

Seminario

Ciclo di Krebs

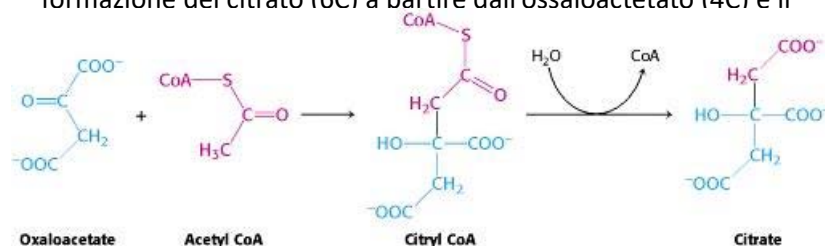
PASSO PER PASSO

Seminario

Ciclo di Krebs

1. La citrato sintasi forma citrato a partire dall'ossalacetato e dall'acetilcoenzima A

- Il ciclo dell'acido citrico inizia con la reazione di condensazione di un'unità con **4 atomi di carbonio**, l'**ossalacetato** [che verrà riciclato, sebbene con alcuni atomi di carbonio diversi da quelli iniziali], con un'unità con **2 atomi di carbonio**, l'**acetil-Co A** [derivato dal piruvato proveniente dalla glicolisi] e con H₂O per dare **citrato (6C)** e rilasciare il CoA.
- La scissione del **legame tioestere** fornisce l'energia per la formazione del citrato (6C) a partire dall'ossalacetato (4C) e il



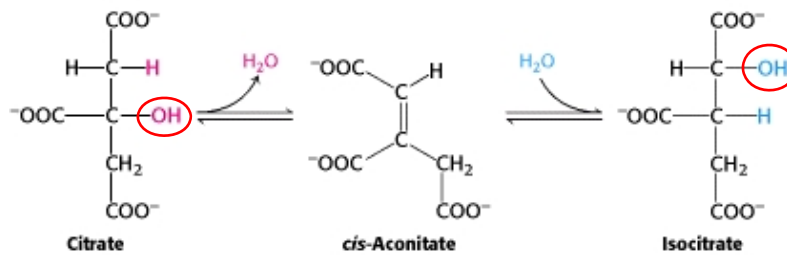
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22427/>

Seminario

Ciclo di Krebs

2. Il citrato viene isomerizzato in isocitrato

- Il gruppo $-OH$ legato ad un carbonio in posizione terziaria del citrato non è localizzato in modo adeguato per le ossidazioni decarbossilative che si svolgono dopo. L'isomerizzazione del citrato è svolta mediante un passo di disidratazione seguito da un'idratazione. Ciò provoca un **interscambio fra un atomo di idrogeno e un gruppo idrossile**. L'enzima si chiama **aconitasi** perchè il cis-aconitato è un intermediario della reazione.



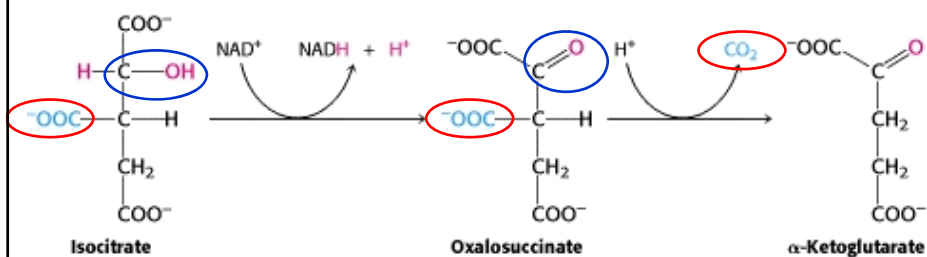
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22427/>

Seminario

Ciclo di Krebs

3. L'isocitrato è ossidato e decarbossilato in α -chetoglutarato

- Prima delle quattro reazioni di ossidazione-riduzione del ciclo, catalizzata dalla isocitrato deidrogenasi.
- L'ossidazione genera il 1° trasportatore di elettroni ad elevato potenziale di trasferimento del ciclo, il **NADH**.



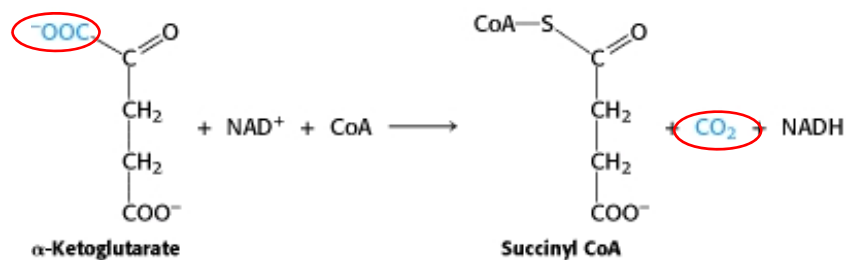
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22427/>

Seminario

Ciclo di Krebs

4. L' α -chetoglutarato viene decarbossilato ossidativamente a succinil coenzima A

- 2^a reazione di **ossidazione decarbossilativa**, che **somiglia strettamente alla decarbossilazione ossidativa del piruvato**, anche esso un α -chetoacido.
- Entrambe le reazioni includono la decarbossilazione di un α -chetoacido e la formazione successiva di un **legame tioestere ad elevato potenziale di trasferimento con il CoA**.



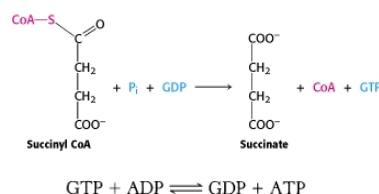
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22427/>

Seminario

Ciclo di Krebs

5. Un composto ad elevato potenziale di trasferimento del gruppo fosfato viene generato dal Succinil Coenzima A - [1]

- Il succinil CoA è un composto **tioestere ricco di energia**.
- La scissione del legame tioestere del succinilCoA (esoergonica) è accoppiata alla fosforilazione di un purina nucleoside difosfato, di solito GDP (endoergonica), catalizzata dalla succinil CoA sintasi.**
- Questo è **l'unico passo del ciclo dell'acido citrico che fornisce un composto ad elevato potenziale di trasferimento di gruppi fosfato** mediante **fosforilazione a livello di substrato**.
- Alcune succinil CoA dei mammiferi sono specifiche per il GDP e altre per il ADP. **Il gruppo fosfato del GTP può essere rapidamente trasferito all'ADP** per formare **ATP** in una reazione catalizzata dalla **nucleoside difosfochinasi**.

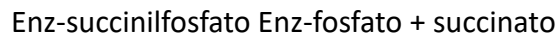
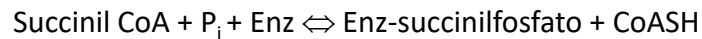


Seminario

Ciclo di Krebs

5. Un composto ad elevato potenziale di trasferimento del gruppo fosfato viene generato dal Succinil Coenzima A - [2]

- Il succinil CoA ha un'elevata energia potenziale che verrà utilizzata per portare ("drive") alla sintesi di GTP.
- Il meccanismo catalitico coinvolge un intermediato enzima-succinilfosfato:



- L'enzima viene fosforilato nella posizione 3 di un residuo di istidina .
- Quindi, viene conservato un legame ad alta energia sotto forma di GTP

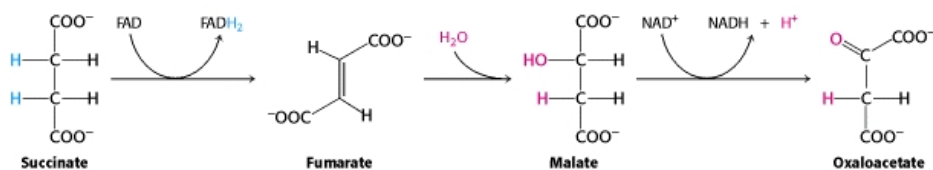
Devlin, *Textbook Biochemistry*, 4° ed.

Seminario

Ciclo di Krebs

6. L'ossalacetato è rigenerato mediante l'ossidazione del succinato

- Le reazioni di composti a 4C costituiscono lo stadio finale del ciclo: la **rigenerazione dell'ossalacetato**.
- Un gruppo metilenico (CH₂) è convertito in un gruppo carbonilico (C=O) in tre passi: un'ossidazione, una idratazione e una seconda reazione di ossidazione.
- Si rigenera l'ossalacetato e si estrae altra **energia** sotto forma di **FADH₂** e **NADH**.



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22427/>

Seminario

Appunti sull'ossidazione del succinato

- ✚ Il succinato è ossidato a fumarato dalla succinato deidrogenasi.
- ✚ L'accettore di idrogeno è il **FAD** [gruppo prostetico] invece che il **NAD⁺** [coenzima] che viene usato nelle altre tre reazioni di ossido-reduzione del ciclo.
- ✚ Nella succinato deidrogenasi **l'anello isoalloxazinico del FAD è legato covalentemente alla catena laterale di un'istidina dell'enzima (E-FAD)**



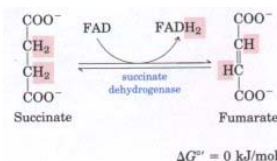
- ✚ Il **FAD** è l'accettore dell'idrogeno in questa reazione in quanto **le modificazioni di energia libera sono insufficienti per ridurre il NAD⁺**.
- ✚ Il **FAD** è quasi sempre l'accettore di elettroni nelle ossidazioni che rimuovono due atomi di idrogeno da un substrato.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22427/>

Seminario

Ossidazione del succinato a fumarato

- ✚ Ossidazione particolare perchè i due elettroni derivano non da un legame singolo carbonio-Ossigeno (che porta alla formazione di un gruppo C = O), ma da due atomi di carbonio adiacenti, portando alla formazione di un legame doppio (C = C).
- ✚ **L'ossidazione di un legame C – C libera meno energia dell'ossidazione di un legame C – O**, non abbastanza da permettere il trasferimento di elettroni al NAD⁺ in modo esergonico.
- ✚ Perciò, l'accettore di elettroni di questa deidrogenazione non è il NAD⁺, ma un coenzima a minore energia, il Flavina Adenina Dinucleotide (FAD).
- ✚ Il FAD accetta due elettroni e due protoni per cui la forma ridotta è FADH₂.

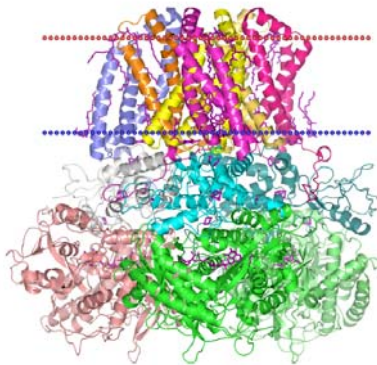


Seminario

Succinato deidrogenasi

- ✚ E' una proteina che contiene **tre** differenti tipi di **centri ferro-zolfo** (Fe-S).
- ✚ Diversamente dagli **altri enzimi del ciclo dell'acido citrico che sono proteine solubili nella matrice mitocondriale** la **SDH** è **inserita nella membrana mitocondriale interna**.
- ✚ Di fatto, è **associata direttamente alla catena di trasporto degli elettroni**, che rappresenta il **collegamento tra il ciclo dell'acido citrico e la formazione di ATP**.
- ✚ IL FADH_2 formato dall'ossidazione del succinato, **non** si dissocia dall'enzima, al contrario del NADH prodotto in altre reazioni di ossido-riduzione.
- ✚ Invece, due elettroni sono trasferito dal FADH_2 direttamente ai centri Fe-S dell'enzima.
- ✚ **L'accettore finale di questi elettroni sarà l'ossigeno molecolare.**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22427/>



Succinato deidrogenasi (complesso respiratorio II)

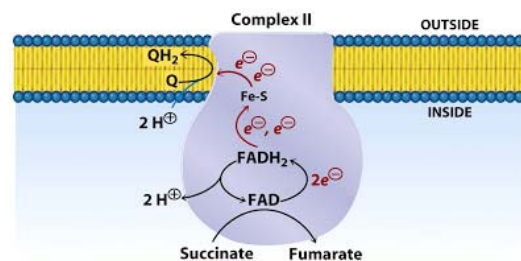
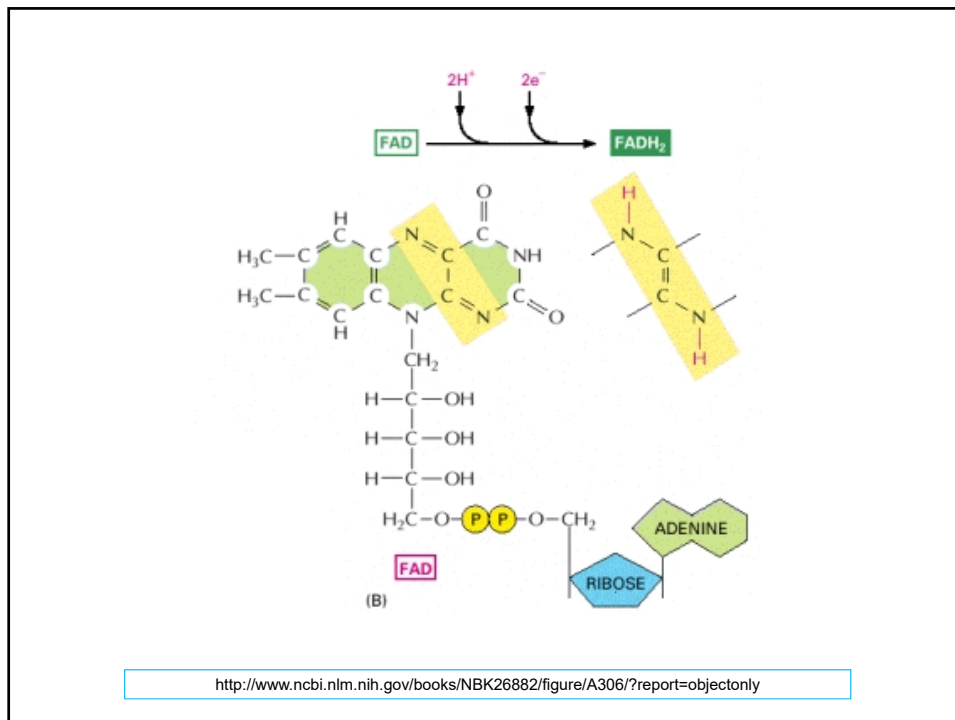


Figure 14-9 Principles of Biochemistry, 4th
© 2004 Pearson Education, Inc.

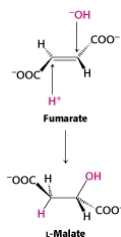
<http://sandwalk.blogspot.it/2008/12/succinate-dehydrogenase.html>
<http://opm.phar.umich.edu/images/png/1nek.png>



Seminario

Appunti sull'idratazione del fumarato a L-malato

- Il passo seguente è l'idratazione del fumarato per formare L-malato.



- In seguito il malato è ossidato a ossaloacetato. La reazione è catalizzata dalla malato deidrogenasi, e il NAD^+ è di nuovo l'accettore di idrogeno



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22427/>

Seminario

Stechiometria del ciclo dell'acido citrico

