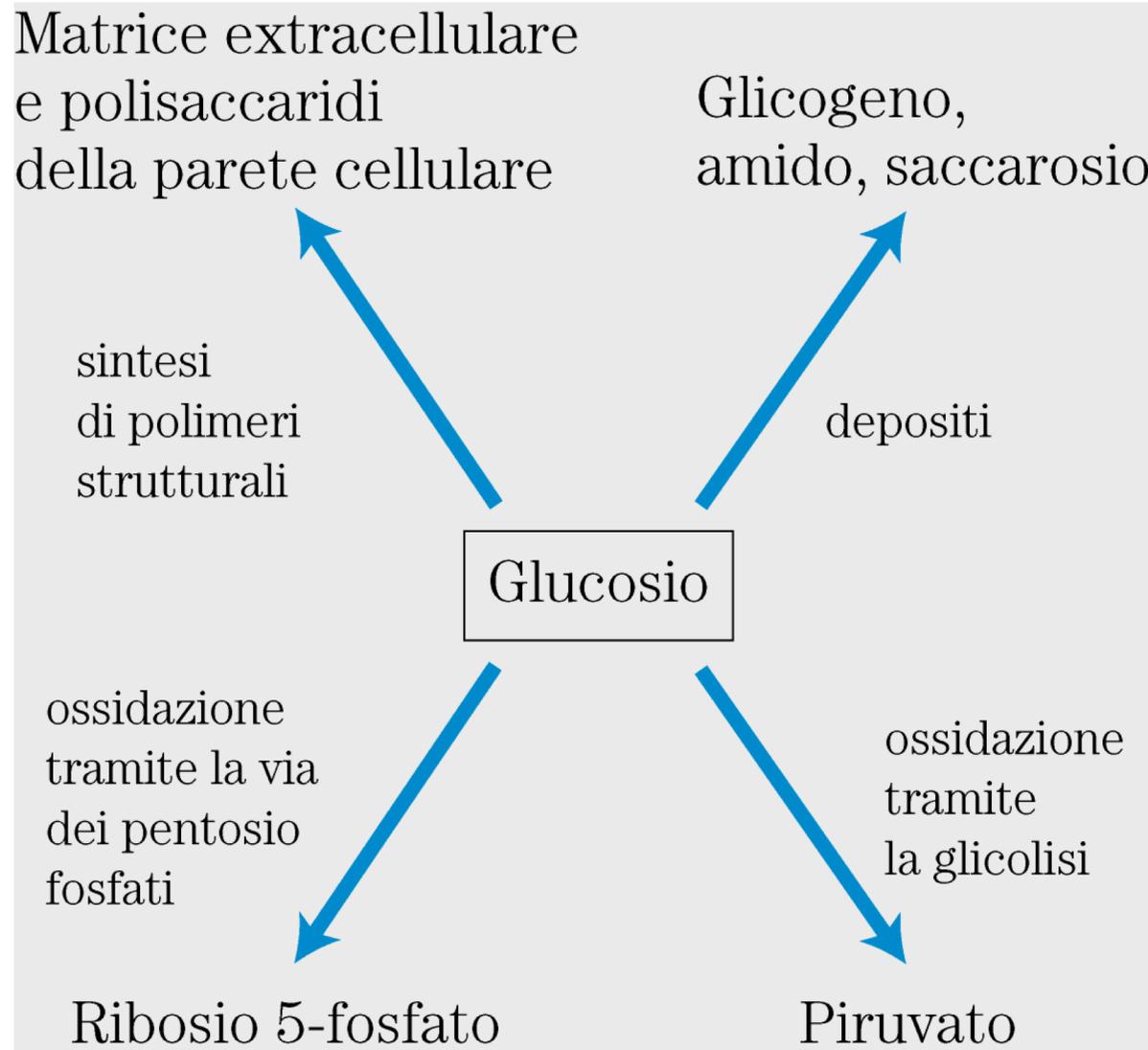


Principali vie di utilizzo del glucosio nelle cellule delle piante superiori e degli animali

1



Catabolismo del glucosio: la glicolisi

- E' un processo che si verifica nel citoplasma delle cellule.
- Consiste di due fasi e possono identificarsi 10 diverse reazioni, ognuna catalizzata da un enzima diverso.
- E' indipendente dall'ossigeno e porta alla formazione di: ATP, NADH e di due molecole a tre atomi di carbonio, il piruvato.

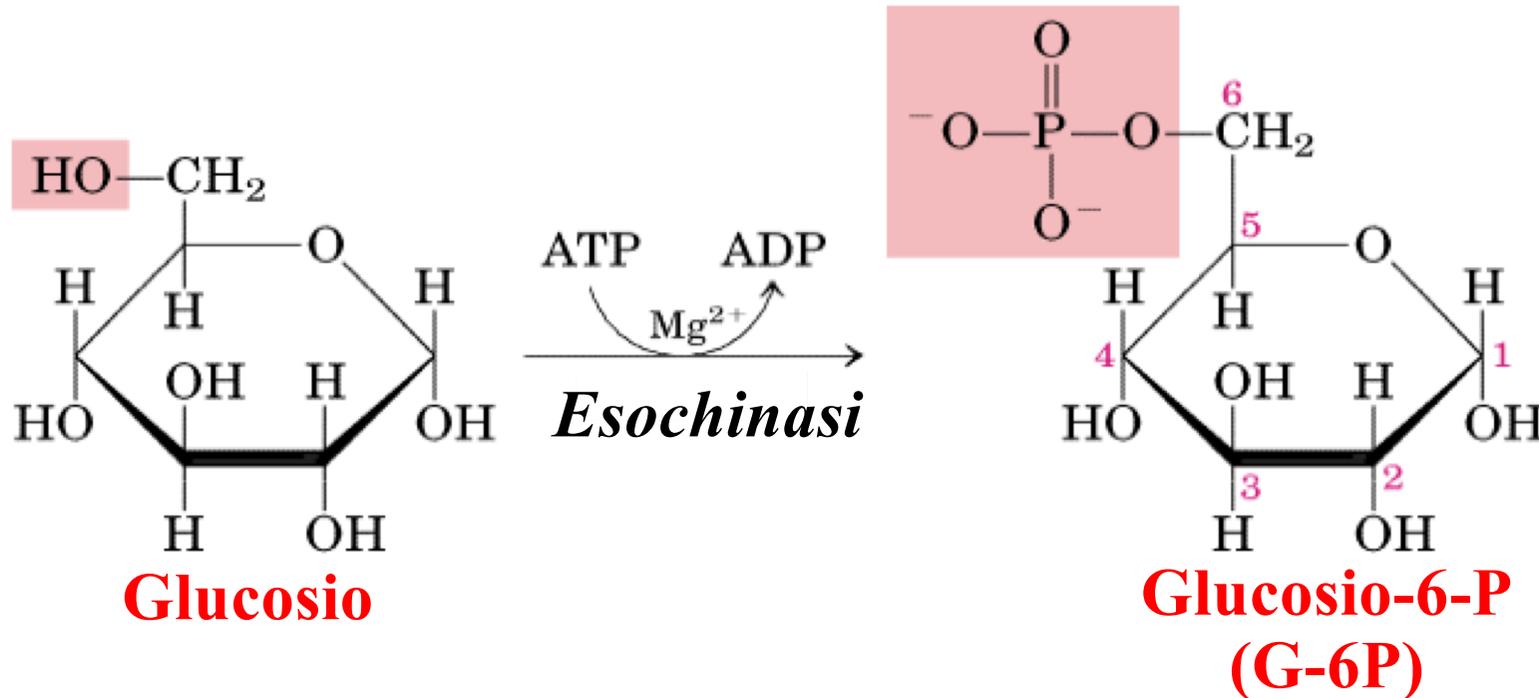


Le due fasi della glicolisi

- **Nella fase I, detta anche preparatoria:**
 - vi è un consumo di due molecole di ATP ed il glucosio viene scisso in due molecole di gliceraldeide-3-fosfato.
- **Nella fase II, detta di recupero energetico:**
 - le due molecole di gliceraldeide-3-fosfato sono convertite in piruvato con produzione di quattro molecole di ATP e due molecole di NADH.
- L'ATP può essere utilizzato per ricavarne energia libera, mentre piruvato e NADH prenderanno diversi destini a seconda delle condizioni: anaerobiche o aerobiche.
- In condizioni anaerobiche, è indispensabile rigenerare NAD^+ altrimenti la glicolisi, e quindi la produzione di ATP, si blocca.

La reazione 1 della glicolisi: esochinasi

- Il glucosio viene fosforilato in posizione 6 da parte dell'enzima esochinasi con consumo di ATP e formazione di un *legame fosfoestereo*



Nelle cellule epatiche questa reazione viene catalizzata anche dall'enzima glucochinasi, un isoenzima dell'esochinasi.

La glucochinasi non è un enzima della glicolisi, la sua funzione è quella di mantenere costanti i livelli di glucosio nel sangue. Si attiva in presenza di elevate concentrazioni di zucchero ed innesca il suo immagazzinamento (glicogenosintesi).

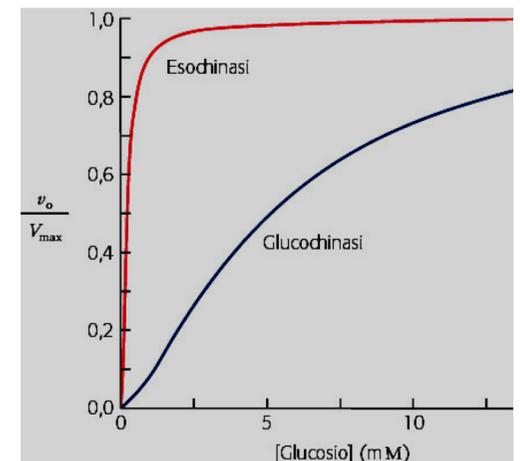
Differenze tra esochinasi e glucochinasi

1) SPECIFICITA'

- L'esochinasi presenta una più bassa specificità: riesce a fosforilare anche il fruttosio e il mannosio
- La glucochinasi presenta una assoluta specificità per il glucosio e non fosforila altri zuccheri

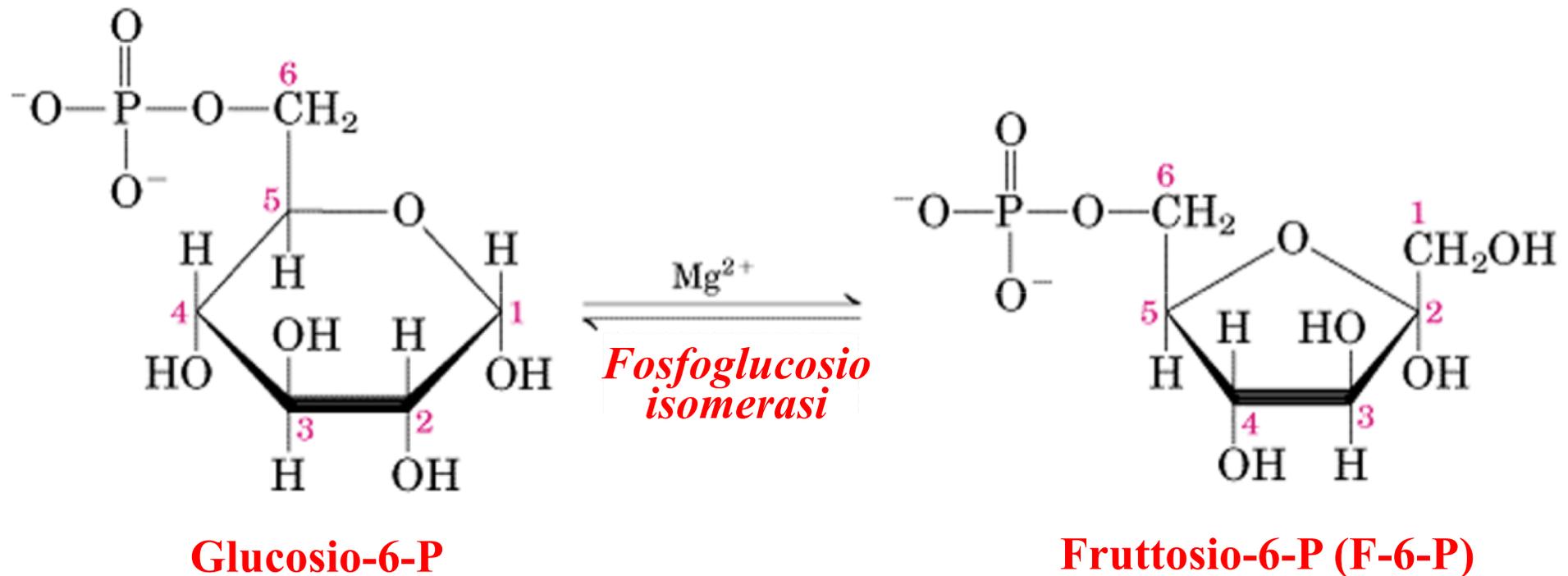
2) CINETICA

- Esochinasi
 - ◆ alta affinità per il glucosio ($K_m = 0.1 \text{ mM}$)
 - ◆ curva di saturazione di Michaelis-Menten
 - ◆ Inibizione allosterica da parte del glucosio-6-P
- Glucochinasi
 - più bassa affinità per il glucosio ($K_m = 5 \text{ mM}$)
 - curva di saturazione sigmoide
 - non viene inibita da glucosio-6-P
 - proteina monomerica



La reazione 2 della glicolisi: fosfoglucosio isomerasi ⁶

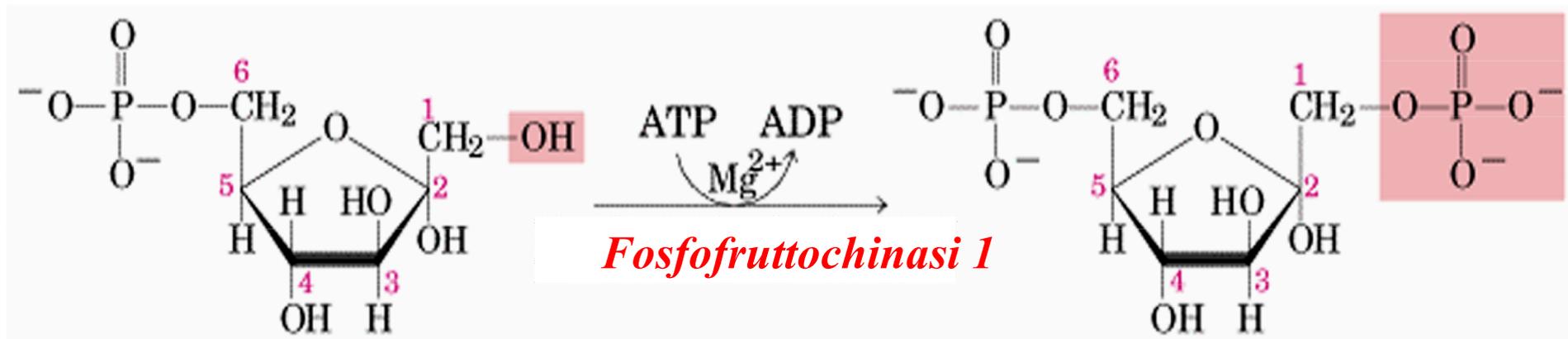
Il glucosio-6-fosfato (aldoso) viene isomerizzato a fruttosio-6-fosfato (chetoso) da parte dell'enzima fosfoglucosio isomerasi (PGI)



- Nella catalisi si ha l'apertura dell'anello del glucosio, la reazione di isomerizzazione e quindi la richiusura dell'anello.
- E' una reazione all'equilibrio: l'enzima può catalizzare anche la reazione inversa. Le concentrazioni relative fanno la differenza.

La reazione 3 della glicolisi: fosfofruttochinasi⁷

Il fruttosio-6-fosfato viene fosforilato a fruttosio-1,6-bisfosfato da parte dell'enzima fosfofruttochinasi 1 (PFK-1) e concomitante consumo di un'altra molecola di ATP.



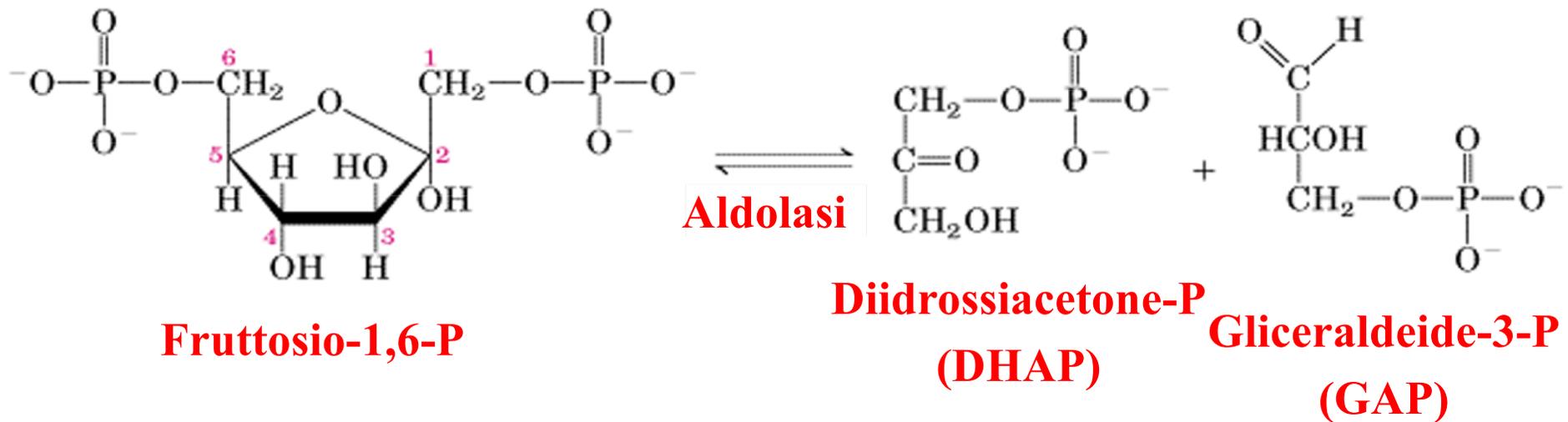
Fruttosio-6-P

Fruttosio-1,6-P (F-1,6-BP)

- *Esiste un altro enzima che catalizza la fosforilazione del fruttosio-6-P: la fosfofruttochinasi 2 (PFK-2) che catalizza però l'attacco del secondo gruppo fosfato sulla posizione 2.*
- *I due enzimi (PFK-1 e PFK-2) giocano un ruolo importante nel controllo della glicolisi in quanto la velocità di questa reazione influenza quella di tutta la glicolisi.*

La reazione 4 della glicolisi: aldolasi

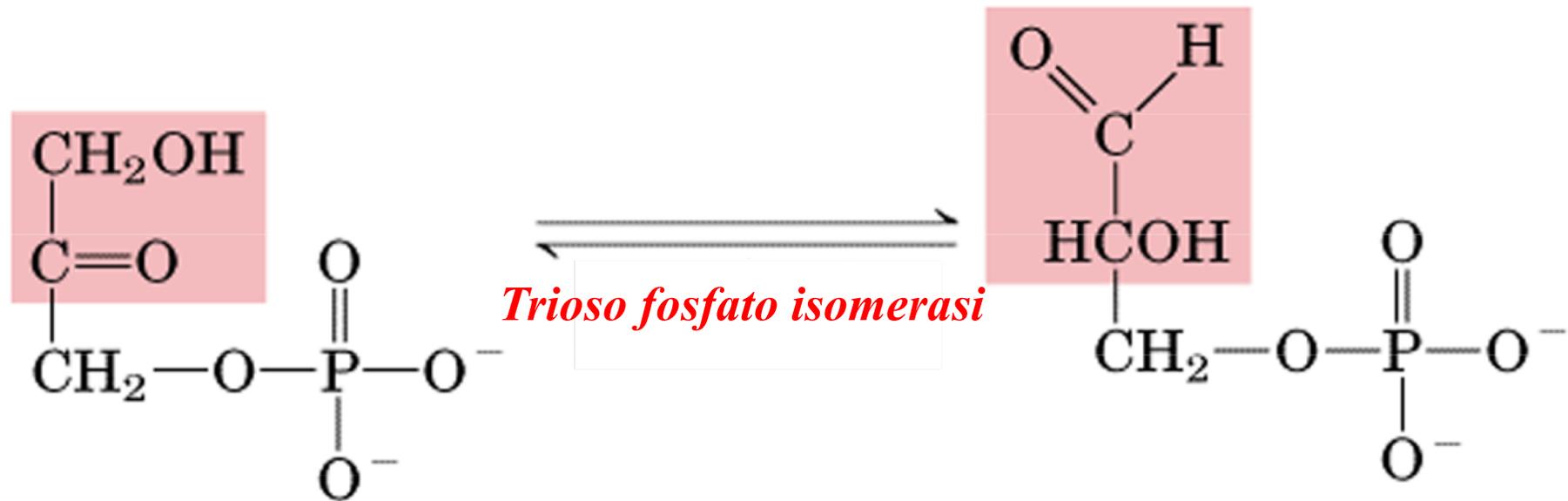
Il fruttosio-1,6-bisfosfato viene scisso in gliceraldeide-3-fosfato e diidrossiacetone fosfato da parte dell'enzima aldolasi



- E' una reazione di scissione aldolica con produzione di due monosaccaridi fosforilati a tre atomi di carbonio.

La reazione 5 della glicolisi: Trioso fosfato isomerasi

Il diidrossiacetone fosfato viene isomerizzato a gliceraldeide-3-fosfato dall'enzima trioso fosfato isomerasi (TPI).

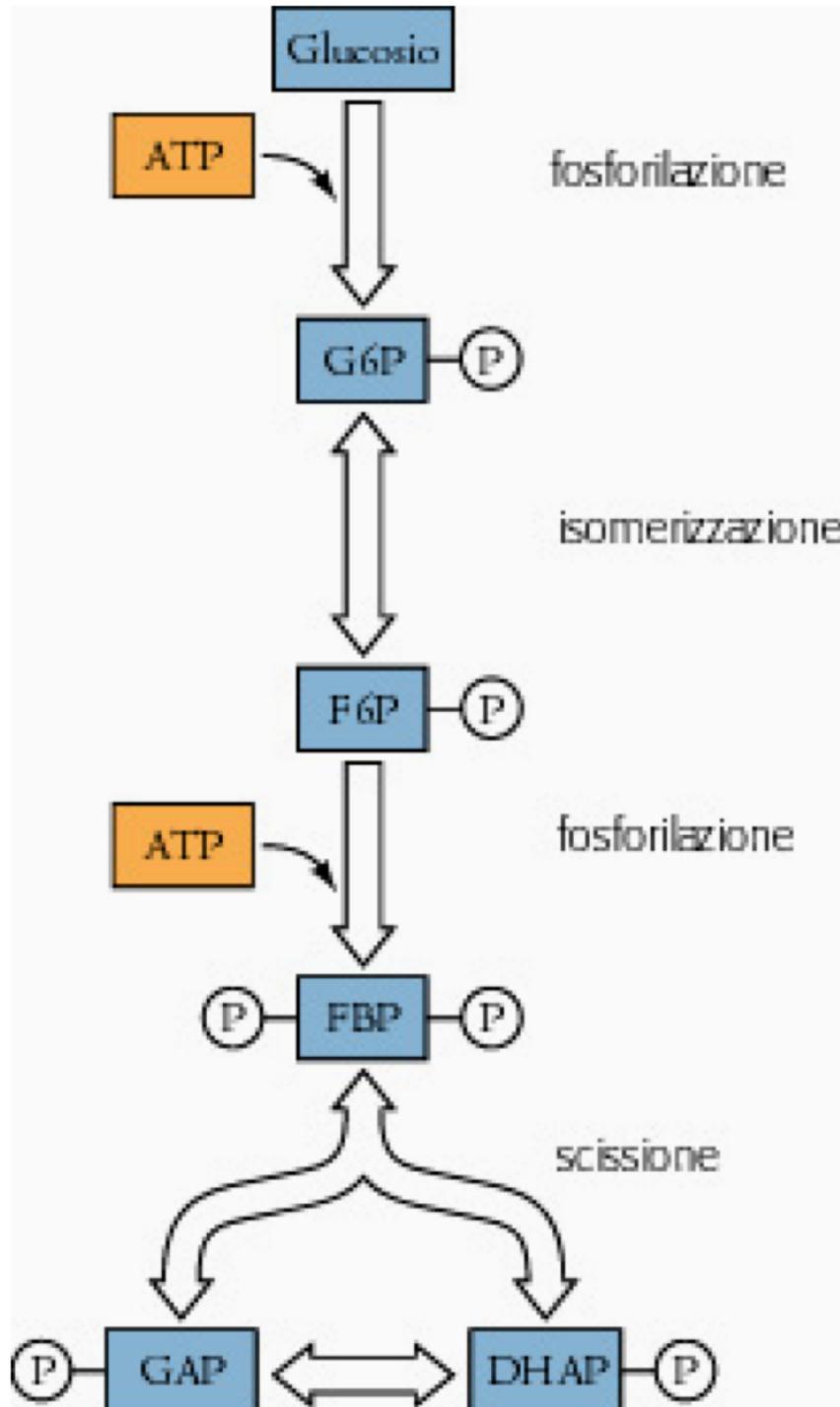


Diidrossiacetone fosfato

Gliceraldeide-3-fosfato

- *Rappresenta l'ultima reazione della fase preparatoria.*
- *La TPI mantiene le concentrazioni all'equilibrio di GAP e DHAP ($[DHAP] \gg GAP$). Solo la GAP procede nella glicolisi.*

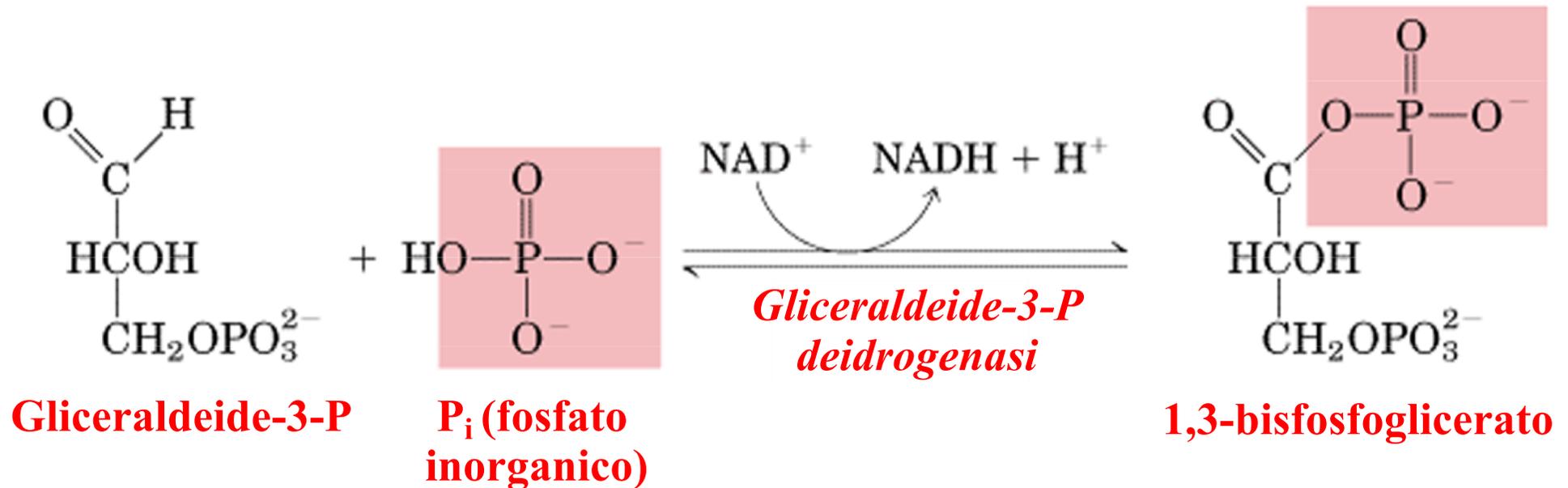
Schema generale della fase preparatoria della glicolisi.



- Consumo netto di due molecole di ATP.
- Produzione di due molecole di gliceraldeide-3- fosfato.
- Regolazione a livello della seconda reazione di fosforilazione (PFK-1).

La seconda fase della glicolisi, il recupero energetico,¹¹ inizia con la reazione 6: gliceraldeide-3-P deidrogenasi

Si ha l'ossidazione e la fosforilazione della GAP ad opera di NAD^+ e P_i catalizzate dall'enzima GAP-deidrogenasi (GAPDH).



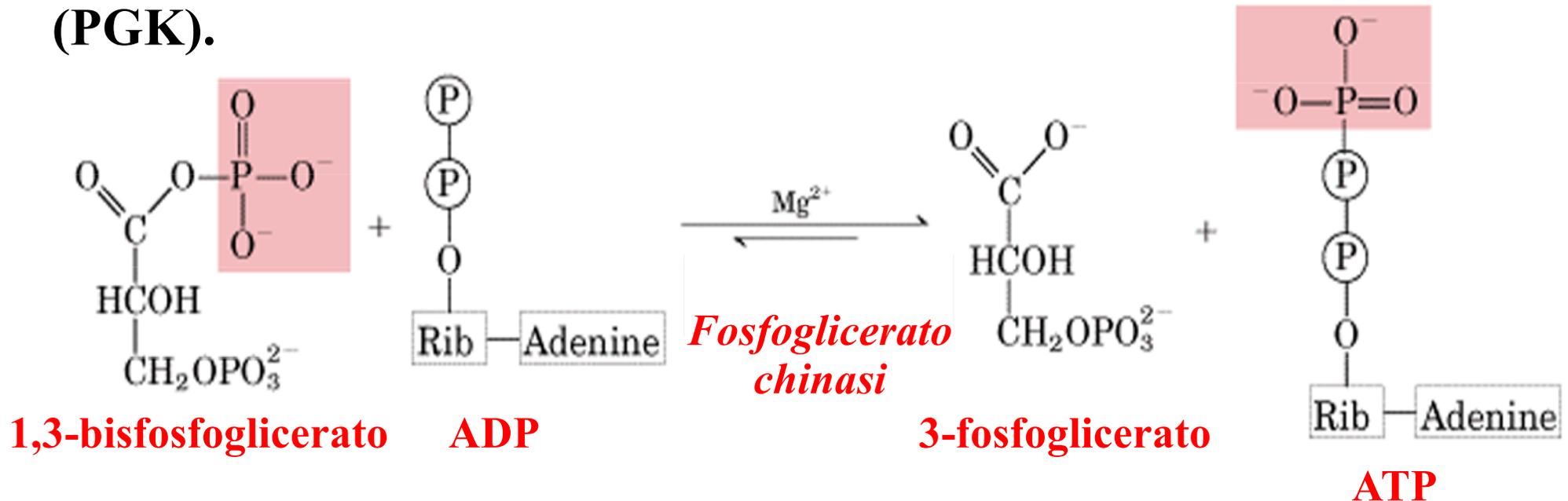
L'ossidazione del gruppo aldeidico è una reazione esoergonica:

*viene sintetizzato un composto ad alto contenuto energetico (**acil-fosfato**) ed una molecola di coenzima ridotto (NADH).*

La reazione globale è leggermente endoergonica ($\Delta G^\circ = + 6.7 \text{ kJ/mole}$)

La reazione 7: fosfoglicerato chinasi

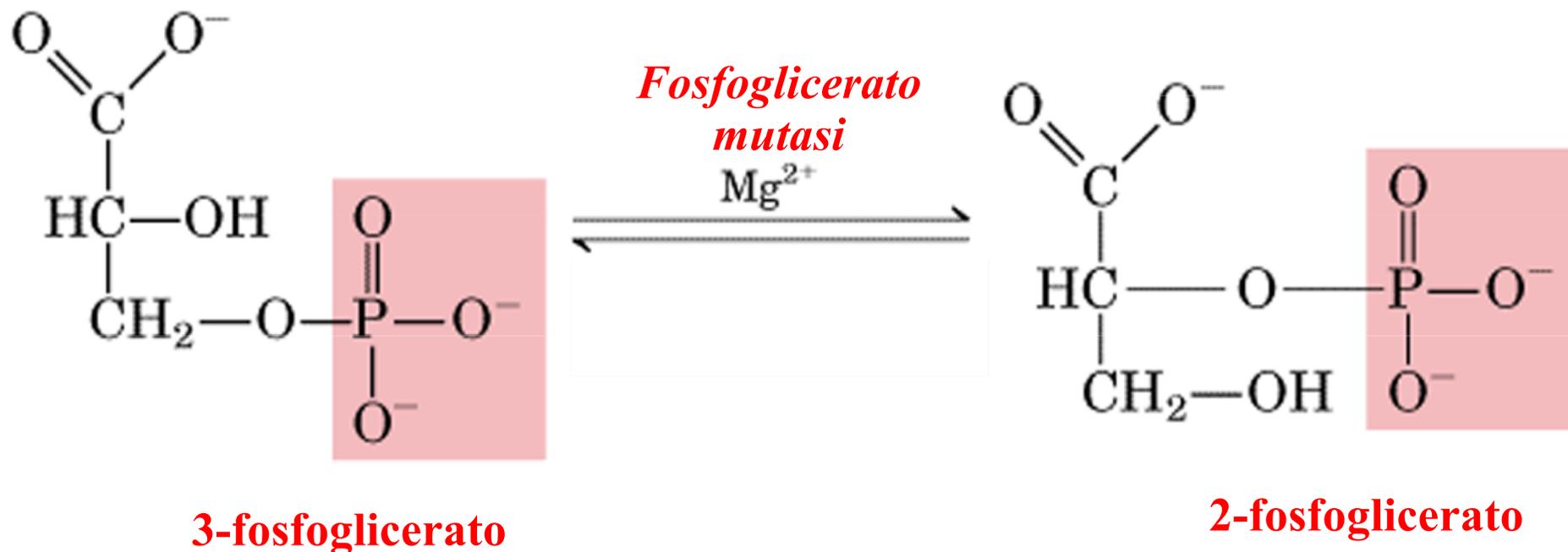
L'1,3-bisfosfoglicerato si trasforma in 3-fosfoglicerato con produzione di **ATP** ad opera dell'enzima fosfoglicerato chinasi (PGK).



- *Le reazioni 6 e 7 della glicolisi sono reazioni accoppiate.*
 - $\text{GAP} + \text{P}_i + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{1,3-BPG} + \text{NADH} \quad \Delta G^{\circ'} = + 6.7 \text{ kJ/mole}$
 - $\text{1,3-BPG} + \text{ADP} \rightarrow \text{3-PG} + \text{ATP} \quad \Delta G^{\circ'} = - 18.8 \text{ kJ/mole}$
-
- $\text{GAP} + \text{P}_i + \text{ADP} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{3-PG} + \text{NADH} + \text{ATP} \quad \Delta G^{\circ'} = - 12.1 \text{ kJ/mole}$

La reazione 8: fosfoglicerato mutasi

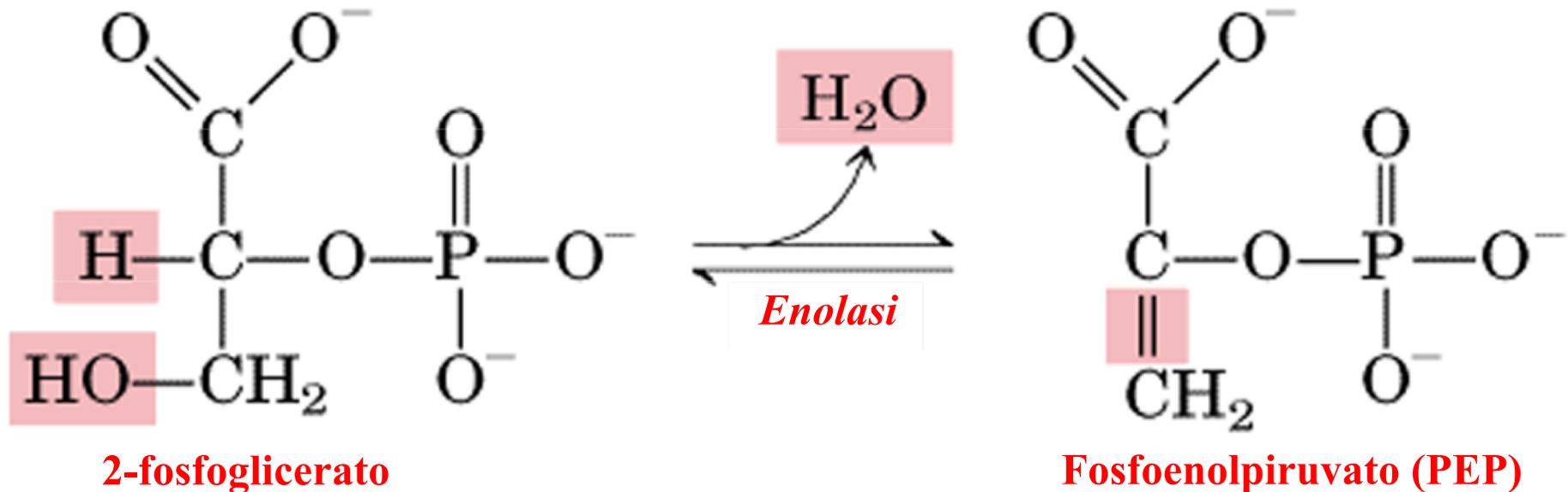
Il 3-fosfoglicerato viene isomerizzato a 2-fosfoglicerato ad opera dell'enzima fosfoglicerato mutasi.



- *Un intermedio di questa reazione legato all'enzima, il 2,3-bisfosfoglicerato, può dissociarsi dall'enzima. Questo composto negli eritrociti si lega alla deossiemoglobina, provocando una diminuzione di affinità per l'ossigeno di questa proteina.*

La reazione 9: enolasi

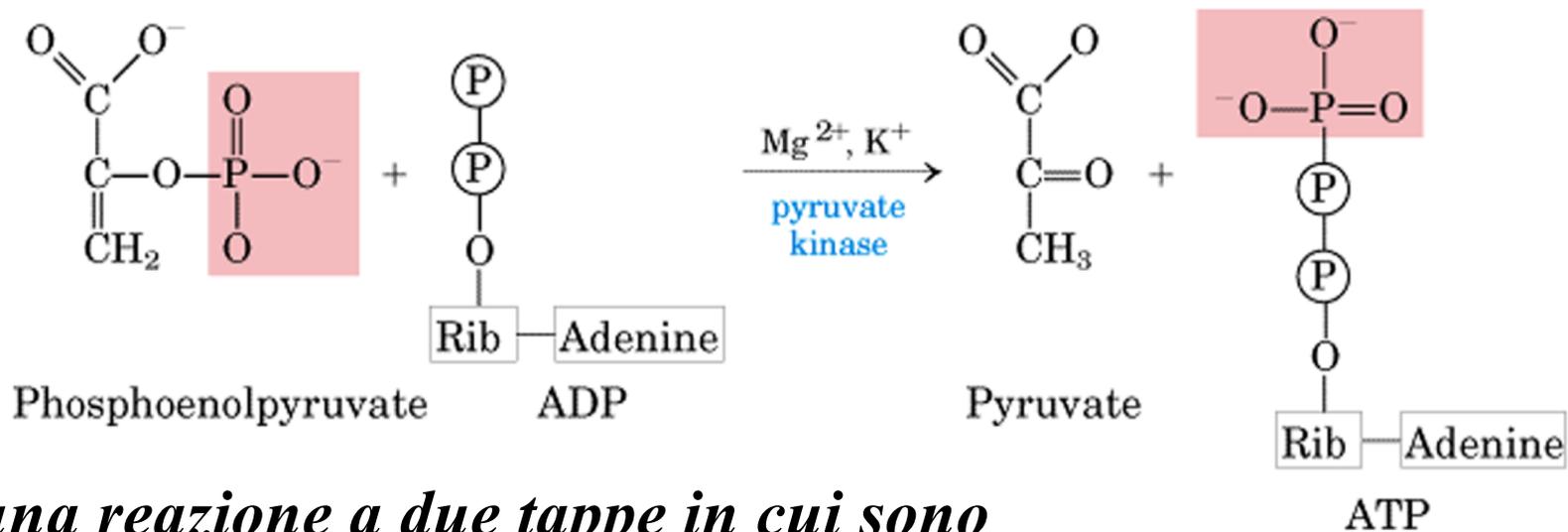
Il 2-fosfoglicerato viene deidratato dall'enzima enolasi.



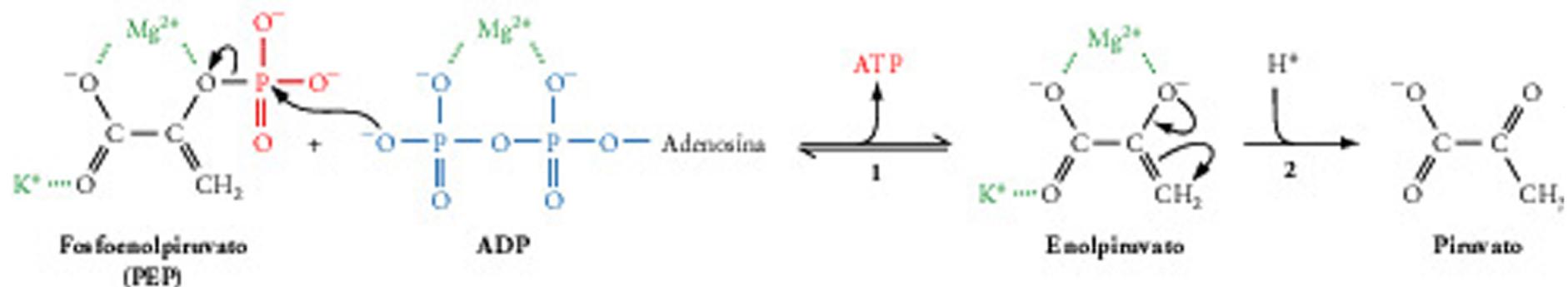
- *Il fosfoenolpiruvato è un composto ad alto contenuto energetico (ΔG° di idrolisi – 61.9 kJ/mole).*

La reazione 10: Piruvato chinasi

Il fosfoenolpiruvato viene idrolizzato dalla piruvato chinasi. L'energia liberata viene utilizzata per sintetizzare ATP.



- *E' una reazione a due tappe in cui sono richiesti ioni magnesio e potassio.*



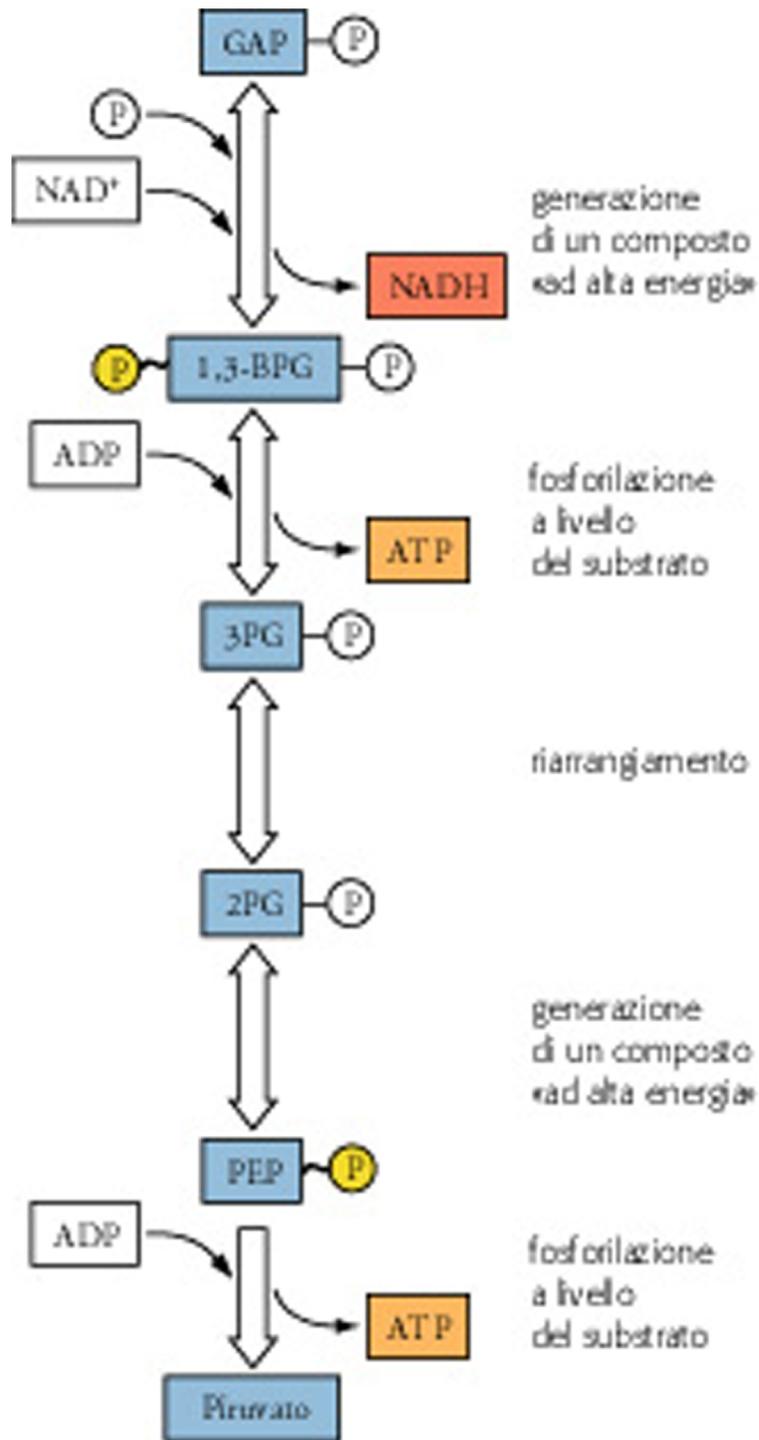
La reazione 7: fosfoglicerato chinasi

La reazione 10: piruvato chinasi

La formazione di ATP per trasferimento di un gruppo fosforico da un substrato all'ADP è detta di

**“FOSFORILAZIONE A LIVELLO DEL
SUBSTRATO”**

per distinguerla dalla sintesi di ATP mediante la fosforilazione ossidativa, dipendente dalla catena respiratoria

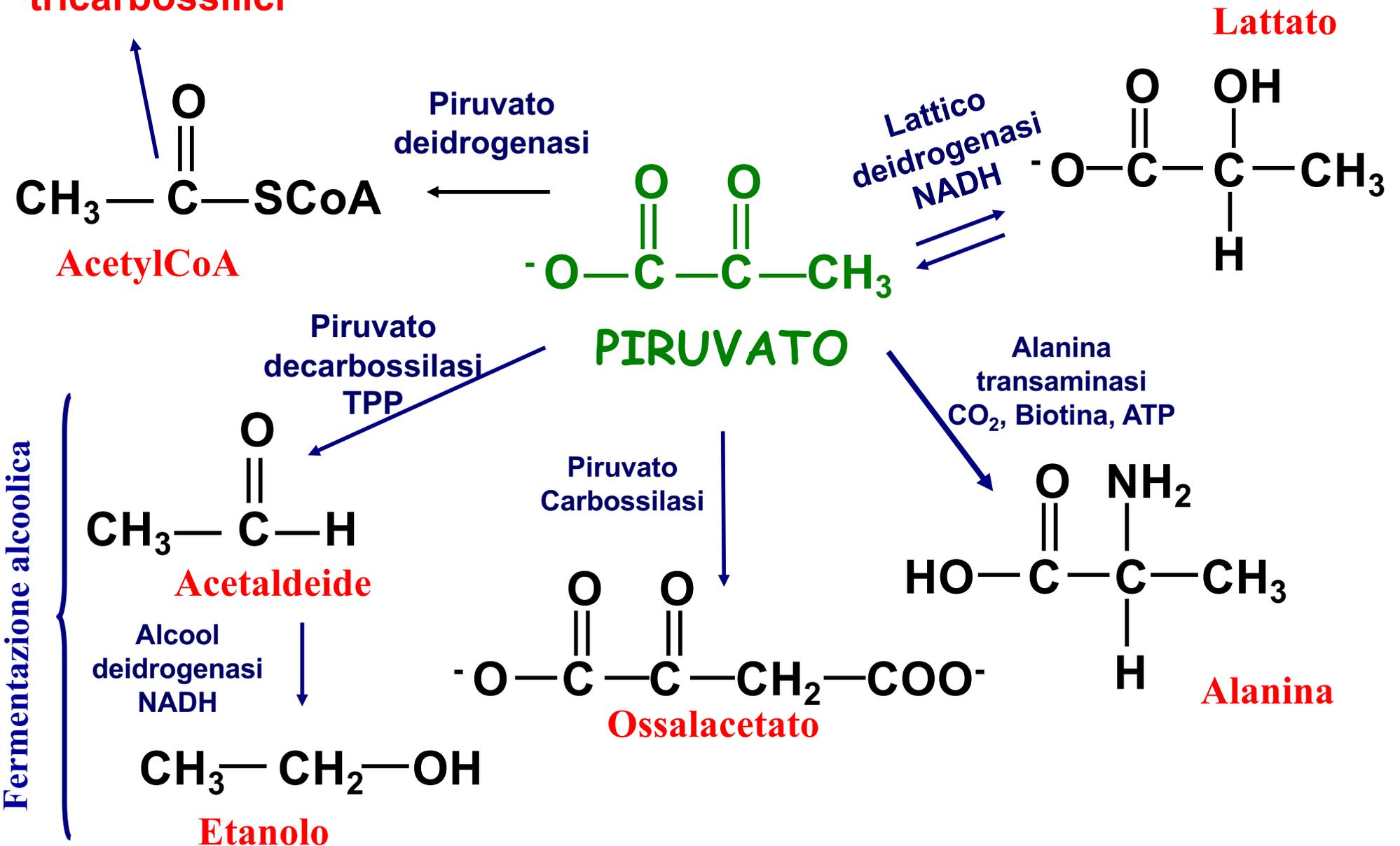


Schema generale della fase di recupero energetico della glicolisi.

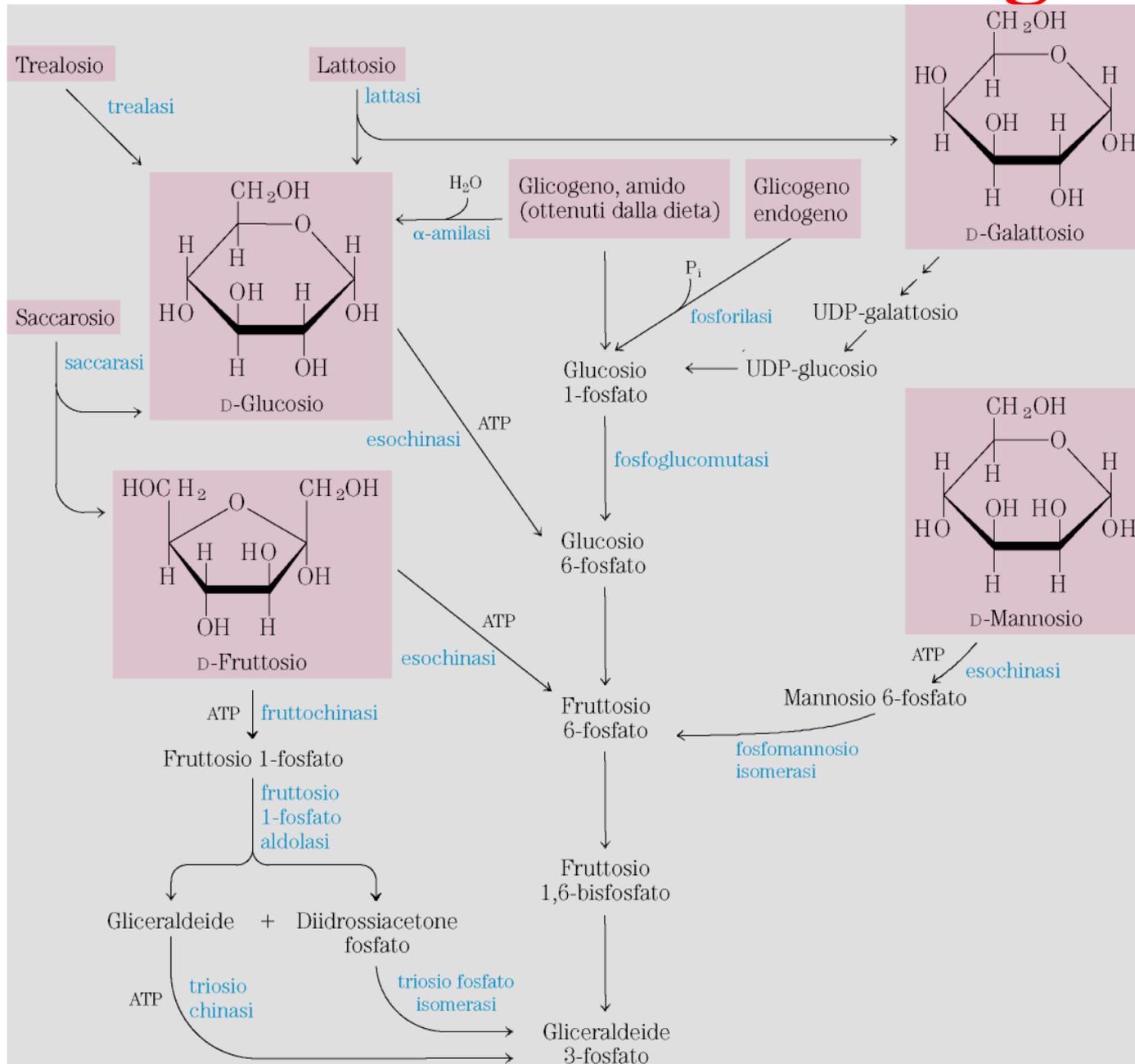
- Produzione di due molecole di ATP mediante fosforilazione a livello del substrato.
- Produzione di una molecola di NADH.
- Produzione di una molecola di piruvato.
- Per ogni molecola di glucosio iniziale questa fase si verifica due volte.

Destini metabolici del piruvato

Ciclo acidi tricarbossilici

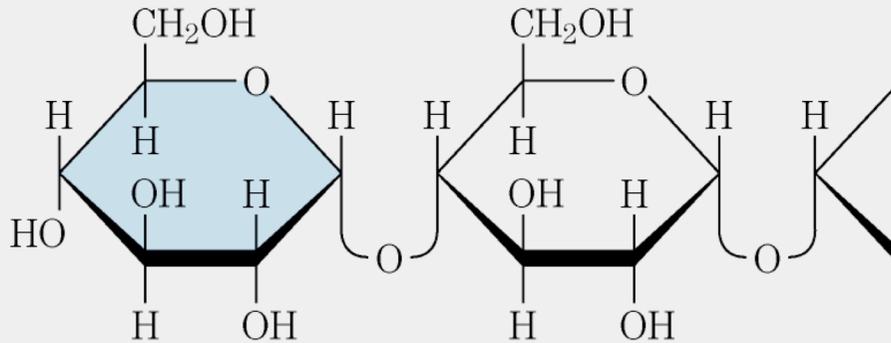


Vie di alimentazione della glicolisi 19

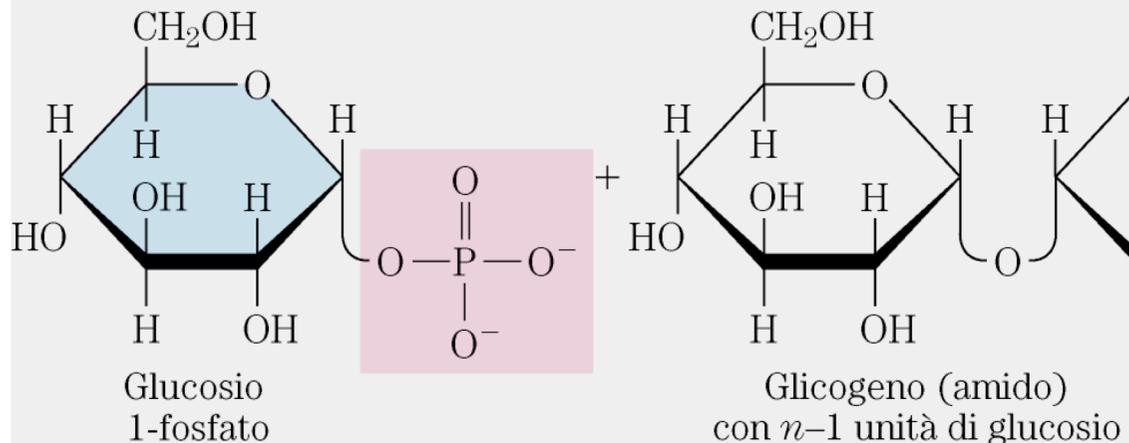
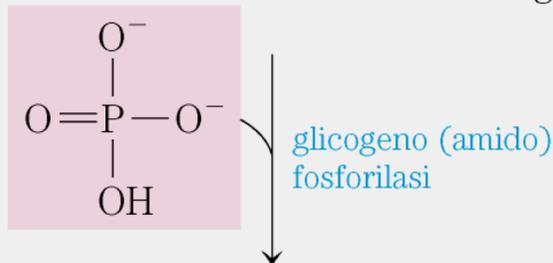


Demolizione del glicogeno

Estremità non riducente



Catena di glicogeno (amido) con n unità di glucosio



La glicogeno fosforilasi catalizza l'attacco da parte del fosfato inorganico (rosa) sul residuo di glucosio terminale (blu) all'estremità non riducente di una molecola di glicogeno (reazione di fosforilisi).

Viene rilasciata una molecola di glucosio 1-fosfato.

Regolazione della glicolisi

- **Regolazione allosterica della fosfofruttochinasi 1 (PFK1)**

Attivatori: AMP, fruttosio 2,6-bisfosfato.

Inibitori: ATP, citrato

- diminuzione del pH (acido lattico nel muscolo)

- **Regolazione della piruvato chinasi**

Attivatori: fruttosio 1-6 bisfosfato

Inibitori: ATP, Acetil-CoA

- **Regolazione della esochinasi**

Inibitori: glucosio 6-P

La glicolisi non serve solo per produrre energia ma anche ad ottenere molecole intermedi di altri processi metabolici (piruvato, glucosio 6-P, 2,3 bisfosfoglicerato)

Regolazione della glicolisi nel muscolo²²

