

09.

A citromsav ciklus

1

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

Alternatív nevek:

- Citromsav ciklus
- Citrát kör
- Trikarbonsav ciklus
- Krebs ciklus
- Szent-Györgyi – Krebs ciklus



Szent-Györgyi Albert

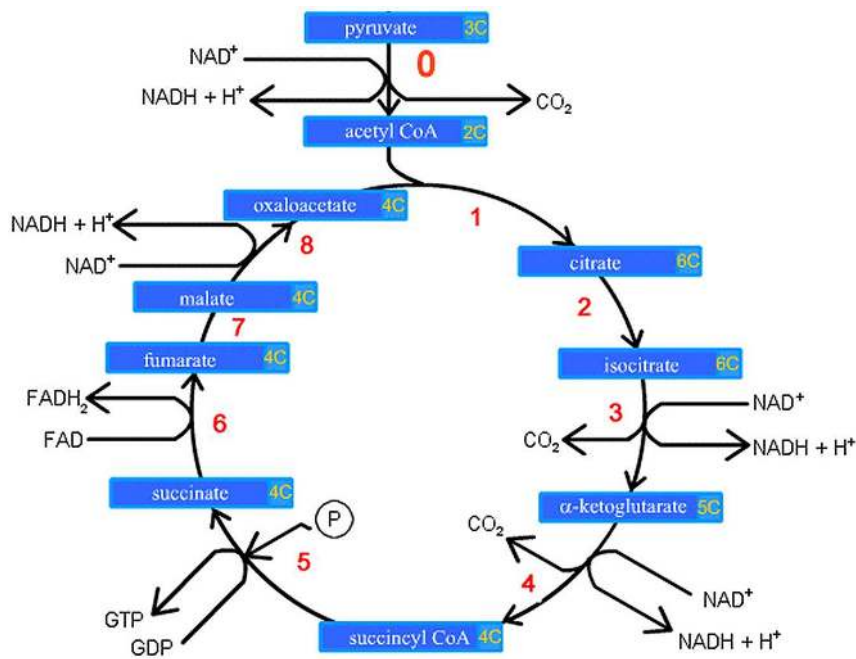


Hans Adolf Krebs

2

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

Áttekintés



1 + 8
lépés

0:
piruvát

↓
AcCoA

committed step
(„elkövetett lépés”)

3

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

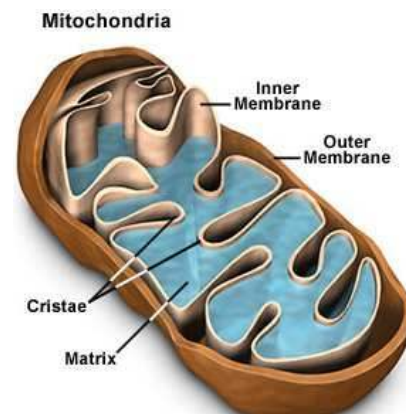
A citromsav ciklus szerepe és jellemzői

A mitokondrium **mátrixában** megy végbe

Az **oxidatív foszforilációval egybekötve** a szervezet fő energia forrása.

Bár nem igényel oxigént, **csak aerob körülmények között működik**, mivel a szükséges reaktánsokat (NAD⁺, FAD) csak az aerob körülmények között működő oxidatív foszforiláció tudja pótolni.

Nemcsak energiaforrás, de szintézisek számára fontos intermediereket is szolgáltat.

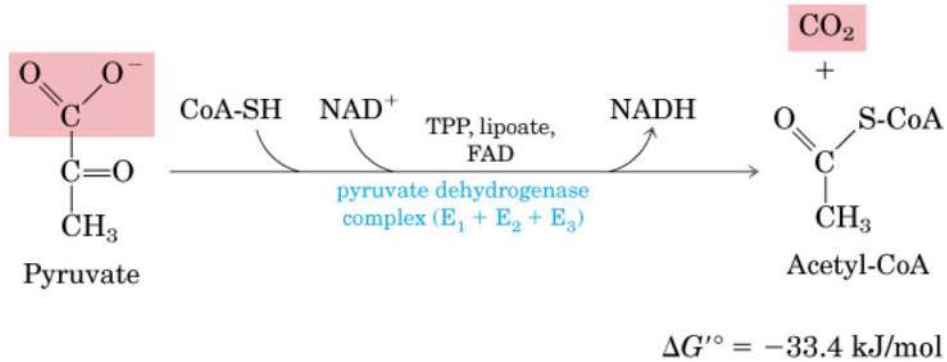


4

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

A piruvát oxidatív dekarboxilezése

A glikolízist és a citromsav ciklust összekötő lépés



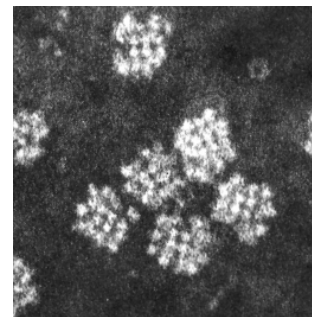
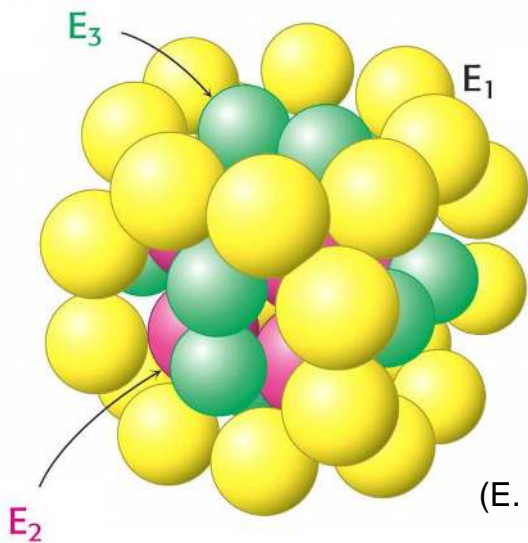
Irreverzibilis („elkövetett”) lépés – **committed** step

Állatokban az AcCoA nem alakítható vissza piruváttá

„szalonnából nem lesz glükóz”

5

A piruvát dehidrogenáz komplex egy 3-típusú enzim alegységből álló bonyolult komplex



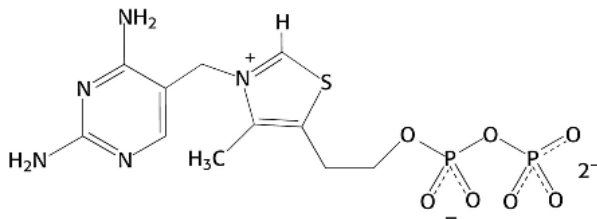
(E. coli PDC: piruvate dehydrogenase complex)

6

A piruvát dehidrogenáz működéséhez 5 féle koenzimre van szükség

NAD⁺, koenzim A ← reakciópartnerek

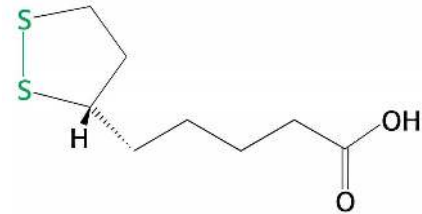
TPP, Liponsav, FAD ← prosztetikus csoportok



Thiamine pyrophosphate (TPP)

tiamin-pirofoszfát

(tiamin: B₁ vitamin)



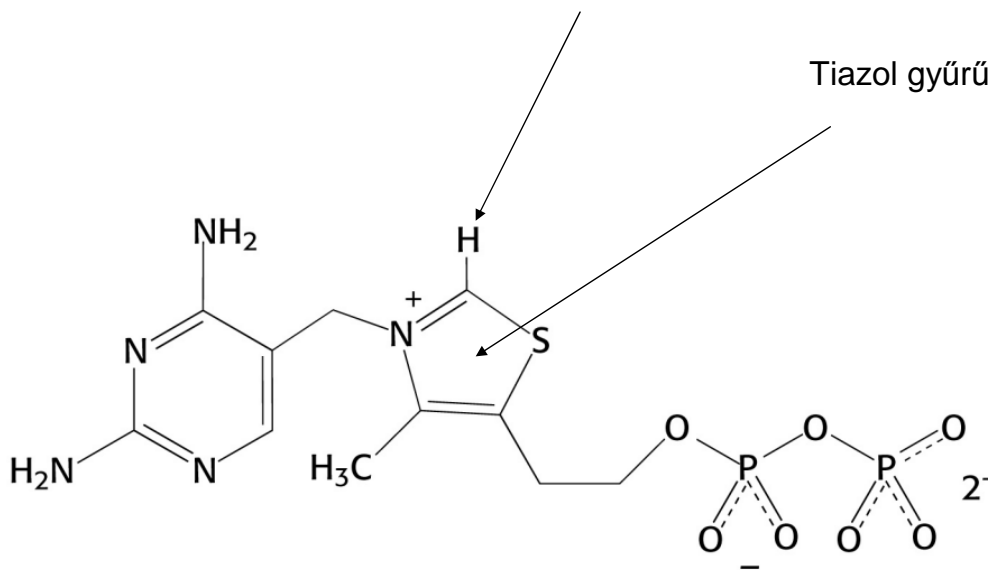
Lipoic acid

liponsav

7

Polarizált CH kötés: protonvesztéssel karbanion képződik

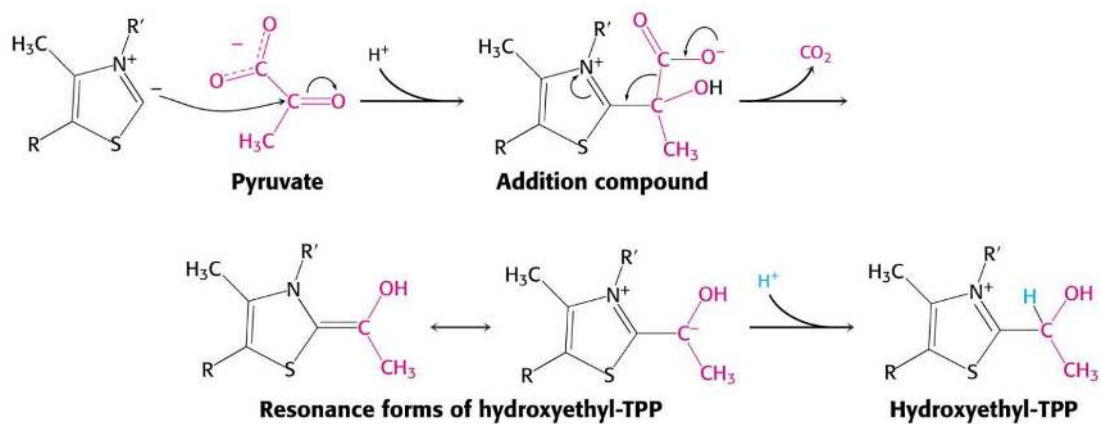
Tiazol gyűrű



Thiamine pyrophosphate (TPP)

8

E₁: piruvát dehidrogenáz alegység

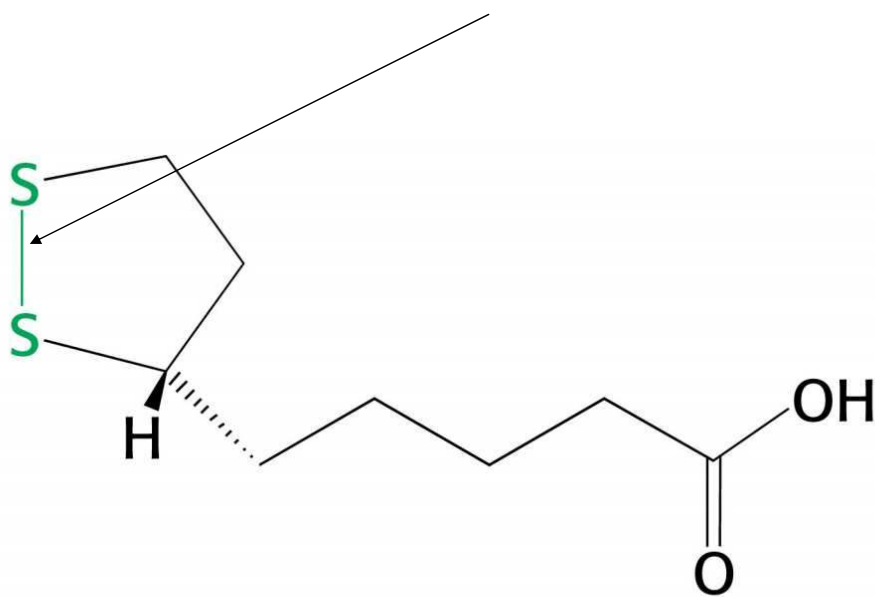


dekarboxilezés

9

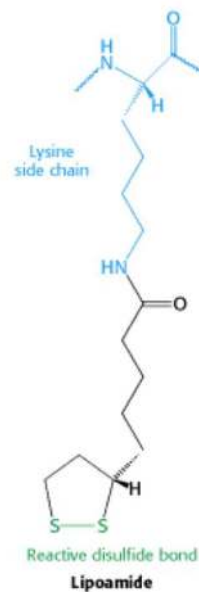
2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

Diszulfid kötés: redukálható két SH csoportra



Lipoic acid

liponsav

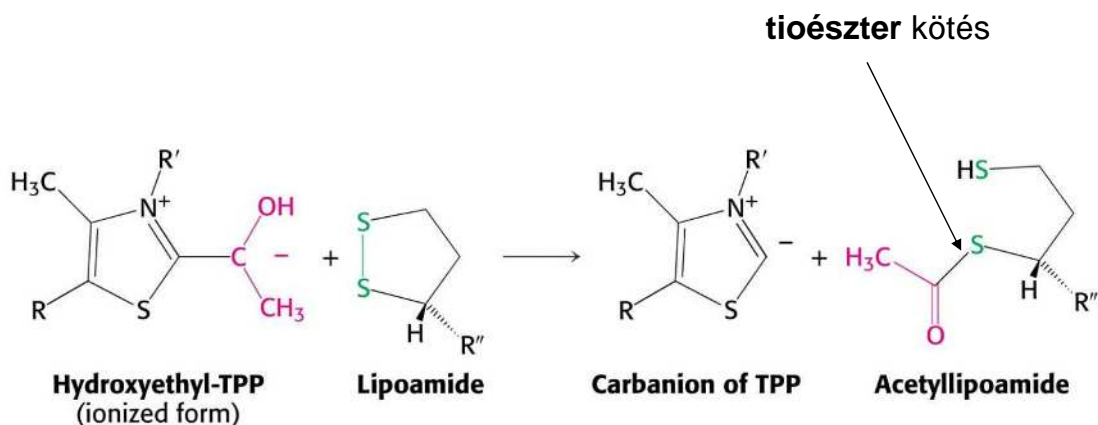


Hosszú,
flexibilis
kapcsolódás

10

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

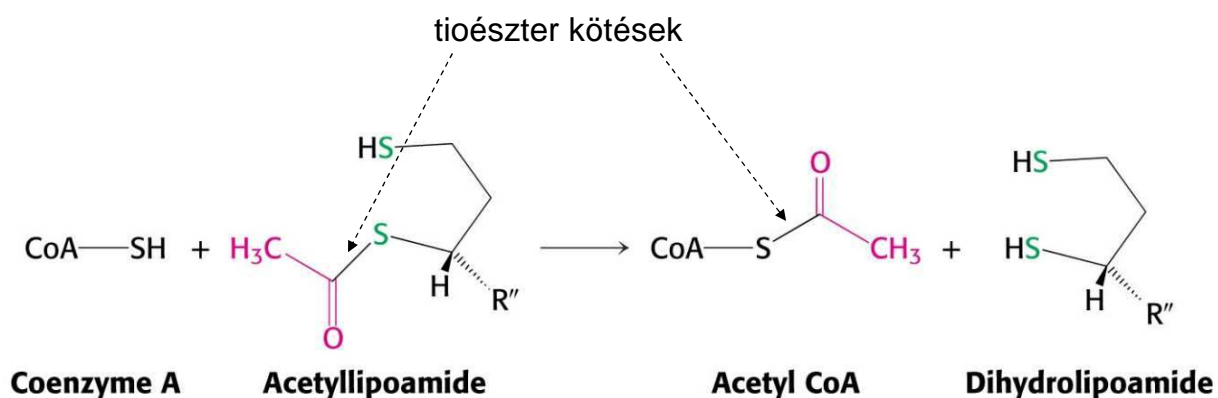
Ez a lépés még az **E₁** alegységen történik



oxidációs lépés: egy reaktív („nagy energiájú”) kötés keletkezik

11

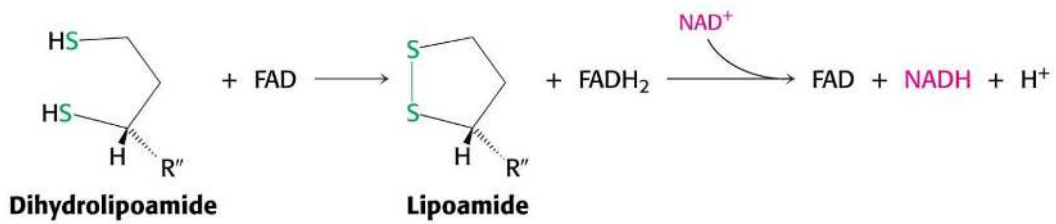
E₂: dihidro-lipoil transz-acetiláz



Egyszerű acil-transzfer

12

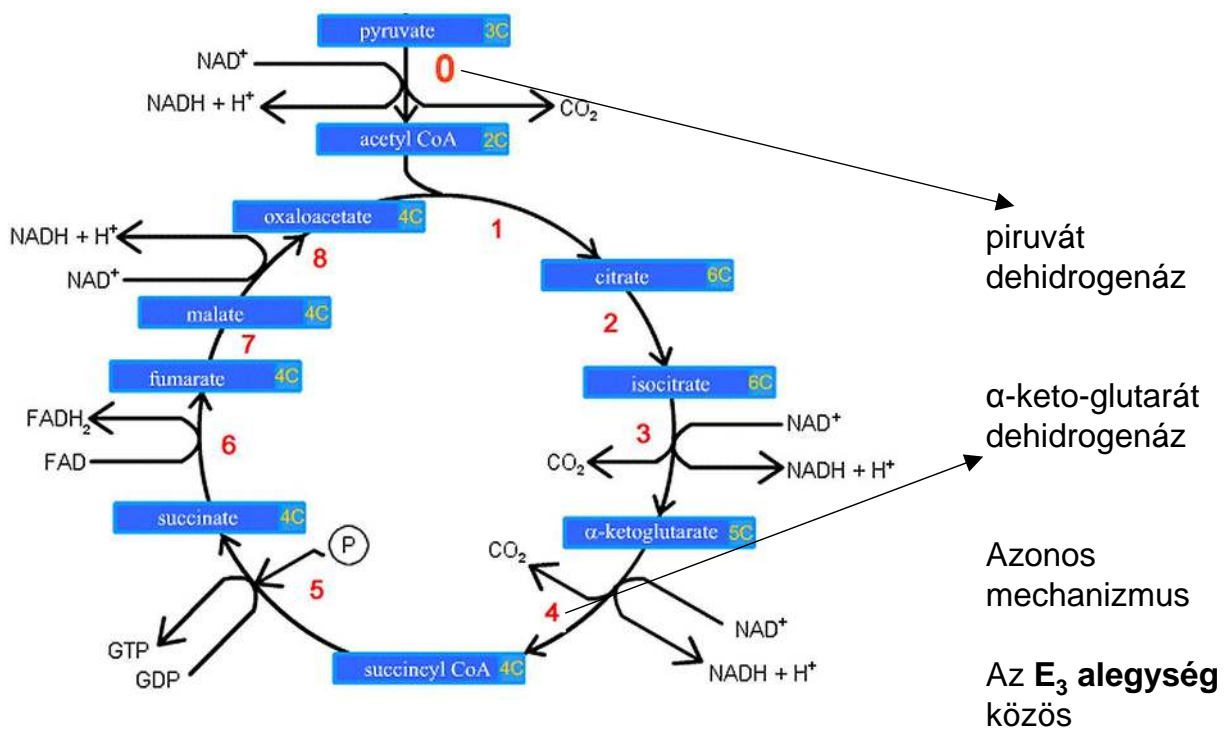
E₃: dihidro-lipoil dehidrogenáz



FAD és NAD⁺ közbeiktatásával a redukált liponsav visszaalakul az oxidált formává

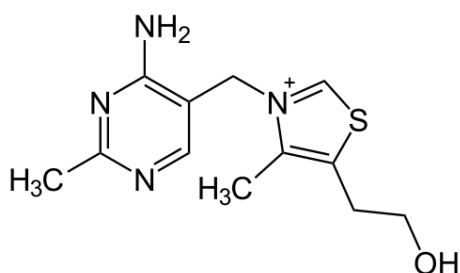
13

Azonos mechanizmussal találkozunk később is



14

Beriberi : B₁ vitamin deficiencia



tiamin

B₁ vitamin

B₁ vitamin hiány esetén a glükóz nem tud a piruváton keresztül belépni a citromsav ciklusba.

Az **agy energiaellátása** romlik.

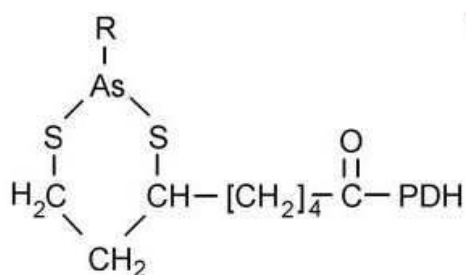
Idegrendszeri problémák

(súlyosabb esetben: halál)

15

Hg²⁺, AsO₃³⁻ hasonlóan idegrendszeri zavarokat okoz

Kötődés a liponsavhoz



A bolond kalapos „mad as a hatter”

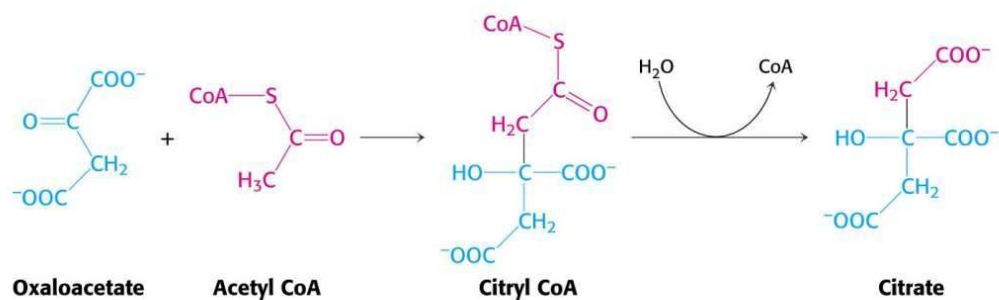
Régen higany nitrátot használtak a kalap bőrének puhítására.

16

1. lépés: az acetyl csoport belépése a ciklusba enzim: citrát-szintáz

A citrát kör első lépésében az acetyl-CoA acetyl csoportja oxalacetáttal citráttá kondenzálódik a reakciót a citrát-szintáz enzim katalizálja.

Szintáz enzimeknek azokat nevezzük, melyek működéséhez nem szükséges nukleozid-trifoszfát. Nukleozid-trifoszfátok energiáját felhasználó szintetikus reakciókat katalizáló enzimeket szintetázoknak nevezzük.

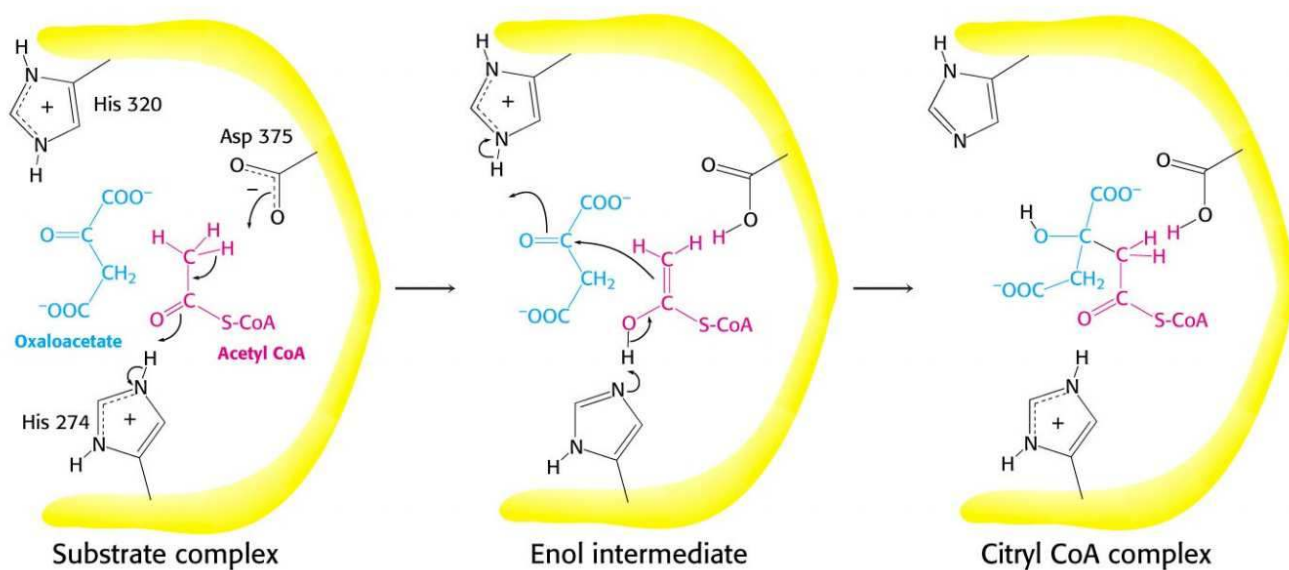


oxalécetsav: 4 szénatom

citromsav: 6 szénatom

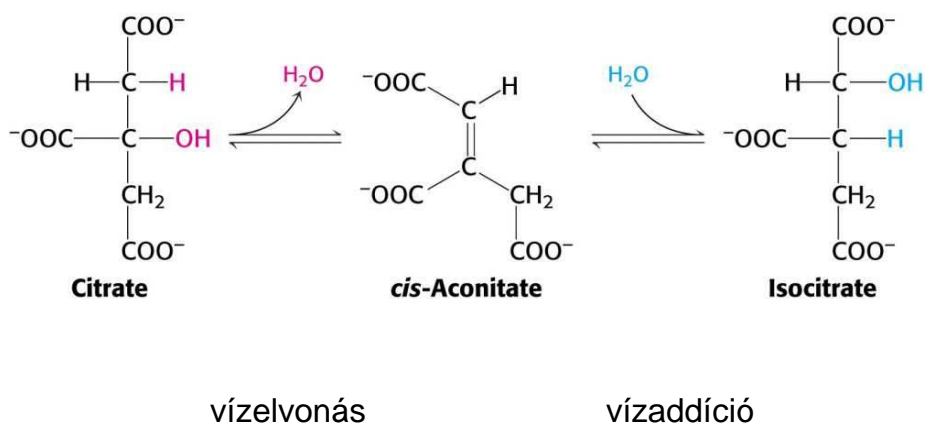
17

A citrát szintáz működésének mechanizmusa



18

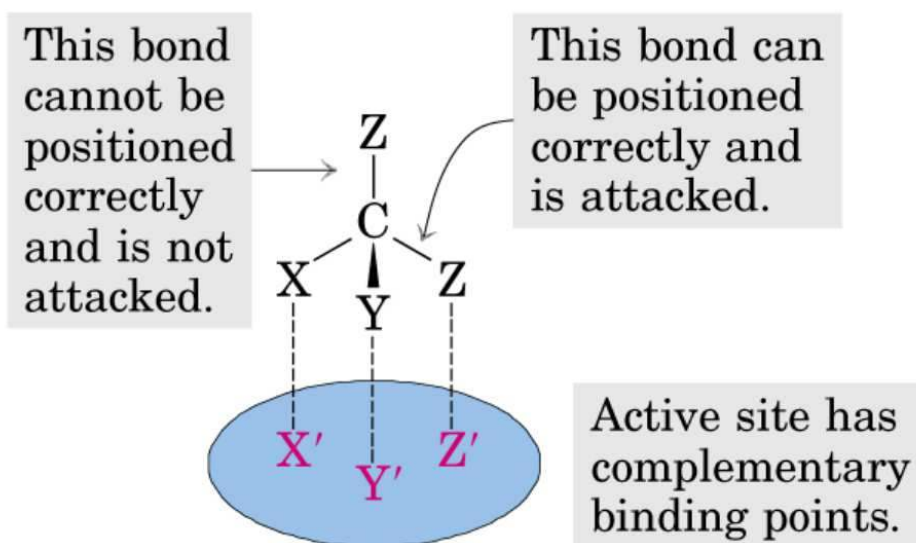
2. lépés: izomerizáció enzim: akonitáz



19

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

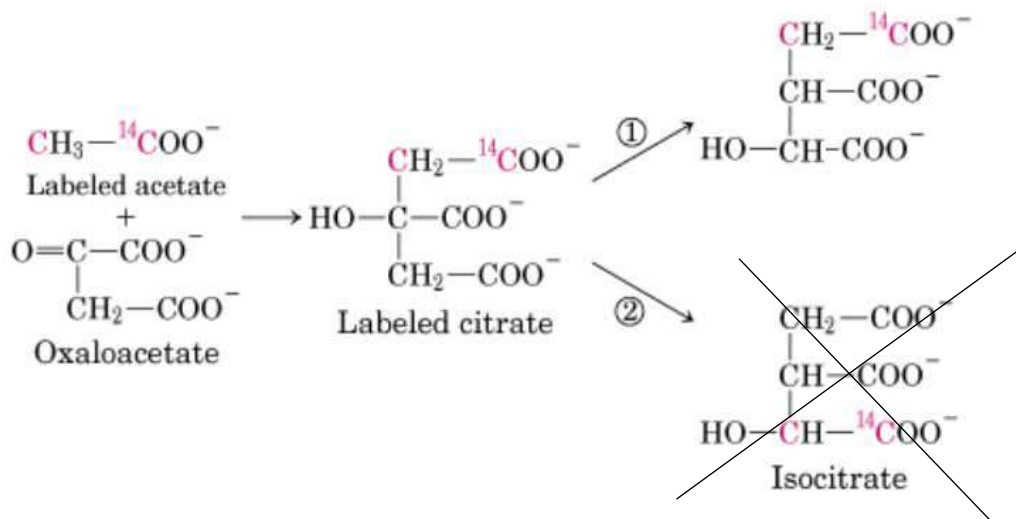
Három ponton történő illeszkedés az enzim felületén prokirális szerkezetet eredményez.



20

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

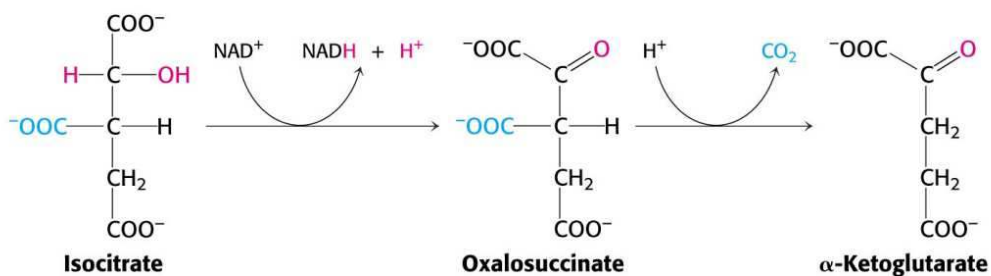
A szimmetrikus citrát molekula aszimmetrikusan viselkedik az izocitrát keletkezése során !



21

3. lépés: oxidatív dekarboxilezés enzim: izocitrát dehidrogenáz

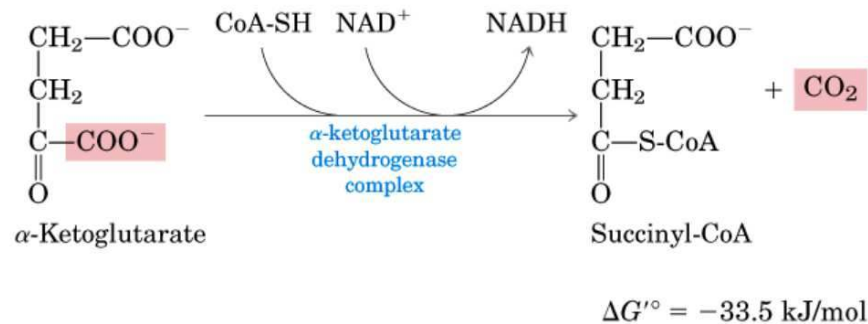
Az izocitrát oxidatív dekarboxilációja során instabil oxálorostyánkősav intermedieren keresztül α -ketoglutársav keletkezik.



22

4. lépés: oxidatív dekarboxilezés enzim: α -ketoglutarát dehidrogenáz komplex

Az α -ketoglutarát dehidrogenáz komplex pont úgy működik, mint a piruvát dehidrogenáz komplex

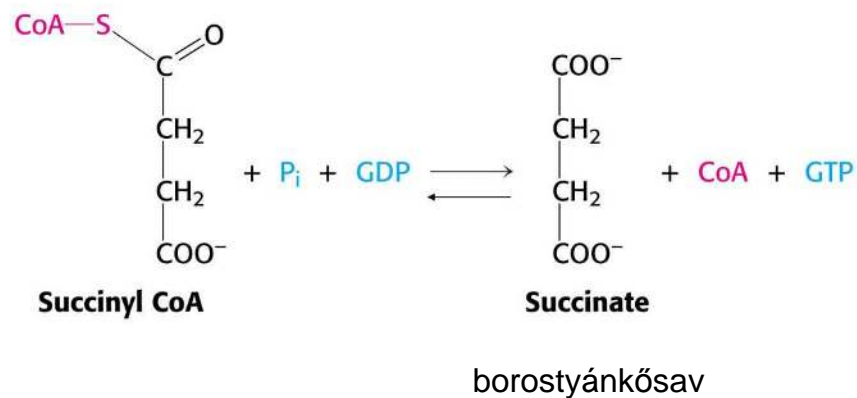


23

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

5. lépés: **GTP** szintézis egy reaktív kötés hidrolízise révén enzim: szukcinil-CoA **szintetáz**

A szukcinil-CoA nagyenergiájú vegyület, a borostyánkősav és a CoA felszabadulásakor GDP-ből GTP keletkezik. A reverzibilis reakcióról elnevezve a reakciót a szukcinil-CoA szintetáz katalizálja.



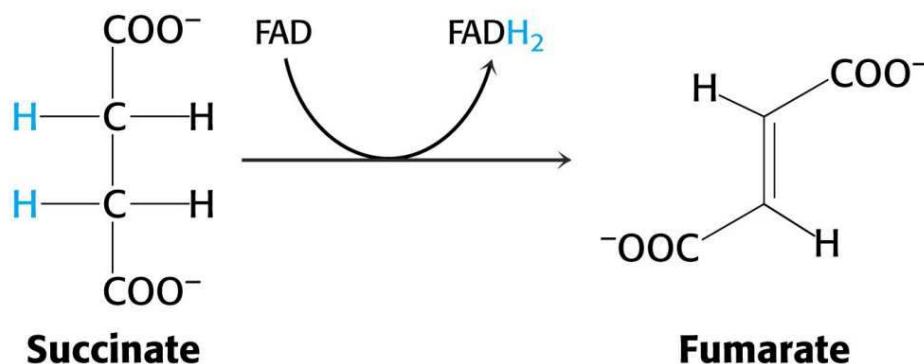
Szükség esetén: $\text{GTP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{GDP} + \text{ATP}$ (átváltható)

24

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

6. lépés: oxidáció enzim: szukcinát dehidrogenáz

A szukcinát a FAD prosztetikus csoporttal működő borostyánkősav dehidrogenáz enzim katalizálta reakcióban a telítetlen fumaráttá alakul. A reakció malonsavval gátolható, a malonsav gátlás klasszikus példája a kompetitív gátlásnak.



25

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József

Hasonló nevű vegyületek:

SAV:

SÓJA:

almasav

malát

HOOC-CH(OH)-CH₂-COOH

malonsav

(nagy mennyiségben mérgező)

malonát

HOOC-CH₂-COOH

maleinsav

maleát

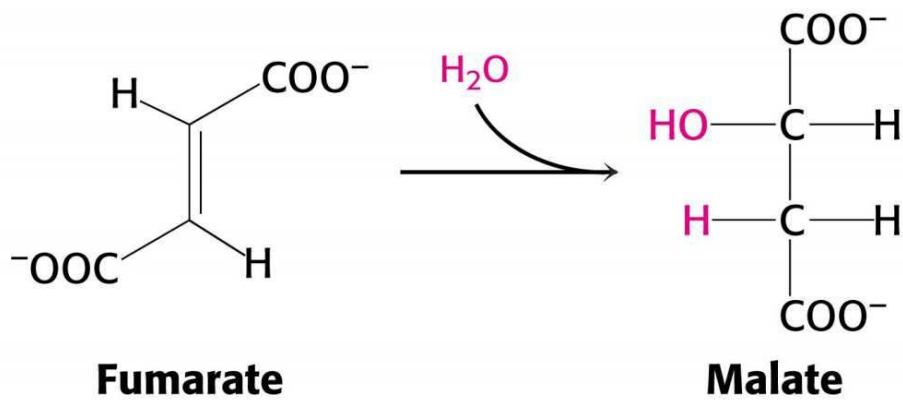
HOOC-CH=CH-COOH
cisZ

26

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József

7. lépés: víz addíció enzim:fumaráz

A telítetlen fumarát víz addícióval almasavvá alakul

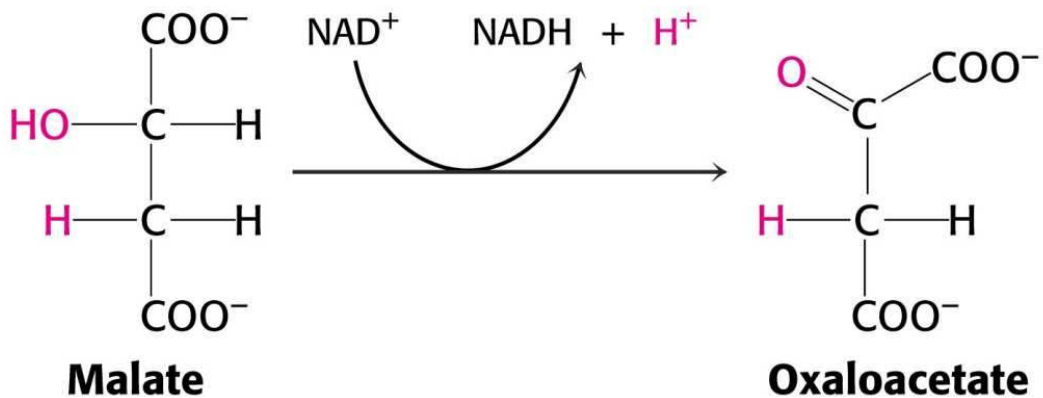


Sztereospecifikus transz addíció

27

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

8. lépés: oxidáció enzim: malát dehidrogenáz

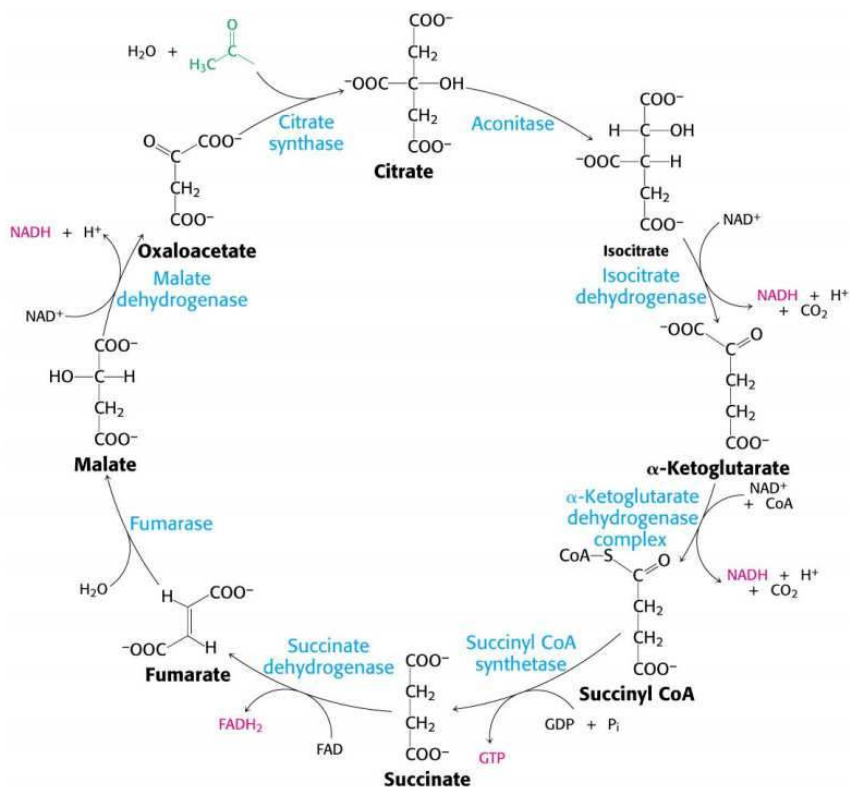


Itt visszanyerjük a kiindulási vegyületet, az oxálecetsavat:

28

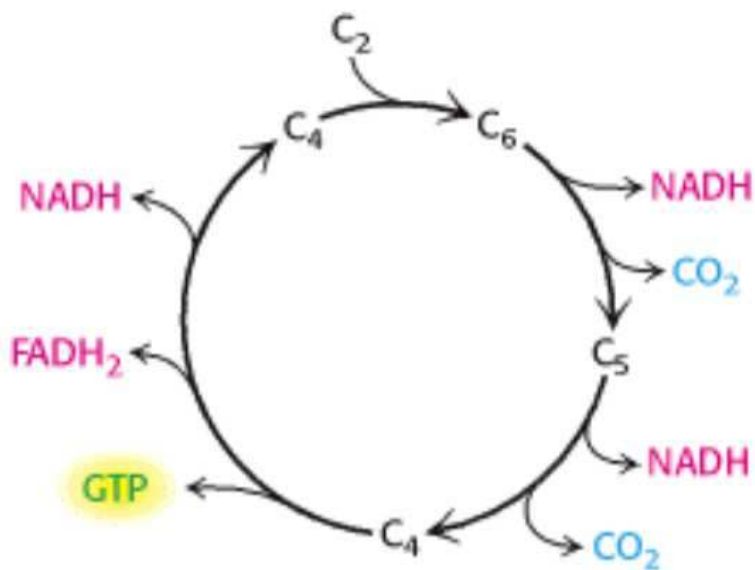
2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

A citrát kör részletes áttekintése



29

Vázlatosan



30

Sztöchiometria



1 NADH ~ 2.5 ATP (→ később)

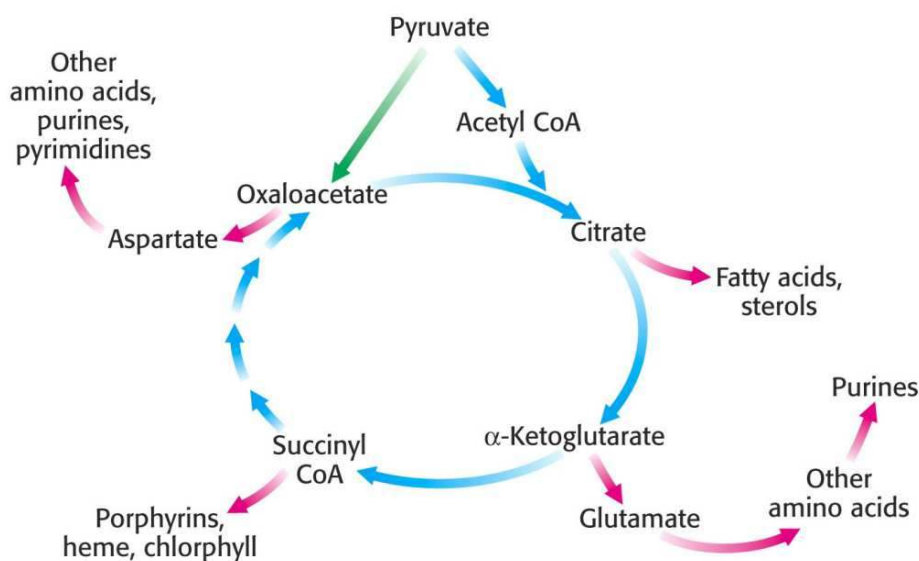
1 FADH₂ ~ 1.5 ATP (→ később)

1 AcCoA végül **~10 ATP/GTP** szintézisét teszi lehetővé

31

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

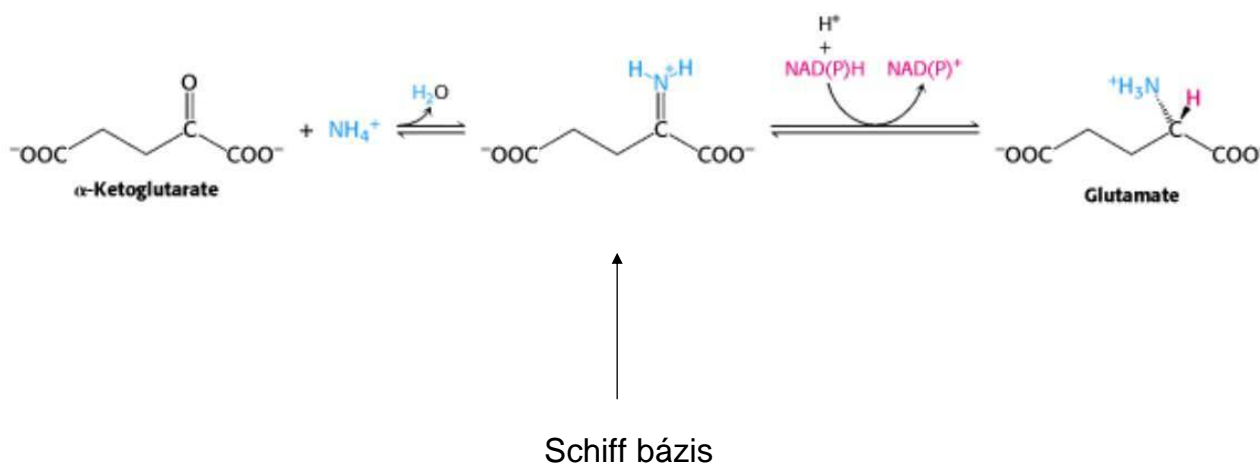
A citrát kör nemcsak energiatermelő folyamat, hanem számos vegyület szintézisének kiindulásaként szolgál



32

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

Példa: glutaminsav szintézise α -ketoglutársavból



33

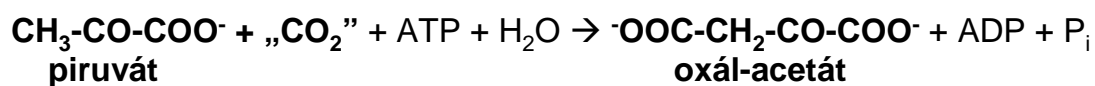
2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

A citrát kör feltöltése Itt tartunk !

table 16-2

Anaplerotic Reactions		
Reaction		Tissue(s)/organism(s)
Pyruvate + HCO_3^- + ATP	$\xrightleftharpoons{\text{pyruvate carboxylase}}$ oxaloacetate + ADP + P_i	Liver, kidney
Phosphoenolpyruvate + CO_2 + GDP	$\xrightleftharpoons{\text{PEP carboxykinase}}$ oxaloacetate + GTP	Heart, skeletal muscle
Phosphoenolpyruvate + HCO_3^-	$\xrightleftharpoons{\text{PEP carboxylase}}$ oxaloacetate + P_i	Higher plants, yeast, bacteria
Pyruvate + HCO_3^- + NAD(P)H	$\xrightleftharpoons{\text{malic enzyme}}$ malate + NAD(P) $^+$	Widely distributed in eukaryotes and prokaryotes

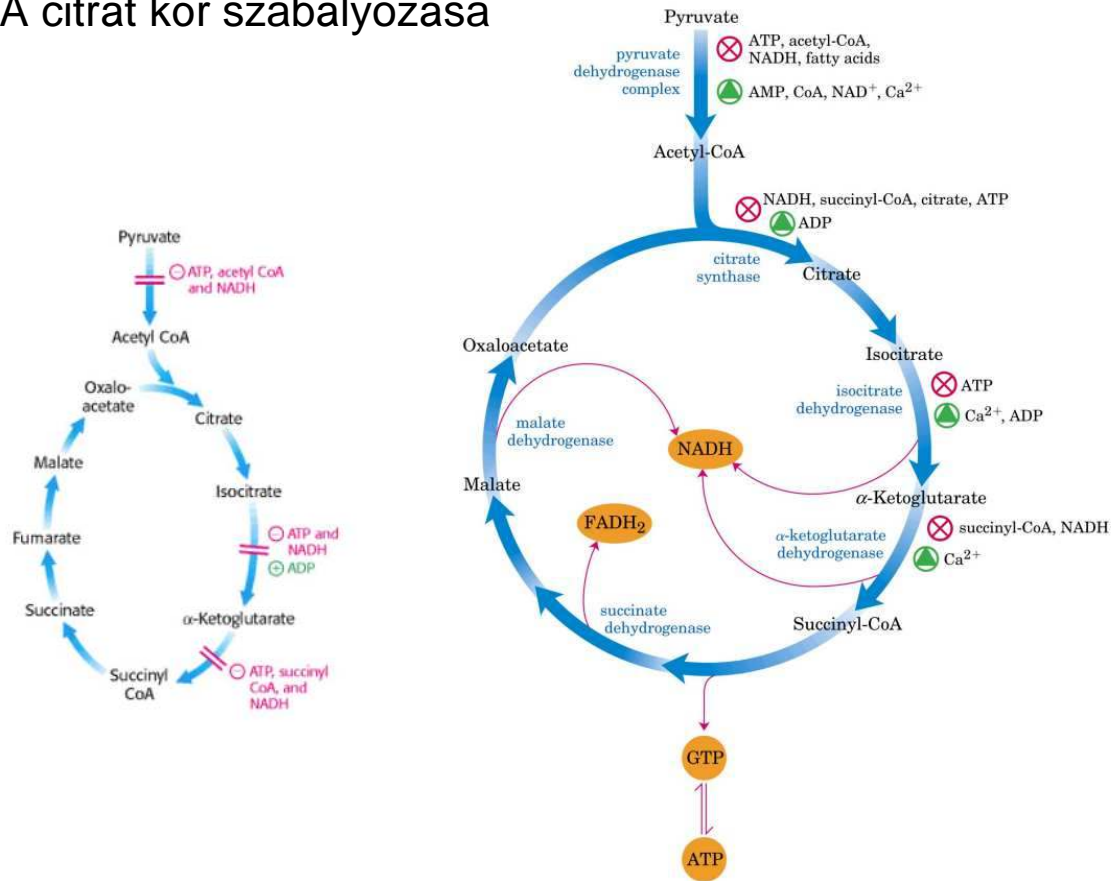
Az első már korábban is szerepelt a glükoneogenezis során:



34

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

A citrát kör szabályozása

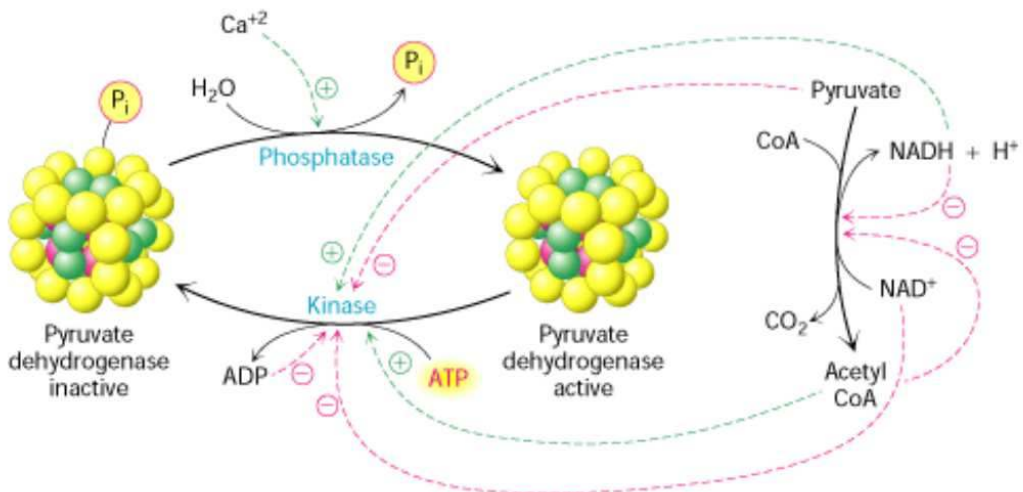


35

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József

A piruvát dehidrogenáz komplex szabályozása foszforiláció révén

A foszforiláció / defoszforiláció az allosztéria mellett enzimek szabályozásának másik fontos módja

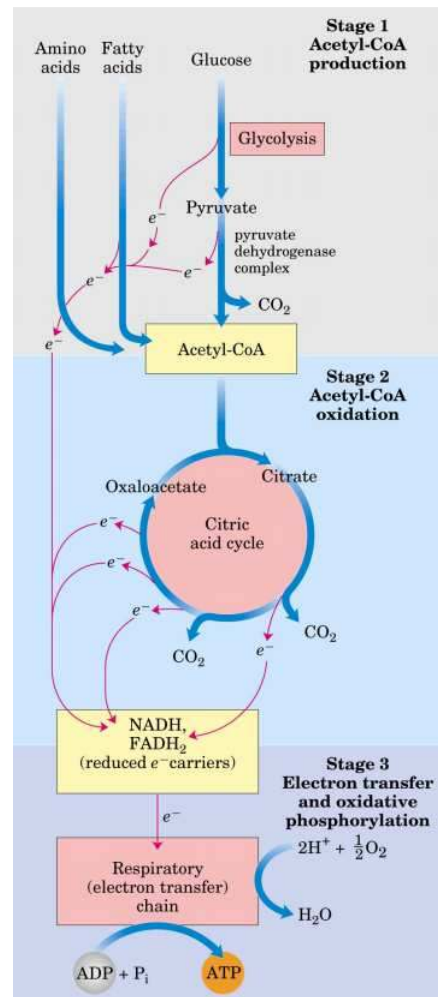


Magyarázzuk meg a jelentőségét !

36

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József

A tápanyagok lebontásának folyamatai



37

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József

Amit tudni illik

A citromsav ciklus témakörből

Kémiai képletek:

piroszólósav (piruvát)
oxálecetsav, citromsav, acetyl csoport, α -keto-glutársav,
borostyánkősav (szukcinát),
fúmarsav (fumarát), almasav (malát)

Fogalmak:

citromsav ciklus,
beriberi (**B1 vitamin deficiencia**),
acetyl-CoA, **tioészter kötés**
szabályzás foszforiláció révén

38

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás - Dobó József

Kapcsolódó könyvfejezet:

J.M. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer: Biochemistry 5th edition
W.H. Freeman and Co.

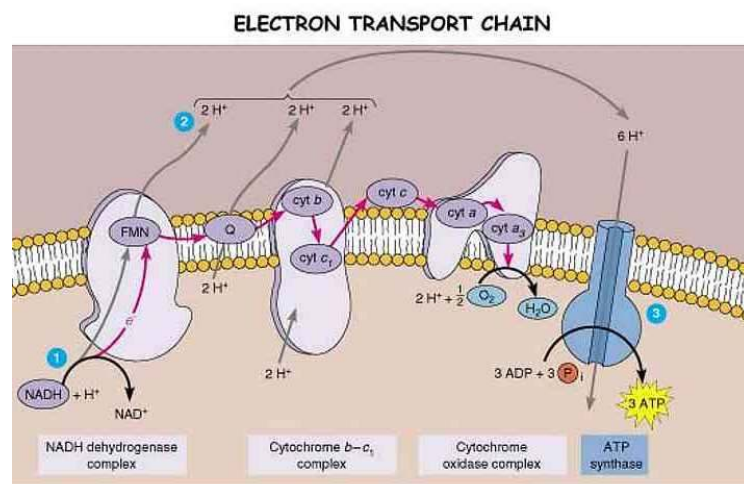
17. The Citric Acid Cycle

39

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József

Folyt. köv. ...

Oxidatív foszforiláció



Copyright © 2001 Benjamin Cummings, an imprint of Addison Wesley Longman, Inc.

40

2015 - PPKE ITBK - Molekuláris bionika szak - Biokémia előadás- Dobó József