

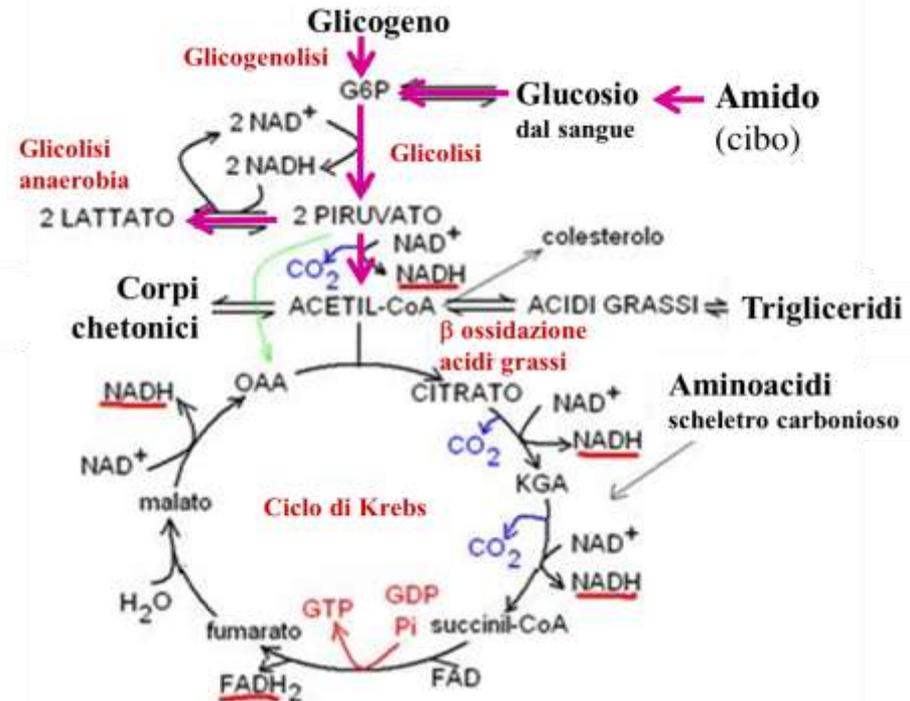
David L. Nelson Michael M. Cox

# Introduzione alla biochimica di Lehninger

Sesta edizione italiana a cura di Edon Melloni

BIOCHIMICA ZANICHELLI

# Glicolisi-2



# Organizzazione della lezione....

- ✓ La glicolisi
- ✓ Il destino del piruvato



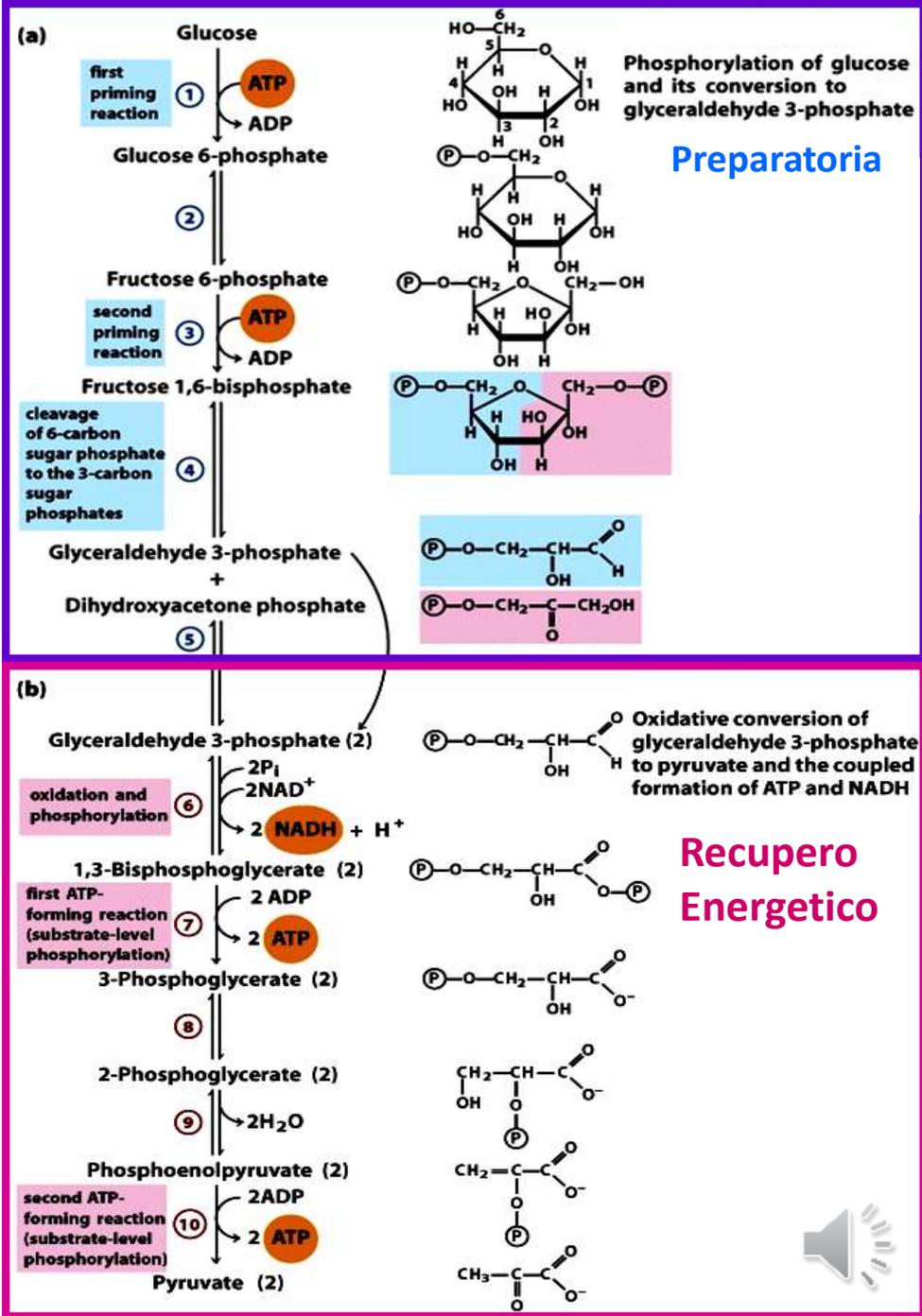
# La Glicolisi avviene nel citoplasma in 10 tappe e si divide in due fasi:

1) **Preparatoria (5 tappe)** - Per ciascuna molecola di glucosio convertita in piruvato vengono consumate **2 ATP**

2) **Recupero Energetico (5 tappe)** - vengono prodotte **4 ATP**

**NB:** prodotti anche **2 NADH** (in condizioni aerobiche potrebbero essere trasformati in altre **5 ATP** dalla catena di trasporto degli elettroni mitocondriale)

**Guadagno energetico:** + 2 ATP + 2 NADH



Glucosio ematico

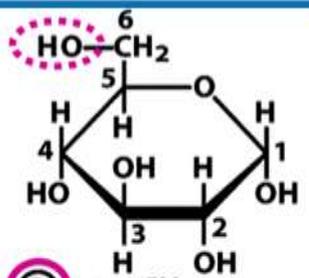
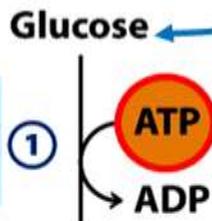
GLUT

# Glicolisi - Fase Preparatoria

Phosphorylation of glucose and its conversion to glyceraldehyde 3-phosphate

reazione di INDIRIZZO

1°

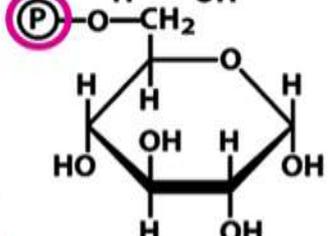


verso altre vie

Glucose 6-phosphate

②

G-1-P  
Glicogeno



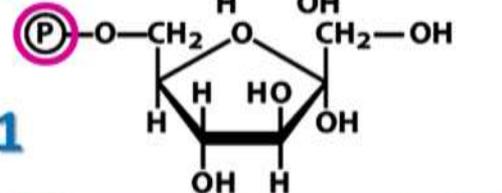
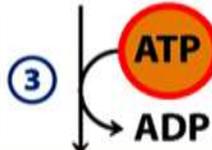
① **esochinasi**

② Fosfoesosio isomerasi

Fructose 6-phosphate

reazione di INDIRIZZO

2°

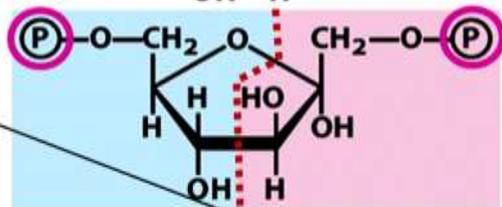


③ **Fosfofruttochinasi-1**

cleavage of 6-carbon sugar phosphate to the 3-carbon sugar phosphates

④

Fructose 1,6-bisphosphate



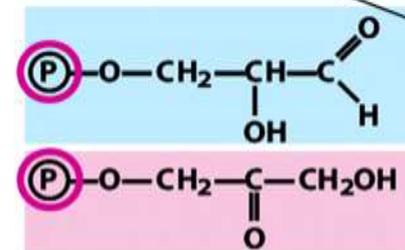
④ Aldolasi

⑤ Triosio fosfato isomerasi

Glyceraldehyde 3-phosphate

+

Dihydroxyacetone phosphate



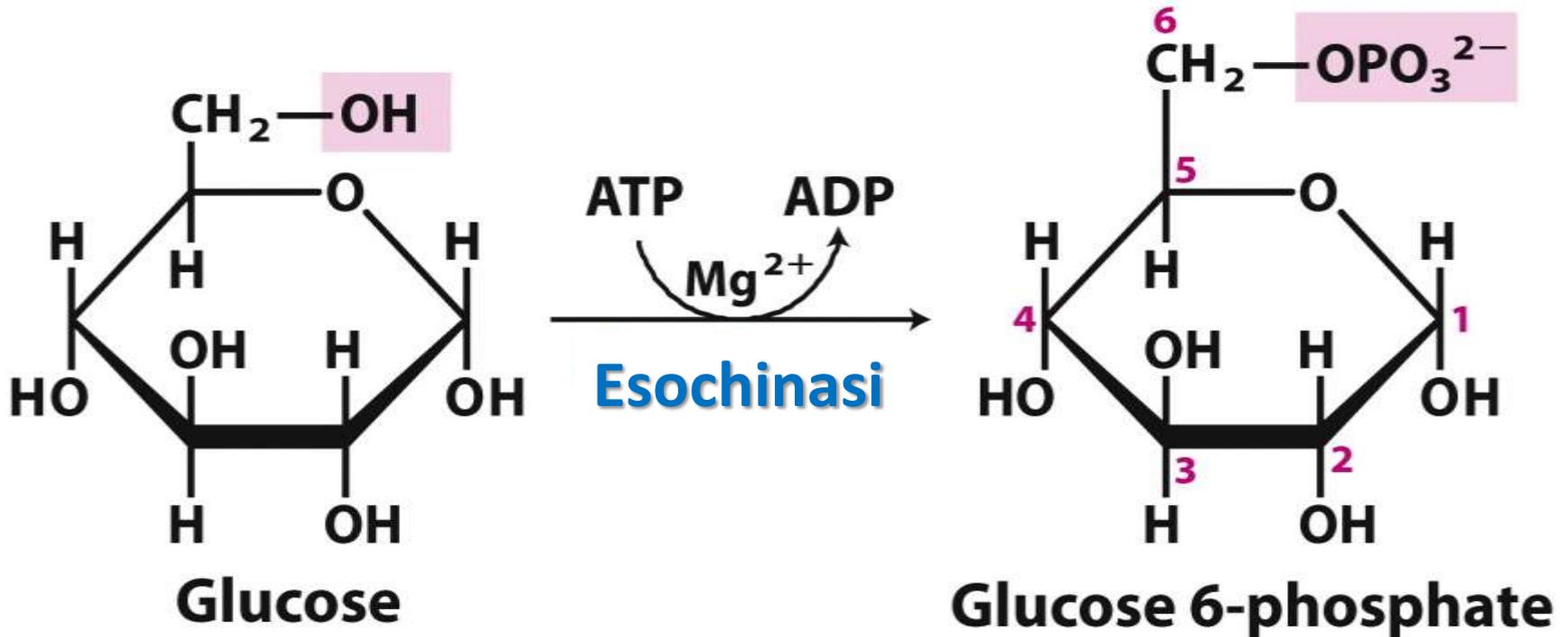
isomeri

⑤

Intermedio esclusivo della glicolisi



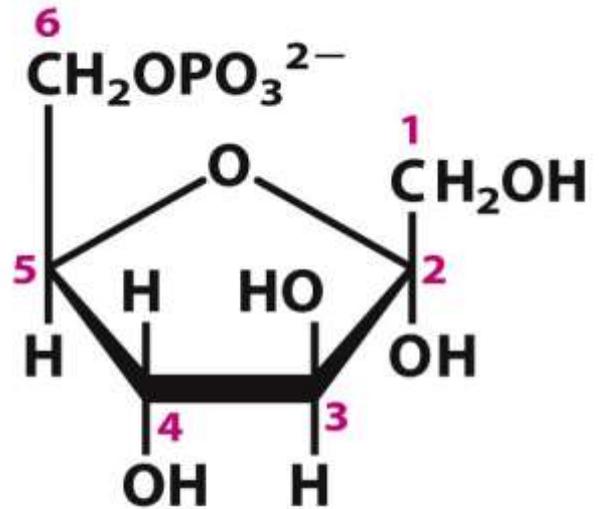
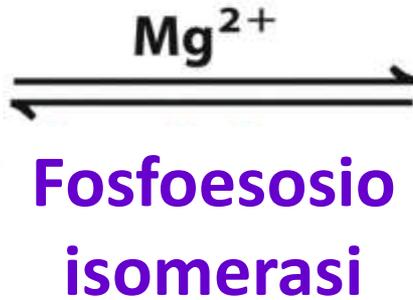
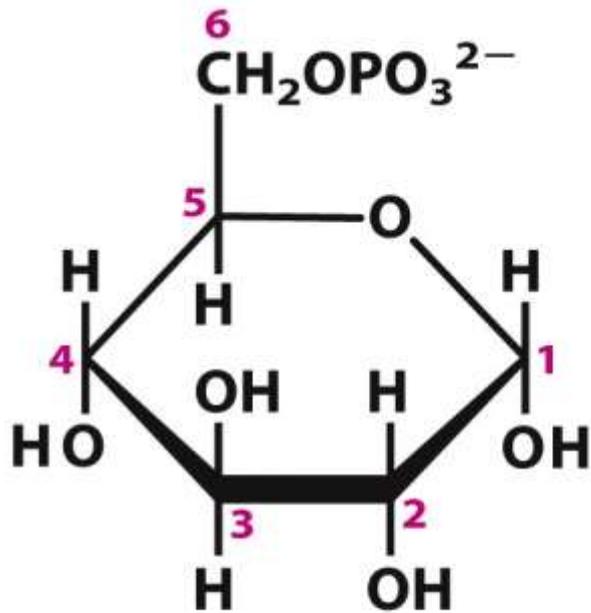
## Reazione IRREVERSIBILE



NB il **glucosio fosfato** non può usare il trasportatore del glucosio → non può uscire dalla cellula

Anche tutti gli altri intermedi della glicolisi sono fosforilati





**Glucose 6-phosphate**

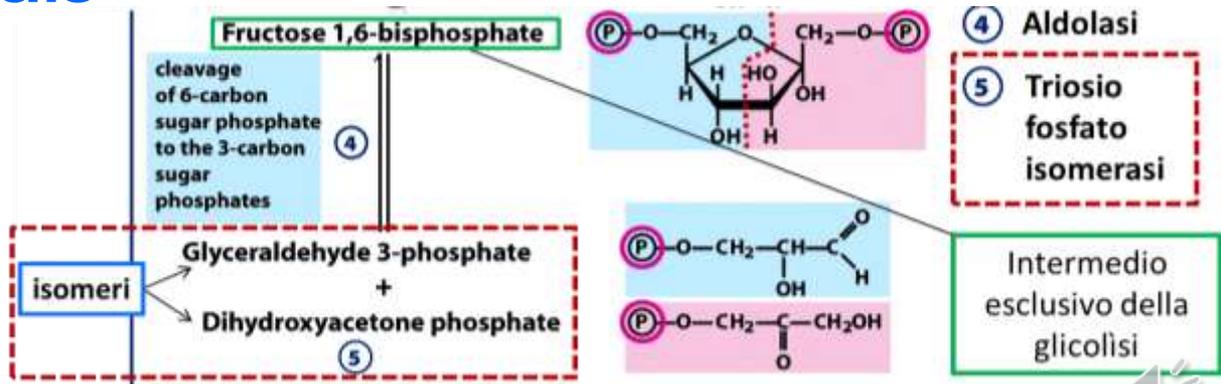
**Fructose 6-phosphate**

**Altre vie  
metaboliche**

**Ribose 5-phosphate**

**Nucleotides, coenzymes,  
DNA, RNA**

**via del pentosio fosfato**



# Glicolisi - Fase Preparatoria

Phosphorylation of glucose and its conversion to glyceraldehyde 3-phosphate

reazione di INDIRIZZO



first priming reaction

Glucose

①



Glucose 6-phosphate

②

Fructose 6-phosphate



PFK-1

Fructose 1,6-bisphosphate

cleavage of 6-carbon sugar phosphate to the 3-carbon sugar phosphates

④

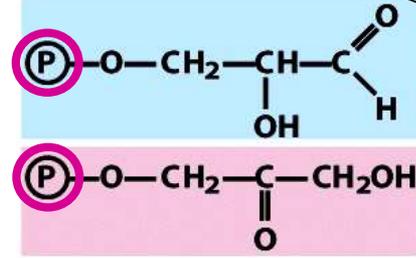
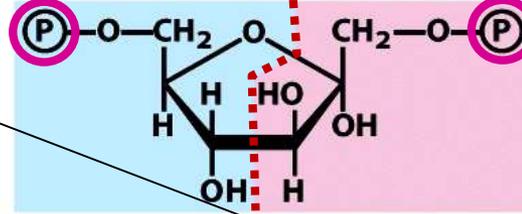
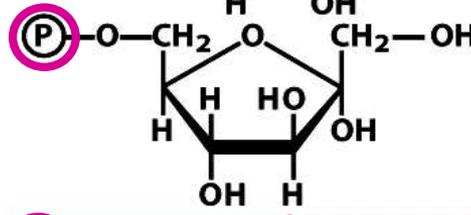
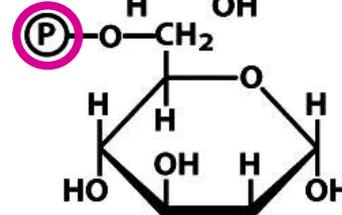
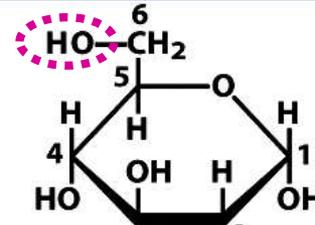
Glyceraldehyde 3-phosphate

+

Dihydroxyacetone phosphate

⑤

isomeri

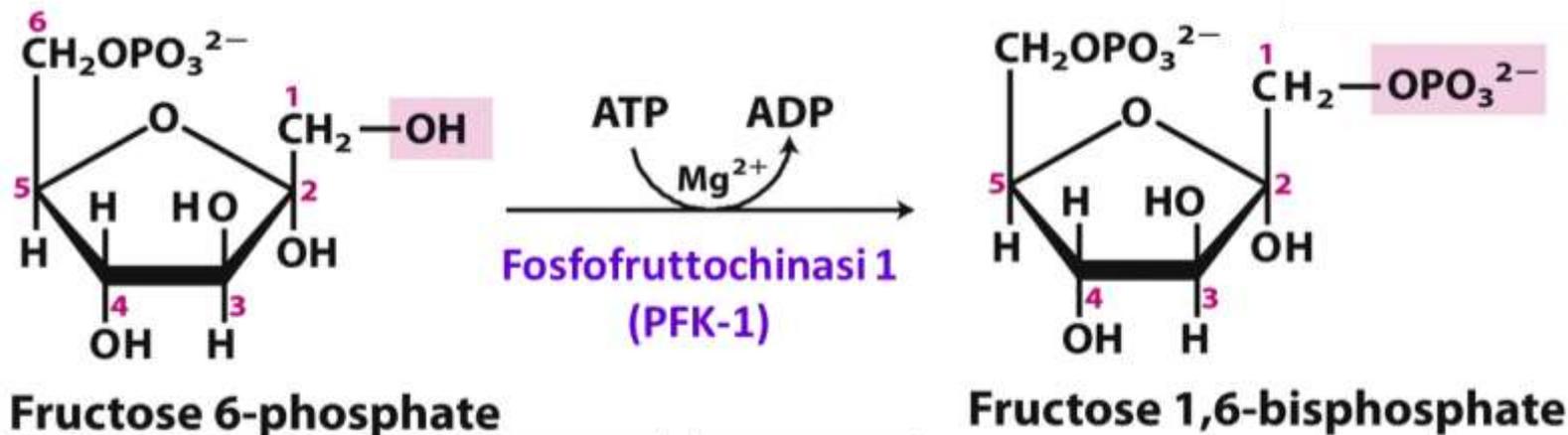


- ① esochinasi
- ② Fosfoesosio isomerasi
- ③ Fosfofruttochinasi-1
- ④ Aldolasi
- ⑤ Triosio fosfato isomerasi

Intermedio esclusivo della glicolisi



REAZIONE DI COMANDO → il fruttosio 1,6 bisfosfato è intermedio esclusivo della glicolisi , pertanto quando l'enzima PFK è attivo indirizza il G-6P e il F-6P verso la **degradazione glicolitica**



**Regolazione Allosterica**



↑ [ATP]  
↓ [ADP]  
↓ [AMP]

↓ [ATP]  
↑ [ADP]  
↑ [AMP]

ATP → ADP

ATP → ADP

ATP → ADP → AMP

**RIPOSO**

**ATTIVITÀ**

**Piruvato + ATP**



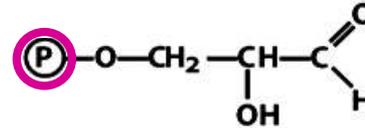
pool NADH/NAD<sup>+</sup>  
→ quantità limitata

## Fase di Recupero Energetico

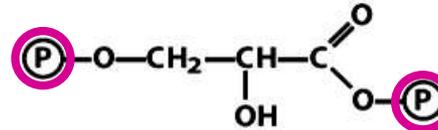


**G3PDH**

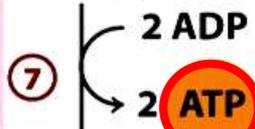
Glyceraldehyde 3-phosphate (2)



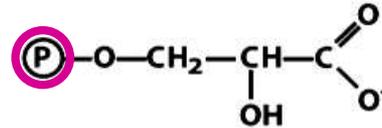
1,3-Bisphosphoglycerate (2)



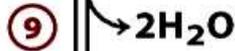
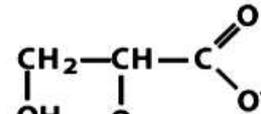
first ATP-forming reaction (substrate-level phosphorylation)



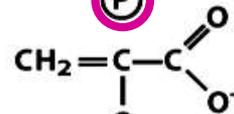
3-Phosphoglycerate (2)



2-Phosphoglycerate (2)



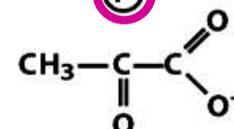
Phosphoenolpyruvate



second ATP-forming reaction (substrate-level phosphorylation)



Pyruvate (2)



6 Glicer aldeide-3-fosfato deidrogenasi

7 Fosfo-glicerato chinasi

8 Fosfo-glicerato mutasi

9 Enolasi

10 Piruvato chinasi

NB: è necessario ritrasformare il NADH in NAD<sup>+</sup>



# Equazione Globale della Glicolisi:



## **NAD<sup>+</sup> e NADH**

la quantità di NAD<sup>+</sup> presente in una cellula è di gran lunga inferiore a quella del glucosio metabolizzato in pochi minuti.

La glicolisi si fermerebbe quasi subito se il NADH formato non venisse prontamente riciclato in NAD<sup>+</sup>

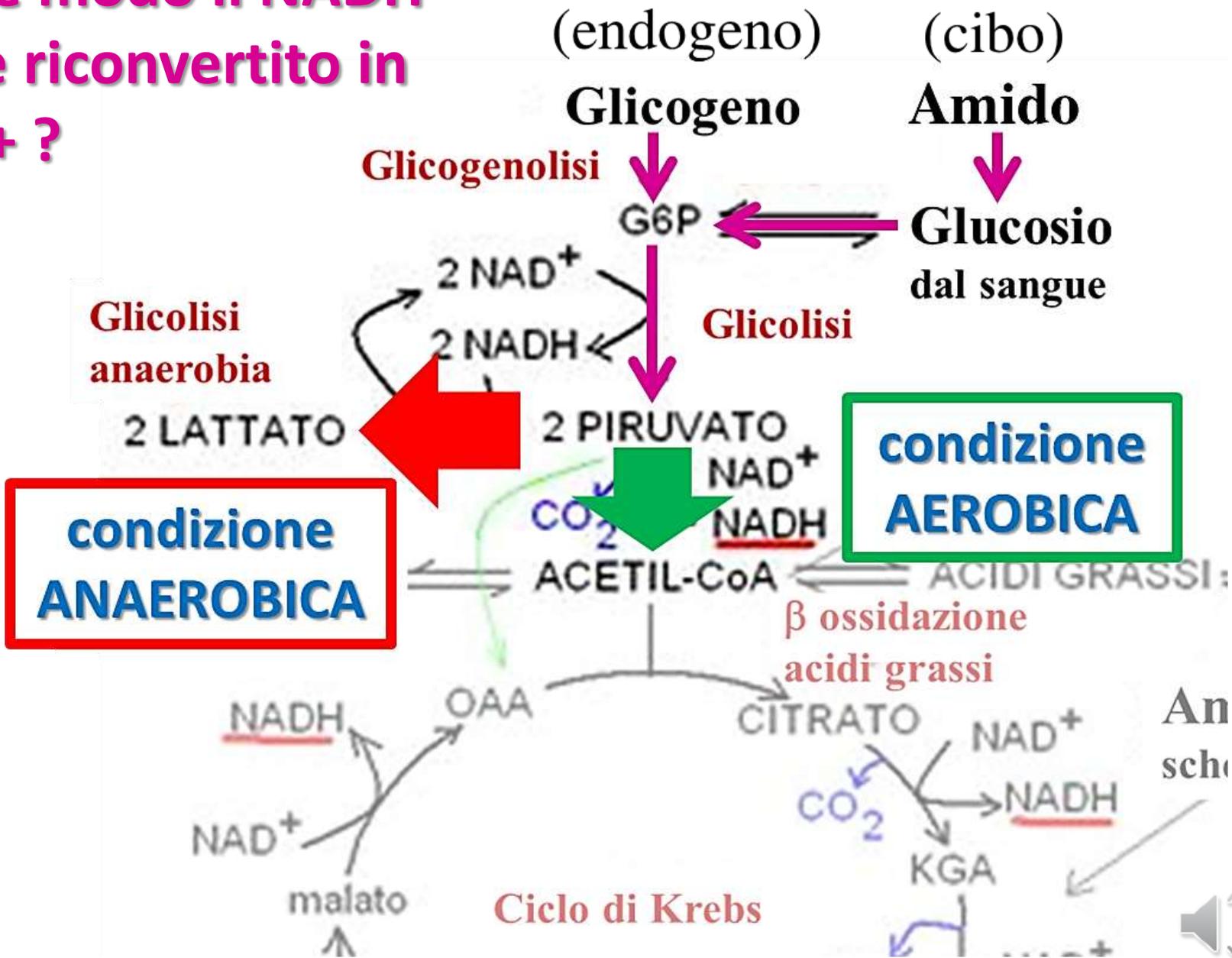


Modalità differente se:

- **condizioni aerobiche**
- **condizioni anaerobiche**



In che modo il NADH viene riconvertito in NAD+ ?



Ossidazione  $\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+$

→ in condizione **AEROBICA**

I protoni ed elettroni del NADH  
vengono scaricati sulla **catena di trasporto**  
**degli elettroni nei mitocondri**

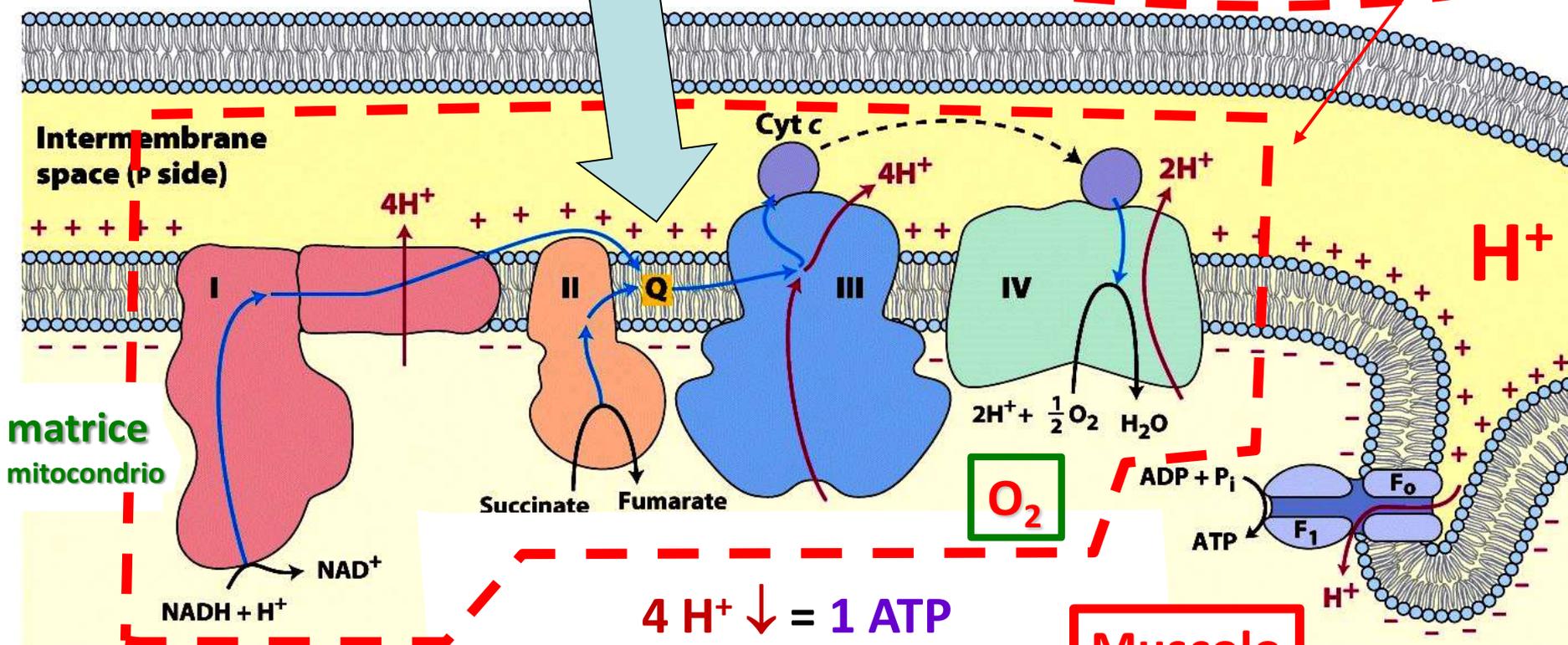
- ♠ Shuttle del **Glicerolo-3-fosfato**
- ♣ Shuttle del **Malato-Aspartato**

**A seconda del tessuto**



# La catena di trasporto degli elettroni

citosol



NADH

Intermembrane space (P side)

matrice mitocondrio

NADH + H<sup>+</sup> → NAD<sup>+</sup>

Succinate → Fumarate

O<sub>2</sub>

2H<sup>+</sup> + 1/2 O<sub>2</sub> → H<sub>2</sub>O

ADP + P<sub>i</sub> → ATP

4 H<sup>+</sup> ↓ = 1 ATP

Muscolo

Shuttle del Glicerolo 3 fosfato

1,5 ATP

Shuttle del malato-aspartato

2,5 ATP

Fegato - cuore

NADH



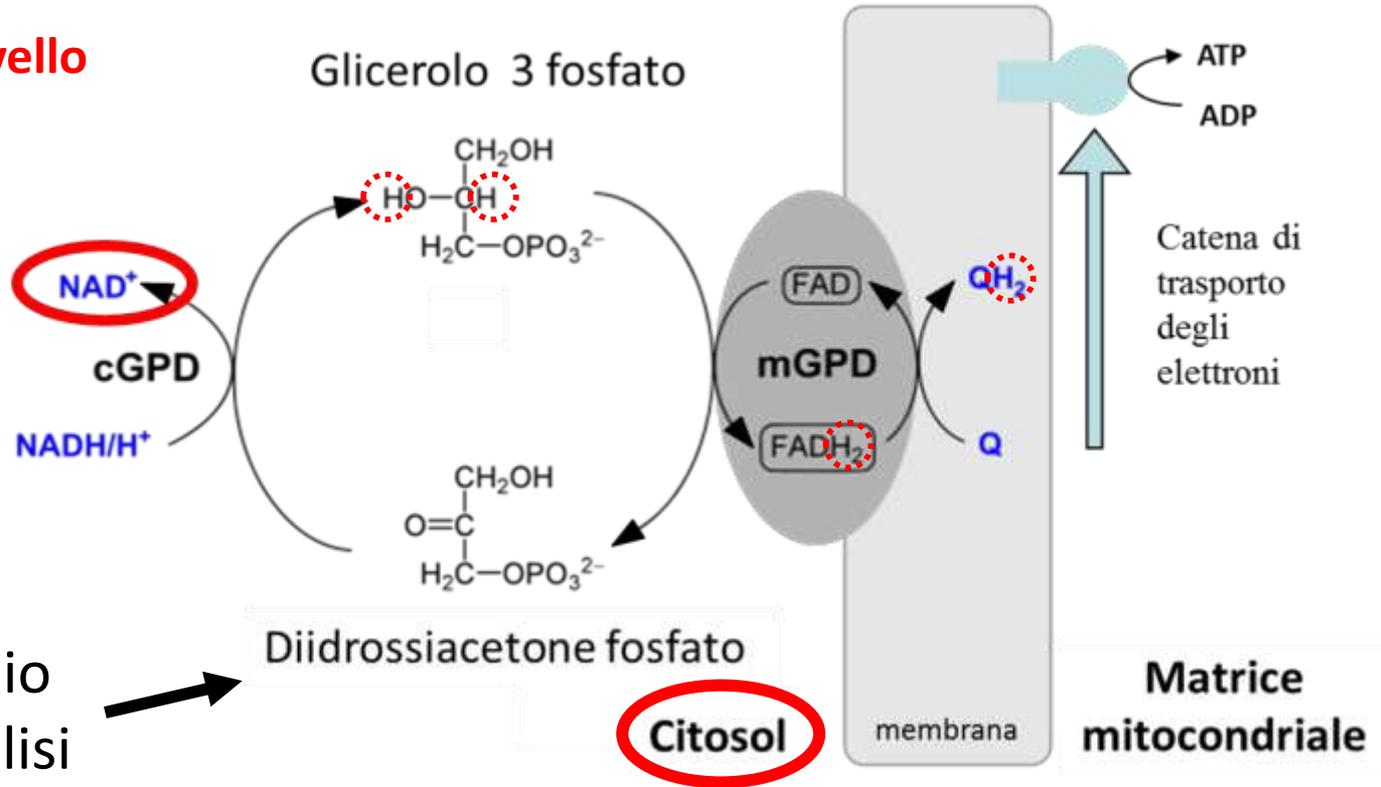
# Lo shuttle del glicerolo-3- fosfato

## Muscolo - Cervello

**cGPD** = Glicerolo 3  
fosfato deidrogenasi  
citosolica

**mGPD** = Glicerolo 3  
fosfato deidrogenasi  
mitocondriale

intermedio  
della glicolisi



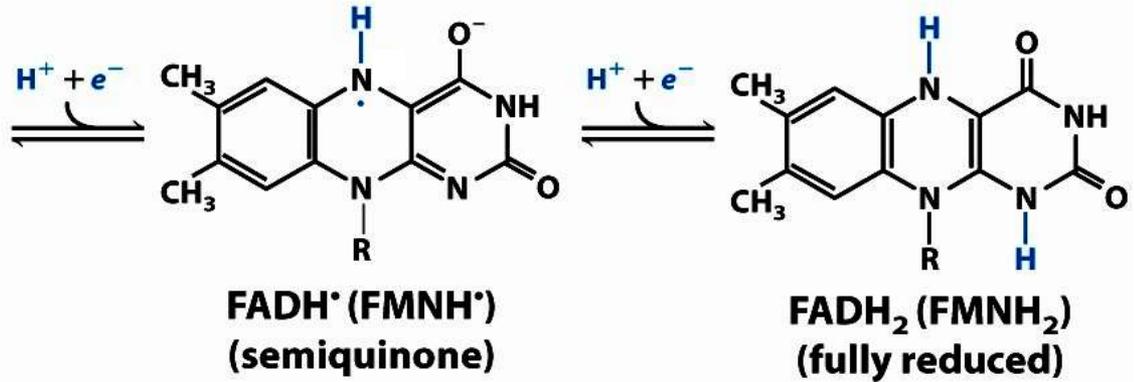
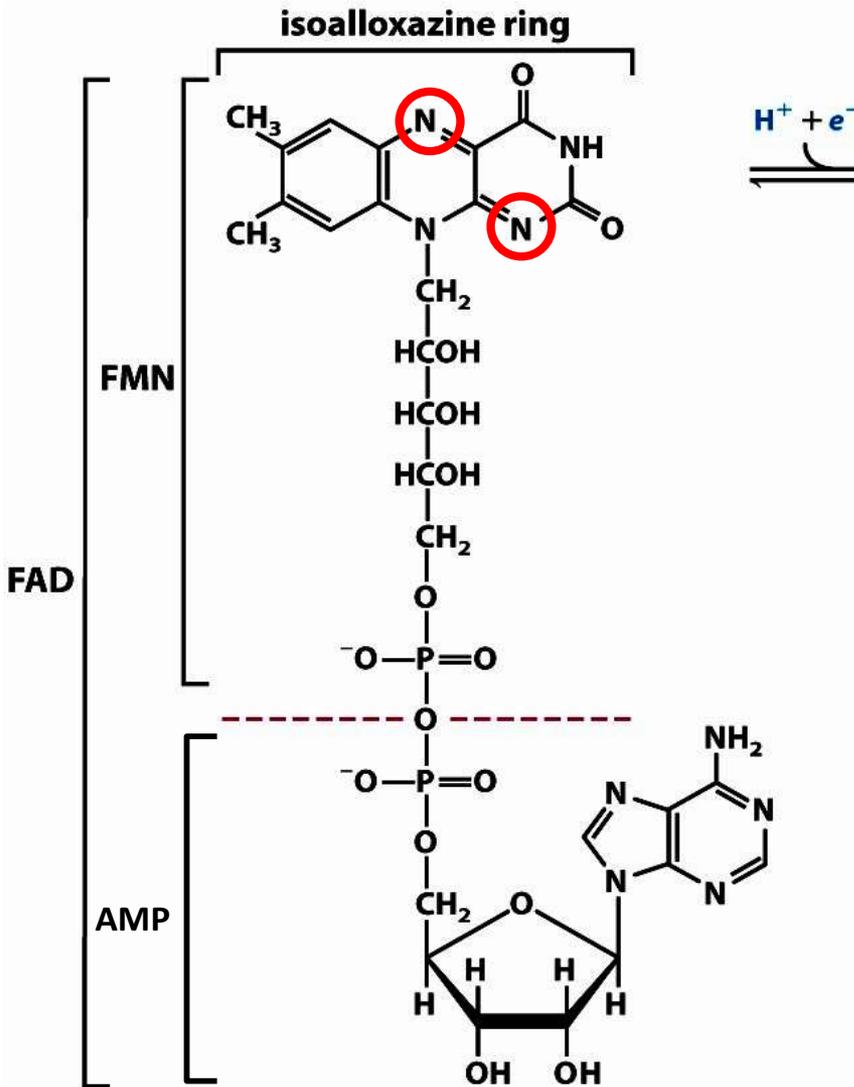
Lo **shuttle del glicerolo fosfato** permette al **NADH** prodotto nel **citosol** dalla **glicolisi** di essere **ritrasformato in NAD<sup>+</sup>**.

Gli elettroni rilasciati sulla catena di trasporto a livello dell'ubichinone (**Q**) contribuiscono alla **produzione di ATP** (1,5 molecole) attraverso fosforilazione ossidativa che avviene nei mitocondri



# FAD

# FADH<sub>2</sub>



accetta 2 H<sup>+</sup> e 2 e<sup>-</sup>

- sempre legato sulla proteina

Flavin adenine dinucleotide (FAD) and  
flavin mononucleotide (FMN)

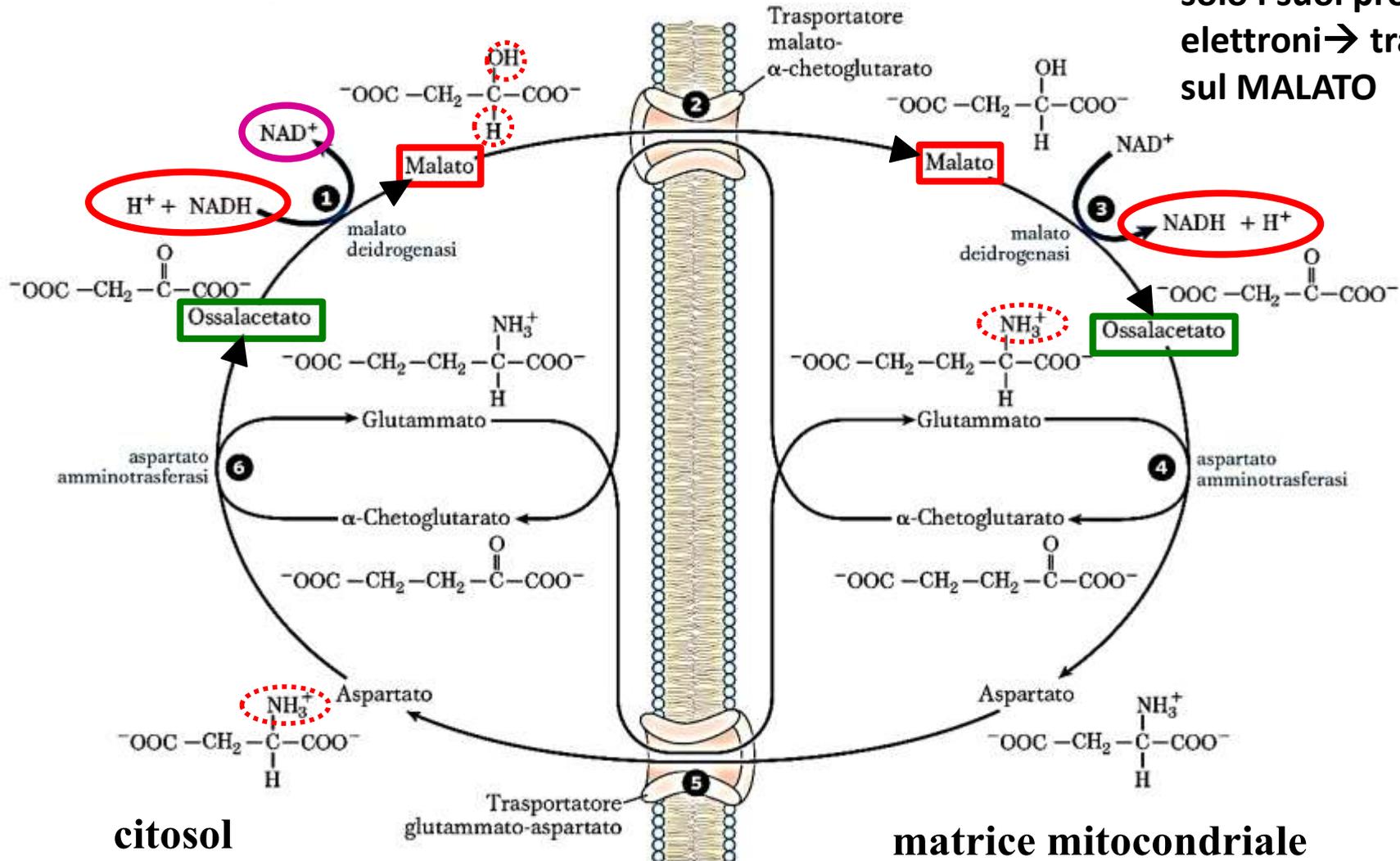


# Lo shuttle del malato-aspartato

Fegato  
Reni  
Cuore

Il NADH viene «**trasferito**»  
all'interno dei mitocondri

In realtà: si muovono  
solo i suoi protoni ed  
elettroni → trasportati  
sul MALATO



→ In **condizione ANAEROBICA** ...

La **catena di trasporto** degli elettroni **necessita di O<sub>2</sub>** come accettore finale, per cui in **condizione anaerobica** **non funziona**.

→ **il potenziale riducente accumulato sul NADH non può essere ceduto al mitocondrio**

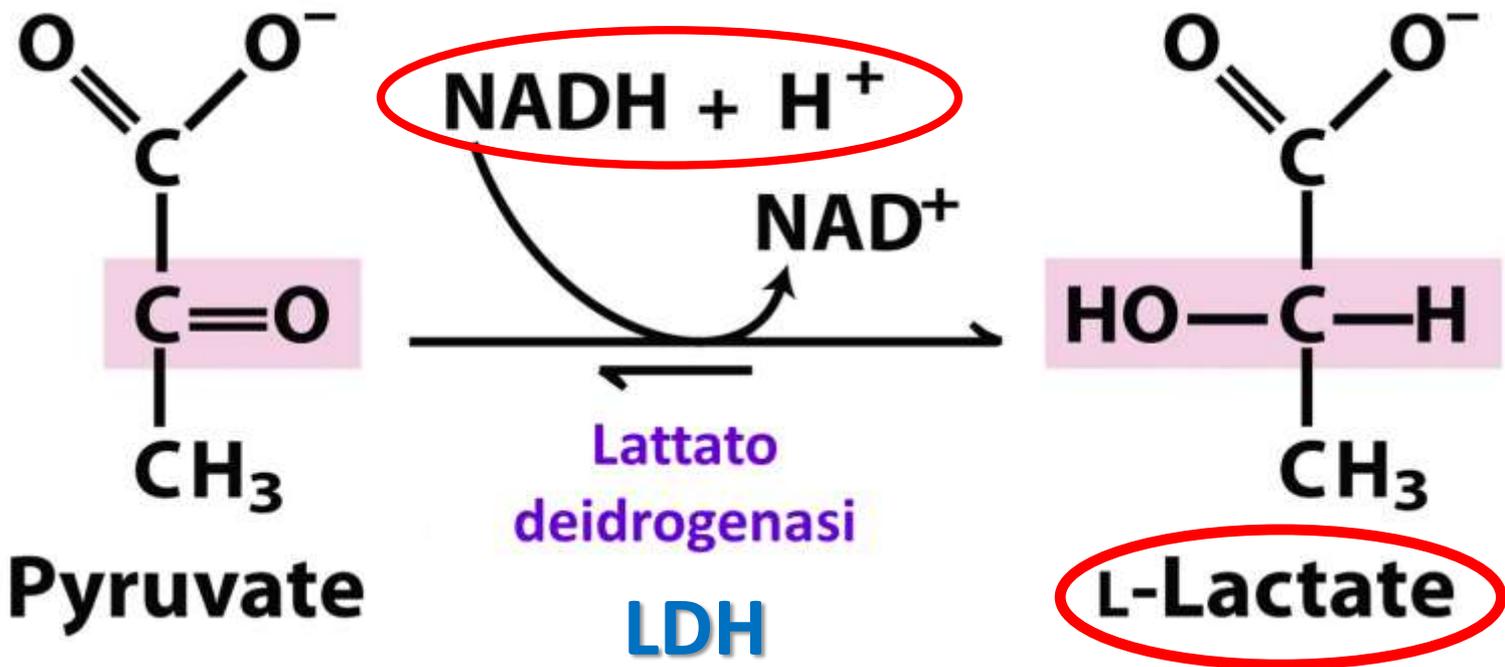
**Il NADH viene convertito in NAD<sup>+</sup>**

**attraverso altre vie**

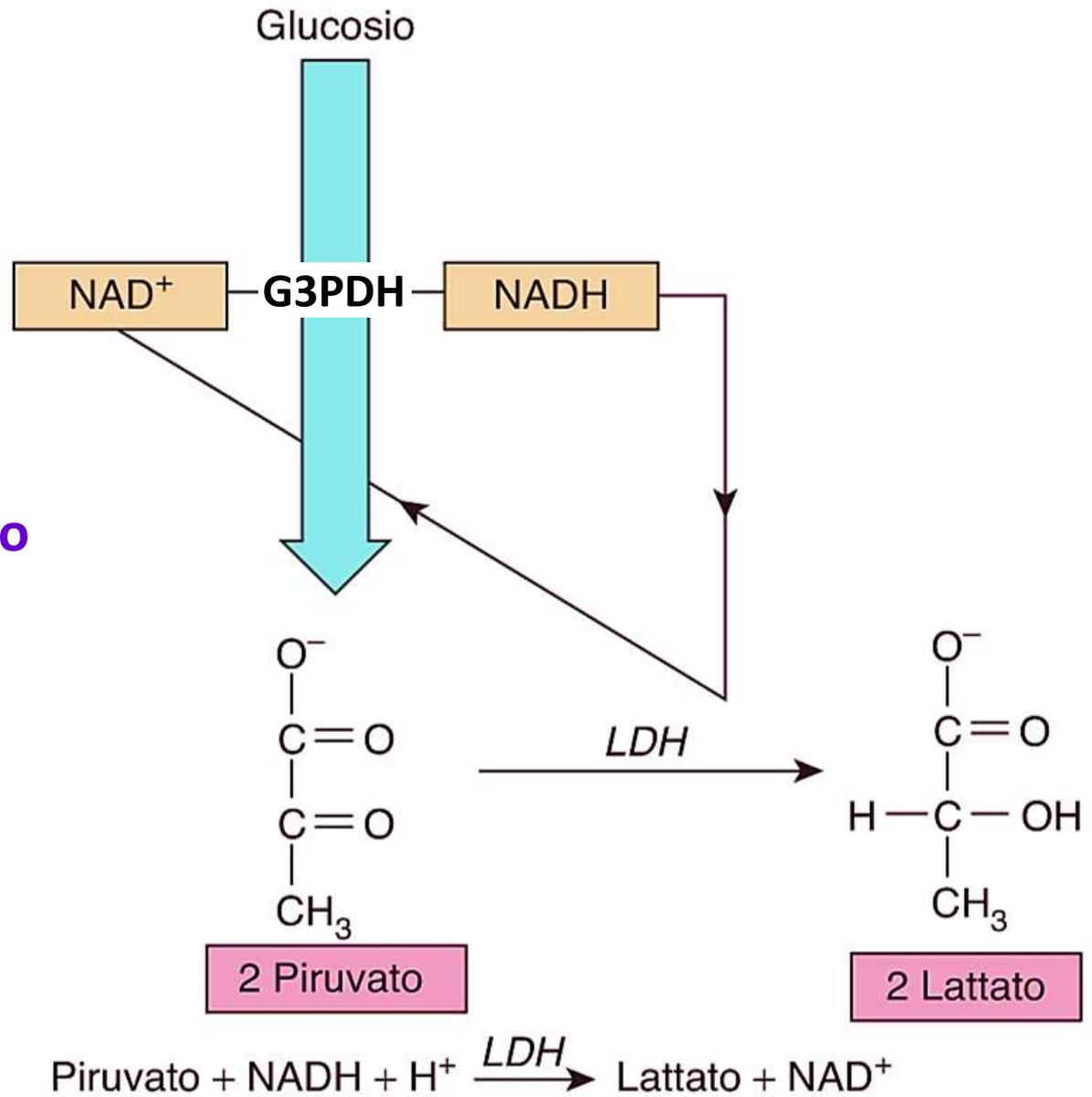


**NB: La glicolisi NECESSITA di NAD<sup>+</sup> e produce NADH**

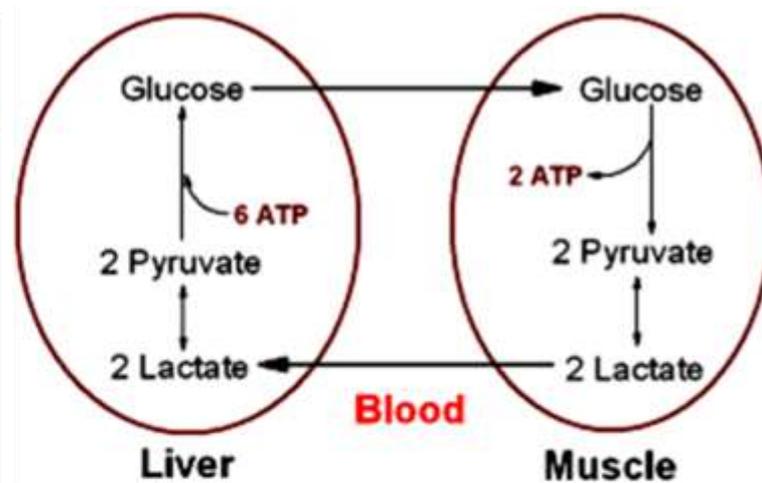
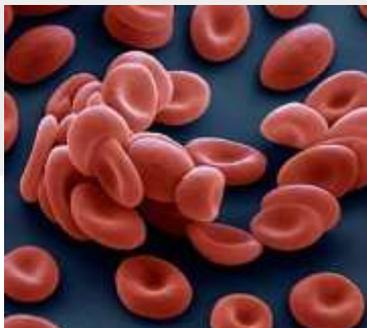
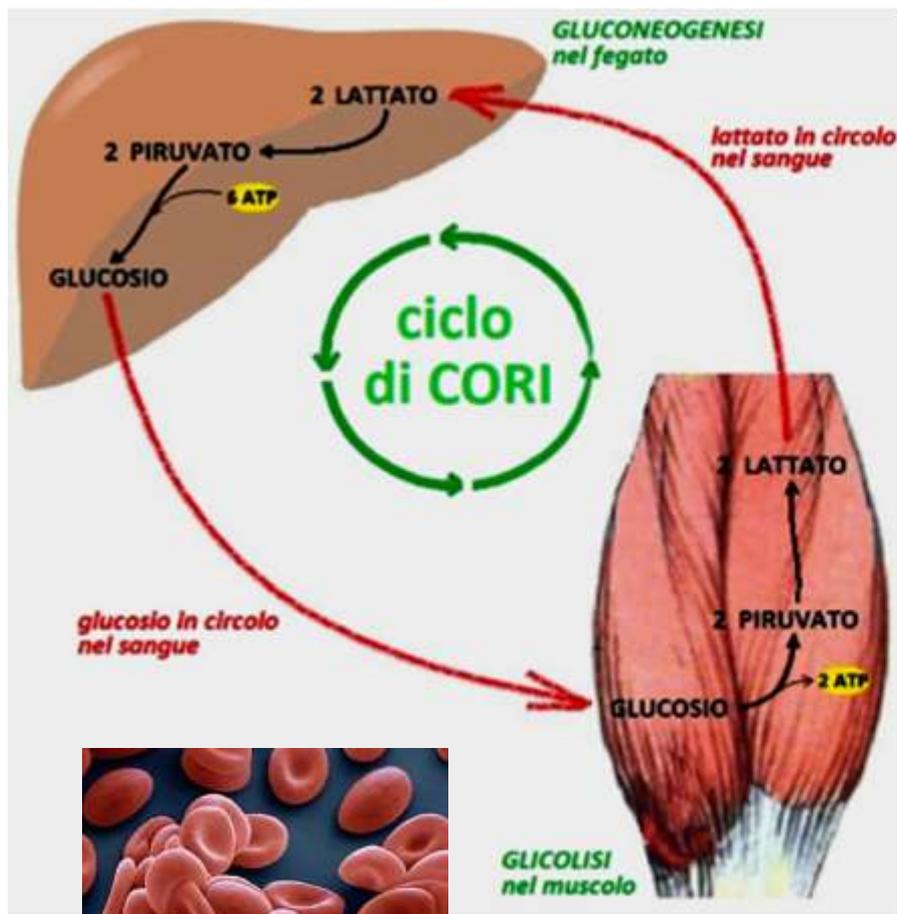
Quando la respirazione mitocondriale non è possibile (eritrociti privi di mitocondri) o è bloccata (**ipossia: intenso sforzo muscolare, tumori solidi non irrorati, batteri lattacidi**), la **trasformazione del piruvato in lattato** ripristina il NAD<sup>+</sup> permettendo ad ulteriori molecole di glucosio di fluire lungo la via della glicolisi.



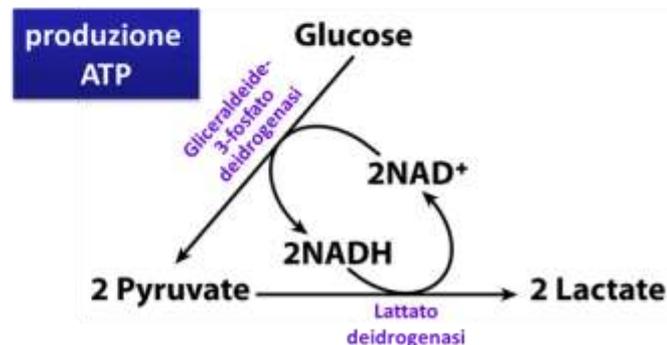
la trasformazione del piruvato in lattato ripristina il  $\text{NAD}^+$  permettendo ad ulteriori molecole di glucosio di fluire lungo la via della glicolisi.



Il **lattato** esce dai **muscoli** ed arriva nel **sangue** attraverso il quale viene convogliato al **fegato** che lo riconverte a **glucosio** (**gluconeogenesi**), esce e ritorna al muscolo (**Ciclo di CORI**).



**IPOSSIA**



... anche il lattato prodotto dal globulo rosso



# Il ciclo di Cori è un ciclo metabolico che, tramite la circolazione sanguigna, coinvolge fegato e muscolo (o eritrociti).

In seguito allo **sforzo muscolare intenso**, l' $O_2$  presente nel **MUSCOLO** si esaurisce (**IPOSSIA**). Il NADH prodotto dalla glicolisi non può essere convertito a  $NAD^+$  dalla catena di trasporto degli elettroni poiché questa necessita dell' $O_2$  come accettore finale degli elettroni. **L'assenza di  $NAD^+$  liberi bloccherebbe la glicolisi** (l'unica via utile per la produzione di energia in assenza di  $O_2$ ).

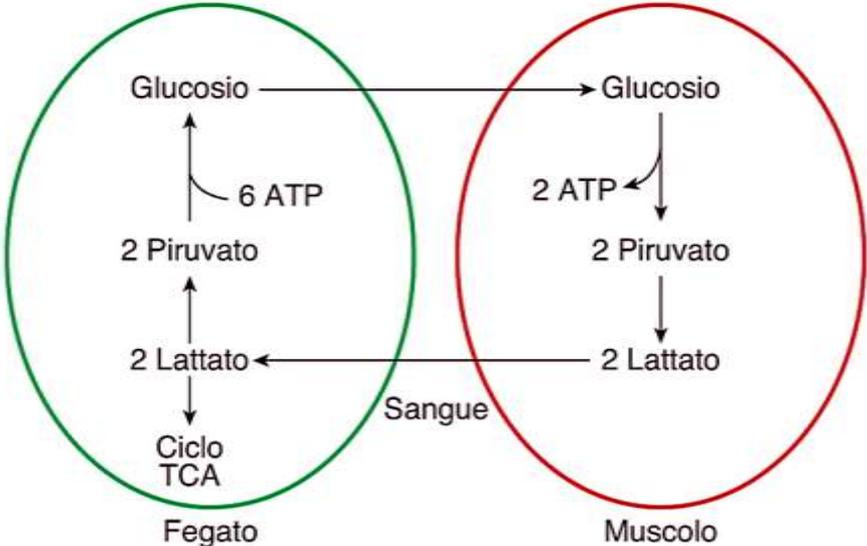
In condizioni di ipossia, la **LDH muscolare** trasforma il **piruvato** in **lattato**, una reazione che consuma NADH e lo converte in  $NAD^+$ . Quest'ultimo torna ad essere disponibile per la glicolisi di una nuova molecola di glucosio.

Il lattato esce nel **SANGUE** e attraverso il circolo sanguigno arriva al fegato.

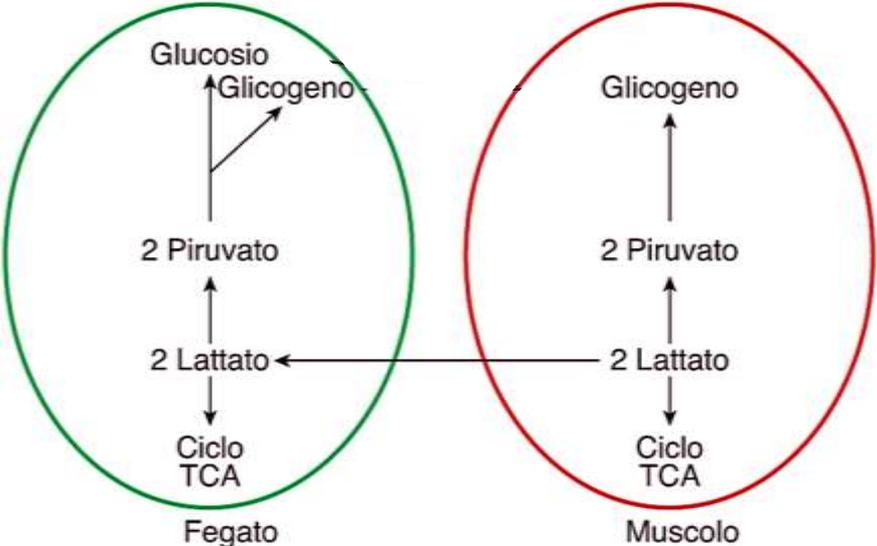
Il lattato nel **FEGATO** viene riossidato dalla **LDH epatica** a **piruvato** che **alimenta la gluconeogenesi** diventando glucosio, che il fegato reimmette nel torrente circolatorio e ritorna al muscolo, dove può essere nuovamente utilizzato nella glicolisi per produrre energia, oppure immagazzinato sottoforma di glicogeno.



ESERCIZIO



RIPOSO



**Fosfofruttochinasi-1** → recepisce lo **stato energetico della cellula** e regola l'attività della glicolisi. **pillole di ... Glicolisi**

**ATP** ↑ = attività **PFK1** ↓

**ADP o AMP** ↑ = attività **PFK1** ↑

PFK-1 inattivo → il G6P e il F6P prendono altre vie (via dei pentosi fosfati);

PFK-1 attivo → essi vengono irreversibilmente trasformati in F1,6P → glicolisi.

**NAD<sup>+</sup> è limitante** → NADH deve essere presto ritrasformato in NAD<sup>+</sup> affinché la cellula possa continuare a produrre ATP tramite la glicolisi;

in **anaerobiosi**, il PIR della glicolisi viene trasformato in lattato attraverso reazioni che consumano NADH e rigenerano il NAD<sup>+</sup>;

in **aerobiosi**, il PIR viene trasformato in ac.CoA che alimenta il ciclo di Krebs → in questo caso il NADH viene ritrasformato in NAD<sup>+</sup> cedendo i propri elettroni alla catena di trasporto mitocondriale ora attiva e produce ulteriore ATP.

**Ormoni: glucagone, adrenalina e insulina nel muscolo** → regolano il flusso del glucosio attraverso la glicolisi



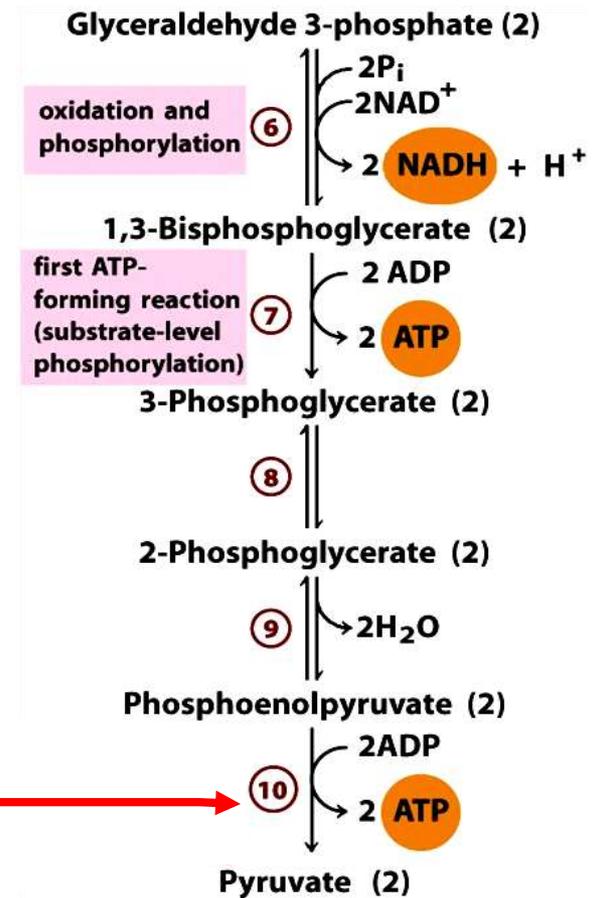
# Ormoni: glucagone e insulina → regolano il flusso del glucosio attraverso la glicolisi

## Piruvato Chinasi

↑ glucosio  
↑ insulina  
↓  
glicolisi favorita (muscolo)

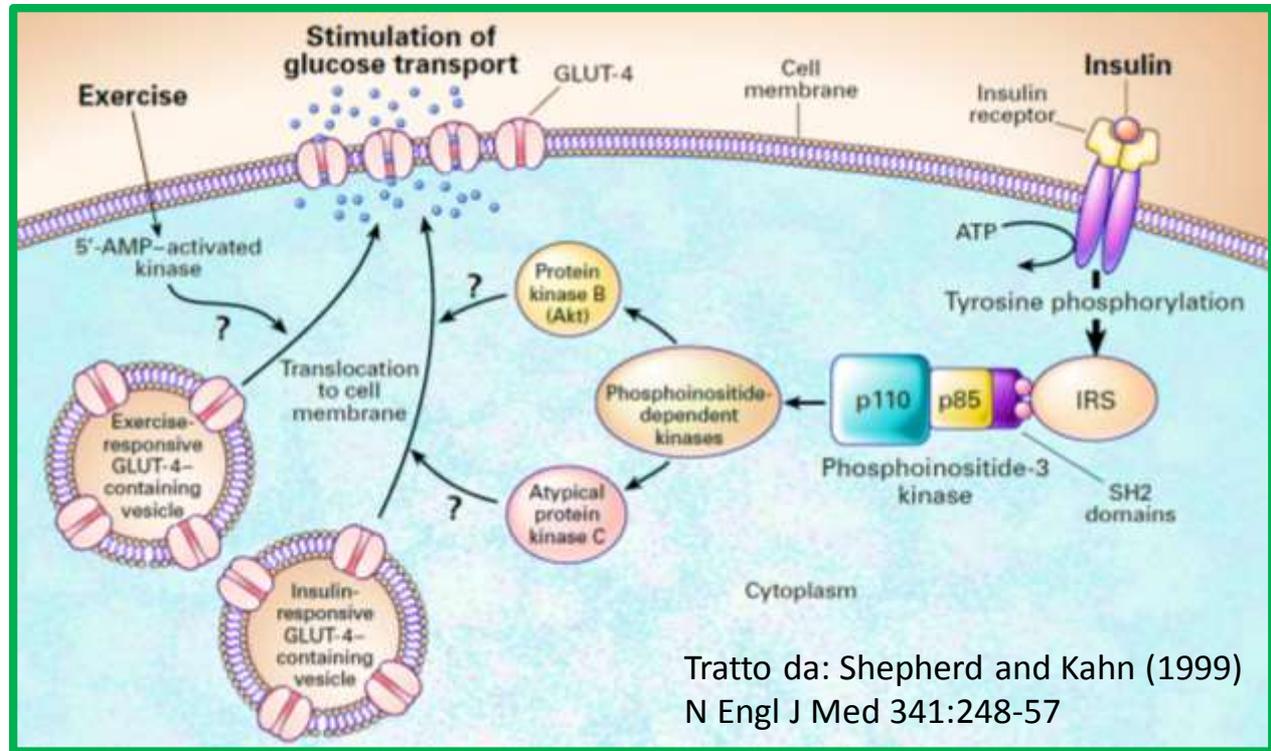
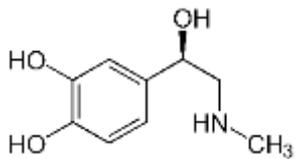


↓ glucosio  
↑ glucagone  
↓  
gluconeogenesi favorita (fegato)



**Muscolo: insulina → aumenta l'esposizione in superficie del GLUT4 → aumenta il glucosio che entra nel muscolo**

↑ insulina  
↓  
aumenta l'entrata di glucosio nel muscolo



**Adrenalina (ormone della paura): attiva la glicolisi (meccanismo chiaro nel fegato, non chiaro nel muscolo) → sicuramente eleva la quantità di glucosio (↑ glicogenolisi nel muscolo) e la glicemia (↑ glicogenolisi nel fegato), rende disponibile in anticipo la fonte energetica (glucosio) necessaria a sostenere uno scatto improvviso ma non troppo duraturo (per quanto può correre una lepre?).**



**Il problema della scarsità di  
NAD<sup>+</sup>/NADH spiega alcuni degli  
effetti indesiderati generati  
dall'assunzione smodata di alcool**



# Cosa abbiamo imparato ...

- ✓ La glicolisi è una via metabolica alimentata in via preferenziale dal glucosio che arriva dal glicogeno (miglior rendimento energetico), in seconda battuta dal glucosio ematico e da altri carboidrati alimentari.
- ✓ Può avvenire sia in condizioni anaerobiche che aerobiche
- ✓ La quantità di NAD<sup>+</sup>/NADH è limitata
- ✓ In condizioni anaerobiche il NADH viene trasformato in NAD<sup>+</sup> dalla LDH con accumulo di lattato nel muscolo; il lattato viene riconvertito in glucosio dal fegato (ciclo di Cori)
- ✓ In condizioni aerobiche il piruvato entra nel ciclo di Krebs per essere completamente ossidato a CO<sub>2</sub> ed H<sub>2</sub>O

## ***Materiale didattico di supporto***

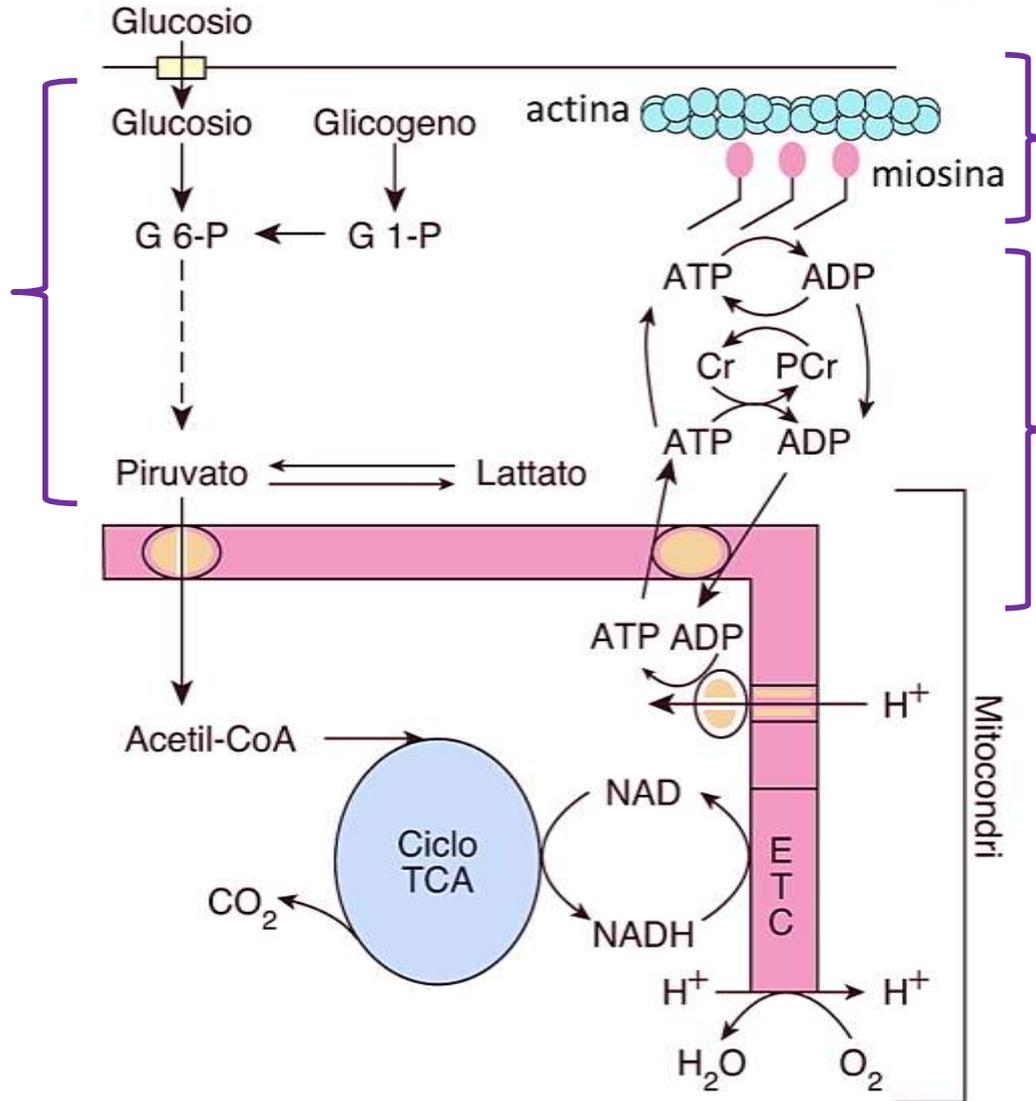
---

- Materiale delle lezioni sarà reperibile nel minisito dell'insegnamento; esso è utile come traccia degli argomenti svolti, ma non sostituisce il libro di testo
- Piattaforma on line Moodle: approfondimenti e test di autovalutazione

**Raccomandazione importante:** Il materiale delle lezioni è per USO PERSONALE dello studente iscritto al corso di Biochimica per le Scienze Motorie UniFE ed è fatto divieto di diffonderlo in qualsiasi maniera, potendo contenere immagini/filmati per i quali valgono i diritti di copyright.

# Facciamo il punto ... in questo ciclo di lezioni abbiamo visto quali vie che supportano la produzione di ATP in condizione anaerobica

**Metabolismo anaerobico lattacido**



**Meccanismo di contrazione**

**Metabolismo anaerobico alattacido (con fase di recupero aerobica)**

**Metabolismo aerobico**

**Prossima lezione**