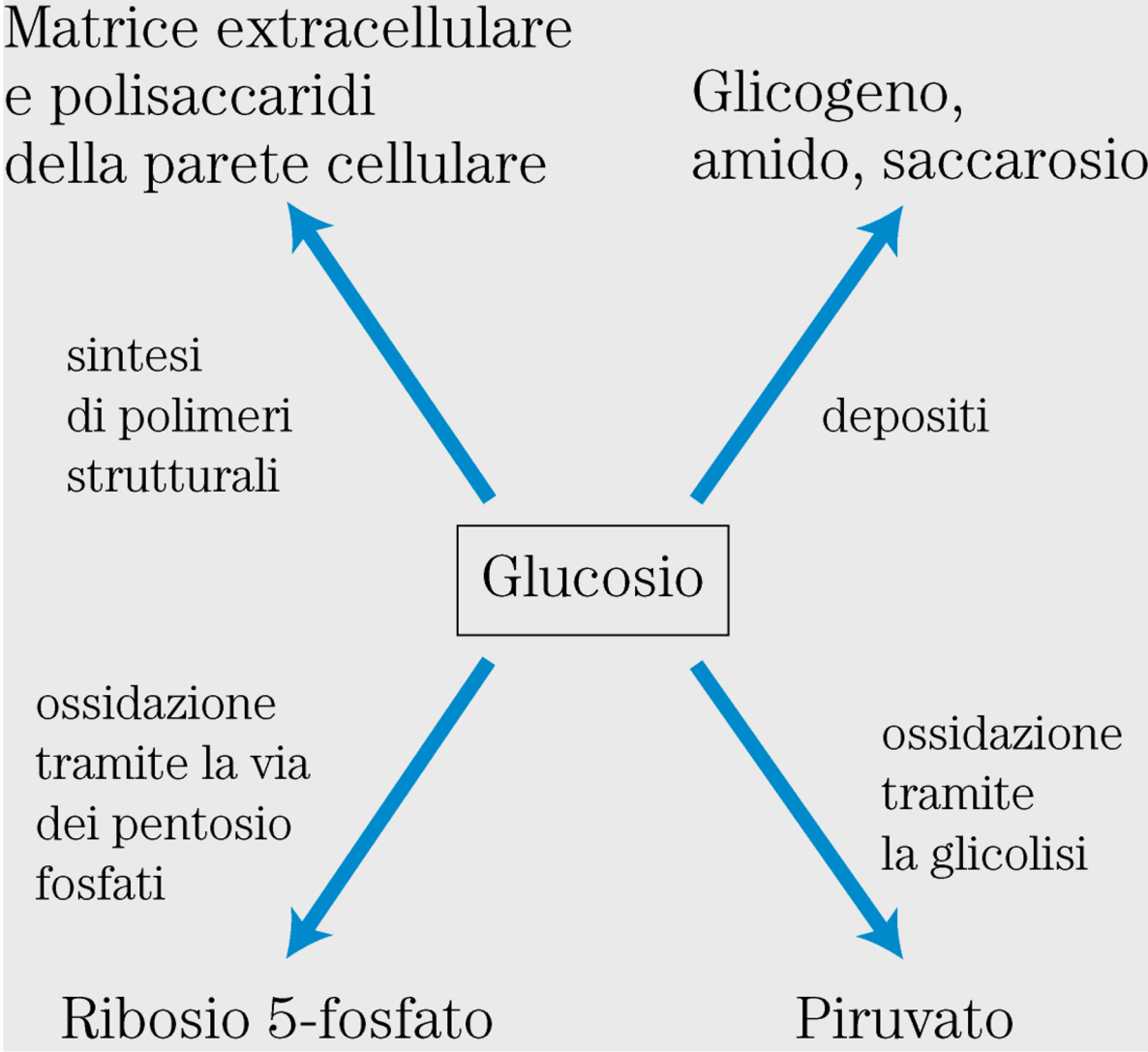


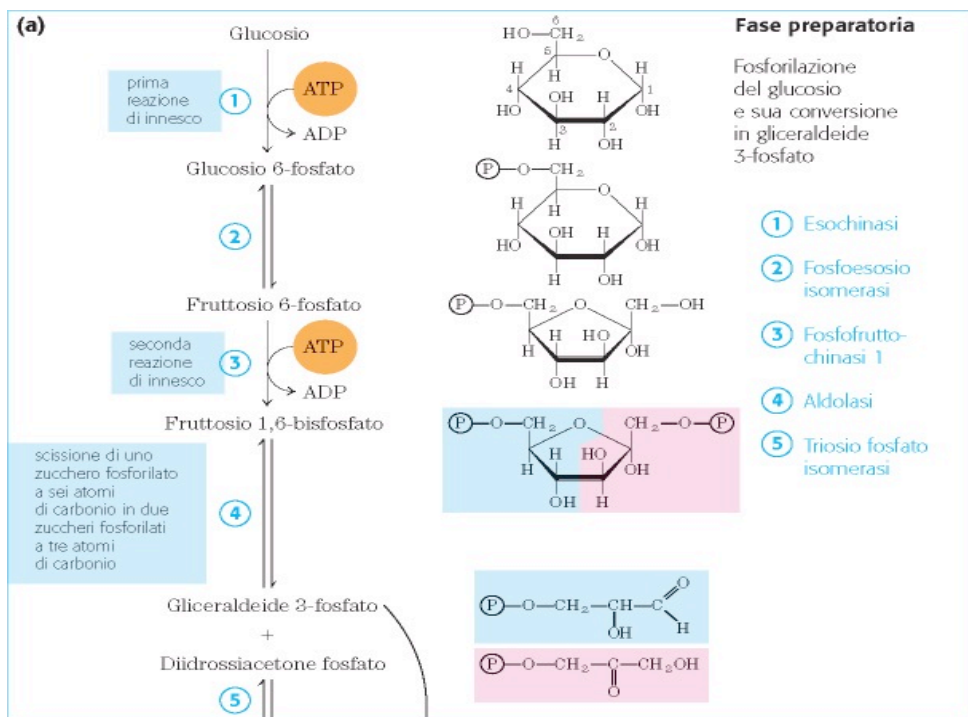
Principali vie di utilizzo del glucosio nelle cellule delle piante superiori e degli animali



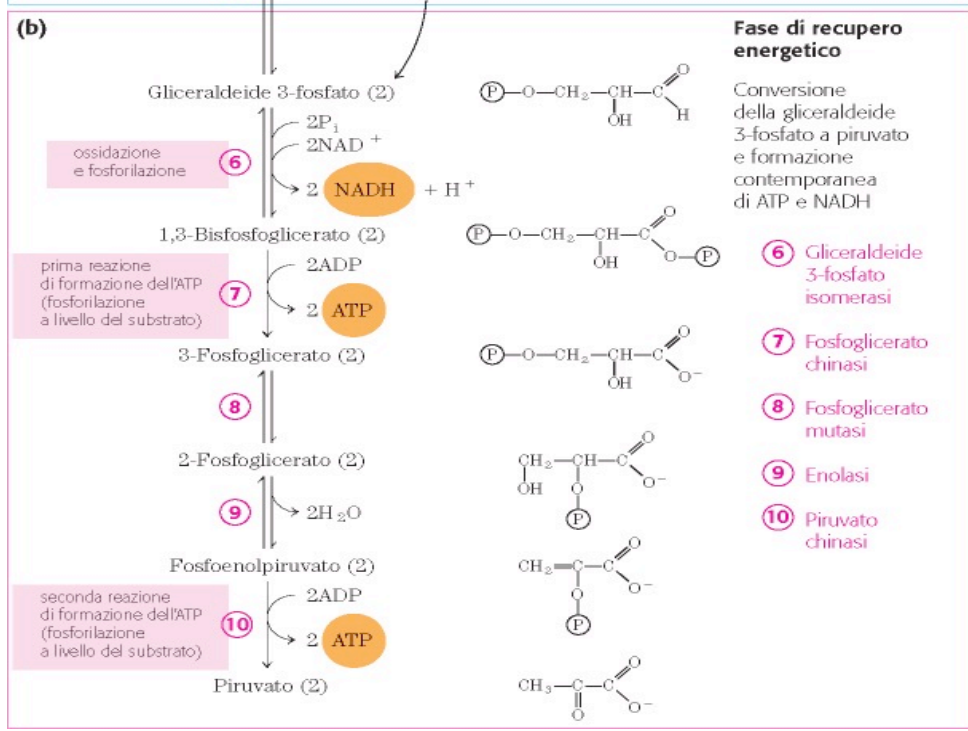
Catabolismo del glucosio: la glicolisi

- **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.**
- **Avviene anche in assenza di ossigeno e porta alla formazione di ATP, NADH e di due molecole a tre atomi di carbonio: il piruvato.**





Le due fasi della glicolisi

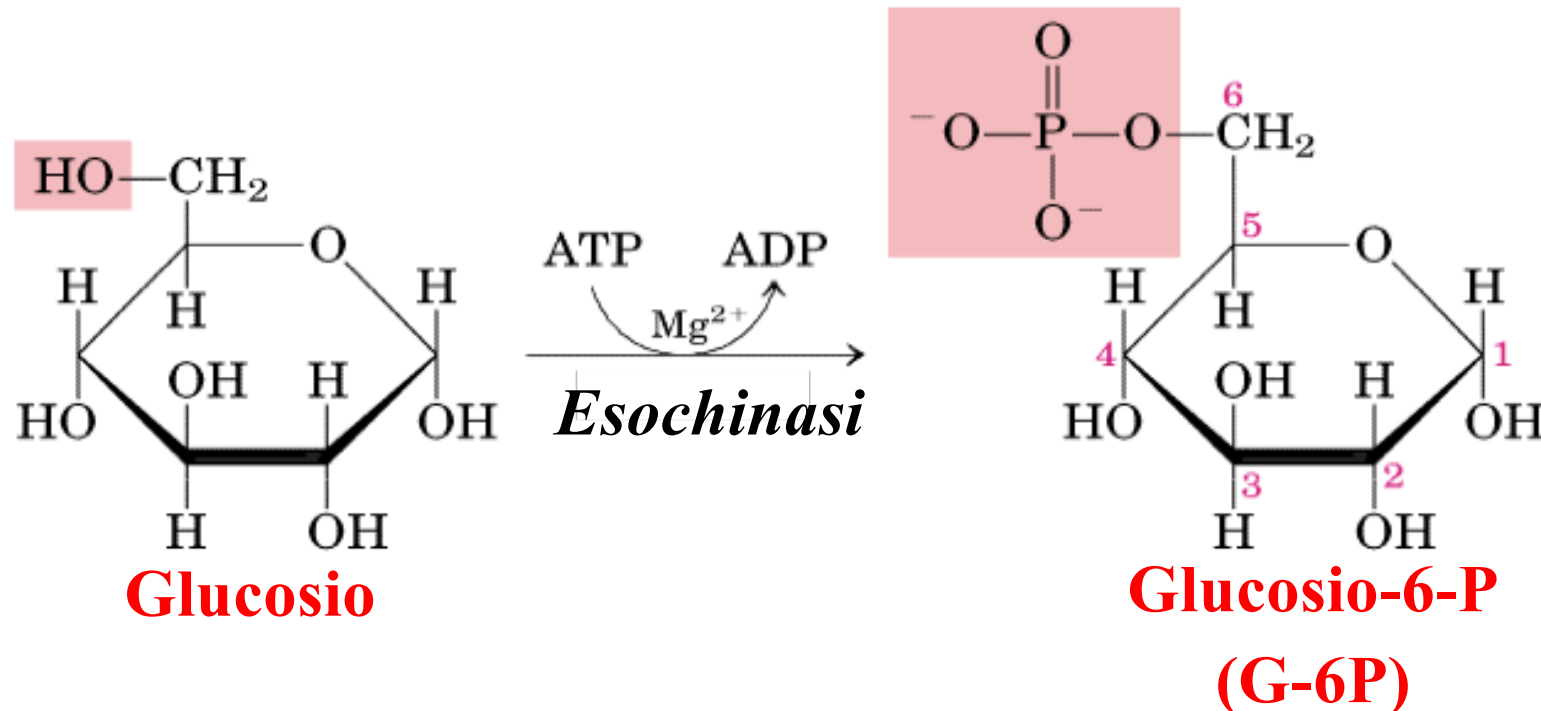


Le due fasi della glicolisi

- **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).

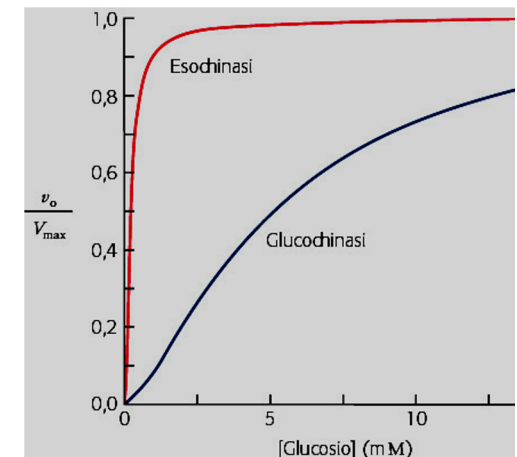
Differenze tra esochinasi e glucochinasi

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

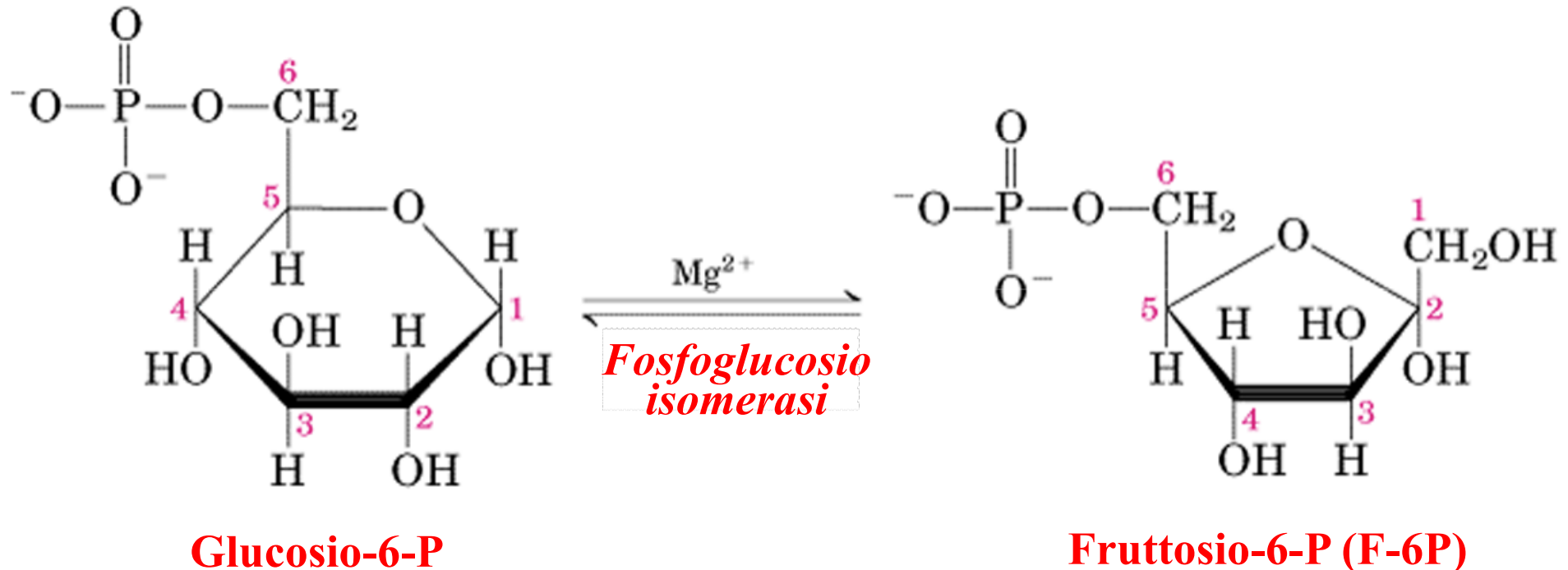
2) CINETICA

- **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

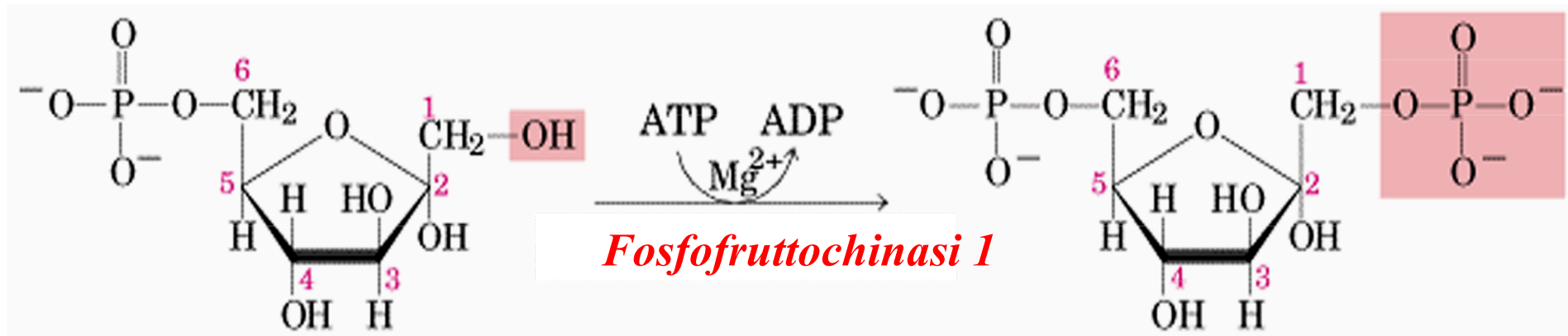
Il glucosio-6-fosfato (aldoso) viene isomerizzato a fruttosio-6-fosfato (chetoso) da parte dell'enzima fosfoglucosio isomerasi (PGI)



- 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: fosfofruttochinasi

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)

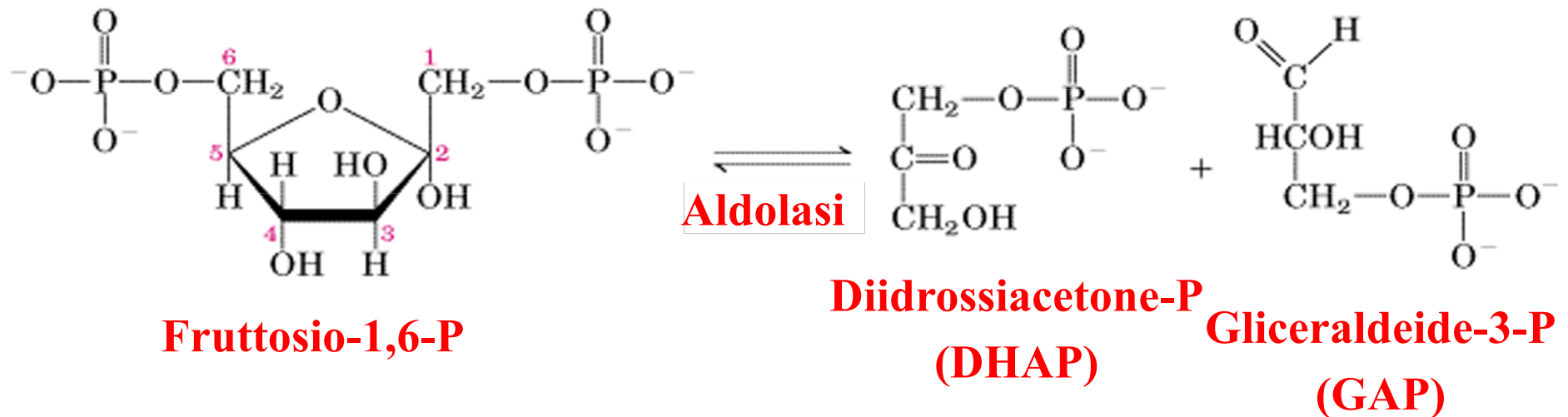
- *Esiste un altro enzima che catalizza la fosforilazione del fruttosio-6-P: la fosfofruttochinasi 2 (PFK-2) che catalizza però l'attacco del secondo gruppo fosfato sulla posizione 2.*
- *I due enzimi (PFK-1 e PFK-2) giocano un ruolo importante nel controllo della glicolisi in quanto la velocità di questa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

**Il glucosio-6-P ed il fruttosio-6-P
hanno anche altri destini metabolici**

**Fruttosio-1,6-bisfosfato è un
intermedio esclusivo della glicolisi**

La reazione 4 della glicolisi: aldolasi

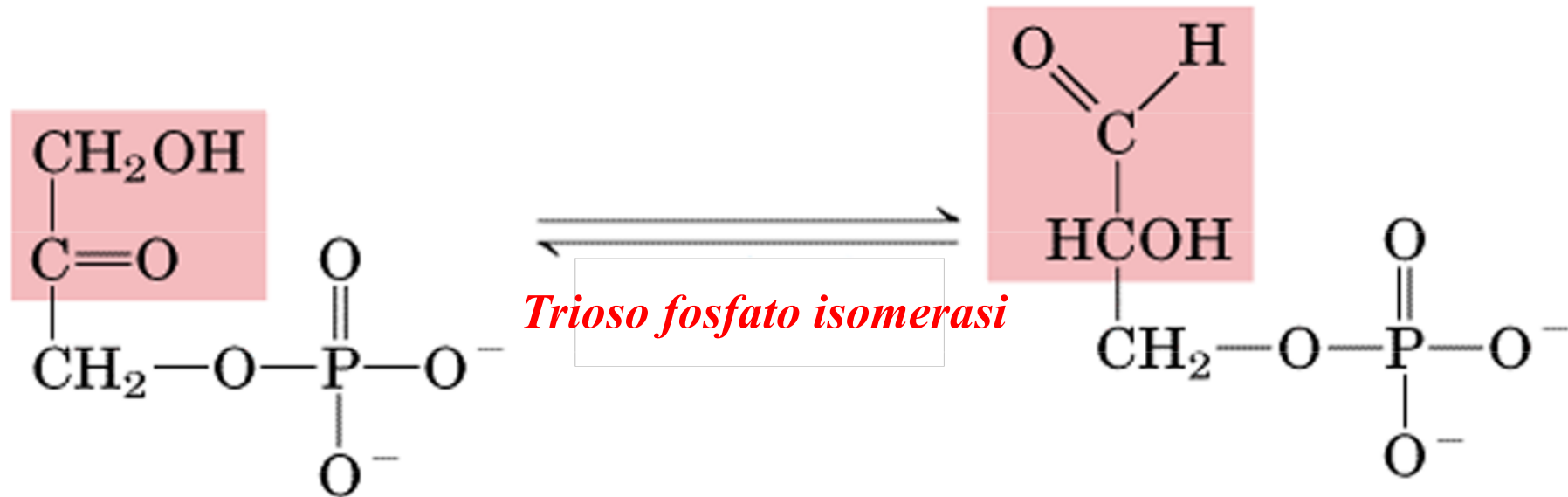
Il fruttosio-1,6-bisfosfato viene scisso in gliceraldeide-3-fosfato e diidrossiacetone fosfato da parte dell'enzima aldolasi



- 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).

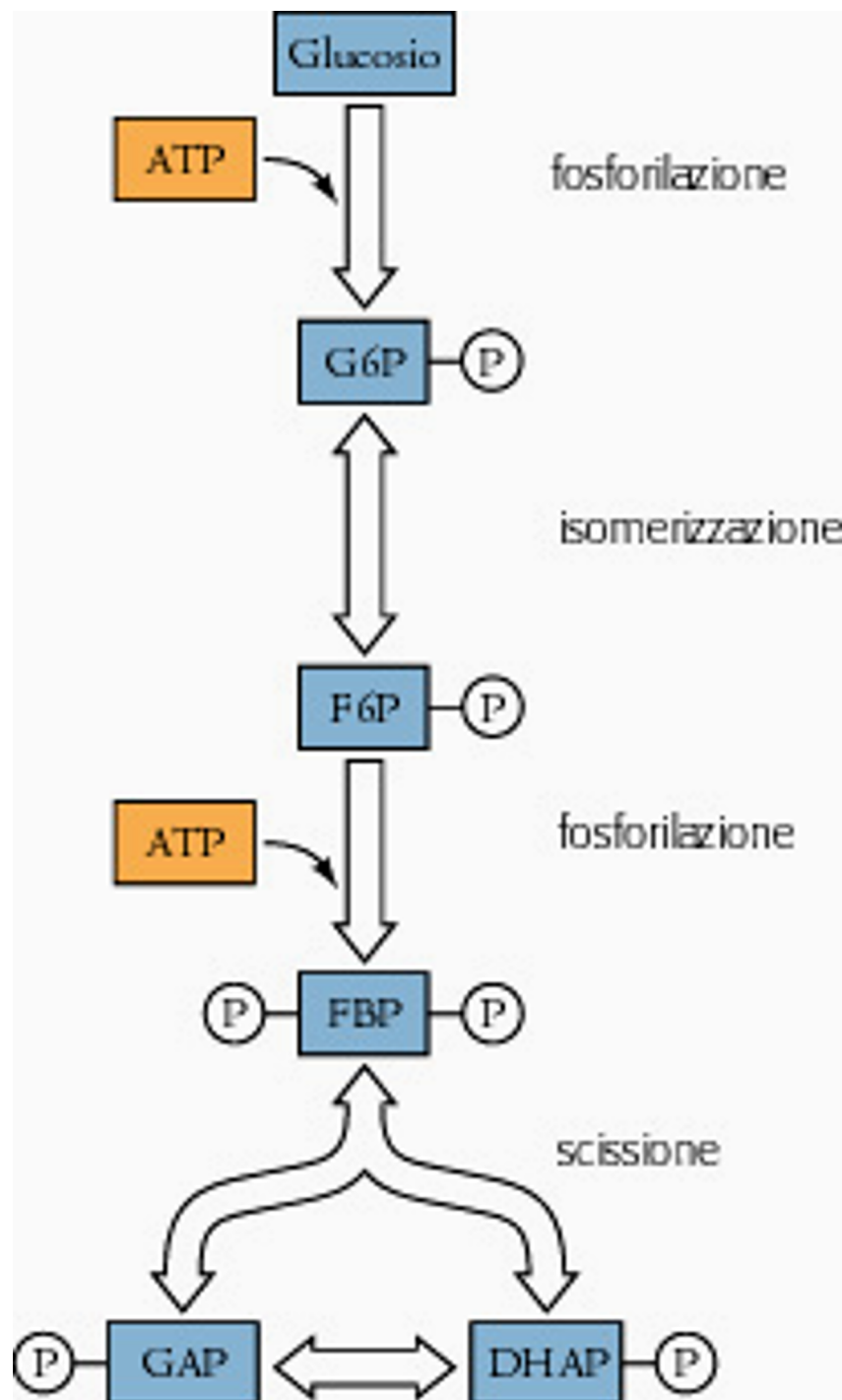


Diidrossiacetone fosfato

Gliceraldeide-3-fosfato

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

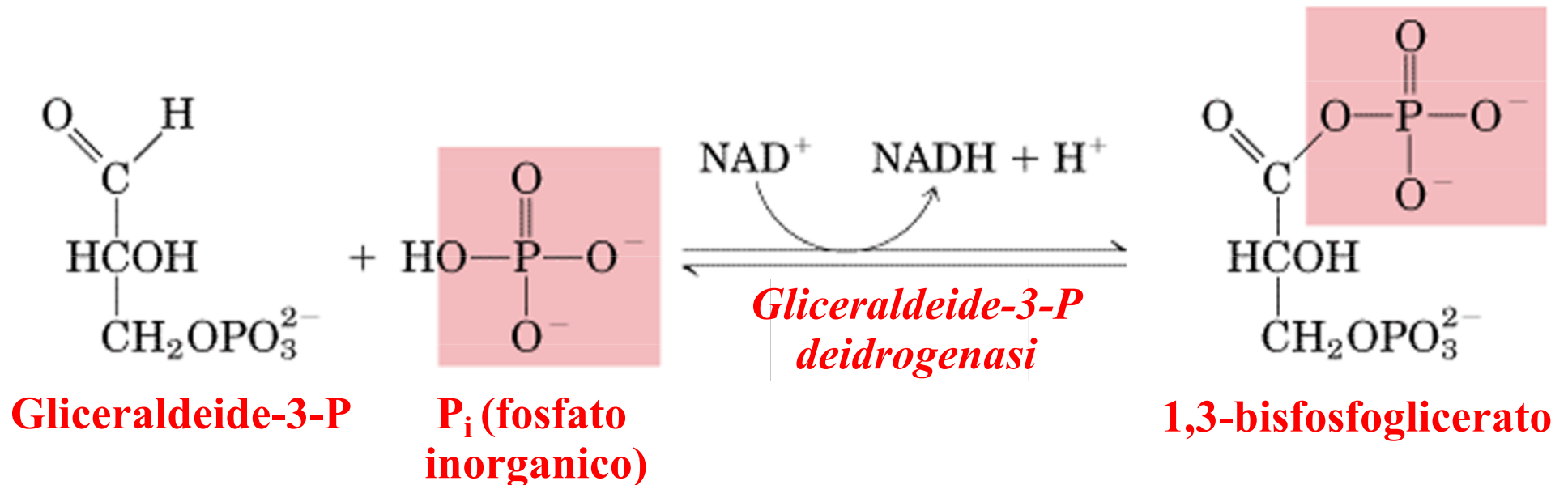
Schema generale della fase preparatoria della glicolisi.



- **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).**
- **Avviene nella parte solubile della cellula, nel citoplasma.**

La seconda fase della glicolisi, il recupero energetico, 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).



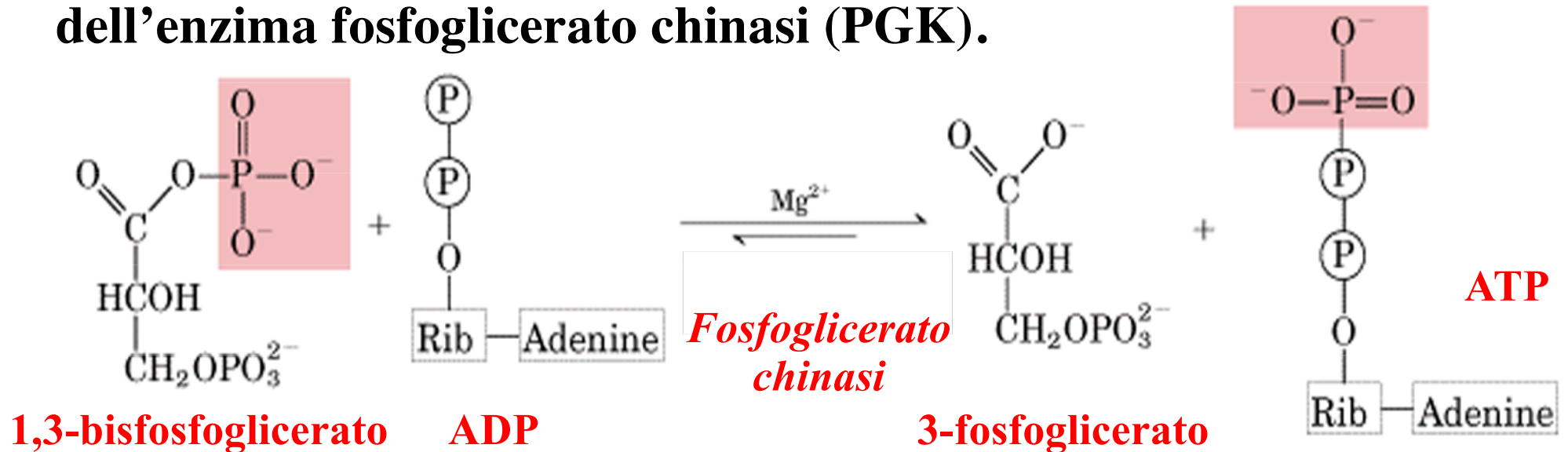
L'ossidazione del gruppo aldeidico è una reazione esoergonica:

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

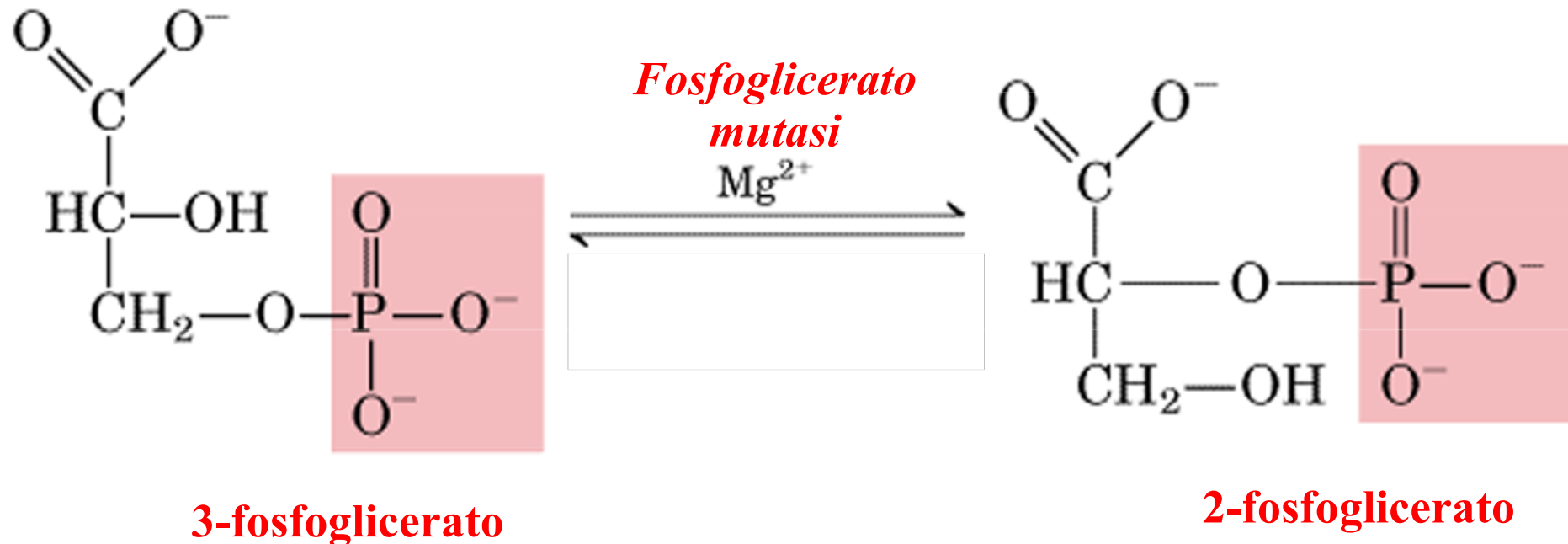
Trasferimento del gruppo fosforico: l'1,3-bisfosfoglicerato si trasforma in 3-fosfoglicerato con produzione di ATP ad opera dell'enzima fosfoglicerato chinasi (PGK).



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

La reazione 8: fosfoglicerato mutasi

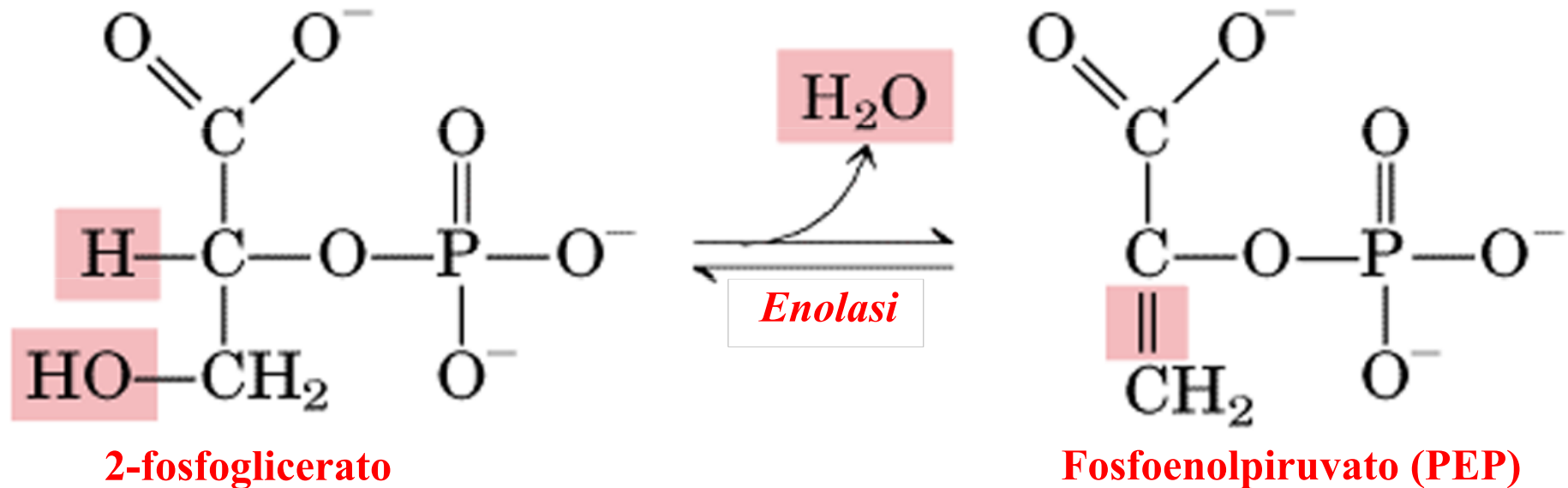
Il 3-fosfoglicerato viene isomerizzato a 2-fosfoglicerato ad opera dell'enzima fosfoglicerato mutasi.



- *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

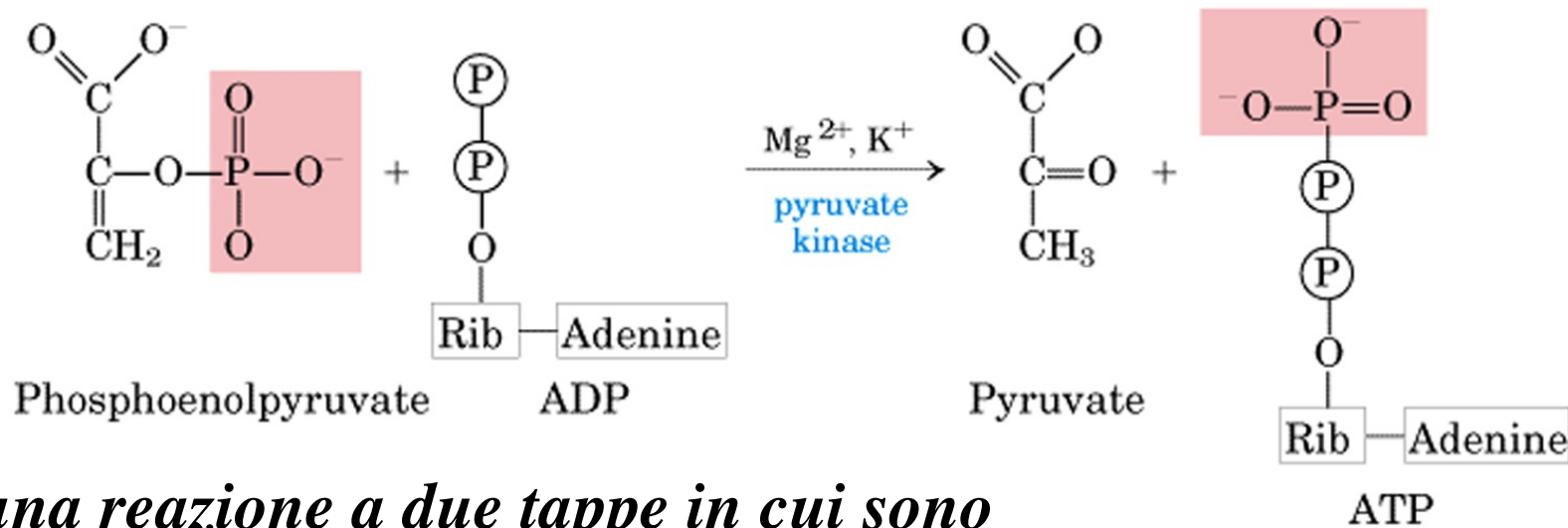
Il 2-fosfoglicerato viene deidratato dall'enzima enolasi.



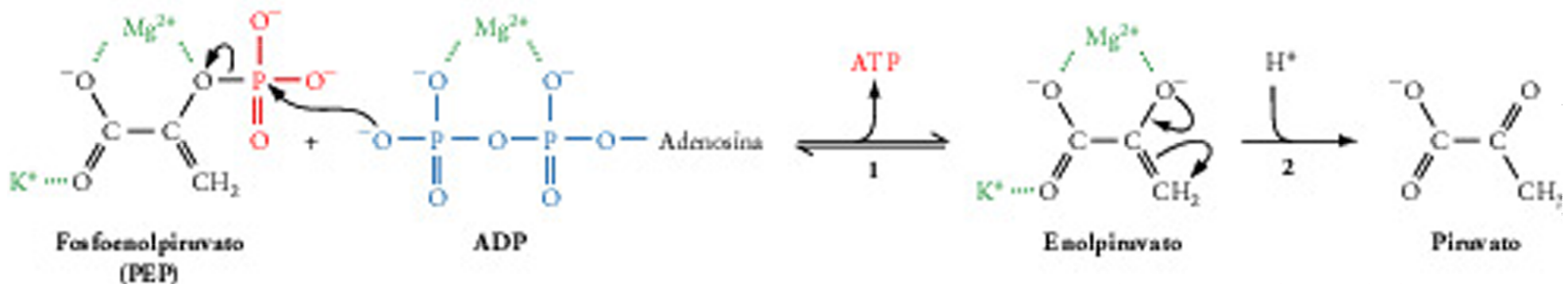
- *Il fosfoenolpiruvato è un composto ad alto contenuto energetico (ΔG° di idrolisi – 61.9 kJ/mole).*

La reazione 10: Piruvato chinasi

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

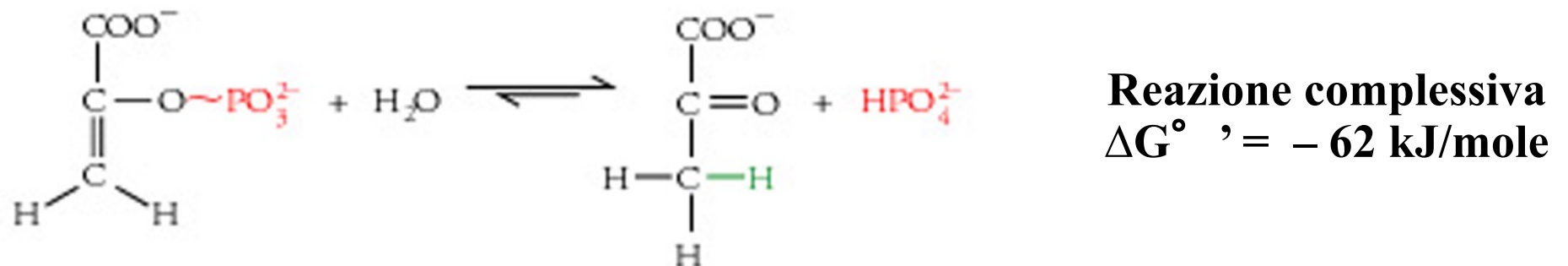
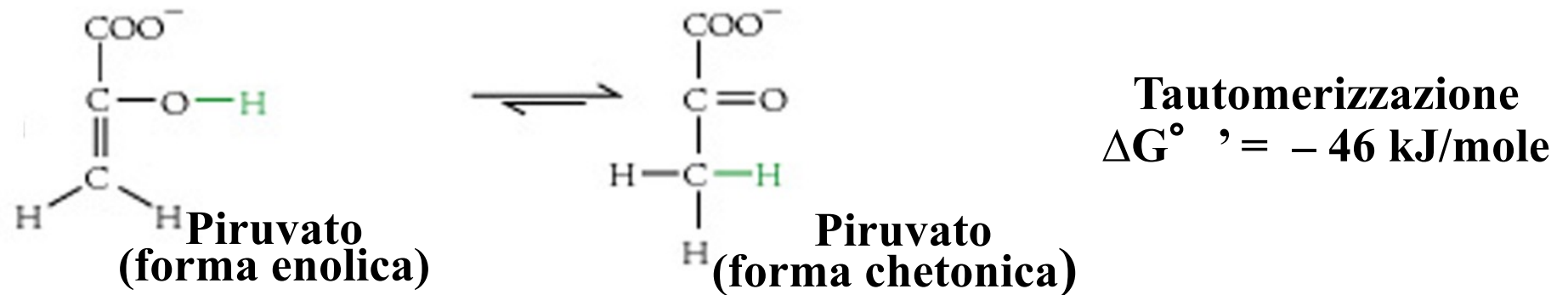
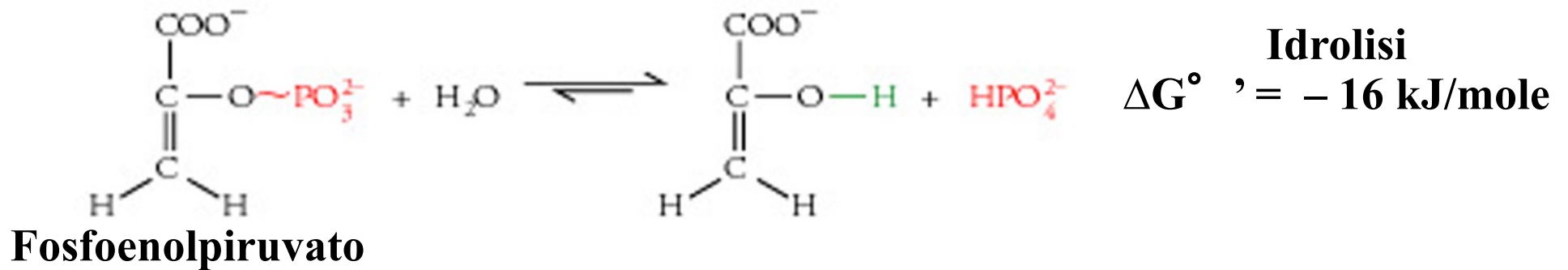


- *E' una reazione a due tappe in cui sono richiesti ioni magnesio e potassio.*



Tautomeria cheto-enolica del piruvato

Energetica della reazione catalizzata dalla piruvato chinasi



L'energia liberata nella tautomerizzazione è superiore a quella di idrolisi del fosfo-estere.

L'energia liberata dall'idrolisi del fosfoenolpiruvato è maggiore di quella necessaria per sintetizzare ATP. Ciò assicura l'irreversibilità della reazione.

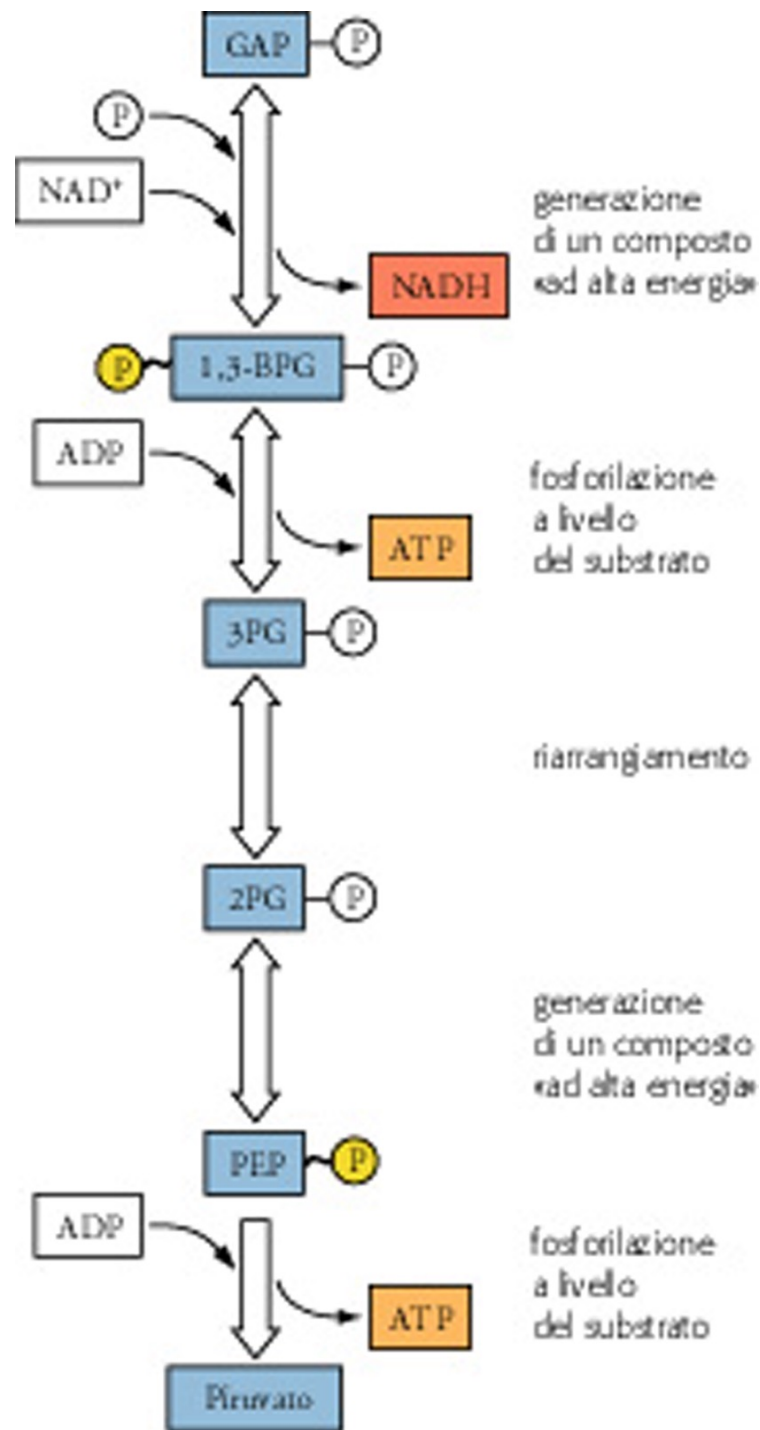
La reazione 7: fosfoglicerato chinasi

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”**

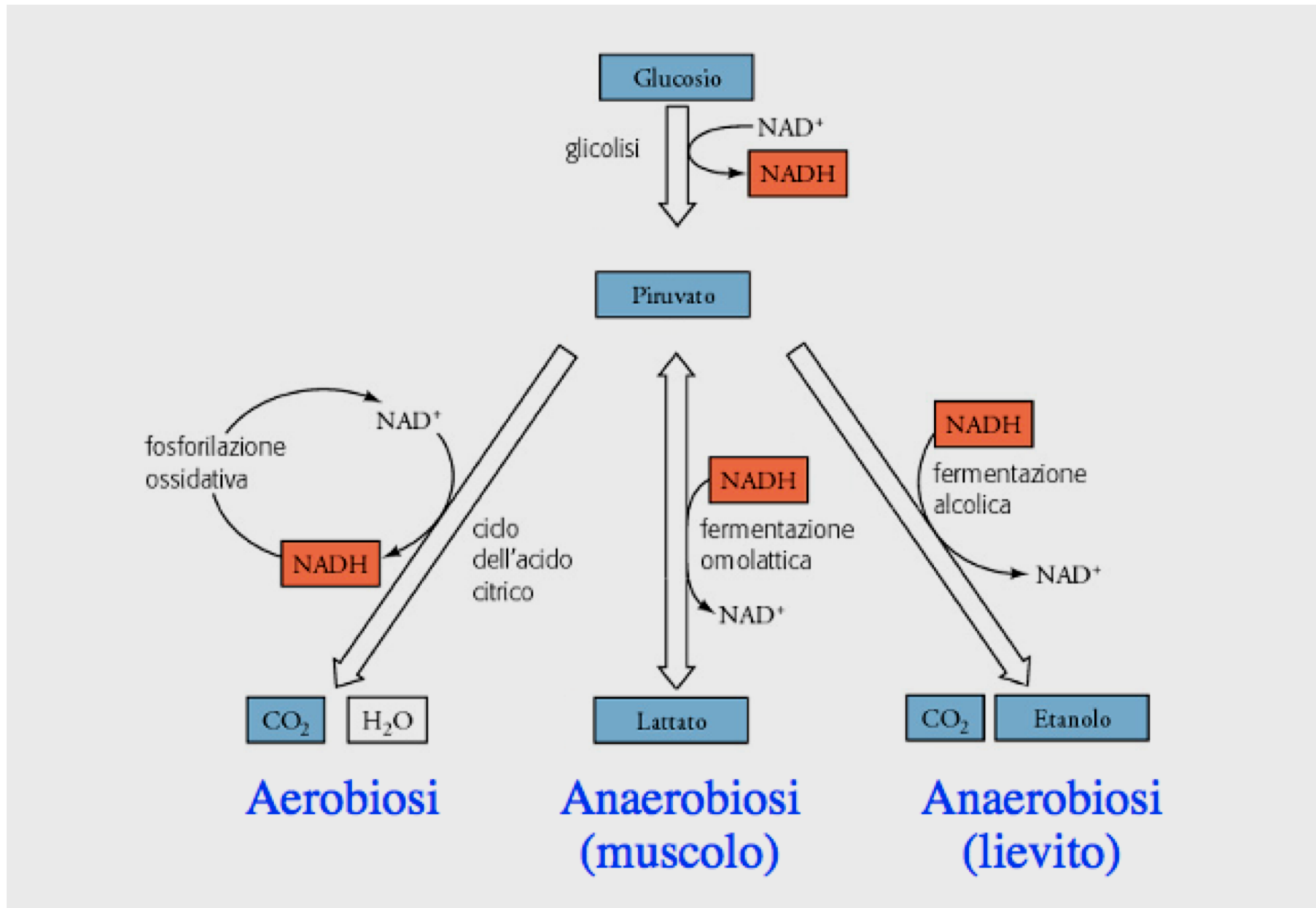
per distinguerla dalla sintesi di ATP mediante la fosforilazione ossidativa, dipendente dalla catena respiratoria



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.

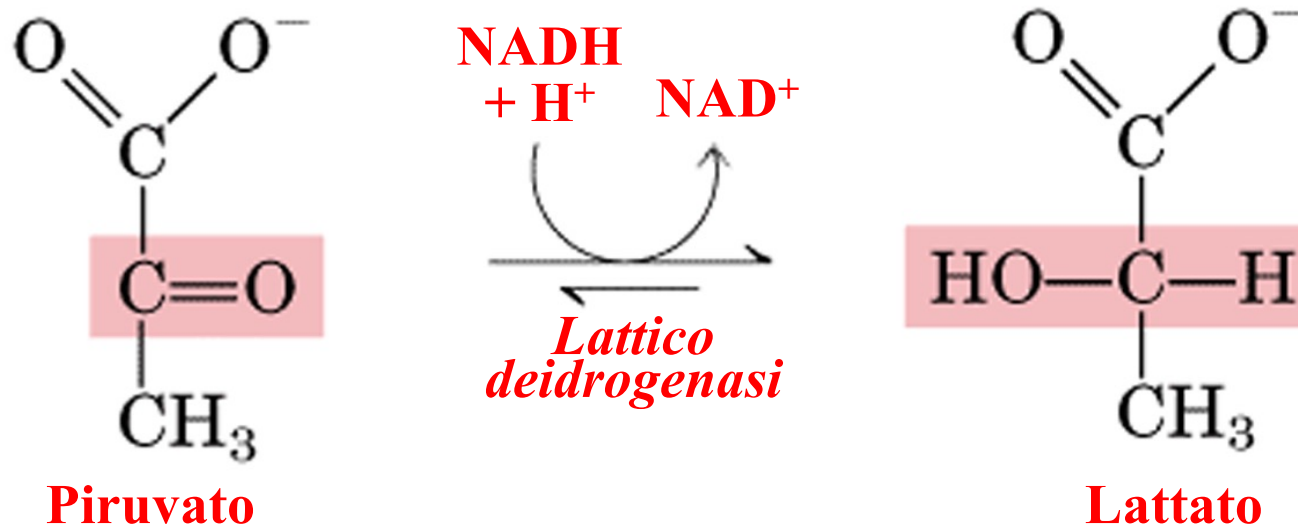
Destini metabolici del piruvato



La fermentazione omolattica

Quando la quantità di ossigeno è limitata, ad es. nel muscolo durante un'intensa attività oppure in molti micro-organismi, il piruvato è convertito a lattato.

- In queste condizioni la richiesta di ATP è elevata e il rifornimento di ossigeno è scarso.
- Il piruvato proveniente dalla glicolisi viene ridotto a lattato dall'enzima lattico deidrogenasi.



Gli equivalenti riducenti provengono dal NADH.

La fermentazione lattica

La reazione complessiva della conversione del glucosio in lattato è:



Non c'è una ossidoriduzione netta, si ottiene però la rigenerazione del NAD^+ , che mantiene costante il flusso della glicolisi in condizione anaerobie.

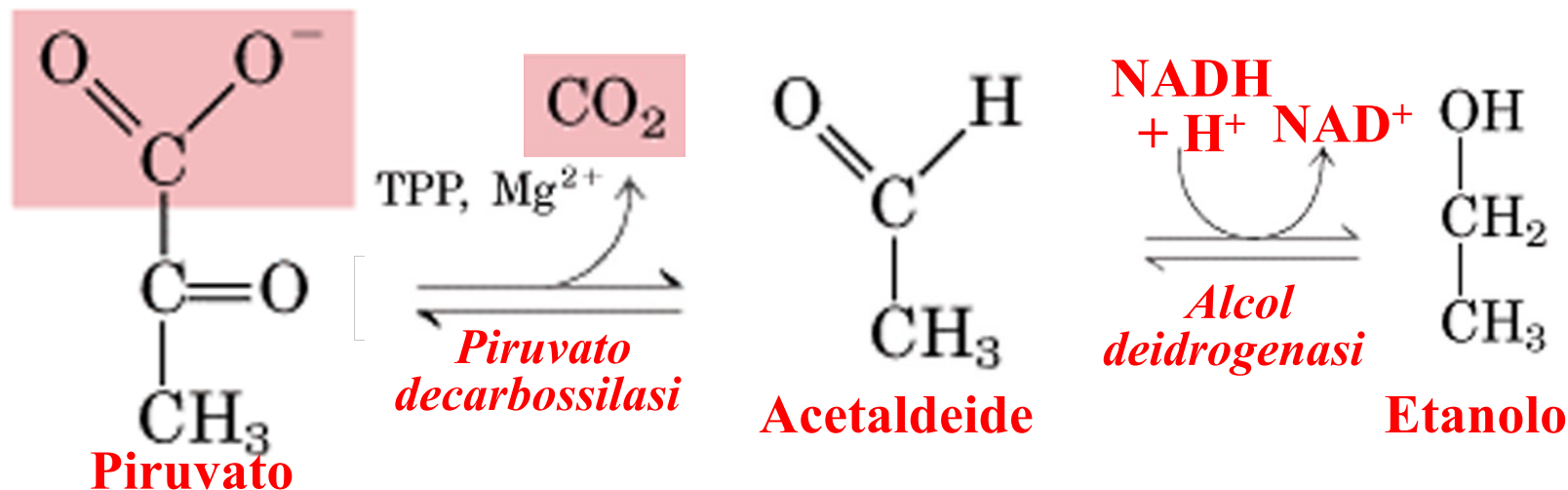
Se il NADH non fosse rigenerato, la glicolisi non procederebbe oltre la via della gliceraldeide 3-fosfato.

La fermentazione alcolica

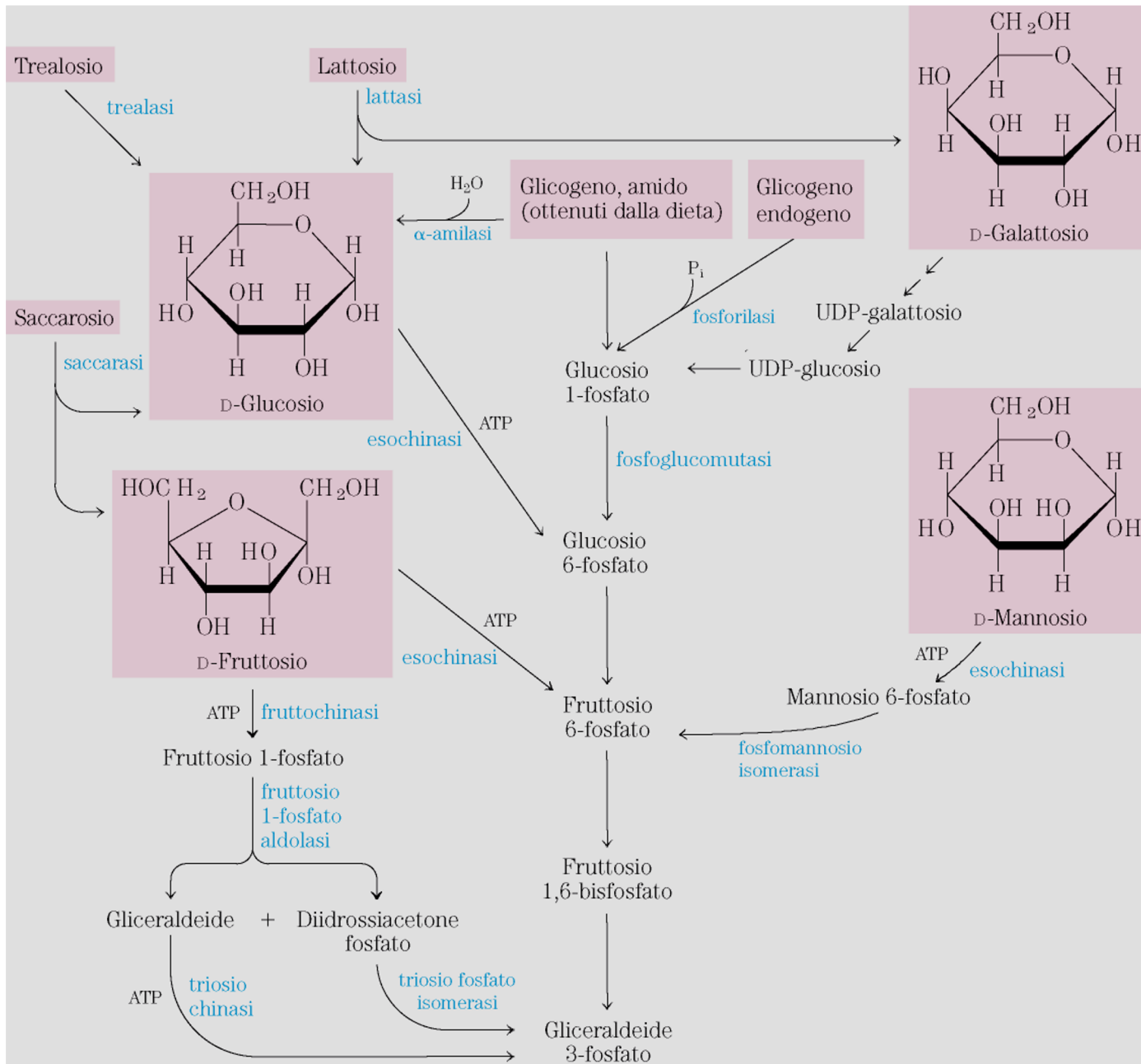
- E' un fenomeno che si verifica in assenza di ossigeno nel lievito.
- E' indispensabile per la rigenerazione del NAD^+ a partire dal NADH formatosi nella glicolisi.

Si produce etanolo e CO_2 attraverso due reazioni consecutive:

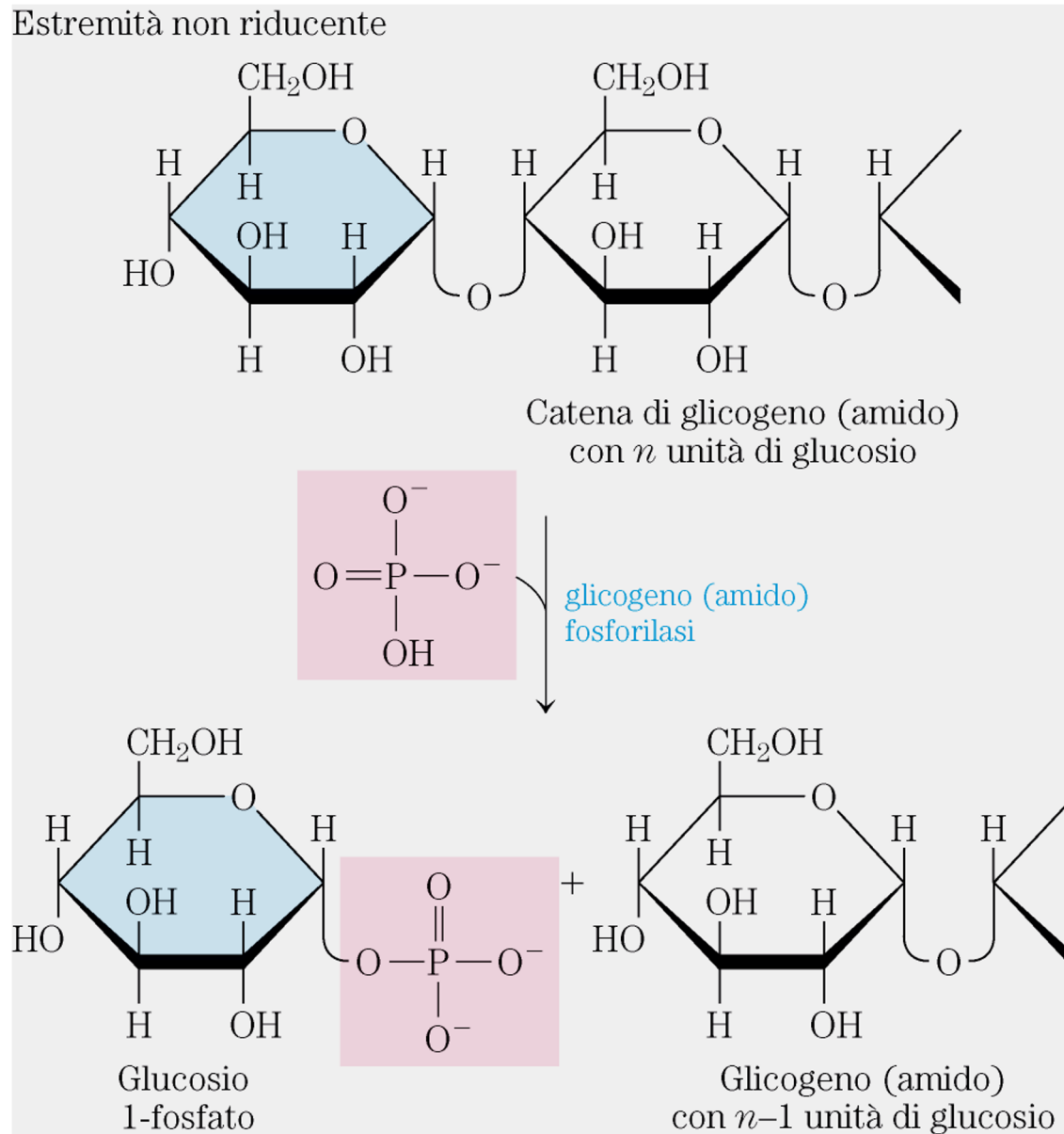
- 1) Decarbossilazione del piruvato ad acetaldeide ad opera
 - *della piruvato decarbossilasi*, non presente negli animali.
- 2) Riduzione dell'acetaldeide ad etanolo ad opera dell'
 - *alcol deidrogenasi*, e rigenerazione del NAD^+ . In questo modo la via glicolitica non si blocca.



Vie di alimentazione della glicolisi 25



Demolizione del glicogeno



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).

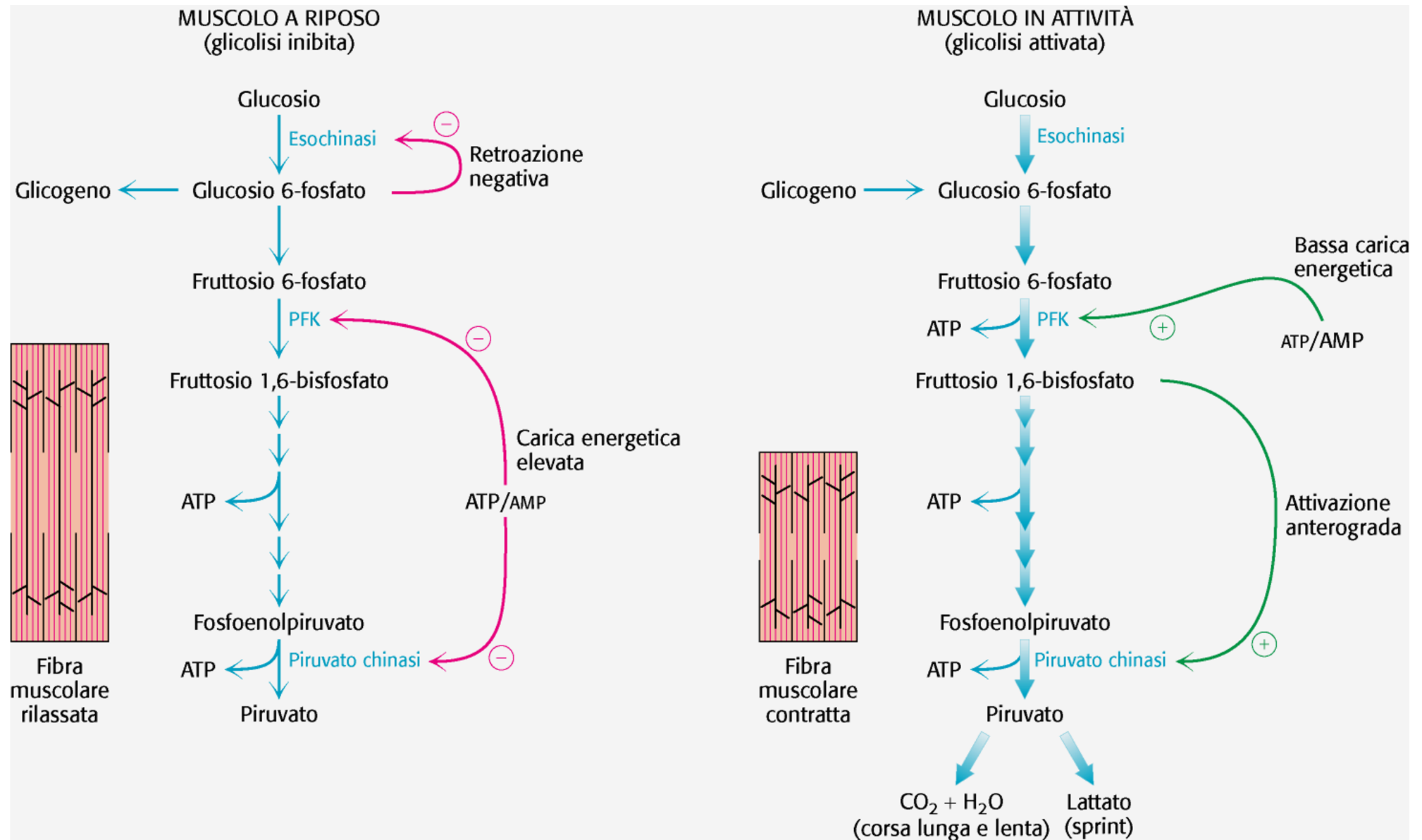
Viene rilasciata una molecola di glucosio 1-fosfato.

Regolazione della glicolisi

- **Regolazione allosterica della fosfofruttochinasi (PKF)**
Attivatori: AMP, fruttosio 2,6-bisfosfato.
Inibitori: ATP, citrato
 - **diminuizione del pH (acido lattico nel muscolo)**
- **Regolazione della esochinasi**
Inibitori: glucosio 6-P
- **Regolazione della piruvato chinasi**
Attivatori: fruttosio 1-6 bisfosfato
Inibitori: ATP, Acetil-CoA

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 muscolo



Il destino aerobico del piruvato

Il piruvato, in condizioni aerobiche viene ossidato ad anidride carbonica ed acqua con produzione di una grande quantità di composti ad alto contenuto energetico.

- La prima tappa è rappresentata dalla sintesi di acetil-CoA, un processo che avviene in cinque reazioni.
- La reazione globale viene catalizzata dal complesso multienzimatico della piruvato deidrogenasi, costituito da tre diversi enzimi e cinque diversi cofattori.
 - ENZIMA
 - Piruvato deidrogenasi (E1)
 - Diidrolipoil transacetilasi (E2)
 - Diidrolipoil deidrogenasi (E3)
 - COFATTORE
 - Tiamina pirofosfato (TPP)
 - Lipoammide
 - Coenzima A
 - FAD
 - NAD⁺



La glicolisi è l'unica via di degradazione del glucosio ?

Il glucosio può essere sintetizzato ?