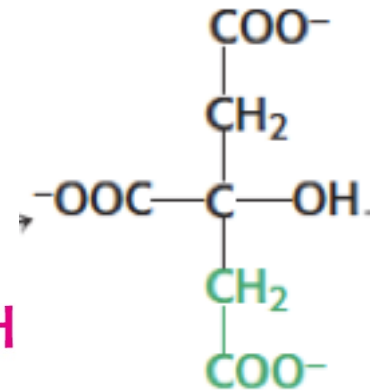
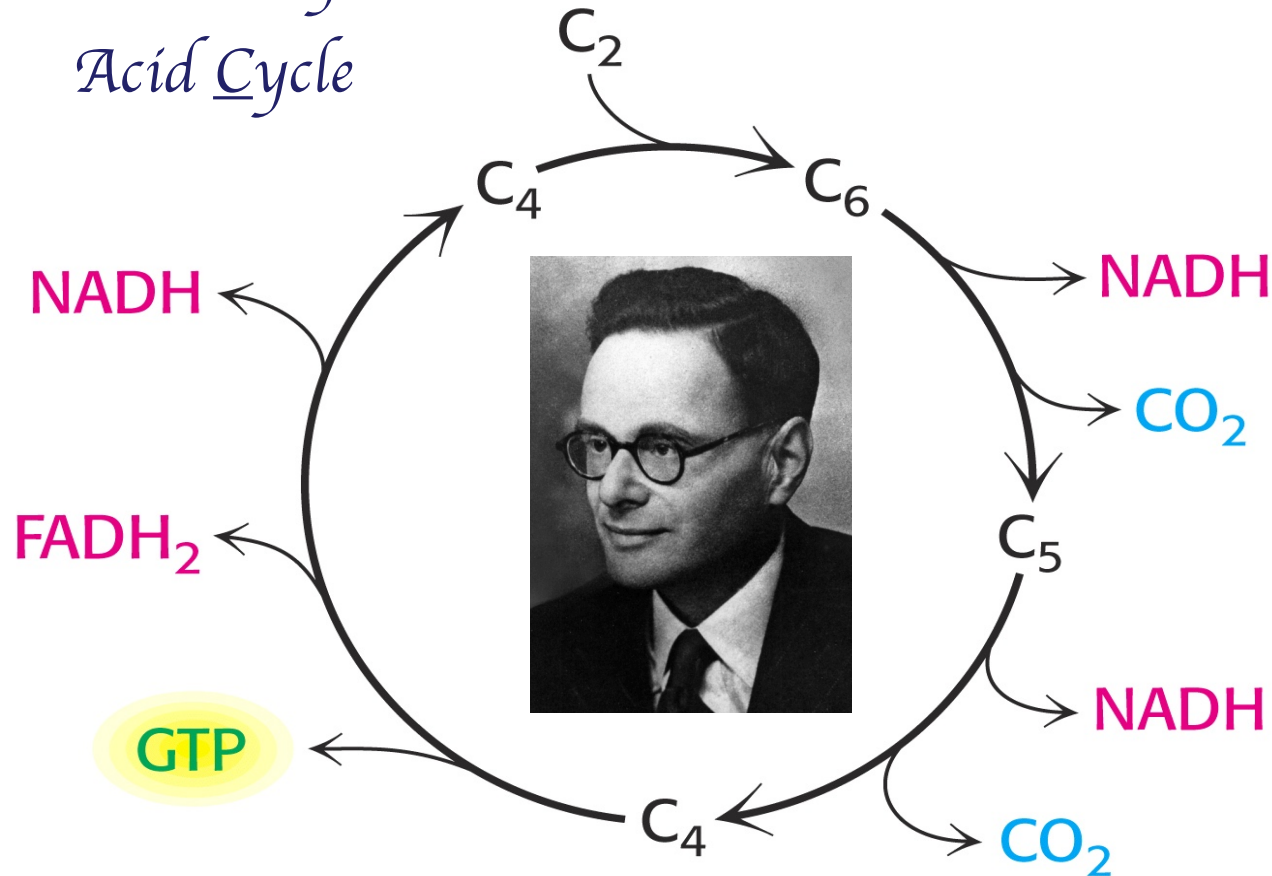


Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΟΥ ΚREBS

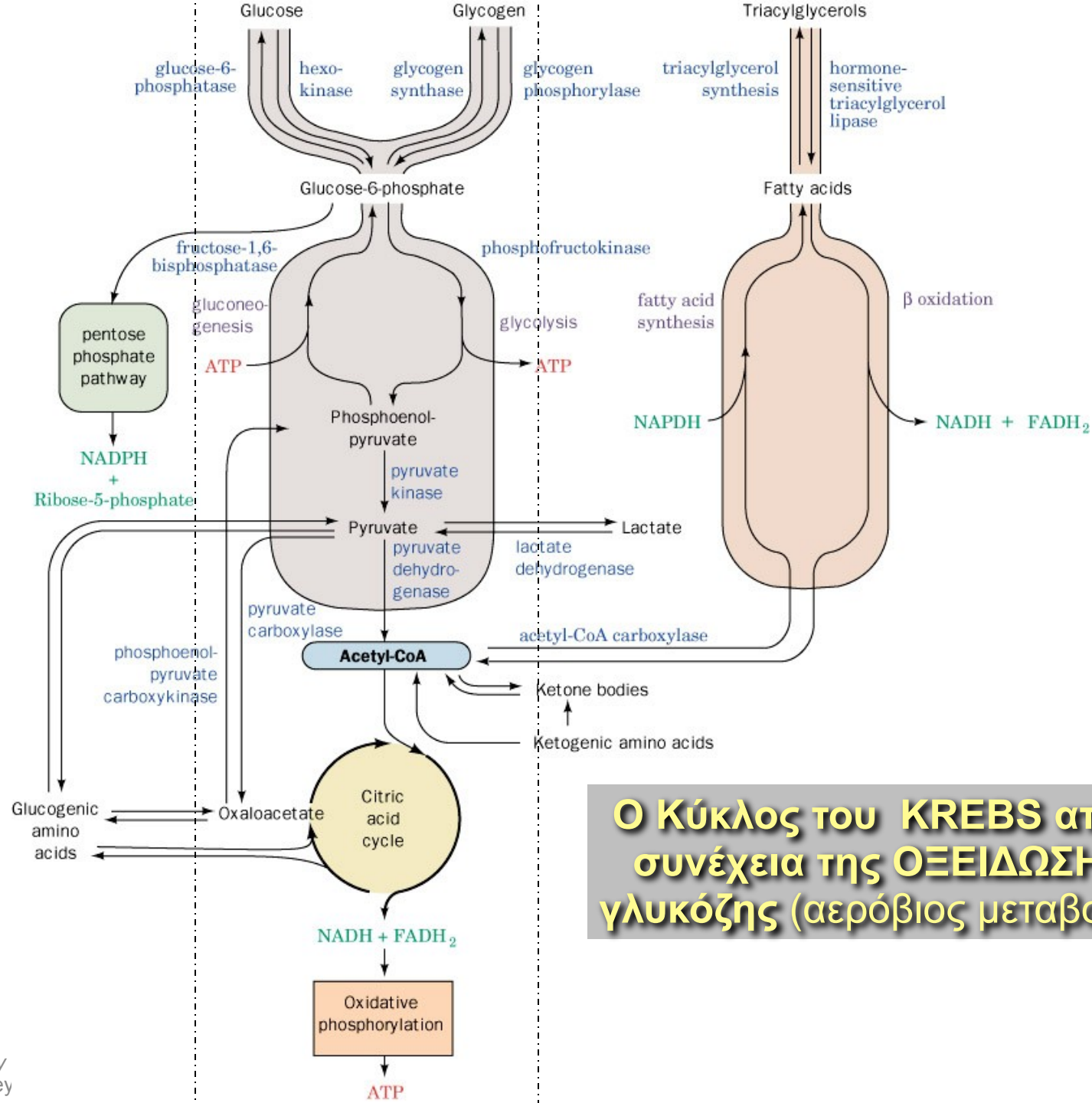
ΚΥΚΛΟΣ του ΚΙΤΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ή ΤΡΙ-ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

ΤCA

*Tri-Carboxylic-
Acid Cycle*



Κιτρικό

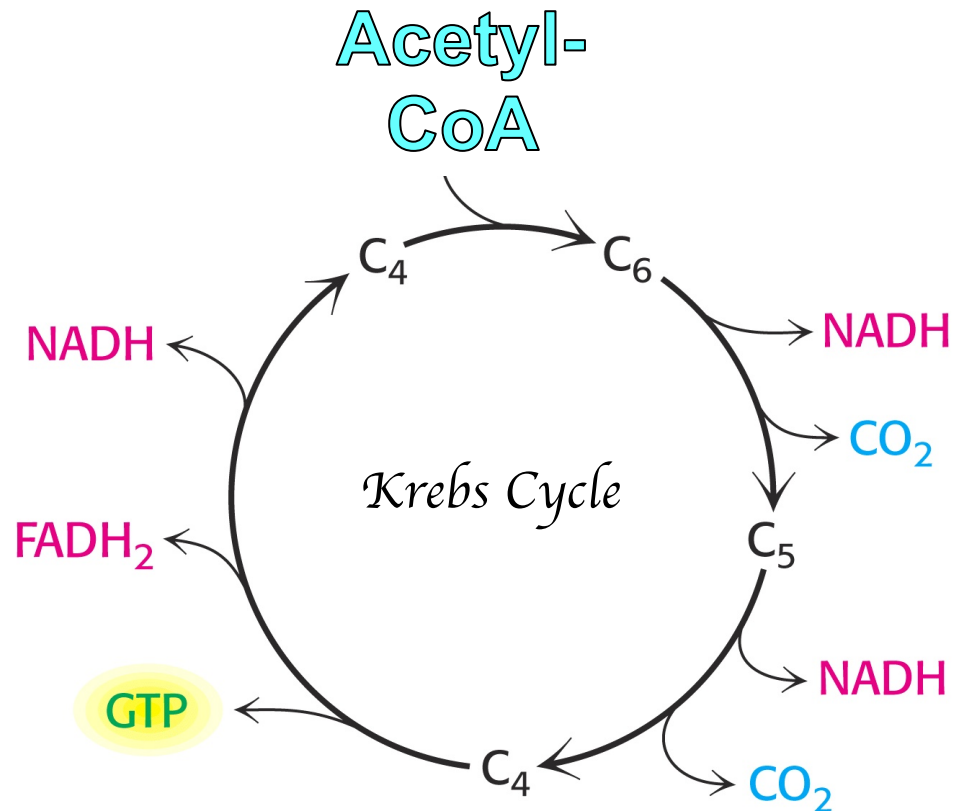


Ο Κύκλος του ΚREBS αποτελεί συνέχεια της ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ της γλυκόζης (αερόβιος μεταβολισμός)

ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

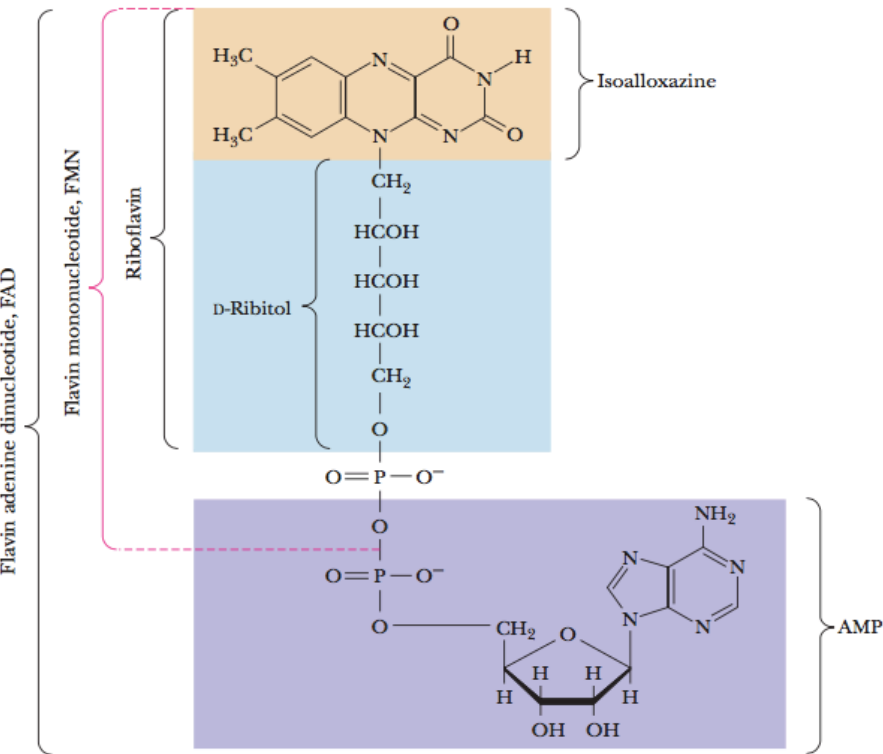
Η συγκέντρωση e^- μέσω acetyl-CoA από καύσεις οργανικών μορίων (όπως η γλυκόζη)

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





Τα συνένζυμα NAD^+ , NADP^+ , FMN και FAD

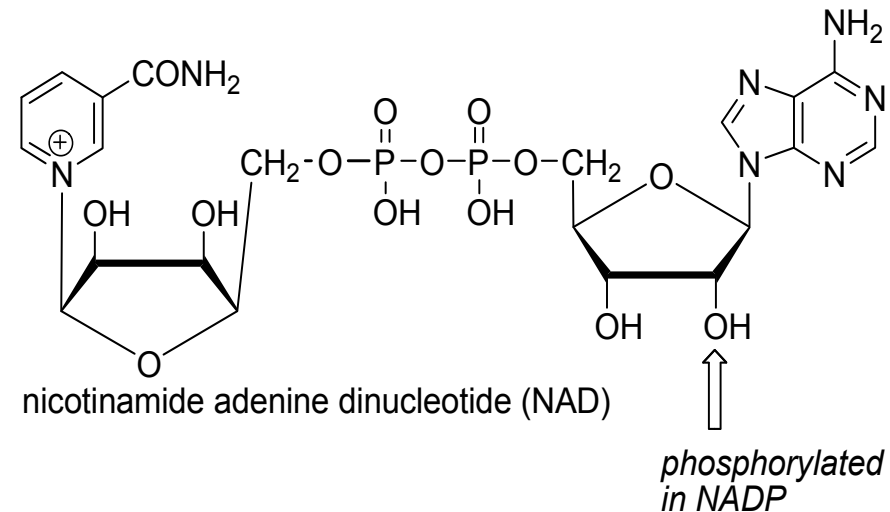


❖ Νουκλεοτιδικής φύσης

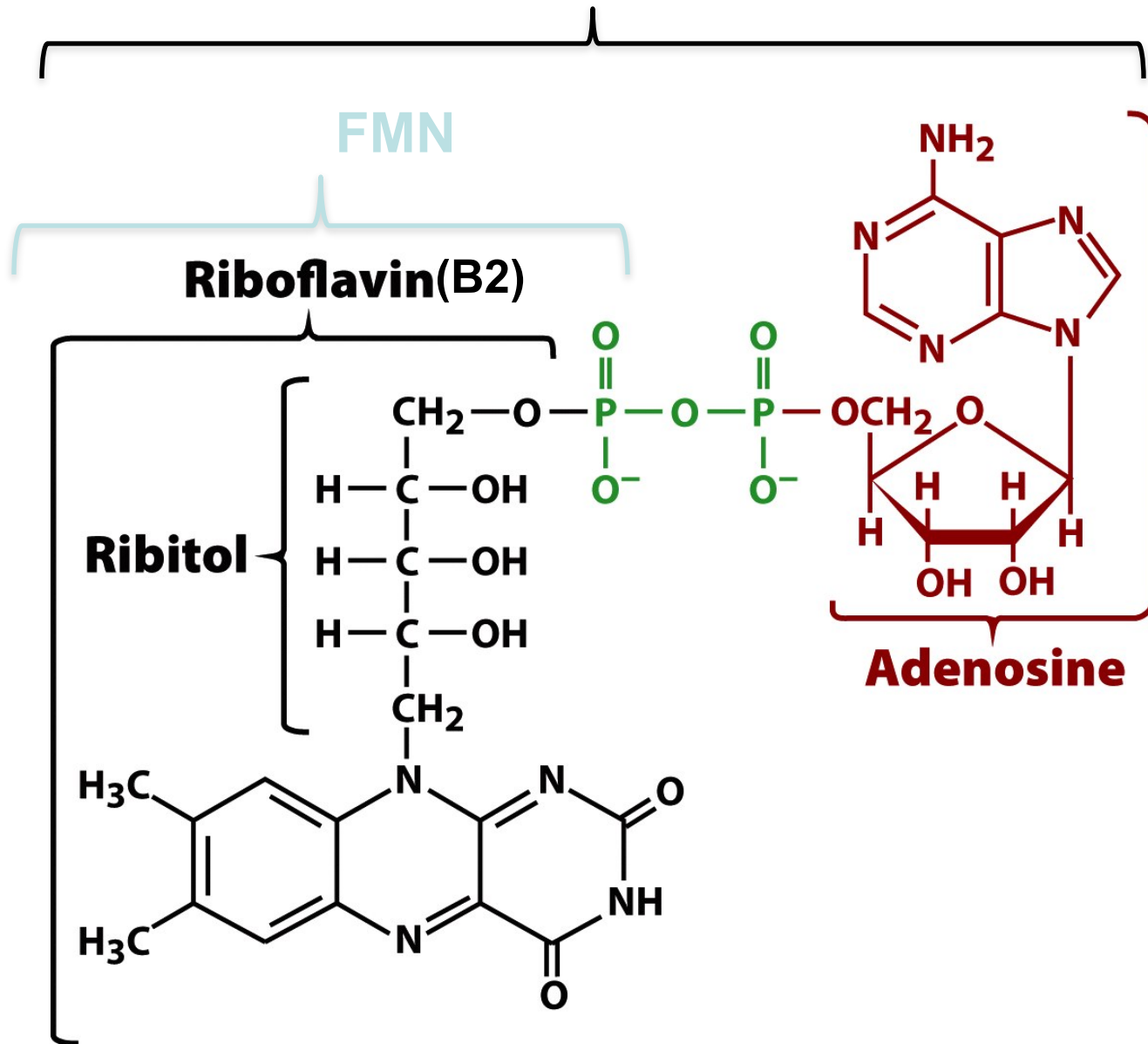
❖ υδατοδιαλυτά

❖ Συνένζυμα αφυδρογονασων

❖ Φορεις e^- και H^+

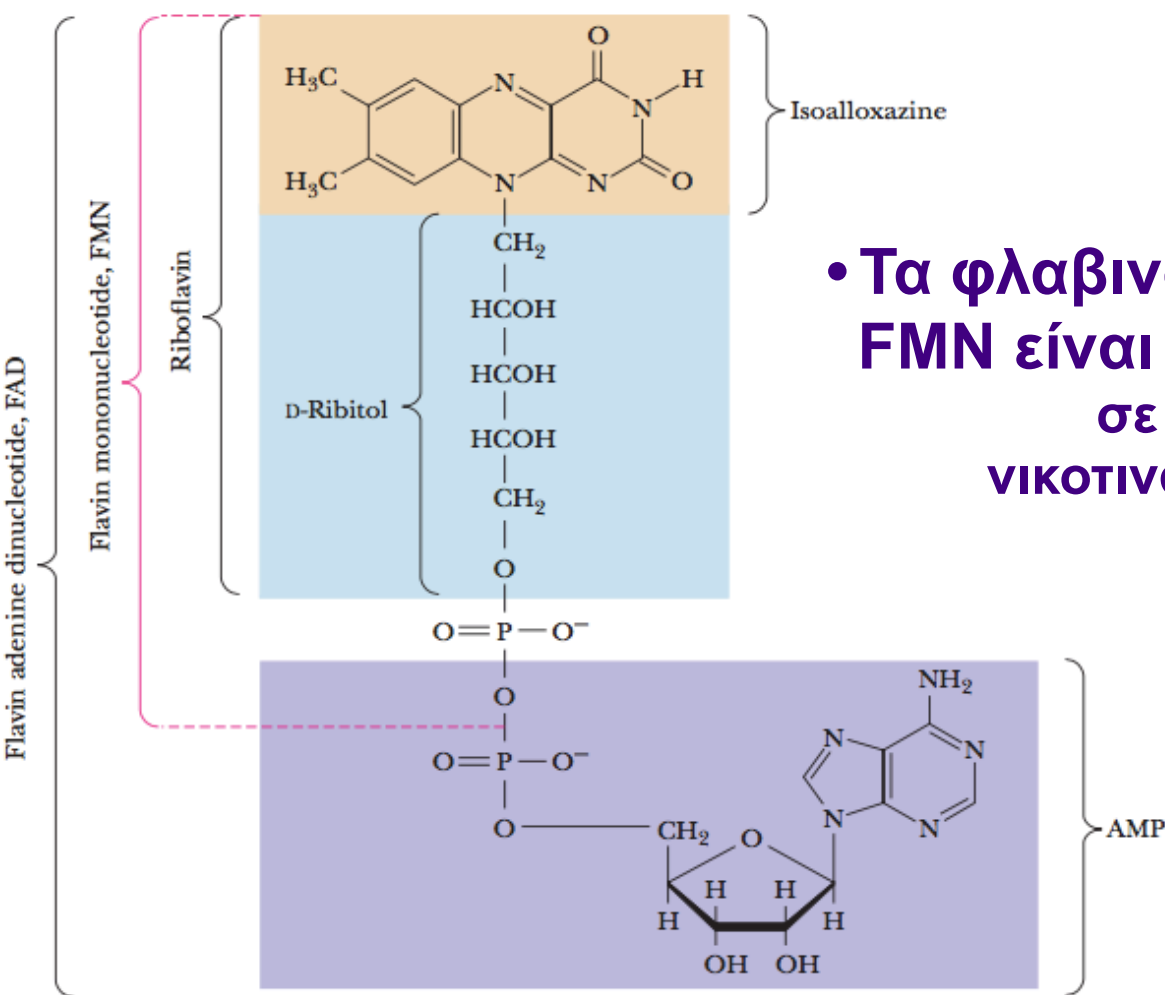


FAD (Flavin –Adenine- Dinucleotide)

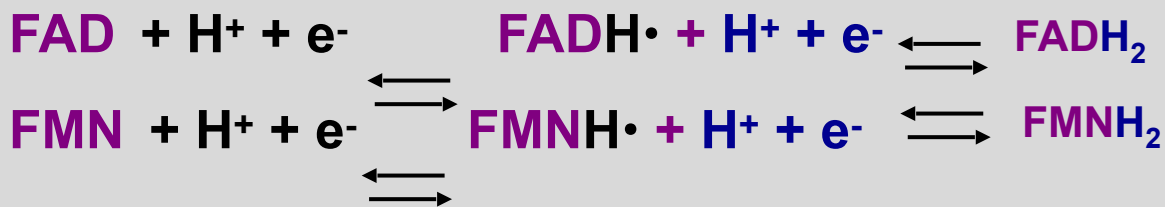


© 2008 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Figure 14-12



- Τα φλαβινοσυνένζυμα FAD και FMN είναι φορείς 1 ή 2 ($H^+ + e^-$), σε αντίθεση με τα νικοτινάμιδο-νουκλεοτίδια

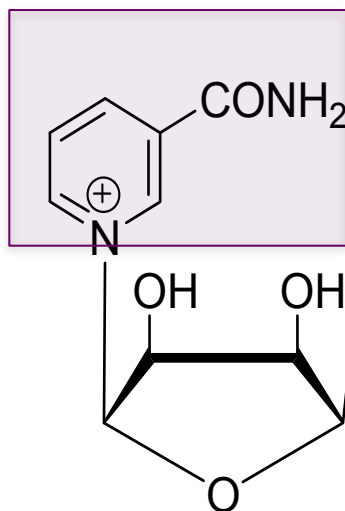


Οξειδωμένη
μορφή

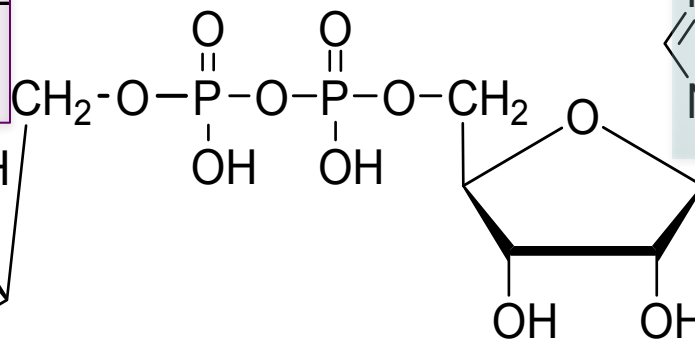
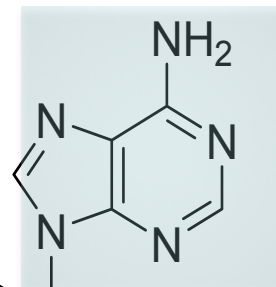
Αναγμένη
μορφή

ΝΙΚΟΤΙΝΑΜΙΔΟ-ΑΔΕΝΙΝΟ-ΔΙΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΟ (NAD⁺)

ΝΙΚΟΤΙΝΑΜΙΔΙΟ



ΑΔΕΝΙΝΗ



nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)

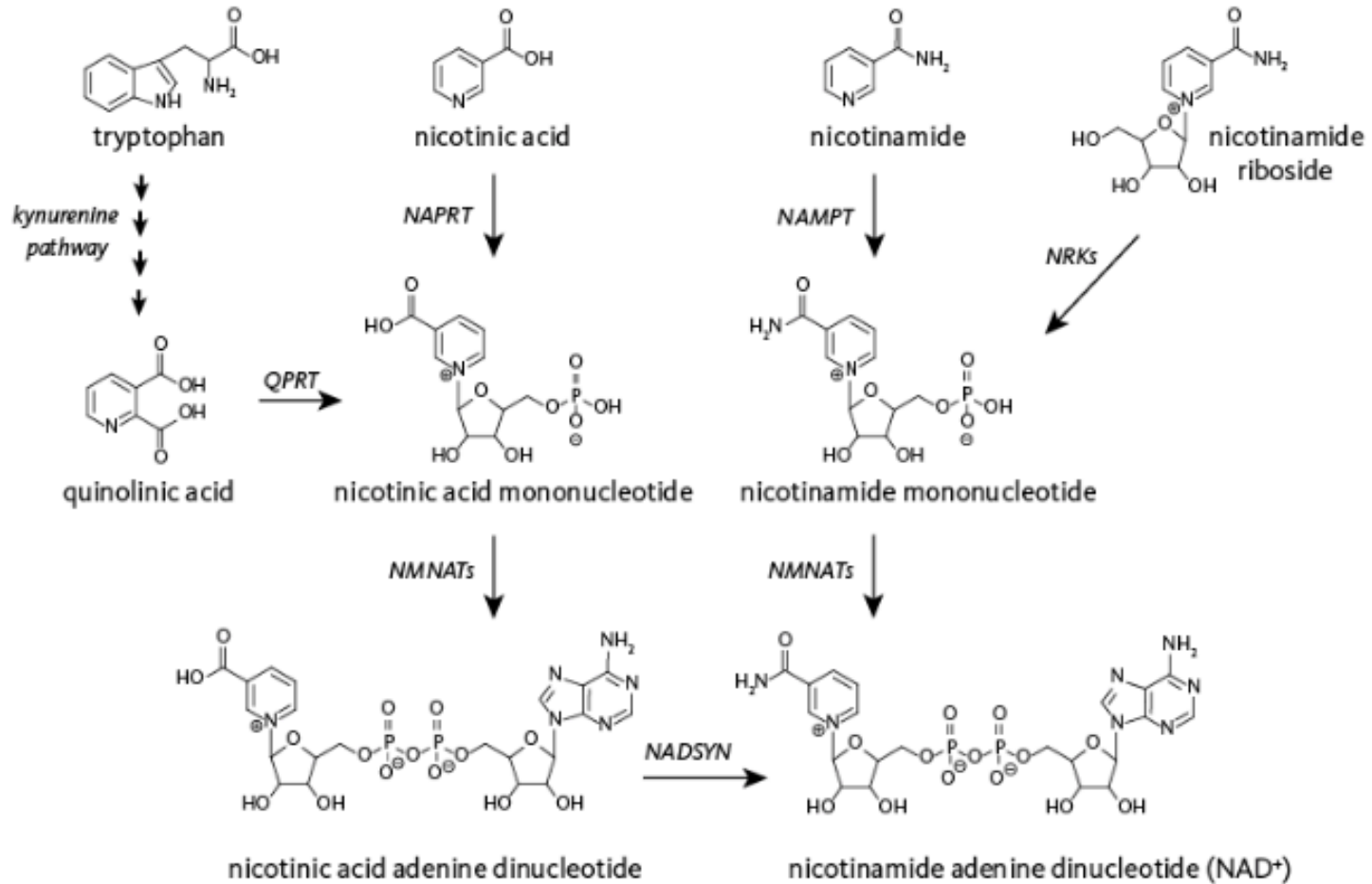
*phosphorylated
in NADP*

NIACIN (nicotinic acid) **B3**

Παράγωγο πυριδίνης,
πρόδρομη ένωση : τρυπτοφάνη

ΠΡΟΔΡΟΜΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ NAD⁺

Figure 2. Synthesis of Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD⁺)



Οξειδωμένη
μορφή

Αναγμένη
μορφή

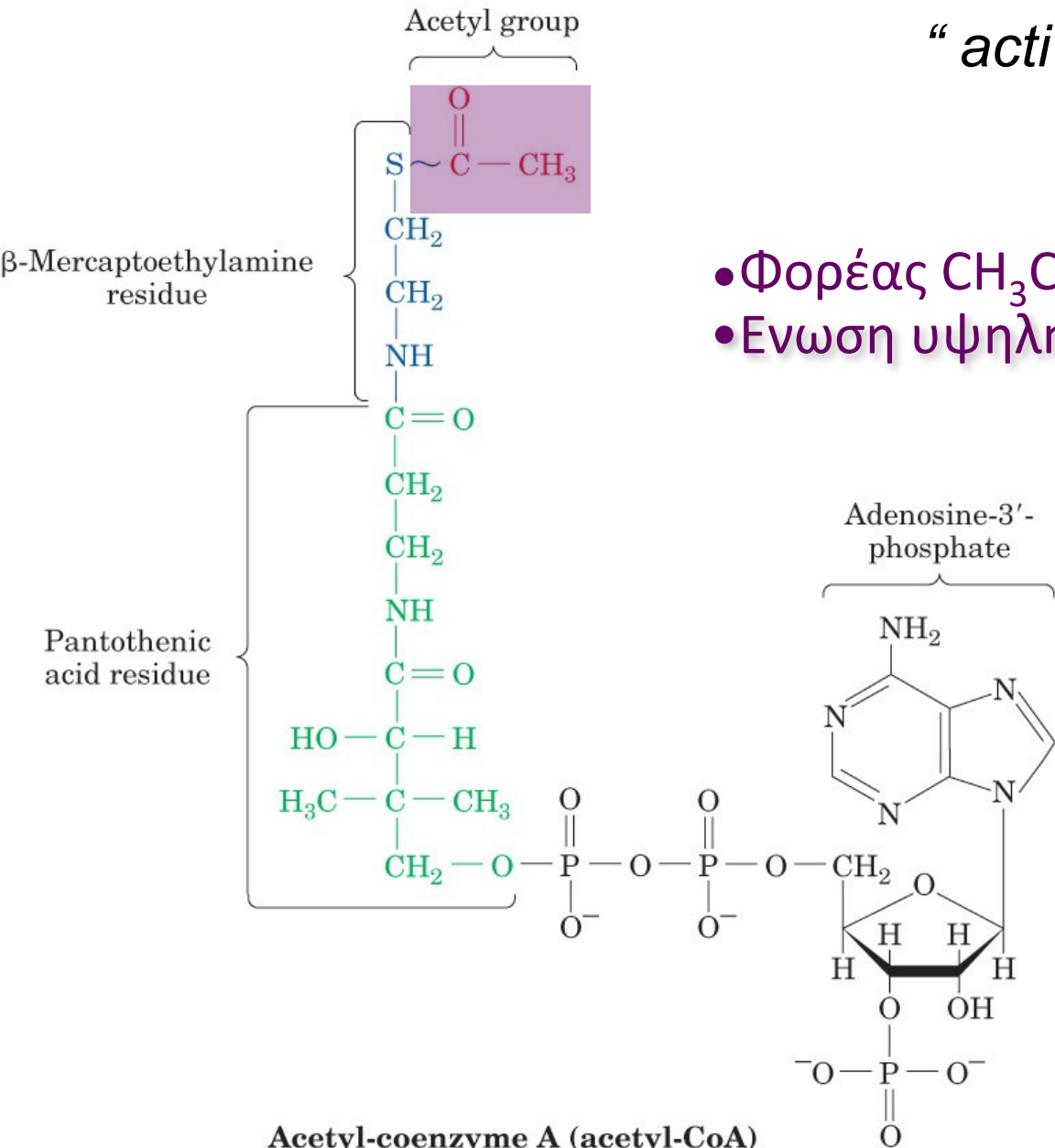


Ιόν Υδριδίου
:H⁻



Acetyl-CoA ή Acetyl-S-CoA

“*activated acetic*”

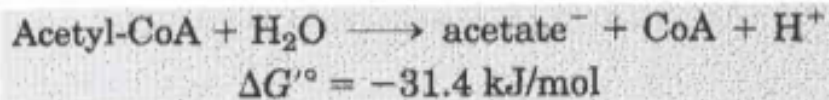
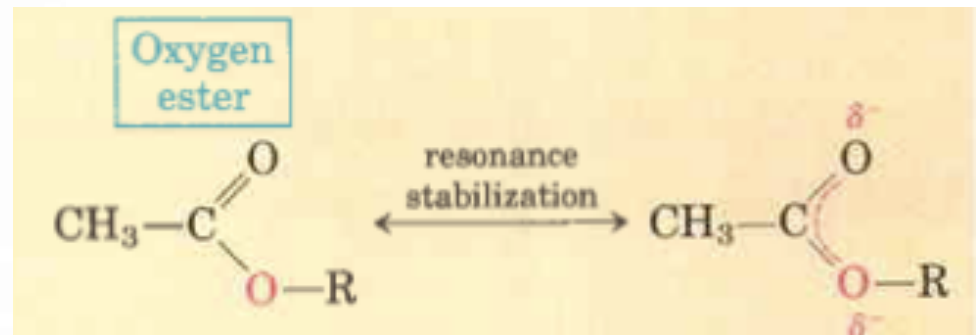
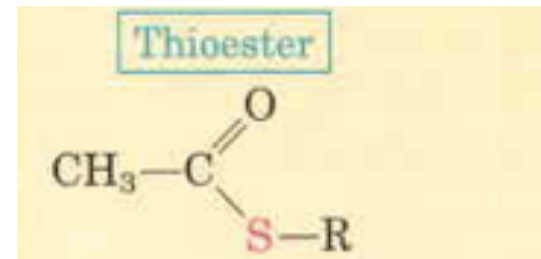
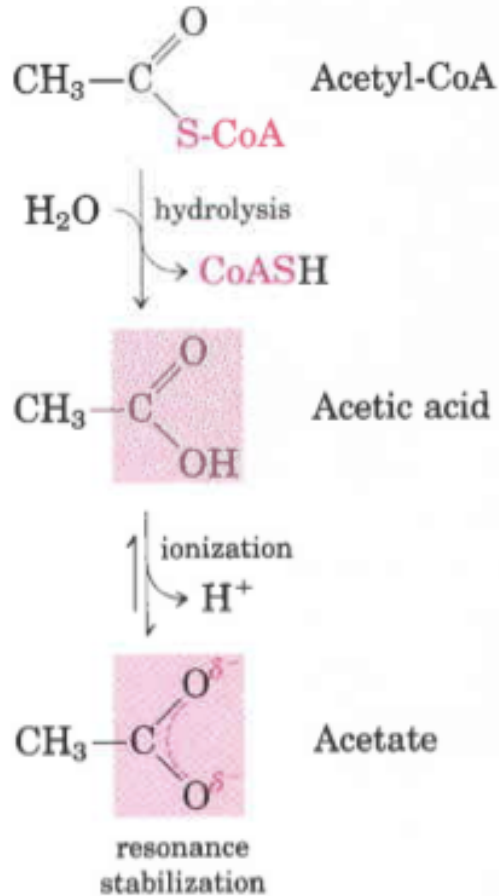


- Φορέας CH_3CO - (ακετυλο)- ομάδων
- Ενωση υψηλής ενέργειας

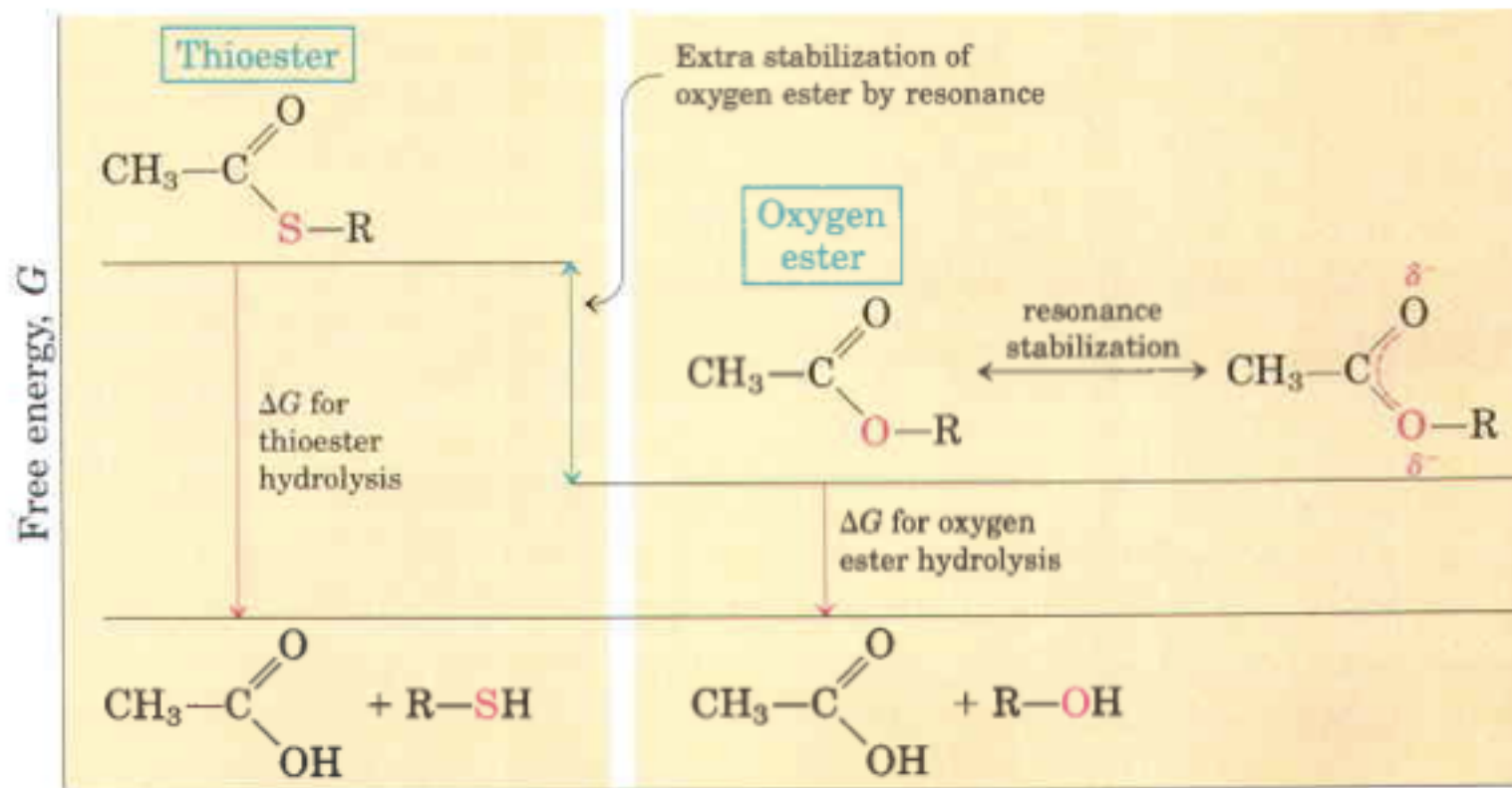
Ανακάλυψη CoA
Fritz Lipmann
Nobel in Physiology 1953

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

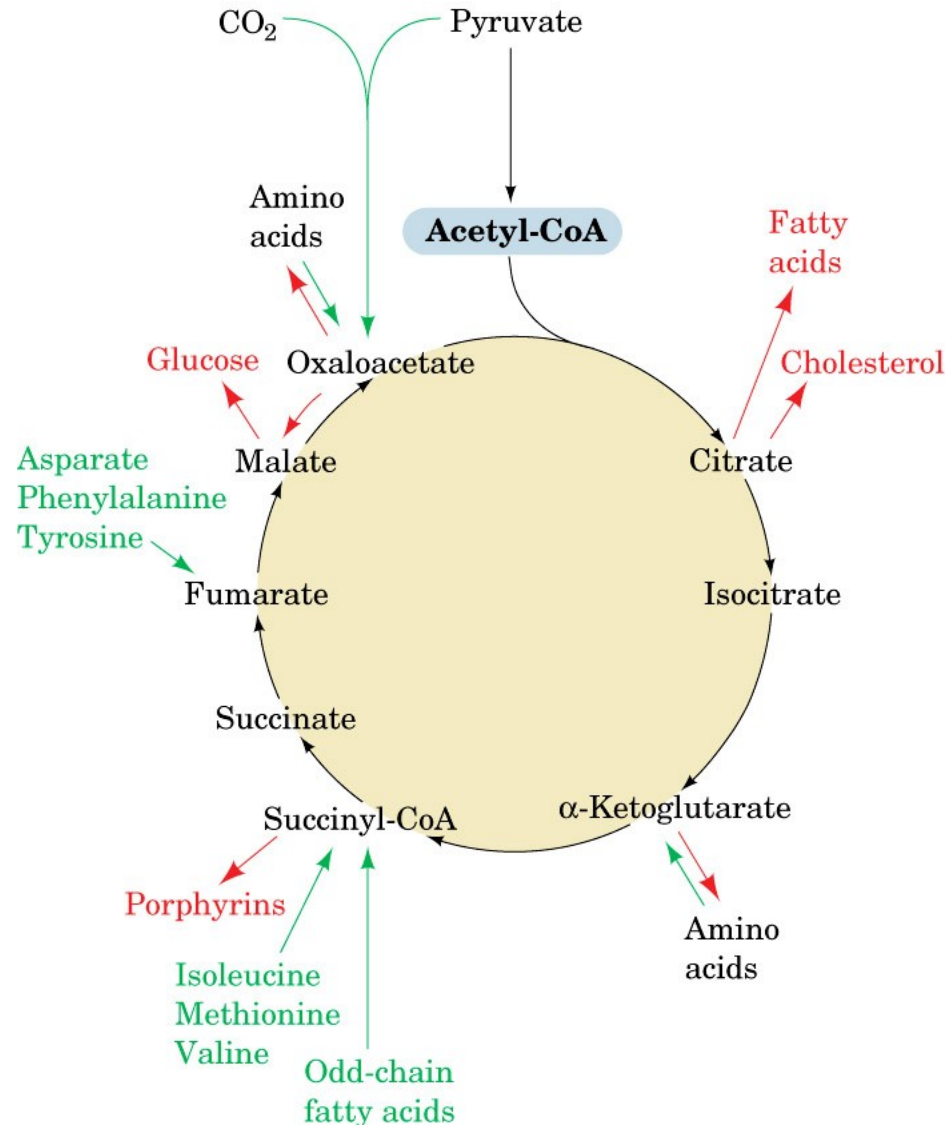
Οι θειολεστερες, όπως το Ακετυλο-CoA έχουν πολυ υψηλή ενέργεια υδρόλυσης



Οι θειολεστέρες έχουν υψηλότερη ενέργεια υδρόλυσης από τους Οξικούς εστέρες



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



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

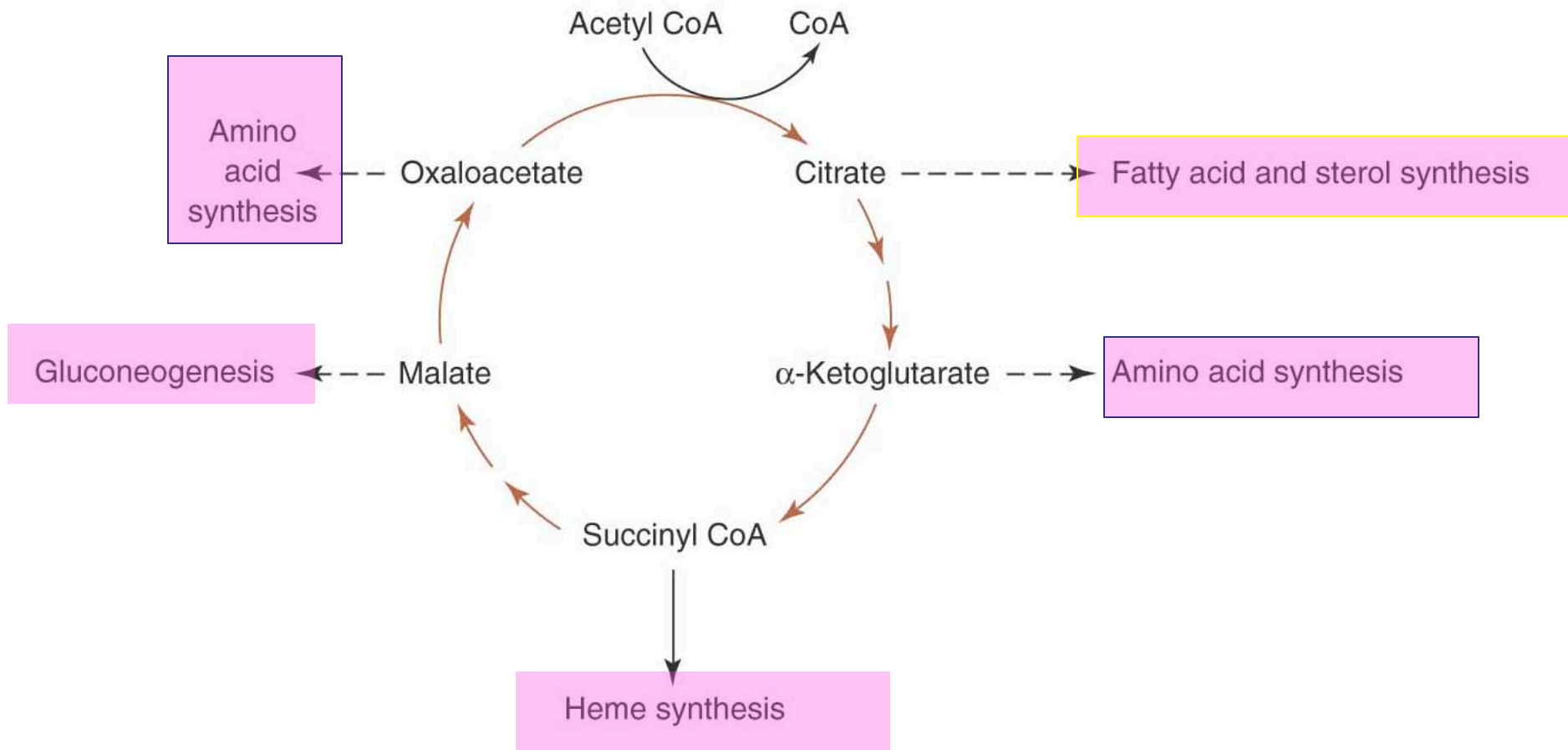


Figure 14.20 The TCA cycle is a source of precursors for amino acid, fatty acid, and glucose synthesis.

ΜΥΕΣ

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

(μέσω σύνδεσης με την οξειδωτική φωσφορυλίωση)

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

ΗΠΑΡ

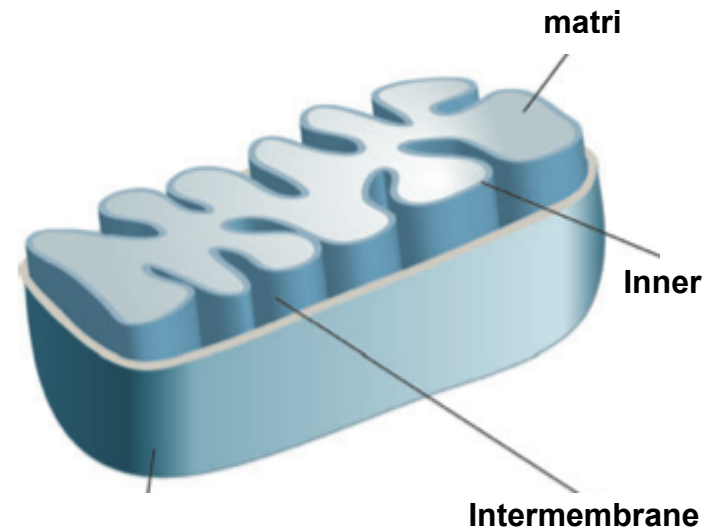
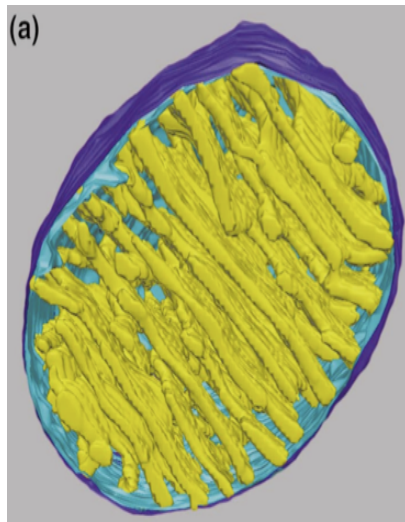
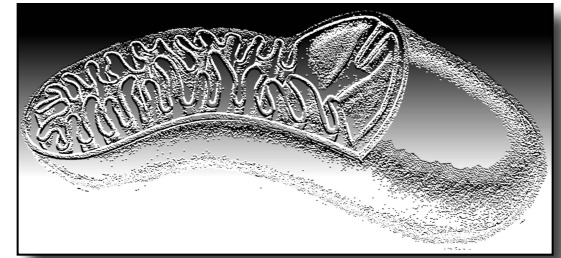
χρησιμοποιεί τον κύκλο του ΚΡΕΒΣ όχι μόνο για
παραγωγή ενέργειας - μέσω σύνδεσης με οξειδωτική
φωσφορυλίωση -

ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΓΙΑ

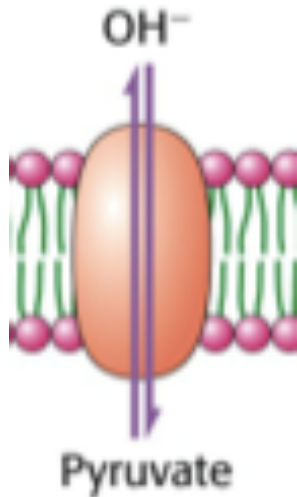
πρόδρομες ενώσεις για **ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΕΙΣ**

ΤΟ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΟ

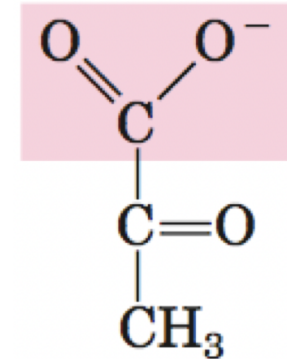
Το 1948, οι E. Kennedy και A. Lehninger ανακάλυψαν ότι τα μιτοχόνδρια είναι η θέση της Οξειδωτικής φωσφορυλίωσης



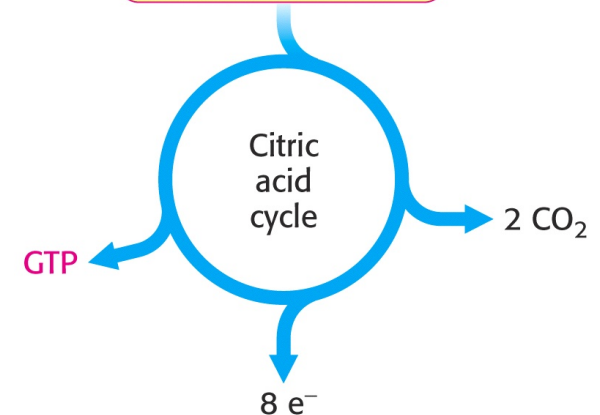
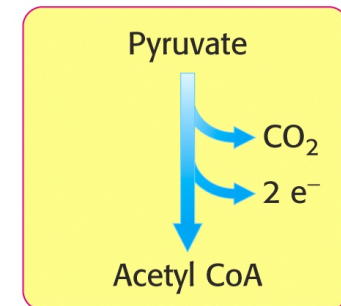
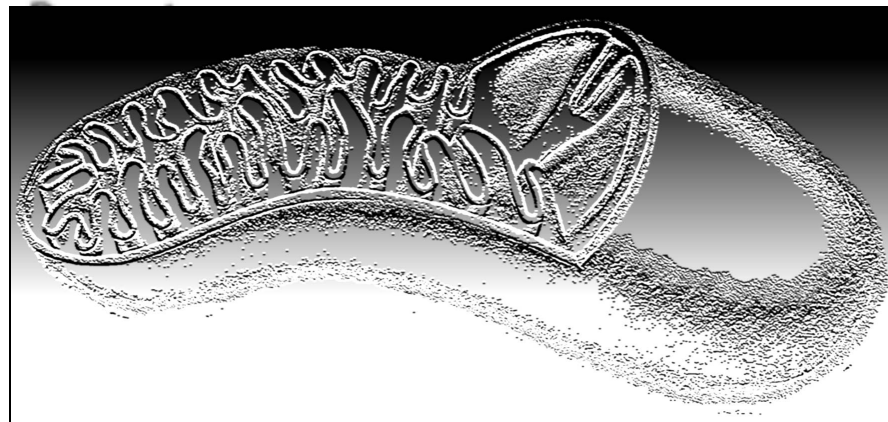
Ο κύκλος KREBS λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια.



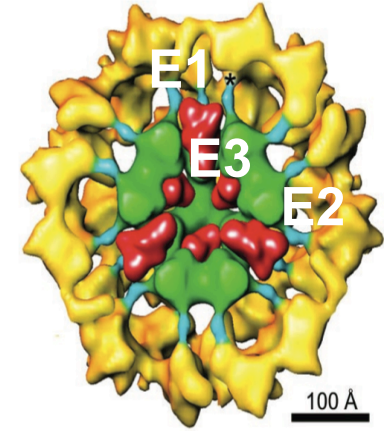
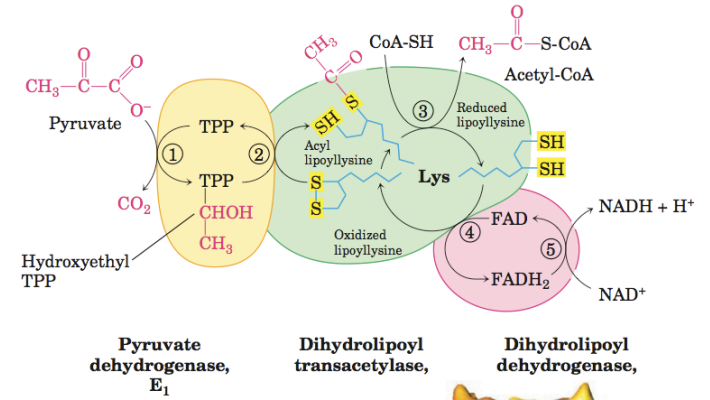
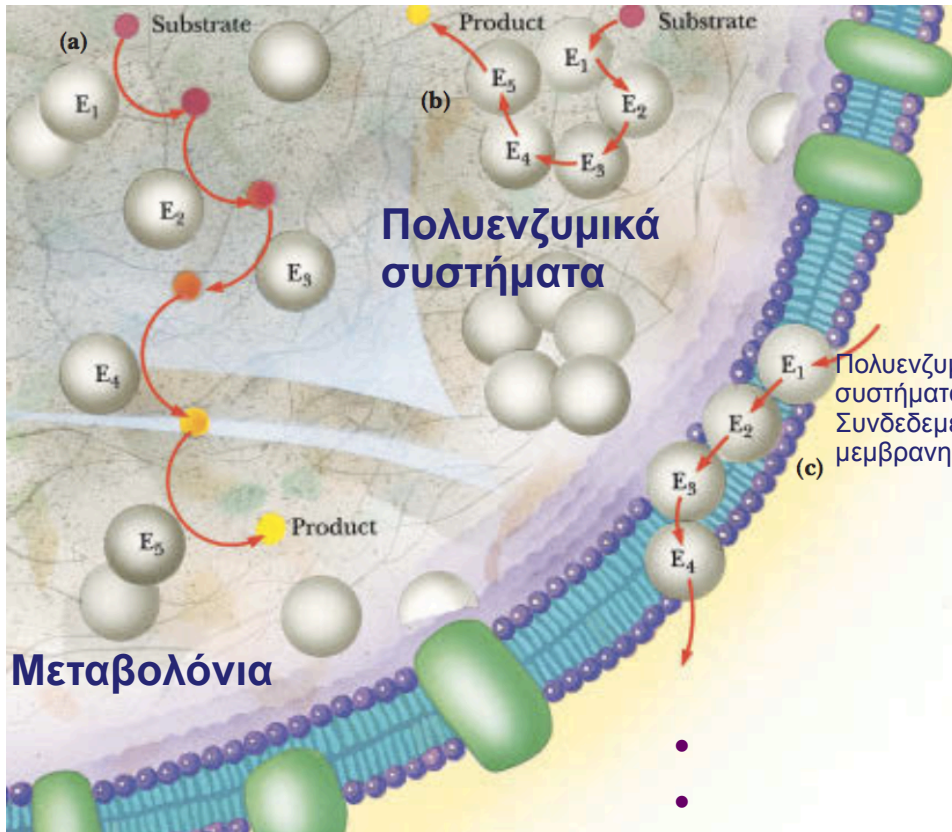
Το πυροσταφυλικό που παράγεται στο κυτταρόπλασμα (κατά τη γλυκόλυση) εισέρχεται στα μιτοχόνδρια με αντιμεταφορά (ανταλλαγή OH⁻)



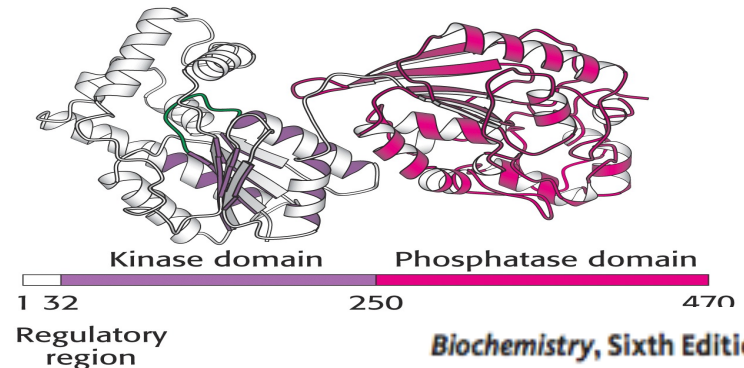
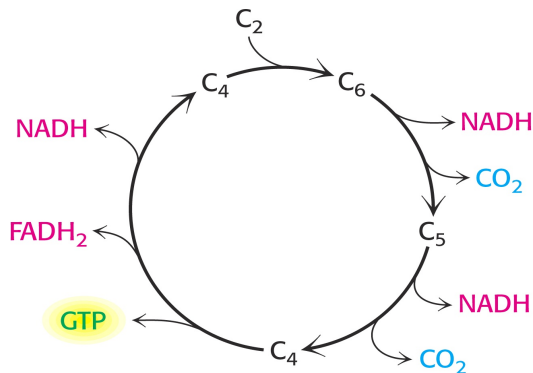
Pyruvate



Μεταβολόνια – Πολυενζυμικά συστήματα – Πολυλειτουργικά ένζυμα



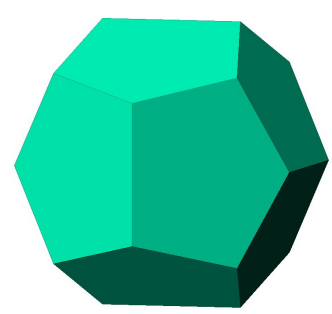
PFK2/FBPase2 (δι-λειτουργικό ένζυμο)



- **ΜΕΤΑΒΟΛΟΝΙΑ – ΠΟΛΥΕΝΖΥΜΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ**
και
- **ΔΙΟΧΕΤΕΥΣΗ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΩΝ (channeling)**

• ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Αύξηση ταχύτητας ενζυμικής κατάλυσης.
- Προλαμβάνονται επιβλαβείς παράπλευρες αντιδράσεις
- Προστατεύονται τα ασταθή ενδιάμεσα πχ από υδρόλυση.
- Συντονισμένη ρύθμιση.



ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΗ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ

PDC (Pyruvate Dehydrogenase Complex)

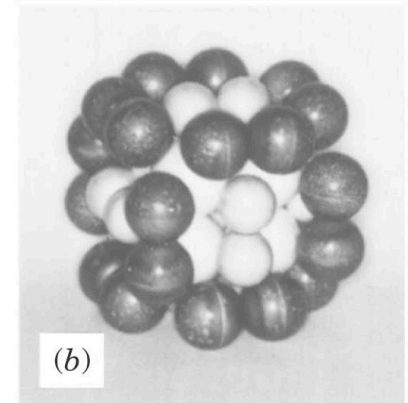
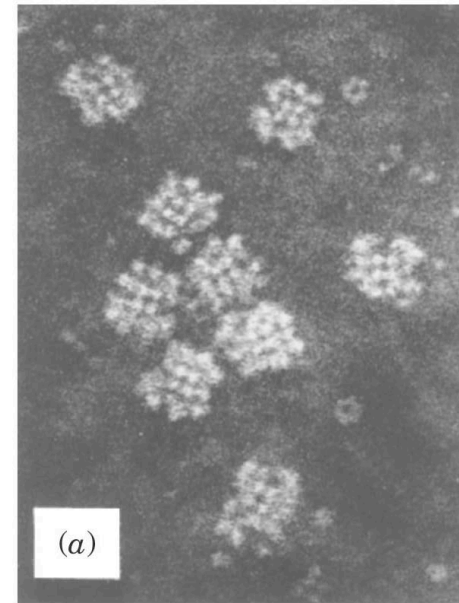
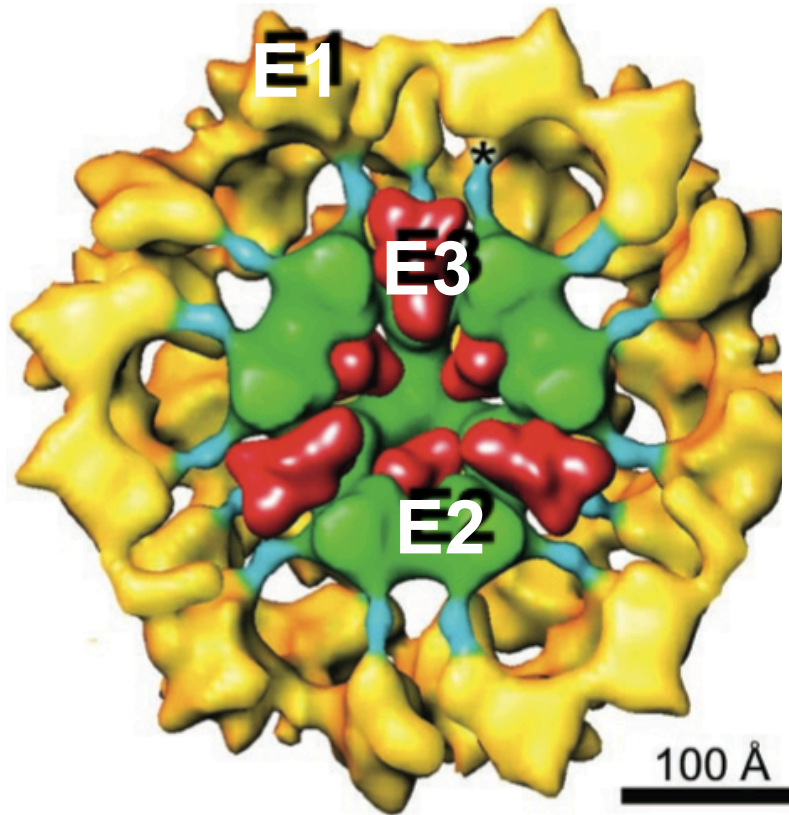
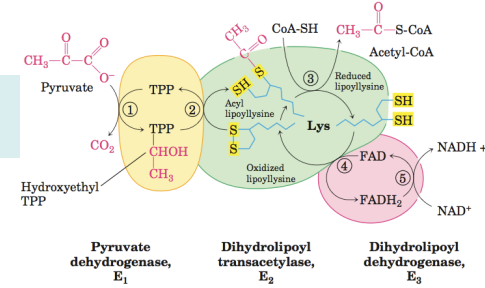


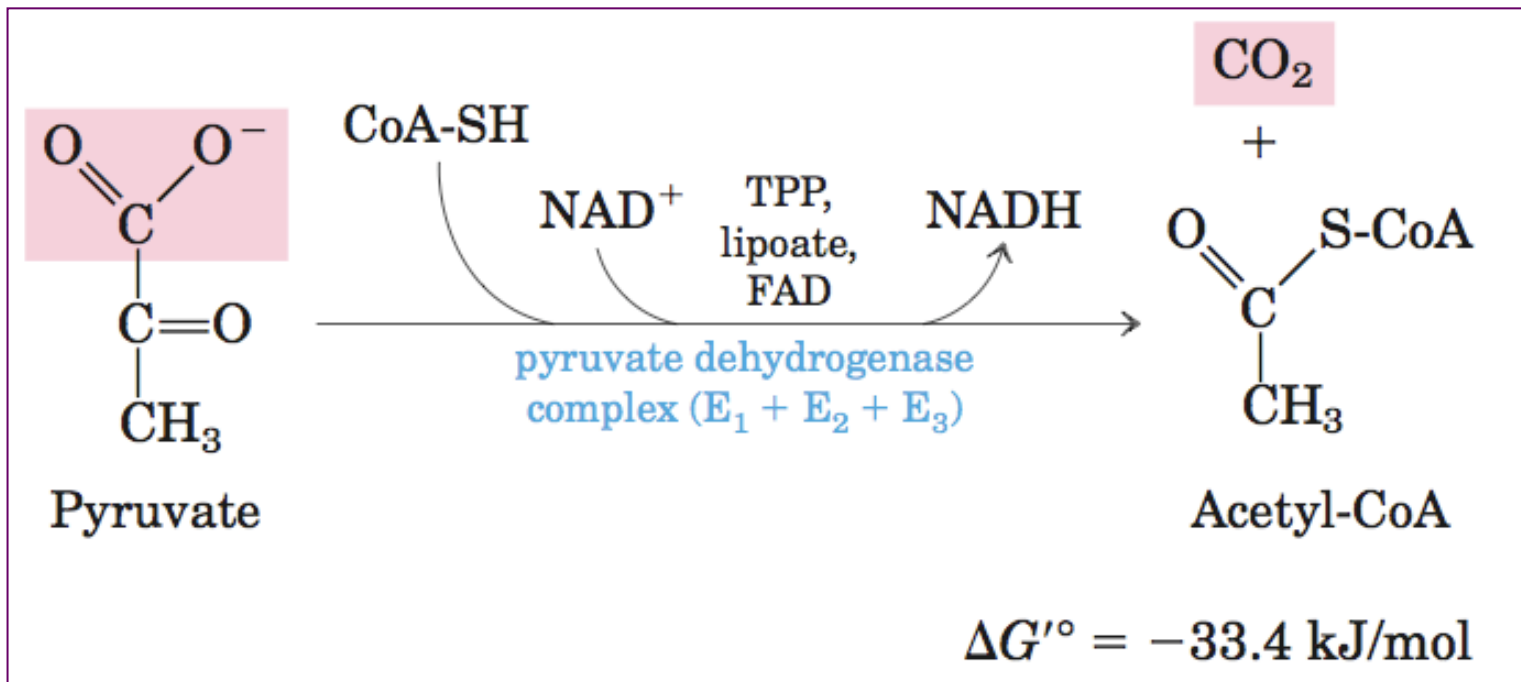
Figure 14.13 Pyruvate dehydrogenase complex
E. Coli PDC, 4.6 MDa

Θηλαστικά PDC 7.8 MDa

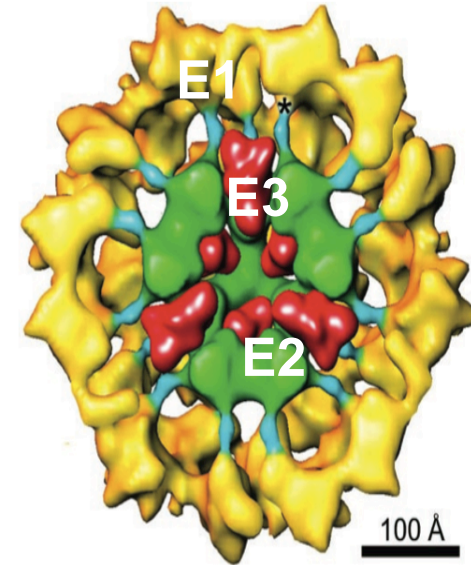
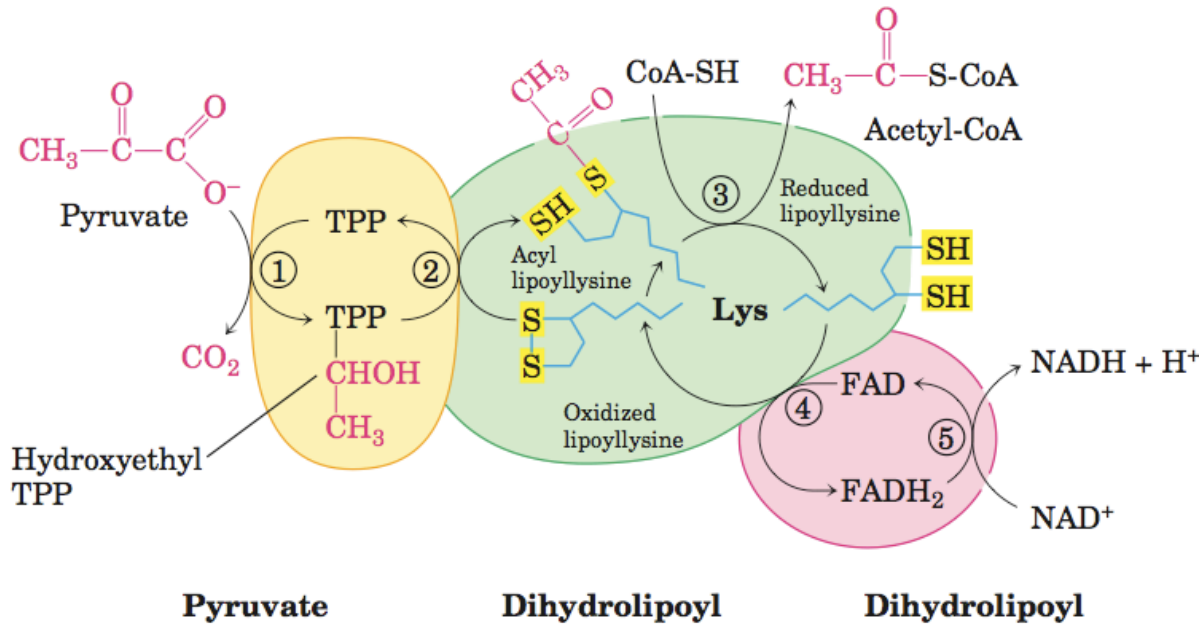
ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΗ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ (PDH ή PDC)



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



Η ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΗ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ, αποτελεί ένα πολυενζυμικό σύστημα



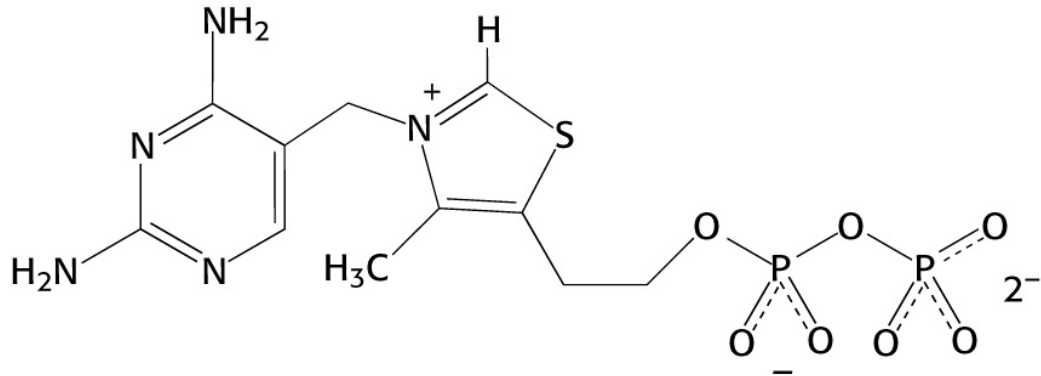
E1 :
ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ
ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ

E2 :
ΔΙ-ΥΔΡΟΛΙΠΟΪΛΟ-
ΤΡΑΝΣΑΚΕΤΥΛΑΣΗ

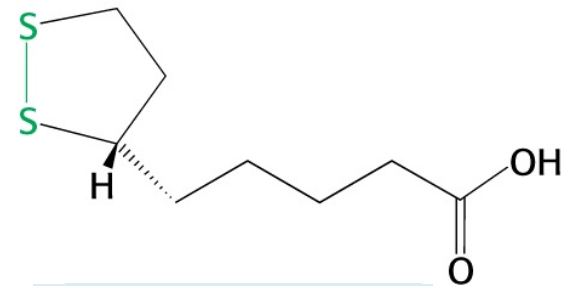
E3
ΔΙ-ΥΔΡΟΛΙΠΟΪΛΟ-
ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ

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

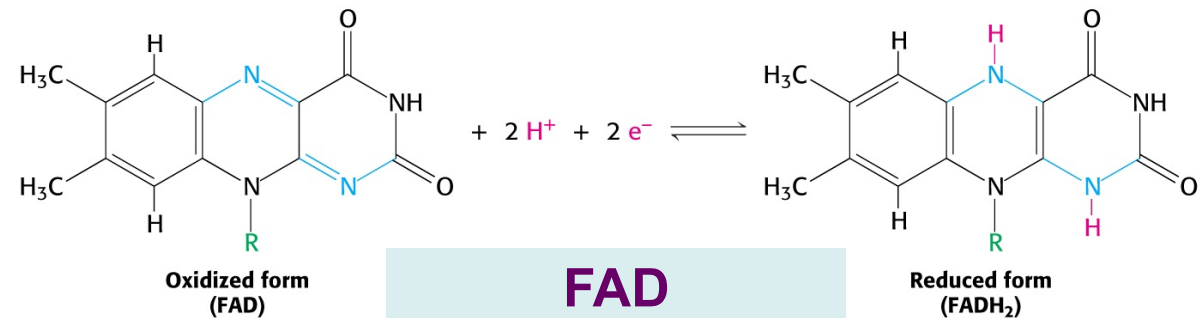
ΤΑ ΣΥΝΕΝΖΥΜΑ της αφυδρογονάσης του πυροσταφυλικού, ΕΚΤΟΣ του συνενζύμου Α (CoA)



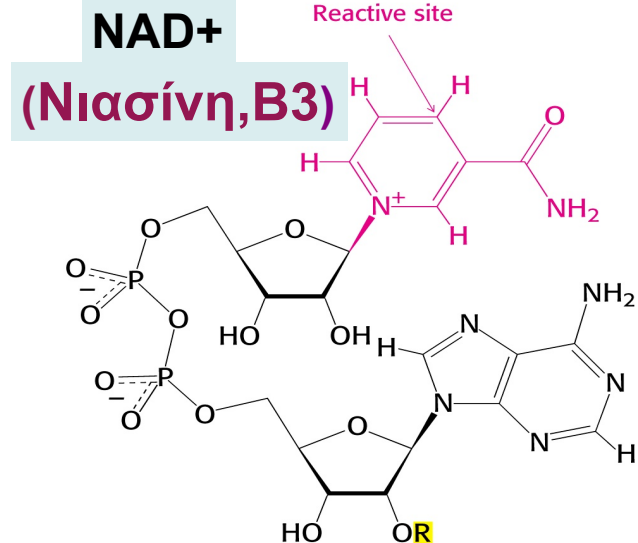
Thiamine pyrophosphate (TPP)
(θειαμίνη, B1)



Lipoic acid

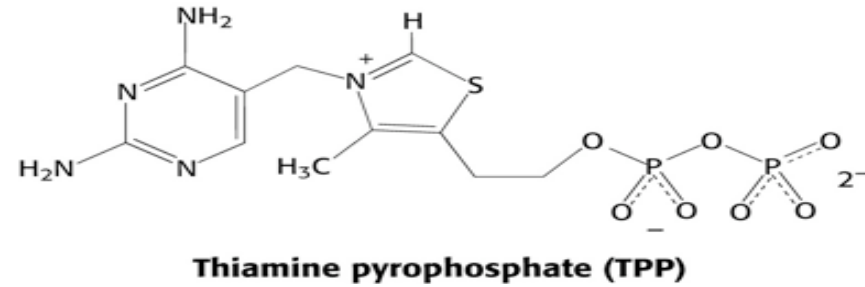


FAD
(ριβοφλαβίνη, B2)



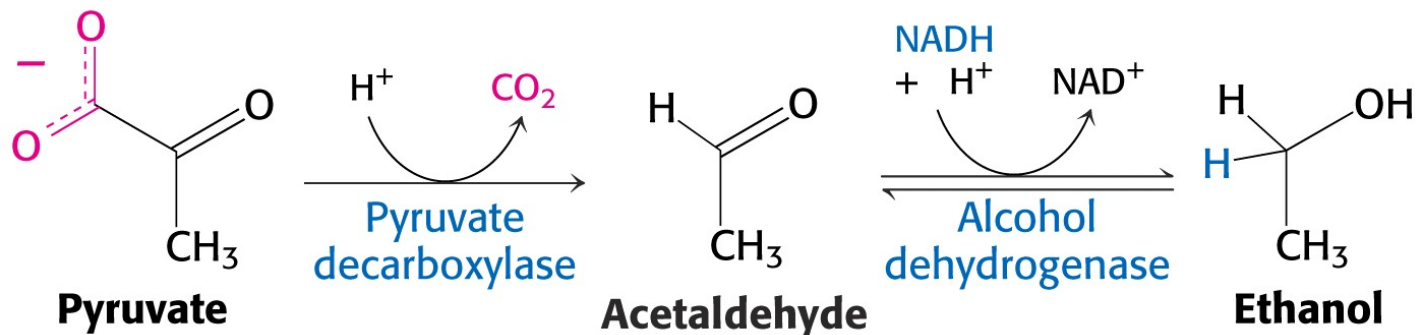
NAD+
(Νιασίνη, B3)

Πυροφωσφορικής θειαμίνη (TPP)



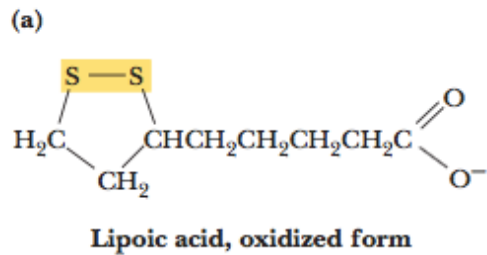
- Προσθετική ομάδα των ενζύμων
 - ❑ Αποκαρβοξυλάση πυροσταφυλικού
 - ❑ Αφυδρογονάση πυροσταφυλικού
 - ❑ Τρανσκετολάση
 - ❑ Αφυδρογονάση α-κετογλουταρικού

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

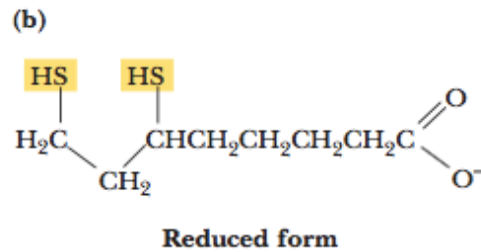


Δι-υδρο-λιποϊκό (αναγμένο λιποϊκό) :

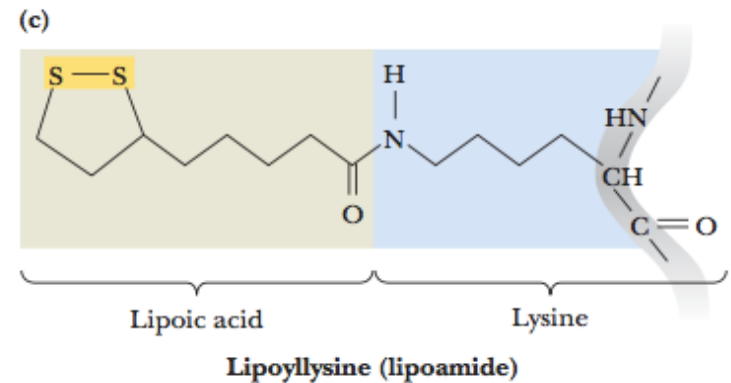
φορέας H⁺ και R-ομάδων.



οξειδωμένη μορφή



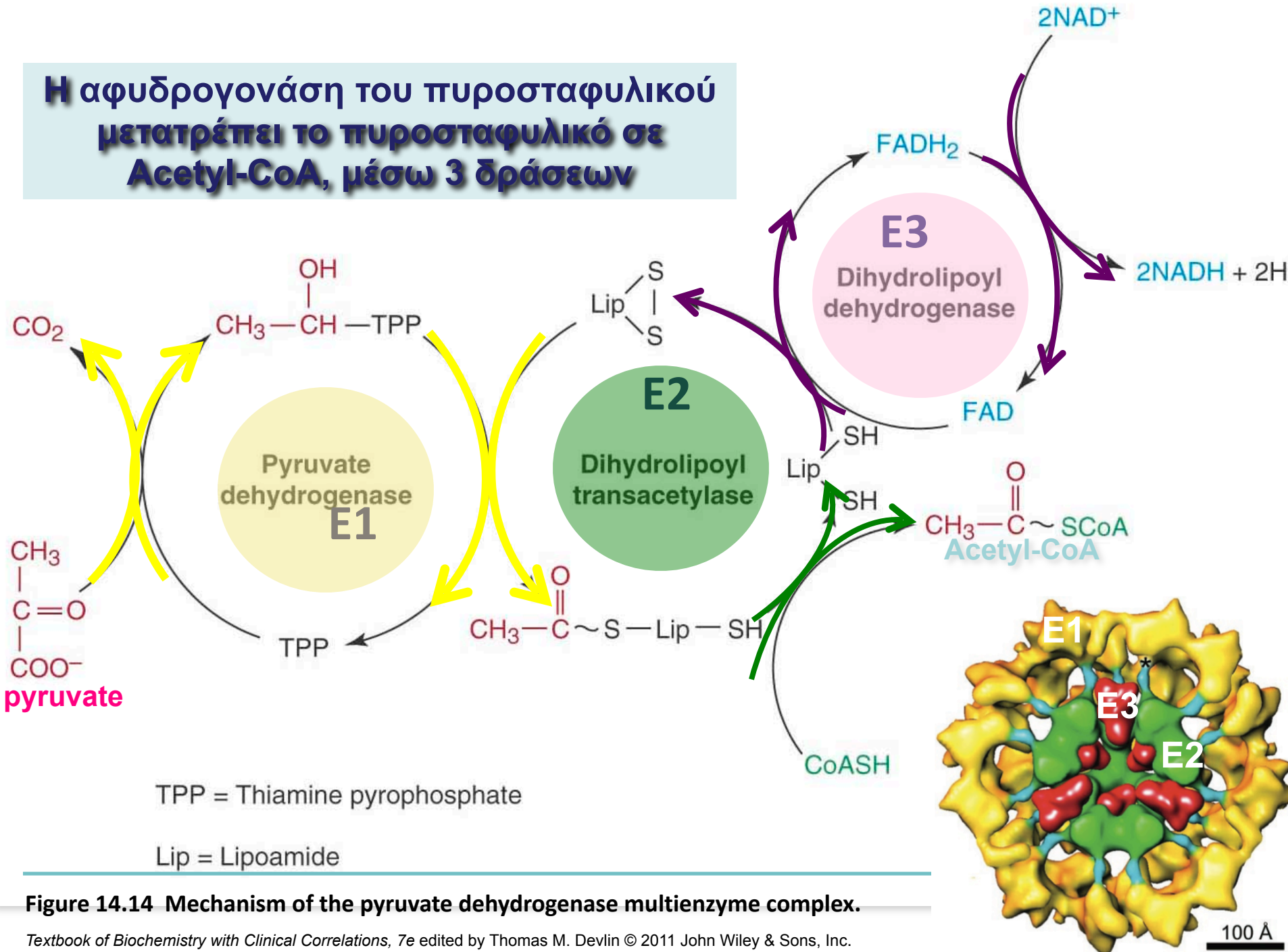
αναγμένη μορφή ή
δι-υδρο-λιποϊκό



Λιποαμίδιο

Το λιποϊκό συνδεδεμένο με 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 αφυδρογόνωση του πυροσταφυλικού μετατρέπει το πυροσταφυλικό σε Acetyl-CoA, μέσω 3 δράσεων



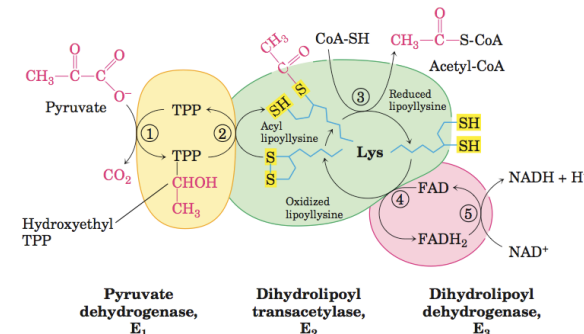
100 Å

E1 (TPP, λιποϊκό) :
ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ
ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΟΥ

E2 (CoA) :
ΔΙ-ΥΔΡΟΛΙΠΟΥΪΟ-
ΤΡΑΝΣΑΚΕΤΥΛΑΣΗ

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

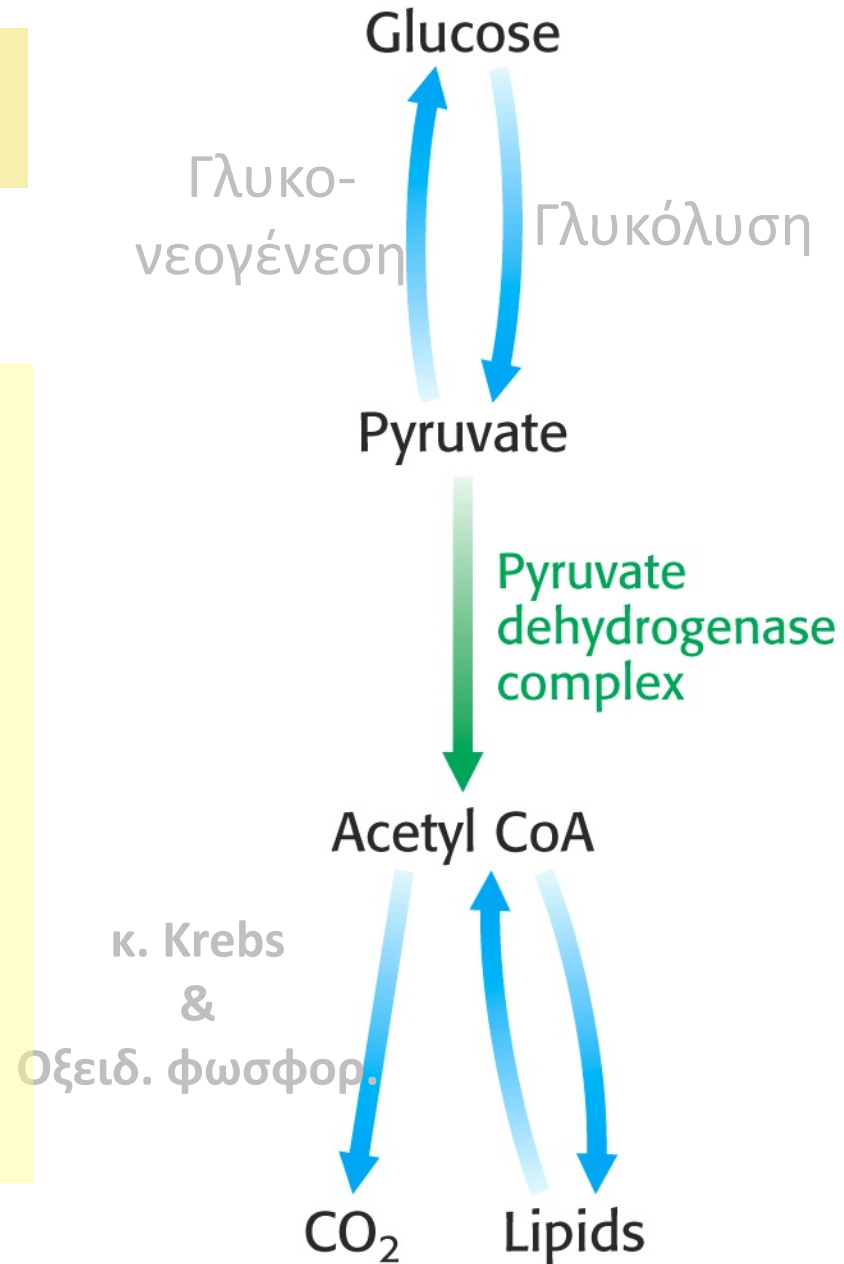
- Αποκαρβοξυλίωση πυροσταφυλικού και μεταφορά υδροξυαιθυλ-ομάδας (CH₃CH(OH)- από TPP
- Οξείδωση υδροξυ-αιθυλ-ομάδας σε ακετυλο-ομάδα και μεταφορά της σε λιποαμίδιο
- Μεταφορά ακετυλο-ομάδας απο λιποαμίδιο σε CoA
- Αναγέννηση (επαναοξείδωση) λιποαμιδίου (και του FADH₂ στη συνέχεια)



ΠΥΡΟΣΤΑΦΥΛΙΚΗ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗ κομβικό σημείο του μεταβολισμού

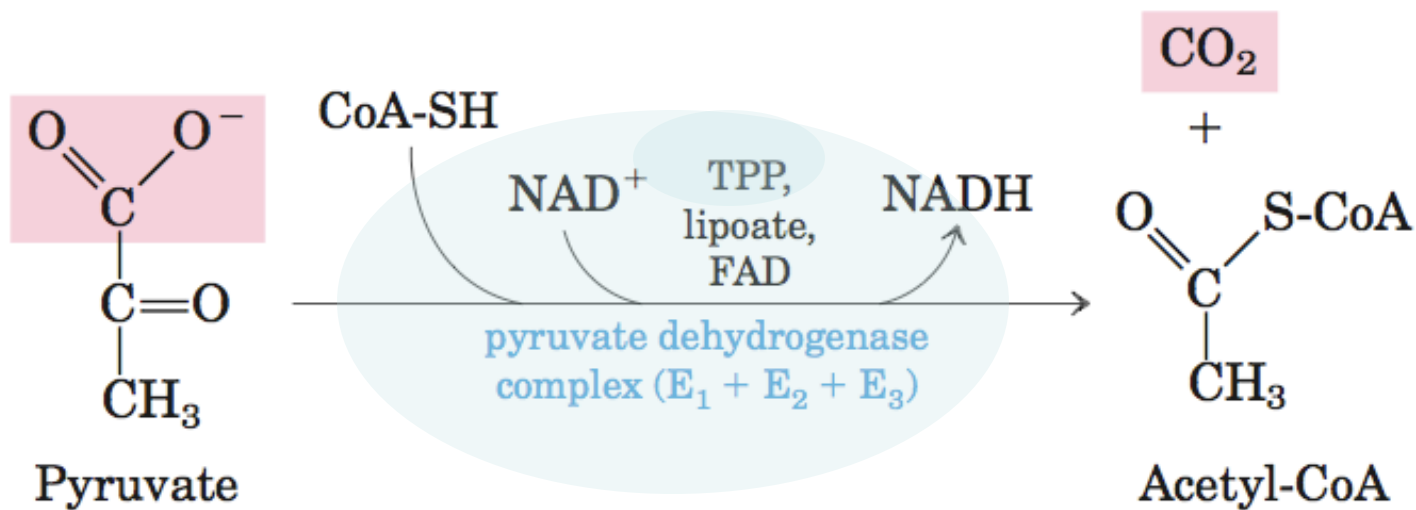
Ρυθμίζεται με :

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).

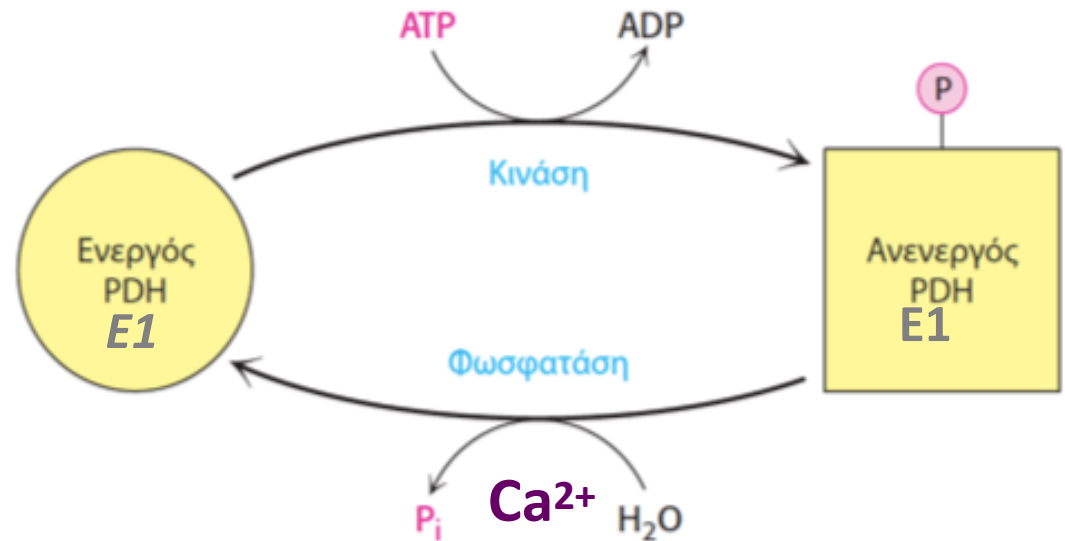


$$\Delta G'^{\circ} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

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

Η ΜΗ ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΜΕΝΗ
ΜΟΡΦΗ
ΕΙΝΑΙ Η ΔΡΑΣΤΙΚΗ
ΜΟΡΦΗ



Τα ρυθμιστικά ένζυμα της PDH ρυθμίζονται αντίρροπα

- Σημα ΧΑΜΗΛΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ :
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ φωσφατάσης
και ΑΝΑΣΤΟΛΗ κινάσης



ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ PDH

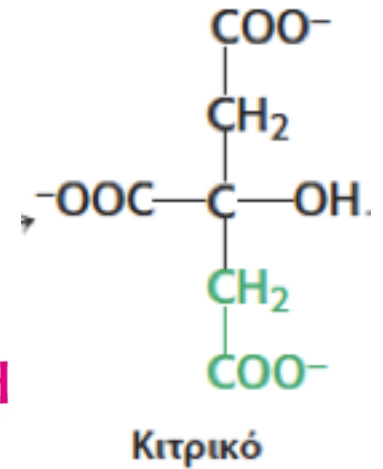
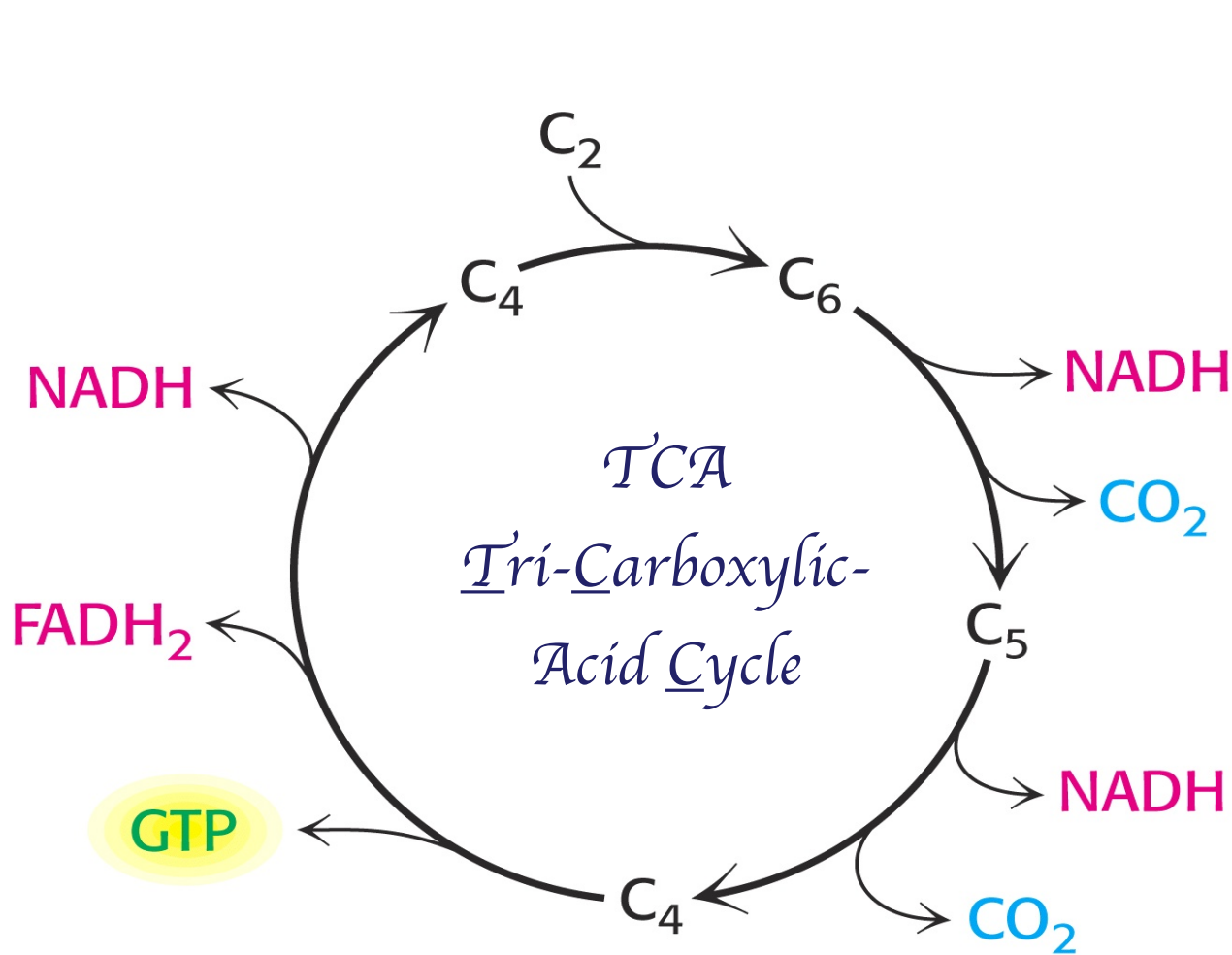
- Υψηλές [ATP], [NADH] :
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ κινάσης και
ΑΝΑΣΤΟΛΗ φωσφατασης



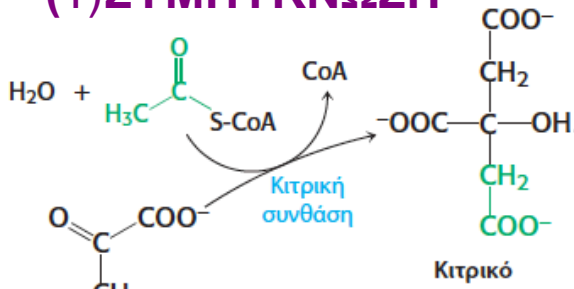
ΑΝΑΣΤΟΛΗ PDH

Ο ΚΥΚΛΟΣ ΤΟΥ ΚREBS

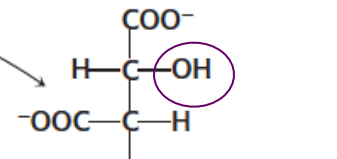
ΚΥΚΛΟΣ του ΚΙΤΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ ή ΤΡΙ-ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ



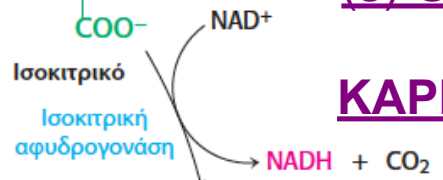
(1) ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ



(2) ΙΣΟΜΕΡΕΙΩΣΗ



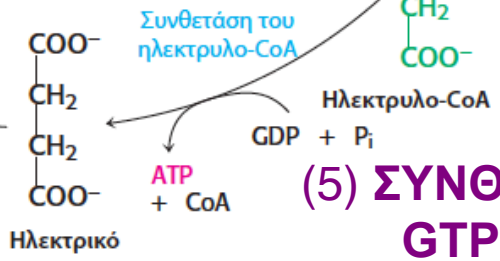
(3) ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΑΠΟ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗ



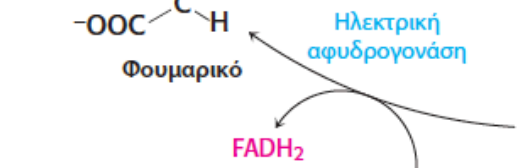
(4) ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΑΠΟ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗ



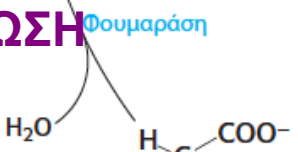
(5) ΣΥΝΘΕΣΗ GTP



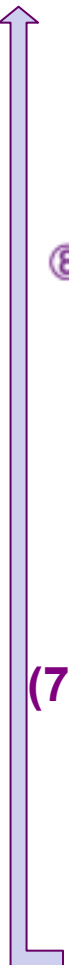
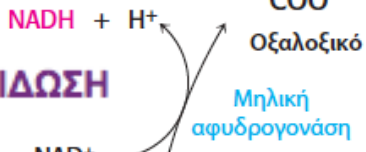
(6) ΟΞΕΙΔΩΣΗ



(7) ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ



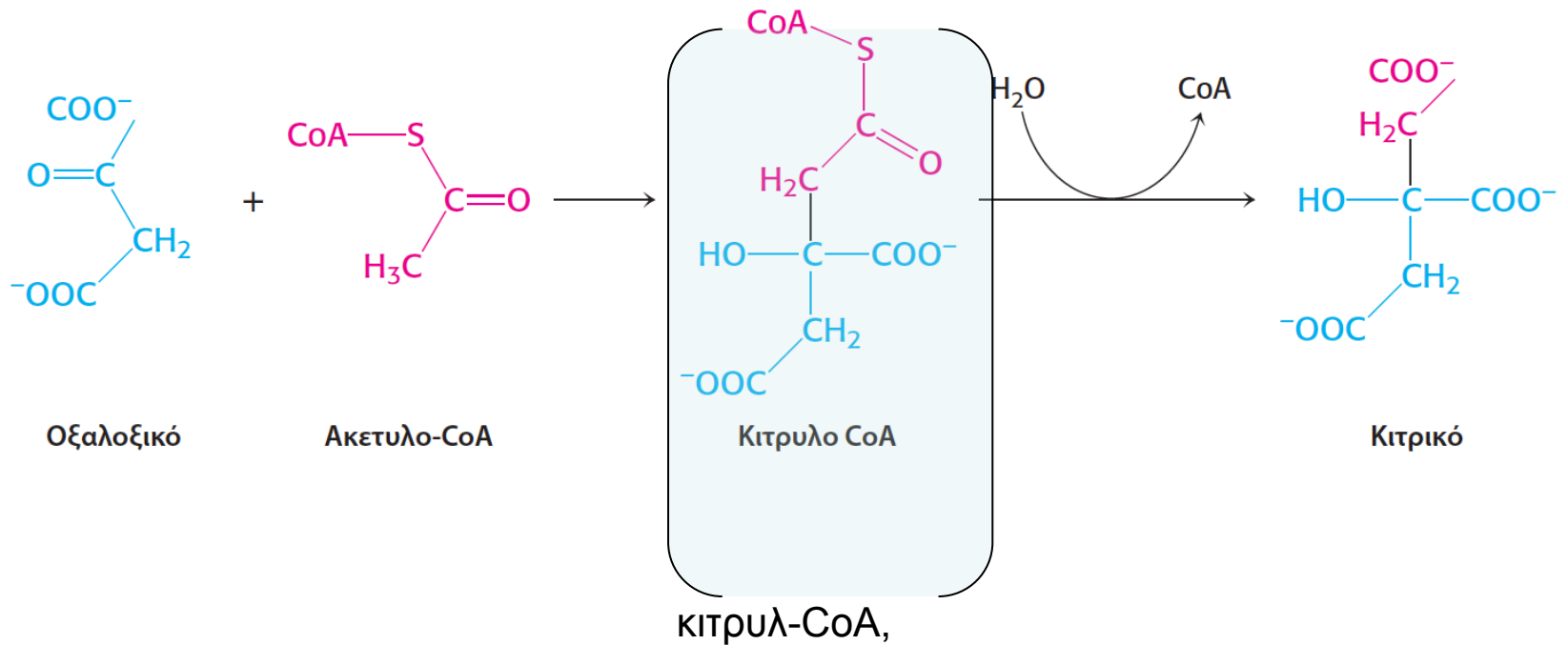
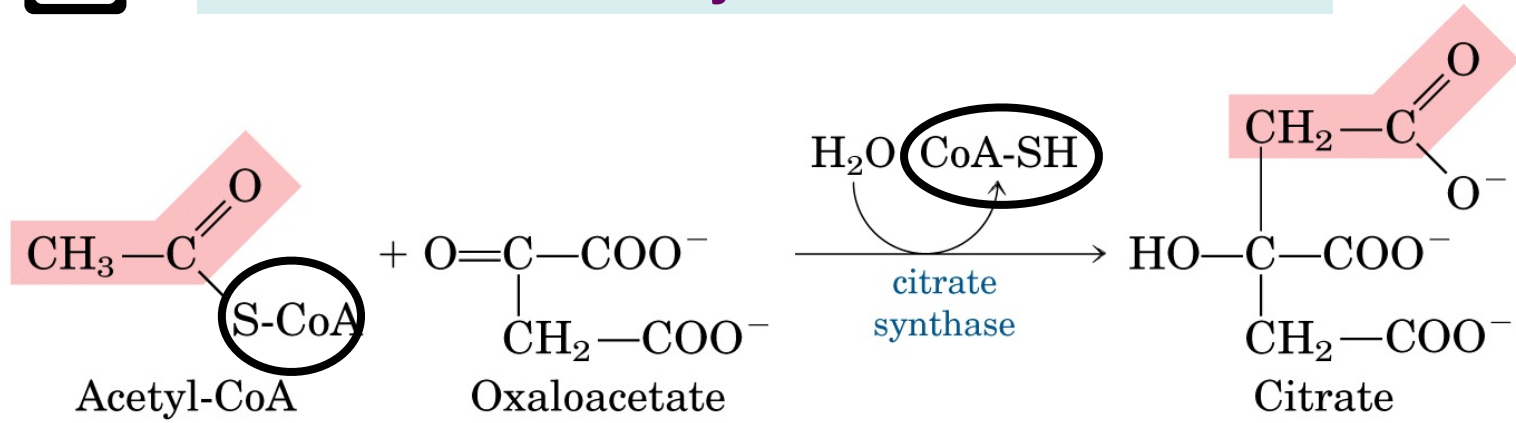
(8) ΟΞΕΙΔΩΣΗ



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

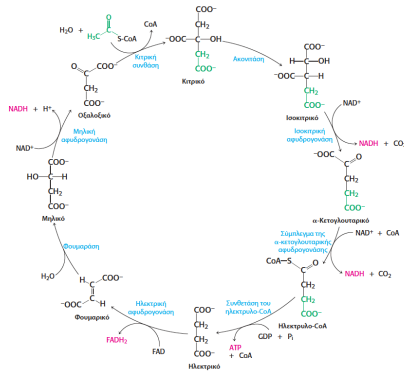


ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ Acetyl-CoA ΜΕ ΟΞΑΛΟΞΙΚΟ



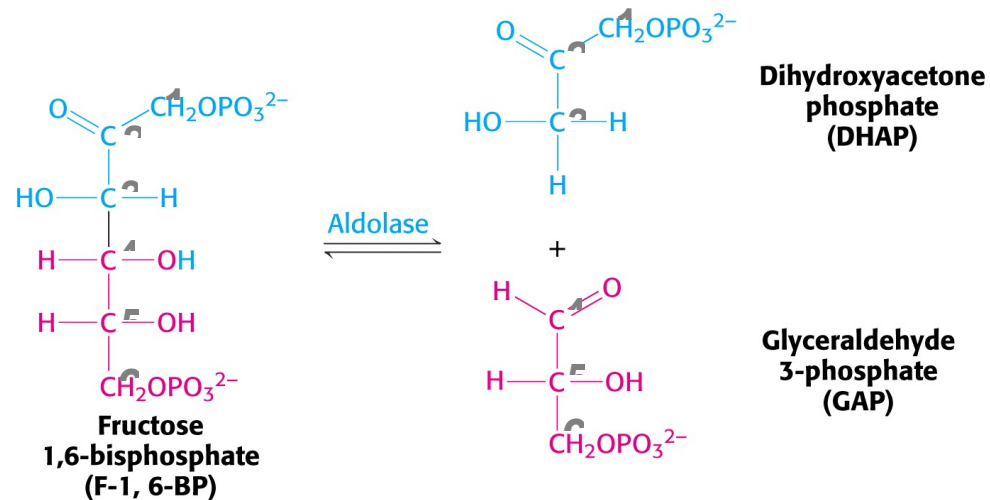
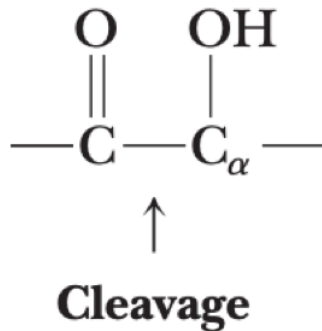
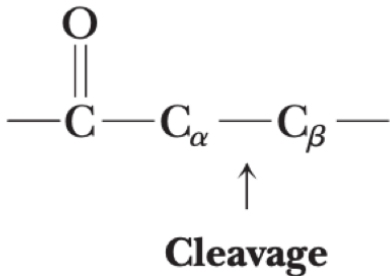
Q:

Γιατί απαιτείται ο Κύκλος KREBS για την οξείδωση του Ακετυλο CoA (ή ενεργοποιημένο οξικό) αντί της απευθείας οξείδωσης ?



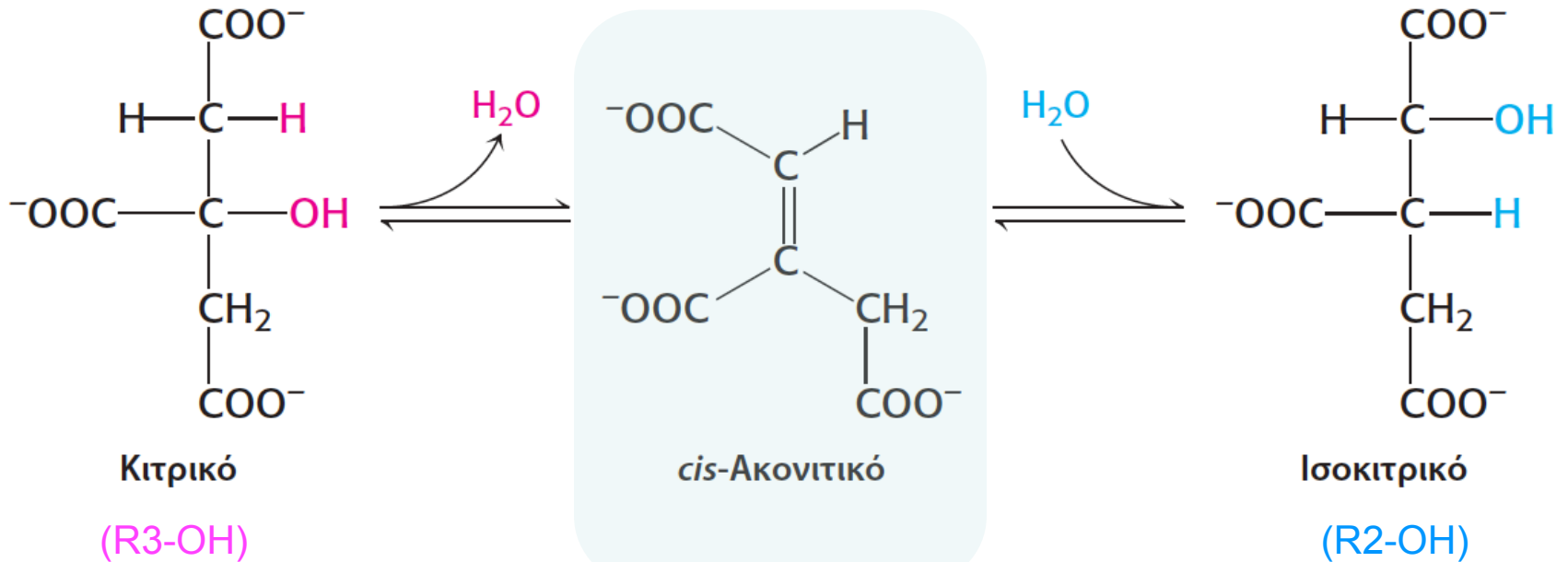
Εικόνα 17.15 Ο κύκλος του κεντρικού «ξέσου». Παρατηρείται ότι, επειδή το ηλεκτρικό είναι συμμετρικό μέρος, γάματα η διάκριση των ανθράκων στην ακετυλομοιάδα.

ANTI

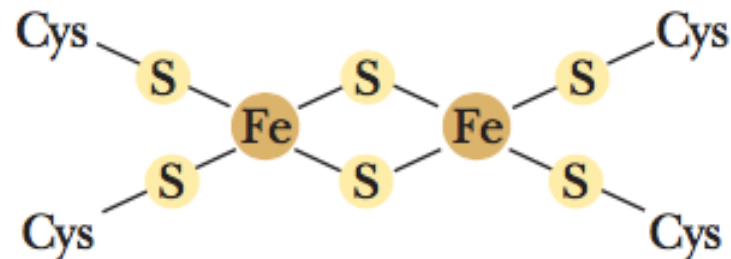


(2) ΙΣΟΜΕΡΕΙΩΣΗ ΚΙΤΡΙΚΟΥ ΠΡΟΣ ΙΣΟΚΙΤΡΙΚΟ

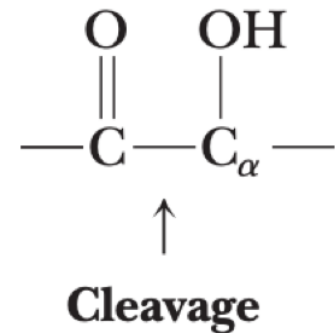
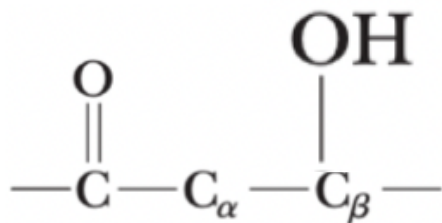
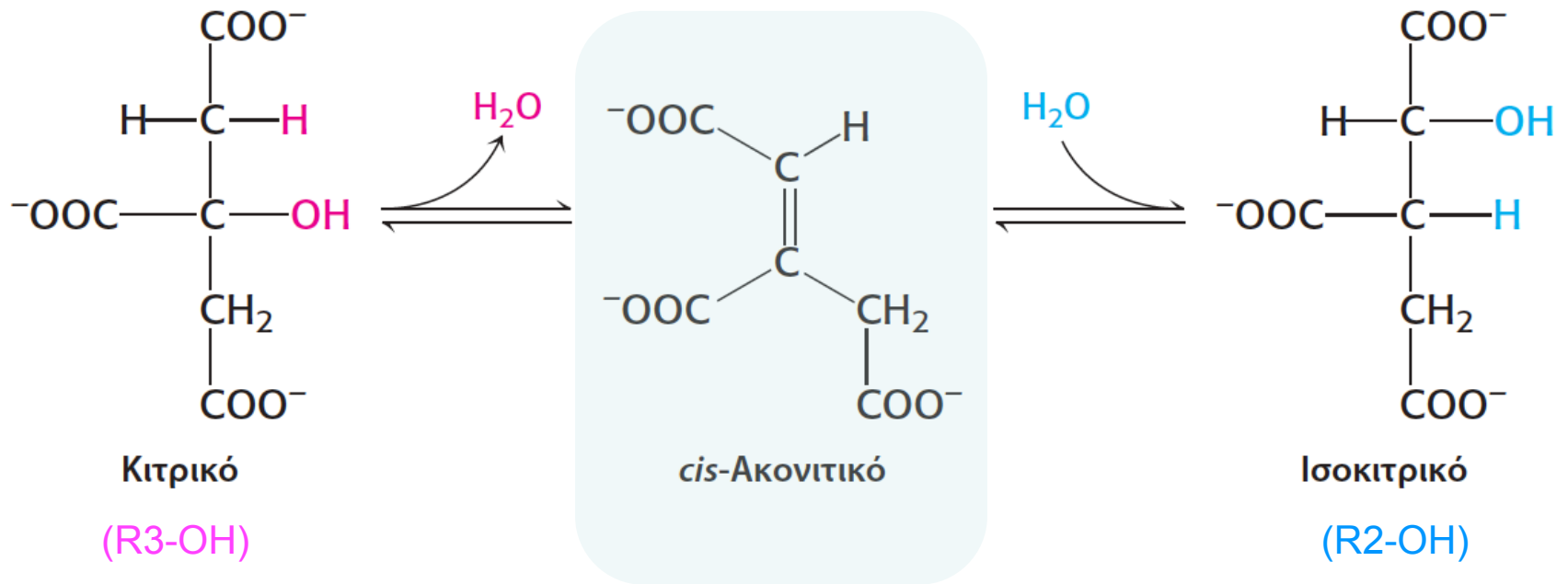
(με αφυδάτωση- ενυδάτωση)



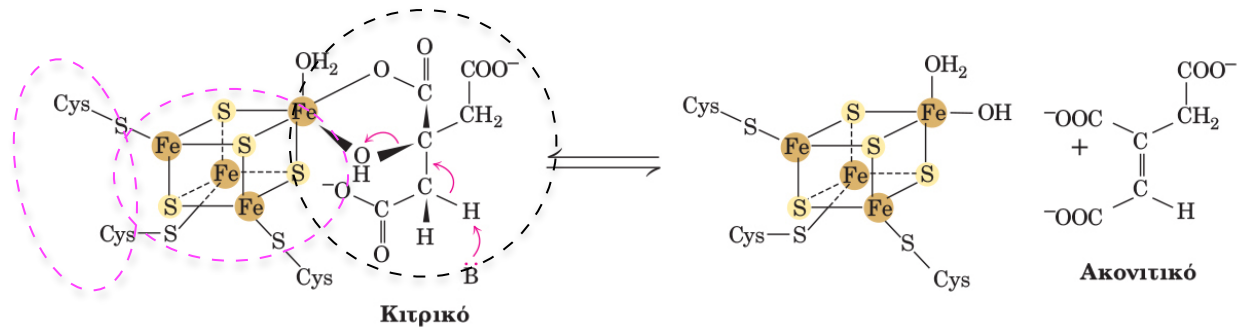
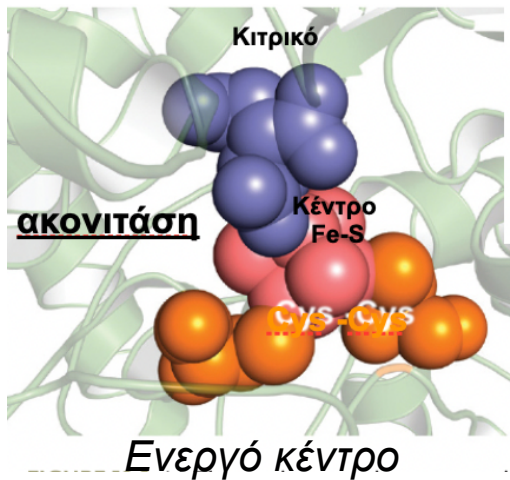
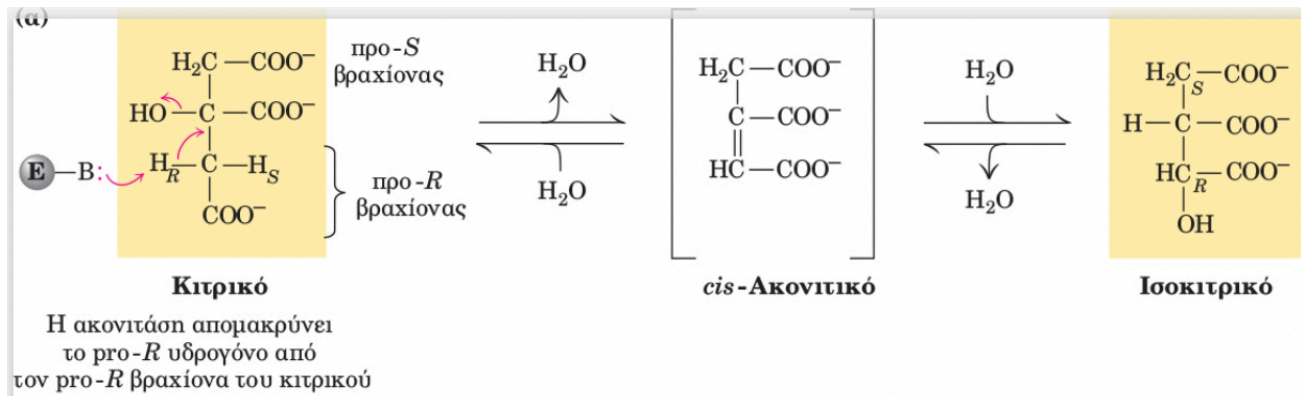
Η αντίδραση καταλύεται από την ακονιτάση
μια πρωτεΐνη [Fe-S]



Γιατί πρέπει το κιτρικό να ισομεριωθεί πρώτα σε ισο-κιτρικό;



ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΚΙΤΡΙΚΟΥ ΣΕ ΙΣΟΚΙΤΡΙΚΟ



Copyright © 2019 Utopia Publishing

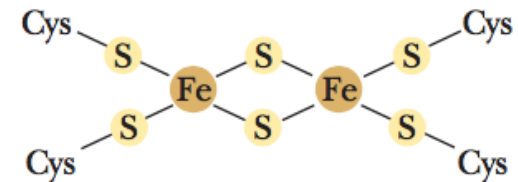
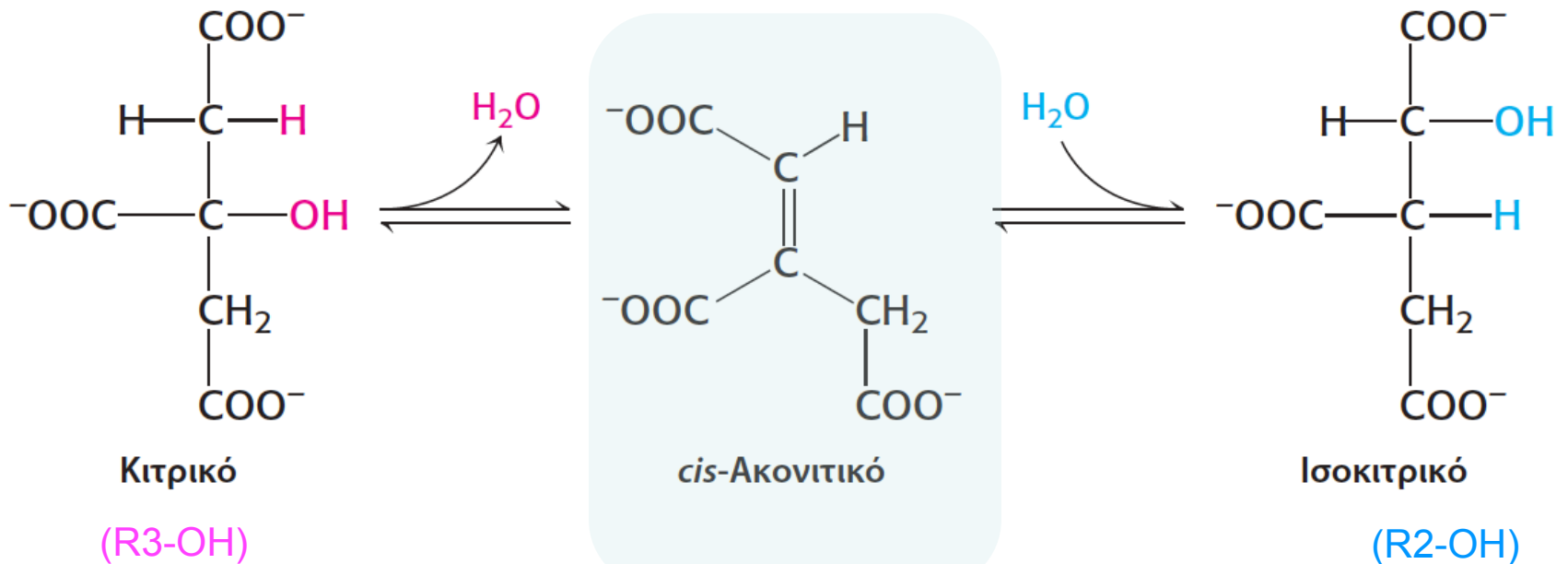


FIGURE 19.8 (a) The aconitase reaction converts citrate to *cis*-aconitate and then to isocitrate. Aconitase is stereospecific and removes the pro-*R* hydrogen from the pro-*R* arm of citrate. **(b)** The active site of aconitase. The iron-sulfur cluster (pink) is coordinated by cysteines (orange) and isocitrate (purple) (pdb id = 1B0J).

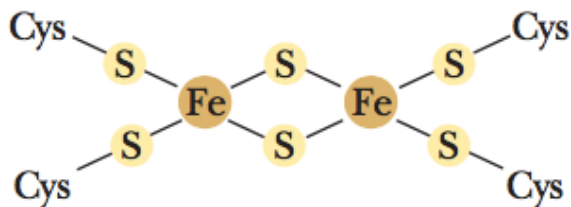
(2) ΙΣΟΜΕΡΕΙΩΣΗ ΚΙΤΡΙΚΟΥ ΠΡΟΣ ΙΣΟΚΙΤΡΙΚΟ

(με αφυδάτωση- ενυδάτωση)



ΔG° is +6.7 kJ/mol.

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



Η απομάκρυνση του ισοκιτρικού στον κύκλο
Επιτρέπει τη συνέχιση της αντίδρασης

Οι επόμενες 2 αντιδράσεις :

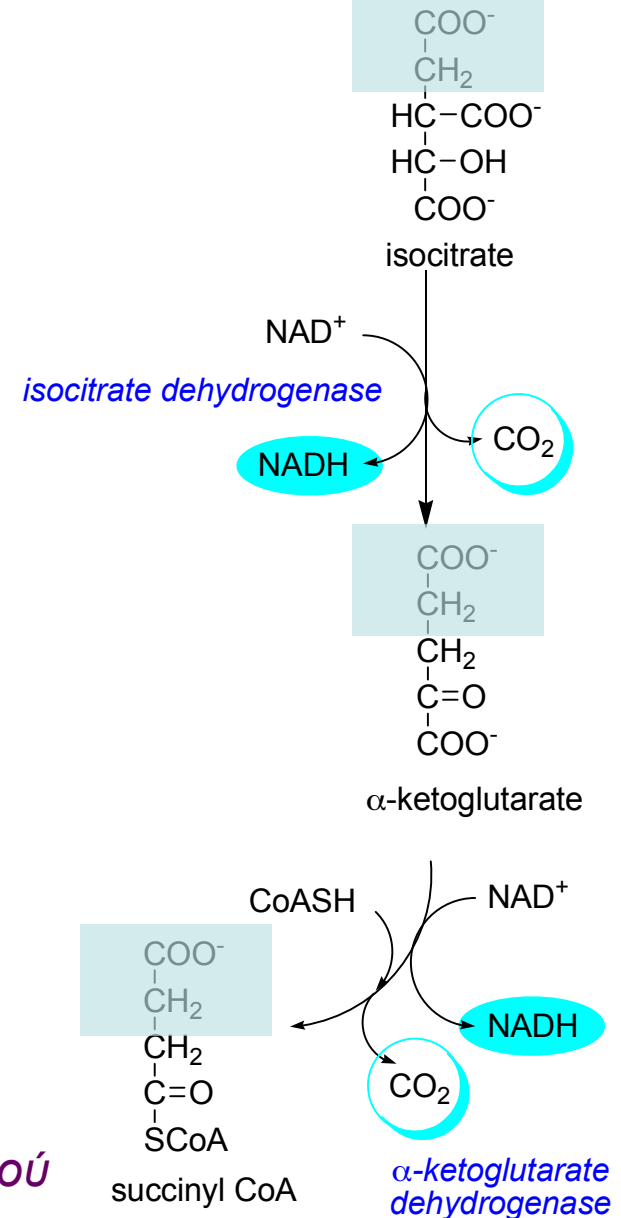
**[?] Οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση
ισοκιτρικού προς α-κετογλουταρικού**

&

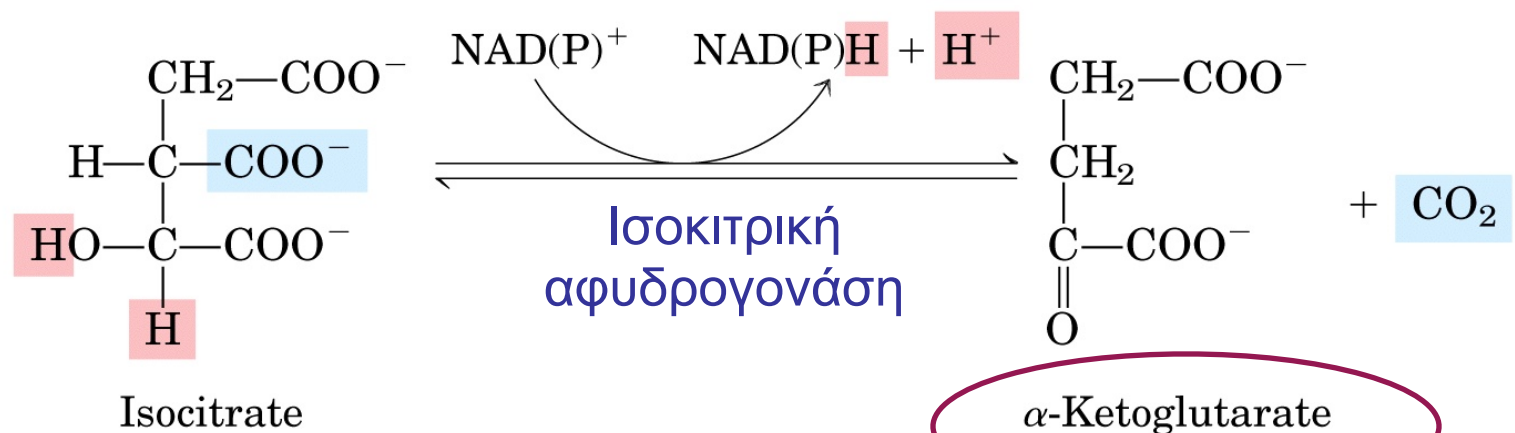
**Οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση
α-κετογλουταρικού προς ηλεκτρυλ-CoA**

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

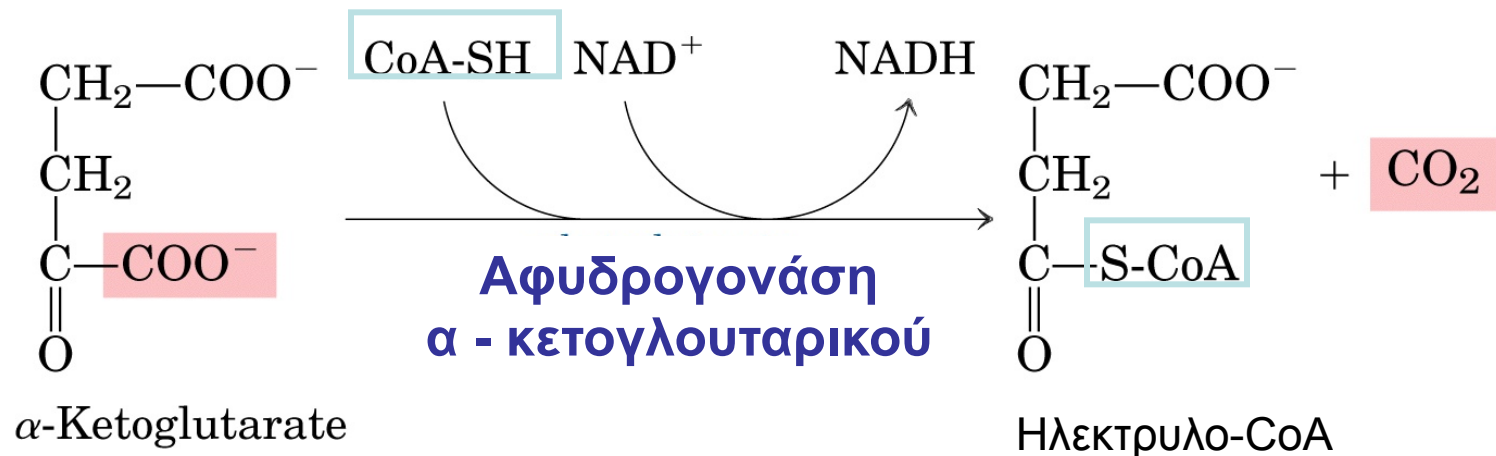
*****Η δράση της αφυδρογονάσης του α-κετογλουταρικού
είναι παρόμοια με αυτή της
αφυδρογονάσης του πυροσταφυλικού ******



Οι 2 αφυδρογονάσεις αποτελούν βασικά σημεία ελέγχου του κύκλου.



$$\Delta G'^{\circ} = -20.9 \text{ kJ/mol}$$

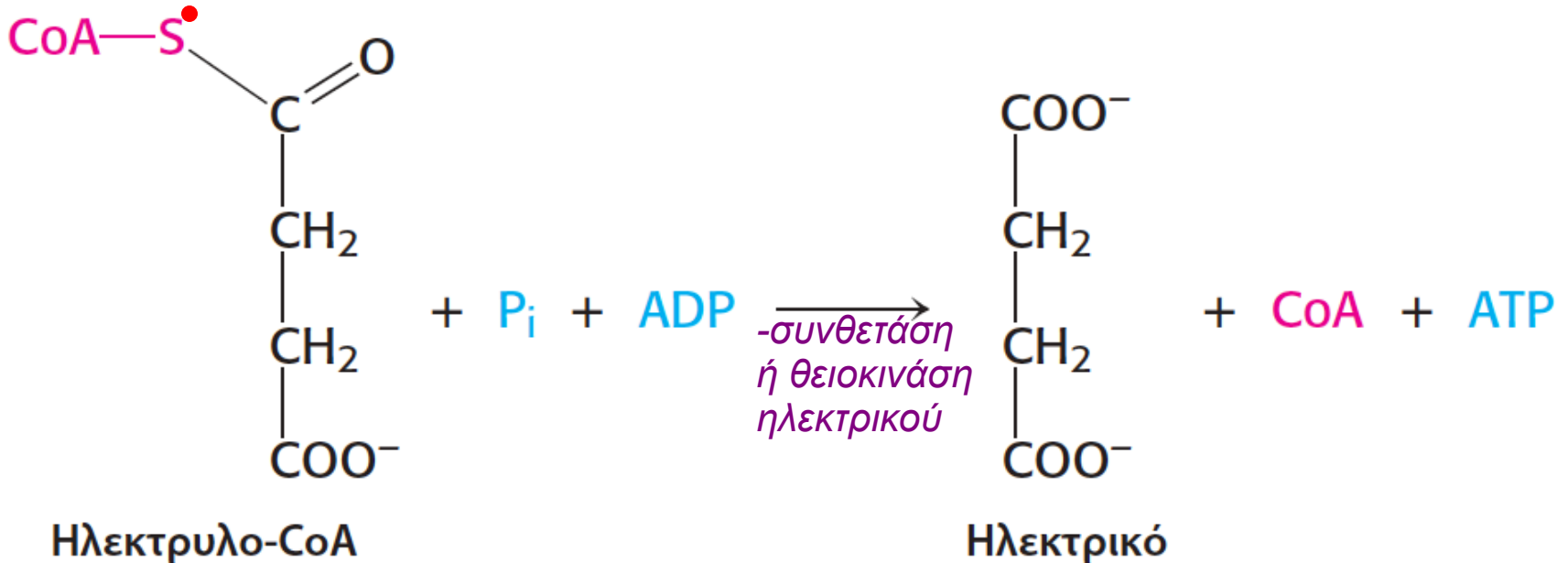


$$\Delta G'^{\circ} = -33.5 \text{ kJ/mol}$$

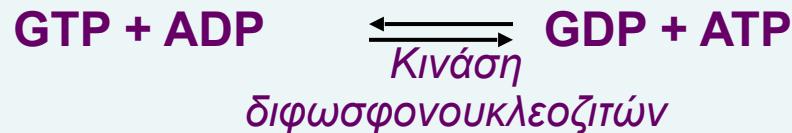
αποχωρούν 2 C & παράγονται 2 NADH (μεταφορά 4 e-)



ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΦΩΣΦΟΡΙΚΟΥ ΔΕΣΜΟΥ ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ (GTP/ATP)



Τα GTP και ATP μπορούν να αλληλομετατραπούν :



Η παραγωγή του GTP είναι ακόμη μία αντίδραση φωσφορυλίωσης σε επίπεδο υποστρώματος

**ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ
ΣΥΝΘΕΣΗΣ GTP**



(1) Μία ($-PO_3^{2-}$) ομάδα αντικαθιστά το CoA στο ηλεκτρικό

(2) Το ένζυμο φωσφορυλιώνεται και το ηλεκτρικό απελευθερώνεται

(3) Η ($-PO_3^{2-}$) ομάδα μεταφέρεται από το ένζυμο στο GDP

ΣΥΜΠΥΚΝΩΣΗ

ΙΣΟΜΕΡΕΙΩΣΗ

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΑΠΟΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗ

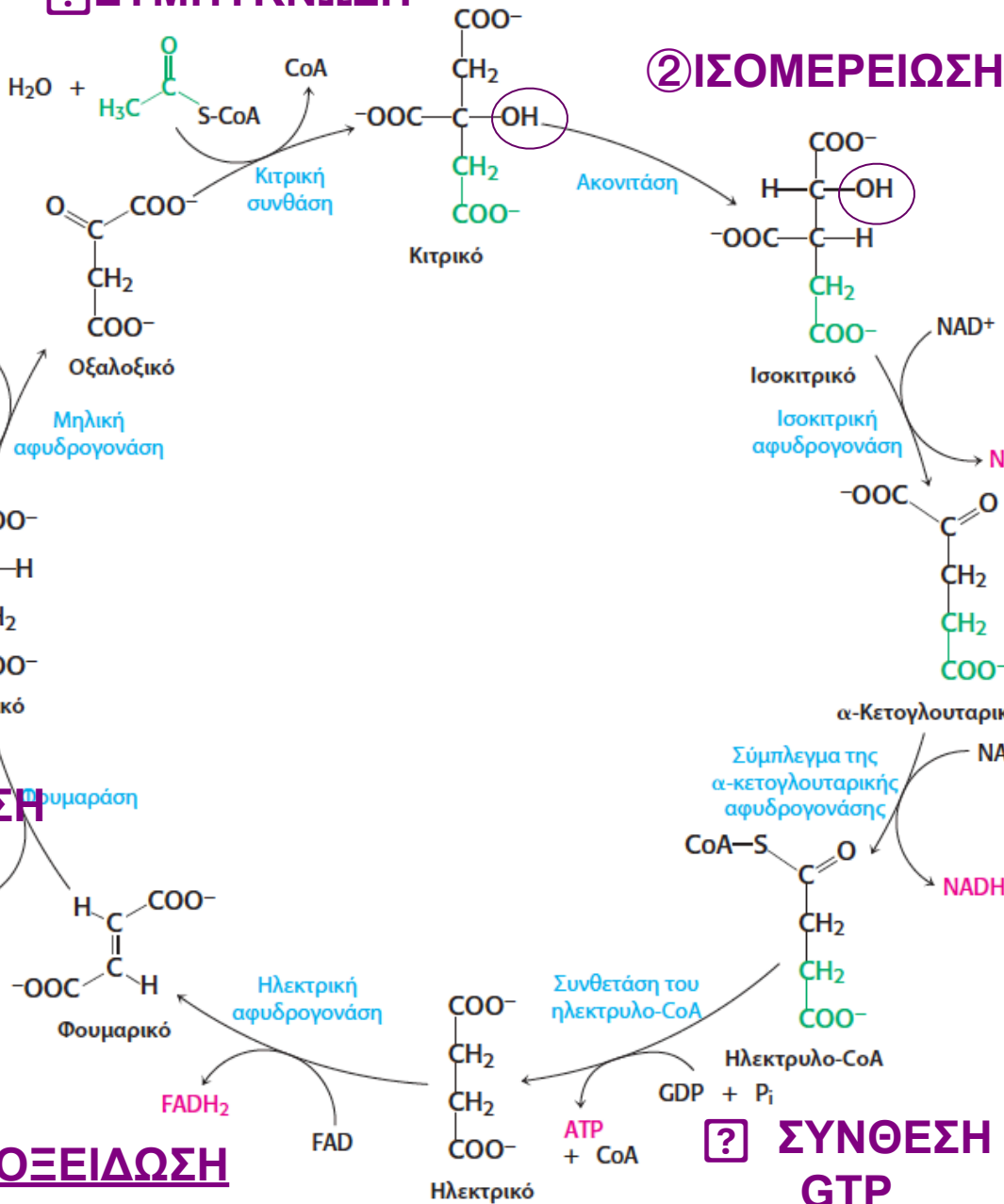
ΟΞΕΙΔΩΣΗ

ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗ ΑΠΟΚΑΡΒΟΞΥΛΙΩΣΗ

ΣΥΝΘΕΣΗ GTP

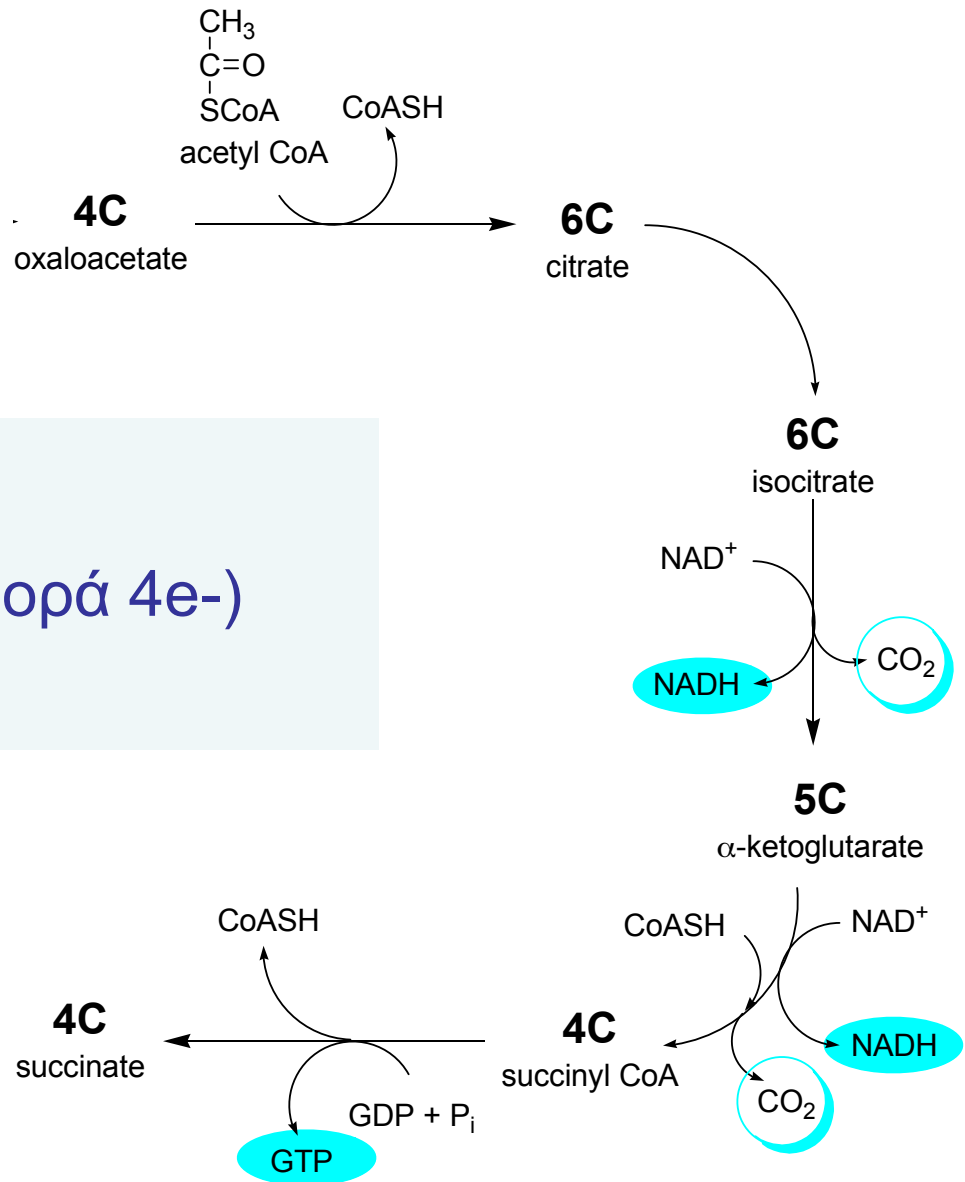
ΟΞΕΙΔΩΣΗ



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

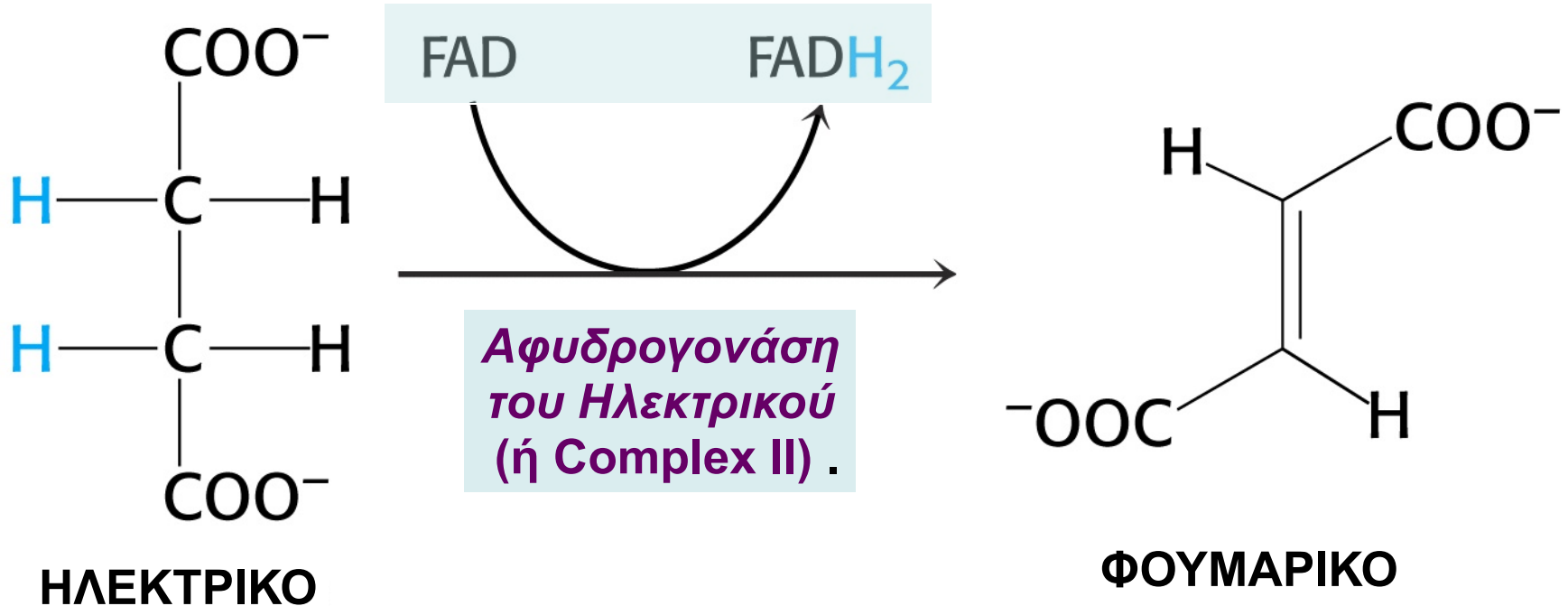
Μεχρι στιγμής :

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





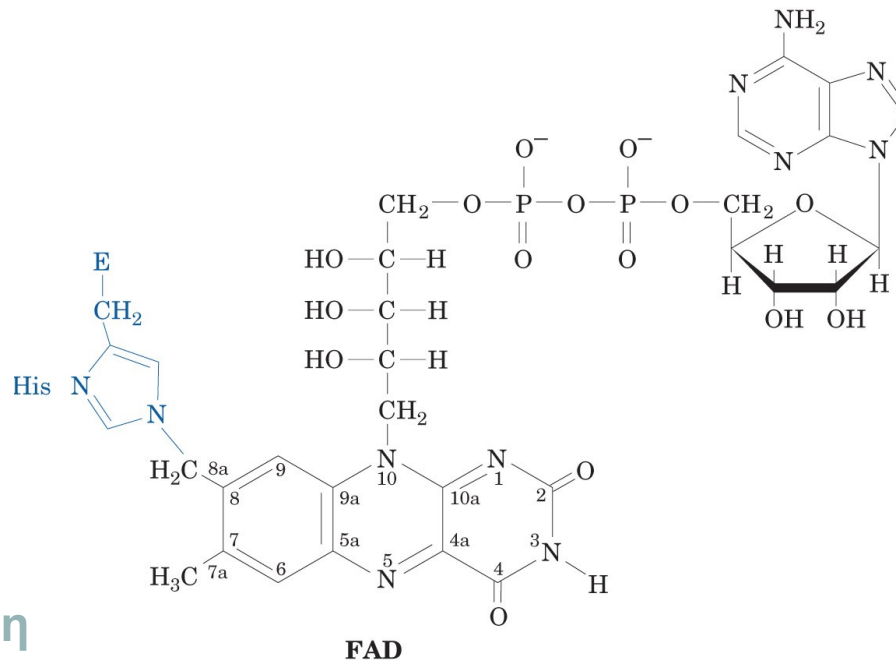
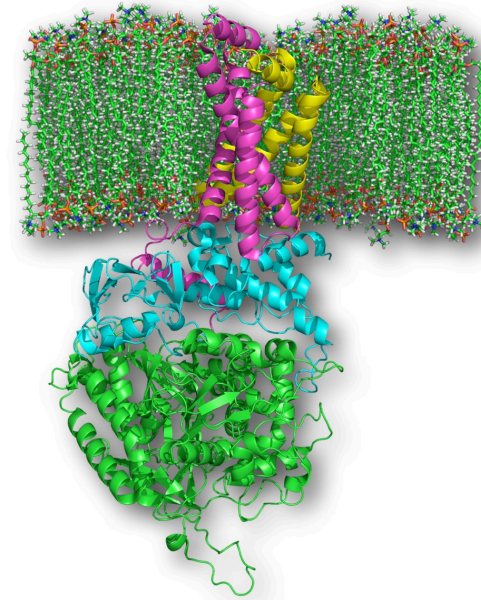
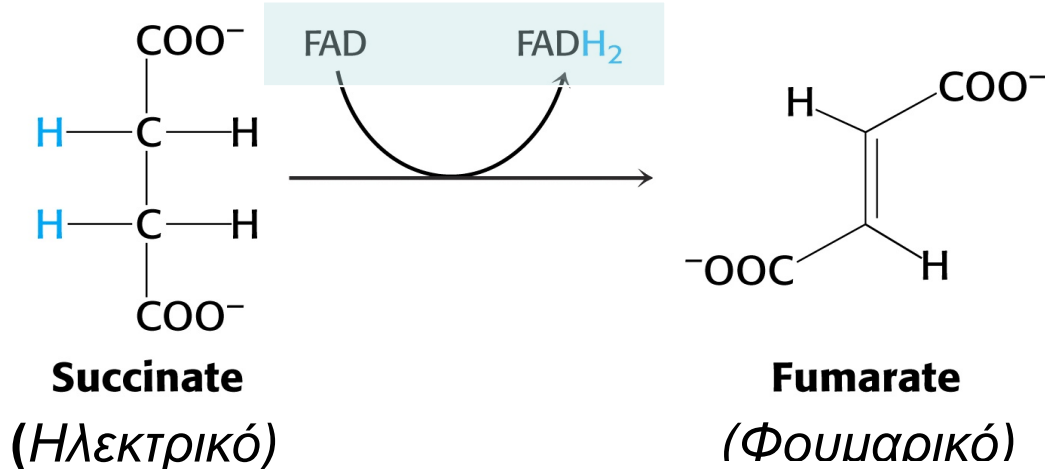
ΟΞΕΙΔΩΣΗ ΗΛΕΚΤΡΙΚΟΥ ΠΡΟΣ ΦΟΥΜΑΡΙΚΟ



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)

- Η αφυδρογονάση του ηλεκτρικού είναι μία πρωτεΐνη (Fe-S), όπως και η ακονιτάση



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

- Το FAD είναι ομοιολογικά προσδεμένο στην αφυδρογονάση

ΜΗΛΟΝΙΚΟ : ΣΥΝΑΓΩΝΙΣΤΙΚΟΣ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΙΚΗΣ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗΣ

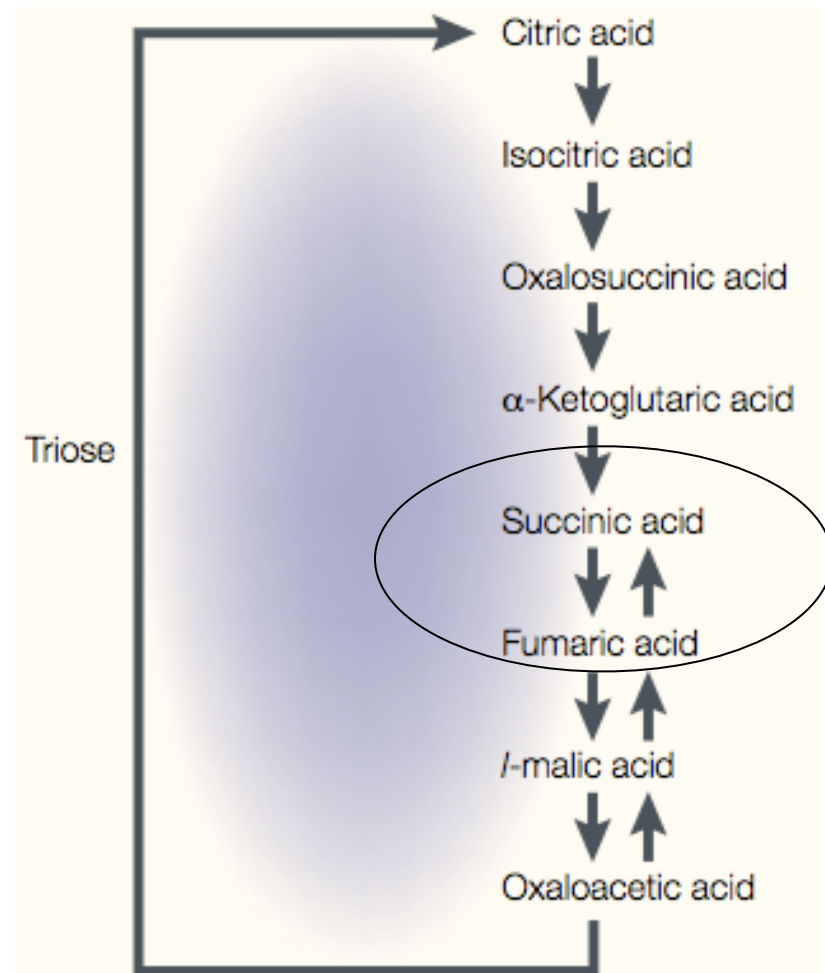
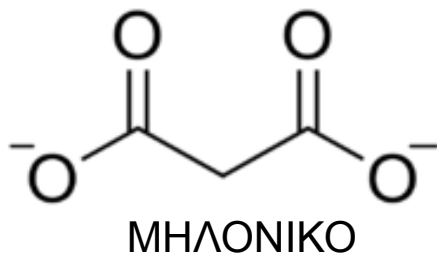
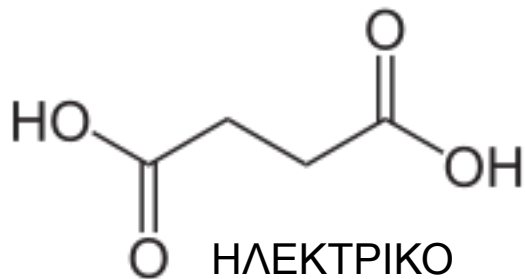
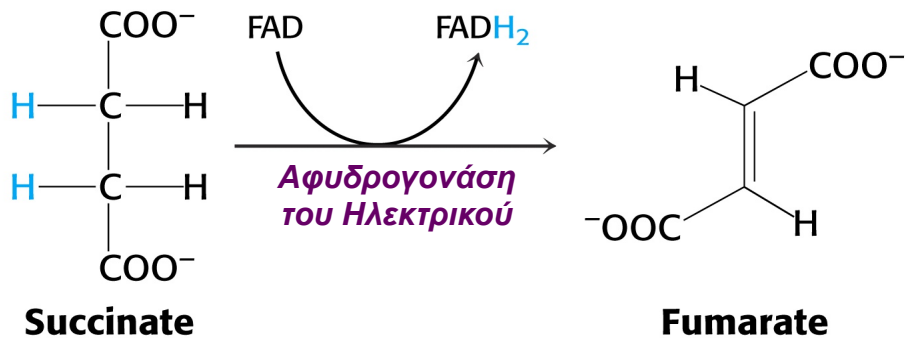


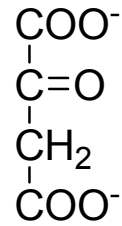
Figure 3 | The citric acid cycle, formulated by Krebs and Johnson⁶ in 1937.

8. ΟΞΕΙΔΩΣΗ

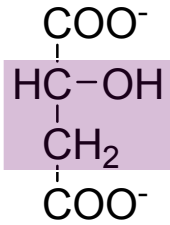
NAD⁺

NADH

*malate
dehydrogenase*



oxaloacetate

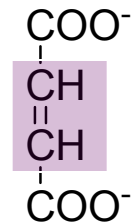


malate

fumarase

H₂O

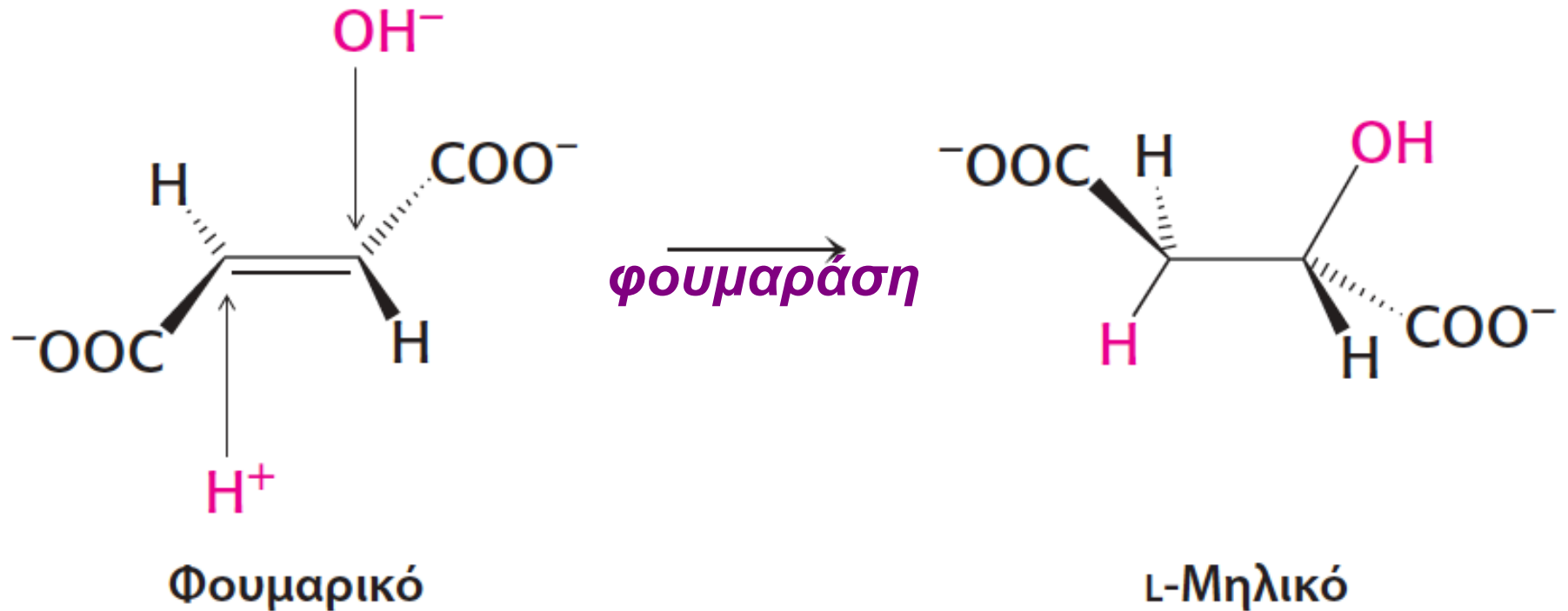
7. ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ



fumarate

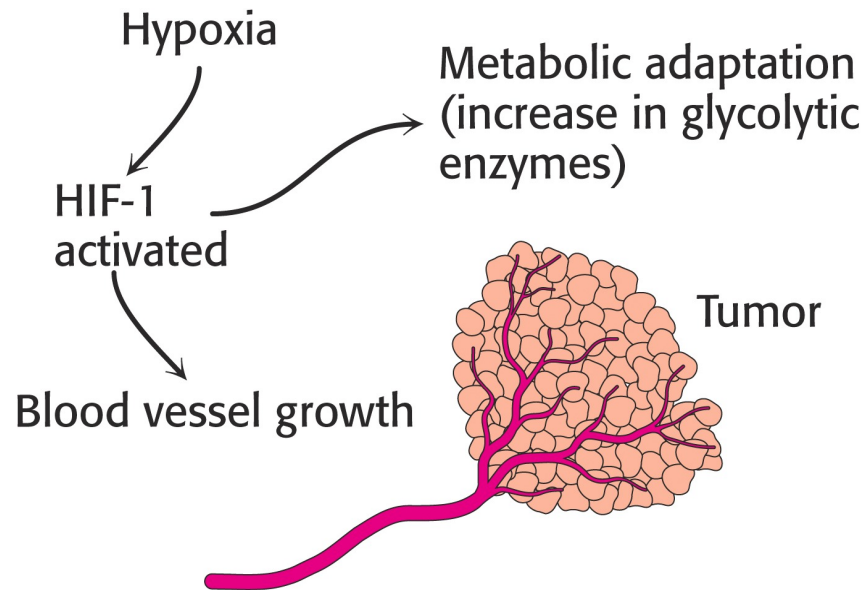
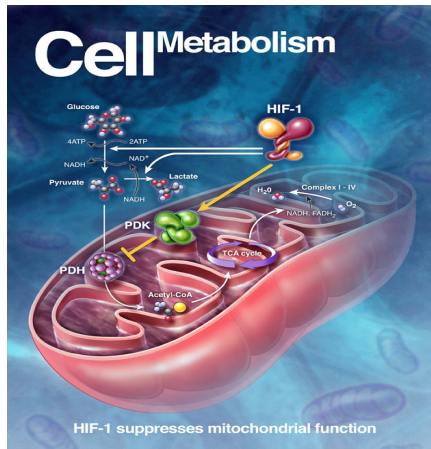
Οι επόμενες
2 αντιδράσεις
αποσκοπούν στην
αναγέννηση
του οξαλοξικού

7. ΕΝΥΔΑΤΩΣΗ φουμαρικού πρὸς μηλικό

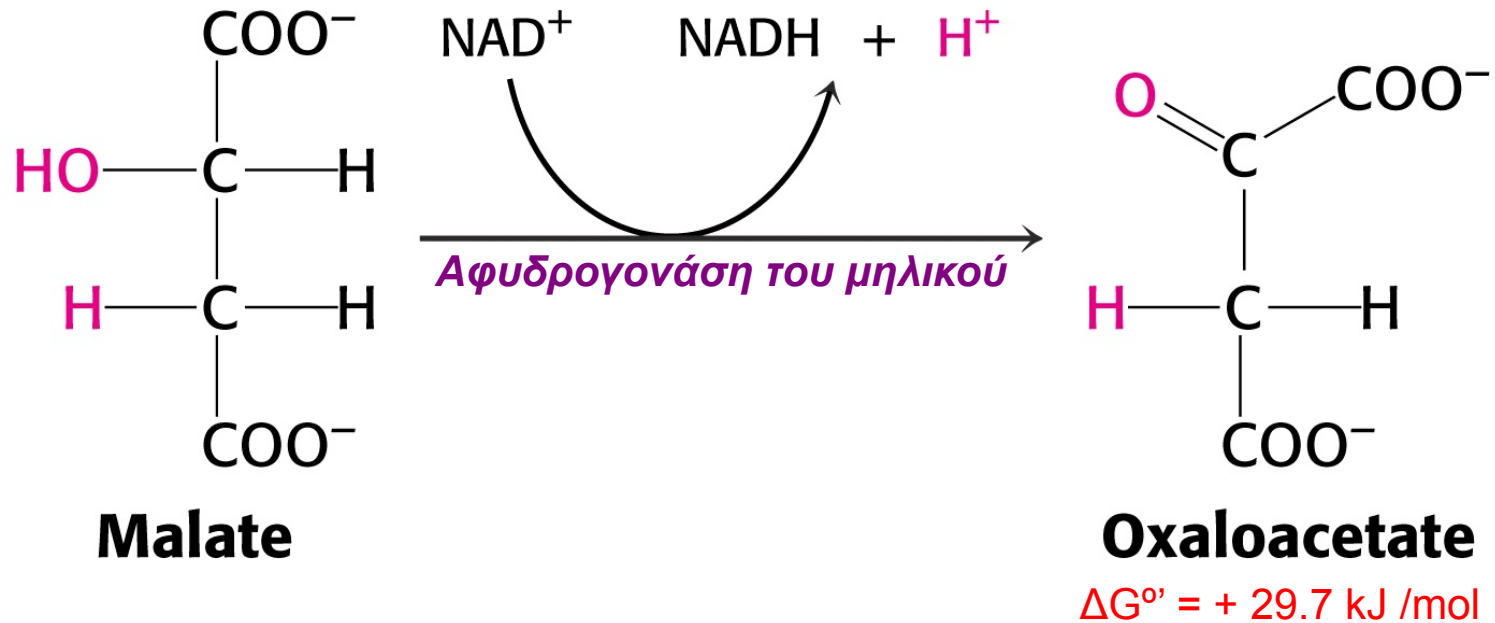


Ο καρκίνος αποτελεί και μία μεταβολική ασθένεια

- 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

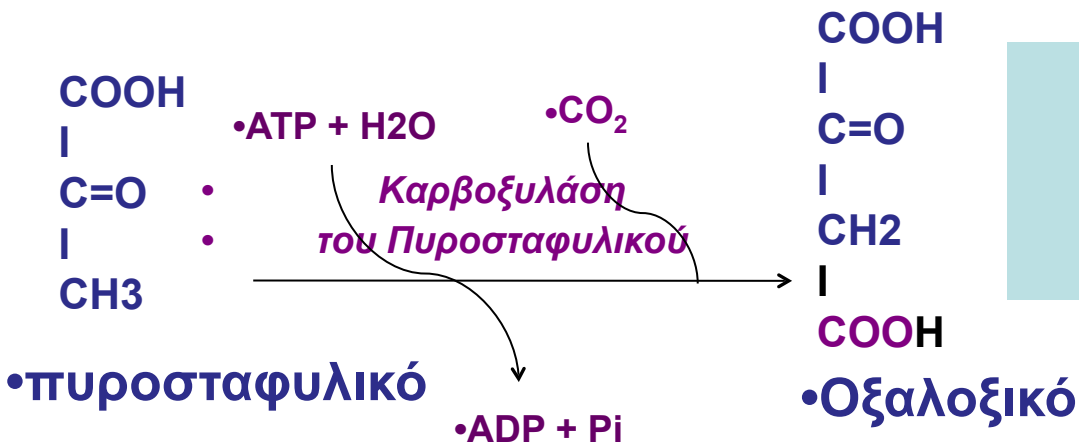
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΤΥΧΗ του ΟΞΑΛΟΞΙΚΟΥ (1)

Το οξαλοξικό (*εκτός από τον κύκλο Krebs*) χρησιμοποιείται και :

- τη βιοσύνθεση των αμινοξέων,
- τη γλυκονεογένεση.

•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

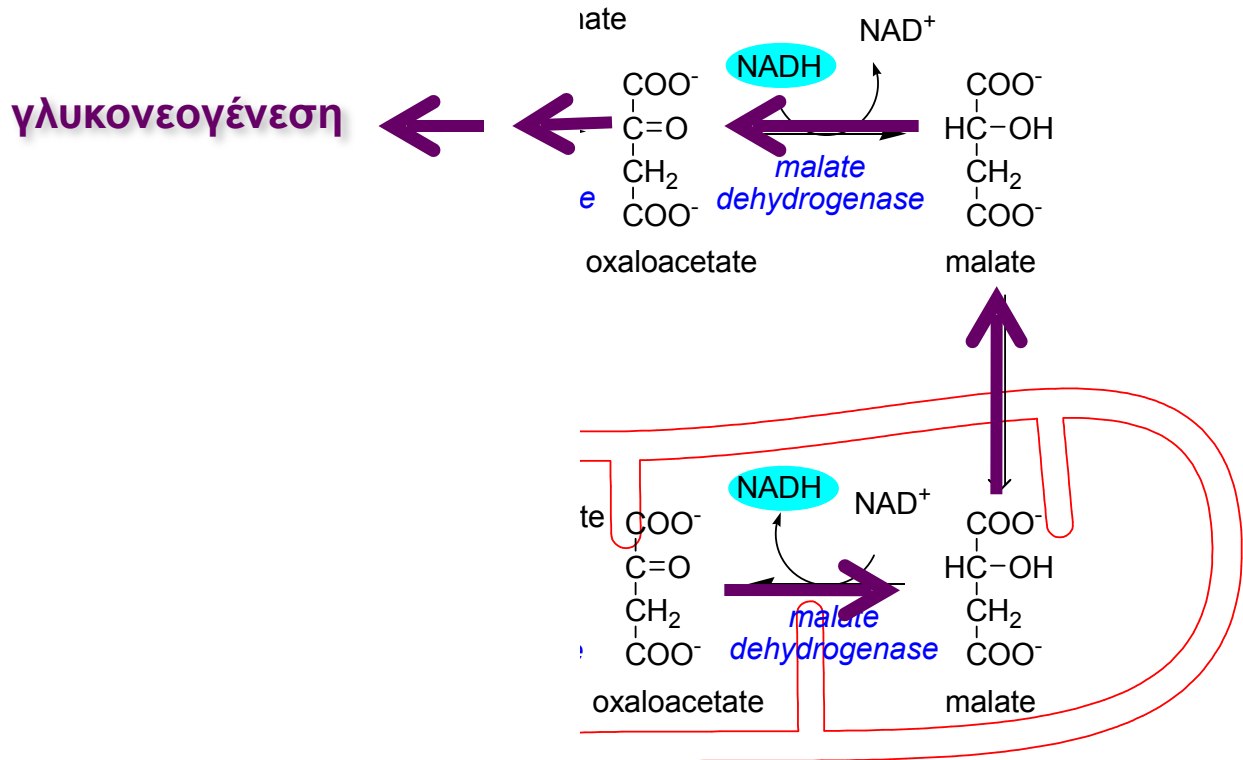
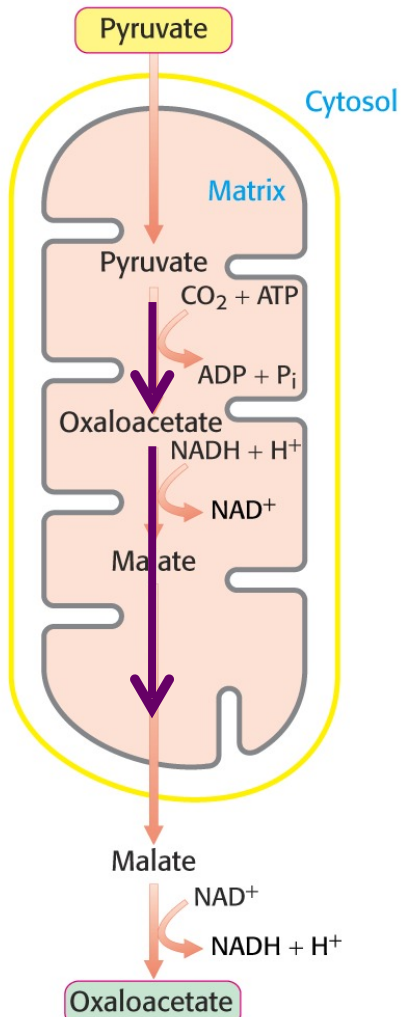


Η συσσώρευση του Ακετυλο-CoA ενεργοποιεί την καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού και έχουμε σύνθεση οξαλοξικού για τον κ.Krebs

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΤΥΧΗ του ΟΞΑΛΟΞΙΚΟΥ (2)

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

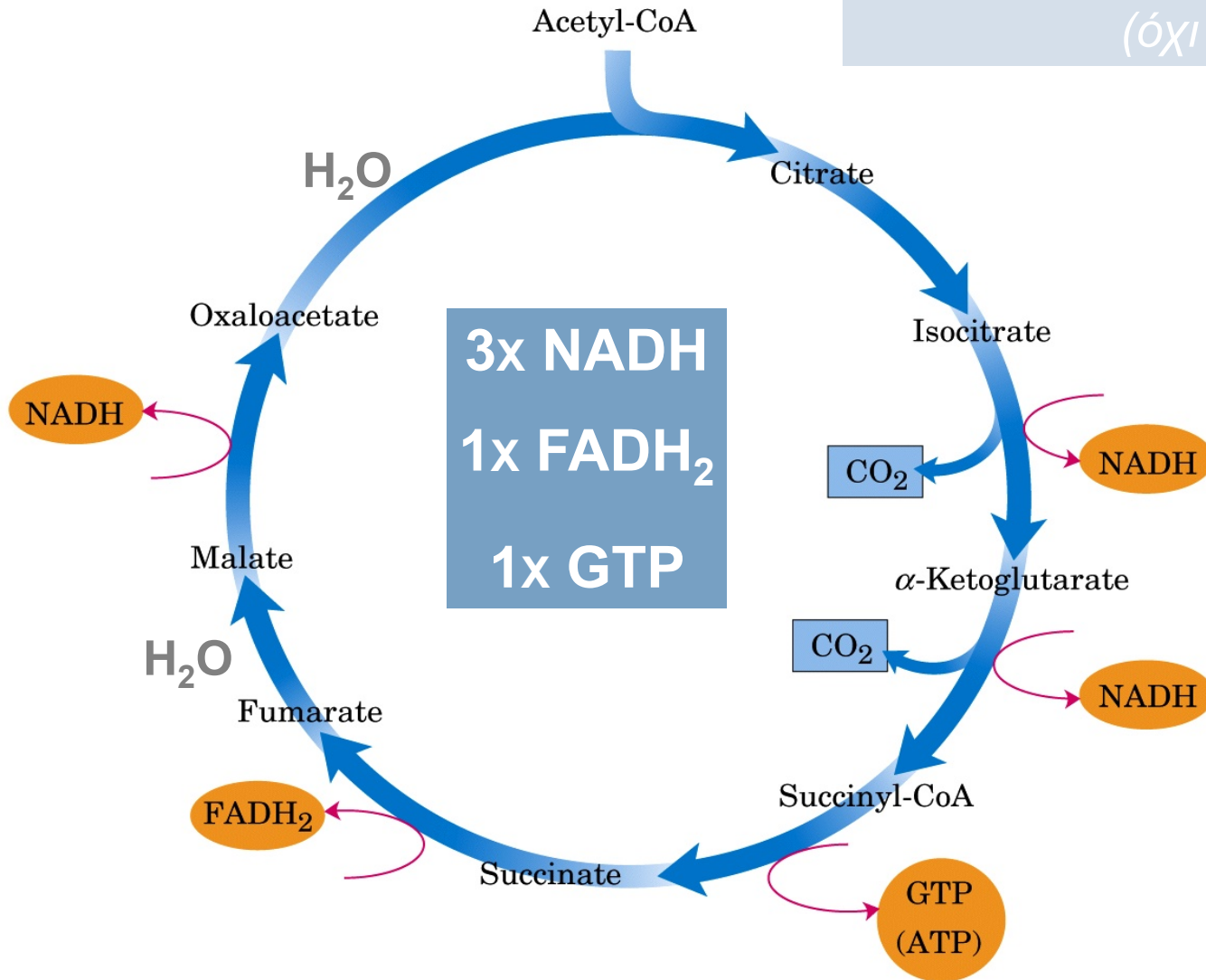
• Το οξαλοξικό εξέρχεται από τα μιτοχόνδρια αφού αναχθεί σε μηλικό.



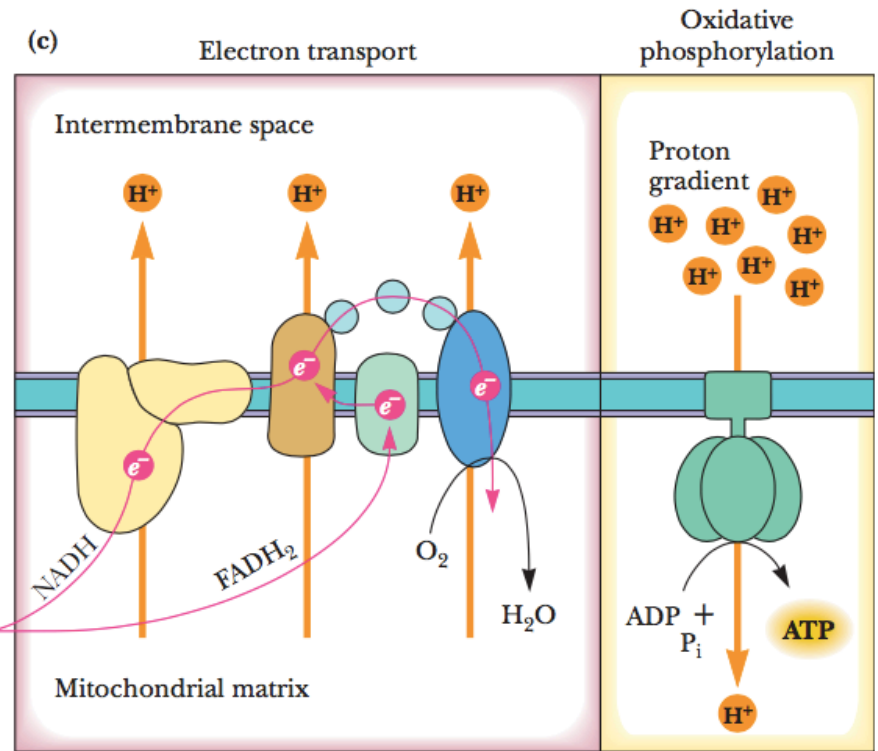
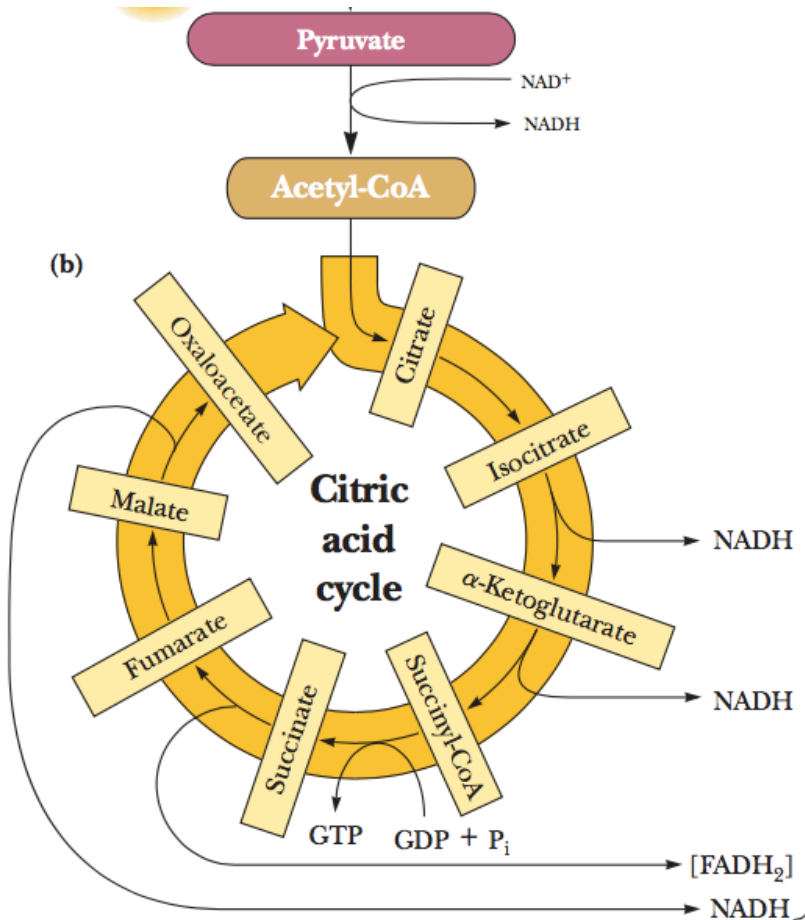
- Όταν η ενέργεια είναι χαμηλή, το οξαλοξικό καταναλώνεται στον κύκλο του Krebs (παρόμοια, όταν έχουμε συσσώρευση acetyl-CoA)

ΑΠΟΔΟΣΗ ΚΥΚΛΟΥ KREBS

2C εισέρχονται (Acetyl-CoA)
2C εξέρχονται ως CO₂
(όχι τα ίδια).



ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ - ΚΥΚΛΟΣ KREBS



Τα e^- από το acetyl-CoA μεταφέρονται στα NAD^+ και FAD , τα οποία ανάγονται προς NADH και FADH_2

ΠΙΝΑΚΑΣ 19.1

Τα ένζυμα και οι αντιδράσεις του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος

Αντίδραση	Ένζυμο	$\Delta G^{\circ'}$ (kJ/mol)	ΔG (kJ/mol)
1. Ακέτυλο-CoA + οξαλοξικό + H ₂ O \rightleftharpoons CoASH + κιτρικό	Συνθάση του κιτρικού	-31,4	-53,9
2. Κιτρικό \rightleftharpoons ισοκιτρικό	Ακονιτάση	+6,7	+0,8
3. Ισοκιτρικό + NAD ⁺ \rightleftharpoons α-κετογλουταρικό + NADH + CO ₂	Αφυδρογονάση του ισοκιτρικού	-8,4	-17,5
4. α-κετογλουταρικό + CoASH + NAD ⁺ \rightleftharpoons ηλεκτρυλο-CoA + NADH + CO ₂	Σύμπλεγμα αφυδρογονάσης του α-κετογλουταρικού	-30	-43,9
5. Ηλεκτρυλο-CoA + GDP + Pi \rightleftharpoons ηλεκτρικό + GTP + CoASH	Συνθετάση του ηλεκτρυλο-CoA	-3,3	~0
6. Ηλεκτρικό + [FAD] \rightleftharpoons φουμαρικό + [FADH ₂]	Αφυδρογονάση του ηλεκτρικού	+0,4	≠0
7. Φουμαρικό + H ₂ O \rightleftharpoons L-μηνλικό	Φουμαράση	-3,8	~0
8. L-μηνλικό + NAD ⁺ \rightleftharpoons οξαλοξικό + NADH + H ⁺	Αφυδρογονάση του μηνλικού	+29,7	~0

Τιμές ΔG από Newsholme, E.A., and Leech, A.R., 1983. *Biochemistry for the Medical Sciences*. New York: Wiley

Copyright © 2019 Utopia Publishing

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΚREBS

3 σημεία ελέγχου

Συνθάση κιτρικού,

Αφυδρογόναση ισοκιτρικού και
Αφυδρογόναση α-κετο-γλουταρικού

- **ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ** από σημα ΧΑΜΗΛ/ ενεργειακης Κατάστασης κυττάρου

↑ [NAD+] και ↑ [ADP]

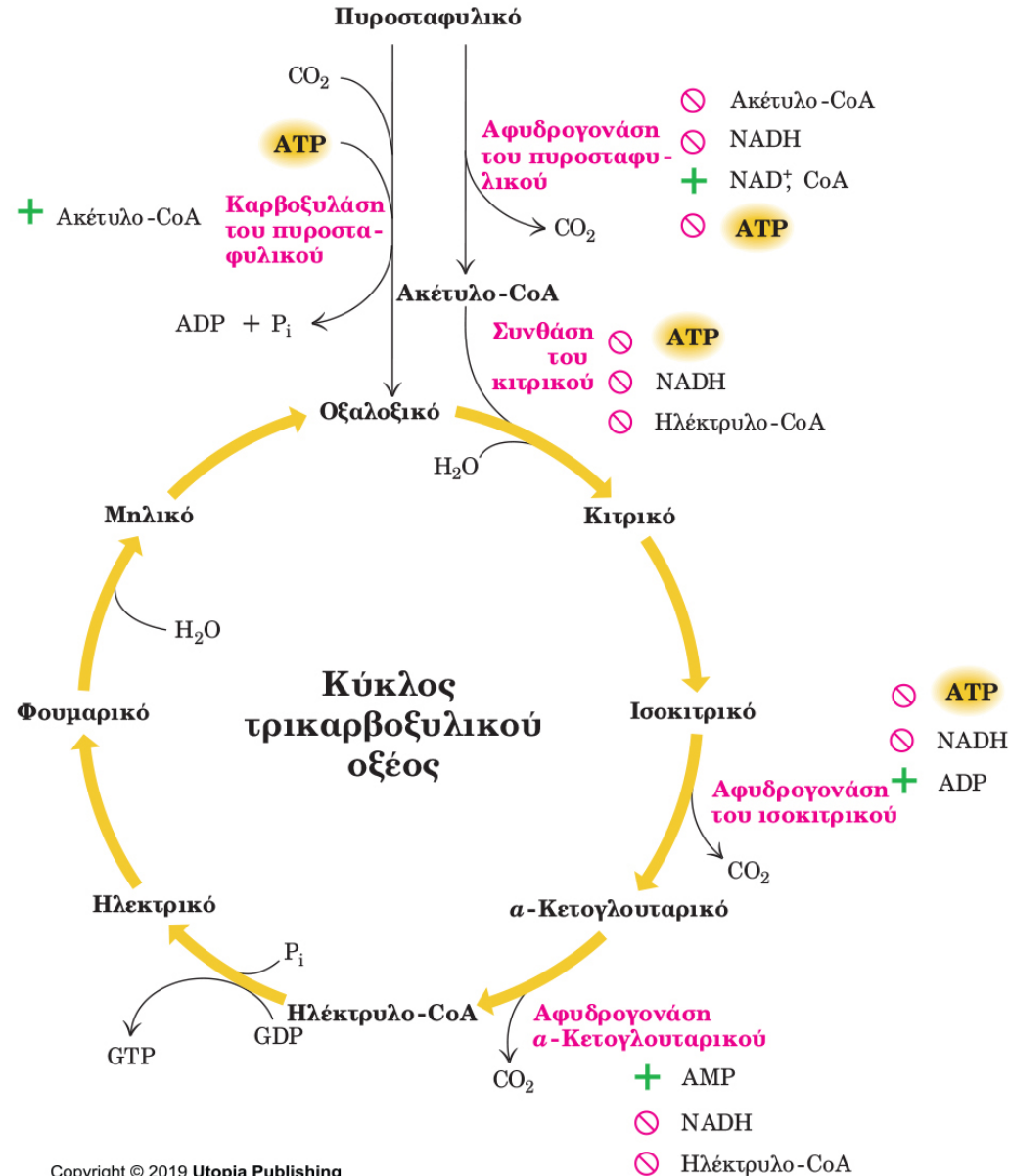
ΑΛΛΟΣΤΕΡΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ

- **ΑΝΑΣΤΟΛΗ** από σημα ΥΨΗΛΗΣ Ενεργειακης κατάστασης κυττάρου

↑ [NADH] και ↑ [ATP]

ΑΛΛΟΣΤΕΡΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ

- Αναστολή απο προϊόν και συναγωνιστική αναστολή απο προϊόντc



ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ KREBS

- **ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ** από σηµα ΧΑΜΗΛΗΣ ενεργειακής Κατάστασης κυττάρου

⬆ **[NAD⁺]** και ⬆ **[ADP]**

- αλλοστερική ρυθµιση

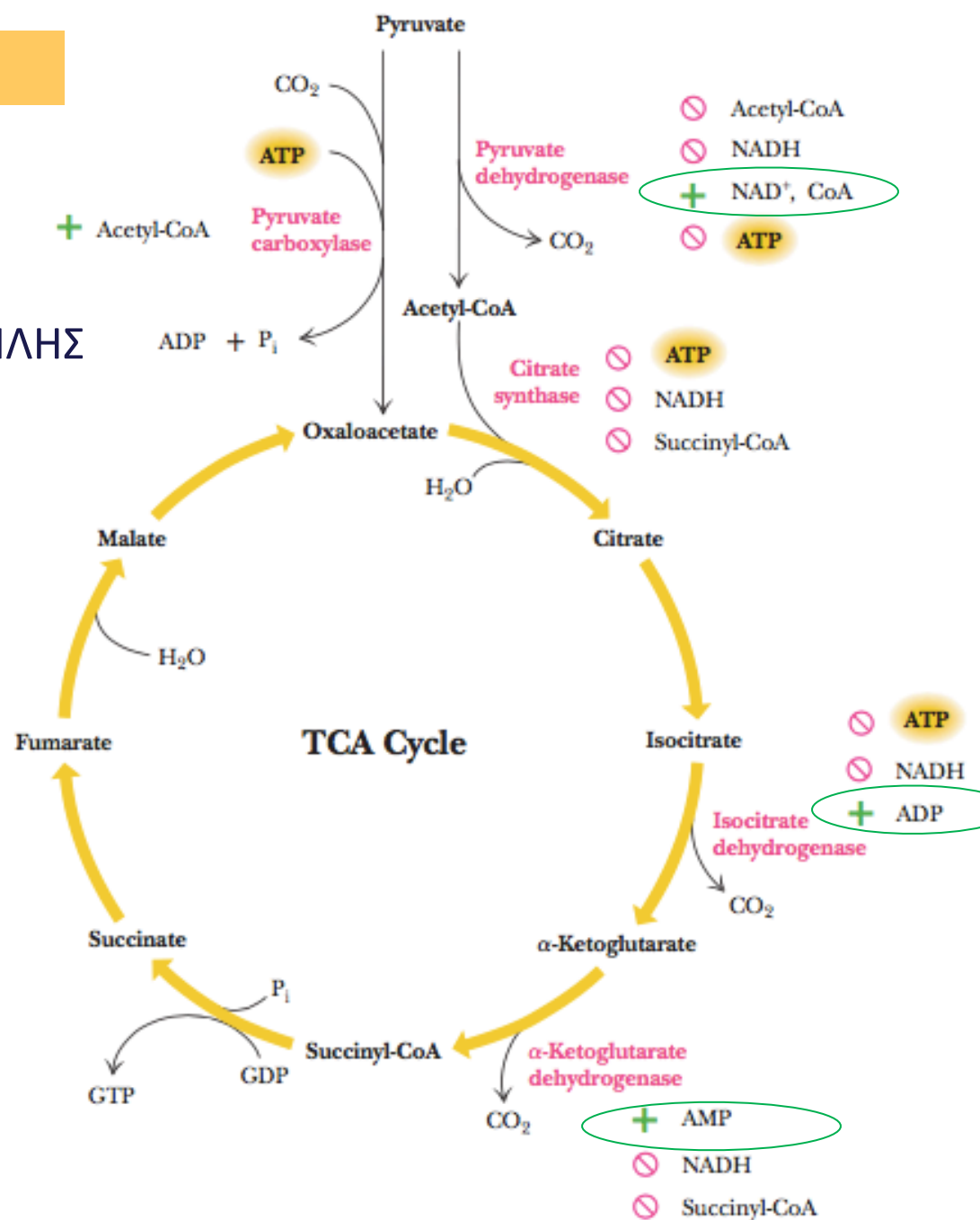


FIGURE 19.18 Regulation of the TCA cycle.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΚREBS

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

↑ [NADH] και ↑ [ATP]

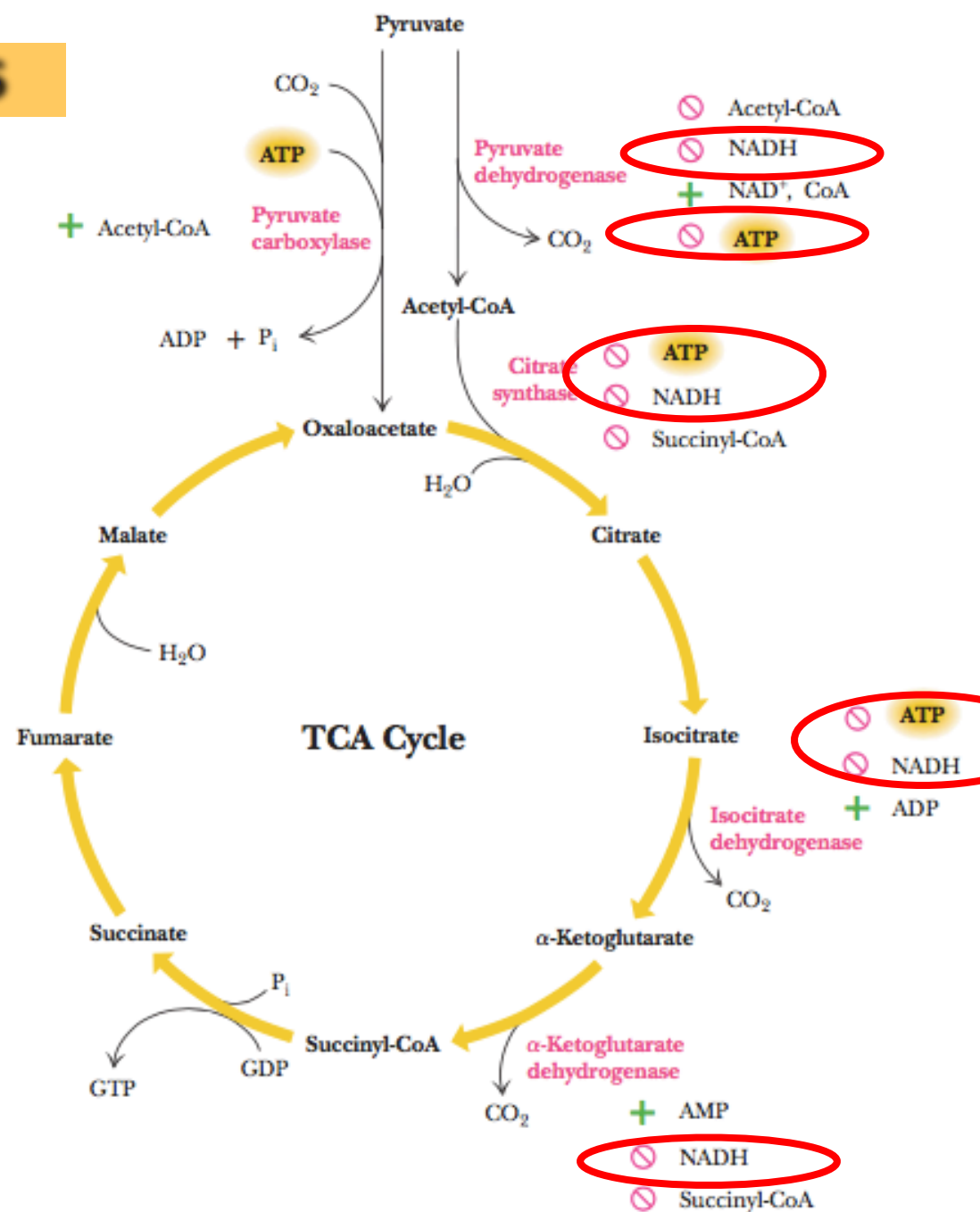


FIGURE 19.18 Regulation of the TCA cycle.

ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ KREBS

- Αναστολή από προϊόν και συναγωνιστική αναστολή από προϊόντα (ηλεκτρυλο-CoA)

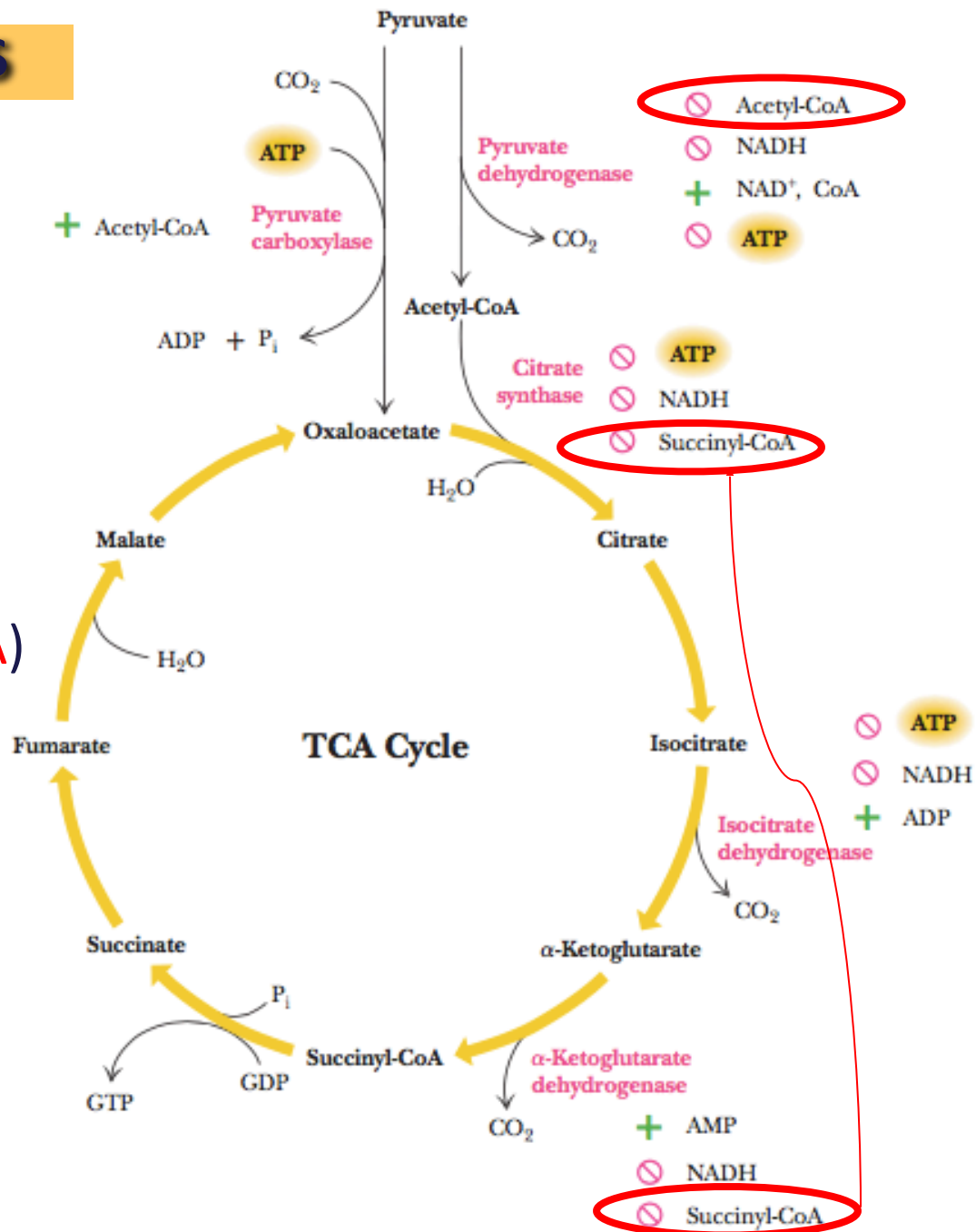


FIGURE 19.18 Regulation of the TCA cycle.

Ρύθμιση της ΣΥΝΘΑΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΤΡΙΚΟΥ

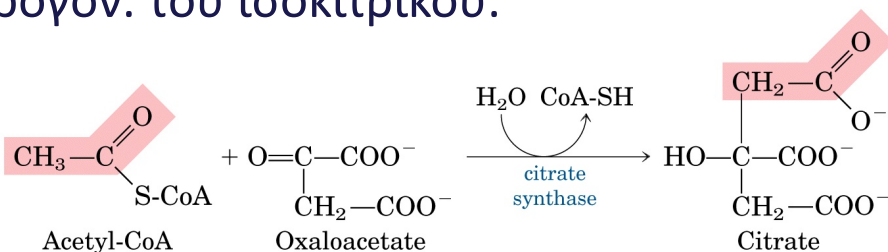
Ενεργοποίηση της συνθάσης με :

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

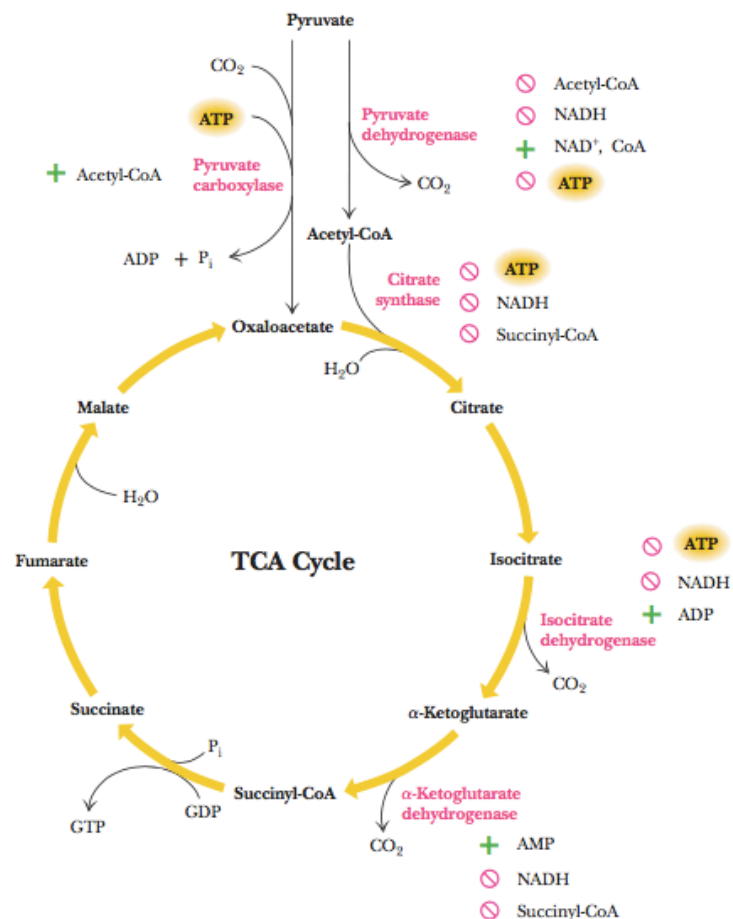


Το NADH αποτελεί και αλλοστερικό αναστολέα της σύνθασης.

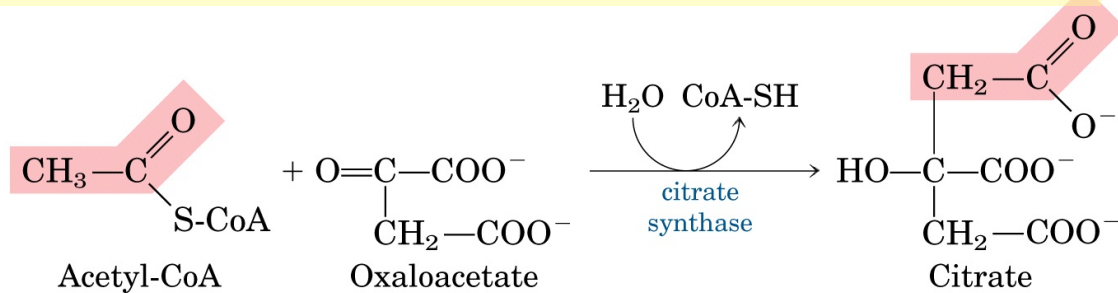
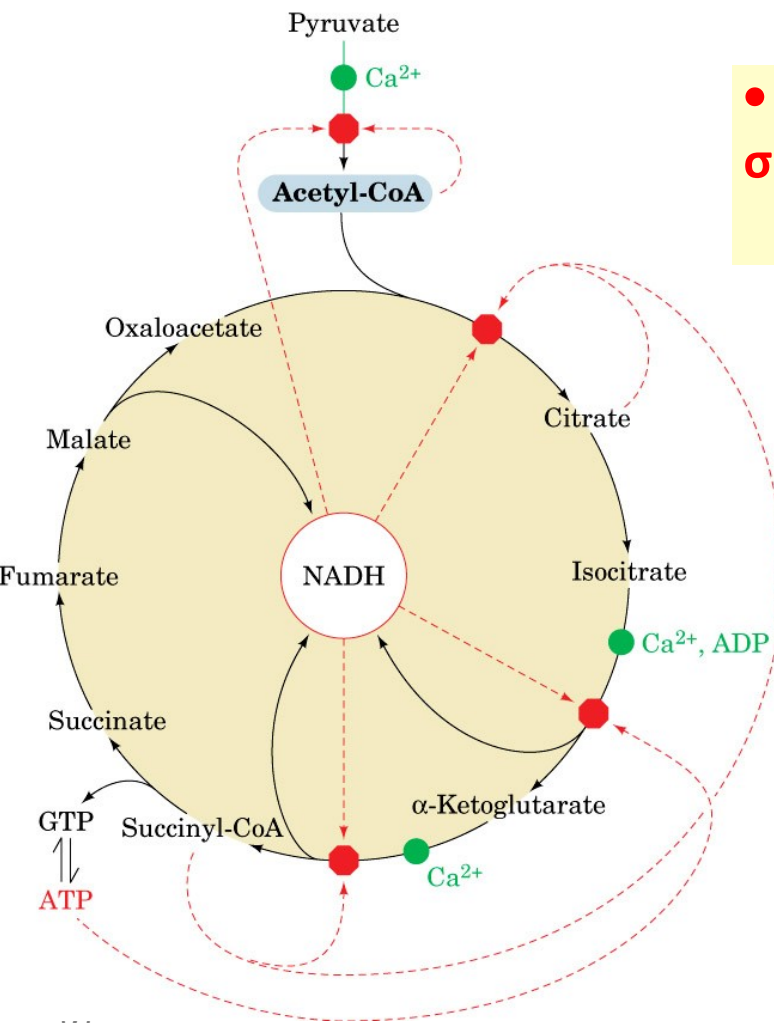
β) Απομάκρυνση του κιτρικού (προϊόντος), λόγω της δράσης της αφυδρογον. του ισοκιτρικού.



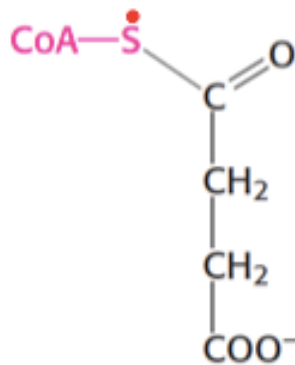
$$\Delta G'^{\circ} = -32.2 \text{ kJ/mol}$$



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

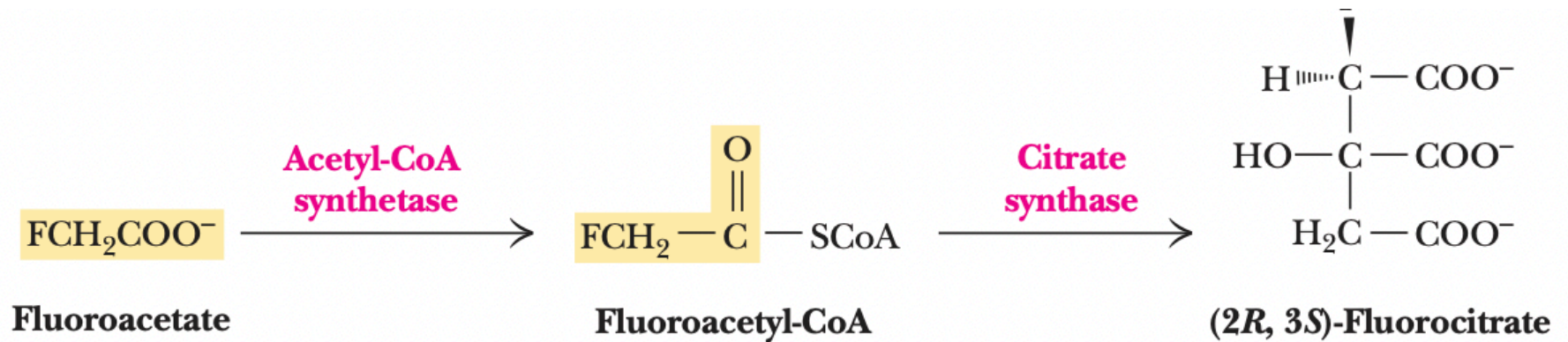


$$\Delta G'^{\circ} = -32.2 \text{ kJ/mol}$$



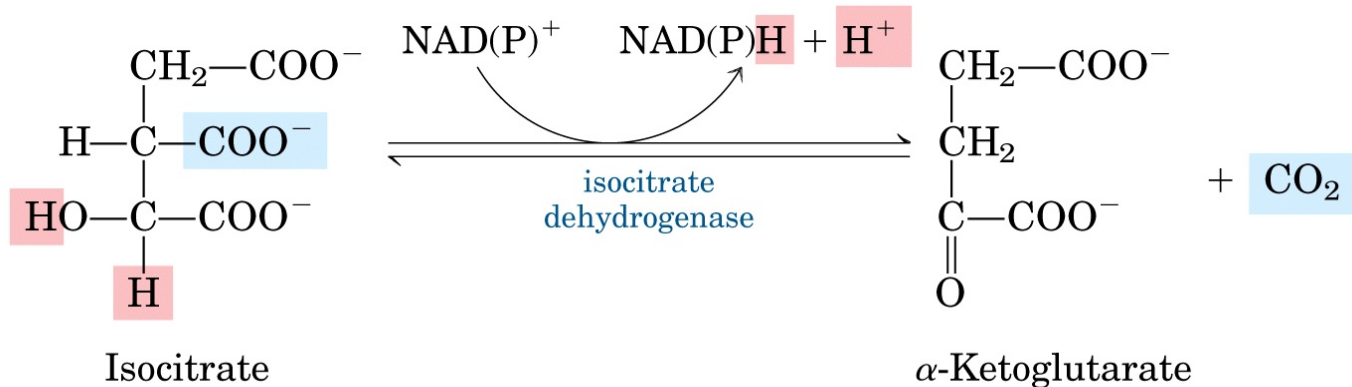
Το NADH αποτελεί αλλοαστερικό αναστολέα τη

Ρύθμιση της ΣΥΝΘΑΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΤΡΙΚΟΥ

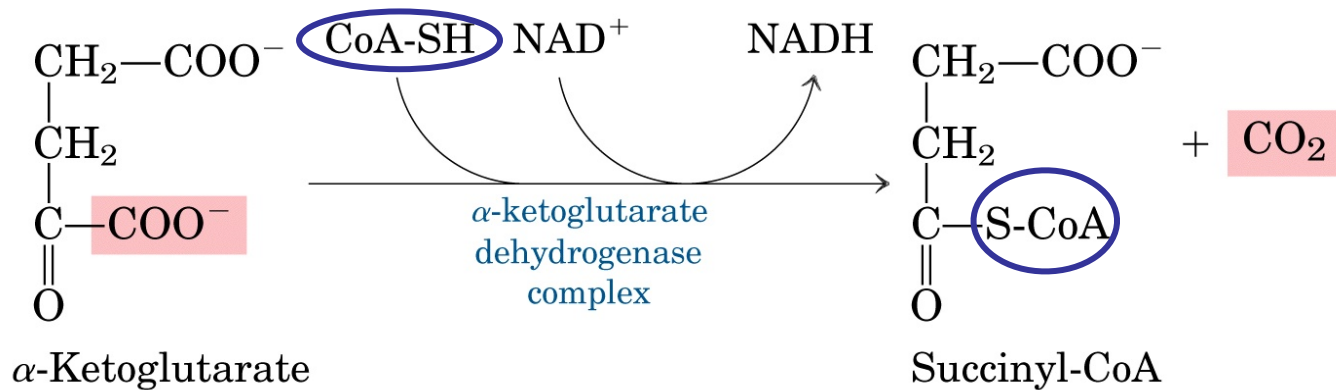


Το φθοροξικό θεωρείται αναστολέας της συνθασης που δρα έως “Δούρειοςίππος” δίνοντας φθορο-κιτρικό

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



$$\Delta G'^{\circ} = -20.9 \text{ kJ/mol}$$



$$\Delta G'^{\circ} = -33.5 \text{ kJ/mol}$$

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

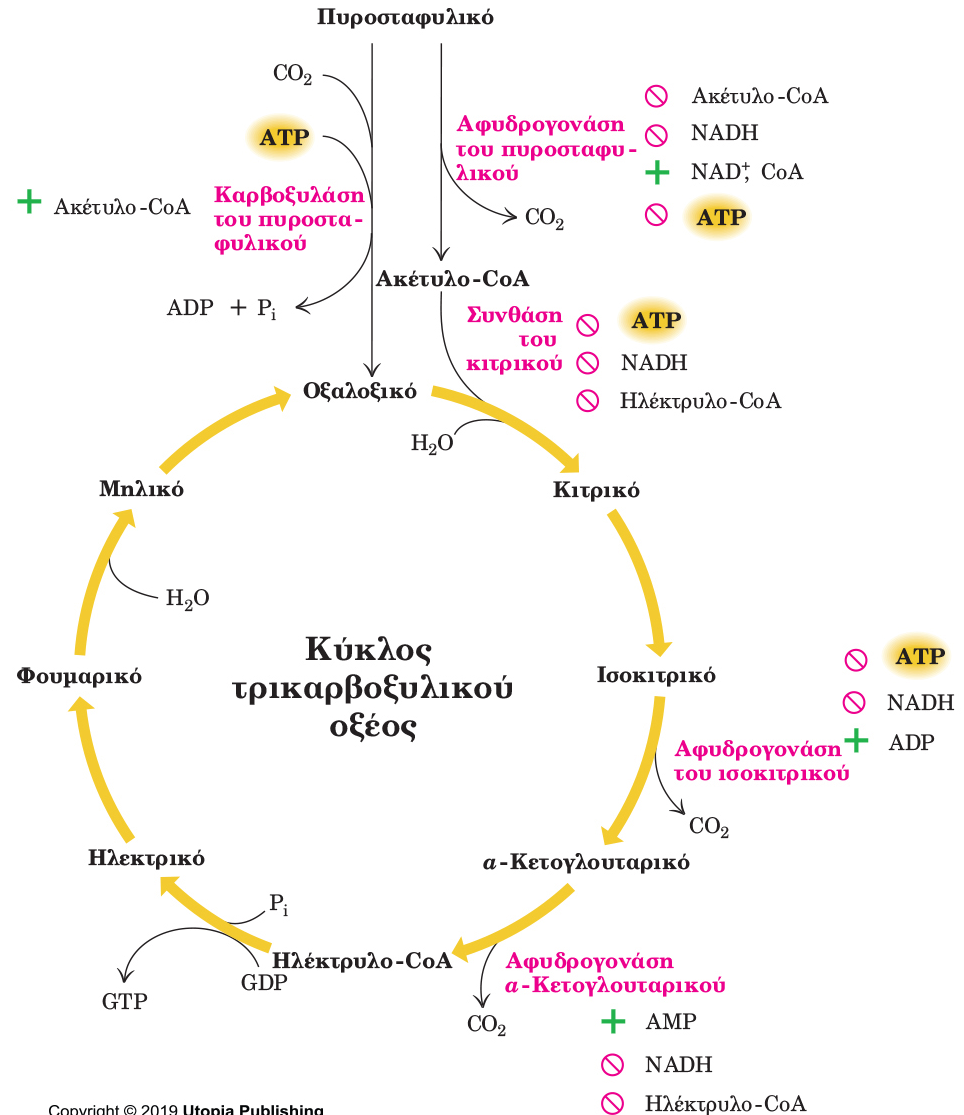
A) Ενεργοποίηση :

- [ADP], [AMP], αλλοστ.ενεργοποιητής μειώνει την Km της αφυδρογονάσης για το υπόστρωμα

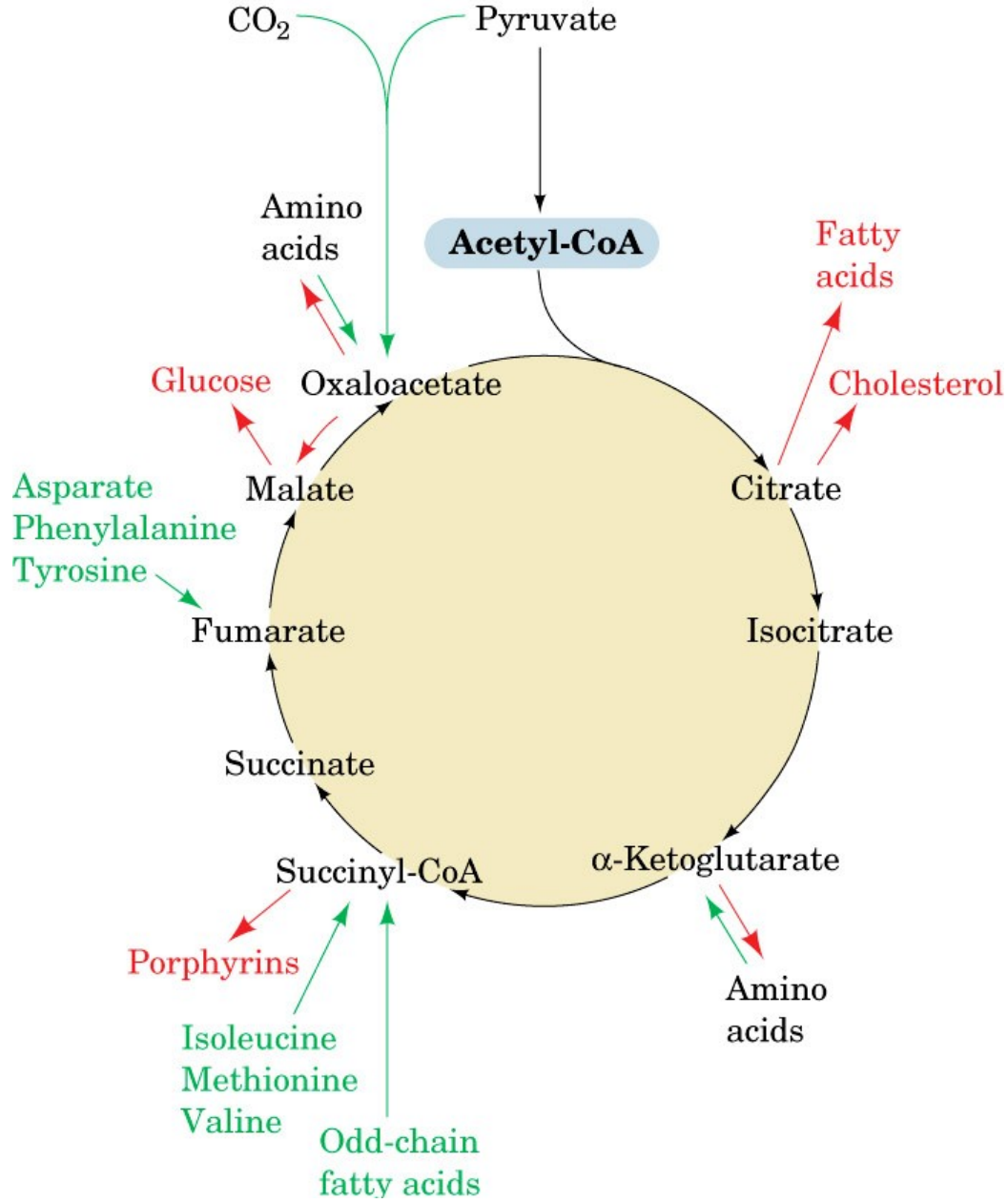
B) Αναστολή από τελικά προϊόντα

- NADH και Ηλεκτρυλο-CoA

(βλ. ομοιότητες με αφυδρ. Πυροσταφυλικού)



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



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 ΝΑDΗ στον κυκλο.**

ΤΟ ΗΠΑΡ

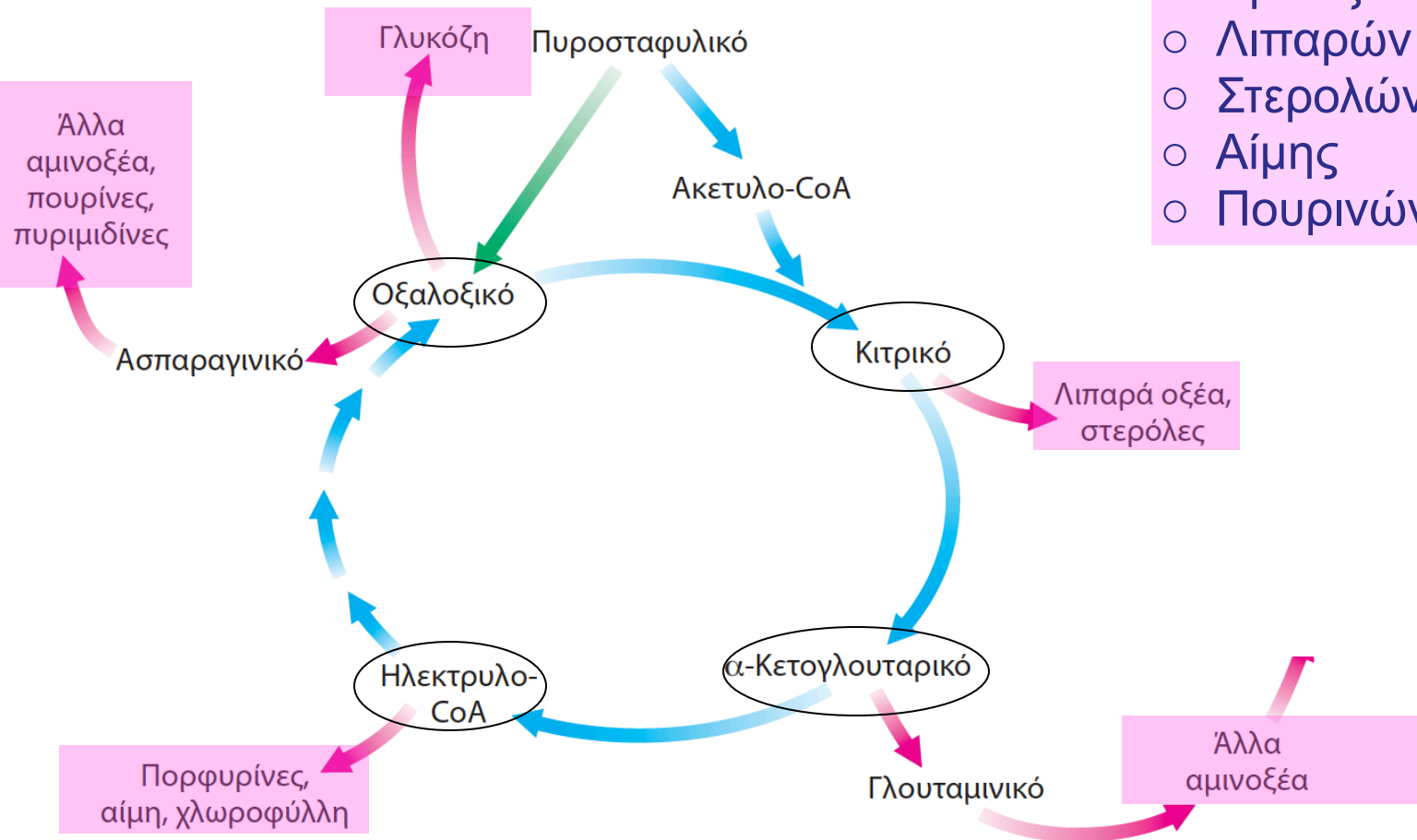
χρησιμοποιεί τον κύκλο του ΚΡΕBS όχι μόνο για
παραγωγή ενέργειας, μέσω σύνδεσης με οξειδωτική φωσφορυλίωση,

ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΓΙΑ

πρόδρομες ενώσεις για **ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΕΙΣ**

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

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



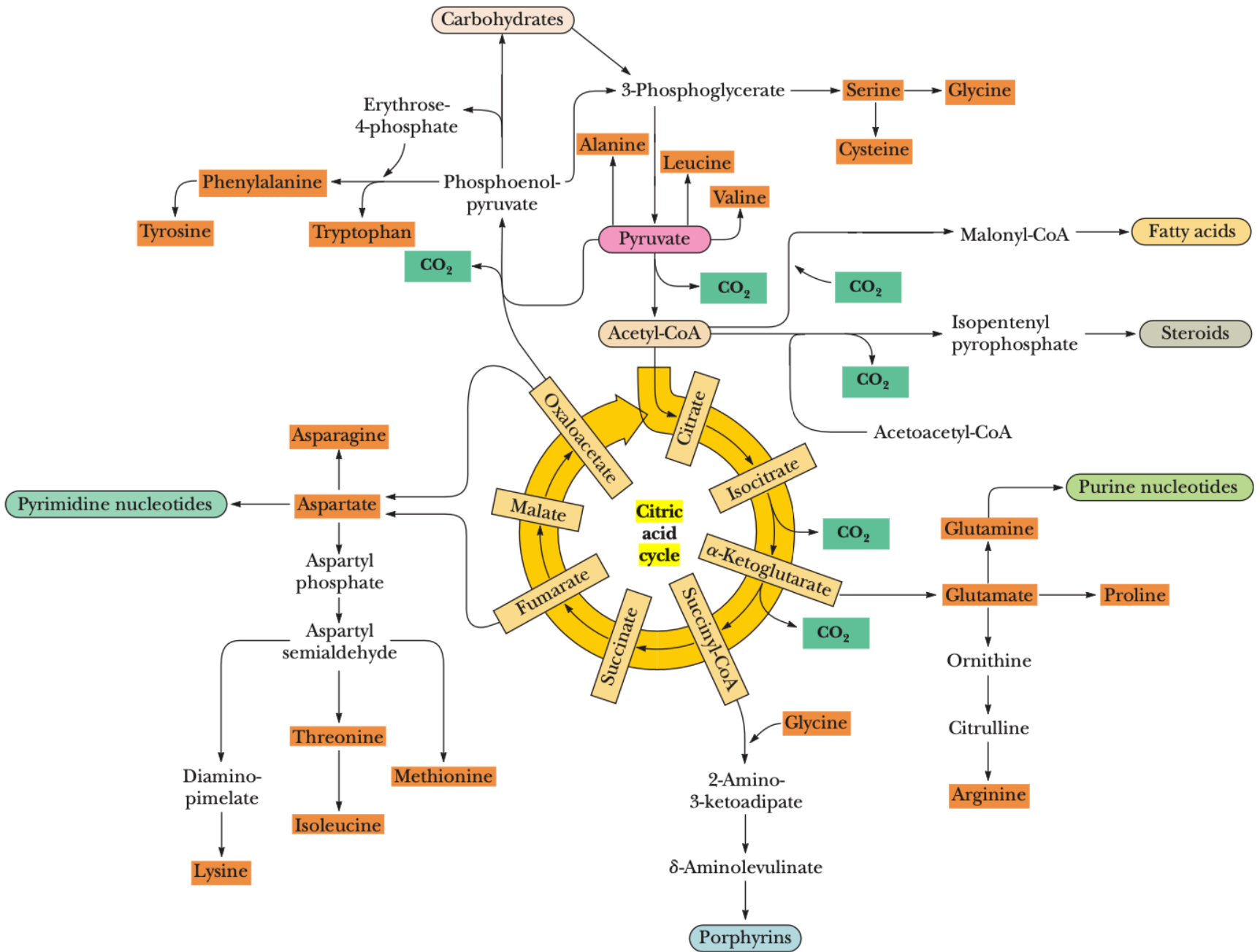


FIGURE 19.16 The TCA cycle provides intermediates for numerous biosynthetic processes in the cell. Amino acids are highlighted in orange.

Η ΑΝΑΠΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ γίνεται κυρίως από αμινοξέα

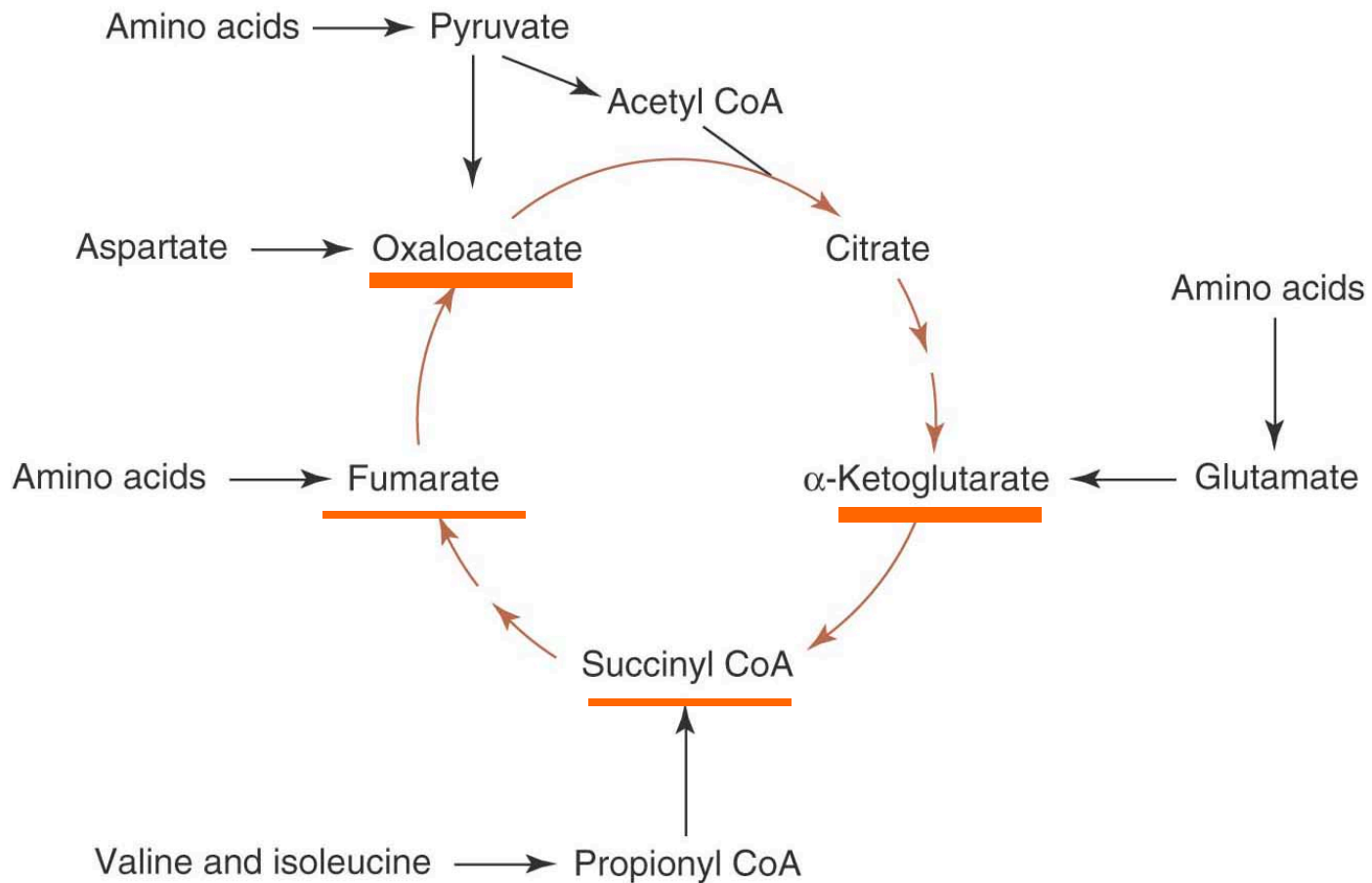
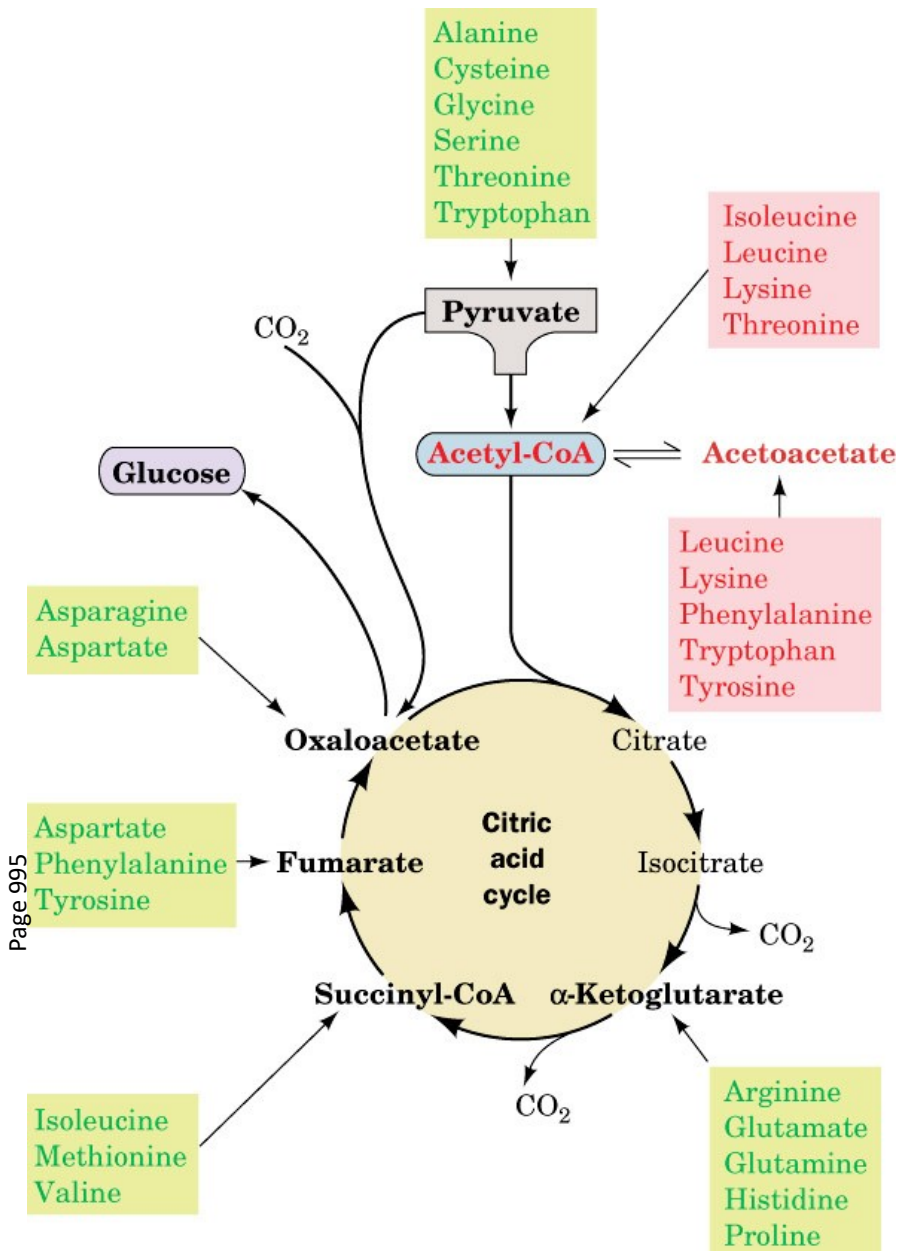


Figure 14.22 Anaplerotic reactions replenish intermediates of the TCA cycles.

Ο καταβολισμός των αμινοξέων τροφοδοτεί τον κ. Krebs



ΚΕΤΟΓΕΝΕΤΙΚΑ αμινοξέα
(μπορούν να μετατραπούν σε *Acetyl-CoA*)

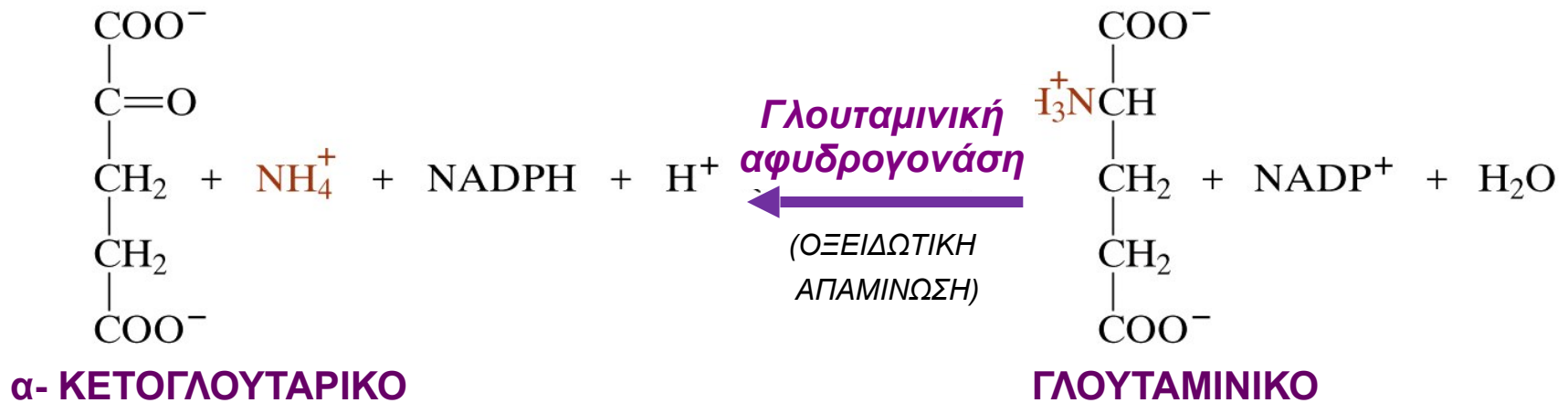
ΓΛΥΚΟΓΕΝΕΤΙΚΑ αμινοξέα

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)

Η ΑΝΑΠΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ
 ΑΠΟ ΑΜΙΝΟΞΕΑ (1)
 ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΑΦΥΔΡΟΓΟΝΑΣΗΣ ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΟΥ

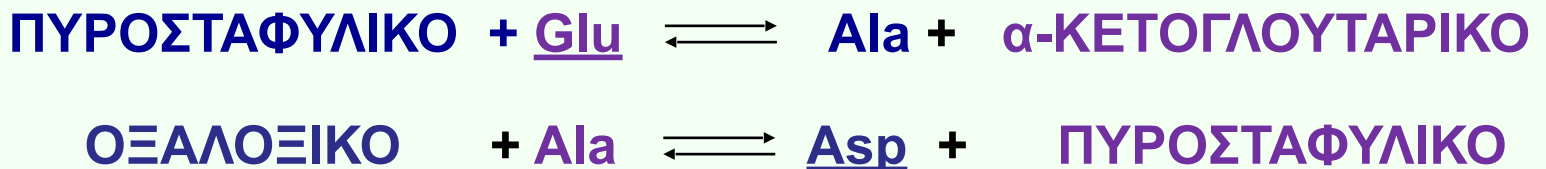


ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΩΣΗΣ. : Η ΑΝΑΠΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΑΠΟ ΑΜΙΝΟΞΕΑ (2)

(αντιδράσεις μεταφοράς –NH₂ ομάδας από αμινοξύ σε κετο-οξύ)

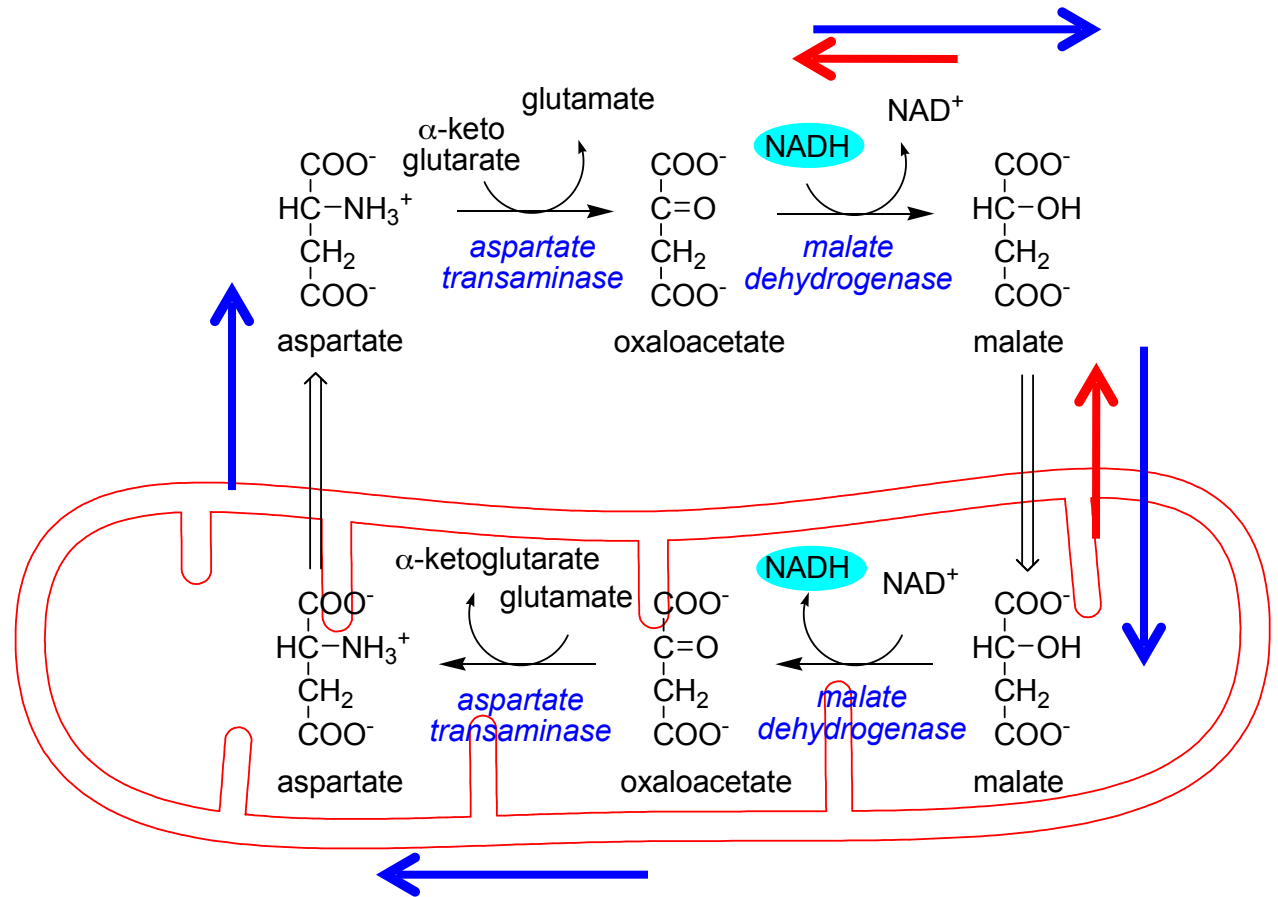
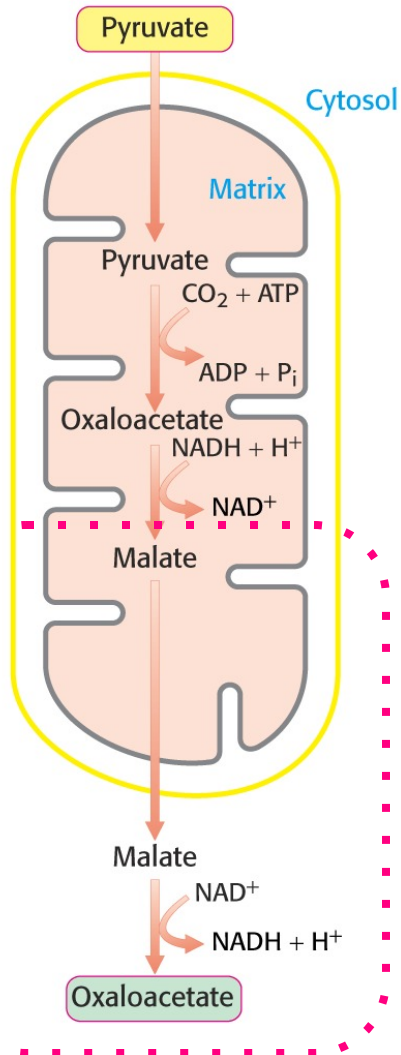


Καταλύονται από ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΕΣ με συνένζυμο
τη ΦΩΣΦΟΡΙΚΗ ΠΥΡΙΔΟΞΑΛΗ ή PLP



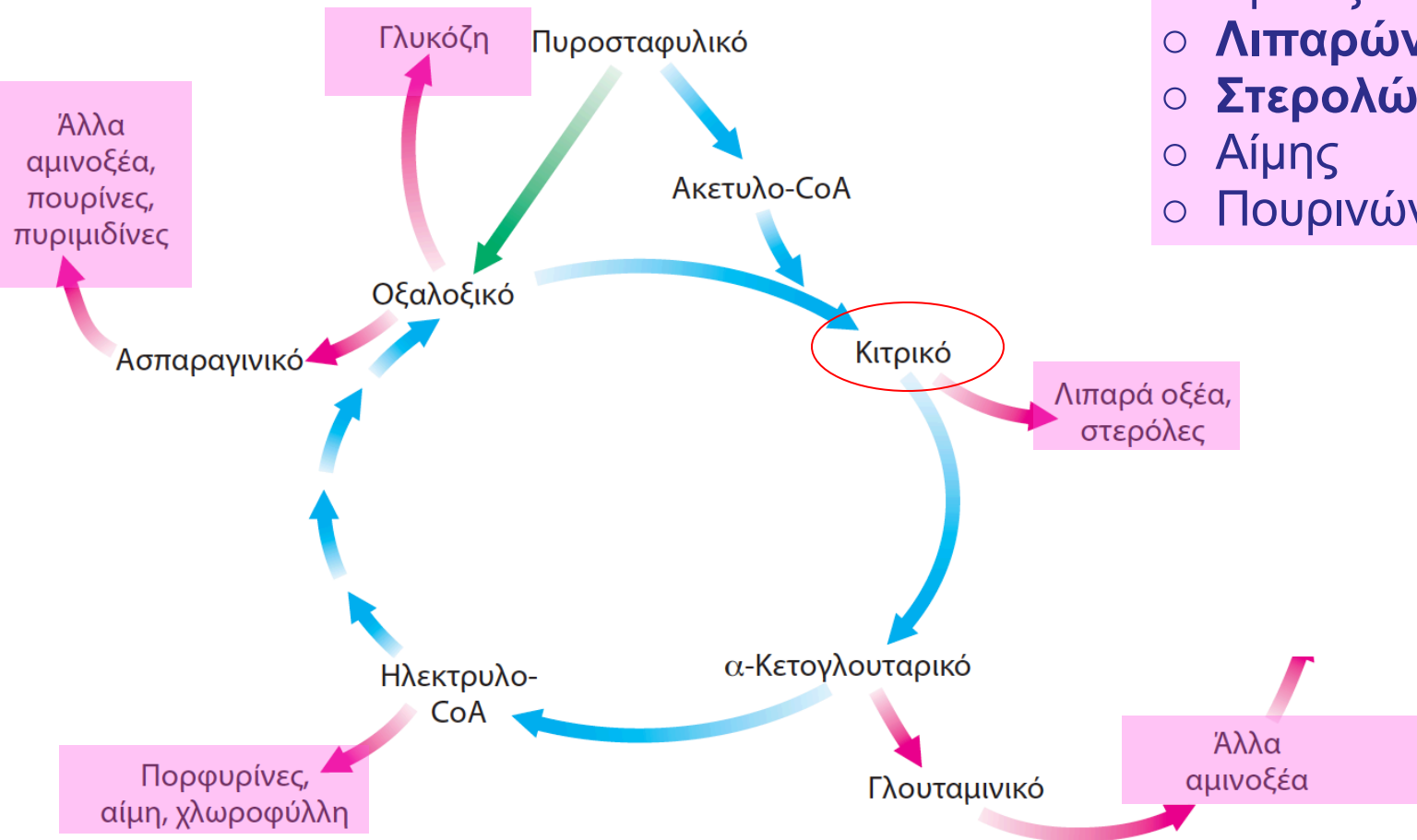


Η μεταφορά του μηλικού και η επαναοξειδωσή του σε οξαλοξικό στο
ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ
 εξυπηρετεί τη μεταφορά
 αναγ. ισοδυνάμων (NADH+H⁺) στο κυτταρόπλασμα

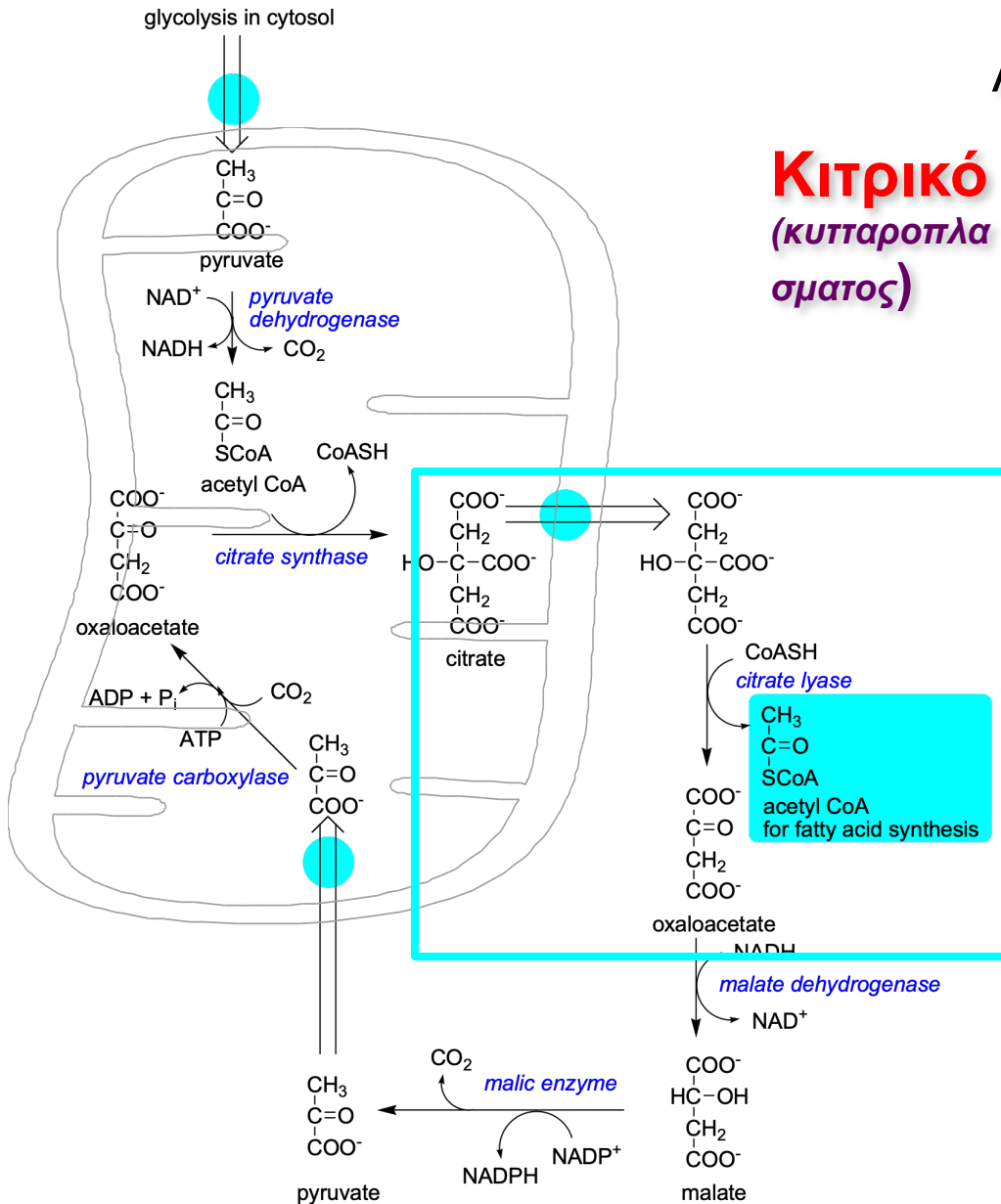


Ο αναβολικός (βιοσυνθετικός) ρόλος του κύκλου Krebs : παροχή πρόδρομων μορίων για βιοσυνθέσεις.

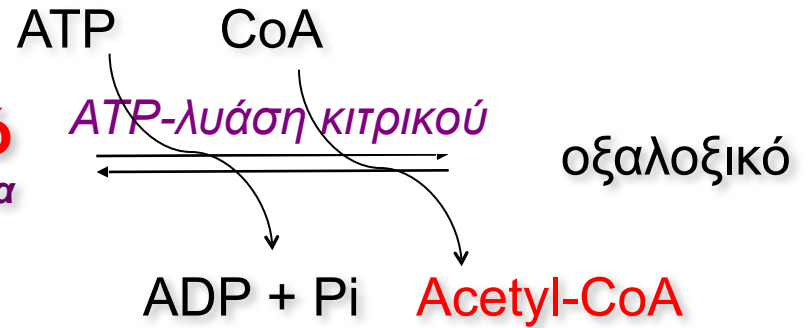
- Γλυκόζης
- Αμινοξέων
- **Λιπαρών Οξέων**
- **Στερολών**
- Αίμης
- Πουρινών/Πυριμιδινών



ΚΙΤΡΙΚΟ ΚΑΙ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΛΙΠ. ΟΞΕΩΝ



Κιτρικό
(κυτταροπλασματος)



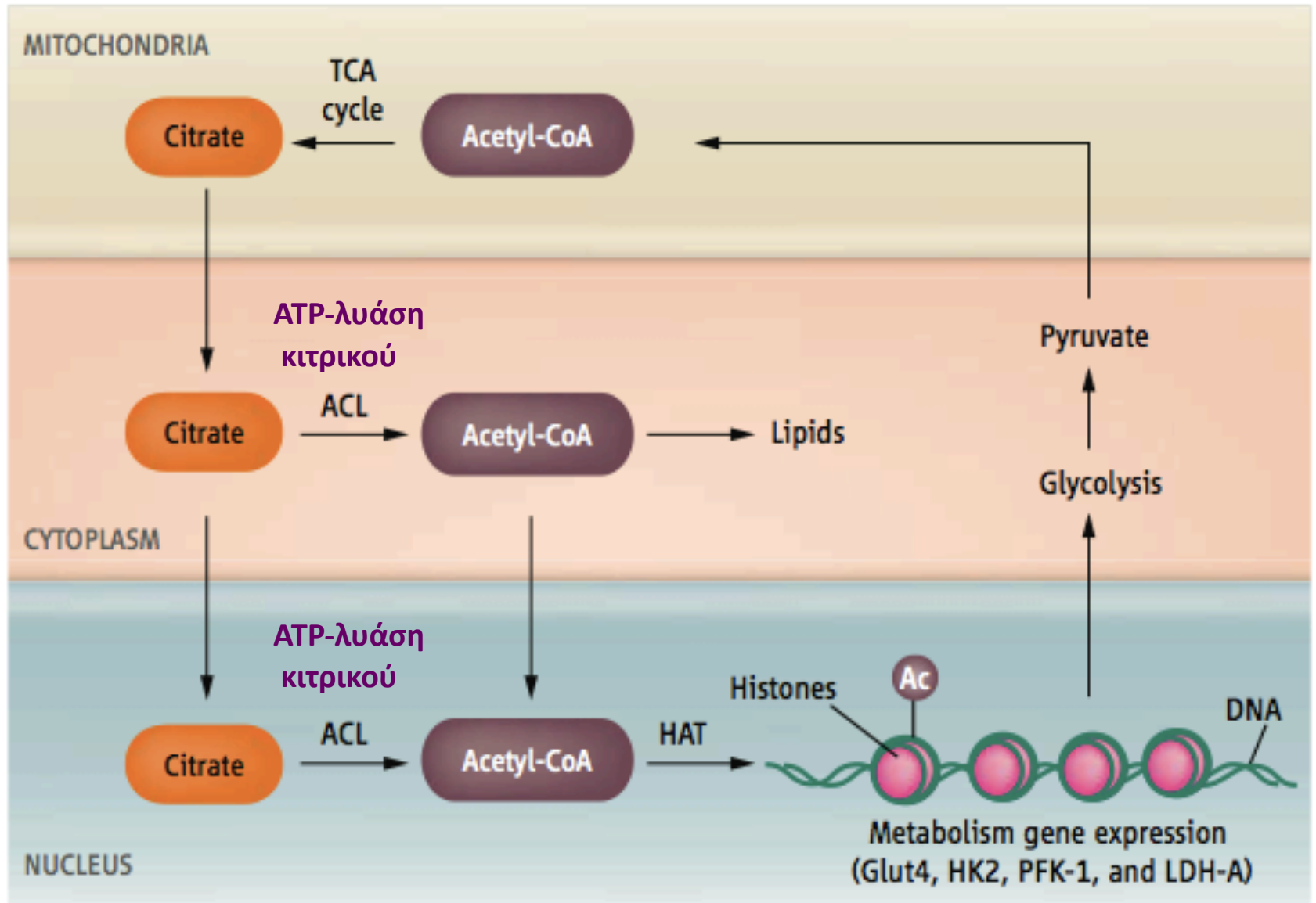
ΚΙΤΡΙΚΟ εξέρχεται
στο κυτταρόπλασμα
και μετατρέπεται σε
Ακετυλο-CoA (για
βιοσυνθέσεις), με τη
δράση της **ATP-
λυάσης του κιτρικού**

Η ΤΥΧΗ ΤΟΥ ΚΙΤΡΙΚΟΥ : ATP-λυάση κιτρικού (ACL)

ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ

ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ

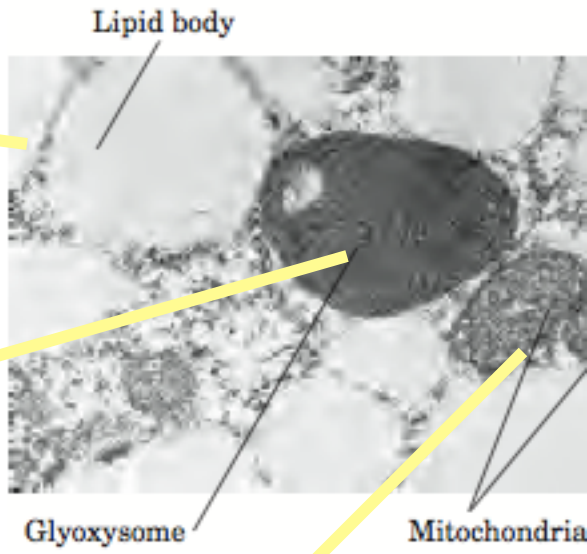
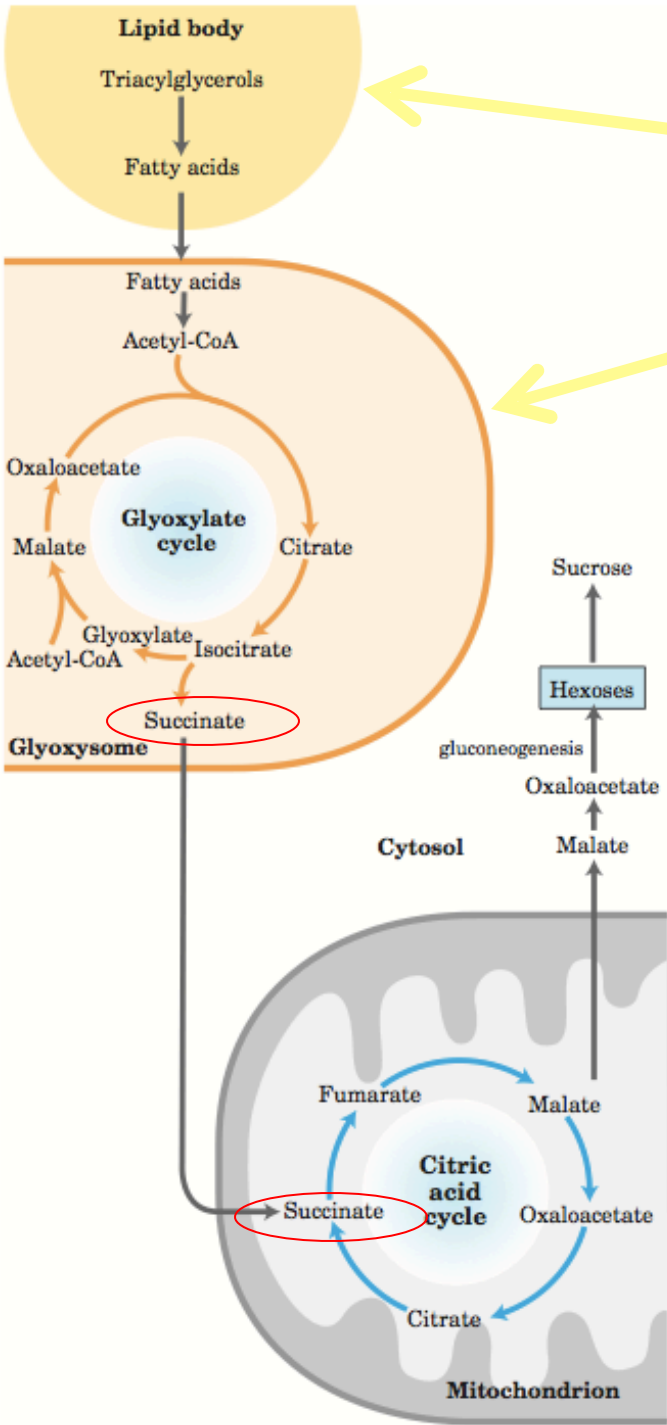
ΠΥΡΗΝΑΣ



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 ΚΡΕΒΣ
(αφυδρογονάσης και λυάσης κιτρικού)

↓ ATP

- **Ισοκιτρική Λυάση ανενεργή**
- **Ισοκιτρική Αφυδρογονάση Ενεργή**

(μέσω ενεργής φωσφατάσης της)

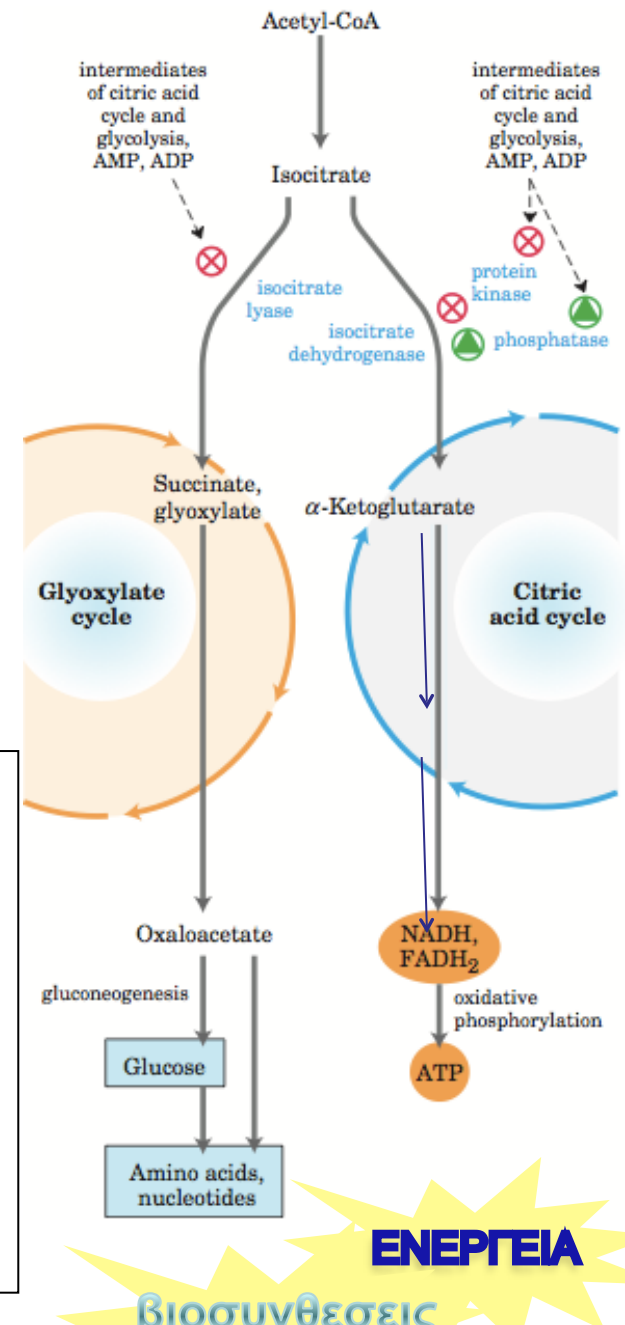
→ KREBS → ΕΝΕΡΓΕΙΑ

ΠΑΡΟΥΣΙΑ ATP

Απ-Ενεργοποίηση KREBS (Απ-Ενεργοποίηση Ισοκιτρικής αφυδρογονάσης (μέσω φωσφορυλίωσης)

→ Ενεργοποίηση Λυάσης Ισοκιτρικού **ενεργοποίηση κύκλου Γλυοξυλικού**

→ **ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΕΙΣ**



ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΚΥΚΛΟ ΚΡΕΒΣ ΤΙ;

Copyright © 2019 Utopia Publishing

