

## LEZIONE 9 (Sbodinatori: Chiara Fortino, Alessia Iannucci)

### ARGOMENTI: La glicolisi, il metabolismo del fruttosio, la fermentazione alcolica

Bilancio della glicolisi: nella glicolisi vanno distinte una serie di vie, che rappresentano i vari componenti della glicolisi stessa:

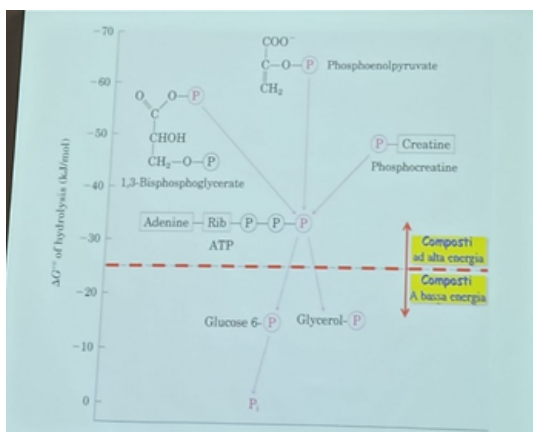
- La prima è la *via del carbonio* che farà capo ai componenti metaboliti, cioè intermedi della glicolisi a partire dal glucosio e a finire al piruvato, per vedere quale sarà poi il loro destino;
- Vi è poi una cosiddetta *via del fosfato*, che è di fatto la sintesi dell'ATP;
- Insieme alla via del fosfato, va considerata la *via degli elettroni*, ovvero la riduzione dell'enzima NADH, che avrà a sua volta due differenti destini:

1. Il NADH può essere riossidato a livello di quella che viene definita la **fermentazione lattica**
2. A livello della **fosforilazione ossidativa**, invece, potrà produrre altre molecole di ATP.

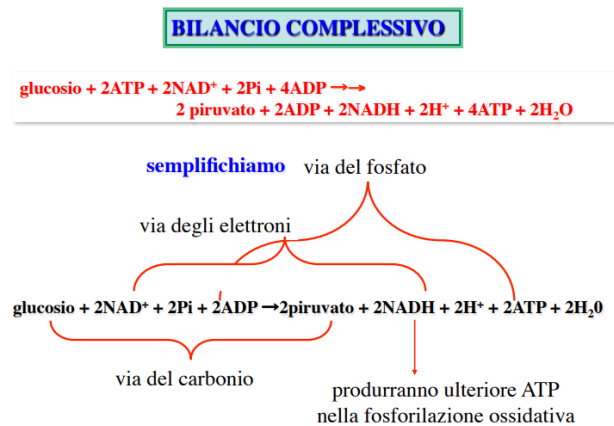
Studiando la glicolisi, tutti gli intermedi, ad eccezione del glucosio iniziale, sono fosforilati e ciò fa sì che essi non escano dalle cellule, in quanto non vi sono trasportatori di questi zuccheri fosforilati, con l'unica eccezione del fosfoenolpiruvato, che però vedremo anche nel ruolo di *trasportatore* non sulla membrana plasmatica, bensì sulla *membrana mitocondriale*.

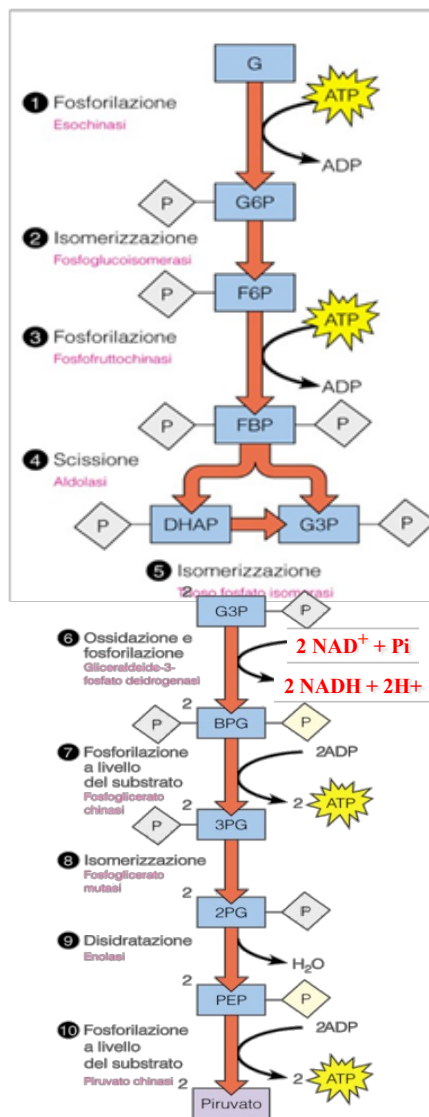
Altra caratteristica importante delle glicireazioni che avvengono nella via glicolitica e che deve essere considerata è la seguente:

- Esistono tutta una serie di substrati che hanno un elevato contenuto energetico. Alcuni



substrati sono chiaramente le molecole di ATP, ma altri, quali ad esempio 1,3-bisfosfoglicerato o il fosfoenolpiruvato hanno un'energia di legame più alta rispetto a quella dell'ATP; infatti l'idrolisi di queste molecole è in grado di sintetizzare l'ATP stessa. In questa immagine, a sinistra, si vede un grafico dove vi sono i componenti a più alto contenuto energetico cellulari.





L' ATP non è il componente a più alto contenuto energetico cellulare, bensì sappiamo già l'esistenza di due intermedi della glicolisi, quali l' 1,3-bifosfoglicerato e il fosfoenolpiruvato. La 1°, la 3° e la 10° reazione della glicolisi hanno un  $\Delta G$  profondamente negativo, pertanto sono di fatto le tappe irreversibili della glicolisi.

Esse saranno catalizzate da diversi enzimi:

- La 1° dall'**esochinasi-1**;
- La 3° dalla **fosfofruttochinasi-1**;
- La 10° dalla **piruvato chinasi**.

Delle tappe della glicolisi hanno un ruolo fondamentale quelle che a partire dal 1,3-bifosfoglicerato o dal fosfoenolpiruvato sono in grado di sintetizzare ATP.

Questa sintesi di ATP non richiede  $O_2$  e quindi, per distinguerla da quella che vedremo avvenire nei mitocondri durante la fosforilazione ossidativa, queste reazioni vengono chiamate ***fosforilazioni a livello di substrato*** nelle quali abbiamo appunto la sintesi di ATP a livello citoplasmatico e in assenza di  $O_2$ .

Un' altra reazione della glicolisi alla quale bisogna prestare attenzione è quella catalizzata dalla gliceraleide-3-fosfato

deidrogenasi, la sesta reazione della glicolisi.

Vi è la gliceraleide-3-fosfato che viene fosforilata a spese di una molecola di fosfato inorganico, ma principalmente viene fosforilata anche riducendo una molecola di NADH. In questa reazione come in tutte le reazioni in cui c'è l'utilizzo di una deidrogenasi, il coenzima (in questo caso il NADH, in altri casi può essere il FAD) viene ridotto.

Questa reazione è particolarmente importante per la glicolisi, perché il NADH che è stato ridotto in questa reazione deve essere necessariamente riossidato altrimenti la glicolisi si blocca, in quanto il pull di NADH citosolico è limitato (quello ossidato e quello ridotto).

Anche se è una reazione reversibile, apparentemente poco importante, gioca un ruolo fondamentale a causa della riduzione del NAD.

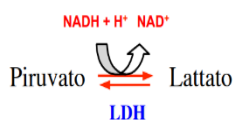
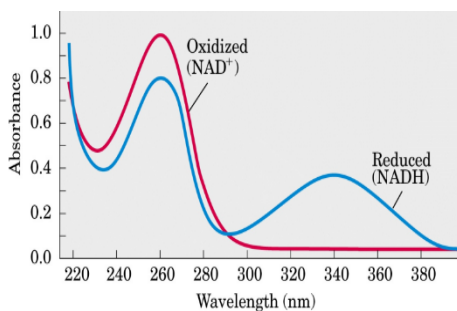
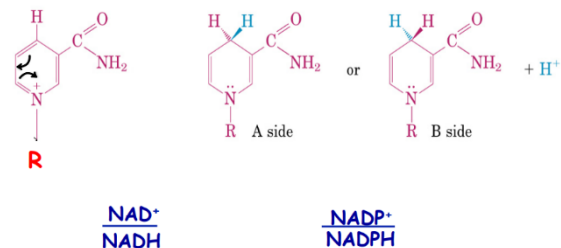
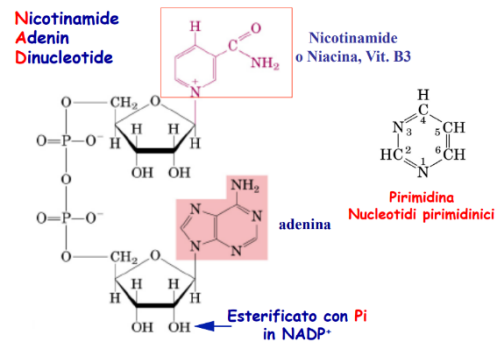
La sigla NADH identifica il composto che ha il nome di **nicotinamide adenin dinucleotide** perché di fatto il NAD è formato dall'unione di due nucleotidi: uno è un AMP o un ADP (a seconda di quanti gruppi fosfato vogliamo contare che difatti risultano uniti a un'altra base azotata), con un altro nucleotide formato sempre da un ribosio che ha in 5' un fosfato che lega però una base azotata di quelle non canoniche, per l'appunto la nicotinamide, un derivato della vitamina B1.

Quello indicato nel lucido è il NAD ossidato che è quello che noi indichiamo con +, dove la carica netta positiva è presente sulla nicotinamide.

Esiste un altro coenzima che ha questa struttura e che viene indicato con la sigla NADP e la P indica il fatto che l'ossidrile in posizione 2 del ribosio dell'AMP è fosforilato.

La funzione di questi 2 nucleotidi (il NAD o il NADP) è differente a seconda del metabolismo che viene considerato. Il NAD ha una caratteristica cioè quella che oltre ad andare incontro a reazioni di ossido-

riduzione sull'anello nicotinamidico, essa acquisisce 2 elettroni e 1 protone sul carbonio presente sull'anello, perdendo la sua carica positiva per riarrangiamento dei doppi legami, ma poiché la reazione di ossidoriduzione comporta l'utilizzo di due elettroni e due protoni, un protone viene rilasciato nel mezzo; quindi in tutte le reazioni che coinvolgono il NAD<sup>+</sup> che diventa NADH in realtà è **NADH + H<sup>+</sup>** che viene rilasciato nel mezzo.



Un'altra caratteristica che ha questa molecola è quella di assorbire luce a determinate lunghezze d'onda. A seconda del suo stato ossidato ridotto il cosiddetto mezzo di assorbimento cambia e quindi questo permette di seguire la reazione di ossidoriduzione.

Se viene inserita in un grafico l'assorbanza della molecola al variare della lunghezza d'onda, ci saranno **2 diversi spettri di assorbimento**.

Il rosso è quello del NAD ossidato che ha un unico picco di assorbimento a 260 nm; quello azzurro invece è quello del NAD ridotto che presenta un picco a 260 nm, ma se questa molecola viene sottoposta a riduzione compare un picco a 340 nm e questa caratteristica permette di seguire una reazione enzimatica in cui il NAD stesso viene utilizzato come coenzima. Anche alcuni enzimi dell'infarto, per esempio, vengono eseguiti mediante l'ossidazione di questa molecola. Nel lucido in particolare è mostrata una reazione in cui il piruvato viene ridotto a lattato.

**Perché ci sono due picchi di assorbimento?** Ricordando dalle lezioni precedenti (LEZIONE 2), gli aromatici sono gli amminoacidi che assorbono luce perché hanno la possibilità di delocalizzare gli elettroni grazie all'anello benzenico. In questo caso le parti della molecola in grado di delocalizzare gli elettroni sono l'adenina e la nicotilammide (le 2 basi azotate).

I due diversi spettri di assorbimento sono dovuti al fatto che la nicotilammide nello stato di ossidazione non è in grado di assorbire luce, l'adenina invece, visto che non subisce modifiche, è in grado di assorbire luce; quindi il picco di 260 nm è dovuto in realtà all'assorbimento dell'adenina. In effetti a 260 nm si misurano gli acidi nucleici che hanno per l'appunto le basi azotate in grado di assorbire a questa data lunghezza d'onda.

Invece, la nicotilammide è in grado di delocalizzare le sue cariche solo quando è ridotta e ha un picco di assorbimento a 340nm. Quindi nel caso della reazione che dal piruvato va verso lattato, per capire se il piruvato si trasforma e dunque viene ridotto in lattato, il NADH viene ossidato a NAD e siccome NAD<sup>+</sup> non è in grado di assorbire a 340 nm, seguendo la reazione che da piruvato da lattato, si può notare che il **picco si riduce**; viceversa, siccome questa è una reazione reversibile, se partiamo dal lattato si può notare un aumento del picco.

Il NAD<sup>+</sup> è quindi diverso dal NADP (cioè quello che ha legato il gruppo fosfato).

Il NAD<sup>+</sup> è il coenzima dei catabolismi, quindi determina reazioni di ossidazione, in cui i gruppi alcolici vengono ossidati ad aldeidici e gli aldeidici a carbossilici; il NADH trasporta un cosiddetto ione idruro, perché un H<sup>+</sup> viene liberato nel mezzo dall'ossidazione del substrato.

In cellula esiste un rapporto inversamente proporzionale fra NAD ossidato e NAD ridotto, rispetto a NADP-NADPH ridotto, perché uno implica lo stato del catabolismo cellulare, quindi il rapporto NAD<sup>+</sup> - NADPH, mentre l'altro lo stato di sintesi (che sono sempre reazioni di ossido-riduzione). Quindi questi due rapporti sono fra di loro inversamente proporzionali (uno l'inverso dell'altro) a seconda dello stato energetico considerato.

La glicolisi, chiaramente, è un meccanismo che viene regolato.

Essa è regolata attraverso diversi fattori, perché la velocità finale della glicolisi serve a mantenere costante il livello di ATP cellulare. Quindi chiaramente se vogliamo mantenere costante l'ATP, se essa si abbassa dobbiamo aumentare la velocità della glicolisi.

Inoltre la regolazione della glicolisi dipende pure dalla rigenerazione del NADH, come abbiamo detto precedentemente.

Inoltre c'è una regolazione diretta degli enzimi della glicolisi (*enzimi regolatori* della glicolisi). Essi sono quelli che catalizzano le tappe irreversibili:

- 1) da glucosio porta a glucosio-6- fosfato, catalizzata dalle **esochinasi**;
- 2) da fruttosio-6-fosfato porta a fruttosio 1,6-bisfosfato, catalizzata dalla **fosfofruttochinasi-1**;
- 3) l'ultima tappa, quella che da fosfoenolpiruvato porta a piruvato, catalizzata dalla **piruvatocchinasi**.

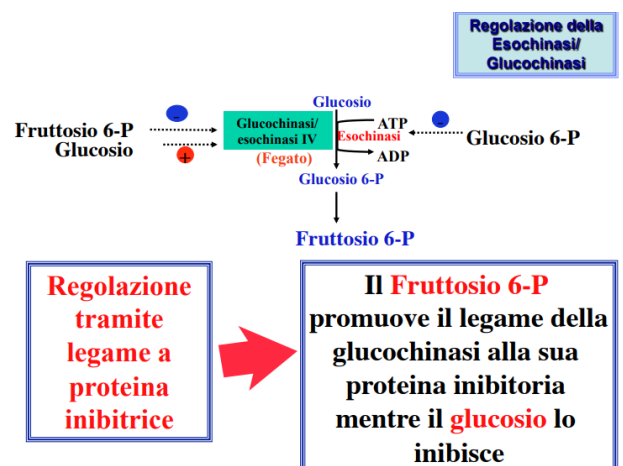
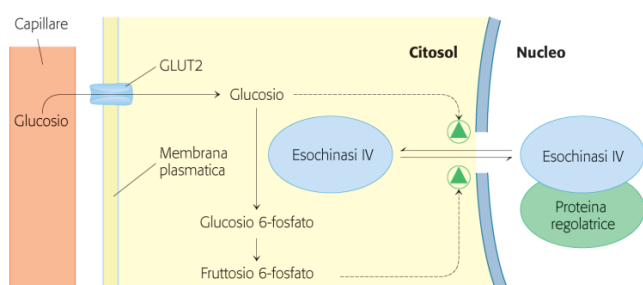
Quando si studia la regolazione della glicolisi bisogna tener conto di una **tappa di deviazione**, in cui una parte del fruttosio-6-fosfato viene fosforilato a fruttosio-2,6-bisfosfato da un enzima chiamato **fosfofruttochinasi-2-fruttosio-2,6-bisfosfatasi** (unico enzima con due domini funzionali, da qui spiegato il nome lungo) che catalizza una reazione reversibile.

La prima reazione che viene regolata della glicolisi è quella catalizzata dalle esochinasi.

Va distinto però nella regolazione della prima tappa la funzione e la regolazione delle **esochinasi-1** che è l'*enzima ubiquitario*, quindi presente in tutti gli organi, rispetto alla regolazione delle **esochinasi-4**, ovvero dell'*isoforma del fegato* che viene anche chiamata **glucochinasi**.

L'esochinasi-1, quindi l'enzima ubiquitario, viene regolato e in particolar modo inibito, dalla presenza di glucosio-6-fosfato, quindi dal suo stesso substrato e ha questo tipo di regolazione allosterica perché in realtà è un enzima regolato, e perciò non regolatorio.

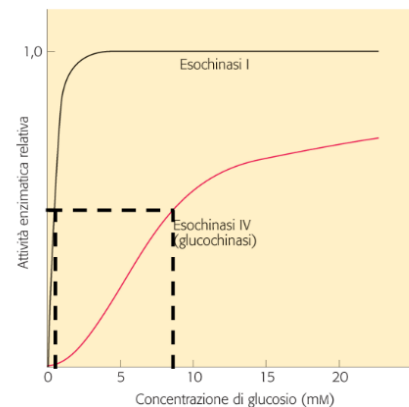
La glucochinasi, invece, quindi l'enzima dell'isoforma 4 del fegato, subisce una inibizione dal fruttosio-6-fosfato (quindi non dal suo substrato) e viene attivato invece dalla presenza di glucosio.



Inoltre, questo enzima subisce una regolazione da parte di una proteina inibitrice, ovvero, quando è presente il fruttosio-6-fosfato e l'enzima deve essere inibito, la presenza del fruttosio-6-fosfato favorisce il legame dell'enzima con la proteina inibitrice e inoltre fa sì che la proteina inibitrice e l'enzima siano sequestrati all'interno del nucleo. Quando invece si inverte la situazione, quindi aumenta il glucosio l'enzima e la proteina inibitrice si dissociano e l'esochinasi viene traslocata a livello del citoplasma, dove chiaramente svolge la sua funzione.

Le isoforme dell'esochinasi-1 e 4 hanno 2 andamenti cinetici diversi.

La differenza tra gli enzimi regolatori e regolati è che gli enzimi regolati hanno una cinetica di tipo iperbolico e seguono la cinetica di Michaelis e Mendel e questo è il caso dell'esochinasi-1; mentre l'esochinasi-4 (enzima regolatorio) ha un andamento di tipo sigmoidale e questo



è importante per il ruolo che svolgono, perché l'esochinasi-1, essendo le concentrazioni di glucosio nel sangue pari a fra 5 e 10 mM, è sempre saturata, perché avrà una  $K_m$  bassissima. Mentre l'esochinasi-4 al variare delle concentrazioni di glucosio, sia nel sangue che nella cellula aumenta la sua velocità di reazione all'aumentare della concentrazione del glucosio, diminuisce la sua velocità di reazione al diminuire della concentrazione del glucosio.

Quindi avendo la  $K_m$  intorno a 7/8, se la concentrazione aumenta, aumenta la sua velocità di reazione, se la concentrazione diminuisce, diminuisce la sua velocità di reazione.

Quindi l'esochinasi-4, insieme a GLUT2 e a un'altra proteina concorrono all'effetto tampone che il fegato ha nei confronti della concentrazione di glucosio nel sangue. Quando la concentrazione di glucosio nel sangue scende, la glicolisi viene rallentata, proprio per evitare di continuare a demolire glucosio.

In precedenza, abbiamo detto che la cellula difficilmente spreca energia. Nella glicolisi c'è il consumo di 2 molecole di ATP, quindi gli enzimi soggetti a regolazione in generale sono i primi enzimi delle reazioni.

In questo caso quindi ci aspetteremmo che l'enzima soggetto a particolare regolazione sia per l'appunto la glucochinasi; in realtà, nella glicolisi non è così. La glucochinasi è regolata, ma non è lui l'enzima strettamente regolato della glicolisi.

Questo perché se si bloccasse la fosforilazione del glucosio contemporaneamente verrebbe bloccata qualunque via di sintesi o degradazione di altri substrati (Glucosio-6-fosfato intermedio di molti metabolismi),

quindi la glucochinasi, ( l'esochinasi lo dimostra ), non è l'enzima più regolato della glicolisi.

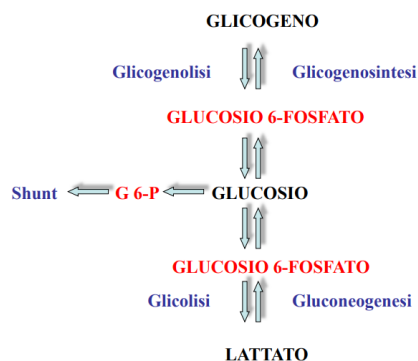
L'enzima più strettamente regolato della glicolisi è invece il secondo, la **fosfofruttochinasi-1**, quindi quello che fosforila il fruttosio a fruttosio-1,6-bisfosfato. Questo enzima viene inibito dalla presenza di:

- **ATP** perché già il livello di energia è alto quindi non è necessario produrne ancora;
- **citrato** perché è necessario per il ciclo di Krebs, quindi se la concentrazione è alta vuol dire che non c'è la decarbossilazione;
- **protoni** perché si formano durante la fosforilazione ossidativa.

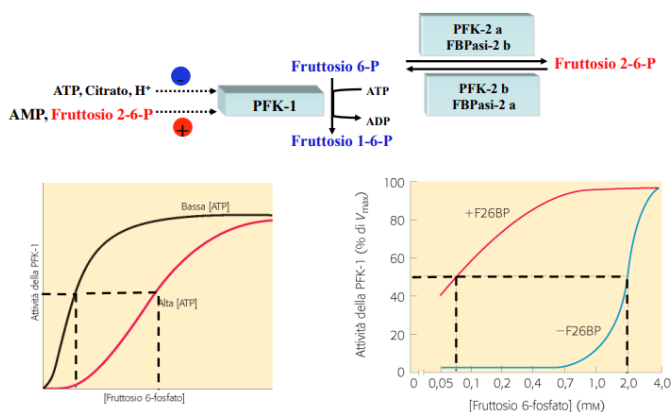
Esse sono quindi tutte sostanze che indicano un alto contenuto energetico.

Essendo questo un enzima regolatorio, quindi subendo una modifica allosterica in presenza di vari substrati, in basse concentrazioni di ATP la sua costante di dissociazione è piuttosto alta (aumenta la  $K_m$ ), mentre diminuisce l'affinità per il substrato quando aumentano le concentrazioni di ATP.

Sono invece attivatori di questo enzima l'AMP, perché essa è una molecola a basso contenuto energetico e, in particolare, il fruttosio-2,6-bisfosfato che è il più potente attivatore della glicolisi.



### Regolazione allosterica della Fosfofruttochinasi-1



Qui (a sinistra) è rappresentata la variazione dell'enzima in presenza del fruttosio-2,6-bisfosfato e in assenza di fruttosio-2,6-bisfosfato.

Il fruttosio-2,6-bisfosfato si produce dalla tappa reversibile e di deviazione della glicolisi, quindi si produce grazie all'enzima fosfofruttochinasi-2-fruttosio-2,6-bisfosfatasi, controllato delle cascate enzimatiche insulina e glucagone.

Insulina e glucagone hanno effetto opposto sul metabolismo. L'insulina attiva la glicolisi, perché trasformare il glucosio in glucosio-6-fosfato vuol dire eliminare glucosio dal sangue. Il glucagone, che ha effetto opposto, quindi deve chiaramente inibire la glicolisi.

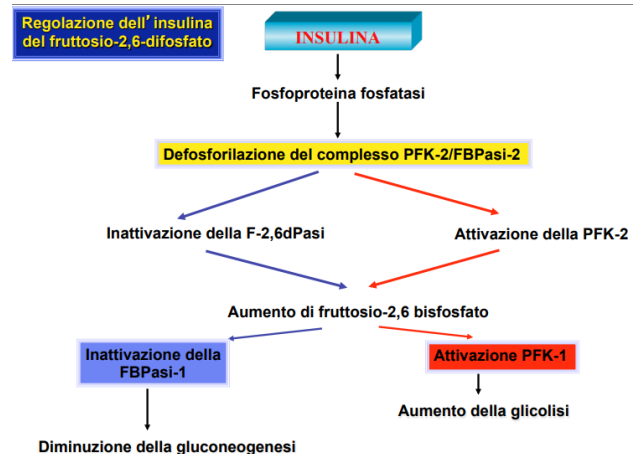
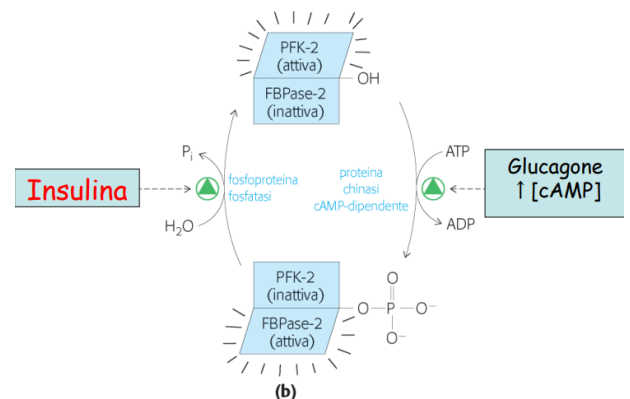
La cascata enzimatica del glucagone, dopo aver attivato la proteina G, nonché l'adenilato ciclasi, attiva una PKA, quindi una chinasi che andrà a fosforilare gli enzimi.

Viceversa, l'insulina che ha 2 diverse risposte enzimatiche, dal punto di vista della regolazione diretta degli enzimi, dopo aver attivato le proteine appartenenti alla famiglia delle insuline-receptor substrate (IRS), attraverso una cascata enzimatica che comporta l'uso di alcune chinasi, va ad attivare una fosfoproteina fosfatasi, la quale a sua volta agisce direttamente sugli enzimi defosforilandoli.

Su quest'enzima funzionano quindi entrambe le cascate enzimatiche; bisogna valutare se dobbiamo mandare avanti la glicolisi oppure no.

Quest'enzima è bifunzionale, in quanto catalizza una reazione reversibile, cioè va a fosforilare il glucosio-6-fosfato a fruttosio-2,6-bisfosfato e questo lo fa con il suo dominio chinasi, cioè quello dovuto alla regione che viene chiamata fosfofruttochinasi-2 oppure può defosforilare il fruttosio-2,6-bisfosfato riportandolo a fruttosio-6-fosfato e questo lo fa con la regione fosfatasi, quella che viene chiamata fruttosio-2,6-bisfosfatasi.

Quindi quando si è in presenza di insulina la regione chinasi viene attivata, l'enzima viene fosforilato attivando il dominio chinasi e producendo fruttosio-2,6-bisfosfato che a sua volta va ad attivare l'enzima fosfofruttochinasi-1. Quando invece siamo sotto la cascata enzimatica del glucagone, la fosforilazione dell'enzima determina attivazione della regione fosfatasi e inibizione di quella chinasi riducendo la quantità di fruttosio-2,6-bisfosfato.





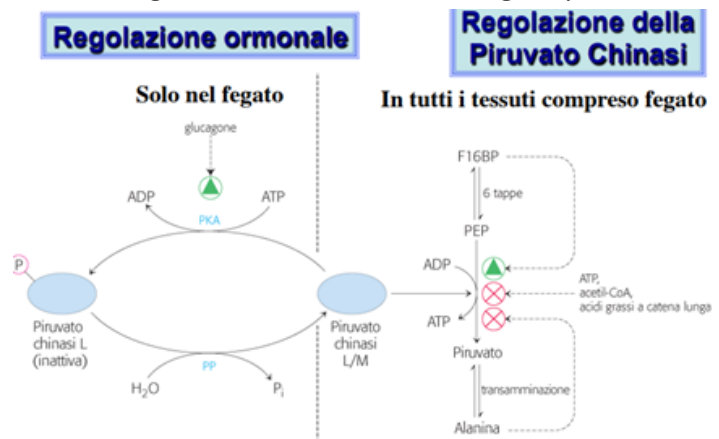
Quindi quando questa proteina fruttosio-fruttochinasi-2 è presente e fruttosio-2,6-bisfosfatasi è defosforilata, si ha sintesi di fruttosio-2,6-bisfosfato e quindi attivazione dell'enzima della glicolisi e contemporanea inibizione di uno degli enzimi della gluconeogenesi. Il meccanismo si inverte quando si è sotto il controllo del glucagone.

L'ultimo enzima che viene regolato nella glicolisi è quello che catalizza la reazione finale nella **piruvato chinasi** e questa regolazione dipende dall'organo considerato. Solo il fegato presenta

una regolazione di tipo ormonale, quindi la cascata enzimatica del glucagone è in grado di inibire quest'enzima.

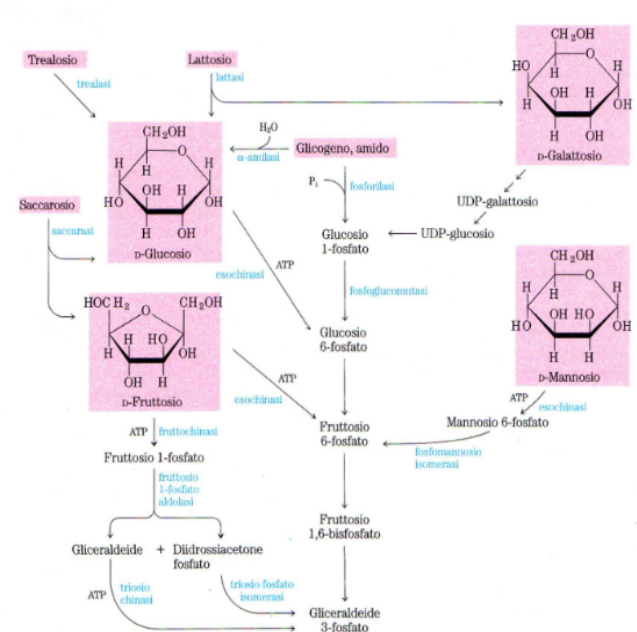
In tutti i tessuti, compreso il fegato, esiste una regolazione di tipo allosterico che consiste nel seguente meccanismo: la piruvato chinasi viene attivata dalla presenza del fruttosio-1,6-bisfosfato,

mentre viene inibito dalla presenza di tutta una serie di substrati che ancora una volta indicano un elevato contenuto energetico quindi: **ATP**, **AcetilCoA** (primo substrato che si ottiene quando il piruvato viene indirizzato nel ciclo di Krebs e acidi grassi a catena lunga che sono substrati in cui l'AcetilCoA viene deviato quando vi è un elevato contenuto energetico). Un altro substrato che inibisce è l'**alanina**, perché essa si forma per transaminazione dal piruvato e quindi è un substrato dal quale può essere deviato il piruvato stesso, quindi un suo eccesso viene trasformato in alanina, che funge da inibitore di quest'enzima.



Il **glucosio** non è l'unico zucchero che può entrare in **glicolisi**. Le **vie di alimentazione**, ovvero le vie per degradare il glucosio, sono quelle che partono dal glucosio stesso. Tuttavia, una serie di zuccheri possono essere intermedi della **glicolisi**. Questo è il caso del **galattosio** che viene trasformato in glucosio-6-fosfato, del **glicogeno** che viene trasformato in glucosio-1-fosfato e successivamente in glucosio-6-fosfato, e del **mannosio** che entra a livello del fruttosio-6-fosfato. Il **saccarosio** si scinde in **fruttosio** e **glucosio** e il fruttosio entra in glicolisi essendo fosforilato a fruttosio-6-fosfato.

### Vie di alimentazione della glicolisi

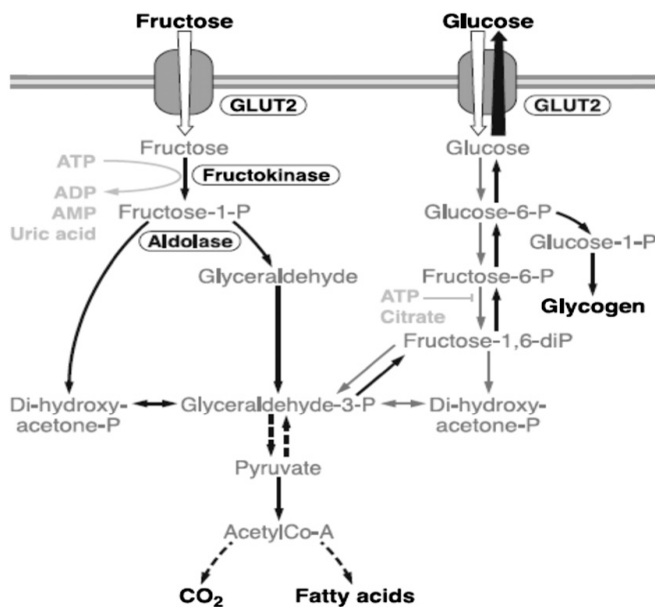


### IL METABOLISMO DEL FRUTTOSIO

C'è stato un periodo in cui si è tentato di sostituire, specialmente in pazienti con il diabete, il glucosio con il **fruttosio**. Ci sono persone che hanno problemi di **intolleranza** al fruttosio e questo dipende dal fatto di non avere gli enzimi necessari per processare questo composto. L'intolleranza al fruttosio comporta:

- Incapacità di assorbire il fruttosio;
- Sintomi di diarrea, flatulenza (dosi maggiori di 50 gr);

Il fruttosio assunto con la dieta viene in parte convertito a livello degli enterociti in **acido lattico** e poi viene riversato nel sangue. Solo una piccola parte viene utilizzata per sintetizzare nuovo **glucosio**, ma la maggior parte subisce un fenomeno di **degradazione** a livello del fegato. L'utilizzo del fruttosio, specialmente per i pazienti di tipo diabetico, non è propriamente una scelta giusta.



L'esochinasi fosforila il **glucosio**. Nel fegato esiste un enzima che è in grado di fosforilare il fruttosio in **fruttosio-1-fosfato** a partire da una **fruttochinasi**. Una volta ottenuto il fruttosio-1-fosfato, questo substrato viene scisso dall'**aldolasi B** in due molecole: una di **diidrossiacetonfosfato** e un'altra di **gliceraldeide**. Il diidrossiacetonfosfato può essere trasformato in **gliceraldeide-3-fosfato** e entrare in **glicolisi**, mentre la **gliceraldeide** per entrare in glicolisi deve essere a sua volta

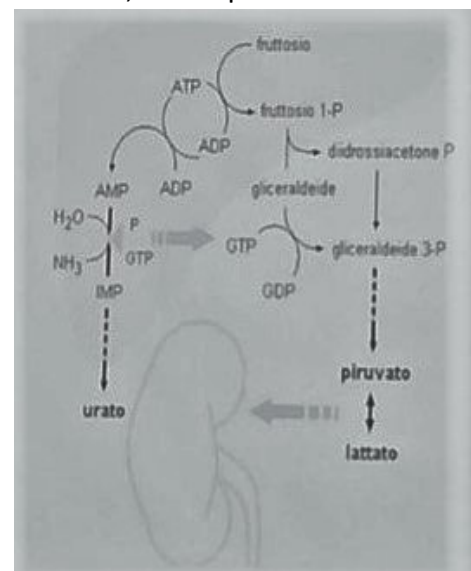
fosforilata.

L'intolleranza al **fruttosio** è dovuta:

1. alla **mancanza di aldolasi B**, che serve per metabolizzare la molecola di **fruttosio-1-fosfato**. Quindi si è incapaci di eliminare questo zucchero che proviene dalla dieta. Si tratta di una malattia rara, ereditaria, caratterizzata da ipoglicemia, steatosi epatica e cirrosi;
2. alla **carenza di fruttochinasi** che determina la **fruttosuria**, una malattia ereditaria, rara, benigna, caratterizzata dalla perdita di fruttosio nelle urine;

## DIFFERENZE METABOLICHE FRA GLU E FRU

Poiché il **fruttosio-1-fosfato** è un antagonista della proteina regolatoria **glucochinasi**, salta la tappa della glicolisi regolata dall'**insulina** catalizzata dalla **fosfofruttochinasi-1**, che è quella che fosforila il fruttosio-6-fosfato producendo fruttosio-1,6-difosfato. Di fatto, introducendo fruttosio nell'organismo, non si ha regolazione da parte dell'insulina. Quindi la glicolisi non è controllata dall'insulina e dal punto di vista del controllo del diabete diventa un problema. In queste condizioni aumenta la **glicogenesi** e aumenta anche la **sintesi degli acidi grassi**. Si hanno inoltre fenomeni di **iperuricemia** perché il **fruttosio-1-fosfato** è il substrato della sintesi dell'**acido urico**.



Il consumo del **fosfato** e del **GTP** (inibitori allosterici della AMP deaminasi) determinano rispettivamente una inibizione della secrezione tubulare renale degli acidi organici e una attivazione del catabolismo dei nucleotidi adenilici. Entrambi questi fattori concorrono ad aumentare l'**uricemia**.

## EFFETTI A BREVE TERMINE E A LUNGO TERMINE

A **breve termine**, nel somministrare elevate quantità di fruttosio si hanno problemi di **controllo** da parte dell'**insulina** sulla **glicolisi** e una serie di **sintesi aggiuntive** che non sono previste se, invece, lo zucchero che stimola la glicolisi fosse il glucosio. Questi fattori concorrono ad aumentare l'**uricemia**.

A **lungo termine**, se continuiamo ad alimentare un organismo di **fruttosio** si hanno:

- **dislipidemia**, che consiste nella sintesi delle **VLDL**, cioè le **lipoparticelle** che vengono sintetizzate a partire dagli zuccheri e che sintetizzano i **trigliceridi**;
- **depositi di acidi grassi**, che si trovano nel **fegato** e vengono sintetizzati dal fegato stesso, con conseguente **steatosi**. Si innesca così un fenomeno di insulina resistenza che può dare origine a diabete;
- **iperuricemia** (sintesi di acido urico), in quanto una parte del fruttosio va a sintetizzare acido urico;
- **diminuita vasodilatazione**, perché l'**acido urico** inibisce un enzima (ossido nitrico sintasi endoteliale) che controlla la vasodilatazione.

## FRUTTOSIO E DIABETE

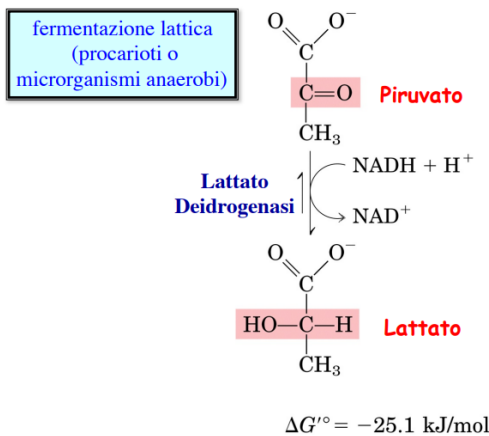
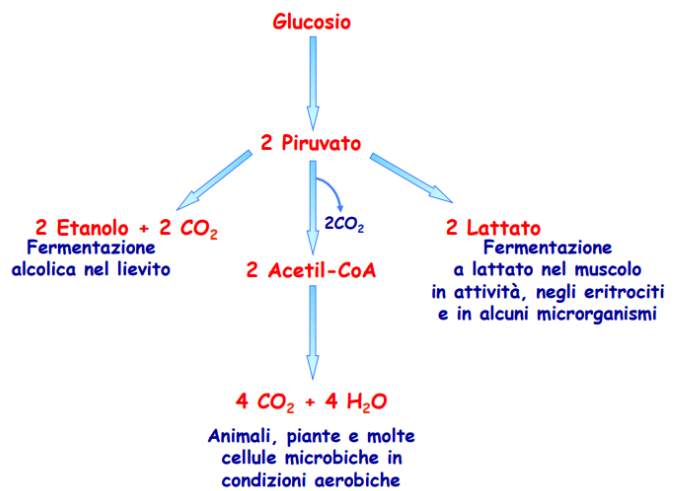
Studio	TIPO DI DIETA	EFFETTI
Studio su 121.700 (71.346 non diabetic) infermieri 30-35 anni	Frutta e verdura	No diabete
	Succhi di frutta	↑ Rischio diabete
Studio su 51.522 uomini e donne infermieri 40-60 anni non diabetici	Succhi di frutta	↑ Rischio diabete
	Assunzione combinata di fruttosio e glucosio	↑ Rischio diabete
Studio su 59000 donne afro-americane	Consumo di bevande zuccherate	↑ Rischio diabete ↑ peso
2° Studio su 51.603 infermiere non diabetiche	Consumo di bevande zuccherate	↑ Rischio diabete dopo 8 anni

Con una serie di studi condotti su dei soggetti, si è visto che organismi alimentati per lungo termine con succhi di frutta, addizionati spesso con **fruttosio**, avevano un maggior rischio di sviluppare il **diabete**, cosa che non succedeva quando questi

organismi venivano alimentati con la normale frutta e verdura.

Nella **glicolisi** a partire dal **glucosio** si ha la sintesi di due molecole di **piruvato**. Quest'ultime possono avere vari destini:

- possono essere ulteriormente ossidate, cioè si trasformano in **AcetilCoA** nella via dell'acido citrico che avviene a livello dei mitocondri;
- in alcuni organismi il piruvato dà luogo a **fermentazione alcolica**, cioè produce **etanolo** in assenza di ossigeno;
- nel nostro organismo, in particolari stati, il **piruvato** dà luogo alla **fermentazione lattica** che avviene sempre negli **eritrociti** e nel **muscolo** in **intensa attività fisica**.



La **fermentazione lattica** è costituita da un'unica reazione catalizzata dalla **lattato-deidrogenasi**, un enzima che utilizzando il piruvato come substrato riossida il **NADH** a **NAD+** producendo **lattato**. La reazione è reversibile. Pertanto, la fermentazione lattica determina la **riossidazione** del NADH e determina quello che viene chiamato **effetto Pasteur**.

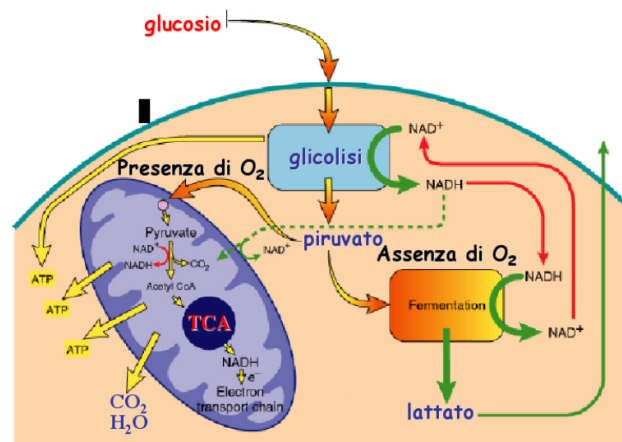
Pasteur osservò che nei **muscoli** in **intensa attività fisica** si aveva un **elevato** consumo delle riserve di **glicogeno**.

Nonostante il muscolo fosse in **anaerobiosi**, si osservava una degradazione del glicogeno maggiore rispetto al muscolo in **normale attività fisica**. L'**effetto Pasteur** sembrava dunque un **paradosso**. In realtà l'effetto Pasteur si spiega in questo modo: il muscolo, che è l'organo che spesso dà luogo alla produzione di **lattato** a partire da **piruvato**, quando è in **intensa attività fisica**,



per contrarsi ha bisogno di **ATP**. In **anaerobiosi** non si può sintetizzare **ATP** a livello dei mitocondri, dunque, il muscolo non riesce a produrre ATP a sufficienza per poter effettuare la contrazione.

L'unico **substrato** che può utilizzare per sintetizzare **ATP** è il **glucosio** perché esso, nella sua degradazione, sintetizza due molecole di ATP. Quindi si serve della glicolisi per sintetizzare l'ATP. Tuttavia, la glicolisi si blocca se non si compie la **riossidazione** del NADH. Quindi la reazione della **lattato-deidrogenasi** serve a riossidare il NADH e a mandare avanti la glicolisi.



Il glucosio da utilizzare nella glicolisi proviene dalla degradazione dei depositi di glicogeno.

Quindi, quando un **muscolo** è in **intensa attività**, degrada il **glicogeno** per potere utilizzare il glucosio in glicolisi e dà luogo a **fermentazione lattica**.

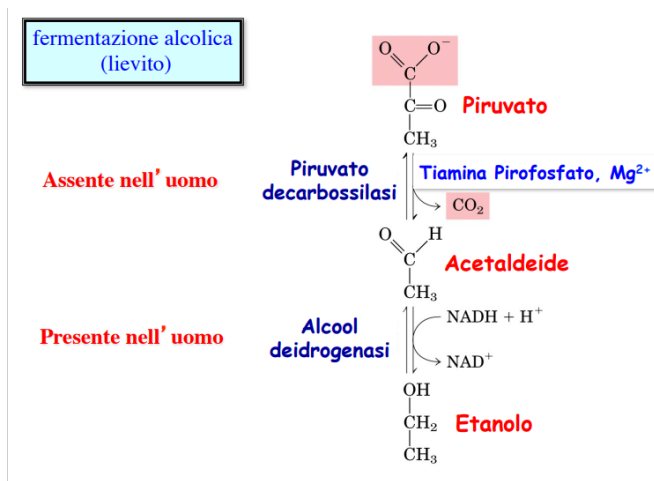
Gli eritrociti, invece, danno luogo a sintesi di lattato perché non hanno mitocondri, e non potrebbero comunque mandare avanti la glicolisi senza ri ossidare il NADH.

Il **lattato** (che fa venire dolore ai muscoli) prodotto a livello muscolare viene riversato nel sangue e portato al fegato per essere utilizzato in una successiva sintesi di glucosio.

Il **NADH citosolico** viene ri ossidato a livello della **fosforilazione ossidativa**.

Con piruvato e assenza di ossigeno, il muscolo e gli eritrociti, che non hanno mitocondri, daranno lattato.

## FERMENTAZIONE ALCOLICA

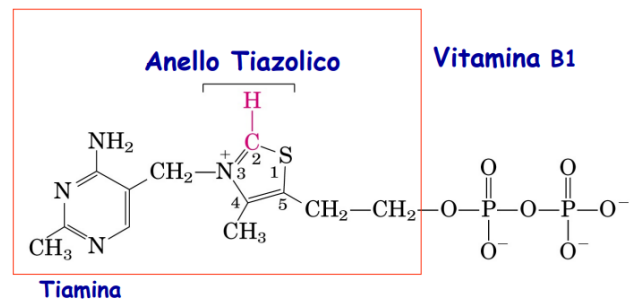


Nell'uomo non avviene la **fermentazione alcolica**, ma avviene nel lievito, negli organismi anaerobici. La prima reazione che viene utilizzata per decarbossilare il piruvato, cioè quella catalizzata dalla **piruvato-decarbossilasi** (enzima assente nell'uomo) a partire da piruvato, porta alla formazione di acetaldeide e successivamente, attraverso la reazione catalizzata dall'**alcool deidrogenasi**

(**presente nell'uomo**) si ha, a partire da acetaldeide, **etanolo** e, ancora una volta si ha ossidazione di NADH. La reazione catalizzata dalla piruvato-decarbossilasi utilizza come coenzima la **tiamina pirofosfato**. Il meccanismo di decarbossilazione, cioè quello catalizzato da questo coenzima, avviene anche nell'uomo.

La **tiamina pirofosfato** deriva dalla **vitamina B1** e la sua deficienza porta ad una malattia che è nota come **Beri Beri**. L'uso eccessivo di alcool può dar luogo all'insorgere di questa malattia perché la tiamina pirofosfato è un coenzima che viene utilizzato per produrre l'AcetilCoA. Questa malattia viene chiamata Beri-Beri perché da tremore. La parte reattiva della molecola è l'**anello tiazolico** che viene deprotonato. Il piruvato si lega all'anello tiazolico per attacco nucleofilo, poi si ha un riarrangiamento della molecola e infine la fuoriuscita dell'acetaldeide.

Questo meccanismo sarà lo stesso che produrrà AcetilCoA in maniera un po' modificata.



**Tiamina Pirofosfato (TPP)**

**Estere pirofosforico della vitamina B1**  
**Beri-beri**  
**Riso brillato, alcolisti**

