

# **Ciclo di Krebs**

# Una panoramica del ciclo dell'acido ciclico

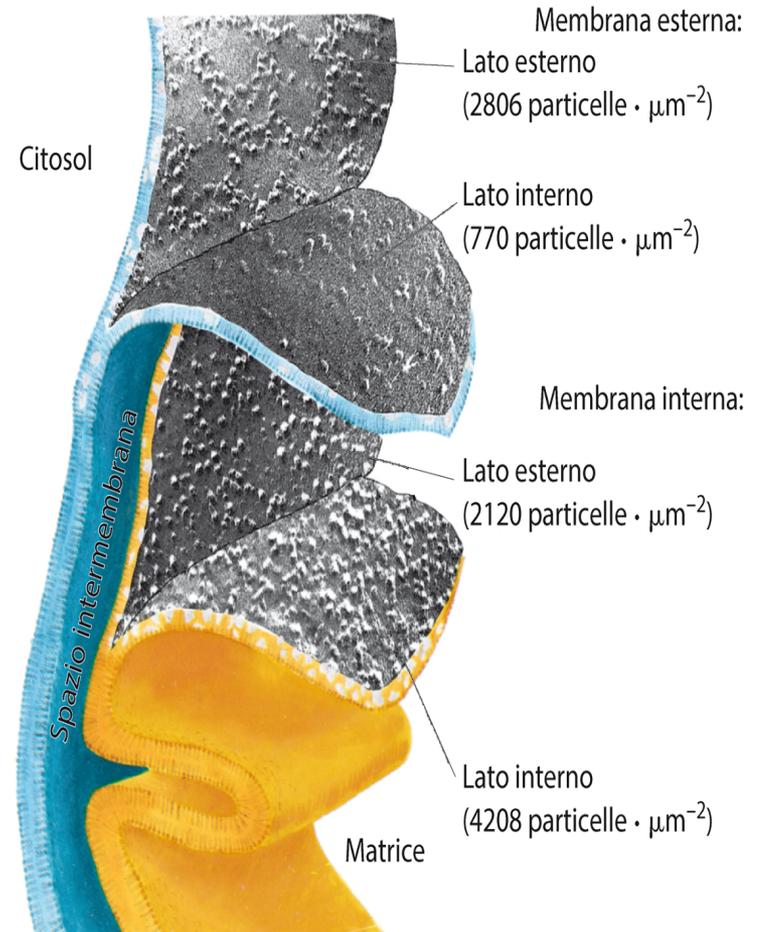
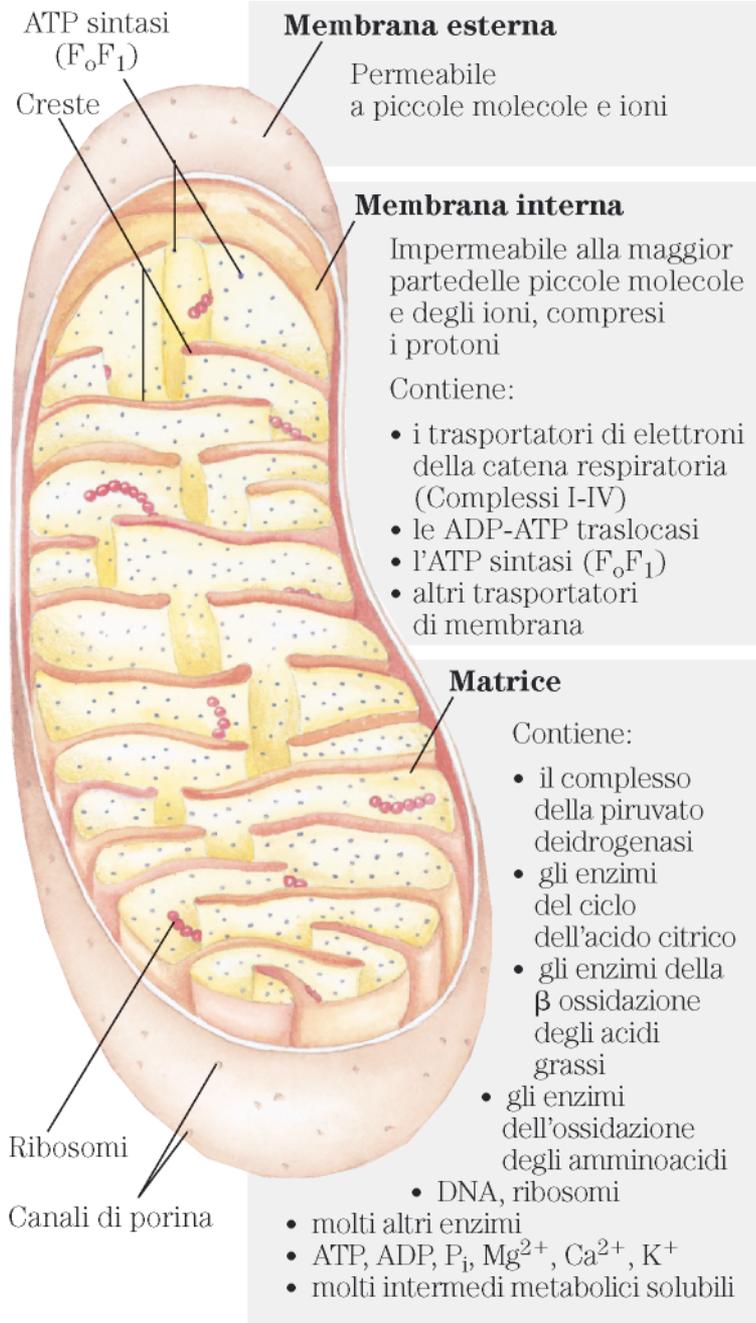
## Concetti chiave

- 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  $\text{CO}_2$ , producendo NADH,  $\text{FADH}_2$  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  $\text{FADH}_2$ . Inoltre una molecola di GTP viene sintetizzata attraverso una reazione di fosforilazione a livello del substrato.

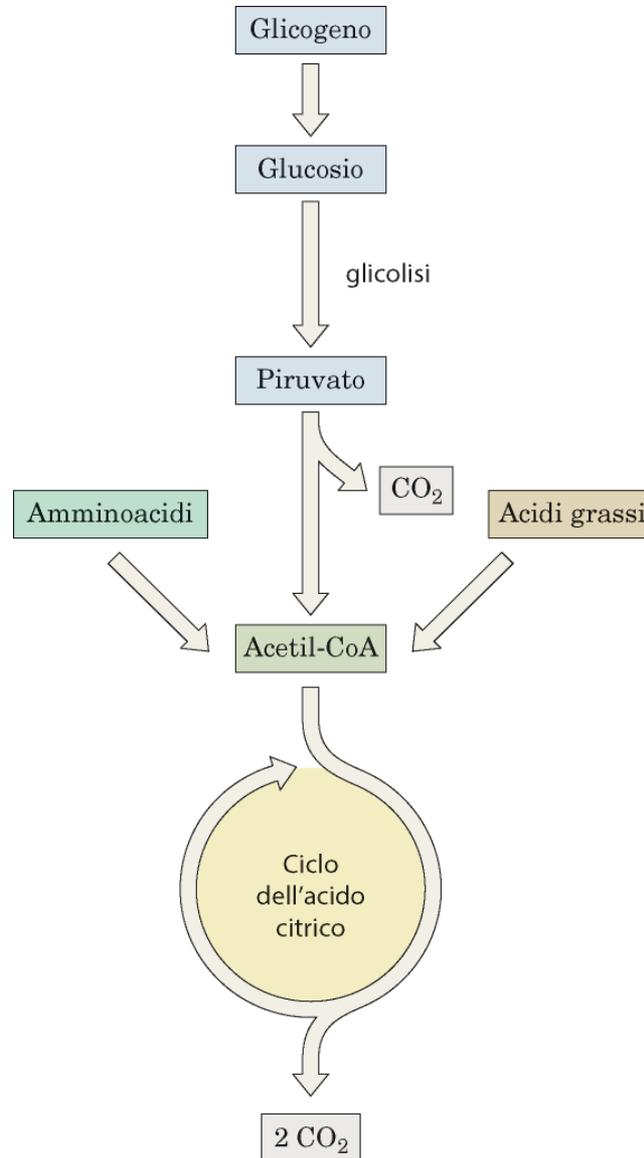
# Il mitocondrio

## 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, FADH<sub>2</sub>, acetil-CoA, acidi grassi e all'ossalacetato. È invece permeabile a O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O e NH<sub>3</sub>.
- Le proteine di trasporto sono necessarie per importare nei mitocondri equivalenti riducenti (i.e., malato), ADP e P<sub>i</sub>, piruvato e citrato.



# Schema generale del metabolismo ossidativo dei carburanti metabolici



# La sintesi dell'acetil-CoA

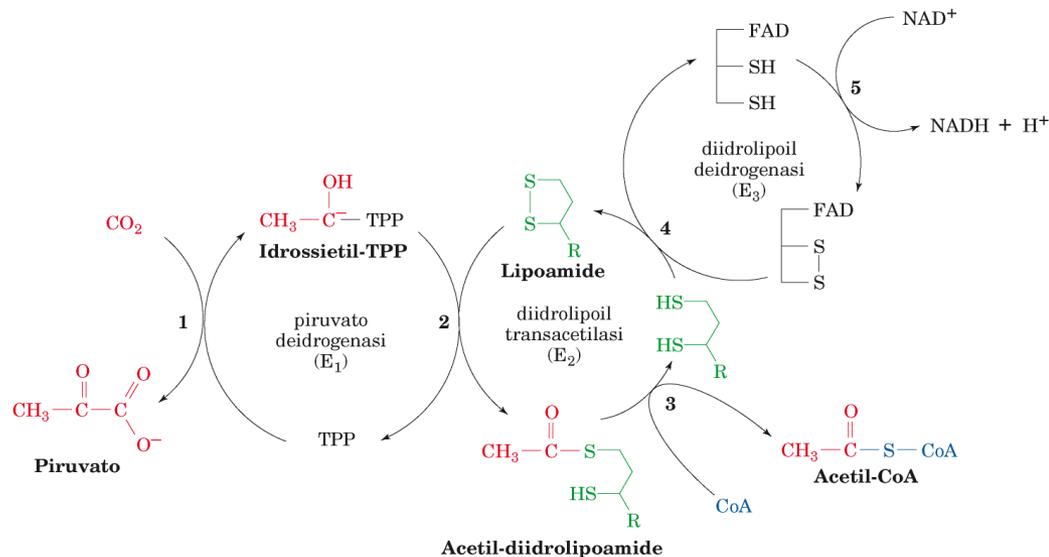
## Concetti chiave

- La piruvato deidrogenasi è un complesso multienzimatico che catalizza una reazione in cinque fasi in cui il piruvato rilascia  $\text{CO}_2$  e il rimanente gruppo acetile viene legato al coenzima A.
- La sequenza di reazioni richiede i cofattori TPP, lipoamide, coenzima A, FAD e  $\text{NAD}^+$ .

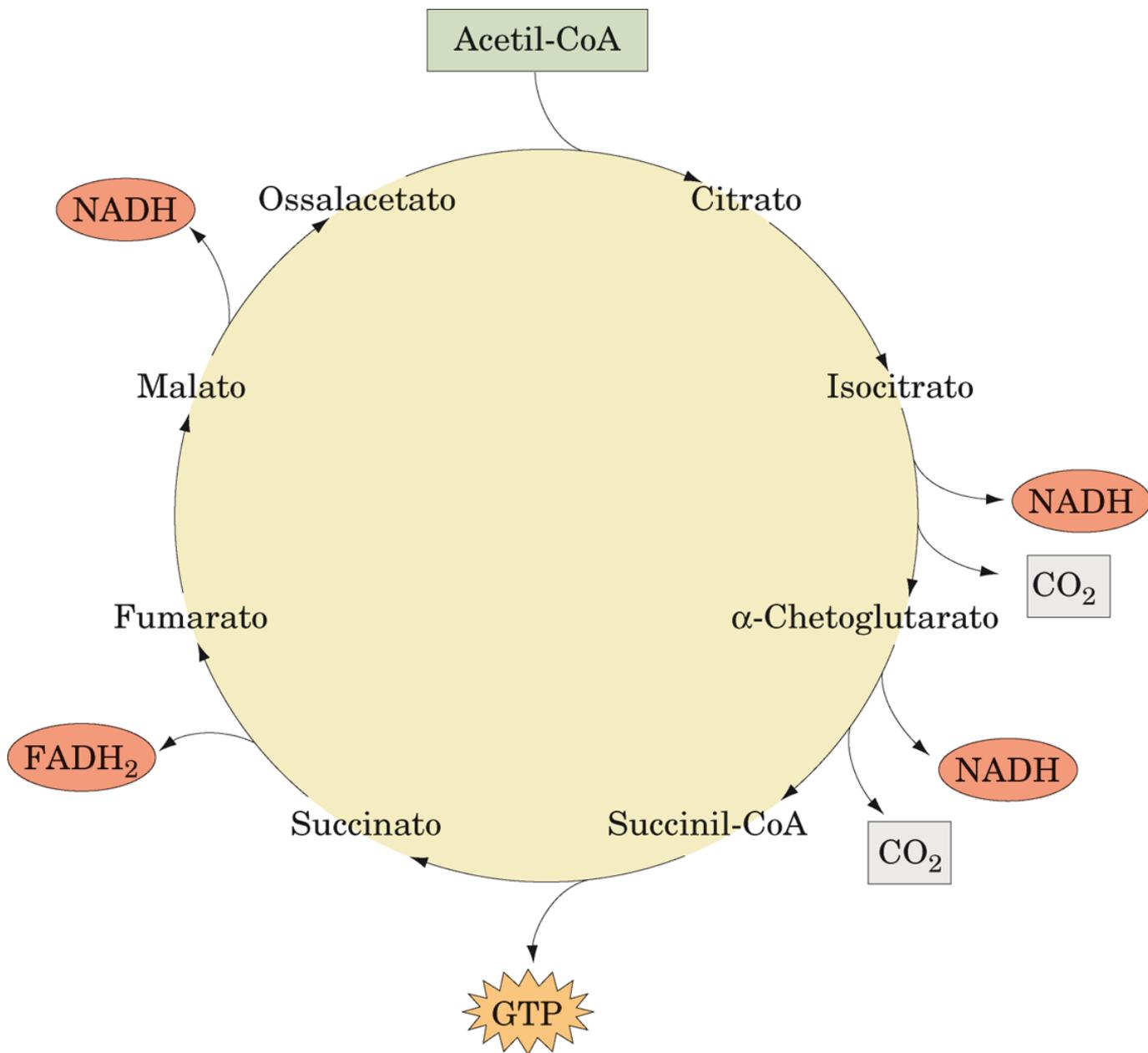
# I cofattori del complesso della PDH

TABELLA 17.1 I coenzimi e i gruppi prostetici della piruvato deidrogenasi

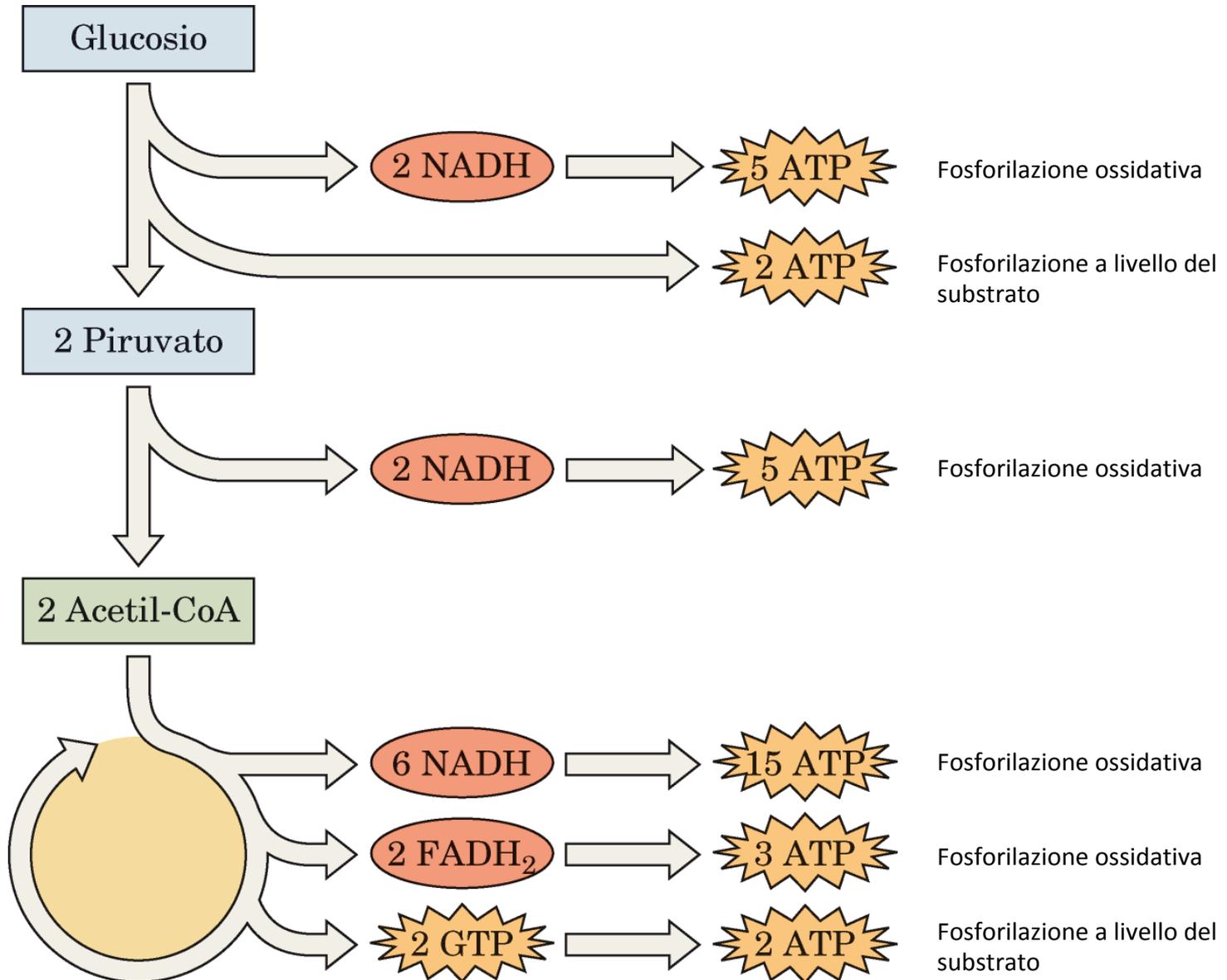
Cofattore	Posizione	Funzione
Tiamina pirofosfato (TPP)	Legato a E <sub>1</sub>	Decarbossila il piruvato, producendo un idrossietil-TPP carbanione
Acido lipoico	Legato covalentemente a un residuo di Lys di E <sub>2</sub> (lipoamide)	Accetta l'idrossietil carbanione dal TPP sotto forma di gruppo acetilico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



# I prodotti del ciclo dell'acido citrico



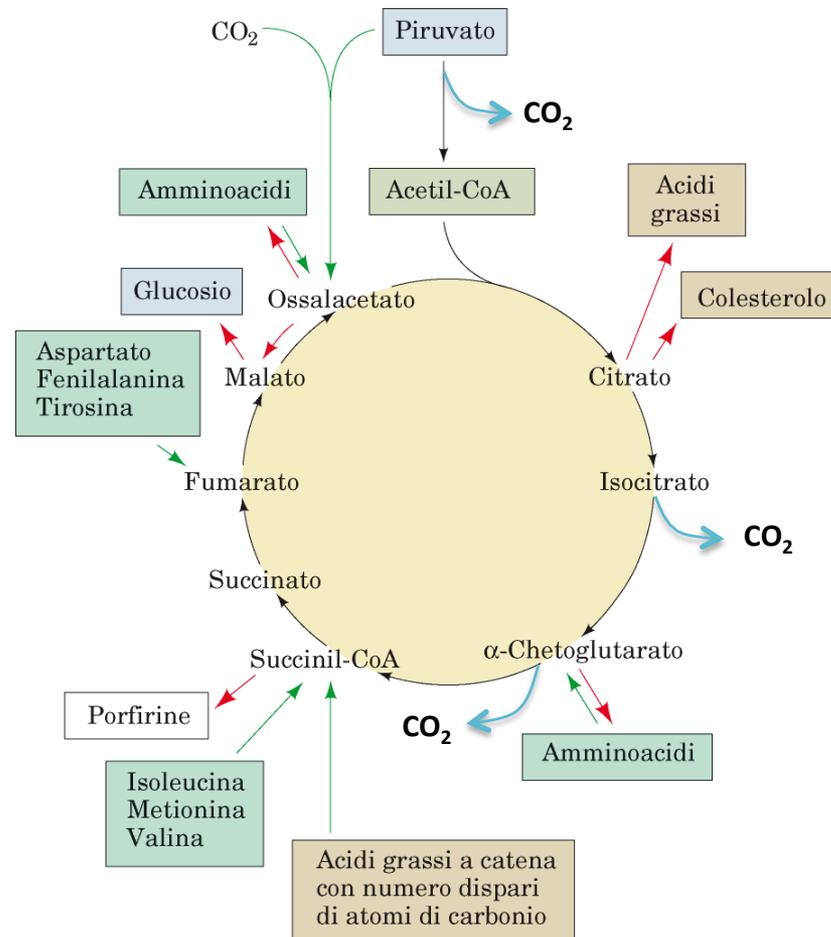
# Gli elettroni vengono convogliati nella sintesi di ATP



# 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  $[ATP]/[ADP]$ .

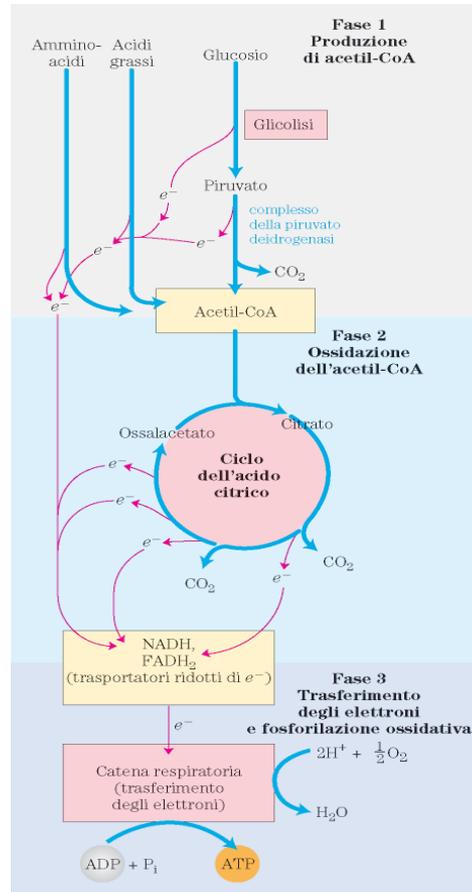
# 3 enzimi funzionano in condizioni lontane dall'equilibrio

TABELLA 17.2 Variazioni standard di energia libera ( $\Delta G^{\circ'}$ ) e variazioni di energia libera fisiologica ( $\Delta G$ ) delle reazioni del ciclo dell'acido citrico

Reazione	Enzima	$\Delta G^{\circ'}$ (kJ · mol <sup>-1</sup> )	$\Delta G$ (kJ · mol <sup>-1</sup> )
1	Citrato sintasi	-31,5	Negativo
2	Aconitasi	~5	~0
3	Isocitrato deidrogenasi	-21	Negativo
4	Complesso multienzimatico dell' $\alpha$ -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).