

Krebs-ов лимунски циклус, циклус на лимунска киселина

Проф. д-р. Даница Лабудовиќ

Биомедицинска важност:

- Краен пат на оксидација на **јаглените хидрати, протеините и мастите;**
- Гликозата, масните киселини и аминокиселините се метаболизираат до **acetyl CoA**, и/или до интермедиери во циклусот;
- **Централна улога во глуконеогенеза, липогенеза и интерконверзија на аминокиселините.**

Биомедицинска важност:

- Локализација – **матрикс на митохондри;**
- **Процесот е аеробен;**
- Се оксидира **acetil КоА;**
- Во респираторен ланец се реоксидираат **редуцираните коензими (FADH₂ + NADH + H⁺);**

Биомедицинска важност:

- **Повеќе од 95%, енергијата, се обезбедува од ЦЛК во асоциација со процесот на оксидативна фосфорилација;**
- **Циклусот е *катаболен и анаболен.***

Нобелова награда за медицина во 1953

“откривање на циклус
на лимунска киселина“



Hans Krebs, 1900–1981

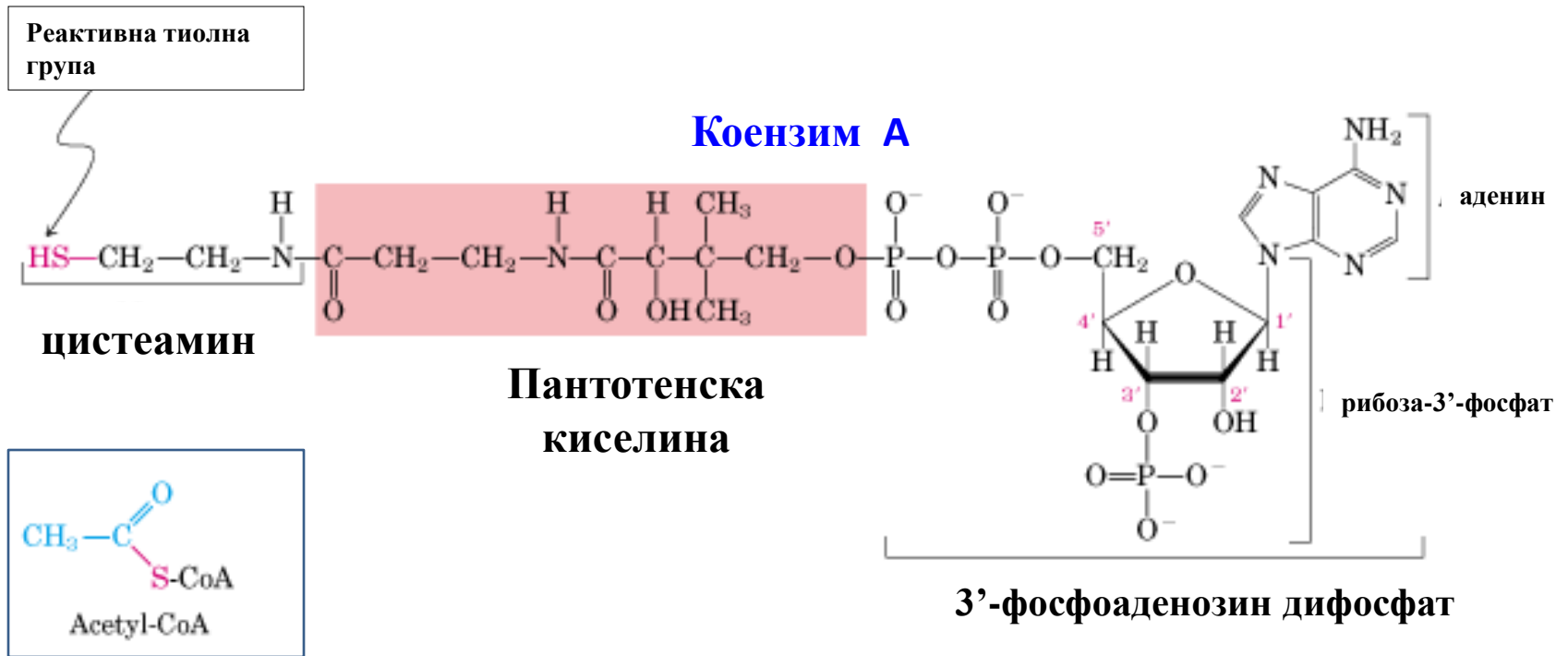
"1932 год.
открил циклус
на уреа"

“откривање на КоА и улога во
интермедиерен метаболизам-1945 “



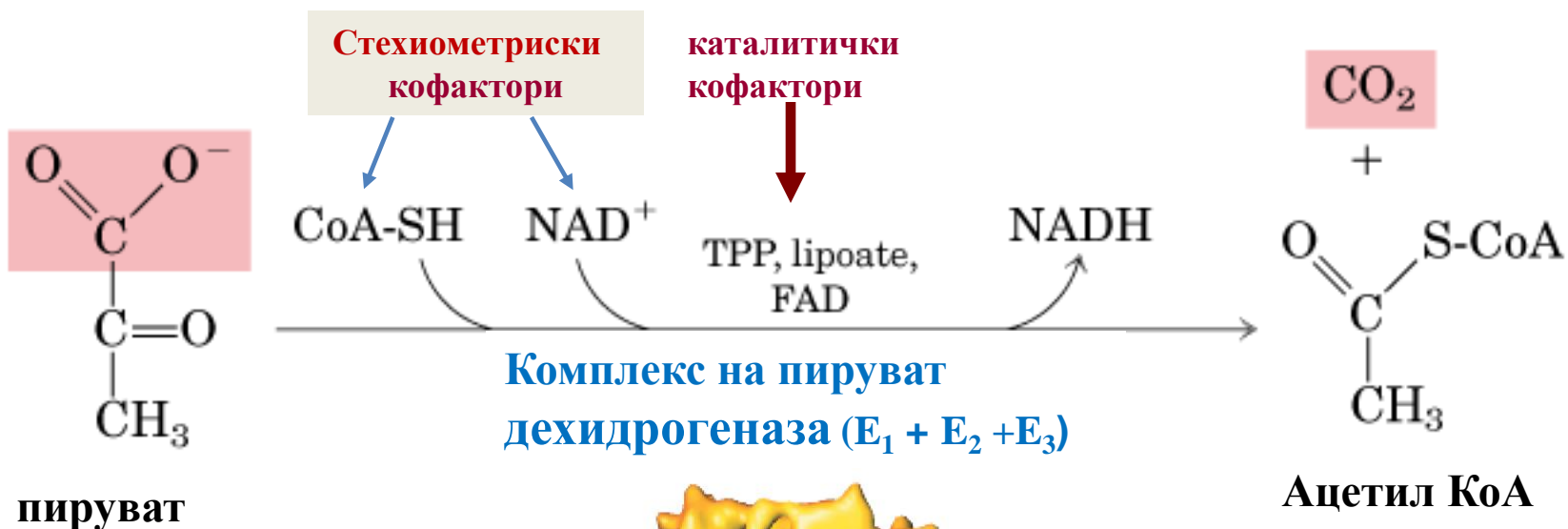
Fritz Albert
Lipmann

Коензим А

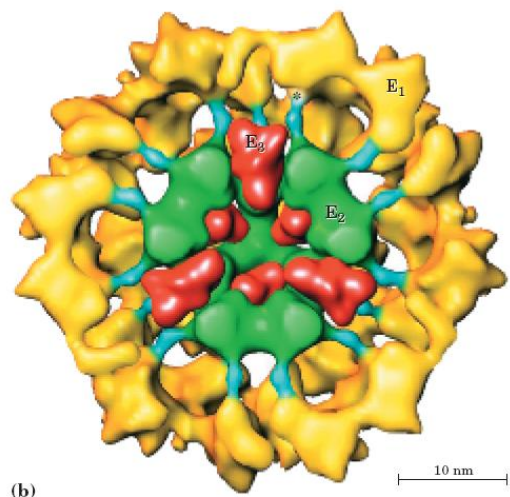


Коензим А (CoA-SH) пренесува активирани ацилни групи (2-24 C) за разградба или биосинтеза .

Оксидативна декарбоксилација на пируват во ацетил-КоА во митохондриј-и-реверзибилна реакција



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



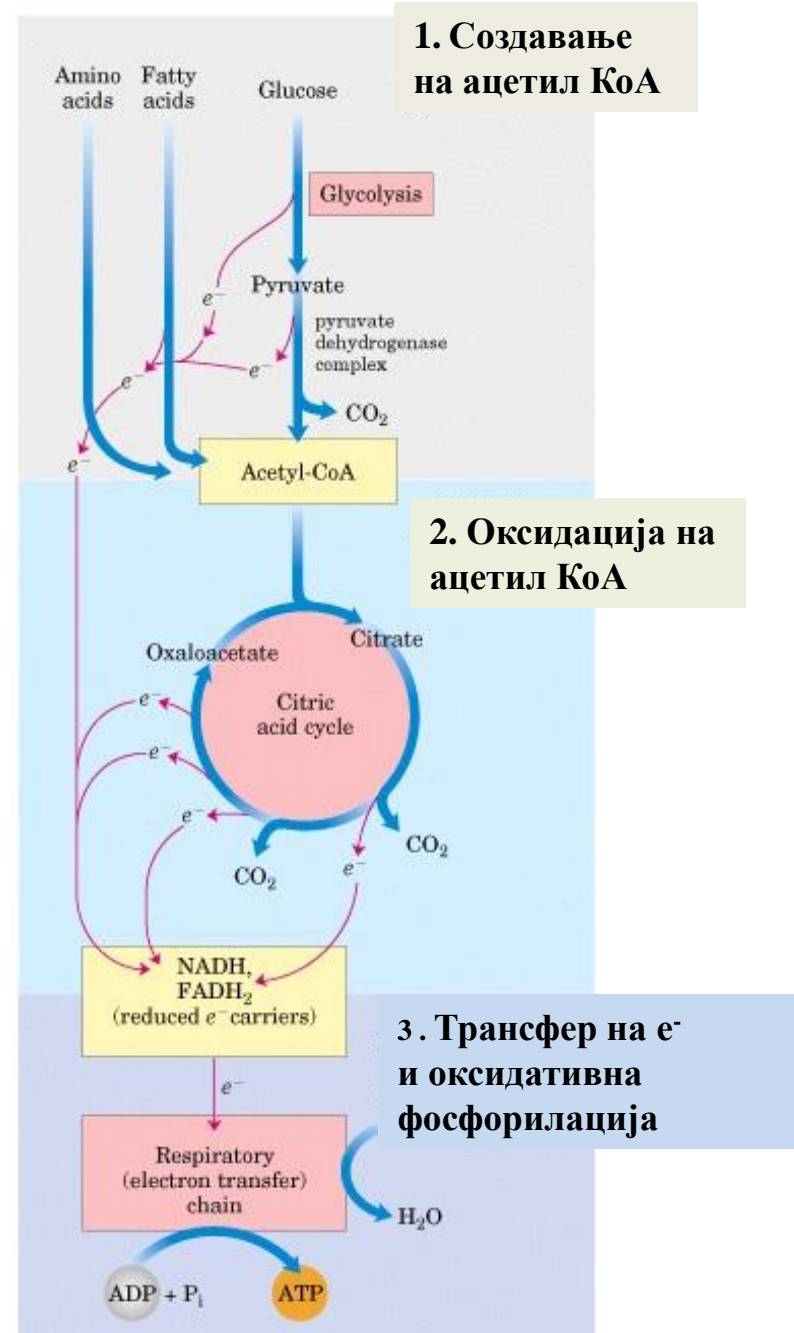
Карактеристика на CLK :

- CLK обезбедува супстрати за респираторен ланец:

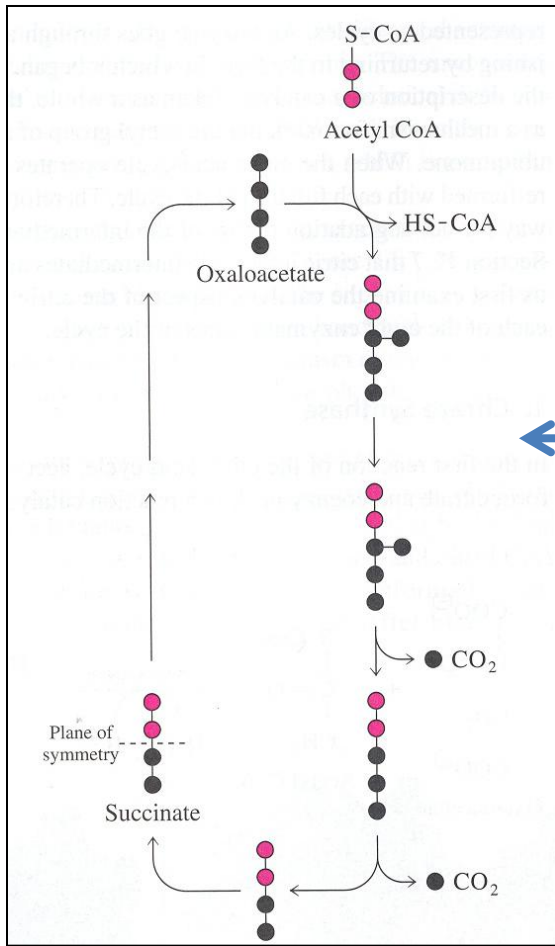
$NADH+H^+$ и $FADH_2$

- Се ослободува **$2 CO_2$** ;

- Циклусот има потреба од **O_2** ;

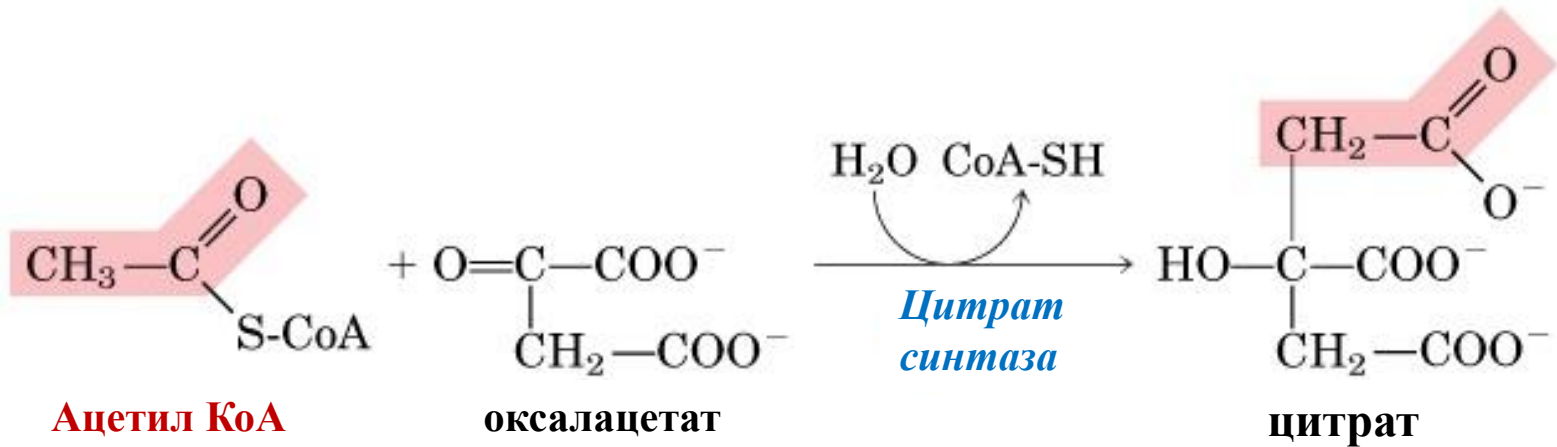


Карактеристика на ЦЛК:



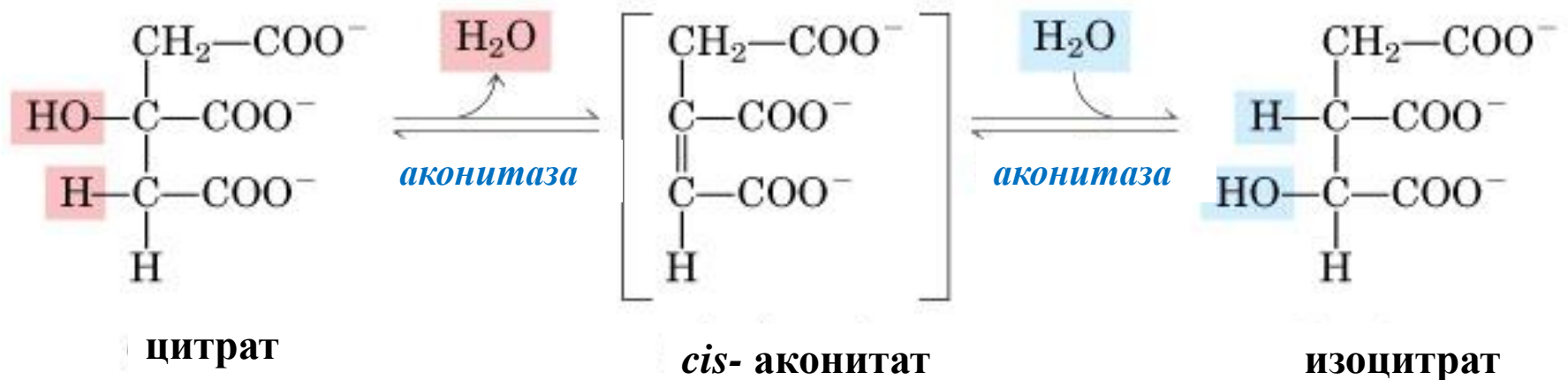
**2 mol CO₂ кои се
ослободуваат
потекнуваат од
ОКСАЛАЦЕТАТОТ**

Почетна реакција - алдолна кондензација



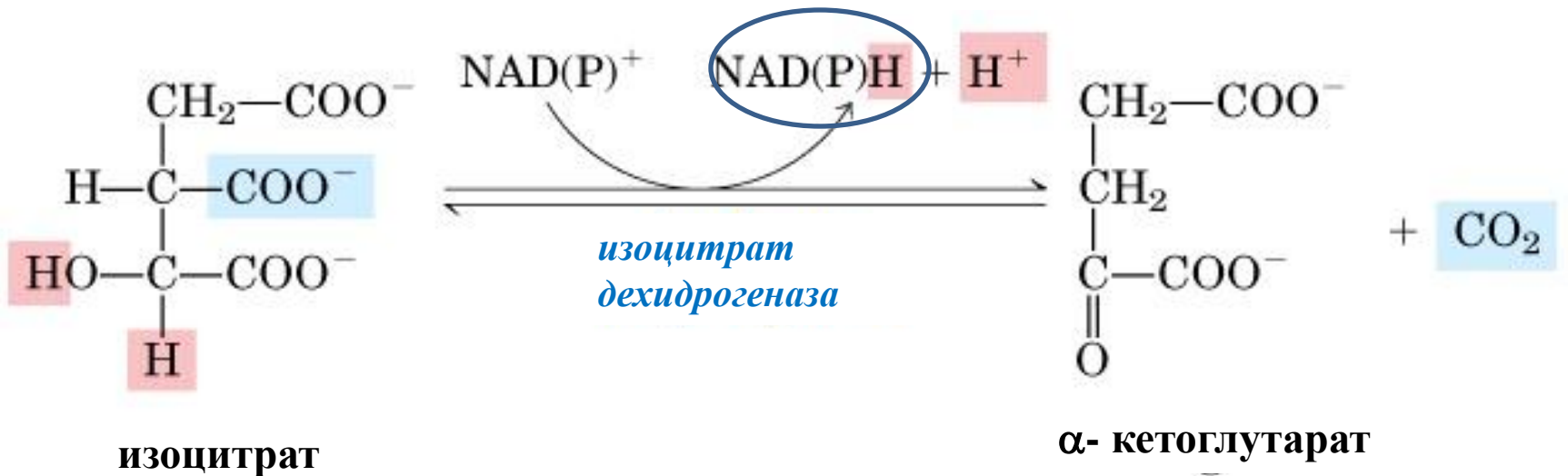
$$\Delta G'^{\circ} = -32.2 \text{ kJ/mol}$$

2. реакција – **изомеризација на цитрат во изоцитрат**



$$\Delta G'^{\circ} = 13.3 \text{ kJ/mol}$$

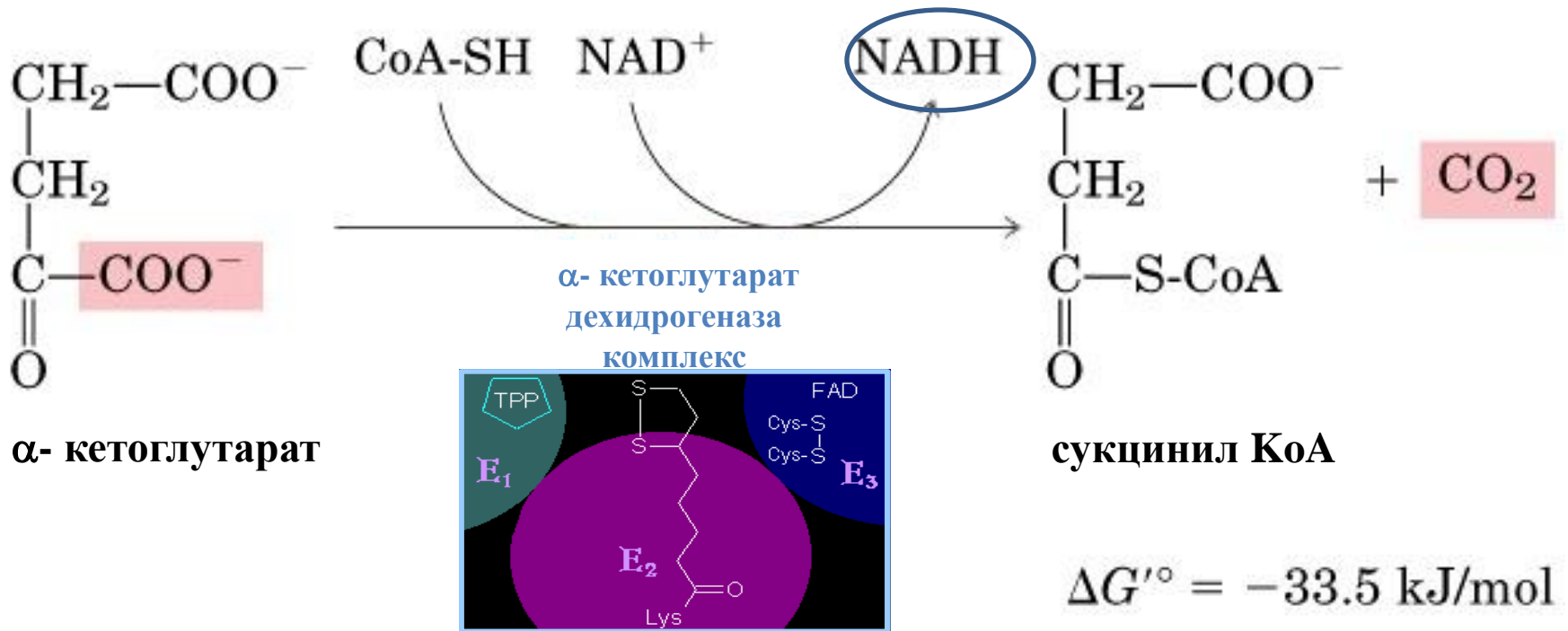
3. реакција -**ОКСИДАТИВНА** **ДЕКАРБОКСИЛАЦИЈА**



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

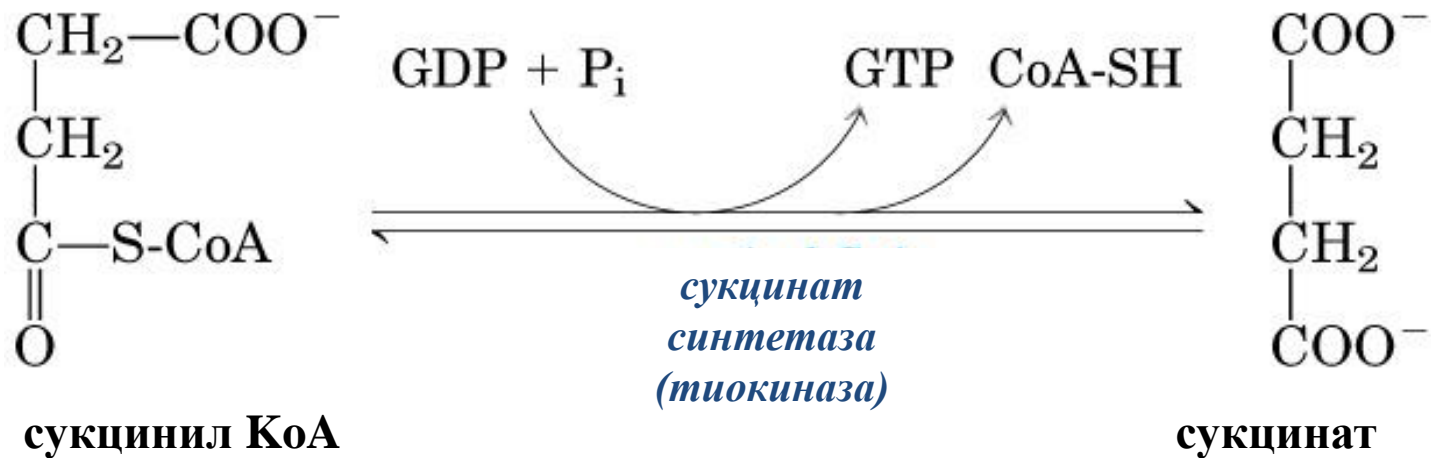
- **Изоцитрат дехидрогеназа**- 3 изоензими со **NAD⁺** и/или **NADP⁺** како приматели на електрони;
- Има потреба од **Mg²⁺** или **Mn²⁺** јони.

4. реакција -оксидативна декарбоксилација на α -кетоглутарат во сукцинил КоА



- α -кетоглутарат дехидрогеназа комплекс-содржи **3 ензими и 5 коензими/кофактори** TPP, липонска киселина, NAD^+ , FAD и КоА.
- Се создава високоенергетски тиоестер.

5. реакција -конверзија на сукцинил КоА сукцинат

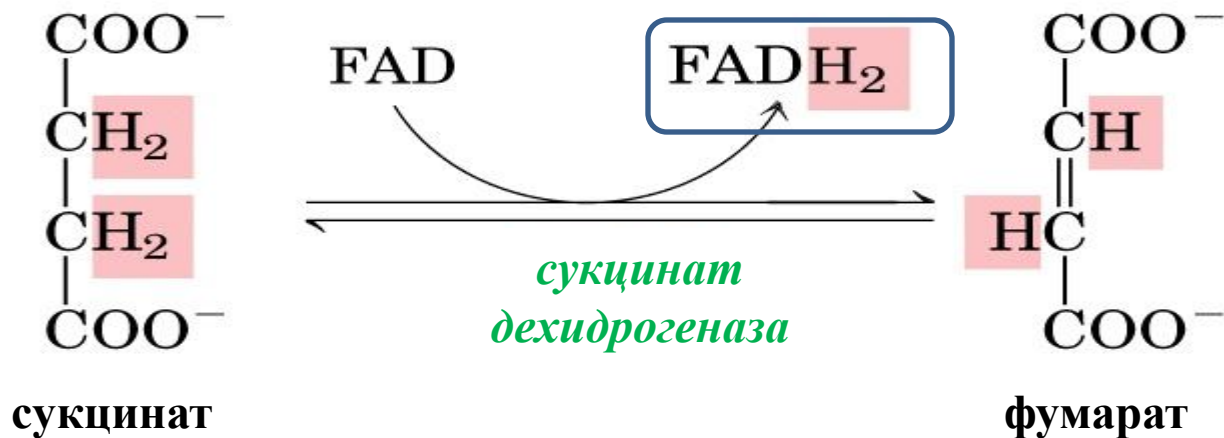


$$\Delta G'^{\circ} = -2.9 \text{ kJ/mol}$$

фосфорилација на ниво на супстрат:



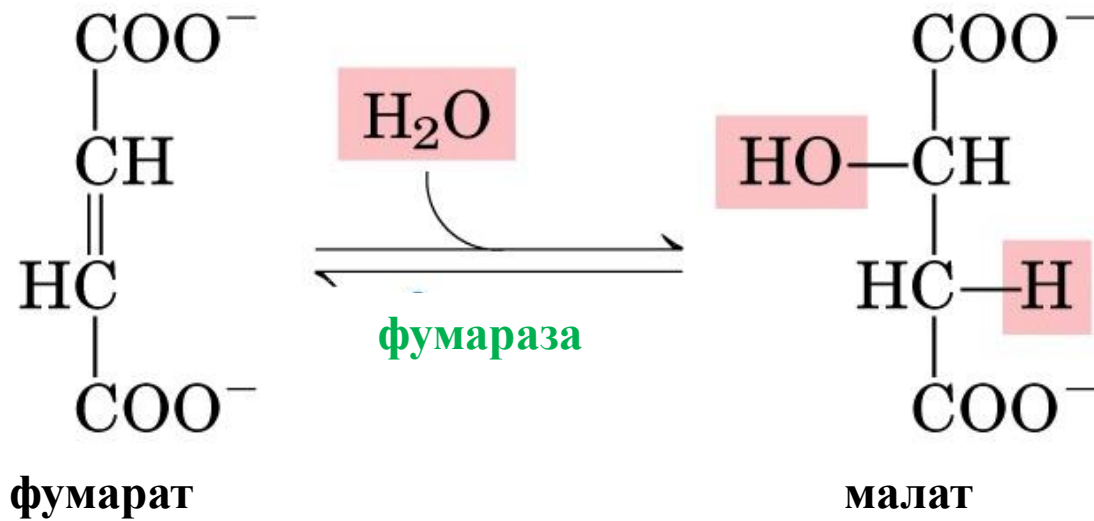
6. реакција – дехидрогенација на сукцинат во фумарат



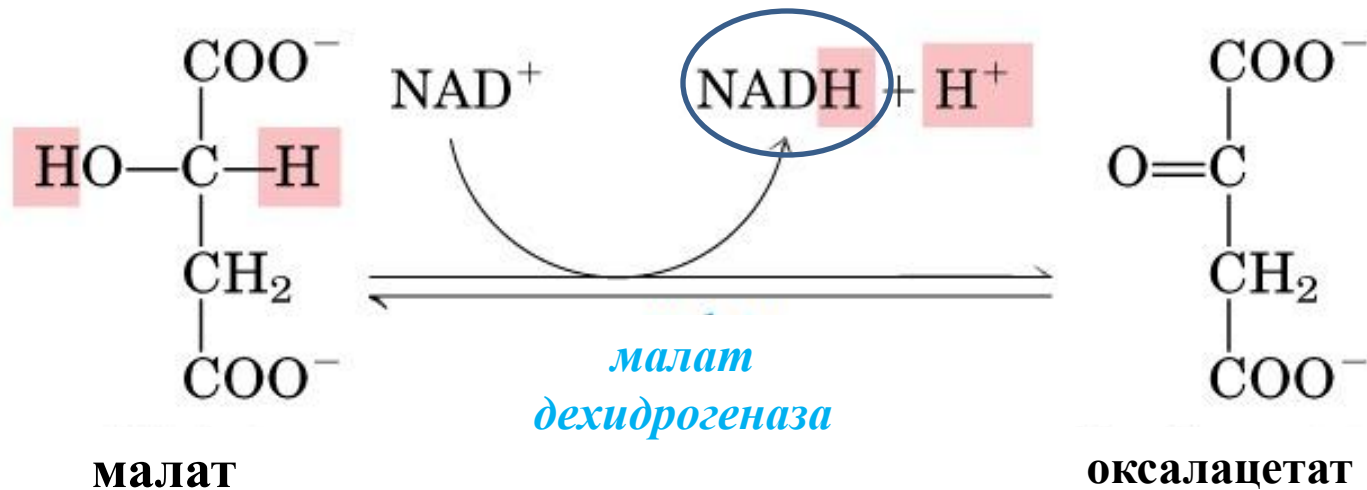
$$\Delta G'^{\circ} = 0 \text{ kJ/mol}$$

сукцинат дехидрогеназа- FAD – зависен ензим;

7. реакција – хидратација на фумарат во малат



8. реакција- регенерација на оксалацетат од малат



$$\Delta G'^{\circ} = 29.7 \text{ kJ/mol}$$

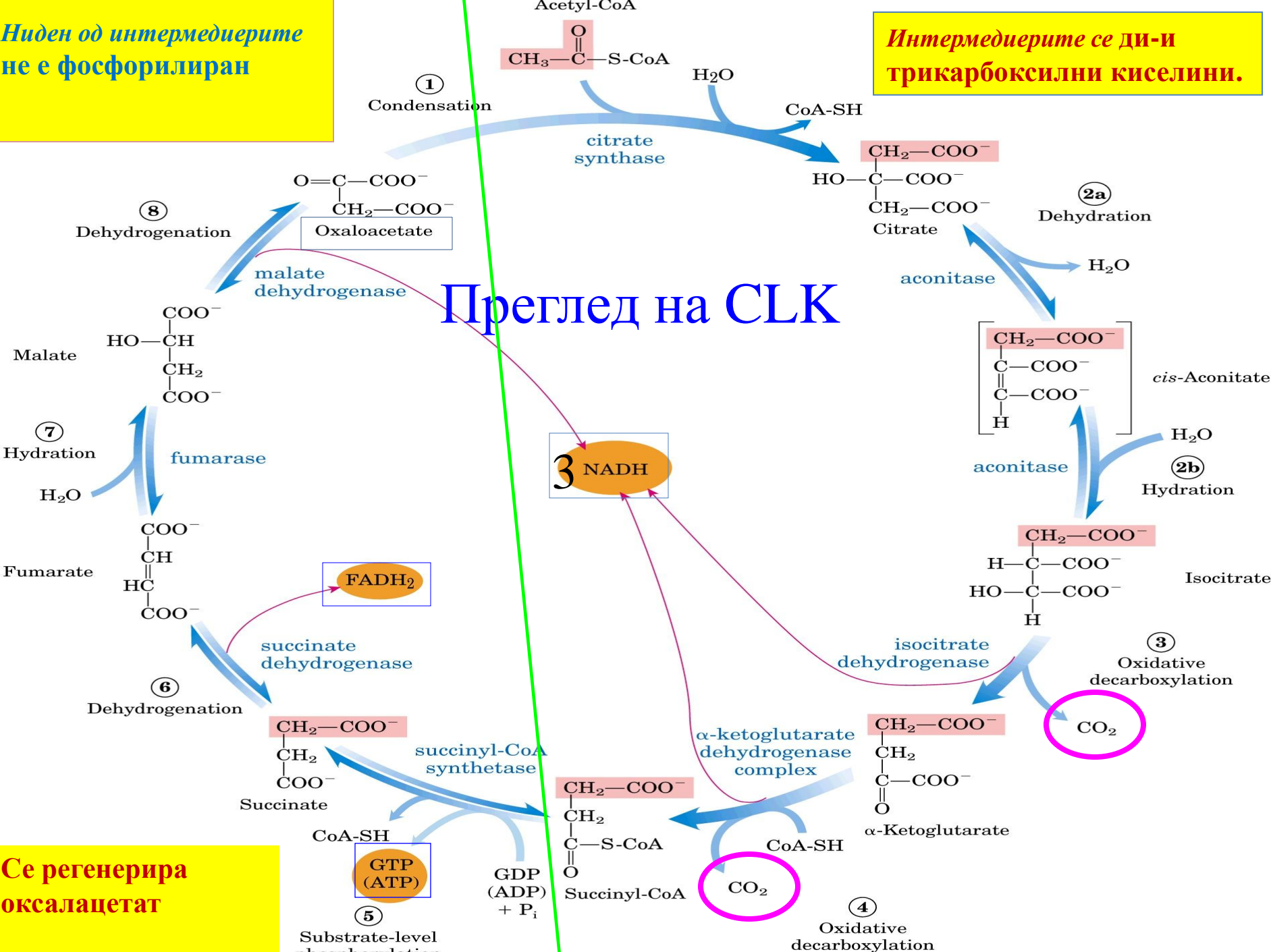
L-малат дехидрогеназа: NAD^+ зависен ензим.

Ниден од интермедиерите не е фосфорилиран

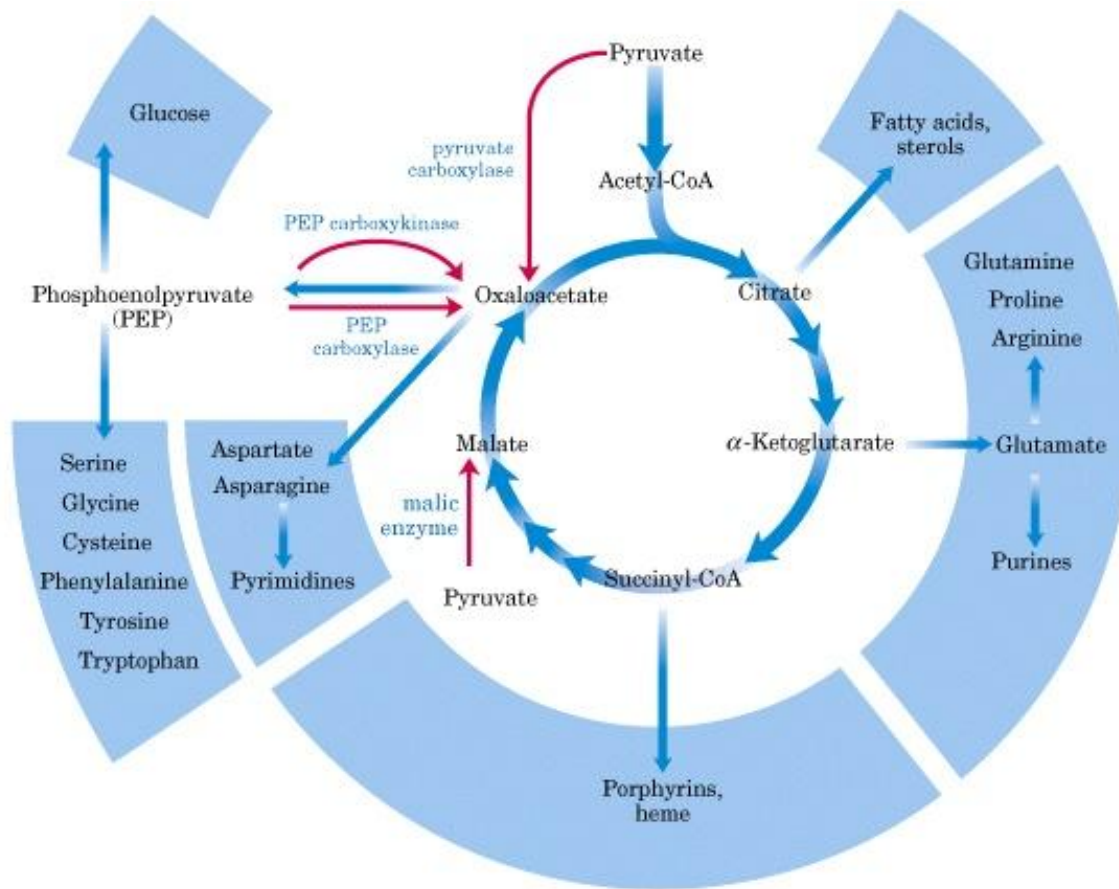
Интермедиерите се ди-и трикарбоксилни киселини.

Преглед на CLK

Се регенерира оксалацетат



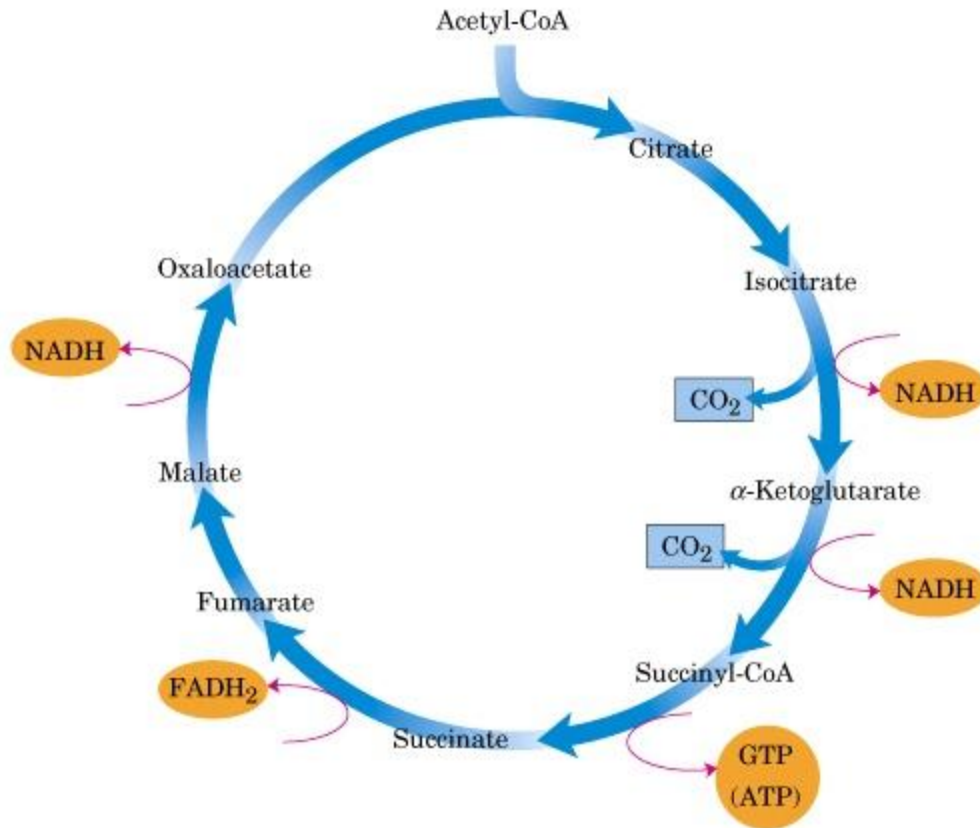
Амфиболичен карактер на CLK



- се генерира енергија со **катаболни реакции** и
- Синтетски реакции (**анаболен пат**) гликонеогенеза, масни киселини, аминокиселини)

Од еден циклус:

- Од оксалацетат се ослободува **2 mol CO₂** по циклус.
- Енергија се конзервира во редуцирани еквиваленти:
3 NADH⁺, 1 FADH₂ и **1 GTP** → **ATP**.



Создавање на енергија -**12 АТР** се создава по циклус

од **1 ацетил КоА** по 1 циклус се создава :

- **3 mol NADH + H⁺**
- **1 mol FADH₂**

Во респираторен ланец:

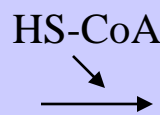
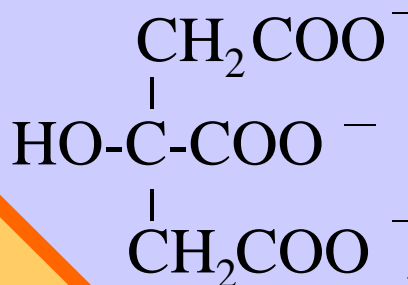
- **1 NADH ~ 3 АТР = 9 АТР**
- **1 FADH₂ ~ 2 АТР = 2 АТР**
- **Оксидативна фосфорилација на ниво на супстрат + 1 АТР**

Вкупно 12 АТР по циклус.

Витамини –клучни за CLK

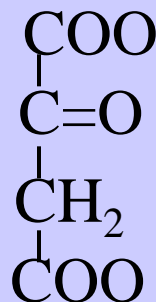
ВИТАМИН	КОЕНЗИМ	ЕНЗИМ/ СОЕДИНЕНИЕ
рибофлавин	FAD	сукцинат дехидрогеназа
ниацин	NAD	изоцитрат дехидрогеназа, α-кетоглутарат дехидрогеназа, малат дехидрогеназа
тиамин	TPP	α-кетоглутарат дехидрогеназа комплекс
Пантотенска киселина	КоА	ацетил Ко-А или сукцинил -КоА

mitochondria



Acetyl-CoA

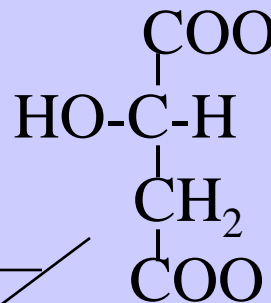
Citrate lyase



OAA

Malate dehydrogenase

NADH



L-malate

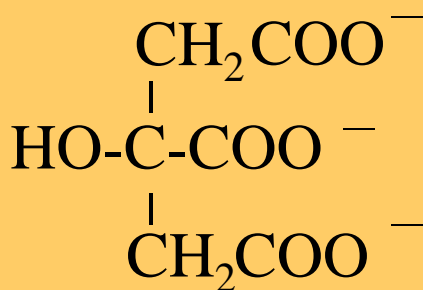
Malic enzyme



Pyruvate

NADPH + H⁺

Cytosol



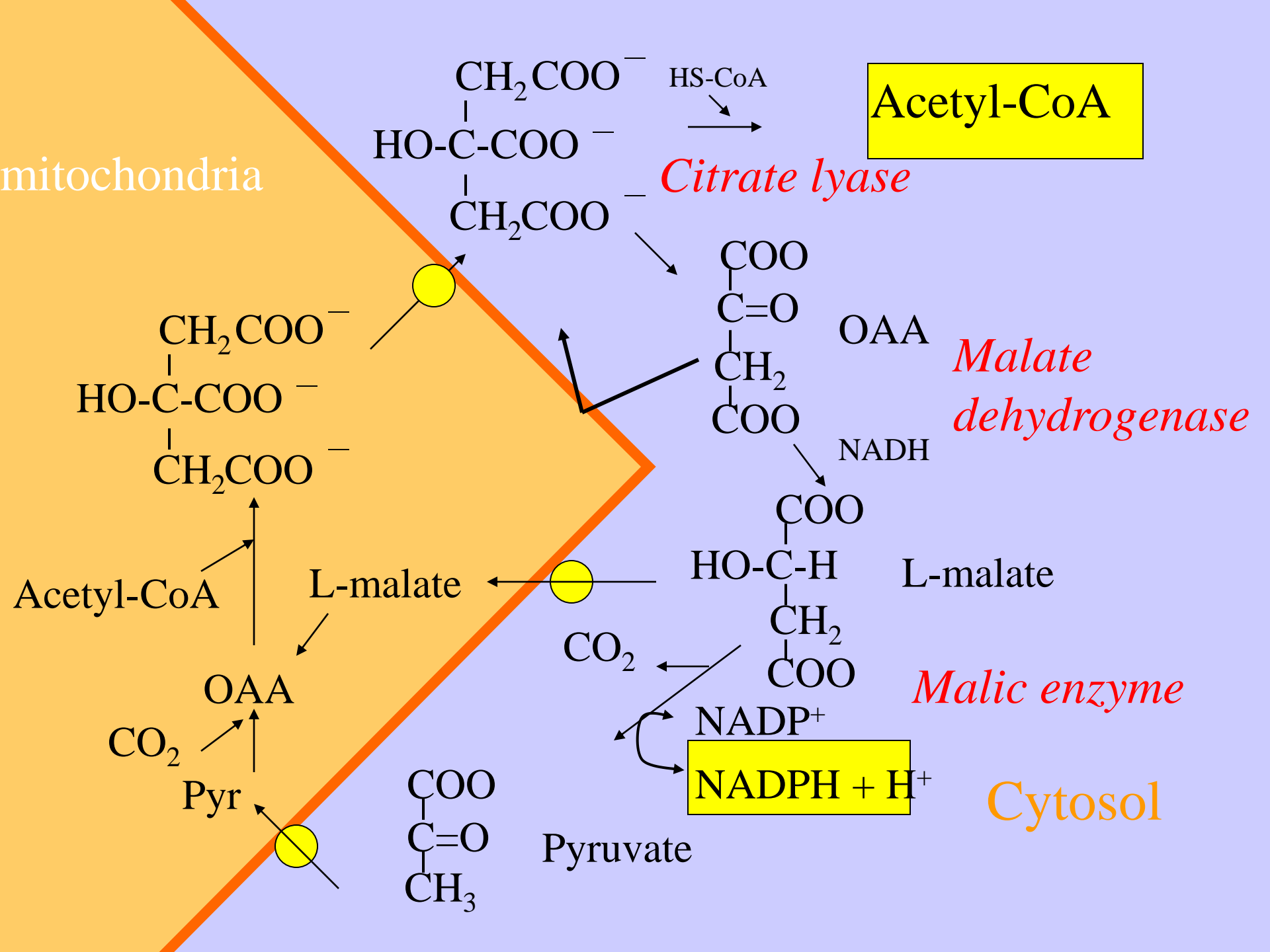
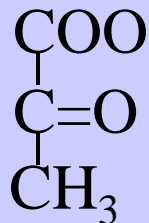
Acetyl-CoA

L-malate

OAA

CO₂

Pyr



Регулација на CLK

- Снабденост со оксидирани кофактори (**NAD** и **FAD**) + **ADP** + **acetil КоА**;
- Регулаторни ензими :
 - 1. Цитрат синтетаза** (цитрат, сукцинил КоА и NADH, ATP - алостерички инхибитори;
 - 2. Изоцитрат дехидрогеназа** (ADP, NAD⁺, и Ca²⁺ ја стимулираат; ATP и NADH ја инхибираат ;
 - 3. α -кетоглутарат дехидрогеназа** (ATP, GTP , NADH и сукцинил КоА ја инхибираат .

Заклучок

- ЦЛК е **крајниот пат** на оксидација на јаглените хидрати, мастите и протеините;
- Ензимски **комплекс на пируват дехидрогеназа** конвертира пируват во ацетил КоА.

Заклучок

- **Ацетил -КоА** реагира со **оксалацетат** и се добива **цитрат**;
- Преку серија на реакции се ослободува **CO₂** и се **регенерира** оксалацетат;
- Еден циклус создава: **3 NADH, 1 FADH₂ и 1 АТР.**

Заклучок

- Интермедиерите од ЦЛК се **прекурсори (појдовни супстанции) за синтеза: масни киселини, стероиди, аминокиселини, хем, пиримидини и глюкоза.**
- **оксалацетат се дополнува од пируватот преку реакција на карбоксилација катализирана со пируват карбоксилаза која содржи биотин (како кофактор).**

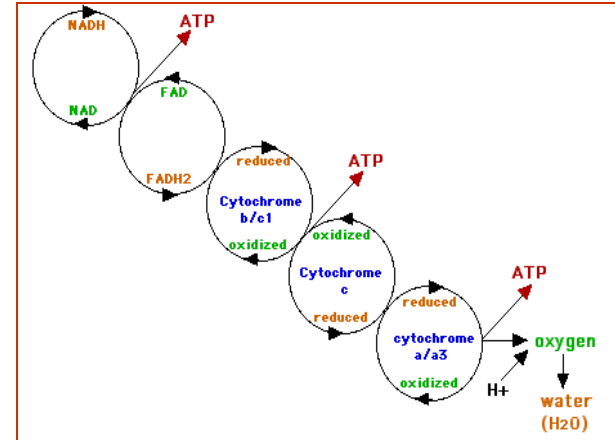
Заклучок

- Редуцираните коензими се

реоксидираат во респираторен ланец и се создава АТР.

- Циклусот е лоциран **во митохондри** заедно со респираторен ланец и β -оксидација на масни киселини .

- Циклусот обезбедува **енергија за функционирање на клетките**



Благодарам на внимание

