

Ciclo di Krebs

Una panoramica del ciclo dell'acido ciclico

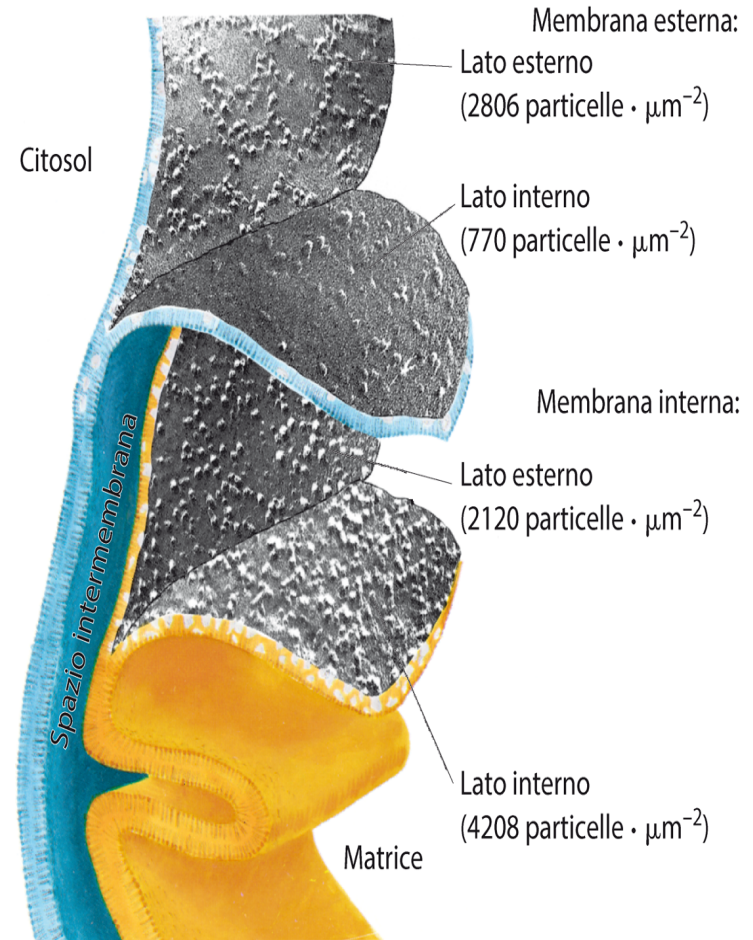
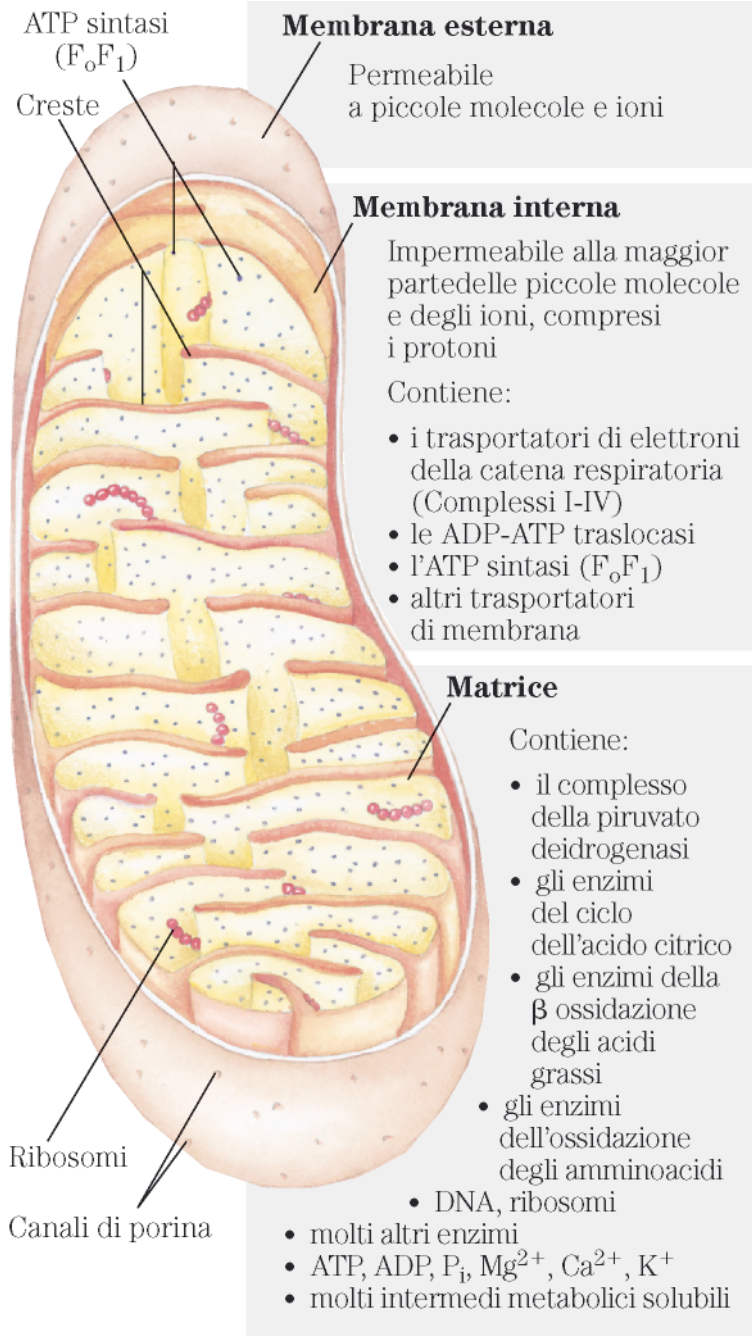
Concetti chiave

- Il ciclo dell'acido citrico, o ciclo di Krebs, o ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA), è un processo catalitico a 8 tappe che converte i gruppi acetile derivati dai carboidrati, dagli acidi grassi e dagli amminoacidi in CO_2 , producendo NADH, FADH_2 e GTP (energia metabolica).
- Il ciclo dell'acido citrico è una via metabolica **strettamente aerobica** che si svolge nella matrice mitocondriale.
- Il ciclo dell'acido citrico inizia con la condensazione dell'acetil-CoA con l'ossalacetato per formare il citrato. Al termine del ciclo l'ossalacetato viene rigenerato. Delle quattro reazioni di ossidazione, due avvengono con concomitante decarbossilazione e comportano la formazione di 3 molecole di NADH, una di FADH_2 . Inoltre una molecola di GTP viene sintetizzata attraverso una reazione di fosforilazione a livello del substrato.

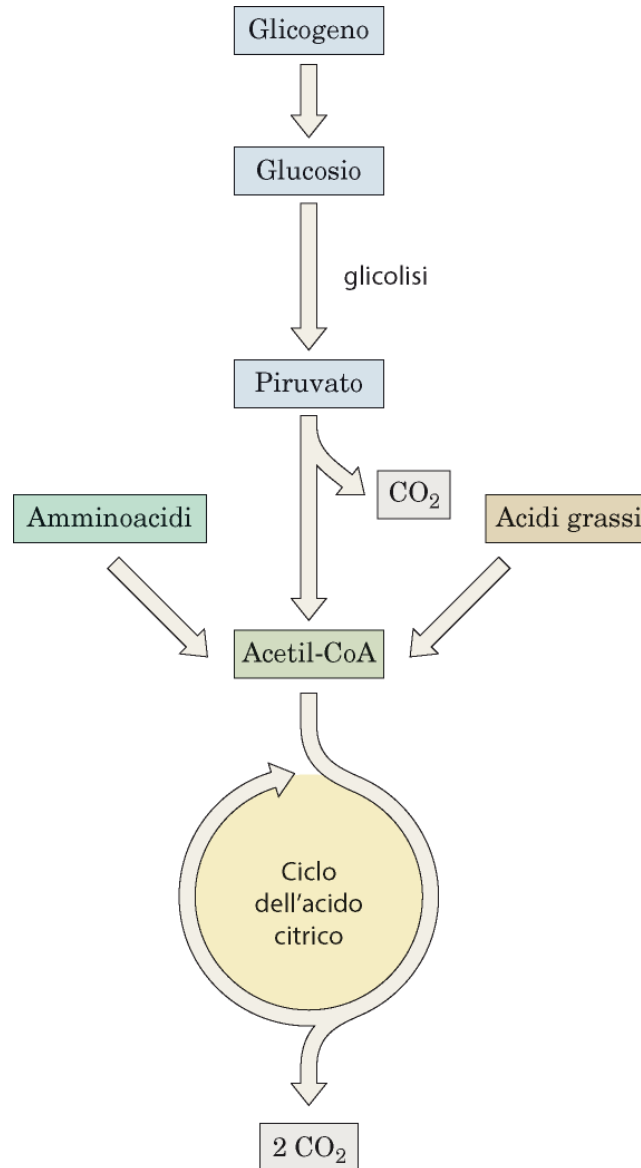
Il mitocondrio

Concetti chiave

- Una membrana interna altamente ripiegata e molto ricca in proteine separa la matrice mitocondriale dalla membrana esterna.
- La membrana interna è impermeabile a NADH, FADH₂, acetil-CoA, acidi grassi e all'ossalacetato. È invece permeabile a O₂, CO₂, H₂O e NH₃.
- Le proteine di trasporto sono necessarie per importare nei mitocondri equivalenti riducenti (i.e., malato), ADP e P_i, piruvato e citrato.



Schema generale del metabolismo ossidativo dei carburanti metabolici



La sintesi dell'acetil-CoA

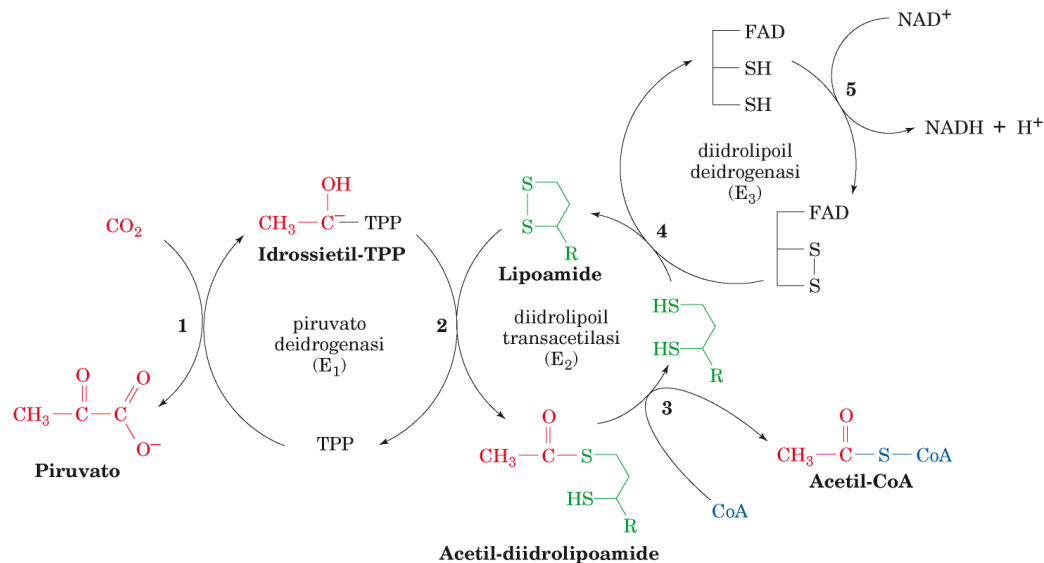
Concetti chiave

- La piruvato deidrogenasi è un complesso multienzimatico che catalizza una reazione in cinque fasi in cui il piruvato rilascia CO_2 e il rimanente gruppo acetile viene legato al coenzima A.
- La sequenza di reazioni richiede i cofattori TPP, lipoamide, coenzima A, FAD e NAD^+ .

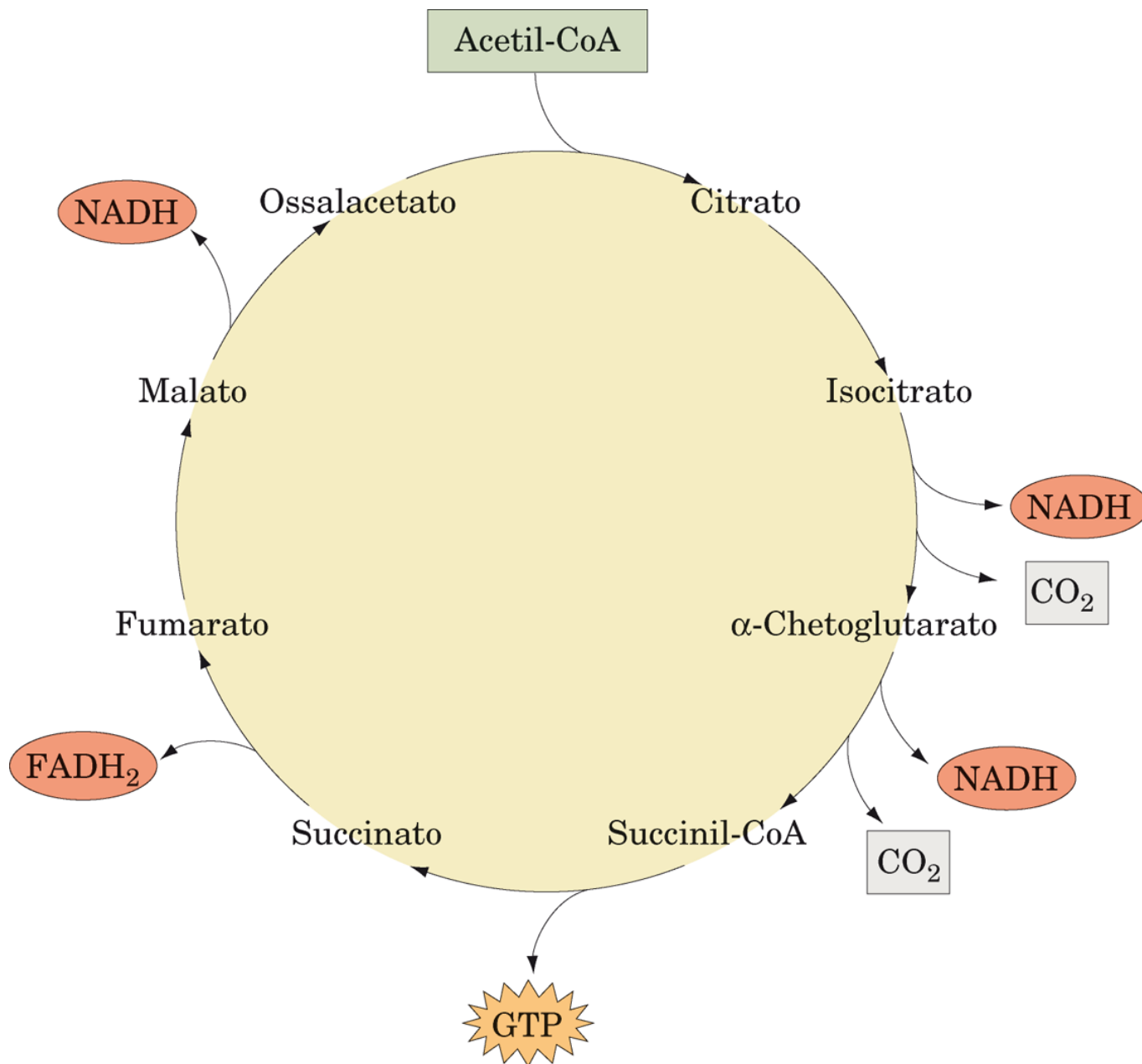
I cofattori del complesso della PDH

TABELLA 17.1 I coenzimi e i gruppi prostetici della piruvato deidrogenasi

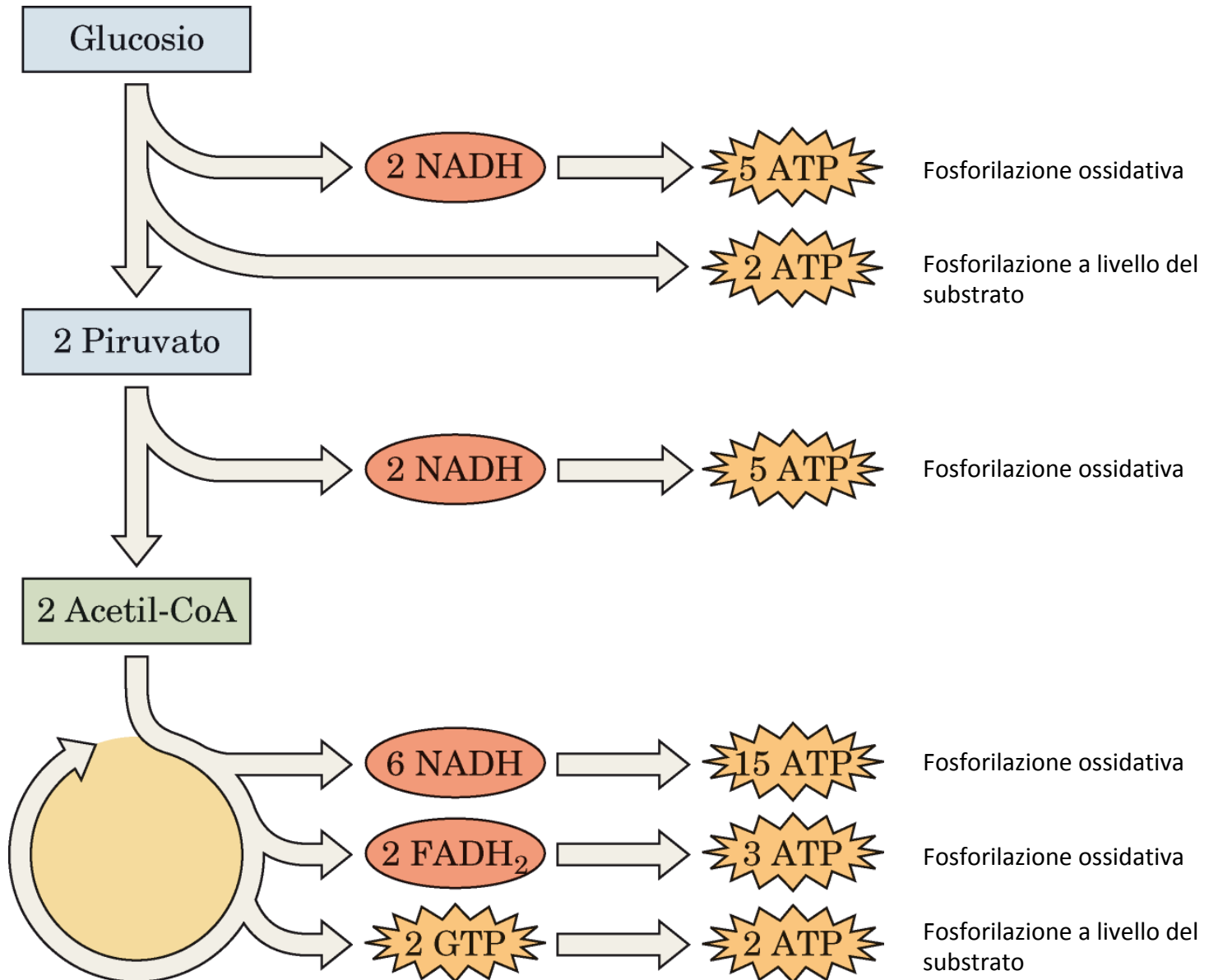
Cofattore	Posizione	Funzione
Tiamina pirofosfato (TPP)	Legato a E ₁	Decarbossila il piruvato, producendo un idrossietil-TPP carbanione
Acido lipoico	Legato covalentemente a un residuo di Lys di E ₂ (lipoamide)	Accetta l'idrossietil carbanione dal TPP sotto forma di gruppo acetilico
Coenzima A (CoA)	Substrato per E ₂	Accetta il gruppo acetilico dalla lipoamide
Flavina adenina dinucleotide (FAD)	Legato a E ₃	Ridotto dalla lipoamide
Nicotinamide adenina dinucleotide (NAD ⁺)	Substrato per E ₃	Ridotto dal FADH ₂



I prodotti del ciclo dell'acido citrico



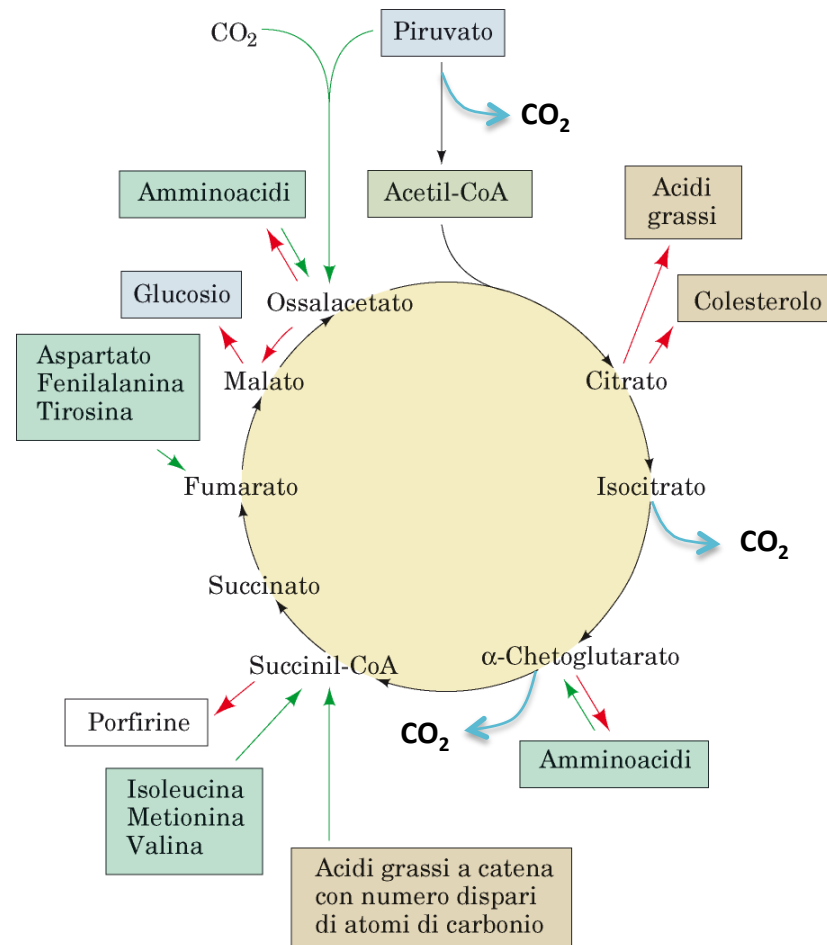
Gli elettroni vengono convogliati nella sintesi di ATP



Le reazioni correlate al ciclo dell'acido citrico

Concetti chiave

- Il ciclo dell'acido citrico fornisce i metaboliti per la gluconeogenesi, la sintesi degli acidi grassi e la sintesi degli amminoacidi.
- Gli intermedi del ciclo dell'acido citrico possono essere riforniti da altre vie metaboliche.
- I vertebrati non possono convertire gli acidi grassi, o l'acetato prodotto da questi ultimi o dalla deidrogenazione dell'acido piruvico, in carboidrati.



La regolazione del ciclo dell'acido citrico

Concetti chiave

- Il fabbisogno energetico regola il ciclo dell'acido citrico agendo a livello delle tre tappe fortemente esoergoniche del ciclo: citrato sintasi, isocitrato deidrogenasi e alfa-chetoglutarato deidrogenasi.
- I meccanismi di controllo dipendono dalla disponibilità dei substrati, dall'inibizione da parte dei prodotti, dalle modificazioni covalenti e dagli effetti allosterici.
- Il ciclo di Krebs è regolato all'interno del mitocondrio dallo stato energetico ($[ATP]/[ADP]$) della cellula. L'attività globale dipende dalla disponibilità di NAD^+ e FAD (coenzimi redox ossidati) per le reazioni di deidrogenazione. Questa disponibilità dipende, a sua volta, dalla velocità di ossidazione dei coenzimi redox ridotti ($NADH$ e $FADH_2$) nella fosforilazione ossidativa, che è in stretta relazione al rapporto $[ATP]/[ADP]$.

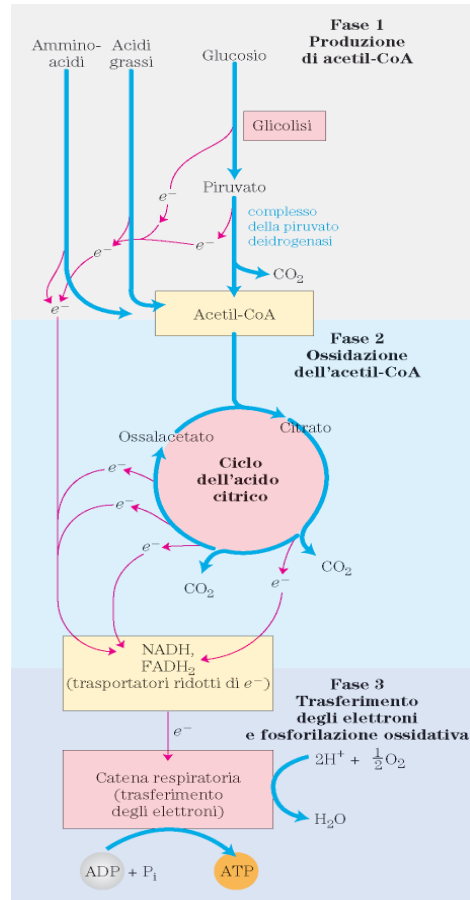
3 enzimi funzionano in condizioni lontane dall'equilibrio

TABELLA 17.2 Variazioni standard di energia libera (ΔG°) e variazioni di energia libera fisiologica (ΔG) delle reazioni del ciclo dell'acido citrico

Reazione	Enzima	ΔG° (kJ · mol ⁻¹)	ΔG (kJ · mol ⁻¹)
1	Citrato sintasi	-31,5	Negativo
2	Aconitasi	~5	~0
3	Isocitrato deidrogenasi	-21	Negativo
4	Complesso multienzimatico dell' α -chetoglutarato deidrogenasi	-33	Negativo
5	Succinil-CoA sintetasi	-2,1	~0
6	Succinato deidrogenasi	+6	~0
7	Fumarasi	-3,4	~0
8	Malato deidrogenasi	+29,7	~0

La velocità del ciclo di Krebs dipende dalla velocità di consumo dell'ATP

L'ossigeno (O_2) non partecipa direttamente al ciclo dell'acido citrico. Tuttavia, il ciclo opera soltanto in condizioni aerobiche perché il NAD^+ e il FAD possono venire rigenerati nei mitocondri soltanto mediante il trasferimento di elettroni all'ossigeno molecolare. Mentre la glicolisi si può svolgere sia in modo aerobico che anaerobico, il ciclo dell'acido citrico è strettamente aerobico.



Il ciclo TCA è regolato all'interno del mitocondrio dallo stato energetico ($[ATP]/[ADP]$) e dal livello dei trasportatori di elettroni in forma ridotta ($NADH$ e $FADH_2$). I principali enzimi sottoposti a controllo sono la citrato sintasi, l'isocitrato deidrogenasi e l'alfa-chetoglutarato deidrogenasi (le tappe esoergoniche del ciclo).