

Lezione 5

Il metabolismo dei carboidrati

ZANICHELLI

La produzione di energia: catabolismo dei nutrienti

La **degradazione** enzimatica delle **sostanze nutritive** principali (carboidrati, lipidi e proteine) procede attraverso una serie di reazioni che hanno lo scopo ultimo di generare **energia chimica**.

Questa energia viene utilizzata per tutte le reazioni cellulari, ivi comprese quelle anaboliche (**biosintesi**).

Il glucosio: 60% dell'energia

La concentrazione glucosio (**glicemia**) nel sangue deve restare costante: *70-110mg/100mL di siero*

Glicolisi: ossidazione del glucosio per produrre acido piruvico (acido 2-oxopropanoico)

Gluconeogenesi: produzione *ex novo* del glucosio nel fegato (via anabolica attiva nel digiuno prolungato).

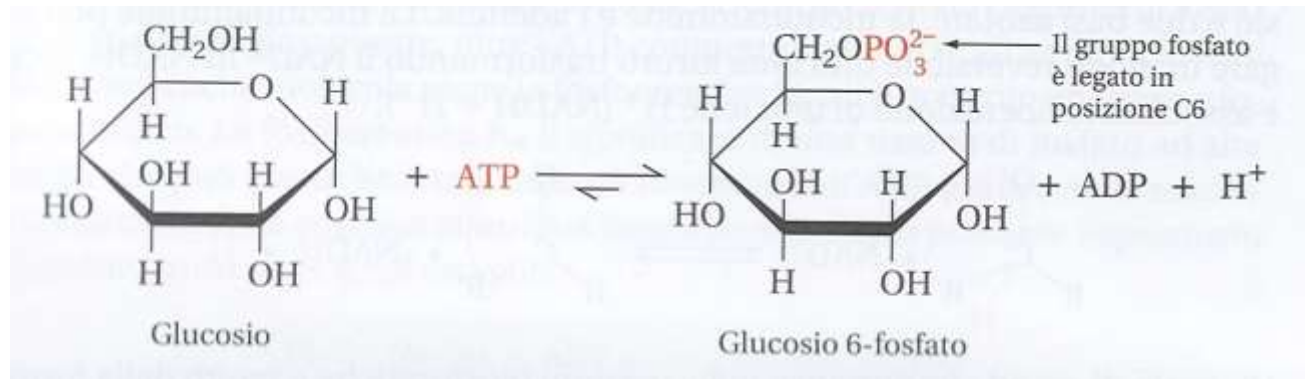
Glicogenositesi: accumulo del glucosio nel fegato e nelle cellule muscolari sotto forma di glicogeno.

Glicogenolisi: nel fegato scissione del glicogeno per produrre glucosio (nelle prime fasi del digiuno)

Il glucosio 6-fosfato

Appena il glucosio entra nella cellula subisce la fosforilazione. Tale reazione ha due funzioni:

- 1. G6P non può uscire dalla cellula (è polare)*
- 2. Consente una bassa concentrazione G nello spazio intercellulare perché è indotto a entrare nelle cellule*



Gli enzimi sono:

- Glucochinasi (nel fegato: attiva con [G] alto e toglie G dal sangue)
- Esochinasi (negli altri tessuti: attiva con [G] anche < della norma, inibita da [G6P] alto)

L'esochinasi

L'**esochinasi** è presente in tutte le cellule che fanno la glicolisi.

È in grado di fosforilare molti esosi (come mannosio e fruttosio) ed è **inibita dal prodotto** della reazione (**glucoso-6-P**).

Quando la cellula ha soddisfatto il suo **bisogno di ATP**, si accumula glucosio-6-P che inibisce la glicolisi.

La glucochinasi

La **glucochinasi** è specifica per il glucosio ed è presente nel **fegato** e **non è inibita** dal glucosio-6-P.

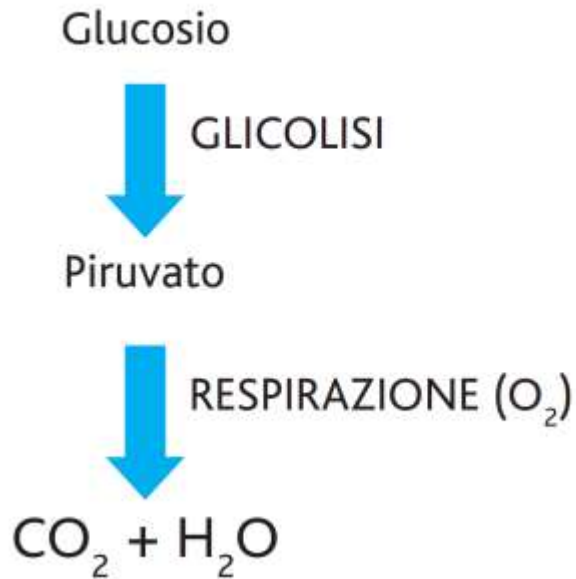
Questa differenza rispecchia i **differenti metabolismi cellulari**: il fegato è il principale regolatore della glicemia, quindi deve essere in grado di operare la glicolisi in risposta non solo al fabbisogno energetico ma anche alla concentrazione di glucosio del sangue.

Il catabolismo dei carboidrati: la glicolisi (I)

- La **glicolisi** è la via di **degradazione** del **glucosio** (a 6 atomi di C) a **piruvato** (a 3 atomi di C) (produzione di 2 ATP) .
- In condizioni **anaerobiche**, il piruvato sarà ridotto ad **acido lattico** (**fermentazione lattica**).
- In condizioni **aerobiche**, il piruvato sarà usato per generare **acetil-CoA** (a due atomi di C) che entrerà nel ciclo di Krebs (produzione di 28/30 ATP)

Il catabolismo dei carboidrati: la glicolisi (II)

In condizioni aerobie



In condizioni anaerobie



Le reazioni della glicolisi

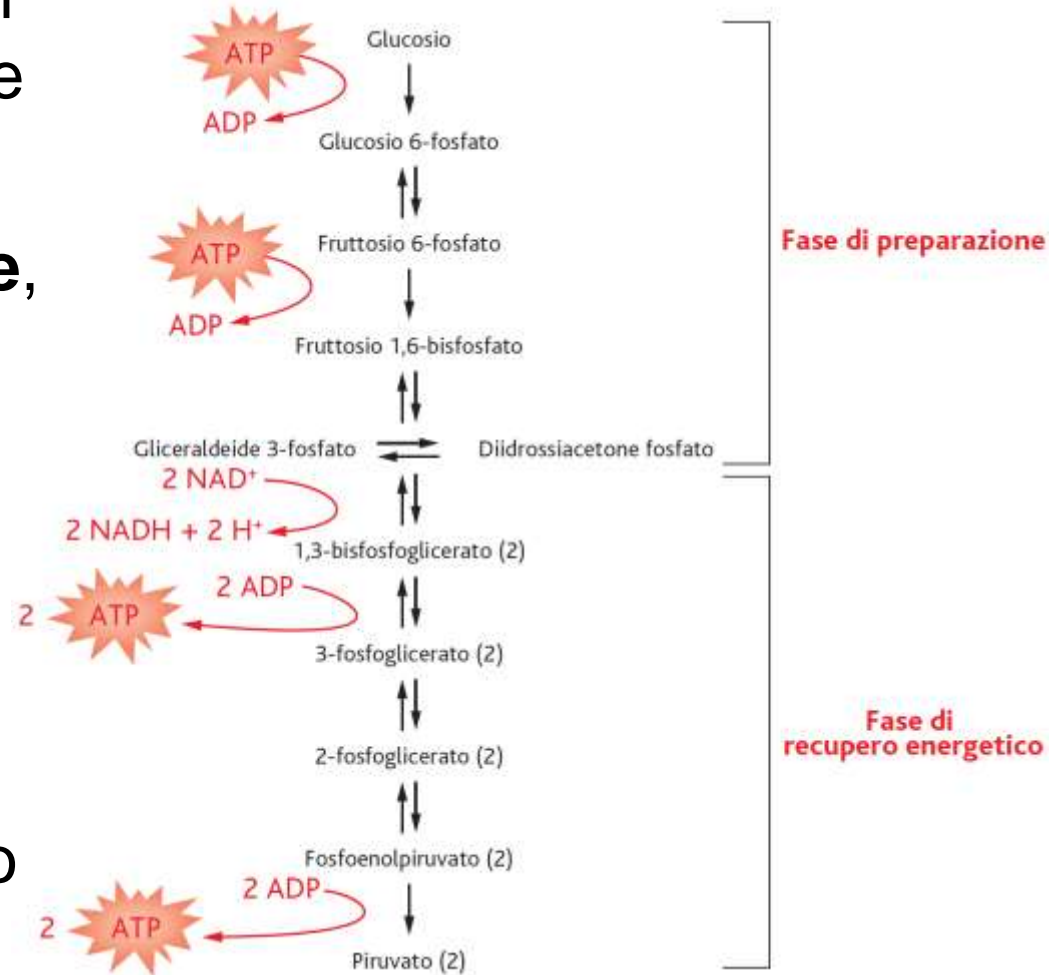
Nella glicolisi avvengono **tre serie di reazioni** interdipendenti:

1. La **via del carbonio**, ovvero la degradazione dello scheletro carbonioso del glucosio a 6 C in due molecole a 3 C.
2. La **via del fosfato**, ovvero le reazioni che trasferiscono fosfato inorganico (P_i) ad ADP per generare ATP.
3. La **via degli elettroni**, ovvero le reazioni di ossidazione che trasferiscono elettroni all'accettore NAD^+ .

Le fasi della glicolisi

Le reazioni della glicolisi sono organizzate in due fasi principali:

1. La fase di **preparazione**, in cui viene **investita l'energia di 2 ATP** per generare il fruttosio 1,6-bisfosfato.
2. La fase di **recupero**, in cui si generano **due piruvato** e si producono **4 ATP**.



Il fruttosio-6-P nell'utilizzo degli esosi

Il **fruttosio-6-P** rappresenta l'**intermedio comune** all'utilizzazione di zuccheri diversi dal glucosio.

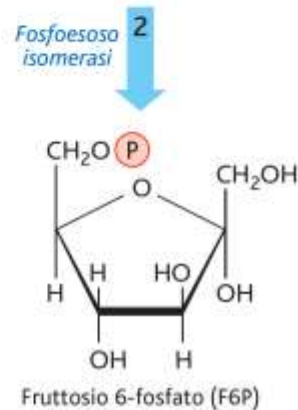
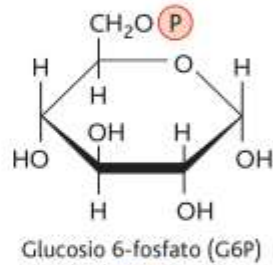
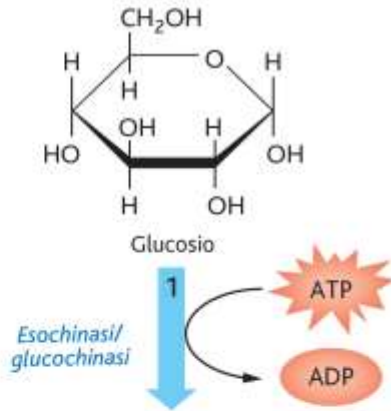
Il **fruttosio** entra nella glicolisi come fruttosio-6-P a seguito della fosforilazione da parte della **fruttochinasi**.

Il **mannosio** viene fosforilato a mannosio-6-P dalla **esochinasi** e poi convertito a fruttosio-6-P da una specifica **isomerasi**.

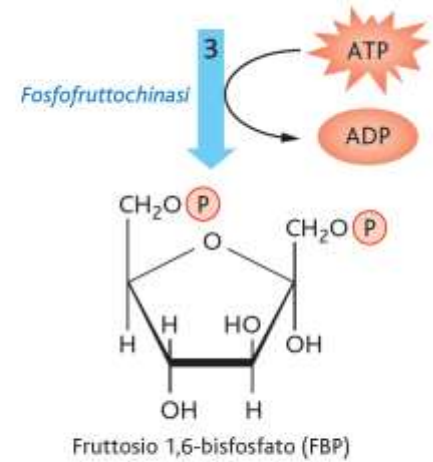
Quindi, anche l'ingresso di zuccheri diversi dal glucosio richiede sempre un passaggio di **fosforilazione**.

La fase di preparazione

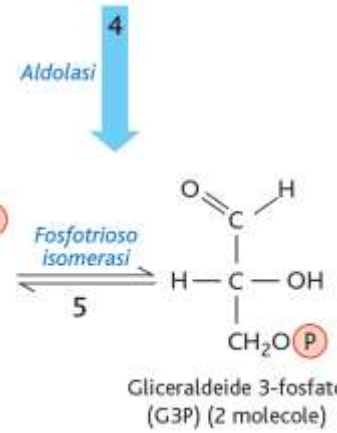
1
L'enzima *esochinasi* (o *glucochinasi*) «carica» un gruppo fosfato sul carbonio non compreso nell'anello del glucosio.



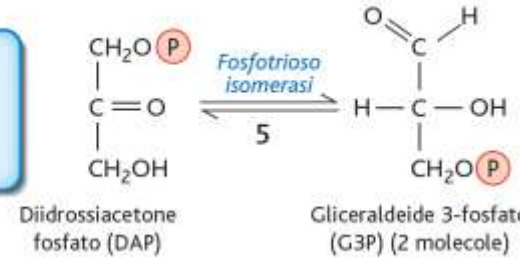
3
L'enzima *fosfofruttochinasi* «carica» un gruppo fosfato sull'altro carbonio non compreso nell'anello del fruttosio. È l'enzima chiave della vita.



4
L'enzima *aldolasi* agisce su una molecola instabile, il FBP, favorendo la scissione in due composti più stabili.



5
L'enzima *fosfotrioso isomerasi* favorisce lo spostamento del gruppo carbonilico dal secondo al primo carbonio della catena.



Reazione 3: F6P > F1,6BF

- Il punto più importante di controllo della glicolisi

- Enzima: *Fosfofruttochinasi*.

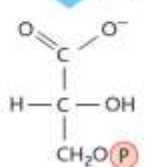
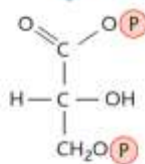
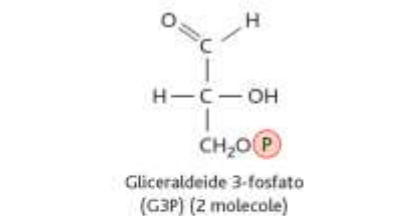
Inibito da ATP e citrato (prodotto dal ciclo di krebs),

Attivato da AMP (indice di impoverimento energetico).

Attivato anche da alte concentrazioni di *fruttosio2-6 bisfosfato*. Tale molecola inibisce una reazione della gluconeogenesi, cioè l'azione della fruttosio1,6 bisfosfatasi. (reazione inversa)

La fase di recupero

Alla fine si generano quindi **4 ATP** (due per ogni gliceraldeide-3-P presente all'inizio) e **2 molecole di piruvato**.

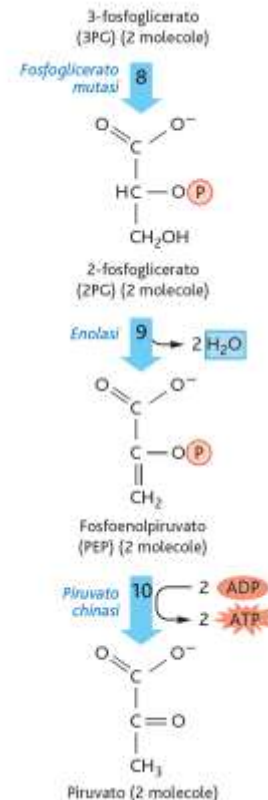


6

L'enzima *gliceraldeide 3-fosfato deidrogenasi* favorisce il legame del fosfato al gruppo carbonilico della G3P e la riduzione del NAD⁺.

7

L'enzima *fosfoglicerato chinasi* catalizza la fosforilazione a livello di substrato dell'ADP.



8

L'enzima *fosfoglicerato mutasi* consente lo spostamento del gruppo fosfato dal terzo al secondo atomo di C della catena.

9

L'enzima *enolasi* favorisce la perdita di acqua: si forma un doppio legame tra il secondo e terzo C della catena.

10

L'enzima *piruvato chinasi* trasferisce l'ultimo gruppo fosfato a un ADP e consente la formazione di un gruppo carbonilico sul secondo C della catena.

Una reazione accoppiata permette il completamento della glicolisi (I)

L'ossidazione della gliceraldeide-3-P a 1,3-difosfoglicerato ha un ΔG di reazione **leggermente positivo** ($+1.5 \text{ kcal} \times \text{mol}^{-1}$), per cui potrebbe procedere anche in senso inverso (che ha invece un ΔG di pari valore ma negativo), rallentando la glicolisi.

L'enzima che catalizza il passaggio successivo (fosfoglicerato chinasi) ha però un'affinità molto elevata per l'1,3-difosfoglicerato, e lo sottrae così alla deidrogenasi.

Una reazione accoppiata permette il completamento della glicolisi (II)

La **fosforilazione a livello del substrato** della fosfoglicerato chinasi ha invece un ΔG **fortemente negativo** ($-4,5 \text{ kcal} \times \text{mol}^{-1}$), quindi procede rapidamente. Il ΔG finale è quindi $(-4,5 + 1,5) = -3 \text{ kcal} \times \text{mol}^{-1}$. Questo **accoppiamento** rende perciò possibile il **proseguimento** della glicolisi.

Reazione 6: G3P \rightarrow 1,3-BFG

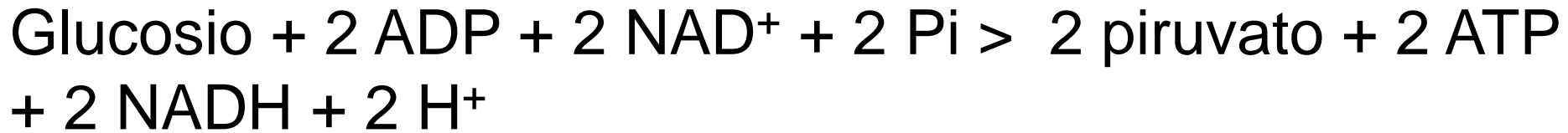
L'ossidazione della gliceraldeide-3-P a 1,3-difosfoglicerato

Unica reazione di ossidoriduzione della glicolisi.

Condizioni essenziali:

- Disponibilità di NAD⁺ (NADH deve essere ossidato)
senza O₂, piruvato \rightarrow lattato
con O₂ nella catena respiratoria nei mitocondri

Considerazioni finali sul bilancio energetico della glicolisi (I)



Nella glicolisi abbiamo visto il **trasferimento** di **2 fosfati** da **ATP** a un **esoso** (glucosio e fruttosio) e di due fosfati **dall'acido fosforico** a **due triosi** (gliceraldeide-3-P).

Questi 4 fosfati vengono poi donati nuovamente all'ADP per formare 4 ATP. Dato che due ATP erano stati consumati, **il bilancio netto è di 2 ATP.**

Considerazioni finali sul bilancio energetico della glicolisi (II)

Il **passaggio chiave** che consente il **guadagno energetico** è l'utilizzo del **fosfato** per generare l'**1,3-bisfosfoglicerato**.

La delucidazione di questo meccanismo ha fornito la prima prova che **l'energia** derivata **dall'ossidazione** di una molecola organica può essere **conservata sotto forma di ATP**.

Considerazioni finali sul bilancio energetico della glicolisi (III)

la glicolisi anaerobica non è molto efficiente:

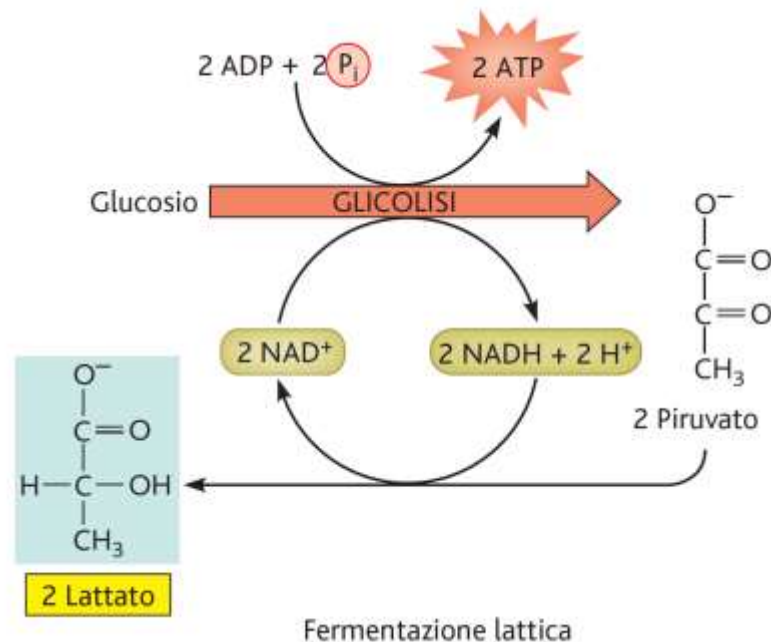
Glucosio \rightarrow 2 Lattato, $\Delta G^\circ = -47 \text{ kcal x mol}^{-1}$

L'ossidazione completa del piruvato attraverso il ciclo di Krebs:

Glucosio + 6 O₂ \rightarrow 6CO₂ + 6H₂O,
 $\Delta G^\circ = -686 \text{ kcal x mol}^{-1}$

Destino del piruvato in condizioni anaerobiche: fermentazione lattica

In condizioni anaerobiche, la glicolisi procede riducendo il piruvato a lattato (**fermentazione lattica**). Gli elettroni necessari sono forniti dal $\text{NADH} + \text{H}^+$ generatosi nella fase di rendimento.



Fermentazione lattica

Avviene:

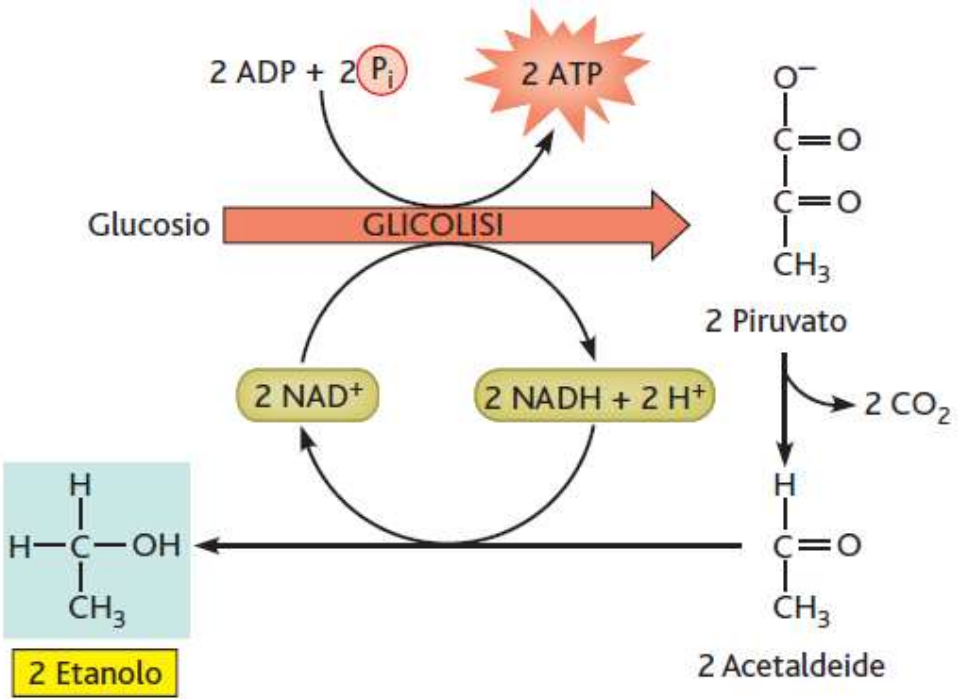
- nelle cellule prive di mitocondri: globuli rossi, cristallino, cornea, testicoli, leucociti.
- nei muscoli per un'intensa attività per debito di O₂

L'elevata concentrazione di lattato (acidosi lattica) fa diminuire il pH (crampi), lattato che passa nel sangue e riassorbito dal fegato per la gluconeogenesi.

Destino del piruvato in condizioni anaerobiche: fermentazione alcolica

In alcuni lieviti (per esempio il lievito di birra - *Saccharomyces cerevisiae*) avviene invece la **fermentazione alcolica**, in cui il piruvato

è prima decarbossilato (perde 1 C) ad acetaldeide (+ CO₂) che viene poi ridotta (usando il NADH+H⁺) a etanolo.

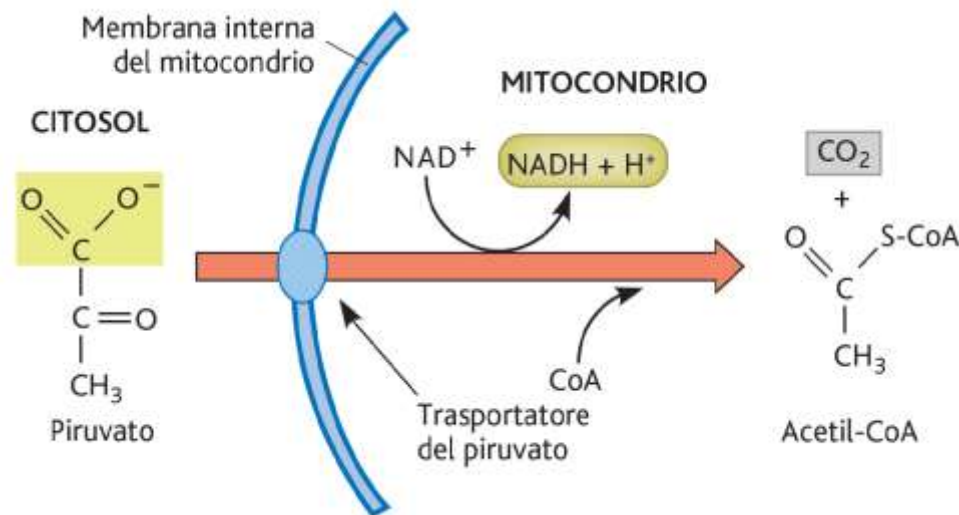


Nella lievitazione del pane la CO₂ provoca l'aumento di volume e l'etanolo evapora durante la cottura

Fermentazione alcolica

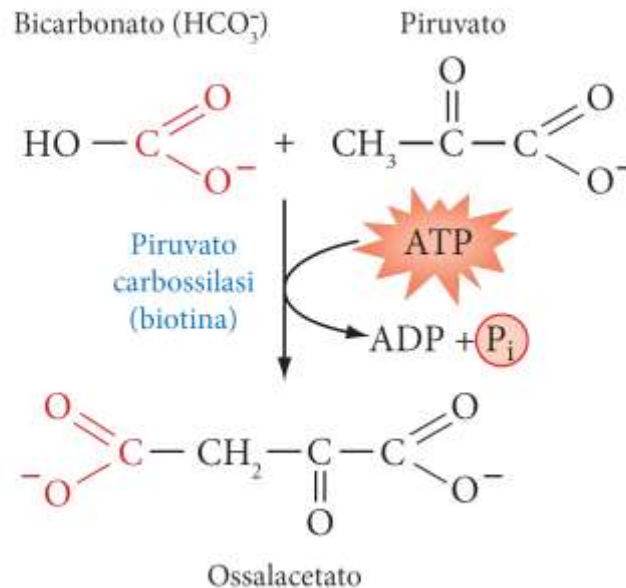
Destino del piruvato in condizioni aerobiche: l'acetil-CoA

In condizioni aerobiche, il piruvato è importato all'interno dei **mitocondri**. Qui, il complesso della **piruvato deidrogenasi** opera una decarbossilazione, in cui il piruvato a 3C viene trasformato in **acetil-CoA** (a 2C) + CO_2 . Gli elettroni generati sono ceduti al NAD^+ . L'acetil-CoA così formato entra nel **ciclo di Krebs**.



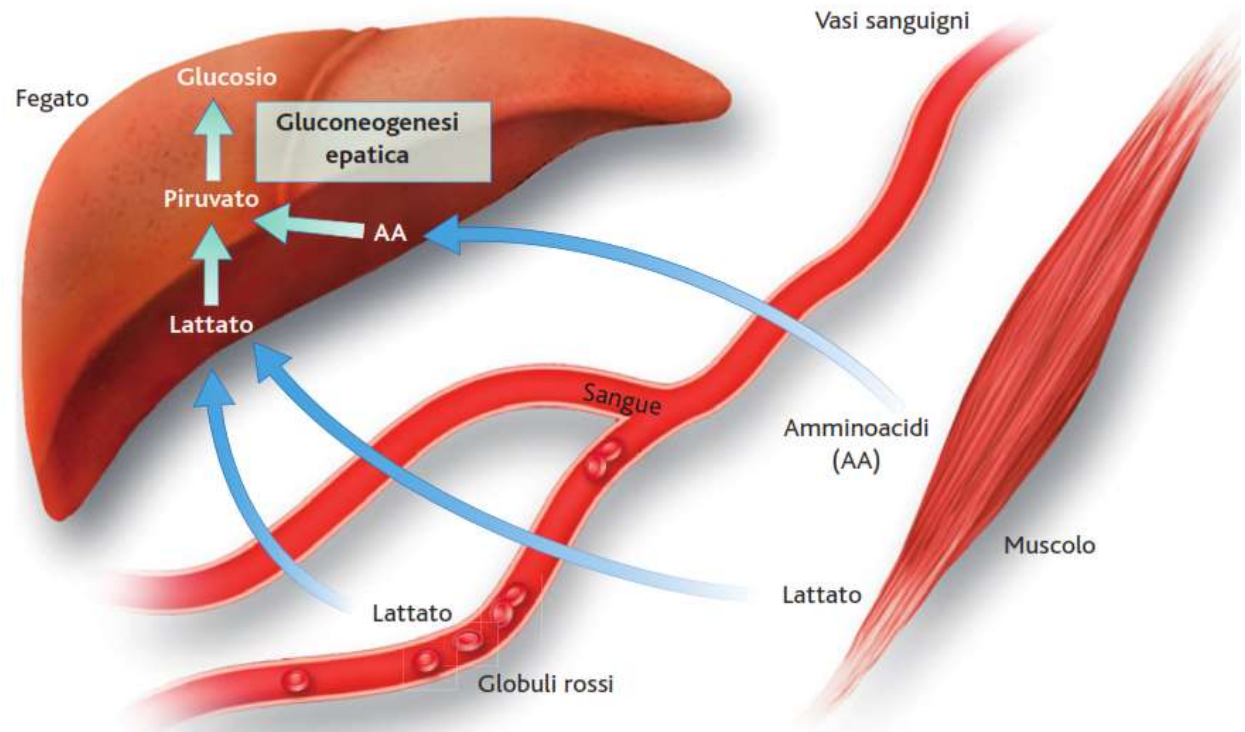
Destino del piruvato in condizioni aerobiche: ossalacetato

- importante intermedio del ciclo di Krebs,
- substrato per la gluconeogenesi: forma il fosfoenolpiruvato.



La gluconeogenesi riparte dal piruvato

La biosintesi del glucosio nel **fegato** parte da **piruvato**, che il fegato ricava sia dal **lattato**, sia da molecole come gli **amminoacidi**.

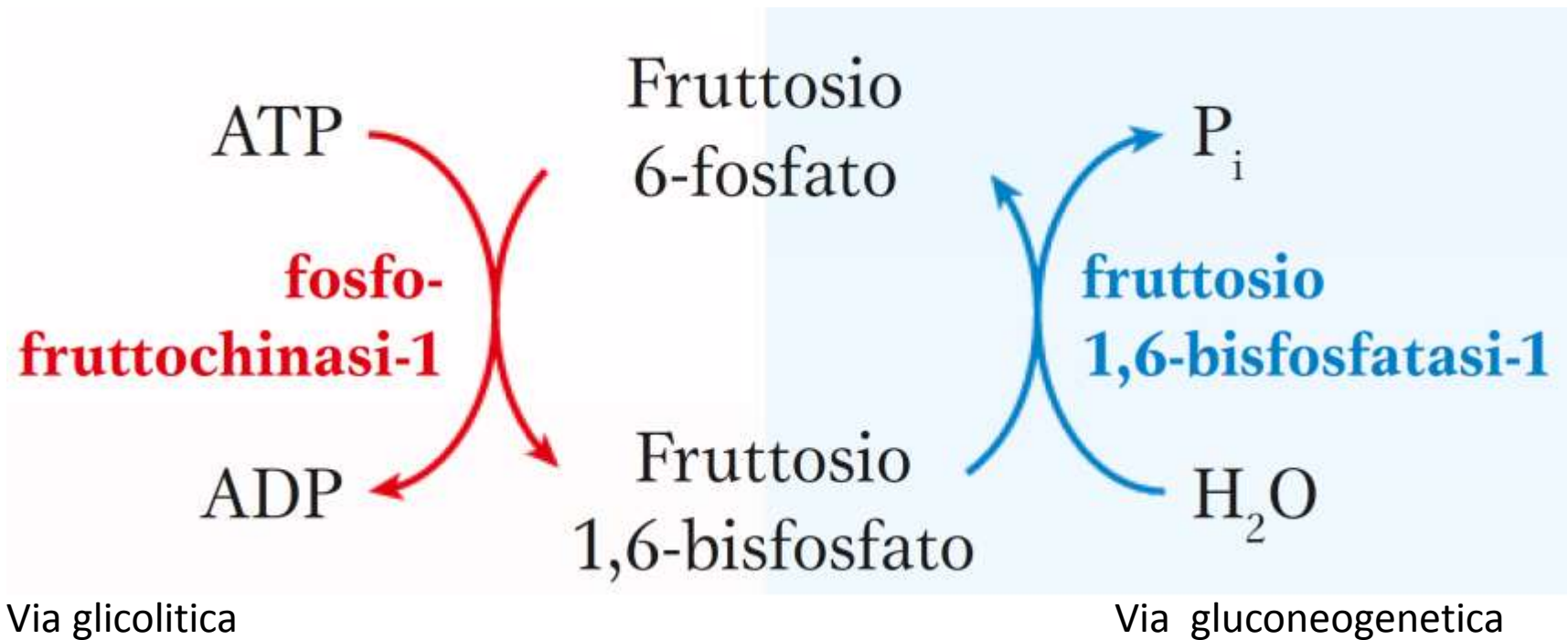


Ossalacetato: dal mitocondrio al citoplasma

- Si forma nello spazio intermembrana del mitocondrio
- Per attraversare la membrana si trasforma in Malato
- Nel citoplasma il Malato viene riconvertito in Ossalacetato
- L'Ossalacetato si trasforma in fosfoenolpiruvato e si percorre a ritroso la glicolisi (gluconeogenesi).

La gluconeogenesi non è l'inverso della glicolisi

La biosintesi del glucosio (- 4 ATP) **non è l'inverso** della sua degradazione, le due vie sono indipendenti.



Fruttosio 2-6 bisfosfato. Inibisce fruttosio 1,6 bisfosfatasi
Attiva fosfo-fruttochinasi. Controllato da **isulina**/**glucagone**

La regolazione di glicolisi e gluconeogenesi è speculare

La **glicolisi** è regolata a livello della **fosfofruttochinasi** (da fruttosio 6-fosfato a fruttosio 1,6-bisfosfato) che è **inibita da ATP e citrato** e **attivata da AMP e ADP**.

Specularmente, la reazione corrispondente nella **gluconeogenesi** (da fruttosio 1,6-bisfosfato a fruttosio 6-fosfato) è regolata dalla **fruttosio bisifosfatasi**, che viene **attivata da ATP e citrato** e **inibita da AMP e dal fruttosio 1,6-bisfosfato**.

Gluconeogenesi: aumento glicemia

La **gluconeogenesi** consuma 6 ATP.

2 ATP: piruvato > ossalacetato

2 ATP: ossalacetato > fosfoenolpiruvato

2 ATP: 3-fosfoglicerato > 1-3bisfosfoglicerato

Dal punto di vista energetico non è conveniente ma essenziale per l'omeostasi.

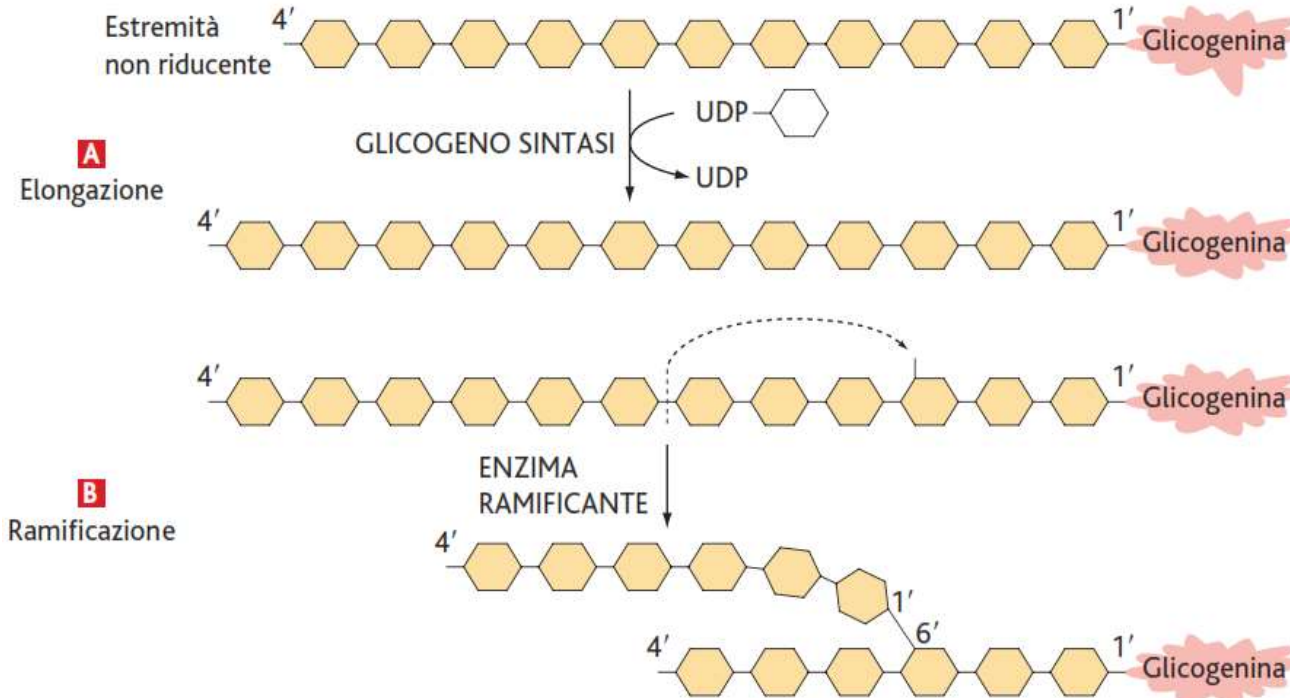
La via dei pentoso fostati

Ossidazione del glucosio con formazione del NADPH + H⁺ e di una molecola di un pentoso.

NADPH: importante per la sintesi degli acidi grassi e del colesterolo e per produzione di antiossidanti (glutathione: neutralizza l'acqua ossigenata).

Pentosi: importanti per la formazione dei nucleotidi

La glicogenosintesi



Il glucosio 6-P viene isomerizzato a **glucosio 1-P** e poi trasformato in **UDP-glucosio**

Il glucosio-6-P può venire utilizzato in molte cellule (fegato, muscolo) per sintetizzare il **glicogeno**, un'importante riserva di energia.

La demolizione del glicogeno

Il glicogeno può essere demolito generando unità di glucosio-1-P, grazie alla **glicogeno fosforilasi**.

Queste sono poi trasformate in **glucosio-6-fosfato**.

