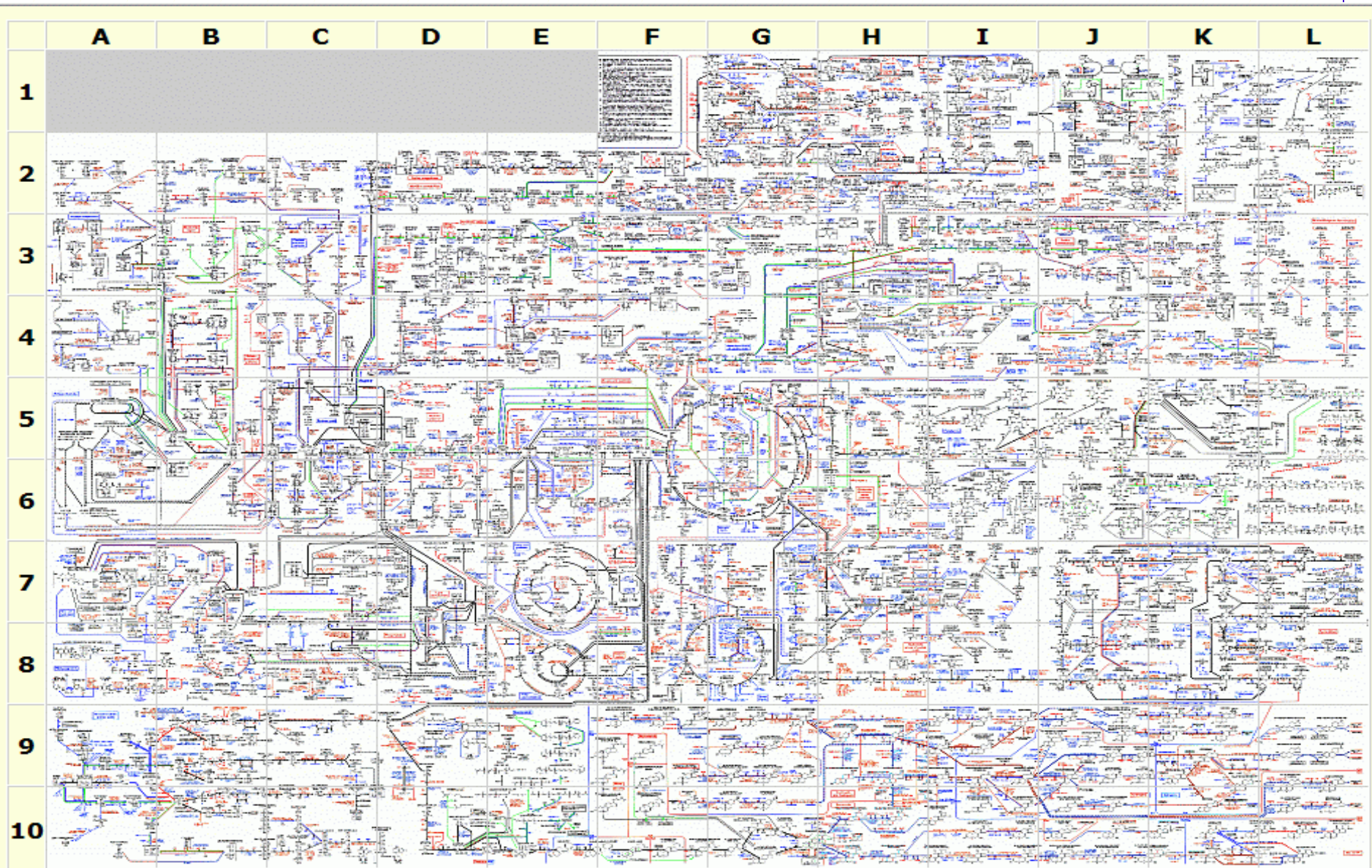


Il metabolismo



IL METABOLISMO OSSIDATIVO

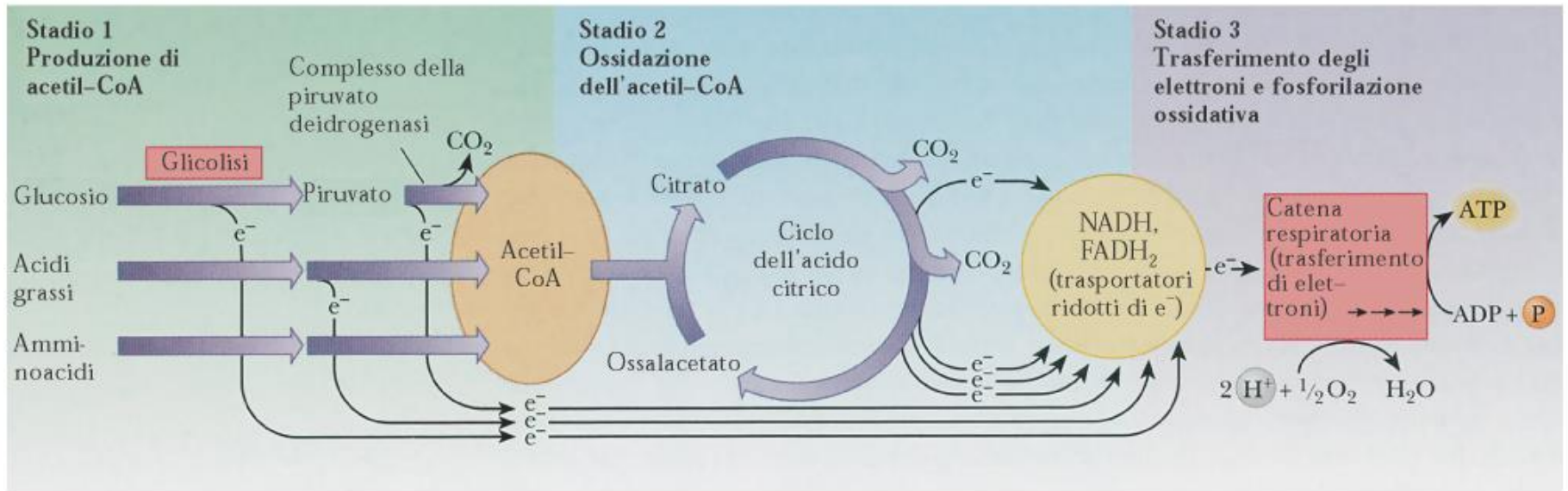


FIGURA 16.1

Il ciclo dell'acido citrico ha un ruolo centrale nel catabolismo. Gli amminoacidi, gli acidi grassi e il glucosio possono produrre tutti acetil-CoA nello stadio 1 del catabolismo. Nello stadio 2, l'acetil-CoA entra nel ciclo dell'acido citrico. Gli stadi 1 e 2 producono trasportatori di elettroni ridotti (qui mostrati come e^-). Nello stadio 3, gli elettroni entrano nella catena di trasporto degli elettroni, che produce ATP.

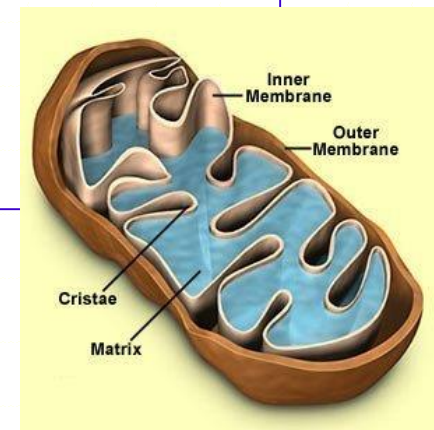
Il ciclo di Krebs

È chiamato anche
CICLO DEGLI ACIDI TRICARBOSSILICI
oppure
CICLO DELL'ACIDO CITRICO

- Il ciclo di Krebs è costituito da una serie di 8 reazioni
- Si compie nella matrice mitocondriale
- E' una via metabolica anfibolica (partecipa sia a processi catabolici che anabolici)

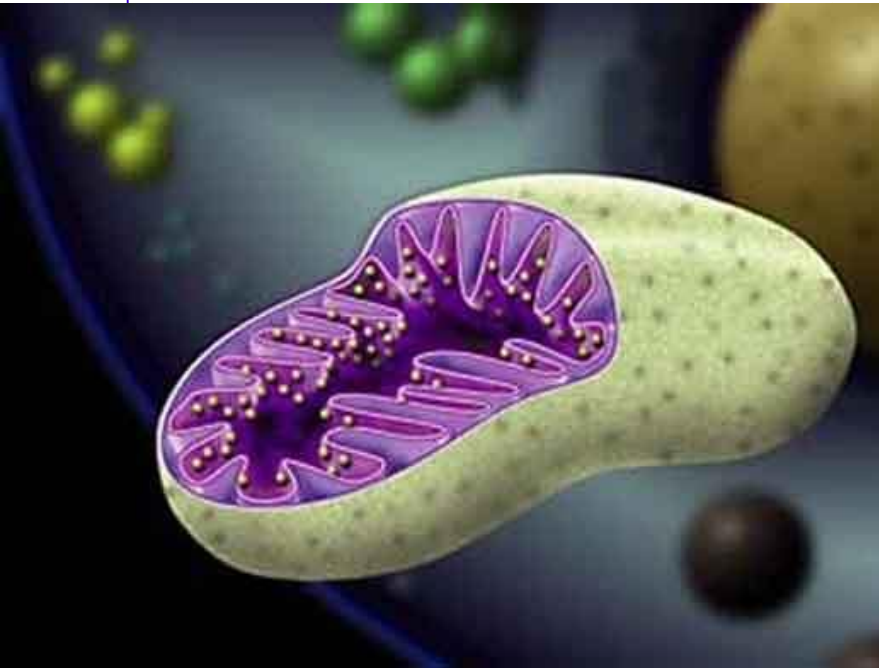


Hans Adolf Krebs
(Hildesheim, 1900 –
Oxford, 1981)
Premio Nobel per la
medicina nel 1953



Il Mitocondrio

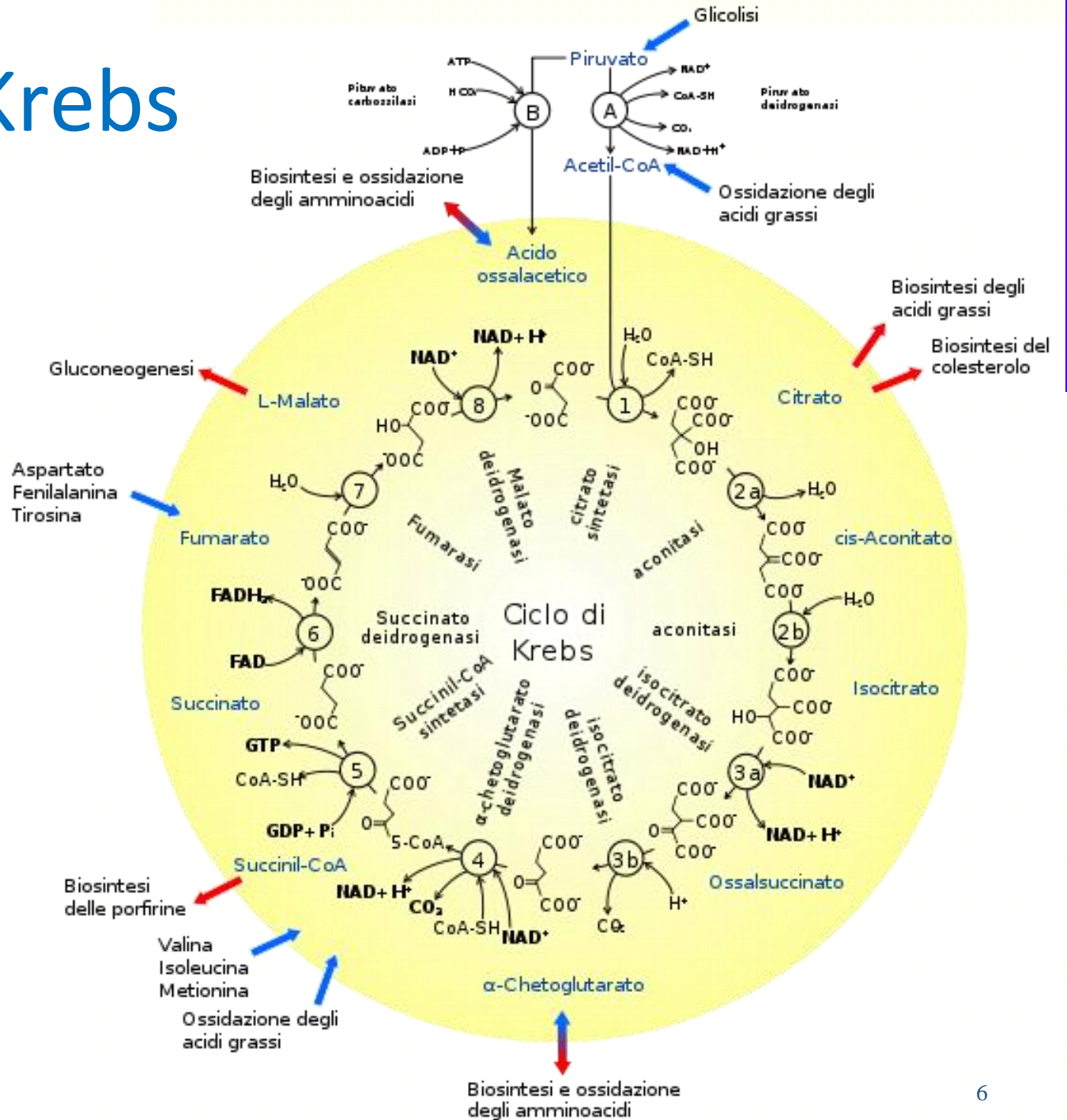
Il mitocondrio è lungo 1-4 μm ed ha un diametro di circa 1,5 μm . È delimitato da una doppia membrana: quella esterna permette il passaggio di piccole molecole, quella interna è selettivamente permeabile e ripiegata in estroflessioni chiamate creste mitocondriali che ne aumentano la superficie. Le due membrane identificano due differenti regioni: lo spazio intermembrana cioè quello interposto tra la membrana esterna e quella interna, e la matrice, spazio circoscritto dalla membrana interna.



Il ciclo di Krebs

- E' un ciclo metabolico di importanza fondamentale in tutte le cellule **aerobie** (ovvero che utilizzano ossigeno nel processo della respirazione cellulare).
- Il ciclo di Krebs è l'**anello di congiunzione** delle vie metaboliche responsabili della degradazione (**catabolismo**) dei carboidrati, dei grassi e delle proteine in anidride carbonica e acqua con la formazione di energia chimica.
- Il ciclo di Krebs fornisce inoltre anche molti precursori per la produzione di alcuni amminoacidi (**α -chetogluturato** e **ossalacetato**)

Il ciclo di Krebs



Il ciclo di Krebs

- Il ciclo è deputato alla **demolizione di acetil-CoA in CO₂**
- Quattro delle reazioni che lo compongono sono catalizzate da ossido-reduttasi: tre delle quali sono NAD-dipendenti e una è FAD-dipendente
- Le quattro reazioni di ossido-riduzione producono:
3 NADH + H⁺ e 1 FADH₂
- la cui riossidazione darà luogo in catena respiratoria alla sintesi di **11 ATP**

1 NADH riossidato → 3 ATP

1 FADH₂ riossidato → 2 ATP

Il ciclo di Krebs

- Il ciclo di Krebs produce **direttamente** “a livello del **substrato**” una molecola di **GTP**, che successivamente viene trasformato in **ATP**
- Il bilancio totale della demolizione di 1 **acetil-CoA** è quindi di:

12 ATP

Il ciclo di Krebs

- È una via metabolica centrale che permette di ottenere energia da vari combustibili metabolici (carboidrati, acidi grassi, aminoacidi), degradati ad **acetil-CoA**: è la via finale di degradazione dei frammenti 2C a CO₂
- È costituito da 8 reazioni nelle quali il gruppo acetile dell'acetil-CoA viene ossidato a CO₂, con produzione di NADH, FADH₂ e GTP
- La reazione complessiva è:



- Negli eucarioti gli enzimi del ciclo sono localizzati nei **mitocondri**

Il ciclo di Krebs

- Il ciclo di Krebs è funzionale alla respirazione cellulare (**fosforilazione ossidativa**, catena di trasporto di elettroni)
- **L'una non avrebbe senso senza l'altra**
- La **respirazione cellulare** estrae energia da NADH e FADH₂, producendo NAD⁺ e FAD, che tornano al ciclo di Krebs sostenendolo.
- Il ciclo di Krebs non usa ossigeno, che è invece utilizzato nella respirazione cellulare (fosforilazione ossidativa).

I complessi multienzimatici

- Sono gruppi di enzimi associati in modo non covalente, che catalizzano più tappe consecutive di una stessa via metabolica
- Hanno una **maggiore efficienza catalitica** perché:
 1. La distanza percorsa dai substrati per raggiungere i siti catalitici è minima
 2. La possibilità di reazioni secondarie è minimizzata
 3. Le reazioni possono essere regolate in modo coordinato

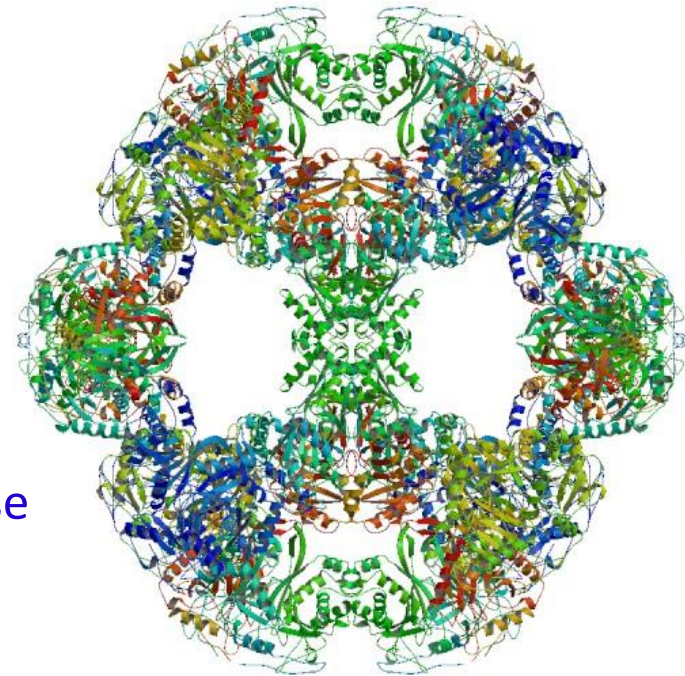
Il complesso multienzimatico della piruvato deidrogenasi

Catalizza la decarbossilazione ossidativa del piruvato ad acetil-CoA ed è costituito da 3 sottounità enzimatiche:

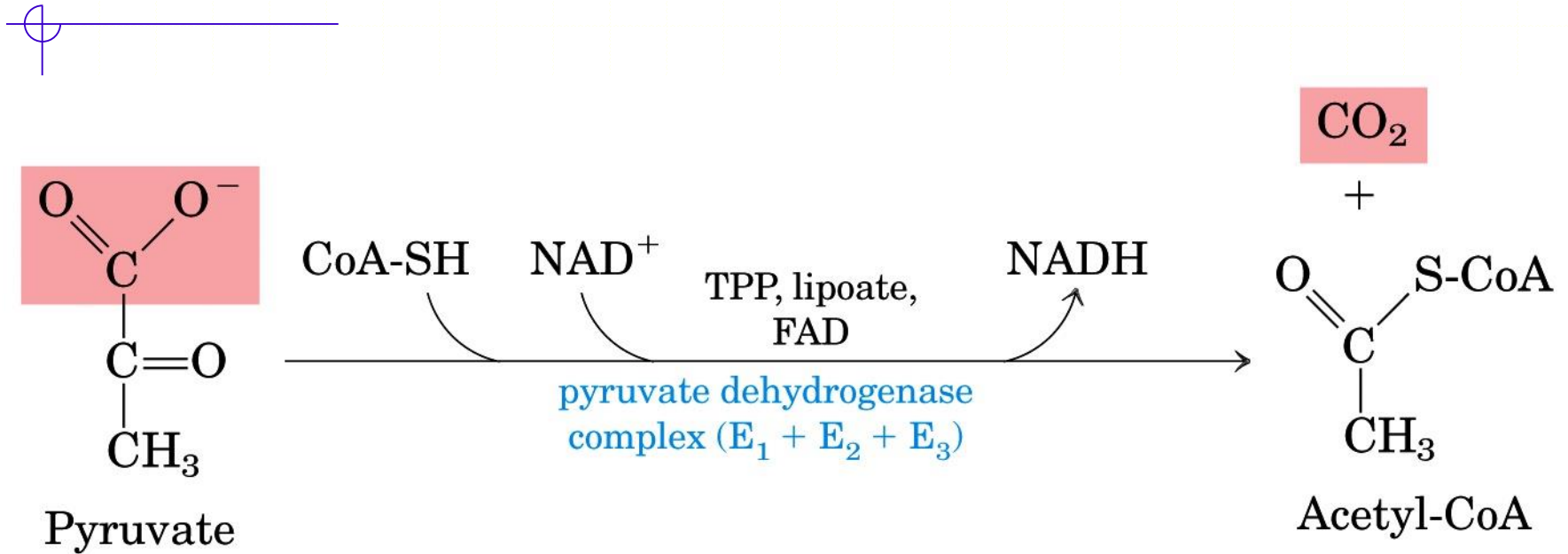
1. la piruvato deidrogenasi (E1, 24 sub)
2. La diidrolipoil transacetilasi (E2, 24 sub)
3. La diidrolipoil deidrogenasi (E3, 12 sub)

Le tre sottounità enzimatiche sono tuttavia presenti in diverso numero nelle diverse specie, e quindi la dimensione del piruvato deidrogenasi può variare.

dodecahedral core of
Pyruvate dehydrogenase
multienzyme complex



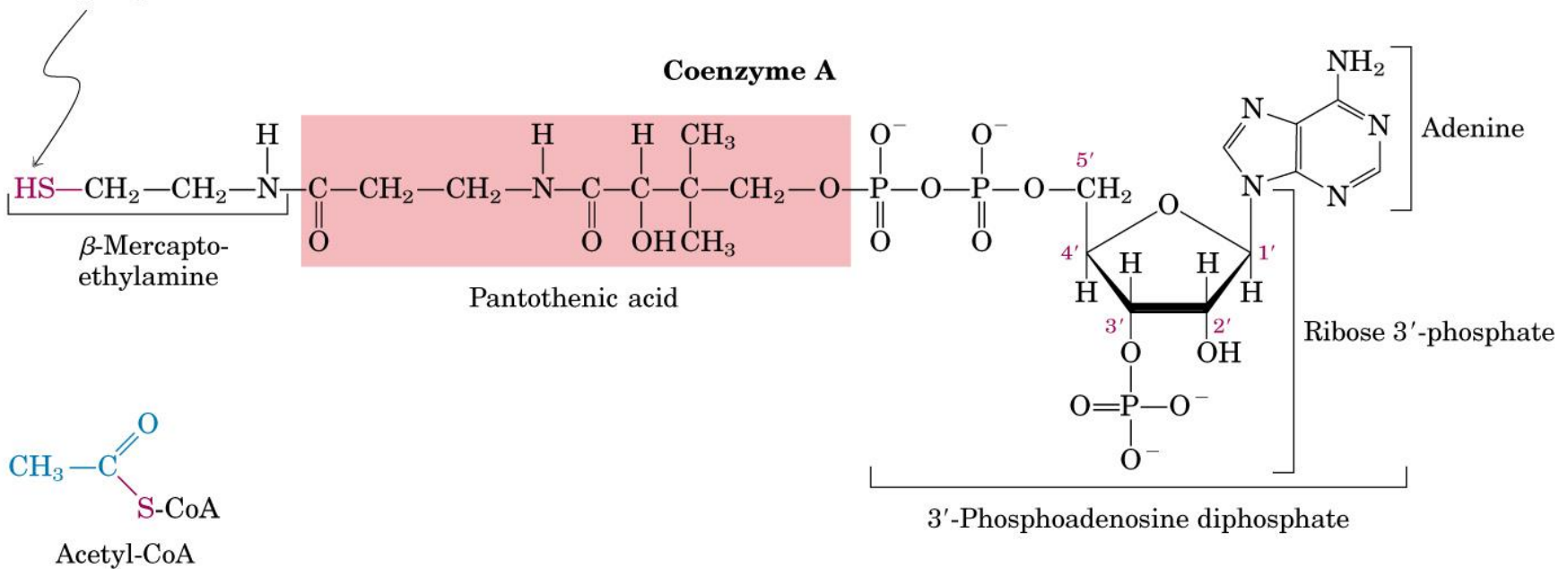
La conversione del piruvato ad acetilCoA



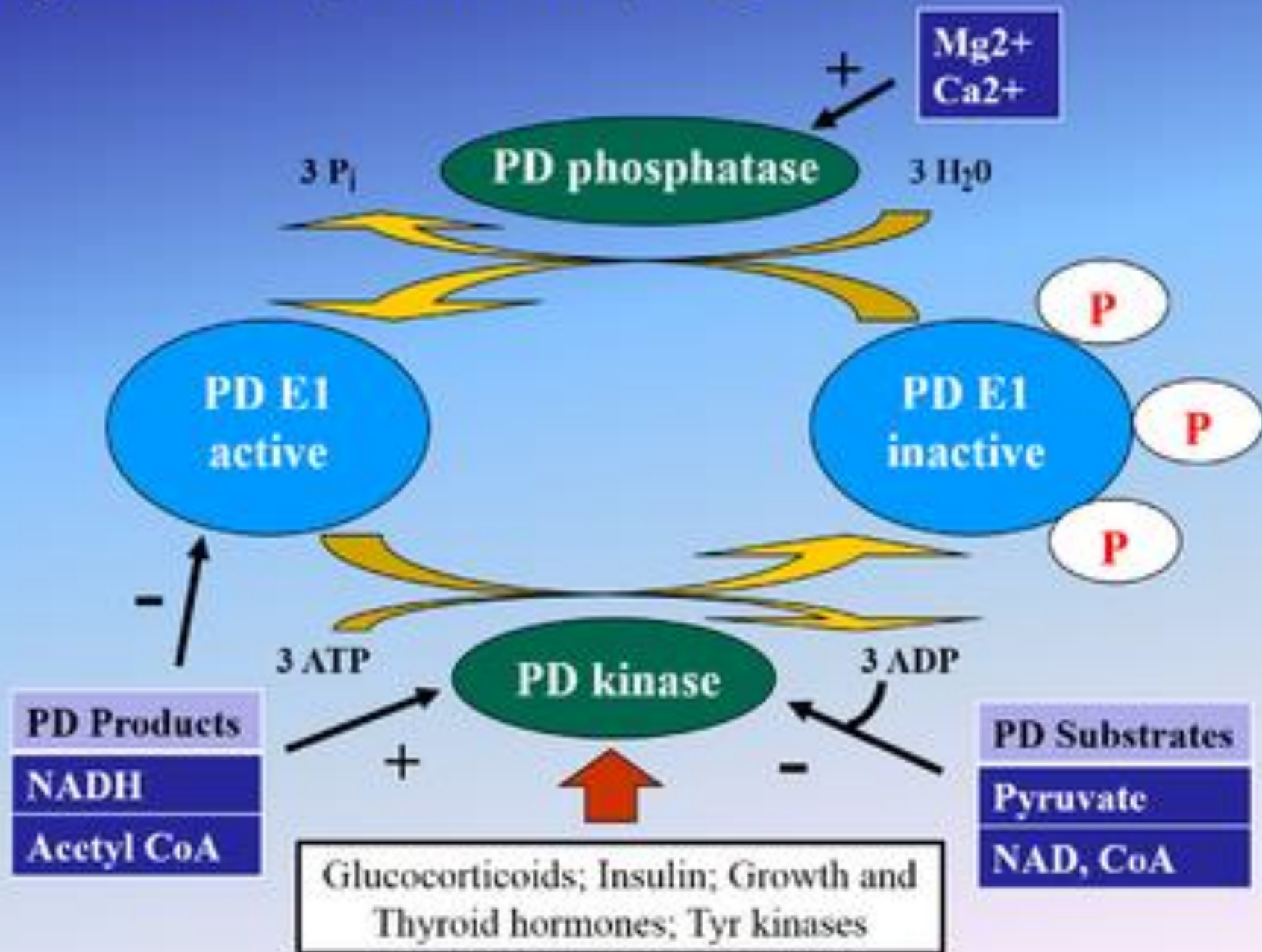
$$\Delta G'^{\circ} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

Il coenzima A

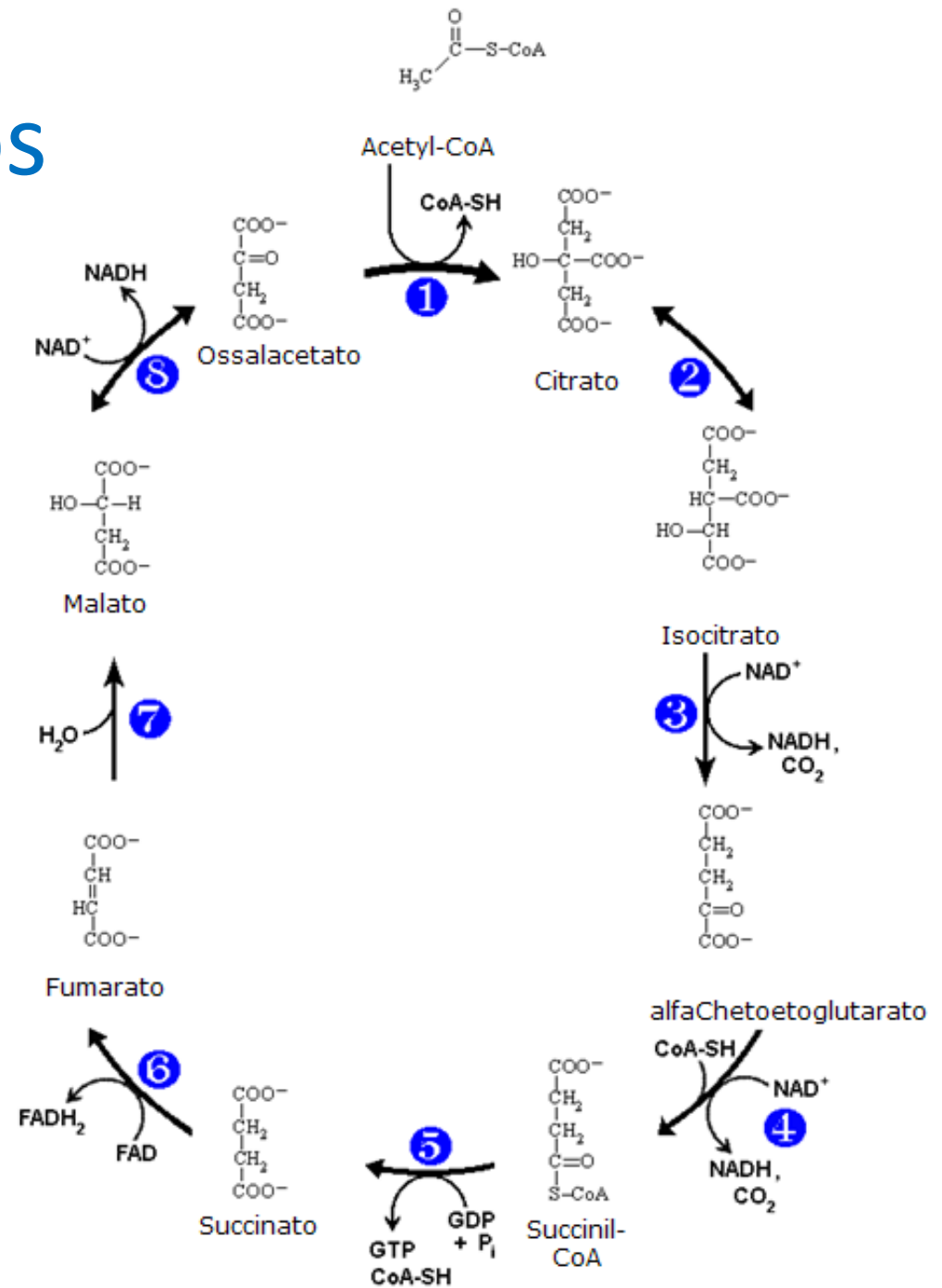
Reactive
thiol group



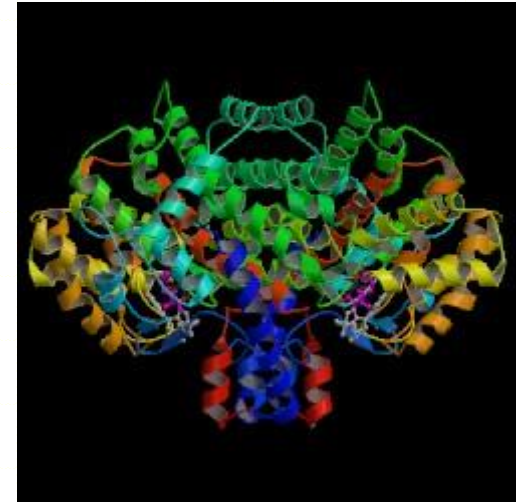
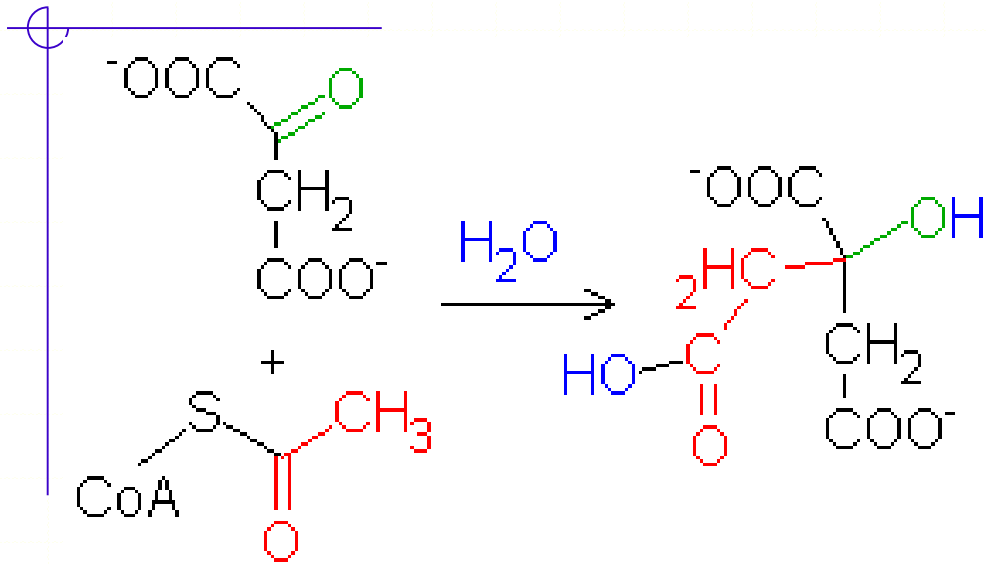
Regulation of Pyruvate Dehydrogenase



Il ciclo di Krebs

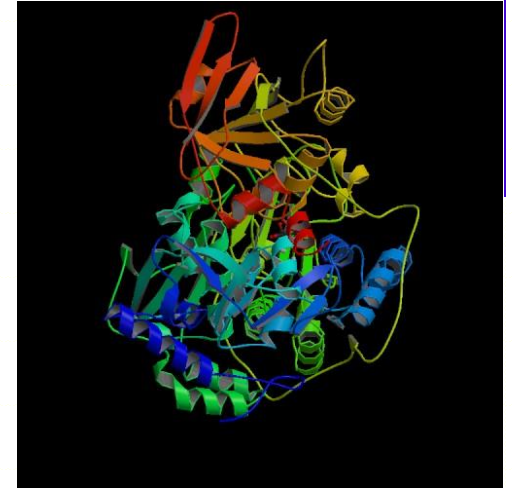
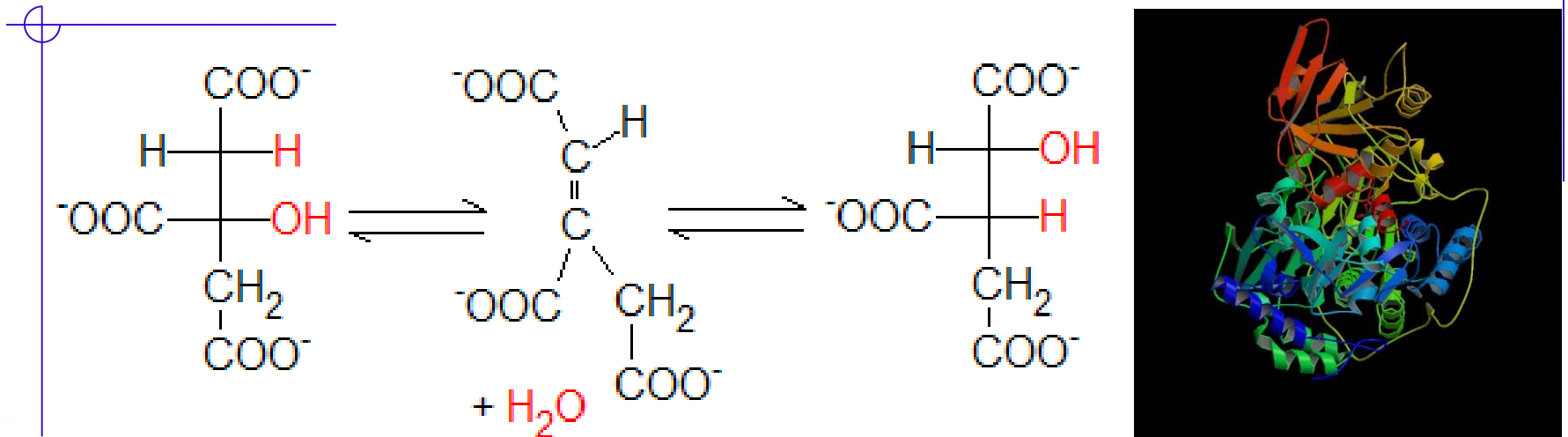


Reazione 1: citrato sintetasi



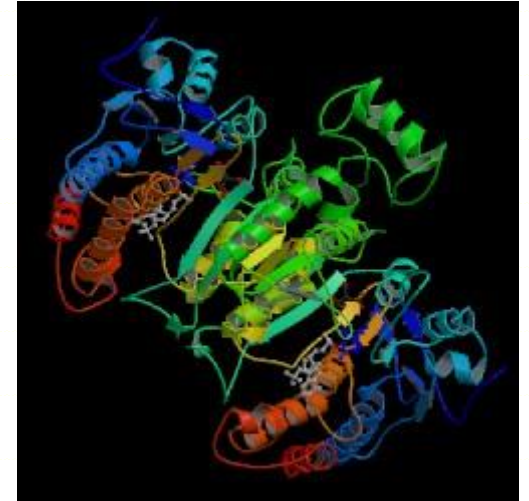
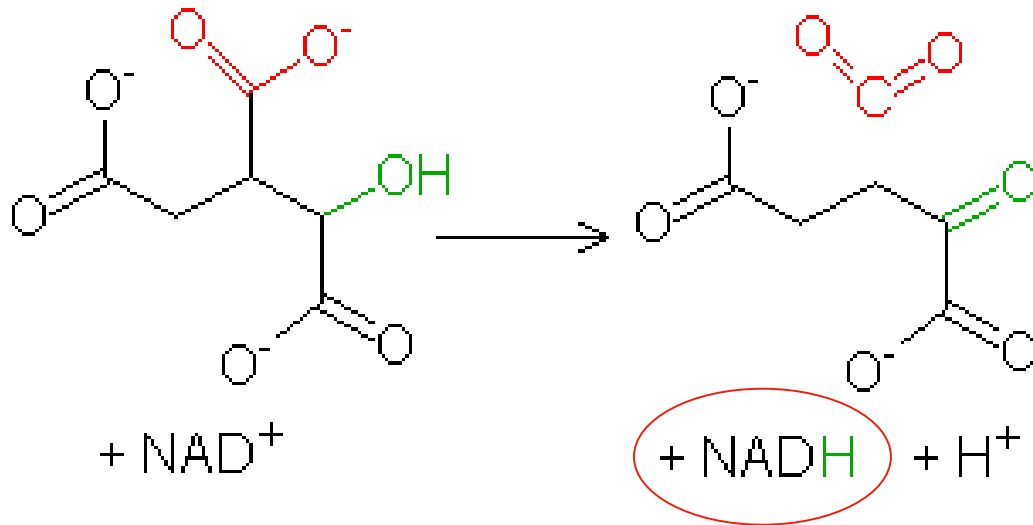
La citrato sintasi catalizza la condensazione irreversibile di **ossalacetato** con **acetil-CoA** ad ottenere **citrato**.

Reazione 2: aconitasi



- La aconitasi catalizza la isomerizzazione del **citrate** ad **isocitrate** attraverso la formazione di **cis-aconitate**.
- La reazione è reversibile.

Reazione 3: isocitrato deidrogenasi



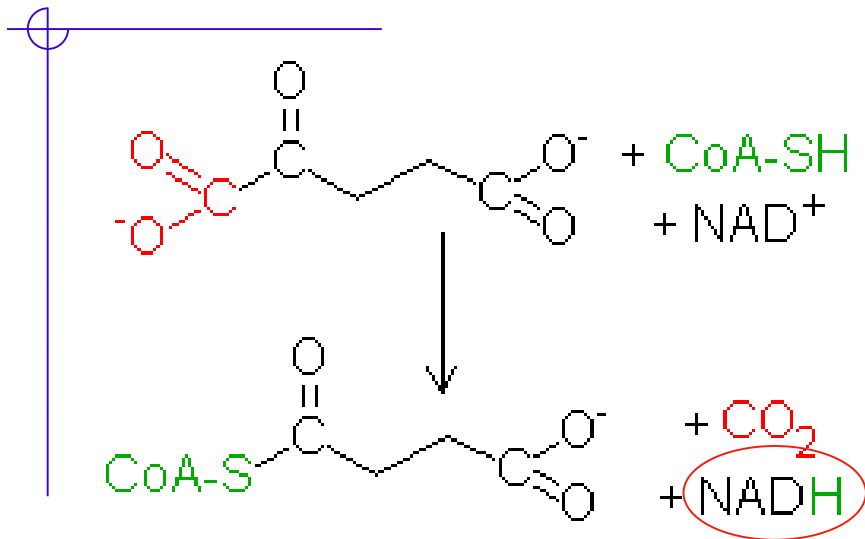
I fase:

l'enzima catalizza l'ossidazione dell'isocitrato ad ossalsuccinato, che genera una molecola di NADH a partire da NAD⁺

II fase:

decarbossilazione che porta alla formazione di α -chetoglutarato

Reazione 4: α -chetoglutarato deidrogenasi



diidrolipoamide succiniltransferasi

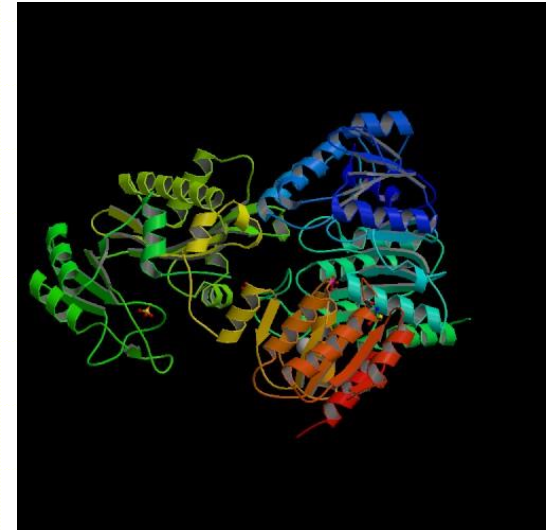
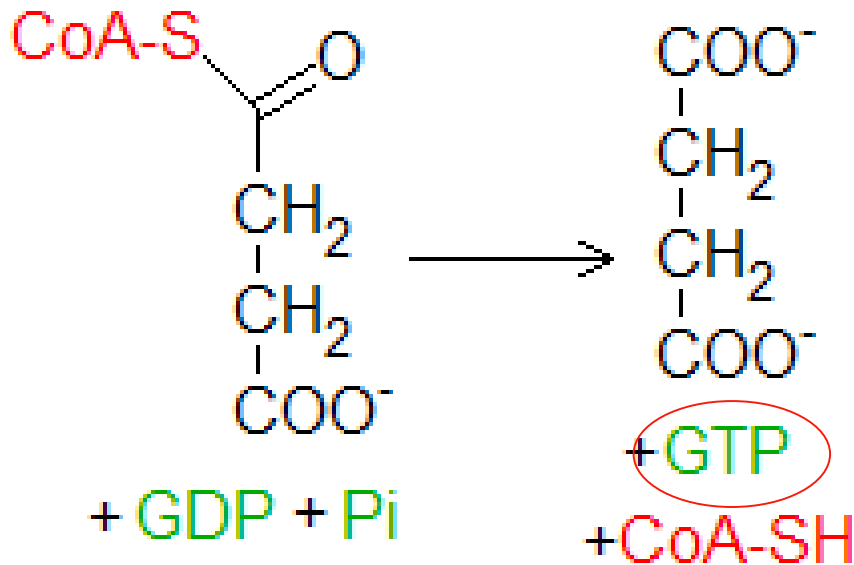
La α -chetoglutarato deidrogenasi catalizza la **decarbossilazione ossidativa** dell' α -chetoglutarato che porta alla formazione del tioestere ad alta energia (succinil-CoA)

La α -chetoglutarato deidrogenasi è un complesso multienzimatico composto di tre subunità: **E₁, E₂, E₃**

- La subunità **E₁** : 2-chetoglutarato deidrogenasi
- La subunità **E₂** : diidrolipoamide succiniltransferasi
- La subunità **E₃** : diidrolipoil deidrogenase

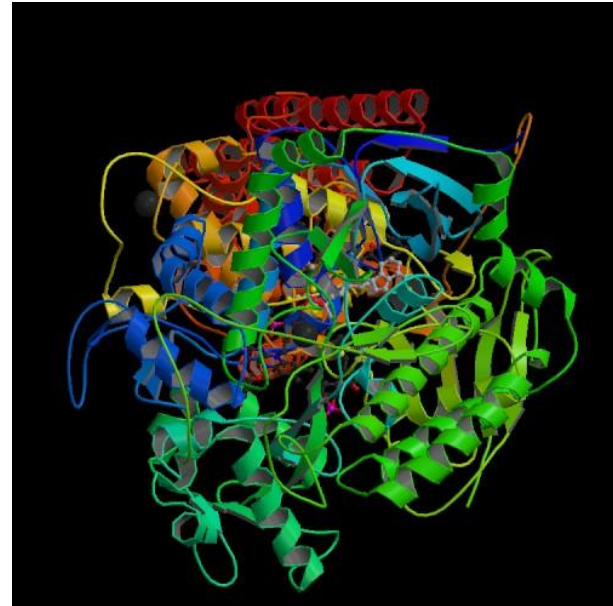
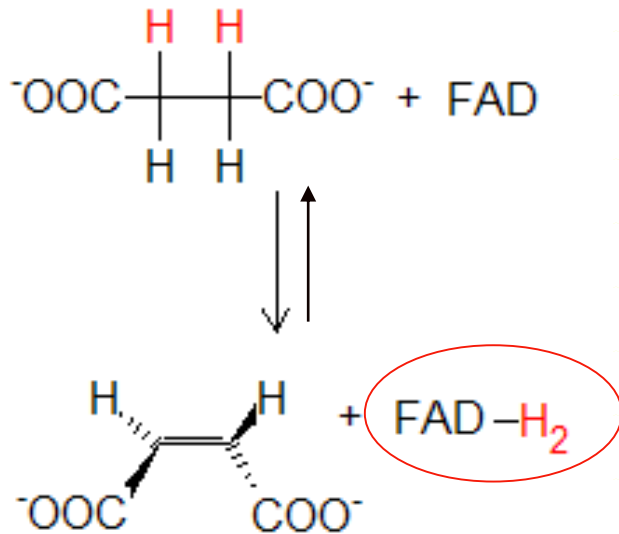
È simile alla piruvato deidrogenasi

Reazione 5: succinil-CoA sintetasi



- La catalizza la formazione di succinato a partire dal tioestere ad alta energia succinil-CoA
- L'energia proveniente dal tioestere viene utilizzata per fosforilare il nucleoside difosfato GDP a **GTP**

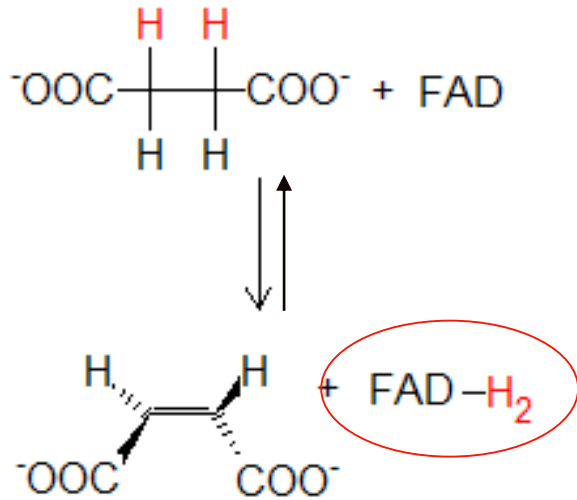
Reazione 6: succinato deidrogenasi



La **succinato deidrogenasi** (**complesso II** della catena respiratoria) è un complesso enzimatico situato nella matrice della membrana mitocondriale interna, che catalizza la reazione:



Reazione 6: succinato deidrogenasi

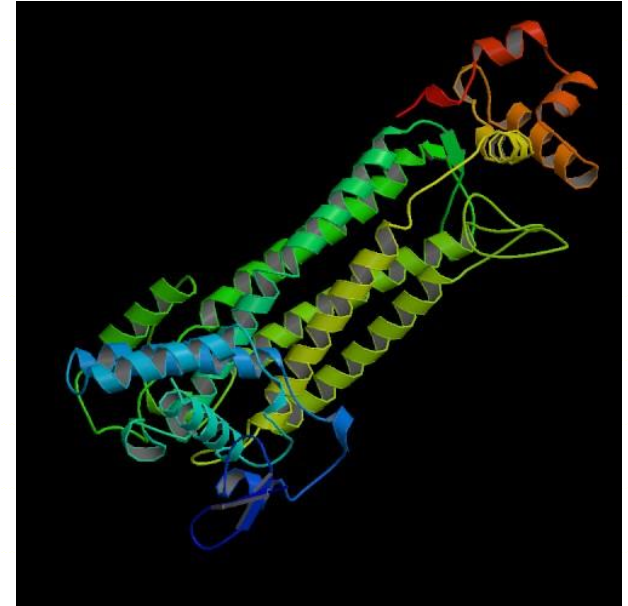
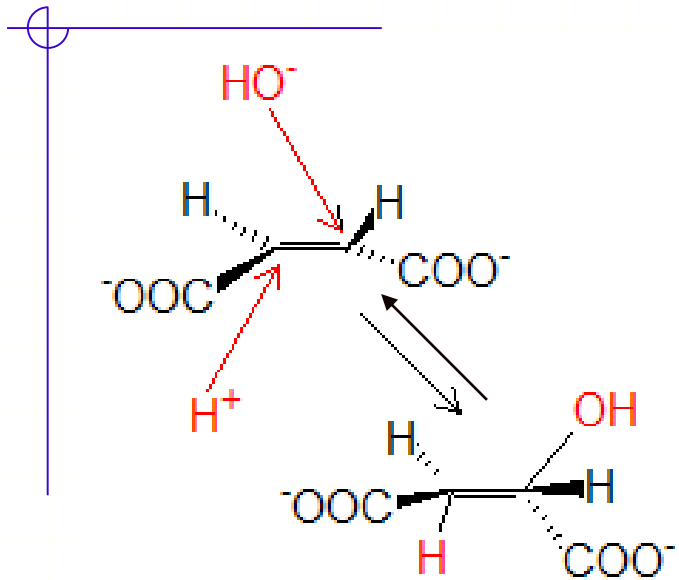


È l'unico enzima del ciclo di Krebs ad essere legato ad una membrana

Tale posizione è funzionale al coinvolgimento dell'enzima nella catena di trasporto degli elettroni (*complesso II*).

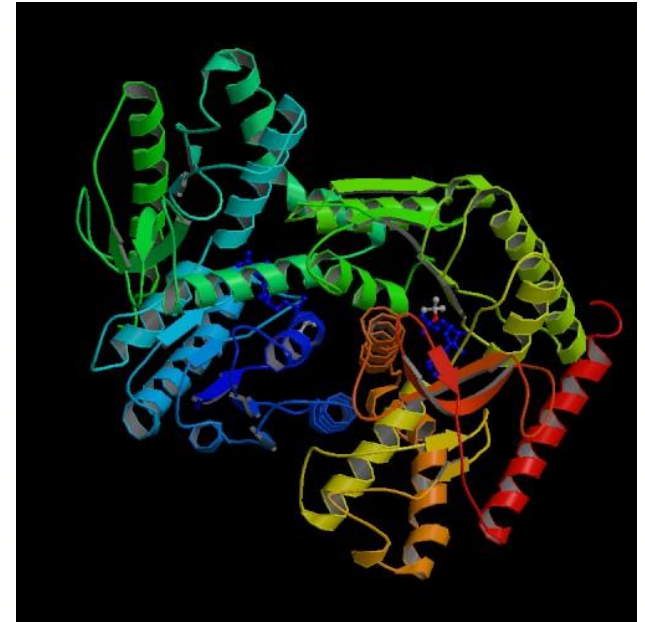
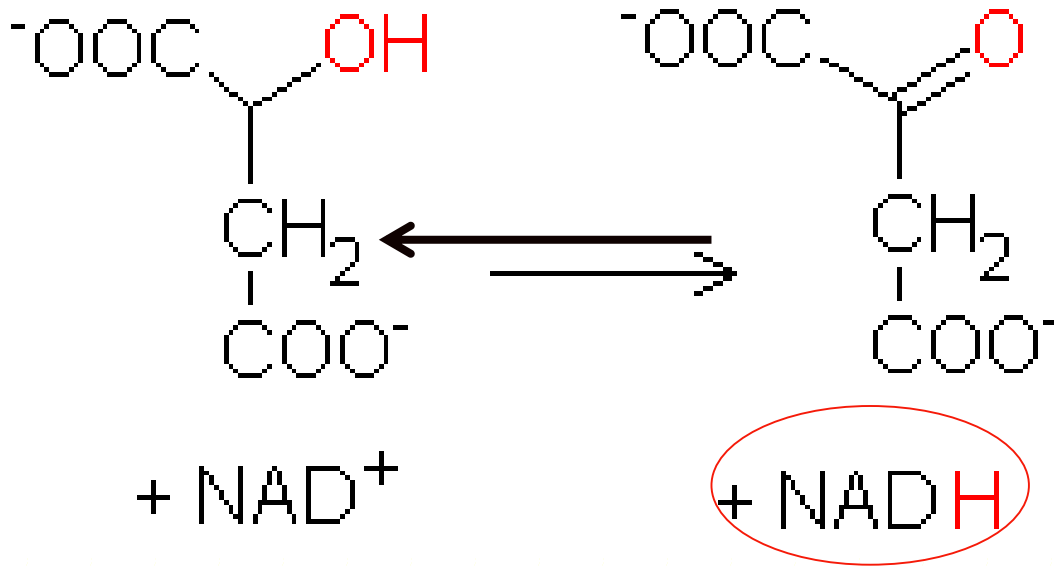
Gli elettroni *trasferiti al* FAD vengono dunque immessi direttamente nella catena, grazie al legame covalente tra l'enzima e FAD

Reazione 7: fumarasi



La fumarasi catalizza l'aggiunta *in trans* al **fumarato** di un **H^+** e di un gruppo **OH^-** provenienti da una molecola d'acqua con formazione di **L-malato**

Reazione 8: malato deidrogenasi



L'ultima reazione del ciclo catalizzata dalla **malato deidrogenasi** consiste nell'ossidazione del **malato** ad **ossalacetato**

La reazione utilizza una molecola di **NAD⁺** come accettore di idrogeno producendo **NADH**

Il ciclo di Krebs

Stadio	Enzima	ΔG° (kJ/mol)
1	Citrato sintetasi	-32.2
2	Aconitasi	+6.3
3	Isocitrato deidrogenasi	-20.9
4	α -Ketoglutarato deidrogenasi	-33.5
5	Succinil-CoA sintetasi	-2.9
6	Succinato deidrogenasi	0.0
7	Fumarasi	-3.8
8	Malato deidrogenasi	+29.7

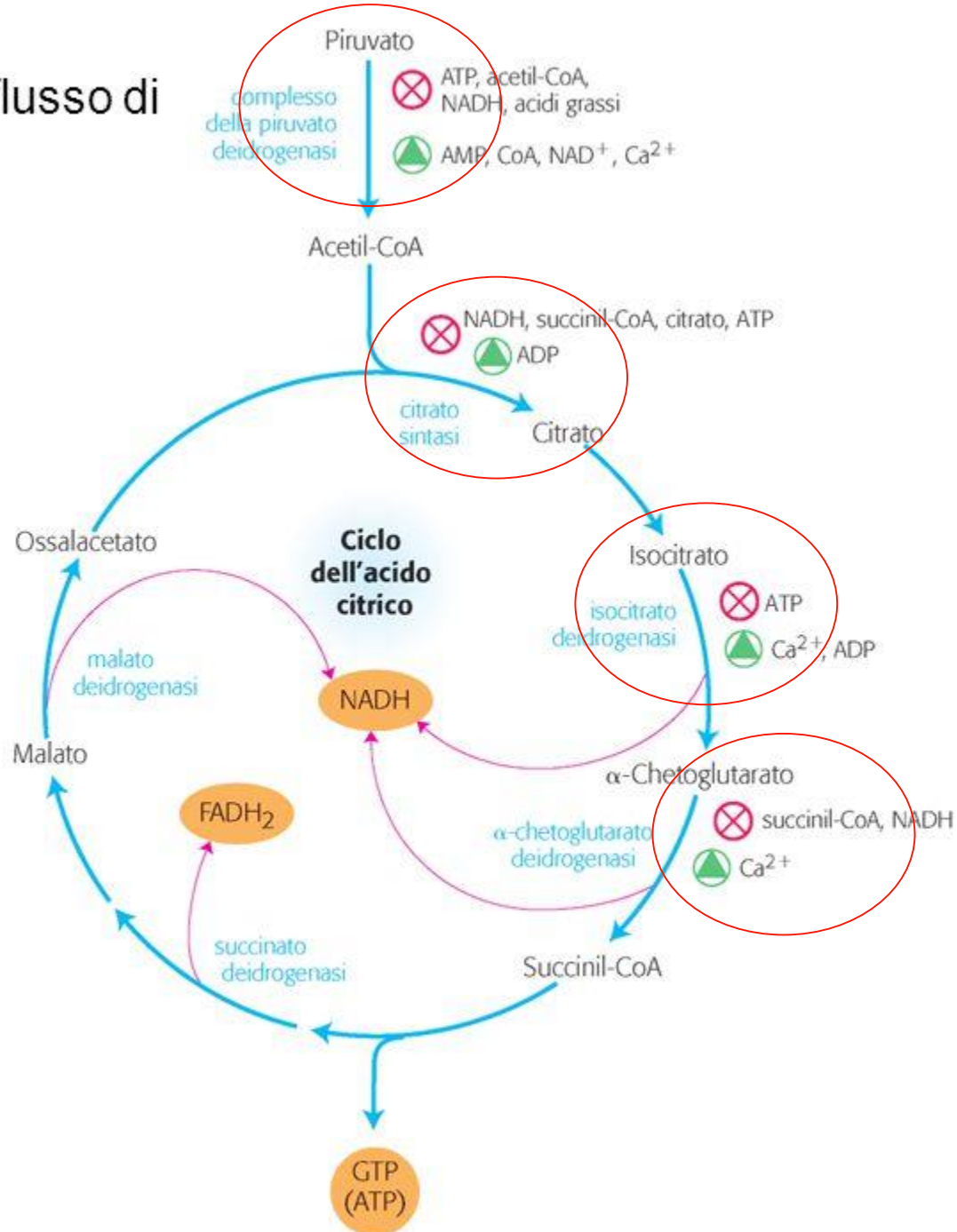
Il ciclo di Krebs

Sommario

- È costituito da 8 reazioni nelle quali il gruppo acetile dell'acetil-CoA viene ossidato a CO_2 , con produzione di NADH, FADH_2 e GTP
- fornisce anche molti precursori per la produzione di alcuni amminoacidi (ad esempio l' α -chetoglutarato e l'ossalacetato) e di altre molecole fondamentali per la cellula
- La reazione complessiva è:



Regolazione del flusso di metaboliti dal piruvato nel ciclo dell'acido citrico



Il ciclo di Krebs

- Il ciclo di Krebs è l'**anello di congiunzione** delle vie metaboliche responsabili del **catabolismo**) dei carboidrati, dei grassi e delle proteine in anidride carbonica e acqua con la formazione di energia chimica.
- È una via metabolica anfibolica, poiché partecipa sia a processi catabolici sia anabolici e fornisce anche molti precursori per la produzione di alcuni aminoacidi (ad esempio l' α -chetoglutarato e l'ossalacetato) e di altre molecole fondamentali per la cellula.

Il ciclo di Krebs

- Dato che il ciclo di Krebs fornisce molti precursori per la produzione di aminoacidi e di altre molecole fondamentali per la cellula, deve essere rifornito di molecole intermedie.
- Le **reazioni anaplerotiche** sono quell'insieme di reazioni che servono per rifornire il Ciclo di Krebs degli intermedi sottratti per la sintesi di vari composti (glucosio, acido ossalacetico, acido α -chetoglutarico, acido citrico, etc.) senza passare attraverso la formazione di Acetil-CoA.

