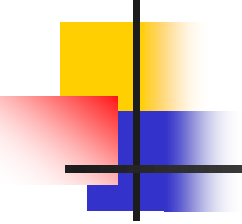
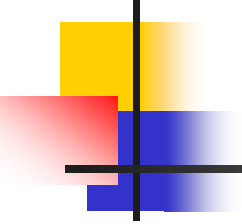
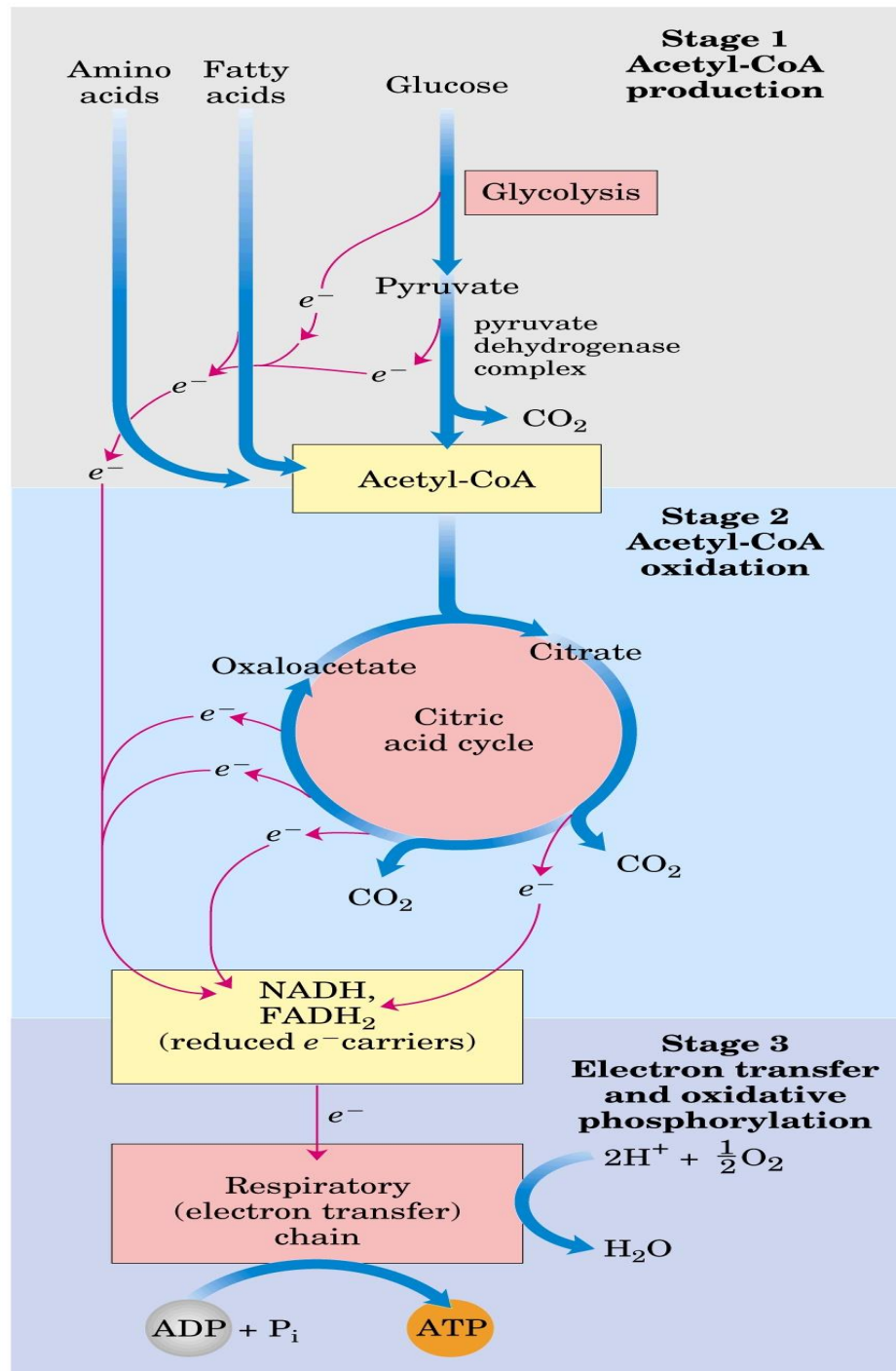


KREBS ÇEVİRİMİ

(SİTRİK ASİT ÇEVİRİMİ)

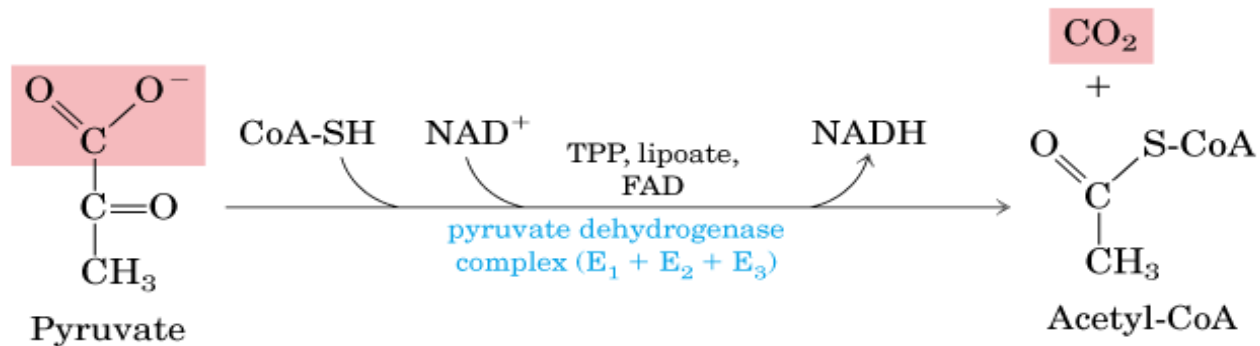
- 
-
- https://www.youtube.com/watch?v=ea4Hk8_8rY

- 
- Glikoliz olayında glukoz, iki mol pirüvata çevrilmektedir.
 - Aerobik şartlarda glukozdan enerji üretiminin daha sonraki basamağı, pirüvatin oksidatif dekarboksilasyonu ile asetil CoA'ya dönüştürülmesidir.
 - Bu aktifleşmiş asetil birimi, mitokondri matriksinde bir seri reaksiyonla CO₂'ye kadar tamamen oksitlenir.
 - Bu reaksiyon serisine sitrik asit devri, trikarboksilik asit devri (TCA) veya Krebs devri adı verilir.
 - Sitrik asit devri, amino asitler, yağ asitleri ve karbohidrat gibi yakıt bileşikleri oksidasyonunun en son ortak yoludur.
 - Bunların birçoğu çevrime asetil- KoA olarak girer.
 - TCA devri, aynı zamanda biyosentezde kullanılan ara bileşiklerin sağlandığı bir metabolik yoldur.



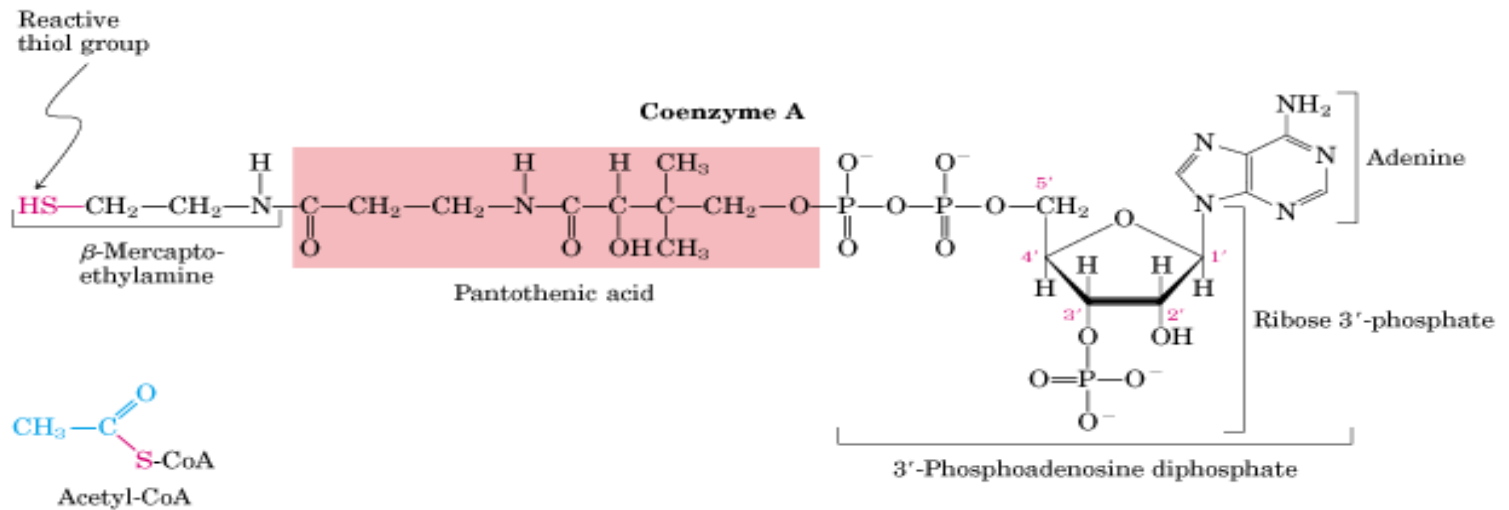
Pirüvatın asetil CoA'ya dönüştürülmesi

- Başlıca glikoliz yoluyla olmak üzere, **sitoplazmada oluşan pirüvat** iç membranda bulunan spesifik pirüvat taşıyıcı proteini tarafından bir H^+ beraberliğinde veya OH^- karşılığında mitokondri matriksine taşınır. Glikoliz ürünü olan **pirüvatın asetil-CoA'ya dönüşümsüz olarak çevrilmesini sağlayan enzim pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksidir.**

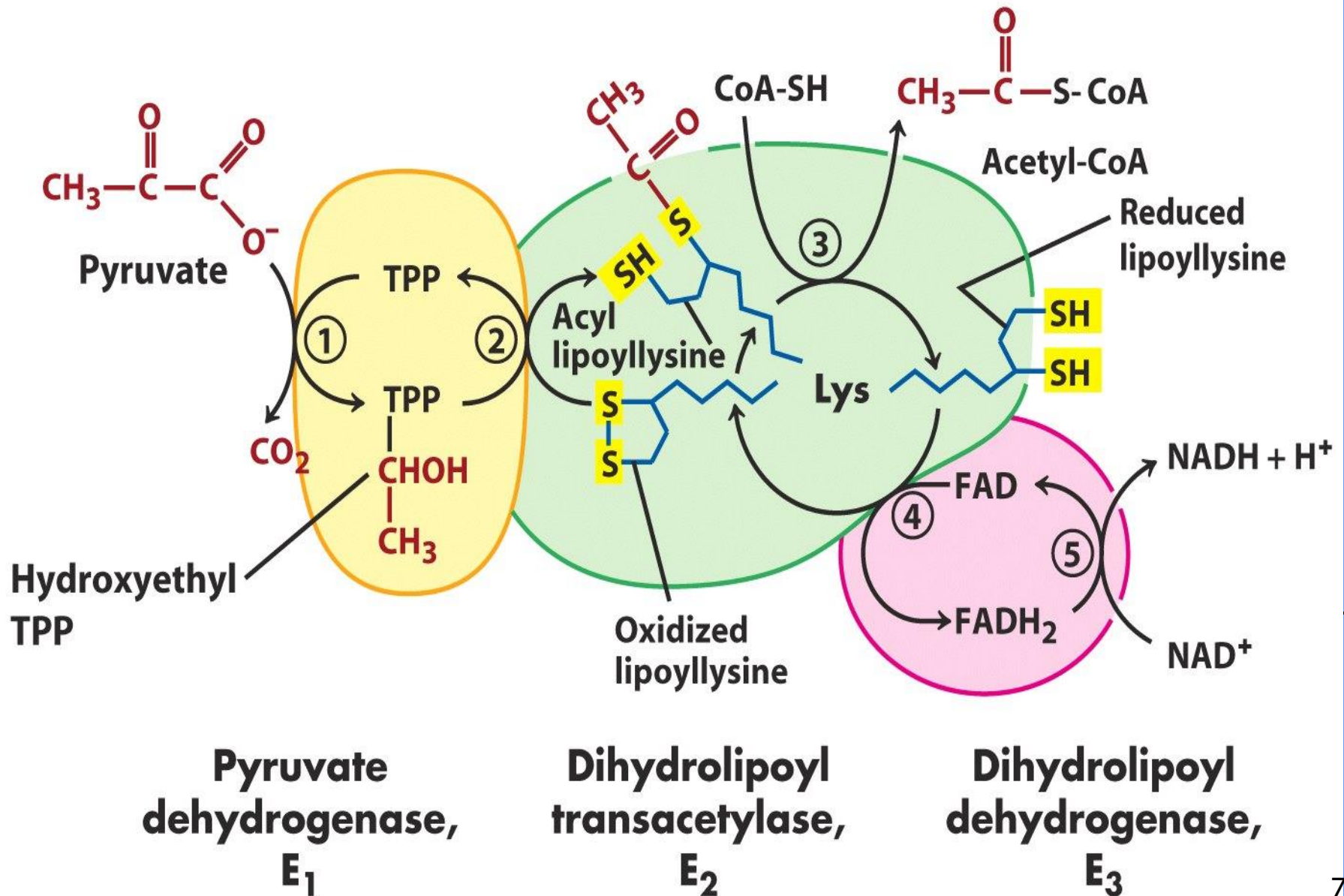


$$\Delta G'^{\circ} = -33.4 \text{ kJ/mol}$$

- Pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksi beş koenzime ihtiyaç duyar. Bunlar, CoA, NAD⁺, tiamin pirofosfat (TPP), lipoat ve FAD dir.



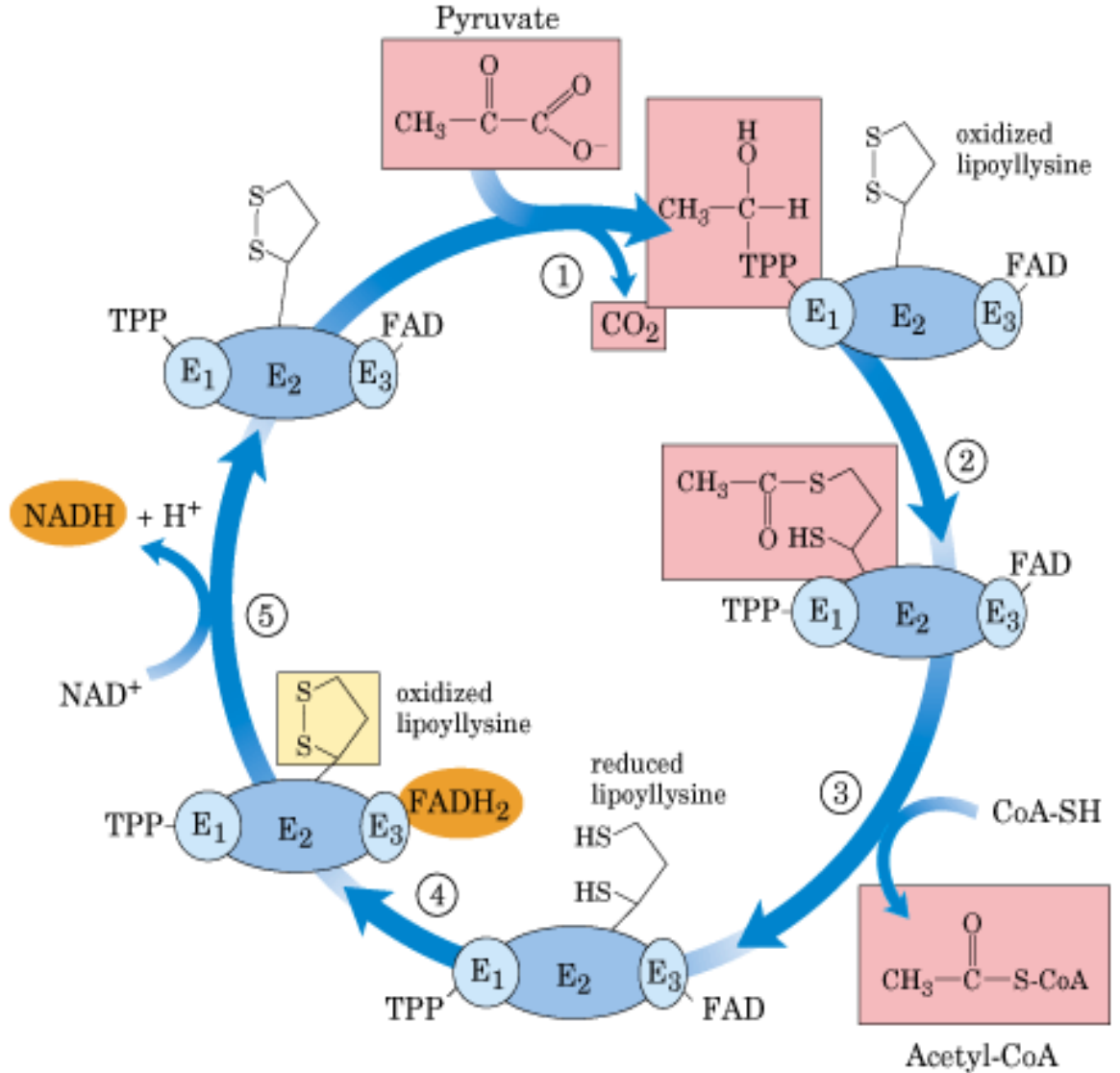
Prüvattan Asetil Co-A oluşumu mekanizması



Prüvatin akıbeti pembeyle izlenmektedir.

1.basamak:pirüvat TPP'a bağlı pirüvat dehidrogenaz(E1) ile etkileşir, hidroksi etil türevine dekarboksillenir.

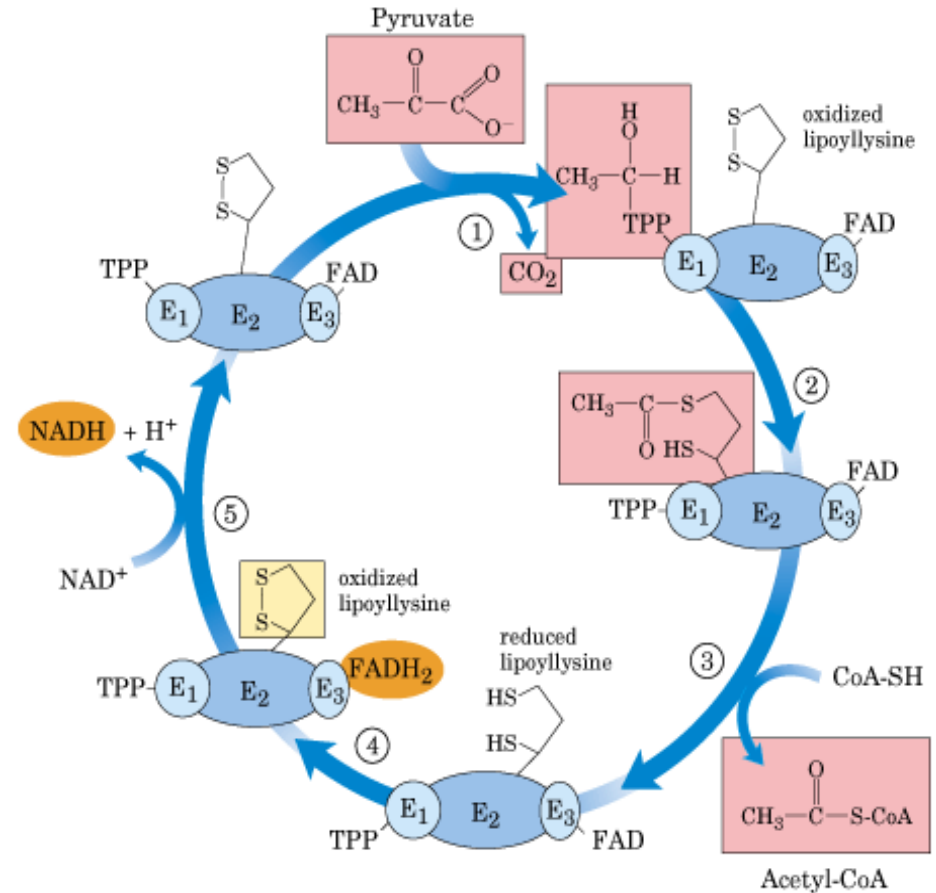
Basamak 2:Oluşan bileşik karboksilli aside yükseltgenir, bu arada yükseltgenmiş halde bulunan lipoil elektron alarak indirgenmiş hale dönüşür. Bu işi dihidrolipoil transetilaz enzimi(E2) yapar.

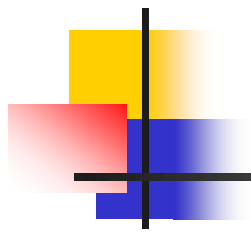


Basamak 3: Asetil-KoA ve lipoil grubunun tam redükte (ditiyol) şeklini oluşturmak için KoA'daki -SH grubunu, E2'deki -SH grubuyla yer değiştirmek için bir transesterleşme olur.

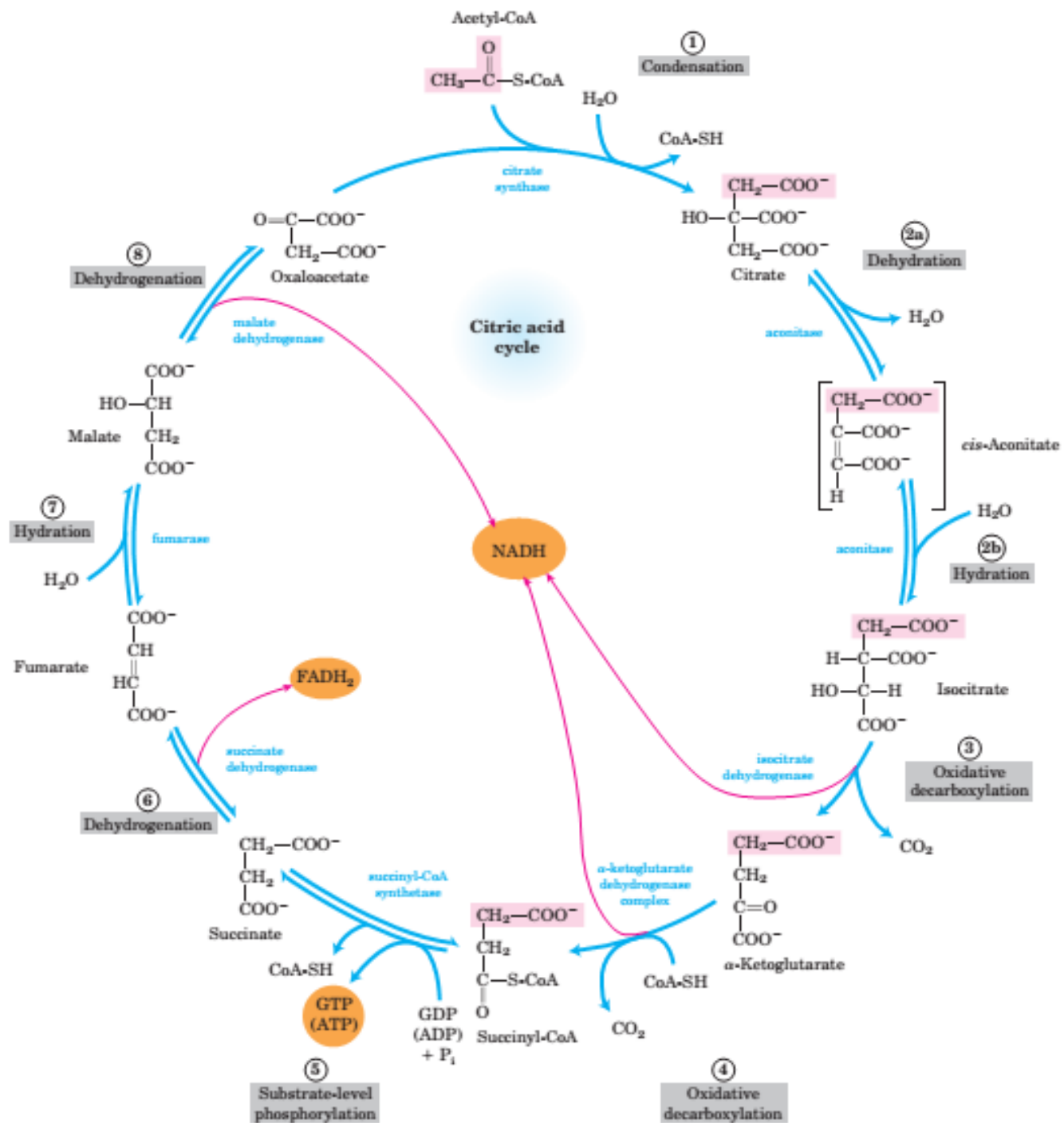
Basamak 4: Dihidrolipoil dehidrogenaz (E3), E3'ün prostetik grubu olan FAD'ye E2'nin indirgenmiş lipoil grubundan iki hidrojen atomunun transferini teşvik eder.

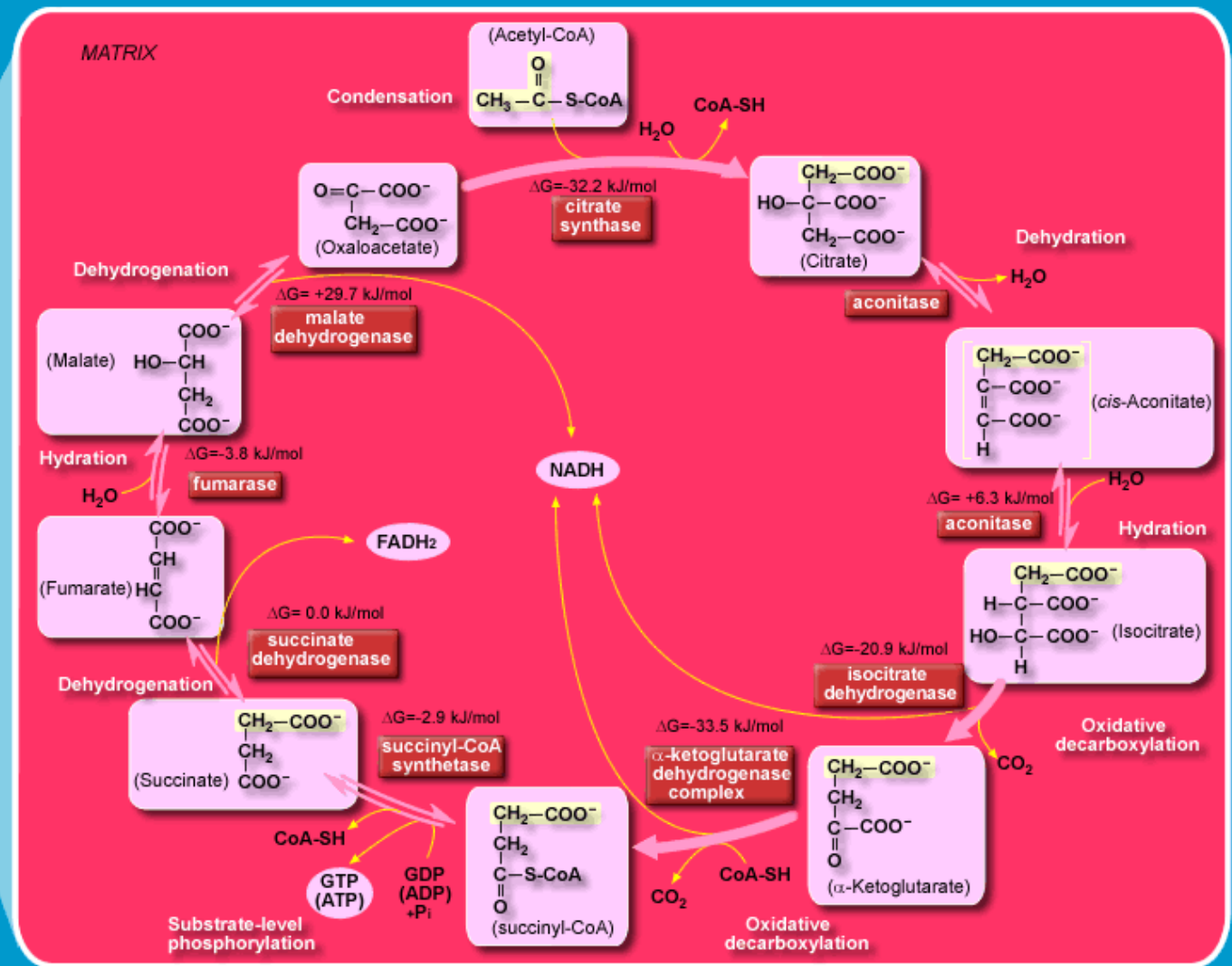
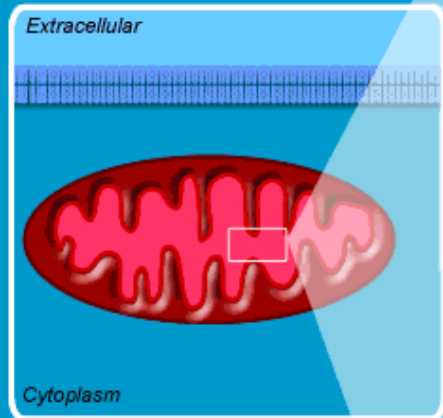
Basamak 5: E3'ün indirgenmiş FADH₂'si, NAD⁺'ye bir hidrit ionu transfer eder ve NADH oluşturur. Enzim kompleksi şimdi bir diğer katalitik döngü için hazırdır.





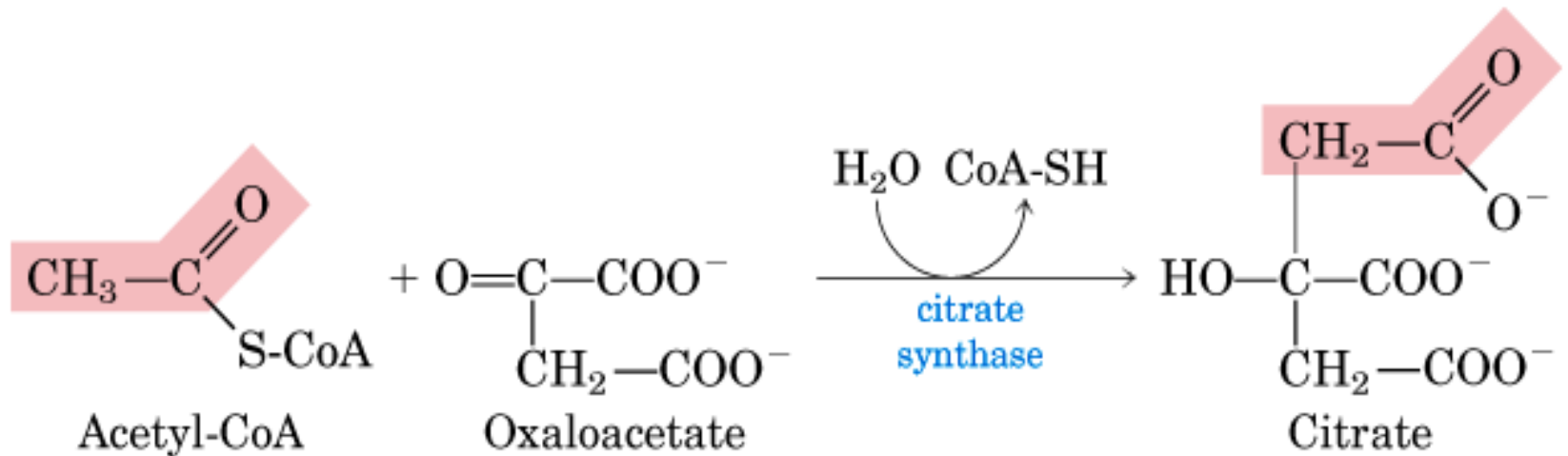
pirüvat dehidrogenaz kompleksi.swf





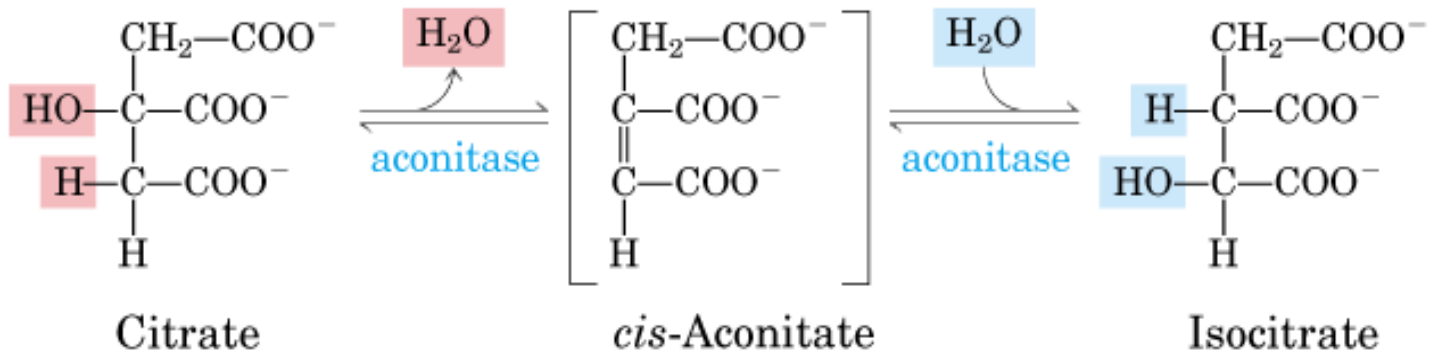
Sitrik asit çevriminin sekiz basamağı vardır.

1. Sitratın oluşumu:Çevrimin ilk tepkimesi, asetil-KoA ve okzaloasetat dan sitrat sentaz enzimiyle sitrat oluşumudur.



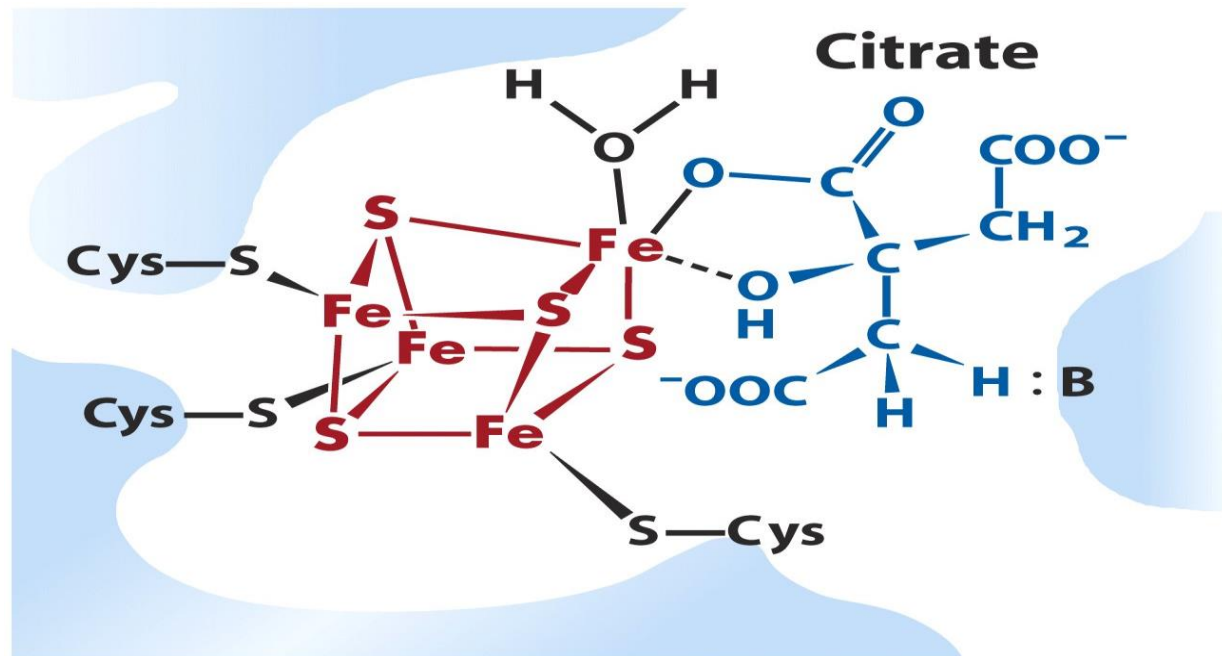
$$\Delta G'^{\circ} = -32.2 \text{ kJ/mol}$$

2. **cis-Akonitat üzerinden izositratın oluşumu:** Akonitaz enzimi sitratın, normalde izositrata tersinir dönüşümünü katalizler. Denge karışımının pH 7,4 ve 25°C'de % 10'dan daha az izositrat içermesine karşın hücre içindeki **tepkime sağa doğru ilerler**, çünkü izositrat çevriminin bir sonraki basamağında hızlı bir şekilde tüketilir, bu da bunun denge derişimini düşürür.

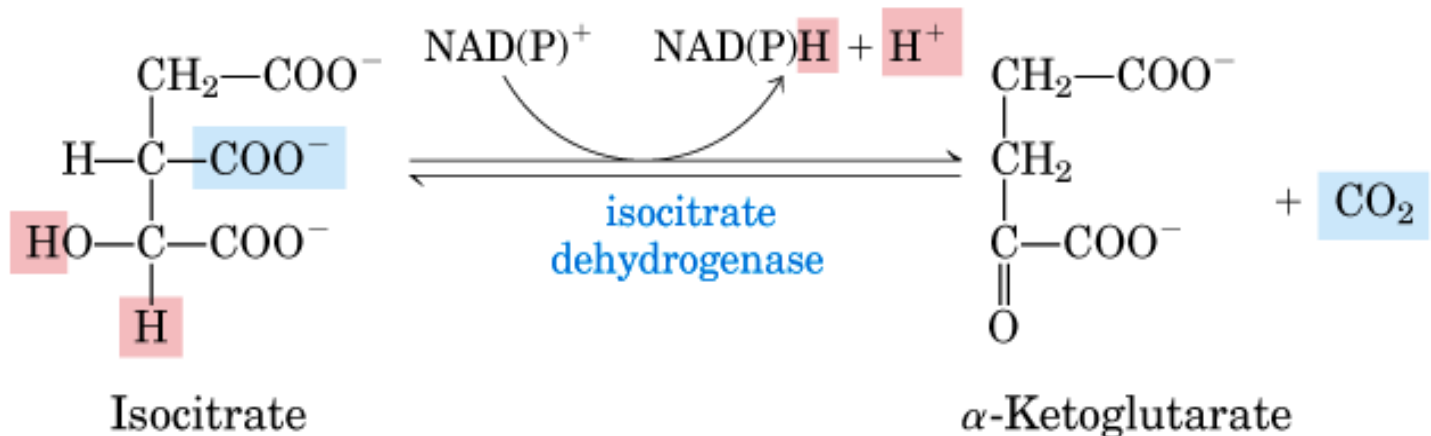


$$\Delta G'^{\circ} = 13.3 \text{ kJ/mol}$$

Akonitaz, bir demir-sülfür merkez içerir, bu da hem aktif merkezde substratın bağlanmasında hem de H₂O'nun katalitik eklenmesinde veya ayrılmasında rol oynar.



3. İzositratın α -ketoglutarat ve CO_2 'ye oksidasyonu: İzositrat, izositrat dehidrogenaz enzimi ile α -ketoglutarat ve CO_2 oluşturur. İzositrat dehidrogenazın iki farklı formu bulunur, biri elektron alıcısı olarak NAD^+ gerektirirken diğeri NADP^+ gerektirir.

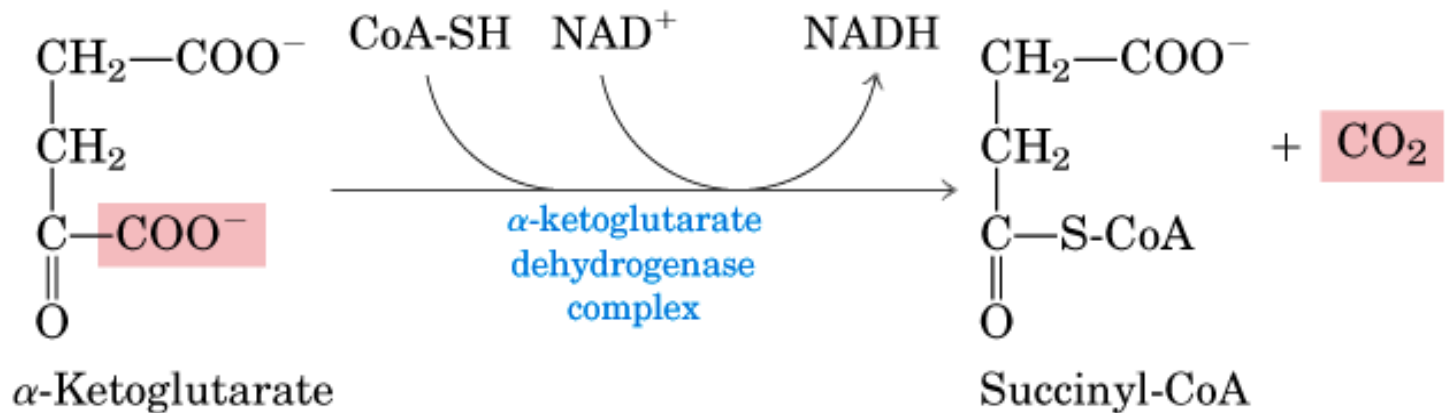


$$\Delta G'^{\circ} = -20.9 \text{ kJ/mol}$$

4. α -ketoglutaratın süksinil-KoA ve CO_2 'ye oksidasyonu: α -ketoglutarat, α -ketoglutarat dehidrogenaz kompleksinin etkisiyle süksinil-KoA'ya ve CO_2 'ye parçalanır. NAD^+ elektron alıcısı ve KoA süksinil grubunun taşıyıcısı olarak rol oynar.

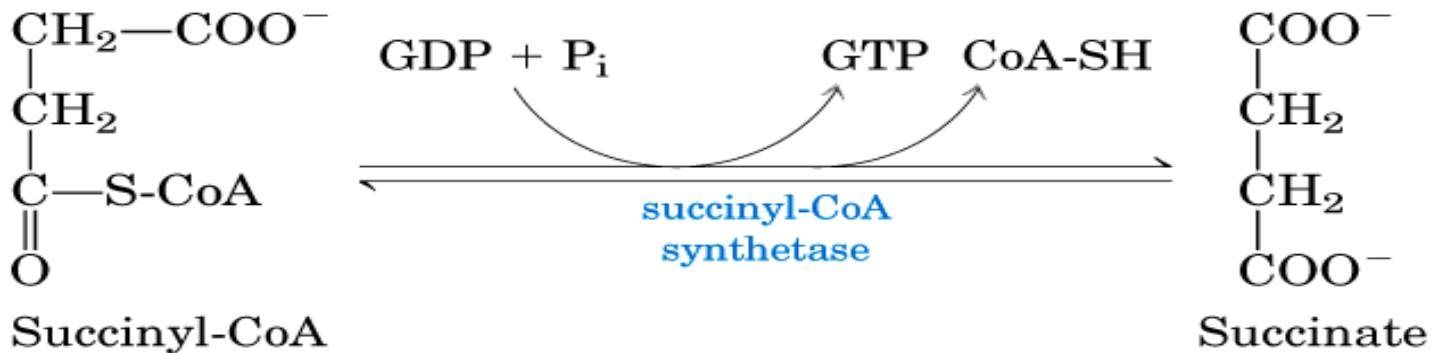
α -ketoglutaratın oksidasyon enerjisi süksinil -KoA'nın tiyoester bağının oluşumuyla depolanır.

Bu tepkime pirüvat dehidrogenaz tepkimesine benzerdir.



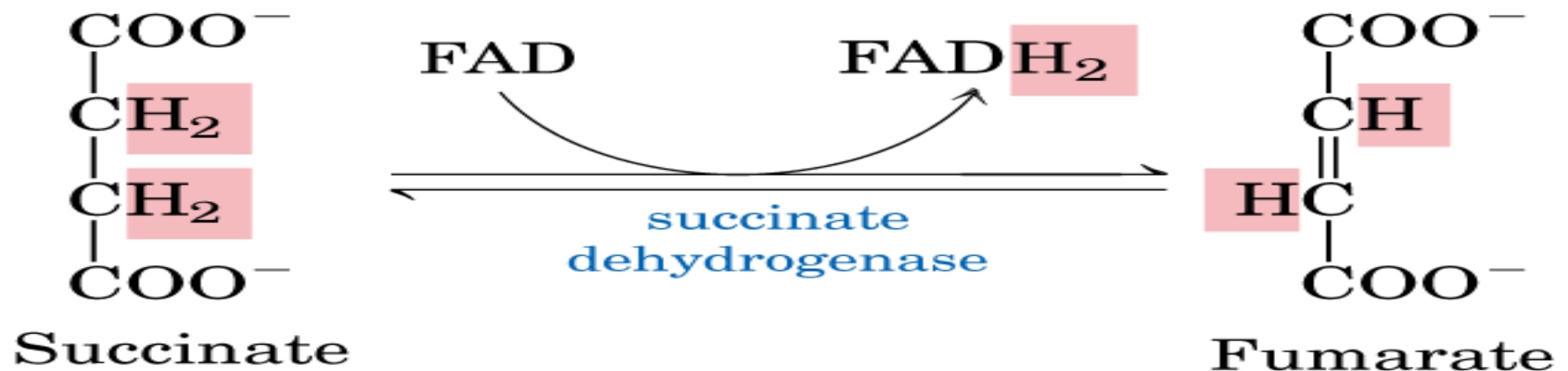
$$\Delta G'^{\circ} = -33.5 \text{ kJ/mol}$$

5. Süksinil-KoA'nın süksinata dönüşümü: Süksinil KoA, asetil-KoA'ya benzer olarak kuvvetli negatif standart serbest hidroliz enerjili tiyoester bağına sahiptir. ($\Delta G^\circ = -36 \text{ kJ/mol}$). Bir sonraki sitrik asit çevrimi basamağında, bu bağın kırılmasıyla serbestleşen enerji yalnızca $-2,9 \text{ kJ/mol}$ net ΔG° ile, hem GTP hem de ATP'deki fosfoanhidrit bağının sentezini yürütmede kullanılır. Süksinat bu süreçte oluşur. Bu tepkimeyi katalizleyen enzim süksinil-KoA sentetaz veya süksinik tiyokinaz olarak adlandırılır.



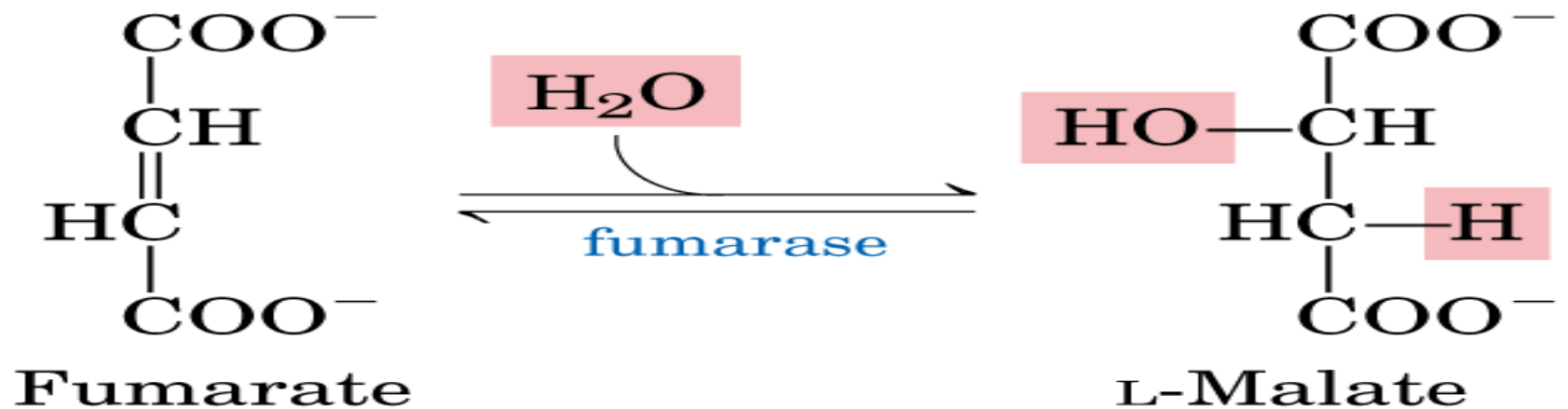
$$\Delta G'^\circ = -2.9 \text{ kJ/mol}$$

6. Süksinatın fumarata oksidasyonu: Süksinil- KoA'dan oluşan süksinat, bir flavoprotein olan süksinat dehidrogenazla fumarata oksitlenir. Süksinat dehidrogenaz ökaryotlarda, sıkı bir şekilde iç mitokondri zarına; prokaryotlarda plazma zarına bağlanır. Bu enzim sitrik asit döngüsünde plazma zarına bağlı tek enzimdir.



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

7. Fumaratın malata hidrasyonu: Fumaratın, L-malata tersinir hidrasyonu fumaraz (fumarat hidrataz) tarafından katalizlenir. Bu enzim yüksek derecede stereoözügüldür; malatın cis çift bağının değil, fumaratın trans çift bağının hidrasyonunu katalizler.

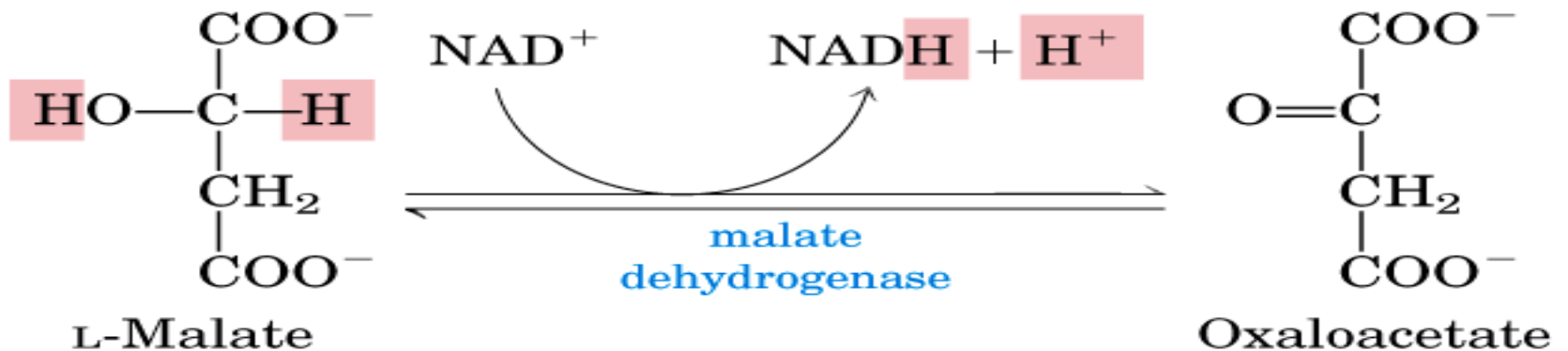


$$\Delta G'^{\circ} = -3.8 \text{ kJ/mol}$$

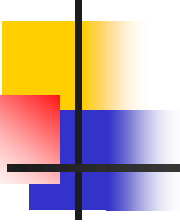
8. Malatın oksaloasetata oksidasyonu: Sitrik asit çevriminin son tepkimesinde NAD-bağlı L-malat dehidrogenaz, malatın oksaloasetata oksidasyonunu katalizler.

Bu tepkimenin dengesinin tüm şartlar altında sola doğru ilerlemesi olasılığı çok zayıftır, ancak tüm hücrelerde oksaloasetat yüksek egzergonik sentez tepkimesiyle sürekli olarak uzaklaştırılır.

Bu da hücre içindeki oksaloasetatın derişiminin ileri düzeyde düşük ($< 10^{-6}$ M) olmasını sağlar, sonuçta malat dehidrogenaz tepkimeyi oksaloasetat oluşumu yönünde sürükler.

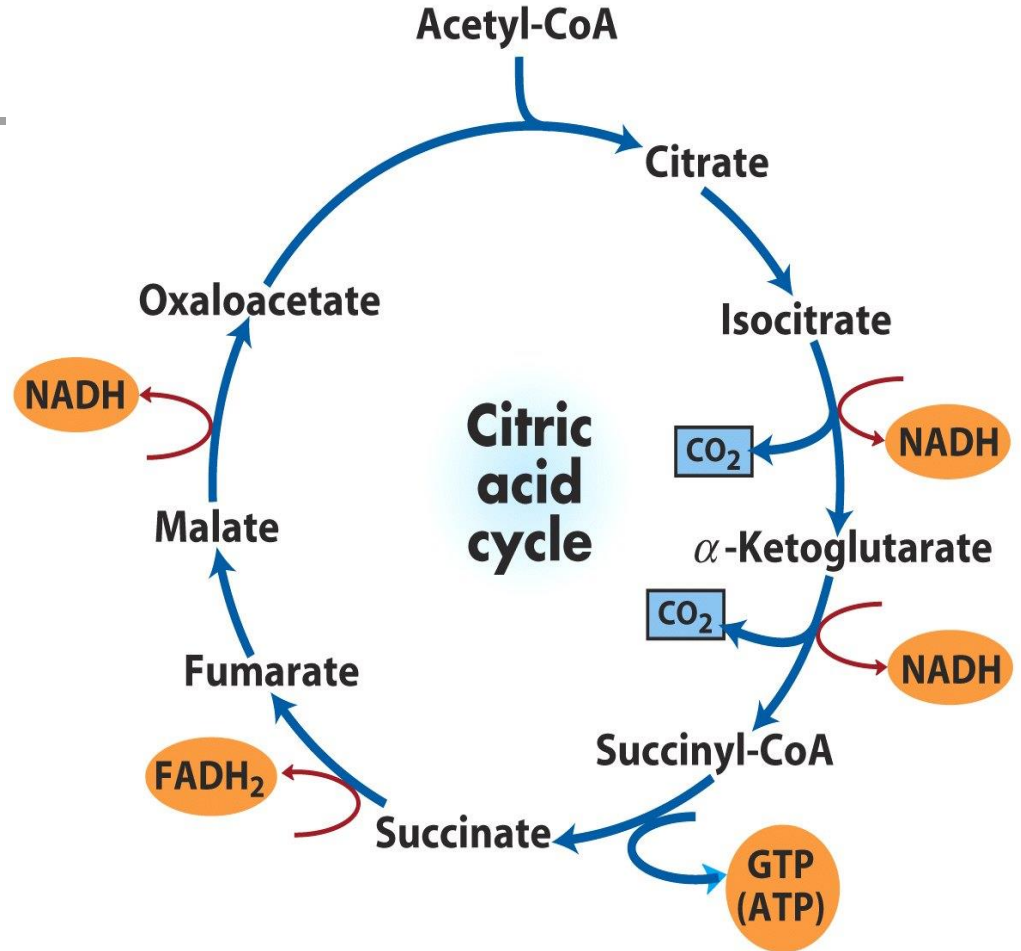


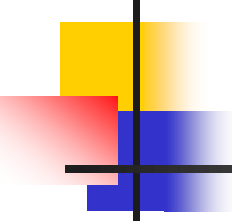
$$\Delta G'^{\circ} = 29.7 \text{ kJ/mol}$$



Sitrik asit dçevriminin bir turunun ürünleri:

Üç NADH, bir FADH₂, bir GTP (veya ATP) ve iki CO₂ oksidatif dekarboksilasyon tepkimelerinde salınır. Sitrik asidin kendi bir tur için tek ATP üretmesine karşın, çevrimdeki dört oksidasyon basamağı NADH ve FADH₂ üzerinden solunum zincirine büyük bir elektron akışı sağlar ve böylece oksidatif fosforillenme sırasında çok sayıda ATP oluşumuna yol açar.





Bir molekül glukoz için glikoliz ve sitrik asit çevrimi sonrasındaki ATP hesabı

Glikoliz sonucu: 2 ATP ve 2NADH oluştu.

Oksidatif fosforillenmede iki elektronun NADH'den O_2 'ye geçmesi yaklaşık 2,5 ATP oluşturur. İki elektronun $FADH_2$ 'den O_2 'ye geçmesi 1,5 ATP oluşturur.

Pirüvatın asetil- KoA'ya dönüşümü: 2NADH oluştu.

Sitrik asit çevrimi sonucu: 2 molekül pirüvatın oksitlenmesiyle 6 CO_2 ve 6NADH, 2 $FADH_2$, 2GTP(veya ATP) oluştu.

Elektronların oksidatif fosforillenmeyle O_2 'ye transfer edildiği zaman bir glukoz için 32 ATP elde edilir.

1mol ATP 30,5 kj enerjiye karşılık gelirse

32 ATP ,32 x 30,5= 976 kj/mol enerji açığa çıkarır.

Glukozun tam oksidasyonundan sağlanan teorik maksimum değer olan 2840 kj/mol'ün % 34'ünü göstermektedir.

İşlemin hesaplanan verimliliği % 65'e yakındır.

TABLE 16-1 Stoichiometry of Coenzyme Reduction and ATP Formation in the Aerobic Oxidation of Glucose via Glycolysis, the Pyruvate Dehydrogenase Complex Reaction, the Citric Acid Cycle, and Oxidative Phosphorylation

Reaction	Number of ATP or reduced coenzyme directly formed	Number of ATP ultimately formed*
Glucose → glucose 6-phosphate	− 1 ATP	− 1
Fructose 6-phosphate → fructose 1,6-bisphosphate	− 1 ATP	− 1
2 Glyceraldehyde 3-phosphate → 2 1,3-bisphosphoglycerate	− 2 NADH	3 or 5 [†]
2 1,3-Bisphosphoglycerate → 2 3-phosphoglycerate	− 2 ATP	− 2
2 Phosphoenolpyruvate → 2 pyruvate	− 2 ATP	− 2
2 Pyruvate → 2 acetyl-CoA	− 2 NADH	− 5
2 Isocitrate → 2 α-ketoglutarate	− 2 NADH	− 5
2 α-Ketoglutarate → 2 succinyl-CoA	− 2 NADH	− 5
2 Succinyl-CoA → 2 succinate	− 2 ATP (or 2 GTP)	− 2
2 Succinate → 2 fumarate	− 2 FADH ₂	− 3
2 Malate → 2 oxaloacetate	− 2 NADH	− 5
Total		30-32

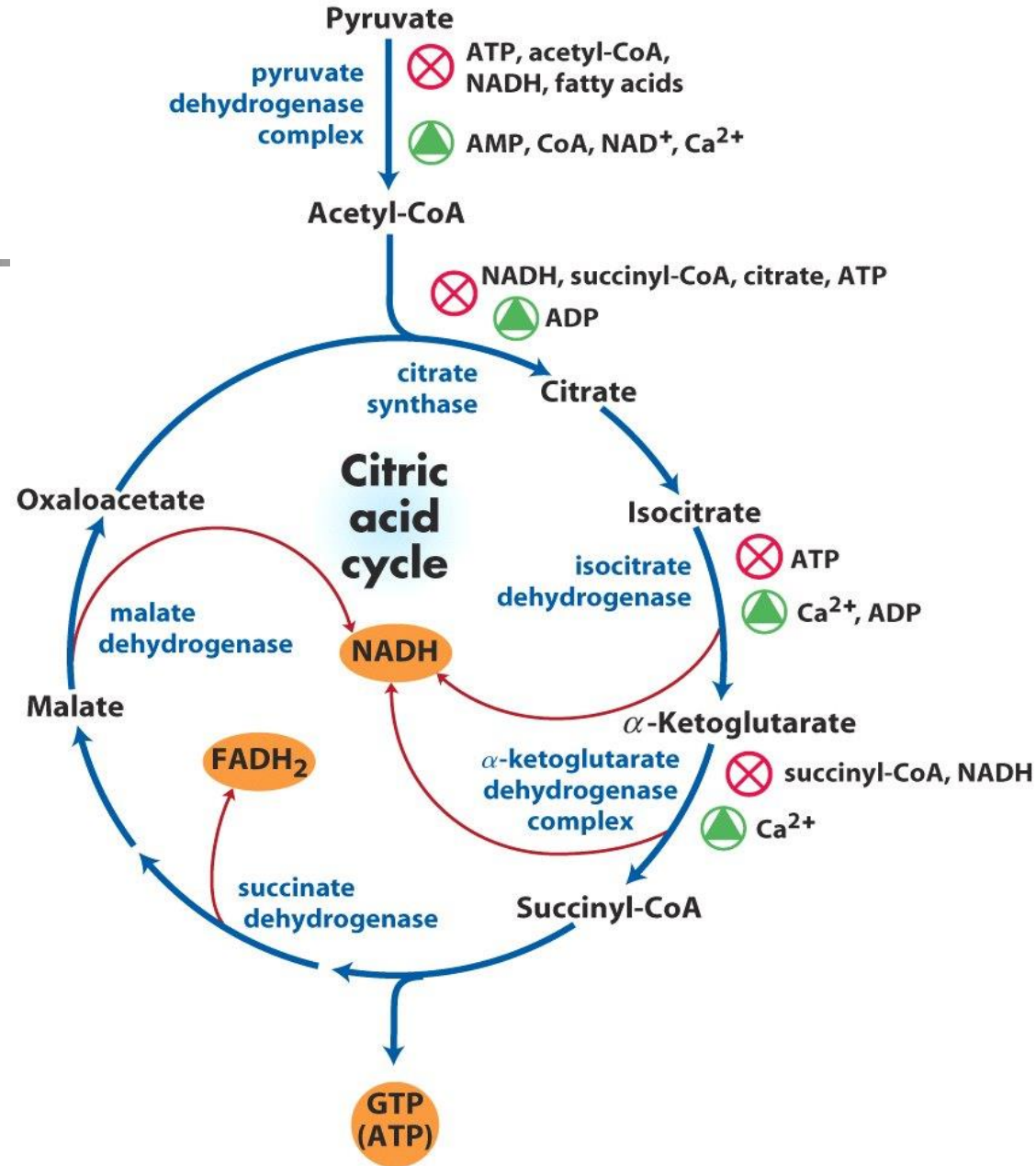
*This is calculated as 2.5 ATP per NADH and 1.5 ATP per FADH₂. A negative value indicates consumption.
[†] This number is either 3 or 5, depending on the mechanism used to shuttle NADH equivalents from the cytosol to the mitochondrial matrix; see Figures 19-27 and 19-28.

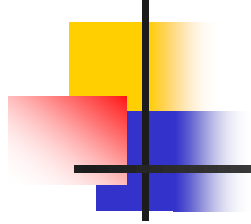


Sitrik asit çevriminin düzenlenmesi

Pirüvat dehidrogenaz kompleksi yeterli metabolik enerji durumunun göstergesi olan yüksek $[ATP]/[ADP]$ ve $[NADH]/[NAD^+]$ ve $[asetil-KoA]/[KoA]$ oranlarıyla allosterik olarak inhibe edilir.

Bu oranların azalması, pirüvat oksidasyonunun allosterik aktivasyonuna yol açar.

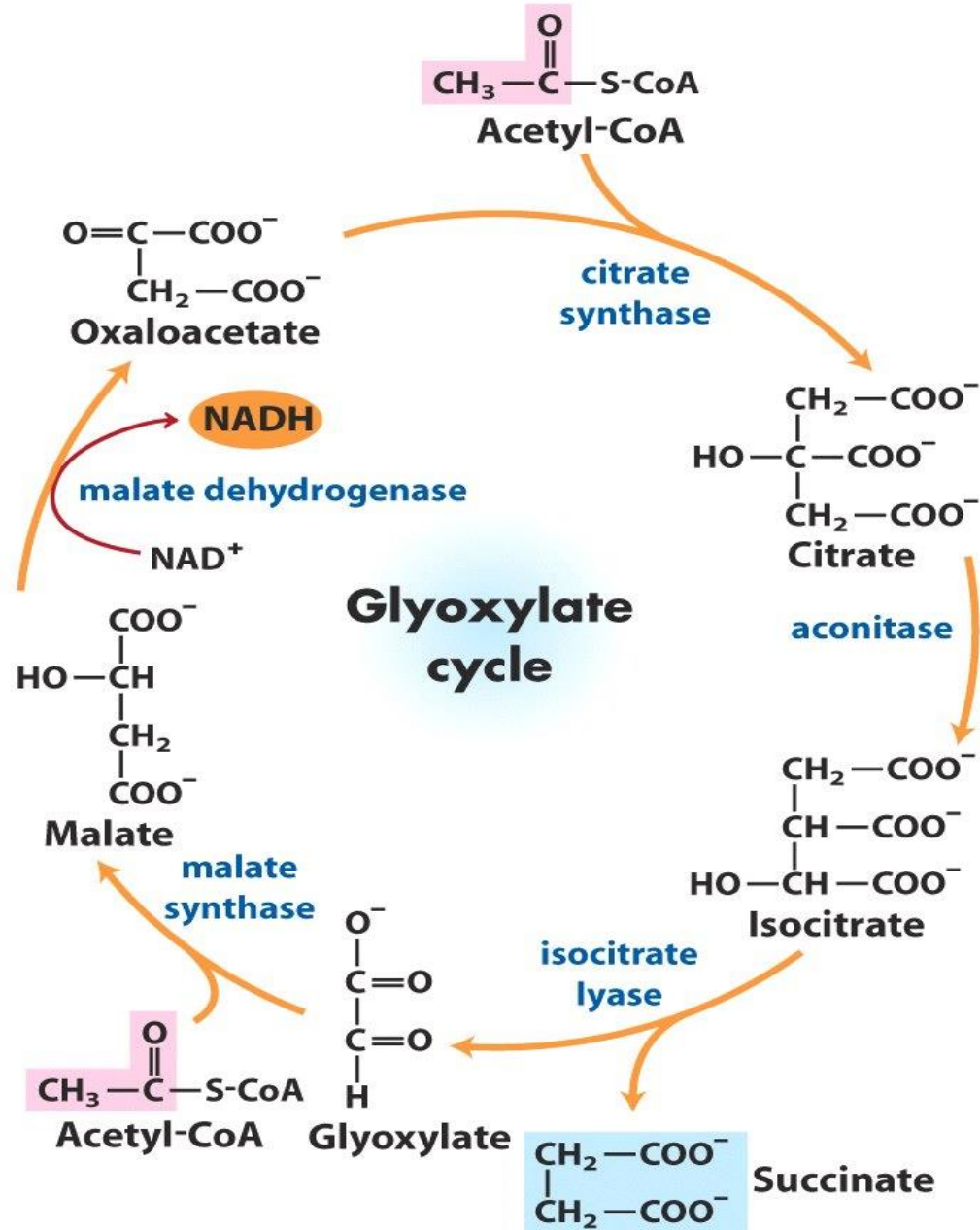


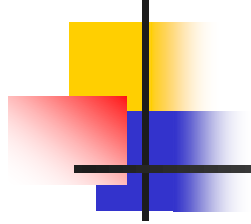


- Çevrimin akış hızı, **oksaloasetat ve asetil-KoA** gibi **sitrat sentaz** substratlarının veya üç **NAD-bağımlı oksidasyon basamağını** yavaşlatan **NAD⁺** (NADH'ye dönüşümüyle tükenir) ile sınırlandırılabilir.
- Ayrıca **süksinil-KoA** gibi **sitrat ve ATP** ile olan **geri-beslemeli inhibisyon ilk basamakları inhibe ederek döngüyü yavaşlatır.**
- Kas dokusunda **Ca⁺²** kasılmayı sinyaller ve kasılmayla harcanan ATP'nin yerine konması için enerji üreten metabolizmayı uyarır.

Glioksilat çevrimi

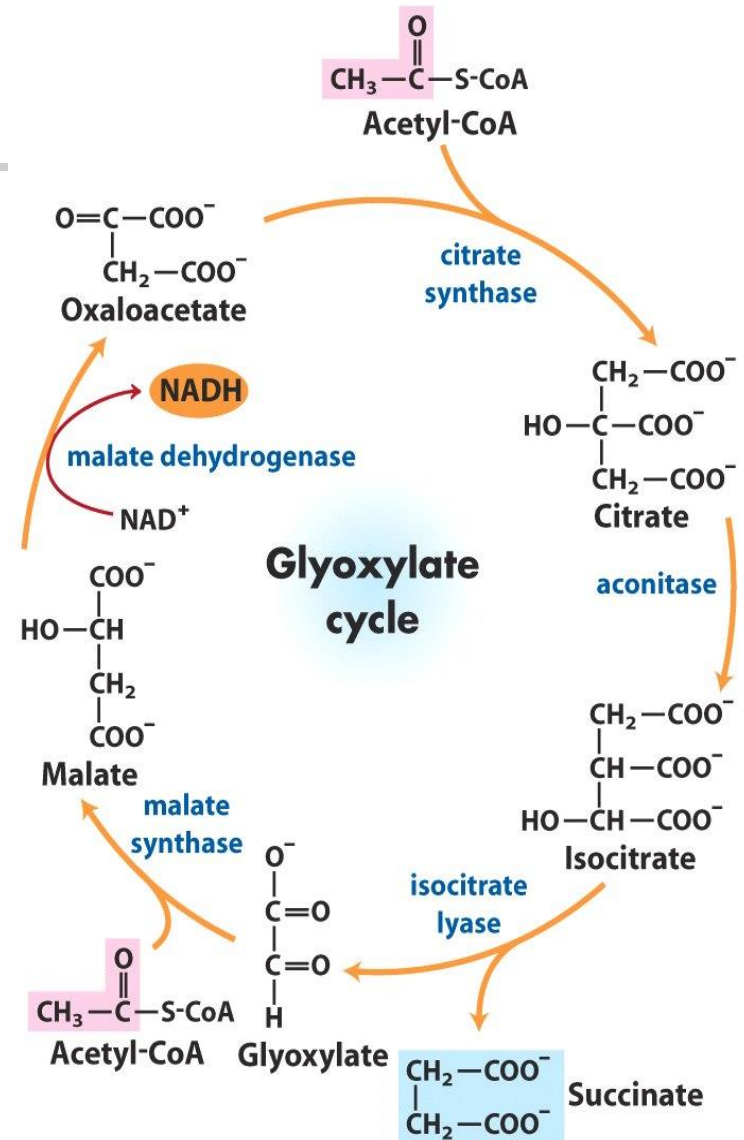
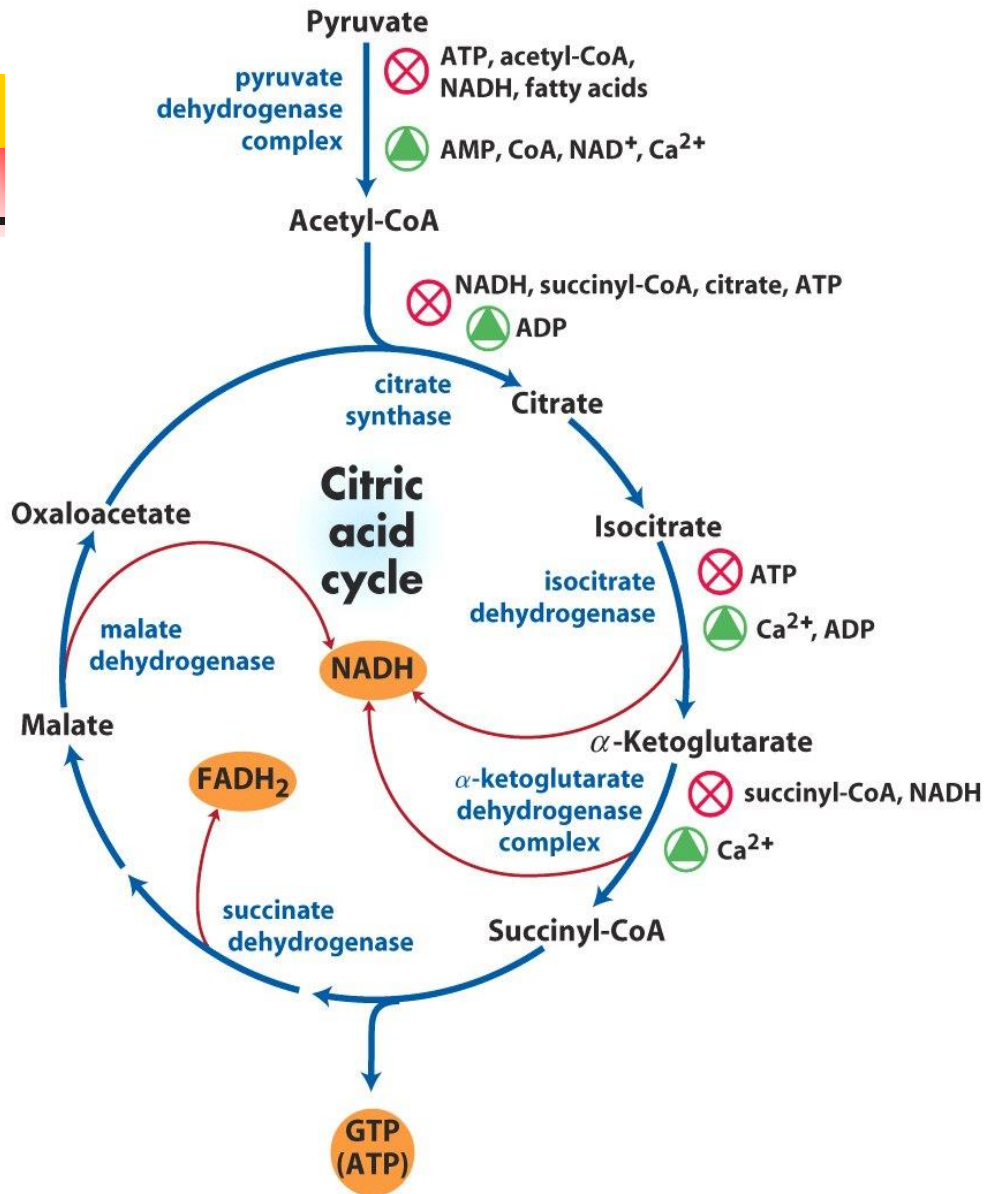
• Bitkilerde, belirli omurgasızlarda ve E.coli ve maya gibi bazı mikroorganizmalarda asetat, hem yüksek enerjili yakıtların hem de karbohidrat sentezi için fosfoenolpirüvatın kaynağı olarak kullanılabilir. Bu organizmalarda, glioksilat çevriminin enzimleri, asetatın süksinata veya sitrik asit çevriminin diğer dört-karbonlu bileşiklerine net dönüşümünü katalizler.



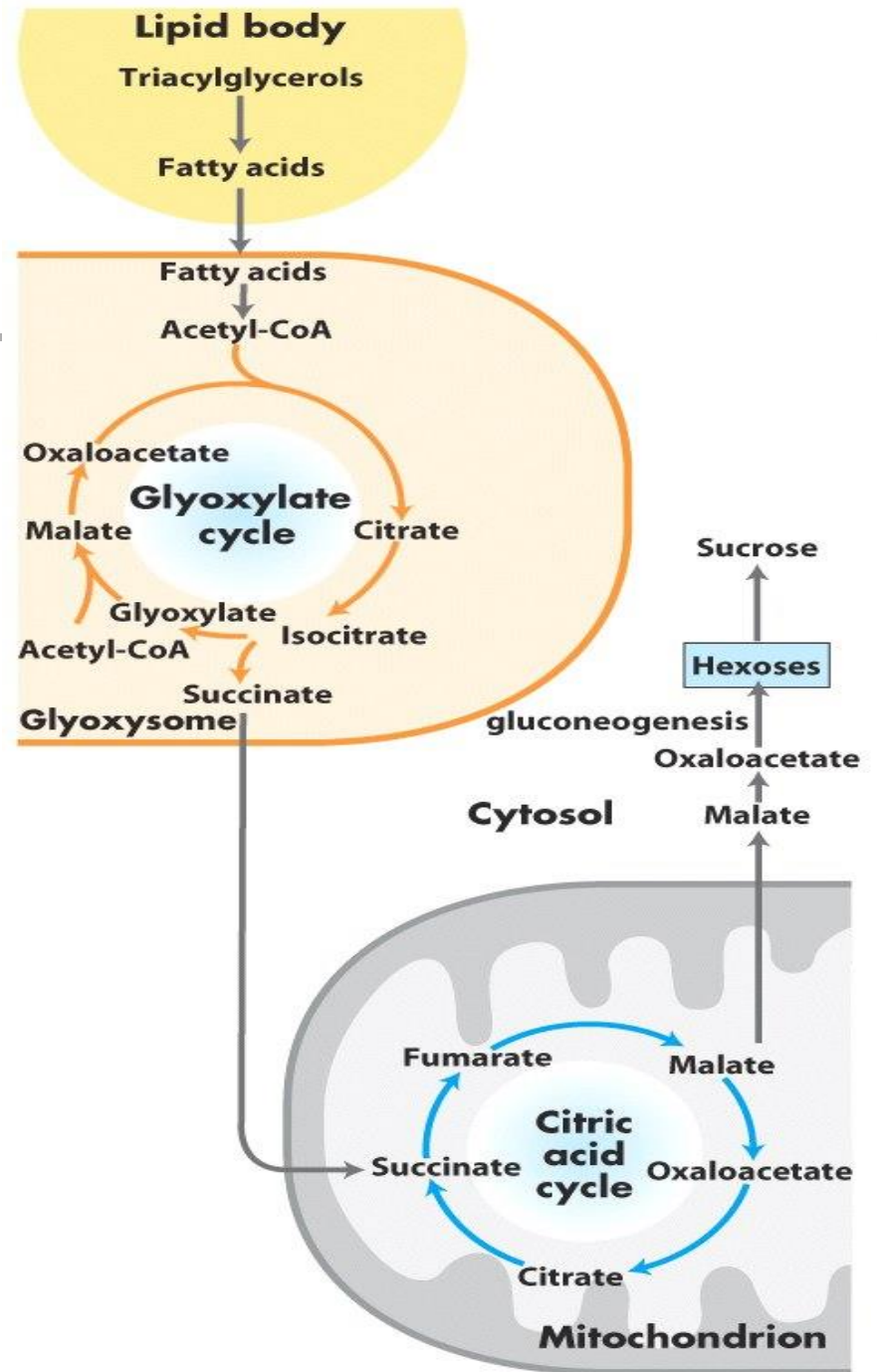


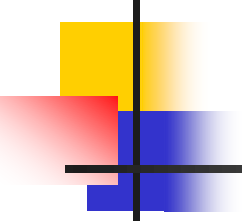
- Glioksilat çevriminde, aynen sitrik asit çevrimindeki gibi asetil-KoA oksaloasetatla sitratı oluşturur.
- Sitrat izositrata dönüştürülür.
- İzositrat izositrat liyaz ile süksinat ve glioksilat oluşturur.
- Glioksilat tekrar asetil-KoA ile malatı oluşturur.
- Malat malat dehidrogenaz ile oksaloasetatı oluşturur ve oksaloasetat yeni bir çevrime katılır.
- Sitrat sentaz, akonitaz ve malat dehidrogenaz sitrik asit çevrimi enzimlerinin izozimleridir.
- İzositrat liyaz ve malat sentaz glioksilat çevrimine özgüdür.

Sitrik asit ve glioksilat çevrimlerinin karşılaştırılması



Omurgalı hayvanlar glioksilat döngüsüne özgül enzimleri (izositrat liyaz ve malat sentaz) içermezler ve dolayısıyla lipitlerden net glukoz sentezini gerçekleştiremezler.



- 
-
- <http://www.biocarta.com>