

1 上学期专业

生理：

生化：全称为生物化学

病理：

2 这学期专业

病理生理：

健康评估：

3 知识

3.1 三羧酸循环

3.1.1 总览

三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA cycle) 是需氧生物体内普遍存在的代谢途径。原核生物中分布于细胞质，真核生物中分布在线粒体。因为在这个循环中几个主要的中间代谢物是含有三个羧基的有机酸，例如柠檬酸 (C6)，所以叫做三羧酸循环，又称为柠檬酸循环 (citric acid cycle) 或者是 TCA 循环；或者以发现者 Hans Adolf Krebs (英 1953 年获得诺贝尔生理学或医学奖) 的姓名命名为 Krebs 循环。三羧酸循环是三大营养素（糖类、脂类、氨基酸）的最终代谢通路，又是糖类、脂类、氨基酸代谢联系的枢纽。

3.1.2 三羧酸循环定义

三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle) 是一个由一系列酶促反应构成的循环反应系统，在该反应过程中，首先由乙酰辅酶 A (C2) 与草酰乙酸 (OAA) (C4) 缩合生成含有 3 个羧基的柠檬酸 (C6)，经过 4 次脱氢 (3 分子 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 和 1 分子 FADH_2)，1 次底物水平磷酸化，最终生成 2 分子 CO_2 ，并且重新生成草酰乙酸的循环反应过程。

3.1.3 循环过程

乙酰-CoA 进入由一连串反应构成的循环体系，被氧化生成 H_2O 和 CO_2 。由于这个循环反应开始于乙酰 CoA 与草酰乙酸(oxaloacetic acid)缩合生成的含有三个羧基的柠檬酸，因此称之为三羧酸循环或柠檬酸循环(citrate cycle)。在三羧酸循环中，柠檬酸合成酶催化的反应是关键步骤，草酰乙酸的供应有利于循环顺利进行。其详细过程如下：

1、乙酰-CoA 进入三羧酸循环

乙酰 CoA 具有硫酯键，乙酰基有足够能量与草酰乙酸的羧基进行醛醇型缩合。首先柠檬酸合酶的组氨酸残基作为碱基与乙酰-CoA 作用，使乙酰-CoA 的甲基上失去一个 H^+ ，生成的碳阴离子对草酰乙酸的羧基碳进行亲核攻击，生成柠檬酰-CoA 中间体，然后高能硫酯

键水解放出游离的柠檬酸，使反应不可逆地向右进行。该反应由柠檬酸合酶(citrate synthase)催化，是很强的放能反应。由草酰乙酸和乙酰-CoA 合成柠檬酸是三羧酸循环的重要调节点，柠檬酸合酶是一个变构酶，ATP 是柠檬酸合酶的变构抑制剂，此外， α -酮戊二酸、NADH 能变构抑制其活性，长链脂酰-CoA 也可抑制它的活性，AMP 可对抗 ATP 的抑制而起激活作用。

2、异柠檬酸形成

柠檬酸的叔醇基不易氧化，转变成异柠檬酸而使叔醇变成仲醇，就易于氧化，此反应由顺乌头酸酶催化，为一可逆反应。

3、第一次脱氢——异柠檬酸脱氢酶

在异柠檬酸脱氢酶作用下，异柠檬酸的仲醇氧化成羰基，生成草酰琥珀酸(oxalosuccinic acid)的中间产物，后者在同一酶表面，快速脱羧生成 α -酮戊二酸(α -ketoglutarate)、NADH 和 CO_2 ，此反应为 β -氧化脱羧，此酶需要镁离子作为激活剂。此反应是不可逆的，是三羧酸循环中的限速步骤，ADP 是异柠檬酸脱氢酶的激活剂，而 ATP，NADH 是此酶的抑制剂。

4、第二次脱氢—— α -酮戊二酸脱氢酶

在 α -酮戊二酸脱氢酶系作用下， α -酮戊二酸氧化脱羧生成琥珀酰-CoA、NADH·H⁺和 CO_2 ，反应过程完全类似于丙酮酸脱氢酶系催化的氧化脱羧，属于 α -氧化脱羧，氧化产生的能量中一部分储存于琥珀酰 coa 的高能硫酯键中。 α -酮戊二酸脱氢酶系也由三个酶(α -酮戊二酸脱羧酶、硫辛酸琥珀酰基转移酶、二氢硫辛酸脱氢酶)和五个辅酶(tpp、硫辛酸、hscoa、NAD⁺、FAD)组成。此反应也是不可逆的。 α -酮戊二酸脱氢酶复合体受 ATP、GTP、NADH 和琥珀酰-CoA 抑制，但其不受磷酸化/去磷酸化的调控。

5、底物磷酸化生成 ATP

在琥珀酸硫激酶(succinate thiokinase)的作用下，琥珀酰-CoA 的硫酯键水解，释放的自由能用于合成 gtp，在细菌和高等生物可直接生成 ATP，在哺乳动物中，先生成 GTP，再生成 ATP，此时，琥珀酰-CoA 生成琥珀酸和辅酶 A。

6、第三次脱氢——琥珀酸脱氢酶

琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase)催化琥珀酸氧化成为延胡索酸。该酶结合在线粒体内膜上，而其他三羧酸循环的酶则都是存在线粒体基质中的，这酶含有铁硫中心和共价结合的 FAD，来自琥珀酸的电子通过 FAD 和铁硫中心，然后进入电子传递链到 O_2 ，丙二酸是琥珀酸的类似物，是琥珀酸脱氢酶强有力的竞争性抑制物，所以可以阻断三羧酸循环。

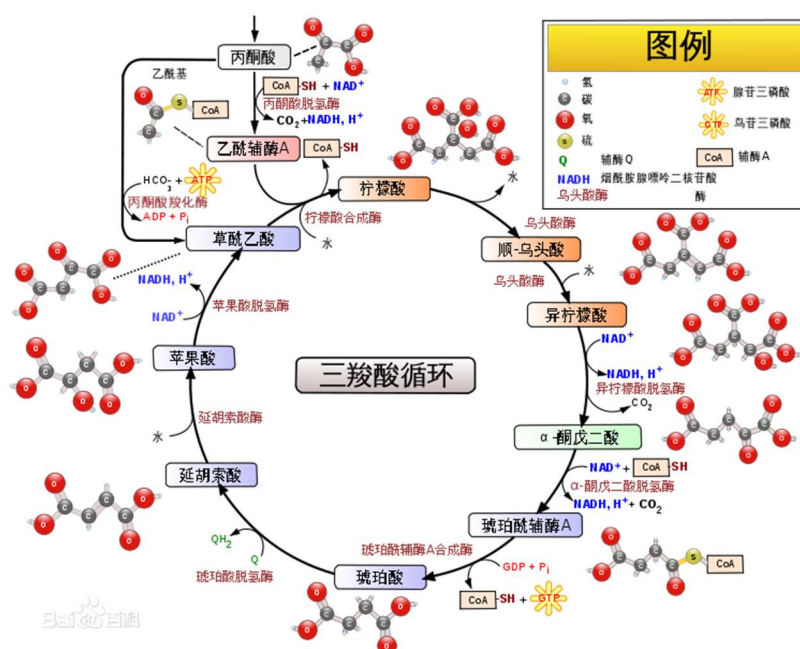
7、延胡索酸的水化

延胡索酸酶仅对延胡索酸的反式双键起作用，而对顺丁烯二酸(马来酸)则无催化作用，因而是高度立体特异性的。

8、第四次脱氢——苹果酸脱氢酶（草酰乙酸再生）

在苹果酸脱氢酶(malic dehydrogenase)作用下，苹果酸仲醇基脱氢氧化成羰基，生成草酰乙酸(oxalocetate)， NAD^+ 是脱氢酶的辅酶，接受氢成为 $\text{NADH}\cdot\text{H}^+$ 。

3.1.4 三羧酸循环



在此循环中，最初**草酰乙酸**因参加反应而消耗，但经过循环又重新生成。所以每循环一次，净结果为 **1 个乙酰基通过两次脱羧而被消耗**。循环中**有机酸脱羧产生的二氧化碳**，是机体中二氧化碳的主要来源。在三羧酸循环中，共有 **4 次脱氢反应**，脱下的氢原子以 $\text{NADH}+\text{H}^+$ 和 FADH_2 的形式进入呼吸链，最后传递给氧生成水，在此过程中释放的能量可以合成 ATP。**乙酰辅酶 A** 不仅来自糖的分解，也可由脂肪酸和氨基酸的分解代谢中产生，**都进入三羧酸循环彻底氧化**。并且，凡是能转变成三羧酸循环中任何一种中间代谢物的物质都能通过三羧酸循环而被氧化。所以**三羧酸循环实际是糖、脂、蛋白质等有机物在生物体内末端氧化的共同途径**。三羧酸循环既是分解代谢途径，但又为一些物质的生物合成提供了前体分子。如草酰乙酸是合成天冬氨酸的前体， α -酮戊二酸是合成谷氨酸的前体。一些氨基酸还可通过此途径转化成糖。

3.1.5 三羧酸循环生理意义

1、为机体提供能量：每摩尔葡萄糖彻底氧化成 H_2O 和 CO_2 时，净生成 30mol 或 32mol

(糖原则生成 31~33mol) ATP。因此在一般生理条件下, 各种组织细胞 (除红细胞外) 皆从糖的有氧氧化获得能量。糖的有氧氧化不但产能效率高, 而且逐步释能, 并逐步储存于 ATP 分子中, 因此能的利用率也极高。

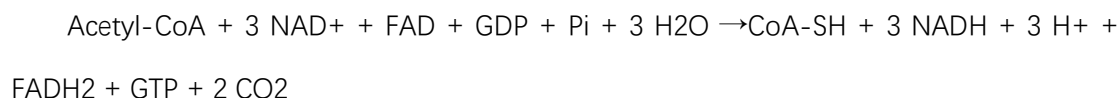
2、三羧酸循环是三大营养物质的共同氧化途径: 乙酰 CoA, 不但是糖氧化分解的产物, 也是脂肪酸和氨基酸代谢的产物, 因此三羧酸循环实际上是三大有机物质在体内氧化供能的共同主要途径。据估计人体内 2/3 的有机物质通过三羧酸循环而分解。

3、三羧酸循环是三大物质代谢联系的枢纽: 糖有氧氧化过程中产生的 α -酮戊二酸、丙酮酸和草酰乙酸等与氨结合可转变成相应的氨基酸; 而这些氨基酸脱去氨基又可转变成相应的酮酸而进入糖的有氧氧化途径。同时脂类物质分解代谢产生的甘油、脂肪酸代谢产生的乙酰 CoA 也可进入糖的有氧氧化途径进行代谢。

3.16 三羧酸循环化学反应

[乙酰辅酶 A](#) 在循环中出现: 柠檬酸(I)是循环中第一个产物, 它是通过[草酰乙酸\(X\)](#)和[乙酰辅酶 A\(XI\)](#)的乙酰基间的缩合反应生成的。如上所述, 乙酰辅酶 A 是早先进行的糖酵解, [氨基酸](#)降解或脂肪酸氧化的一个产物。

反应式



值得注意的是, CO_2 的两个 C 并不来源于乙酰 CoA, 而是 OAA。

