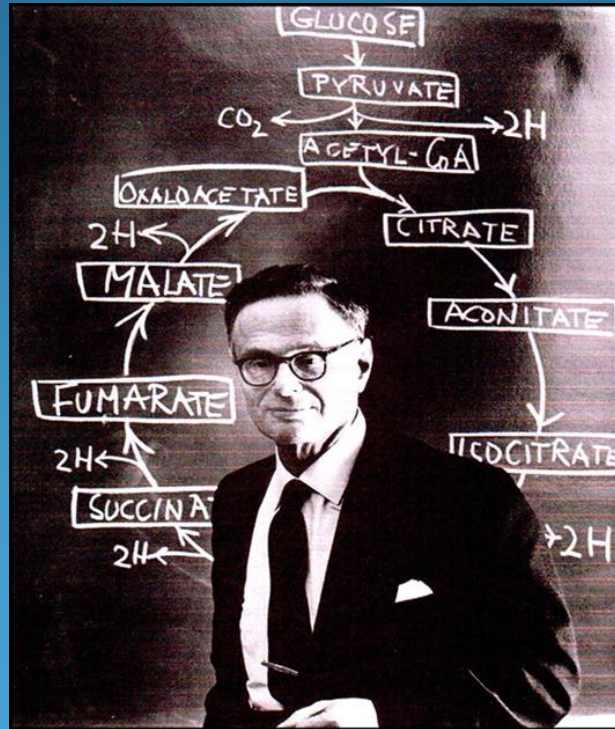
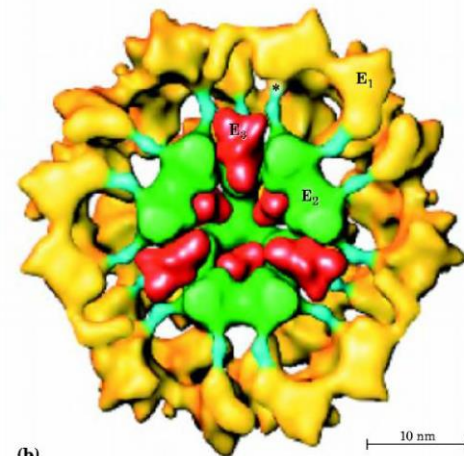
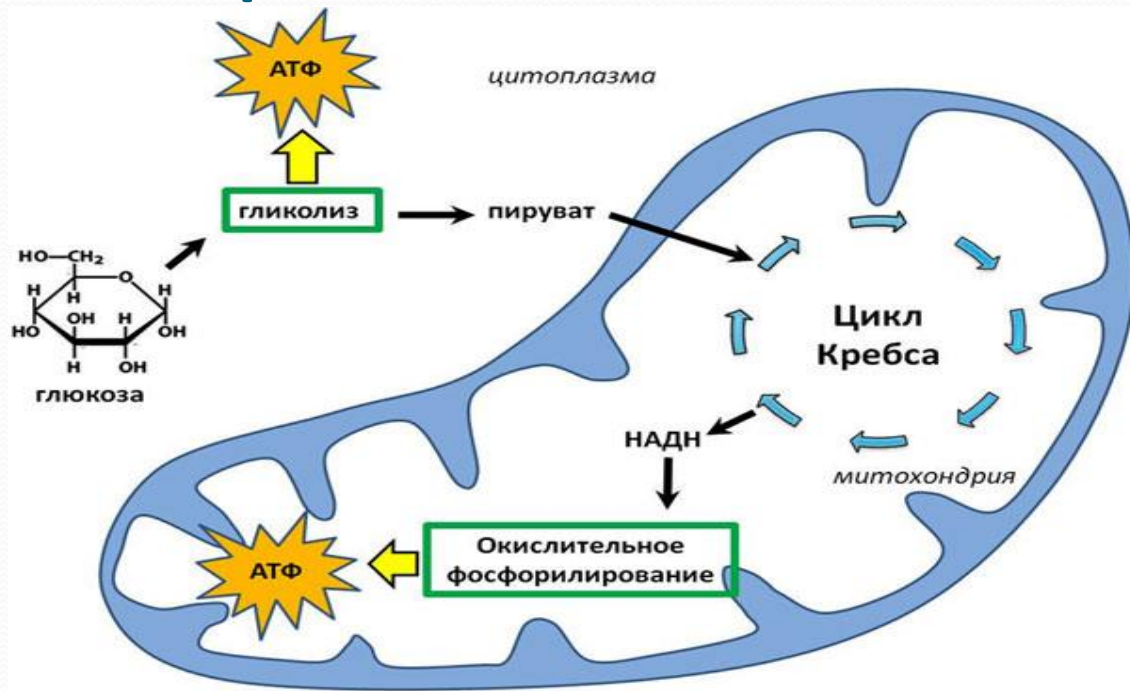


# ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН



Лекция 2

# ОБЩИЙ ПУТЬ КАТАБОЛИЗМА



# Дыхательная цепь I типа





# Роль кислорода в биологическом окислении

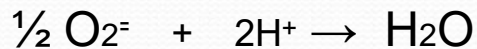
Кислород в процессе функционирования дыхательной цепи выполняет роль конечного физиологического акцептора электронов, переносимых от субстрата.

Около 90% кислорода, поступающего в организм, используются в работе цтэ, 2% идут на образование активных форм кислорода (АФК), а оставшаяся часть кислорода участвует в процессах микросомального окисления

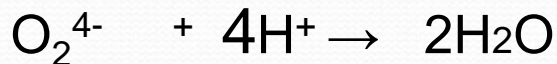
# Механизм образования эндогенной воды

Данная схема дыхательной цепи показывает, что в результате ее работы образуется конечный продукт – эндогенная вода.

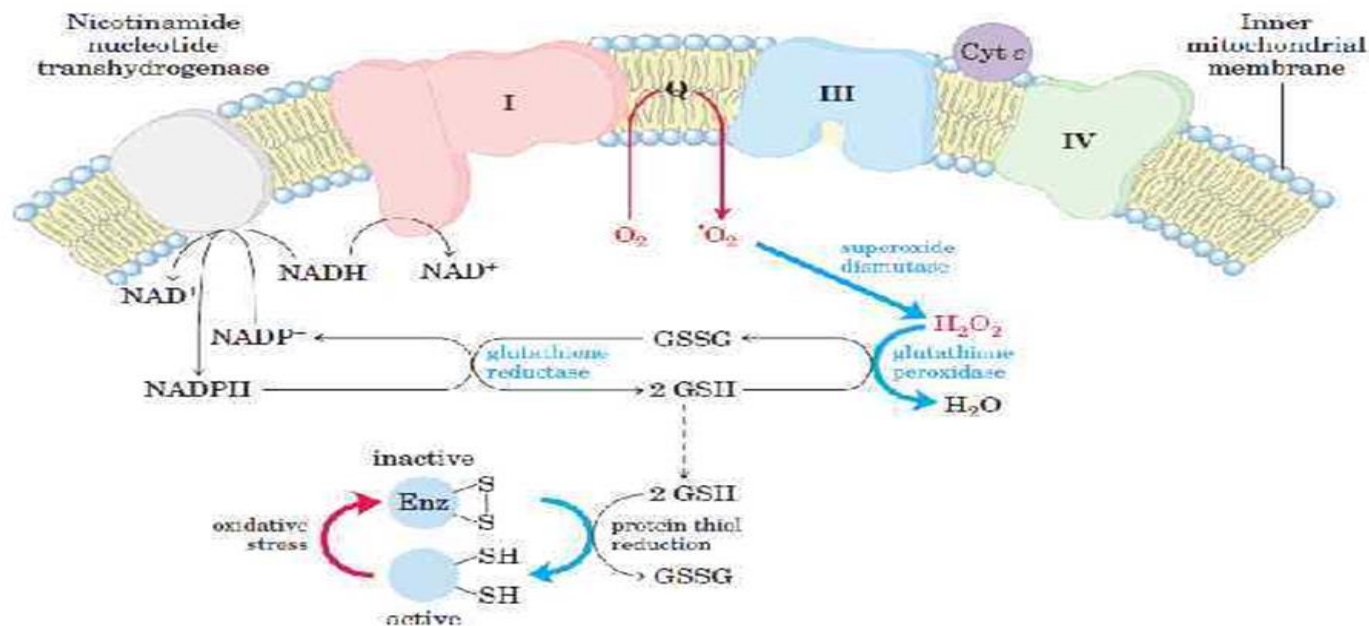
Механизм образования воды осуществляется путем полного восстановления кислорода. При переносе 2-х электронов:



При переносе 4 электронов на молекулу кислорода механизм образования эндогенной воды следующий:

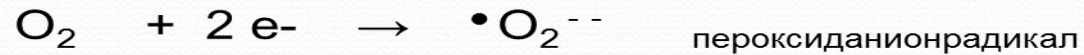
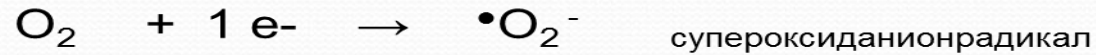


# Дыхательная цепь генерирует активные формы кислорода





В процессе восстановления кислорода могут образоваться также продукты его неполного восстановления: супероксиданионрадикал, пероксиданионрадикал, гидроксильный радикал и другие.

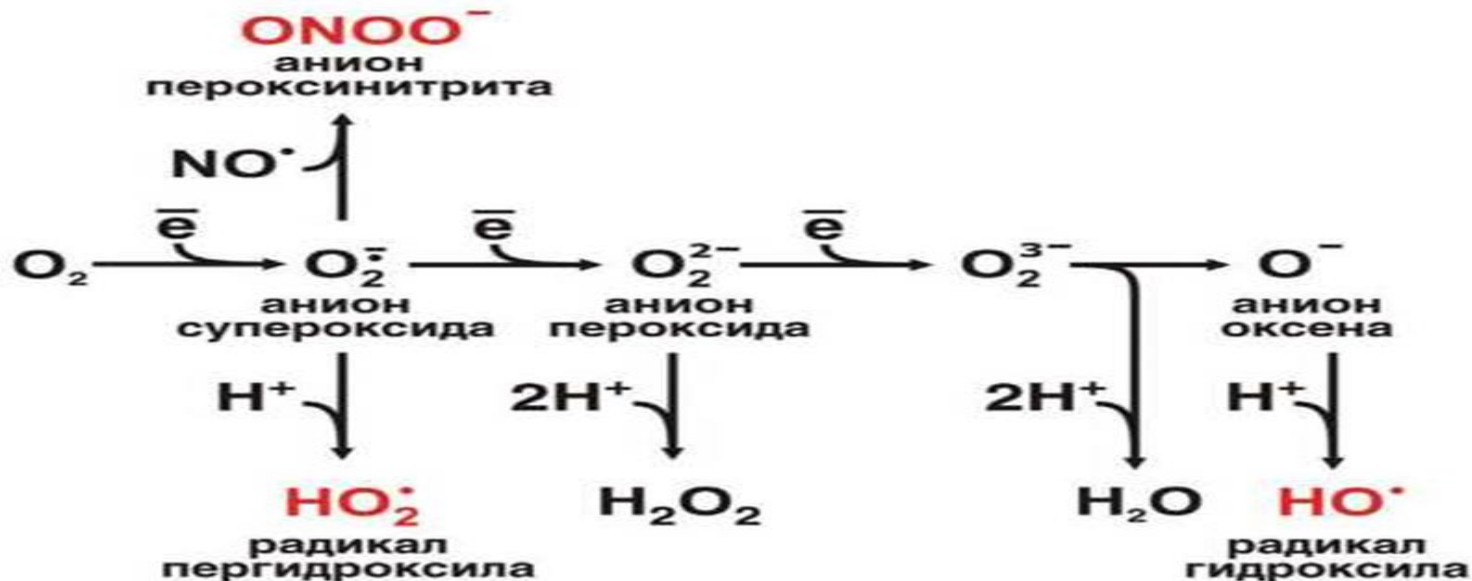


$\bullet\text{OH}$  - гидроксильный радикал

## ЧЕТЫРЕХЭЛЕКТРОННОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ КИСЛОРОДА ДО ВОДЫ



### ВОССТАНОВЛЕНИЕ КИСЛОРОДА С ОБРАЗОВАНИЕМ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА (АФК)





## Активные формы кислорода (АФК)

- Это продукты неполного восстановления кислорода, содержащие неспаренные электроны. АФК являются свободными радикалами.
- Свободные радикалы – агрессивные молекулы, способные атаковать другие молекулы с целью забрать недостающий электрон.

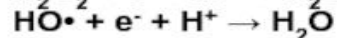
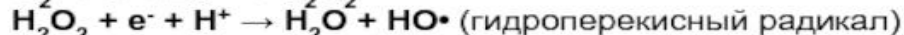
К активным формам кислорода относят:

- 1)  $\text{OH}\cdot$  - гидроксильный радикал;
- 2)  $\text{O}_2^-$  - супероксидный анион;
- 3)  $\text{H}_2\text{O}_2$  - пероксид водорода.

- Полное восстановление кислорода до воды требует 4-х электронов и катализируется цитохромоксидазой.



- Но присоединение электронов происходит поэтапно и при этом образуются АФК.



# Физиологическая роль активных форм кислорода

1. участвуют в регенерации мембран
2. регулируют проницаемость и транспорт веществ через мембрану
3. регулируют синтез БАВ из ПНЖК (простагландинов, лейкотриенов и др.)
4. участвуют в дифференцировке и делении клеток
5. участвуют в метаболизме гормонов
6. участвуют в проведении нервных импульсов
7. участвуют в активации оксида азота –вторичного посредника
8. обеспечивают защитные функции фагоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и других клеток
9. участвуют в обновлении белков клеток

# Токсичность свободных радикалов

- Разрыхляет липидные участки мембран, делая их доступными для протеаз
- Образуют каналы патологической проницаемости (кальций)
- Повреждают рецепторы мембран
- Разрушают ферменты клеток
- Разобщают процессы окисления и фосфорилирования
- Дестабилизируют мембраны лизосом
- Нарушают структуру нуклеиновых кислот



# Антиоксидантная защита

- Существуют два основных механизма защиты от АФК
- **Ферментативные** -СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, лактопероксидаза
- **Неферментативные** – комплексоны ионов металлов (ЭДТА), витамины (С, Е, А), глутатион, таурин, мочеваая кислота, многоатомные спирты, биофлавоноиды, холестерин.

# АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА

## Ферментативные АО

Первичные Е  
(СОД, каталаза,  
глутатионпероксидаза)

Вторичные Е  
(глутатионредуктаза,  
глюкозо-6-  
фосфатдегидрогеназа)

## Неферментативные АО

Жирорастворимые  
(витамины Е, К, А,  
каротиноиды)

Водорастворимые  
(витамин С,  
флавоноиды, пептиды  
(глутатион, карнозин,  
таурин), Se, Zn

# Ферментативные механизмы защиты от АФК

Ключевыми антиоксидантными ферментами являются супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатионпероксидаза. Они катализируют реакции, в результате которых свободные радикалы и перекиси превращаются в неактивные соединения



Супероксиддисмутаза (разные формы содержат Cu/Zn и Mn):



Каталаза (гемсодержащий фермент):



Глутатионпероксидаза (содержит остаток селеноцистеина):





## Оксидоредуктазы - антиоксиданты

- **Антиоксиданты** – ингибиторы свободно-радикального окисления
- Активные метаболиты кислорода – окислители ( $\text{HO}\cdot$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{O}_2^{\cdot-}$ )
- **Ферменты-антиоксиданты: каталаза, ГПО, СОД**  
**супероксиддисмутаза (СОД)**

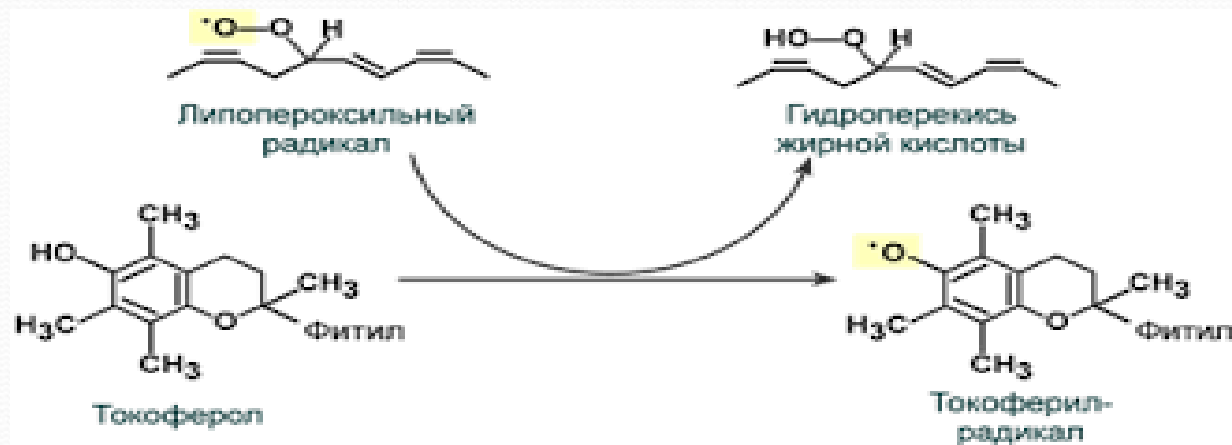


- Реакция дисмутации супероксид-аниона довольно быстро протекает спонтанно, но супероксид ещё быстрее реагирует с  $\text{NO}$ , образуя пероксинитрит – сильнейший окислитель
- Супероксиддисмутаза обладает самой высокой скоростью катализа

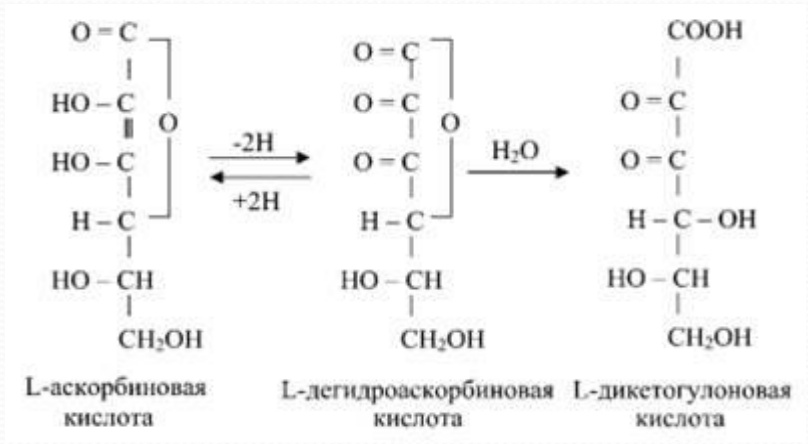


# Неферментативные механизмы защиты от АФК

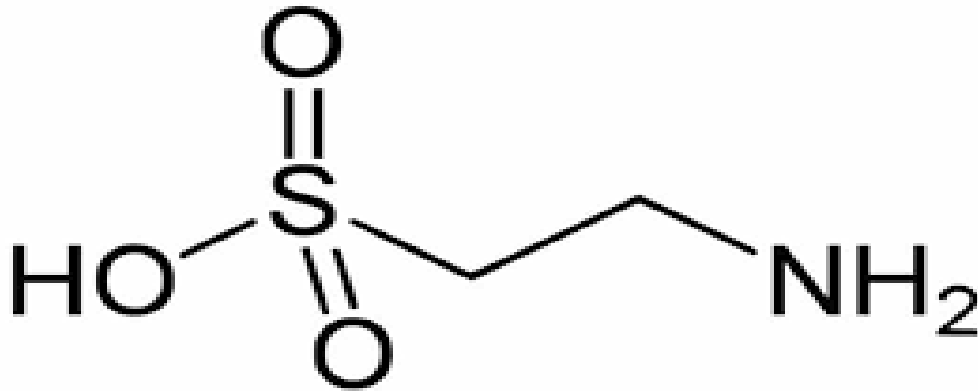
## Механизм действия витамина Е





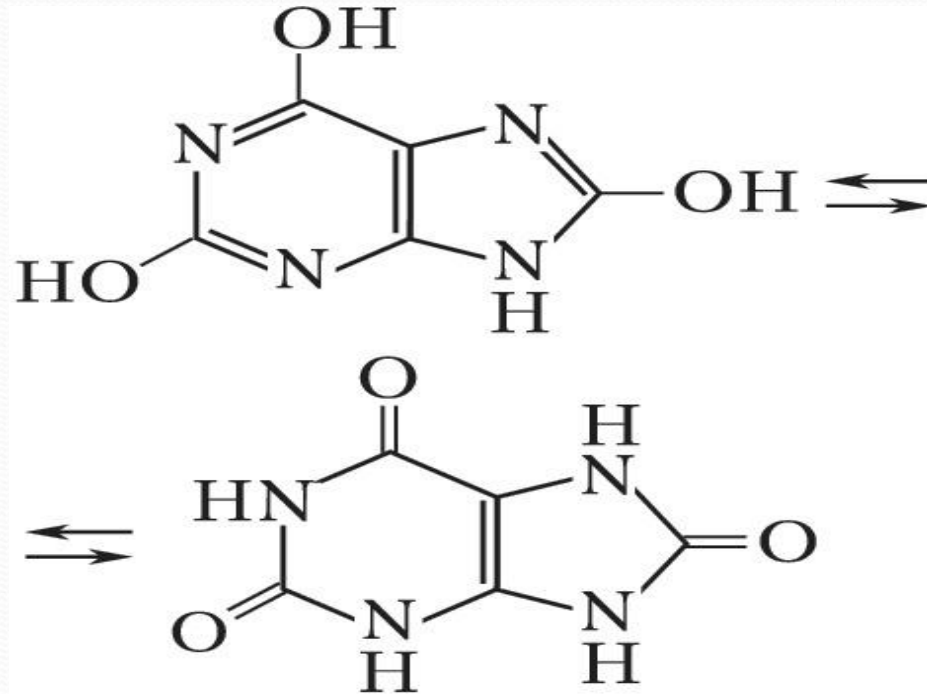


# Антиоксиданты невитаминной природы



**Taurin**

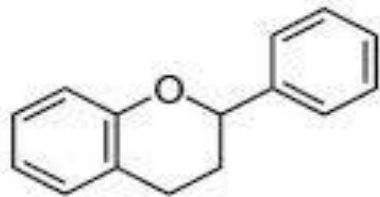
# Мочевая кислота



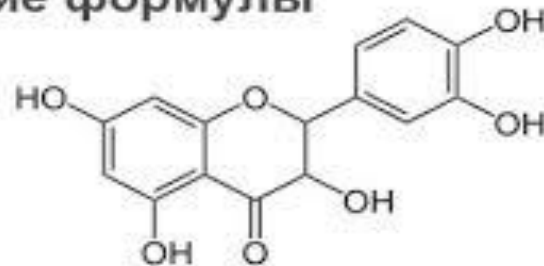


# Биофлавоноиды

## Химические формулы

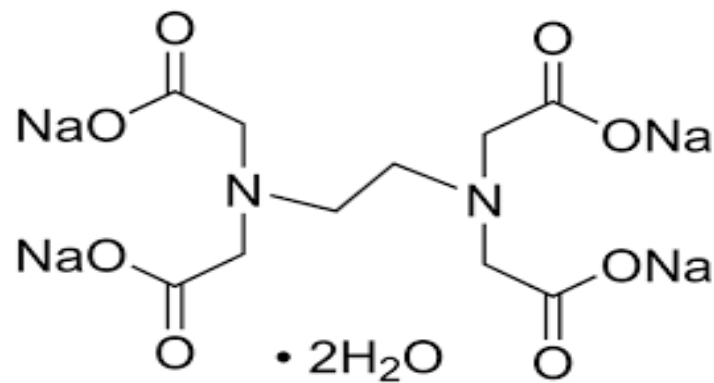


Флаван  
(родоначальник ряда)

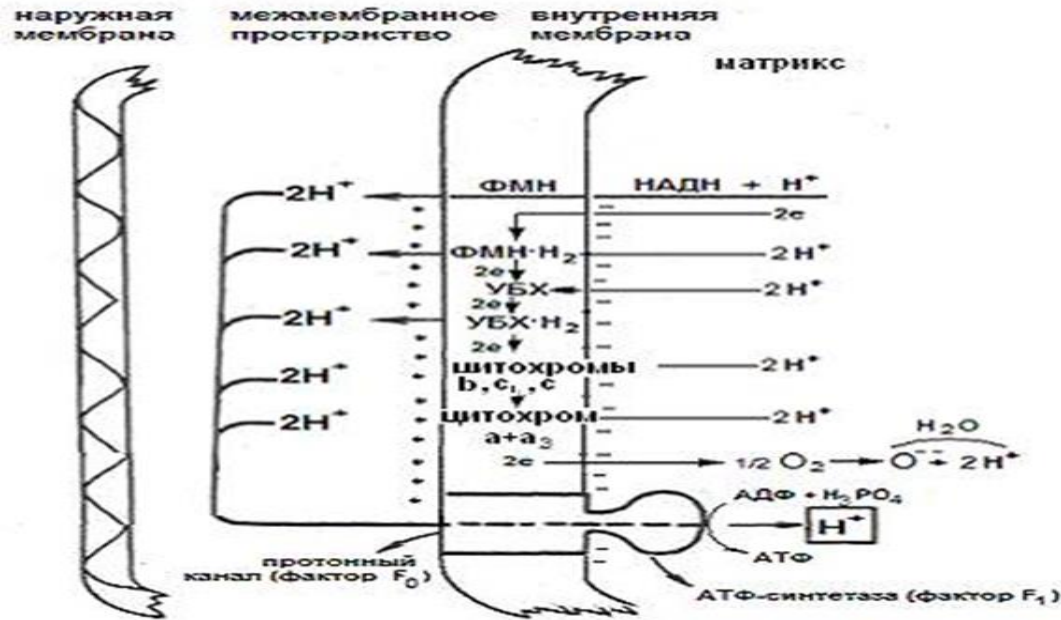


Дигидрокверцетин

# ЭДТА- этилендиаминтетраацетат



# Дыхательная цепь первого типа





# Свободное нефосфорилирующее окисление

Свободное нефосфорилирующее окисление – это окисление субстратов в митохондриях, при котором вся энергия переноса электронов по ЦТЭ выделяется в виде тепла, а синтез АТФ не происходит.

Это окисление происходит в присутствии веществ, которые называются **разобщители**.

Они разобщают тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование

## Характеристика разобщителей

- К разобщителям относятся:
  1. слабые кислоты, степень диссоциации которых повышается с увеличением рН среды
  2. липофильные вещества, легко проходящие через липидный слой митохондриальной мембраны (ВЖК, 2,4-динитрофенол)
  3. некоторые антибиотики (валиномицин, грамицидин и др.)

# Механизм разобщения

## Разобщение дыхания и фосфорилирования

- происходит под действием веществ, которые переносят протоны (протонофоры) или другие ионы (ионофоры) из межмембранного пространства в матрикс митохондрий, минуя канал АТФ-синтазы.
- Исчезает протонный градиент и уменьшается синтез АТФ.
- Энергия переноса электронов выделяется в виде теплоты, коэффициент Р/О уменьшается.



## Разобщение ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ (свободное окисление)

окисление идёт, а ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ  
нет, вся энергия выделяется в виде  
тепла.

Протонофоры, ионофоры (липофильные  
вещества): *2,4 –динитрофенол, билирубин,  
тироксин, высшие жирные кислоты.*

↓ **АТФ/АДФ**, ↓ **P/O**, ↑ **скорость окисления**

## 2,4-Динитрофенол

- 2,4-динитрофенол является классическим разобщителем окислительного фосфорилирования. При действии на митохондрии стимулирует их дыхание, но ингибирует сопряженное с ним фосфорилирование, т.е. синтез АТФ из АДФ и фосфата.







## Бурая жировая ткань

- Мало у взрослого человека, много у новорожденного
- Локализована около почек и щитовидной железы.
- Смешанная жировая ткань: между лопатками, на грудной клетке и плечах.

## Функции бурой жировой ткани

Главная функция ее - теплопродукция. Бурая жировая ткань поддерживает температуру тела животных во время спячки и температуру новорожденных детей.

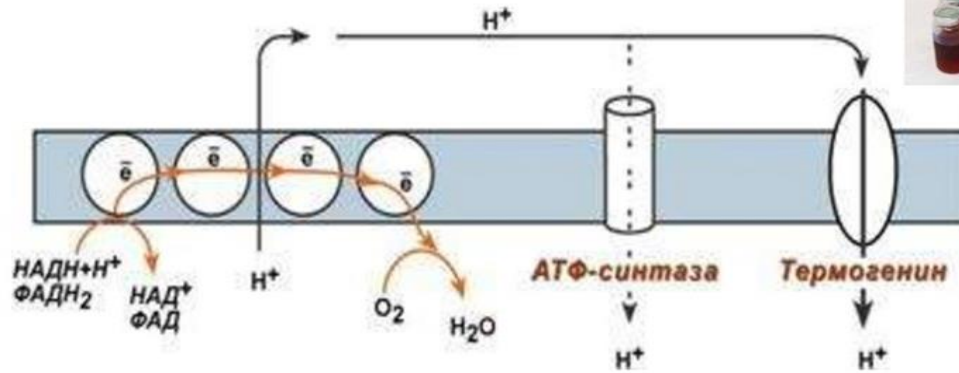
Появляются все новые данные о том, что эта ткань вносит определенный вклад в усиление теплопродукции под действием катехоламинов.

## ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА БУРОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

1. потребляет много кислорода
2. активно окисляет глюкозу и жирные кислоты
3. энергетический обмен высокий (низкий синтез АТФ, 2 реакции в гликолизе, 1 в ц. Кребса), в основном энергия в виде тепла (несократительный термогенез)
4. разобщение в митохондриях белком термогенином (РБ-1) процессов окисления и фосфорилирования
5. Характерен феномен «взрывного липолиза»
6. Термогенез активируется при переохлаждении, избытке липидов в крови, под действием лептина.



# Термогенин - 10% белков мембраны МХ бурого жира



# Общий путь катаболизма

- Наряду с эндогенной водой в процессах биологического окисления образуется другой конечный продукт – углекислый газ.
- Углекислый газ образуется в реакции декарбоксилирования оксикислот, кетокислот, аминокислот.
- Основное количество углекислого газа образуется в реакциях общего пути катаболизма

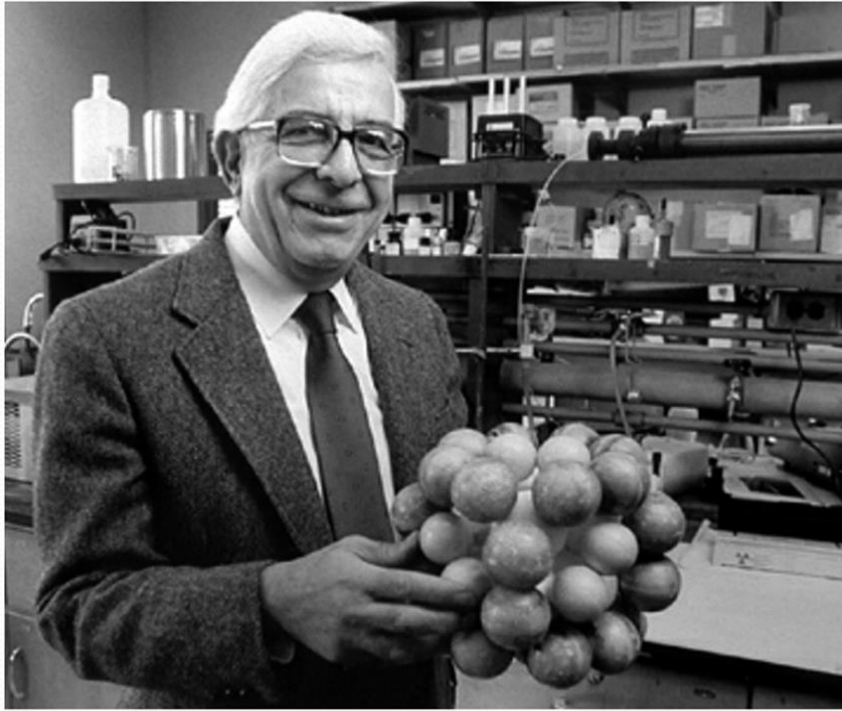
Общий путь катаболизма – метаболический путь, свойственный всем живым организмам.

Он состоит из двух процессов:

1. Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты (ПВК)
2. ЦТК – цикл трикарбоновых кислот



# Lester J. Reed



Автор модели пируватдегидрогеназного комплекса

- В 1937 году Г.А. Кребс создал теорию лимоннокислого цикла клеточного дыхания (ЦТК) — фундаментального процесса тканевого обмена веществ.
- В 1953 году вместе с Ф.А. Липманом получил Нобелевскую премию по медицине — «за открытие цикла лимонной кислоты».



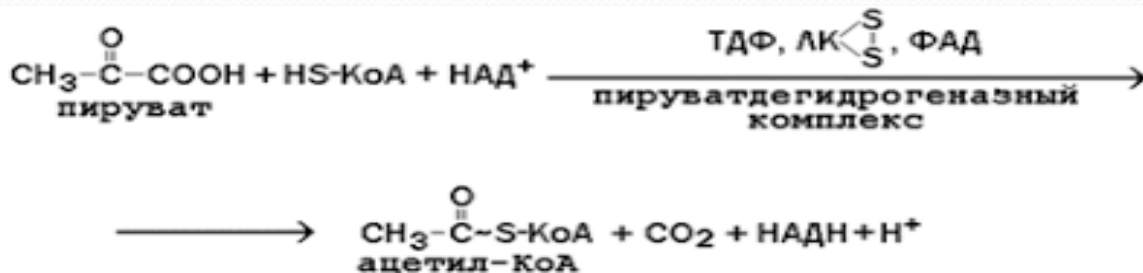
# Окислительное декарбоксилирование ПВК (пировиноградной кислоты)

Пируватдегидрогеназный комплекс, ПДК— белковый комплекс, осуществляющий окислительное декарбоксилирование пирувата.

Он включает в себя три фермента и два вспомогательных белка, а для его функционирования необходимы пять кофакторов:

- HSCoA, НАД<sup>+</sup>, тиаминдифосфат (ТДФ),
- ФАД и липоевая кислота (липоамид)

ПДК у эукариот локализован в митохондриальном матриксе.





# Пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК)

## млекопитающих

Фермент		Число мономеров	Кофактор	Витамин
1. <i>Пируват-декарбоксилаза</i> ( <i>пируватдегидрогеназа</i> )	E <sub>1</sub>	120 (30 тетрамеров)	ТДФ	B <sub>1</sub>
2. <i>Дигидролипоил- трансацетилаза</i>	E <sub>2</sub>	180 (60 тримеров)	Амид липоевой кислоты,  HSCoA	Липоевая кислота (ЛК)  Пантоте-новая кислота
3. <i>Дигидролипоил- дегидрогеназа</i>	E <sub>3</sub>	12 (6 димеров)	ФАД НАД <sup>+</sup>	B <sub>2</sub> PP

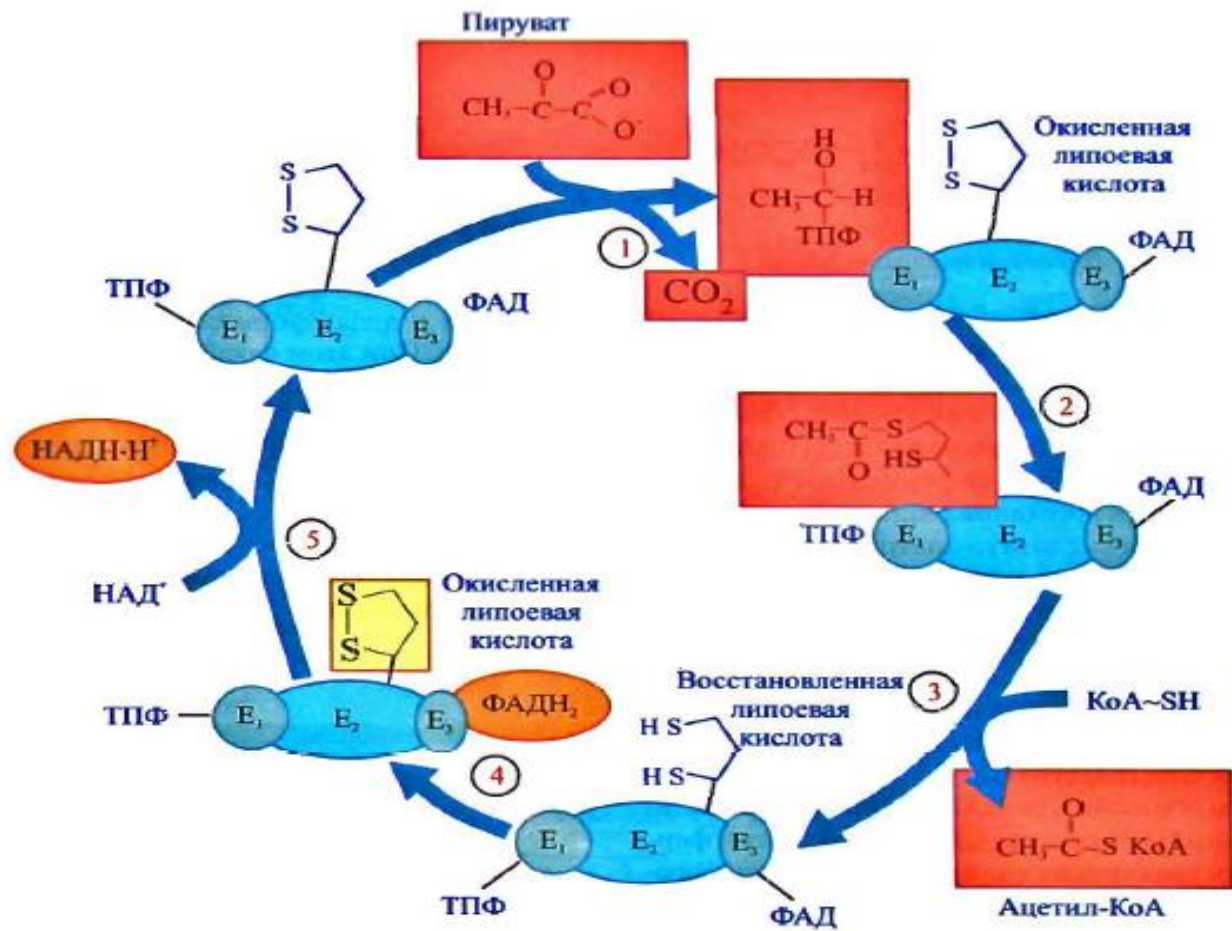


Рис. 5.14. Механизм функционирования пируватдегидрогеназного комплекса

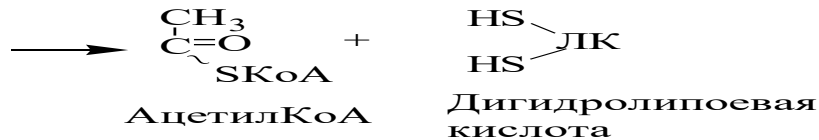
## Стадия 1



## Стадия 2



## Стадия 3



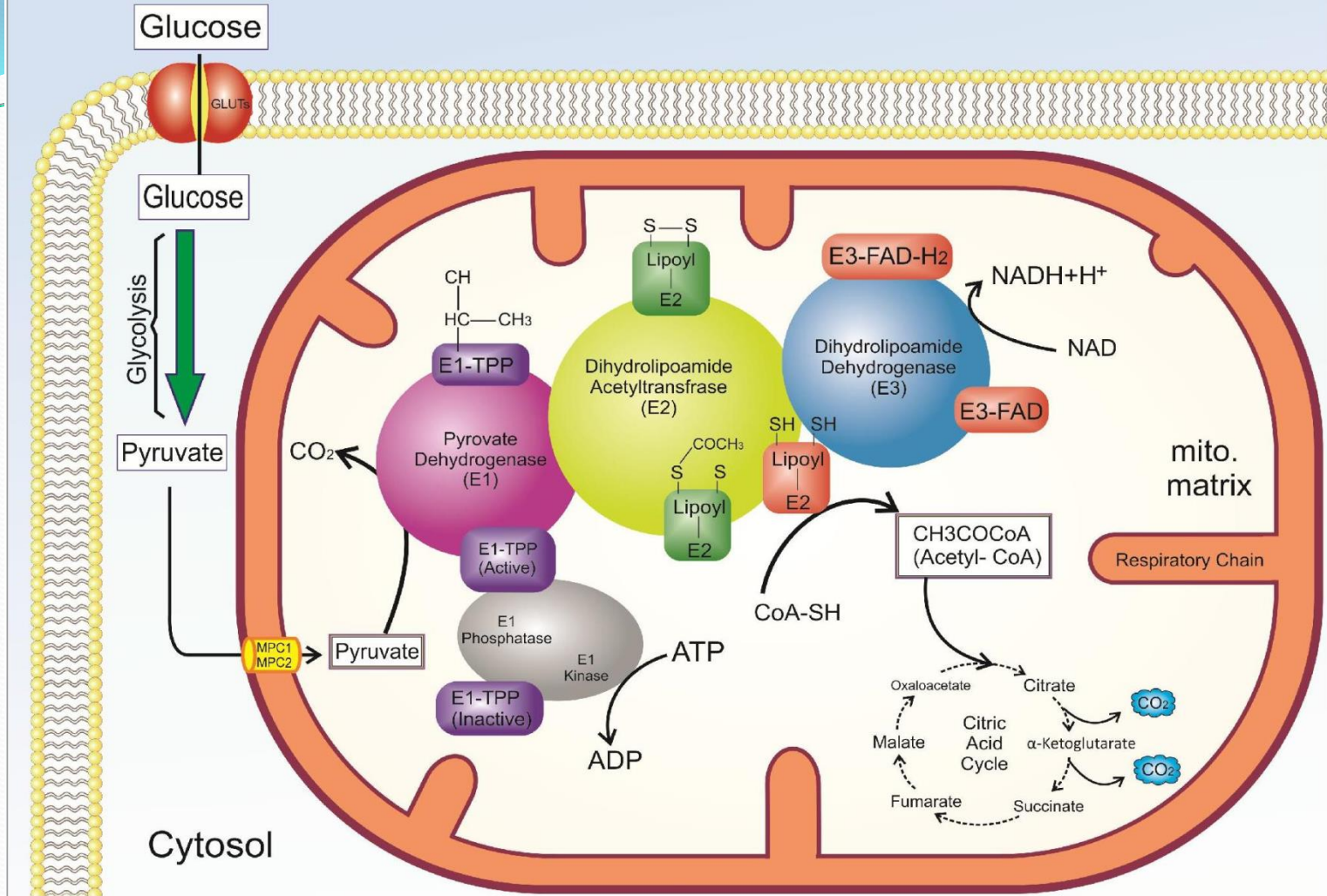
## Стадия 4



## Стадия 5







# Регуляция процесса

- **Регуляция окислительного декарбоксилирования ПВК имеет важное значение и осуществляется тремя основными механизмами:**
- **1) Ингибирование продуктами:** *ацетил-КоА* , *НАДНН+* подавляют активность ПДК и наоборот, **активирование** субстратами – высокая концентрация ПВК, *НСКоА* , *НАД+* *активирует ПДК* по принципу обратной связи.
- **2) Регуляция нуклеотидами**, являющимися аллостерическими эффекторами. АТФ и ГТФ - ингибиторы, а АМФ и АДФ являются активаторами.
- **3) Регуляция путем ковалентной модификации** через реакцию фосфорилирования и дефосфорилирования с участием регуляторных субъединиц киназы и фосфатазы .



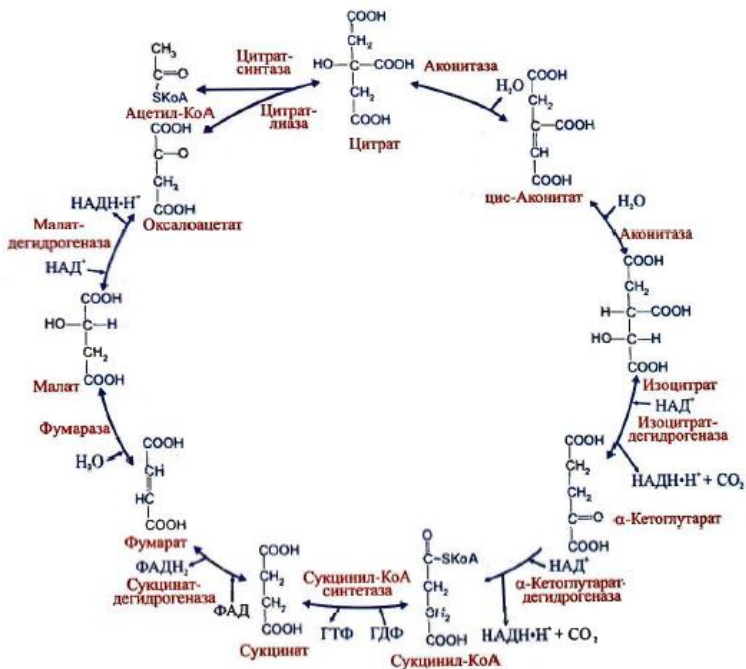
# Биологическая роль окислительного

## декарбоксилирования ПВК

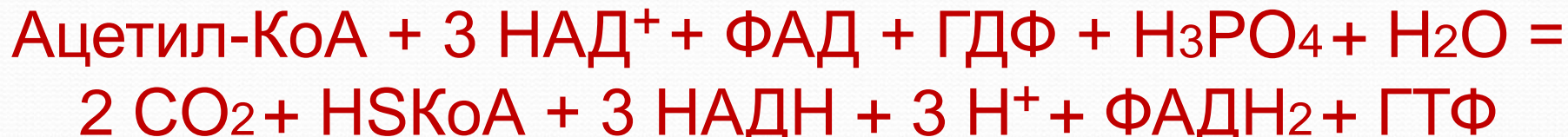
- 1.Образуется центральный ключевой метаболит (ацетил- КоА), который может далее распадаться в ЦТК, либо использоваться в анаболических процессах: синтез ВЖК, ХС, кетоновых тел, ацетилхолина.
- 2.Образуется восстановленный кофактор НАДНН<sup>+</sup>, который окисляется в ЦТЭ I (первого) типа с образованием эндогенной воды и выделением энергии, достаточной для синтеза 3 АТФ.
- 3.Образуется конечный продукт СО<sub>2</sub>, который может выдыхаться, либо использоваться на процессы анаболизма.
- 4.Утилизация ПВК. В высоких концентрациях ПВК – клеточный яд, развивается метаболический ацидоз.

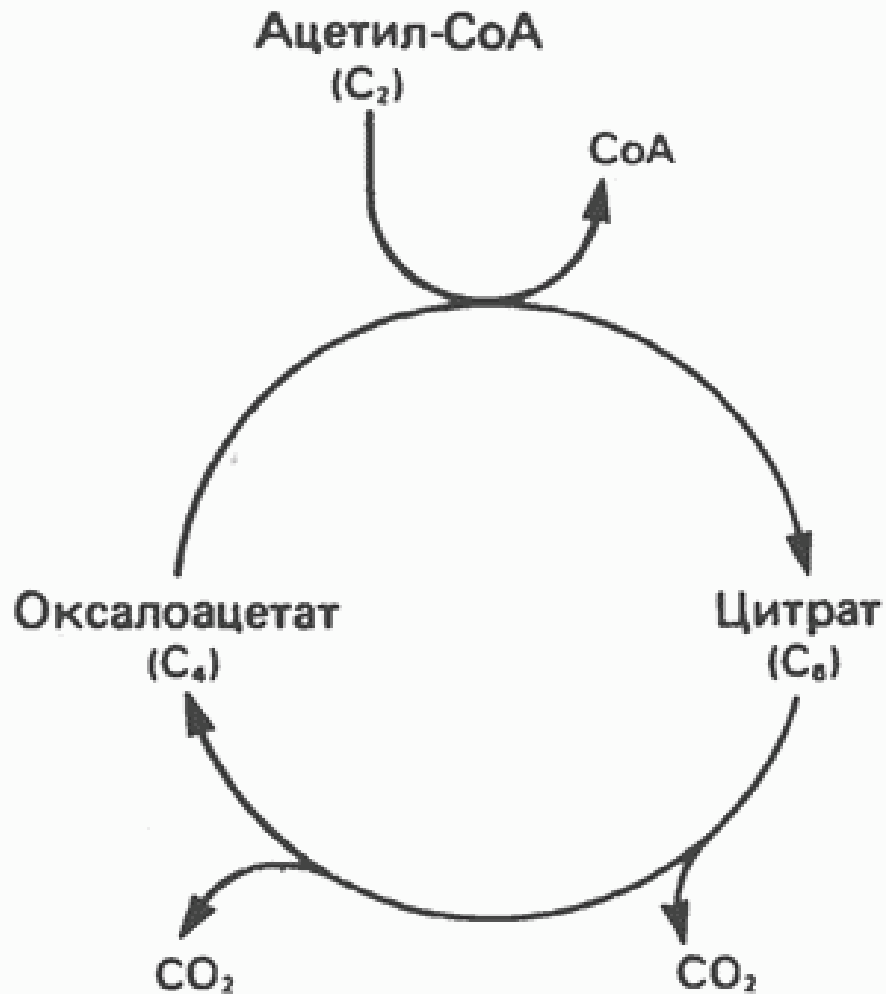


# Цикл трикарбоновых кислот, цикл Кребса, лимоннокислый цикл, цитратный цикл (1937 г)



**КРЕБС**  
Ханс Адольф  
1900-1981





## Схема цикла лимонной кислоты (цикла Кребса)

Субстрат ацетил-СоА (C<sub>2</sub>) конденсируется с оксалоацетатом (C<sub>4</sub>), образуя цитрат (C<sub>6</sub>).

Цитрат в последующих реакциях цикла теряет два углерода в виде молекул CO<sub>2</sub>, вновь превращаясь в 4-х углеродное соединение – оксалоацетат.

*ЦТК – это общий путь катаболизма,*

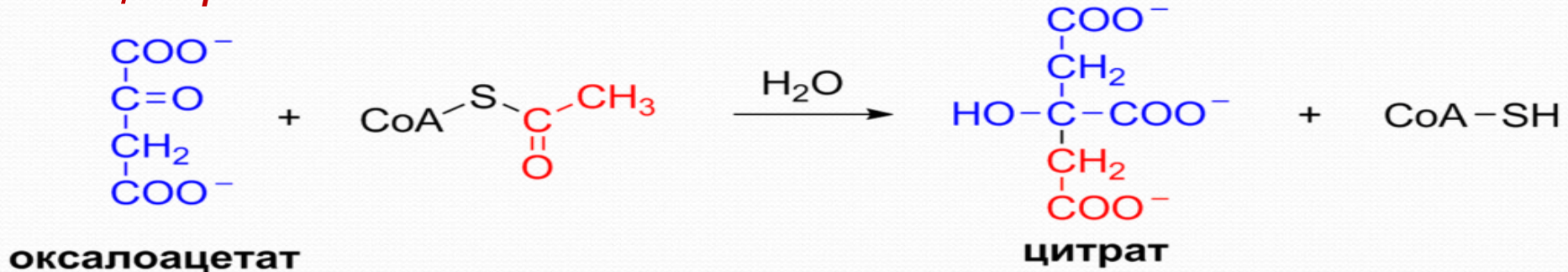
в ходе которого происходит:

- расщепление ацетил-КоА до конечного продукта – двух молекул  $\text{CO}_2$ ;
- образование четырех восстановленных кофакторов (богатых энергией –  $\text{NADH}$  и  $\text{FADH}_2$ );
- синтез одной молекулы АТФ и высвобождение кофактора  $\text{HS-CoA}$



# Процесс включает 8 реакций (стадий):

1. Первой реакцией цикла является необратимая конденсация ацетил-КоА с оксалоацетатом с образованием цитрата, катализируемая ферментом *цитратсинтазой* :

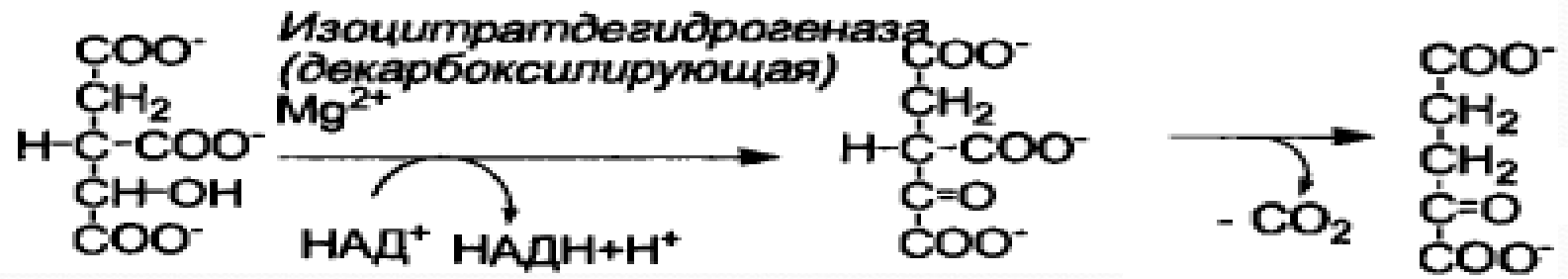


2. Вторая реакция – образование изоцитрата через цис-аконитат.

Фермент **аконитаза** катализирует обратимую изомеризацию цитрата в изоцитрат через образование промежуточного соединения — трикарбоновой кислоты цис-аконитата, которая при этом в норме не покидает активный центр фермента.

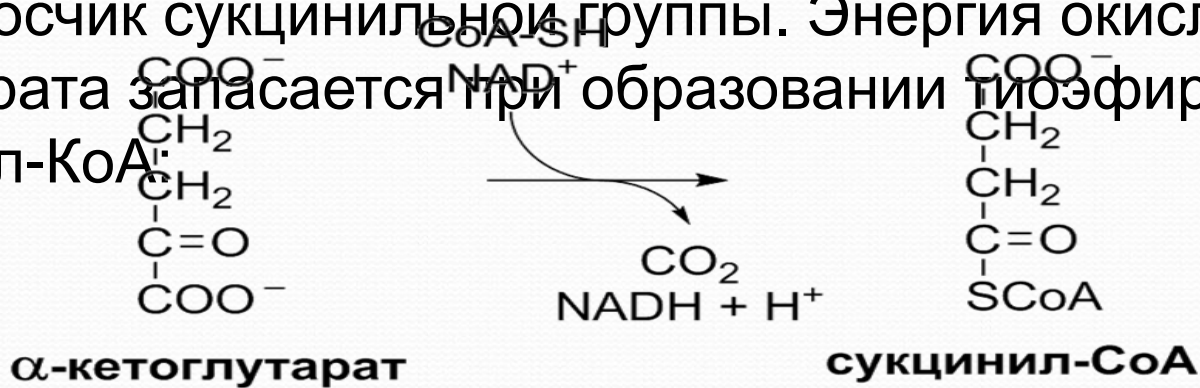


3. Третья реакция - окисление изоцитрата до  $\alpha$ -кетоглутарата, ее катализирует фермент *изоцитратдегидрогеназа*:

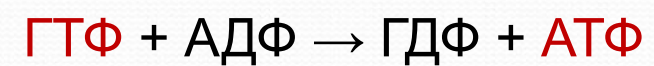
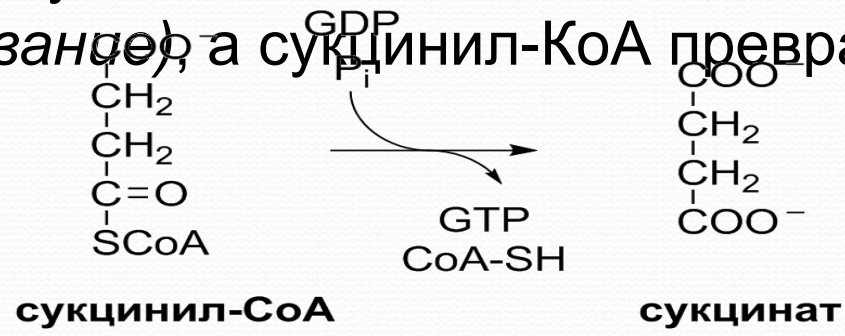




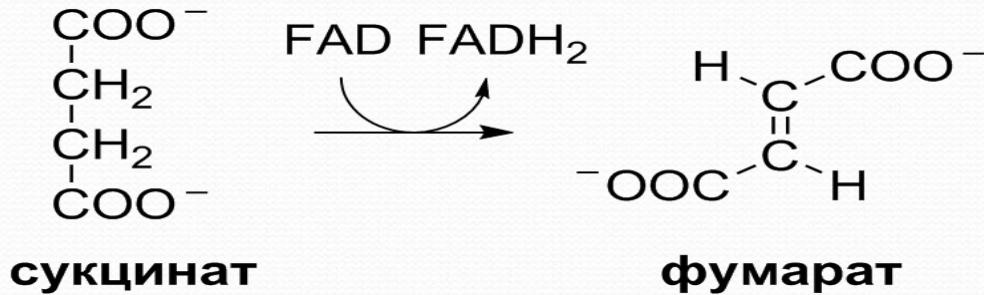
4. Четвертая реакция – окисление α-кетоглутарата до сукцинил-КоА. В следующей стадии цикла трикарбоновых кислот также происходит окислительное декарбоксилирование, при котором α-кетоглутарат превращается в сукцинил-КоА и CO<sub>2</sub> под действием **α-кетоглутаратдегидрогеназного комплекса**; в качестве акцептора электронов выступает НАД<sup>+</sup>, а КоА функционирует как переносчик сукцинильной группы. Энергия окисления α-кетоглутарата запасается при образовании тиоэфирной связи в сукцинил-КоА:



5. Пятая реакция – превращение сукцинил-КоА в сукцинат. Сукцинил-КоА, как и ацетил-КоА, содержит тиоэфирную макроэргическую связь, при разрыве которой выделяемая энергия используется на синтез ГТФ, а далее АТФ (*субстратное фосфорилирование*), а сукцинил-КоА превращается в сукцинат:

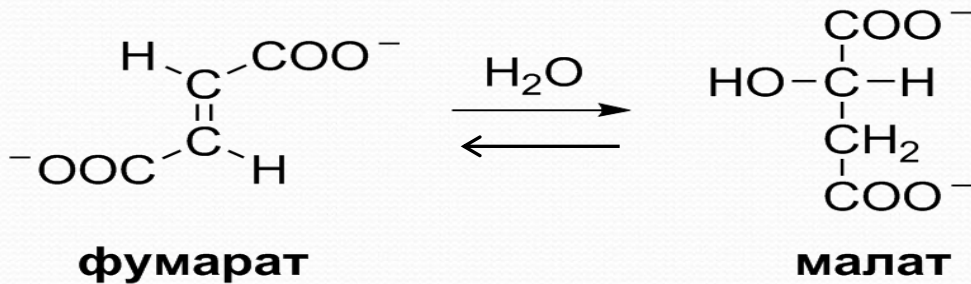


6. Шестая реакция – окисление сукцината до фумарата. Сукцинат, образовавшийся из сукцинил-КоА, окисляется в фумарат под действием фермента-флавопротеина *сукцинатдегидрогеназы*:

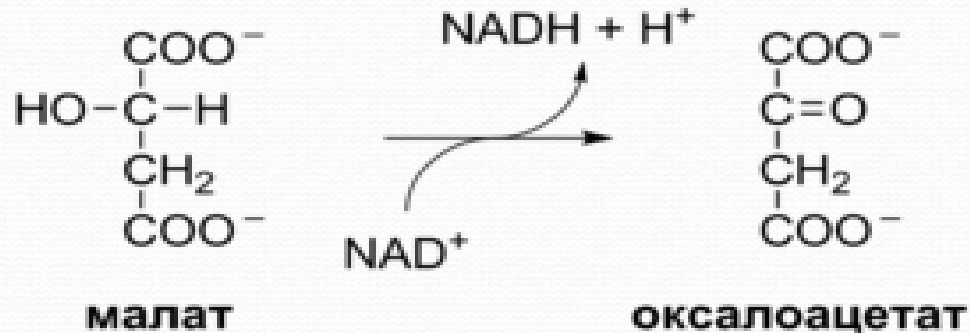




7. Седьмая реакция – гидратация фумарата до малата.  
Обратимая гидратация фумарата с образованием L-малата катализируется ферментом *фумаразой (точнее, фумаратгидратазой)*:

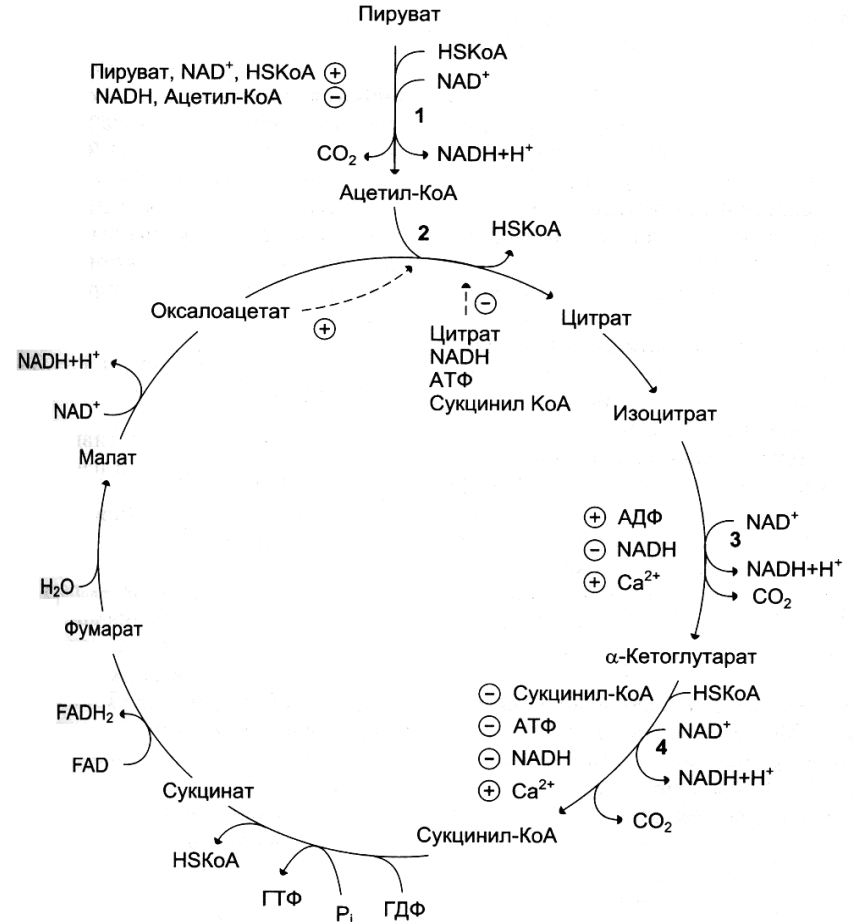


8. Восьмая реакция – окисление малата до оксалоацетата. В последней реакции цикла трикарбоновых кислот НАД-зависимый фермент *L-малатдегидрогеназа* катализирует окисление L-малата до оксалоацетата:



# Общая схема регуляции цикла Кребса

- 1 – ПДК активируется пируватом,  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{CoA}$ ; ингибируется  $\text{NADH}$  и ацетил- $\text{CoA}$ ;
- 2 – цитратсинтаза (реакция ускоряется при повышении концентрации оксалоацетата и замедляется при повышении концентрации цитрата,  $\text{NADH}$ ,  $\text{ATP}$  и сукцинил- $\text{CoA}$ );
- 3 – изоцитратдегидрогеназа аллостерически активируется  $\text{ADP}$ , ионами кальция, ингибируется  $\text{NADH}$ ;
- 4 -  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс ингибируется  $\text{NADH}$ ,  $\text{ATP}$  и сукцинил- $\text{CoA}$ , активируется ионами кальция.





# Регуляция ЦТК

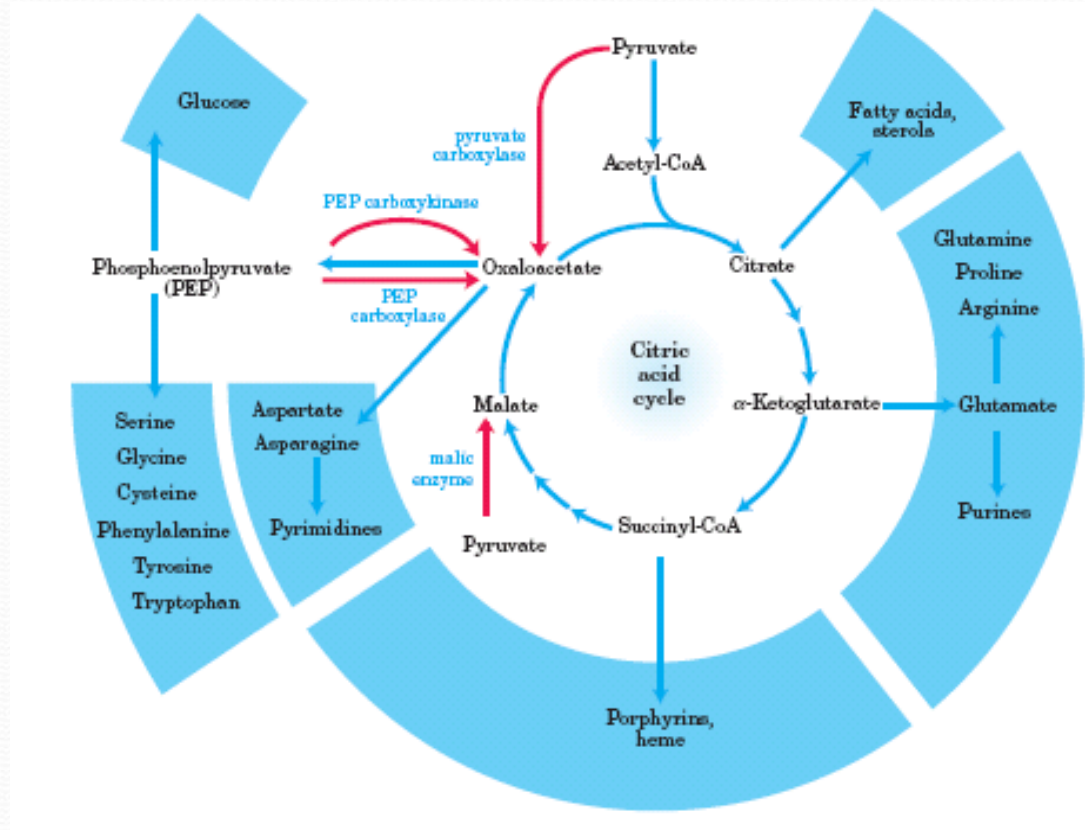
*Регуляторные ферменты общего пути катаболизма.*

№	Регуляторные ферменты	Ингибиторы	Активаторы
1.	<i>Цитратсинтаза</i>	↑[АТФ], ↑[НАДН], цитрат, сукцинил-СоА	↑[АДФ] ЩУК
1.	<i>Изоцитрат-дегидрогеназа</i>	↑[АТФ], ↑[НАДНН <sup>+</sup> ]	↑[АМФ], ↑[АДФ], ↑[НАД <sup>+</sup> ], Ca <sup>++</sup> ,
2.	<i>α-КГД- комплекс</i>	↑[НАДНН <sup>+</sup> ], сукцинил-КоА	Ca <sup>++</sup>

# Биологическая роль ЦТК

1. Интегративная функция – ЦТК объединяет все пути катаболизма
2. Амфиболическая (двойственная) – *катаболическая*, так как образуется конечный продукт обмена ( $2\text{CO}_2$ ) и *анаболическая* – метаболиты ЦТК используются в реакциях биосинтеза.
3. Водород-донорная – образуются богатые энергией восстановленные кофакторы (ЗНАДН и ФАДН<sub>2</sub>).
4. Энергетическая – в ходе работы ЦТК синтезируется одна молекула АТФ.
5. Анаплеротическая – пополняющая (в ходе работы ЦТК происходит пополнение фонда метаболитов в клетке, например, ЩУК).

# Амфиболическая роль цикла Кребса





# Амфиболическая роль цикла Кребса

Использование метаболитов ЦТК в синтезе различных соединений. Синтез заменимых аминокислот (1, 2, 3), глюкозы (4, 5, 6), жирных кислот (7), гема (8).



- О жизненно важной роли ЦТК говорит тот факт, что у человека не известны генетически обусловленные изменения ферментов ЦТК; вероятно, наличие таких нарушений несовместимо с нормальным развитием.

# Необходимость путей, пополняющих запас компонентов, участвующих в цикле Кребса

- Анаплеротические реакции

Реакция
<b>Пируват + <math>\text{HCO}_3^-</math> + ATP → Оксалоацетат + ADP + <math>\text{P}_i</math></b>
<b>Фосфоенолпируват + <math>\text{CO}_2</math> + GDP → Оксалоацетат + GTP</b>
<b>Фосфоенолпируват + <math>\text{HCO}_3^-</math> → Оксалоацетат + <math>\text{P}_i</math></b>
<b>Пируват + <math>\text{HCO}_3^-</math> + NAD(P)H → Малат + NAD(P)<sup>+</sup></b>





**Спасибо за внимание**