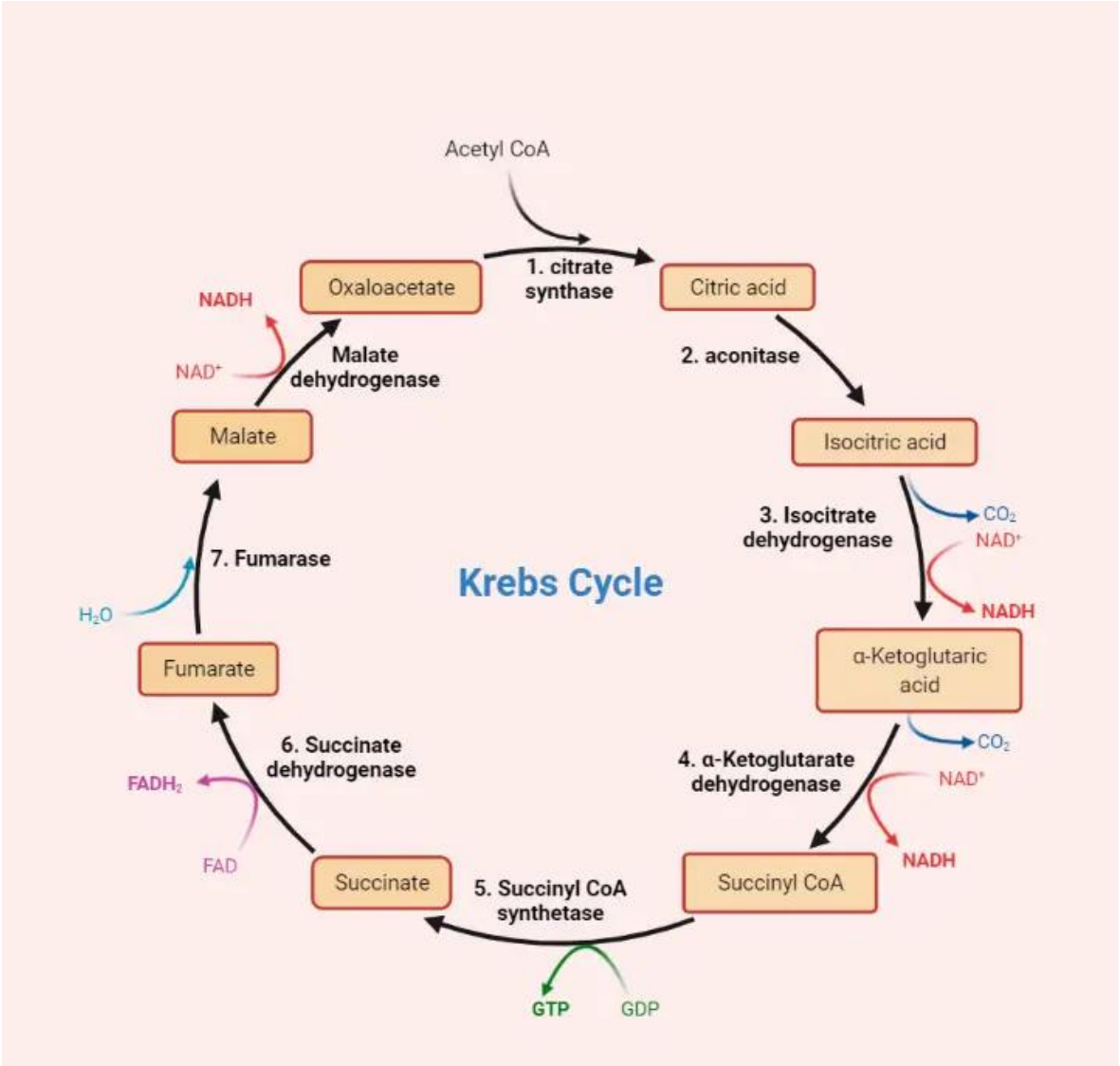
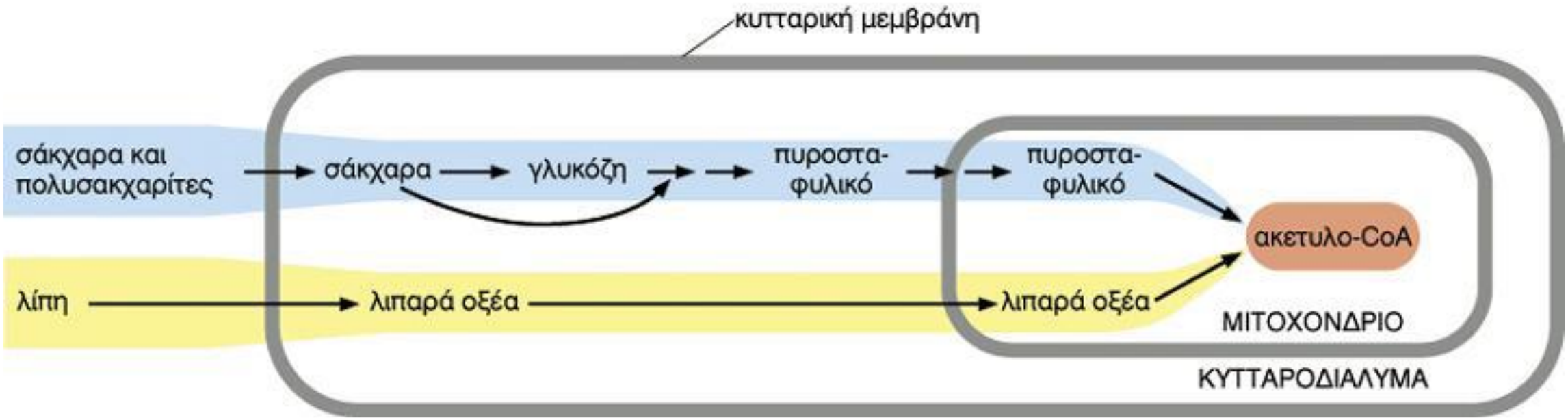
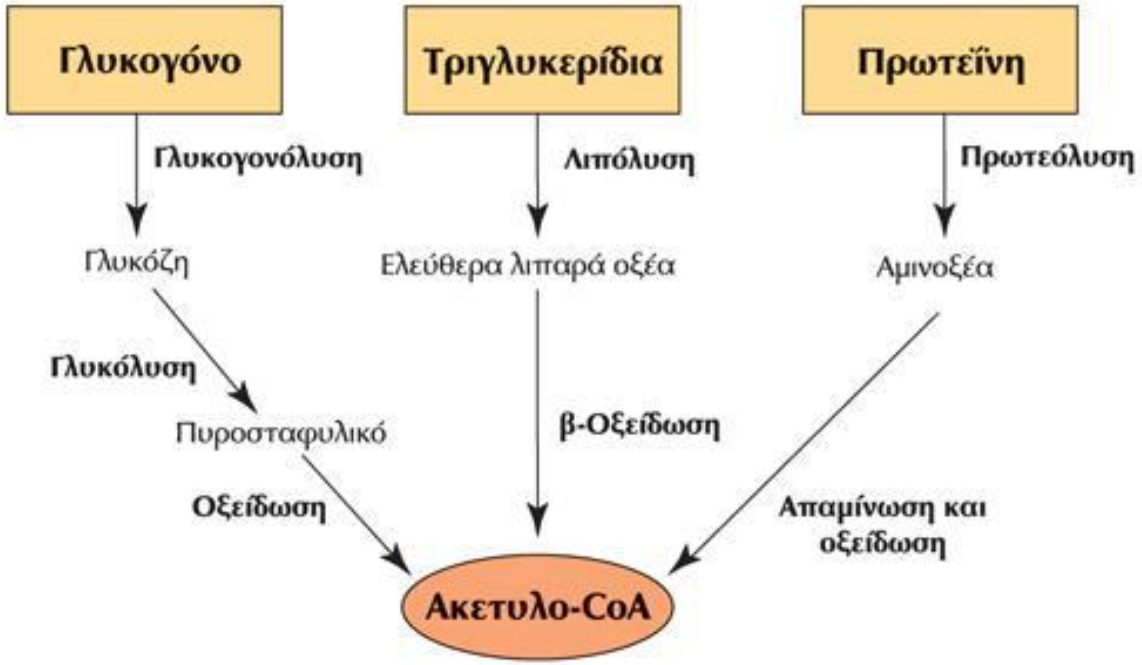
Κύκλος του Krebs

Παναγιώτης Σαράντης
Βιολόγος, MSc, PhD




κυτταρική μεμβράνη
σάκχαρα και πολυσακχαρίτες
σάκχαρα
γλυκόζη
πυροστα-φυλικό
πυροστα-φυλικό
ακετυλο-CoA
λίπη
λιπαρά οξέα
λιπαρά οξέα
ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΟ
ΚΥΤΤΑΡΟΔΙΑΛΥΜΑ

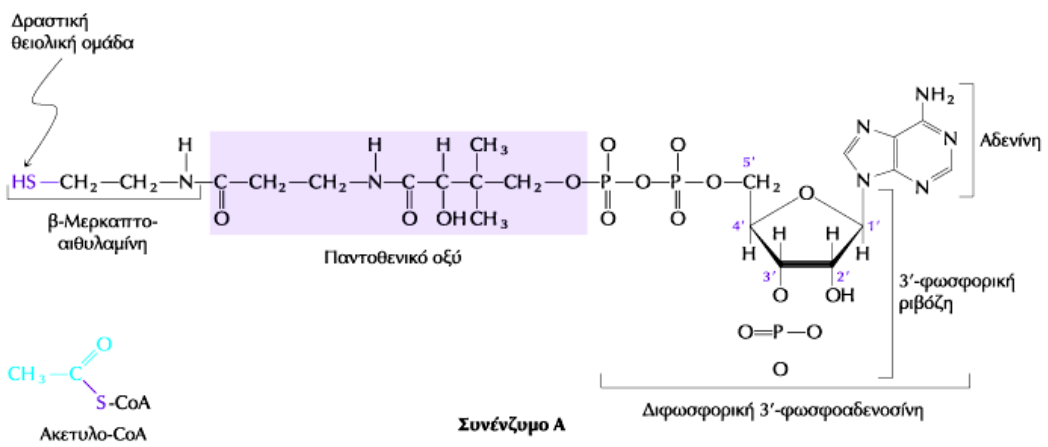


ΕΙΚΟΝΑ 14.11

Γενικές πρόδρομες ενώσεις του ακετυλο-CoA. Υδατάνθρακες, λιπίδια και πρωτεΐνες διασπώνται για να σχηματίσουν ακετυλο-CoA.

Συνένζυμο Α (CoA)

- Το συνένζυμο Α (CoA) φέρει μία δραστική **θειολική ομάδα (-SH)**, η οποία είναι καθοριστική για τη λειτουργία του ως **φορέα ακυλομάδων** σε πλήθος μεταβολικών αντιδράσεων.
- Οι **ακυλομάδες** συνδέονται **ομοιοπολικά** με τη θειολική ομάδα, σχηματίζοντας **θειοεστέρες**.
- Οι θειοεστέρες είναι ενώσεις με **υψηλή πρότυπη ενέργεια υδρόλυσης**, γεγονός που τις καθιστά ιδανικές για τη **μεταφορά ακυλομάδων** και τη **δωρεά τους** σε ποικιλία μορίων-δέκτες.



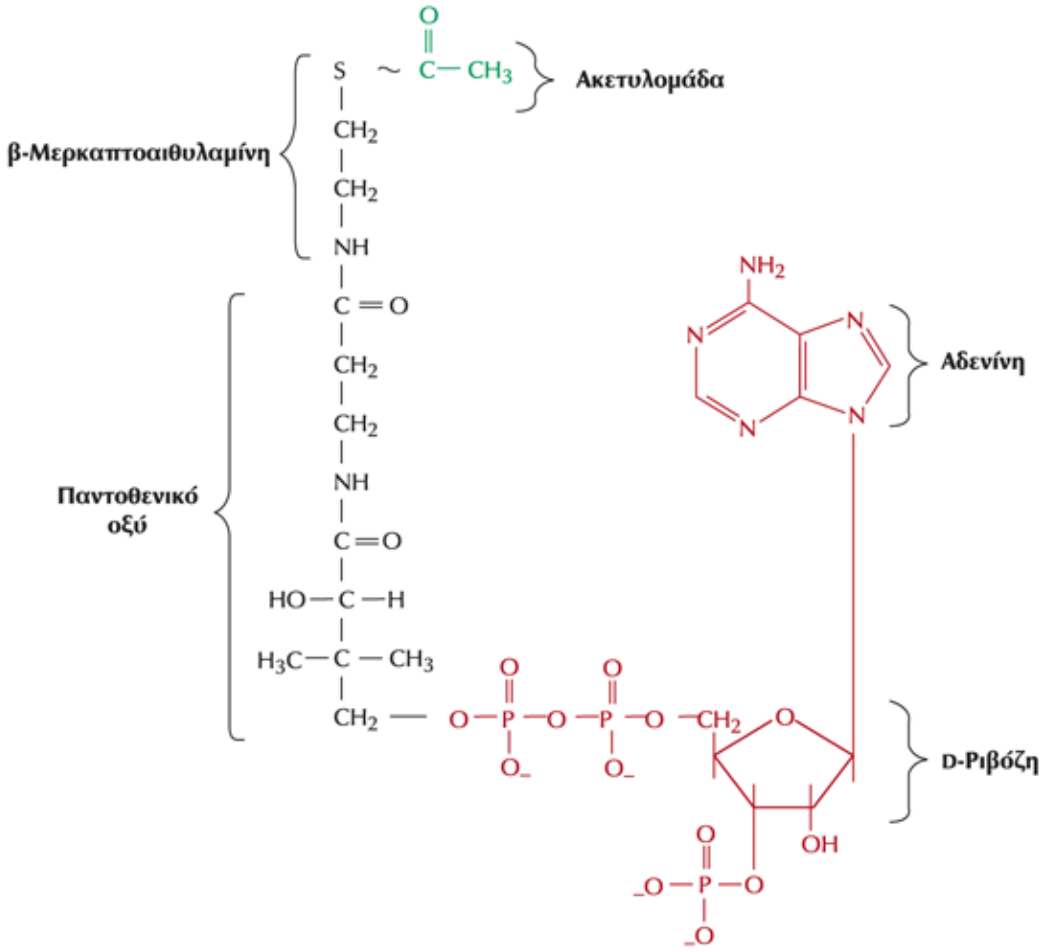
Ακετυλο-CoA

Κύρια Οδός Σχηματισμού: Πυροσταφυλικό → Ακετυλο-CoA

- Η αντίδραση καταλύεται από το **σύμπλοκο της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης** (PDH complex), εντός της **μιτοχονδριακής μήτρας**:
- Πυροσταφυλικό + $CoA–SH + NAD^+ \rightarrow Ακετυλο–CoA + CO_2 + NADH$

Βήματα:

- **Αποκαρβοξυλίωση** του πυροσταφυλικού → απομάκρυνση CO_2.
- **Οξείδωση** του υπολειπόμενου μορίου → παραγωγή NADH.
- **Σύνδεση** της ακετυλομάδας με το CoA μέσω θειοεστερικού δεσμού.



ΕΙΚΟΝΑ 14.12
Δομή του ακετυλο-CoA.

Σημασία του Ακετυλο-CoA

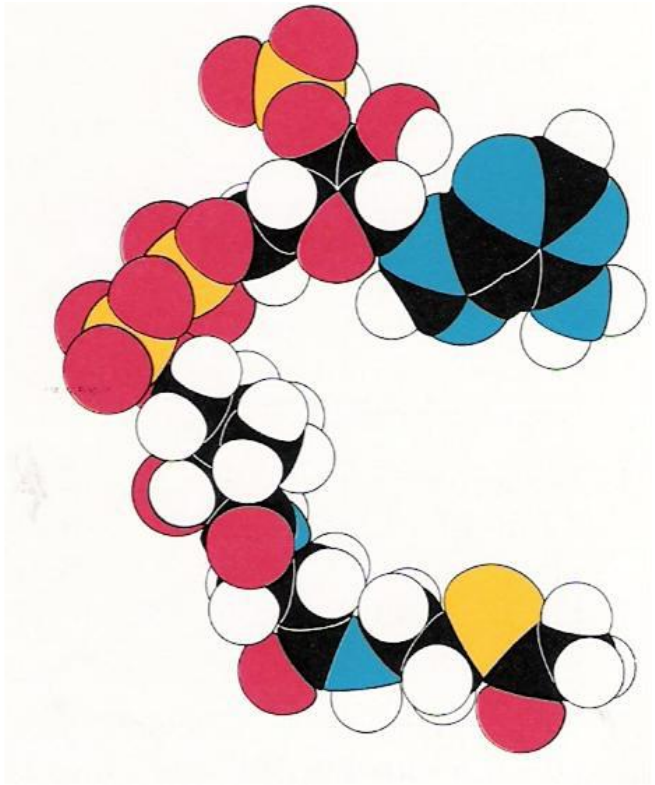
•**Είσοδος στον κύκλο του Krebs** για παραγωγή ATP.

•**Σύνθεση λιπαρών οξέων**, χοληστερόλης και ιστονικών τροποποιήσεων.

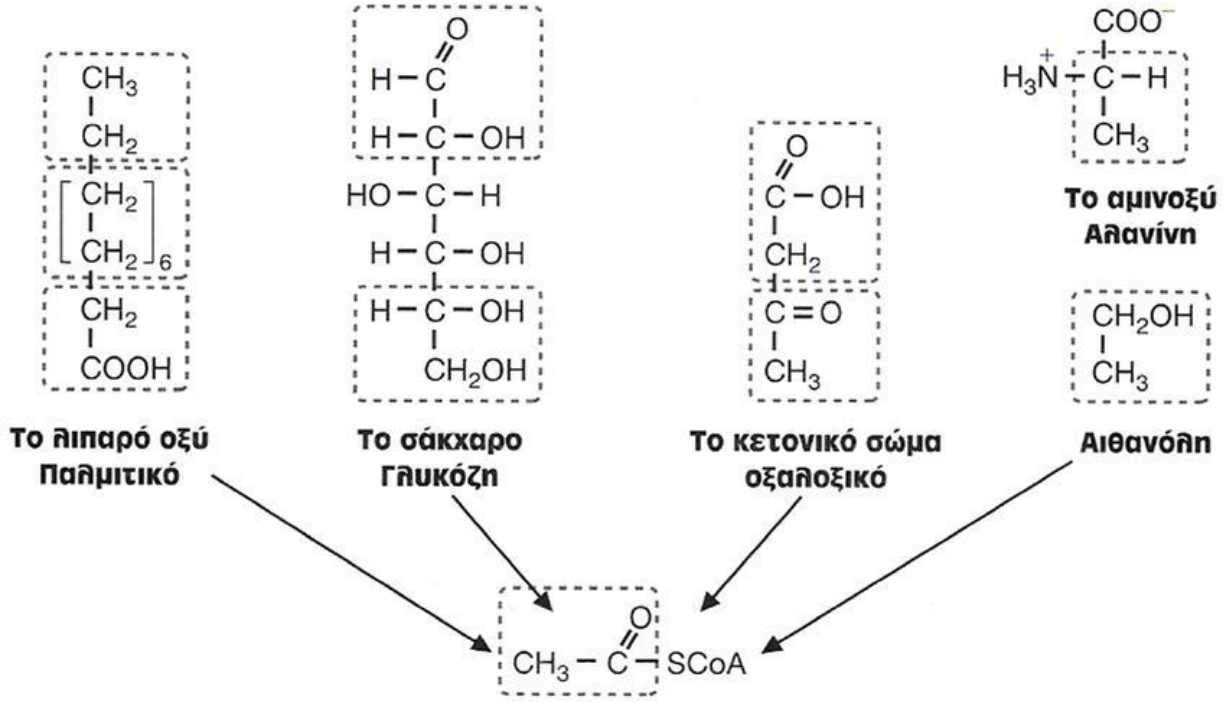
•**Σχηματισμός κετονικών σωμάτων** σε καταστάσεις νηστείας ή διαβήτη.

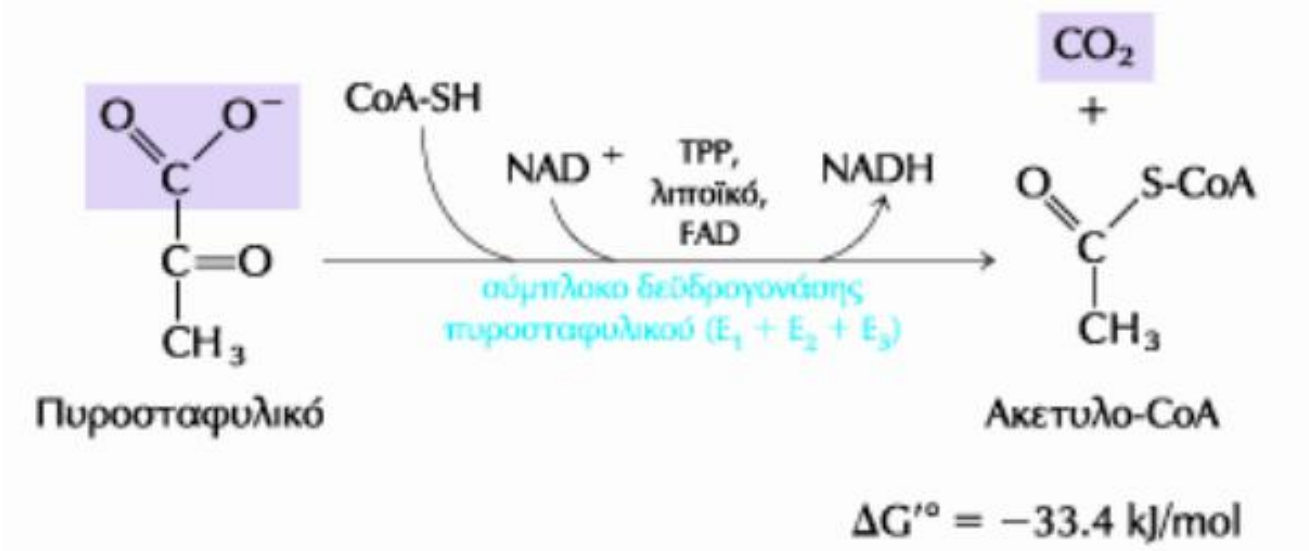
Εναλλακτικές Οδοί Σχηματισμού

- **Β-οξείδωση λιπαρών οξέων**: Κάθε κύκλος β-οξείδωσης παράγει ένα μόριο ακετυλο-CoA.
- **Καταβολισμός αμινοξέων**: Ορισμένα κετογόνα αμινοξέα (π.χ. λευκίνη, λυσίνη) μετατρέπονται σε ακετυλο-CoA.
- **Μετατροπή κιτρικού οξέος στο κυτταρόπλασμα**: Σε συνθήκες λιπογένεσης, το κιτρικό μεταφέρεται έξω από το μιτοχόνδριο και μετατρέπεται ξανά σε ακετυλο-CoA μέσω ATP-κιτρικής λυάσης.



- Η **ακετυλομάδα** του **ακετυλο-CoA** αποτελεί το **καύσιμο** του κύκλου του κιτρικού οξέος
- Είναι η **πηγή των ηλεκτρονίων** που θα μεταφερθούν στα συνένζυμα **NAD^+** και **FAD**, οδηγώντας τελικά στην παραγωγή ATP μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας.
- Η **ακετυλομάδα (CH_3CO-)** συμπυκνώνεται με **οξαλοξικό οξύ**, σχηματίζοντας **κιτρικό οξύ**.



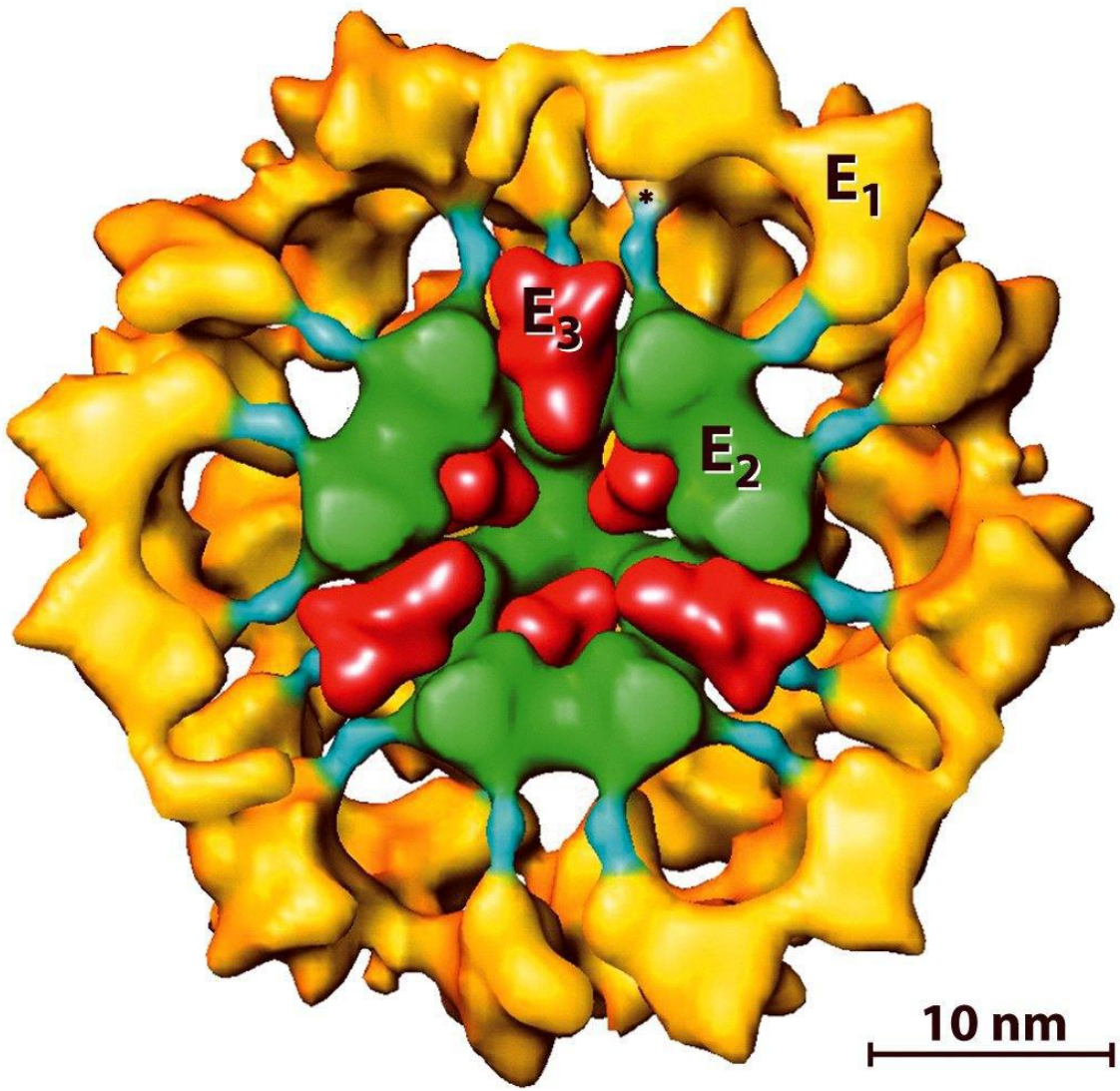


Συνένζυμο	Ρόλος
TPP (Θειαμίνη πυροφωσφορική)	Συμμετέχει στην αποκαρβοξυλίωση (E1)
FAD	Δέκτης ηλεκτρονίων (E3)
CoA-SH	Δέκτης της ακετυλομάδας (E2)
NAD⁺	Τελικός δέκτης ηλεκτρονίων (E3)
Λιποϊκό οξύ	Κοβαλεντικά συνδεδεμένο στο E2, μεταφέρει την ακετυλομάδα και ηλεκτρόνια

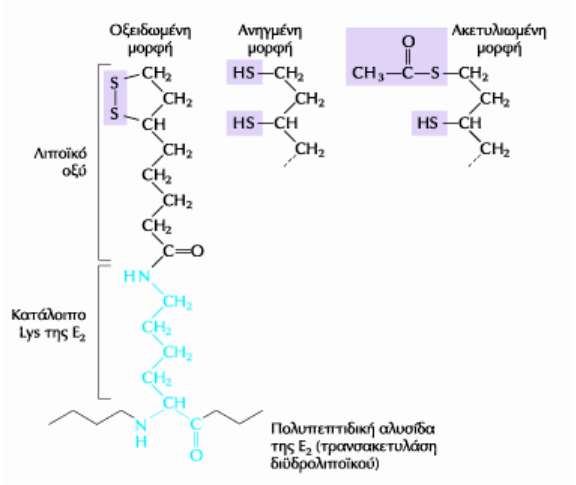
Κωδικός	Ένζυμο	Λειτουργία
E1	Πυροσταφυλική δεκαρβοξυλάση	Αποκαρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού
E2	Διϋδρολιποϋλο τρανσακετυλάση	Μεταφορά της ακετυλομάδας στο CoA
E3	Διϋδρολιποϋλο αφυδρογονάση	Αναγέννηση του οξειδωμένου λιποϋλικού

Ένζυμο	Συνένζυμο(α) που προσδένονται	Τρόπος πρόσδεσης	Ρόλος
E1 (Πυροσταφυλική δεκαρβοξυλάση)	**TPP** (Πυροφωσφορική θειαμίνη)	Σφιχτά συνδεδεμένο (μη ομοιοπολικά)	Αποκαρβοξυλίωση πυροσταφυλικού
E2 (Διϋδρολιποϋλο τρανσακετυλάση)	**Λιποϊκό οξύ**	**Ομοιοπολικά** συνδεδεμένο μέσω λυσίνης (ως λιποϋλο-λυσίνη)	Μεταφορά ακετυλομάδας στο CoA
E3 (Διϋδρολιποϋλο αφυδρογονάση)	**FAD** και **NAD⁺**	FAD: σφιχτά συνδεδεμένο, NAD⁺: ελεύθερο	Αναγέννηση λιποϊκού οξέος και παραγωγή NADH

- Το **TPP** είναι απαραίτητο για την αποκαρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού (E1).
- Το **λιποϊκό οξύ** δρα ως «βραχίονας» μεταφοράς και είναι **ομοιοπολικά** δεσμευμένο στο E2.
- Το **FAD** είναι **προσθεσμένο** στο E3, ενώ το **NAD⁺** λειτουργεί ως **κινητό οξειδωτικό συνένζυμο.**



Λιποϊκό οξύ



- Περιέχει δύο θειολικές ομάδες (-SH) που μπορούν να σχηματίσουν δισουλφιδικό δεσμό (-S-S-).
- Υπάρχει σε οξειδωμένη μορφή (δισουλφίδιο) και αναγωγική μορφή (διθειόλη).
- Συνδέεται ομοιοπολικά με κατάλοιπο λυσίνης στο ένζυμο Ε2 (λιποϊκό-λυσίνη).

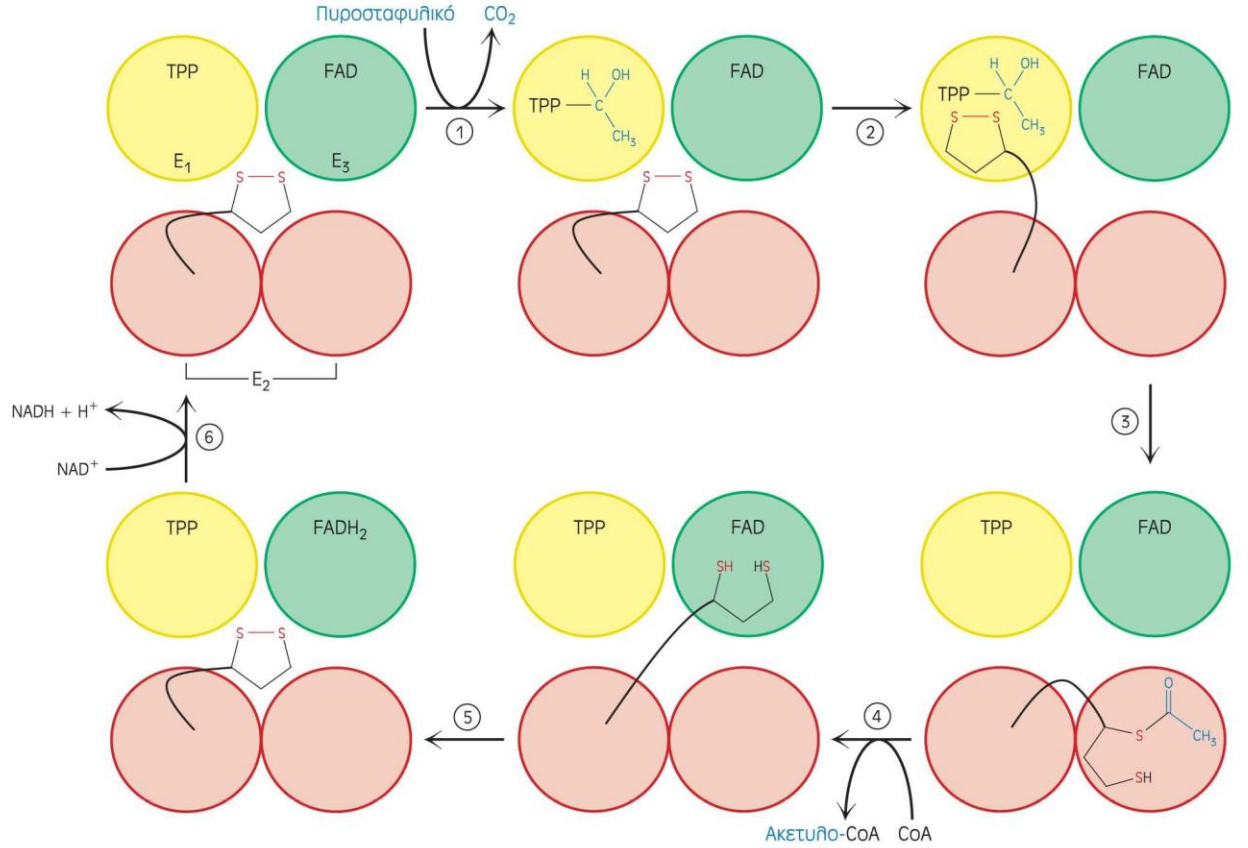
Ρόλος στο PDH Complex
Στο σύμπλοκο της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης:
1.Η **ακετυλομάδα** μεταφέρεται από το TPP στο **λιποϊκό οξύ** (E2).
2.Το λιποϊκό οξύ **δέχεται την ακετυλομάδα** και μετατρέπεται από οξειδωμένη σε αναγωγική μορφή.
3.Η ακετυλομάδα μεταφέρεται στο **CoA**, σχηματίζοντας **ακετυλο-CoA**.
4.Το αναχθέν λιποϊκό οξύ **αναγεννάται** από το ένζυμο E3 μέσω **FAD** και **NAD^+**.

Συμμετοχή και σε άλλα συμπλέγματα

- **Α-κετογλουταρική αφυδρογονάση** (κύκλος Krebs)
- **Βραχυαλυσσιδική α-κετοοξική αφυδρογονάση** (καταβολισμός αμινοξέων)

✓ **Κλινική και διατροφική σημασία**

- Παρότι το σώμα μπορεί να το συνθέσει, το λιποϊκό οξύ διατίθεται και ως **αντιοξειδωτικό συμπλήρωμα**.
- Ερευνάται για πιθανή δράση σε **νευροεκφυλιστικές νόσους**, **διαβητική νευροπάθεια**, και **οξειδωτικό στρες**.



ΕΙΚΟΝΑ 18.7 Αντιδράσεις του συμπλέγματος της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης.

Στο επάνω μέρος της εικόνας (αριστερά), το ένζυμο, (αναπαρίσταται με μία κίτρινη, μία πράσινη και δύο κόκκινες σφαίρες) δεν έχει τροποποιηθεί και είναι έτοιμο για τον καταλυτικό κύκλο. (1) Το Το πυροσταφυλικό αποκαρβοξυλιώνεται για να σχηματίσει υδροξυαιθυλο-TPP μέσα στην E_1. (2) Ο βραχίονας λιποαμιδίου της E_2 μετακινείται στο ενεργό κέντρο της E_1. (3) Η E_1 καταλύει τη μεταφορά ομάδας δύο ατόμων άνθρακα στην ομάδα λιποαμιδίου για να σχηματίσει το ακετυλο-λιποαμιδικό σύμπλοκο. (4) Η E_2 καταλύει τη μεταφορά της ακετυλομάδας στο CoA για να σχηματίσει το προϊόν ακετυλο-CoA. Ο διυδρολιποαμιδικός βραχίονας περιστρέφεται προς το ενεργό κέντρο της E_3. (5) Η E_3 καταλύει την οξείδωση του διϋδρολιποαμιδικού οξέος και (6) τη μεταφορά των πρωτονίων και ηλεκτρονίων στο NAD^+, για να συμπληρωθεί ο κύκλος της αντίδρασης.

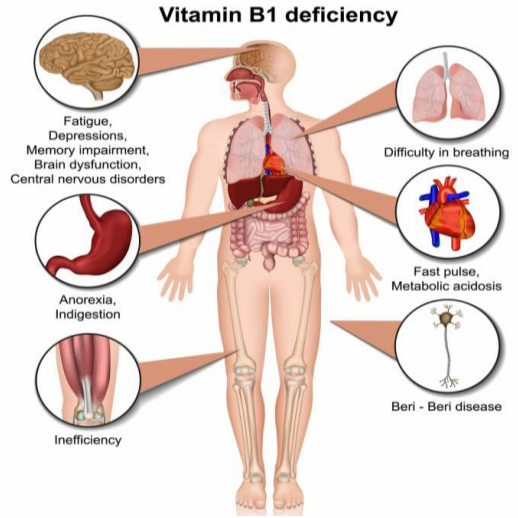
Κλινικές Επιπτώσεις Δυσλειτουργίας του Συμπλόκου PDH

Γενετικές μεταλλάξεις

Μεταλλάξεις στα γονίδια των υπομονάδων του συμπλόκου PDH (συχνότερα στο γονίδιο *PDHA1*) οδηγούν σε **ανεπάρκεια PDH**.

Η ανεπάρκεια αυτή προκαλεί **νευρολογικές διαταραχές**, όπως:

Λήθαργο, σπασμούς, εγκεφαλοπάθεια	Γαλακτική οξέωση λόγω συσσώρευσης πυροσταφυλικού	Μικροκεφαλία και αναπτυξιακή καθυστέρηση



Ανεπάρκεια θειαμίνης (βιταμίνη B_1)

•Η **TPP (πυροφωσφορική θειαμίνη)** είναι απαραίτητο συνένζυμο για την E1 του PDH.

•Σε **ανεπάρκεια θειαμίνης**, η PDH **αδυνατεί να οξειδώσει το πυροσταφυλικό**, οδηγώντας σε ενεργειακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα στον **εγκέφαλο**, ο οποίος εξαρτάται από την αερόβια οξείδωση της γλυκόζης.

- **Νόσος Beri-beri**
- Οφείλεται σε **σοβαρή ανεπάρκεια θειαμίνης**.
- Χαρακτηρίζεται από **δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος**:
  - Ξηρή μορφή: περιφερική νευροπάθεια
  - Υγρή μορφή: καρδιακή ανεπάρκεια και οίδημα
- Παρατηρείται σε πληθυσμούς με δίαιτα βασισμένη σε **λευκό αποφλοιωμένο ρύζι**, που έχει χάσει τα αποθέματα θειαμίνης.

Χρόνιος αλκοολισμός

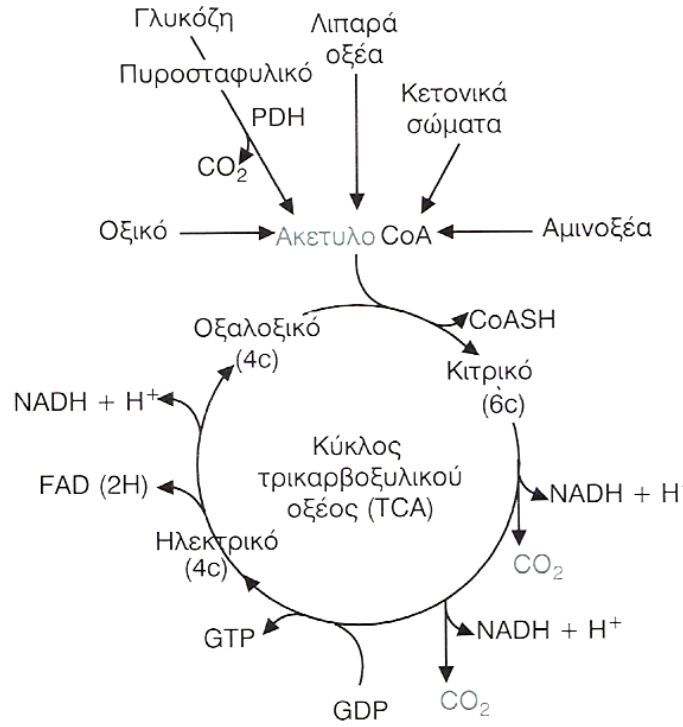
•Οι **αλκοολικοί** συχνά παρουσιάζουν **ανεπάρκεια βιταμινών**, λόγω:

- Κακής διατροφής
- Ελαττωμένης απορρόφησης

•Αυτό οδηγεί σε **δυσλειτουργία του PDH** και **νευρολογικές εκδηλώσεις** όπως το σύνδρομο Wernicke–Korsakoff.

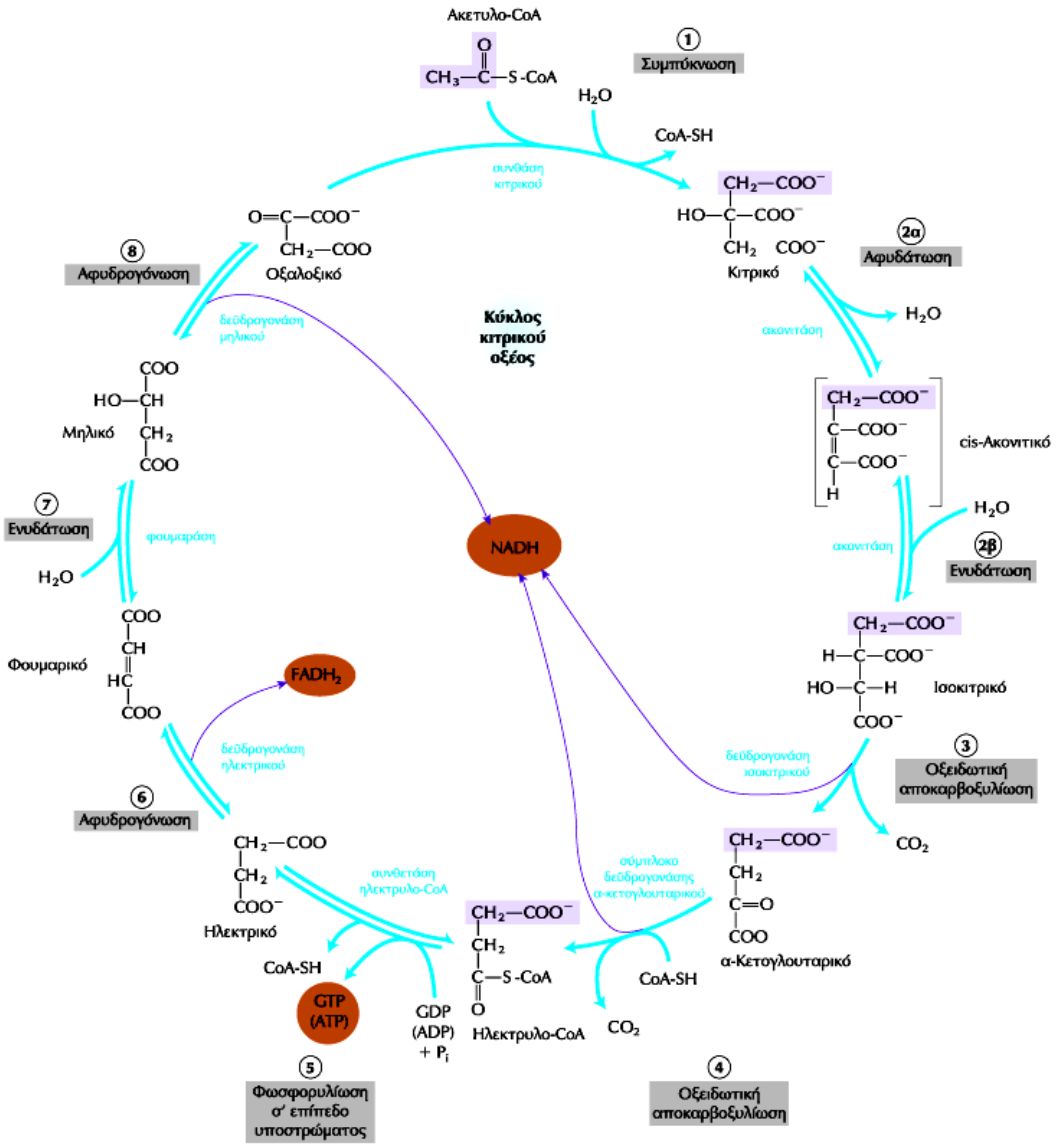
Κύκλος του κιτρικού οξέος
Κύκλος του τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA) ή κύκλος του Krebs

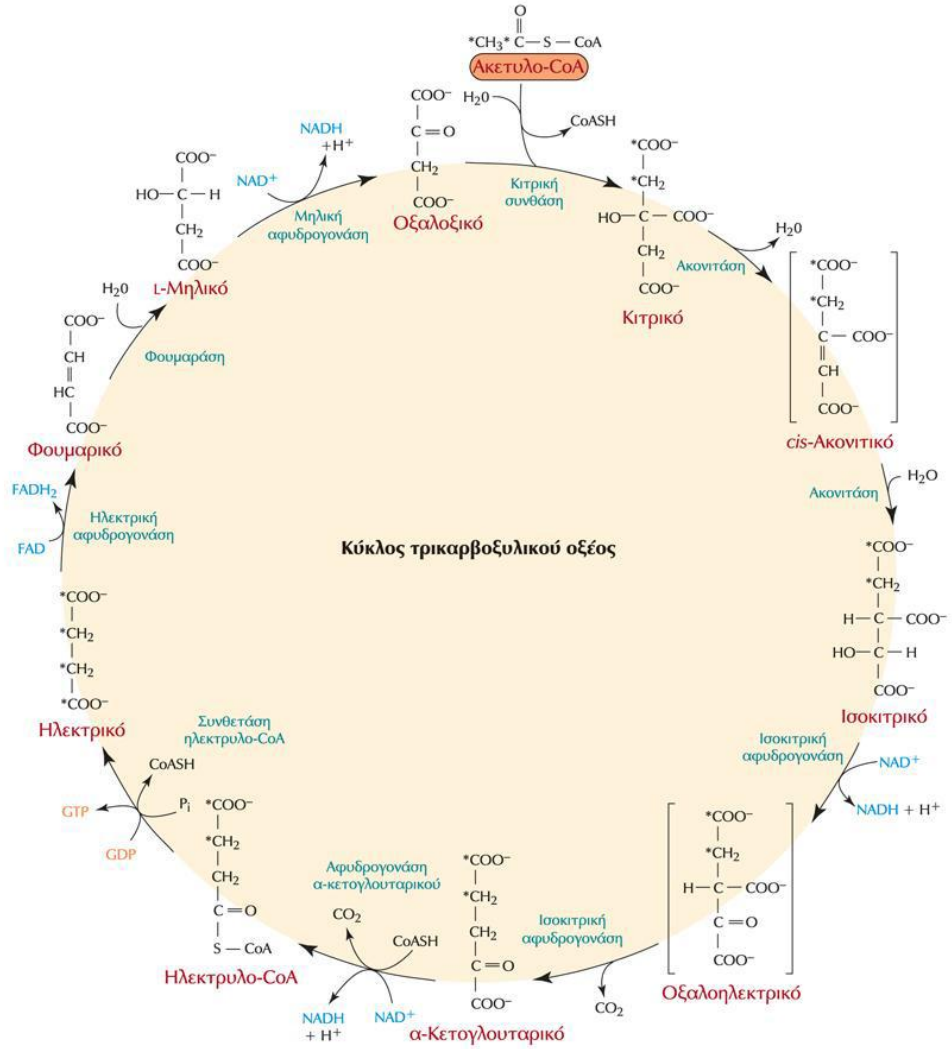
- Ο **κύκλος του κιτρικού οξέος**, γνωστός και ως **κύκλος του Krebs** ή **κύκλος του τρικαρβοξυλικού οξέος (TCA)**, περιγράφηκε το 1937 από τον **Sir Hans Krebs** και αποτελεί θεμελιώδη μεταβολική οδό του αερόβιου κυττάρου.
- Λαμβάνει χώρα στη **μιτοχονδριακή μήτρα**, τη βασική ουσία των μιτοχονδρίων.
- Αποτελεί το σημείο σύγκλισης του καταβολισμού υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών.



Καθαρή αντίδραση

$$\text{Ακετυλο Coa} + 3\,NAD^+ + FAD + GDP + P_i + 2H_2O \longrightarrow 2CO_2 + CoASH + 3\,NADH + 3H^+ + FAD\,(2H) + GTP$$


Ακετυλο-CoA
CH3—C—S-CoA
1
Συμπύκνωση
H2O
CoA-SH
συνθάση κιτρικού
CH2—COO⁻
HO—C—COO⁻
CH2 COO⁻
Κιτρικό
2α
Αφυδάτωση
H2O
ακονιτάση
CH2—COO⁻
C—COO⁻
C—COO⁻
H
cis-Ακονιτικό
H2O
ακονιτάση
2β
Ενυδάτωση
CH2—COO⁻
H—C—COO⁻
HO—C—H
COO⁻
Ισοκιτρικό
3
Οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση
δεϋδρογονάση ισοκιτρικού
CO2
CH2—COO⁻
CH2
C=O
COO
α-Κετογλουταρικό
σύμπλοκο δεϋδρογονάσης α-κετογλουταρικού
CoA-SH
CH2—COO⁻
CH2
C—S-CoA
O
Ηλεκτρυλο-CoA
CO2
4
Οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση
συνθετάση ηλεκτρυλο-CoA
CH2—COO
CH2
COO⁻
Ηλεκτρικό
CoA-SH
GTP (ATP)
GDP (ADP) + Pi
5
Φωσφορυλίωση σ' επίπεδο υποστρώματος
δεϋδρογονάση ηλεκτρικού
FADH2
6
Αφυδρογόνωση
Φουμαρικό
COO
CH
HC
COO
φουμαράση
H2O
7
Ενυδάτωση
Μηλικό
COO
HO—CH
CH2
COO
δεϋδρογονάση μηλικού
8
Αφυδρογόνωση
O=C—COO⁻
CH2—COO
Οξαλοξικό
Κύκλος κιτρικού οξέος
NADH



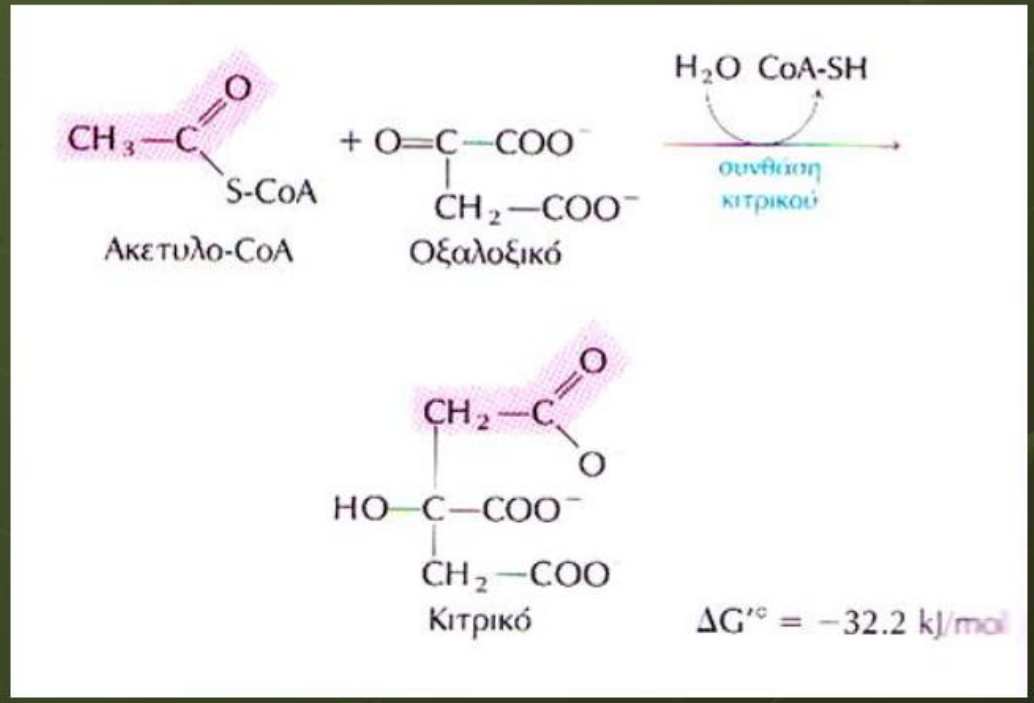
ΕΙΚΟΝΑ 14.20

Ο κύκλος του τρικαρβοξυλικού οξέος. Τα άτομα άνθρακα με αστερίσκο δείχνουν την τύχη των ανθράκων της ακετυλομάδας.

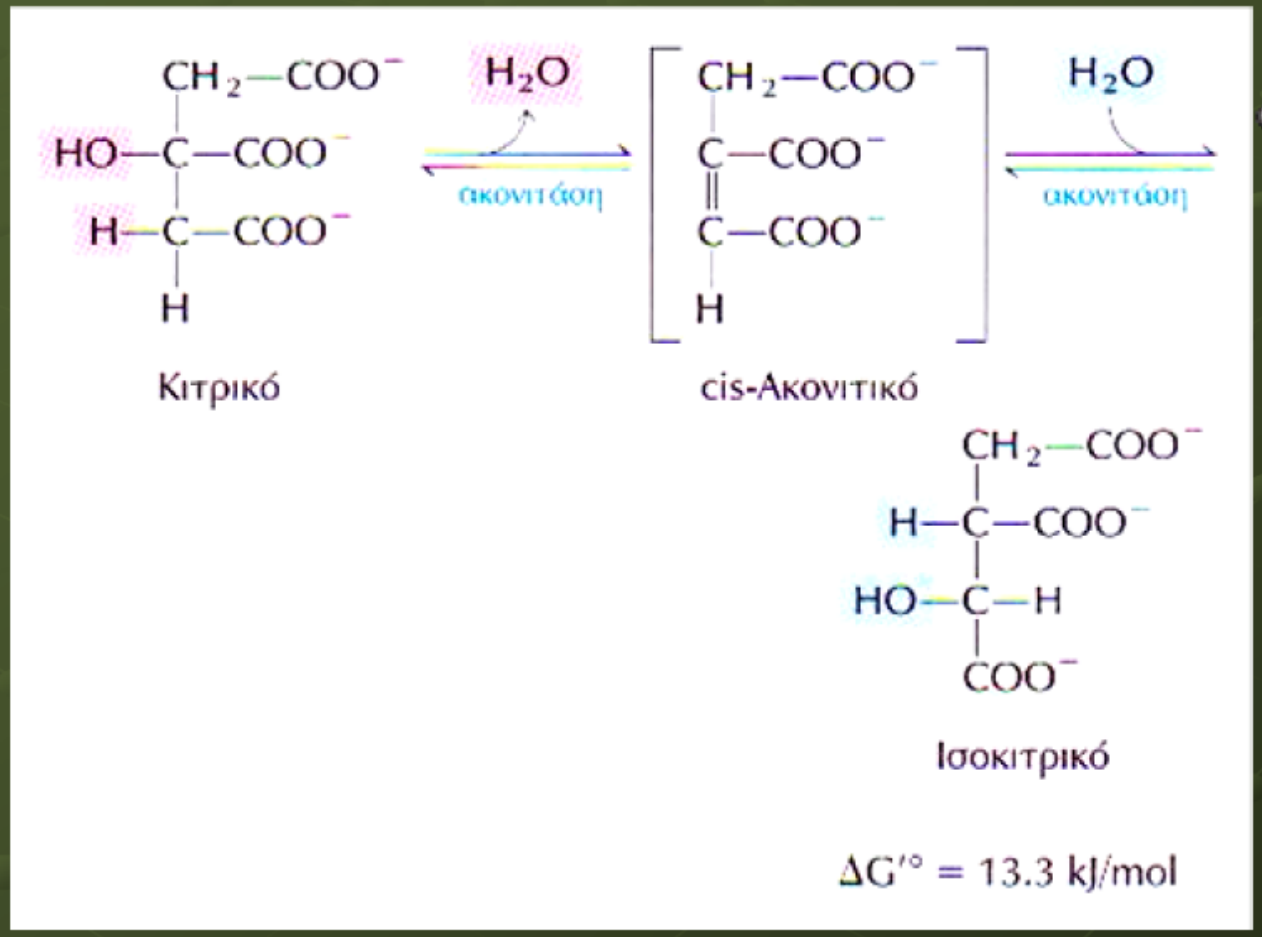
1. Σχηματισμός κιτρικού

- Συμπύκνωση του ακετυλο-CoA με το οξαλοξικό για το σχηματισμό κιτρικού

  - καταλυτικό ένζυμο: συνθάση του κιτρικού



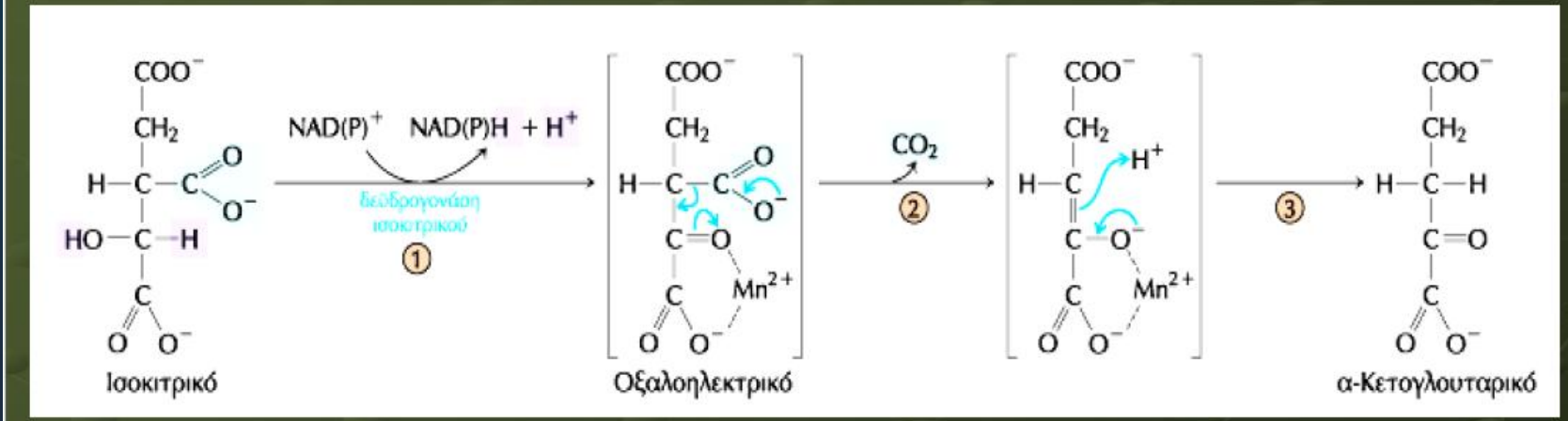
2. Σχηματισμός ισοκιτρικού μέσω του cis-ακονικού



- Καταλυτικό ένζυμο: Ακονιτάση
  → αντιστρεπτή προσθήκη H_2O στο διπλό δεσμό του cis-ακονιτικού

3. Οξείδωση του ισοκιτρικού σε α-κετογλουταρικό και CO_2

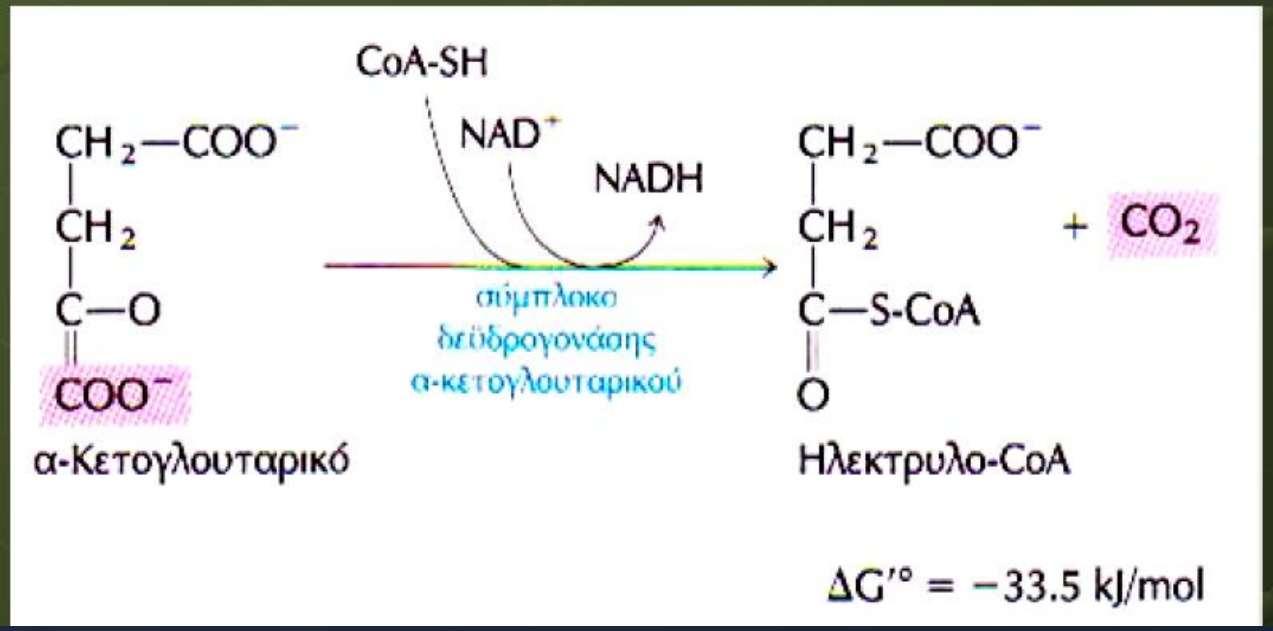
- Οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση
- Καταλυτικό ένζυμο: δεϋδρογονάση ισοκιτρικού (Mn^{2+} στο ενεργό κέντρο, χρησιμοποιούν NAD^+)



- 1. Πρόσδεση του ισοκιτρικού στο ένζυμο →οξείδωση, μεταφορά υδριδίου στο NAD^+
- 2. Αποκαρβοξυλίωση: Αλληλεπίδραση του οξυγόνου της καρβονυλομάδας με ένα ιόν Mn^{2+}
- 3. Αναδιάταξη του ενολικού ενδιαμέσου για την δημιουργία α-κετογλουταρικού

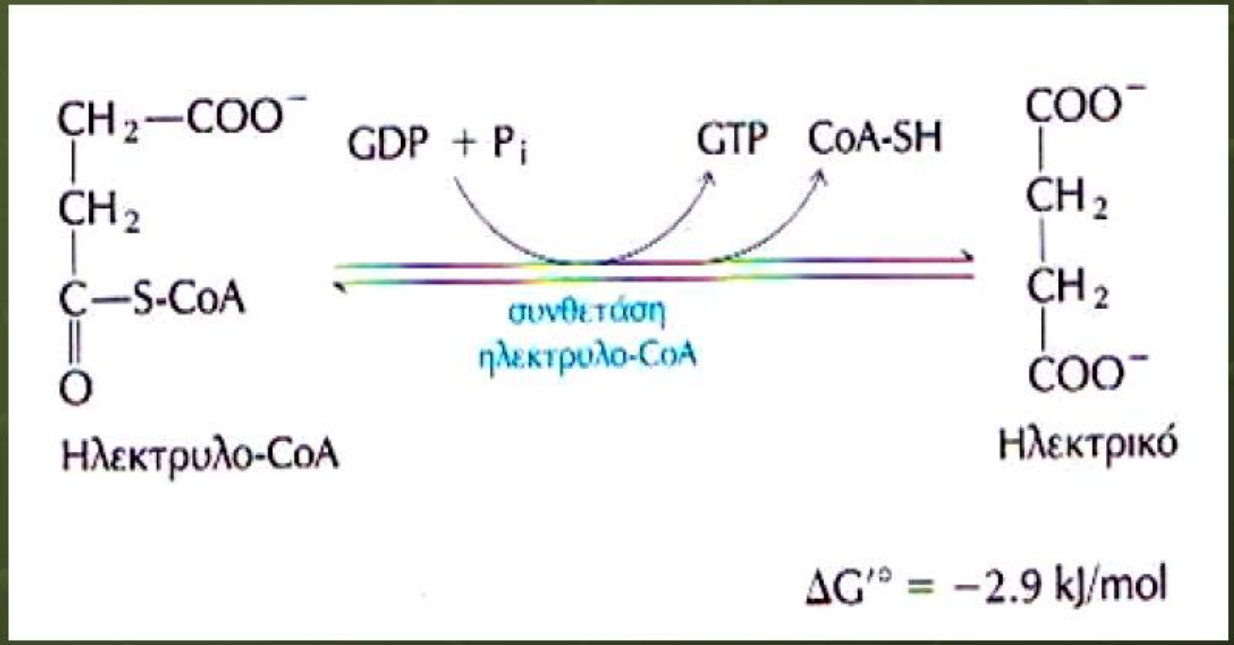
4. Οξείδωση του α-κετογλουταρικού σε ηλεκτρυλο-CoA και CO_2

- Οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση
- Καταλυτικό ένζυμο: σύμπλοκο δεϋδρογονάσης α-κετογλουταρικού (παρόμοιας δομής/λειτουργίας με PDH /λιποικό,TPP,FAD,NAD+,CoA)



5. Μετατροπή ηλεκτρυλο-CoA σε ηλεκτρικό

- Καταλυτικό ένζυμο: συνθετάση ηλεκτρυλο- CoA

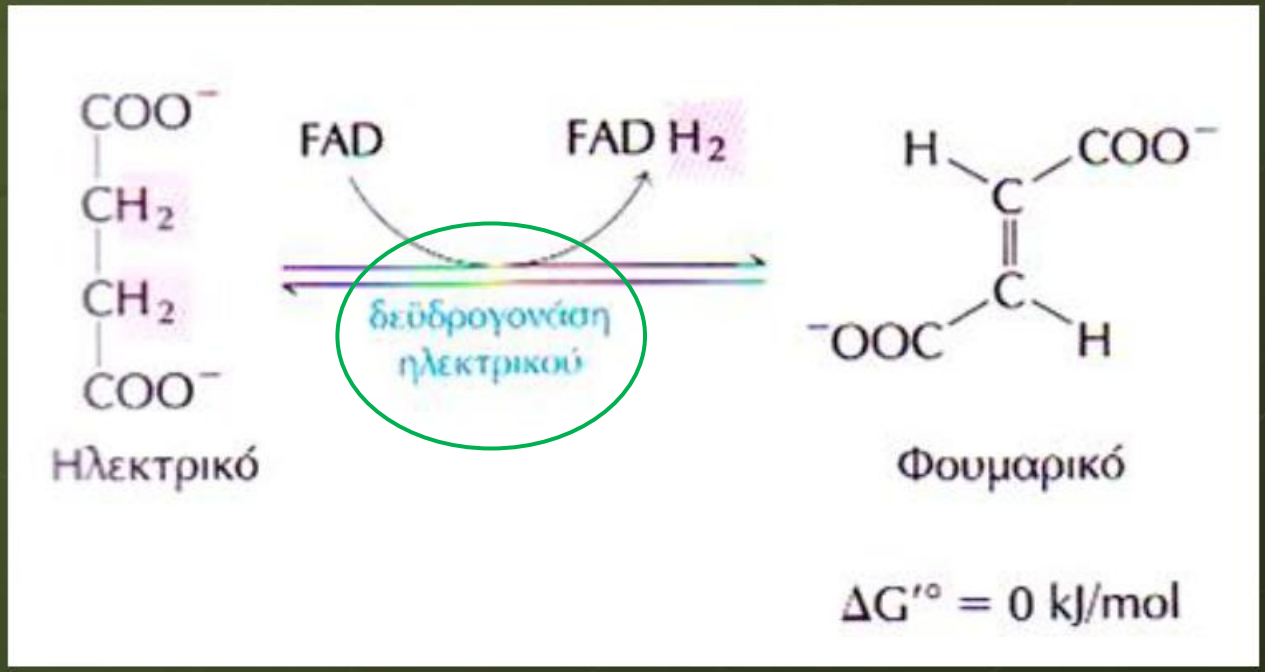


- Αντίδραση διατήρησης ενέργειας υπό μορφή ATP

GTP + ADP → GDP + ATP

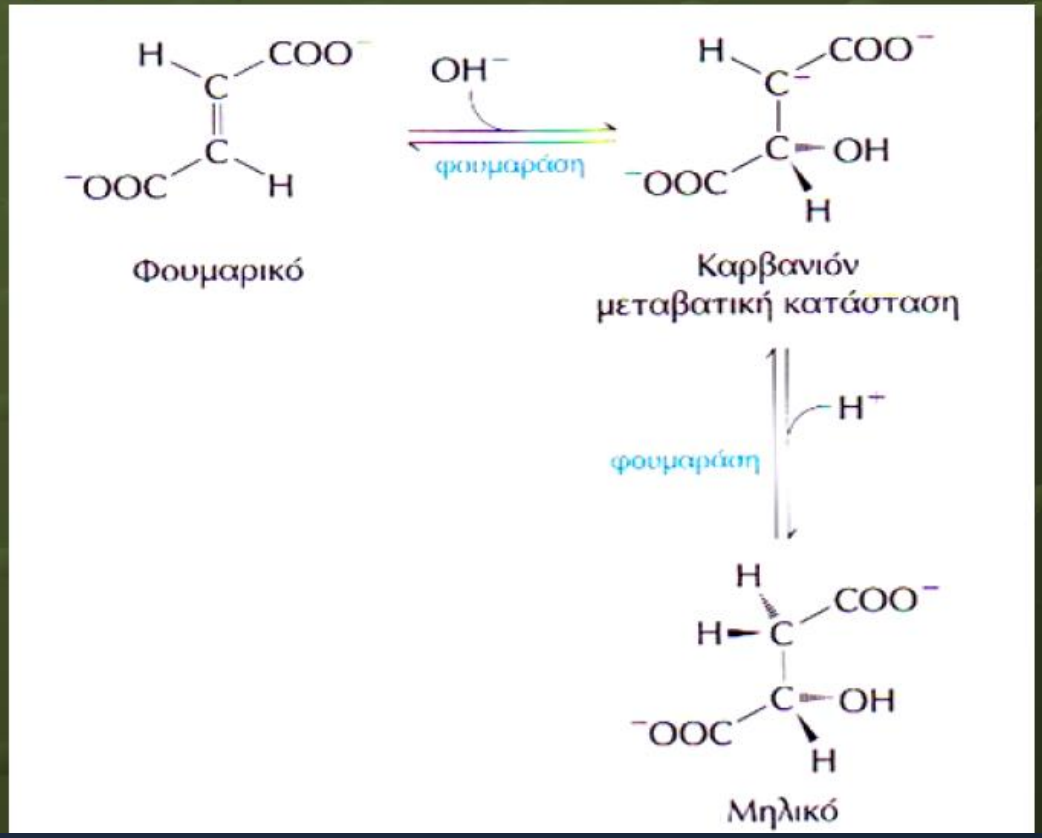
6. Οξείδωση του ηλεκτρικού σε φουμαρικό

- Καταλυτικό ένζυμο: δεϋδρογονάση ηλεκτρικού
  - στα ευκαρυωτικά κύτταρα: εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη
  - στα προκαρυωτικά κύτταρα: κυτταρική μεμβράνη



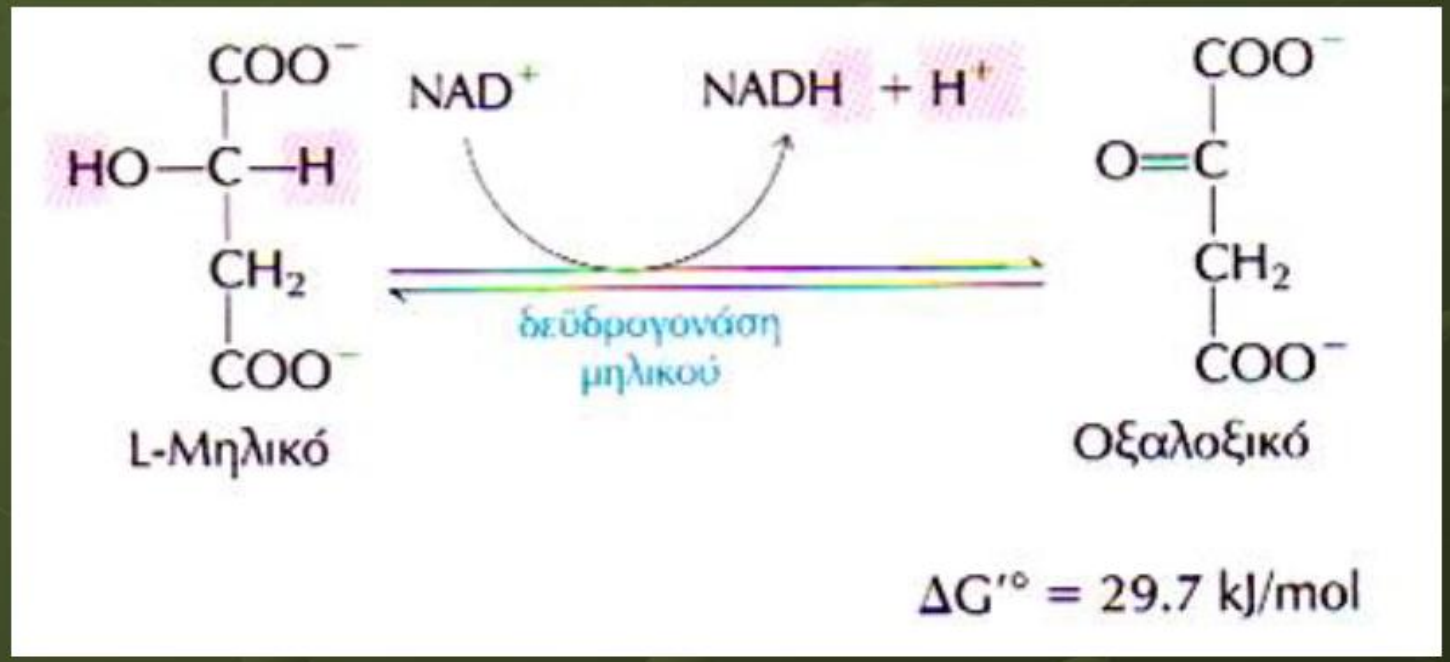
7. Ενυδάτωση του φουμαρικού σε μηλικό

- Καταλυτικό ένζυμο: φουμαράση (υδρατάση του φουμαρικού)

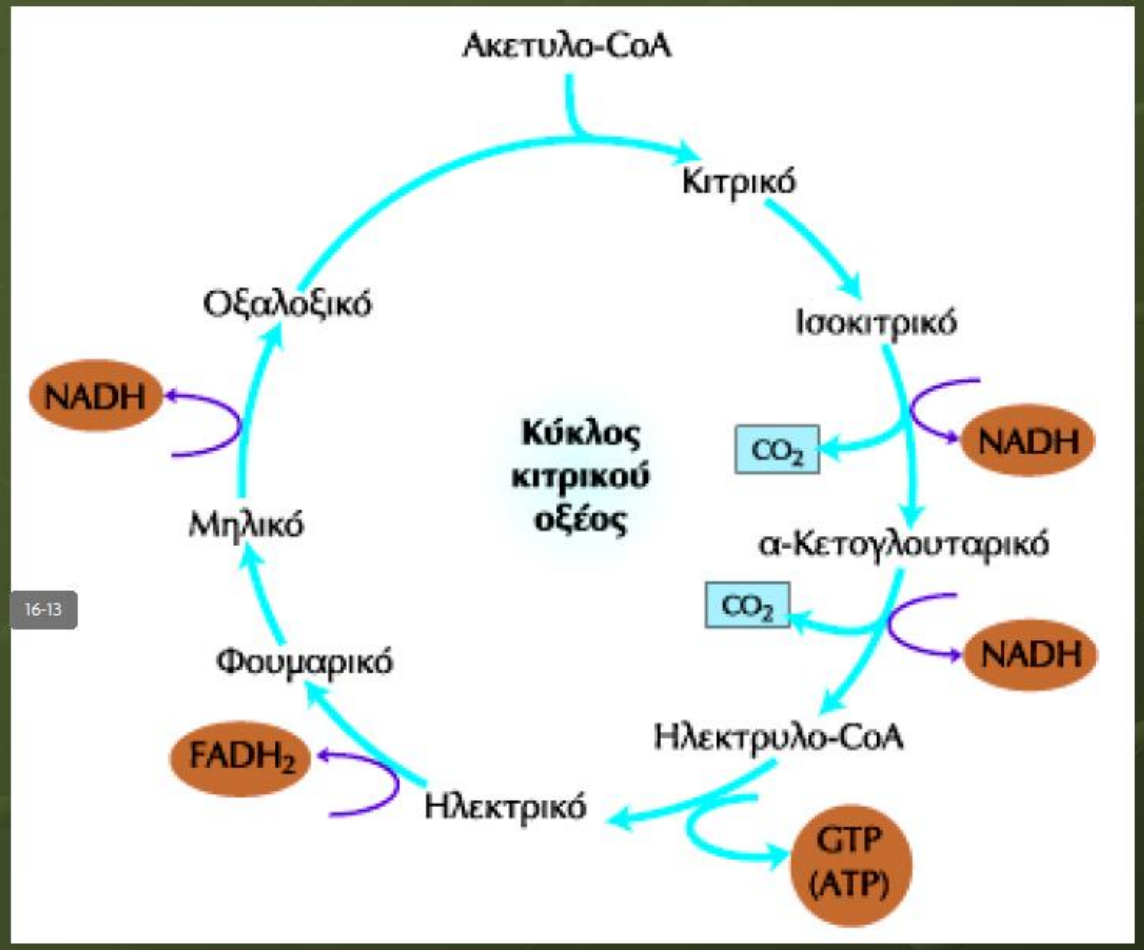


8. Οξείδωση του μηλικού σε οξαλοξικό

- Καταλυτικό ένζυμο: δεϋδρογονάση μηλικού (συνδεδεμένη με NAD+)



Προϊόντα ενός γύρου του κύκλου του κιτρικού οξέος



- 3 NADH
- 1 $FADH_2$
- 1 GTP (ή 1ATP)
- 2 CO_2

Αναγωγή	Αριθμός άμεσα σχηματιζόμενων μορίων ATP ή ανηγμένων συνενζύμων	Τελική παραγωγή μορίων ATP*
Γλυκόζη ⟶ 6-φωσφορική γλυκόζη	–1 ATP	–1
6-Φωσφορική φρουκτόζη ⟶ 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη	–1 ATP	–1
2 3-Φωσφορική γλυκεριναλδεΰδη ⟶ 2 1,3-διφωσφογλυκερινικό	2 NADH	3 ή 5†
2 1,3-Διφωσφογλυκερινικό ⟶ 2 3-φωσφογλυκερινικό	2 ATP	2
2 Φωσφοενολοπυροσταφυλικό ⟶ 2 πυροσταφυλικό	2 ATP	2
2 Πυροσταφυλικό ⟶ 2 ακετυλο-CoA	2 NADH	5
2 Ισοκιτρικό ⟶ 2 α-κετογλουταρικό	2 NADH	5
2 α-Κετογλουταρικό ⟶ 2 ηλεκτρυλο-CoA	2 NADH	5
2 Ηλεκτρυλο-CoA ⟶ 2 ηλεκτρικό	2 ATP (ή 2 GTP)	2
2 Ηλεκτρικό ⟶ 2 φουμαρικό	2 FADH2	3
2 Μηλικό ⟶ 2 οξαλοξικό	2 NADH	5
Συνολικά		30-32

*Υπολογίζεται σε 2.5 ATP/NADH και 1.5 ATP/$FADH_2$. Το αρνητικό πρόσημο υποδηλώνει κατανάλωση.

†Ο αριθμός είναι 3 ή 5 ανάλογα με το μηχανισμό που χρησιμοποιείται για τη μετακίνηση ισοδυνάμων NADH από το κυτταροδιάλυμα στο στρώμα των μιτοχονδρίων (βλ. Εικόνες 19-27 και 19-28).

Μεταβολικές Λειτουργίες του Κύκλου του Κιτρικού Οξέος

- Ο **κύκλος του κιτρικού οξέος** θεωρείται ο **κεντρικός κόμβος του ενδιάμεσου μεταβολισμού**, καθώς συνδέει και εξυπηρετεί τόσο **καταβολικές** όσο και **αναβολικές** διεργασίες. Για τον λόγο αυτό χαρακτηρίζεται ως **αμφιβολικός** (amphibolic).

Α. Αναβολικές Λειτουργίες

Ο κύκλος παρέχει **πρόδρομες ενώσεις** για πολλές βιοσυνθετικές οδούς:

1.Γλυκονεογένεση

1. Το **οξαλοξικό** και το **μηλικό οξύ** μπορούν να μετατραπούν σε **φωσφοενολοπυροσταφυλικό (PEP)** και να οδηγήσουν στη σύνθεση **γλυκόζης**.

2.Βιοσύνθεση αίμης και πορφυρινών

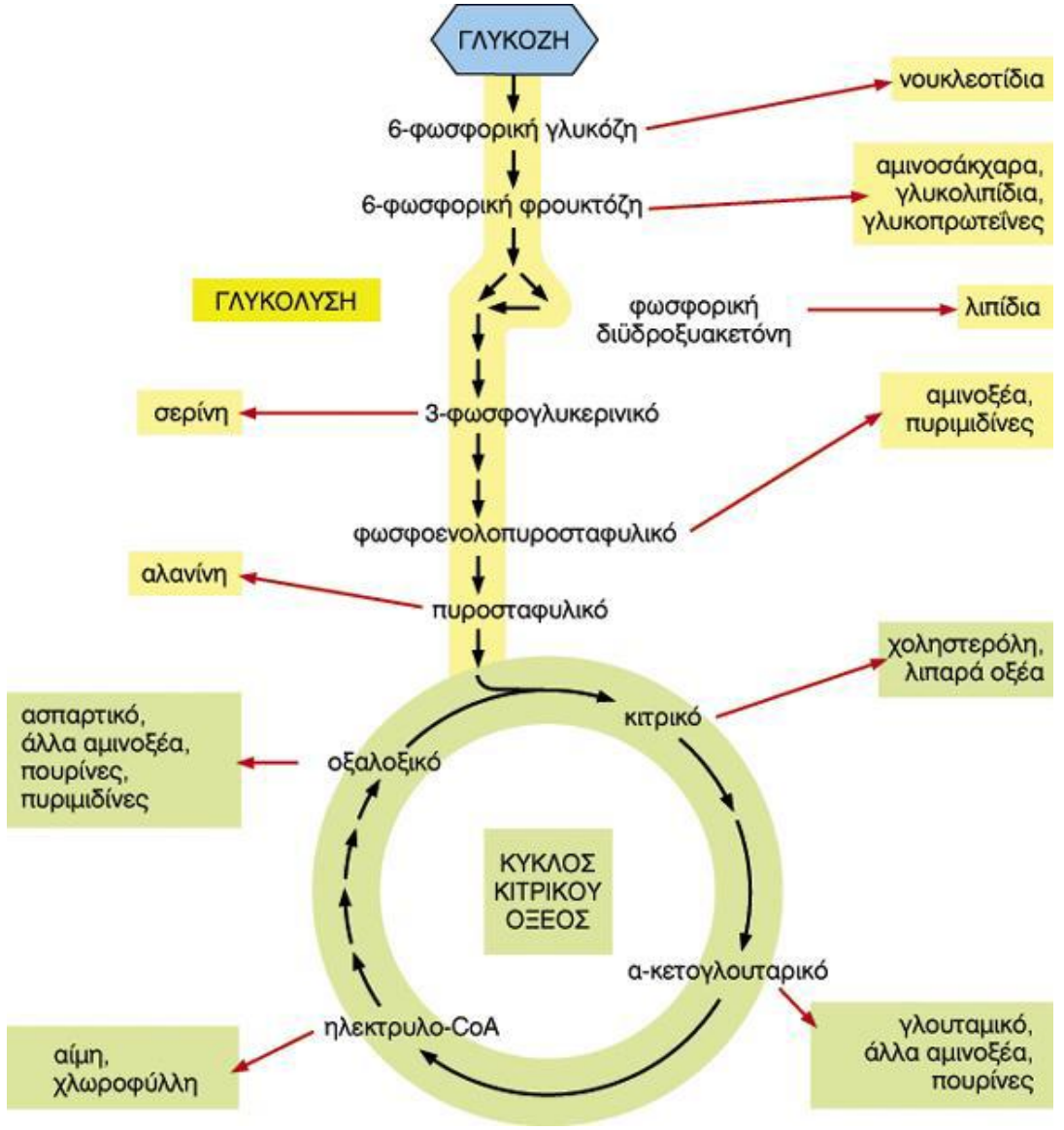
1. Το **σουκινυλο-CoA** αποτελεί πρόδρομο για τη σύνθεση **δ-αμινολεβουλινικού οξέος**, το οποίο οδηγεί στην παραγωγή **πορφυρινών** και **αιμοσφαιρίνης**.

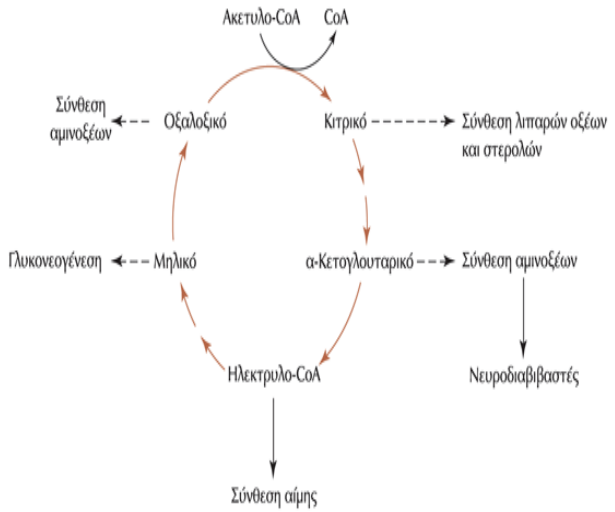
3.Σύνθεση αμινοξέων

1. Ενδιάμεσα όπως το **α-κετογλουταρικό** και το **οξαλοξικό** μπορούν να υποστούν **τρανσαμίνωση**, οδηγώντας στη σύνθεση **γλουταμικού** και **ασπαρτικού**, αντίστοιχα.

4.Βιοσύνθεση λιπαρών οξέων

1. Το **κιτρικό οξύ**, όταν υπάρχει σε περίσσεια, εξάγεται στο κυτταρόπλασμα και μετατρέπεται σε **ακετυλο-CoA**, το οποίο αποτελεί πρόδρομο για τη **λιπογένεση**.



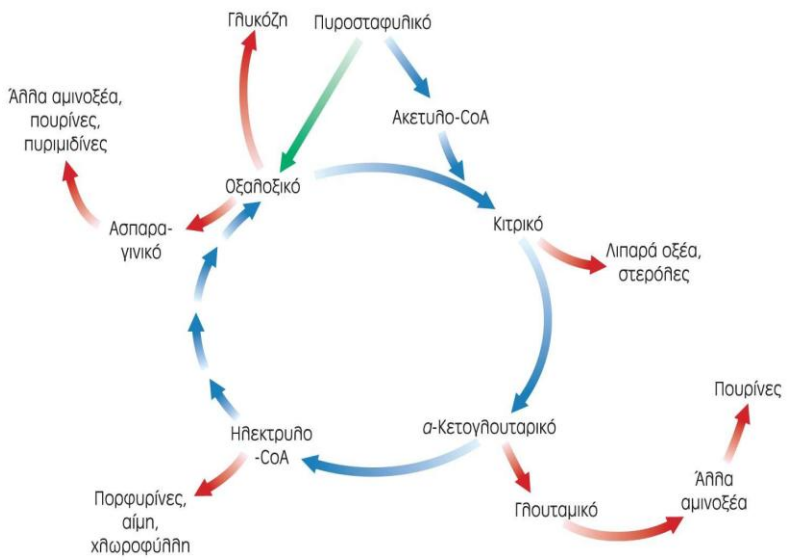


ΕΙΚΟΝΑ 14.22

Ο κύκλος του τρικαρβοξυλικού οξέος είναι μία πηγή προδρόμων ενώσεων για τη σύνθεση α-μινοξέων, λιπαρών οξέων και γλυκόζης.

ΕΙΚΟΝΑ 19.8 Βιοσυνθετικοί ρόλοι του κύκλου του κιτρικού οξέος.

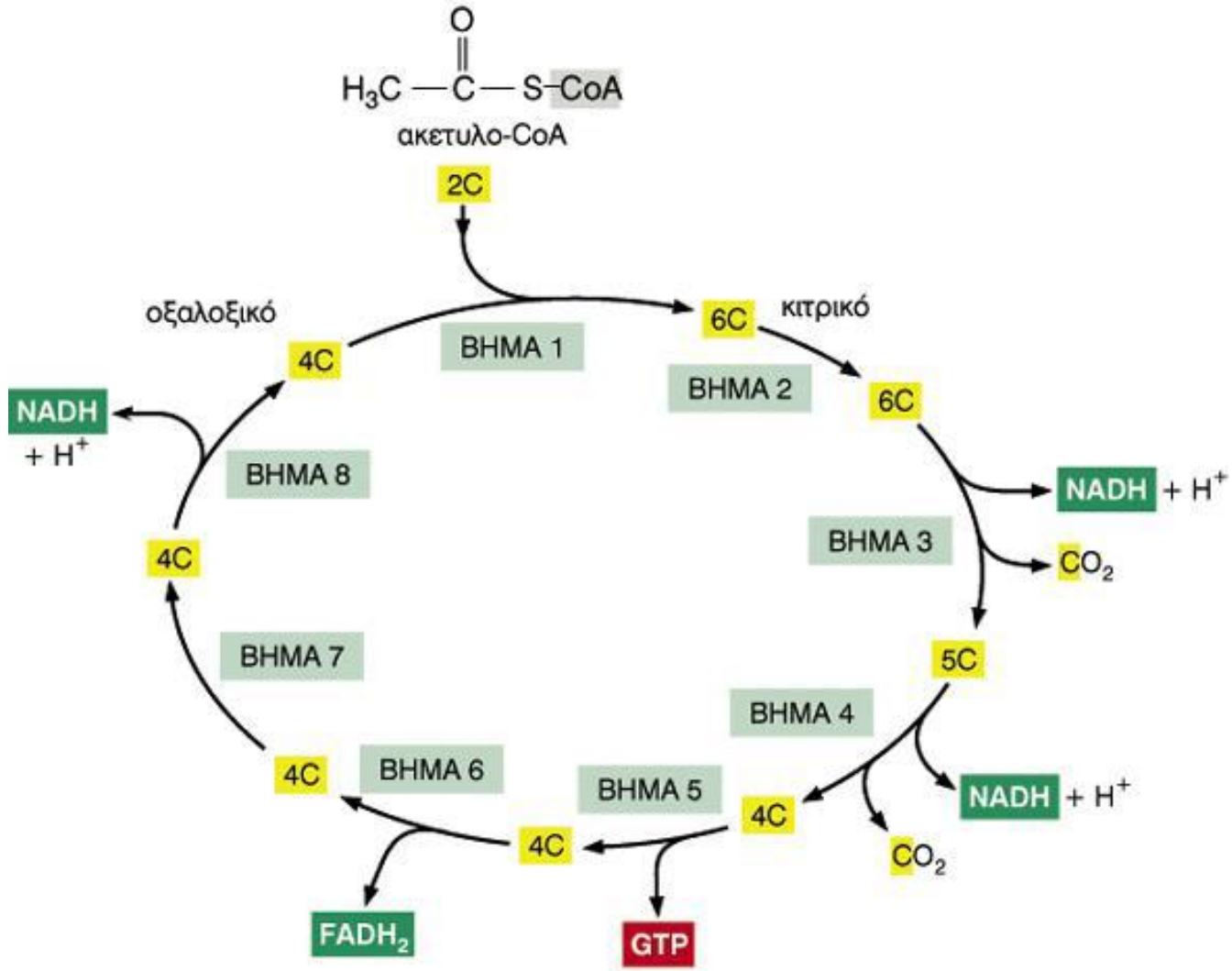
Οι ενδιάμεσες ενώσεις αποσύρονται για βιοσυνθέσεις (υποδεικνύονται με *κόκκινα βέλη*) όταν ικανοποιούνται οι ενεργειακές ανάγκες του κυττάρου. Οι ενδιάμεσες ενώσεις αναπληρώνονται με τον σχηματισμό του οξαλοξικού από το πυροσταφυλικό *(πράσινο βέλος)*.



Αναπληρωτικές Αντιδράσεις του Κύκλου του Κιτρικού Οξέος

- **Τι είναι οι Αναπληρωτικές Αντιδράσεις (Anaplerotic Reactions)**
- Είναι αντιδράσεις που **προσθέτουν ενδιάμεσα 4-ανθρακικά μόρια** στον κύκλο του κιτρικού οξέος.
- Αντισταθμίζουν την **απώλεια ενδιάμεσων** λόγω αναβολικών χρήσεων.
- Επιτρέπουν τη **συνέχιση της οξείδωσης του ακετυλο-CoA** και την παραγωγή ενέργειας.

Για να **διατηρηθεί η ομαλή ροή** του κύκλου του κιτρικού οξέος, τα κύτταρα πρέπει να **αναπληρώνουν τα ενδιάμεσα τετρανθρακικά μόρια** (π.χ. οξαλοξικό, α-κετογλουταρικό, σουκινικό), τα οποία συχνά **απομακρύνονται** από τον κύκλο για αναβολικές διεργασίες (π.χ. σύνθεση αμινοξέων, πορφυρινών).

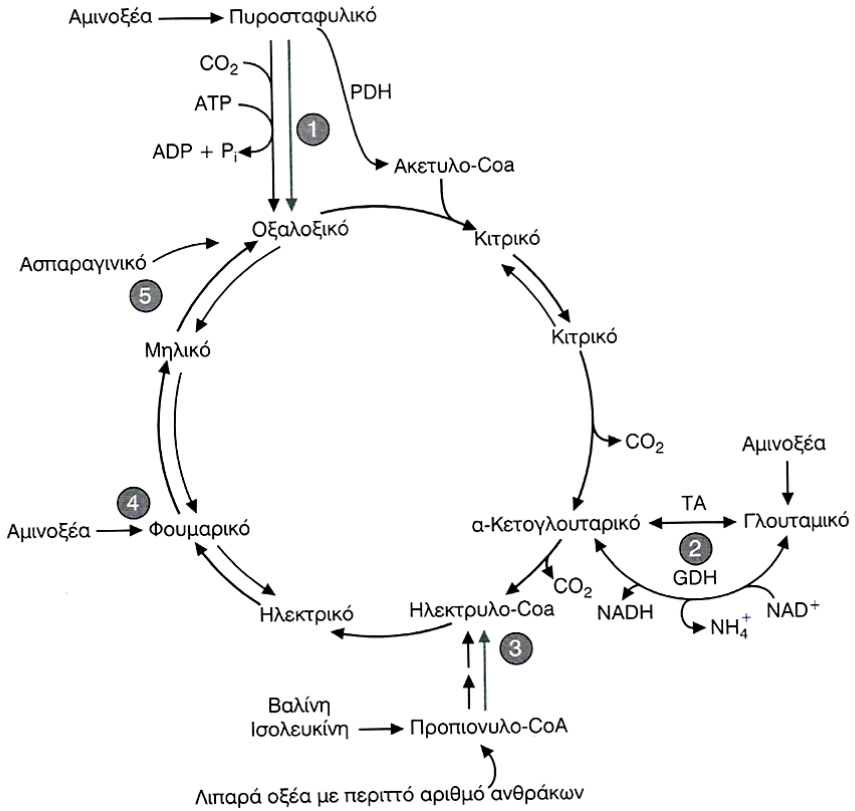


ΚΑΘΑΡΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ: ΕΝΑΣ ΓΥΡΟΣ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΠΑΡΑΓΕΙ ΤΡΙΑ NADH, ΕΝΑ GTP ΚΑΙ ΕΝΑ $FADH_2$ ΚΑΙ ΕΚΛΥΕΙ ΔΥΟ ΜΟΡΙΑ CO_2

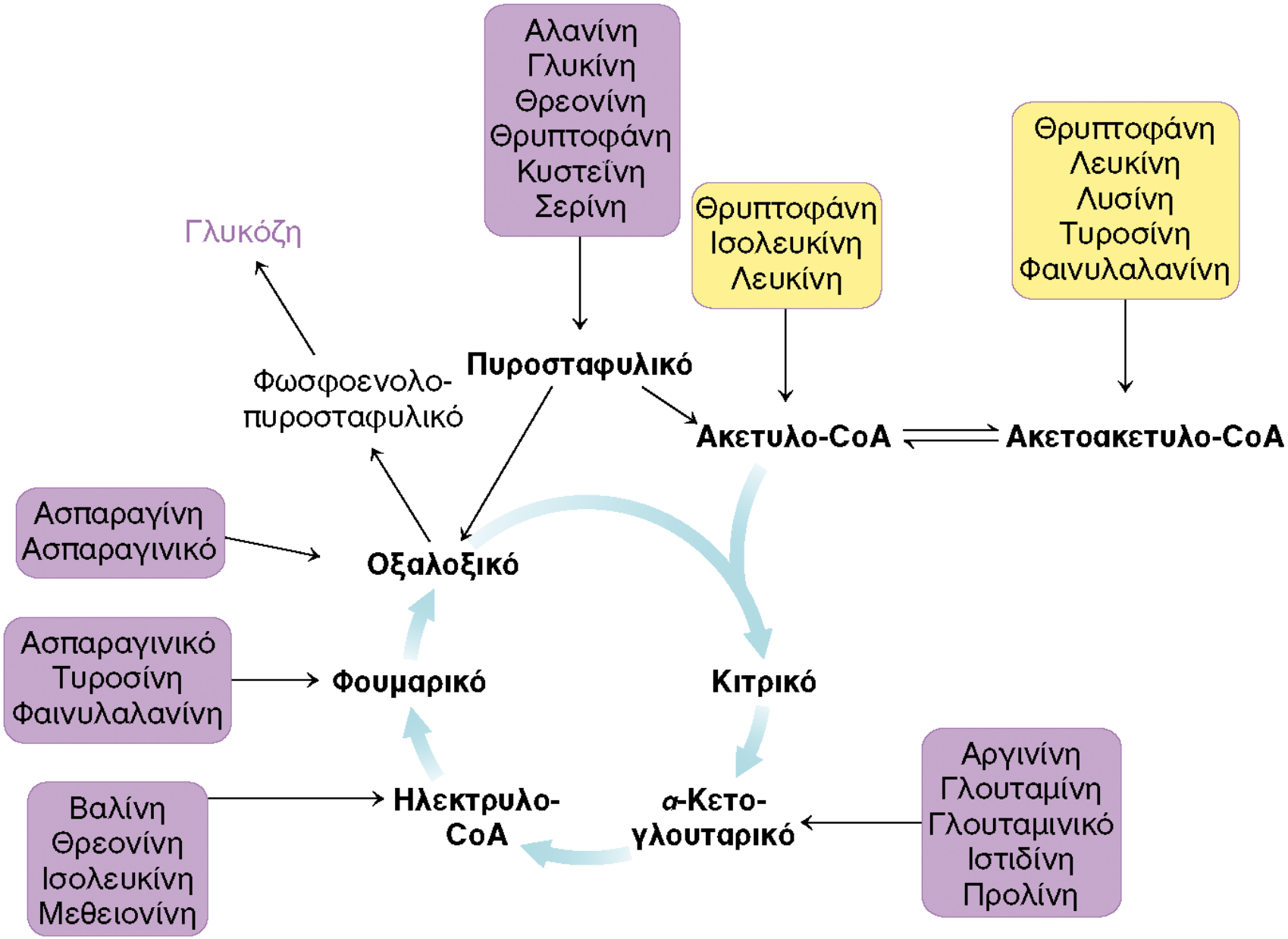
Παραδείγματα Αναπληρωτικών Αντιδράσεων

Αντίδραση	Ένζυμο	Προϊόν	Σχόλιο
Πυροσταφυλικό → Οξαλοξικό	Πυροσταφυλική καρβοξυλάση	Οξαλοξικό	Βασική αναπληρωτική αντίδραση, εξαρτάται από βιοτίνη
Πυροσταφυλικό → Μηλικό	Μηλική ενζυμική δραστηριότητα	Μηλικό	Εναλλακτική οδός, ιδιαίτερα στο ήπαρ
Γλουταμινικό → Α-κετογλουταρικό	Γλουταμινάση + αφυδρογονάση	Α-κετογλουταρικό	Αναπληρώνει ενδιάμεσα από αμινοξέα
Ασπαρτικό → Οξαλοξικό	Τρανσαμινάση	Οξαλοξικό	Συμβάλλει στην ισορροπία του κύκλου

- **Σημασία**
- Χωρίς τις αναπληρωτικές αντιδράσεις, ο κύκλος δεν μπορεί να λειτουργήσει **αποτελεσματικά**, ειδικά σε ιστούς με **υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις** όπως ο εγκέφαλος και οι μύες.
- Είναι ιδιαίτερα σημαντικές σε **καταστάσεις αυξημένης αναβολικής δραστηριότητας**, όπως ανάπτυξη, επούλωση ή καρκινική αύξηση.



- **Καταβολικές Λειτουργίες του Κύκλου του Κιτρικού Οξέος**
- Ο κύκλος του κιτρικού οξέος αποτελεί βασική καταβολική οδό, μέσω της οποίας το κύτταρο εξάγει ενέργεια από οργανικά μόρια:
- **Οξείδωση της ακετυλομάδας** Η **ακετυλομάδα** του ακετυλο-CoA οξειδώνεται πλήρως σε **δύο μόρια CO_2**, απελευθερώνοντας ενέργεια.
- **Παραγωγή αναγωγικών συνενζύμων** Κατά τη διάρκεια του κύκλου παράγονται:
    - **3 NADH**
    - **1 $FADH_2$**
    - **1 GTP (ή ATP)**
- **Τροφοδοσία της αναπνευστικής αλυσίδας** Τα NADH και $FADH_2$ μεταφέρουν ηλεκτρόνια στην **αναπνευστική αλυσίδα**, οδηγώντας σε παραγωγή **ATP μέσω οξειδωτικής φωσφορυλίωσης**.
- **Καταβολισμός αμινοξέων** Πολλά αμινοξέα μετατρέπονται σε ενδιάμεσα του κύκλου (π.χ. **α-κετογλουταρικό**, **φουμαρικό**, **οξαλοξικό**), συμβάλλοντας στην ενεργειακή απόδοση.
- **Καταβολισμός λιπαρών οξέων** Μέσω **β-οξείδωσης**, τα λιπαρά οξέα παράγουν **ακετυλο-CoA**, το οποίο εισέρχεται στον κύκλο για περαιτέρω οξείδωση.
- **Καταβολισμός γλυκόζης** Η **γλυκόζη** μετατρέπεται σε **πυροσταφυλικό** μέσω γλυκόλυσης, το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται σε **ακετυλο-CoA** και εισέρχεται στον κύκλο.



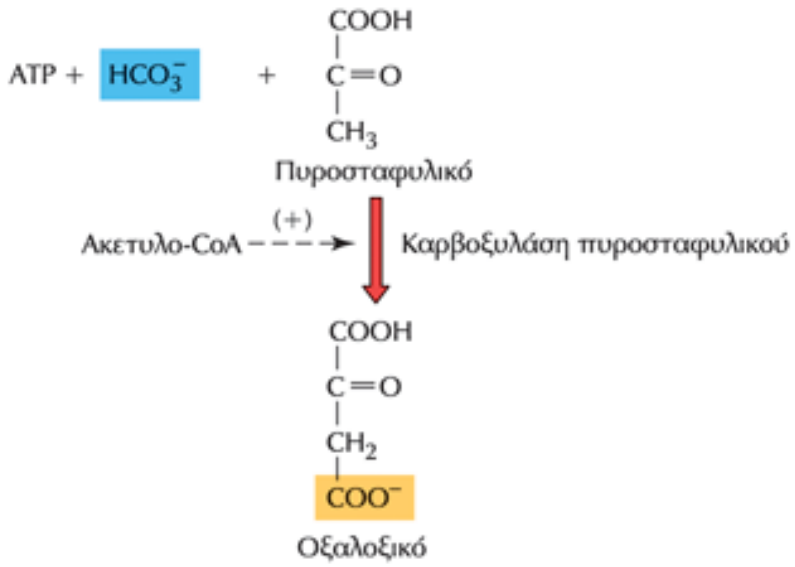
Εικόνα 23.21 Μεταβολικές τύχες του ανθρακικού σκελετού των αμινοξέων. Τα γλυκογενετικά αμινοξέα είναι σκιασμένα με κόκκινο και τα κετογενετικά με κίτρινο. Τα περισσότερα αμινοξέα είναι και γλυκογενετικά και κετογενετικά.

Βιοτίνη (B7)

- Η βιοτίνη δρα ως φορέας CO_2 μέσω καρβοξυβιοτίνης, η οποία μεταφέρει το μόριο του διοξειδίου του άνθρακα στο υπόστρωμα.
- Η ανεπάρκεια βιοτίνης μπορεί να επηρεάσει την αναπλήρωση ενδιάμεσων του κύκλου και να οδηγήσει σε μεταβολικές διαταραχές.

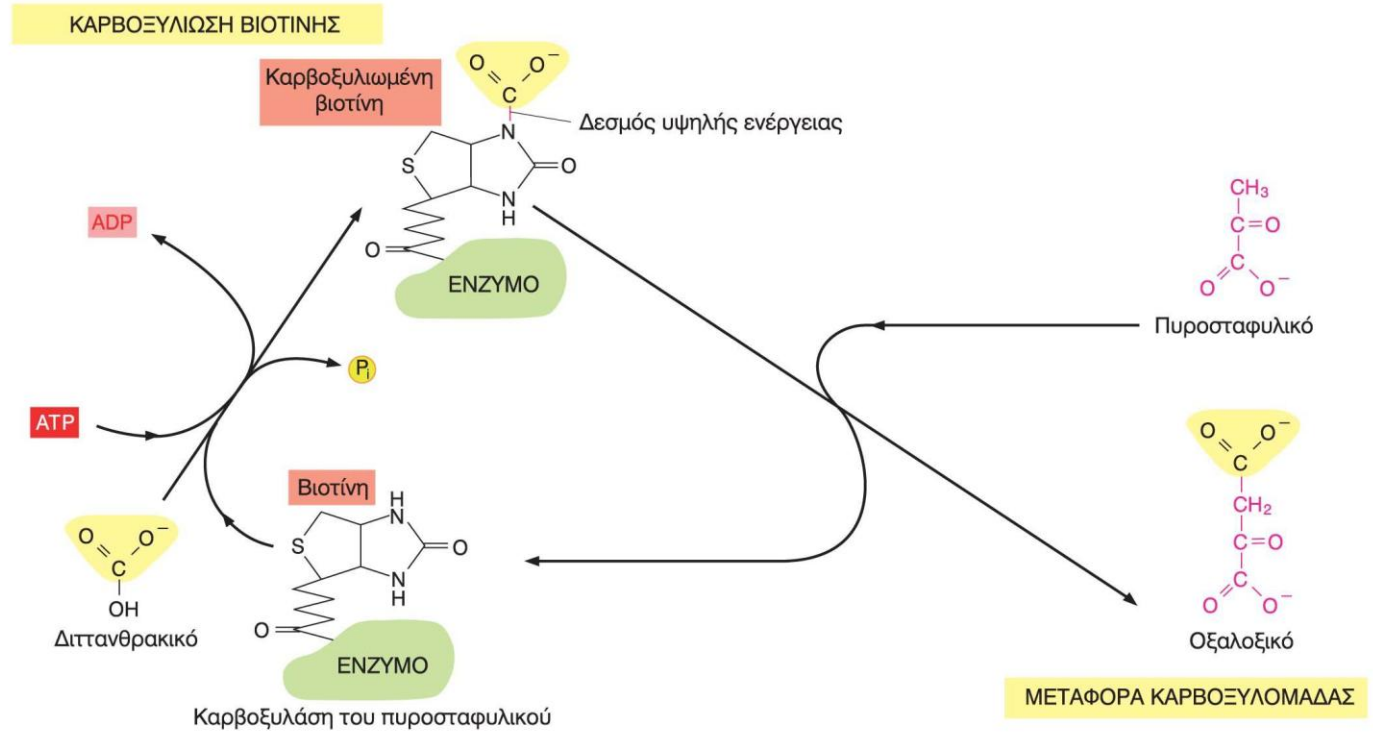


Ένζυμο	Αντίδραση	Συνένζυμο	Ρόλος
Πυροσταφυλική καρβοξυλάση	Πυροσταφυλικό → Οξαλοξικό	**Βιοτίνη**	Μεταφορά CO_2 για αναπλήρωση οξαλοξικού
Ακετυλο-CoA καρβοξυλάση	Ακετυλο-CoA → Μαλονυλο-CoA	**Βιοτίνη**	Σύνθεση λιπαρών οξέων (αναβολική, όχι αναπληρωτική)
Προπιονυλο-CoA καρβοξυλάση	Προπιονυλο-CoA → Μεθυλομεθυλο-μαλονυλο-CoA	**Βιοτίνη**	Μεταβολισμός αμινοξέων και λιπαρών οξέων με περίεργο αριθμό C



ΕΙΚΟΝΑ 14.25

Αντίδραση καρβοξυλάσης πυροσταφυλικού.



Εικόνα 3-37. Ένας ενεργοποιημένος φορέας μεταφέρει μια ομάδα καρβοξυλίου σε ένα υπόστρωμα. Η βιοτίνη είναι μια βιταμίνη που χρησιμοποιείται από διάφορα ένζυμα, μεταξύ άλλων η *καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού* που εικονίζεται εδώ. Όταν καρβοξυλιωθεί, η βιοτίνη μεταφέρει μια ομάδα καρβοξυλίου σε ένα άλλο μόριο. Εδώ, μεταφέρει μια ομάδα καρβοξυλίου στο πυροσταφυλικό, παράγοντας οξαλοξικό, ένα μόριο απαραίτητο στον κύκλο του κιτρικού οξέος (Κεφάλαιο 13). Άλλα ένζυμα χρησιμοποιούν τη βιοτίνη για τη μεταφορά καρβοξυλομάδων σε άλλα μόρια-δέκτες. Η σύνθεση της καρβοξυλιωμένης βιοτίνης απαιτεί παροχή ενέργειας που προέρχεται από το ATP: μια γενική ιδιότητα πολλών ενεργοποιημένων φορέων.

Κιτρικό οξύ – Ιδιότητες και Χρήσεις

- **Συστατικό στα περισσότερα αναψυκτικά** Προσδίδει **πιπεράτη ή φρουτώδη γεύση**, εξισορροπεί τη γλυκύτητα και ενισχύει το άρωμα.
- **Χρήση στην παρασκευή ρητινών και συνθετικών ινών** Συμβάλλει στην **ελαστικότητα και αντοχή** υλικών όπως κόλλες, οικοδομικά υλικά και πλαστικά.
- **Ενισχυτικό χρώματος** Σταθεροποιεί τις χρωστικές σε τρόφιμα και ποτά.
- **Αντιοξειδωτικό** Προστατεύει τη γεύση και τα θρεπτικά συστατικά από την οξείδωση.
- **Συντηρητικό** Καταστέλλει την ανάπτυξη μικροοργανισμών μειώνοντας το pH.





Βιομηχανική Παραγωγή

Μικροοργανισμός: *Aspergillus niger* (μύκητας)

Υπόστρωμα: Ζάχαρη από **μελάσα τεύτλων**

Μηχανισμός:

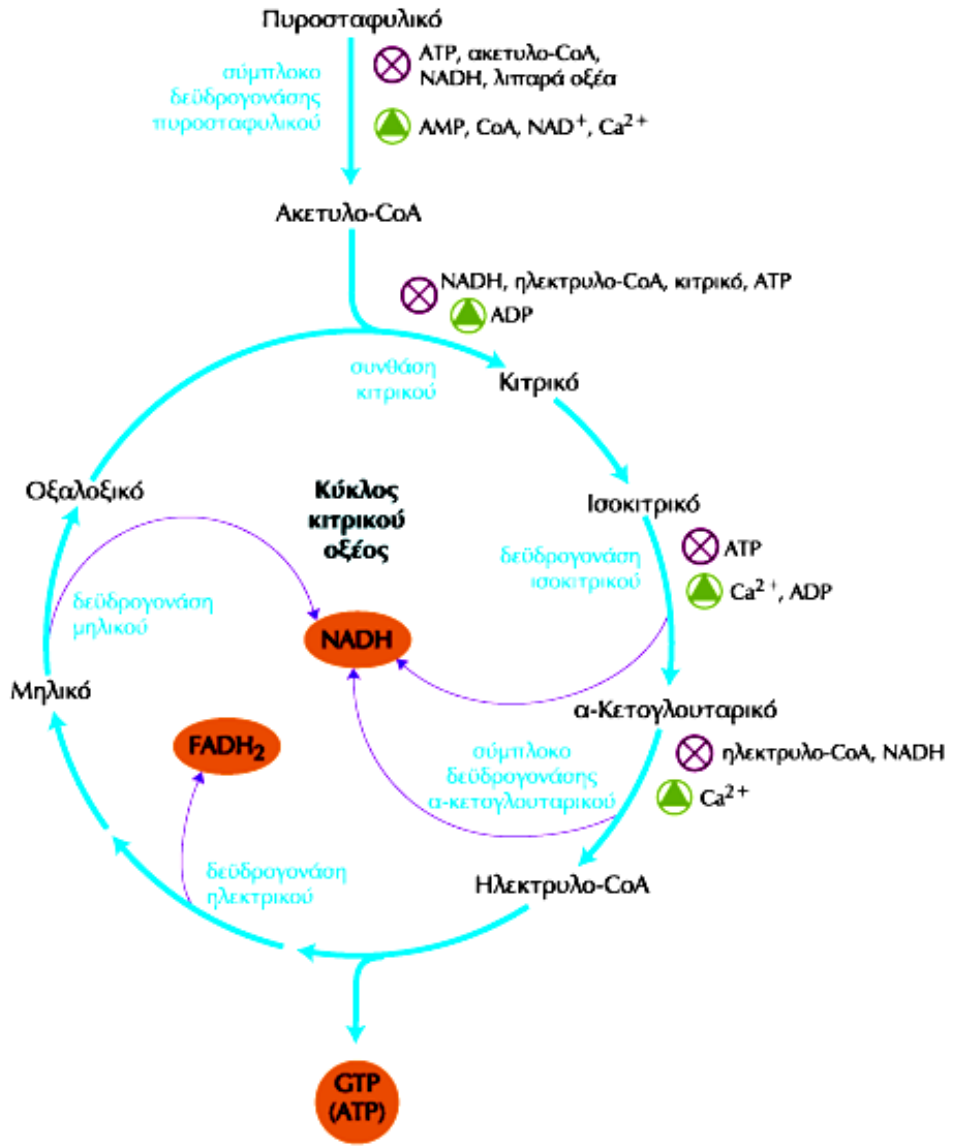
- Υπό **συνθήκες περιορισμού σιδήρου και φωσφόρου**, αναστέλλονται αντιδράσεις του **κύκλου του κιτρικού οξέος (TCA)**
- Αυτό οδηγεί σε **συσσώρευση κιτρικού οξέος**, το οποίο εκκρίνεται στο μέσο καλλιέργειας
- Η διαδικασία βελτιστοποιείται με έλεγχο του pH, του αερισμού και των θρεπτικών

Ρύθμιση του Κύκλου του Κιτρικού Οξέος (TCA)

- Η ταχύτητα με την οποία κυκλοφορούν τα ενδιάμεσα μόρια του κύκλου ρυθμίζεται από τρεις βασικούς παράγοντες:
- **Συγκέντρωση υποστρωμάτων** Όσο περισσότερα διαθέσιμα μόρια (π.χ. πυροσταφυλικό, ακετυλο-CoA), τόσο μεγαλύτερη η ροή.
- **Συσσώρευση προϊόντων** Η συσσώρευση ενδιάμεσων ή τελικών προϊόντων (π.χ. NADH, ATP) μπορεί να αναστείλει τη ροή μέσω ανατροφοδότησης.
- **Αλλοστερική αναστολή ενζύμων** Ορισμένα ένζυμα των αρχικών βημάτων του κύκλου αναστέλλονται από ρυθμιστικά μόρια (π.χ. ATP, NADH), μειώνοντας τη δραστηριότητά τους.

- **Ρύθμιση της ροής των ατόμων άνθρακα**
- Η είσοδος και η κυκλοφορία των ατόμων άνθρακα στον κύκλο ελέγχεται σε πέντε κρίσιμα σημεία:

Βήμα	Ενζυμική αντίδραση	Ρυθμιστικός ρόλος	Θερμοδυναμική
1	Πυροσταφυλικό → Ακετυλο-CoA (πυροσταφυλική αφυδρογονάση)	Έναρξη του κύκλου – ελέγχεται από ATP, NADH	Εξώθερμη
2	Ακετυλο-CoA + Οξαλοξικό → Κιτρικό (κιτρική συνθάση)	Πρώτο βήμα του κύκλου – αναστέλλεται από ATP	Εξώθερμη
3	Ισοκιτρικό → α-Κετογλουταρικό (ισοκιτρική αφυδρογονάση)	Αποκαρβοξυλίωση και παραγωγή NADH – αναστέλλεται από NADH	Εξώθερμη
4	α-Κετογλουταρικό → Σουκινυλο-CoA (α-κετογλουταρική αφυδρογονάση)	Σημείο ελέγχου – αναστέλλεται από NADH και σουκινυλο-CoA	Εξώθερμη
5	Μηλικό → Οξαλοξικό (μηλική αφυδρογονάση)	Αναγέννηση οξαλοξικού – επηρεάζεται από NAD^+/NADH	Εξώθερμη


Πυροσταφυλικό
σύμπλοκο δεϋδρογονάσης πυροσταφυλικού
ATP, ακετυλο-CoA, NADH, λιπαρά οξέα
AMP, CoA, NAD+, Ca2+
Ακετυλο-CoA
NADH, ηλεκτρυλο-CoA, κιτρικό, ATP
ADP
σύνθάση κιτρικού
Κιτρικό
Οξαλοξικό
Κύκλος κιτρικού οξέος
Ισοκιτρικό
δεϋδρογονάση ισοκιτρικού
ATP
Ca2+, ADP
δεϋδρογονάση μηλικού
NADH
Μηλικό
α-Κετογλουταρικό
FADH2
σύμπλοκο δεϋδρογονάσης α-κετογλουταρικού
ηλεκτρυλο-CoA, NADH
Ca2+
δεϋδρογονάση ηλεκτρικού
Ηλεκτρυλο-CoA
GTP (ATP)

Μεταλλάξεις στον Κύκλο του Κιτρικού Οξέος και Καρκινογένεση

- Οι μεταλλάξεις σε ένζυμα του κύκλου του κιτρικού οξέος είναι **σπάνιες στον άνθρωπο**, αλλά όταν εμφανίζονται έχουν **σοβαρές συνέπειες**.

Μηχανισμός καρκινογένεσης

- Οι μεταβολίτες **φουμαρικό και ηλεκτρικό**, όταν συσσωρεύονται, δρουν ως **ογκομεταβολίτες (oncometabolites)**.
- Οι μεταβολίτες αυτοί ενεργοποιούν τον μεταγραφικό παράγοντα **HIF-1α** (Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha).
- Η ενεργοποίηση του HIF-1α προκαλεί κυτταρική απόκριση παρόμοια με εκείνη της υποξίας και ενισχύει την έκφραση γονιδίων που ευνοούν την **αγγειογένεση, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση** των καρκινικών κυττάρων.

Ένζυμο	Μετάλλαξη	Συνεπακόλουθο	Τύπος όγκου
Φουμαράση (Fumarase)	Αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στο γονίδιο **FH**, που προκαλούν απώλεια της ενζυμικής λειτουργίας	Συσσώρευση φουμαρικού	Λειομυώματα (λεία μυϊκά κύτταρα), νεφρικοί όγκοι
Ηλεκτρική αφυδρογονάση (Succinate dehydrogenase)	Αδρανοποιητικές μεταλλάξεις σε γονίδια υπομονάδων του συμπλόκου (**SDHA, SDHB, SDHC ή SDHD**), που προκαλούν απώλεια της λειτουργίας του.	Συσσώρευση ηλεκτρικού	Φαιοχρωμοκυττώματα (επινεφρίδια)

Μεταλλάξεις της Ισοκιτρικής Αφυδρογονάσης (IDH) και Γλοιώματα

- **Αλλαγή ενζυμικής λειτουργίας**
- Η **μεταλλαγμένη μορφή της IDH** χάνει την φυσιολογική της λειτουργία:
  - **Δεν μετατρέπει πλέον το ισοκιτρικό σε α-κετογλουταρικό**
- Αντίθετα, αποκτά **νέα ενζυμική δραστηριότητα**:
  - **Μετατρέπει το α-κετογλουταρικό σε 2-υδροξυγλουταρικό**
  - Το 2-υδροξυγλουταρικό **συσσωρεύεται στα καρκινικά κύτταρα**

Επίδραση στη γονιδιακή ρύθμιση

•Το **α-κετογλουταρικό** και ο **Fe^{3+}** είναι απαραίτητα για τη λειτουργία μιας οικογένειας ενζύμων:

- **Ιστονικές απομεθυλάσες** (histone demethylases)
- Ρυθμίζουν την **έκφραση γονιδίων** μέσω επιγενετικών μηχανισμών

•Το **2-υδροξυγλουταρικό ανταγωνίζεται το α-κετογλουταρικό** για τη δέσμευση στις απομεθυλάσες:

- **Αναστέλλει τη δράση τους**
- Προκαλεί **διαταραχή στην επιγενετική ρύθμιση**
- Οδηγεί σε **ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των γλοιακών κυττάρων**

Τοξικότητα του Αρσενικού στον Μεταβολισμό

- **Μορφές αρσενικού**
- **Τρισθενής μορφή (As^{3+})**: ιδιαίτερα δραστική, διεισδύει εύκολα στα κύτταρα
- **Πεντασθενής μορφή (As^{5+})**: λιγότερο δραστική, αλλά μπορεί να μετατραπεί σε As^{3+} ενδοκυτταρικά

Μηχανισμός δράσης

•Το As^{3+} **αναστέλλει ένζυμα που απαιτούν λιποϊκό οξύ ως συνένζυμο**, όπως:

- **Πυροσταφυλική αφυδρογονάση (PDH)**
- **α-Κετογλουταρική αφυδρογονάση (α-KGDH)**

•Το λιποϊκό οξύ είναι απαραίτητο για:

- Αποκαρβοξυλίωση α-κετοοξέων
- Μεταφορά ηλεκτρονίων προς NAD^+

•Η αναστολή αυτών των ενζύμων οδηγεί σε:

- **Μειωμένη παραγωγή ακετυλο-CoA και σουκινυλο-CoA**
- **Αναστολή της ροής στον κύκλο του κιτρικού οξέος**
- **Μειωμένη παραγωγή ATP** μέσω οξειδωτικής φωσφορυλίωσης

- 🧪 **Πηγή μόλυνσης**
- Το αρσενικό (As) μπορεί να **εισέλθει στον οργανισμό μέσω νερού από πηγάδια**, ειδικά σε περιοχές με **φυσική ή γεωργική ρύπανση** (π.χ. φυτοφάρμακα, βιομηχανικά απόβλητα).
- Η **τρισθενής μορφή (As^{3+})** είναι η πιο τοξική και βιοδιαθέσιμη.
- 🧬 **Βιοσυσσώρευση στον οργανισμό**
- Το αρσενικό **ανιχνεύεται σε ιστούς όπως**:
  - **Τρίχες**
  - **Νύχια**
- Οι συγκεντρώσεις σε αυτούς τους ιστούς μπορεί να είναι **έως και 100 φορές υψηλότερες** από ό,τι στο αίμα, λόγω **βραδείας αποβολής και δεσμευτικής ικανότητας**.

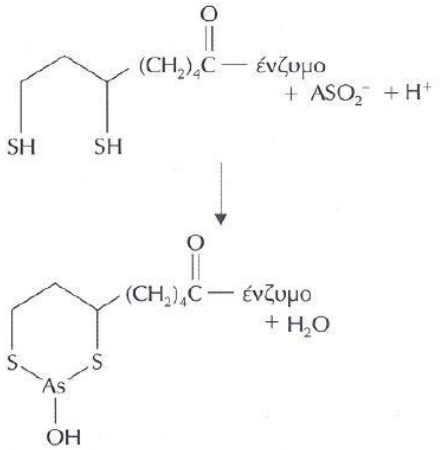


ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΜΟΣ 15.2

Δηλητηρίαση από Αρσενικό

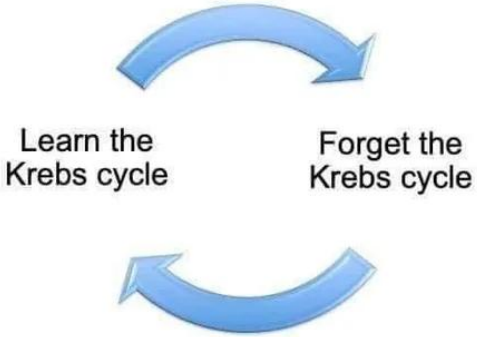
Οι περισσότερες μορφές του αρσενικού είναι τοξικές, με την τρισθενή μορφή (αρσενικό οξύ ως AsO_2^-) να είναι πολύ πιο τοξική από την πεντασθενή μορφή (αρσενικό οξύ ή $HAsO_4^{2-}$). Παράγεται λιγότερο ATP κάθε φορά που το αρσενικό αντικαθιστά το P_i στις βιολογικές αντιδράσεις. Το αρσενικό οξύ ανταγωνίζεται τις P_i προσδένουσες θέσεις στα ένζυμα, καταλήγοντας στο σχηματισμό αρσενικών εστέρων στο αίμα, οι οποίοι είναι ασταθείς. Το αρσενικό οξύ λειτουργεί με ένα διαφορετικό μηχανισμό, ο οποίος περιλαμβάνει το σχηματισμό ενός σταθερού συμπλόκου δεσμευμένου ενζυμικά στο λιποϊκό οξύ (βλ. Εικόνα).

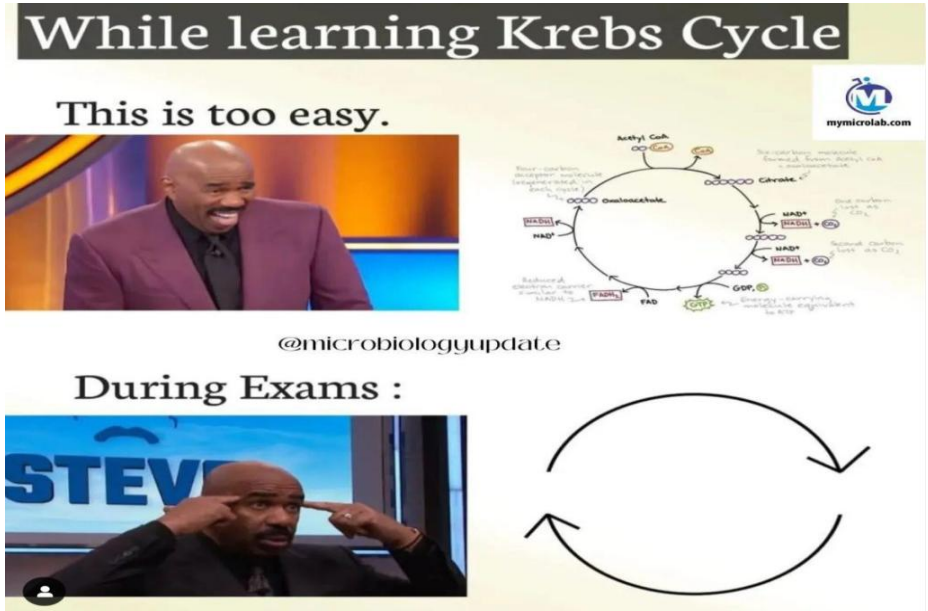
Για το μεγαλύτερο μέρος της, η δηλητηρίαση από αρσενικό εξηγείται από την αναστολή των ενζύμων, τα οποία απαιτούν λιποϊκό οξύ ως συνένζυμο. Τα ένζυμα αυτά περιλαμβάνουν την πυροσταφυλική δεϋδρογονάση, την α-κετογλουταρική δεϋδρογονάση και την διακλαδωμένης αλυσίδας α-κετοξική δεϋδρογονάση. Η χρόνια δηλητηρίαση από αρσενικό με την κατανάλωση νερού πηγαδιών, που είναι μολυσμένο με φυτοφάρμακα που εμπεριέχουν αρσενικό, ή μέσω των προσπαθειών ενός δολοφόνου, διαγιγνώσκεται καλύτερα με τον καθορισμό της συγκέντρωσης του αρσενικού στα μαλλιά ή στα νύχια των χεριών του θύματος. Περίπου 0,5 mg αρσενικού υπάρχουν σε χίλια γραμμάρια μαλλιών ενός φυσιολογικού ατόμου. Τα μαλλιά ενός ατόμου χρόνια εκτεθειμένου σε αρσενικό θα μπορούσε να έχουν 100 φορές περισσότερο.

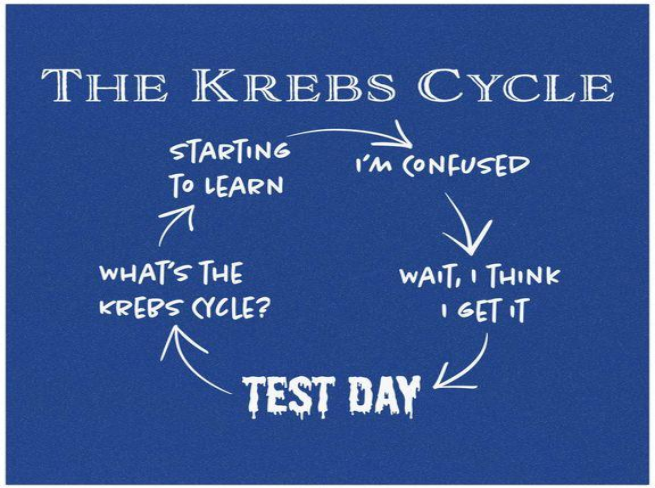



WHAT GIVES PEOPLE
FEELINGS OF POWER
MONEY
STATUS
REMEMBERING
KREBS CYCLE

Krebs Cycle


Learn the
Krebs cycle
Forget the
Krebs cycle


While learning Krebs Cycle
This is too easy.
mymicrolab.com
@microbiologyupdate
During Exams :


THE KREBS CYCLE
STARTING TO LEARN
I'M CONFUSED
WAIT, I THINK I GET IT
TEST DAY
WHAT'S THE KREBS CYCLE?

Ποια αντιστοίχιση συνενζύμου και λειτουργίας στο σύμπλοκο της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης είναι σωστή;

Α. TPP — τελικός δέκτης ηλεκτρονίων του συμπλόκου
Β. FAD — αποκαρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού
Γ. Λιποϊκό οξύ — μεταφορά της ακετυλομάδας μεταξύ ενεργών κέντρων
Δ. CoA — επανοξείδωση της ανηγμένης μορφής του λιποϊκού οξέος
Ε. NAD^+ — ομοιοπολικά δεσμευμένος βραχίονας μεταφοράς

- **Η σοβαρή ανεπάρκεια θειαμίνης μπορεί να προκαλέσει αύξηση του γαλακτικού. Ποιος μηχανισμός εξηγεί καλύτερα αυτή την αύξηση;**

Α. Άμεση ενεργοποίηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης από την έλλειψη θειαμίνης
Β. Μειωμένη διαθεσιμότητα πυροσταφυλικού για τη γαλακτική αφυδρογονάση
Γ. Μετατροπή της αντίδρασης της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης σε αντιστρεπτή
Δ. Άμεση αναστολή της γαλακτικής αφυδρογονάσης από την έλλειψη θειαμίνης
Ε. Μειωμένη μετατροπή του πυροσταφυλικού σε ακετυλο-CoA μέσω του συμπλόκου PDH

Ποιος μηχανισμός εξηγεί την αναστολή του συμπλόκου PDH από το τρισθενές αρσενικό [As(III)];

Α. Δέσμευση στις θειολικές ομάδες της ανηγμένης μορφής του λιποϊκού οξέος
Β. Υποκατάσταση του ανόργανου φωσφορικού με σχηματισμό ασταθών αρσενικών εστέρων
Γ. Ανταγωνισμός με τη θειαμίνη για τη θέση πρόσδεσης του TPP στην E1
Δ. Δέσμευση στην ακετυλομάδα του ακετυλο-CoA μετά την απελευθέρωσή του
Ε. Ενεργοποίηση της E3 και επιτάχυνση της επανοξείδωσης του λιποϊκού οξέος

Suggested Literature

- Harper's
  Chapter 17
- Lehninger
  Chapter 16.1 – 16.3
- Devlin
  Chapter 14