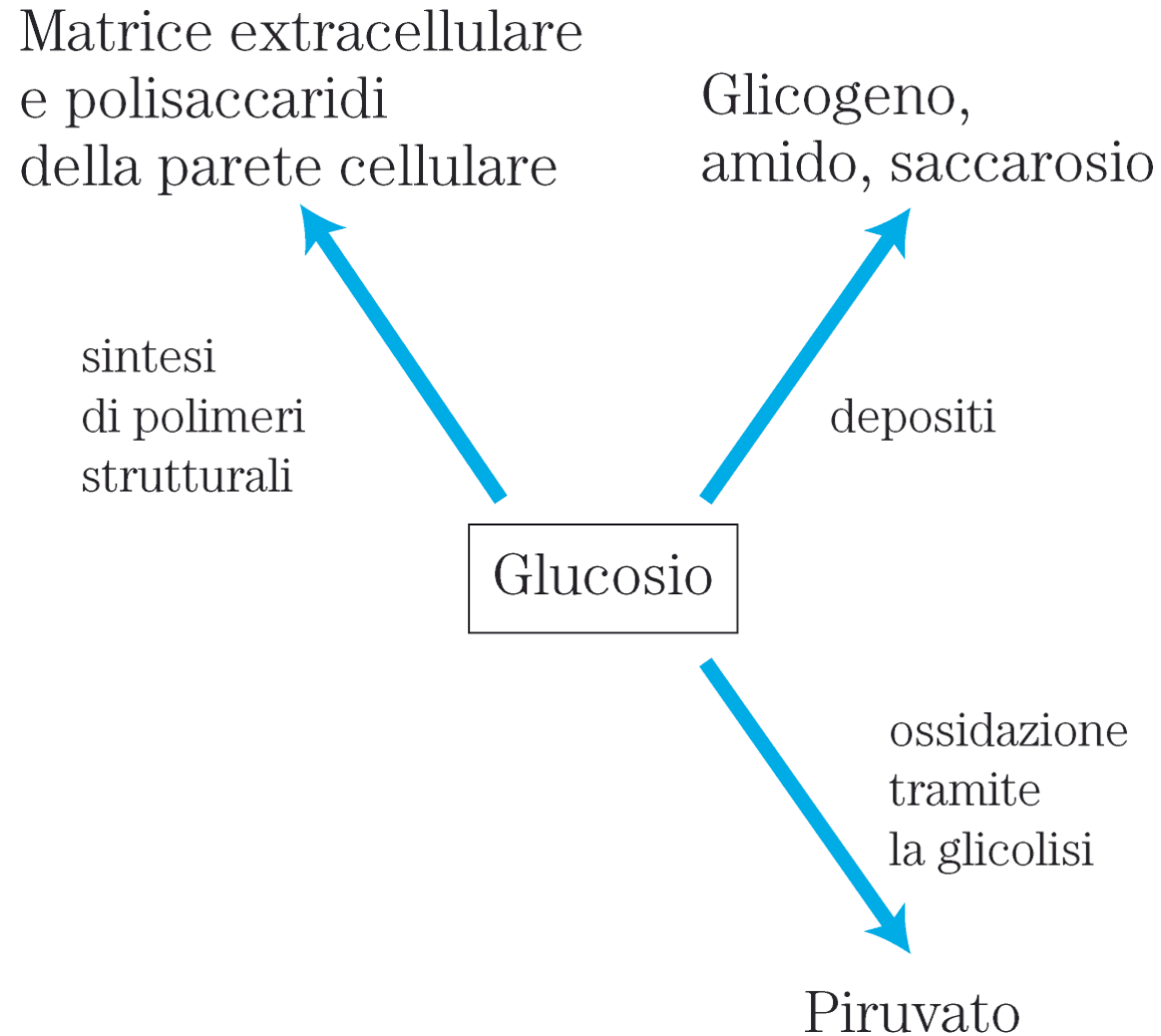
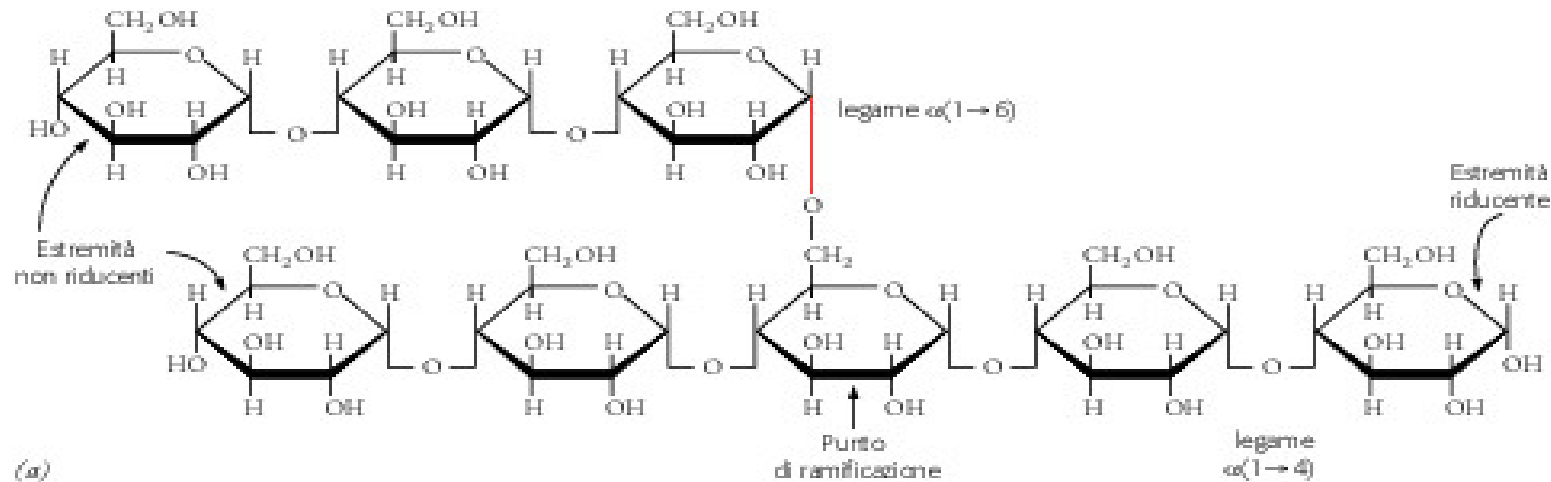


Principali vie di utilizzo del Glucosio



GLICOGENO (Polimero di riserva)

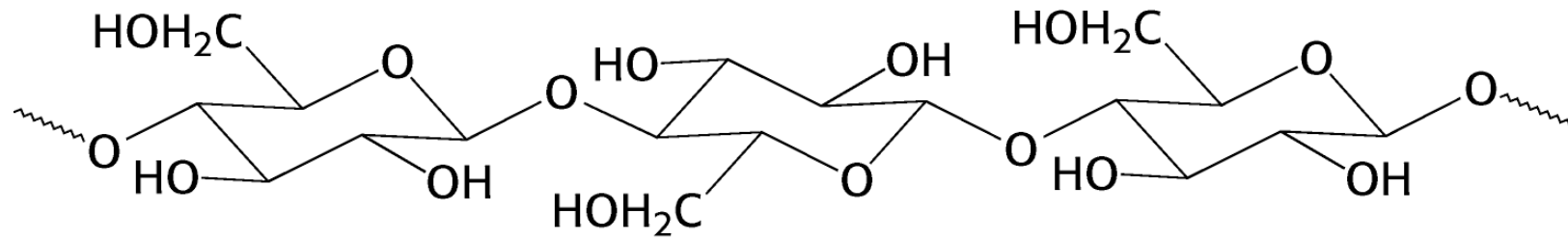


Polimero lineare e ramificato di **glucosio** che si accumula nel fegato e nel muscolo.

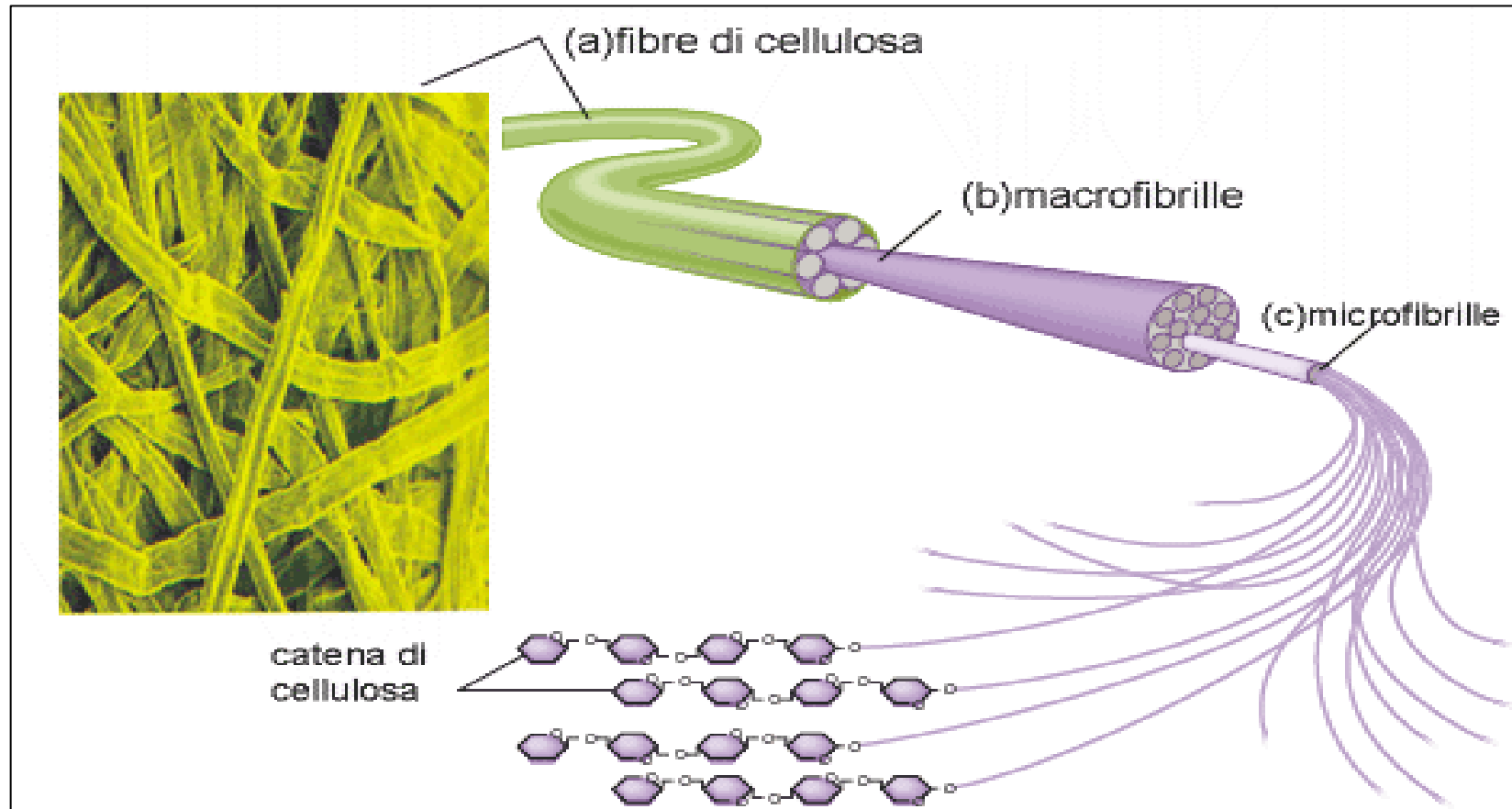
Nella catena lineare le molecole di glucosio sono legate mediante legami glicosidici α 1-4, nelle ramificazioni mediante sempre legami glicosidici α 1-6

Viene conservato nel citosol sotto forma di granuli (contenenti anche gli enzimi che degradano e sintetizzano il glicogeno).

CELLULOSA (Polimero strutturale)

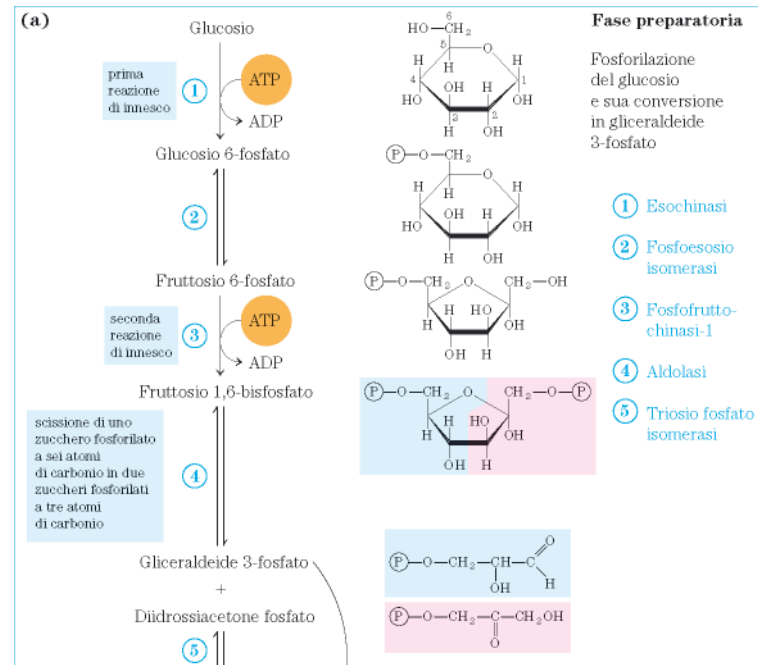


Cellulosa
(legami β -1,4)

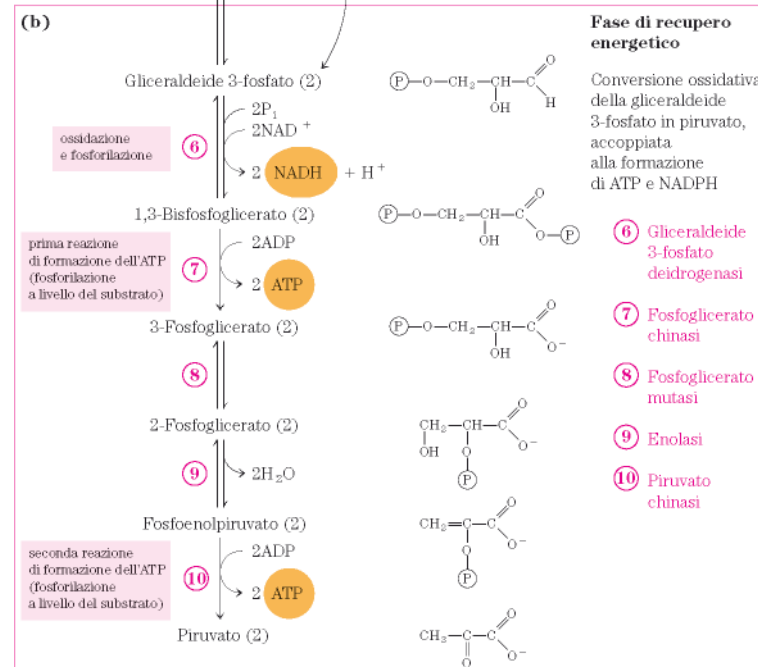


GLICOLISI

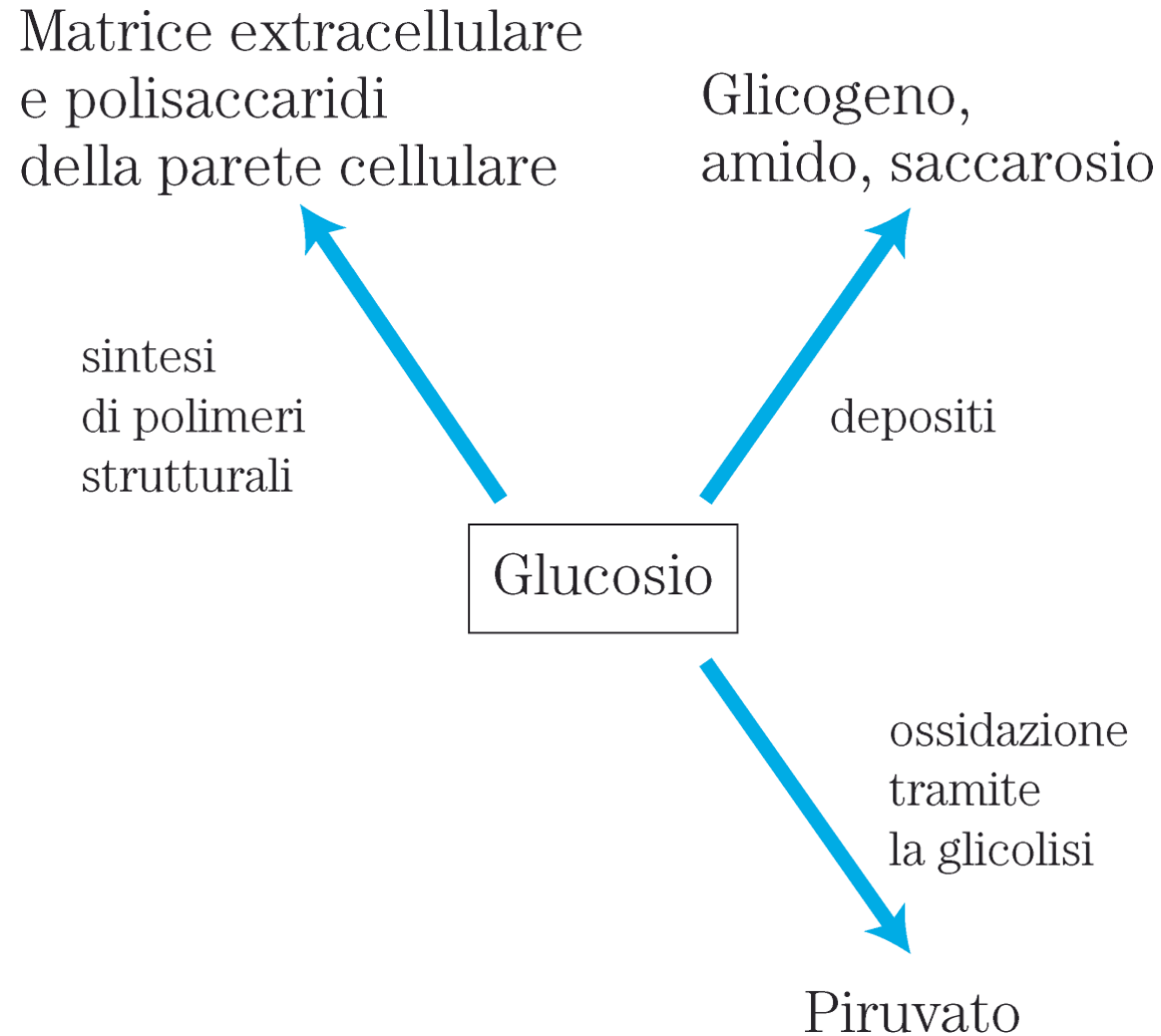
Fase preparatoria



Fase di recupero energetico



Principali vie di utilizzo del Glucosio



Via del pentosio fosfato o via del fosfogluconato

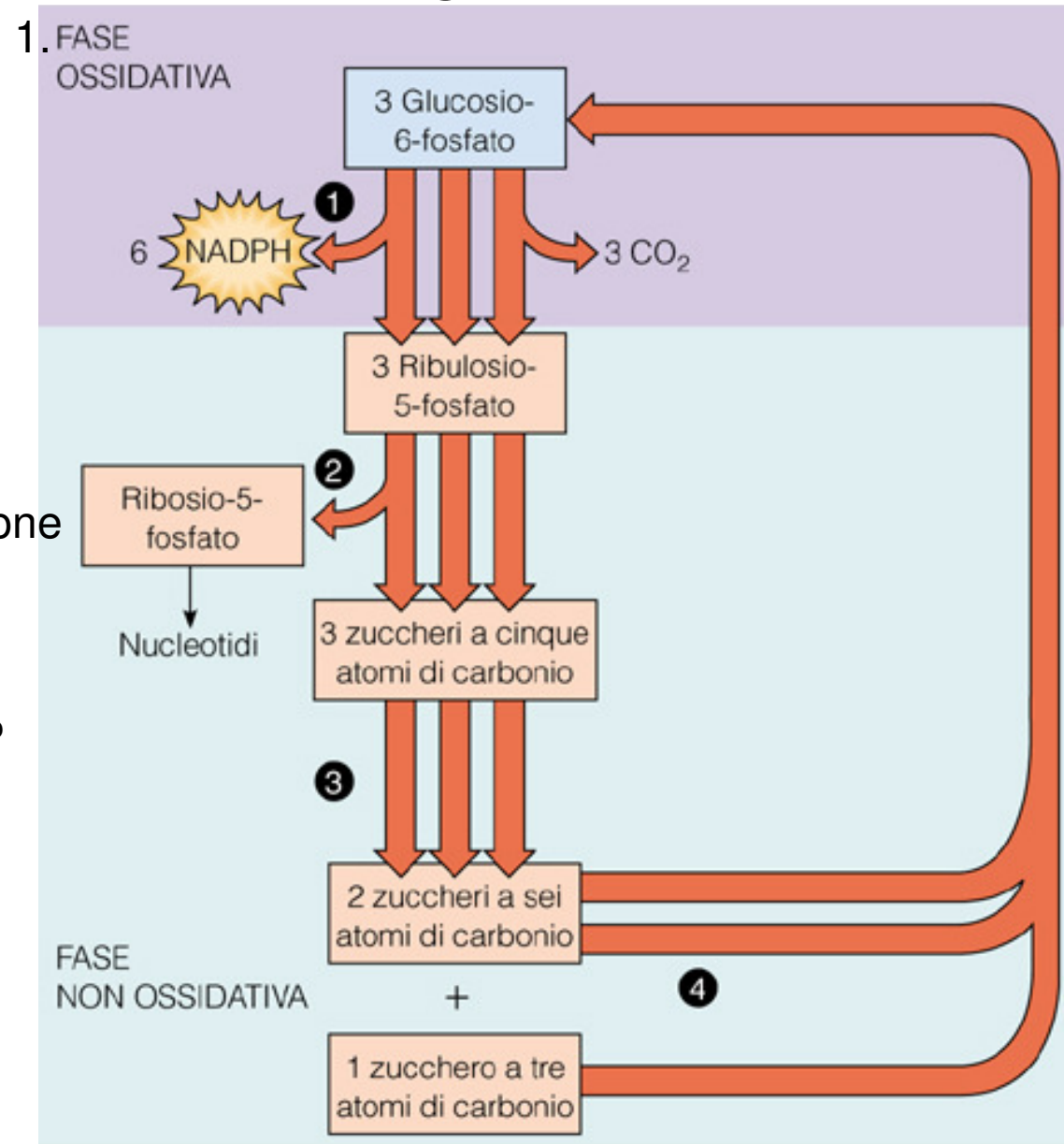
Si svolge nel **citoplasma**

1. Fase ossidativa: NADPH +
ribuloso 5-P

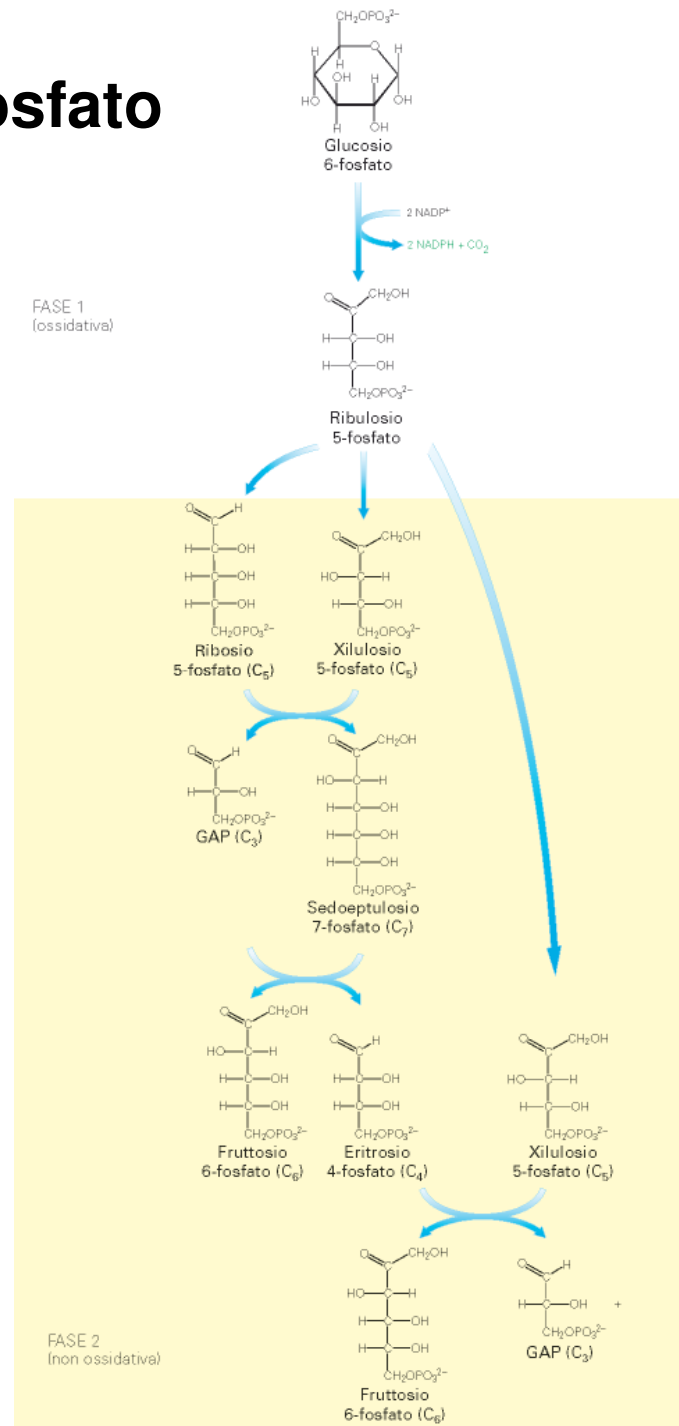
2. Fase non ossidativa:

a. Isomerizzazione/epimerizzazione
del ribuloso 5-P
(ribosio 5-P/xilulosio 5-P)

b. rigenerazione del glucosio 6-P
da xilulosio 5-P e ribuloso 5-P



Via del pentosio fosfato



Via del pentosio fosfato è utilizzata per rifornire le cellule di intermedi quali:

Ribosio 5-P sintetizzato nelle cellule in attiva proliferazione e utilizzato per la sintesi degli acidi nucleici, ATP, NADH, FADH₂, coenzima A

NADPH necessario sia per le biosintesi riduttive che per contrastare gli effetti dannosi delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) quali H₂O₂, OH·

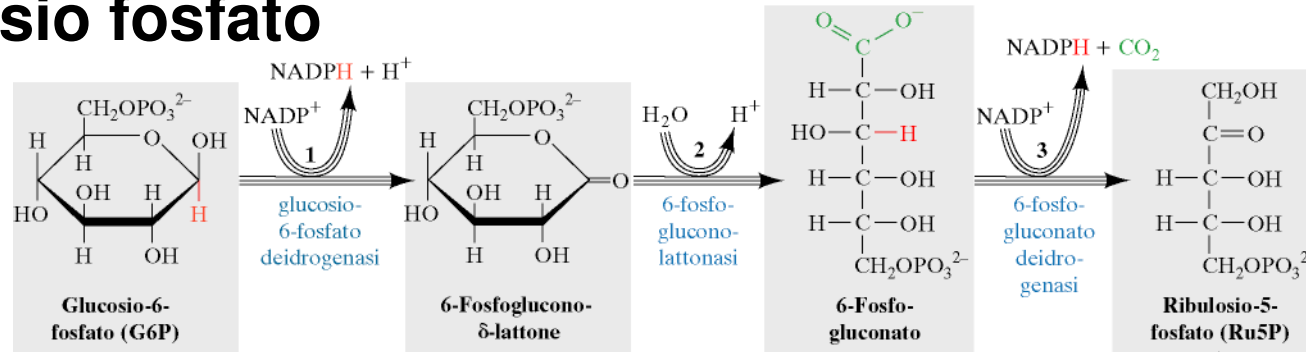
Necessitano dell'apporto di NADPH

- Tessuti che sintetizzano acidi grassi (adipociti, fegato) colesterolo, ormoni steroidei
- Tessuti maggiormente esposti all'ossigeno (eritrociti, cristallino, cornea)

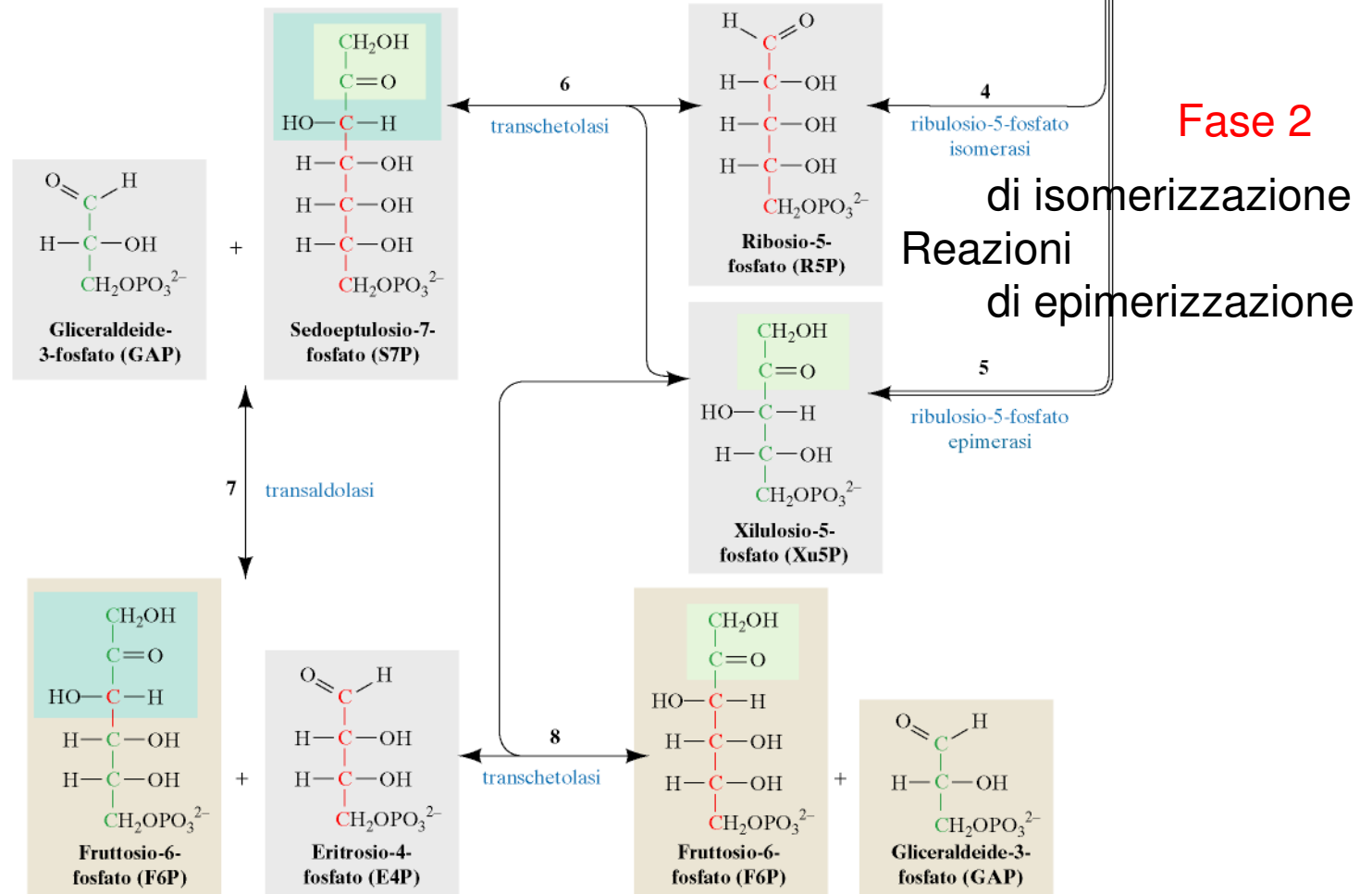
Ricicla i pentosi fosfato in glucosio 6-P

Via del pentosio fosfato

Fase 1
Reazioni ossidative



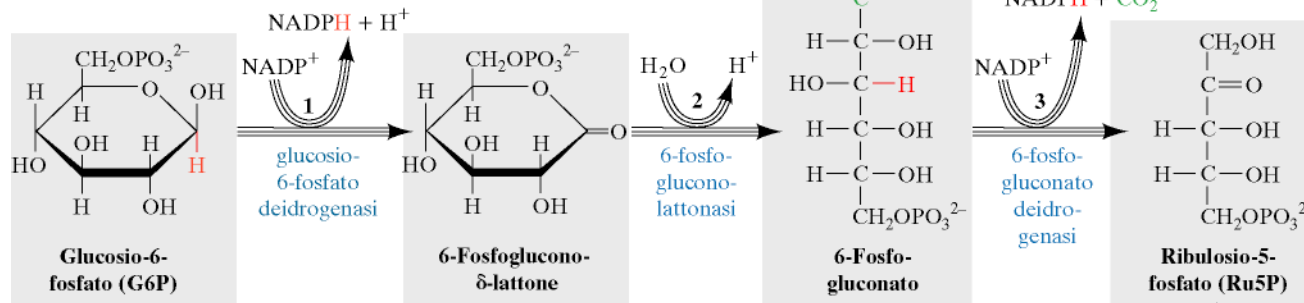
—



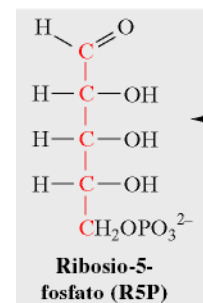
Fase 3
Reazioni di scissione e formazione di legami C-C

Via del pentosio fosfato

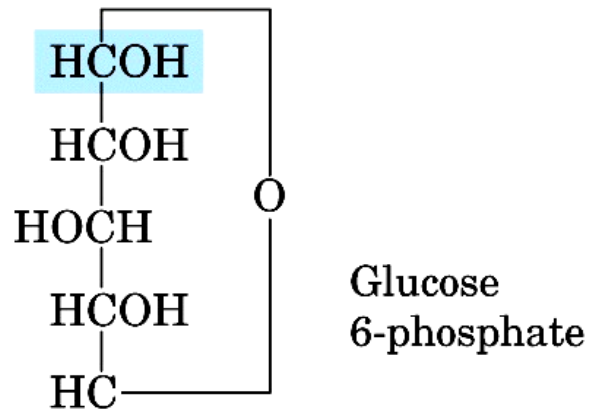
Fase 1
Reazioni ossidative



Fase 2
di isomerizzazione
Reazioni

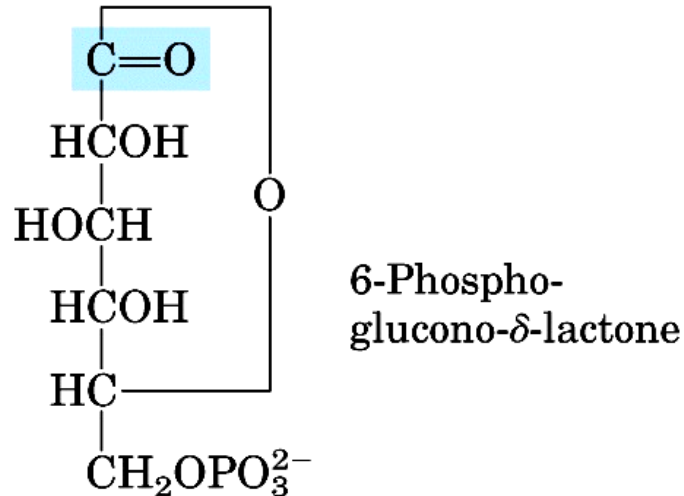
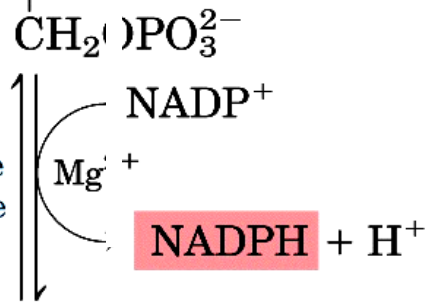


Reazione 1 ossidazione



Inibizione da NADPH

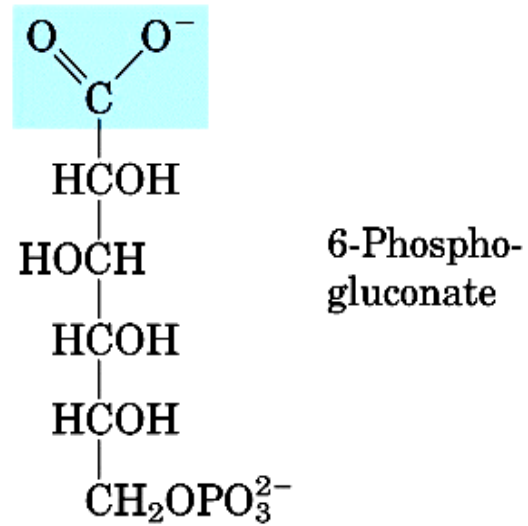
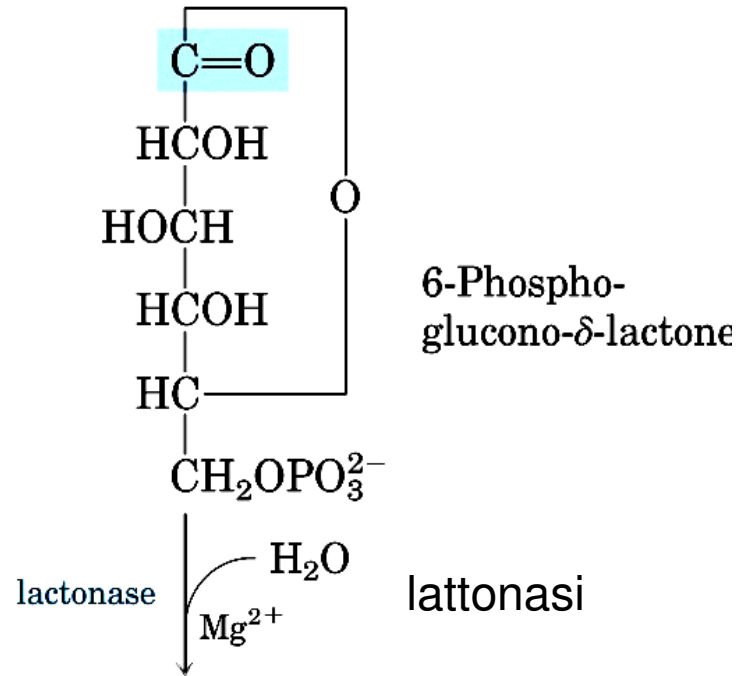
glucose 6-phosphate dehydrogenase



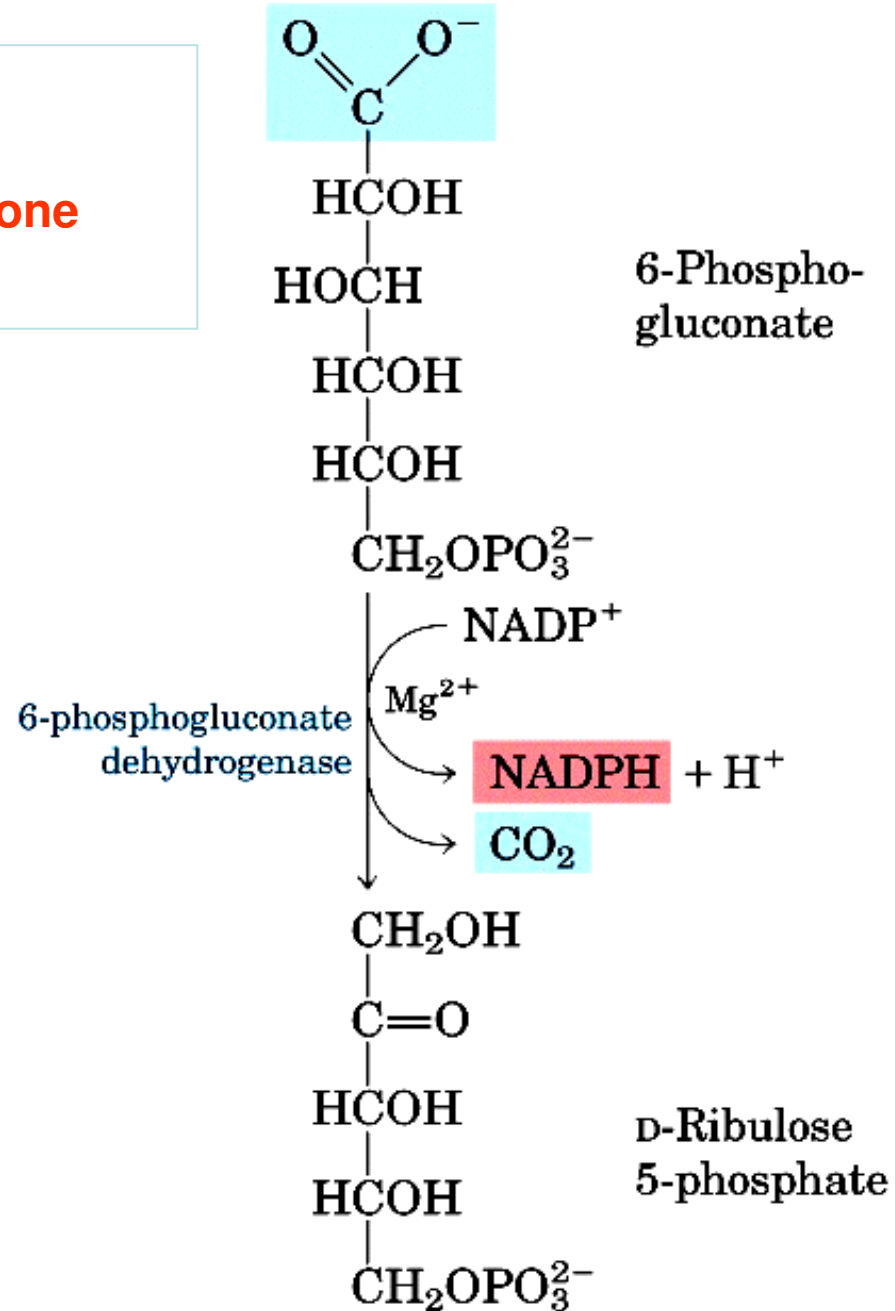
Il favismo, malattia genetica, è dovuto al deficit della G6PD.

La malattia determina lisi degli eritrociti in quanto si formano specie reattive dell'ossigeno che non possono essere eliminate a causa della quantità ridotte di NADPH

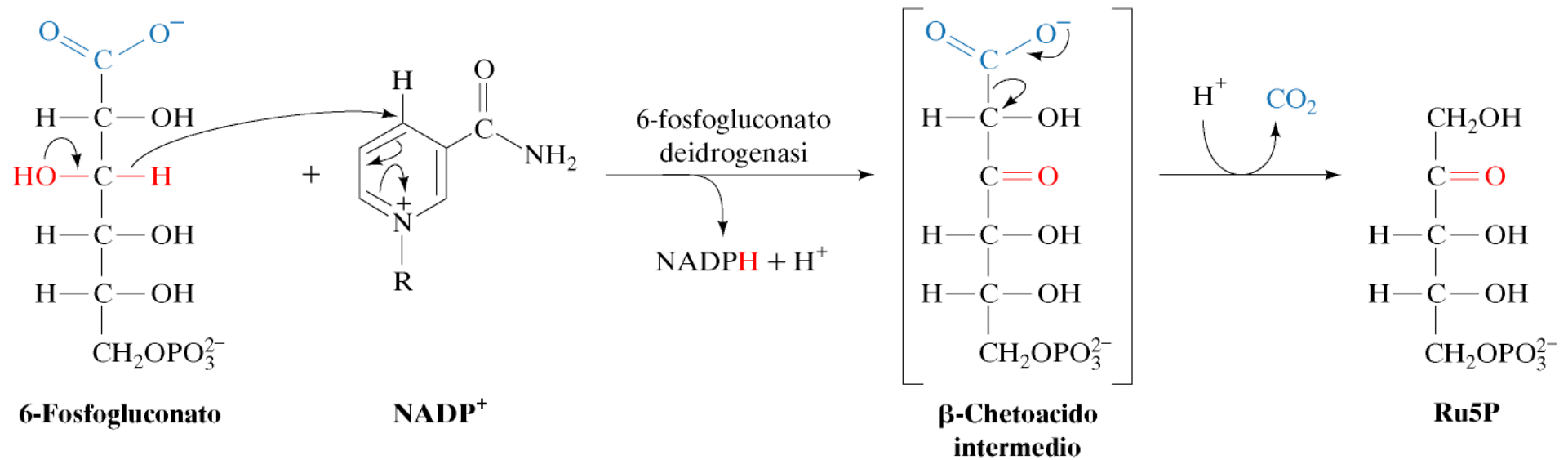
Reazione **2**: idrolisi



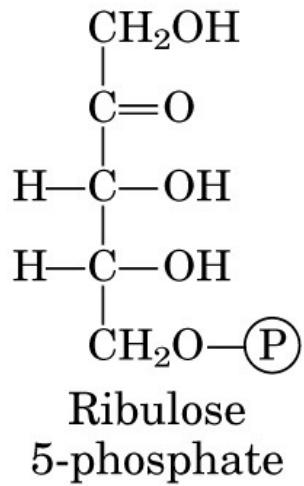
Reazione **3** ossidazione e
decarbossilazione



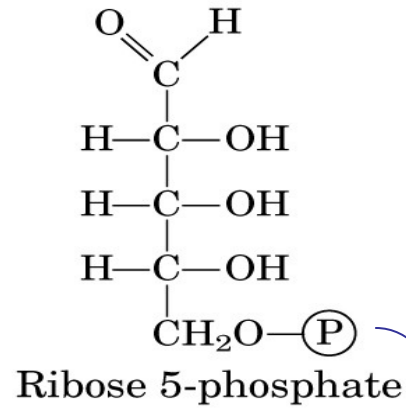
Meccanismo decarbossilazione ossidativa



isomerizzazione chetoso-aldoso



isomerasi



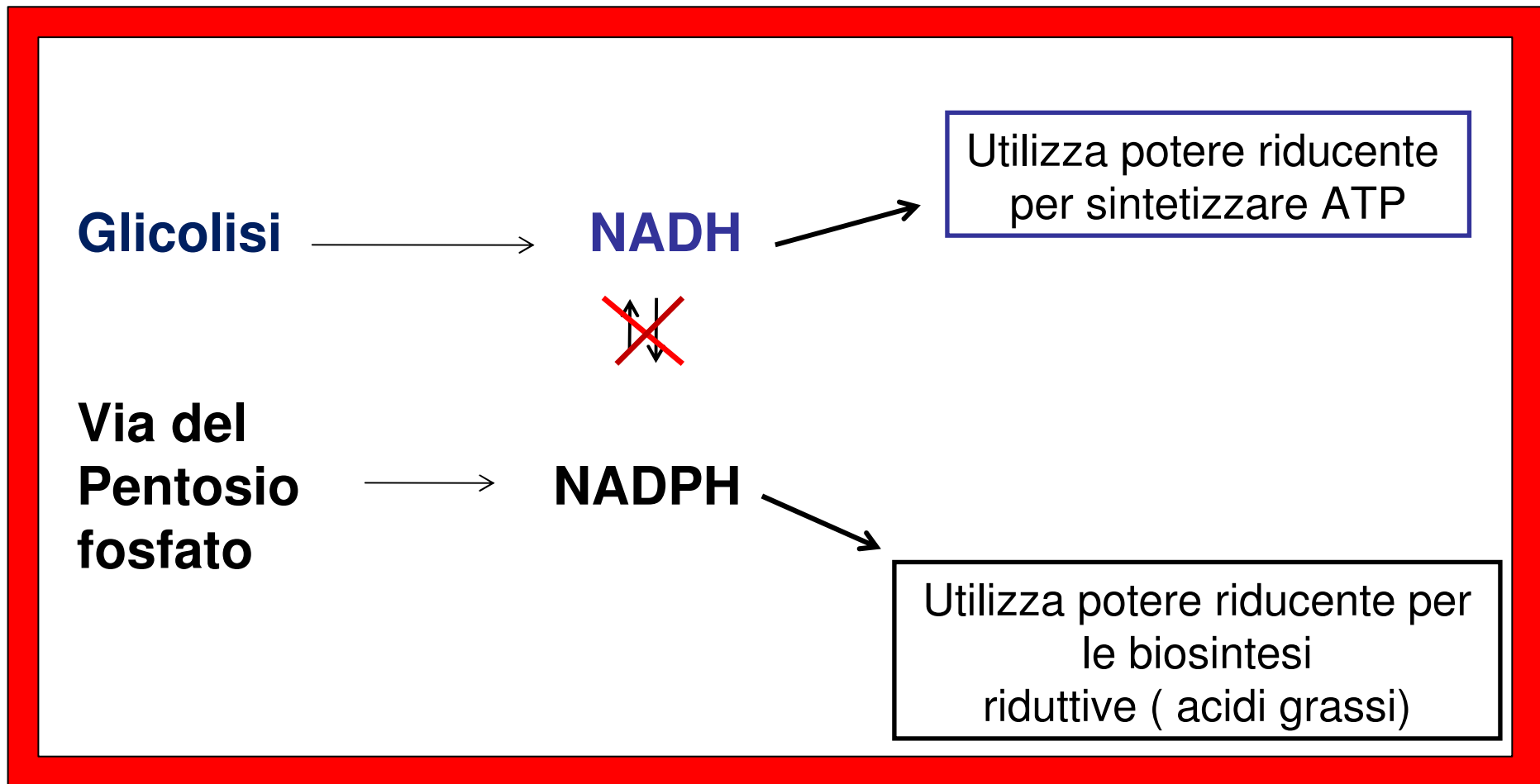
La fase ossidativa della Via del pentosio fosfato è
utilizzata per rifornire le cellule di intermedi quali:

Ribosio 5-P sintetizzato nelle cellule in attiva proliferazione
e utilizzato per la sintesi degli acidi nucleici, ATP, NADH,
FADH₂, coenzima A

NADPH necessario per le biosintesi riduttive

Necessitano dell'apporto di NADPH

- Tessuti che sintetizzano acidi grassi (adipociti, fegato)
colesterolo, ormoni steroidei



Le deidrogenasi coinvolte nei processi ossido-riduttivi sono altamente specifiche nei confronti dei due coenzimi

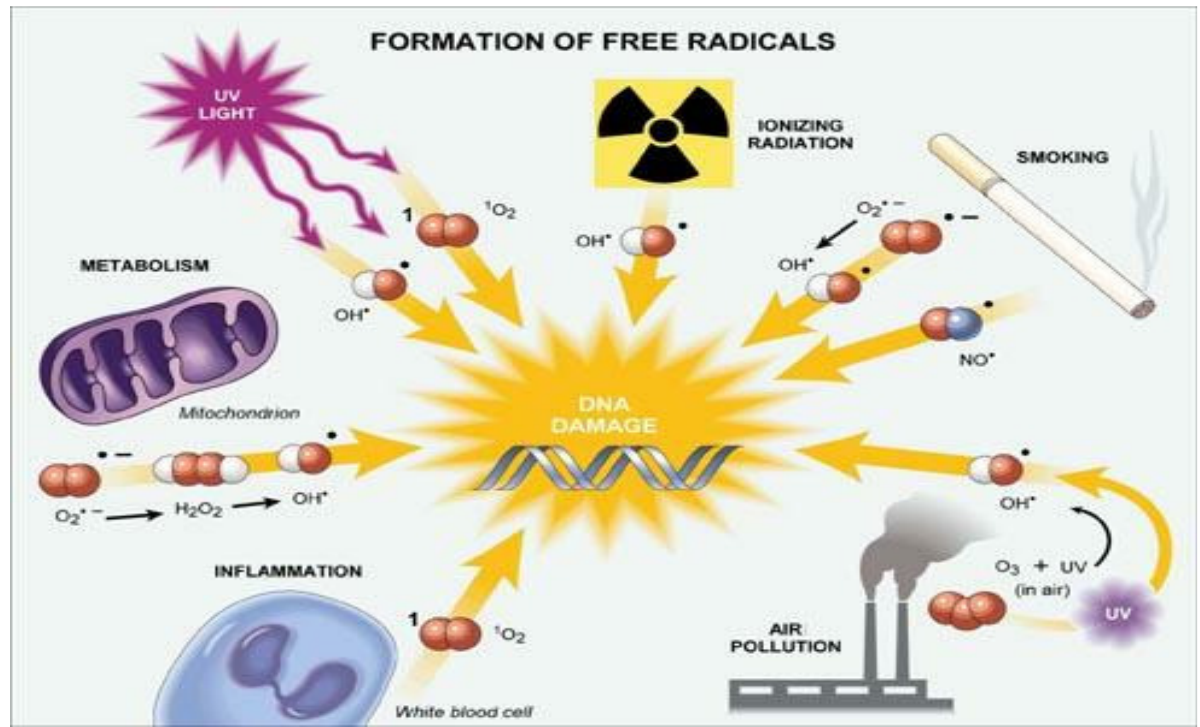
**Le cellule normalmente mantengono il rapporto
[NAD⁺]/[NADH] ~ 1000 per favorire l'ossidazione metabolica
[NADP⁺]/[NADPH] ~ 0.01 per favorire le biosintesi riduttive**

....ma il NADPH ha anche un altro compito.....

NADPH è necessario anche per contrastare gli effetti dannosi delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) quali $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , OH^{\cdot} .

Necessitano dell'apporto di NADPH tessuti maggiormente esposti all'ossigeno (eritrociti, cristallino, cornea)

FONTI DEI ROS



PRINCIPALI FONTI ESOGENE

radiazioni ionizzanti e solari

inquinamento atmosferico

fumo di sigaretta

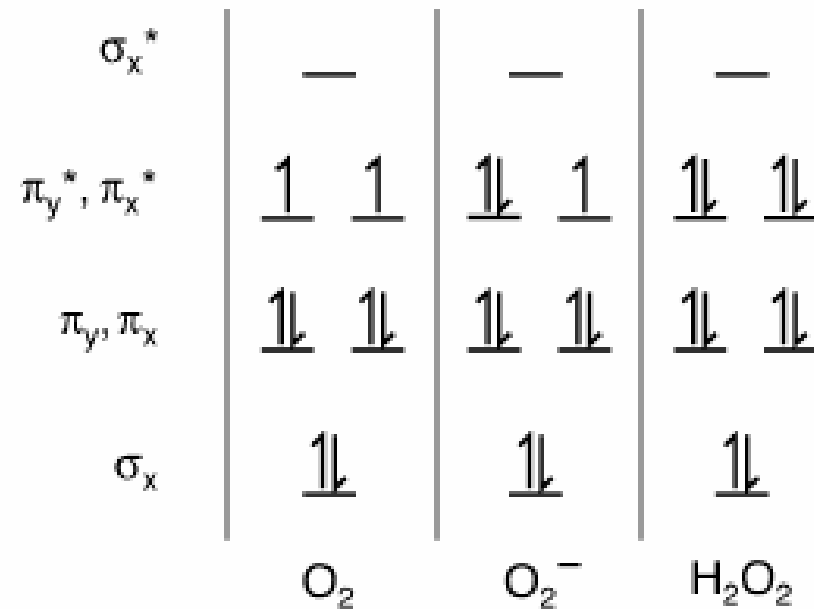
PRINCIPALI FONTI ENDOGENE

mitocondri

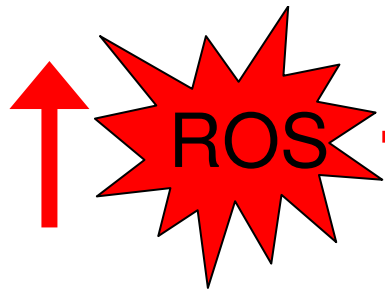
perossisomi

infiammazione

Diagramma orbitali –molecolari dell'ossigeno, del superossido e del perossido di idrogeno



Schema degli orbitali molecolari dell'ossigeno (O_2), dell'anione superossido (O_2^-), del perossido di idrogeno (H_2O_2)



STRESS
OSSIDATIVO

Alterazione
strutturale di:

- Lipidi
- Proteine
- DNA

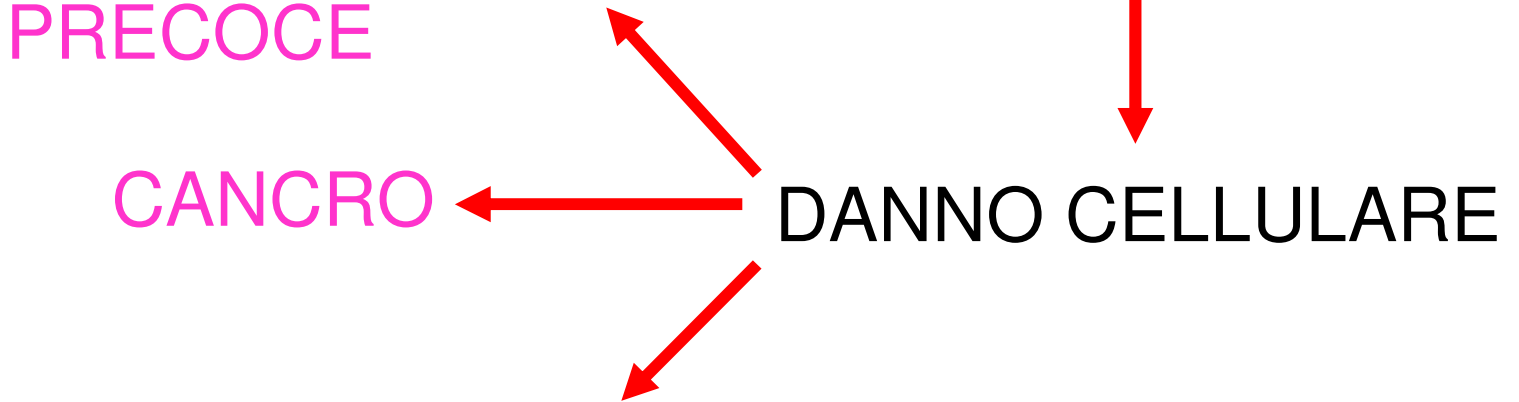
Nell'uomo

INVECCHIAMENTO
PRECOCE

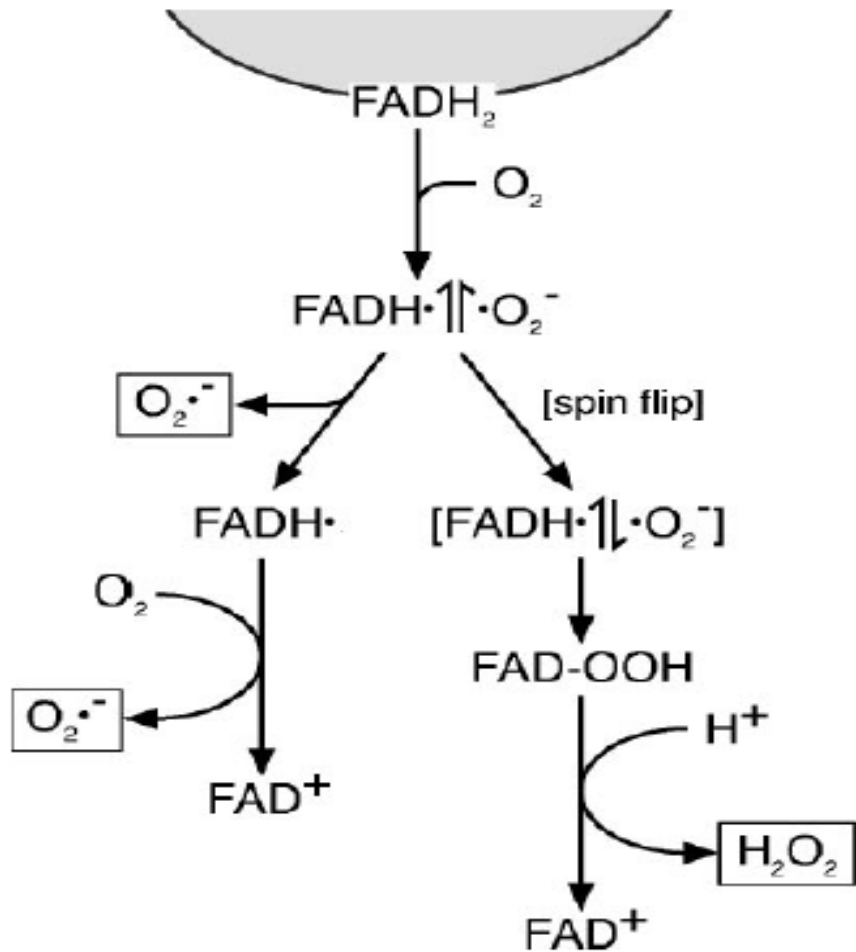
CANCRO

MALATTIE CARDIOVASCOLARI
(arteriosclerosi)

DANNO CELLULARE



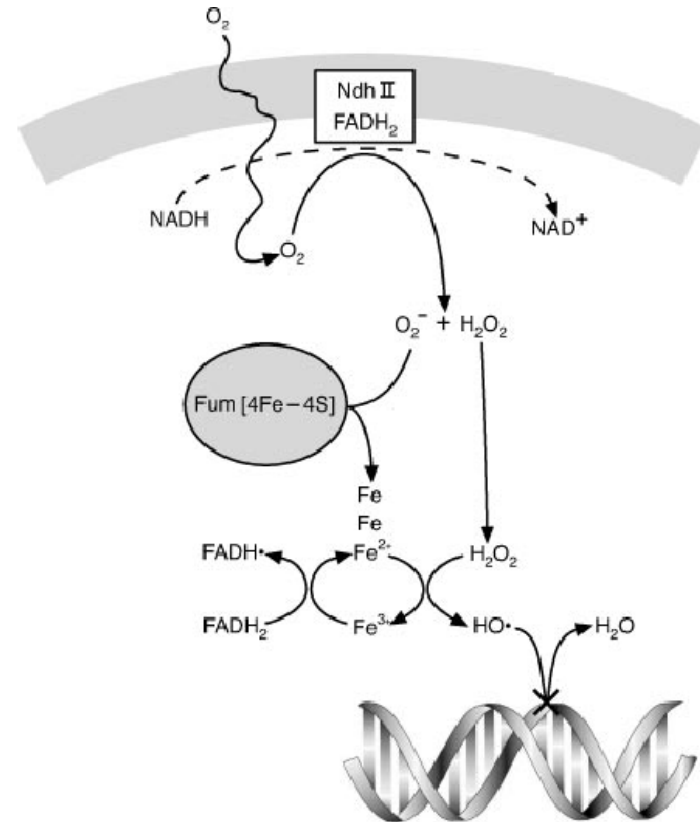
COME SI FORMANO I ROS A LIVELLO ENDOGENO?

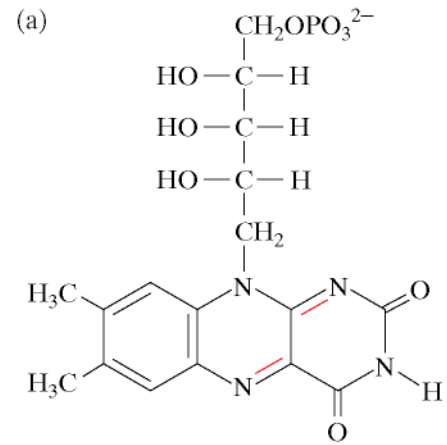


Reazione di Haber -Weiss

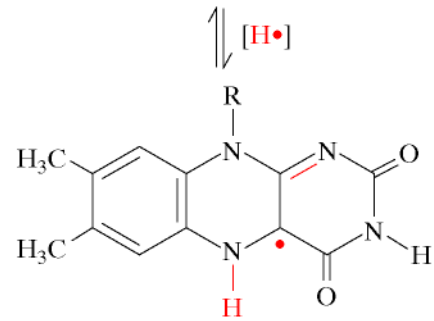


CHE DANNI POSSONO PROVOCARE?

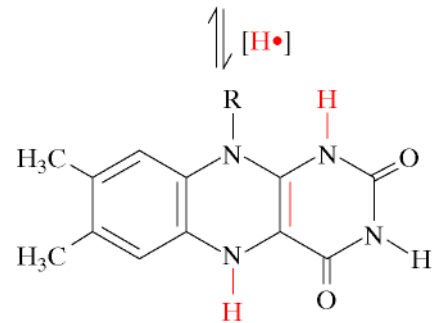




Flavina mononucleotide (FMN)
(forma ossidata, o forma chinonica)



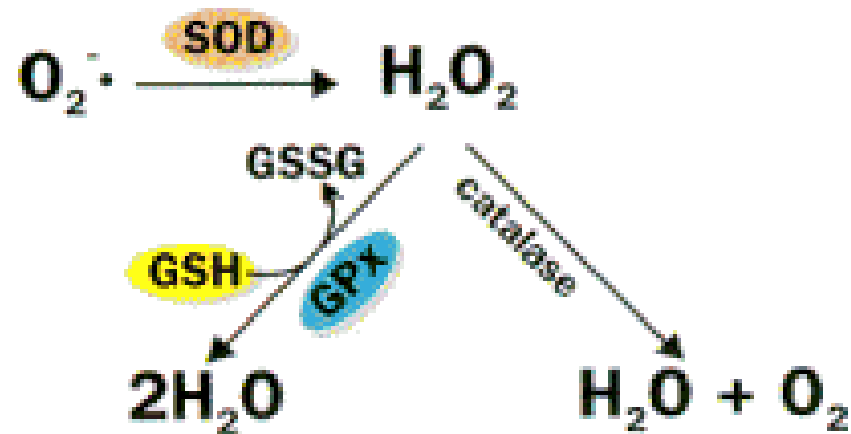
FMNH• (forma radicalica, o forma semichinonica)



FMNH₂ (forma ridotta, o forma idrochinonica)

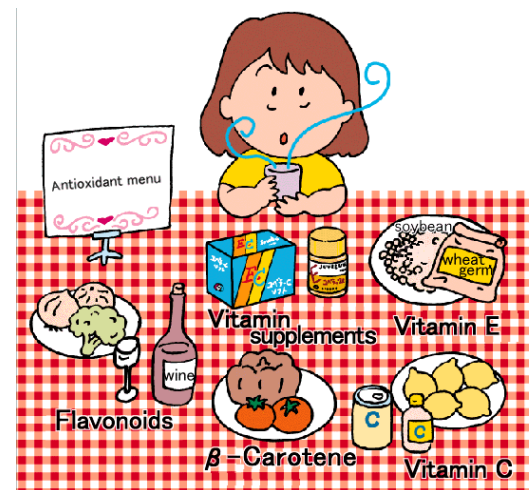
ANTIOSSIDANTI ENDOGENI

- **SOD** superossido dismutasi
 - **CAT** catalasi
 - **GPX** glutazione perossidasi
- +
- GSH** glutazione ridotto

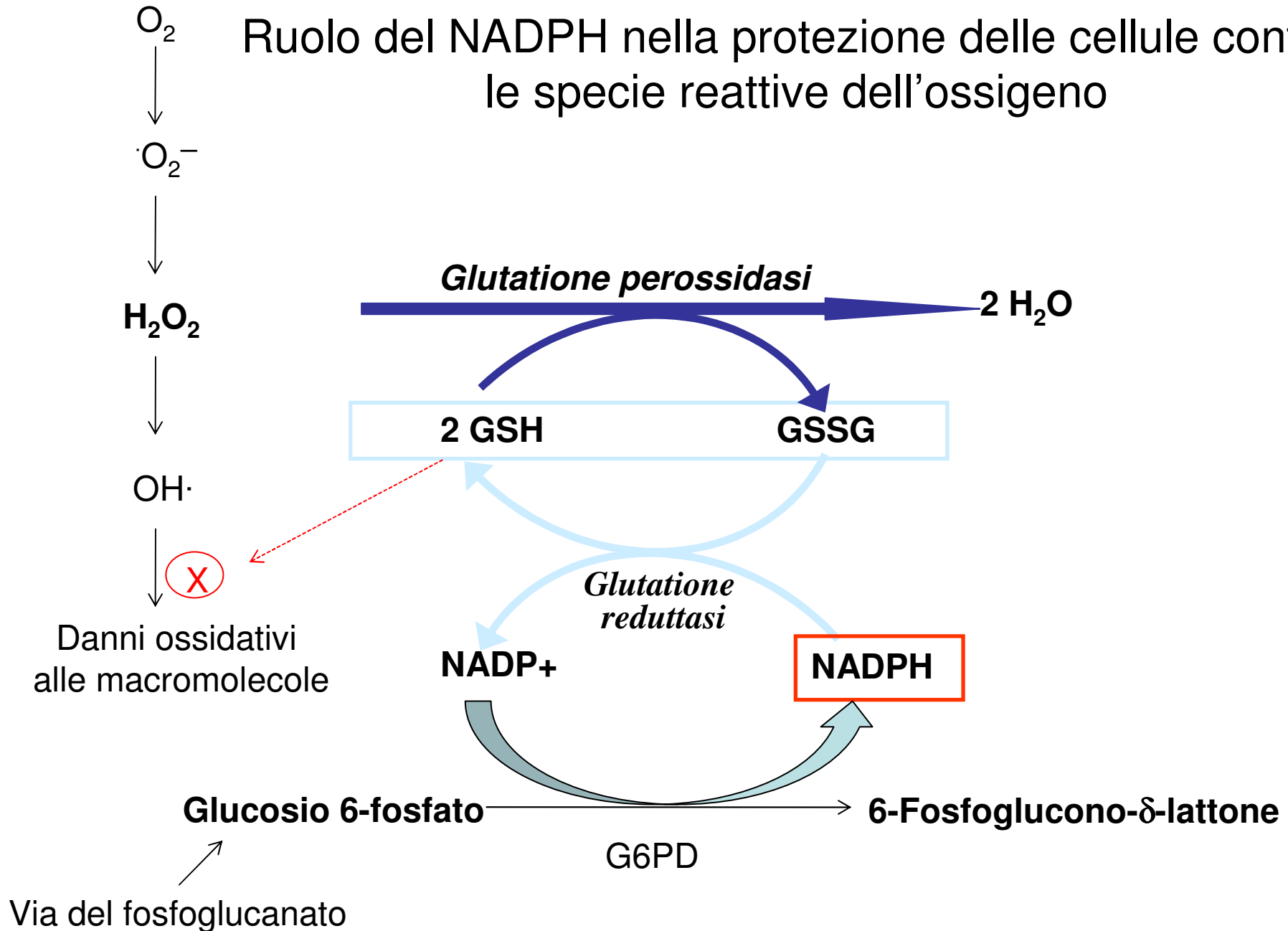


ANTIOSSIDANTI ESOGENI

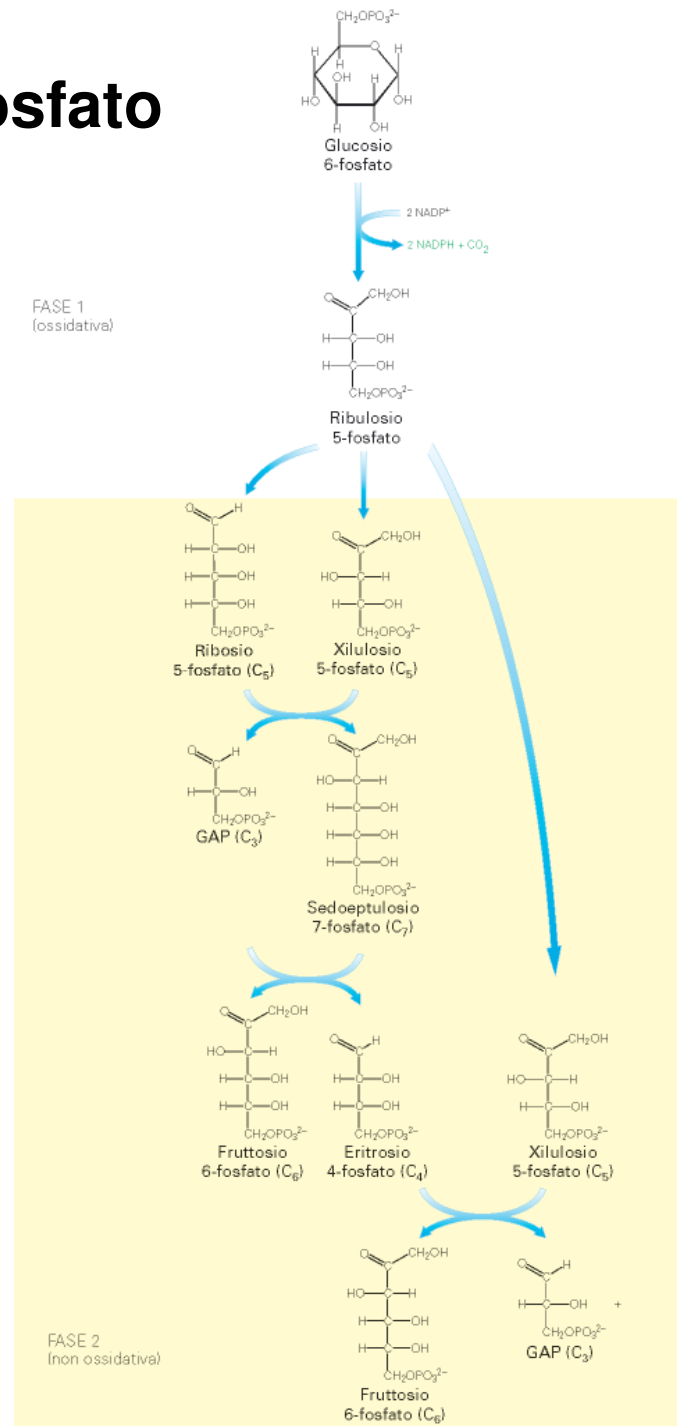
- VITAMINA E
- VITAMINA C
- VITAMINA A
- CAROTENOIDI
- FLAVONOIDI e POLIFENOLI



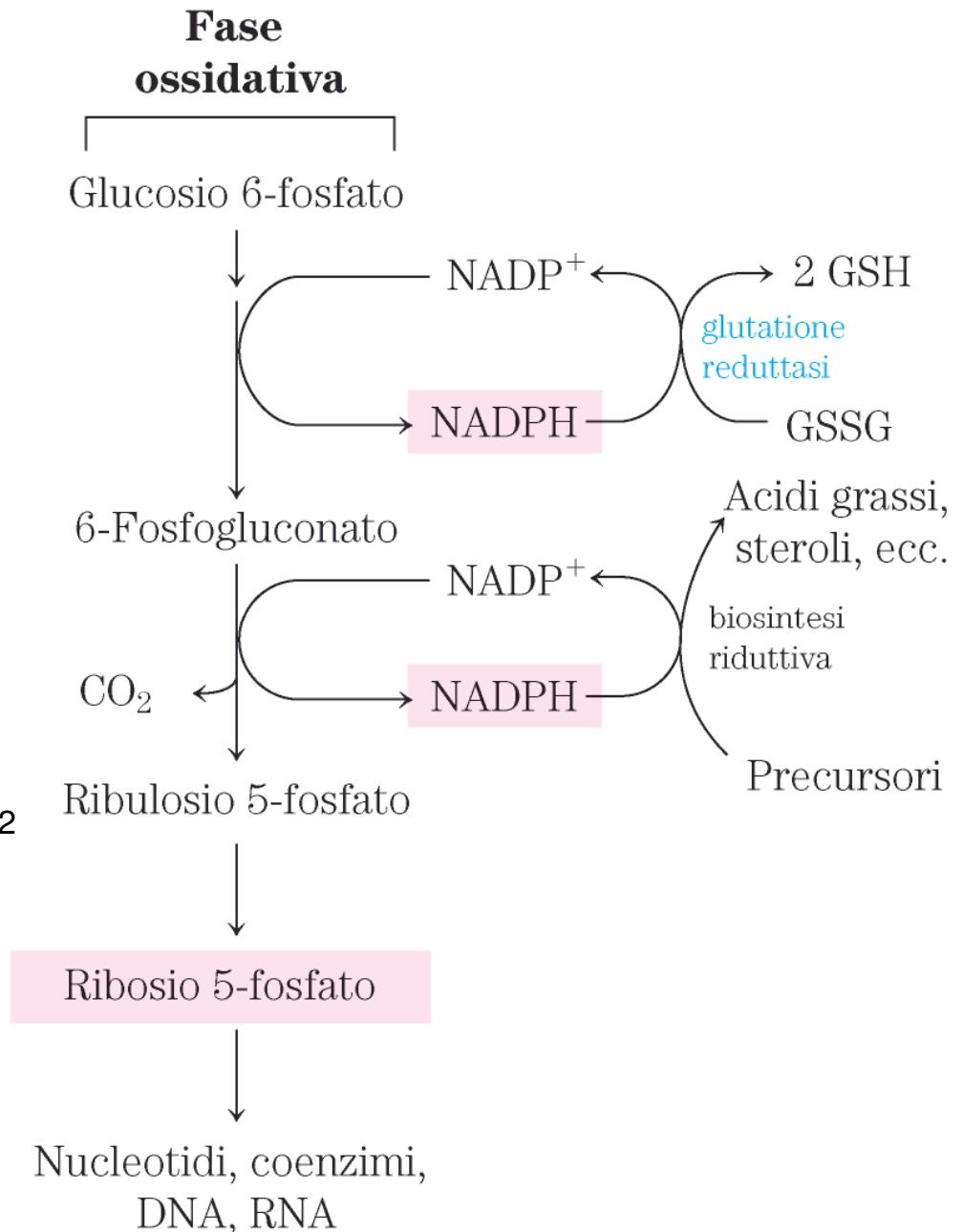
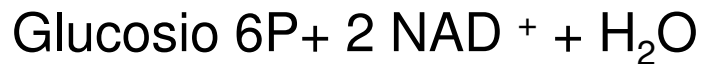
Ruolo del NADPH nella protezione delle cellule contro le specie reattive dell'ossigeno



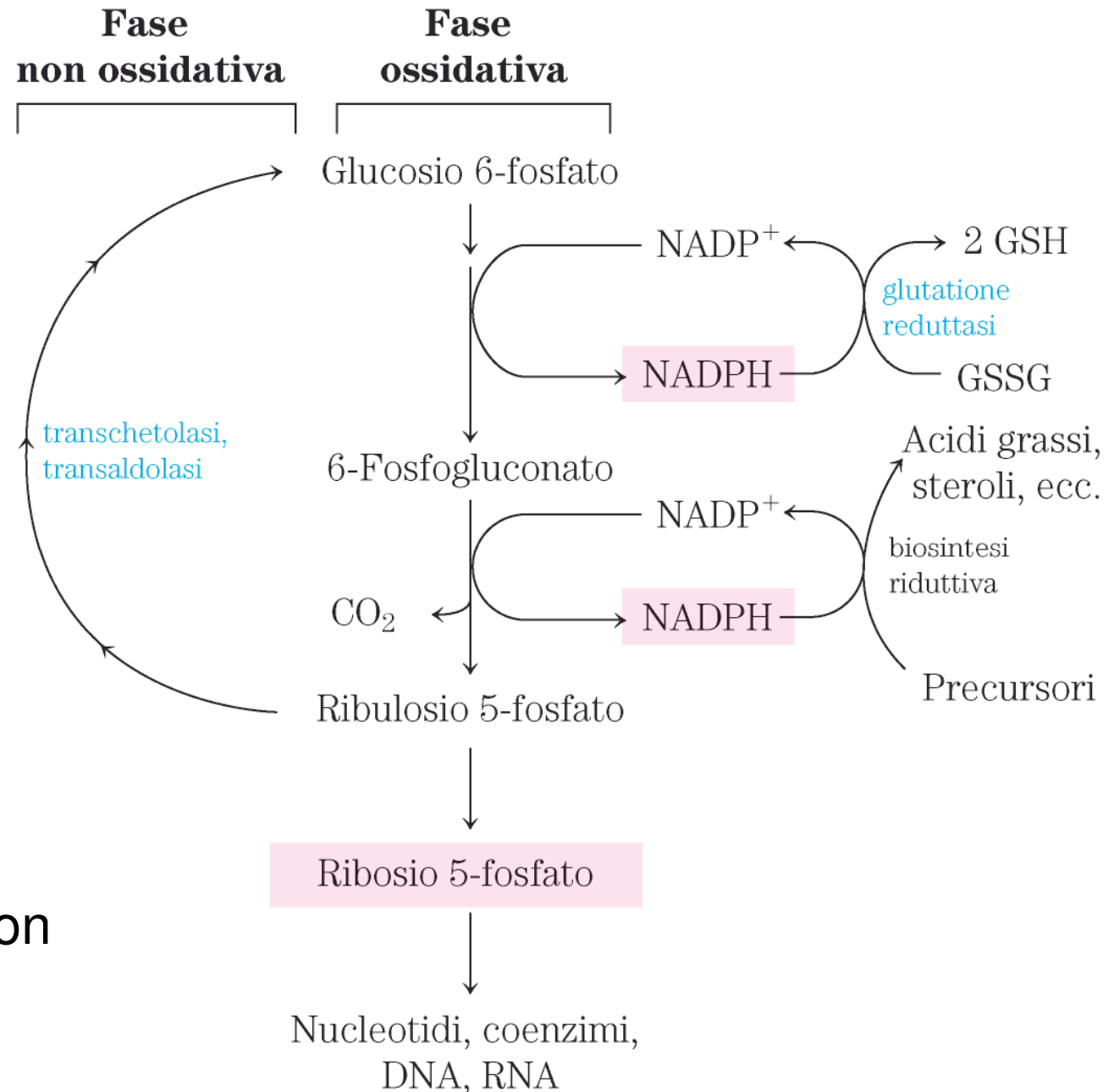
Via del pentosio fosfato



Nei tessuti in attiva proliferazione (pelle, midollo osseo, mucosa intestinale, cellule tumorali) la via del pentosio termina qui



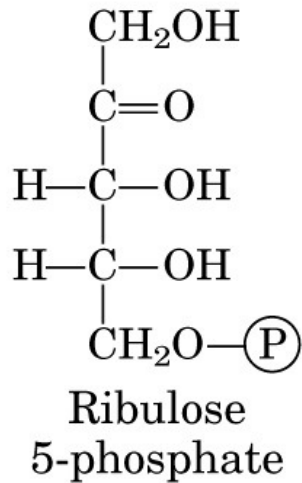
Nei tessuti che richiedono principalmente NADPH (fegato) per le biosintesi riduttive e per difendersi dai ROS (cornea) i pentosi vengono riciclati in glucosio 6P attraverso la fase non ossidativa



Fase 2

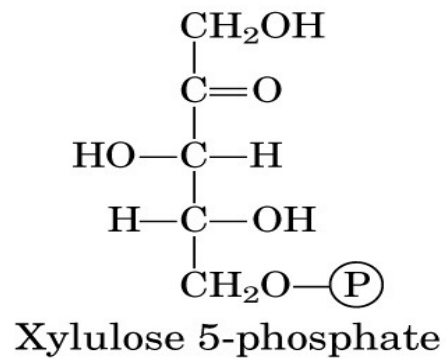
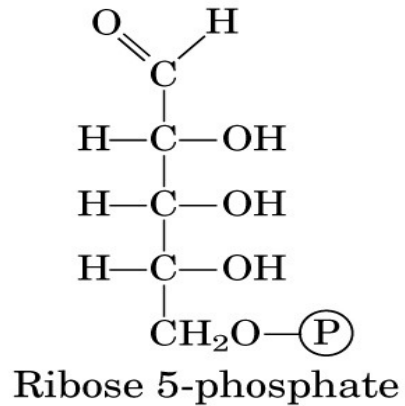
isomerizzazione chetoso-aldoso

epimerizzazione



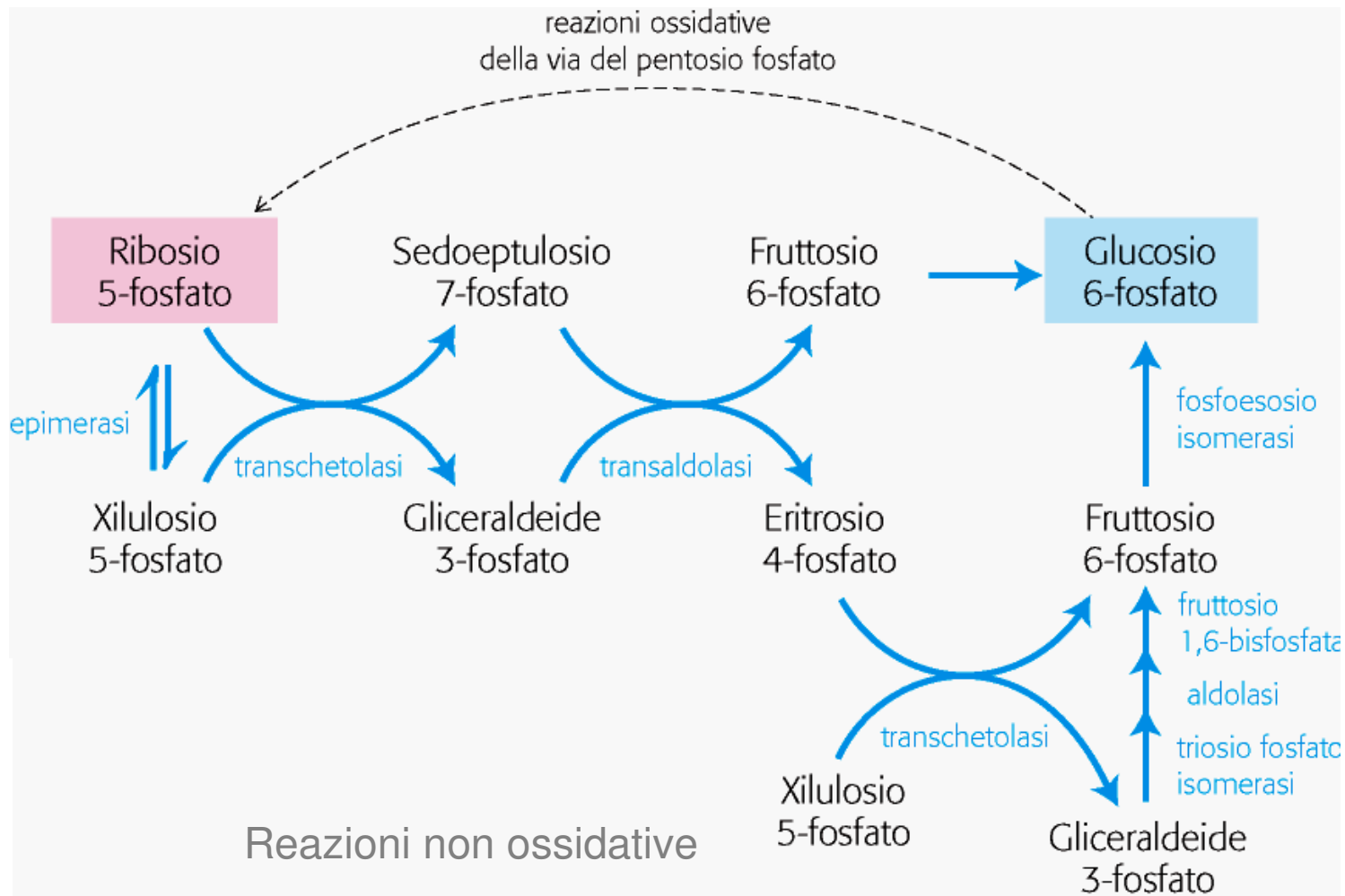
isomerasi

epimerasi

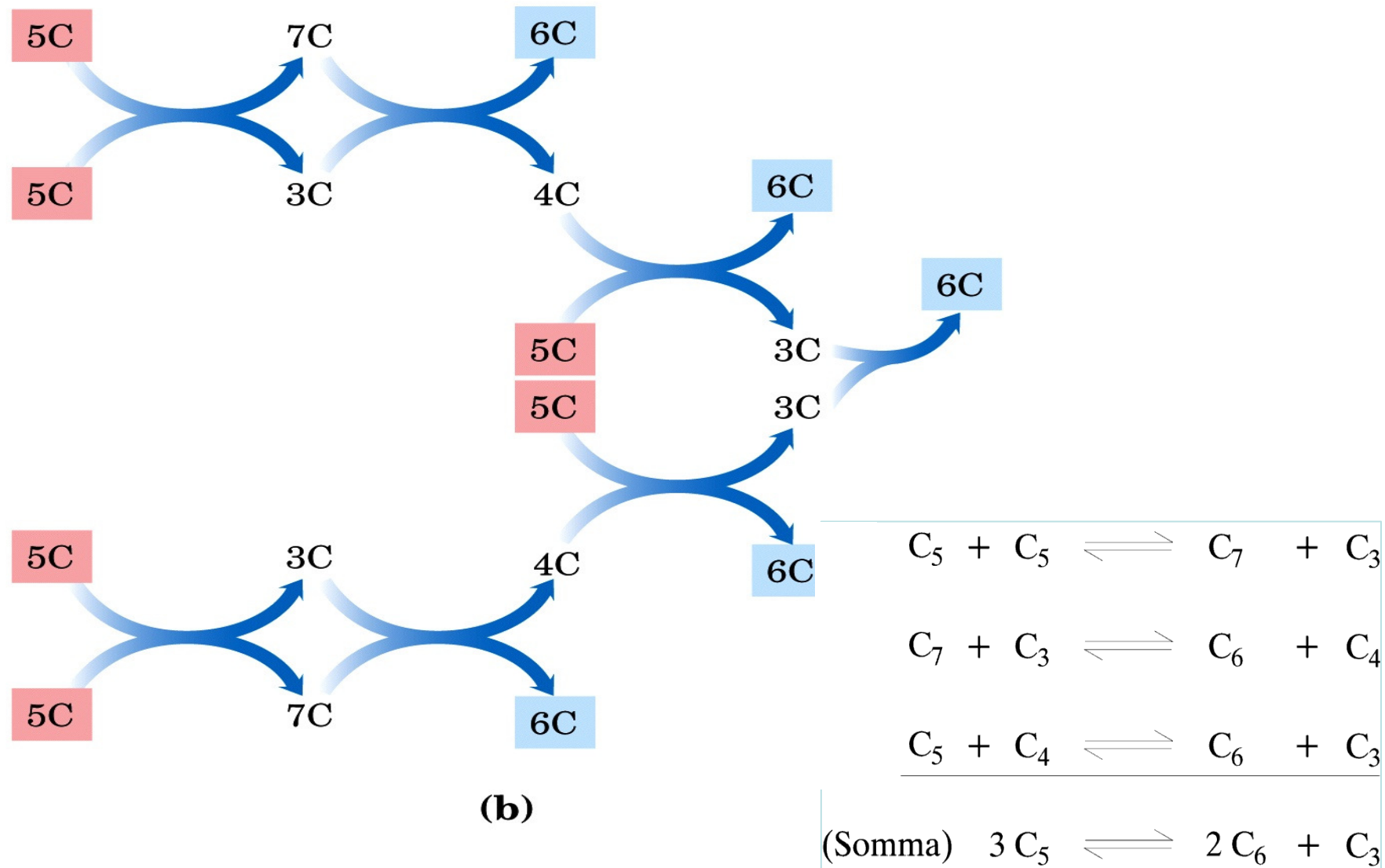


**Prevale nelle cellule
in rapida divisione**

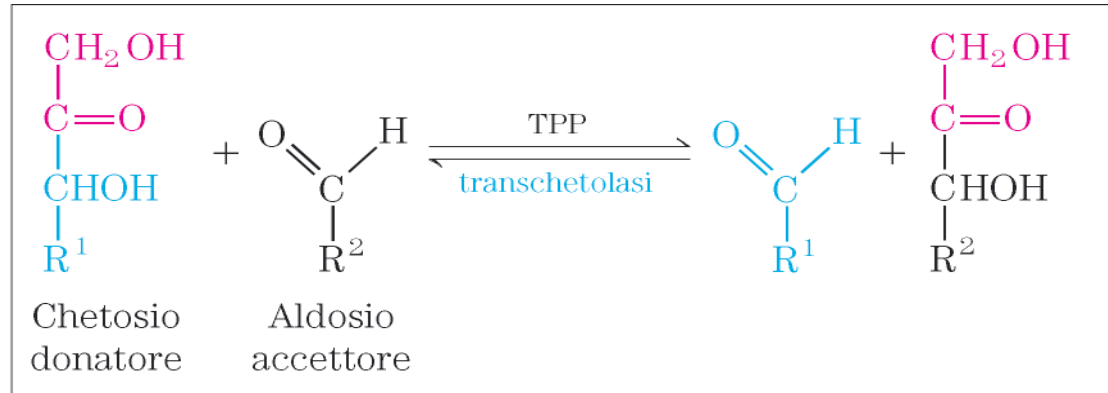
**Prodotti nel rapporto
1:2 e convertiti in
intermedi della glicolisi
nelle cellule che necessitano
principalmente di NADPH**



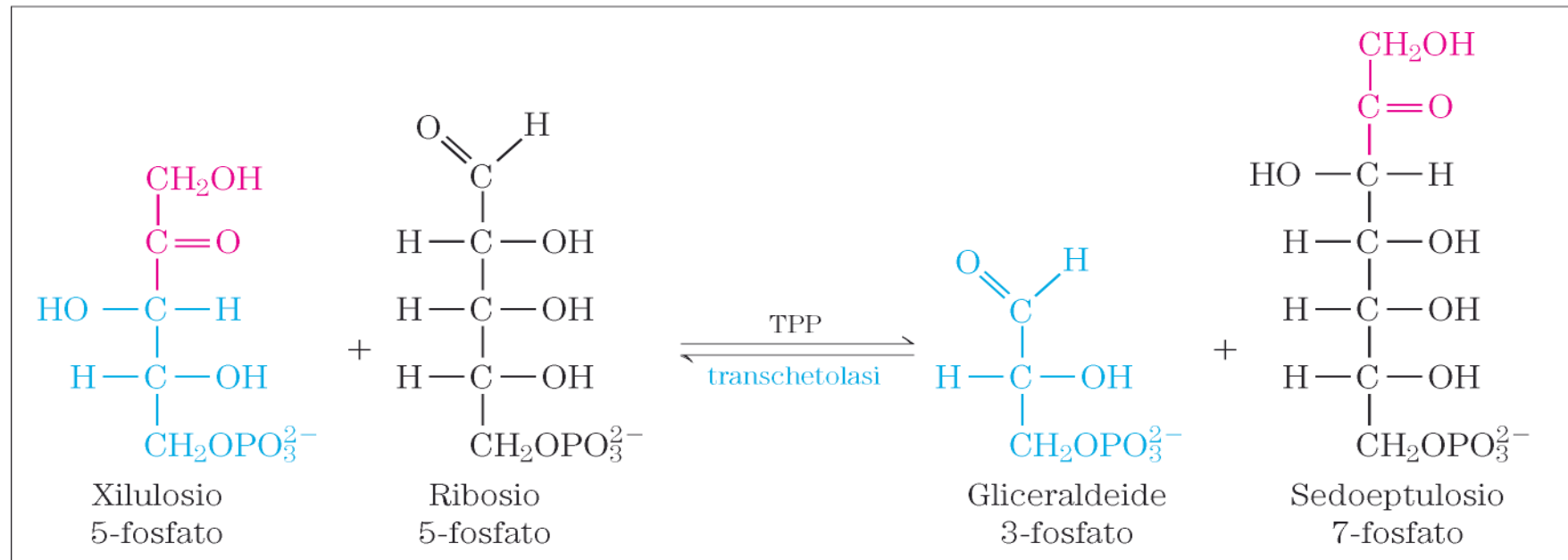
Reazioni discissione e formazione di legami C-C per la formazione di F6P e GAP



TRANSCHEVOLASI: utilizza come coenzima la tiamina pirofosfato per il trasferimento di unità a due atomi di C da un chetoso ad un aldoso



(a)



(b)

Fermentazione alcolica

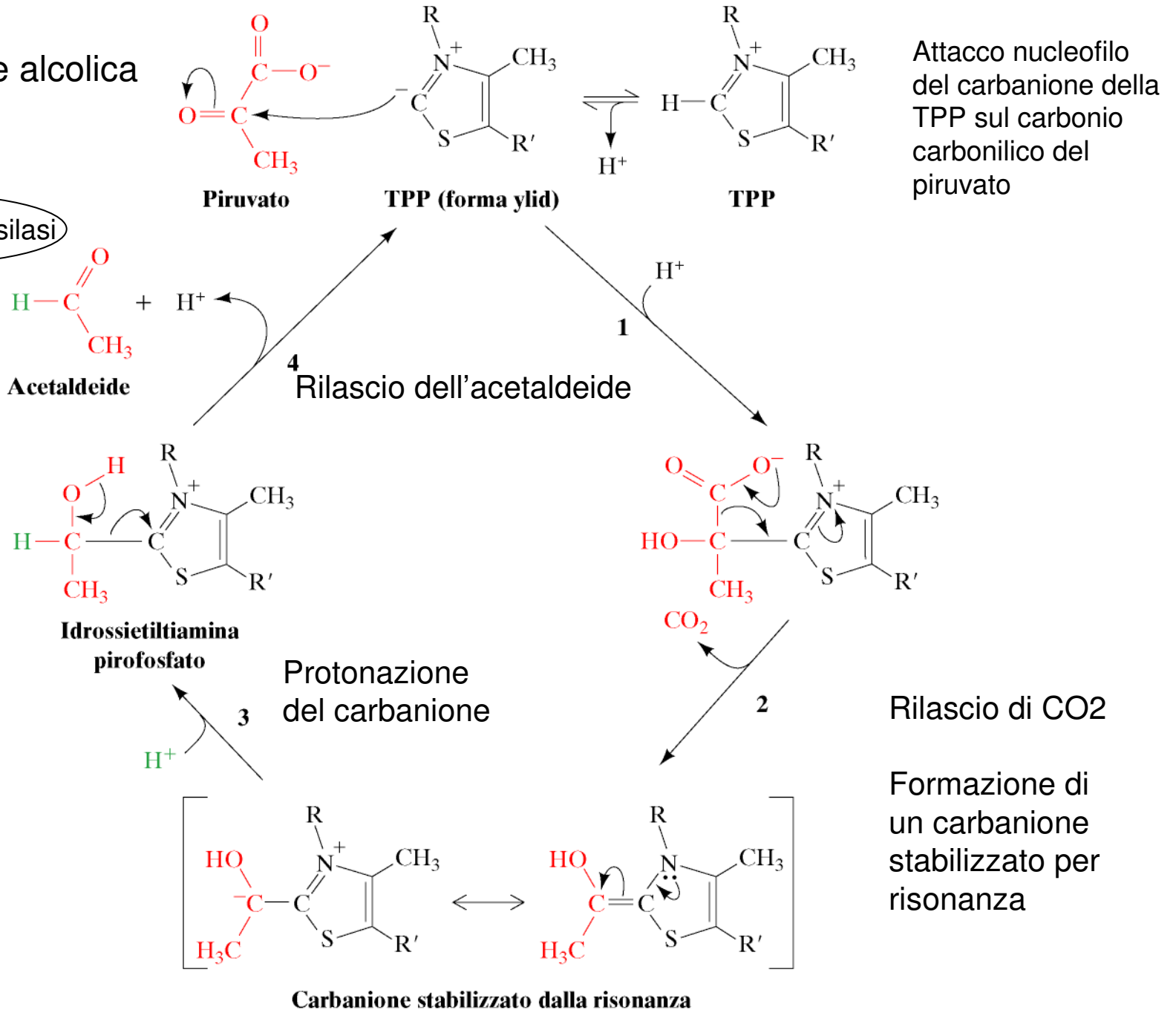
Piruvato

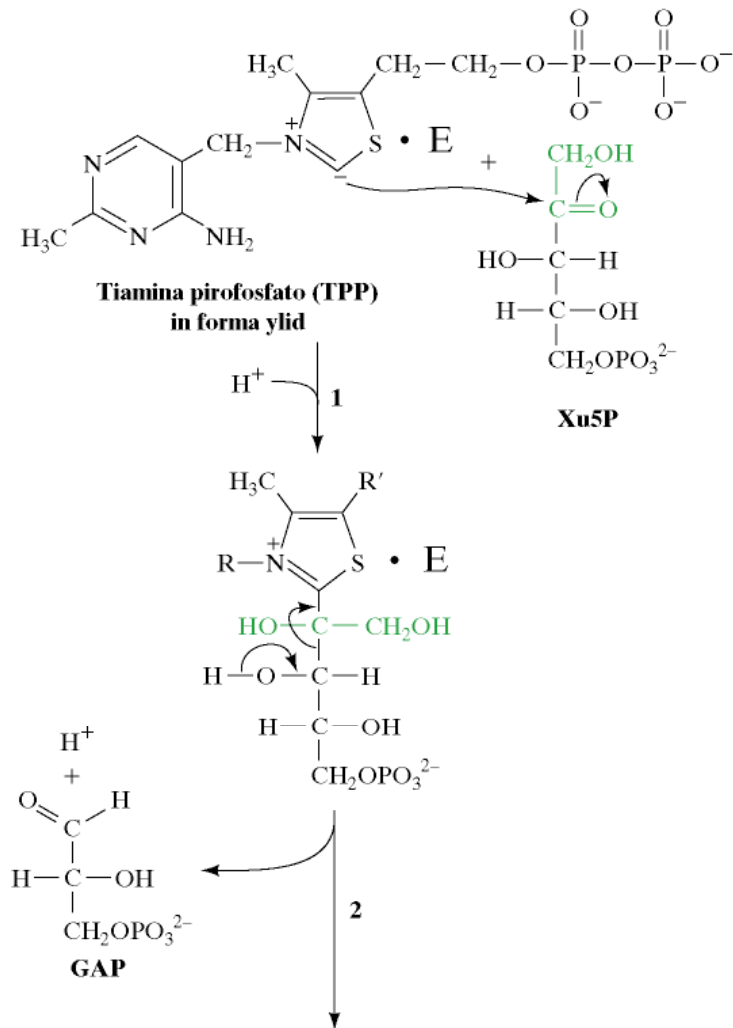
Piruvato decarbossilasi

Acetaldeide

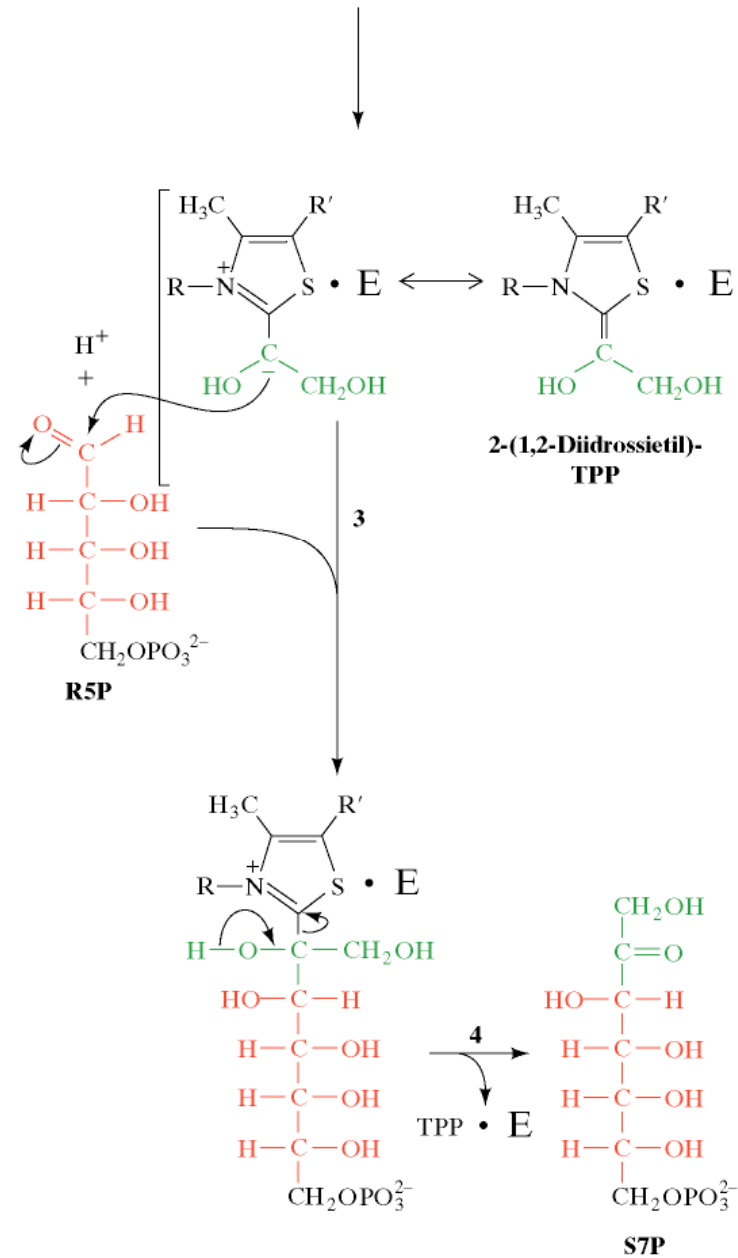
ADH

Etanolo

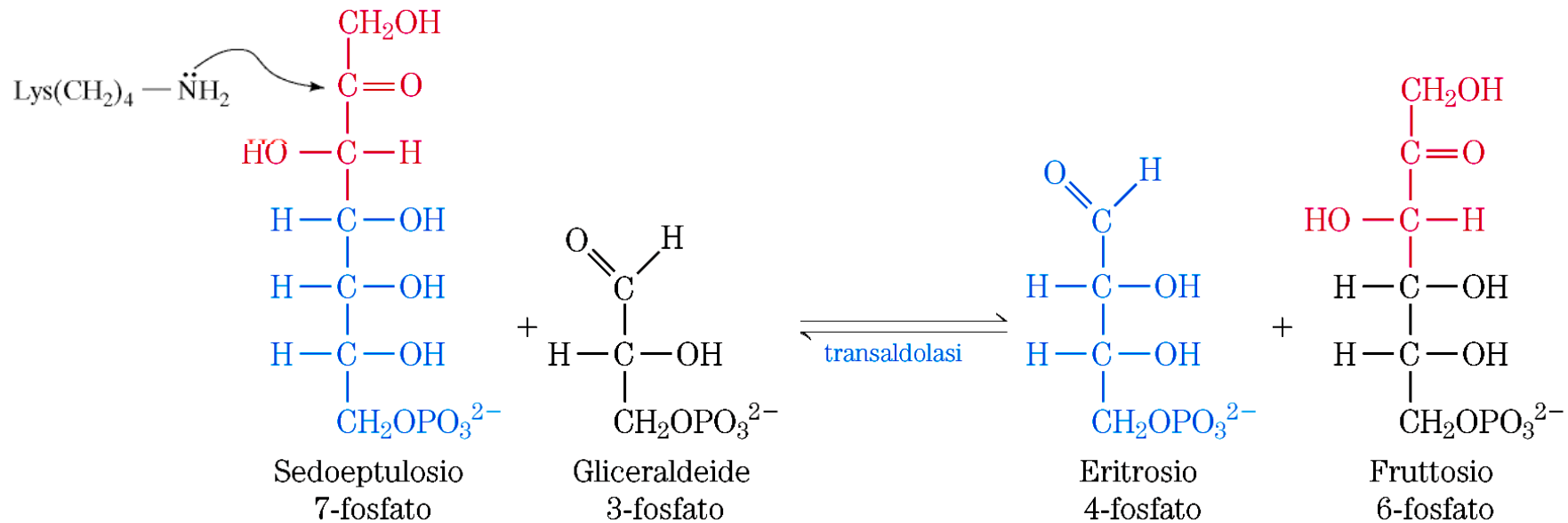


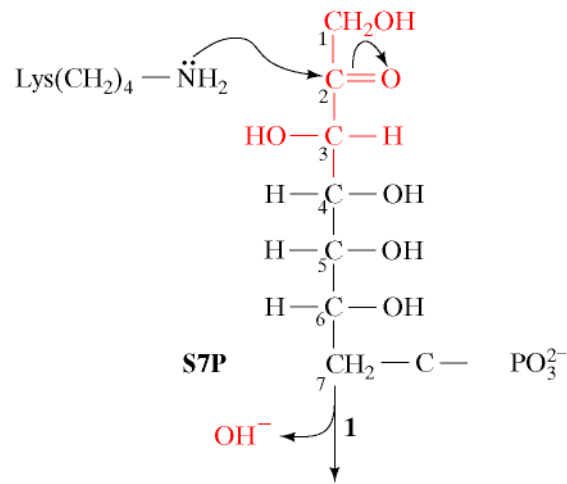


Stabilizzazione per risonanza

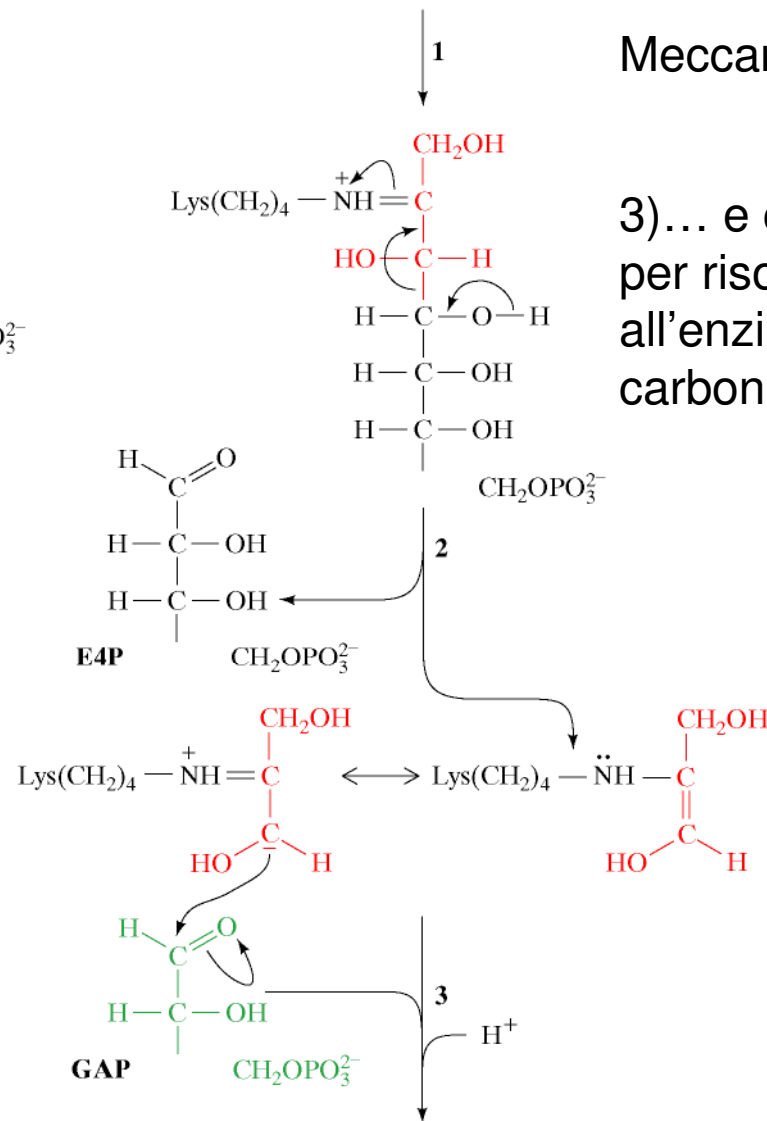


TRANSALDOLASI: catalizza il trasferimento di un frammento a tre atomi di C.
 Si forma un intermedio covalente con il gruppo ε-amminico di un residuo di Lys del sito attivo





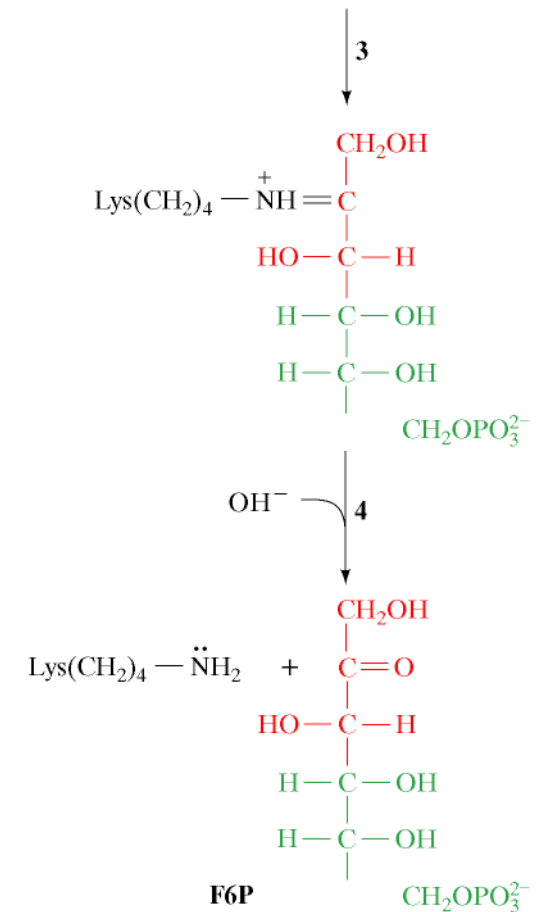
1) Il gruppo ϵ amminico della Lys forma una base di Schiff con il gruppo carbonilico del S7P



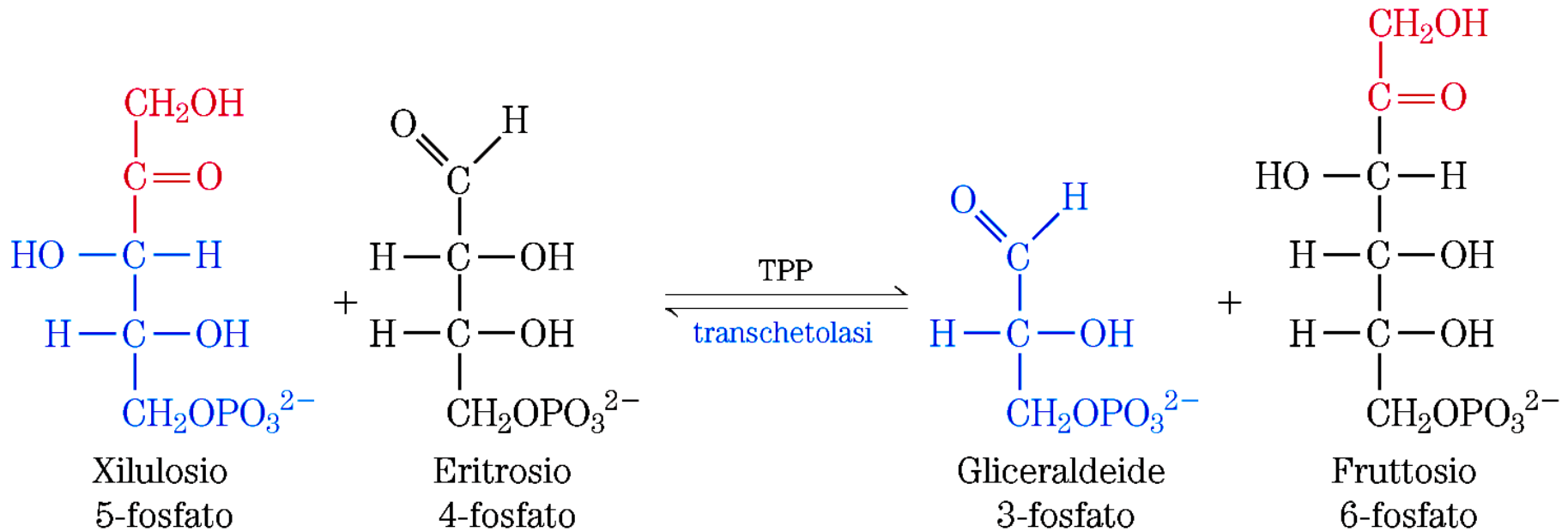
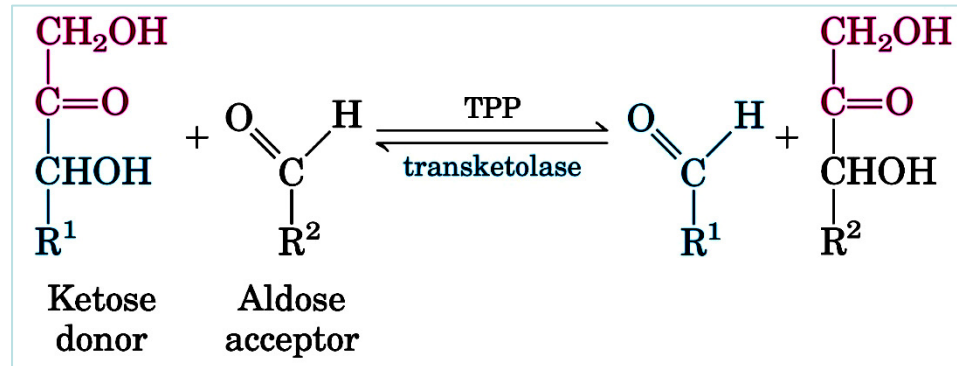
2) Scissione aldolica tra C3 e C4 con formazione di E4P

Meccanismo della transaldolasi

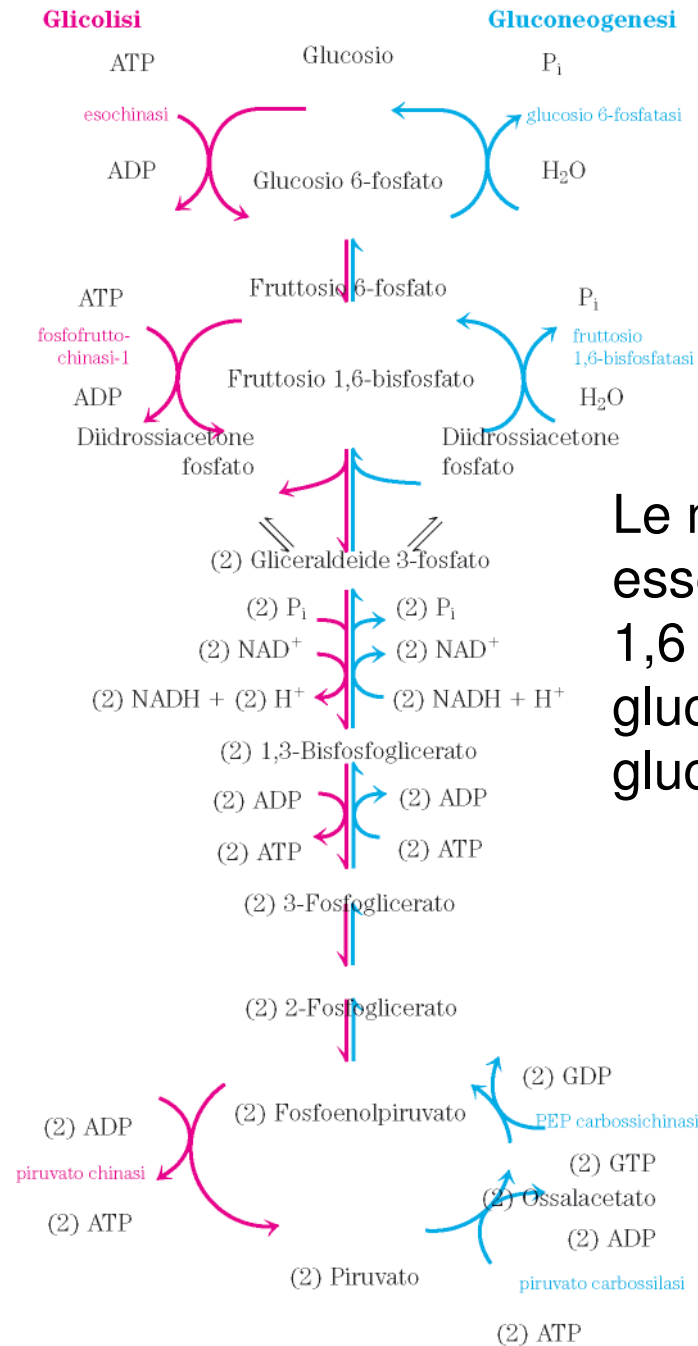
3)... e carbanione stabilizzato per risonanza legato all'enzima è addizionato a C carbonilico della GAP



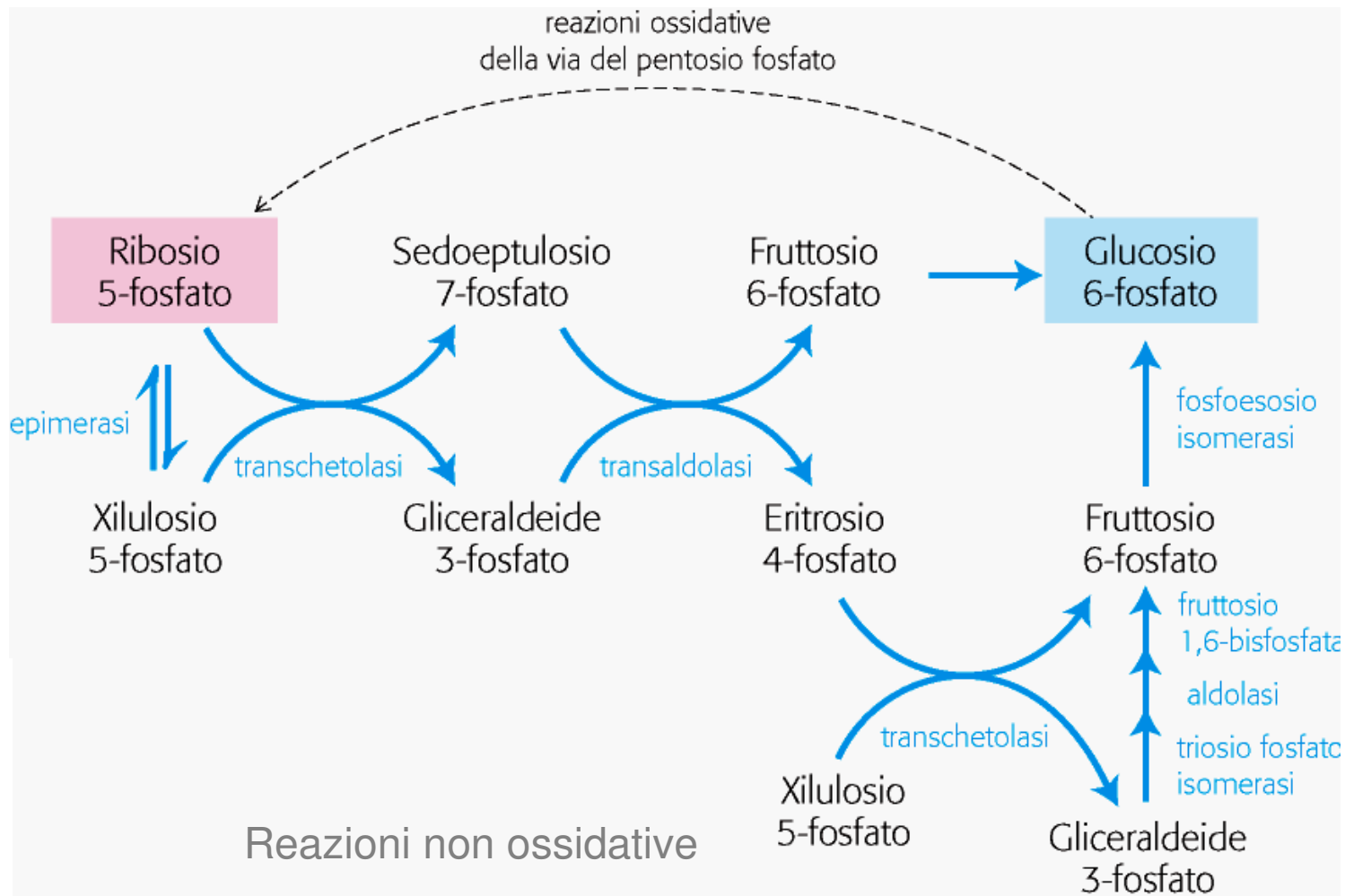
TRANSCHELOLASI



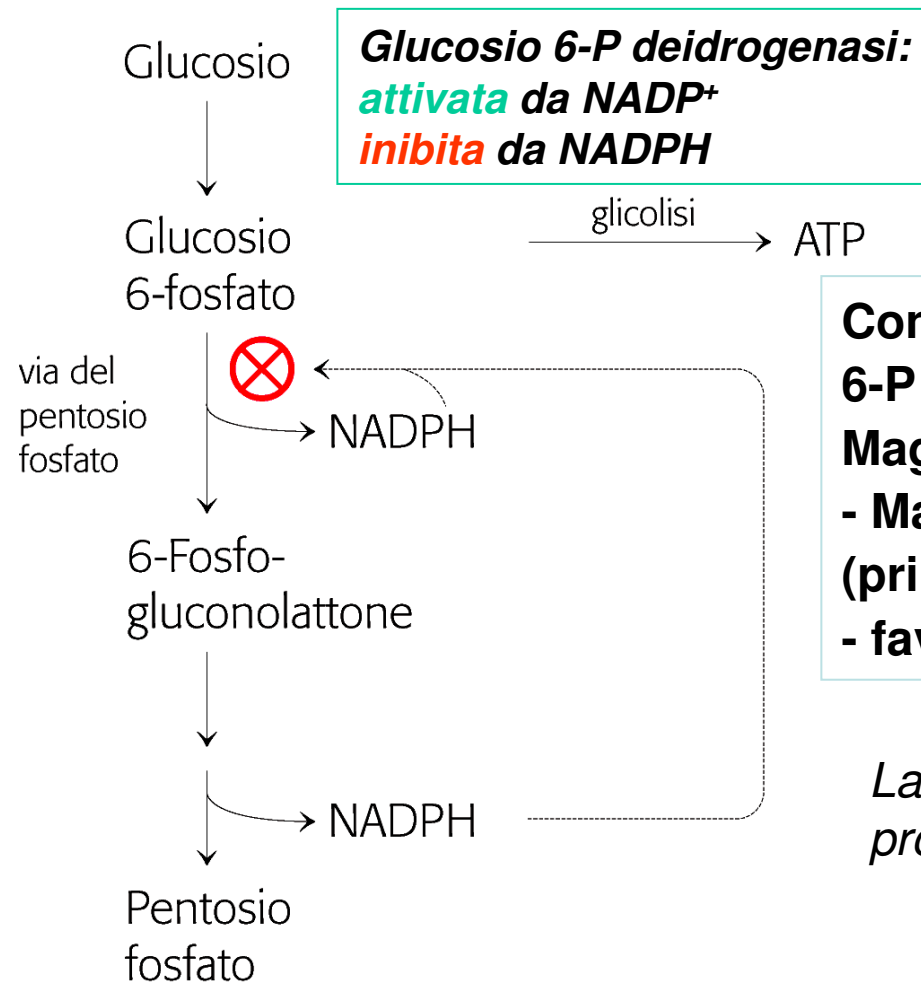
Il destino della **G3P** verso la gluconeogenesi o verso la via glicolitica è determinato dal fabbisogno relativo di pentosi fosfato, ATP, NADPH,



Le molecole di G3P possono essere convertite in fruttosio 1,6 Bifosfato e poi in glucosio 6P nella gluconeogenesi



**La velocità della via del pentosio-P
è controllata dai livelli di NADP⁺ e NADPH**



Conseguenze della carenza di glucosio 6-P deidrogenasi:
Maggiore sensibilità ai danni ossidativi:
- **Malattia emolitica indotta da farmaci (primachina)**
- **favismo (divicina)**

La carenza di glucosio 6P-deidrogenasi protegge contro la malaria

DESTINO DEL PIRUVATO

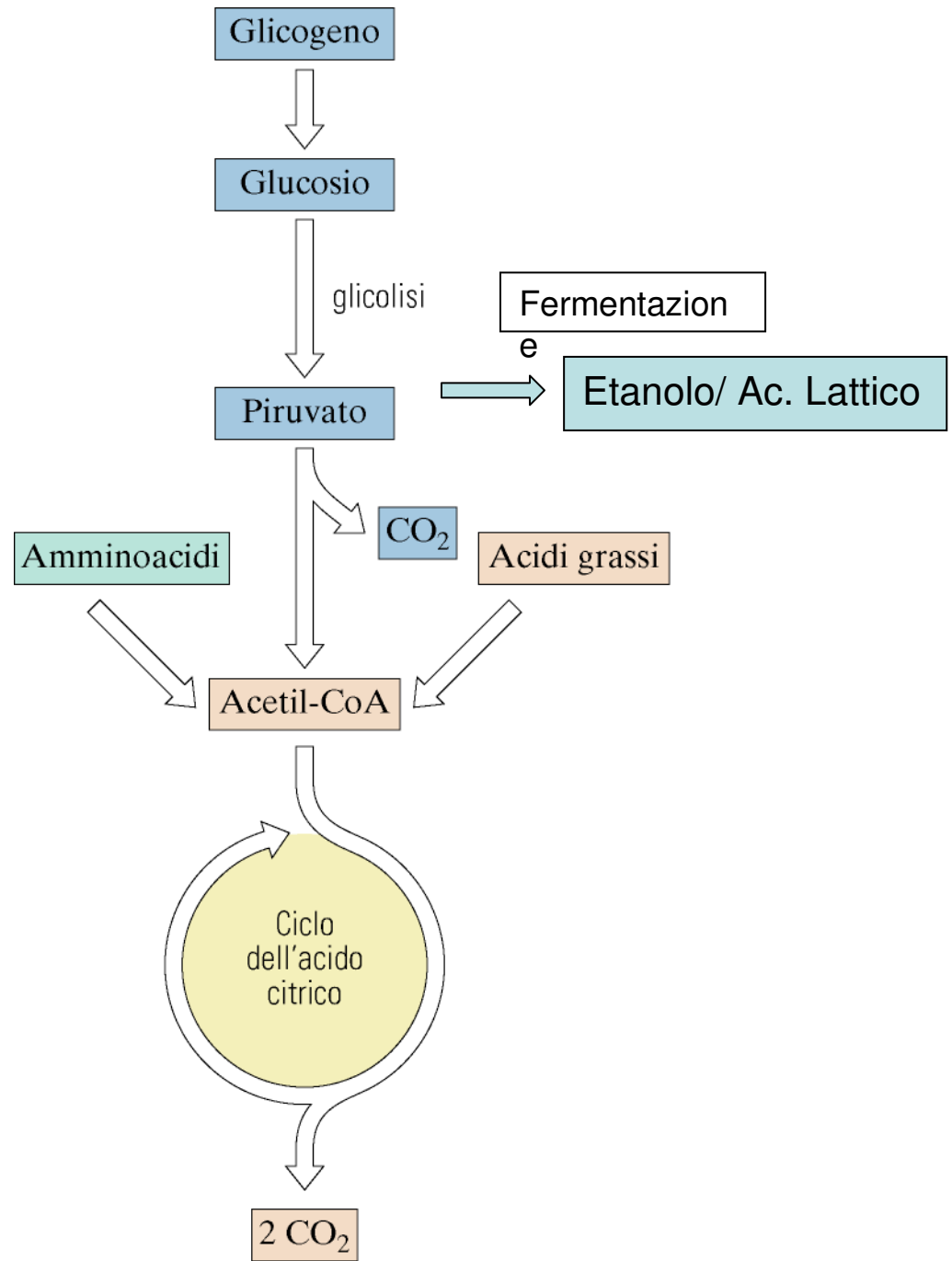
Il piruvato, può seguire due vie per fornire energia.

- La via fermentativa
- La via della respirazione cellulare

In presenza di ossigeno, il piruvato, viene ossidato completamente a CO_2 e H_2O , attraverso il processo di **respirazione cellulare**

R
e
s
p
i
r
a
z
i
o
n
e

c
e
l
l
u
l
a
r
e



Fasi della respirazione cellulare

La respirazione cellulare ha luogo in 3 fasi:

- **prima fase** : il piruvato è degradato formando un composto a 2 atomi di carbonio, ossia il gruppo acetilico inserito nell'Acetil-CoA.

-**seconda fase** : tali gruppi acetilici entrano nel ciclo dell'acido citrico che provvede a ossidarli per via enzimatica a CO_2 . In questo processo, l'energia rilasciata dall'ossidazione viene conservata mediante la riduzione contemporanea di due trasportatori di elettroni NAD^+ e FAD , che divengono NADH e FADH_2 .

-**terza fase** : i cofattori ridotti sono ossidati a loro volta liberando protoni H^+ ed elettroni. Gli elettroni vengono trasferiti attraverso trasportatori che compongono la catena respiratoria, sino all'ossigeno che si riduce formando acqua. Durante questo processo viene rilasciata una notevole quantità di energia, tramutata in ATP per mezzo della cosiddetta **fosforilazione ossidativa**