Лекция

Цикл Кребса

Цикл трикарбоновых кислот впервые был открыт английским биохимиком Г. Кребсом.

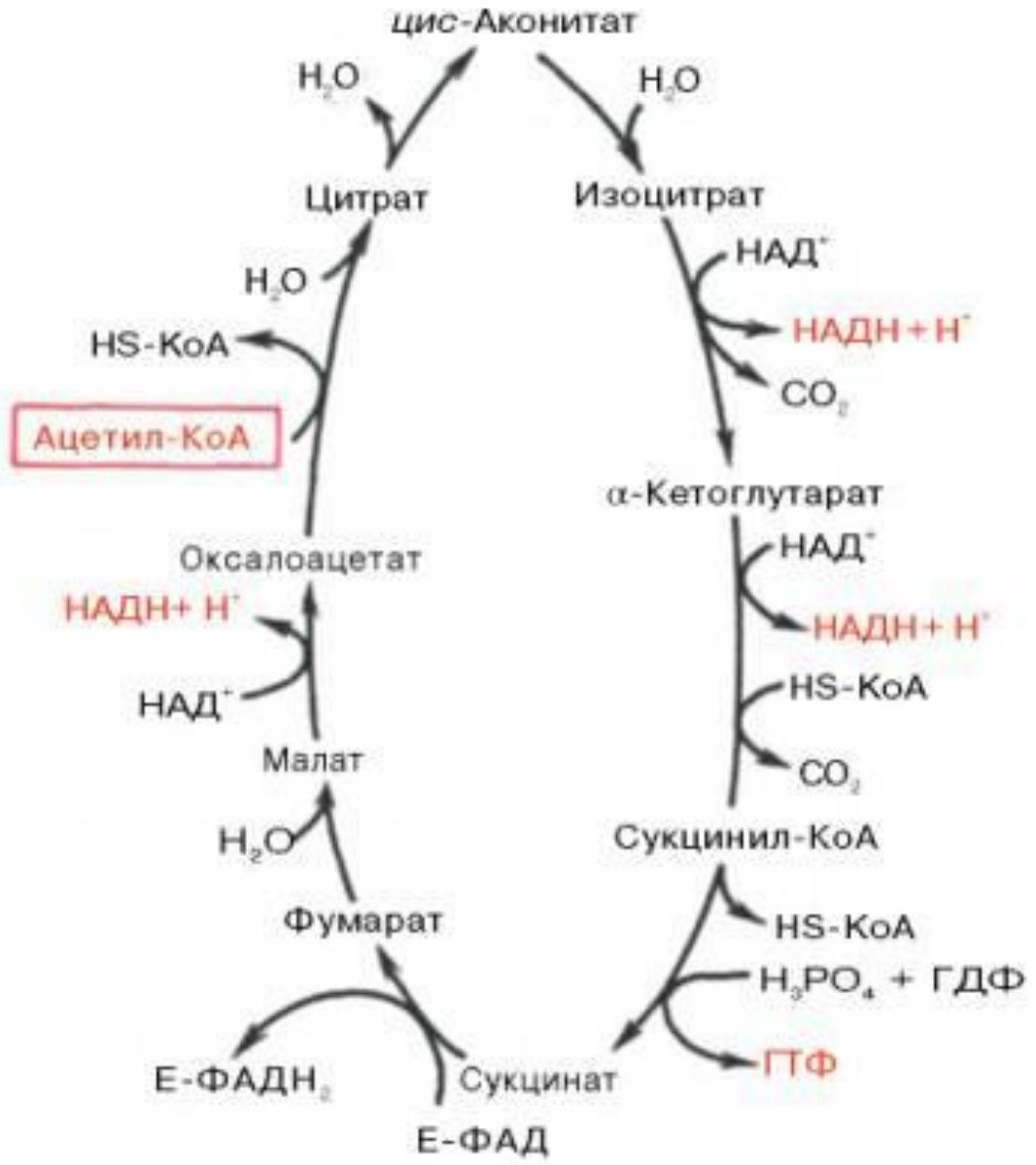
Он первым постулировал значение данного цикла для полного сгорания пирувата, главным источником которого является гликолитическое превращение углеводов. В дальнейшем было показано, что цикл трикарбоновых кислот является тем центром, в котором сходятся практически все метаболические пути.

Таким образом, 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.

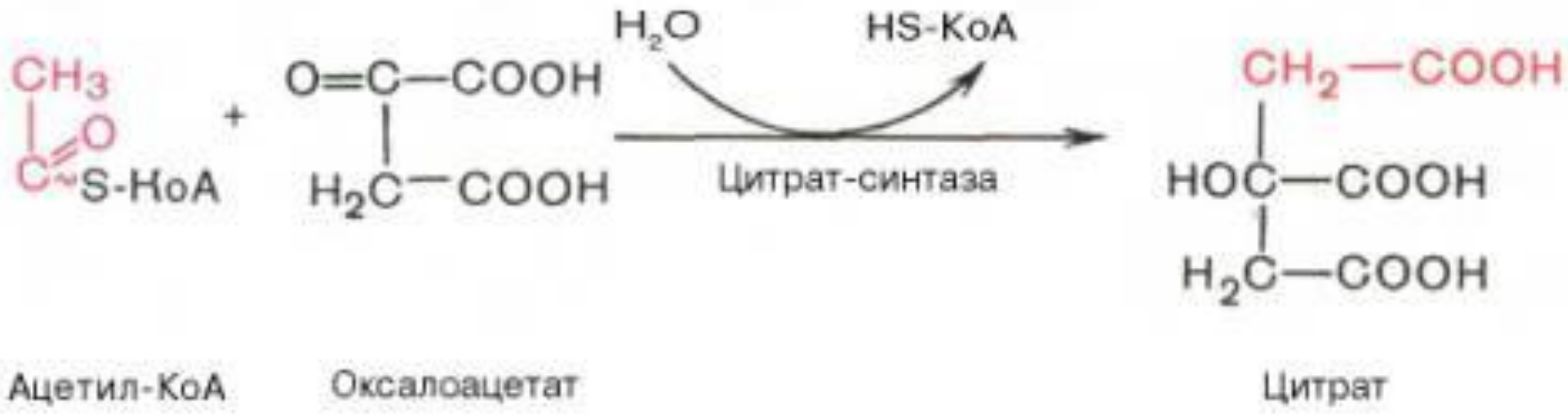
Образовавшаяся в результате окислительного декарбоксилирования пирувата в митохондриях ацетил-КоА вступает в цикл Кребса. Данный цикл происходит в матриксе митохондрий и состоит из восьми последовательны реакций. Начинается цикл с присоединения ацетил-КоА к оксалоацетату и образования лимонной кислоты (цитрата).

Затем лимонная кислота (шестиуглеродное соединение) путем ряда дегидрирований (отнятие водорода) и двух декарбоксилирований (отщепление CO_2) теряет два углеродных атома и снова в цикле Кребса превращается в оксалоацетат (четырехуглеродное соединение), т.е. в результате полного оборота цикла одна молекула ацетил-КоА сгорает до CO_2 и H_2O, а молекула оксалоацетата регенерируется. Рассмотрим все восемь последовательных реакций (этапов) цикла Кребса.

Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса).



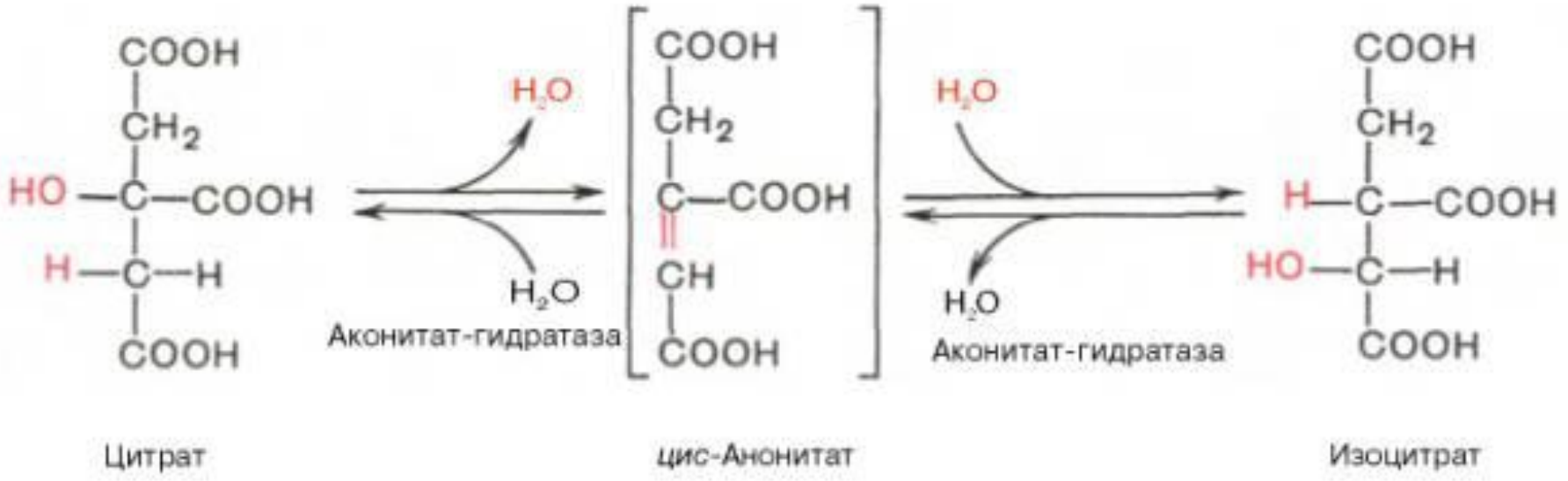
Первая реакция катализируется ферментом и цитратсинтазой, при этом ацетильная группа ацетил-КоА конденсируется с оксалоацетатом, в результате чего образуется лимонная кислота:



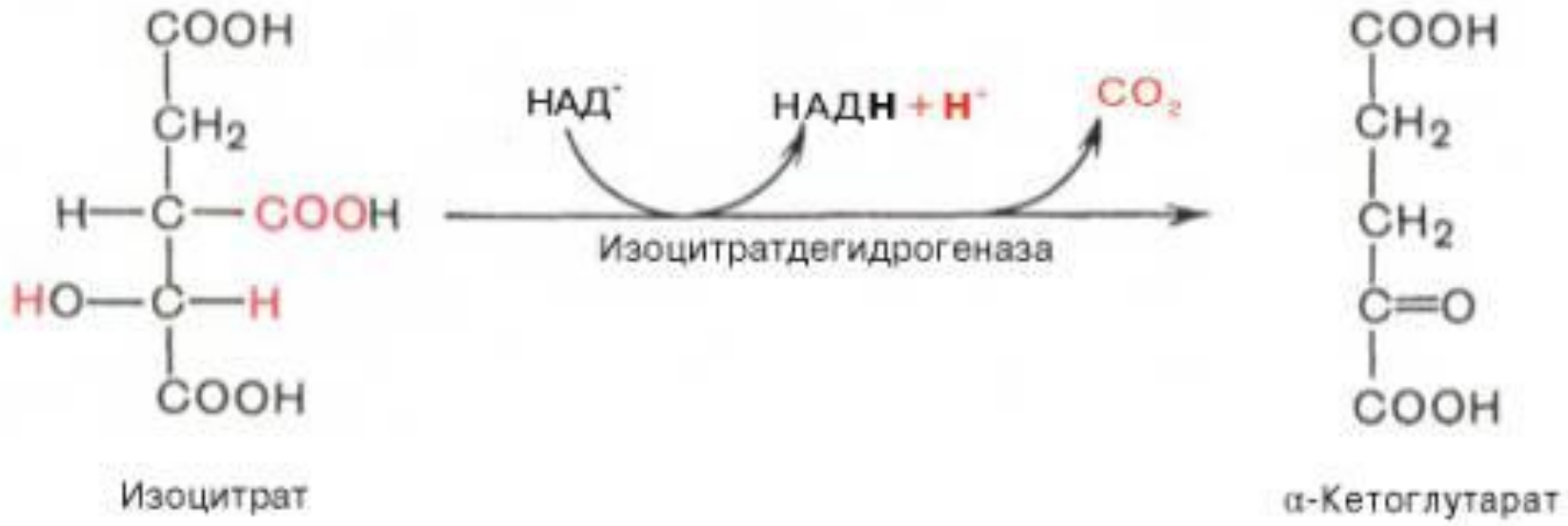
В данной реакции в качестве промежуточного продукта образуется связанный с ферментом цитрил-КоА. Затем последний самопроизвольно и необратимо гидролизуется с образованием цитрата и HS-КоА.

В результате второй реакции образовавшаяся лимонная кислота подвергается дегидратированию с образованием цис-аконитовой кислоты, которая, присоединяя молекулу воды, переходит в изолимонную кислоту (изоцитрат).

Катализирует эти обратимые реакции гидратации – дегидратации фермент аконитатгидратаза (аконитаза). В результате происходит взаимоперемещение H и OH в молекуле цитрата:



Третья реакция, лимитирует скорость цикла Кребса. Изолимонная кислота дегидрируется в присутствии НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы.



В ходе изоцитратдегидрогеназной реакции изолмоная кислота одновременно декарбоксилируется. НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа является аллостерическим ферментом, которому в качестве специфического активатора необходим АДФ.

Кроме того, фермент для проявления своей активности нуждается в ионах Mg^{2+}или Mn^{2+}.

Во время четвертой реакции происходит окислительное декарбокси-лирование α-кетоглутаровой кислоты с образованием высокоэнергетического соединения сукцинил-КоА.

Механизм этой реакции сходен с таковым реакции окислительного декарбоксилирования пирувата до ацетил-КоА, α-кетоглутаратдегидрогеназный комплекс напоминает по своей структуре пируватдегидрогеназный комплекс.

Как в одном, так и в другом случае в реакции принимают участие 5 коферментов: ТПФ, амид липоевой кислоты, HS-KoA, ФАД и $НАД^+$

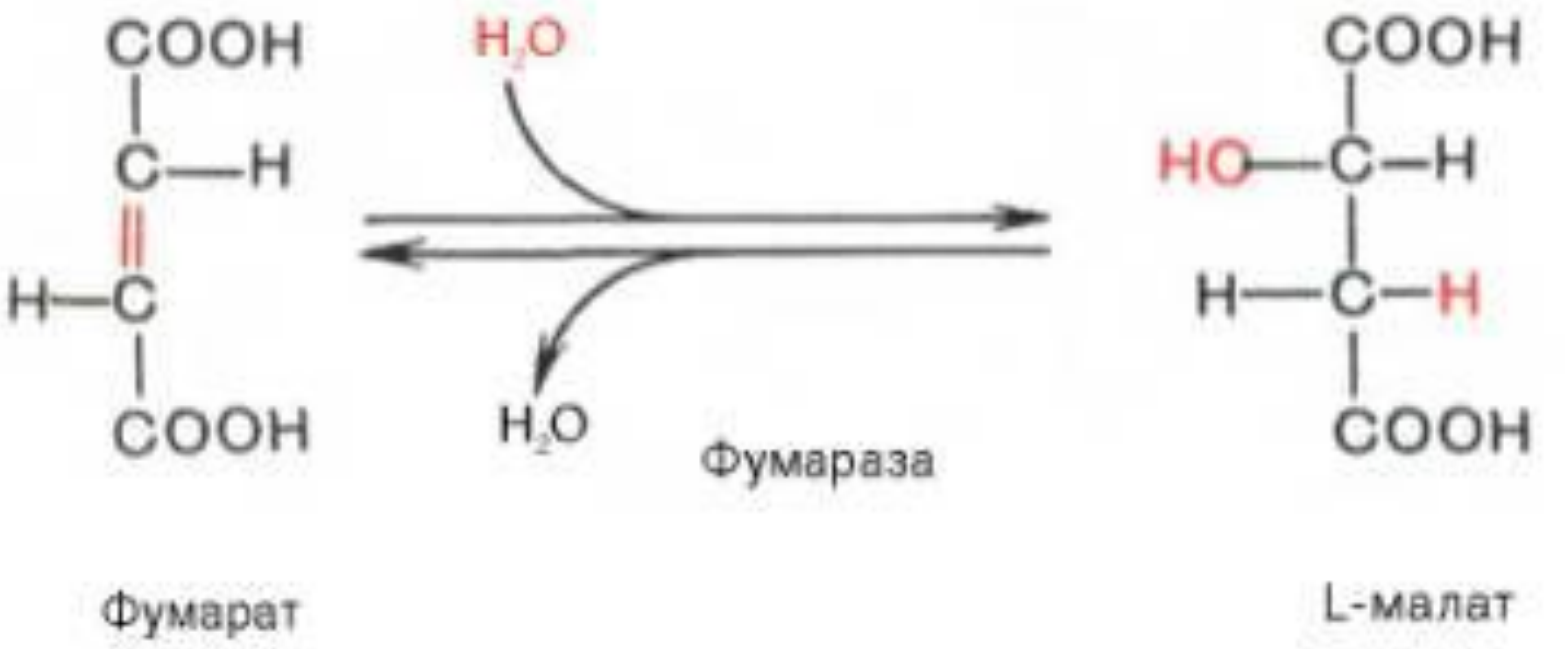
Пятая реакция катализируется ферментом сукцинил-КоА-синтета-зой. В ходе этой реакции сукцинил-КоА при участии ГТФ и неорганического фосфата превращается в янтарную кислоту (сукцинат). Одновременно происходит образование высокоэргической фосфатной связи ГТФ за счет высокоэргической тиоэфирной связи сукцинил-КоА:

В результате шестой реакции сукцинат дегидрируется в фумаровую кислоту. Окисление сукцината катализируется сукцинатдегидрогеназой, в молекуле которой с белком прочно (ковалентно) связан кофермент ФАД.

В свою очередь сукцинатдегидрогеназа прочно связана с внутренней ми-тохондриальной мембраной.

Седьмая реакция осуществляется под влиянием фермента фума-ратгидратазы (фумаразы). Образовавшаяся при этом фумаровая кислота гидратируется, продуктом реакции является яблочная кислота (малат).

Следует отметить, что фумаратгидратаза обладает стереоспецифичностью – в ходе реакции образуется L-яблочная кислота:



Наконец, в ходе восьмой реакции цикла трикарбоновых кислот под влиянием митохондриальной НАД-зависимой малатдегидрогеназы происходит о кисление L-малата в оксалоацетат:

Как видно, за один оборот цикла, состоящего из восьми ферментативных реакций, происходит полное окисление («сгорание») одной молекулы ацетил-КоА. Для непрерывной работы цикла необходимо постоянное поступление в систему ацетил-КоА, а коферменты ($НАД^+$ и ФАД), перешедшие в восстановленное состояние, должны снова и снова окисляться.

Это окисление осуществляется в системе переносчиков электронов в дыхательной цепи (в цепи дыхательных ферментов), локализованной в мембране митохондрий.

Таким образом можно выделить важнейшие функции данного цикла:

- энергетическая;
- анаболическая (синтез органических веществ – аминокислот, жирных белков и т.д.);
- катаболическая: превращение некоторых веществ в катализаторы – элементы, способствующие выработке энергии;
- транспортная, в основном происходит транспортировка водорода, участвующего в дыхании клеток.