

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

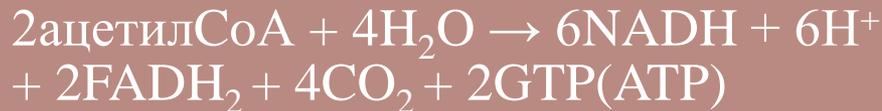
Гликолиз



Окислительное декарбоксилирование



Цикл Кребса



ЦПЭ



Проверить
ошибки в
презентации!

Клеточное
Дыхание
(получение энергии
за счет окисление
 O_2 воздуха)

Кэфф 2,5
(хотя могут
быть
варианты)

Этапы получения энергии аэробными организмами

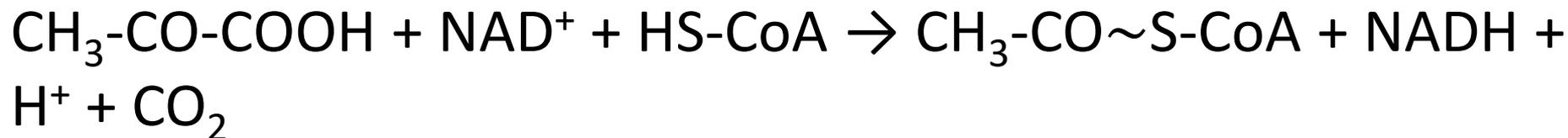
TABLE 19–5 ATP Yield from Complete Oxidation of Glucose

<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 (two per glucose)	6 NADH (mitochondrial matrix)	15
	2 FADH ₂	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:

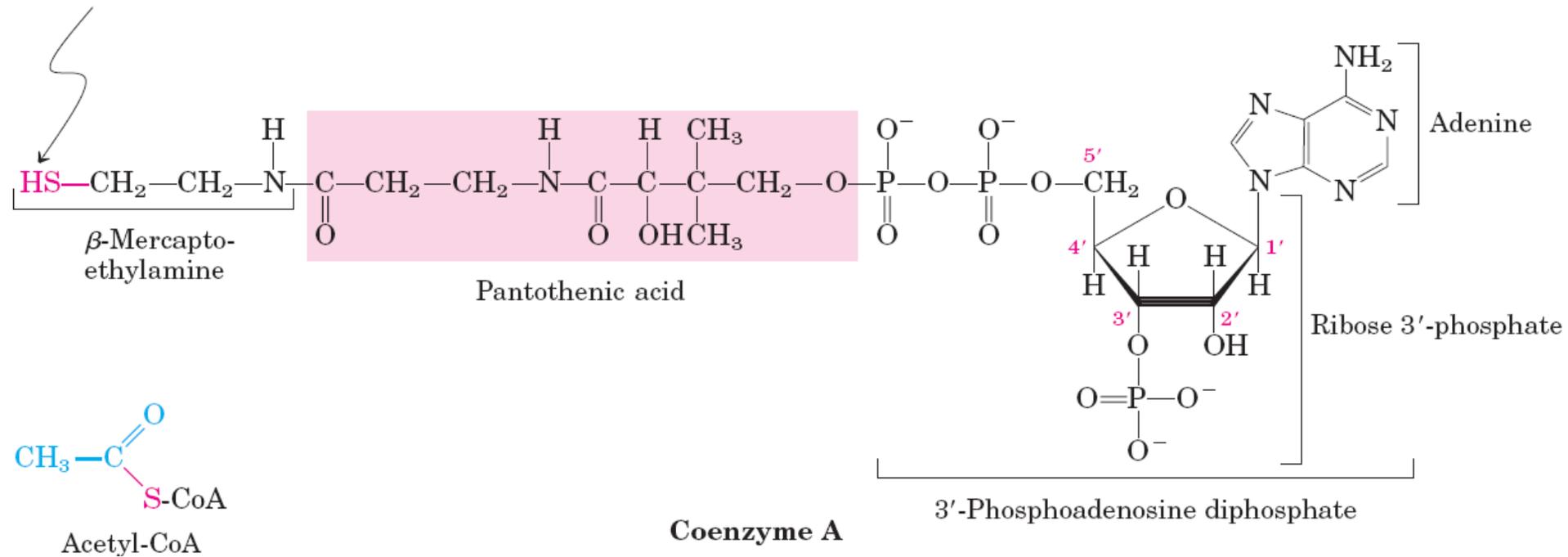
- Пируватдегидрогеназа;
- Дигидролипоилацетилтрансфераза;
- Дигидролипоилдегидрогеназа.

Коферменты:

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

Ацетил-СоА

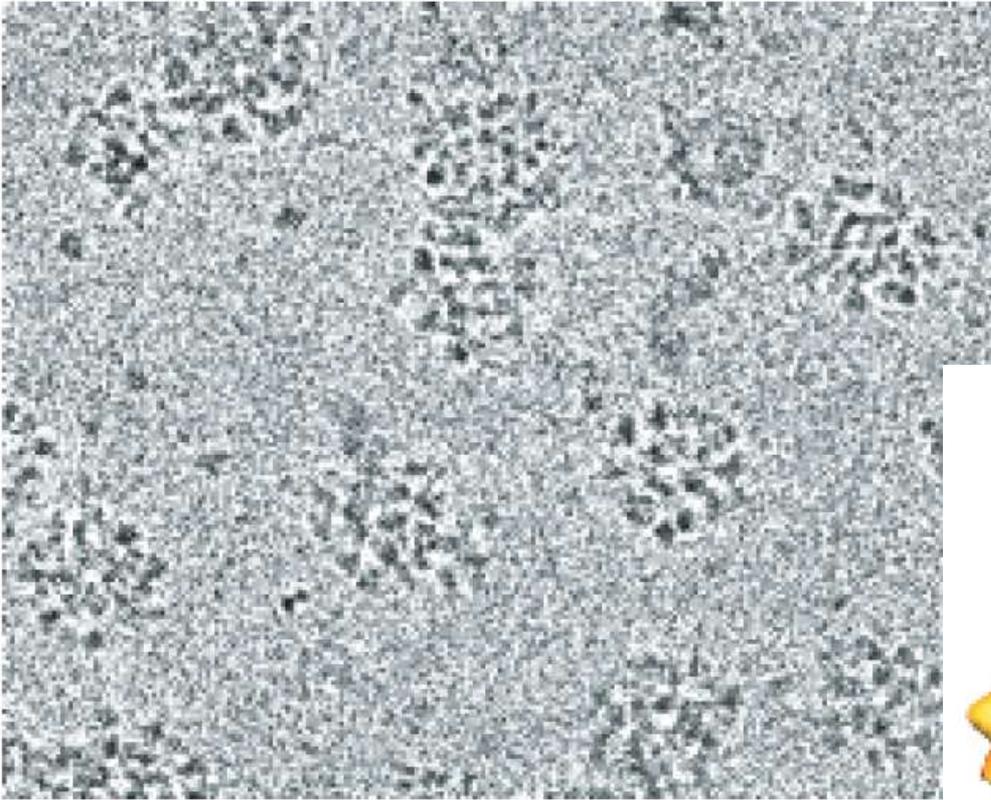
Reactive
thiol group



Пируват-дегидрогеназный комплекс

50 nm

Мультиферментные комплексы обеспечивают высокую скорость сопряженных реакций!



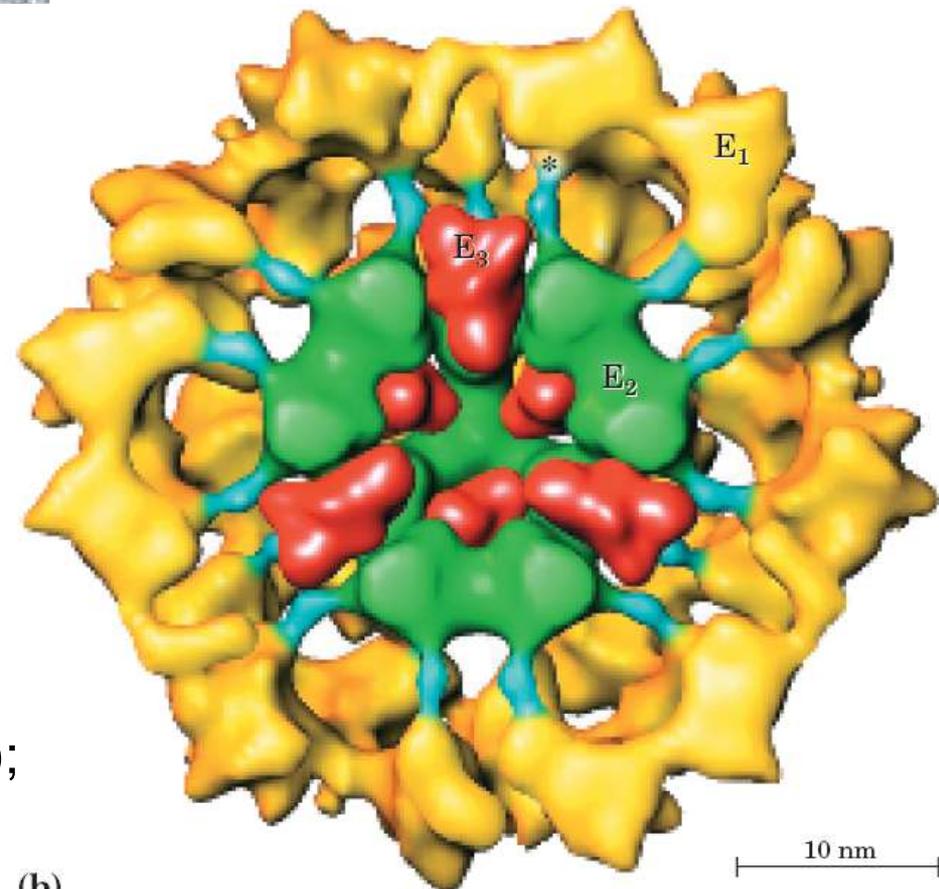
It's about 50 (45) nm, 6 MDa

Subunit structure:

E1, pyruvate dehydrogenase;

E2, dihydrolipoyl transacetylase (24-60);

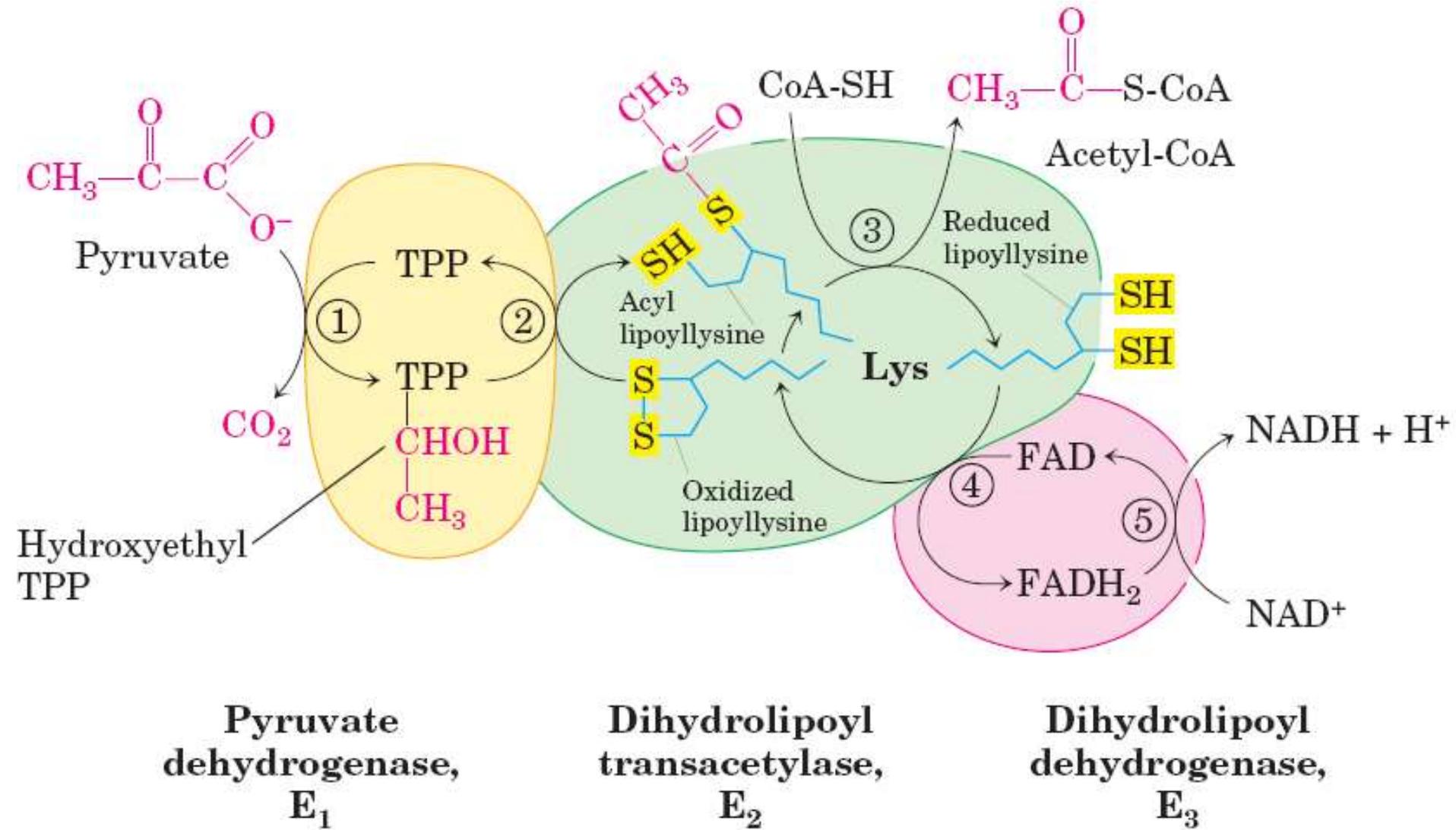
E3, dihydrolipoyl dehydrogenase.



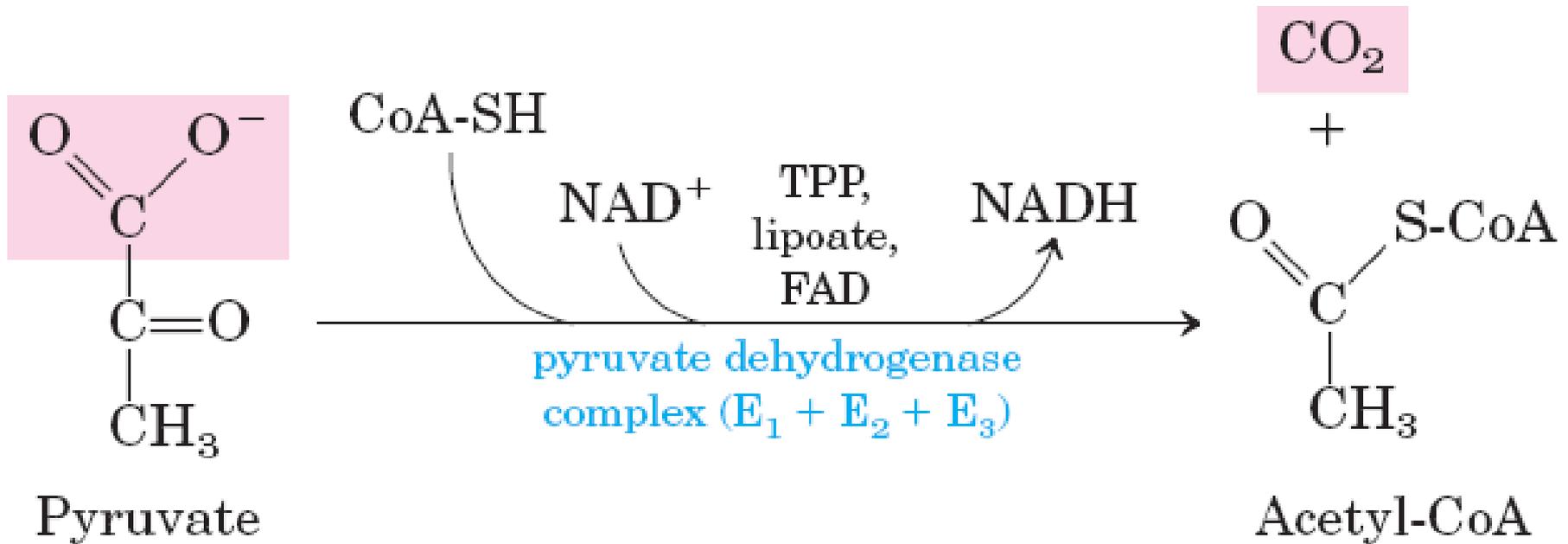
(b)

10 nm

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**



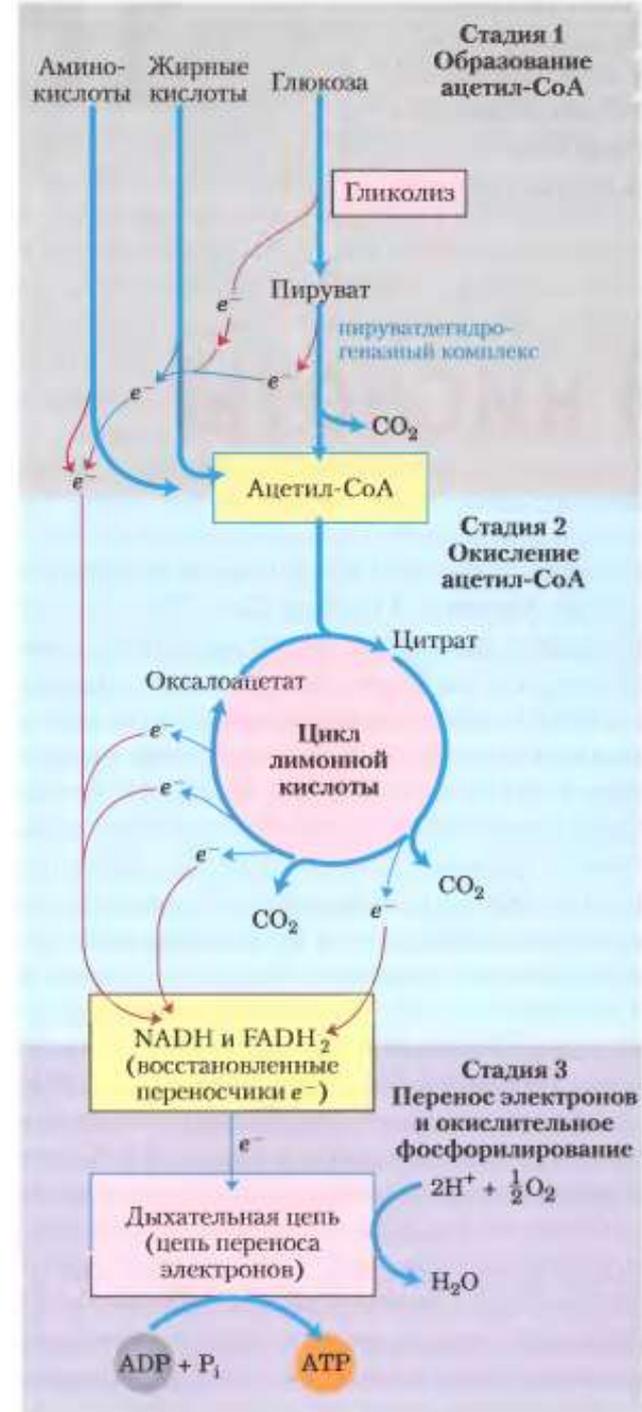
Born	25 August 1900
	Hildesheim, Kingdom of Prussia, German Empire
Died	22 November 1981 (aged 81)
	Oxford, England
Nationality	German
Citizenship	Naturalised British (from 1939)

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

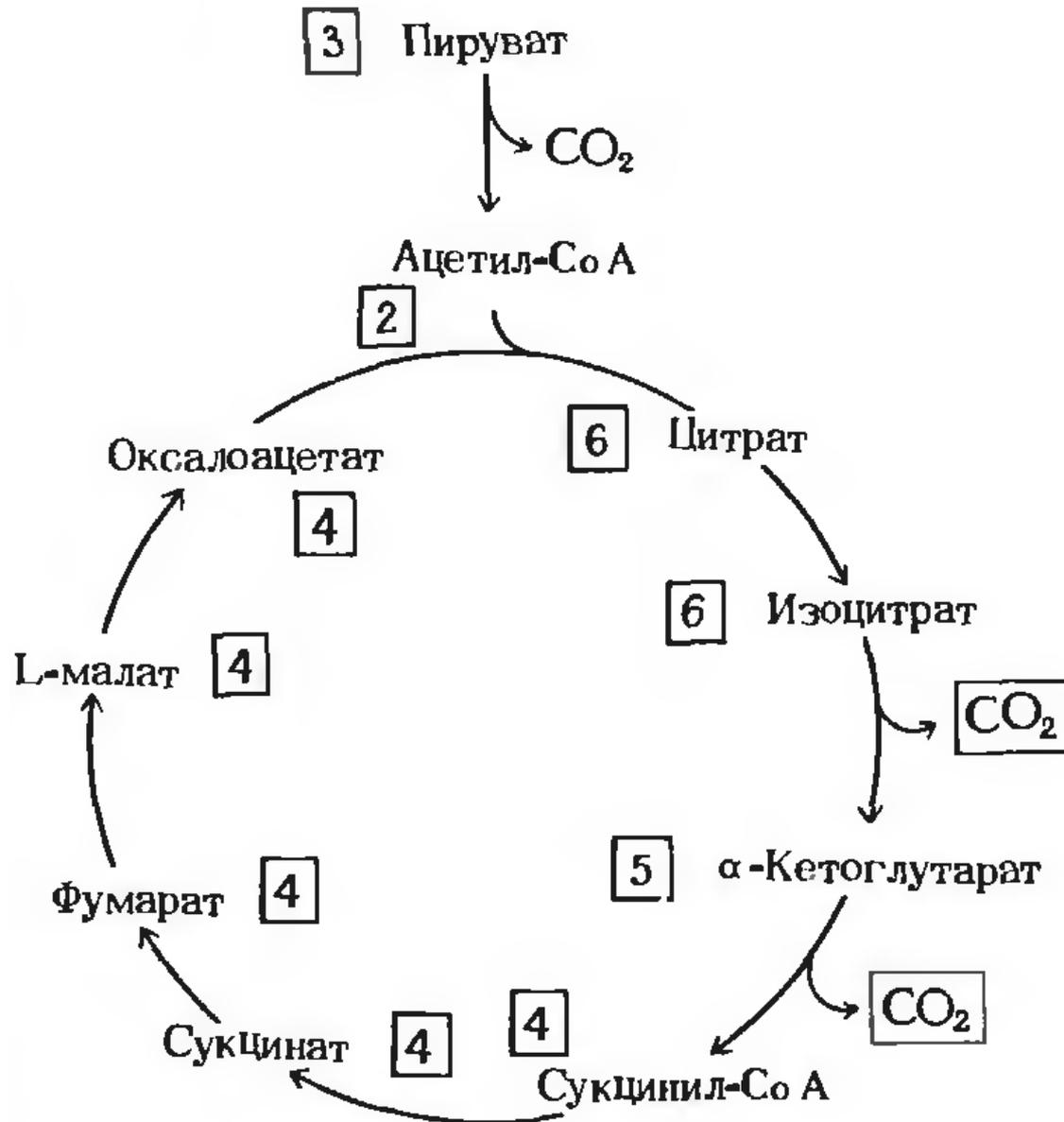
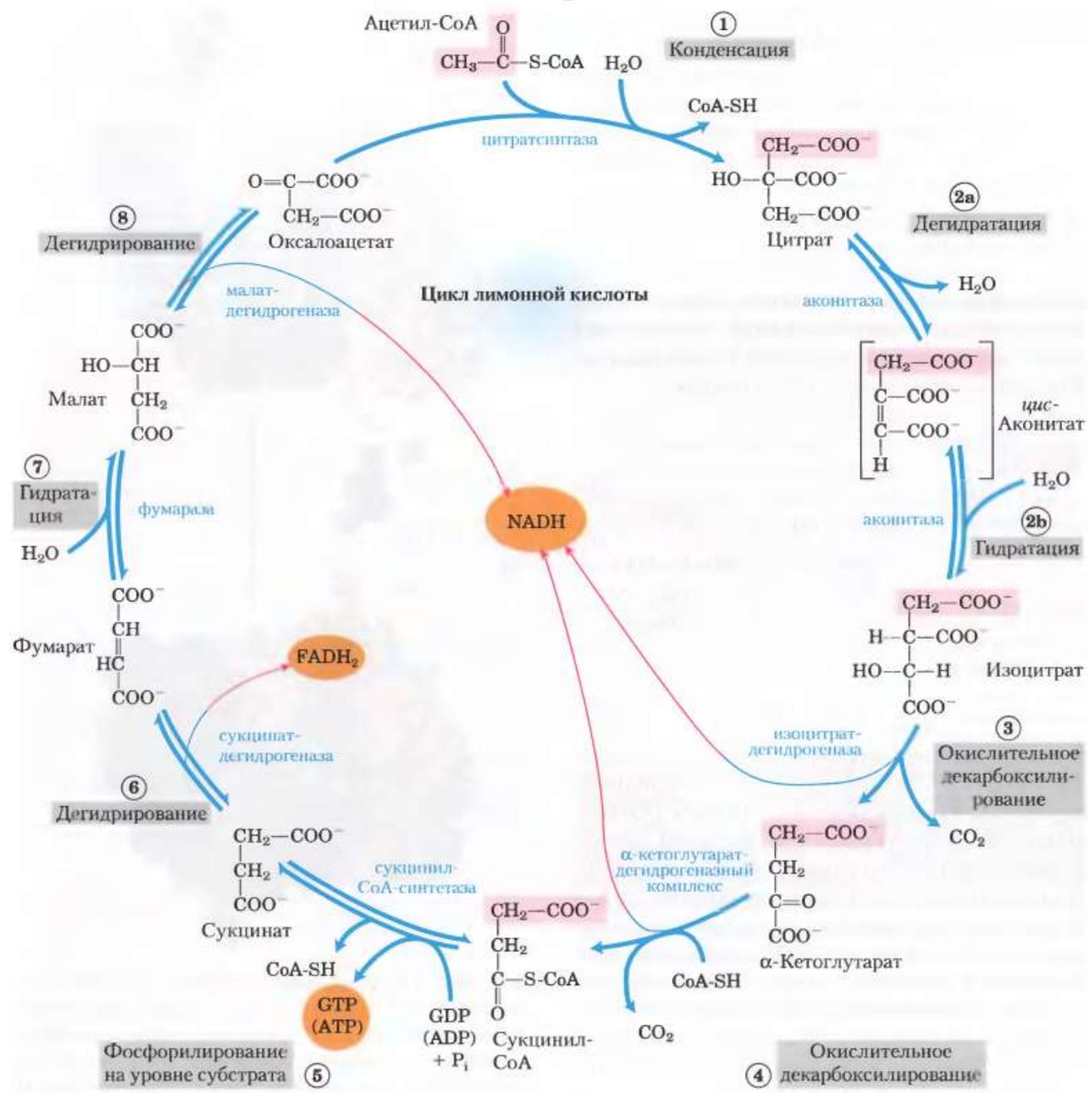


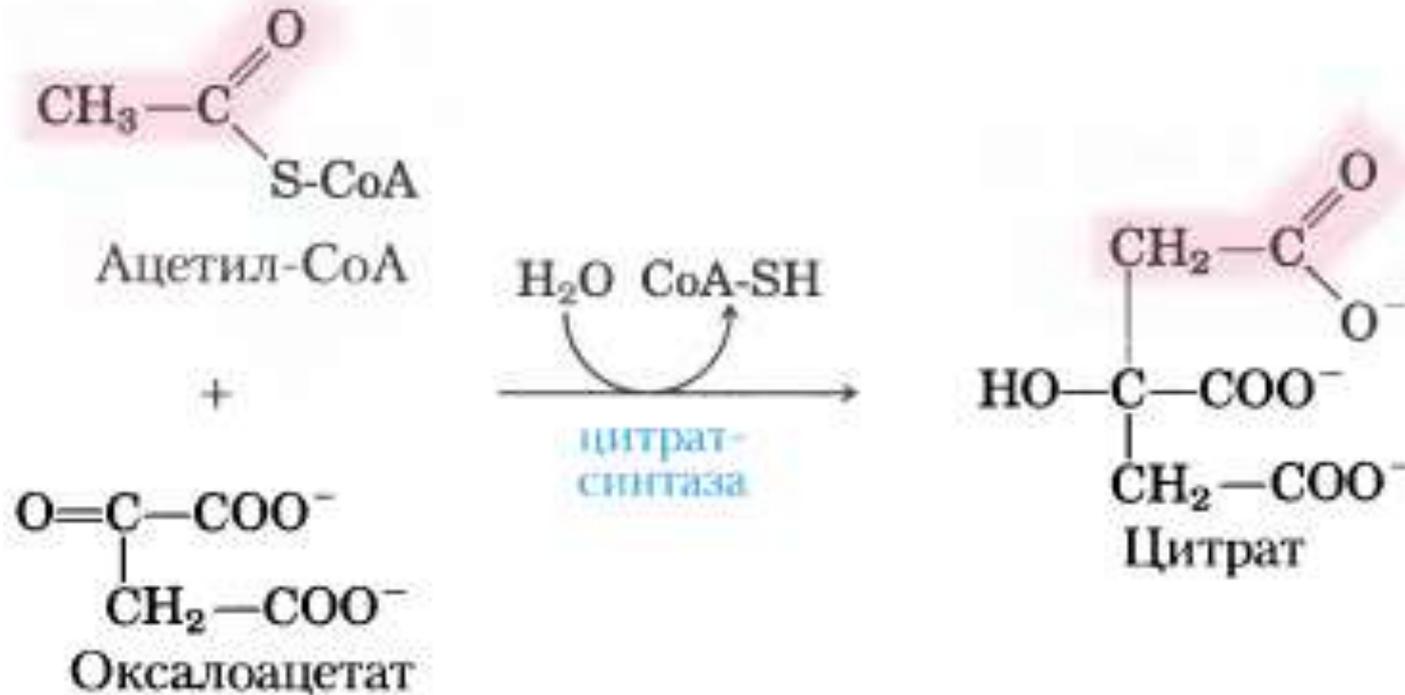
Рис. 16-6. Схема цикла лимонной кислоты.

Цикл Кребса



Цикл Кребса

1. Образование цитрата



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

Реакция конденсации.

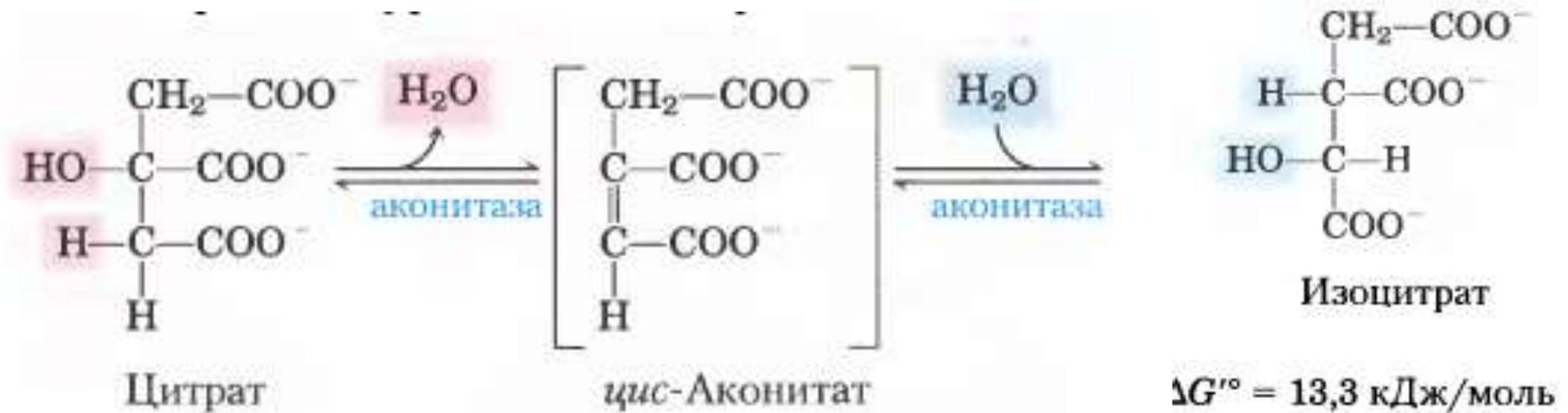
Метильный С ацетильной группы связывается с карбонильной группой оксалоацетата. При этом гидролизуется тиоэфирная связь с СоА.

Равновесие сильно сдвинуто вправо!

Лимитирующая реакция. Регулируется

Цикл Кребса

2. Превращение цитрата в изоцитрат



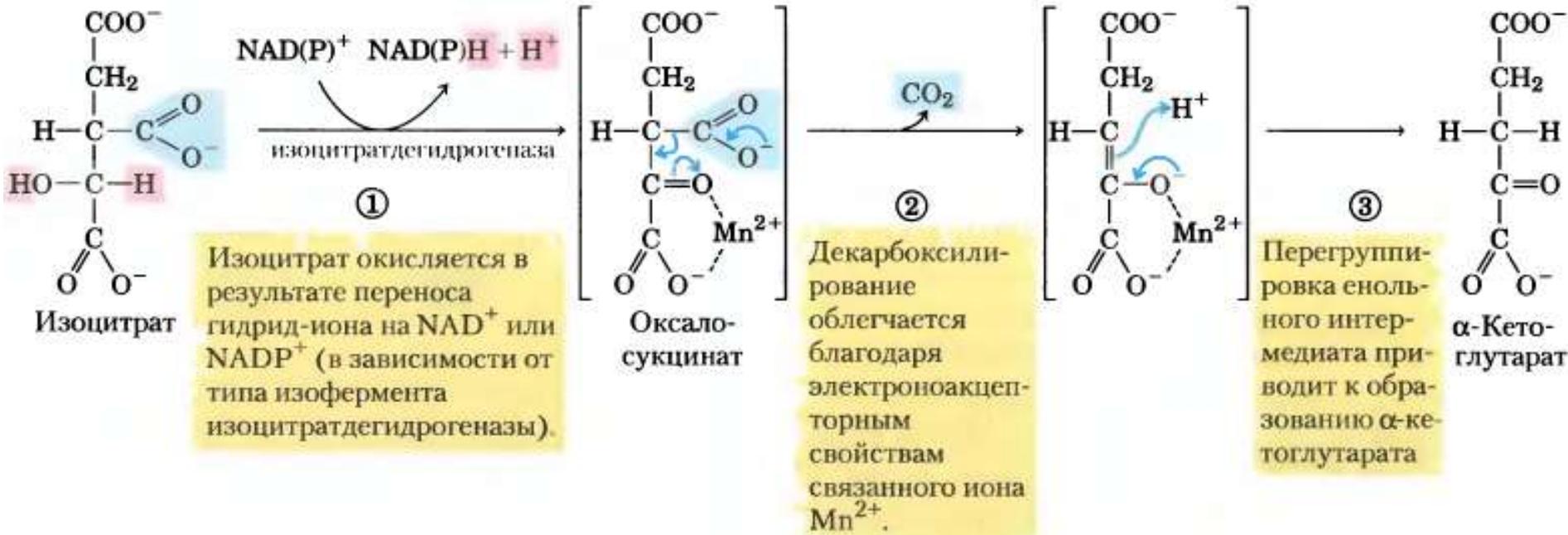
Изомеризация.

Промежуточный продукт – цис-аконитат.

Равновесие сдвигается вправо за счет вовлечения продукта в следующую реакцию.

Цикл Кребса

3. Окисление изоцитрата до α -кетоглутарата



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

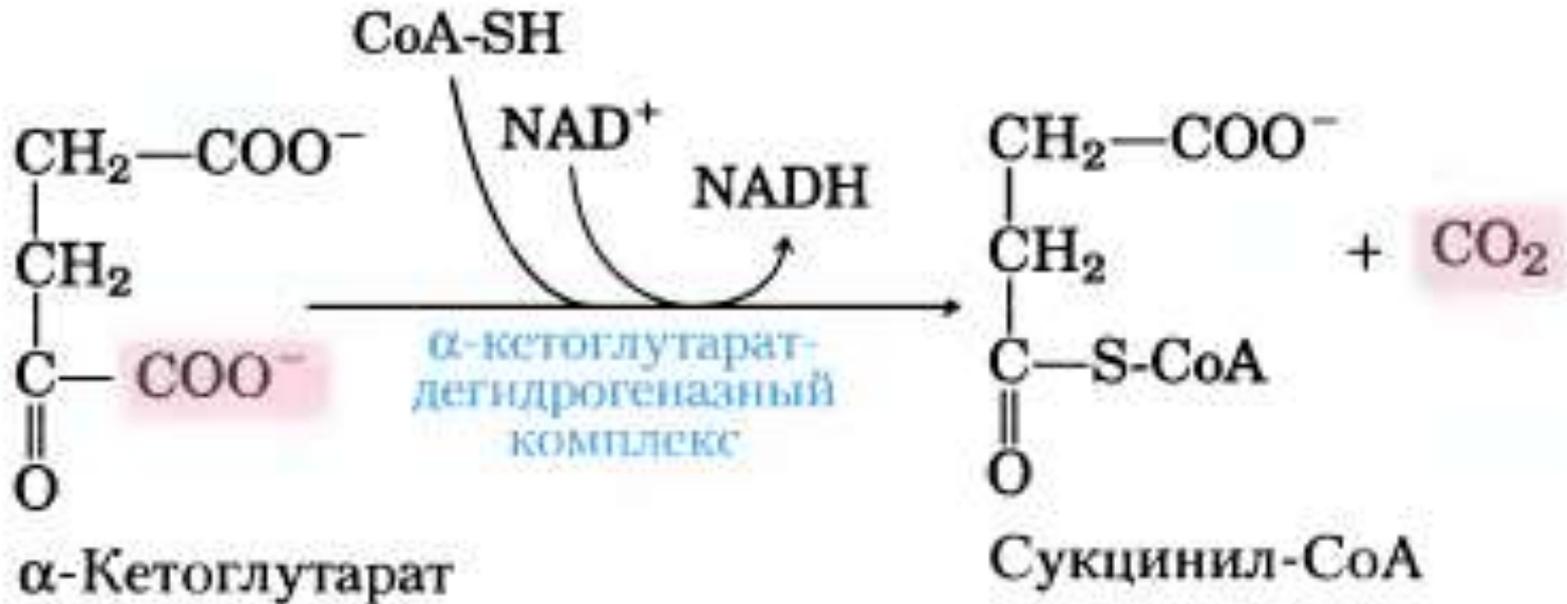
2 типа ферментов (NAD и NADP – зависимые).

В митохондриях – оба. В цитозоле только второй тип.

Положительная регуляция ADP.

Цикл Кребса

4. Окисление α -кетоглутарата до сукцинил-СоА



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

Окислительное декарбоксилирование.

Сходна с пируватдегидрогеназной реакцией.

α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс также состоит из 3 ферментов.

Высокий перепад свободной энергии – сдвиг вправо.

Цикл Кребса

5. Превращение сукцинил-СоА в сукцинат



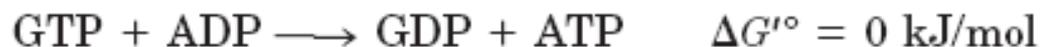
$$\Delta G'^{\circ} = -2,9 \text{ кДж/моль}$$

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

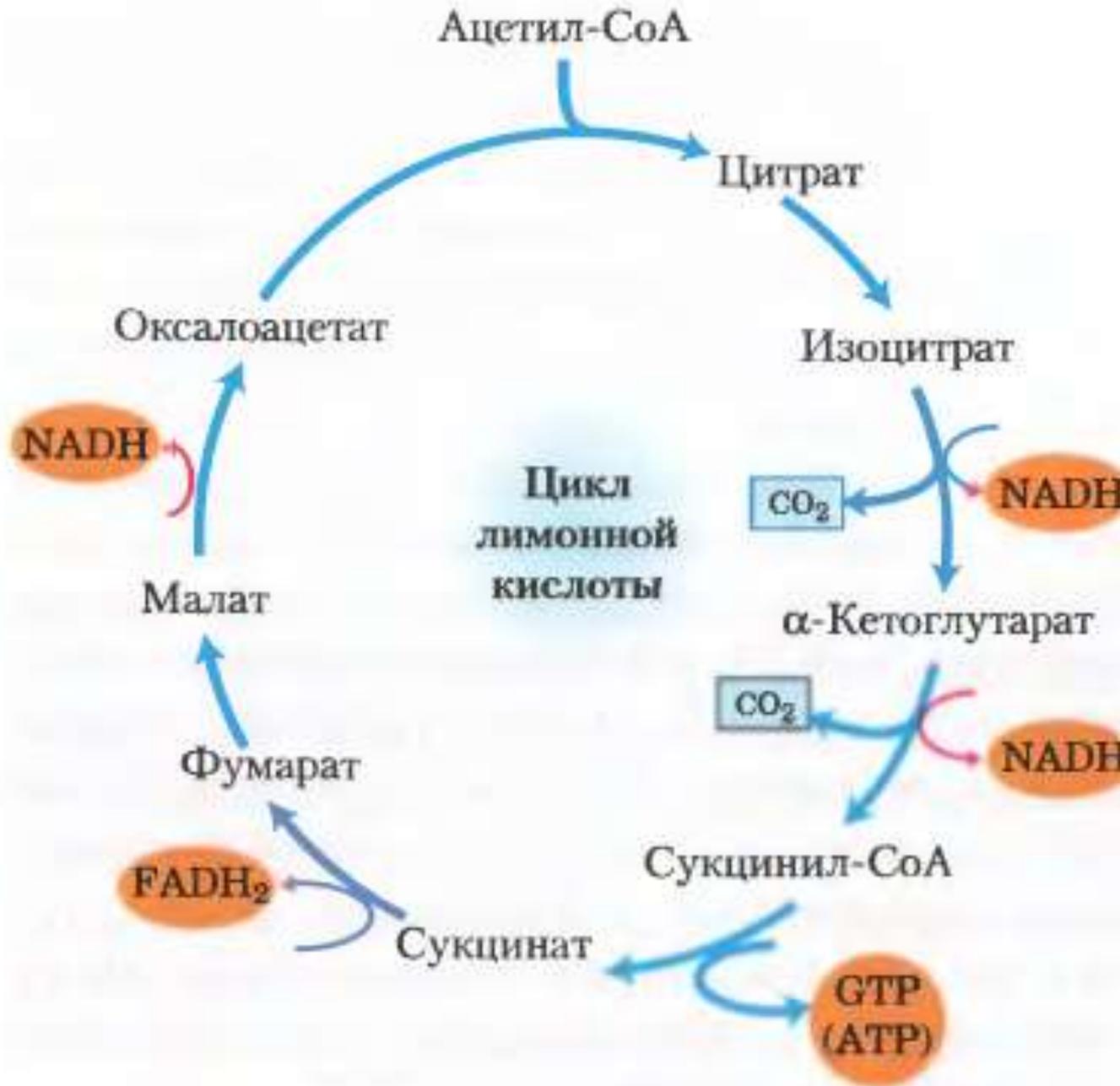
8. Окисление малата до оксалоацетата



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

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.

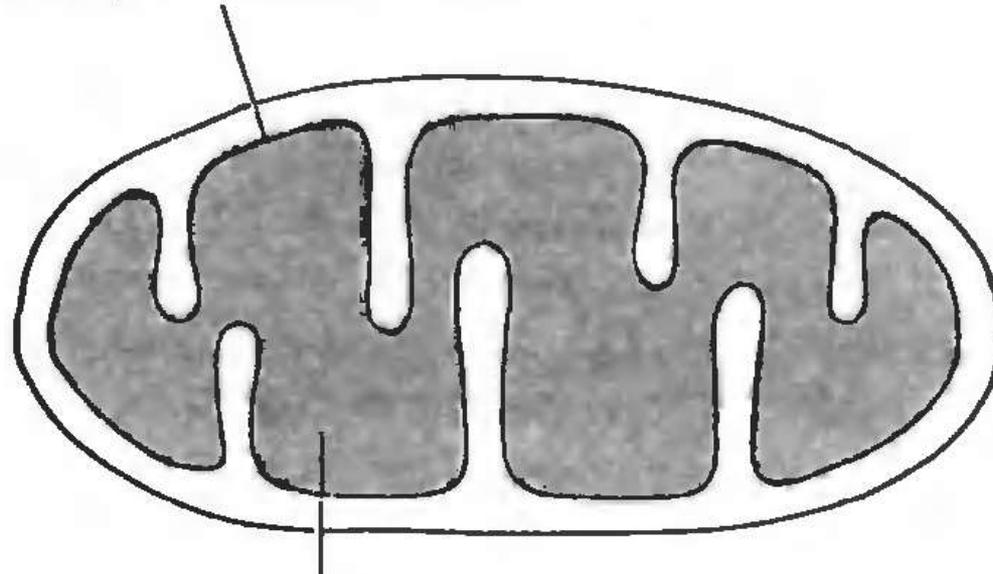
Цикл Кребса

Внутренняя мембрана

Аконитаза

Сукцинатдегидрогеназа

Цепи переноса электронов



Матрикс

Цитрат-синтаза

Изоцитратдегидрогеназа

α -Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс

Сукцинил-Со А-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⁺** и **1 молекулы ФАДН₂**.
- Восстановленные коферменты (3 молекулы **НАДН+Н⁺** и 1 молекула **ФАДН₂**), образованные в цикле лимонной кислоты, отдают электроны в ЭТЦ на кислород - конечный акцептор электронов.
- На каждую молекулу **НАДН+Н⁺** при образовании молекулы воды в процессе тканевого дыхания синтезируются 3 (**2,5, Lehninger**) молекулы АТФ, а на каждую молекулу **ФАДН₂** - 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

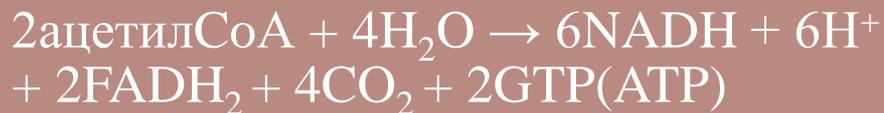
Гликолиз



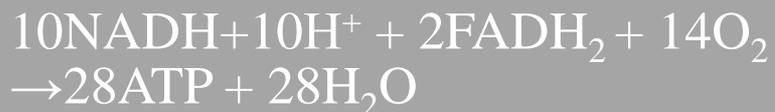
Окислительное декарбоксилирование



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

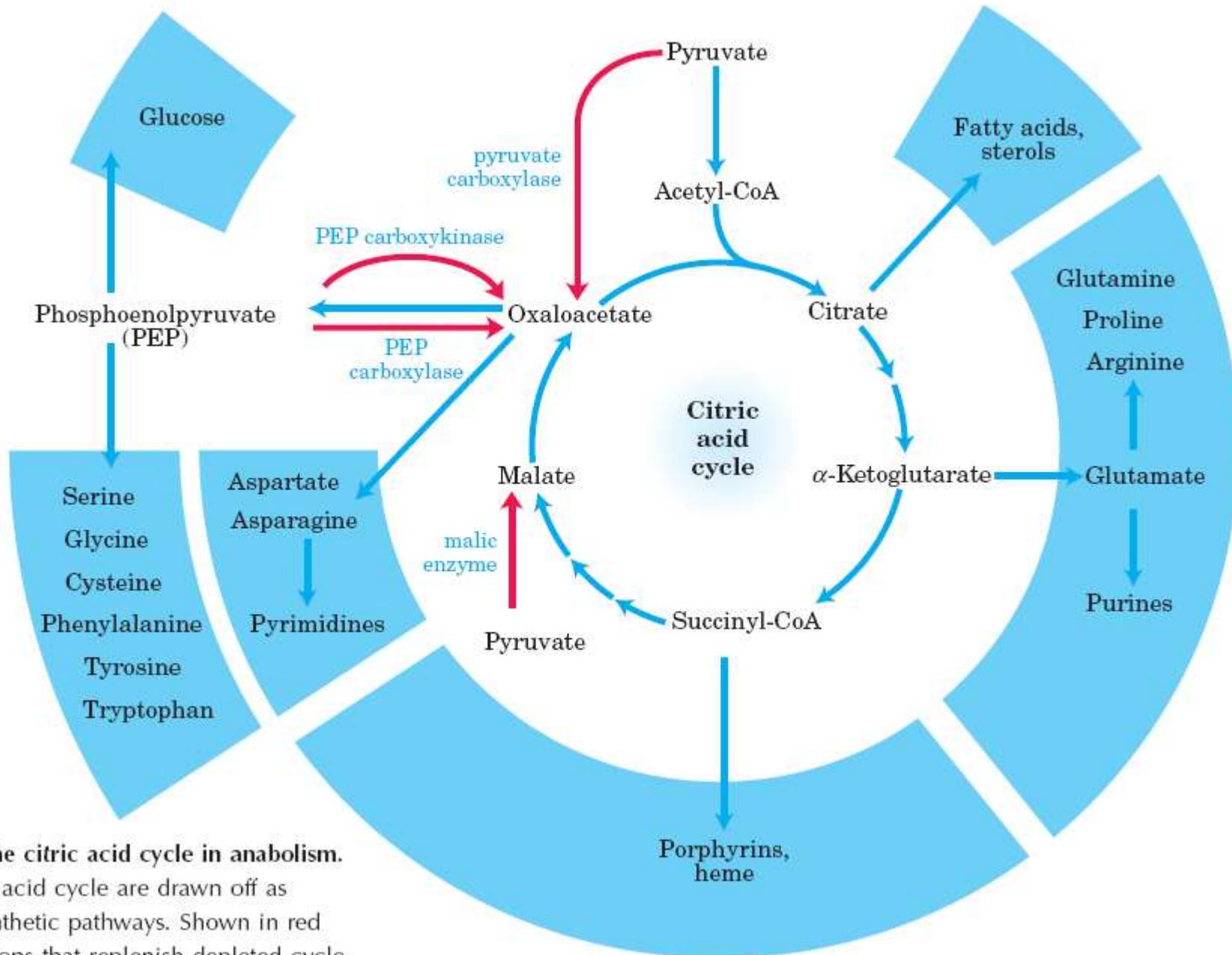
<i>Process</i>	<i>Direct product</i>	<i>Final ATP</i>
Glycolysis	2 NADH (cytosolic)	3 or 5*
	2 ATP	2
Pyruvate oxidation (two per glucose)	2 NADH (mitochondrial matrix)	5
Acetyl-CoA oxidation in citric acid cycle (two per glucose)	6 NADH (mitochondrial matrix)	15
	2 FADH ₂	3
	2 ATP or 2 GTP	2
Total yield 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 CO_2 и H_2O .
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 intermediates of the citric acid cycle are drawn off as precursors for many biosynthetic pathways. Shown in red are the anabolic reactions that replenish the depleted cycle.