

УДК 577.121.4:159.953

© К. А. Ефетов, Е. В. Паршкова, 2012.

## ЦИКЛ КРЕБСА И МНЕМОНИЧЕСКОЕ ПРАВИЛО ДЛЯ ЗАПОМИНАНИЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ЕГО РЕАКЦИЙ

**К. А. Ефетов, Е. В. Паршкова**

Государственное учреждение "Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского", кафедра биологической химии (заведующий кафедрой – профессор К. А. Ефетов), г. Симферополь.

### KREBS CYCLE AND A MNEMONIC RULE FOR MEMORIZING THE SEQUENCE OF ITS REACTIONS

**K. A. Efetov, E. V. Parshkova**

#### SUMMARY

A mnemonic rule for memorizing the sequence of Krebs cycle reactions is proposed.

### ЦИКЛ КРЕБСА ТА МНЕМОНІЧНЕ ПРАВИЛО ДЛЯ ЗАПАМ'ЯТОВУВАННЯ ПОСЛІДОВНОСТІ ЙОГО РЕАКЦІЙ

**К. О. Єфетов, К. В. Паршкова**

#### РЕЗЮМЕ

У лекції запропоноване мнемонічне правило для простого запам'ятовування послідовності реакцій циклу Кребса.

**Ключевые слова:** цикл лимонной кислоты, цикл трикарбоновых кислот, цикл Кребса, мнемоническое стихотворение.

Цикл лимонной кислоты (цикл трикарбоновых кислот, цикл Кребса) – универсальный метаболический путь окисления в клетках живых организмов продуктов распада жиров, углеводов и белков, при котором выделяется энергия, необходимая для жизнедеятельности. Цикл Кребса выполняет интегративную функцию, связывая в живых организмах реакции катаболизма и анаболизма [1, 3, 5].

Первооткрыватель этого биохимического процесса сэр Ганс Кребс при получении Нобелевской премии в своей лекции сказал следующее [2]: "Наличие одного и того же механизма образования энергии у всех живых существ позволяет сделать ещё два вывода. Во-первых, этот механизм возник на очень ранних этапах эволюции, и, во-вторых, жизнь в её настоящем виде зародилась лишь однажды".

У цикла трикарбоновых кислот есть неожиданное свойство, связанное с процессом получения высшего биологического и медицинского образования. Это, пожалуй, единственное, что запоминают врачи из курса биохимии на всю жизнь (конечно, не сами реакции, а именно эти два слова "цикл Кребса"). На встречах выпускников и через двадцать, и тридцать, и даже более лет после окончания вуза бывшие студенты вспоминают: "А помнишь биохимию?" "Конечно, цикл Кребса!"

Кто же такой этот Кребс, сделавший столь важное открытие?

Ганс Кребс родился 25 августа 1900 года в Хильдесхайме (Германия). После получения в 1925 году медицинского диплома Гамбургского университета Кребс некоторое время выполнял исследования под руководством знаменитого биохимика Отто

Варбурга в Берлине. В 1930 году, работая во Фрайбургском университете, Кребс вместе со своим студентом Куртом Хенслайтом открыл процесс обезвреживания аммиака во многих живых организмах, в том числе у человека, – цикл образования мочевины, впоследствии получивший название "цикл Кребса № 1". После того, как в 1933 году в Германии к власти пришёл Гитлер, Кребс был вынужден эмигрировать в Великобританию, где продолжил научные изыскания в Кембриджском, а затем в Шеффилдском университетах. В 1937 году, развив исследования выдающегося американского биохимика венгерского происхождения Альберта Сент-Дьёрди, Кребс делает своё самое главное открытие – цикл трикарбоновых кислот, получивший название "цикл Кребса № 2", который иногда в англоязычной литературе упоминается как "цикл Сент-Дьёрди – Кребса".

Статью с описанием своих результатов ученый послал в "Nature", но редакция этого знаменитого британского научного журнала отказалась публиковать работу Кребса. Тогда исследователь опубликовал статью в Голландии в журнале "Enzymologia". В 1953 году Кребсу была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине "за открытие цикла лимонной кислоты". Умер Кребс в Оксфорде (Великобритания) в 1981 году.

Как же был открыт цикл лимонной кислоты?

В 1935 году А. Сент-Дьёрди обнаружил, что щавелевоуксусная, янтарная, фумаровая и яблочная кислоты (все эти четыре кислоты являются естественными химическими компонентами клеток животных) обладают способностью усиливать окислительные процессы в измельчённой грудной мышце голубя [3]. Почему изучалась именно эта мышца? Потому что

известно, что в ней окислительные процессы идут с чрезвычайно высокой скоростью.

В 1937 году Карл Мартиус и Франц Кнооп выяснили, что лимонная кислота превращается в изолимонную через промежуточный продукт – цис-аконитовую кислоту. Они также обнаружили возможность превращения изолимонной кислоты в альфа-кетоглутаровую, которая, в свою очередь (а это было известно ранее), может превращаться в янтарную кислоту.

Г. Кребс тут же проверил действие этих кислот на поглощение кислорода грудной мышцей голубя и выяснил их активирующее действие на окисление пировиноградной кислоты, а также образующегося из неё ацетил-коэнзима А. С другой стороны, Кребс обнаружил, что окислительные процессы в мышце угнетаются малоновой кислотой, напоминающей по своей структуре янтарную, и потому способной конкурентно ингибировать фермент, для которого янтарная кислота является субстратом. Добавление малоновой кислоты к реакционной среде приводило к накоплению лимонной, альфа-кетоглутаровой и янтарной кислот. Отсюда следовало, что в отсутствие малоновой кислоты лимонная и альфа-кетоглутаровая кислоты превращаются в янтарную. Учёный исследовал еще более двадцати других химических соединений похожего строения, но они не оказывали никакого влияния на окисление в мышце.

Обдумав полученные результаты и расставив активирующие вещества в определённом порядке, Кребс постулировал существование циклического метаболического пути. Некоторое время после своего открытия исследователь не мог точно ответить, начинается процесс с лимонной или с другой трикарбоновой (содержащей три карбоксильные группы) кислоты – изолимонной. Поэтому он дал процессу название "цикл трикарбоновых кислот". В настоящее время точно установлено, что первой трикарбоновой кислотой в цепи реакций является лимонная кислота (цитрат), поэтому более правильное название – "цикл лимонной кислоты", или "цитратный цикл".

Изучение цитратного цикла является обязательным для всех студентов высших учебных заведений биологического и медицинского профиля. При этом запоминание последовательности реакций является непростой задачей. Известно, что для облегчения усвоения материала можно использовать мнемонические правила.

Мнемоника (в переводе с греческого – искусство запоминания) – это система различных приемов, способствующих запоминанию нужной информации и увеличивающих объем памяти путем образования ассоциаций [4]. Эти приемы связывают объекты и факты с понятиями, имеющими визуальное, аудиальное или кинестетическое представление.

Приведем последовательность превращений веществ в цикле Кребса. При катаболизме углеводов,

жиров и белков образуется ацетил-коэнзим А, который включается в цикл лимонной кислоты. Реакции происходят в следующем порядке.

1. Конденсация ацетил-коэнзима А со щавелевоуксусной кислотой приводит к образованию лимонной кислоты.

2. Лимонная кислота превращается в изолимонную через цис-аконитовую.

3. Изолимонная кислота дегидрируется с образованием альфа-кетоглутаровой и углекислого газа.

4. Альфа-кетоглутаровая кислота дегидрируется с образованием сукцинил-коэнзима А и углекислого газа.

5. Сукцинил-коэнзим А превращается в янтарную кислоту.

6. Янтарная кислота дегидрируется с образованием фумаровой.

7. Фумаровая кислота гидратируется с образованием яблочной.

8. Яблочная кислота дегидрируется с образованием щавелевоуксусной. При этом цикл замыкается. В первую реакцию следующего цикла вступает новая молекула ацетил-коэнзима А.

С 1994 года первый автор данной статьи читает полный лекционный курс биохимии в Крымском государственном медицинском университете (КГМУ). При изложении темы "Цикл Кребса", восприятие которой всегда вызывает у студентов определенные трудности, возникло желание создать мнемоническое правило для более простого запоминания последовательности реакций цикла. В 1996 году сочинить такое мнемоническое стихотворение было предложено студентам, занимавшимся в студенческом научном кружке при кафедре биохимии КГМУ. Автором двух четверостиший (см. ниже), в которых была зашифрована последовательность субстратов реакций цикла лимонной кислоты, стала студентка второго курса (ныне ассистент кафедры биохимии КГМУ, второй автор данной статьи). После чего ежегодно первый автор зачитывал это стихотворение студентам первого, второго медицинского, международного и стоматологического факультетов на лекциях, посвященных аэробному окислению пировиноградной кислоты, и раздавал студентам распечатанный на принтере текст.

В 2011 году мы обнаружили, что текст созданного мнемонического стихотворения широко представлен в Интернете, но без указания авторства. По-видимому, кто-то из студентов выложил его на одном из сайтов, и оно стало популярным. Так, в результате запроса в поисковой системе Google по первым строкам стихотворения "Щуку ацетил..." появляются ссылки на более чем 14 000 упоминаний этого стихотворения в Интернете, в том числе – в Википедии. При этом можно встретить неточные цитирования (переставлены, заменены слова, неправильно выбран регистр и тип шрифта для некоторых букв). Ниже приводим оригинальный текст мнемоничес-

кого стихотворения с правильным выделением упомянутых названий веществ:

**ЩУ**Ку **АЦЕТИЛ** **ЛИМОН**ил,  
Но нар**ЦИ**сса **КОН**ь боялся,  
Он над ним **ИЗОЛИМОН**но  
**АЛЬФА-КЕТОГЛУТАР**ался.

**СУКЦИНИЛ**ся **КОЭНЗИМ**ом,  
**ЯНТАР**ился **ФУМАРОВО**,  
**ЯБЛОЧ**ек припас на зиму,  
Обернулся **ЩУ**Кой снова.

Здесь последовательно зашифрованы субстраты реакций цикла трикарбоновых кислот: **ЩУК** (щавелевоуксусная кислота), **АЦЕТИЛ**-коэнзим А, **ЛИМОН**ная кислота, **ЦИС-АКОН**итовая кислота, **ИЗОЛИМОН**ная кислота, **АЛЬФА-КЕТОГЛУТАР**овая кислота, **СУКЦИНИЛ-КОЭНЗИМ** А, **ЯНТАР**ная кислота, **ФУМАРОВА**я кислота, **ЯБЛОЧ**ная кислота, **ЩУК** (щавелевоуксусная кислота).

Встречающиеся на сайтах Интернета тексты с отличиями от оригинала можно считать вторичными.

По своему опыту преподавания биохимии в ме-

дицинском вузе можем отметить, что данное стихотворение хорошо принимается студентами и значительно облегчает им изучение цикла лимонной кислоты, поэтому мы рекомендуем включить его в учебные пособия по биохимии.

#### ВЫВОД

В лекции излагается история открытия цикла лимонной кислоты, обсуждается его естественно-научное значение и приводится мнемоническое стихотворение для простого запоминания последовательности реакций цикла Кребса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Губський Ю. І. Біологічна хімія. – Київ – Вінниця: Нова книга, 2009. – 664 с.
2. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: А-Л. – Москва: Прогресс, 1992. – 740 с.
3. Ленинджер А. Основы биохимии. Т. 2. – Москва: Мир, 1985. – 368 с.
4. Педагогический энциклопедический словарь / Б. М. Бим-Бад (ред.). – Москва: Большая Российская энциклопедия, 2003. – 528 с.
5. Nelson D. L., Cox M. M. Lehninger Principles of biochemistry. Fourth edition. – New York: W. H. Freedman and Company, 2005. – 1119 p.