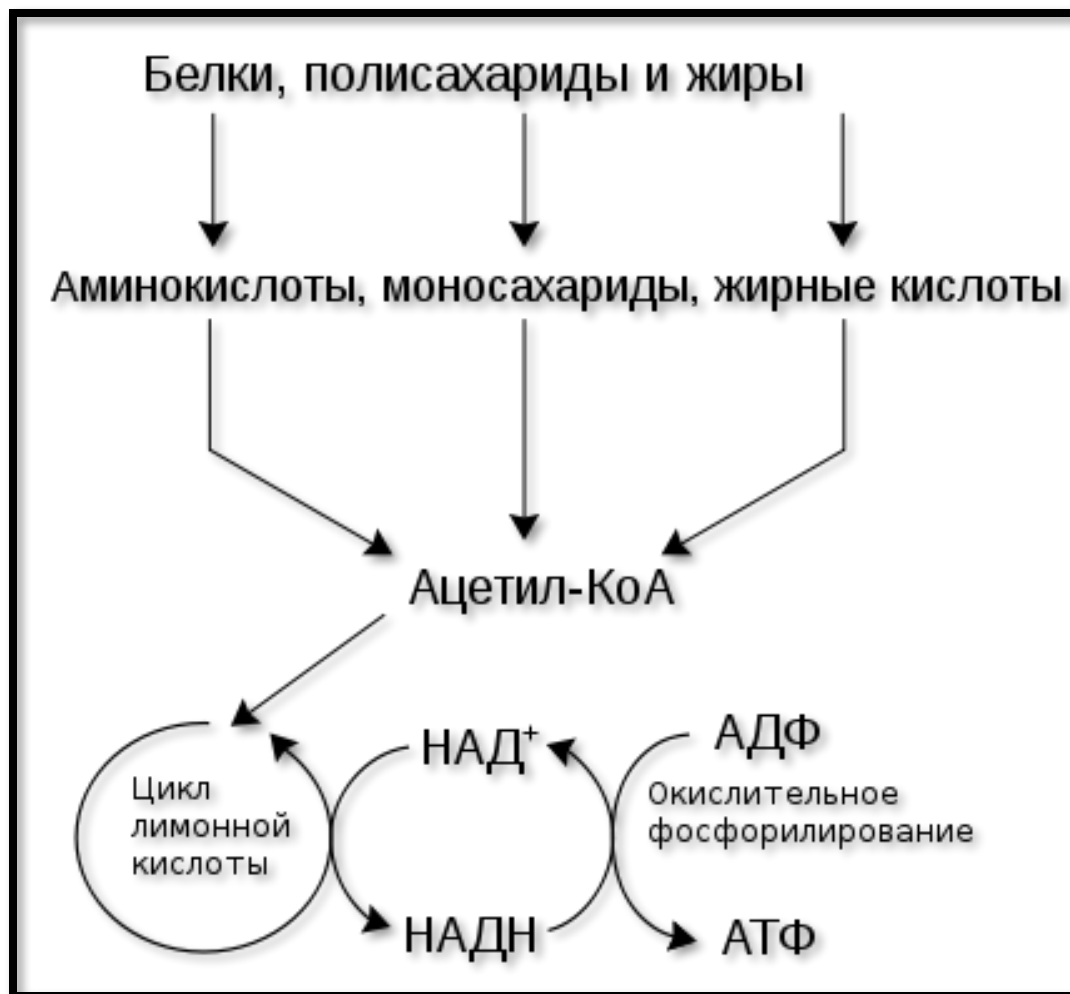
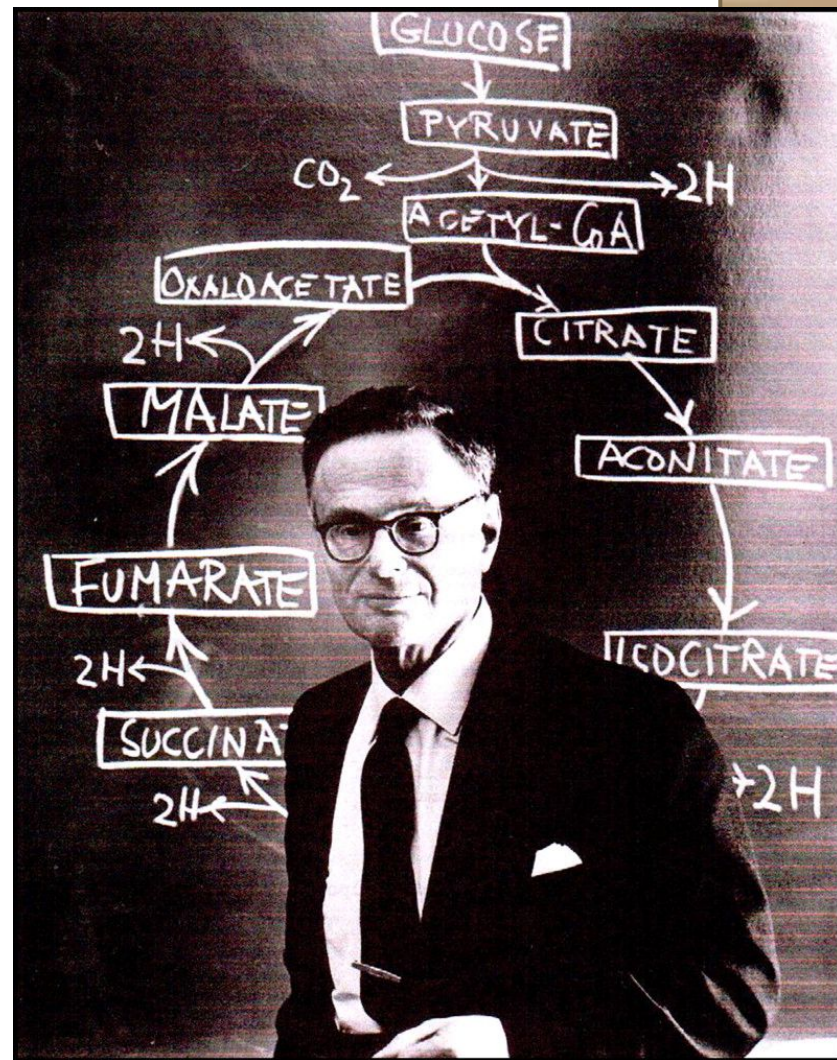


Цикл Кребса

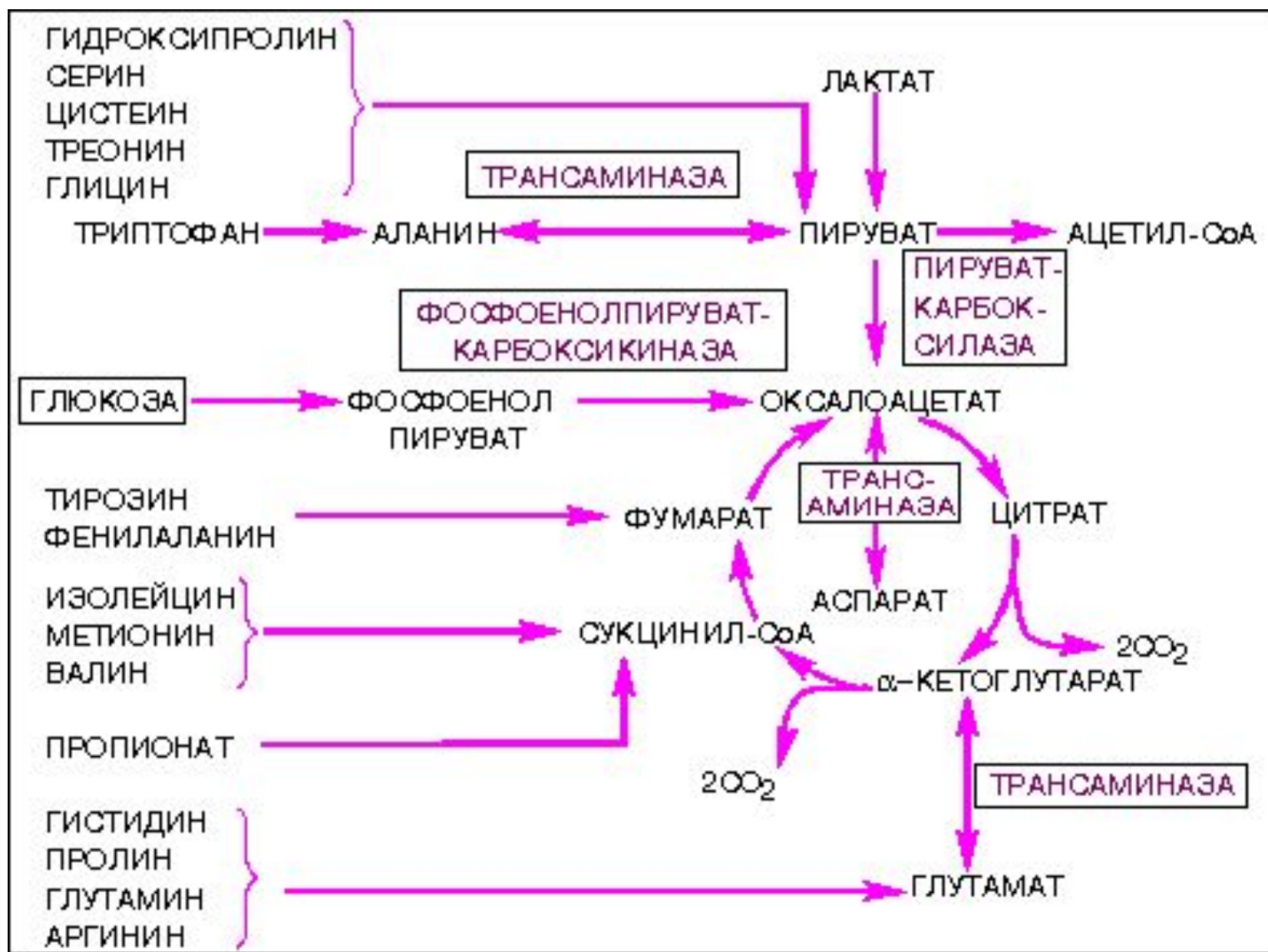
- Цикл Кребса — это ключевой этап дыхания всех клеток, использующих кислород, центр пересечения множества метаболических путей в организме.



- Цикл превращения лимонной кислоты в живых клетках был открыт и изучен немецким биохимиком Хансом Кребсом, за эту работу он (совместно с Ф. Липманом) был удостоен Нобелевской премии (1953 год).



- У эукариот все реакции цикла Кребса протекают внутри митохондрий, причём катализирующие их ферменты, кроме одного, находятся в свободном состоянии в митохондриальном матриксе. У прокариот реакции цикла протекают в цитоплазме.
- При работе цикла Кребса окисляются различные продукты обмена, в частности токсичные недоокисленные продукты распада алкоголя, поэтому стимуляцию цикла Кребса можно рассматривать как меру биохимической детоксикации.



Стадии цикла Кребса

| | Субстраты | Продукты | Фермент | Тип реакции | Комментарий |
|---|---|------------------------------------|---------------------|--|--|
| 1 | Оксалоацетат + Ацетил-СоА + H_2O | Цитрат + СоА-SH | Цитратсинтаза | Альдольная конденсация | лимитирующая стадия, превращает C_4 оксалоацетат в C_6 |
| 2 | Цитрат | <i>цис</i> -аконитат + H_2O | | аконитаза | |
| 3 | <i>цис</i> -акониат + H_2O | изоцитрат | гидратация | изоцитратдегидрогеназа декарбоксилирующая | Окисление |
| 4 | Изоцитрат + NAD^+ | Оксалосукцинат + $NADH + H^+$ | | | |
| 5 | Оксалосукцинат | α -кетоглутарат + CO_2 | декарбоксилирование | необратимая стадия, образуется C_5 | |

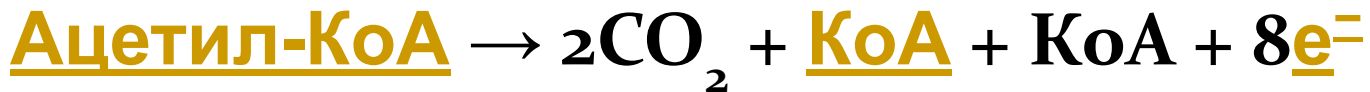
Стадии цикла Кребса

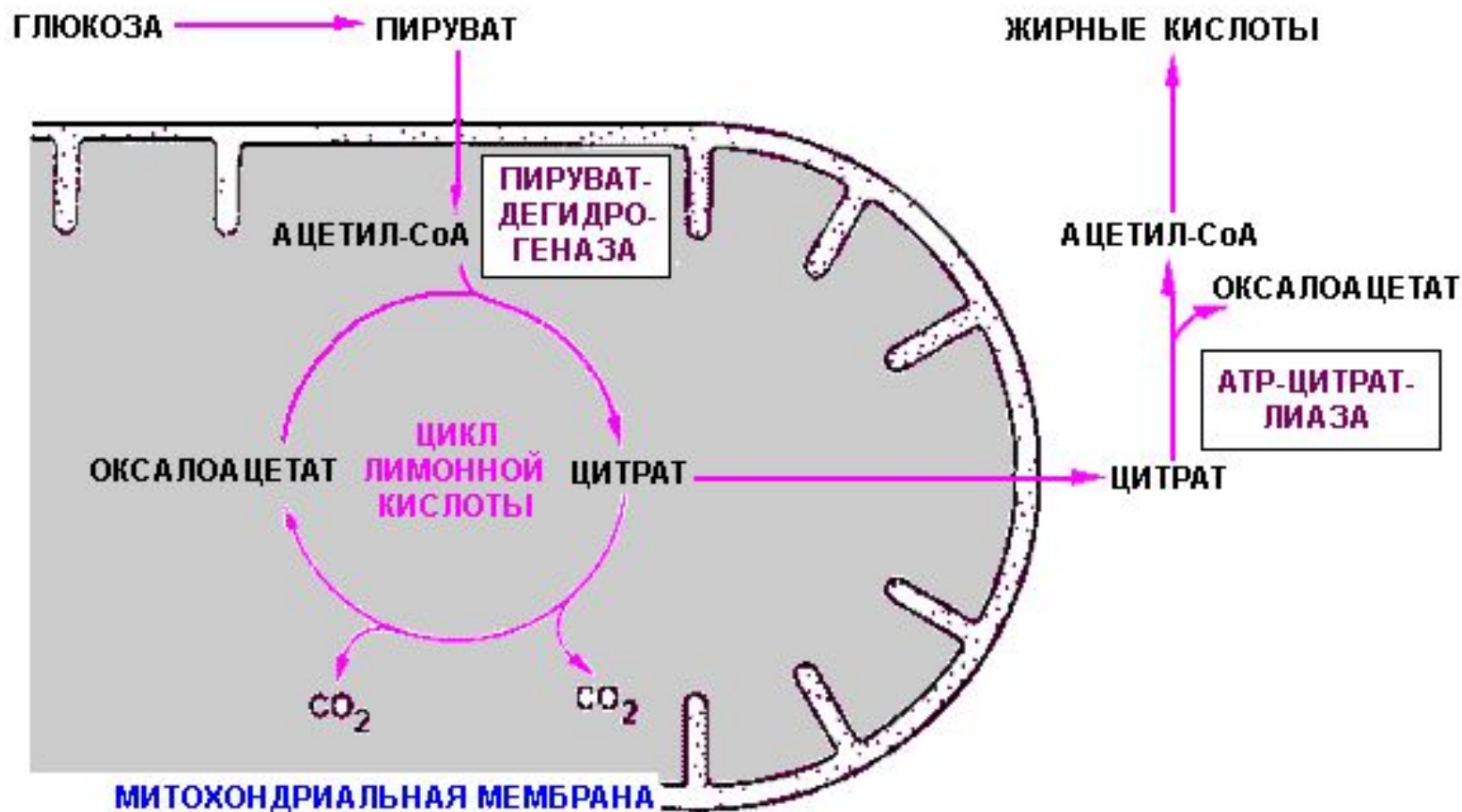
| | Субстраты | Продукты | Фермент | Тип реакции | Комментарий |
|---|--|---|--|-----------------------------------|---|
| 6 | α -кетоглутарат + NAD^+ + CoA-SH | сукцинил-CoA + $\text{NADH} + \text{H}^+$ + CO_2 | альфакетоглутаратдегидрогеназный комплекс (3 фермента) | Окислительное декарбоксилирование | образуется NADH (эквивалентно 2.5 АТФ), регенерация C_4 цепи (освобождается CoA-SH) |
| 7 | сукцинил-CoA + $\text{GDP} + \text{P}_i$ | сукцинат + CoA-SH + GTP | сукцинилкофермент А синтетаза | субстратное фосфорилирование | АДФ- \rightarrow АТФ, образуется 1 АТФ (или 1 GTF) |
| 8 | сукцинат + убихинон (Q) | фумарат + убихинол (QH_2) | сукцинатдегидрогеназа | Окисление | используется FAD как простетическая группа ($\text{FAD} \rightarrow \text{FADH}_2$ на первой стадии реакции) в ферменте, образуется эквивалент 1.5 АТФ |

Стадии цикла Кребса

| | Субстраты | Продукты | Фермент | Тип реакции | Комментарий |
|----|----------------------------|--------------------------------------|--------------------|--------------------------------|--|
| 9 | фумарат + H ₂ O | L-малат | фумараза | H ₂ O-присоединение | |
| 10 | L-малат + NAD ⁺ | оксалоацетат + NADH + H ⁺ | малатдегидрогеназа | окисление | образуется NADH (эквивалентно 2.5 АТФ) |

Общее уравнение одного оборота цикла Кребса:





Регуляция цикла

- Цикл Кребса регулируется «по механизму отрицательной обратной связи», при наличии большого количества субстратов, цикл активно работает, а при избытке продуктов реакции тормозится.
- Регуляция осуществляется и при помощи гормонов. Такими гормонами являются: инсулин и адреналин. Глюкагон стимулирует синтез глюкозы и ингибирует реакции цикла Кребса.
- Как правило работа цикла Кребса не прерывается за счёт анаэробных реакций, которые пополняют цикл субстратами: Пируват + CO_2 + АТФ = Оксалацетат(субстрат Цикла Кребса) + АДФ + ФН.

Функции цикла

- 1. Интегративная функция** — цикл является связующим звеном между реакциями анаболизма и катаболизма.
- 2. Катаболическая функция** — превращение различных веществ в субстраты цикла:
Жирные кислоты, пируват, Лей, Фен — Ацетил-КоА.
Арг, Гис, Глу — α -кетоглутарат.
Фен, тир — фумарат.
- 3. Анаболическая функция** — использование субстратов цикла на синтез органических веществ:
Оксалацетат — глюкоза, Асп, Асн.
Сукцинил-КоА — синтез гема.
 CO_2 — реакции карбоксилирования.

Функции цикла

1. Водорододонорная функция — цикл Кребса поставляет на дыхательную цепь митохондрий протоны в виде трех НАДН.Н⁺ и одного ФАДН₂.
2. Энергетическая функция — 3 НАДН.Н⁺ дает 7.5 моль АТФ, 1 ФАДН₂ дает 1.5 моль АТФ на дыхательной цепи. Кроме того в цикле путем субстратного фосфорилирования синтезируется 1 ГТФ, а затем из него синтезируется АТФ посредством трансфосфорилирования: ГТФ + АдФ = АТФ + ГДФ.

Мнемоническое правило

- Для более легкого запоминания кислот, участвующих в цикле Кребса, существует мнемоническое правило:
- **Ц**елый **А**нанас **И** **К**усочек **С**уфле **С**егодня **Ф**актически **М**ой **О**бед, что соответствует ряду — цитрат, (цис-)аконитат, изоцитрат, (альфа-)кетоглутарат, сукцинил-СоА, сукцинат, фумарат, малат, оксалоацетат.

Мнемоническое правило

Существует также следующее мнемоническое стихотворение:

*Щуку ацетил лимонил,
А нарцисса конь боялся,
Он над ним изолимонно
Альфа-кетоглютарался.*

*Сукцинился коэнзимом,
Янтарился фумарово,
Яблочек припас на зиму,
В щуку обратился снова.*

(щавелевоуксусная кислота, лимонная кислота, цис-аконитовая кислота, изолимонная кислота, α -кетоглутаровая кислота, сукцинил-СoА, янтарная кислота, фумаровая кислота, яблочная кислота, щавелевоуксусная кислота).