

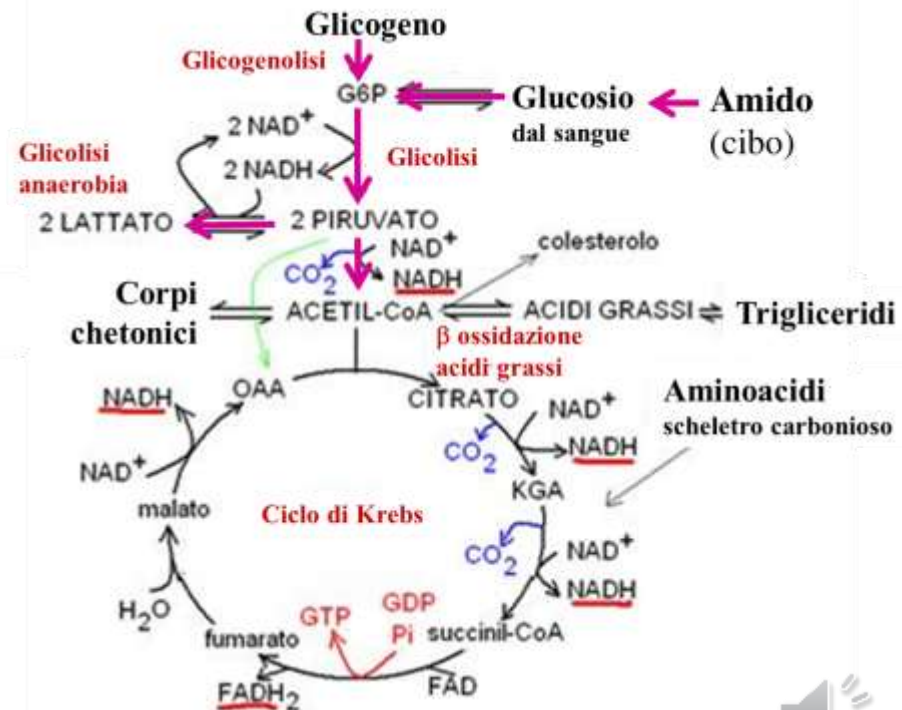
David L. Nelson Michael M. Cox

# Introduzione alla biochimica di Lehninger

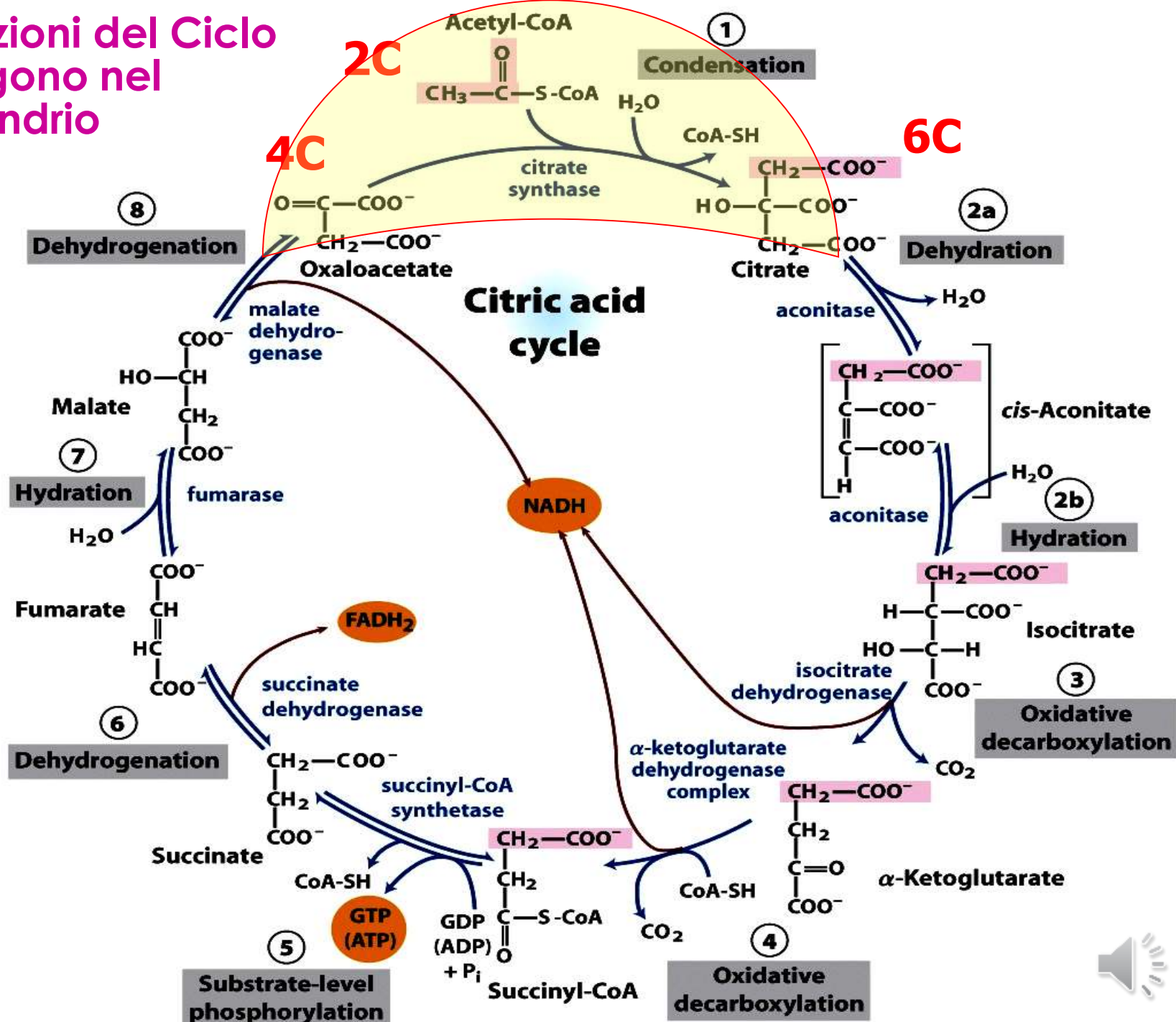
Sesta edizione italiana a cura di Edon Melloni

BIOCHIMICA ZANICHELLI

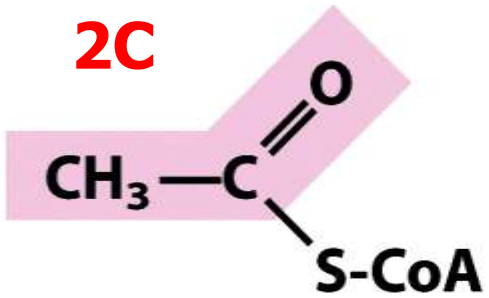
# Il ciclo di Krebs - 2



# Le Reazioni del Ciclo avvengono nel mitocondrio

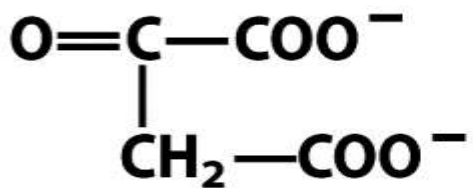


2C



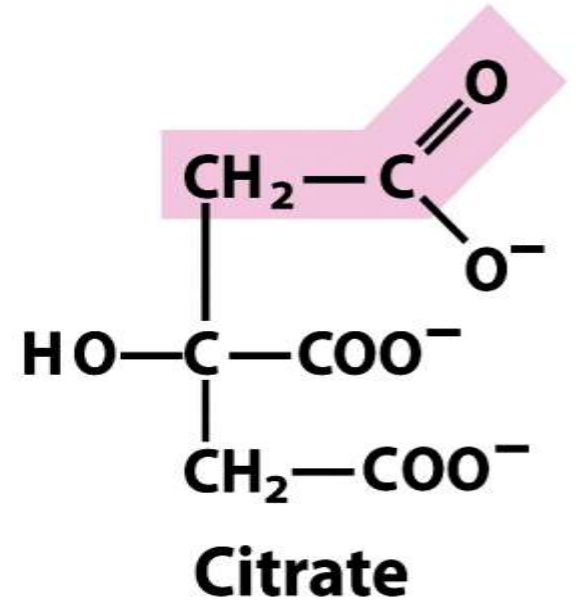
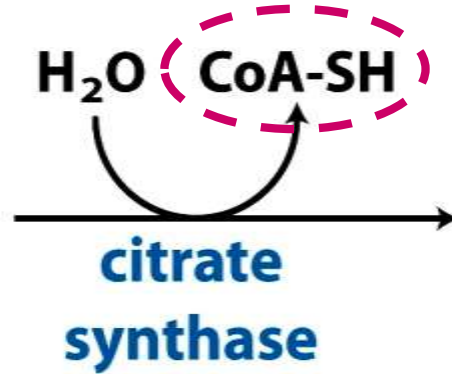
Acetyl-CoA

+



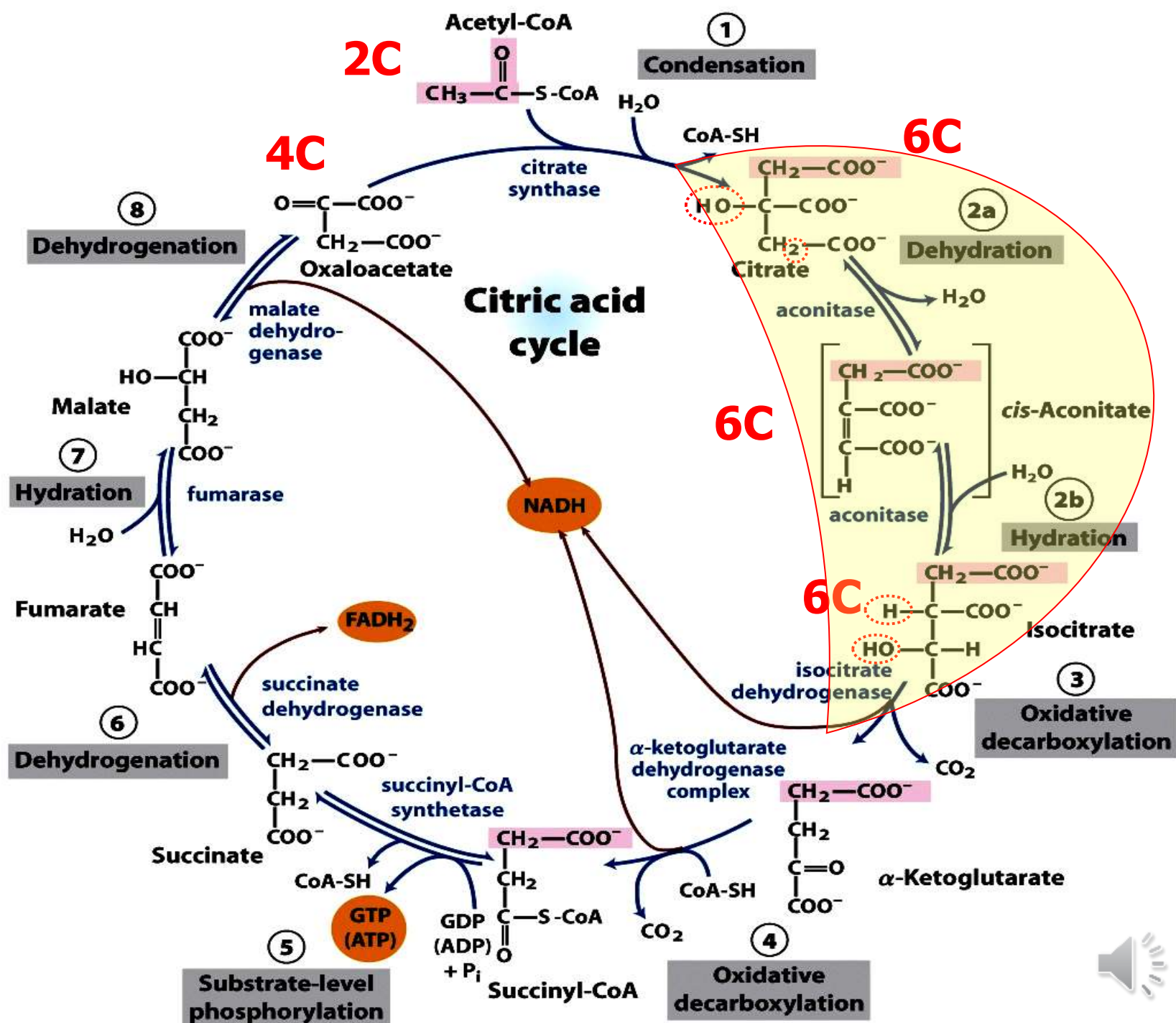
Oxaloacetate

4C

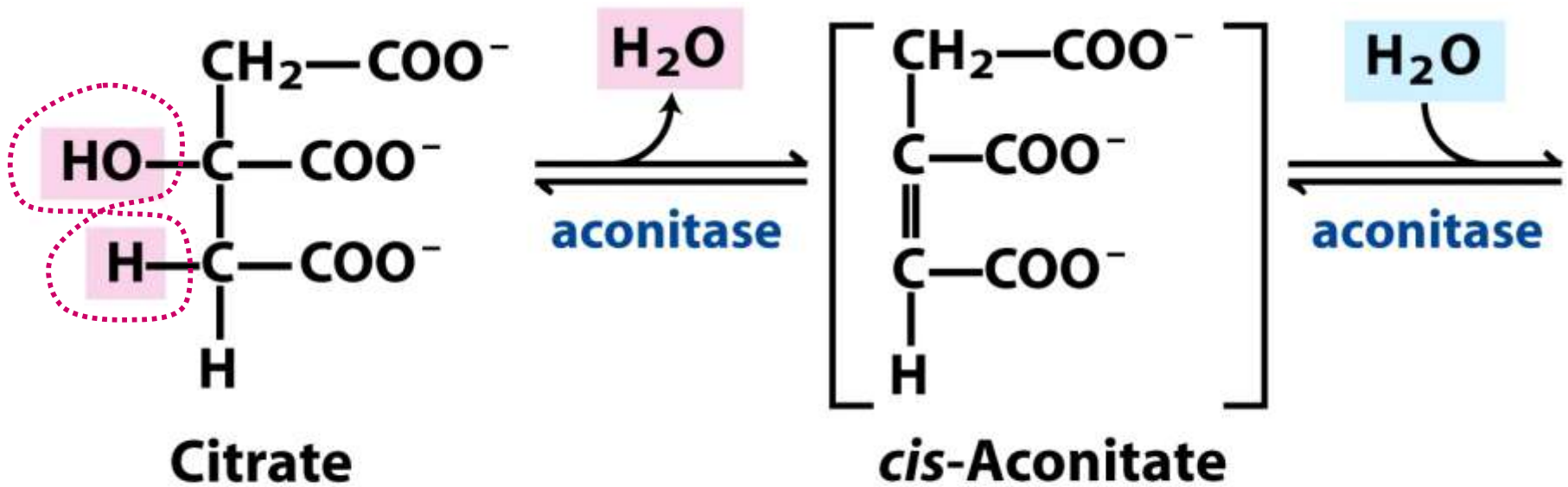


6C

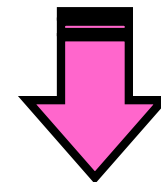
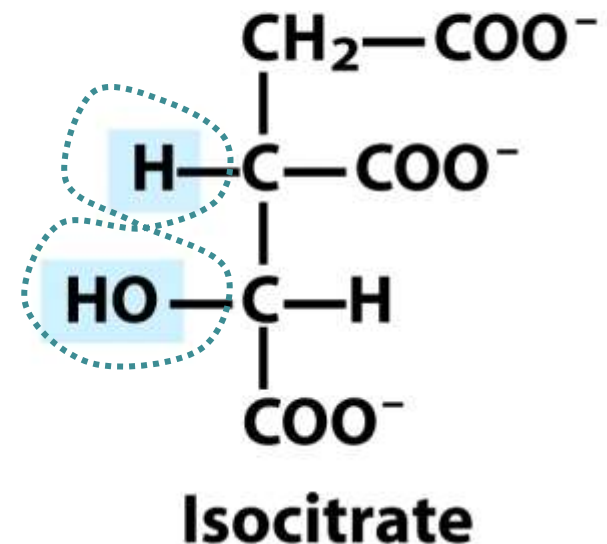


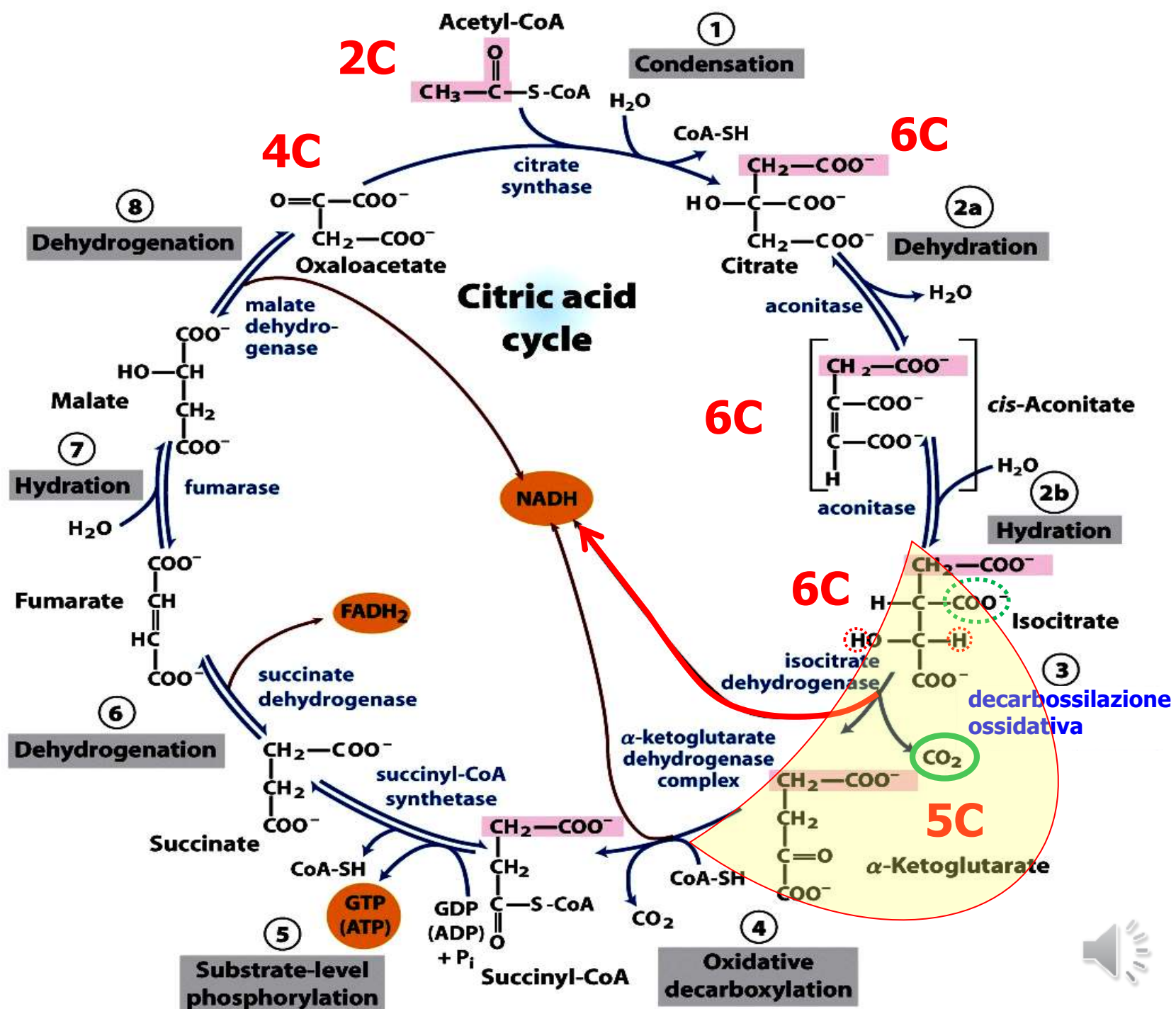




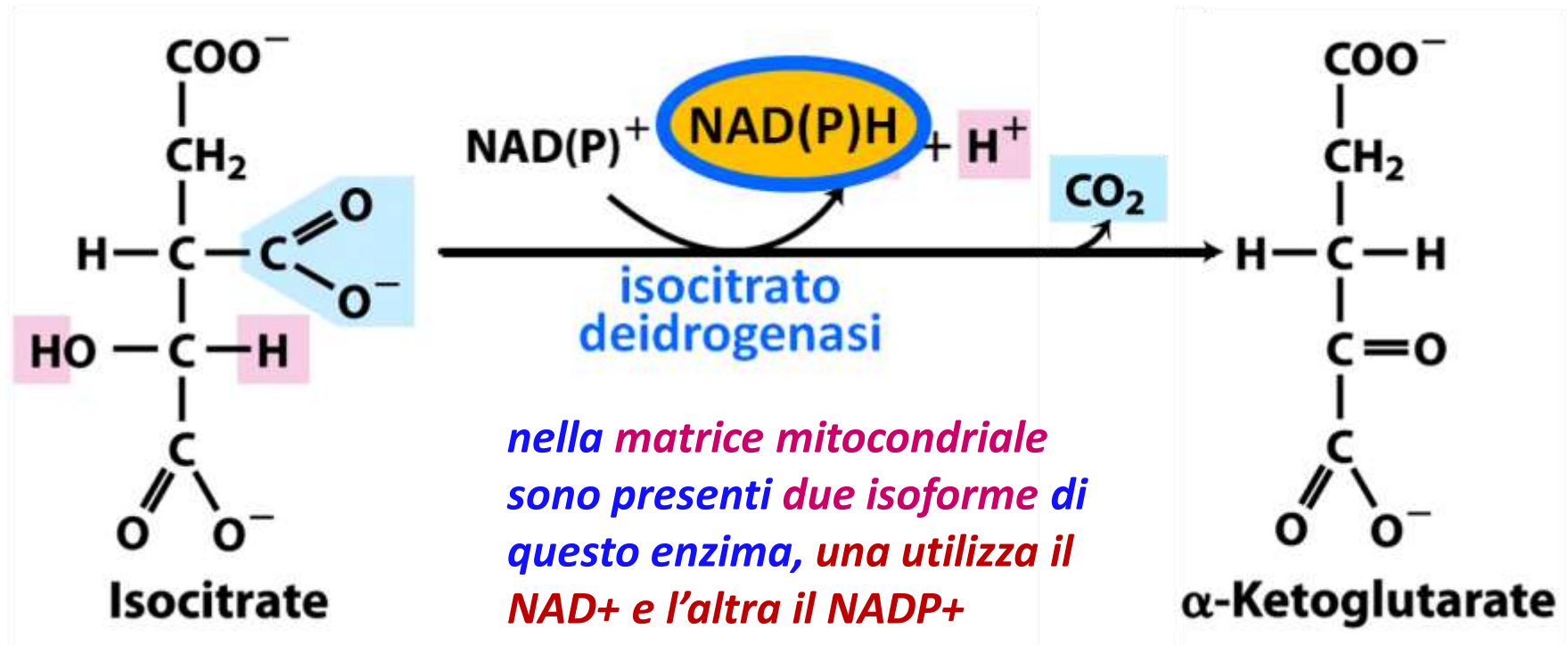


- disidratazione
- idratazione





# 1<sup>a</sup> decarbossilazione ossidativa irreversibile



La forma NADP<sup>+</sup> dipendente permette di produrre il NADPH mitocondriale necessario per la rimozione dell'acqua ossigenata in questo comparto

- via **pentosio fosfato**
- **ciclo di Krebs**



**citosol**



**mitocondrio**



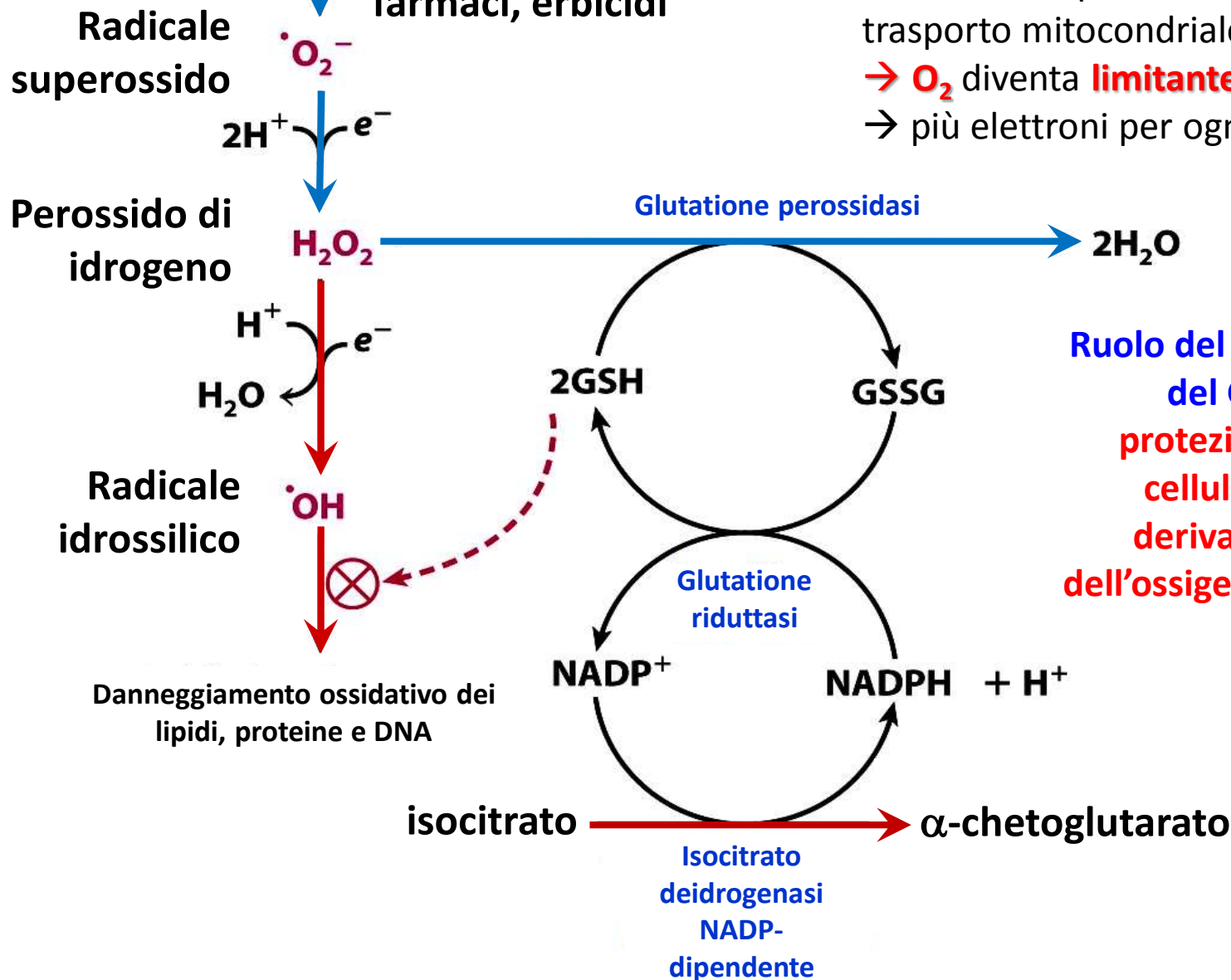
# ROS

**Esercizio fisico intenso,**  
radiazioni ionizzanti,  
farmaci, erbicidi

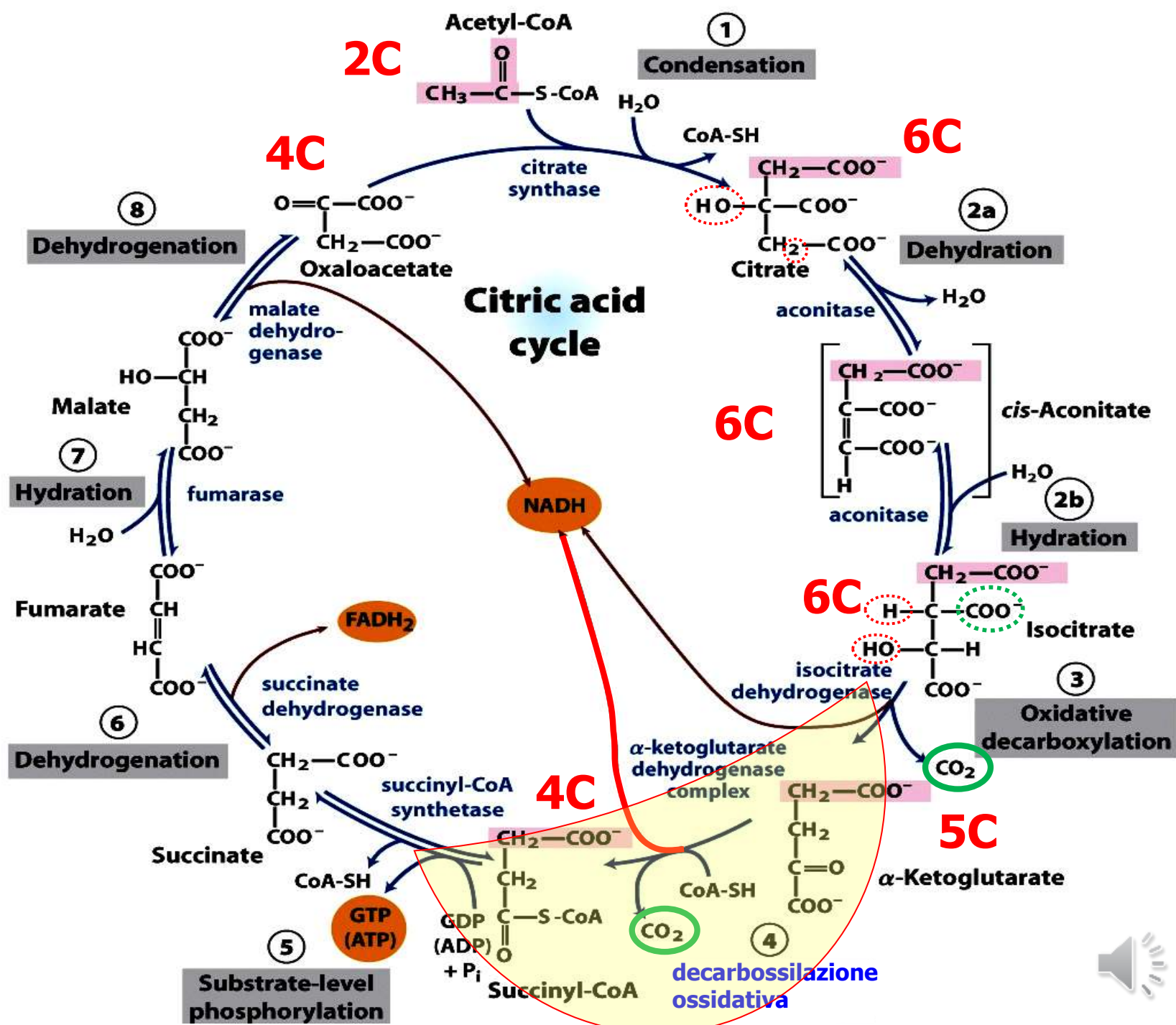
L'eccessiva richiesta di energia **durante**  
l'**esercizio intenso** aumenta il numero di  
elettroni che percorrono la catena di  
trasporto mitocondriale ...

→  $O_2$  diventa **limitante**

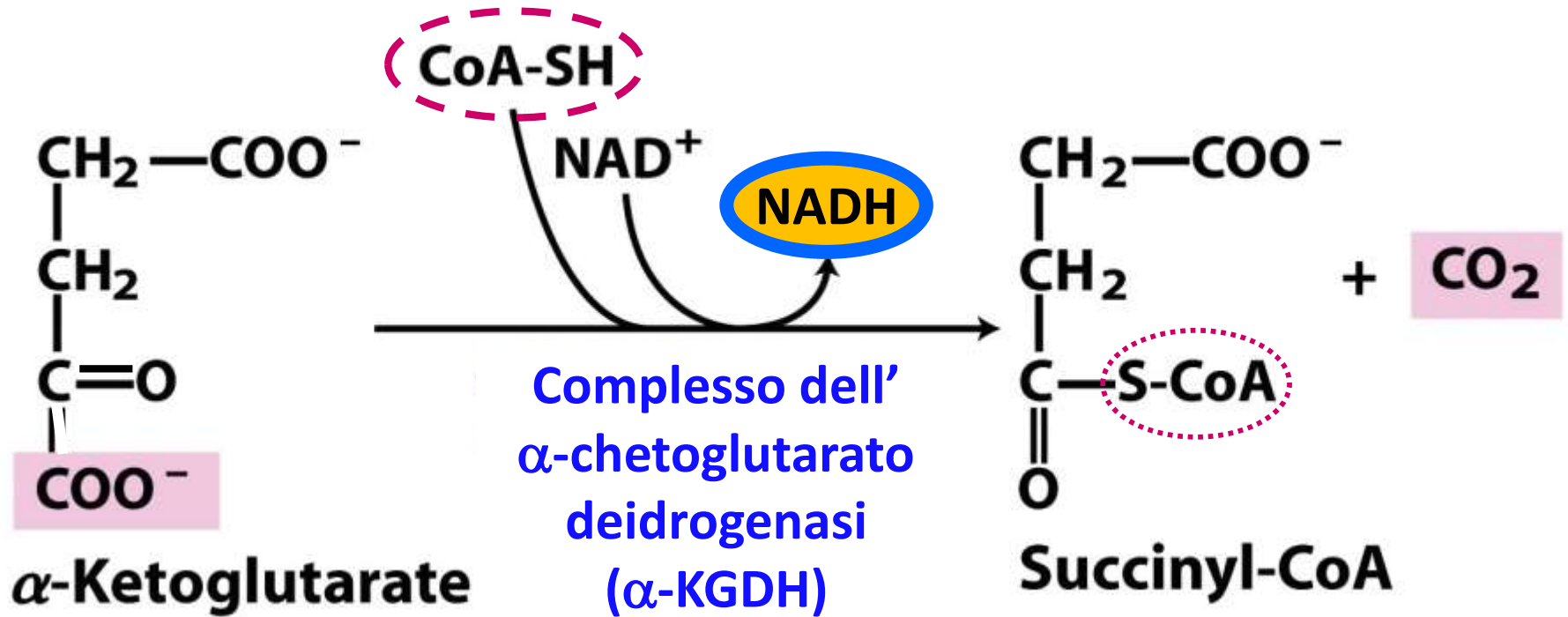
→ più elettroni per ogni  $O_2$  → **ROS**







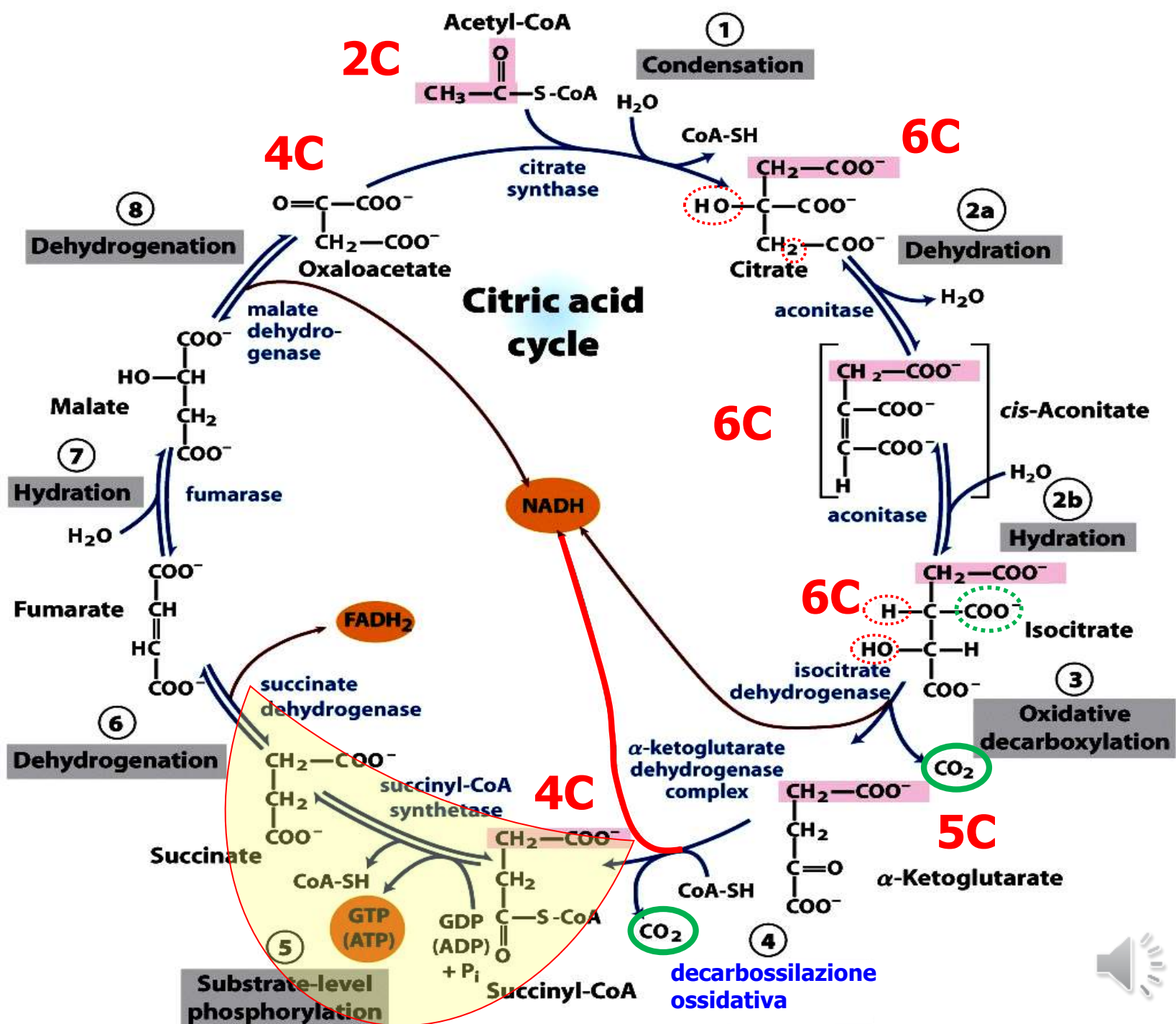
## 2<sup>a</sup> decarbossilazione ossidativa irreversibile



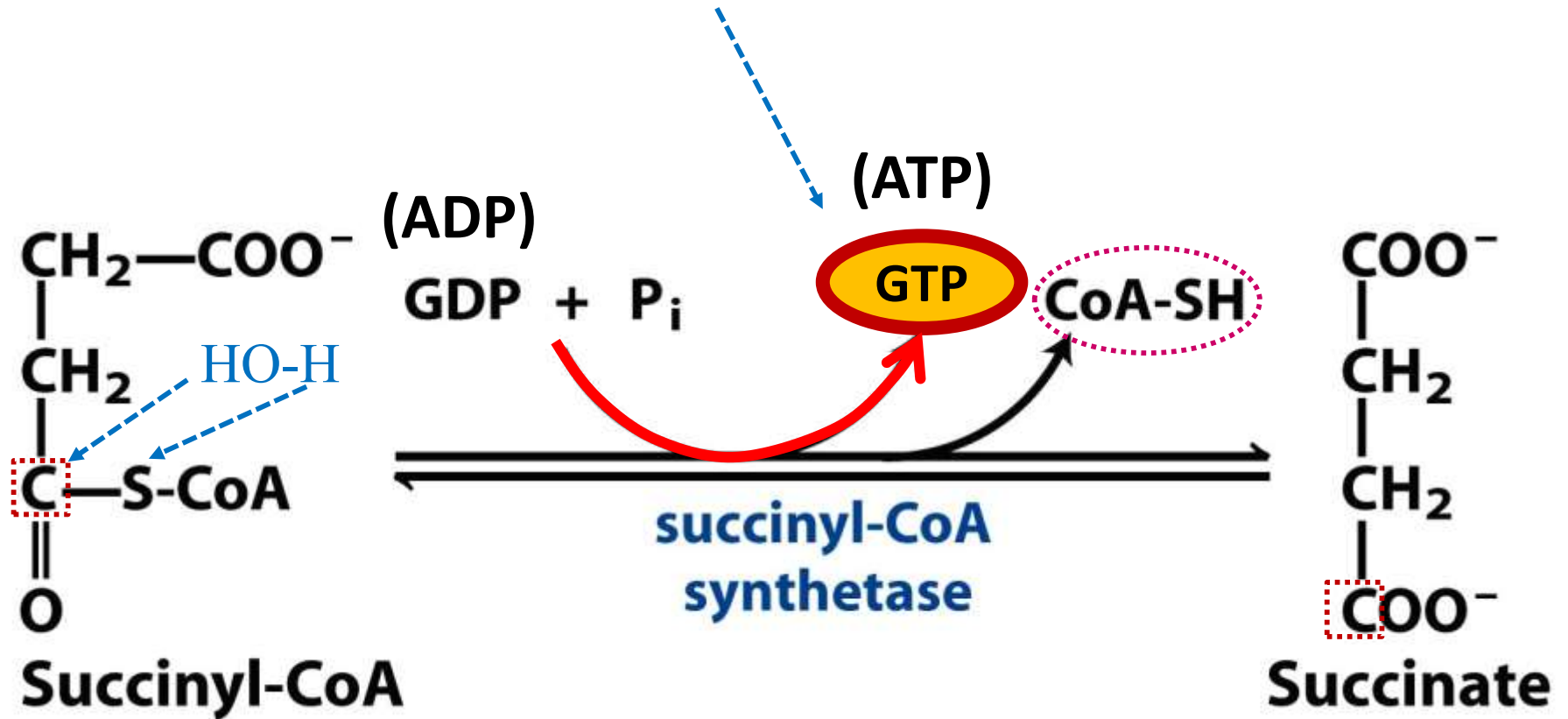
↓

Meccanismo di rimozione di  $\text{H}^+$  ed  $\text{e}^-$  simile a quello del complesso della **piruvato deidrogenasi (PDH)** poiché il **complesso dell'  $\alpha$ -KGDH** è molto **simile al complesso della PDH (sia struttura che funzionamento)** → tre enzimi E1, E2, E3 abbinati agli **stessi coenzimi presenti nella PDH**

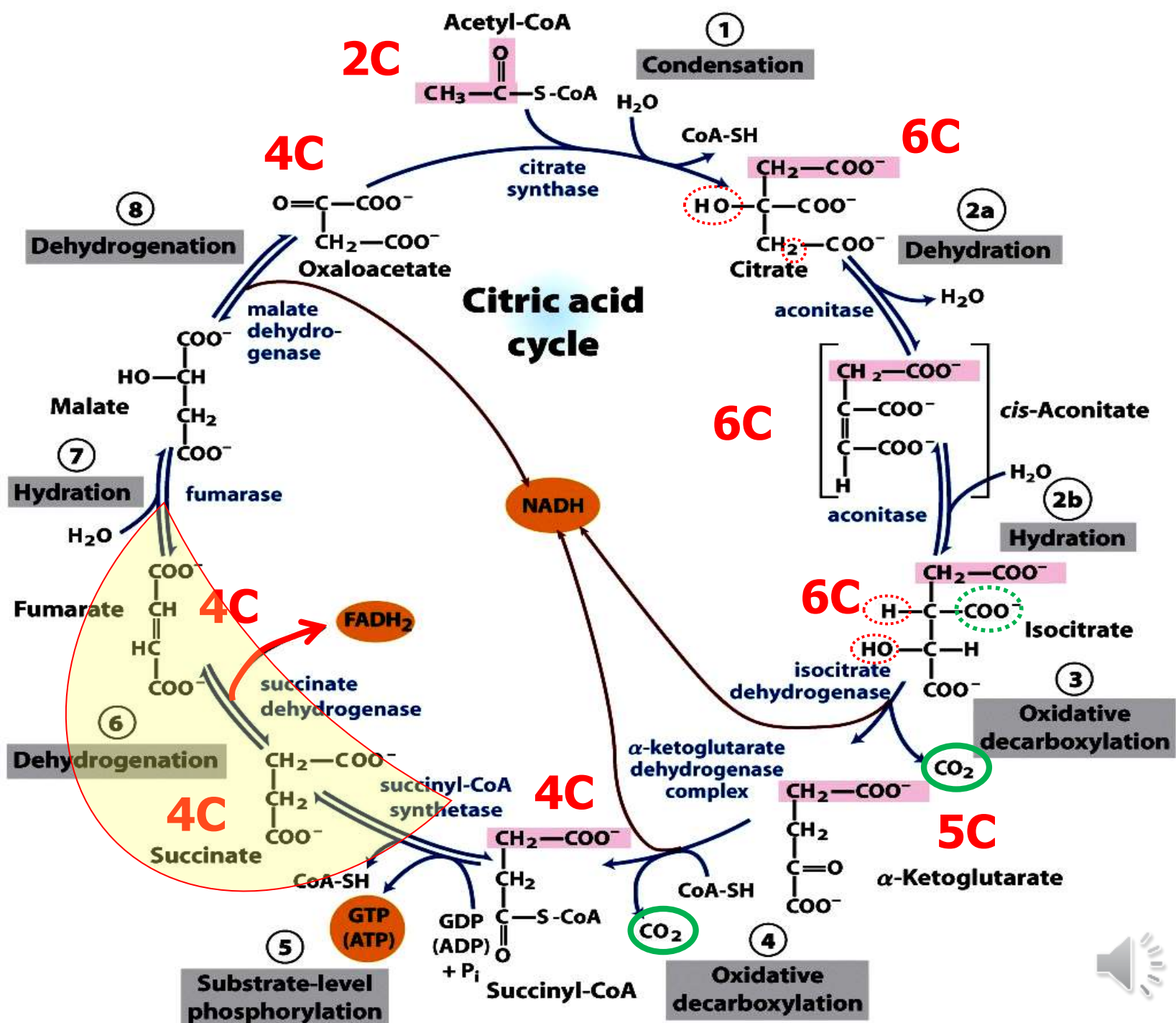




L'energia liberata mediante **rottura del legame tioestere** viene **utilizzata per produrre una molecola di GTP (ATP)**.

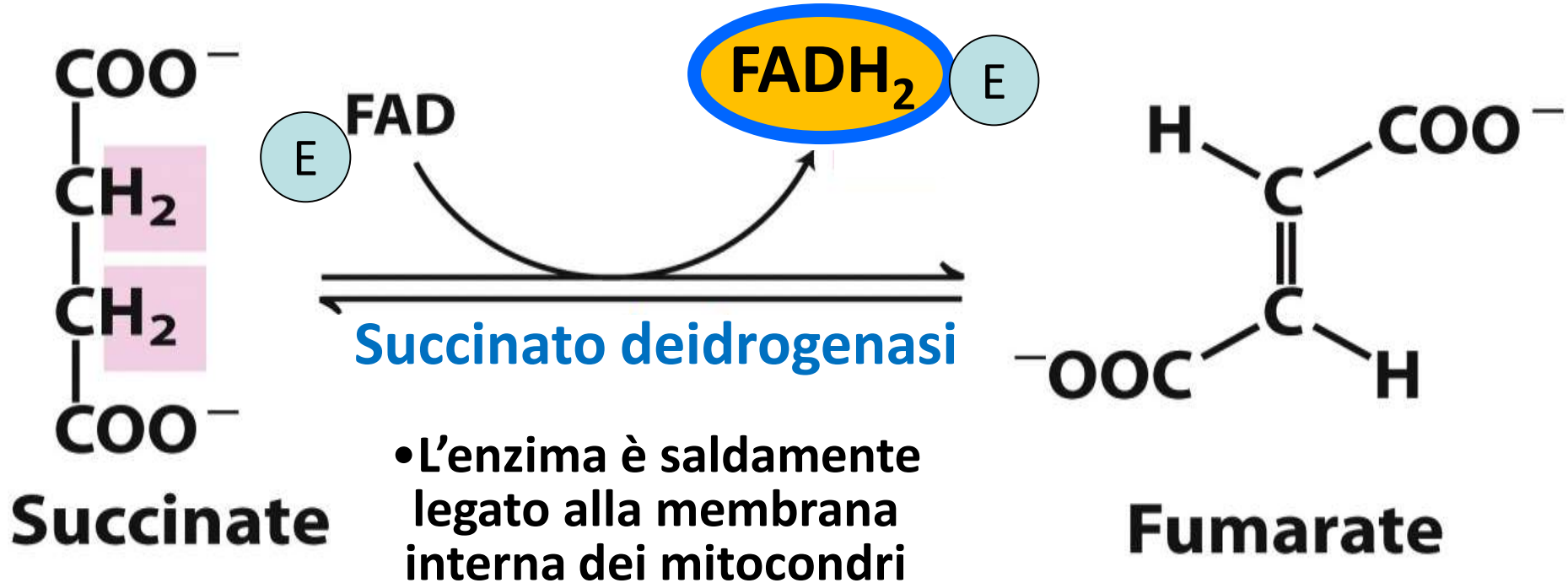








## OSSIDAZIONE: il succinato cede 2 atomi d'idrogeno al FAD $\Rightarrow$ FADH<sub>2</sub>



Gli elettroni estratti dal succinato vengono trasferiti sul FADH<sub>2</sub> associato alla SDH e direttamente ceduti alla catena di trasporto degli elettroni (**la SDH è il complesso 2**)



citosol

Intermembrane  
space (P side)

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

+

matrice  
mitocondrio

NADH + H<sup>+</sup> → NAD<sup>+</sup>

4H<sup>+</sup>

Succinate → Fumarate

Cyt c

4H<sup>+</sup>

2H<sup>+</sup>

O<sub>2</sub>

2H<sup>+</sup> + 1/2 O<sub>2</sub> → H<sub>2</sub>O

ADP + P<sub>i</sub>

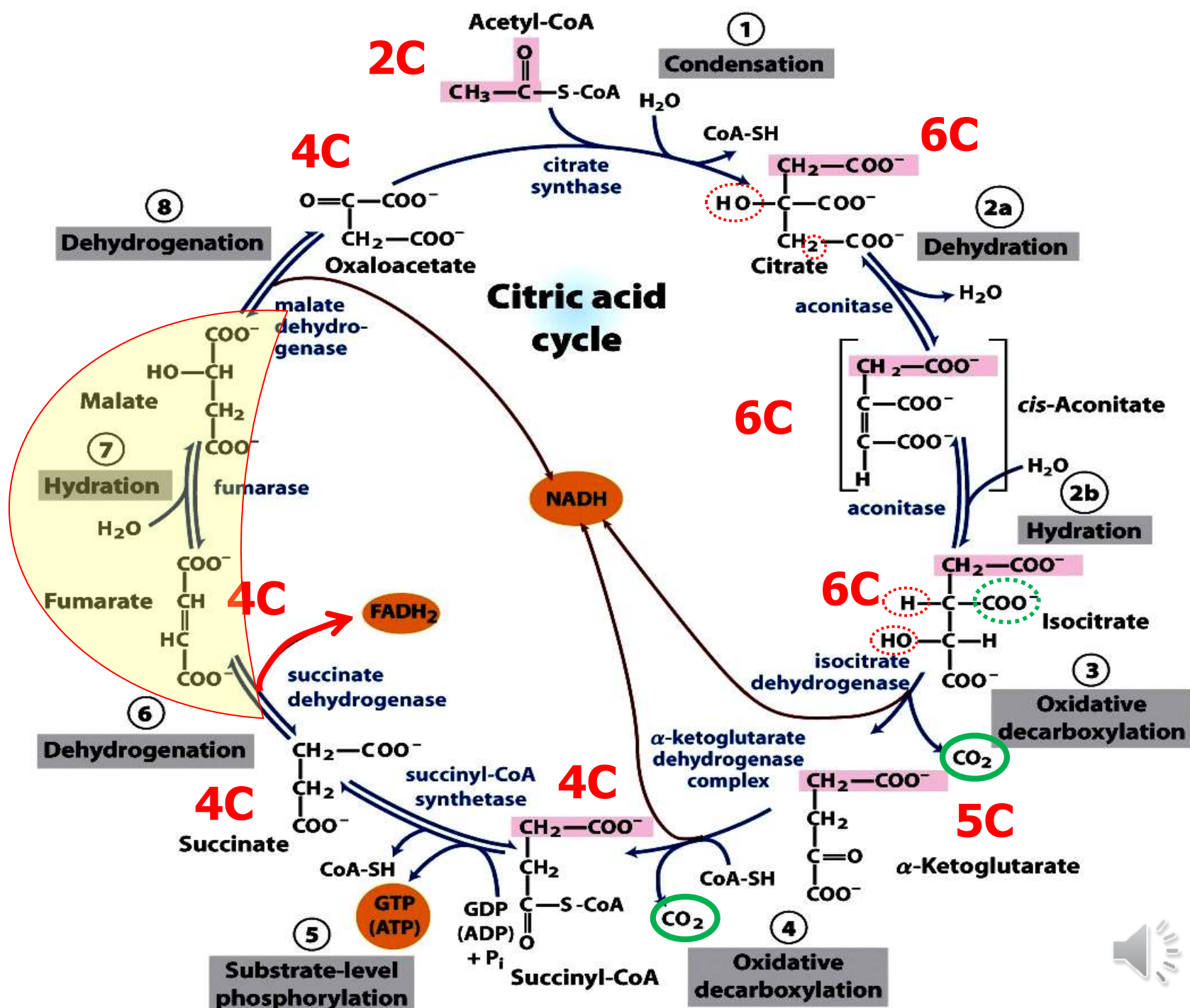
ATP

H<sup>+</sup>

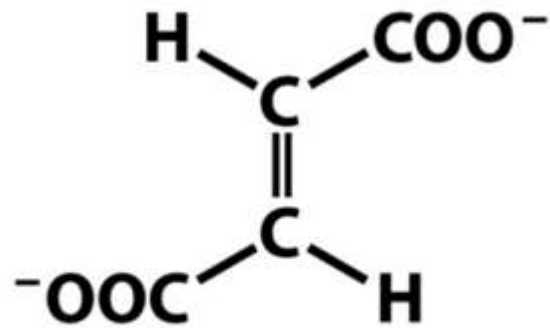
H<sup>+</sup>

Succinato  
deidrogenasi

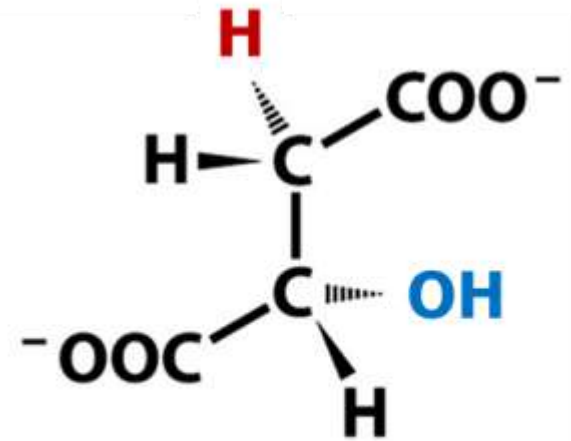
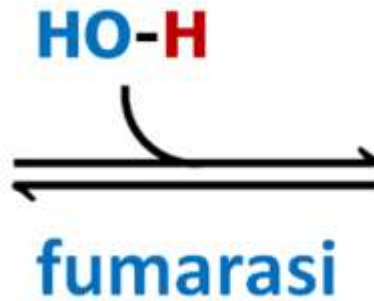




# IDRATAZIONE



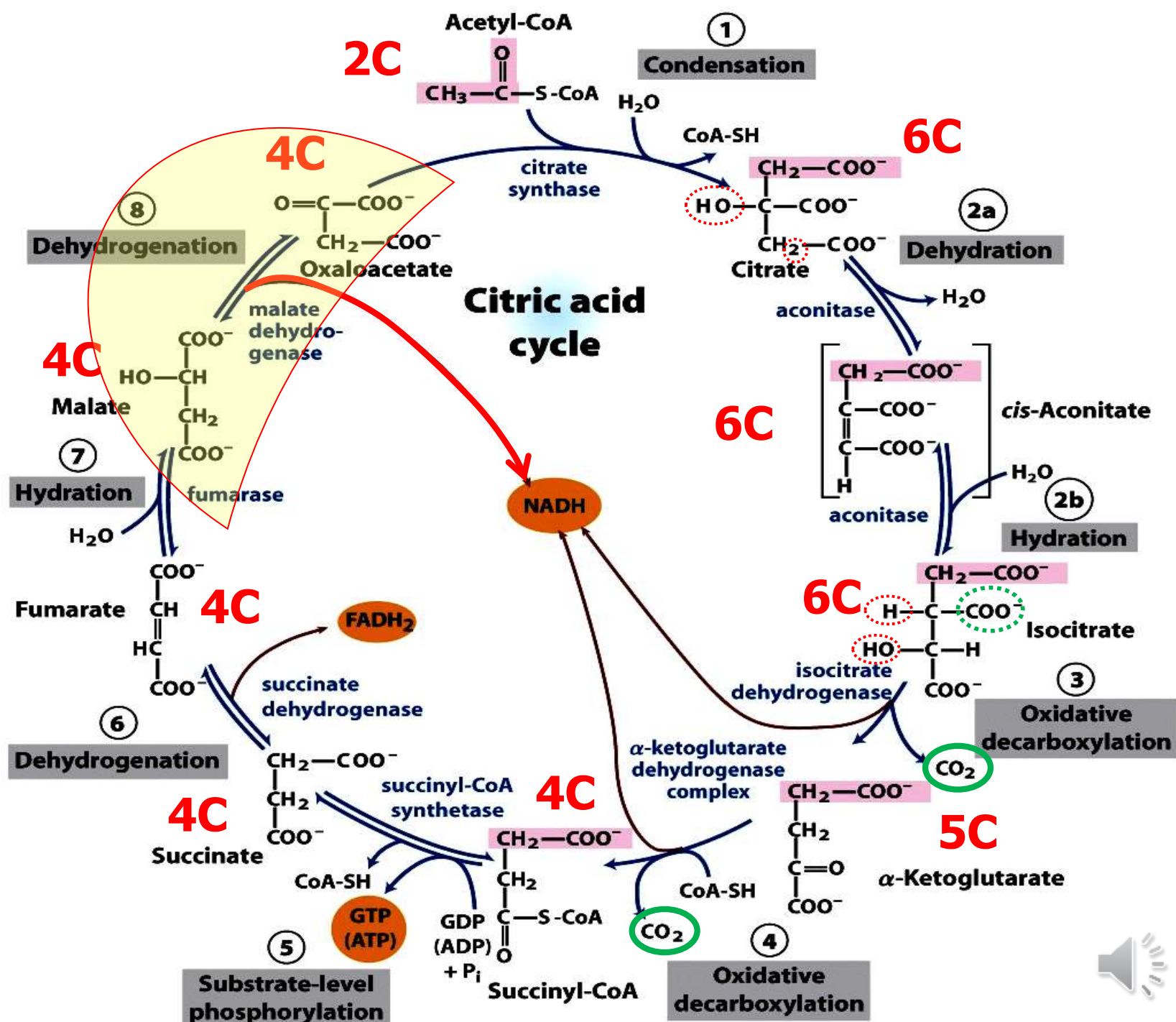
**Fumarate**



**L-Malate**

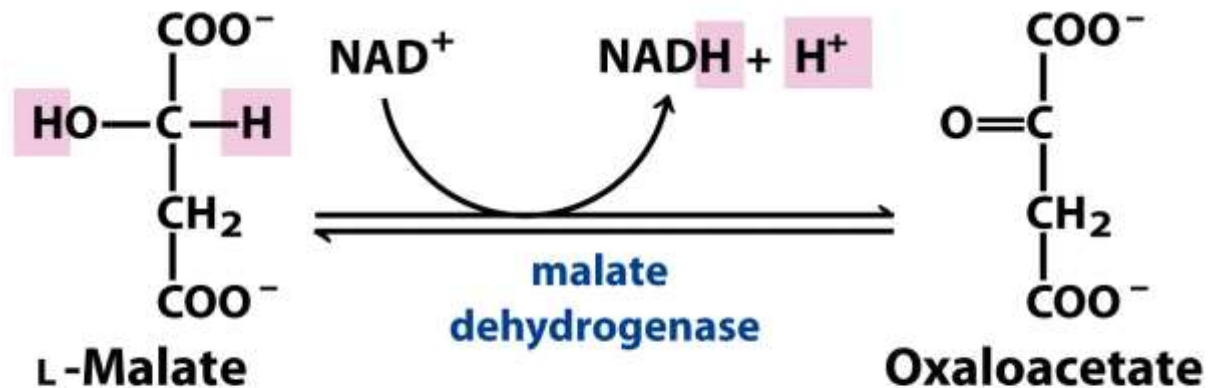






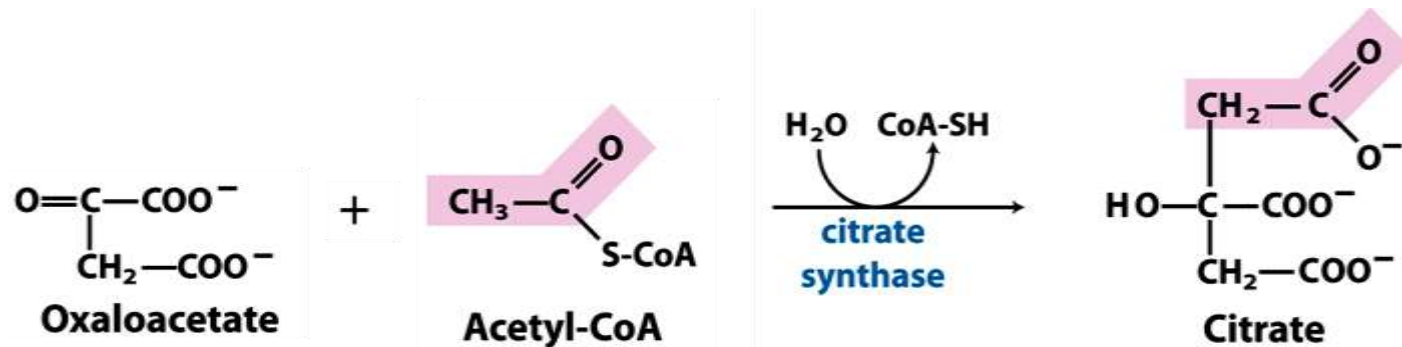
# DEIDROGENAZIONE

Il **malato** non vorrebbe trasformarsi in **ossalacetato** ( $\Delta G$  della reazione positivo = termodinamicamente sfavorita)



$$\Delta G'^{\circ} = 29.7 \text{ kJ/mol}$$

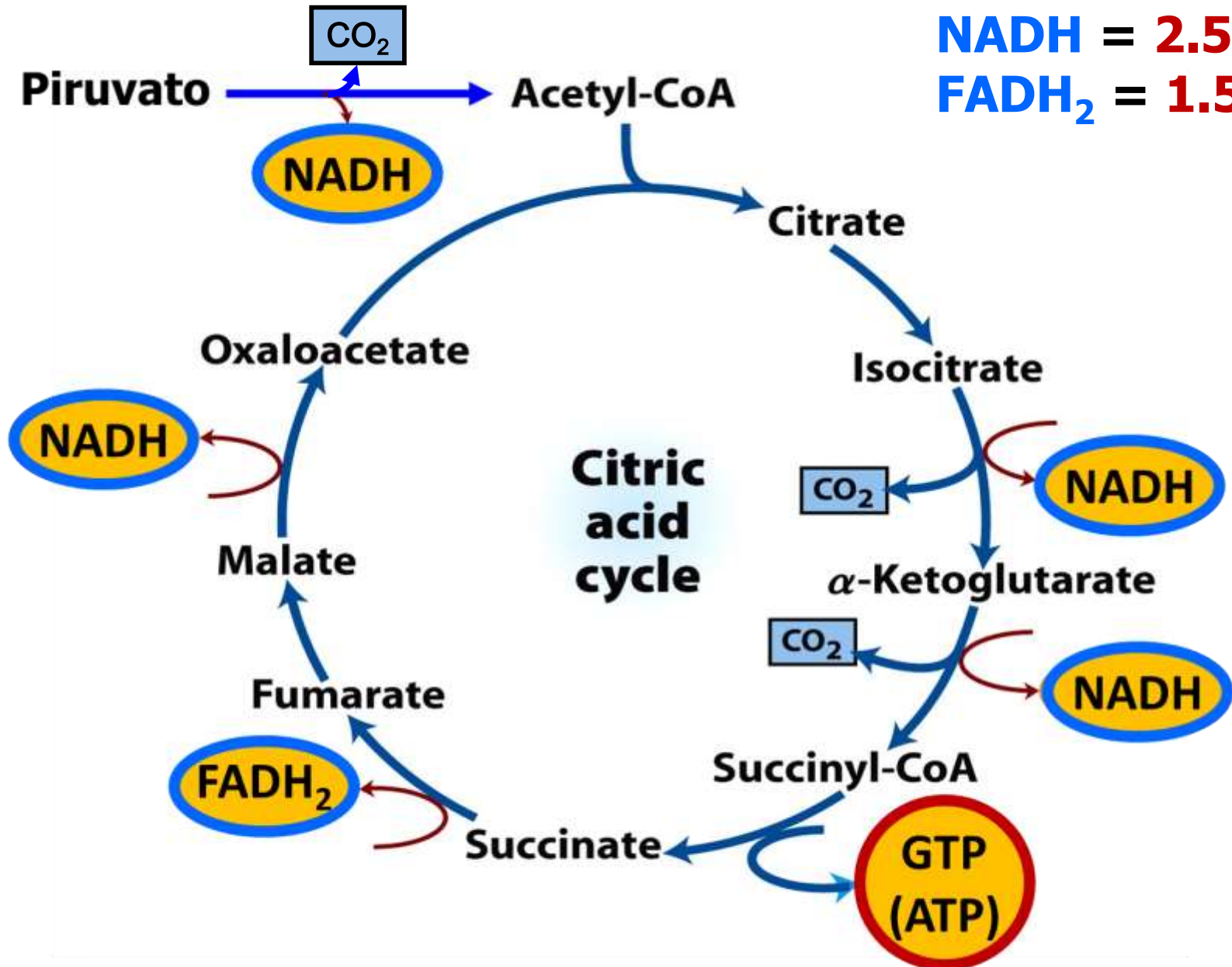
L'attività della **citrato sintasi** rimuove l'**ossalacetato** e **sposta** l'equilibrio della reazione verso destra)



## I prodotti di un giro del Ciclo di Krebs

## Resa Energetica

**NADH = 2.5 ATP**  
**FADH<sub>2</sub> = 1.5 ATP**



**ATP** prodotta dalla degradazione completa  
di una molecola di **glucosio** a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$   
(glicolisi + ciclo di Krebs + fosforilazione ossidativa)

|                                                               |                   |                           |
|---------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|
| Glucosio $\rightarrow$ 2 Piruvato                             | 2NADH             | $\rightarrow$ 5 o 3 ATP * |
|                                                               | 2ATP              | $\rightarrow$ 2 ATP       |
| 2 Piruvato $\rightarrow$ $\text{CO}_2$ + $\text{H}_2\text{O}$ | 8 NADH            | $\rightarrow$ 20 ATP      |
|                                                               | 2 $\text{FADH}_2$ | $\rightarrow$ 3 ATP       |
|                                                               | 2 GTP             | $\rightarrow$ 2 ATP       |
|                                                               |                   | <hr/>                     |
|                                                               |                   | 30-32 ATP                 |

\* A seconda dello shuttle utilizzato per il NADH (glicerolo-3-fosfato o malato-aspartato)

**efficienza del 65% dell'energia ricavabile dall'Ossidazione del  
Glucosio 2.840 kJ/mol**





## **Non solo Acetil-CoA ...**

Oltre ad ossidare l'Acetil-CoA, il ciclo di Krebs può degradare diversi aminoacidi.

Le transaminasi staccano il gruppo aminico e lo cedono all'alfa-ketoglutarato.

Lo scheletro di carbonio (alfa-ketoacido) entra quindi in punti diversi come intermedio del ciclo .

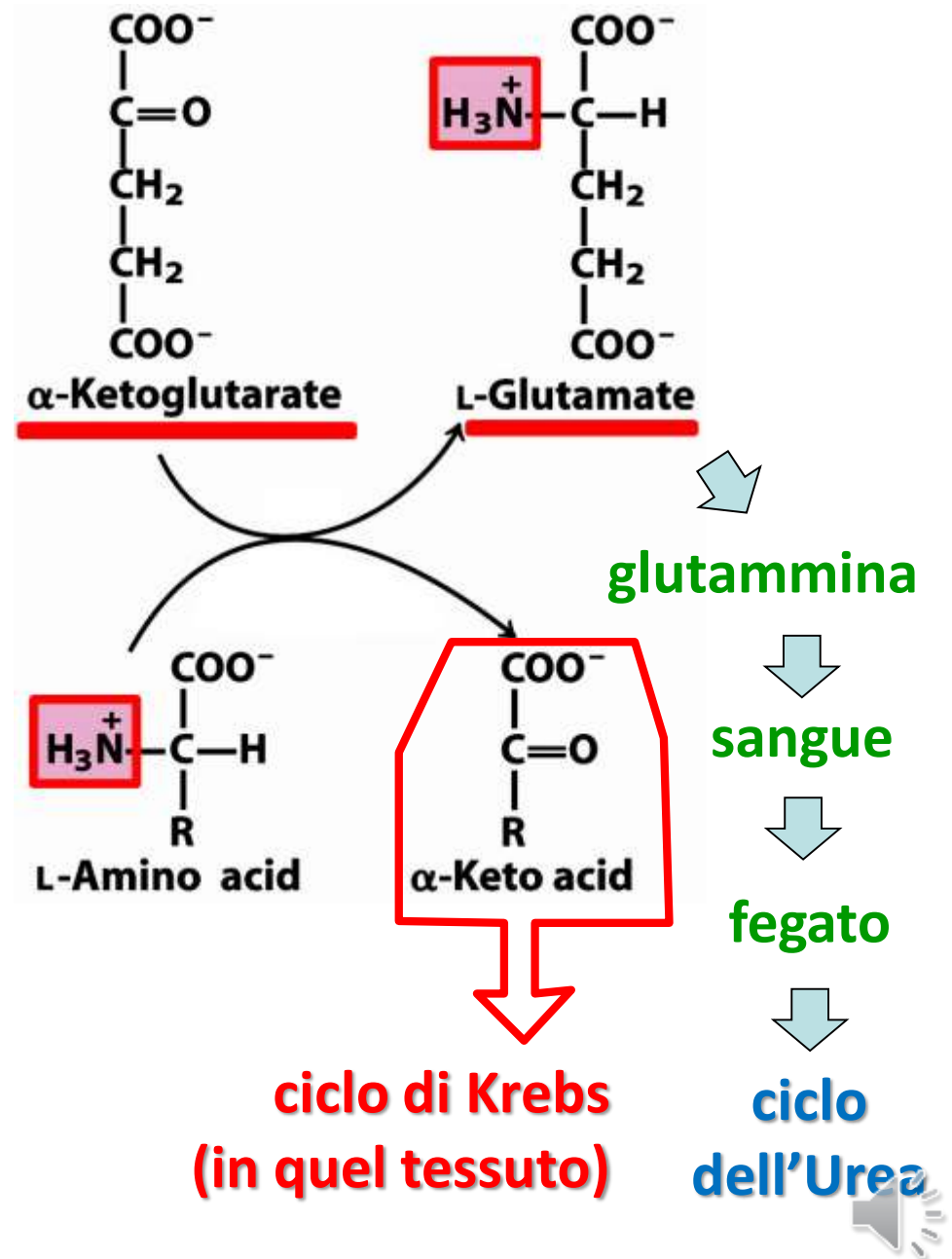


# Le Transamminasi

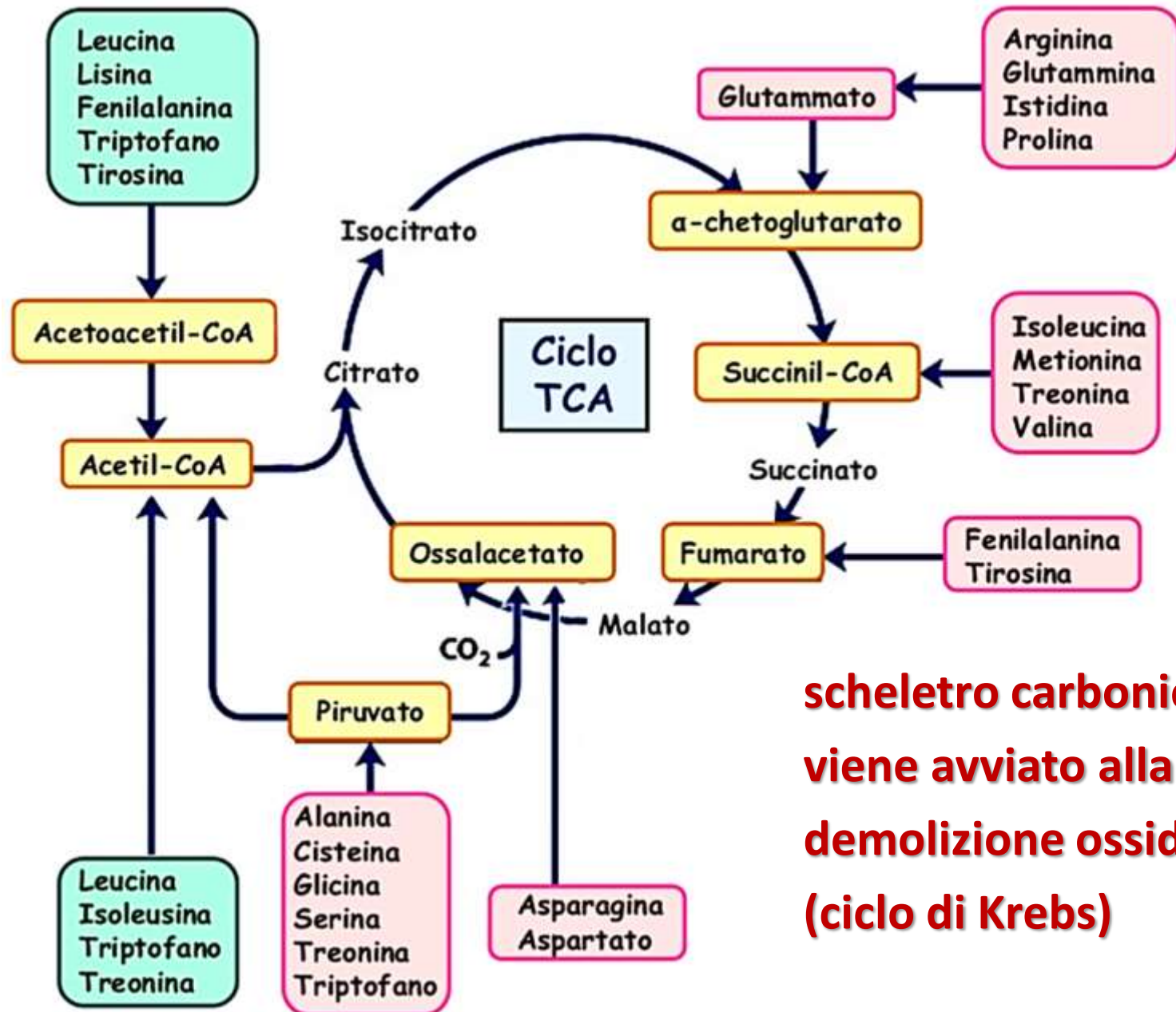
Convogliano l' $\text{NH}_2$  proveniente da qualsiasi AA sull' $\alpha$ -chetoglutarato ( $\alpha$ -KG)

→ Il gruppo  $\text{NH}_2$  viene trasferito all' $\alpha$ -KG che diventa glutammato (andrà verso il fegato per essere smaltito nel ciclo dell'urea)

→ lo scheletro carbonioso viene avviato alla demolizione ossidativa (ciclo di Krebs)



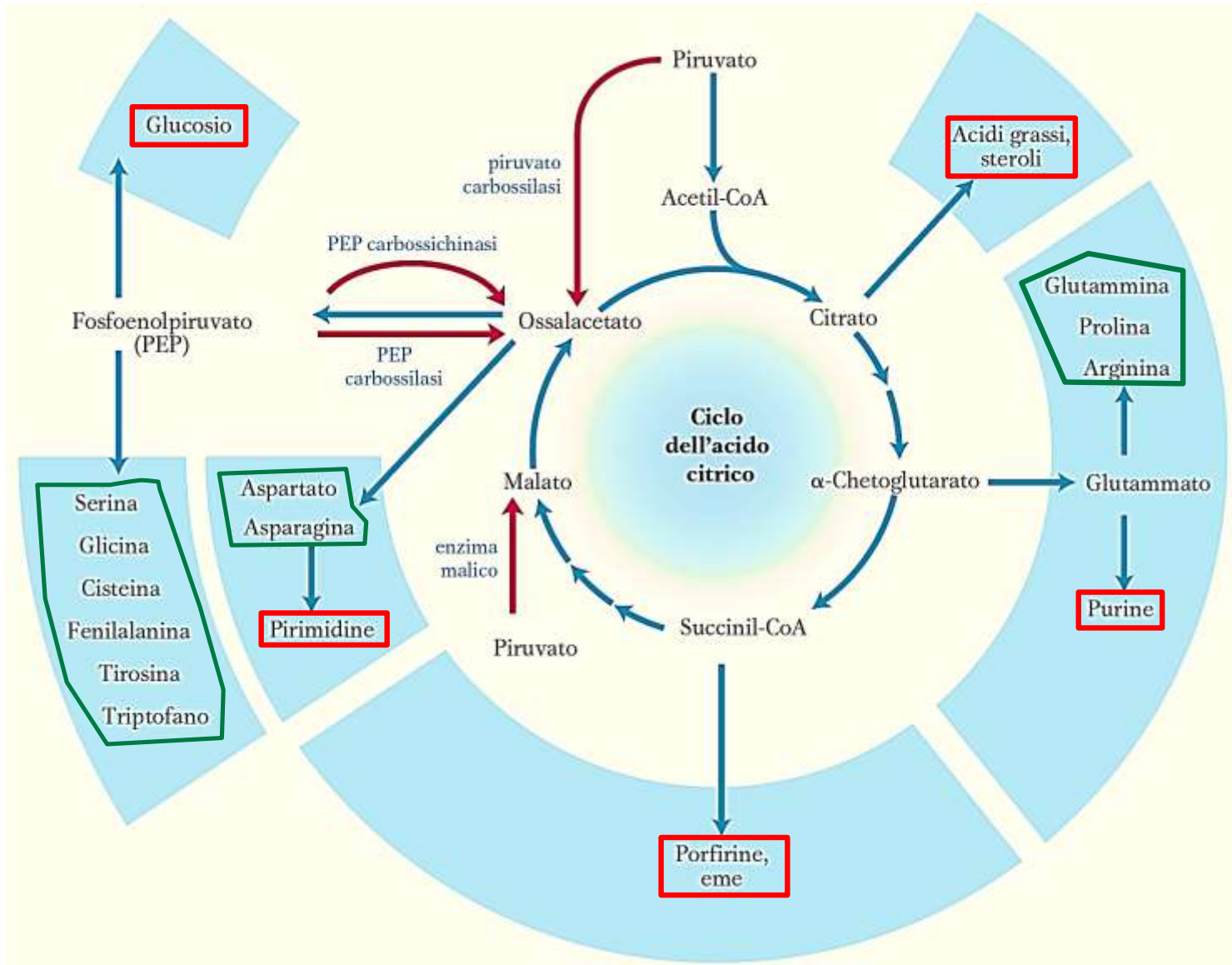
# Lo scheletro carbonioso entra come intermedio del ciclo di Krebs



**scheletro carbonioso  
viene avviato alla  
demolizione ossidativa  
(ciclo di Krebs)**



Il Ciclo di Krebs è una **via anfibolica**: viene utilizzato sia in **processi catabolici** che **anabolici** → alimenta le biosintesi di aminoacidi, basi azotate, acidi grassi e glucosio





**La regolazione del Ciclo di Krebs dipende dalla disponibilità dei substrati e dall'inibizione di enzimi chiave:**



# PDH

## Regolazione del ciclo di Krebs (in entrata) sulla PDH

catabolismo  
acidi grassi



Acetyl-CoA

Pyruvate

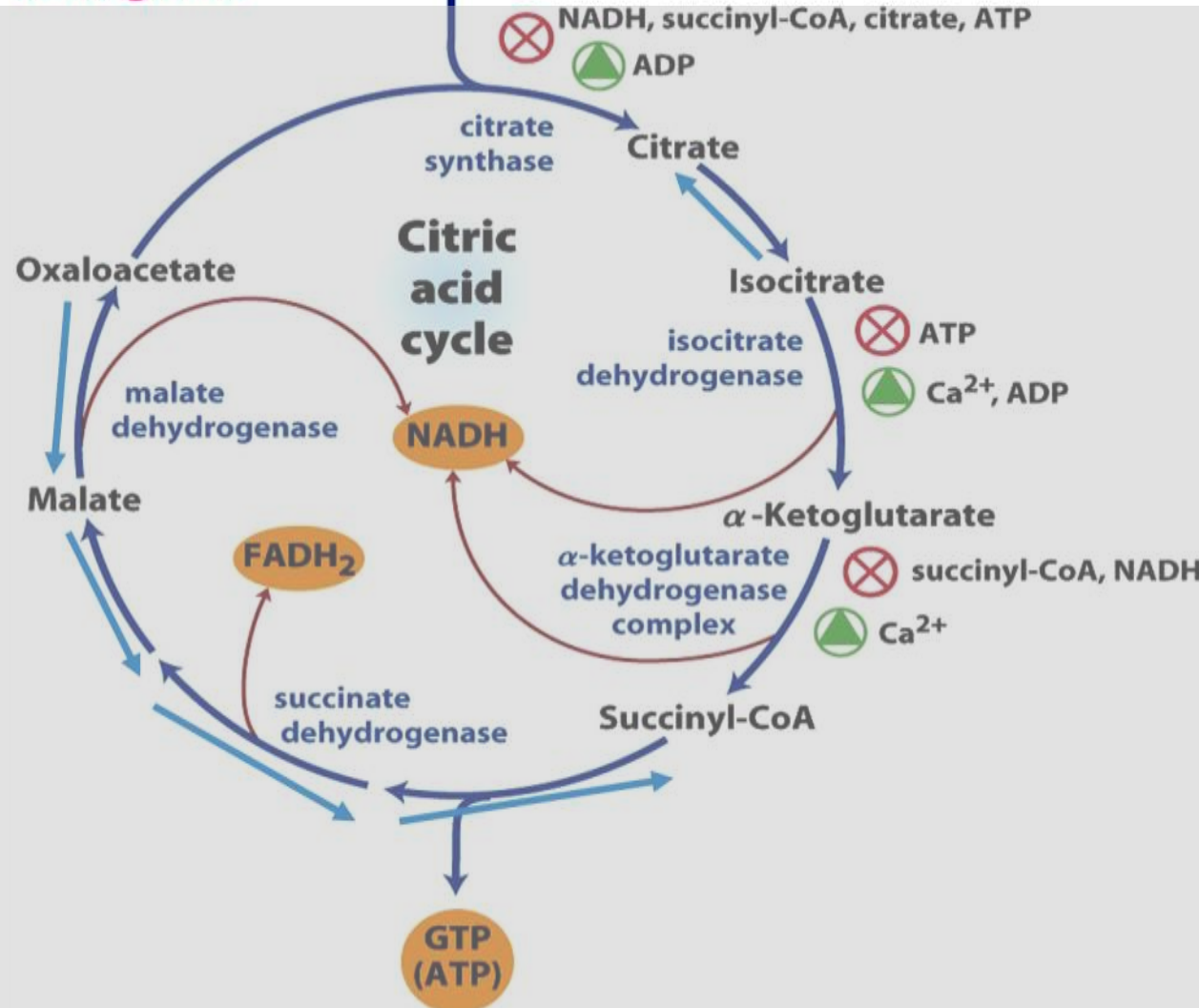
pyruvate  
dehydrogenase  
complex



ATP, acetyl-CoA,  
NADH



AMP, CoA, NAD<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>



viene **inibita**  
**in modo allosterico**  
**quando** i rapporti:

$\frac{[ATP]}{[ADP]}$ ,  
 $\frac{[NADH]}{[NAD^+]}$ ,  
 $\frac{[acetyl-CoA]}{[CoA-SH]}$   
sono elevate

⇒ stato metabolico  
energeticamente  
sufficiente

**PDH** viene **attivata**  
allostericamente  
**quando questi**  
**rapporti si riducono** (per  
consumo energetico)

# Esercizio fisico aerobico prolungato ....

**Esercizio fisico**



**Adrenalina**

(potenzia  
la glicolisi)

consumo glicogeno



consumo glucosio ematico



**glucagone** ← la glicemia cala



attiva la **lipolisi**  
(beta-ossidazione  
degli acidi grassi)



**viene prodotto  
acetilCoA**

**blocca la  
glicolisi (PK)**



il piruvato smette di  
essere prodotto a  
partire dal glucosio

(il glucosio viene  
risparmiato per i neuroni)

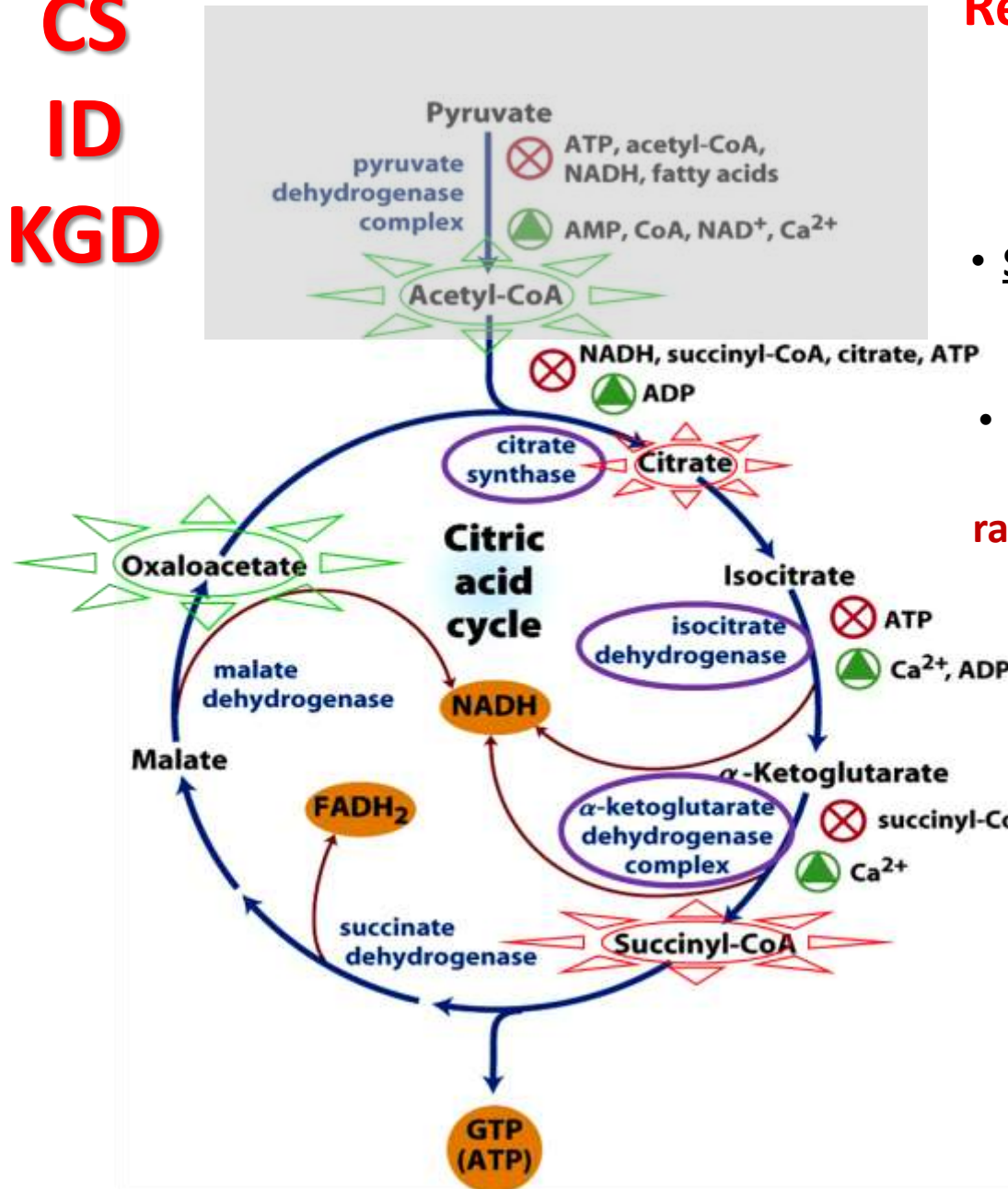
attiva la **degradazione  
delle proteine**



**gli scheletri carboniosi  
alimentano Krebs**



**CS**  
**ID**  
**KGD**



## Regolazione del ciclo di Krebs: sui 3 enzimi delle reazioni irreversibili (CS, IDH, KGDH)

- Se aumentano i substrati ... la **velocità aumenta** (es. CS: OAA, Ac.CoA)
- Se si accumulano i prodotti oppure se calano i loro substrati ... la **velocità rallenta** (es. CS:  $\uparrow$  **Citrato**,  $\downarrow$  **OAA**; KGDH:  $\uparrow$  Succinil-CoA)
- Se si accumula  $\uparrow$  **NADH** ... la **velocità rallenta** (CS, IDH, KGDH, malato deidrogenasi)

Altre regolazioni:

- $\uparrow$  **ATP** inibisce la CS e l'ID
- $\uparrow$  **Ca<sup>2+</sup>**

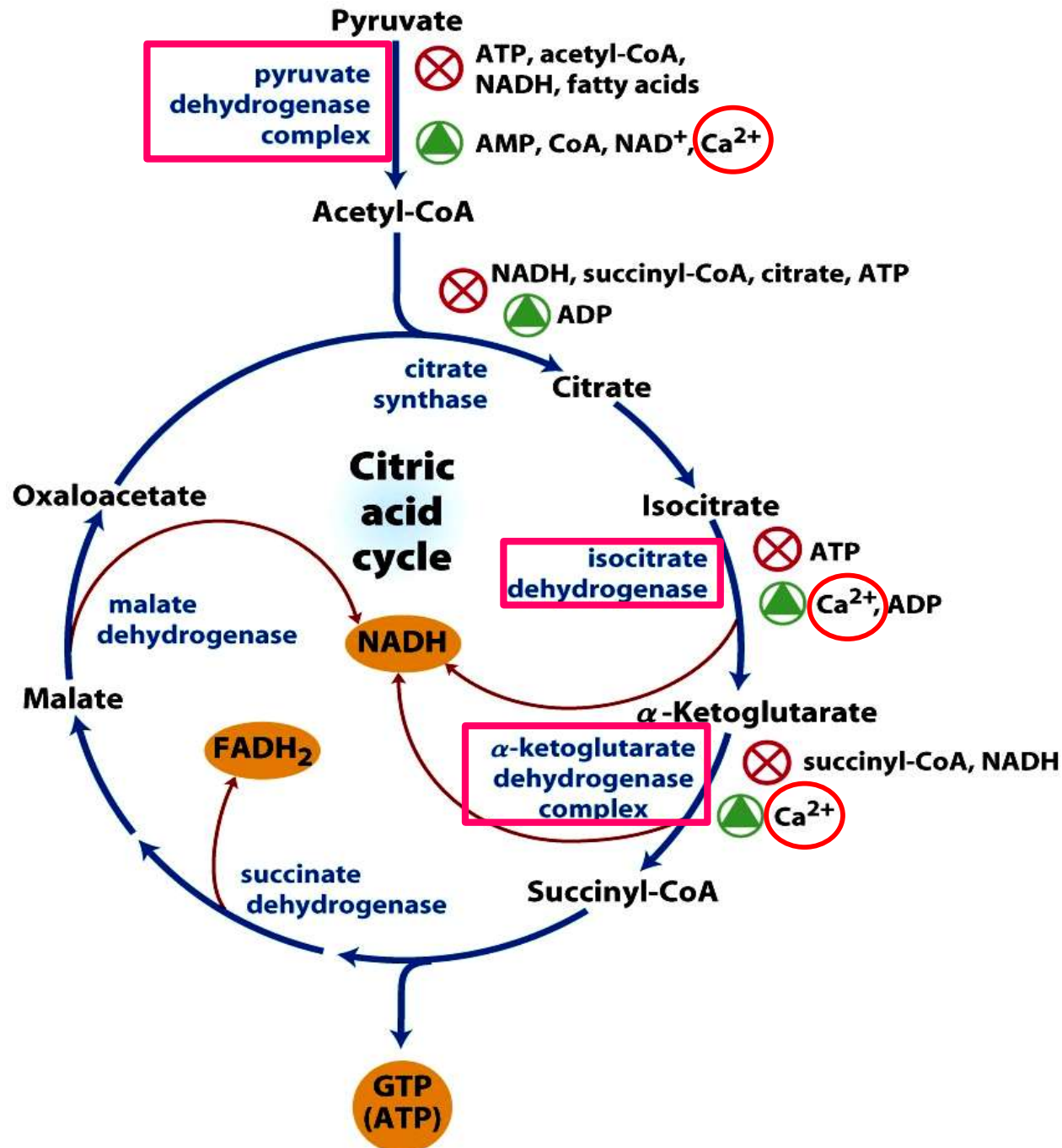


Nel **MUSCOLO**...

Ruolo del Calcio  
intracellulare ....

l'aumento della  $[Ca^{2+}]$   
citoplasmatico innesca la  
contrazione muscolare e  
segnala un aumento  
della richiesta di ATP,

Vengono attivate la  
piruvato deidrogenasi,  
l'isocitrato-deidrogenasi ,  
l' $\alpha$ -cheto glutarato  
deidrogenasi





# Cosa abbiamo imparato in questa lezione....

- ✓ Le vitamine del complesso B sono particolarmente importanti per la funzionalità del ciclo
- ✓ Carboidrati, lipidi e proteine alimentano il ciclo
- ✓ La regolazione del ciclo è collegata all'innesco della contrazione (livello di  $\text{Ca}^{2+}$  citosol) e alla durata dell'esercizio (livelli di ATP, ADP)



## ***Materiale didattico di supporto***

---

- Materiale delle lezioni sarà reperibile nel minisito dell'insegnamento; esso è utile come traccia degli argomenti svolti, ma non sostituisce il libro di testo
- Piattaforma on line Moodle: approfondimenti e test di autovalutazione

**Raccomandazione importante:** Il materiale delle lezioni è per USO PERSONALE dello studente iscritto al corso di Biochimica per le Scienze Motorie UniFE ed è fatto divieto di diffonderlo in qualsiasi maniera, potendo contenere immagini/filmati per i quali valgono i diritti di copyright.