**PİRUVİK ASİTİN ASETİL COA’YA OKSİDASYONU**

Piruvik asit sitrik asit siklusuna girmeden önce, bunun mitokondrion’a özel piruvat taşıyıcıları aracılığı ile taşınması gerekir.

Taşıyıcılar mitokondrion membranını geçmesine yardım eder.

Mitokondrionda piruvik asit Asetil CoA’ya oksidatif olarak dekarboksile olur. Bu reaksiyon multikoenzim kompleksi tarafından katalize edilir. Bu “Piruvat dehidrogenaz kompleksi” dir.

Piruvat+NAD+CoA-SH Asetil Coenzim A+NADH+H+CO2

Piruvat dehidrogenaz

**Piruvat oksidasyonunda rol alan koenzimler:**

* Tiyamin pirofosfat
* Lipoik asit
* FAD
* NAD
* CoA-SH

Piruvik asit tyamin difosfatın varlığında enzim bağımlı tiyamin difosfatın tiyazol halkasının hidroksi etil derivativine dekarboksile olur ki buda sırasıyla S-asetil lipoik asiti meydana getirir. Oksitlenmiş lipoik asitle reaksiyona girerek ve tüm reaksiyonlar piruvat dehidrogenaz tarafından katalize edilir.

Dihidrolipoil transasetilaz varlığında S-asetil lipoik asit CoA ile reaksiyona girer ve Asetil CoA ve redüklenmiş lipoik asit meydana gelir.

Bu reaksiyon siklusu, redüklenmiş lipoik asitin “dihidrolipoik dehidrojenaz” varlığında flavoprotein ile tekrar oksitlenmesi ile tamamlanır. Sonuçta,ş redüklenmiş flavoprotein NAD tarafından oksitlenir ve redüklenmiş NADH solunum zincirine transfer olur.

Bir beslenme hastalığı olan “Beriberi” hastalığında tiyamin noksanlığı vardır. Tiyamin noksan hayvanlar normal olarak piruvat oksidasyonu yapamazlar, özellikle beyinde, beyinin enerjisi glukozun aerobik oksidasyonundan sağlandığının ve piruvatın oksidasyonundan enerji temini olayı sürdürüldüğü için bu olaylar canlılık için gereklidir. Piruvat dehidrogenazın fonksiyonundaki aksaklıklar, beriberi hastalığında polineuritis ve motornervus sistemin beslenememesinin karakteristik belirtilerinin bir cevabıdır.

Piruvat dehidrogenaz reaksiyonun regülasyonu, aktif ve inaktif formlarının kendi aralarında covalent olarak dönüşümü ile sağlanır. Ca++ iyonları piruvat dehidrogenaz fosfat fosfatazı uyararak aktif enzim oluşumunu uyarırlar.

**SİTRİK ASİT SİKLUSU VEYA TRİKARBOKSİLİK ASİT (TCA) SİKLUSU**

Hücre solunumu üç basamakta oluşur. 1. basamakta organik enerji (yakıt) molekülleri

(-karbohidratlar, yağ asitleri ve bazı amino asitler) 2 karbonlu grupları (Asetil CoA)’yı üretmek üzere oksitlenirler.

2. Basamakta bu asetil grupları sitrik asit siklusuna alınırlar. Sitrik asit siklusu bu grupları enzimatik olarak enerjiden zengin hidrojen atomları üretmek ve serbest CO2’e parçalar. Bunlar organik yakıtların son oksidasyon ürünleridir.

3. Basamakta hidrojen atomları (protonlara ayrılır) ve enerjice zengin elektronlar elektron taşıyıcı moleküllerin zinciri boyunca moleküler O2’ne taşınırlar ve H2O ya redüklenirler. Burada ATP şeklinde enerji teşekkülü olayı oksidatif fosforilasyon olarak tanımlanır.

Glukozun CO2 ve H2O’ya oksitlenmesi ile serbest kalan (açığa çıkan) enerji glikolizisden daha fazladır.

TCA siklusunun ilk fazı asetatın girişidir.

Sitroil CoA’nın yüksek enerjili tiyoester bağının hidrolizi serbest sitratın serbest kalmasına sebep olur. Bu reaksiyon “sitrat sentaz” (orjinal olarak condensing enzim) tarafından katalize edilir. Bu enzim kuvvetli exergoniktir.

TCA’nın ikinci fazı oksidatif dekarboksilasyon safhasıdır.

Alfa ketoglutarat oksidatif dekarboksilasyonu ile reaksiyonlar devam eder. Bu olay piruvatın oksidatif dekarboksilasyonunun analoğudur.

alfa ketoglutarat + NAD + CoA.SH ---> Suksinil CoA + CO2 + NADH + H

Reaksiyon alfa ketoglutarat dehidrogenaz enzim kompleksi tarafından katalize edilir. Enzim kompleksi, tyamindifosfat, lipoik asit, NAD, FAD, CoA tiyoester ihtiva eden yüksek enerji bağına ihtiyaç gösterir. Reaksiyon Arsenit tarafından inhibe edilir. Alfa ketoglutarat (substrat) birikimine sebep olur.

Siklusun devamında, suksinil CoA suksinik asite çevrilir. Katalize eden enzim SCS (Suksinil CoA Sentaz) dır. Suksinat tyokinaz da denir. Reaksiyon GDP’ye ihtiyaç duyar. inorganik fosfat varlığında GTP’ye çevrilir. Bu sitrik asit siklusunda substrat seviyesinde meydana gelen yüksek enerjili fosfat teşekkülü olayına bir örnektir.

GTP’den ATP’ye oluşur.

GTP + ADP ----> ATP + GDP

Suksinil CoA sentaz enziminin etkisinin mekanizması:

Yüksek enerjili suksinil fosfat, suksinil CoA ve inorganik fosfattan meydana gelir (1. basamak) ve daha sonra yüksek enerji fosfat enzimin histidin artığına transfer edilir ve 3 fosfo histidin oluşur (2. basamak). Suksinat serbest kalır (3. basamak) ve fosfo histidin fosfatını GDP’ye verir ve GTP oluşur (4. basamak). Nukleosiddifosfokinaz enzimi GTP ve ADP’den ATP teşkilinden sorumludur (5. basamak).

Trikarboksilik asit siklusunda 3.faz oxaloasetatın rejenerasyonudur.

Suksinat + FAD -----> Fumarat + FADH2

Reaksiyon suksinat dehidrogenaz tarafından katalize edilir. Hidrojenin substrattan flavoproteine transfer edildiği sitrik asit siklusunun tek dehidrojenasyon reaksiyonudur (NAD olmaksızın). Reaksiyon sonunda fumarat meydana gelir.

Fumarat, fumarat hidrataz enziminin (fumaraz) etkisi altında H2O alarak Malat’a dönüşür.

Malat, malat dehidrogenaz katalizörlüğünde oxaloasetat’a dönüşür. Reaksiyon NAD’ye ihtiyaç duyar.

Malat + NAD ---- > Oxaloasetat + NADH + H