

**CICLO DEGLI  
ACIDI TRICARBOSSILICI  
o  
CICLO DELL'ACIDO CITRICO  
o  
CICLO DI KREBS**

**IL CICLO DI KREBS È LA VIA  
OSSIDATIVA FINALE DEL  
CATABOLISMO DI**

**GLUCIDI  
LIPIDI  
PROTEINE**

IL CICLO DI KREBS È ANCHE  
UNA IMPORTANTE **FONTE** DI  
**INTERMEDI** METABOLICI  
UTILIZZATI IN VARIE VIE  
BIOSINTETICHE

**NATURA ANFIBOLICA**

# **RUOLO ANFIBOLICO DEL CICLO DI KREBS**

## **Catabolico**

- ossidazione di acetil CoA
- biosintesi di ATP

## **Anabolico**

- produzione di intermedi metabolici utilizzati in diverse vie biosintetiche

# GLICOLISI

Sequenza lineare  
di reazioni

Avviene nel citosol

Può avvenire sia  
in anaerobiosi che  
in aerobiosi

# CICLO DI KREBS

Sequenza ciclica  
di reazioni

Avviene nella matr.  
mitocondriale

È strettamente  
aerobio

- L'AZIONE COMBINATA DEL CICLO DI KREBS E DELLA FOSFORILAZIONE OSSIDATIVA FORNISCE OLTRE IL
  - 95% DELL'ATP
- PRODOTTO NEL METABOLISMO

# FUNZIONI DEL CICLO CITRICO

## CATABOLICA

OSSIDAZIONE DI ACETIL CoA

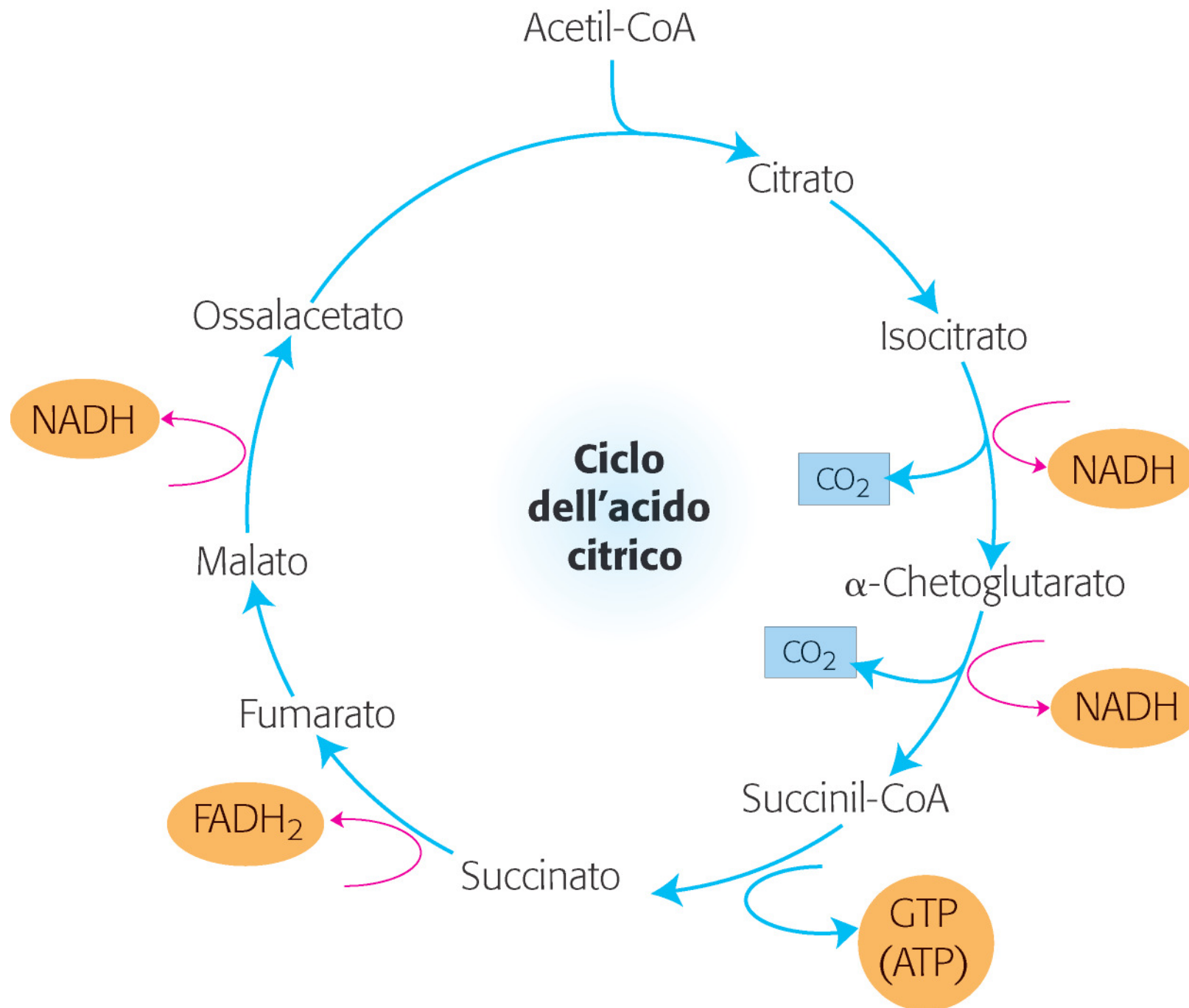
BIOSINTESI DI ATP

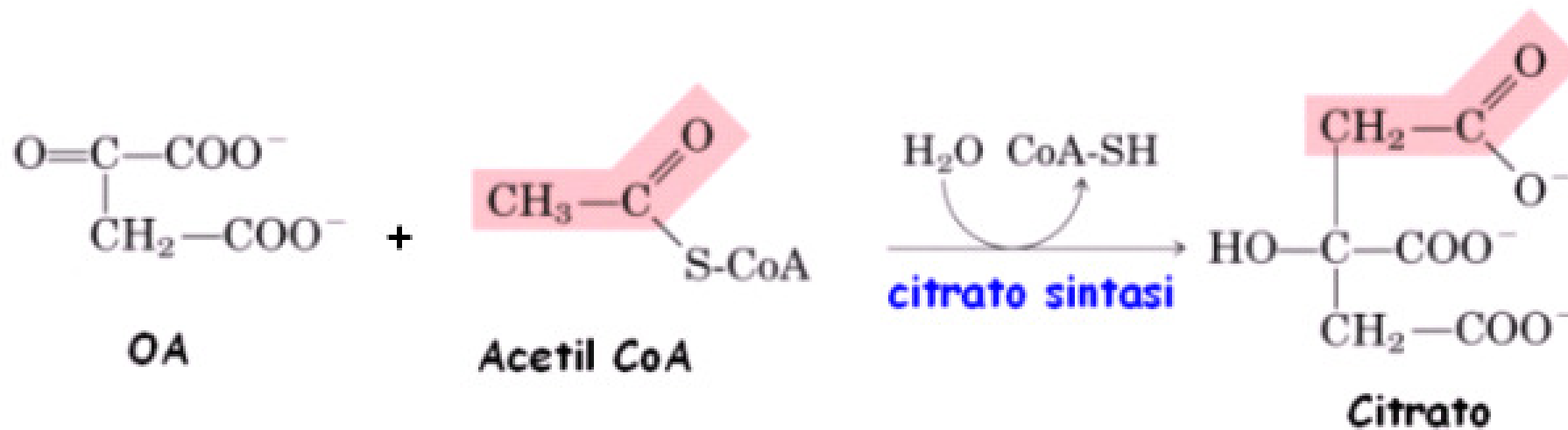
## ANABOLICA

PRODUZIONE DI INTERMEDI  
METABOLICI

LE DUE FUNZIONI CATABOLICA E ANABOLICA SONO **REGOLATE** DALLA DISPONIBILITÀ DI **ATP**

- UNA BASSA [ATP] ESALTA LA FUNZIONE CATABOLICA
- UN'ALTA [ATP] SPINGE LA FUNZIONE ANABOLICA





$$\Delta G'^0 = -7.7 \text{ kcal/mole}$$

L'OA si lega per **primo**: ne deriva  
un **riarrangiamento strutturale**  
nella citrato sintasi che crea il sito di  
legame per l'**acetil CoA**

L'enzima citrato sintasi catalizza la condensazione dell'acetil CoA con l'acido ossalacetico per formare l'acido citrico

L'acido citrico possiede un gruppo alcolico OH che però non può essere ossidato a carbonile C=O perché è terziario.

Nella prossima tappa è necessario spostare l'OH sul carbonio adiacente per poi creare il C=O che consentirà di decarbossilare la molecola

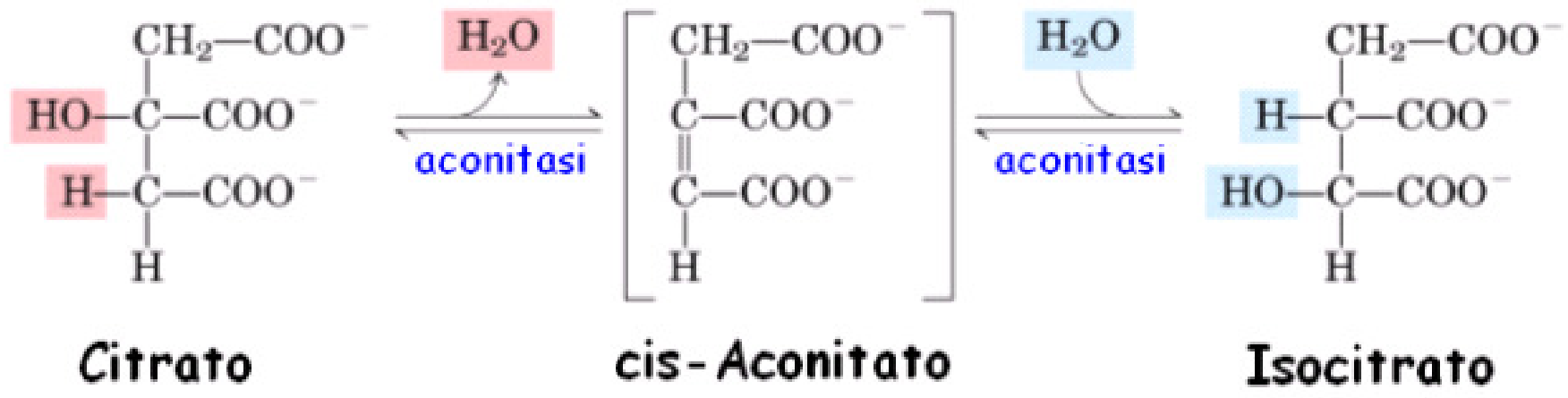
**citrato**  **isocitrato**

**citrato**

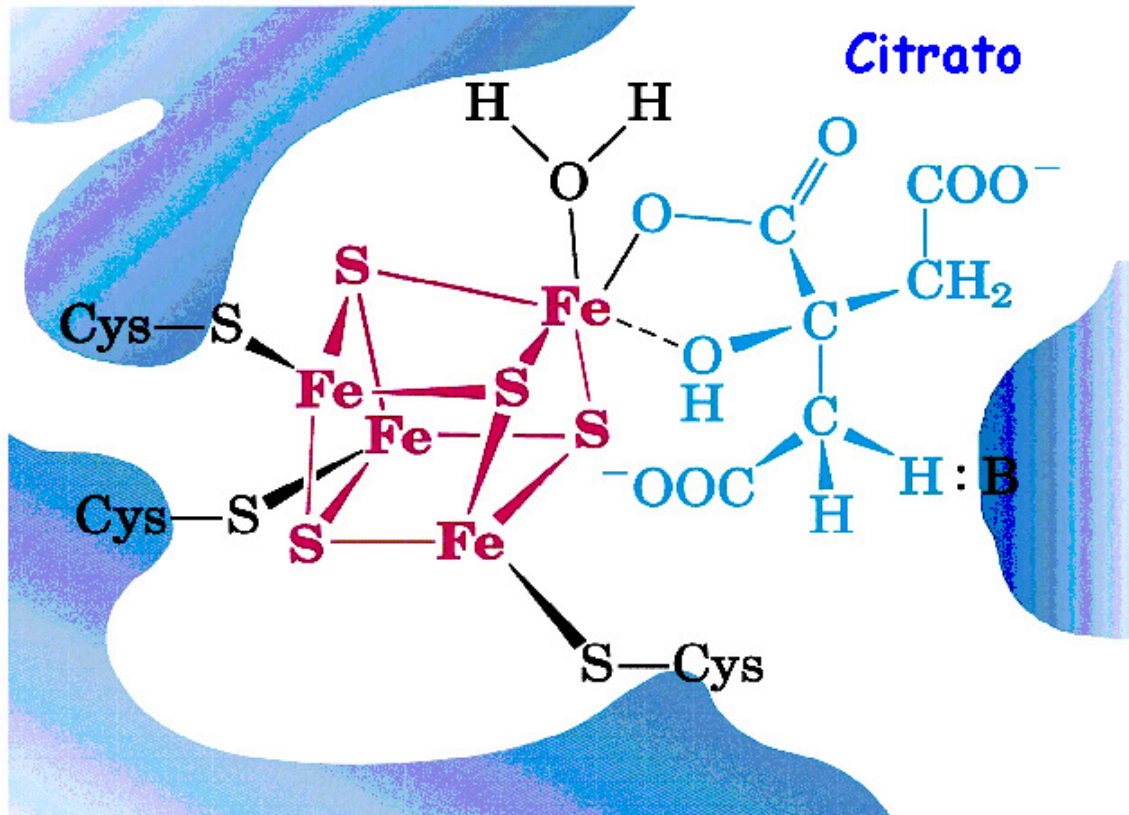
**gruppo alcolico terziario**

**isocitrato**

**gruppo alcolico secondario**



**L'aconitasi** appartiene al  
gruppo delle **proteine**  
**ferro-zolfo**, dette anche  
**ferroproteine non eminiche**



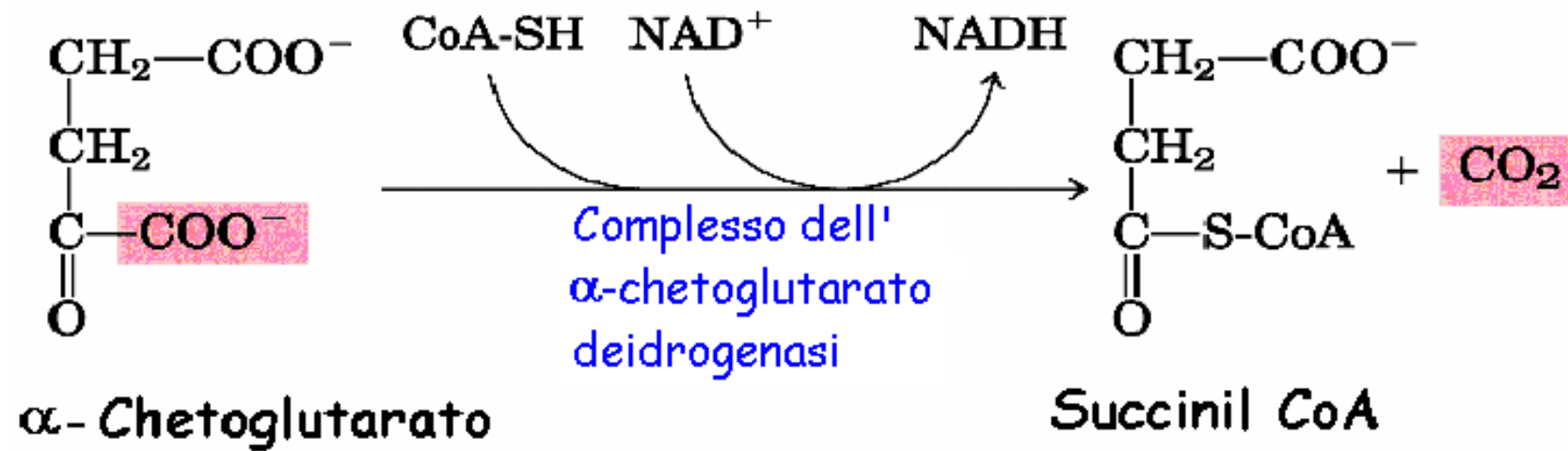
Per vedere questa immagine  
occorre QuickTime® e un  
decompressore Photo - JPEG.

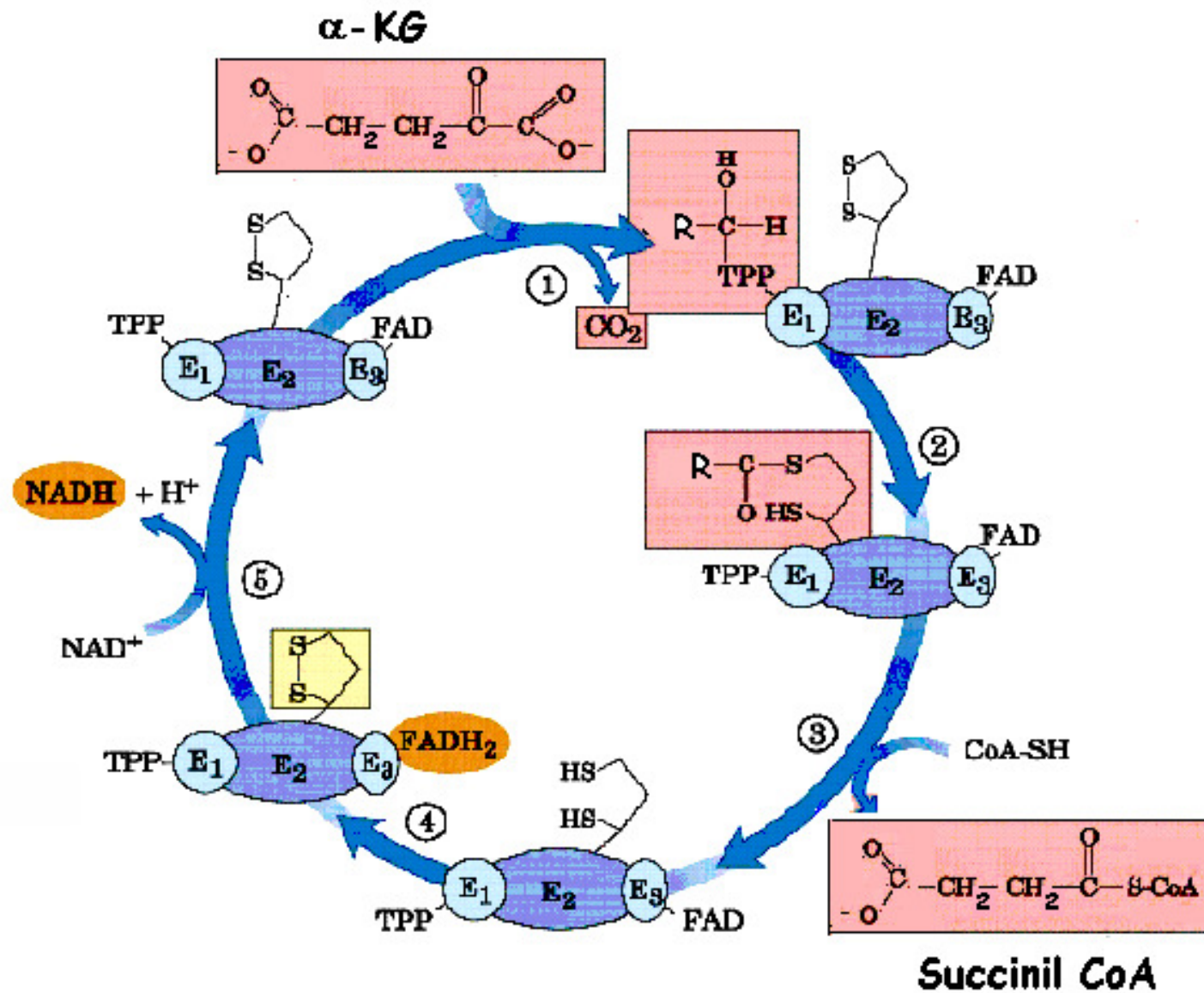
**ACONITASI**



L'enzima **isocitrato deidrogenasi** ossida,

per mezzo del **NAD**, il gruppo ossidrilico dell'acido isocitrico formando l'acido ossalsuccinico, un  $\beta$ -chetoacido che viene subito decarbossilato ad  $\alpha$ -chetoglutarico.





# COMPLESSO DELL' $\alpha$ -KGDH

- simile a quello della PDH
- presenta solo una regolazione allosterica

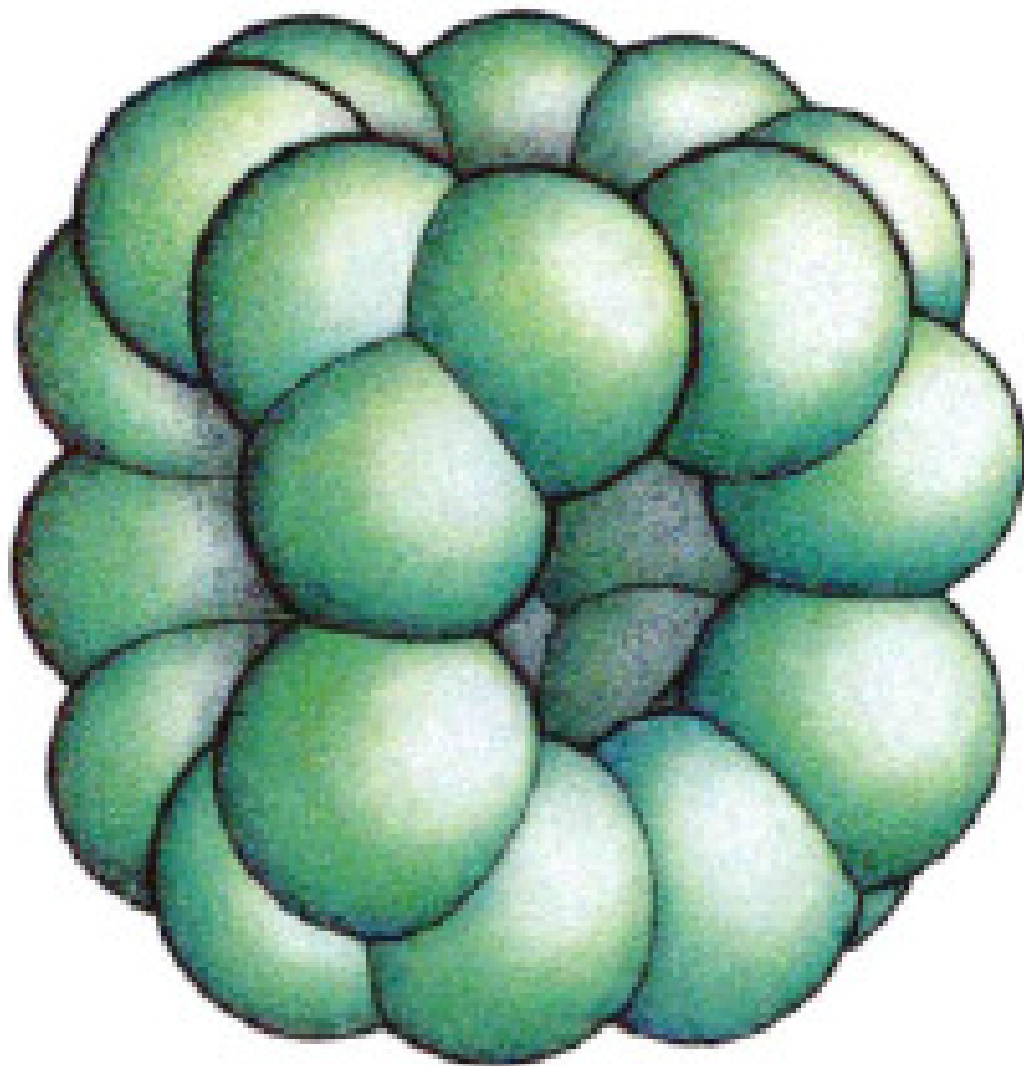
La struttura dell' $\alpha$ -KGDH non è stata chiarita in dettaglio.

Come la piruvico deidrogenasi (PDH) presenta enzimi E1, E2 ed E3.

L'enzima E3 sembra in comune con la PDH.

**I dati cristallografici suggeriscono  
che il nucleo dell'enzima contenga  
24 E2**

**La struttura dovrebbe avere  
forma cubica con 3 enzimi E2  
sugli 8 spigoli**



L' $\alpha$ -KGDH

è attivata da:

CoA

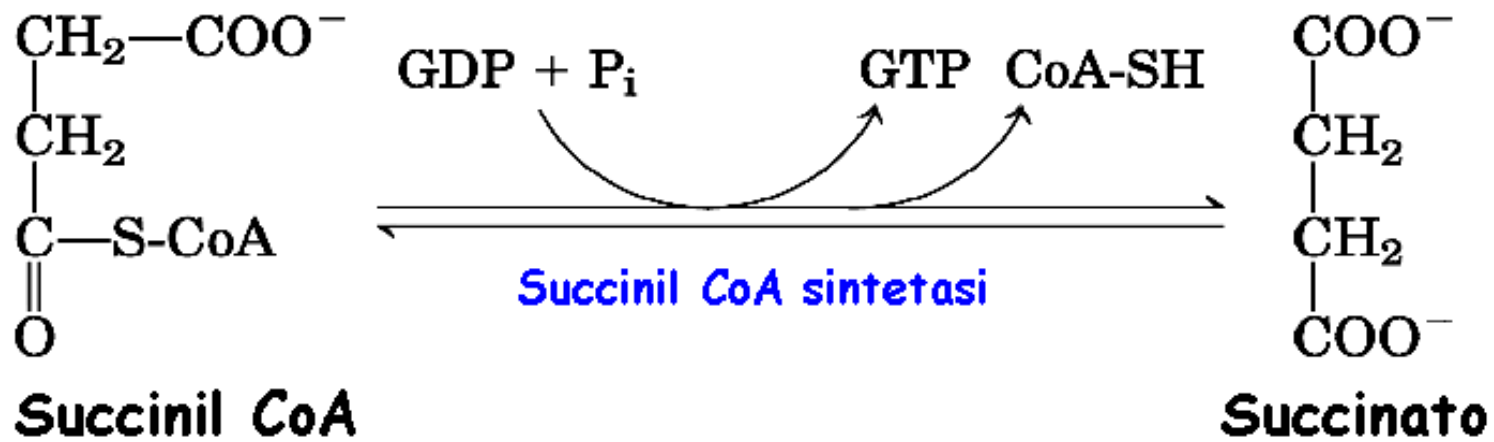
NAD

$\alpha$ -Chetoglutarato

è inibita da:

SuccinilCoA

ATP



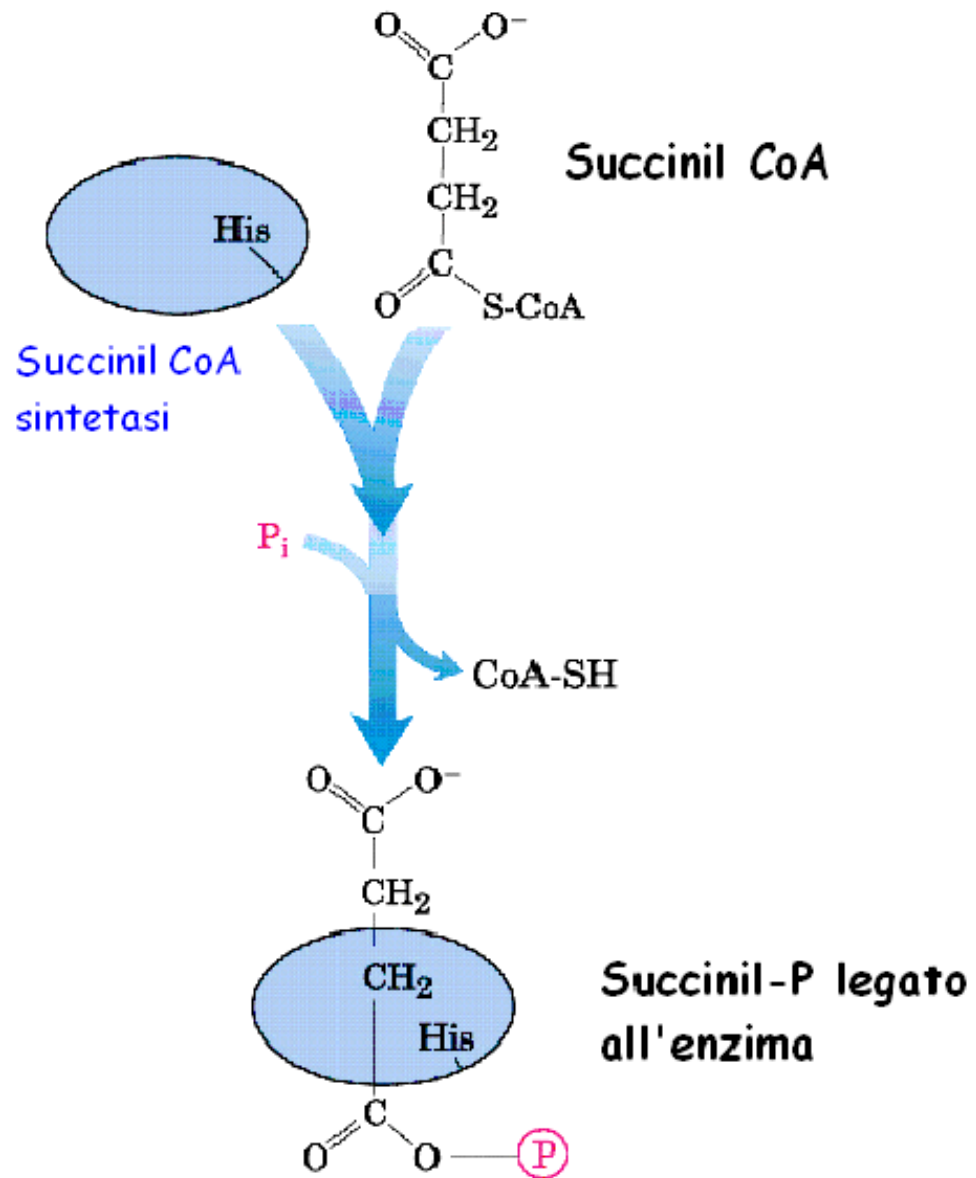
**TAPPA DI FOSFORILAZIONE A LIVELLO DEL SUBSTRATO**

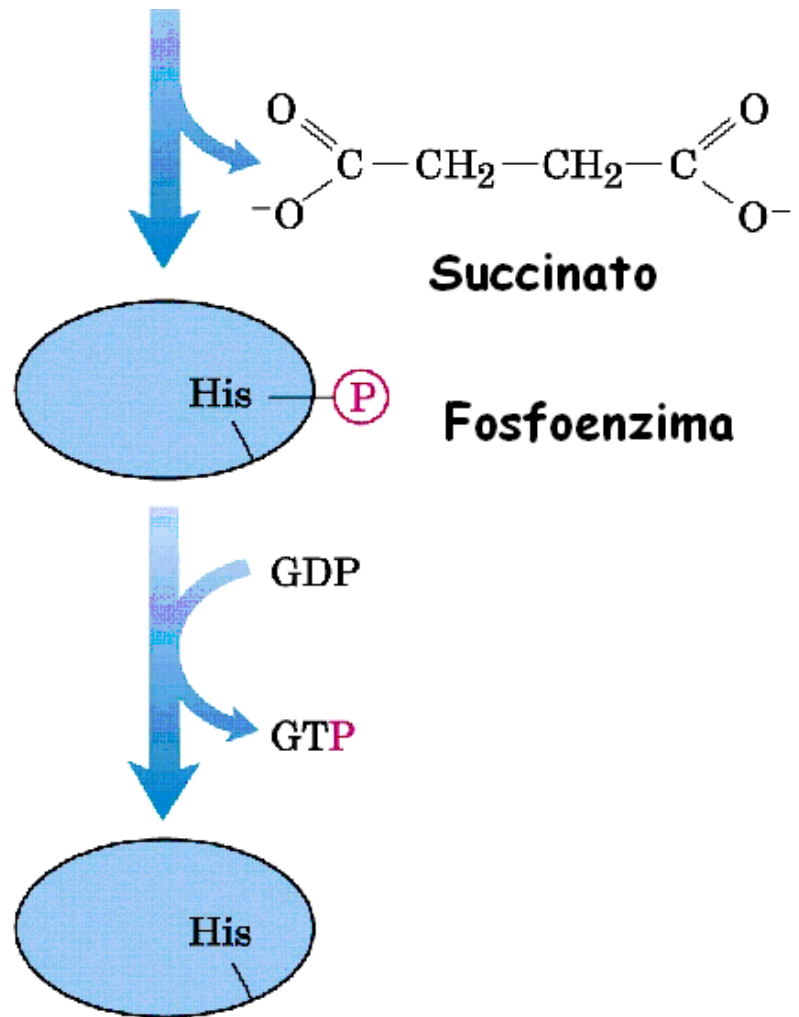
La succinil CoA sintetasi è un eterodimero  $\alpha_2\beta_2$ , la cui unità funzionale è il monomero  $\alpha\beta$ .

L'energia proveniente dal tioestere succinil CoA viene **semplicemente** convertita in energia legata ad un **legame fosfato**.

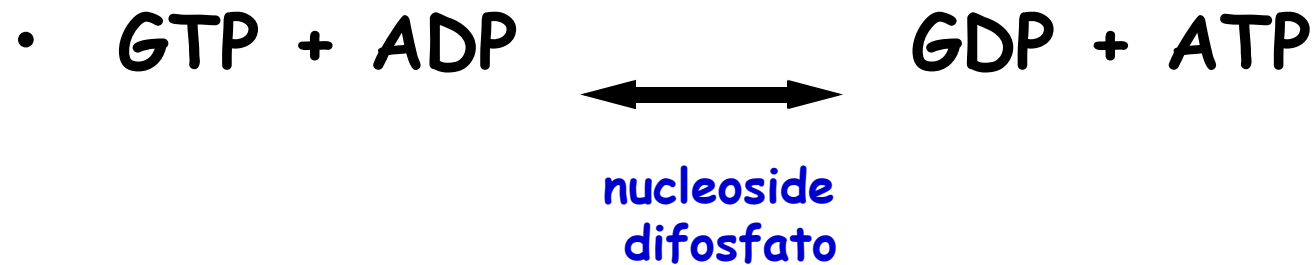
Il primo passaggio della reazione genera un nuovo intermedio ad alta energia, noto come **succinil fosfato**.

Successivamente, una **istidina** presente nel sito catalitico rimuove il fosfato dalla molecola, generando il prodotto **succinato** ed una molecola di **fosfoistidina**, che **dona** velocemente il fosfato ad un nucleoside difosfato, **ricaricandolo a trifosfato**.





Il **GTP** viene utilizzato:



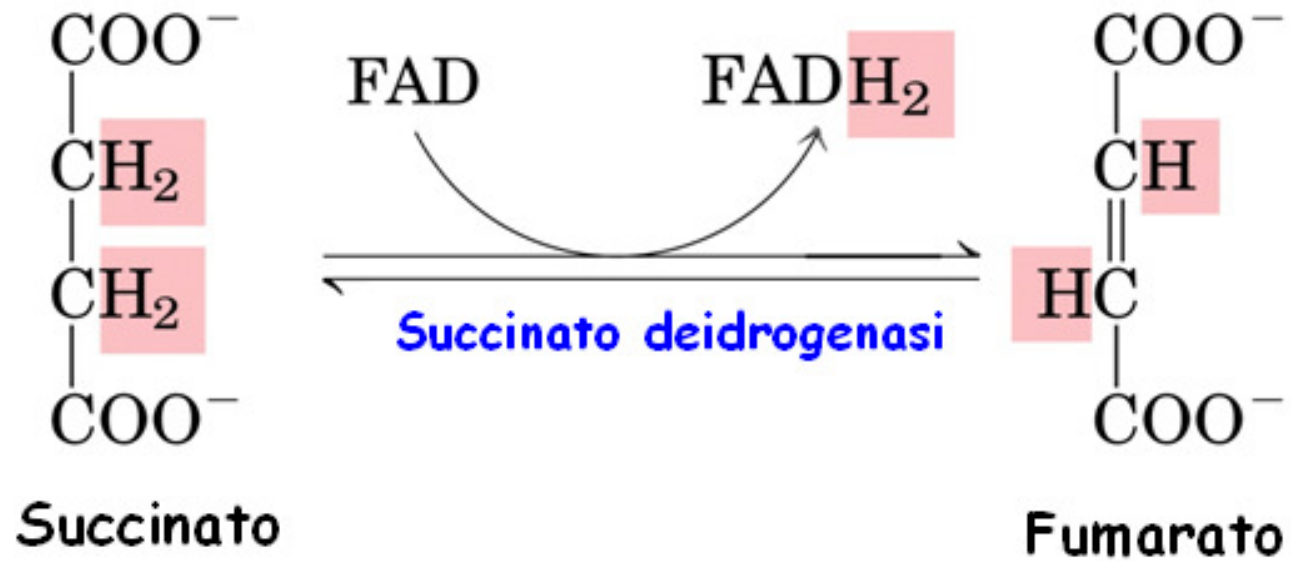
• nei processi di <sup>chinasi</sup> **trasduzione** del segnale

• nella sintesi degli acidi nucleici

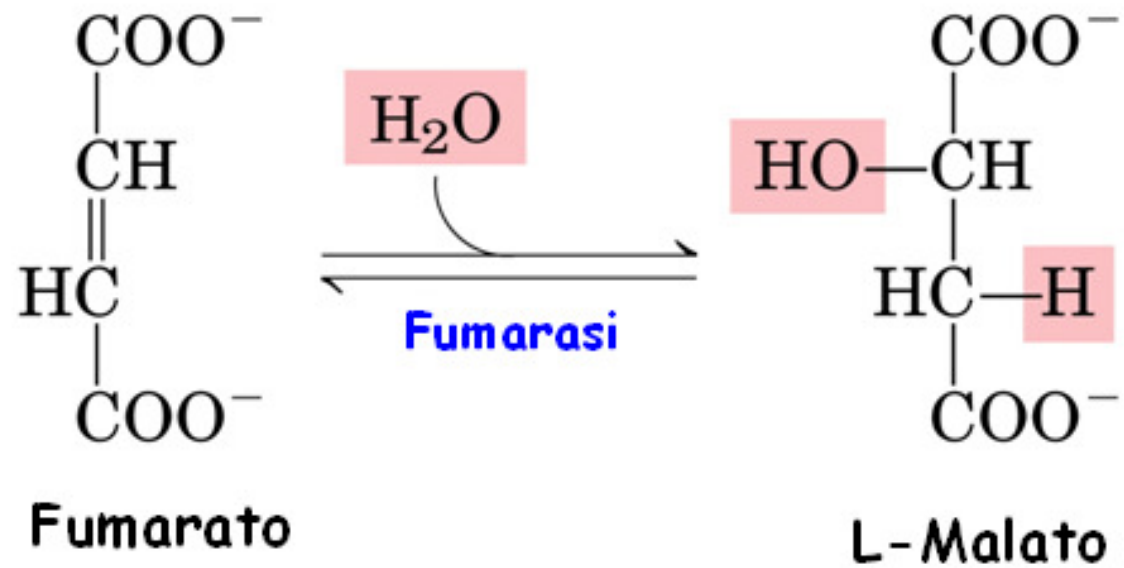
A questo punto del ciclo sono state prodotte due molecole di  $CO_2$  e quindi è stata completata l'ossidazione del gruppo acetile.

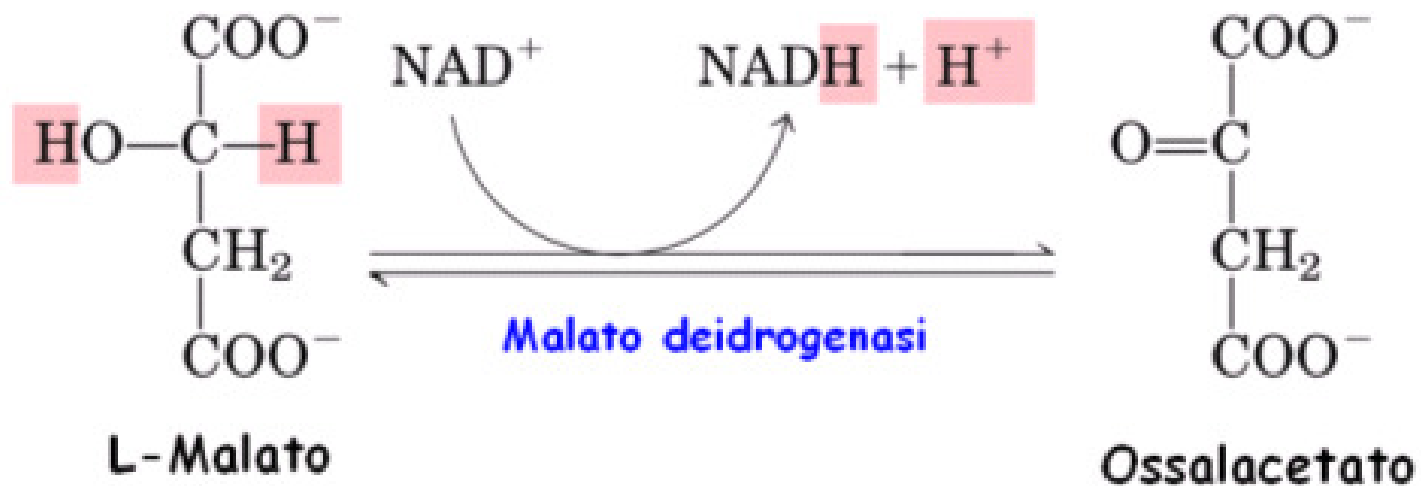
La parte restante del ciclo ha lo scopo trasformare l'acido succinico in acido ossalacetico che può ricominciare il ciclo di reazioni.

La somiglianza tra le due molecole ci suggerisce la strategia di sintesi: si tratta di creare un doppio legame  $C=C$ , di idratarlo fino ad alcol e infine di ossidare l'alcol a carbonile  $C=O$ .



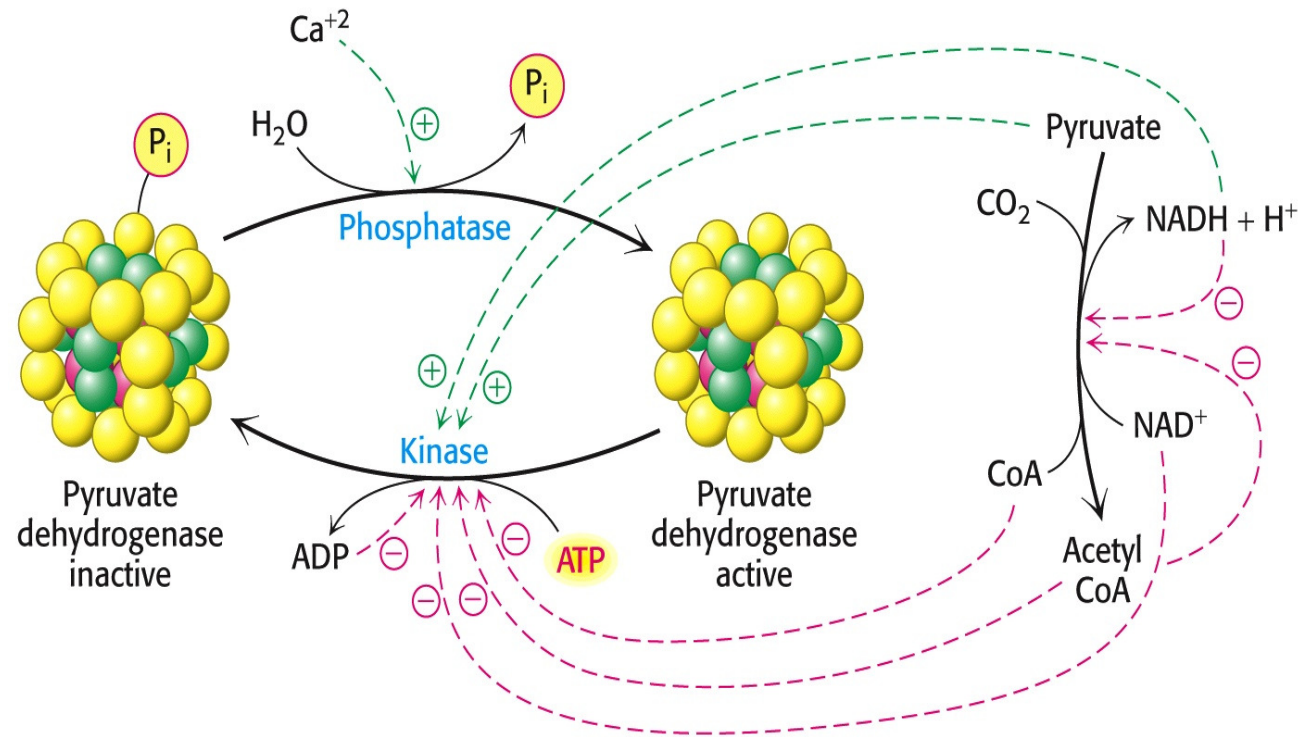
La **succinato deidrogenasi** fa parte integrante della membrana mitocondriale interna costituendo il **complesso II** della catena respiratoria





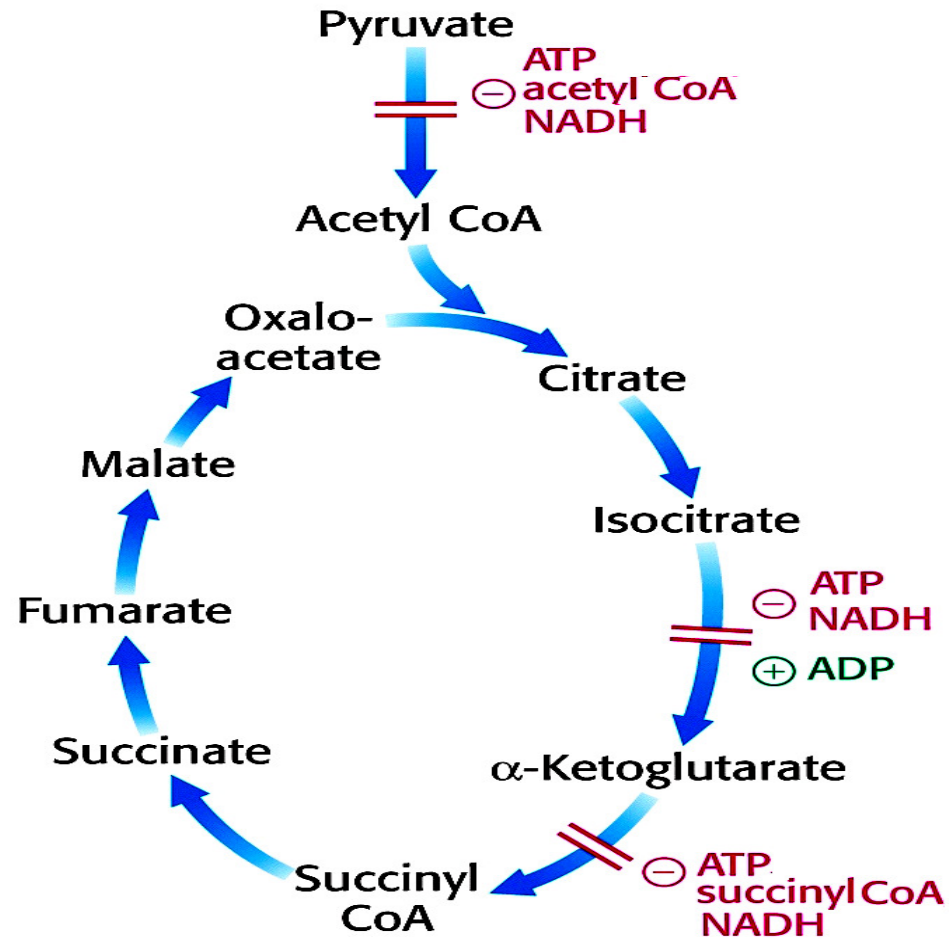
$$\Delta G'^{\circ} = +7.1 \text{ kcal/mole}$$

# Meccanismi di controllo del ciclo di Krebs



Il complesso della piruvico deidrogenasi è regolato allostericamente attraverso vari metaboliti cellulari e mediante fosforilazione reversibile

# Meccanismi di controllo del ciclo di Krebs



# REGOLAZIONE DEL CICLO CITRICO

Enzimi "rate limiting":

Citrato sintasi

Isocitrato deidrogenasi

$\alpha$ -Chetoglutarato deidrogenasi

Consumo di ossigeno, ossidazione del NADH,  
e produzione di ATP sono strettamente legati

# REGOLAZIONE DEL CICLO CITRICO

1. **Disponibilità di substrato** - Ossalacetato stimola la citrato sintasi
2. **Inibizione da prodotto** - Il citrato compete con l'ossalacetato per la citrato sintasi, il NADH inibisce l'isocitrato deidrogenasi e l' $\alpha$ -chetoglutarato deidrogenasi, ed il succinil CoA inibisce l' $\alpha$ -chetoglutarato deidrogenasi
3. **Inibizione competitiva a feedback** - NADH inibisce la citrato sintasi, il succinil CoA compete con l' acetil CoA nella reazione della citrato sintasi

Regolatori fondamentali:

Substrati - **Acetil CoA e ossalacetato**

Prodotto - **NADH**

# REGOLAZIONE DEL CICLO CITRICO

Enzimi controllati per allosterismo:

Isocitrato deidrogenasi

$\alpha$ -chetotoglutarato deidrogenasi

Piruvato deidrogenasi fosfatasi

**ADP** - Attivatore allosterico della isocitrato deidrogenasi

**ATP** - **inibisce l'** isocitrato deidrogenasi

**Ca<sup>2+</sup>** - attiva la piruvato deidrogenasi fosfatasi

# LA NATURA ANFIBOLICA DEL CICLO DI KREBS

Anfibolica - sia anabolica sia catabolica

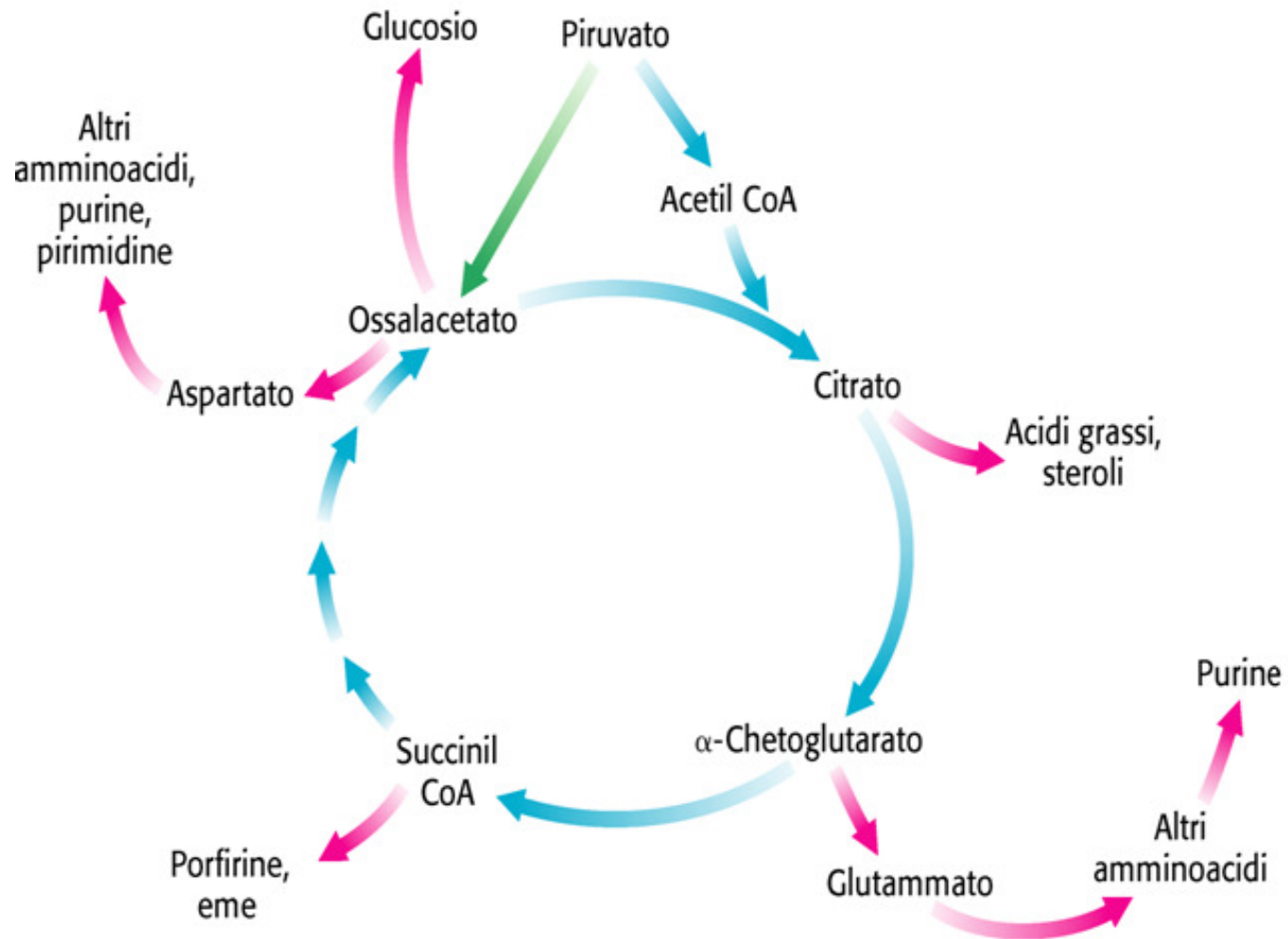
Metabolismi che utilizzano intermedi del ciclo di Krebs:

1. Biosintesi del glucosio (gluconeogenesi) - ossalacetato  
(trasportato come malato)

2. Biosintesi dei lipidi - AcetilCoA dalla ATP-citrato liasi  
 $ATP + \text{citrato} + \text{CoA} \leftrightarrow ADP + \text{Pi} + \text{ossalacetato} + \text{acetilCoA}$

# LA NATURA ANFIBOLICA DEL CICLO DI KREBS

3. Biosintesi degli aminoacidi-  $\alpha$ -Chetoglutamico  
(glutammico deidrogenasi e transaminasi)  
e ossalacetato (transaminasi)
4. Biosintesi delle portirine - SuccinilCoA



# LA NATURA ANFIBOLICA DEL CICLO DI KREBS

Reazioni che forniscono intermedi del ciclo di Krebs:

Reazioni anaplerotiche di "riempimento"

Piruvato carbossilasi

Piruvato +  $CO_2$  + ATP +  $H_2O$   $\leftrightarrow$  ossalacetato + ADP + Pi

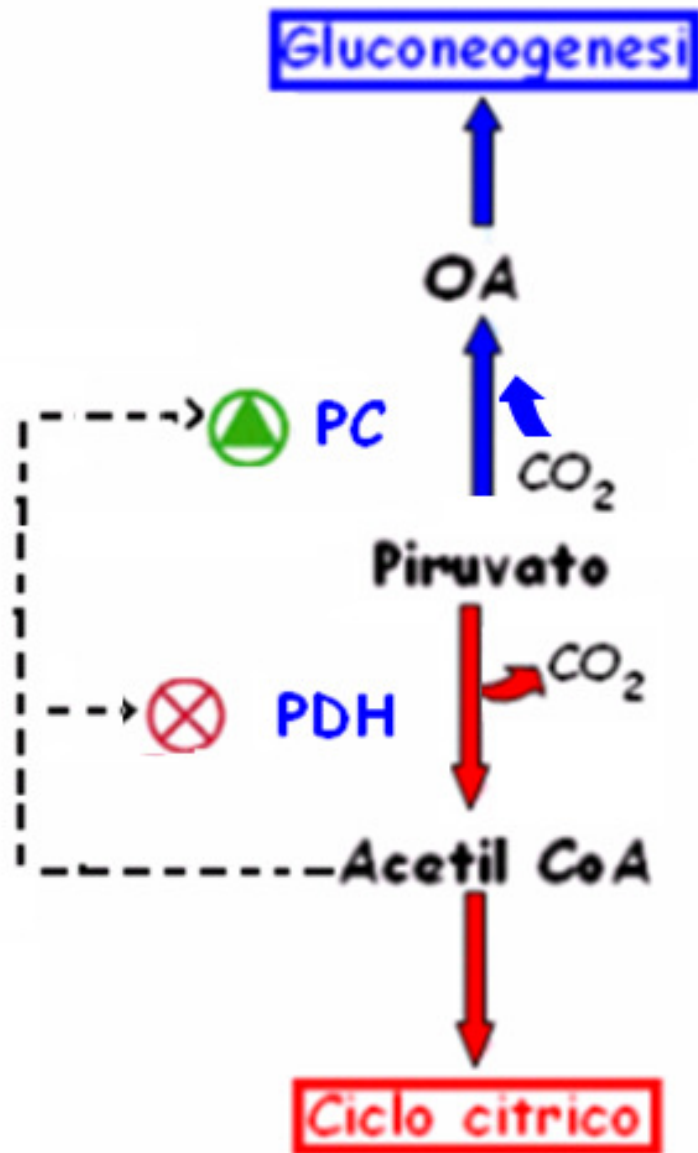
Ossidazione di acidi grassi - SuccinilCoA

Degradazione di aminoacidi (Ile, Met, Val) - SuccinilCoA

Transaminazione e deaminazione di aminoacidi -  $\alpha$ -chetoglutarato e ossalacetato

# REAZIONI ANAPLEROTICHE

- riforniscono il ciclo di intermedi
- la più importante di esse è la **carbossilazione del piruvato ad OA**



Se [ATP] è alta  
è favorita la gluconeogenesi

Se [ATP] è bassa  
è favorito il ciclo citrico

