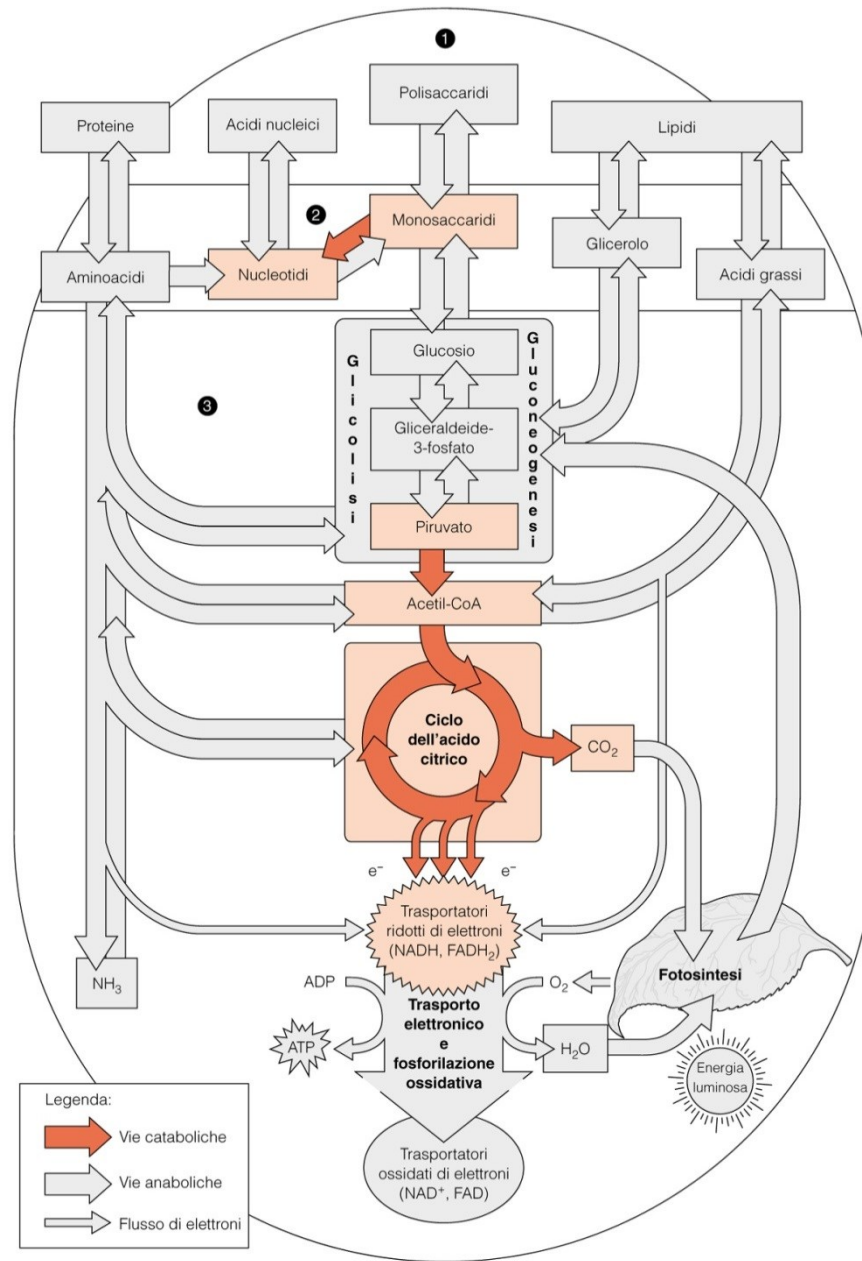
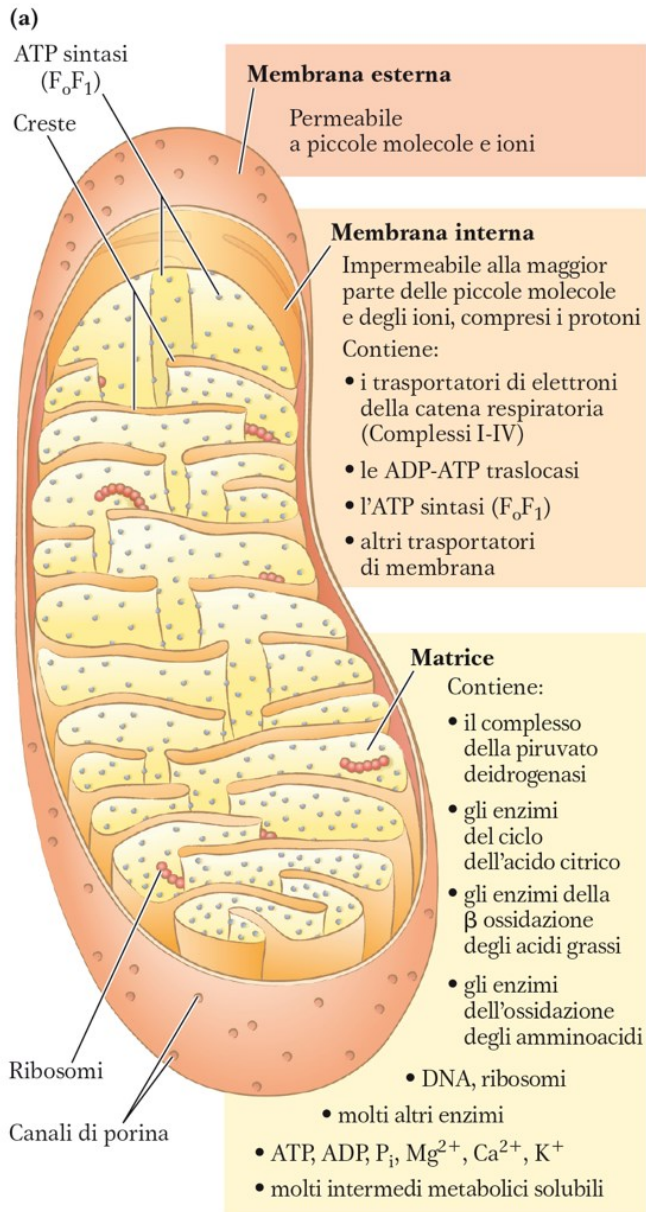


IL CICLO DI KREBS





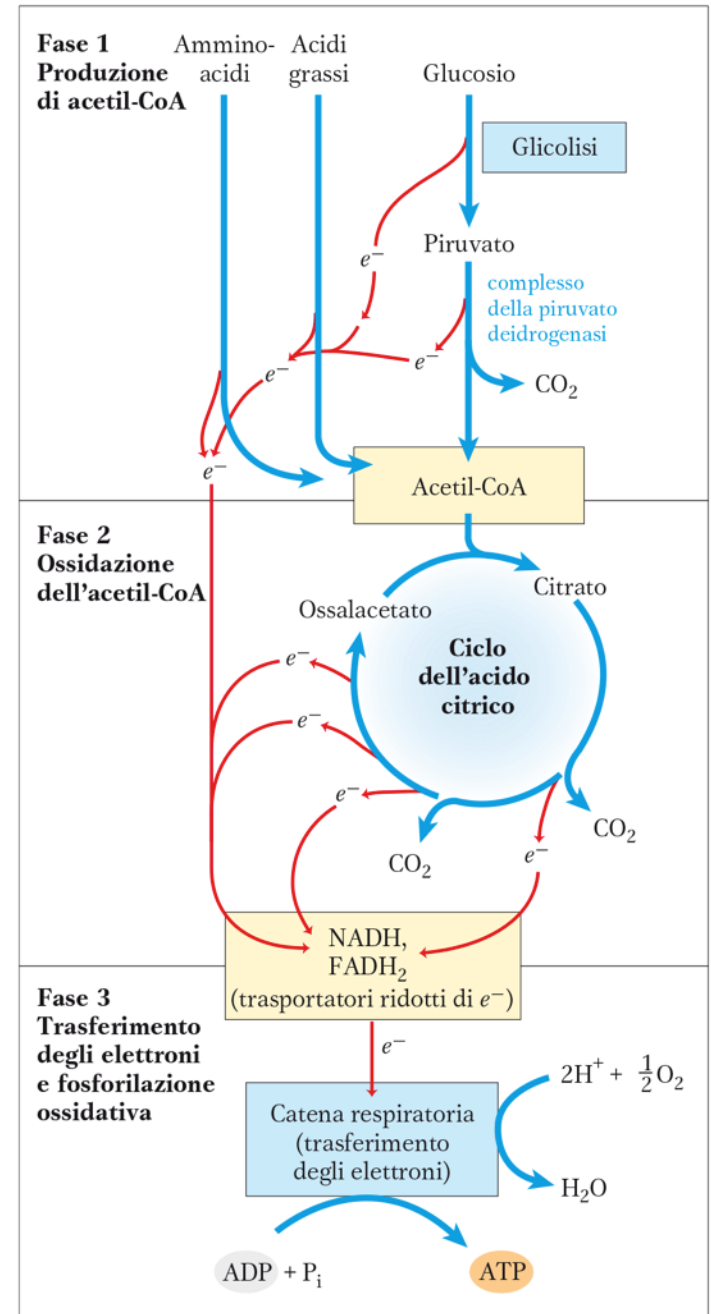
Mitocondri del muscolo cardiaco (più creste)



Mitocondri del fegato

Scopo: degradare l'acetil-SCoA (intermedio comune del catabolismo) a due CO₂; produrre coenzimi ridotti che serviranno per ottenere energia.

I coenzimi ridotti daranno gli elettroni (H) all'ossigeno attraverso la catena di trasporto mitocondriale formando H₂O e **ATP**



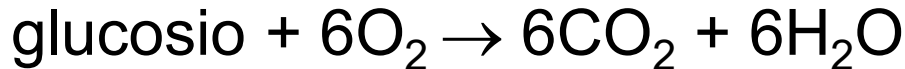
Ossidazione del glucosio a CO₂ e H₂O

condizioni anaerobiche



$$\Delta G'^{\circ} = -197.0 \text{ kJ/mol}$$

condizioni aerobiche

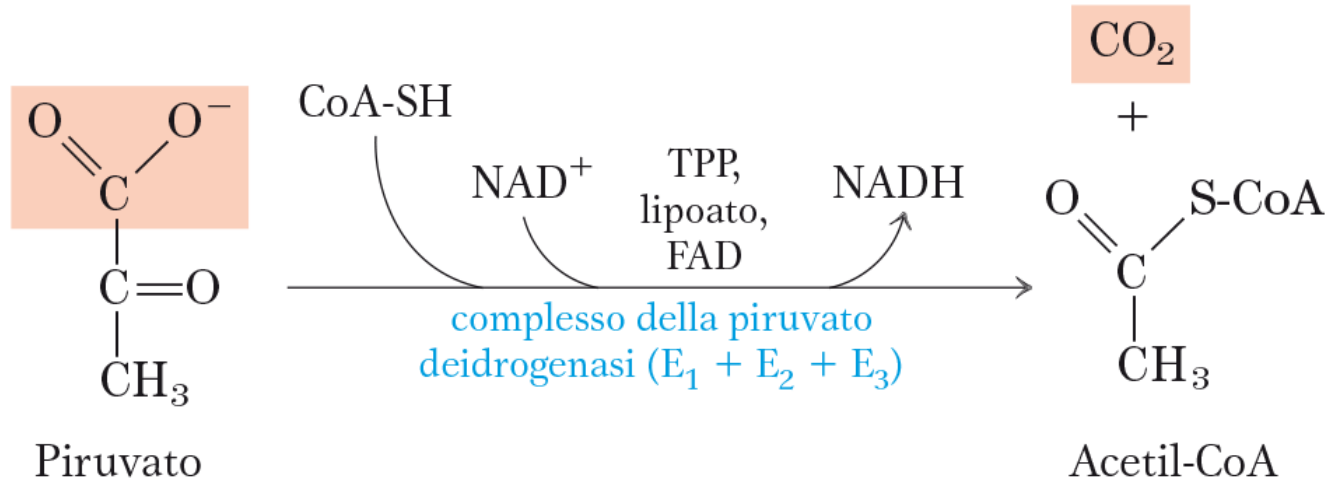


$$\Delta G'^{\circ} = -2870 \text{ kJ/mol}$$

Carboidrati, acidi grassi e molti amminoacidi sono ossidati a CO₂ e H₂O attraverso il ciclo dell'acido citrico (Krebs).

Devono essere degradati ad acetile (Acetil-CoA).

PIRUVATO DEIDROGENASI

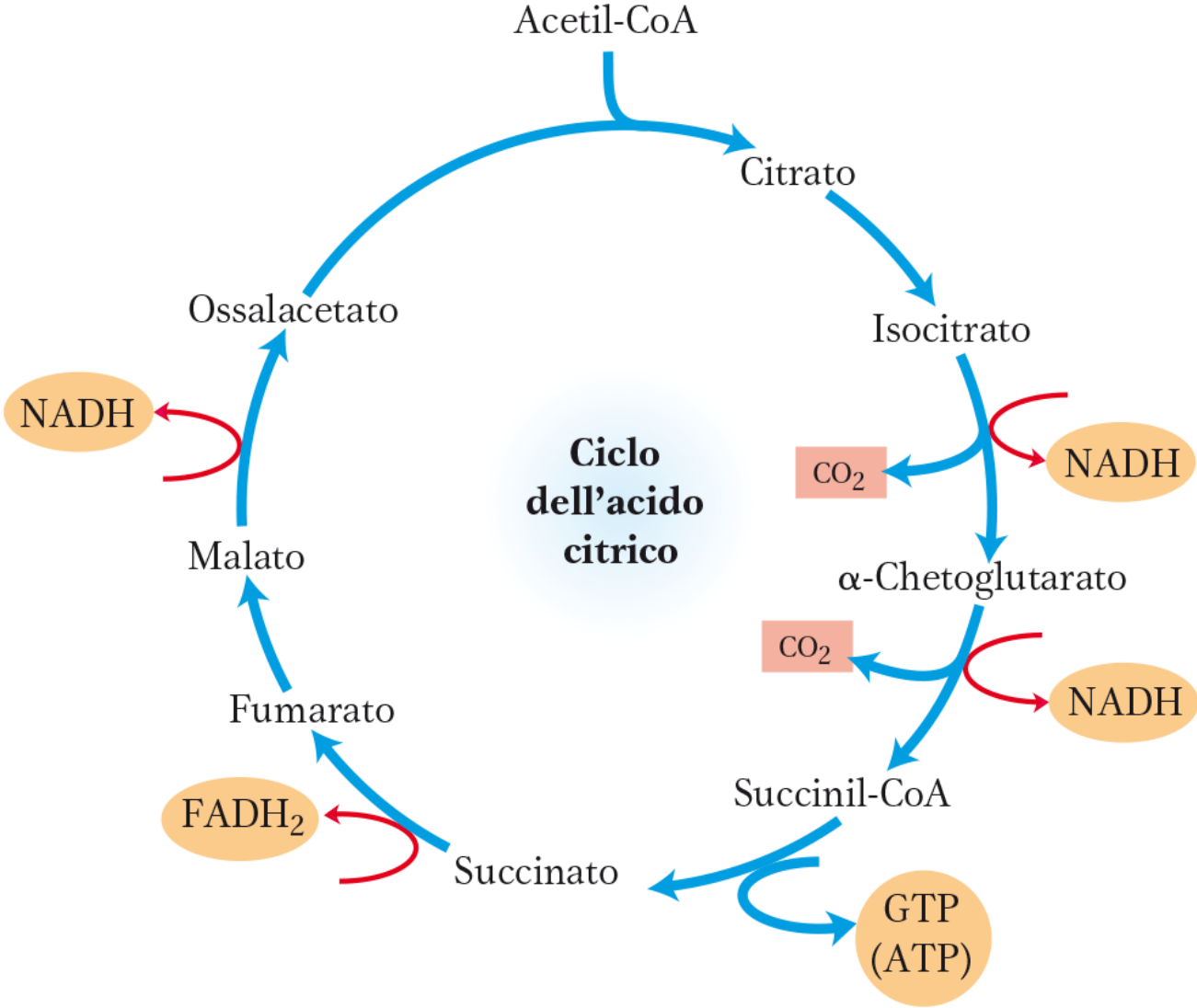


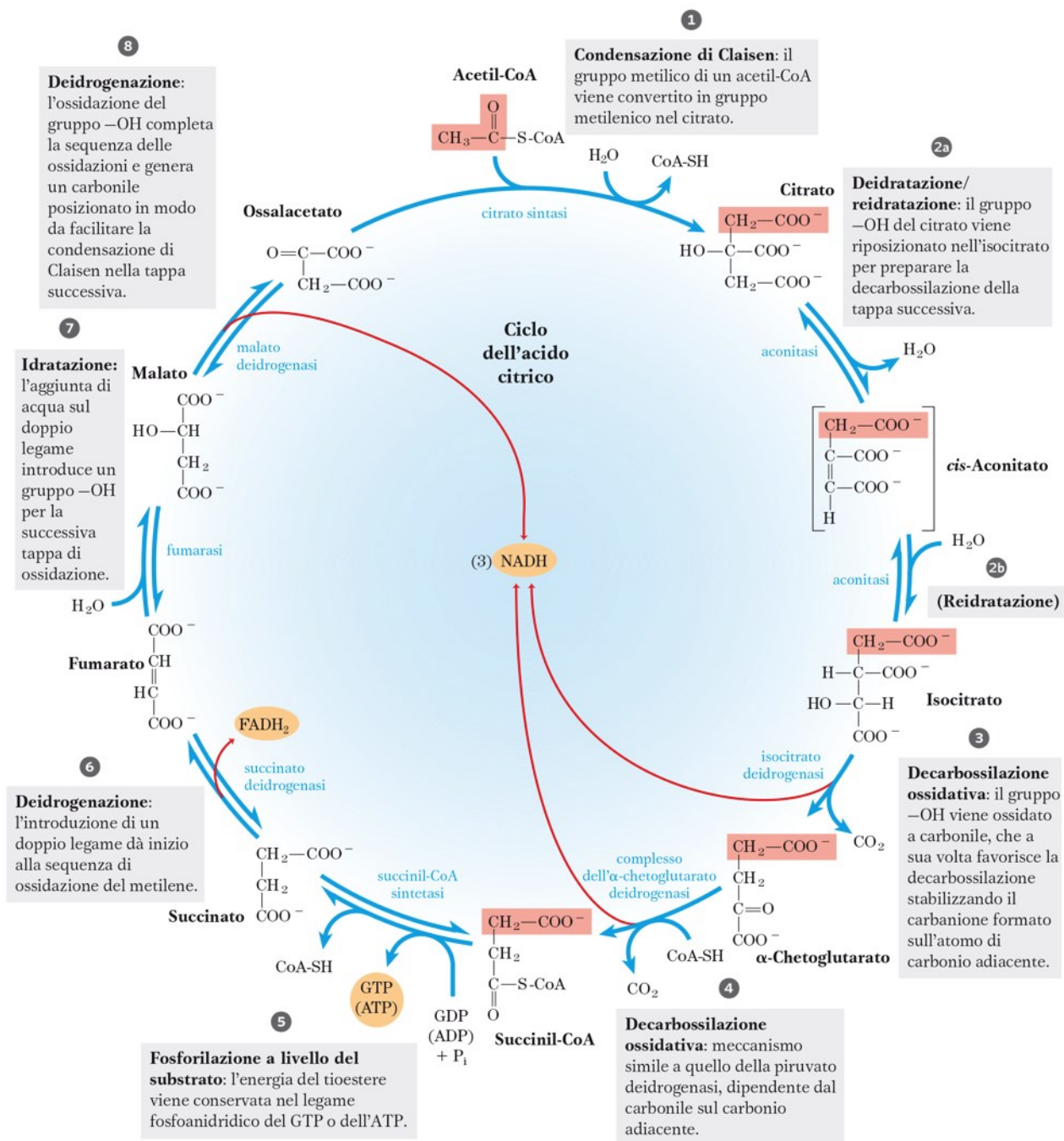
$$\Delta G'^{\circ} = -33,4 \text{ kJ/mole}$$

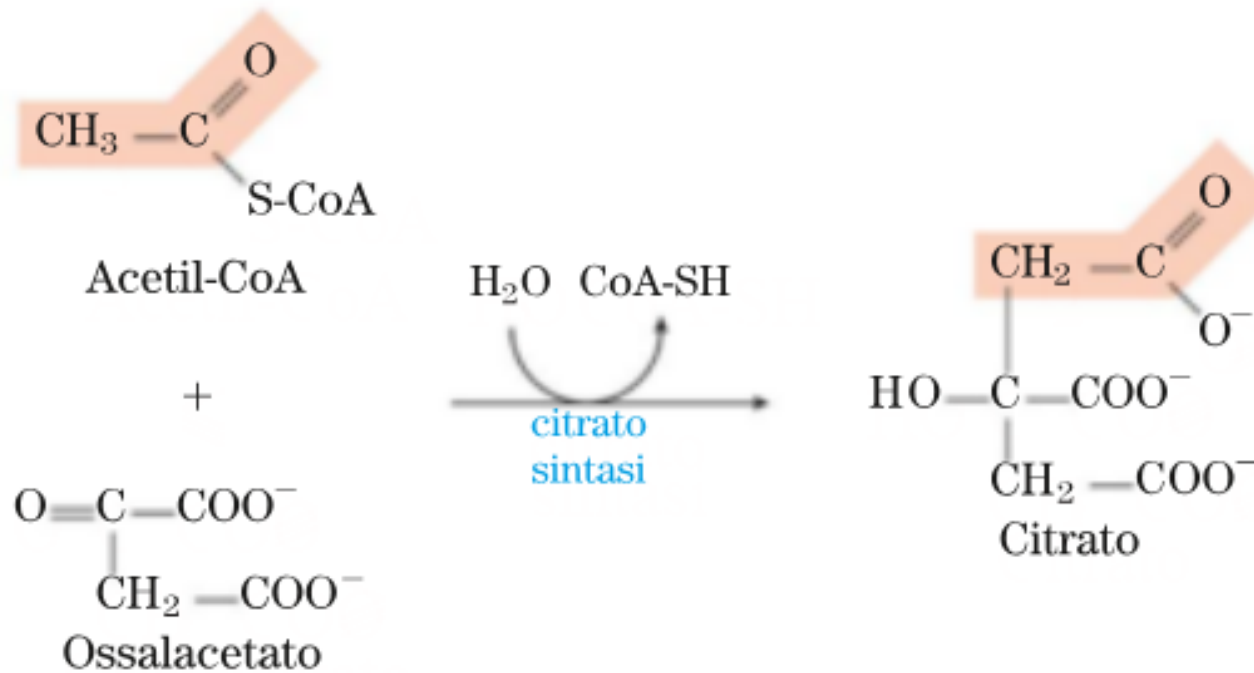


Reazione irreversibile nella cellula. Il piruvato subisce una decarbossilazione ossidativa.

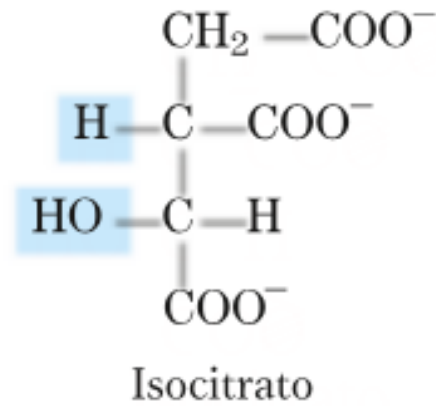
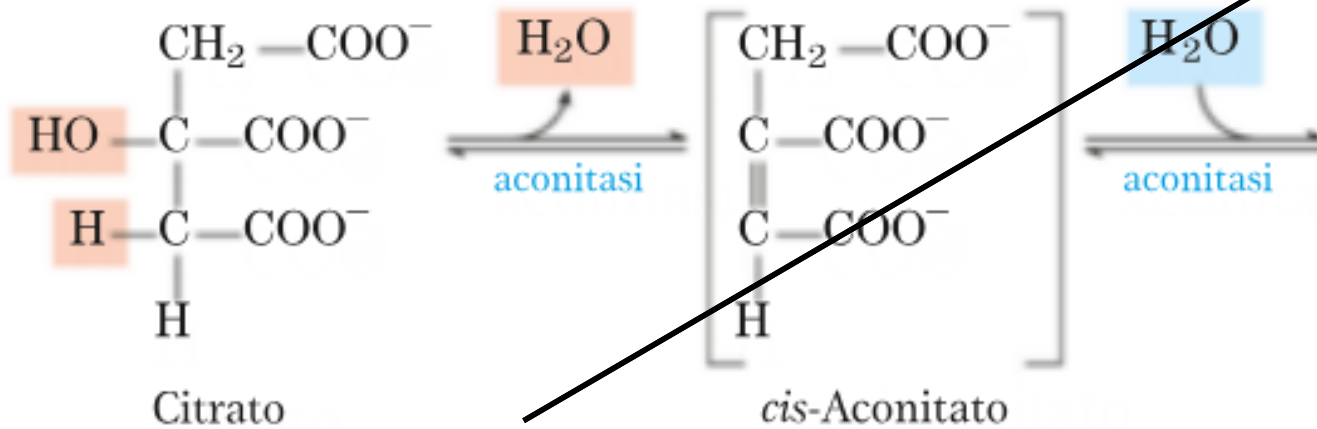
IL CICLO DI KREBS



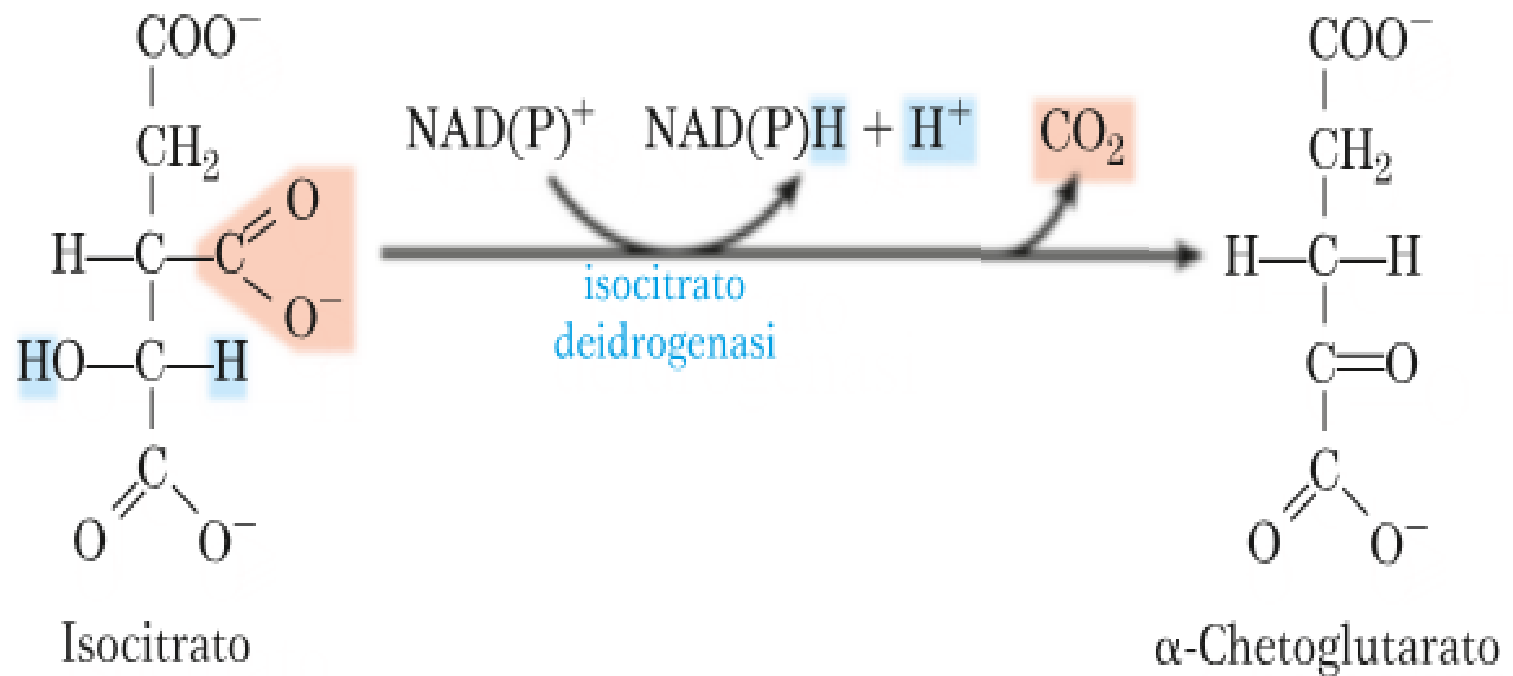


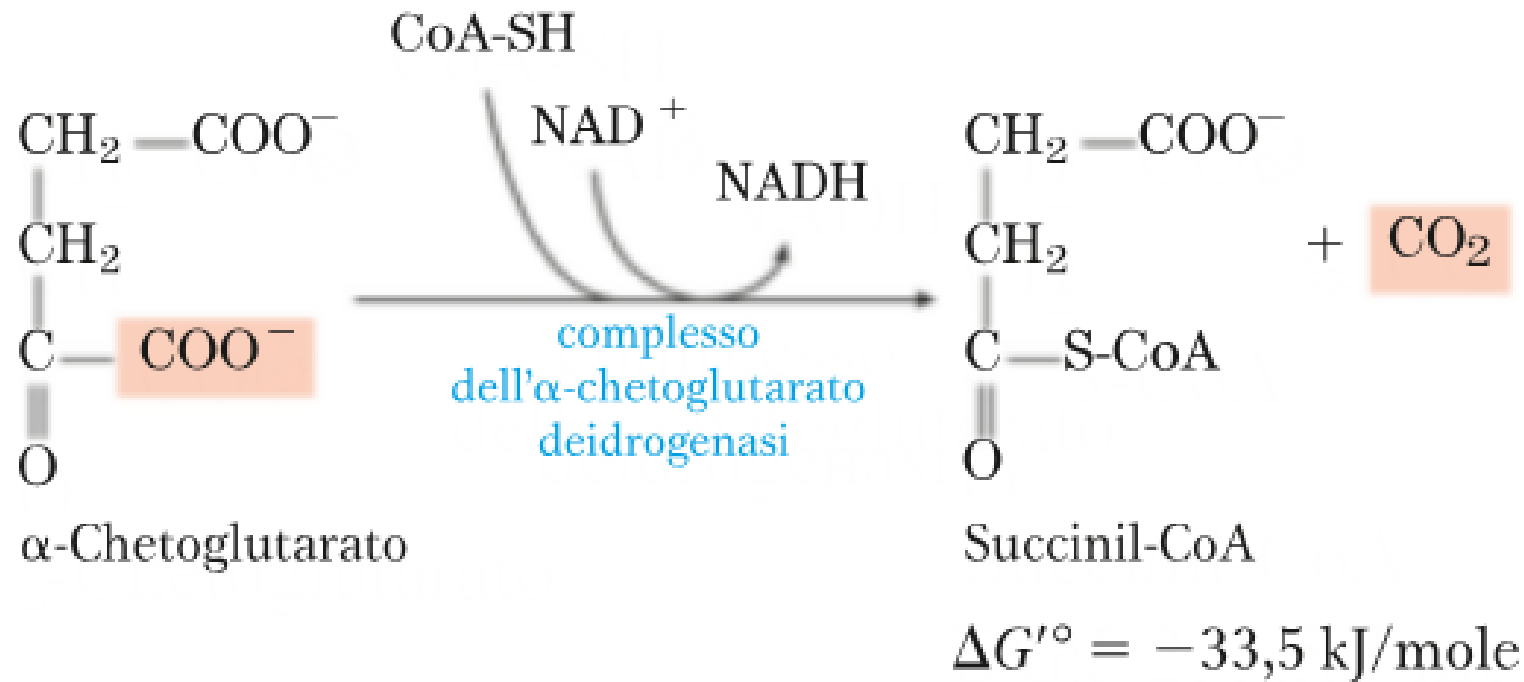


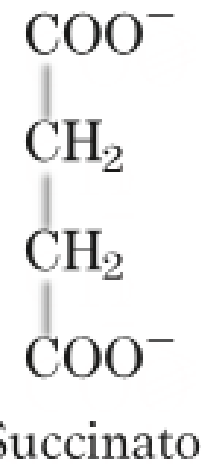
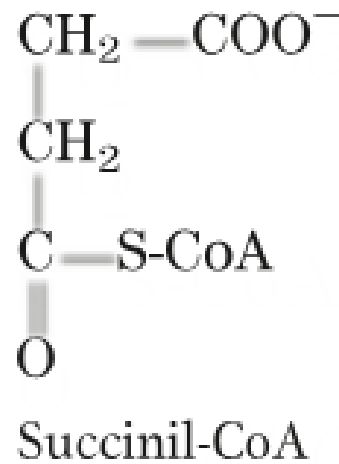
$$\Delta G'^{\circ} = -32,2 \text{ kJ/mole}$$



$$\Delta G'^{\circ} = 13,3 \text{ kJ/mole}$$





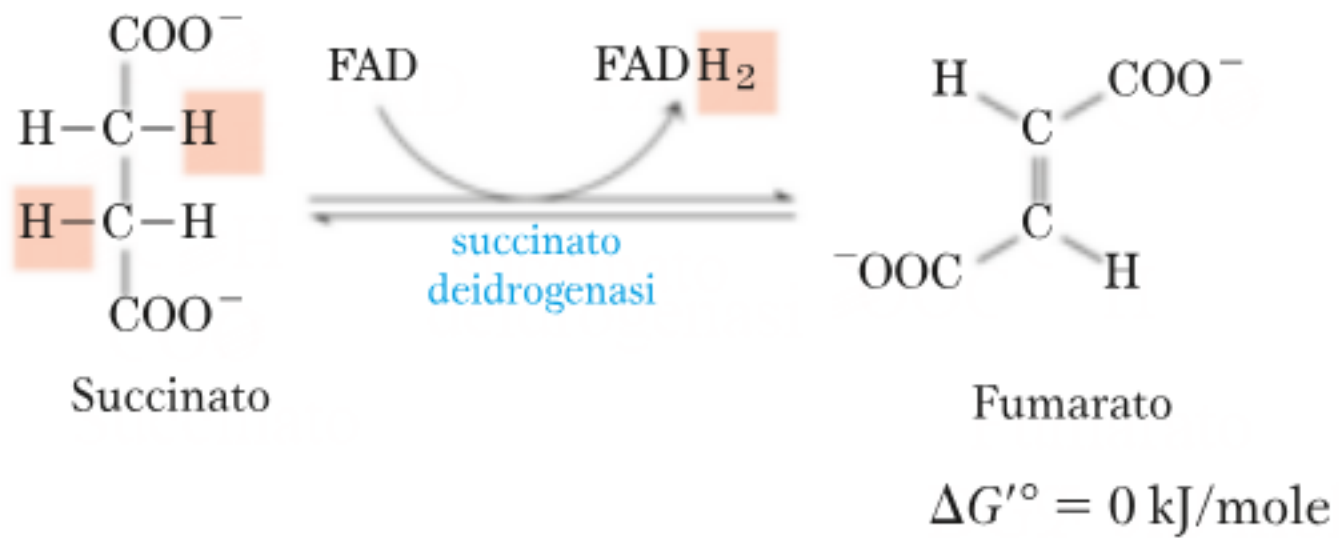


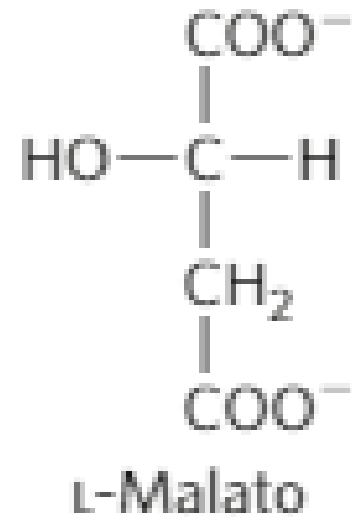
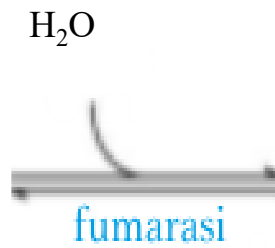
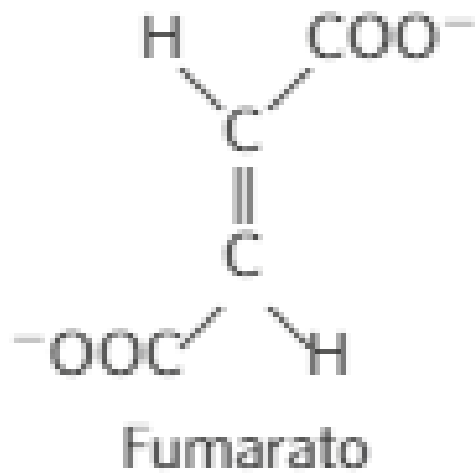
$$\Delta G'^{\circ} = -2,9 \text{ kJ/mole}$$



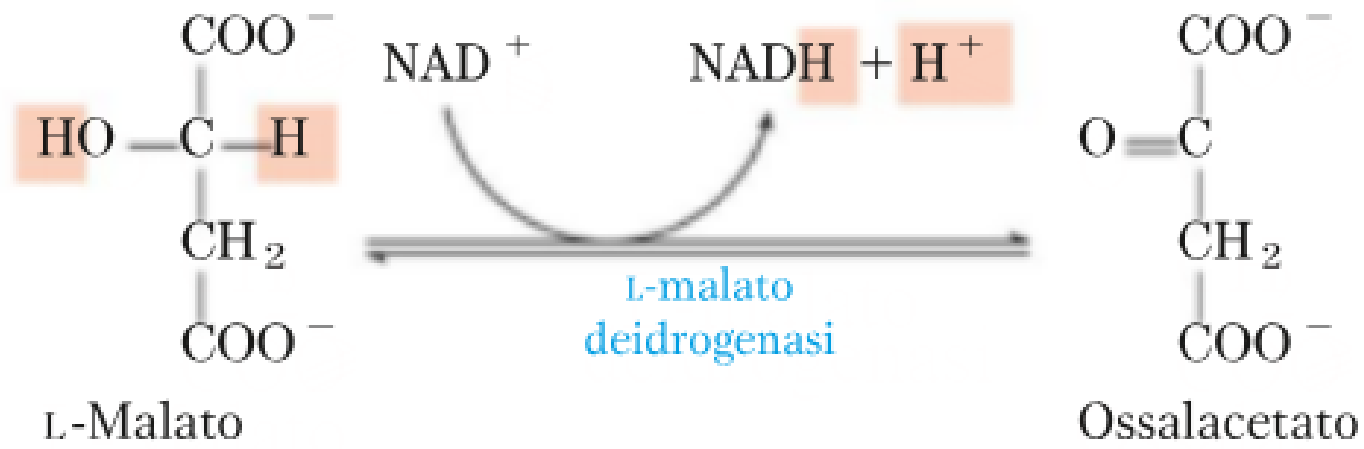
$$\Delta G'^{\circ} = 0 \text{ kJ/mole}$$

nucleoside difosfato chinasi





$$\Delta G'^{\circ} = -3,8 \text{ kJ/mol}$$



$$\Delta G'^{\circ} = 29,7 \text{ kJ/mole}$$

RIASSUNTO

1 $\text{CH}_3\text{CO-SCoA}$ entra nel ciclo

2 atomi di C escono come CO_2

4 paia di H sono rimossi ($3 \text{ NADH} + \text{H}^+$ e 1 FADH_2)

prodotti:

- 1 GTP o 1 ATP (dipende dal tipo cellulare)

- flusso di elettroni ricchi di energia che passano alla catena respiratoria fino ad O_2 per formare H_2O

La riossidazione di 1 molecola di $\text{NADH} + \text{H}^+$ fornisce energia sufficiente per la sintesi di circa 2,5 molecole di ATP, e la riossidazione di 1 molecola di FADH_2 fornisce energia sufficiente per la sintesi di circa 1,5 molecole di ATP.

Una molecola di Acetil-SCoA che entra nel ciclo di Krebs viene ossidata e produce energia sufficiente per la sintesi di 10 molecole di ATP a partire da ADP.

3 NADH+H ⁺	7,5 ATP
1 FADH ₂	1,5 ATP
1ATP	1 ATP
TOTALE	10 ATP

BILANCIO ENERGETICO DELL'OSSIDAZIONE COMPLETA DEL GLUCOSIO

Tabella 1. Bilancio energetico dell'ossidazione completa del glucosio

Via metabolica	Substrato	Fosforilazione a livello di substrato	Fosforilazione ossidativa			ATP totale
		ATP	NADH	FADH ₂	ATP	
Glicolisi aerobica	1 glucosio	2	2	—	5	7
Decarbossilazione ossidativa del piruvato	2 piruvato	—	2	—	5	5
Ciclo di Krebs	2 acetil-CoA	2	6	2	18	<u>20</u>
						32

Per il calcolo dell'ATP prodotto mediante fosforilazione ossidativa durante l'ossidazione del NADH + H⁺ e del FADH₂, vedi capitolo 16.

Per ogni NADH vengono prodotti 2,5 ATP nella fosforilazione ossidativa

Per ogni FADH₂ vengono prodotti 1,5 ATP nella fosforilazione ossidativa

REGOLAZIONE DEL CICLO DI KREBS

In generale:

Il rifornimento di acetil-CoA da carboidrati e ac grassi è cruciale nel determinare la velocità del ciclo.

Le reazioni deidrogenasiche dipendono da $[NAD^+]$ e $[FAD]$, quindi le loro attività sono controllate dalla catena respiratoria mitocondriale che è responsabile dell'ossidazione di $NADH$ e $FADH_2$. L'attività della catena respiratoria è accoppiata alla produzione di ATP , ne consegue che l'attività del ciclo di Krebs dipende molto dal controllo respiratorio, che a sua volta è influenzato dalla disponibilità di $ADP + P_i$ e O_2 . Quindi, in generale, qualunque fattore che interrompe il rifornimento di O_2 , di ADP o di NAD^+ e FAD , blocca l'attività del ciclo.

REGOLAZIONE DEL CICLO DI KREBS

La velocità del flusso attraverso il ciclo è regolata da 3 fattori:

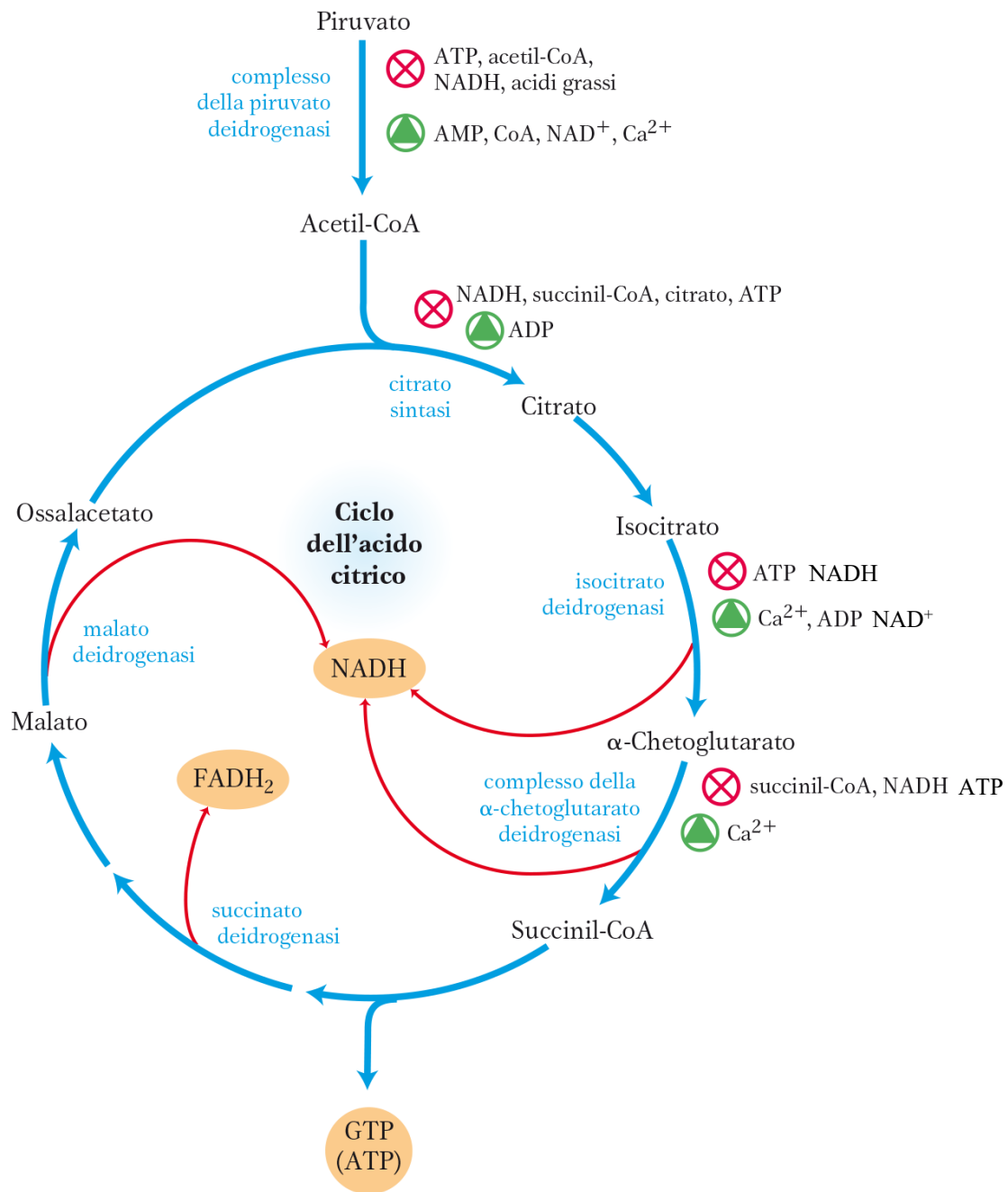
- 1) Disponibilità di substrato
- 2) Inibizione da accumulo di prodotto
- 3) Inibizione retroattiva (da parte degli ultimi intermedi)

La regolazione principale avviene a livello delle reazioni catalizzate da:

- 1) piruvato DH**
- 2) citrato sintasi**
- 3) isocitrato DH**
- 4) α -chetoglutarato DH**

REGOLAZIONE DEL CICLO DI KREBS

In condizioni normali la velocità di glicolisi e la velocità del ciclo di Krebs sono regolate in modo che viene demolito a Pir solo il Glc necessario per rifornire il ciclo di acetil-CoA. Le concentrazioni di piruvato, lattato e acetil-CoA sono costanti. Non c'è accumulo. I due processi sono accoppiati dalla inibizione di alti livelli di ATP e di NADH e dalla concentrazione di citrato. Il citrato è un inibitore allosterico della PFK-1 che catalizza la fosforilazione del fruttosio 6-fosfato.

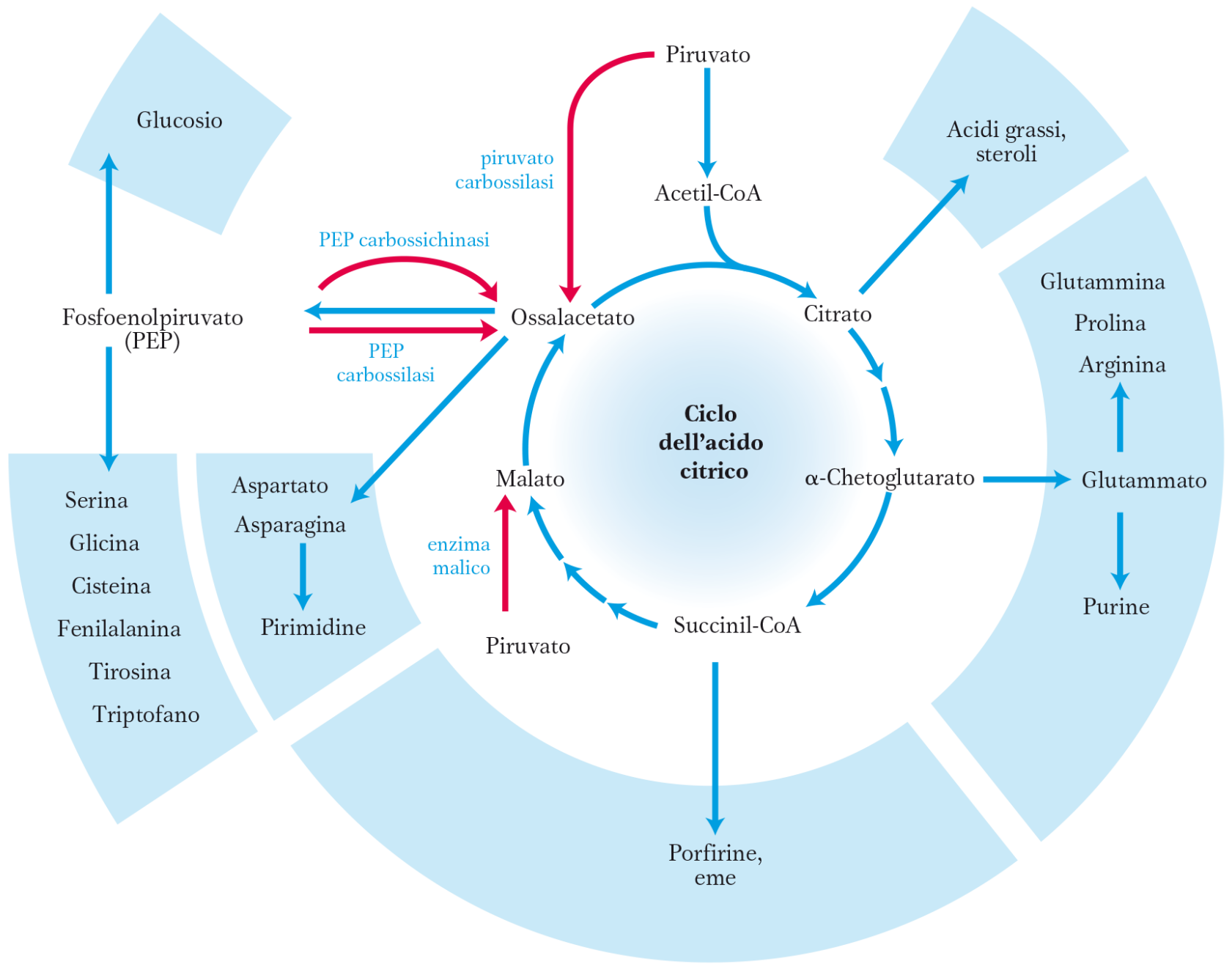


IL CICLO DI KREBS E' UNA VIA ANFIBOLICA

È un processo ossidativo MA comprende intermedi di reazione che servono da precursori di vie biosintetiche.

ESEMPI:

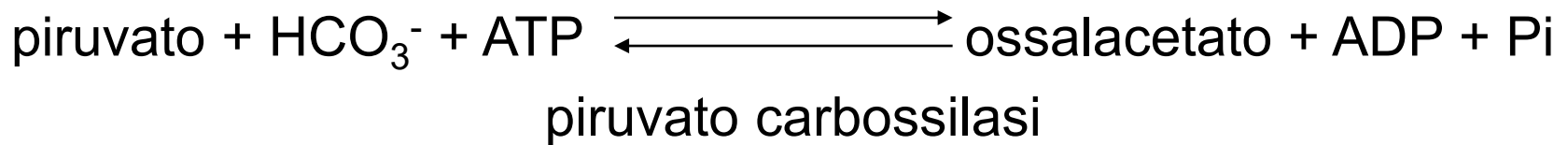
- L'ossalacetato è il precursore dell'aspartato
- L'ossalacetato è un precursore del glucosio
- Il citrato esce dal mitocondrio e libera acetil-SCoA che è il precursore per la sintesi degli acidi grassi
- L' α -chetoglutarato serve per la sintesi di glutammato
- Il succinil-SCoA è un precursore dell'eme



REAZIONI ANAPLEROTICHE

Le reazioni anaplerotiche riforniscono il ciclo di Krebs di intermedi. In condizioni normali, le reazioni che tolgono intermedi al ciclo di Krebs e quelle che li rimpiazzano sono in equilibrio dinamico. La concentrazione degli intermedi è costante nei mitocondri.

Una reazione importante è la carbossilazione reversibile del piruvato.



La piruvato carbossilasi è inattiva in assenza di acetil-CoA (suo modulatore allosterico +). Quando $[\text{Acetil-CoA}] \gg \text{PIR carbossilasi}$ viene attivata, viene prodotto più OA che reagisce con Acetil-CoA per formare citrato.