

METABOLISMO BIOMOLECOLE

AVVERTENZA SULL'USO DEL MATERIALE DIDATTICO FORNITO AGLI STUDENTI

**L'uso del materiale didattico fornito agli
studenti deve essere considerato
strettamente personale e la sua
distribuzione deve essere in ogni caso
autorizzata dal docente**



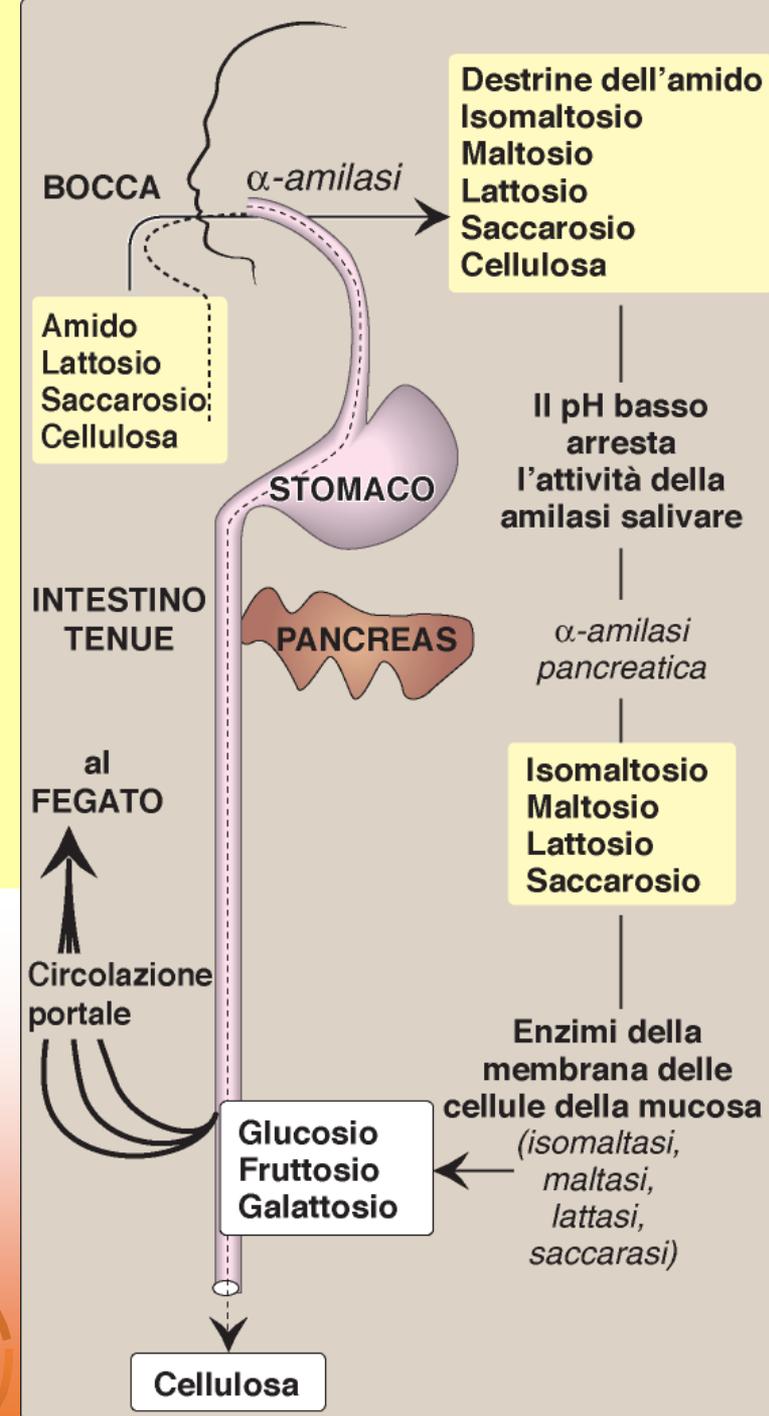
□ Le sostanze nutritive contenute negli alimenti non possono entrare nell'organismo come tali, ma devono prima subire delle modificazioni chimiche che le rendono assorbibili ed utilizzabili dalle cellule.

□ Proteine, carboidrati ed alcuni lipidi devono essere *digeriti*, cioè tali molecole, spesso molto grandi e complesse, devono essere *frammentate* in modo da liberarne le unità costitutive: amminoacidi, monosaccaridi, acidi grassi, etc.

□ Queste unità vengono assorbite dalle cellule dei **villi intestinali** che le riversano, come tali o parzialmente modificate, nel **sangue portale**, che le distribuisce al **fegato** ed a **tutte le cellule** dell'organismo.

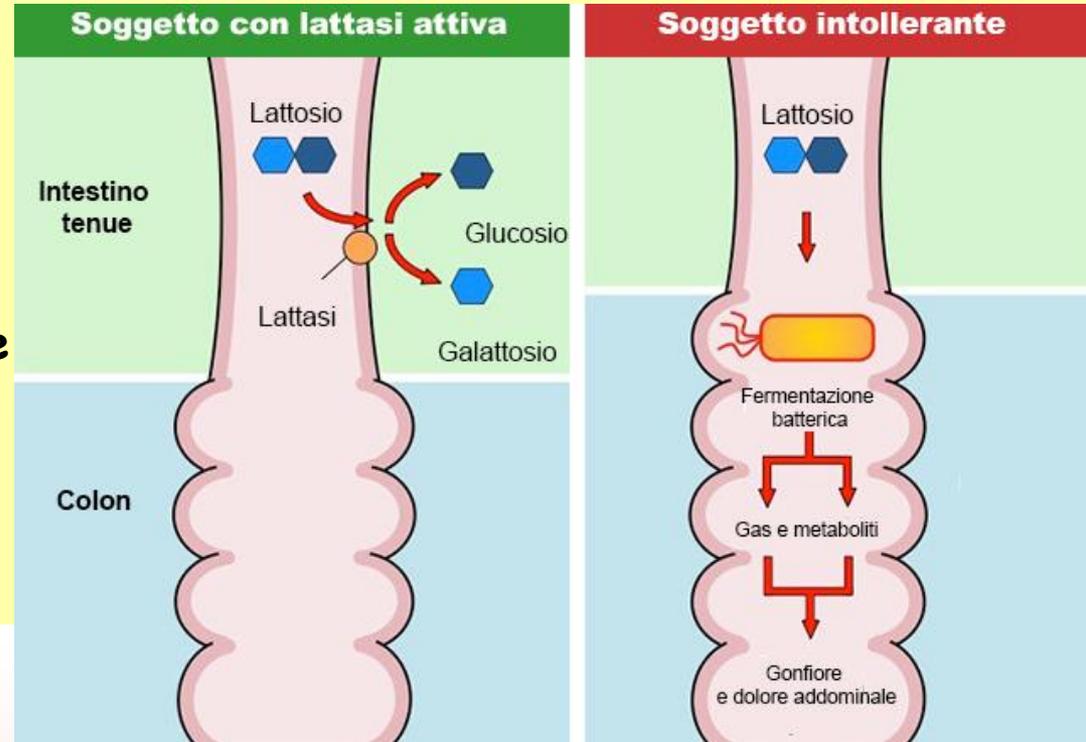
DIGESTIONE CARBOIDRATI

- ❑ Inizia nella **bocca** (**amilasi salivari**)
- ❑ Continua nell'**intestino** ad opera di enzimi idrolitici che catalizzano l'idrolisi di oligosaccaridi e disaccaridi in monosaccaridi
- ❑ I monosaccaridi sono assorbiti, trasportati al **fegato** e convertiti in glucosio e/o immessi nella glicolisi
- ❑ Non esistono **carboidrati essenziali**



DEFICIT DI DISACCARIDASI INTESTINALI

- Deficit genetico
- Deficit funzionale fisiologico
- Patologie della mucosa intestinale



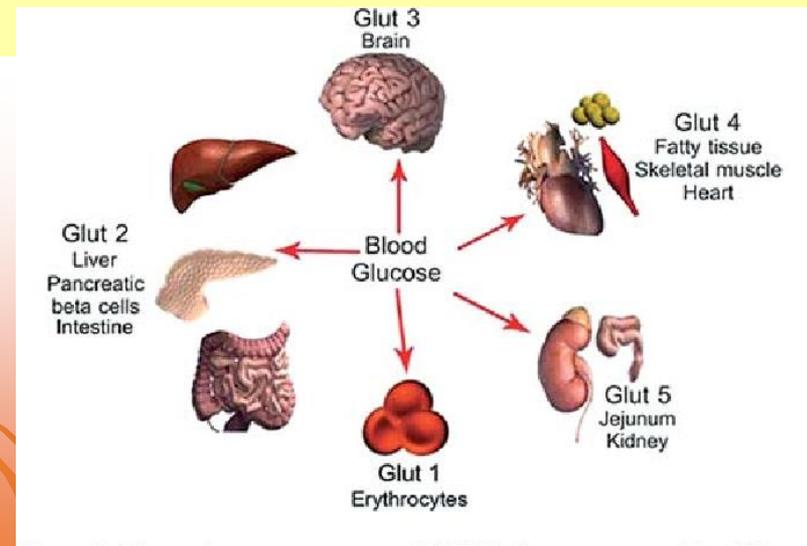
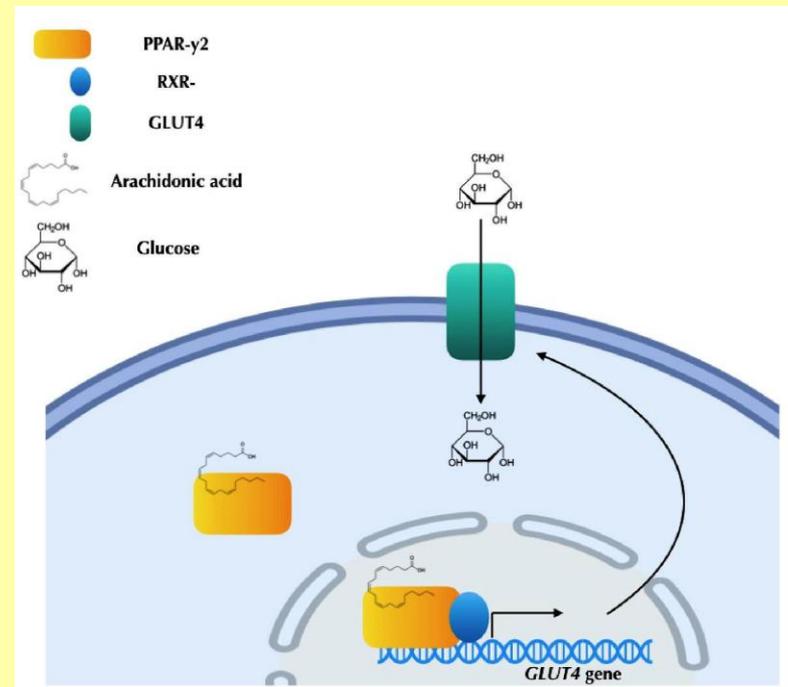
Es. Deficit di lattasi: intolleranza al latte



□ Il glucosio è un **combustibile**

□ Il glucosio entra nelle cellule mediante specifiche proteine di trasporto (GLUT)

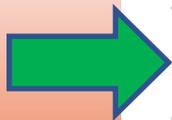
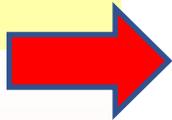
□ La sua **ossidazione completa** a CO_2 e H_2O avviene in **circa 30 reazioni**

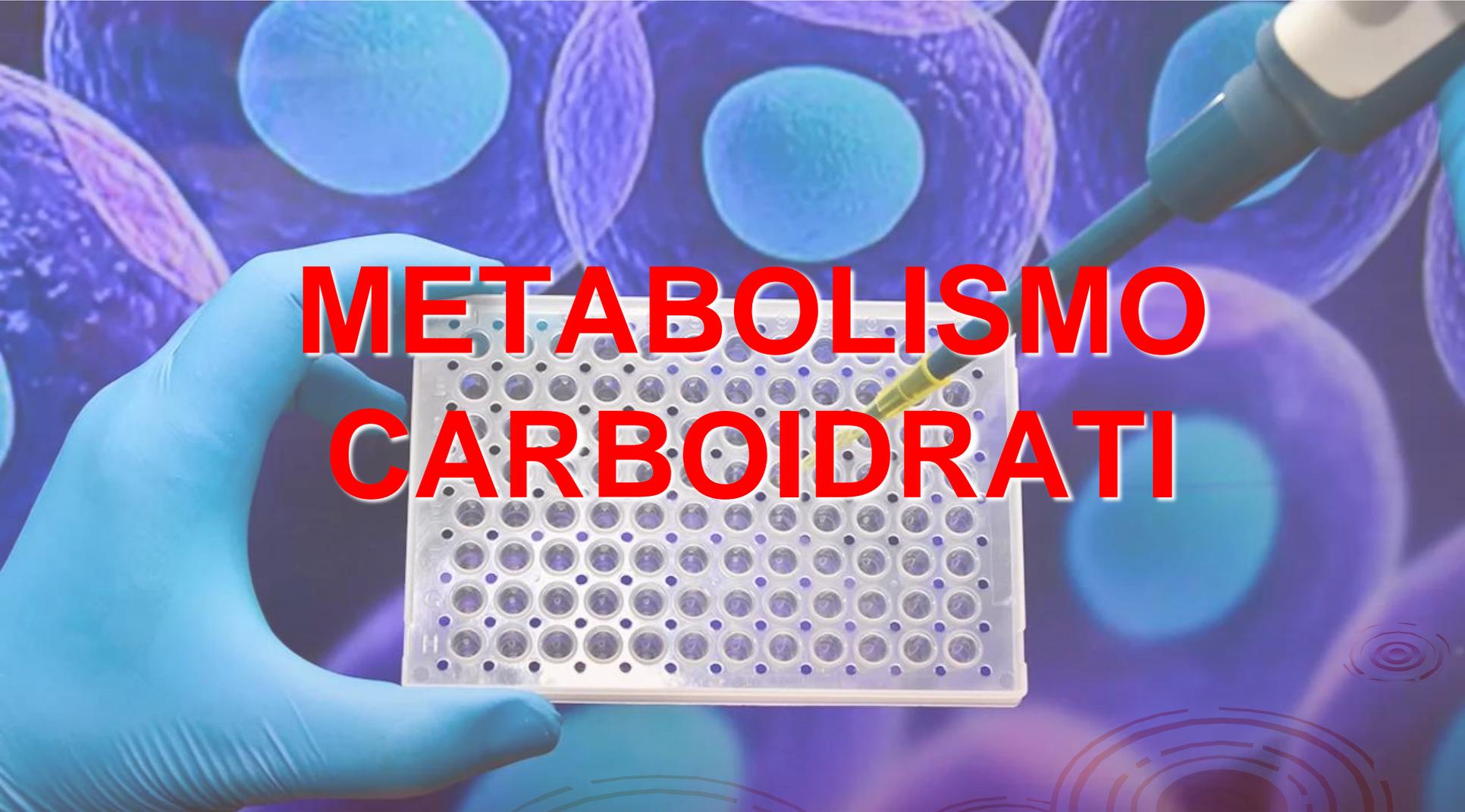


TRASPORTATORI DI GLUCOSIO (GLUT)

Famiglia di molecole trasportatrici, capaci di trasferire il glucosio attraverso le membrane cellulari

Nome	Tessuto	Funzione
SGLT1 Trasporto attivo secondario (unidirezionale)	Intestino tenue, rene	Assorbimento del glucosio e del galattosio alimentare dall'intestino tenue; riassorbimento del glucosio filtrato nel rene
GLUT 1	Eritrociti, molti tessuti	Captazione basale del glucosio
GLUT 2	Fegato, cellule β del pancreas, intestino tenue, rene	Captazione e rilascio del glucosio nel fegato (galattosio e fruttosio) e nel rene; sensore per il glucosio delle cellule β del pancreas
GLUT 3	Cervello, molti tessuti	Captazione basale del glucosio
GLUT 4	Muscolo scheletrico e cardiaco, tessuto adiposo	Captazione del glucosio stimolata da insulina
GLUT 5	Intestino tenue	Trasporto del fruttosio





METABOLISMO CARBOIDRATI

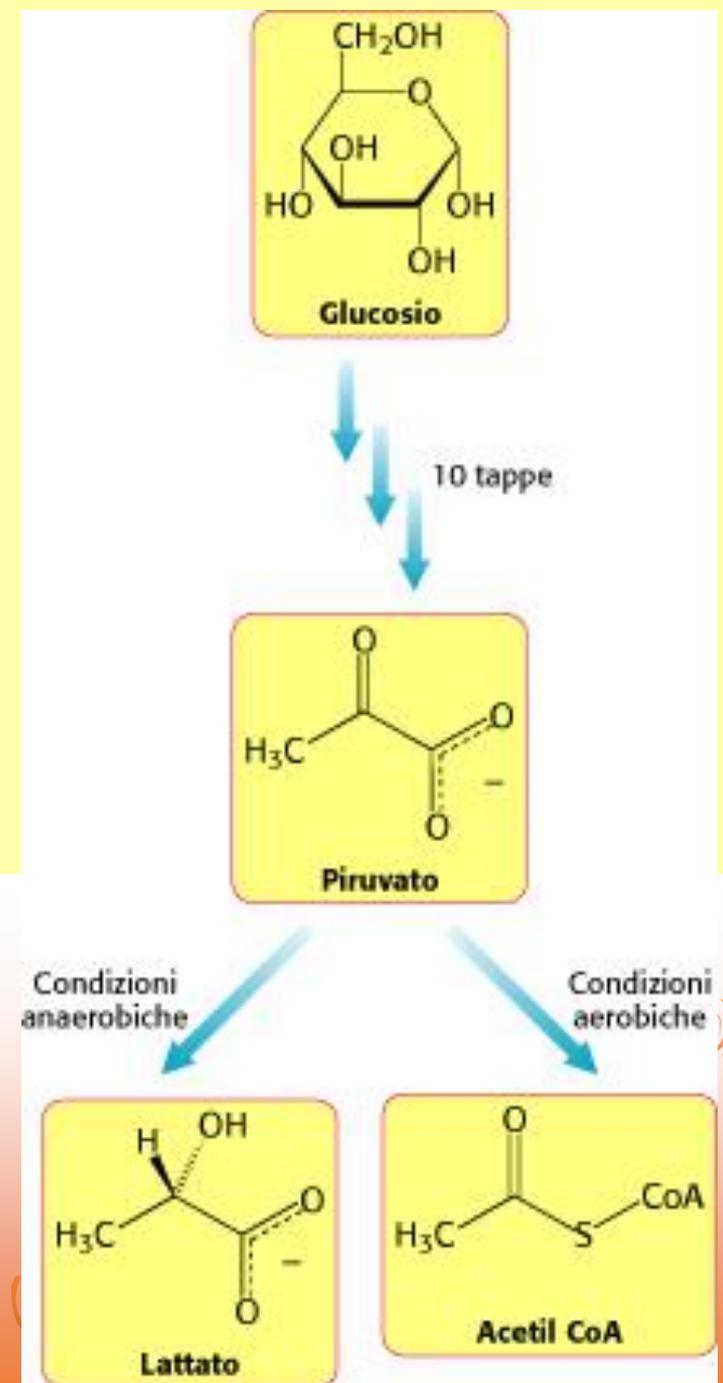
Catabolismo del glucosio

Glicolisi



GLICOLISI

- ❑ La **glicolisi** o **via di Embden-Meyerhof** è la via metabolica più antica
- ❑ Letteralmente → **scissione del glucosio**
- ❑ Le reazioni avvengono nel citosol
- ❑ **Non** è necessaria la presenza di **ossigeno** (avviene anche in anaerobiosi)
- ❑ Da 1 glucosio si ottengono 2 di piruvato
- ❑ Rilascio di **energia** (ATP e NADH)
- ❑ Rappresenta solo le prime **10** tappe del processo globale di ossidazione del glucosio
Via metabolica **preparatoria** per il **catabolismo aerobico** del glucosio

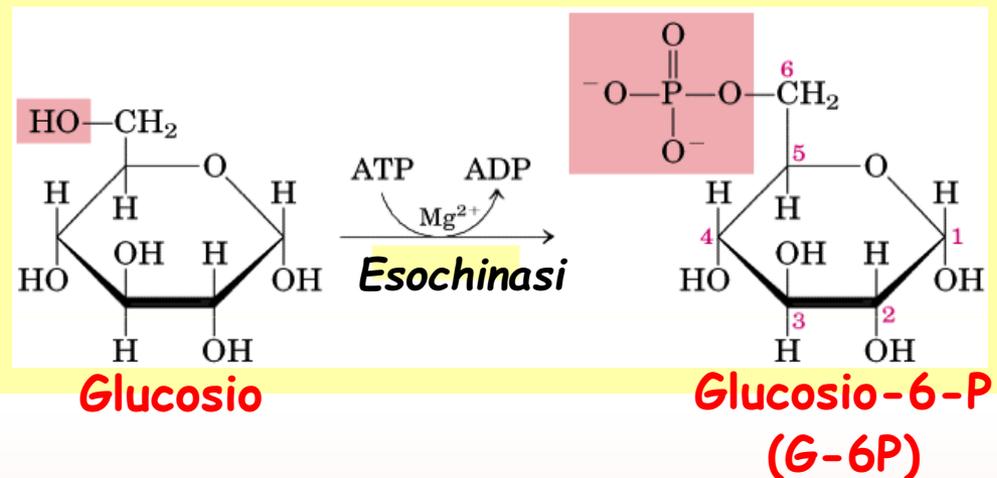


1ª reazione della glicolisi - fosforilazione - esochinasi

Fase endergonica



- Il glucosio viene fosforilato in posizione 6 da parte dell'enzima esochinasi con consumo di 1 ATP e formazione di un legame fosfoestereo.

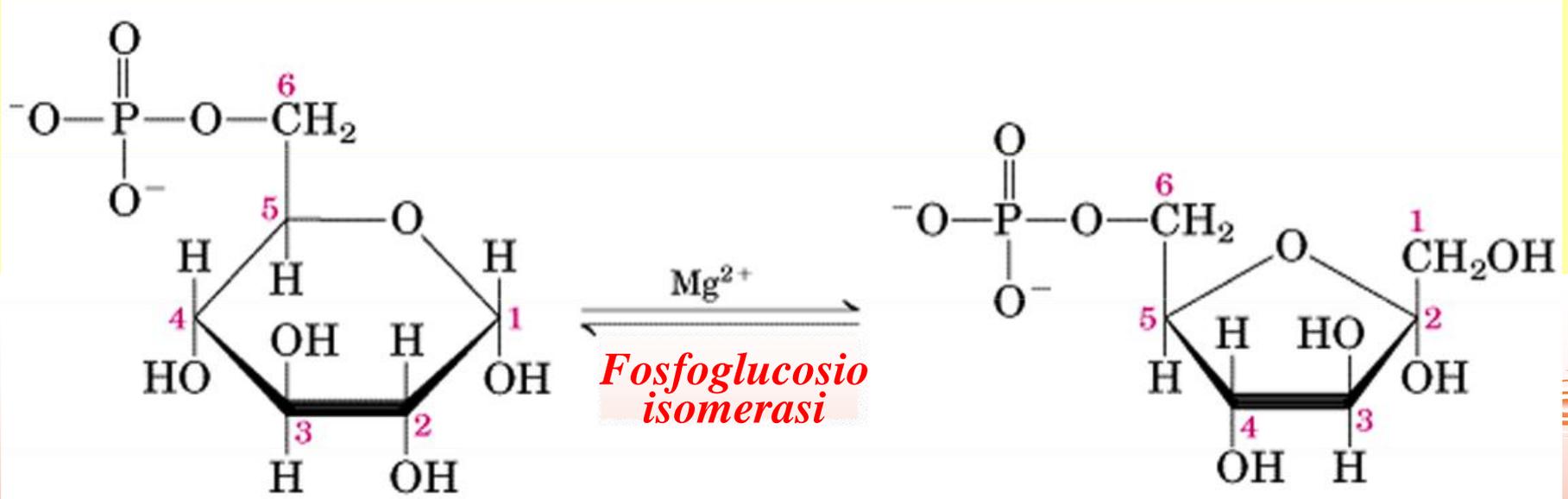


Nelle cellule **epatiche** questa reazione viene catalizzata **anche** dall'enzima **glucochinasi**, un isoenzima dell'esochinasi.

La glucochinasi si attiva in presenza di elevate concentrazioni di zucchero ed innesca il suo immagazzinamento (**glicogenosintesi**).

2ª reazione della glicolisi - isomerizzazione - fosfoglucoisomerasi

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



Glucosio-6-P

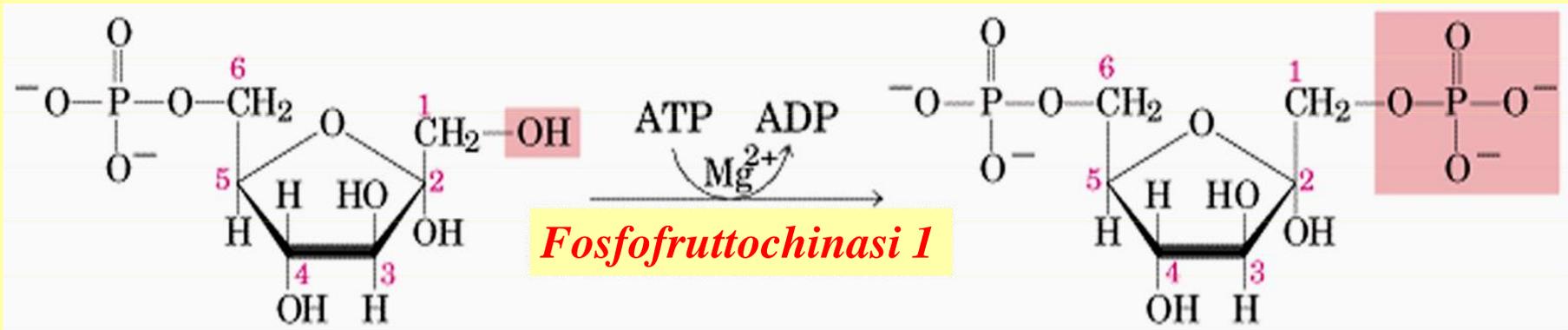
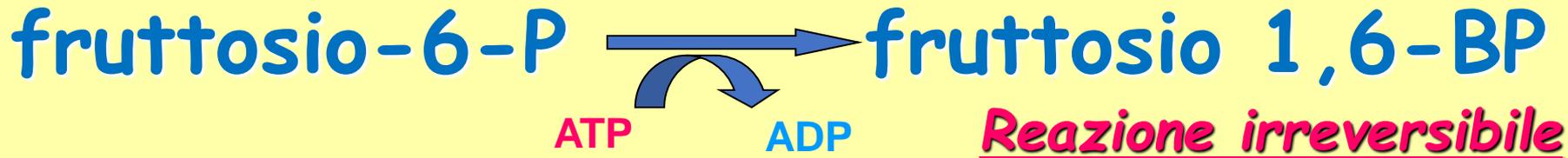
Fruttosio-6-P (F-6P)

- *E' una reazione all'equilibrio: l'enzima può catalizzare anche la reazione inversa. Le concentrazioni relative fanno la differenza.*

3ª reazione - fosforilazione-enzima fosfofruttochinasi

Fase endergonica

Fosfofruttochinasi (PFK-1)



Fruttosio-6-P

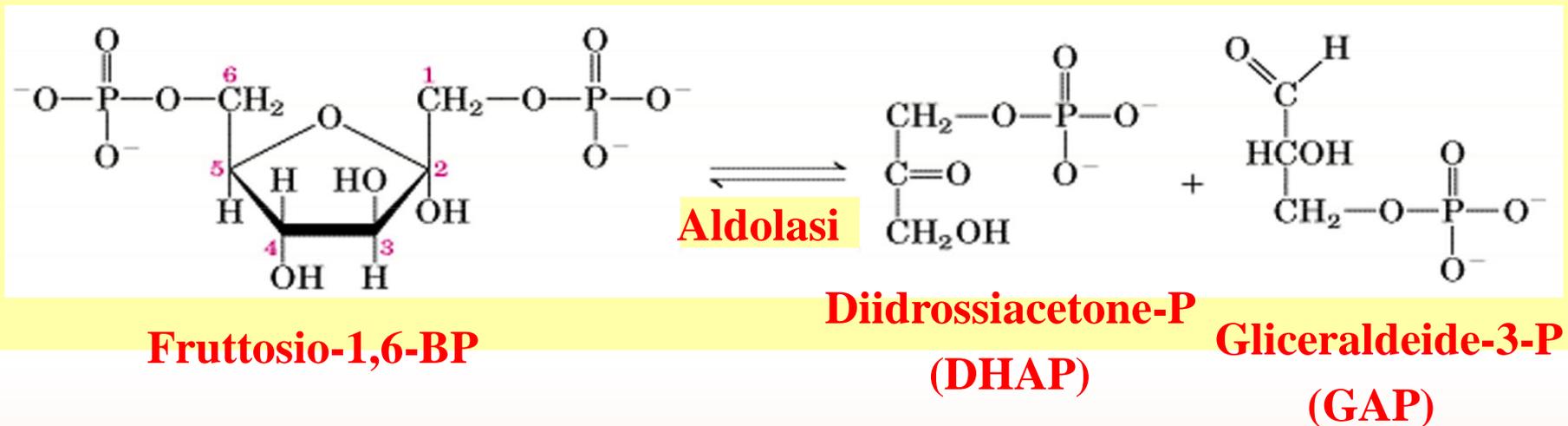
Fruttosio-1,6-P (F-1,6-BP)

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.

- 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.*

4^a reazione - scissione - enzima aldolasi

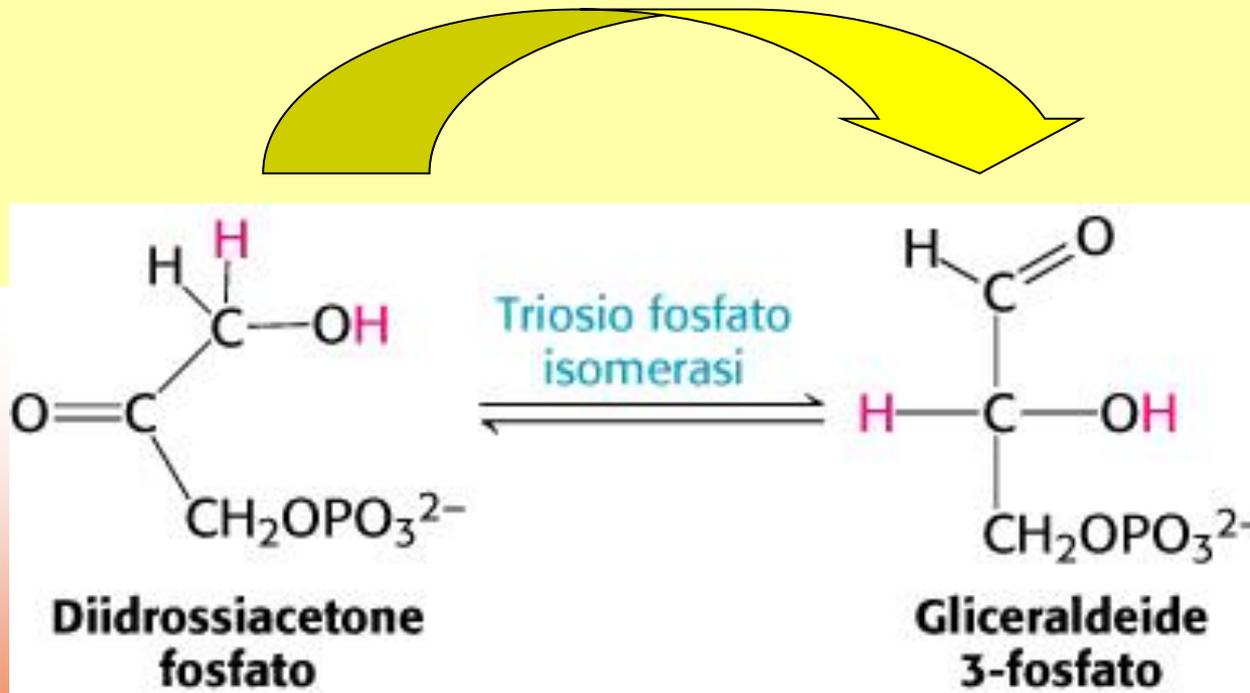
Il fruttosio-1,6-bisfosfato viene scisso in **gliceraldeide-3-fosfato** e **diidrossiacetone fosfato** da parte dell'enzima aldolasi.



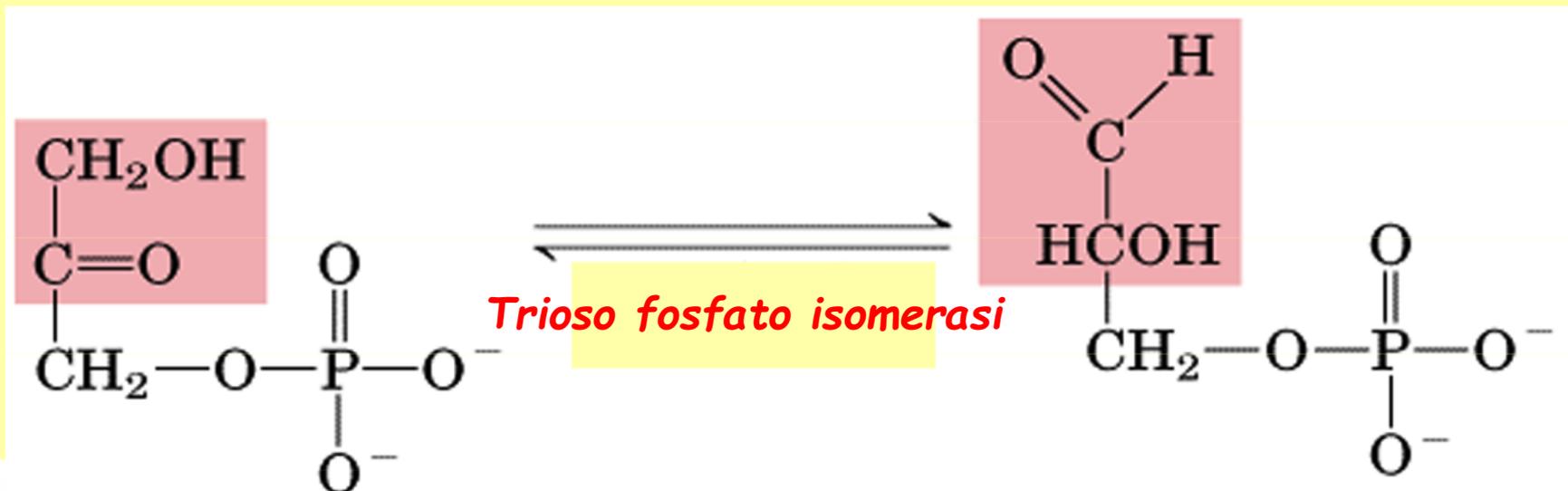
E' una reazione di scissione aldolica con produzione di **due monosaccaridi fosforilati a tre atomi di carbonio.**

➤ 5ª reazione: interconversione - enzima isomerasi

Solo la gliceraldeide-3P può essere utilizzata



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.**

Riassunto fase preparatoria della glicolisi:

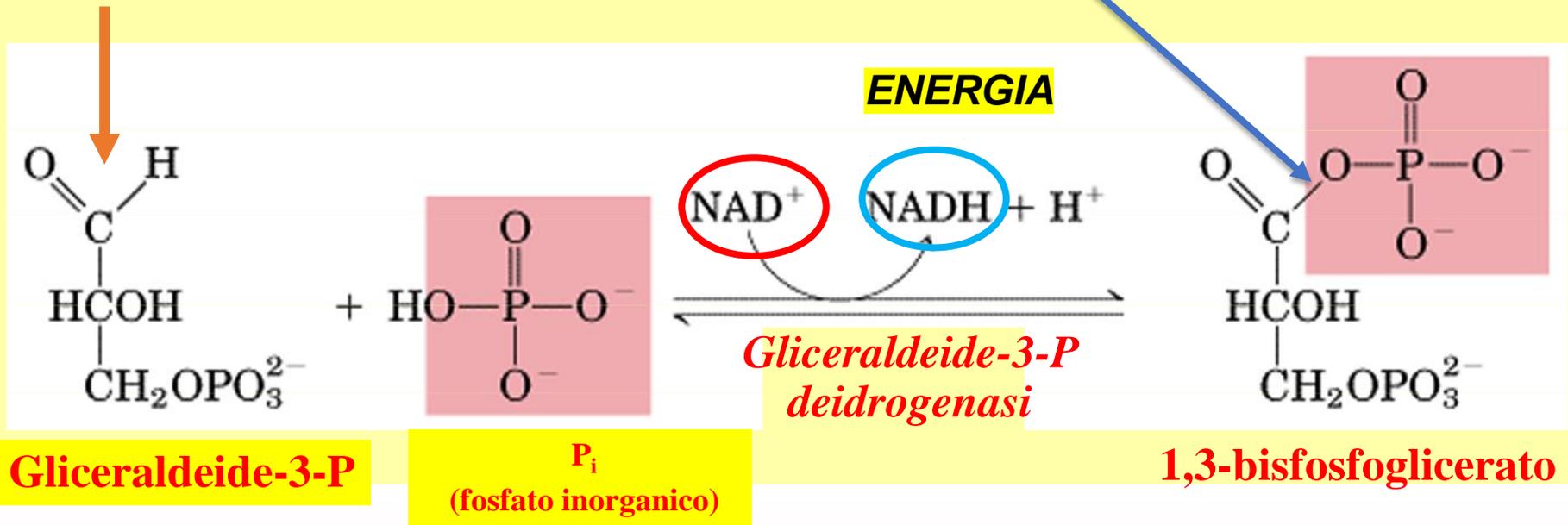
- consumo netto di due molecole di ATP
- produzione di due molecole di gliceraldeide-3- fosfato
- regolazione a livello della prima reazione di fosforilazione (esochinasi)
- regolazione a livello della terza reazione di fosforilazione (PFK-1).

La seconda fase della glicolisi: il recupero energetico (fase esoergonica)

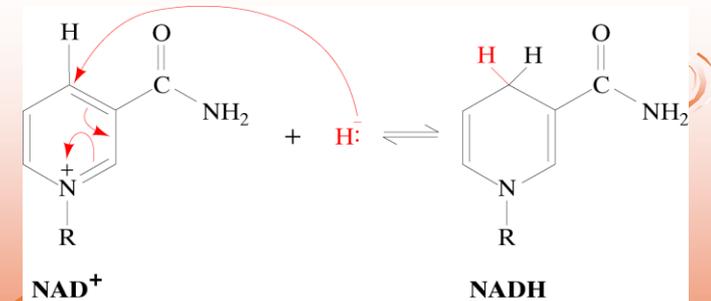
Fase esergonica (da considerare riferita a 2 molecole di gliceraldeide 3P)

6ª reazione - ossidazione - enzima gliceraldeide deidrogenasi

Ossidazione della gliceraldeide 3P. L'energia ottenuta dall'ossidazione del gruppo aldeidico viene **conservata** nel legame con il **gruppo fosforico**.



*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). **E' NECESSARIO NAD⁺***

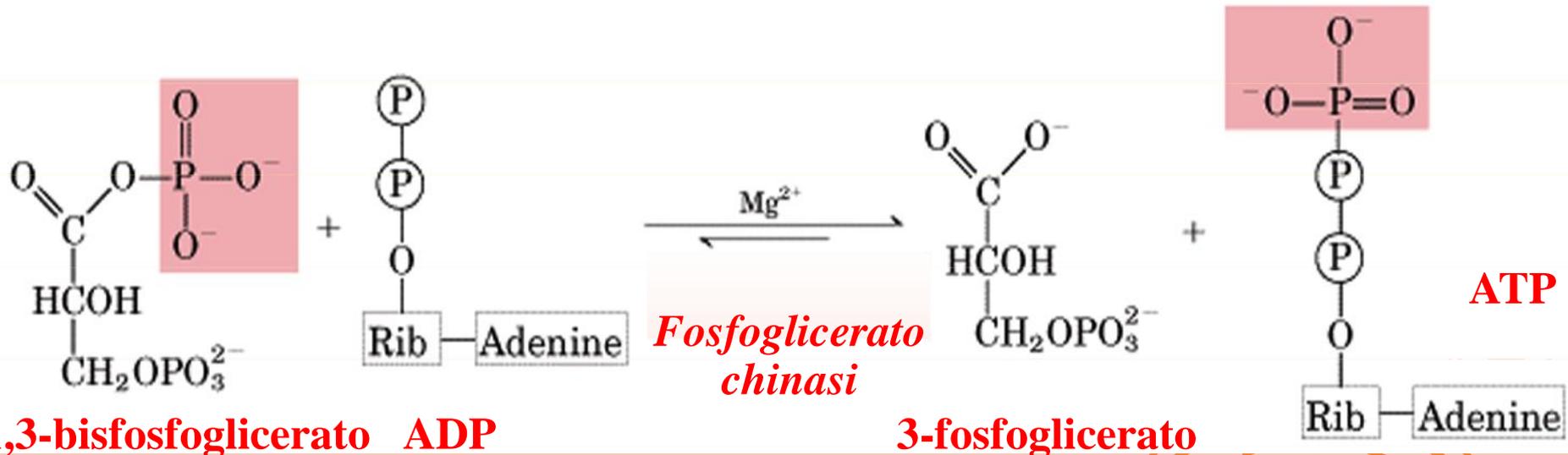


La cellula contiene una quantità limitata di NAD⁺

7ª reazione della glicolisi - trasferimento di P- enzima difosfoglicerato chinasi



fosforilazione a livelli del substrato

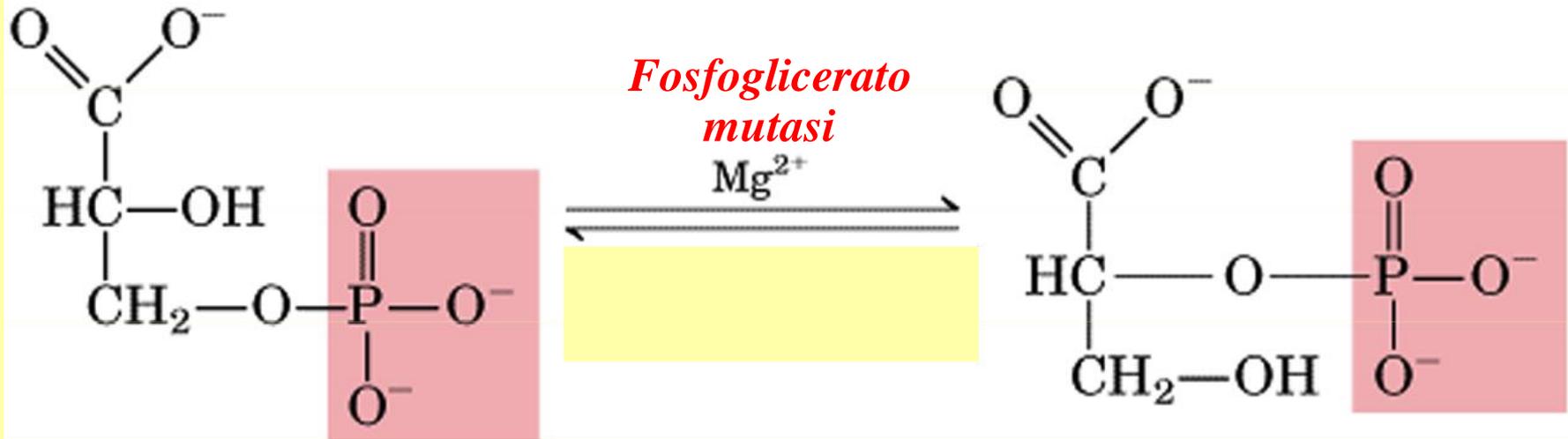


L'1,3-bisfosfoglicerato si trasforma in 3-fosfoglicerato con produzione di ATP ad opera dell'enzima fosfoglicerato chinasi (PGK).

- *Le reazioni 6 e 7 della glicolisi sono reazioni accoppiate.*

8ª reazione della glicolisi- conversione - fosfoglicerato mutasi

3-fosfoglicerato $\xrightarrow{\text{fosfoglicerato mutasi}}$ 2-fosfoglicerato



3-fosfoglicerato

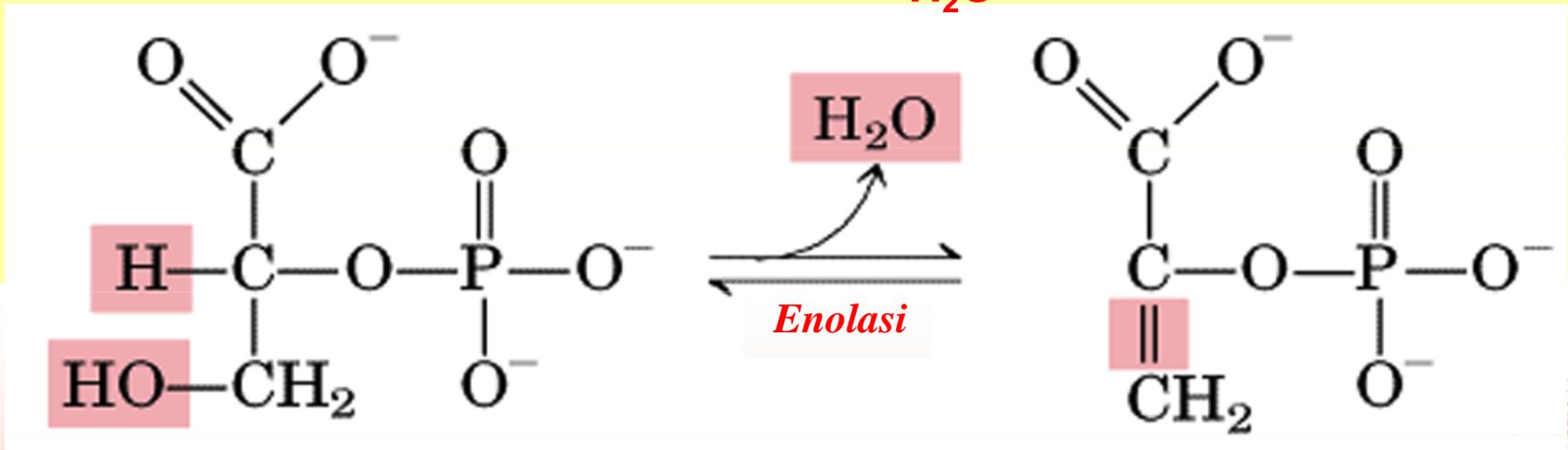
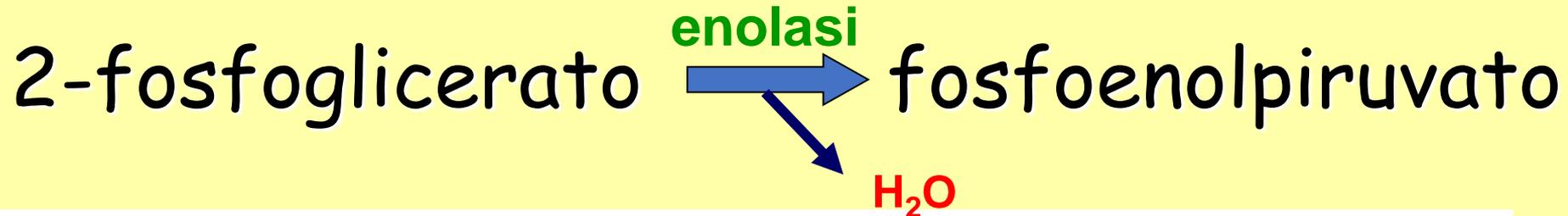
2-fosfoglicerato

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.

9ª reazione - deidratazione - enzima enolasi

Il 2-fosfoglicerato viene deidratato dall'enzima enolasi.



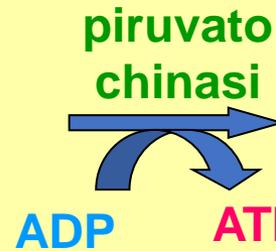
2-fosfoglicerato

Fosfoenolpiruvato (PEP)

- **Il fosfoenolpiruvato è un composto ad alto contenuto energetico**

10ª reazione - trasferimento di P- enzima piruvato chinasi

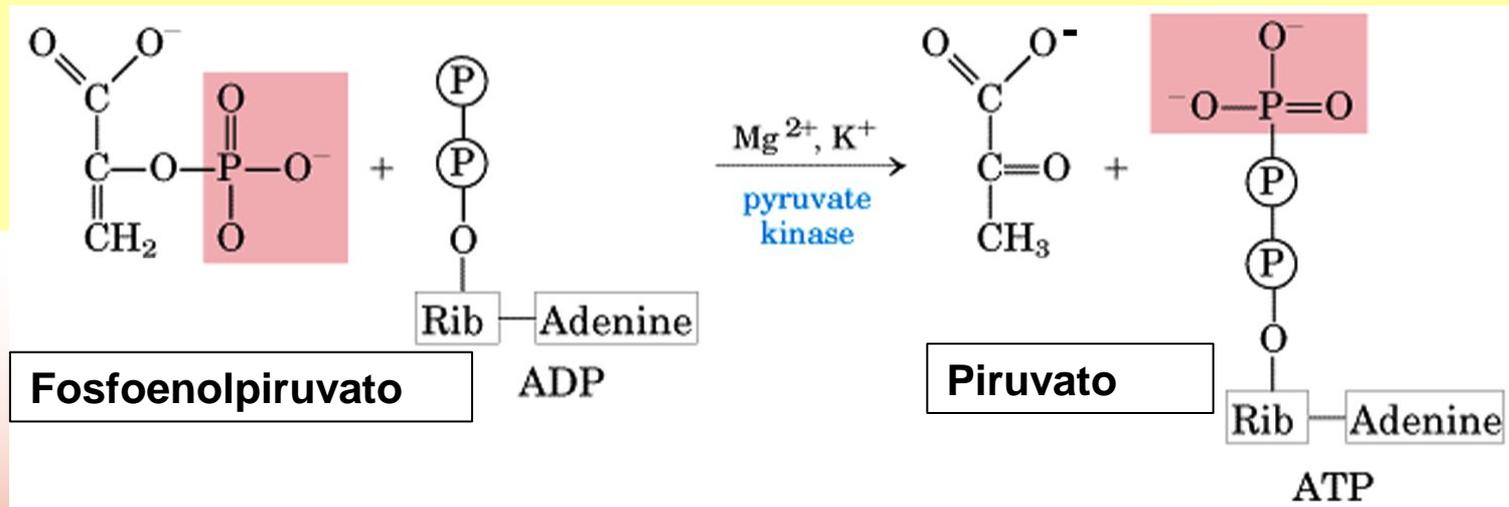
fosfoenolpiruvato



acido piruvico

Reazione irreversibile

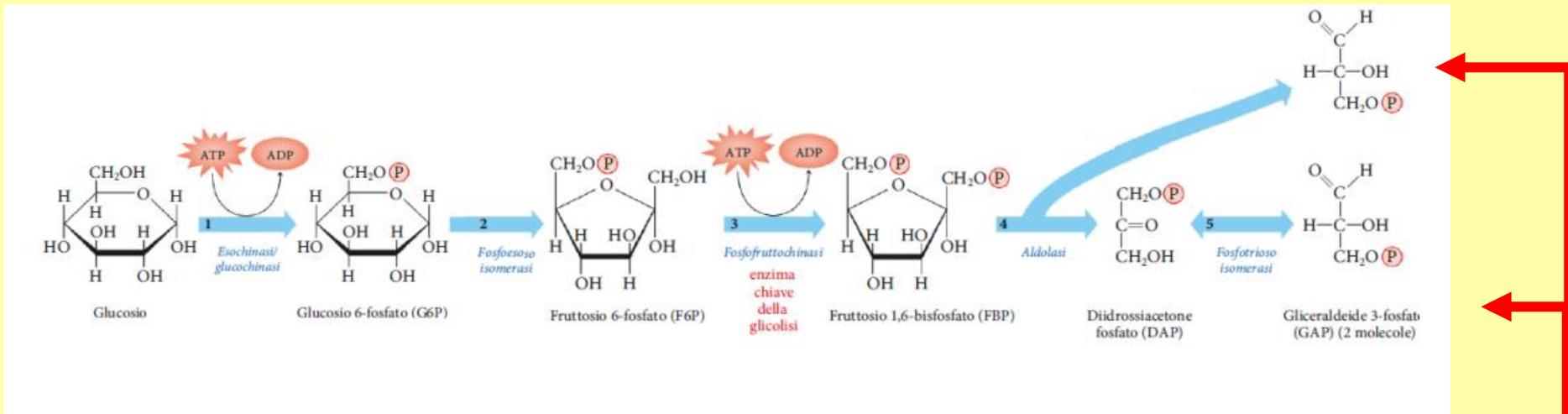
fosforilazione a livello del substrato



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

GLICOLISI: dal glucosio al piruvato

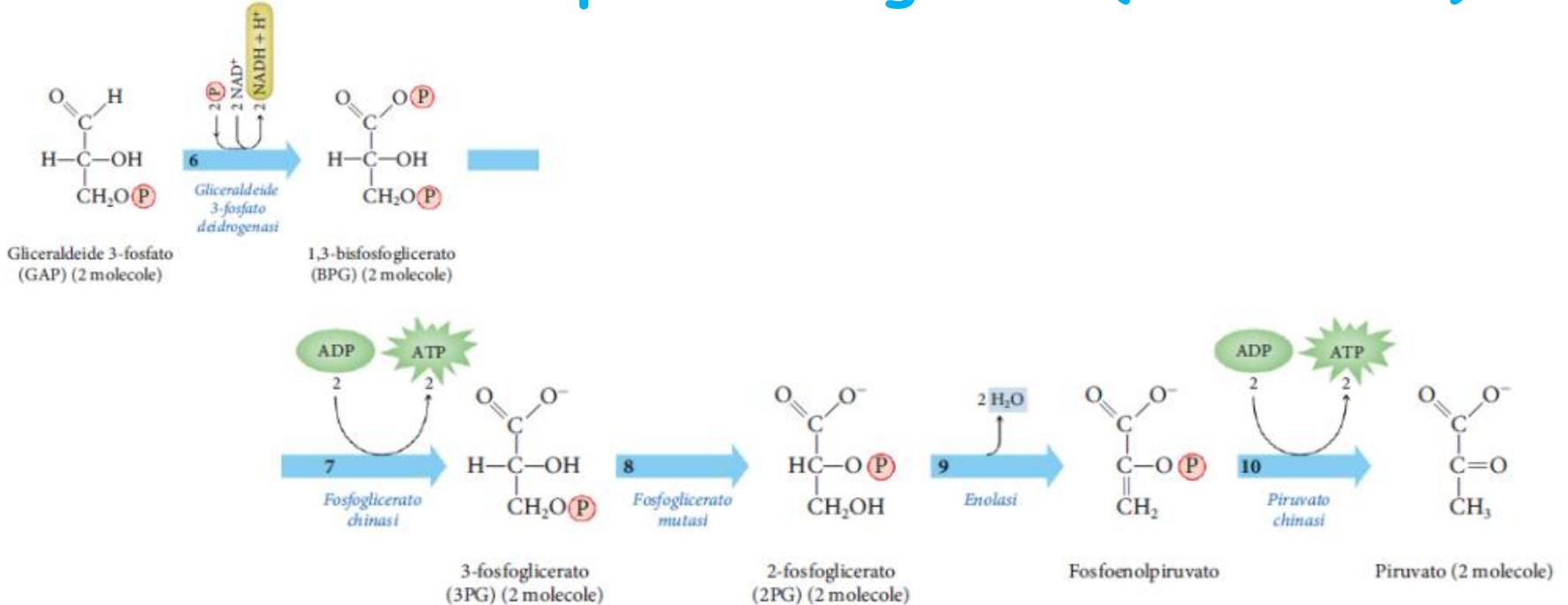
Fase 1 → preparatoria (5 reazioni)



In questa fase **ENDOERGONICA** la cellula consuma energia sotto forma di ATP per fosforilare la molecola di **GLUCOSIO** e prepararlo alla scissione in 2 **gliceraldeide 3-fosfato**

GLICOLISI: dal glucosio al piruvato

Fase 2 → di recupero energetico (5 reazioni)

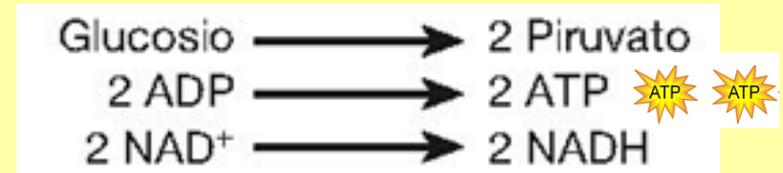
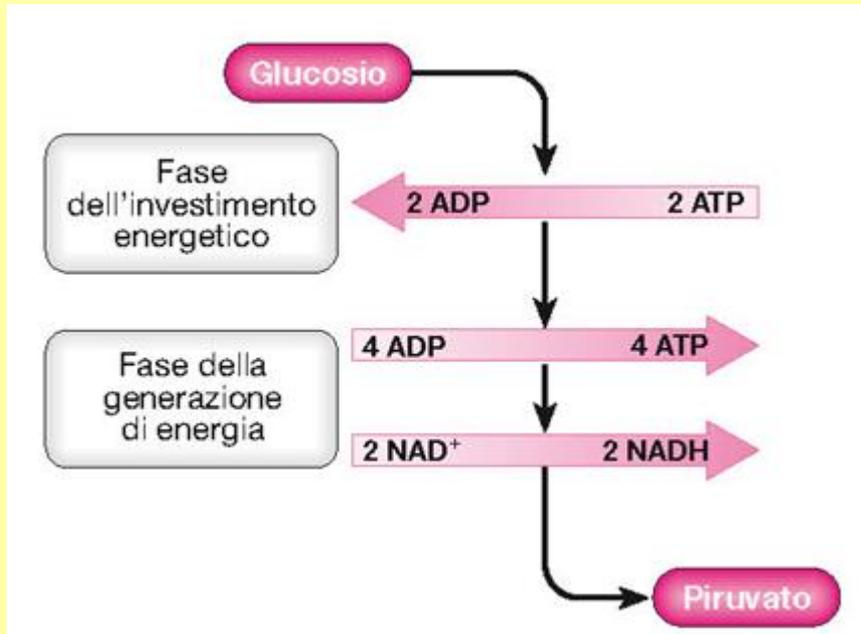


Nella fase **ESOERGONICA** la **gliceraleide 3-fosfato** è ossidata a **piruvato**.

L'energia liberata viene utilizzata per:

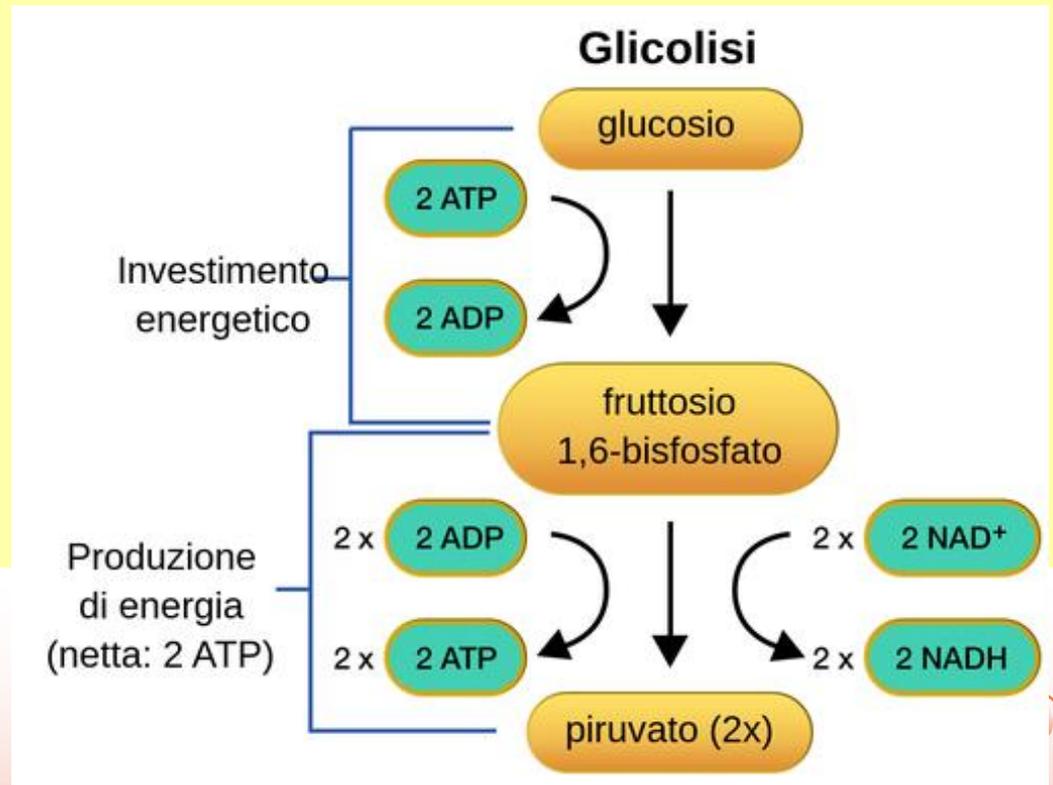
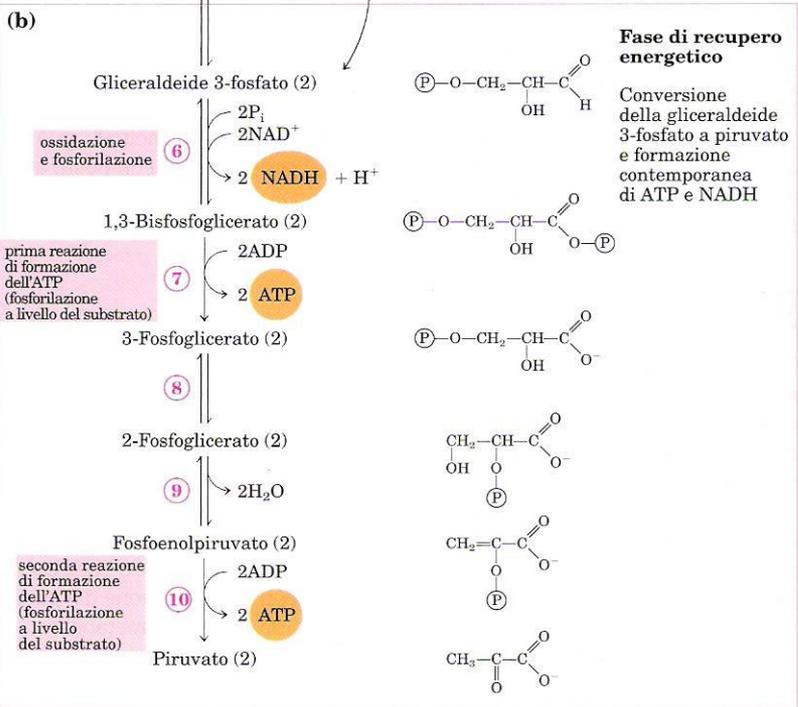
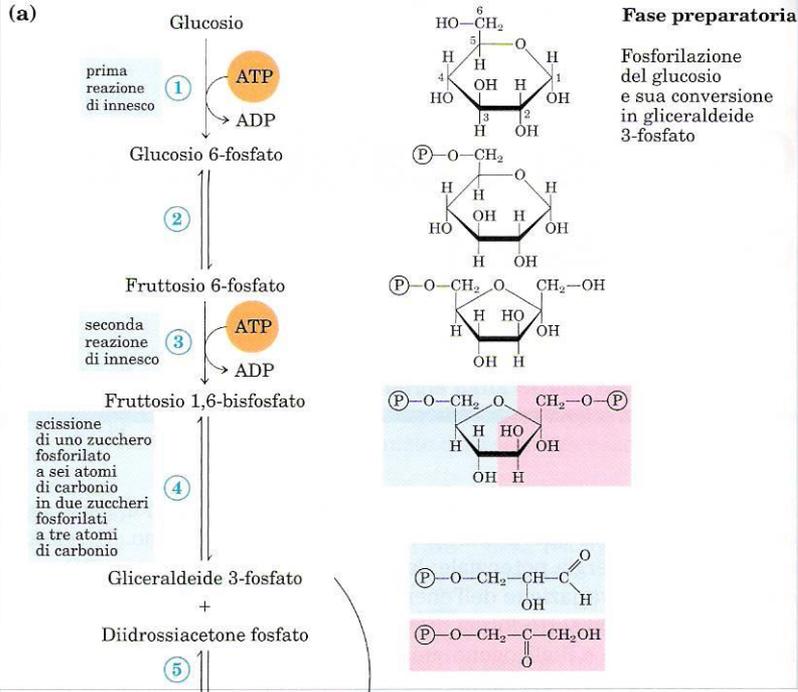
- produrre **4 molecole di ATP**
- ridurre 2 molecole di NAD^+ → **2 NADH**

RESA ENERGETICA GLICOLISI



ATP → può essere utilizzato per ricavare **energia libera**

PIRUVATO e NADH → prenderanno diversi destini a seconda della condizione anaerobica o aerobica

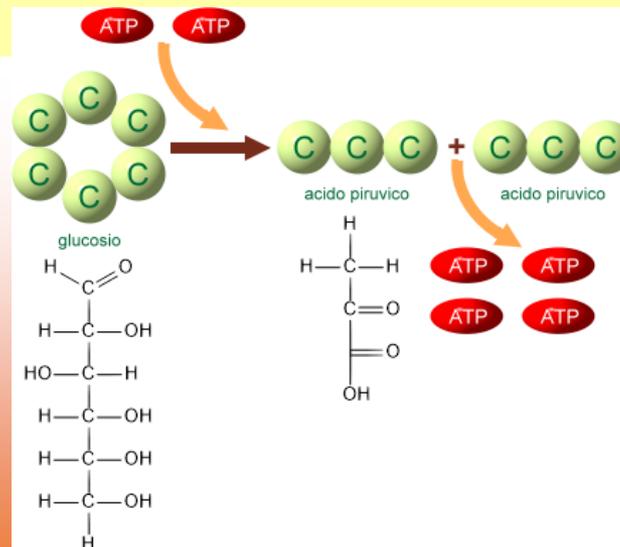


Fase di recupero energetico della glicolisi

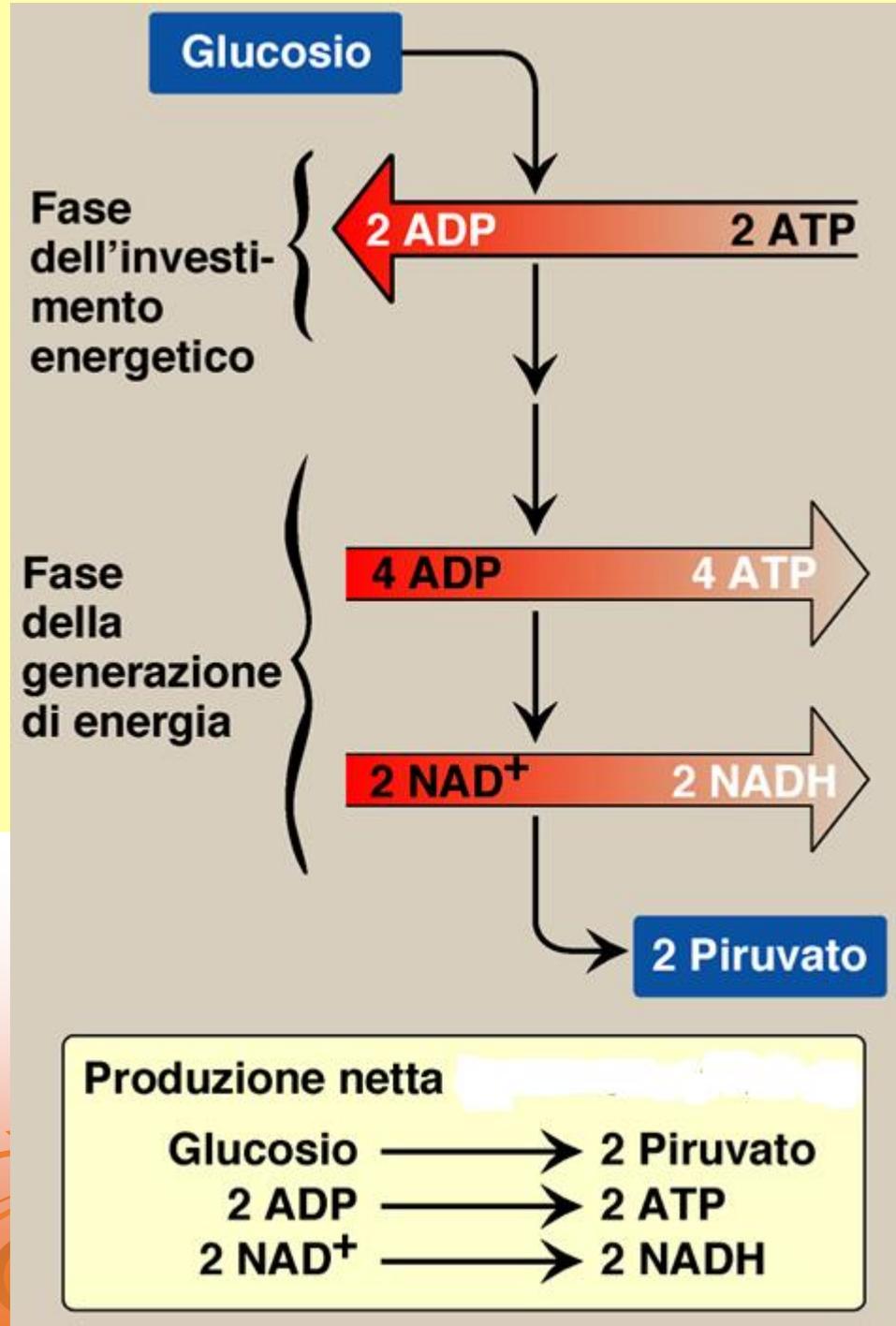
Da 1 molecola di glucosio sono prodotte:

- 2 molecole di **ATP** (mediante le reazioni di fosforilazione a livello del substrato)
- 2 molecole di **NADH**

Si ottengono anche 2 molecole di piruvato



Le due fasi della glicolisi



Consumo e produzione di ATP nella glicolisi

➤ Reazione

		<u>ATP</u>	
Glucosio	➔	glucosio-6-P	-1
Fruttosio 6-P	➔	fruttosio 1,6-bifosfato	-1

2x 1,3 bifosfoglicerato ➔ 2x 3-fosfoglicerato +2

2x fosfoenolpiruvato ➔ 2x piruvato +2

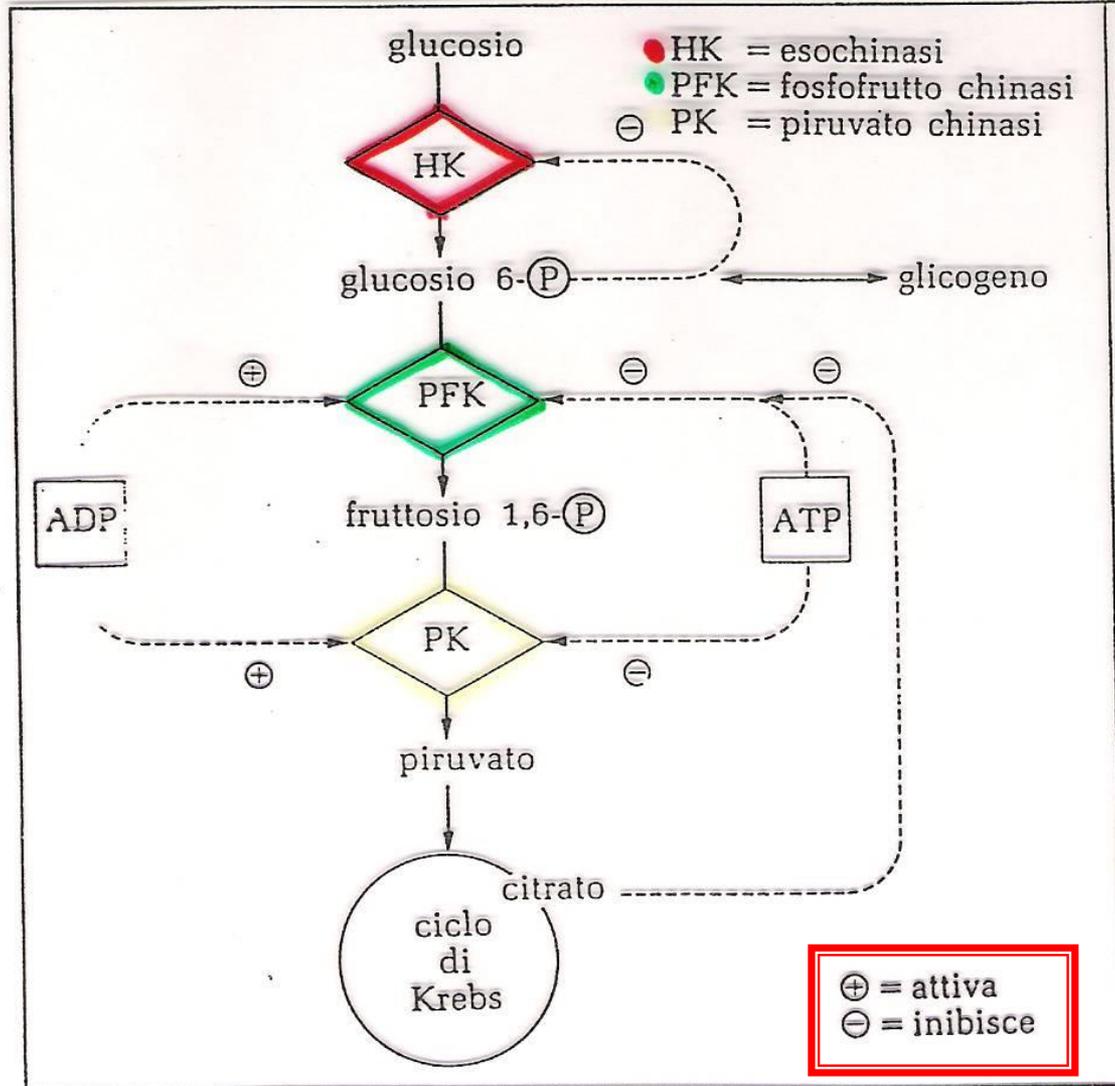
Totale +2
ATP

Regolazione della glicolisi:

Tappa 1

Tappa 3

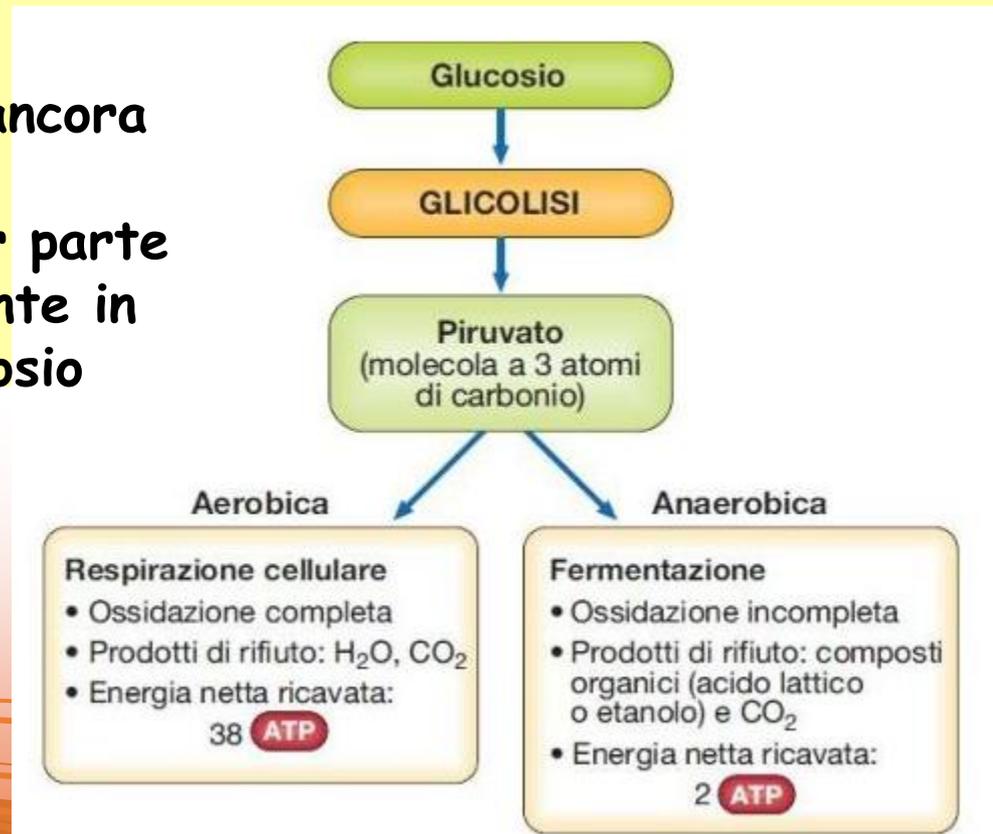
Tappa 10



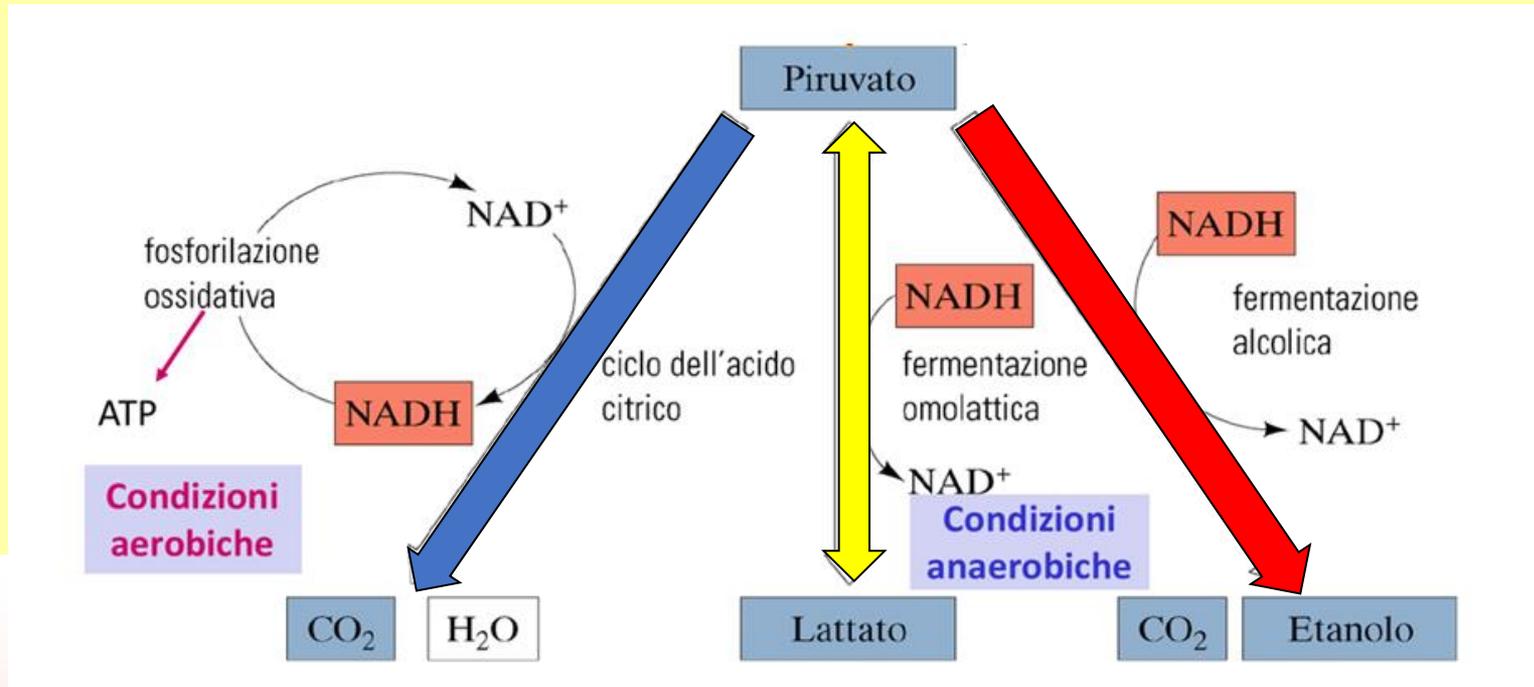
DESTINO PIRUVATO

LA GLICOLISI RILASCIATA SOLO UNA PICCOLA PARTE DELL'ENERGIA TOTALE DISPONIBILE NELLA MOLECOLA DI GLUCOSIO

- Le due molecole di **piruvato** prodotte dalla glicolisi sono ancora **relativamente ridotte**
- contengono ancora la maggior parte dell'energia disponibile presente in origine nella molecola di glucosio



Destini del piruvato



Muscolo scheletrico

Lieviti



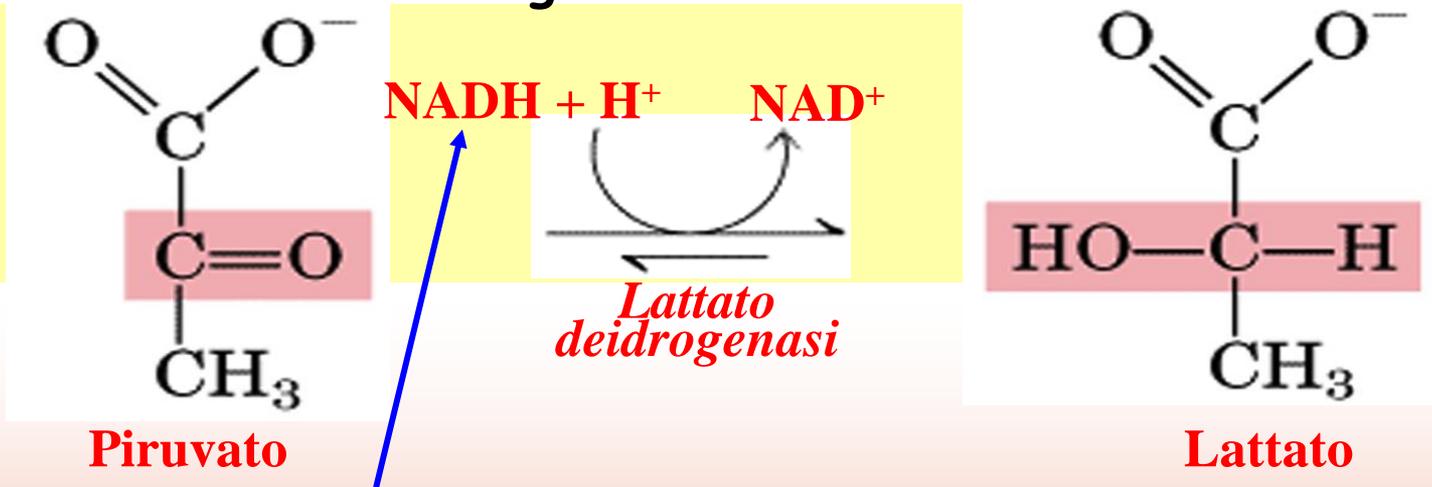
Destino dell'acido piruvico in assenza di ossigeno

Fermentazione lattica

- ✓ Lactobacilli
- ✓ **Fibre muscolari in condizioni di intenso sforzo**
- ✓ Tessuti vegetali in carenza di ossigeno
- ✓ Semi durante la fase iniziale della germinazione

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

- Il piruvato proveniente dalla glicolisi viene **ridotto** a **lattato** dall'enzima lattato deidrogenasi.



Gli equivalenti riducenti provengono dal NADH.

Spunto di riflessione:

Perché negli **eritrociti** è attiva la fermentazione lattica anche in presenza di ossigeno (in aerobiosi)?



In condizioni di aerobiosi (presenza di ossigeno)

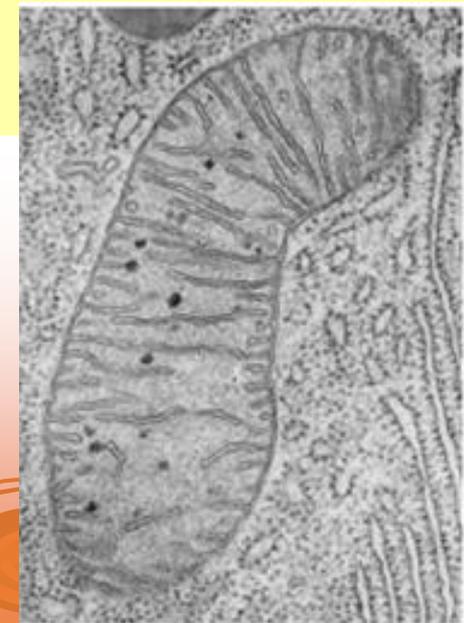
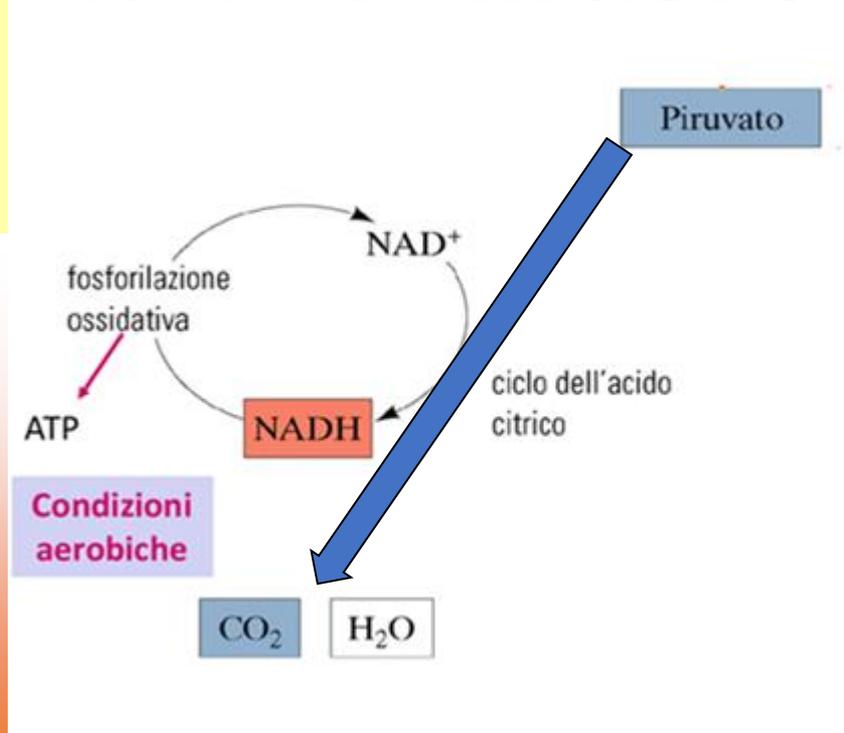


Destino del piruvato

La glicolisi rilascia solo una piccola parte dell'energia totale disponibile nella molecola di glucosio

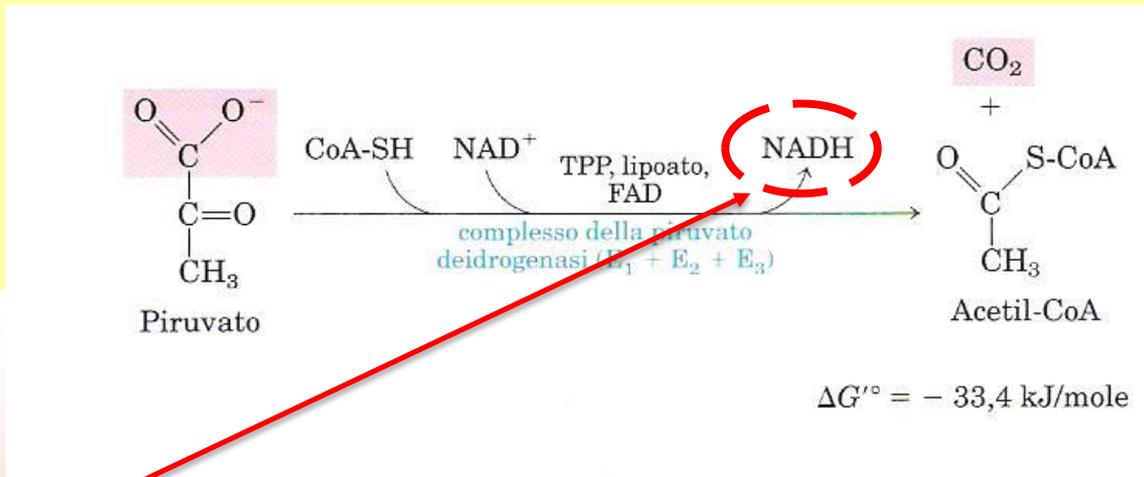
- Le due molecole di **piruvato** prodotte dalla glicolisi → contengono ancora la maggior parte dell'**energia** presente in origine nel glucosio

Condizioni aerobiche: l'ossidazione continua nei mitocondri



Destino dell'acido piruvico in condizioni di aerobiosi in presenza di ossigeno -

- Il piruvato formato nel **citiosol** viene **spostato** nella matrice mitocondriale mediante uno specifico trasportatore
- Qui viene **decarbossilato ossidativamente** ad opera dell'enzima **piruvato decarbossilasi o deidrogenasi**, formando **l'acetil-CoA**.



Il **NADH** formato in questa reazione contiene uno ione idruro (H^-), i cui 2 **elettroni** saranno ceduti alla **catena respiratoria**, dove l'ultimo accettore sarà all' O_2 .

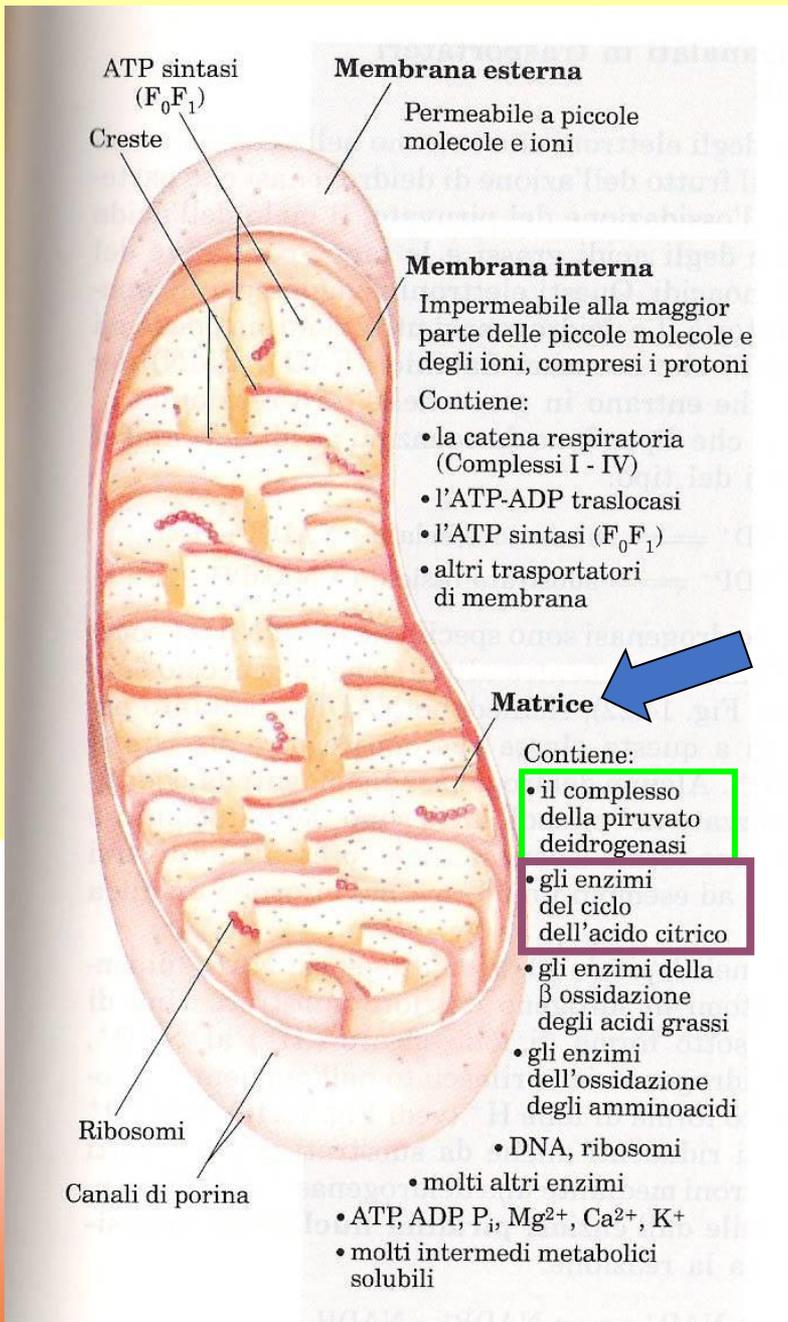


Figura 18.1. Anatomia biochimica di un mitocondrio. Le involuzioni (creste) della membrana interna ne aumentano considerevolmente l'area superficiale. La membrana interna di un singolo mitocondrio di fegato può avere anche più di 10000 gruppi di trasportatori di elettroni (catene respiratorie) e di molecole di ATP sintasi, distribuite su tutta la superficie della membrana interna. I mitocondri di cuore, che hanno ancora più creste e quindi un'area superficiale della membrana interna più grande, contengono una quantità tre volte maggiore di trasportatori di elettroni, rispetto al fegato. I coenzimi e gli intermedi dei mitocondri sono fisicamente separati da quelli del citosol. I mitocondri delle piante, degli invertebrati e degli eucarioti microbionici sono simili a quello mostrato nella figura, anche se possono presentare differenze nella dimensione, forma e gradi di ripiegamento della membrana interna.



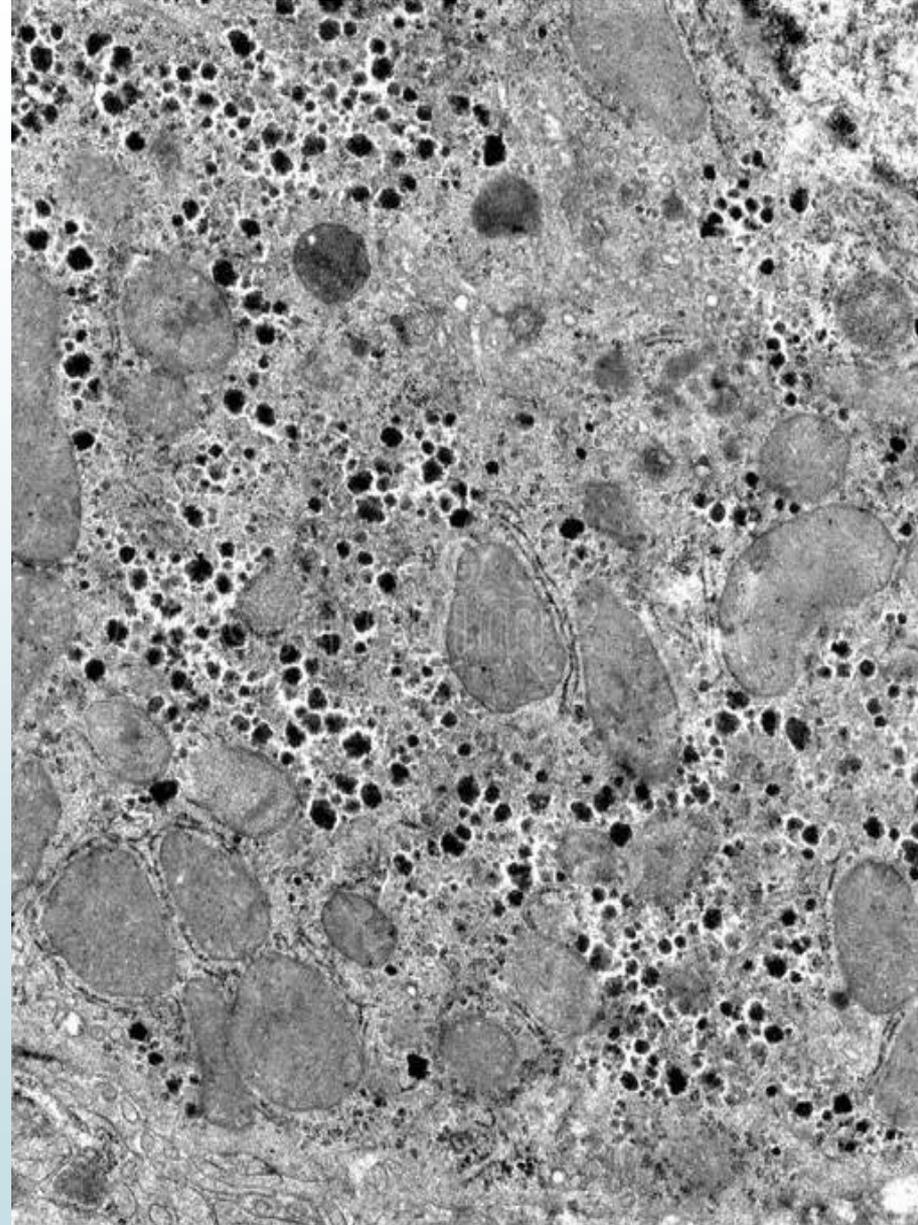
METABOLISMO DEL GLICOGENO

GLUCONEOGENESI

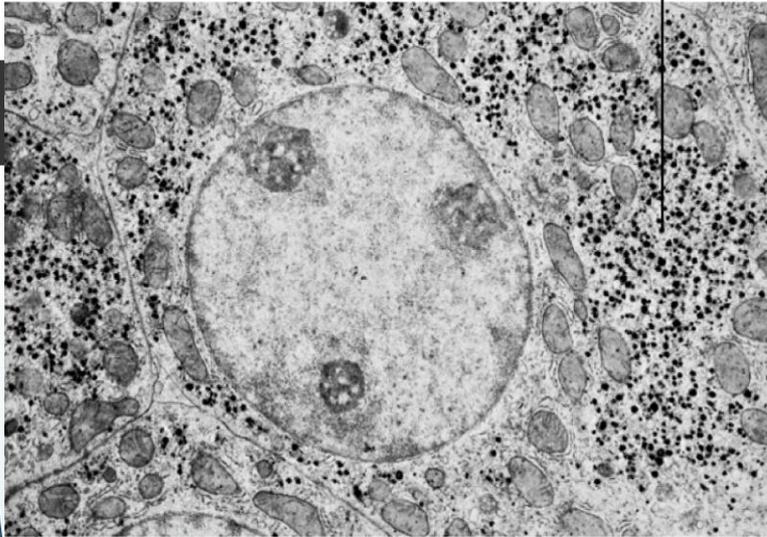
AVVERTENZA SULL'USO DEL MATERIALE DIDATTICO FORNITO AGLI STUDENTI

L'uso del materiale didattico fornito agli studenti deve essere considerato strettamente personale e la sua distribuzione deve essere in ogni caso autorizzata dal docente

Metabolismo del glicogeno



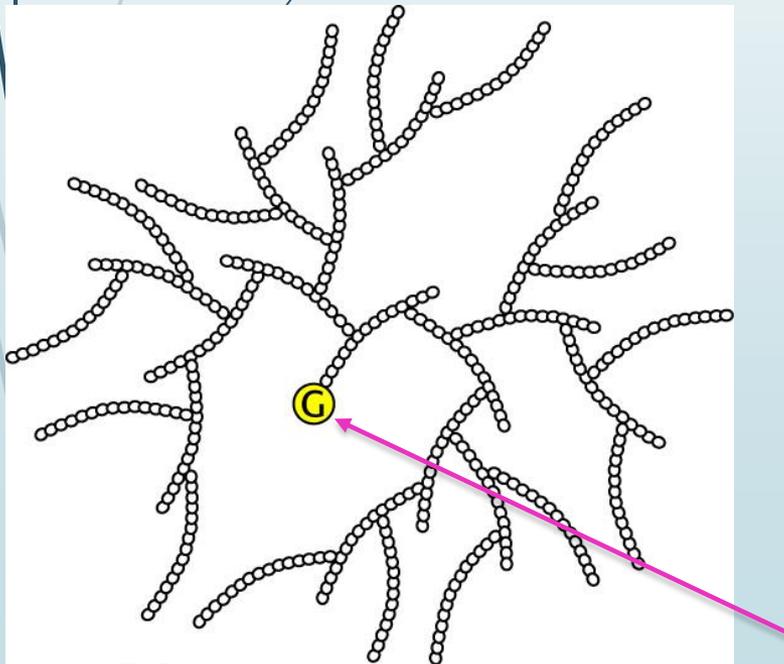
Granuli di glicogeno



Polisaccaride di riserva degli animali, formato da numerose molecole di **glucosio** legate tra loro (sono presenti **ramificazioni**) che formano dei granuli

E' localizzato nel **fegato (circa il 10% in peso)**, nel **muscolo (circa il 2% del peso)**, ed in minor misura nel rene.

Nei granuli sono localizzati gli enzimi preposti alla sintesi e alla demolizione del glicogeno e molte proteine regolatrici.



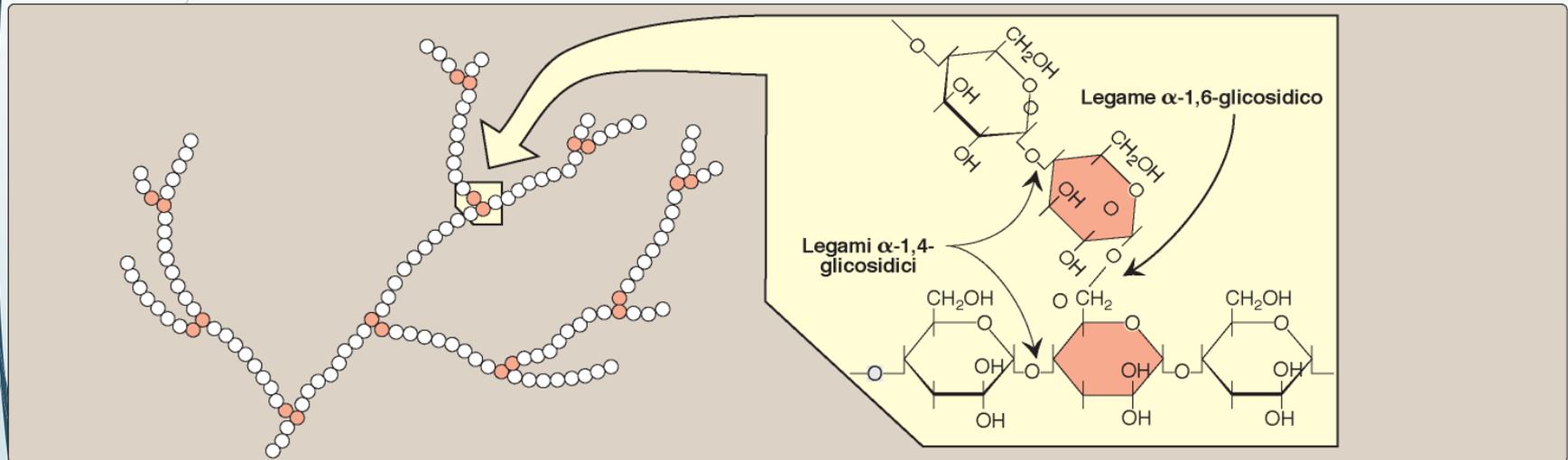
➤ Mai completamente demolito (**molecola immortale**): è necessario un nucleo pre-formato per consentire il legame di nuove molecole di glucosio

➤ **TUTTAVIA**, nuove molecole si possono formare partendo da una proteina, la **glicogenina** (iniziatore): essa si lega ad 1 molecola di glucosio (la prima) e catalizza la sintesi di una nuova catena di glicogeno (fino ad 8 residuo di glucosio)

Qual è il significato delle ramificazioni ?

Le ramificazioni sono importanti perché:

- aumentano la solubilità del glicogeno
- sono i siti di attacco degli enzimi della demolizione e biosintesi



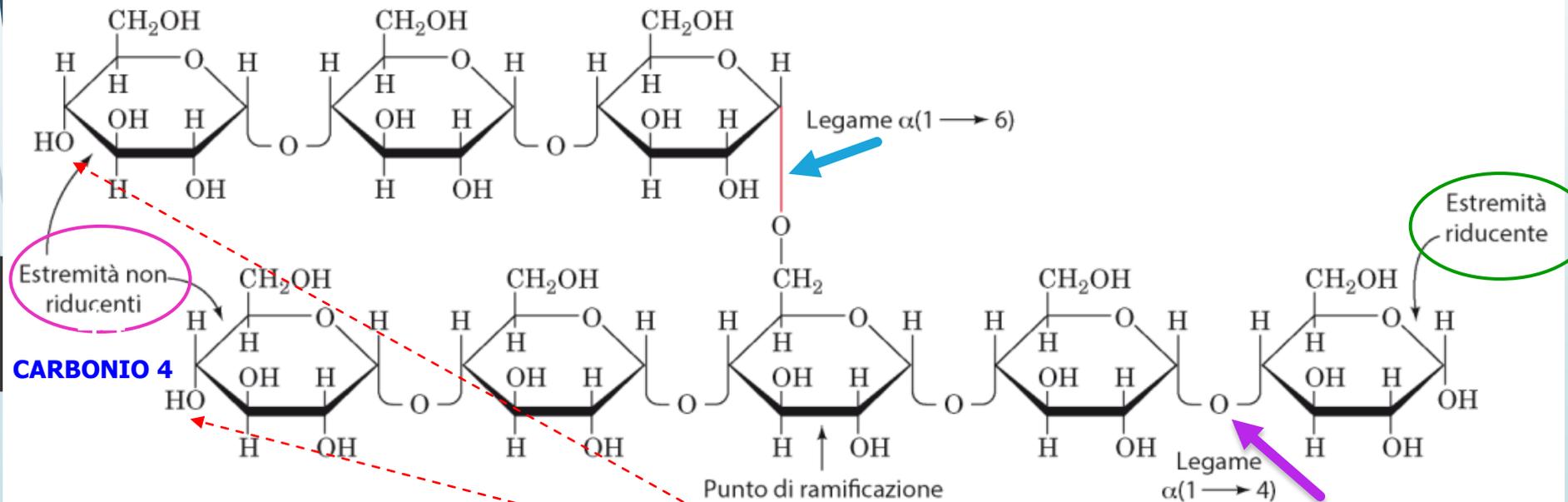
Punti di ramificazione: catena di glicogeno più solubile compatta e facilmente aggredibile dagli enzimi che ne catalizzano la demolizione

Struttura del glicogeno

Legami α -1-4 glicosidici tra i residui delle catene lineari

Legami α -1-6 glicosidici nei punti di ramificazione

Ramificazioni circa ogni 8-10 residui.



Estremità non riducente: un OH libero legato al carbonio

C4

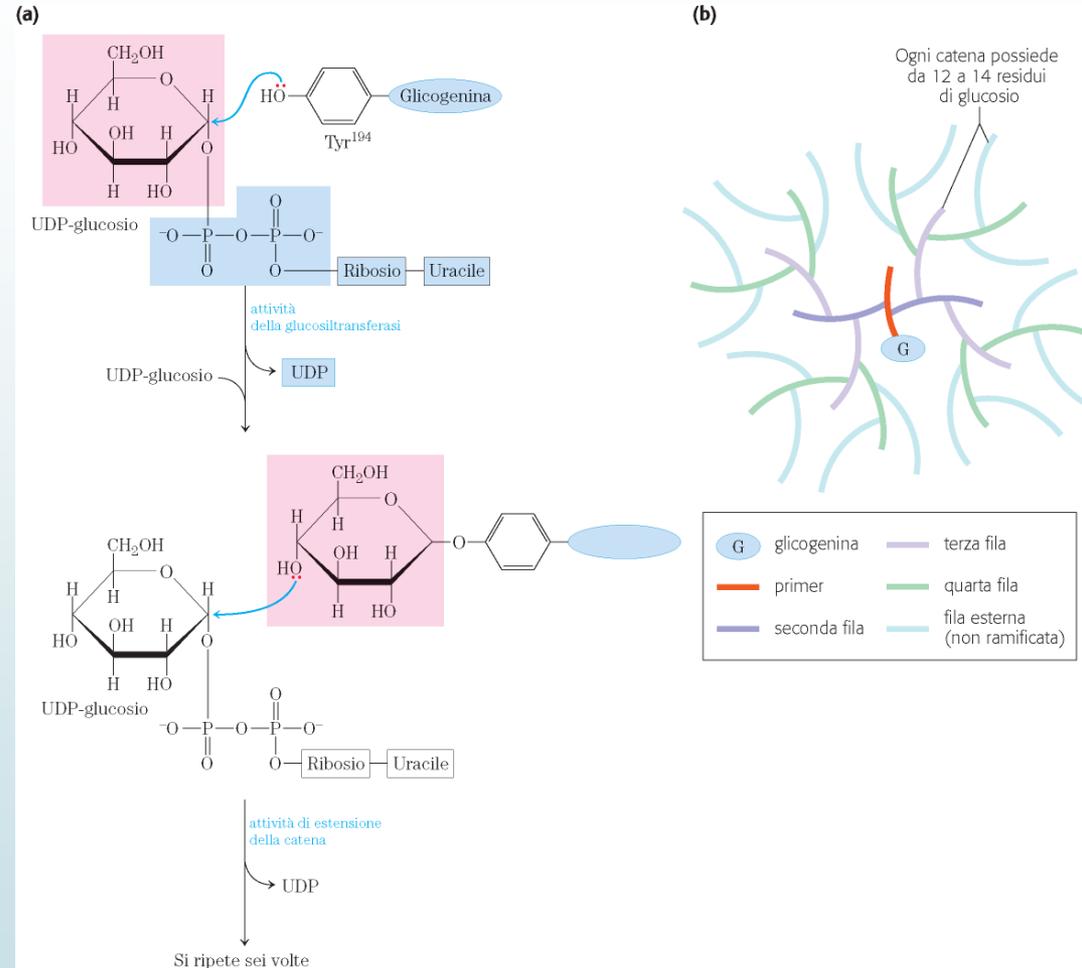
► Le catene di glicogeno: da 8 a 14 residui

► Le catene interne hanno 2 ramificazioni

► Le catene delle file esterne non sono ramificate

► In una particella completa di glicogeno sono presenti 12 file (nella fig. sono solo 5)

► Circa 55.000 residui di glucosio racchiusi in 1 molecola di circa 21 nm di diametro.



Funzione del glicogeno

46

Significato dell'accumulo di glicogeno nel muscolo e nel fegato è **diverso**.

Nel **muscolo** l'effetto della glicogenolisi è di mobilizzare rapidamente il glucosio per usarlo localmente con la glicolisi e produrre ATP necessario per la contrazione muscolare.

Il muscolo accumula il glicogeno per *“uso personale”* (locale).

Il **fegato** rilascia il glucosio nel sangue, mantenendo costante il livello di glucosio ematico (glicemia).

Il fegato produce ed **esporta** il glucosio quando gli altri tessuti lo consumano e lo **conserva** come glicogeno dopo un pasto, quando le molecole nutrienti eccedono la domanda metabolica.

Funzione del glicogeno

Il glicogeno epatico:

- ❑ rappresenta la riserva di glucosio per gli altri tessuti quando non è disponibile glucosio alimentare (nel periodo tra i pasti e nel digiuno).
- ❑ Si esaurisce in **12-24 ore**.
- ❑ Il metabolismo epatico del glicogeno assicura la costanza della concentrazione sanguigna del glucosio (~ 5 mM), cioè controlla la **glicemia**.

Il glicogeno muscolare:

- ❑ rappresenta una fonte di energia rapidamente utilizzabile
- ❑ si esaurisce in meno di **1 ora** durante uno sforzo muscolare intenso.
- ❑ Il metabolismo muscolare del glicogeno assicura la costante fornitura di glucosio nei meccanismi anaerobici lattacidi ed aerobici per la produzione di ATP.

La funzione viene garantita da un bilancio tra l'idrolisi/degradazione (**glicogenolisi**) e la sintesi (**glicogenosintesi**) del glicogeno.

GLICOGENOSINTESI

SINTESI DEL GLICOGENO

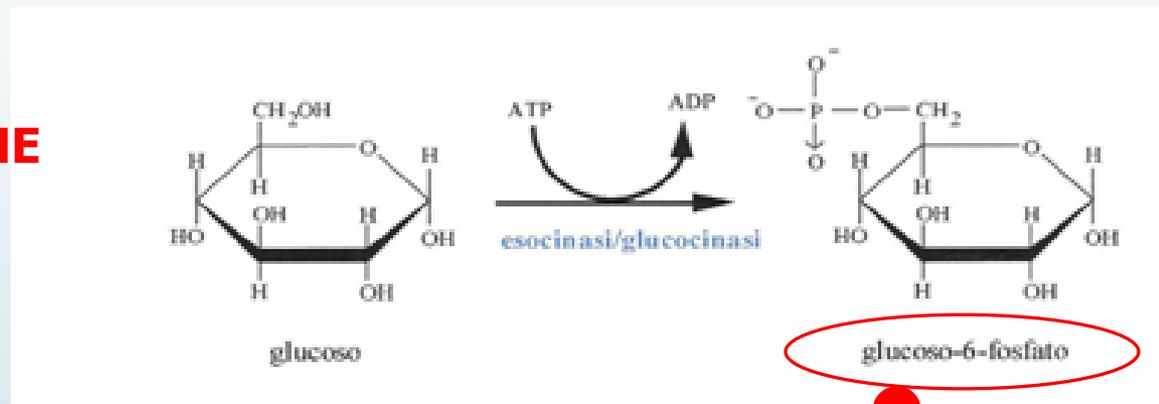
- Dopo un pasto ricco in carboidrati l'eccesso di glucosio nel sangue viene trasportato all'interno delle cellule dei vari tessuti e intrappolato mediante fosforilazione a glucosio-6P.
- Negli epatociti e nelle cellule muscolari partono le **3 reazioni biosintetiche: GLICOGENOSINTESI**

GLICOGENOSINTESI oppure BIOSINTESI DEL GLICOGENO (via anabolica)

50

Via di utilizzazione del **glucosio 6-fosfato** alternativa alla glicolisi

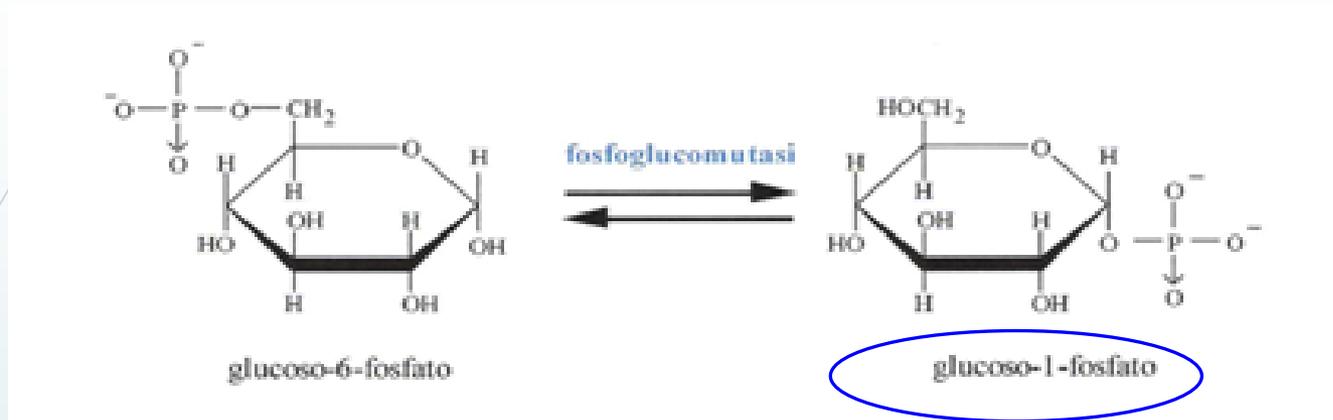
**REAZIONE IN COMUNE
CON GLICOLISI:
PRIMA REAZIONE**



Isomerizzazione del glucosio 6-fosfato a **glucosio 1-fosfato**

Isomerizzazione del glucosio-6-fosfato a glucosio-1-fosfato
enzima: **fosfoglucomutasi**

51

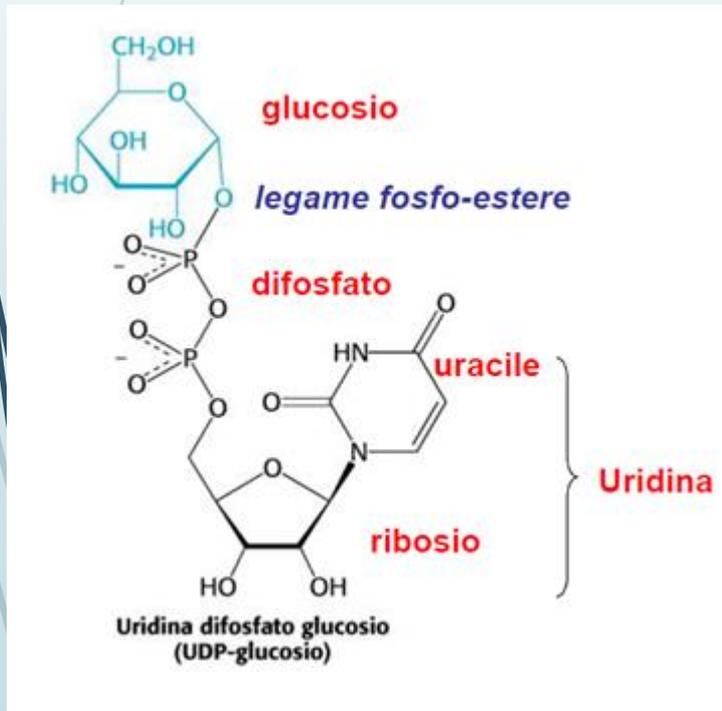
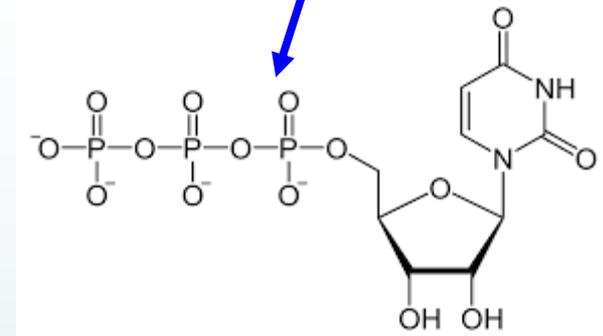


Il glucosio 1P deve venire **attivato**, cioè trasformato in un metabolita ad alto potenziale di trasferimento del gruppo glucidico

Il glucosio-1- fosfato si lega ad una molecola di **UTP (uridina-tri-fosfato)**

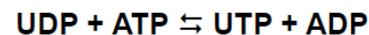
52

UTP (3 fosfati)



si forma **l'UDP-glucosio** (forma attivata del glucosio)

reazione catalizzata dall'enzima **UDP-glucosio pirofosforilasi**

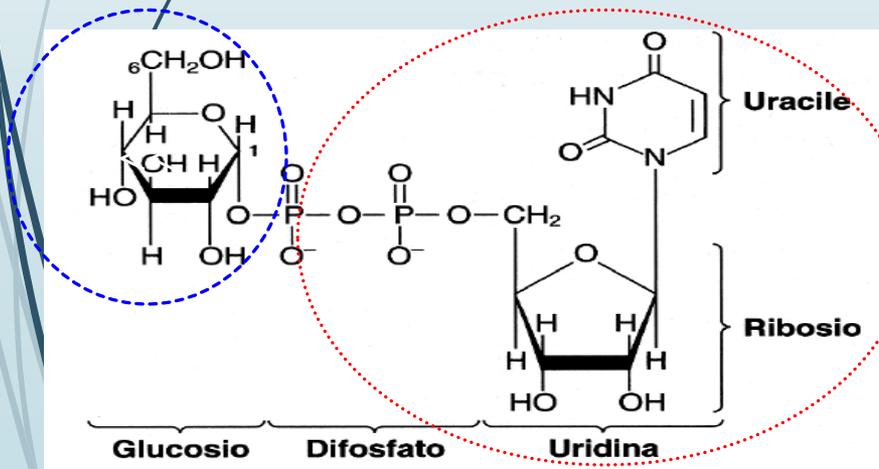
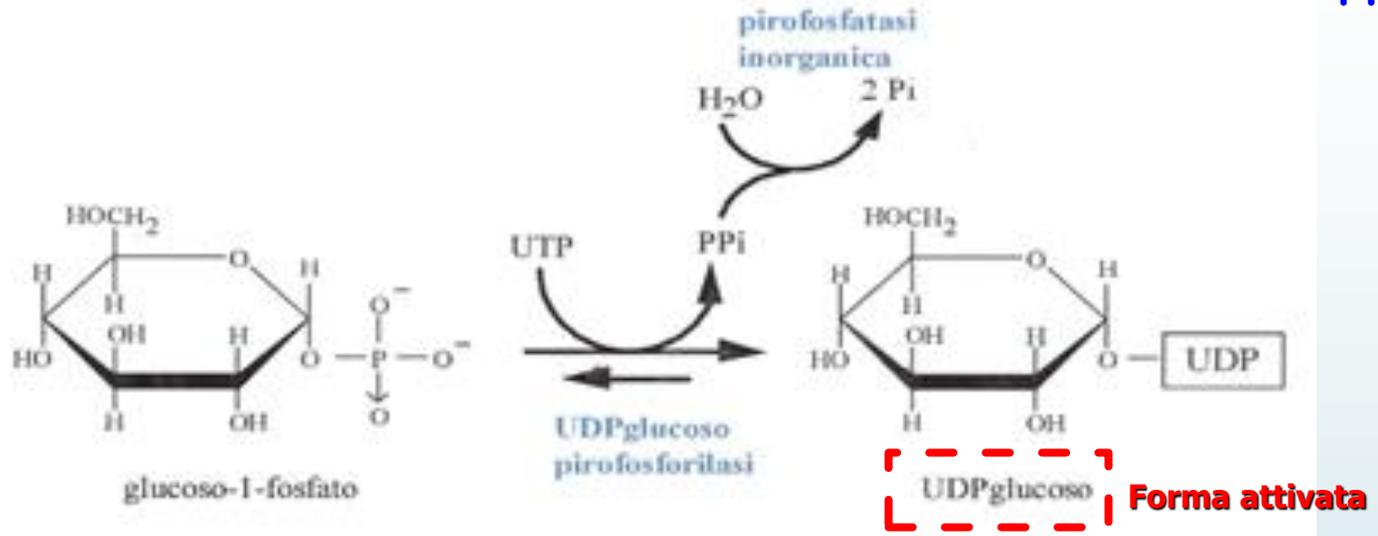


Nucleoside fosfato chinasi



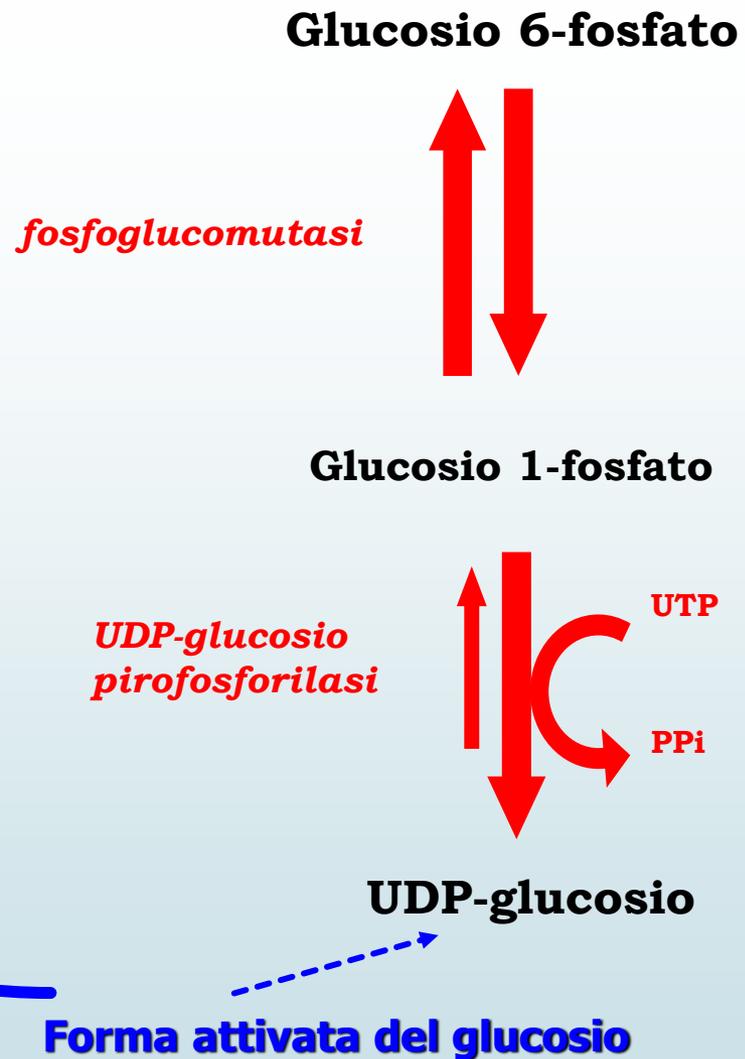
53

Pi



La **glicogenosintesi** è una via **anabolica**, quindi richiede energia. L'energia necessaria viene fornita dall'idrolisi di una molecola ad alto contenuto energetico: **l'uridina trifosfato (UTP)** che porta alla formazione di **UDP-glucosio**

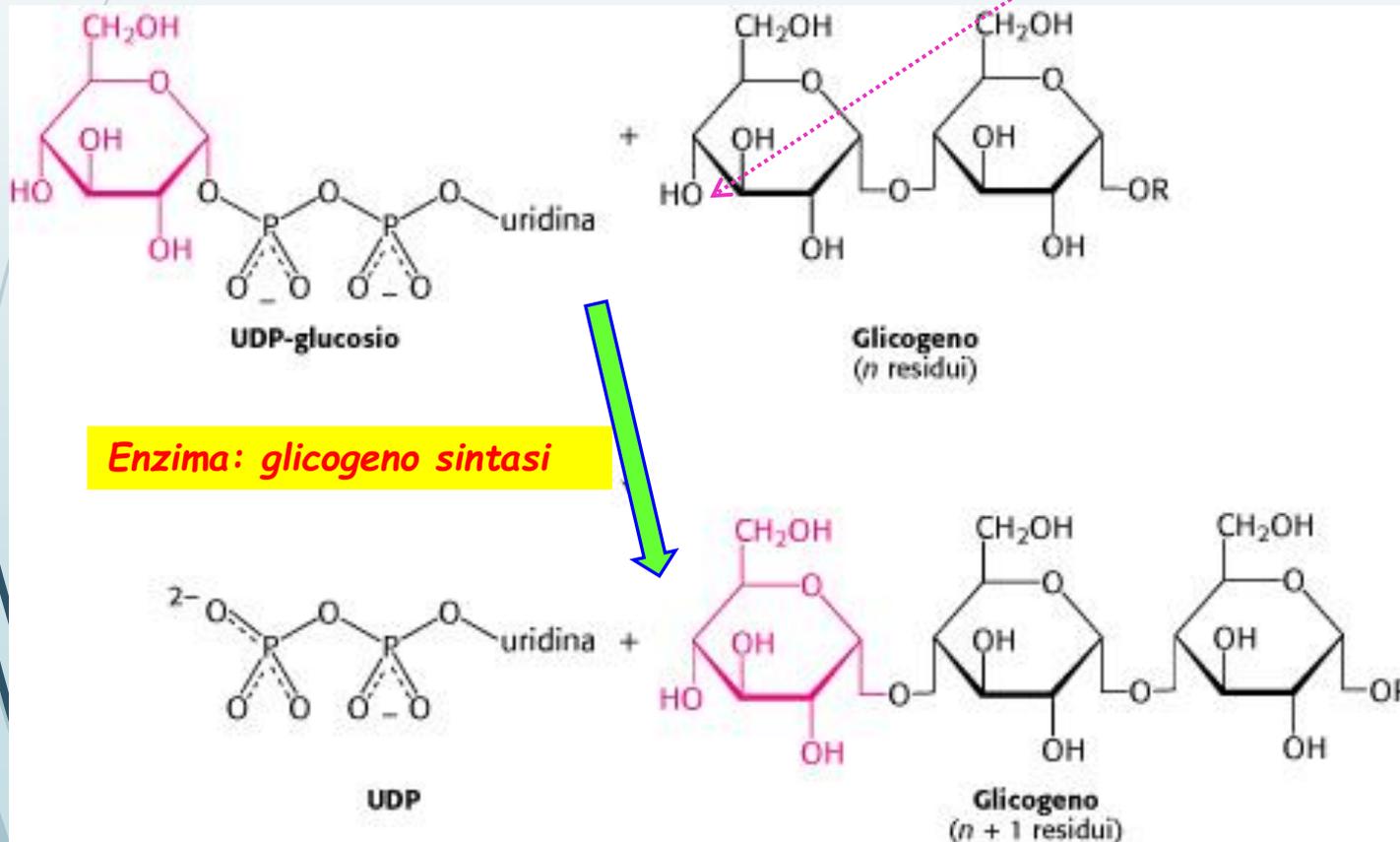
Riassumendo



L'attivazione del glucosio è un processo energeticamente costoso: per ogni molecola di glucosio da attivare viene spesa una molecola di ATP

Trasferimento di **UDP-glucosio** ad un'estremità non riducente (**OH libero del C-4**) di una molecola di glicogeno preformata (catena lineare) (**legame a 1-4 glicosidico**).

✓ enzima → **glicogeno sintasi**. **Regola** l'intera via metabolica.
RESPONSABILE ALLUNGAMENTO CATENE GLICOGENO

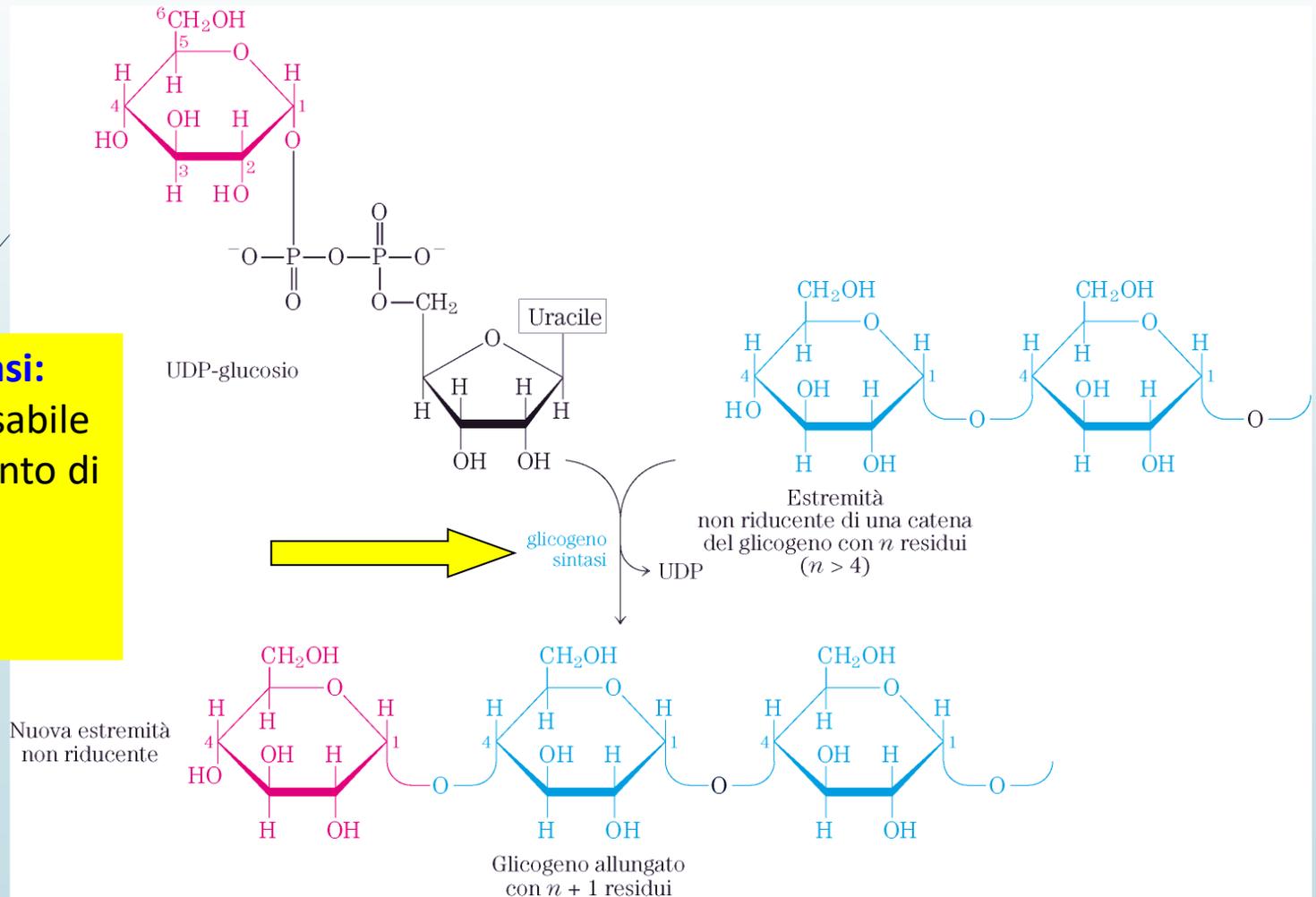


Nel glicogeno esistono **due tipi di estremità**, quella **chiamata riducente** e quella **non riducente**.

La differenza →

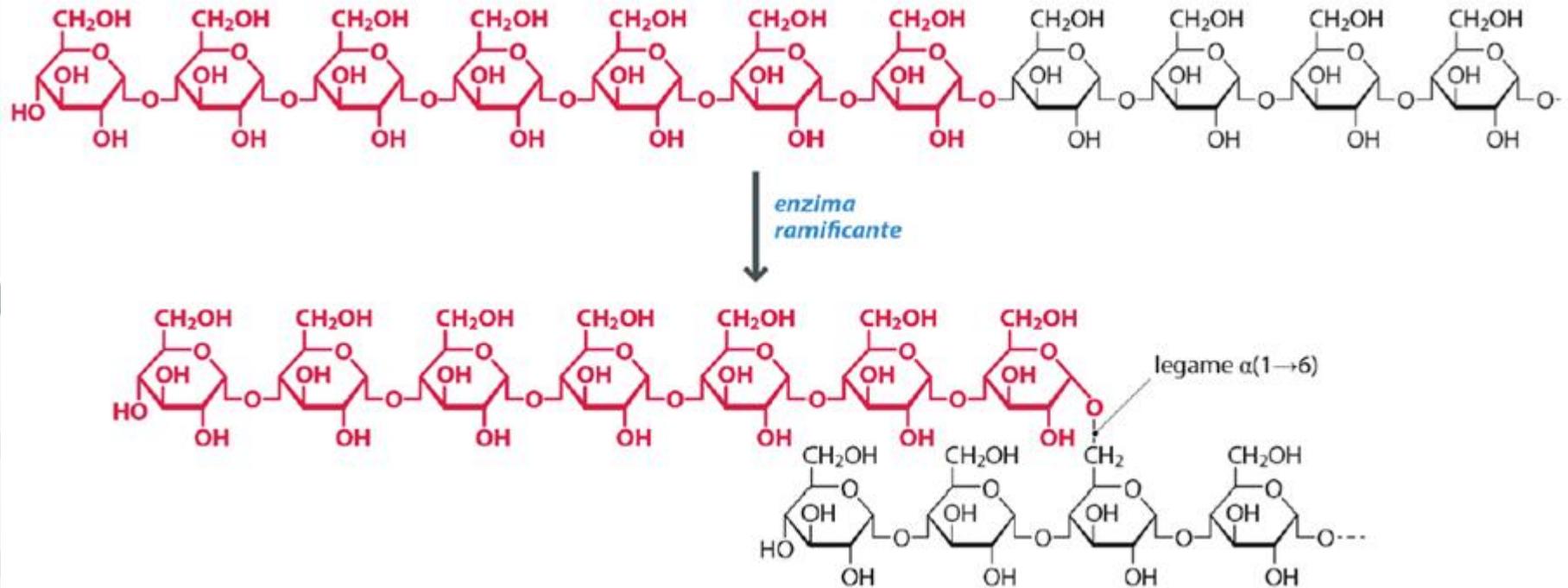
l'estremità **non riducente è un'estremità libera con il gruppo OH pronto per reagire**; l'estremità riducente invece è il punto della catena dove OH non è libero (in quanto già impegnato in un legame glicosidico di ramificazione 1,6 o lineare 1,4).

Glicogeno sintasi:
enzima responsabile dell'accrescimento di una molecola di glicogeno



GLICOGENOSINTESI: formazione dei punti di ramificazione, formazione del legame α 1-6 glicosidico catalizzata dall'enzima ramificante

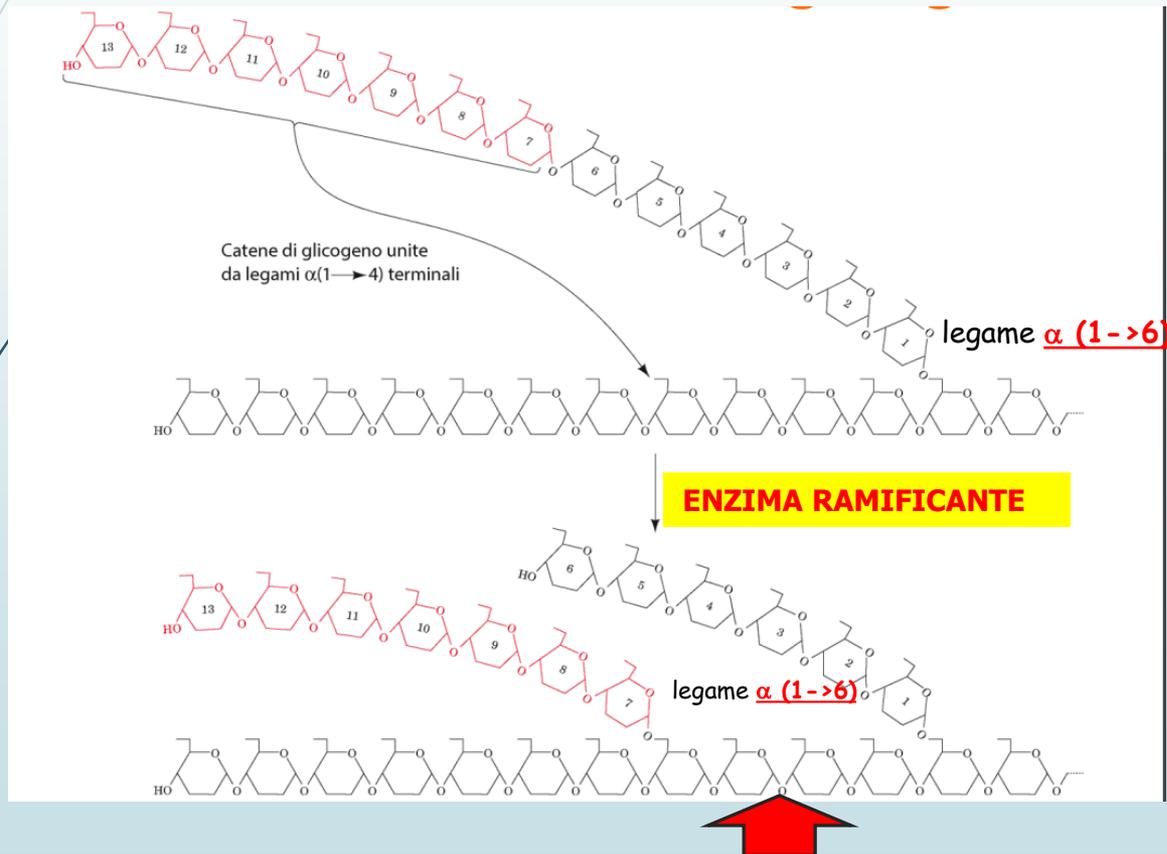
Enzima ramificante o amilo (1 \rightarrow 4) (1 \rightarrow 6) transglicosidasi



L'enzima ramificante che catalizza questa reazione è molto preciso. Il gruppo di 7 residui deve includere anche le unità non riducente terminale e derivare da una catena di almeno 11 residui. Il nuovo punto di ramificazione deve distaccare almeno 4 residui da quella precedente già formata.

- **Reazione di ramificazione** I legami α (1-6) glicosidici (**punti di ramificazione**) si formano ad opera dell'**enzima ramificante**:

esso catalizza il **trasferimento** di un frammento lineare di **6-7 residui** di glucosio dall'estremità **non riducente** sull'**OH in posizione C-6** di un residuo di glucosio della stessa o di un'altra catena, formando un legame α (1-6)



Il punto di ramificazione si troverà ad almeno **4 residui dalla ramificazione precedente** e la catena da cui si stacca il segmento di 7 residui deve essere formata da almeno 11 unità di glucosio.

PRICIPALI ENZIMI:

enzima fosfoglucomutasi



enzima UDP-glucosio pirofosforilasi



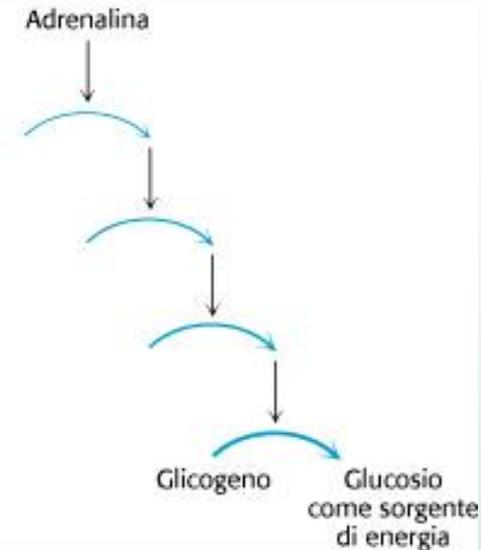
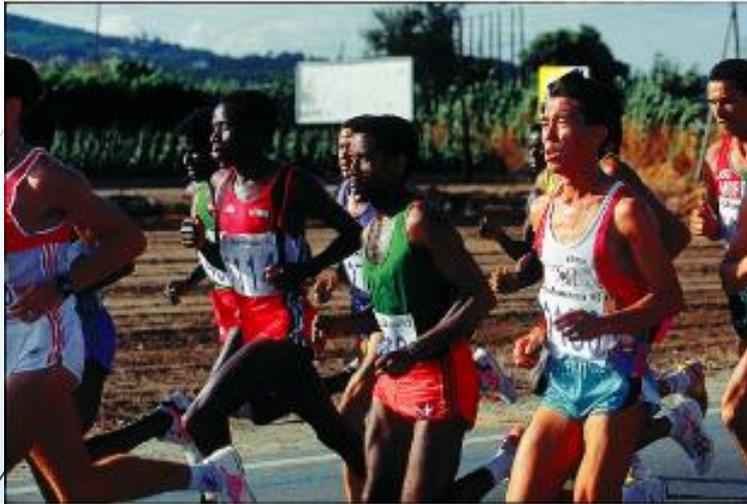
enzima glicogeno sintasi



enzima ramificante

GLICOGENOLISI

- **Glicogenolisi** Le cascate di trasduzione del segnale causano la mobilitazione del glicogeno per produrre glucosio, una sorgente di energia per questi corridori



Nella glicogenolisi intervengono **tre enzimi**:
glicogeno fosforilasi
fosfo-glucomutasi
enzima deramificante

GLICOGENOLISI oppure DEMOLIZIONE DEL GLICOGENO (via catabolica)

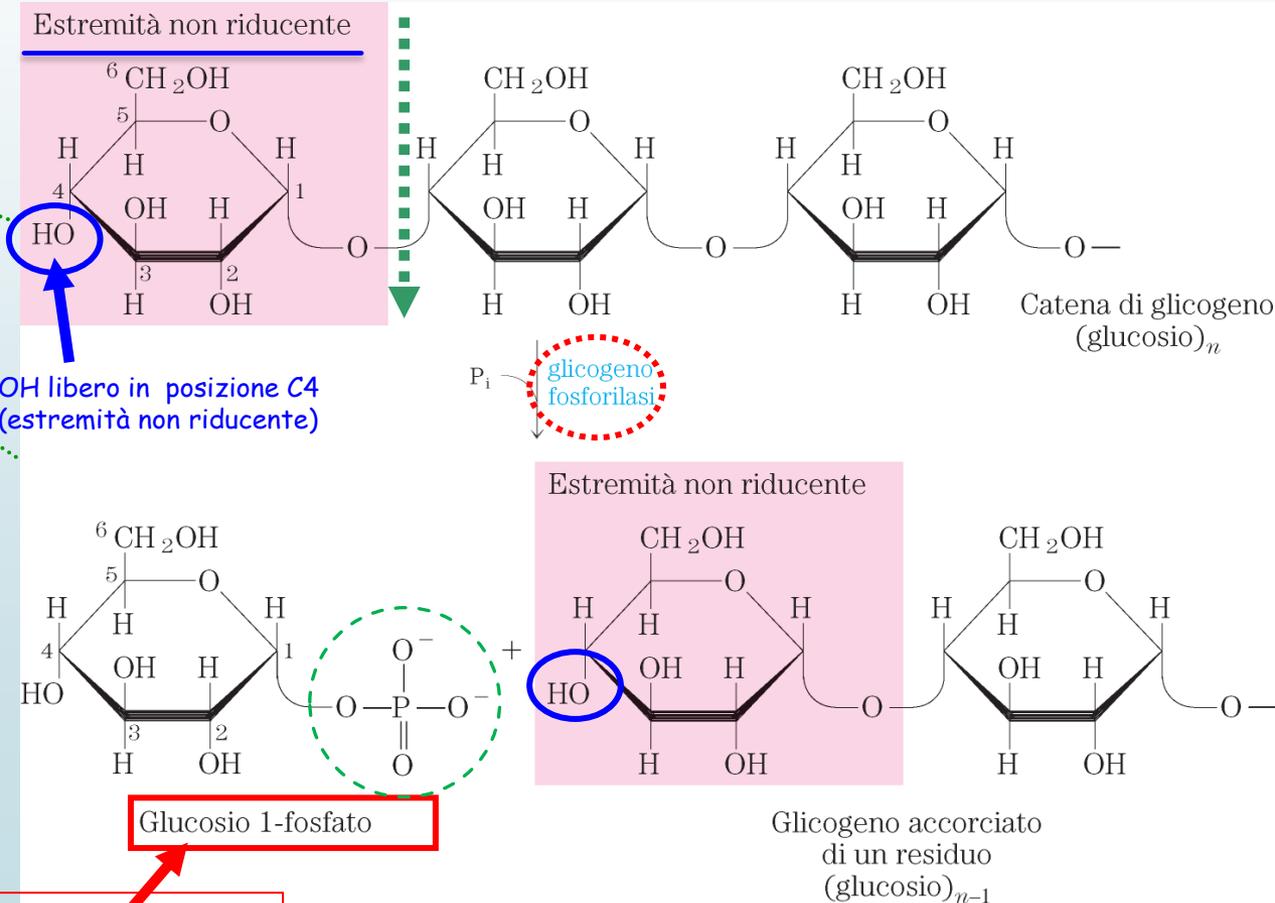
Distacco progressivo di unità mono-saccaridiche a partire dall'**estremità non riducente** (quella che presenta libero il gruppo OH in posizione del C4) delle catene lineari.

Reazione 1. La reazione è una **fosforolisi** (tratteggiata in verde) catalizzata dall' enzima **glicogeno fosforilasi** → libera molecole di **glucosio 1-fosfato** (conservata energia del legame glicosidico) che possono essere **isomerizzate** a **glucosio 6-fosfato** ed entrare nella via **glicolitica**

La **glicogeno fosforilasi** catalizza l'attacco da parte del **fosfato inorganico** H_3PO_4 sul residuo di glucosio terminale (rosa) all'estremità non riducente di una molecola di glicogeno (**reazione di fosforolisi**).

Non si perde l'energia del legame glicosidico

E' un **processo ripetitivo**: rimozione di residui di glucosio, fino a raggiungere la **quarta** unità di glucosio a partire da una ramificazione.



Si stacca

Reazione 2. Glucosio 1-P subisce una isomerizzazione → diventa glucosio-6-P

63

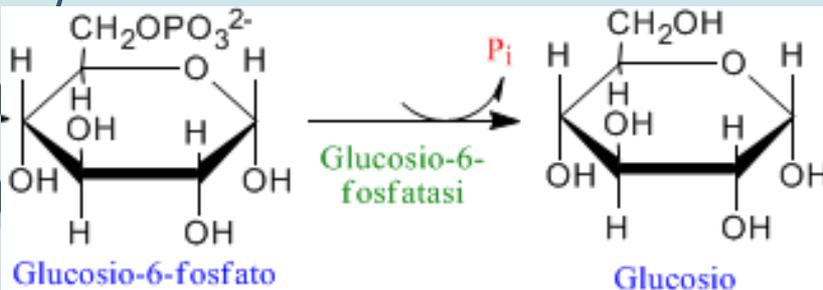


La *fosfoglucomutasi* catalizza l'isomerizzazione del glucosio-1-P a glucosio-6-P.

Nel **muscolo scheletrico**, il glucosio-6-P può entrare direttamente nella glicolisi o nella via dei pentosi fosfato secondo le necessità. L'azione della esochinasi non è richiesta.

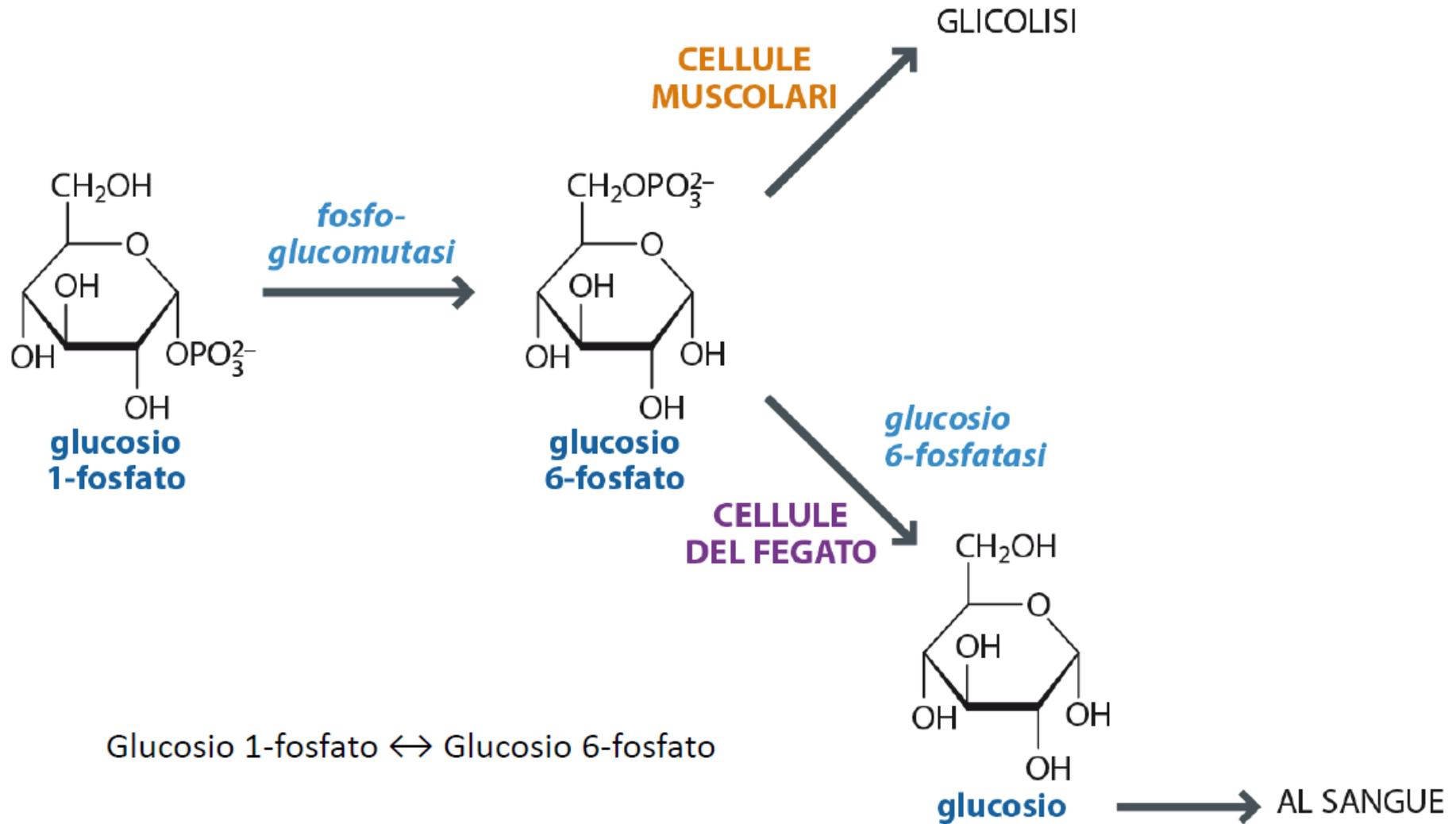
Nel **fegato**, il glucosio-6-P:

1. può entrare nella glicolisi
2. mediante l'azione dell'enzima **de-fosfatasi (o glucosio 6-fosfatasi) (enzima prettamente epatico)**, può essere convertito in glucosio, uscire dagli epatociti ed andare in circolo (**aumentare la glicemia**)



La **glucosio-6-fosfatasi** è un enzima che idrolizza a livello del fegato il glucosio-6-fosfato, con conseguente creazione di un gruppo fosfato e glucosio libero. Il glucosio viene poi esportato dalla cellula tramite i trasportatori del glucosio, che consentono il passaggio del glucosio attraverso la membrana plasmatica. Questa catalisi svolge un ruolo chiave nella regolazione omeostatica dei livelli di glucosio nel sangue.

Il glucosio 1-fosfato è il prodotto finale della glicogeno fosforilasi che viene convertito in glucosio 6-fosfato dalla fosfoglucomutasi



- L'enzima glicogeno fosforilasi **smette** di rompere i legami α 1-4 glicosidici quando incontra un residuo di glucosio terminale che dista a **quattro** residui dal punto di ramificazione

Reazione 3. DERAMIFICAZIONE (legame a 1→6)

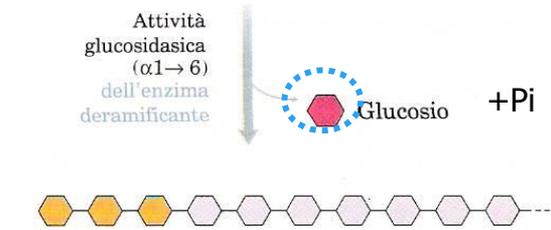
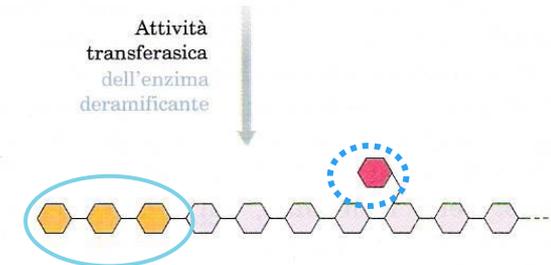
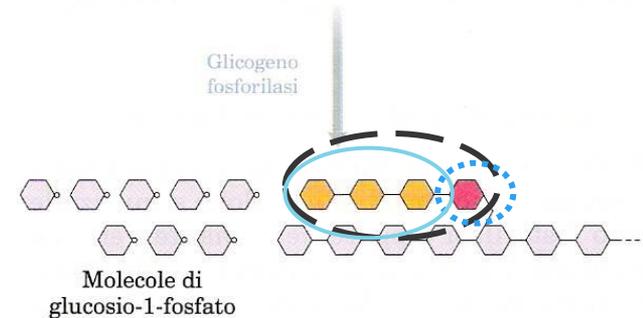
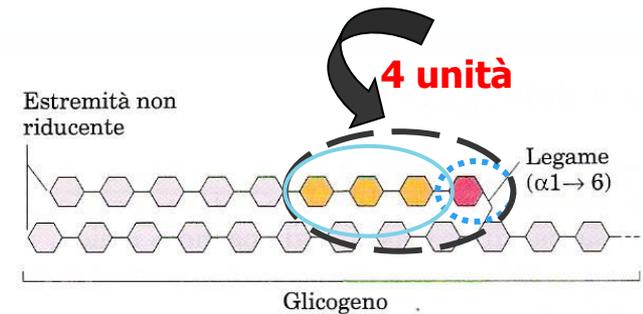
- La glicogeno fosforilasi agisce in ripetizione sulle estremità non riducenti fino a 4 residui dal punto di ramificazione.
- Interviene un enzima **deramificante bifunzionale** → oligo ($\alpha 1 \rightarrow 6$)($\alpha 1 \rightarrow 4$) glucanotransferasi che catalizza **2** reazioni consecutive

1ª reazione dell'enzima deramificante

L'enzima sposta un blocco di 3 residui (**arancione**) dalla ramificazione ad un'estremità non riducente vicina, legandolo con un legame $\alpha 1 \rightarrow 4$ glicosidico (**attività transferasica**)

2ª reazione dell'enzima deramificante

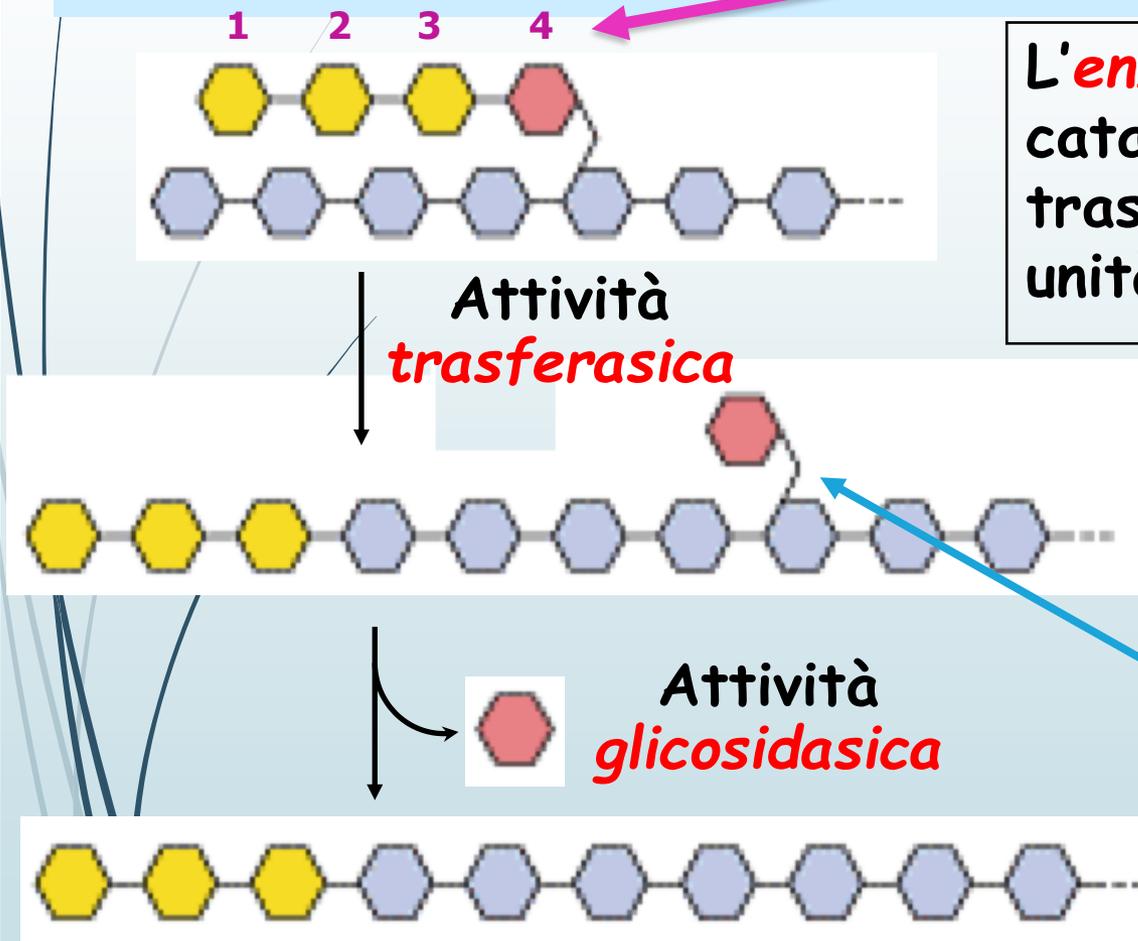
L'enzima, poi, stacca l'ultimo residuo di glucosio (**rosso**) rimasto sul punto della ramificazione, attaccato alla catena con un legame $\alpha 1 \rightarrow 6$, (**attività glucosidica $\alpha 1 \rightarrow 6$**)



Polimero ($\alpha 1 \rightarrow 4$) deramificato; può subire ancora l'azione della fosforilasi

Reazione 3. DERAMIFICAZIONE (legame a 1→6)

L'**enzima deramificante** del glicogeno agisce a 4 residui dal punto di ramificazione.



L'**enzima deramificante** catalizza prima il trasferimento di una unità **tri-saccaridica**.

Successivamente, l'enzima catalizza l'**idrolisi** del legame α (1-6) glicosidico.

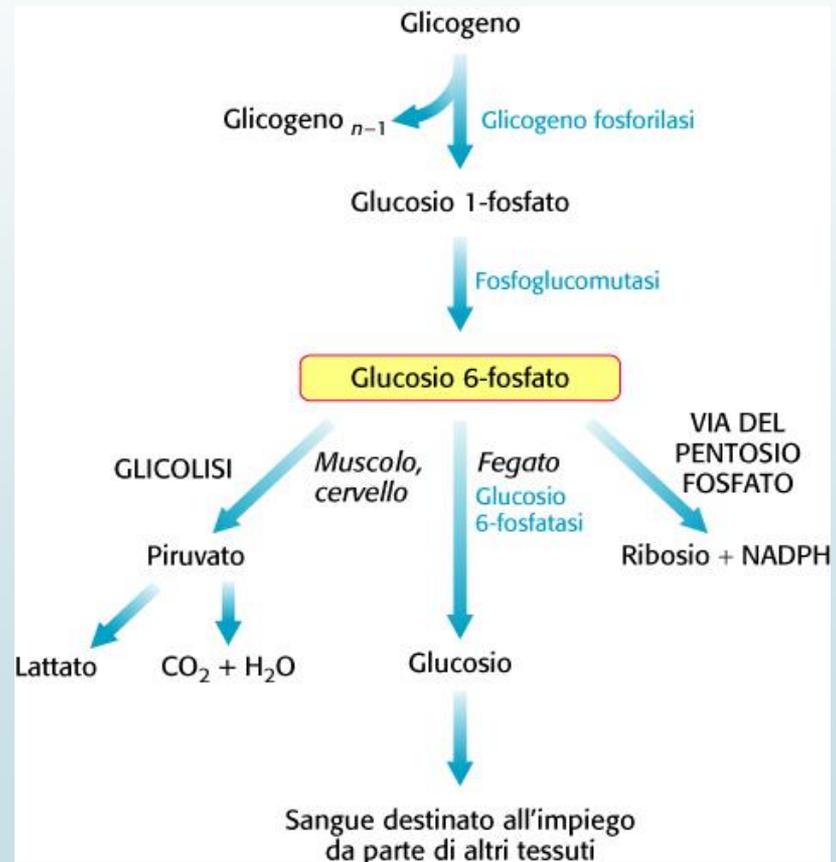
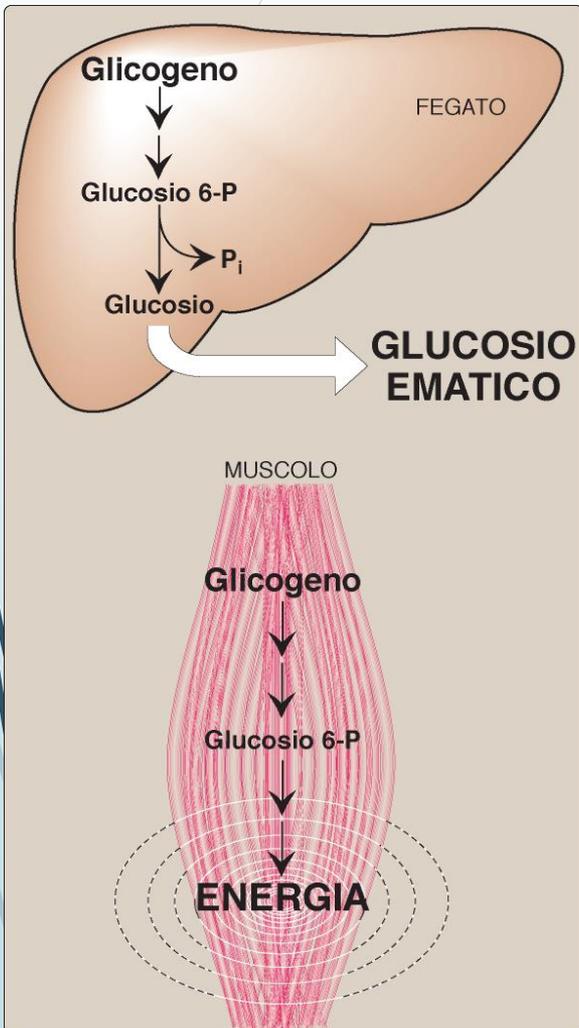
Si ottiene così una molecola di glucosio non fosforilata.

I siti attivi per le due attività enzimatiche sono diversi.

Destini del glucosio 6-P

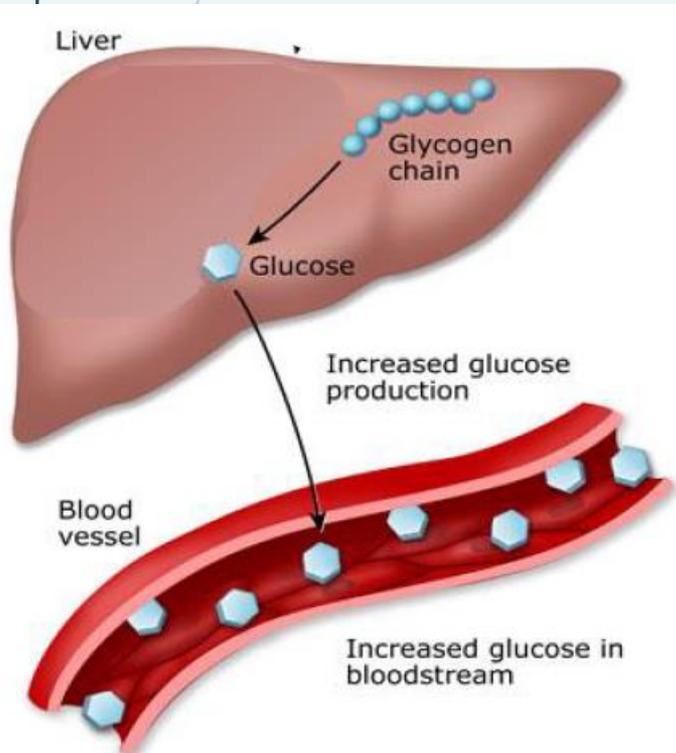
68

- L'*innalzamento* del livello endocellulare di glucosio 6-P attiva l'enzima glicogenosintasi (glicogenosintesi) ed inattiva l'enzima fosforilasi (glicogenolisi) e viceversa.



Destini del glucosio 6P ottenuto dalla demolizione del glicogeno

- **Nel FEGATO**
- Verrà prevalentemente idrolizzato dalla glucosio-6 fosfatasi ed esportato nel sangue



2 vie diverse per la sintesi e la lisi per motivi termodinamici

Glicogenosintesi (endoergonica):

Consumo di una molecole di ATP ed una di UTP partendo da G libero (consumo di una molecola di UTP partendo da G6P)

Glicogenolisi (esoergonica)

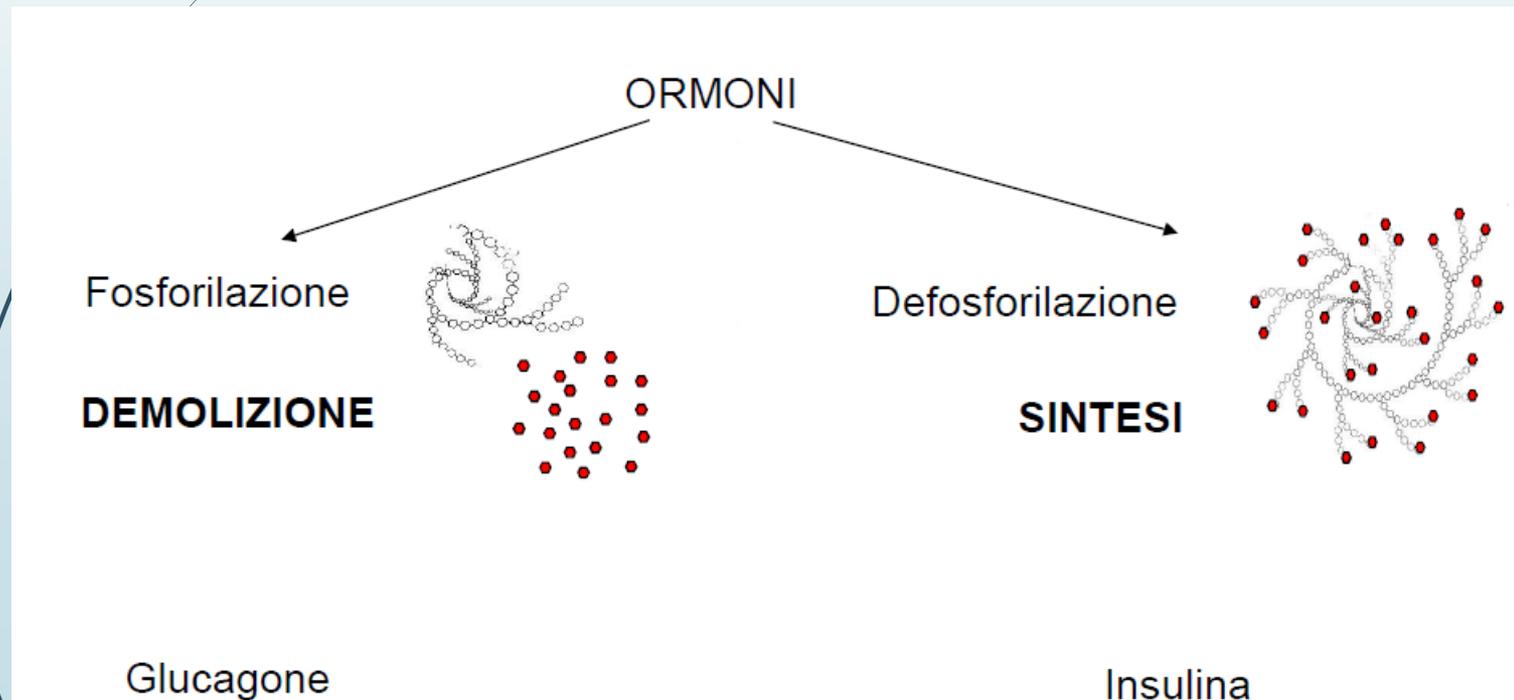
Dalla scissione - tramite fosfato inorganico - si ottiene direttamente G6P.

Una conseguenza fisiologica

Il muscolo in attività ottiene più energia dalla glicolisi anaerobica utilizzando il glicogeno precedentemente immagazzinato piuttosto che il glucosio libero ematico (risparmia l'ATP che serve alla esochinasi)

REGOLAZIONE DELLA SINTESI E DELLA DEGRADAZIONE DEL GLICOGENO

Le attività della glicogeno fosforilasi e delle glicogeno sintasi sono controllate dalla fosforilazione



□ Glicogenolisi e glicogenosintesi:

72

- rappresentano un processo simile, ma percorso in due direzioni opposte
- le **reazioni** delle due vie sono **diverse** e catalizzate da enzimi differenti.

La regolazione della velocità di sintesi e di demolizione del glicogeno viene effettuata mediante:

- 1) **controllo allosterico**
- 2) **modifiche covalenti reversibili (fosforilazione e defosforilazione) degli enzimi interessati, la glicogeno fosforilasi e la glicogeno sintasi.**

- **Glicogenosi:** gruppo di malattie dovute a carenze geneticamente determinate degli enzimi implicati nel metabolismo del glicogeno (es. accumulo nel fegato di glicogeno)

Glicogenosi epatiche

- Glicogenosi I - difetto glucoso-6-fosfatasi
- Glicogenosi III - difetto amilo-1,6-glucosidasi (enzima deramificante)
- Glicogenosi IV - difetto 1,4-1,6 transglucosidasi (enzima ramificante)
- Glicogenosi VI - difetto fosforilasi
- Glicogenosi IX - difetto fosforilasi chinasi

Glicogenosi muscolari

- Glicogenosi II - difetto α -glucosidasi (maltasi acida)
- Glicogenosi V - difetto miofosforilasi
- Glicogenosi VII - difetto fosfofruttochinasi.

Controllo ormonale del metabolismo del glicogeno

Adrenalina (muscolo scheletrico)
Glucagone (fegato)

Iperglicemizzanti

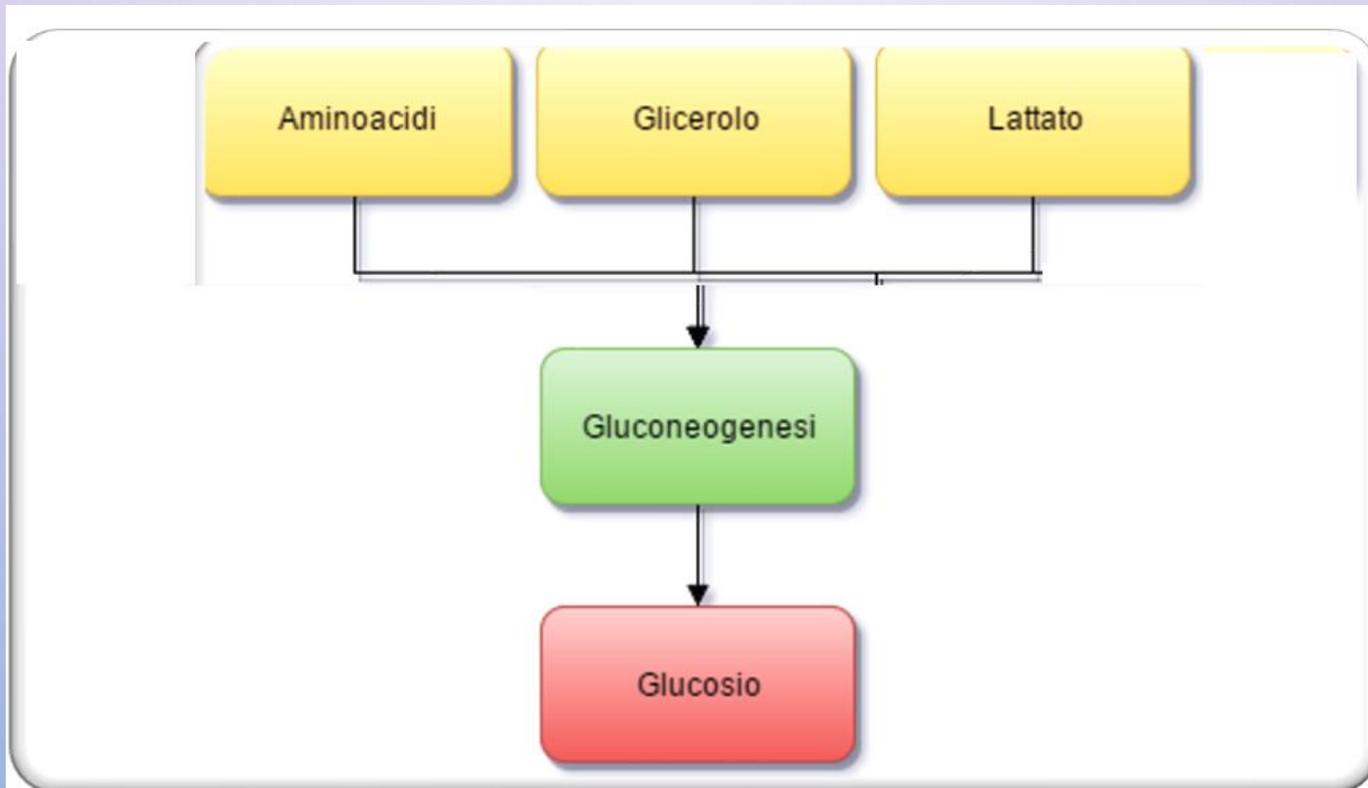
73
Glicogenolisi ↑
Glicogenosintesi ↓

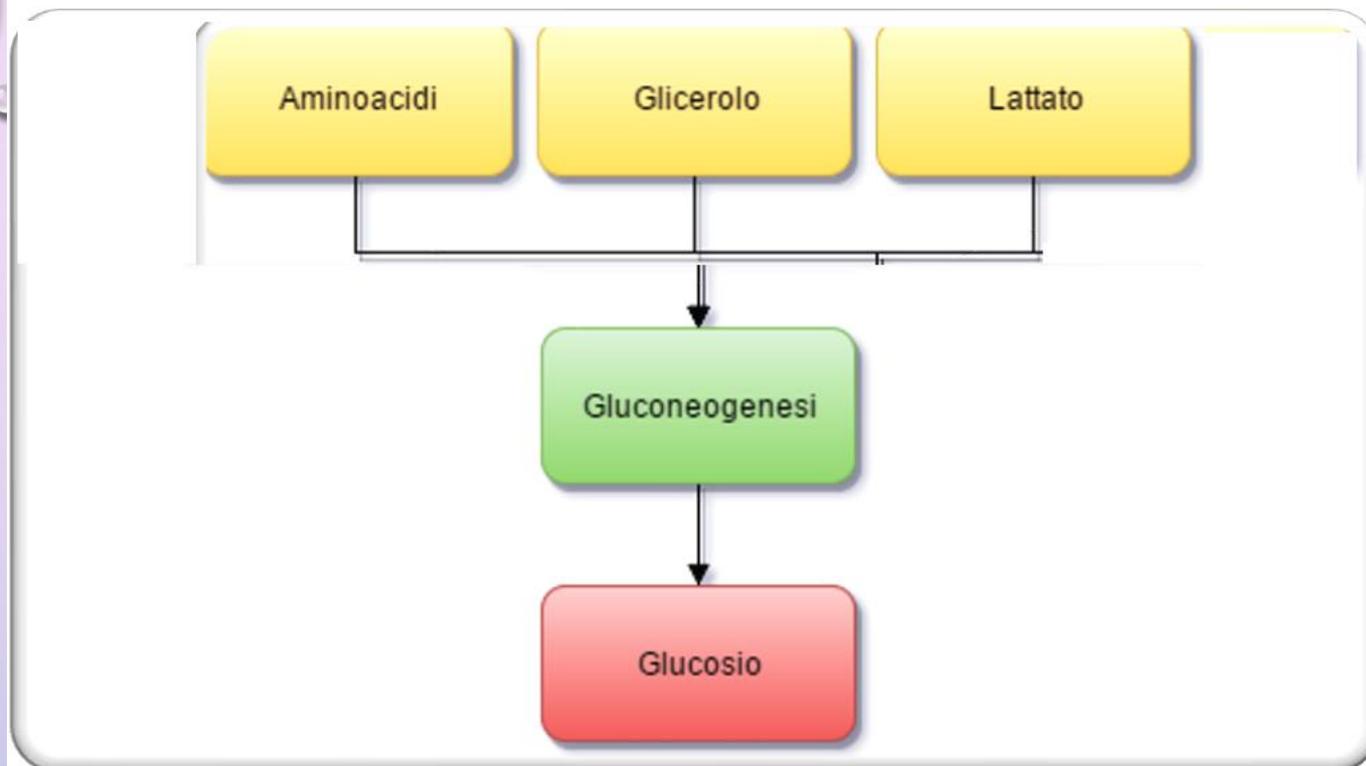
Insulina
(Muscolo, cuore, ghiandola
mammaria)

Ipoglicemizzante

Glicogenolisi ↓
Glicogenosintesi ↑

GLUCONEOGENESI





Substrati della gluconeogenesi:

Piruvato

Lattato

Amminoacidi (tranne lisina e leucina)

Glicerolo

Intermedi del ciclo dell'acido citrico

Il fegato e i reni sono responsabili del 90% e del 10% dell'attività gluconeogenica dell'intero organismo.

In **condizione di buona nutrizione**, quando la glicemia aumenta, il fegato opera nel senso della conservazione delle sostanze nutritive: la **glicogenosintesi** è attiva, come pure la via **glicolitica** e la **piruvato deidrogenasi (PDH)** che insieme servono a demolire il glucosio in eccesso ad acetil-CoA

(che potrà essere indirizzato anche per la sintesi di acidi grassi)

D'altro canto, nelle stesse condizioni, per evitare cicli futili, gluconeogenesi e glicogenolisi sono praticamente bloccate.

In **condizione di digiuno**, il fegato mantiene costante la glicemia in due modi: inizialmente, attivando la **glicogenolisi**, e, successivamente, la **gluconeogenesi**. In tali condizioni, glicolisi e glicogenosintesi sono praticamente bloccate.

GLUCONEOGENESI ENERGETICAMENTE COSTOSA

- La gluconeogenesi è la via necessaria per mantenere l'omeostasi del glucosio.

Via metabolica che porta alla biosintesi di glucosio partendo da precursori **non glucidici**

- ❖ Tali precursori negli animali sono: **lattato, piruvato, glicerolo, molti amminoacidi (detti glucogenetici)**

- Il fegato e il rene possono sintetizzare glucosio da lattato (globuli rossi), glicerolo (adipociti) e amminoacidi (miociti).

- ❖ Sono reazioni **comuni** a tutte le forme viventi.
- ❖ Via metabolica con **intermedi** presenti anche in altre vie: **anello di congiunzione** tra vie metaboliche diverse, permettendo l'inter-conversione dei diversi intermedi

VIA ANABOLICA: CONSUMO ENERGIA → 6 LEGAMI FOSFORICI AD ALTA ENERGIA (4 ATP + 2 GTP)

❖ Il primo substrato della gluconeogenesi è il **piruvato**.

❖ I precursori non glucidici o sono convertiti in **piruvato** o entrano nella gluconeogenesi a livello di **intermedi successivi**, come ossalacetato o diidrossi-acetofosfato

La gluconeogenesi *non* è l'inverso della glicolisi, anche se:

Glicolisi:

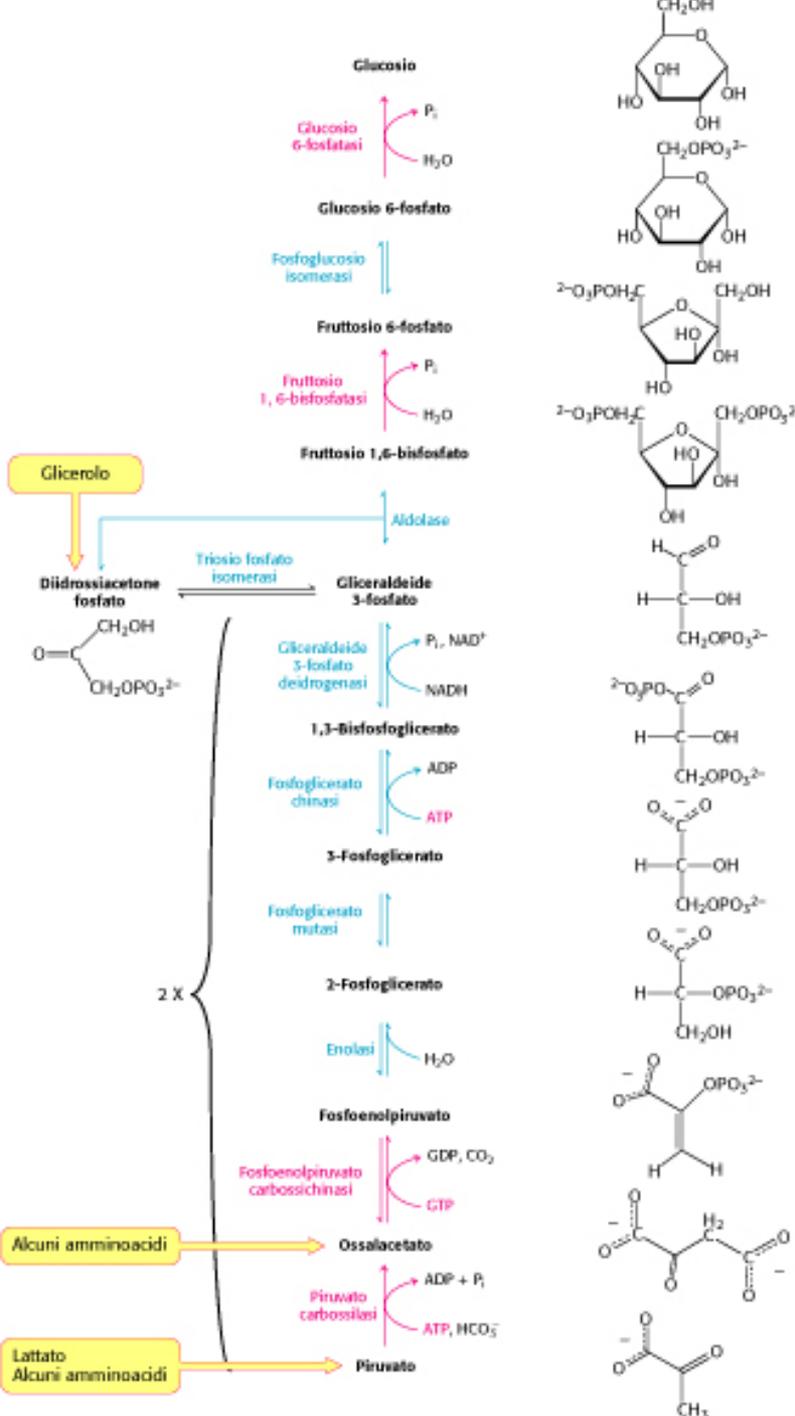
substrato di partenza: **glucosio**

prodotto finale: **acido piruvico**

Gluconeogenesi:

substrato di partenza: **acido piruvico**

prodotto finale: **glucosio**



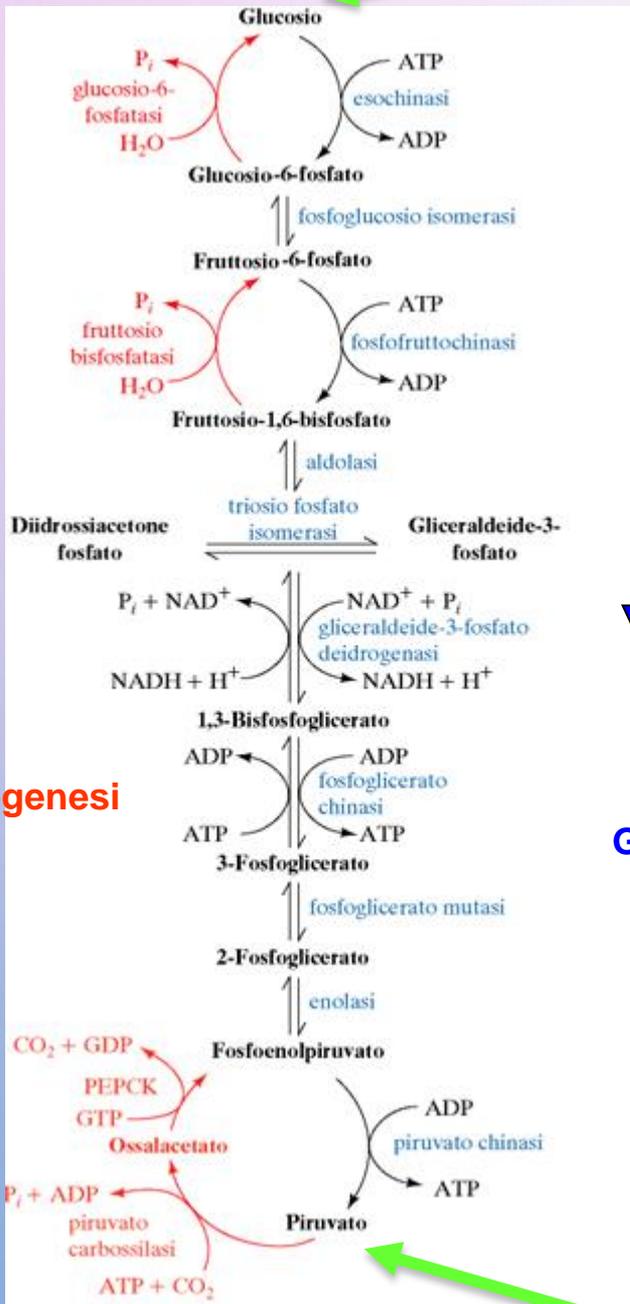
La gluconeogenesi non è l'inverso della glicolisi anche se condividono diverse tappe:

- il glucosio è sintetizzato e non catabolizzato
- l'ATP è consumato e non prodotto
- il NADH è ossidato e non ridotto a NADH.

GLUCONEOGENESI

Le reazioni e gli enzimi caratteristici di questa via sono indicati in rosso. Le altre reazioni sono comuni alla glicolisi.

Sette delle dieci reazioni enzimatiche della gluconeogenesi sono reazioni della glicolisi che avvengono nella direzione opposta



Tre tappe della glicolisi sono irreversibili e non possono essere utilizzate nella gluconeogenesi

Tabella 19.1. Variazioni dell'energia libera nelle reazioni glicolitiche negli eritrociti*

Reazione glicolitica	ΔG° (kJ/mole)	ΔG (kJ/mole)
① Glucosio + ATP \longrightarrow glucosio-6-fosfato + ADP + H ⁺	-16,7	-33,4
② Glucosio-6-fosfato \rightleftharpoons fruttosio-6-fosfato	1,7	-2,5
③ Fruttosio-6-fosfato + ATP \longrightarrow fruttosio-1,6-bisfosfato + ADP + H ⁺	-14,2	-22,2
④ Fruttosio-1,6-bisfosfato \rightleftharpoons diidrossiacetone fosfato + gliceraldeide-3-fosfato	23,8	-1,25
⑤ Diidrossiacetone fosfato \longrightarrow gliceraldeide-3-fosfato	7,5	2,5
⑥ Gliceraldeide-3-fosfato + P _i + NAD ⁺ \rightleftharpoons 1,3-bisfosfoglicerato + NADH + H ⁺	6,3	-1,7
⑦ 1,3-Bisfosfoglicerato + ADP \rightleftharpoons 3-fosfoglicerato + ATP	-18,8	1,25
⑧ 3-Fosfoglicerato \rightleftharpoons 2-fosfoglicerato	4,4	0,8
⑨ 2-Fosfoglicerato \rightleftharpoons fosfoenolpiruvato + H ₂ O	7,5	-3,3
⑩ Fosfoenolpiruvato + ADP + H ⁺ \longrightarrow piruvato + ATP	-31,4	-16,7

* ΔG° è la variazione di energia libera standard, definita nel Capitolo 13. ΔG è la variazione di energia libera reale calcolata dalle concentrazioni degli intermedi glicolitici presenti in condizioni fisiologiche negli eritrociti (a pH 7). Le reazioni glicolitiche superate dalla gluconeogenesi mediante deviazioni sono riportate in rosso.

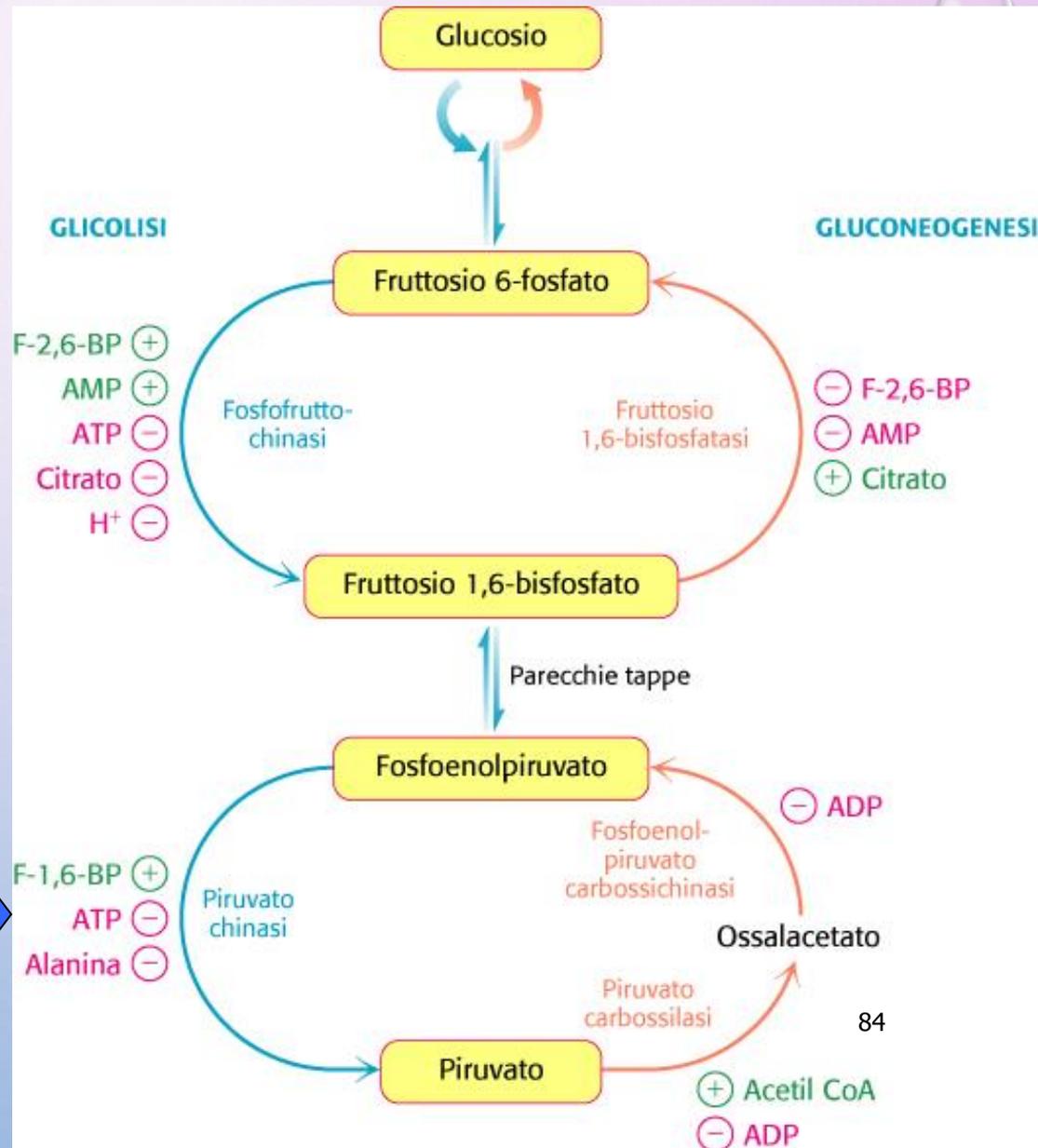
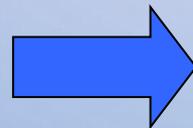
La biosintesi del glucosio dal fegato inizia con il PIRUVATO che quindi costituisce non solo un **intermedio** da cui si ricava energia nella respirazione cellulare ma anche il **precursore** del glucosio ne ho sintetizzato

La gluconeogenesi non è l'inverso della glicolisi

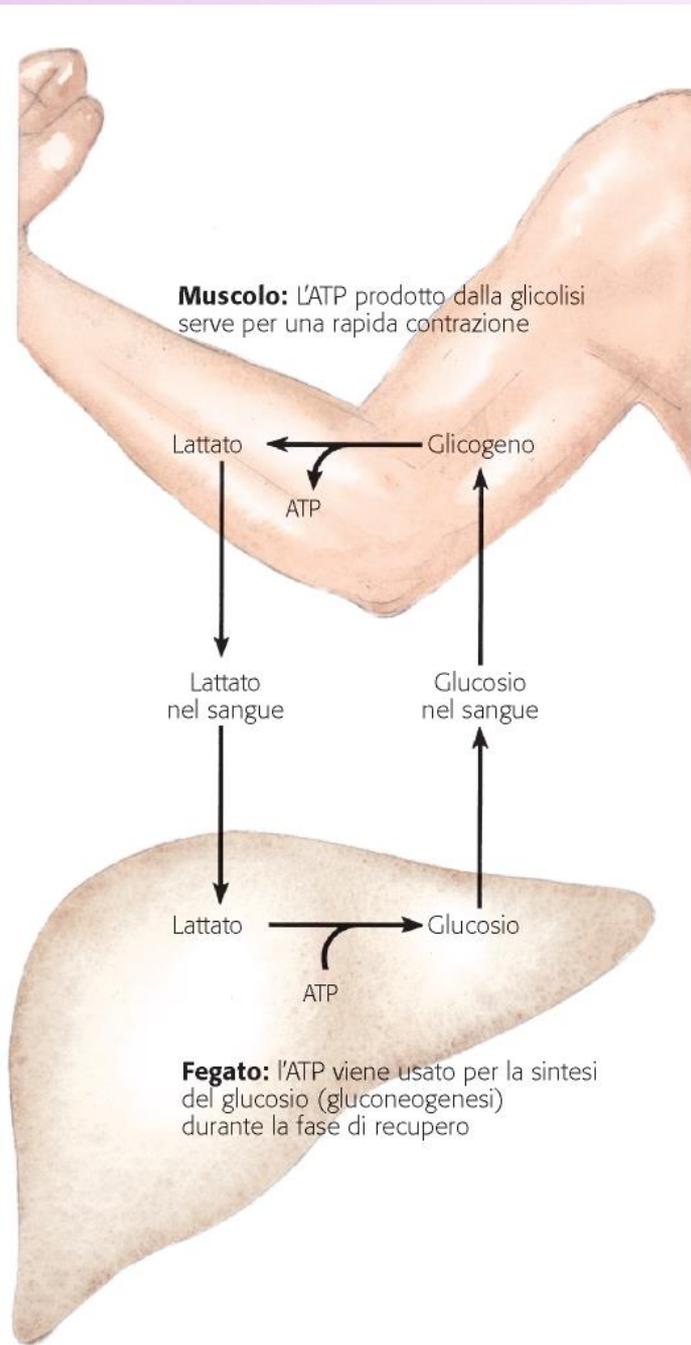
- Il passaggio chiave della biosintesi del glucosio è la trasformazione di fruttosio 1,6-difosfato in fruttosio-6P.
- La reazione glicolitica (catalizzata dalla fosfofruttochinasi) è infatti **irreversibile**.
- Interviene allora un enzima che opera solo nella via biosintetica: la **fruttosio di-fosfatasi** che toglie il fosfato al C1 generando **fruttosio 6P**, che potrà essere convertito a **glucosio 6P** dalla isomerasi, e infine a **glucosio libero** da un altro enzima unico della via biosintetica: la **glucosio 6-fosfatasi** presente nel fegato

REGOLAZIONE RECIPROCA DI GLUCONEOGENESI E GLICOLISI NEL FEGATO

- Un'importante forma di **regolazione** è **l'inibizione** dalla piruvato chinasi mediante fosforilazione durante il digiuno



Glucosio da acido lattico: ciclo di Cori



I coniugi Cori nel laboratorio di Gerty Cori, intorno al 1947.

CICLO DI CORI

Nei vari tessuti animali la glicolisi e la gluconeogenesi si svolgono in modo differenziato, nel senso che in alcuni tessuti la glicolisi è molto attiva mentre la gluconeogenesi molto poco.

Questo è il caso del muscolo scheletrico.

Nel fegato la situazione è opposta. Quando il muscolo lavora in anaerobiosi il lattato formato va in circolo e giunge al fegato dove viene convertito in glucosio, che tramite il circolo giunge al muscolo.

Il lattato formato dal muscolo attivo viene convertito in glucosio dal fegato.

Questo ciclo sposta al fegato una parte del carico metabolico del muscolo attivo

