

บทที่ 3

วิถีไกลโคลัยซิส

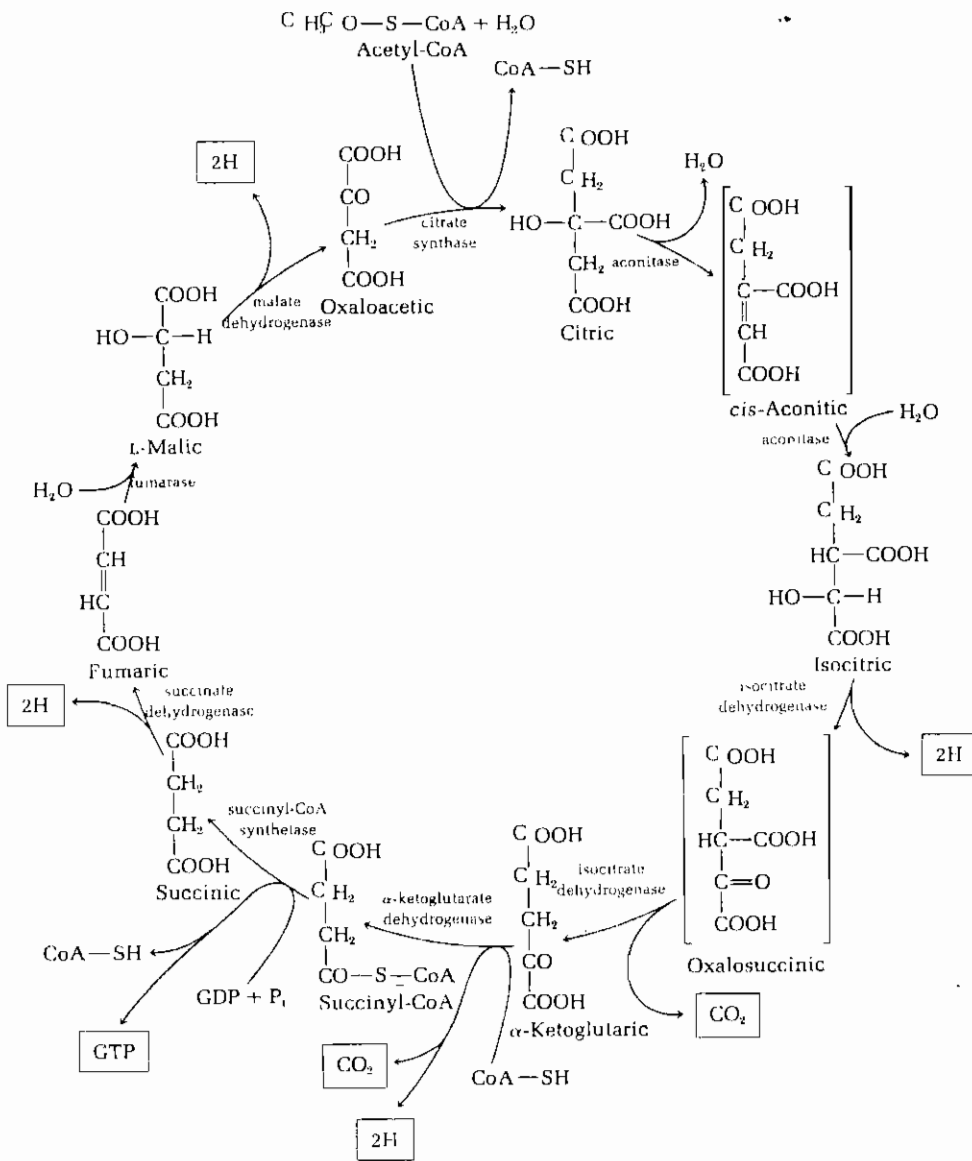
วัตถุประสงค์ เมื่อนักศึกษาเรียนจบบทนี้แล้ว ควรจะมีความสามารถในการ

1. เขียนกลไกการเกิดปฏิกิริยารับขั้นตอนต่าง ๆ ในวิถีไกลโคลัยซิส
2. บอกทางเข้าสู่วิถีไกลโคลัยซิสของคาร์โบไฮเดรตอื่น ๆ
3. อธิบายความบกพร่องของวิถีไกลโคลัยซิสในเม็ดเลือดแดงที่มีผลถึงการขนส่งออกซิเจน
4. บอกวิถีทางที่ไพรูเวตผลิตผลสุดท้ายของไกลโคลัยซิสจะถูกเผาผลาญต่อไป

สายโซ่การส่งผ่านอิเล็กตรอนคิดเป็นพลังงานออกมาในรูป ATP ได้ ในวัฏจักรนี้มีปฏิกิริยาขั้นตอนหนึ่งที่เป็นการไฮโดรไลซิสแล้วให้พลังงานในรูป GTP ออกมา GTP นี้เปลี่ยนไปเป็น ATP ได้เช่นกัน

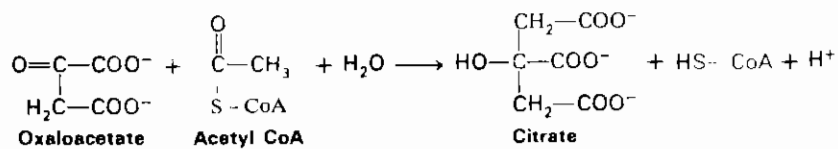
4.1 วัฏจักรเคร็บส์และกลไกการเกิดปฏิกิริยาขั้นตอนต่างๆ

จากรูปที่ 4.1 จะเห็นปฏิกิริยาขั้นตอนต่างๆ เรียงโดยเอ็นไซม์แต่ละชนิด ปฏิกิริยาแรกเริ่มจากอะเซทิลโคเอเข้าทำปฏิกิริยากับออกซาลอะซิเตท (OAA) เร่งโดยเอ็นไซม์ citrate synthase ให้ผลิตภัณฑ์แรกคือกรดซิตริกหรืออาจจะเรียกซิเตรทก็ได้ เพราะที่ pH ของร่างกายหมู่คาร์บอกซิลิกจะแตกตัวเป็นคาร์บอกซิเลทแอนไอออน (อินเตอร์มีเดียทอื่น ๆ ในวัฏจักรก็เรียกชื่อได้สองแบบเช่นกัน) ปฏิกิริยาสุดท้ายเร่งโดยเอ็นไซม์ malate dehydrogenase ให้ผลิตภัณฑ์คือ OAA ซึ่งจะมาเริ่มต้นปฏิกิริยาที่หนึ่งในวัฏจักรรอบที่สองโดยการทำปฏิกิริยากับอะเซทิลโคเอโมเลกุลใหม่ ปฏิกิริยาที่เป็นออกซิเดชัน-รีดักชันคือปฏิกิริยาของเอ็นไซม์ isocitrate dehydrogenase มี NAD^+ เป็นโคเอ็นไซม์ ปฏิกิริยาของเอ็นไซม์ α -ketoglutarate dehydrogenase มี NAD^+ เป็นโคเอ็นไซม์ ปฏิกิริยาของเอ็นไซม์ succinate dehydrogenase มี FAD เป็นโคเอ็นไซม์ และปฏิกิริยาของเอ็นไซม์ malate DH มี NAD^+ เป็นโคเอ็นไซม์



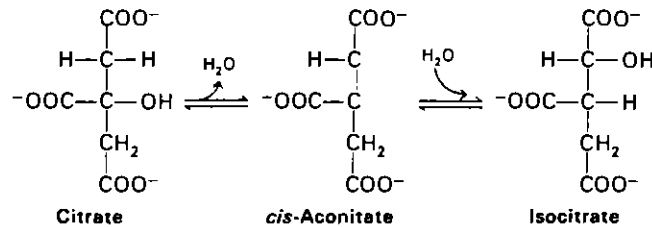
รูปที่ 4-1 วัฏจักรเครบส์ ให้ผลิตภัณฑ์ที่สำคัญคือ ไฮโดรเจนอะตอมสี่คู่ 2CO₂ และ 1 GTP

ปฏิกิริยาที่หนึ่ง



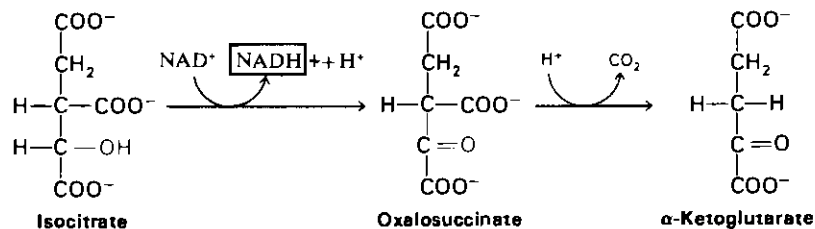
เป็นปฏิกิริยาอัลดอลคอนเดนเซชัน (aldol condensation) ระหว่าง OAA กับอะเซทิล-โคเอ เร่งโดยเอนไซม์ citrate synthase ซึ่งมีอีกชื่อหนึ่งว่า condensing enzyme ให้อินเตอร์มีเดียท citroyl CoA หรือ citryl CoA ซึ่งยังติดอยู่กับเอนไซม์ก่อน จากนั้นเกิดการไฮโดรไลซ์อินเตอร์มีเดียท ดังกล่าวไปเป็นซิเตรทและโคเอนไซม์เอ

ปฏิกิริยาที่สอง



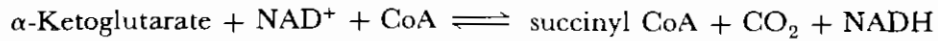
ซิเตรทเกิดไอโซมเมโรเซชันไปเป็นไอโซซิเตรท โดยเอนไซม์ aconitase ทำการดึงน้ำออกจากโมเลกุลซิเตรท เป็นอินเตอร์มีเดียท cis-aconitate แล้วเอนไซม์ aconitase เร่งปฏิกิริยาการเติมโมเลกุลน้ำเข้าไปที่พันธะคู่ของอินเตอร์มีเดียทใหม่อีกครั้งหนึ่ง แต่มิได้เป็นไปในลักษณะเดิม มีการสลับที่ระหว่าง H และ OH ทำให้ได้เป็นโมเลกุลไอโซซิเตรท เอนไซม์ aconitase นี้มี stereospecificity สูงมาก กลไกการเร่งปฏิกิริยามี “ferrous wheel” เข้ามาเกี่ยวข้องแต่มิได้แสดงรายละเอียดไว้ในที่นี้

ปฏิกิริยาที่สาม



เป็นปฏิกิริยาออกซิเดชัน-รีดักชันอันแรกของวัฏจักรเคร็บส์ โมเลกุลไอโซซิเตรทถูกออกซิไดซ์ไปเป็นอินเตอร์มีเดียท oxalosuccinate โดยเอนไซม์ isocitrate dehydrogenase ใช้ NAD^+ เป็นโคเอนไซม์ จากนั้นอินเตอร์มีเดียทซึ่งยังจับอยู่กับเอนไซม์จะสลายหมู่คาร์บอกซิเลท ออกเป็น CO_2 อย่างรวดเร็ว ให้ α -คีโตกลูตาเรท เนื่องจากมีทั้งการออกซิไดซ์และการสูญเสีย

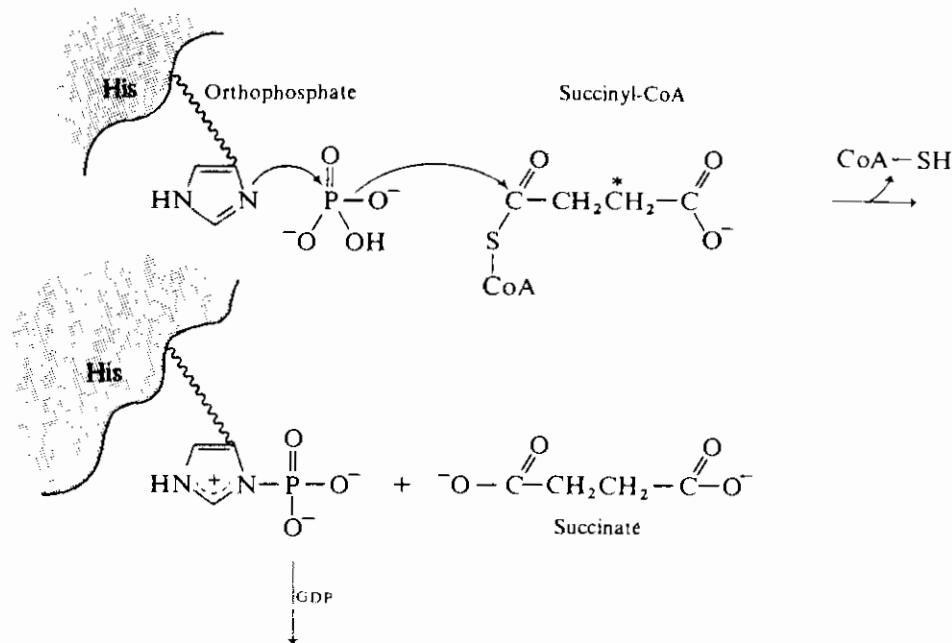
CO₂ จึงอาจเรียกว่าเป็นปฏิกิริยาออกซิเดทีฟดีคาร์บอกซิเลชันของไอโซซิเตรท
ปฏิกิริยาที่สี่

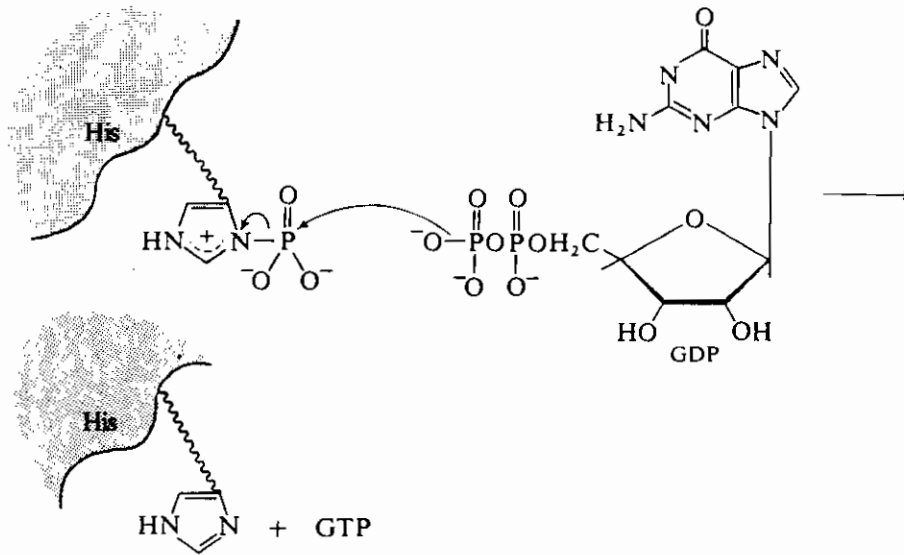


เป็นปฏิกิริยาออกซิเดทีฟดีคาร์บอกซิเลชันอีกเช่นกัน เปลี่ยน α -คีโตกลูตาเรทไปเป็นซัคซินิลโคเอ มีการสูญเสีย CO₂ ก่อนแล้วตามด้วยการออกซิไดซ์โดยใช้ NAD⁺ เป็นโคเอ็นไซม์เร่งปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์ α -ketoglutarate dehydrogenase complex ซึ่งมีการทำงานเหมือนกับเอ็นไซม์ pyruvate dehydrogenase complex (ดูหัวข้อ 3.4)

ปฏิกิริยาที่ห้า

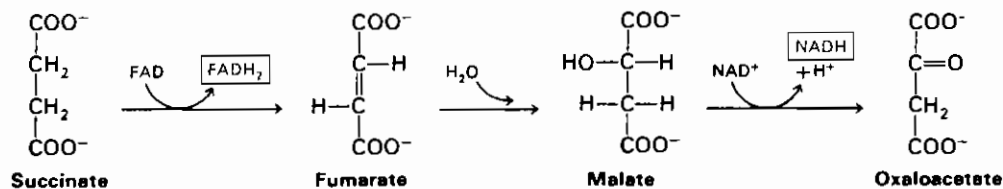
ซัคซินิลโคเอถูกไฮโดรไลซ์เป็นซัคซิเนทและโคเอ็นไซม์เอ เร่งปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์ succinyl CoA synthetase เป็นการไฮโดรไลซ์ที่ได้พลังงานออกมามาก พลังงานเหล่านี้ถูกเก็บรักษาไว้ในโมเลกุล GTP และ GTP จะถ่ายทอดพลังงานนั้นให้กับ ATP กลไกการเร่งปฏิกิริยาที่คาดว่าจะ เป็น เป็นดังภาพข้างล่าง





การที่ $GDP + P_i \rightarrow GTP$ เป็นปฏิกิริยาฟอสฟอริเลชันแบบหนึ่ง ซึ่งเรียกว่า substrate-level phosphorylation ในกรณีนี้เกิดขึ้นในไมโทคอนเดรีย พลังงานที่ได้จากกระบวนการไกลโคไลซิสโดย $ADP + P_i \rightarrow ATP$ ก็เป็น substrate-level phosphorylation เช่นกันแต่ทว่าเกิดในไซโตพลาสซึม ฟอสฟอริเลชันที่เกิดขึ้นในไมโทคอนเดรียและต้องผ่านลูกโซ่การหายใจ เรียกว่า ออกซิเดทีฟฟอสฟอริเลชัน (ดูบทที่ 5)

ปฏิกิริยาที่หก, เจ็ดและแปด



ปฏิกิริยาที่หกเป็นการออกซิเดชัน-รีดักชันโดยเอ็นไซม์ succinate dehydrogenase ใช้ FAD เป็นโคเอ็นไซม์ เปลี่ยนซัคซิเนตไปเป็นฟิวมาเรท ซึ่งมีพันธะคู่ในโมเลกุล

ปฏิกิริยาที่เจ็ดเป็นการเติมโมเลกุลน้ำเข้าที่พันธะคู่ของฟิวมาเรท เร่งโดยเอ็นไซม์ fumarase ซึ่งมี stereospecificity สูงมาก จะเติมหมู่ -OH เข้าทางด้านหนึ่งของพันธะคู่อย่างจำเพาะ -H ก็ต้องเข้าอีกด้านหนึ่งซึ่งผลิตภัณฑ์จะเป็น L-มาเลทเสมอ

ปฏิกิริยาที่แปดเป็นการออกซิเดชัน-รีดักชันโดยเอ็นไซม์ malate dehydrogenase ใช้ NAD⁺ เป็นโคเอ็นไซม์ เปลี่ยนมาเลขที่ไปเป็น OAA

สมการสุทธิจากการที่ 1 โมเลกุลอะเซทิลโคเอเข้าวัฏจักรเครบส์ 1 รอบคือ



(ดูการคำนวณเรื่องพลังงานในหัวข้อ 5.8 ตารางที่ 5.4)

4.2 การควบคุมปฏิกิริยาออกซิเดทีฟดีคาร์บอกซิเลชันของไพรูเวทและการควบคุมวัฏจักรเครบส์

ปฏิกิริยาออกซิเดทีฟดีคาร์บอกซิเลชันของไพรูเวทโดยเอ็นไซม์ pyruvate dehydrogenase complex ให้ผลิตภัณฑ์ที่สำคัญคืออะเซทิลโคเอ อะเซทิลโคเออาจถูกออกซิไดซ์ต่อไปในวัฏจักรเครบส์ในภาวะที่ร่างกายต้องการพลังงาน หรืออาจถูกนำไปเก็บสะสมไว้ในโมเลกุลลิปิด แออคติวิตีของเอ็นไซม์ pyruvate dehydrogenase complex ถูกควบคุมโดย (รูปที่ 4-2)

1. อะเซทิลโคเอและ NADH ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยานี้เอง โดยที่อะเซทิลโคเอจะมีผลยับยั้งเอ็นไซม์ย่อย dihydrolipoyl transacetylase ส่วน NADH มีผลยับยั้งเอ็นไซม์ย่อย dihydrolipoyl dehydrogenase

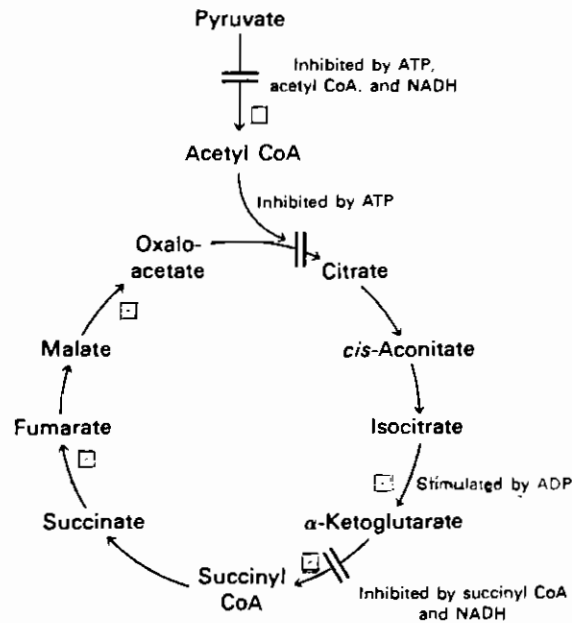
2. นิวคลีโอไทด์ เอ็นไซม์ย่อย pyruvate dehydrogenase ถูกยับยั้งโดย GTP และถูกกระตุ้นโดย AMP ส่วนเอ็นไซม์คอมเพล็กซ์ทั้งโมเลกุลถูกควบคุมโดย energy charge เมื่อค่า energy charge สูงเอ็นไซม์คอมเพล็กซ์จะมีแอคติวิตีลดลง

3. การเปลี่ยนแปลงพันธะโควาเลนต์ภายในโมเลกุลของเอ็นไซม์ ถ้าอัตราส่วน ATP/ADP สูงขึ้นหรือ [ATP] เพิ่มสูงขึ้น ATP จะถูกเปลี่ยนเป็น c-AMP โดยเอ็นไซม์ adenylyl cyclase c-AMP จะไปกระตุ้นเอ็นไซม์ protein kinase ให้ว่องไว เอ็นไซม์ protein kinase ที่ว่องไวจะเร่งปฏิกิริยาฟอสฟอริเลชัน เข้าที่กรดอะมิโนเซอร์รีนจำเพาะภายในโมเลกุลของเอ็นไซม์ย่อย pyruvate DH มีผลให้เอ็นไซม์คอมเพล็กซ์ทั้งโมเลกุลไม่ว่องไว เมื่อใดก็ตามที่ [ไพรูเวท] เพิ่มขึ้นและ [ATP] ลดลง พร้อมกับมีเอ็นไซม์ phosphatase ที่จำเพาะมาไฮโดรไลซ์หมู่ฟอสเฟตออกจากกรดอะมิโนเซอร์รีน ก็จะทำให้เอ็นไซม์คอมเพล็กซ์กลับว่องไวได้อีก ตัวอย่างการควบคุมแอคติวิตีของเอ็นไซม์โดยพันธะโควาเลนต์ในโมเลกุลของเอ็นไซม์เช่นนี้ จะเห็นได้จากเอ็นไซม์ glycogen synthetase เช่นกัน

ส่วนการควบคุมภายในวัฏจักรเครบส์มีสามที่ด้วยกัน (รูปที่ 4-2) คือ

1. ปฏิกิริยาที่หนึ่งเป็นจุดควบคุมที่สำคัญ การสังเคราะห์ซิตริทโดยเอ็นไซม์ citrate

synthase มี ATP เป็นเนกาทีฟโมดูเลเตอร์ ทำให้สัมพรรคภาพระหว่างเอ็นไซม์และอะเซทิลโคเอ ซึ่งเป็นซับสเตรทลดต่ำลง ซึ่งก็คือการที่ ATP ไปเพิ่มค่า K_m ของเอ็นไซม์ที่มีต่ออะเซทิลโคเอ นั่นเอง ดังนั้นเมื่อมี ATP มากจะสังเคราะห์ซีเตรทได้น้อย



รูปที่ 4-2 การควบคุมปฏิกิริยาออกซิเดทีฟคาร์บอกซิเลชันของไพรูเวทและการควบคุมวัฏจักรเครบส์ ขั้นตอนที่มีเครื่องหมาย \square หมายถึงปฏิกิริยาออกซิเดชัน-รีดักชัน มีโคเอ็นไซม์ NAD^+ หรือ FAD เป็นตัวรับไฮโดรเจน

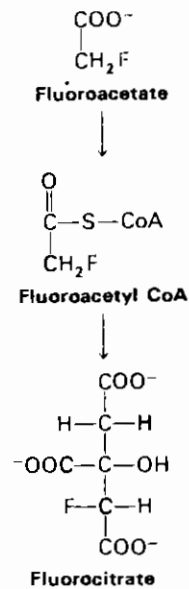
2. ปฏิกิริยาที่สาม การเปลี่ยนไอโซซิเตรทเป็น α -คีโตกลูตาเรทโดยเอ็นไซม์ isocitrate dehydrogenase มี NAD^+ เป็นโคเอ็นไซม์ ขั้นตอนนี้มี ADP เป็นโพสิทีฟโมดูเลเตอร์ มีผลเพิ่มสัมพรรคภาพระหว่างเอ็นไซม์และซับสเตรทไอโซซิเตรท และ $NADH$ สามารถยับยั้งปฏิกิริยานี้ โดยการแทนที่โมเลกุลโคเอ็นไซม์ NAD^+ โดยตรง

3. ปฏิกิริยาที่สี่ การเปลี่ยน α -คีโตกลูตาเรทไปเป็นซัคซินิลโคเอโดยเอ็นไซม์ α -keto-glutarate dehydrogenase complex ถูกยับยั้งโดยผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยานี้เองคือซัคซินิลโคเอและ $NADH$ นอกจากนั้นเอ็นไซม์คอมเพล็กซ์ยังถูกยับยั้งได้เวลาที่ energy charge ภายในเซลล์มีค่าสูง

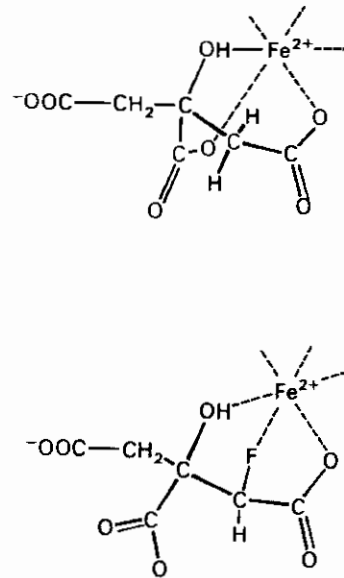
4.3 การเปลี่ยนฟลูออโรอะซิเตทไปเป็นฟลูออโรซิเตรทจะมีผลยับยั้งเอ็นไซม์ aconitase

ใบของต้นพืช *Dichapetalum cymosum* จากอัฟริกาได้มีผลต่อวัฏจักรเคร็บส์เป็นอันมาก สัตว์ทดลองที่กินใบพืชชนิดนี้จะมีปริมาณของซิเตรทในเนื้อเยื่อของอวัยวะต่าง ๆ เพิ่มขึ้นมากกว่าสิบเท่าตัวภายในหนึ่งชั่วโมง สัตว์ทดลองจะมีอาการชักกระตุกและถึงแก่ความตายในเวลาต่อมา ปรากฏว่าในพืชเหล่านั้นมีสารพิษฟลูออโรอะซิเตทซึ่งเคยมีการใช้เป็นยาพิษสำหรับหนู ในหลอดทดลอง (in vitro) สารฟลูออโรอะซิเตทจะไม่มีผลต่อเอ็นไซม์ต่าง ๆ ของวัฏจักรเคร็บส์ที่ผ่านขั้นตอนทำให้บริสุทธ์แล้ว จึงเป็นที่น่าแปลกใจและสงสัยกันว่าทำไมฟลูออโรอะซิเตทจึงมีผลในสัตว์ทดลอง (in vivo) หลังจากได้รับสารนี้เข้าไป เหตุผลที่ทราบต่อมาก็คือว่า ฟลูออโรอะซิเตทจะถูกเปลี่ยนเป็นฟลูออโรซิเตรท ซึ่งเป็นตัวยับยั้งที่แรงมากของเอ็นไซม์ aconitase ในวัฏจักรเคร็บส์ โดยที่ฟลูออโรอะซิเตทจะถูกเปลี่ยนเป็นฟลูออโรอะซิเตทิลโคเอก่อนแล้วจึงไปทำปฏิกิริยากับ OAA เป็นฟลูออโรซิเตรท (รูปที่ 4-3)

ก)



ข)



รูปที่ 4-3 ก) การเปลี่ยนฟลูออโรอะซิเตทเป็นฟลูออโรซิเตรท

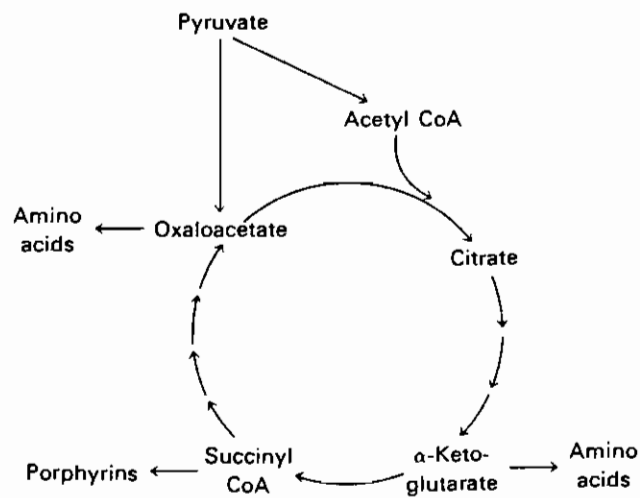
ข) โมเดลที่เสนอแนะเกี่ยวกับการรวมตัวของซิเตรทหรือฟลูออโรซิเตรทเข้ากับบริเวณเร่งของเอ็นไซม์ aconitase

ปฏิกิริยาที่บริเวณเร่งของเอ็นไซม์ aconitase จะมี Fe^{2+} คีเลทไฮโดรเจนอะตอมของหมู่ไฮดรอกซิล และออกซิเจนอะตอมของหมู่คาร์บอกซิลทั้งสองของโมเลกุลซิเตรทไว้ (รูปที่ 4-3) แต่หากเป็นโมเลกุลของฟลูออโรซิเตรท Fe^{2+} ไอออนจะคีเลทฟลูออรีนอะตอมแทนออกซิเจนอะตอมของหมู่คาร์บอกซิลหนึ่งหมู่ เช่นนี้ทำให้แอกติวิตีของเอ็นไซม์ถูกยับยั้ง

การเปลี่ยนฟลูออโรซิเตรทเป็นฟลูออโรซิเตรท มีใช้กรณีเดียวที่พบว่าเป็นการสังเคราะห์ที่เป็นอันตรายถึงชีวิต สารเคมีบางจำพวกก็เกิดเช่นนี้ได้เหมือนกัน สารเคมีเหล่านั้นมีพิษในตัวเองน้อย แต่เมื่อถูกเร่งปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์เปลี่ยนไปเป็นสารตัวใหม่ก็จะมีพิษภัยและอันตรายต่อชีวิตเป็นอันมาก เช่น สารประเภทโพลีซัยคลิกอะโรมาติกไฮโดรคาร์บอน มีการเปลี่ยนแปลงภายในร่างกายของสิ่งมีชีวิตไปเป็นสารประเภท mutagens และ carcinogens ได้

4.4 คุณสมบัติการเป็นวิตามินาบอลิซึมของวัฏจักรเคร็บส์

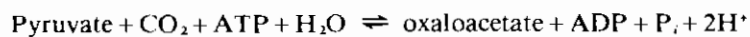
วัฏจักรเคร็บส์ เป็นวิถีคatabอลิซึมที่ออกซิไดซ์ C_2 ยูนิตไปเป็น CO_2 และให้พลังงานออกมา ในขณะที่เดียวกันอินเตอร์มีเดียทต่าง ๆ ในวัฏจักรเคร็บส์นี้ก็สามารถนำไปสังเคราะห์เป็นสารอื่นได้อีกมาก (รูปที่ 4-4)



รูปที่ 4-4 อินเตอร์มีเดียทในวัฏจักรเคร็บส์ที่สามารถนำไปสู่การสังเคราะห์สารอื่นได้ เช่น OAA, ซักซินิลโคเอ, α -คีโตกลูตาเรท

ออกซาโลอะซิเตท (OAA) นำไปสังเคราะห์กรดอะมิโนได้ เช่น เมื่อเกิดปฏิกิริยาทรานซ์อะมิเนชัน เปลี่ยนหมู่ $\text{C}=\text{O}$ ไปเป็น $\text{CH}-\text{NH}_2$ ก็จะได้โมเลกุลของกรดแอสปาติก α -คีโตกลูตาเรทนำไปสังเคราะห์กรดกลูตามิก กลูตามีน โพรลีน ไฮดรอกซีโพรลีน และออร์นิธิน ซัคซินิลโคเอนำไปสังเคราะห์เป็นพอร์ไฟริน ไฮโดโครม ฮีโมโกลบิน และไมโอโกลบิน เป็นต้น

เมื่ออินเตอร์มีเดียถูกนำไปใช้ในการสังเคราะห์ ตัวอย่างเช่น มีการนำ OAA ไปใช้ในการสังเคราะห์กรดอะมิโนและโปรตีน จะต้องมีการปฏิกิริยาที่คอยเติม OAA ไปทดแทนเรียกว่าปฏิกิริยา anaplerotic มิฉะนั้นแล้วถ้าปริมาณ OAA ไม่พอเพียง วัฏจักรเคร็บส์ก็จะหยุด อะเซทิลโคเอก็เข้าวัฏจักรไม่ได้ สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมีการเปลี่ยนไพรูเวทไปเป็น OAA โดยเอ็นไซม์ pyruvate carboxylase ปฏิกิริยาคาร์บอกซิเลชันของไพรูเวทนี้เป็นตัวอย่างหนึ่งของปฏิกิริยา anaplerotic



บทสรุป

วัฏจักรเคร็บส์เป็นกระบวนการคatabolic อธิซึมเกี่ยวกับการออกซิไดซ์หมู่อะเซทิล ซึ่ง เป็น C₂-ยูนิตที่มาจากคาร์โบไฮเดรต ลิพิดหรือโปรตีนไปเป็น CO₂ เกิดที่เยื่อหุ้มด้านในของไมโทคอนเดรียที่สภาวะการใช้ออกซิเจน เริ่มจากปฏิกิริยาที่หนึ่งอะเซทิลโคเอทำปฏิกิริยากับ OAA ไปเป็นซิเตรท เร่งโดยเอ็นไซม์ citrate synthase ปฏิกิริยาที่สองเป็นการดึงน้ำออกจากโมเลกุลซิเตรท แล้วเติมโมเลกุลน้ำกลับเข้าไปใหม่แต่ในลักษณะที่ต่างไปจากตอนแรก จึงได้เป็นไอโซซอมเมอร์ของซิเตรทคือไอโซซิเตรท เร่งโดยเอ็นไซม์ aconitase ปฏิกิริยาที่สามเป็นปฏิกิริยาออกซิเดทีฟดีคาร์บอกซิเลชันโดยเอ็นไซม์ isocitrate dehydrogenase ใช้ NAD⁺ เป็นโคเอ็นไซม์ เป็นปฏิกิริยาที่มีการออกซิไดซ์ปฏิกิริยาแรกและมีการสูญเสีย CO₂ ปฏิกิริยาที่สี่เป็นปฏิกิริยาออกซิเดทีฟดีคาร์บอกซิเลชันเช่นกัน เร่งโดยเอ็นไซม์ α -ketoglutarate dehydrogenase complex ใช้ NAD⁺ เป็นโคเอ็นไซม์ เป็นการออกซิไดซ์ปฏิกิริยาที่สองและมีการสูญเสีย CO₂ ปฏิกิริยาที่ห้าเอ็นไซม์ succinyl CoA synthetase เร่งการไฮโดรไลซ์ซัคซินิลโคเอไปเป็นซัคซินเนท ให้พลังงานในรูป GTP ซึ่งเปลี่ยนเป็น ATP ได้ ปฏิกิริยาที่หกเอ็นไซม์ succinate dehydrogenase ทำการออกซิไดซ์ซัคซินเนทเป็นฟิวมาเรท ใช้ FAD เป็นโคเอ็นไซม์ ปฏิกิริยาที่เจ็ดเอ็นไซม์ fumarase เร่งการเติมโมเลกุลน้ำเข้าที่พันธะคู่ของฟิวมาเรทกลายเป็น L-มาเลท ปฏิกิริยาที่แปดเอ็นไซม์ malate dehydrogenase ออกซิไดซ์มาเลทไปเป็นออกซาลอะซีเตท ใช้ NAD⁺ เป็นโคเอ็นไซม์ ปฏิกิริยานี้เป็นการออกซิไดซ์ครั้งที่สี่ ทำให้ครบวงจรของวัฏจักรเคร็บส์ ถ้า 1 โมเลกุลของไพรูเวทเข้าวัฏจักรเคร็บส์จะได้พลังงาน 15 ATP

ปฏิกิริยาเปลี่ยนไพรูเวทไปเป็นอะเซทิลโคเอโดยเอ็นไซม์ pyruvate dehydrogenase complex ถูกยับยั้งได้โดย ACoA และ NADH ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยานี้เอง ถูกยับยั้งโดยนิวคลีโอไทด์ GTP และถูกกระตุ้นโดย AMP นอกจากนี้ปฏิกิริยานี้ยังถูกควบคุมโดย energy charge และการเปลี่ยนแปลงพันธะโควาเลนต์ที่ตำแหน่งจำเพาะภายในโมเลกุลของเอ็นไซม์ย่อยส่วนการควบคุมภายในวัฏจักรเคร็บส์นั้น มี ATP เป็นเนกาทีฟโมดูเลเตอร์ของเอ็นไซม์ citrate synthase ADP เป็นโพซิทีฟโมดูเลเตอร์ของเอ็นไซม์ isocitrate dehydrogenase และเอ็นไซม์ α -ketoglutarate dehydrogenase complex ถูกควบคุมโดย energy charge และถูกยับยั้งโดยซัคซินิลโคเอ และ NADH ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยา

ฟลูออโรอะซีเตทซึ่งเป็นสารพิษในต้นพืชสามารถเปลี่ยนไปเป็นฟลูออโรอะเซทิลโคเอได้ ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยากับออกซาลอะซีเตทต่อไปจะให้ฟลูออโรซิเตรท และเป็นตัวยับยั้งที่แรงสำหรับเอ็นไซม์ aconitase เนื่องจาก Fe⁺² ซึ่งอยู่ที่บริเวณเร่งของเอ็นไซม์ จะคิเลทกับฟลูออรีน

อะตอมของฟลูออโรซิเตรท ทำให้เอ็นไซม์ aconitase เร่งปฏิกิริยาต่อไปไม่ได้ เป็นอันตรายถึงชีวิต

วัฏจักรเคร็บส์มีคุณสมบัติเป็นวัฏจักรอะนาบอลิซึม เพราะอินเตอร์มีเดียบางตัว เช่น ออกซาโลอะซิเตท α -คีโตกลูตาเรทและซักซินิลโคเอสามารถนำไปสังเคราะห์สารอื่นได้ และจะต้องมีปฏิกิริยา anaplerotic ที่คอยเติมอินเตอร์มีเดียเหล่านั้นทดแทนให้กับวัฏจักรเคร็บส์

คำถามท้ายบท

1. เขียนคำจำกัดความของคำว่าวัฏจักรเคร็บส์และบอกแหล่งที่เกิด
2. ปฏิริยาออกซิเดชัน-รีดักชันของวัฏจักรเคร็บส์มีปฏิริยาใดบ้างและใช้โคเอ็นไซม์อะไร
3. ปฏิริยาแรกของวัฏจักรเคร็บส์เป็นอัลดอลคอนเดนเซชันระหว่างสารใดให้ผลิตภัณฑ์เป็นอะไร
4. ปฏิริยาจัดเป็นออกซิเดทีฟดีคาร์บอกซิเลชัน เพราะเหตุใดจึงเรียกเช่นนั้น
5. เขียนกลไกการเร่งปฏิริยาไฮโดรไลซิสที่ให้พลังงาน ของเอ็นไซม์ succinyl CoA synthetase
6. อธิบายการควบคุมแอกติวิตีของเอ็นไซม์ pyruvate dehydrogenase complex
7. อธิบายการควบคุมภายในวัฏจักรเคร็บส์
8. ฟลูออโรอะซิเตทมีผลยับยั้ง (in vivo) เอ็นไซม์ aconitase ได้อย่างไร
9. บอกเหตุผลที่วัฏจักรเคร็บส์สามารถเป็นวิถีอะนาบอลิซึมได้
10. ปฏิริยา anaplerotic หมายถึงอะไร