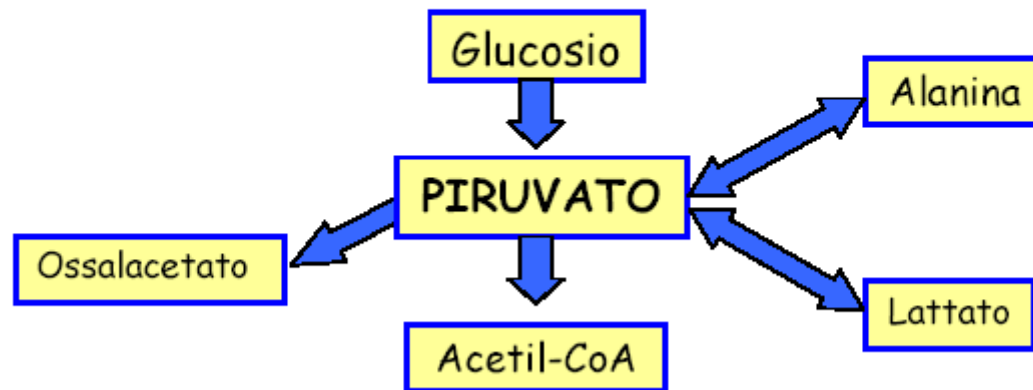
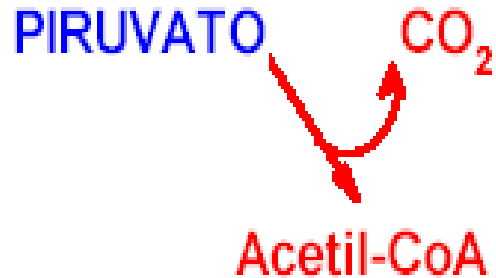


Il Ciclo di Krebs
Il ciclo dell'acido citrico
Il ciclo degli acidi tricarbossilici

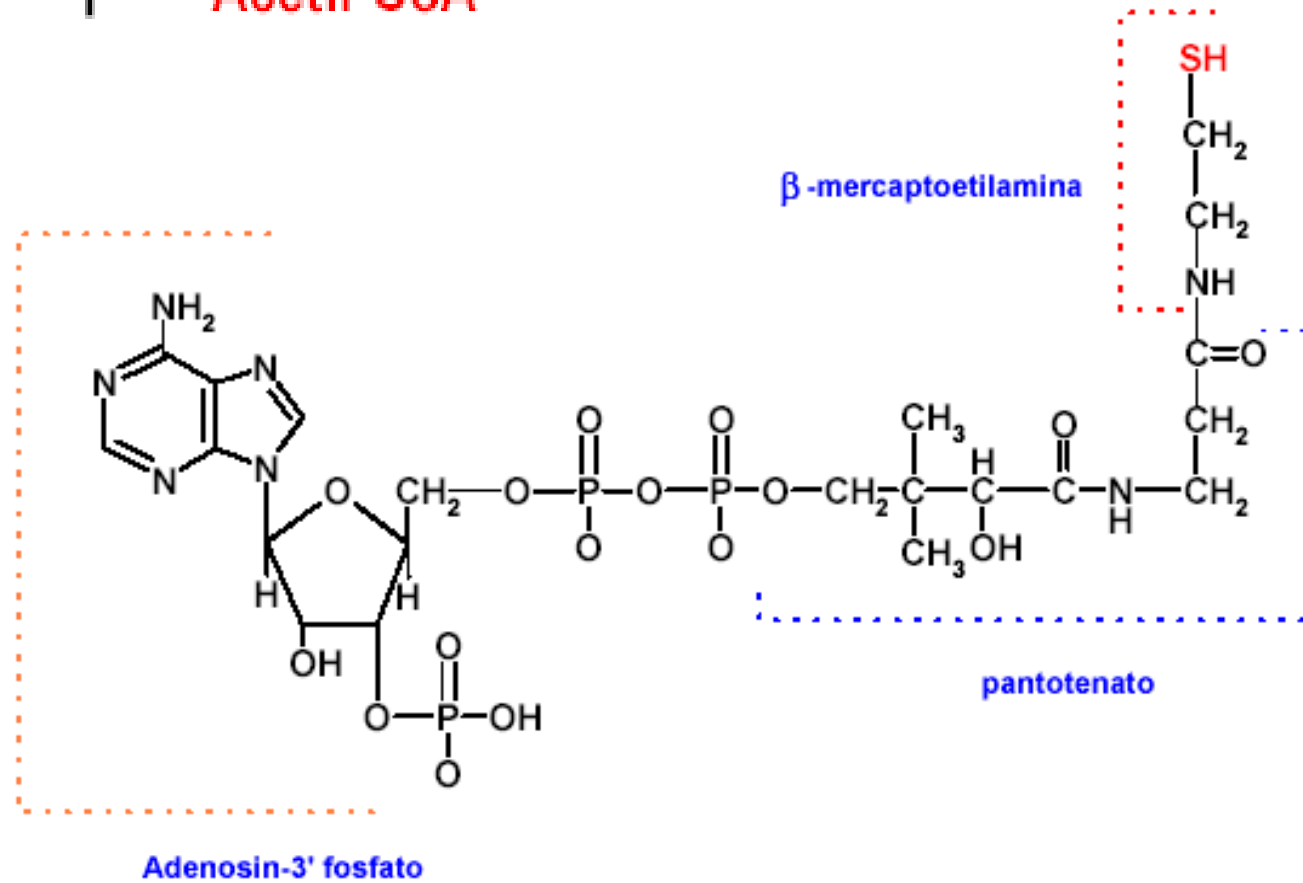
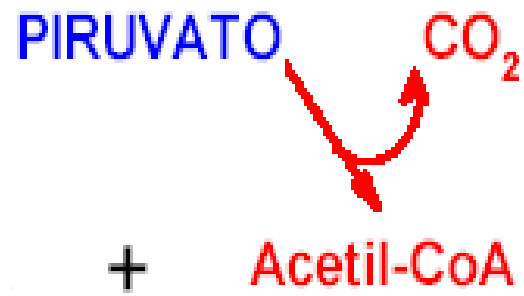
Destini metabolici del piruvato (nell'uomo).



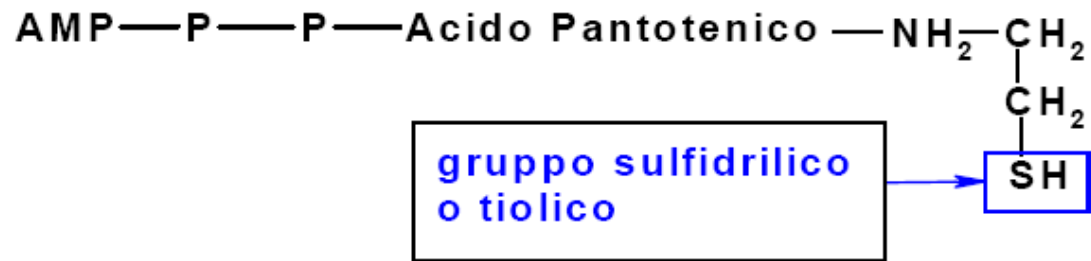
Decarbossilazione ossidativa del piruvato



- **Complesso multienzimatico della piruvato deidrogenasi:**
 - **Piruvato deidrogenasi** ➔ **tiamina-dPi**
 - **Lipoil transacetilasi** ➔ **acido lipoico**
 - **Diidrolipoil deidrogenasi** ➔ **FAD**
- NAD⁺ e CoA sono saldamente associati.**



● **Struttura del CoA:**

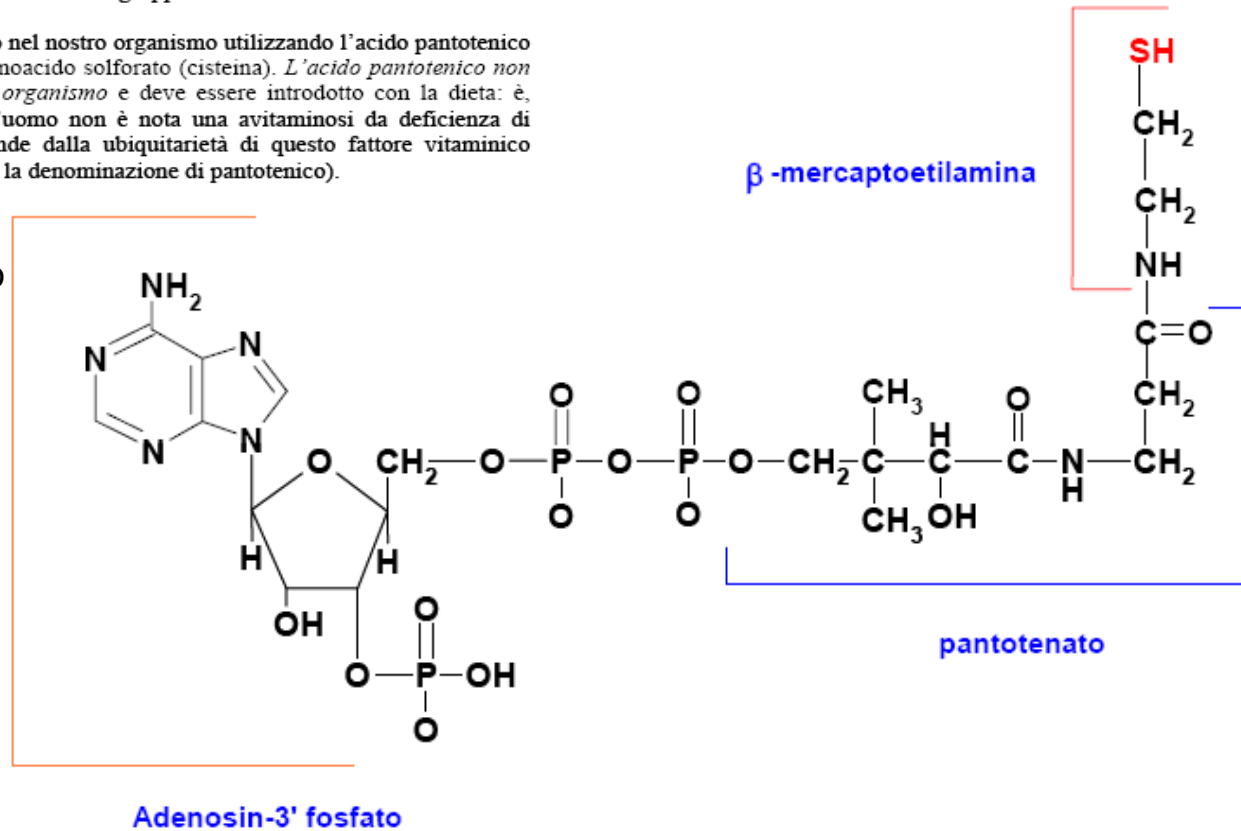


Cell. Scienze Motorie

Spesso il CoA viene indicato con il simbolo CoASH, mettendo in evidenza il gruppo tiolico terminale.

Il CoA può essere sintetizzato nel nostro organismo utilizzando l'acido pantotenico preformato, l'ATP ed un aminoacido solforato (cisteina). *L'acido pantotenico non viene sintetizzato nel nostro organismo* e deve essere introdotto con la dieta: è, dunque, una **vitamina**. Nell'uomo non è nota una avitaminosi da deficienza di acido pantotenico. Ciò dipende dalla ubiquarietà di questo fattore vitaminico negli alimenti naturali (dove la denominazione di pantotenico).

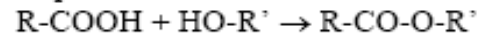
Acido pantotenico
 B5 o W



● Funzione del CoA:

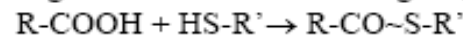
Il CoA è un attivatore metabolico dell'acido acetico e degli altri acidi carbossilici. Si lega al gruppo carbossile (-COOH) degli acidi con il suo gruppo tiolico o sulfidrilico (-SH) mediante un legame **tioestereo**.

Si ricorda che gli esteri sono formati da una molecola di acido carbossilico (R-COOH) e da una molecola di alcool (R'-OH) con eliminazione di una molecola di acqua:



il gruppo R-CO- viene chiamato **acile**.

I **tioesteri** sono esteri di un composto tiolico (R-SH) con un acido e, a differenza degli esteri ordinari dell'ossigeno, sono composti ad alta energia di idrolisi:



Esteri → composti ottenuti mediante un legame tra un gruppo carbossilico (-COOH) e un gruppo alcolico (-OH)

Es.: trigliceridi (esteri di acidi grassi con glicerolo)

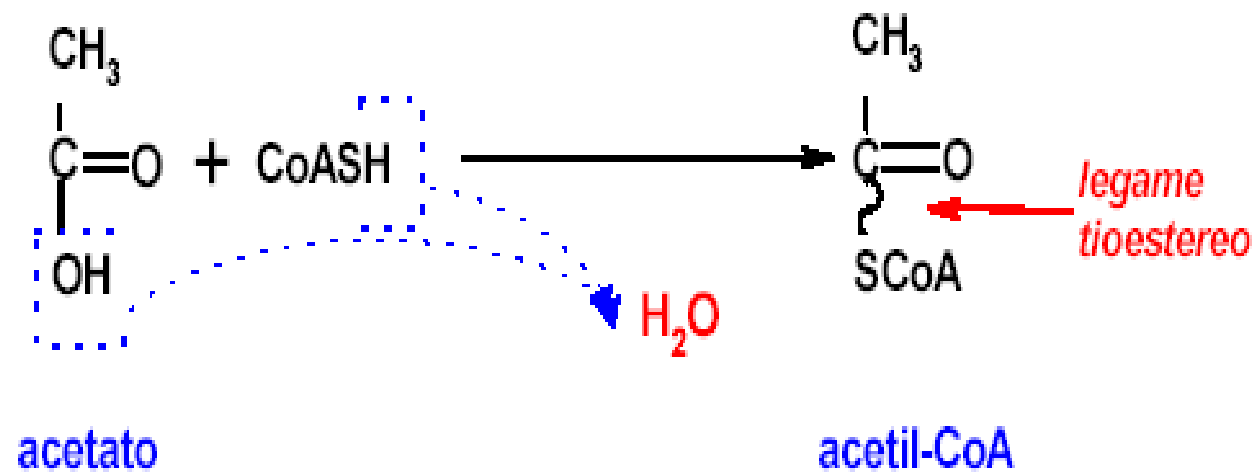
Esteri fosforici o fosfoesteri → acido fosforico + gruppo alcolico

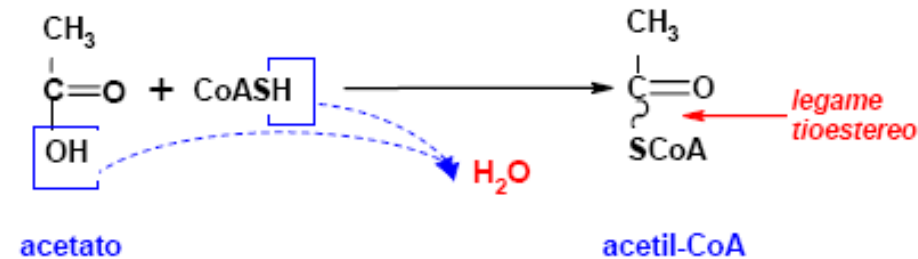
Es. glucosio-6-fosfato

Tioestere → gruppo carbossilico (-COOH) + gruppo tiolico (-SH)

Es. acetilCoA

Quindi dal punto di vista chimico l'acetil-CoA si può considerare derivato dalla condensazione dell'acetato al CoASH mediante rimozione di una molecola di acqua e formazione di un legame tioestereo:





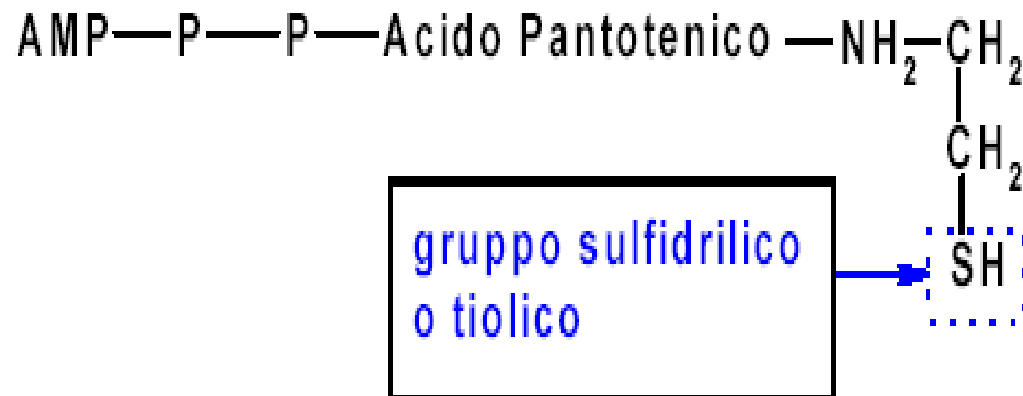
In realtà, come abbiamo visto precedentemente, la sintesi biochimica dell'acetilCoA può avvenire mediante la complessa reazione della decarbossilazione ossidativa del piruvato. Vedremo più avanti altri esempi di sintesi biochimica di acilCoA.

Il legame tioestereo viene indicato con il simbolo ~ in quanto ricco di energia (8 kcal/mole). L'elevato contenuto di energia degli acilCoA (o acil-S-CoA) li rende metabolicamente reattivi; i corrispondenti acidi grassi liberi sono invece metabolicamente inerti.

La combinazione di un acido carbossilico con il coenzima A, mediante un legame tioestere, produce un composto ad alta energia di idrolisi. La rottura del legame tioestereo con formazione di CoA libero può fornire l'energia:

- a. per la sintesi di ATP in reazioni di fosforilazione a livello del substrato (ad es. fosforilazione a livello del substrato nel ciclo di Krebs: la trasformazione di succinilCoA in succinato e CoA libero fornisce l'energia necessaria per la sintesi di una molecola di GTP);
- b. per la condensazione del gruppo acilico ad altri composti organici (ad es. reazione di condensazione dell'acetile con l'ossalacetato per formare citrato nella prima reazione del ciclo di Krebs).

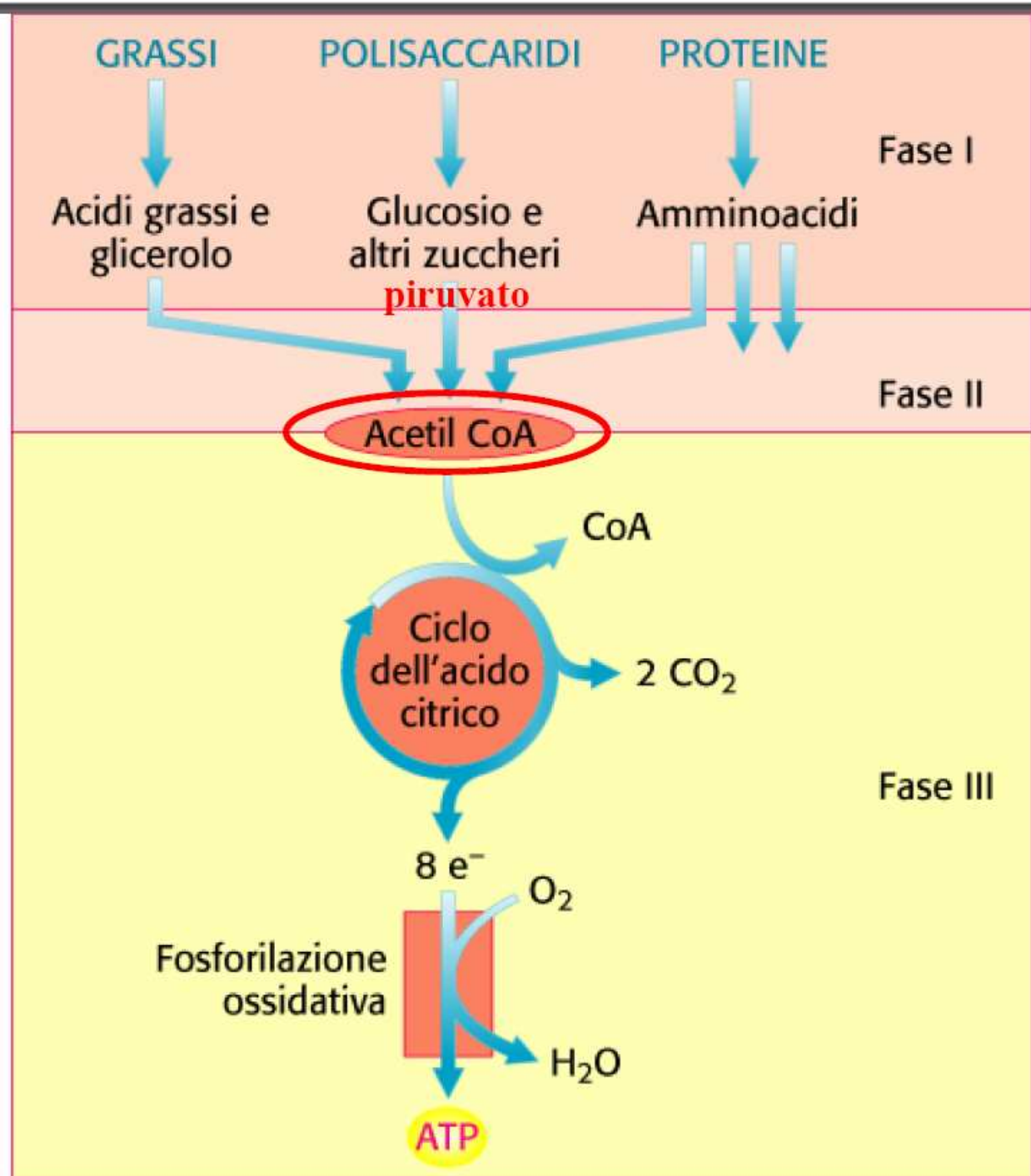
Si dice che il coenzima A "attiva" il gruppo acetile e, in passato, l'acetilCoA è stato chiamato "acetato attivo".



Il coenzima è dunque formato da un nucleotide (**AMP: adenosin-3'-fosfato**) legato (in 5') con un ponte pirofosforico all'**acido pantotenico (pantotenato)** a sua volta legato ad una molecola, la beta-mercaptoetilammina, che termina con un **gruppo sulfidrilico o tiolico (-SH) libero** (l'acido pantotenico legato alla beta-mercaptoetilammina viene anche chiamato panteteina). *Il gruppo funzionale del coenzima A è il gruppo tiolico (-SH)* e questa è la caratteristica più importante da

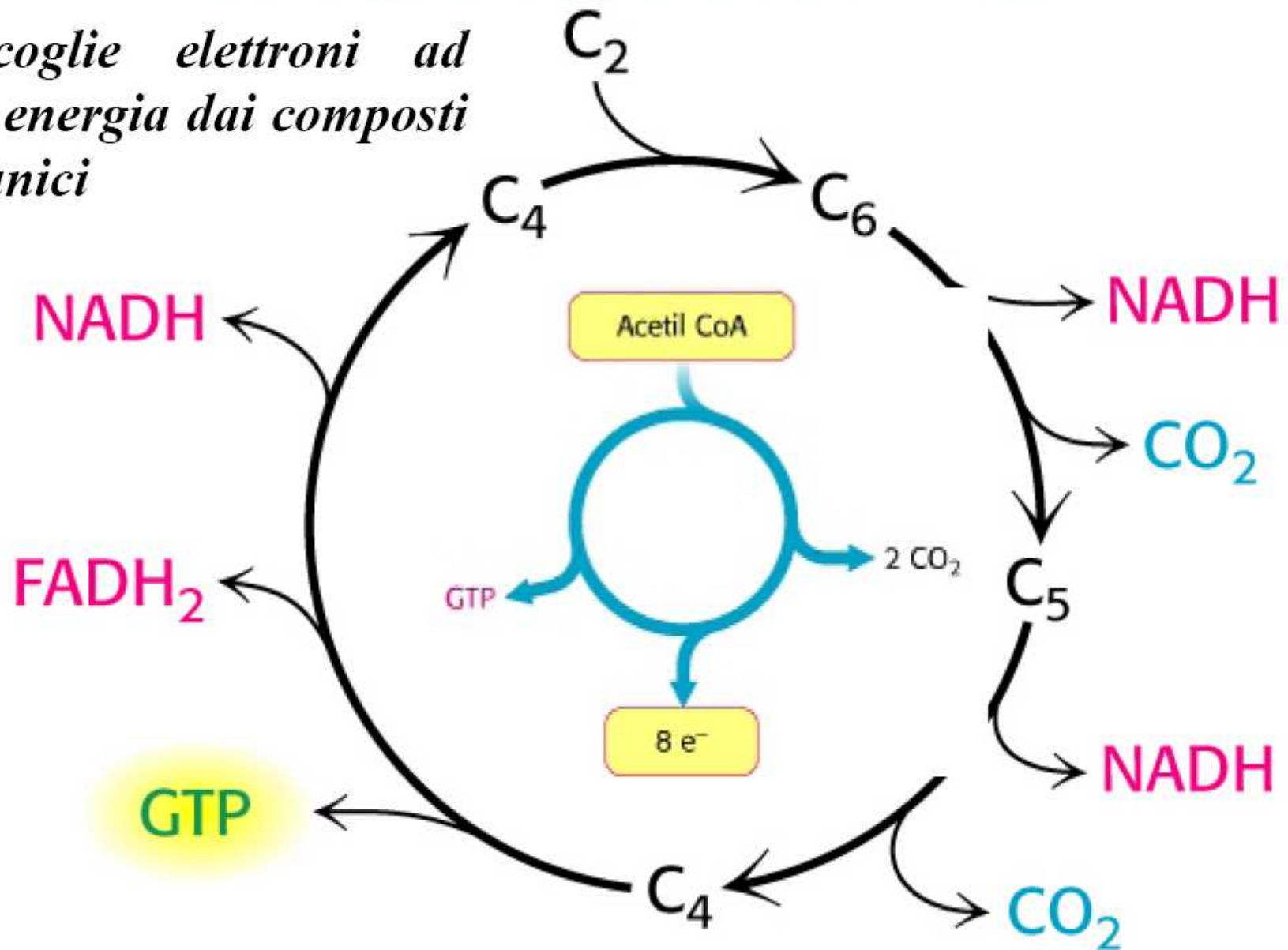
Ciclo dell'acido citrico

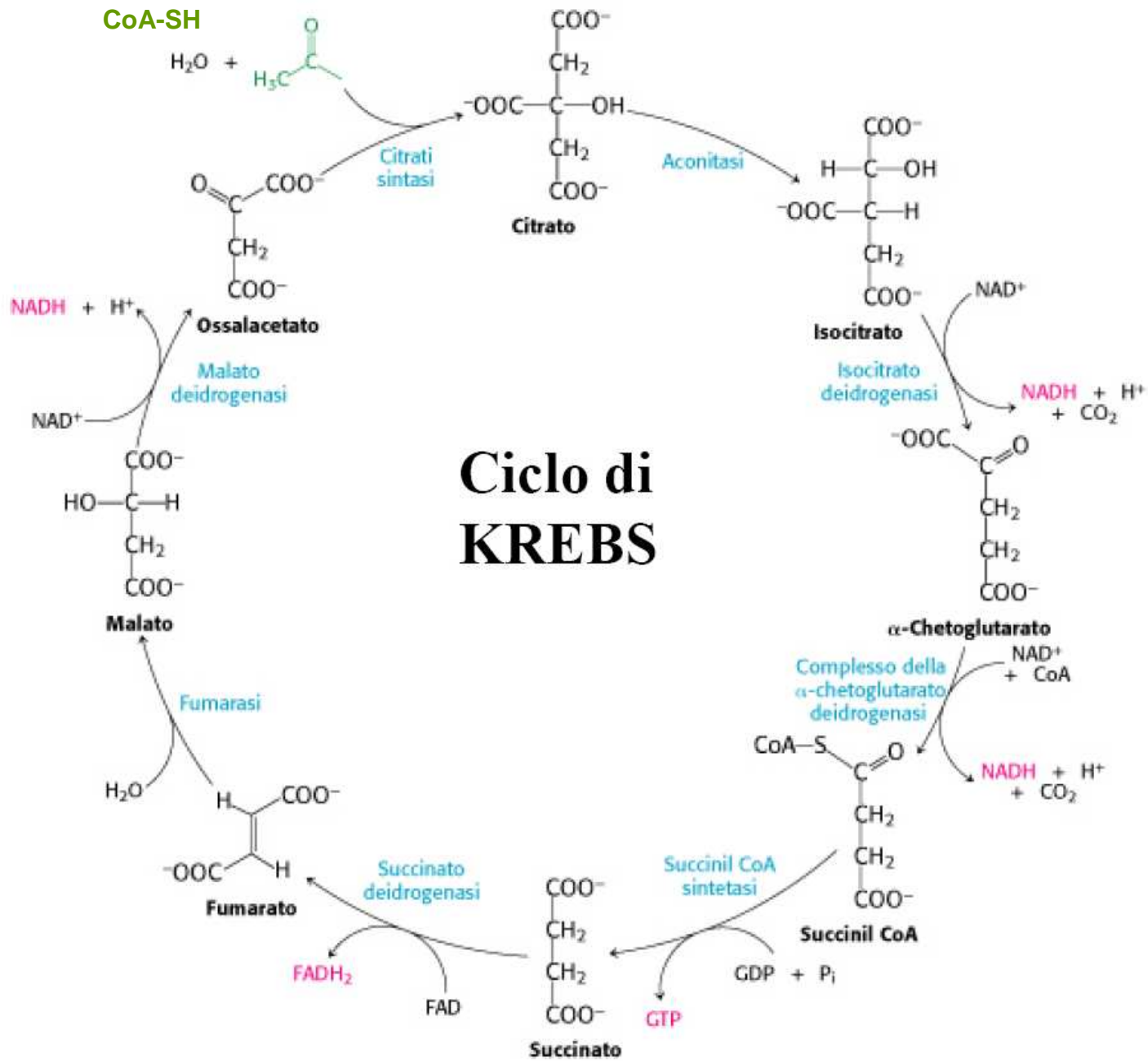
È una via comune per l'ossidazione delle sostanze nutrienti



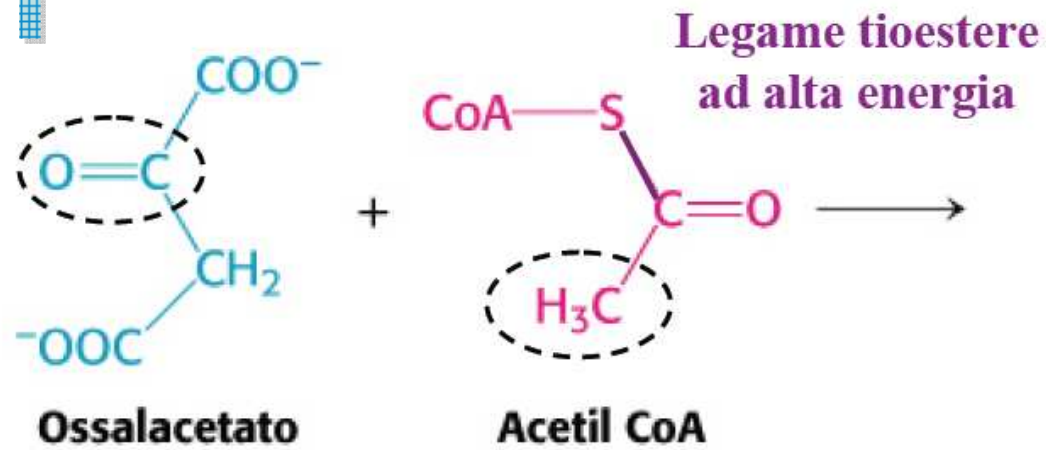
Visione generale del ciclo di Krebs

Raccoglie elettroni ad alta energia dai composti organici



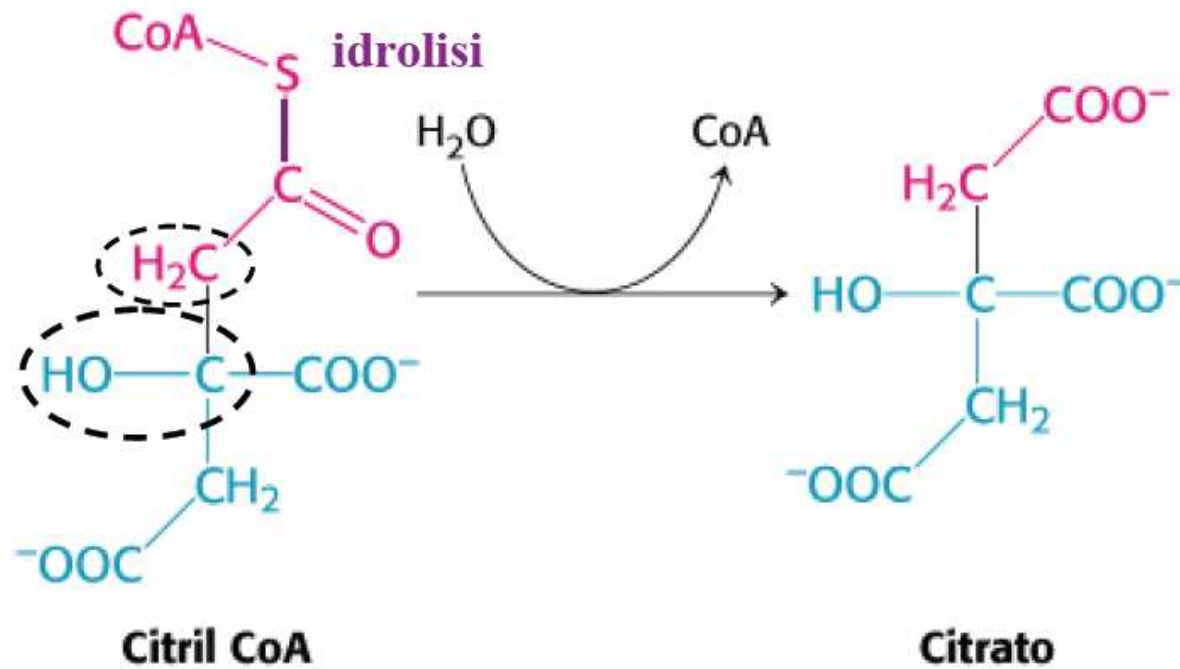


1

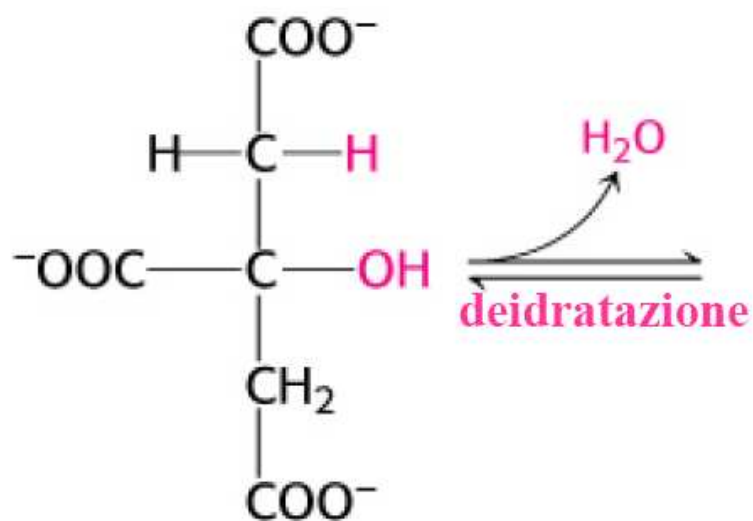


Citrato sintasi

Condensazione
aldolica + idrolisi

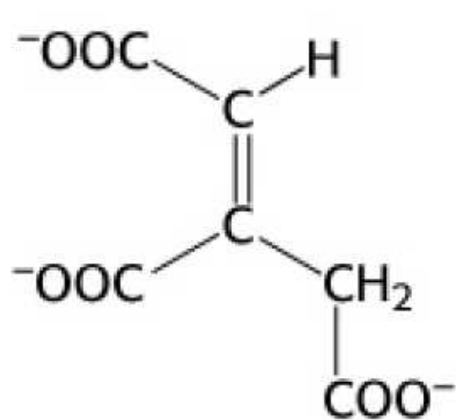


2

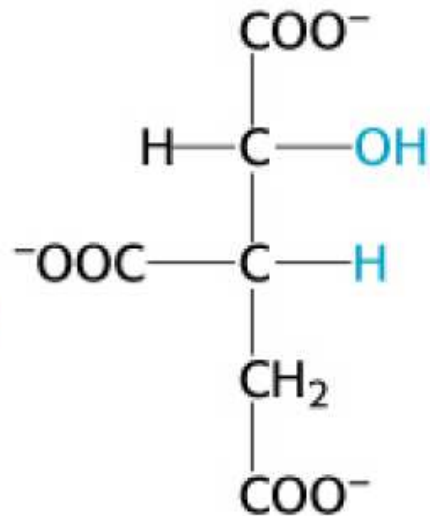


Citrato

Aconitasi
Isomerizzazione

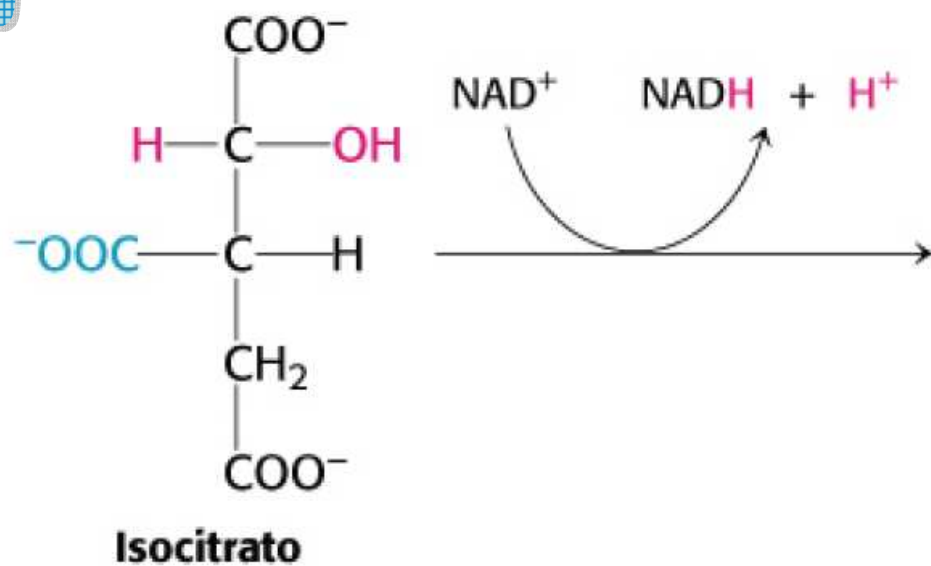


cis-Aconitato

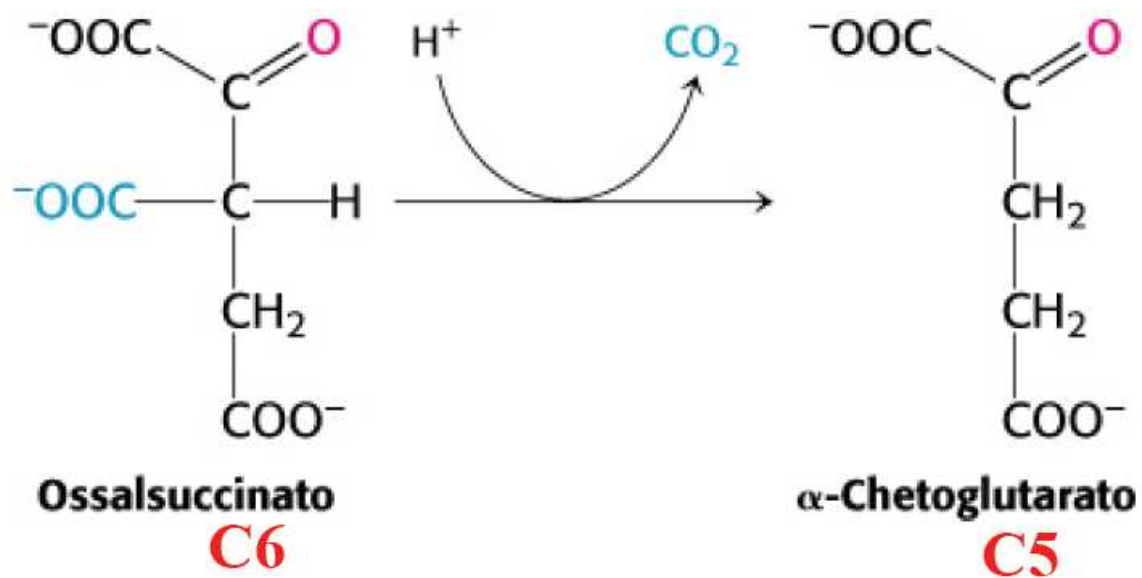


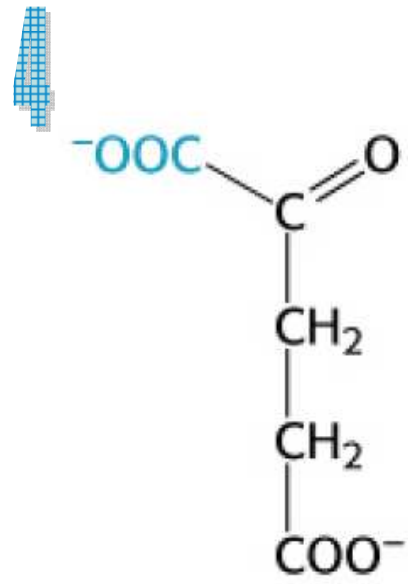
Isocitrato

3



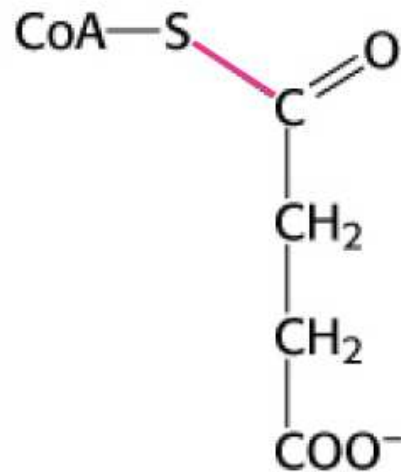
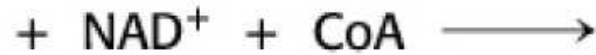
Isocitrato deidrogenasi
Decarbossilazione
ossidativa





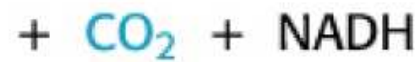
α-Chetogluturato

C5



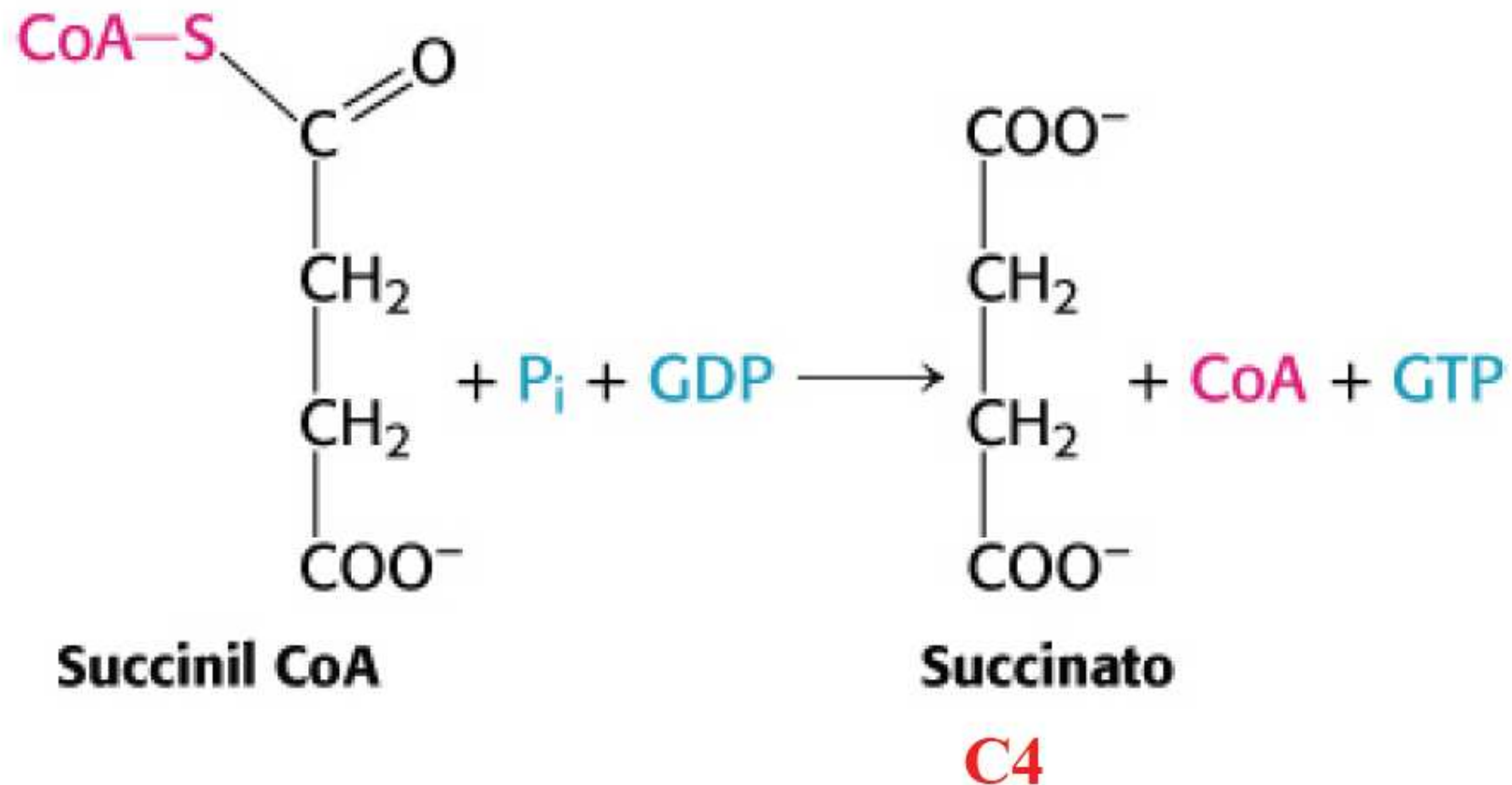
Succinil CoA

C4



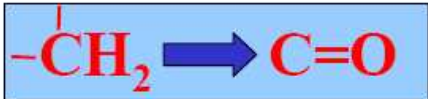
*α-chetogluturato
deidrogenasi*
Decarbossilazione
ossidativa

Succinil CoA sintetasi



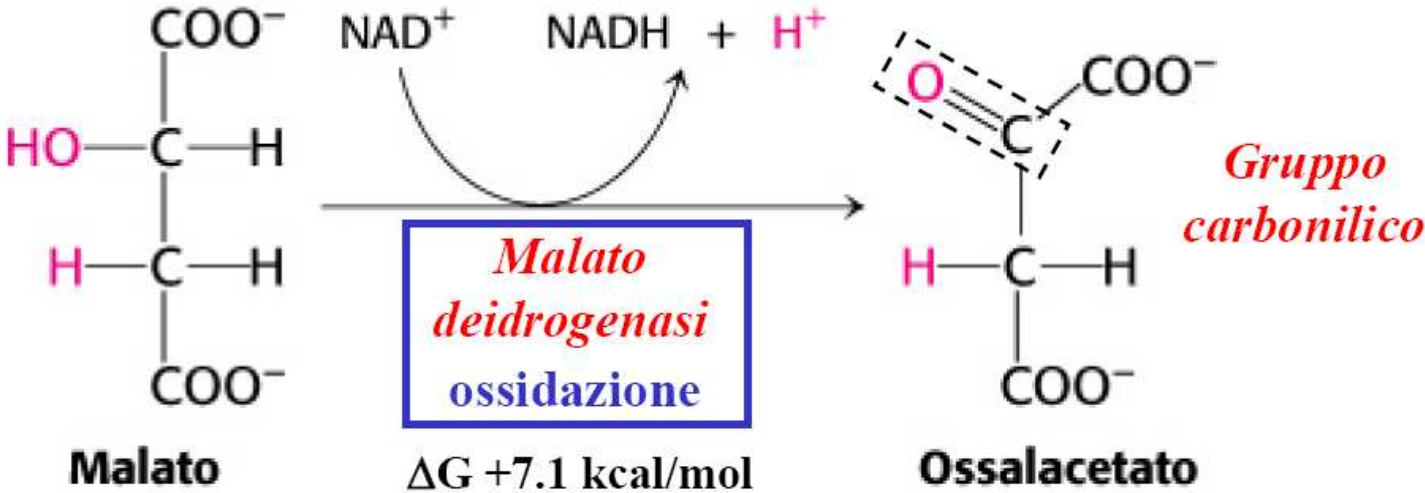
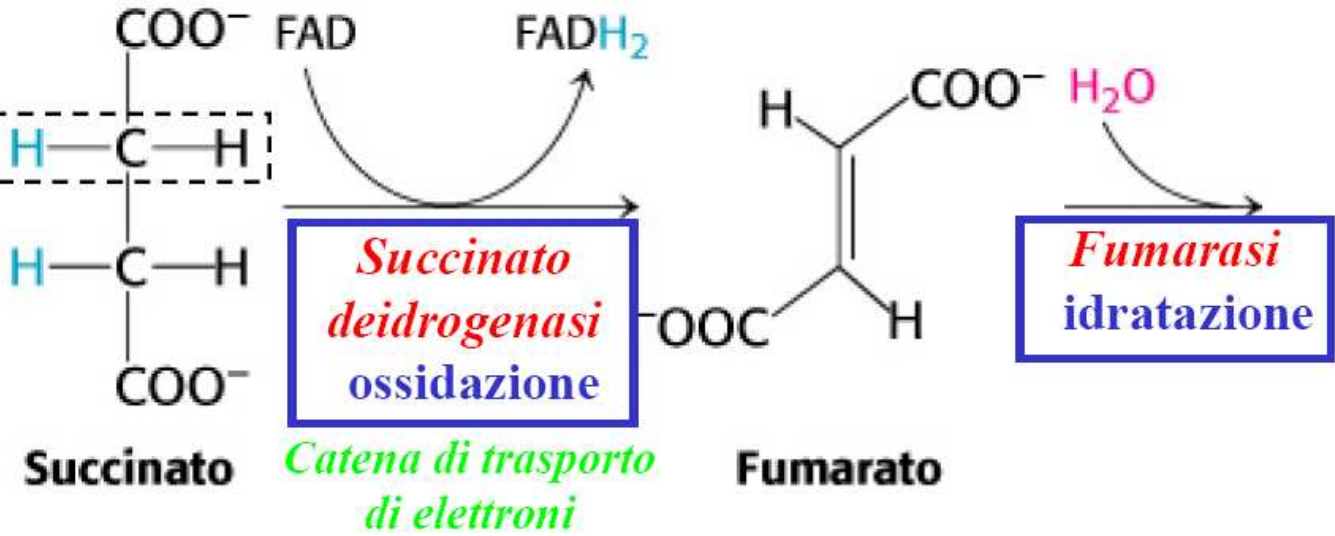
Rigenerazione dell'ossalacetato

6,7,8



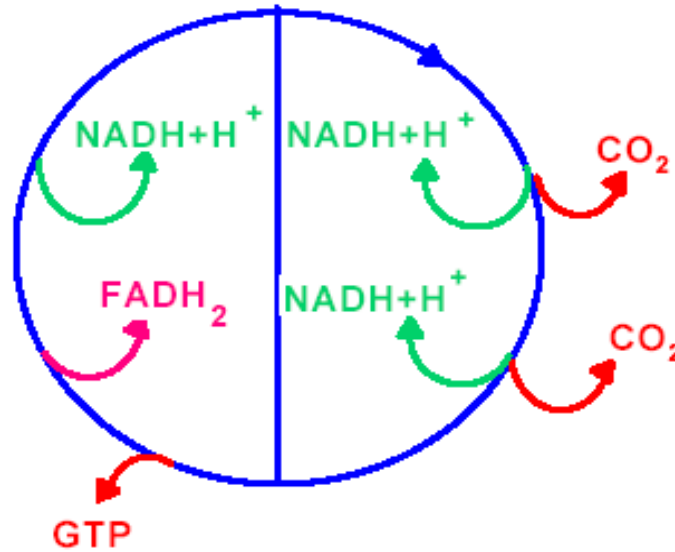
In 3 tappe

Gruppo metilenico



Riassumendo:

2° metà del ciclo:
due
deidrogenazioni



1° metà del ciclo:
due
decarbossilazioni
ossidative

Bilancio molecole di ATP

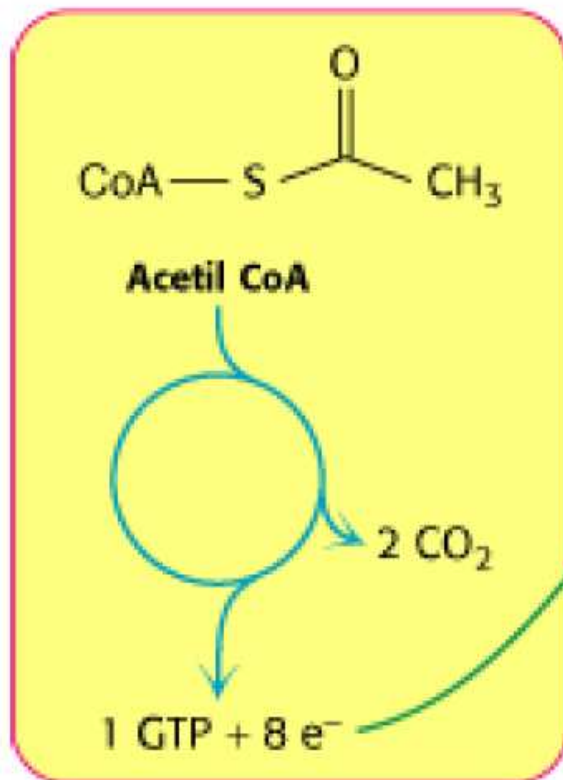
(2e) NADH = 2.5 ATP
(2e) FADH₂ = 1.5 ATP

3 NADH = 7.5 ATP

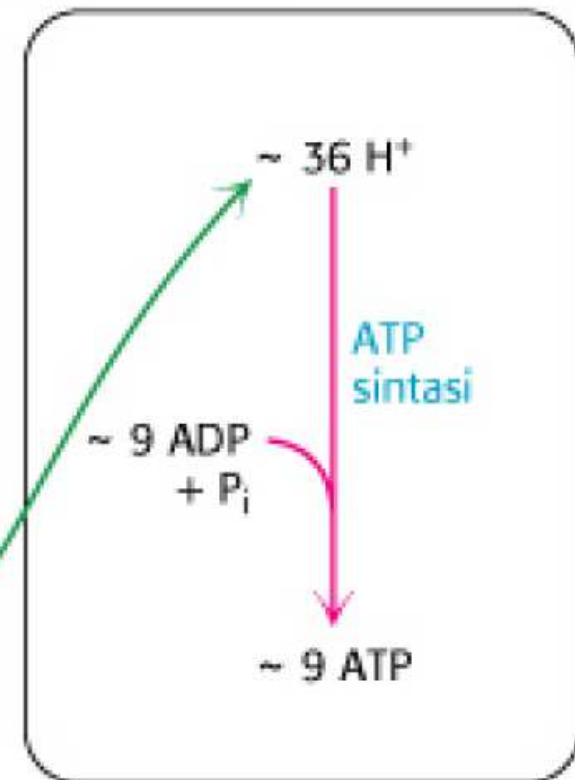
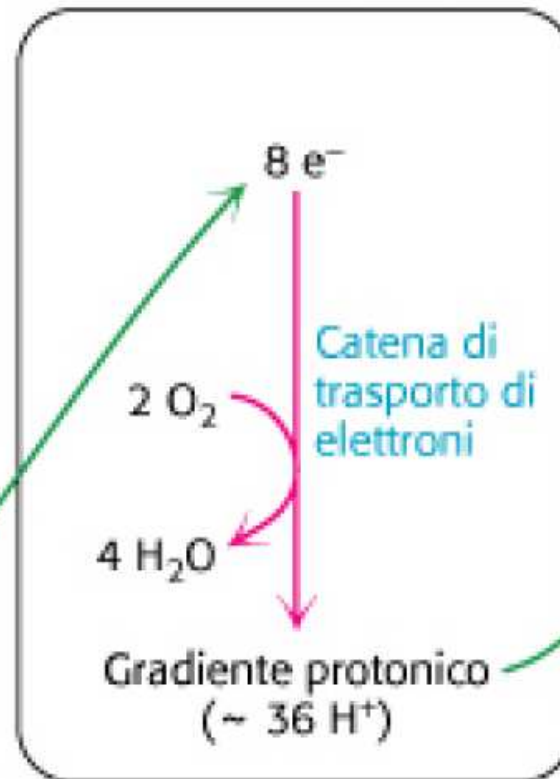
1 FADH₂ = 1.5 ATP

9 ATP + 1 GTP

CICLO DELL'ACIDO CITRICO

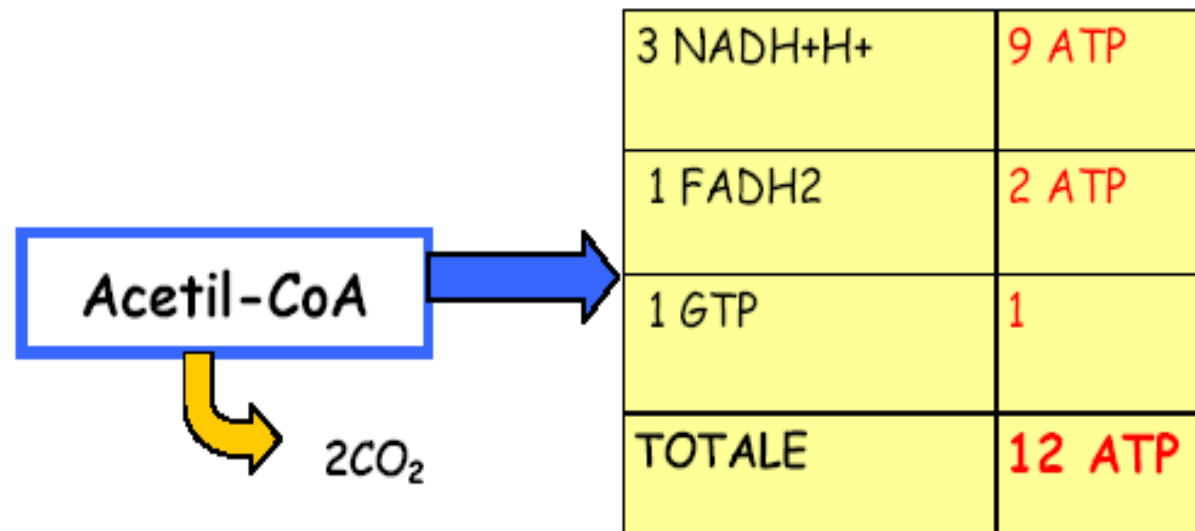


FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA



Bilancio energetico del ciclo di Krebs

Per ogni molecola di Acetil-CoA che entra nel ciclo di Krebs si producono 12 molecole di ATP.



Per ogni molecola di Glucosio completamente degradata attraverso la:

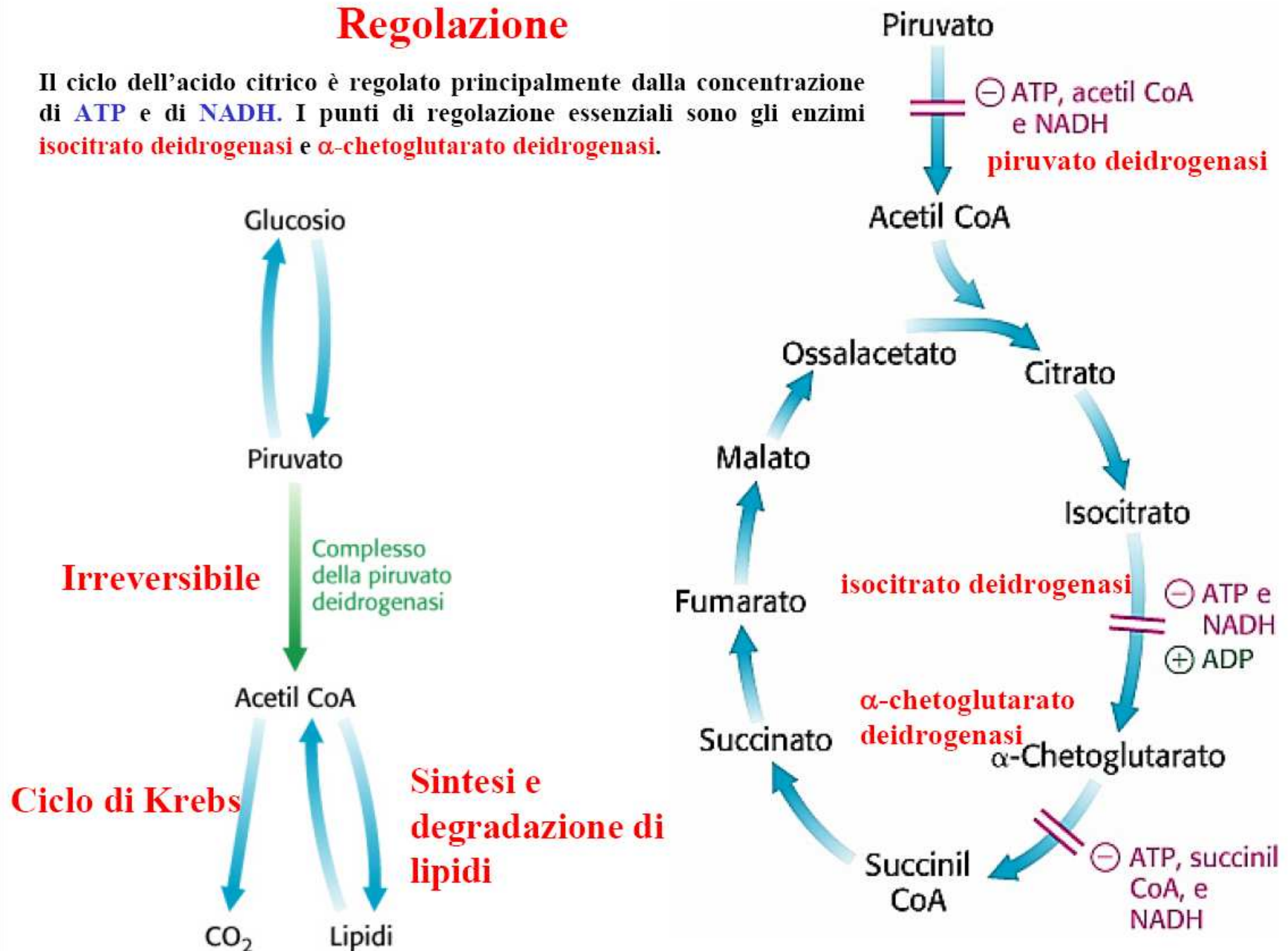
- Glicolisi
- Decarbossilazione Ossidativa del Piruvato
- Ciclo di Krebs

si ottiene il seguente rendimento in ATP e produzione di CO₂:

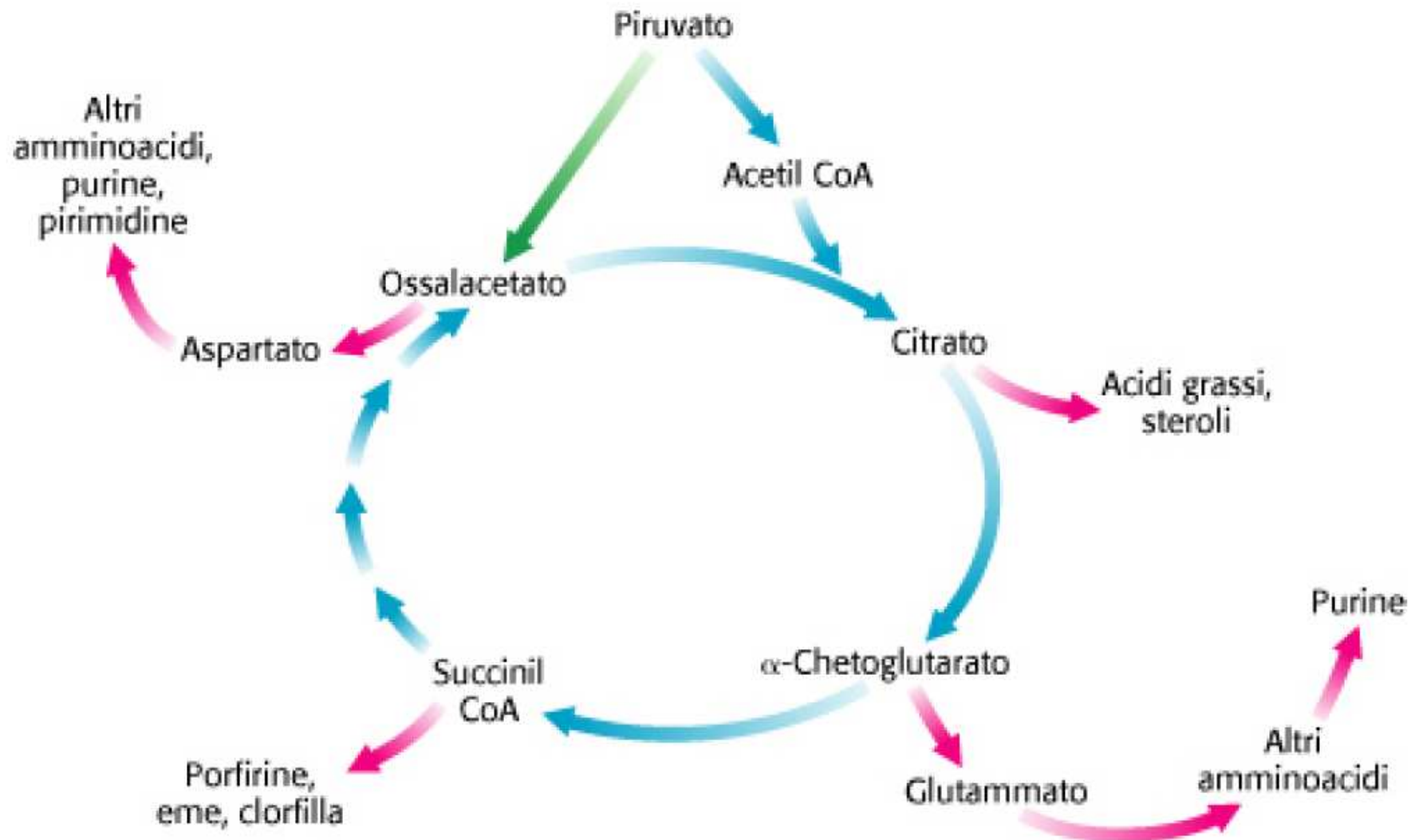
Via metabolica	Substrato	Fosforilazione a livello del substrato	Fosforilazione ossidativa	ATP prodotto	Co ₂ prodotta
Glicolisi aerobica	1 glucosio	2	6 (2 NADH+H ⁺)	8	no
Decarbossilazione ossidativa del piruvato	2 piruvato	no	6 (2 NADH+H ⁺)	6	2 CO ₂
Ciclo di Krebs	2 acetil-CoA	2	22 (6 NADH+H ⁺ 2 FADH ₂)	24	4 CO ₂
TOTALE		4	34	38	6 CO ₂

Regolazione

Il ciclo dell'acido citrico è regolato principalmente dalla concentrazione di **ATP** e di **NADH**. I punti di regolazione essenziali sono gli enzimi **isocitrato deidrogenasi** e **α -chetoglutarato deidrogenasi**.

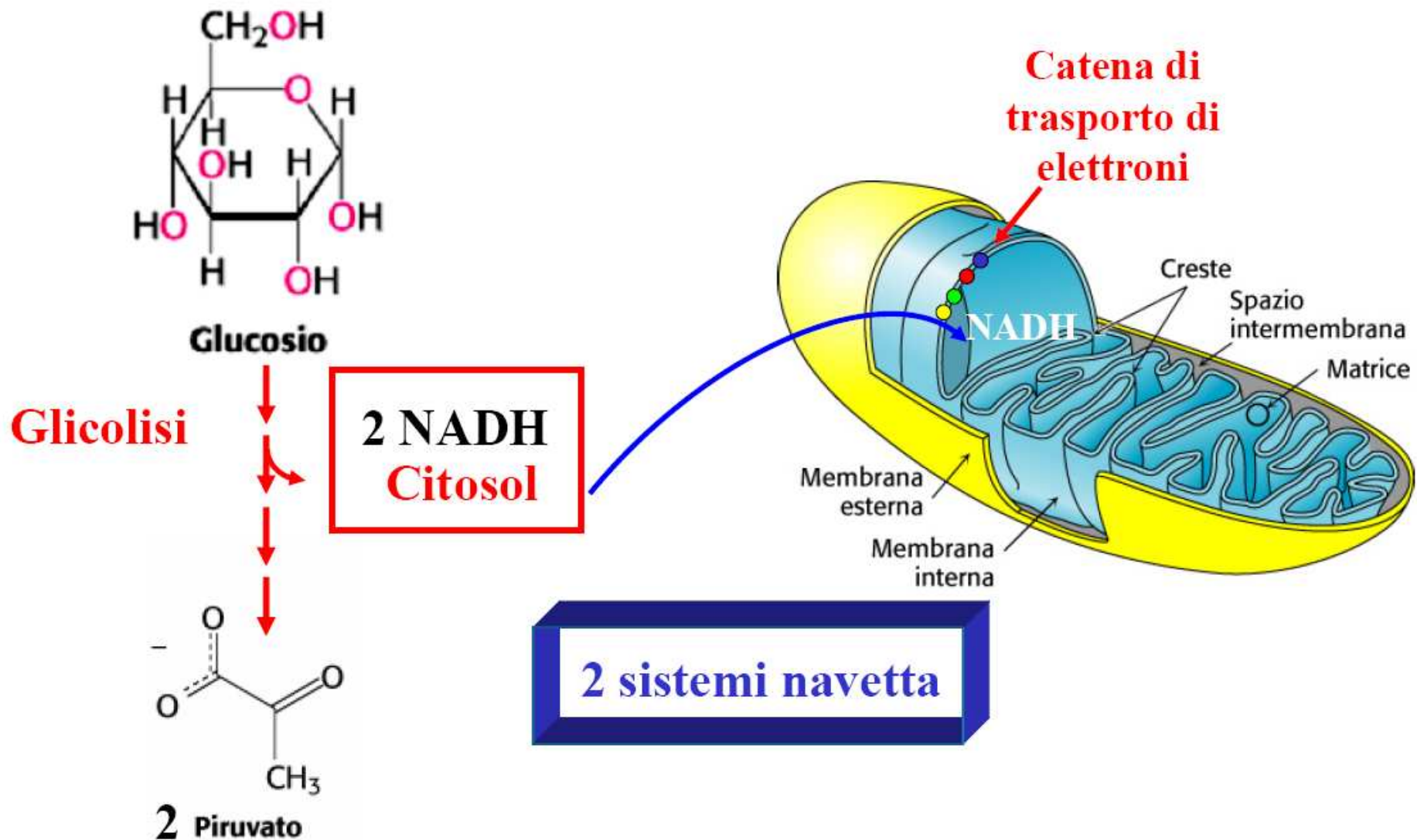


Il ciclo dell'acido citrico fornisce intermedi per le biosintesi

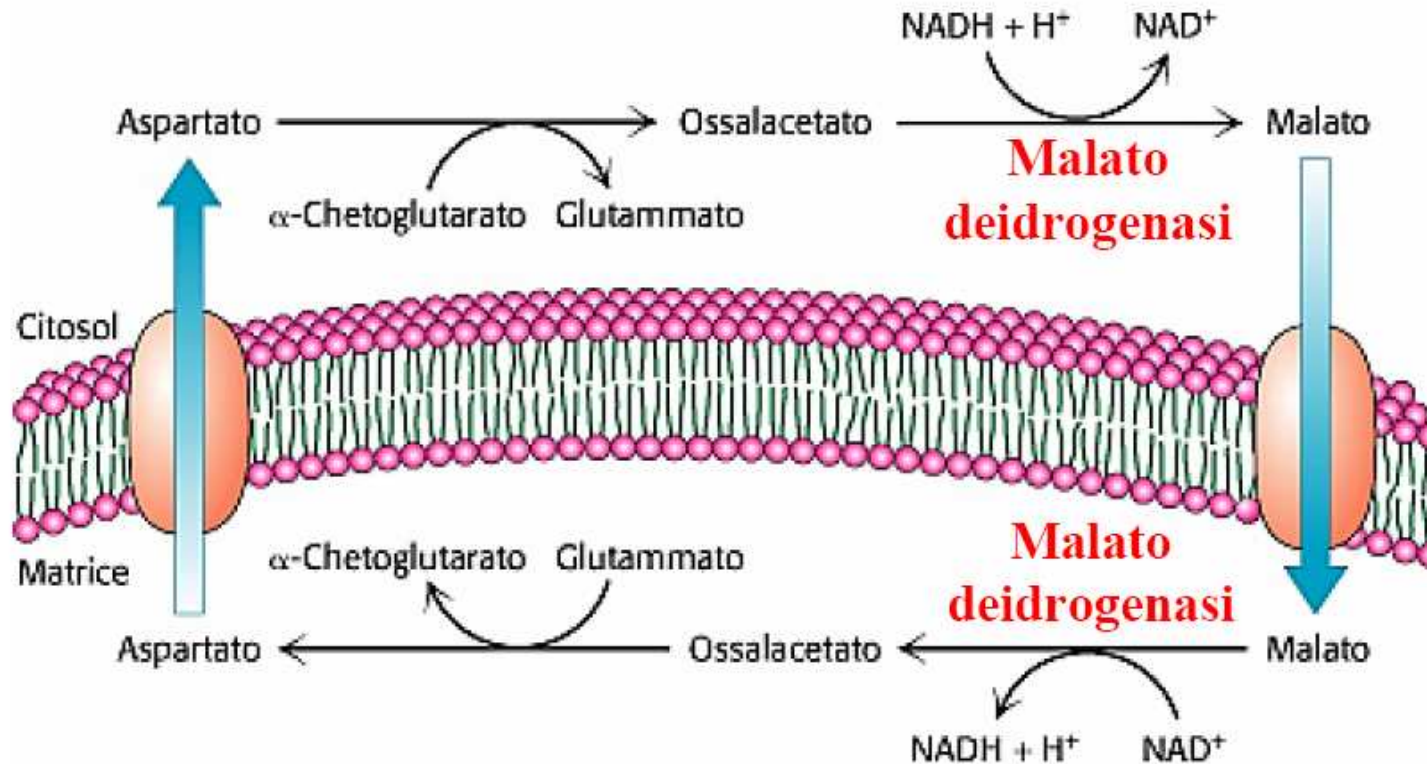




Trasporto degli equivalenti di riduzione del NADH citosolico al mitocondrio

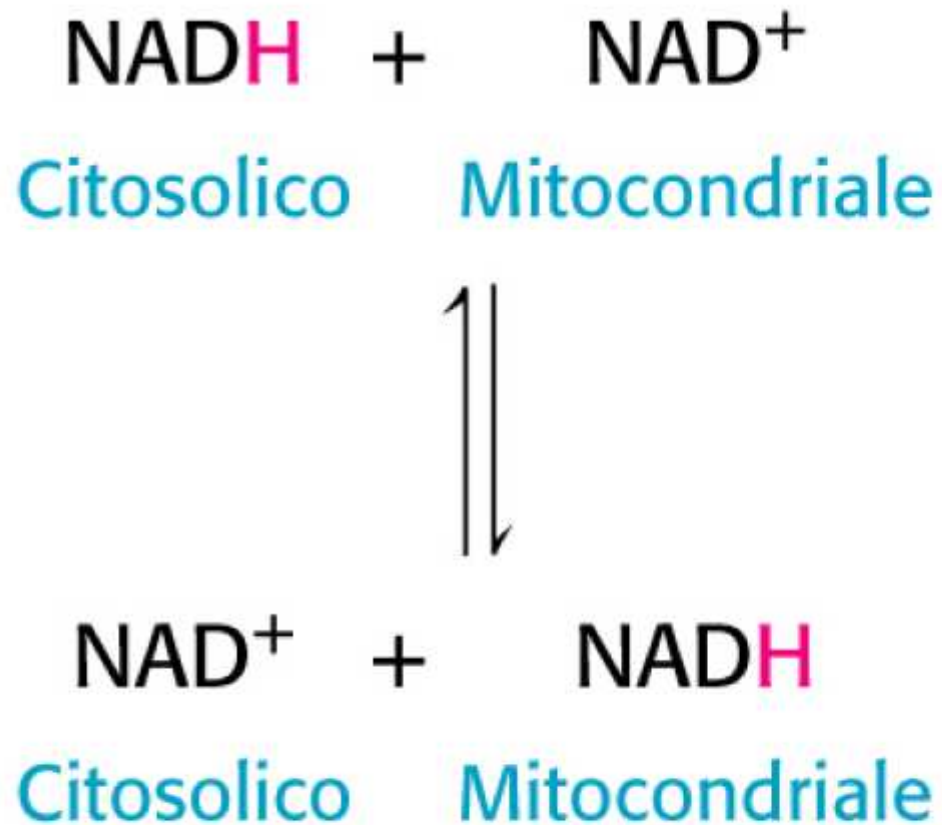


Il sistema navetta del malato aspartato



Transaminazione

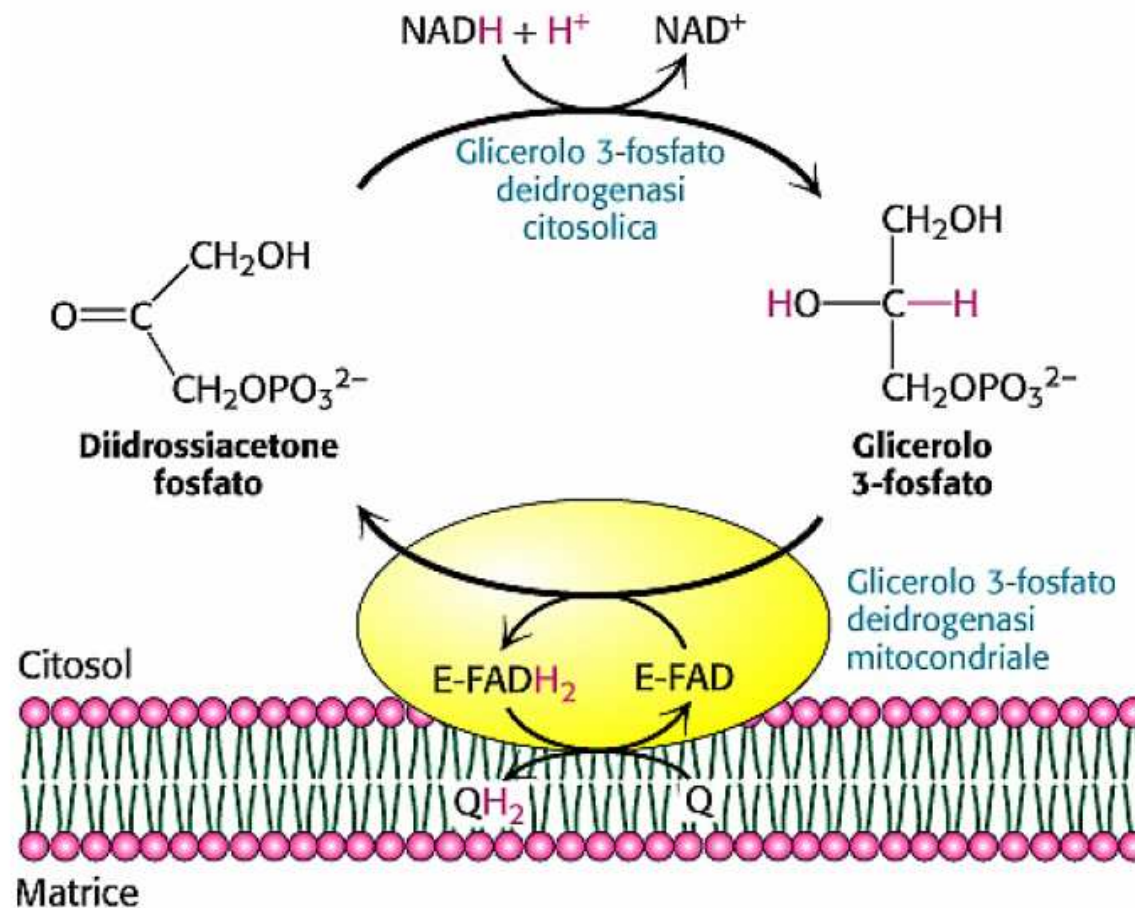




**Sistema navetta
del malato-aspartato**

Sistema navetta del glicerolo 3-fosfato

Per entrare nella catena mitocondriale di trasporto di elettroni, gli elettroni del NADH citosolico devono essere trasferiti al diidrossiacetone fosfato che diventa così glicerolo 3-fosfato. Il glicerolo 3-fosfato viene riossidato per trasferimento degli elettroni al FAD di una glicerolo 3-fosfato deidrogenasi legata alla membrana mitocondriale interna. Il successivo trasferimento degli elettroni al coenzima Q per formare QH₂ permette a questi elettroni di entrare nella catena di trasporto di elettroni.



Quando il NADH citosolico trasportato dal sistema navetta del glicerolo 3-fosfato viene ossidato dalla catena di trasporto di elettroni, si formano **1,5 molecole di ATP** anzichè **2,5**. La resa è più bassa perché l'acceptore di elettroni è il FAD e non il NAD⁺

Attivo soprattutto nel **tessuto muscolare**

