

SİTRİK ASİT SİKLUŞU

Prof.Dr. Serenay ELGÜN ÜLKAR
Tıbbi Biyokimya AD.

Kaynak Kitaplar:

- 1- Tıbbi Biyokimya, Prof.Dr.Serenay E. Ülkar, 2017, Hipokrat Kitabevi
- 2- Harper's Biochemistry 31. baskı, 2018, Mc Graw Hill Education
- 3- Lippincott's Biochemistry, 6. baskı, Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins

Sitrik asit Siklusu; Krebs döngüsü; Trikarboksilik asit döngüsü

- Karbonhidrat, amino asitler ve yağ asitlerinin oksidatif metabolizmasının son aşamasıdır.
- Asetil koA'nın asetil bakiyesi CO_2 'e okside edilirken, GTP ile NADH ve $FADH_2$ şeklinde indirgeyici eşitlikler (ETZ) elde edilir.
- Pek çok biyosentez reaksiyonu için öncü madde sağlanır.
- Siklusa asetil koA ile birlikte giren OAA rejenere olur.

Piruvatın Oksidatif Dekarboksilasyonu

- Aerobik glikolizden SAS'a geçişi sağlayan reaksiyondur.
- Piruvat, dış mitokondri zarındaki porlardan diffüze olur, iç zardan piruvat taşıyıcısıyla matrikse geçer.

○ Asetil koA, *piruvat dehidrogenaz enzim kompleksi*

Piruvat dehidrogenaz (dekarboksilaz, E₁), dihidrolipoil transasetilaz (E₂), dihidrolipoil dehidrogenaz (E₃)

Geri dönüşümsüz, kontrol basamağı

Tiyamin pirofosfat (TPP) (E₁), koA ve lipoik asit (E₂), FAD ve NAD (E₃)

NADH+H kazanılır.

Piruvat + NAD⁺ + koA →

Asetil koA + NADH + H⁺ + CO₂

Piruvat dehidrogenaz reaksiyonu

<https://themedicalbiochemistrypage.org/tca-cycle.php>

- Piruvat dehidrogenaz kompleksi asetil koA ve NADH (ürün) ile ↓
- Komplekse bağlı *cAMP-bağımlı protein kinaz* ve *fosfoprotein fosfataz*
Protein kinaz E₁'i fosforile ve ↓, fp.fosfataz E₁'i defosforile ve ↑

ATP, asetil koA ve NADH protein kinazı allosterik olarak ↑ → piruvat dehidrogenaz ↓

Piruvat, koA ve NAD protein kinazı ↓ → piruvat dehidrogenaz ↑

Ca⁺⁺ (özellikle kas) ve insülin (adipoz doku) fp.fosfatazı ↑ → piruvat dehidrogenaz ↑

- *Dikloroasetat*, piruvat analogu, piruvat dehidrogenazi ↑
- *Arsenit* (As^{+3}) ve *civa iyonu*, lipoik asitle kompleks yaparak enzimi ↓

Piruvat dehidrogenaz eksikliği: Konjenital laktik asidozun en sık nedenidir. X'e bağılı dominant.

Beyin → nörolojik bulgular

Şiddetli: neonatal ölüm

Orta: psikomotor gerilik, bebeklikte ölüm

3. tip: K.h. zengin beslenmeden sonra ataksi

Tedavi: ketojenik diyet

SAS Reaksiyonları

Süksinat
dehidrogenaz dışında
tüm enzimler
mitokondri
matriksinde bulunur.

<https://www.britannica.com/science/tricarboxylic-acid-cycle>

1- *Sitrat sentezi*: OAA (4 C) ve asetil koA (2 C),
sitrat (6 C), *sitrat sentaz*

En önemli kontrol basamağı:

ATP, NADH, süksinil koA, yağ açıl koA ile
allosterik olarak ↓

Ca⁺⁺, ADP ile ↑

Sitrat, fosfofruktokinaz-1'i ↓, asetil koA
karboksilazı ↑

Asetil koA'nın mitokondriden sitozole
taşınmasını sağlar.

2. Sitratin izositrata izomerizasyonu: İzositrat, *akonitaz* (FeS)

Dehidrasyon ve rehidrasyon

Ara ürün cis-akonitat

Floroasetat, fare zehiri ↓ (floroasetil koA
OAA ile birleşir → florositrat → akonitaz ↓)

3. İzositratın oksidasyonu ve dekarboksilasyonu:
α-ketoglutarat, CO_2 , NADH kazanılır, *izositrat dehidrogenaz*

Ara ürün okzalosüksinat

Kontrol basamağı: ADP ve Ca^{+2} allosterik olarak
↑, ATP ve NADH ↓

4. α -ketoglutaratın oksidatif dekarboksilasyonu:

Süksinil koA, CO_2 , NADH kazanılır,

α -ketoglutarat dehidrogenaz kompleksi

Piruvat dehidrogenaza benzer; α -ketoglutarat dehidrogenaz, dihidrolipoil transsüksinilaz, dihidrolipoil dehidrogenaz

Koenzimler: tiyamin pirofosfat, lipoik asit, FAD, NAD ve koA

Süksinil koA yüksek enerjili bileşik

Süksinil koA tek karbonlu yağ asitleri ve bazı amino asitlerden de elde edilir.

Son kontrol basamağı: ATP, GTP, NADH ve süksinil koA ↓,
 Ca^{+2} ↑

Arsenit ↓

5. Süksinil koA'nın süksinata dönüşümü:

Süksinat, GTP kazanılır, *süksinat tiyokinaz*
(*süksinil koA sentetaz*)

Substrat düzeyinde fosforilasyon

GTP glukoneogenezde kullanılır veya
ATP'ye çevrilir.

6. *Süksinatın oksidasyonu*: Fumarat, FADH_2 kazanılır, *süksinat dehidrogenaz* (FeS)

İç mitokondri zarı

ETZ 2. kompleks, koenzim Q'yu indirger.

Malonat kompetitif inhibitör ↓

7. *Fumaratın hidrasyonu*: Malat, *fumaraz*

8. *Malatın oksidasyonu*: Okzaloasetat, NADH kazanılır, *malat dehidrogenaz*

○ Asetil koA başına 1 GTP, 1 FADH₂ ve 3 NADH kazanılır.

○ Glikoliz + SAS enerji verimi:

Aerobik glikoliz: 8 (7) ATP

Piruvat dehidrogenaz reaksiyonu:

2 x NADH = 6 (5) ATP

SAS: 2 x 12 (10) = 24 (20) ATP (7,5)

+----- (1,5)

38 (32) ATP