

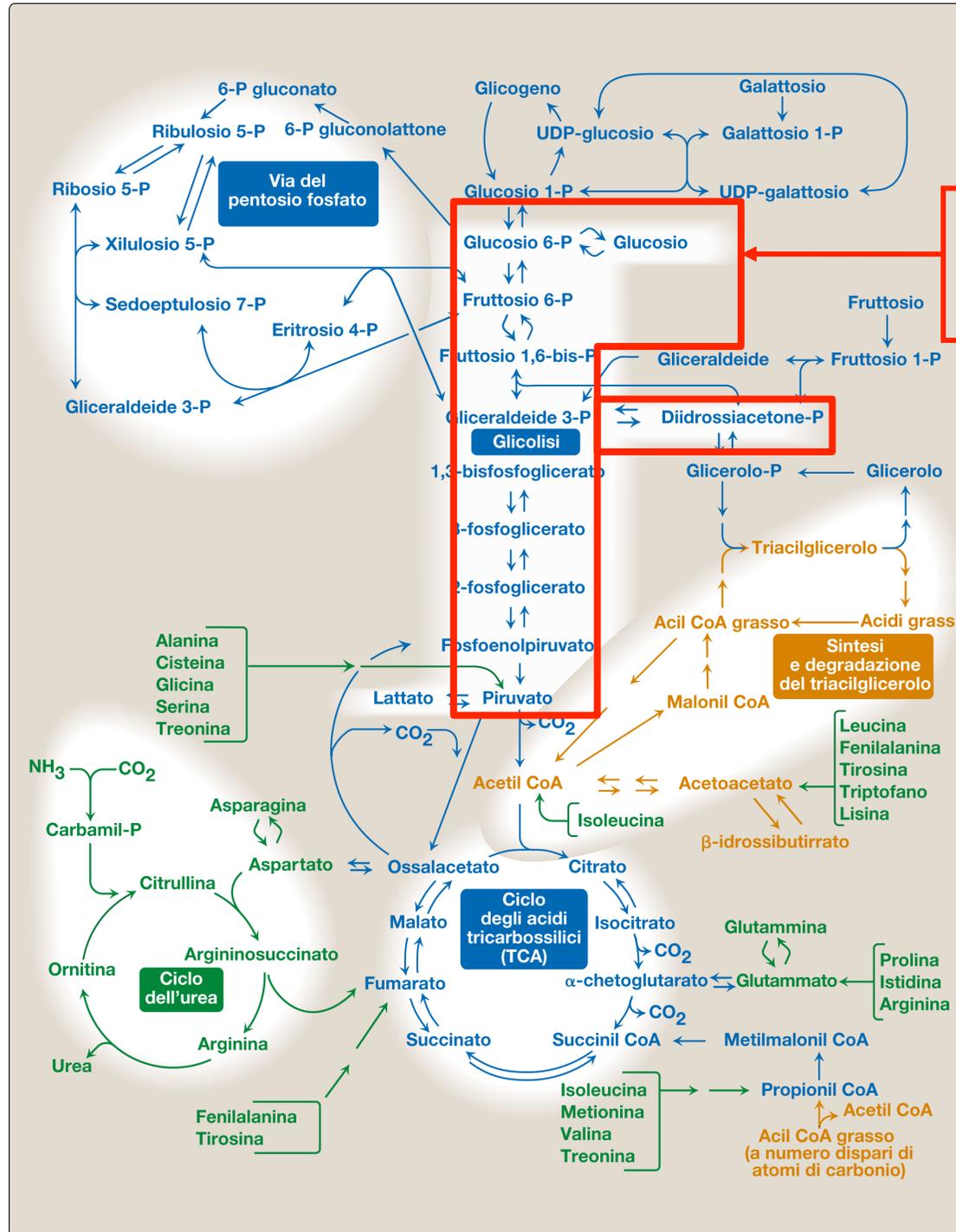
AVVERTENZA

Il presente materiale didattico è messo a disposizione degli studenti per facilitare la comprensione degli argomenti trattati nel corso delle lezioni e lo studio individuale

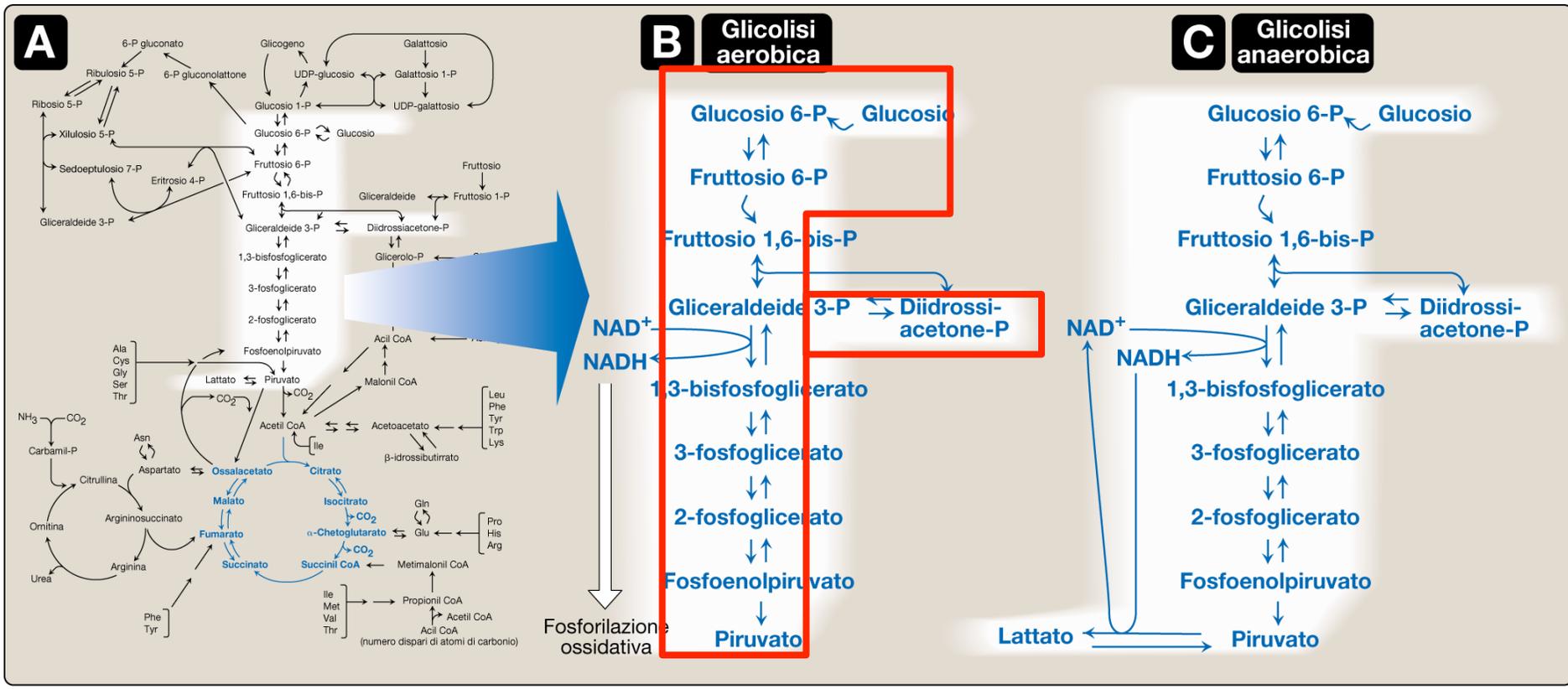
Non sostituisce il libro di testo che rappresenta lo strumento fondamentale per lo studio della **Biochimica generale e molecolare**

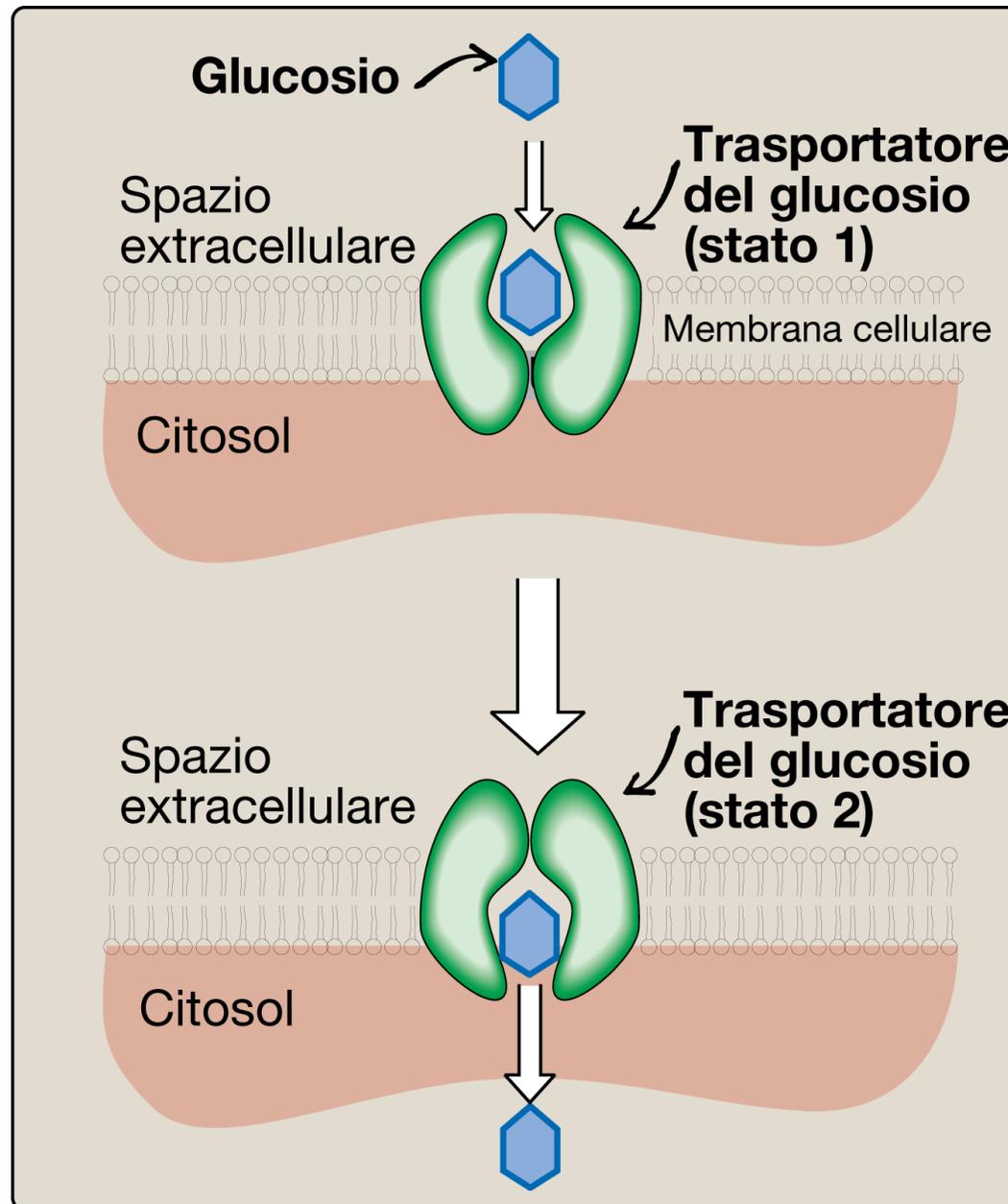
Le immagini utilizzate sono tratte dal libro di testo consigliato e da quelli da consultare indicati nelle diapositive 3-7 del file
INTRODUZIONE

Mappa del metabolismo
contenente le vie centrali
del metabolismo
energetico



Posizione
centrale nel
metabolismo





TRASPORTATORI DI GLUCOSIO

GLUT 1 (K_m 1 mM) eritrociti e barriera emato-encefalica

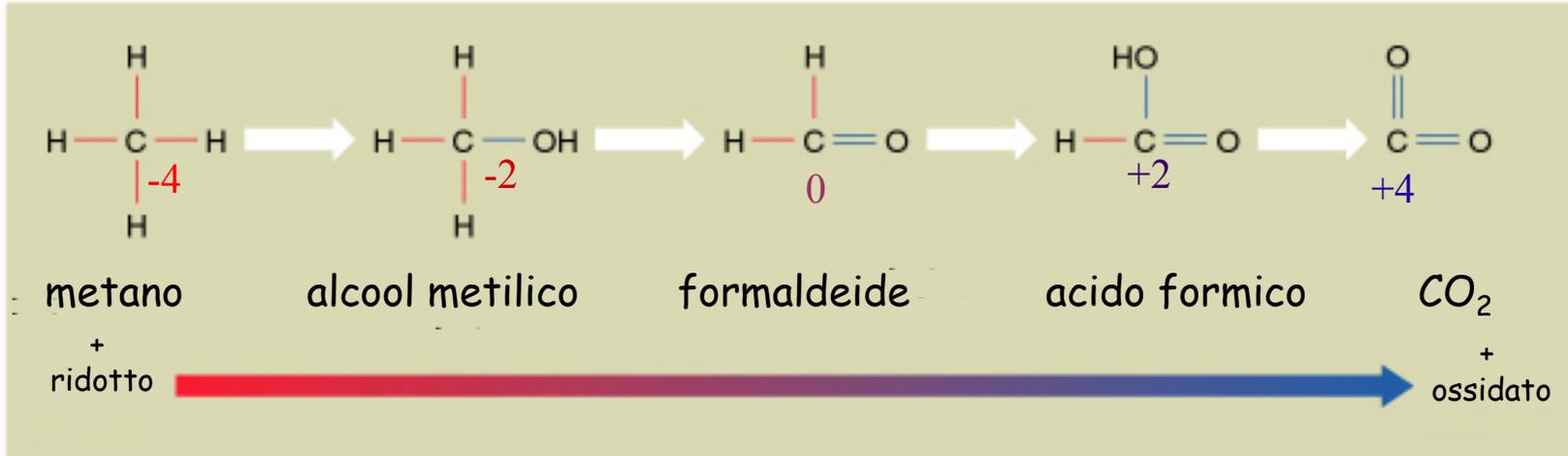
GLUT 2 (K_m 17 mM) fegato, rene e cellule β del pancreas

GLUT 3 neuroni

GLUT 4 muscolo e tessuto adiposo
sensibile all'insulina

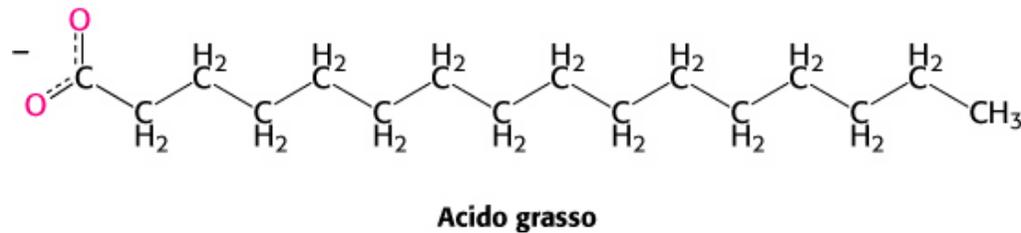
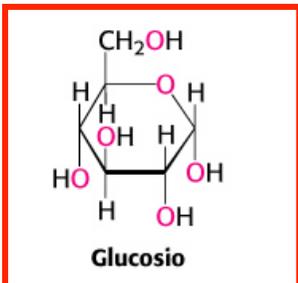
GLUT 5 intestino
trasporta fruttosio soprattutto e glucosio

Esistono altri **GLUTs** (circa 14) ancora non ben studiati

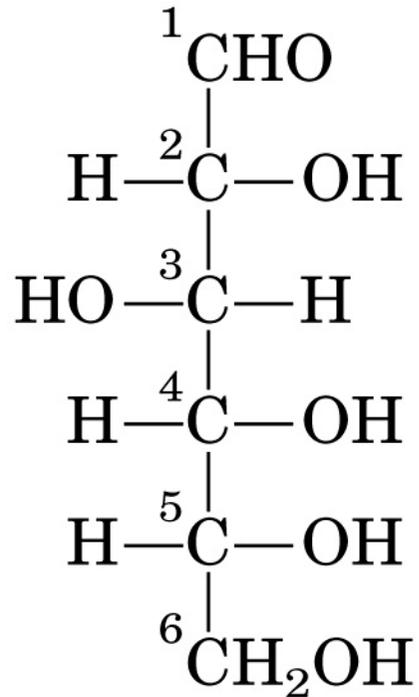


energia massima \longrightarrow energia minima

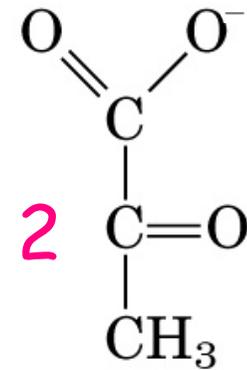
ΔG° ossidazione ($kJ\ mol^{-1}$) -820 -703 -523 -285 0



Glicolisi



Glucosio

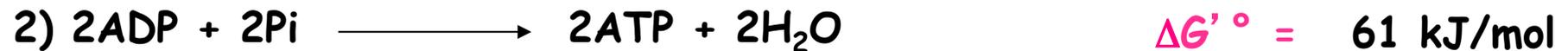


Piruvato

La Glicolisi è il primo stadio della ossidazione del glucosio

La Glicolisi è una via metabolica in cui sono accoppiati due processi:

- 1) Ossidoriduzione
- 2) Sintesi di ATP

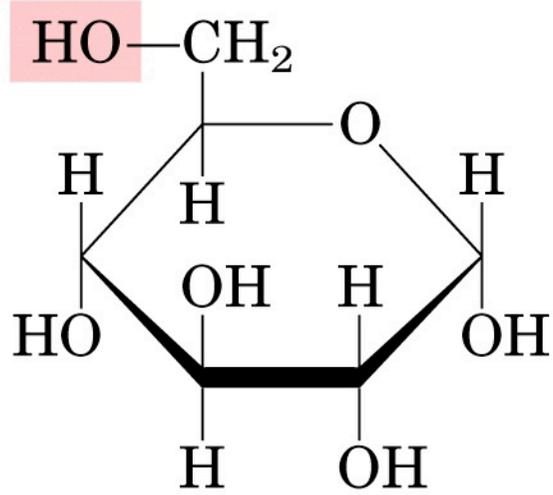


$$\Delta G'^{\circ} = -146 \text{ kJ/mol} + 61 \text{ kJ/mol} = -85 \text{ kJ/mol}$$

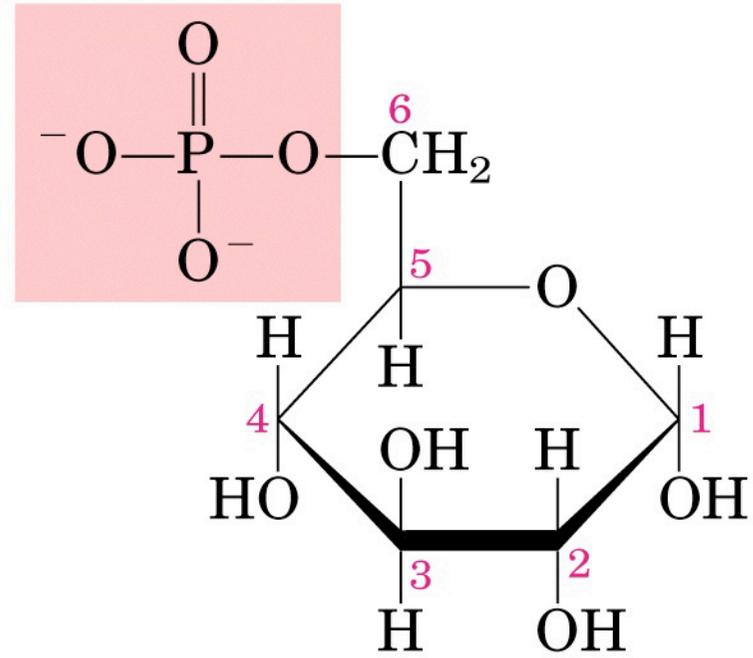
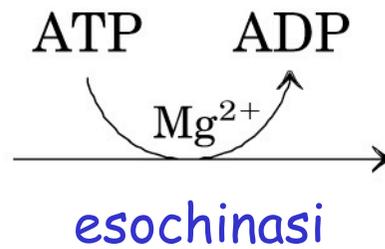
Le 10 reazioni della glicolisi sono raggruppate in due fasi:

- 1) **Fase preparatoria** (le prime 5 reazioni) di investimento energetico in cui si consumano 2 molecole di ATP
- 2) **Fase di recupero energetico** (le ultime 5 reazioni) in cui si sintetizzano 4 molecole di ATP e 2 di NADH

1

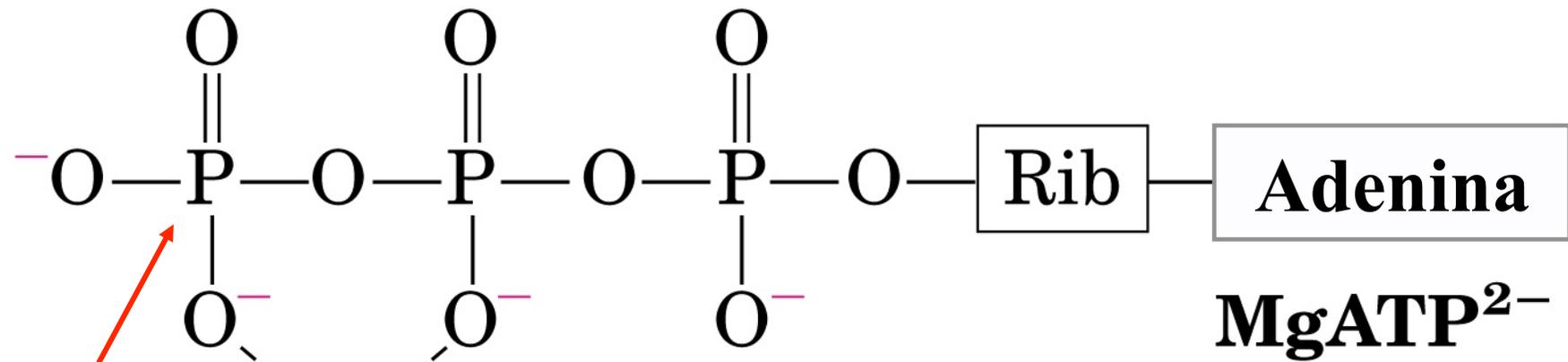


Glucosio



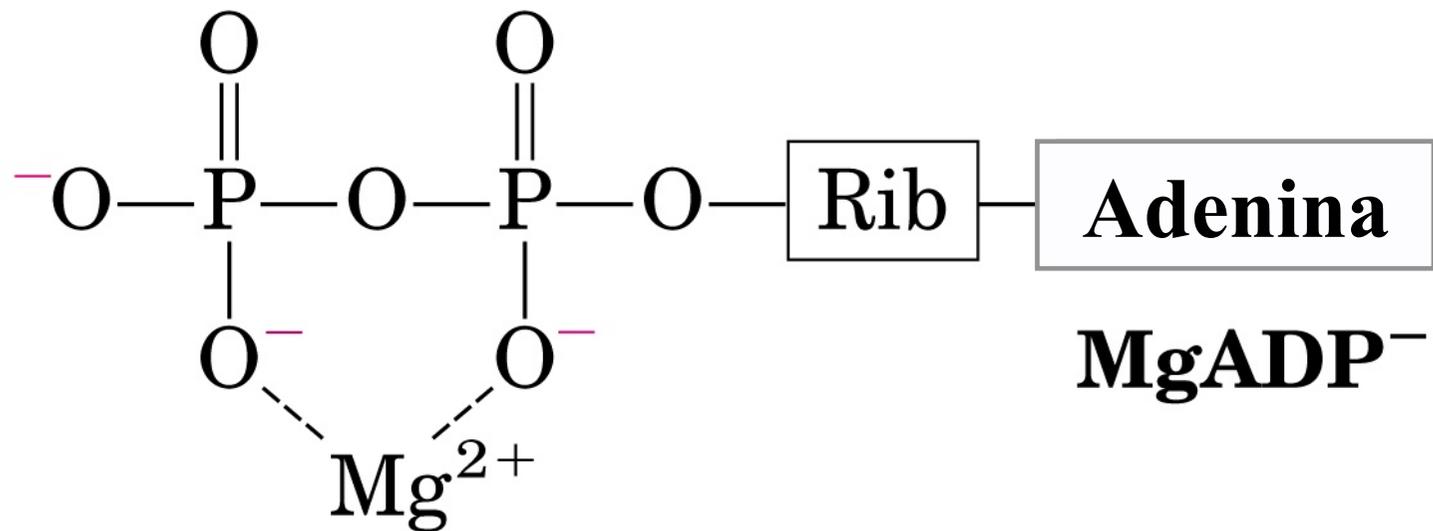
Glucosio 6-fosfato

$$\Delta G'^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol}$$



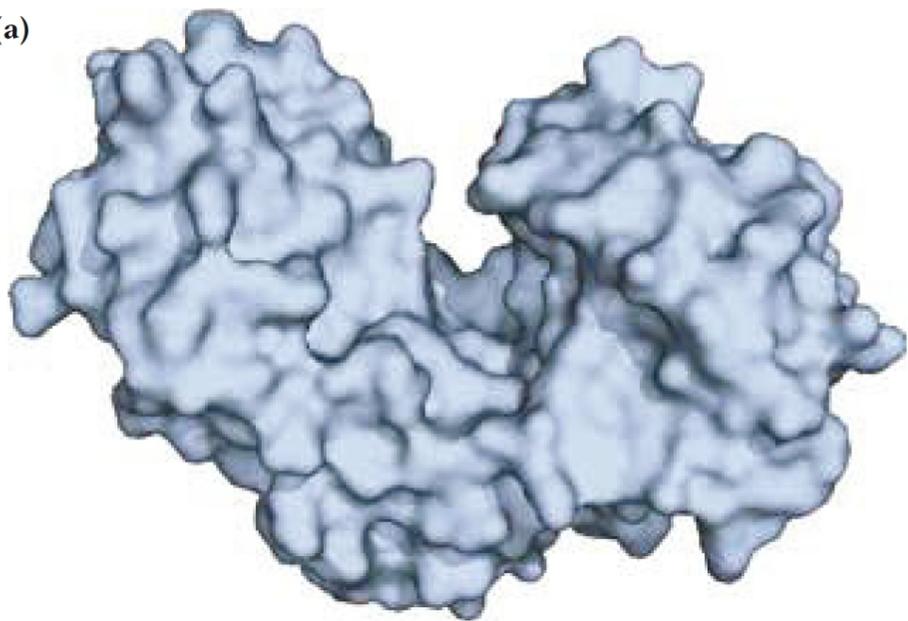
MgATP²⁻

Attacco nucleofilo della funzione alcolica al C₆ del glucosio

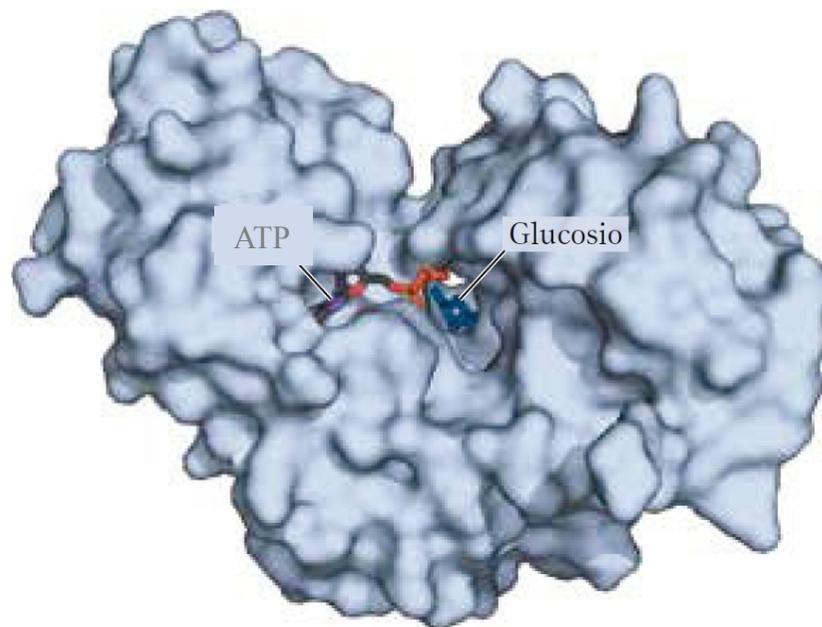


MgADP⁻

(a)



(b)



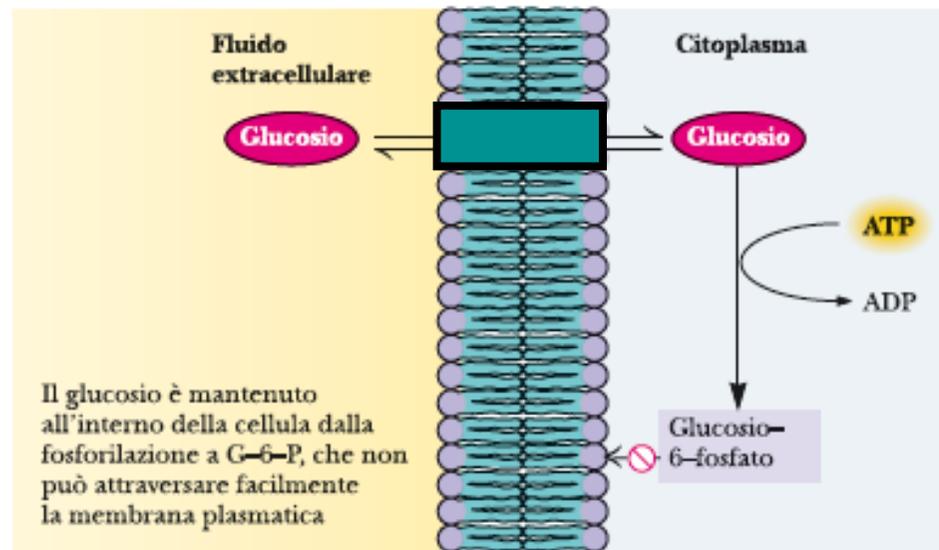
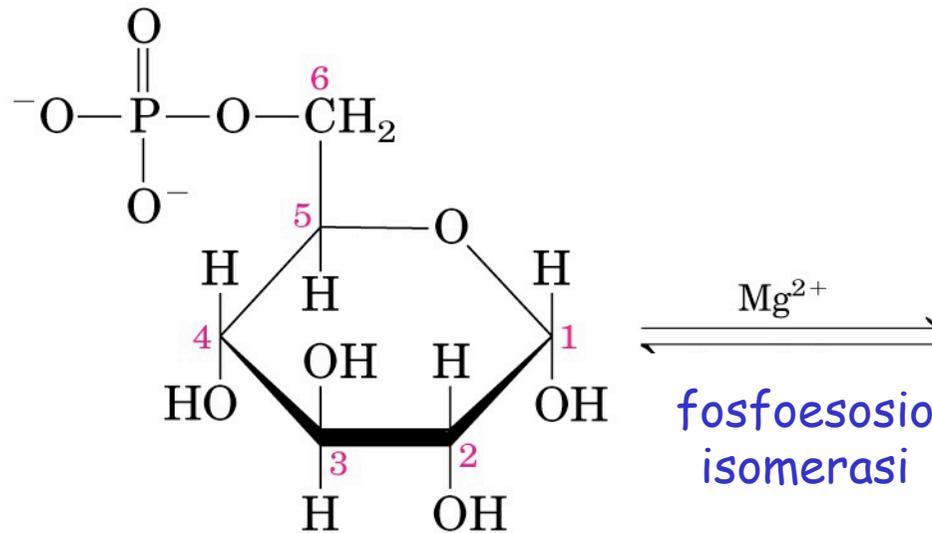
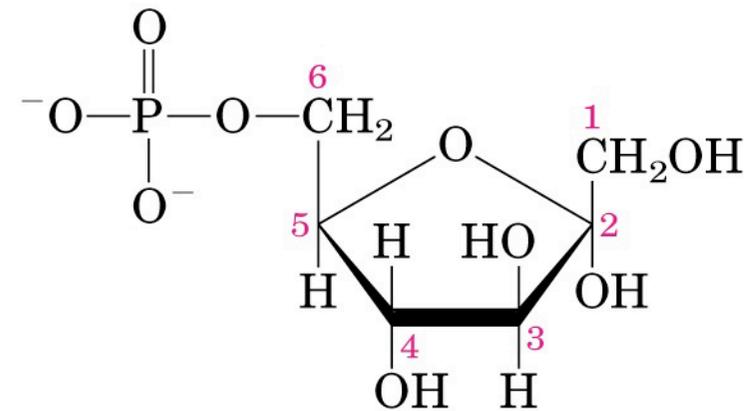


FIGURA 18.4 La fosforilazione ATP-dipendente del glucosio a glucosio-6-fosfato crea una molecola carica che non può attraversare facilmente la membrana plasmatica.

2



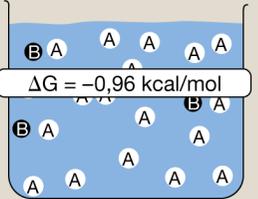
Glucosio 6-fosfato

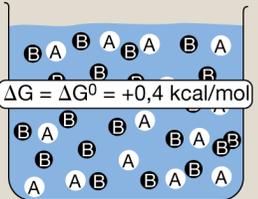


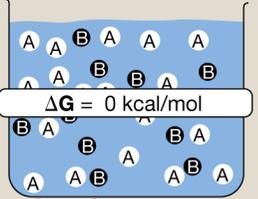
Fruttosio 6-fosfato

$$\Delta G'^{\circ} = 1.7 \text{ kJ/mol}$$

Reazione con ΔG° positivo

A Condizioni di non equilibrio
 (A) = 0,9 mol/L (B) = 0,09 mol/L

 $\Delta G = -0,96 \text{ kcal/mol}$
 fosfoesiosio isomerasi
 Glucosio 6-P → Fruttosio 6-P

B Condizioni standard
 (A) = 1 mol/L (B) = 1 mol/L

 $\Delta G = \Delta G^\circ = +0,4 \text{ kcal/mol}$
 fosfoesiosio isomerasi

C Condizioni di equilibrio
 (A) = 0,66 mol/L (B) = 0,33 mol/L

 $\Delta G = 0 \text{ kcal/mol}$
 fosfoesiosio isomerasi
 $K_{eq} = \frac{[\text{Fruttosio 6-P}]}{[\text{Glucosio 6-P}]} = 0,504$

A La reazione procede verso i prodotti

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \cdot 2.3 \log \frac{[B]^b}{[A]^a}$$

ΔG° positivo

$$\Delta G^\circ = + 0.4 \text{ kcal/mol} = + 400 \text{ cal/mol}$$

$$\Delta G = \Delta G^\circ + 2.3RT \log \frac{[B]^b}{[A]^a} = 400 \text{ cal/mol} + 2.3 \times 1,987 \text{ cal/molK} \times 298 \text{ K} \times \log \frac{0.09}{0.9}$$

$$= + 400 \text{ cal/mol} + (-1361,89) \text{ cal/mol} = - 961,89 \text{ cal/mol}$$

B La reazione procede verso i reagenti

$$\Delta G = \Delta G^\circ + 2.3RT \log \frac{[B]^b}{[A]^a} = 400 \text{ cal/mol} + 2.3 \times 1,987 \text{ cal/molK} \times 298 \text{ K} \times \log \frac{1}{1}$$

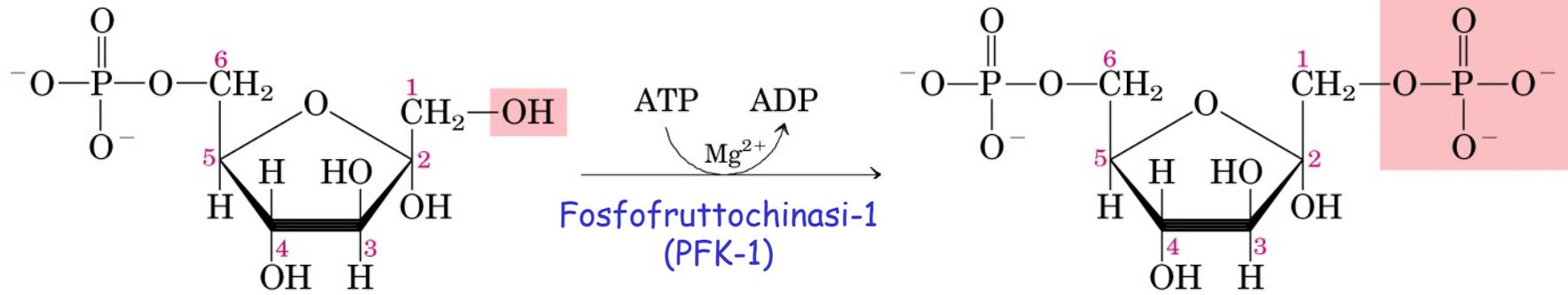
$$= + 400 \text{ cal/mol} + 0 = + 400 \text{ cal/mol}$$

C La reazione è all'equilibrio

$$\Delta G = \Delta G^\circ + 2.3RT \log \frac{[B]^b}{[A]^a} = 400 \text{ cal/mol} + 2.3 \times 1,987 \text{ cal/molK} \times 298 \text{ K} \times \log \frac{0.33}{0.66}$$

$$= + 400 \text{ cal/mol} + (-400) \text{ cal/mol} = 0$$

3

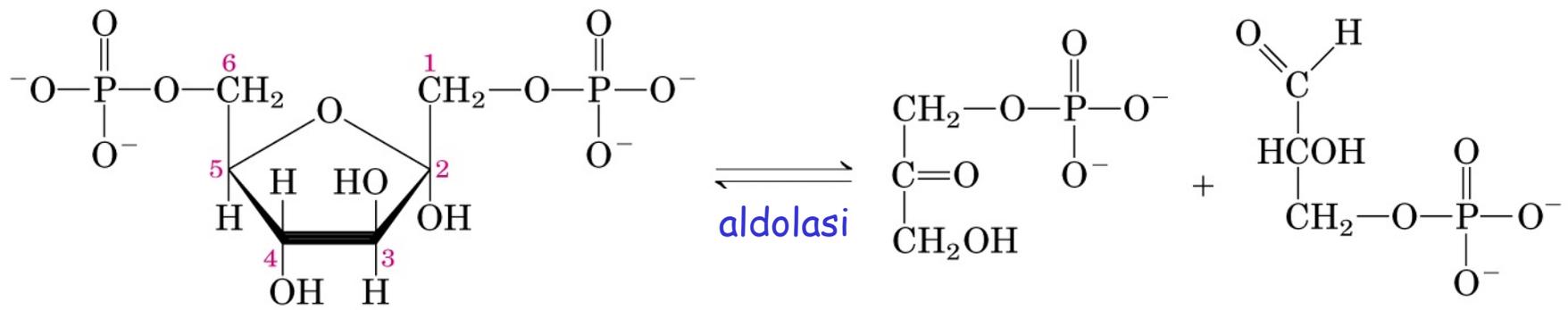


Fruttosio 6-fosfato

Fruttosio 1,6-bisfosfato

$$\Delta G'^{\circ} = -14.2 \text{ kJ/mol}$$

4



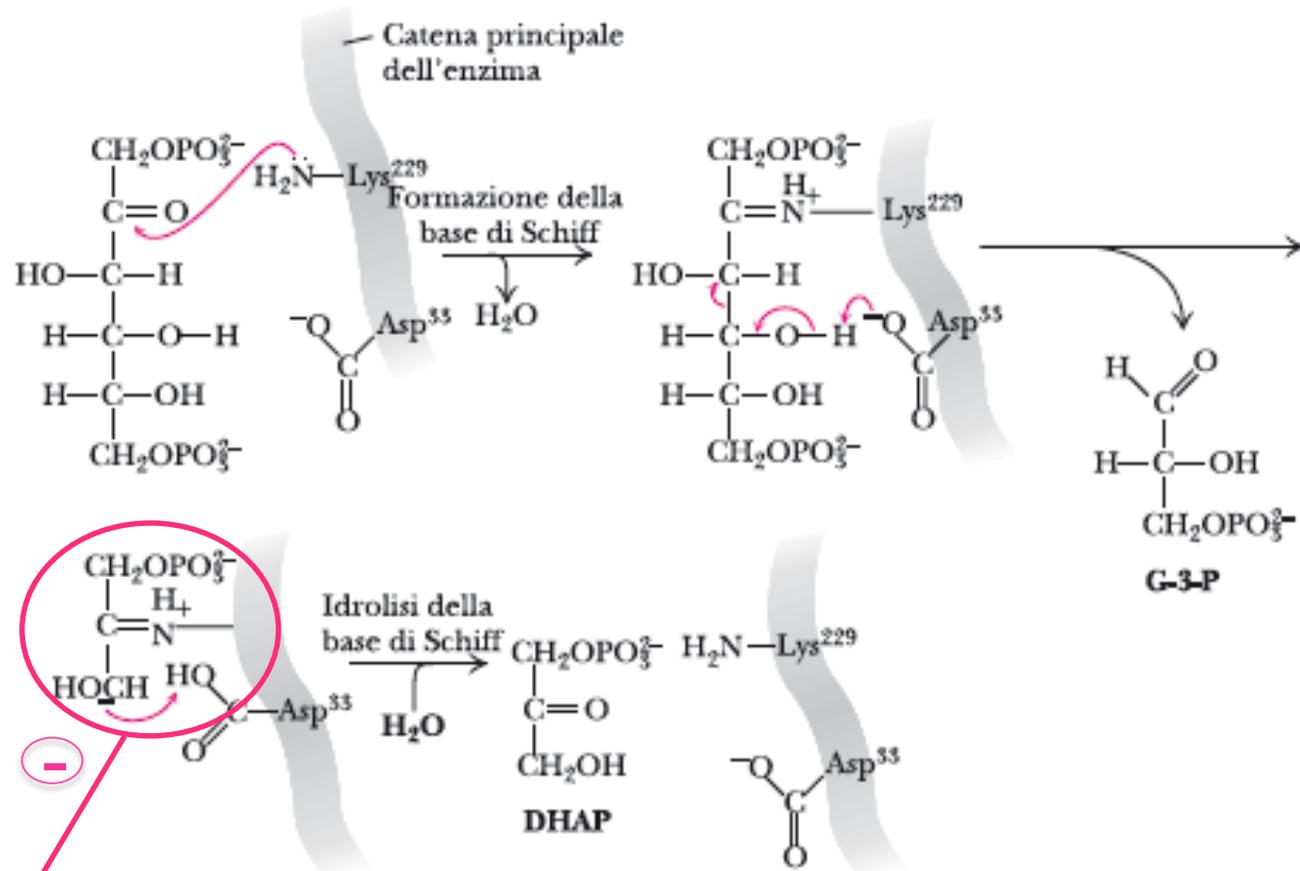
Fruttosio 1,6-bisfosfato

Diidrossiacetone
fosfato

Gliceraldeide
3-fosfato

$$\Delta G'^{\circ} = 23.8 \text{ kJ/mol}$$

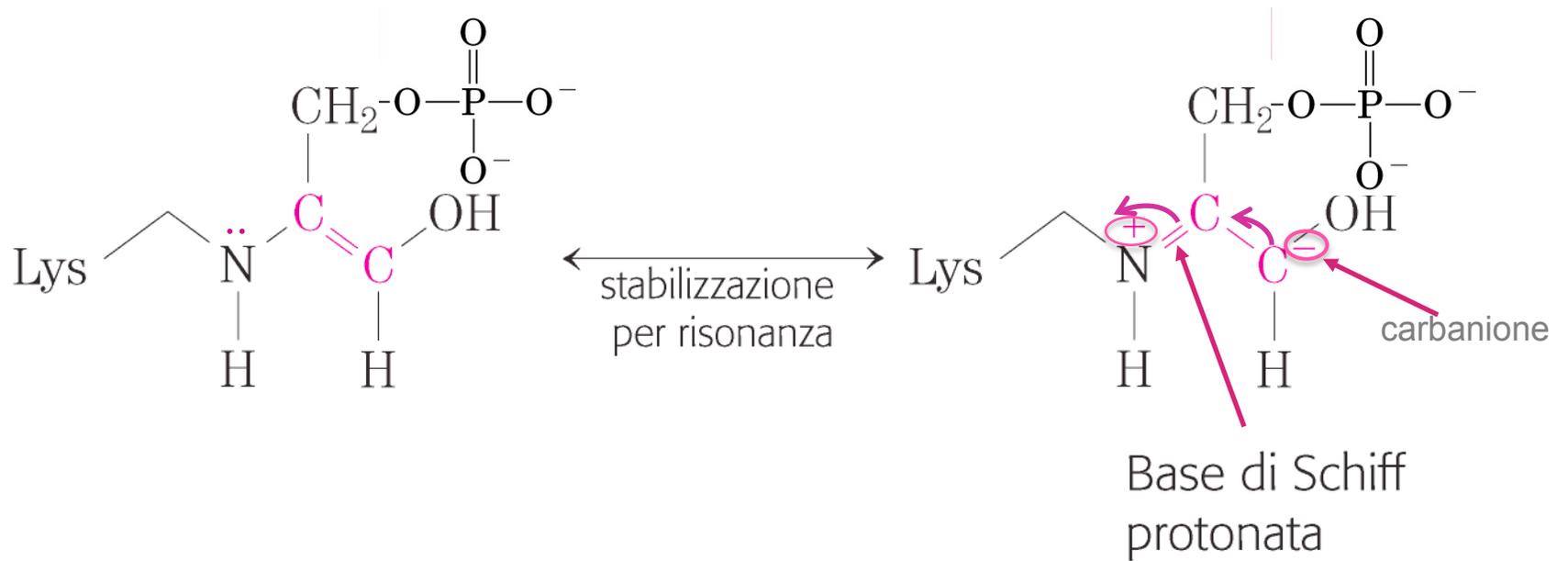
Meccanismo della reazione catalizzata dalla aldolasi*



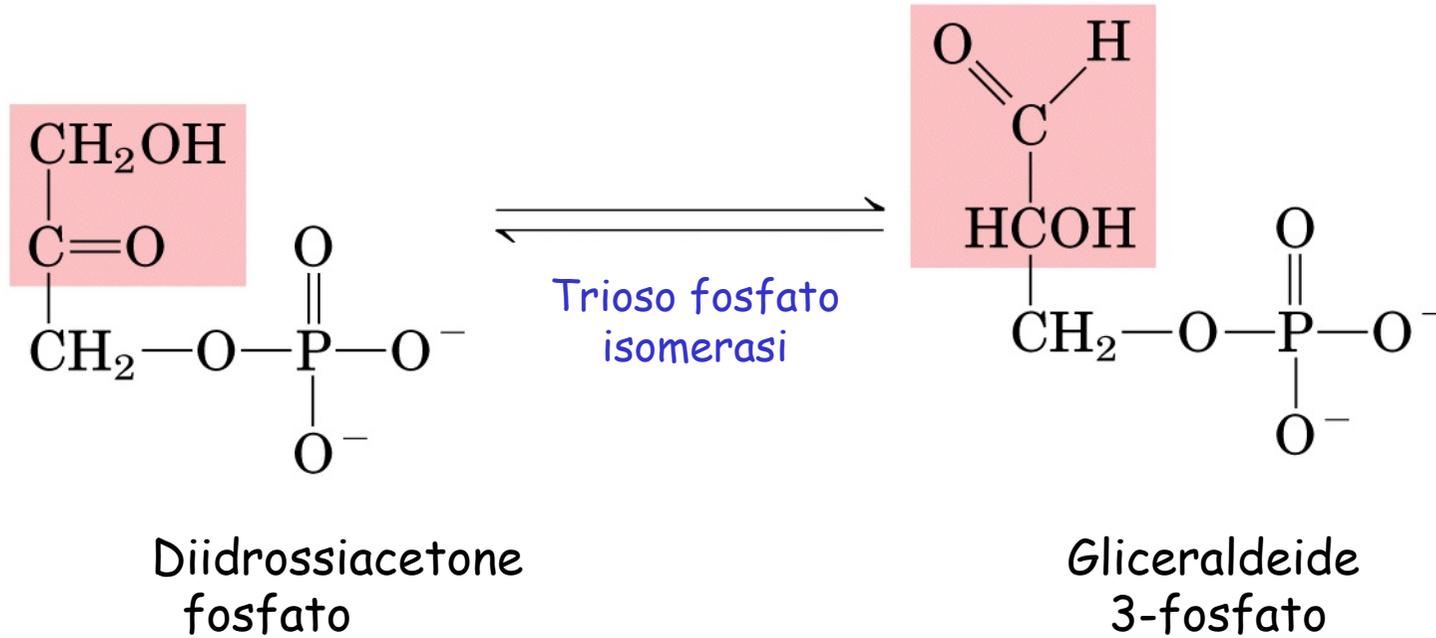
Stabilizzato per risonanza

*i residui catalitici si riferiscono all'enzima del muscolo di coniglio

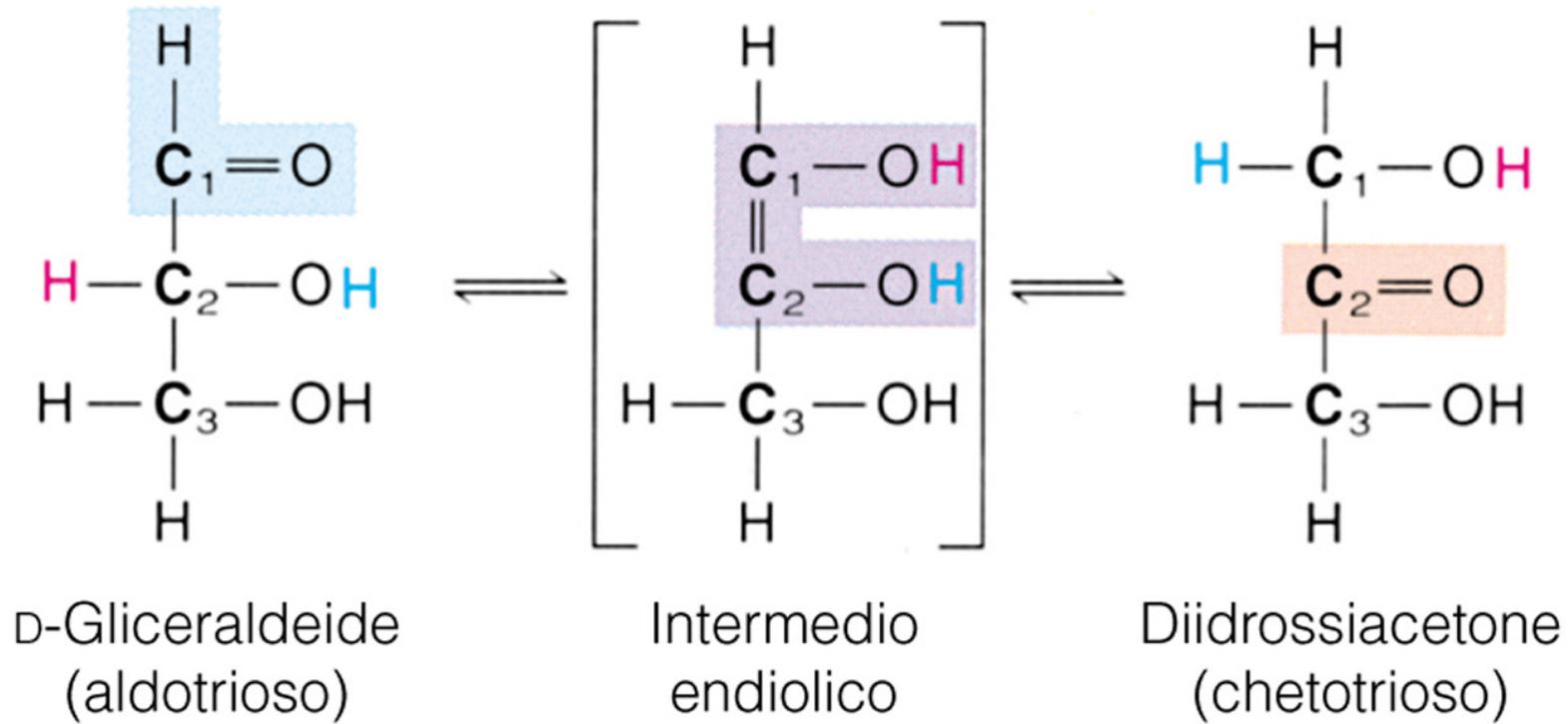
Stabilizzazione per risonanza del carbanione grazie alla base di Schiff protonata



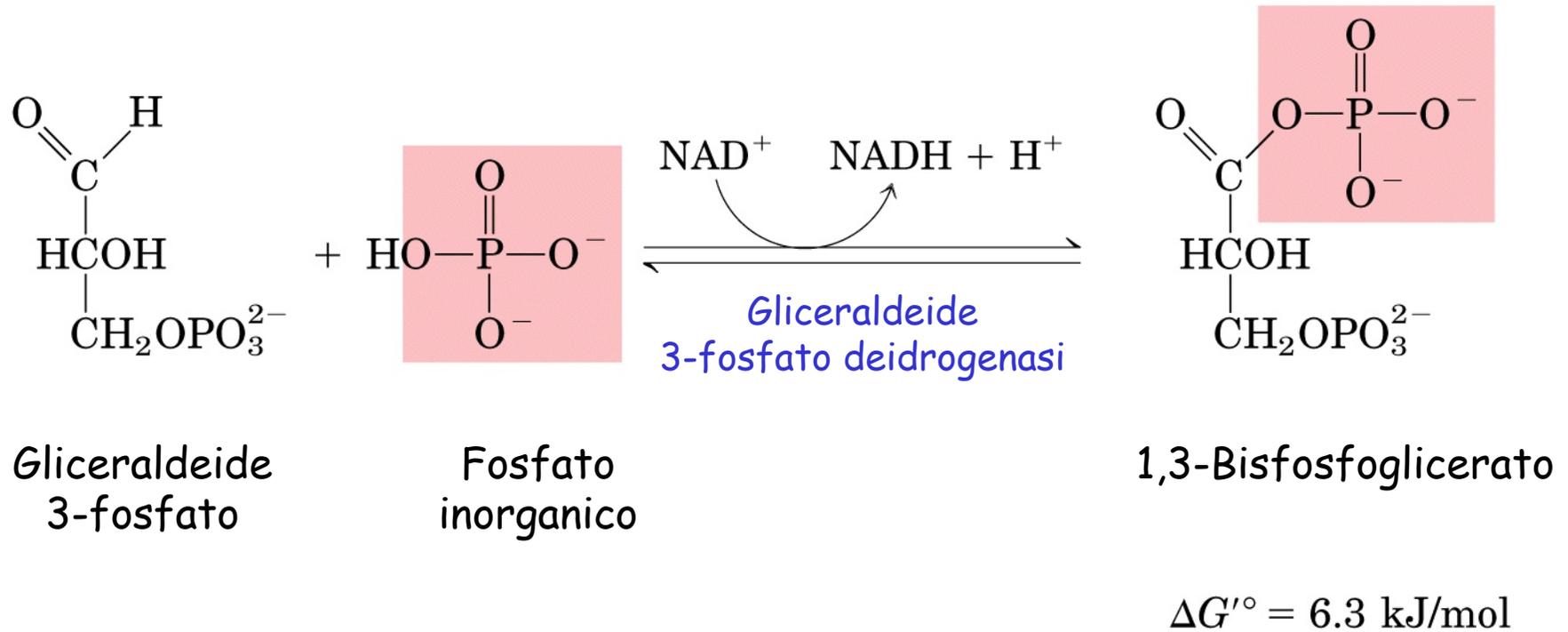
5



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



6



Reazioni di deidrogenazione



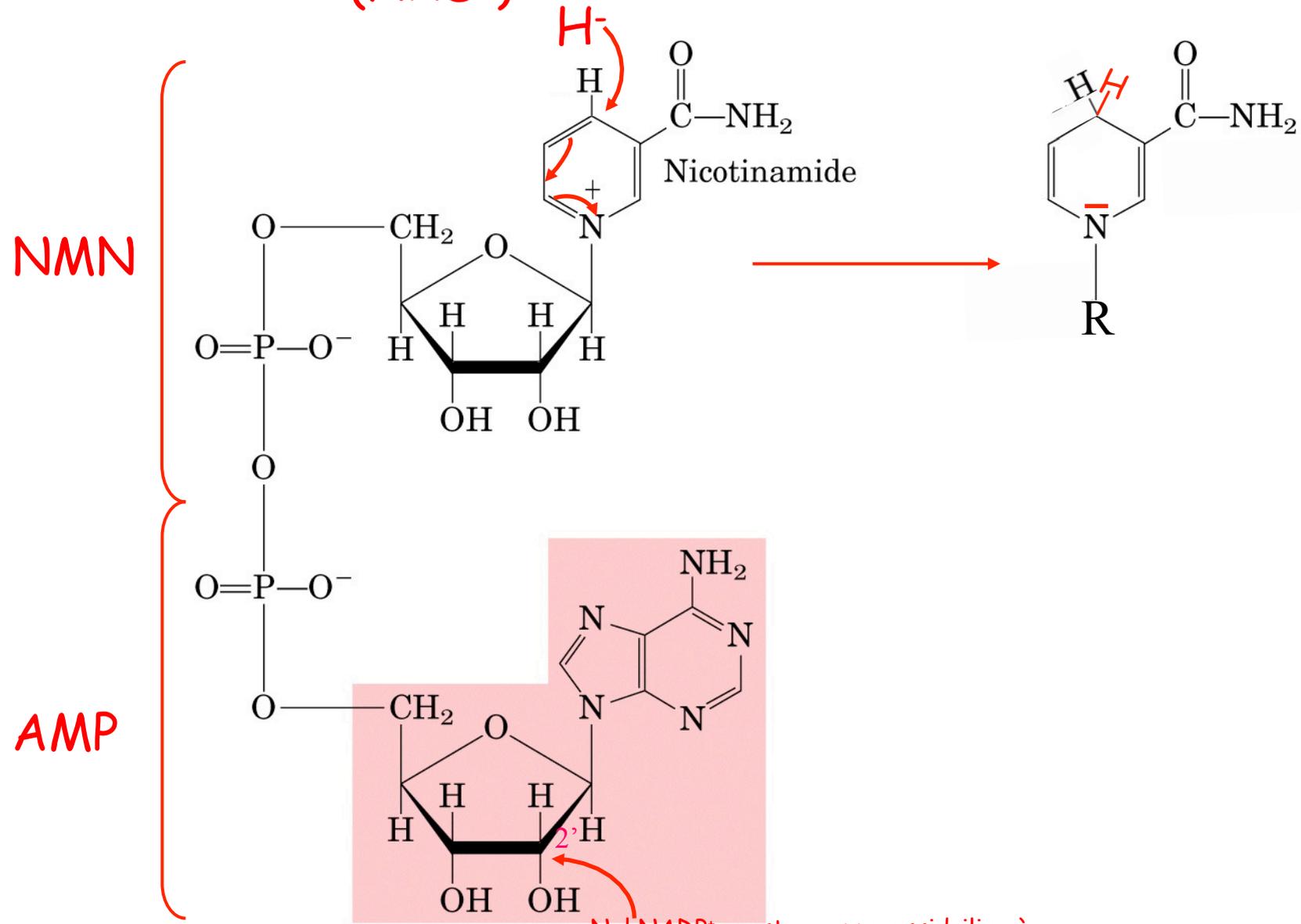
ossidazioni cataboliche:



riduzioni anaboliche:

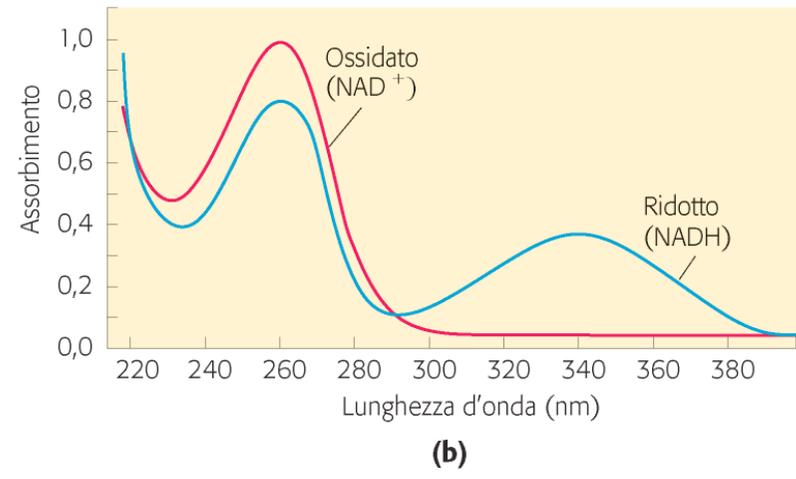
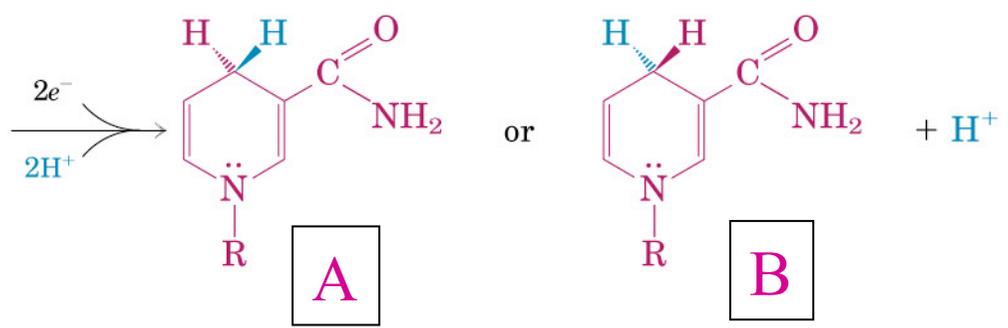
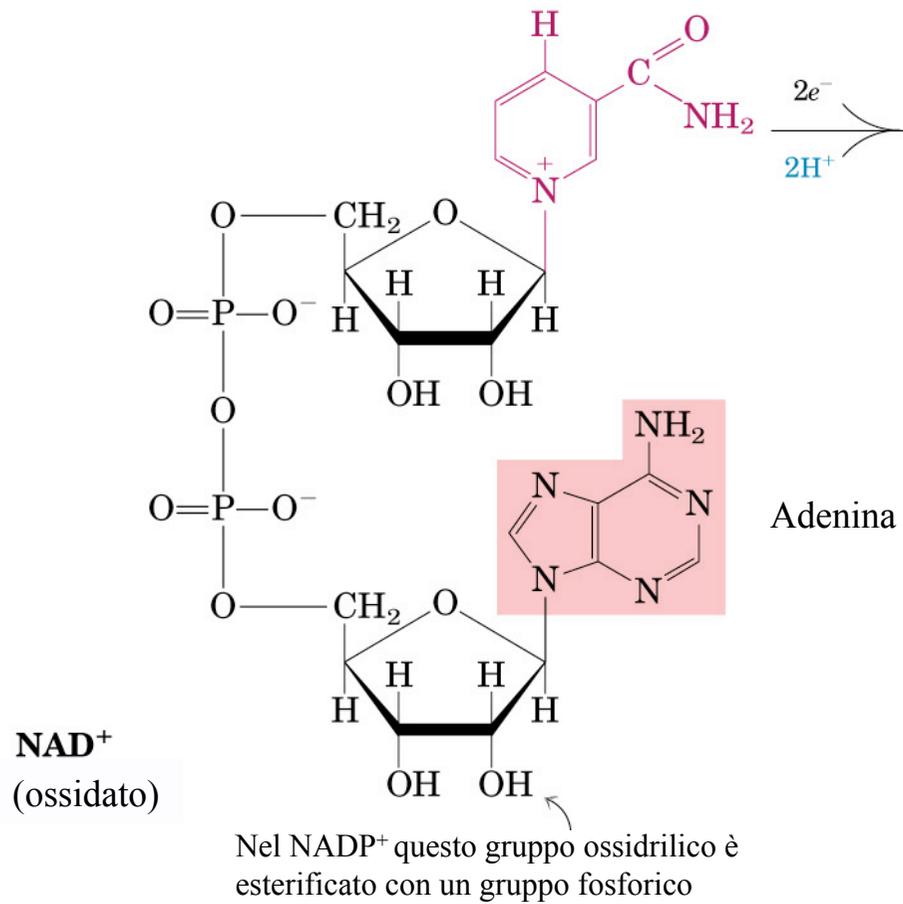


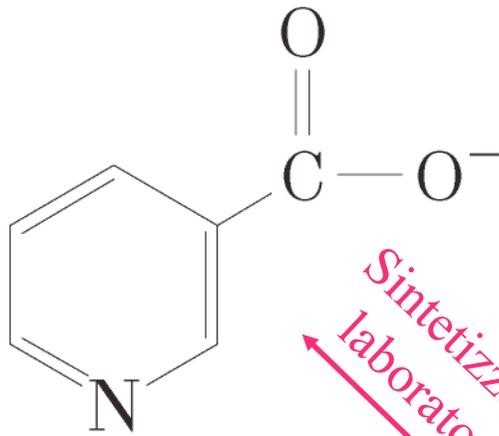
Nicotinamide adenin dinucleotide (NAD⁺)



Nel NADP⁺ questo gruppo ossidrilico è esterificato con un gruppo fosforico

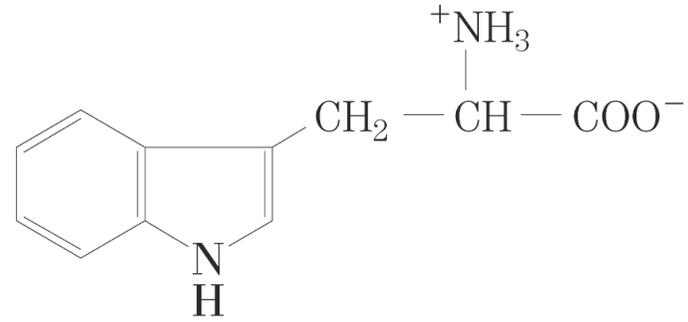
NAD⁺ e NADP⁺





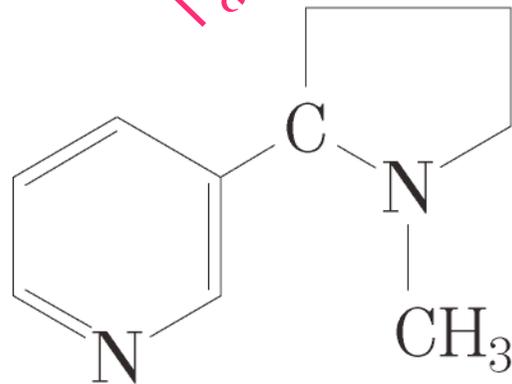
Niacina
(acido nicotinico)

(vit B₃)

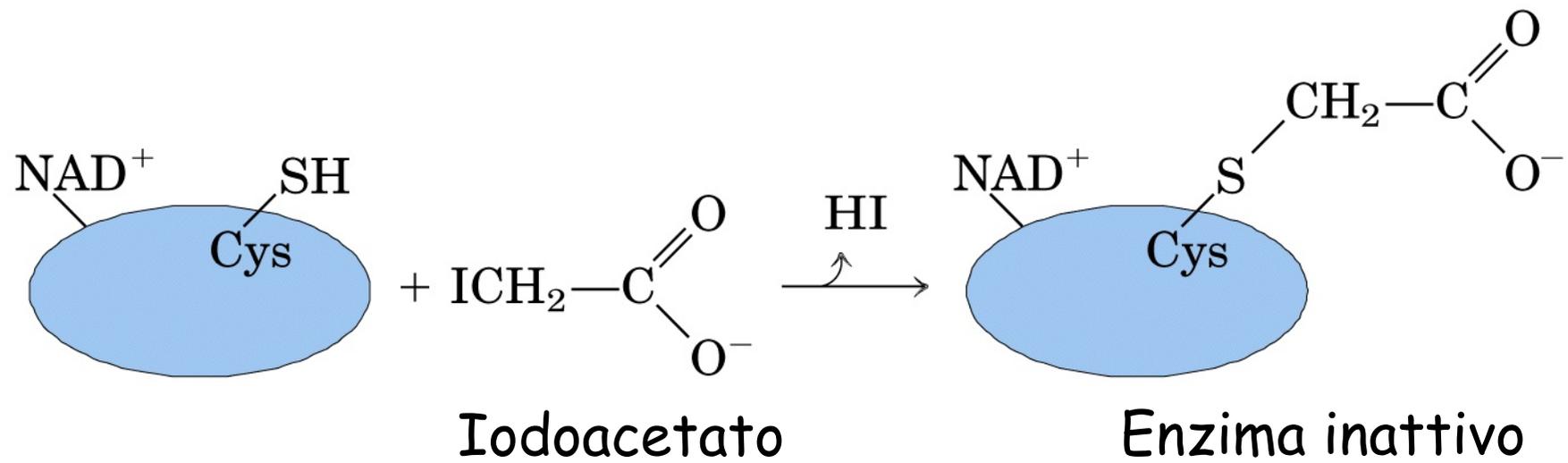


Triptofano

*Sintetizzato la prima volta in
laboratorio per ossidazione*

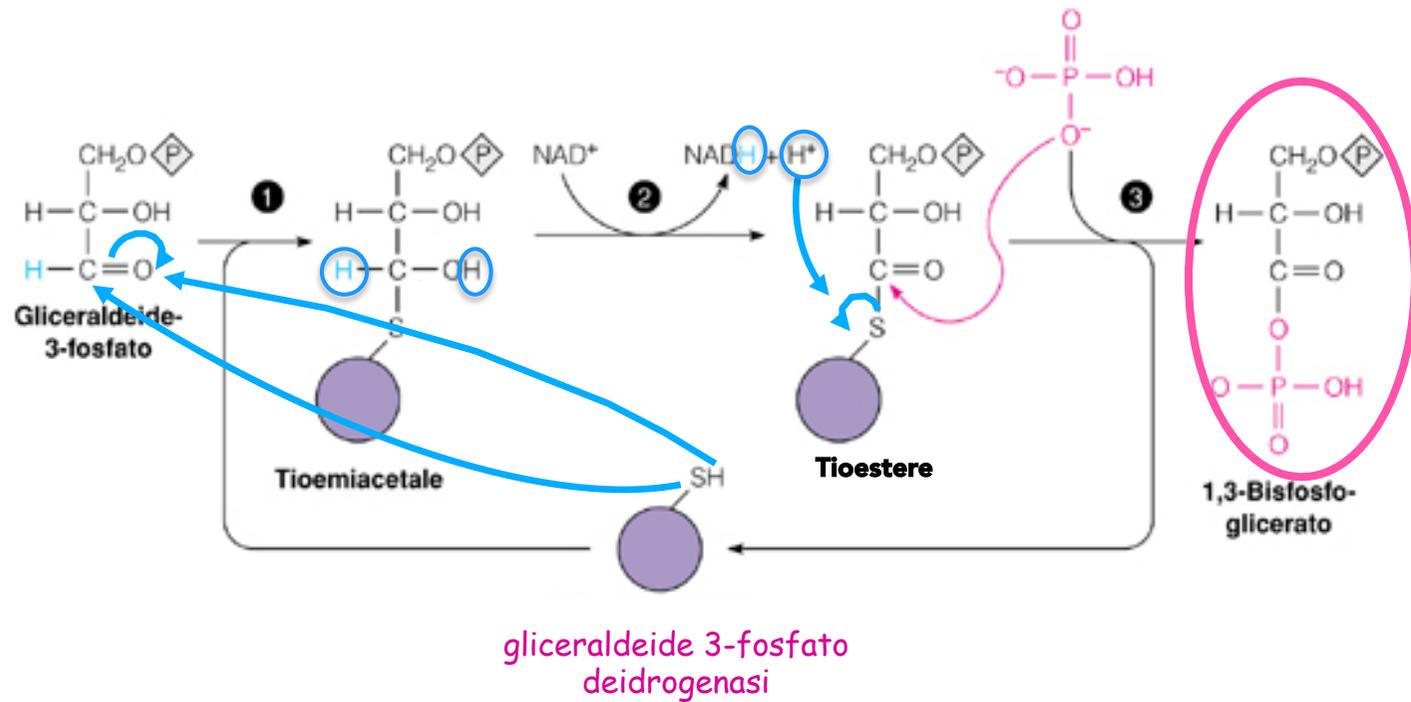


Nicotina



6

Schema della reazione catalizzata dalla gliceraldeide 3-fosfato deidrogenasi



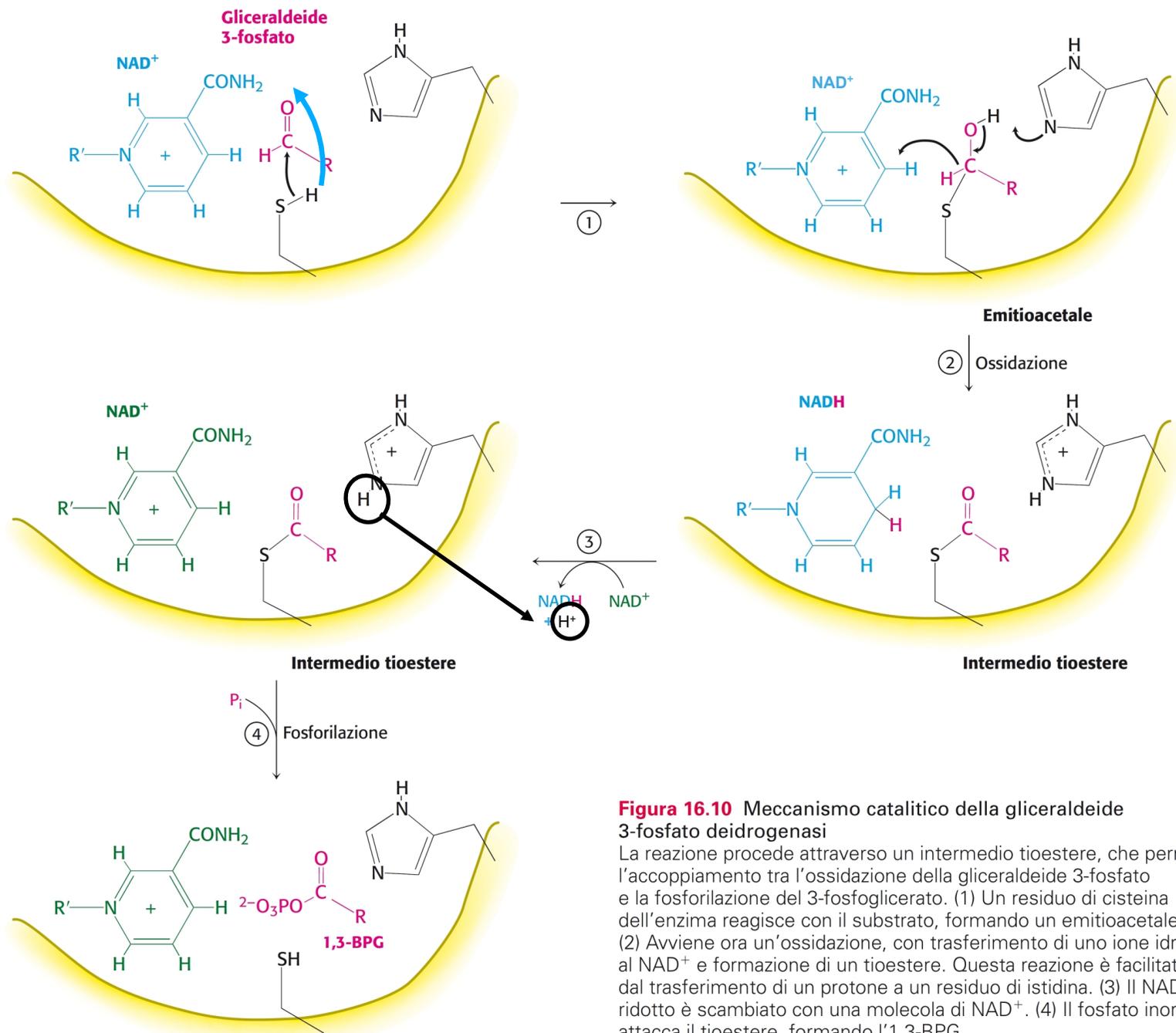
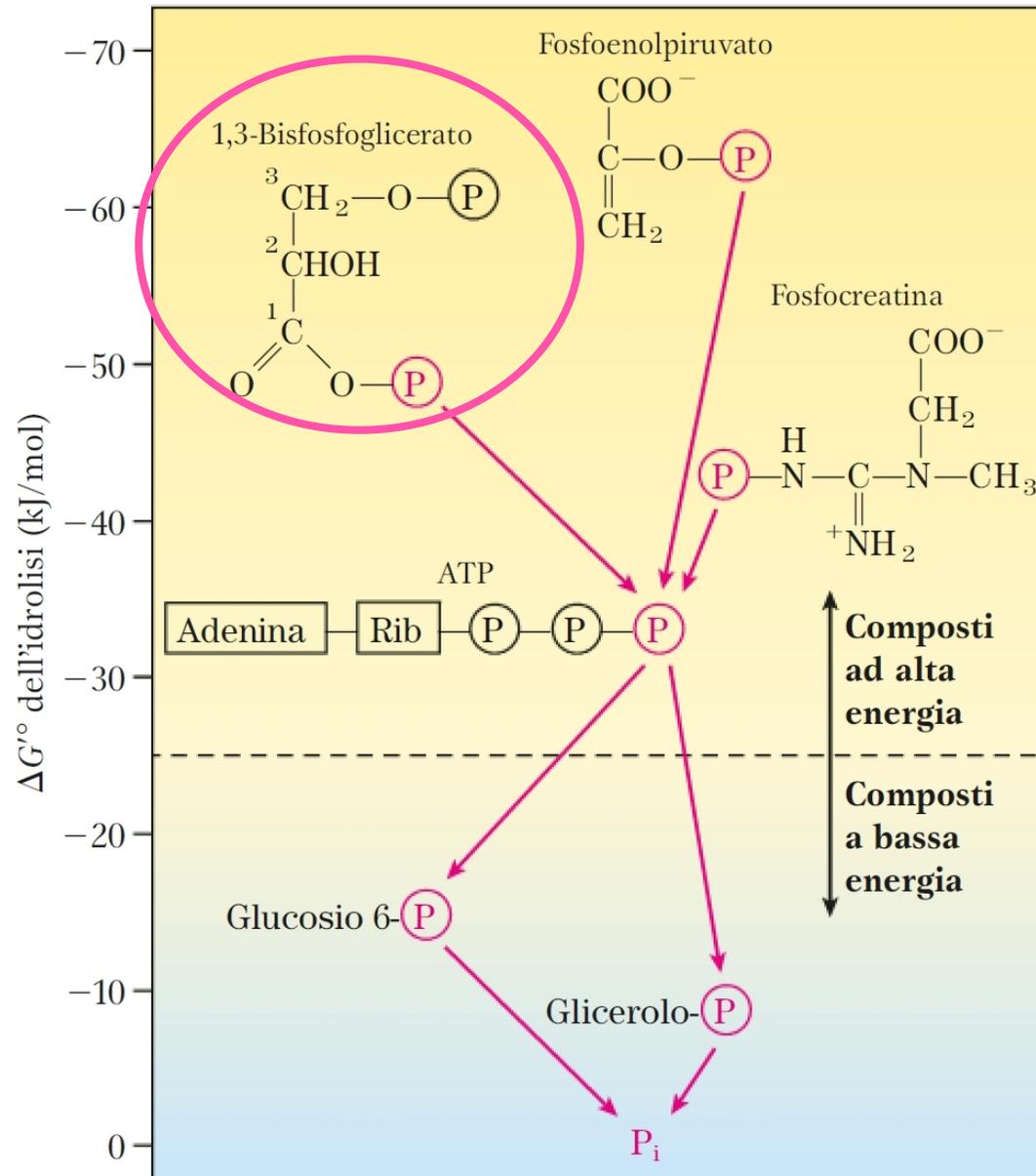


Figura 16.10 Meccanismo catalitico della gliceraleide 3-fosfato deidrogenasi

La reazione procede attraverso un intermedio tioestere, che permette l'accoppiamento tra l'ossidazione della gliceraleide 3-fosfato e la fosforilazione del 3-fosfoglicerato. (1) Un residuo di cisteina dell'enzima reagisce con il substrato, formando un emitioacetale. (2) Avviene ora un'ossidazione, con trasferimento di uno ione idruo al NAD⁺ e formazione di un tioestere. Questa reazione è facilitata dal trasferimento di un protone a un residuo di istidina. (3) Il NADH ridotto è scambiato con una molecola di NAD⁺. (4) Il fosfato inorganico attacca il tioestere, formando l'1,3-BPG.

Flusso dei gruppi fosforici



SOMMA DELLE REAZIONI 6 E 7 DELLA GLICOLISI

6



7

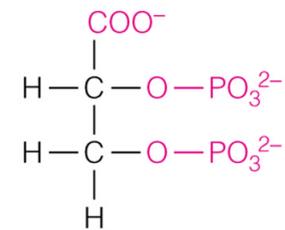
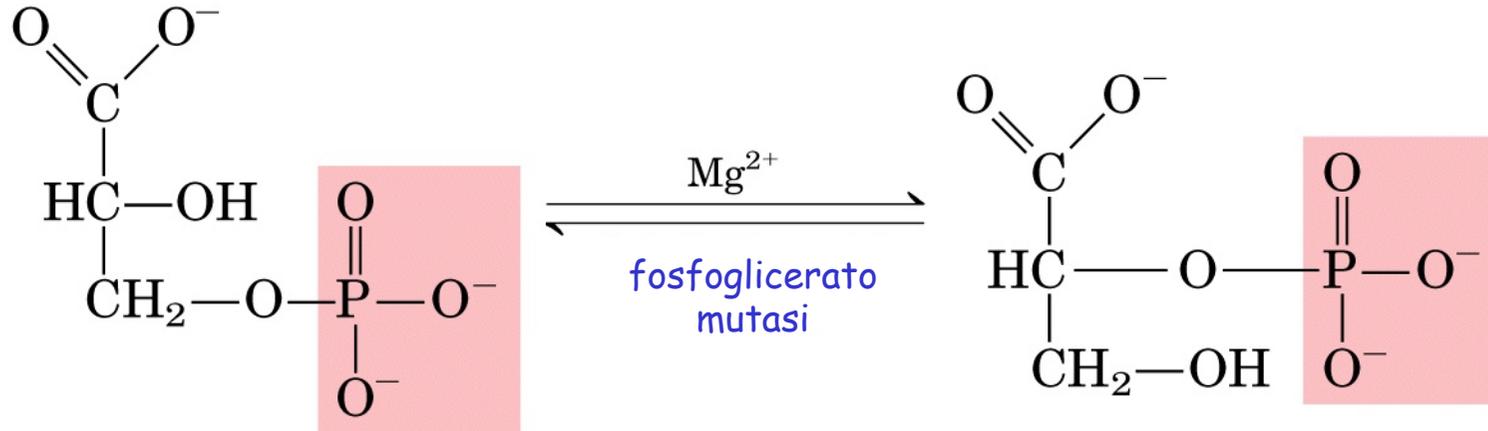


Gliceraldeide 3-fosfato

3-Fosfoglicerato

$$\Delta G'^{\circ} = -12.2 \text{ kJ/mol}$$

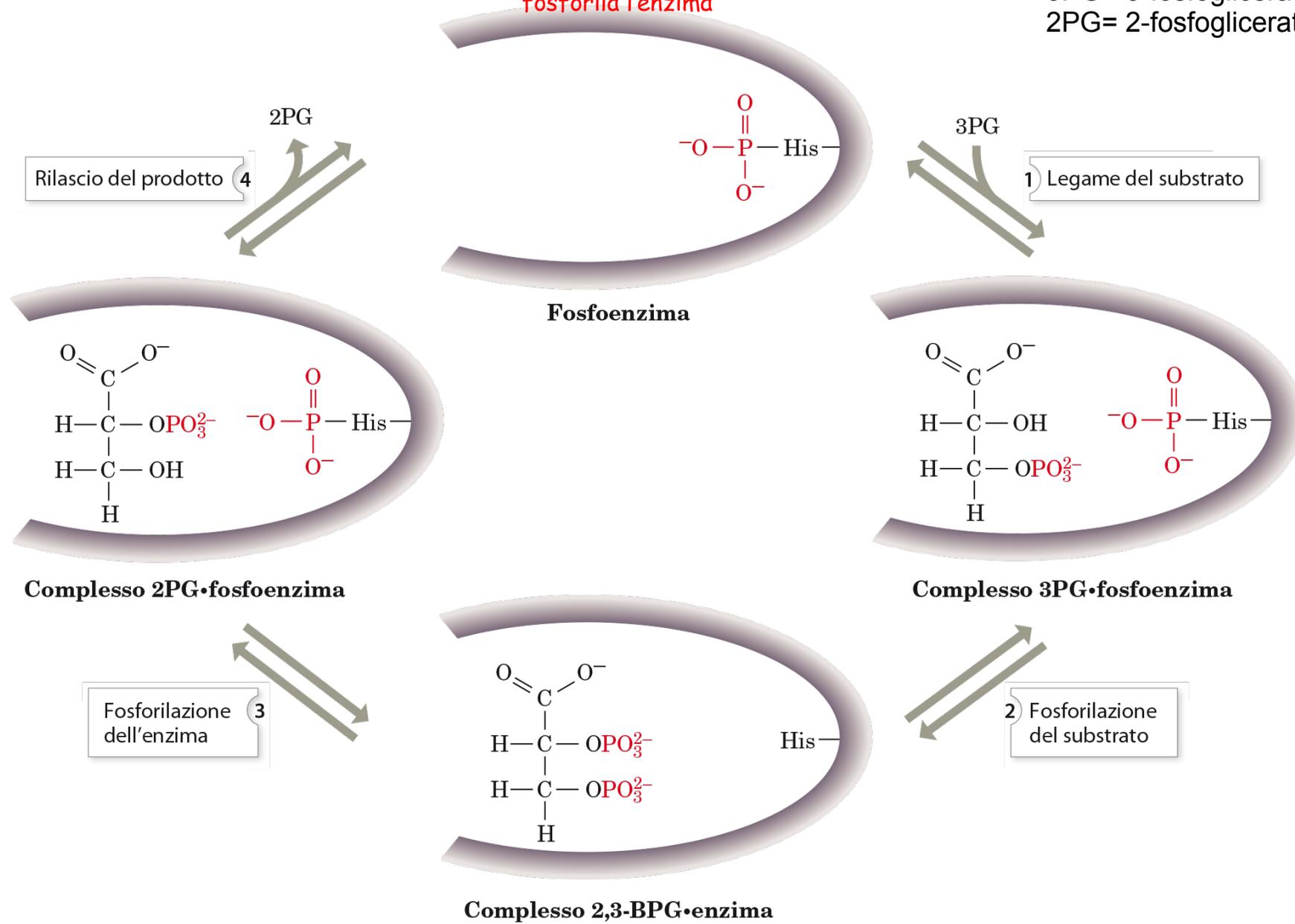
8



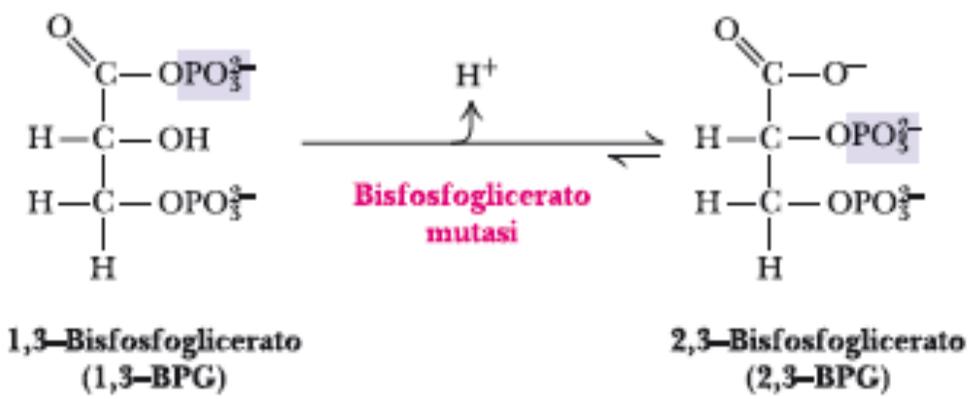
2,3-Bisfosfoglicerato

Il fosfoenzima si genera grazie a quantità catalitiche di 2,3-bisfosfoglicerato che fosforila l'enzima

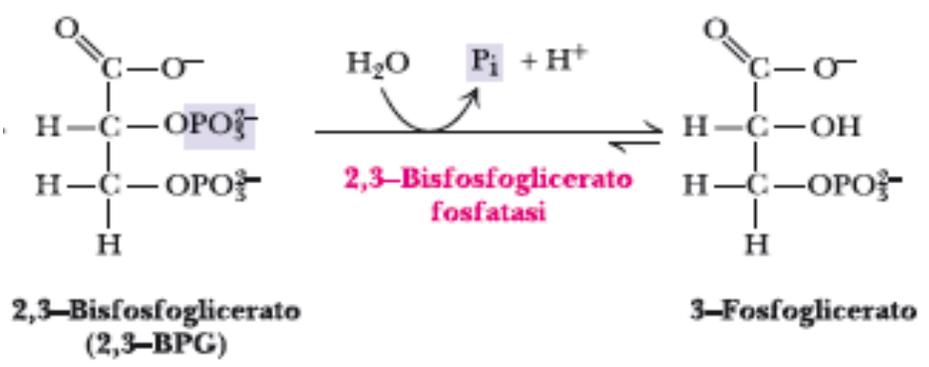
3PG= 3-fosfoglicerato
2PG= 2-fosfoglicerato



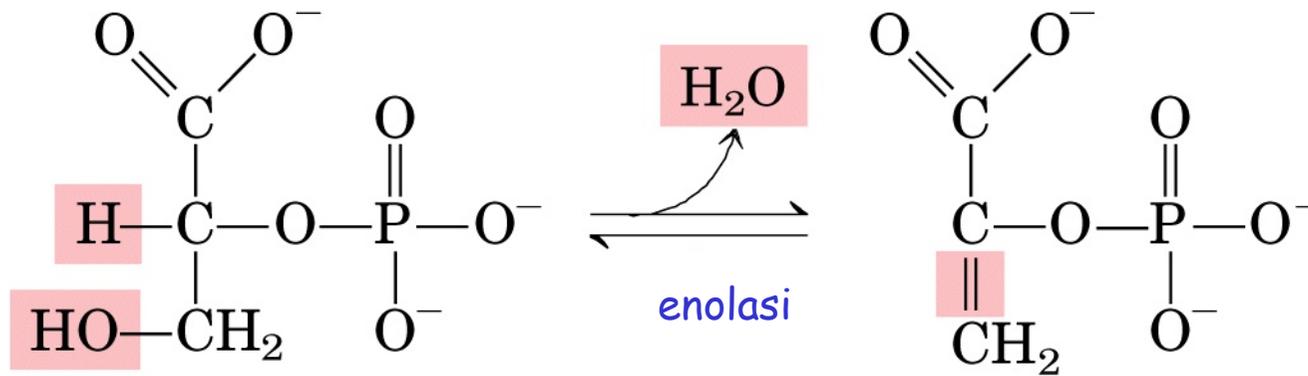
ERITROCITI



Sono necessarie per far partire la reazione piccole quantità di 3-fosfoglicerato



9



2-Fosfoglicerato

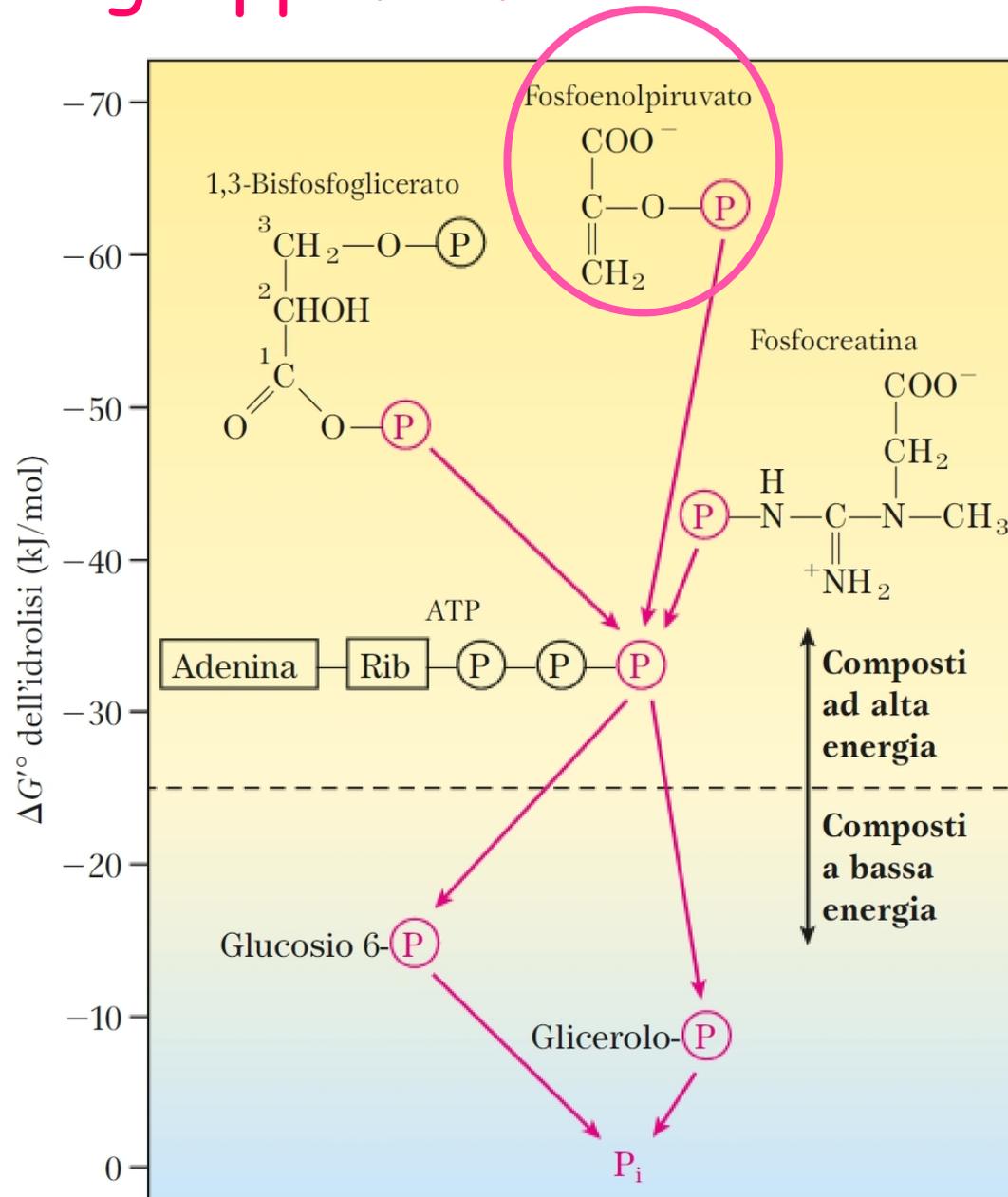
Molecola a basso potenziale di trasferimento del gruppo fosforico

Fosfoenolpiruvato

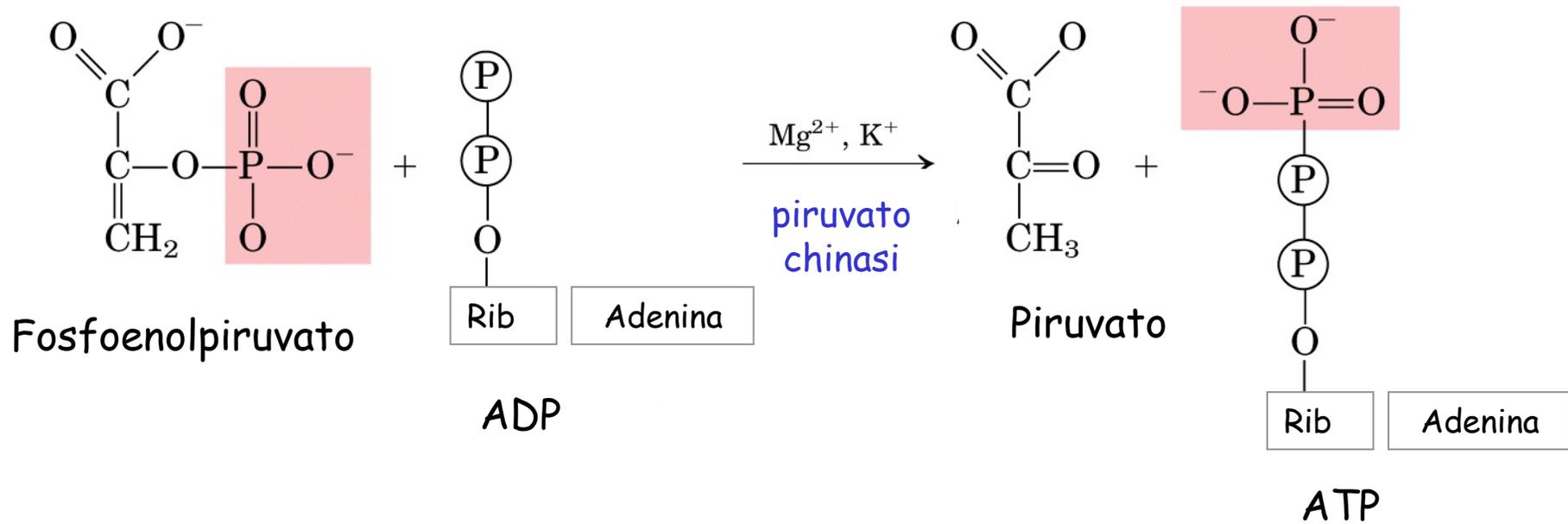
Molecola ad alto potenziale di trasferimento del gruppo fosforico

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

Flusso dei gruppi fosforici

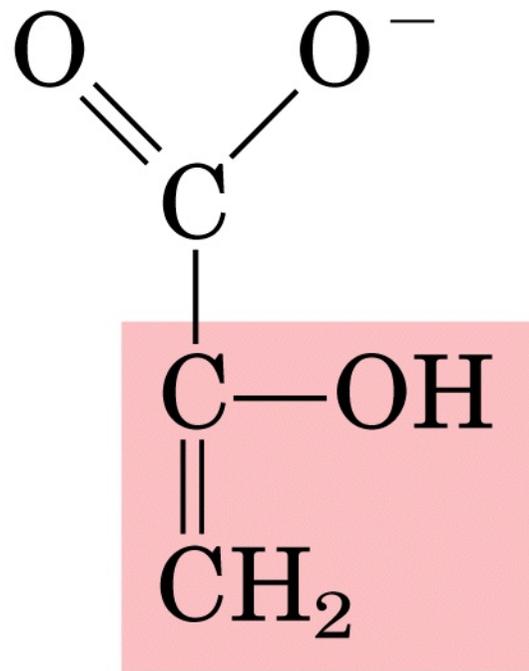


10

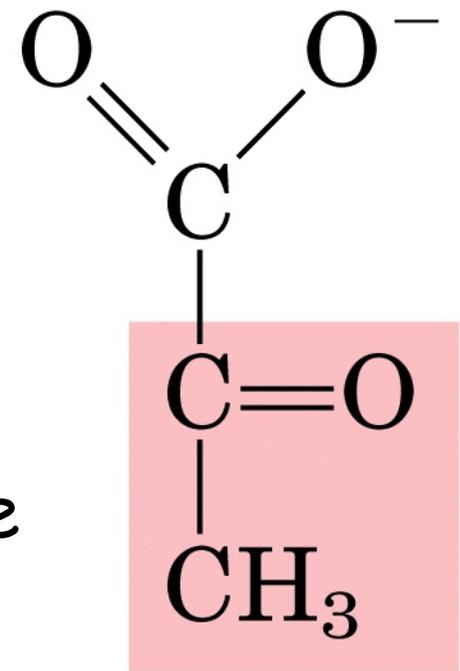
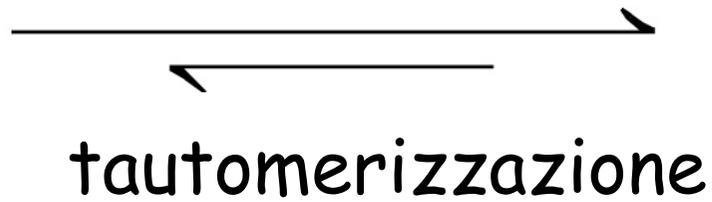


$$\Delta G'^{\circ} = -31.4 \text{ kJ/mol}$$

Fosforilazione a livello del substrato



Piruvato
(forma enolica)



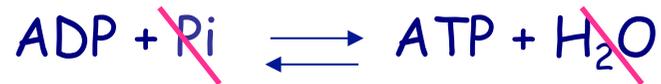
Piruvato
(forma chetonica)

Sintesi di ATP

Reazione 10 della glicolisi



$$\Delta G'^{\circ} = -61.9 \text{ kJ/mol}$$



$$\Delta G'^{\circ} = +30,5 \text{ kJ/mol}$$

piruvato chinasi



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

Reazione 7 della glicolisi



$$\Delta G'^{\circ} = -49.3 \text{ kJ/mol}$$

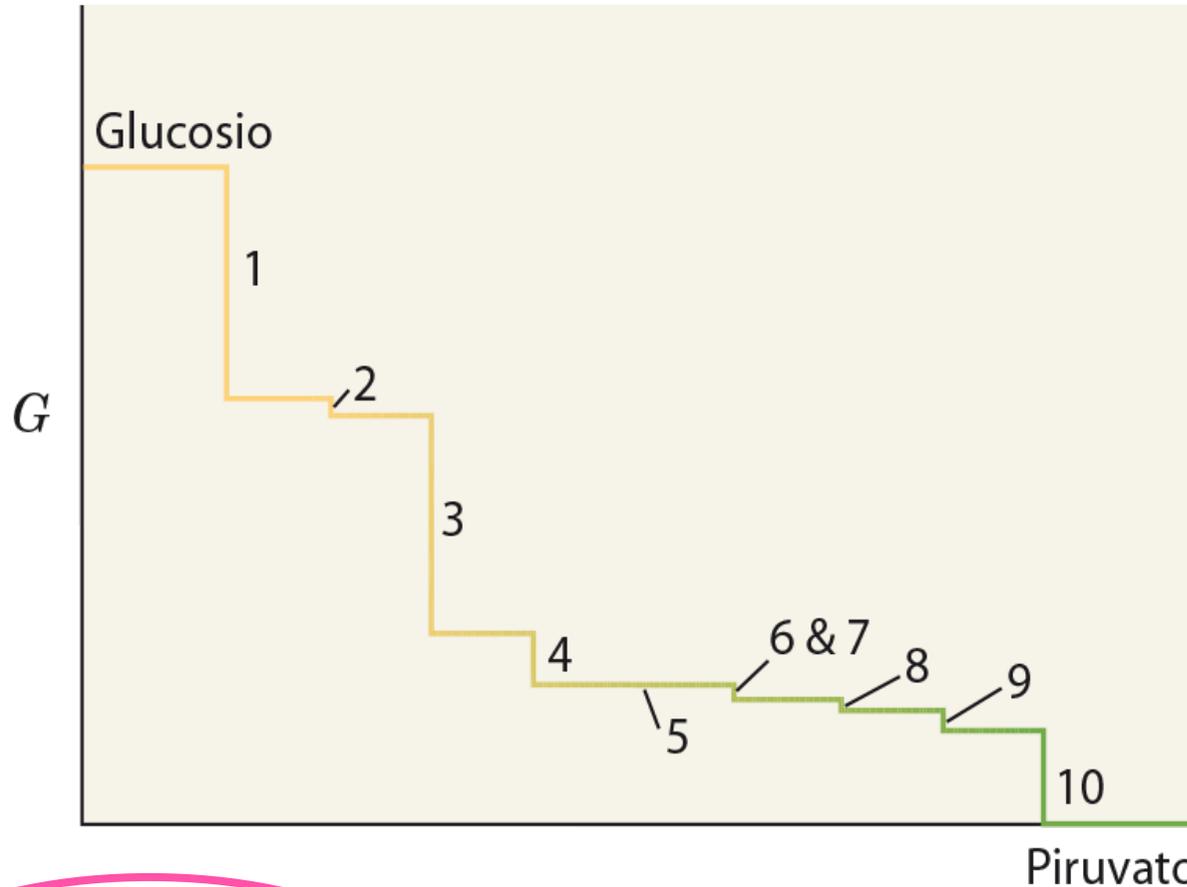
$$\Delta G'^{\circ} = +30,5 \text{ kJ/mol}$$

fosfoglicerato chinasi



Fosforilazione a livello del substrato

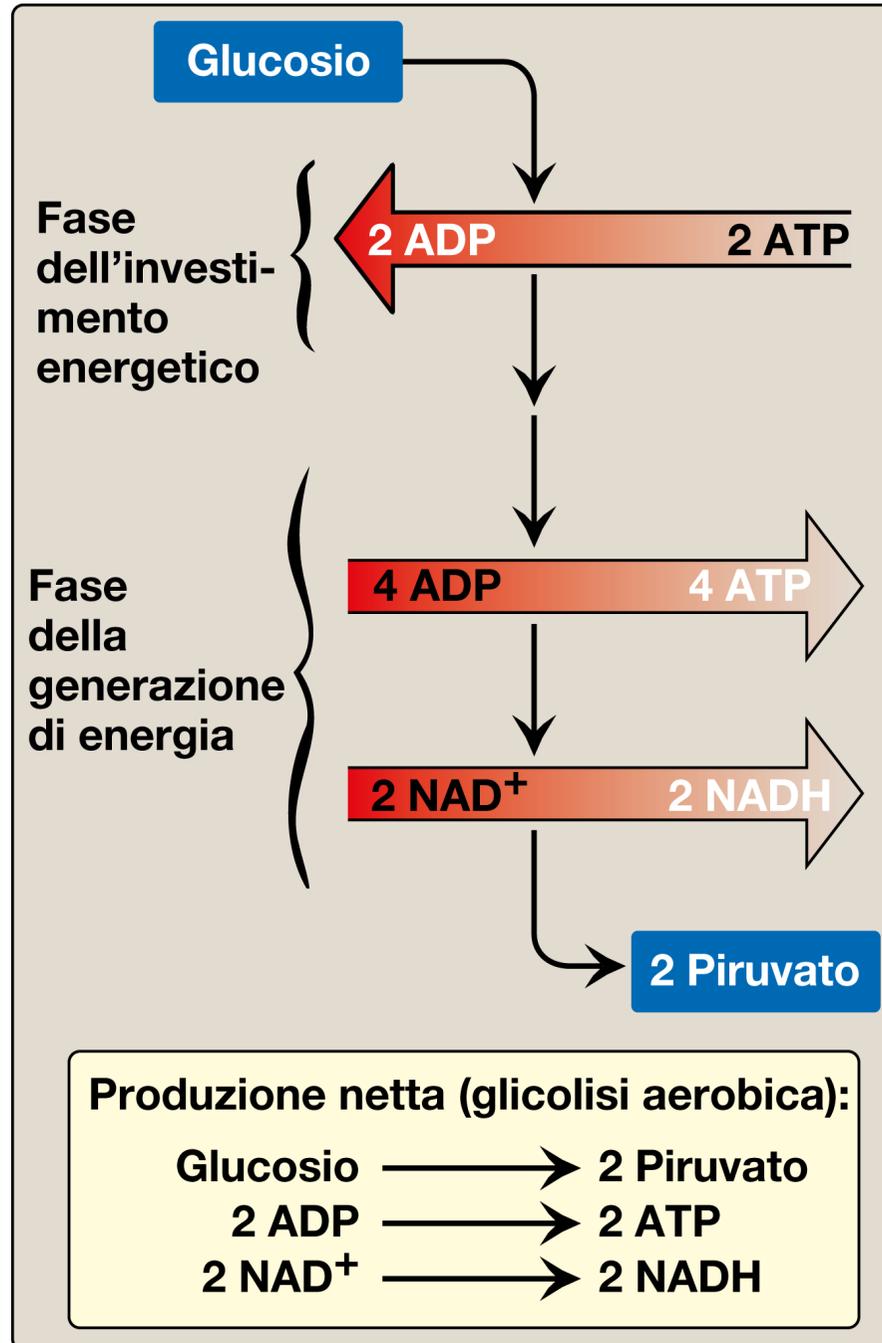
Variazioni di energia libera nella glicolisi

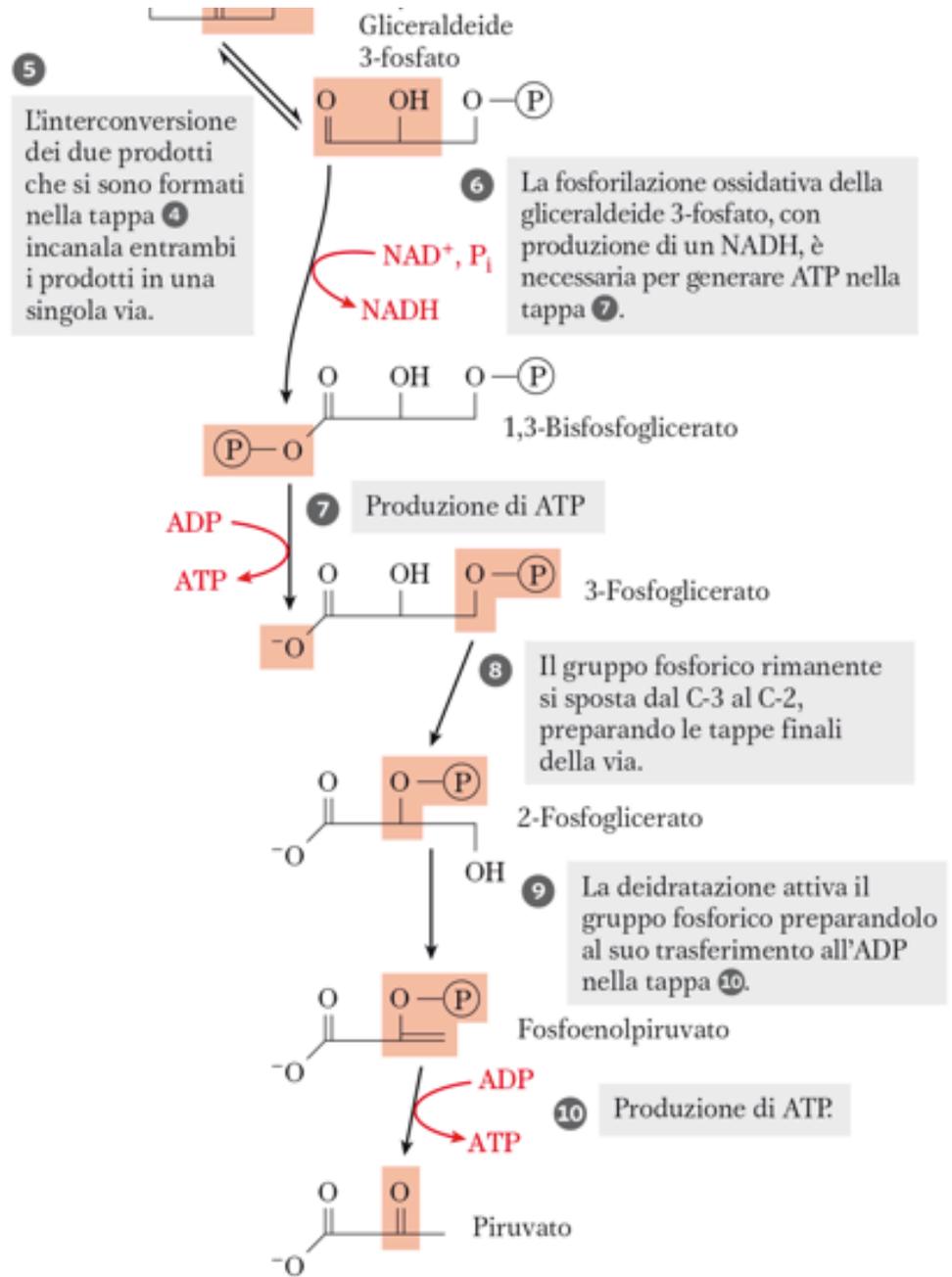
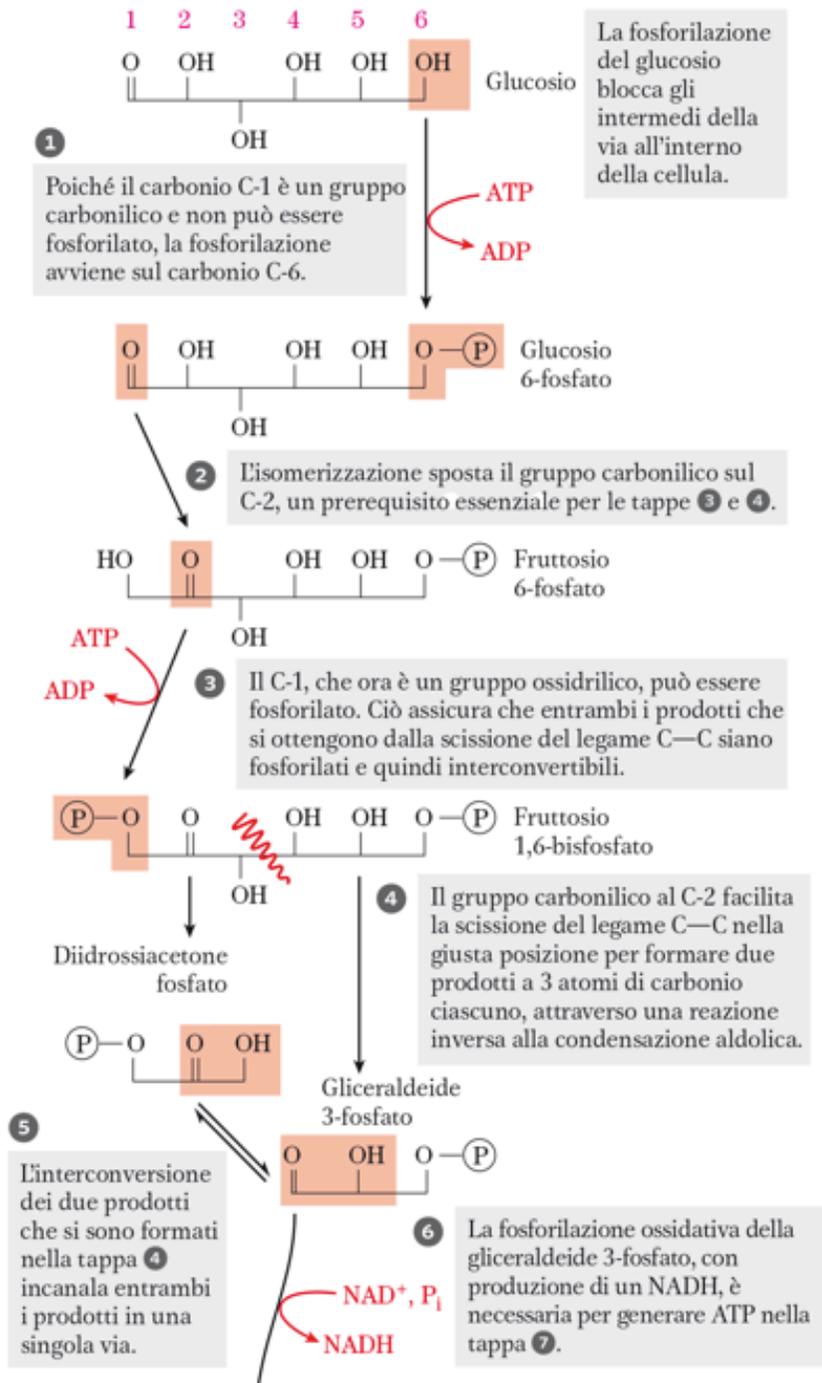


$$\Delta G = \Delta G'^{\circ} + RT \cdot 2.3 \log \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

Quando $\Delta G'^{\circ}$ è positivo, il ΔG può avvicinarsi a 0 o diventare negativo.

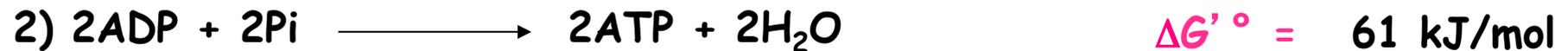
Nella glicolisi le reazioni 2,4-9 hanno un $\Delta G \cong 0$





La Glicolisi è una via metabolica in cui sono accoppiati due processi :

- 1) Ossidoriduzione
- 2) Sintesi di ATP



$$\Delta G'^{\circ} = -146 \text{ kJ/mol} + 61 \text{ kJ/mol} = -85 \text{ kJ/mol}$$

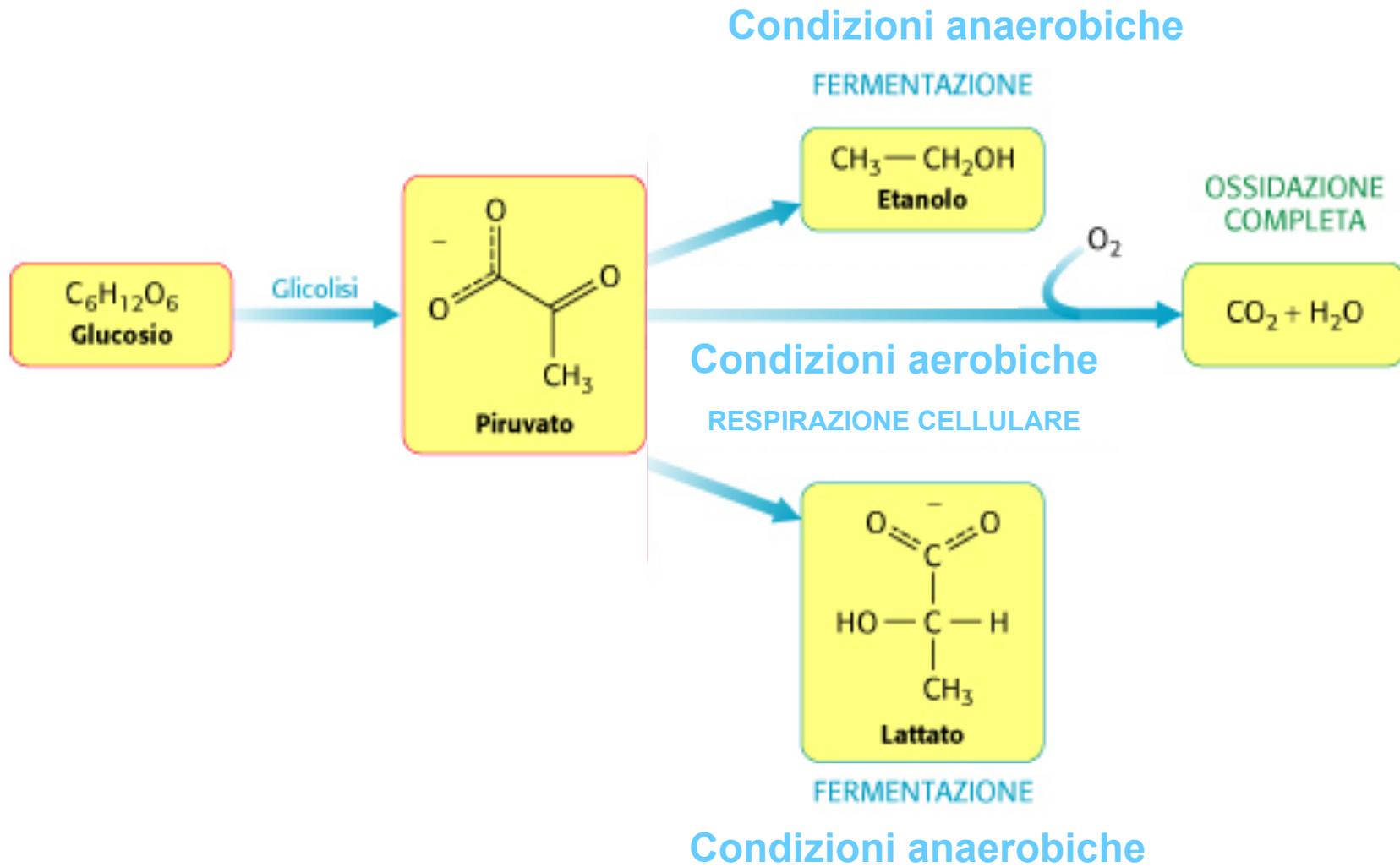


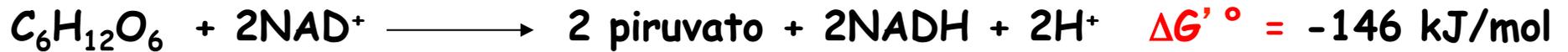
$$\Delta G'^{\circ} = -2870 \text{ kJ mol}^{-1}$$

Glicolisi

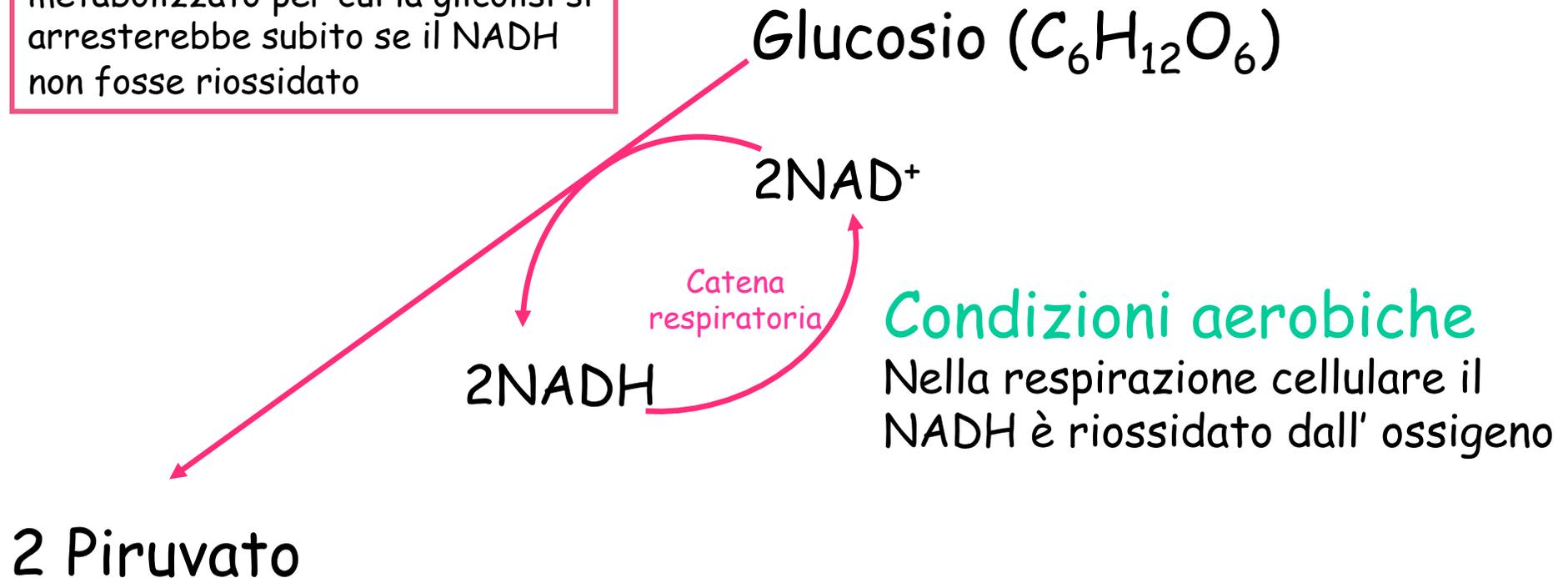


$$(146/2870) 100 = 5,2 \%$$



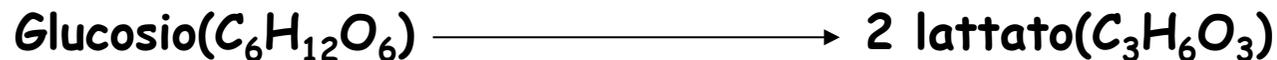
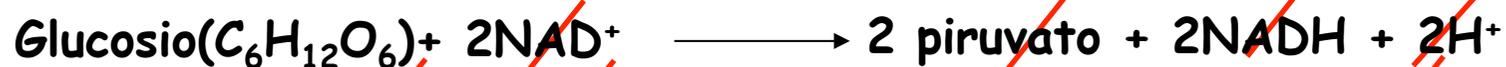
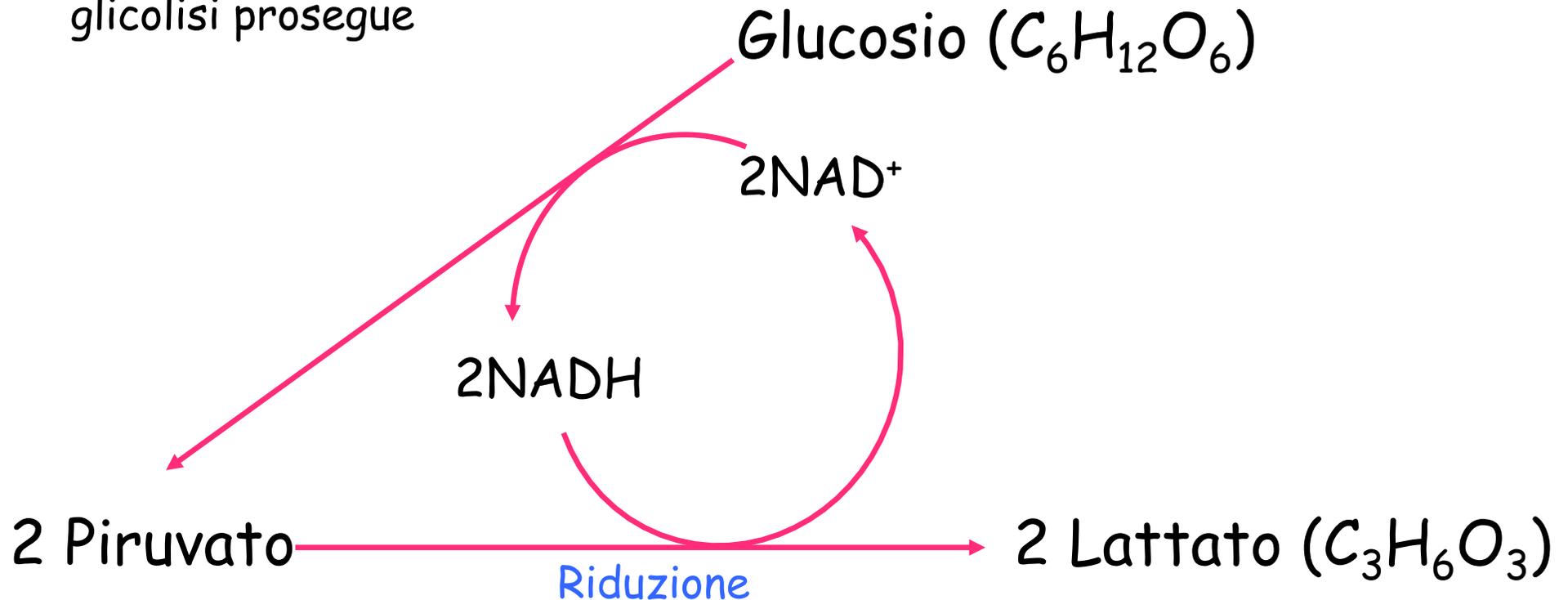


La quantità di NAD^+ presente nel citosol ($\leq 10^{-5} \text{ M}$) è molto inferiore alla quantità di glucosio metabolizzato per cui la glicolisi si arresterebbe subito se il NADH non fosse riossidato

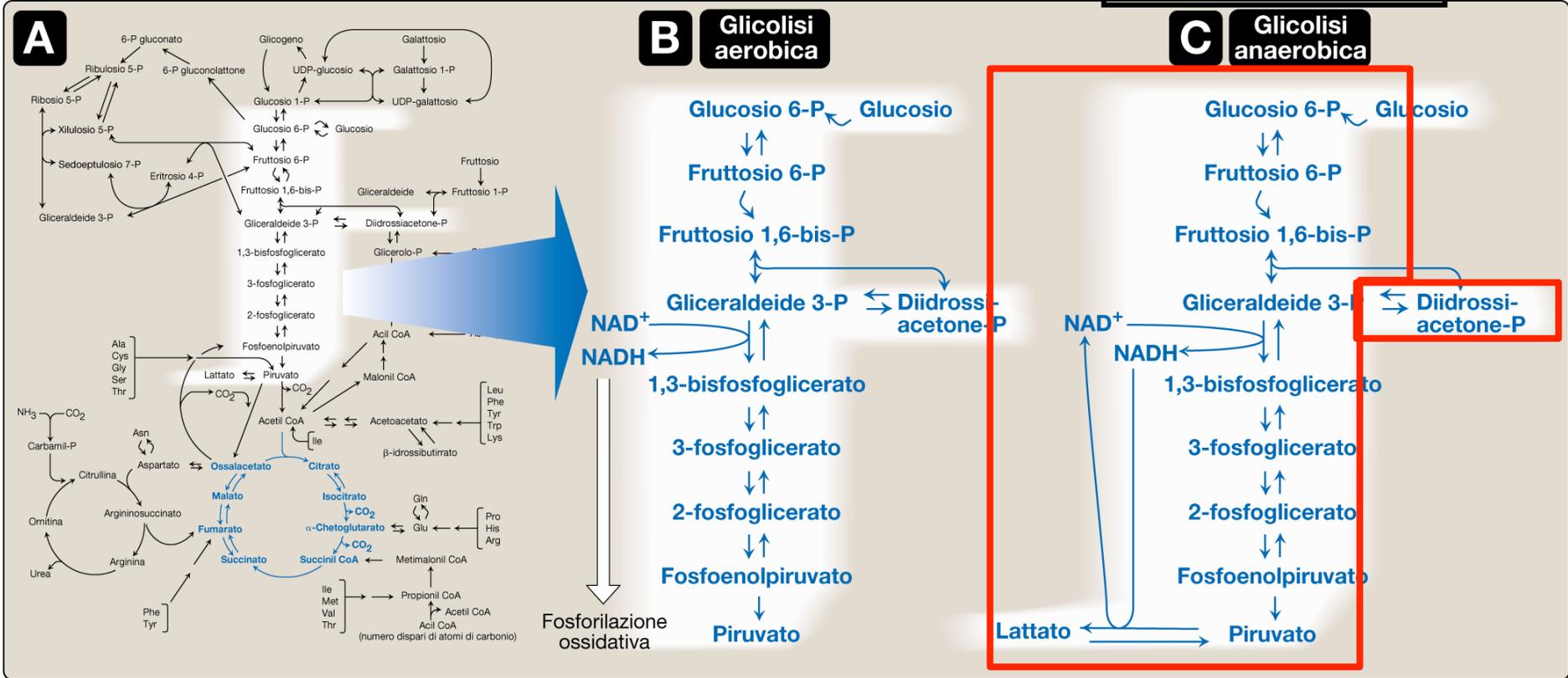


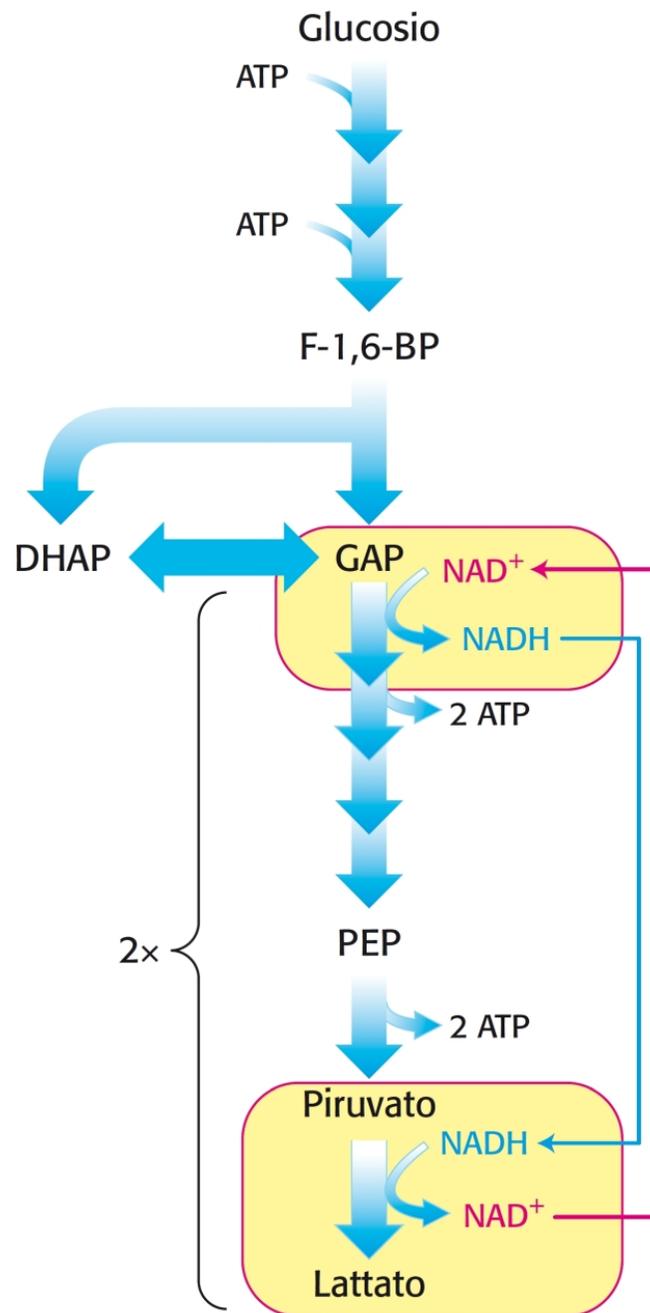
Condizioni anaerobiche

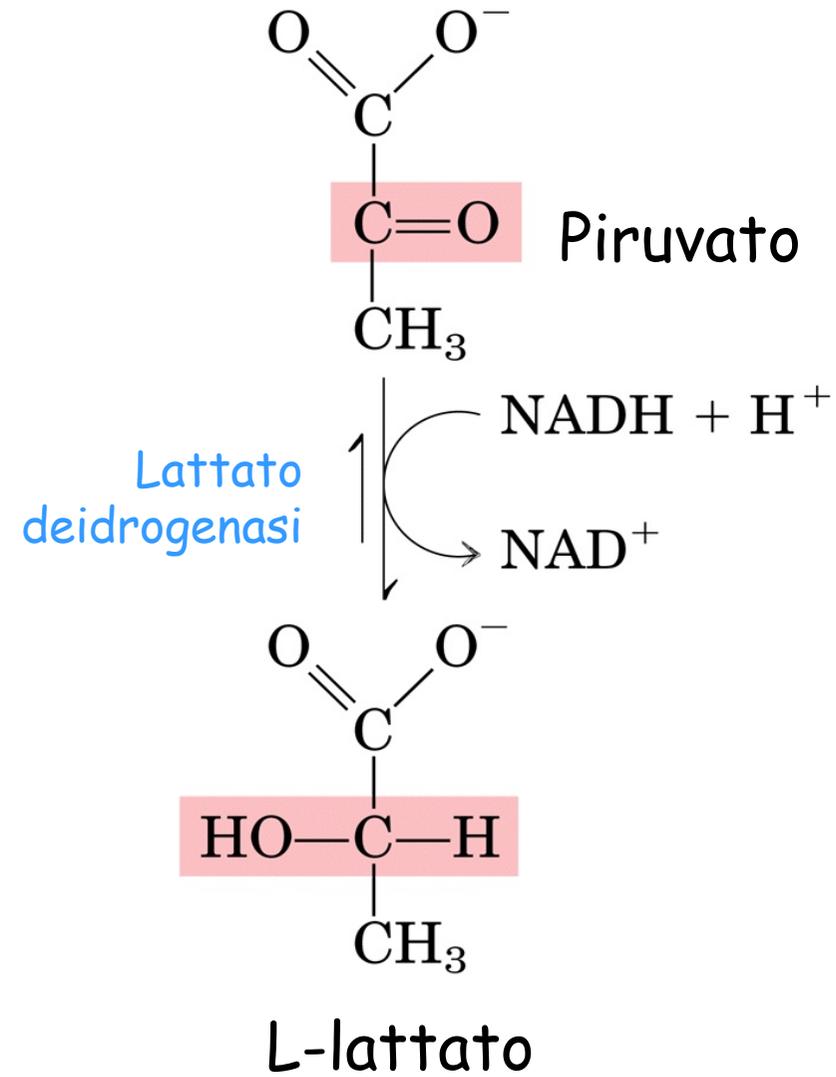
- Il NAD^+ è presente in quantità limitate nel citosol e la glicolisi si arresterebbe in carenza di ossigeno che riossida il NADH
- Nel processo della fermentazione il NADH è riossidato a NAD^+ e la glicolisi prosegue



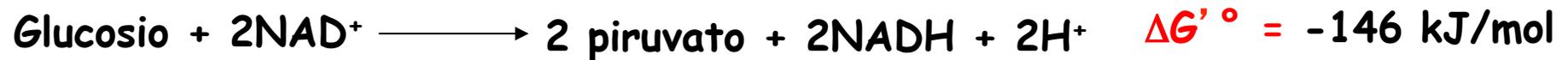
**Fermentazione
degradazione anaerobica
del glucosio**





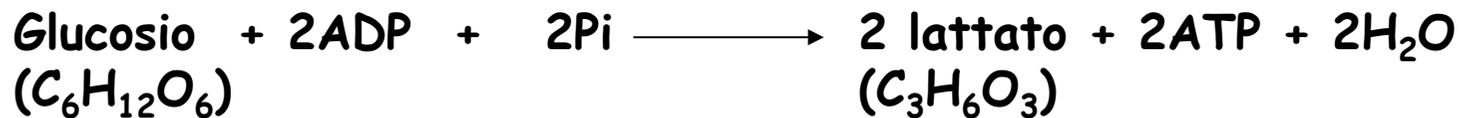
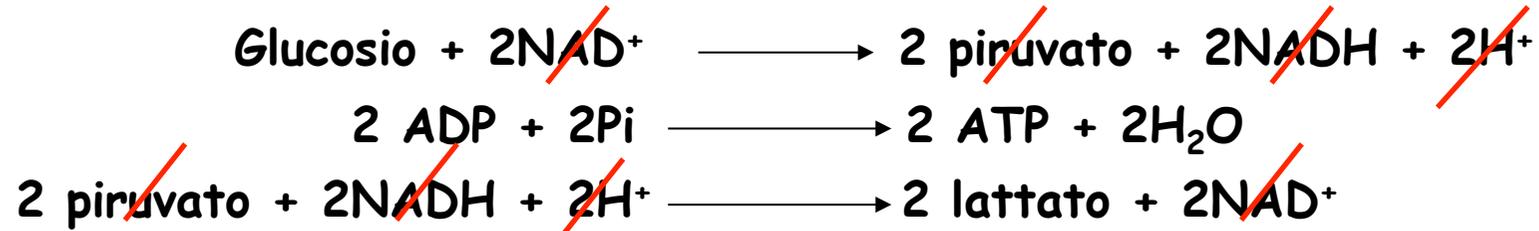


Glicolisi



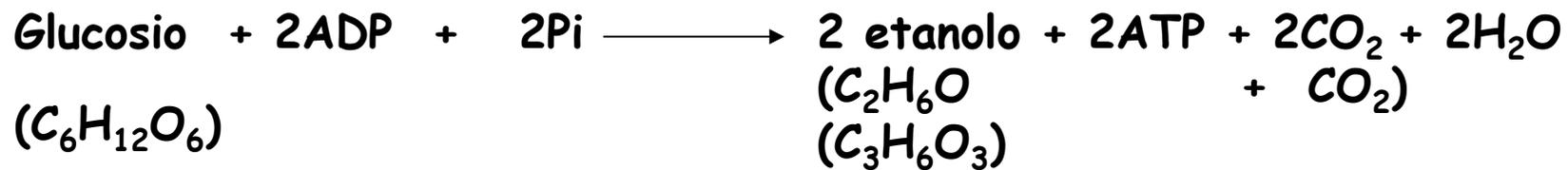
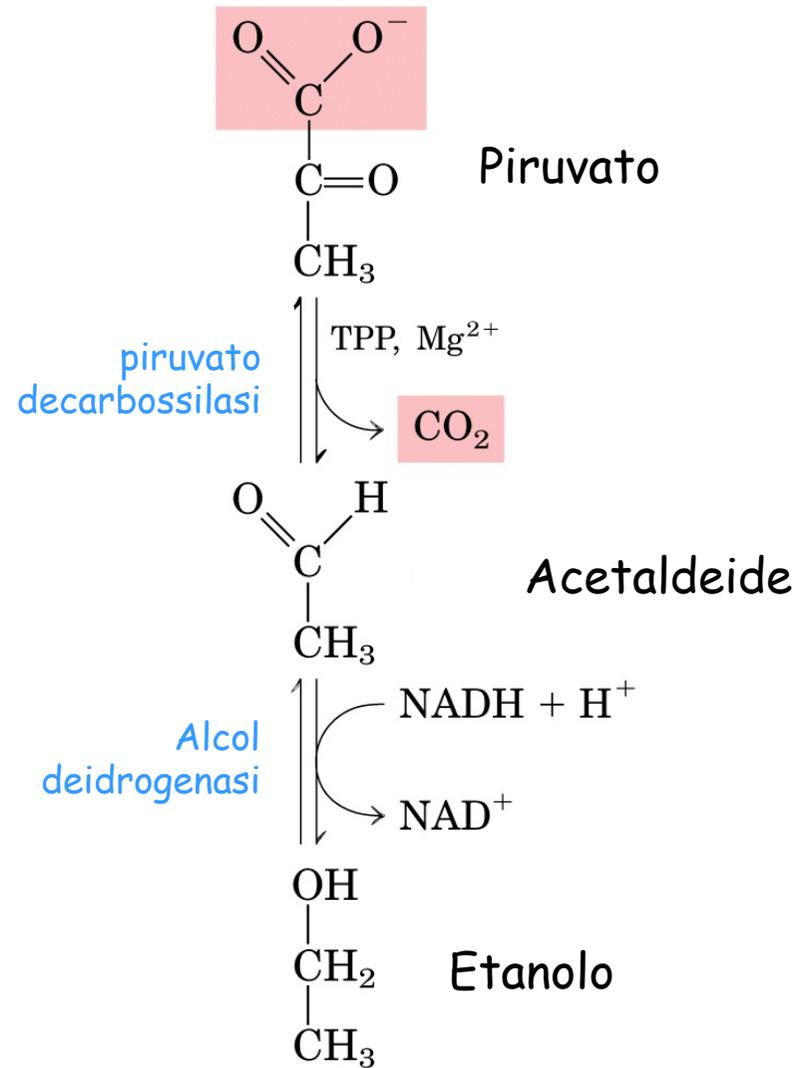
$$\Delta G' ^\circ = -146 \text{ kJ/mol} + 61 \text{ kJ/mol} = -85 \text{ kJ/mol}$$

Glicolisi anaerobica



La fermentazione lattica è un processo metabolico anaerobico che produce energia senza alcun cambiamento netto dello stato di ossidazione dei prodotti rispetto ai substrati

In generale col termine fermentazione s'intende ogni processo in cui viene estratta energia (ATP) senza consumo di ossigeno



Alcune reazioni in cui la tiamina pirofosfato è
un cofattore essenziale

Enzima

Via metabolica

Piruvato decarbossilasi

Fermentazione alcolica

Piruvato deidrogenasi

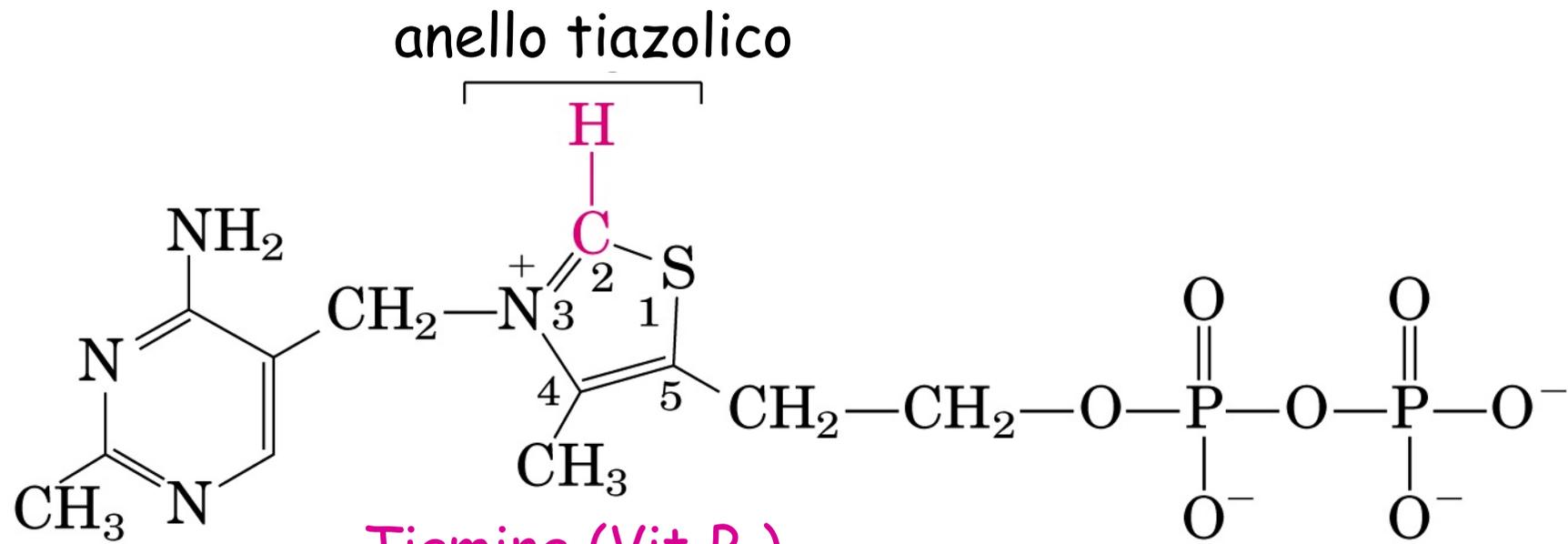
Sintesi di acetil-CoA

α -chetoglutarato
deidrogenasi

Ciclo dell'acido citrico

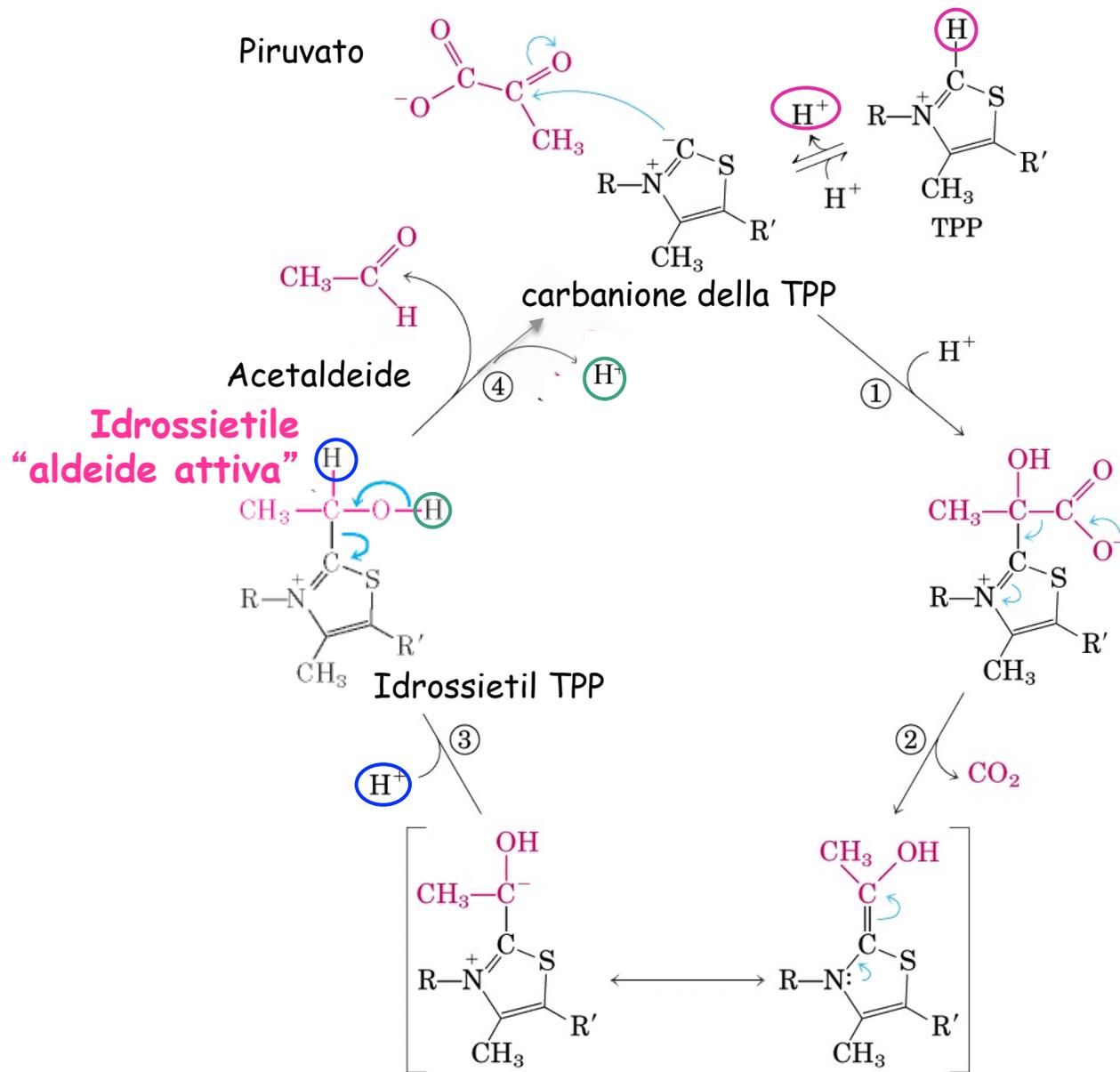
Transchetolasi

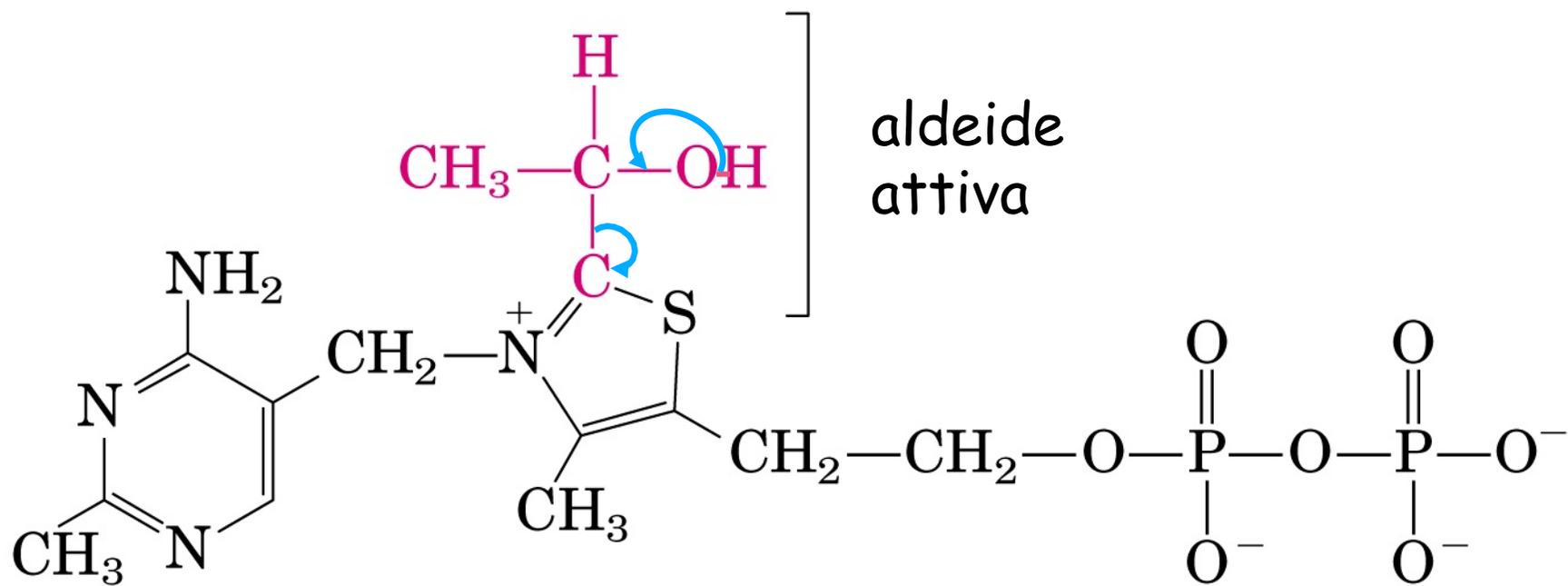
Via dei pentoso
fosfati



Tiamina (Vit B₁)

Tiamina pirofosfato (TPP)





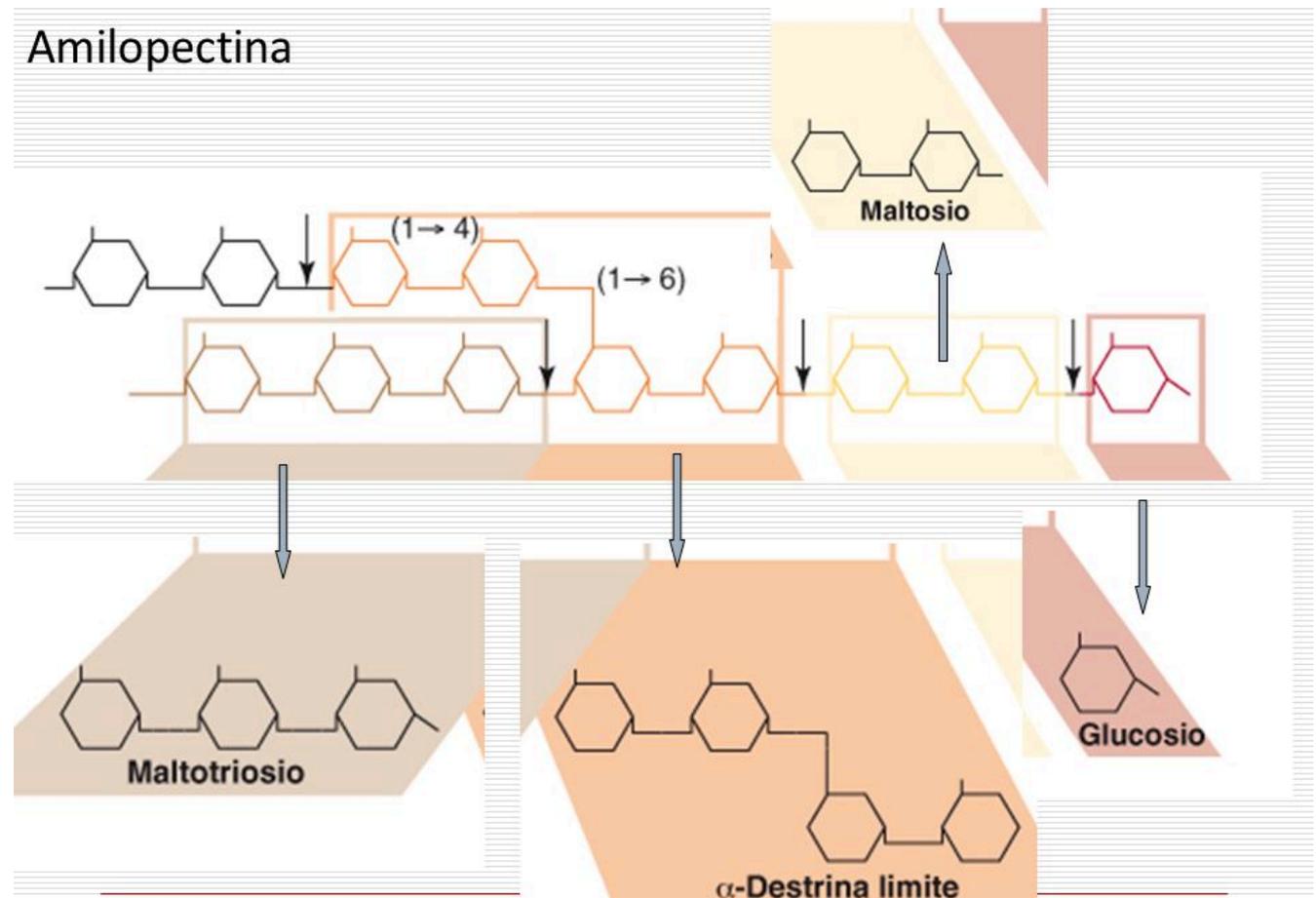
idrossietil tiamina pirofosfato (TPP)

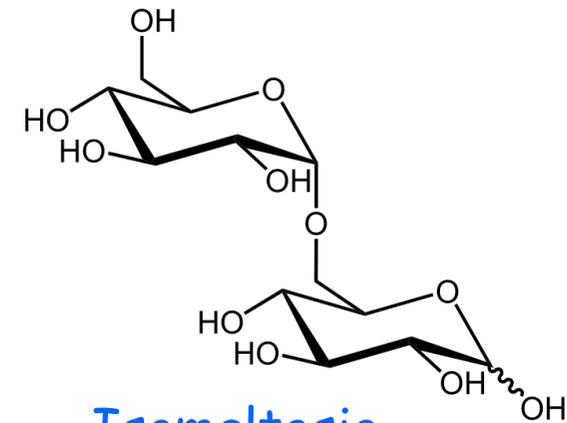
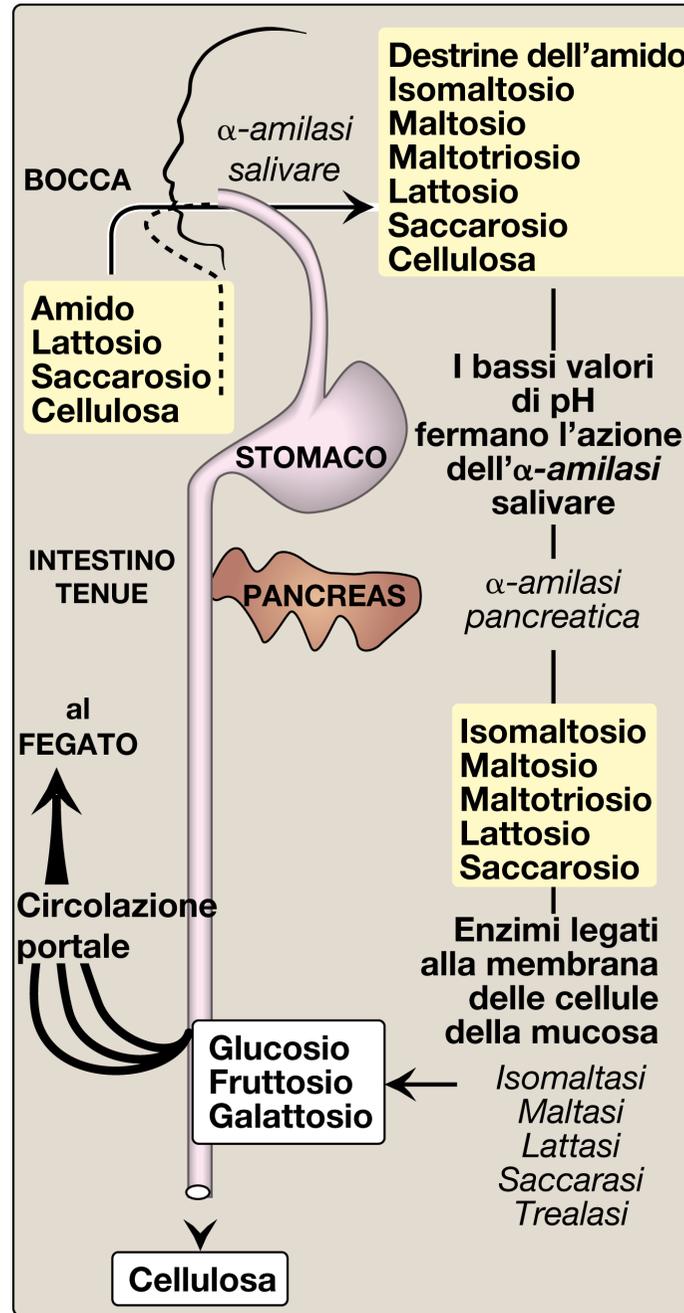
EFFETTO PASTEUR

La velocità della glicolisi e la quantità di glucosio consumato sono molto più alte in condizioni anaerobiche rispetto che in quelle aerobiche

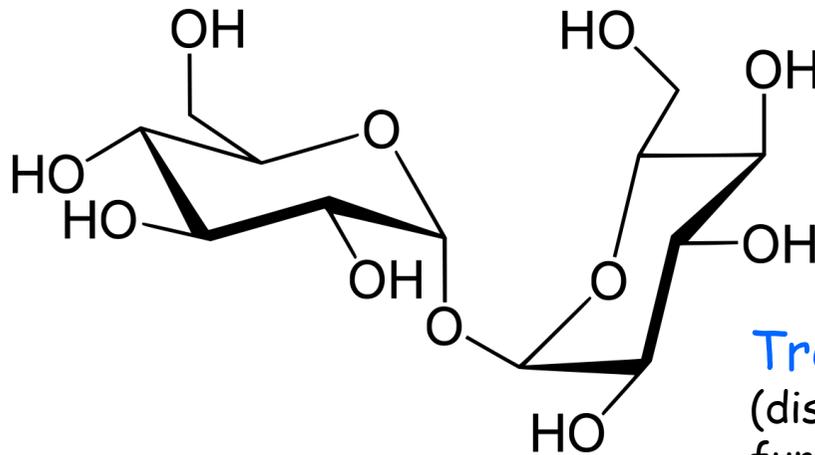
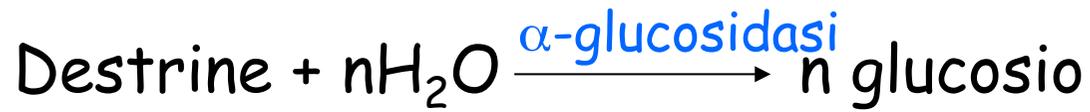
Fonte di glucosio e altri monosaccaridi

- AMILOSIO, AMILOPECTINA E GLICOGENO
- SACCAROSIO
- LATTOSIO

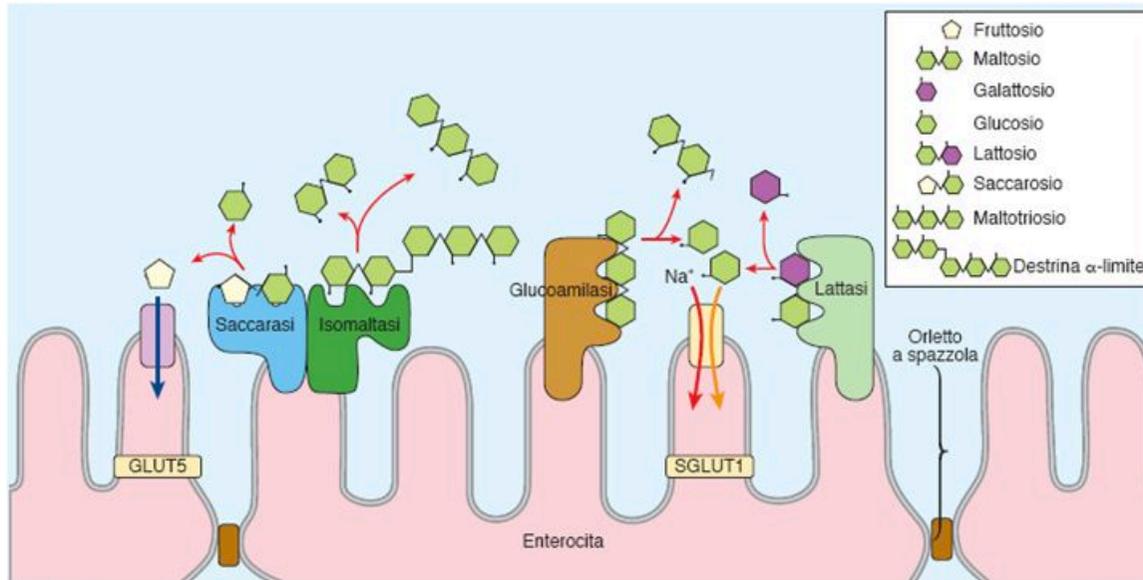




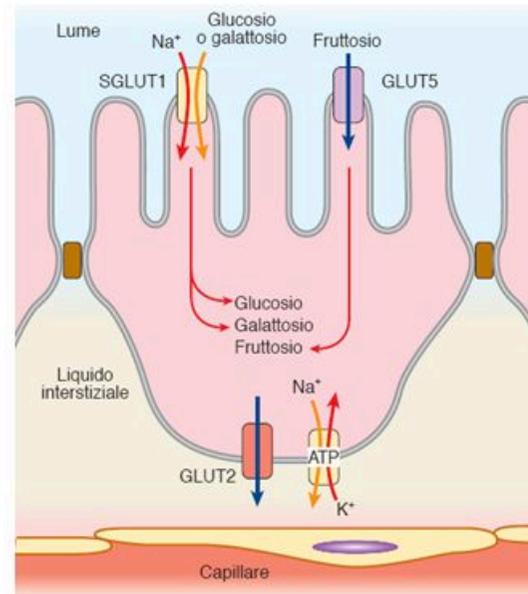
Isomaltosio
Glc(α 1 \rightarrow 6)Glc

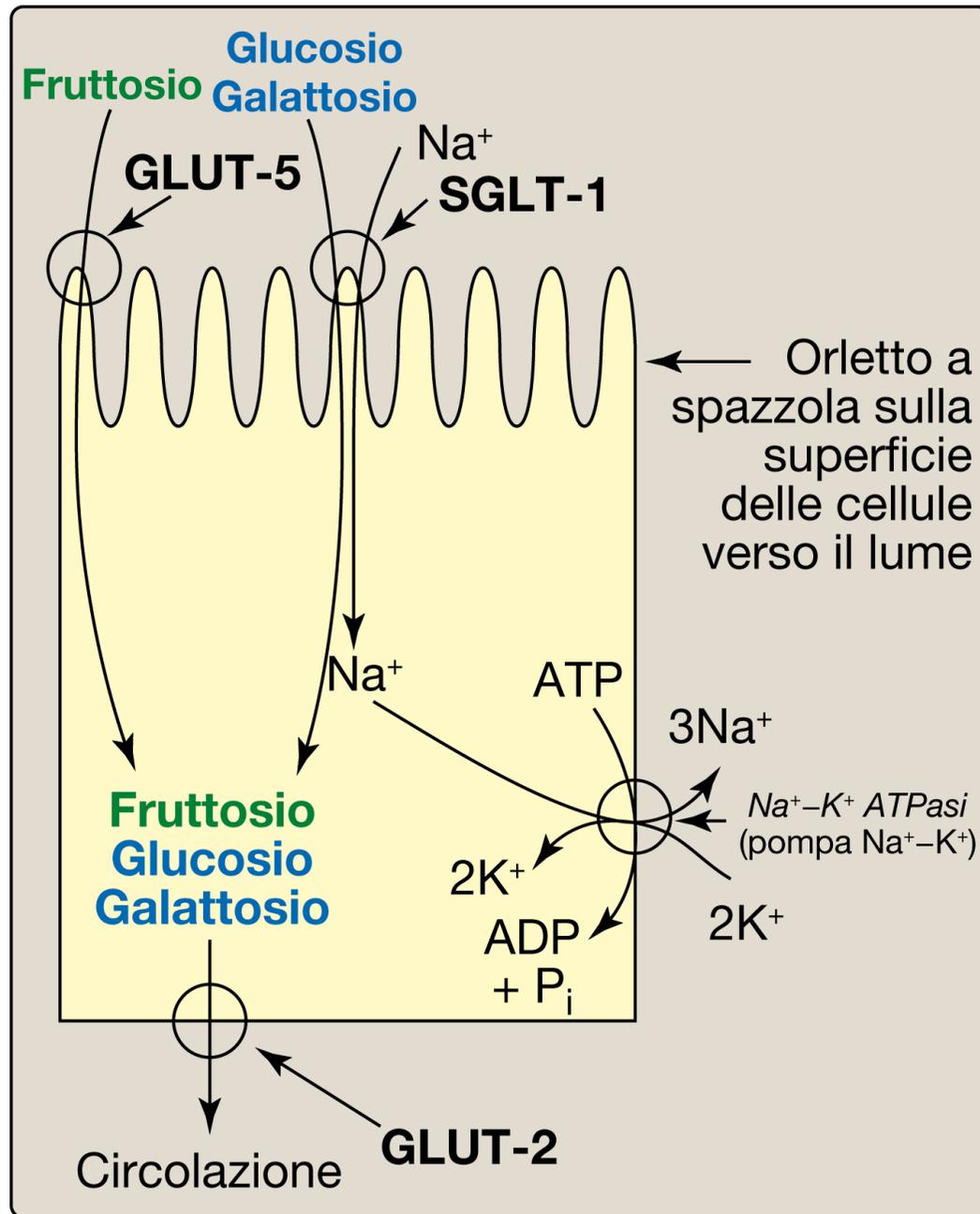


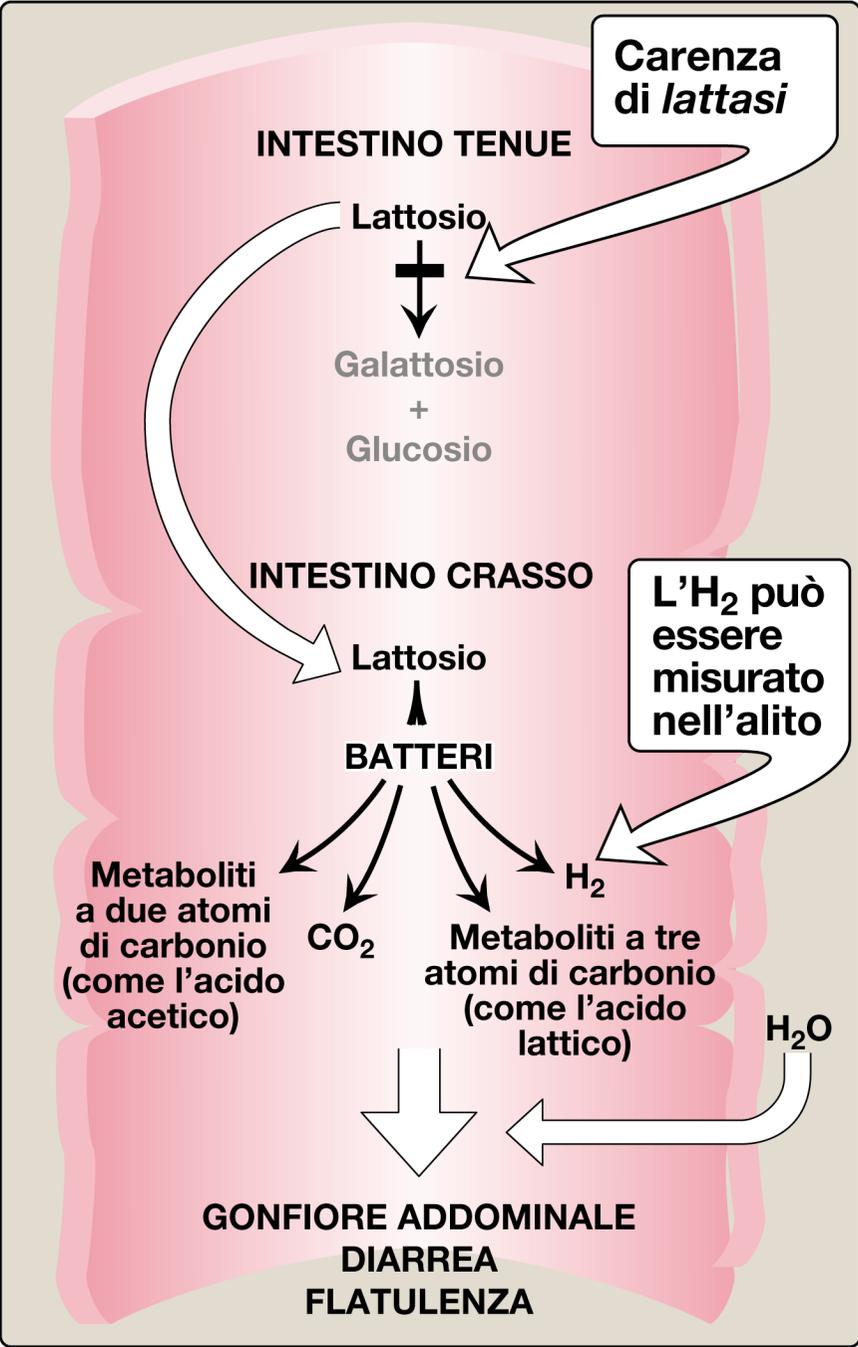
Trealosio Glc(α 1 \rightarrow α 1)Glc
(disaccaride presente nei
funghi)



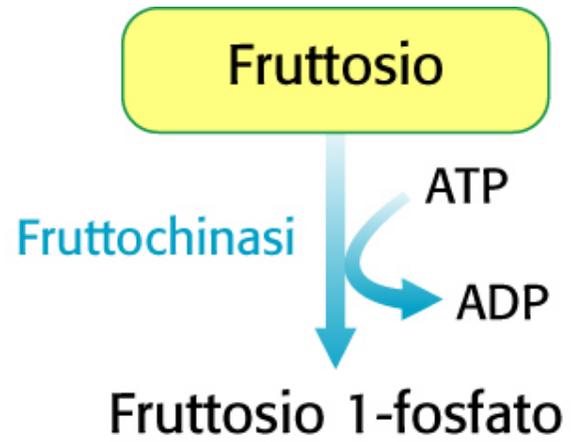
Questi trasportatori sono espressi solo nelle cellule epiteliali intestinali mature



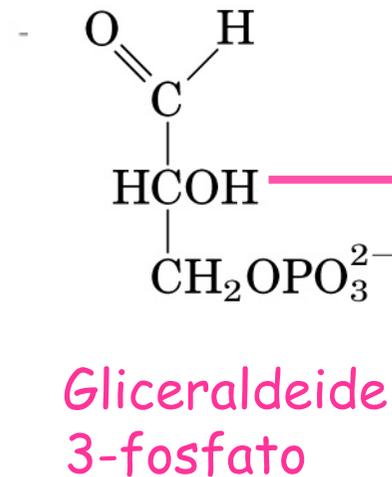
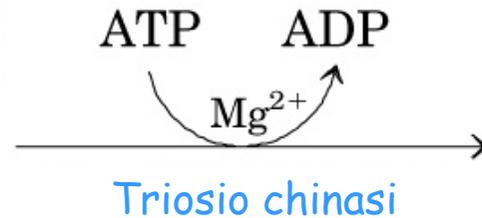
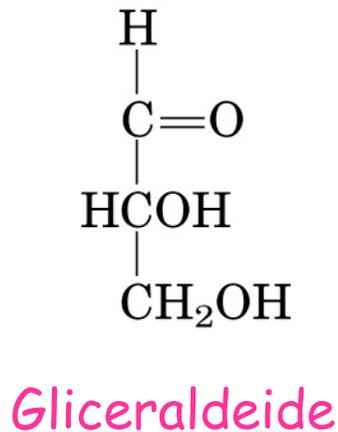
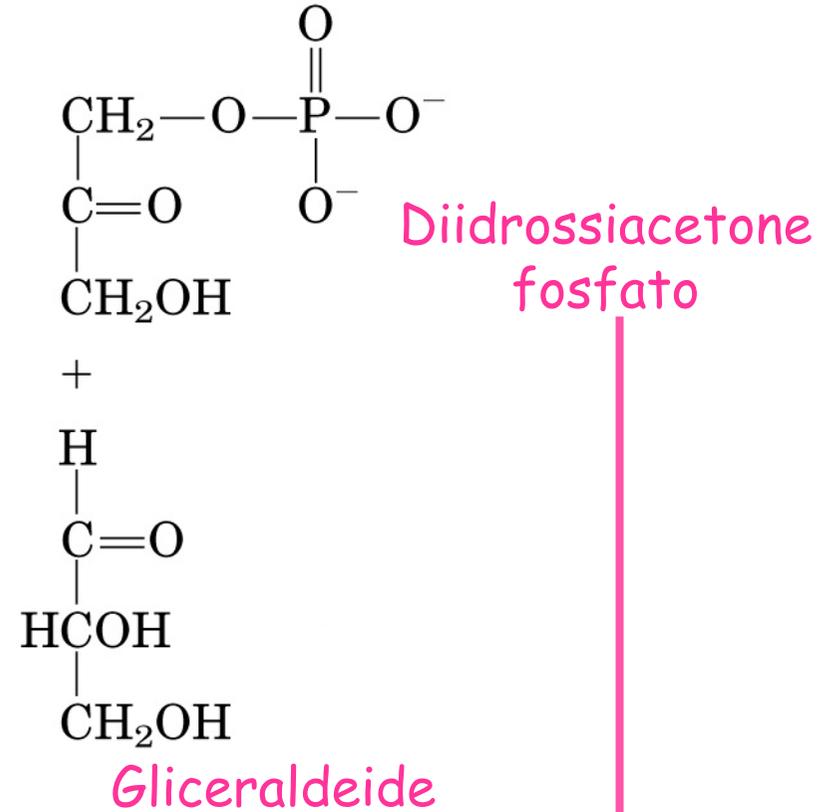
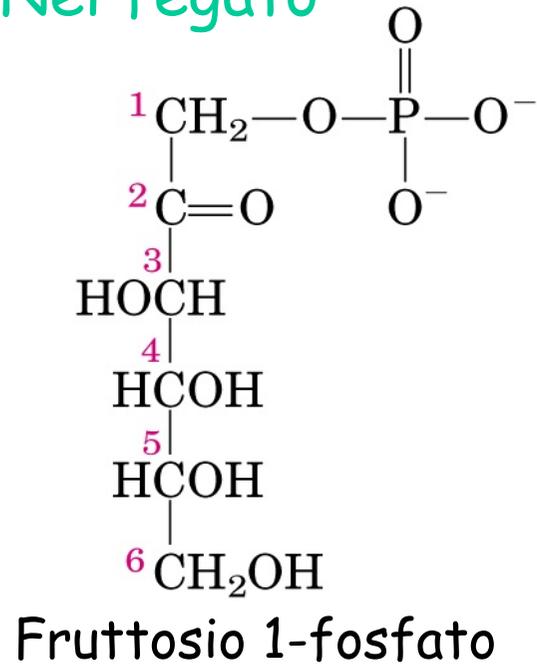




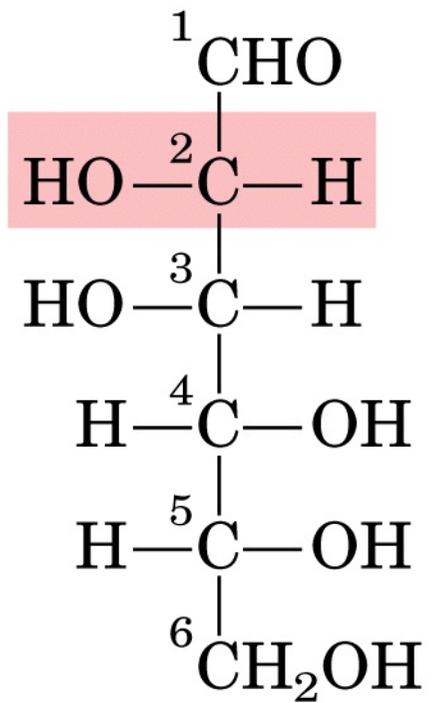
Nel fegato



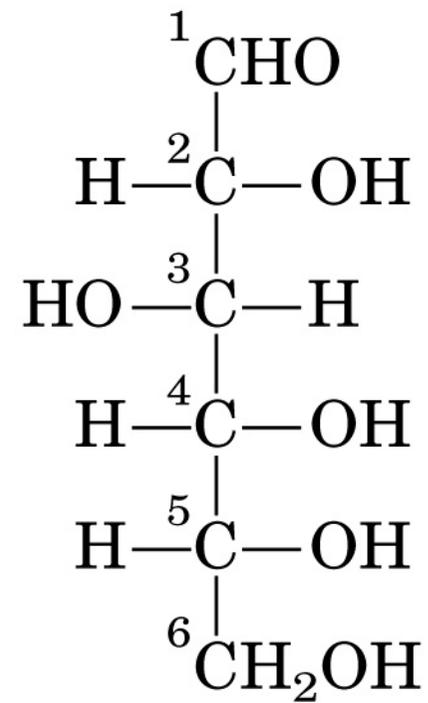
Nel fegato



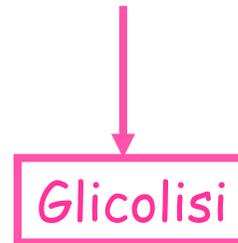
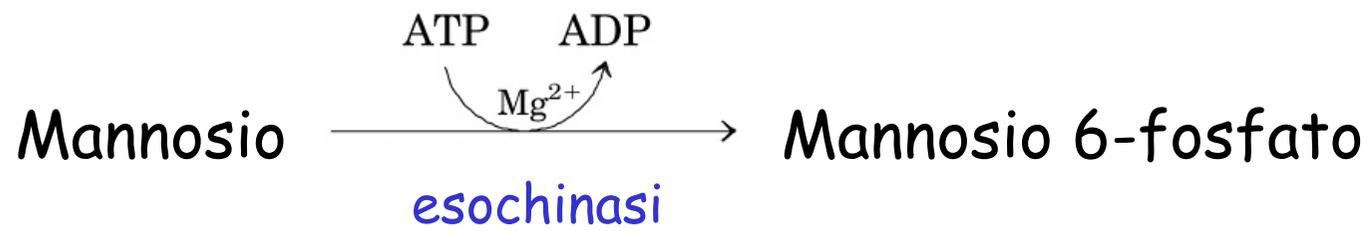
Glicolisi

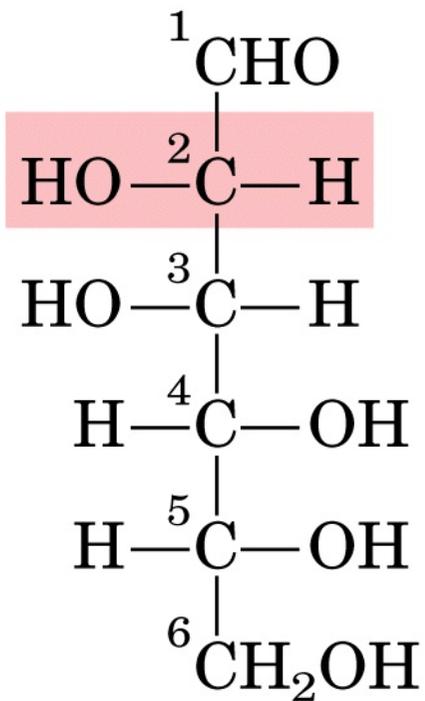


D-mannosio

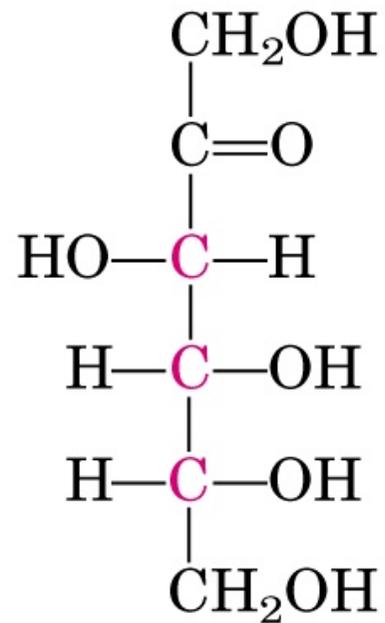


D-glucosio

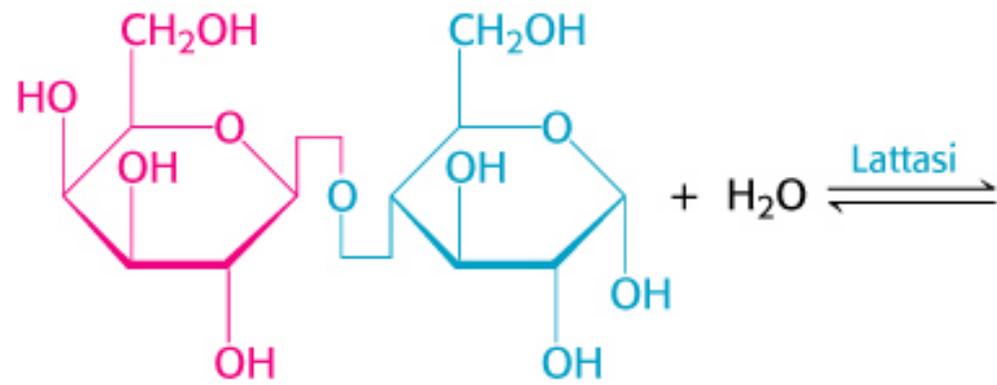




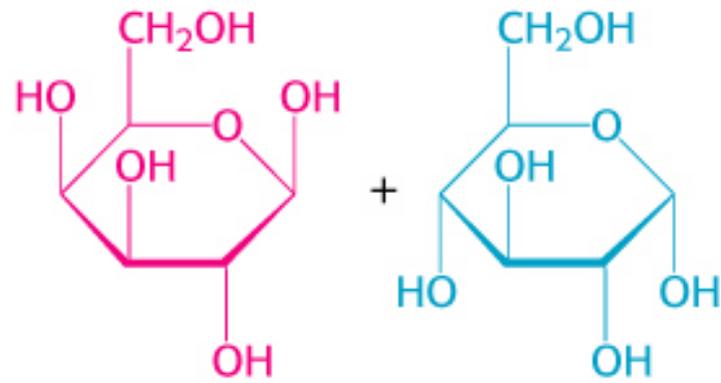
D-mannosio
(epimero al C-2 del glucosio)



D-fruttosio
(chetoeso)



Lattosio

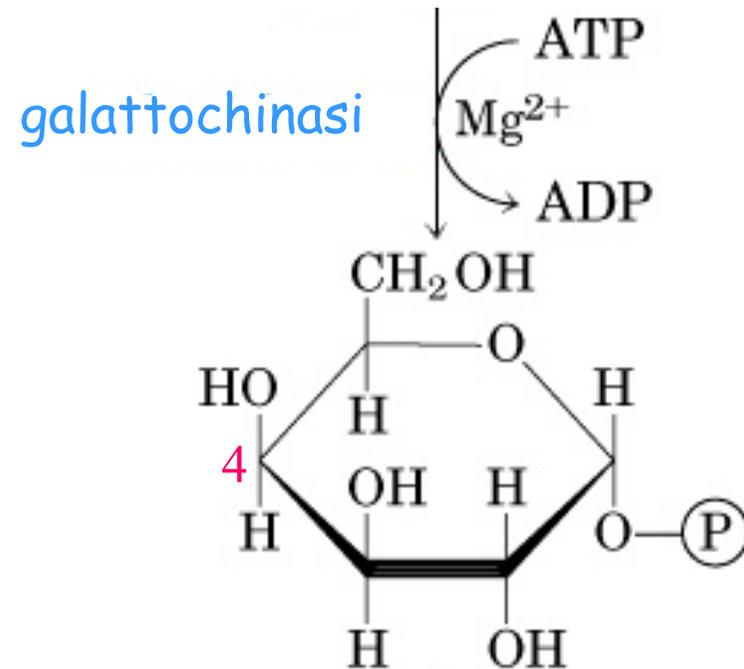


Galattosio

Glucosio

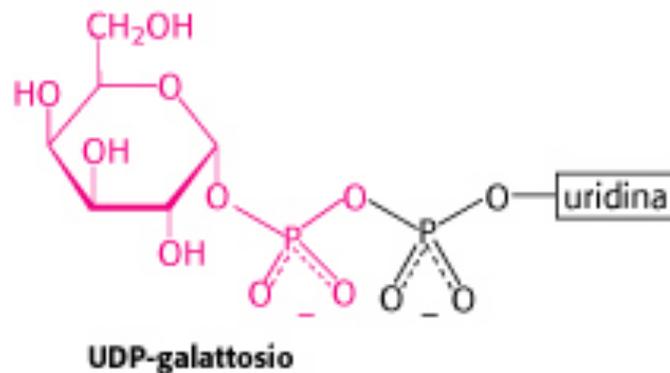
Nel fegato

Galattosio



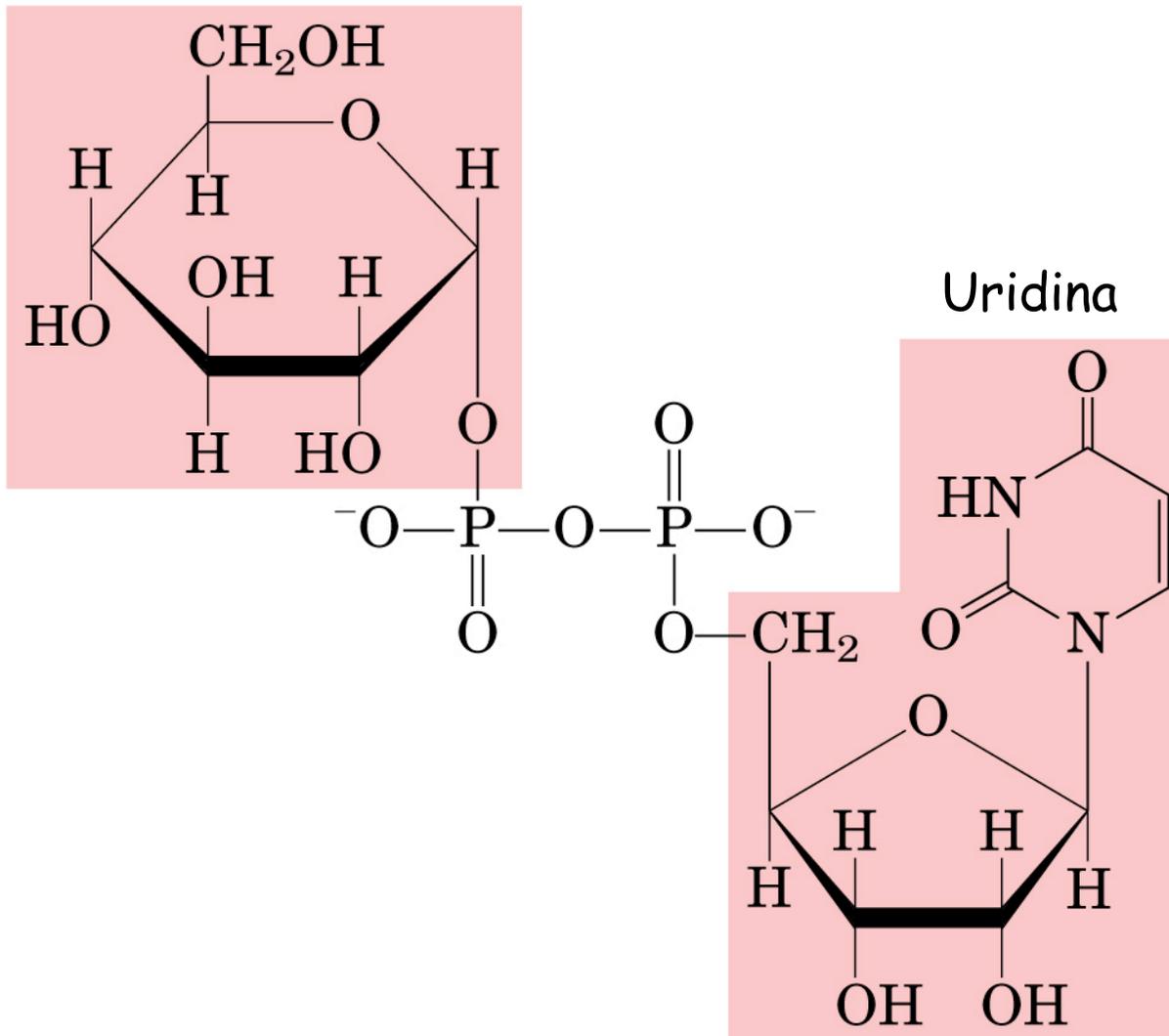
Galattosio
1-fosfato

Per essere metabolizzato il galattosio 1-fosfato
deve essere legato all'UDP



Per formare
l'UDP-galattosio
serve l'UDP-glucosio

D-glucosio

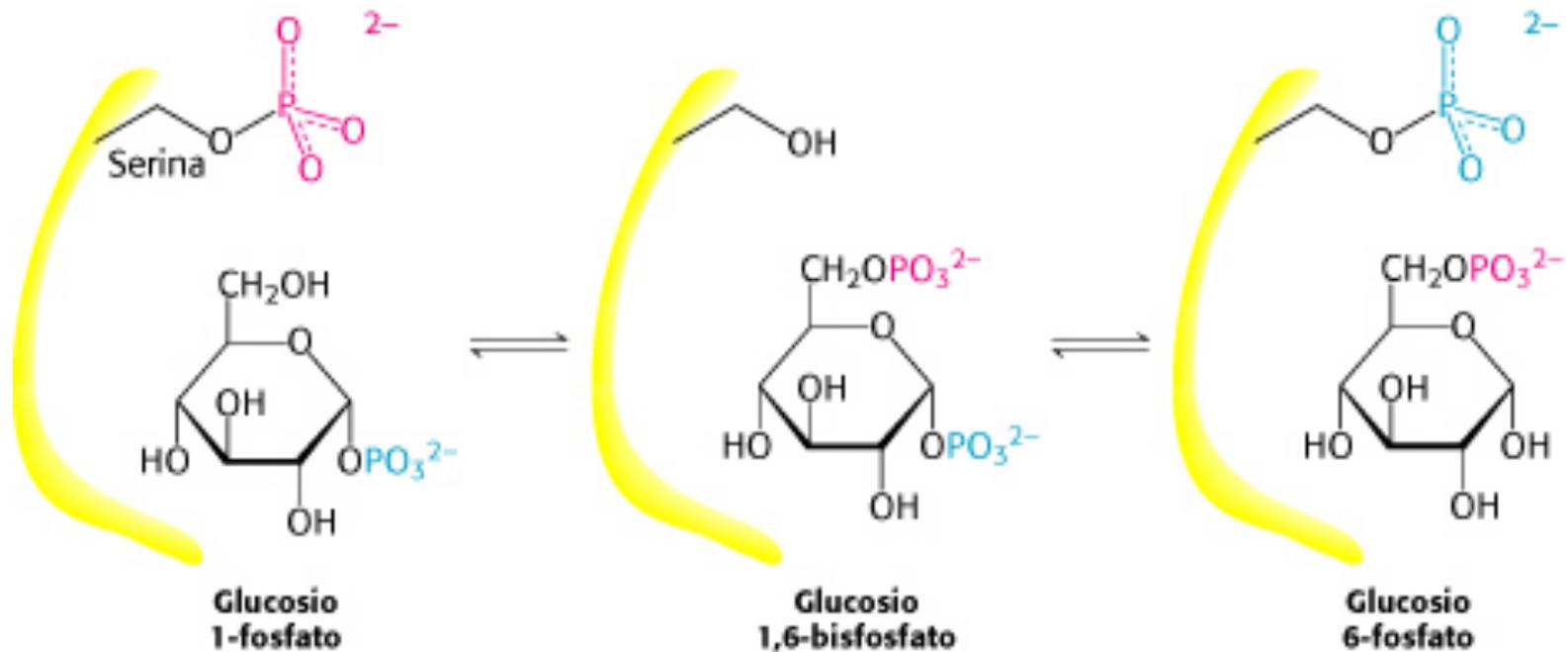


Uridina

UDP-glucosio

Per formare l'UDP-glucosio bisogna isomerizzare il glucosio 6-fosfato a glucosio 1-fosfato

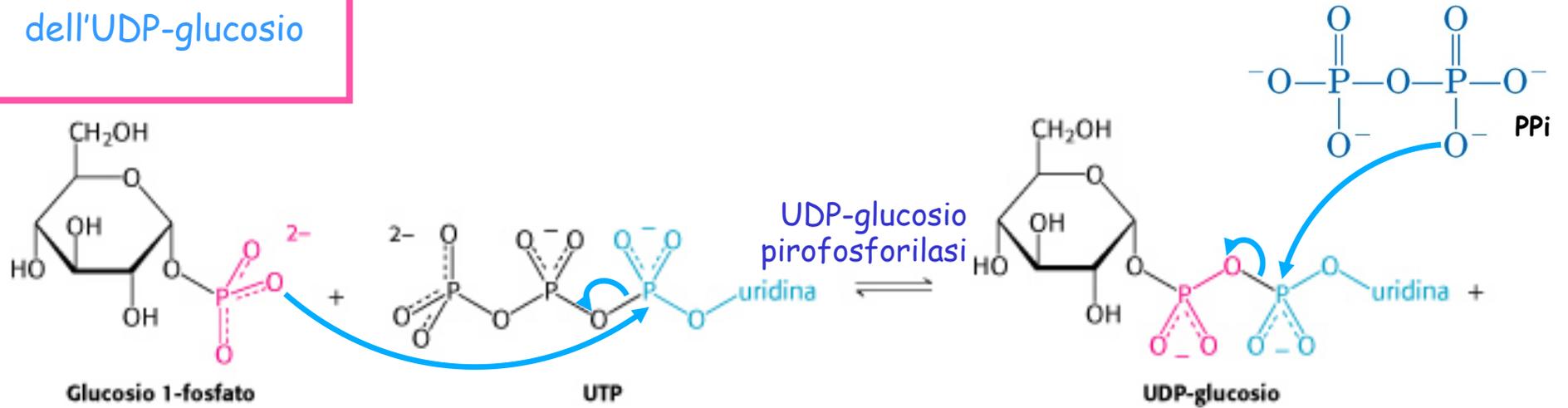
Fosfoglucomutasi



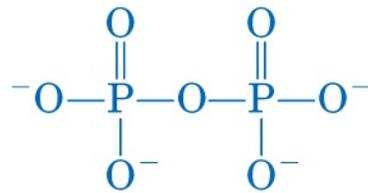
La reazione da considerare procede verso sinistra



Formazione dell'UDP-glucosio

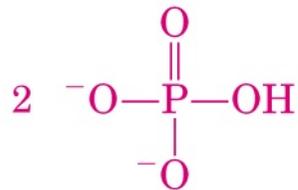


Il nome dell' enzima è relativo alla reazione da destra verso sinistra



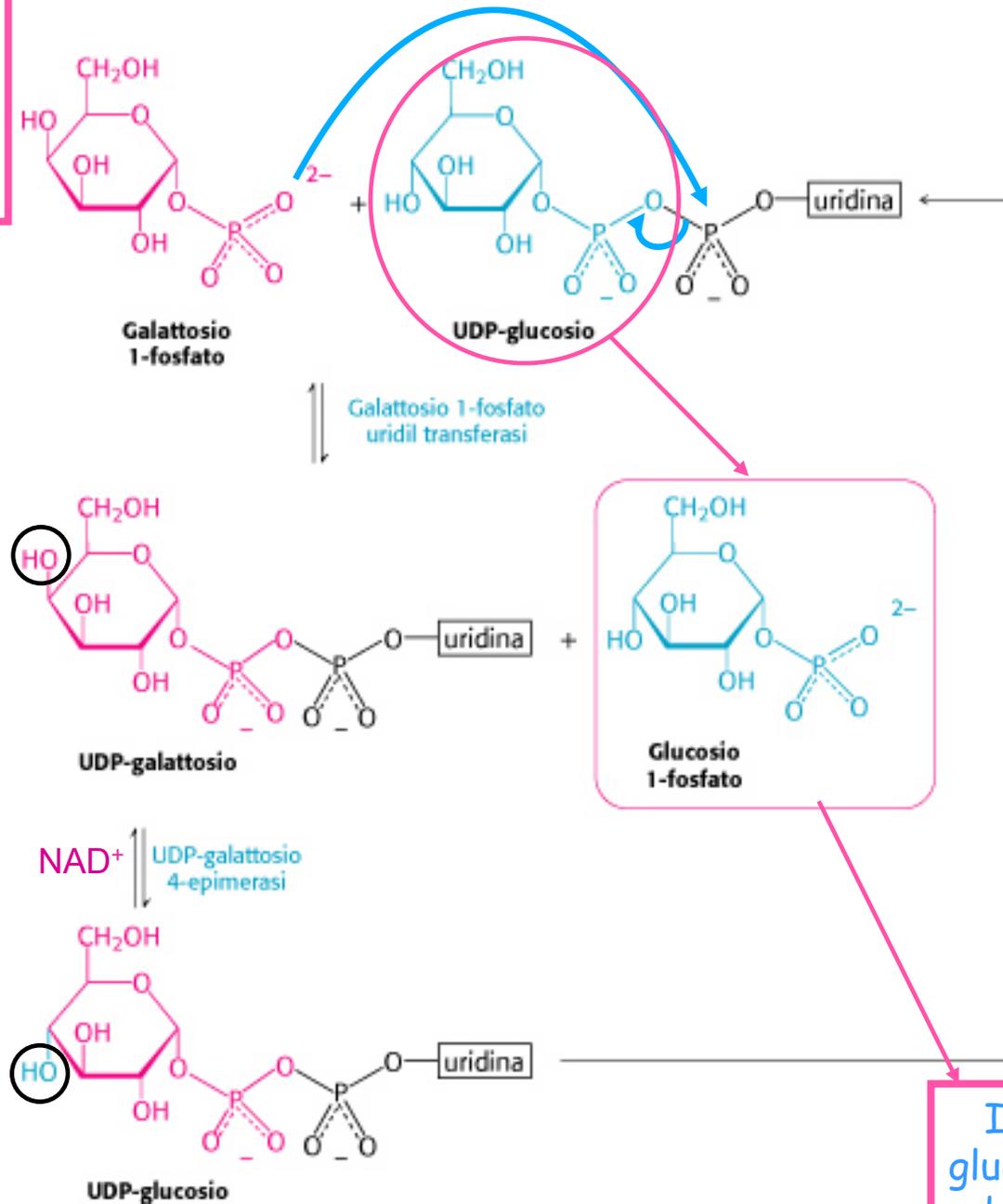
Pirofosfato (PPI)

Pirofosfatasi
inorganica



Fosfato (Pi)

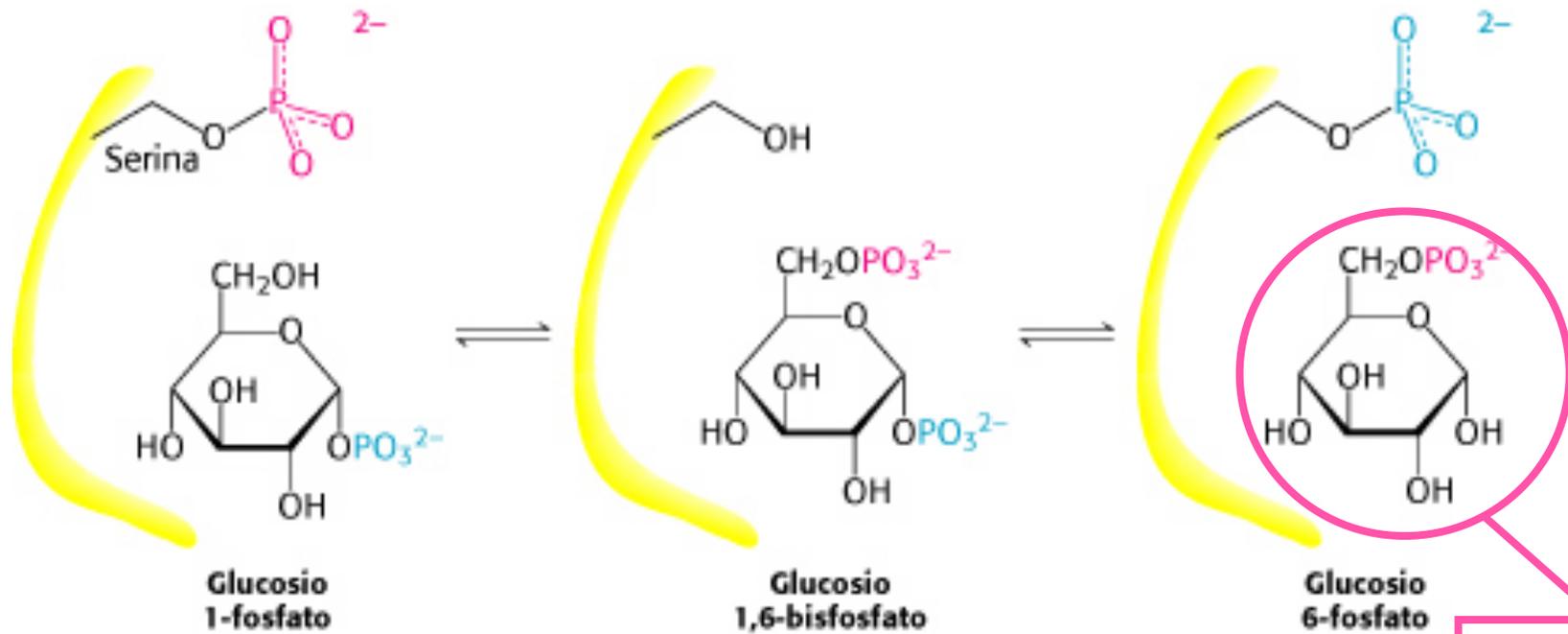
Formazione dell'UDP-galattosio ed epimerizzazione del galattosio



Isomerizza a glucosio 6-fosfato ed entra in glicolisi

Il glucosio 1-fosfato, liberato quando si forma l'UDP-galattosio, isomerizza a glucosio 6-fosfato ed entra in glicolisi

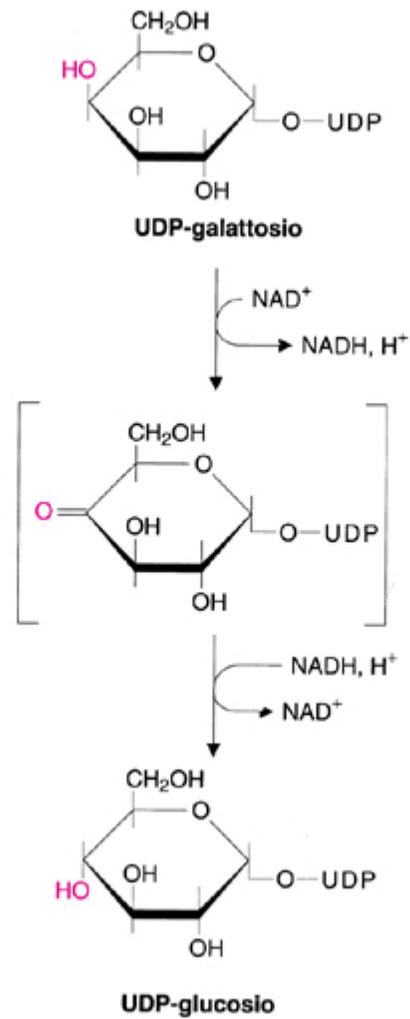
Fosfoglucomutasi



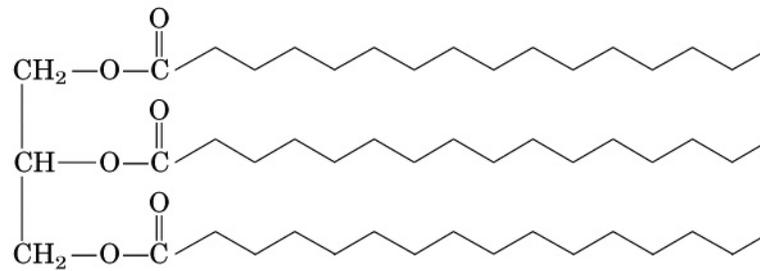
La reazione da considerare procede verso destra



UDP-galattosio 4-epimerasi



Intermedio
glicolitico che
origina dai lipidi



Triacilglicerolo



Diidrossiacetone fosfato

