

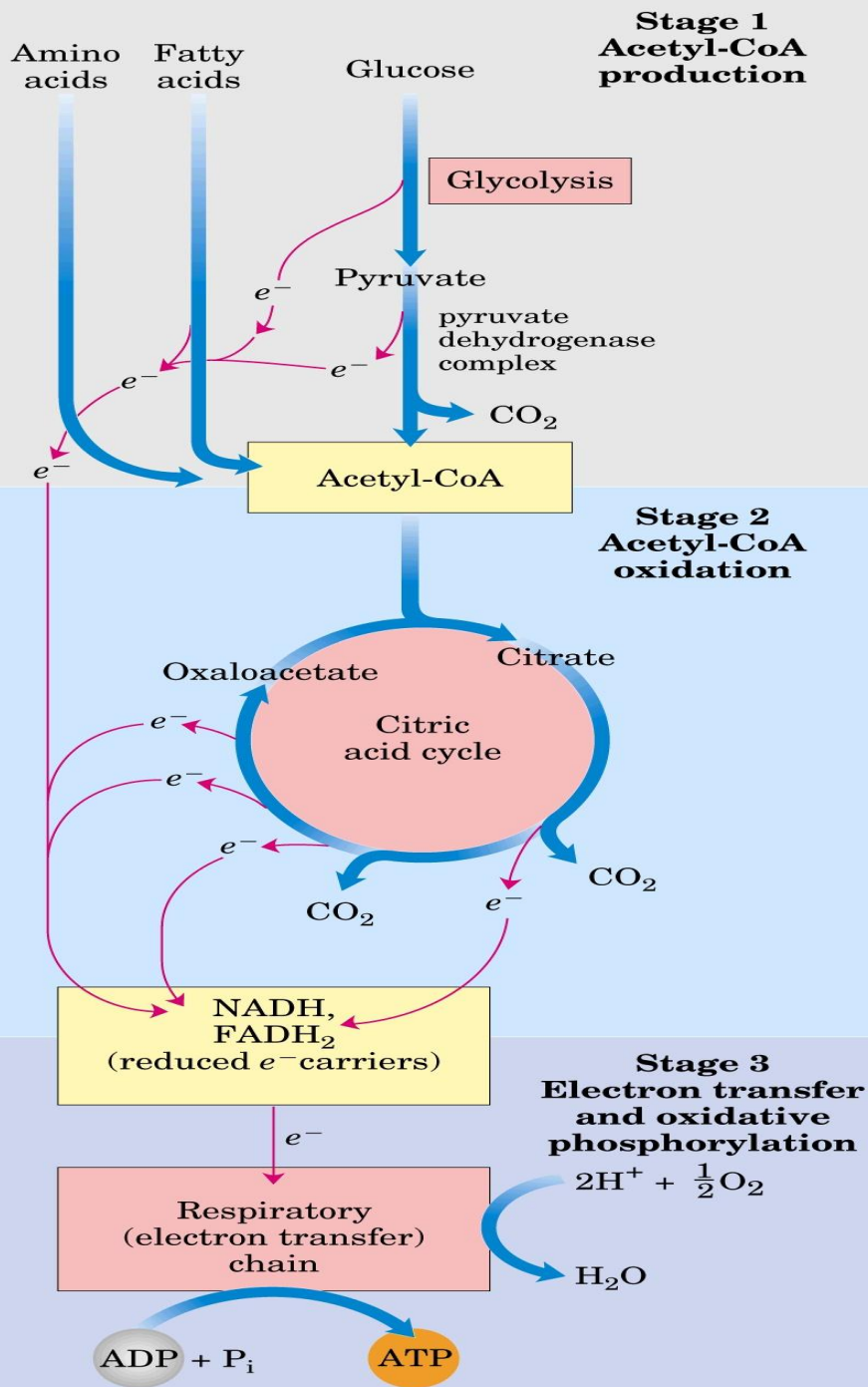
Siklus TCA/Asam Sitrat/Krebs

TIK :

Mahasiswa mampu menganalisis siklus TCA untuk pembangkitan energi

Pokok Bahasan

- ❑ Prokursor siklus TCA
 - Asal Karbohidrat
 - Asal asam lemak
 - Asal protein
 - ❑ Jalur dan tahap-tahap siklus TCA
 - ❑ Neraca energi siklus TCA
 - ❑ Siklus TCA sebagai pemasok senyawa metabolit
-



Acetyl-CoA sebagai gerbang TCA

Berasal dari glukosa, asam lemak dan asam amino

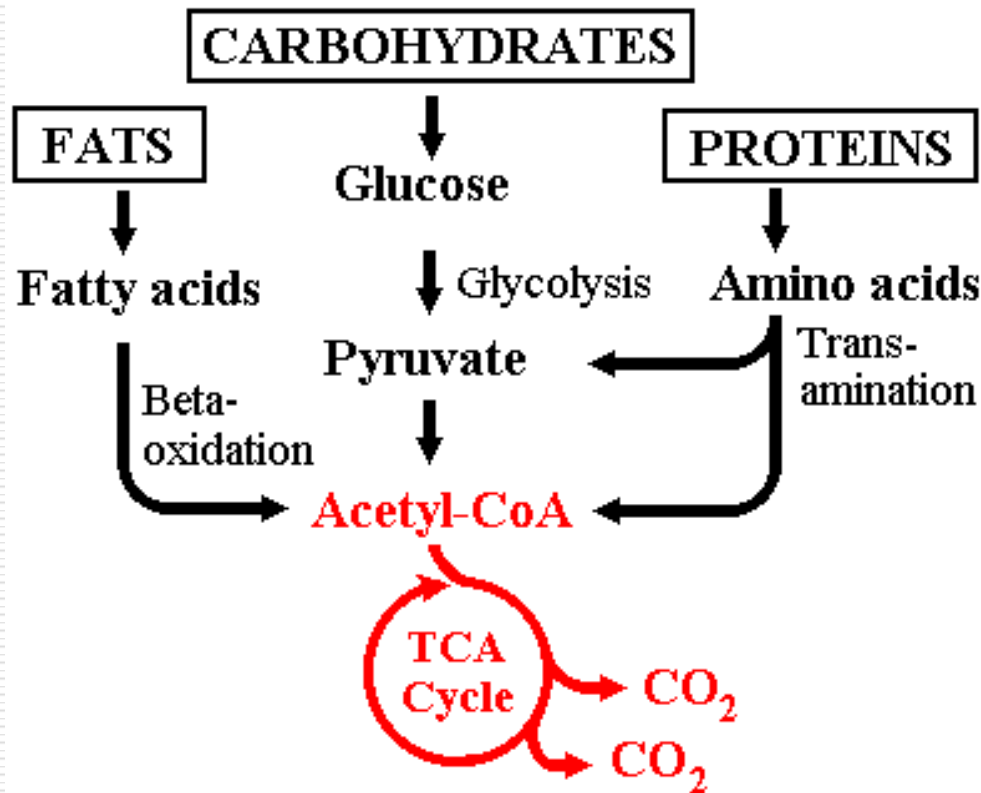
Siklus TCA sebagai mekanisme oksidasi Acetyl-CoA

Membuang CO_2 dan menangkap energi

Pembangkitan ATP dari NADH

Fosforilasi oksidatif

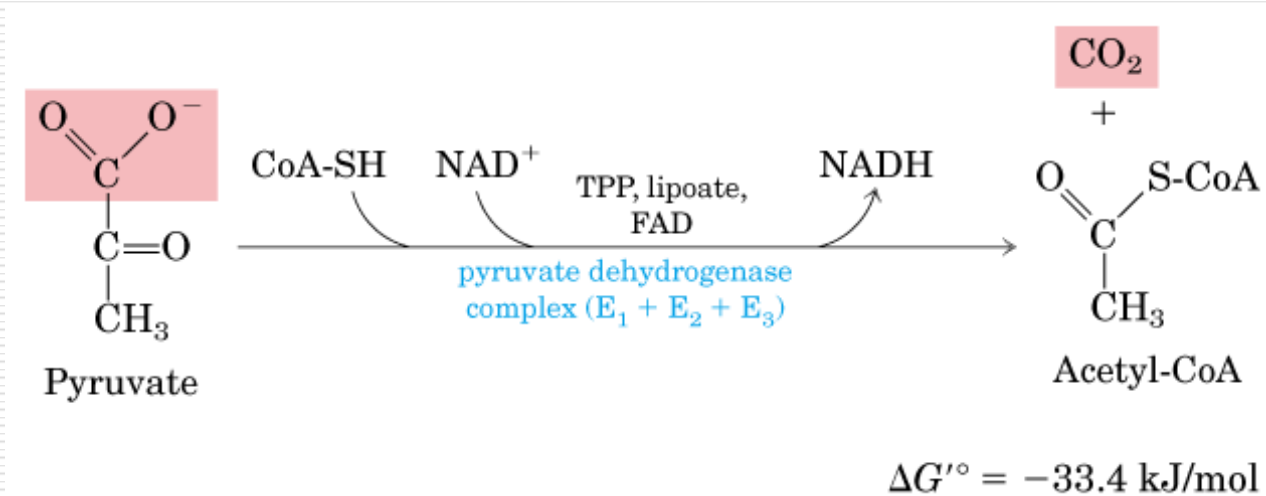
Asal usul prekursor siklus TCA



- ❑ Metabolit dihasilkan oleh proses katabolisme terhadap makromolekul
- ❑ Gugus asetil dioksidasi menjadi CO₂

Dari Glukosa

- ❑ Glikolisis menghasilkan Pyruvate
- ❑ Pyruvate diubah menjadi Acetyl-CoA



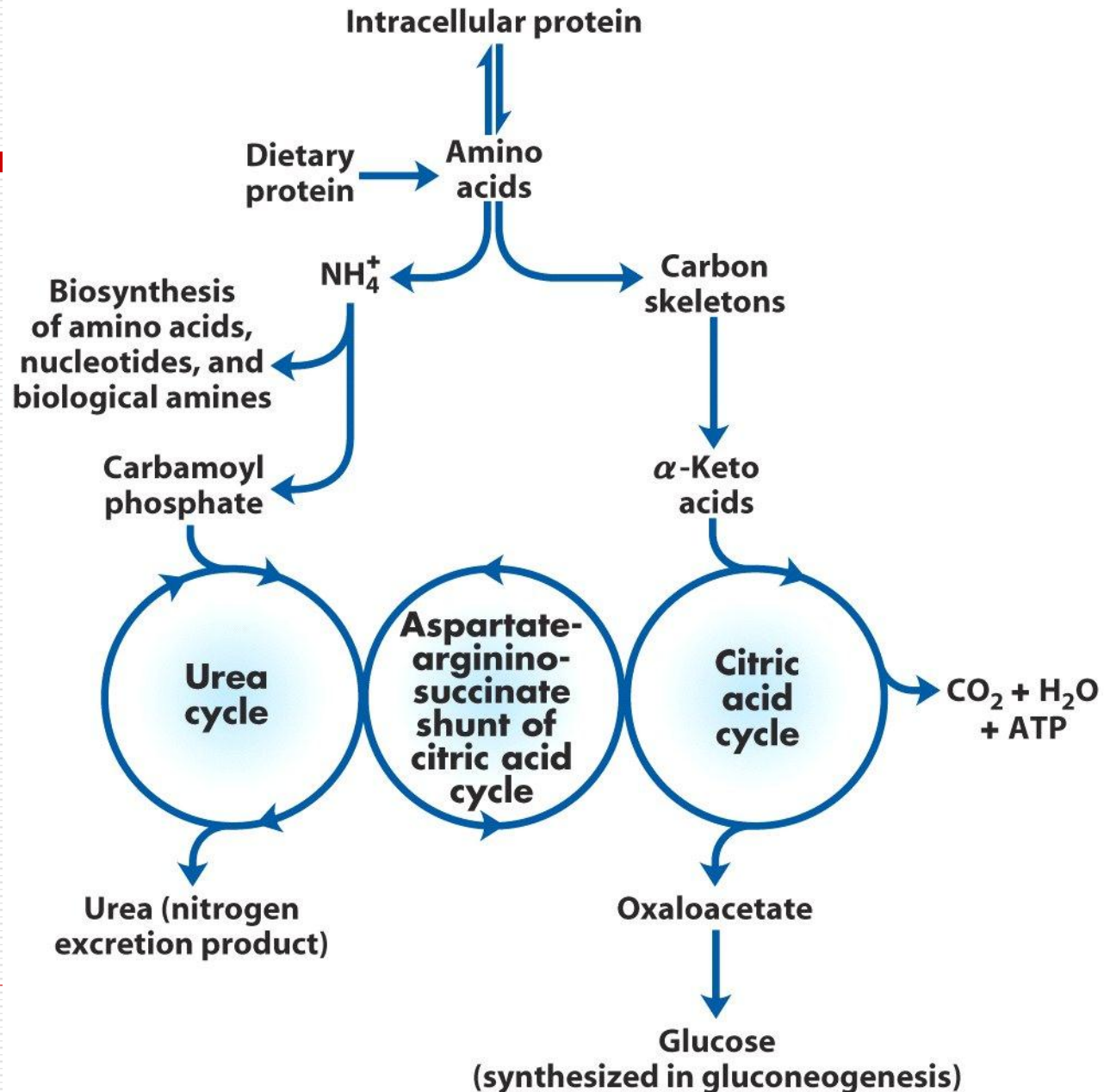
- ❑ Enzim : pyruvate dehydrogenase
- ❑ Lihat Kembali PDC

Yang berasal dari Protein

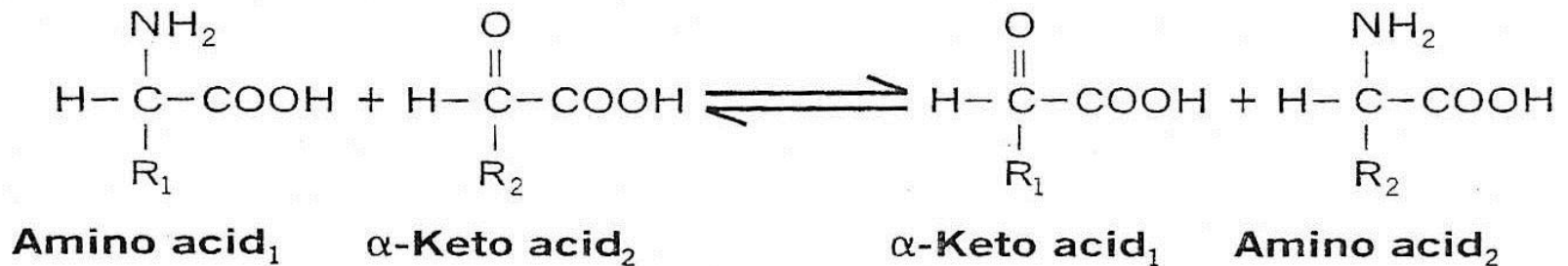
- Protein diuraikan menjadi asam amino
 - Ditransportasikan menuju ke hati
- Sel hati akan mengubah asam amino menjadi suatu komponen yang dapat memasuki siklus Krebs
 - Reaksi deaminasi akan menghilangkan gugus amino (NH_2)
 - Mengubahnya menjadi ammonia (NH_3) & kemudian menjadi urea
 - urea dikeluarkan melalui urin
- Yang digunakan oleh Siklus TCA adalah rangka karbonnya
 - Penghilangan gugus amina

Dari Protein

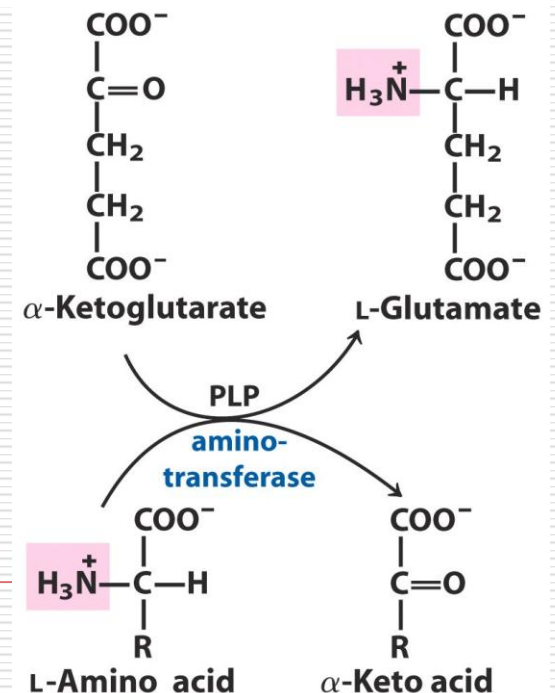
18.1: mammalian amino acid metabolism (liver), similar to other organisms;



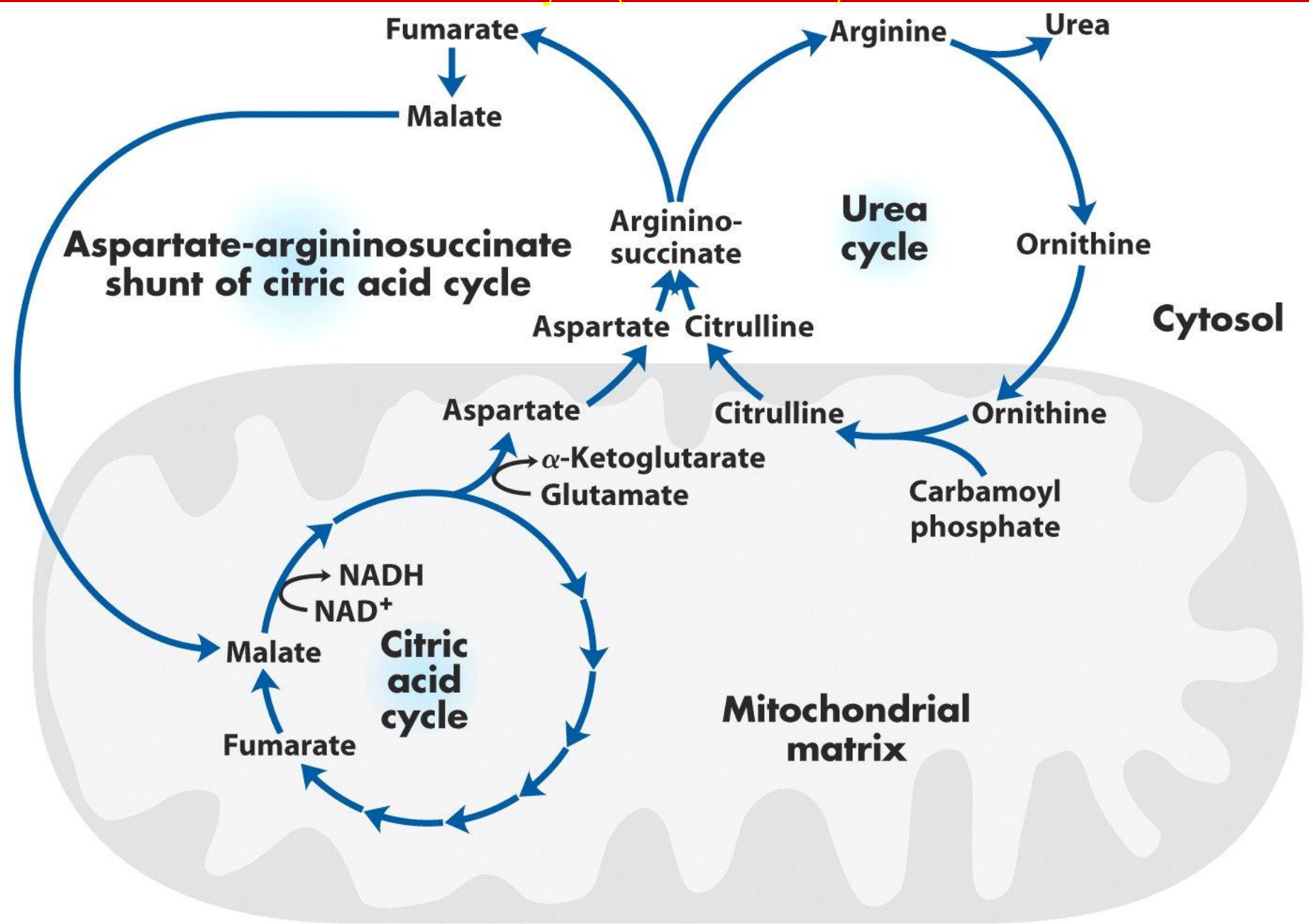
Transaminasi

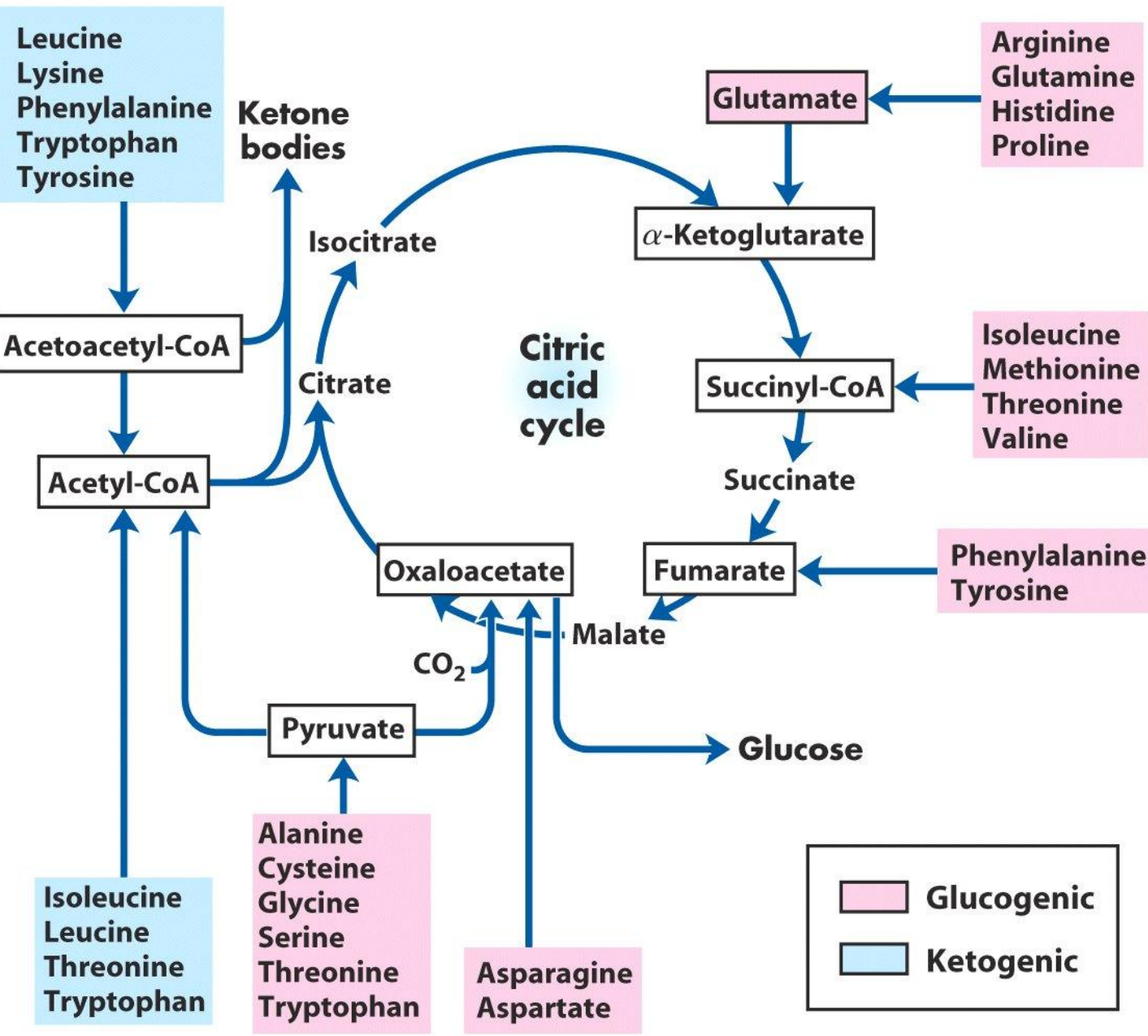


- Tahap awal degradasi asam amino
- Transfer gugus asam amino menjadi beberapa jenis akseptor asam keto
 - Pyruvate <-> alanine
 - Oxaloacetate <-> aspartate
 - Alpha-keto-glutarate <-> glutamate
- Hubungan gugus amino dengan glutamat
 - Glutamat merupakan titik pusat dalam metabolisme asam amino



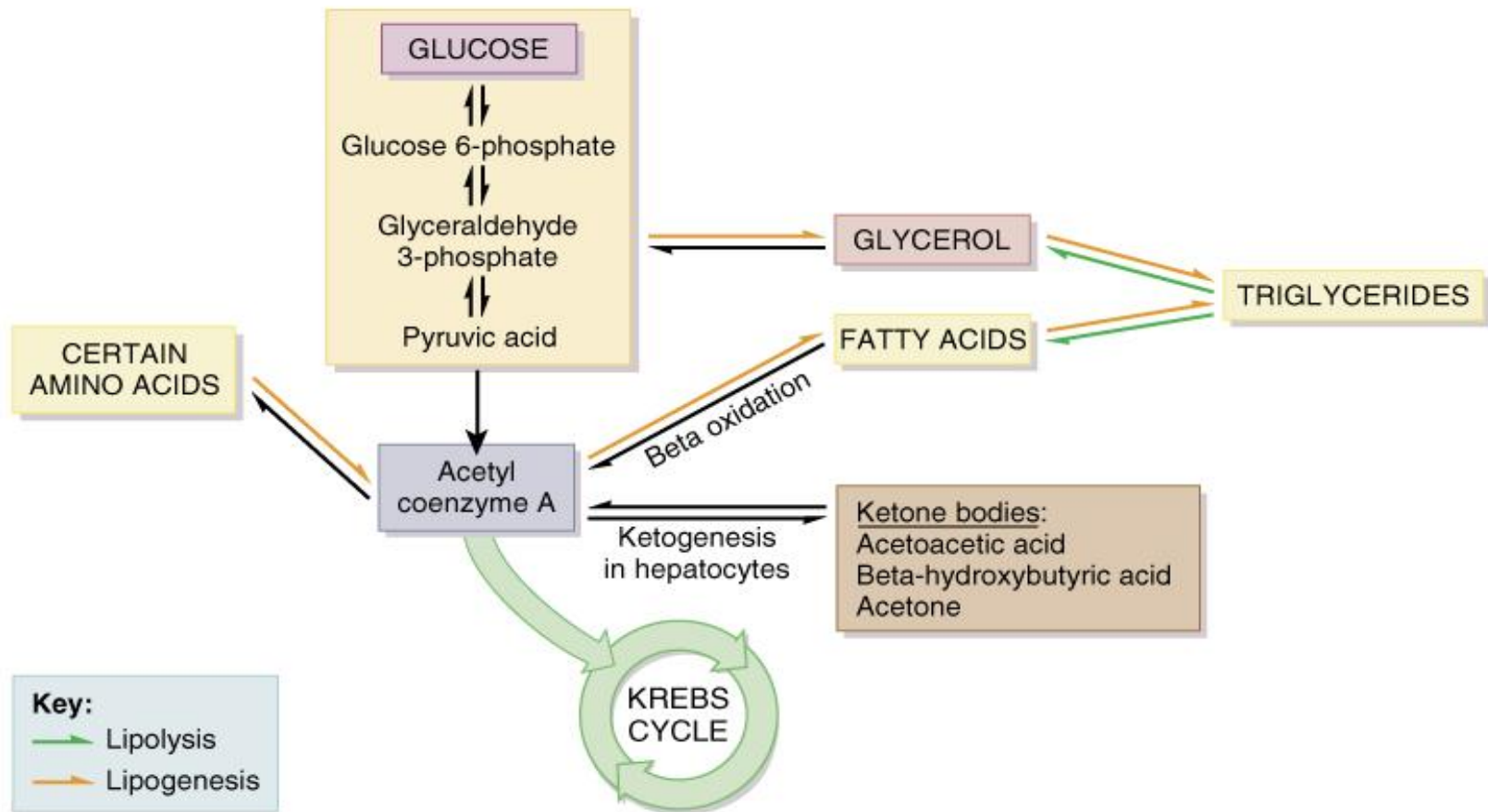
Linkage of citric and urea cycles/Fumarate (cytosol) → citric acid cycle (Mitochondria)



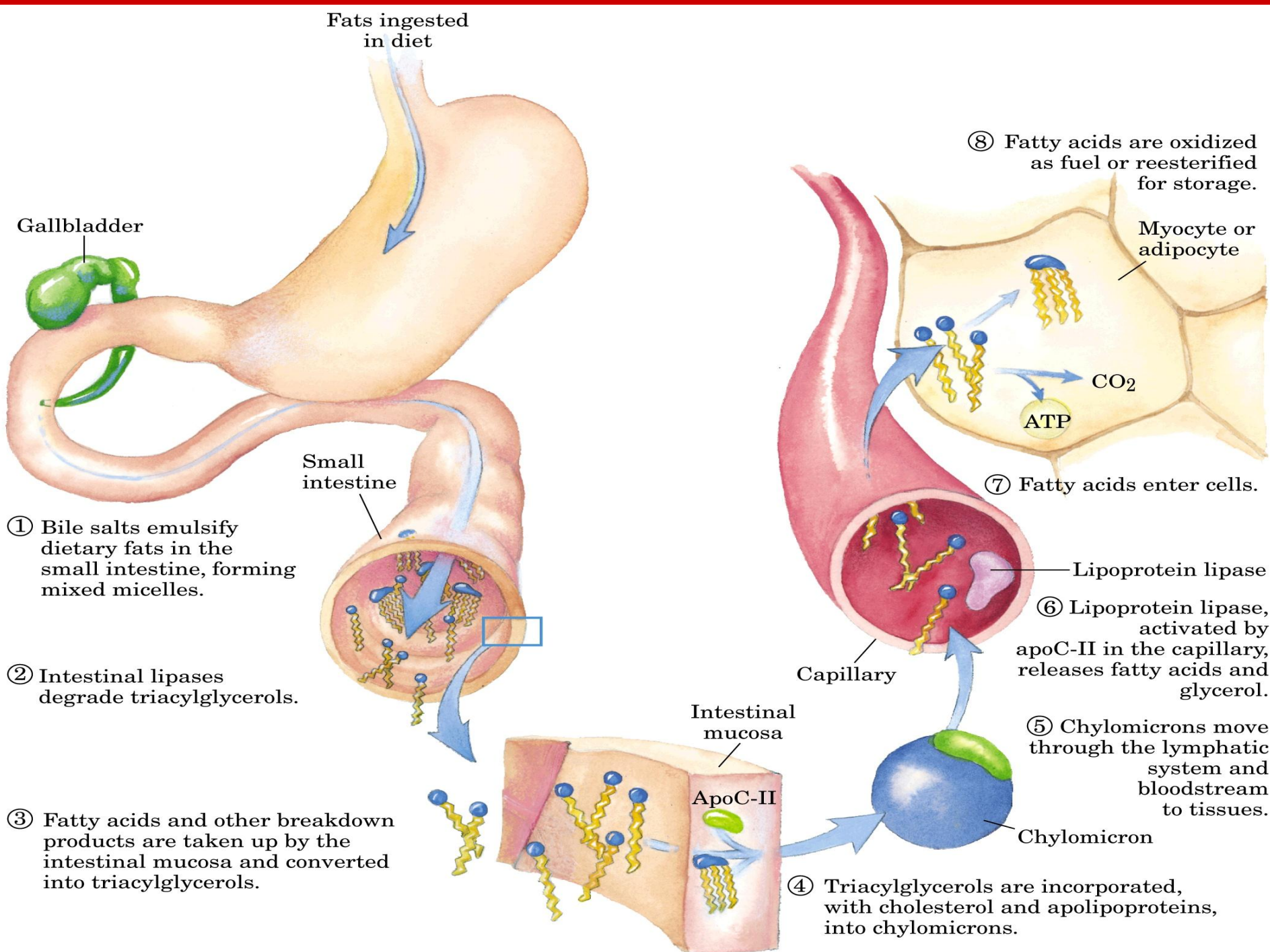


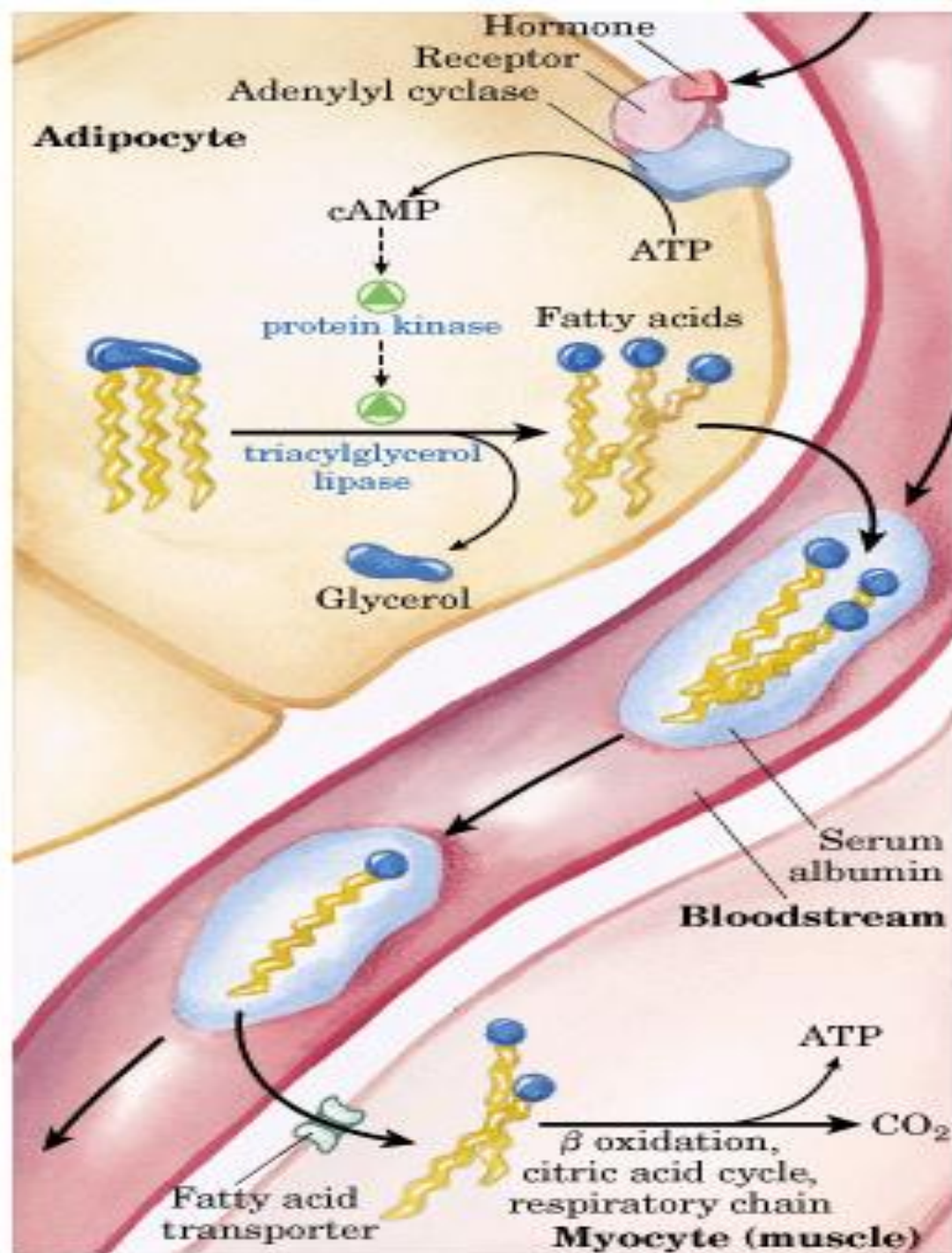
10-15% of energy (humans)
20 catabolic pathways give 6 products
Ketosis, pathological state assoc. w/ chronic starvation

Yang berasal dari trigliserida



High level ATP, glycerol converted into glucose; Low level ATP, glycerol converted into pyruvic acid to ATP production

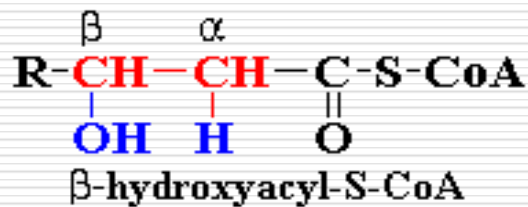
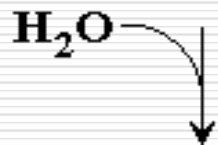
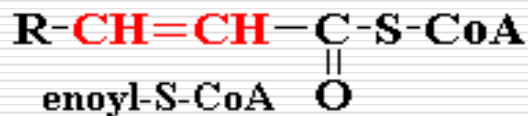
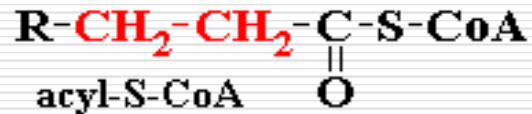




Oksidasi β – Asam Lemak

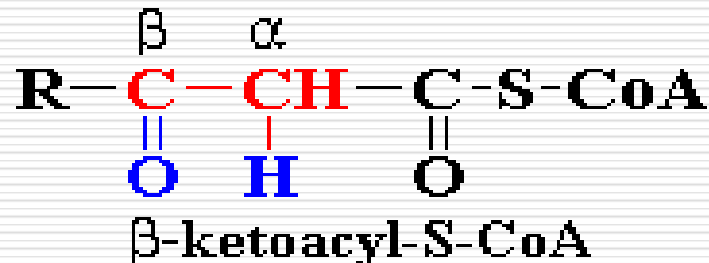
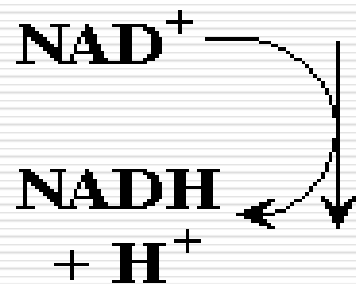
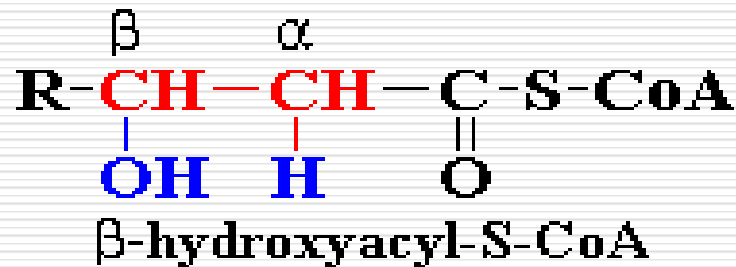
- ❑ **Asam lemak diaktivasi dengan membentuk thioester bersama Coenzyme A**
 - ❑ $R\text{-COOH} + \text{HS-CoA} + \text{ATP} \rightarrow R\text{-CO-S-CoA} + 5'\text{-AMP} + \text{H}_2\text{O}$
 - ❑ *Enzim : fatty acyl-CoA Synthetas*
 - ❑ Reaksi ini membutuhkan **2 ATP**, ATP kedua diperlukan untuk memindahkan fosfat ke 5'-AMP untuk membuat ADP
-

Oksidasi β – Asam Lemak



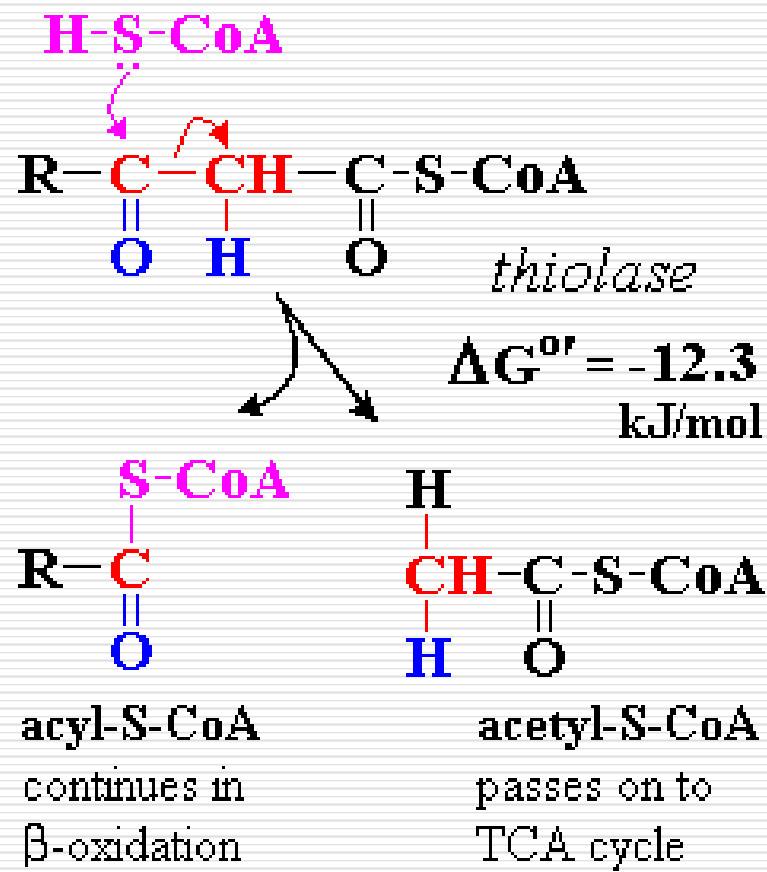
- ❑ Gugus CH₂ groups yang berdekatan dengan gugus karboksil teraktivasi dapat teroksidasi menggunakan FAD sebagai reseptor.
- ❑ Enzim : acyl CoA dehydrogenase
- ❑ Reaksi ini akan menghasilkan ikatan ganda, sehingga H₂O dapat masuk ke dalam ikatan ganda tersebut.
- ❑ Enzim : enoyl CoA hydratase ([lyase](#) class enzyme running in reverse)
- ❑ Hasilnya adalah gugus hidroksil pada atom C kedua akan menjauh dari gugus karboksil atau beta karbon. Oleh sebab itu, disebut beta oksidasi.
- ❑ Gugus alkohol kedua dapat dioksidasi dengan NAD⁺ sebagai akseptor, untuk menghasilkan gugus C=O

Oksidasi β - Asam Lemak



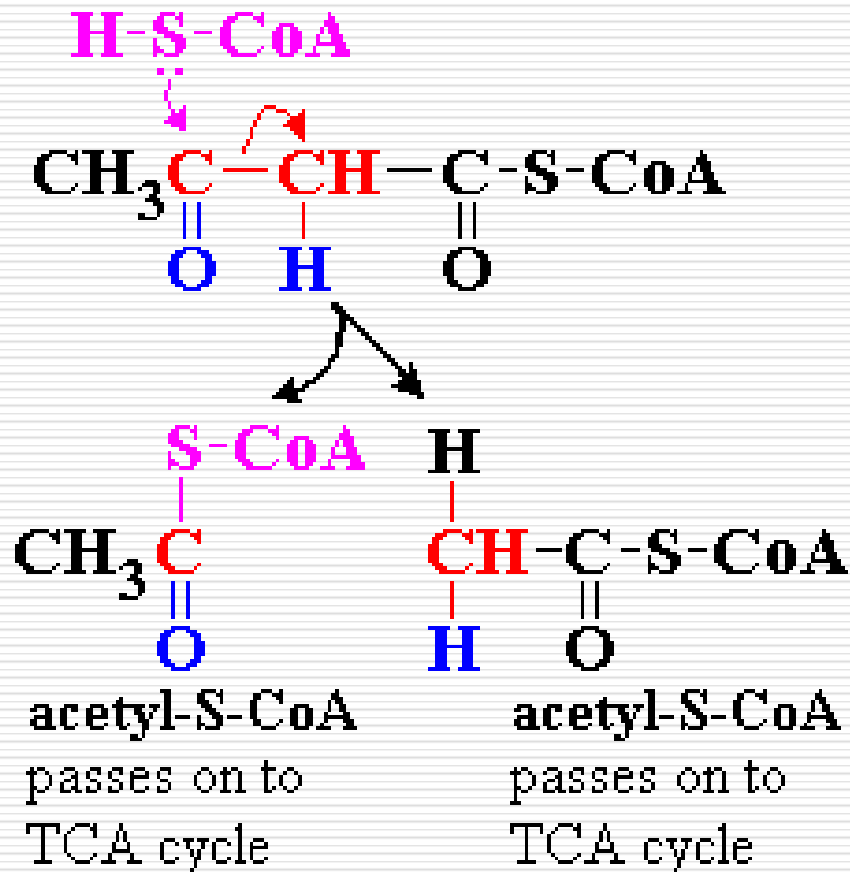
- ☐ Gugus alkohol kedua dapat dioksidasi oleh NAD^+ sebagai akseptor, untuk menghasilkan gugus $\text{C}=\text{O}$.
- ☐ Enzim : *hydroxyacyl CoA dehydrogenase*
- ☐ Hasil akhirnya adalah beta **ketoacyl CoA**.

Oksidasi β – Asam Lemak



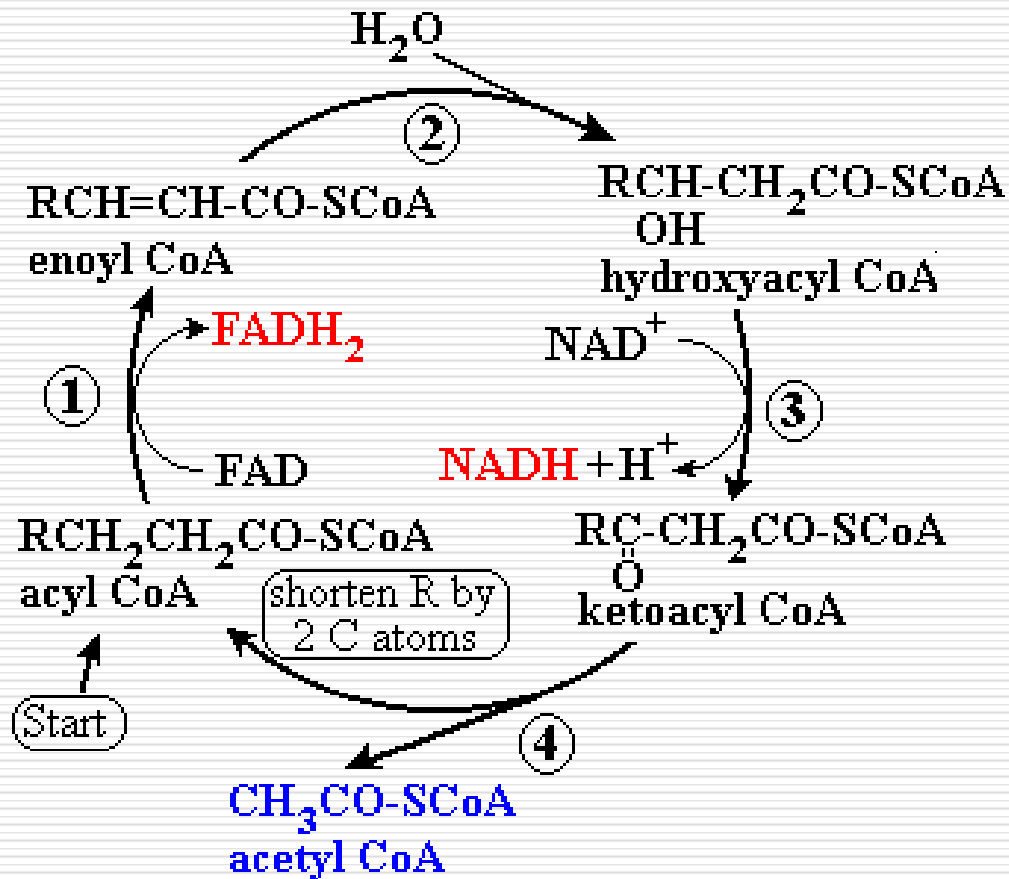
- The last step of the cycle brings in another HSCoA molecule.
- The enzyme **thiolase** causes the S- atom to attack the $-\text{C}=\text{O}$, breaking the bond to the $-\text{CH}_2$, and splitting off **acetyl-S-CoA** (the extra H^+ is acquired from the enzyme).
- **This acetyl-S-CoA proceeds to the TCA cycle.**
- The RCO group now forms a **new acyl CoA**.
- Since R is a hydrocarbon chain, this acyl CoA re-starts a new beta oxidation cycle, with the total chain length of R reduced by two CH_2 groups.

Oksidasi β – Asam Lemak



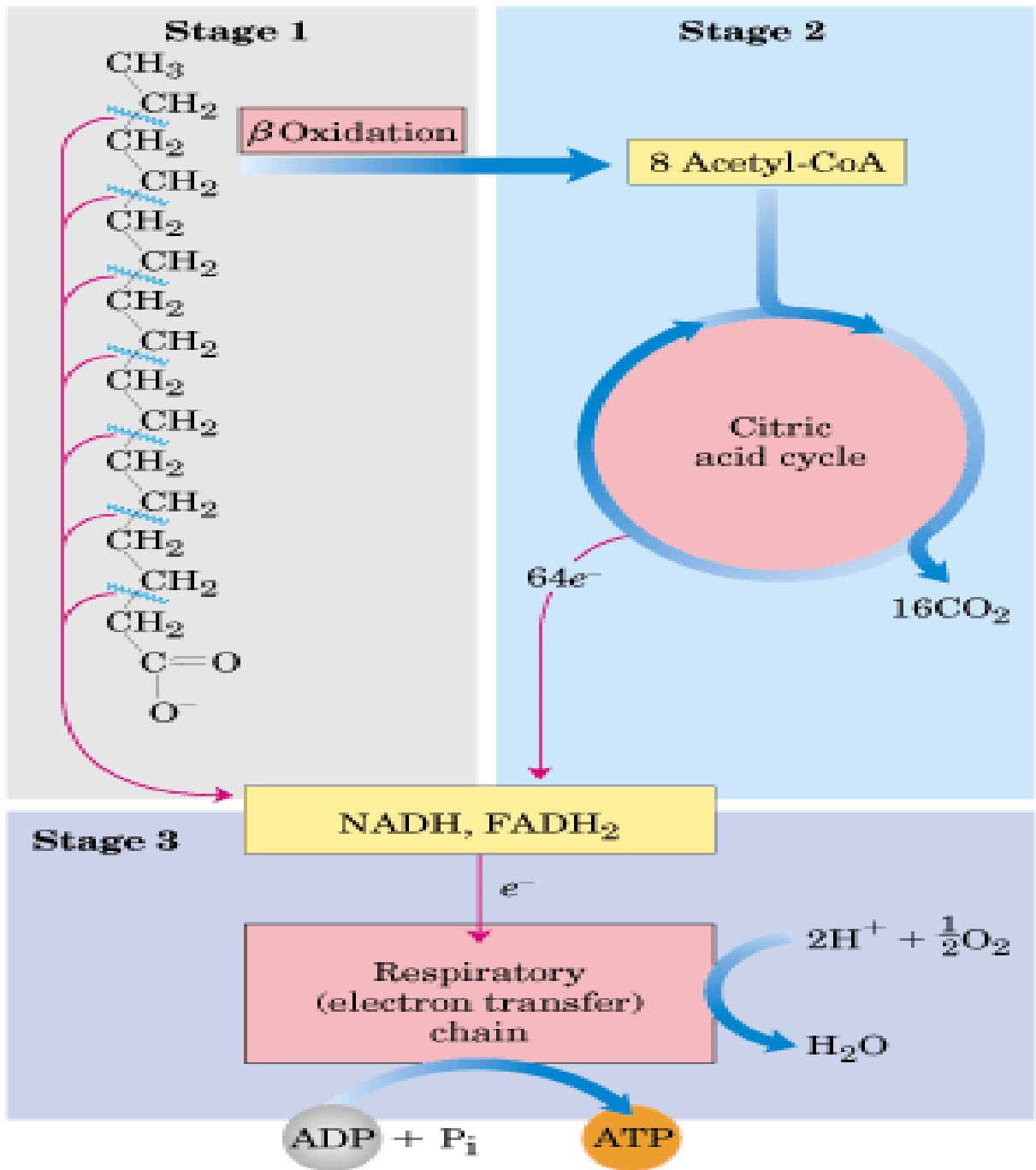
- Setiap tahap siklus beta oksidasi akan memperpendek rantai hidrokarbon pada atom C kedua, hingga senyawa R menjadi suatu senyawa dengan gugus single **CH₃**.
- Pada reaksi Thiolase (siklus akhir), produk yang dihasilkan adalah **acetyl-S-CoA**.
- Pemecahan sempurna palmitoyl-CoA, **C₁₅H₃₁CO-S-CoA**, membutuhkan **7 siklus**, menghasilkan **8 molekul acetyl CoA**.
- Pemecahan sempurna stearoyl-CoA, **C₁₇H₃₅CO-S-CoA**, membutuhkan **8 siklus**, dan menghasilkan **9 molekul acetyl CoA**.

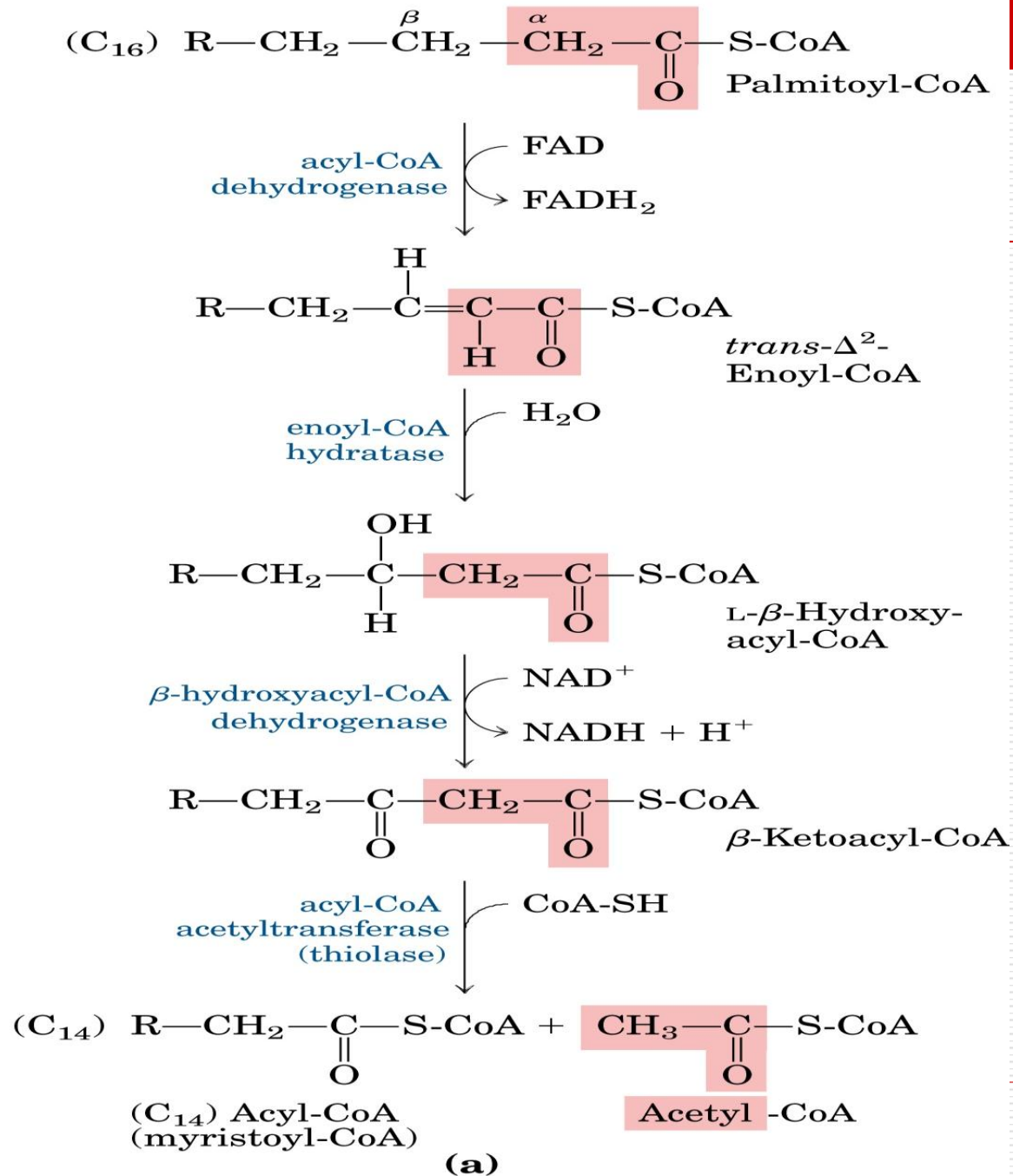
Oksidasi β – Asam Lemak

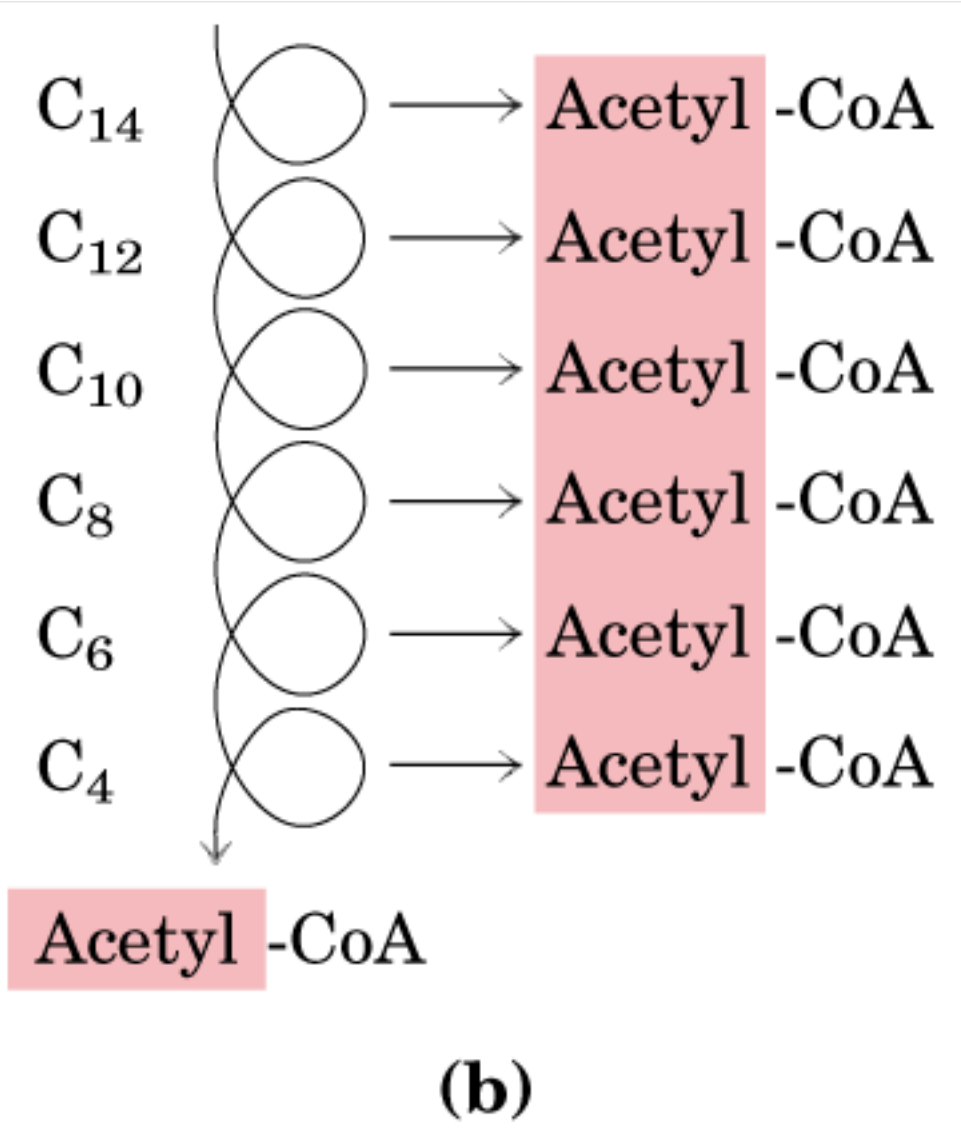


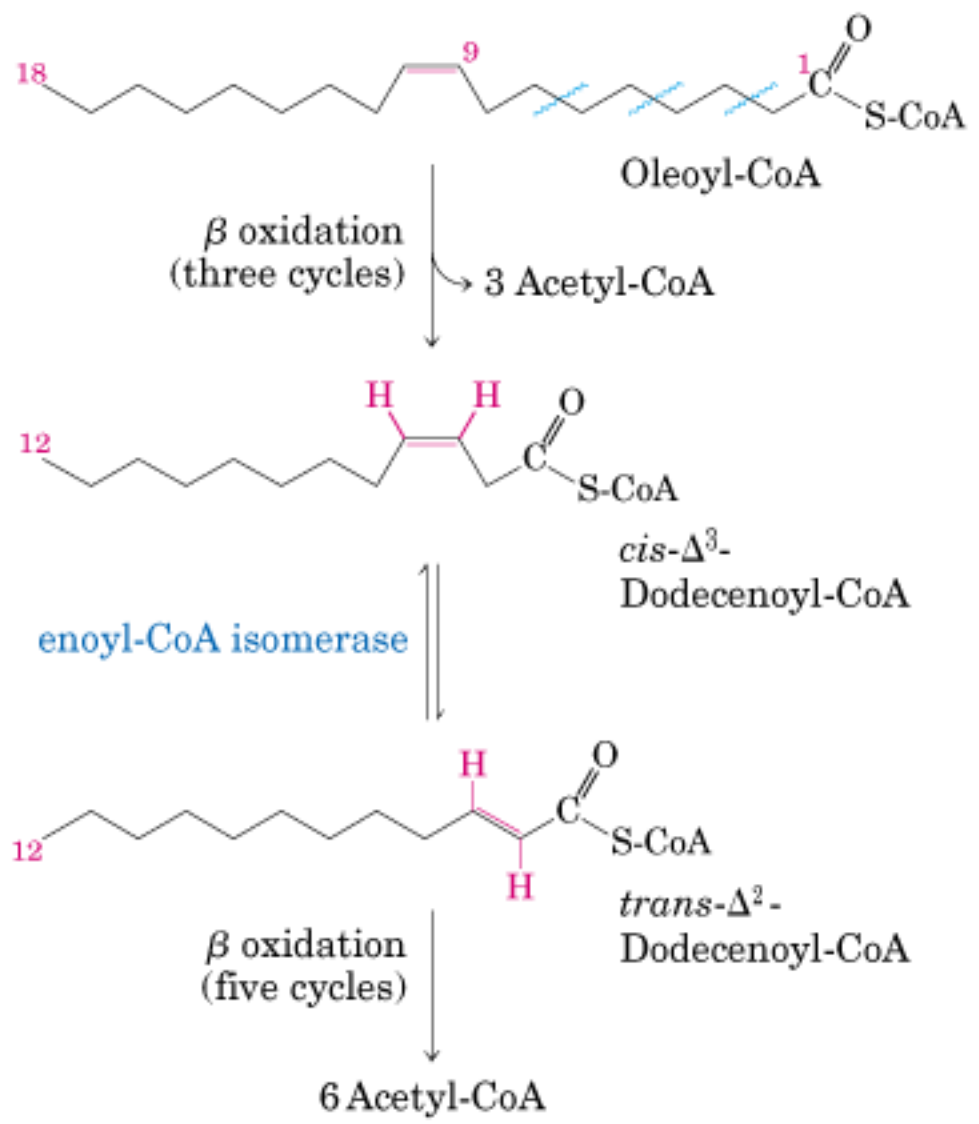
Enzymes

- 1. Acyl CoA dehydrogenase
- 2. Enoyl CoA hydratase
- 3. Hydroxyacyl CoA dehydrogenase
- 4. Thiolase

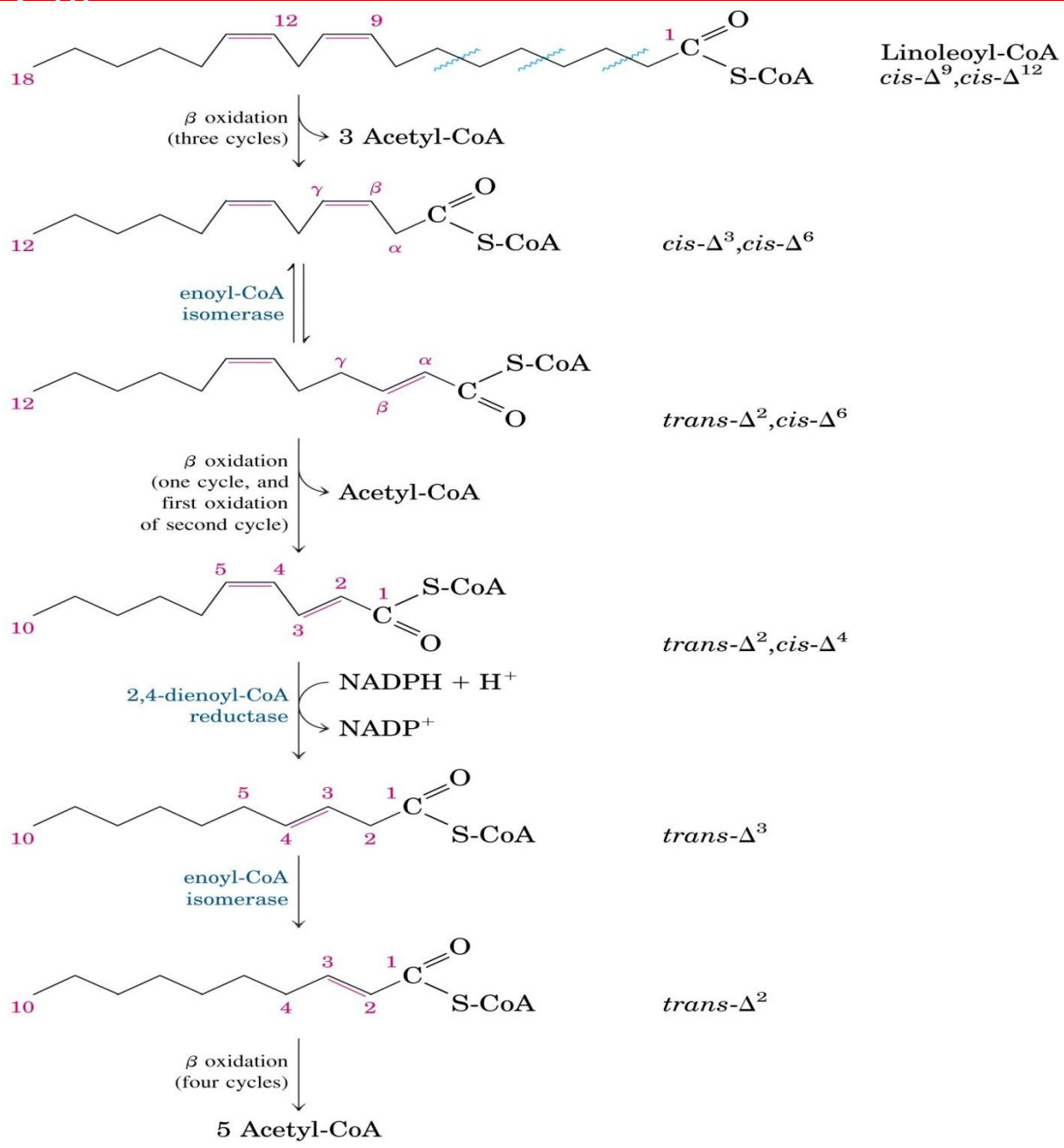




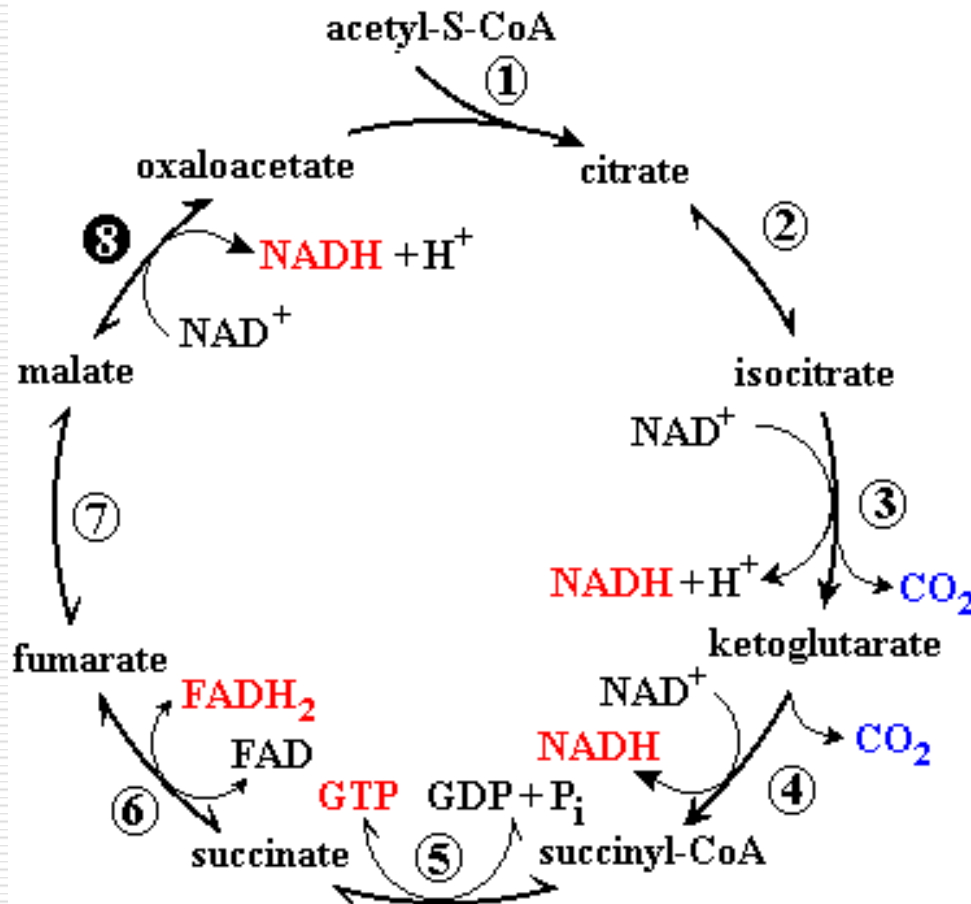




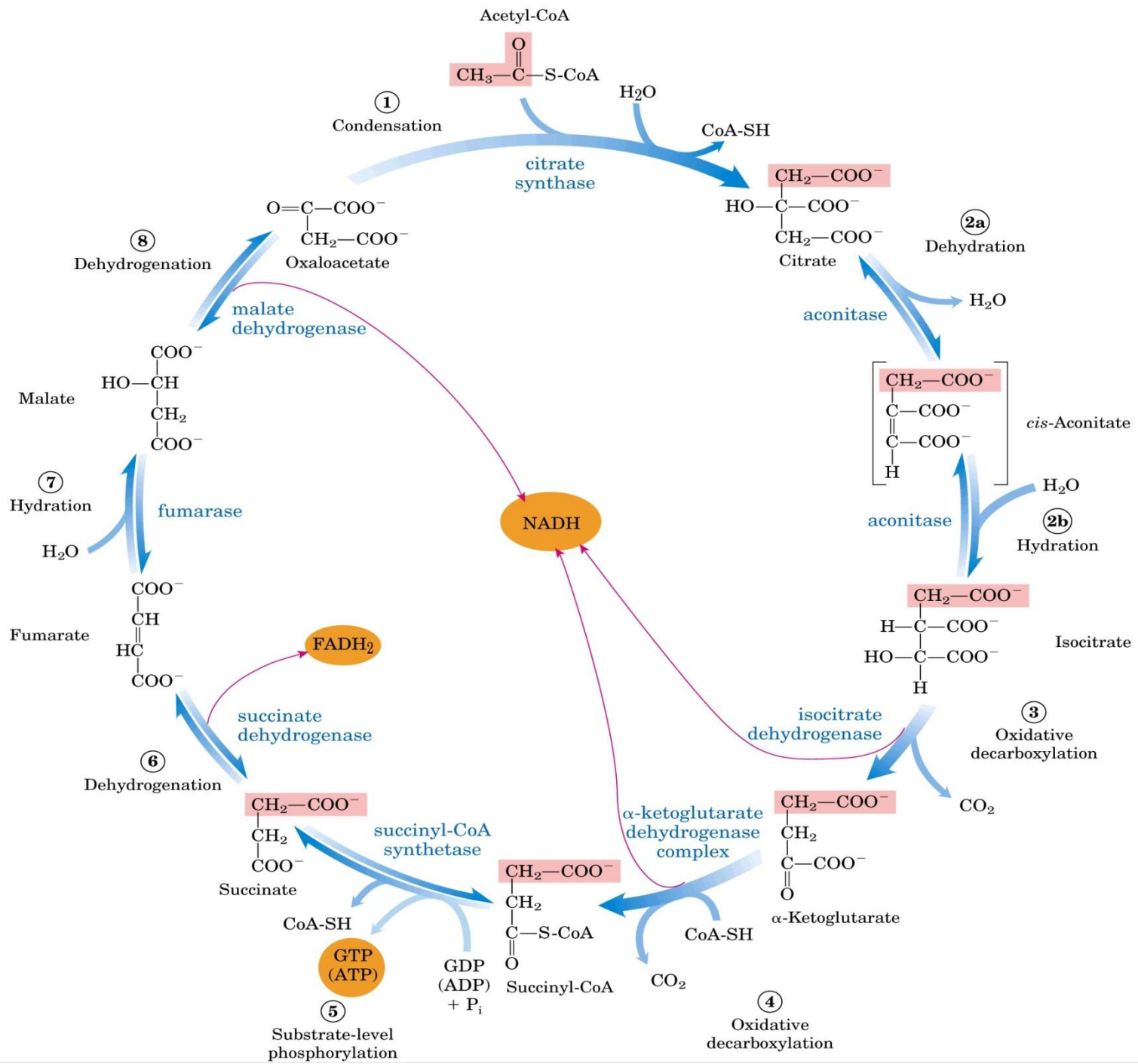
Siklus TCA; ITP 240



Siklus TCA; Total

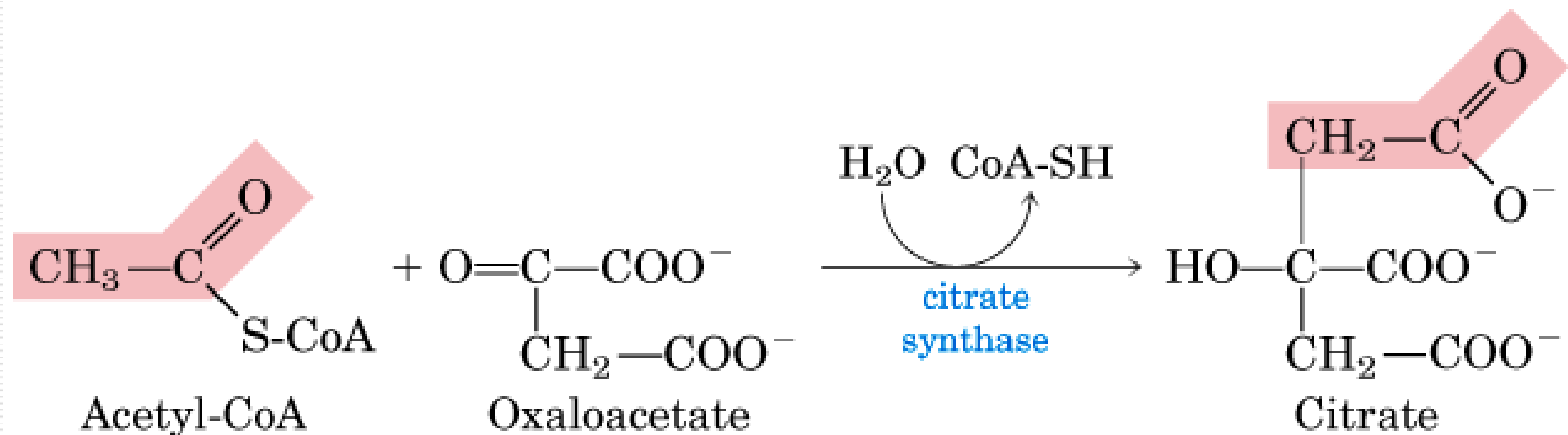


- Dipahami satu demi satu, termasuk enzim yang berperan
- Penting : Daur ulang NADH dalam rantai transport elektron



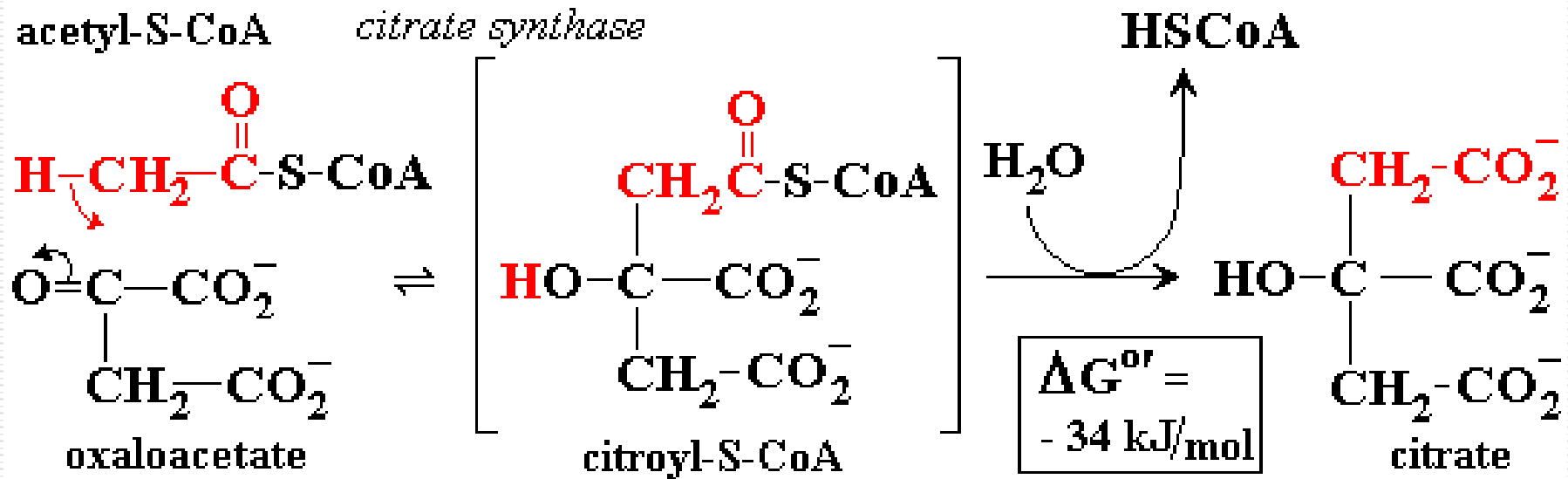
Acetyl CoA masuk ke siklus dengan membentuk sitrat

□ *Enzim : citrate synthase*



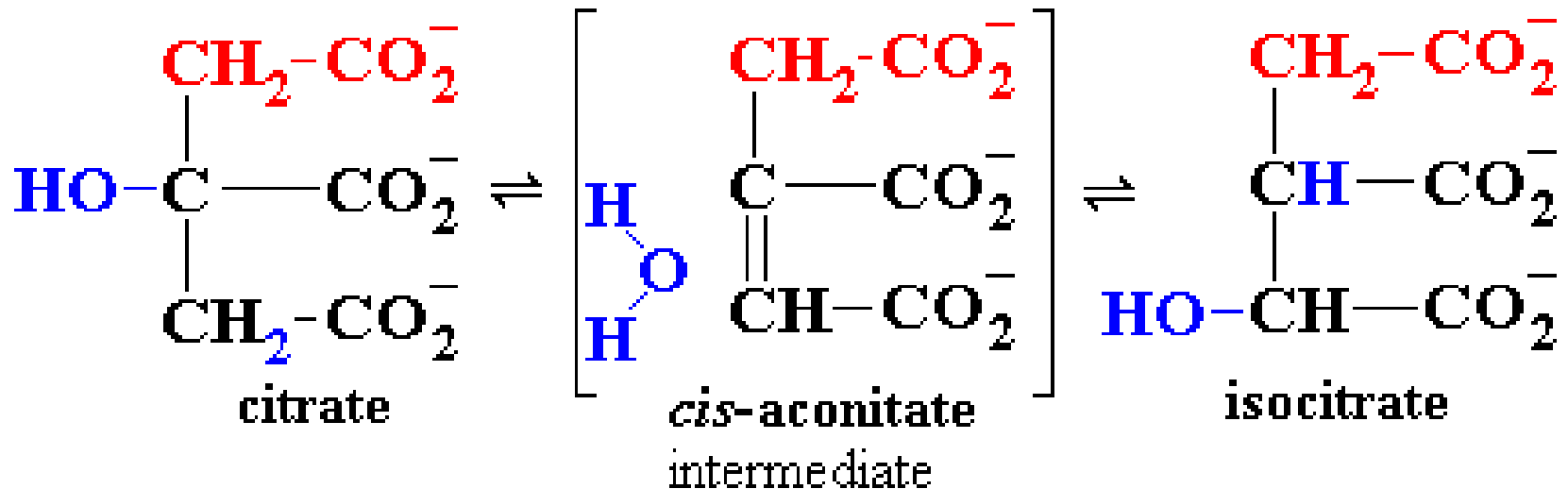
$$\Delta G'^{\circ} = -32.2 \text{ kJ/mol}$$

Mekanisme



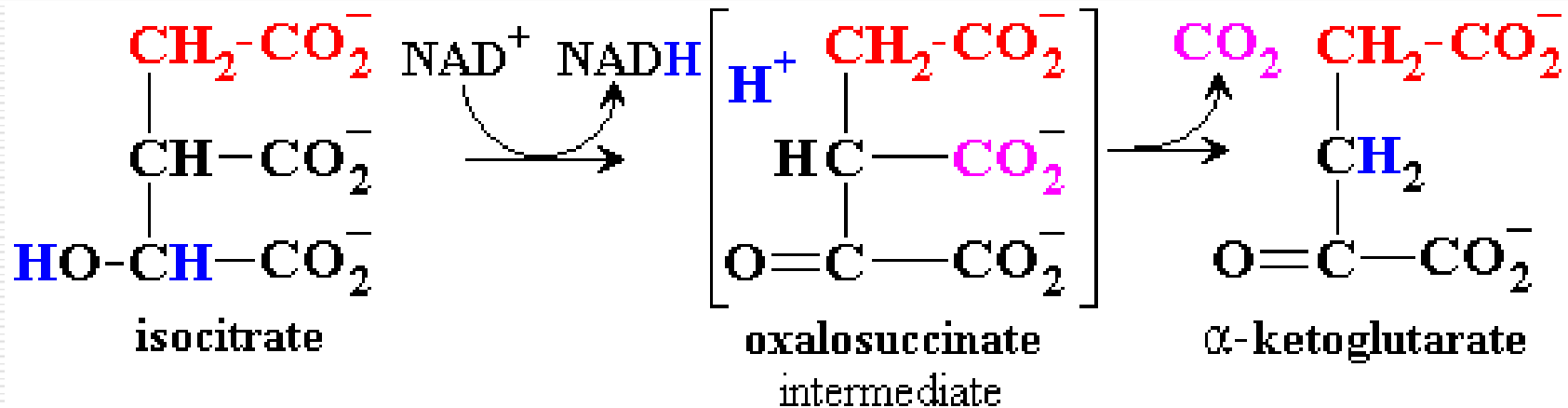
- 2 Tahap : penambahan gugus acetyl ke oxaloacetate membentuk Citroyl-S-CoA yang kemudian dihidrolisis.
- Hidrolisis berkontribusi sangat besar dalam arah reaksi

Citrate diisomerisasi menjadi isocitrate



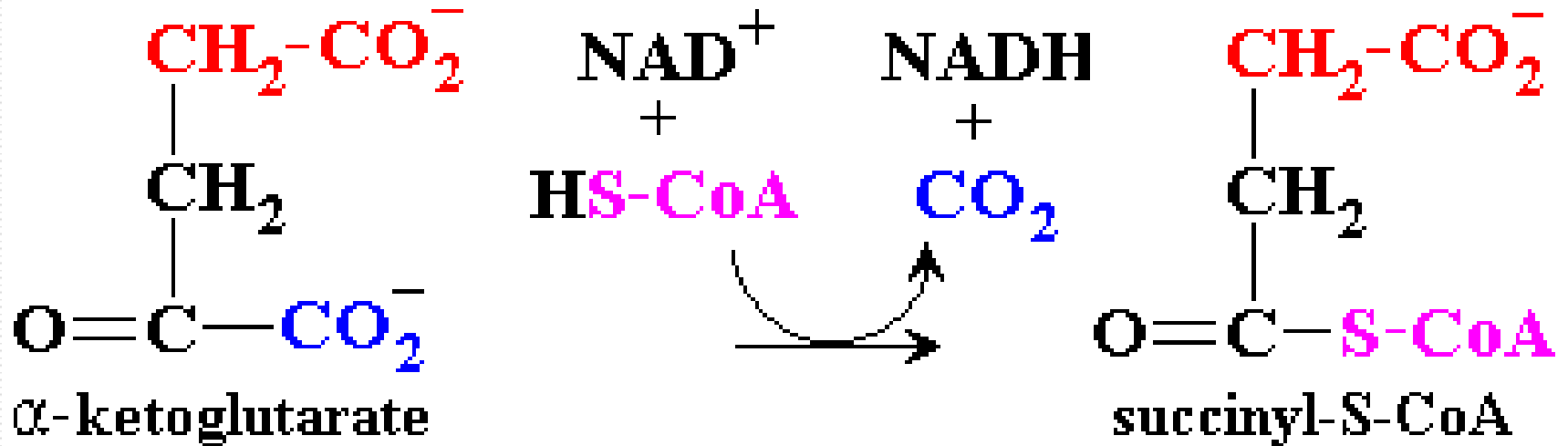
- Citrate : alkohol tersier, yang belum siap dioksidasi, lewat isomerisasi diubah menjadi alkohol sekunder **isocitrate**.
- Enzim : aconitase; Prostetik : Fe-S

Isocitrate dioksidasi 2 tahap



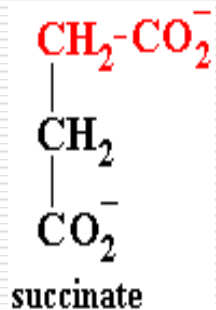
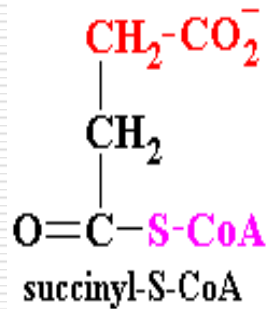
- ❑ Senyawa antara oxalosuccinate terikat kuat oleh enzim.
- ❑ Produk dibebaskan setelah dekarboksilasi yang menyediakan penggerak reaksi.
- ❑ Enzim : Isocitrate dehydrogenase

Tahap 2; oksidasi



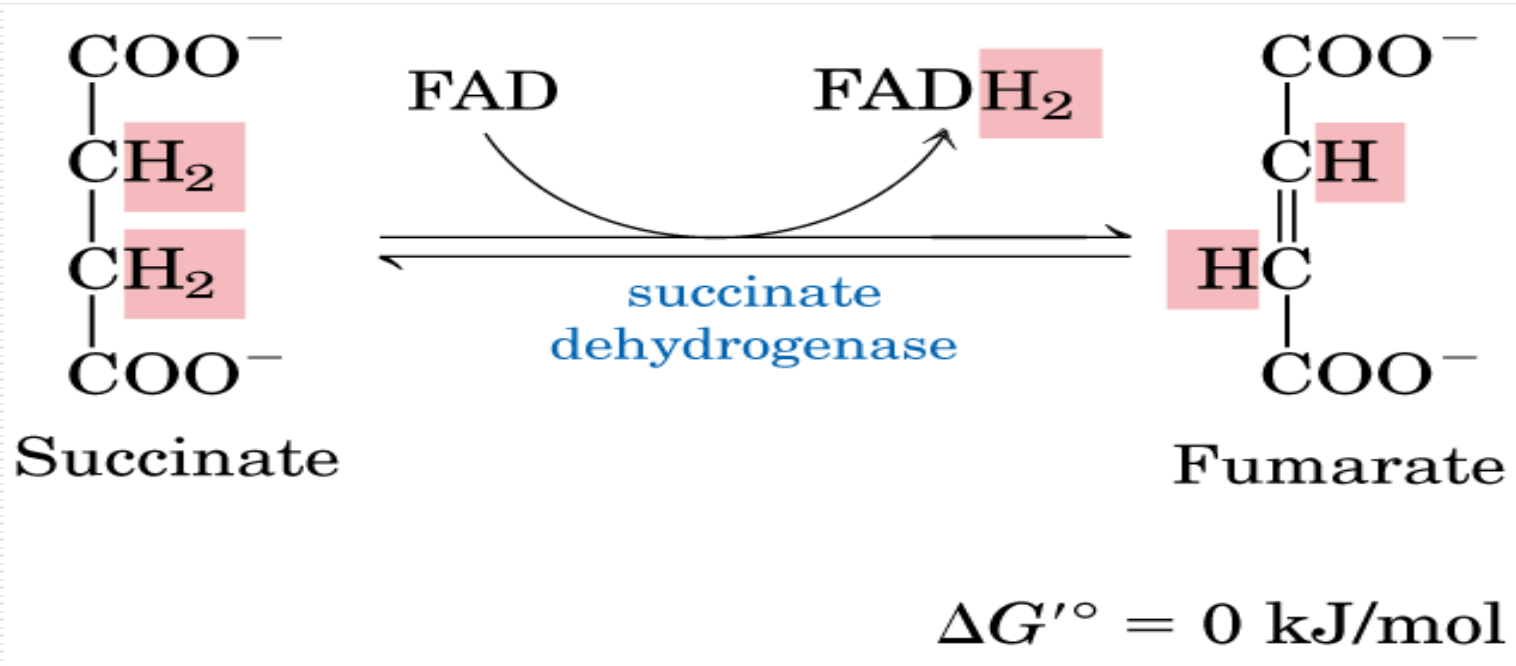
- ❑ *Ketoglutarate dehydrogenase* memiliki mekanisme yang sama seperti **pyruvate dehydrogenase**, coenzymes TPP, lipoamide dan FAD.
- ❑ Produk : **succinyl-S-CoA** mengandung ikatan energi tinggi thioester

Suksinil-S-CoA → Suksinat



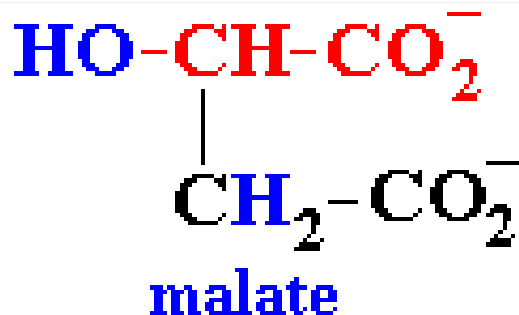
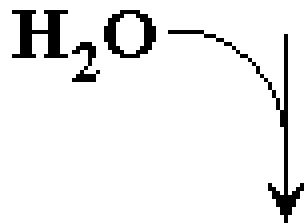
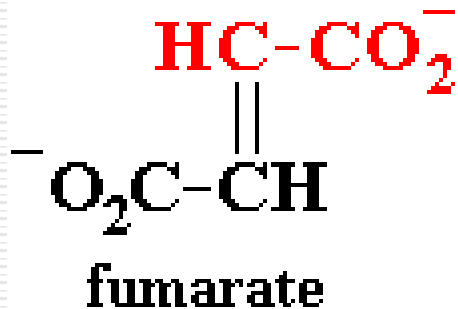
- ❑ Suksinil-S-CoA tidak dibutuhkan untuk keperluan lain
- ❑ Dihidrolisis dan dihubungkan dengan reaksi pembentukan GTP (ekuivalen dengan ATP).
- ❑ Enzim : *Succinyl-CoA Synthetase*
- ❑ $\Delta G^{of} = -4.0 \text{ kJ/mol}$

Oksidasi Suksinat → Fumarat



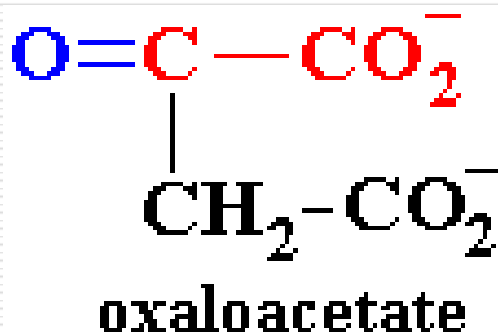
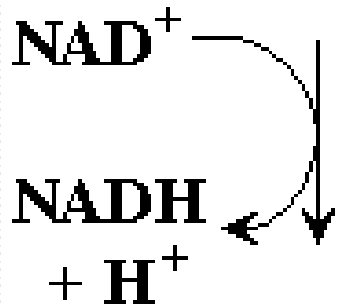
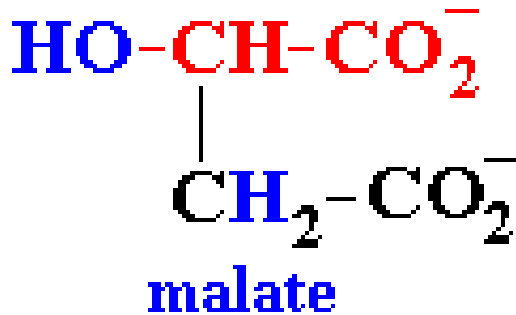
- ❑ Penghilangan 2 atom H dari gugus CH₂.
- ❑ Suksinat reduktor lemah, harus digunakan FAD (bukan NAD⁺) sebagai penerima elektron

Fumarate → Malate

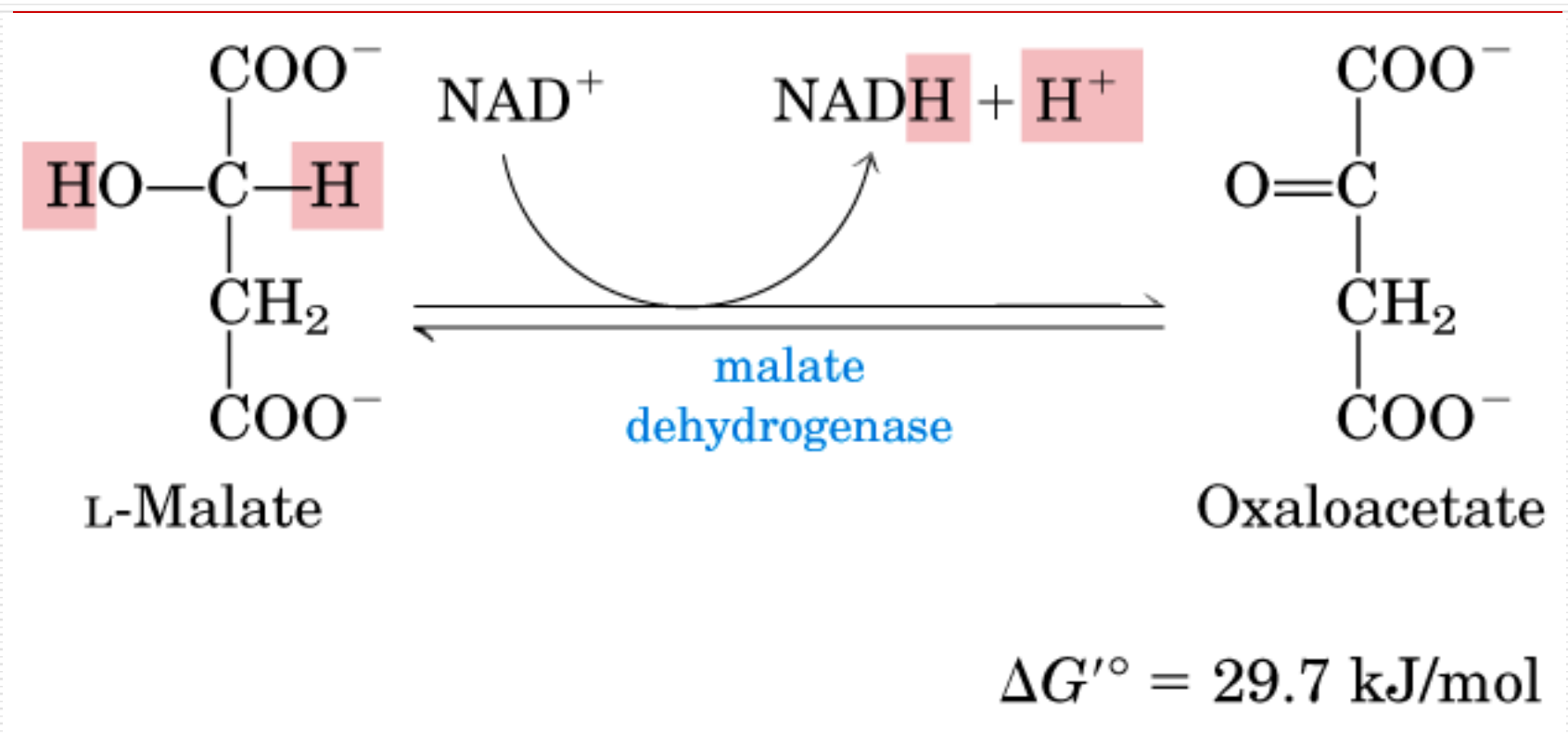


- **Fumarate** mengandung ikatan ganda *trans*.
- Terbuka untuk reaksi adisi H_2O menghasilkan gugus $-\text{OH}$.
- Enzim : *fumarase* atau *fumarate hydratase*
- $\Delta G^{\circ'} = -3.8 \text{ kJ/mol}$

Malate → Oxaloacetate



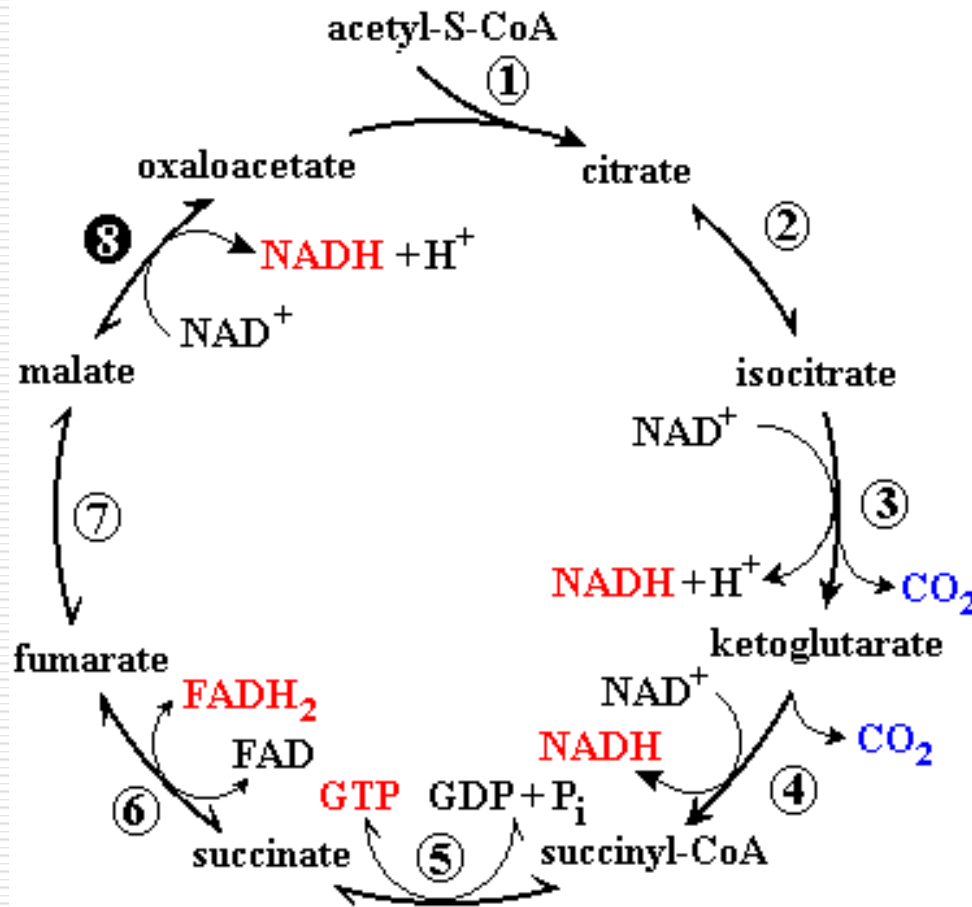
- Gugus alkohol sekunder dari **malate** dioksidasi dengan NAD^+ sebagai penerima elektron, menghasilkan $\text{C}=\text{O}$
- Enzim : *malate dehydrogenase*
- **Oxaloacetate** produk akhir dan menggantikan yang dipinjam untuk reaksi citrate synthase.
- Siklus menjadi lengkap setelah oksaloasetat diubah kembali menjadi citrate



Malate → Oxaloacetate (2)

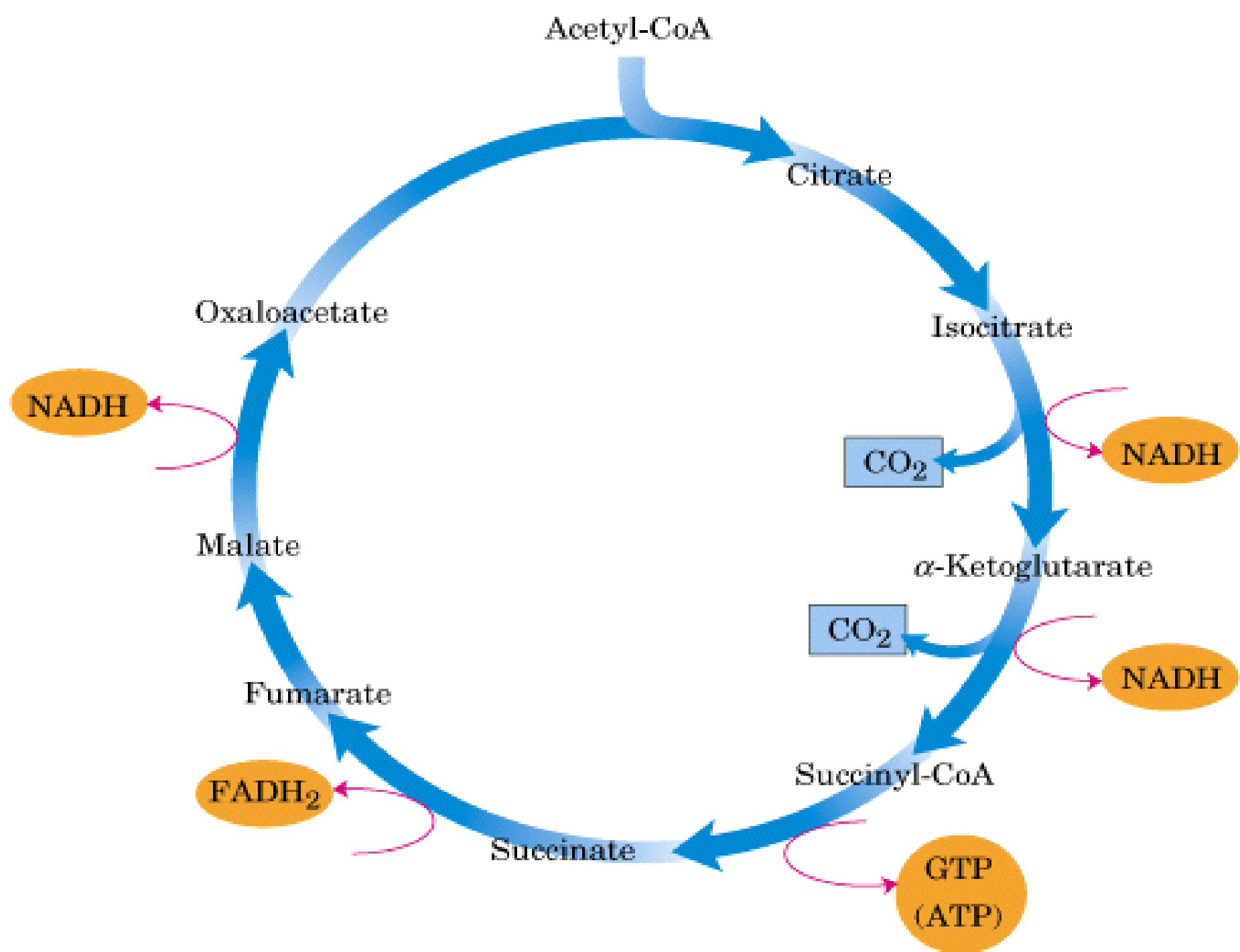
- $\Delta G^{\circ'} = + 29.7 \text{ kJ/mol}$. Terjadi pada konsentrasi reaktan yang tinggi dan produk yang rendah
 - **Malate dehydrogenase** bergerak ke arah yang diinginkan, $[\text{oxaloacetate}] = \text{sekitar } 10^{-7} \text{ M}$.
 - Oxaloacetate tetap bisa diubah ke sitrat karena tahap ini memiliki $\Delta G^{\circ'} -34.2 \text{ kJ/mol}$, menggerakkan reaksi meskipun $[\text{oxaloacetate}]$ sangat rendah
 - Semua energi berasal dari hidrolisis CoA thioester.
 - Proses tergantung pada malate dehydrogenase **membuat oxaloacetate sesuai kebutuhan**, dan citrate synthase langsung menggunakannya
-

Siklus TCA; Summary



Enzim

1. *Citrate synthase*
2. *Aconitase*
3. *Isocitrate dehydrogenase*
4. *-Ketoglutarate dehydrogenase*
5. *Succinyl-CoA synthetase*
6. *Succinate dehydrogenase*
7. *Fumarase*
8. *Malate dehydrogenase*



Energi dari Siklus Krebs

3 NADH tahap 3, 4, 8	7.5 ATP
-----------------------------	----------------

1 FADH₂ tahap 6	1.5 ATP
-----------------------------------	----------------

1 GTP tahap 5	1 ATP
----------------------	--------------

Net gain per acetyl-CoA	10 ATP
--------------------------------	---------------

Total oxidative breakdown of one molecule of glucose via glycolysis and TCA cycle:

Glucose to 2 molecules of pyruvate:

2 NADH, 2 ATP **= 7 ATP**

2 pyruvate to 2 acetyl-S-CoA:

2 NADH **= 5 ATP**

2 acetyl-S-CoA to 4 CO₂

6 NADH, 2 FADH₂, 2 GTP **= 20 ATP**

Overall total **= 32 ATP**

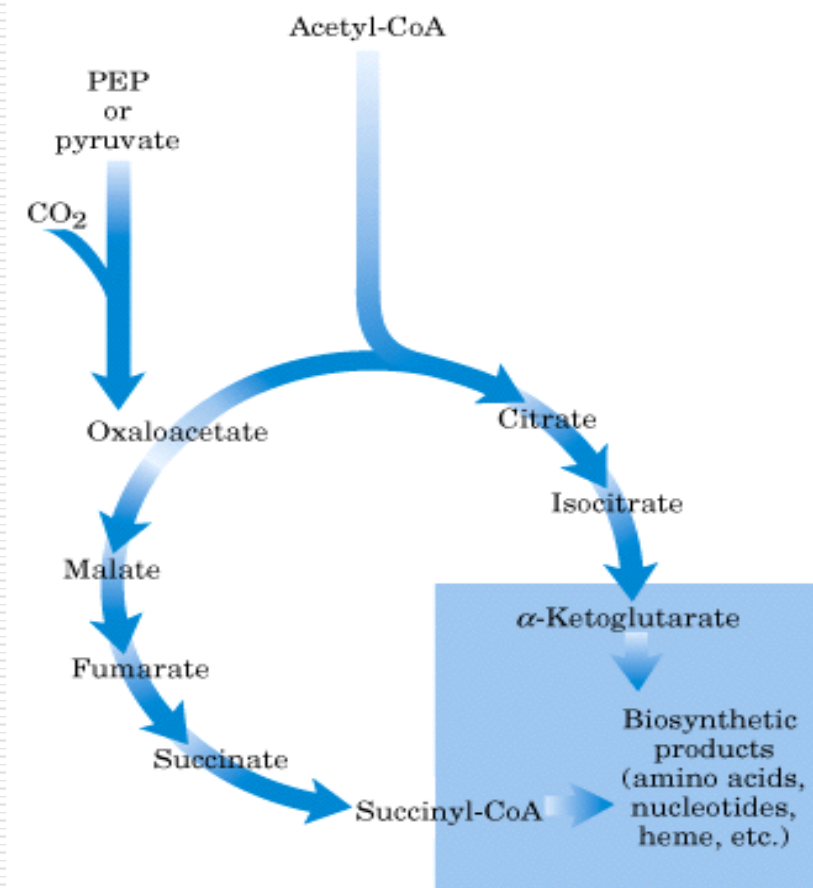
table 16–1

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

Reaction	Number of ATP or reduced coenzymes 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	3–5
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

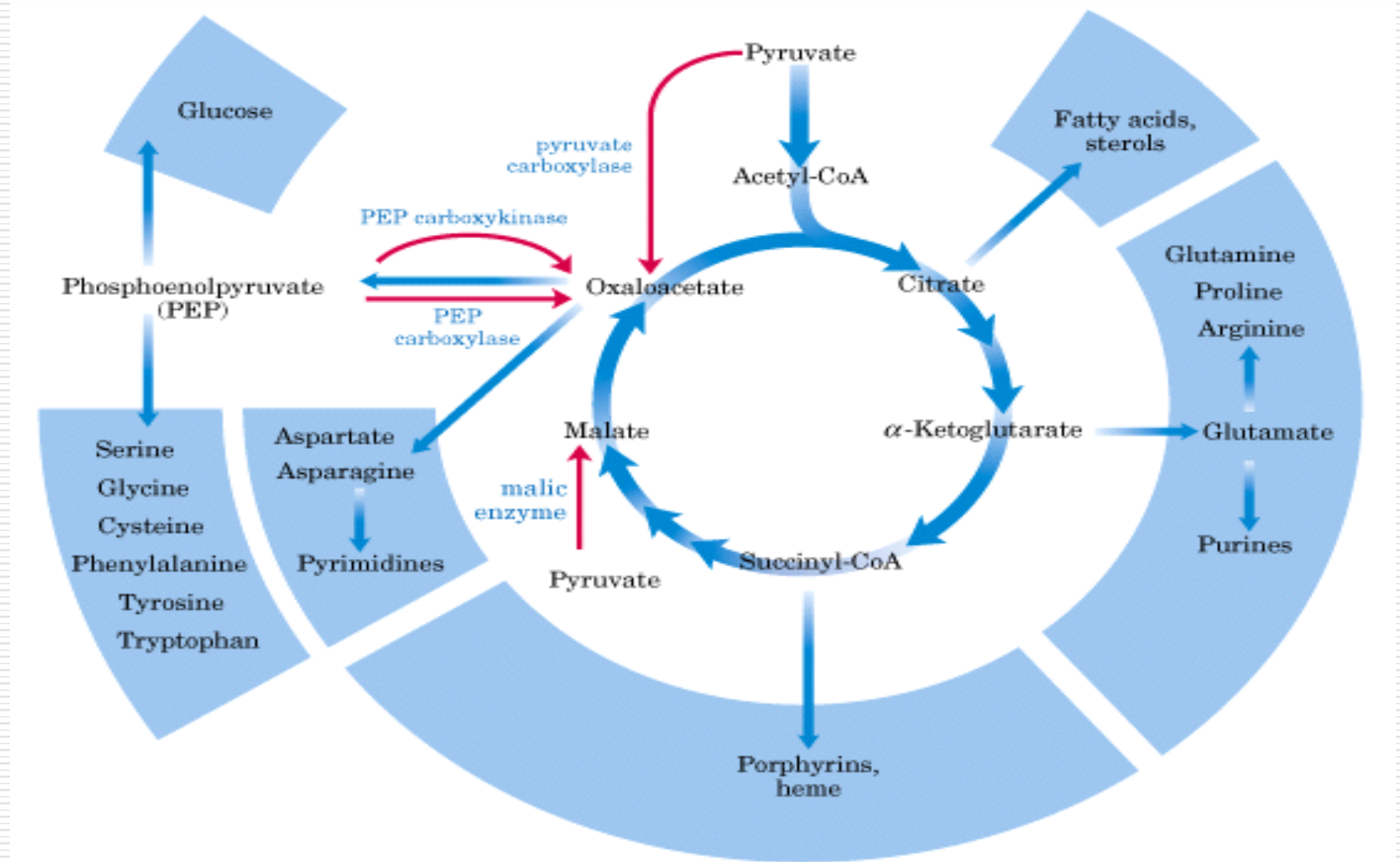
*This is calculated as 2.5 ATP per NADH and 1.5 ATP per FADH₂. A negative value indicates consumption.

Fungsi Metabolik Siklus TCA



- ☐ Katabolik dan Anabolik = Amfibolik
- ☐ Penyedia prekursor reaksi anabolik
- ☐ Harus digantikan, anaplerotic

Senyawa dari Metabolit TCA



Siklus TCA; IT

