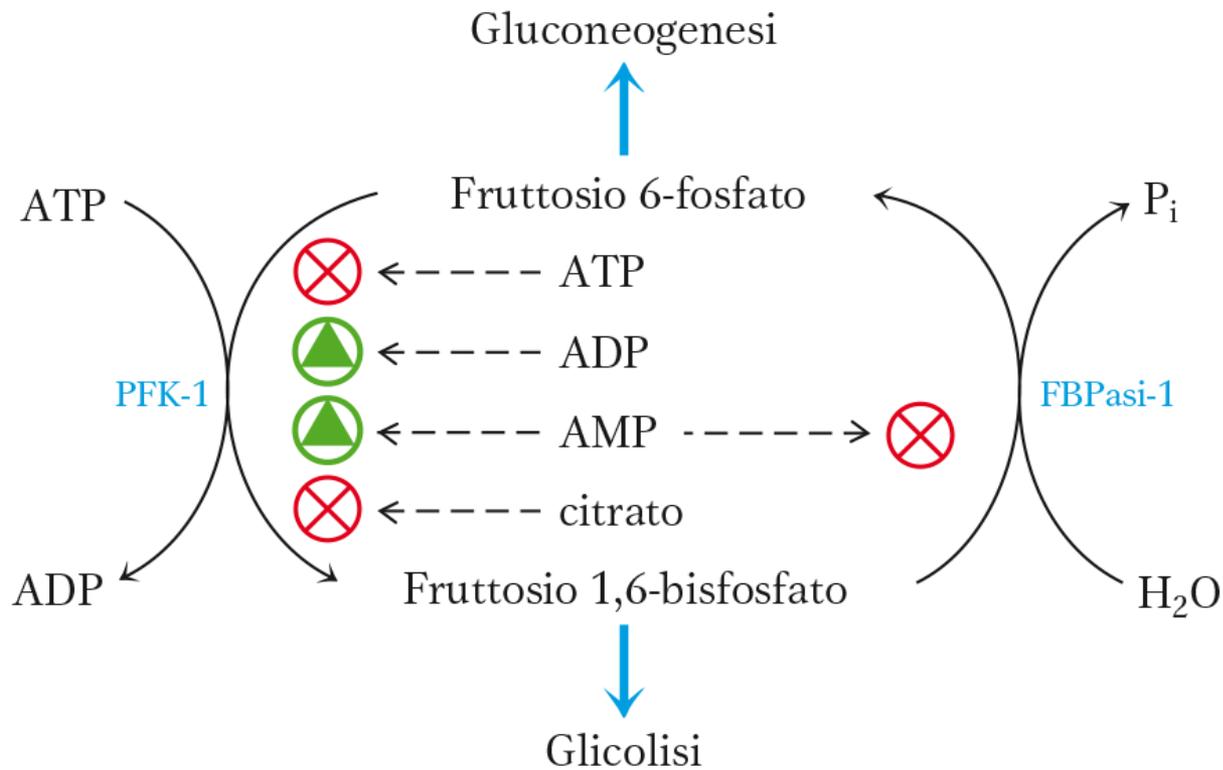
**acetil-CoA: modulatore - di piruvato deidrogenasi**

Disponibilità di ac. grassi come combustibili, generazione di acetil-CoA, che segnala che ox di Glc non è necessaria.

Fabbisogno energetico cellulare soddisfatto: fosforilazione ox rallenta, aumenta [NADH], ciclo di Krebs viene inibito e acetil-CoA si accumula. Viene stimolata la gluconeogenesi.

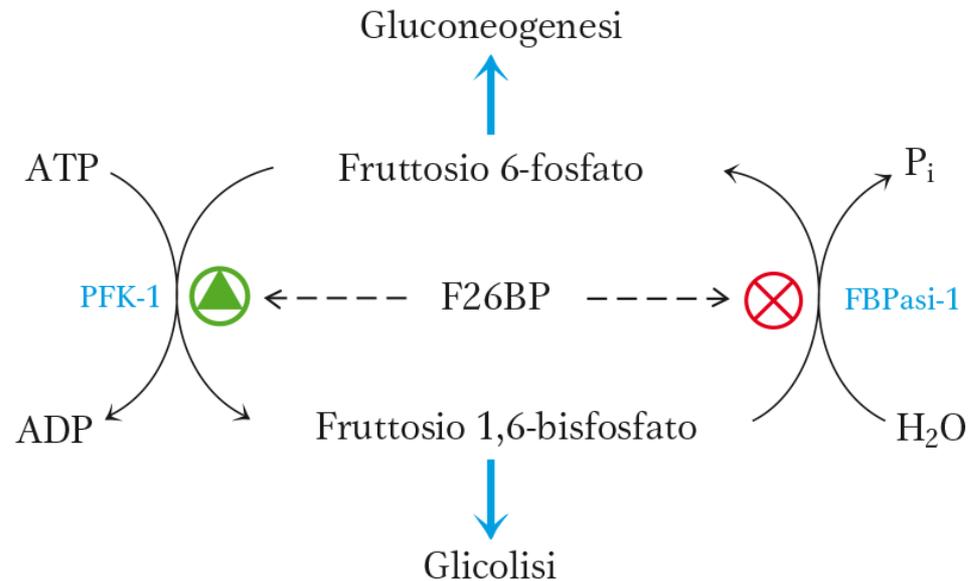
# REGOLAZIONE DELLA FOSFOFRUTTOCHINASI-1 (PFK-1) E DELLA FRUTTOSIO 1,6 BISFOSFATASI 1 (FBPASI-1)

Punto di controllo: reazione catalizzata dalla fruttosio 1,6-bifosfatasi (FBPasi-1). Fortemente inibito da AMP, che stimola PFK-1



Le due tappe opposte sono regolate in maniera reciproca e coordinata

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



Nel fegato, Fru 2,6BP attiva PFK-1 e stimola la glicolisi. Inibisce FBPasi-1 rallentando la gluconeogenesi.