

# C3181

# Biochemie I

## 09-Citrátový cyklus

FRVŠ **1647/2012**

# Obsah

- Citrátový cyklus, reakce, význam, energetická bilance.
- Anabolický význam, anaplerotické reakce, glyoxylátový cyklus.
- Praktické aplikace, technologické využití.

# Citrátový cyklus

- **Synonyma: cyklus trikarboxylových kyselin - TCA, Krebsův cyklus**
- Katabolický pochod (nejen, ale převážně)
- Spojnice metabolismu sacharidů, lipidů a aminokyselin
- Odbourává aktivní acetát vzniklý
  - oxidační dekarboxylací pyruvátu (pocházejícího z glykolýzy)
  - nebo  $\beta$ -oxidací mastných kyselin – viz příslušná kapitola
- Vstupy a výstupy dalších metabolitů
- Lokalizován v mitochondriální matrix

# Cyklický průběh

- Reakce acetylCoA s oxalacetátem – citrát
- Přeměny dehydrogenacemi a dekarboxylacemi
- Výstup startovní molekuly oxalacetátu
- Formulován H. Krebsem (Oxford 1937), NC 1953
  - Dílčí zjištění již dříve – A. Szent-Györgyi, F. Knoop, C. Martius

# Průběh TCA

## Enzymy

1 citrátsyntasa

2 akonitasa

3 isocitrát DH

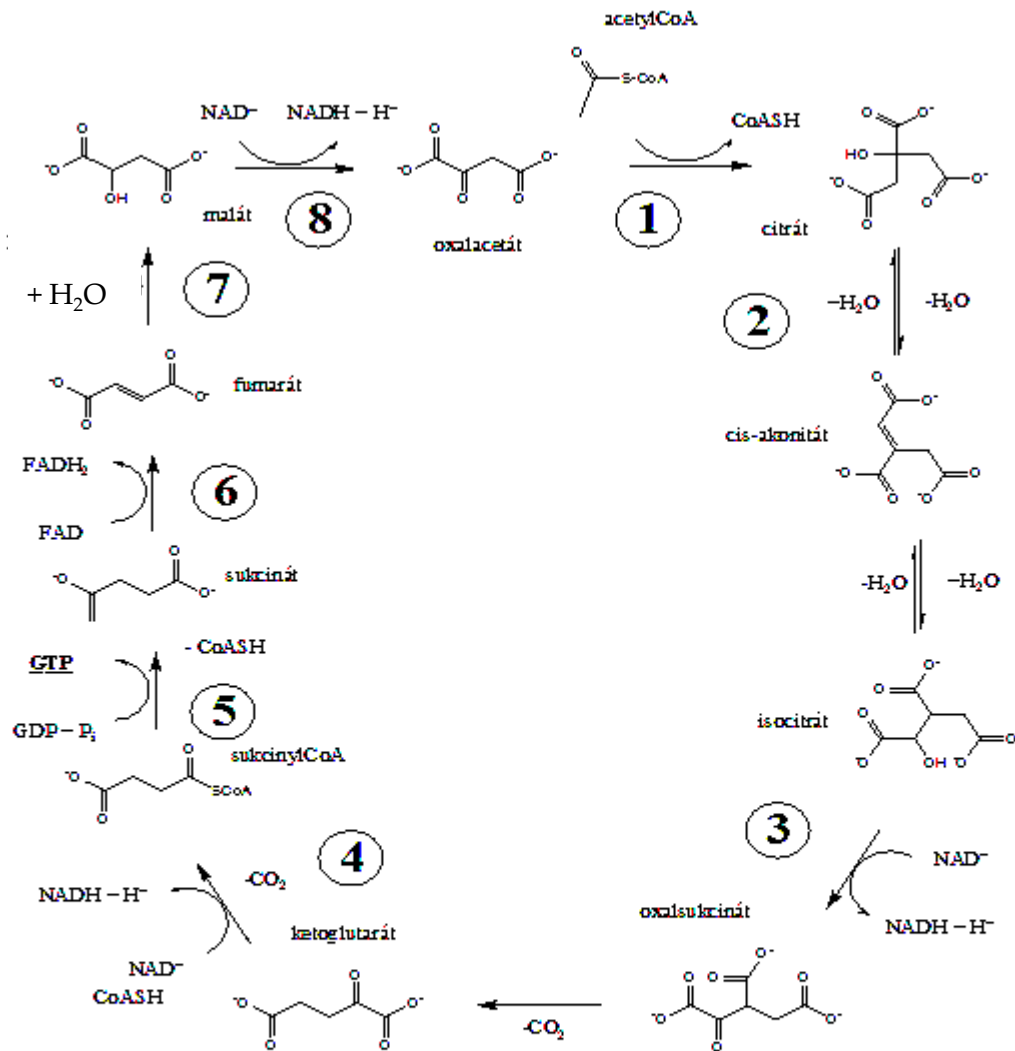
4  $\alpha$ -ketoglutarát DH

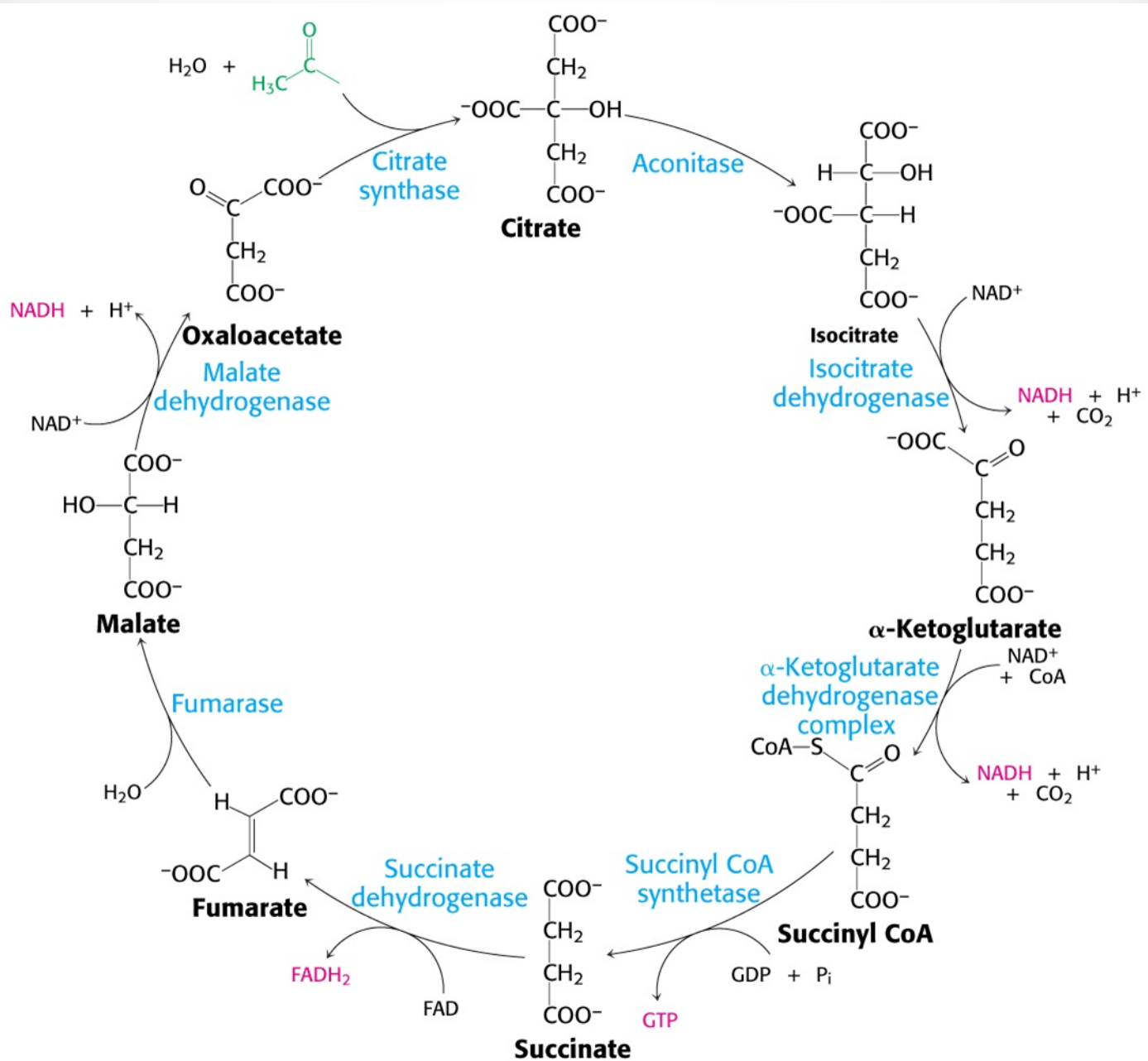
5 sukcinylCoA  
syntetasa

6 sukcinát DH

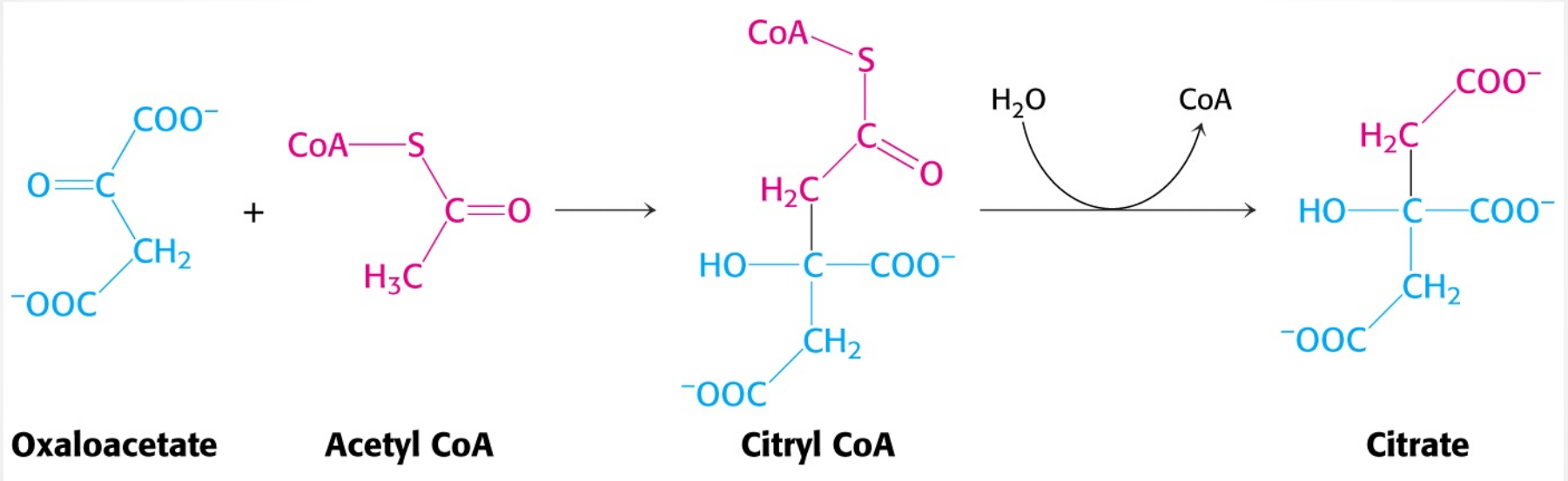
7 fumarasa

8 malát DH



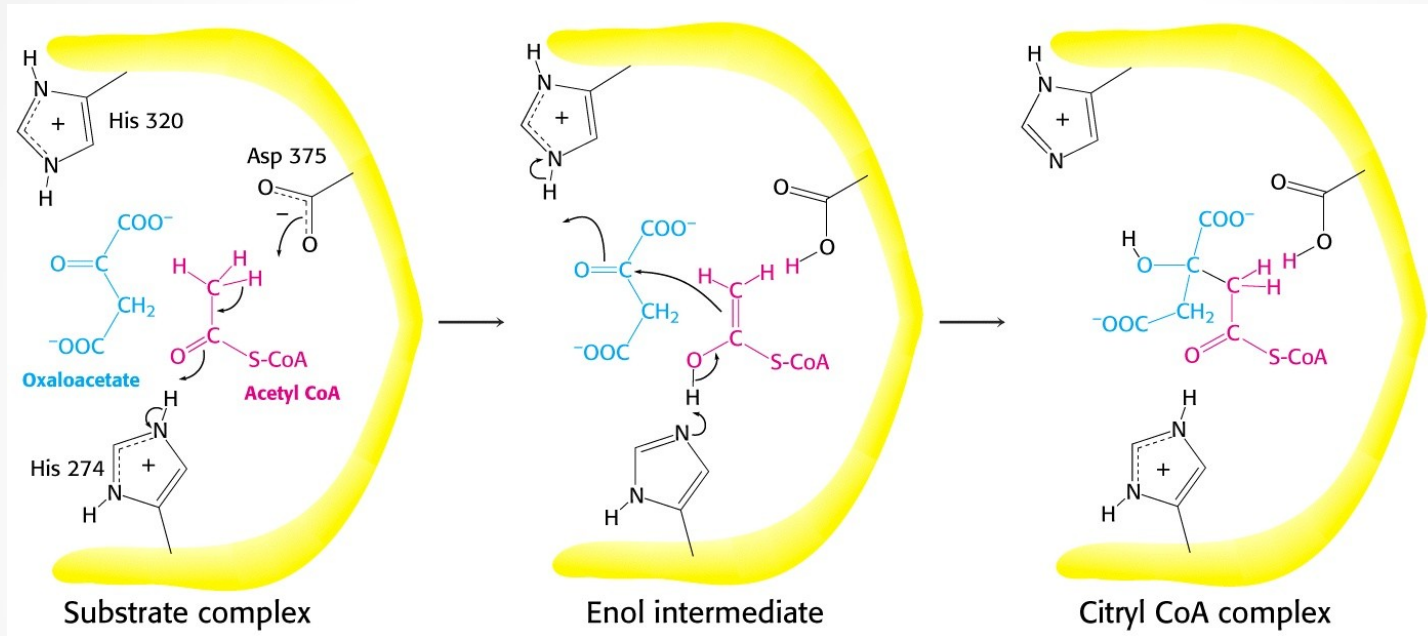


# Citrát syntasa



- Bez účasti ATP
  - Aldolová kondensace

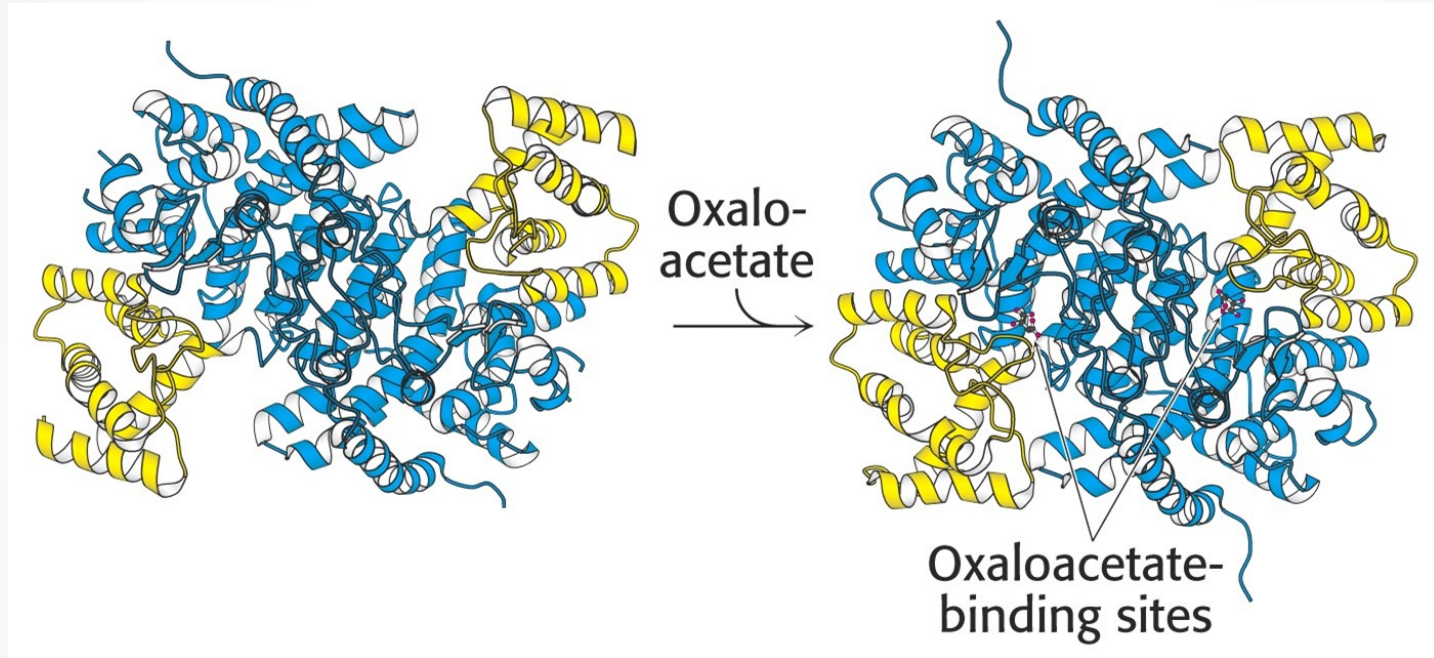
# Citrát syntasa



- Uspořádaný mechanismus
  - nejprve vazba oxalacetátu
  - pak acetylCoA
  - hydrolytické místo se zformuje nakonec
  - nehydrolyzuje se acetylCoA, ale citrylCoA

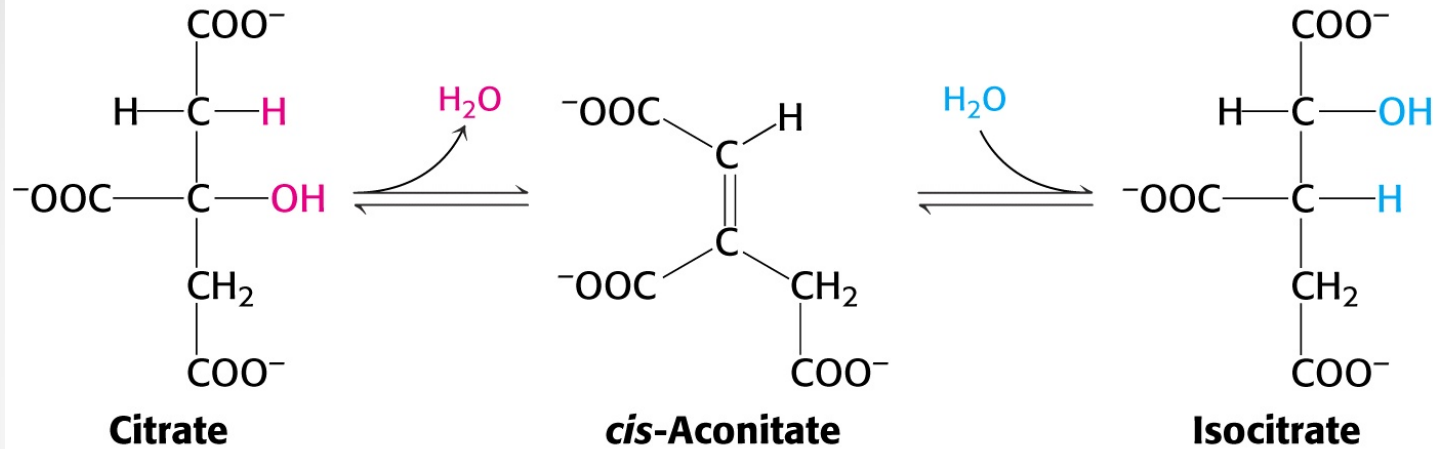


# Citrát syntasa

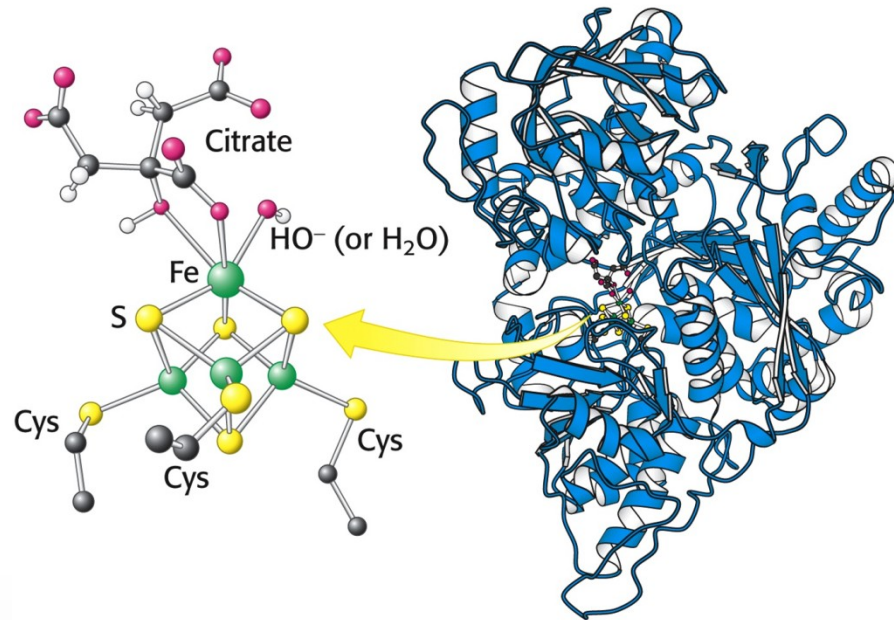


- Homodimer (savci)
  - podjednotky po 49 kDa
  - změna konformace

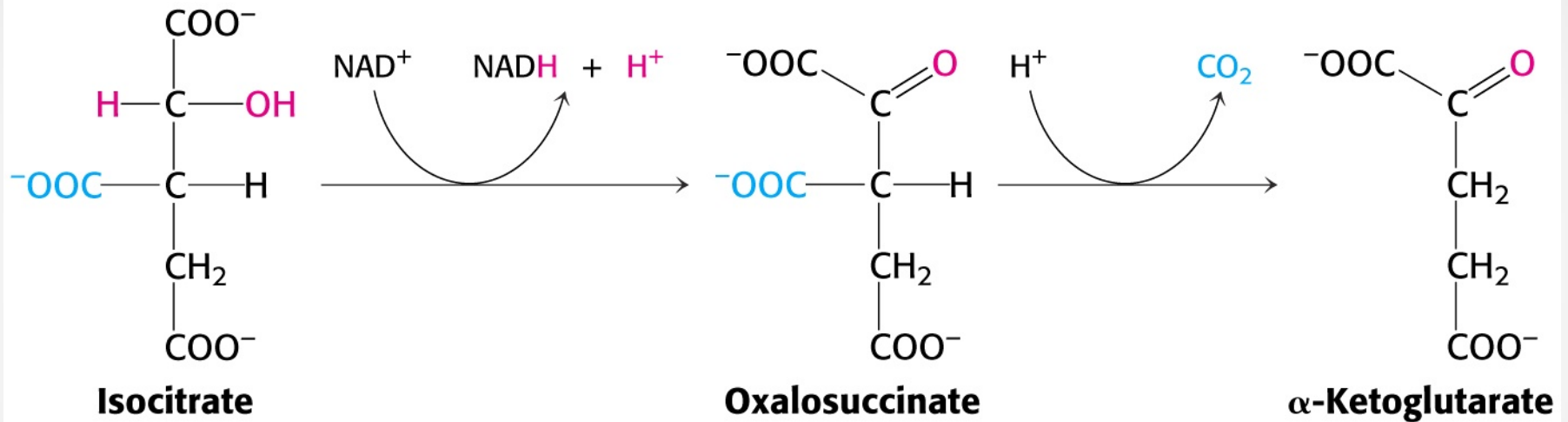
# Akonitasa



- Ustavení rovnováhy
- Fe-S protein (klastr  $Fe_4S_4$ )
  - vnitřní oxidoredukce (no net)
  - Rovnovážný stav 9:1:1 (dle  $cMg^{2+}$ )

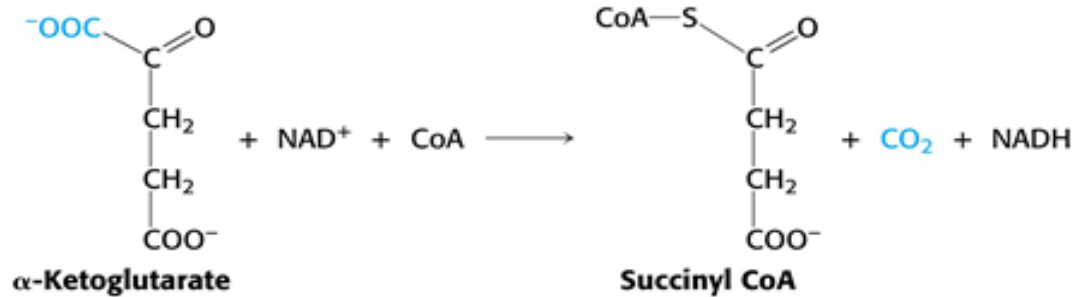


# Isocitrát dehydrogenasa



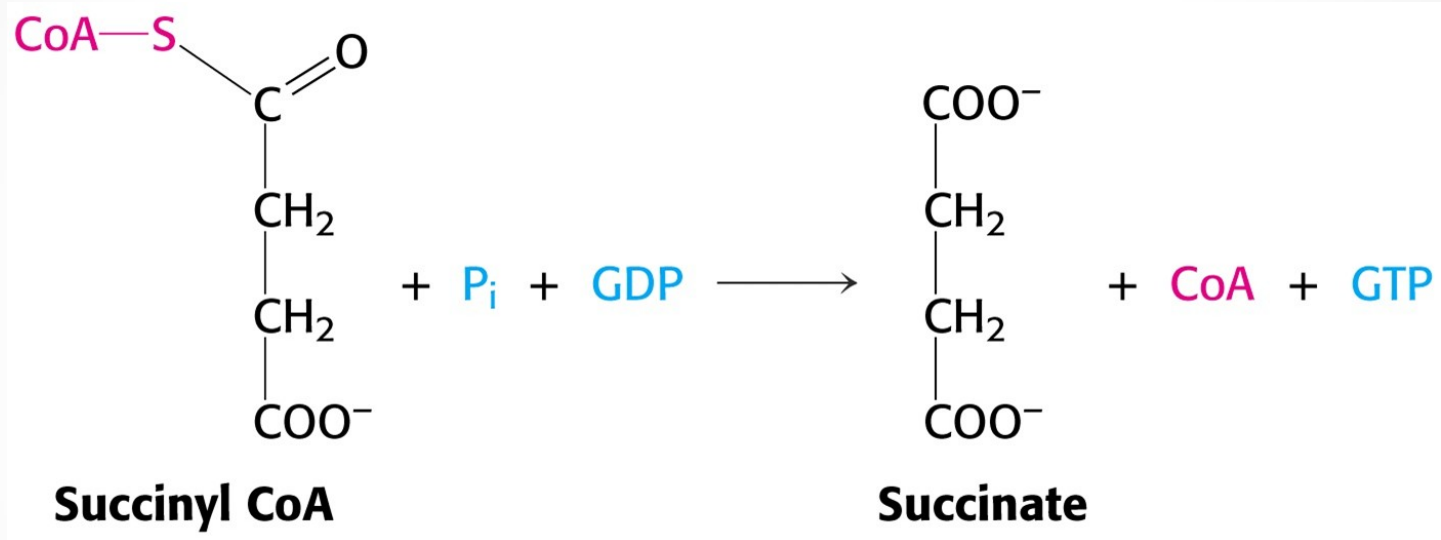
- Dvoustupňová přeměna
  - dehydrogenace
  - dekarboxylace  $\beta$ -karboxylu

# $\alpha$ – ketoglutarátdehydrogenasa



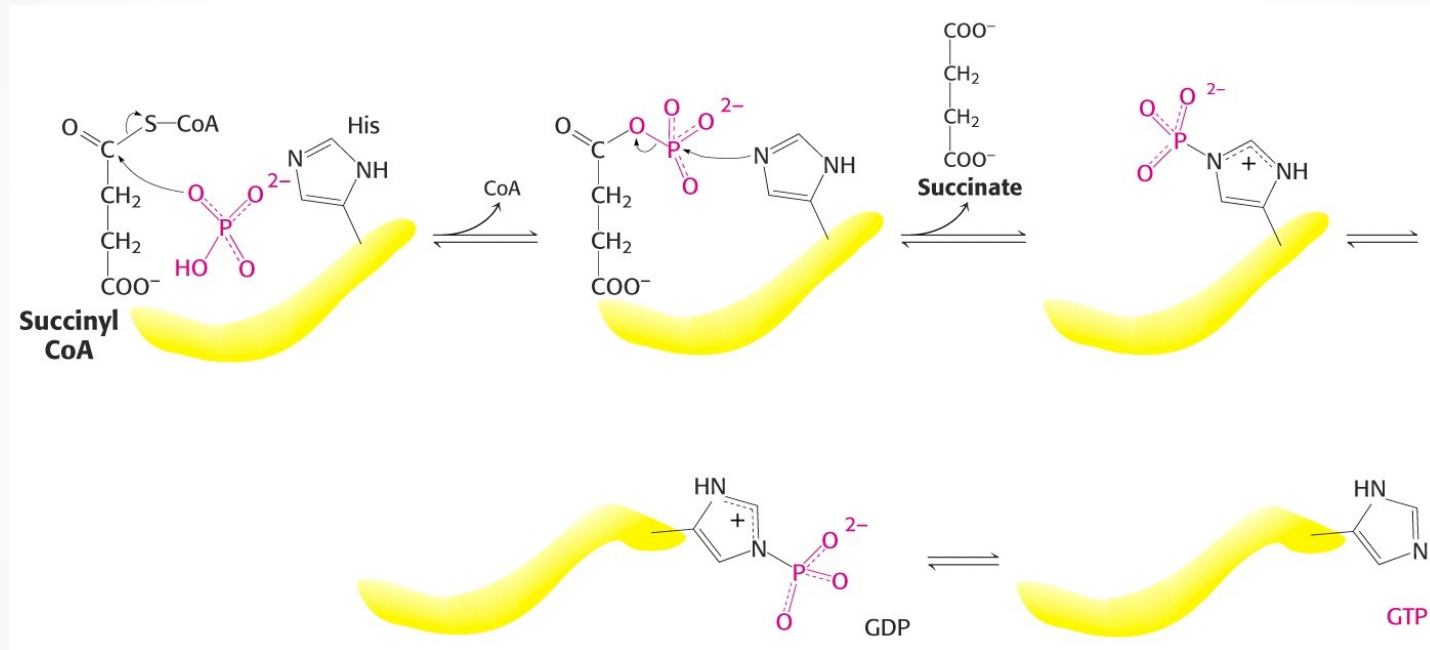
- Multienzymový komplex – analog pyruvát DH
  - Lipoamid DH stejná

# SukcinylCoA syntetasa



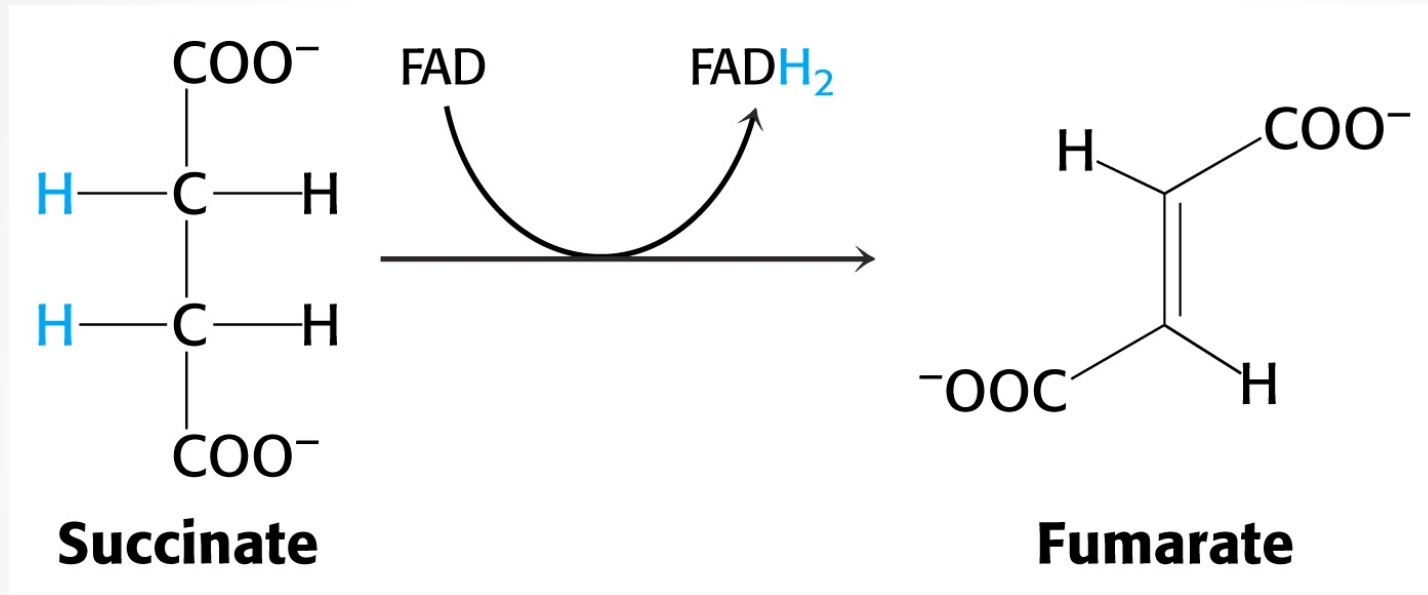
- Opačný směr
- GTP – ekvivalent ATP
  - Speciální funkce GTP

# SukcinylCoA syntetasa



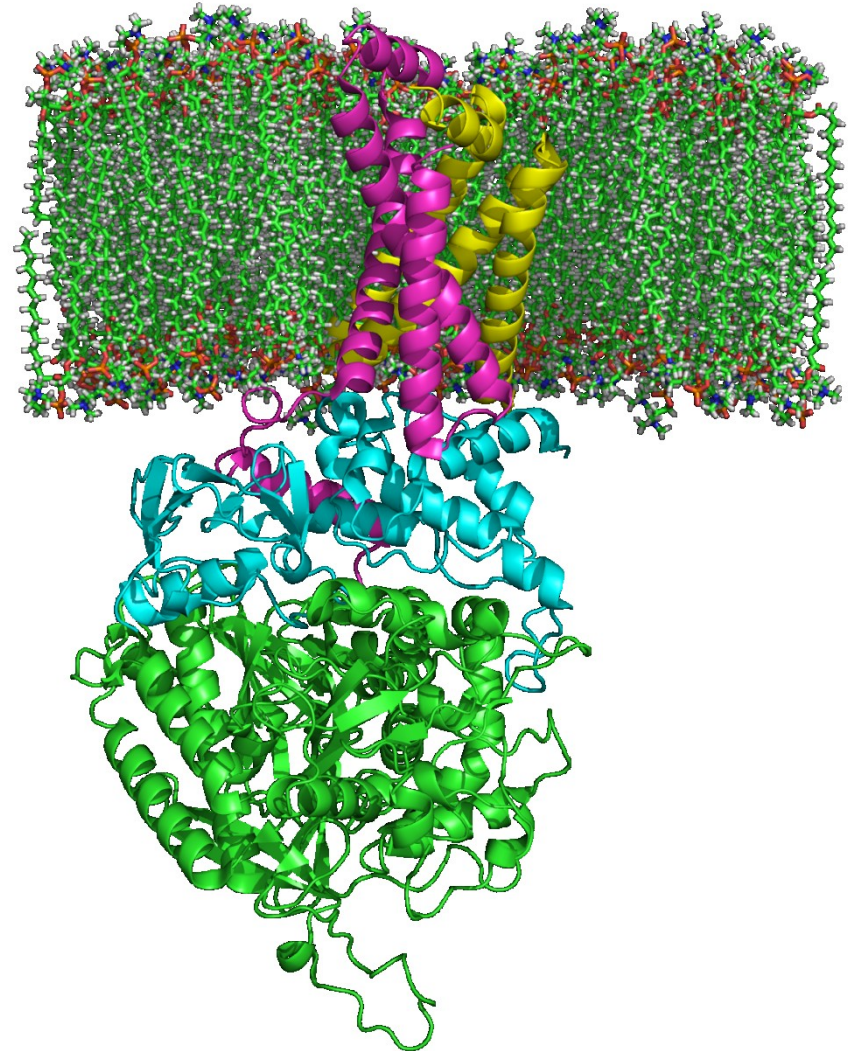
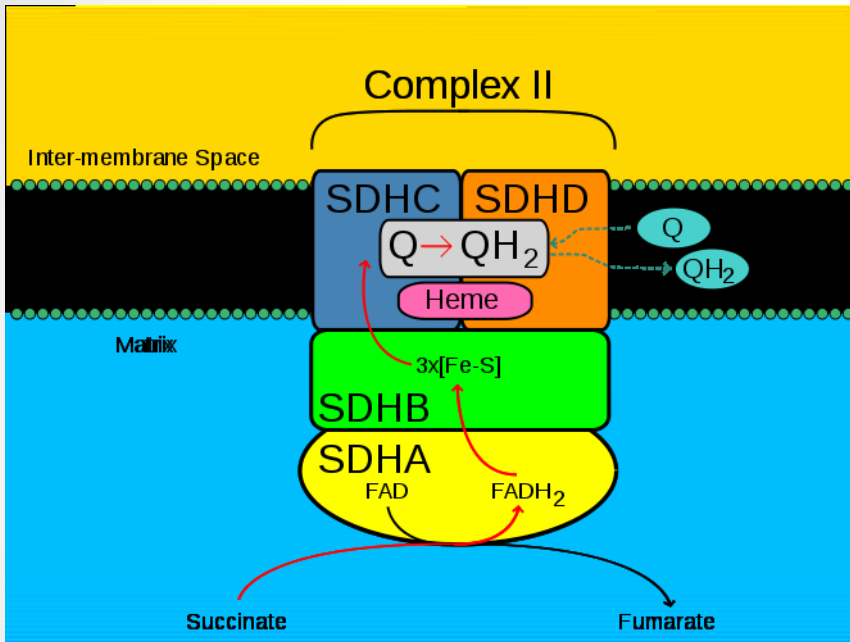
- Účast fosfohistidinu
  - Obecnější mechanismus přenosu ~P

# Sukcinát dehydrogenasa



- Membránově vázaný enzym
  - Ostatní enzymy TCA rozpuštěny v matrix
  - Reoxidace prostetické skupiny FADH<sub>2</sub>

# Sukcinát dehydrogenasa



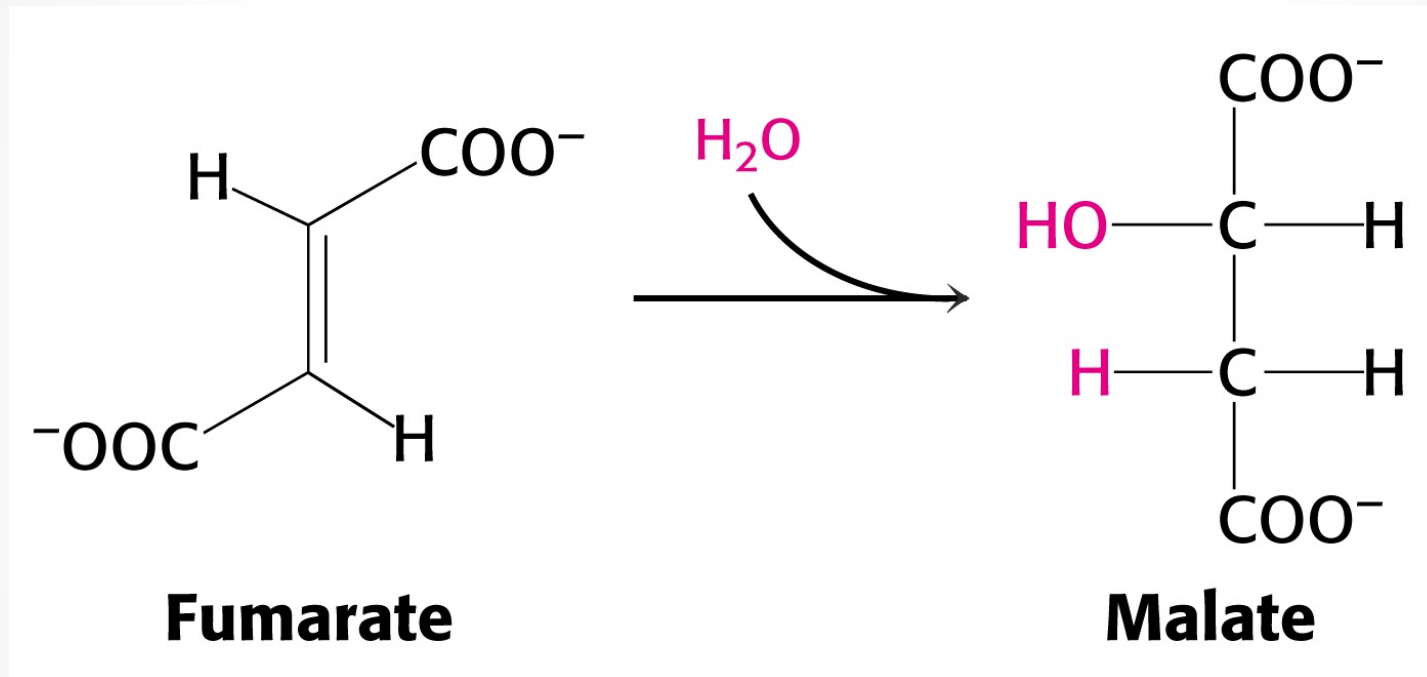
Komplex 4 podjednoto

- 2 katalytické
- 2 membránové





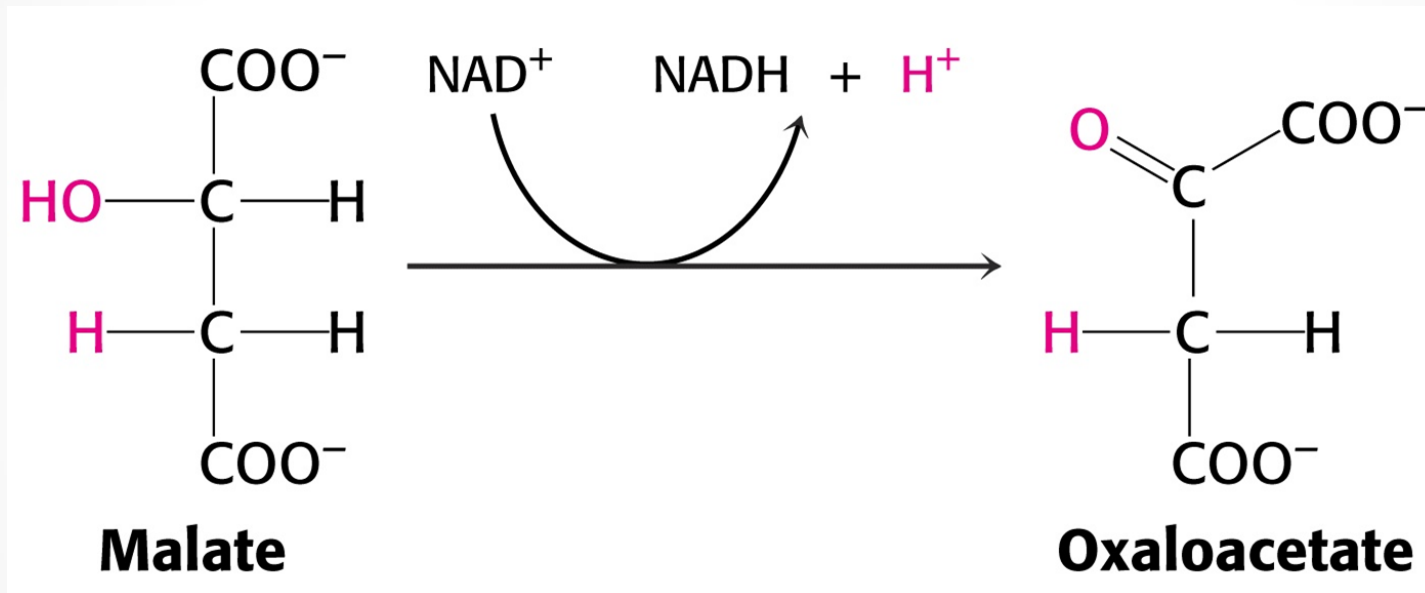
# Fumarasa



- Adice vody, lyasa
- Stereospecificita – L-malát



# Malát dehidrogenasa

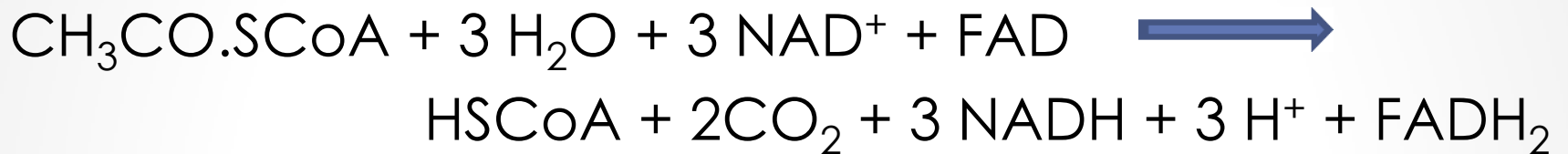


- $\Delta G^0 = +$  ,  $K = 10^{-3}$



# Bilance TCA

Látková



Energetická

- 1 GTP (2 GTP/glukosu)
- Další energie se získá oxidací NADH a FADH<sub>2</sub>

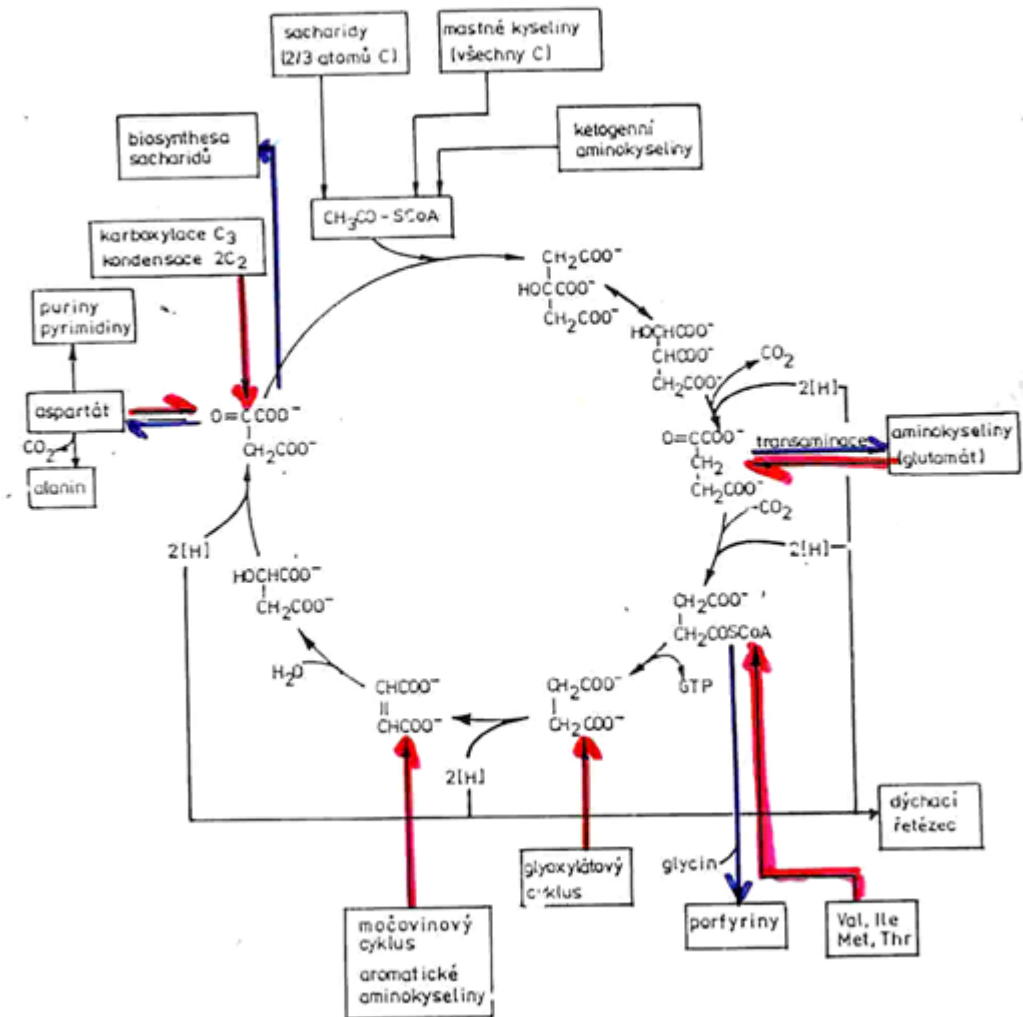
Proces striktně respirační – provázán s dýchacím řetězcem

# Anabolický význam TCA

- Vývojově starší
  - Funkce za anaerobních podmínek
  - Adaptace pro aerobní organismy
- U mikroorganismů
  - Neúplný TCA za anaerobiosy
  - Smysl vysloveně katabolický

Vzájemné vztahy mezi TCA a metabolismem sacharidů, lipidů a aminokyselin.  
Zvláštní význam má biosyntetická dráha syntézy porfyrinů (modře)

## Amfibolická povaha cyklu



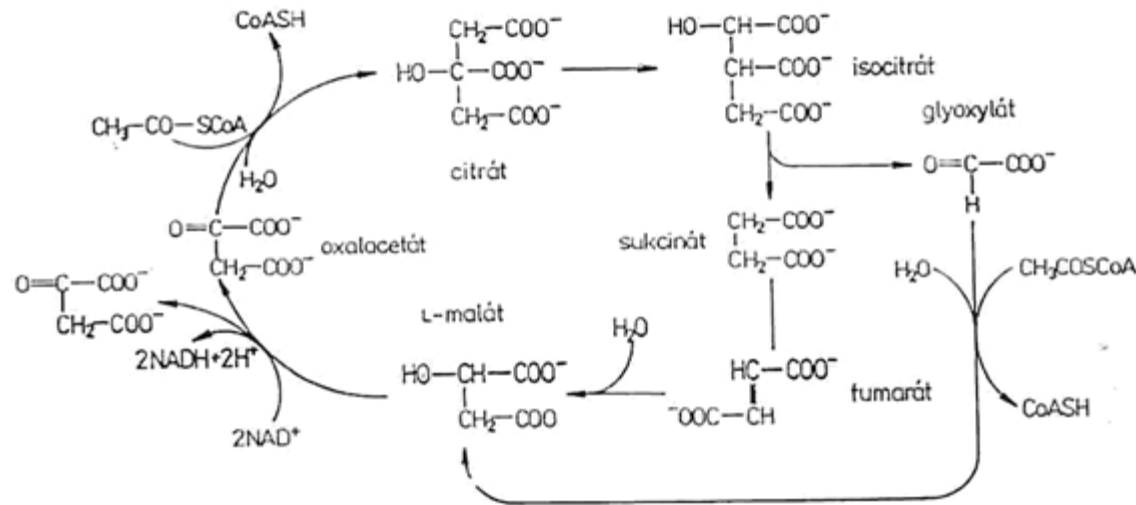
# Anaplerotické dráhy

- Doplnění metabolitů
  - Odčerpaných z TCA k nezbytným biosyntetickým účelům
  - Převáděných na zásobní formy (glukosa)
- U živočichů
  - karboxylace pyruvátu (vzniklého hlavně glykolýzou)
  - produkty katabolismu aminokyselin
  - Závisí na přísunu sacharidů
- Mikroorganismy a rostliny
  - Jsou schopny doplňovat metabolity TCA i z jednodušších látek (dvouuhlíkaté metabolity – z MK apod.)
  - Anaplerotické dráhy nezávislé na přísunu sacharidů
  - 2 enzymy tzv. glyoxylátového cyklu – isocitrátlyasa a malátsyntasa
  - Živočichové nemají – nepotvrzené zprávy



# Glyoxylátová dráha (zkratka)

*Glyoxylátový cyklus:*



- Překlenutí dekarboxylačních kroků
- $2 \text{CH}_3\text{CO.SCoA} \rightarrow \text{HOOC.CO.CH}_2\text{COOH} + 2 \text{HSCoA}$



















