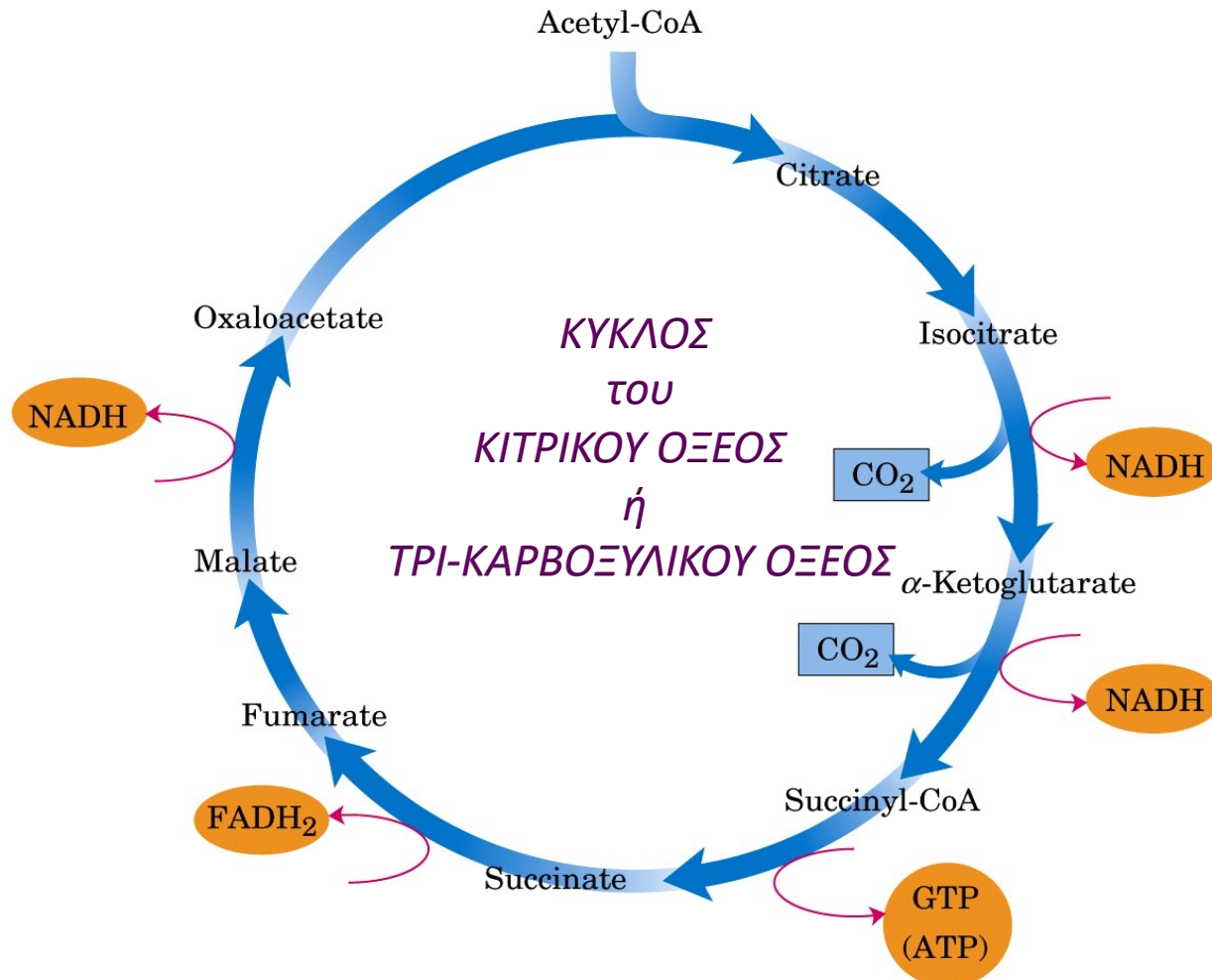
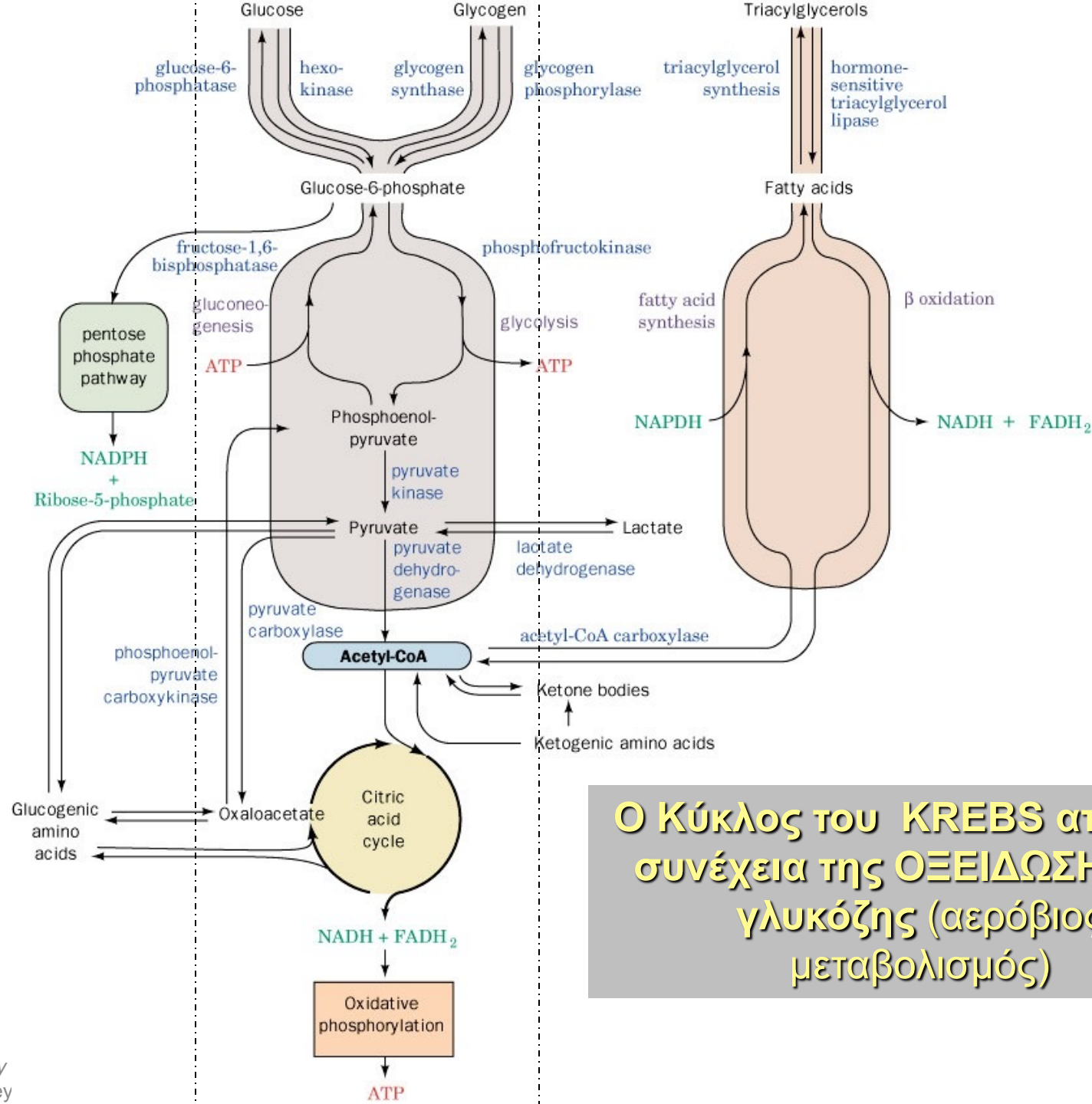


Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΟΥ KREBS

TCA

Tri-Carboxylic-Acid Cycle



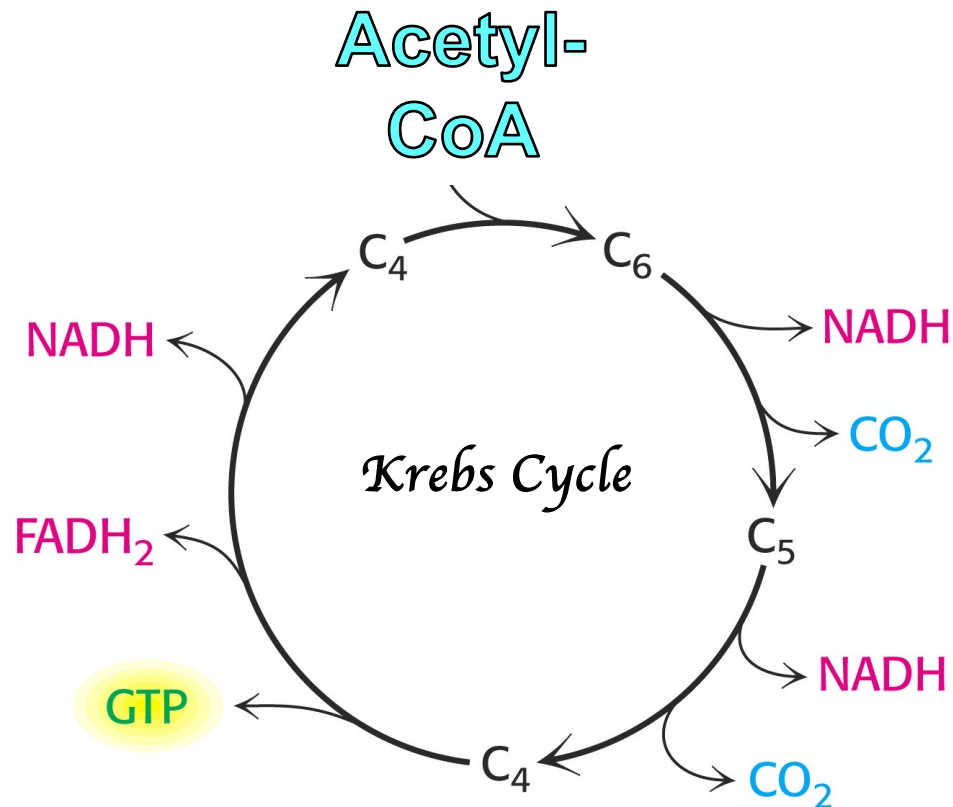


Ο Κύκλος του KREBS αποτελεί συνέχεια της ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ της γλυκόζης (αερόβιος μεταβολισμός)

ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Η συγκέντρωση e^- μέσω acetyl-CoA από καύσεις οργανικών μορίων (όπως η γλυκόζη)

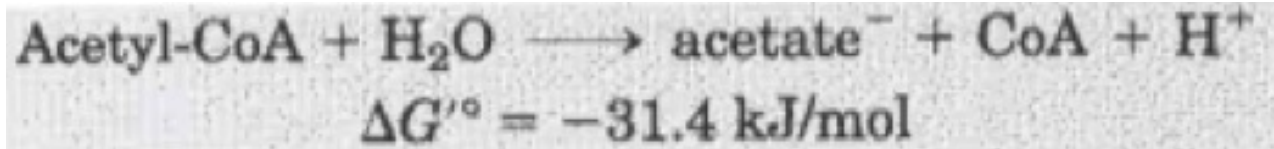
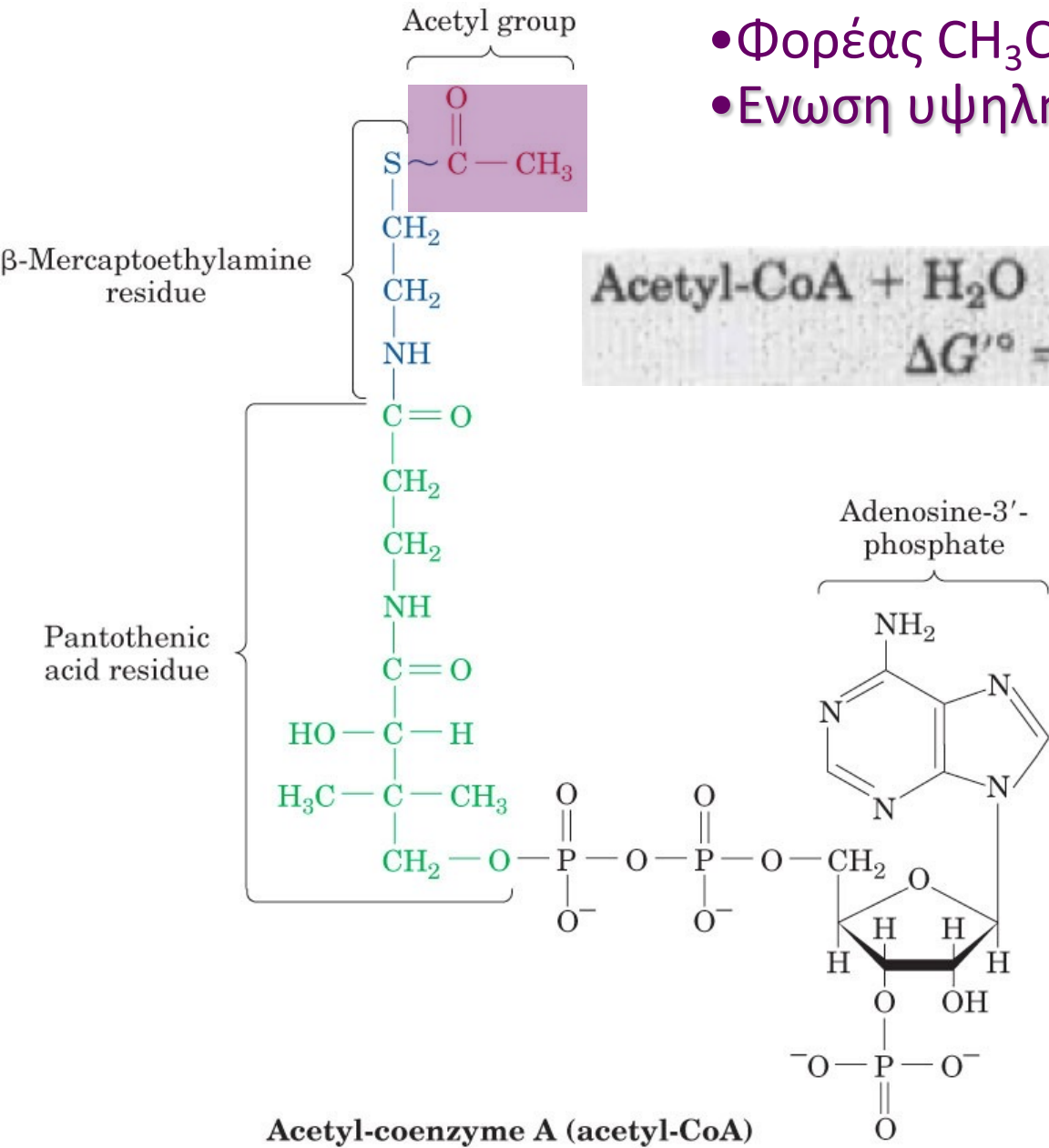
8 e^- μεταφέρονται μέσω των αναγμένων συνένζυμων
1 x $FADH_2$ & 3 x $NADH$



Acetyl-CoA ή Acetyl-SCoA

“activated acetic”

- Φορέας $\text{CH}_3\text{CO}-$ (ακετυλο)- ομάδων
- Ενωση υψηλής ενέργειας



Ανακάλυψη CoA

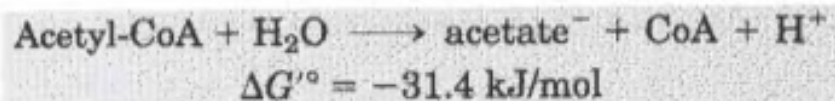
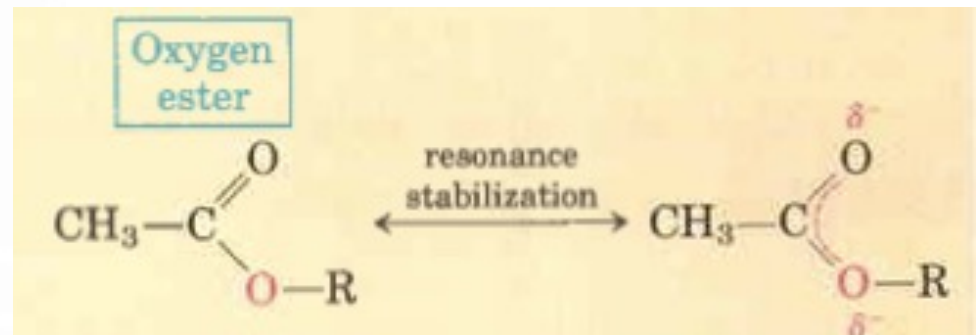
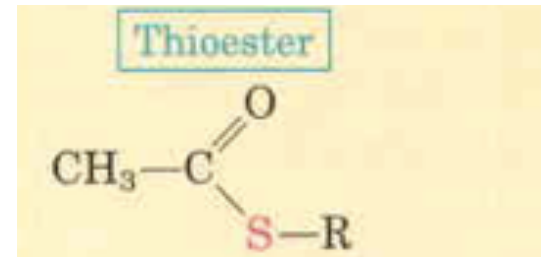
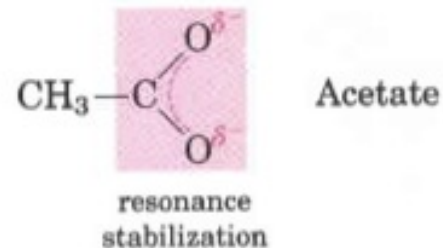
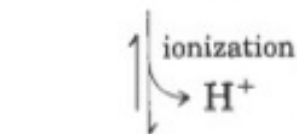
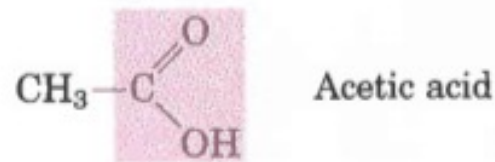
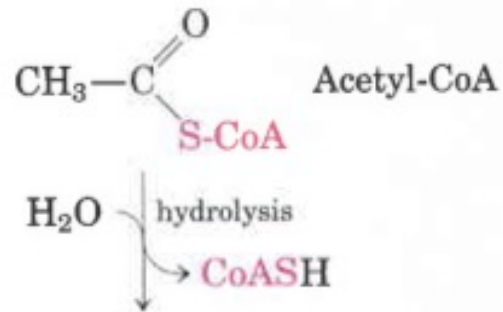
Fritz Lipmann

Nobel in Physiology 1953

- Ανακάλυψη ακετυλο-CoA
Από τους Severo Ochoa
και Feodore Lynen

Acetyl-coenzyme A (acetyl-CoA)

Οι θειολεστερες, όπως το Ακετυλο-CoA έχουν πολυ υψηλή ενέργεια υδρόλυσης



ΜΥΕΣ

χρησιμοποιούν τον κύκλο του ΚΡΕΒΣ ΜΟΝΟ
για **παραγωγή ATP**

(μέσω σύνδεσης με την οξειδωτική φωσφορυλίωση)

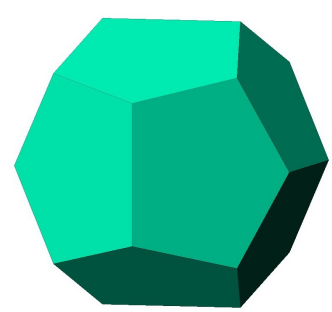
**Γι αυτό στους μύες η κατανάλωση ενέργειας πρέπει να
είναι συντονισμένη
με την παραγωγή NADH στον κυκλο.**

ΗΠΑΡ

χρησιμοποιεί τον κύκλο του ΚΡΕΒΣ όχι μόνο για
παραγωγή ενέργειας - μέσω σύνδεσης με οξειδωτική
φωσφορυλίωση -

ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΓΙΑ

πρόδρομες ενώσεις για **ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΕΙΣ**



ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΗ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ

PDC (Pyruvate Dehydrogenase Complex)

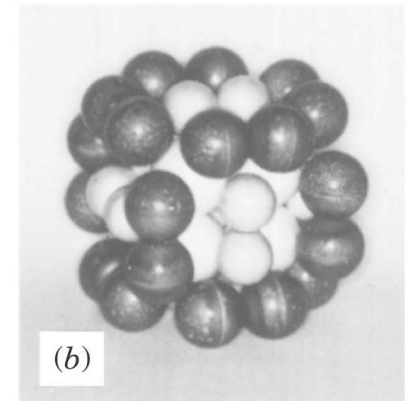
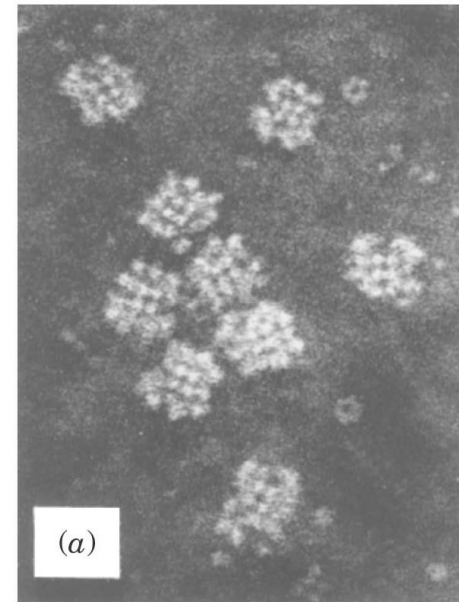
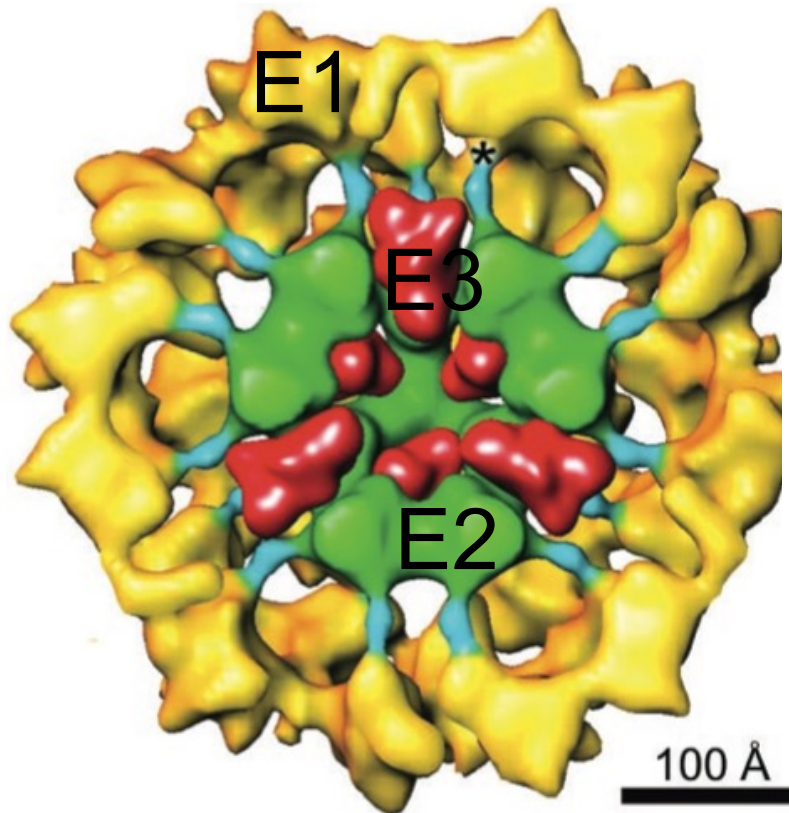
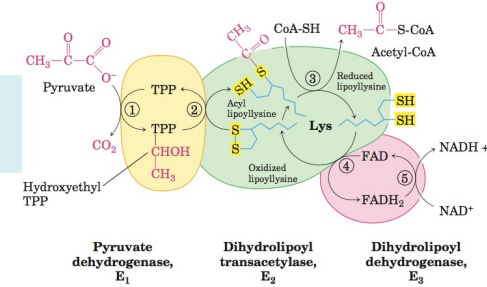


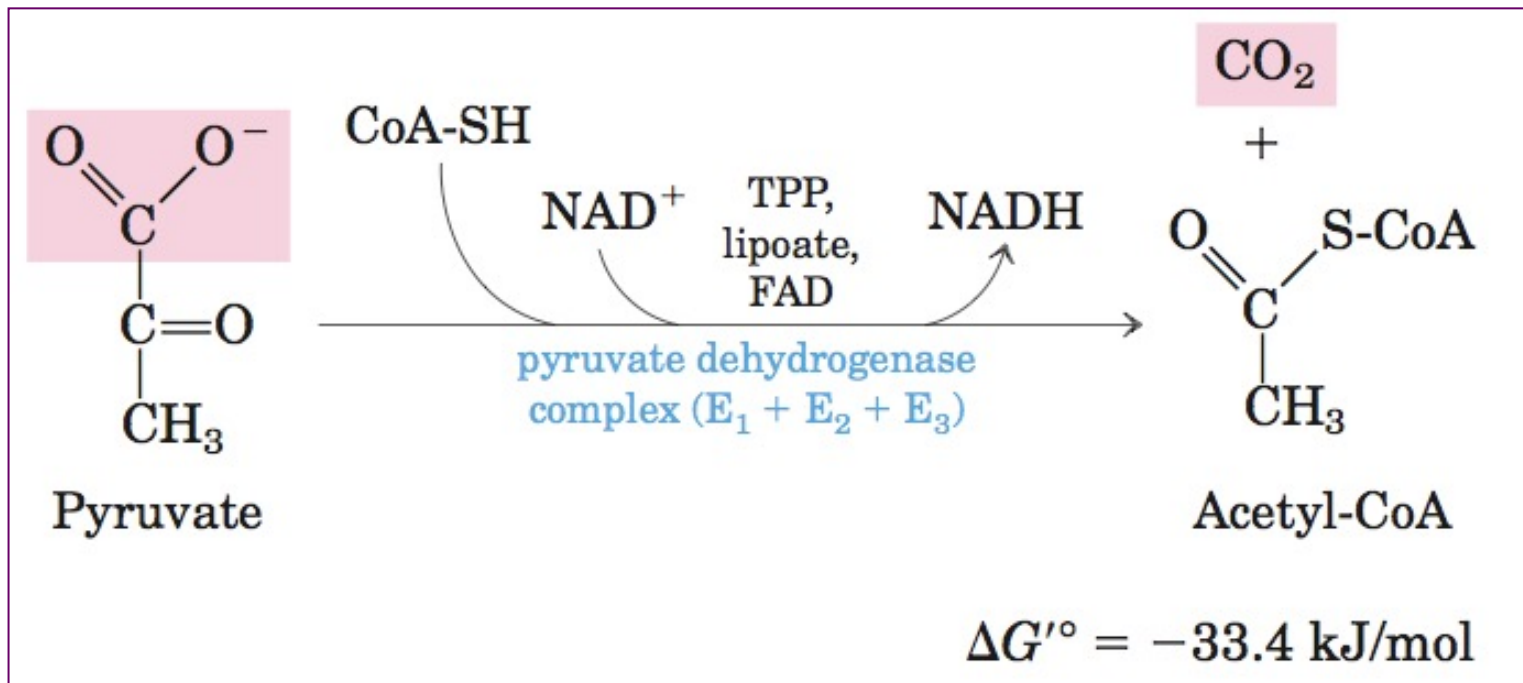
Figure 14.13 Pyruvate dehydrogenase complex
E. Coli PDC, 4.6 MDa

Θηλαστικά PDC 7.8 MDa

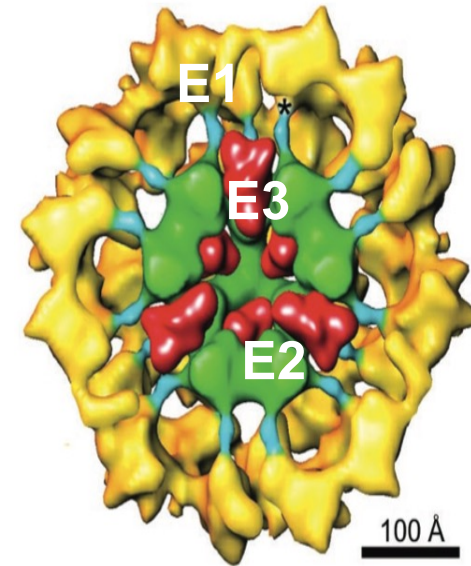
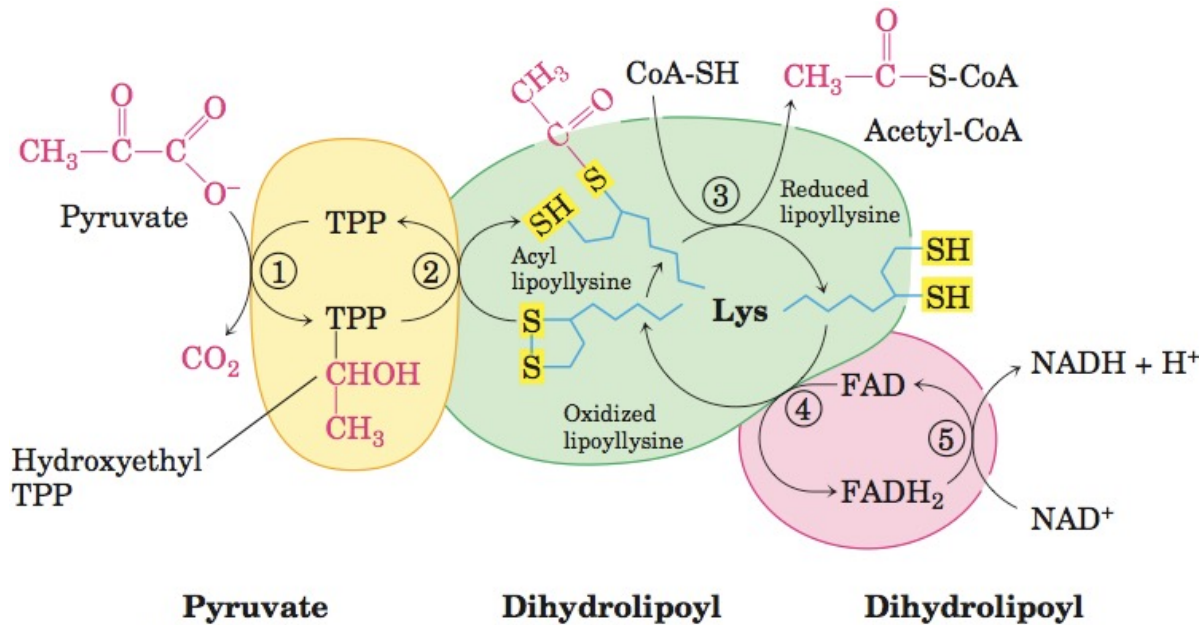
ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΗ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ (PDH ή PDC)



Πολυενζυμικό σύστημα που μετατρέπει το πυροσταφυλικό σε ακετυλο-συνενζυμο Α μέσω οξειδωτικής αποκαρβοξυλίωσης



Η ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΗ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ, αποτελεί ένα πολυενζυμικό σύστημα



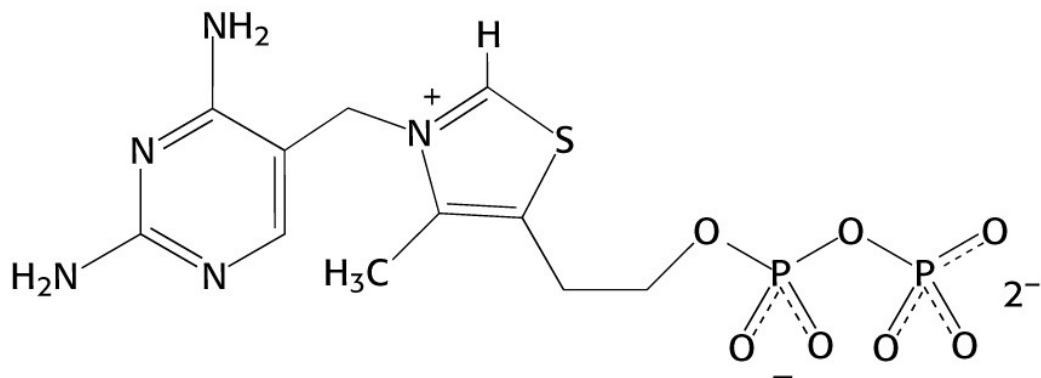
E1 :
ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ
ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ

E2 :
ΔΙ-ΥΔΡΟΛΙΠΟΎΛΟ-
ΤΡΑΝΣΑΚΕΤΥΛΑΣΗ

E3
ΔΙ-ΥΔΡΟΛΙΠΟΎΛΟ-
ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ

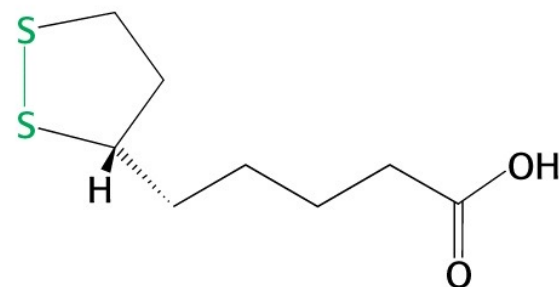
που μετατρέπει το πυροσταφυλικό σε Acetyl-CoA,
μέσω 3 δράσεων

ΤΑ ΣΥΝΕΝΖΥΜΑ της αφυδρογονάσης του πυροσταφυλικού,
ΕΚΤΟΣ ΤΟΥ ΣΥΝΕΝΖΥΜΟΥ Α (CoA)

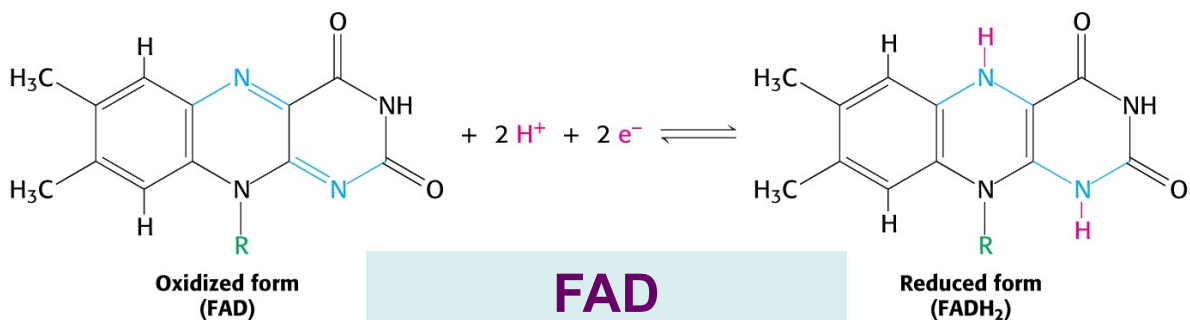


Thiamine pyrophosphate (TPP)

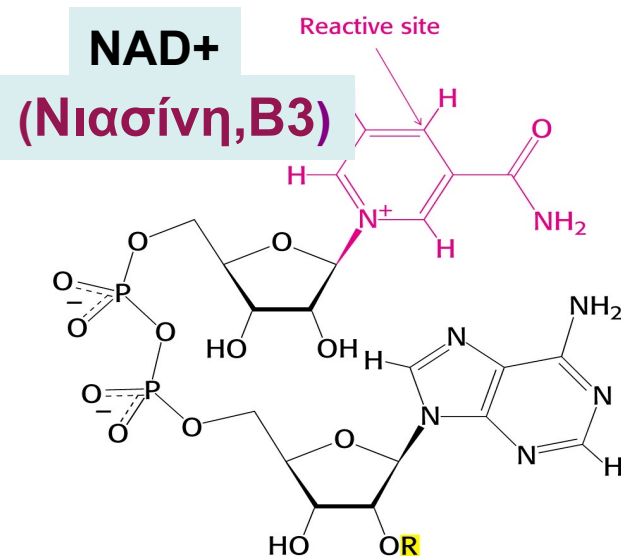
(θειαμίνη, B1)



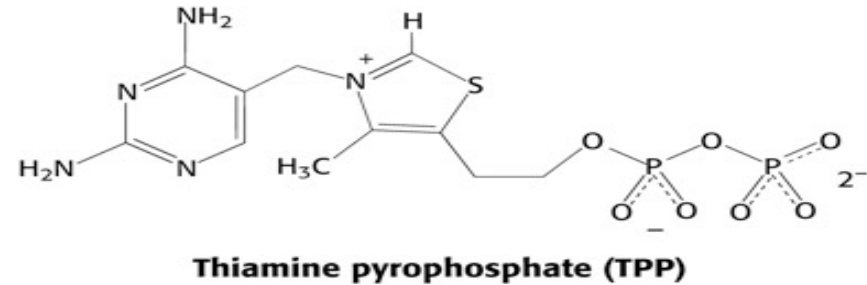
Lipoic acid



FAD (ριβοφλαβίνη, B2)



Πυροφωσφορικής θειαμίνη (TPP)



- Προσθετική ομάδα των ενζύμων

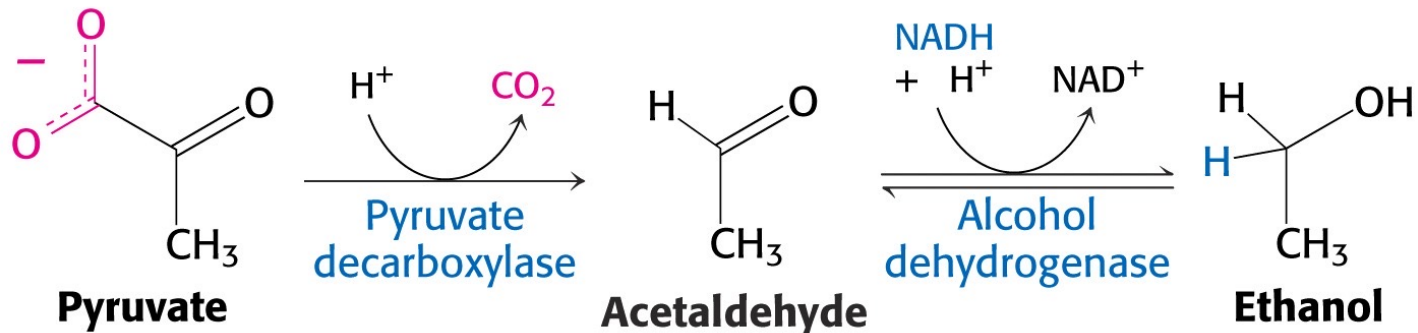
- ☐ Αποκαρβοξυλάση πυροσταφυλικού

- ☐ Αφυδρογονάση πυροσταφυλικού

- ☐ Τρανσκετολάση

- ☐ Αφυδρογονάση α-κετογλουταρικού

- Η **έλλειψη της B1** προκαλεί **Beri-Beri** (σοβαρή νευρομυϊκή δυσλειτουργία).

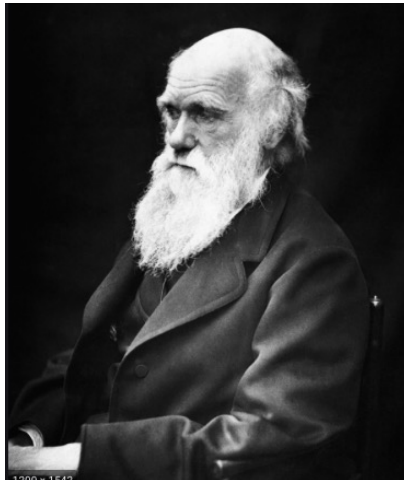


Beri-Beri

(σοβαρή νευρομυϊκή δυσλειτουργία),
οφείλεται σε έλλειψη της
πυροφωσφορικής θειαμίνης (TPP).

- Το πυροσταφυλικό (που παράγεται από την γλυκόλυση) δεν μπορεί να μπει στον κύκλο του Krebs.

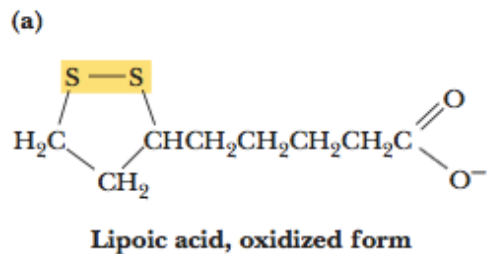
Παρόμοια συμπτώματα εμφανίζονται
κατά την **δηλητηρίαση με υδράργυρο και
αρσενικό (AsO_3^{3-})**.



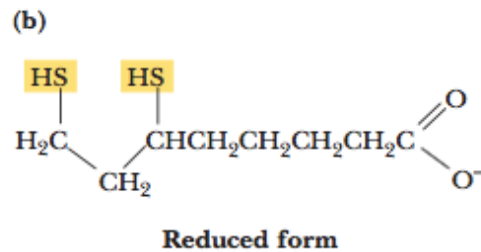
Το αρσενικό παρεμποδίζει την
πυροσταφυλική αφυδρογονάση
δεσμεύοντας το λιποαμίδιο.

Δι-υδρο-λιποϊκό (αναγμένο λιποϊκό) :

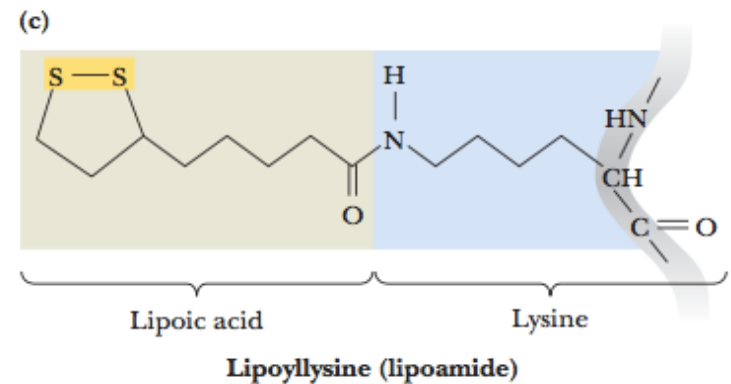
φορέας H⁺ και R-ομάδων.



οξειδωμένη μορφή



αναγμένη μορφή ή
δι-υδρο-λιποϊκό



Λιποαμίδιο

Το λιποϊκό συνδεδεμένο με αμινοξύ (μία Lys) με αμιδικό δεσμό (λιποαμίδιο) δημιουργεί βραχίονα και μπορεί να μετακινείται από E2 σε E3 υπομονάδες. Το λιποϊκό, όπως και η βιοτίνη διαθέτουν ευέλικτους βραχίονες για μεταφορά ομάδων σε ενεργά κέντρα.

Η αφυδρογονάση του πυροσταφυλικού μετατρέπει το πυροσταφυλικό σε Acetyl-CoA, μέσω 3 δράσεων

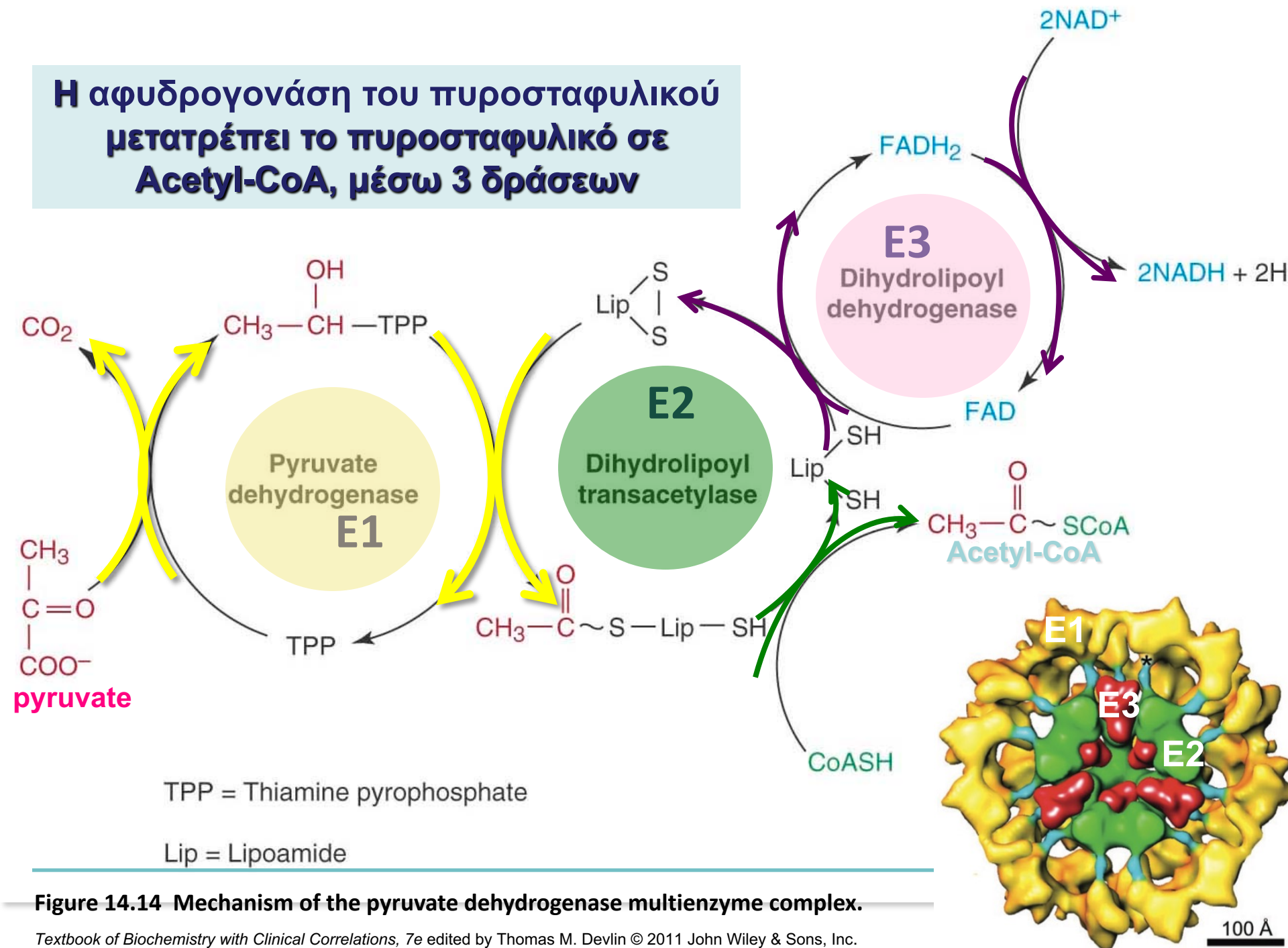


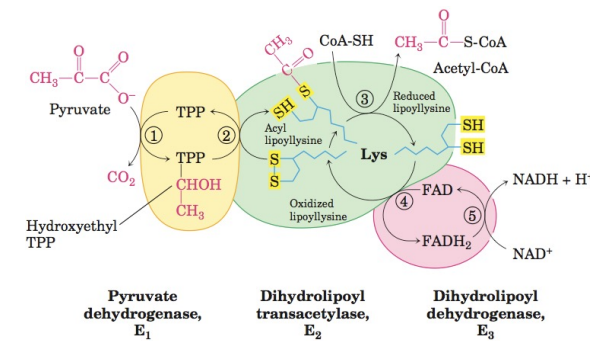
Figure 14.14 Mechanism of the pyruvate dehydrogenase multienzyme complex.

E1 (TPP, λιποϊκό) :
ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ
ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ

E2 (CoA) :
ΔΙ-ΥΔΡΟΛΙΠΟΪΛΟ-
ΤΡΑΝΣΑΚΕΤΥΛΑΣΗ

E3 (NAD⁺, FAD)
ΔΙ-ΥΔΡΟΛΙΠΟΪΛΟ-
ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ

- Αποκαρβοξυλίωση πυροσταφυλικού και μεταφορά υδροξυαιδυλ-ομάδας (CH₃CH(OH)- από TPP
- Οξείδωση υδροξυ-αιδυλ-ομάδας σε ακετυλο-ομάδα και μεταφορά της σε λιποαμίδιο
- Μεταφορά ακετυλο-ομάδας από λιποαμίδιο σε CoA
- Αναγέννηση (επαναοξείδωση) λιποαμιδίου (και του FADH₂ στη συνέχεια)

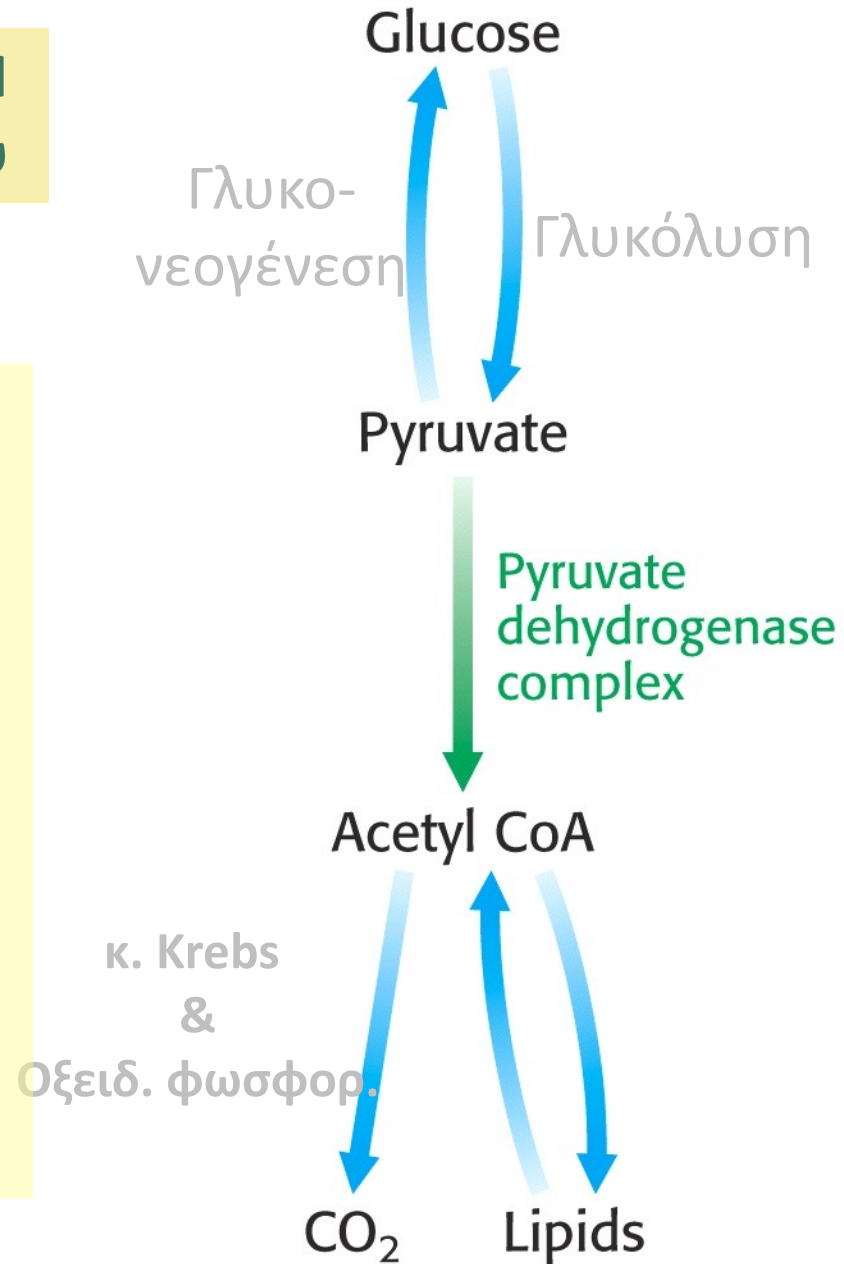


ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΗ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ κομβικό σημείο του μεταβολισμού

Ρυθμίζεται με :

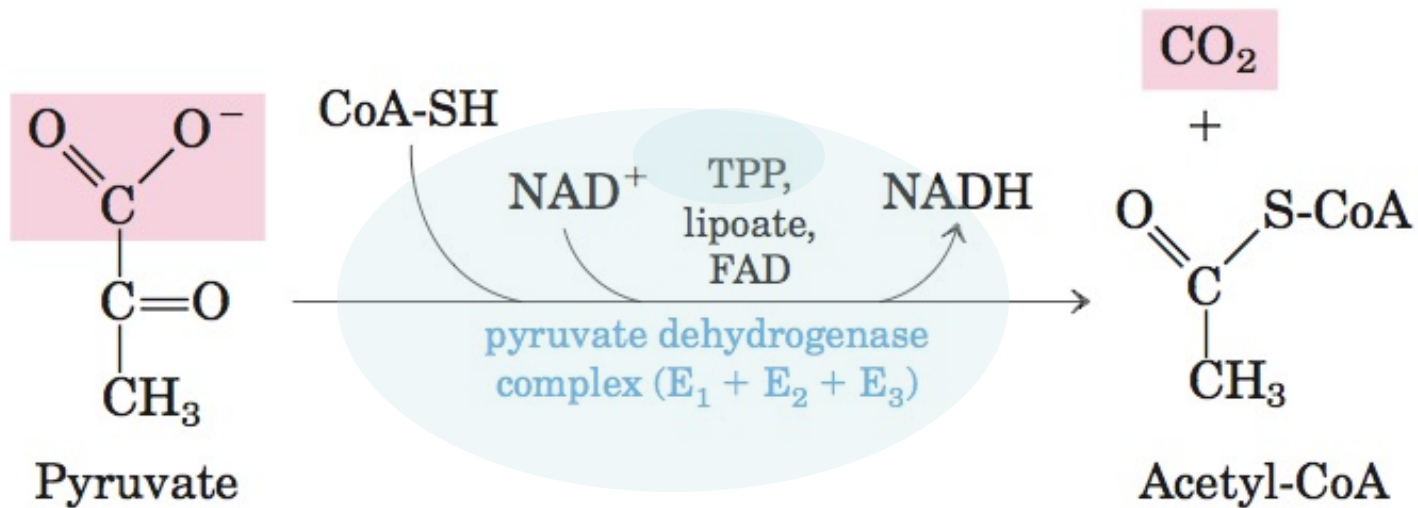
1. Ομοιοπολική Τροποποίηση
(φωσφορυλίωση)
της E1

2. Ρύθμιση από Acetyl-CoA
και NADH
των E2 και E3



I. Ρύθμιση της PDC : Αναστολή από Acetyl CoA και NADH

Τα ακετυλ-CoA και NADH είναι τα τελικά προϊόντα τα οποία αναστέλλουν τις αντιστοιχες δράσεις της **(E2)** και της **(E3)** **(αναστολη από τελικο προϊόν)**.



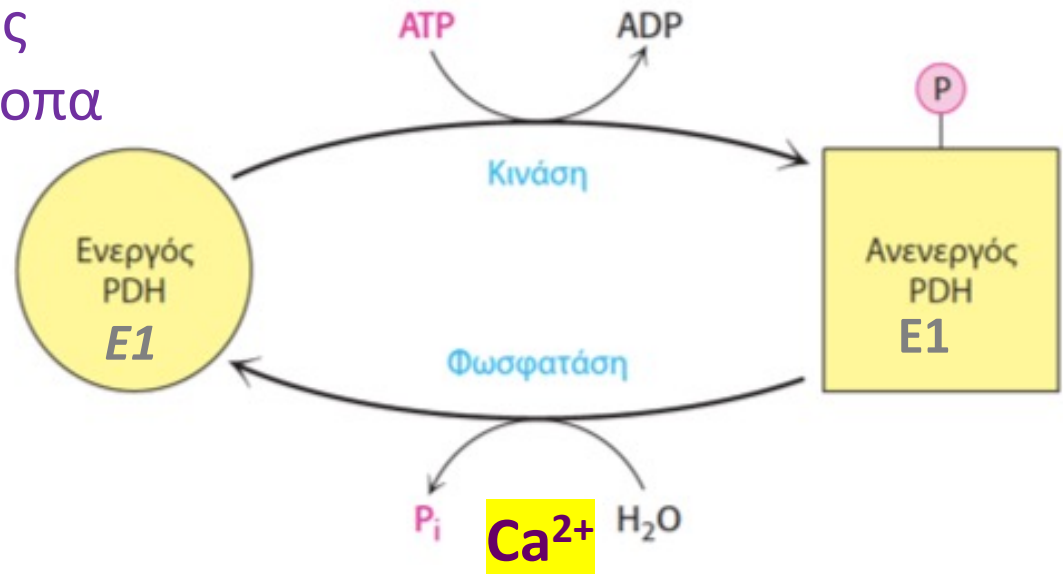
$$\Delta G'^{\circ} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΑΚΕΤΥΛ-COA και NADH , από οξείδωση ΛΟ,
ΑΝΑΣΤΕΛΛΕΙ PDC, για να διατηρηθούν οι αποθήκες των σακχάρων .

II. Ρύθμιση της PDH με ομοιοπολική τροποποίηση της E1

Τα ρυθμιστικά ενζυμα της PDH ρυθμίζονται αντίρροπα

Η ΜΗ ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΜΕΝΗ
ΜΟΡΦΗ
ΕΙΝΑΙ Η ΔΡΑΣΤΙΚΗ
ΜΟΡΦΗ



■ Σημα ΧΑΜΗΛΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ :
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ φωσφατάσης
και ΑΝΑΣΤΟΛΗ κινάσης



ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ PDH

■ Υψηλές [ATP], [NADH] :
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ κινάσης και
ΑΝΑΣΤΟΛΗ φωσφατασης



ΑΝΑΣΤΟΛΗ PDH

① ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ

② ΙΣΟΜΕΡΕΙΩΣΗ

③ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΑΠΟ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗ

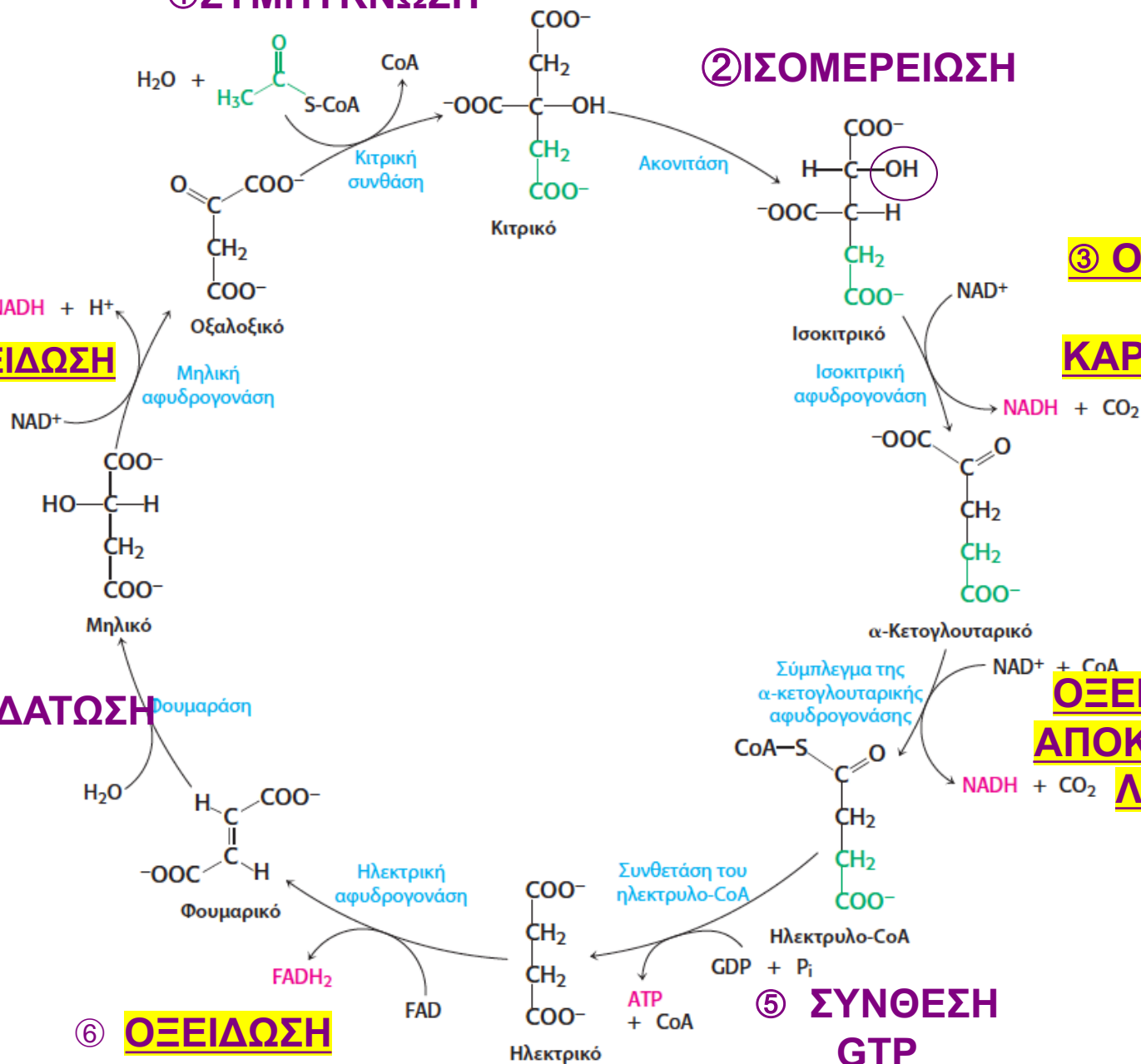
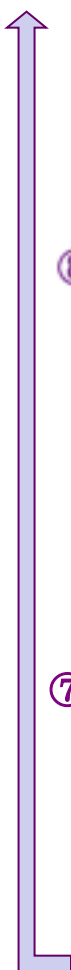
④ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΑΠΟΚΑΡΒΟΞΥ ΛΙΩΣΗ

⑤ ΣΥΝΘΕΣΗ GTP

⑥ ΟΞΕΙΔΩΣΗ

⑦ ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ

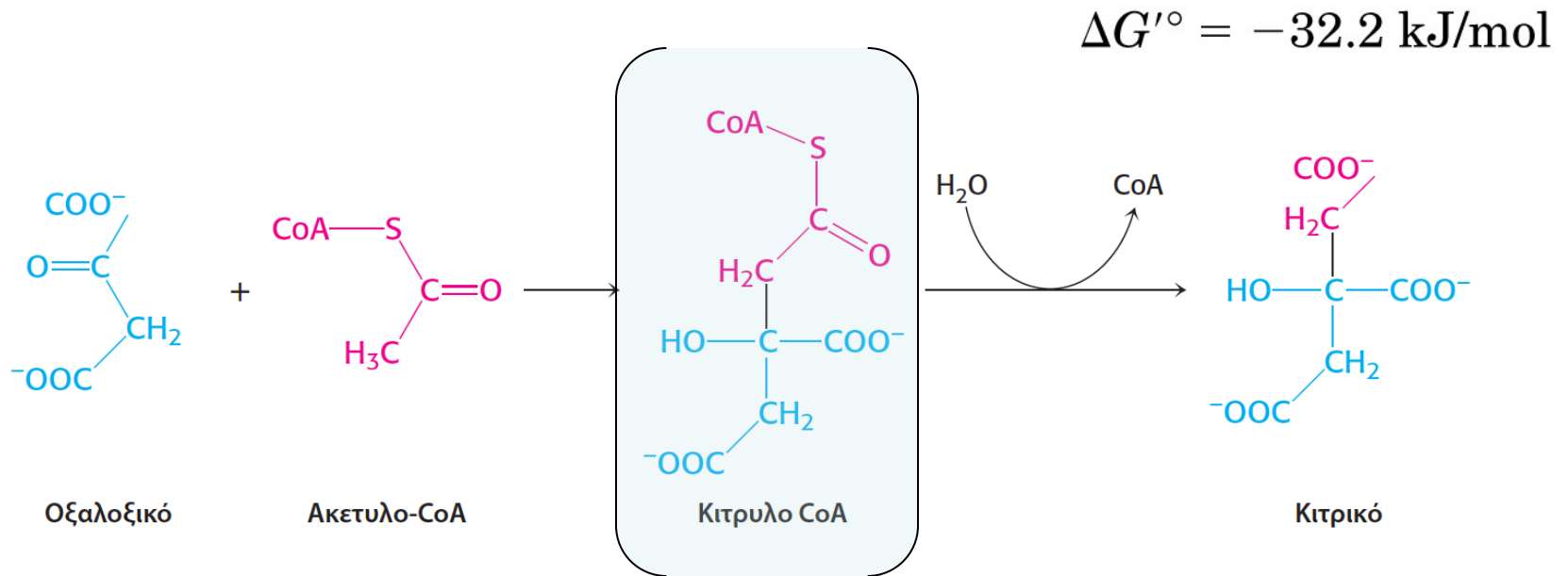
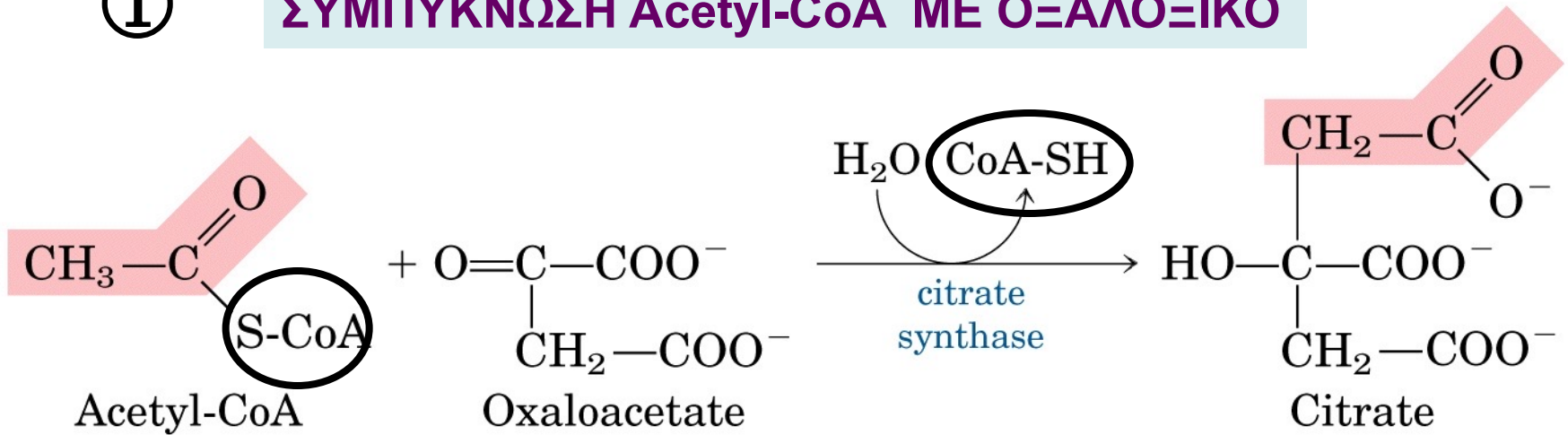
⑧ ΟΞΕΙΔΩΣΗ



Εικόνα 17.15 Ο κύκλος του κιτρικού οξέος. Παρατηρήστε ότι, επειδή το ηλεκτρικό είναι συμμετρικό μόριο, γίνεται η διάκριση των ανθράκων στην ακετυλομονάδα.

①

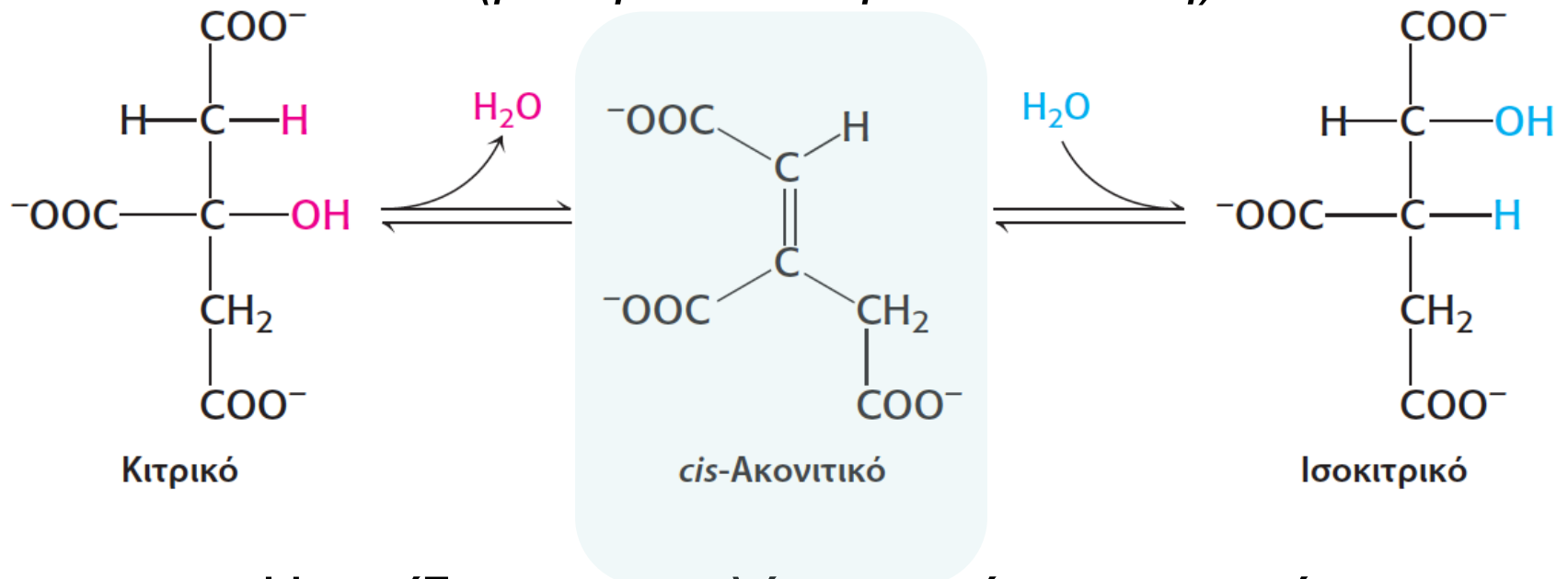
ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ Acetyl-CoA ΜΕ ΟΞΑΛΟΞΙΚΟ



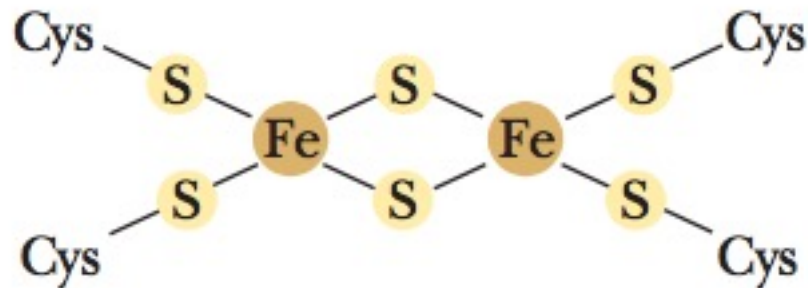
κιτρυλ-CoA,

(2) ΙΣΟΜΕΡΕΙΩΣΗ ΚΙΤΡΙΚΟΥ ΠΡΟΣ ΙΣΟΚΙΤΡΙΚΟ

(με αφυδάτωση- ενυδάτωση)



Η αντίδραση καταλύεται από την ακονιτάση
μια πρωτεΐνη [Fe-S]



Οι επόμενες 2 αντιδράσεις :

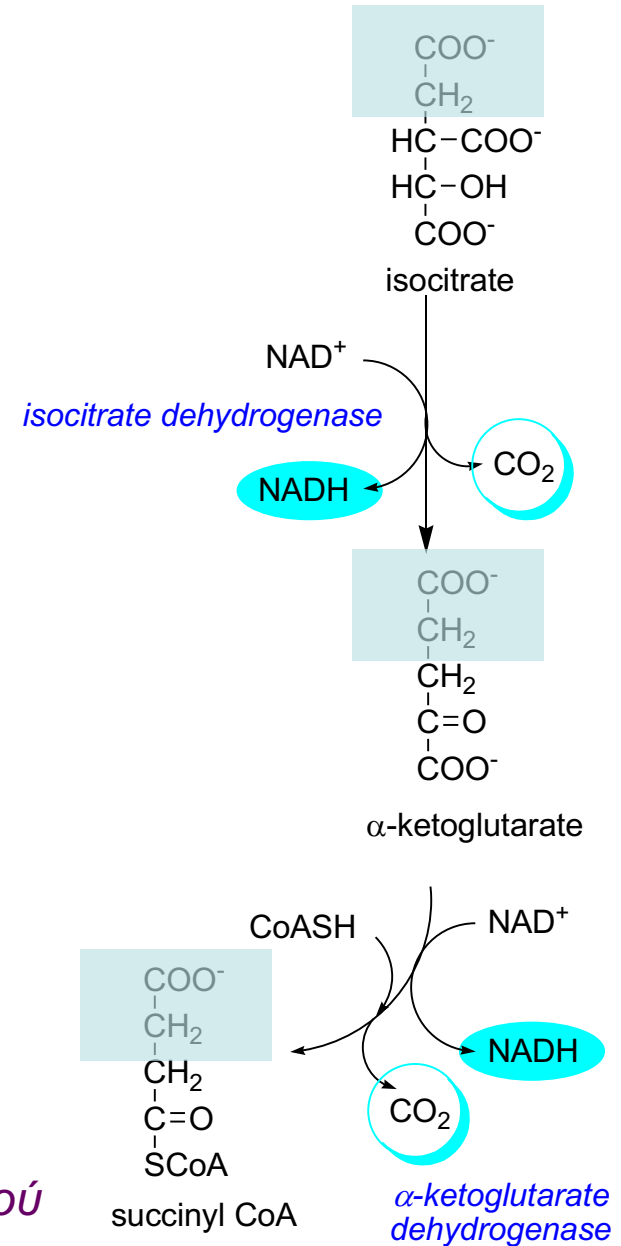
② **Οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση**
ισοκιτρικού προς α-κετογλουταρικού

&

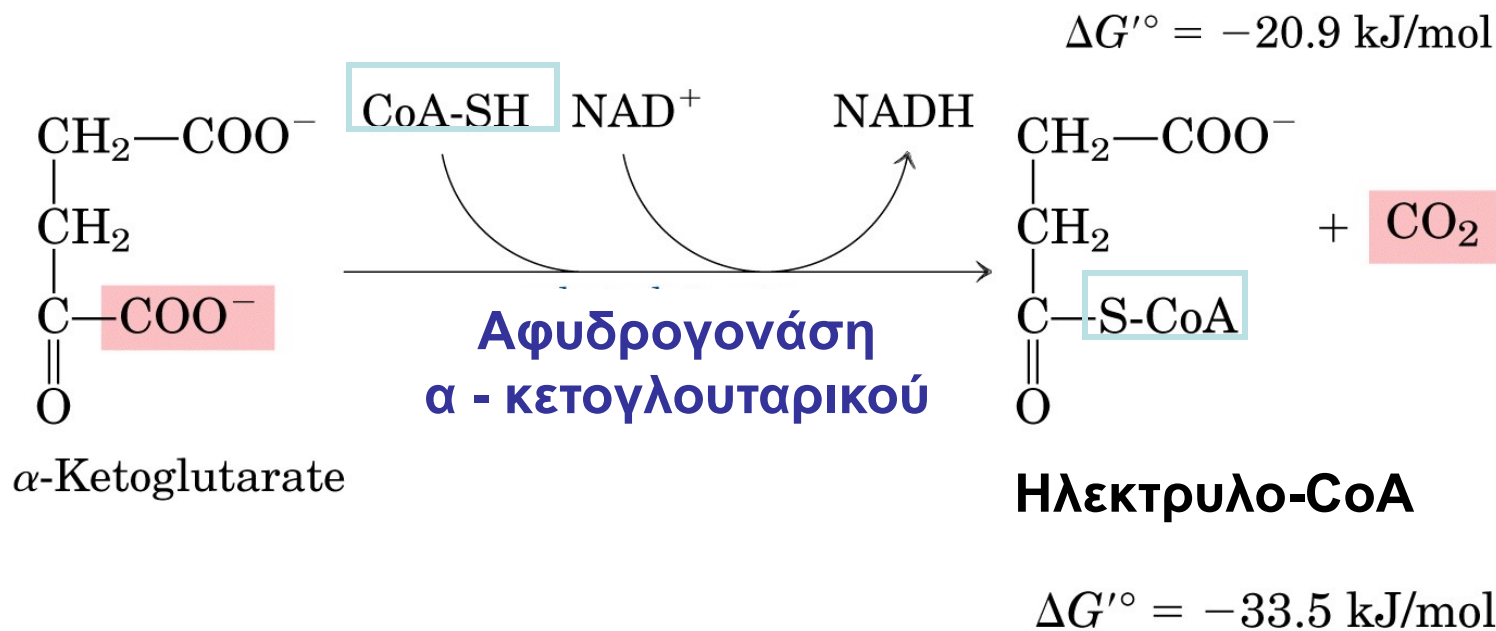
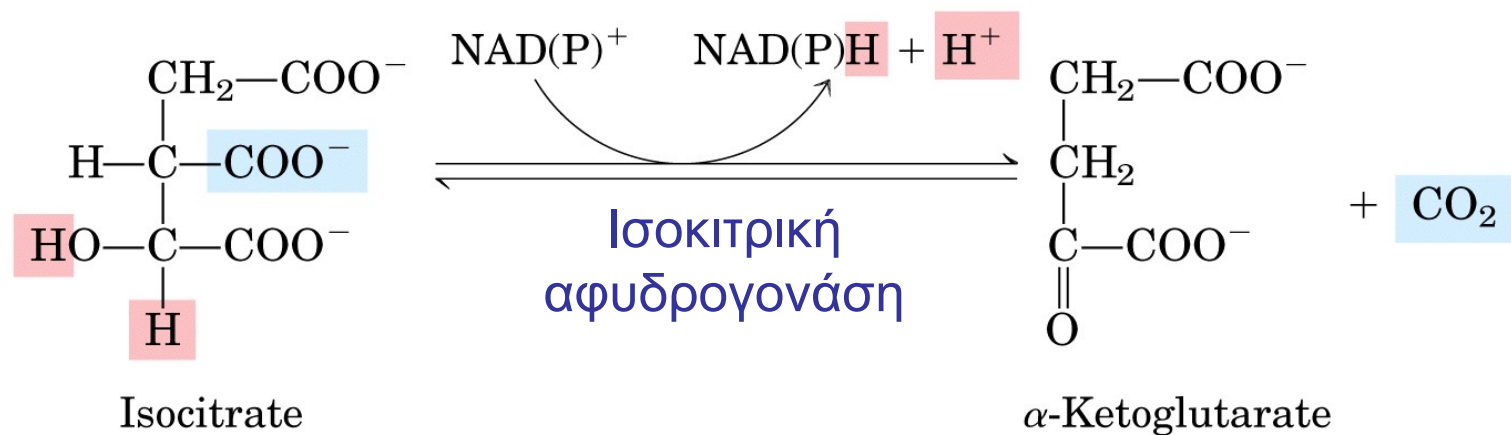
③ **Οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση**
α-κετογλουταρικού προς ηλεκτρυλ-CoA

ελέγχονται απο τις αντίστοιχες
αφυδρογονάσες
και αποτελούν βασικά σημεία
ελέγχου του κύκλου.

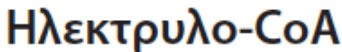
***Η δράση της αφυδρογονάσης του α-κετογλουταρικού
είναι παρόμοια με αυτή της
αφυδρογονάσης του πυροσταφυλικού ****



**Λόγω των 2 ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΑΠΟΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΕΩΝ
αποχωρούν 2 C & παράγονται 2 NADH (μεταφορά 4 e-)**

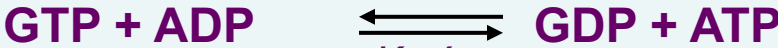


⑤



Ηλεκτρικό

Τα GTP και ATP μπορούν να αλληλομετατραπούν :



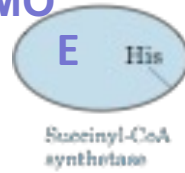
Κινάση

διφωσφονουκλεοζιτών

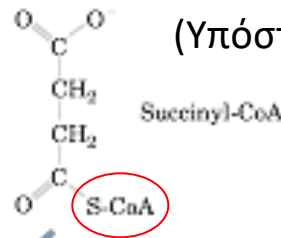
Η παραγωγή του GTP είναι

ακόμη μία αντίδραση φωσφορυλίωσης σε επίπεδο υποστρώματος

ΕΝΖΥΜΟ



(Υπόστρωμα)



④ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ GTP

(1) Μία ($-\text{PO}_3^{2-}$)
ομάδα αντικαθιστά το
CoA στο ηλεκτρικό

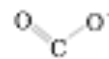
(2) Το ένζυμο
φωσφορυλιώνεται
και το ηλεκτρικό
απελευθερώνεται

(3) Η ($-\text{PO}_3^{2-}$) ομάδα
μεταφέρεται από το ένζυμο
στο GDP

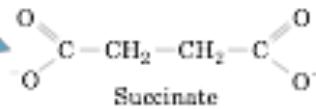
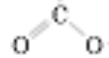
P_i

①

CoA-SH



Enzyme-bound
succinyl
phosphate



Phosphohistidyl
enzyme

③

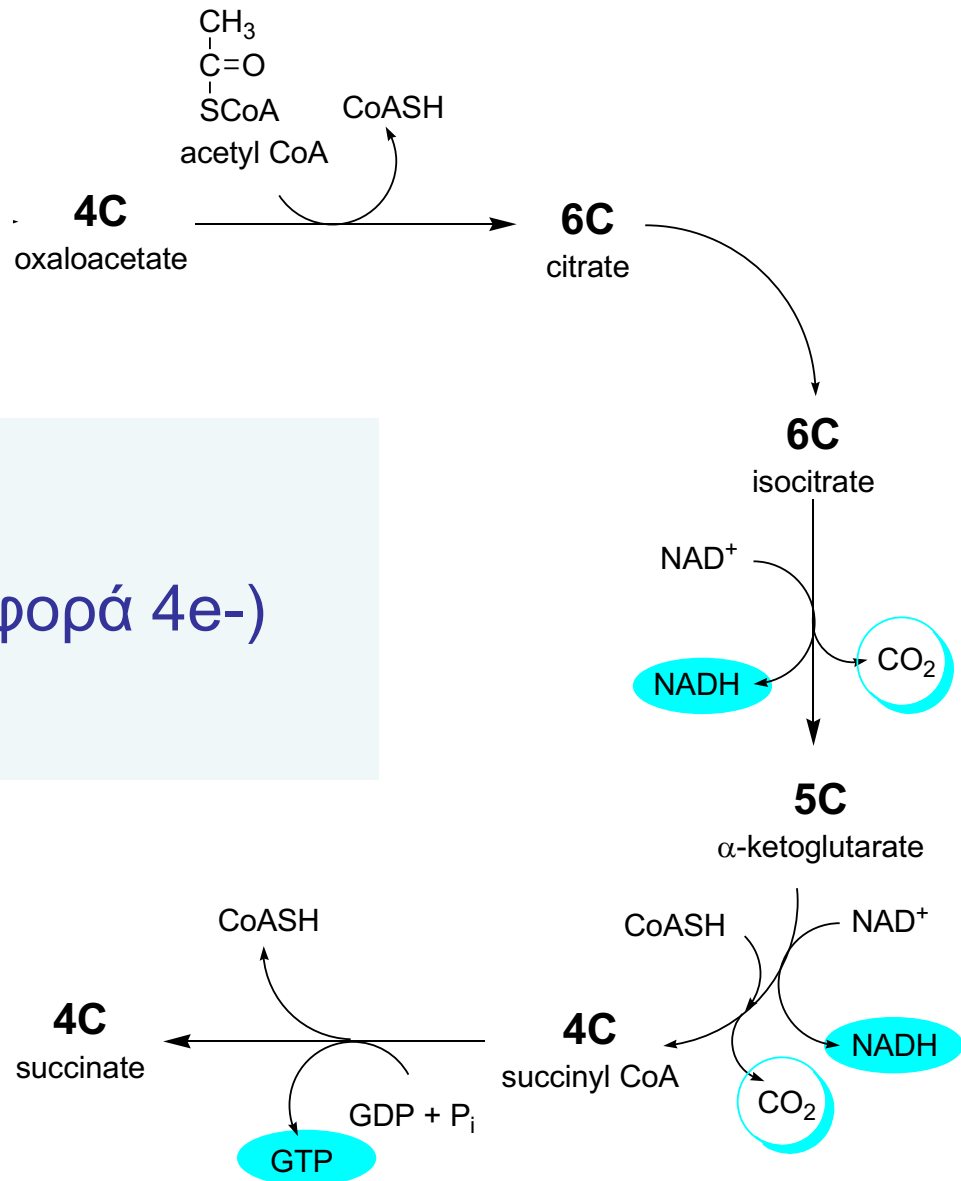
GDP

GTP

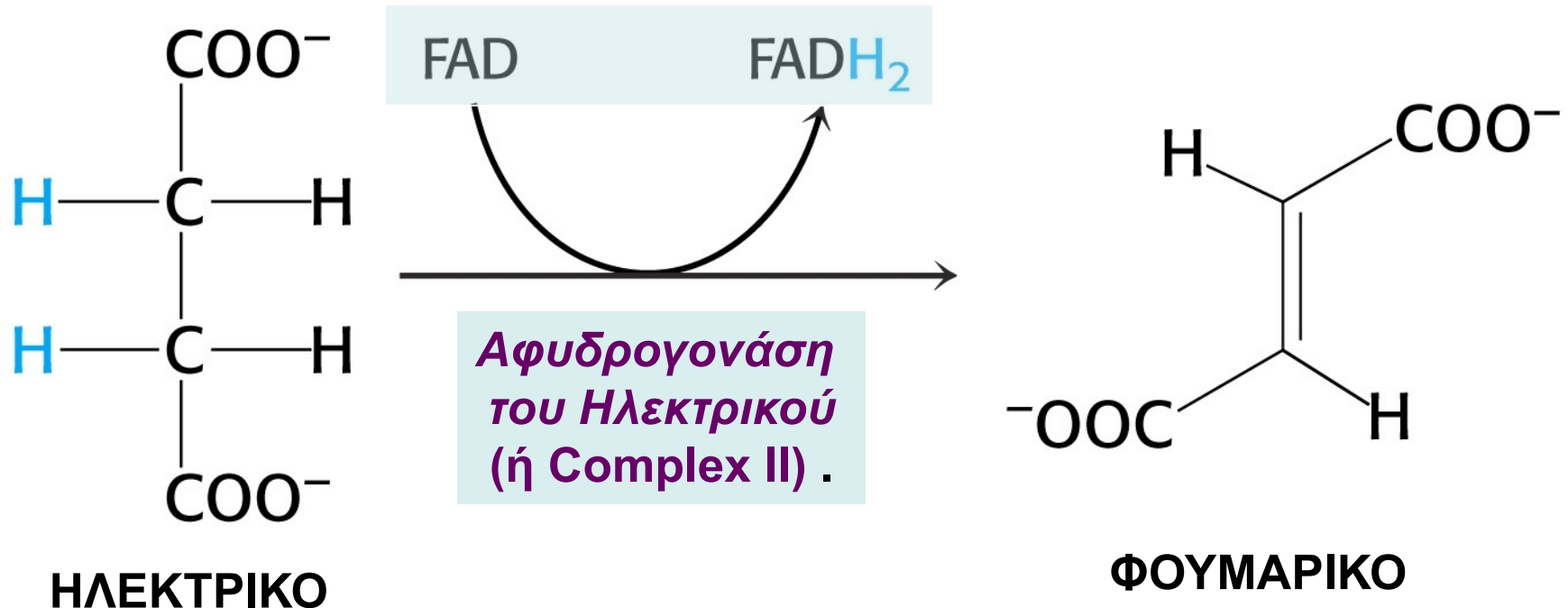


Μεχρι στιγμής :

- 2 C οξειδωση σε 2 CO₂
- 2 NAD⁺ → 2 NADH (μεταφορά 4e⁻)
- 1 GTP έχει συντεθεί



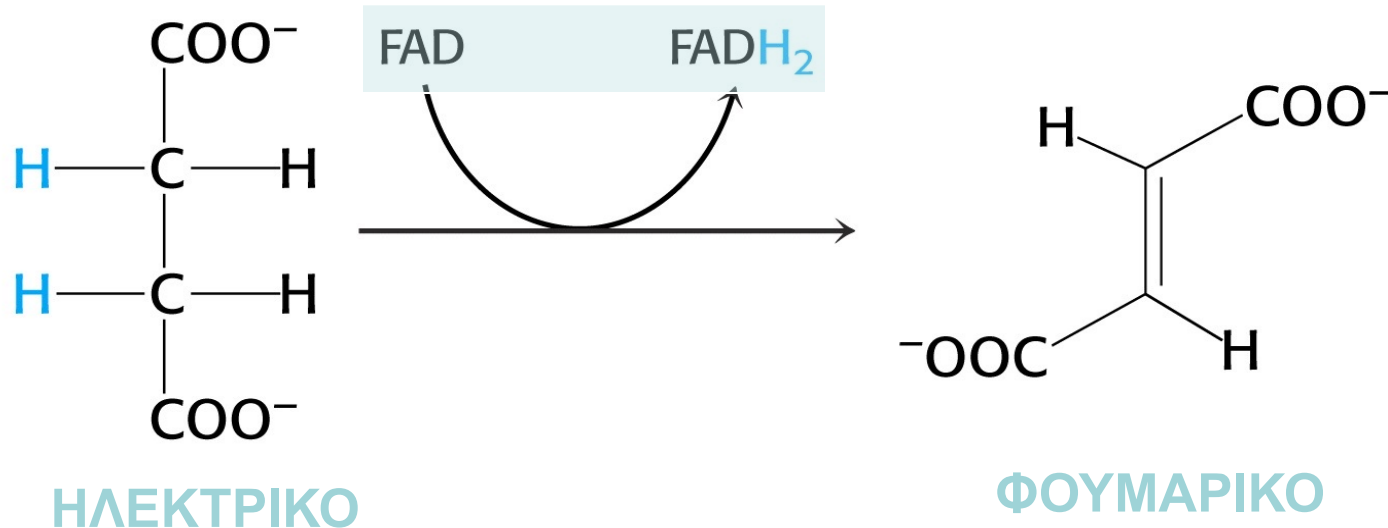
⑥ ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΠΡΟΣ ΦΟΥΜΑΡΙΚΟ



Το **FAD** είναι ο δέκτης e⁻ κυρίως σε οξειδώσεις αλκανίων προς αλκένια,
ενώ το **NAD** σε οξειδώσεις αλκοολών προς αλδεΐδες και κετόνες

Αφυδρογονάση του Ηλεκτρικού (ή Complex II) .

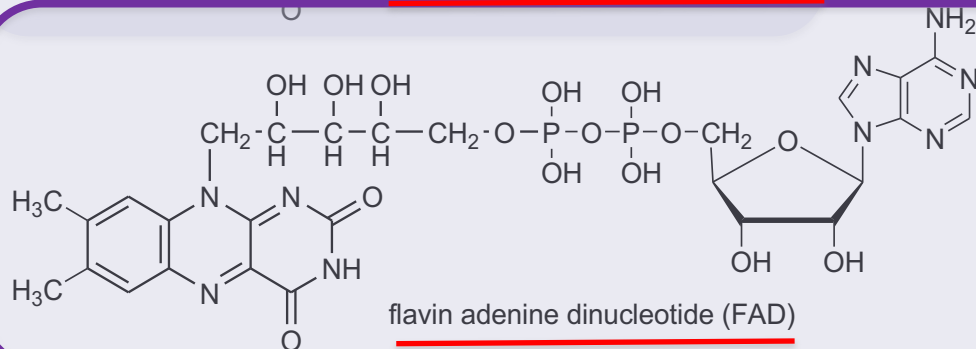
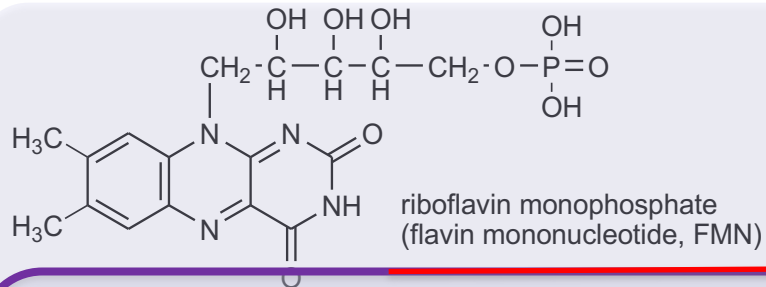
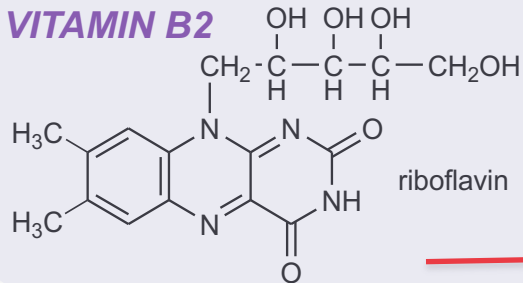
Το μόνο ένζυμο το οποίο του κύκλου το οποίο εντοπίζεται στην **εσωτερική μεμβράνη του μιτοχονδρίου**



- Η αφυδρογονάση του ηλεκτρικού είναι μία πρωτεΐνη (Fe-S), όπως και η ακονιτάση
- Το **FAD** είναι πάντα προσδεδεμένο στην **αφυδρογονάση (ή Complex II)** .

•ΤΑ ΦΛΑΒΙΝΟ –ΣΥΝΕΝΖΥΜΑ (FMN, FAD)

VITAMIN B2



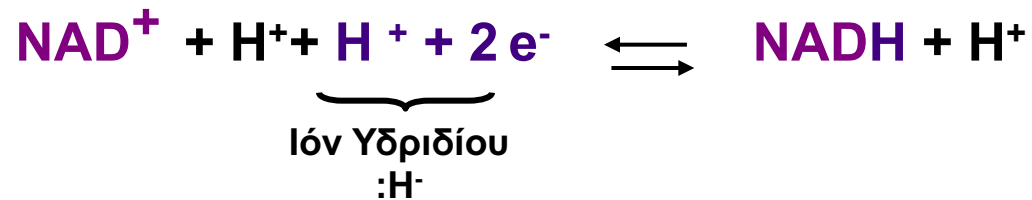
Οξειδωμένη
μορφή

Αναγμένη
μορφή

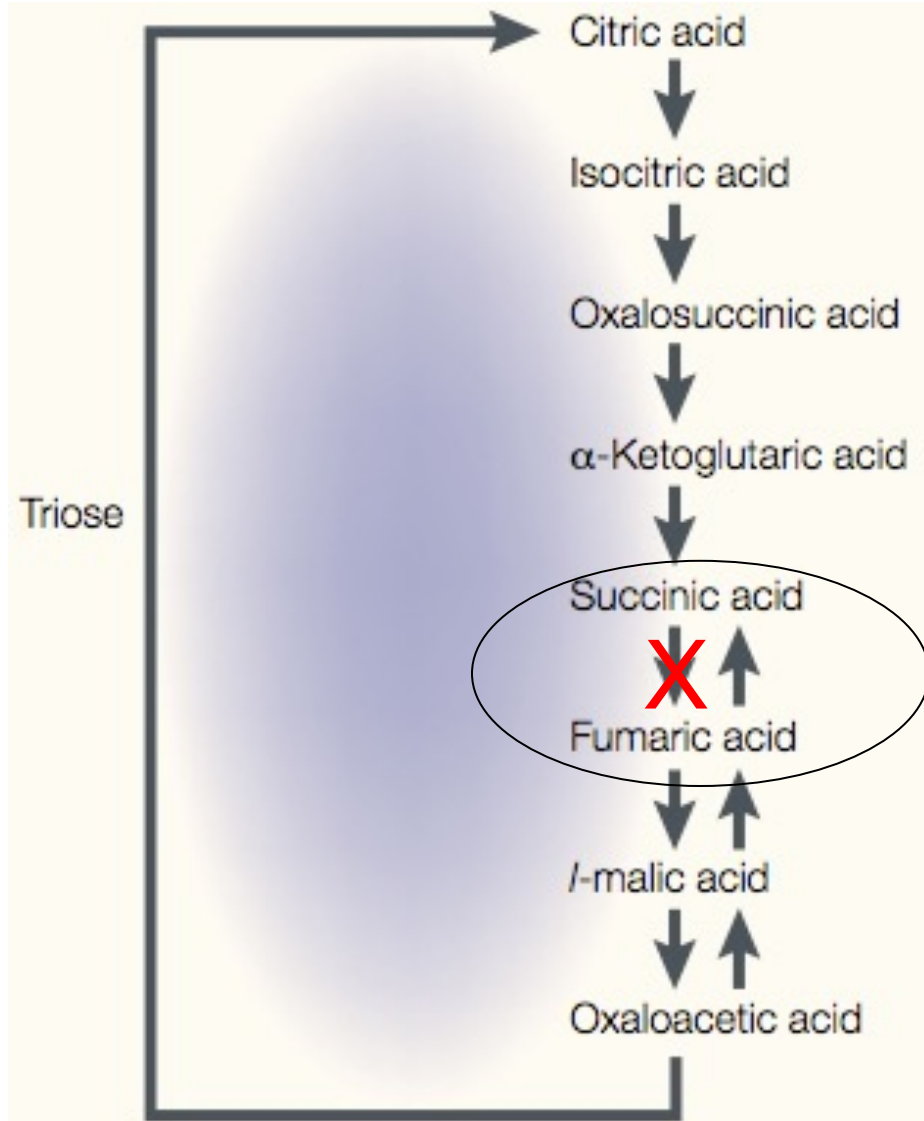
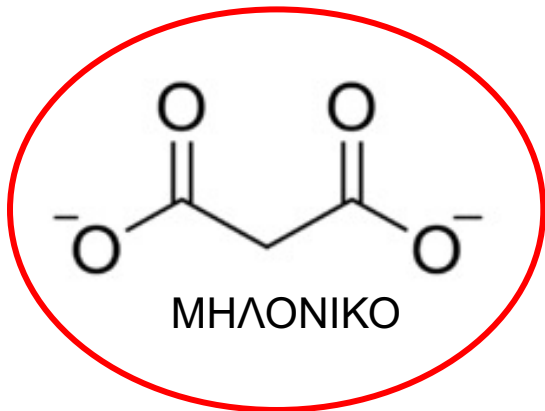
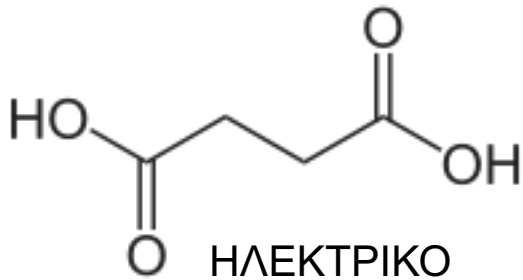
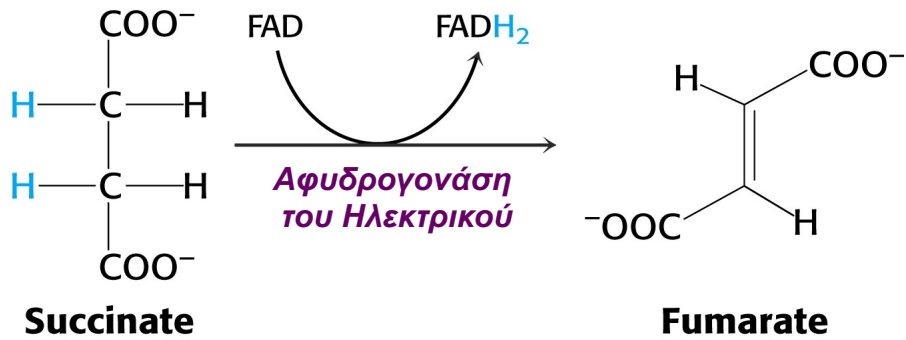
•Τα φλαβινοσυνένζυμα μπορεί να είναι **φορείς 1 ή 2 (H⁺+e⁻)**, σε αντίθεση με τα νικοτινάμιδο-νουκλεοτίδια

Οξειδωμένη
μορφή

Αναγμένη
μορφή



ΜΗΛΟΝΙΚΟ : ΣΥΝΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗΣ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗΣ

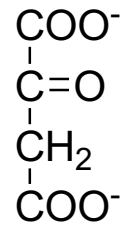


8. ΟΞΕΙΔΩΣΗ

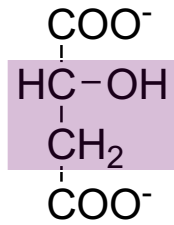
NAD⁺

NADH

*malate
dehydrogenase*



oxaloacetate

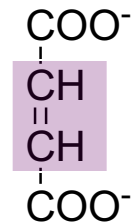


malate

fumarase

H₂O

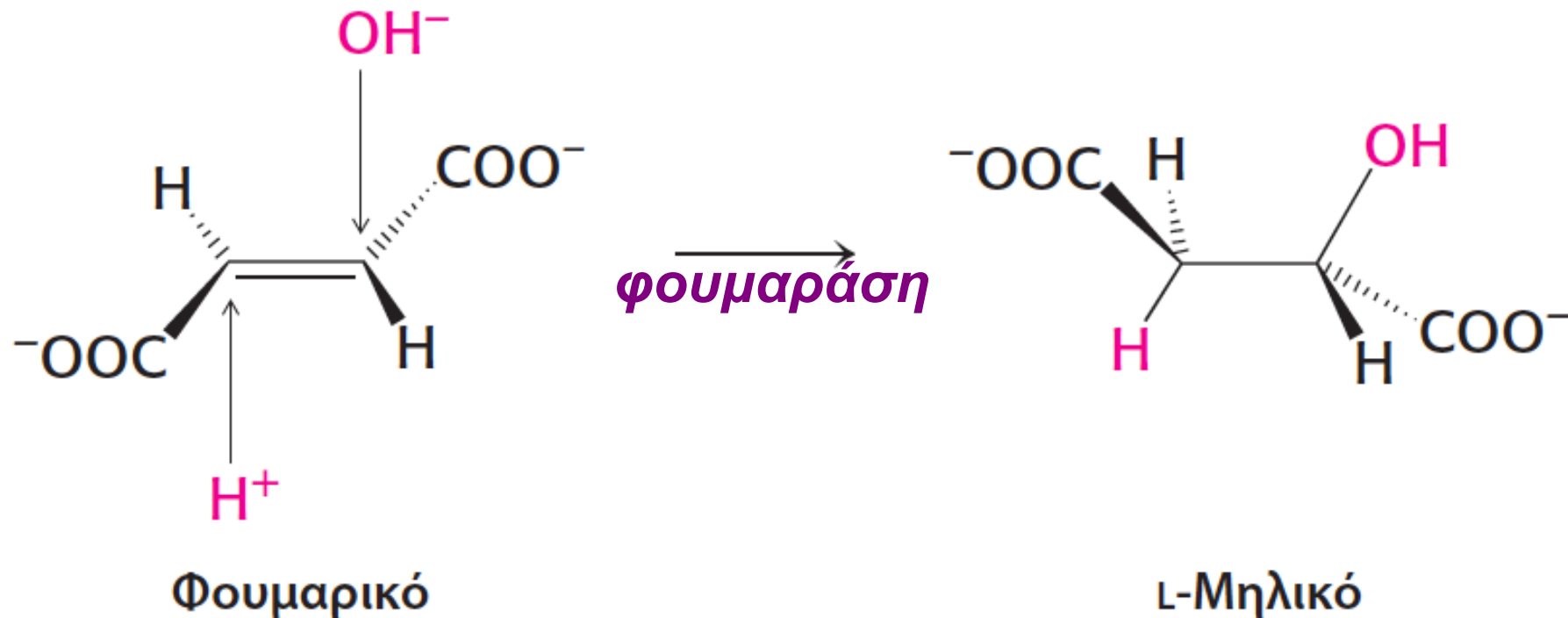
7. ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ



fumarate

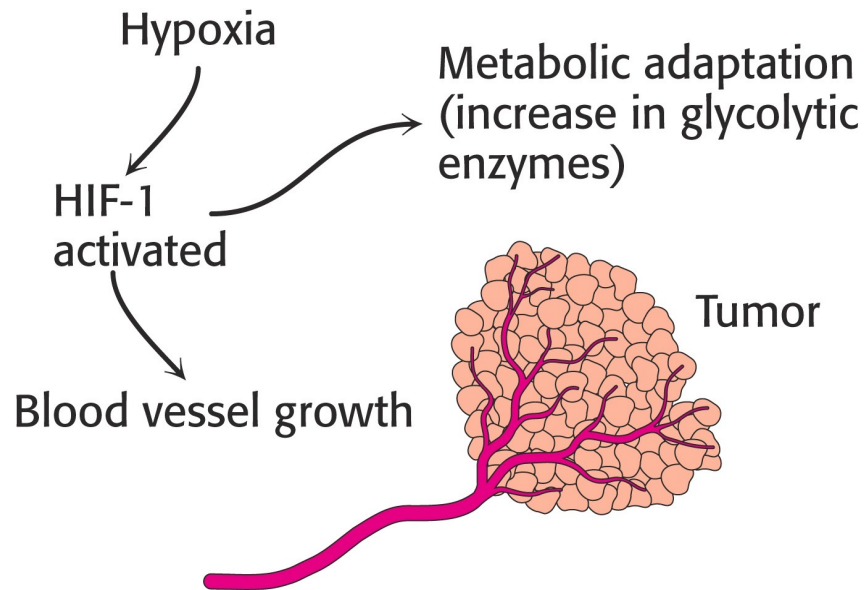
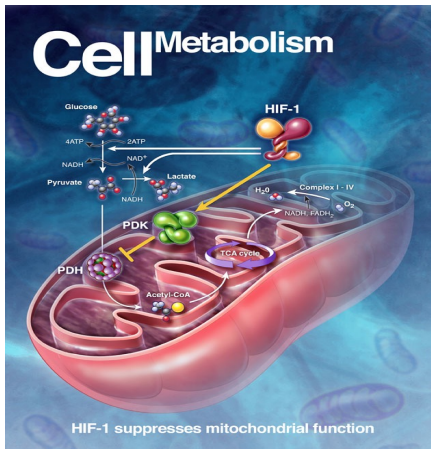
Οι επόμενες
2 αντιδράσεις
αποσκοπούν στην
αναγέννηση
του οξαλοξικού

7. ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ φουμαρικού πρὸς μηλικό

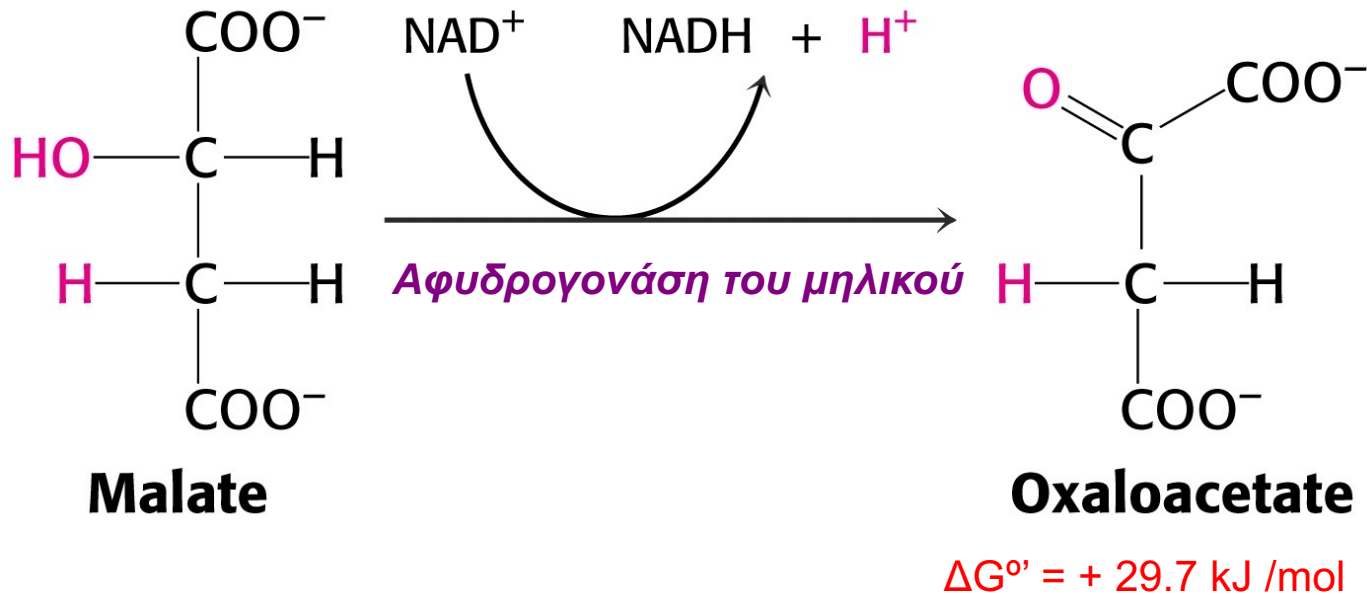


Ο καρκίνος αποτελεί και μία μεταβολική ασθένεια

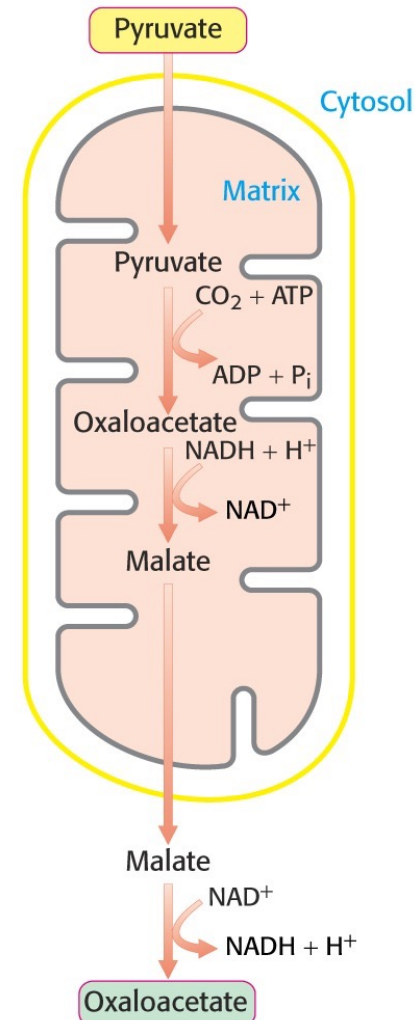
- Η **φουμαραση** και **αφυδρογονάση του ηλεκτρικού** είναι ογκο-καταστολείς (tumor suppressors).
- Μετάλλαξεις που αναστέλλουν δράση τους ευνοούν «αερόβια γλυκόλυση» (φαινόμενο warburg), διότι η αύξηση των **[φουμαρικό]** και **[ηλεκτρικό]** επάγει τη δράση του παράγοντα **HIF-1**



8. ΟΞΕΙΔΩΣΗ μηλικού : Η αναγέννηση του οξαλοξικού

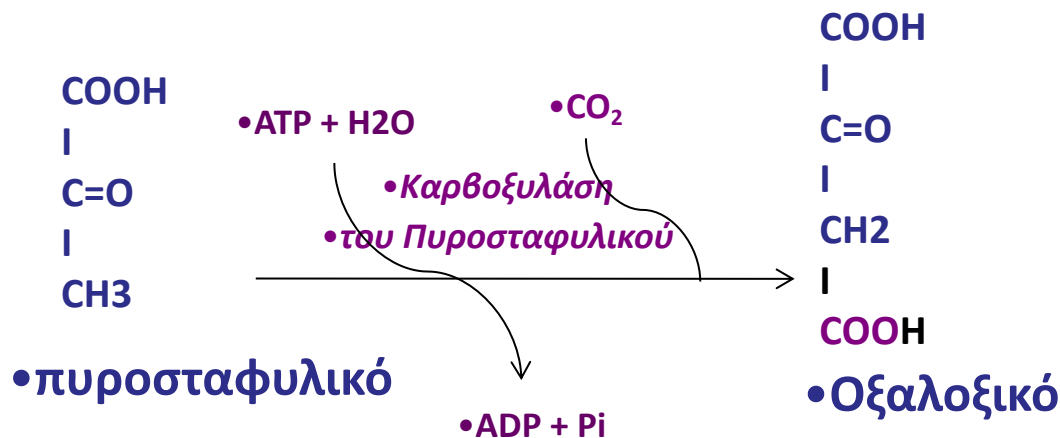


Η αντίδραση παρότι ενδόεργη
η αντίδραση προχωράει προς τα δεξιά
και προς επανεκκίνηση του κύκλου,
λόγω της συνεχούς απομάκρυνσης του οξαλοξικού



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΤΥΧΗ του ΟΞΑΛΟΞΙΚΟΥ (1)

- Το οξαλοξικό πρέπει να αναπληρώνεται, διαφορετικά ο κύκλος του Krebs δεν θα μπορεί να λειτουργήσει.
- Επιβράδυνση του κ. Krebs, λόγω έλλειψης οξαλοξικού, (ή άλλου ενδιάμεσου) προκαλεί συσσώρευση του Ακετυλο-CoA που προέρχεται από Οξειδώσεις βιομορίων.



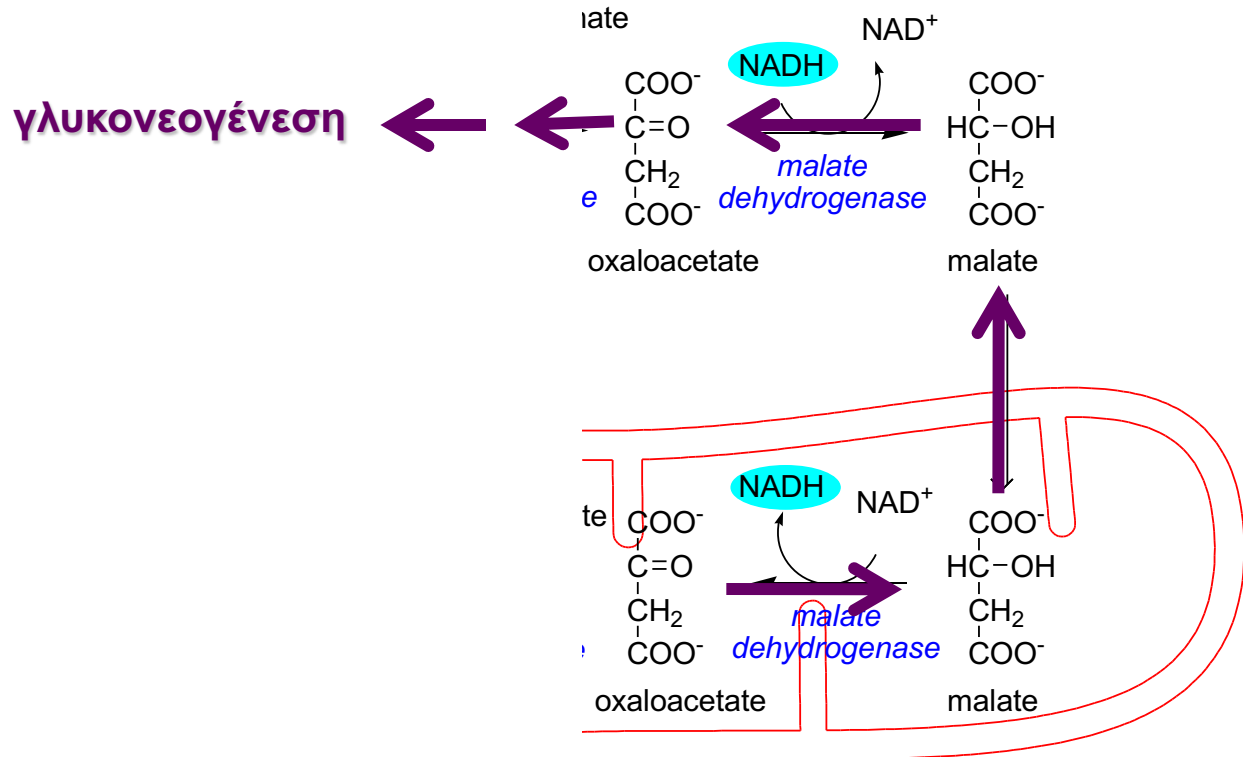
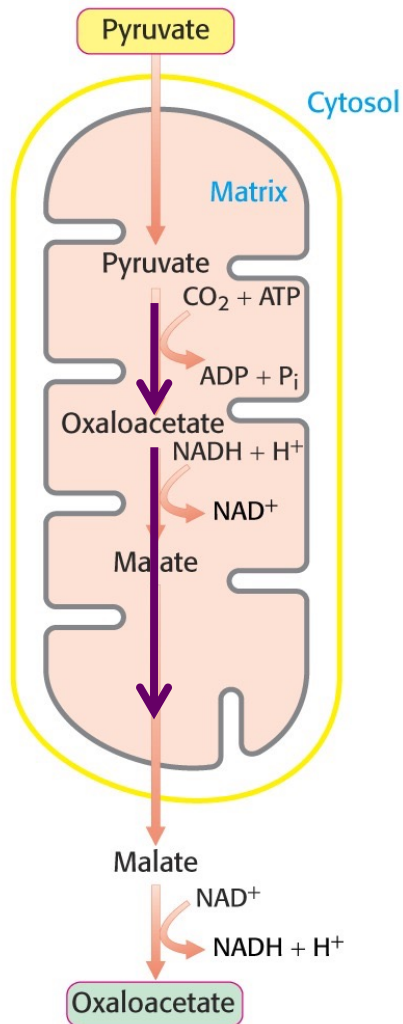
- Η συσσώρευση του Ακετυλο-CoA
- ενεργοποιεί την καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού (μιτοχόνδρια)

- Το οξαλοξικό (εκτός από τον κύκλο Krebs) χρησιμοποιείται και :
- τη βιοσύνθεση των αμινοξέων,
- τη γλυκονεογένεση.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΤΥΧΗ του ΟΞΑΛΟΞΙΚΟΥ (2)

I) Όταν η ενέργεια του κυττάρου είναι υψηλή (ATP), το οξαλοξικό μετατρέπεται σε γλυκόζη (γλυκονεογένεση)

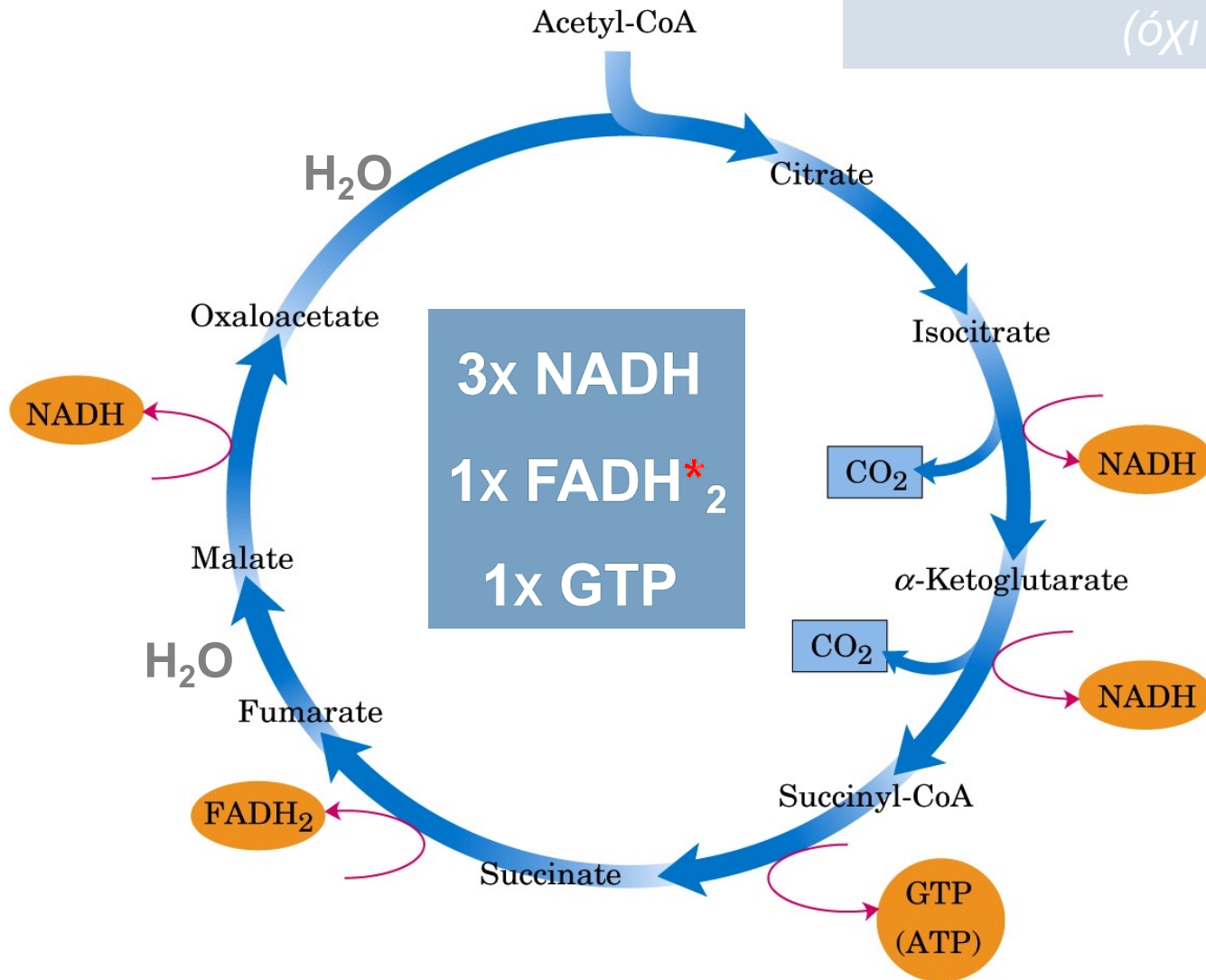
• Το οξαλοξικό εξέρχεται από τα μιτοχόνδρια αφού αναχθεί σε μηλικό.



II) Όταν η ενέργεια είναι χαμηλή, το οξαλοξικό καταναλώνεται στον κύκλο του Krebs (παρόμοια, όταν έχουμε συσσώρευση acetyl-CoA)

ΑΠΟΔΟΣΗ ΚΥΚΛΟΥ KREBS

2C εισέρχονται (Acetyl-CoA)
2C εξέρχονται ως CO_2
(όχι τα ίδια).



Τα βασικότερα σημεία ελέγχου του κύκλου είναι τα ένζυμα :

1^ο Συνθάση του κιτρικού

3^ο Αφυδρογονάση του Ισοκιτρικού

4^ο Αφυδρογονάση του α-κετο-γλουταρικής

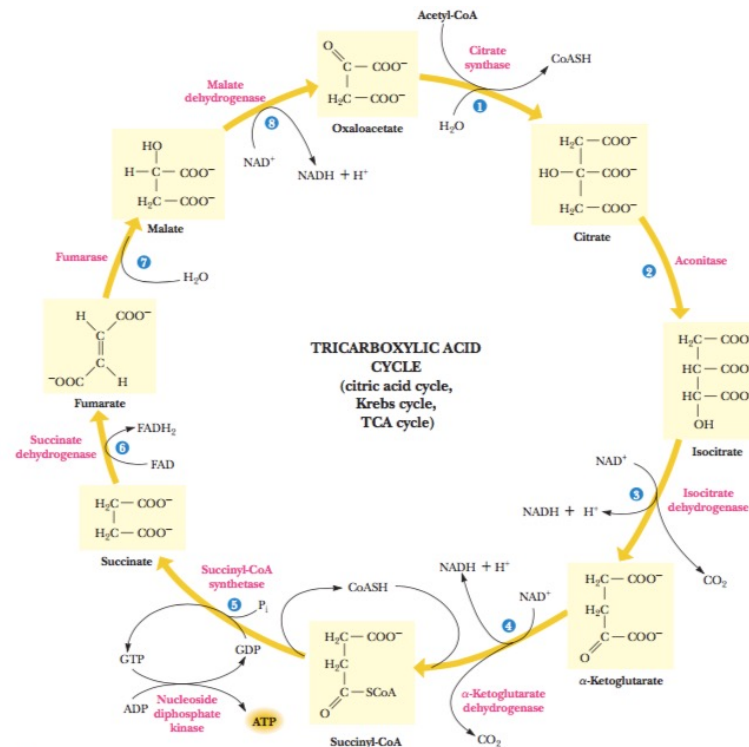


FIGURE 19.2 The TCA cycle.

TABLE 19.1 The Enzymes and Reactions of the TCA Cycle

Reaction	Enzyme	ΔG° (kJ/mol)	ΔG (kJ/mol)
1. Acetyl-CoA + oxaloacetate + H ₂ O $\rightleftharpoons$ CoASH + citrate	Citrate synthase	-31.4	-53.9
2. Citrate $\rightleftharpoons$ isocitrate	Aconitase	+6.7	+0.8
3. Isocitrate + NAD ⁺ $\rightleftharpoons$ α-ketoglutarate + NADH + CO ₂	Isocitrate dehydrogenase	-8.4	-17.5
4. α-Ketoglutarate + CoASH + NAD ⁺ $\rightleftharpoons$ succinyl-CoA + NADH + CO ₂	α-Ketoglutarate dehydrogenase complex	-30	-43.9
5. Succinyl-CoA + GDP + P _i $\rightleftharpoons$ succinate + GTP + CoASH	Succinyl-CoA synthetase	-3.3	≈0
6. Succinate + [FAD] $\rightleftharpoons$ fumarate + [FADH ₂]	Succinate dehydrogenase	+0.4	≠0
7. Fumarate + H ₂ O $\rightleftharpoons$ L-malate	Fumarase	-3.8	≈0
8. L-Malate + NAD ⁺ $\rightleftharpoons$ oxaloacetate + NADH + H ⁺	Malate dehydrogenase	+29.7	≈0

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ KREBS

■ 3 σημεία ελέγχου

■ **ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ** από σήμα ΧΑΜΗΛΗΣ ενεργειακής Κατάστασης κυττάρου

↑ [NAD⁺] και ↑ [ADP], AMP
(αλλοστερική ρυθμιση)

■ **ΑΝΑΣΤΟΛΗ** από σήμα ΥΨΗΛΗΣ Ενεργειακής κατάστασης κυττάρου

↑ [NADH] και ↑ [ATP]
(αλλοστερική ρυθμιση)

■ **Αναστολή απο προϊόν** και **συναγωνιστική αναστολή απο προϊόντα**

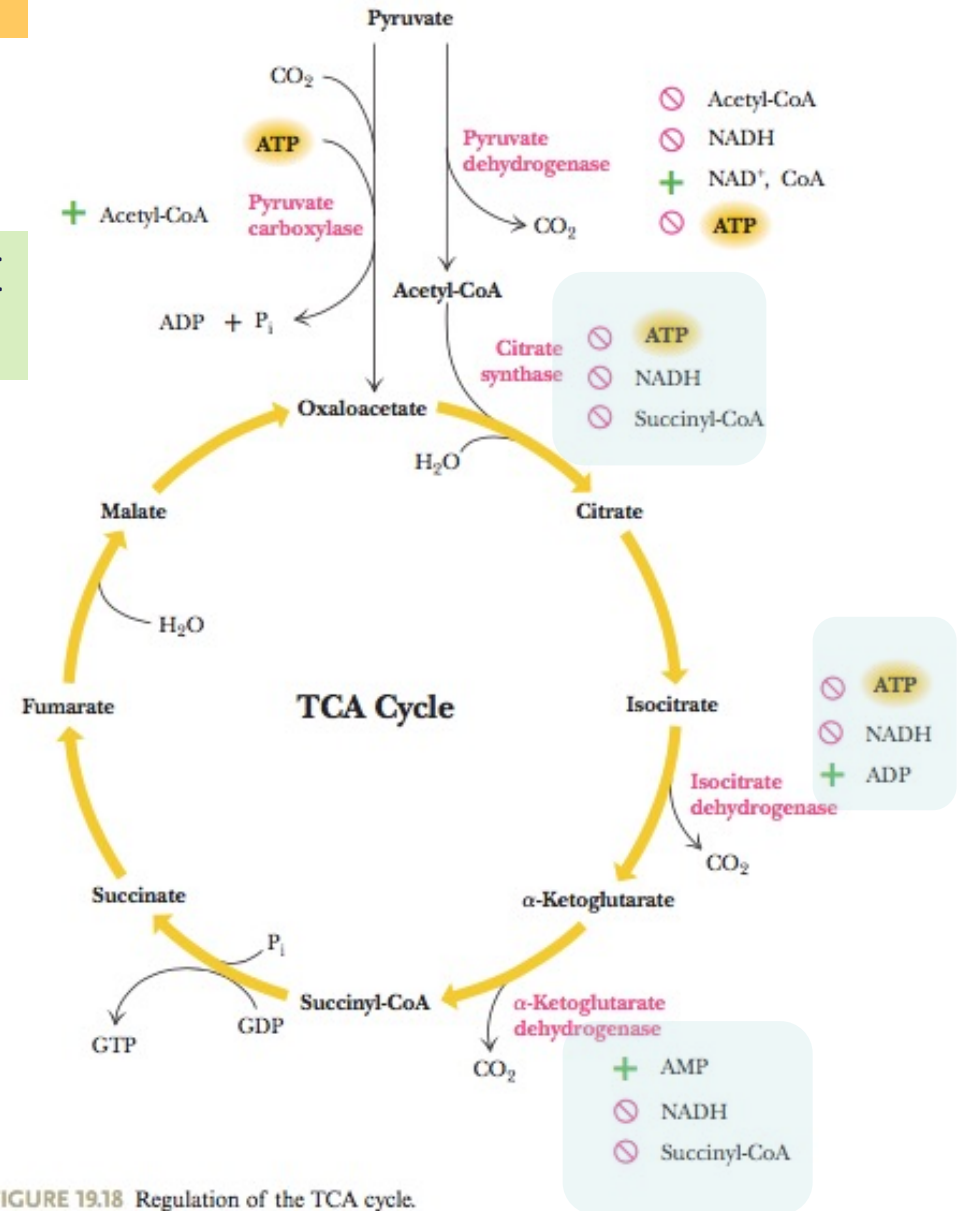
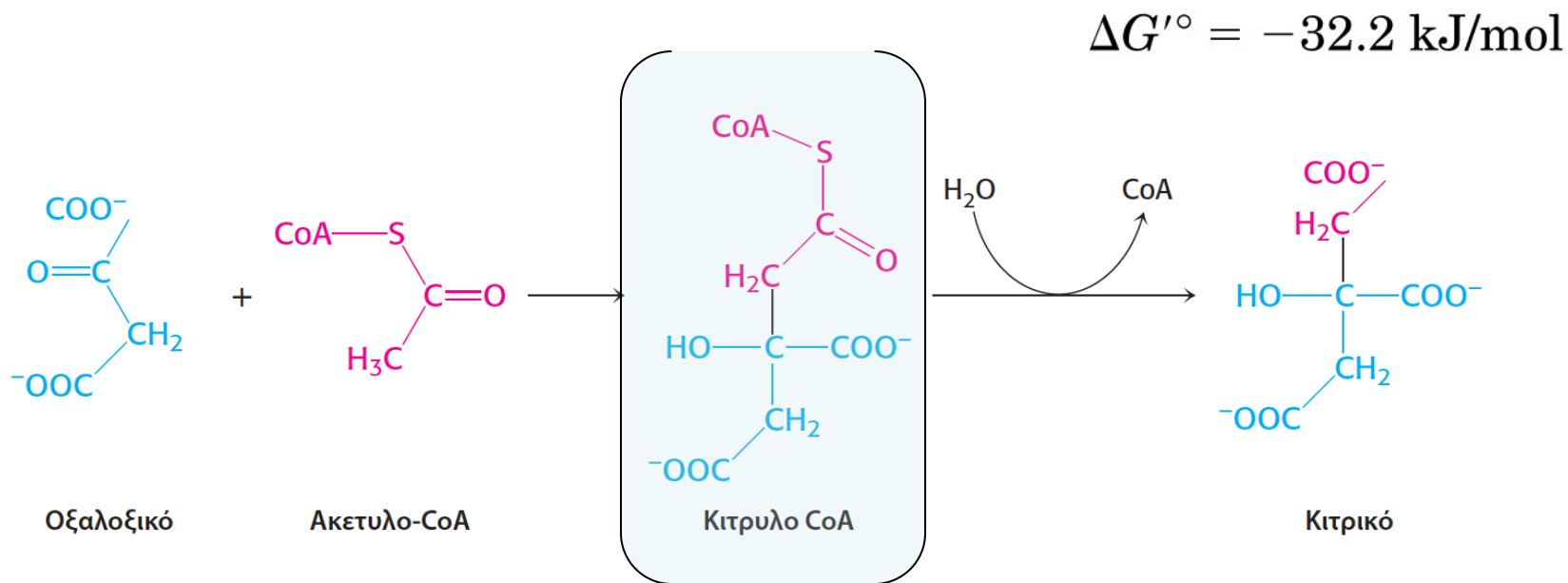
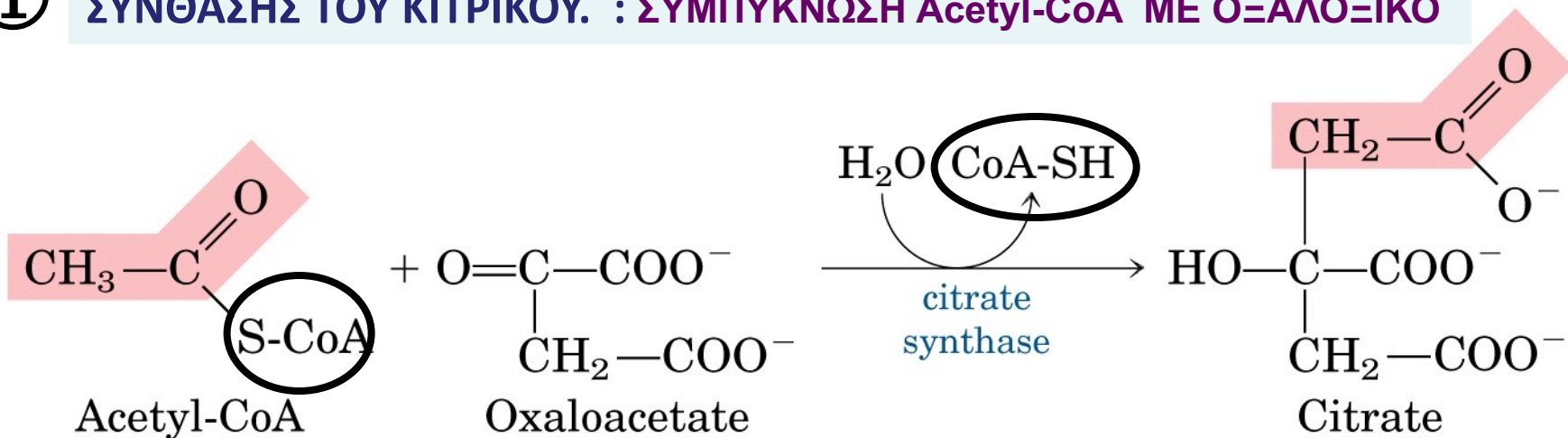


FIGURE 19.18 Regulation of the TCA cycle.

①

ΣΥΝΘΑΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΤΡΙΚΟΥ. : ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ Acetyl-CoA ΜΕ ΟΞΑΛΟΞΙΚΟ



κιτρυλ-CoA,

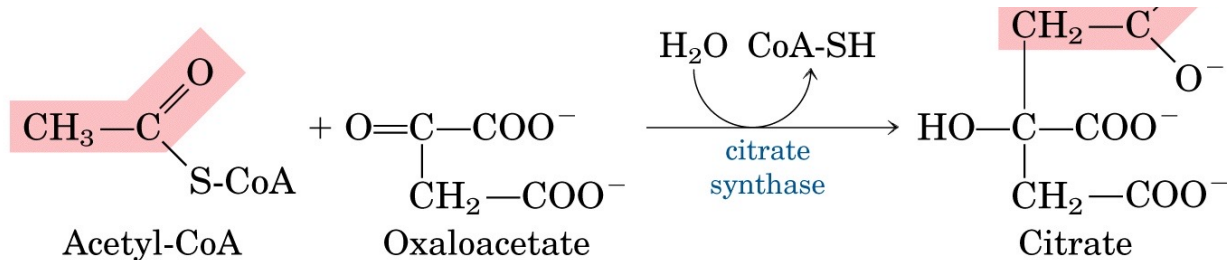
Ρύθμιση της ΣΥΝΘΑΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΤΡΙΚΟΥ

Ενεργοποίηση της συνθάσης με :

α) μείωση της [NADH], λόγω κατανάλωσης ενέργειας (πχ σύσπαση του μυός),
Τότε αυξάνει το [οξαλοξικό], από προηγούμενη αντίδραση της μηλικής αφυδρογον.

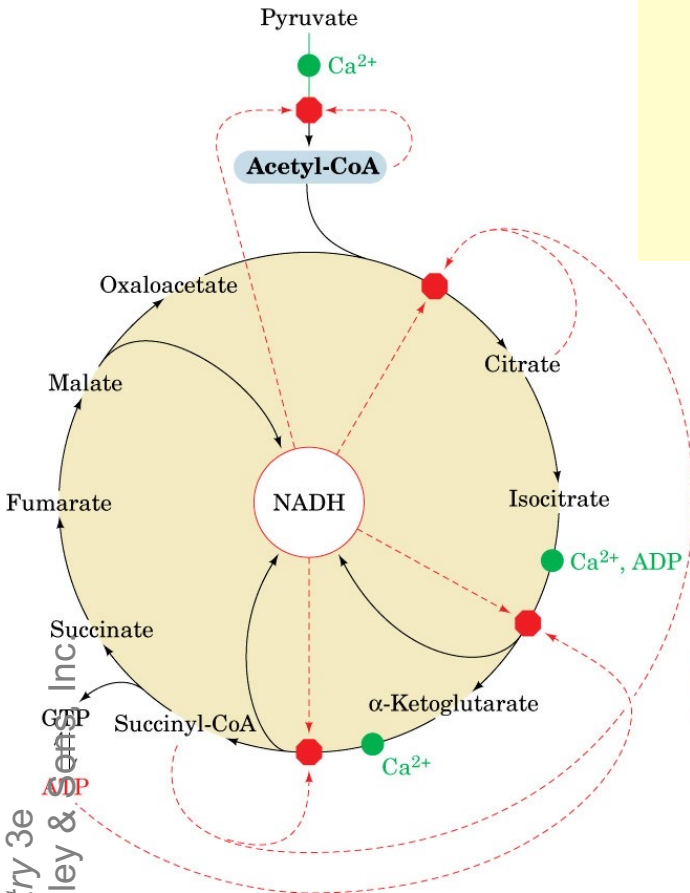


β) Απομάκρυνση του κιτρικού (προϊόντος), λόγω της δράσης της αφυδρογον. του ισοκιτρικού.

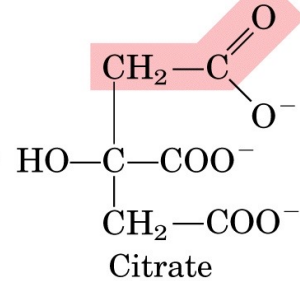
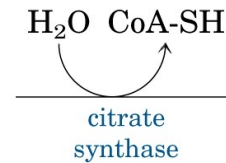
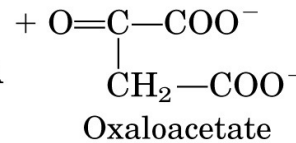
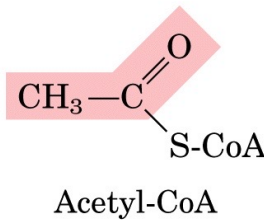


$$\Delta G'^{\circ} = -32.2 \text{ kJ/mol}$$

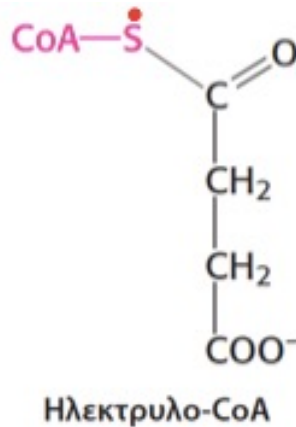
Ρύθμιση της ΣΥΝΘΑΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΤΡΙΚΟΥ (συνεχεια)



• Ηλεκτρυλο-CoA (succinyl-CoA) αποτελεί
 συναγωνιστικό αναστολέας της κιτρικής
 συνθάσης
 (συναγωνίζεται το ακετυλο-CoA)



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

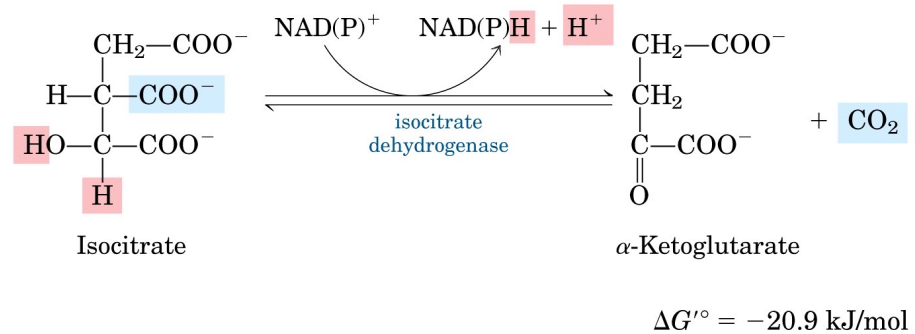


Ρύθμιση των ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΩΝ : α) του Ισοκιτρικού και β) του α-κετο-γλουταρικού

A) Ενεργοποίηση :

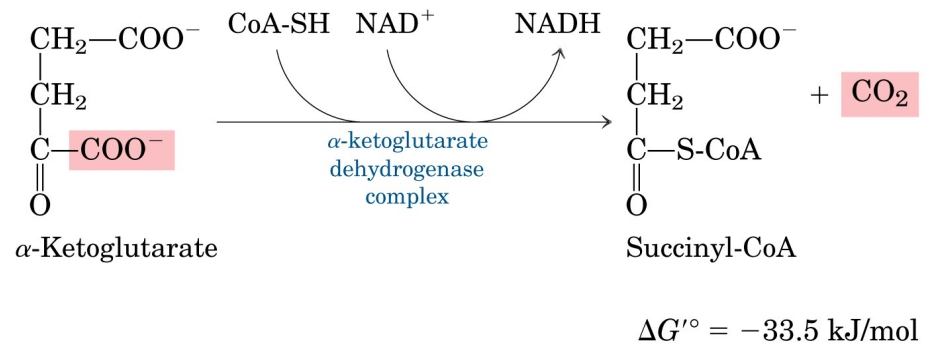
από $\downarrow$ [NADH] και $\downarrow$ [ATP]

- [ADP], αλλοστ.ενεργοποιητής μειώνει την K_m της αφυδρογονάσης για το ισοκιτρικό (υπόστρωμα)



B) Αναστολή από τελικά προϊόντα :

- NADH και Ηλεκτρυλο-CoA

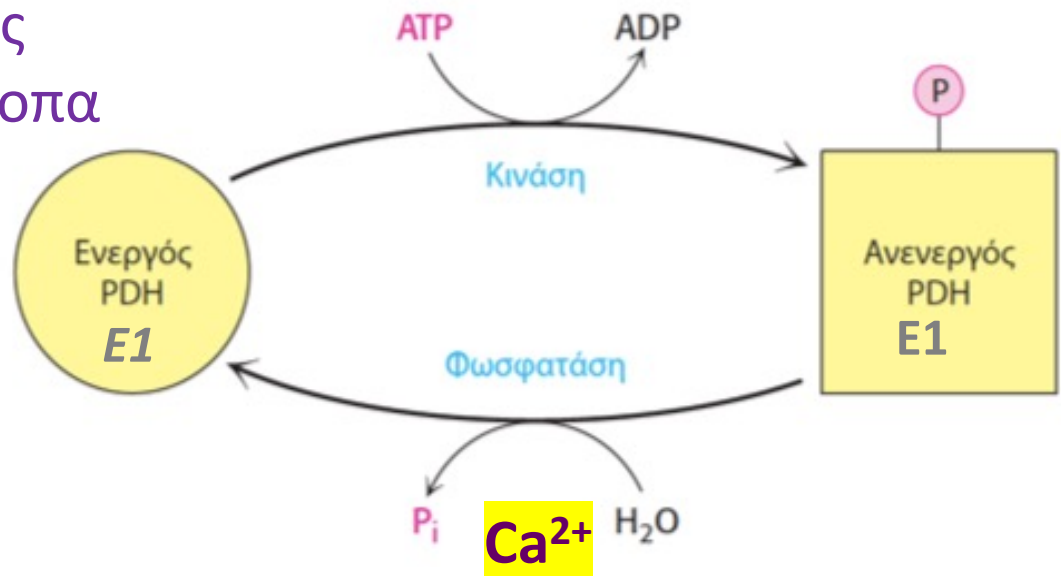


(βλ. ομοιότητες με αφυδρ. Πυροσταφυλικού)

II. Ρύθμιση της PDH με ομοιοπολική τροποποίηση της E1

Τα ρυθμιστικά ενζυμα της PDH ρυθμίζονται αντίρροπα

Η ΜΗ ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΜΕΝΗ
ΜΟΡΦΗ
ΕΙΝΑΙ Η ΔΡΑΣΤΙΚΗ
ΜΟΡΦΗ

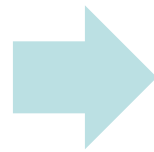


■ Σημα ΧΑΜΗΛΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ :
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ φωσφατάσης
και **ΑΝΑΣΤΟΛΗ** κινάσης



ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ PDH

■ Υψηλές [ATP], [NADH] :
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ κινάσης και
ΑΝΑΣΤΟΛΗ φωσφατασης



ΑΝΑΣΤΟΛΗ PDH

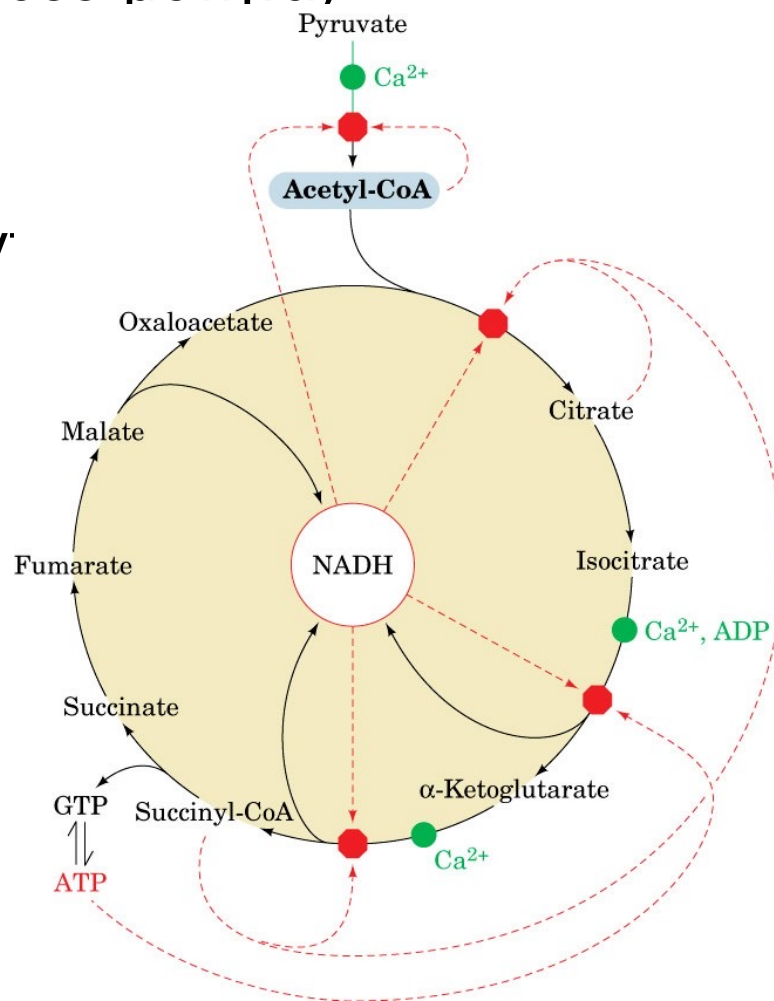
ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ KREBS

Ο κύκλος KREBS ελέγχεται κυρίως από :

- a) συγκέντρωση υποστρώματος (διαθεσιμότητα)
- b) αναστολή απο προϊόν και
- c) αλλοστερική αναστολή απο προϊόν

Κυριότεροι μεταβολίτες

τα υποστρώματα **Ακετυλο-CoA**
και **οξαλοξικό**,
και το
NADH που παράγεται



ΟΙ ΜΥΕΣ

χρησιμοποιούν τον κύκλο του ΚΡΕBS ΜΟΝΟ
για **παραγωγή ΑΤΡ**
(μέσω σύνδεσης με την οξειδωτική φωσφορυλίωση)

**Γι αυτό στους μύες η κατανάλωση ενέργειας πρέπει να
είναι συντονισμένη
με την παραγωγή NADH στον κυκλο.**

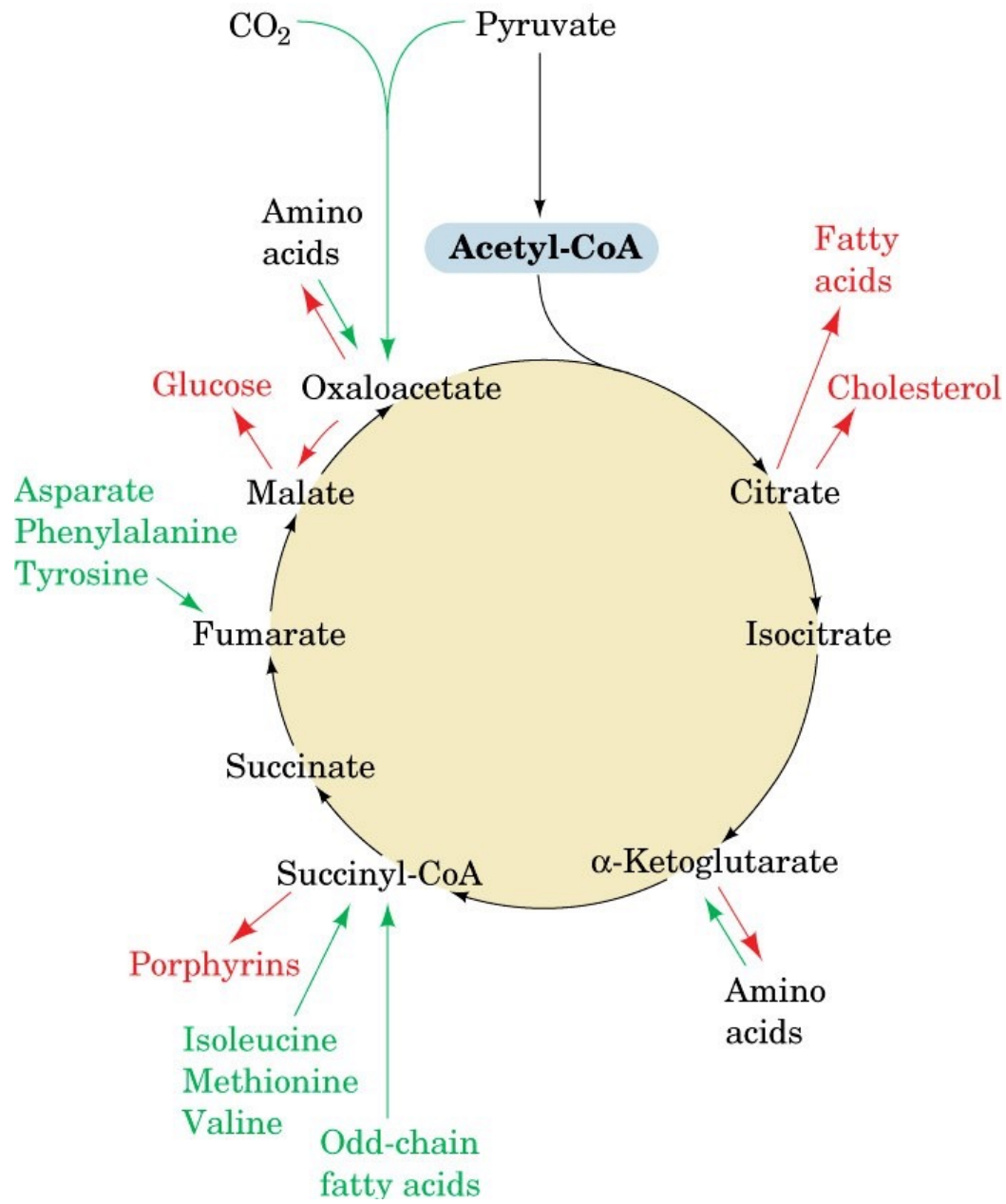
ΤΟ ΗΠΑΡ

χρησιμοποιεί τον κύκλο του ΚΡΕBS όχι μόνο για
παραγωγή ενέργειας, μέσω σύνδεσης με οξειδωτική φωσφορυλίωση,

ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΓΙΑ

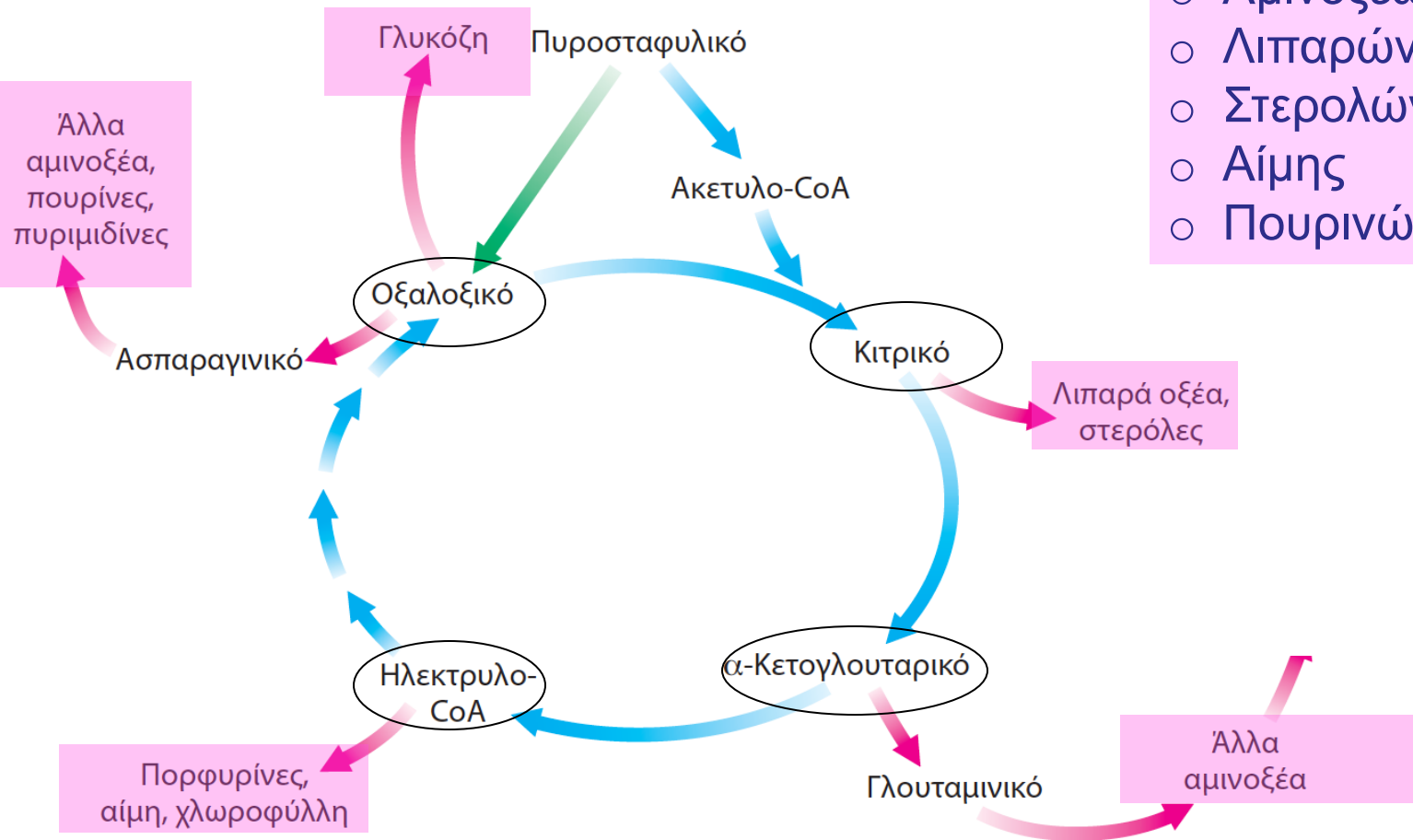
πρόδρομες ενώσεις για **ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΕΙΣ**

• Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΕΚΤΟΣ ΑΠΌ **ΚΑΤΑΒΟΛΙΚΟΣ** ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ **ΑΝΑΒΟΛΙΚΟΣ** *



Ο αναβολικός (βιοσυνθετικός) ρόλος του κύκλου Krebs : παροχή πρόδρομων μορίων για βιοσυνθέσεις.

- Γλυκόζης
- Αμινοξέων
- Λιπαρών Οξέων
- Στερολών
- Αίμης
- Πουρινών/Πυριμιδινών



Η ΑΝΑΠΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ γίνεται κυρίως από αμινοξέα

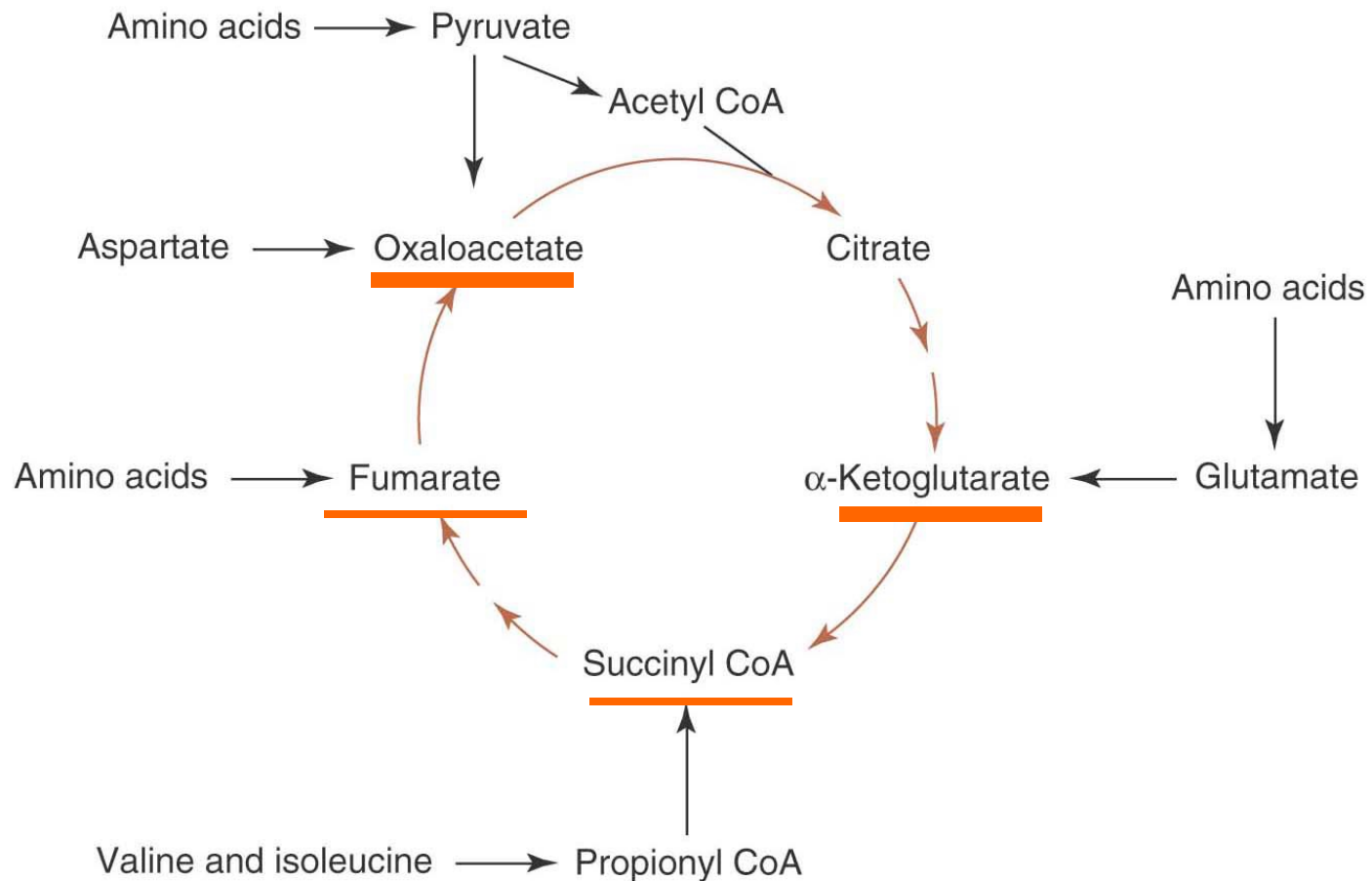
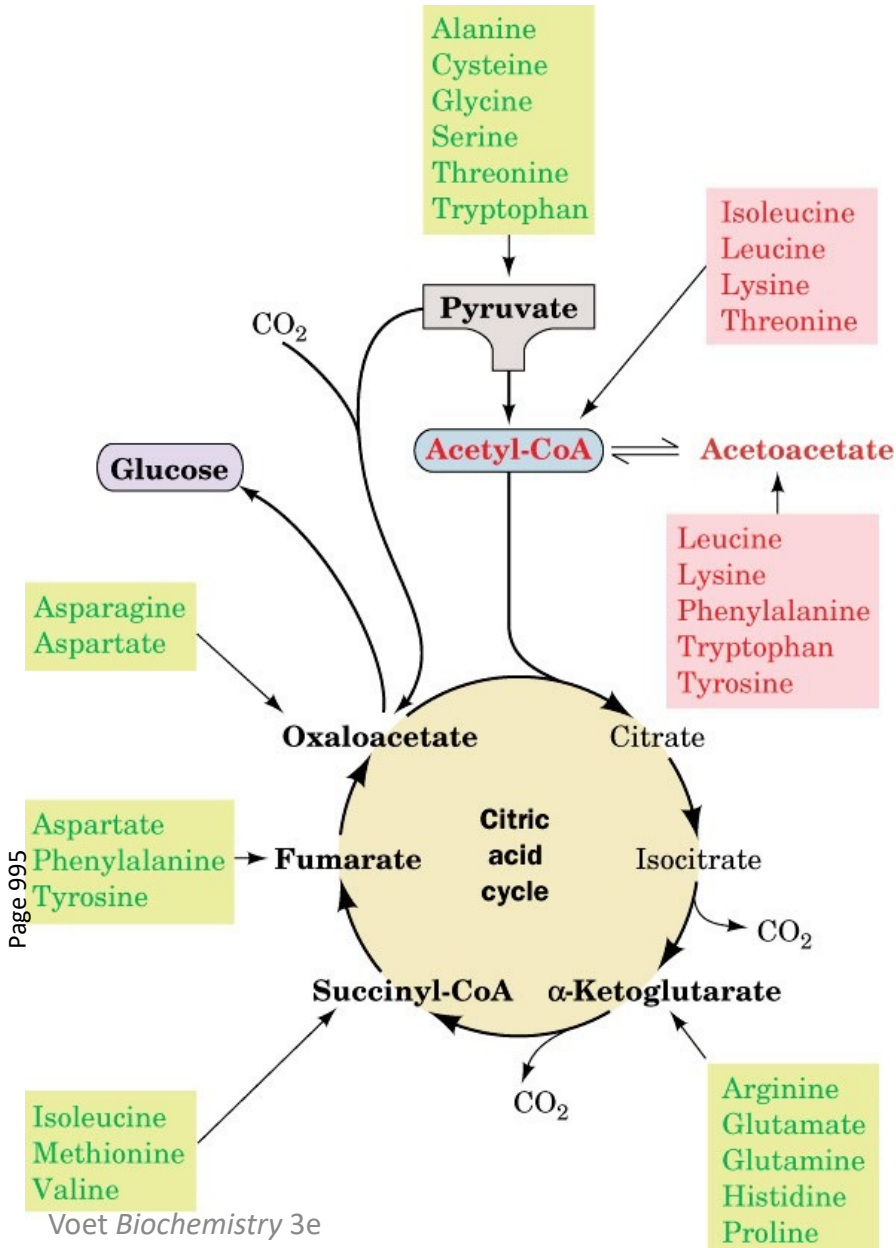


Figure 14.22 Anaplerotic reactions replenish intermediates of the TCA cycles.

Ο καταβολισμός των αμινοξέων τροφοδοτεί τον κ. Krebs



ΚΕΤΟΓΕΝΕΤΙΚΑ αμινοξέα
(μπορούν να μετατραπούν σε Acetyl-CoA)

ΓΛΥΚΟΓΕΝΕΤΙΚΑ αμινοξέα

Όλα τα αμινοξέα

εκτός των Lys και Leu

διότι μπορούν να μετατραπούν
α) είτε σε ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟ,
β) είτε σε ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ του κ. Krebs
(όπως οξαλοξικό)

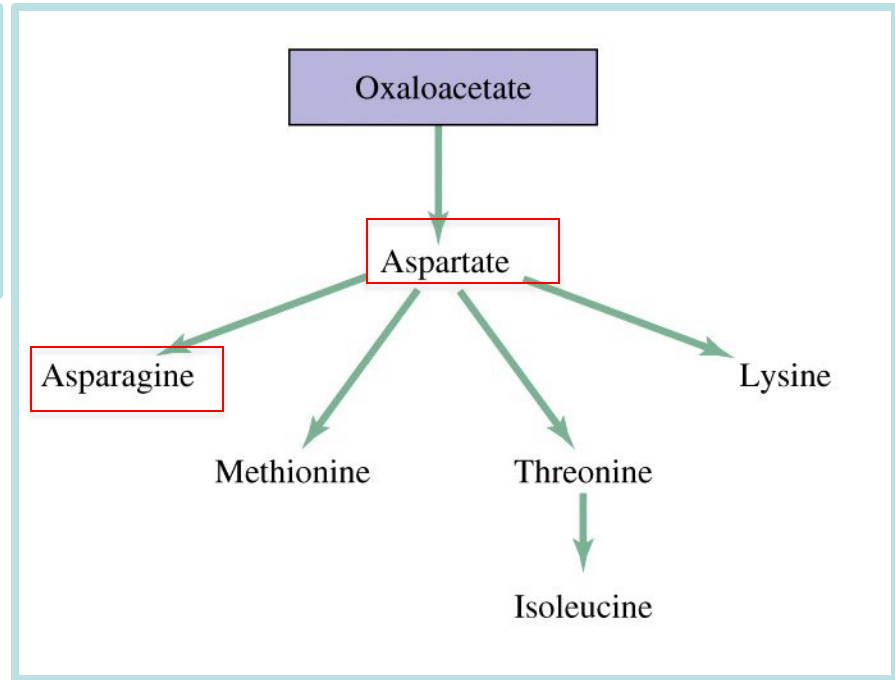
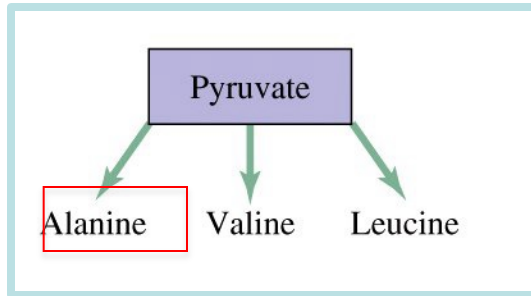
ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΩΣΗΣ. : Η ΑΝΑΠΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΙΑΜ'ΕΣΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ ΤΟΥ Κ'ΥΚΛΟΥ ΑΠΟ ΑΜΙΝΟΞΕΑ (2)

(αντιδράσεις μεταφοράς $-NH_2$ ομάδας από αμινοξύ σε κετο-οξύ)

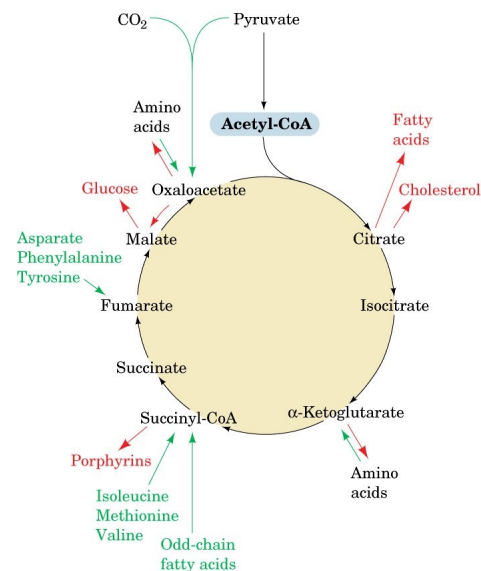
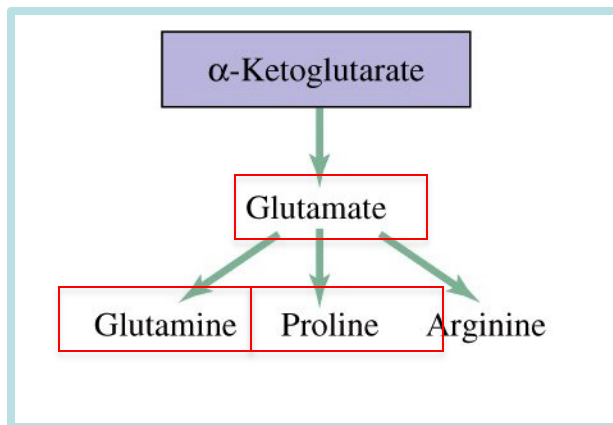


Καταλύονται από ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΕΣ με συνένζυμο
τη ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ ΠΥΡΙΔΟΞΑΛΗ ή PLP

Ο Βιοσυνθετικός ρόλος του κύκλου Krebs : Βιοσύνθεση αμινοξέων



Μη-απαραίτητα



Ο άνθρωπος μπορεί να συνθέσει 8 από τα 20 L-αμινοξέα που χρειάζεται (τα μη-απαραίτητα)

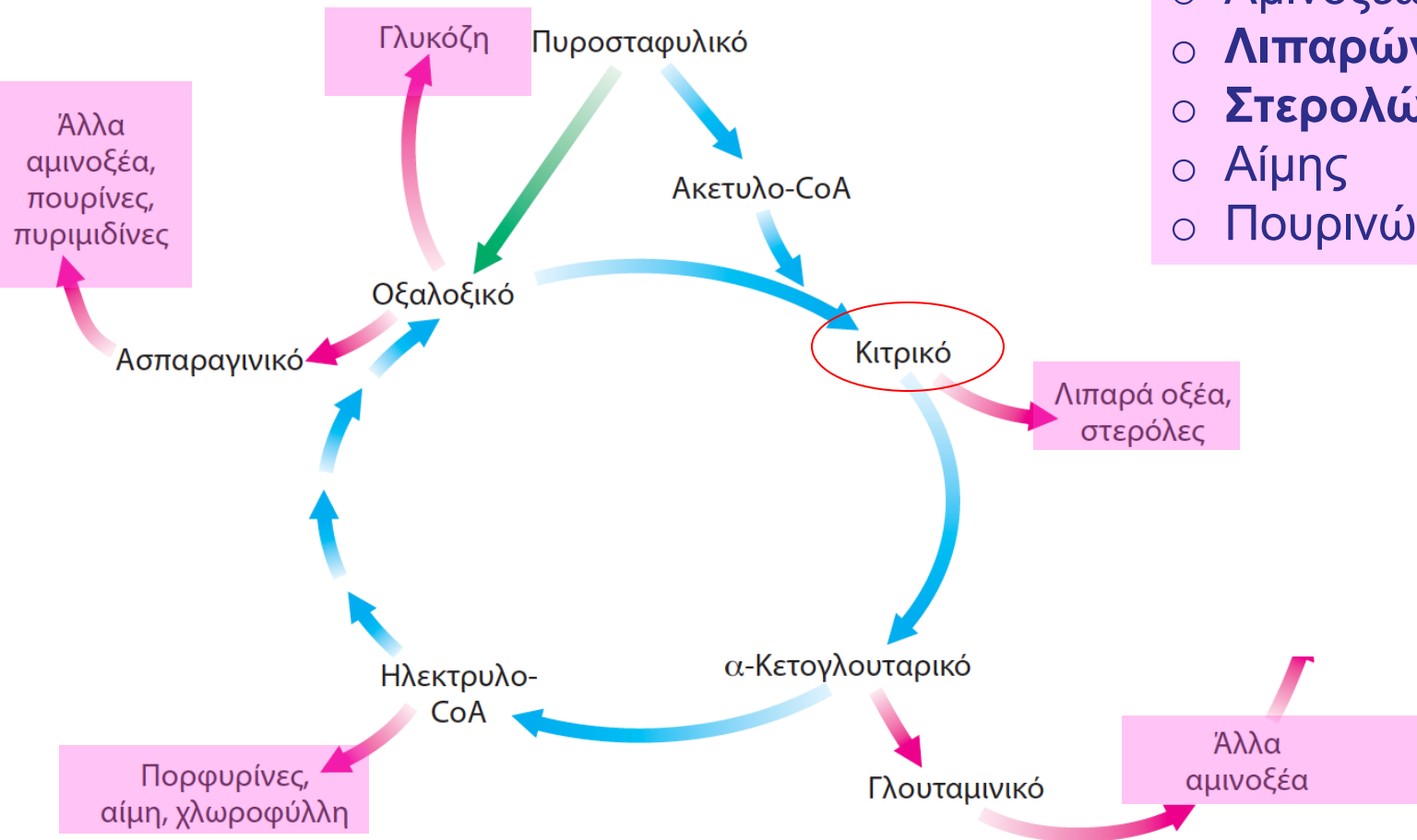
Απαραίτητα		ΜΗ-Απαραίτητα
lysine (Lys)	tyrosine (Tyr)*	glycine (Gly)
methionine (Met)	cysteine (Cys)†	alanine (Ala)
threonine (Thr)		serine (Ser)
leucine (Leu)		proline (Pro)
isoleucine (Ile)		glutamate (Glu)
Valine (Val)		glutamine (Gln)
phenylalanine (Phe)		aspartate (Asp)
tryptophan (Try)		asparagine (Asn)
histidine (His) – made only in very small amounts in the body		
arginine (Arg) – for young children		

*Synthesised from phenylalanine.

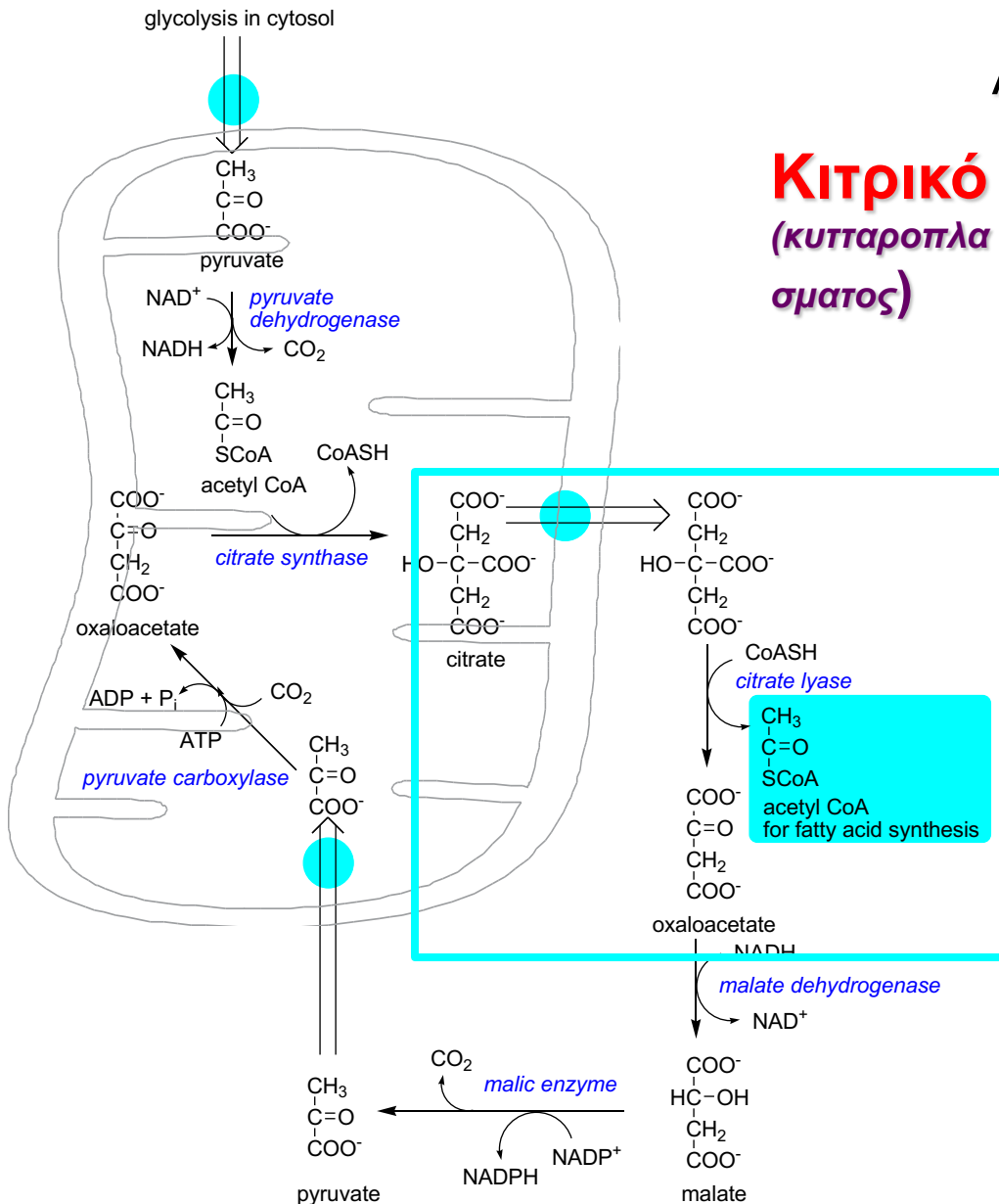
†Synthesised from methionine.

Ο αναβολικός (βιοσυνθετικός) ρόλος του κύκλου Krebs : παροχή πρόδρομων μορίων για βιοσυνθέσεις.

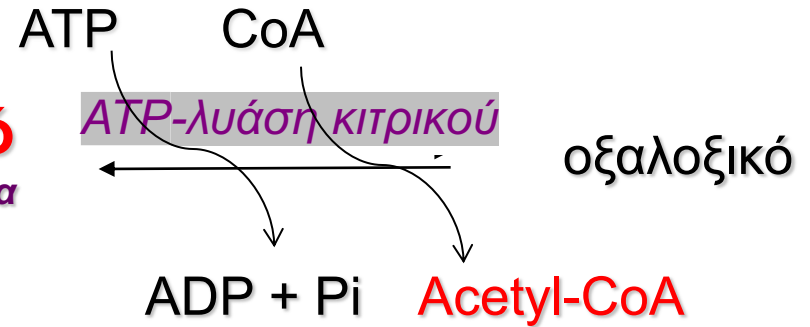
- Γλυκόζης
- Αμινοξέων
- **Λιπαρών Οξέων**
- **Στερολών**
- Αίμης
- Πουρινών/Πυριμιδινών



ΚΙΤΡΙΚΟ ΚΑΙ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠ. ΟΞΕΩΝ



Κιτρικό
(κυταροπλα
σματος)

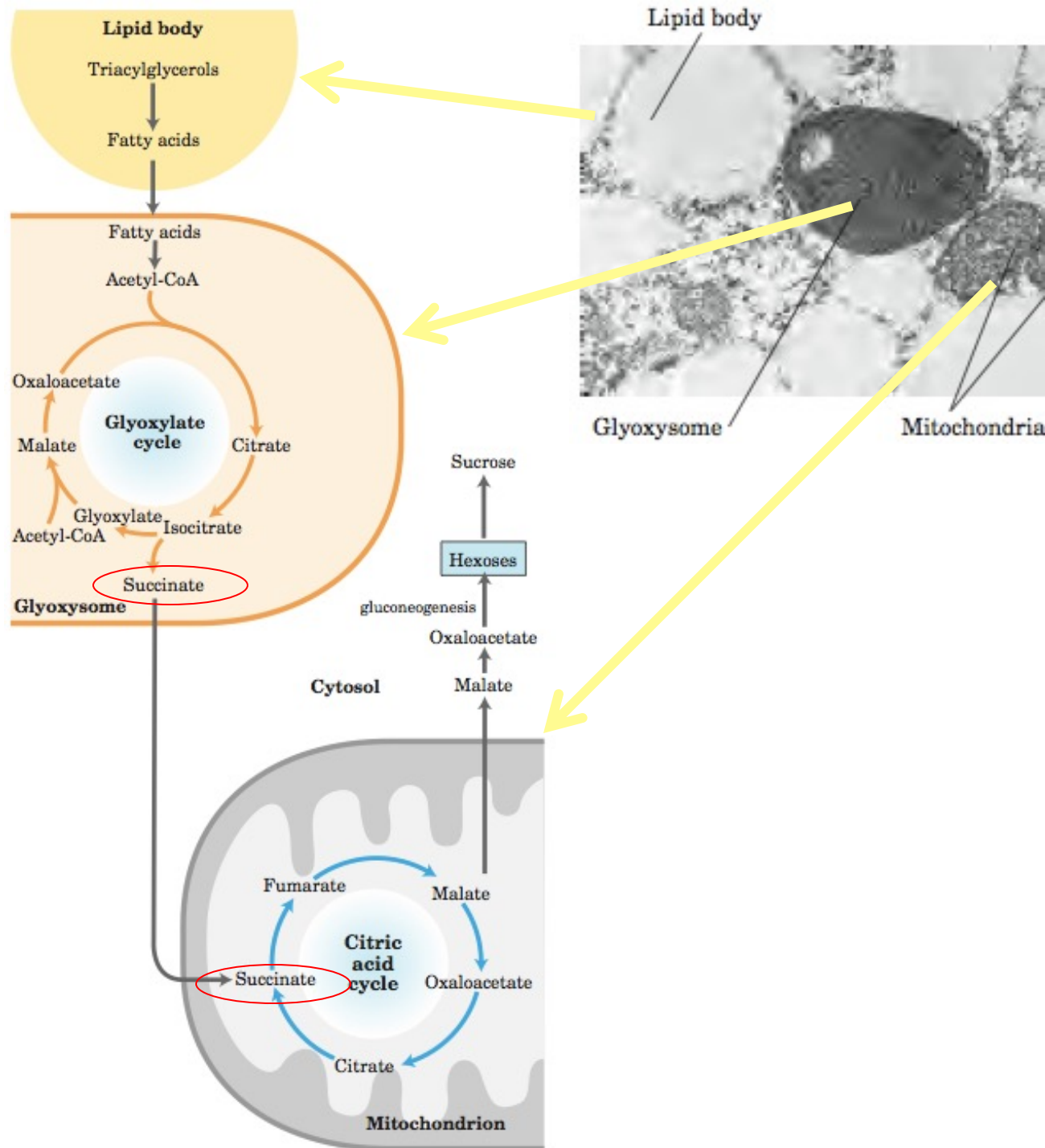


ΚΙΤΡΙΚΟ εξέρχεται
στο κυταρόπλασμα
και μετατρέπεται σε
Ακετυλο-CoA (για
βιοσυνθέσεις), με τη
δράση της **ATP-
λυάσης του κιτρικού**

Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΟΥ ΓΛΥΟΞΥΛΙΚΟΥ

Συνθέση γλυκοζης
από
λιπαρά οξέα

ΟΧΙ ΣΤΑ ΣΠΟΝΔΥΛΩΤΑ,
ΜΟΝΟ ΣΤΑ ΦΥΤΑ ΚΑΙ
ΚΑΠΟΙΕΣ ΖΥΜΕΣ



Η μεταβολική τύχη του ισοκιτρικού

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΕΝΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΚΥΚΛΩΝ
ΓΛΥΟΞΥΛΙΚΟΥ ΚΑΙ KREBS
(αφυδρογονάσης και λύσης κιτρικού)

↓ ATP

▪ **Ισοκιτρική Λυάση ανενεργή**

Ισοκιτρική Αφυδρογονάση Ενεργή
(μέσω ενεργής φωσφατάσης της)

→ KREBS → ΕΝΕΡΓΕΙΑ

**Απ-Ενεργοποίηση Ισο κιτρικής
αφυδρογονάσης (μέσω φωσφορυλίωσης)**

→ Ενεργοποίηση Λυάσης Ισοκιτρικού

→ ενεργοποίηση κύκλου Γλυοξυλικού

→ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΕΙΣ

