

# Цикл Кребса

# Цикл трикарбоновых кислот

Автор Е.А. Кузнецова, 2020  
Ред. О.В.Стронин, 2024

# Преобразование пирувата



# Энергетический выход аэробного и анаэробного катаболизма глюкозы



$$\Delta G^{0'} = -47,0 \text{ ккал/моль,}$$



$$\Delta G^{0'} = -686 \text{ ккал/моль.}$$

Выход G при гликолизе всего 6,9% (47 ккал/моль) от свободной энергии молекулы глюкозы.

# Этапы получения энергии аэробными организмами

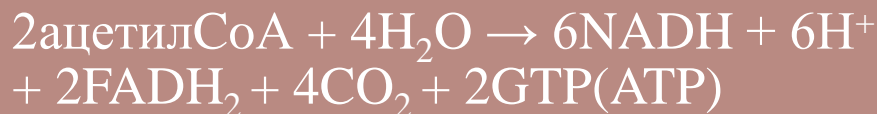
## Гликолиз



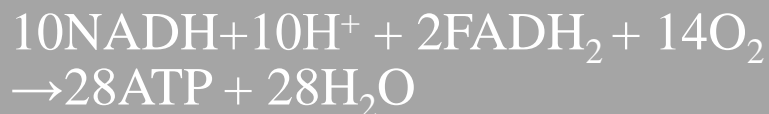
## Окислительное декарбоксилирование



## Цикл Кребса



## ЦПЭ



Проверить  
ошибки в  
презентации!

Клеточное  
Дыхание  
(получение энергии  
за счет окисление  
 $\text{O}_2$  воздуха)

Кэфф 2,5  
(хотя могут  
быть  
варианты)

# Этапы получения энергии аэробными организмами

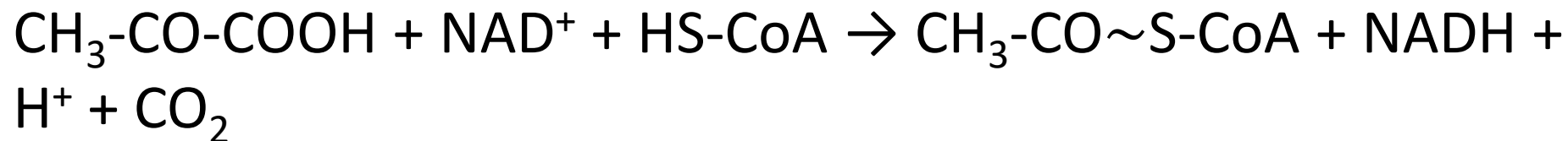
**TABLE 19–5** ATP Yield from Complete Oxidation of Glucose

| <i>Process</i>   | <i>Direct product</i>         | <i>Final ATP</i> |
|--|-------------------------------|------------------|
| Glycolysis   | 2 NADH (cytosolic)            | 3 or 5*          |
|  | 2 ATP                         | 2                |
| Pyruvate oxidation (two per glucose)                           | 2 NADH (mitochondrial matrix) | 5                |
| Acetyl-CoA oxidation in citric acid cycle<br>(two per glucose) | 6 NADH (mitochondrial matrix) | 15               |
|  | 2 FADH <sub>2</sub>           | 3                |
|  | 2 ATP or 2 GTP                | 2                |
| Total yield per glucose  |                               | <hr/> 30 or 32   |

\*The number depends on which shuttle system transfers reducing equivalents into the mitochondrion.

# Окислительное декарбоксилирование

## Суммарное уравнение:



Окисление пирувата до ацетил-СоА происходит при участии **«пируватдегидрогеназного комплекса»**.

Включает в себя 3 фермента и 5 коферментов:

### Ферменты:

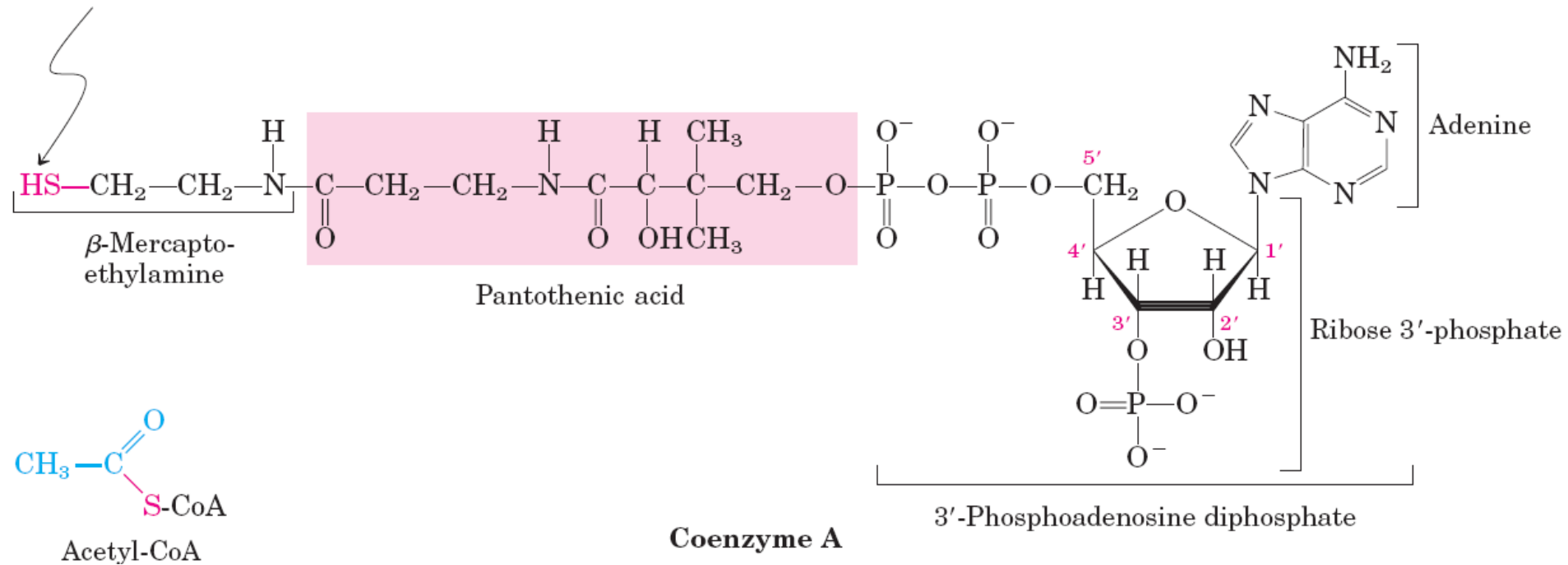
- Пируватдегидрогеназа;
- Дигидролипоилацетилтрансфераза;
- Дигидролипоилдегидрогеназа.

### Коферменты:

- ТПФ (тиаминапирофосфат, вит В1);
- Амид липолевой кислоты;
- Коэнзим А;
- ФАД (вит В2 – рибофлавин);
- НАД.

# Ацетил-СоА

Reactive  
thiol group

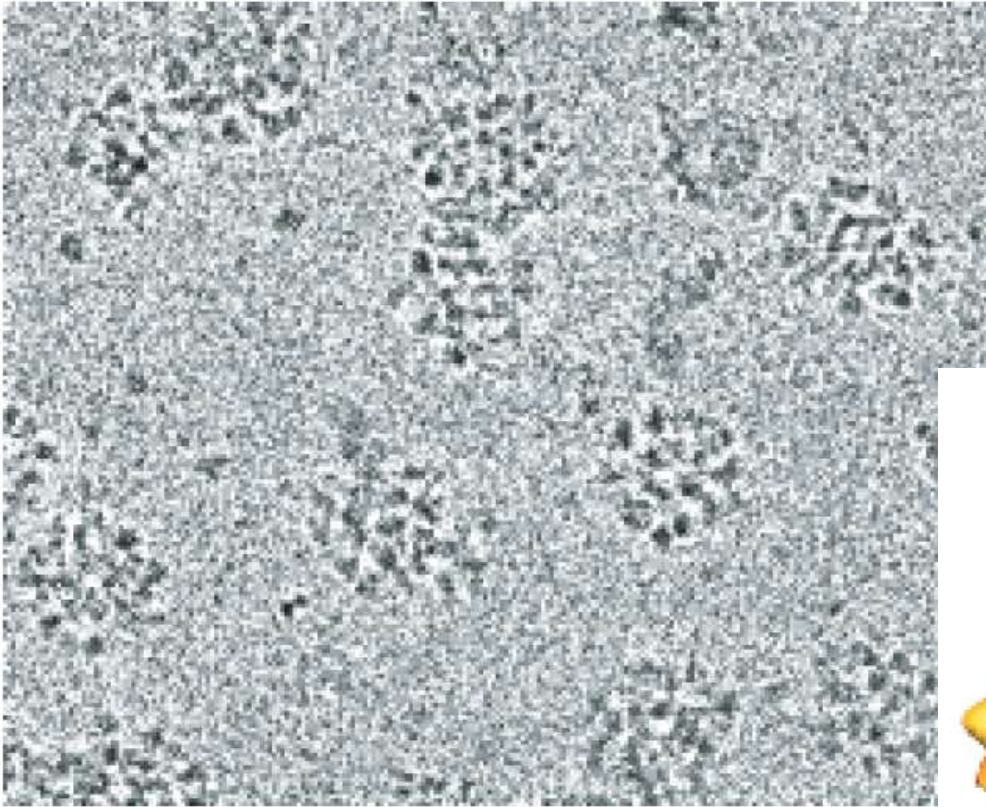




# Пируват-дегидрогеназный комплекс

50 nm

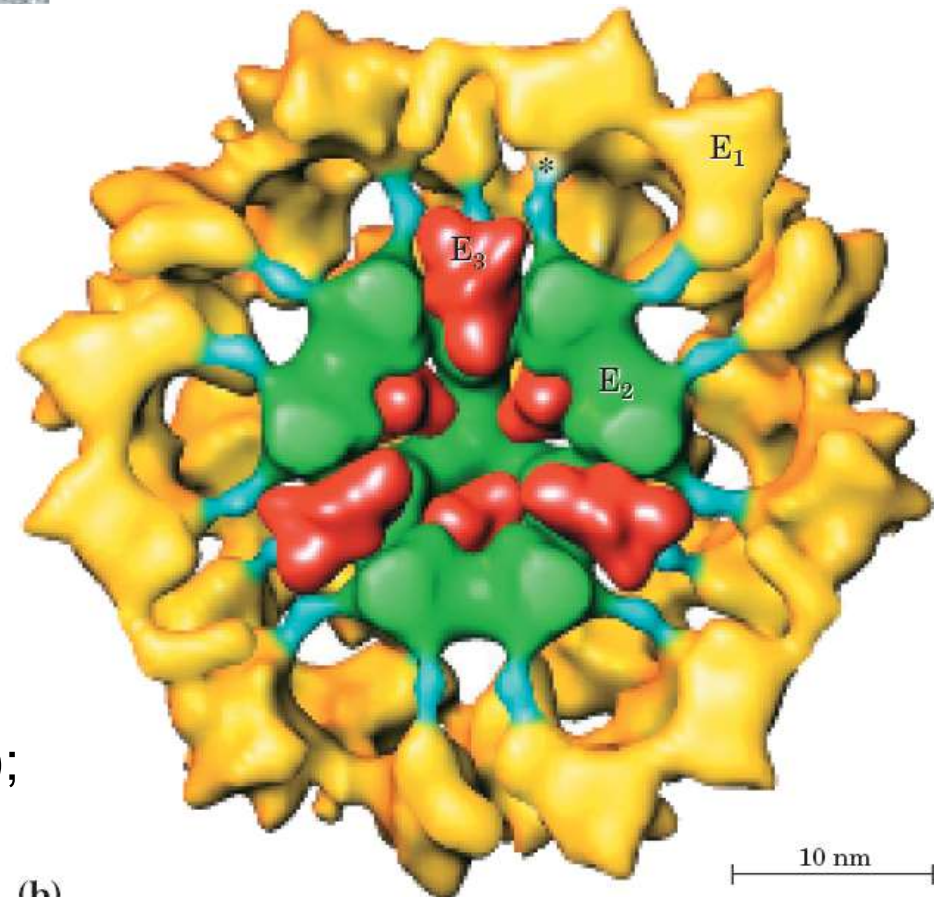
Мультиферментные комплексы обеспечивают высокую скорость сопряженных реакций!



It's about 50 (45) nm, 6 MDa

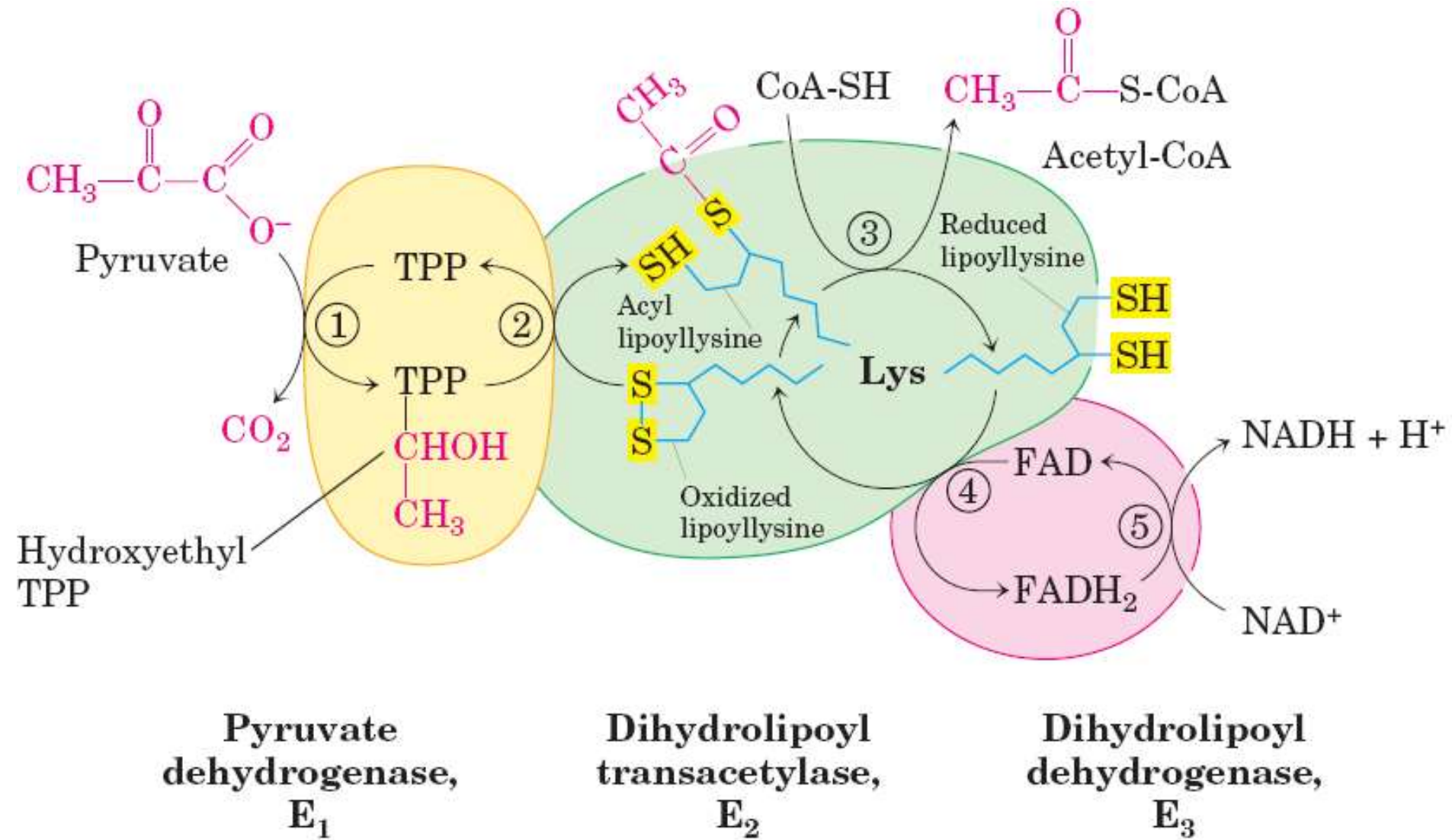
## Subunit structure:

E1, pyruvate dehydrogenase;  
E2, dihydrolipoyl transacetylase (24-60);  
E3, dihydrolipoyl dehydrogenase.

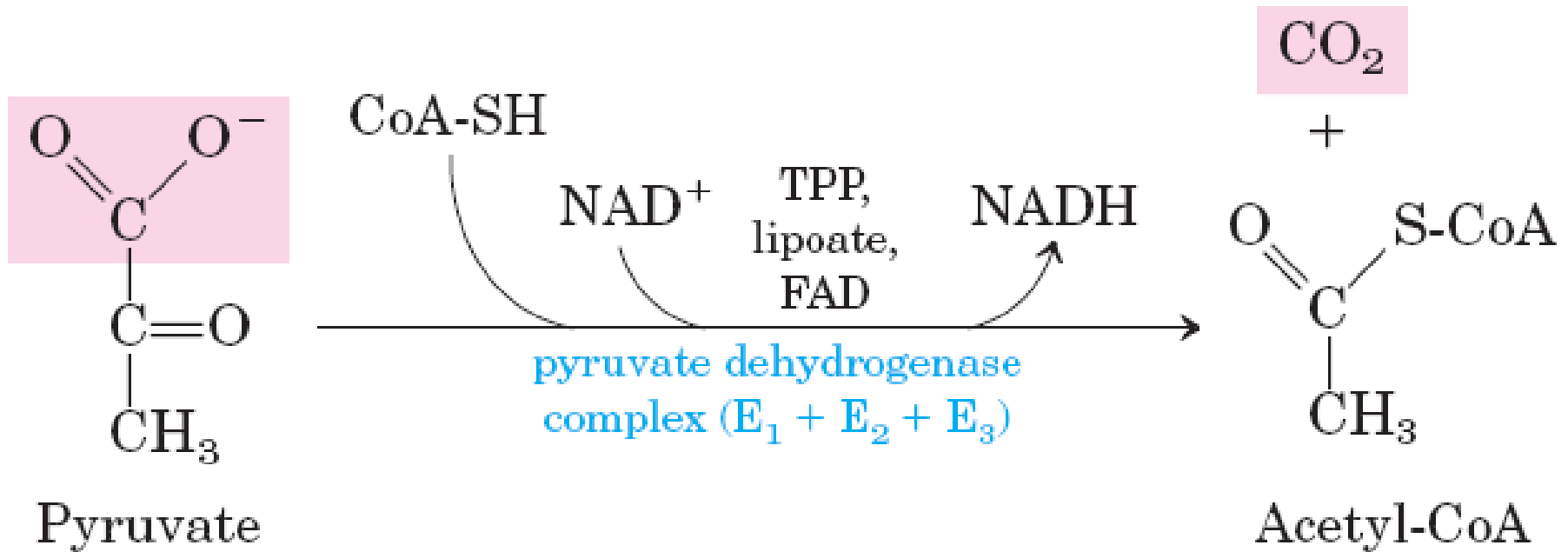




# Пируват-дегидрогеназный комплекс



# Пируват-дегидрогеназный комплекс (суммарная реакция)



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

# Sir Hans Krebs, FRS

Внёс основной вклад в разработку цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса).  
В 1932 описал орнитиновый цикл синтеза мочевины в печени животных.

In 1953, he received the Nobel Prize in Physiology or Medicine for his "**discovery of the citric acid cycle.**" (He shared the Nobel Prize with Fritz Lipmann.)

In July 2015, Krebs's Nobel Prize medal was auctioned off for £225,000 (around \$351,225). The proceeds were used to found the Sir Hans Krebs Trust, which provides funding **for doctoral students in the biomedical field and support chemists who had to flee their home countries**



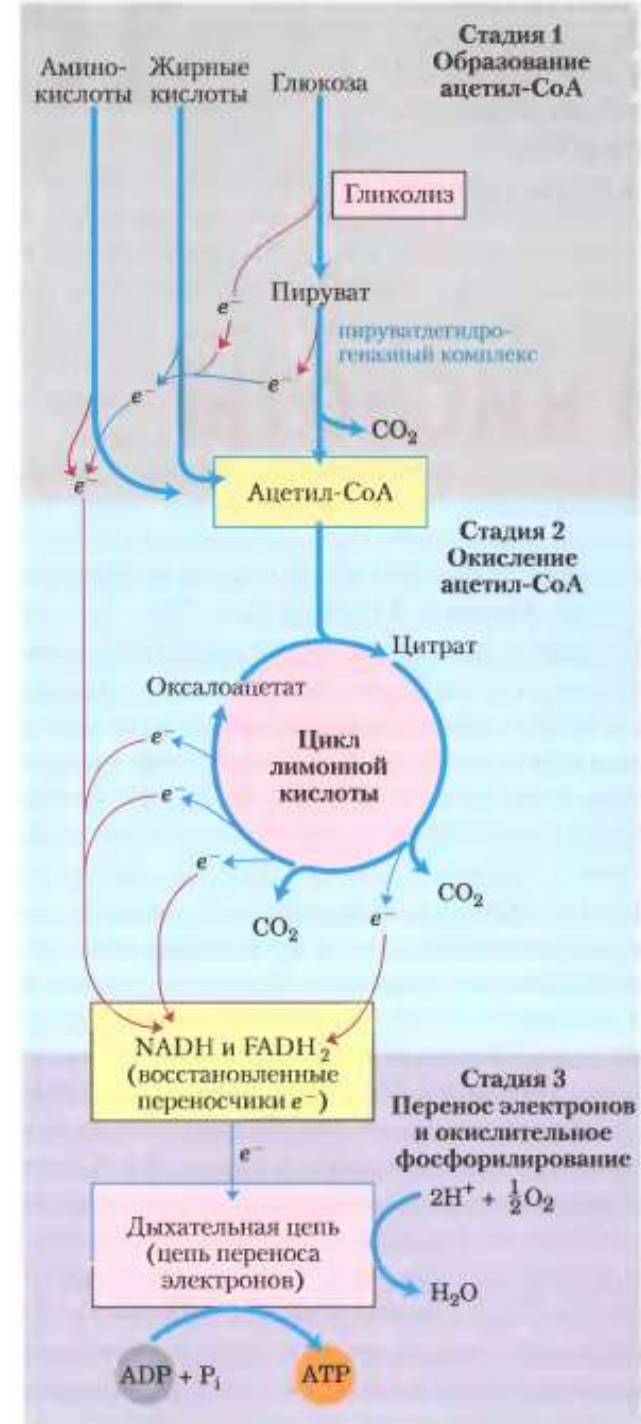
|             |   |
|-------------|---|
| Born        | 25 August 1900                                |
|             | Hildesheim, Kingdom of Prussia, German Empire |
| Died        | 22 November 1981 (aged 81)                    |
|             | Oxford, England                               |
| Nationality | German  |
| Citizenship | Naturalised British (from 1939)               |

# Цикл Кребса



Ханс Кребс, 1900–1981

- Ханс Кребс в 1937 году высказал и обосновал идею существования циклического превращения трикарбоновых кислот. В результате изучения влияния карбоновых кислот на окисление пирувата.
- Цикл трикарбоновых кислот является центром, в котором сходятся практически все метаболические пути.
- Цикл Кребса – общий конечный путь окисления ацетильных групп (в виде ацетил-КоА), в которые превращается в процессе катаболизма большая часть органических молекул, играющих роль «клеточного топлива»: углеводов, жирных кислот и аминокислот



# Цикл Кребса

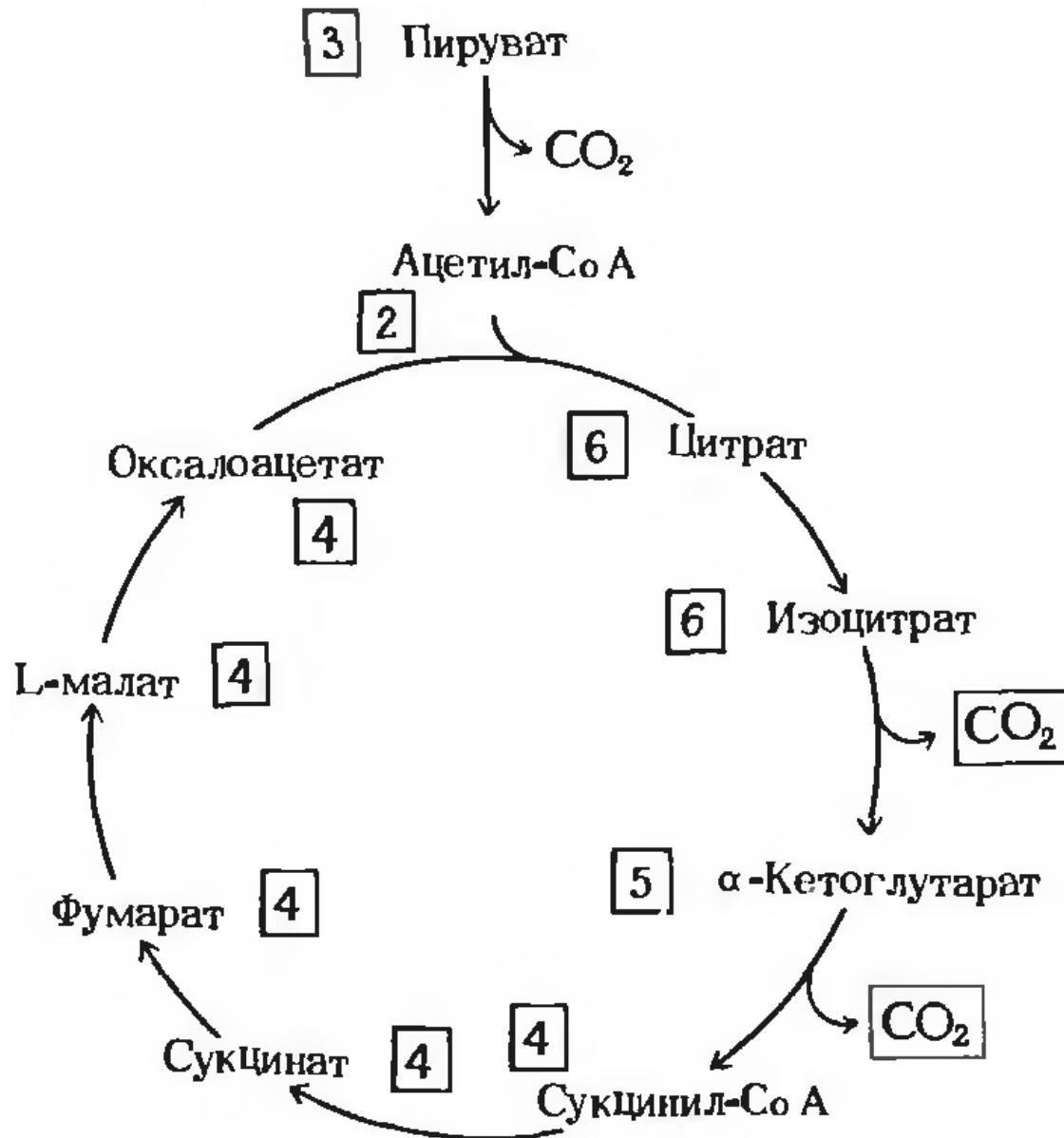
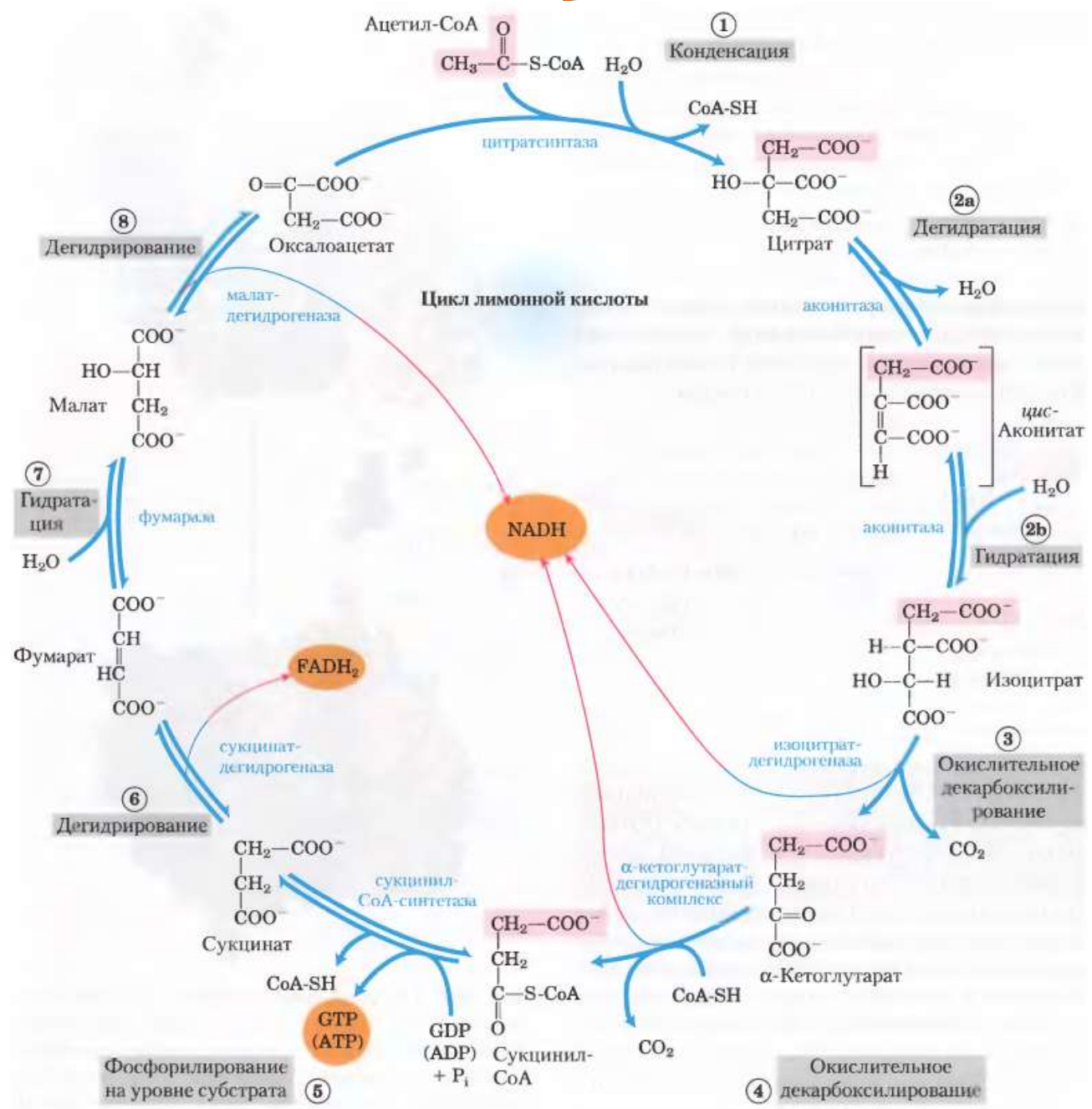


Рис. 16-6. Схема цикла лимонной кислоты.

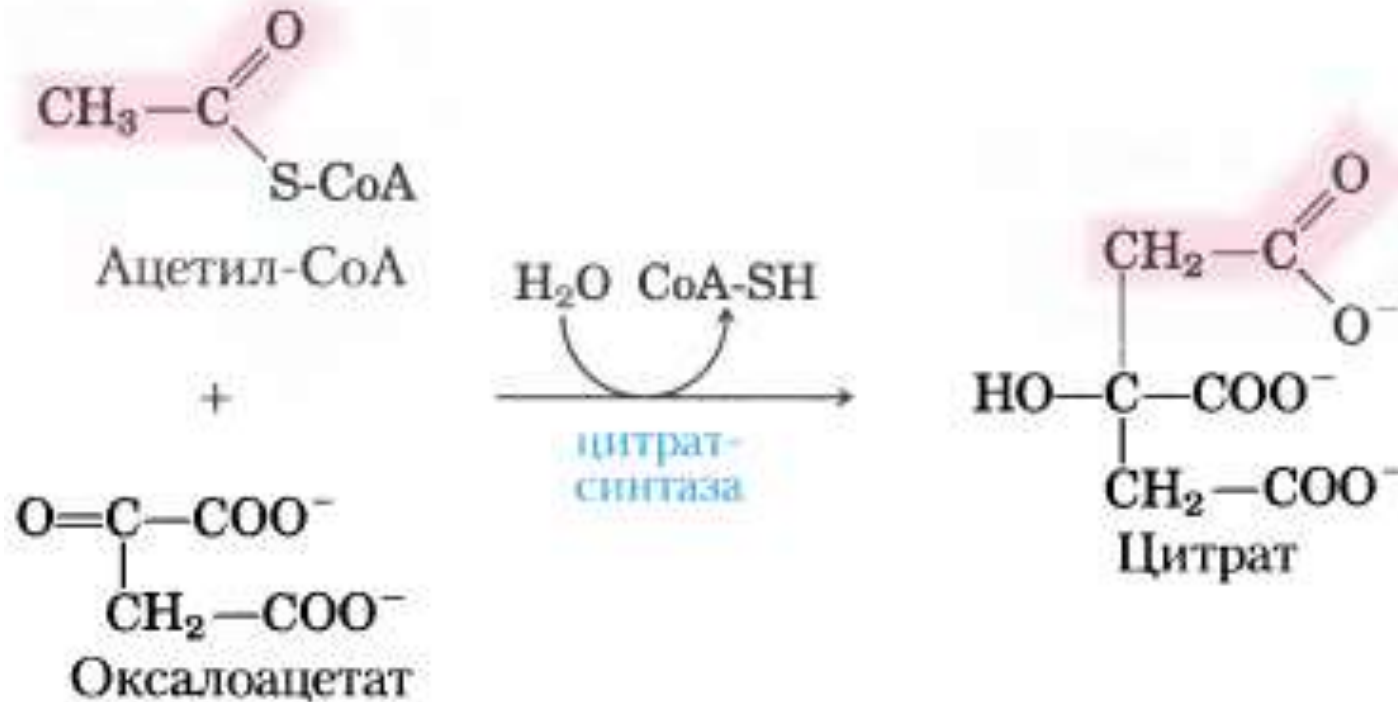
# Цикл Кребса





# Цикл Кребса

## 1. Образование цитрата



$$\Delta G'^{\circ} = -32,2 \text{ кДж/моль}$$

Реакция конденсации.

Метильный С ацетильной группы связывается с карбонильной группой оксалоацетата. При этом гидролизуется тиоэфирная связь с CoA.

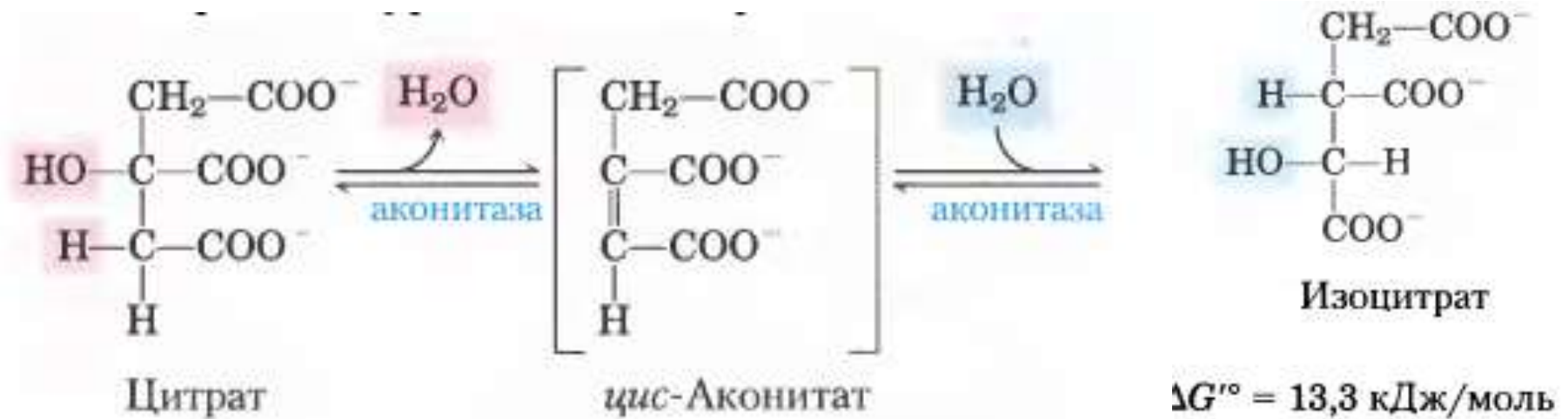
Равновесие сильно сдвинуто вправо!

Лимитирующая реакция. Регулируется



# Цикл Кребса

## 2. Превращение цитрата в изоцитрат



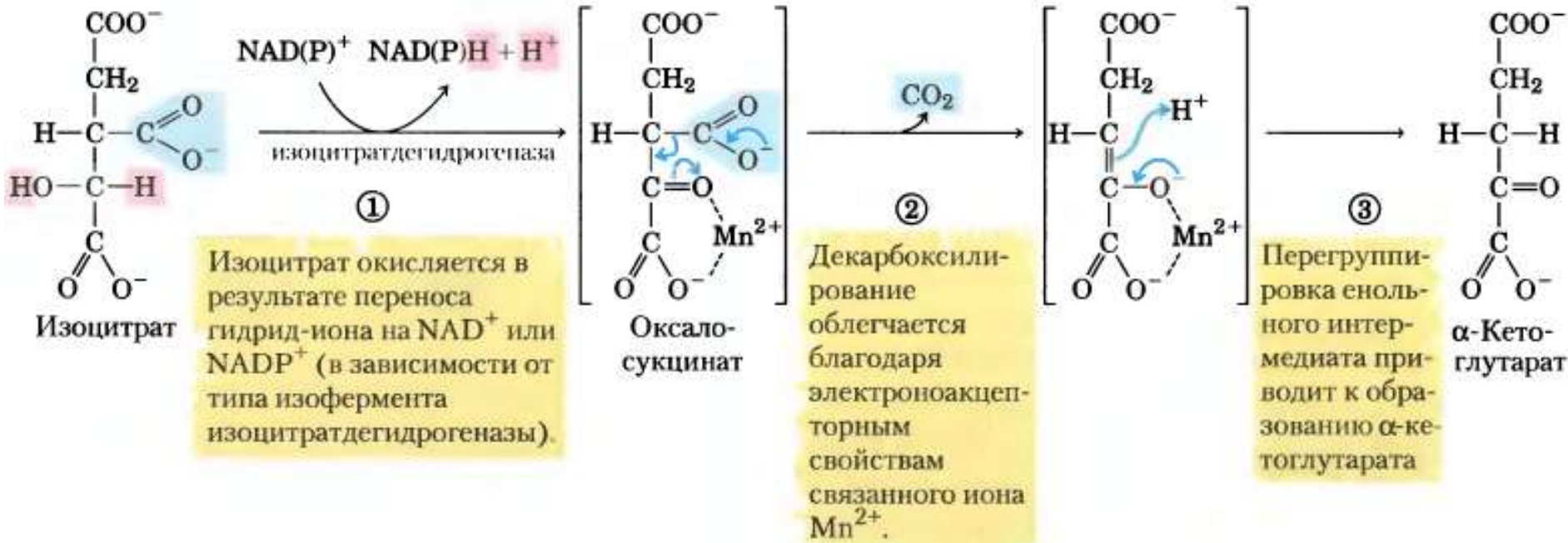
Изомеризация.

Промежуточный продукт – цис-аконитат.

Равновесие сдвигается вправо за счет вовлечения продукта в следующую реакцию.

# Цикл Кребса

## 3. Окисление изоцитрата до $\alpha$ -кетоглутарата



$$\Delta G^{0'} = -5,0 \text{ ккал/моль.}$$

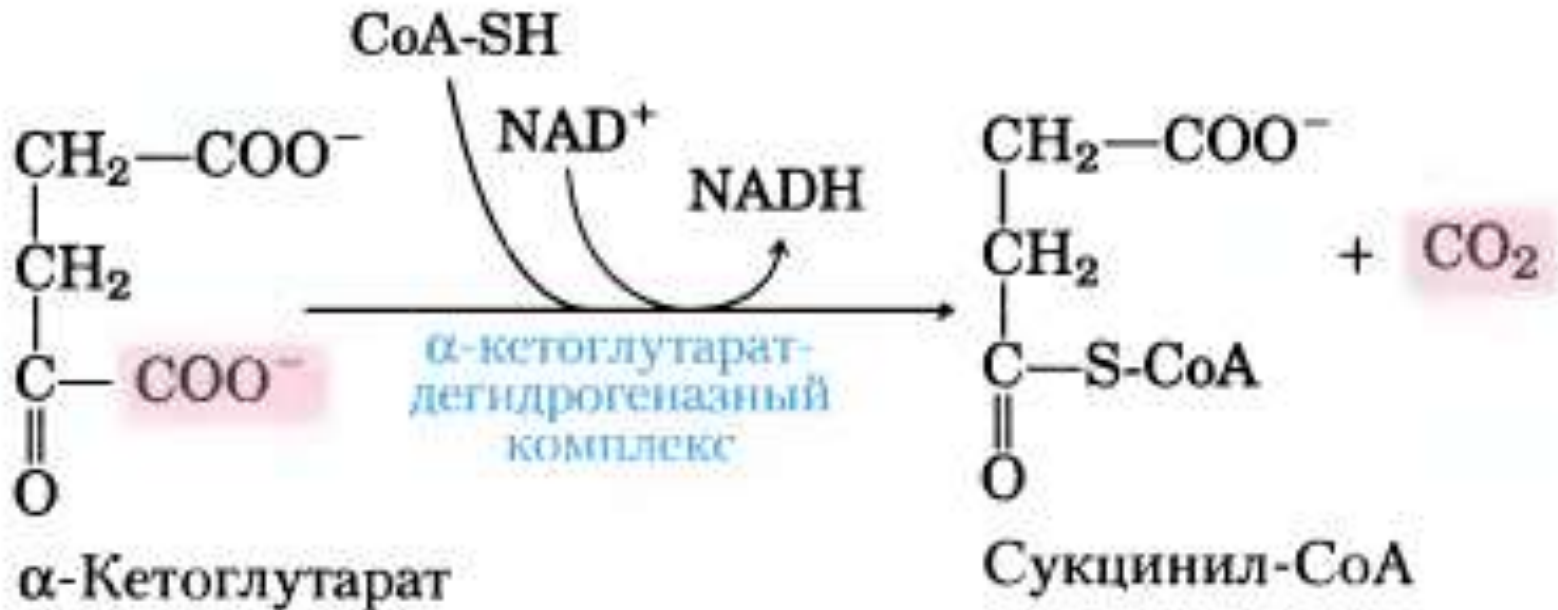
2 типа ферментов (NAD и NADP – зависимые).

В митохондриях – оба. В цитозоле только второй тип.

Положительная регуляция ADP.

# Цикл Кребса

## 4. Окисление $\alpha$ -кетоглутарата до сукцинил-СоА



$$\Delta G'^{\circ} = -33,5 \text{ кДж/моль}$$

Окислительное декарбоксилирование.

Сходна с пируватдегидрогеназной реакцией.

$\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс также состоит из 3 ферментов.

Высокий перепад свободной энергии – сдвиг вправо.

# Цикл Кребса

## 5. Превращение сукцинил-СоА в сукцинат



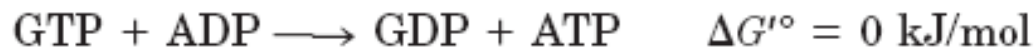
$$\Delta G'^{\circ} = -2,9 \text{ кДж/моль}$$

В ходе разрыва тиоэфирной связи высвобождается большое количество свободной энергии, которое идет на фосфорилирование GDP (сопряженные реакции).

Субстратное фосфорилирование.

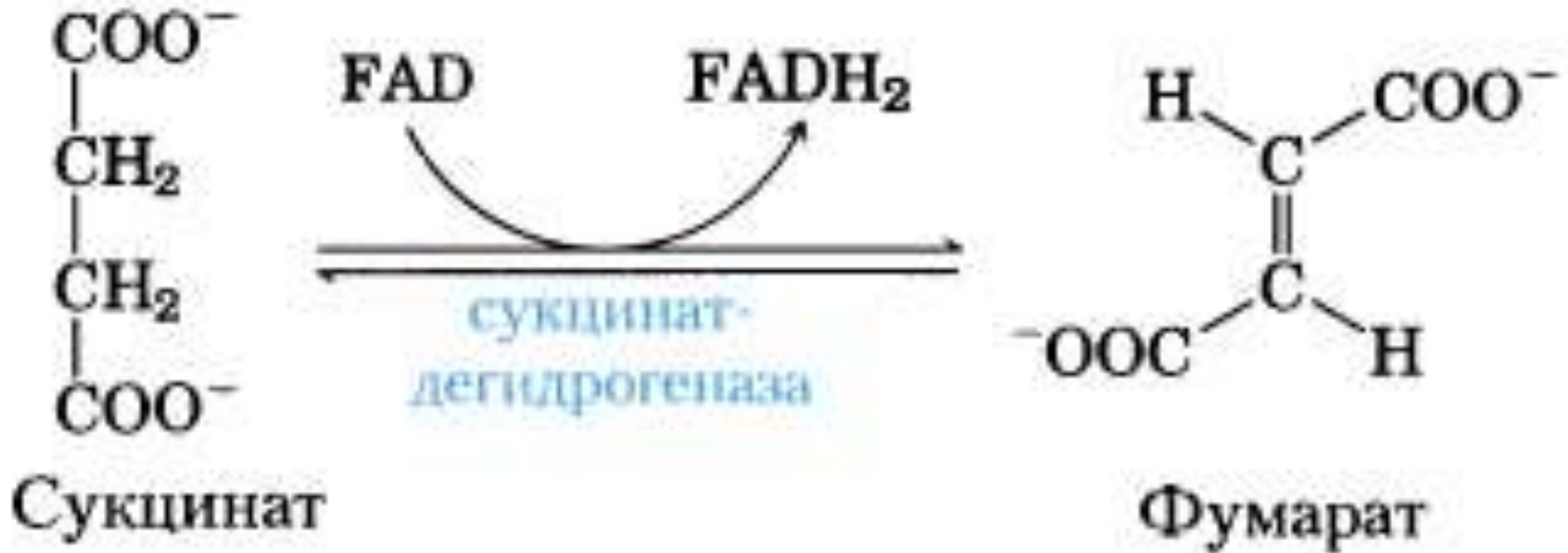
Суммарное изменение свободной энергии небольшое, но отрицательное.

nucleoside diphosphate kinase (p. 505):



# Цикл Кребса

## 6. Окисление сукцината до фумарат



$$\Delta G'^{\circ} = 0 \text{ кДж/моль}$$

Фермент прочно связан с внутренней мембраной митохондрий и участвует в транспорте электронов.

Реакция окислительного фосфорилирования.

# Цикл Кребса

## 7. Гидратация фумарата с образование малата



# Цикл Кребса

## 8. Окисление малата до оксалоацетата

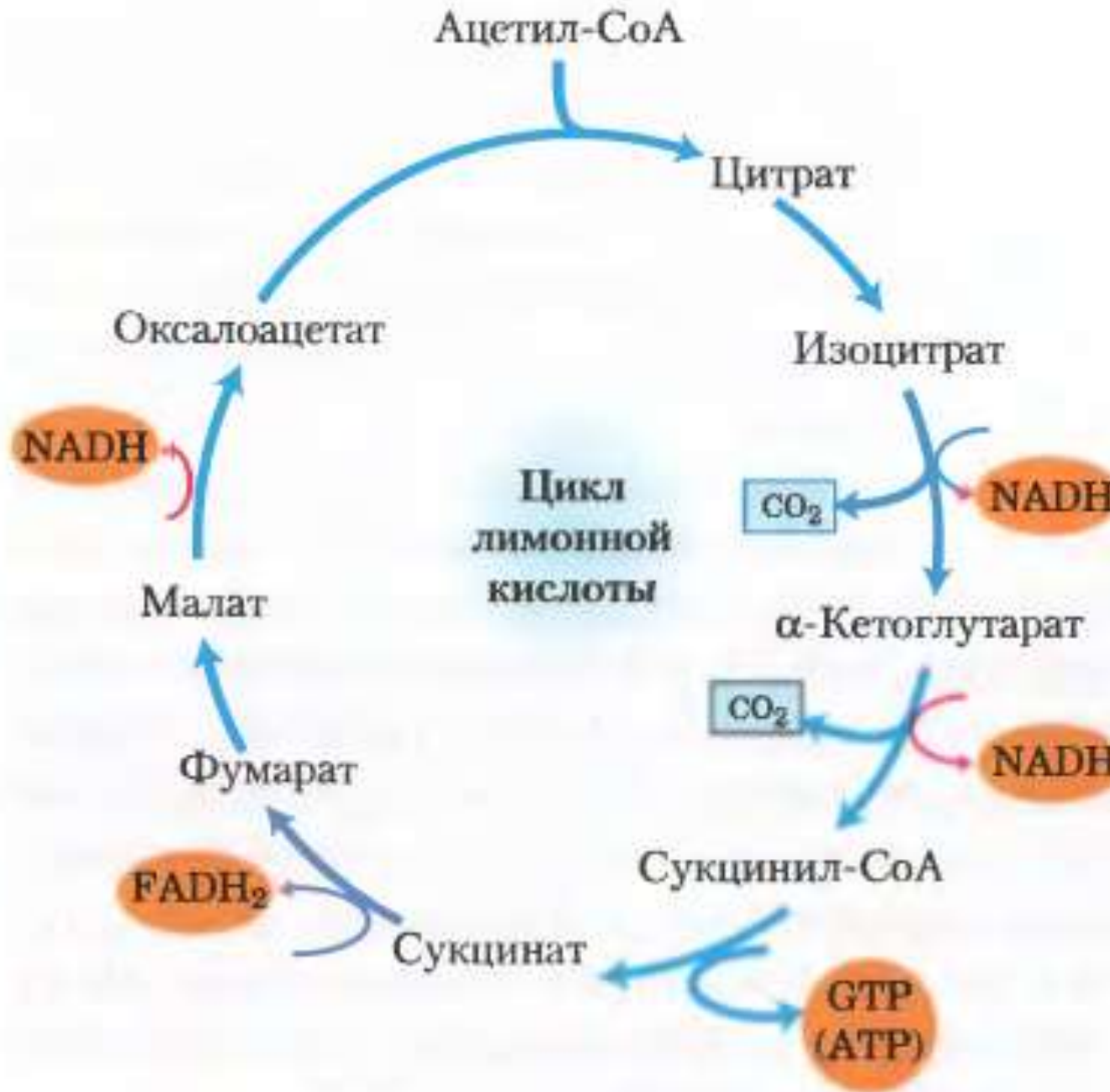


$$\Delta G'^{\circ} = 29,7 \text{ кДж/моль}$$

Несмотря на положительное изменение свободной энергии, реакция идет вправо за счет быстрого удаления оксалоацетата в цитратсинтазной реакции.



# Цикл Кребса



**Цикл Кребса.  
Зачем такие  
сложности?**

Метильная группа уксусной кислоты устойчива к окислению= высокая энергия активации.

Цепочка ферментативных реакций позволяет снизить энергию активации для окисления метильной группы.

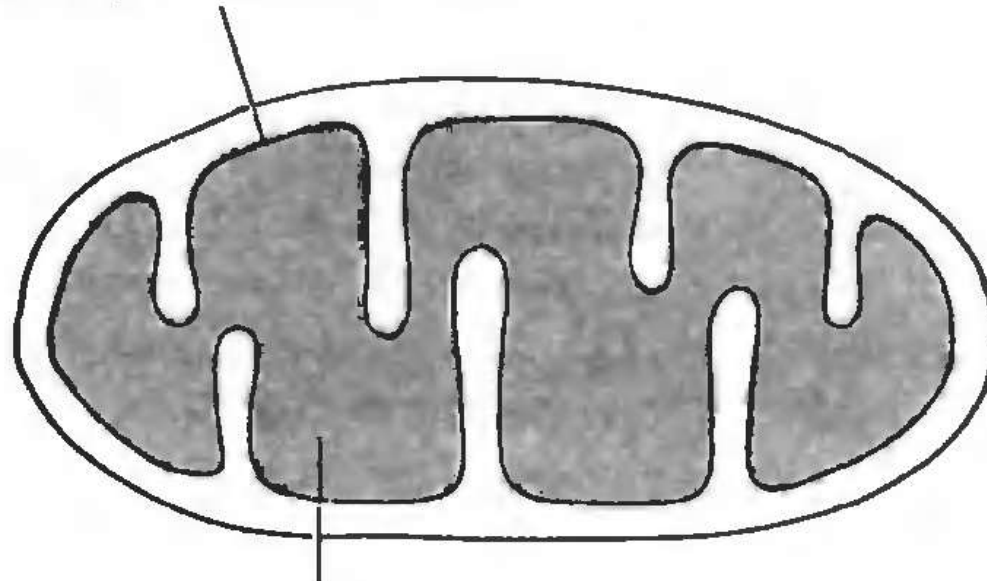
# Цикл Кребса

*Внутренняя мембрана*

Аконитаза

Сукцинатдегидрогеназа

Цепи переноса электронов



*Матрикс*

Цитрат-синтаза

Изоцитратдегидрогеназа

$\alpha$ -Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс

Сукцинил-Сo A-синтетаза

Фумараза

Малатдегидрогеназа

Пируватдегидрогеназный комплекс

Рис. 16-11. Локализация ферментов цикла лимонной кислоты в митохондриях.

# Энергетический баланс цикла Кребса

- В 4 реакциях цитратного цикла происходит образование восстановленных коферментов: **3 НАДН+Н<sup>+</sup>** и **1 молекулы ФАДН<sub>2</sub>**.
- Восстановленные коферменты (3 молекулы **НАДН+Н<sup>+</sup>** и 1 молекула **ФАДН<sub>2</sub>**), образованные в цикле лимонной кислоты, отдают электроны в ЭТЦ на кислород - конечный акцептор электронов.
- На каждую молекулу **НАДН+Н<sup>+</sup>** при образовании молекулы воды в процессе тканевого дыхания синтезируются 3 (**2,5, Lehninger**) молекулы АТФ, а на каждую молекулу **ФАДН<sub>2</sub>** - 2 (**1,5, Lehninger**) молекулы АТФ.
- Таким образом, каждый оборот цикла лимонной кислоты **сопровождается синтезом 11 (9) молекул АТФ** путём **окислительного фосфорилирования**. **Одна молекула АТФ образуется путём субстратного фосфорилирования.**
- В итоге на каждый ацетильный остаток, включённый в цитратный цикл, образуется 12 (**10**) молекул АТФ.

# Этапы получения энергии аэробными организмами

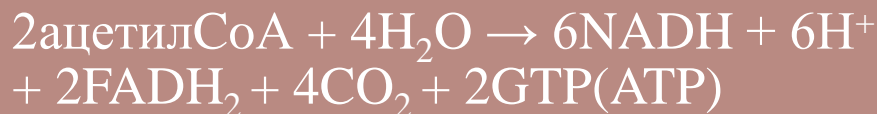
## Гликолиз



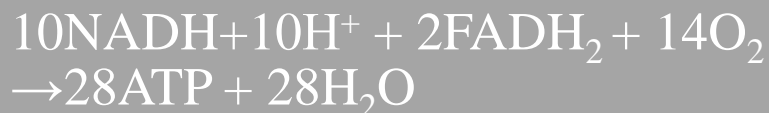
## Окислительное декарбоксилирование



## Цикл Кребса



## ЦПЭ



Клеточное  
Дыхание

Коэфф 2,5  
(хотя могут  
быть  
варианты)

# Общий энергетический баланс окисления глюкозы

**TABLE 19–5** ATP Yield from Complete Oxidation of Glucose

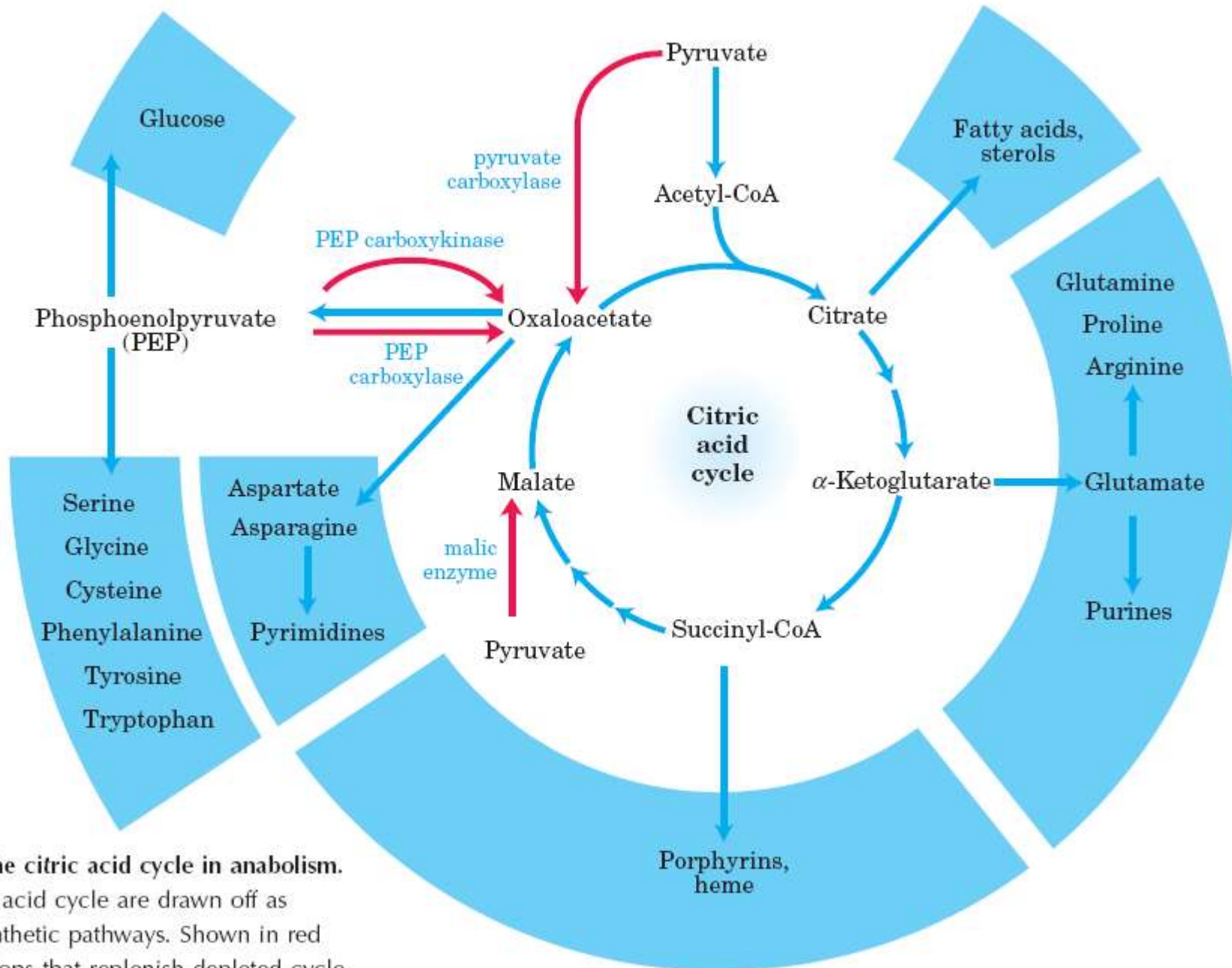
| <i>Process</i>   | <i>Direct product</i>         | <i>Final ATP</i> |
|--|-------------------------------|------------------|
| Glycolysis   | 2 NADH (cytosolic)            | 3 or 5*          |
|  | 2 ATP                         | 2                |
| Pyruvate oxidation (two per glucose)                           | 2 NADH (mitochondrial matrix) | 5                |
| Acetyl-CoA oxidation in citric acid cycle<br>(two per glucose) | 6 NADH (mitochondrial matrix) | 15               |
|  | 2 FADH <sub>2</sub>           | 3                |
|  | 2 ATP or 2 GTP                | 2                |
| Total yield per glucose  |                               | 30 or 32         |

\*The number depends on which shuttle system transfers reducing equivalents into the mitochondrion.

# Биологическое значение ЦТК

1. ЦТК - главный источник АТФ. Энергию для образования большого количества АТФ дает полный распад Ацетил-КоА до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .
2. ЦТК - это универсальный терминальный этап катаболизма веществ всех классов.
3. ЦТК играет важную роль в процессах анаболизма (промежуточные продукты ЦТК):
  - из цитрата → синтез жирных кислот
  - из альфа-кетоглутарата и ЩУК → синтез аминокислот
  - из ЩУК → синтез углеводов
  - из сукцинил-КоА → синтез гема гемоглобина

# Биологическое значение ЦТК



**Role of the citric acid cycle in anabolism.**  
the citric acid cycle are drawn off as  
any biosynthetic pathways. Shown in red  
otic reactions that replenish depleted cycle