

Principali componenti glucidici della dieta:

- **Amido**
- **Saccarosio**
- **Lattosio**

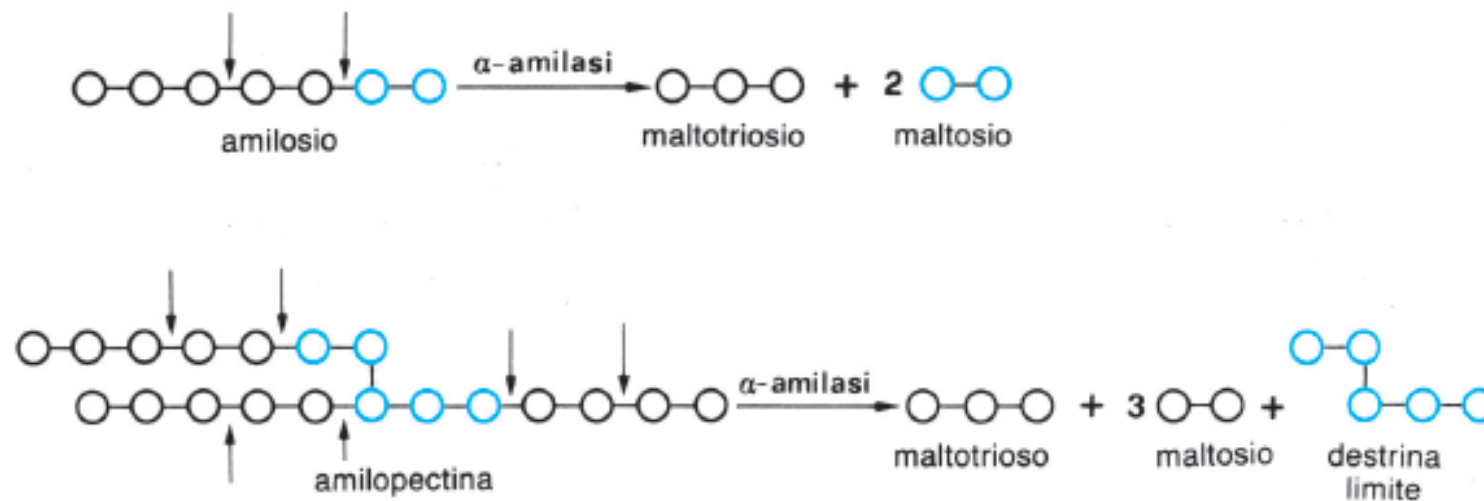
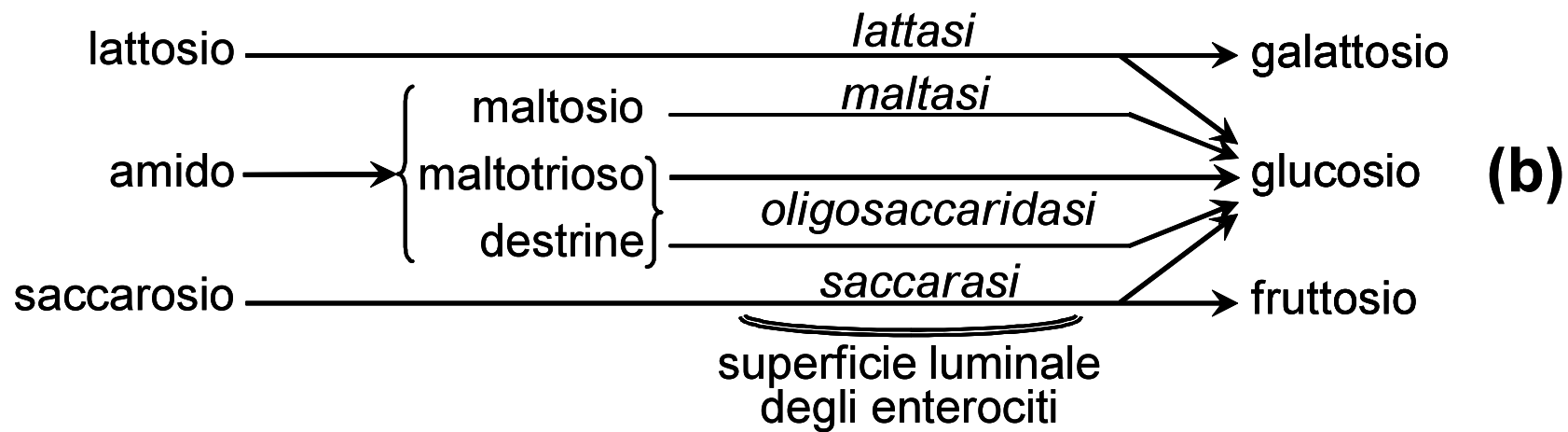
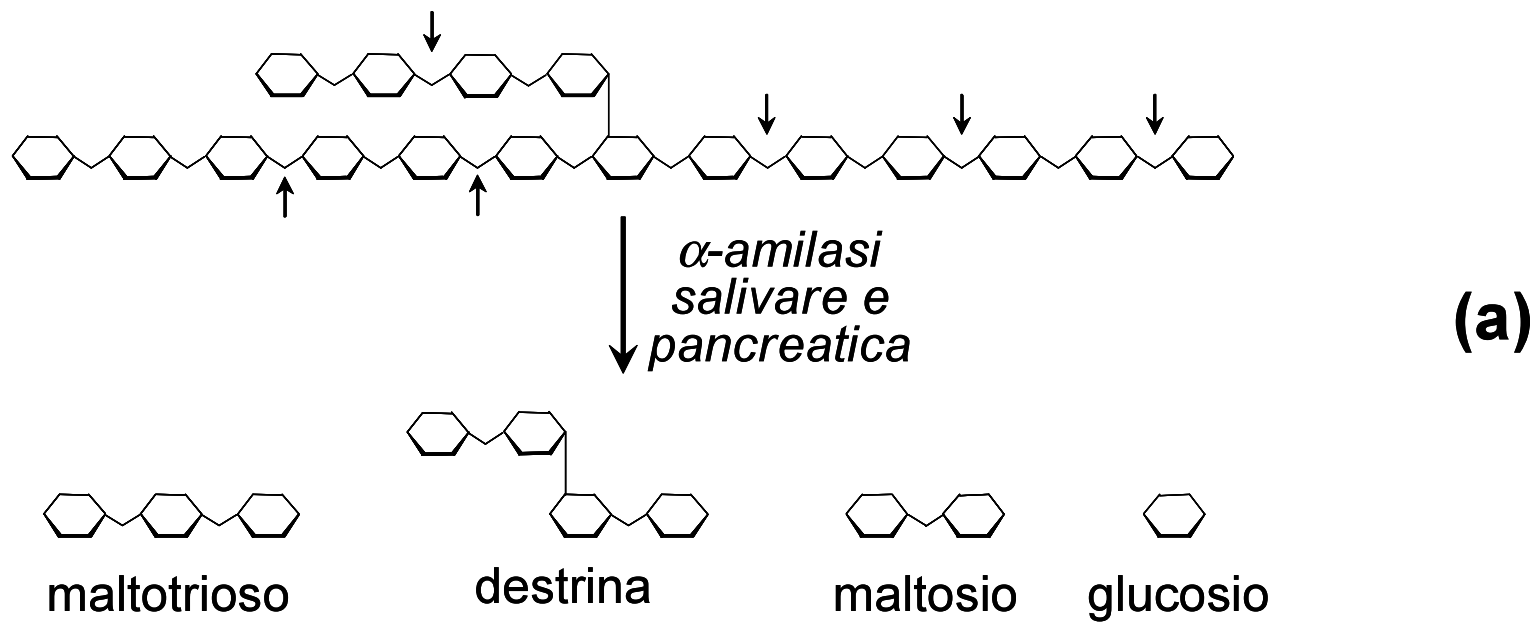


Figura 12.2 Digestione dell'amido (amilosio + amilopectina) da parte delle α -amilasi digestive

Dall'amilosio si forma una miscelanza di maltosio e maltotriosio, dalla amilopectina una miscelanza di destrine limite, maltosio e maltotriosio. Le frecce indicano i siti di attacco idrolitico dell'amilasi.



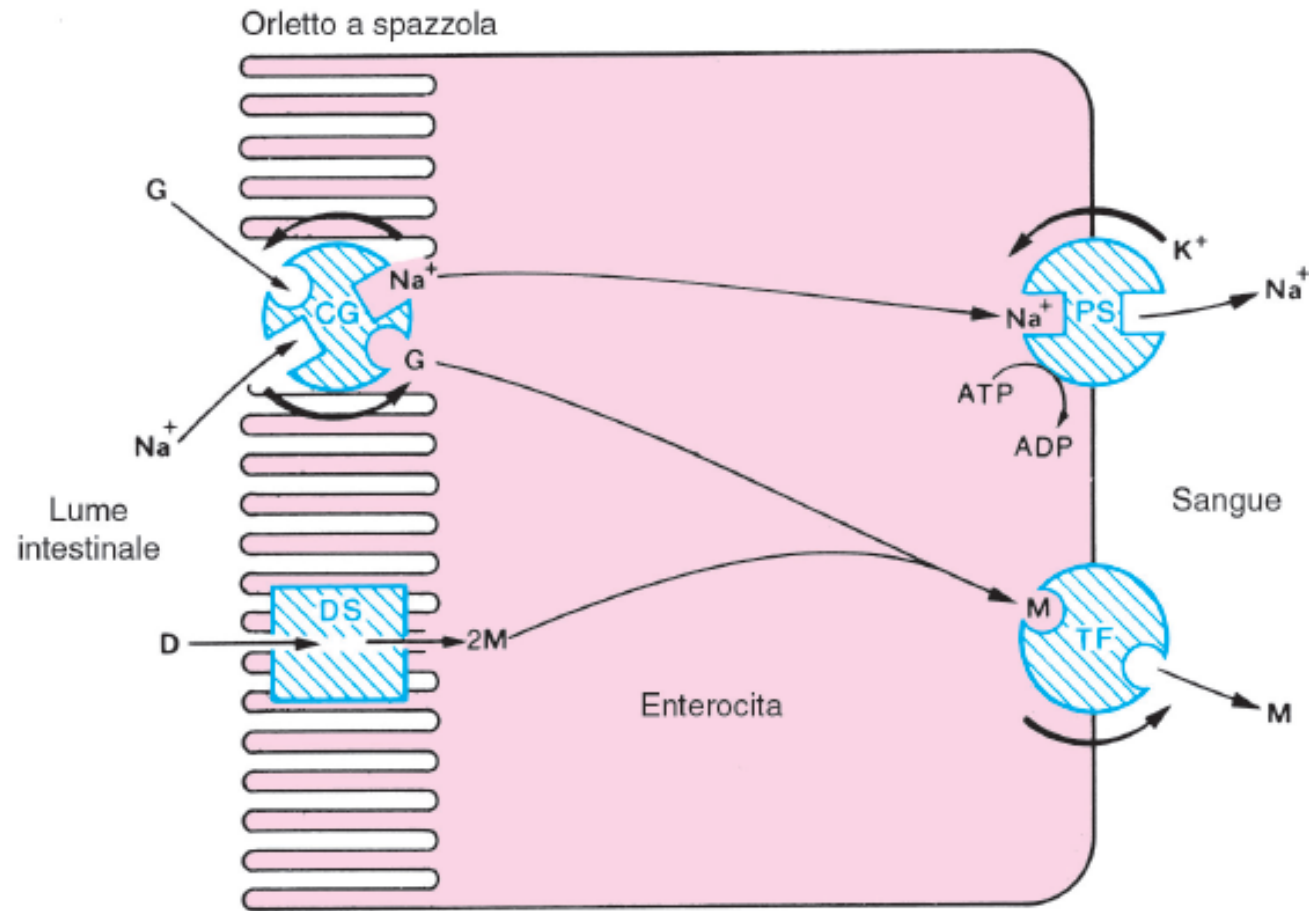


Figura 12.3 Assorbimento intestinale dei monosaccaridi (M) e dei disaccaridi (D)

CG = Carrier del glucosio (e del galattosio); PS = Pompa del sodio, DS = disaccaridasi; TF = trasporto facilitato dei monosaccaridi; M = monosaccaride; G = glucosio; D = disaccaride.

Ingresso del glucosio nelle cellule

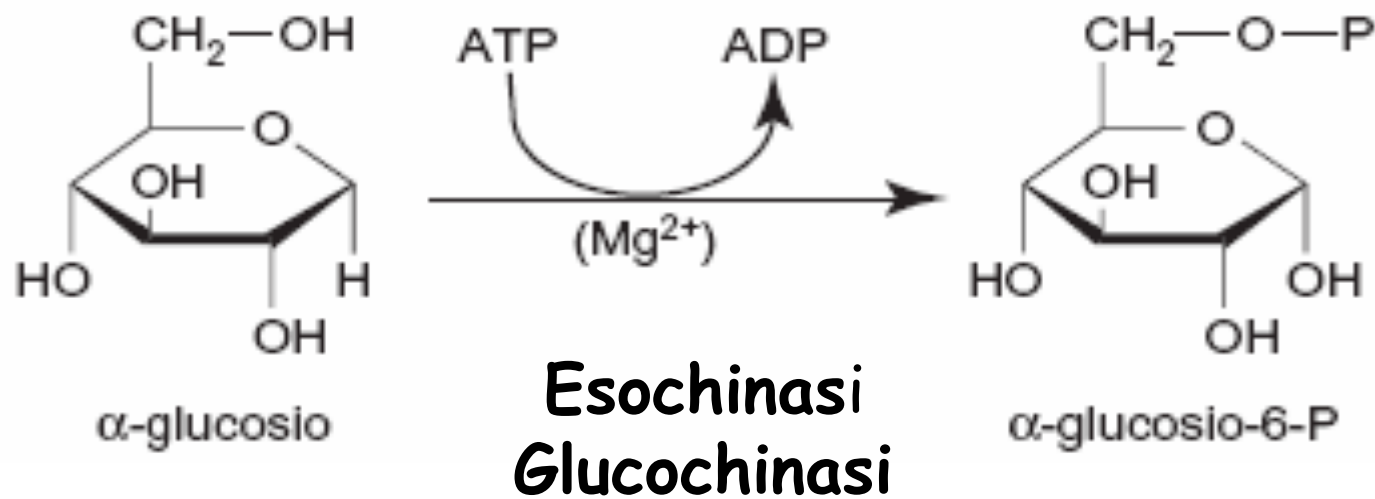
Il glucosio, come gli altri monosaccaridi, viene trasportato dal sangue all'interno delle cellule in un processo di diffusione facilitata da carrier specifici (**GLUT**).

Nel *fegato*, *cervello* e negli *eritrociti* il sistema di trasporto dentro le cellule è **indipendente dall'insulina (GLUT2)** (la velocità del passaggio del glucosio attraverso la membrana cellulare dipende quindi solo dal valore della glicemia)

Nel *muscolo scheletrico* e nel *tessuto adiposo* il trasporto attraverso le membrane cellulari è mediato da un trasportatore a sua volta **dipendente dall'insulina**. E' quindi regolato dalla quantità di questo ormone che si lega alle membrane cellulari.

Il trasportatore sito nel tessuto muscolare scheletrico (**GLUT4**) lavora anche sotto il controllo dell'esercizio fisico. L'attività muscolare contribuisce in questo modo a migliorare l'omeostasi glicemica.

Fosforilazione del glucosio



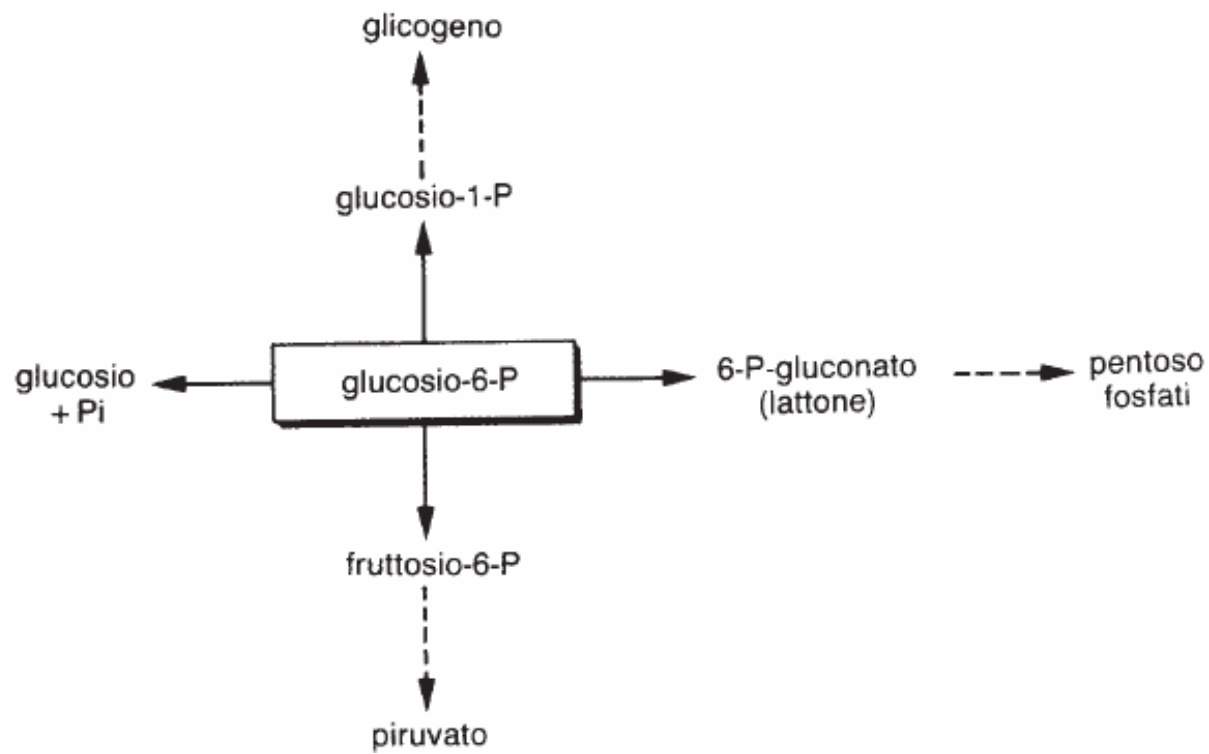
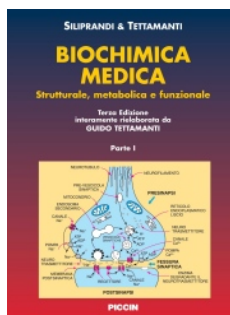


Fig. 11.5 *Destino metabolico del glucosio-6-P.*



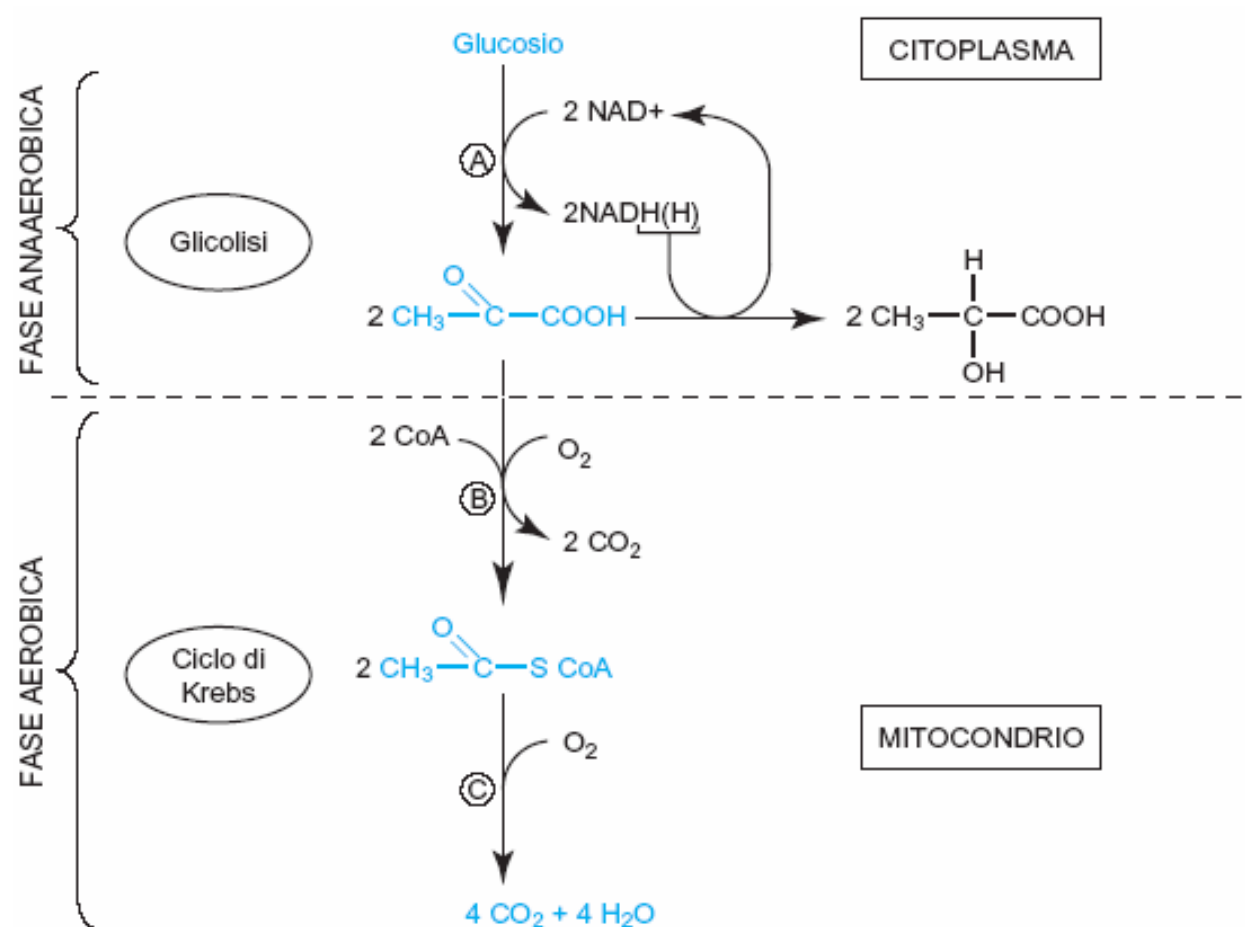
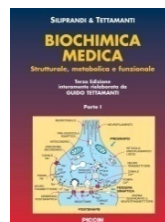
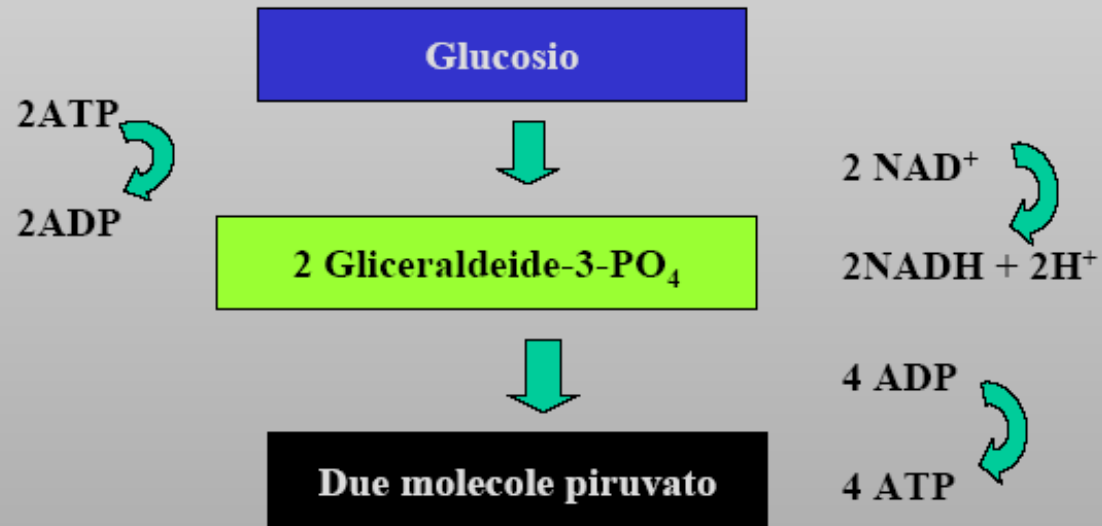


Fig. 11.6 Catabolismo del glucosio nella fase anaerobica citoplasmatica e nella fase aerobica mitocondriale.

A = Glicolisi; B = decarbossilazione ossidativa dell'acido piruvico e catena respiratoria; C = ciclo di Krebs e catena respiratoria.

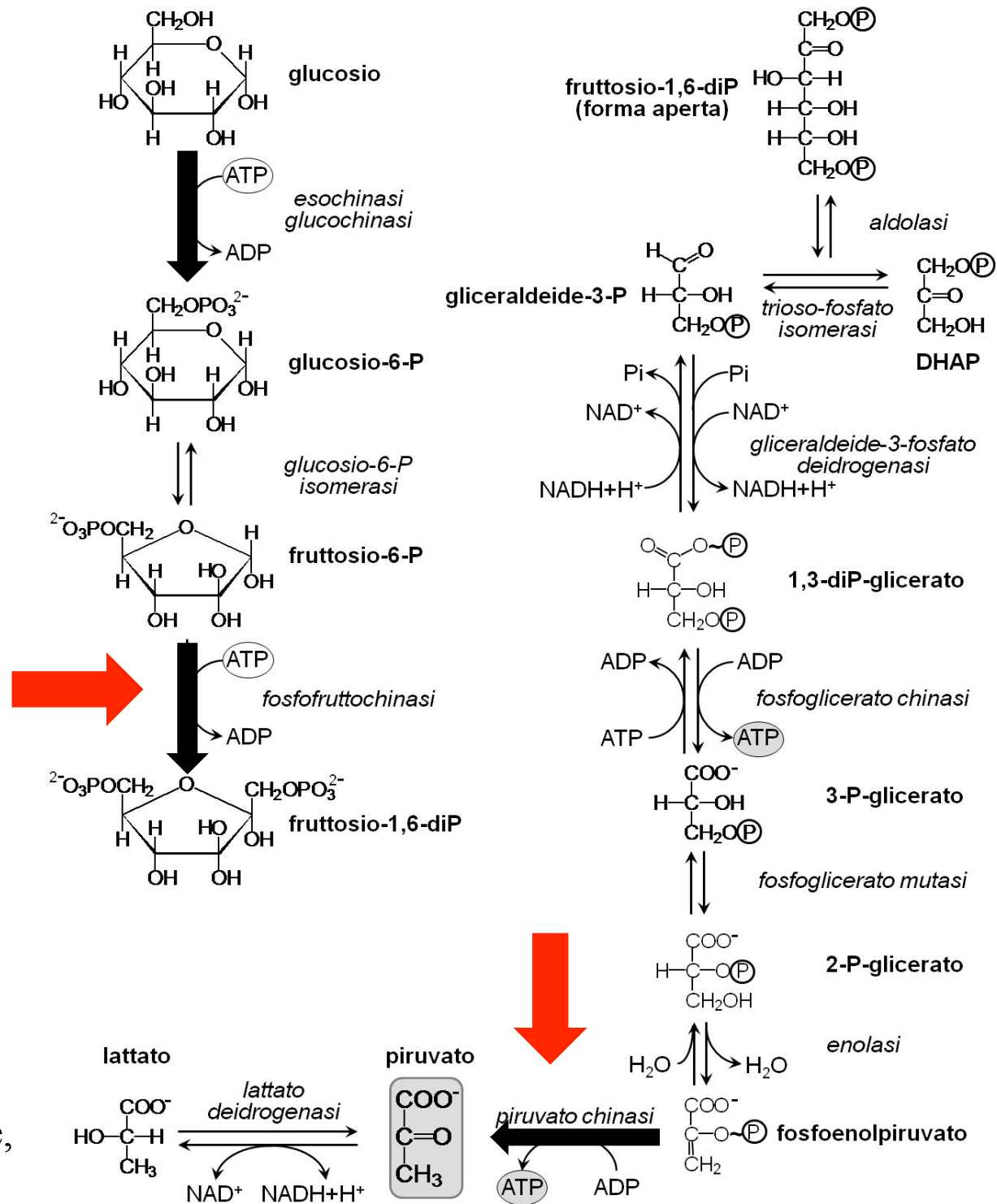


Glicolisi: Ossidazione del glucosio



La glicolisi può essere rappresentata come se avvenisse in due fasi:

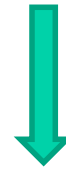
- 1^a fase di investimento energetico
- 2^a fase di produzione energetica



Glicolisi



1 ATP (fosf. G)
1 ATP (fosf. F-6P)



Resa netta: 2 ATP

Il **NADH(H⁺)** citosolico formato nella **glicolisi** non può entrare nel mitocondrio e cede i suoi atomi di H, tramite i **sistemi navetta**, al **NAD⁺** presente nella matrice mitocondriale che a sua volta si riduce a **NADH(H⁺)**

Il **NADH(H⁺)** presente nel mitocondrio entra nella catena respiratoria

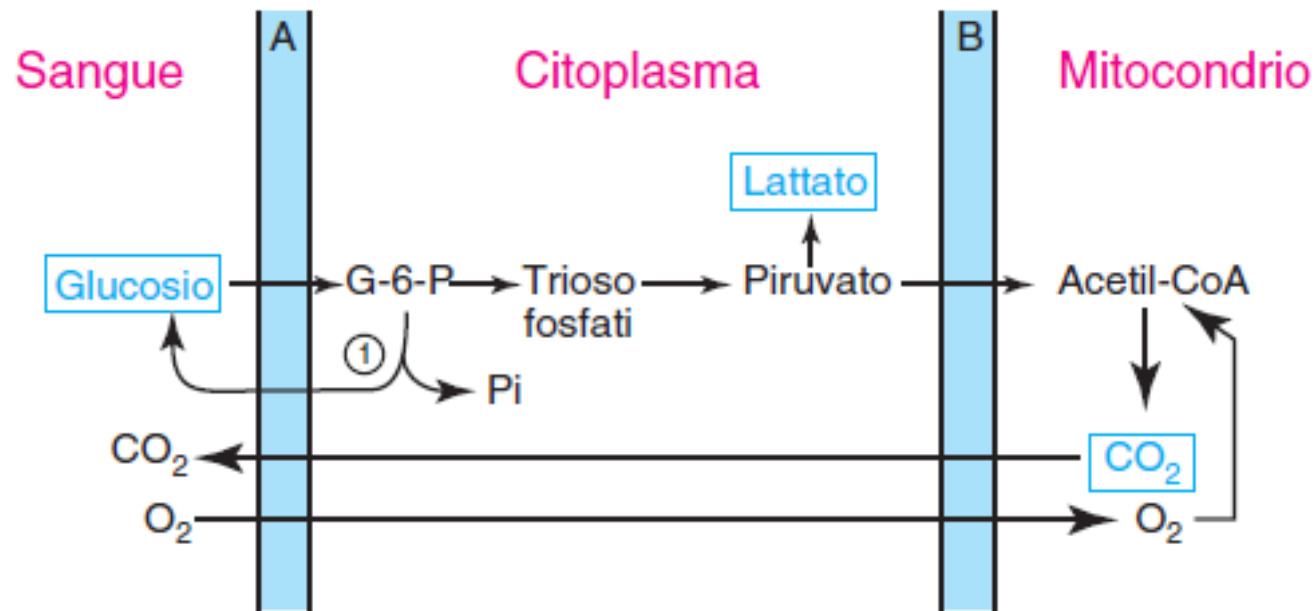


Figura 12.11 Utilizzazione del glucosio in anaerobiosi ed in aerobiosi

(1) = Glucosio-6-P fosfatasi; A = membrana cellulare; B = membrana mitocondriale.

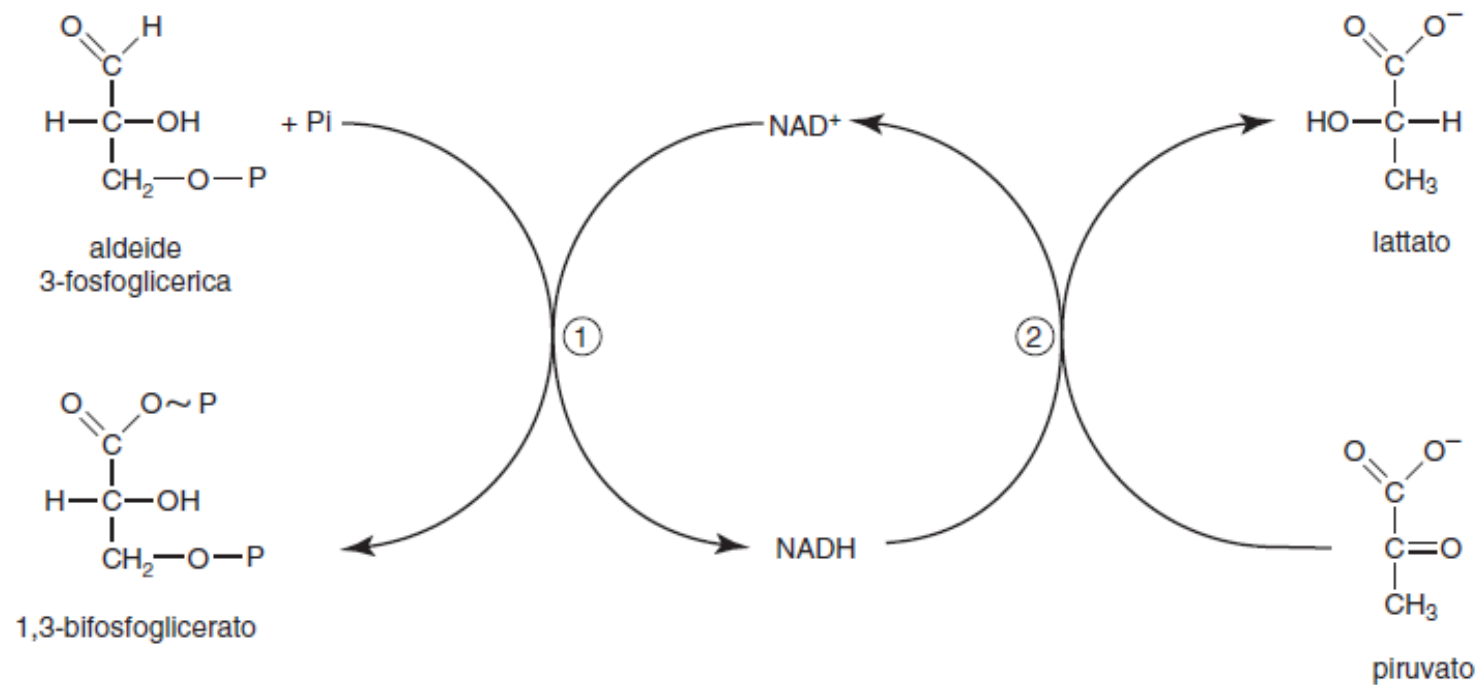
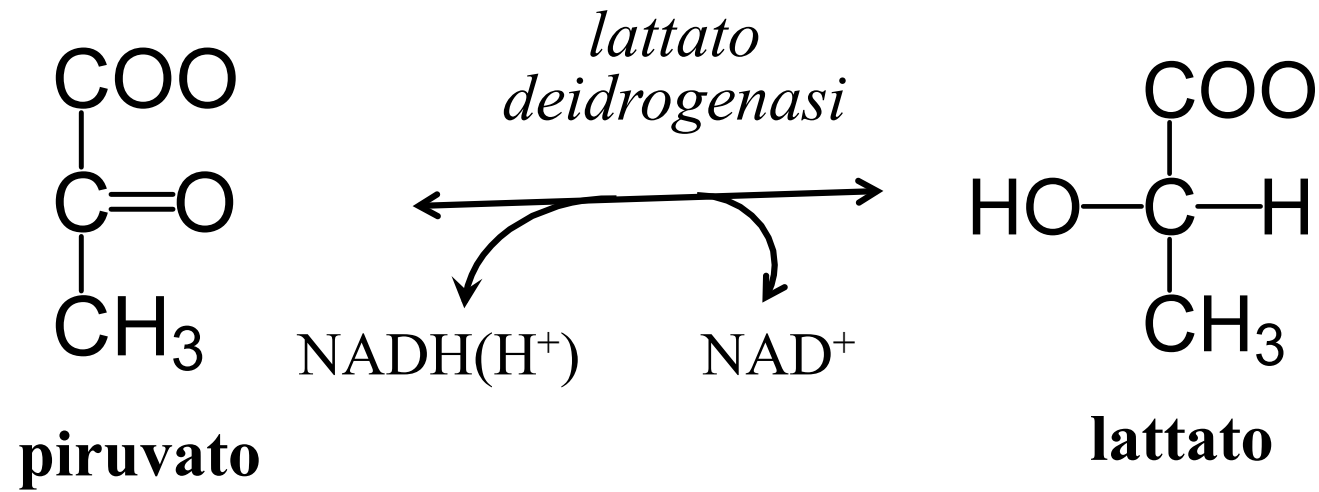
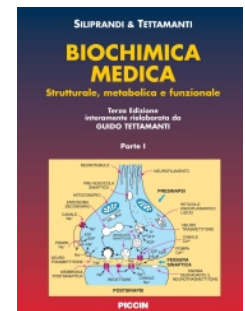


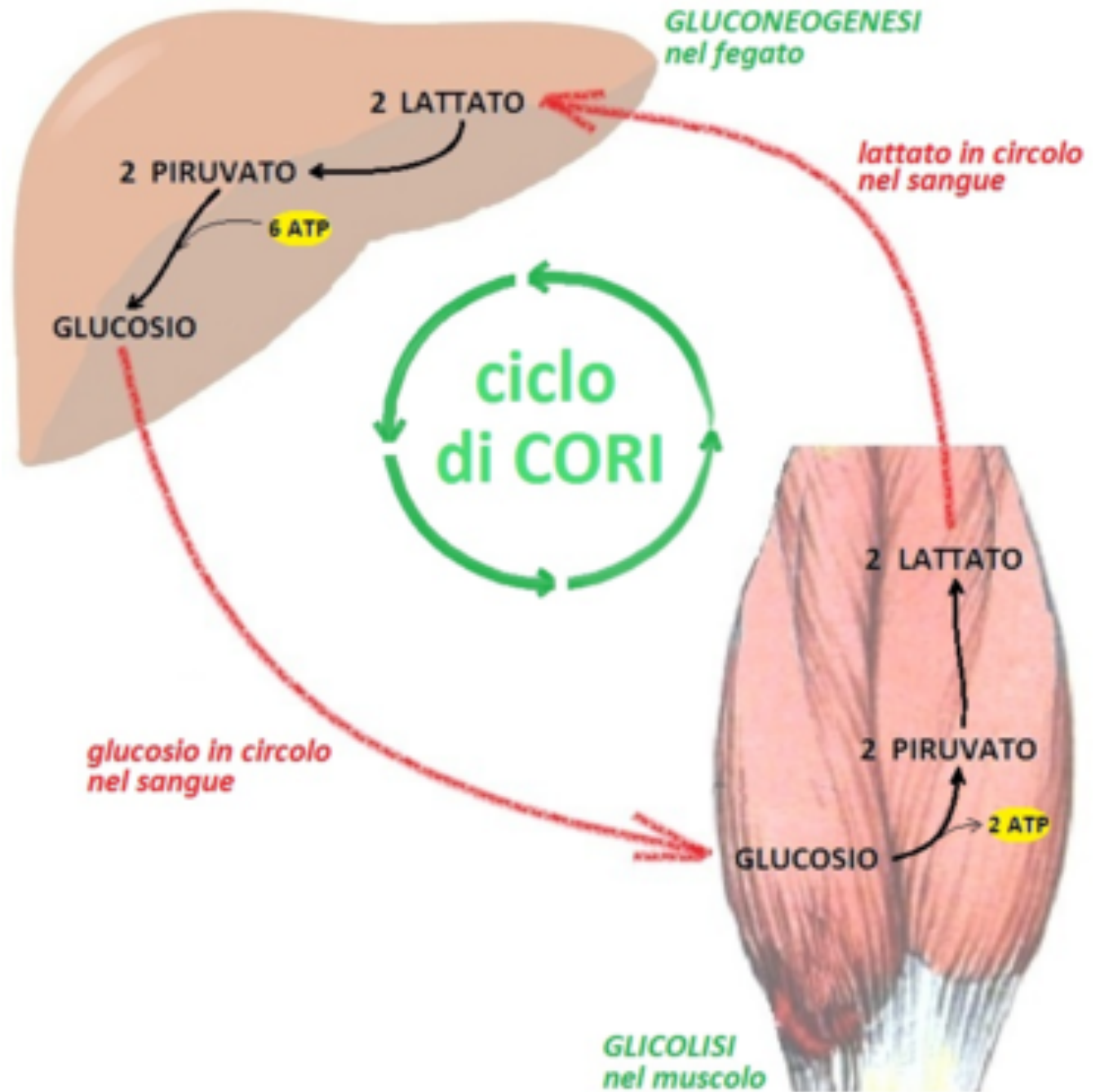
Figura 12.9 Ciclo ossido-riduttivo del NAD⁺ nel processo glicolitico

(1) = Aldeide 3-fosfoglicerica deidrogenasi; (2) = Lattato deidrogenasi.

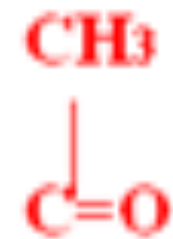
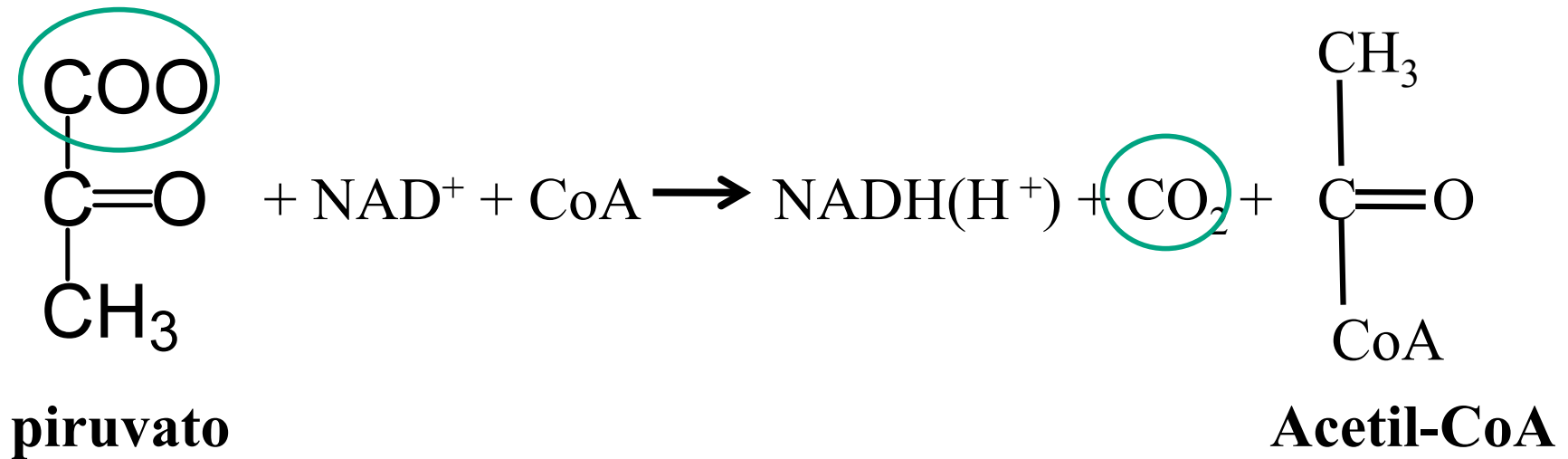


Lattato nei muscoli

- Esercizio prolungato porta a condizioni anaerobiche
- Il lattato aumenta con il continuare della glicolisi
- I muscoli si stancano e addolorati
- Il lattato forma piruvato nel fegato



Piruvato deidrogenasi



gruppo acetile

Tabella 12-III

Bilancio energetico della glicolisi aerobica.

Tappa	ATP
1) Glucosio $\rightarrow$ 2 piruvato*	+2
2) 2 piruvato $\rightarrow$ 6 CO ₂ **	+25
3) 2 NADH $\rightarrow$ 2 NAD ⁺ ***	+3-5
Totale	+30-32

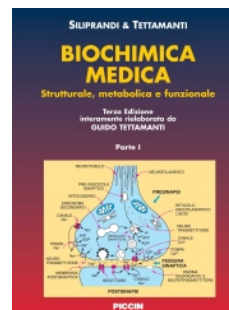
* Glicolisi, citoplasmatica (vedi Tab. 11.II)
 ** Processi mitocondriali
 *** Gli equivalenti riducenti del NADH prodotti nel citoplasma sono trasferiti nel mitocondrio attraverso il sistema pendolare fosfodiossiacetone-glicerolo-3-fosfato e trasferiti sul FAD con formazione di FADH₂ (P/O = 1.5), e, in parte attraverso il sistema malato-aspartato con diretta ossidazione del NADH da parte della catena respiratoria (P/O = 2.5)

Tabella 12-II

Bilancio energetico della glicolisi anaerobica.

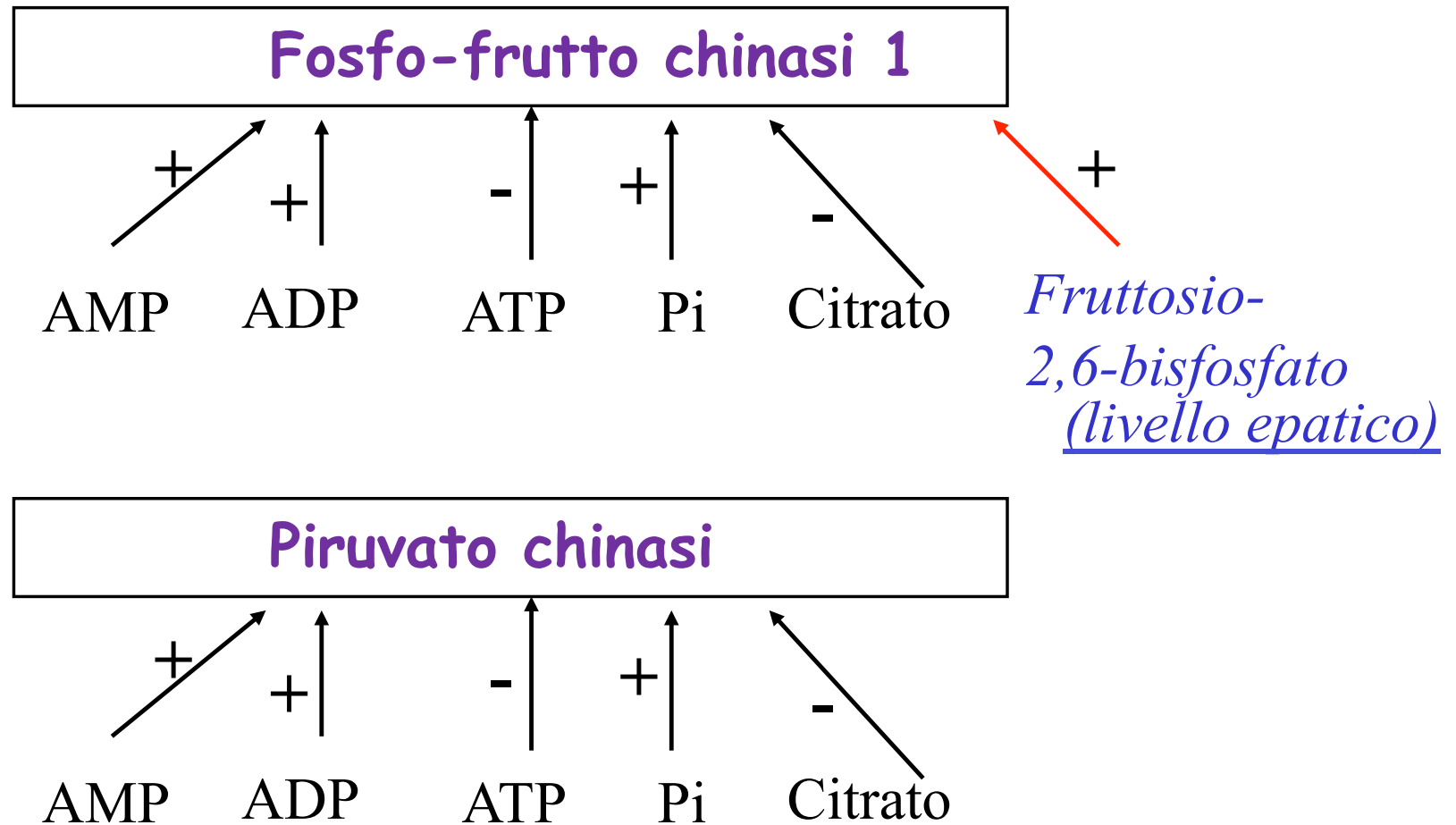
Tappa	ATP
1) Glucosio $\rightarrow$ G-6-P	-1
2) F-6-P $\rightarrow$ F-1,6-dP	-1
3) 1,3-bifosfoglicerato $\rightarrow$ 3-fosfoglicerato	+2
4) PEP piruvato	+2
Netto	+2

- = ATP consumato
 + = ATP prodotto



Regolazione della glicolisi

- Disponibilità di glucosio nella cellula
- Attività della fosfofruttochinasi e della piruvato chinasi
- Disponibilità di NAD^+



La presenza del **citrato** (intermedio del ciclo di Krebs) nel citoplasma indica che il ciclo di Krebs è in funzione → viene prodotto ATP nel mitocondrio → inibizione glicolisi

METABOLISMO DEL GLICOGENO

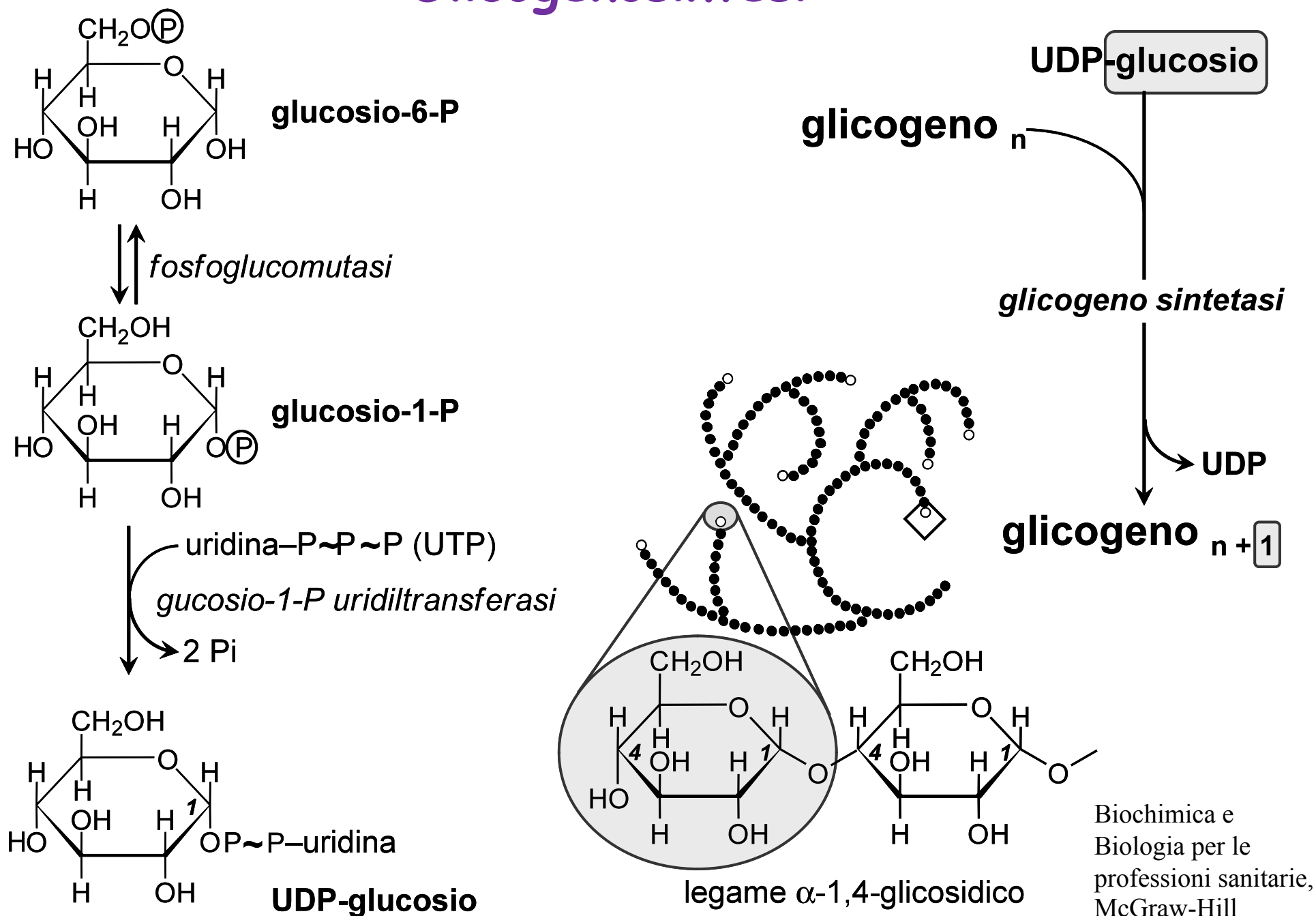
- Glicogenosintesi
- Glicogenolisi

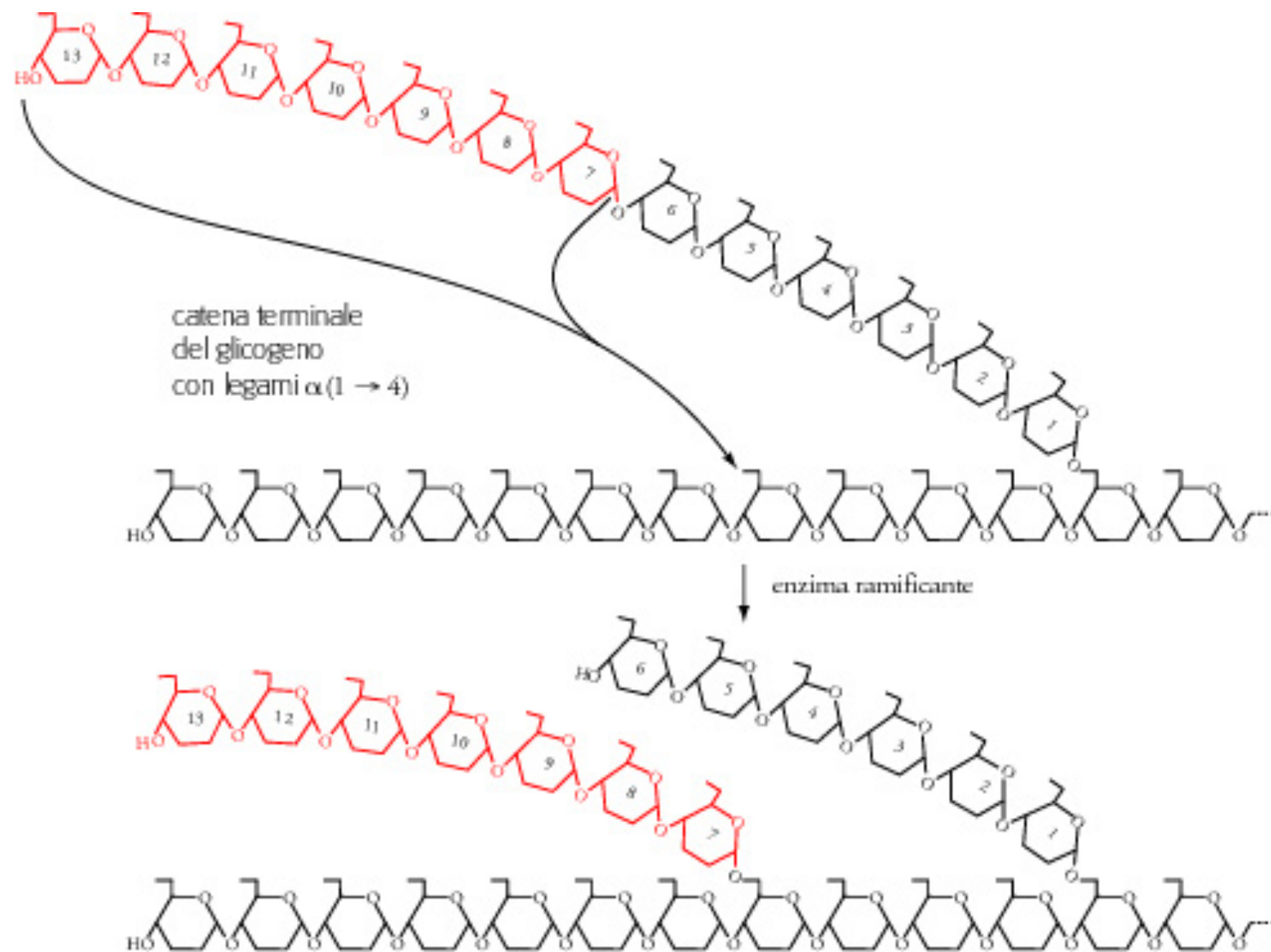
Negli animali il glucosio viene immagazzinato sotto forma di **GLICOGENO** nel **fegato** e nel **muscolo scheletrico**.

Fegato il glucosio ottenuto dalla degradazione del glicogeno può essere rilasciato in circolo per essere assorbito dagli altri tessuti.

Muscolo il glucosio ottenuto dalla degradazione del glicogeno viene utilizzato per generare ATP necessario alla contrazione.

Glicogenosintesi





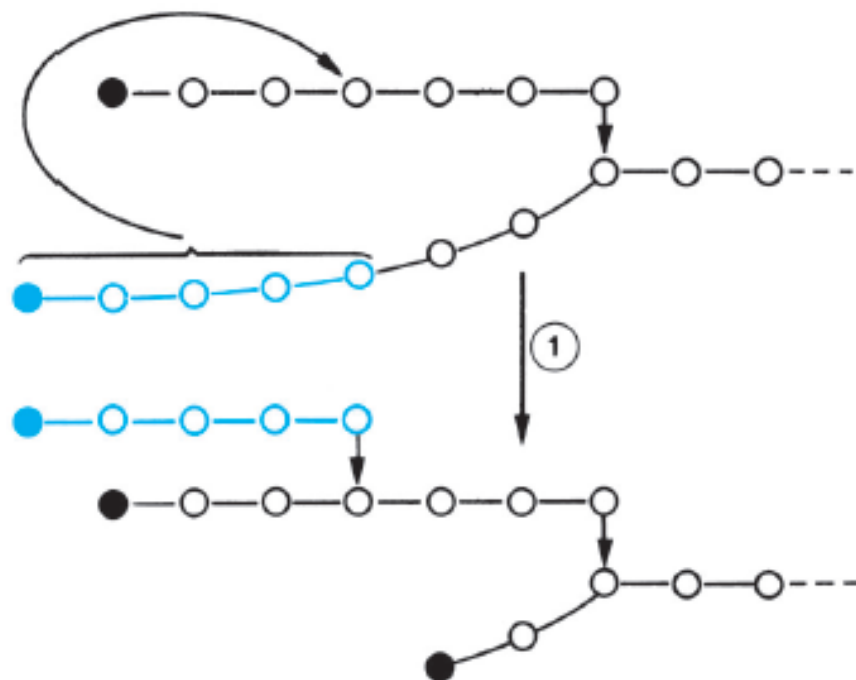


Figura 12.34 Processo di ramificazione del glicogeno per trasferimento di un oligosaccaride (almeno 4 unità) dalla posizione 4 di un residuo di glucosio di una catena alla posizione 6 di un residuo di glucosio di un'altra catena.

(1) = Oligo (α -1,4 $\rightarrow$ α -1,6) glucan trasferasi o enzima ramificante.

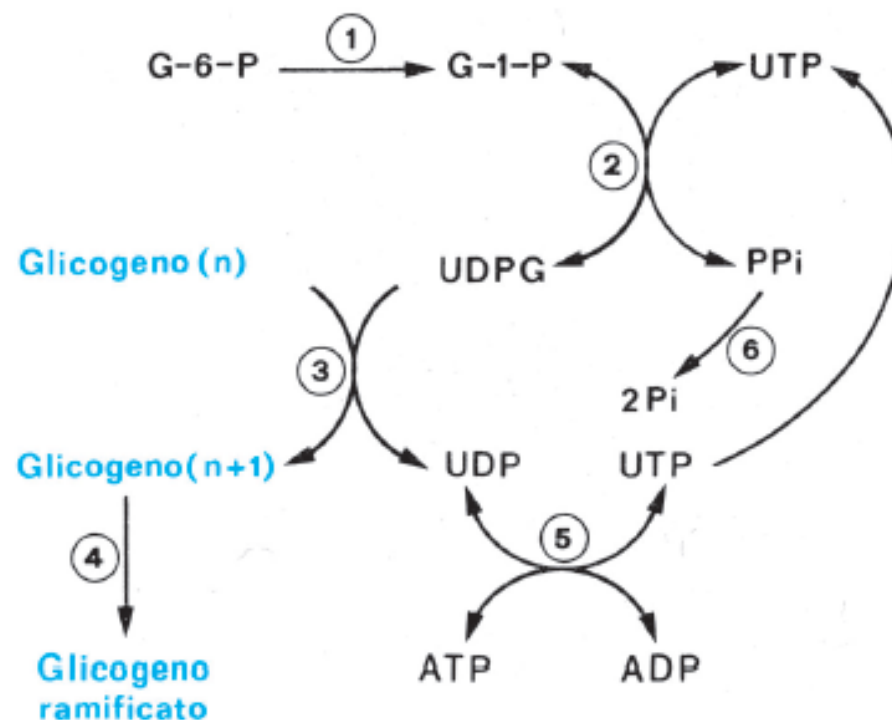
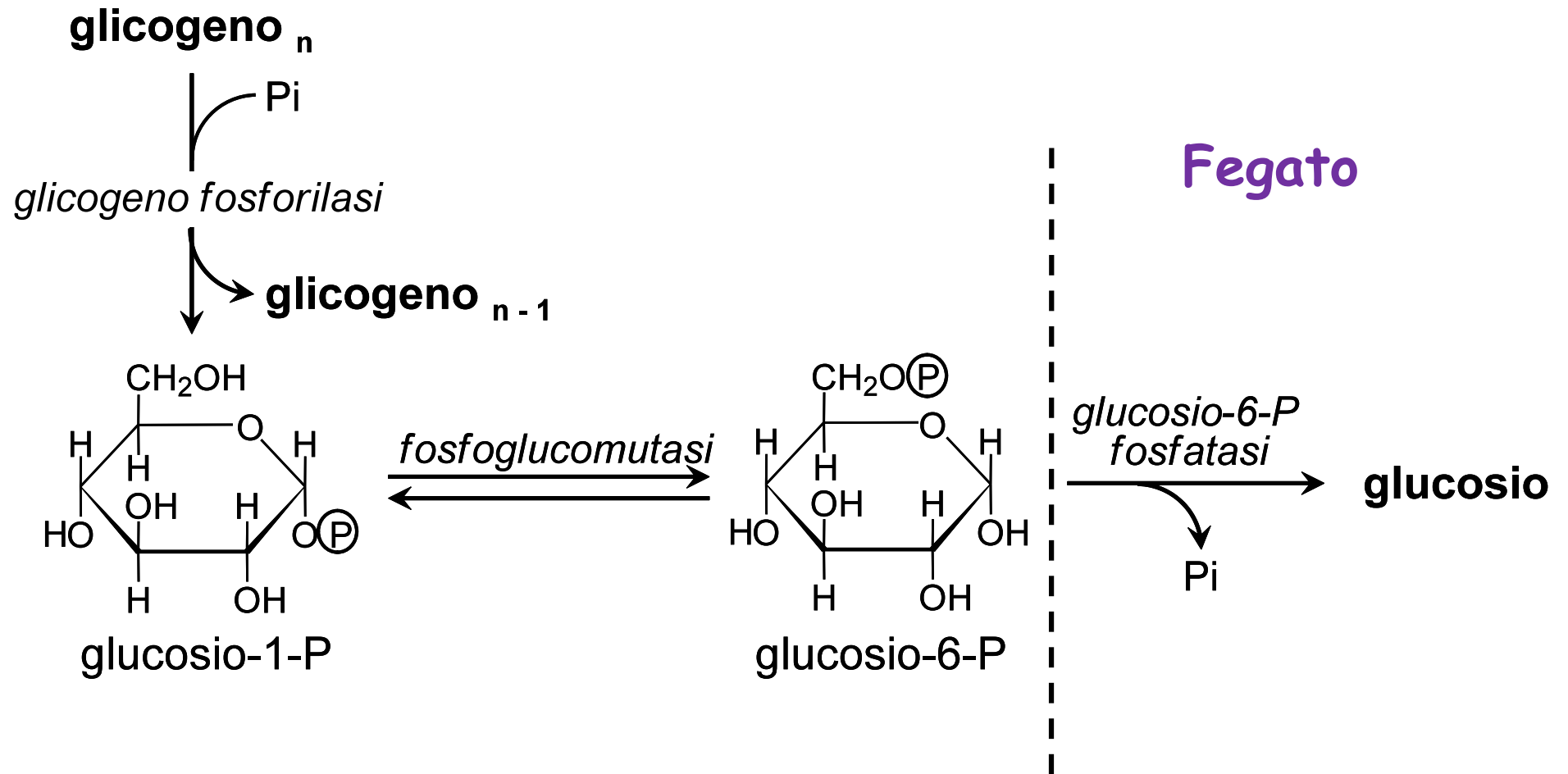
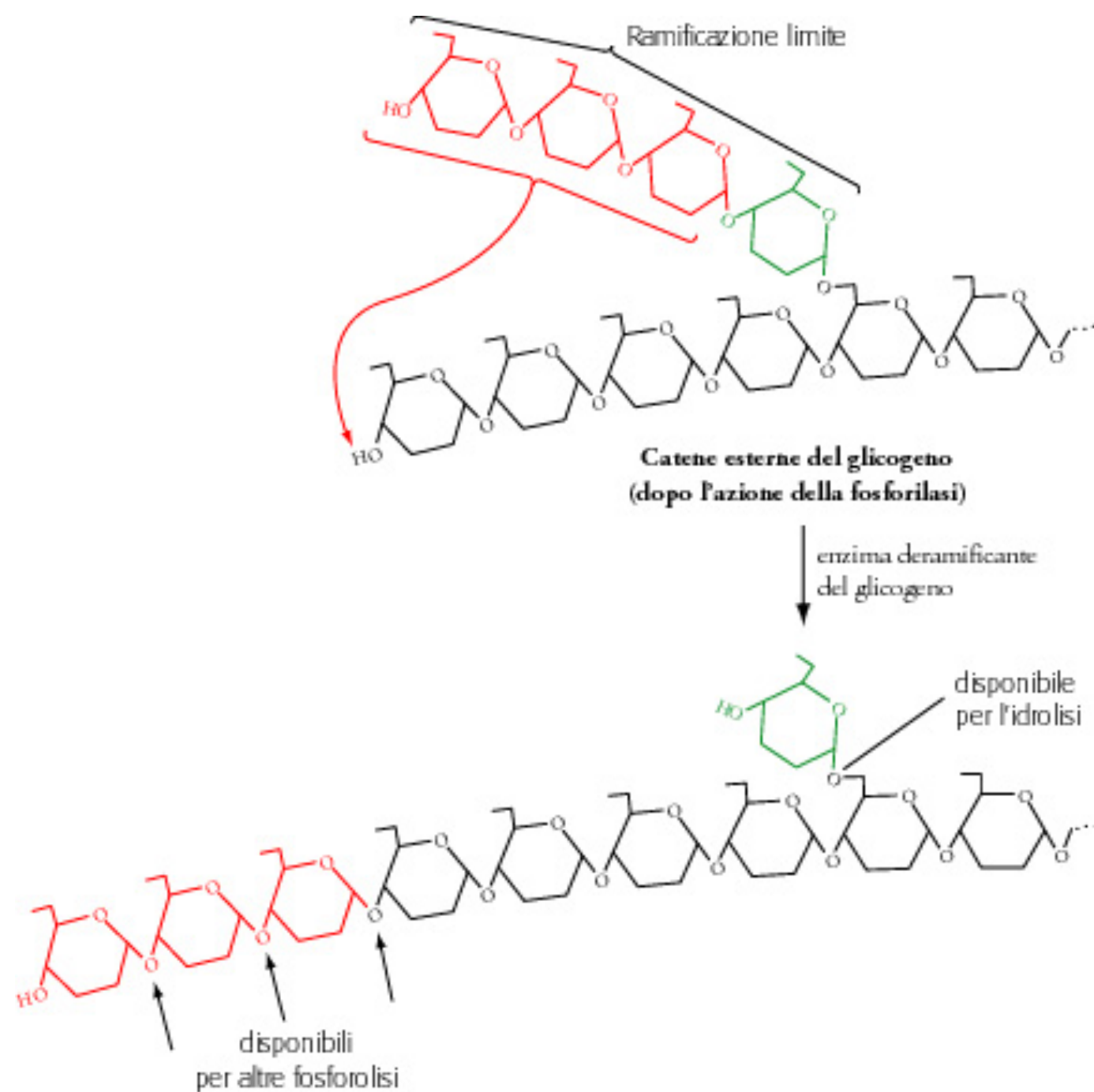


Figura 12.35 Glicogeno sintesi

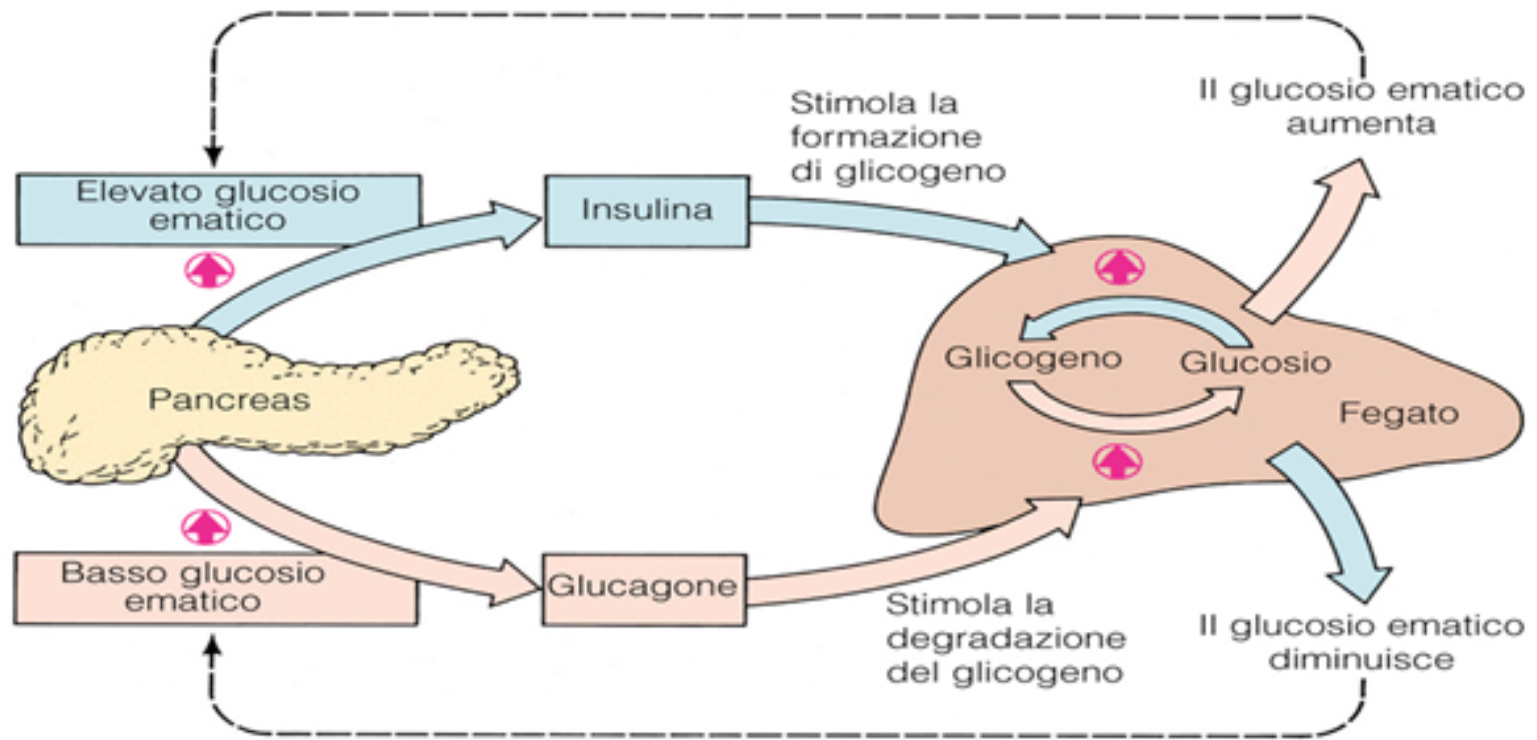
(1) = Fosfoglucomutasi; (2) = glucosio-1-P-uridil trasferasi; (3) = glicogeno sintetasi. (4) = oligo-(α -1,4 $\rightarrow$ α -1,6) glucan trasferasi o "enzima ramificante"; (5) = nucleotide fosfotransferasi; (6) = pirofosfatasi.

Glicogenolisi





Controllo della glicemia



glucagone
(adrenalina)



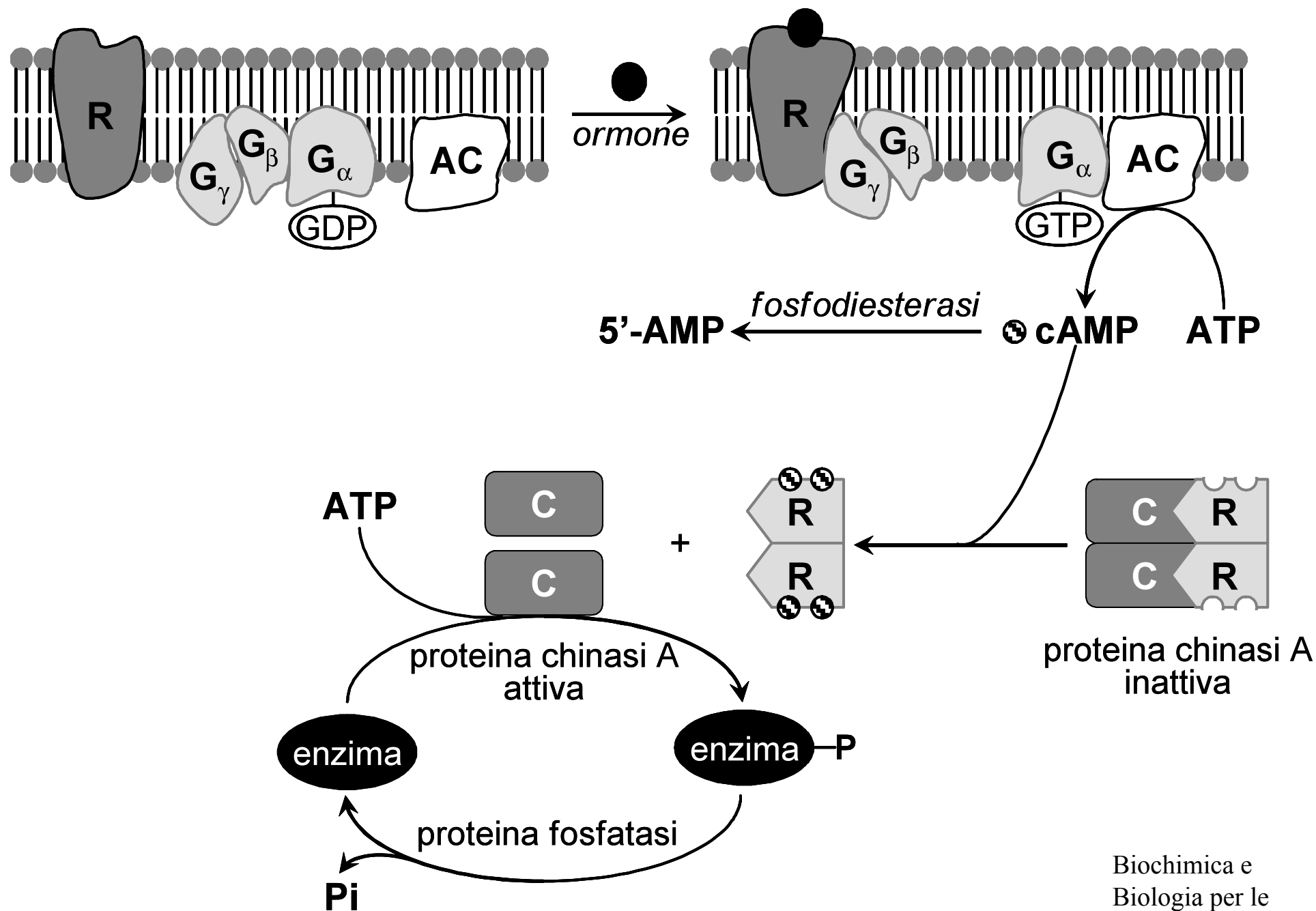
Fegato

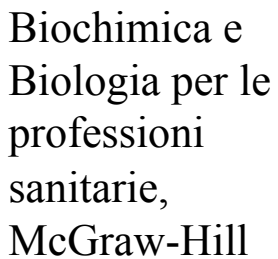
adrenalina



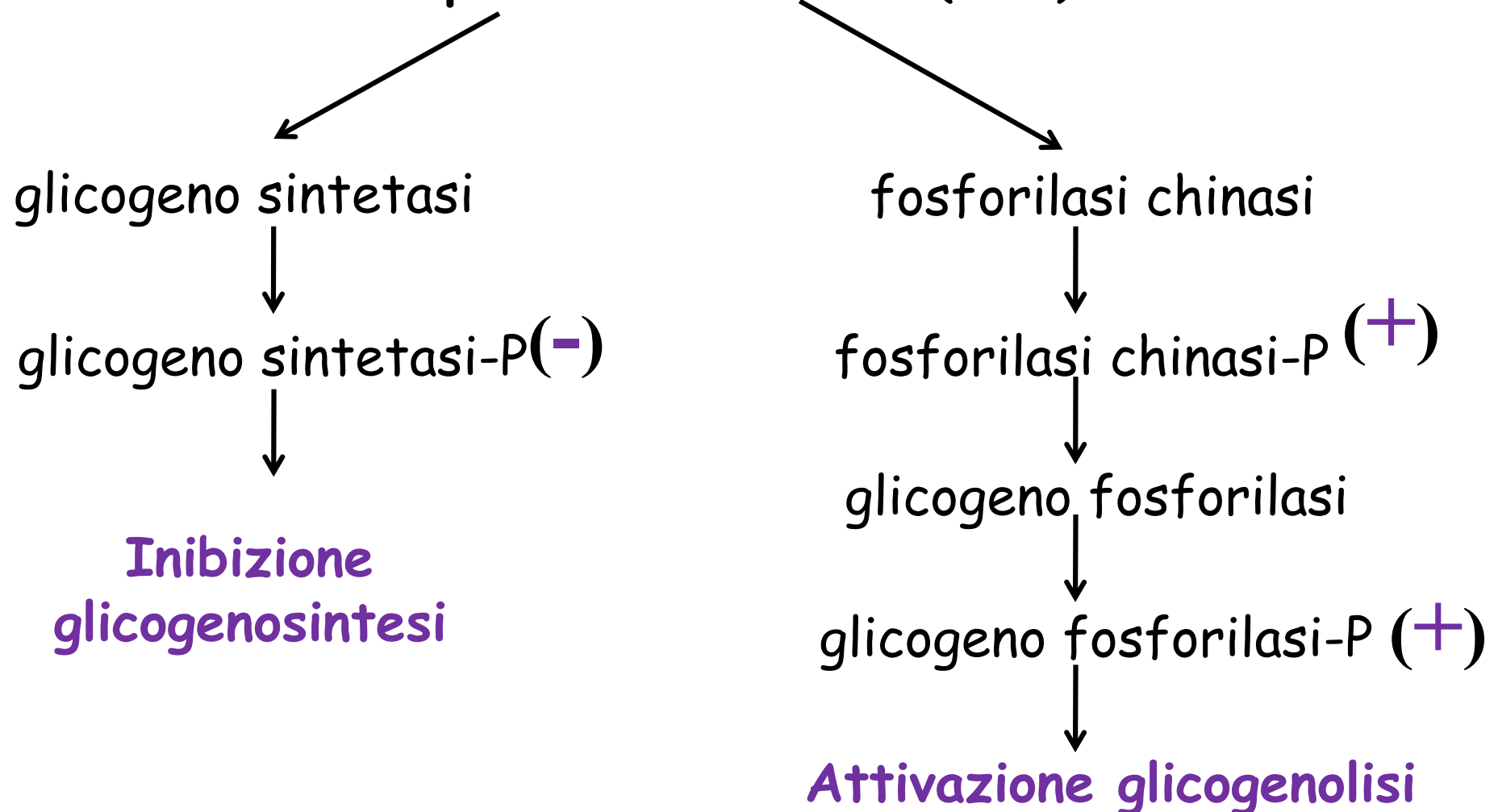
Muscolo

attivano glicogenolisi





- **Glucagone/adrenalina**
- aumentano le concentrazioni intracellulari di cAMP
- attivazione **proteina chinasi A (PKA)**



Gluconeogenesis

- A parte lo scheletro carbonioso del glicerolo, gli animali non hanno la possibilità di trasformare gli acidi grassi o qualche intermedio del metabolismo di queste sostanze in glucidi
- Lo scheletro carbonioso di alcuni **amminoacidi** può essere trasformato in glucosio tramite la via metabolica **gluconeogenesis**

Gluconeogenesi via metabolica attraverso la quale si sintetizza glucosio a partire da precursori non glucidici; non rappresenta la via inversa della glicolisi ma segue un differente percorso pur avendo alcuni intermedi in comune

La **glicolisi** e la **gluconeogenesi** hanno meccanismi di regolazione differenti; quando una via è attiva l'altra è inibita in modo da evitare un ciclo futile

Gluconeogenesi è attiva principalmente in condizioni di digiuno e permette il mantenimento della glicemia normale dopo l'esaurimento del glucosio della dieta e di quello proveniente dal glicogeno epatico

Dei 20 amminoacidi solo lo scheletro carbonioso di alcuni (**amminoacidi glucogenetici**) può essere utilizzato per sintetizzare glucosio nella gluconeogenesi

AA glucogenetici: portano alla produzione di acido piruvico o intermedi del ciclo di Krebs che possono essere utilizzati per la biosintesi di glucosio nella gluconeogenesi

AA chetogenetici: portano alla produzione di acetil CoA o acetoacetilCoA che possono essere ulteriormente degradati oppure essere utilizzati per la biosintesi di acidi grassi, colesterolo o corpi chetonici

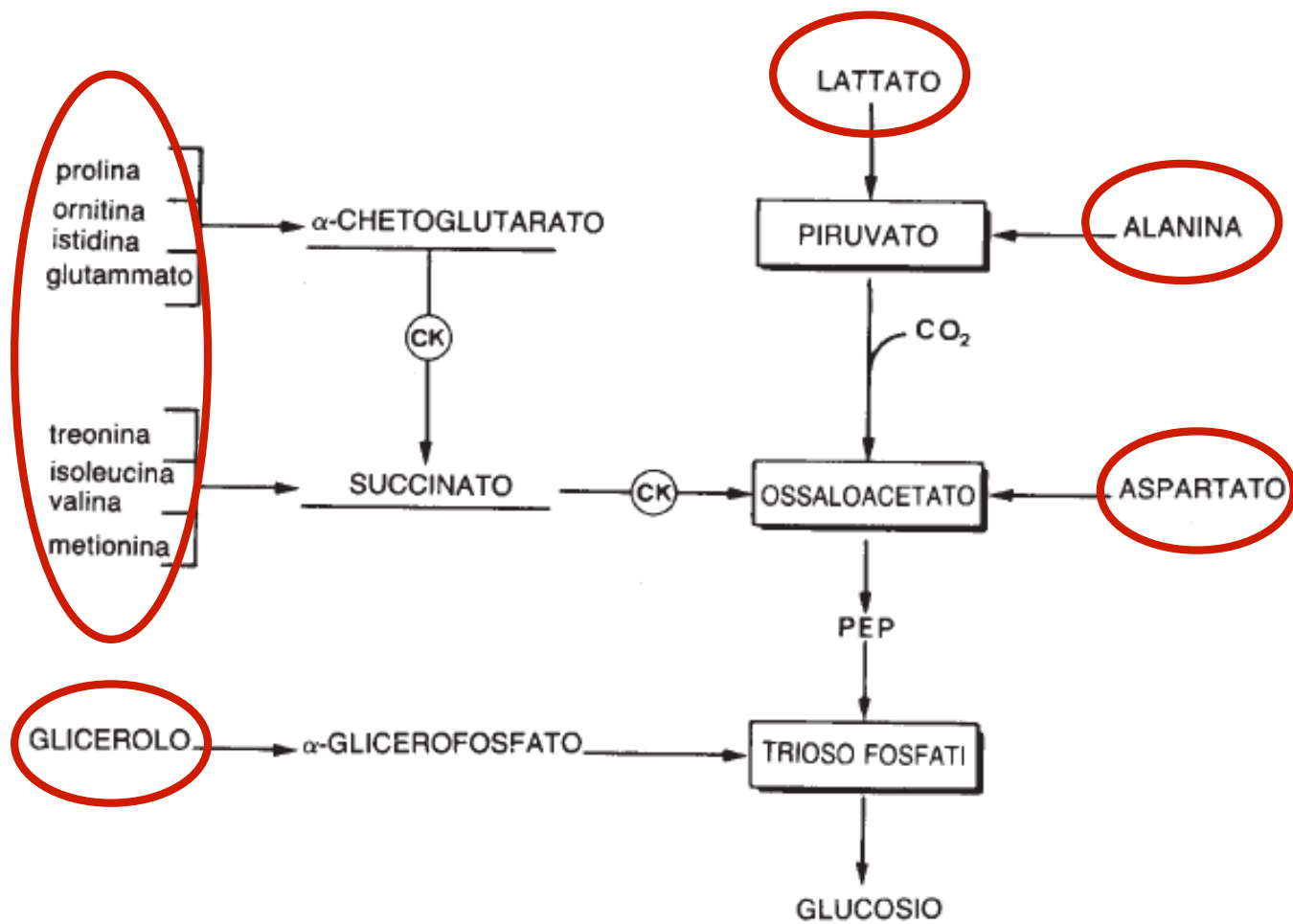


Fig. 11.15 *Substrati utilizzabili nella gluconeogenesi.* CK = Ciclo di Krebs.

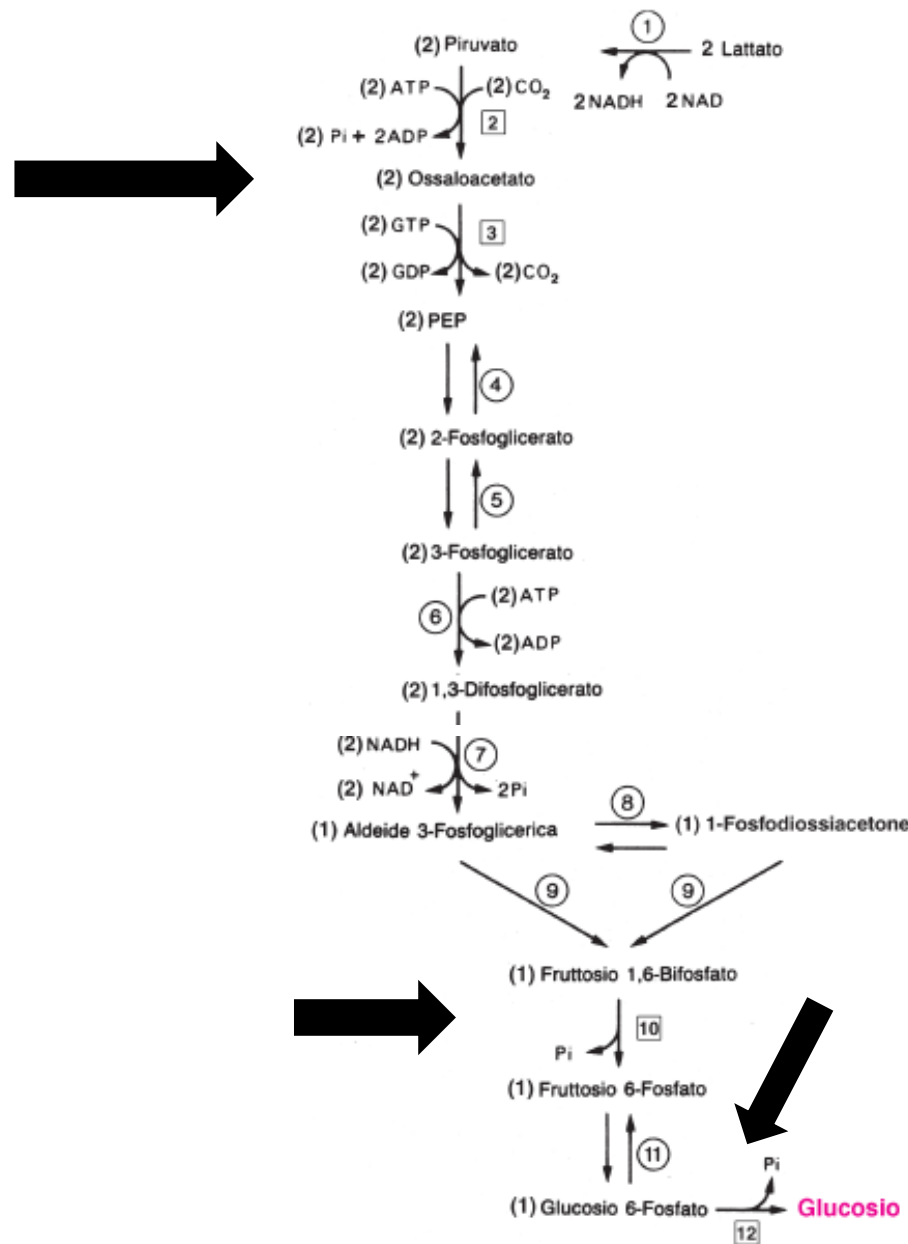


Figura 12.12 Gluconeogenesi. Con la doppia freccia sono indicate le reazioni reversibili, comuni alla glicolisi ed i numeri compresi in cerchietti si riferiscono ai relativi enzimi. Con la freccia unidirezionale sono indicate le reazioni irreversibili, proprie della gluconeogenesi ed i numeri compresi in quadratini i relativi enzimi

(1) = Lattato deidrogenasi; (2) = piruvato carbossilasi (piruvato chinasi*); (3) = PEP carbossichinasi (piruvato chinasi*); (4) = enolasi; (5) = fosfogliceromutasi; (6) = fosfoglicerato chinasi; (7) = aldeide 3-fosfoglicerica deidrogenasi; (8) = fosfatidioso isomerasi; (9) = aldolasi; (10) = fruttosio 1,6-bifosfato fosfatasi (fosfofruttochinasi*); (11) = fosfoisomerasi; (12) = glucosio 6-fosfato fosfatasi (esochinasi* e glucochinasi*). In parentesi, asteriscati, i corrispondenti enzimi della glicolisi.

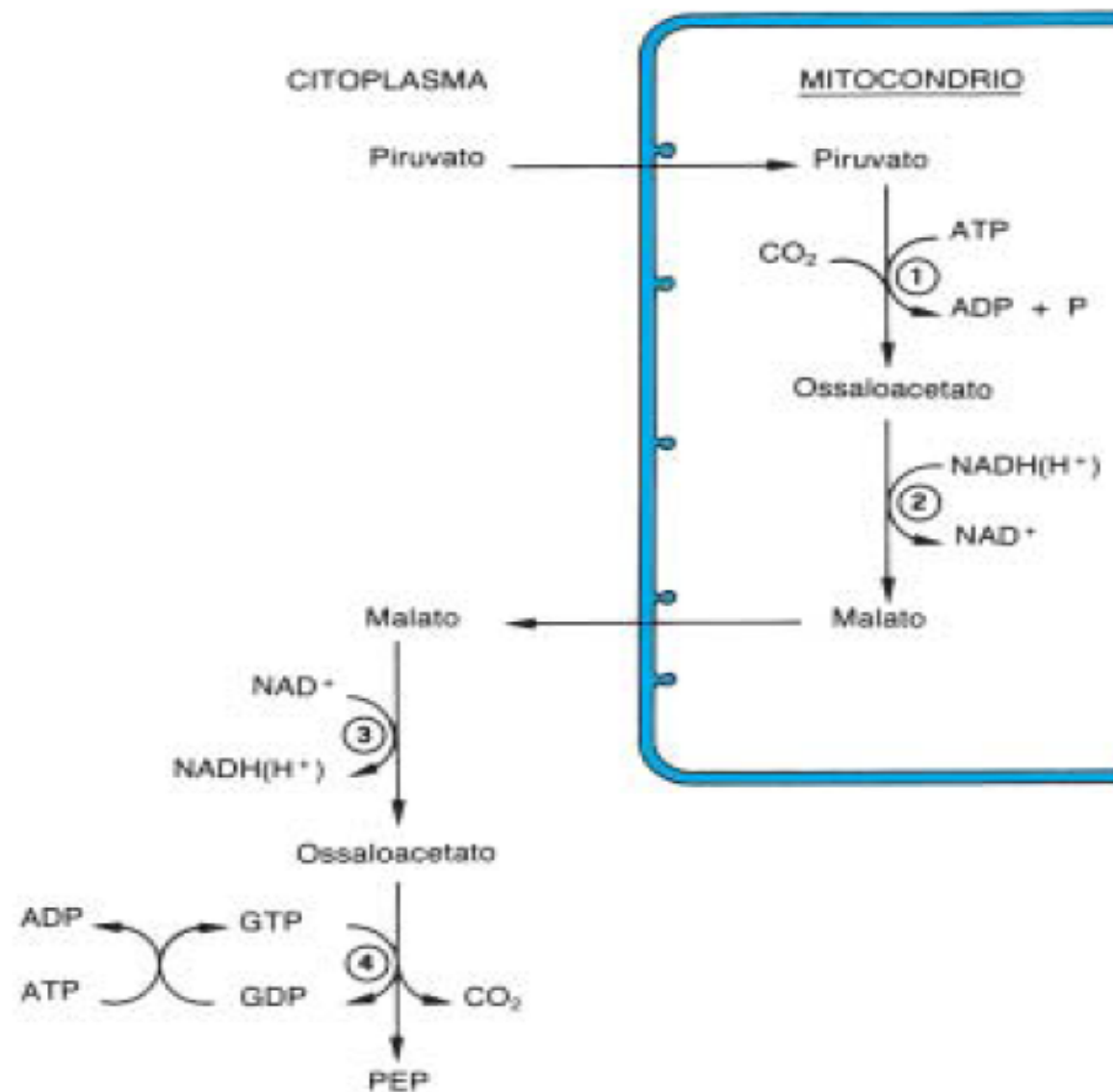


Fig. 11.13 *Formazione del fosfoenolpiruvato dal piruvato.*

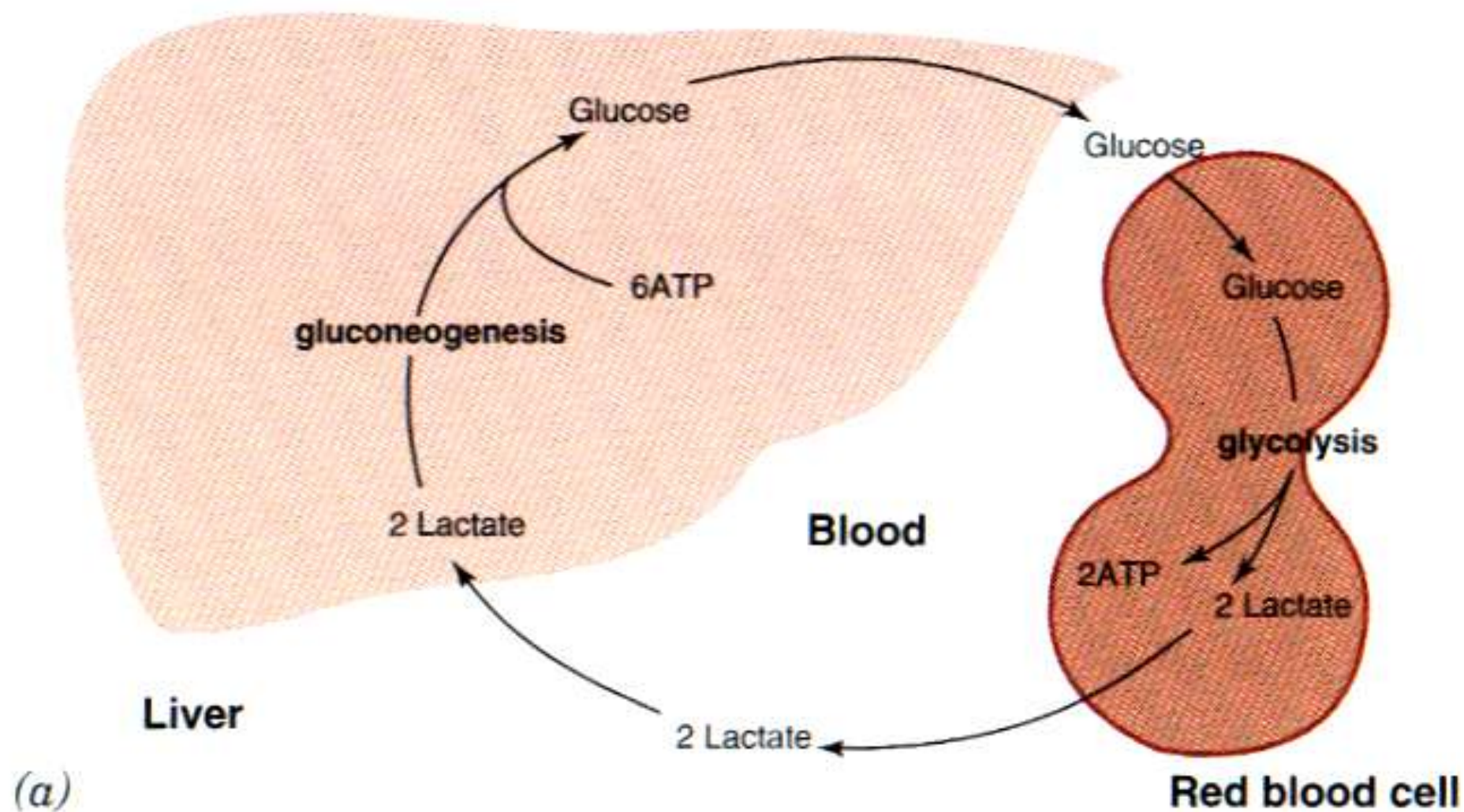
(1) = Piruvato carbossilasi; (2) = malato deidrogenasi mitocondriale; (3) = malato deidrogenasi citoplasmatica; (4) = PEP carbossichinasi.

Un ulteriore controllo (controllo a lungo termine) è spiegato dall'**insulina** e dal **cortisolo**. L'**insulina** reprime la biosintesi degli enzimi strategici del processo inibendo la gluconeogenesi, il **cortisolo** la stimola attivando il processo di induzione degli stessi enzimi.

Ciclo muscolo-fegato

- Nei vari tessuti glicolisi e gluconeogenesi si svolgono in modo differenziato, nel senso che in alcuni tessuti la glicolisi è molto attiva e la gluconeogenesi molto poco.
- Nel muscolo scheletrico gli enzimi "tipici" della gluconeogenesi hanno attività molto limitata. Nel fegato la situazione è opposta.
- Quando il muscolo lavora in anaerobiosi, l'acido lattico formatosi viene riversato in circolo e portato al fegato dove viene trasformato in glucosio e questo riportato al muscolo

Questa integrazione metabolica fra muscolo e fegato è resa possibile da due circostanze: 1) il fegato, a differenza del muscolo, tende ad ossidare il lattato in piruvato sia per le diverse proprietà cinetiche della LDH, sia perché il rapporto $\text{NAD}^+/\text{NADH}(\text{H}^+)$ è molto più elevato nel fegato che nel muscolo in esercizio; 2) il fegato, dotato di glucosio-6-fosfatasi, può riversare glucosio nel sangue



Regolazione della glicemia

La concentrazione ematica del glucosio (glicemia) pur subendo fluttuazioni, tende a rimanere nel corso della giornata tra i valori di 65mg e 110 mg/100 ml.

La glicemia è sotto lo stretto controllo di ormoni che agiscono stimolando o inibendo le vie metaboliche deputate alla produzione (glicogenolisi, gluconeogenesi) o all'utilizzazione (glicolisi, via del pentoso-fosfato, glicogenosintesi) del glucosio.

Il fegato funziona da "glucostato", accumulando glucosio dal sangue quando è in eccesso (es. fase di assorbimento intestinale) e rilasciandole quando è in difetto. Il fegato ricava glucosio dalle proprie riserve di glicogeno (**glicogenolisi**) e quando queste sono scarse, dalla **gluconeogenesi**

Ormoni ipoglicemizzanti, il più rilevante è l'*insulina*. Tale ormone induce diminuzione della glicemia, incrementando il trasporto del glucosio nelle cellule muscolari e del t. adiposo, stimolando la glicogenosintesi ed inibendo la gluconeogenesi

Ormoni iperglicemizzanti sono il *glucagone* e il *cortisolo* che favoriscono il rilascio di glucosio dal fegato nello stato di digiuno. Il glucagone agisce a breve termine attivando la glicogenolisi epatica, mentre il cortisolo stimola la gluconeogenesi epatica

Insulina e *glucagone* sono ormoni polipeptidici secreti dal pancreas; *cortisolo*, di natura steroidea, è secreto dalla corticale del surrene

Effetti di insulina e glucagone sul metabolismo dei carboidrati

Insulina

- assorbimento Glc nelle cellule muscolari e adipose (GLUT4)
- induzione glucochinasi epatica
- stimolazione glicolisi
- inibizione gluconeogenesi
- inibizione glicogenolisi
- stimolazione glicogenosintesi

Glucagone

- inibizione della glicolisi
- stimolazione gluconeogenesi
- stimolazione glicogenolisi
- inibizione glicogenosintesi

Via dei pentoso fosfati

Le vie anaboliche necessitano di

- ATP moneta energetica
- NADPH(H⁺) moneta riducente

NADH(H⁺) e NADPH(H⁺) si formano in cicli metabolici diversi:

- NADH(H⁺)- glicolisi, decarbossilazione ossidativa del piruvato, ciclo di Krebs, β -ossidazione degli acidi grassi, deaminazione ossidativa degli amminoacidi
- NADPH(H⁺)- via dei pentoso fosfati

NADH(H⁺) e NADPH(H⁺) vengono riossidati in cicli metabolici diversi:

- NADH(H⁺)-catena respiratoria
- NADPH(H⁺)-reazioni riduttive delle vie biosintetiche

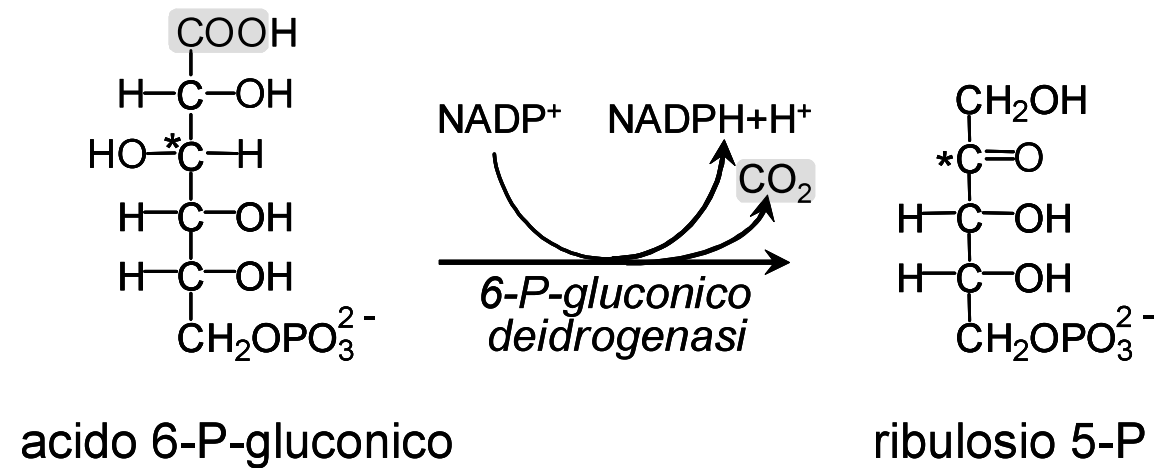
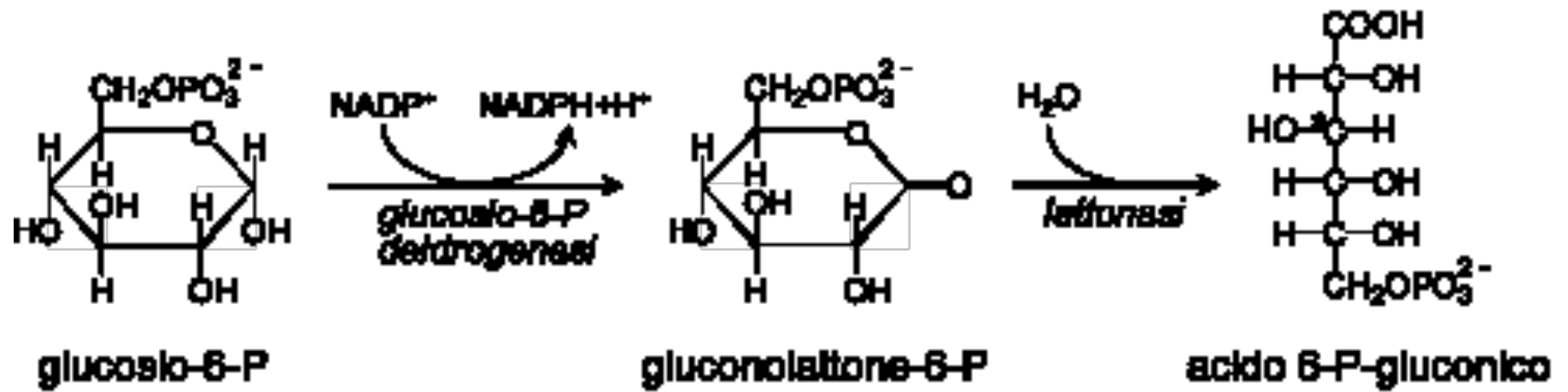
La via dei pentoso fosfati è un percorso citosolico del metabolismo del glucosio che non porta alla produzione di ATP (e quindi non è una via alternativa alla glicolisi per produrre energia), ma che ha due importanti funzioni:

- la **formazione di NADPH(H⁺) per le reazioni riduttive** delle vie biosintetiche, tra cui la biosintesi degli acidi grassi e del colesterolo
- il **rifornimento di molecole di ribosio-5-fosfato** per la biosintesi dei nucleotidi (ATP, RNA, DNA)

Tale via metabolica è molto attiva nel fegato, tessuto adiposo, ghiandola mammaria e surrene (tessuti in cui le biosintesi riduttive procedono molto attivamente) e nel globulo rosso (dove il NADPH(H⁺) è uno degli agenti che schermano l'ossidazione del Fe²⁺ a Fe³⁺).

Il **ciclo dei pentoso fosfati**, che si svolge nel citosol, può essere suddivisa in due fasi:

- La *prima fase, ossidativa ed irreversibile*, comprende le reazioni iniziali che trasformano il glucosio-6-fosfato in pentoso-fosfato con liberazione di una molecola di CO_2 e produzione di 2 molecole di $\text{NADPH}(\text{H}^+)$
- La *seconda fase, detta delle interconversioni*, in cui i pentoso fosfati vengono riconvertiti in esosi.



Se in un determinato momento la cellula deve sintetizzare nucleotidi il ribulosio-5-P verrà trasformato completamente in ribosio-5-P e il processo di interconversione non avrà luogo.

Viceversa la cellula non richiede sintesi di nucleotidi, ma solo di equivalenti riducenti [$\text{NADPH}(\text{H}^+)$], allora i pentosi fosfato verranno riciclati completamente.