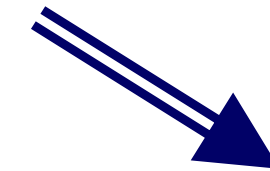
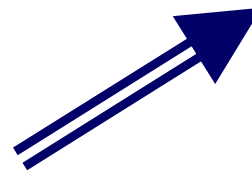


DEGRADAZIONE di
polisaccaridi (glicogeno epatico,
amido o glicogeno dalla dieta)



Glucosio

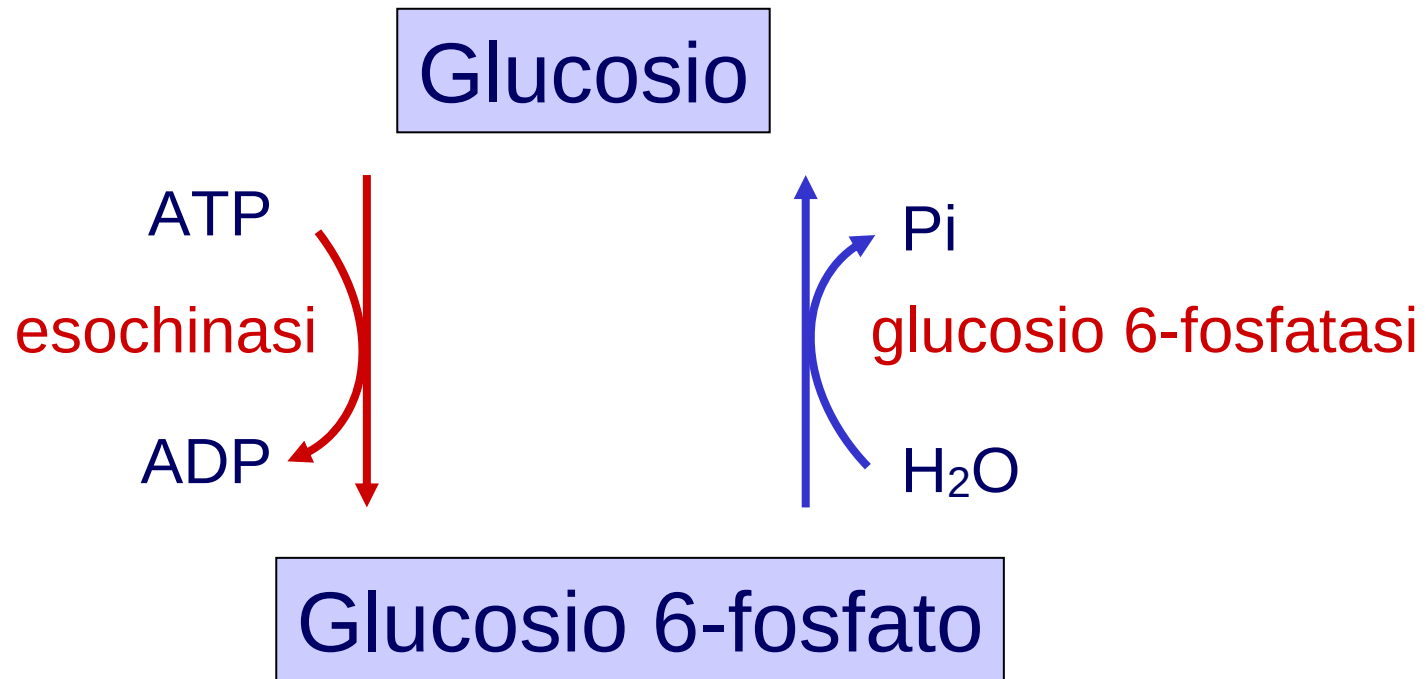


GLUCONEOGENESI (sintesi
da precursori non glucidici)

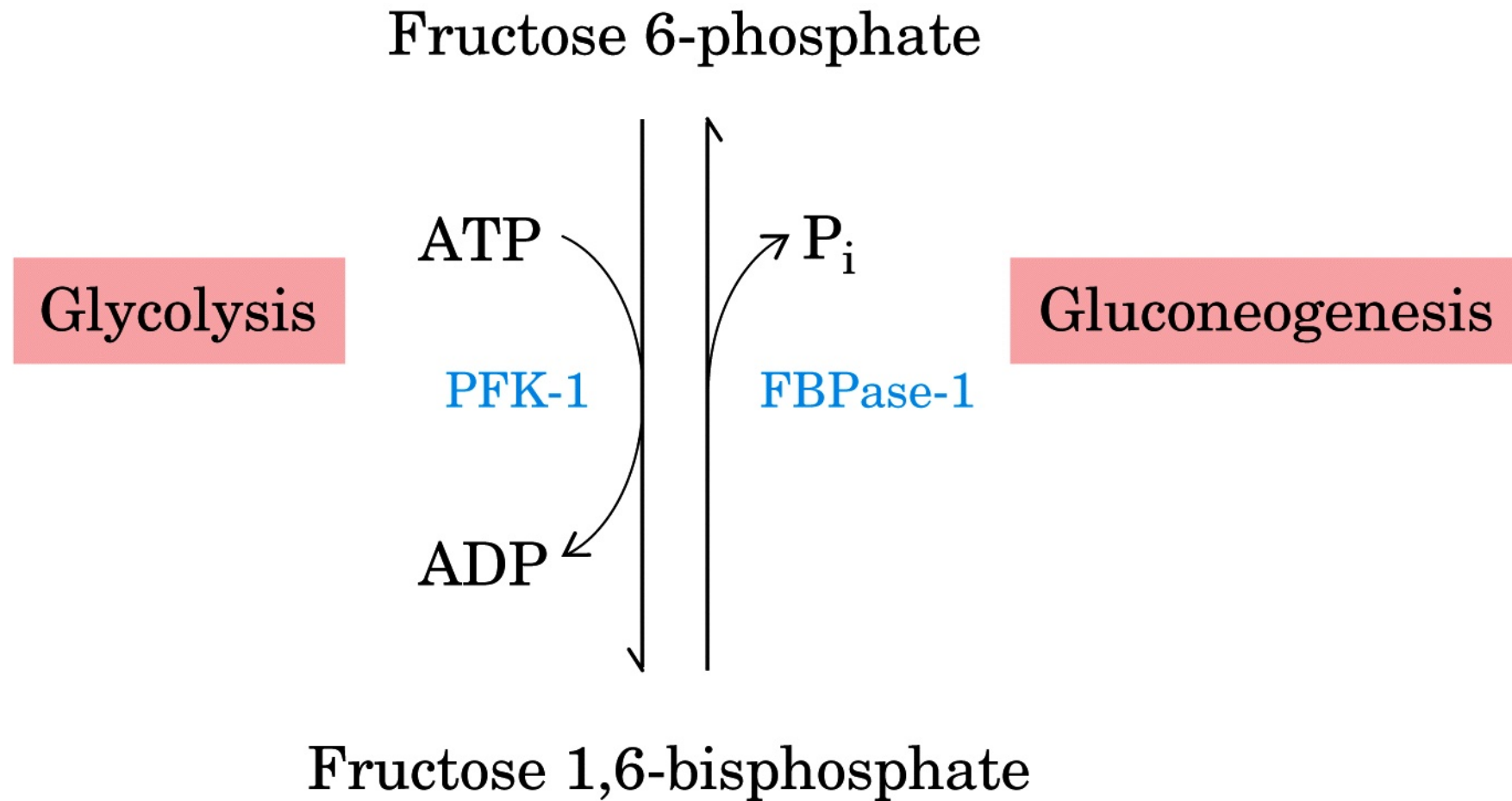
La **gluconeogenesi** utilizza il piruvato e altri composti a 3 o 4 atomi di carbonio (lattato, piruvato, glicerolo...) per formare glucosio.

Avviene principalmente nel fegato, per via inversa alla glicolisi, **ECCETTO TRE REAZIONI**

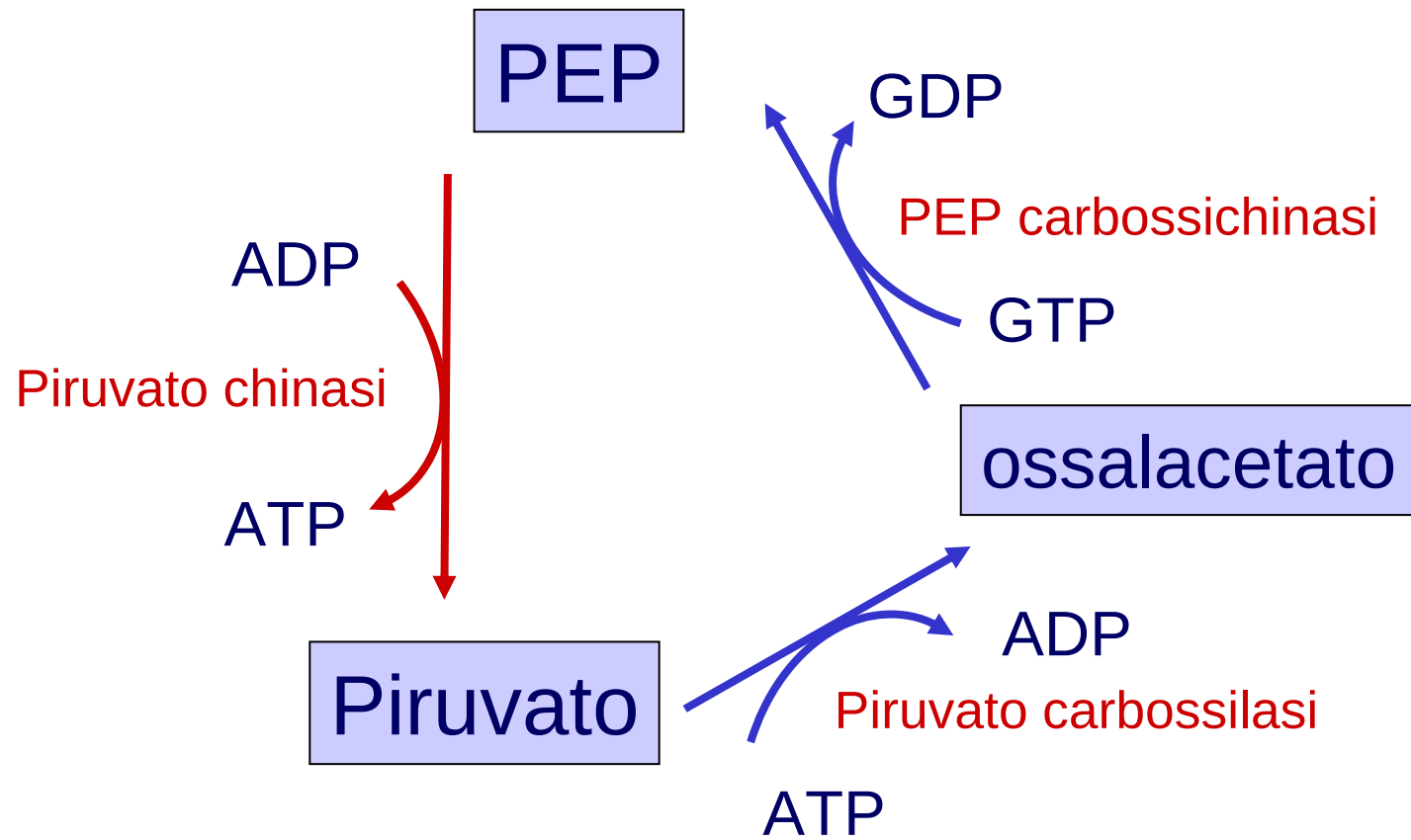
Reazione 1

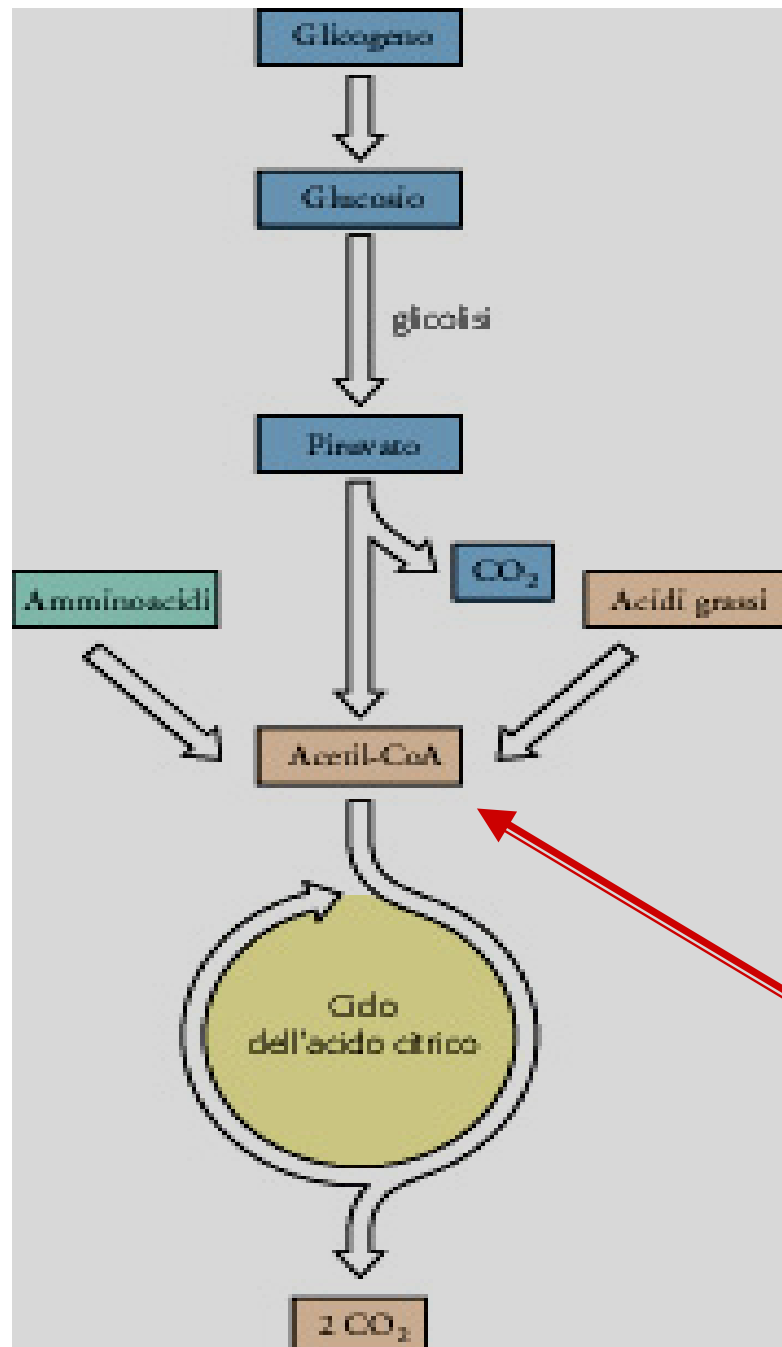


Reazione 3



Reazione 10





La glicolisi non è l'unica via catabolica in grado di produrre energia. Se il suo prodotto viene ulteriormente ossidato si ottiene molta più energia.

Il ciclo dell'acido citrico è una via metabolica centrale che consente di utilizzare diversi combustibili metabolici oltre al piruvato derivante dalla glicolisi

L'Acetil-CoA è prodotto da diverse vie metaboliche

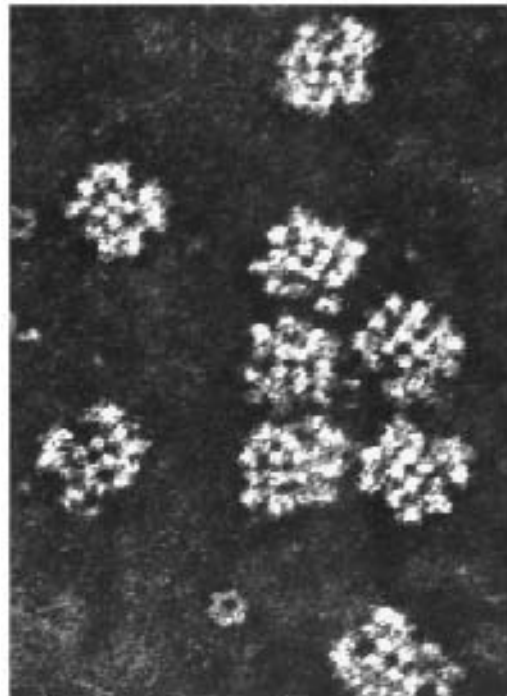
Il ciclo di Krebs non è semplicemente la
continuazione della via glicolitica, ma una
VIA CENTRALE del metabolismo

Il ciclo dell'acido citrico = ciclo di Krebs = ciclo degli
acidi tricarbossilici

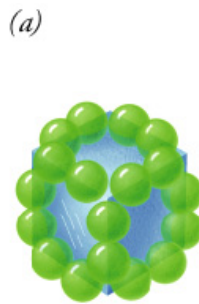
negli eucarioti avviene interamente nei mitocondri →
tutti i substrati devono essere prodotti nei mitocondri
oppure devono venire trasportati all'interno di essi. I
prodotti e gli intermedi devono essere utilizzati
all'interno dei mitocondri o trasportati nel citosol
successivamente.



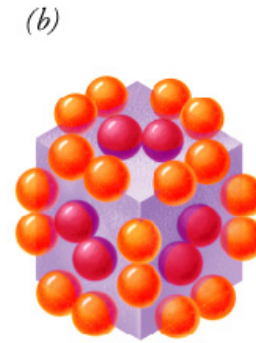
La reazione è catalizzata dal **complesso multienzimatico** della piruvato deidrogenasi.



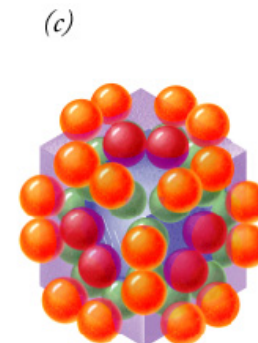
(a)



(a)



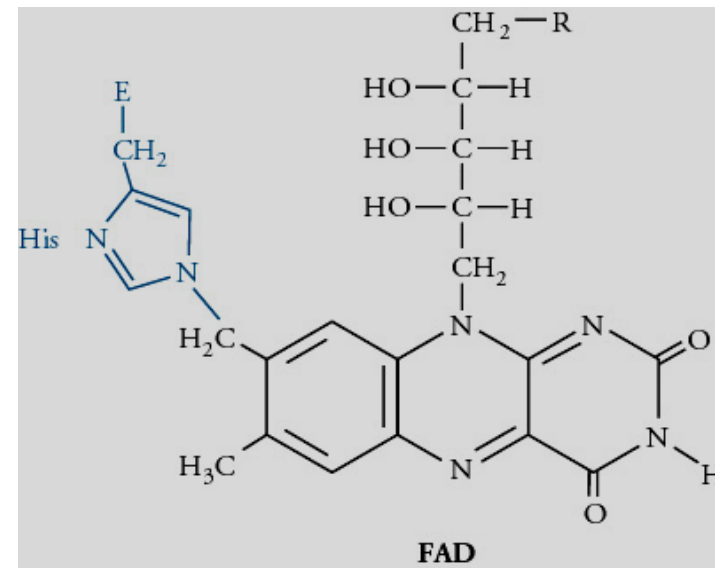
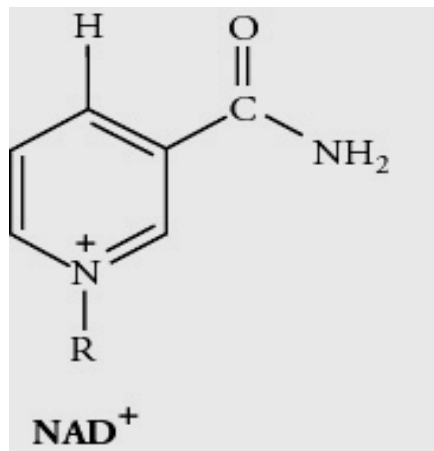
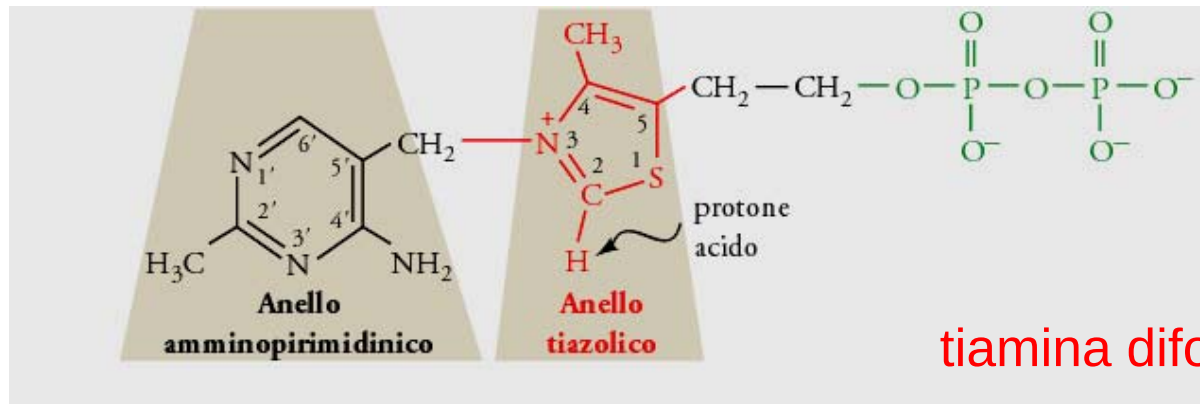
(b)



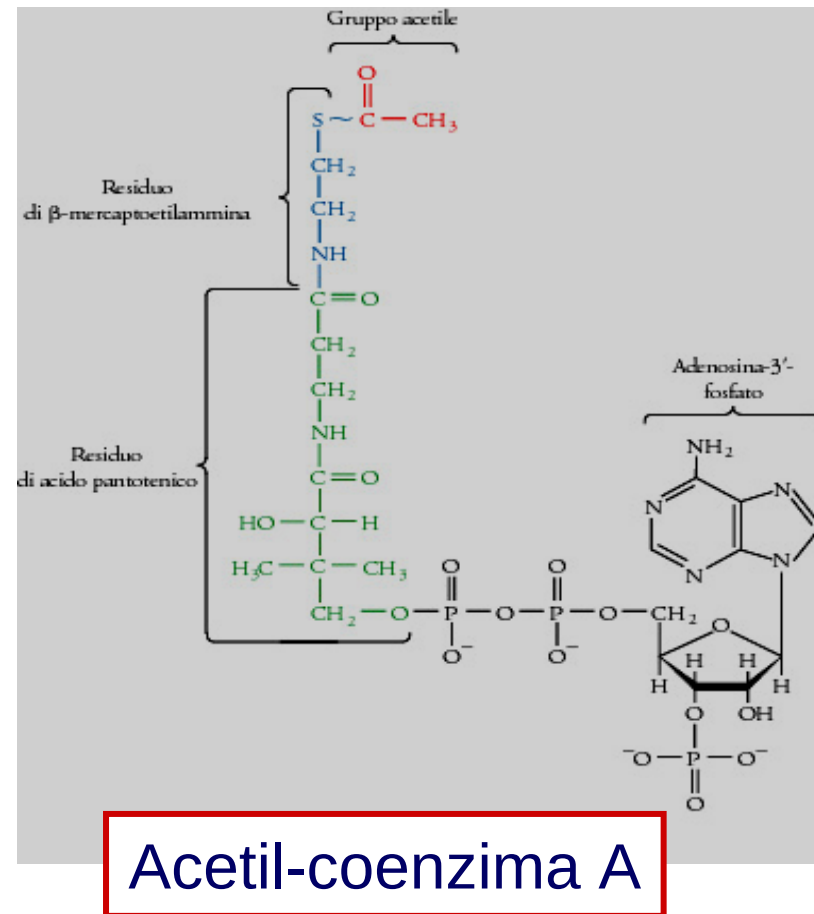
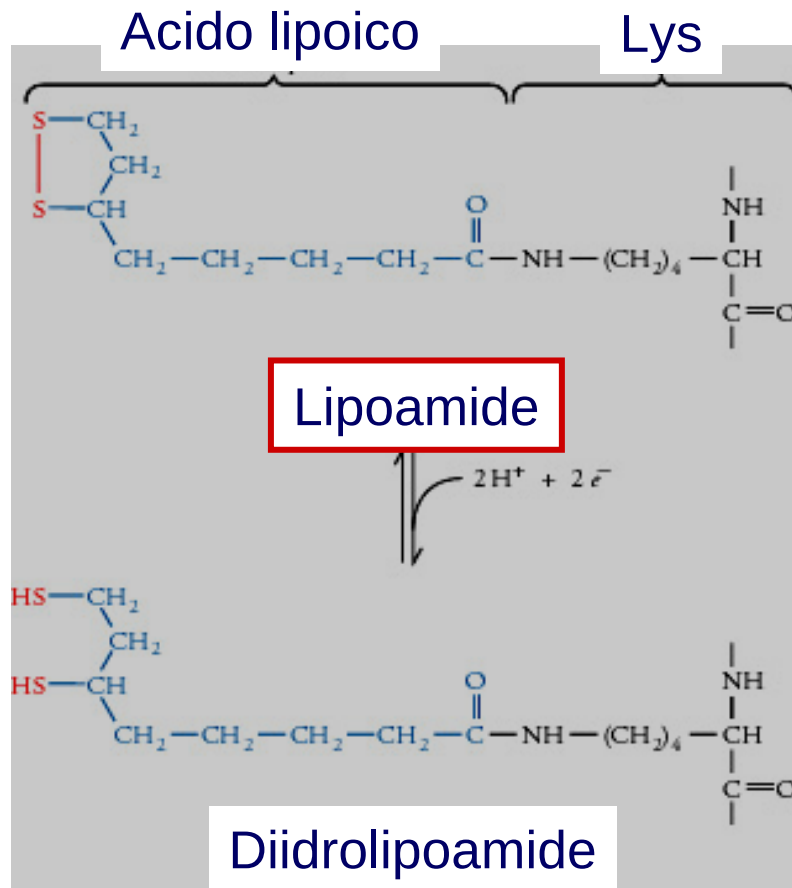
(c)

(a) 24 unità di diidrolipoil transacetilasi (E_2) circondate da (b) 24 unità di piruvato deidrogenasi (E_1) associate a dimeri e 12 unità di diidrolipoil deidrogenasi (E_3)
(c) = (a) + (b) (in *E.coli*)

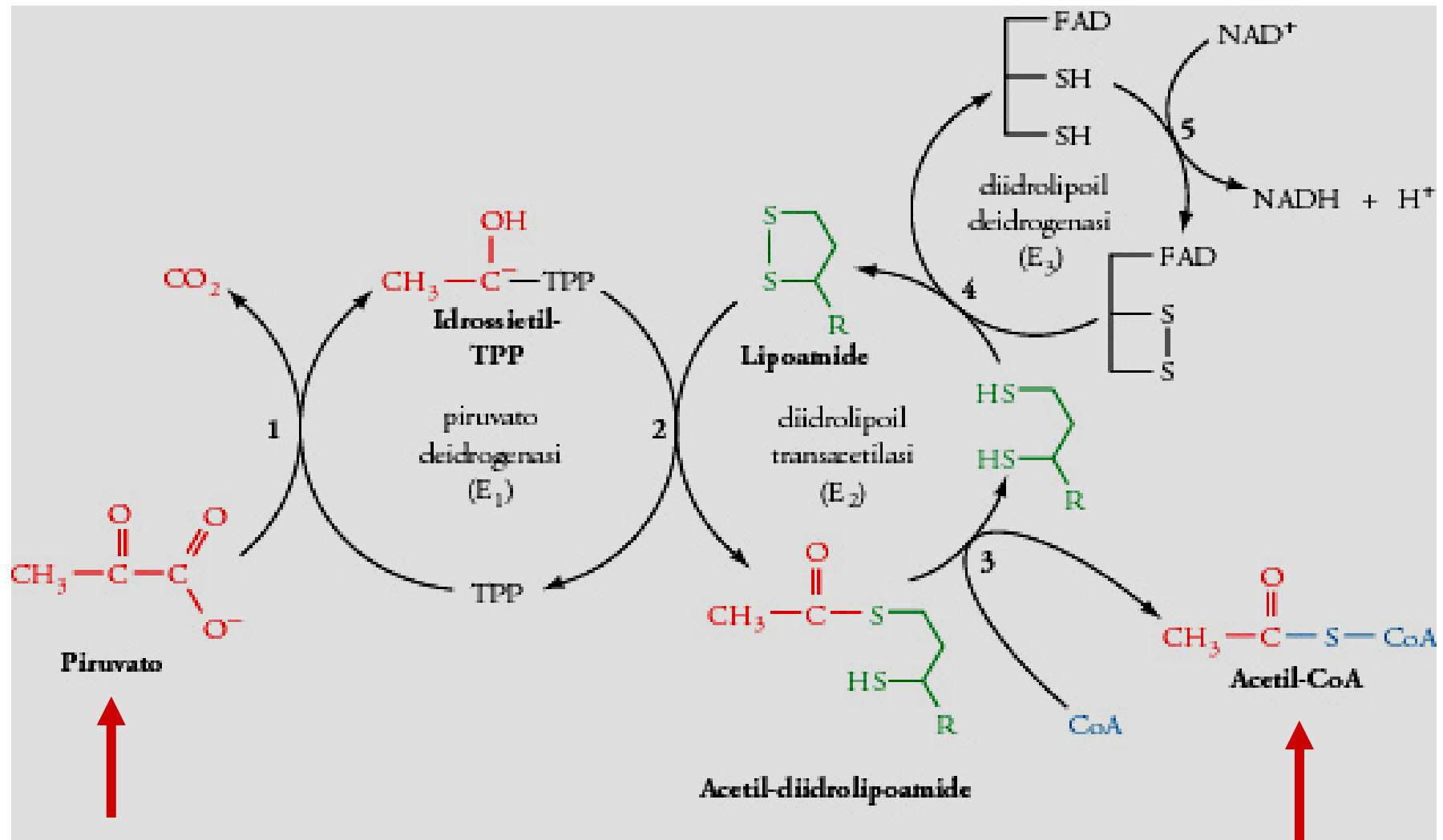
Il complesso della piruvato deidrogenasi necessita di coenzimi e gruppi prostetici



Il complesso della piruvato deidrogenasi necessita di coenzimi e gruppi prostetici

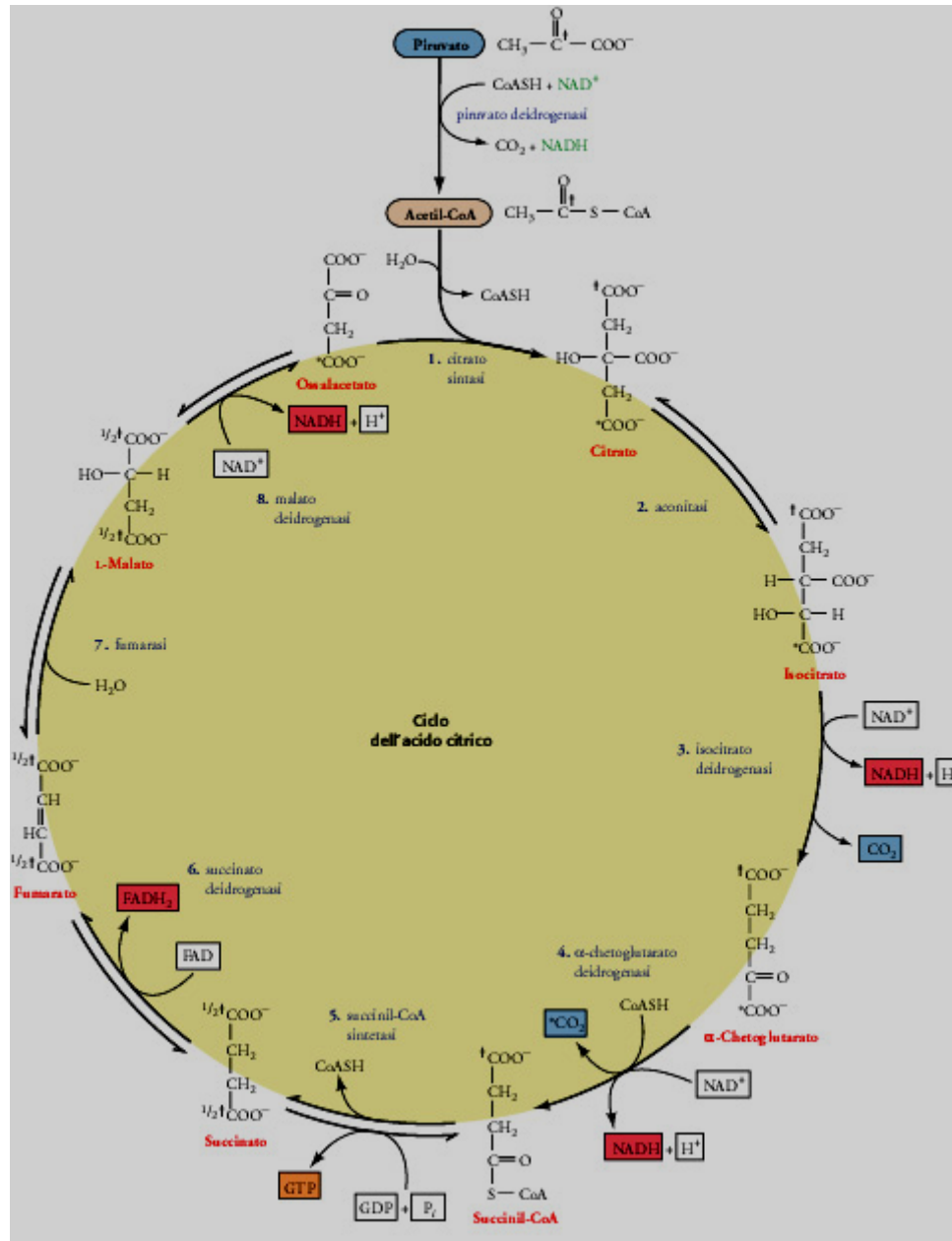


Il complesso della piruvato deidrogenasi catalizza 5 reazioni



Importanza dei complessi multienzimatici

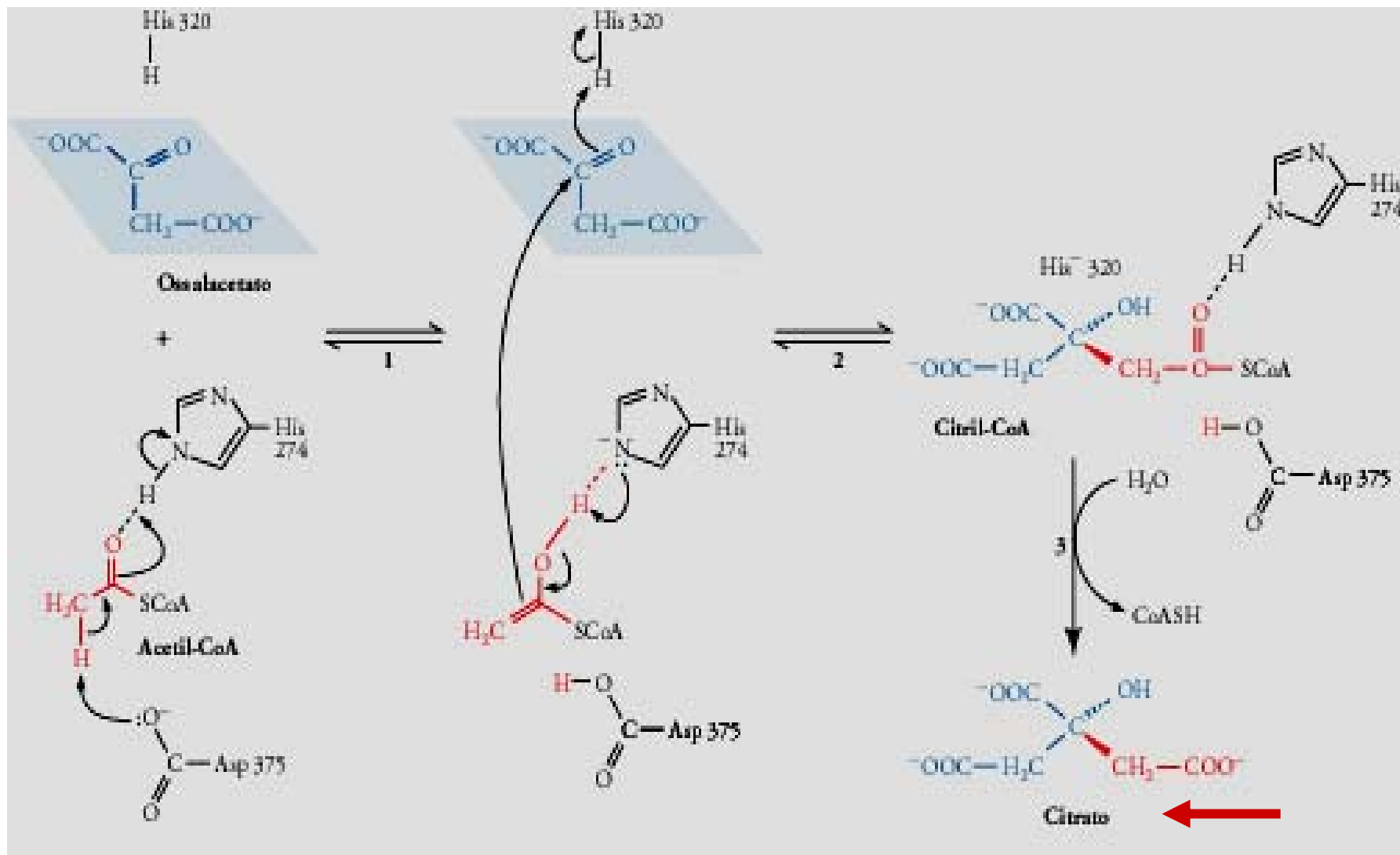
1. La distanza percorsa dai substrati di reazioni poste in sequenza è molto minore
2. La possibilità di reazioni collaterali è diminuita
3. E' possibile un controllo coordinato delle reazioni



Il ciclo dell'acido citrico (ciclo di Krebs, ciclo degli acidi tricarbossilici) è una serie di **otto reazioni** che ossidano il gruppo acetile dell'Acetil CoA a 2 molecole di CO₂, conservando l'energia libera in 3 NADH e 1 FADH₂ e 1 GTP

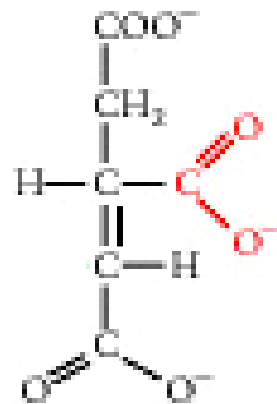
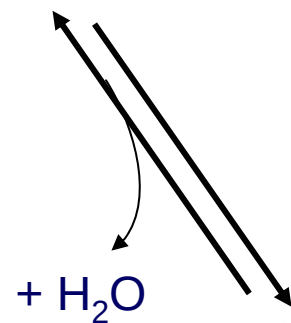
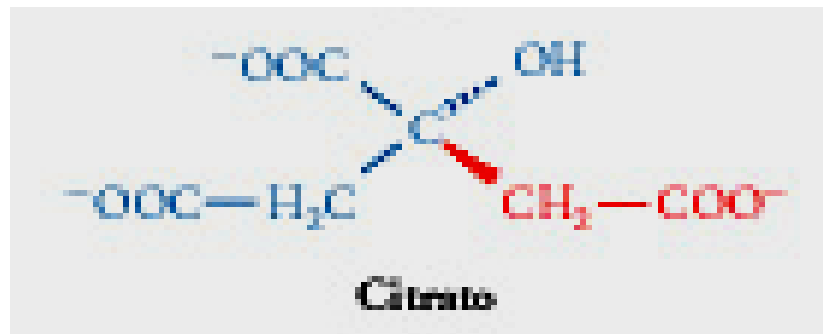
1. Citrato sintasi

Condensazione di acetil-CoA e ossalacetato ($\rightarrow$ +C-C)

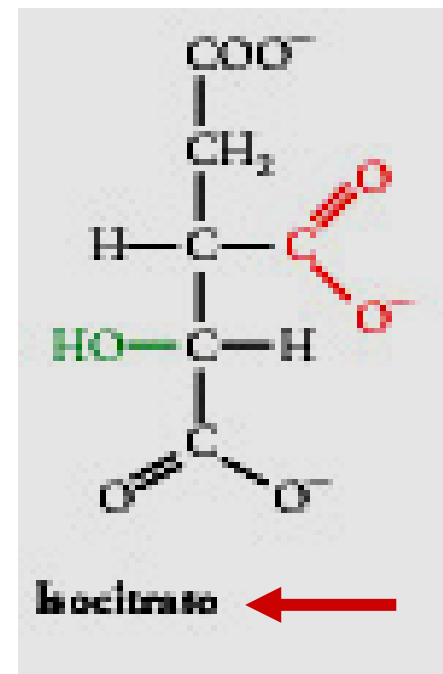
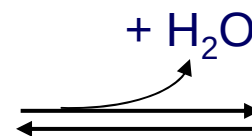


2. Aconitasi

Isomerizzazione reversibile del citrato

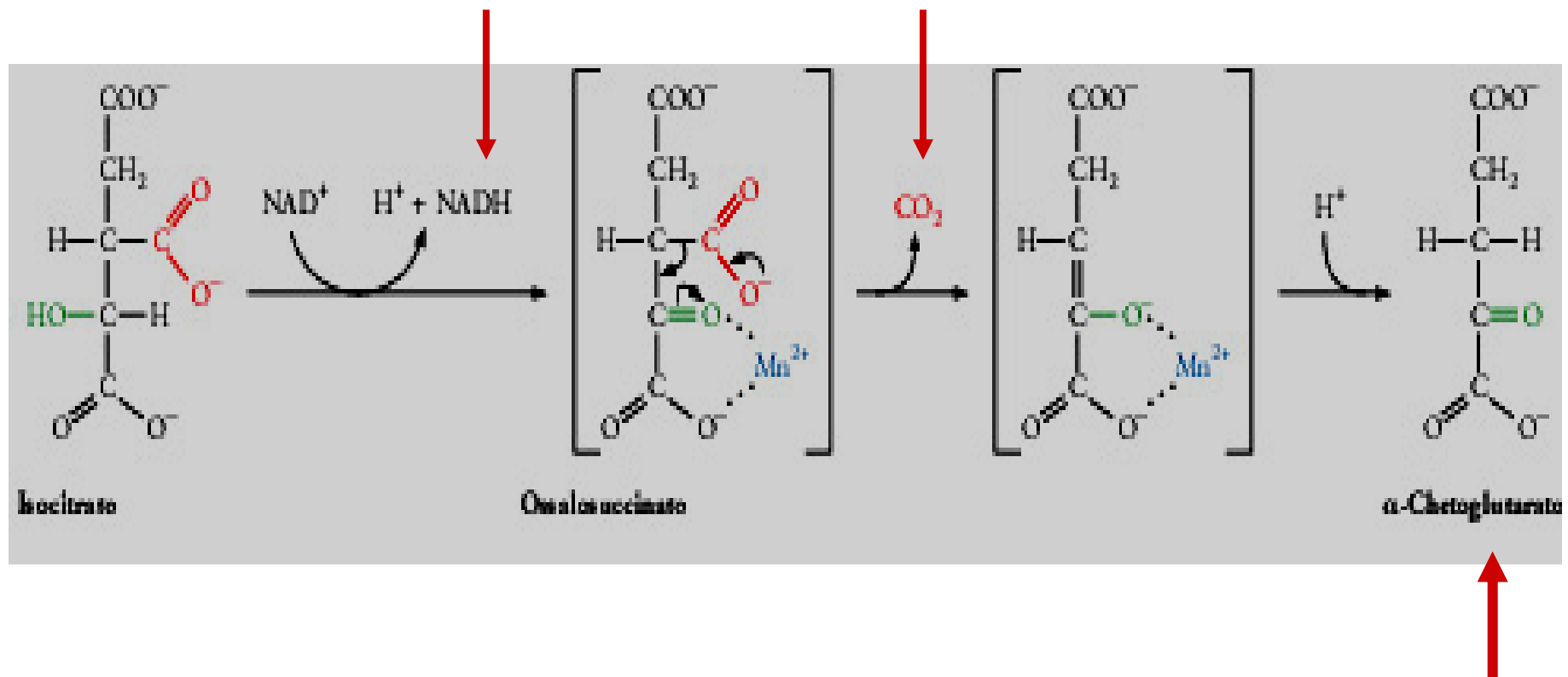


cis-aconitato



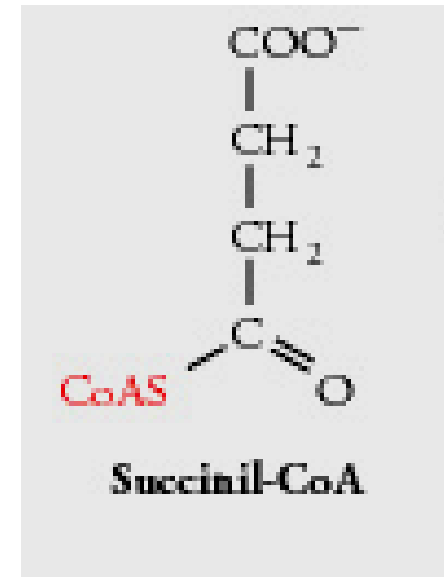
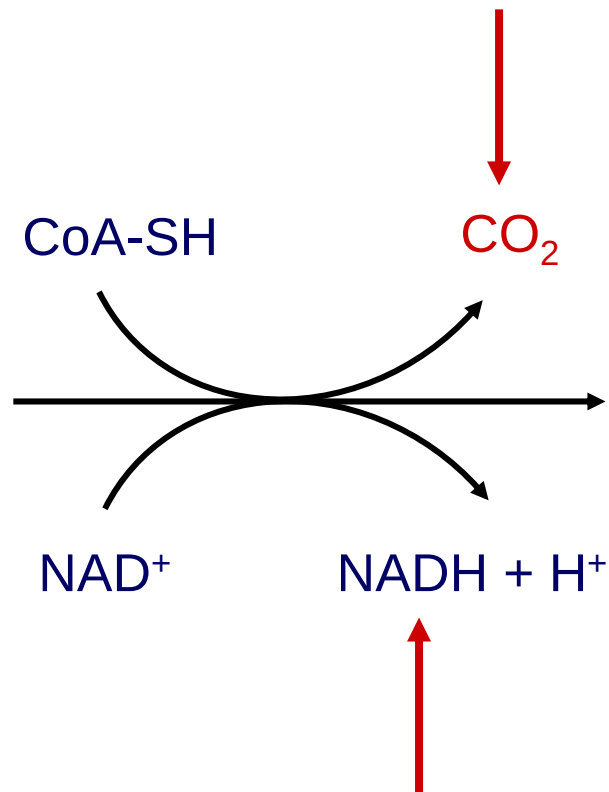
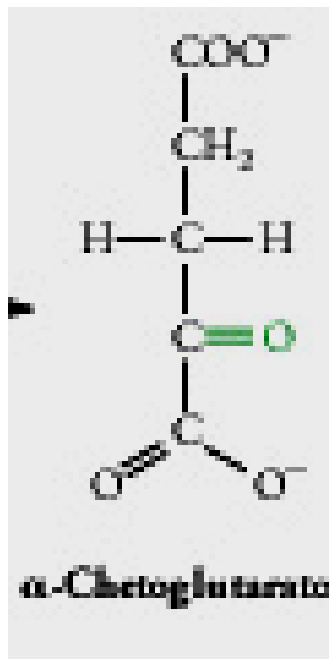
3. Isocitrato deidrogenasi NAD⁺-dipendente

Decarbossilazione ossidativa dell'isocitrato



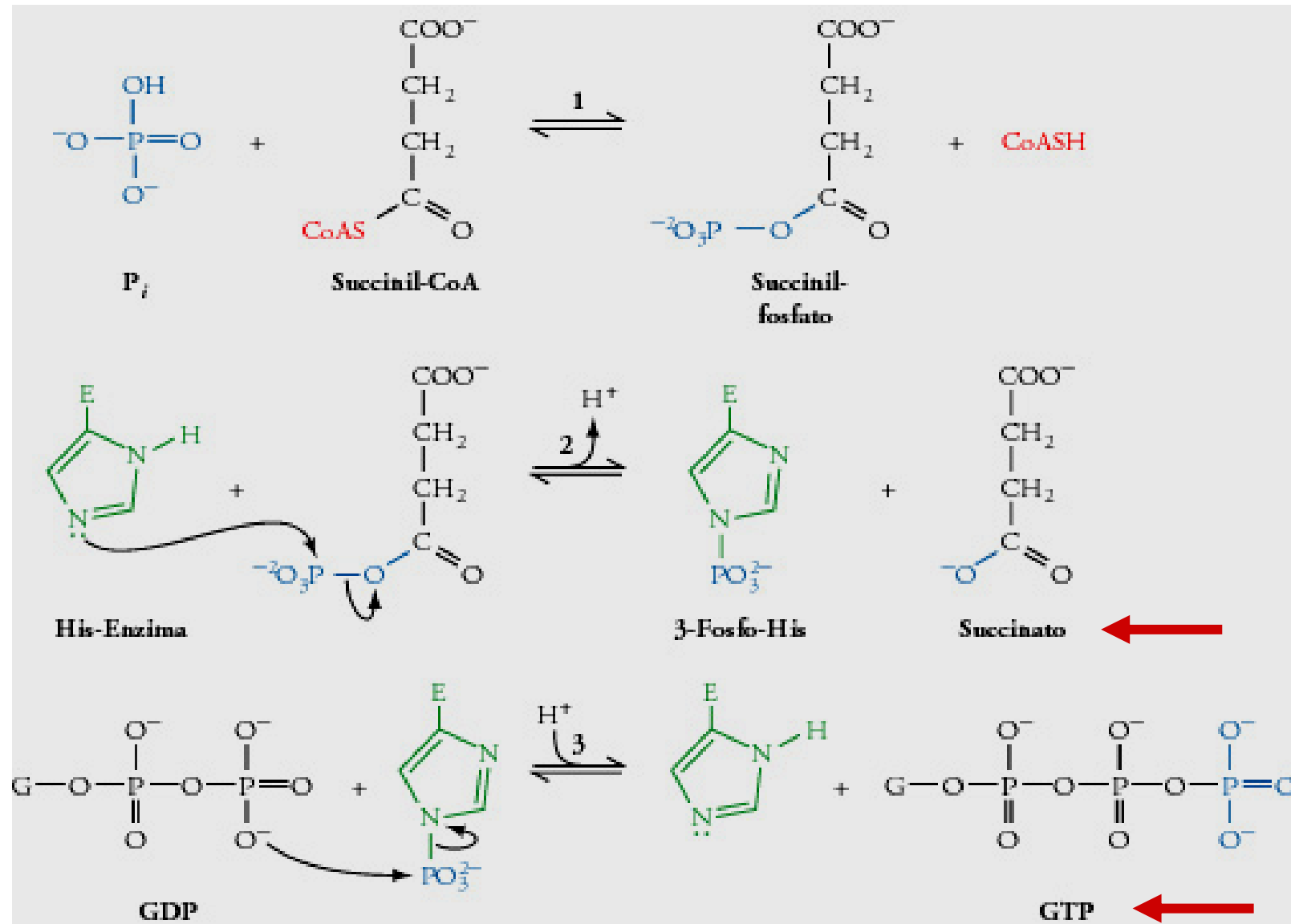
4. α -Chetoglutarato deidrogenasi

Decarbossilazione dell' α -chetoglutarato



5. Succinil-CoA sintetasi

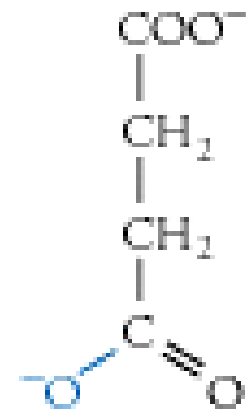
Accoppiamento di scissione del succinil-CoA alla formazione di GTP (o ATP nei batteri)



6. Succinato deidrogenasi

(legato alla membrana mitoc.)

Deidrogenazione stereospecifica del succinato



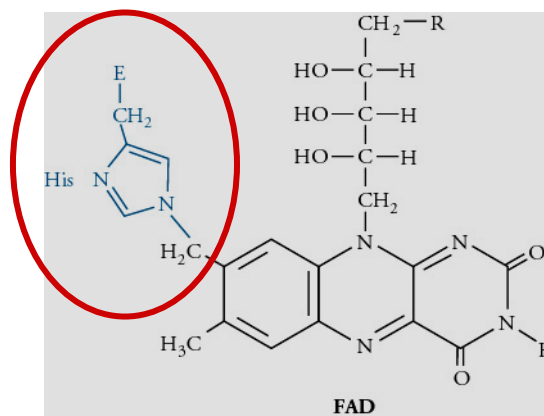
Succinato

+ E-FAD



Fumarato

+ E-FADH₂



Sarà riossidato nella
catena di trasporto
degli elettroni

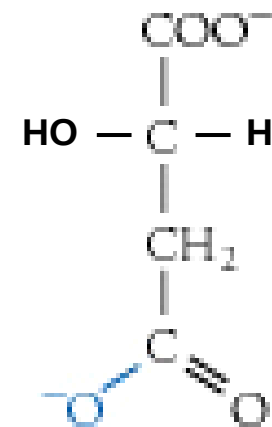
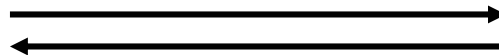
7. Fumarasi (fumarato idratasi)

Idratazione del doppio legame del fumarato



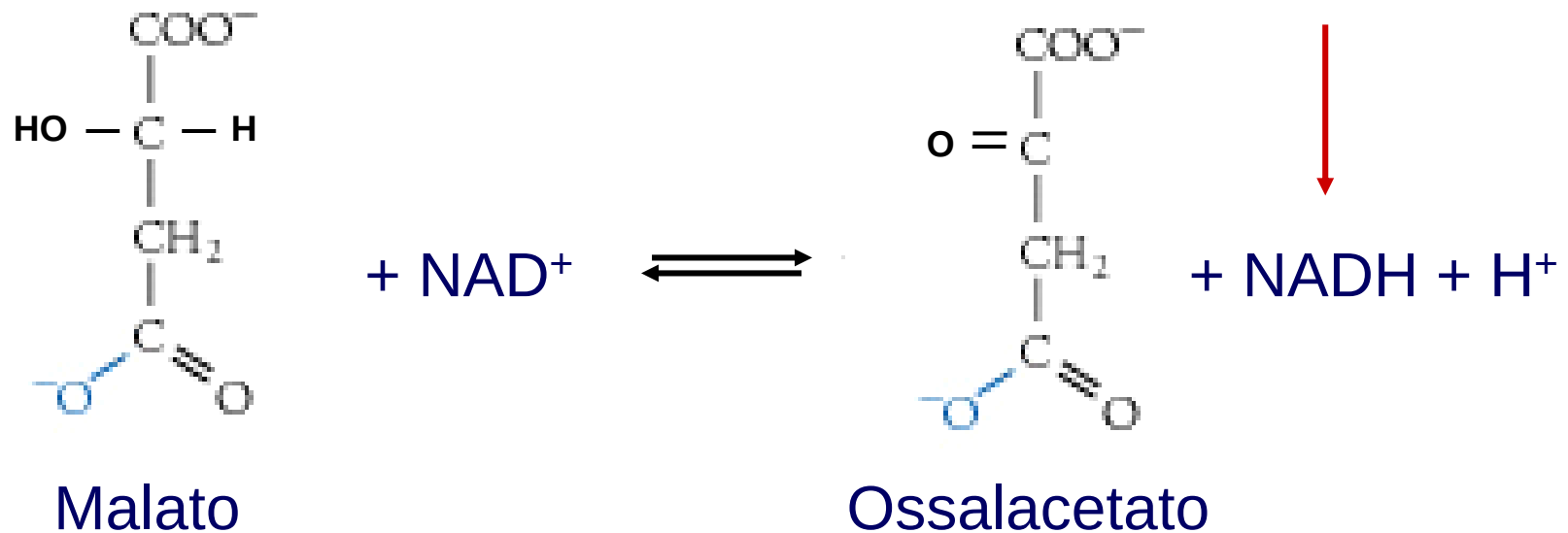
Fumarato

Stato di transizione
carbanionico



Malato

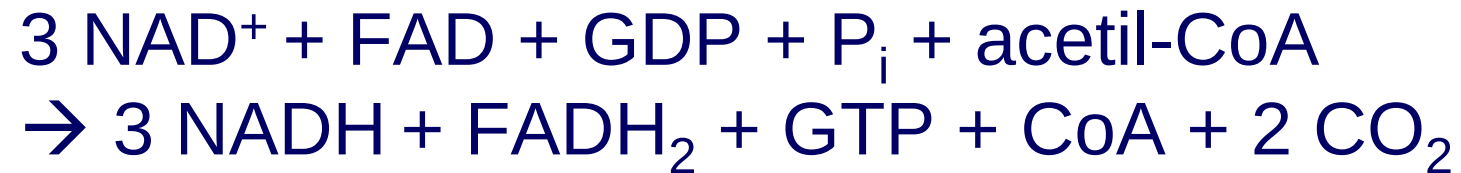
8. Malato deidrogenasi



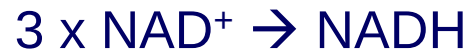
Il ΔG° di questa reazione è $+ 29.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ e la concentrazione di ossalacetato è molto bassa.

Tuttavia il ΔG° della reazione della Citrato sintasi è $-31.5 \text{ kJ mol}^{-1}$. La reazione 1. fortemente esoergonica spinge il processo ciclico anche se il substrato è scarso.

La reazione **netta** del ciclo TCA è pertanto :



L'ossidazione del gruppo acetile a 2 CO₂ coinvolge 4 coppie di elettroni:



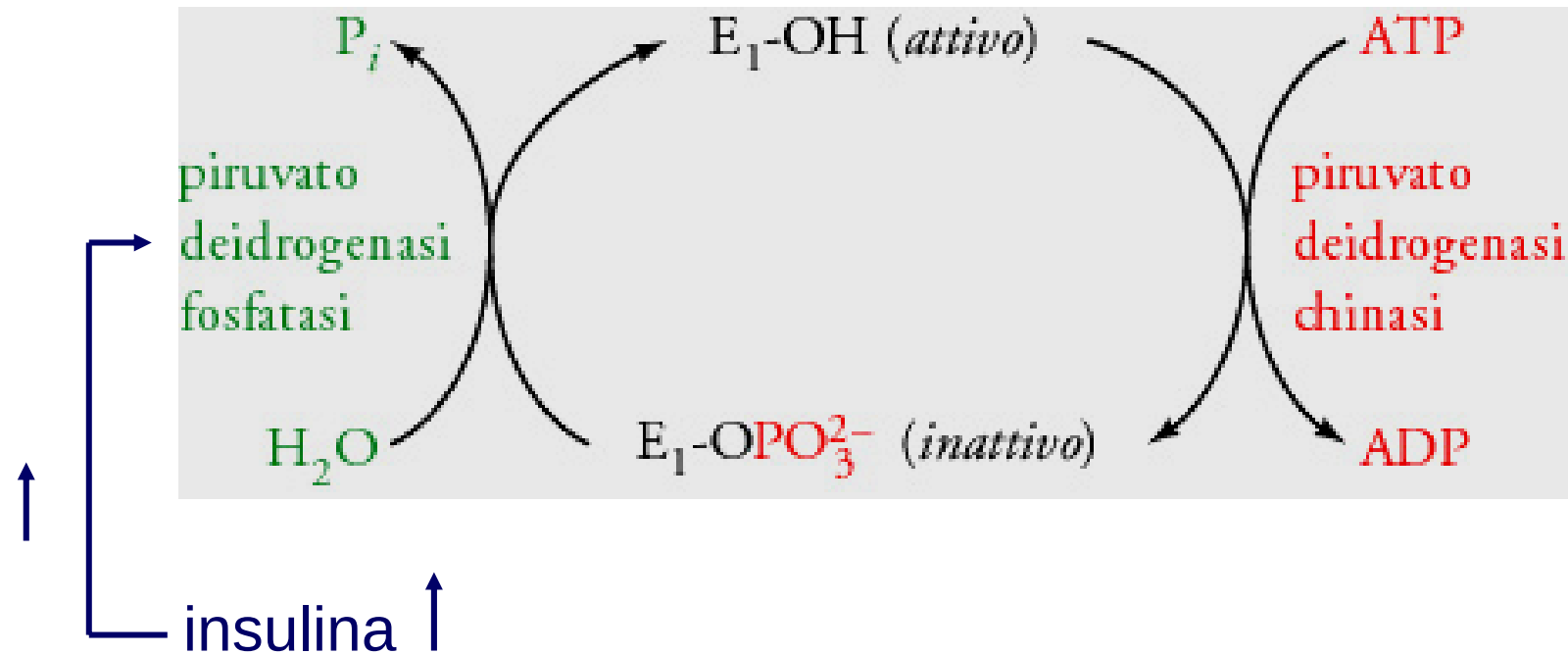
Gli elettroni trasportati da NAD e FAD vengono inseriti nella
catena di trasporto degli elettroni

Regolazione del ciclo dell'acido citrico 1.

Inibizione da prodotto da parte dell' NADH e dell'acetil-CoA che competono con NAD^+ e CoA per i siti di legame dei rispettivi enzimi (E_3 ed E_2 del complesso della piruvato deidrogenasi). Questo rallenta anche E_1 .

Regolazione del ciclo dell'acido citrico 2.

Modificazione covalente di E_1 mediante fosforilazione/defosforilazione

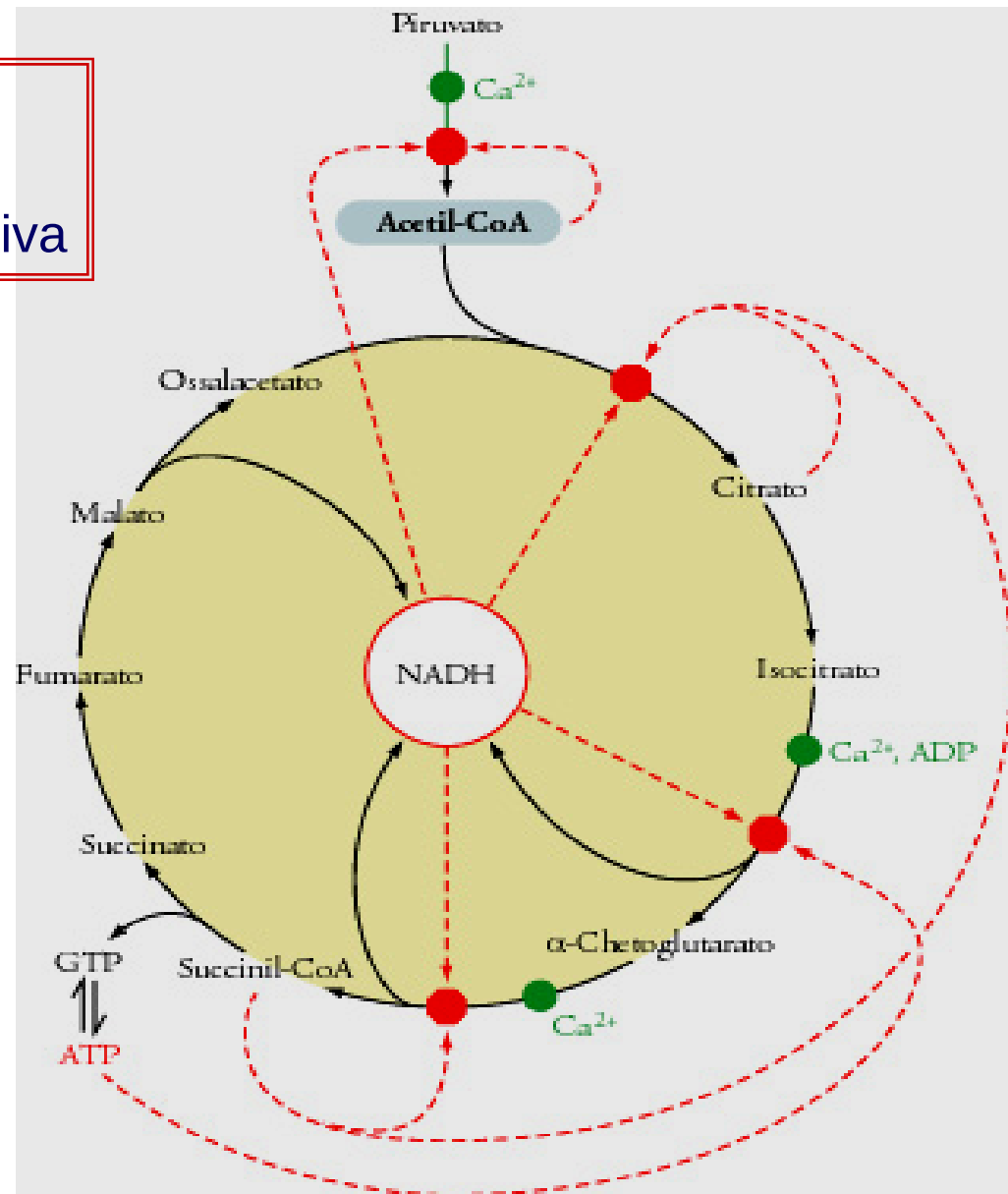


Regolazione del ciclo dell'acido citrico 3.

1. Disponibilità di substrato
2. Inibizione da prodotto
3. Inibizione retroattiva competitiva

● inibizione - - - - ->

● attivatori



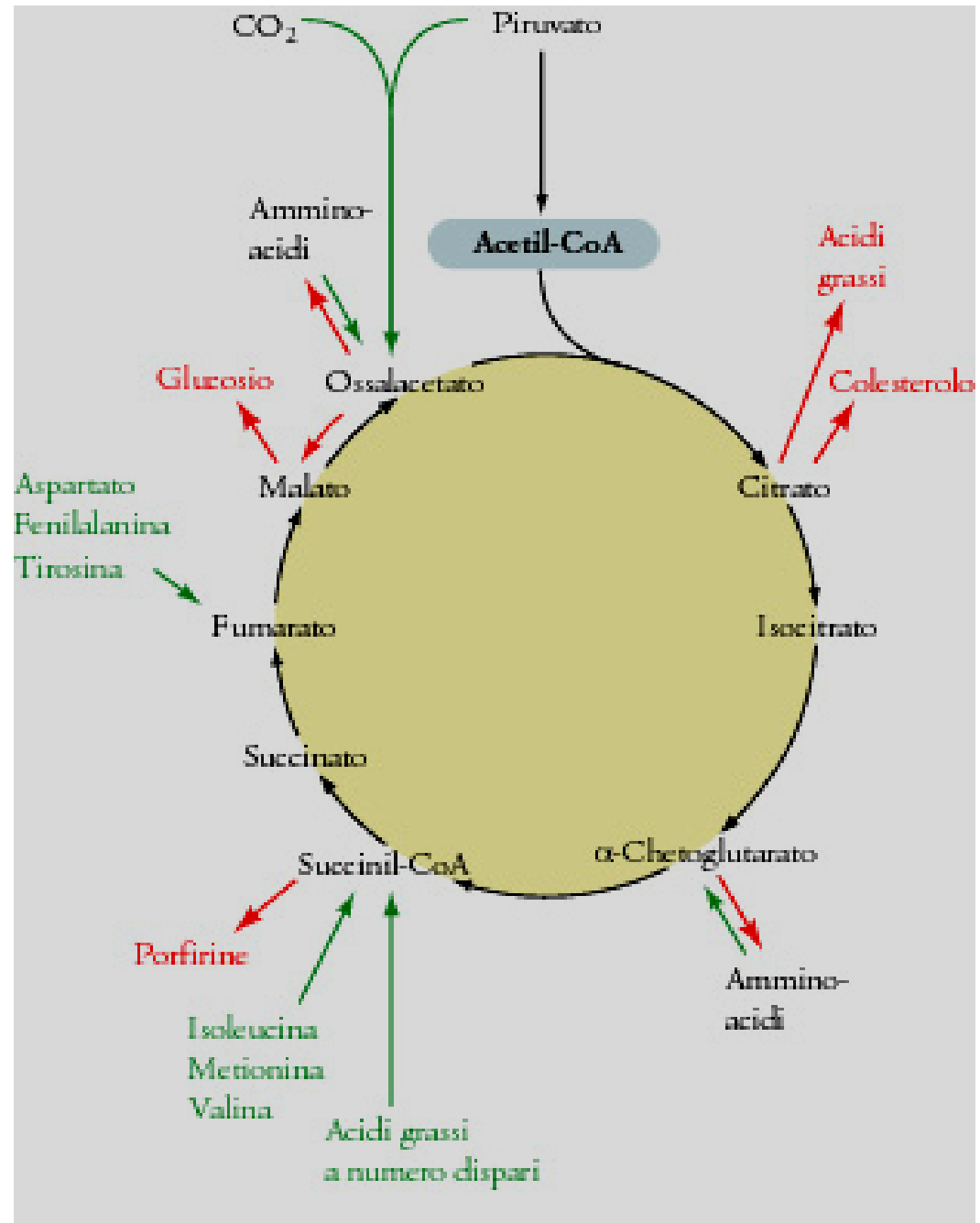
Il ciclo TCA è **anfibolico**,
cioè sia anabolico che
catabolico.



vie anaboliche

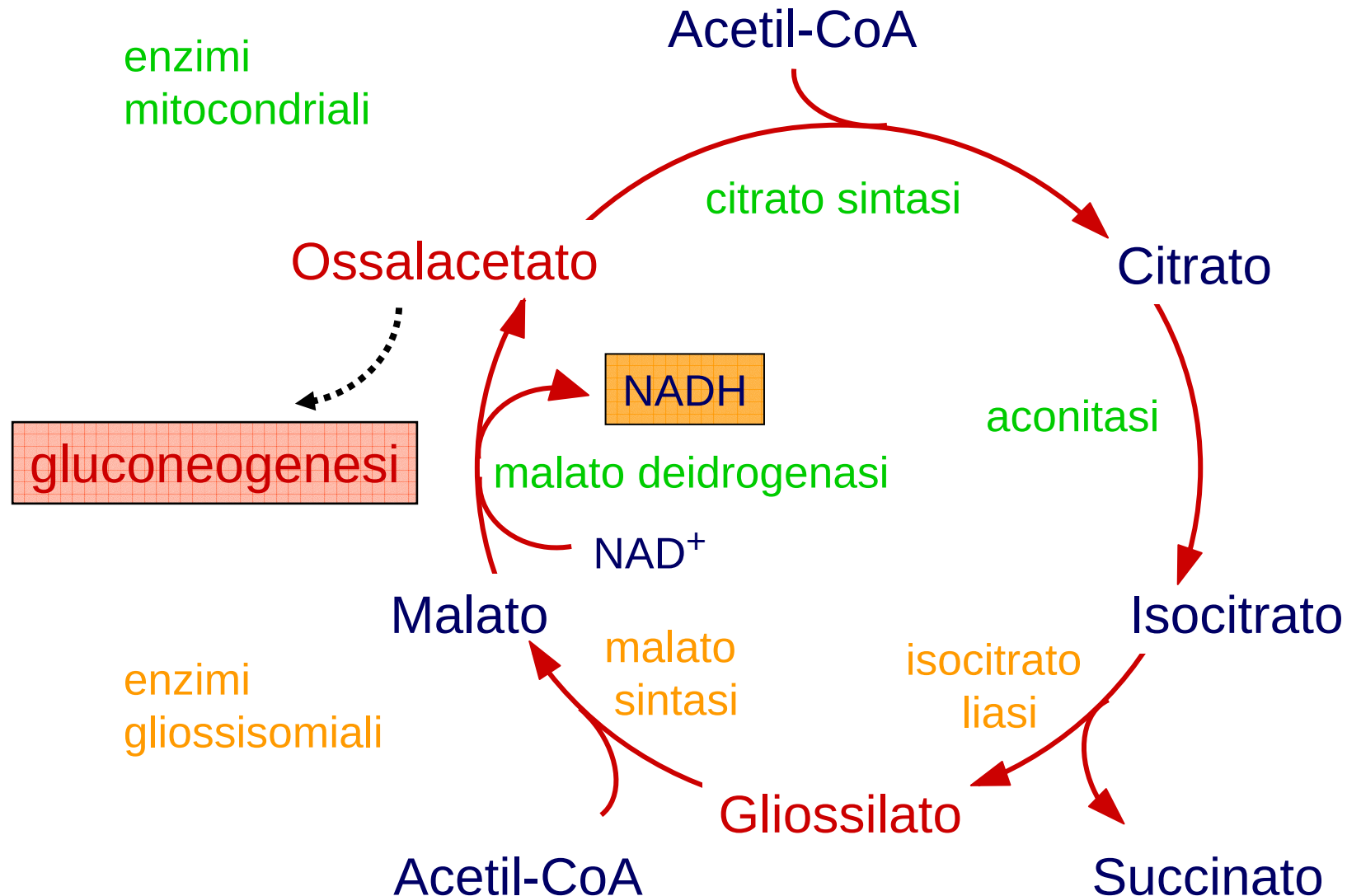


reazioni anaplerotiche
(= che riempiono)



Le **piante**, alcuni invertebrati e i microrganismi possiedono enzimi che consentono la conversione netta di **acetil-CoA** in **ossalacetato** che può essere utilizzato nella gluconeogenesi.

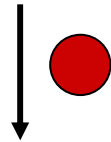
Nelle piante la **via del gliossilato** avviene in parte nel mitocondrio e in parte nel gliossisoma



La reazione complessiva del ciclo del gliossilato è

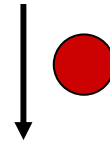


Intermedi del ciclo TCA
e della glicolisi,
AMP, ADP

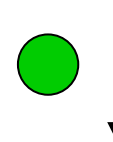


isocitrato
liasi

Intermedi del ciclo TCA
e della glicolisi,
AMP, ADP



Proteina
chinasi



Proteina
fosfatasi



isocitrato
deidrogenasi

● attivatori
● inibitori