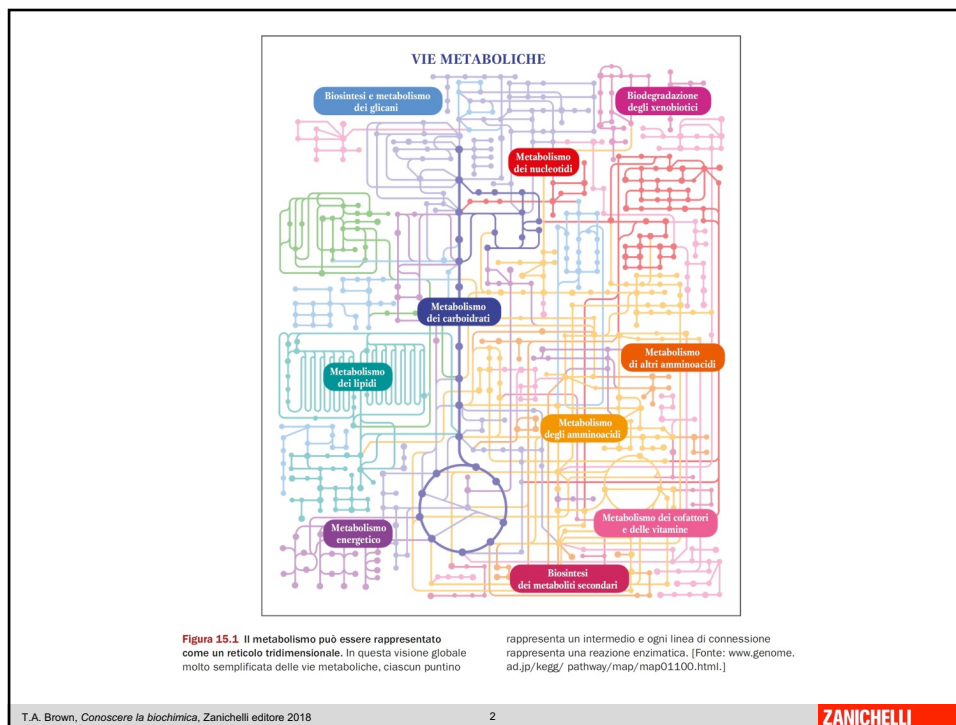


1



2

DESTINI DEL GLUCOSIO



3

GLICOLISI

4

IL TRASPORTO DEL GLUCOSIO NELLE CELLULE

Il glucosio viene trasportato dal sangue nelle varie cellule in base al gradiente di concentrazione e la diffusione è facilitata da carriers specifici, i trasportatori di glucosio chiamati **GLUT**

I **GLUT (1-5)** sono proteine di membrana costituite da 12 tratti intermembrana

I 5 tipi di **GLUT** hanno una differente espressione tissutale

Si definisce la costante di trasporto K_T come la concentrazione del substrato (glucosio) alla quale si raggiunge una velocità di trasporto pari alla metà della V_{max} di saturazione del trasportatore. Analogamente alla K_m , K_T + alte significano minore affinità del substrato per il trasportatore

5

GLUT-1 e GLUT-3: (GLUT-1 negli eritrociti ed encefalo; GLUT-3 nei neuroni) sono espressi in tutte le cellule e sono responsabili del trasporto basale del glucosio ad una velocità pressoché costante. La concentrazione fisiologica del glucosio nel sangue (glicemia) è 5 mM o 90 mg/100 ml ed è superiore, ma non saturante, rispetto alla K_T 1mM di questi trasportatori di glucosio

GLUT 5: presente nelle cellule epiteliali dell'intestino tenue. Libera il glucosio captato dal lume intestinale verso il circolo sanguigno

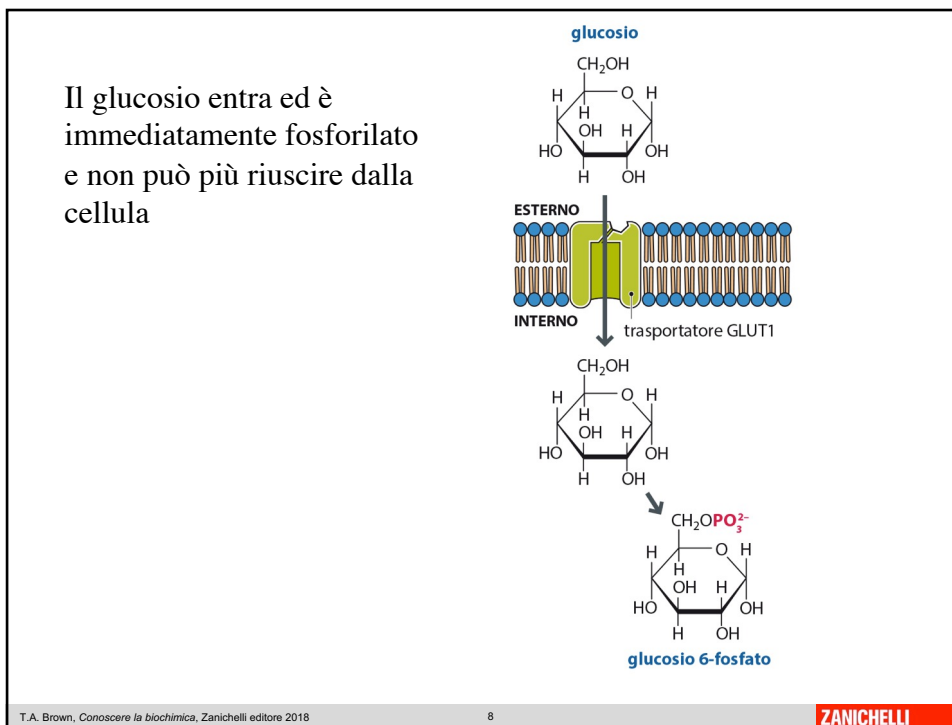
GLUT-2: presente nel fegato, nelle cellule β del pancreas, nel rene: l'elevata K_T (15-20 mM) significa che in questi tessuti la velocità di ingresso aumenta quando il glucosio è in eccesso. Inoltre il pancreas risponde all'eccesso di glucosio modulando la secrezione di insulina

GLUT-4: K_T 5mM trasportatore di glucosio nel muscolo scheletrico, nel muscolo cardiaco e nel tessuto adiposo. Quando aumenta l'insulina aumentano i trasportatori GLUT-4 presenti sulla membrana di queste cellule

6



7



8

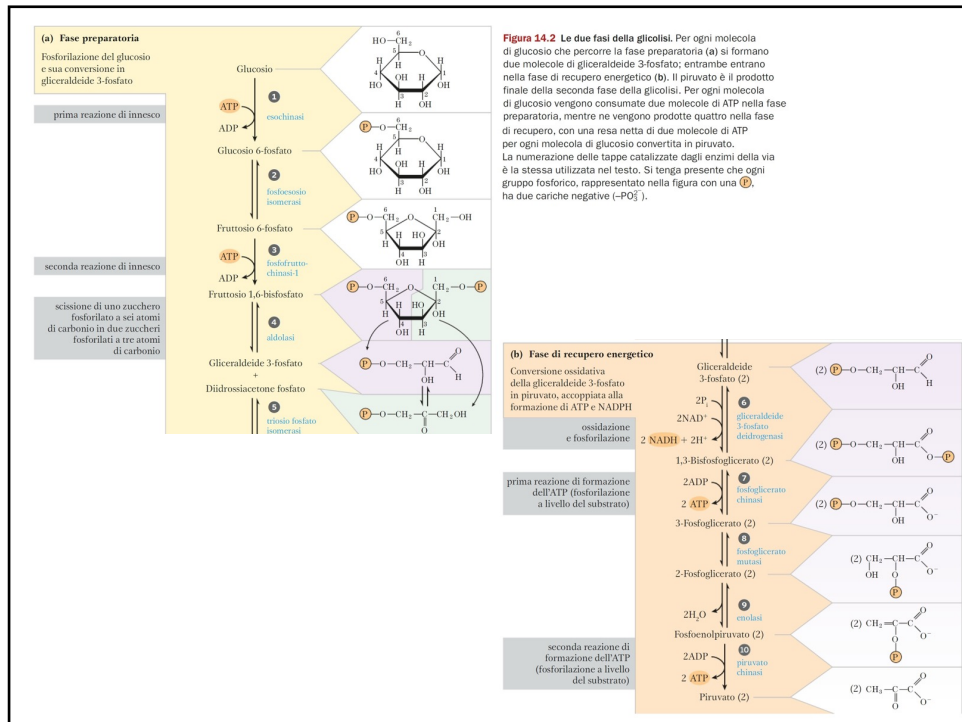
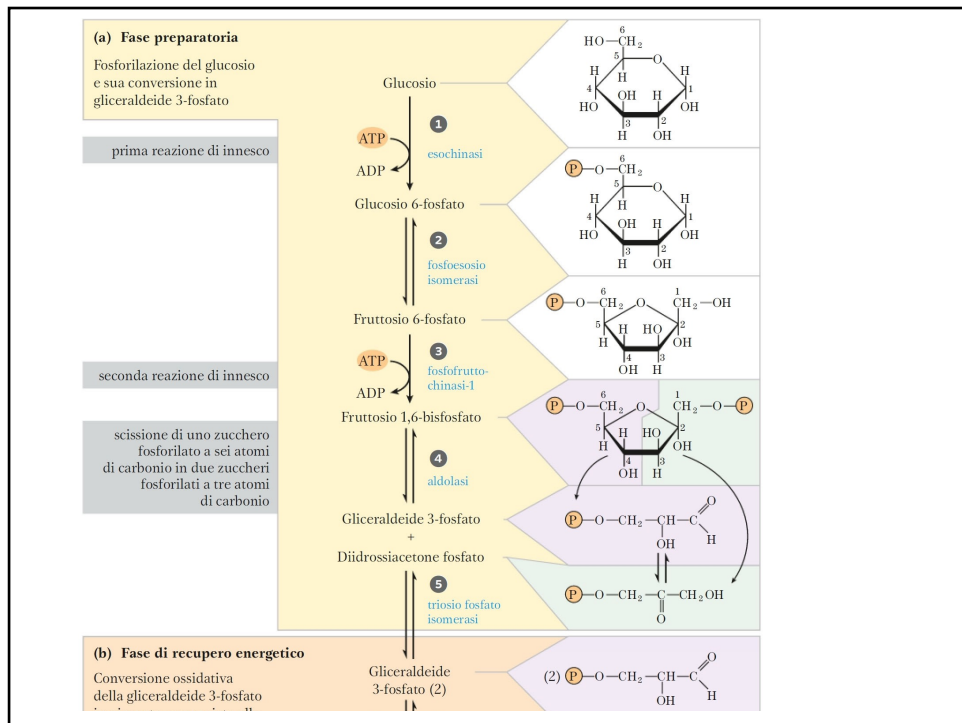
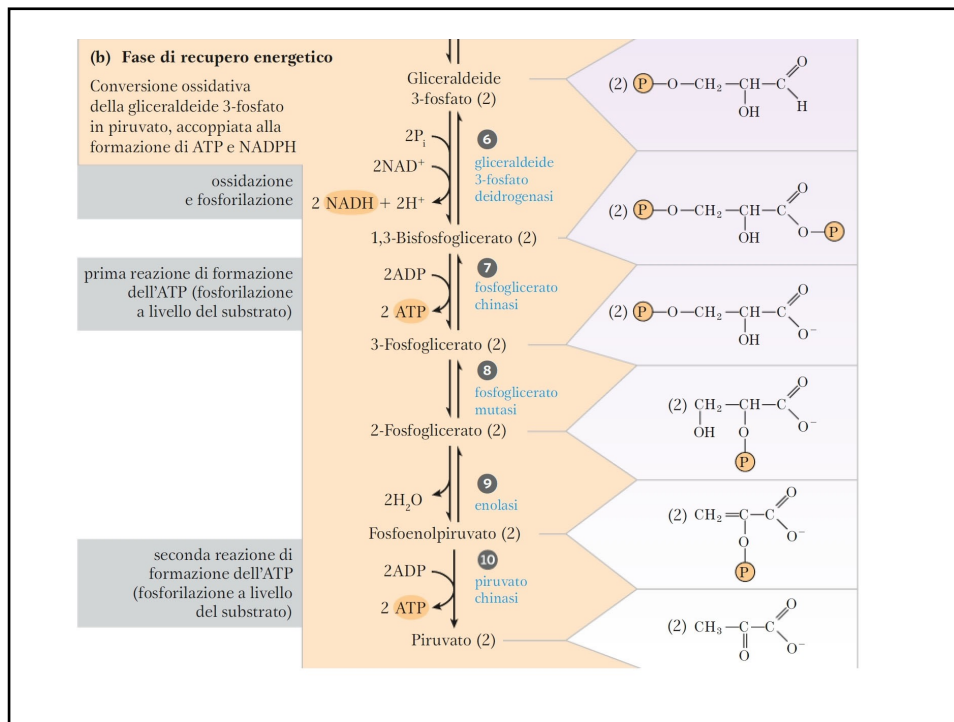


Figura 14.2 Le due fasi della glicolisi. Per ogni molecola di glucosio che percorre la fase preparatoria (a) si formano due molecole di gliceraleide 3-fosfato; entrambe entrano nella fase di recupero energetico (b). Il piruvato è il prodotto finale della seconda fase della glicolisi. Per ogni molecola di glucosio vengono consumate due molecole di ATP nella fase preparatoria, mentre ne vengono prodotte quattro nella fase di recupero, con una resa netta di due molecole di ATP per ogni molecola di glucosio convertita in piruvato. La numerazione delle tappe catalizzate dagli enzimi della via è la stessa utilizzata nel testo. Si tenga presente che ogni gruppo fosforico, rappresentato nella figura con una **P**, ha due cariche negative (-PO₄⁻).

9

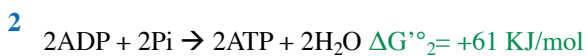
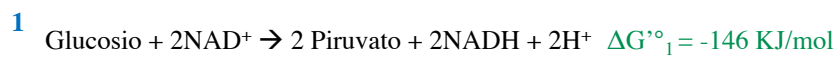


10



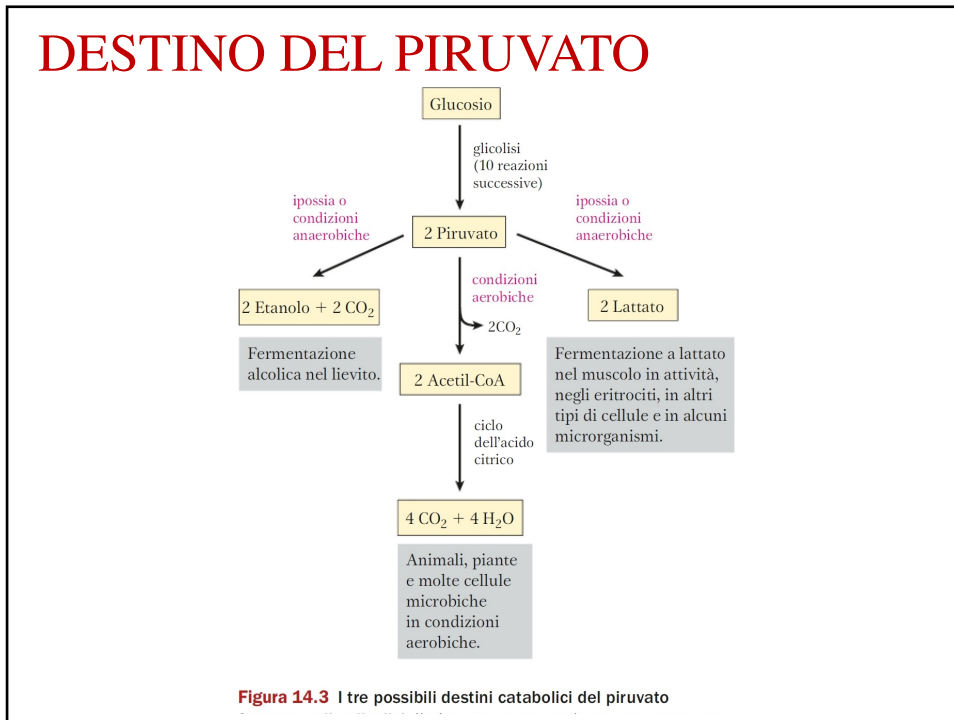
11

Formazione di ATP e NADH accoppiata alla Glicolisi

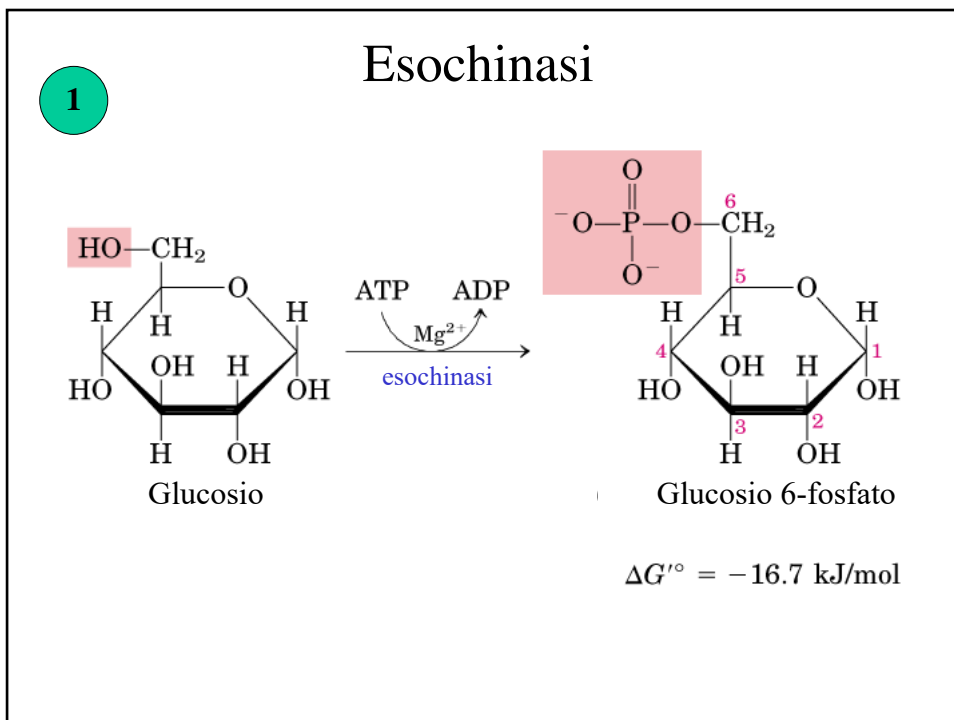


$$\Delta G'^{\circ}_s = \Delta G'^{\circ}_1 + \Delta G'^{\circ}_2 = -146 \text{ KJ/mol} + 61 \text{ KJ/mol} = -85 \text{ KJ/mol}$$

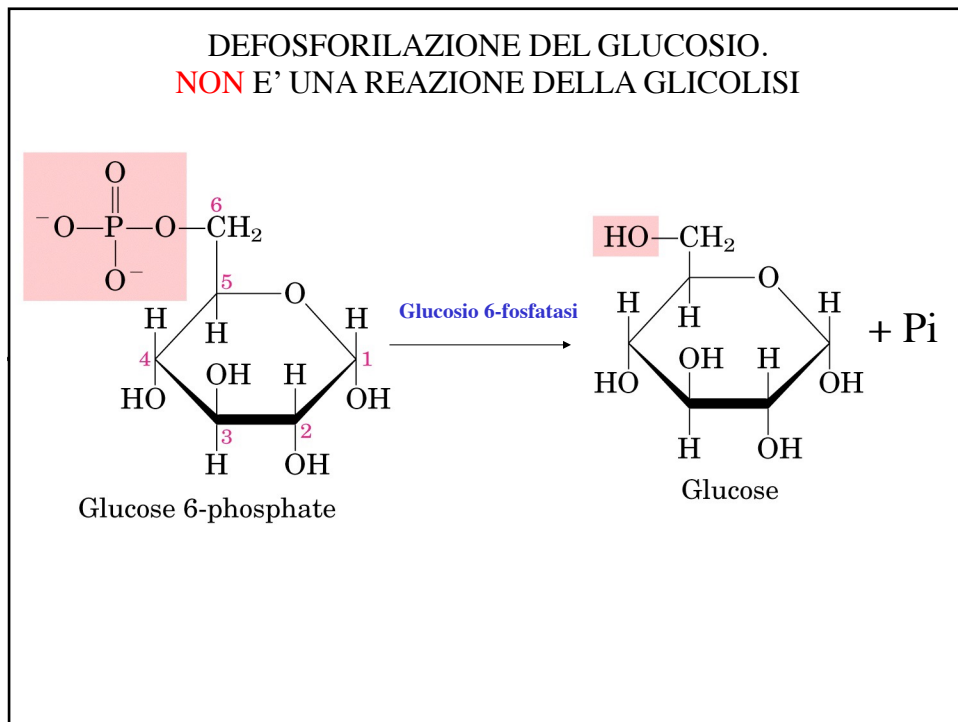
12



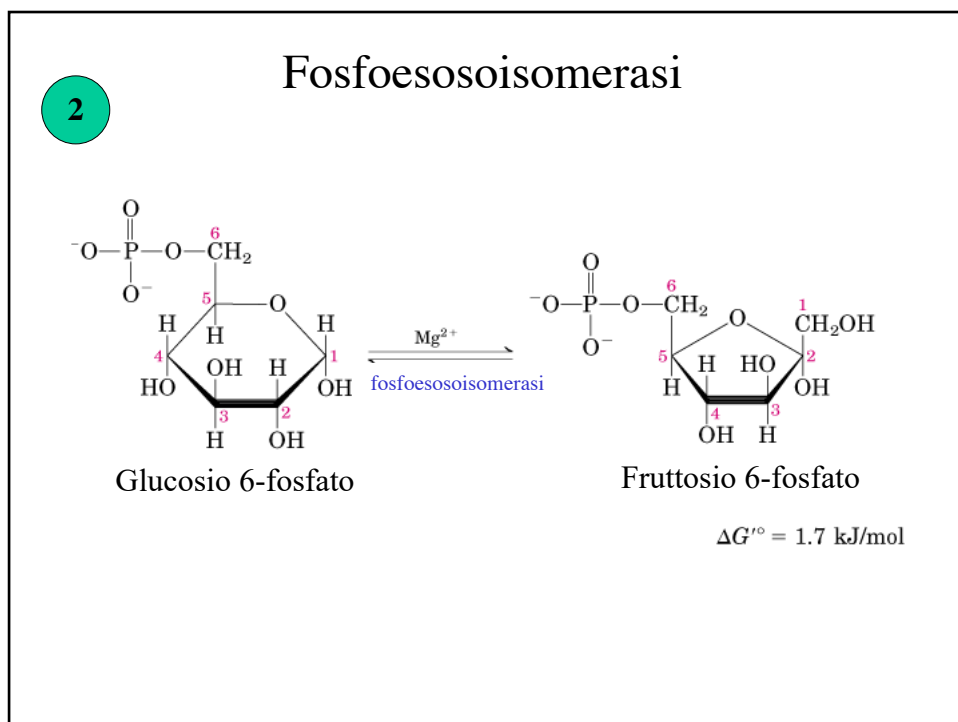
13



14



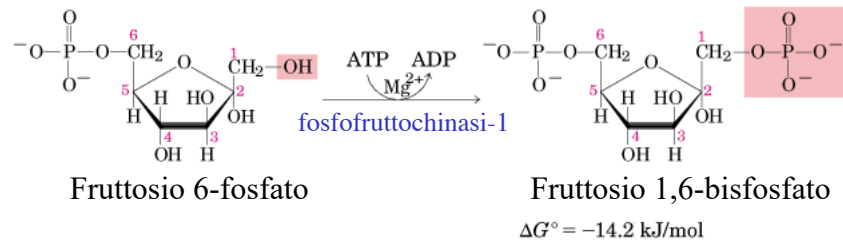
15



16

3

Fosfofruttochinasi-1

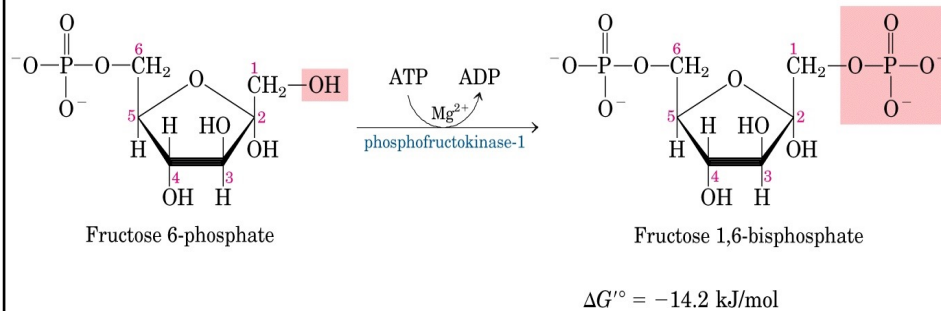


PFK-1 è soggetta ad una forte regolazione allosterica:

- PFK-1 è inibita da alte concentrazioni di ATP;
- PFK-1 è attivata da alte concentrazioni di ADP e AMP, e ridotte concentrazioni di ATP.

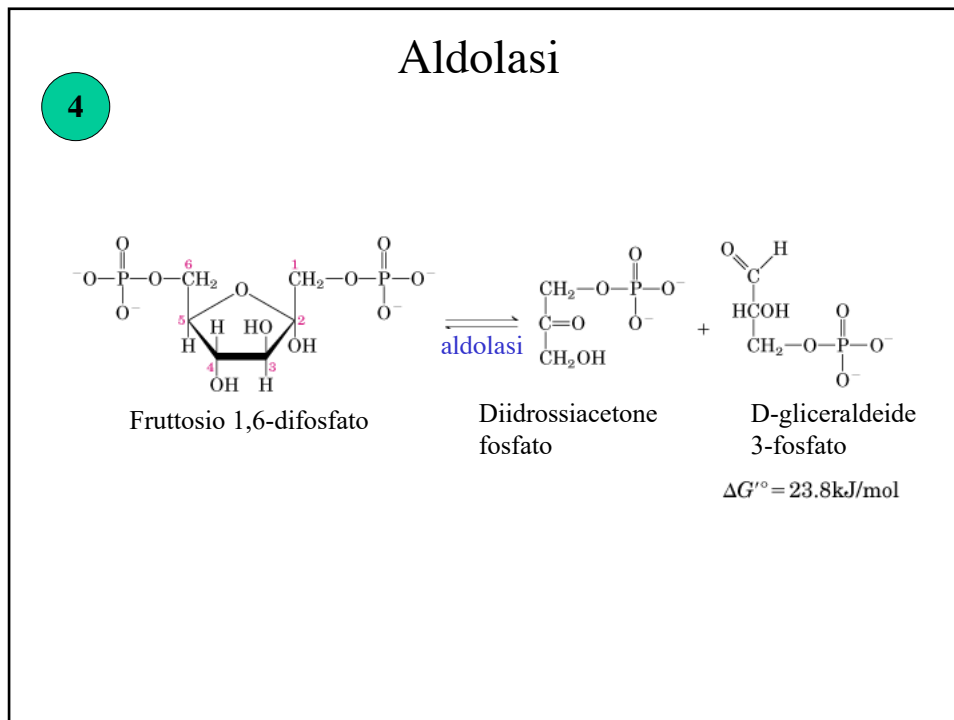
17

PRINCIPALE TAPPA DI REGOLAZIONE DELLA GLICOLISI

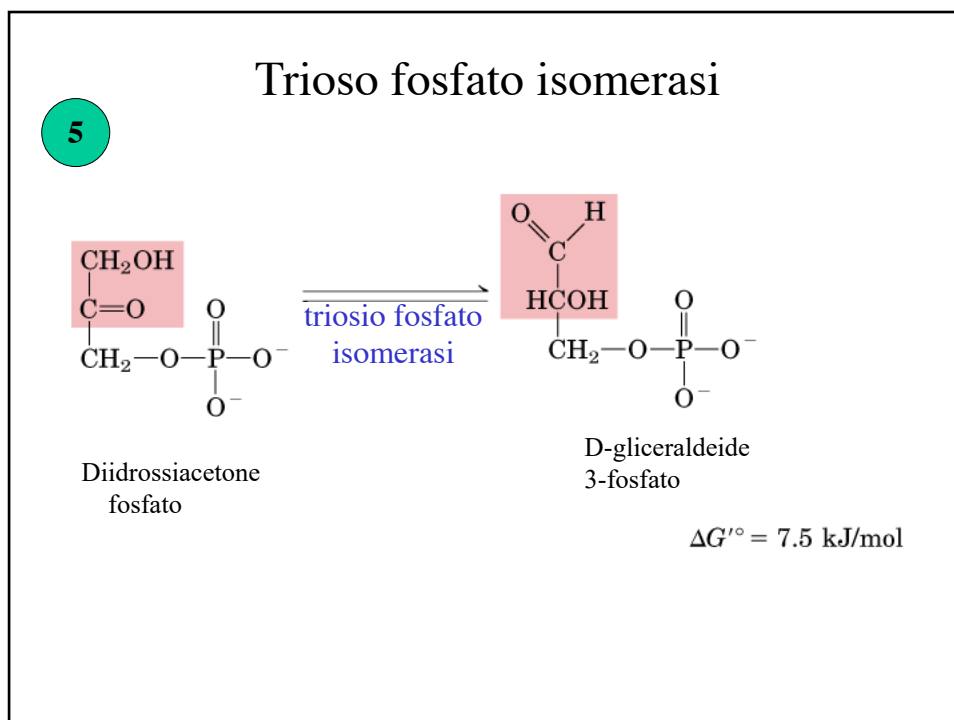


PFK-1 E' INIBITA DA ALTE CONCENTRAZIONI DI ATP;
PFK-1 E' ATTIVATA DA ALTE CONCENTRAZIONI DI ADP E AMP.

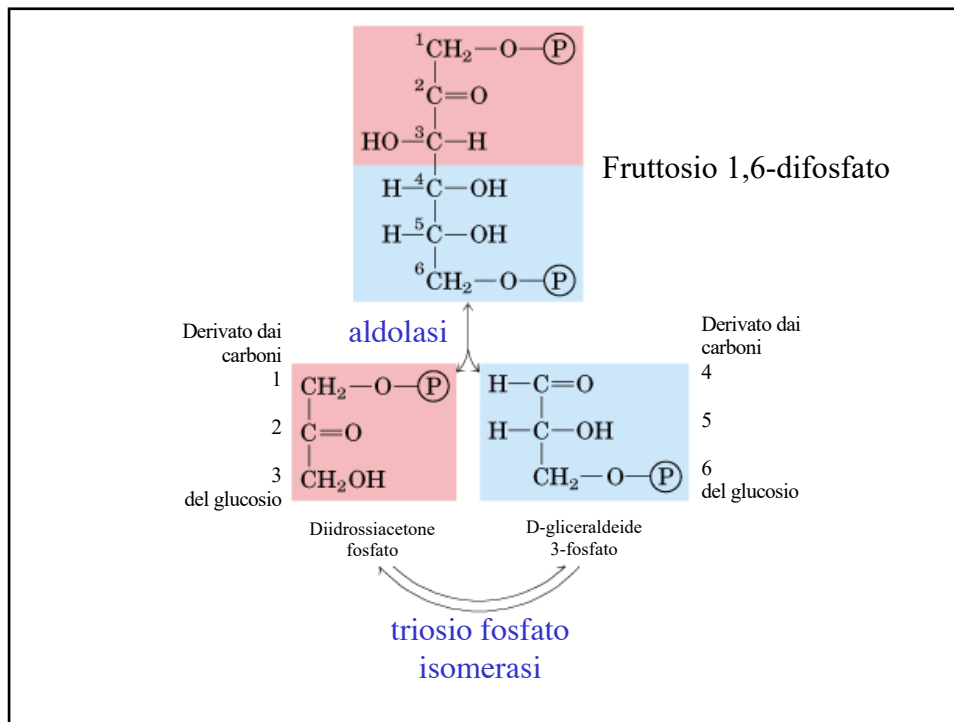
18



19



20



21

LO STEP OSSIDATIVO DELLA GLICOLISI È NAD DIPENDENTE

La $[NAD^+]$ è bassa nel citoplasma e deve essere rigenerato

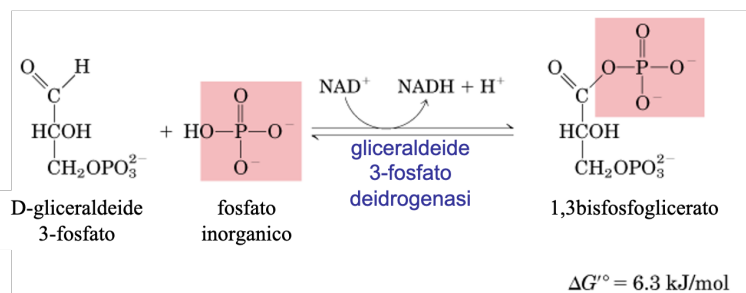
L'energia libera ottenuta dall'ossidazione del carbonio aldeidico è utilizzata per formare un legame ad alta energia fosfoanidridico. *Tipica reazione accoppiata.*

Tale energia libera verrà subito utilizzata nella reazione successiva di fosforilazione.

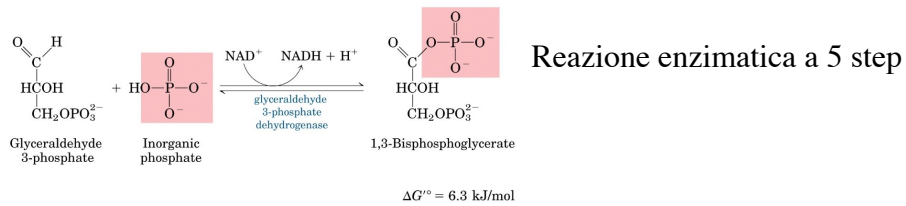
L'intermedio aldeidico ossidato legato all'enzima è l'intermedio di accoppiamento

6

Gliceraleide 3-fosfato deidrogenasi

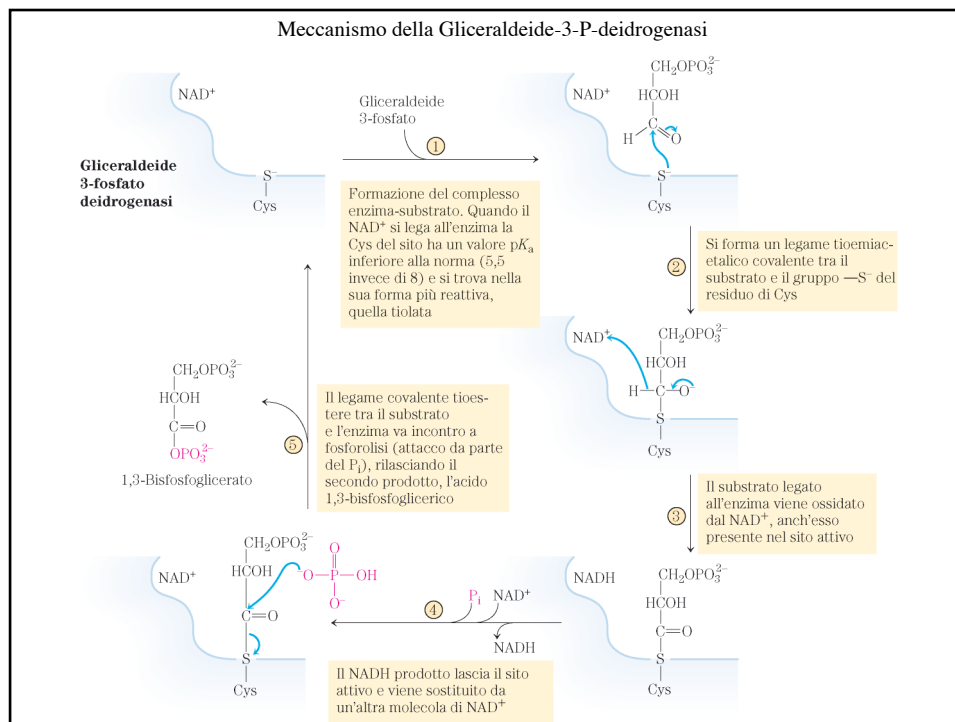


22

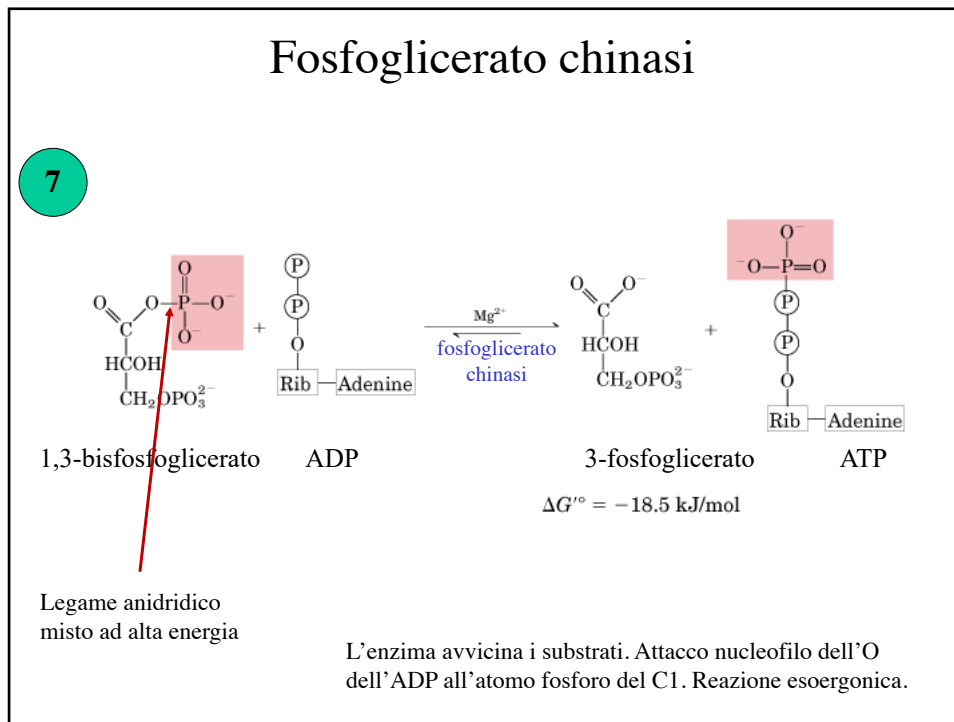


- 1) La Gliceraleide 3-P e il NAD^+ si legano al sito attivo
- 2) Il gruppo $-\text{SH}$ di un residuo di cisteina del sito attivo dell'enzima attacca da nucleofilo il C aldeidico e forma un *tioemiacetale*
- 3) Il *tioemiacetale* è ossidato a tioestere mediante il trasferimento di ione idruro del C1 aldeidico al NAD^+ che diventa NADH . Il tioestere con l'enzima è **l'intermedio comune che accoppia 2 reazioni**
- 4) Il NADH lascia l'enzima ed è sostituito da un nuovo NAD^+
- 5) L'intermedio tioestere subisce l'attacco nucleofilo del P_i rigenerando enzima libero e 1,3-difosfoglicerato. Si forma un anidride mista ad alta energia

23



24

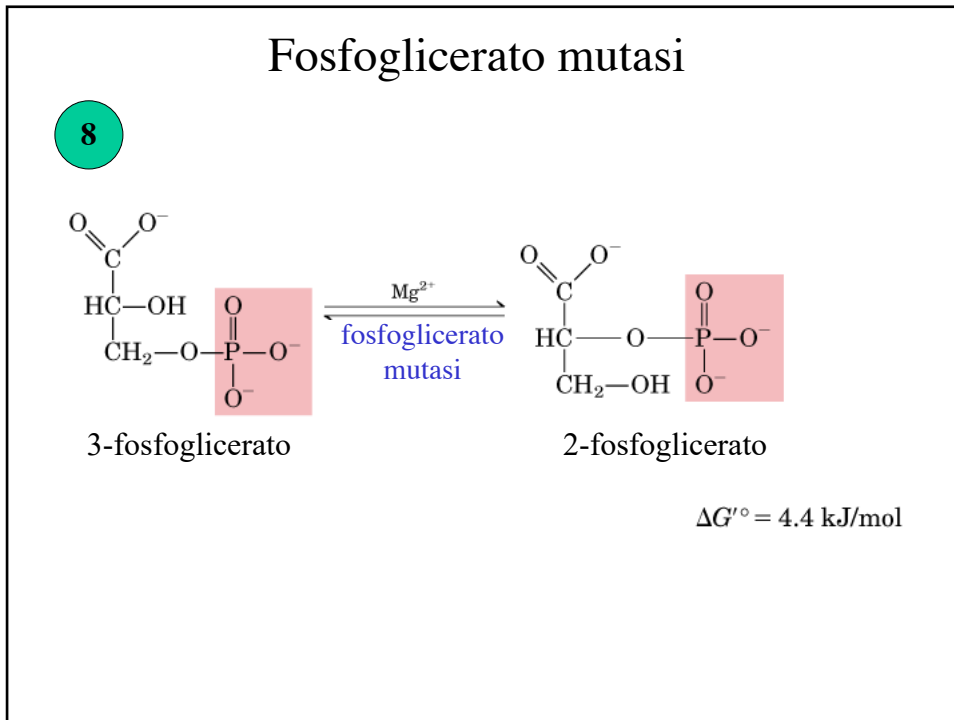


25

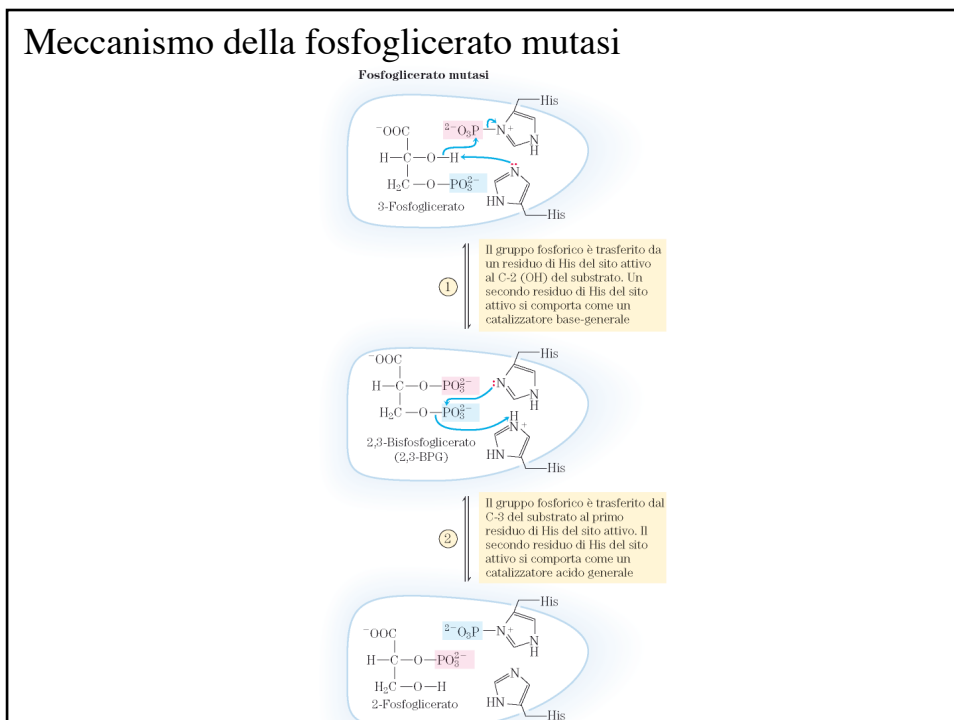
Logica chimica delle reazioni 8 e 9 :

Servono a formare un composto ad alta energia la cui idrolisi permette la sintesi successiva di una molecola di ATP (reazione 10)

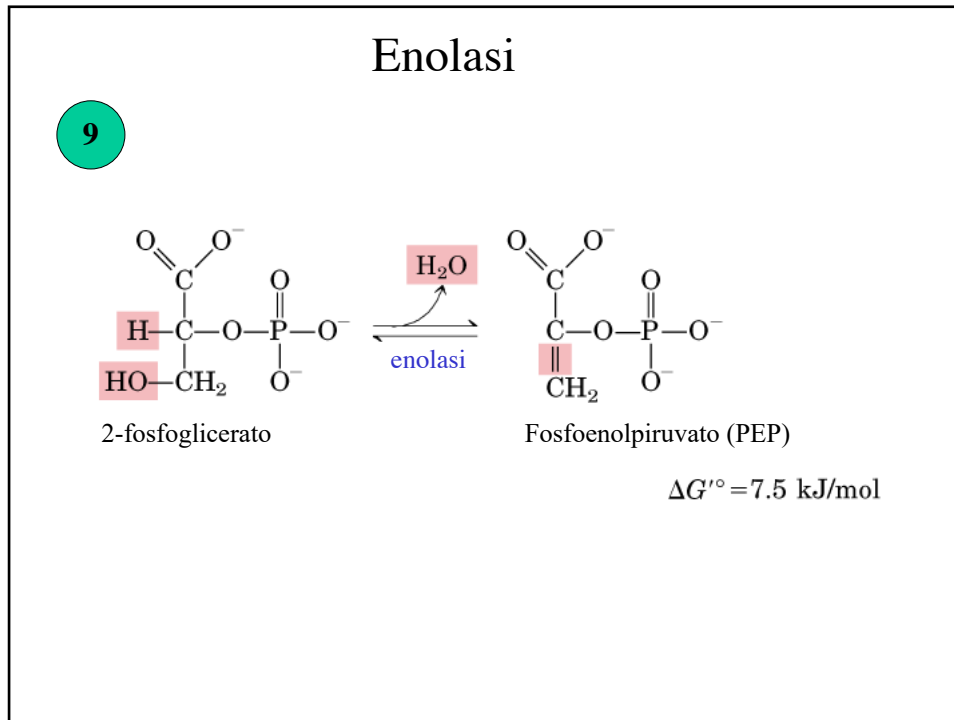
26



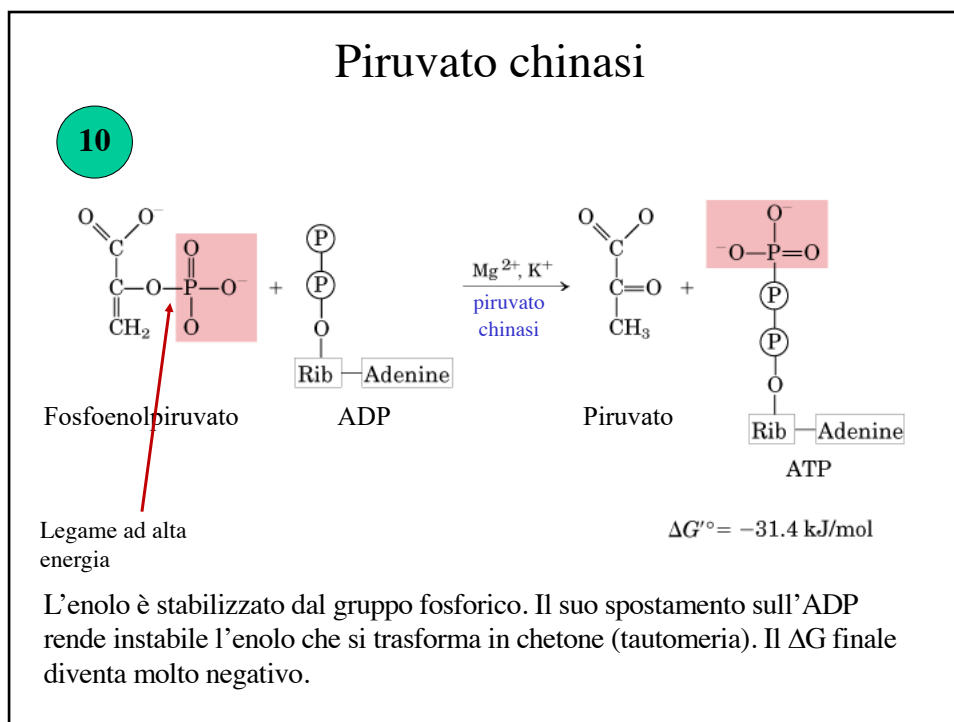
27



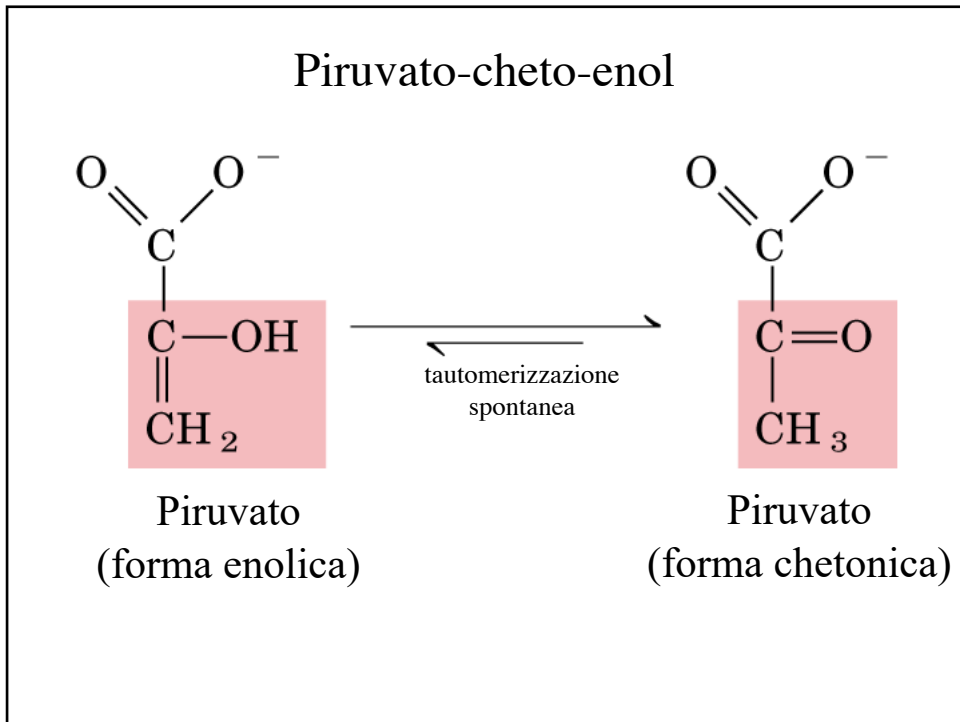
28



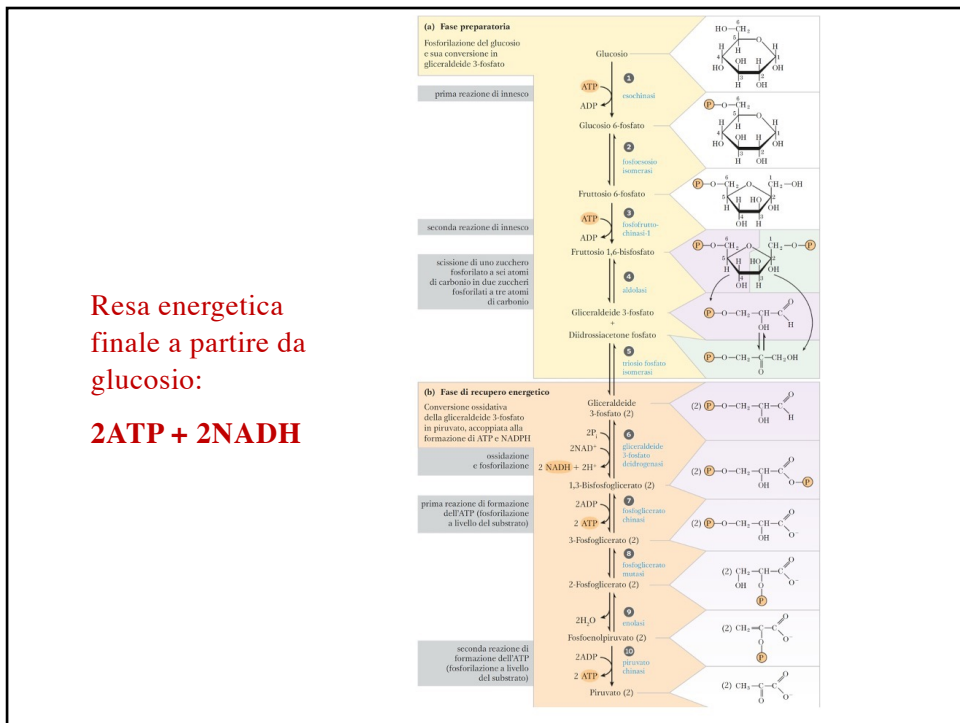
29



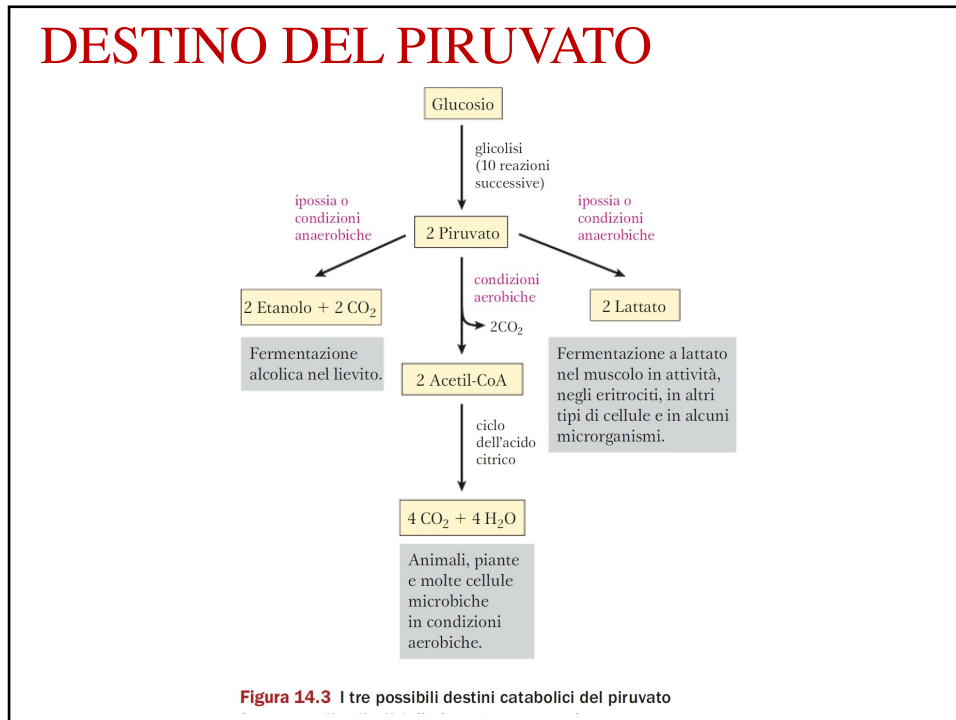
30



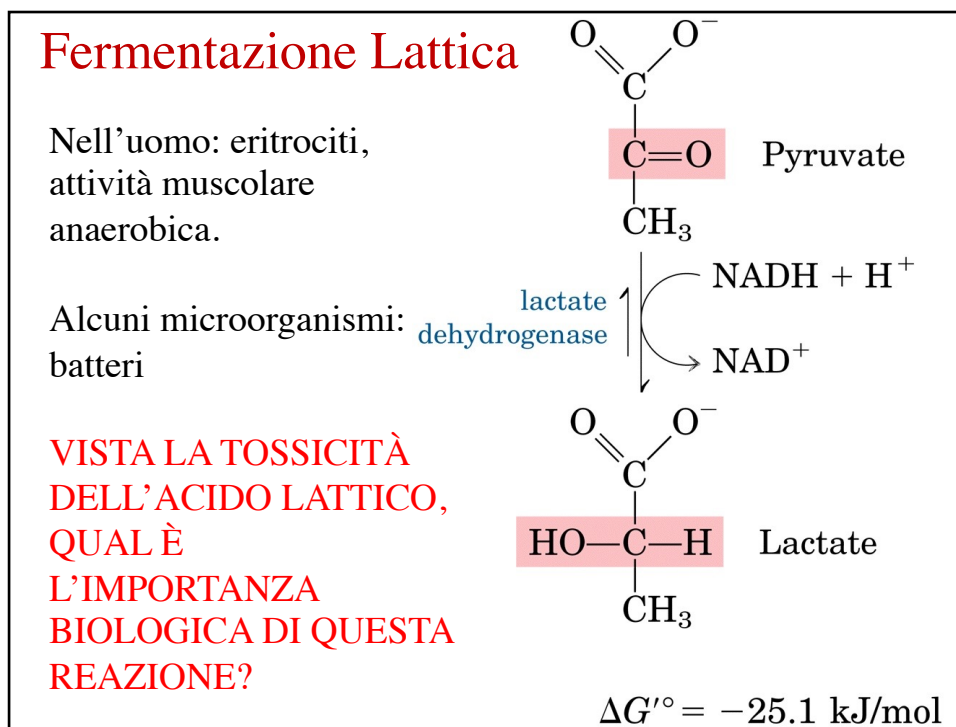
31



32

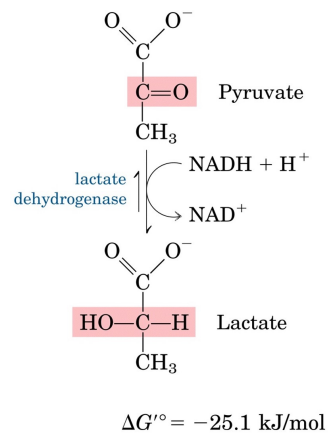


33



34

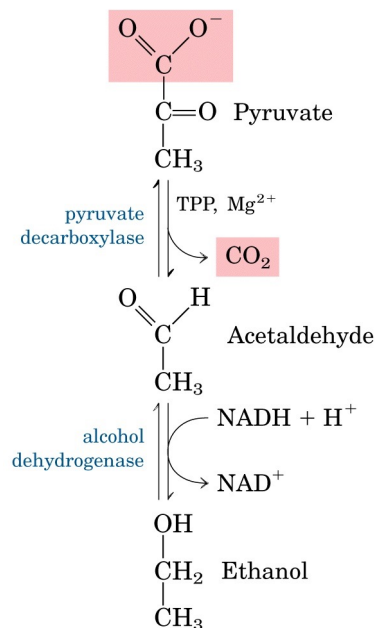
Fermentazione Lattica



La reazione della LDH è reversibile e la direzione dipende dal rapporto $\text{NADH} + \text{H}^+ / \text{NAD}^+$ e dalla concentrazioni intracellulari di lattato e piruvato. Il lattato è rilasciato dal muscolo nel sangue e assunto da fegato e muscolo cardiaco che lo ossidano, nella reazione inversa della LDH, a piruvato. Il fegato può utilizzare il piruvato per formare glucosio nella gluconeogenesi (Ciclo di Cori), mentre il cuore lo ossida completamente nel ciclo di Krebs per ricavare energia.

35

Fermentazione Alcolica

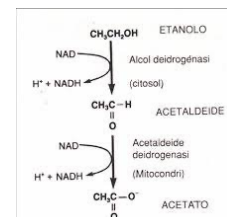


I primi esperimenti di biochimica fatti dall'uomo:

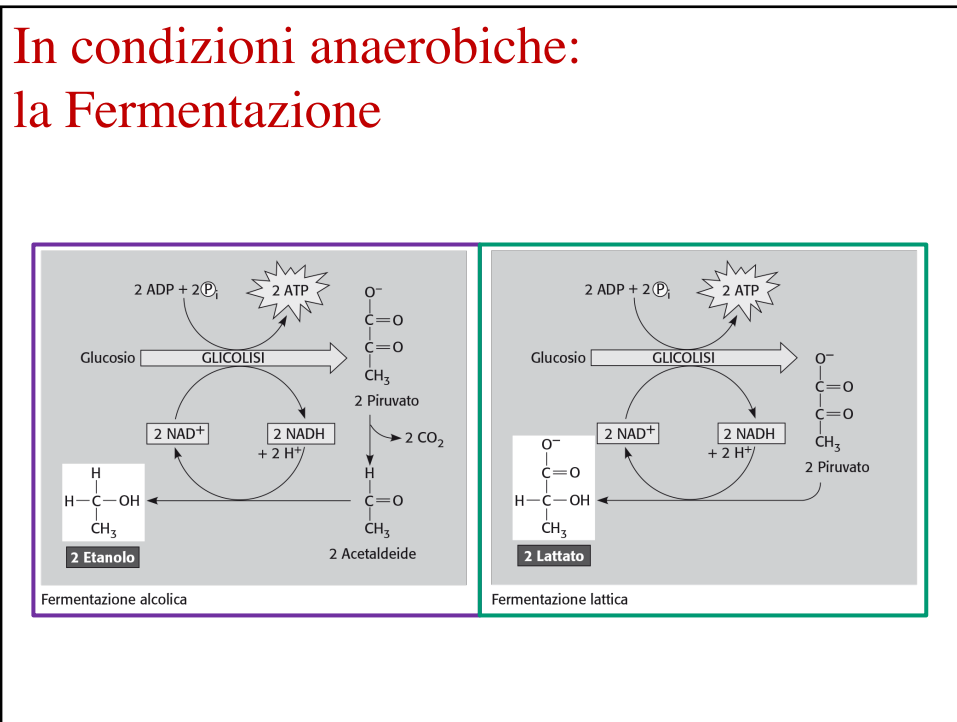
-produzione di vino, birra (etanolo)

-lievito *Saccharomices cerevisiae* panificazione (CO_2)

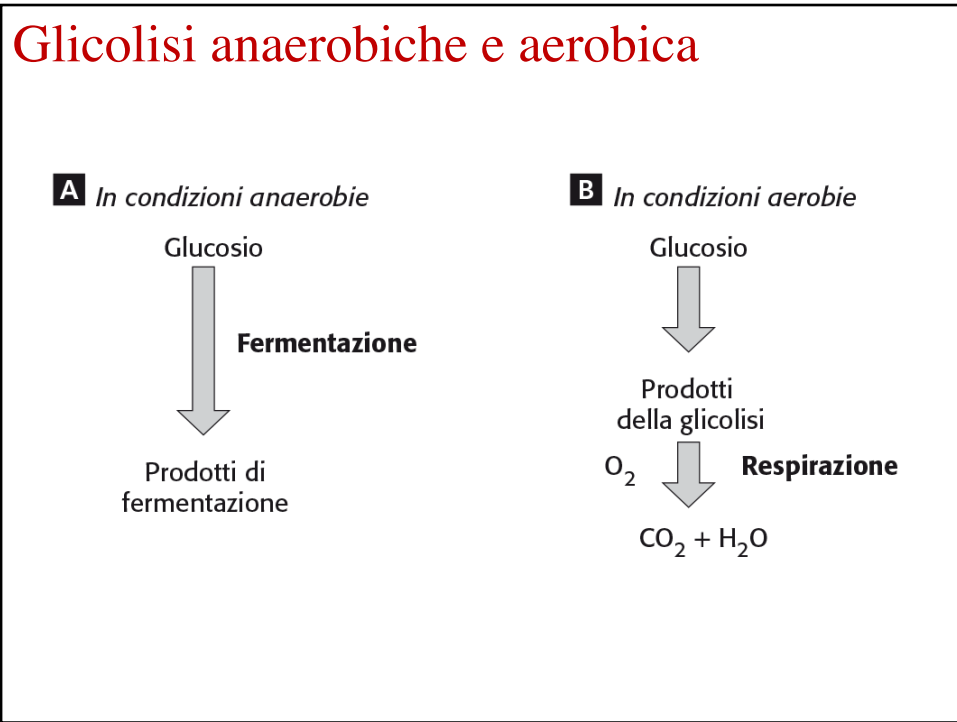
-yogurt dal latte (lattosio) mediante batteri, es. *lactobacillus bulgaricus*.



36



37



38

Regolazione ormonale della Glicolisi

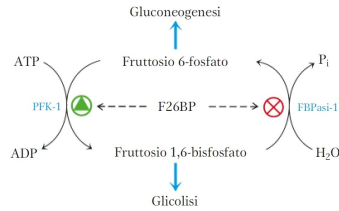


Figura 15.12 Ruolo del fruttosio 2,6-bisfosfato nella regolazione della glicolisi e della gluconeogenesi. Il fruttosio 2,6-bisfosfato (F26BP) ha effetti opposti sulle attività enzimatiche della fosfofruttochinasi-1 (PFK-1, enzima glicolitico) e della fruttosio 1,6-bisfosfatasi (FBPasi-1, enzima gluconeogenico). Il F26BP attiva la PFK-1 aumentando la sua affinità apparente per il fruttosio 6-fosfato (vedi la Figura 15.10a). L'attività FBPasi-1 comincia a essere inibita già a concentrazioni molto basse. Il fruttosio 2,6-bisfosfato rende la FBPasi-1 più sensibile all'inibizione da parte di un altro regolatore allosterico, l'AMP.

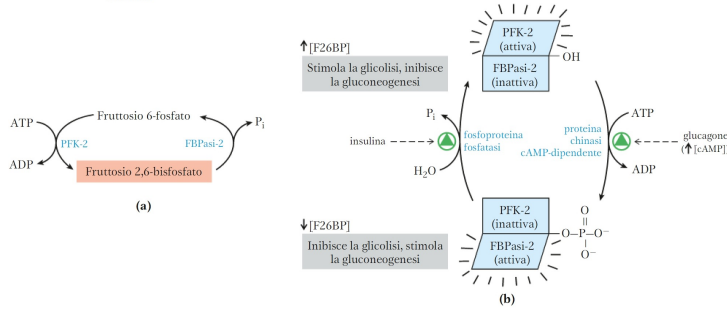
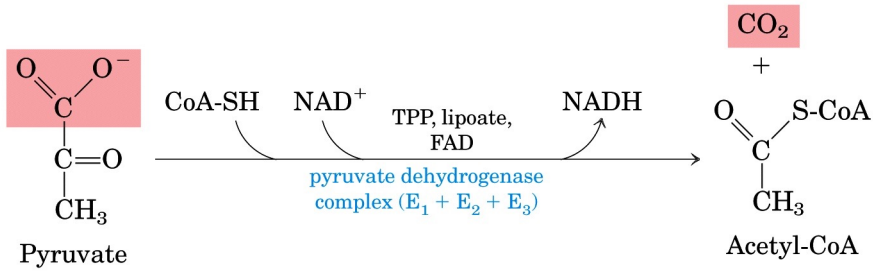


Figura 15.13 Regolazione del livello di fruttosio 2,6-bisfosfato. (a) La concentrazione cellulare del modulatore fruttosio 2,6-bisfosfato (F26BP) è determinata dalla velocità della sua sintesi a opera della fosfofruttochinasi-2 (PFK-2)

e dalla velocità di degradazione catalizzata dalla fruttosio 2,6-bisfosfatasi (FBPasi-2). (b) Le attività di entrambi gli enzimi fanno parte della stessa catena polipeptidica e sono reciprocamente regolate dall'insulina e dal glucagone.

39



$$\Delta G'^{\circ} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

Nelle condizioni intracellulari, nell'uomo, la reazione è completamente irreversibile. Ne deriva che, a differenza degli amminoacidi, gli acidi grassi non possono essere trasformati in glucosio.

40

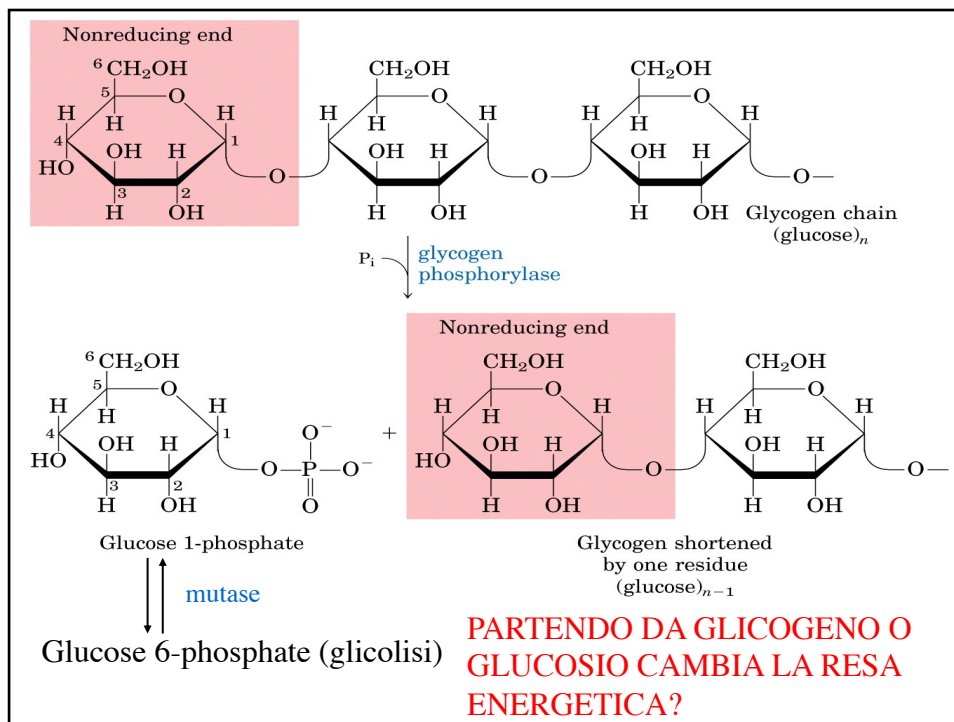
Effetto dell'esercizio sulla Glicolisi

Il muscolo scheletrico ha un ruolo importante nell'assorbimento di glucosio, è responsabile del 50-60% della sua captazione. L'insulina stimola l'assunzione di glucosio, da parte del muscolo, promuovendo il trasferimento dei GLUT-4 dal citoplasma e facilitando l'ingresso di glucosio nella cellula.

Anche l'esercizio fisico stimola la traslocazione dei GLUT-4.
Dato che l'effetto dell'attività fisica persiste per tutto il primo periodo post-esercizio, è importante assumere carboidrati subito dopo la pratica sportiva, per permettere all'organismo di ricostruire velocemente le scorte di glicogeno utilizzate.

Inoltre, nel muscolo allenato, aumenta il contenuto totale di GLUT-4, favorendo maggiormente l'ingresso del glucosio nella cellula.

41



42