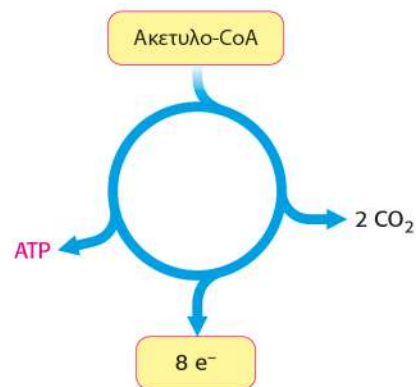


Βιοχημεία I

Κεφάλαιο 17

Ο κύκλος του κιτρικού οξέος



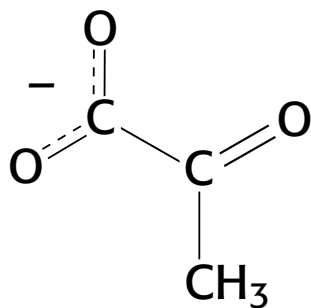
Η περισσότερη ATP παράγεται στον μεταβολισμό που προκύπτει από τον αερόβιο μεταβολισμό της γλυκόζης

Ο κύκλος του κιτρικού οξέος είναι η τελική κοινή πορεία για την οξείδωση των καύσιμων οργανικών μορίων – υδατανθράκων, λιπαρών οξέων και αμινοξέων.

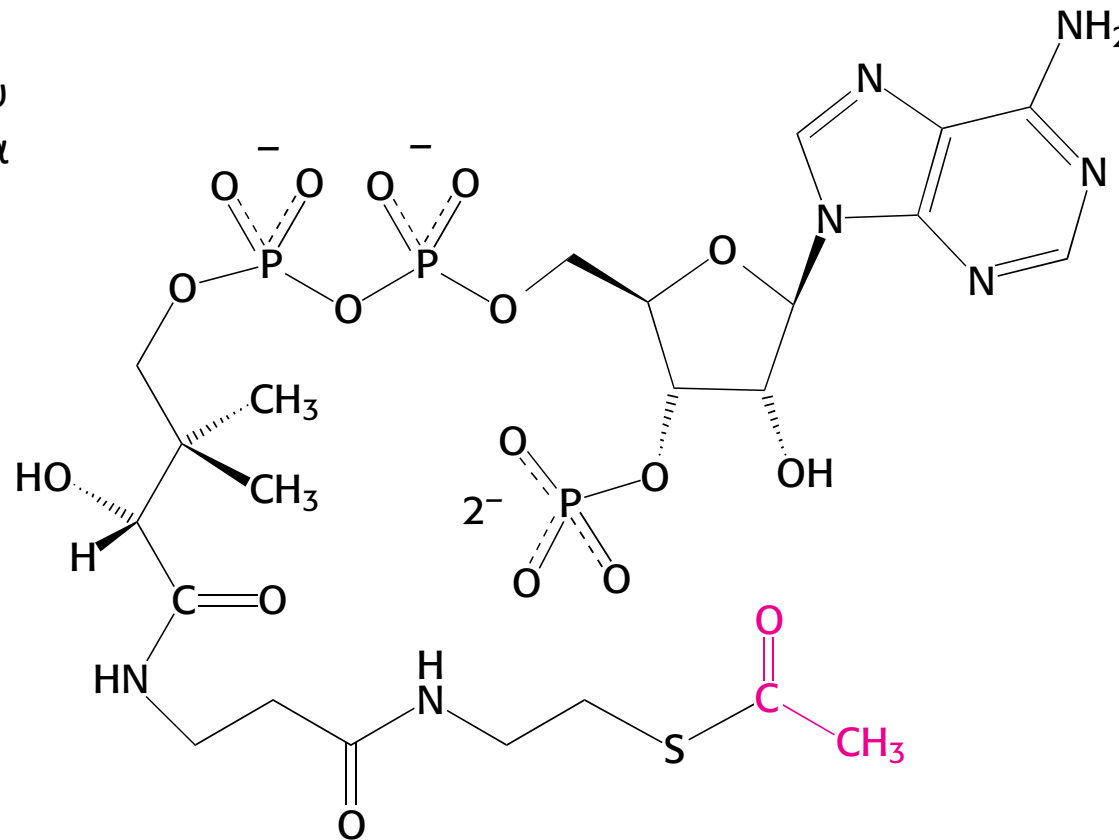
Τα περισσότερα καύσιμα μόρια εισέρχονται στον κύκλο ως ακετυλο-συνένζυμο Α.

17.0 Εισαγωγή

Κάτω από αερόβιες συνθήκες, το πυροσταφυλικό που προέκυψε από τη γλυκόζη αποκαρβοξυλιώνεται οξειδωτικά για να σχηματίσει ακετυλο-CoA



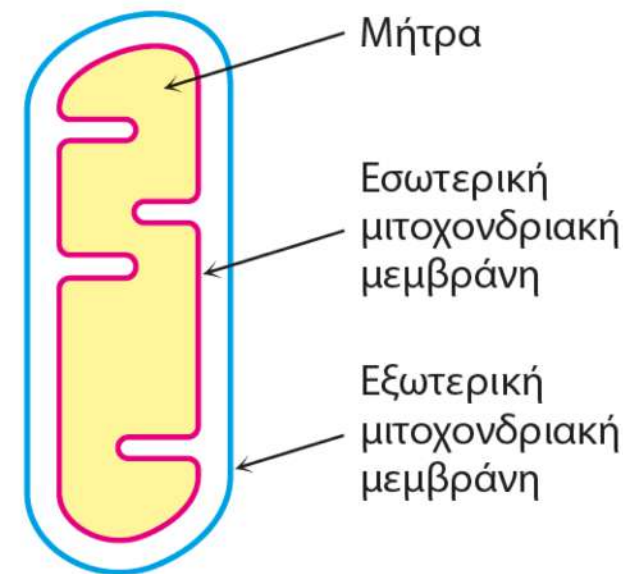
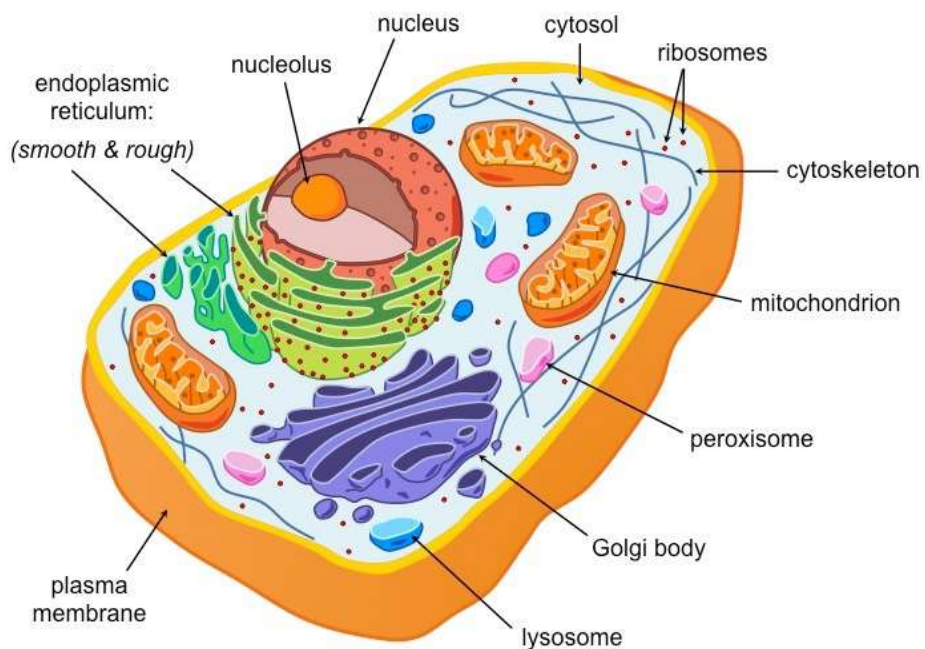
Πυροσταφυλικό



Ακετυλο-συνένζυμο Α (Ακετυλο-CoA)

17.0 Εισαγωγή

Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, οι αντιδράσεις του κύκλου του κιτρικού οξέος λαμβάνουν χώρα μέσα στα μιτοχόνδρια, σε αντίθεση με εκείνες της γλυκόλυσης οι οποίες λαμβάνουν χώρα στο κυτταρόπλασμα

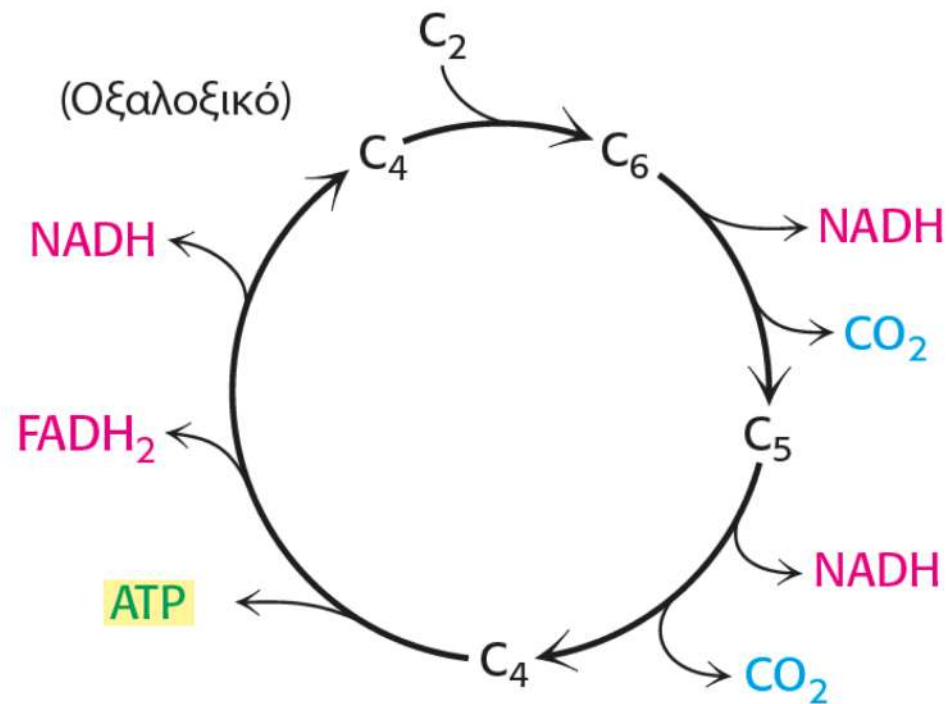


17.0 Συνοπτική παρουσίαση του κύκλου του κιτρικού οξέος

Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει μονάδες δύο ατόμων άνθρακα, παράγοντας δύο μόρια CO_2 , ένα μόριο ATP και ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας στη μορφή του NADH και του FADH_2

Χαρακτηριστικά...

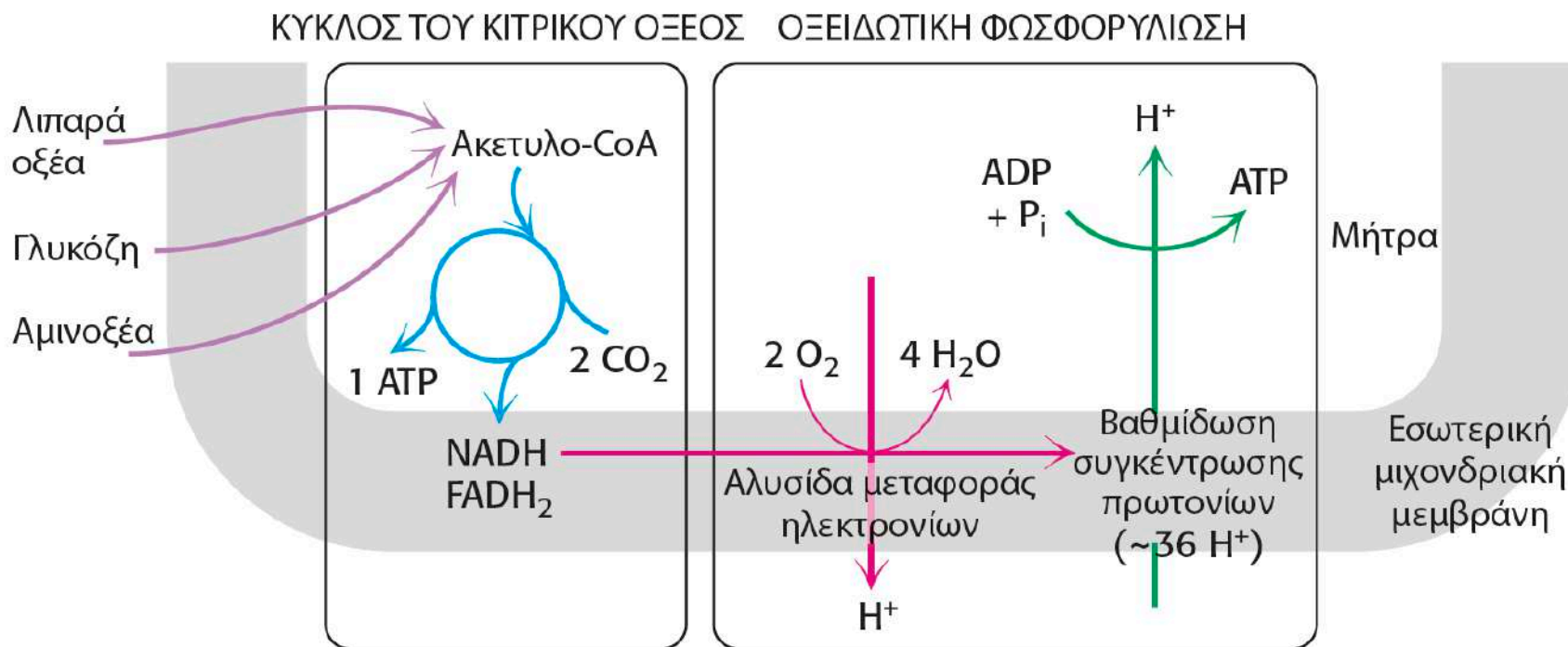
- Δεν παράγει μεγάλη ποσότητα ATP
- Δεν περιλαμβάνει O_2 ως αντιδρών
- Αφαιρεί ηλεκτρόνια από το Ακετυλο-CoA και τα χρησιμοποιεί για την αναγωγή του NAD^+ και FAD σε NADH και FADH_2
- Τρία ιόντα υδριδίου ($6 e^-$) μεταφέρονται σε τρία NAD^+
- Ένα ζεύγος ατόμων H ($2 e^-$) μεταφέρονται σε ένα FAD



17.0 Κυτταρική αναπνοή

Τα e^- που απελευθερώνονται κατά την επανοξείδωση του NADH και $FADH_2$ ρέουν μια σειράς πρωτεϊνών της μεμβράνης (αλυσίδα μεταφοράς e^-) για να δημιουργήσουν μια βαθμίδωση συγκέντρωσης H^+ μεταξύ των δύο πλευρών της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης

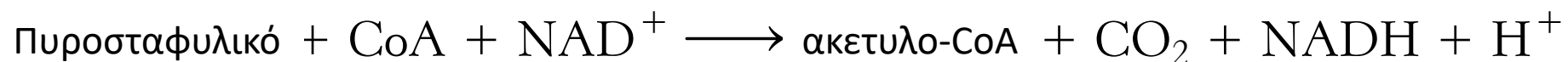
- Αυτά τα πρωτόνια ρέουν διαμέσου της συνθάσης της ATP για να δημιουργήσουν ATP
- 9 μόρια ATP παράγονται στην οξειδωτική φωσφορυλίωση



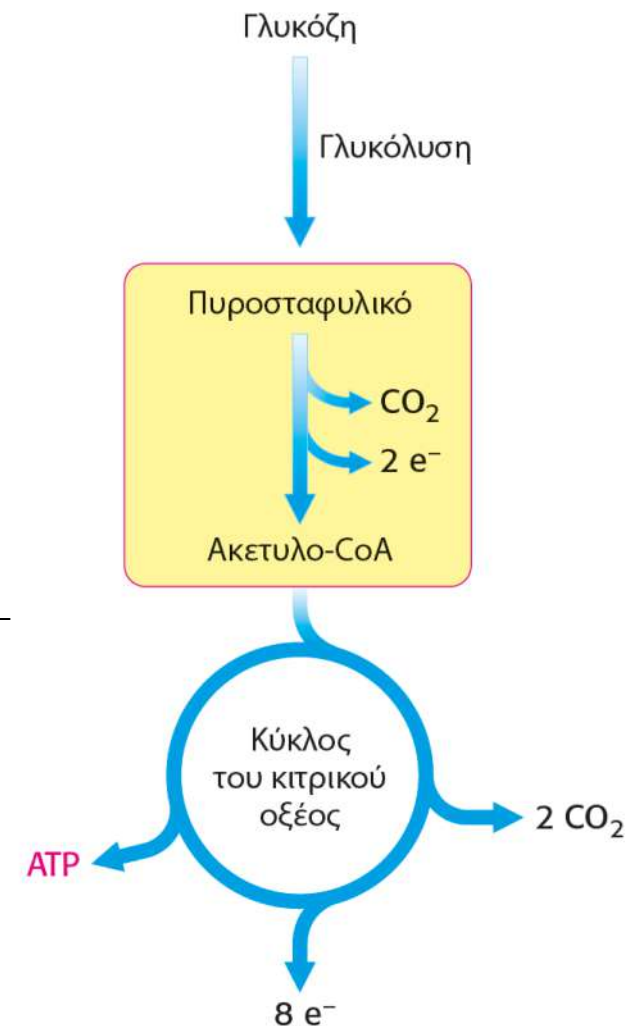
17.1 Η πυροσταφυλική αφυδρογονάση συνδέει τη γλυκόλυση με τον κύκλο του κιτρικού οξέος

Σε αερόβιες συνθήκες, το πυροσταφυλικό μεταφέρεται μέσα στα μιτοχόνδρια από ειδική πρωτεΐνη-φορέα της μιτοχονδριακής μεμβράνης

Στη μιτοχονδριακή μήτρα, το πυροσταφυλικό αποκαρβοξυλιώνεται οξειδωτικά από το σύμπλεγμα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης για να σχηματίσει **ακετυλο-CoA**



Αυτή η μη αντιστρεπτή αντίδραση είναι ο σύνδεσμος μεταξύ της γλυκόλυσης και του κύκλου του κιτρικού οξέος



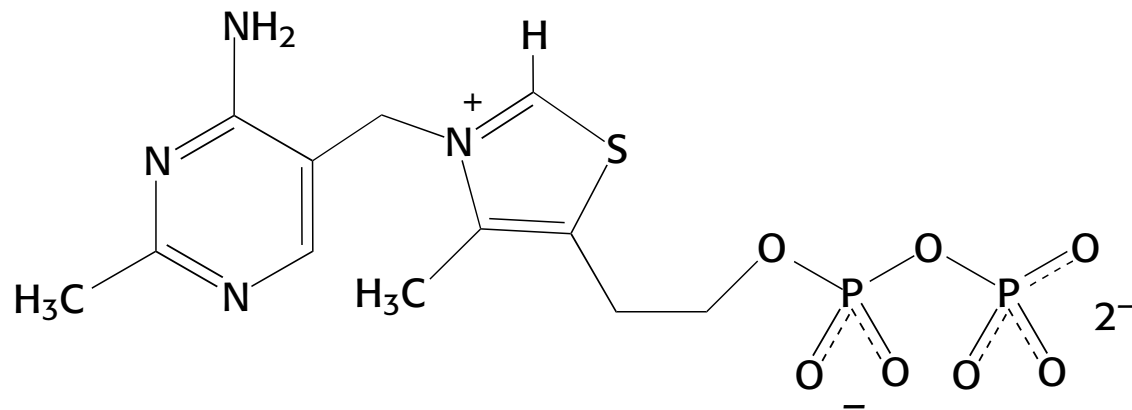
17.1 Η πυροσταφυλική αφυδρογονάση συνδέει τη γλυκόλυση με τον κύκλο του κιτρικού οξέος

Η σύνθεση του ακετυλο-CoA από πυροσταφυλικό χρειάζεται τρία ένζυμα (σύνπλεγμα πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης) και πέντε συνένζυμα

Ένζυμο	Συντομογραφία	Προσθετική ομάδα	Αντίδραση που καταλύεται
Συνιστώσα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης	E ₁	TPP	Οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού
Διυδρολιπούλο-τρανσακετυλάση	E ₂	Λιποαμιδίο	Μεταφορά της ακετυλικής ομάδας στο CoA
Διυδρολιπούλο-αφυδρογονάση	E ₃	FAD	Αναγέννηση της οξειδωμένης μορφής του λιποαμιδίου

17.1 Η πυροσταφυλική αφυδρογονάση συνδέει τη γλυκόλυση με τον κύκλο του κιτρικού οξέος

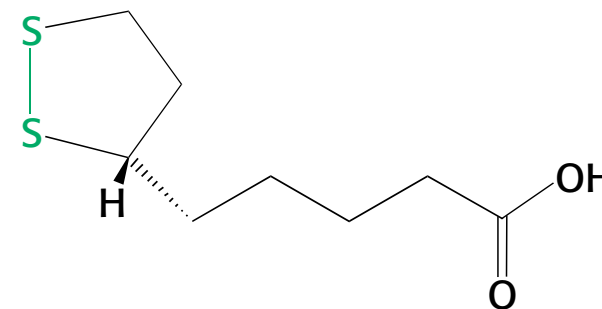
Η σύνθεση του ακετυλο-CoA από πυροσταφυλικό χρειάζεται τρία ένζυμα (σύμπλεγμα πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης) και πέντε συνένζυμα



Πυροφωσφορική θειαμίνη (TPP)

NAD⁺

FAD

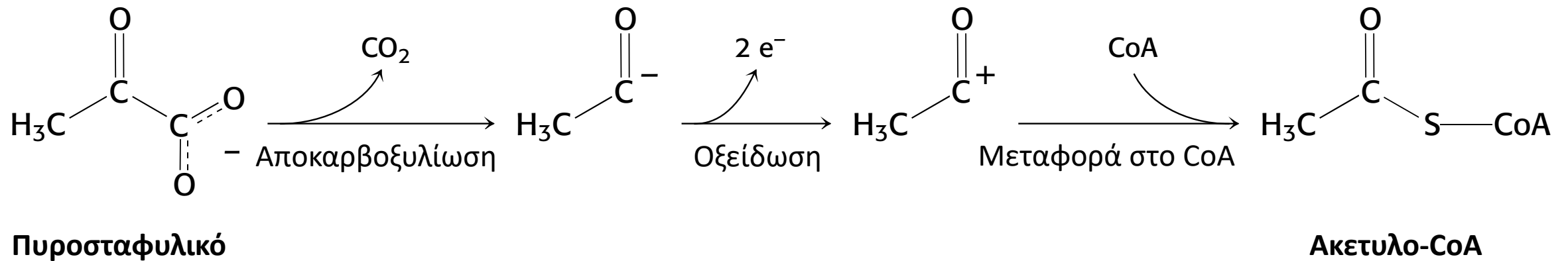


Λιποϊκό οξύ

CoA

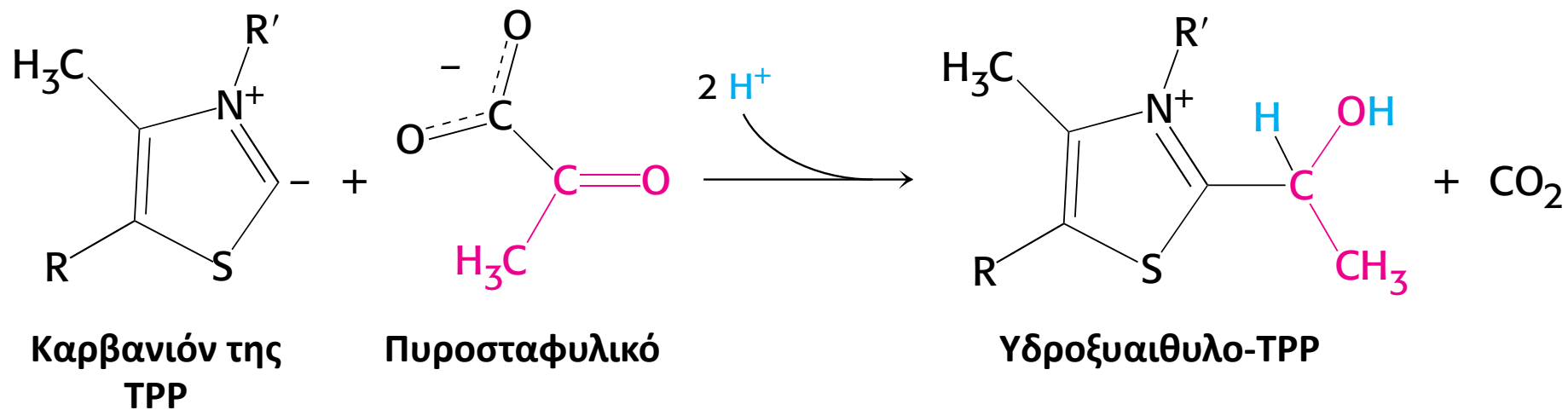
17.1 Η πυροσταφυλική αφυδρογονάση συνδέει τη γλυκόλυση με τον κύκλο του κιτρικού οξέος

Η σύνθεση του ακετυλο-CoA από πυροσταφυλικό γίνεται σε τρία βήματα



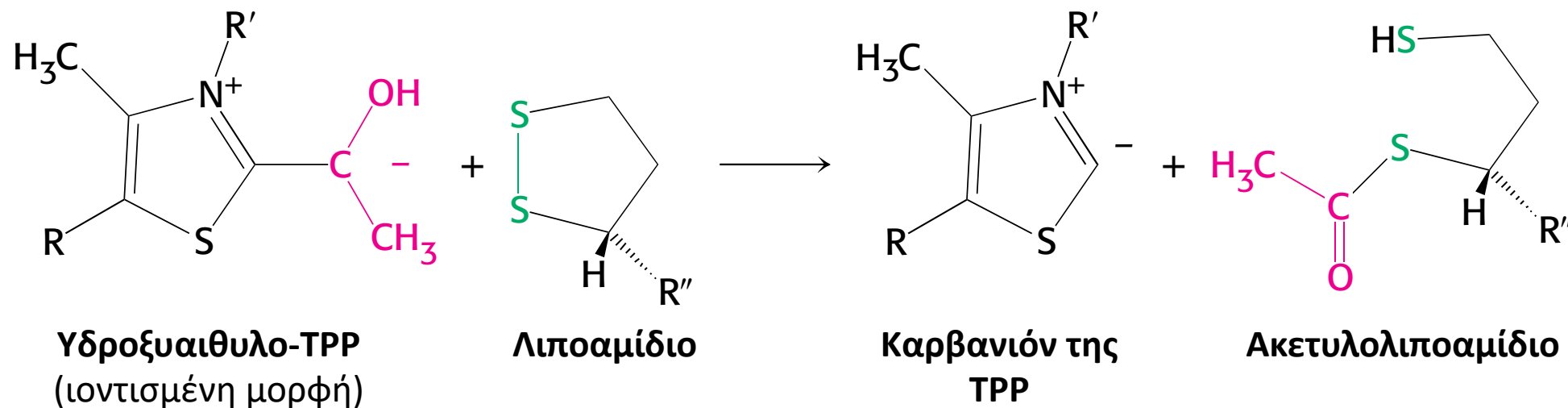
17.1 Η πυροσταφυλική αφυδρογονάση συνδέει τη γλυκόλυση με τον κύκλο του κιτρικού οξέος

1. Αποκαρβοξυλίωση (καταλύεται από την συνιστώσα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης, E_1)

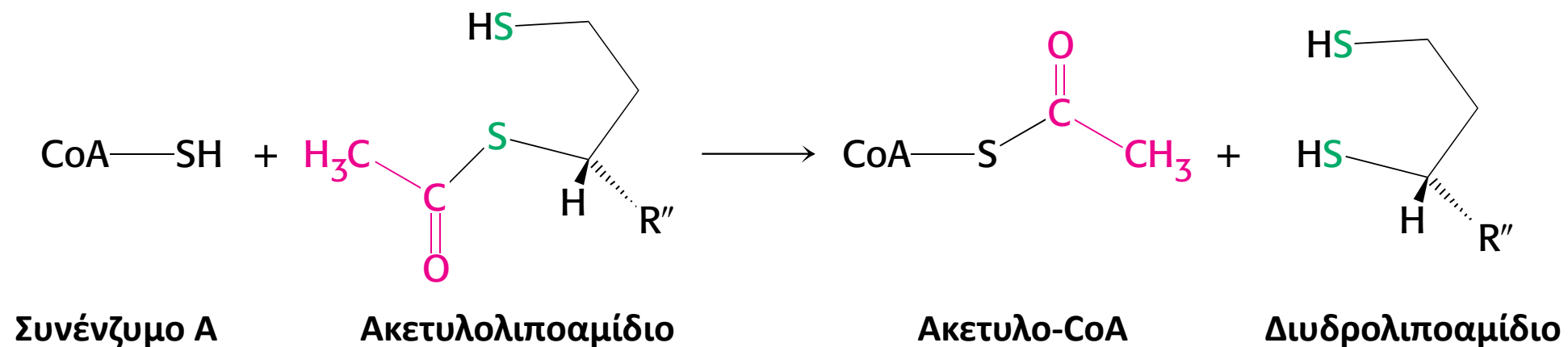


17.1 Η πυροσταφυλική αφυδρογονάση συνδέει τη γλυκόλυση με τον κύκλο του κιτρικού οξέος

2. Οξείδωση (καταλύεται από την συνιστώσα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης, E_1)

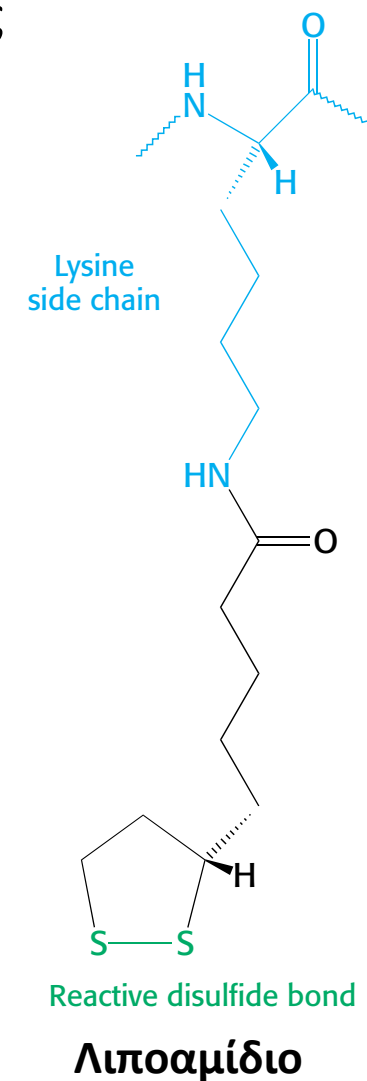
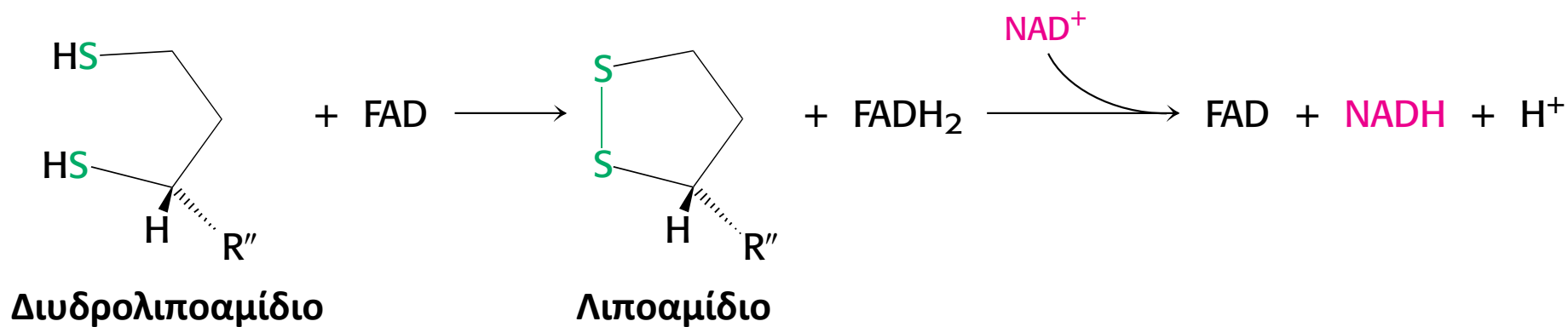


17.1 Η πυροσταφυλική αφυδρογονάση συνδέει τη γλυκόλυση με τον κύκλο του κιτρικού οξέος

3. Σχηματισμός του ακετυλο-CoA (καταλύεται από την διυδρολιποϋλο-τρανσακετυλάση, E_2)

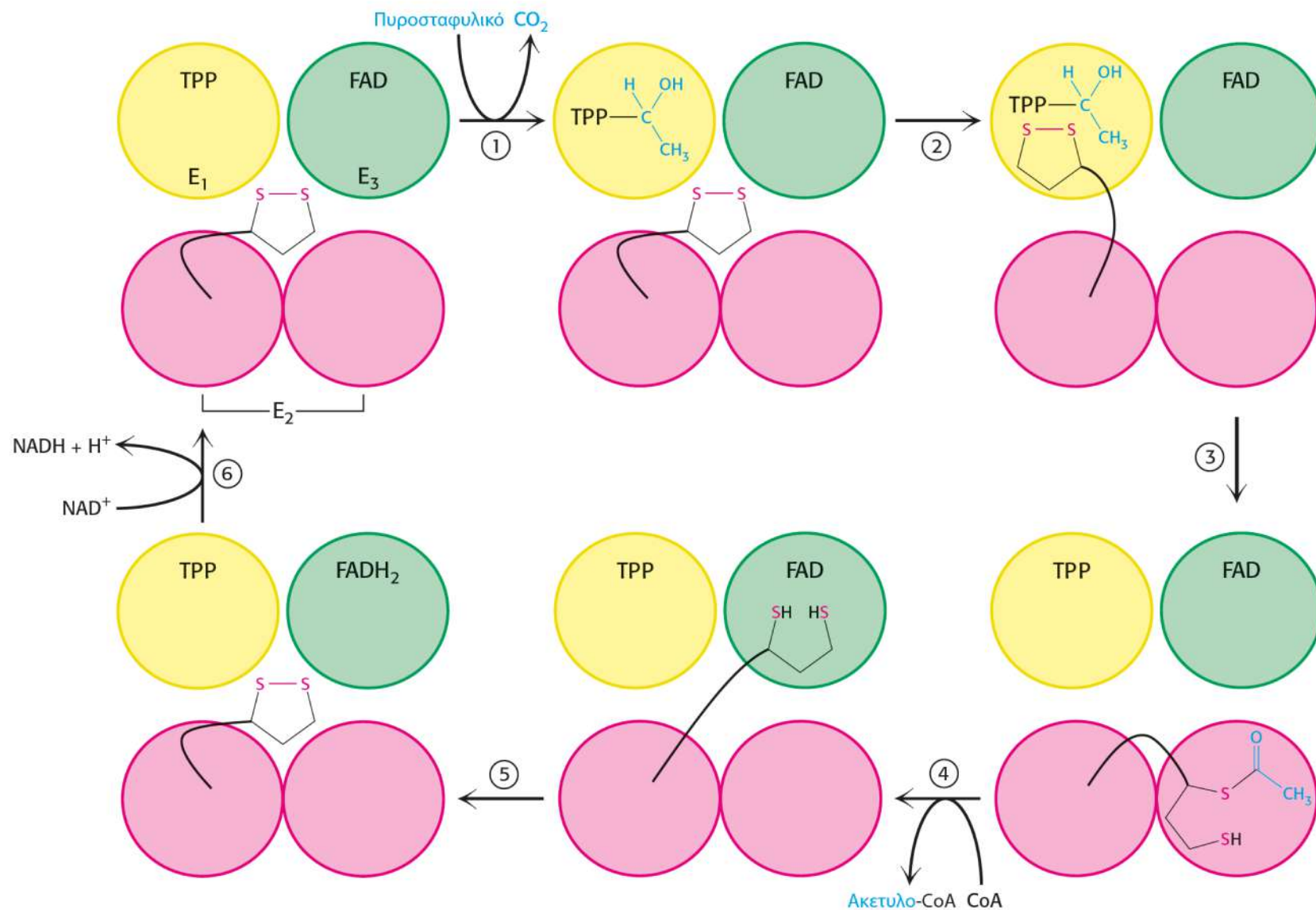
17.1 Η πυροσταφυλική αφυδρογονάση συνδέει τη γλυκόλυση με τον κύκλο του κιτρικού οξέος

4. Αναγέννηση του οξειδωμένου λιποαμιδίου (καταλύεται από την διυδρολιποϋλο-αφυδρογονάση, E_3)

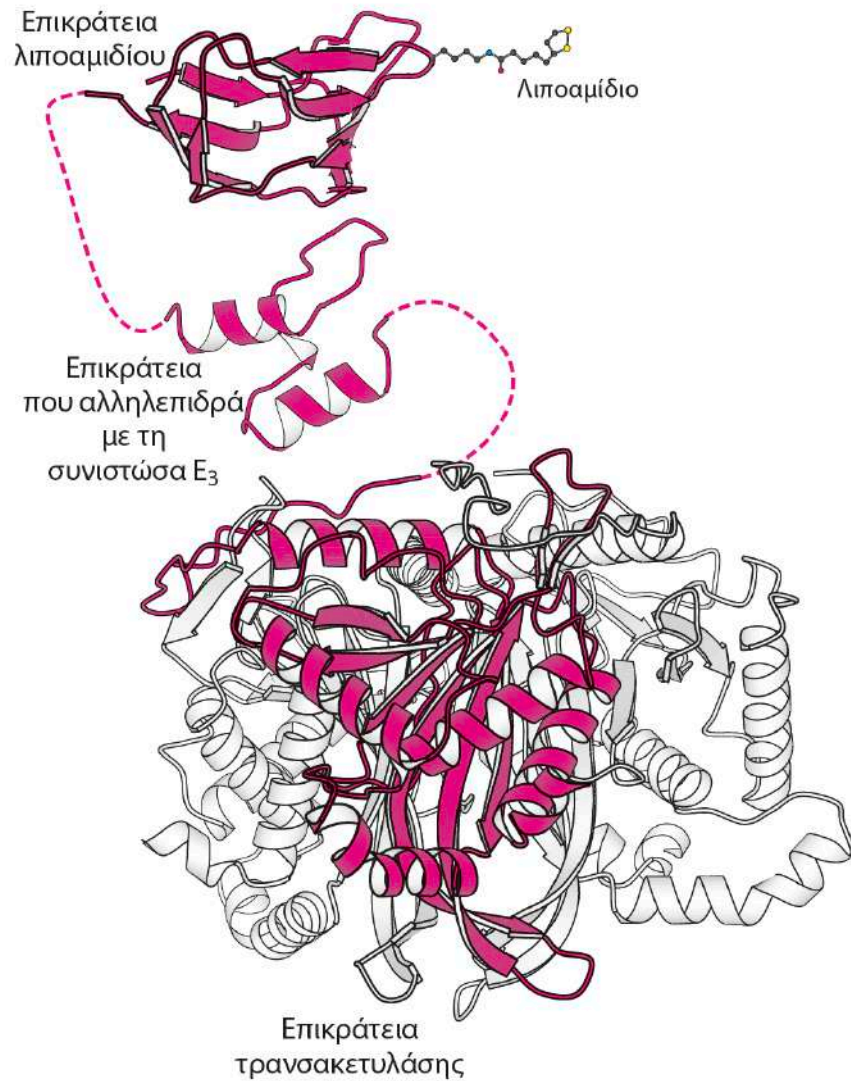


17.1

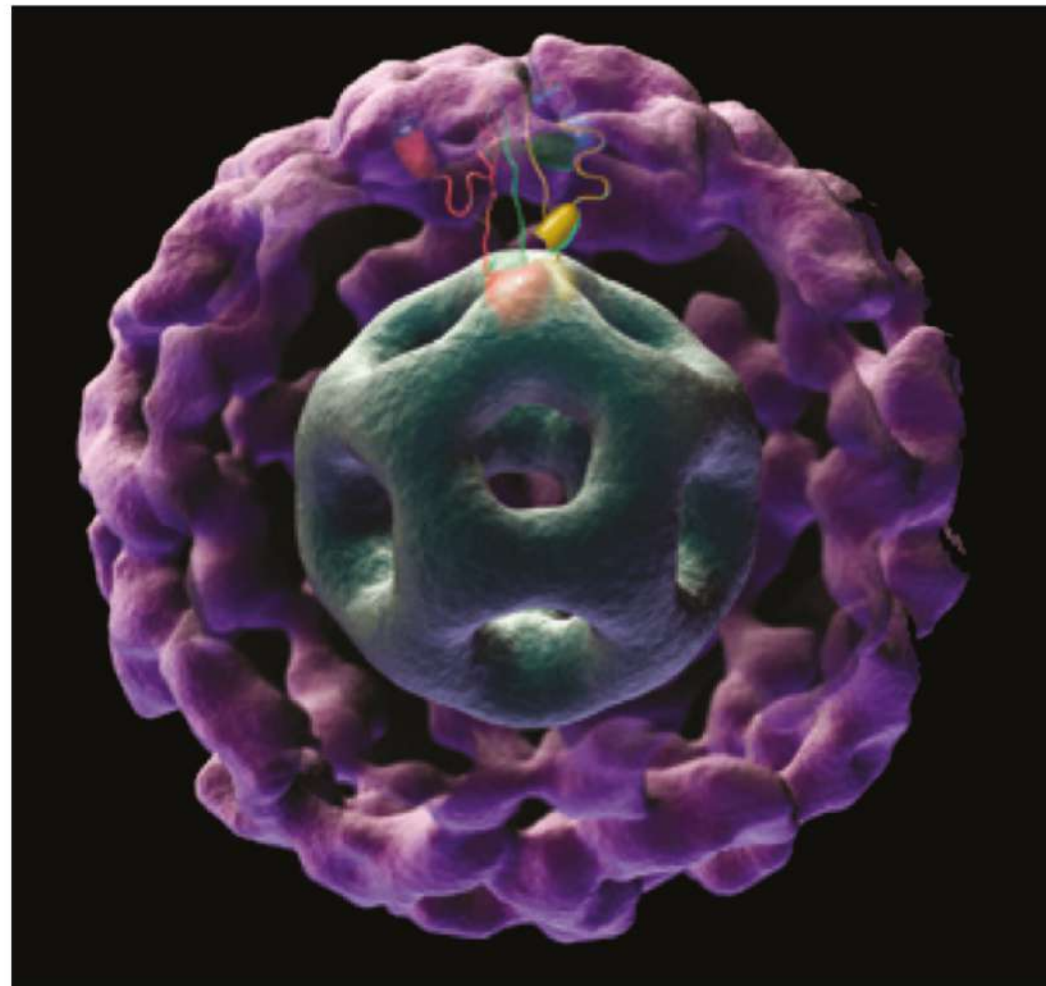
Αντιδράσεις του συμπλέγματος της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης



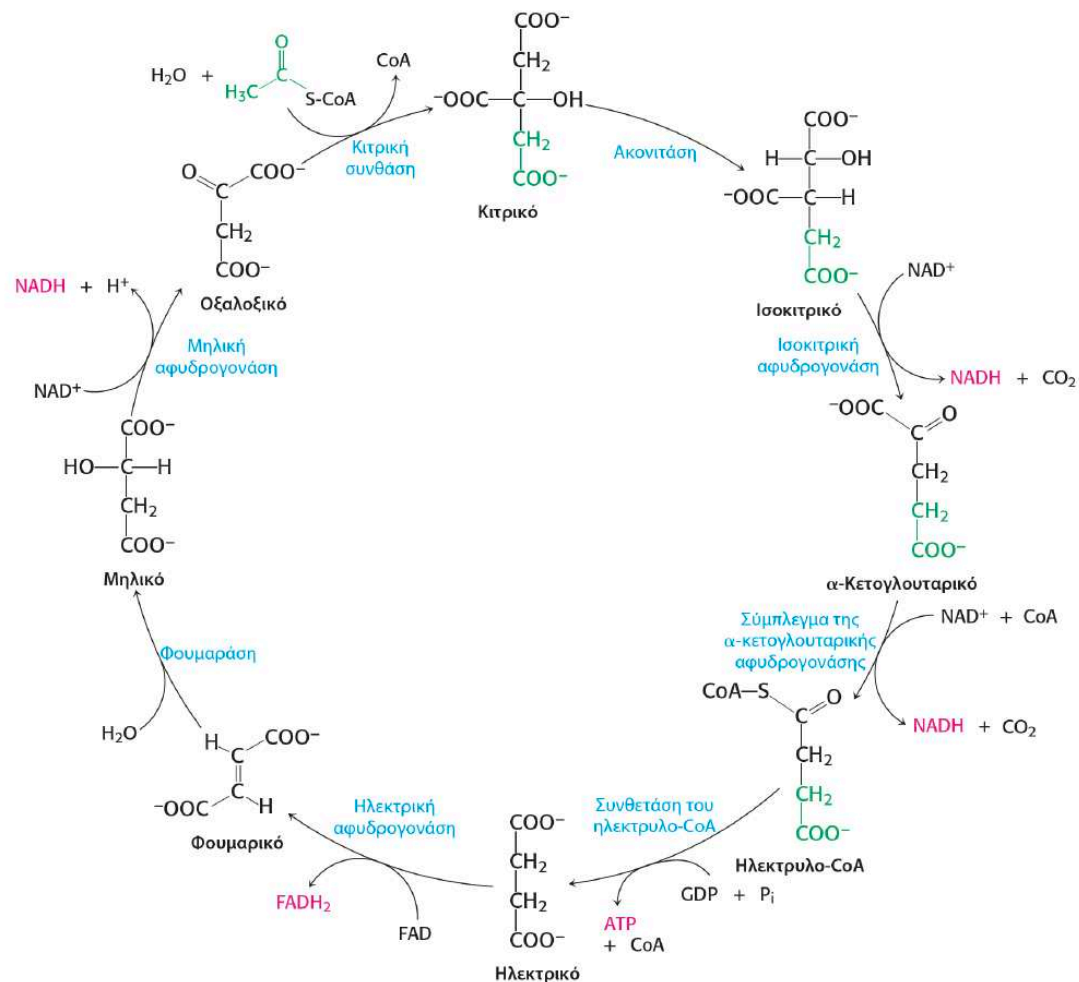
17.1



4 με 10 εκατομμύρια KDa



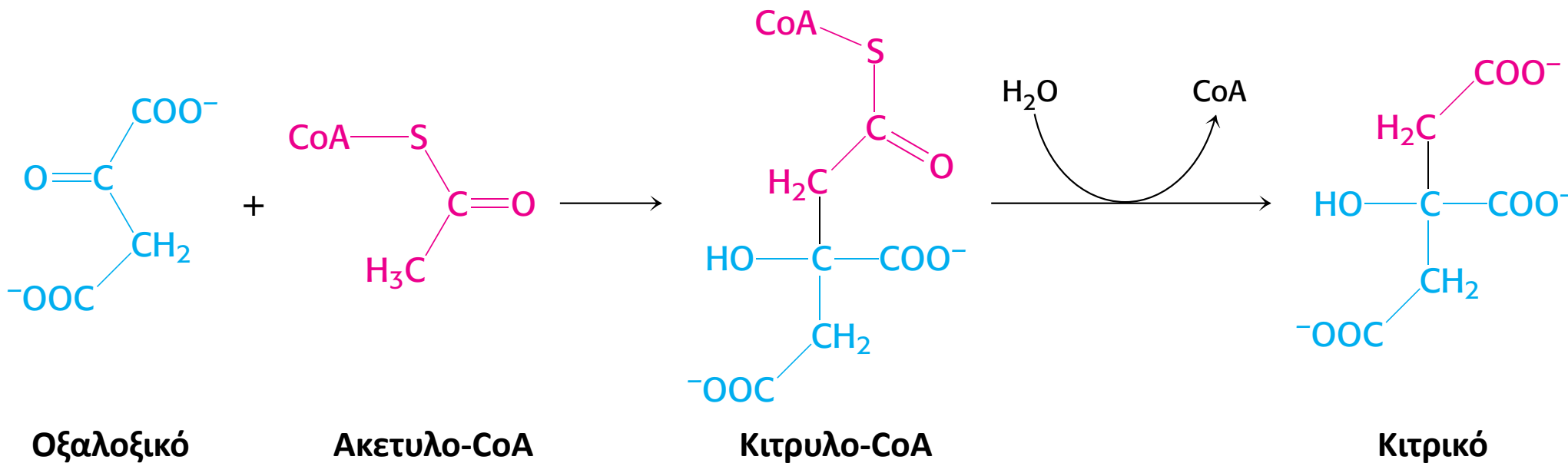
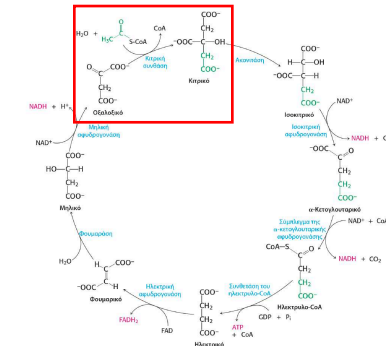
17.2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει ομάδες δύο ατόμων άνθρακα



17.2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει ομάδες δύο ατόμων άνθρακα

Βήμα 1: Η κιτρική συνθάση σχηματίζει κιτρικό από οξαλοξικό και ακετυλο-CoA

Το ακετυλο-CoA είναι το καύσιμο του κύκλου του κιτρικού οξέος

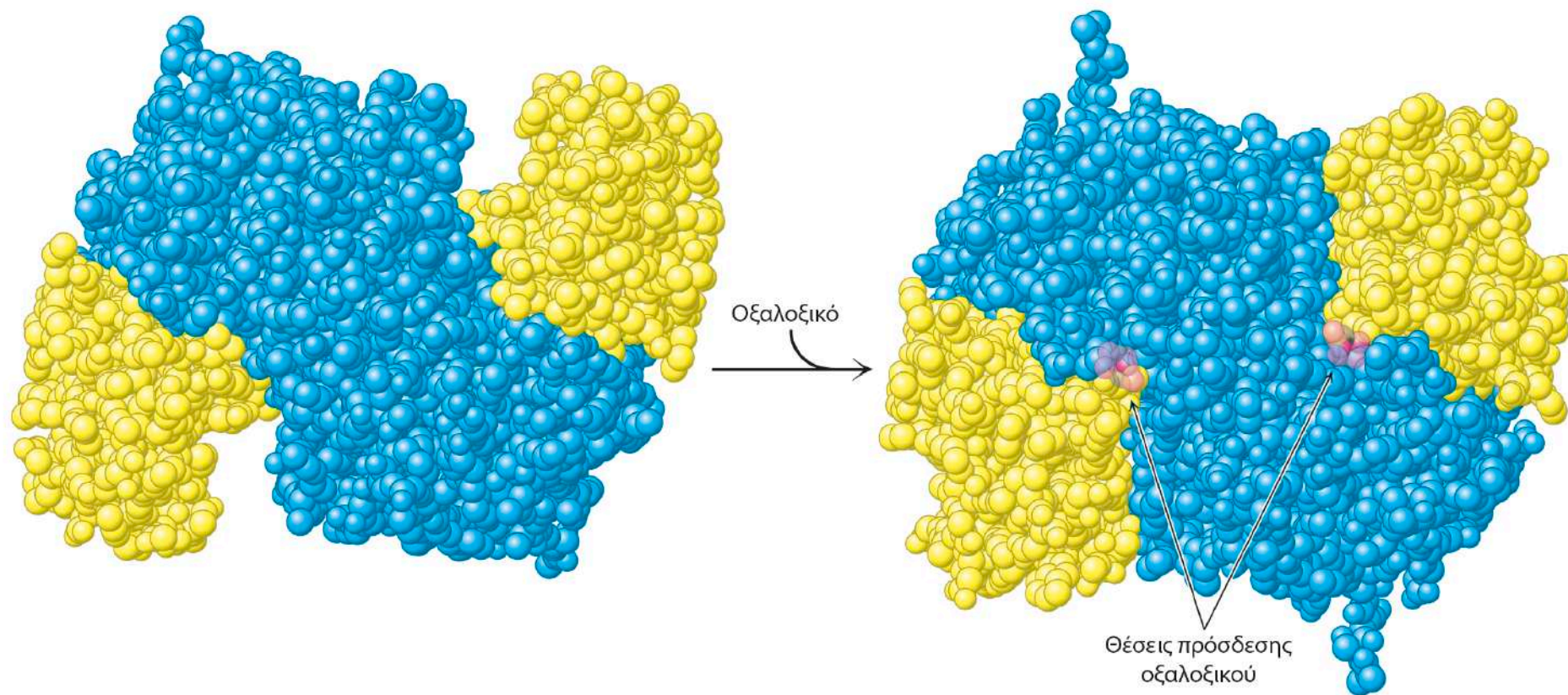


17.2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει ομάδες δύο ατόμων άνθρακα

Αλλαγές στην στερεοδιάταξη της κιτρικής συνθάσης κατά την πρόσδεση του οξαλοξικού

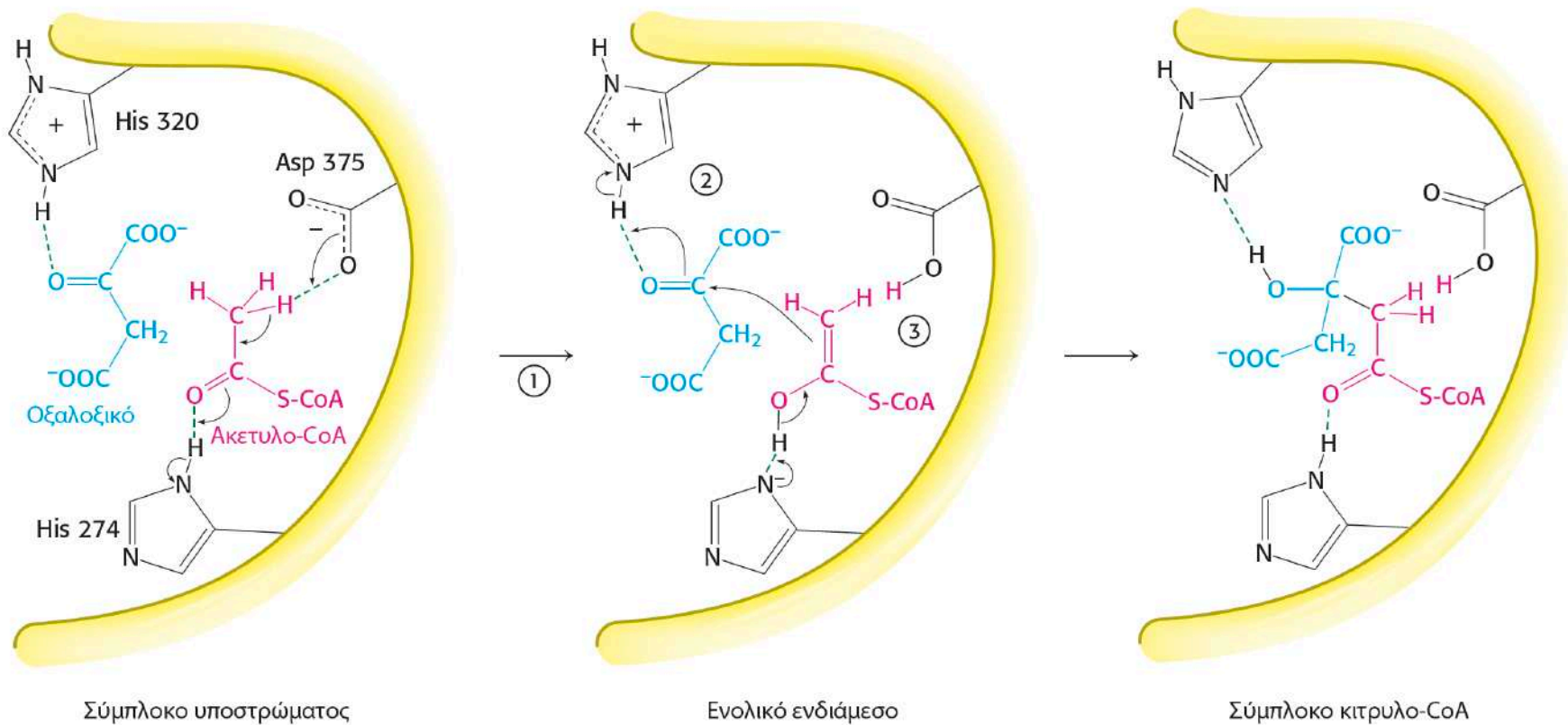
Γιατί;

- Δημιουργούν θέση πρόσδεσης του ακετυλο-CoA



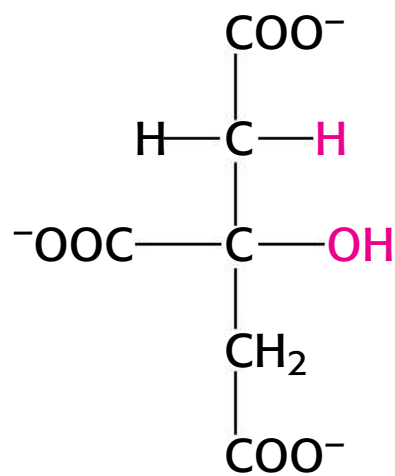
17.2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει ομάδες δύο ατόμων άνθρακα

Μηχανισμός σύνθεσης του κίτρυλο-CoA

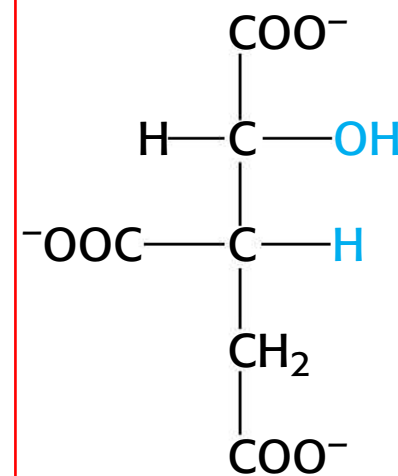
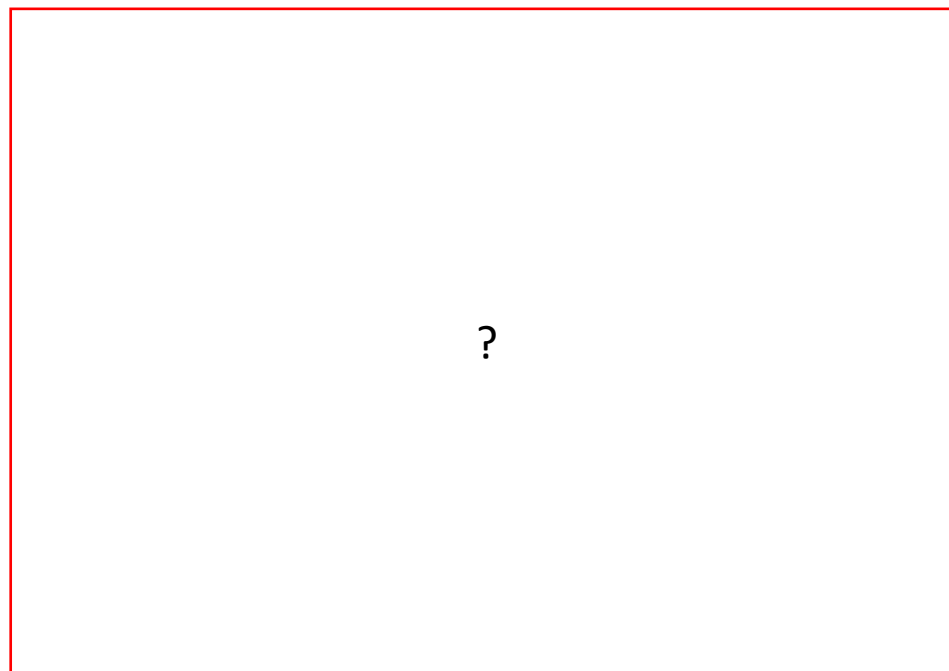


17.2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει ομάδες δύο ατόμων άνθρακα

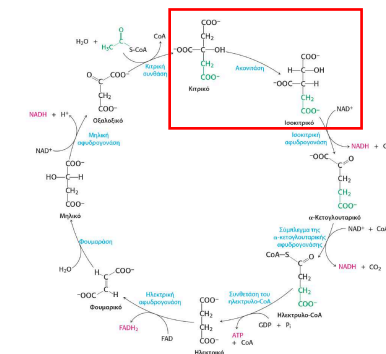
Βήμα 2: Το κιτρικό ισομεριεύεται σε ισοκιτρικό (με το ένζυμο ακοτινάση)



Κιτρικό



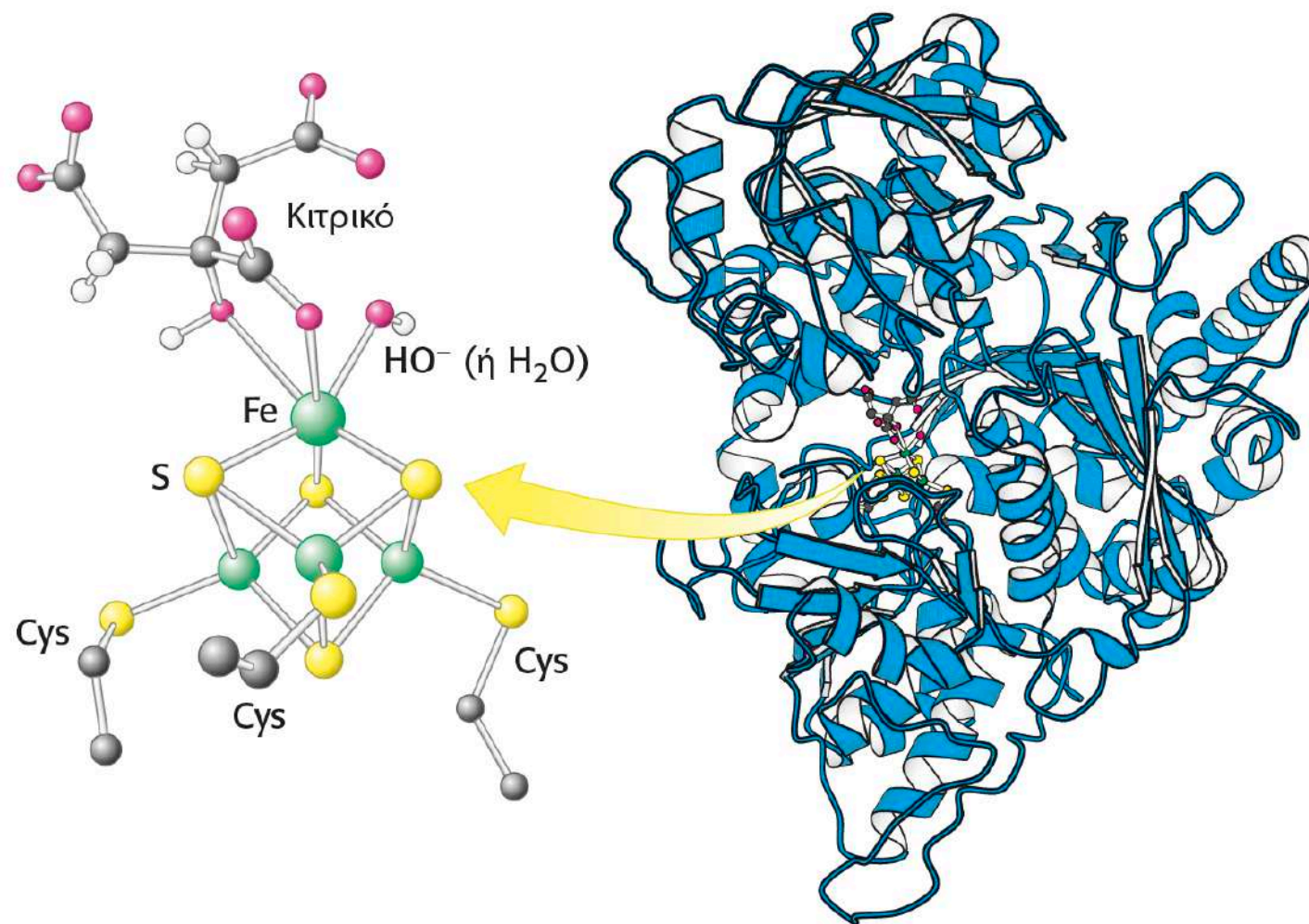
Ισοκιτρικό



17.2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει ομάδες δύο ατόμων άνθρακα

Ένζυμο ακοτινάση

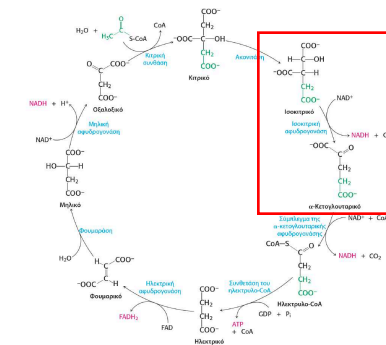
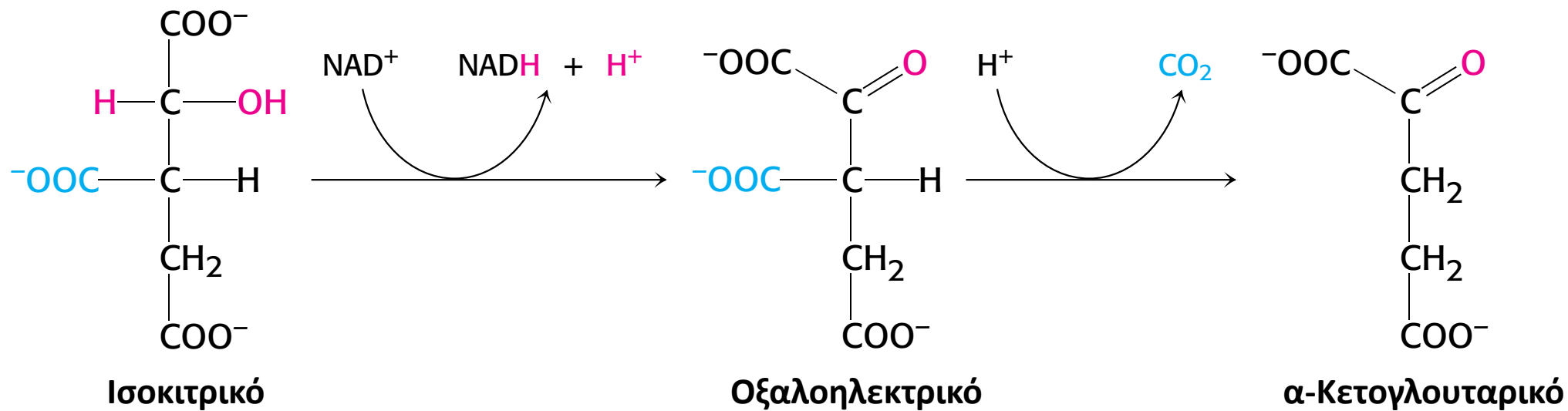
- Πρωτεΐνη σιδήρου-θείου ή πρωτεΐνη με μη αιμικό σίδηρο
- Σύμπλοκο 4Fe-4S στο ενεργό κέντρο
- Συμμετέχει στην αφυδάτωση και απανενυδάτωση



17.2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει ομάδες δύο ατόμων άνθρακα

Βήμα 3: Το ισοκιτρικό οξειδώνεται και αποκαρβοξυλιώνεται σε α-κετογλουταρικό

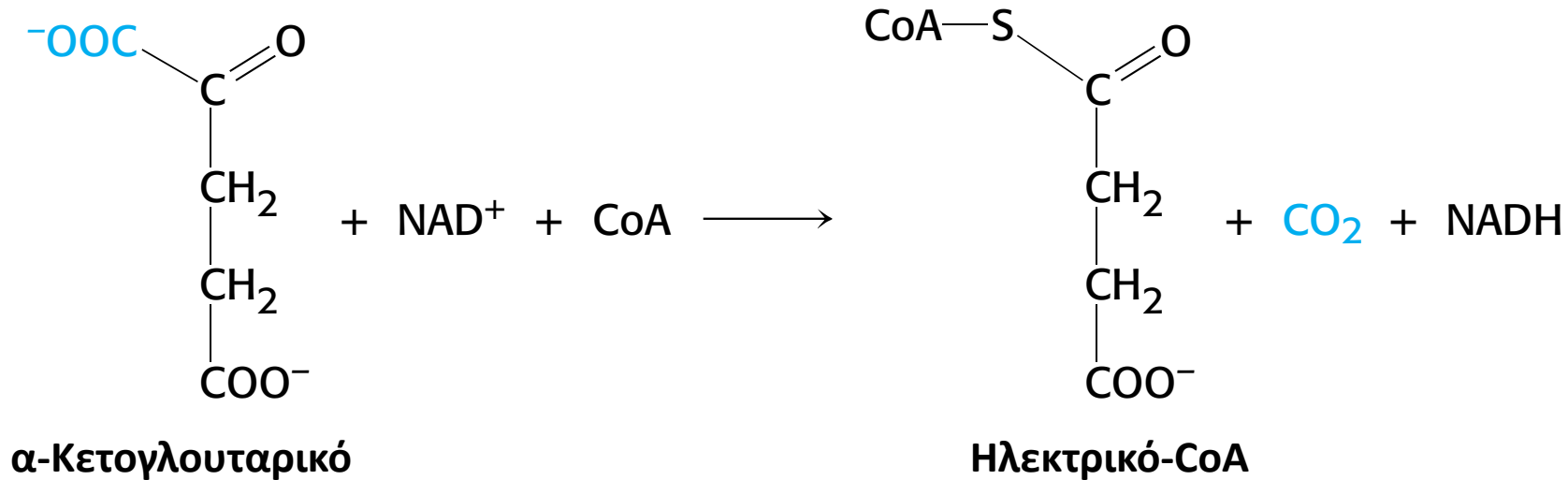
(ένζυμο: ισοκιτρική αφυδρογονάση)



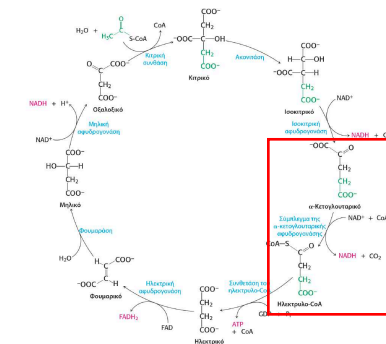
17.2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει ομάδες δύο ατόμων άνθρακα

Βήμα 4: Το ηλεκτρυλο-CoA σχηματίζεται από την οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση του α-κετογλουταρικού

Σύμπλεγμα της α-κετογλουταρικής αφυδρογονάσης



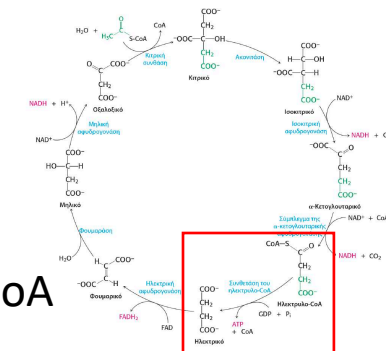
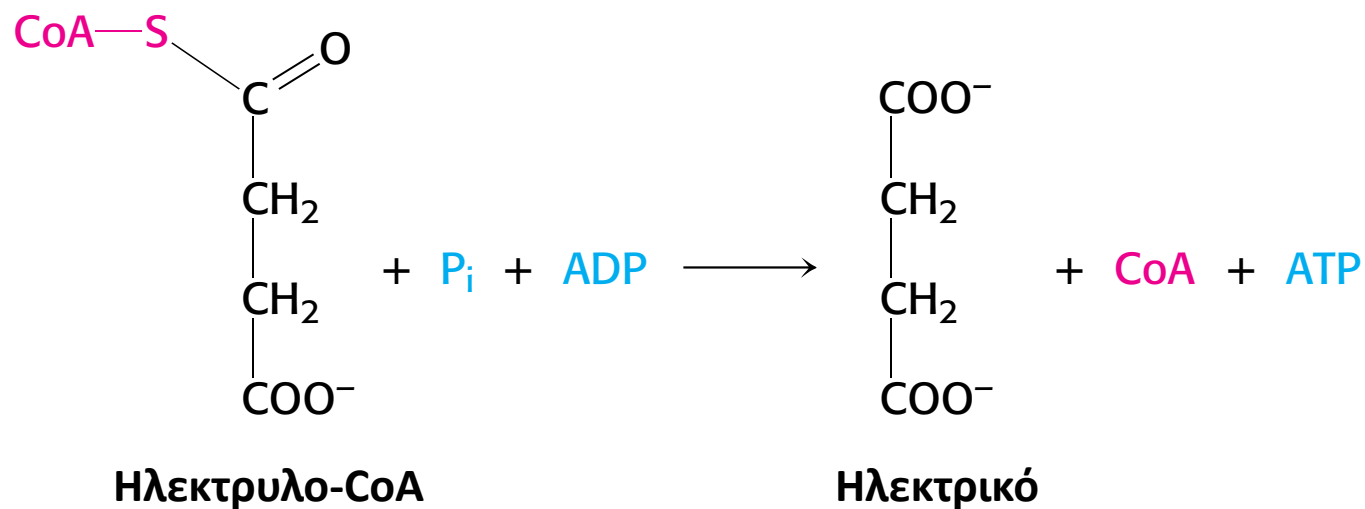
Η αντίδραση μοιάζει πολύ με εκείνη της αποκαρβοξυλίωσης του πυροσταφυλικού



17.2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει ομάδες δύο ατόμων άνθρακα

Βήμα 5: Μια ένωση με υψηλό δυναμικό μεταφοράς φωσφορικής ομάδας παράγεται από το ηλεκτρυλο-CoA

Συνθετάση του ηλεκτρυλο-CoA

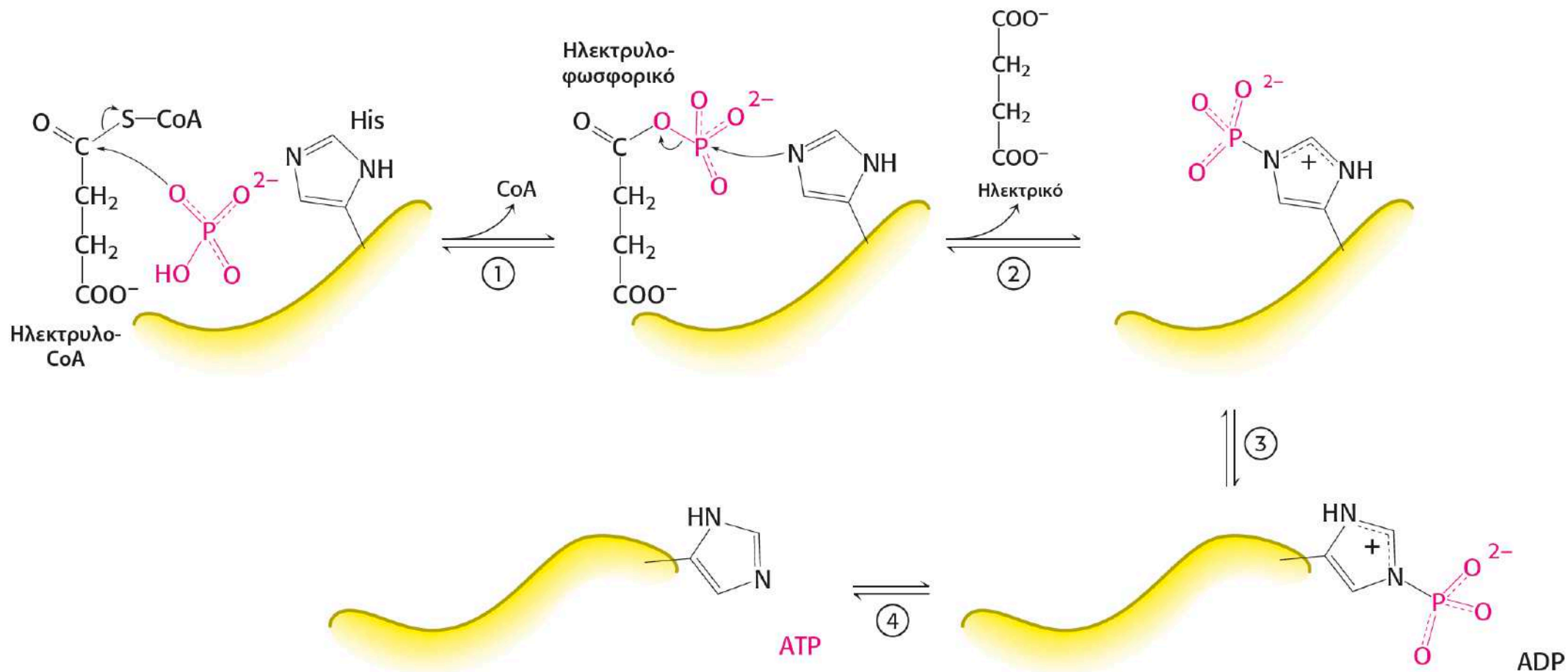


Στα θηλαστικά υπάρχουν δύο ισοενζυμικές μορφές αυτού του ενζύμου, μια ειδική για την ADP και μία για την GDP

- Κινάση των διφωσφορικών νουκλεοζιτών $\text{GTP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{GDP} + \text{ATP}$

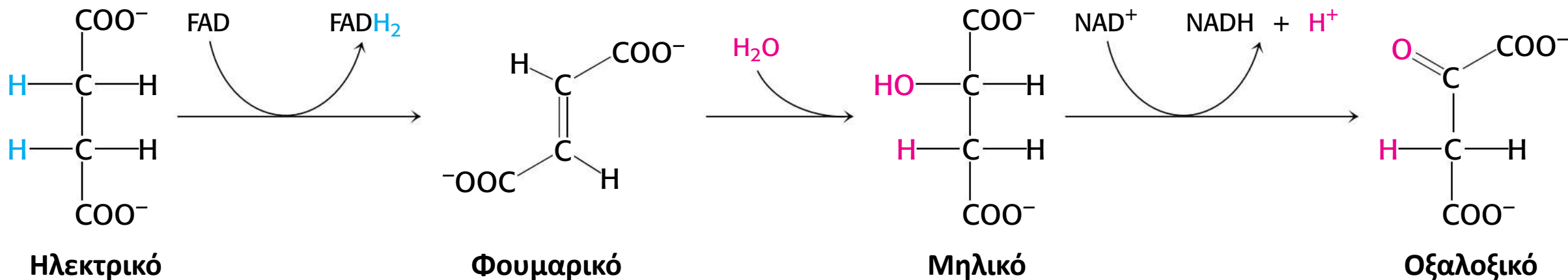
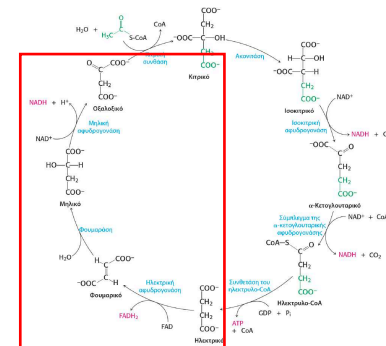
17.2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει ομάδες δύο ατόμων άνθρακα

Μηχανισμός της αντίδρασης της συνθετάσης του ηλεκτρυλο-CoA



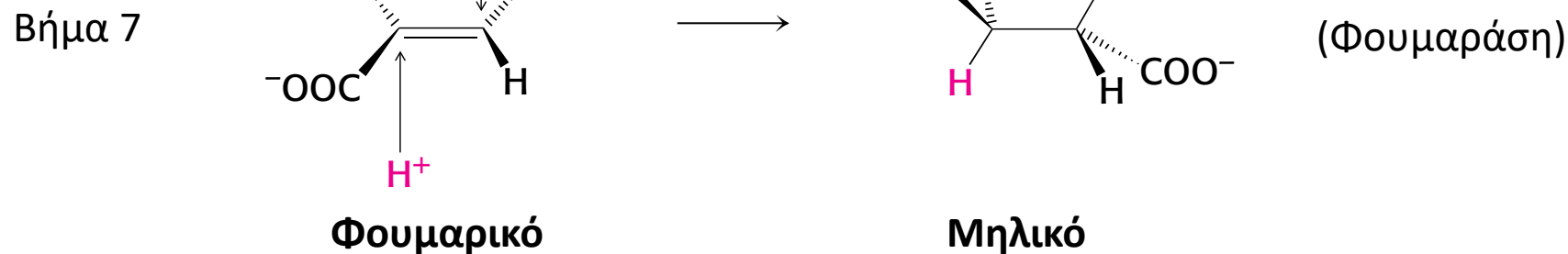
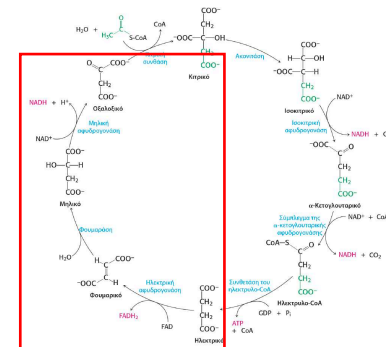
17.2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει ομάδες δύο ατόμων άνθρακα

Βήματα 6,7 και 8: Το οξαλοξικό αναπαράγεται από την οξείδωση του ηλεκτρικού



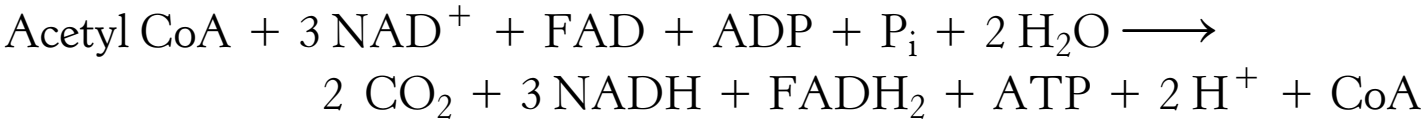
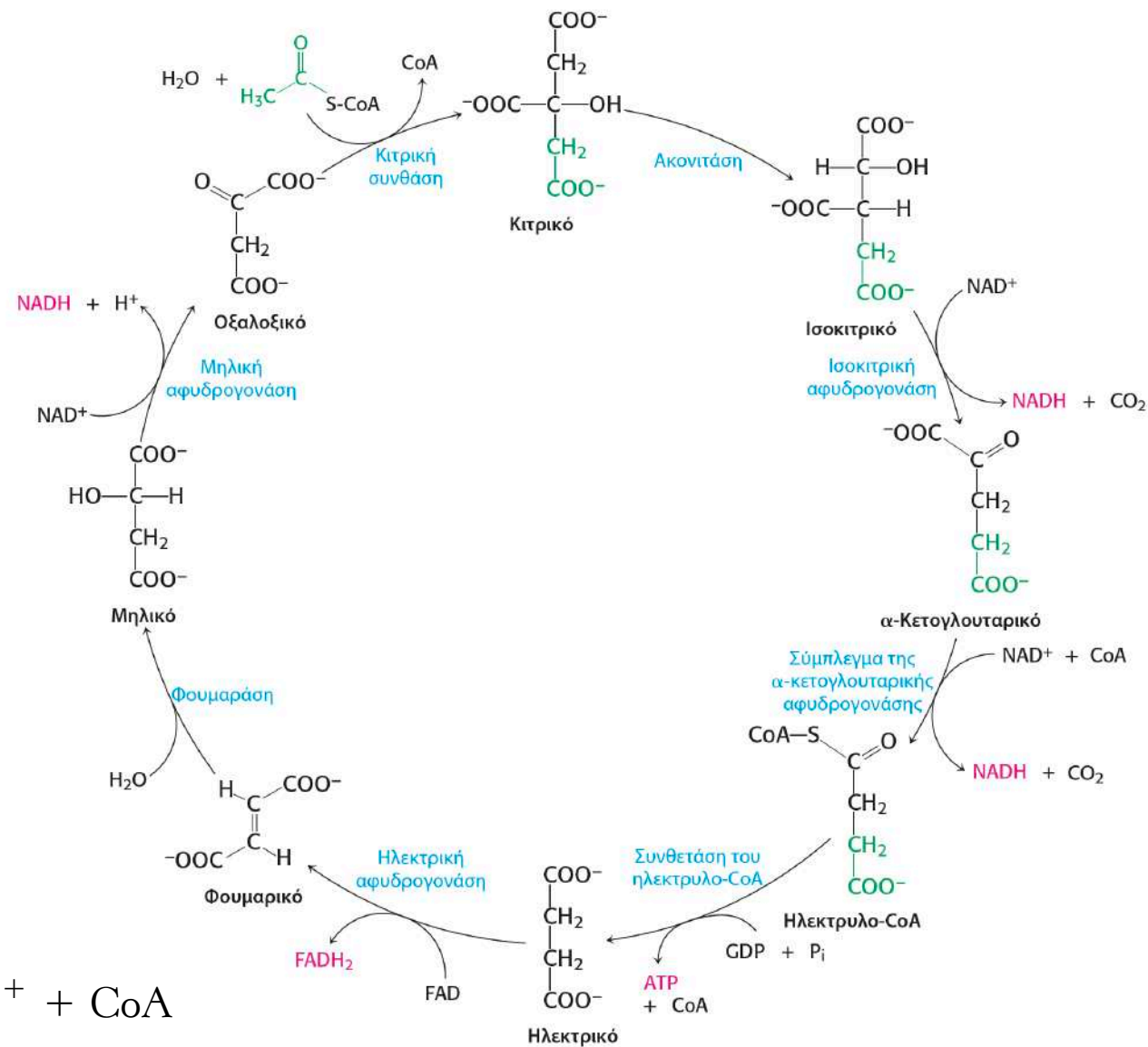
Όχι μόνον αναπαράγεται το οξαλικό για ακόμα ένα κύκλο, αλλά εξάγεται περισσότερη ενέργεια στη μορφή FADH₂ και NADH

17.2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει ομάδες δύο ατόμων άνθρακα



17.2

Ο κύκλος του κιτρικού οξέος παράγει ηλεκτρόνια με υψηλό δυναμικό μεταφοράς, ATP και CO₂



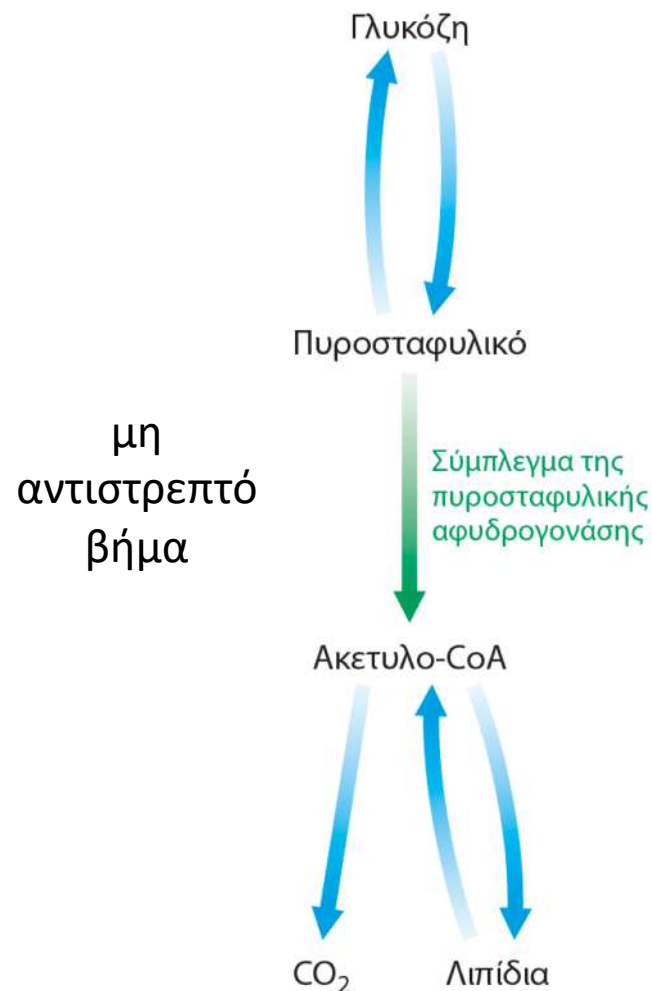
17.2 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος οξειδώνει ομάδες δύο ατόμων άνθρακα

Βήμα	Αντίδραση	Ένζυμο	Προσθετική ομάδα	Τύπος*	ΔG°	
					kcal mol ⁻¹	kJ mol ⁻¹
1	Ακετυλο-CoA + οξαλικό + H ₂ O \longrightarrow κιτρικό + CoA + H ⁺	Κιτρική συνθάση		α	-7,5	-31,4
2α	Κιτρικό \rightleftharpoons cis-ακονιτικό + H ₂ O	Ακοτινάση	Fe-S	β	+2,0	+8,4
2β	cis-Ακονιτικό + H ₂ O \rightleftharpoons ισοκιτρικό	Ακοτινάση	Fe-S	γ	-0,5	-2,1
3	Ισοκιτρικό + NAD ⁺ \rightleftharpoons α-κετογλουταρικό + CO ₂ + NADH	Ισοκιτρική αφυδρογονάση		δ + ε	-2,0	-8,4
4	α-Κετογλουταρικό + NAD ⁺ + CoA \rightleftharpoons πλεκτρυλο-CoA + CO ₂ + NADH	Σύμπλεγμα της α-κετογλουταρικής αφυδρογονάσης	Λιποϊκό οξύ, FAD, TPP	δ + ε	-7,2	-30,1
5	Ηλεκτρυλο-CoA + P _i + GDP \rightleftharpoons πλεκτρικό + GTP + CoA	Συνθετάση του πλεκτρυλο-CoA		στ	-0,8	-3,3
6	Ηλεκτρικό + FAD (ενωμένο με το ένζυμο) \rightleftharpoons φουμαρικό + FADH ₂ (ενωμένο με το ένζυμο)	Ηλεκτρική αφυδρογονάση	FAD, Fe-S	ε	~0	0
7	Φουμαρικό + H ₂ O \rightleftharpoons L-μπλικό	Φουμαράση		γ	-0,9	-3,8
8	L-Μπλικό + NAD ⁺ \rightleftharpoons οξαλικό + NADH + H ⁺	Μπλική αφυδρογονάση		ε	+7,1	+29,7

*Τύπος αντίδρασης: (α) συμπύκνωση· (β) αφυδάτωση· (γ) ενυδάτωση· (δ) αποκαρβοξυλίωση· (ε) οξειδωση· (στ) φωσφορυλίωση σε επίπεδο υποστρώματος.

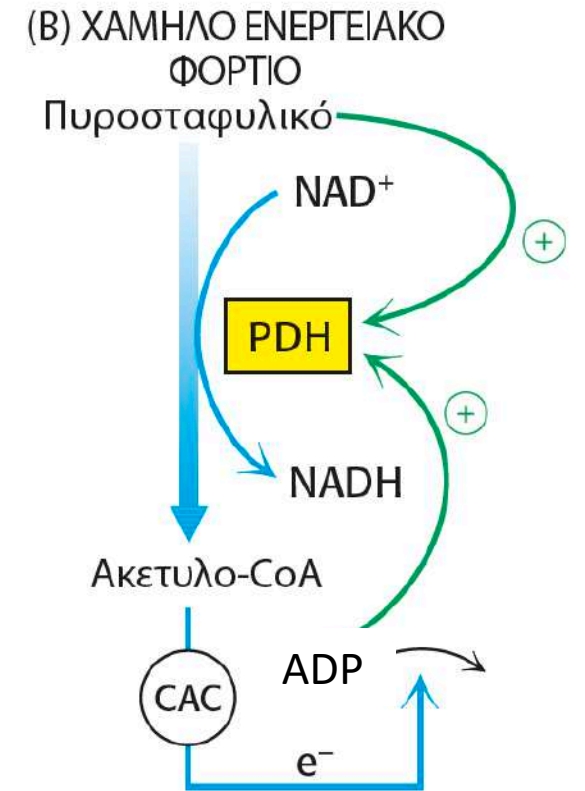
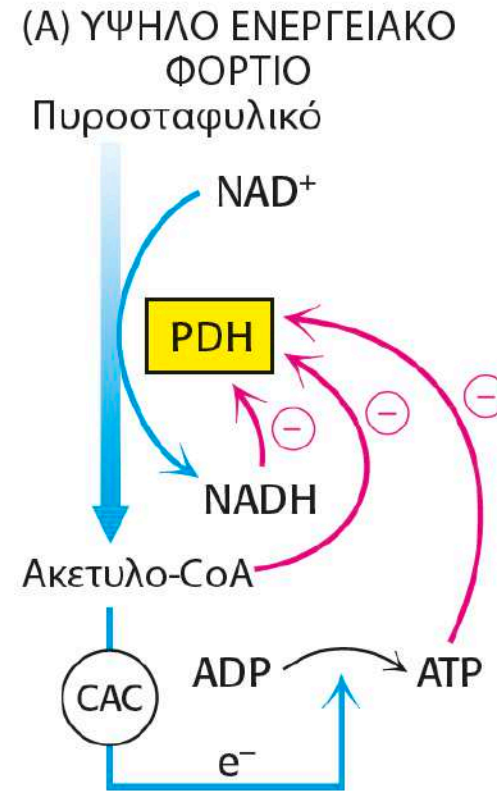
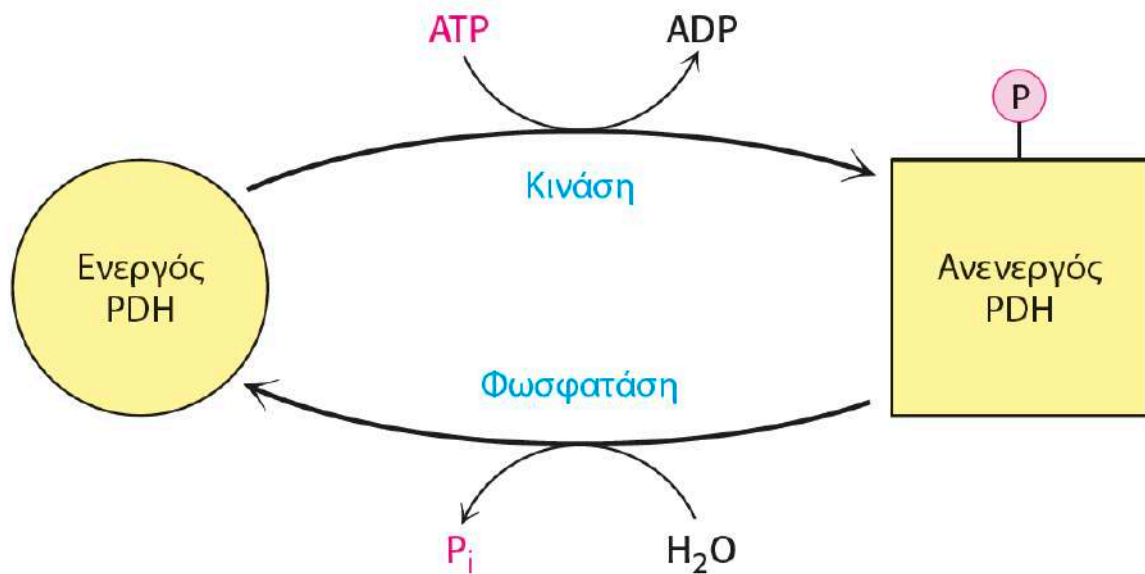
17.3 Η είσοδος στον κύκλο του κιτρικού οξέος και ο μεταβολισμός μέσω αυτού υπόκεινται σε έλεγχο

Το σύμπλεγμα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης ελέγχεται αλλοστερικά και από αντιστρεπτή φωσφορυλίωση



17.3 Η είσοδος στον κύκλο του κιτρικού οξέος και ο μεταβολισμός μέσω αυτού υπόκεινται σε έλεγχο

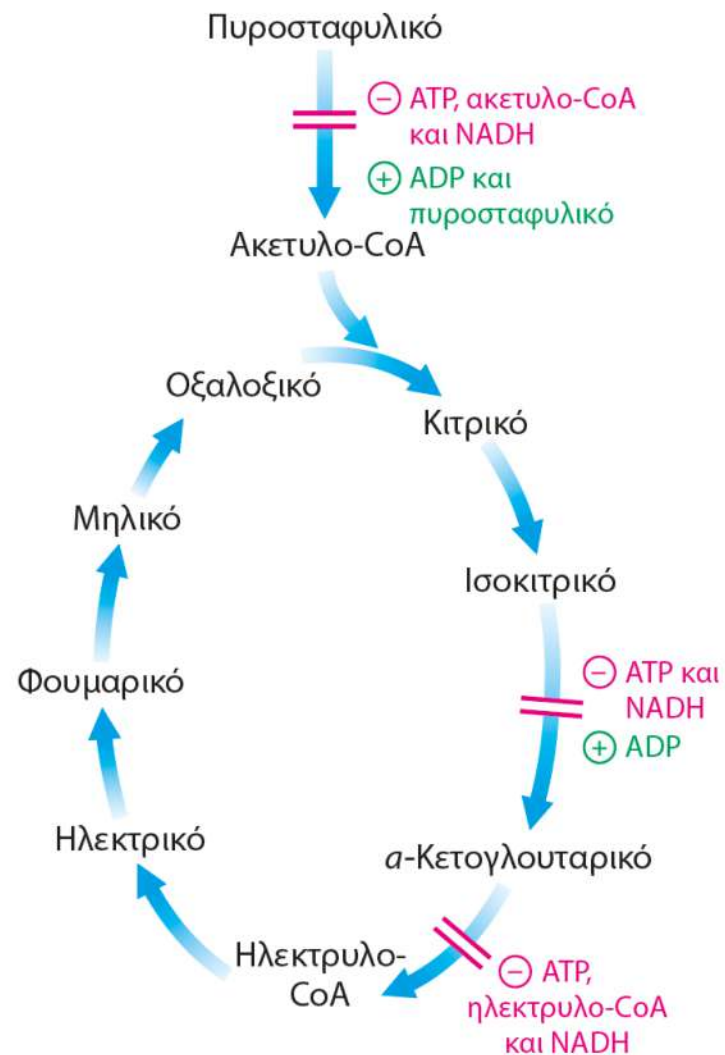
Το σύμπλεγμα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης ελέγχεται αλλοστερικά και από αντιστρεπτή φωσφορυλίωση



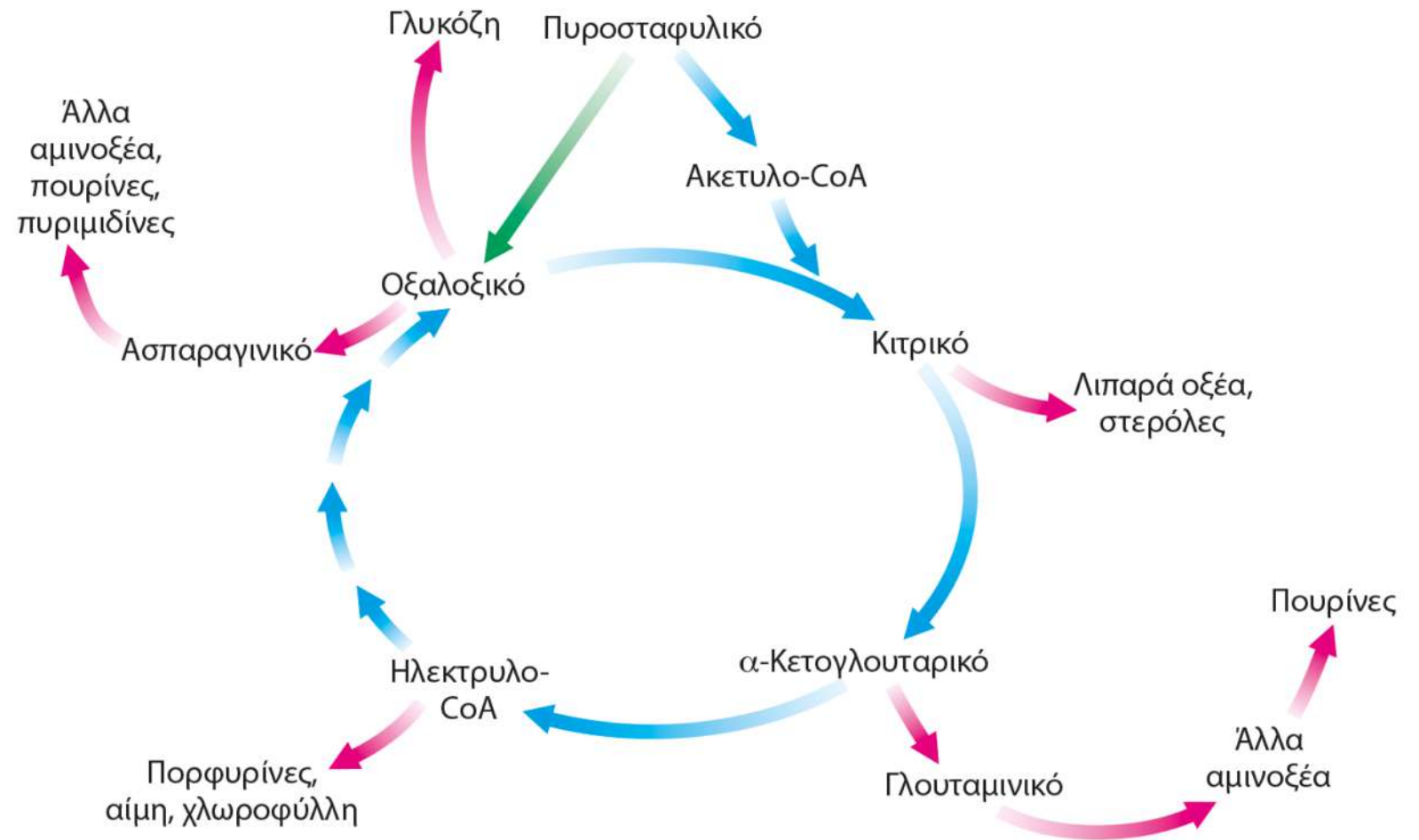
17.3 Η είσοδος στον κύκλο του κιτρικού οξέος και ο μεταβολισμός μέσω αυτού υπόκεινται σε έλεγχο

Ο κύκλος του κιτρικού οξέος ελέγχεται σε αρκετά σημεία

- Η ταχύτητα του κύκλου του κιτρικού οξέος ρυθμίζεται επακριβώς ώστε να ανταποκρίνεται στις ανάγκες των ζωικών κυττάρων για ATP
- Τα πρωταρχικά σημεία ελέγχου είναι τα αλλοστερικά ένζυμα ισοκιτρική αφυδρογονάση και α-κετογλουταρική αφυδρογονάση, τα πρώτα δύο ένζυμα του κύκλου που παράγουν ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας



17.4 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος είναι μια πηγή πρόδρομων μορίων βιοσύνθεσης



Βιοσυνθετικοί ρόλοι του κύκλου του κιτρικού οξέος

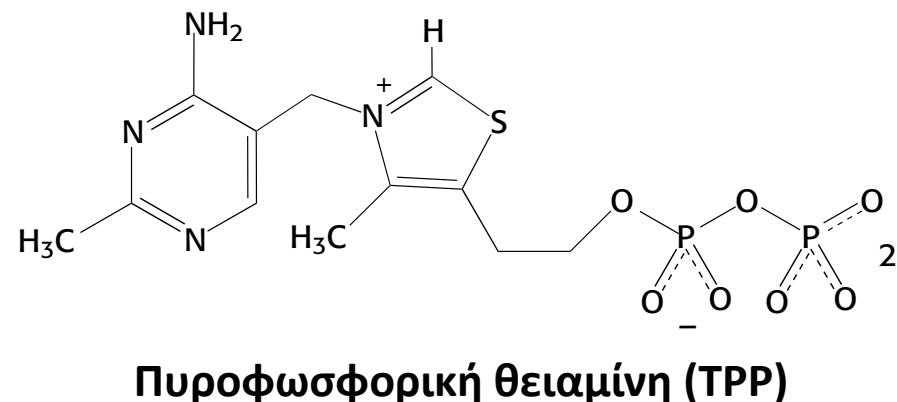
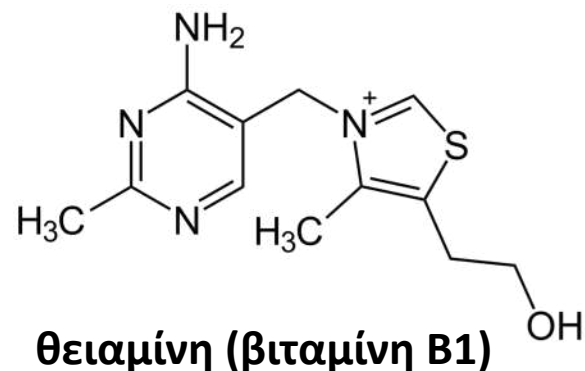
17.4 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος είναι μια πηγή πρόδρομων μορίων βιοσύνθεσης

Η διακοπή του μεταβολισμού του πυροσταφυλικού είναι η αιτία της νόσου μπέρι-μπέρι και της δηλητηρίασης από υδράργυρο και αρσενικό

Η νόσος μπέρι-μπέρι, μια νευρική και καρδιαγγειακή διαταραχή, προκαλείται από διαιτητική έλλειψη θειαμίνης (βιταμίνη B1)

Η πυροφωσφορική θειαμίνη (TPP) είναι προσθετική ομάδα τριών σπουδαίων ενζύμων:

- πυροσταφυλική αφυδρογονάση
- α-κετογλουταρική αφυδρογονάση
- τρασκετολάση



17.4 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος είναι μια πηγή πρόδρομων μορίων βιοσύνθεσης

Συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της μπέρι-μπέρι εμφανίζονται αν ένας οργανισμός εκτεθεί σε υδράργυρο ή αρσενικώδες

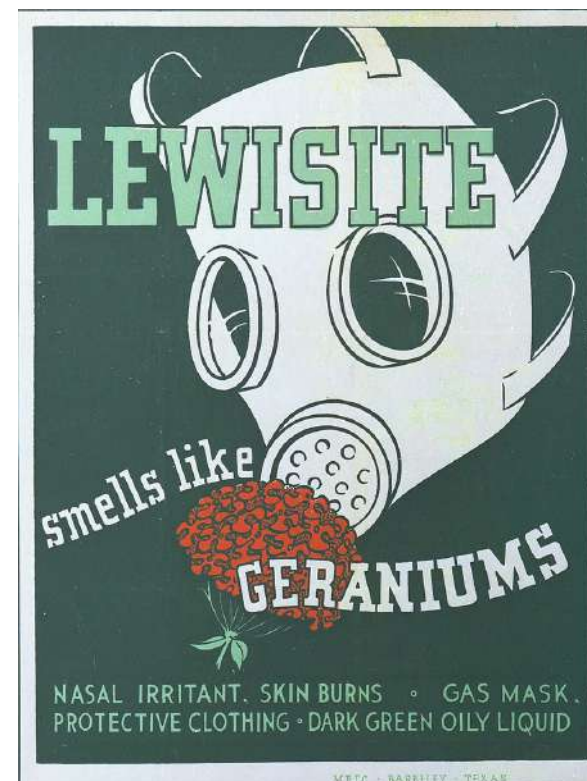
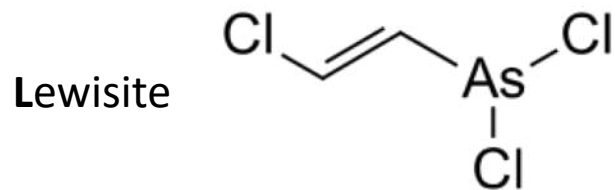
«Τρελός σαν πιλοποιός»



17.4 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος είναι μια πηγή πρόδρομων μορίων βιοσύνθεσης

Συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της μπέρι-μπέρι εμφανίζονται αν ένας οργανισμός εκτεθεί σε υδράργυρο ή αρσενικώδες

- Χημικό όπλο



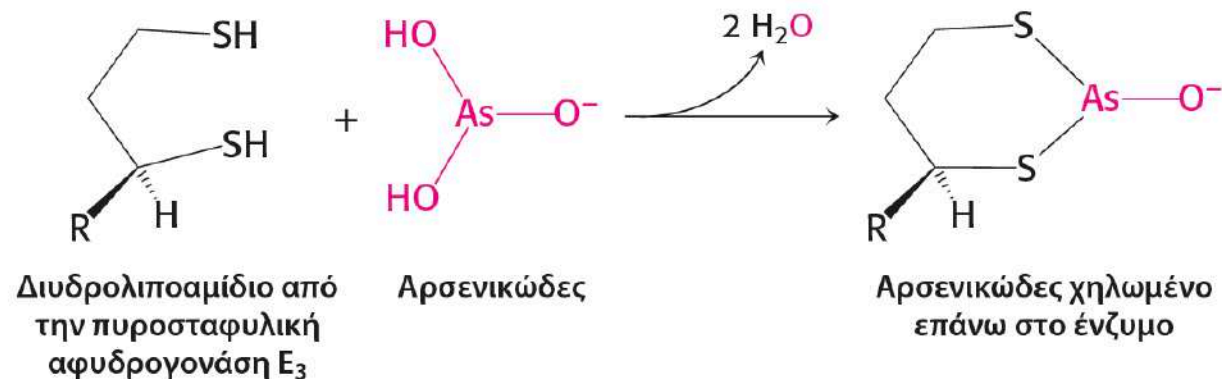
17.4 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος είναι μια πηγή πρόδρομων μορίων βιοσύνθεσης

Συμπτώματα παρόμοια με εκείνα της μπέρι-μπέρι εμφανίζονται αν ένας οργανισμός εκτεθεί σε υδράργυρο ή αρσενικώδες

- Και οι δύο ενώσεις έχουν μεγάλη συγγένεια για γειτονικά σουλφυδρύλια



British Anti-Lewisite





Άσκηση 1

- | | | | |
|-----------|--|-----|--|
| 6 | a) Ακετυλο-CoA | 1. | Καταλύει τη σύνδεση της γλυκόλυσης με τον κύκλο του κιτρικού οξέος |
| 10 | b) Κύκλος του κιτρικού οξέος | 2. | Συνένζυμο που απαιτείται από την τρανσακετυλάση |
| 1 | c) Σύμπλ. πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης | 3. | Τελικό προϊόν της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης |
| 7 | d) Πυροφωσφορική θειαμίνη | 4. | Καταλύει τον σχηματισμό του ακετυλο-CoA |
| 2 | e) Λιποϊκό οξύ | 5. | Αναγεννά ενεργή τρανσακετυλάση |
| 8 | f) Πυροσταφυλική αφυδρογονάση | 6. | Καύσιμο για τον κύκλο του κιτρικού οξέος |
| 3 | g) Ακετυλολιποαμίδιο | 7. | Συνένζυμο απαραίτητο για την πυροσταφυλική αφυδρογονάση |
| 4 | h) Διυδρολιποϋλο-τρανσακετυλάση | 8. | Καταλύει την οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού |
| 5 | i) Διυδρολιποϋλο-αφυδρογονάση | 9. | Οφείλεται σε ανεπάρκεια θειαμίνης |
| 9 | j) Νόσος μπέρι-μπέρι | 10. | Κεντρικός μεταβολικός κόμβος |