

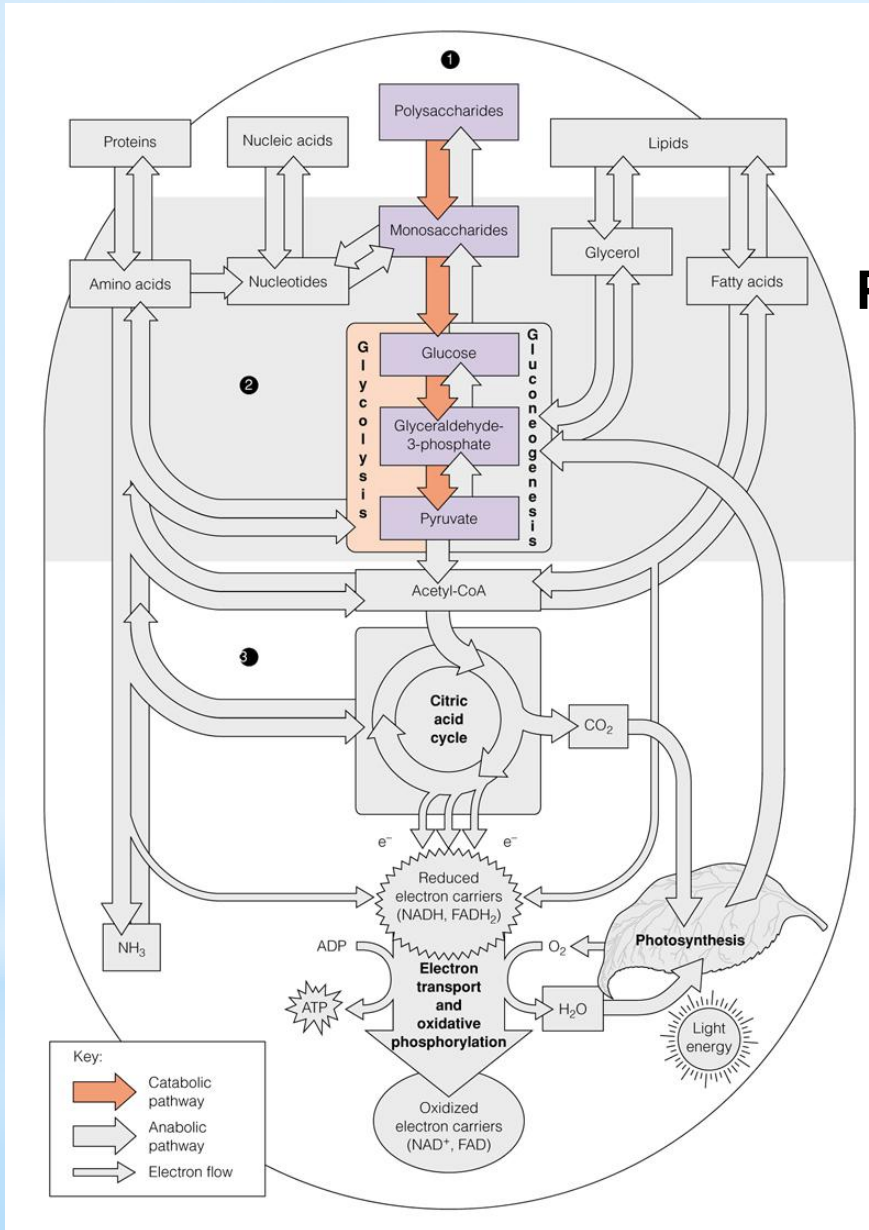
* Lezione 10

Metabolismo dei carboidrati

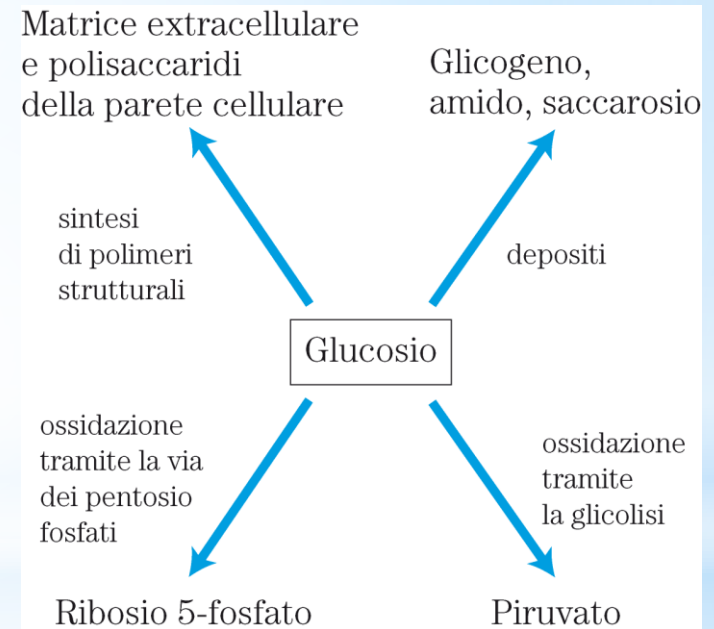
Al termine della lezione, lo studente sarà in grado di:

- 1.Descrivere** le principali vie di utilizzo del glucosio e i possibili destini del piruvato (ciclo dell'acido citrico, fermentazione lattica, fermentazione alcolica, vie anaboliche).
- 2.Illustrare** le 10 tappe della glicolisi, distinguendo la fase preparatoria (investimento energetico, tappe 1–5) dalla fase di recupero energetico (tappe 6–10), e identificare gli enzimi chiave di ciascuna.
- 3.Calcolare** il bilancio energetico della glicolisi (netto: 2 ATP e 2 NADH per molecola di glucosio) e confrontarlo con quello della glicolisi aerobica, della fermentazione lattica e della fermentazione alcolica.
- 4.Spiegare** il ruolo della fermentazione lattica nella rigenerazione del NAD^+ , i tessuti in cui è il meccanismo principale di produzione di ATP e il significato degli isoenzimi della lattato deidrogenasi (M e H).
- 5.Descrivere** la gluconeogenesi: le reazioni bypass rispetto alla glicolisi, i precursori utilizzati e il ruolo del fegato.

IL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI



Principali vie di utilizzo del glucosio



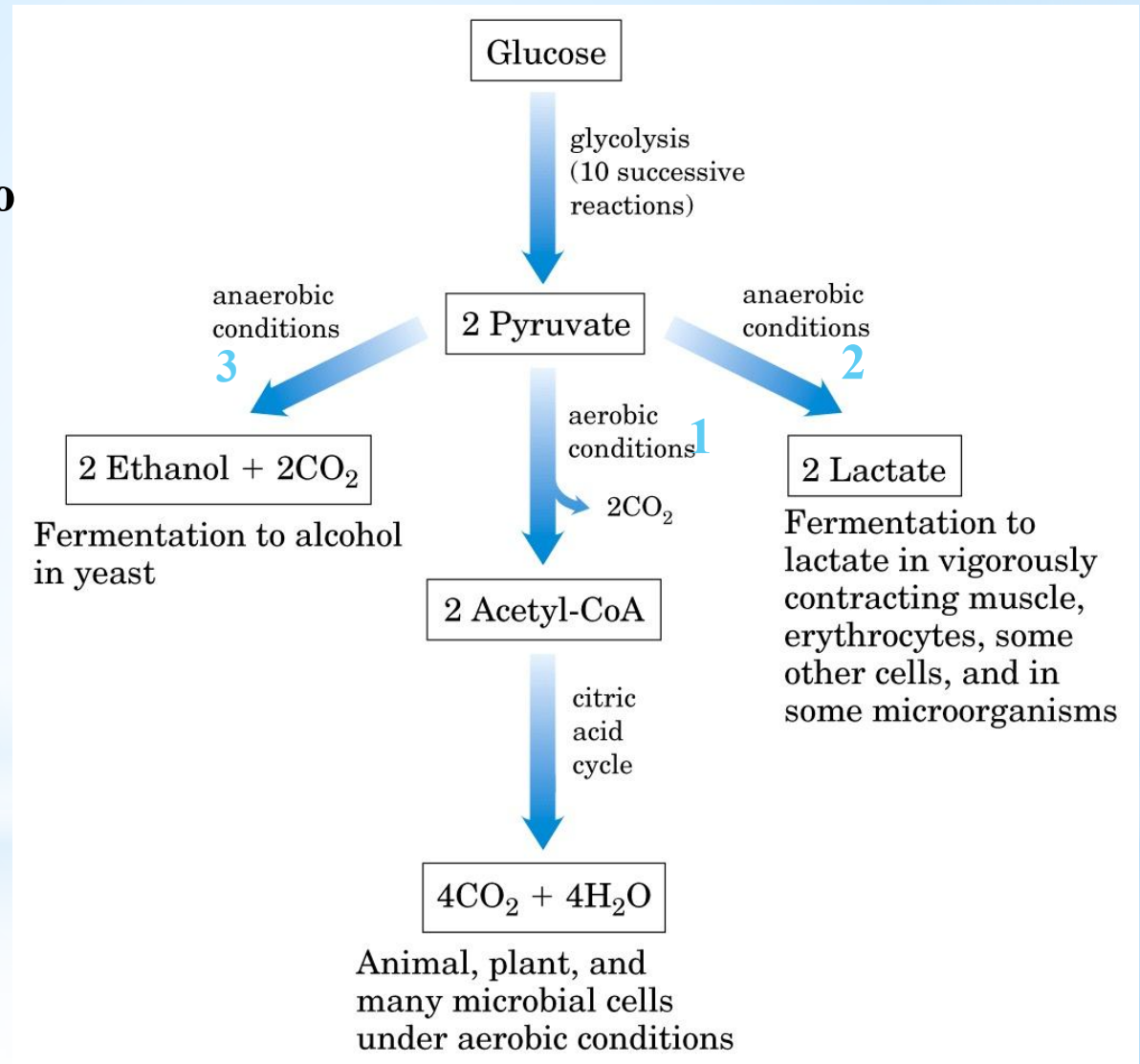
IL DESTINO DEL PIRUVATO

1) Ciclo dell'acido citrico

2) Certi tessuti e tipi di cellule, la retina, il cervello e gli eritrociti convertono il glucosio in lattato anche in condizioni aerobiche

3) In alcuni tessuti di piante ed in alcuni invertebrati, protisti e microorganismi come il lievito di birra.

4) Il piruvato può avere destini anche anabolici



FERMENTAZIONE termine generale che indica la degradazione *anaerobica* del glucosio e di altri nutrienti organici per ottenere energia sotto forma di ATP

TESSUTI DOVE LA FERMENTAZIONE LATTICA E' IL PRINCIPALE MECCANISMO PER OTTENERE ATP:

ERITROCITI

LEUCOCITI

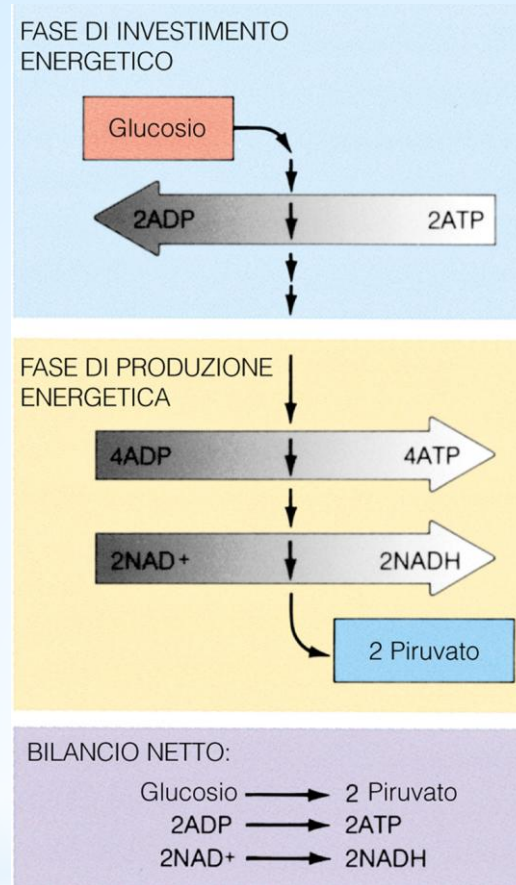
CORNEA, CRISTALLINO (privi di mitocondri, perché questi assorbirebbero e disperderebbero la luce), PORZIONI DELLA RETINA

MIDOLLARE DEI RENI

TESTICOLI

FIBRE MUSCOLARI BIANCHE

LE DUE FASI DELLA GLICOLISI



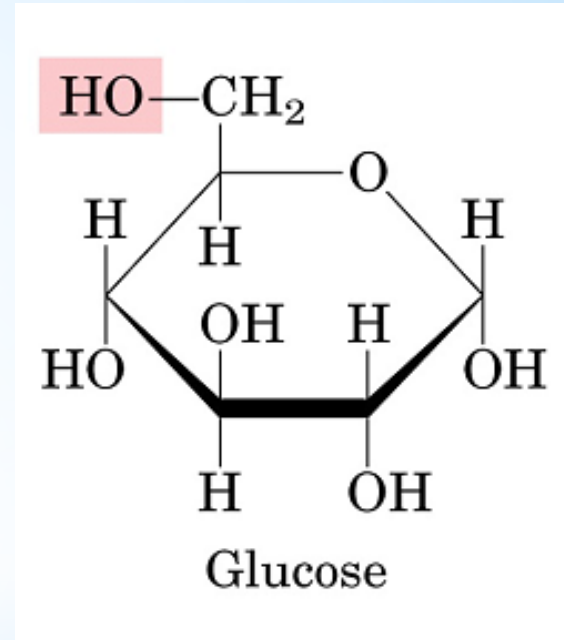
Una molecola di glucosio viene degradata in una serie di reazioni catalizzate da enzimi per produrre due molecole di piruvato

Glicolisi via principale del catabolismo del glucosio

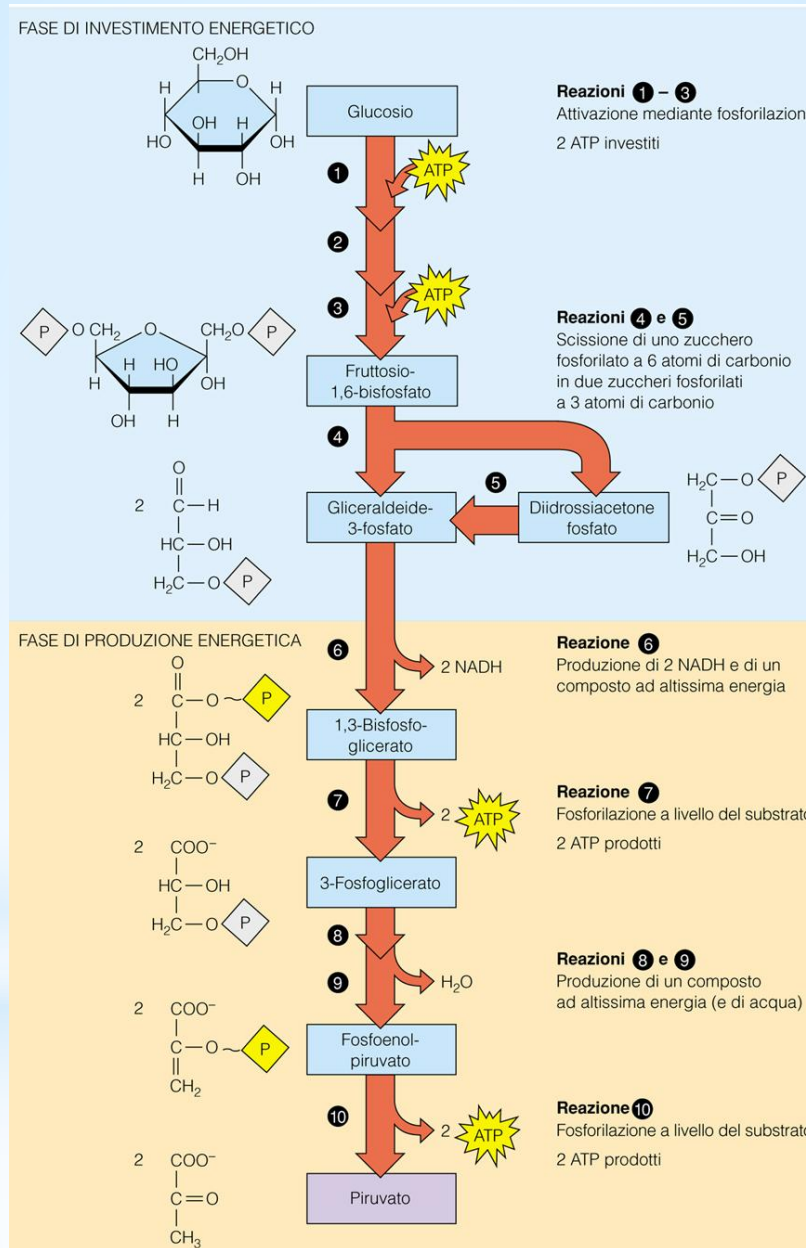
La glicolisi avviene in 10 tappe

Fase preparatoria di investimento energetico 1-5

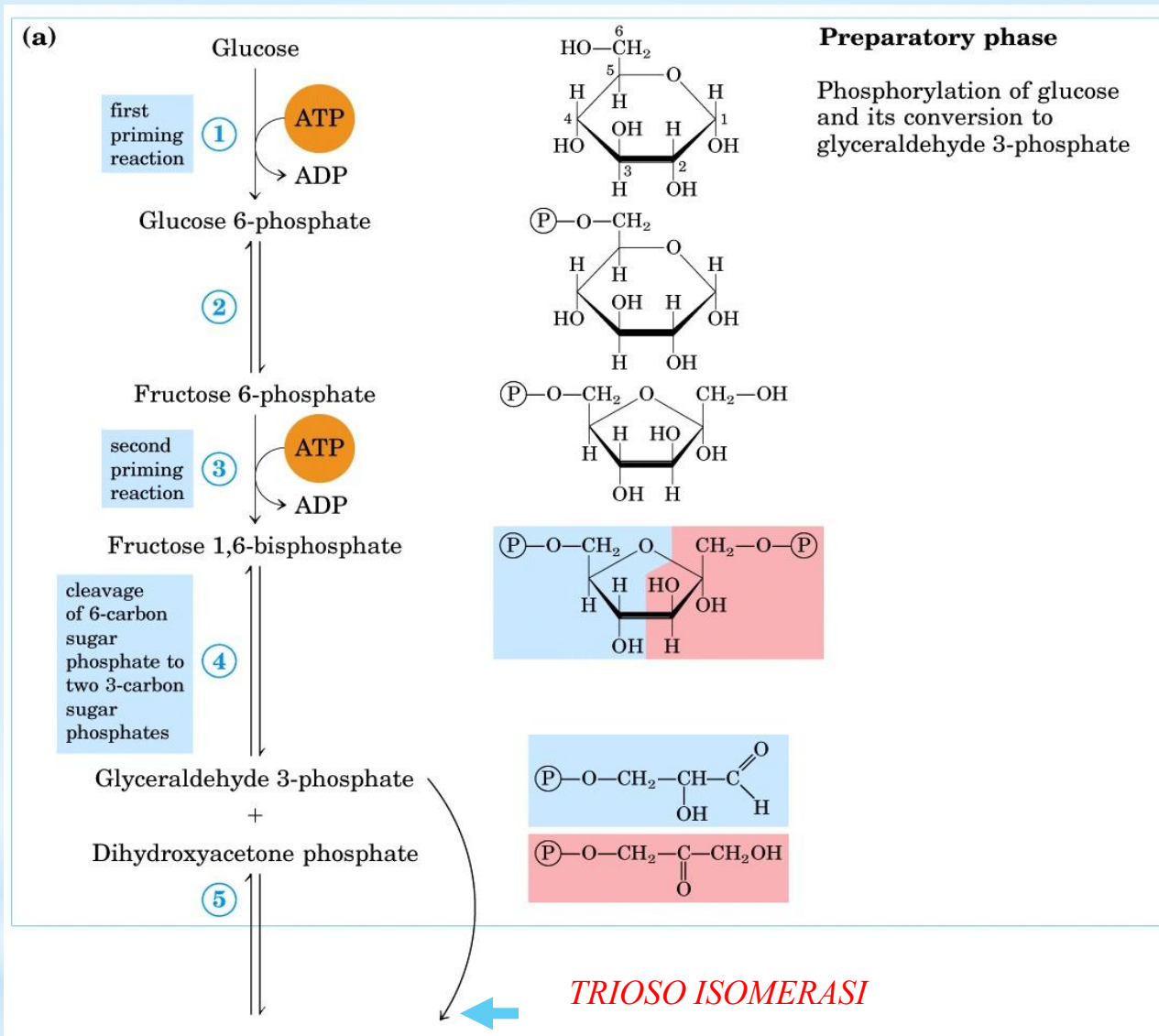
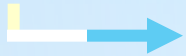
Fase di produzione di energia 6-10



UNA VISIONE D'INSIEME DELLA GLICOLISI



CHINASI
trasferimento di
gruppi fosforici



Investimento energetico per aumentare l'energia libera degli intermedi della via metabolica. Le catene degli esosi sono convertite in due molecole di triosi: gliceraldeide-3-fosfato e diidrossiacetone fosfato

TRIOSO ISOMERASI

(b)

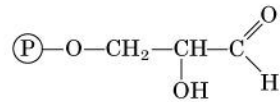
Payoff phase

Oxidative conversion of glyceraldehyde 3-phosphate to pyruvate and the coupled formation of ATP and NADH

MUTASI spostamento di un P all'interno di una stessa molecola

DEIDRATASI perdita di una molecola di H₂O

Glyceraldehyde 3-phosphate (2)



oxidation and phosphorylation

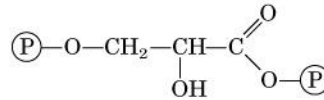
6



2P_i
2NAD⁺

2 NADH + H⁺

1,3-Bisphosphoglycerate (2)



first ATP-forming reaction (substrate-level phosphorylation)

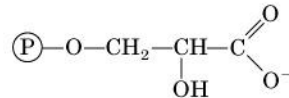
7



2ADP

2 ATP

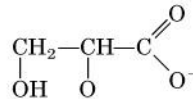
3-Phosphoglycerate (2)



8



2-Phosphoglycerate (2)

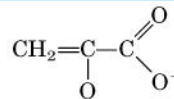


9



2H₂O

Phosphoenolpyruvate (2)



second ATP-forming reaction (substrate-level phosphorylation)

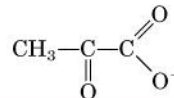
10



2ADP

2 ATP

Pyruvate (2)



La resa netta della glicolisi sono:

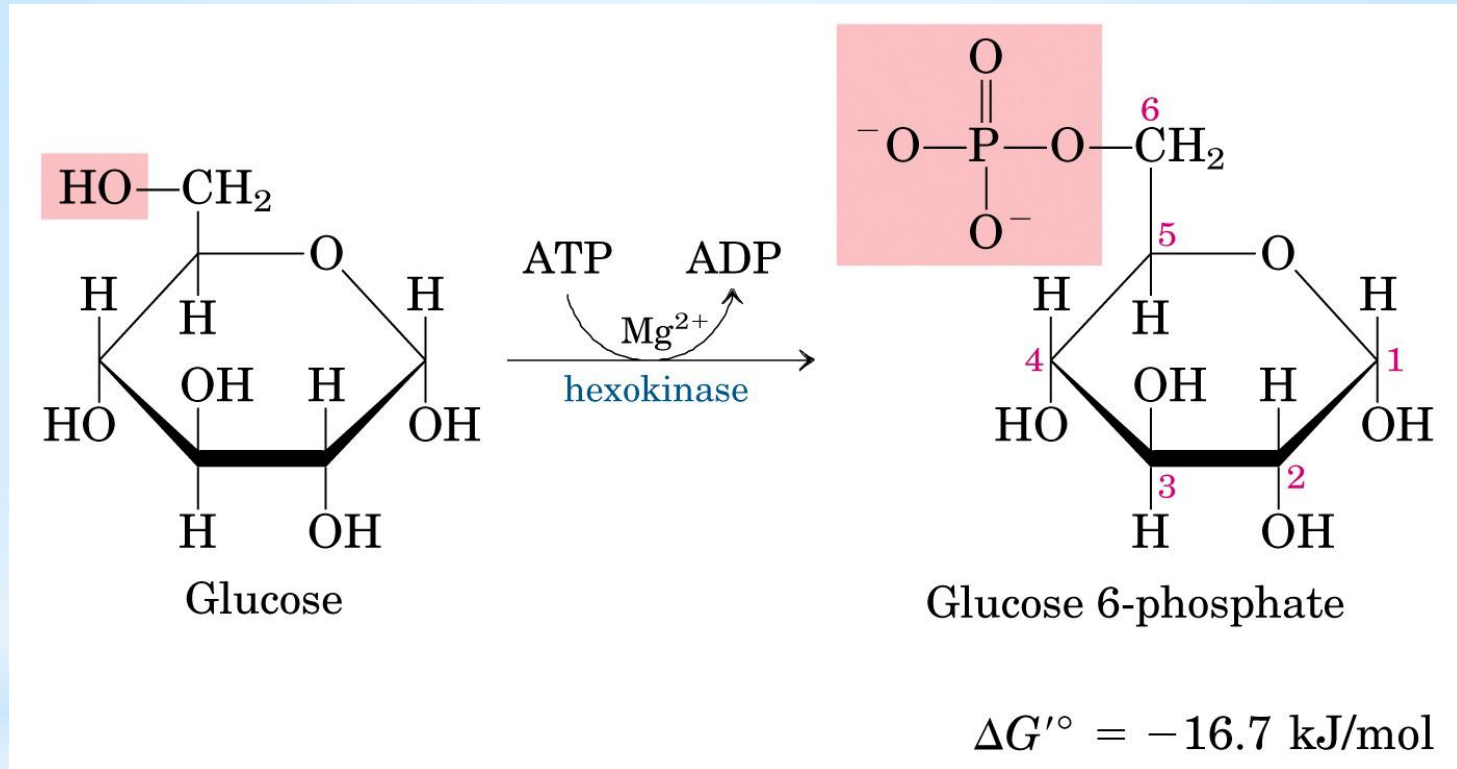
2 molecole di ATP
per molecola di glucosio.

Altra energia è conservata nella formazione di

2 molecole di NADH

FASE PREPARATORIA

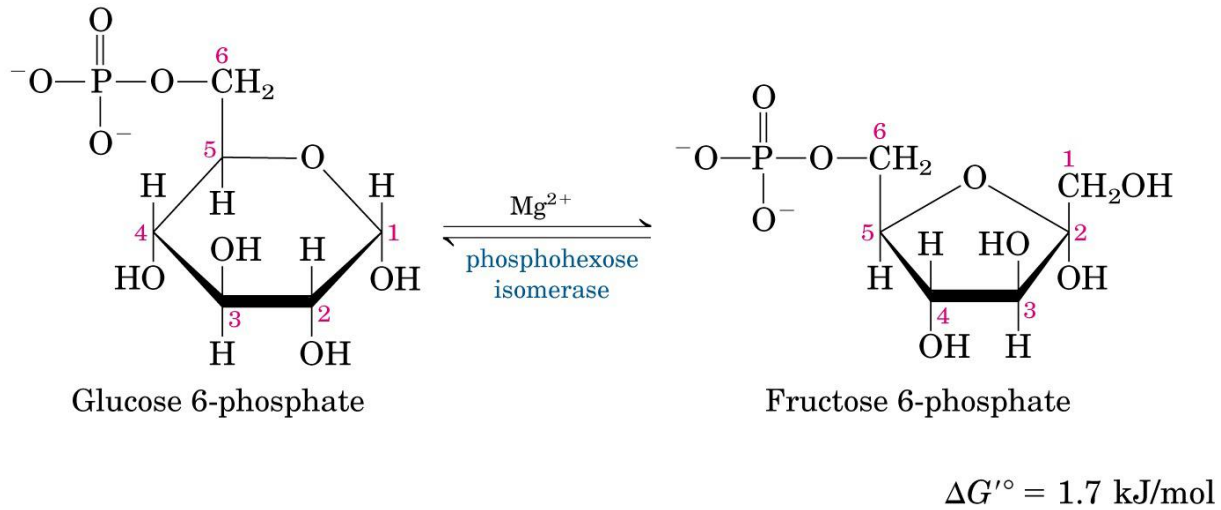
1° Fosforilazione del glucosio da parte dell'esochinasi: reazione irreversibile



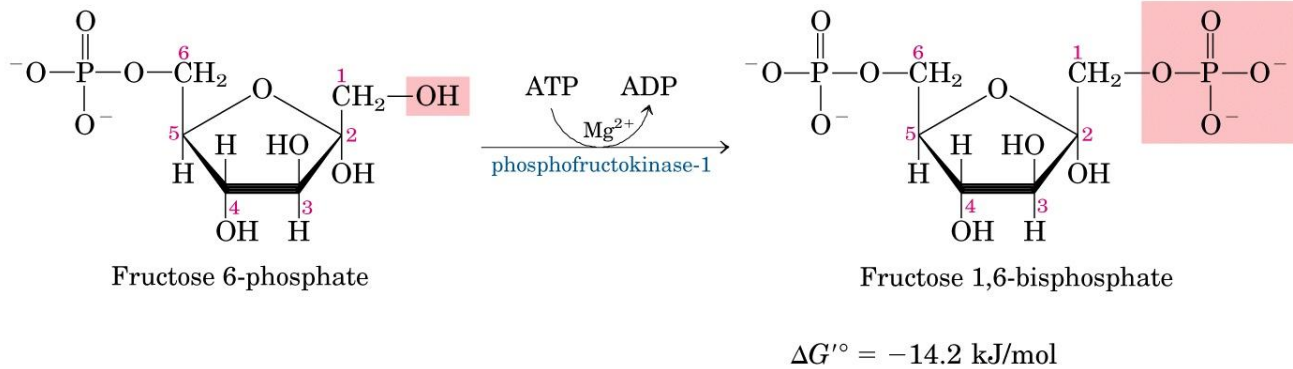
Negli epatociti: glucochinasi che differisce dall'esochinasi per diverse proprietà cinetiche e regolatorie

ISOENZIMA

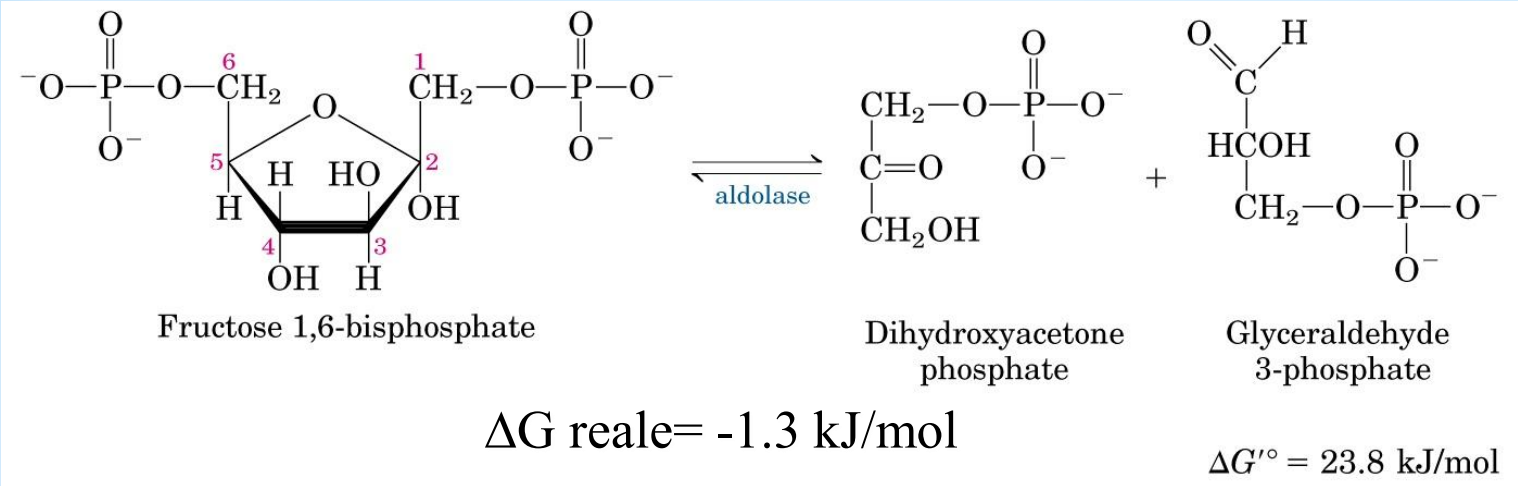
2° Isomerizzazione reversibile



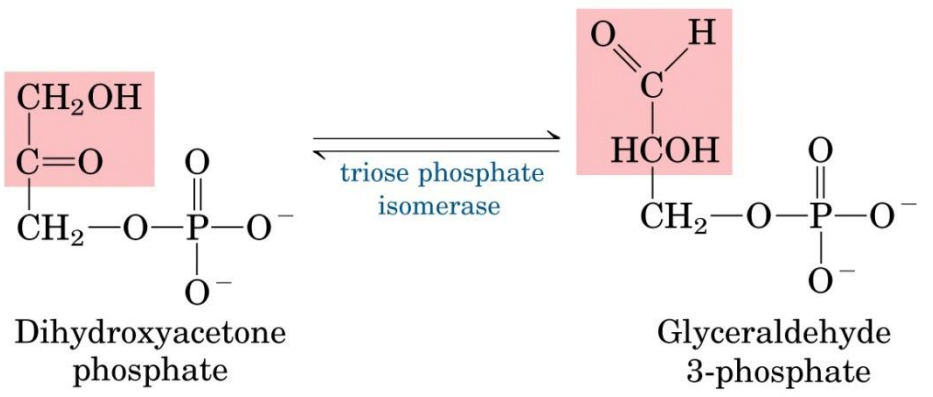
3°



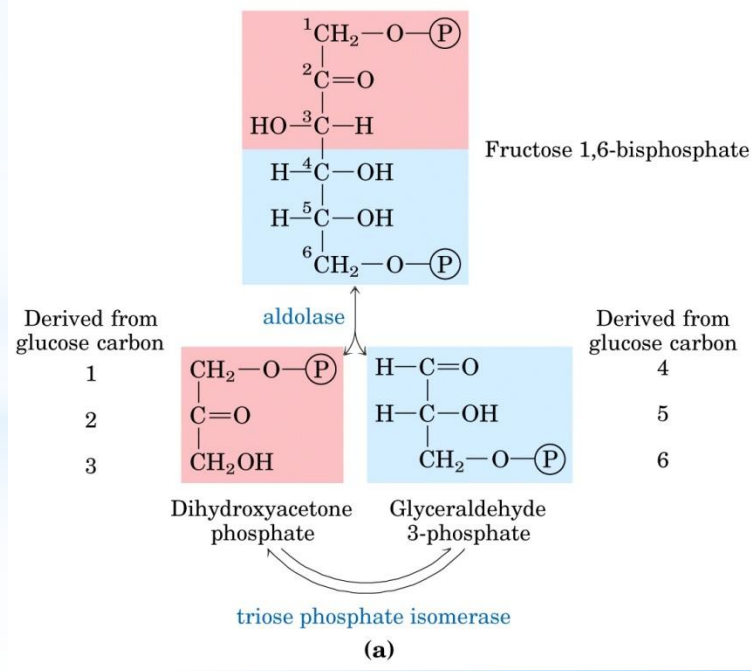
4° Aldolasi: catalizza l'inverso di una condensazione aldolica



5° Interconversione dei trioso fosfati

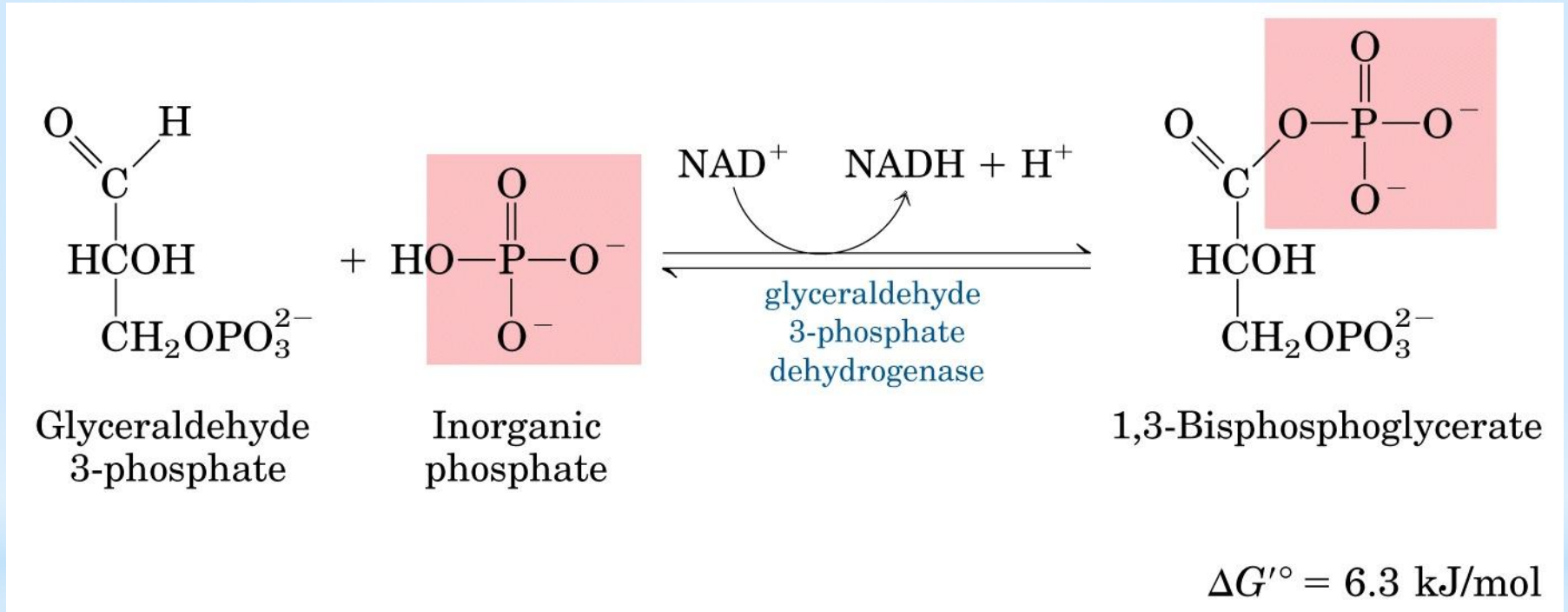


$\Delta G'^{\circ} = 7.5 \text{ kJ/mol}$

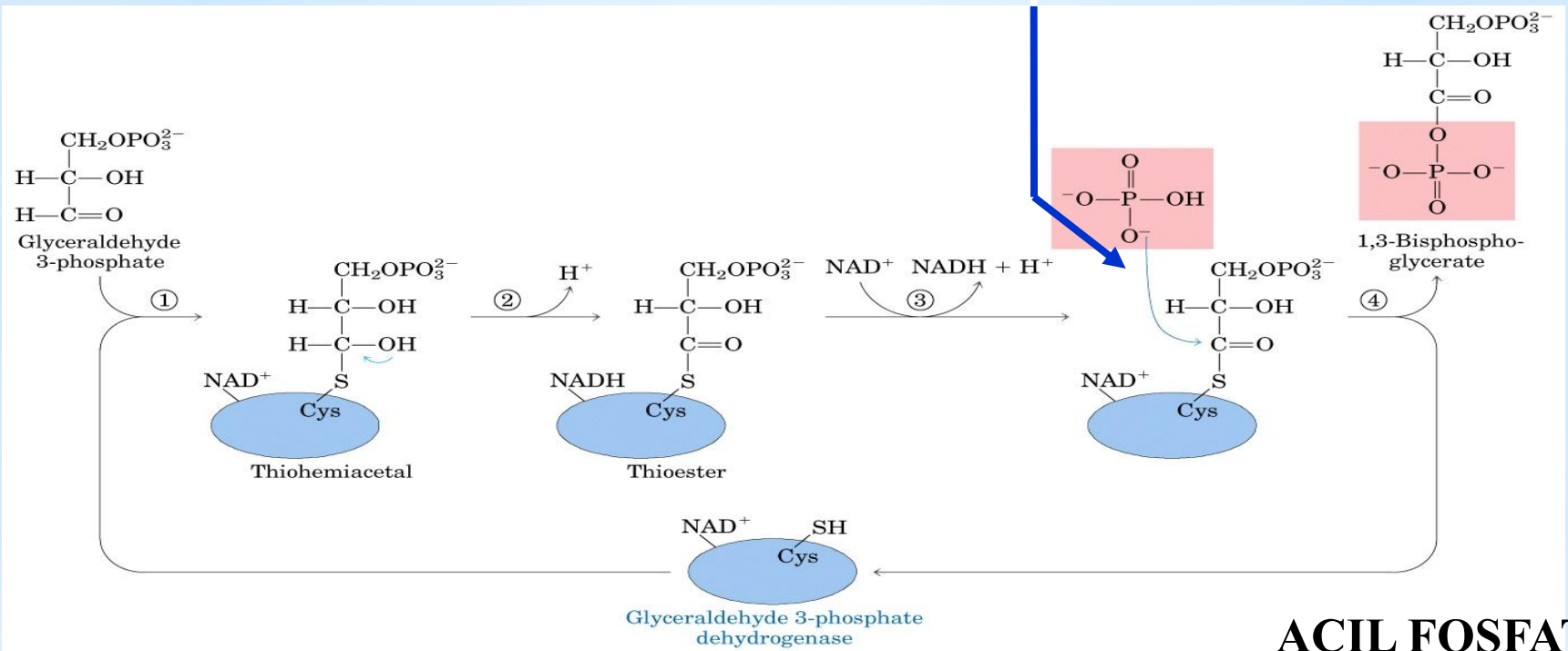


FASE DI RECUPERO

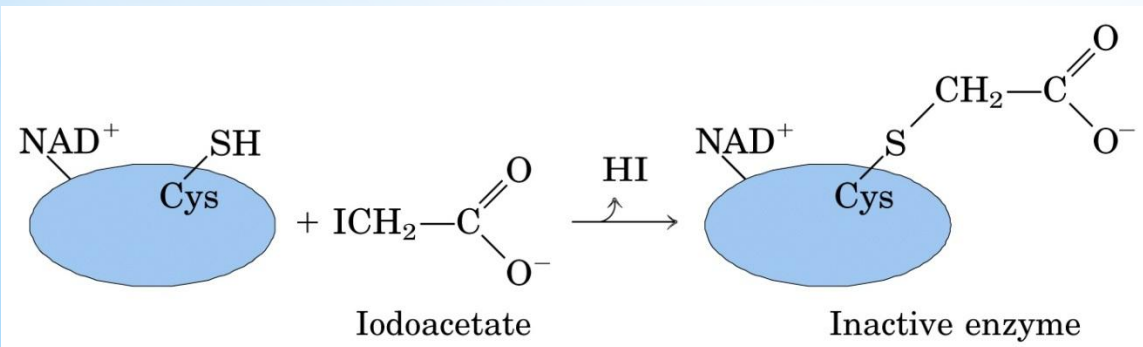
6° Prima reazione dove si ha produzione di un composto ad alta energia



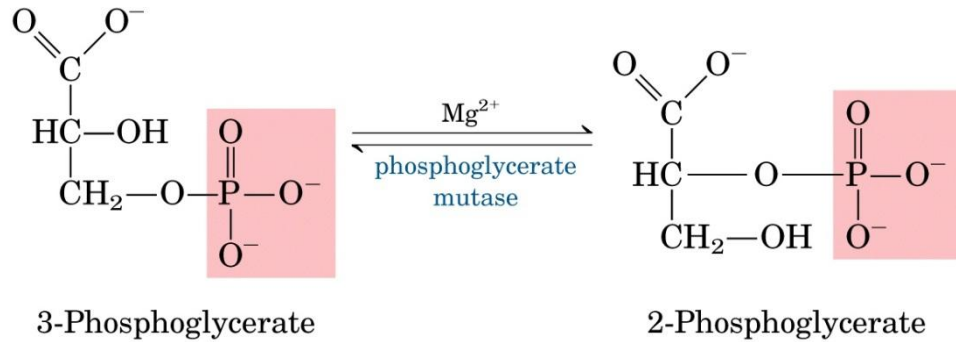
fosforolisi



ACIL FOSFATO

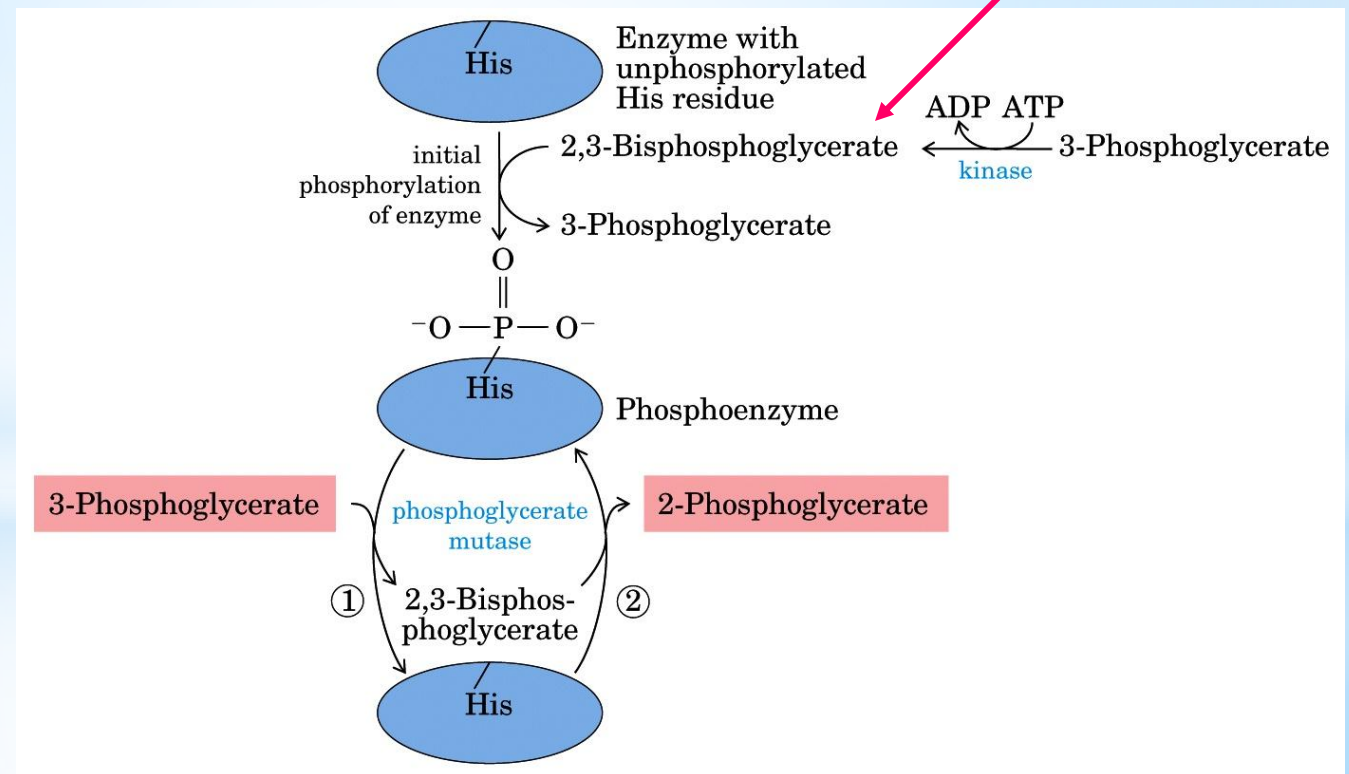


potente inibitore della gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi, poiché forma un legame covalente con -SH del sito attivo dell'enzima

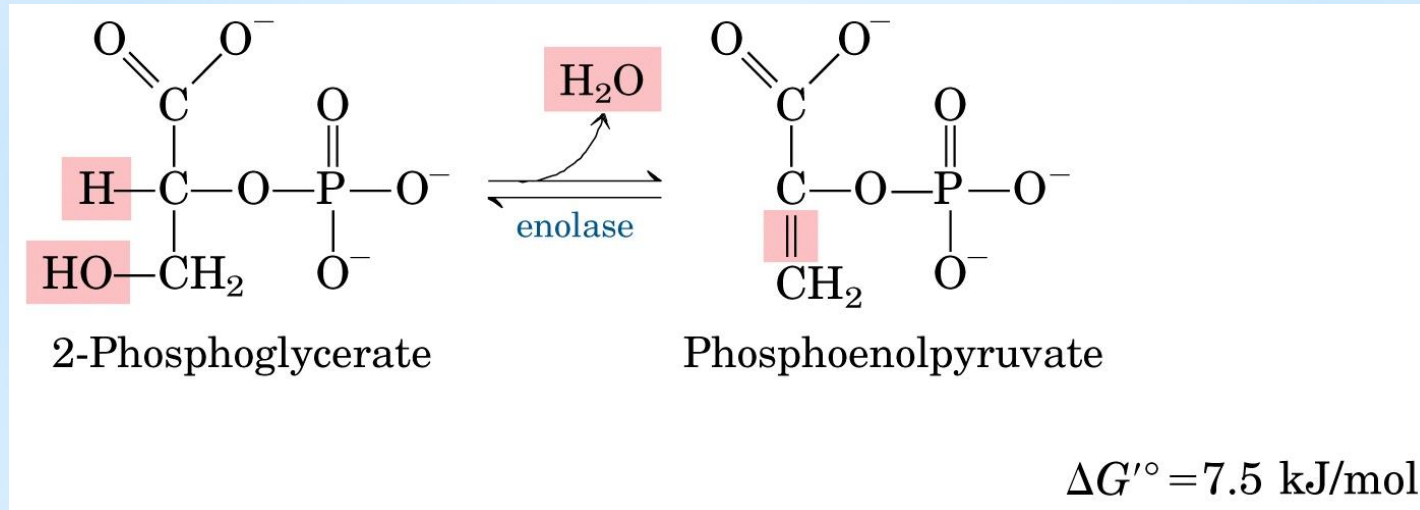


$$\Delta G'^{\circ} = 4.4 \text{ kJ/mol}$$

Cofattore necessario in piccole quantità. Presente in tracce nella maggior parte delle cellule, in particolare nei globuli rossi (eritrociti).

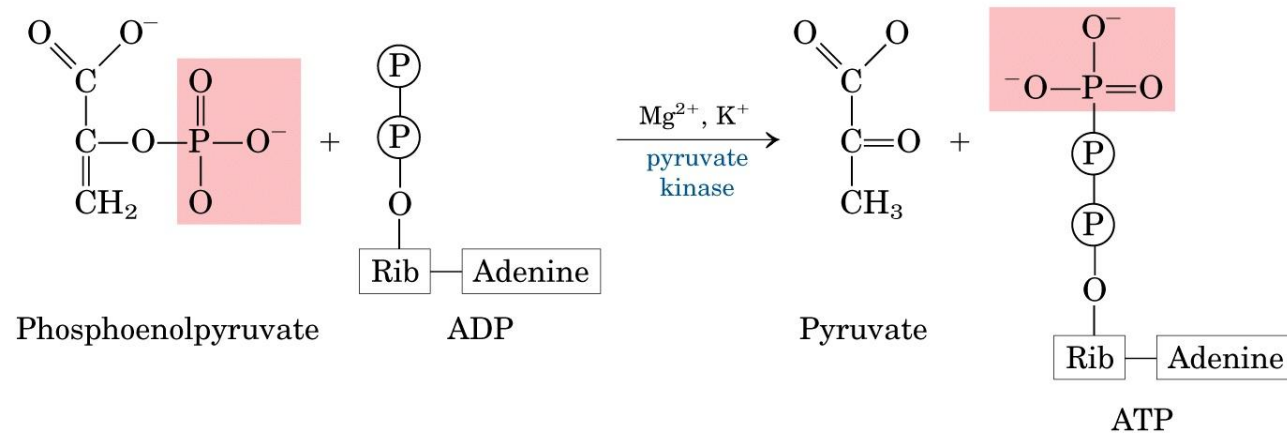
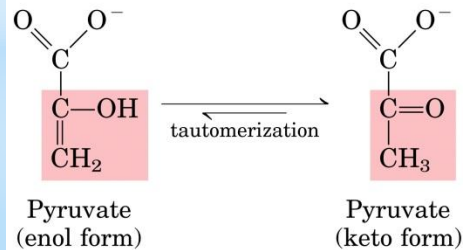


9° Sintesi del secondo composto ad alta energia



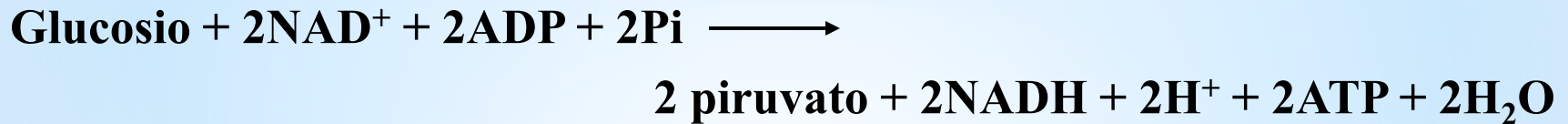
10°

Seconda fosforilazione a livello di substrato



$\Delta G'^{\circ} = -31.4 \text{ kJ/mol}$

FORMAZIONE DI ATP

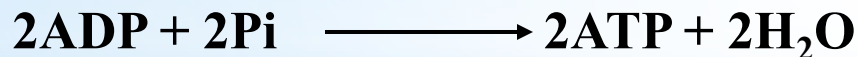


Conversione esoergonica del glucosio in piruvato



$$\Delta G_1'^0 = - 146 \text{ kJ/mole}$$

Formazione endoergonica di ATP



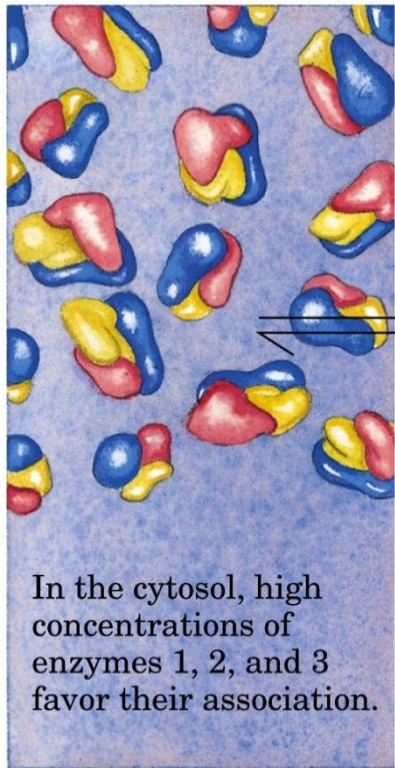
$$\Delta G_2'^0 = 2 (30,5 \text{ kJ/mole}) = 61 \text{ kJ/mole}$$

*Processo irreversibile portato a
completamento da questa grande
diminuzione di energia libera*

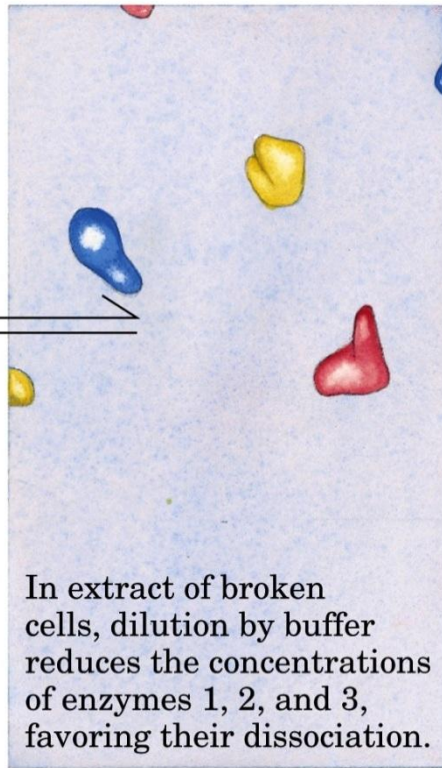
$$\Delta G_s'^0 = - 85 \text{ kJ/mole}$$

Nella glicolisi viene ricavato solo il 5,2% dell'energia totale del glucosio (2840 kJ/mole)

La glicolisi avviene nel citosol cellulare, dove si pensa che gli enzimi possano esistere come complessi multienzimatici



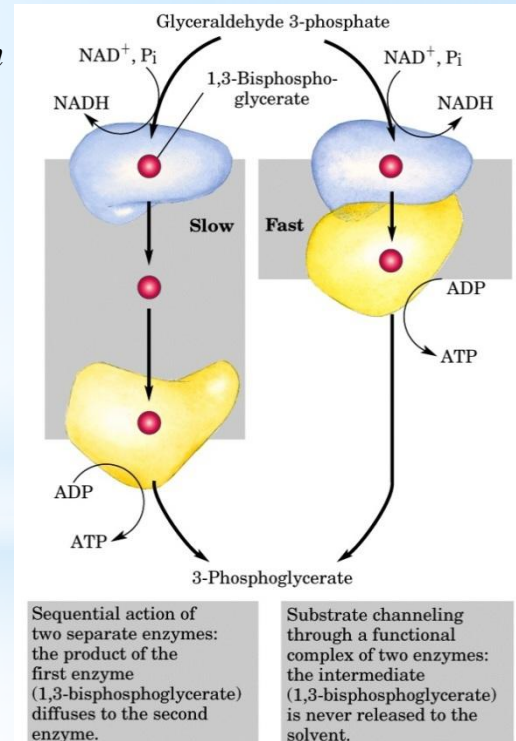
In the cytosol, high concentrations of enzymes 1, 2, and 3 favor their association.



In extract of broken cells, dilution by buffer reduces the concentrations of enzymes 1, 2, and 3, favoring their dissociation.

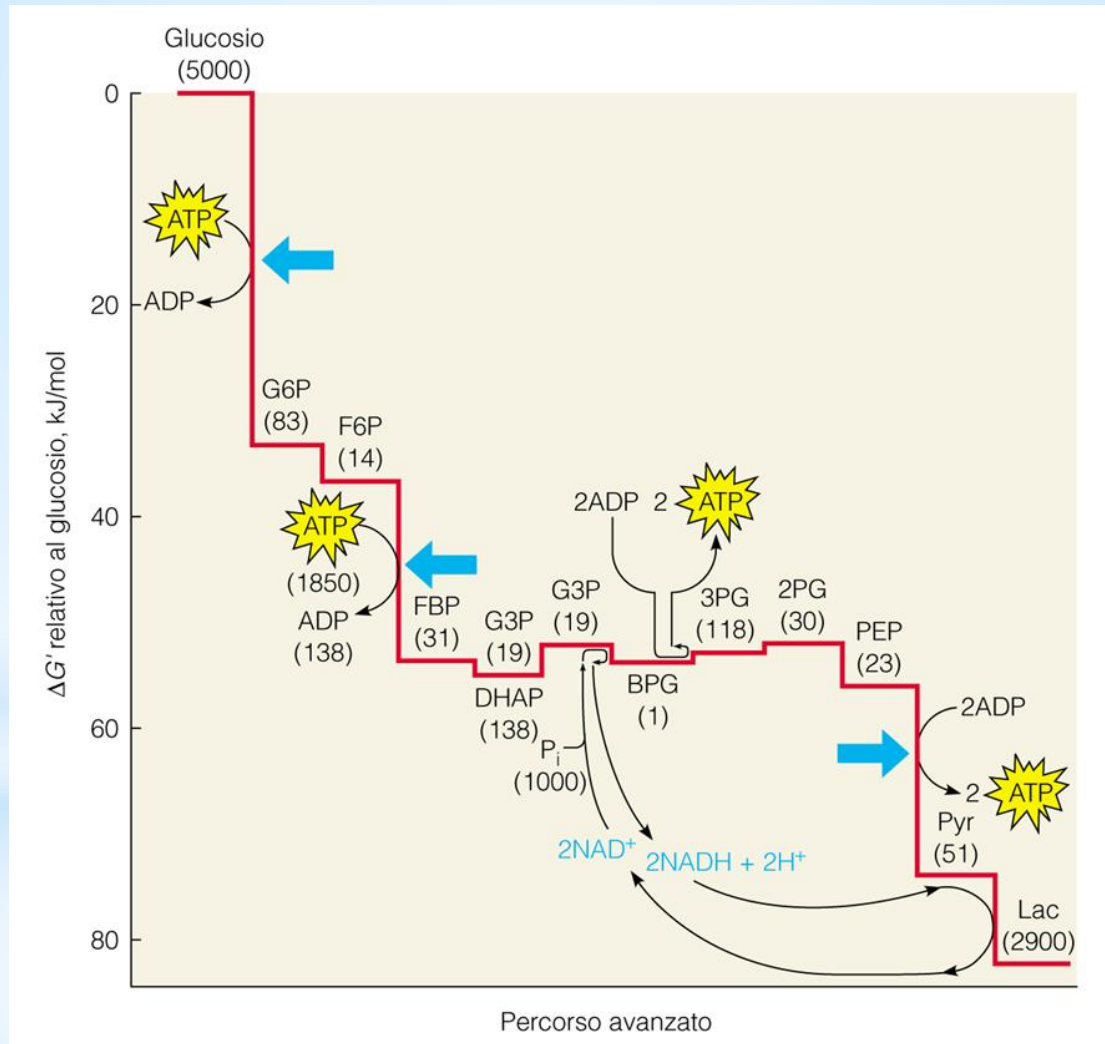
Quando gli enzimi glicolitici purificati sono mescolati in vitro tendono ad AGGREGARE

prove cinetiche indicano un incanalamento dell'1,3-bisfosfoglicerato

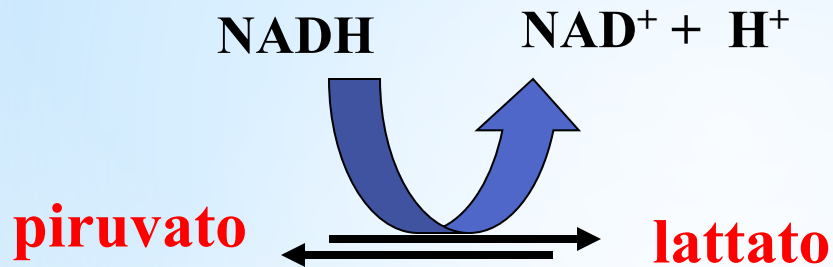


Alcuni enzimi formano complessi non covalenti con i componenti strutturali della cellula. La fosfofruttochinasi-1 e l'aldolasi interagiscono con i microfilamenti di actina; l'esochinasi con la superficie esterna della membrana mitocondriale

PROFILO ENERGETICO ED ELETTRONICO DELLA GLICOLISI ANAEROBIA



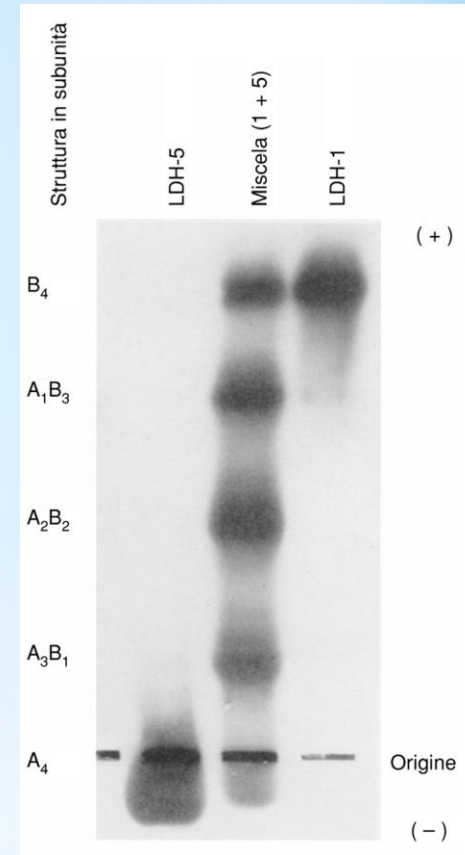
Lo scopo della riduzione del piruvato a lattato è quello di rigenerare NAD^+ per la glicolisi.



**MEMBRANA CELLULARE
permeabile**

*Muscolo : rapporto
 NADH/NAD^+ ALTO*

*Fegato: rapporto
 NADH/NAD^+
BASSO*



*La lattato deidrogenasi è un tetramero
costituito da due diverse subunità: M
ed H*

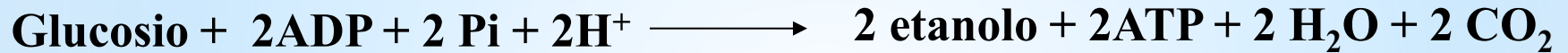
*M_4 , HM_3 , H_2M_2 , H_3M , H_4
ISOENZIMI*

BILANCIO ENERGETICO COMPLESSIVO

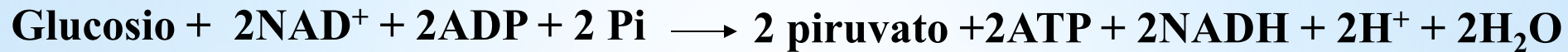
Fermentazione lattica



Fermentazione alcolica



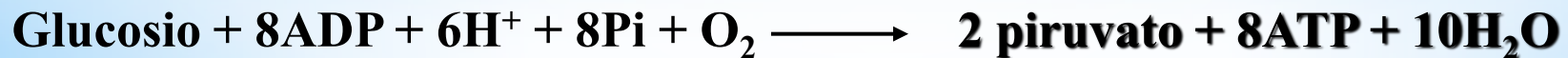
Glicolisi aerobica



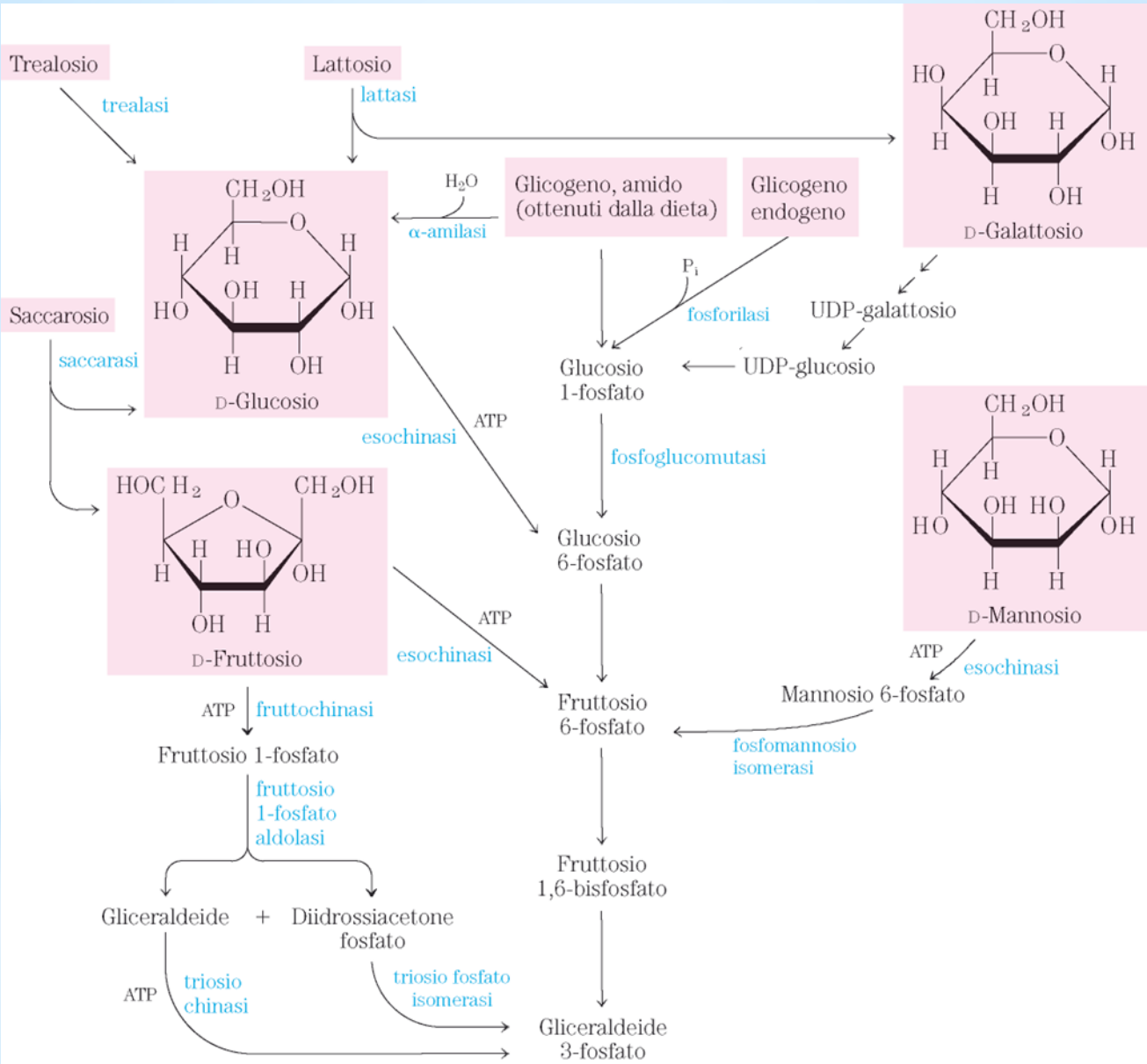
Poiché la riossidazione del NADH nel mitocondrio produce 3 moli di ATP



Sommando queste due ultime equazioni si ottiene:

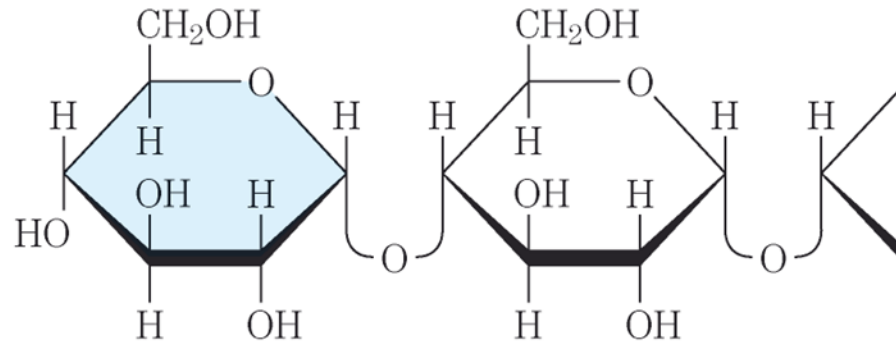


Ingresso del glicogeno e dell'amido ottenuti dalla dieta, dei disaccaridi e degli esosi nella fase preparatoria della glicolisi

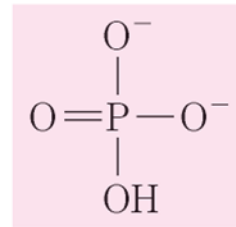


Demolizione del glicogeno intracellulare ad opera della glicogeno fosforilasi

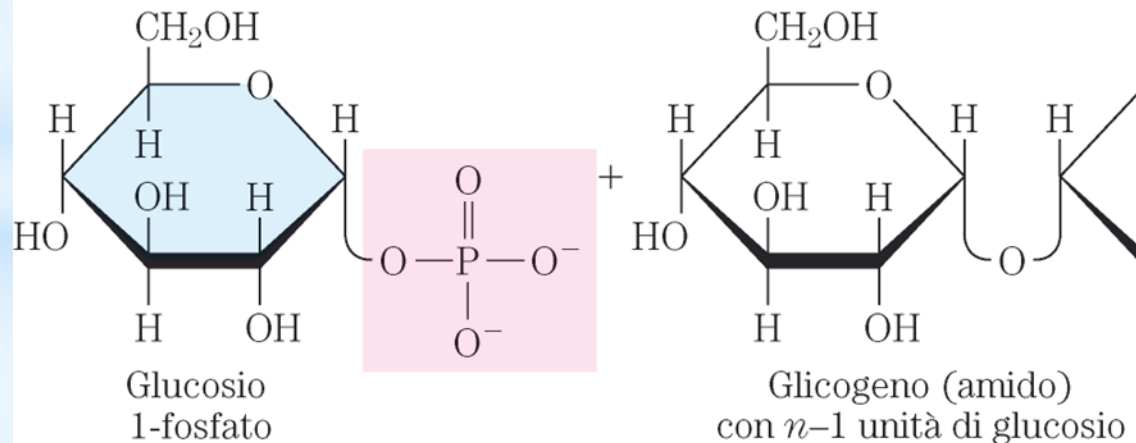
Estremità non riducente



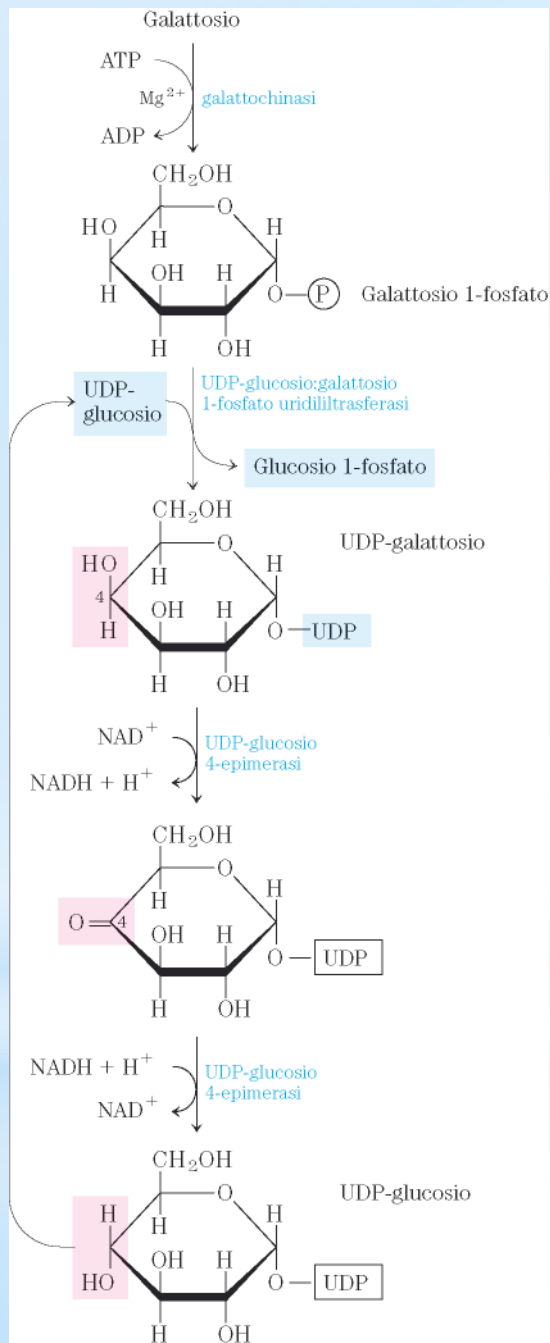
Catena di glicogeno (amido)
con n unità di glucosio



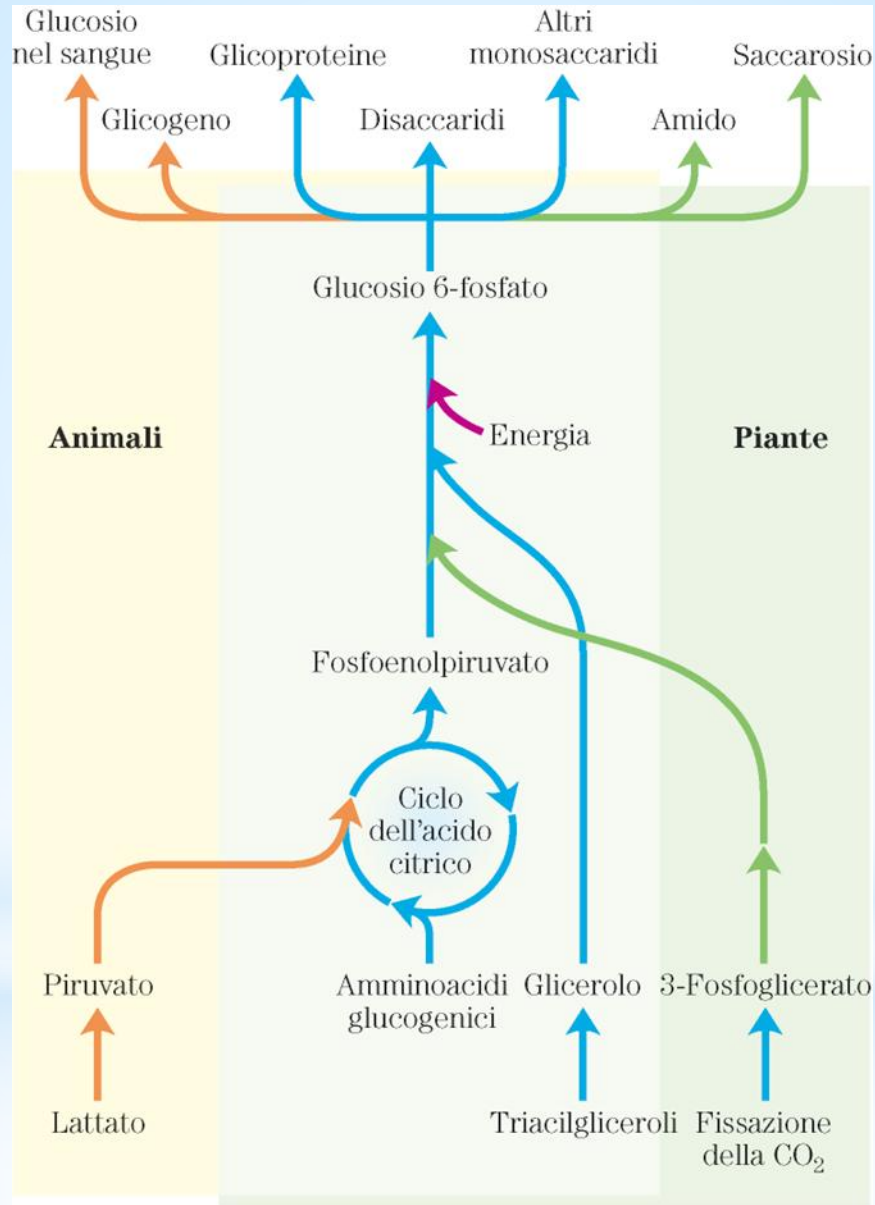
glicogeno (amido)
fosforilasi



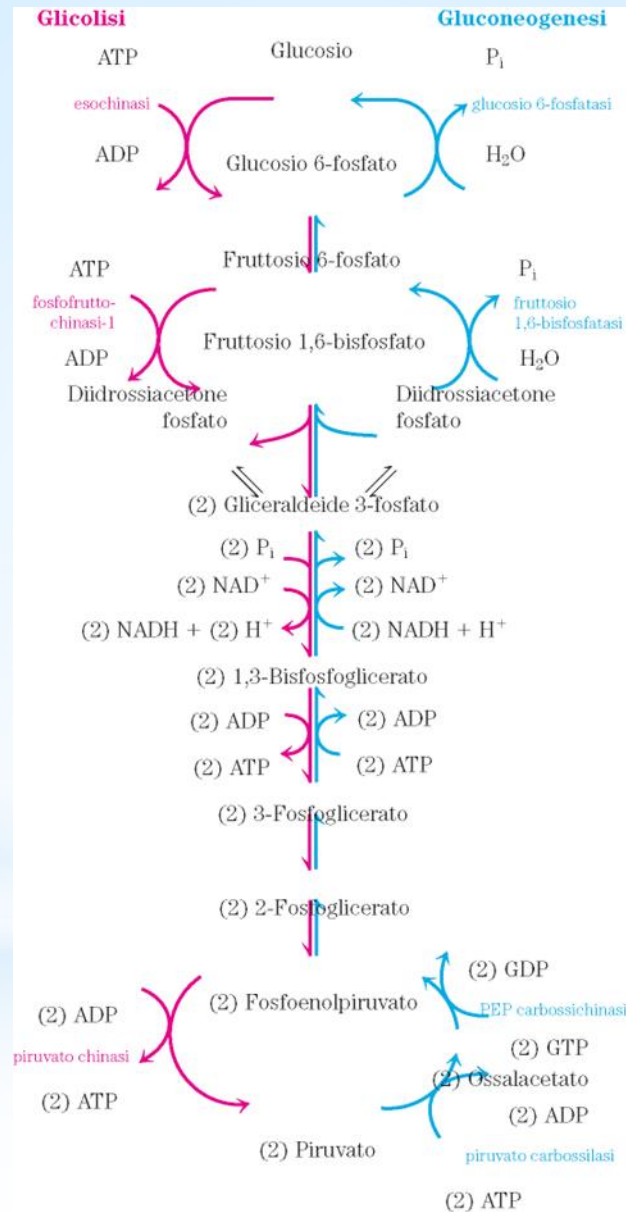
Conversione del galattosio in glucosio 1-fosfato



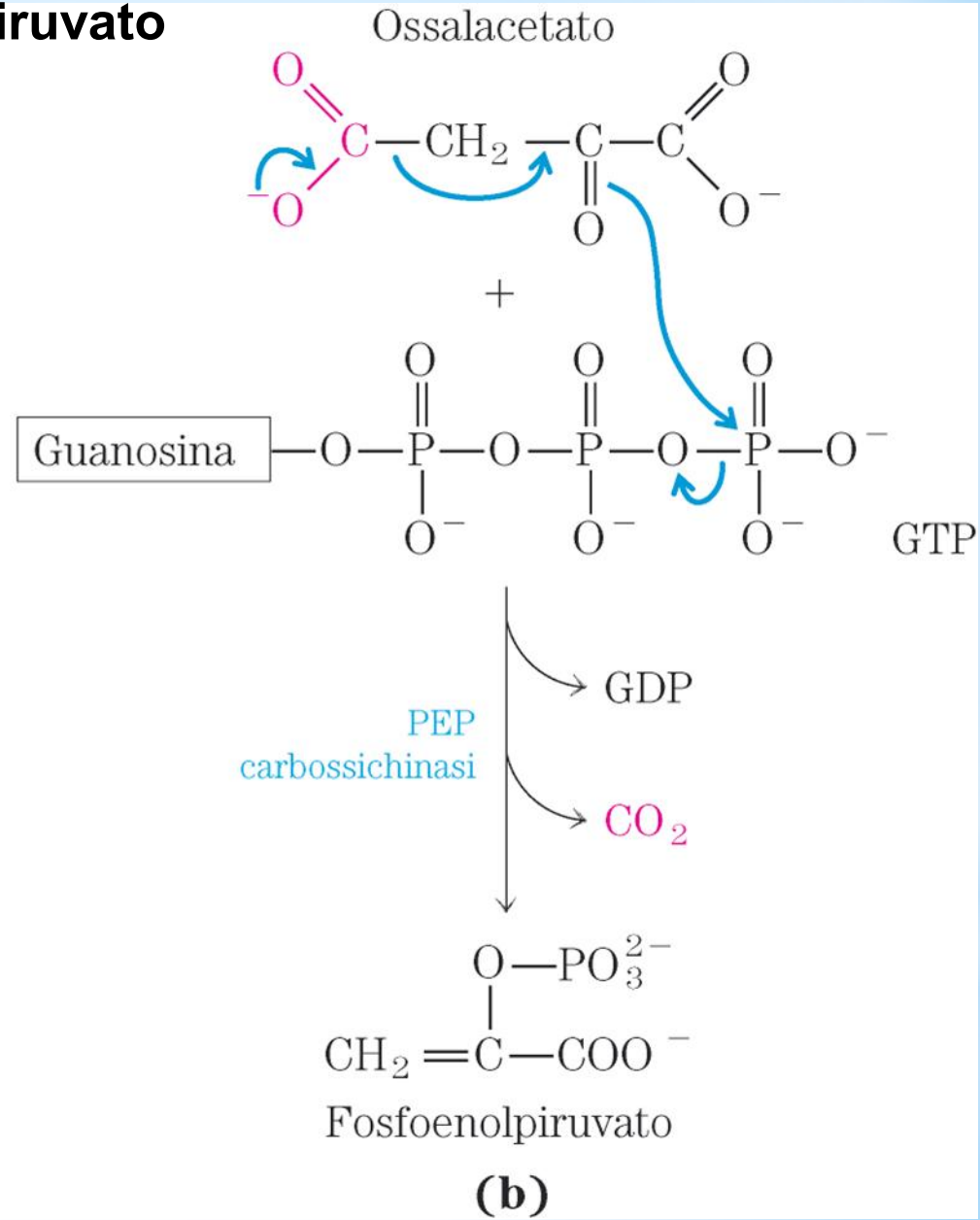
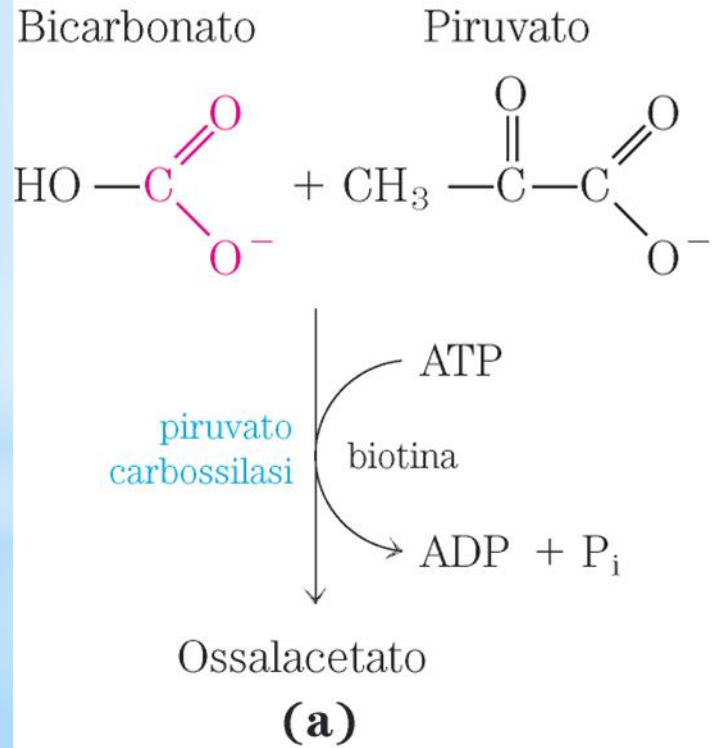
Sintesi dei carboidrati da precursori semplici



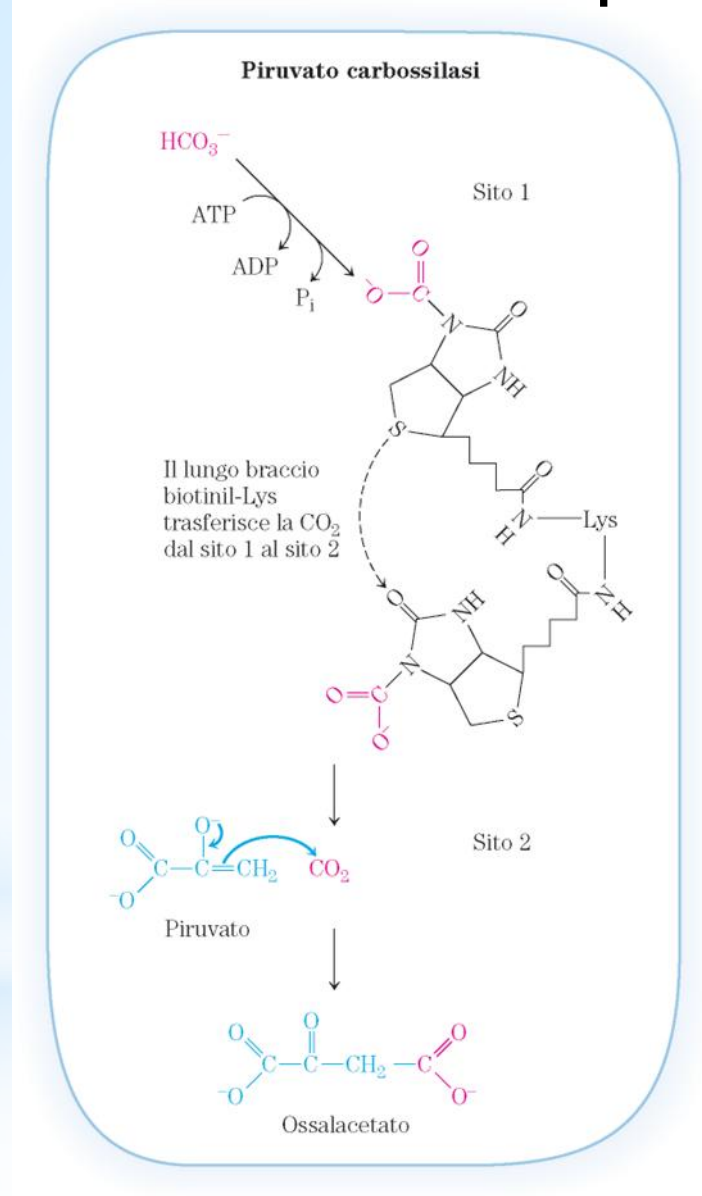
Confronto fra le reazioni della glicolisi e della gluconeogenesi nel fegato di ratto



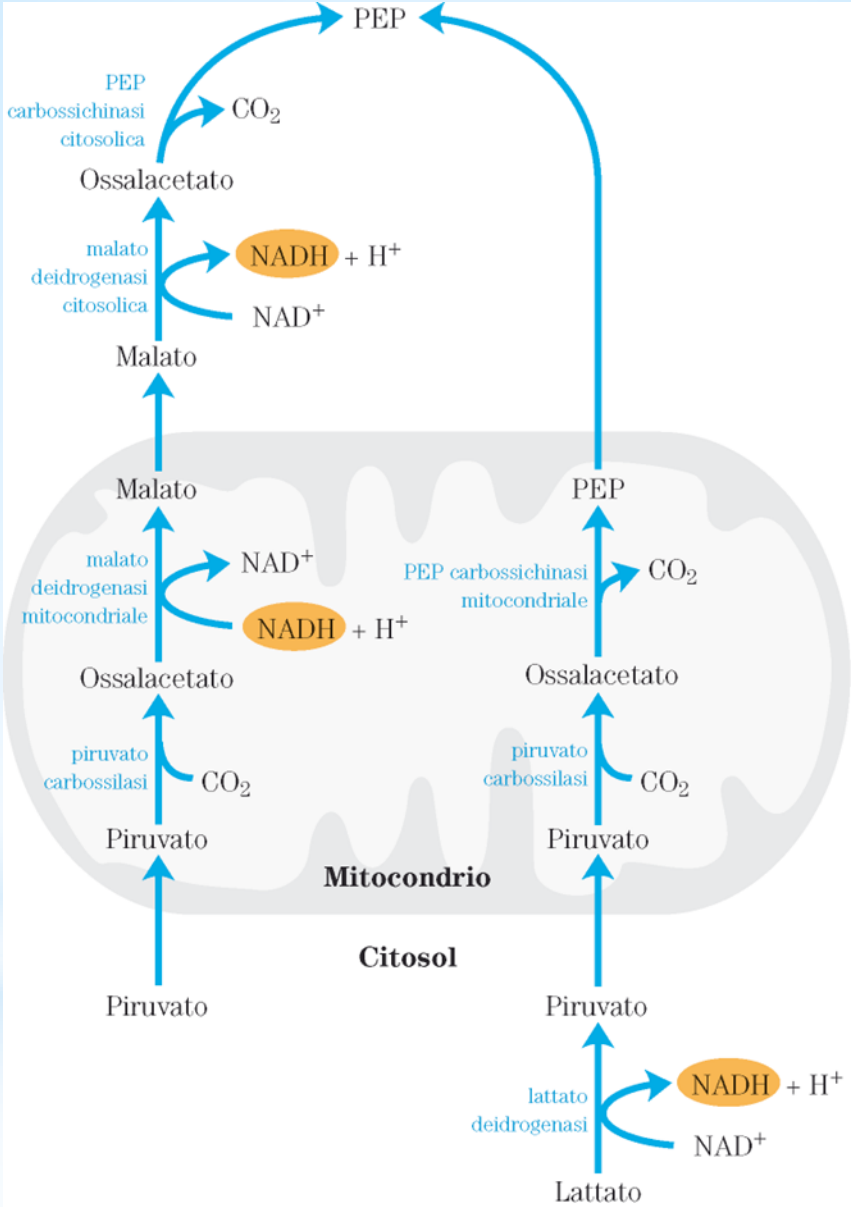
Sintesi del fosfoenolpiruvato da piruvato



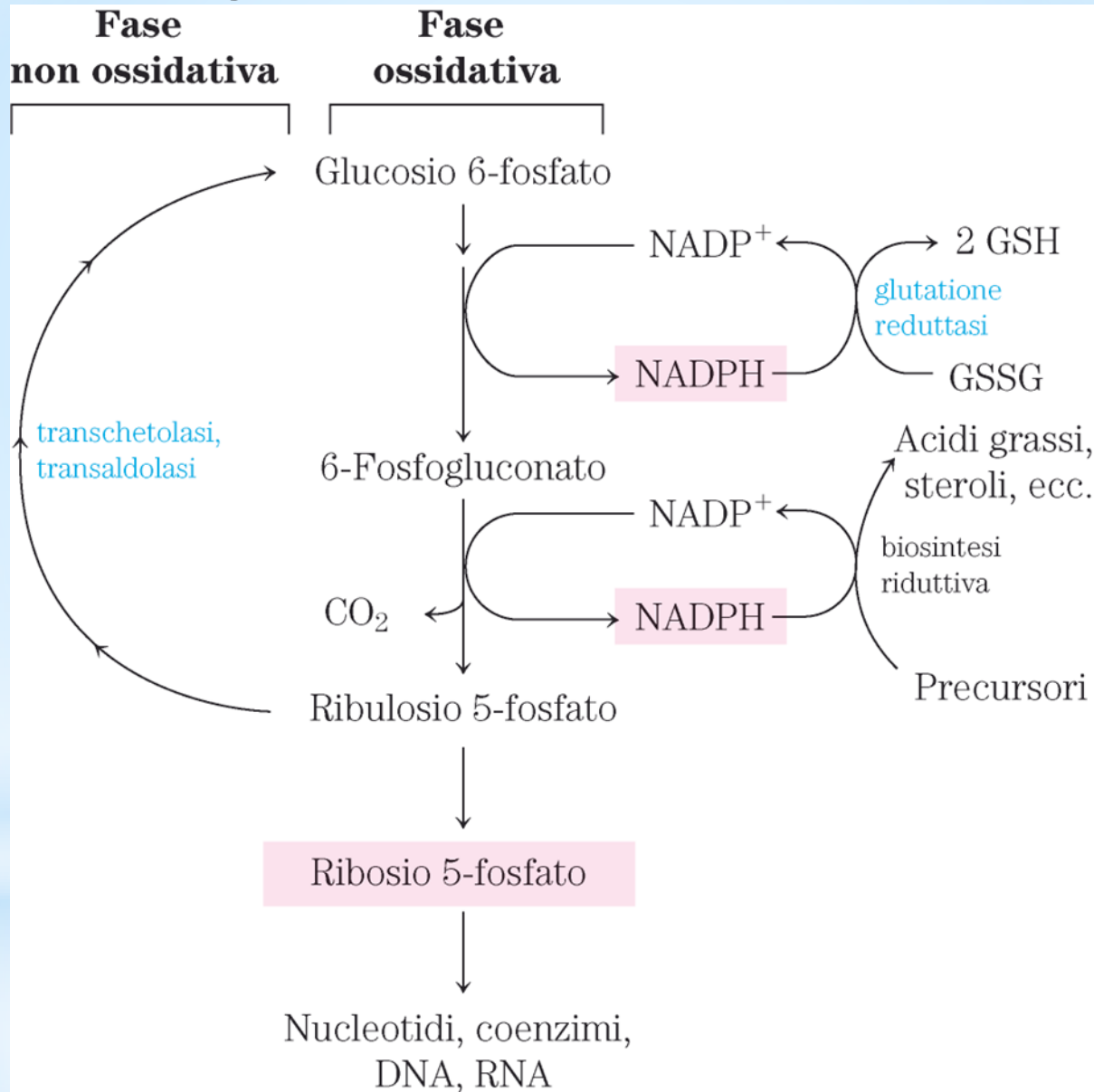
Ruolo della biotina nella reazione della piruvato carbossilasi



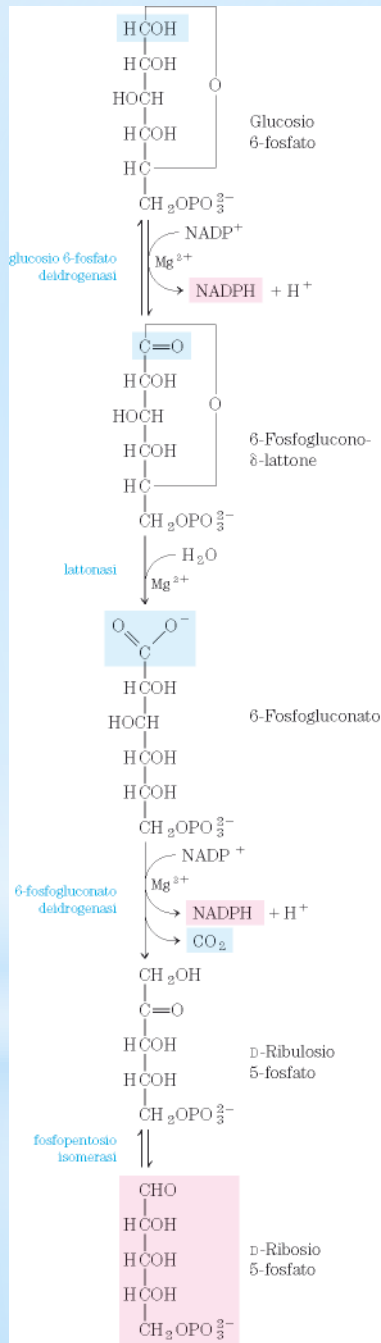
Vie alternative da piruvato a fosfoenolpiruvato



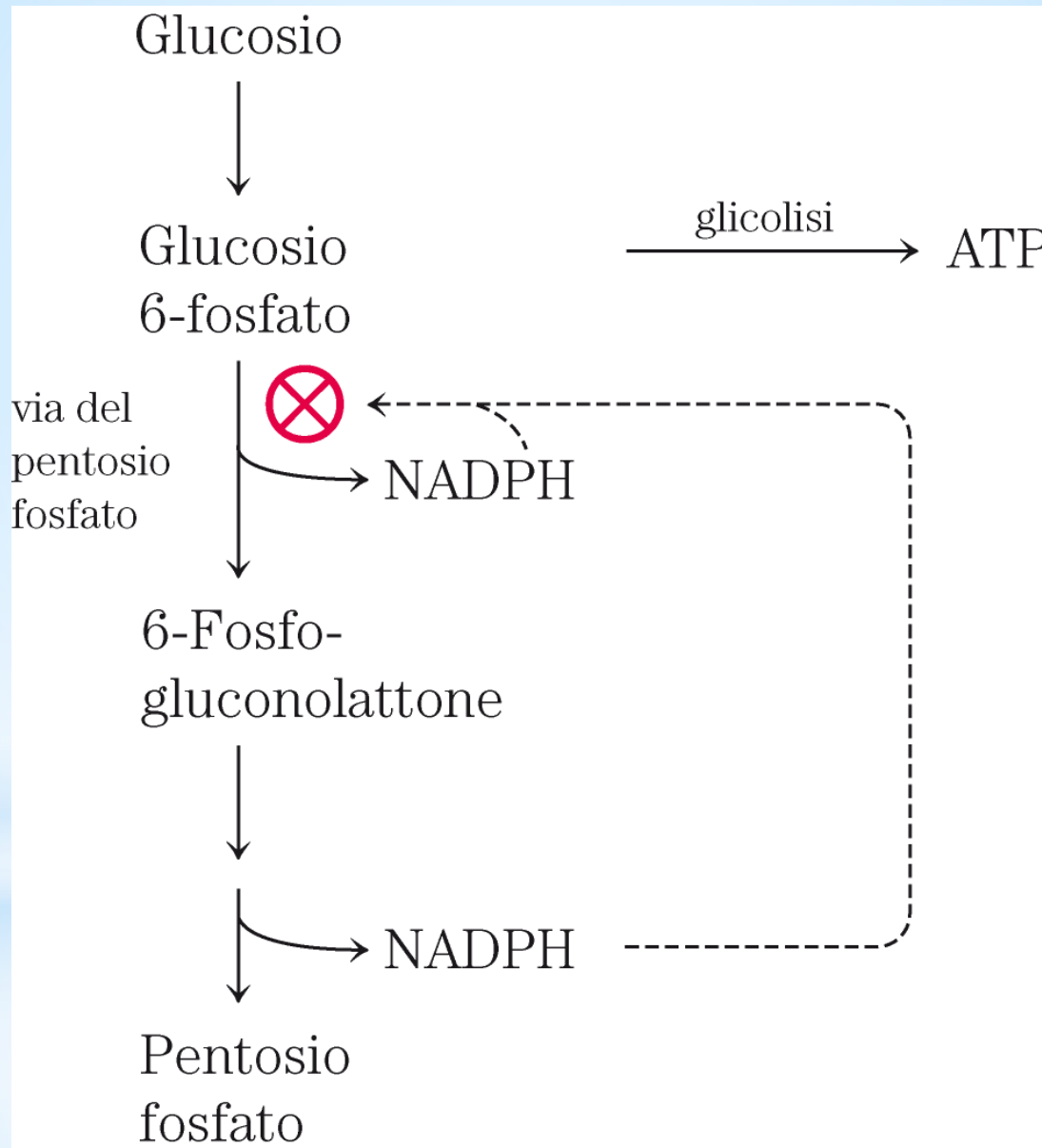
Schema generale della via del pentosio fosfato



Le reazioni ossidative della via del pentosio fosfato



Ruolo del NADPH nella regolazione della ripartizione del glucosio 6-fosfato tra la glicolisi e la via del pentosio fosfato



CONCETTI CHIAVE

1. *Destini del piruvato*

Il piruvato, prodotto finale della glicolisi, può essere indirizzato verso percorsi diversi a seconda del tessuto e delle condizioni di ossigeno: ossidazione nel ciclo dell'acido citrico (via aerobica), riduzione a lattato (fermentazione lattica), conversione in etanolo + CO₂ (fermentazione alcolica nei lieviti), o impiegato in vie anaboliche.

2. *Le due fasi della glicolisi*

La glicolisi si svolge nel citosol in 10 tappe enzimatiche:

- *Fase preparatoria* (tappe 1–5): consumo di 2 ATP per attivare il glucosio; gli esosi vengono scissi in due triosi fosfato (gliceraldeide-3-fosfato e diidrossiacetone fosfato).
- *Fase di recupero* (tappe 6–10): produzione di 4 ATP (netto +2) e 2 NADH; include due fosforilazioni a livello di substrato.

3. *Enzimi chiave e regolazione*

Tappa	Enzima	Caratteristica
1 ^a	Esochinasi / Glucochinasi	Reazione irreversibile; la glucochinasi è isoenzima epatico con diverse proprietà cinetiche
6 ^a	Gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi	Prima produzione di composto ad alta energia (1,3-bisfosfoglicerato); inibita dall'iodoacetato
7 ^a	Fosfoglicerato chinasi	Prima fosforilazione a livello di substrato
10 ^a	Piruvato chinasi	Seconda fosforilazione a livello di substrato

4. Bilancio energetico complessivo

Via	ATP prodotti
Fermentazione lattica	2 ATP netti
Fermentazione alcolica	2 ATP netti
Glicolisi aerobica (+ riossidazione NADH)	8 ATP totali

La glicolisi da sola recupera solo il 5,2% dell'energia totale del glucosio (2840 kJ/mol).

5. Fermentazione lattica e isoenzimi LDH

La riduzione del piruvato a lattato serve a rigenerare NAD^+ , indispensabile per continuare la glicolisi in condizioni anaerobiche. La lattato deidrogenasi (LDH) è un tetramero con due subunità (M e H) che formano 5 isoenzimi ($\text{M}_4 \rightarrow \text{H}_4$), distribuiti diversamente nei tessuti: il muscolo ha un rapporto NADH/NAD^+ alto, il fegato basso.

Tessuti che dipendono principalmente dalla fermentazione lattica: eritrociti, leucociti, cornea, cristallino, porzioni della retina, midollare renale, testicoli, fibre muscolari bianche.

6. Gluconeogenesi

Sintesi di glucosio a partire da precursori semplici (piruvato, lattato, amminoacidi glucogenici, glicerolo), prevalentemente nel fegato. Non è la semplice inversione della glicolisi: tre tappe della glicolisi sono irreversibili e vengono aggirate da reazioni bypass specifiche, tra cui la sintesi del fosfoenolpiruvato tramite piruvato carbossilasi (che richiede la biotina come cofattore) e PEPCK.

7. Via del pentosio fosfato

Via alternativa al catabolismo del glucosio-6-fosfato con due funzioni principali:

- Produzione di NADPH (potere riducente per biosintesi e difesa antiossidante).
- Produzione di ribosio-5-fosfato (precursore di nucleotidi e acidi nucleici).

Il rapporto NADPH/NADP⁺ regola la distribuzione del glucosio-6-fosfato tra glicolisi e via del pentosio fosfato.