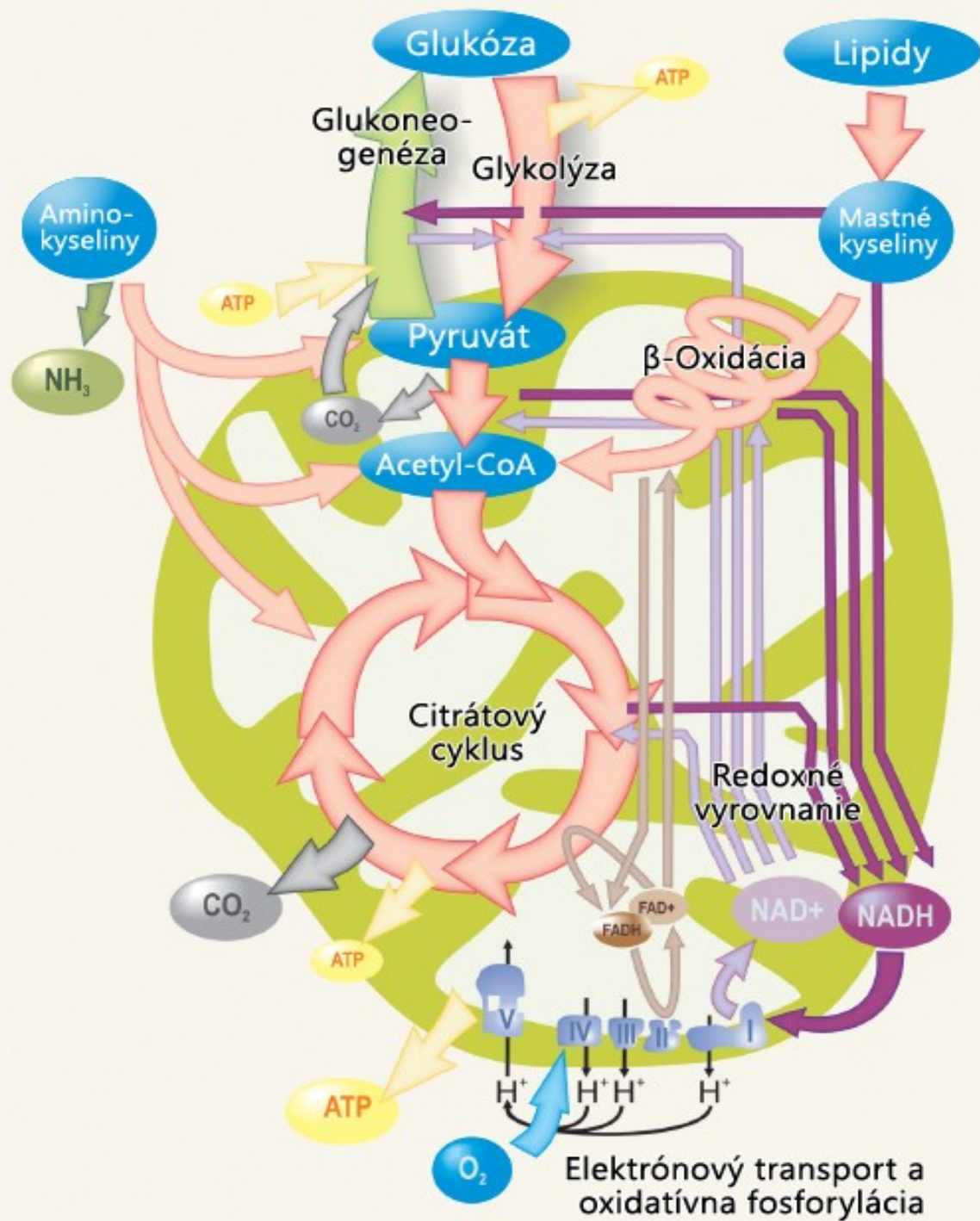


# **Citrátový cyklus a dýchací řet'azec**

Kristína Tomášiková

15.3.2012



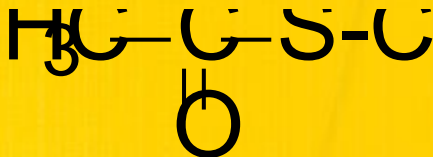
# Hans Adolf Krebs (1900 – 1981)



- študoval
  - oxidáciu živín,
  - medziprodukty metabolismu,
  - vznik močoviny v pečeni u cicavcov,
  - syntézu kyseliny močovej a purínov u vtákov,
  - mechanizmus aktívneho transportu elektrolytov
  - vzťah medzi bunkovým dýchaním a vznikom fosfátov adenosínu
- 1932 - spolu s Kurtom Henseleitem popísali **cyklus močoviny**
- 1937 - University of Sheffield - **cyklus kyseliny citrónovej, Krebsov cyklus**
- 1953 - **Nobelova cena** za lekárstvo a fyziológiu spolu s americkým biochemikom Fritzom Albertom Lipmannem
- 1958 - povýšený do šľachtického stavu

# Charakteristika citrátového cyklu

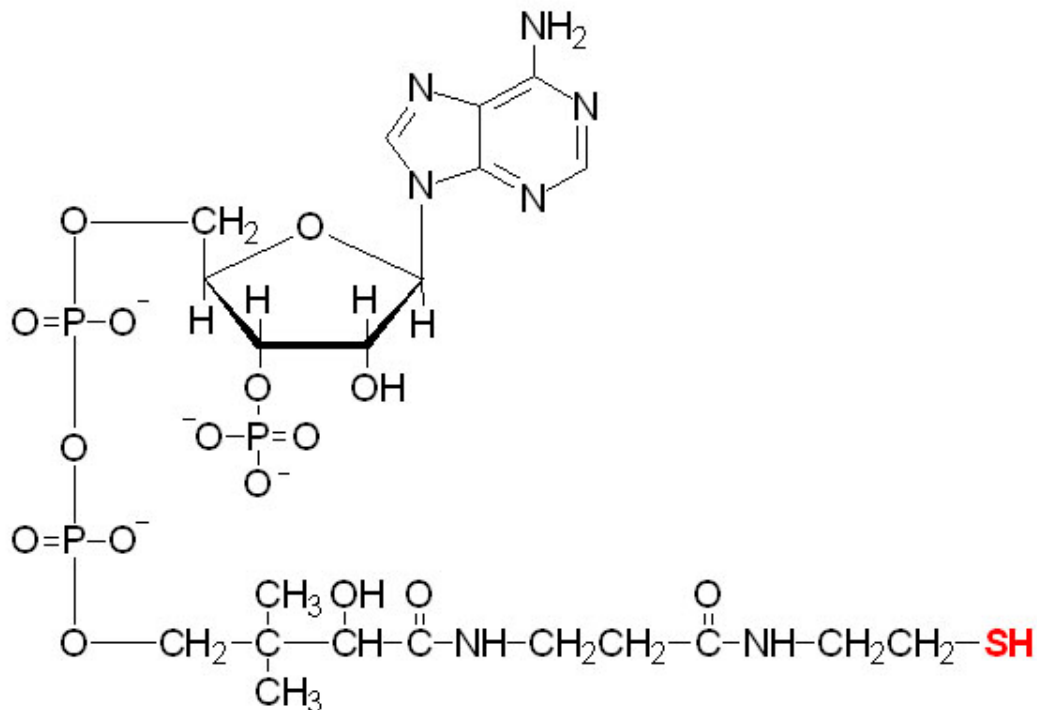
- lokalizovaný v matrix mitochondrie
- prebieha za aeróbných podmienok
- amfibolický – katabolické i anabolické pochody
- vstup dvojuhlíkatej zlúčeniny – **acetyl-CoA**, ktorý je oxidovaný (dehydrogenovaný) za tvorby redukovaných koenzýmov a CO<sub>2</sub>
- uvoľňuje sa jediná skladovateľná energia vo forme GTP
- prebieha iba v spojení s **dýchacím reťazcom**



*acetylkoenzým A, acetyl-CoA*

# Koenzým A

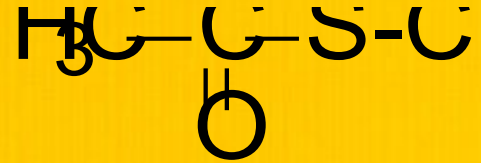
- adenosindifosfát, kyselina pantoová,  $\beta$ -alanín a cysteamín
- A = acetylácia, syntéza vid' vitamín B<sub>5</sub> (kyselina pantothenová)



# Charakteristika citrátového cyklu



# Acetylkoenzým A

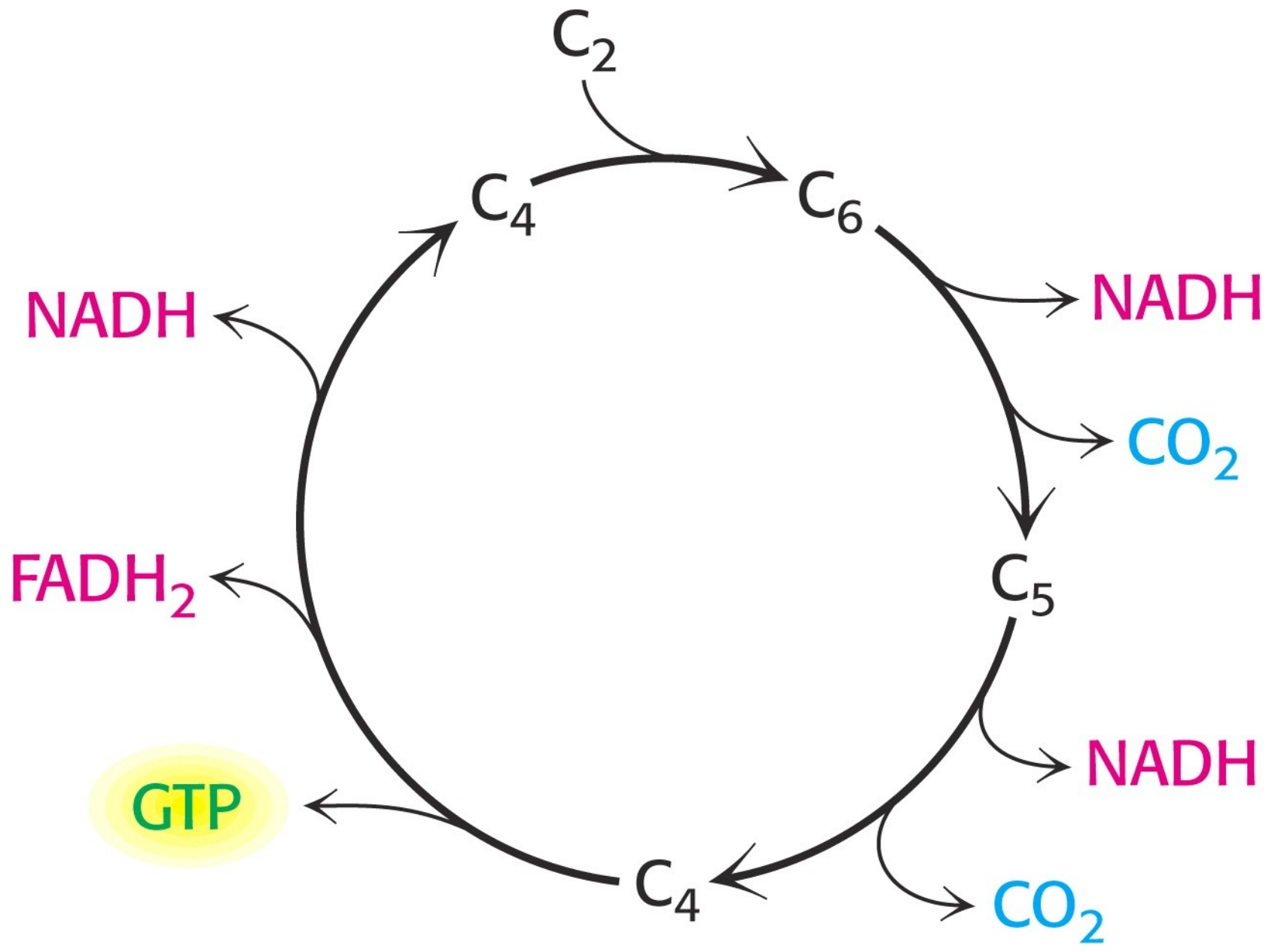


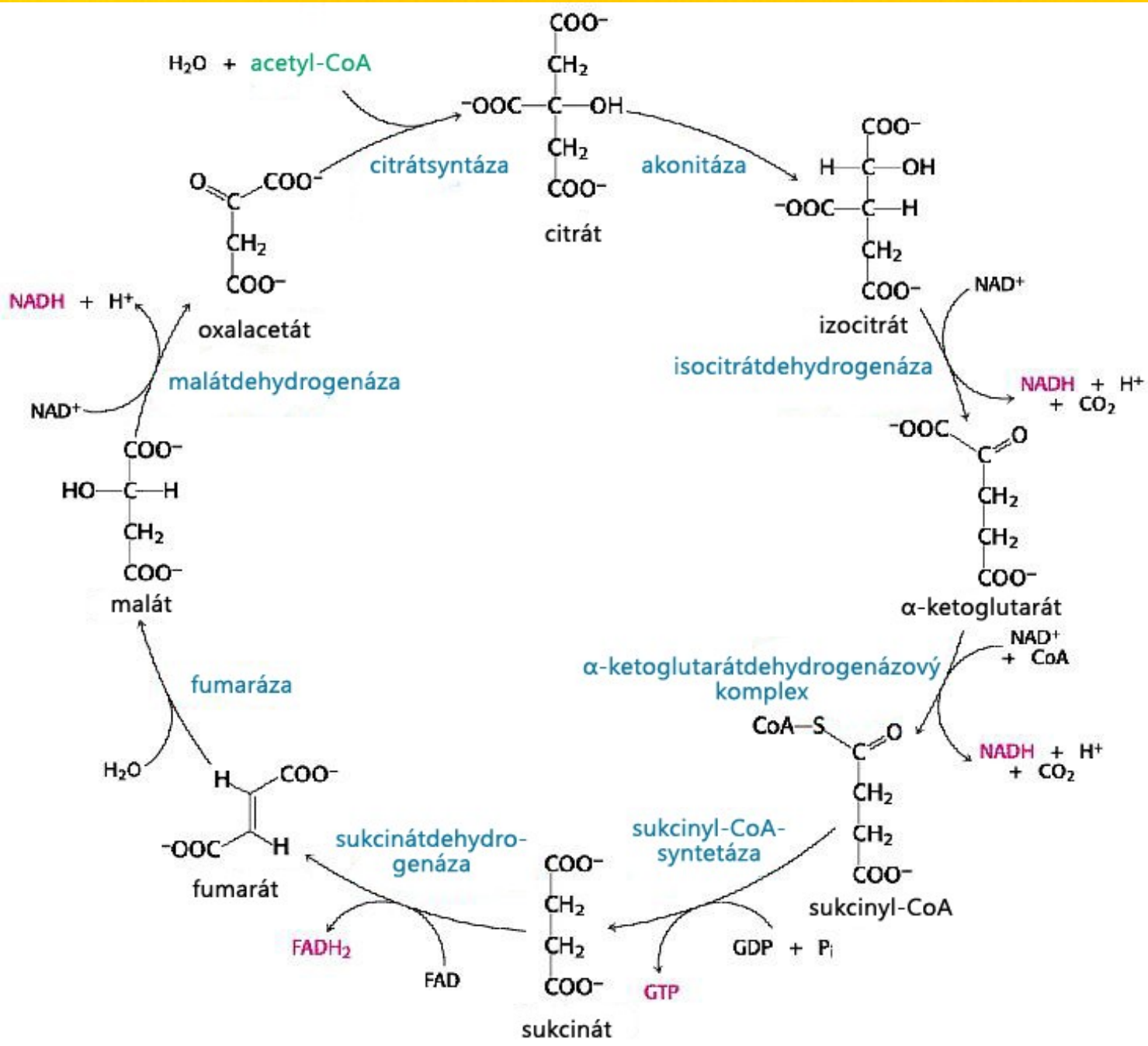
- vzniká:
  - oxidáciou mastných kyselín (**z lipidov**)
  - oxidačnou dekarboxyláciou pyruvátu (**zo sacharidov**)
  - degradáciou uhľíkových kostier ketogénnych AMK (**z bielkovín**)

# Charakteristika citrátového cyklu

- I. Kondenzácia  $C_2$ - a  $C_4$ - molekuly na  $C_6$ -molekulu
- II. Prechod  $C_6$ -molekuly na  $C_5$ -molekulu za odštiepenia  $CO_2$
- III. Prechod  $C_5$ -molekuly na  $C_4$ -molekulu za odštiepenia  $CO_2$
- IV. Reakcia na úrovni  $C_4$ -dikarboxylových kyselín





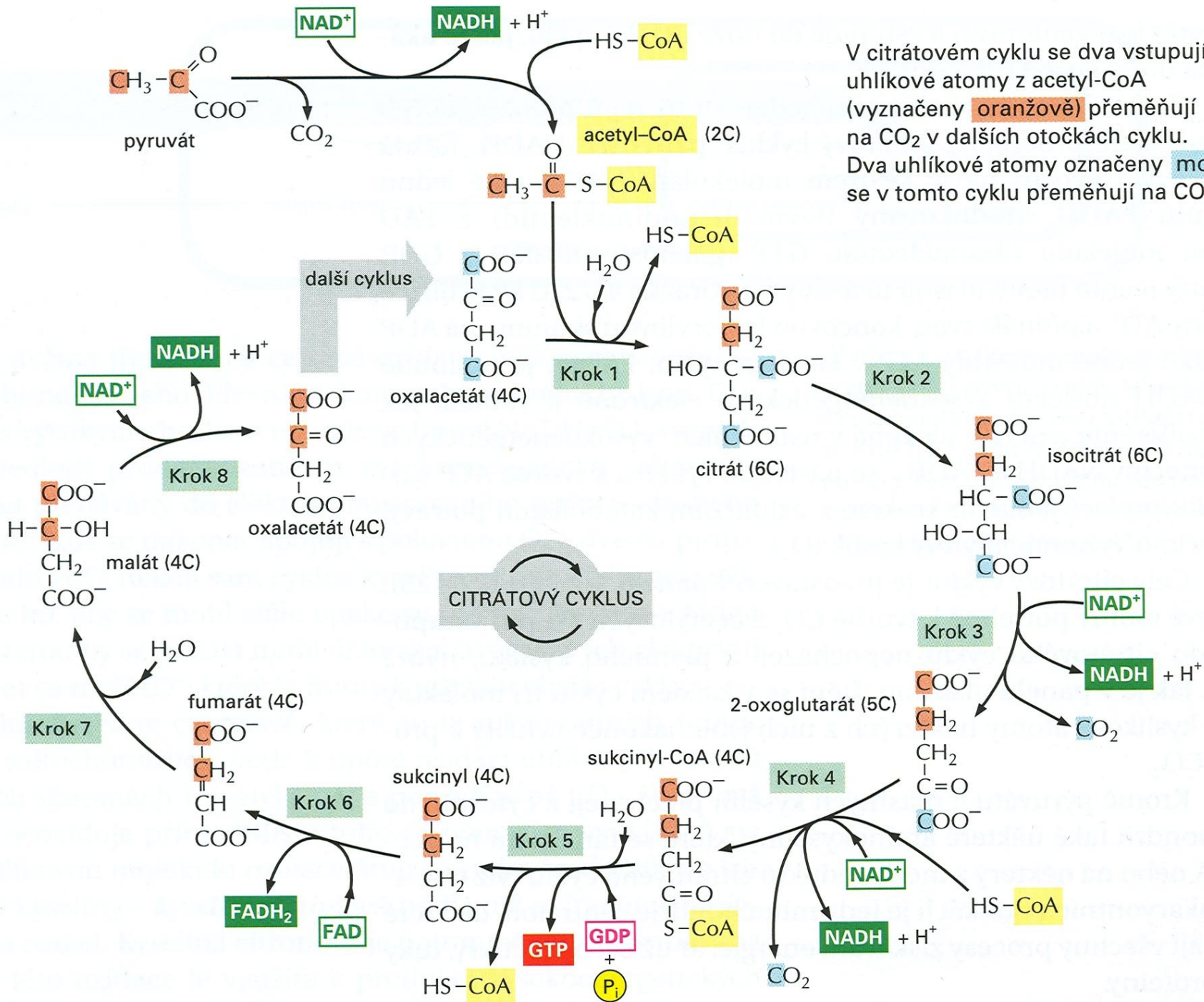


# Reakcie citrátového cyklu

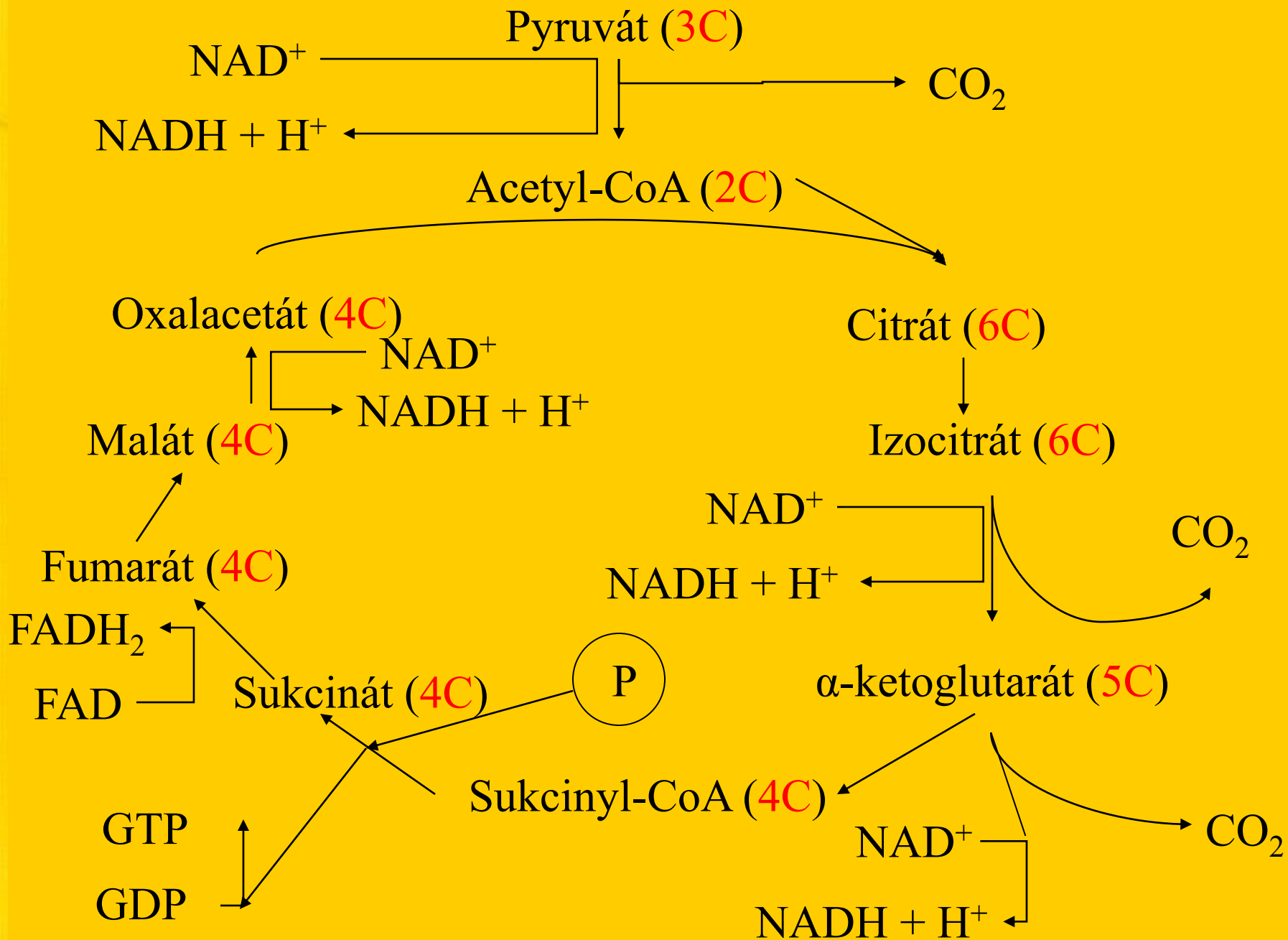
Reakcie citrátového cyklu	Typ reakcie	Enzým	Kofaktor
acetyl-CoA + oxalacetát + H <sub>2</sub> O → → citrát + CoA + H <sup>+</sup>	kondenzácia	citrát <b>syntáza</b>	CoA
citrát ↔ cis-akonitát + H <sub>2</sub> O ↔ izocitrát	izomerizácia	akonitáza	Fe <sup>2+</sup>
izocitrát + NAD <sup>+</sup> ↔ 2-oxoglutarát + +CO <sub>2</sub> + NADH + H <sup>+</sup>	oxidácia, dekarboxylácia	izocitrátdehydrogenáza	NAD <sup>+</sup>
2-oxoglutarát + NAD <sup>+</sup> + CoA ↔ ↔ sukcinyl-CoA + CO <sub>2</sub> + NADH + H <sup>+</sup>	oxidácia, dekarboxylácia	komplex 2-oxoglutarát- dehydrogenázy	TPP, α-lipoát, CoA, FAD, NAD <sup>+</sup>
sukcinyl-CoA + GDP + P <sub>i</sub> + H <sub>2</sub> O ↔ ↔ sukcinát + GTP + CoA	substrátová fosforylácia	sukcinyl-CoA- <b>syntetáza</b>	CoA
sukcinát + FAD ↔ fumarát + FADH <sub>2</sub>	oxidácia	sukcinátdehydrogenáza	FAD
fumarát + H <sub>2</sub> O ↔ L-malát	hydratácia	fumaráza	-
L-malát + NAD <sup>+</sup> ↔ oxalacetát + +NADH + +H <sup>+</sup>	oxidácia	malátdehydrogenáza	NAD <sup>+</sup>

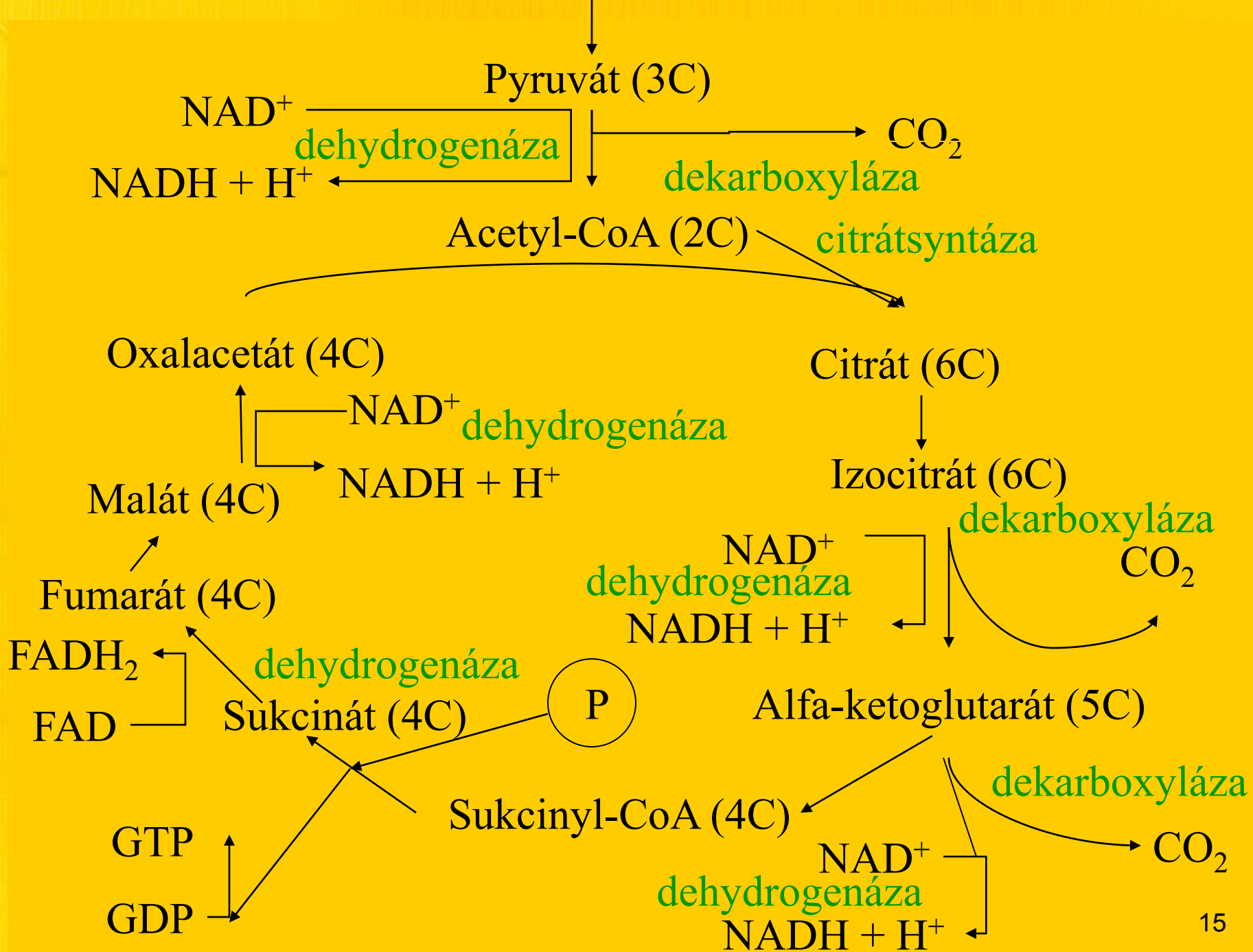
# Syntáza vs. syntetáza

- **Syntáza**
  - enzým katalyzujúci reakciu, v ktorej sa syntetizuje určitá molekula, nie nevyhnutne tvorbou väzby medzi dvomi molekulami (na rozdiel od syntetázy)
- **Syntetáza (ligáza)**
  - enzým katalyzujúci tvorbu väzby medzi dvomi molekulami substrátu



V citrátovém cyklu se dva vstupující uhlíkové atomy z acetyl-CoA (vyznačeny oranžově) přeměňují na CO<sub>2</sub> v dalších otočkách cyklu. Dva uhlíkové atomy označeny modře se v tomto cyklu přeměňují na CO<sub>2</sub>.

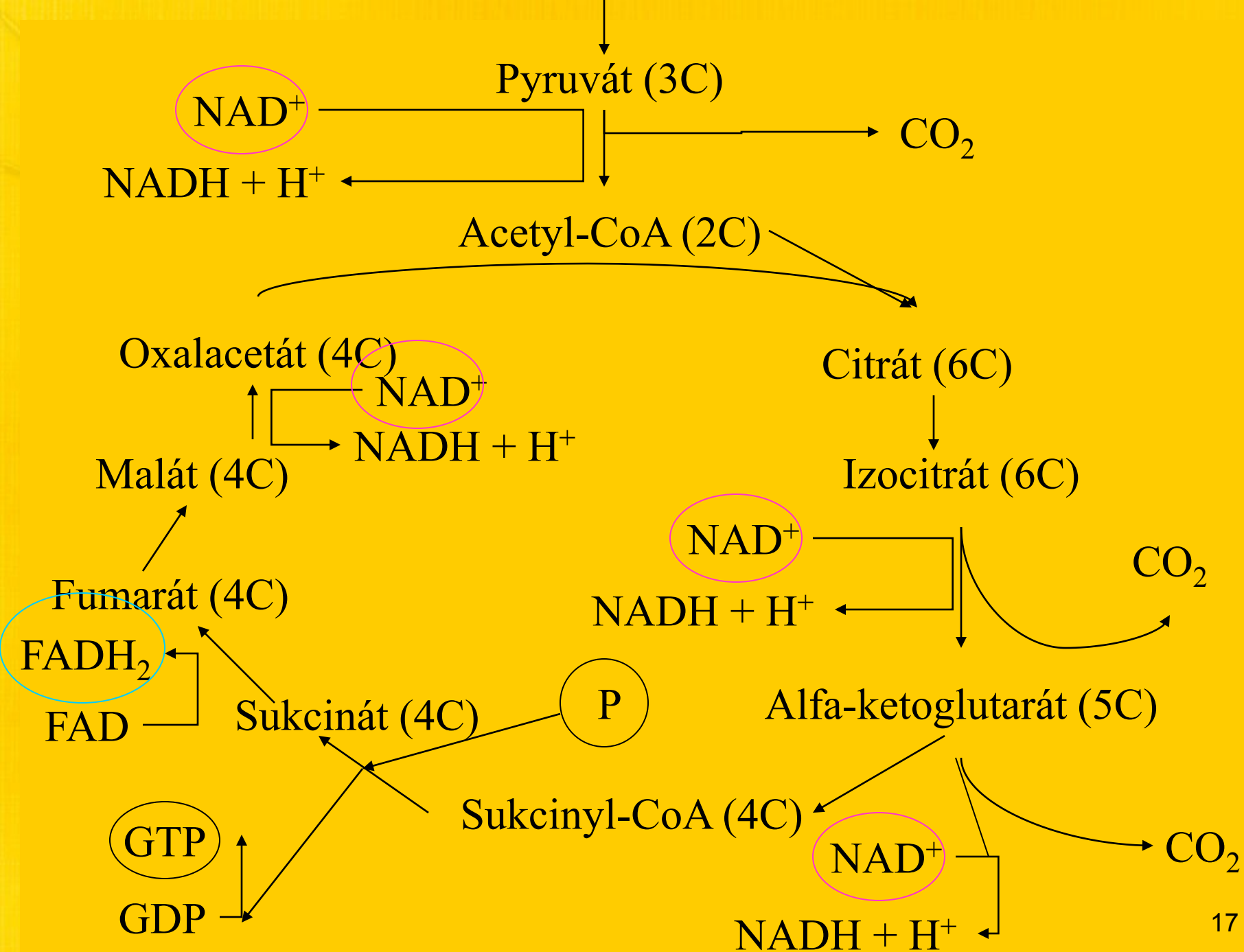




# Charakteristika citrátového cyklu

- premena pyruvátu na acetyl-CoA
- každá otočka cyklu poskytuje 3 NADH a jeden FADH<sub>2</sub> pre oxidáciu cez flavoproteín-cytochrómový reťazec
- tvorba 1 GTP, ktorý je okamžite premenený na ATP

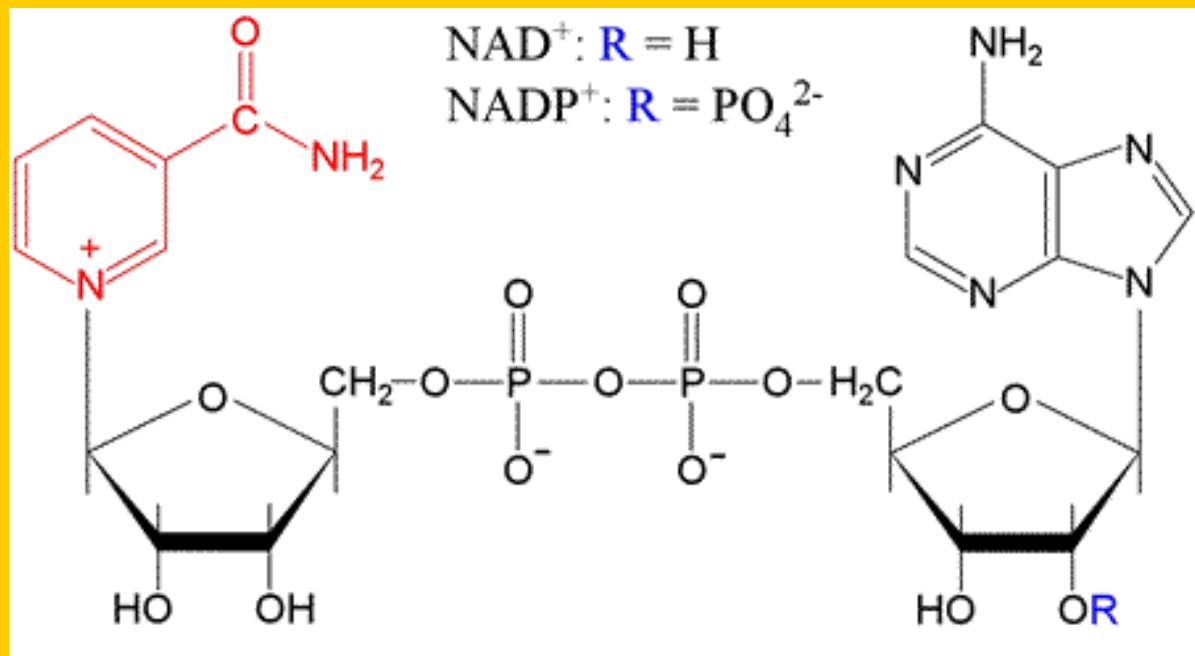




# Energetická bilancia cyklu

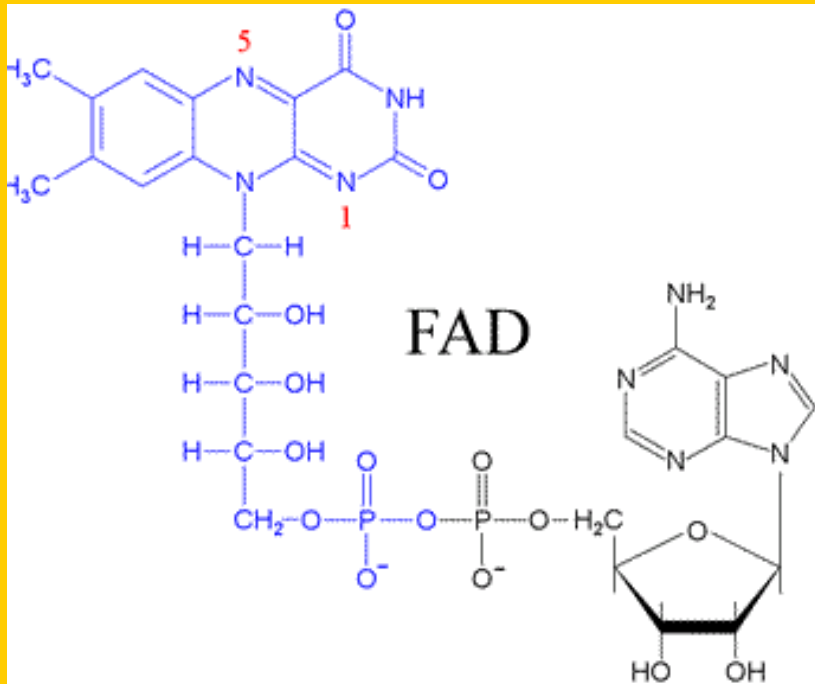
3 NADH + H <sup>+</sup>	prostredníctvom dýchacieho reťazca z nich získame	9 ATP
1 FADH <sub>2</sub>	prostredníctvom dýchacieho reťazca z nich získame	2 ATP
1GTP	reakciou GTP + ADP → GDP + ATP z neho získame	1 ATP
		<b><u>celkom 12 ATP</u></b>

# NAD

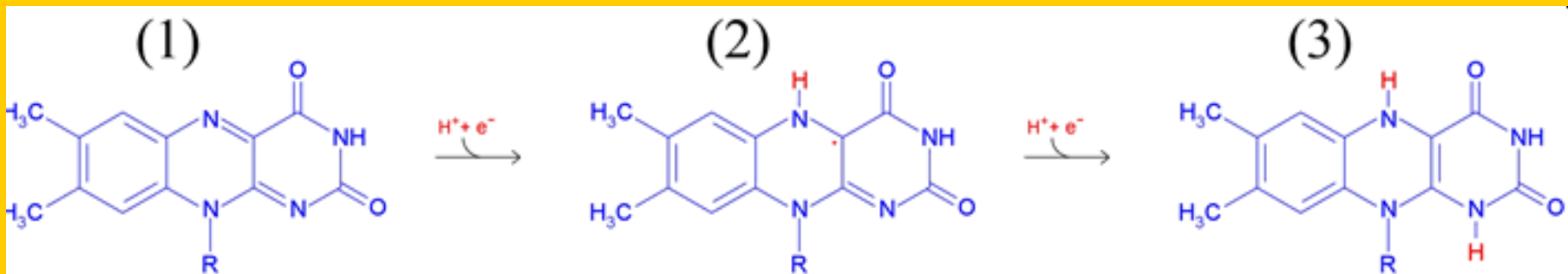


- nikotínamid,
- adenín,
- dve molekuly ribózy
- dva fosfáty

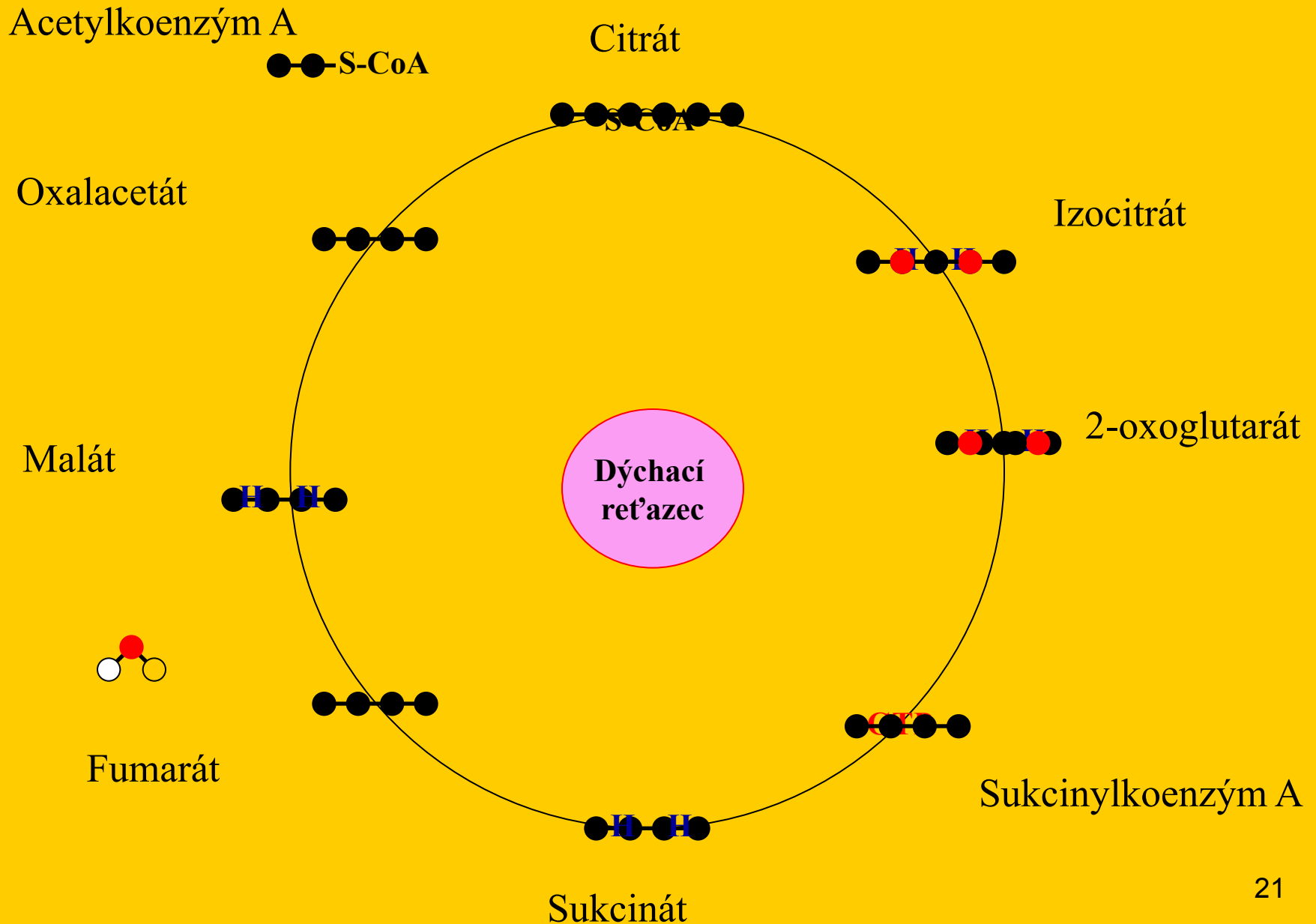
# FAD



- riboflavínová skupina,
- dva fosfáty,
- cukor ribóza,
- adenín



# Citrátový cyklus – spustiť animáciu



# Napojenie cyklu na iné deje

- na odbúravanie všetkých typov živín prostredníctvom acetyl-CoA
- bočnými vstupmi oxidované uhlíkové atómy pyrimidínov, hému, AMK
- redukované kofaktory NADH a FADH<sub>2</sub> napájajú cyklus na dýchací reťazec
- fumarát na močovinový cyklus (u cicavcov)

# Biosyntetické reakcie vychádzajúce z cyklu

- **Citrát**

- spätné štiepenie → acetyl-CoA a oxalacetát – kľúčový v biosyntéze sacharidov
- transaminácia → aspartát (prekurzor purínov a pyrimidínov)
- dekarboxylácia → alanín

- **2-oxoglutarát**

- prenos aminoskupín pomocou aminotransferáz → glutamát (východiskový v biosyntéze AMK glutamínu, prolínu, arginínu, histidínu, ornithínu, citrulínu)

- **Sukcinyl-CoA**

- s glycínom dáva  $\delta$ -aminolevulovú kyselinu (pre výstavbu porfirínových štruktúr)

- **Malát**

- → pyruvát (syntéza sacharidov, alanínu, atď.)

# Kontrolné otázky

- Ktoré z nasledujúcich tvrdení o citrátovom cykle **nie je** pravdivé?
  - a) Všetky enzýmy tohto cyklu sú lokalizované v cytoplasme okrem sukcinátdehydrogenázy, ktorá je viazaná v internej mitochondriálnej membráne.
  - b) Oxalacetát je využívaný ako substrát, ale nie je metabolizovaný v cykle.
  - c) Sukcinátdehydrogenáza prenáša elektróny priamo do dýchacieho reťazca.



# Kontrolné otázky

- Konverzia 1 molu pyruvátu na 3 moly  $\text{CO}_2$  prostredníctvom pyruvátdehydrogenázy a citrátového cyklu sa získa \_\_\_\_\_ molov NADH, \_\_\_\_\_ molov  $\text{FADH}_2$ , a \_\_\_\_\_ molov ATP (alebo GTP).
  - a) 2; 2; 2
  - b) 3; 1; 1
  - c) 3; 2; 0
  - d) 4; 1; 1
  - e) 4; 2; 1

# Kontrolné otázky

- Všetky oxidačné reakcie citrátového cyklu produkujú NADH, okrem reakcie katalyzovanej:
  - a) malátdehydrogenázou.
  - b) pyruvátdehydrogenázou.
  - c) sukcinátdehydrogenázou.
  - d)  $\alpha$ -ketoglutarátdehydrogenázovým komplexom

# Kontrolné otázky

- Ktorá z nasledujúcich zlúčenín nie je medziproduktom citrátového cyklu?
  - a) citrát.
  - b) oxalacetát.
  - c) sukcinyl-CoA.
  - d)  $\alpha$ -ketoglutarát.
  - e) acetyl-CoA.

# Kontrolné otázky

- Pri ktorej z nasledujúcich reakcií je produkován ekvivalent ATP (vo forme GTP) pomocou substrátovej fosforylácie?
  - a) citrát na isocitrát.
  - b) fumarát na malát.
  - c) malát na oxalacetát.
  - d) sukcinát na fumarát
  - e) sukcinyl-CoA na sukcinát.

# Kontrolné otázky

- Ktorá reakcia citrátového cyklu je veľmi podobná oxidatívnej dekarboxylácii pyruvátu na acetyl-CoA?
  - a) citrát na isocitrát.
  - b) fumarát na malát.
  - c)  $\alpha$ -ketoglutarát na sukcinyl-CoA.
  - d) malát na oxaloacetát.
  - e) sukcinyl-CoA na sukcinát.

# Kontrolné otázky

- Odkiaľ pochádzajú dva moly  $\text{CO}_2$ , ktoré sú produkované behom prvej otáčky citrátového cyklu?
  - a) karboxylová a methylenová skupina oxaloacetátu.
  - b) karboxylová skupina acetátu a karboxylová skupina oxalacetátu.
  - c) dve karboxylové skupiny z oxalacetátu.
  - d) karboxylová skupina acetátu a keto skupina oxaloacetátu.
  - e) dva uhlíky z acetátu.

# Použité zdroje literatury

- [www.wikipedia.com](http://www.wikipedia.com)
- B. Kotlík a kol., *Chémia v kocke 2*, Fragment, 1996.
- D. Sofrová, M. Tichá a kol., *Biochemie – základní kurz*, skriptá UK, 1993.
- P. Klouda, *Základy biochemie*, nakladatel'stvo Pavel Klouda, 2000.
- Z. Vodrážka, *Biochemie*, Scientia, 1998.