

Come visto nell'articolo sulla [glicolisi](#), l'evoluzione ha scelto il glucosio come fonte energetica di gran parte degli organismi. Questo, tramite il pathway glicolitico, viene processato per ottenere due molecole di piruvato con un guadagno di 2 ATP, determinando che quindi la glicolisi non sia un metabolismo a scopo energetico. Infatti, per produrre energia, vi è la **respirazione cellulare**: l'insieme di reazioni che producono CO<sub>2</sub> e ATP consumando l'ossigeno.

**La respirazione cellulare si divide in tre fasi principali:**

1. Ossidazione di molecole organiche in Acetil-CoA
2. Ciclo di Krebs, o dell'acido citrico
3. Fosforilazione ossidativa

Tutte e tre avvengono nei mitocondri in cui sono trasportati tramite trasporto attivo secondario. In questo articolo ci occuperemo delle prime due.

### **Decarbossilazione ossidativa**

La prima fase consiste della decarbossilazione del piruvato. È una reazione irreversibile dato il  $\Delta G$  molto negativo e porta alla formazione di 1 NADH e 1 Acetil-CoA. La *piruvato deidrogenasi* è il complesso enzimatico che catalizza l'intera reazione.

**Questo è formato da tre enzimi presenti in quantità variabili a seconda dell'organismo considerato:**

- piruvato deidrogenasi (E1)
- diidrolipoil transacetilasi (E2)
- diidrolipoil deidrogenasi (E3)

**Oltre questi ci sono 5 cofattori fondamentali:**

- tiamina pirofosfato
- FAD
- NAD
- coenzima A
- lipoato

Come prima tappa il carbonio 1 del piruvato decarbossila e rilascia CO<sub>2</sub>, il gruppo acetilico restante lega la tiamina pirofosfato come gruppo idrossietilico, il gruppo

carbonilico viene ridotto. Nella seconda tappa tale gruppo viene nuovamente ossidato e gli elettroni riducono il ponte disolfuro del lipoato presente sull'E2 formando due gruppi tiolici(SH). L'acetato viene esterificato con uno dei due gruppi e poi trans esterificato con il CoA formando l'acetil-Coa. Il complesso E3 ossida i gruppi tiolici del lipoato riducendo prima il FAD e poi il NAD e ristabilendo il ponte disolfuro. Ovviamente, essendo formatesi 2 molecole di piruvato al termine della glicolisi, la reazione avviene per entrambi i piruvati.

### Ciclo di Krebs

Il ciclo dell'acido citrico è caratterizzato da 8 tappe, anch'esso non è prettamente energetico, ma prepara i trasportatori di elettroni alla fosforilazione ossidativa.

#### Prima tappa

Il gruppo acetilico dell'Acetil-CoA lega il carbonio 2 dell'ossalacetato formando il citrato. L'enzima catalizzante è la *citrato sintasi* e la reazione è altamente esoergonica,  $\Delta G = -32,2 \text{ KJ/mol}$ . La reazione è una condensazione di Claisen, idrolisi di un H<sub>2</sub>O, e l'energia rilasciata è necessaria affinché il ciclo proceda a destra in quanto la concentrazione di ossalacetato è molto bassa.

#### Seconda tappa

Viene catalizzata da una liasi chiamata *aconitasi*. Questo trasferisce il gruppo ossidrilico presente sul carbonio 3 al carbonio 4 e l'idrogeno di quest'ultimo al primo formando iso-citrato. La reazione passa tramite un intermedio detto cis-aconitato caratterizzato da un doppio legame tra i due carboni e la formazione con successiva idrolisi di una molecola di acqua.

#### Terza tappa

Il gruppo carbossilico legato al carbonio 3 decarbossila e il gruppo ossidrilico sul carbonio 4 viene ossidato per mezzo della *isocitrato deidrogenasi*, formando  $\alpha$ -chetoglutarato. La reazione è fortemente esoergonica e un NAD<sup>+</sup> viene ridotto.

#### Quarta tappa

Decarbossilazione del carbonio 5, un coenzima A si lega al carbonio 4 e si forma un NADH, con l'ossido-riduzione tra il gruppo tiolico del coenzima e un NAD<sup>+</sup>. Il complesso catalizzatore è l' *$\alpha$ -chetoglutarato deidrogenasi*. Alla fine si forma succinil-CoA.

#### Quinta tappa

È catalizzata dalla *succinil-CoA sintetasi* ed è molto importante perché è l'unica tappa in cui viene prodotto un nucleotide diverso dall'ATP. Tale enzima separa il CoA dal succinil-CoA sostituendolo con un fosfato libero. Verrà quindi rilasciato il succinato e il gruppo fosfato legherà un GDP per formare una molecola di GTP.

### Sesta tappa

Il succinato viene ossidato nei carboni 2 e 3 formando un doppio legame tra i due con la formazione di un FADH<sub>2</sub>. L'enzima è la *succinato deidrogenasi* e la molecola formata è il fumarato.

### Settima tappa

Il doppio legame viene idratato tramite la *fumarasi* formando L-malato. L'enzima è altamente stereospecifico e l'isomero che può formarsi è solo il "trans L".

### Ottava tappa

Il gruppo ossidrilico viene ossidato dalla *malato deidrogenasi* formando nuovamente ossalacetato e un NADH.

### Riassumendo

Nel ciclo di Krebs si ottengono 3 NADH, 1 FADH<sub>2</sub>, 1 GTP e 2 CO<sub>2</sub>. Ovviamente il ciclo avviene per entrambe le molecole di piruvato quindi tali prodotti vanno moltiplicati per 2: 6 NADH, 2 FADH<sub>2</sub>, 2GTP, 4 CO<sub>2</sub>.

**Il ciclo, detto tale in quanto si autorifornisce, è regolato dalle concentrazioni di ATP:** se questo si trova in grandi quantità inibisce l'azione di alcuni enzimi quali la piruvato deidrogenasi, la citrato sintasi, l'isocitrato deidrogenasi e l' $\alpha$ -chetoglutarato deidrogenasi. L'AMP invece stimola allostericamente il funzionamento di tali enzimi. Il ciclo di Krebs è molto importante in quanto alcuni dei suoi intermedi non terminano il ciclo, ma vengono utilizzati per altri pathways. Ad esempio l' $\alpha$ -chetoglutarato è importante nella regolazione del glutammato mediata dalle transaminasi. Tali reazioni sono dette **cataplerotiche**. Le reazioni che invece riforniscono il ciclo sono dette **anaplerotiche**.

**Attenzione:** I nostri PDF a volte non contengono tutto il materiale presente nell'articolo originale o potrebbero non essere aggiornati.

Articolo completo: <http://www.biopills.net/articoli/ripassiamo-aiuto-studio/biochimica/il-ciclo-di-krebs/>