

Ciklus limunske kiseline-2

Boris Mildner

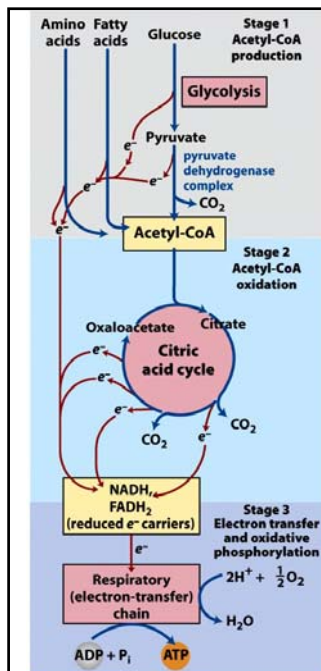


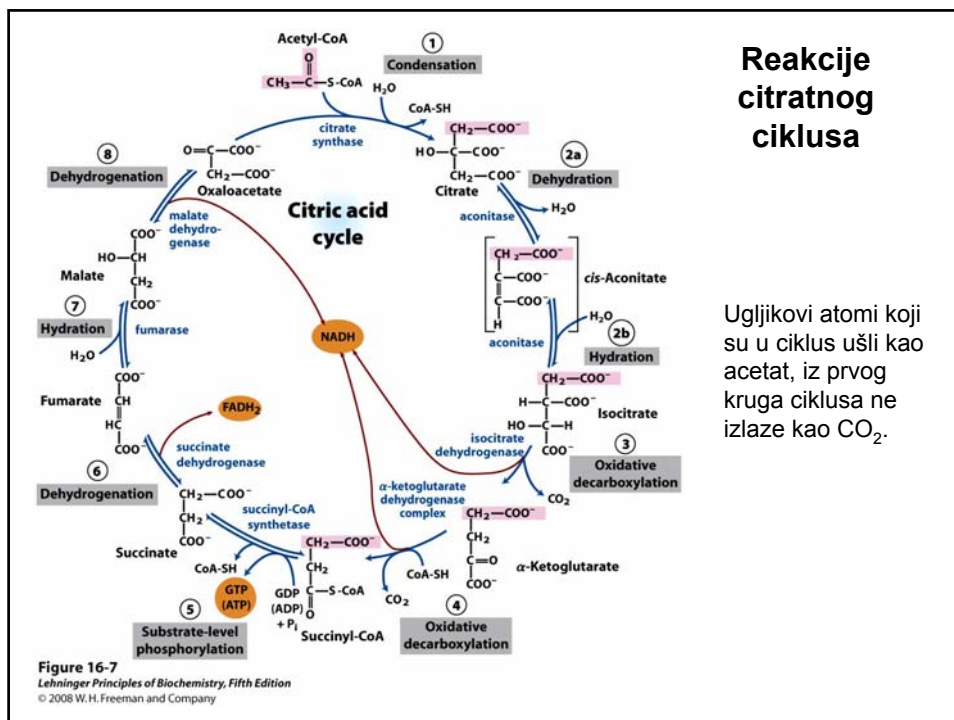
Figure 16-1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Katabolizam proteina, masti i ugljikohidrata u tri faze staničnog disanja.

Faza 1.: oksidacija masnih kiselina, masti i ugljikohidrata kako bi nastao acetyl-CoA.

Faza 2.: oksidacija acetilnih skupina u citratnom ciklusu uključuje četiri reakcije u kojima nastaju elektroni.

Faza 3.: elektroni koji prenose NADH i FADH₂ usmjeravaju se na lanac mitohondrijskih (ili u bakterijama lanac membranskih proteina) nosača elektrona – tzv. respiracijski lanac – gdje se O₂ reducira u H₂O. Tok elektrona omogućava sintezu ATP.



Ugljikovi atomi koji su u ciklus ušli kao acetat, iz prvog kruga ciklusa ne izlaze kao CO₂.

Citratni ciklus

- U svakom krugu ciklusa jedna skupina (2 C-atoma) ulazi kao acetyl-CoA, a 2 CO₂ izlaze iz ciklusa.
- Jedna molekula oksaloacetata se koristi za sintezu citrata, a nakon punog kruga ponovno nastaje oksaloacetat.
- Jedna molekula oksaloacetata teoretski može oksidirati beskonačan broj acetilnih skupina pa je to razlog zašto je koncentracija oksaloacetata u stanici vrlo niska.
- Četiri od osam reakcija ciklusa su reakcije oksidacije i energija oksidacijskih reakcija sačuvana je u reduciranim koenzimima NADH i FADH₂.

Iako je citratni ciklus važan za dobivanje energije, njegova uloga nije samo u sačuvanju i prijenosu energije. Međuprodukti s 5 ili 6 ugljikovih atoma su preteče različitim spojeva i odlaze iz ciklusa (kataplerotske reakcije). Kako bi se nadomjestili međuprodukti koji odlaze iz ciklusa, stanice koriste anaplerotične (nadomjestne) reakcije. **Zbog uloge u razgradnji, ali i uloge u biosintetskim reakcijama citratni ciklus je amfibičan.**

Citratni se ciklus sastoji od dvije faze

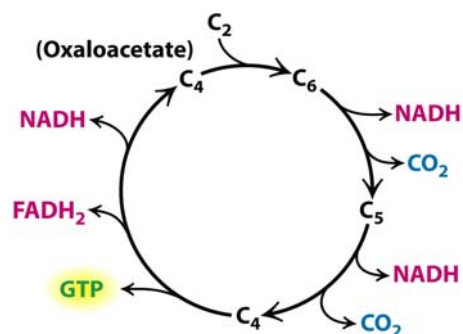
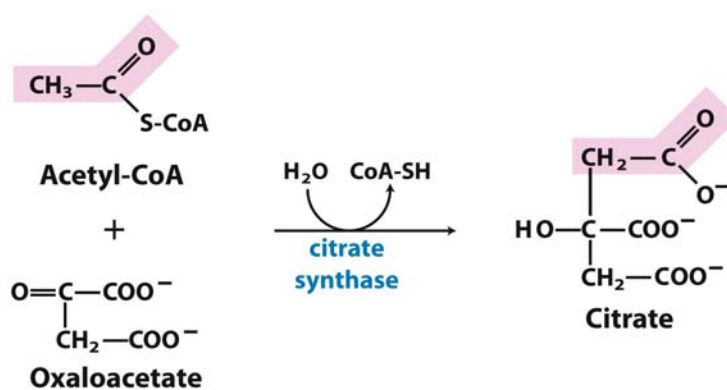


Figure 17-2
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Faza 1. oksaloacetat (C₄) spaja se s acetil-CoA (C₂) i nastaje citrat (C₆) koji se pomoću dvije oksidacijske dekarboksilacije uz otpuštanje CO₂ razgrađuje ponovno u C₄ spoj - sukcinat.

Faza 2. sukcinat se pretvara u oksaloacetat kako bi se ciklus mogao odvijati, a ujedno se dobiva i energija.

1. Sinteza citrata



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

Unnumbered 16 p622a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

1. Sinteza citrata struktura citrat sintaze

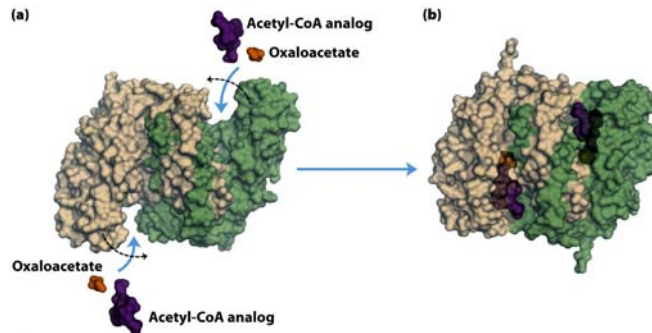
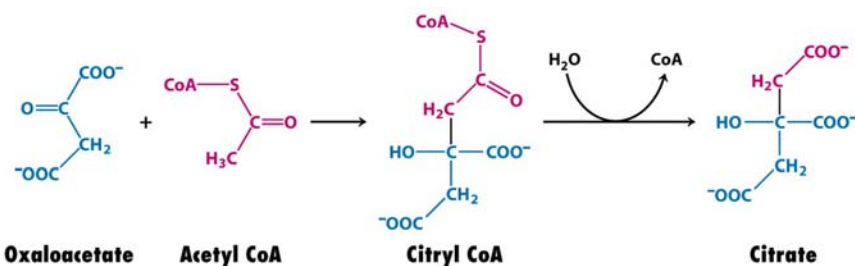


Figure 16-8
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Vežanjem oksaloacetata nastaje velika konformacijska promjena na svakoj podjedinici citrat sintaze. (a) otvoreni oblik enzima bez vezanog supstrata; (b) zatvoreni oblik s vezanim oksaloacetatom i stabilnim analogom acetil-CoA (karboksimetil-CoA). U ovom prikazu, jedna podjedinica je svjetlo smeđa, a druga zelena. Oksaloacetat se prvi veže u aktivno mjesto i inducira strukturne promjene kako bi se mogao vezati acetil-CoA.

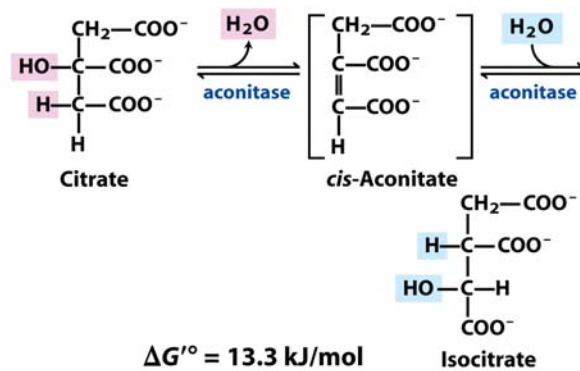
1. Sinteza citrata



Unnumbered figure pg 482
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Citrat sintaza prvo katalizira kondenzaciju citrata i acetil-CoA u citril-CoA. Citril-CoA inducira dodatne strukturne promjene u enzimu tako da se dvije polutke u potpunosti zatvore. Nakon toga enzim hidrolizira citril-CoA u citrat i CoA te se enzim vraća u početnu otvorenu konformaciju.

2. Sinteza izocitrata, preko cis-akonitata



Unnumbered 16 p622b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Reakciju provodi aconitaza (akonitat hidrataza). Ovo je reverzibilna reakcija. U stanici dolazi do stvaranja izocitrata, jer u ustaljenom stanju, koncentracija izocitrata je vrlo niska.

2. Sinteza izocitrata, preko cis-akonitata

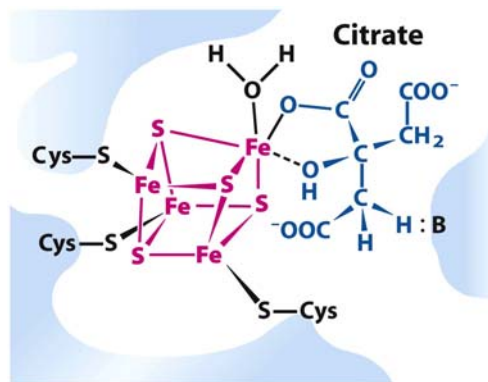


Figure 16-10
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Aconitaza je željezo-sumpor protein, odnosno protein koji ne sadrži željezo u obliku hema.

Željezo-sumpor kompleks je u aktivnom mjestu aconitaze. Željezo-sumpor središte obojeno je crvenom bojom, a molekula citrata plavom. Tri cisteinska bočna ostatka enzima vežu tri atoma željeza. Četvrti atom Fe vezan je za karboksilnu skupinu citrata, a stvara i nekovalentnu vezu s hidroksilnom skupinom citrata (crtkano). Bazični ostatak (:B) enzima pomaže u smještanju citrata u aktivno mjesto.

3. Oksidacija izocitrata u α -ketoglutarat i CO_2 provodi izocitrat dehidrogenaza

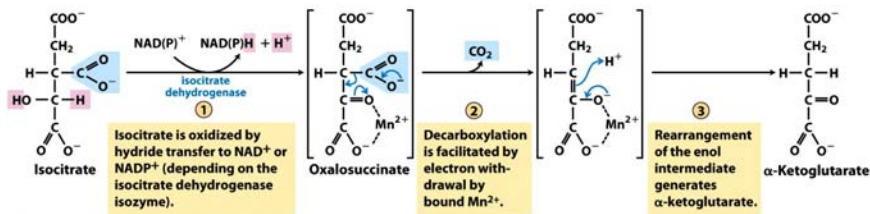
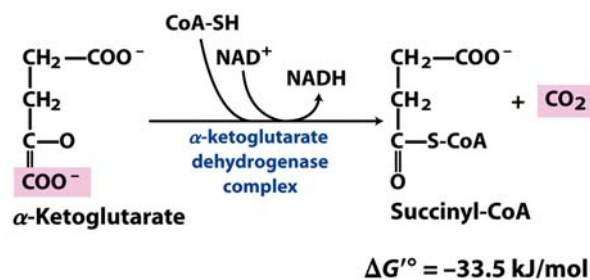


Figure 16-11
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

U ovoj reakciji izocitrat gubi jedan ugljik oksidacijskom dekarboksilacijom. Mn^{2+} u aktivnom mjestu reagira s karbonilnom skupinom međuprodukta, oksalosukcinatom, koji prolazno nastaje ali ne napušta vezno mjesto sve dok dekarboksilacijom ne nastane α -ketoglutarat. Mn^{2+} stabilizira i enol koji prolazno nastaje tijekom dekarboksilacije. Akceptori elektrona mogu biti NAD^+ ili NADP^+ . Reakciju provodi izocitrat dehidrogenaza.

4. Oksidaciju α -ketoglutarata u sukcinil-CoA i CO_2 provodi kompleks α -ketoglutarat dehidrogenaze

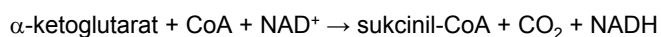
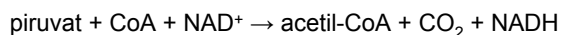


Unnumbered 16 p625
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

U ovoj oksidacijskoj dekarboksilaciji nastaju sukcinil-CoA i CO_2 . NAD^+ služi kao akceptor elektrona, a CoA kao nositelj sukcinilne skupine. Energija oksidacije α -ketoglutarata sačuvana je stvaranjem tioesterske veze sukcinil-CoA. Reakcija je gotovo identična reakciji piruvat dehidrogenaze i kompleks piruvat dehidrogenaze je strukturno i funkcionalno sličan kompleksu α -ketoglutarat dehidrogenazi. I ovaj se kompleks sastoji od tri enzima i 5 koenzima: TPP, lipoata, FAD, NAD^+ i CoA.

4. Oksidacija α -ketoglutarata u sukcinil-CoA i CO_2

Oksidacija α -ketoglutarata koju provodi kompleks α -ketoglutarat dehidrogenaza slična je reakciji oksidacijske dekarboksilacije koju provodi kompleks piruvat dehidrogenaze.



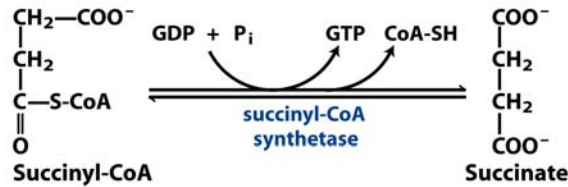
Obje reakcije uključuju dekarboksilaciju jedne α -keto kiseline i nastajanje tioesterske veze s CoA koja ima visoki potencijal za prijenos.

Ovom reakcijom završava prva faza ciklusa. Dva atoma ugljika ušla su u ciklus, a dva atoma ugljika kao CO_2 napustila su ciklus.

2. Faza ciklusa

- Drugom fazom ciklusa regenerira se oksaloacetat a uz elektrone velikog potencijala reakcijom druge faze ciklusa dobiva se i spoj velikog potencijala za prijenos fosforilnih skupina GTP ili ATP.

5. Pretvorba sukcinil-CoA u sukcinat

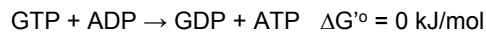


$$\Delta G'^{\circ} = -2.9 \text{ kJ/mol}$$

Unnumbered 16 p626
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Energija nastala hidrolizom tioesterske veze koristi se za sintezu fosfoanhidridne veze GTP ili ATP. Enzim koji katalizira ovu reakciju je sukcinil-CoA sintetaza. Stanice životinja imaju dva izoenzima sukcinil-CoA sintetaze od kojih je jedan specifičan za GTP a drugi za ATP. Nastanak ATP ili GTP na račun energije koja se oslobađa oksidacijskom dekarboksilacijom α -ketoglutarata, je fosforilacija na razini supstrata, slično kao i kod sinteze ATP u reakcijama glikolize koje provode glicerinaldehid 3-fosfat dehidrogenaza i piruvat kinaza.

Reakcijom koju provodi nukleozid-difosfat kinaza GTP lako prelazi u ATP:



5. Pretvorba sukcinil-CoA u sukcinat

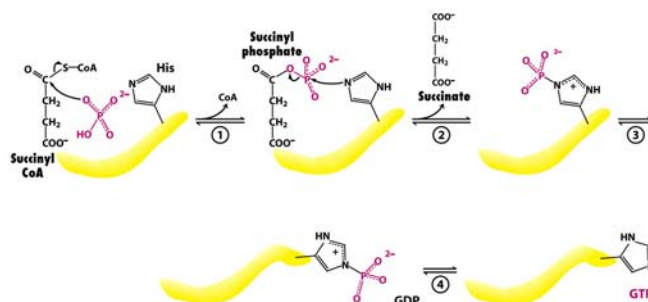
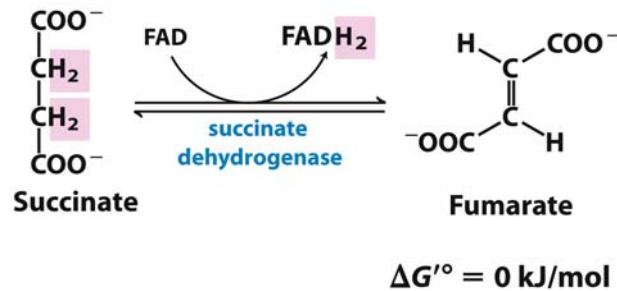


Figure 17-13
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Reakcijski mehanizam sukcinil-CoA sintetaze.

- (1) Ortofosfat cijepa i otpušta CoA te nastaje energijom bogati sukcinil-fosfat.
- (2) histidin se fosforilira te nastaje sukcinat i fosfohistidin. (3) fosfohistidin tada mijenja konformaciju i fosforilira GDP (ili ADP). (4) otpušta se fosforilirani nukleotid trifosfat GTP ili ATP.

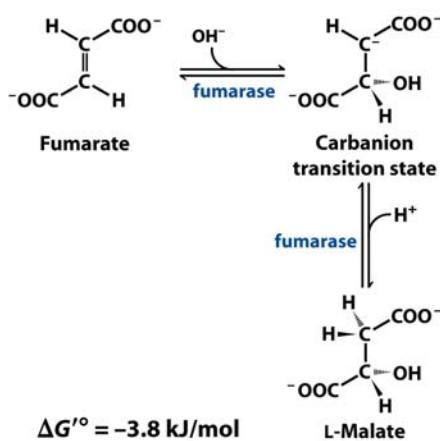
6. Reakcija sukcinata u fumarat



Unnumbered 16 p628a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

U eukariotima **sukcinat dehidrogenaza čvrsto je vezana na unutarnju mitohondrijsku membranu**, a u bakterijama na plazmatsku membranu. Enzim sadrži 3 različite nakupine željezo-sumpor kompleksa i kovalentno vezani FAD. Elektroni se prenose od sukcinata preko FAD i željezo-sumpor središta na prenositelje elektrona koji su u mitohondrijskoj membrani. Tok elektrona od sukcinata preko FAD prenositelja do konačnog akceptora elektrona, O_2 , povezan je sa sintezom 1,5 molekula ATP po paru elektrona.

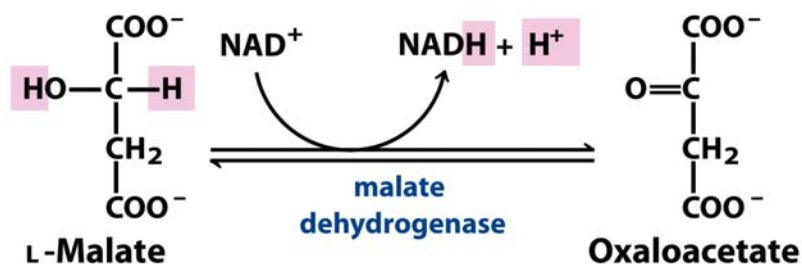
7. Hidracija fumarata u malat



Unnumbered 16 p628c
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Reverzibilnu hidraciju fumarata u L-malat katalizira **fumaraza** (fumarat hidrataza). Enzim je jako stereospecifičan i katalizira prijenos molekule vode na *trans* dvostruke veze fumarata ali ne i na *cis* dvostruke veze maleata (*cis*-izomer fumarata). U povratnoj reakciji (od L-malata u fumarat) fumaraza je isto stereospecifična jer D-malat nije supstrat.

8. Oksidacija malata u oksaloacetat



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

Unnumbered 16 p628e
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

NAD-ovisna L-malat dehidrogenaza katalizira oksidaciju L-malata u oksaloacetat. Ravnoteža ove reakcije leži ulijevo u standardnim termodinamičkim uvjetima, ali u intaktnim stanicama koncentracija oksaloacetata je vrlo niska ($< 10^{-6}$ mol/L) pa dolazi do sinteze oksaloacetata.

Energija dobivena oksidacijama dobro je iskorištena

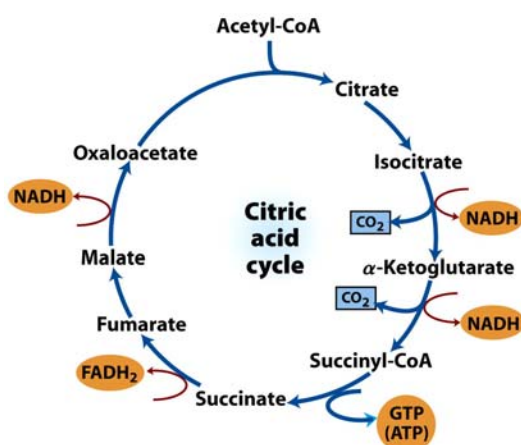


Figure 16-13
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Produkti koji nastaju jednim okretom citratnog ciklusa su 3 NADH, 1 FADH₂, 1 GTP (ili ATP), a 2 CO₂ se otpuštaju u reakcijama oksidacijske dekarboksilacije. Na kraju ciklusa regenerirala se molekula oksaloacetata.

Iako u citratnom ciklusu nastaje samo jedna molekula ATP (GTP) po ciklusu (pretvorbom sukcinil-CoA u sukcinat), četiri oksidacijske reakcije u ciklusu omogućavaju ciklusu jaki protok elektrona u respiracijski lanac putem NADH i FADH₂ pa to dovodi do nastanka velikog broja molekula ATP tijekom oksidacijske fosforilacije.

Sumarni prikaz reakcija citratnog ciklusa

TABLE 17.2 Citric acid cycle

| Step | Reaction | Enzyme | Prosthetic group | Type* | ΔG° | |
|------|--|--|--------------------------|-------|----------------------|------------------------|
| | | | | | kJ mol^{-1} | kcal mol^{-1} |
| 1 | Acetyl CoA + oxaloacetate + $\text{H}_2\text{O} \rightarrow$ citrate + CoA + H^+ | Citrate synthase | | a | -31.4 | -7.5 |
| 2a | Citrate \rightleftharpoons cis-aconitate + H_2O | Aconitase | Fe-S | b | +8.4 | +2.0 |
| 2b | cis-Aconitate + $\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$ isocitrate | Aconitase | Fe-S | c | -2.1 | -0.5 |
| 3 | Isocitrate + $\text{NAD}^+ \rightleftharpoons$ α -ketoglutarate + CO_2 + NADH | Isocitrate dehydrogenase | | d + e | -8.4 | -2.0 |
| 4 | α -Ketoglutarate + NAD^+ + CoA \rightleftharpoons succinyl CoA + CO_2 + NADH | α -Ketoglutarate dehydrogenase complex | Lipoic acid, FAD, TPP | d + e | -30.1 | -7.2 |
| 5 | Succinyl CoA + P_i + GDP \rightleftharpoons succinate + GTP + CoA | Succinyl CoA synthetase | | f | -3.3 | -0.8 |
| 6 | Succinate + FAD (enzyme-bound) \rightleftharpoons fumarate + FADH_2 (enzyme-bound) | Succinate dehydrogenase | FAD, Fe-S | e | 0 | 0 |
| 7 | Fumarate + $\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons$ L-malate | Fumarase | | c | -3.8 | -0.9 |
| 8 | L-Malate + $\text{NAD}^+ \rightleftharpoons$ oxaloacetate + NADH + H^+ | Malate dehydrogenase | | e | +29.7 | +7.1 |

*Reaction type: (a) condensation; (b) dehydration; (c) hydration; (d) decarboxylation; (e) oxidation; (f) substrate-level phosphorylation.

Table 17-2

Biochemistry, Sixth Edition

© 2007 W.H. Freeman and Company

Bilanca nastanka ATP iz jedne molekule glukoze

Stehiometrija redukcije koenzima i sinteze ATP tijekom aerobne oksidacije glukoze putovima glikolize, kompleksa piruvat dehidrogenaze, citratnog ciklusa i oksidacijske fosforilacije

| Reaction | Number of ATP or reduced coenzyme directly formed | Number of ATP ultimately formed* |
|--|---|----------------------------------|
| Glucose \rightarrow glucose 6-phosphate | -1 ATP | -1 |
| Fructose 6-phosphate \rightarrow fructose 1,6-bisphosphate | -1 ATP | -1 |
| 2 Glyceraldehyde 3-phosphate \rightarrow 2 1,3-bisphosphoglycerate | 2 NADH | 3 or 5 [†] |
| 2 1,3-Bisphosphoglycerate \rightarrow 2 3-phosphoglycerate | 2 ATP | 2 |
| 2 Phosphoenolpyruvate \rightarrow 2 pyruvate | 2 ATP | 2 |
| 2 Pyruvate \rightarrow 2 acetyl-CoA | 2 NADH | 5 |
| 2 Isocitrate \rightarrow 2 α -ketoglutarate | 2 NADH | 5 |
| 2 α -Ketoglutarate \rightarrow 2 succinyl-CoA | 2 NADH | 5 |
| 2 Succinyl-CoA \rightarrow 2 succinate | 2 ATP (or 2 GTP) | 2 |
| 2 Succinate \rightarrow 2 fumarate | 2 FADH_2 | 3 |
| 2 Malate \rightarrow 2 oxaloacetate | 2 NADH | 5 |
| Total | | 30-32 |

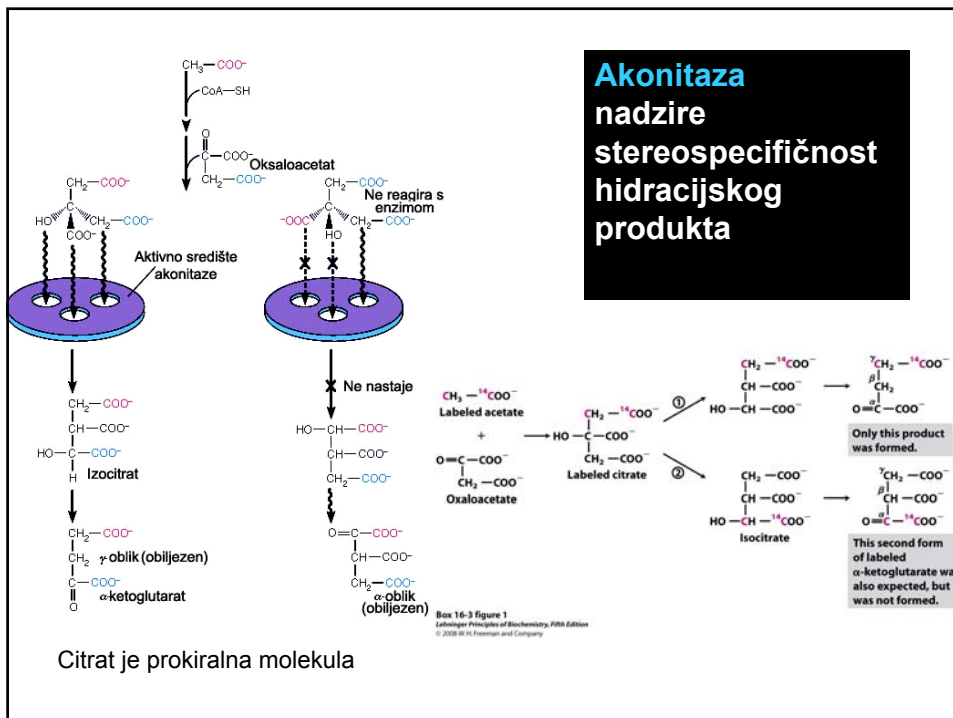
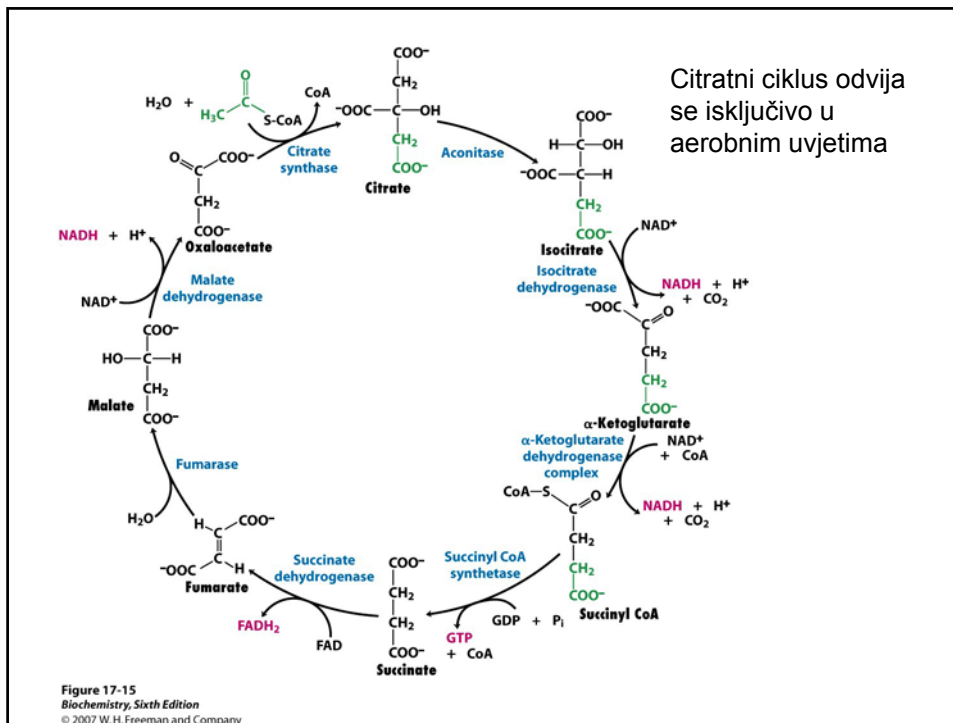
*This is calculated as 2.5 ATP per NADH and 1.5 ATP per FADH_2 . A negative value indicates consumption.

[†]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 19-30 and 19-31.

Table 16-1

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company



Zašto je oksidacija acetata tako komplicirana?

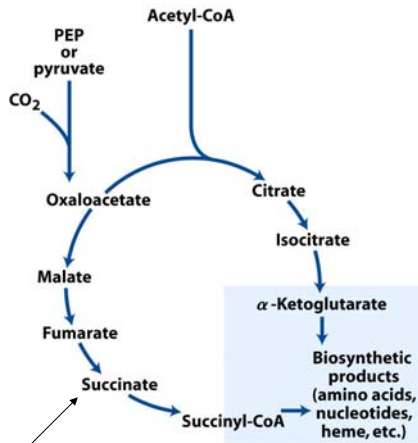


Figure 16-14
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Biosintetske preteče koje nastaju u nepotpunom citratnom ciklusu u anaerobnim bakterijama. Ovim anaerobima nedostaje α -ketoglutarat dehidrogenaza pa ne mogu proizvesti potpuni ciklus reakcija citratnog ciklusa. α -ketoglutarat i sukcinil-CoA služe kao preteče različitih biosintetskih putova. Prikazani put je fermentacija koja nastaje oksidacijom izocitrata. NADH nastao ovom oksidacijom regenerira se u NAD^+ redukcijom oksaloacetata u sukcinat.

Uloga citratnog ciklusa nije samo oksidacija citrata. Ovaj put je okretište metabolizma. Međuprodukti s 4 ili 5 ugljikovih atoma mnogih kataboličnih reakcija ulaze u ciklus i služe kao gorivo ciklusa.

Citratni ciklus kao i svi drugi metabolički putovi proizvod su evolucije. Citratni ciklus nije najkraći put kojim se acetat oksidira u CO_2 , ali to je put koji je pokazao najveću selektivnu prednost tijekom evolucije. Rani anaerobi vjerojatno su koristili neke reakcije citratnog ciklusa kao linearne biosintetske putove. I neki sadašnji anaerobi koriste nepotpuni citratni ciklus za sintezu preteča, a ne kao izvor energije.

Uloga ciklusa limunske kiseline.

Međuprodukti se koriste kao preteče u mnogim biosintetskim reakcijama. Crvenim strelicama su označene reakcije kojima se međuprodukti citratnog ciklusa mogu koristiti kao preteče drugih biosintetskih putova (kataplerotične reakcije).

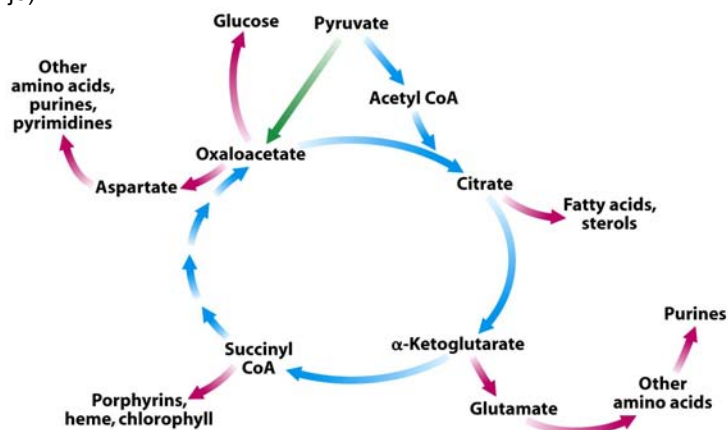
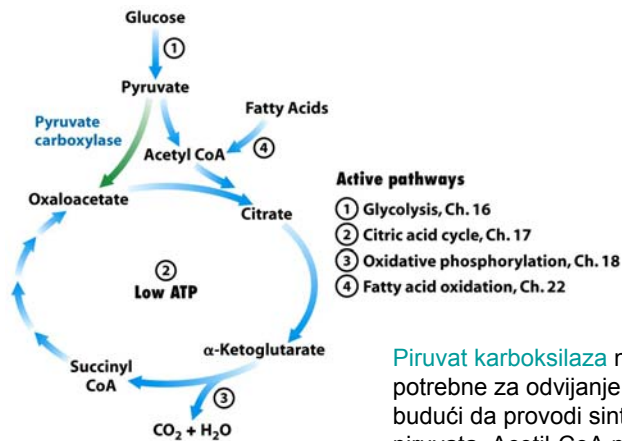


Figure 17-20
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Međuprodukti koji su “izgubljeni” zbog drugih (biosintetskih) potreba moraju se brzo nadomjestiti



Piruvat karboksilaza nadomješta supstrate potrebne za odvijanje citratnog ciklusa budući da provodi sintezu oksaloacetata iz piruvata. Acetil-CoA može se dobiti oksidacijom masnih kiselina ili aminokiselina.

Figure 17-21
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Anaplerotične (nadomjesne) reakcije

| Anaplerotične reakcije | |
|--|---|
| Reaction | Tissue(s)/organism(s) |
| $\text{Pyruvate} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{pyruvate carboxylase}} \text{oxaloacetate} + \text{ADP} + \text{P}_i$ | Liver, kidney |
| $\text{Phosphoenolpyruvate} + \text{CO}_2 + \text{GDP} \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxykinase}} \text{oxaloacetate} + \text{GTP}$ | Heart, skeletal muscle |
| $\text{Phosphoenolpyruvate} + \text{HCO}_3^- \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxylase}} \text{oxaloacetate} + \text{P}_i$ | Higher plants, yeast, bacteria |
| $\text{Pyruvate} + \text{HCO}_3^- + \text{NAD(P)H} \xrightleftharpoons{\text{malic enzyme}} \text{malate} + \text{NAD(P)}^+$ | Widely distributed in eukaryotes and bacteria |

Table 16-2
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Kada međuprodukti izađu iz citratnog ciklusa, kako bi se iskoristili za druge putove, oni se nadomještaju produktima anaplerotičnih reakcija. Produkti anaplerotičnih reakcija nastaju reakcijama karboksilacije, pa tako iz spojeva s tri ugljika nastaju spojevi s četiri ugljikova atoma. Ove reakcije kataliziraju piruvat karboksilaza, PEP karboksikinaza, PEP karboksilaza i malični enzim. Enzimi koji kataliziraju karboksilacije uobičajeno koriste biotin za aktivaciju i prijenos CO_2 do akceptora kao što su piruvat ili fosfoenolpiruvat (PEP).

Regulacija citratnog ciklusa

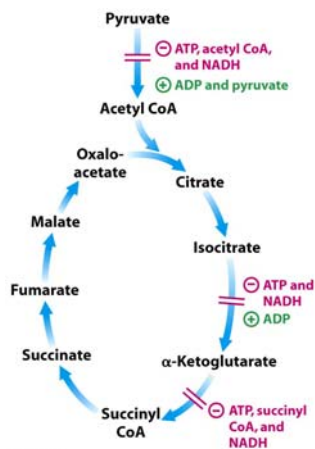


Figure 17-19
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Regulacija protoka metabolita od PDH kompleksa i kroz citratni ciklus. PDH kompleks je alosterički inhibiran kada su $[ATP]/[ADP]$, $[NADH]/[NAD^+]$ i $[acetyl-CoA]/[CoA]$ omjeri visoki što ukazuje da stanica ima zadovoljavajući stupanj metabolizma. Kada se smanje ovi omjeri dolazi do alosteričke aktivacije oksidacije piruvata, pomoću ADP. Brzina protoka kroz ciklus može se ograničiti dostupnošću supstrata ciklusa, oksaloacetatom, acetyl-CoA ili NAD^+ , pa se usporavaju oksidacijske reakcije. U samom ciklusu alosterički su regulirani izocitrat dehidrogenaza i kompleks α -ketoglutarat dehidrogenaze.

Povratna inhibicija pomoću sukcinil-CoA, citratom i ATP također usporava ciklus jer se inhibiraju početne reakcije ciklusa.

Glioksisomi

U biljkama enzimi gliksilatnog ciklusa nalaze se u glioksisomima, koji su u stvari specijalizirani peroksisomi. Prikazana je elektronska mikrografija klijajuće sjemenke krastavca. Enzimi koji su zajednički citratnom ciklusu i gliksilatnom ciklusu imaju dva izoenzima, jedan specijaliziran za mitohondrij, a drugi za glioksisom. Glioksisomi nisu prisutni u tkivima biljaka cijelo vrijeme. Oni nastaju iz lipidima bogatih sjemenki tijekom klijanja, ali prije nego što biljka može sintetizirati

glukozu putom fotosinteze. Osim enzima za gliksilatni ciklus, glioksisomi sadrže sve enzime za razgradnju masnih kiselina koje se čuvaju u ulju sjemenki. Acetyl-CoA koji nastaje razgradnjom lipida pretvara se u sukcinat putom gliksilatnog ciklusa, a sukcinat se transportira u mitohondrij gdje se pomoću mitohondrijskih enzima pretvara u malat. Citosolni enzim malat dehidrogenaza oksidira malat u oksaloacetat koji je preteča glukoneogeneze. Ovim načinom, klijajuće biljke mogu pretvoriti ugljik koje čuvaju kao lipid, u glukozu.

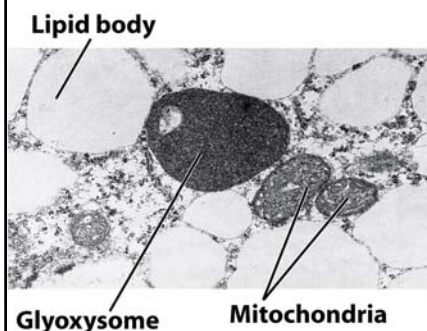
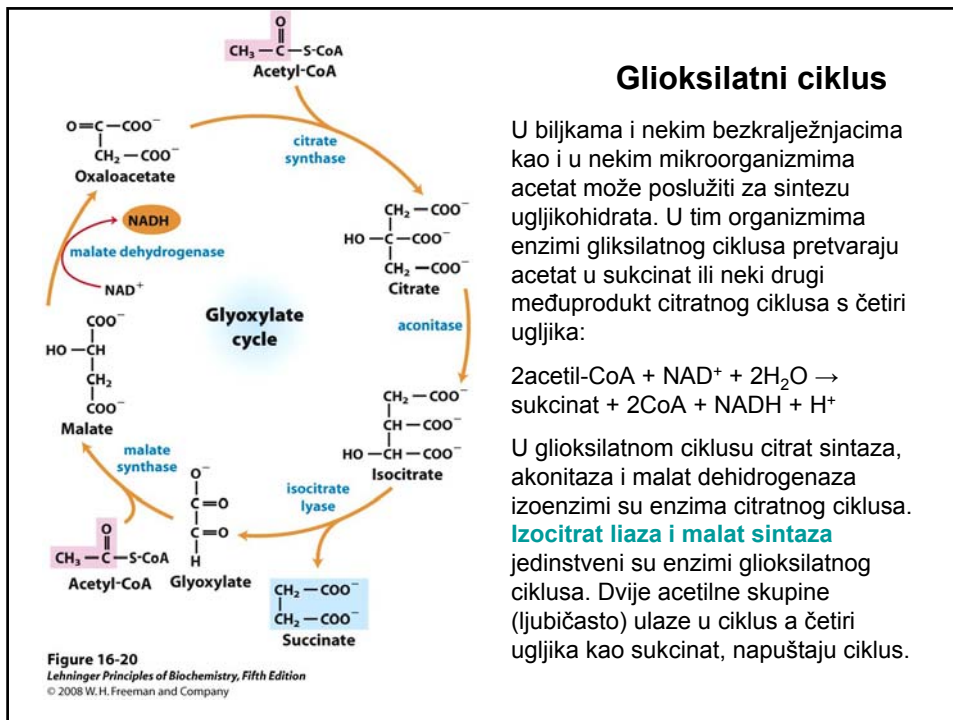
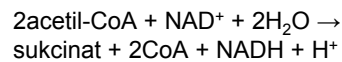


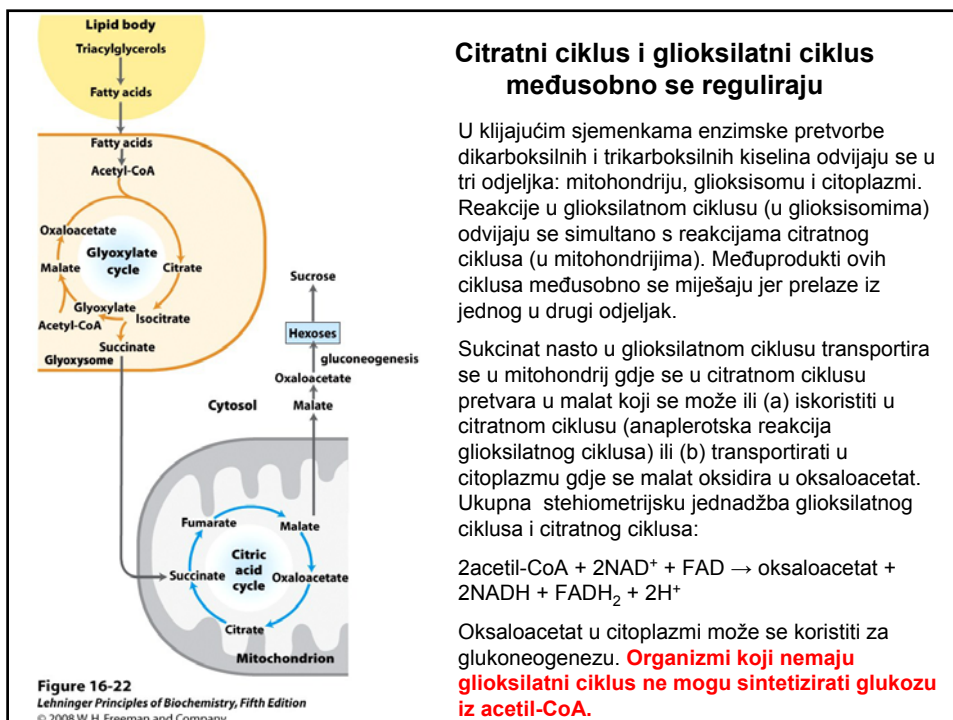
Figure 16-21
Laboratory Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company



U biljkama i nekim bezkralježnjacima kao i u nekim mikroorganizmima acetat može poslužiti za sintezu ugljikohidrata. U tim organizmima enzimi gliksilatnog ciklusa pretvaraju acetat u sukcinat ili neki drugi međuprodukt citratnog ciklusa s četiri ugljika:

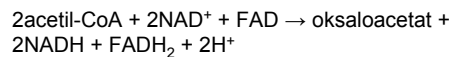


U gliksilatnom ciklusu citrat sintaza, akonitaza i malat dehidrogenaza izoenzimi su enzima citratnog ciklusa. **Izocitrat liaza i malat sintaza** jedinstveni su enzimi gliksilatnog ciklusa. Dvije acetilne skupine (ljubičasto) ulaze u ciklus a četiri ugljika kao sukcinat, napuštaju ciklus.



U klijajućim sjemenkama enzimske pretvorbe dikarboksilnih i trikarboksilnih kiselina odvijaju se u tri odjeljka: mitohondriju, glioksisomu i citoplazmi. Reakcije u gliksilatnom ciklusu (u glioksisomima) odvijaju se simultano s reakcijama citratnog ciklusa (u mitohondrijima). Međuprodukti ovih ciklusa međusobno se miješaju jer prelaze iz jednog u drugi odjeljak.

Sukcinat nasto u gliksilatnom ciklusu transportira se u mitohondrij gdje se u citratnom ciklusu pretvara u malat koji se može ili (a) iskoristiti u citratnom ciklusu (anaplerotska reakcija gliksilatnog ciklusa) ili (b) transportirati u citoplazmu gdje se malat oksidira u oksaloacetat. Ukupna stehiometrijsku jednadžba gliksilatnog ciklusa i citratnog ciklusa:



Oksaloacetat u citoplazmi može se koristiti za glukoneogenezu. **Organizmi koji nemaju gliksilatni ciklus ne mogu sintetizirati glukozu iz acetil-CoA.**

Koordinirana regulacija glioksilatnog i citratnog ciklusa

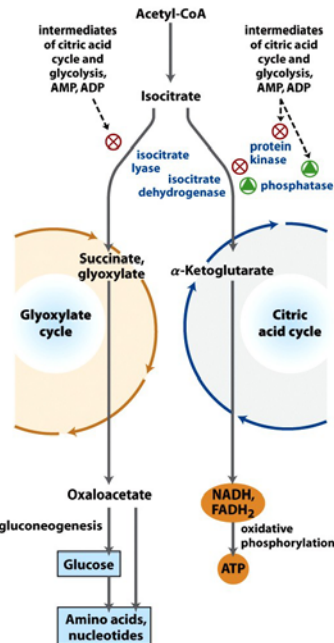


Figure 16-23
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Regulacija aktivnosti izocitrat dehidrogenaze određuje koncentraciju izocitrata u glioksilatnom odnosno citratnom ciklusu. Kada se izocitrat dehidrogenaza inhibira fosforilacijom (specifičnom protein kinazom) izocitrat se usmjerava u biosintetske reakcije putem glioksilatnog ciklusa. Kada se enzim defosforilira (specifičnom fosfatazom), izocitrat ulazi u mitohondrij te dolazi do sinteze citrata i ATP. Fosfoprotein fosfatazu, koja aktivira izocitrat dehidrogenazu, stimuliraju međuprodukti citratnog ciklusa i glikolize kao i indikatori da u stanici nedostaje stanične energije. Ti isti metaboliti inhibiraju protein kinazu.