



Il ciclo dell'acido citrico

Ciclo degli acidi tricarbossilici, Ciclo di Krebs



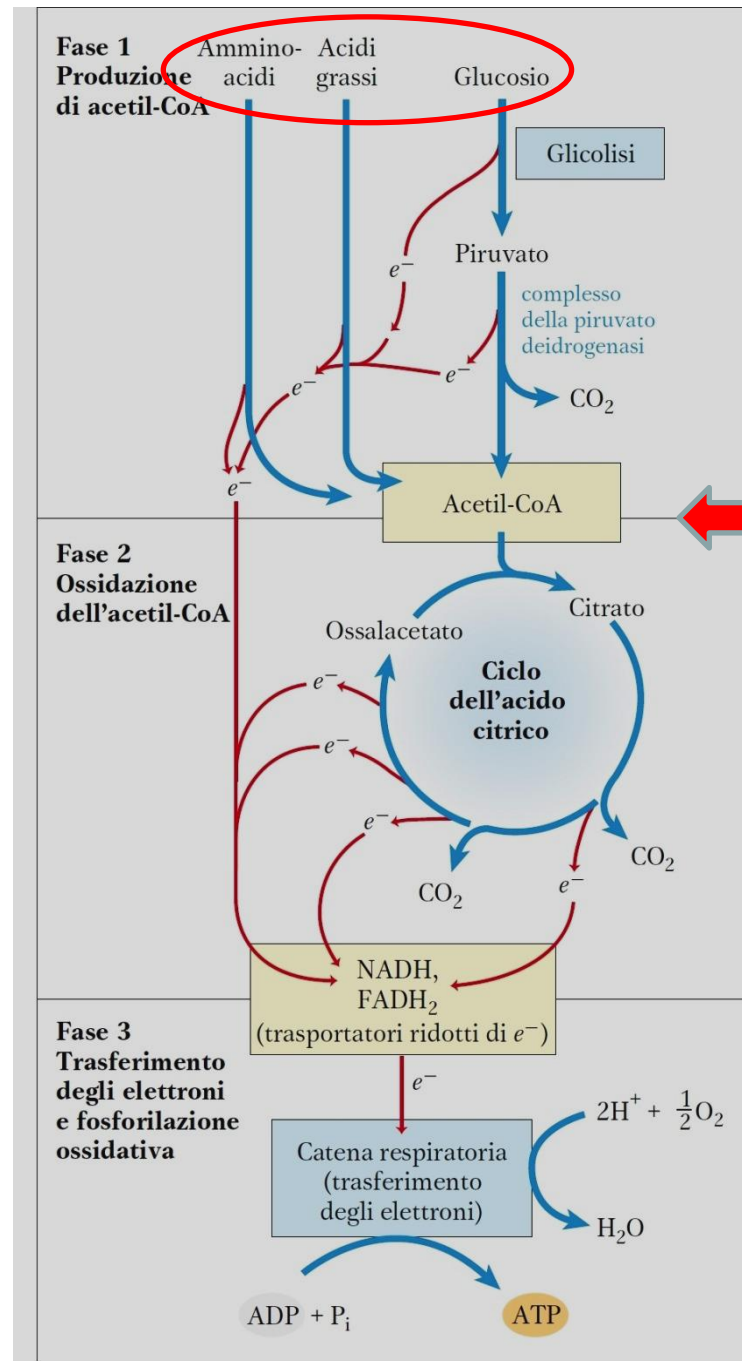
Hans Adolf Krebs è stato un biochimico e medico tedesco naturalizzato britannico, famoso per i suoi studi sul ciclo dell'acido citrico, più conosciuto come ciclo di Krebs, e Premio Nobel per la medicina nel 1953.



Via centrale per il recupero energetico dai metaboliti

8 reazioni

Respirazione cellulare



Nei mitocondri



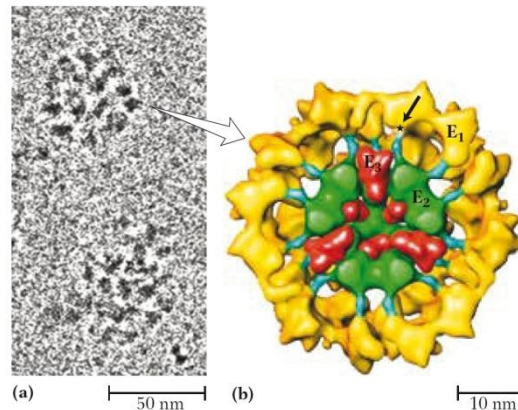
La sintesi dell'aceti-CoA da PIRUVATO passa attraverso la reazione catalizzata dal complesso della piruvato deidrogenasi (5 reazioni):

COMPLESSO MULTIENZIMATICO

-E1: PIRUVATO DEIDROGENASI (TPP)

-E2: DIIDROLIPOIL TRANSACETILASI (acido lipoico; CoA)

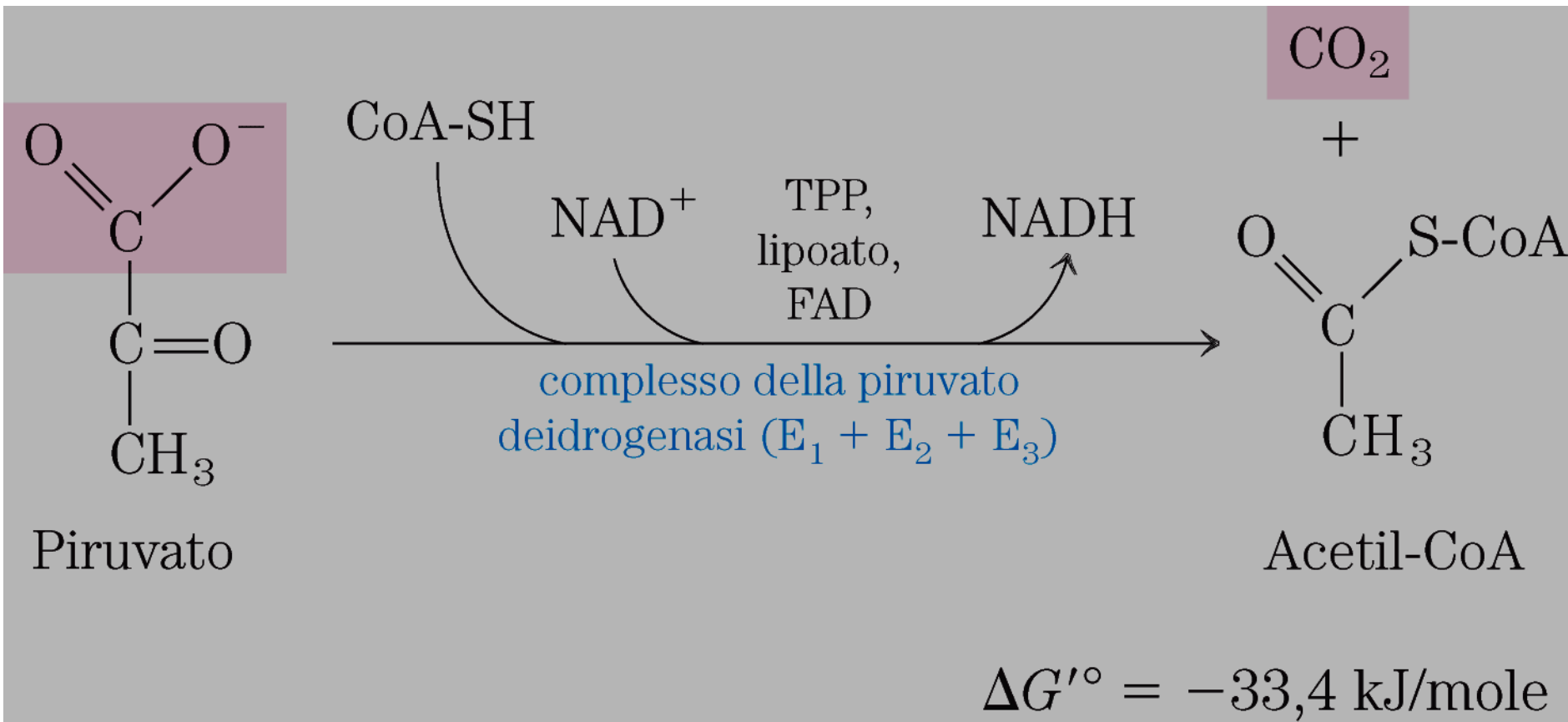
-E3: DIIDROLIPOIL DEIDROGENASI (FAD; NAD)



Presente nella **MATRICE MITOCONDRIALE**

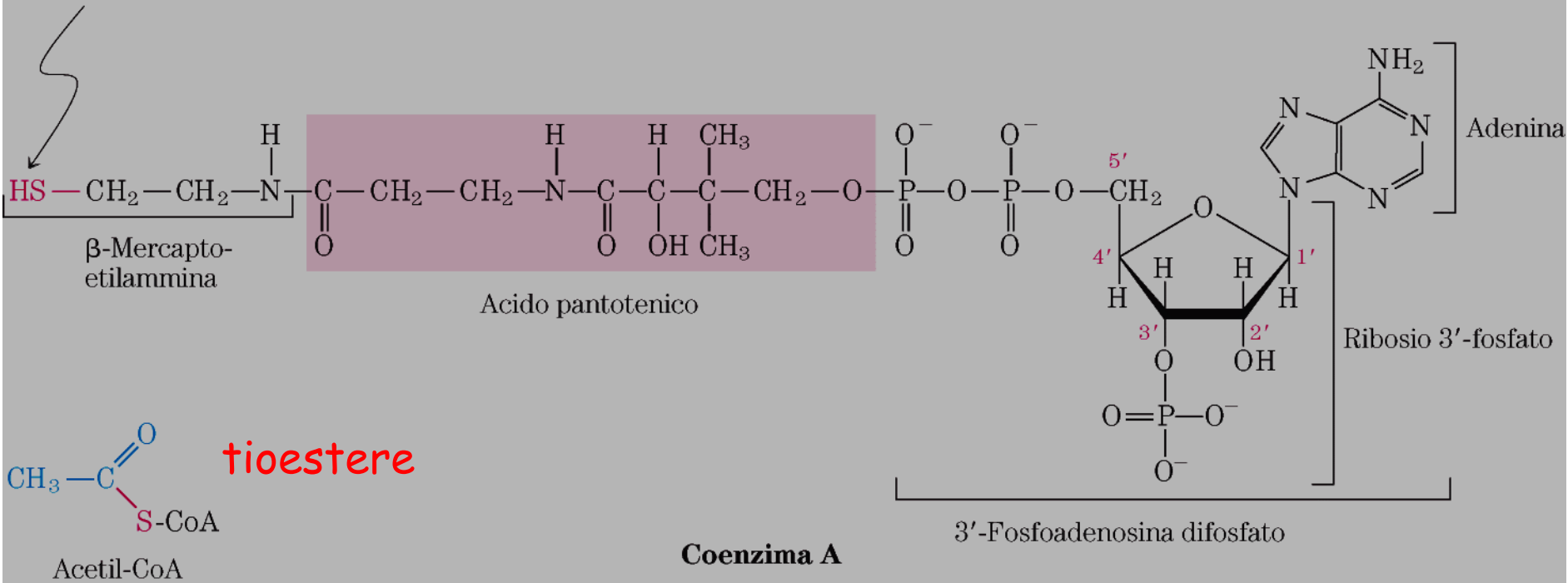


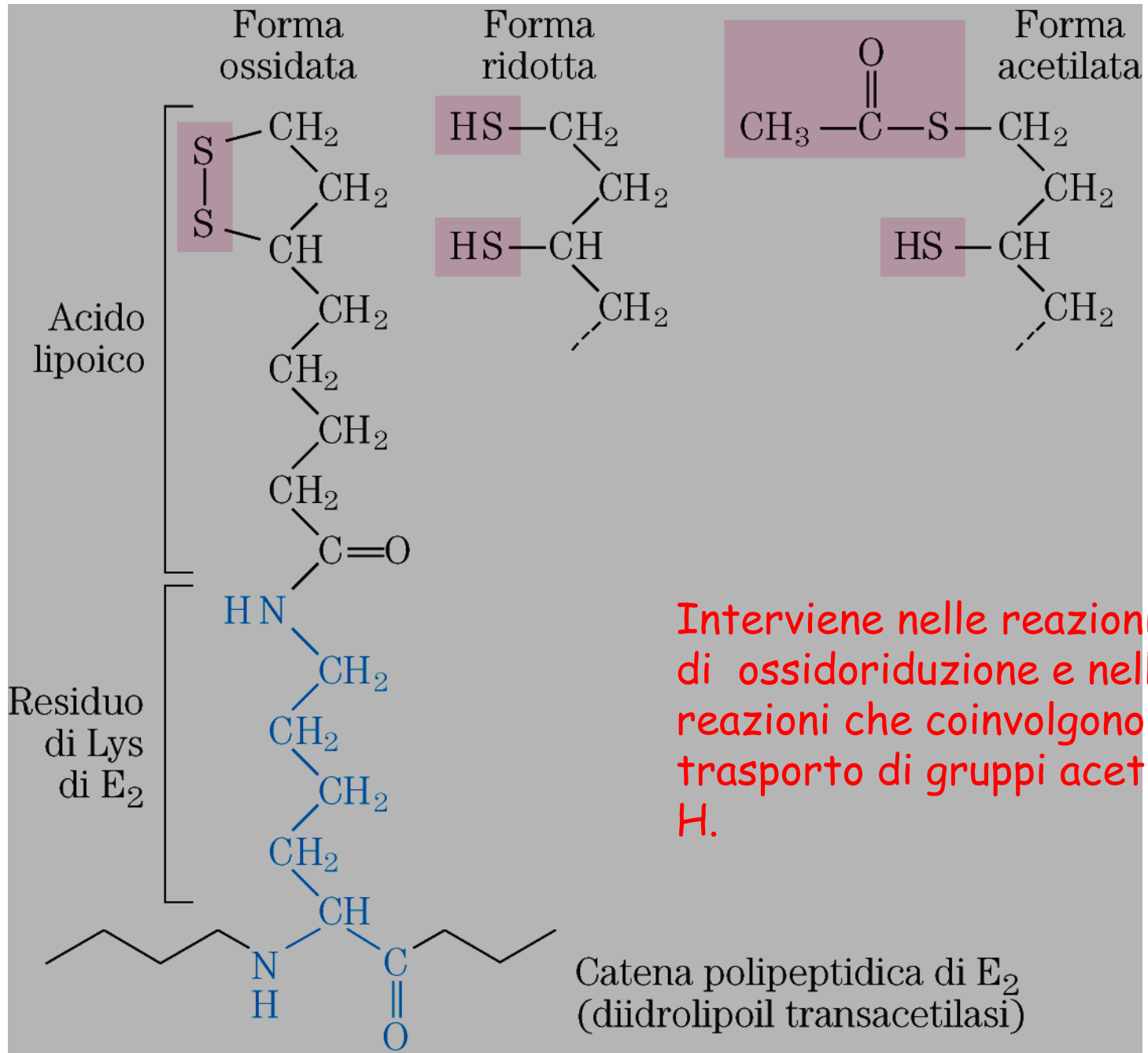
reazione generale catalizzata dal complesso della piruvato deidrogenasi





Gruppo tiolico reattivo

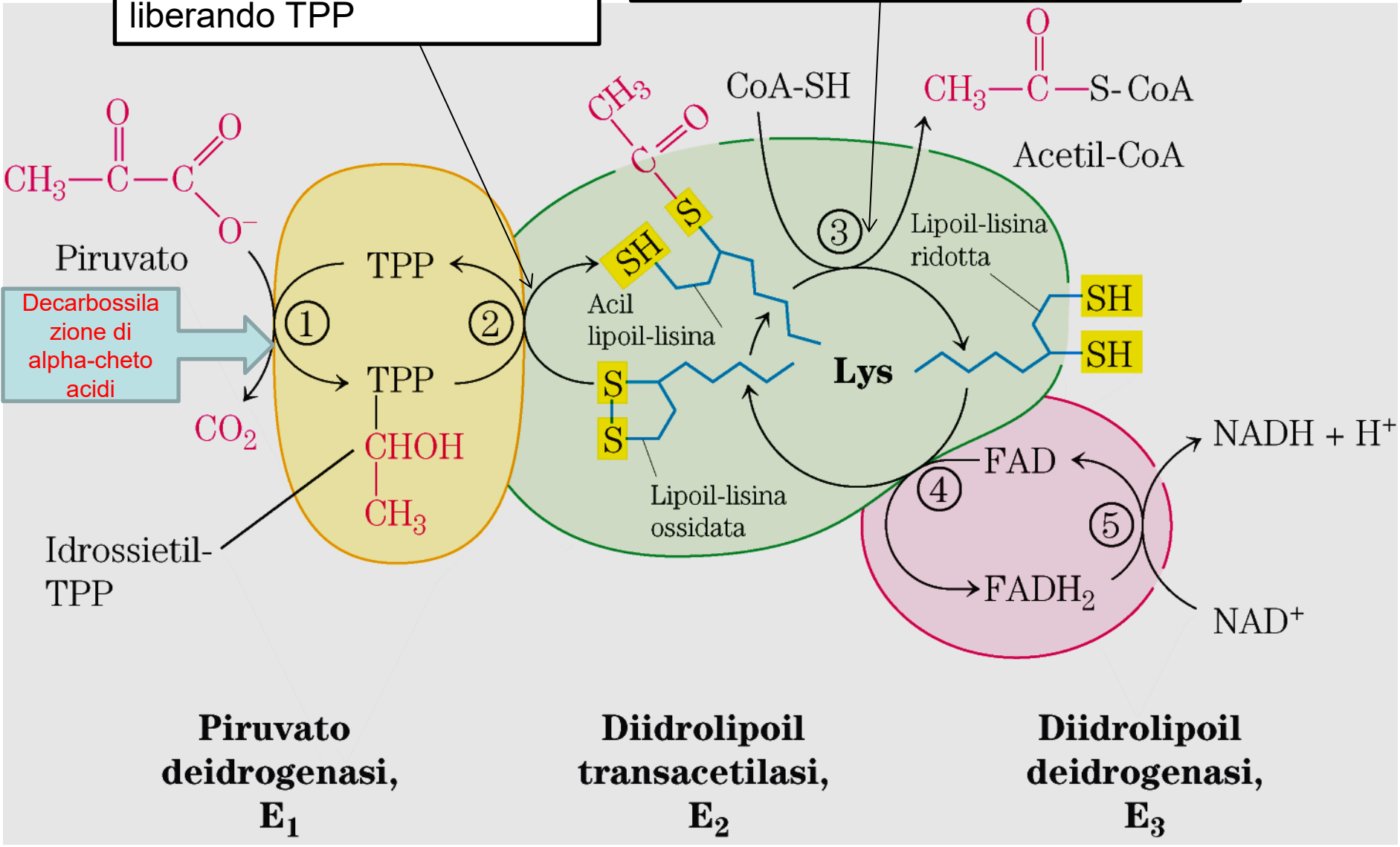






Il derivato idrossietil viene ossidato e trasferito a E2 liberando TPP

E2 catalizza una transesterificazione tra dell'acetile con il CoA

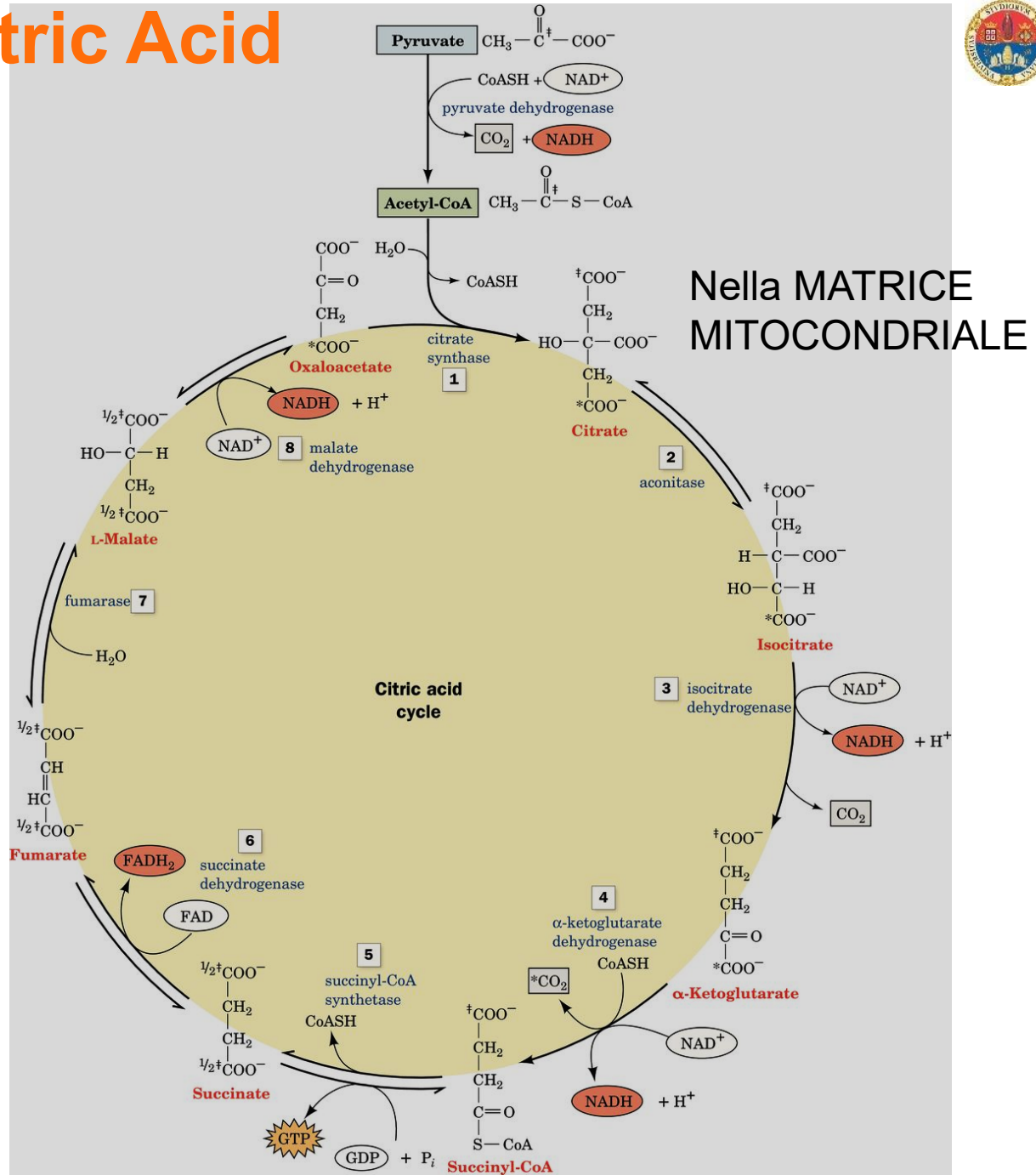


INCANALAMENTO DEI SUBSTRATI

Reactions of Citric Acid Cycle



- The **eight** enzymes of the citric acid cycle catalyze condensation, isomerization, oxidation–reduction, phosphorylation, and hydration reactions.
- **Two** reactions produce CO_2 , **one** reaction produces GTP, and **four** reactions generate the reduced coenzymes NADH or FADH_2 .

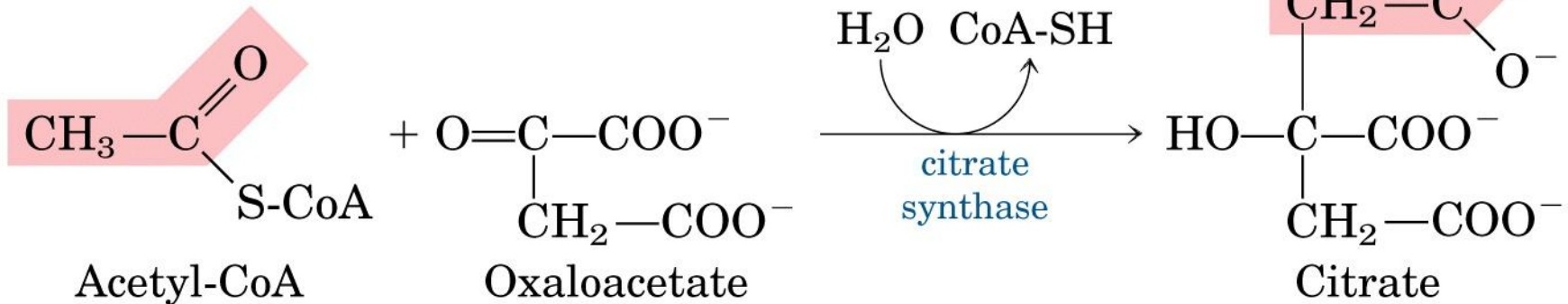




1: FORMAZIONE DEL CITRATO

condensazione dell'acetil CoA e dell'ossalacetato

Primo degli acidi tricarbossilici

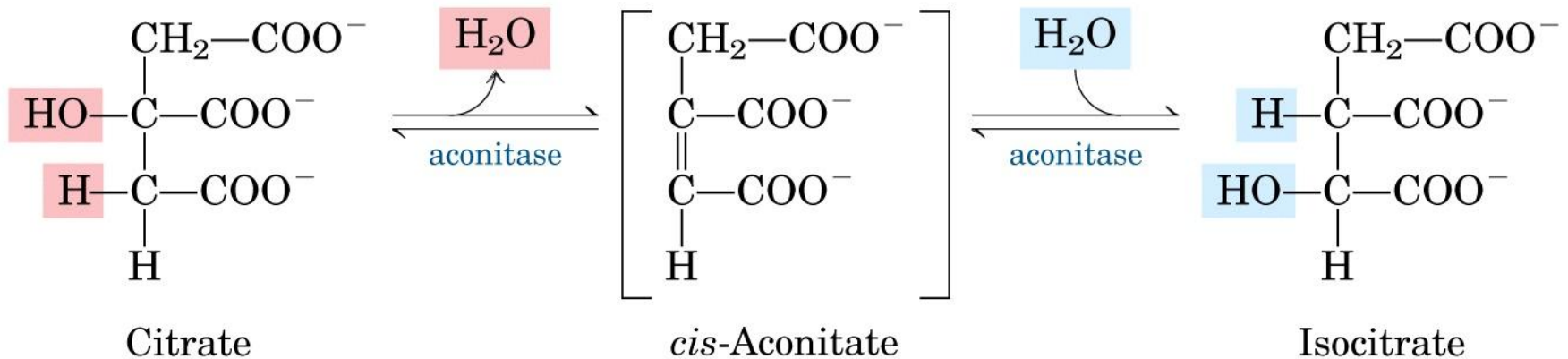


$$\Delta G'^{\circ} = -32.2 \text{ kJ/mol}$$



Dal piruvato, acidi grassi, amminoacidi.

2: ISOMERIZZAZIONE REVERSIBILE DEL CITRATO IN ISOCITRATO



$$\Delta G'^{\circ} = 13.3 \text{ kJ/mol}$$

L'aconitasi contiene un centro Ferro-Zolfo e partecipa anche alla omeostasi del ferro (Enzima «moonlighting» : doppio lavoro)

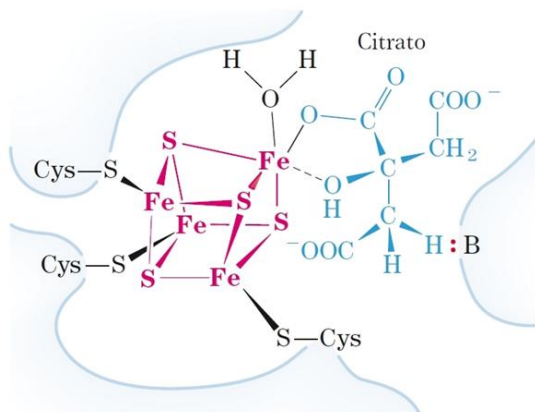
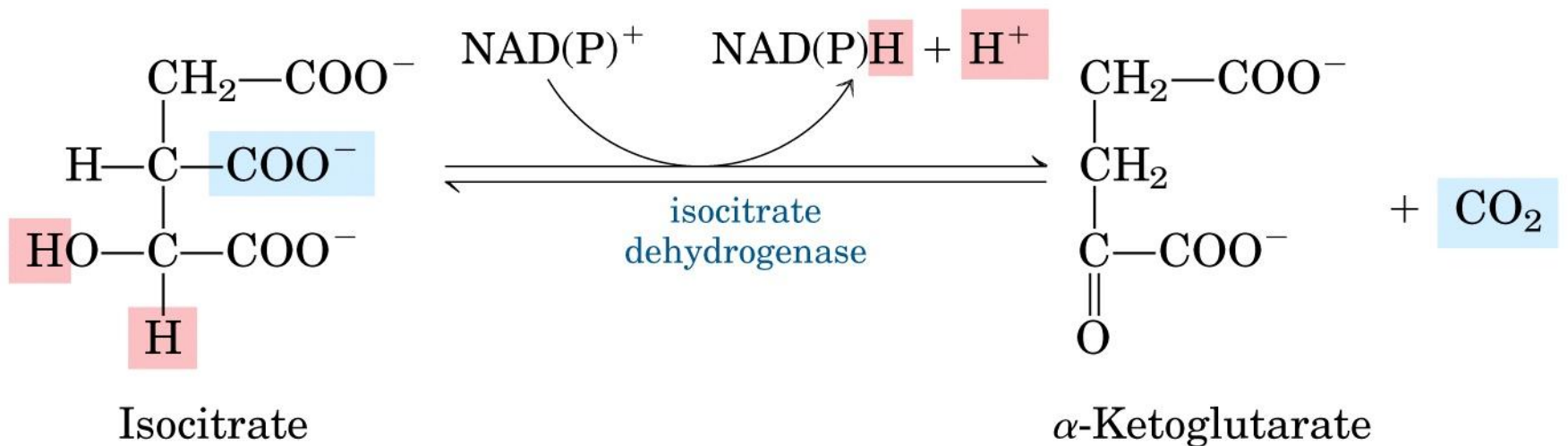


Figura 16.10 Centro ferro-zolfo dell'aconitasi. Il centro ferro-zolfo è in rosso, il citrato in blu. Tre residui di Cys dell'enzima legano tre atomi di ferro; un quarto atomo di ferro è legato a uno dei gruppi carbossilici del citrato e interagisce non covalentemente con un gruppo ossidrilico del citrato (legame tratteggiato). :B rappresenta un residuo basico dell'enzima che aiuta a posizionare il citrato nel sito attivo. Il centro ferro-zolfo è importante sia nel legame col substrato sia nel processo catalitico. Le proprietà generali delle proteine ferro-zolfo sono trattate nel Capitolo 19 (vedi la Figura 19.5).



3: DECARBOSSILAZIONE OSSIDATIVA dell'isocitrato



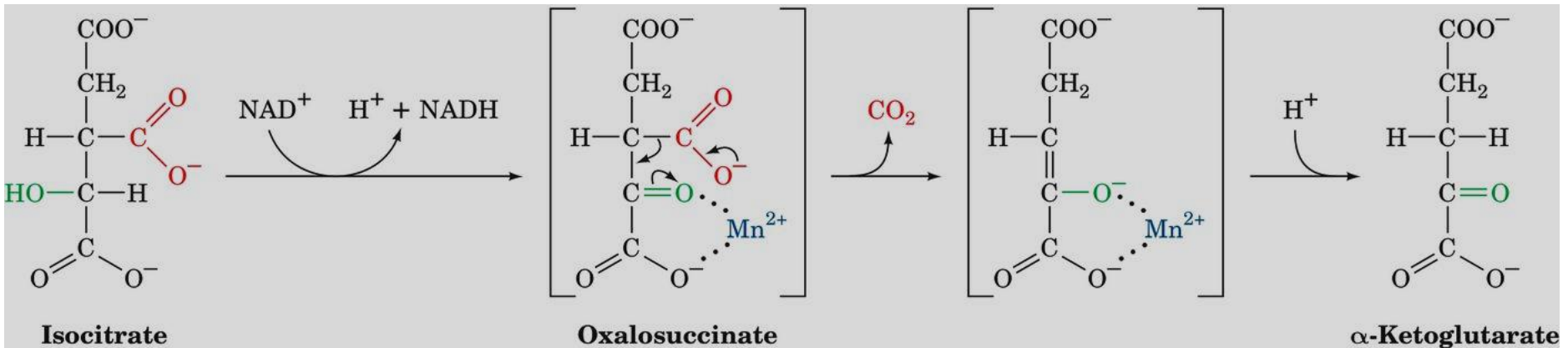
$$\Delta G'^{\circ} = -20.9 \text{ kJ/mol}$$

(Due isozimi nei tessuti dei mammiferi)

NAD: solo nella matrice mitocondriale

NADP: anche nel citosol

Reaction 3: Isocitrate Dehydrogenase Releases 1st CO₂



Ossidazione di un
alcol secondario
a chetone

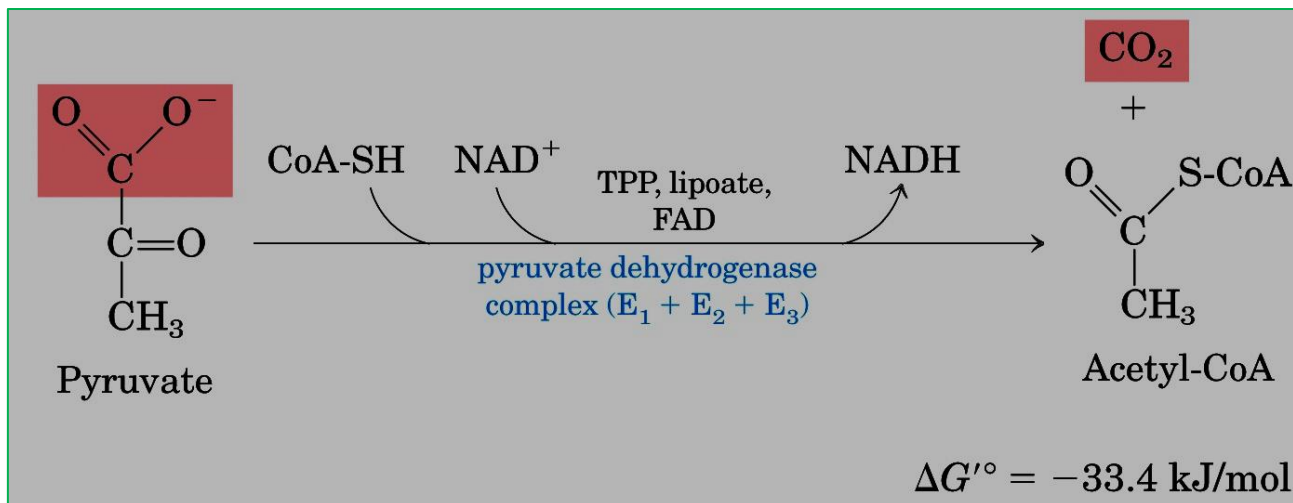
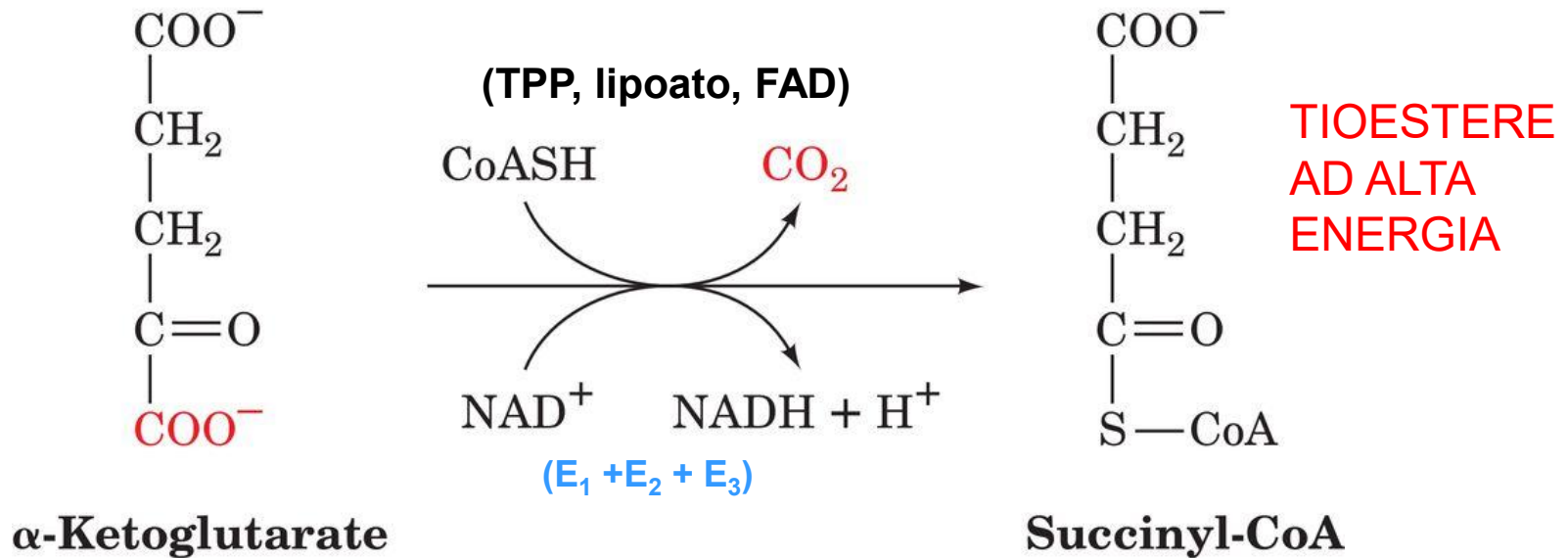
La
decarbossilazione
viene favorita dalla
stabilizzazione
dell'enolo da parte
del Mn²⁺

Il riarrangiamento
dell'intermedio
enolico genera il
prodotto

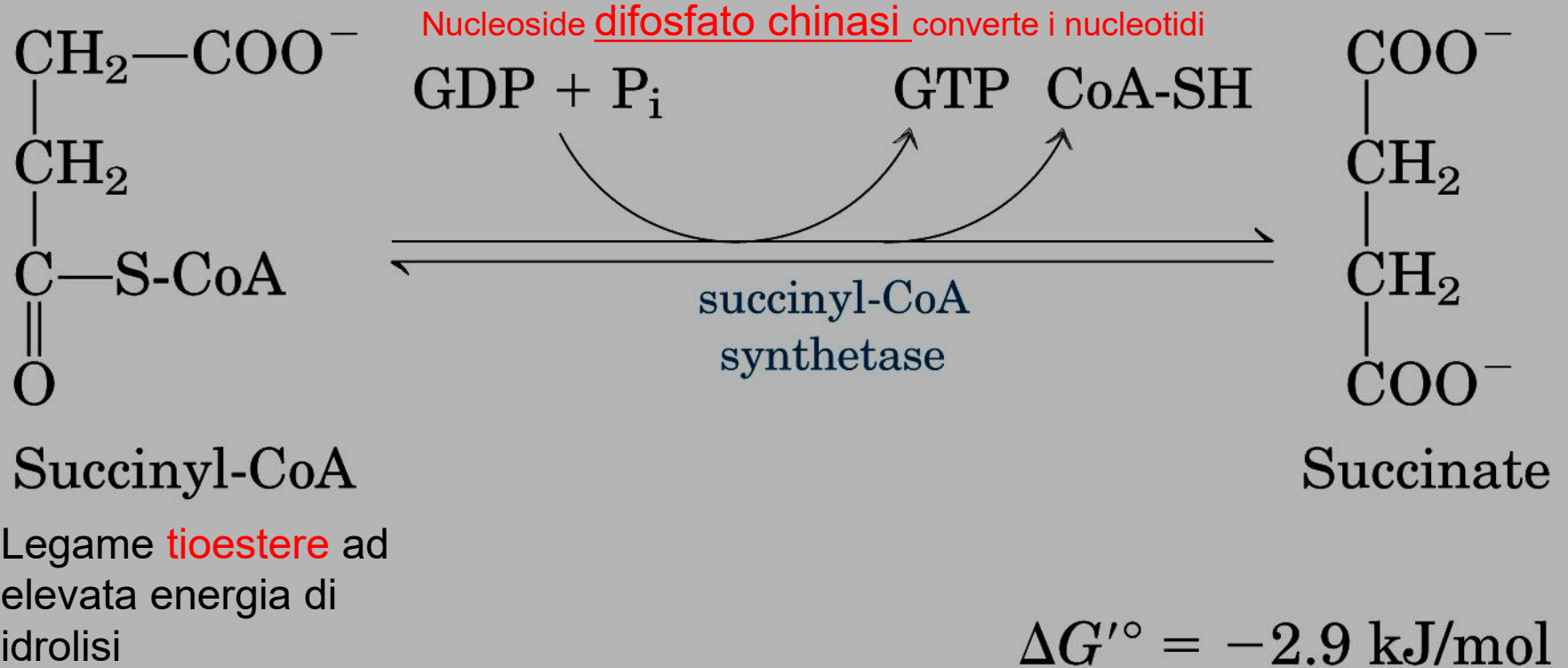


4: DECARBOSSILAZIONE OSSIDATIVA di α -chetoacidi:

α -CHETOGLUTARATO DEIDROGENASI



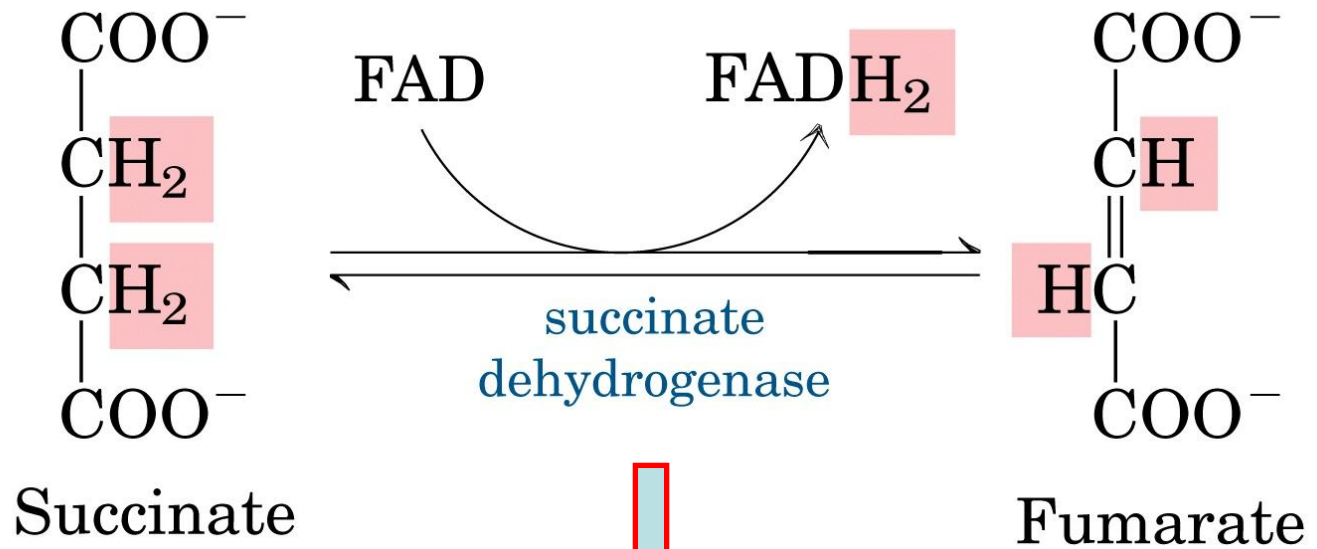
5: Fosforilazione a livello di substrato



L'idrolisi del legame tioestere del succinil-CoA rende possibile la fosforilazione del GDP

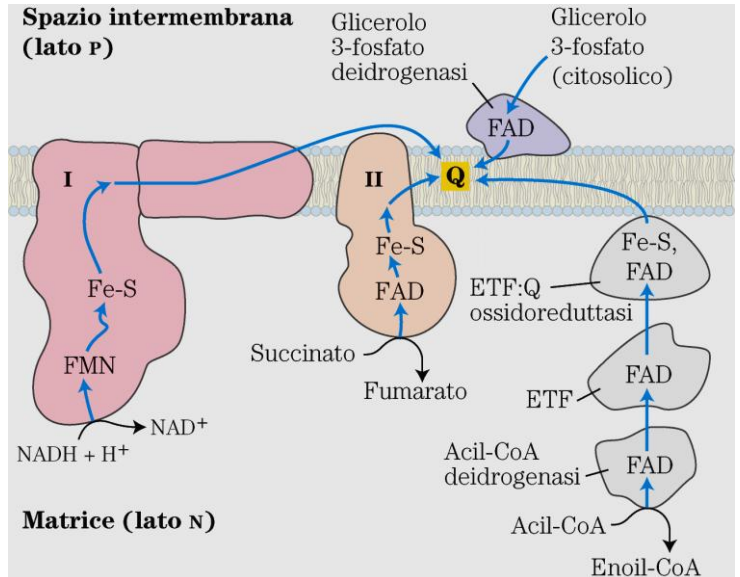


6: LA SUCCINATO DEIDROGENASI GENERA FADH2

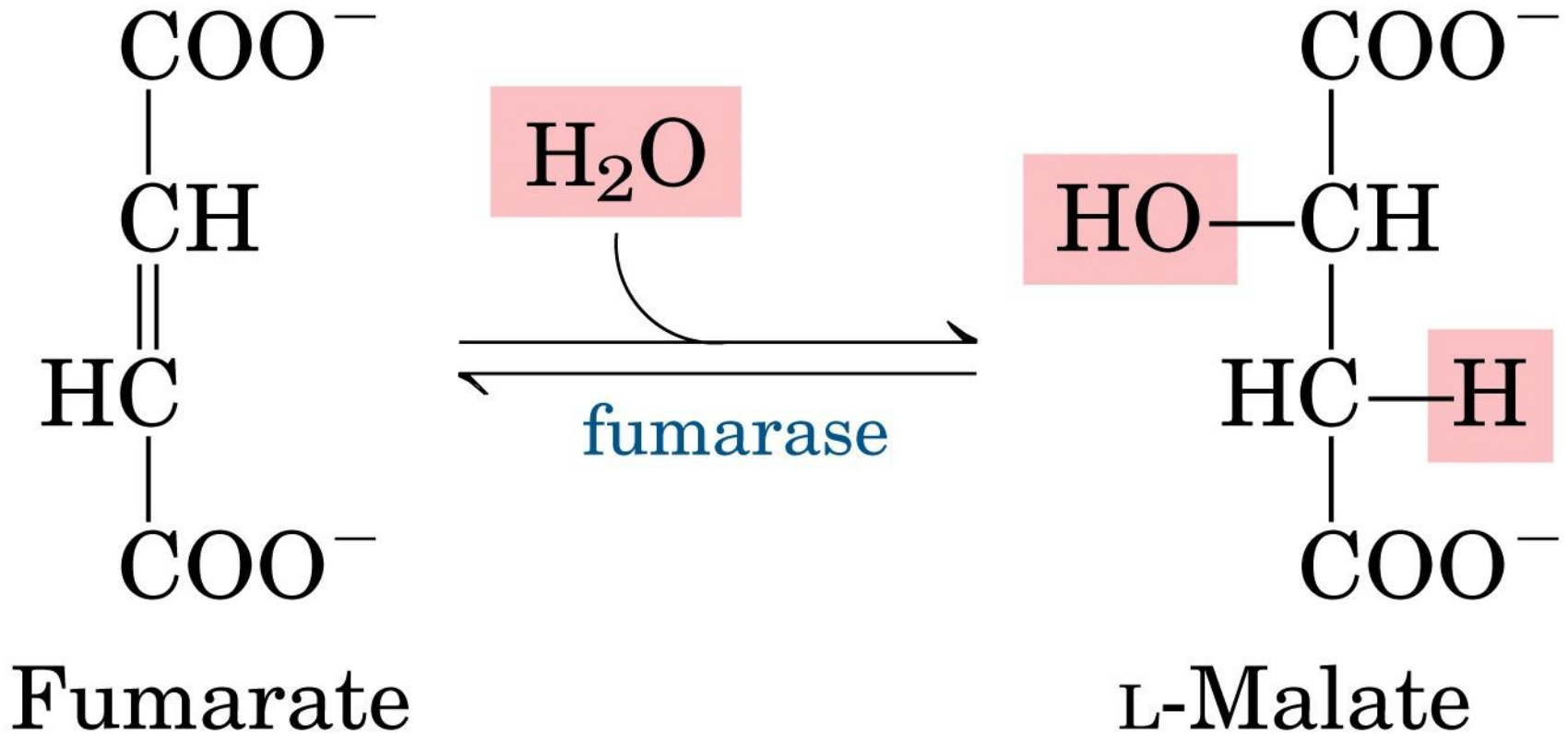


$$\Delta G'^{\circ} = 0 \text{ kJ/mol}$$

Legata saldamente alla membrana mitocondriale interna, gli altri enzimi sono nella matrice



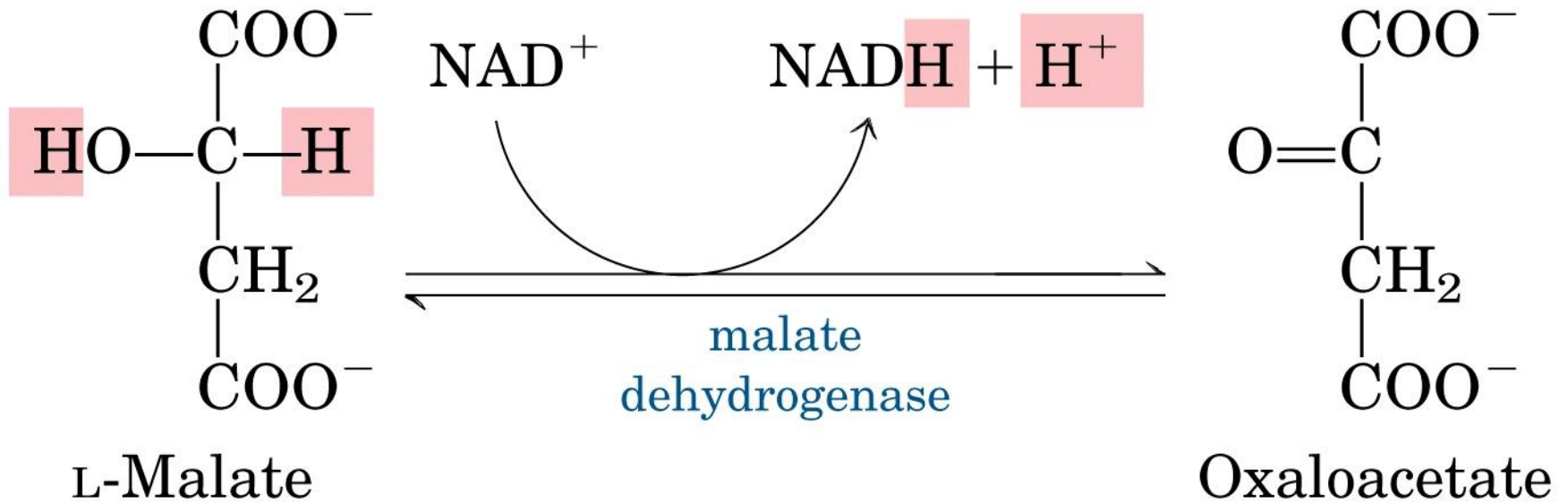
7: Reazione di IDRATAZIONE



$$\Delta G'^{\circ} = -3.8 \text{ kJ/mol}$$

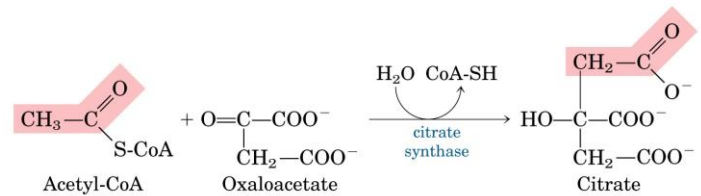


8: Ossidazione del MALATO e formazione di OSSALACETATO



Anche se la nelle condizioni standard questa reazione è sfavorita, la sottrazione continua dell'ossalacetato dalla citrato sintasi spinge questa reazione verso la formazione dell'ossalacetato.

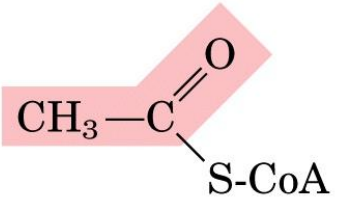
$$\Delta G'^{\circ} = 29.7 \text{ kJ/mol}$$



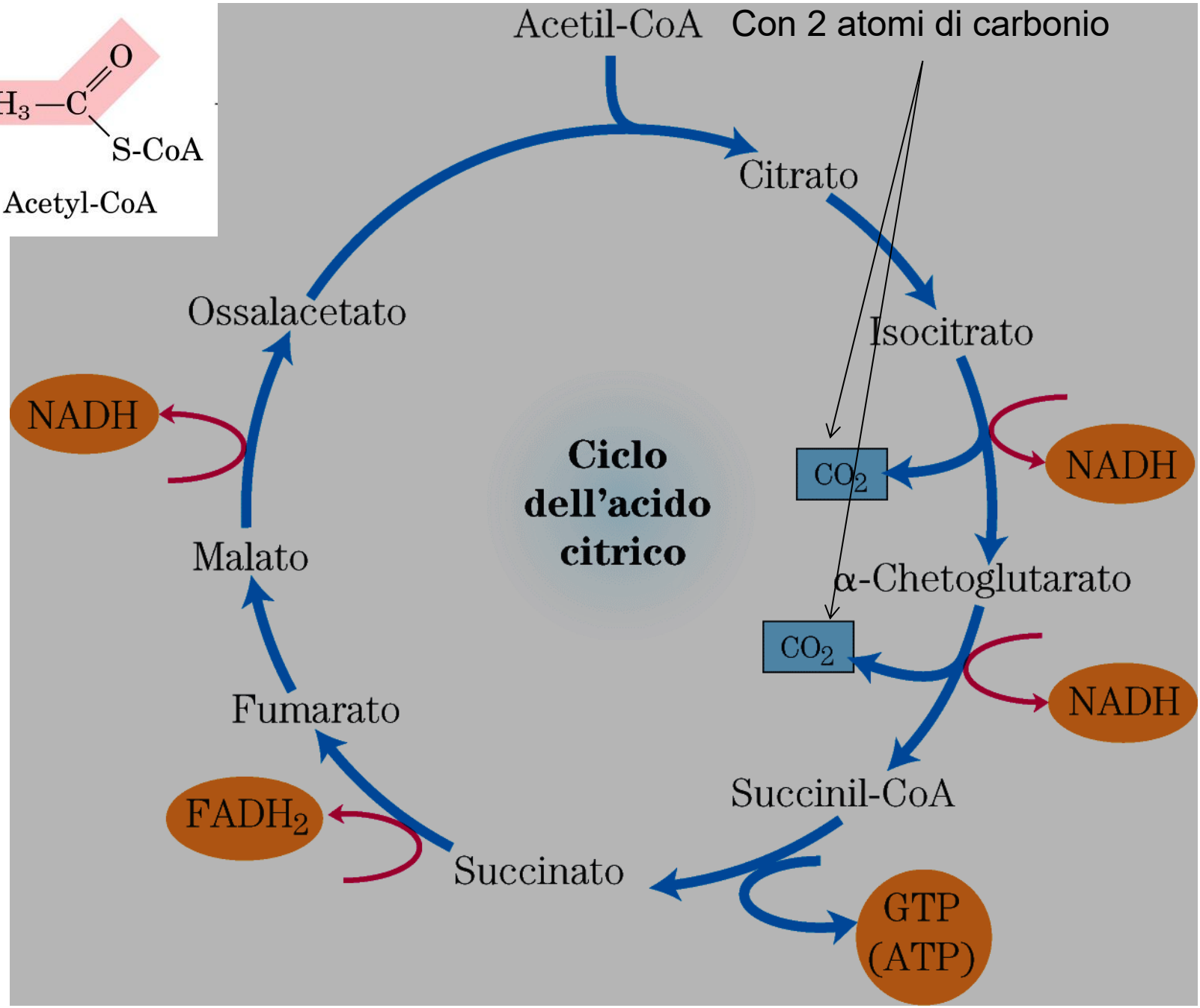
$$\Delta G'^{\circ} = -32.2 \text{ kJ/mol}$$



Acetil-CoA Con 2 atomi di carbonio

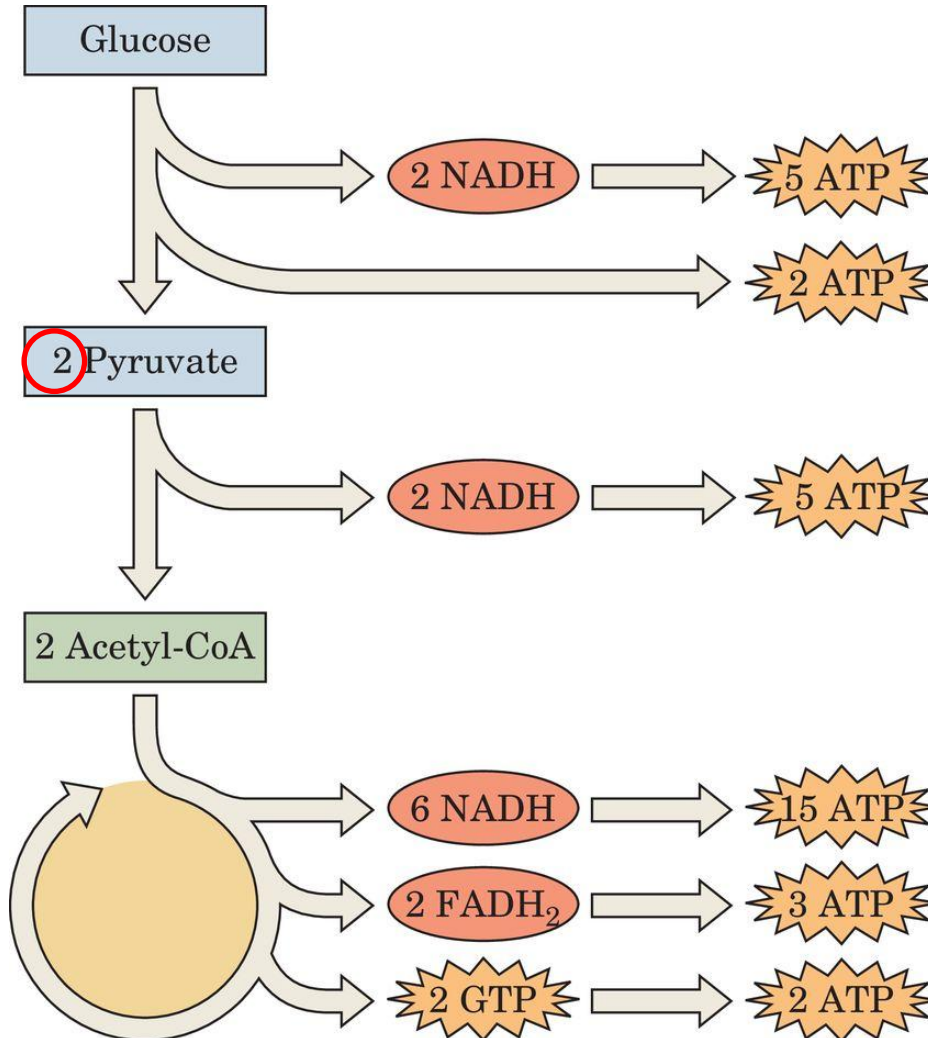


Acetyl-CoA





Electrons are Funneled into ATP Synthesis



1NADH= 2.5 molecole di ATP
1FADH₂= 1.5 molecole di ATP

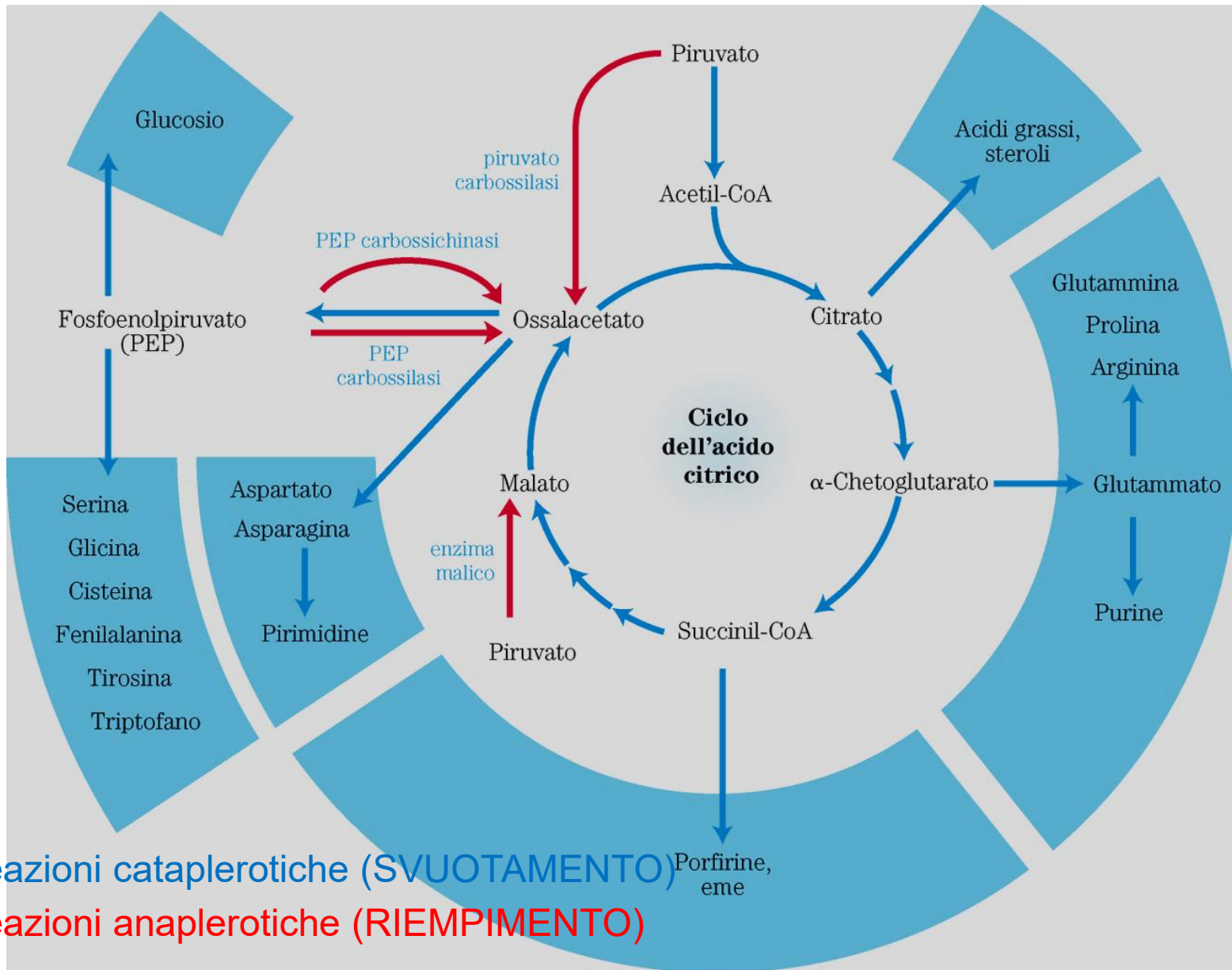
32 molecole di ATP
per molecola di
glucosio in aerobiosi
- Quante in
anaerobiosi?



Perché il ciclo di Krebs è così complicato?



Negli organismi aerobi il ciclo di krebs è una via anfibolica

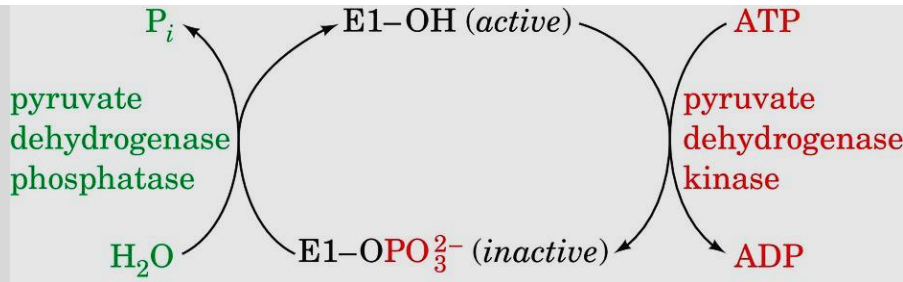
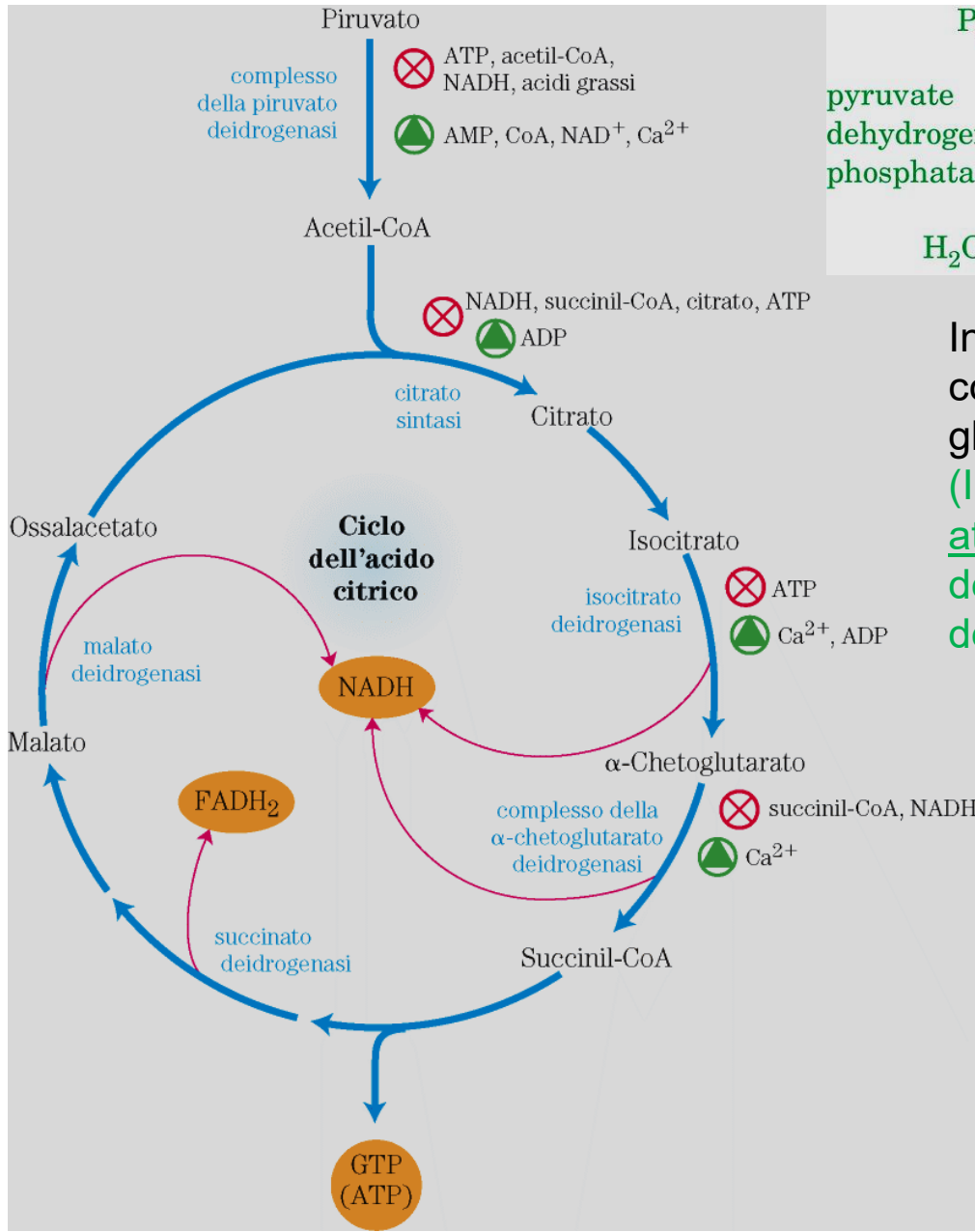


Reazioni cataplerotiche (SVUOTAMENTO)

Reazioni anaplerotiche (RIEMPIMENTO)



SONO SOGGETTE A REGOLAZIONE LE TRE TAPPE PIU' ESORGONICHE



In presenza di elevate concentrazioni di glucosio, l'INSULINA (IPOGLICEMIZZANTE) attiva la piruvato deidrogenasi per defosforilazione

Inibizione di E1 per fosforilazione e in presenza di elevate [ATP], NADH e acetyl-CoA

QUINDI OLTRE CHE FAVORIRE LA SINTESI DI ACETIL-COA, L'INSULINA ATTIVA ANCHE LA SINTESI DEL GLICOGENO PER ATTIVAZIONE DELLA PPI CHE DEFOSFORILA