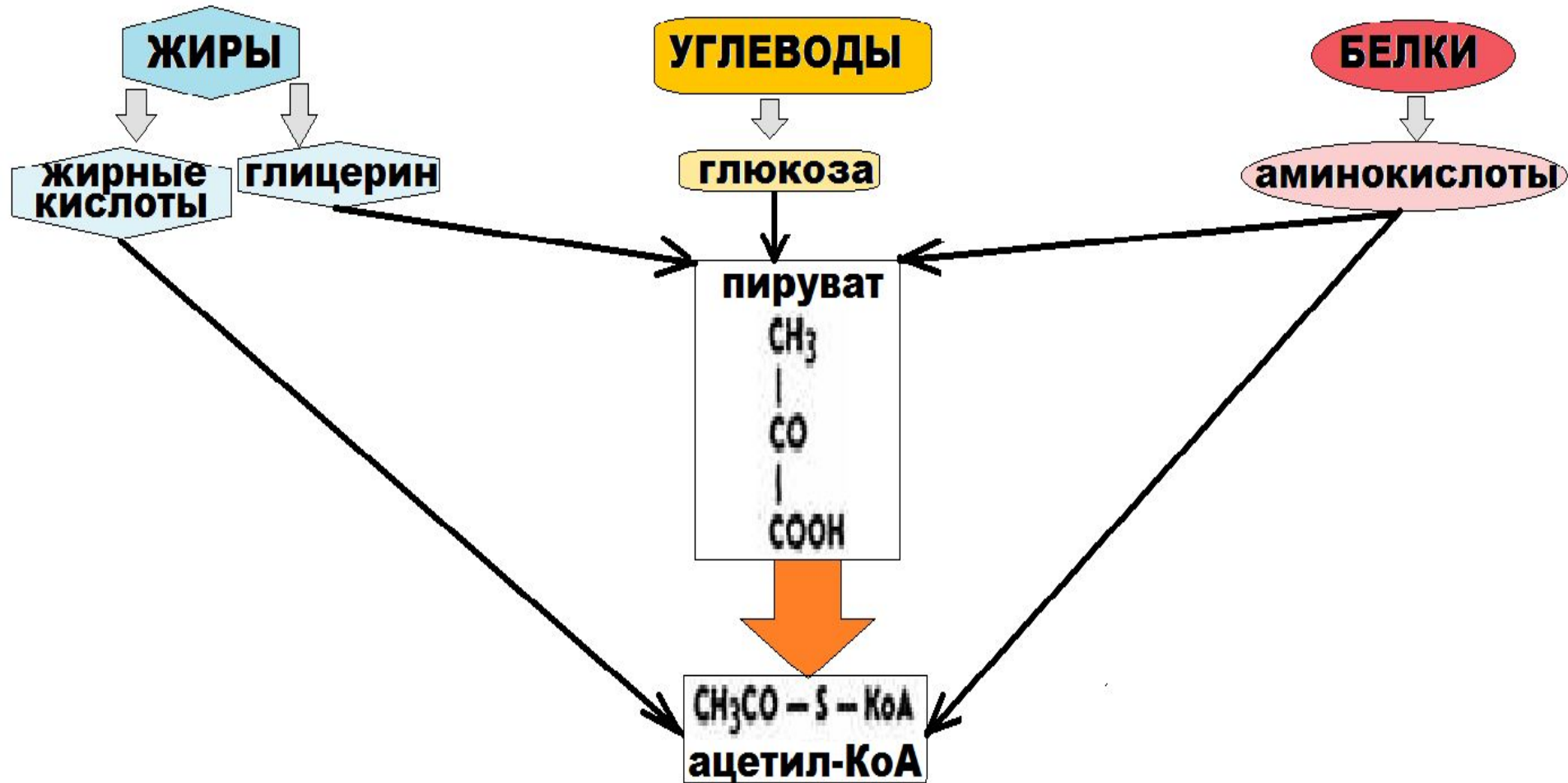




*Цикл ди- и три-карбоновых
кислот ■ цикл Кребса*

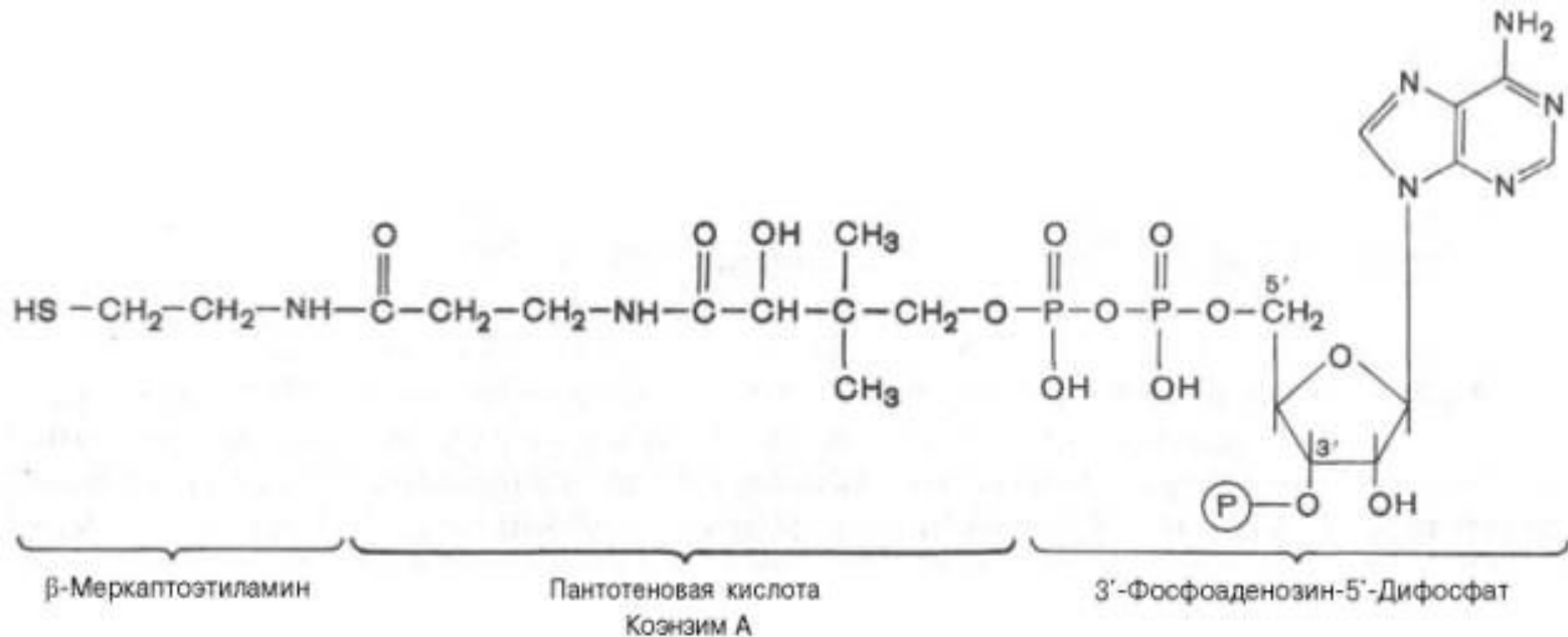
ИСТОЧНИКИ АЦЕТИЛ-КоА- основного субстрата цикла Кребса



Преимущественным источником ацетил-**S**КоА является: пировиноградная кислота (ПВК, пируват).

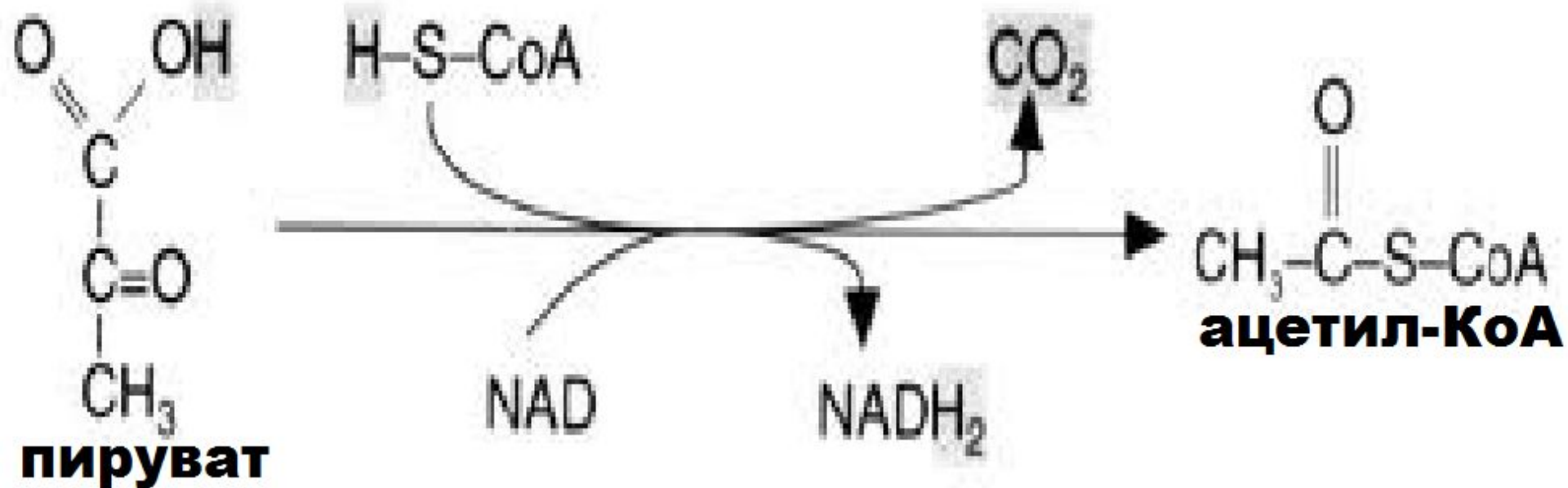
ПВК – типичный узловый метаболит, образующейся из углеводов, аминокислот и, частично, из липидов.

Химическая структура коэнзима А (SH-KoA)



Ацетил-коэнзимА (ац-SKoA) – это комплекс ацетильного остатка и свободного кофермента А.

Превращение пирувата в ацетил-КоА осуществляется в ходе окислительного декарбоксилирования пируватдегидрогеназным комплексом.

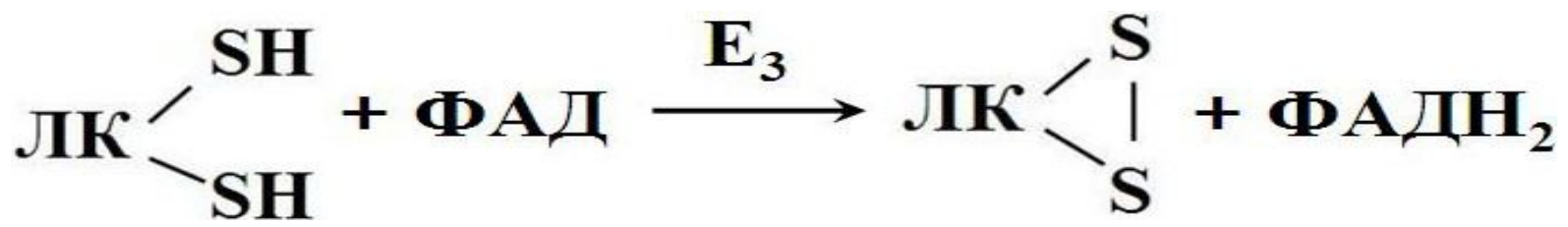
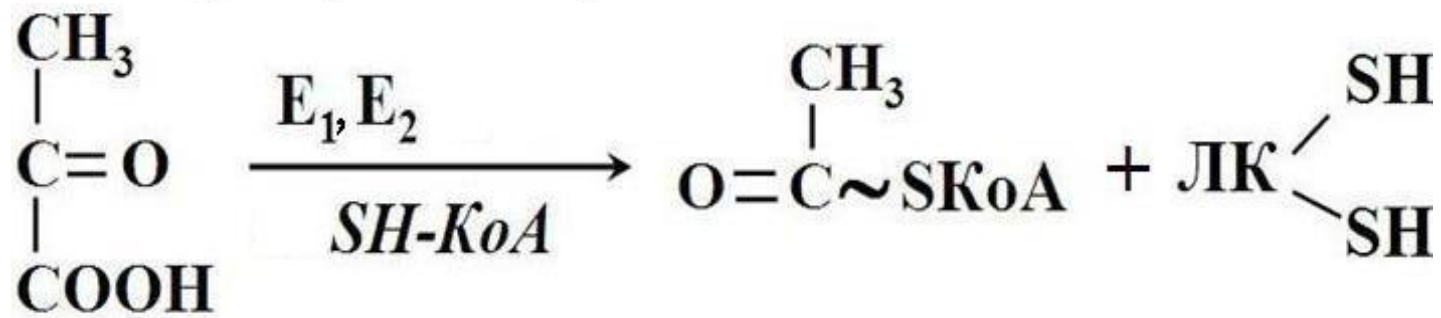
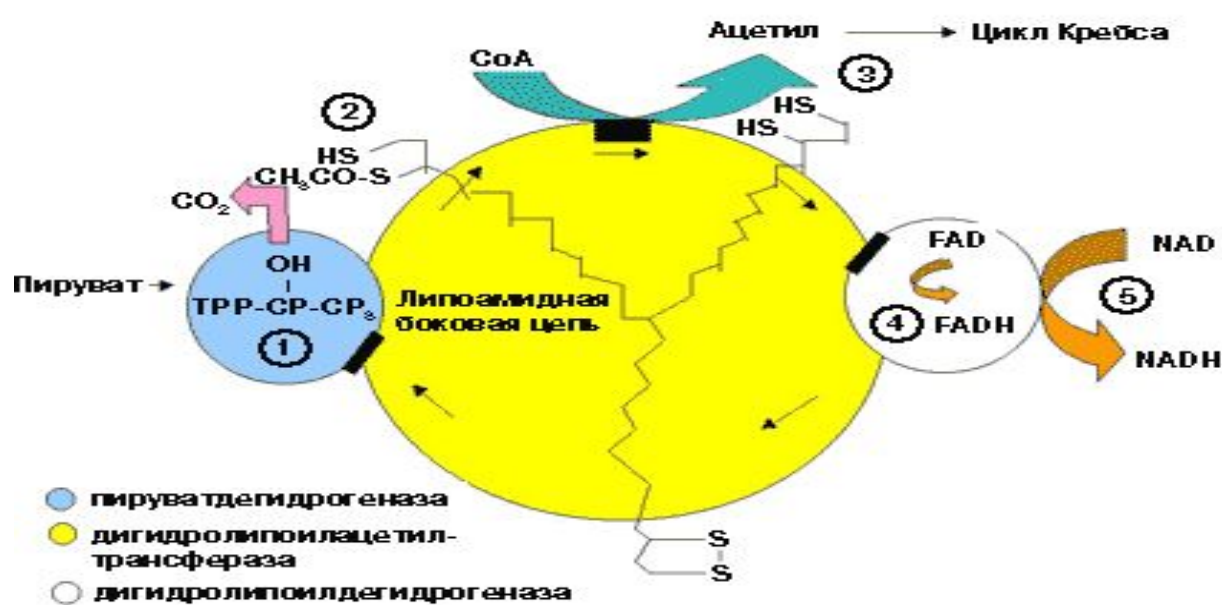


Происходит в матриксе митохондрий

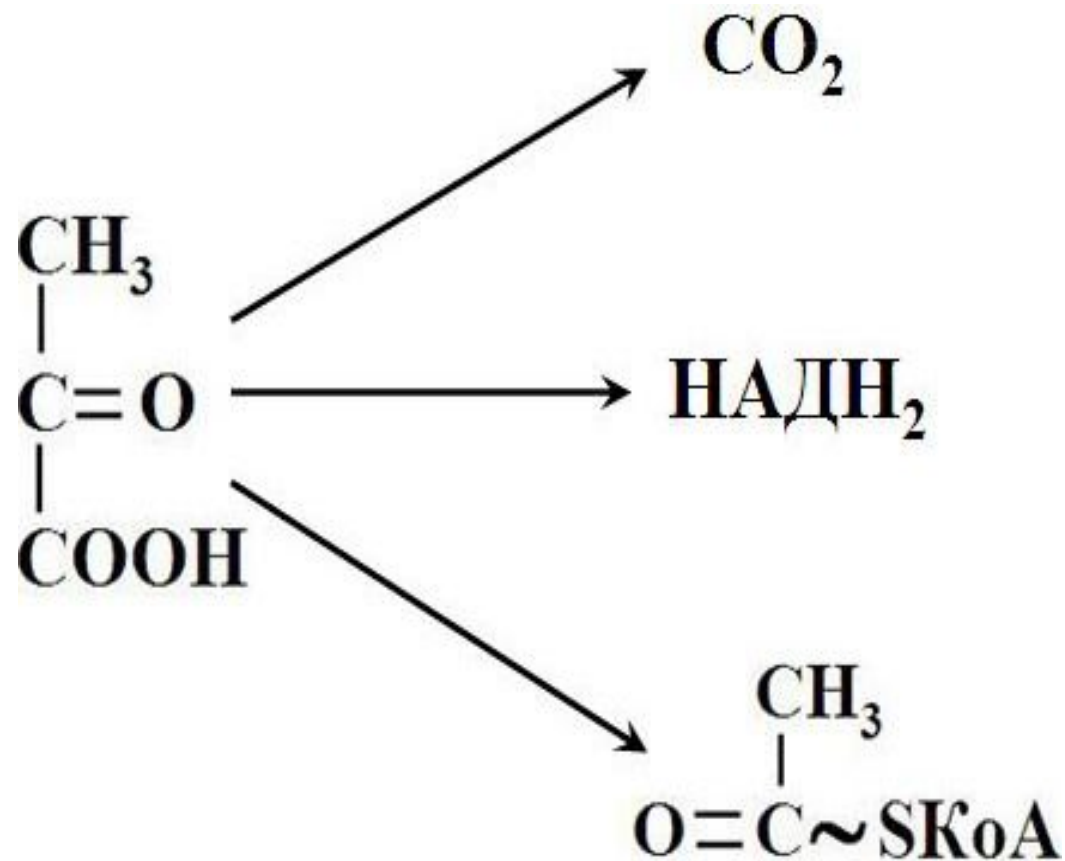
Строение ПДГ

Фермент	Кофакторы	Витамины	Функция
1. Пируват - дегидрогеназа	Н-ТПФ	B_1	декарбоксилирование пирувата
2. Дигидролипоил ацетил-трансфераза	$ \begin{array}{c} / S \\ LA \quad \\ \quad \quad \backslash S \\ HS-CoA \end{array} $	Липоевая кислота B_5	-перенос водорода и ацетила -перенос ацетила
3. Дигидролипоил-дегидрогеназа	$ \begin{array}{c} ФАД \\ НАД \end{array} $	B_2 B_3	-перенос водорода -перенос восстановительных эквивалентов в дыхательную цепь митохондрий

В состав комплекса входят регуляторные субъединицы: протеинкиназа и фосфопротеинфосфатаза.



Продукты полного окисления ПВК с участием ПДК:



РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ПИРУВАТДЕГИДРОГЕНАЗНОГО КОМПЛЕКСА



ИНГИБИТОРЫ:

- ацетил-КоА
- НАДН
- АТФ

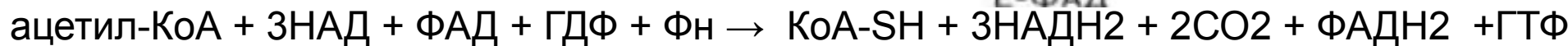
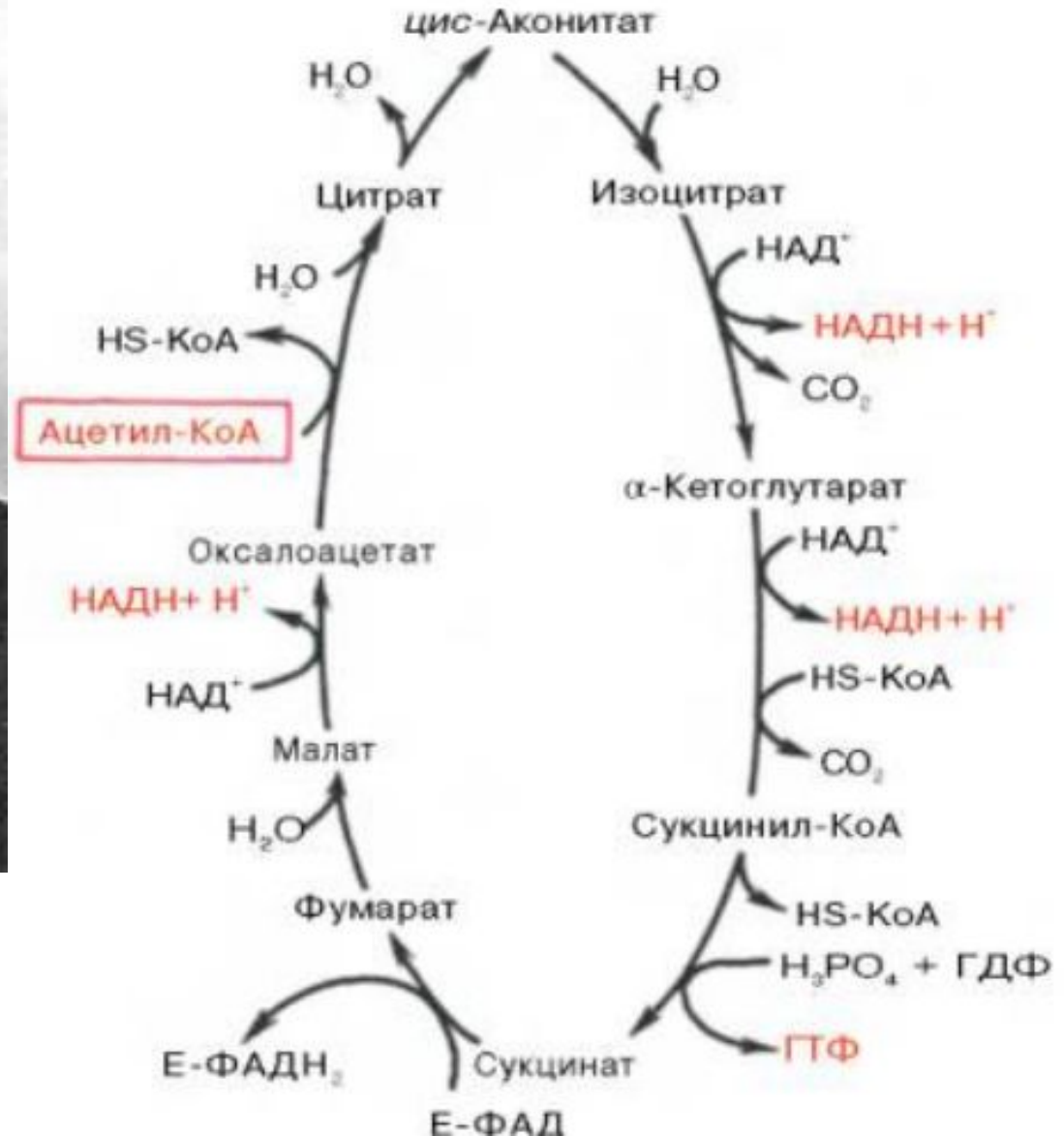
АКТИВАТОРЫ:

- + АДФ
- + пируват
- + НАД+
- + КоА

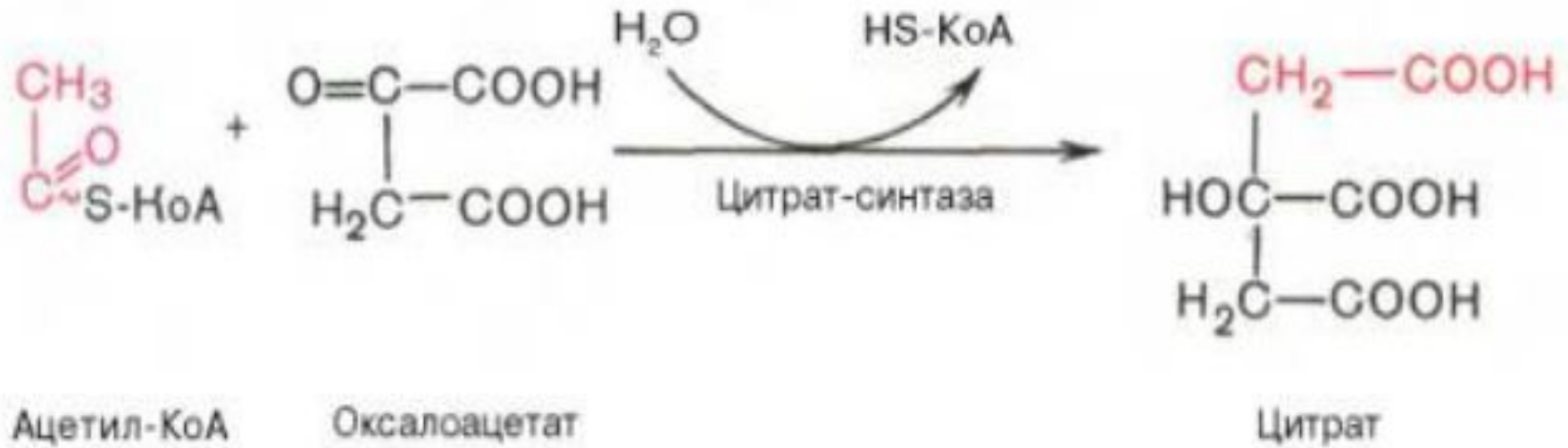
Цикл трикарбоновых кислот, цикл Кребса, цикл лимонной кислоты, цитратный цикл



Ганс Адольф Кребс



ОБРАЗОВАНИЕ ЦИТРАТА



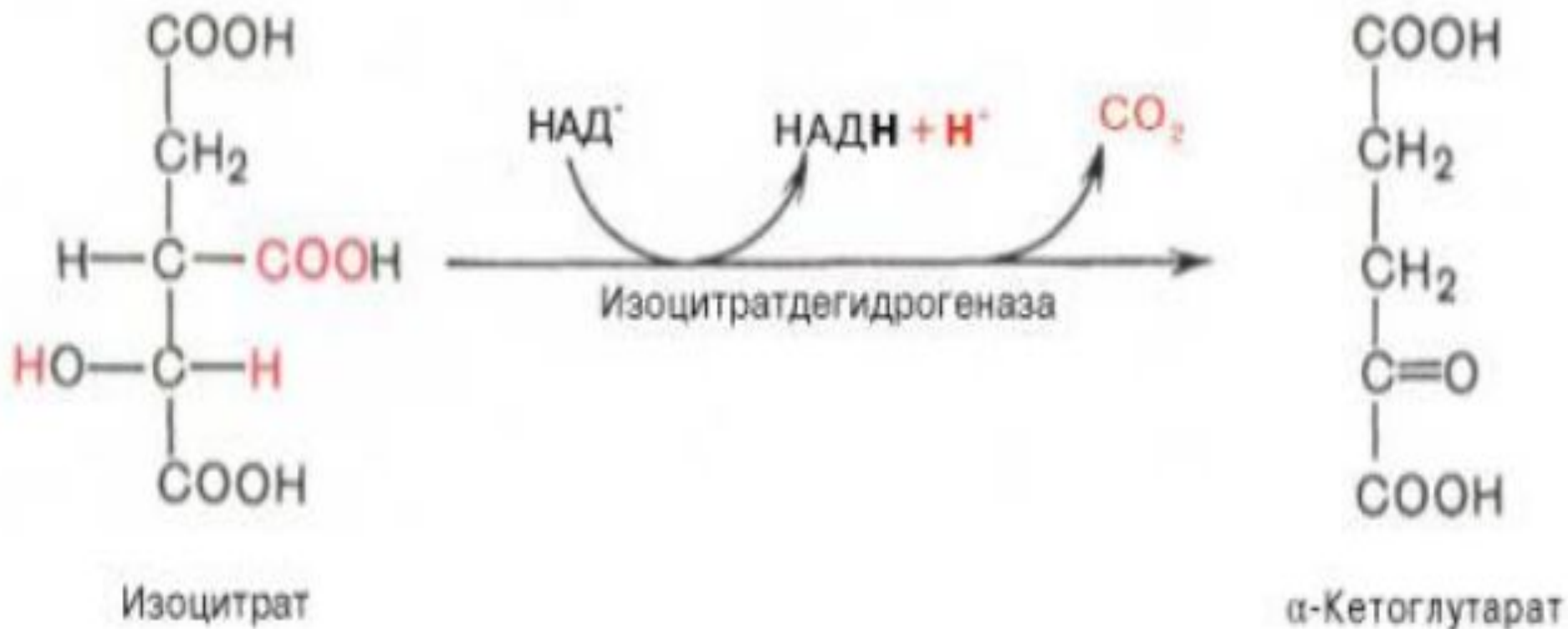
В реакции образования цитрата углеродный атом метильной группы ацетил-КоА связывается с карбонильной группой оксалоацетата; одновременно расщепляется тиоэфирная связь и освобождается коэнзим **А**. Катализирует реакцию цитратсинтаза, фермент, локализованный в матриксе митохондрий.

ПРЕВРАЩЕНИЕ ЦИТРАТА В ИЗОЦИТРАТ



Фермент, катализирующий эту реакцию, назван аконитазой по промежуточному продукту, цис-аконитовой кислоте, которая предположительно образуется в реакции. В результате реакции происходит взаимоперемещение H и OH в молекуле цитрата.

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ИЗОЦИТРАТА



Изолимонная кислота (**ИЗОЦИТРАТ**) дегидрируется в присутствии НАД-зависимой изоцитратдегидрогеназы. В ходе изоцитратдегидрогеназной реакции изолимонная кислота одновременно декарбоксилируется. В результате действия этого фермента на изоцитрат образуется α -кетоглутарат.

Реакция, катализируемая **NAD**-зависимой изоцитратдегидрогеназой, - самая медленная реакция цитратного цикла, лимитирует скорость цикла Кребса. НАД-зависимая изоцитратдегидрогеназа является аллостерическим ферментом, которому в качестве активатора необходим АДФ.

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ α -КЕТОГЛУТАРАТА



α -Кетоглутарат

Сукцинил-КоА

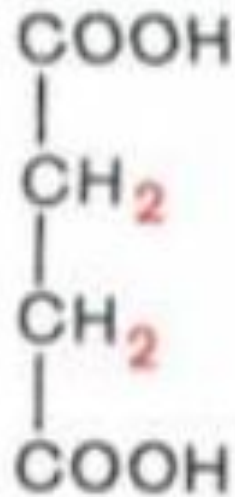
α -кетоглутарат подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием в качестве конечных продуктов сукцинил-КоА, CO_2 и $\text{NADH} + \text{H}^+$. Реакцию катализирует α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс, который сходен с пируватдегидрогеназным комплексом (ПДК). Состоит из **3** ферментов: α -кетоглутаратдекарбоксилазы, дигидролипоилтранссуццинилазы и дигидролипоилдегидрогеназы и **5** коферментов: тиаминдифосфат, кофермент А, липоевая кислота, NAD^+ и FAD . В отличие от ПДК - то, что она не имеет сложного механизма регуляции, какой характерен для ПДК- отсутствуют регуляторные субъединицы.

ПРЕВРАЩЕНИЕ СУКЦИНИЛ-КоА В СУКЦИНАТ

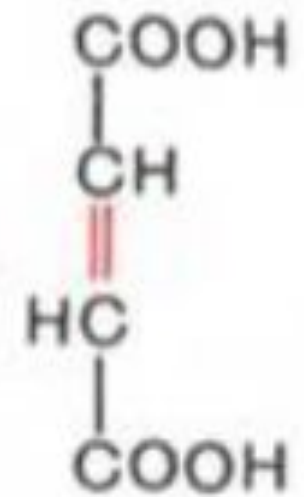


Сукцинил-КоА - высокоэнергетическое соединение. В митохондриях разрыв тиоэфирной связи сукцинил-КоА сопряжён с реакцией фосфорилирования гуанозиндифосфата (ГДФ) до гуанозинтрифосфата (ГТФ). Эту сопряжённую реакцию катализирует сукцинаттиокиназа. Образование высокоэнергетической фосфо-ангидридной связи за счёт энергии субстрата (сукцинил-КоА) - пример **субстратного фосфорилирования**.

ДЕГИДРИРОВАНИЕ СУКЦИНАТА



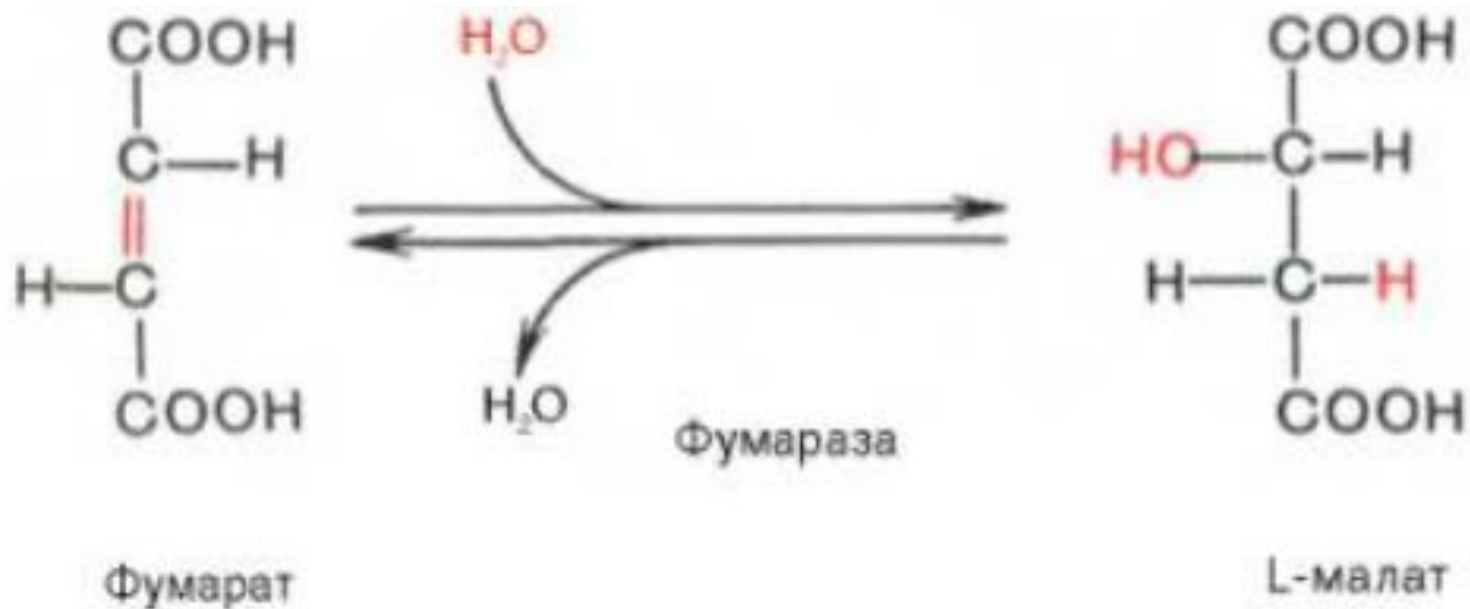
Сукцинат



Фумарат

Сукцинат превращается в фумарат под действием сукцинатдегидрогеназы. Этот фермент - флавопротеин, молекула которого содержит прочно связанный кофермент **FAD**. Сукцинат дегидрогеназа прочно связана с внутренней митохондриальной мембраной. Она состоит из **2** субъединиц, одна из которых связана с **FAD**.

ОБРАЗОВАНИЕ МАЛАТА ИЗ ФУМАРАТА



Образование малата происходит при участии фермента фумаразы, расположенном в матриксе митохондрий. Фумаразу относят к ферментам с абсолютной субстратной специфичностью: она катализирует гидратацию только транс-формы фумарата

ДЕГИДРИРОВАНИЕ МАЛАТА



В заключительной стадии цитратного цикла малат дегидрируется с образованием оксалоацетата. Реакцию катализирует **NAD**-зависимая малатдегидрогеназа, содержащаяся в матриксе митохондрий.

Главные регуляторные факторы ЦТК

кислород (pO_2)

соотношение [АТФ]/[АДФ]

соотношение [НАД]/[НАДН]

концентрации метаболитов

ЦИТРАТСИНТАЗА:

Активаторы:

+оксалоацетат

Ингибиторы

-Производные жирных кислот

-НАДН₂

-Сукцинил-КоА

-АТФ (аллост)

ИЗОЦИТРАТДЕГИДРОГЕНАЗА:

Лимитирующий фермент!

Активаторы

+Изоцитрат (полож. кооперативность)

+НАД (полож. кооперативность)

+АДФ (аллост. активатор)

Ингибиторы:

-Сукцинил-КоА

-НАДН (отриц.кооперативность)

αКЕТОГЛУТАРАТДЕГИДРОГЕНАЗА:

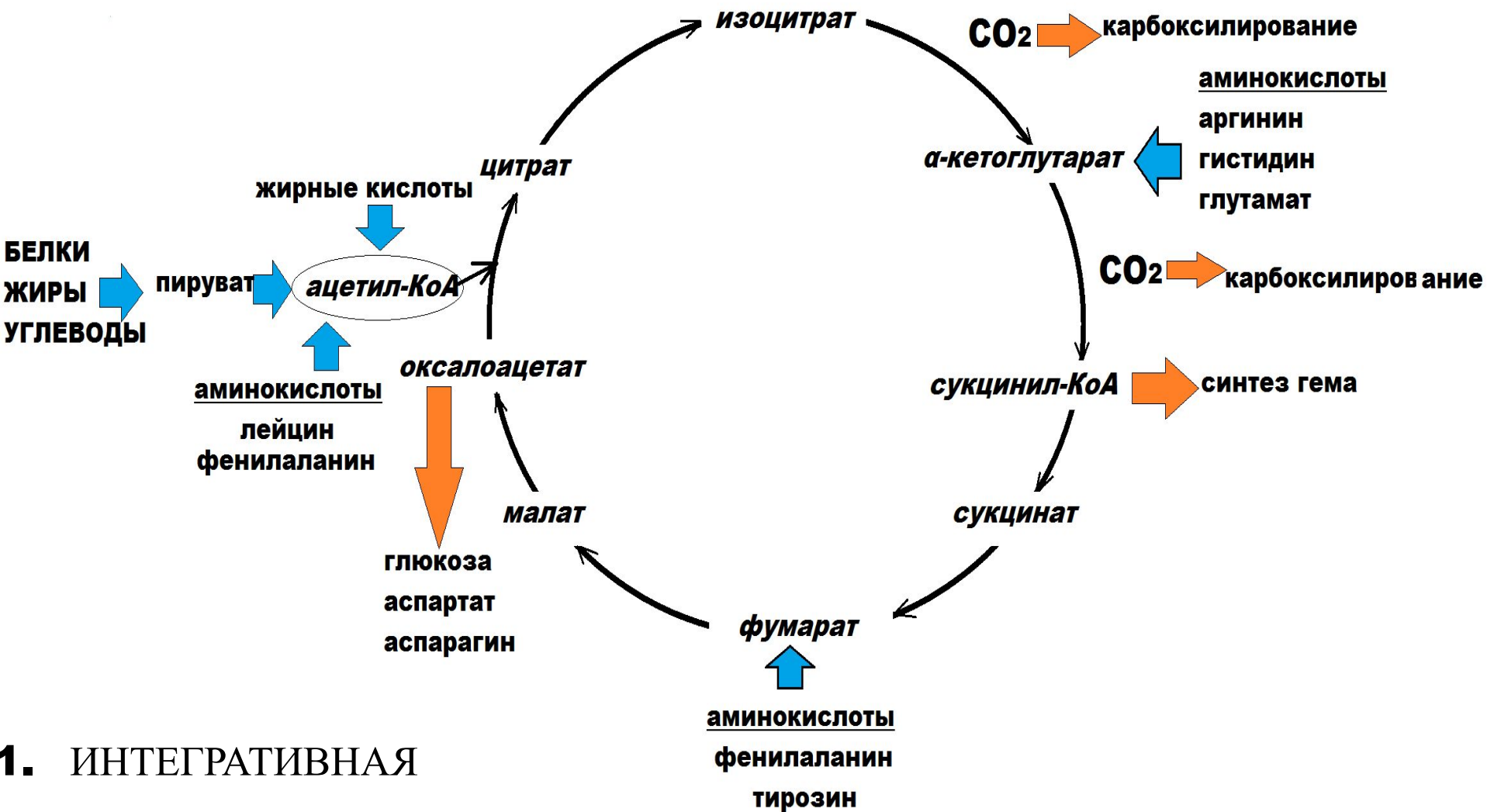
Ингибиторы:

-Сукцинил-КоА

-НАДН

-АТФ (аллост.)

ФУНКЦИИ ЦИКЛА ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

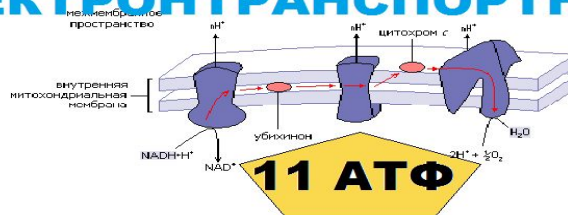


1. ИНТЕГРАТИВНАЯ
2. КАТАБОЛИЧЕСКАЯ
3. АНАБОЛИЧЕСКАЯ
4. ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ

ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ЦТК



ЭЛЕКТРОНТРАНСПОРТНАЯ ЦЕПЬ



1 НАДН + Н⁺ = 3 АТФ

1 ФАДН₂ = 2 АТФ

1 АТФ (ГТФ) + 11 АТФ = 12 АТФ