

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

(Krebs Döngüsü)

Doç.Dr. Emine DIRAMAN

O₂' Lİ SOLUNUM

Glukozun bu aşamaya kadar yıkımından glukozdaki enerjinin çok az kısmı elde edilebilmektedir. Glukozda potansiyel olarak oldukça fazla enerji vardır. Çünkü fotosentezle ışık enerjisinin kimyasal enerjiye çevrilmiş hali glukozda depo edilmektedir.

Glukozdaki enerjinin büyük bir kısmı aeroboik koşullarda yıkım gerçekleşirse sağlanır.

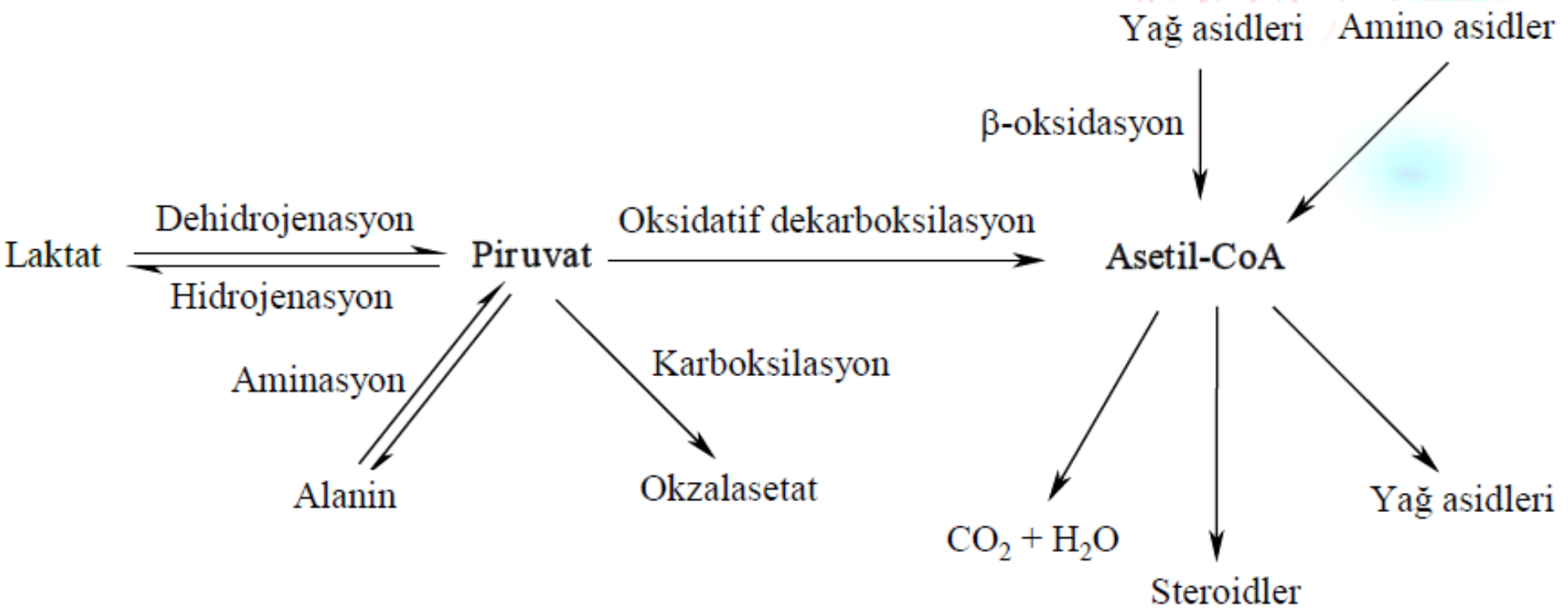
Glukozun belli bir aşamaya kadar yıkılmasıyla elde edilen piruvat;
prokaryotlarda sitozolde,
eukaryotlarda mitokondri matriksinde okside edilerek büyük miktarda enerji açığa çıkar.

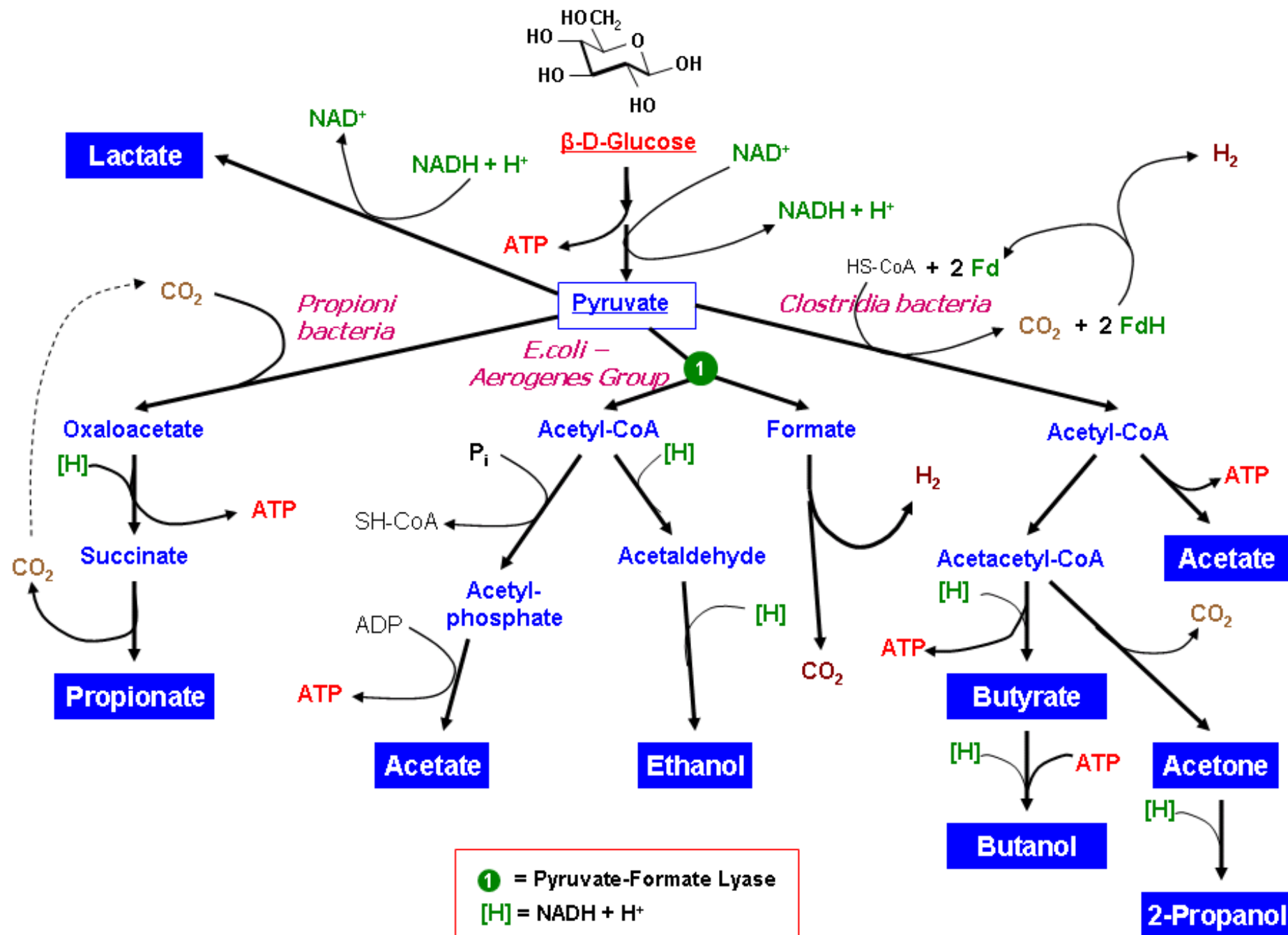
Piruvat, glukozun yıkımı sırasında enerji elde etmek için;

- * doğrudan doğruyan sitoplazmaya sokulabilir,
- * bunun yanında karboksillendirilerek oksaloasetat
- * veya malik asit
- * ya da asetil Co-A elde edilebilir.
- * Ayrıca piruvatın aminlenmesiyle aminoasitler elde edilir.

Piruvik asitten başlayan bu yollar piruvat metabolizması olarak adlandırılır ve piruvatın kullanım yollarıdır.

PİRUVAT (PİRUVİK ASİD) METABOLİZMASI





Aerobik hücrelerde enerjinin çok büyük bir kısmı solunum olayları ile sağlanır.

Solunum, yakıt moleküllerinin moleküler O_2 tarafından CO_2 ve H_2O 'ya kadar yıkımını içerir.

Aerobik hücreler glukozun O_2 'siz koşullarda yıkımı sonucu oluşan son ürün piruvattır. Piruvat, okside edilmek üzere mitokondriye girmek zorundadır. Krebs döngüsünde okside edilir. **Krebs döngüsünde,**

Asetil Co-A'nın asetil grubunun C'ları CO_2 olarak döngüyü terkeder. H atomları ise e^- taşıyıcı özel proteinler tarafından indirgenerek moleküler O_2 'ne H_2O oluşturmak üzere taşınırlar.

Şu ana kadar ki fosforilasyonlar, **substrat düzeyinde** idi.

Bundan sonraki fosforilasyonlar ise moleküler O_2 kullanımı ile gerçekleştiği için **oksidatif fosforilasyondur**.

Solunum olayı 3 bölümde incelenecektir:

- 1-** Kh'lar, yağ asitleri ve a.a. oksidasyonu sonucu Asetil Co-A'nın oluşumu,
- 2-** Asetil Co-A'nın asetil grubunun TCA'da oksidasyonu,
- 3-** Asetil grubunun oksidasyonu sırasında çıkan hidrojenlerin solunum zincirinden(e^- taşıyıcılardan) indirgenerek O_2 'ne taşınması ve e^- enerjisinin yüksek enerjili fosfat bağlarında toplanması(oksidatif fosforilasyon)

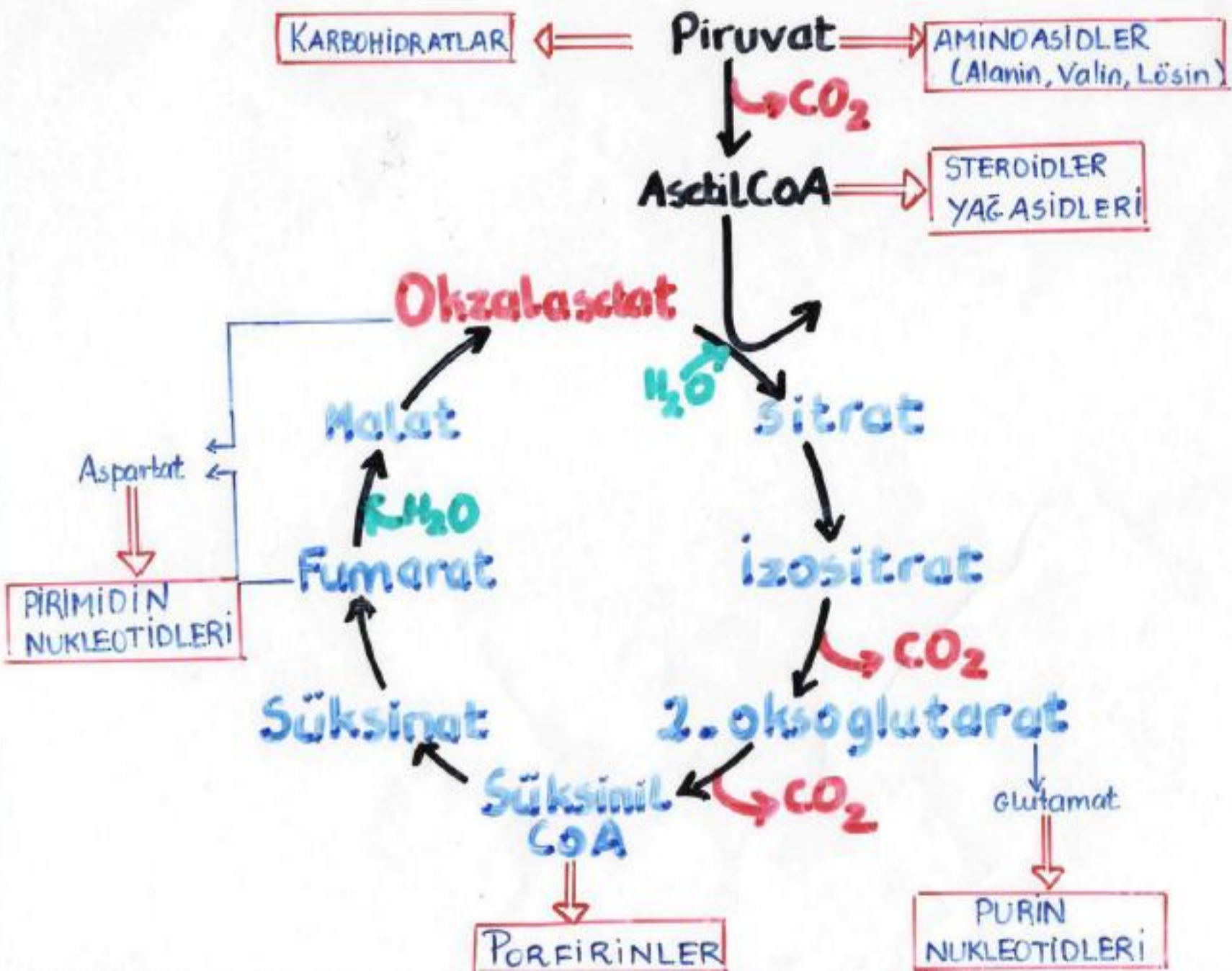
Krebs Döngüsü

(Sitrik asit döngüsü, trikarboksilik asit(TCA) döngüsü)

Krebs devri, karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerin solunumla parçalanması olayında ortak karbon yoludur. Yağ asitleri ve aminoasitler farklı sayıda karbon atomu taşıdıkları için farklı sayıda ATP üretilmesine neden olurlar. Sonuçta oluşan su ve karbondioksit miktarı da farklı olur. Örneğin yağ asitleri az O_2 , çok H_2 taşırlar ve solunum sonucunda az CO_2 ve çok H_2O oluşur

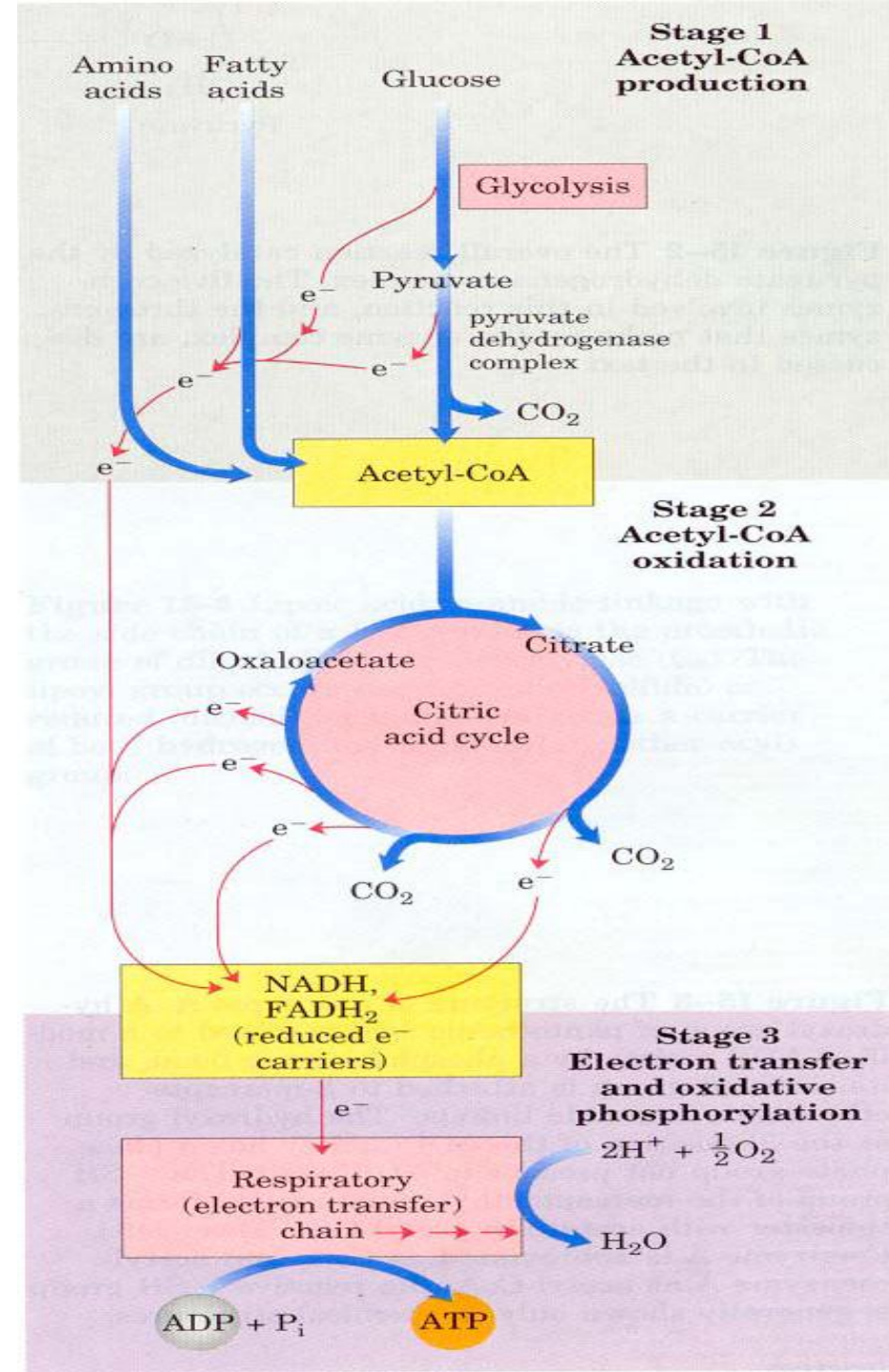
Bu siklus çeşitli maddelerin sentezi için ön maddeleri sağlar:

- ❖ 2-Oksoglutarik asid → Glutamik asid adlı amino asidin ön maddesi → Purin nukleotidleri
- ❖ Okzalasetik asid → Aspartik asid adlı amino asidin ön maddesi → Pirimidin nukleotidleri
- ❖ Suksinil-CoA → Hemoglobin ve diğer porfirinlerin sentezinin ön maddesi
- ❖ TCA siklusunun tamamı ters yönde yürüyemez, çünkü 2-oksooglutarik asidin oksidatif dekarboksilasyonu tek yönlüdür.
- ❖ Siklusun her tamamlanışında siklusu başlatan madde olan okzalasetat yenilenir, böylece her seferinde yeni bir asetil-CoA molekülünün yükseltgenmesini sağlar.



Sitrik asit döngüsü,aerobik metabolizmanın merkezini oluşturur;

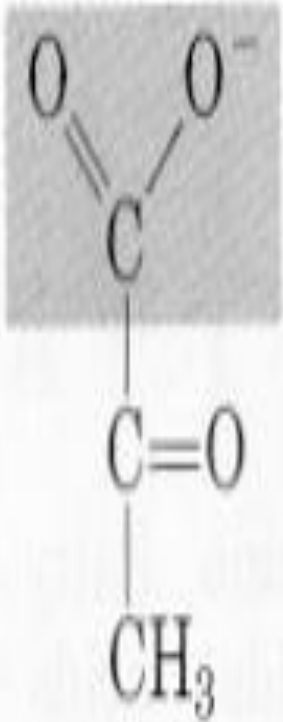
Hücresel solunumda KH, yağ ve protein katabolizmasının ortak son ürünü olan asetil CoA'nın asetil gruplarının oksitlendiği döngüsel olaylar dizisidir:



Piruvattan asetil Co-A oluşumu glikolizisle TCA döngüsü arasında önemli bir bağıdır ve mitokondri matriksinde enzimatik olarak gerçekleştirilir. Gerek Kh Gerek yağ ve gerekse bir çok a.asitin C_2O ve H_2O 'ya kadar oksidasyonu kreps döngüsünde gerçekleşir.

Karbonhidratlardan glikoliz yolunda oluşan pirüvat, aerobik şartlar altında karboksil grubunu CO_2 şeklinde kaybetmek suretiyle oksitlenerek asetil-CoA'ya dönüşür; pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonu olarak bilinen bu reaksiyonu, **pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi** katalizler:

Piruvatın COO^- grubu, CO_2 olarak ayrılır. Piruvattan da 1 çift H^+ ve e^- okside NAD^+ molekülüne taşınarak redükte $\text{NADH} + \text{H}^+$ 'ın meydana gelmesini sağlar.



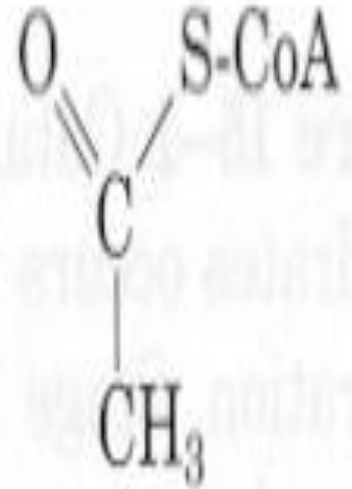
CoA-SH

NAD^+

TPP, lipoate,
FAD

$\text{NADH} + \text{H}^+$

pyruvate dehydrogenase
complex ($\text{E}_1 + \text{E}_2 + \text{E}_3$)



Bu enzim sistemi eukaryotlarda mitokondride, bakteriler de stoplazmada yerleşmiştir.

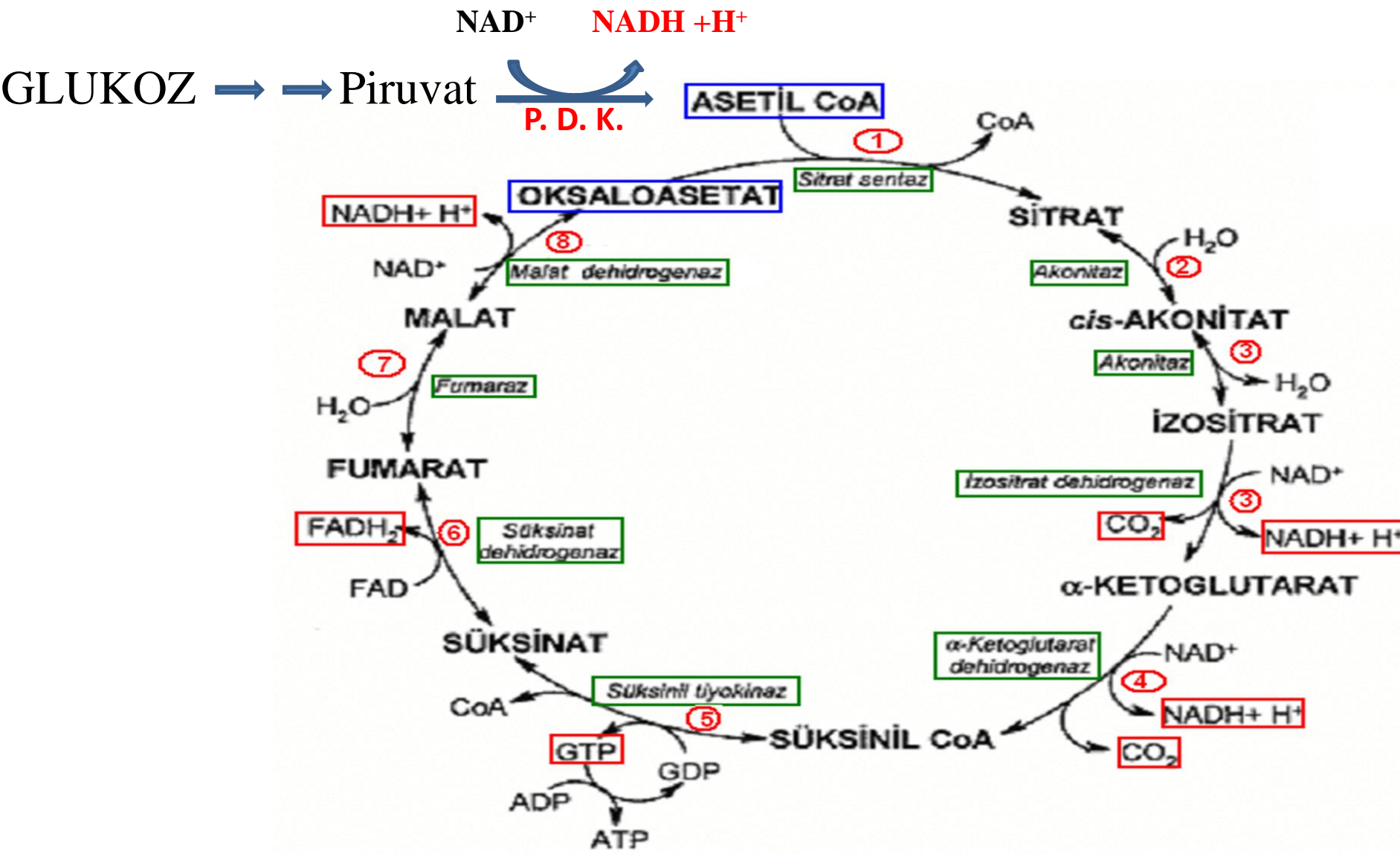
E1: Piruvat dehidrogenaz enzimi

E2: Dehidrolipoil transasetilaz enzimi

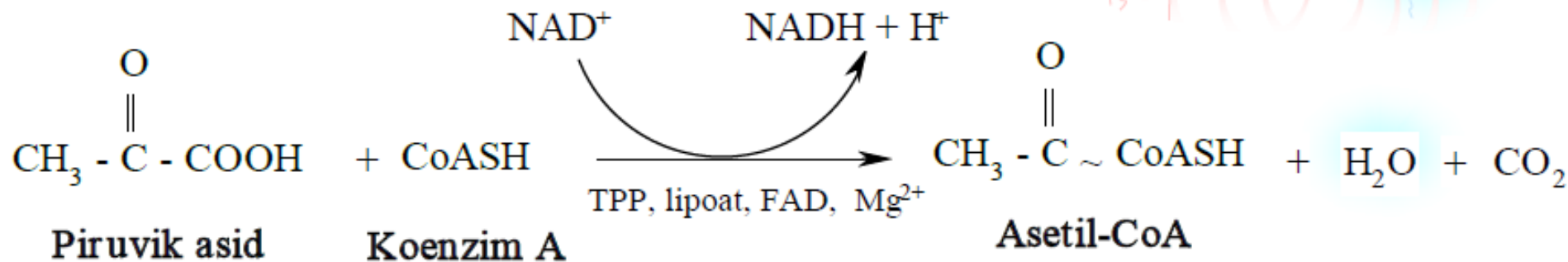
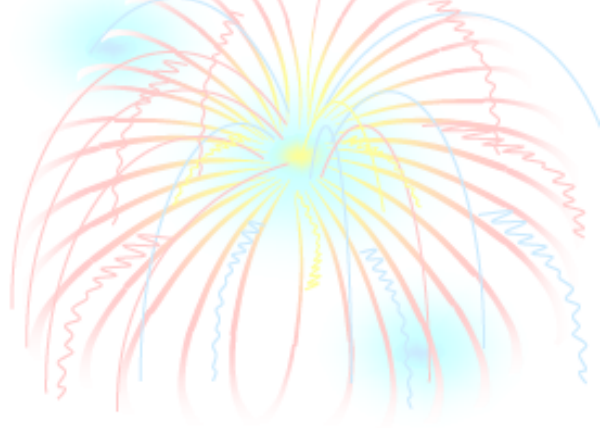
E3: Dehidrolipoil dehidrogenaz enzimi

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

Piruvatın Asetil Co-A'yadönüşümü sırasında glukozdan oluşan piruvat mitokondriye girmek zorundadır. Çünkü bu işi başaracak enzimler mitokondri matriksindedir.



Piruvik asidin oksidatif dekarboksilasyonu



Piruvik asidin oksidatif dekarboksilasyonunda, piruvik asid dekarboksile olur, karboksil grubunu karbondioksit halinde kaybeder; bir taraftan da oksidasyona uğrar, karboksildeki hidrojenini kaybederek dehidrojene olur. **1 mol piruvik asidin oksidatif dekarboksilasyonu ile 3 mol ATP kazanılır.**

Piruvat dehidrojenaz enzim sistemi



- ❖ **Piruvat dehidrojenaz** (eskiden dekarboksilaz); TPP (tiamin pirofosfat, B1 vitamini türeği), piruvik asidin dekarboksilasyonunu sağlar.
- ❖ **Lipoat asetil transferaz**; lipoik asit (B grubu vitamini), asetil grubunu CoA'ya transfer ederek asetil-CoA şeklinde ayrılmasında rol oynar.
- ❖ **Dihidrolipoat dehidrojenaz**; FAD (B₂ vitamini türeği), piruvik asidin yükseltgenmesinde, yani proton ve elektronların taşınmasında rol oynar.

Koenzim olarak lipoik asitte kullanılmaktadır. Bu asit bir çok enzim için esasi bir vitamin ve büyüme faktörüdür. Ancak yüksek yapılı canlılar için bu asit, öncüllerinden sentez edilmektedir yani esasi değildir.

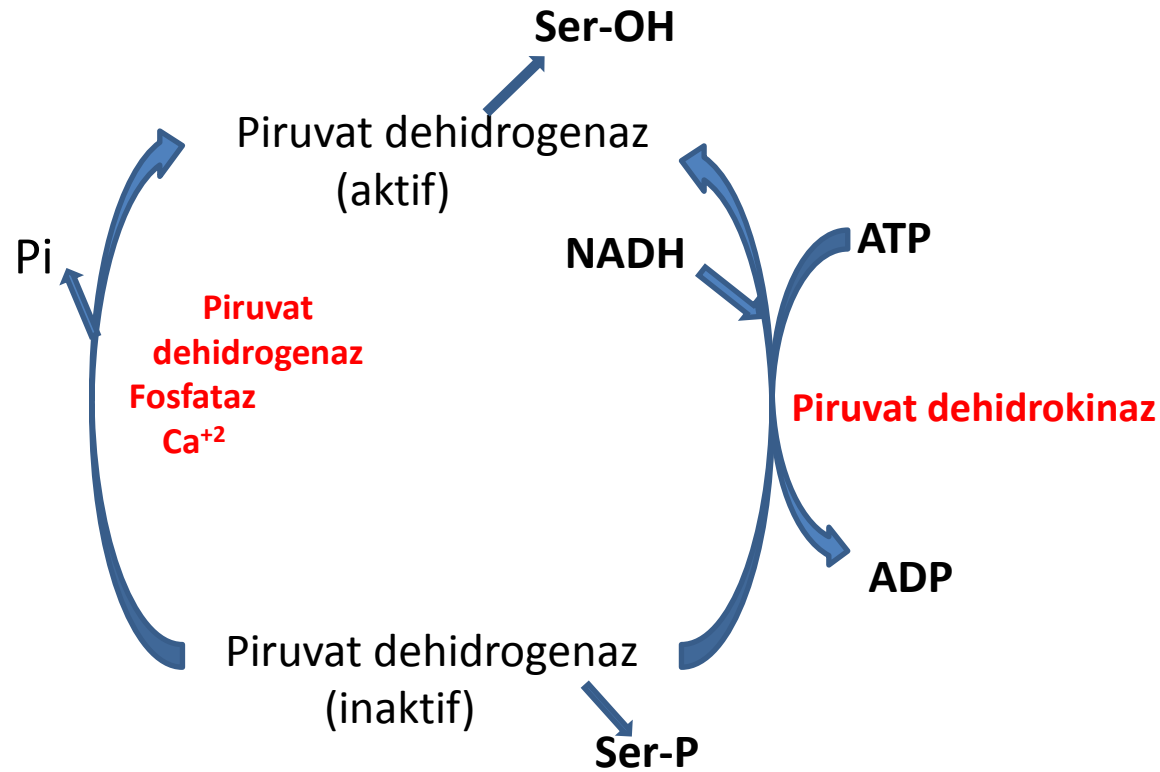
Bu enzim sisteminin işlev görebilmesi için 5 farklı koenzim ve prostetik gruba ihtiyaç vardır:

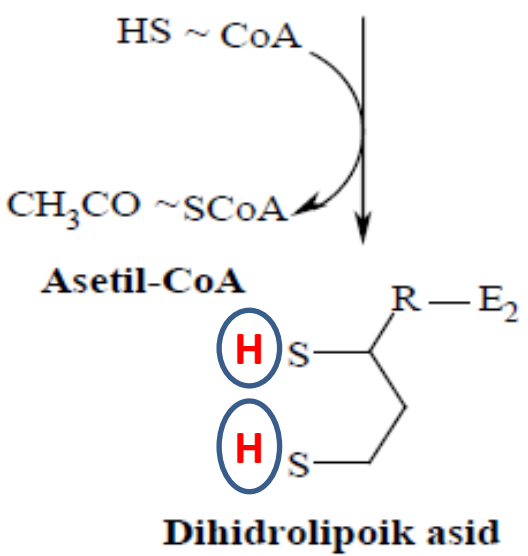
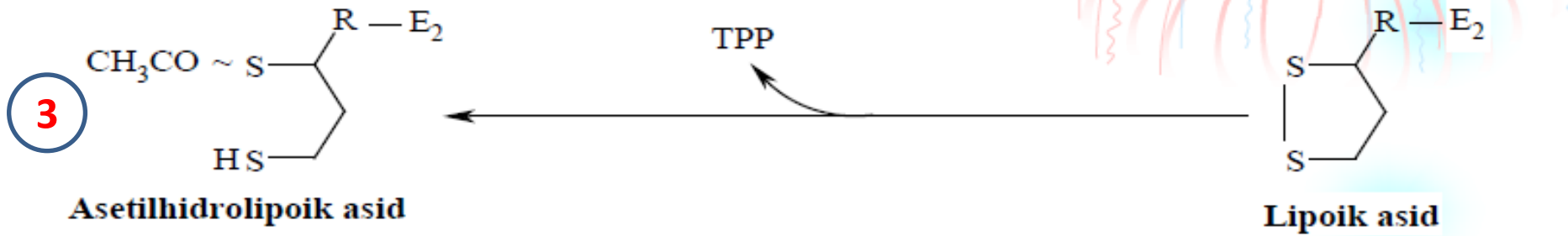
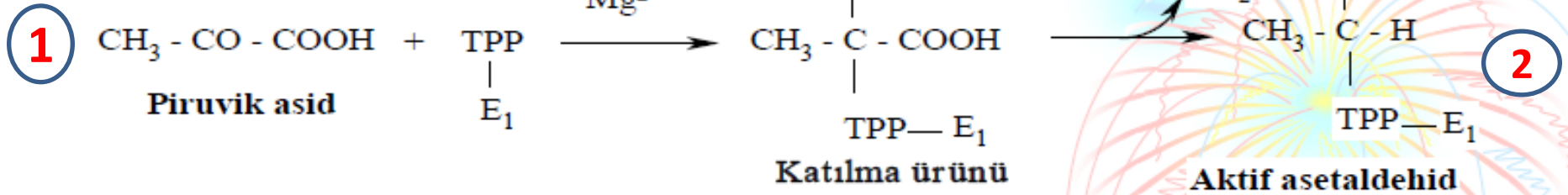
- 1- TPP** (Tiamin pirofosfat)
- 2- FAD** (Flavin adenin nükleotit)
- 3- NAD** (Nikotin amid adenin dinükleotid)
- 4- Co-A**
- 5- Lipoik asit**

Özellikle koenzim olarak çalışan 4 tane vitamin önemlidir:

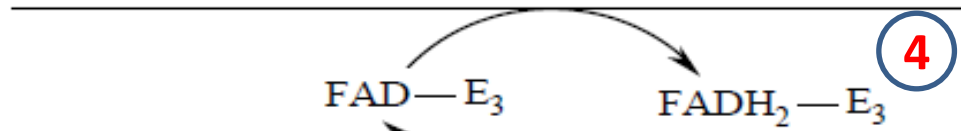
- *Tiamin (B₁)**
- * Riboflavin** (FAD içinde)
- * Co-A** (Pantotenik asit içinde)
- * Nikotin amid** (NAD içinde)

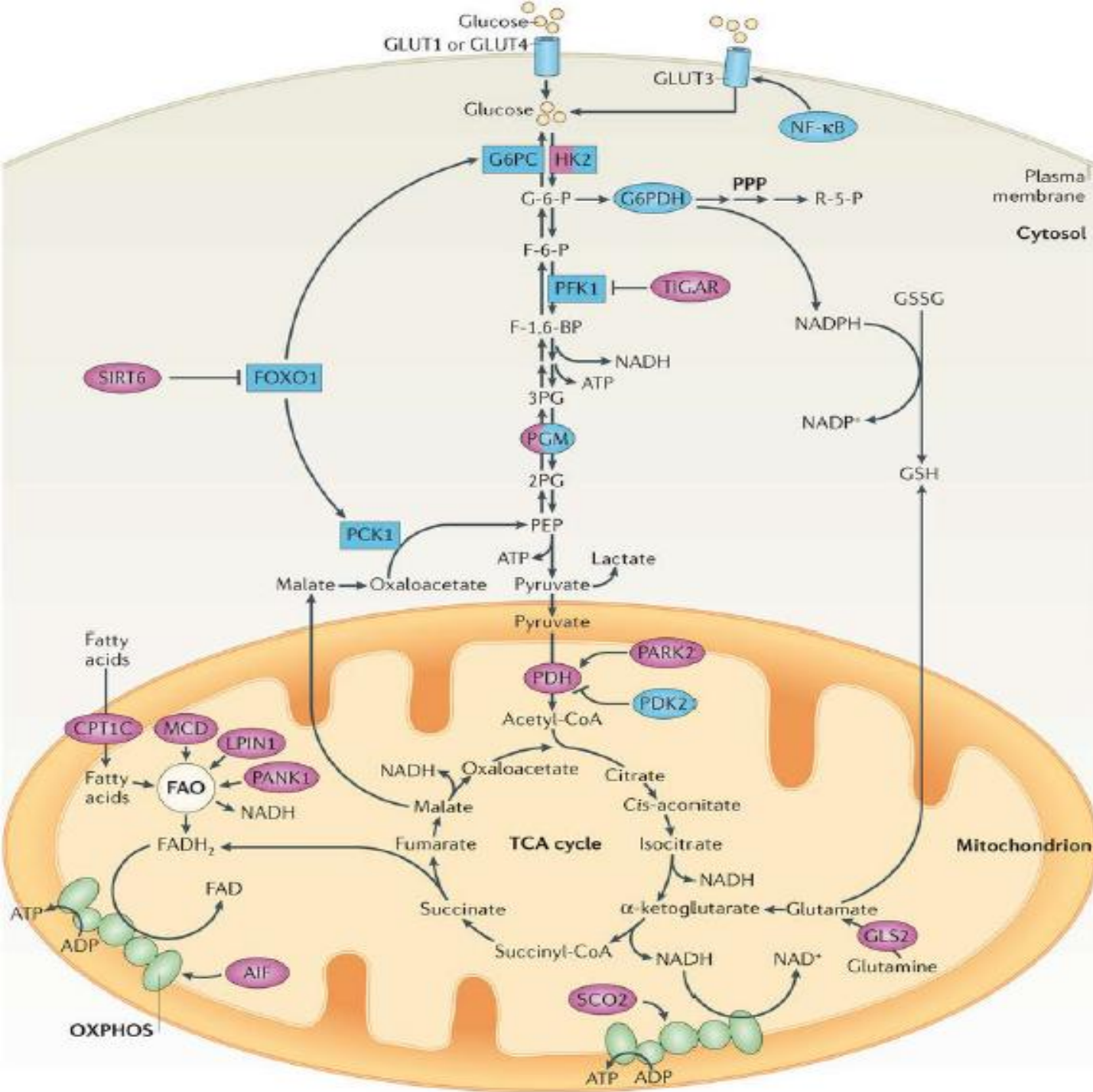
Piruvat dehidrogenaz enziminin aktif ve inaktif formu vardır. Bu formlar da birbirine dönüşebilmektedirler.



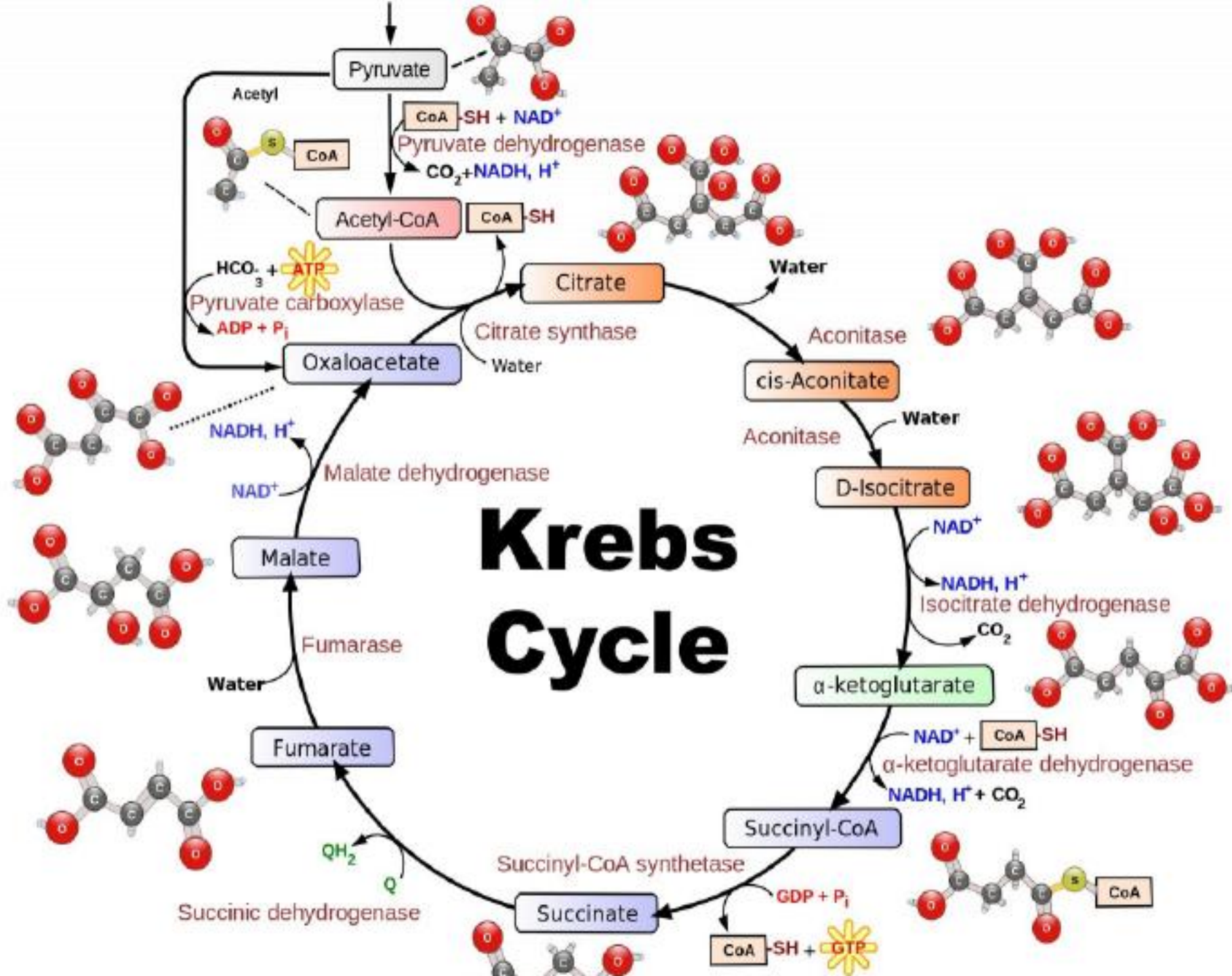


- * NAD^+ , e^- enerjilerini ETS'de bozdurur.
- * e^- 'lar, ETS'de moleküler aşamaya kadar ayrılır.
- * Asetil Co-A, TCA döngüsünün yakıtıdır.





Krebs Cycle



Sitrik asit döngüsünün çok temel aşamaları

- ❑ Asetil-CoA döngüye girer ve asetat kısmı okzalasetat ile birleşir sitrat oluşur
- ❑ Sonraki 8 aşama sitratın tekrar okzalasetata dönüşmesi olaylarını kapsar
- ❑ Olaylarda asetat 2 CO₂ 'e oksitlenir
- ❑ Döngünün sonunda, okzalasetat ve GTP yada diğer enerjetik bileşikler geri kazanılır
- ❑ Okzalaasetat döngüye geri döner
- ❑ NOT: Sonrasında oksijen gerektirmez

Reaksiyon nerede görülür

Sentez sitoplazmada görülür

- Glikolizis
- yağ asidi, amino asit üretimi

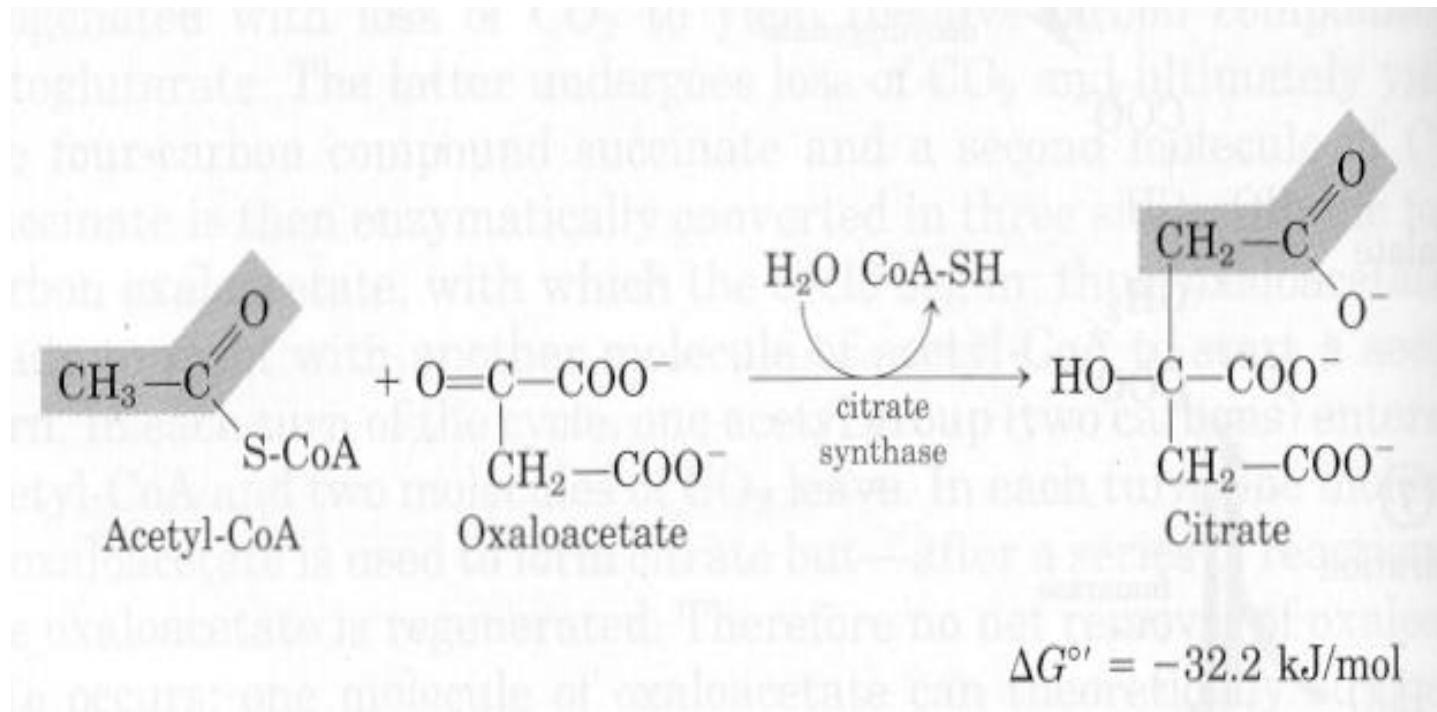
Oksidasyon mitokondride görülür

- Sitrik asit döngüsü
- yağ asitlerinin oksidasyonu
- Amino asitlerin oksidasyonu

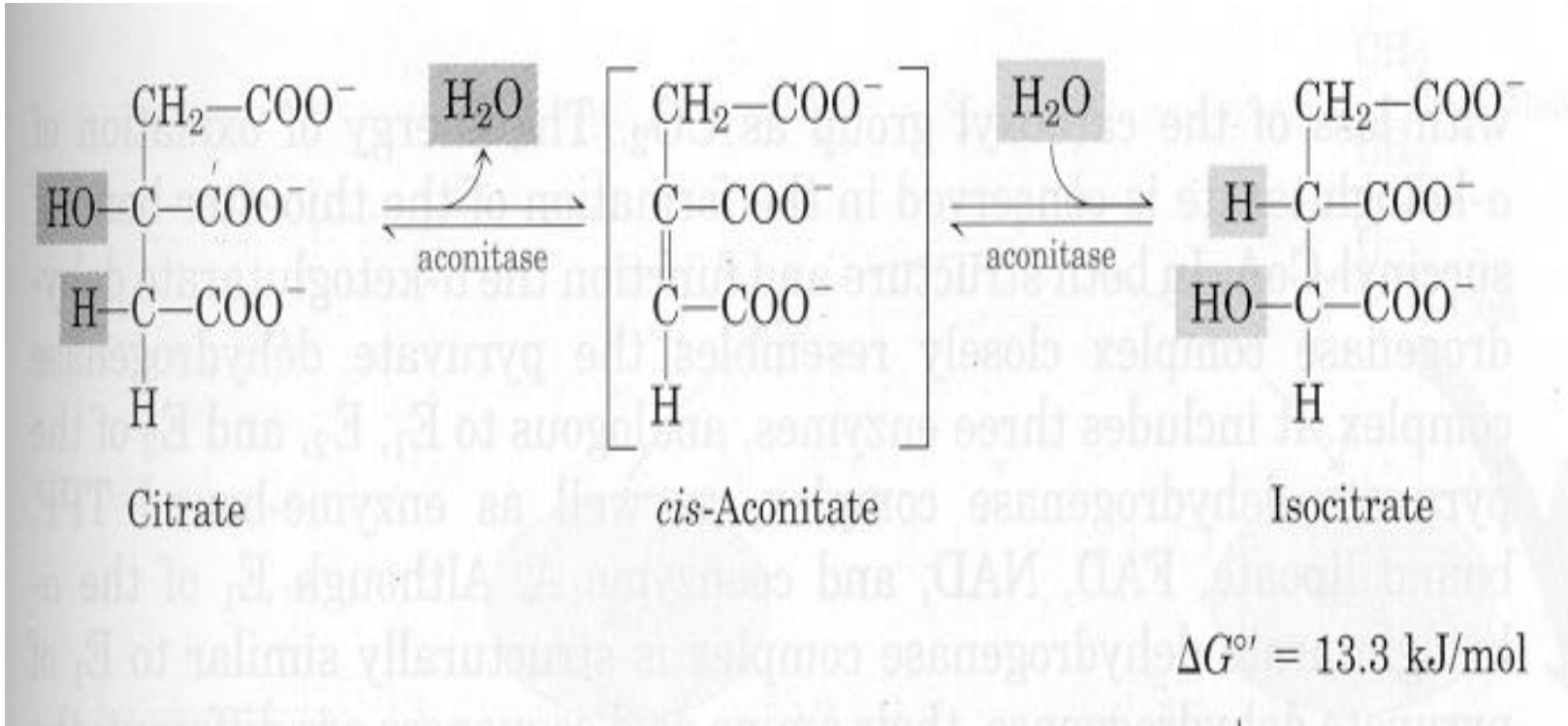
Bu çeşitli olayların kontrolunu kolaylaştırır, çünkü farklı yerlerde gerçekleşir

Başlıca reaksiyonlar

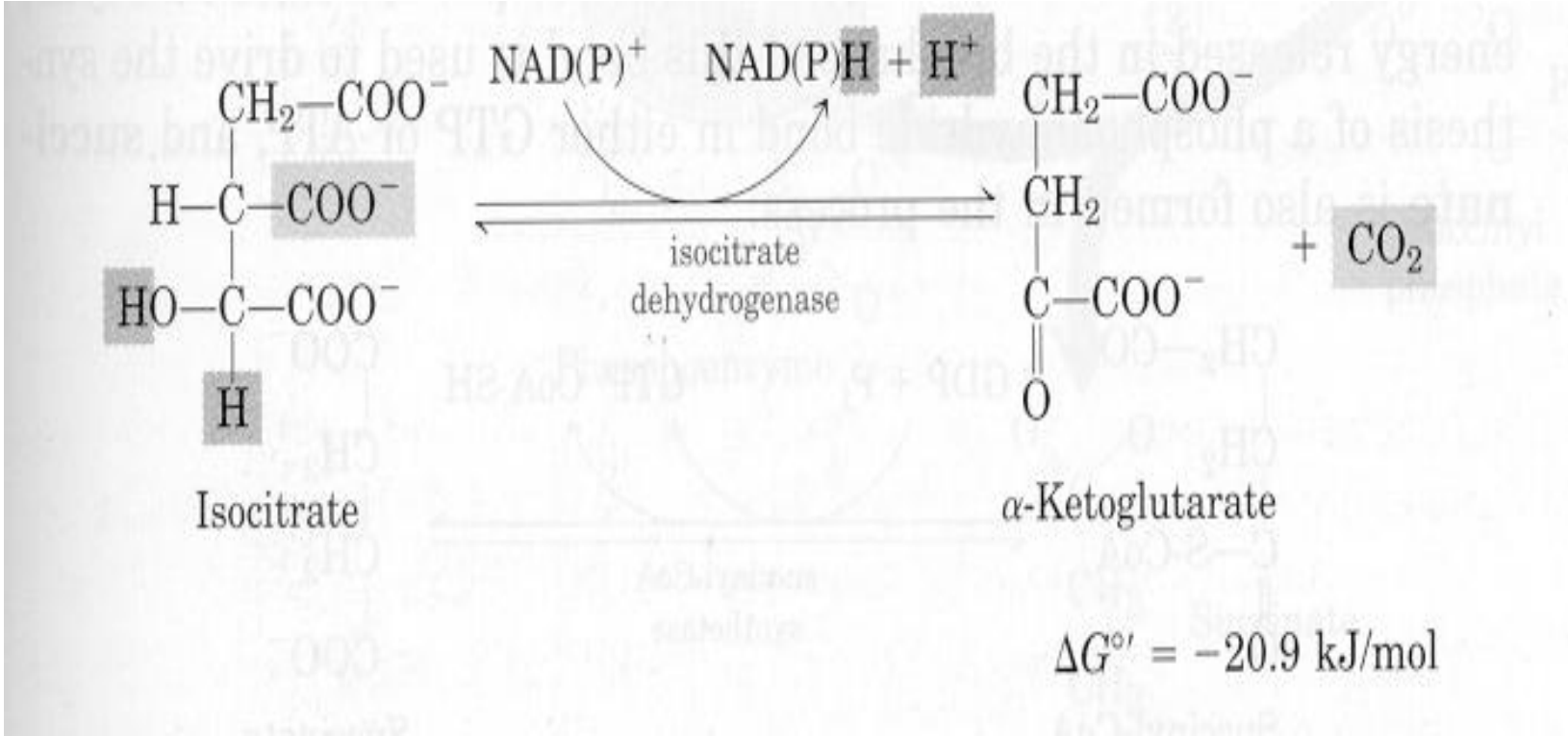
- **1) Sitrik asit döngüsünün ilk reaksiyonu**, asetil-CoA'nın oksaloasetat ile kondensasyonudur; reaksiyonu **sitrat sentaz** katalizler ve sitrat oluşur:



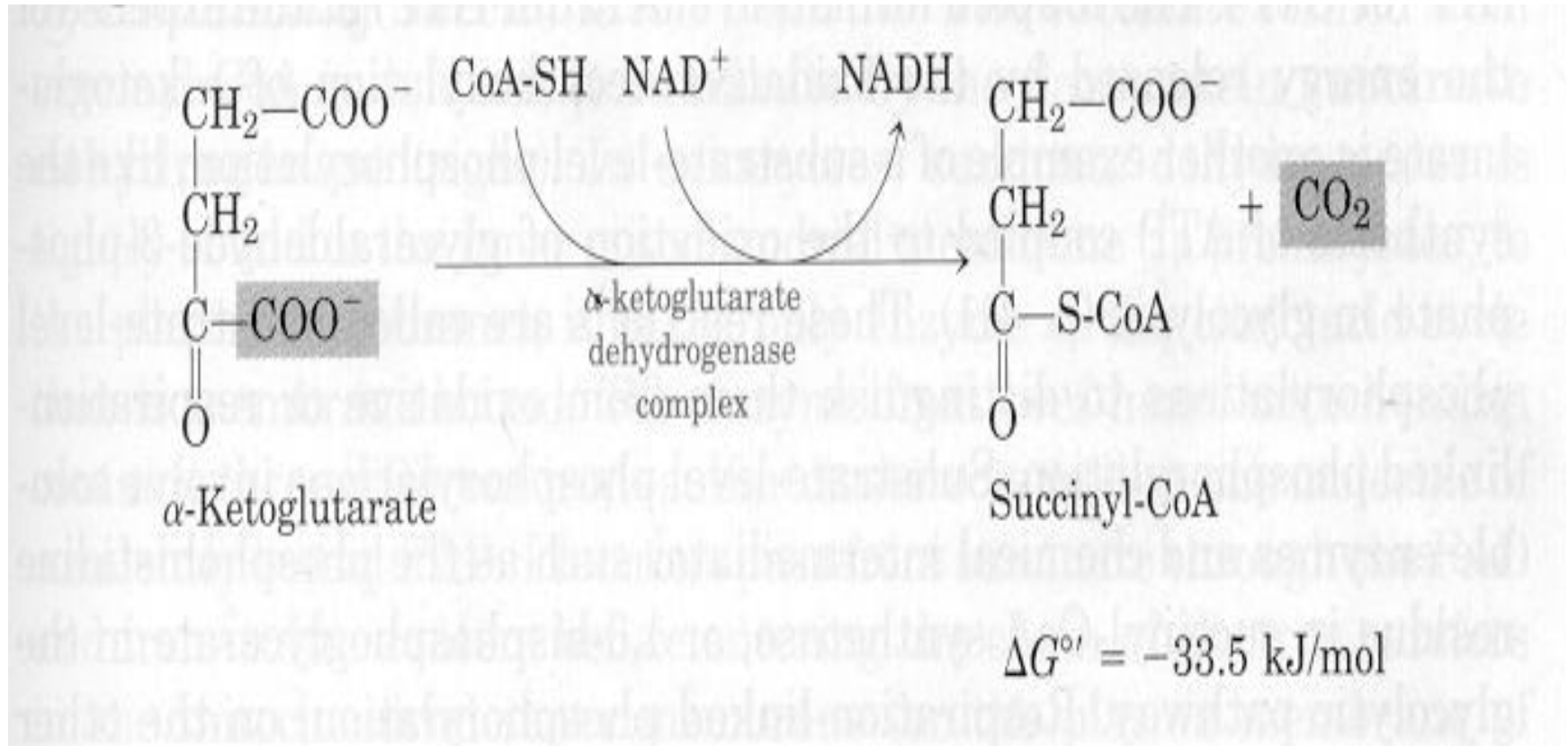
- 2) Akonitaz (akonitat hidrataz)** enzimi, sitratın cis-akonitat ara ürünü üzerinden izositrata reversibl dönüşümünü katalizler ve hayvansal dokularda iki izomeri vardır, biri mitokonride diğeri de sitozol de bulunur; bu basamakta dehidrasyon ve hidrasyon reaksiyonları birbirini izler:



- **3) İzositrat dehidrojenaz** enzimi, izositratın oksidatif dekarboksilasyonunu katalizleyerek izositratı, α -ketoglutarat ve CO_2 'e oksitler. Bu enzimin aktivitesi $\text{NADPH} + \text{H}^+$ 'ın gereğinden fazla üretilmesi durumunda inhibe edilir. Bu enzimin allosterik modülatörü ATP'dir ($\text{NADPH} + \text{H}^+ / \text{NADP}^+$ oranı yükseldiğinde inhibe edilir).



- **4) α -Ketoglutarat**, oksidatif dekarboksilasyona uğrayarak süksinil-CoA ve CO_2 'e oksitlenir; reaksiyonu **α -ketoglutarat dehidrojenaz** enzim kompleksi katalize eder ve NAD^+ elektron akseptörü olarak görev görür. Bu enzimin allosterik grubu TPP'dir. Hücreler de $\text{NADH} + \text{H}^+ / \text{NAD}^+$ oranı yükseldiğinde enzim inhibe edilir.

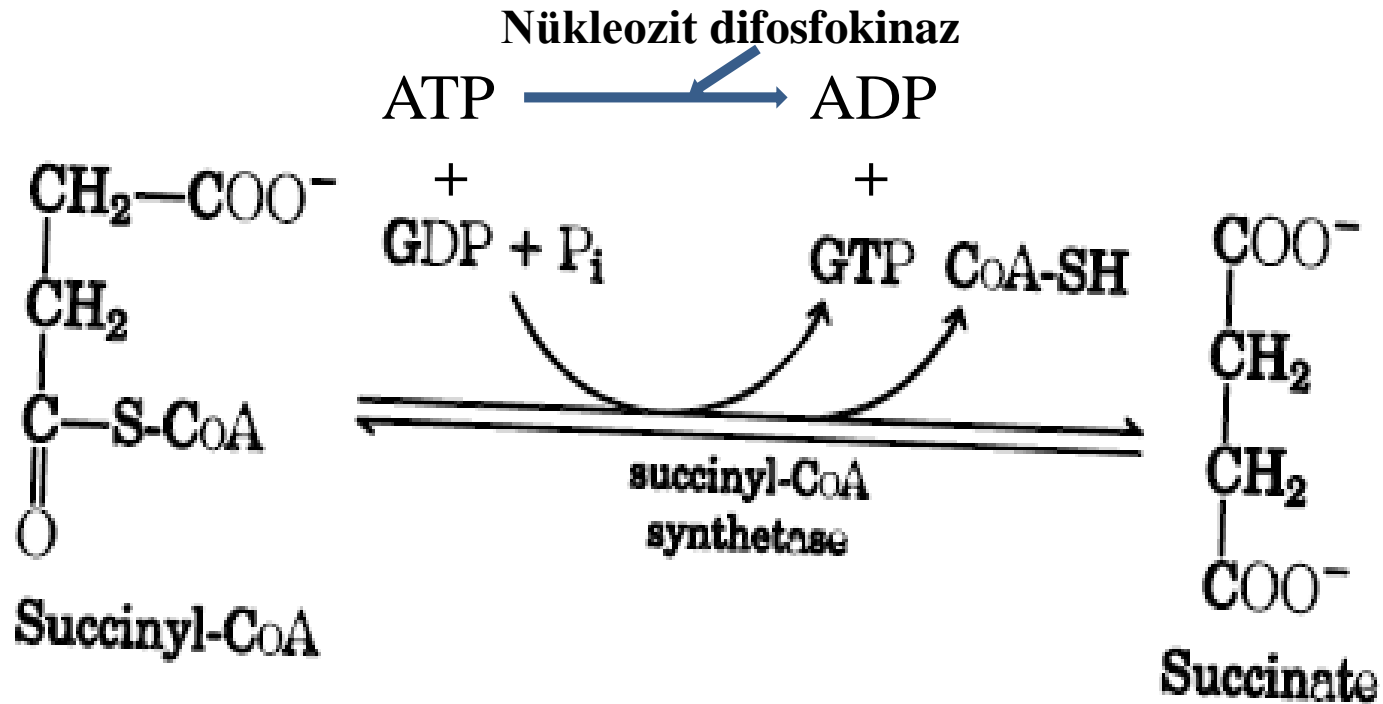


- Nükleozit difosfokinaz**
- ATP $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ ADP
- + +
GDP + P_i GTP CoA-SH
- $\xrightleftharpoons[\text{succinyl-CoA synthetase}]{} \quad \quad \quad$
- $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-COO}^- \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{C-S-CoA} \\ || \\ \text{O} \end{array}$

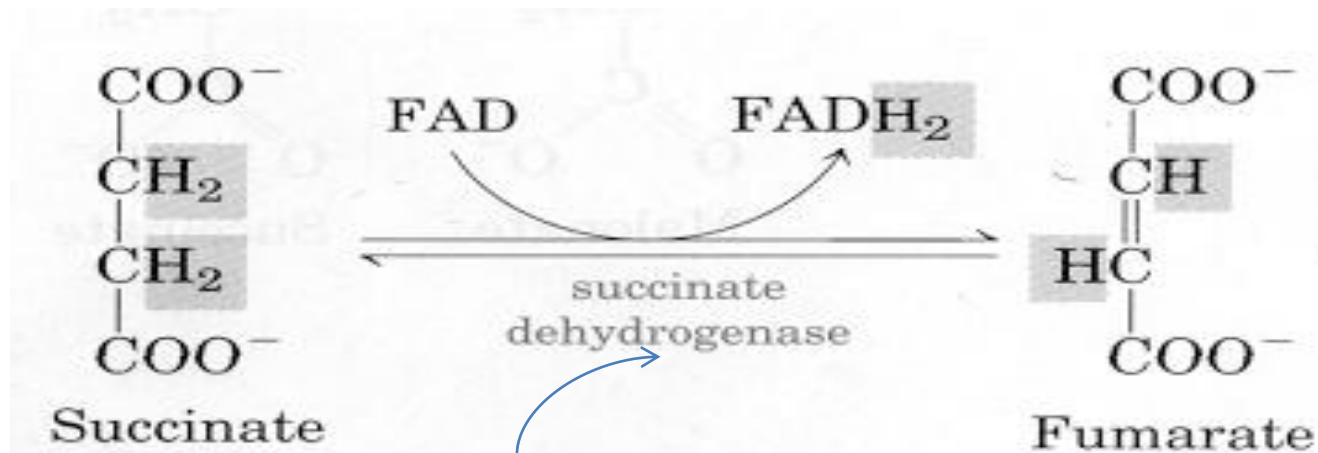
Succinyl-CoA

$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{COO}^- \end{array}$

Succinate

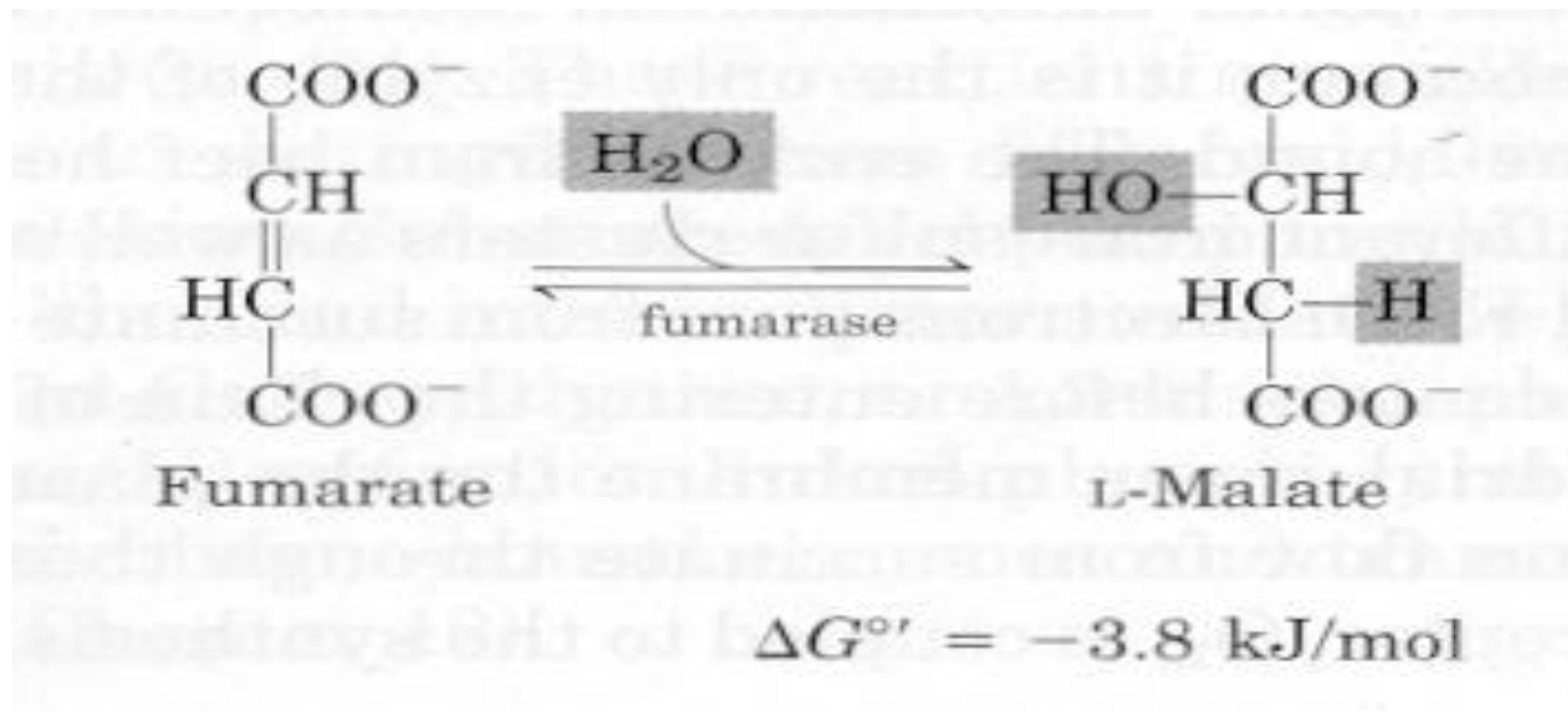


- **6)** Süksinil-CoA'dan oluşan süksinat, flavoprotein **süksinat dehidrojenaz** vasıtasıyla fumarata okside edilir. Bu enzim mitokondri iç zarına sıkıca bağlanmıştır ve enzime de sıkıca FAD bağlanmıştır. Ayrıca allosterik enzimdir. Malonat ve Na-Malonat bu enzimin kompetitif inhibitörüdür.



Allosterik enzimdir. Malonat ve Na-malonat bu enzimin kompetitif inhibitörüdür.

- **7) Fumaraz (fumarat hidrataz)** enzimi vasıtasıyla katalizlenen bir reversibl hidrasyon reaksiyonu sonunda fumarat, L-malata dönüştürülür:



- **8)** Sitrik asit döngüsünün son reaksiyonunda, NAD-bağımlı **L-malat dehidrojenaz**, L-malatın oksaloasetata oksidasyonunu katalizler:



Sitrik asit döngüsü reaksiyonlarından oksaloasetattan sitrat oluşumu ve α -ketoglutarattan süksinil-KoA oluşumu tek yönlü, diğer reaksiyonlar iki yönlüdür:

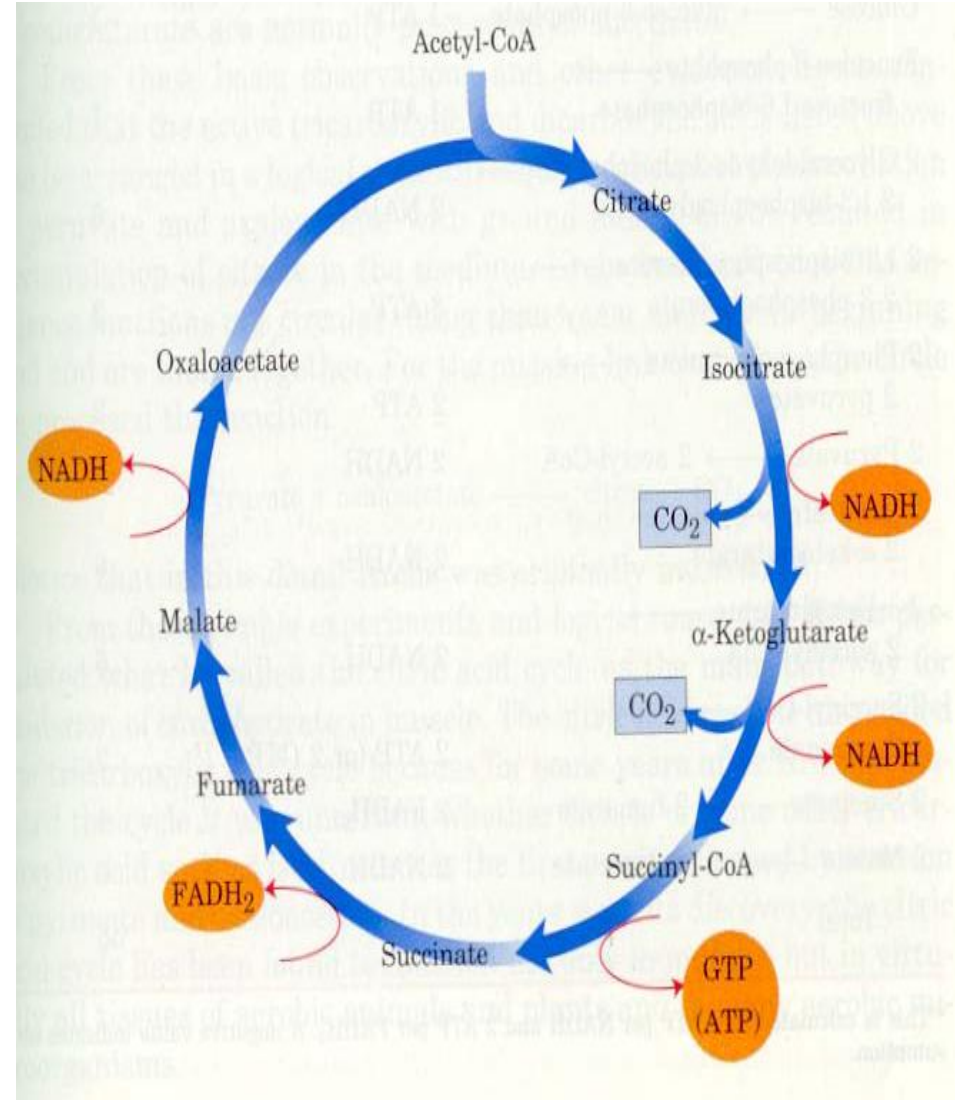
Tepkimeler	Enzim
1. Asetil CoA+oksaloasetat+H ₂ O→Sitrat+HS-CoA+H ⁺	Sitrat sentaz
2. Sitrat ↔ İzositrat	Akonitaz (Akonitat hidrataz)
3. İzositrat+NAD ⁺ → α -Ketoglutarat+NADH+CO ₂	İzositrat dehidrogenaz
4. α -Ketoglutarat+HS-CoA+NAD ⁺ →Süksinil CoA+NADH+CO ₂	α -Ketoglutarat dehidrogenaz kompleksi
5. Süksinil CoA+GDP(veya ADP) +Pi ↔ Süksinat+GTP(veya ATP) +HS-CoA	Süksinil CoA sentetaz
6. Süksinat+Q↔Fumarat+QH ₂	Süksinat dehidrogenaz kompleksi
7. Fumarat+H ₂ O↔L-Malat	Fumaraz (Fumarat hidrataz)
8. L- Malat+NAD ⁺ ↔Oksaloasetat+NADH+H ⁺	Malat dehidrogenaz

Toplam Eşitlik



Sitrik asit döngüsünde elde edilen biyolojik enerji

- Sitrik asit döngüsünün her dönüşünde
 - 3 $\text{NADH} + \text{H}^+$,
 - 1 $\text{FADH} + \text{H}^+$ ve
 - 1 GTP (veya ATP) ortaya çıkar ve oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonlarında 2 CO_2 serbestleşir:



- Sitrik asit döngüsünde döngünün her dönüşünde bir ATP molekülü oluşmakla beraber döngüde dört oksidasyon basamağı da solunum zincirine büyük bir elektron akımı sağlar ve böylece sonuç olarak oksidatif fosforilasyon sırasında fazla miktarda ATP oluşmasına yol açar ki solunum zincirinde bir FADH_2 , 2 ATP oluşmasını sağlar; bir NADH ise 3 ATP oluşmasını sağlar.
- Bir glukoz molekülünden glikolizis yolunda iki pirüvat oluştuğunu biliyoruz. Bu iki pirüvat da pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi vasıtasıyla asetil-CoA'ya dönüştükten sonra sitrik asit döngüsüne girmektedirler. Sitrik asit döngüsü ve oksidatif fosforilasyon ile bir asetil-CoA molekülünün tam olarak oksitlenmesi sonucunda yaklaşık 12 ATP elde edilmektedir:

Glukoz oksidasyonunun enerji bilançosu

Oksidasyon safhası	Glukoz başına ATP sayısı
Glikoliz	
Substrat seviyesinde	2
2NADH (malat-aspartat mekiği)	6
Piruvatın asetil CoA'ya çevrilmesi	
2NADH	6
TCA devri	
Substrat seviyesinde 2(GTP)	2
6NADH	18
2FADH ₂	4
TOPLAM	38

Bir tek glukoz molekülünün tamamen CO₂ ve H₂O'ya oksitlenmesi suretiyle net 38 adet ATP kazancı olduğu hesaplanabilir:



	ATP (net)	FADH ₂	NADH ₂	Net Kazanç
Glikoliz	2 ATP	—	2x3	8 ATP
Pirüvik asit	—	—	2x3	6 ATP
Krebs Çemberi	2 ATP	2x2	6x3	24 ATP
	4 ATP	4 ATP	30 ATP	38 ATP

Sitrik asit döngüsünün düzenlenmesi

- Karbon atomlarının pirüvattan sitrik asit döngüsüne geçişi iki düzeyde sıkı bir şekilde düzenlenir; **pirüvat dehidrojenaz kompleksi** reaksiyonu vasıtasıyla pirüvatın asetil-CoA'ya dönüşümü basamağı ve **sitrat sentaz** reaksiyonu vasıtasıyla asetil-CoA'nın döngüye giriş basamağı. Sitrik asit döngüsü, aynı zamanda **izositrat dehidrojenaz** ve **α -ketoglutarat dehidrojenaz** reaksiyonlarında düzenlenir:

