

La via glicolitica

- Caratteristiche generali
- Le reazioni della via glicolitica

Francesca Anna Scaramuzzo, PhD

Dipartimento di Scienze di Base e Applicate per l'Ingegneria - Centro di Nanotecnologie Applicate all'Ingegneria

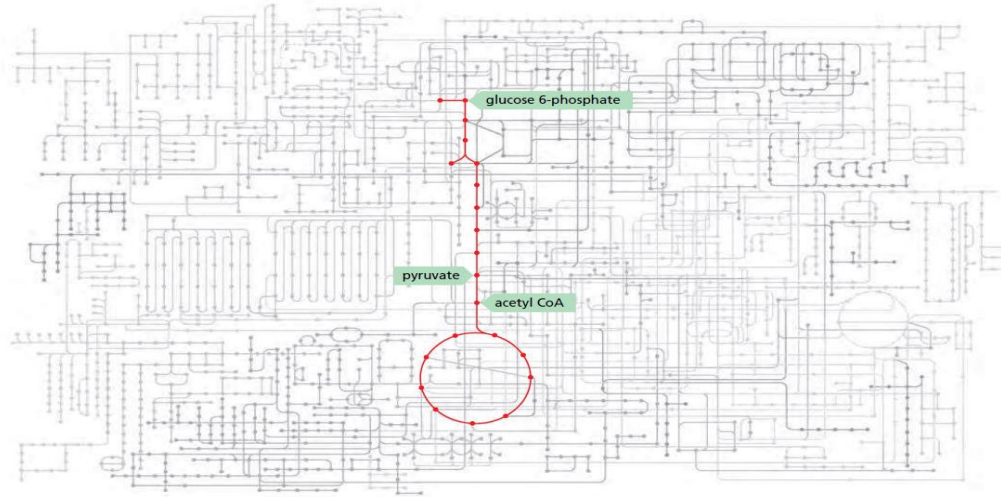
francesca.scaramuzzo@uniroma1.it

Generalità

Via di degradazione del glucosio



- Insieme di 10 reazioni enzimatiche
- Fornisce gran parte dell'energia libera utilizzata per la maggior parte degli organismi
- [glucosio] nel sangue aumenta per la degradazione dei polisaccaridi o per sintesi da precursori non glucidici
- Gli enzimi della glicolisi sono localizzati nel citoplasma, liberi o associati



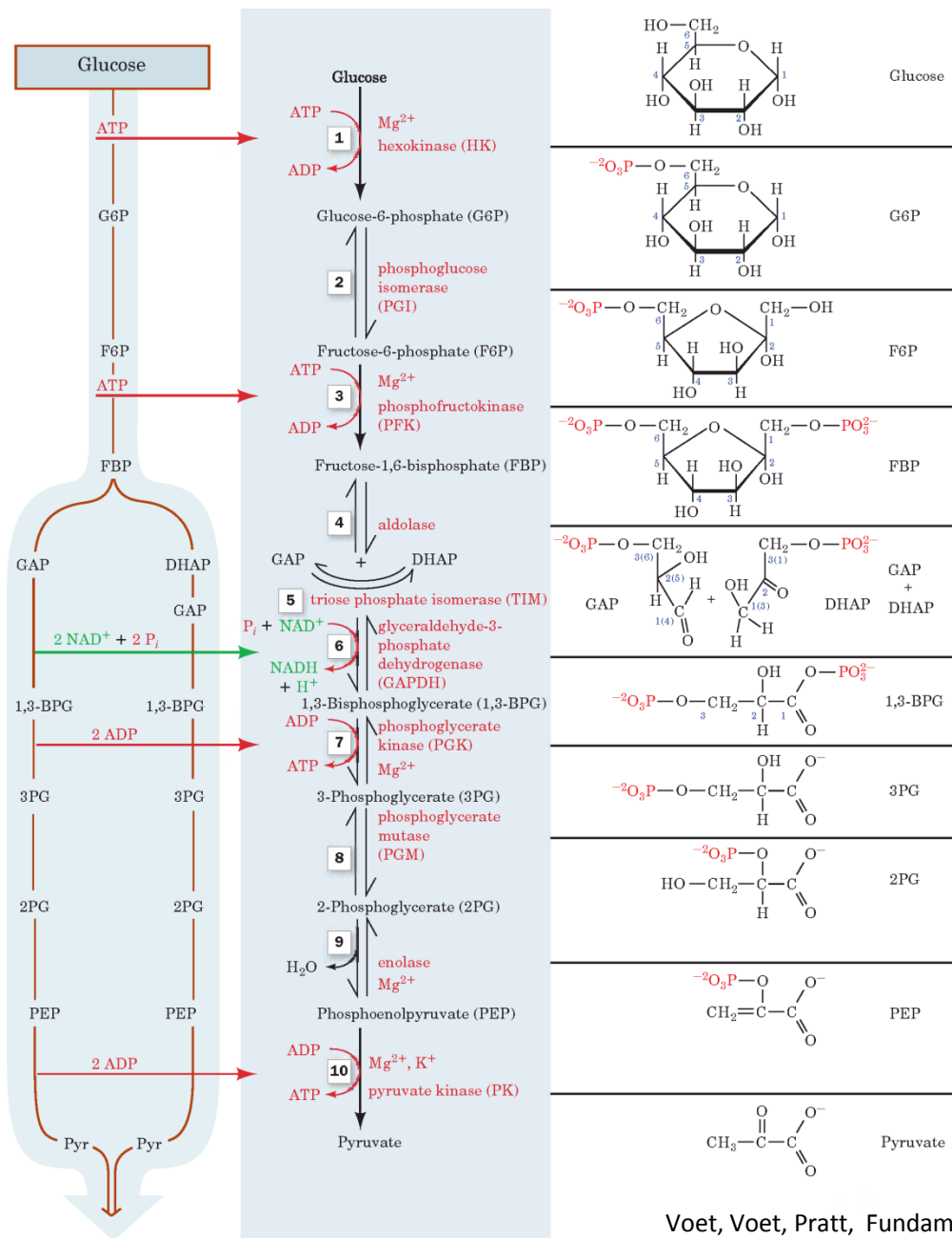
Fase I

- Reazioni 1-5
- Investimento energetico
- Glucosio scisso in 2 gliceraldeide-3-fosfato
- Consumo di 2 ATP

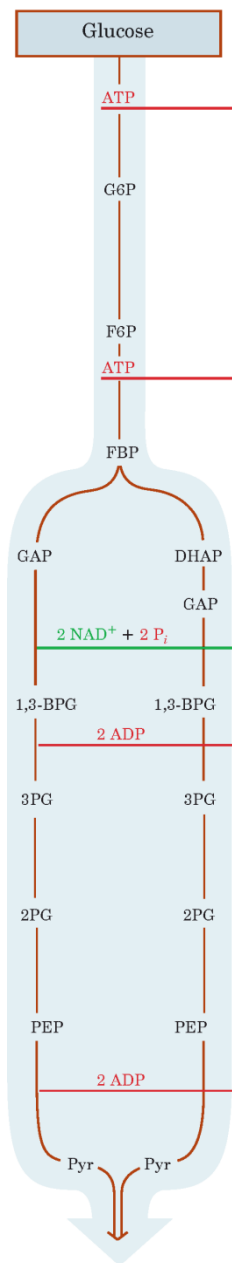
Fase II

- Reazioni 6-10
- Recupero energetico
- Gliceraldeide-3-fosfato convertito in piruvato
- Produzione di 4 ATP

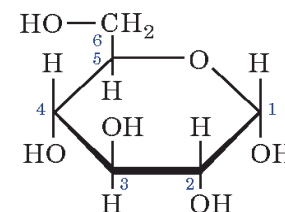
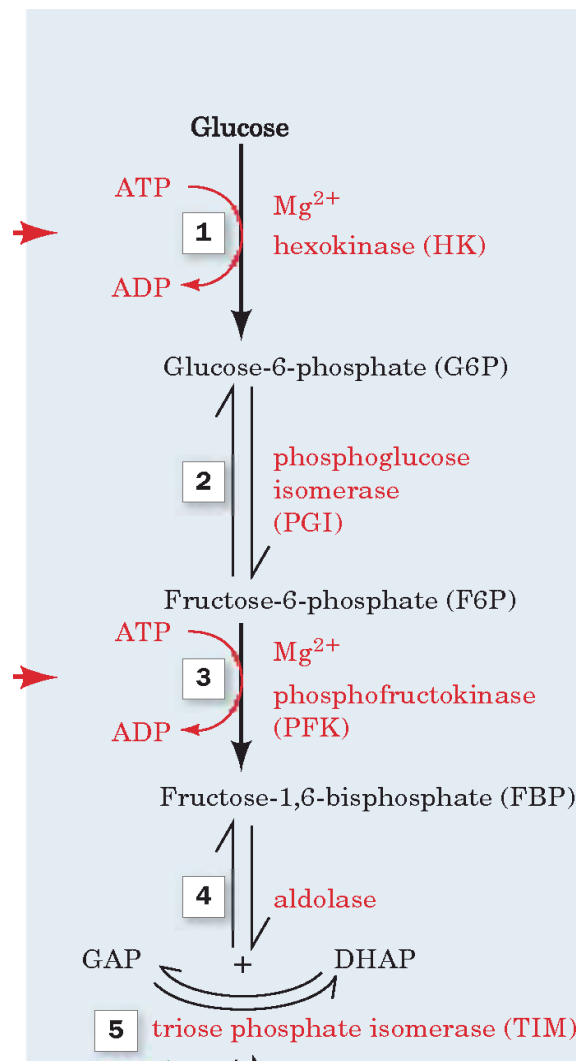
Le reazioni della via glicolitica



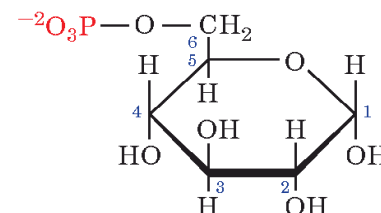
Le reazioni della via glicolitica



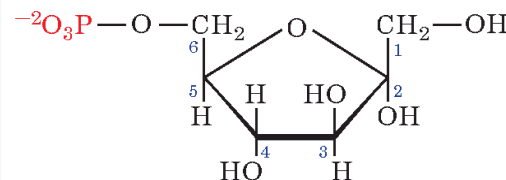
Reazioni 1-5



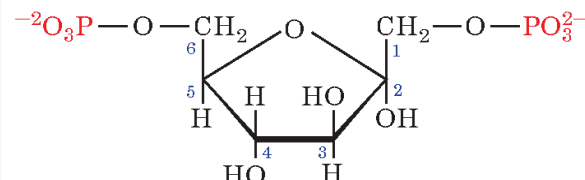
Glucose



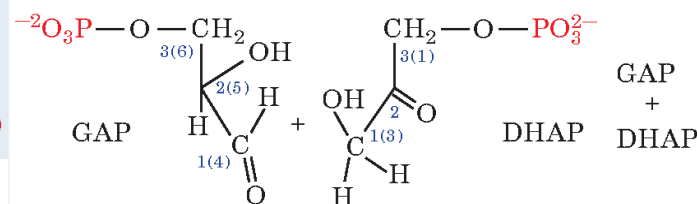
G6P



F6P

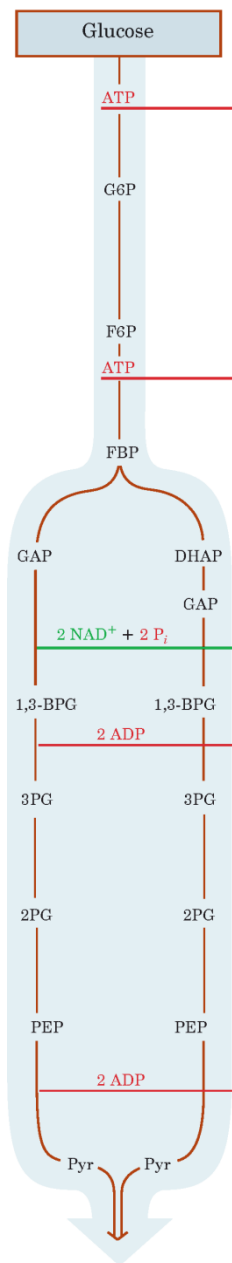


FBP

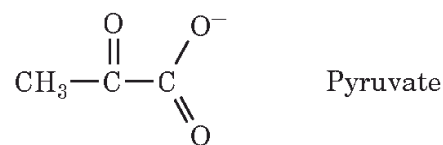
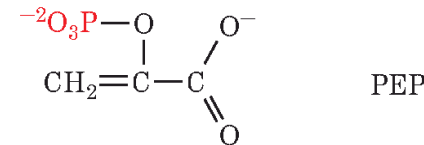
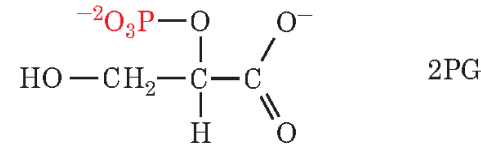
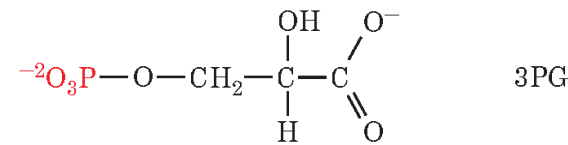
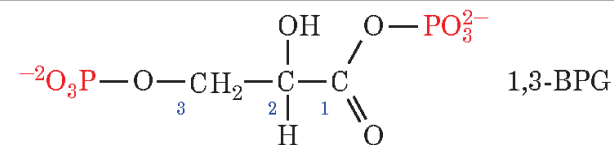
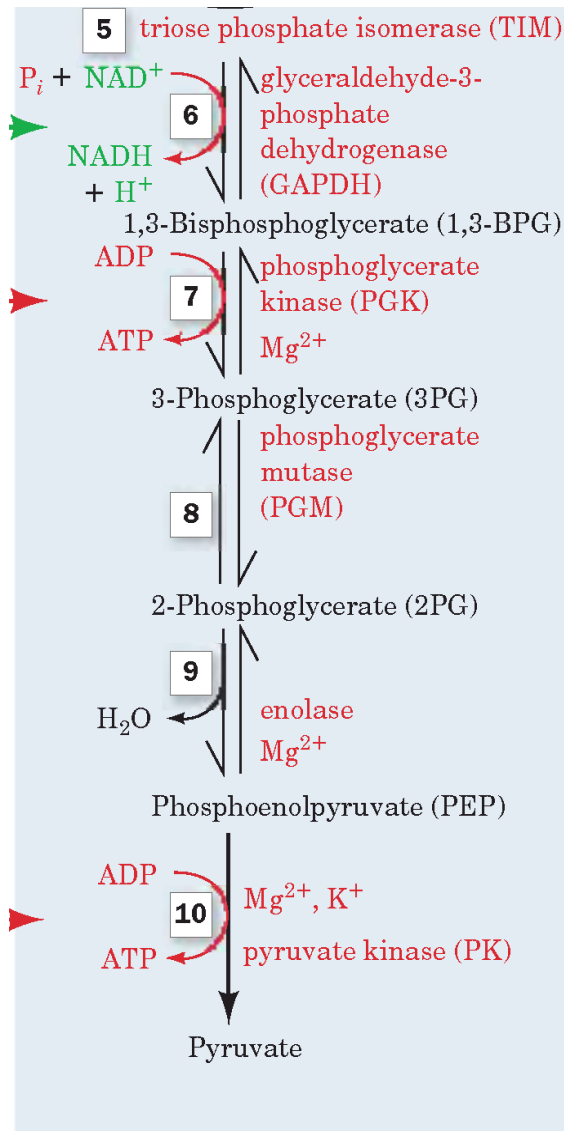


GAP + DHAP

Le reazioni della via glicolitica

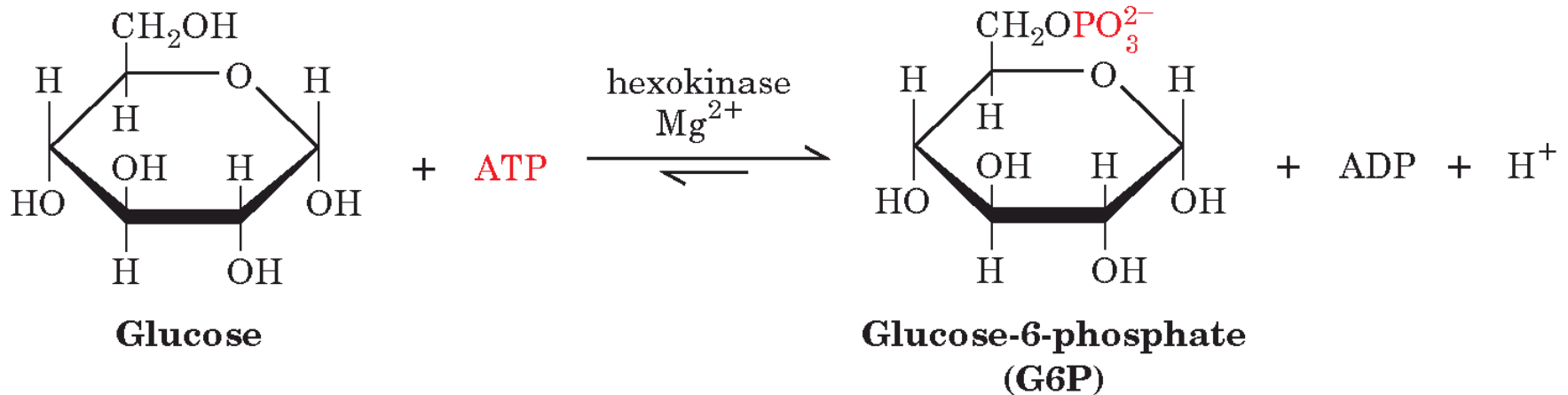


Reazioni 6-10



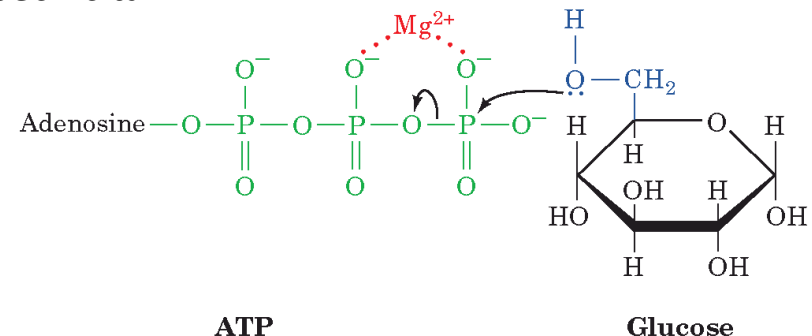
Reazione 1

Fosforilazione del glucosio (sintesi del glucosio-6-fosfato) catalizzata dall'esochinasi



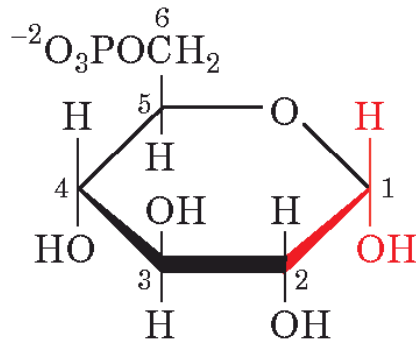
- Le chinasi trasferiscono gruppi fosforici da ATP a un metabolita
- Esochinasi: enzima ubiquitario relativamente non specifico che catalizza la fosforilazione di zuccheri esosi (e.g. D-glucosio, D-mannosio, D-fruttosio)
- Glucochinasi: chinasi delle cellule epatiche, mantiene costanti i livelli di glucosio nel sangue
- La molecola di glucosio induce un cambiamento conformazionale nell'enzima, per cui ATP e glucosio si avvicinano
- Il cambiamento conformazionale è responsabile della specificità

			$\Delta G^{\circ'} \text{ (kJ} \cdot \text{mol}^{-1}\text{)}$
Endergonic half-reaction 1	$\text{P}_i + \text{glucose}$	$\rightleftharpoons \text{glucose-6-P} + \text{H}_2\text{O}$	+13.8
Exergonic half-reaction 2	$\text{ATP} + \text{H}_2\text{O}$	$\rightleftharpoons \text{ADP} + \text{P}_i$	-30.5
Overall coupled reaction	$\text{ATP} + \text{glucose}$	$\rightleftharpoons \text{ADP} + \text{glucose-6-P}$	-16.7

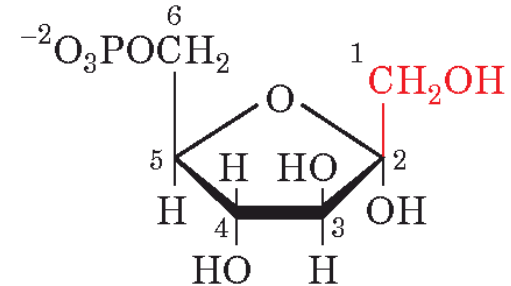
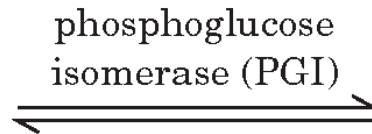


Reazione 2

Conversione del glucosio-6-fosfato a fruttosio-6-fosfato catalizzata da fosfoglucosio isomerasi

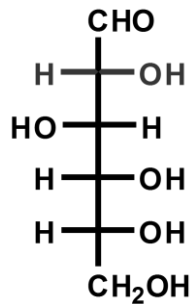


Glucose-6-phosphate (G6P)

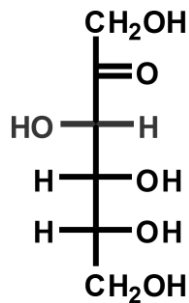


Fructose-6-phosphate (F6P)

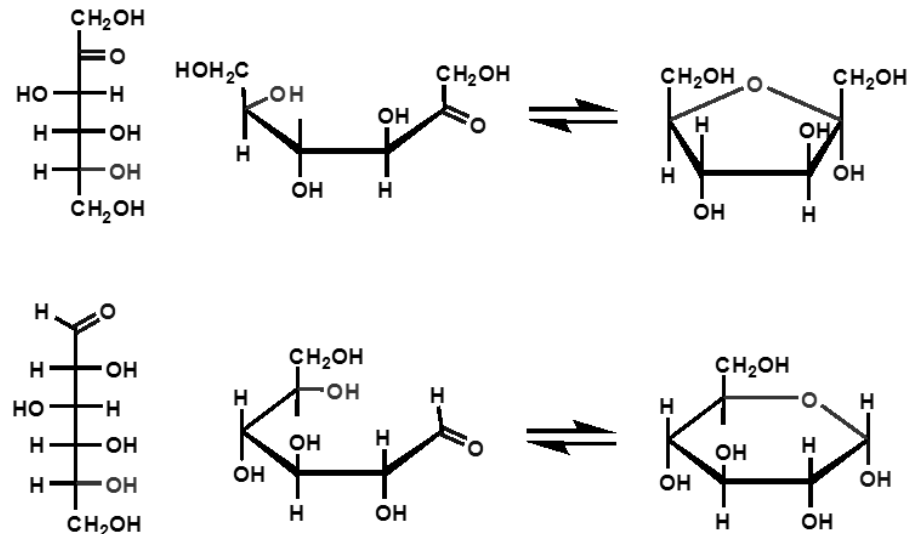
- Catalisi acido-base
- La reazione prevede l'apertura dell'anello seguita da isomerizzazione e chiusura



D-glucosio

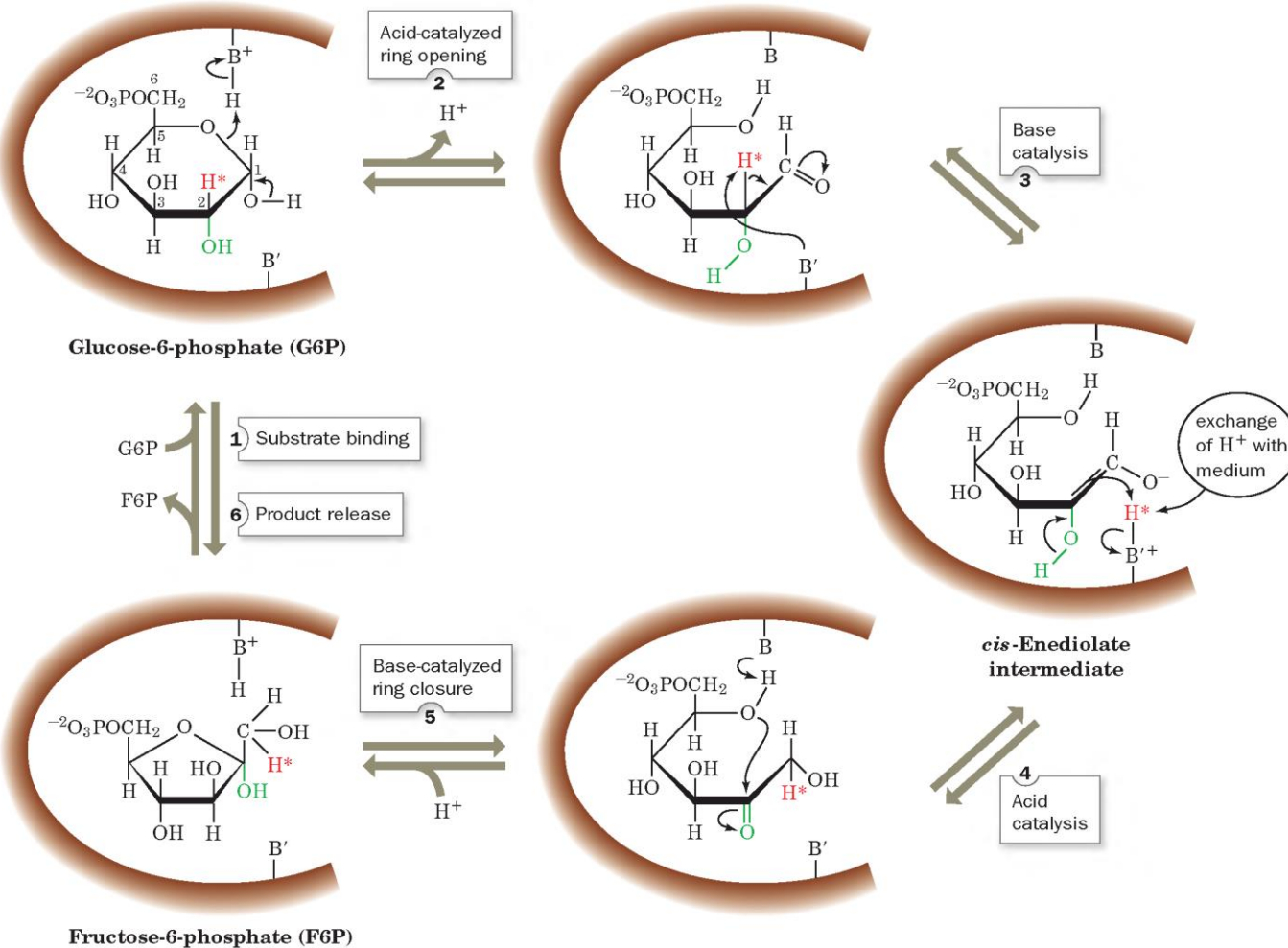


D-fruttosio



Reazione 2

Conversione del glucosio-6-fosfato a fruttosio-6-fosfato catalizzata da fosfoglucosio isomerasi



Fase I

- Si lega il substrato

Fase II

- Un acido catalizza l'apertura dell'anello

Fase III

- Una base strappa il protone acido da C2 formando un intermedio *cis*-enediolato (protone acido perché in α al carbonile)

Fase IV

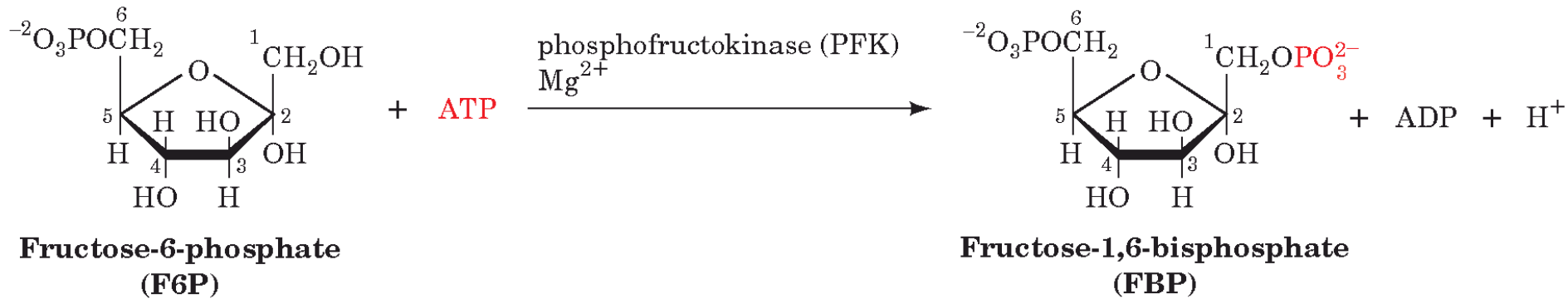
- Protone rimesso sul C1 mediante reazione di scambio protonico

Fase V

- Chiusura dell'anello e formazione dell'enzima libero

Reazione 3

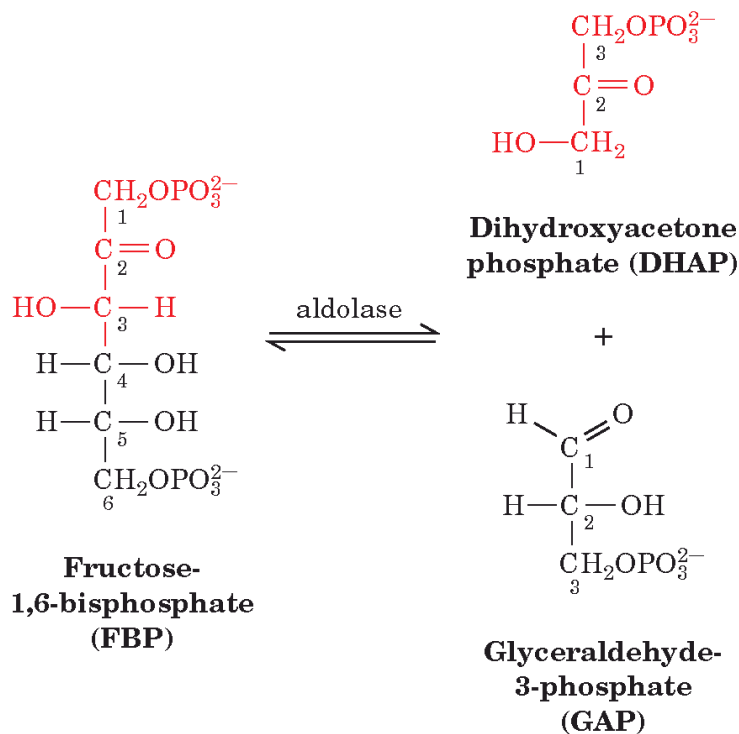
Fosforilazione del fruttosio-6-fosfato a fruttosio-1,6-bisfosfato catalizzata da fosfofruttochinasi



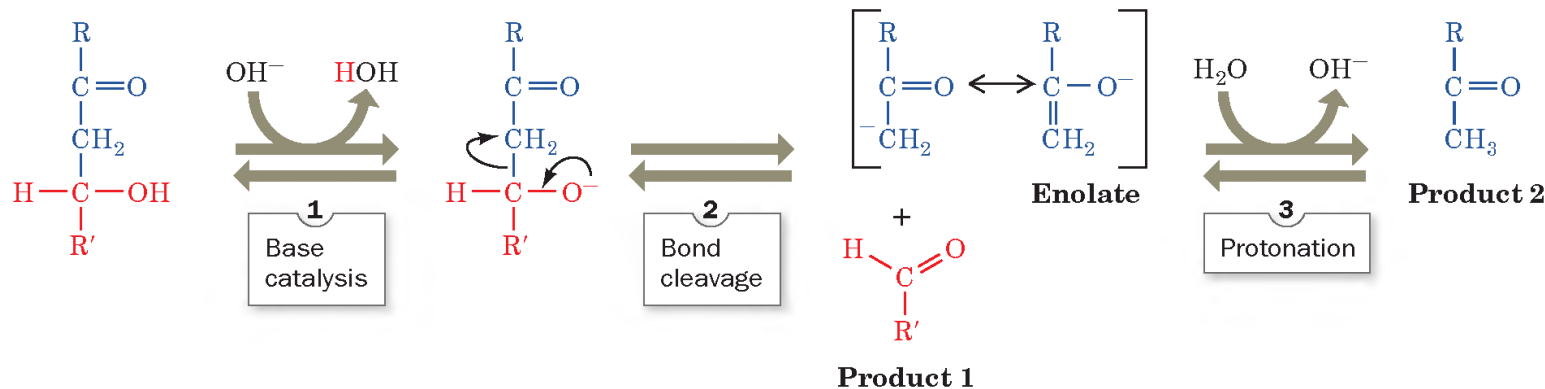
- L'enzima lavora in modo simile a esochinasi
- Fosfofruttochinasi catalizza una delle reazioni che determinano la velocità dell'intera via
- Si consuma la seconda molecola di ATP

Reazione 4

Scissione del fruttosio-1,6-bisfosfato in gliceraldeide-3-fosfato e diidrossiacetone fosfato catalizzata da aldolasi

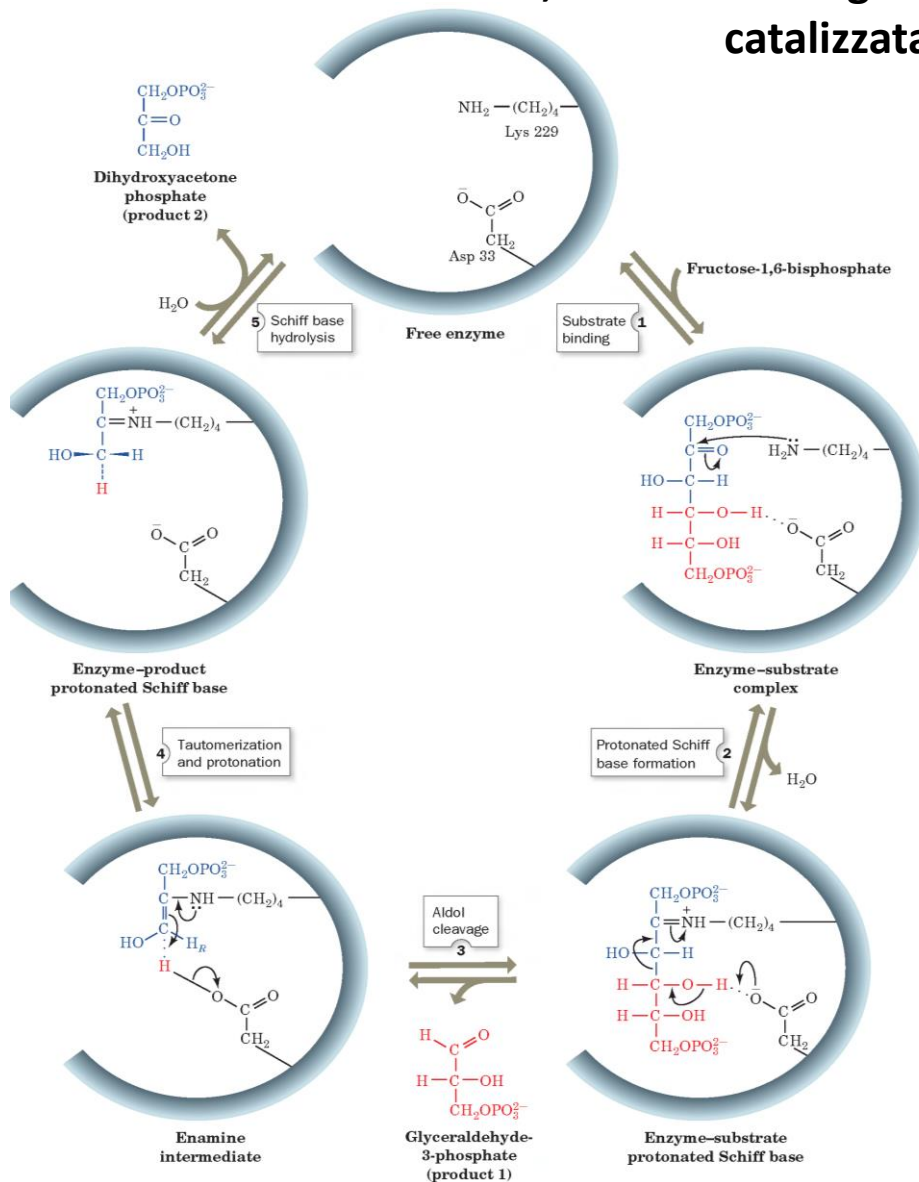


- Scissione aldolica
- Intermedio enolato stabilizzato per risonanza



Reazione 4

Scissione del fruttosio-1,6-bisfosfato in gliceraldeide-3-fosfato e diidrossiacetone fosfato catalizzata da aldolasi



Fase I

- Si lega il substrato

Fase II

- Reazione del substrato con Lys del sito attivo (base di Schiff)

Fase III

- Rottura del legame C3-C4 con formazione dell'enammina e rilascio della gliceraldeide-3-fosfato

Fase IV

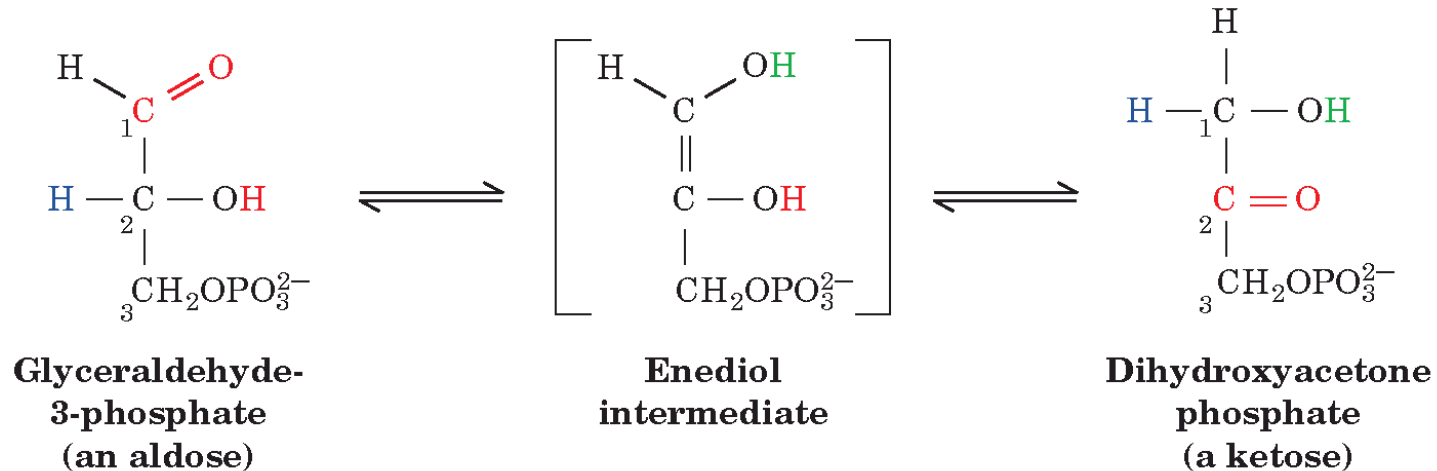
- Protonazione dell'enammina a catione imminico

Fase V

- Idrolisi del catione imminico e rilascio del diidrossiacetone fosfato

Reazione 5

Isomerizzazione del diidrossiacetone fosfato in gliceraldeide-3-fosfato catalizzata da triosio fosfato isomerasi



- Isomeri aldoso/chetoso
- Enzima con motivo a barile α/β (evoluzione divergente)

All'equilibrio:

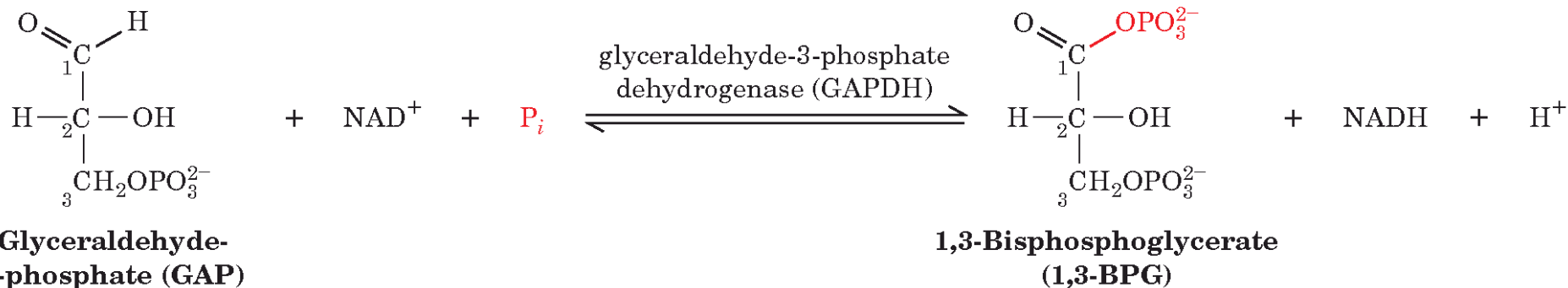
$$K = [\text{GAP}]/[\text{DHAP}] = 4.73 \times 10^{-2}.$$

$$[\text{DHAP}] \gg [\text{GAP}]$$

- GAP viene consumata nelle reazioni successive
- Una maggiore quantità di DHAP viene convertita

Reazione 6

Ossidazione di gliceraldeide-3-fosfato ad opera di NAD^+ e fosforilazione ad opera di P_i a formare 1,3-bisfosfoglicerato catalizzata da gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi



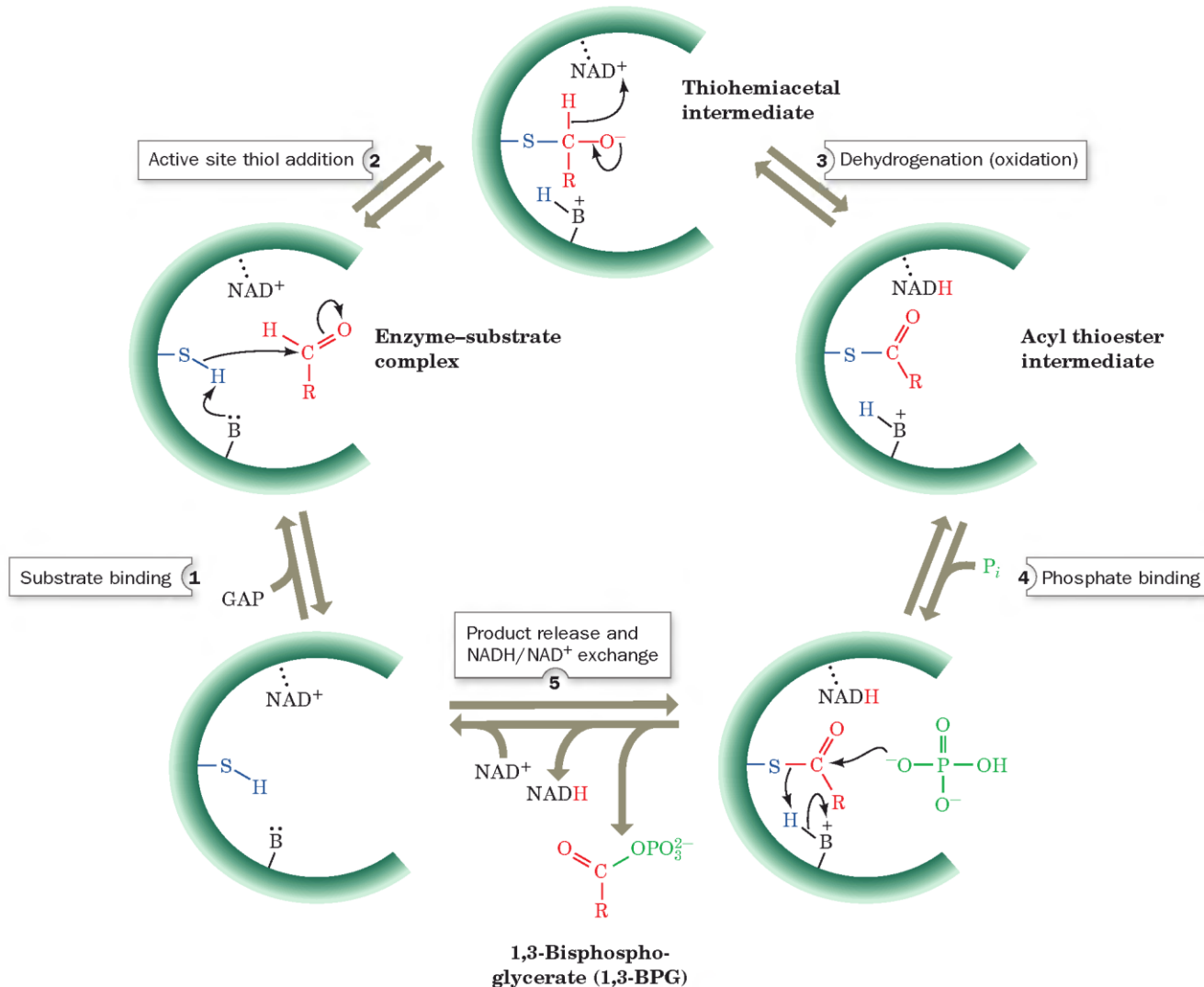
- Ossidazione dell'aldeide esoergonica
- Formazione intermedio «ad alta energia» endoergonica promossa da precedente ossidazione

Compound	$\Delta G^{\circ'} \text{ (kJ} \cdot \text{mol}^{-1}\text{)}$	Compound	$\Delta G^{\circ'} \text{ (kJ} \cdot \text{mol}^{-1}\text{)}$
Phosphoenolpyruvate	-61.9	Glucose-1-phosphate	-20.9
1,3-Bisphosphoglycerate	-49.4	PP_i	-19.2
$\text{ATP} (\rightarrow \text{AMP} + \text{PP}_i)$	-45.6	Fructose-6-phosphate	-13.8
Acetyl phosphate	-43.1	Glucose-6-phosphate	-13.8
Phosphocreatine	-43.1	Glycerol-3-phosphate	-9.2
$\text{ATP} (\rightarrow \text{ADP} + \text{P}_i)$	-30.5		

Source: Mostly from Jencks, W.P., in Fasman, G.D. (Ed.), *Handbook of Biochemistry and Molecular Biology* (3rd ed.), Physical and Chemical Data, Vol. I, pp. 296–304, CRC Press (1976).

Reazione 6

Ossidazione di gliceraldeide-3-fosfato ad opera di NAD^+ e fosforilazione ad opera di P_i a formare 1,3-bisfosfoglicerato catalizzata da gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi



Fase I

- Si lega il substrato

Fase II

- Il gruppo $-\text{SH}$ reagisce con l'aldeide formando un tioemiacetale

Fase III

- Il tioemiacetale si ossida formando un acil tioestere con trasferimento di un idruro al NAD^+ (energia conservata!)

Fase IV

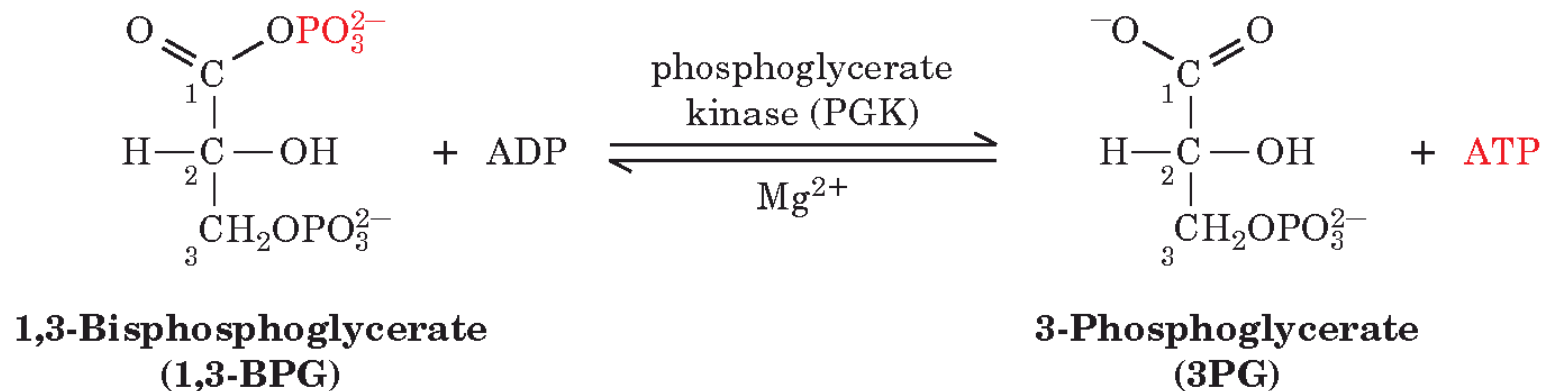
- Attacco di P_i per rigenerare l'enzima libero e rilasciare il prodotto

Fase V

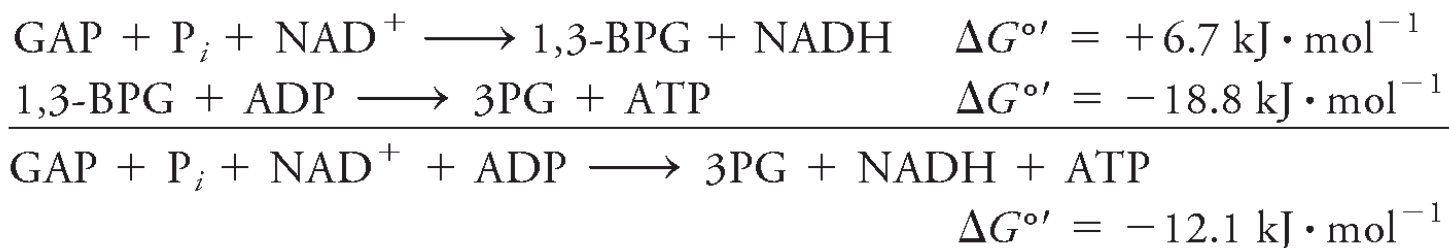
- Sostituzione del NADH con un altro NAD^+

Reazione 7

Scissione di 1,3-bisfosfoglicerato catalizzata da fosfoglicerato chinasi con formazione di 3-fosfoglicerato e ATP

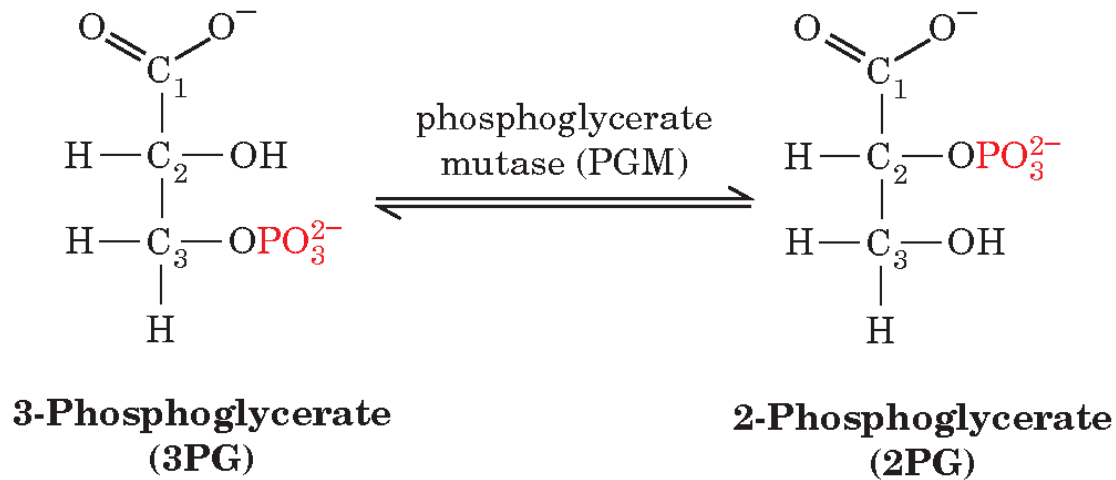


- Formazione di ATP in assenza di O₂ (fosforilazione a livello del substrato)
- Reazioni 6 e 7 esempio di reazioni accoppiate



Reazione 8

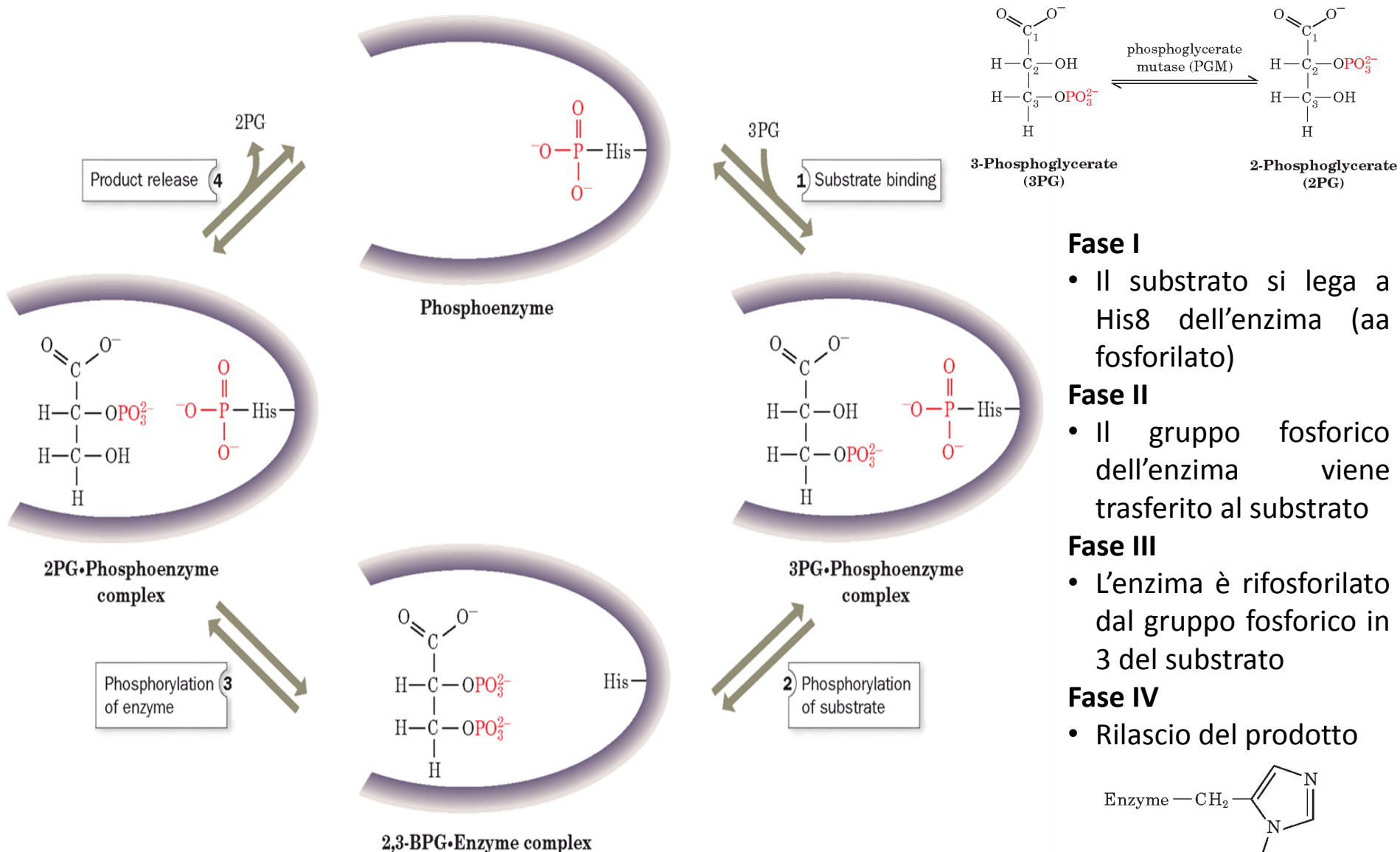
Conversione di 3-fosfoglicerato in 2-fosfoglicerato catalizzata da fosfoglicerato mutasi



- Le mutasi catalizzano il trasferimento di un gruppo funzionale da una posizione ad un'altra sulla stessa molecola
- La reazione 8 è funzionale alla reazione 9

Reazione 8

Conversione di 3-fosfoglicerato in 2-fosfoglicerato catalizzata da fosfoglicerato mutasi



Fase I

- Il substrato si lega a His8 dell'enzima (aa fosforilato)

Fase II

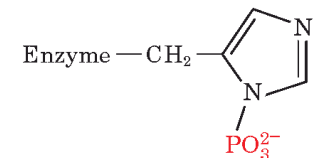
- Il gruppo fosforico dell'enzima viene trasferito al substrato

Fase III

- L'enzima è riosforilato dal gruppo fosforico in 3 del substrato

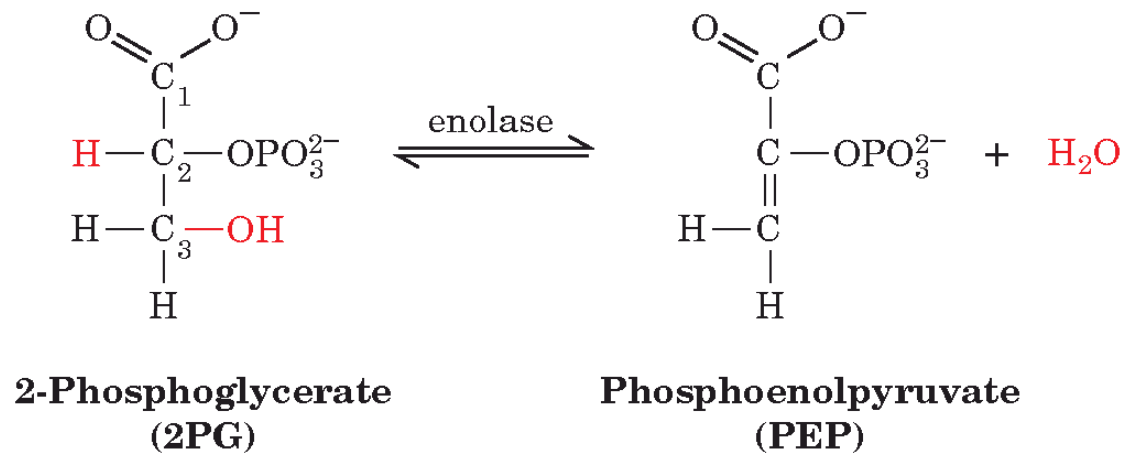
Fase IV

- Rilascio del prodotto



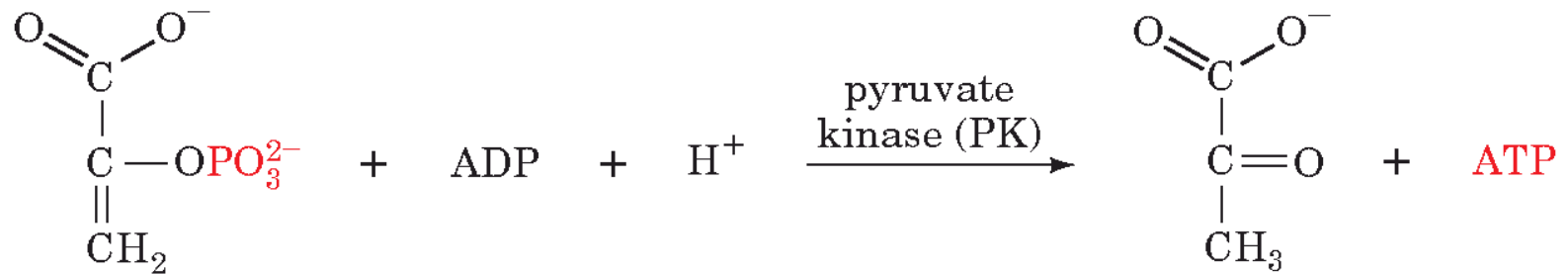
Reazione 9

Deidratazione di 2-fosfoglicerato a fosfoenolpiruvato catalizzata da enolasi



Reazione 10

Scissione del fosfoenolpiruvato a piruvato catalizzata da piruvato chinasi con sintesi di ATP



Phosphoenolpyruvate (PEP)

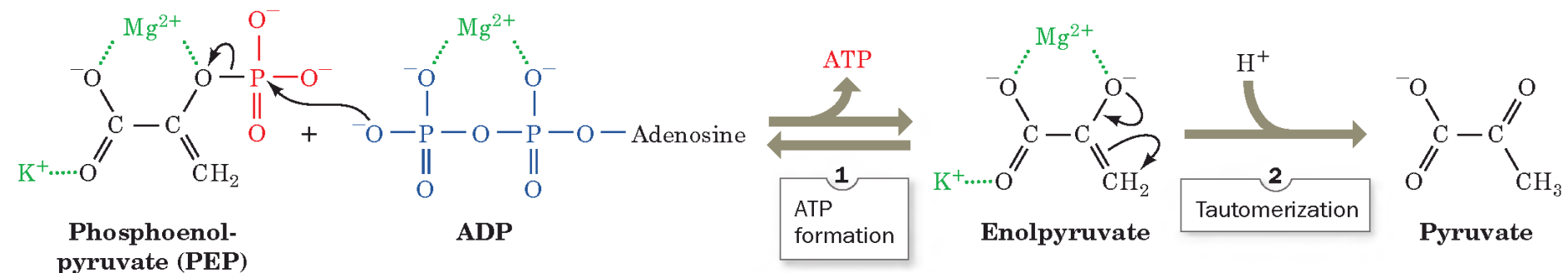
Pyruvate

Fase I

- Attacco nucleofilo di un ossigeno dell'ADP a fosforo di PEP

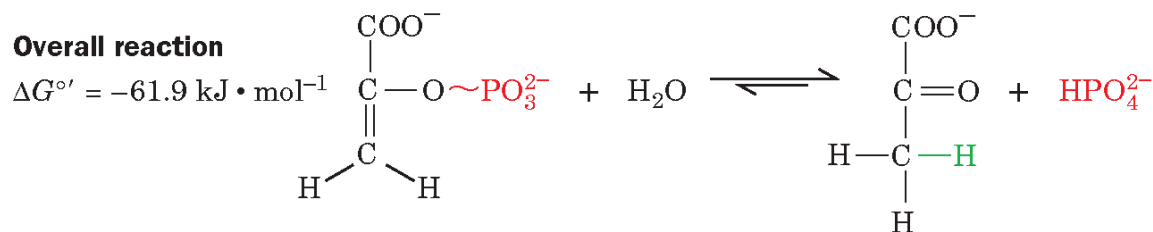
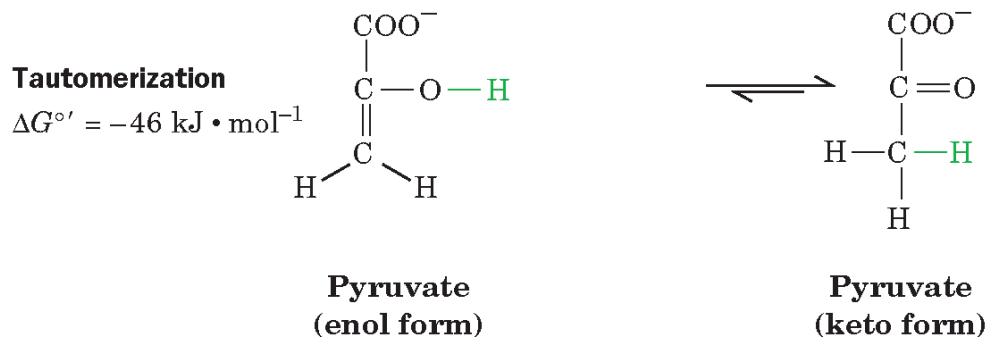
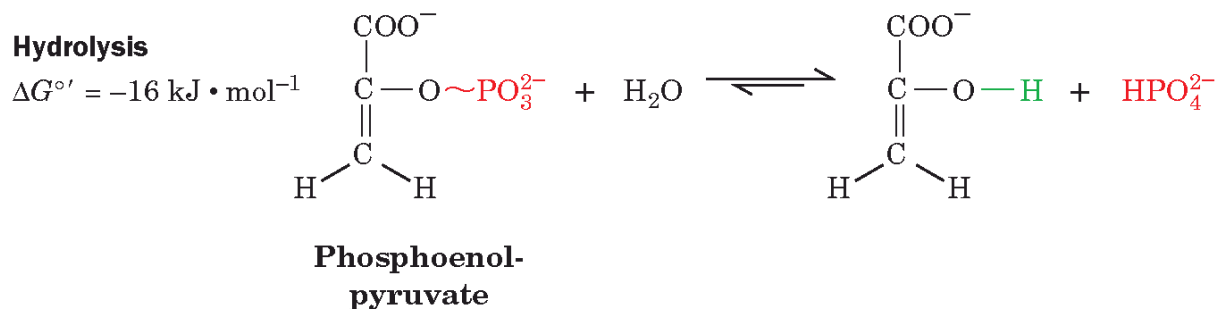
Fase II

- Tautomeria dell'enolpiruvato a piruvato



Reazione 10

Scissione del fosfoenolpiruvato a piruvato catalizzata da piruvato chinasi con sintesi di ATP



- Fosforilazione a livello del substrato
- Reazioni accoppiate