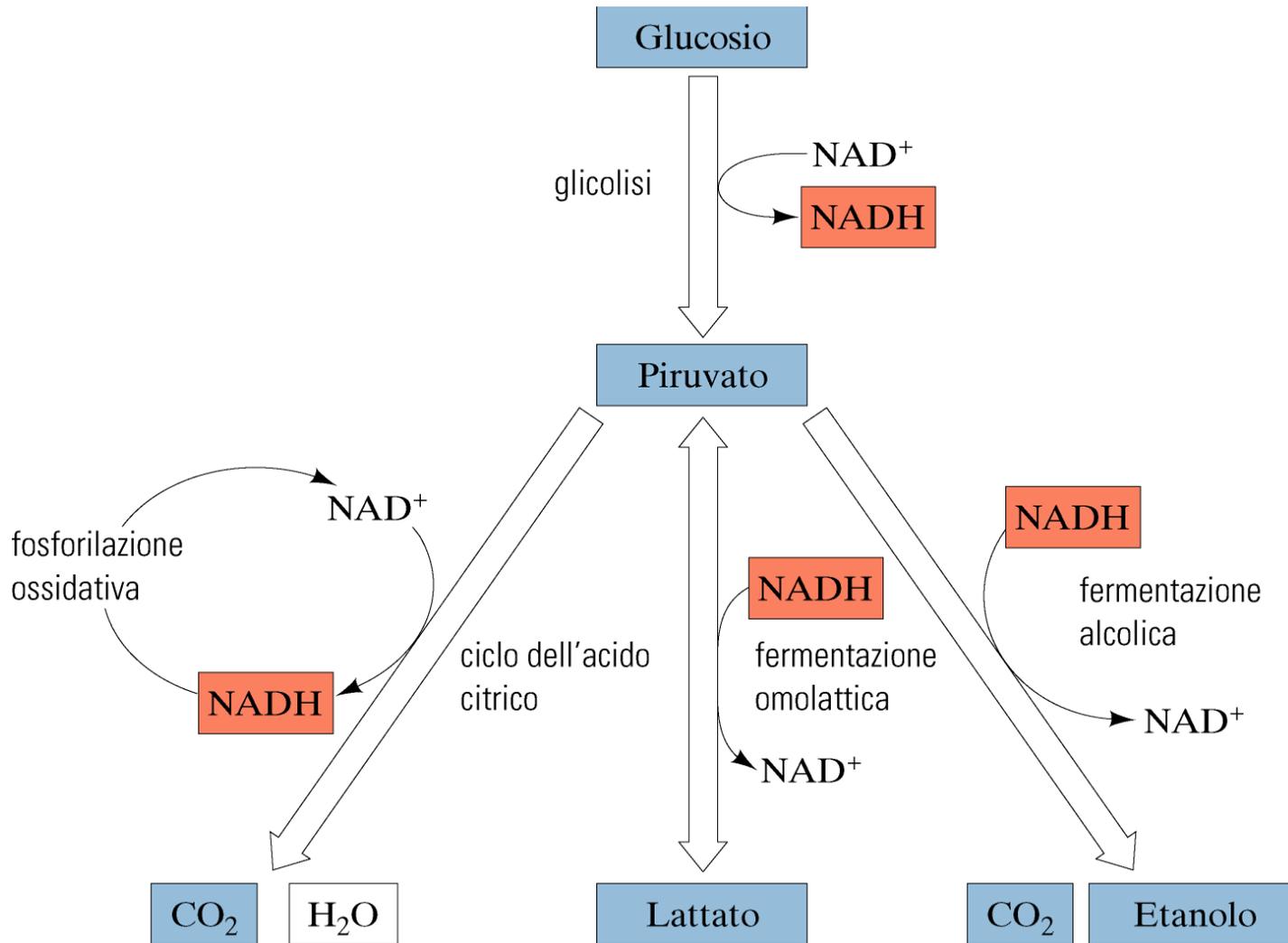




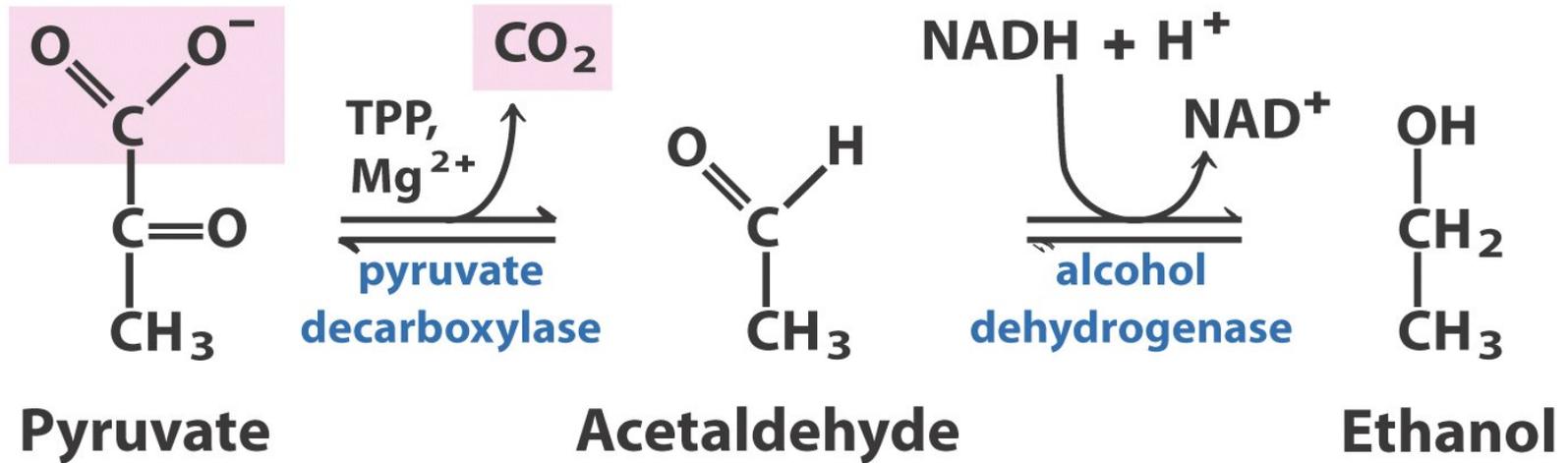
LA GLICOLISI RILASCIATA SOLO UNA PICCOLA PARTE DELL'ENERGIA TOTALE DISPONIBILE NELLA MOLECOLA DI GLUCOSIO

Le due molecole di piruvato prodotte dalla glicolisi sono ancora relativamente ridotte e contengono quindi ancora la maggior parte dell'energia disponibile presente in origine nella molecola di glucosio.

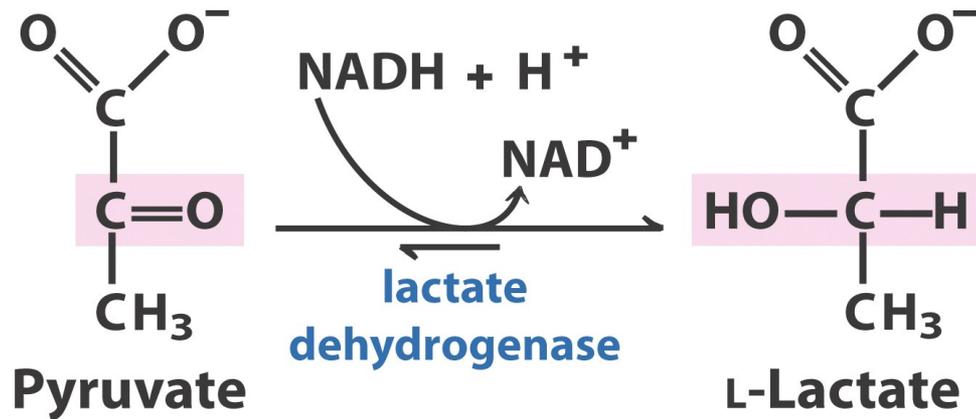
DESTINI CATABOLICI DEL PIRUVATO



FERMENTAZIONE ALCOLICA



FERMENTAZIONE LATTICA



$$\Delta G'^{\circ} = - 25.1 \text{ kJ/mol}$$

In alcuni microorganismi anaerobi oppure nelle cellule degli organismi superiori quando la quantità di ossigeno disponibile è limitata.

Es.: durante una breve ma intensa attività muscolare, l'ossigeno non può essere trasportato al muscolo nella quantità necessaria per ossidare il piruvato e produrre la quantità di ATP richiesta nella contrazione muscolare.

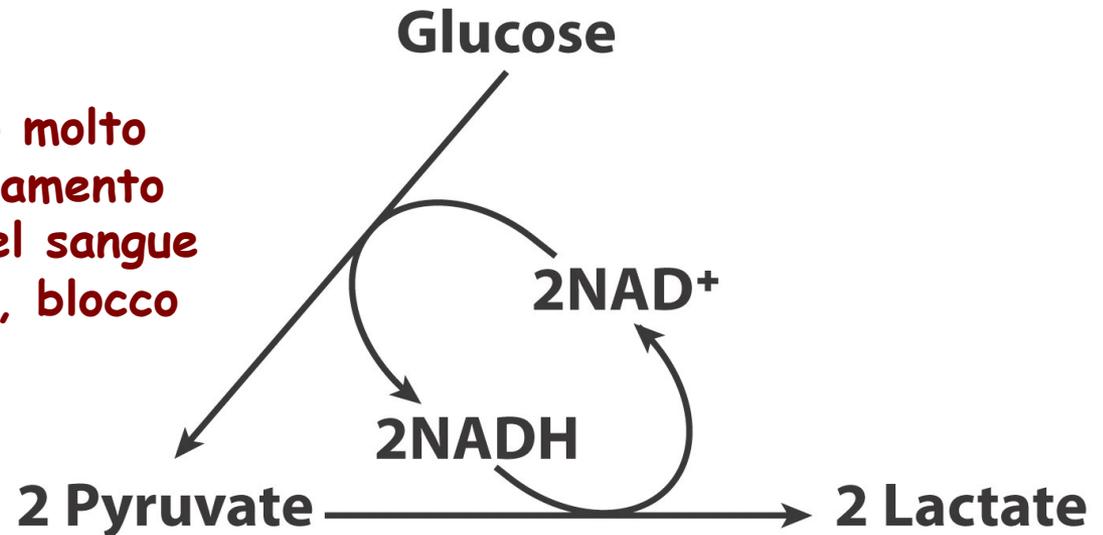
Durante lo sforzo muscolare, il muscolo utilizza la sua riserva di glucosio (glicogeno) come fonte di ATP via glicolisi e fermentazione lattica

Quindi, le conseguenze importanti della fermentazione lattica sono:

1. Rigenerazione di NAD^+ per alimentare la glicolisi e continuare così il processo di demolizione del glucosio, anche se con rese energetiche minori
2. ATP prodotto "in loco" (fosforilazione a livello del substrato) può essere utilizzato direttamente e con rapidità nella cellula muscolare
3. La glicolisi avviene nella fibra muscolare in maniera autonoma rispetto alle concentrazioni di O_2 nel sangue

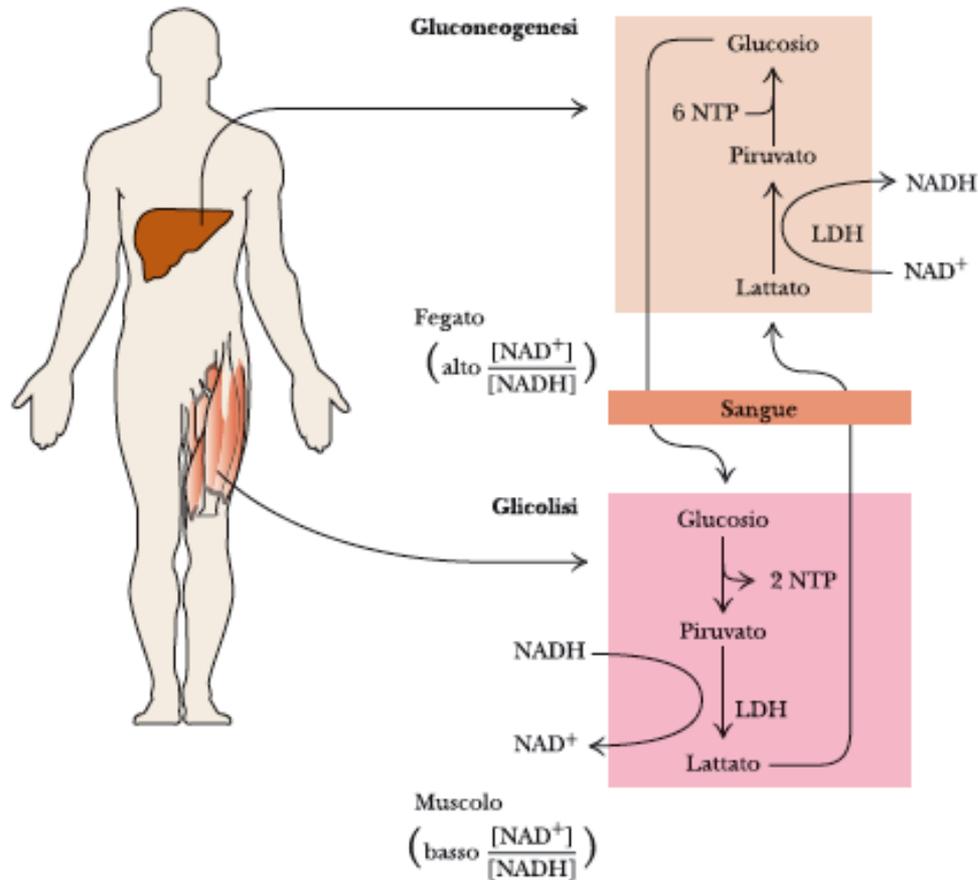
SVANTAGGI:

L'acido lattico viene smaltito molto lentamente e produce abbassamento del pH sia nel muscolo che nel sangue (dolore, affaticamento fisico, blocco muscolare)



CICLO DI CORI

(Carl e Gerty Cori, Nobel in Medicina e Fisiologia nel 1947)

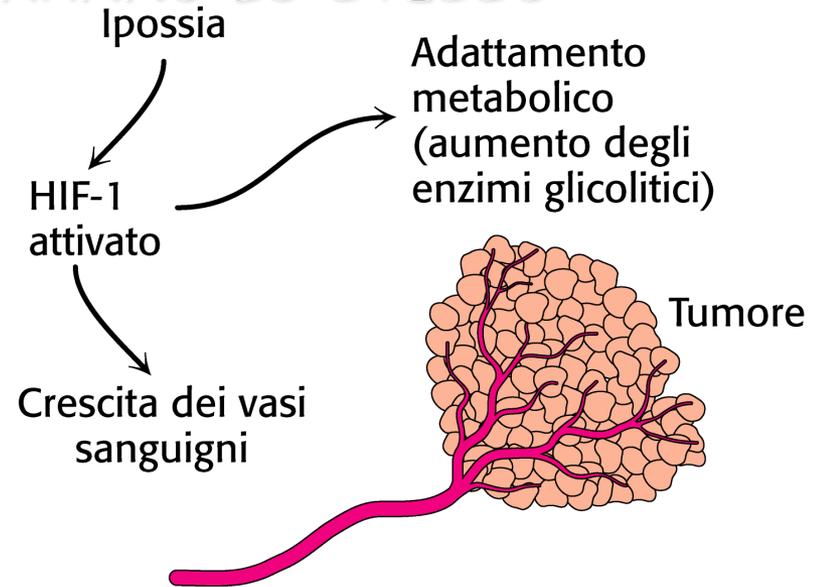


Sia nel muscolo che nel fegato la trasformazione da glucosio a lattato e viceversa passa attraverso la formazione di acido piruvico

IL CANCRO E L'ESERCIZIO FISICO HANNO LO STESSO EFFETTO SULLA GLICOLISI

Le cellule cancerose crescono più rapidamente dei vasi sanguigni da cui traggono il nutrimento. Questo fatto porta rapidamente ad una condizione di IPOSSIA. In queste condizioni la fermentazione lattica diventa la fonte primaria di ATP.

Nei tumori ipossici la glicolisi è resa più efficiente dal fattore di trascrizione HIF-1 (fattore di trascrizione indotto dall'ipossia).



In condizioni di ipossia HIF-1 aumenta l'espressione degli enzimi glicolitici e dei trasportatori del glucosio.

Questi meccanismi adattativi delle cellule cancerose permettono al tumore di espandersi finché procede la vascolarizzazione.

HIF1 aumenta anche l'espressione di VEGF (vascular endothelial growth factor) che promuove la vascolarizzazione.

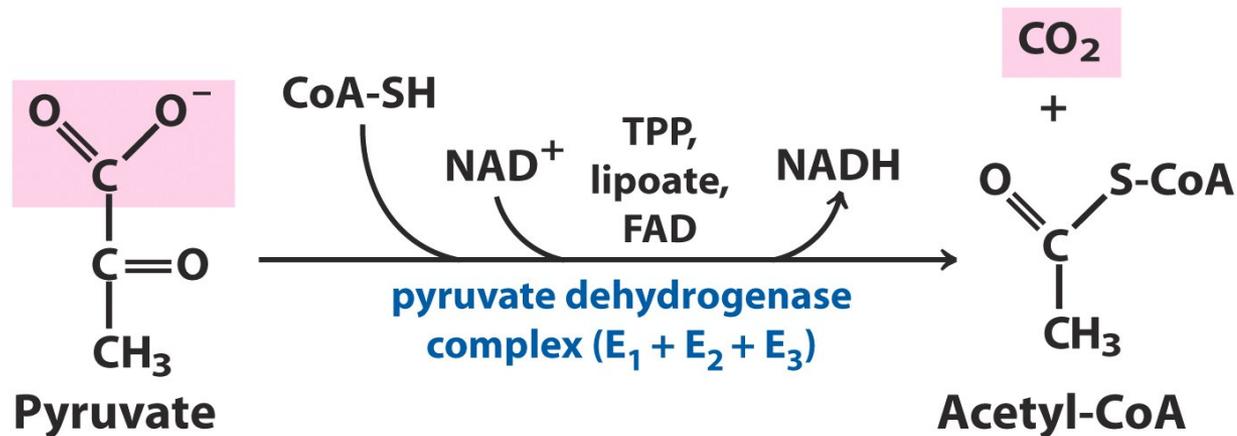
Anche l'esercizio fisico anaerobico attiva HIF-1 con le stesse conseguenze che si osservano nei tumori (aumento della produzione anaerobia di ATP, aumento della vascolarizzazione). Tali effetti spiegano come l'allenamento possa condurre a un miglioramento della prestazione atletica influenzando sui parametri biochimici.

Decarbossilazione ossidativa del piruvato



Il piruvato viene ossidato ad acetilCoA e CO_2 da tre enzimi organizzati nel **COMPLESSO DELLA PIRUVATO DEIDROGENASI**, localizzato

nei **mitocondri delle cellule eucariotiche**
e nel **citofosfo delle cellule procariotiche**



$$\Delta G'^{\circ} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

La reazione complessiva è una decarbossilazione ossidativa

PIRUVATO DEIDROGENASI

Primo esempio di complesso multienzimatico

Costituito da molte copie di E1, E2 ed E3

Il numero di copie di ogni subunità, e quindi la dimensione del complesso, varia da un organismo all'altro

Complesso della piruvato deidrogenasi di *E.coli*

Enzima	Simbolo	N. di subunità (PM di ciascuna subunità)	Reazione catalizzata
Piruvato deidrogenasi	E1	24 (96000)	Decarbossilazione ossidativa di piruvato
Diidrolipoiltransacetilasi	E2	24 (65000-70000)	Trasferimento del gruppo acetile al CoA
Diidrolipoil deidrogenasi	E3	12 (56000)	Rigenerazione della forma ossidata della lipoamide

Il complesso di fegato di mammifero ha dimensioni approssimativamente doppie.

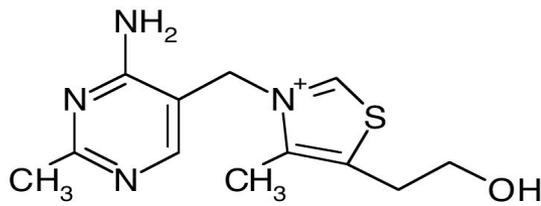
Coenzimi e gruppi prostetici della piruvato deidrogenasi

Cofattore	Posizione	Funzione
TPP	Legato a E1	Decarbossila il piruvato, producendo un idrossietil-TPP carbanione
Acido lipoico	Legato a E2 (lipoamide)	Accetta l'idrossietil carbanione da TPP sotto forma di gruppo acetilico
Coenzima A	Substrato per E2	Accetta il gruppo acetilico dalla lipoamide
FAD	Legato a E3	Ridotto dalla lipamide
NAD ⁺	Substrato per E3	Ridotto da FADH ₂ . Trasporta gli equivalenti riducenti alla catena respiratoria

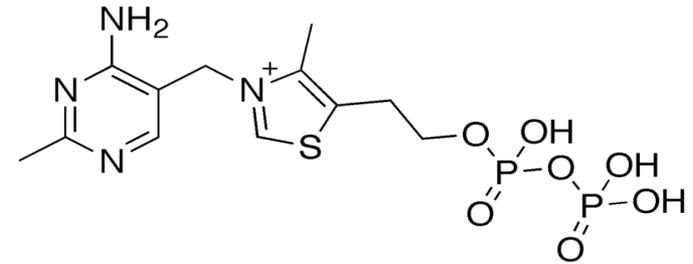
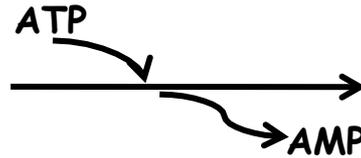


Le diverse fasi della decarbossilazione ossidativa del piruvato

Inizia TPP legato ad E1

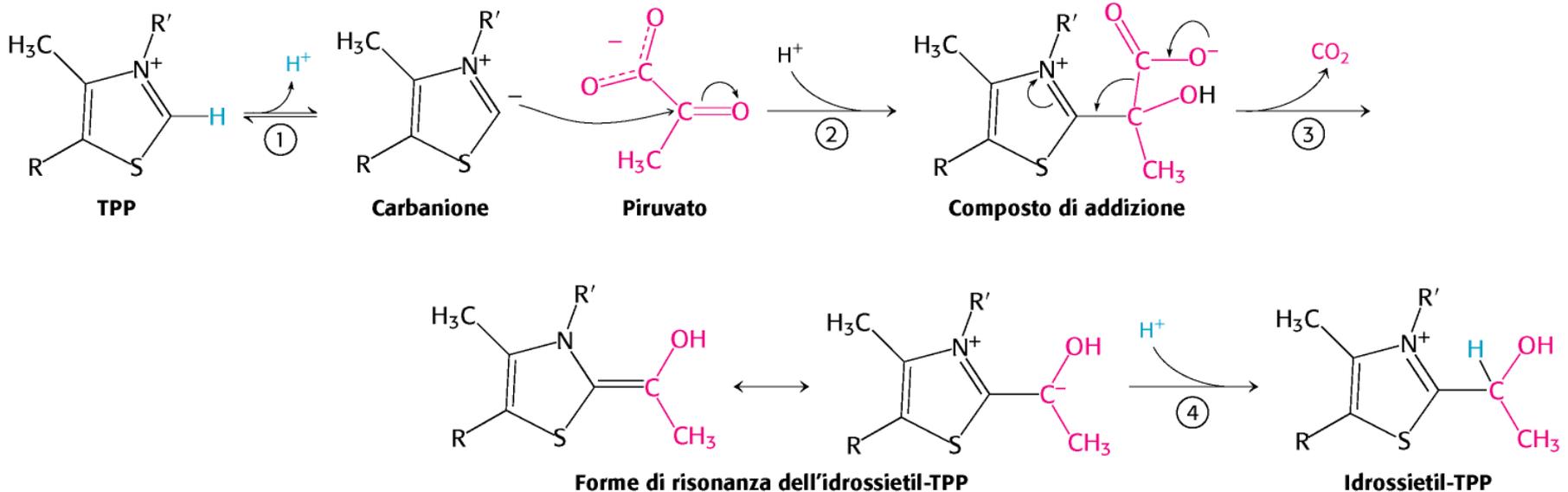


Tiamina (Vit.B1)

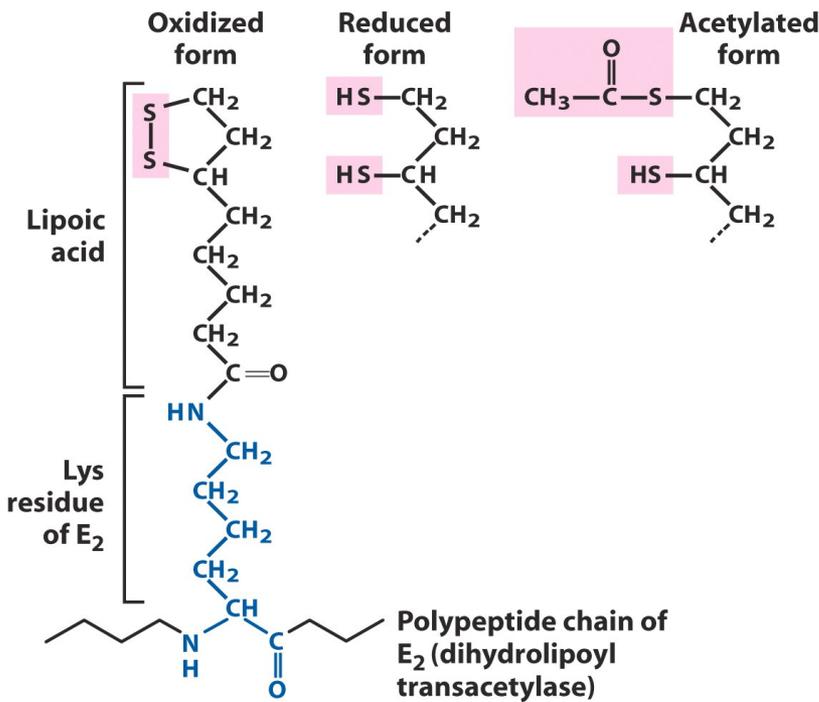


Tiamina pirofosfato

La parte reattiva di TPP è l'anello tiazolico, in particolare in C acido tra S e N



TPP genera specie aldeidiche attivate che vengono trasferite ad un accettore; nella reazione della piruvato deidrogenasi l'accettore è l'acido lipoico



L'acido lipico è legato tramite legame ammidico alla catena laterale di una Lys di E₂.

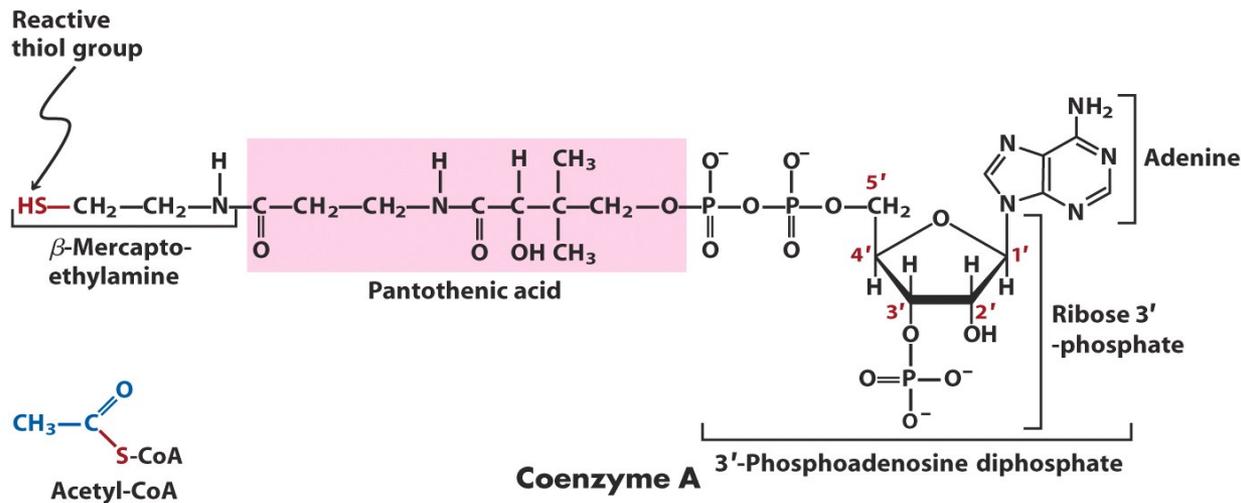
È il gruppo prostetico dell'enzima (lipoammide)

Può essere presente in forma ossidata (disolfuro) o in forma ridotta (tioli liberi)

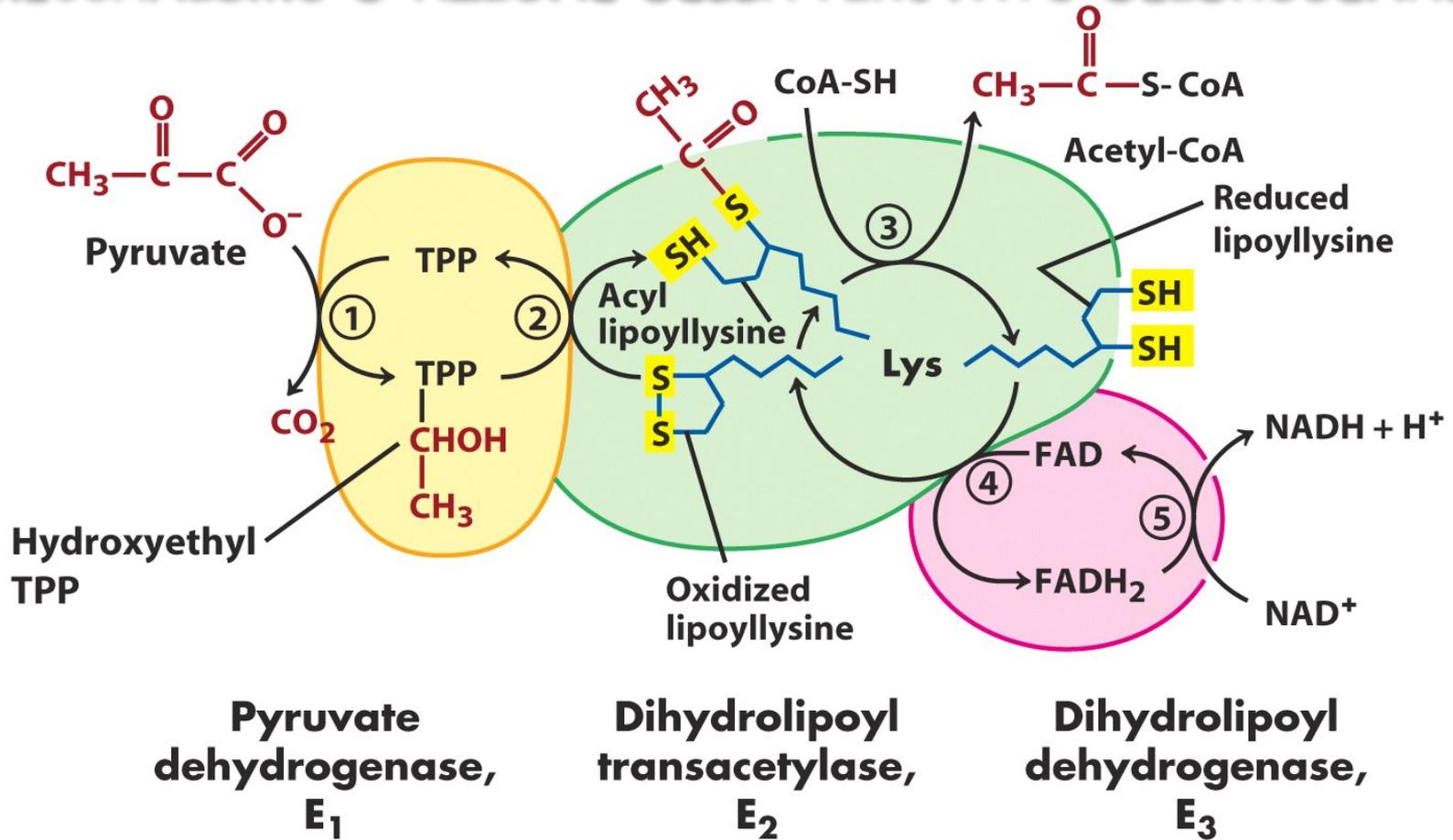
Trasportatore sia di idrogeno sia di un gruppo acetilico

Il trasferimento del gruppo aldeidico attivato da TPP alla lipoammide comporta l'ossidazione dell'aldeide accoppiata alla riduzione del disolfuro

Viene prodotto un gruppo acilico che viene trasferito al CoA



MECCANISMO D'AZIONE DELLA PIRUVATO DEIDROGENASI



Gli intermedi restano sempre legati alla superficie dell'enzima grazie alla presenza del braccio mobile lipoilico di E₂

La distribuzione fisica degli enzimi del complesso fa sì che la reazione complessiva proceda senza reazioni collaterali e senza la diffusione degli intermedi all'esterno dei siti catalitici