

Cykl Krebsa – czyli zmora uczniów, studentów i nie tylko



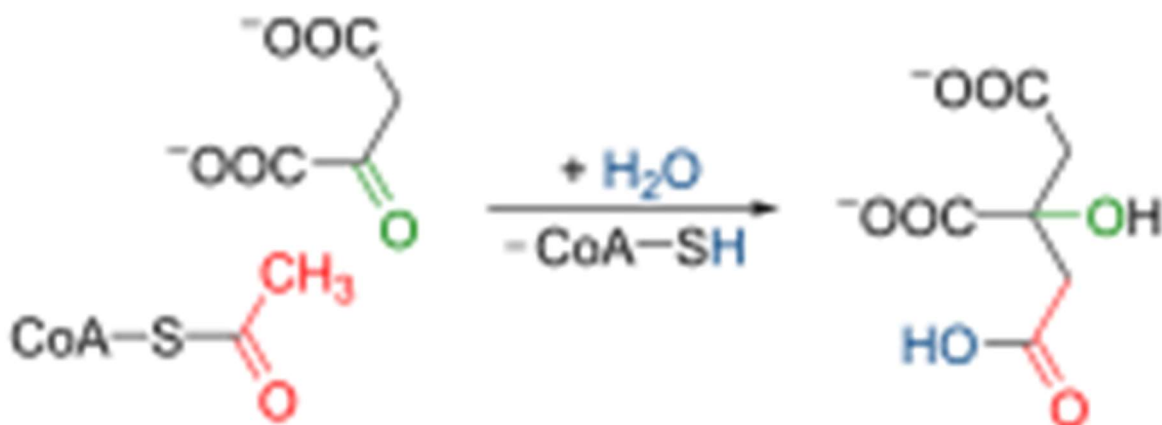
Wspierają nas:

We wcześniejszych materiałach omawialiśmy oddychanie komórkowe. Tu przyjrzymy się pewnemu istotnemu jego elementowi.

Cykl kwasu cytrynowego, cykl kwasów trikarboksylowych, cykl Krebsa. Trzy nazwy jeden cykliczny szereg reakcji biochemicznych. Centralne miejsce we wszystkich mapach ścieżek biochemicznych. Zmora uczniów i studentów. Ważny etap oddychania komórkowego organizmów tlenowych, ale również cykl dostarczający ważnych intermediatów do biosyntezy kluczowych dla komórki związków. Mechanizm cyklu został zbadany w latach 30. XX wieku przez sir Hansa Krebsa, a istotne elementy cyklu przedstawione zostały w 1937. Krebs za rozwikłanie tego cyklu otrzymał w 1953 Nagrodę Nobla.

WAŻNE: Zredukowane zostają 3 cząsteczki NAD i jedna FAD, powstaje też cząsteczka ATP lub GTP

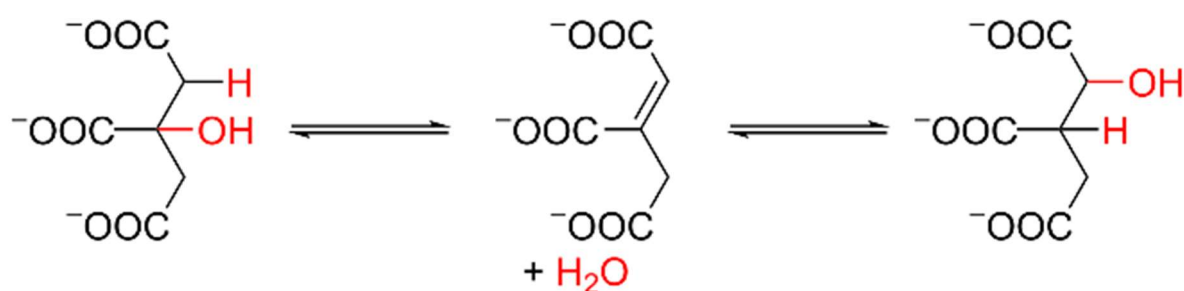
Cykl kwasu cytrynowego przebiega w macierzy mitochondrialnej eukariontów i w cytoplazmie prokariotów. Substratem tego cyklu jest acetylokoenzym A, który powstaje w trakcie reakcji pomostowej z pirogronianem. W wyniku następujących po sobie reakcji w trakcie cyklu z jednej cząsteczki acetylokoenzymu A powstają dwie cząsteczki dwutlenku węgla. Jednocześnie regenerowana jest cząsteczka szczawiooctanu, zredukowane zostają 3 cząsteczki NAD i jedna FAD, powstaje też cząsteczka ATP lub GTP. Cykl rozpoczyna się od kondensacji dwu węglowego acetylokoenzymu A z czterowęglowym szczawiooctanem prowadząc do powstania cytrynylokoenzymu A (Rys1.).



Rys.1. Powstanie cytrynylokoenzymu A

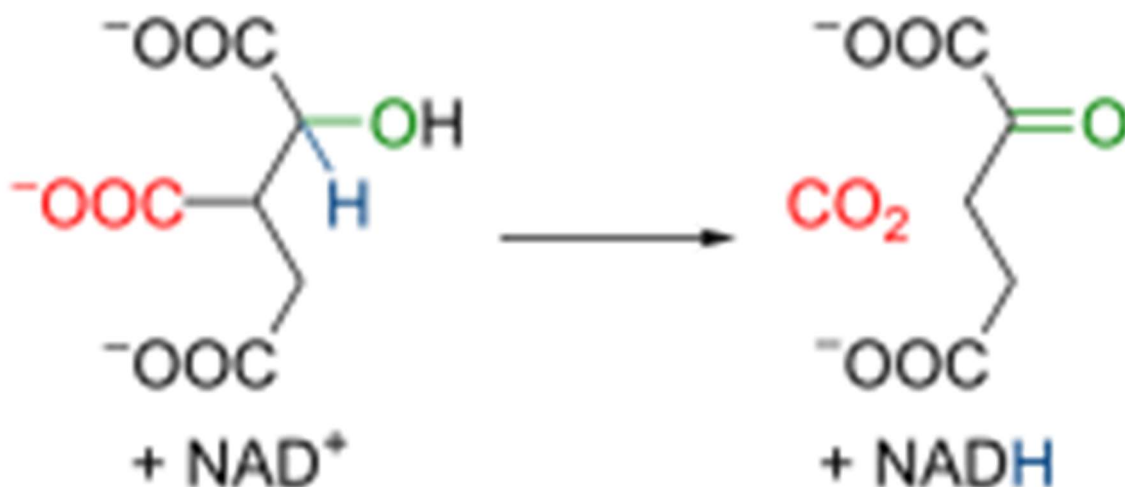
Hydroliza, utlenianie

Następnie przy udziale wody zachodzi hydroliza i od cytrynianu odłączony zostaje acetylokoenzym A. Cytrynian, aby mógł uczestniczyć dalej w szlaku przemian, musi zostać przeprowadzony do postaci izocytrynianu. Dzieje się to przez odwodnienie, a następnie ponowne uwodnienie związku, czego rezultatem jest zmiana węgla przy, którym znajduje się grupa hydroksylowa (Rys.2.).



Rys.2. Izomeryzacja cytrynianu

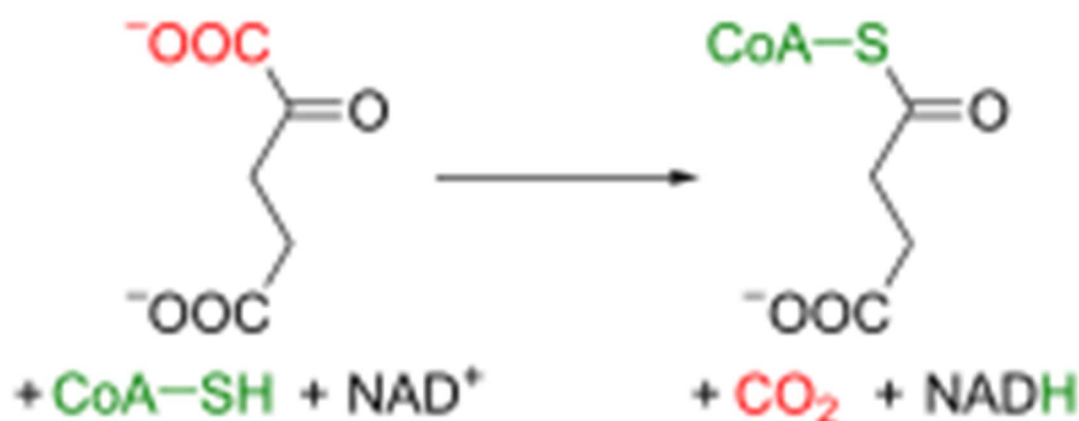
Kolejnym etapem jest oksydacyjna dekarboksylacja izocytrynianu, czyli utlenienie go połączone z usunięciem cząsteczki dwutlenku węgla (Rys.3.). Reakcja ta przeprowadzana jest przez enzym – dehydrogenazę cytrynianową. Najpierw izocytrynian zostaje utleniony do niestabilnego szczawioobursztynianu, który szybko przechodzi w α -ketoglutaran na drodze odłączenia CO_2 . Na tym etapie zostaje również zredukowana jedna cząsteczka NAD^+ .



Rys.3. Dekarboksylacja oksydacyjna izocytrynianu

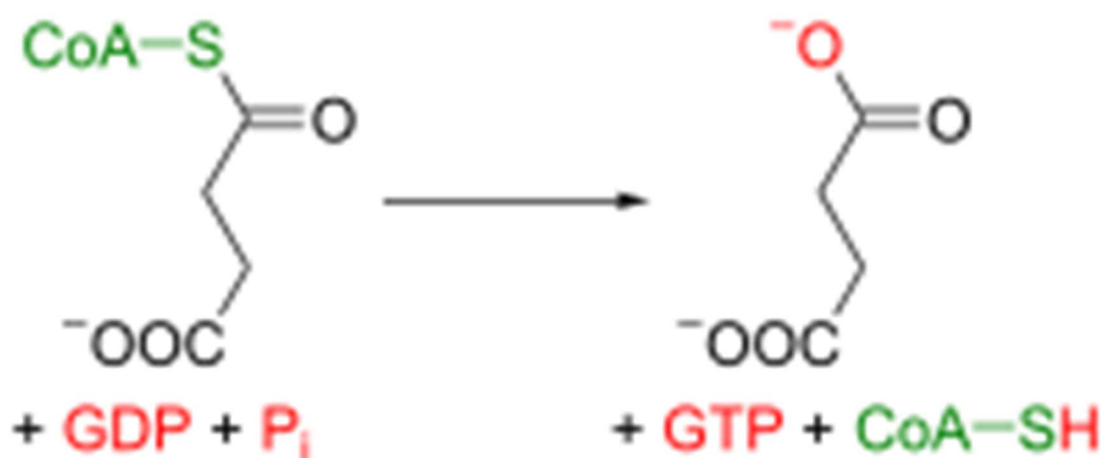
Znów dekarboksylacja

Następnie dochodzi do kolejnej oksydacyjnej dekarboksylacji. α -Ketoglutaran zostaje połączony z koenzymem A w wyniku czego powstaje bursztynylokoenzym A oraz uwalniana jest cząsteczka dwutlenku węgla (Rys.4.). Zostaje również zredukowana również kolejna cząsteczka NAD^+ .



Rys.3. Dekarboksylacja oksydacyjna α -ketoglutaranu

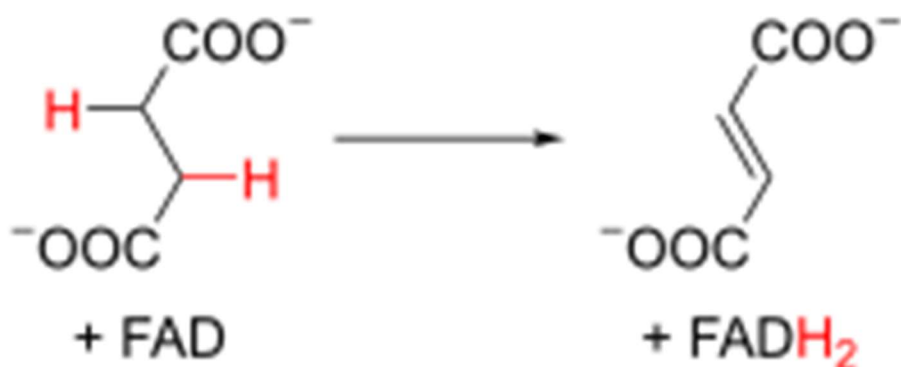
Obecna w bursztynylokoenzymie A wiązanie tioestrowe, jest wiązaniem wysoko energetycznym, dlatego aby możliwe było jego rozerwanie, reakcja sprzężona jest z powstaniem jednej cząsteczki GTP, która może zmagazynować energię w wysokoenergetycznym wiązaniu fosforanowym (Rys.5.). **Jest to jedyny etap cyklu Krebsa, w którym bezpośrednio powstaje cząsteczka z wiązaniem fosforanowym.**



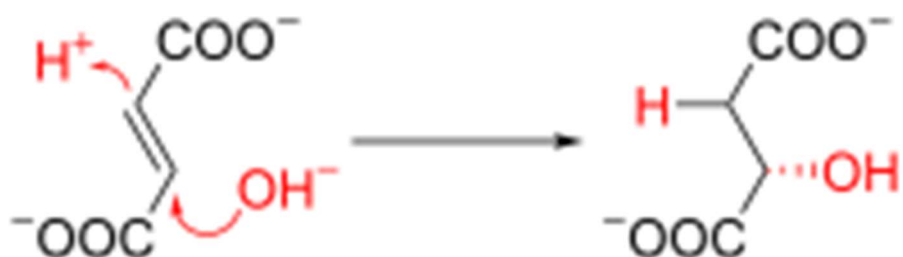
Rys.4. Odlączenie koenzymu A od bursztynylokoenzymu A)

Zregenerowanie szczawiooctanu

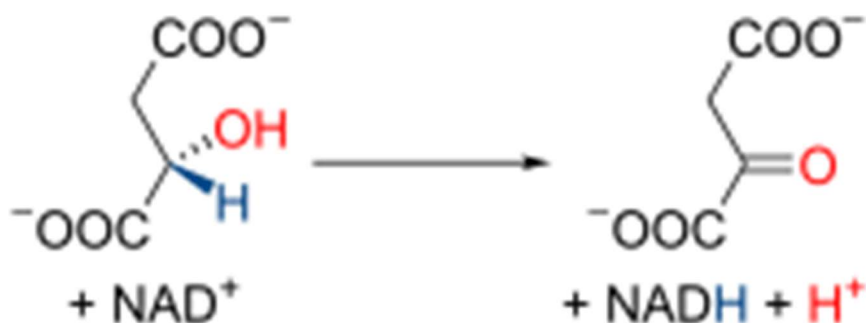
W kolejnych etapach cyklu musi zostać zregenerowany szczawiooctan. Dlatego bursztynian zostaje utleniony przez dehydrogenazę bursztynianową do fumaranu przy jednoczesnej redukcji FAD (Rys.5.). Następnie fumaran zostaje uwodniony przez funarazę do jabłczanu przy jednoczesnej redukcji NAD⁺ (Rys.6.), a jabłczan utleniany jest przez dehydrogenazę jabłczanową do szczawiooctanu przy jednoczesnej redukcji NAD⁺ (Rys.7.).



Rys.5. Utlenienie bursztynianu



Rys.6. Uwodnienie fumaranu



Rys.7. Odtworzenie szczawiooctanu

Takim sposobem odtworzony szczawiooctan jest gotowy do uczestniczenia w kolejnym obrocie cyklu Krebsa.

Jak widać z tego opisu, w cyklu Krebsa nie chodzi o wytwarzanie GTP czy ATP, ponieważ powstaje ich bardzo mało. **Tylko jedna cząsteczka w cyklu.**

A więc co jest istotą Cyklu Krebsa?

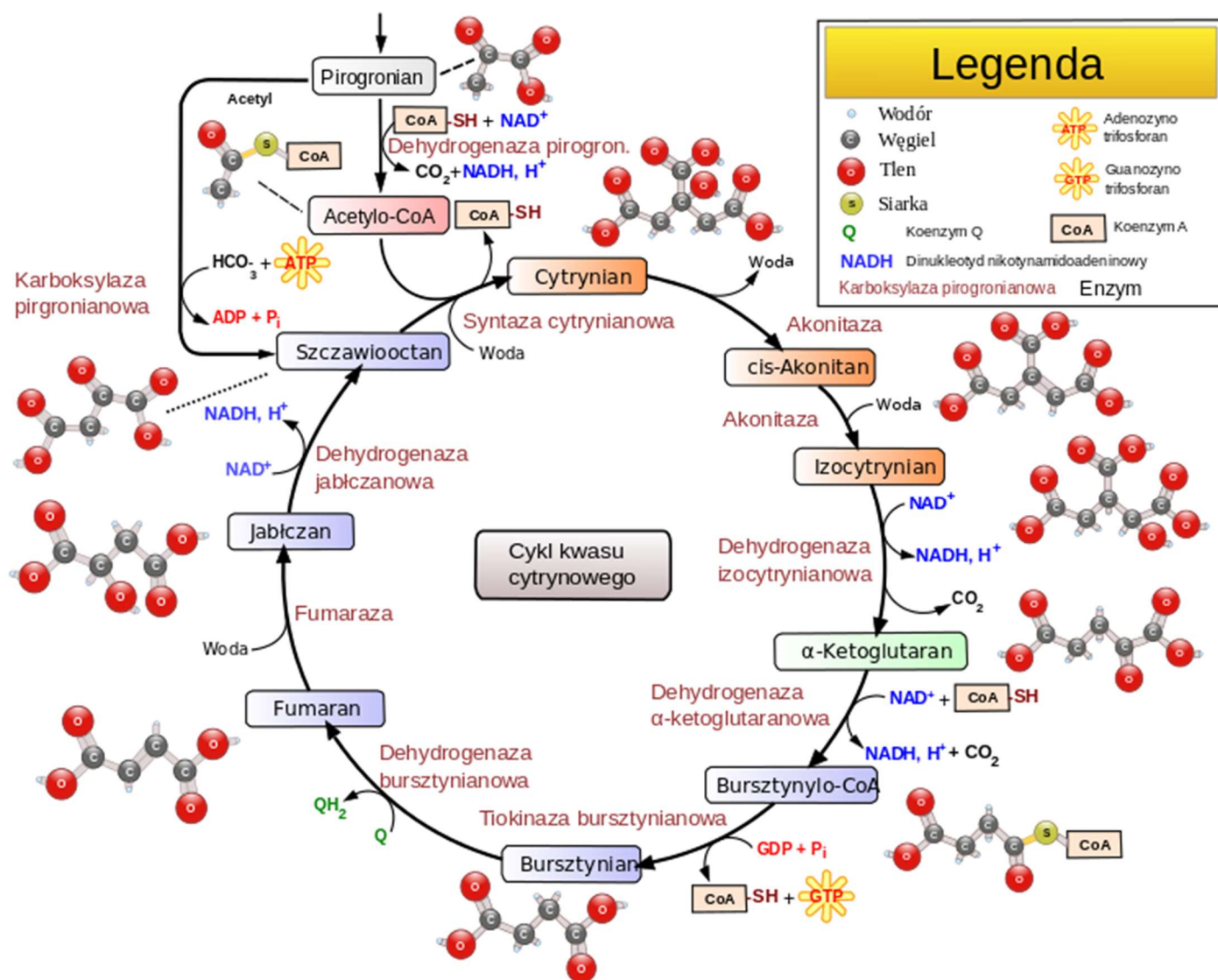
Istotą cyklu Krebsa jest wytwarzanie zredukowanych przenośników elektronowych takich jak FADH i NADH, nazywanych czasem siłą redukującą, które mogą zostać wykorzystane w łańcuchu oddechowym do syntezy dużych ilości ATP.

Cykl Krebsa jednak to nie tylko element szlaku oddychania komórkowego. Dostarcza on również intermediatów do biosyntezy innych kluczowych związków. I tak na przykład porfiryny mogą powstawać z bursztynylkoeznym A, wiele aminokwasów powstaje z α -ketoglutaranu oraz szczawiooctanu. W przypadku niedoboru szczawiooctanu ten może zostać wytworzony w reakcji karboksylacji pirogronianu, co zapewnia ciągłość cyklu.

Od czego zależy szybkość cyklu?

Szybkość działania cyklu Krebsa jest regulowana w zależności od zapotrzebowania komórek na ATP. Są trzy miejsca w których zachodzi kontrola szybkości cyklu:

1. Wejście związków dwu węglowych do cyklu – ATP jest inhibitorem syntazy cytrynianowej
2. Dehydrogenaza izocytrynianowa – im mniej ATP tym więcej ADP, ADP ułatwia wiązanie enzymu z substratem
3. Dehydrogenaza α -ketoglutaranu – jest ona hamowana między innymi przez wysoki ładunek energetyczny w komórce, czyli przez duże ilości ATP w komórce.



Rys.8. Cykl Krebsa

Źródło:

- 1) Lubert Stryer, Biochemia, PWN, Warszawa 2003, str. 515 – 564

