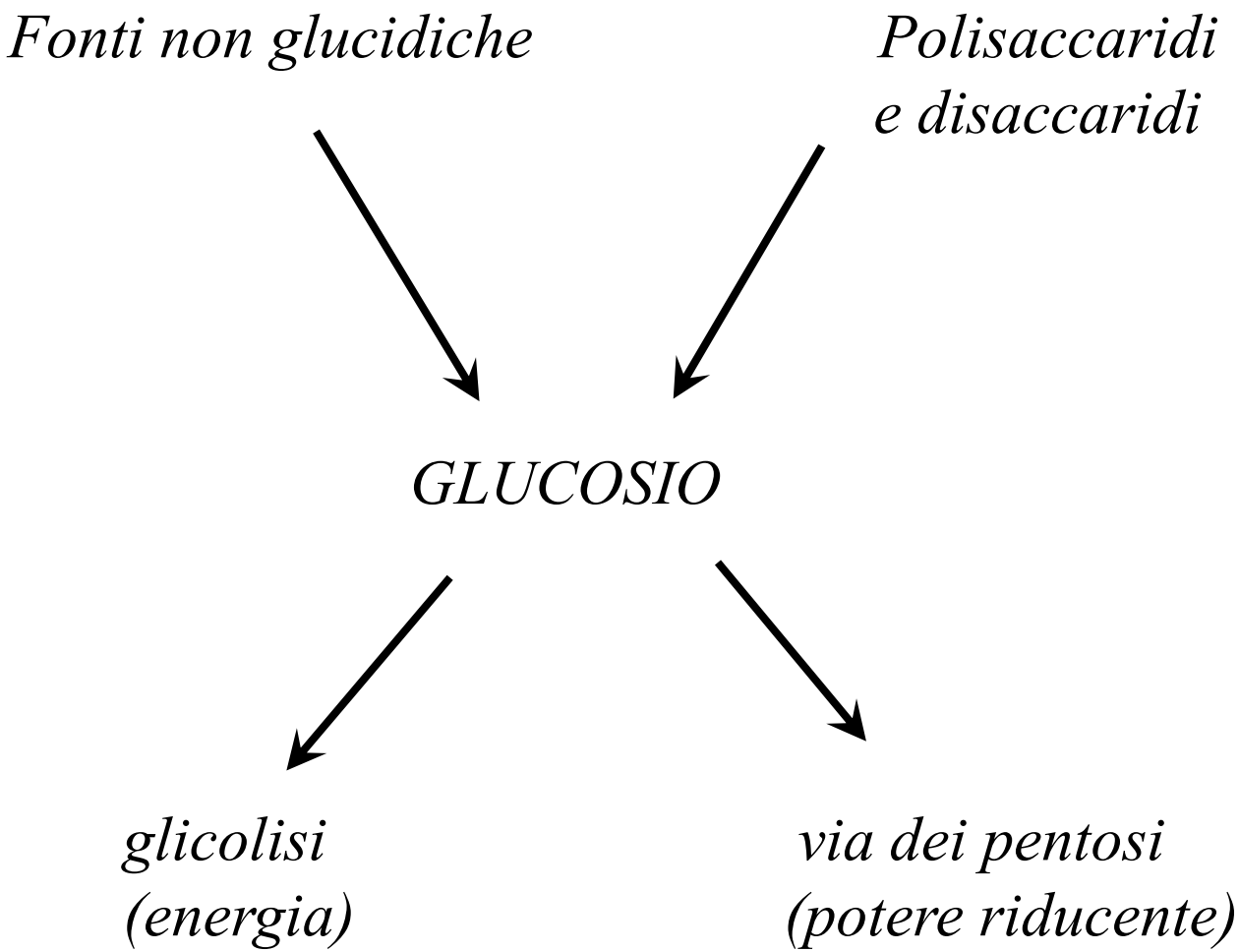
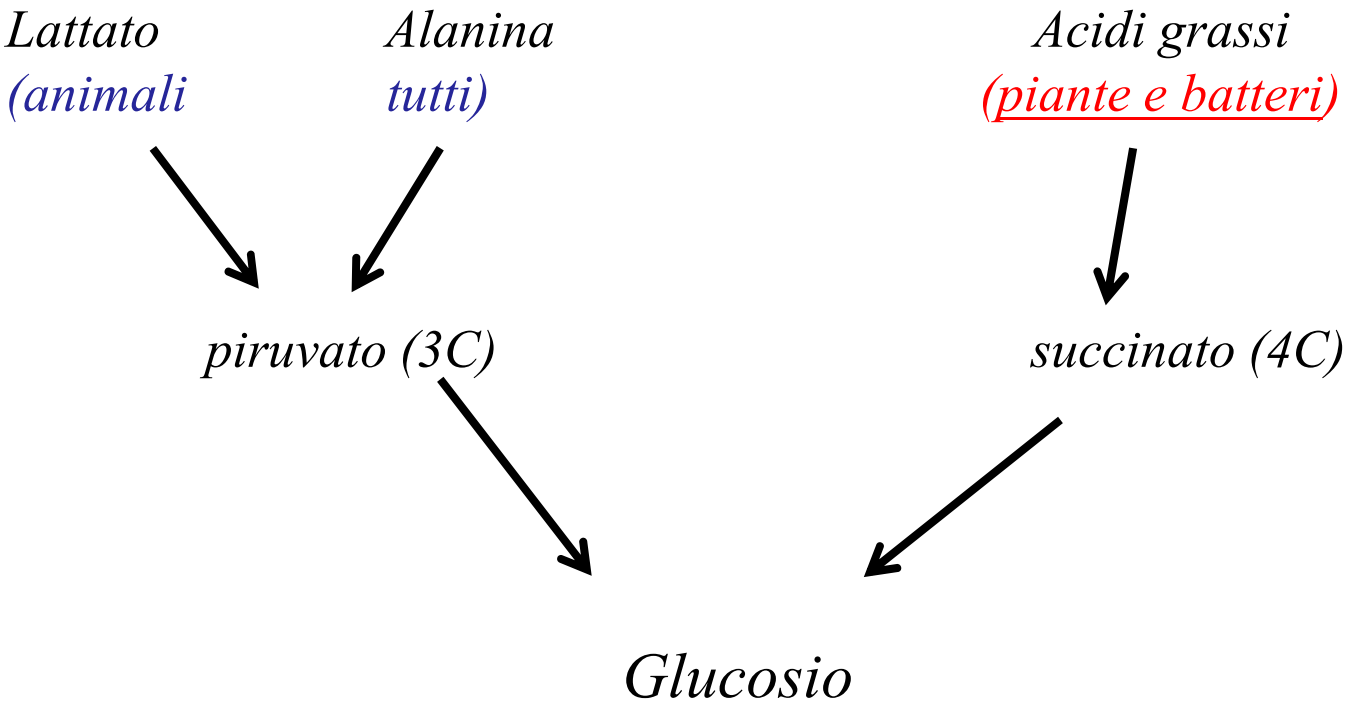

Fonti non glucidiche
Polisaccaridi
e disaccaridi
GLUCOSIO
glicolisi
(energia)
via dei pentosi
(potere riducente)

GLUCONEOGENESI



Caratteristiche della gluconeogenesi da piruvato

avviene in parte nei mitocondri e citosol (principalmente nel fegato)

consta di 11 reazioni

ripercorre i metaboliti della glicolisi ma il percorso è diverso

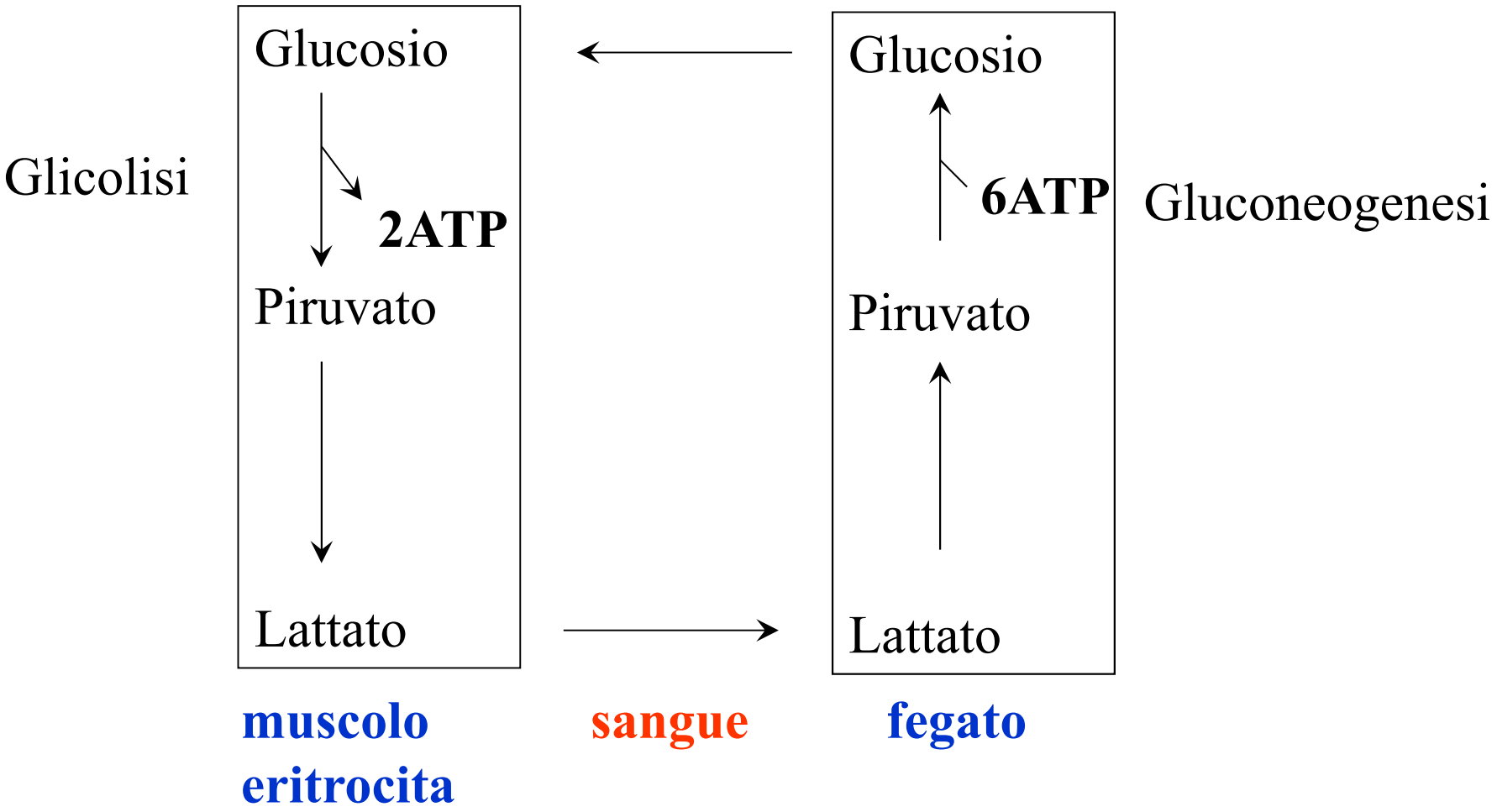
La gluconeogenesi negli animali

$$2\text{Piruvato} + 6\text{ATP} + 2\text{NADH} + 2\text{H}^+ + 6\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Glucosio} + 6\text{ADP} + 6\text{Pi} + 2\text{NAD}^+$$

$\Delta G^{\circ\prime} = -57$ KJ/mol

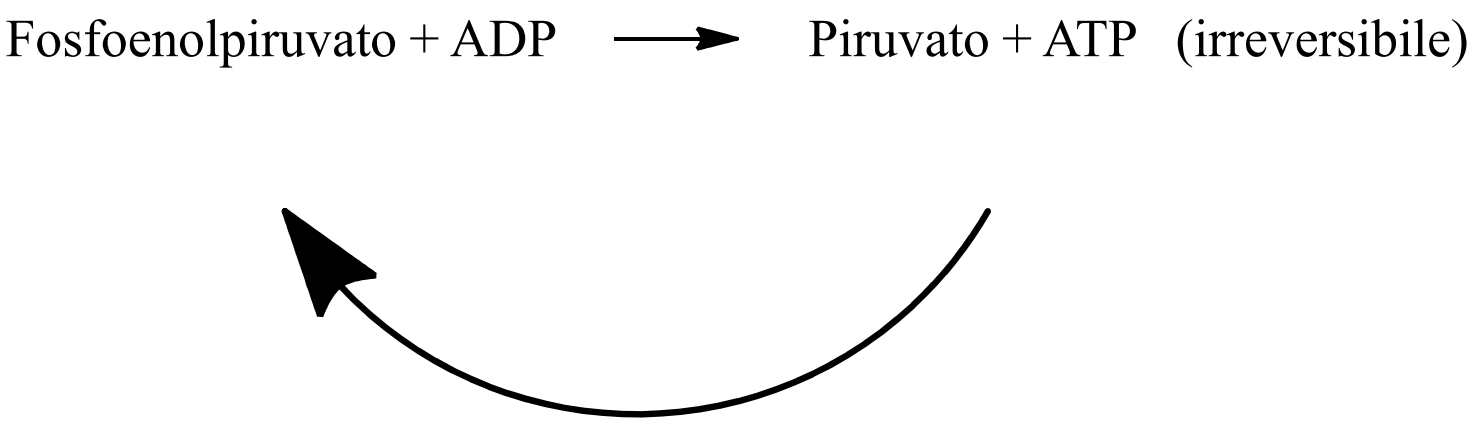
$\Delta G = -16$ KJ/mol

Negli animali la gluconeogensi può essere accoppiata alla glicolisi: ciclo di Cori

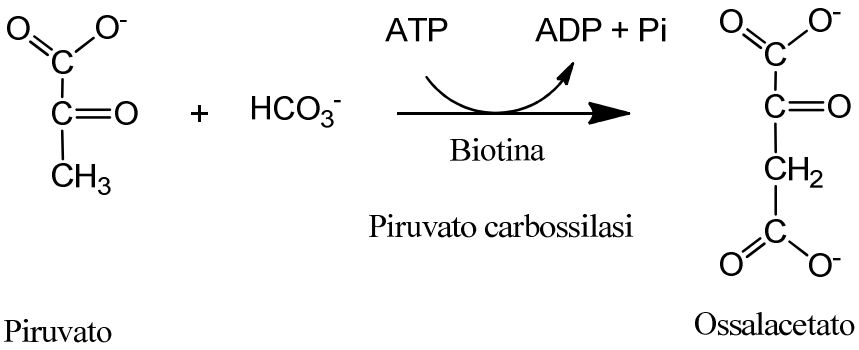


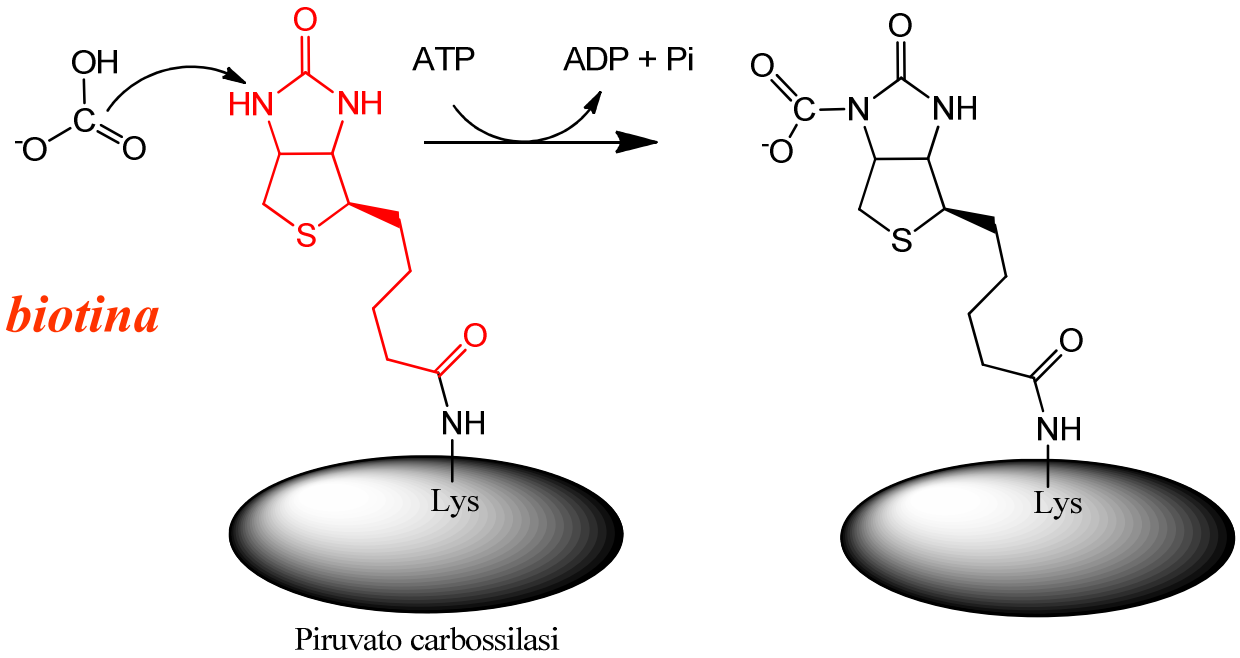
Trasformazione del piruvato in *fosfoenolpiruvato*

Non si può seguire la strada glicolitica a ritroso poiché la reazione della piruvato chinasi è irreversibile

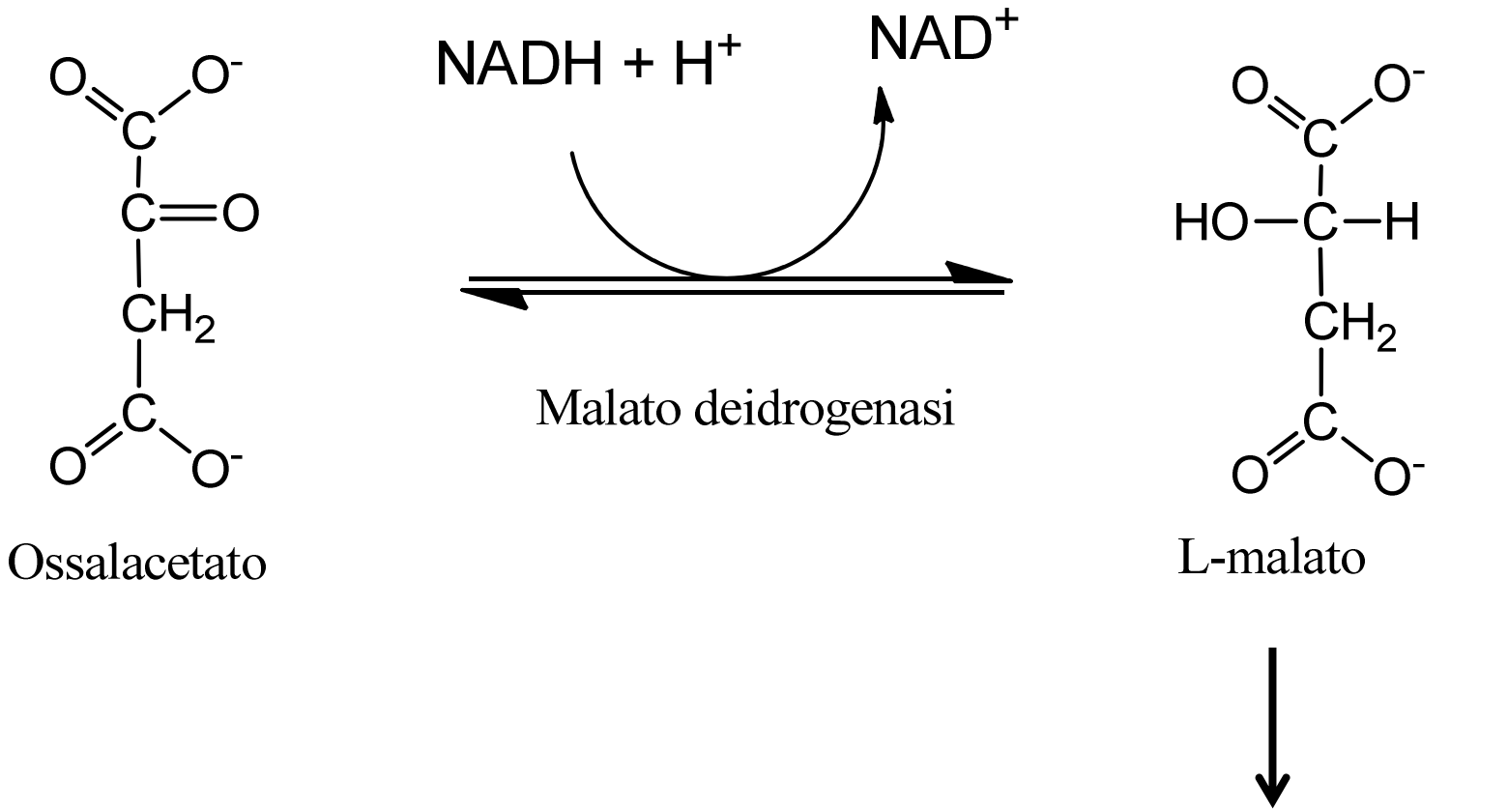

Fosfoenolpiruvato + ADP
Piruvato + ATP (irreversibile)
by-pass gluconeogenetico
2 (4) reazioni

Piruvato carbossilasi





Malato deidrogenasi mitocondriale

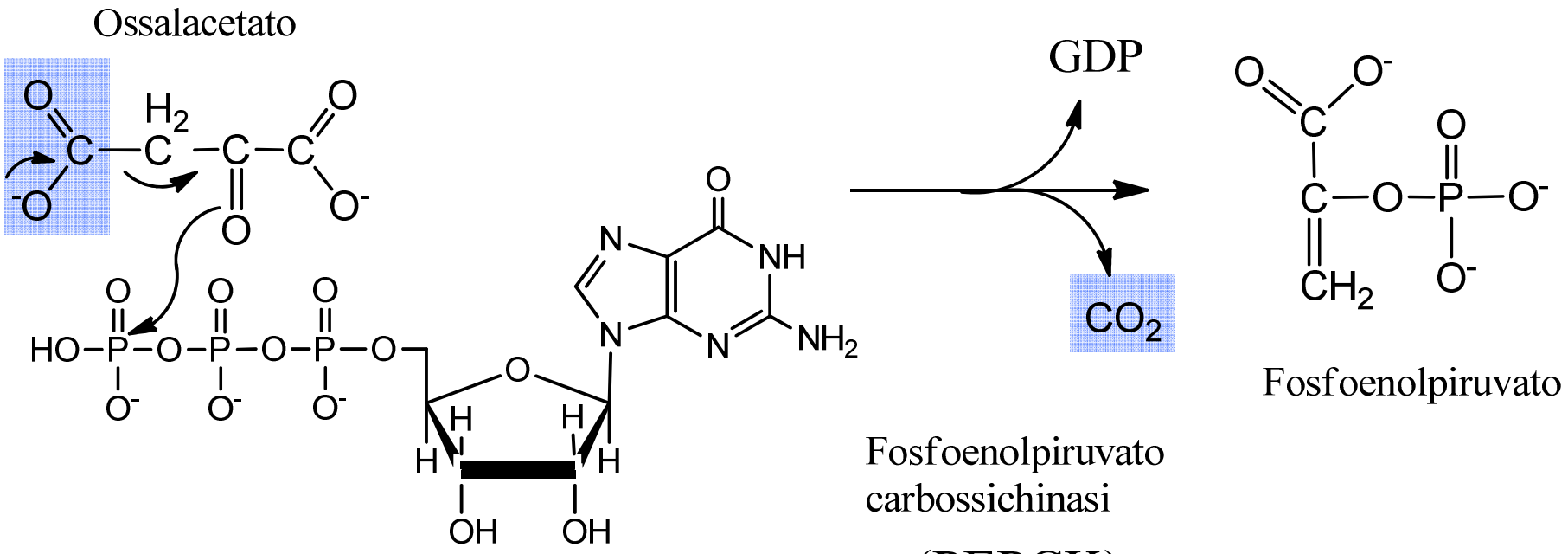


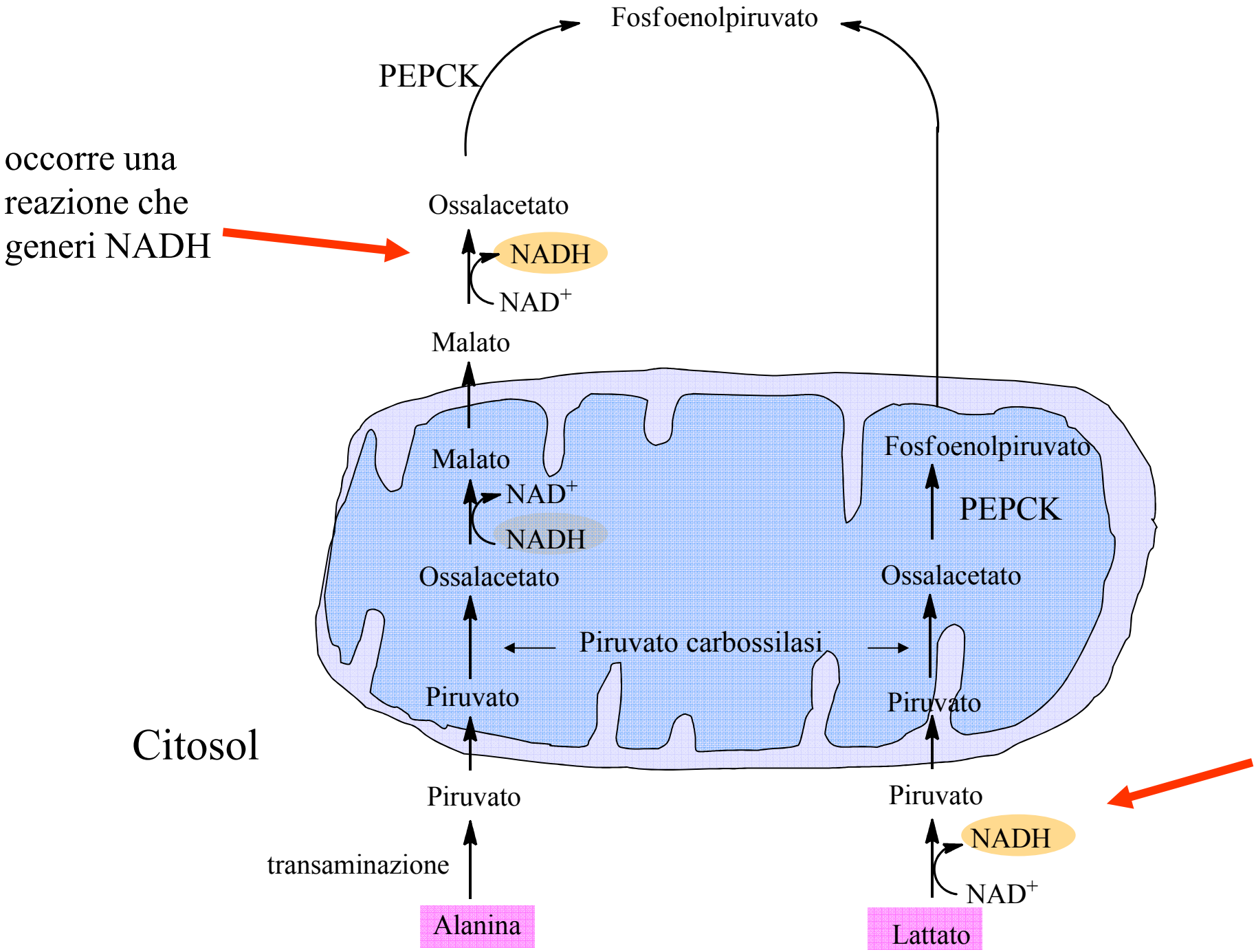
Reazioni nel citosol

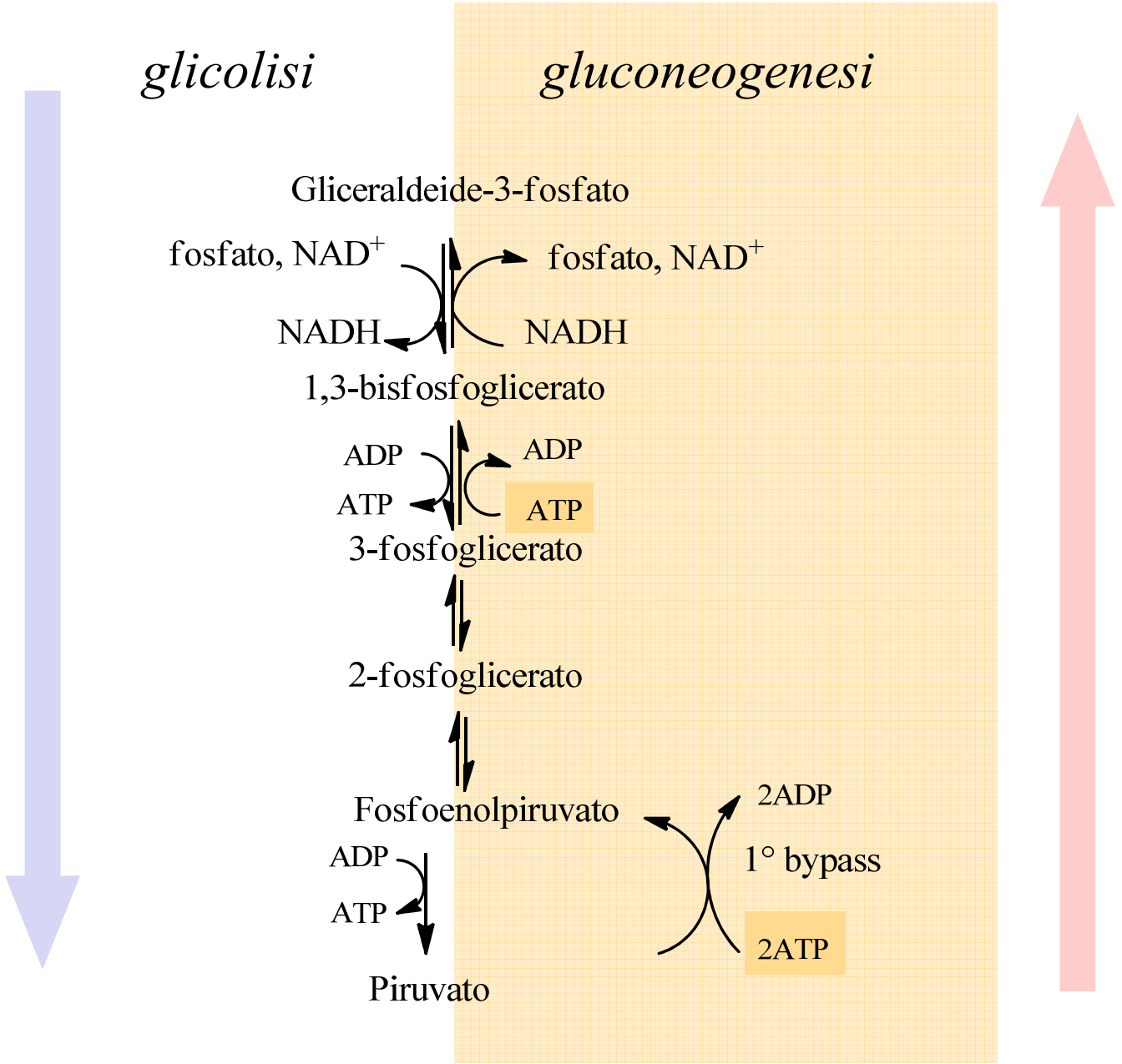
Riossidazione del malato a ossalacetato

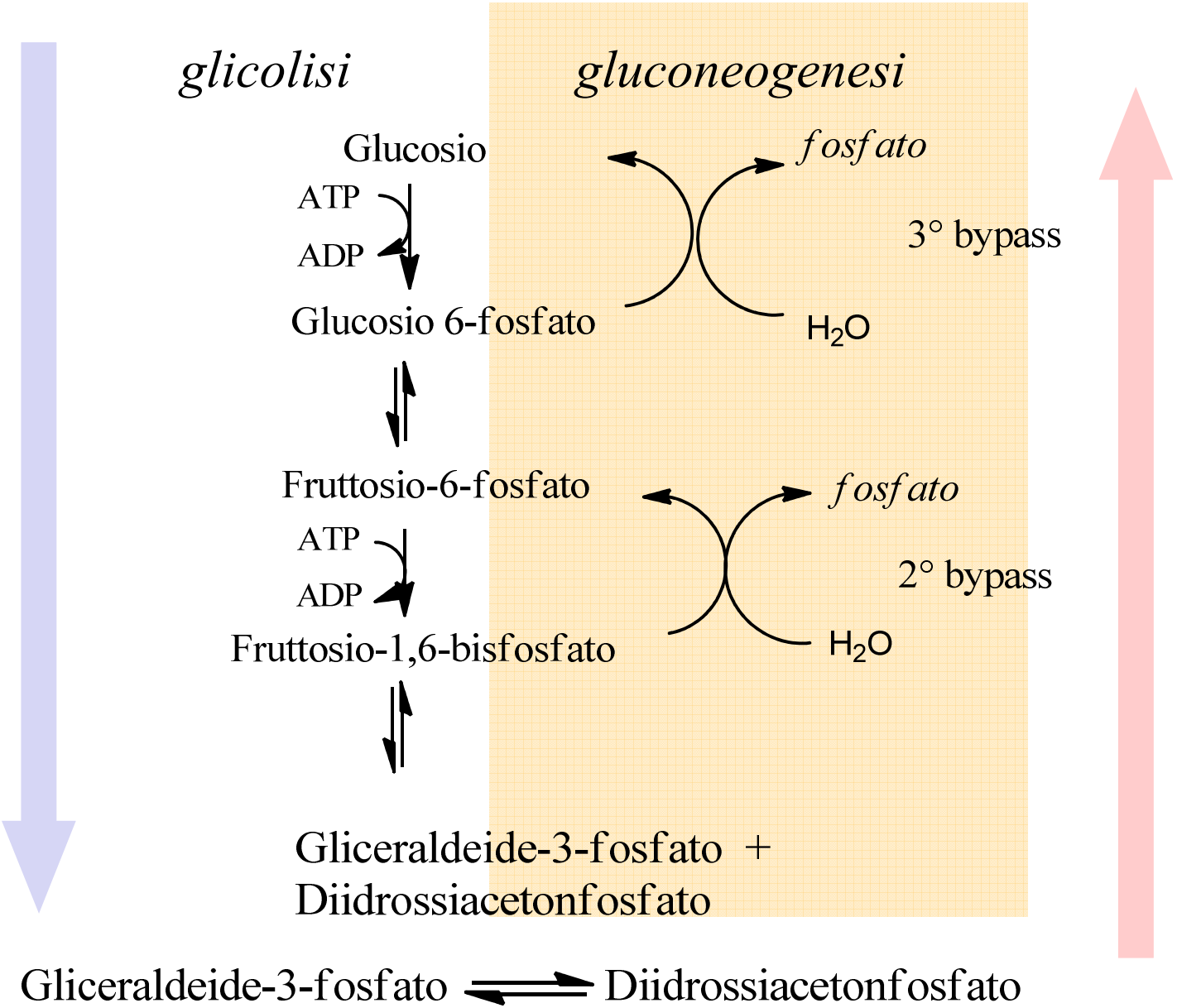
Sintesi del fosfoenolpiruvato

Fosfoenolpiruvato carbossichinasi



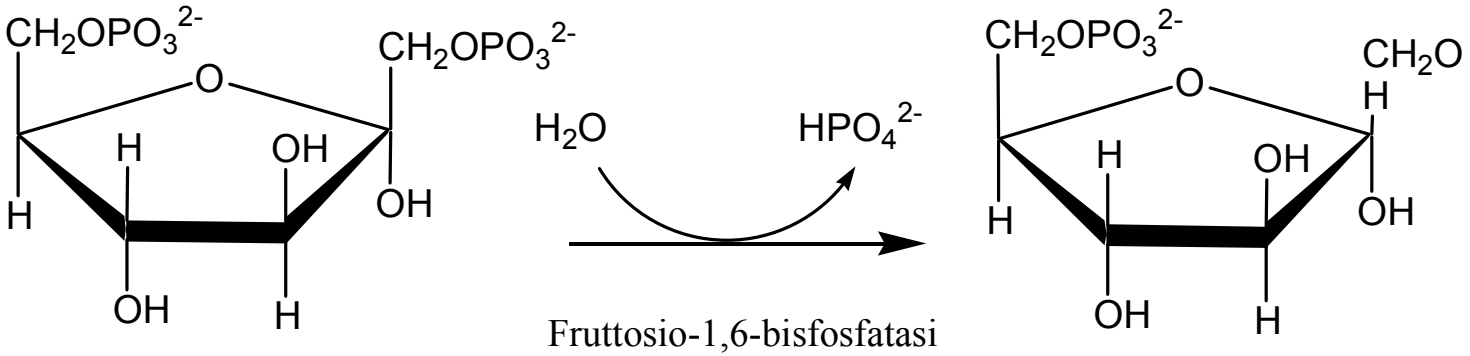

Fosfoenolpiruvato
PEPCK
occorre una
reazione che
generi NADH
Ossalacetato
NADH
NAD+
Malato
Malato
NAD+
NADH
Fosfoenolpiruvato
PEPCK
Ossalacetato
Ossalacetato
Piruvato carbossilasi
Piruvato
Piruvato
Citosol
Piruvato
Piruvato
NADH
NAD+
transaminazione
Alanina
Lattato


glicolisi
gluconeogenesi
Gliceraldeide-3-fosfato
fosfato, NAD+
fosfato, NAD+
NADH
NADH
1,3-bisfosfoglicerato
ADP
ADP
ATP
ATP
3-fosfoglicerato
2-fosfoglicerato
Fosfoenolpiruvato
2ADP
1° bypass
ADP
ATP
2ATP
Piruvato



Gliceraldeide-3-fosfato $\rightleftharpoons$ Diidrossiacetonfosfato

2° bypass



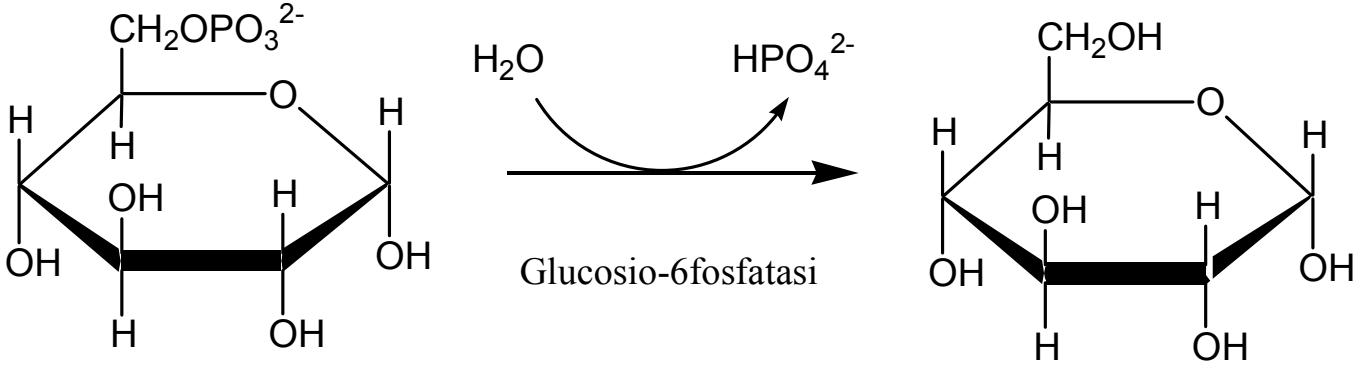
Fruttosio-1,6-bisfosfato

Fruttosio-1,6-bisfosfatasi

Fruttosio-6-fosfato

ΔG = -14 KJ/mol

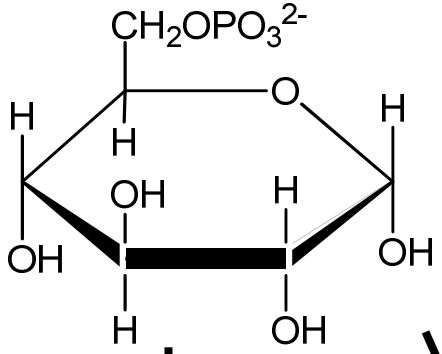
3° bypass



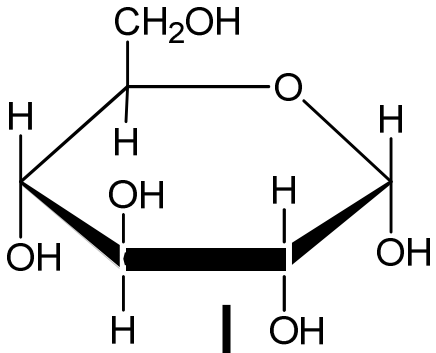
Glucosio-6fosfatasi

ΔG = -16 KJ/mol

glucosio-6-fosfato



glucosio

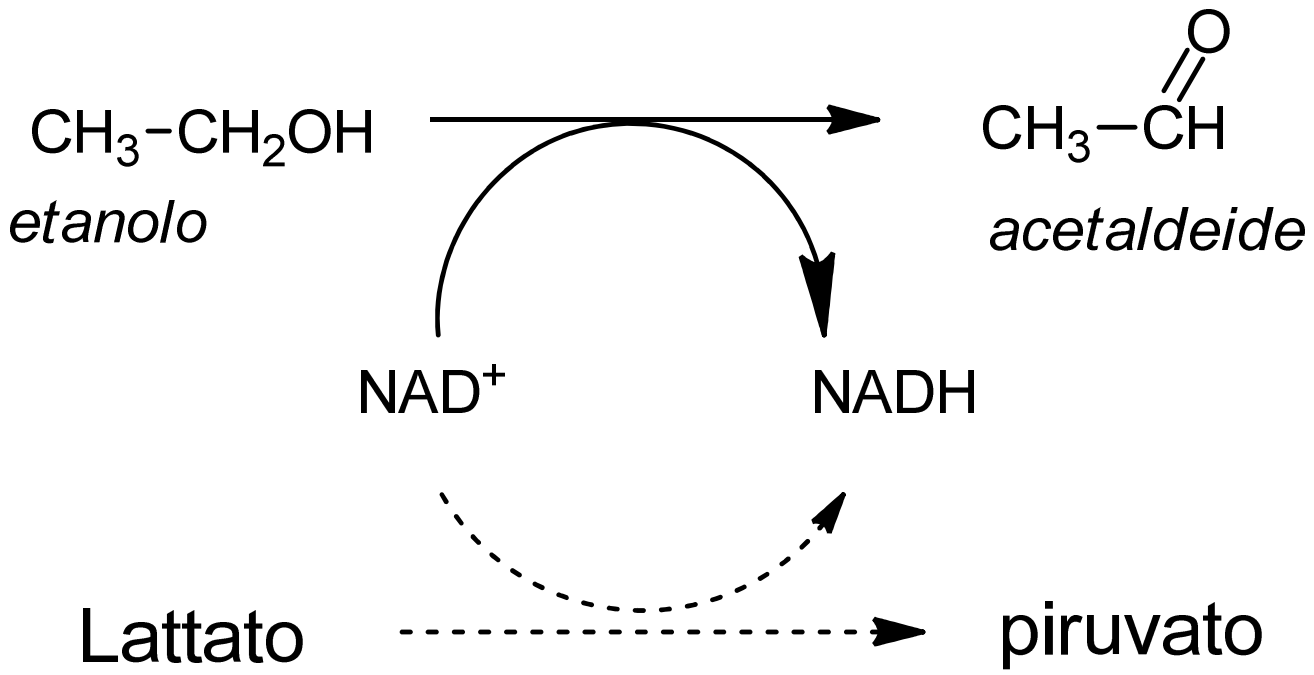


Riserva:
- Glicogeno
- Trealosio (insetti)
- Saccarosio (piante)
- Amido (piante)

nel sangue
concentrazione costante
(circa 5.2 mM)

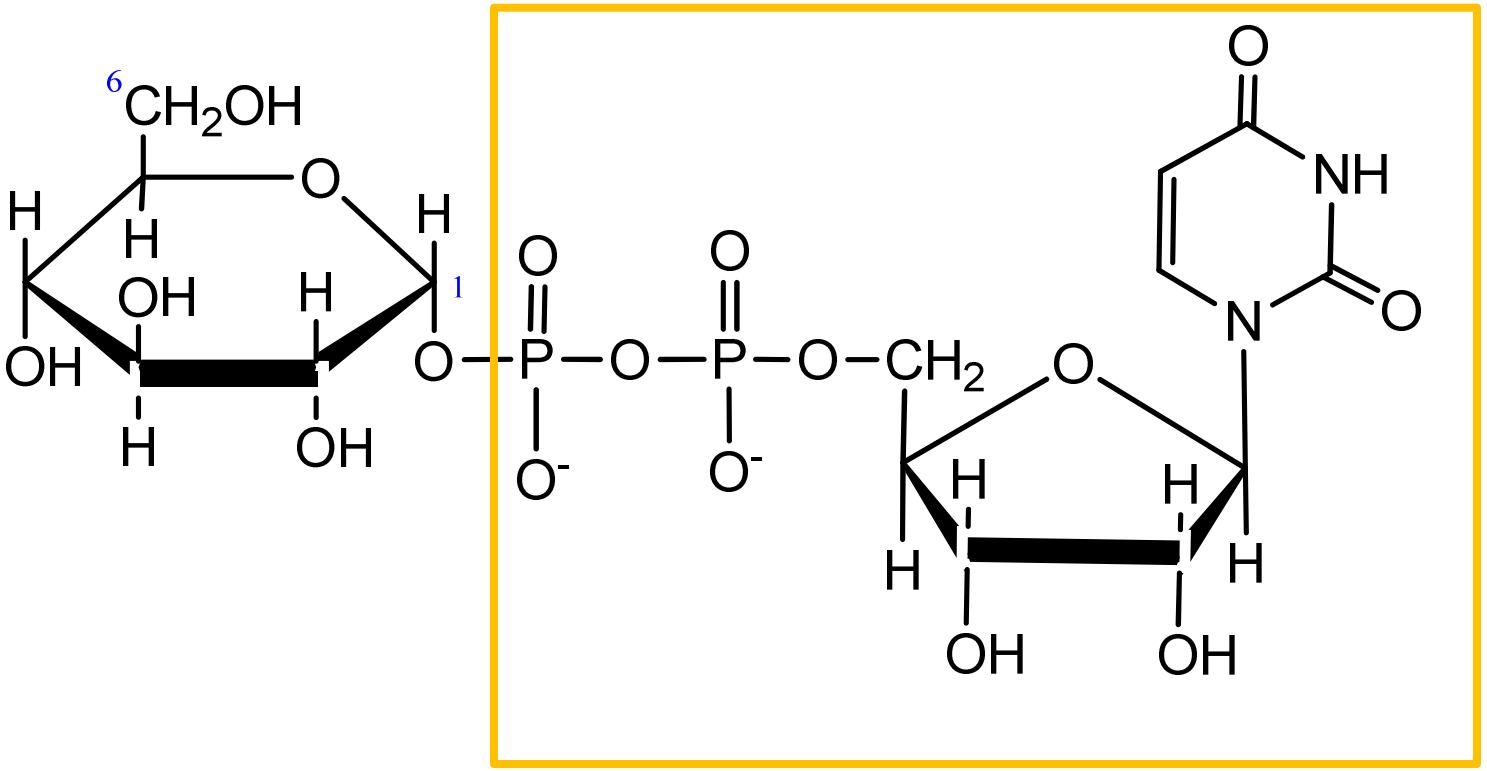
Potere riducente (NADPH)
(via dei pentosi-fosfato)

Tossicità metabolica dell’ etanolo



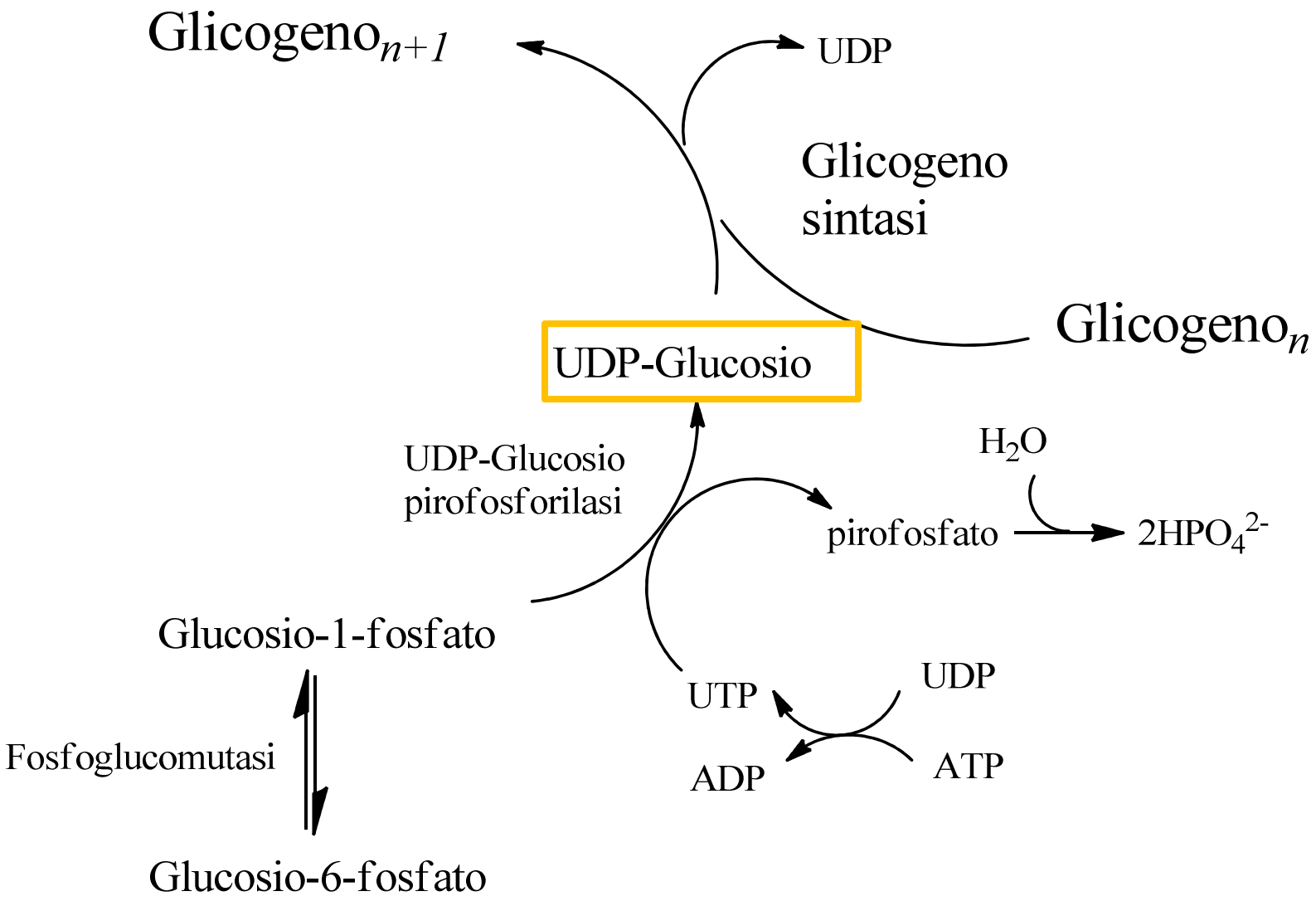
Glicogenosintesi

La biosintesi di glicogeno ha come intermedio:

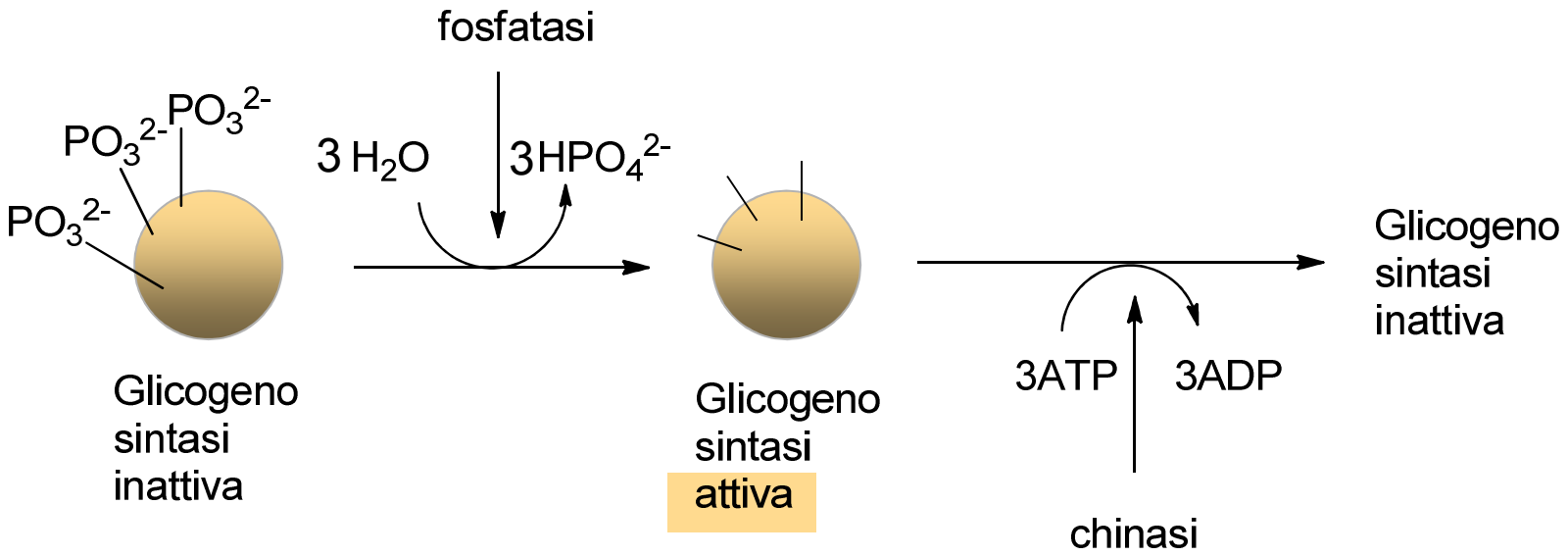


UDP-glucosio

Sintesi del glicogeno

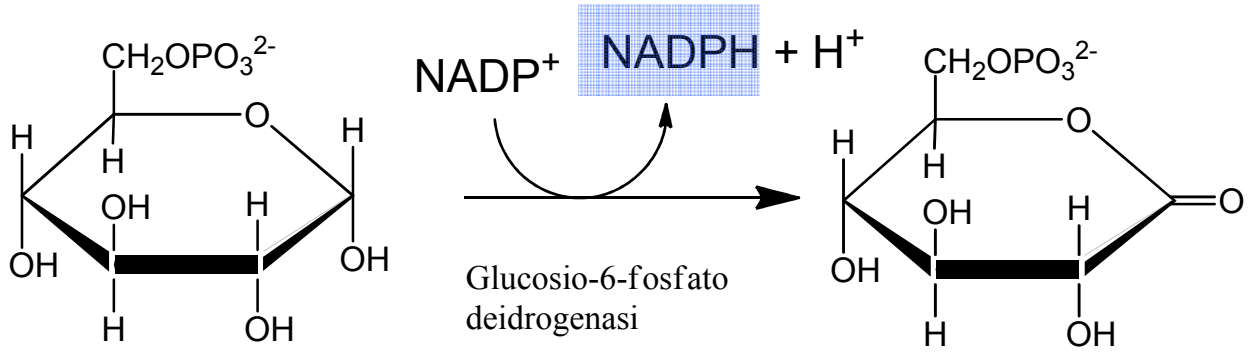


La glicogeno sintasi è sottoposta a regolazione, ma quando è fosforilata è inattiva



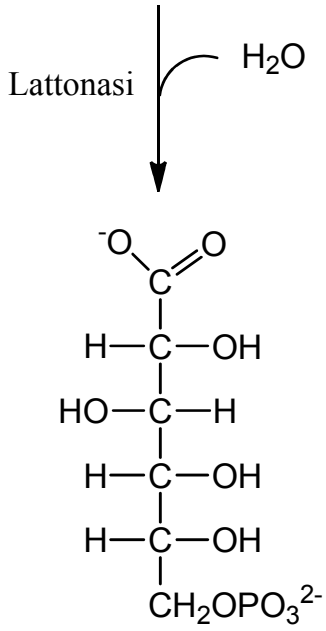
Via dei pentoso-fosfati

Via dei pentosi: percorso ossidativo



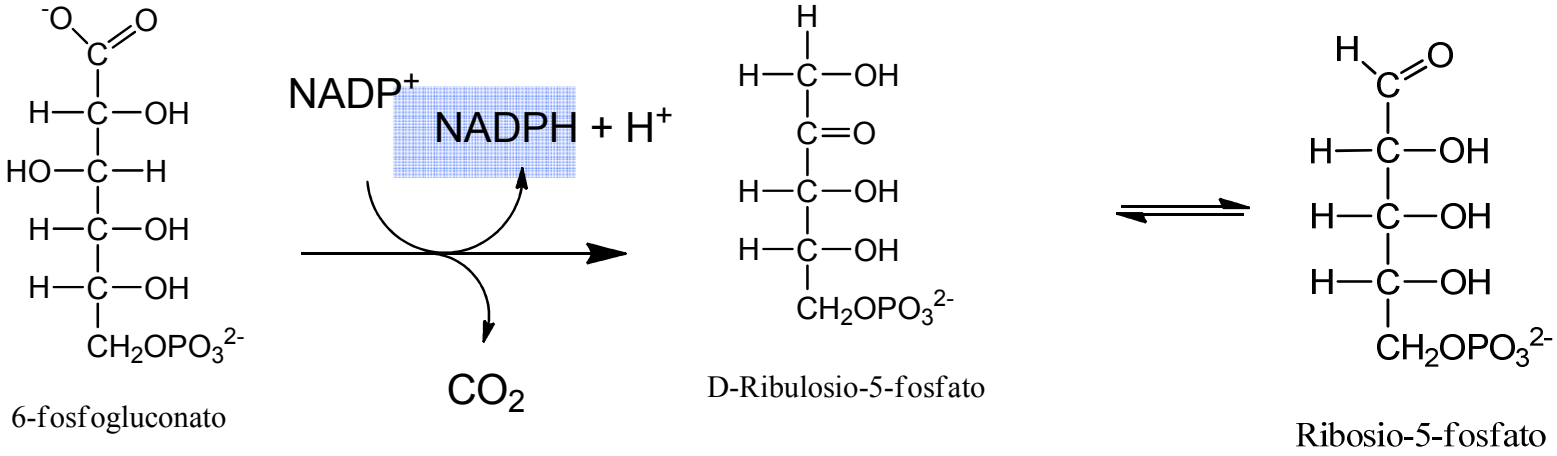
α-D-glucosio-6fosfato

6-fosfoglucono-δ-lattone



6-fosfogluconato

Via dei pentosi: percorso ossidativo

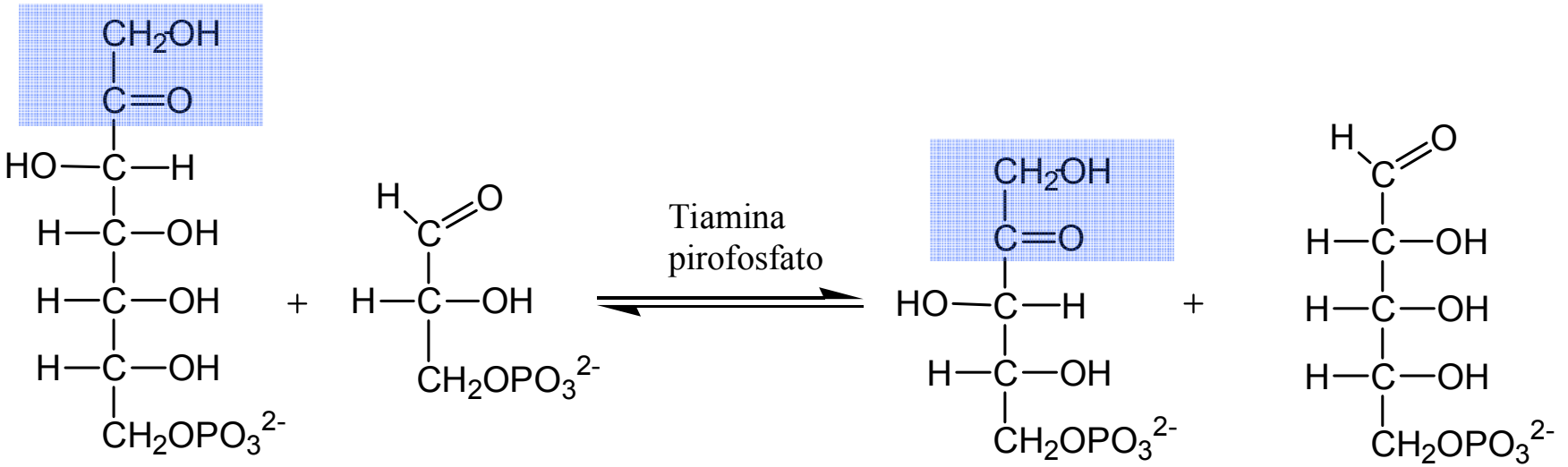


6-fosfogluconato deidrogenasi

Ribosio-5-fosfato isomerasi

Via dei pentosi: percorso non ossidativo

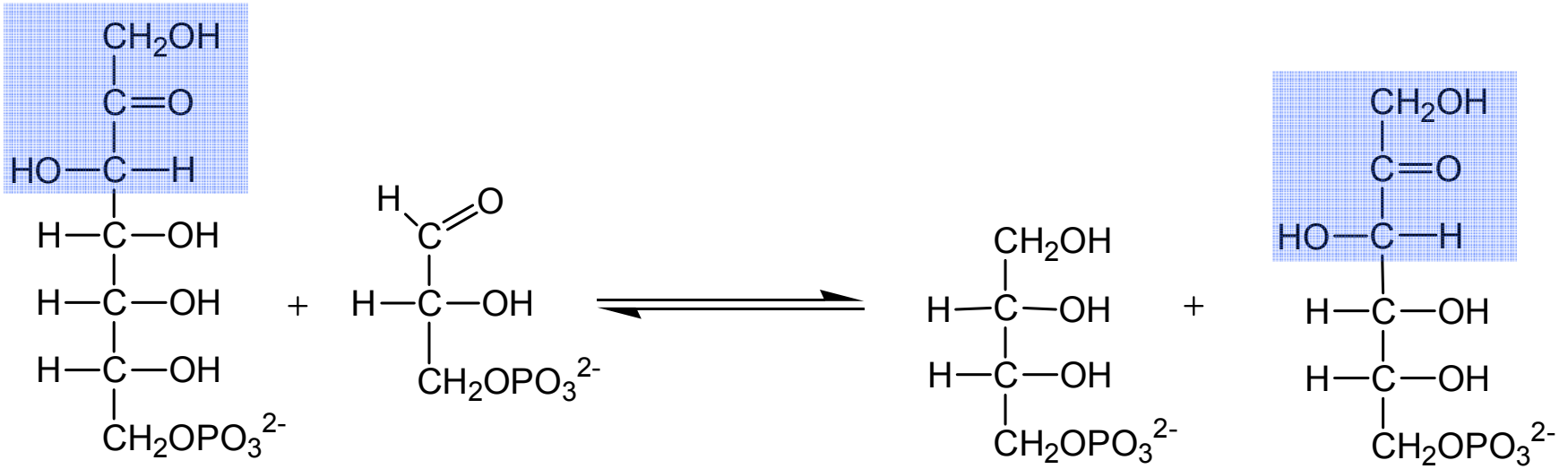
Reazione della transchetolasi



Sedoeptulosio-7-fosfato + Gliceraldeide-3-fosfato ⇌ Xilulosio-5-fosfato + Ribosio-5-fosfato

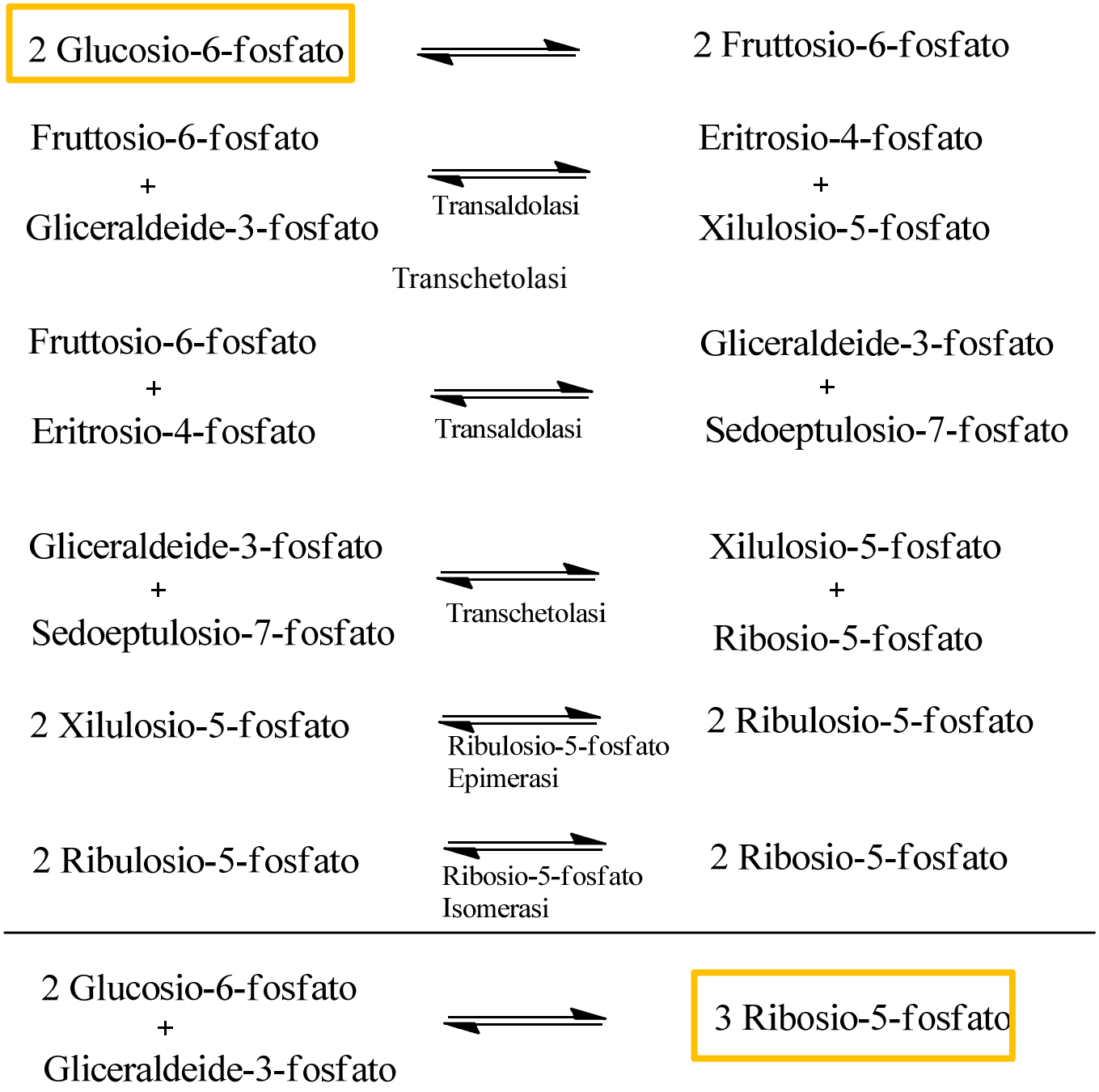
Transchetolasi

Reazione della transaldolasi (trasferimento di un frammento a 3C)

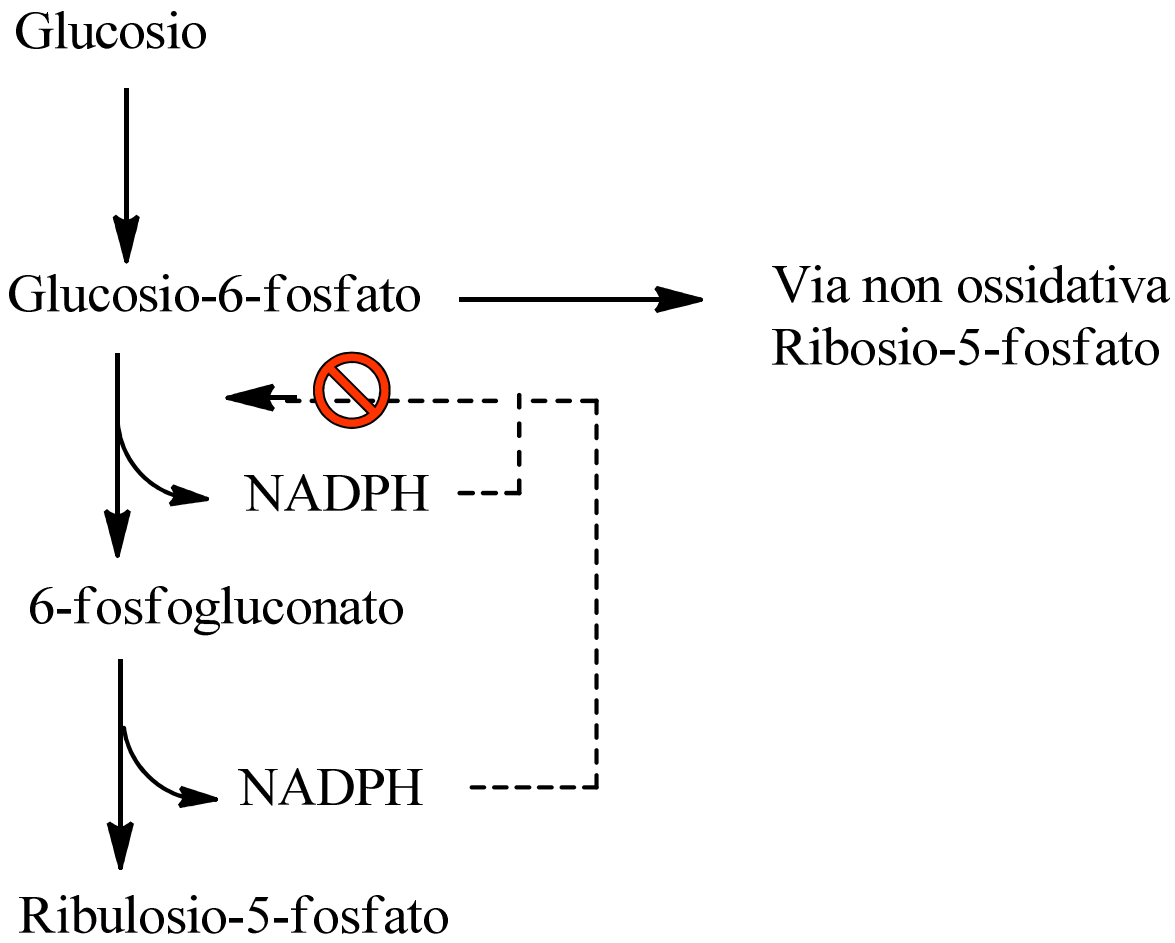


Sedoeptulosio-7-fosfato Gliceraldeide-3-fosfato Eritrosio-4-fosfato Fruttosio-6-fosfato

Transaldolasi

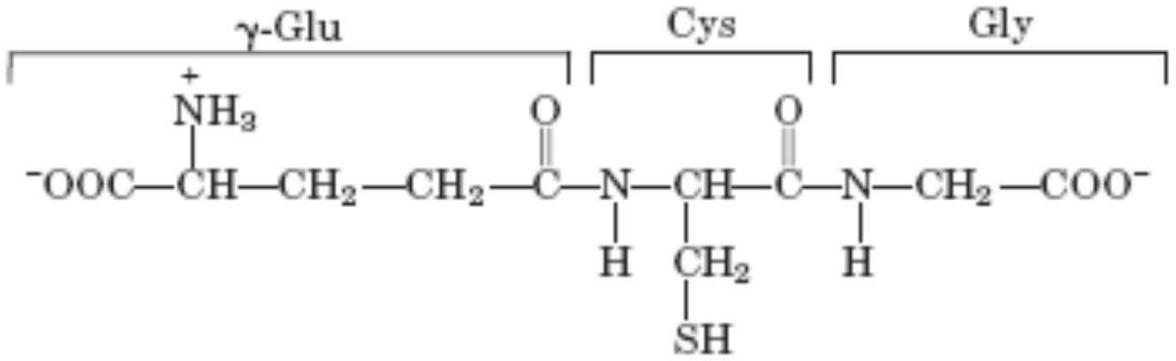

2 Glucosio-6-fosfato
2 Fruttosio-6-fosfato
Fruttosio-6-fosfato
+
Gliceraldeide-3-fosfato
Transaldolasi
Eritrosio-4-fosfato
+
Xilulosio-5-fosfato
Transchetolasi
Fruttosio-6-fosfato
+
Eritrosio-4-fosfato
Transaldolasi
Gliceraldeide-3-fosfato
+
Sedoeptulosio-7-fosfato
Gliceraldeide-3-fosfato
+
Sedoeptulosio-7-fosfato
Transchetolasi
Xilulosio-5-fosfato
+
Ribosio-5-fosfato
2 Xilulosio-5-fosfato
Ribulosio-5-fosfato
Epimerasi
2 Ribulosio-5-fosfato
2 Ribulosio-5-fosfato
Ribosio-5-fosfato
Isomerasi
2 Ribosio-5-fosfato
2 Glucosio-6-fosfato
+
Gliceraldeide-3-fosfato
3 Ribosio-5-fosfato

Via dei pentosi: regolazione da NADPH

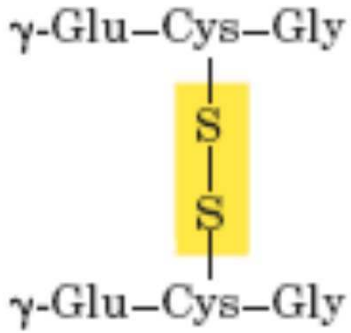


Funzioni biologiche del NADPH

- Principale donatore di elettroni in ambiente citosolico per
  - biosintesi (acidi grassi, colesterolo, aminoacidi)
  - mantenimento di elevati livelli di glutatione ridotto, tripeptide fondamentale nel tenere sotto controllo la concentrazione delle specie reattive dell'ossigeno



Glutatione ridotto (GSH)

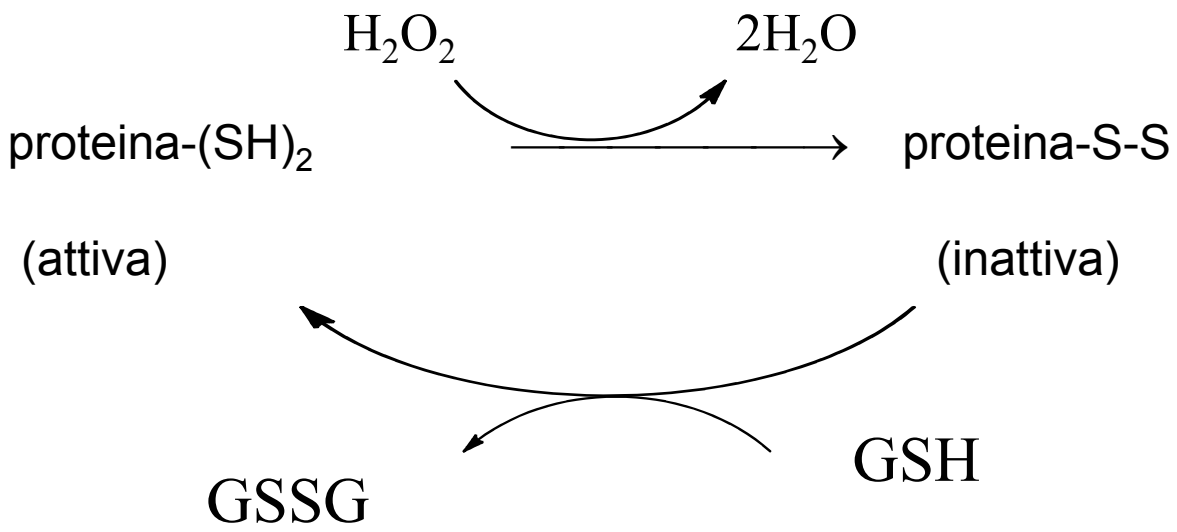


Glutatione ossidato (GSSG)

$$O_2^- + O_2^- + 2\,H^+ \xrightarrow{\text{SOD}} O_2 + H_2O_2$$

$$2\,GSH + H_2O_2 \xrightarrow{\text{Glutatione Perossidasi}} GSSG + 2\,H_2O$$

$$GSSG + NADPH + H^+ \xrightarrow{\text{Glutatione Reduttasi}} 2\,GSH + NADP^+$$

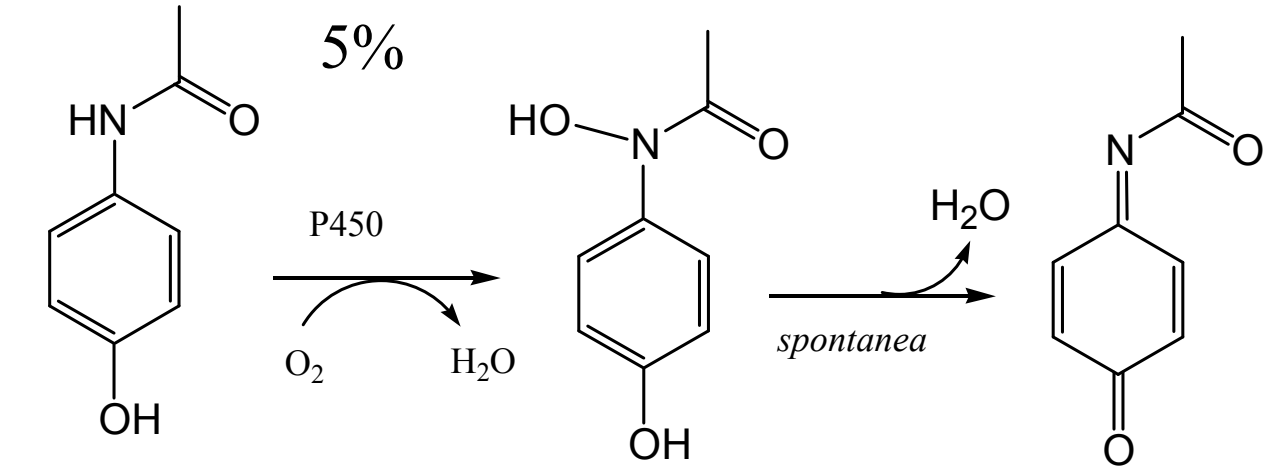


Tossicità della tachipirina

95%

glucuronidazione
solfatazione

5%

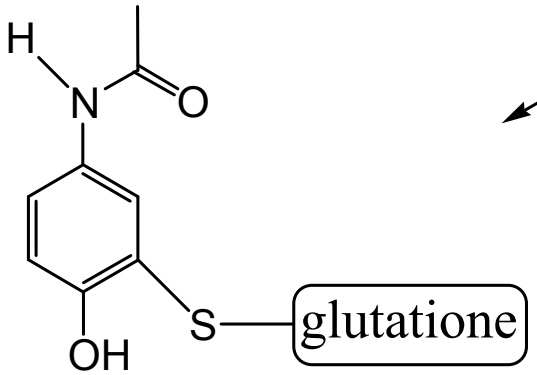


paracetamolo

acetaminochinone

γGlu-Cys-Gly
(glutatione)

l'eccesso di paracetamolo impoverisce la cellula di GSH



Cenni di regolazione metabolica

Nell'uomo 4000 geni (12%) codificano per proteine di regolazione

E' fondamentale mantenere un costante rifornimento di ATP per i processi cellulari che richiedono energia

Alterazioni del rapporto ATP/ADP influenzano profondamente le reazioni che richiedono o producono ATP

Si sono evoluti meccanismi in grado di rispondere a variazioni del rapporto ATP/ADP basati sul controllo dell'attività di particolari enzimi

La concentrazione di ATP è regolata dalla biodisponibilità di ossigeno

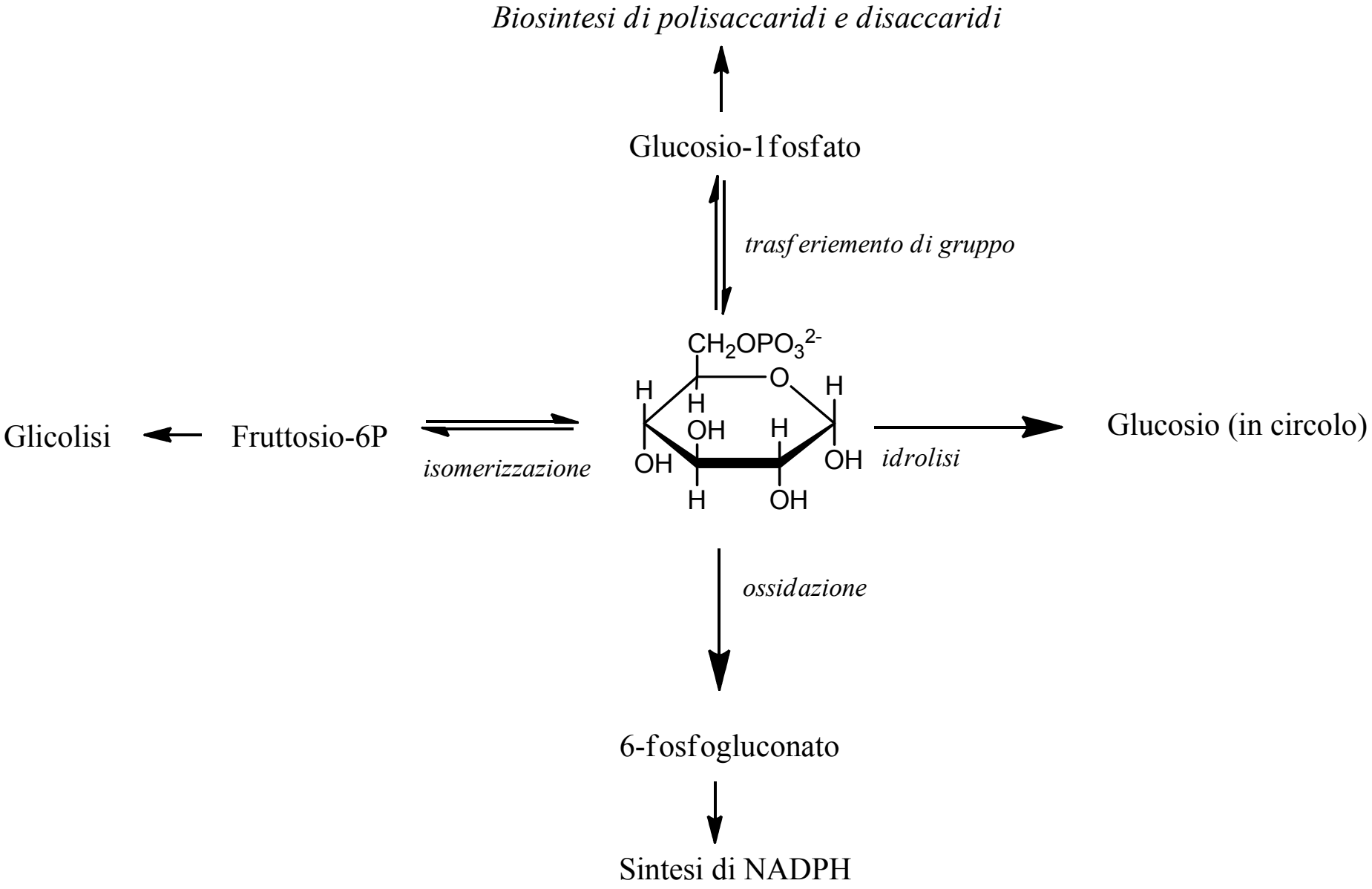
La respirazione mitocondriale (vedi oltre) fornisce grandi quantità di ATP

Condizioni di ipossia innescano la glicolisi (attraverso il fattore HIFalfa , hypoxia-inducible factor)

Nelle cellule cancerose la respirazione mitocondriale è inibita e la glicolisi procede più velocemente

Nelle cellule cancerose alcuni enzimi glicolitici sono espressi a concentrazione più elevata

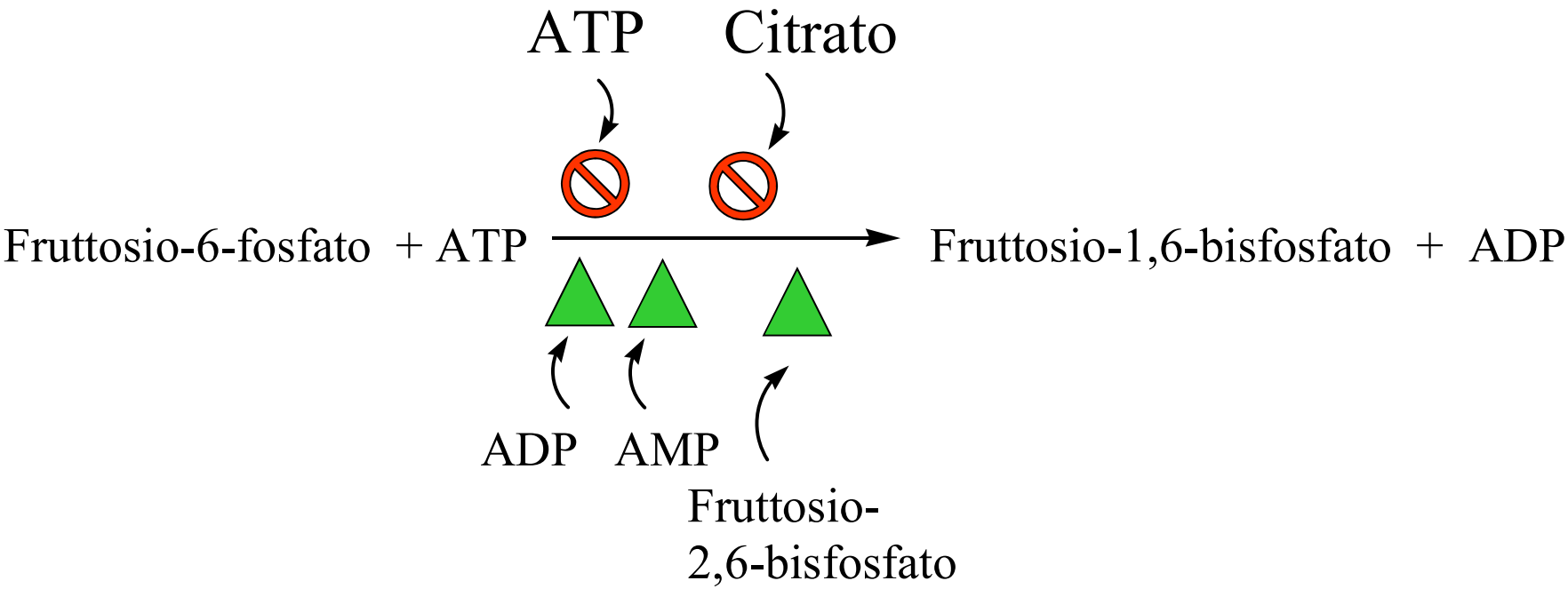
Glucosio-6fosfato: crocevia metabolico

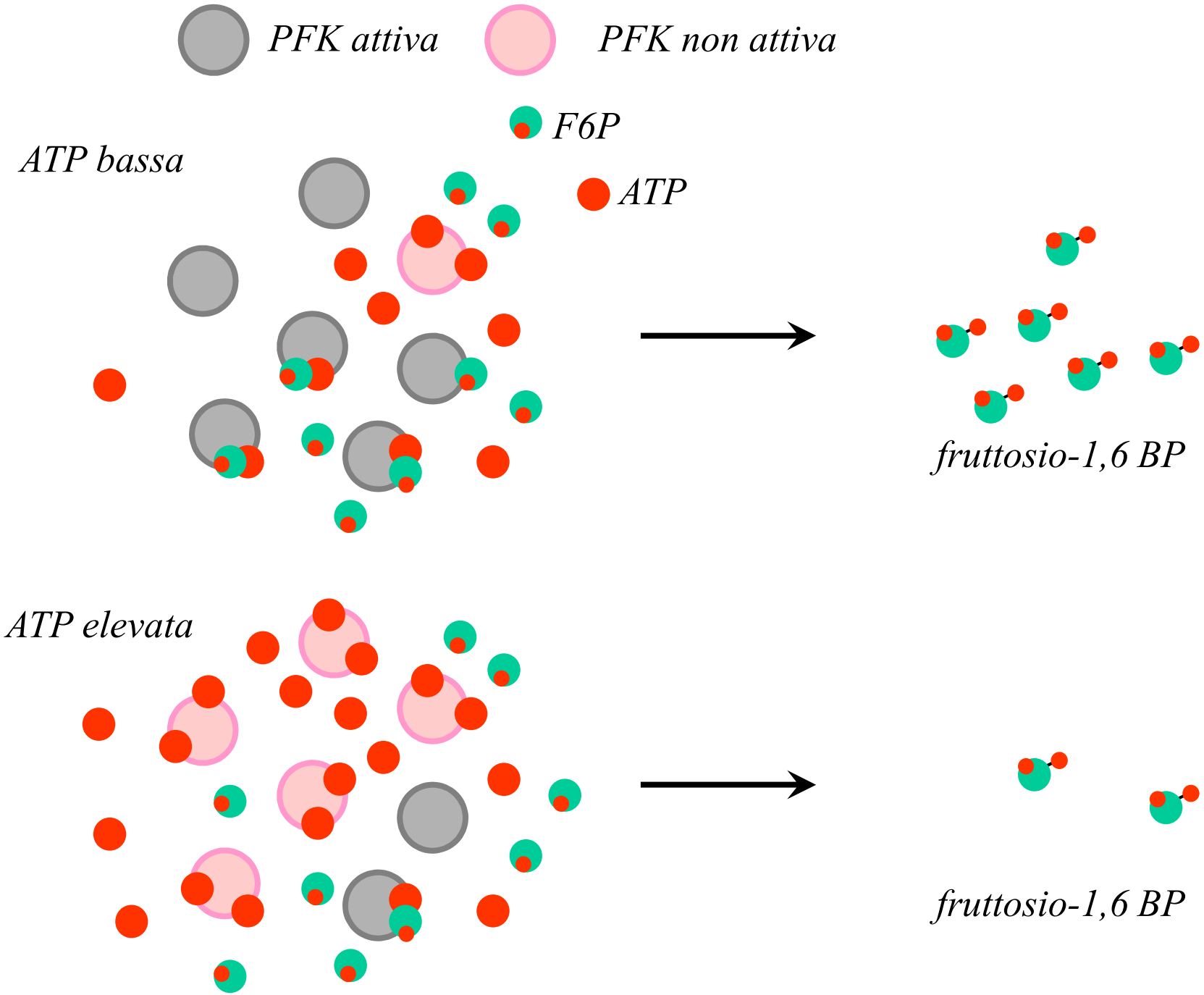


Controllo del flusso glicolitico

Fosfofruttochinasi
Piruvato chinasi

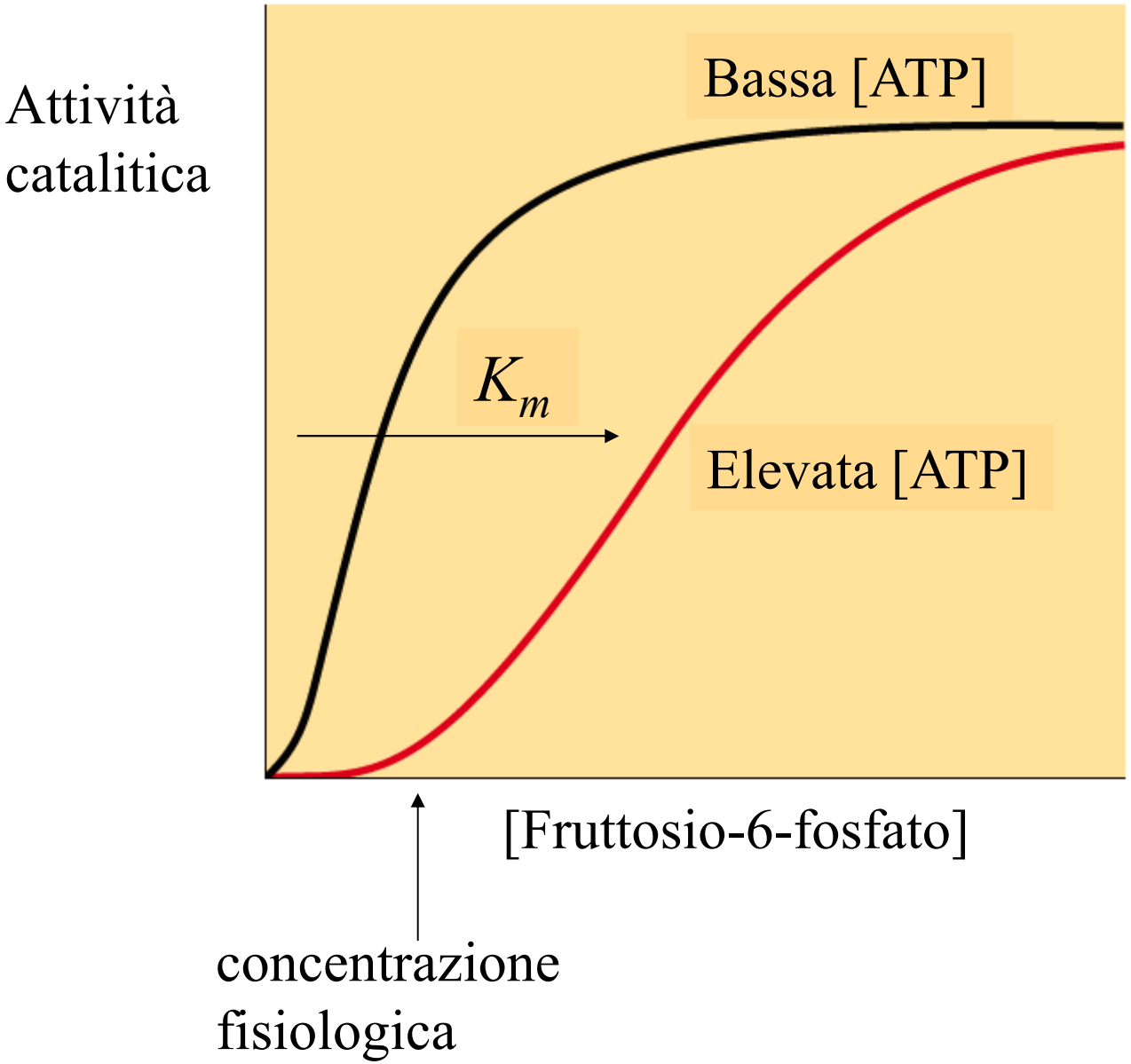
La glicolisi è regolata a livello della fosfofruttochinasi 1



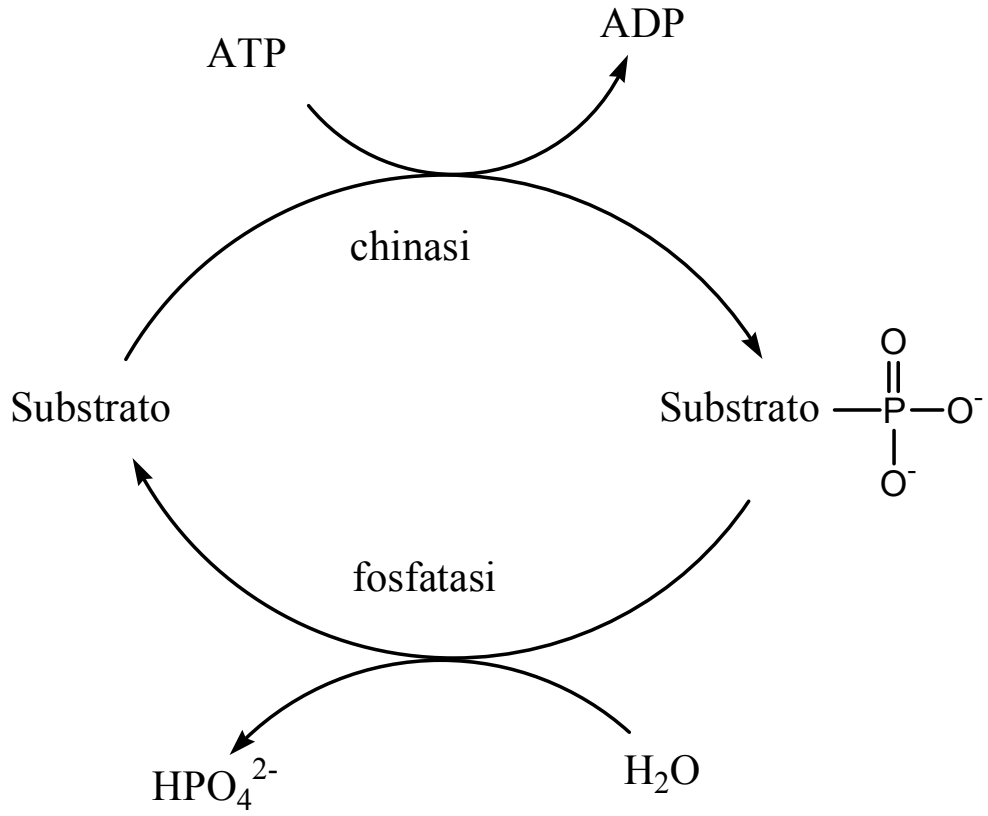

PFK attiva
PFK non attiva
F6P
ATP bassa
ATP
fruttosio-1,6 BP
ATP elevata
fruttosio-1,6 BP

Il modulatore si lega in un sito allosterico

Controllo della fosfofruttochinasi 1



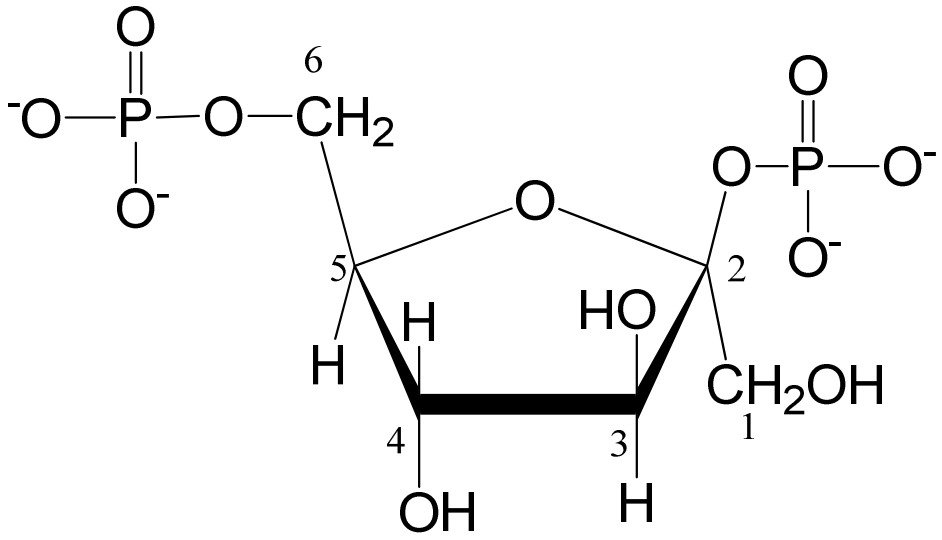
Ciclo futile



somma:

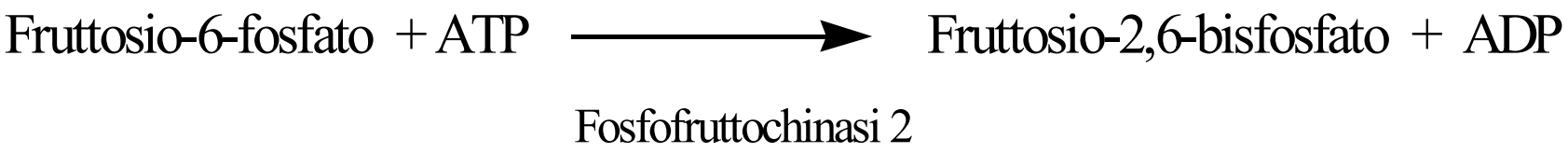
$$ATP + H_2O \longrightarrow ADP + HPO_4^{2-} + \text{calore}$$

Controllo di glicolisi e gluconeogenesi: ruolo del fruttosio-2,6-bisfosfato



fruttosio 2,6-bisfosfato

Sintesi del F-2,6BP



Degradazione del F-2,6BP

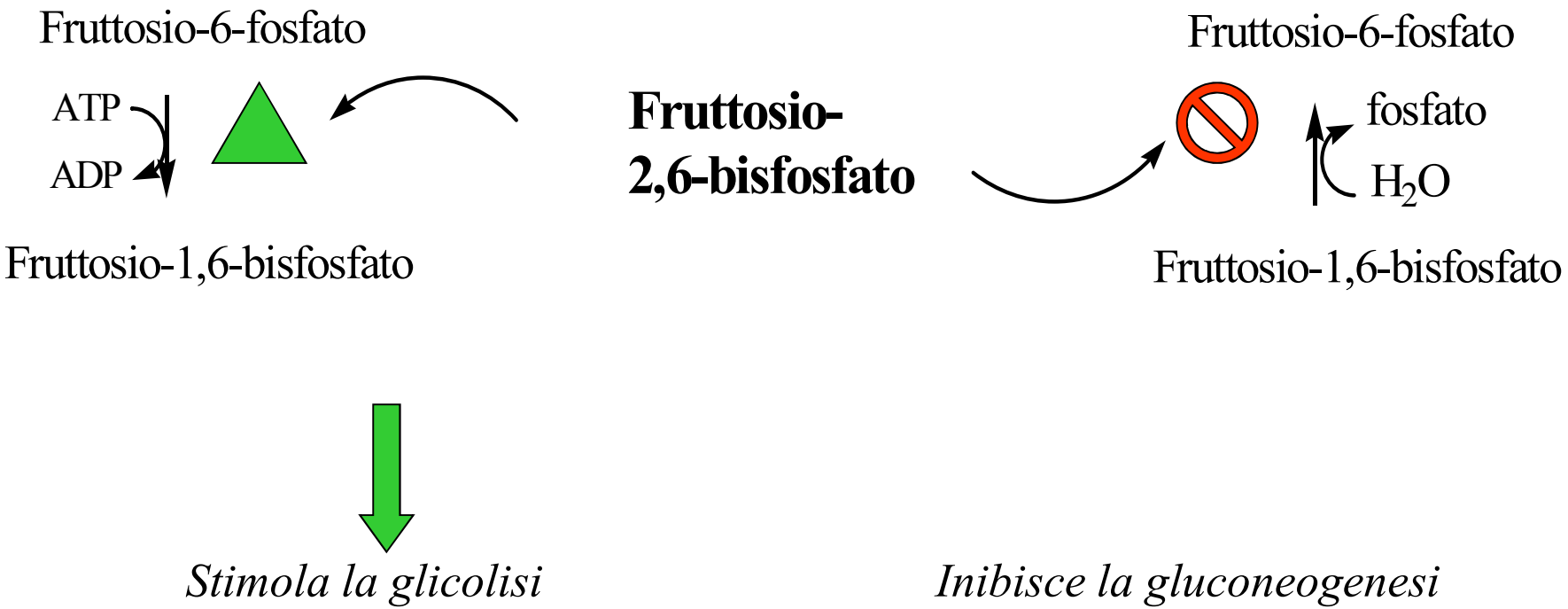
L'effetto del F2,6BP si esplica nel fegato:

la sua biosintesi è promossa dall'insulina, l'ormone ipoglicemizzante

la sua degradazione è innescata dal glucagone, l'ormone iperglicemizzante

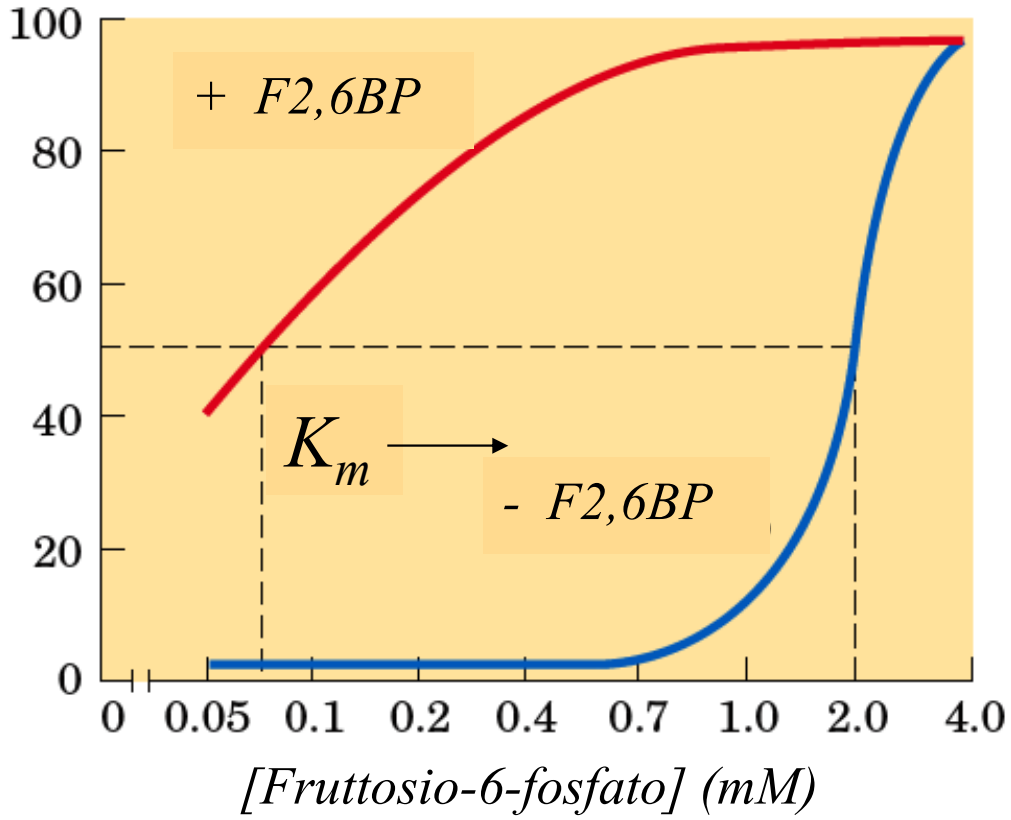
Insulina e glucagone sono ormoni peptidici
Ormone: sostanza il cui effetto biologico si esercita lontano dal luogo in cui viene sintetizzata

Effetti del fruttosio-2,6-bisfosfato

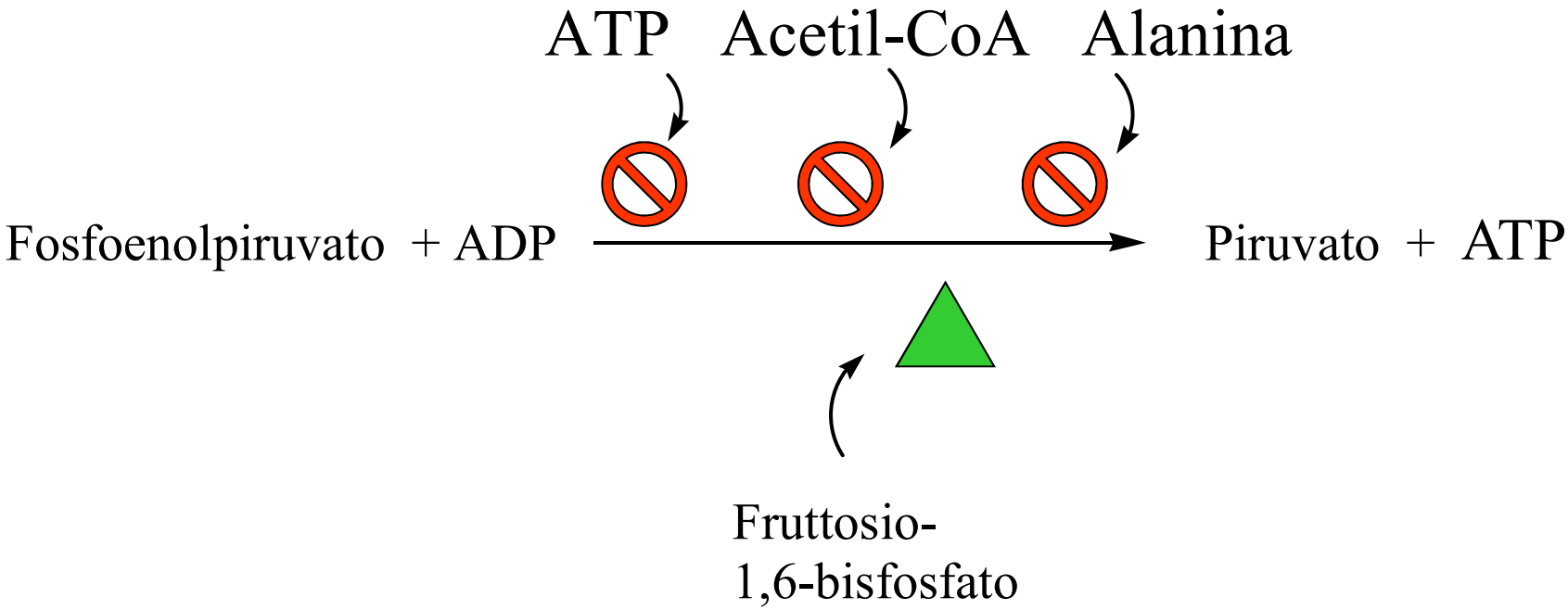


Effetti molecolari del fruttosio-2,6-bisfosfato (F2,6BP): attivazione enzimatica

Attività catalitica della fosfofrutto chinasi 1



Altri effetti dell'insulina

- incremento di sintesi:
  - esochinasi,
  - fosfofruttochinasi-1,
  - piruvato chinasi
  - enzimi della biosintesi degli acidi grassi
- attiva il trasportatore del glucosio nel muscolo, cuore e tessuto adiposo
- diminuisce la sintesi di
  - PEPCK
  - glucosio-6fosfatasi

Piruvato chinasi: un altro enzima regolato da metaboliti