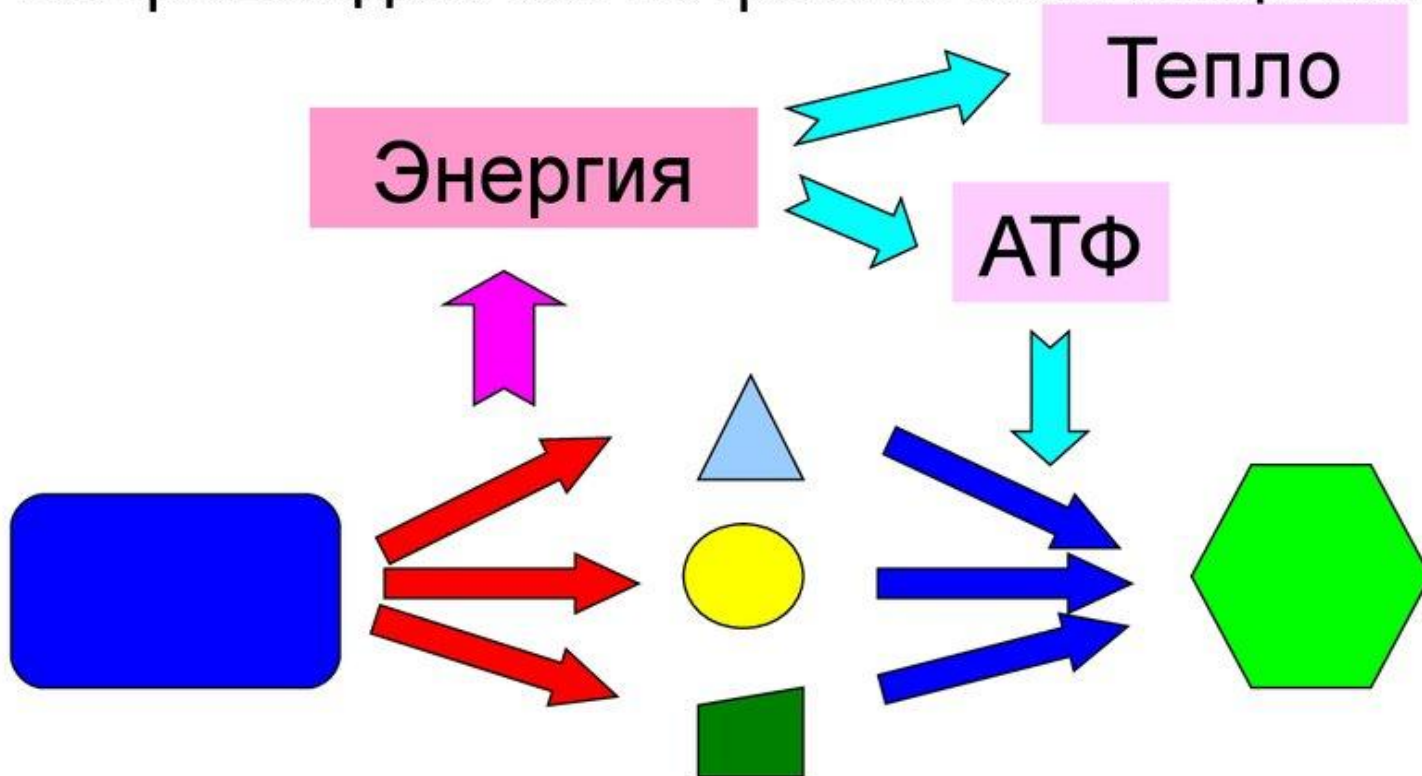


**ОБЩИЙ ПУТЬ КАТАБОЛИЗМА.
ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН.
ДЫХАТЕЛЬНАЯ ЦЕПЬ МИТОХОНДРИЙ**

- **Метаболизм** представляет собой высоко координированную и целенаправленную клеточную активность, обеспеченную участием многих взаимосвязанных ферментативных систем, и включает два неразрывных процесса **анаболизм** и **катаболизм**.

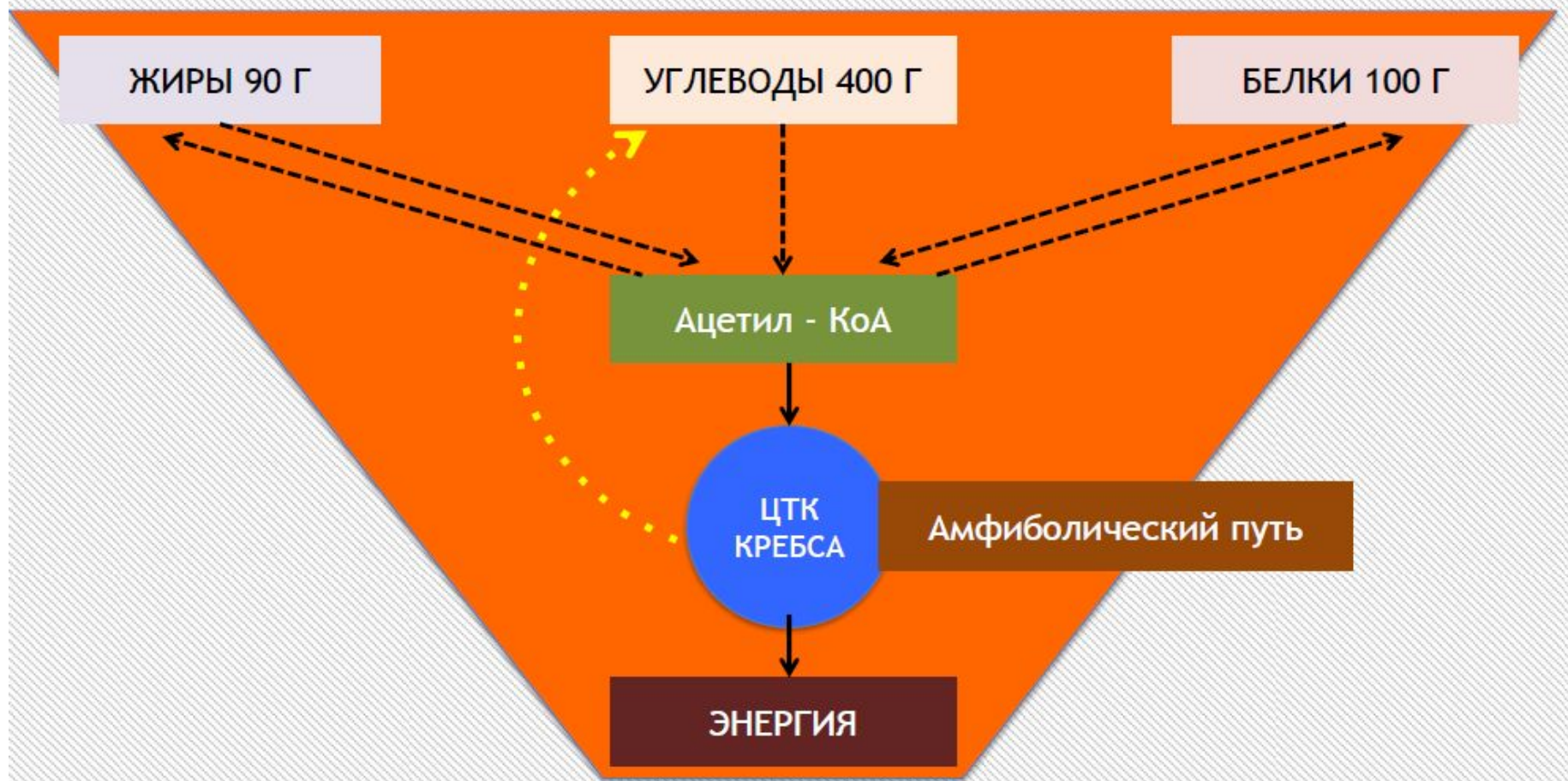
- **Катаболизм** – реакции, в которых сложные вещества распадаются на более простые. Сопровождаются выделением энергии.
- **Анаболизм** – реакции, в которых из простых веществ синтезируются сложные вещества. Сопровождаются потреблением энергии.



ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

2.

Метаболизм состоит из катаболизма ↓ и анаболизма ↑. Важной особенностью катаболизма является «метаболическая воронка».



Основные этапы катаболизма

1-й этап - ГИДРОЛИТИЧЕСКИЙ

Образование мономеров из полимеров

2-й этап – ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ (МЕЖУТОЧНЫЙ)

Превращение мономеров в ПВК и Ацетил-КоА

3-й этап – ЦИКЛ КРЕБСА

Превращение Ацетил-КоА в ЦТК

4-й этап - ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ и

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

1-й этап - ГИДРОЛИТИЧЕСКИЙ

- ПОЛИМЕРЫ-----> МОНОМЕРЫ
- Белки -----> Аминокислоты
- Гликоген, Крахмал -----> Глюкоза
- Жиры -----> Глицерин + жирные
кислоты

1-й ЭТАП

- На этом этапе сложные соединения (гетеро- и гомополимеры) распадаются до простых составляющих – мономеров
- Образовавшиеся мономеры легко всасываются в энтероциты, затем попадают в кровь.
- Гидролитический этап проходит практически без высвобождения энергии (около 1 % энергии), которая рассеивается в виде тепла.

2–ой ЭТАП – МЕЖУТОЧНЫЙ ОБМЕН

Является 1-ой стадией энергетического обмена

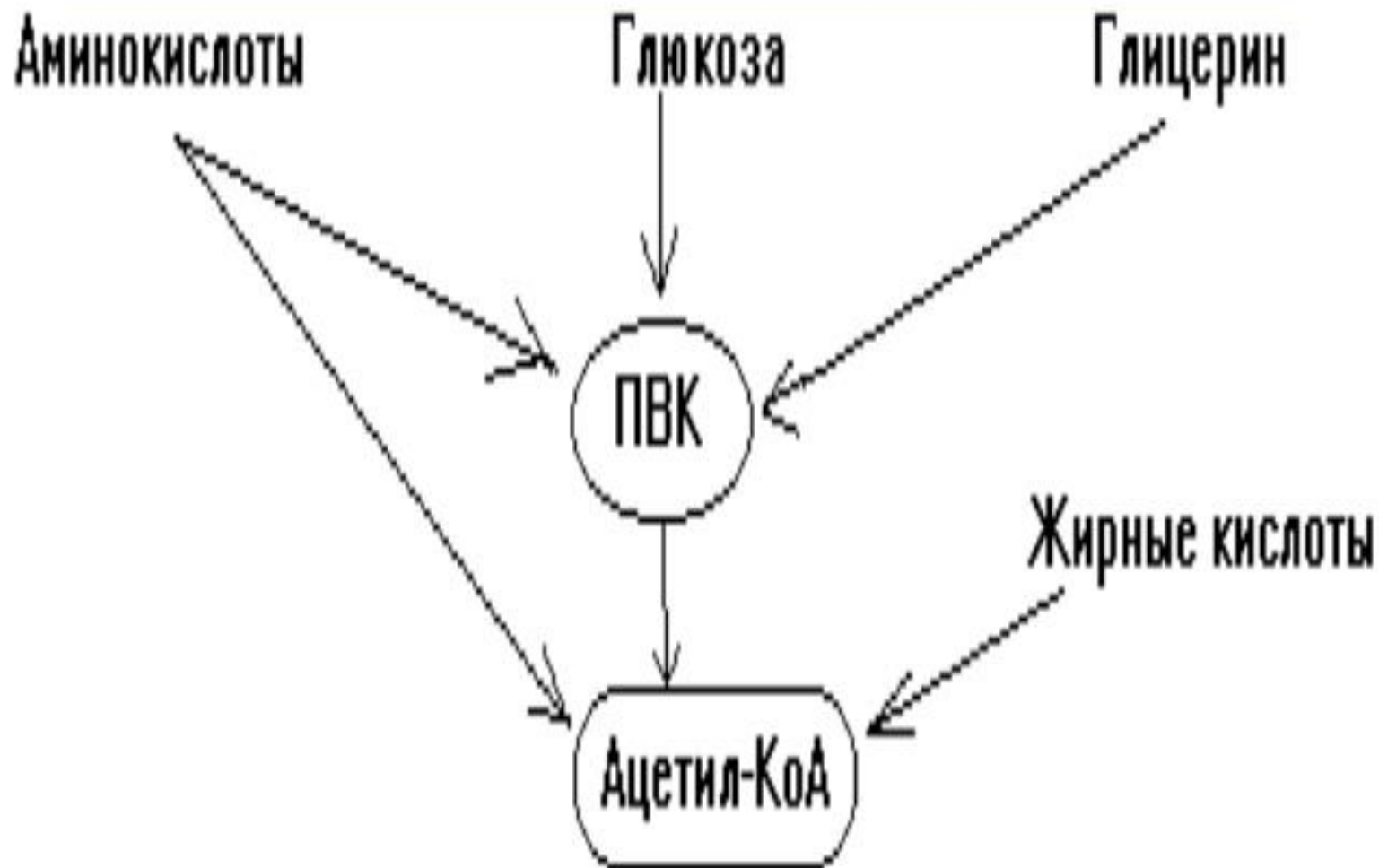
Протекает:

- в цитоплазме клеток (образование ПВК)
- в митохондриях (ПВК → Ацетил-КоА)
- образование ключевых соединений (ПВК, ЦУК и ацетил-КоА), удобных для последующего включения их в энергетический обмен.

2 – ой ЭТАП

- В ходе реакций 2-го этапа восстанавливается небольшое количество переносчиков электронов и образуется небольшое количество АТФ
- Межуточный этап можно считать первой стадией энергетического обмена

СХЕМА ЭТАПОВ КАТАБОЛИЗМА



ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ПИРУВАТА

В составе мультиферментного комплекса

3 фермента и 5 коферментов:

**E1- Пируватдекарбоксилаза (ПДК) -
декарбоксилирование пирувата,**

**E2- Дигиролипоилтрансацетилаза (ДЛТА) –
перенос водорода и ацетила**

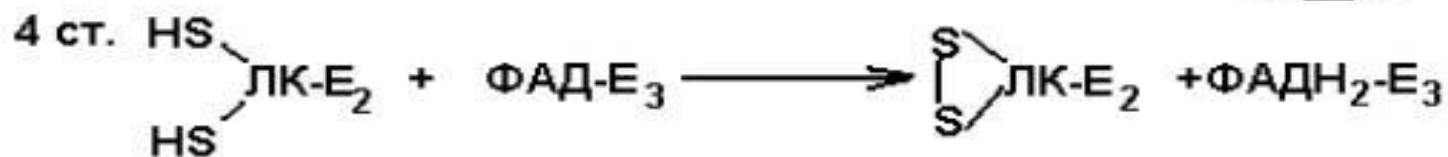
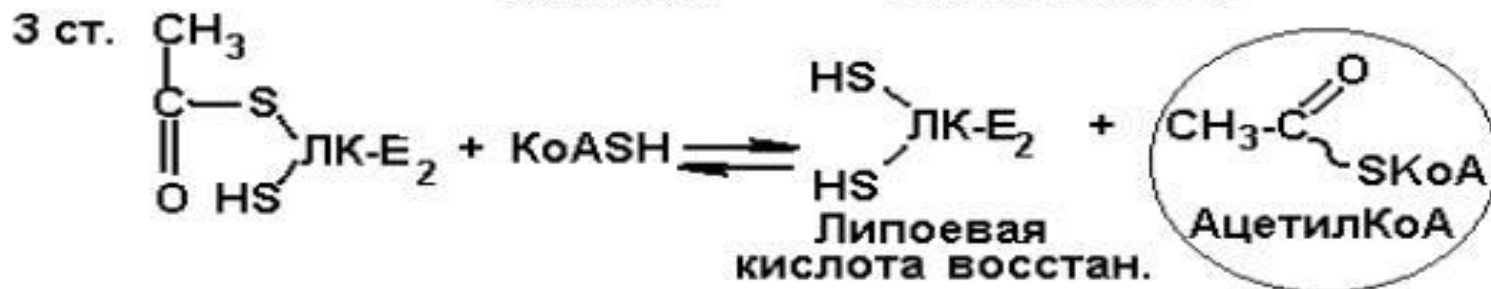
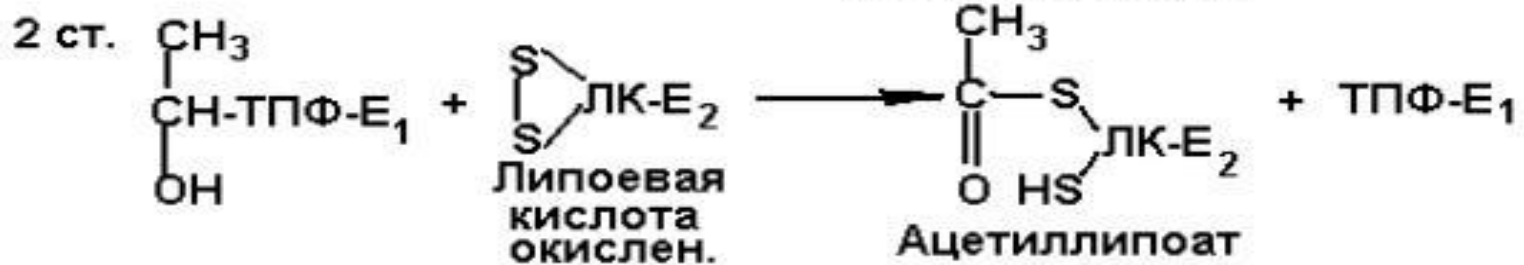
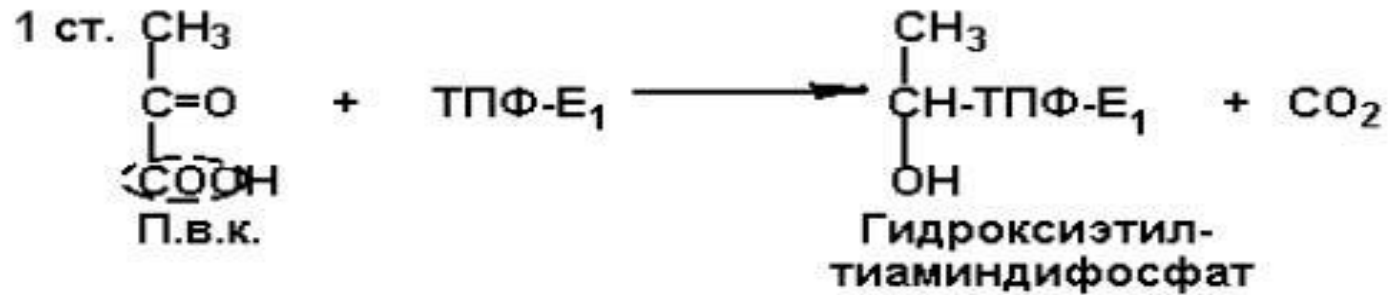
**E3 – Дигиролипоилдегидрогеназа (ДЛДГ) –
перенос водорода**

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ПИРУВАТА

КОФЕРМЕНТЫ:

- **E1 - тиаминпирофосфат (вит. B1)**
- **E2 - липоевая кислота (ЛК)**
- **E3 – ФАД**
- **Козэнзим А (HS-CoA) – перенос ацетила**
- **НАД⁺ - перенос восстановительных эквивалентов в дыхательную цепь митохондрий**

Окислительное декарбоксилирование пирувата



Окислительное декарбоксилирование ПВК

- В результате действия пируватдегидрогеназного комплекса от ПВК отщепляется CO_2 и образуется Ацетил-КоА
- Восстанавливается НАД и 2H^+ передаются на кислород по дыхательной цепи с образованием H_2O и фосфорилированием трех молекул АТФ

Окислительное декарбоксилирование ПВК

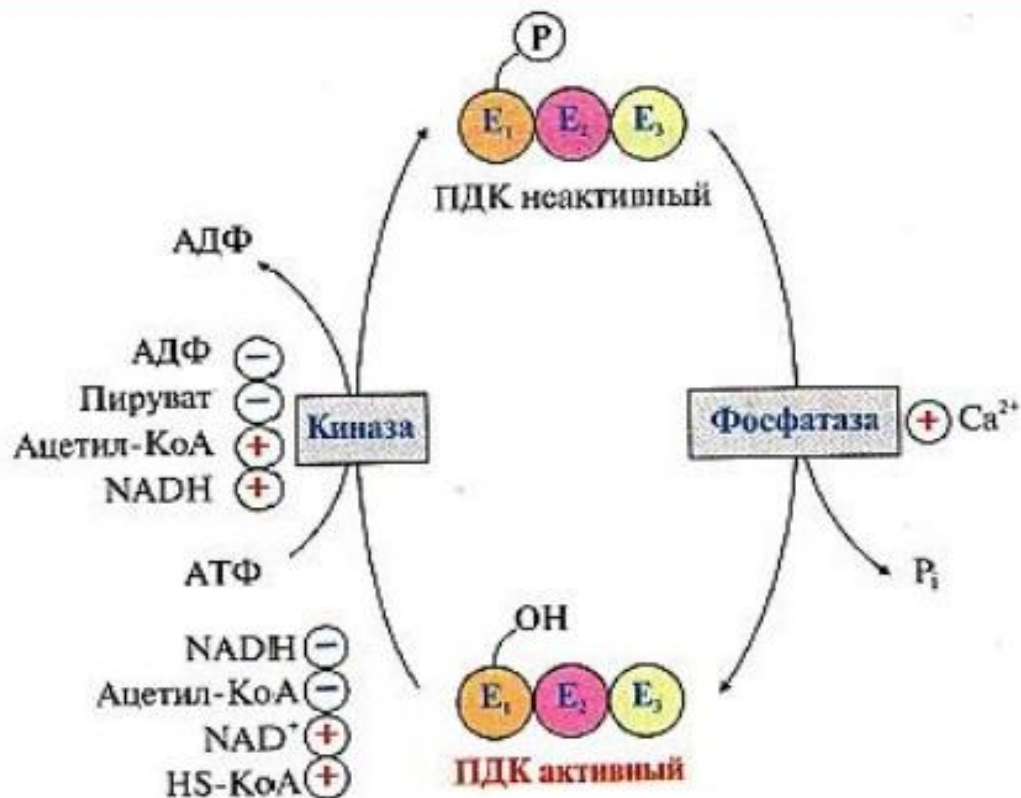
- **Превращение ПВК в ацетилКоА – необратимый процесс является ключевым процессом энергетического обмена**



Регуляция ПДГ- комплекса

1. Доступностью субстратов
2. Гормональная регуляция
3. Фосфорилирование/дефосфорилирование
4. Аллостерическая регуляция
5. Ретроингибирование

Регуляция ПДГ- комплекса



Гормональная регуляция

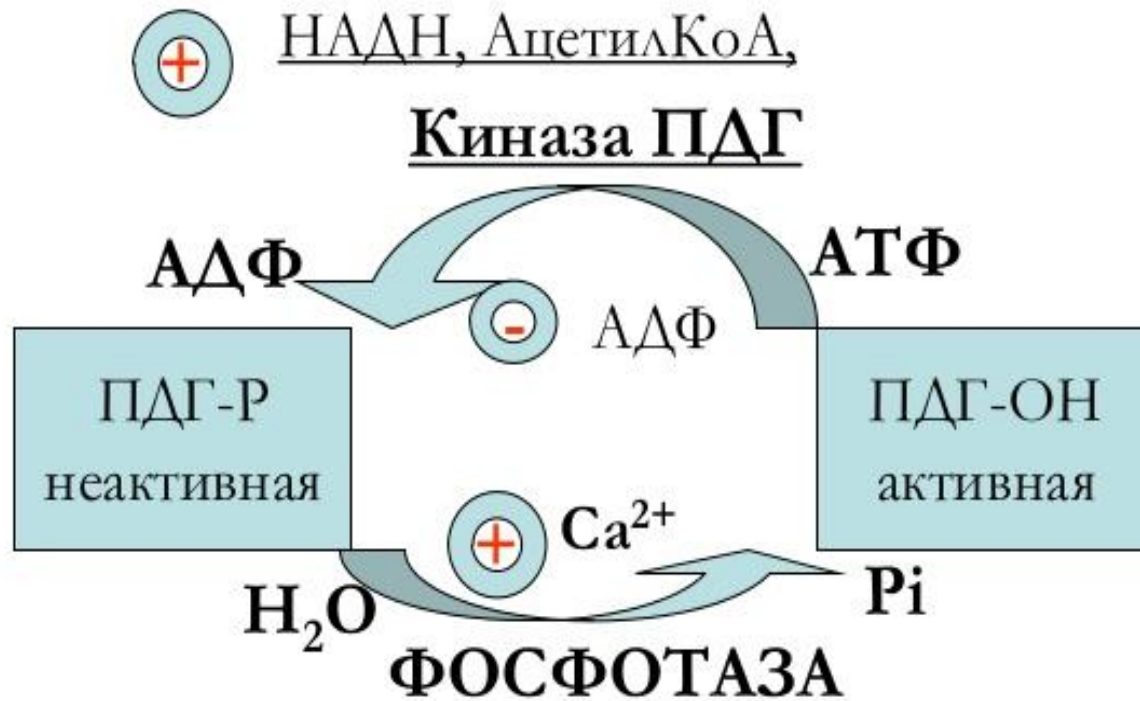
- **Инсулин – активирует ПДГ-комплекс**
- **В миокардиоцитах адреналин является активатором ПДГ-комплекса**

Фосфорилирование/ дефосфорилирование

**Пируватдегидрогеназный комплекс
состоит из 2-х субъединиц:**

- 1. Киназа ПДГ- комплекса**
- 2. Фосфатаза ПДГ- комплекса**

Фосфорилирование/ дефосфорилирование



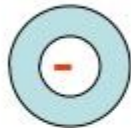
Аллостерические активаторы



Пируват, НАД⁺, HSKoA

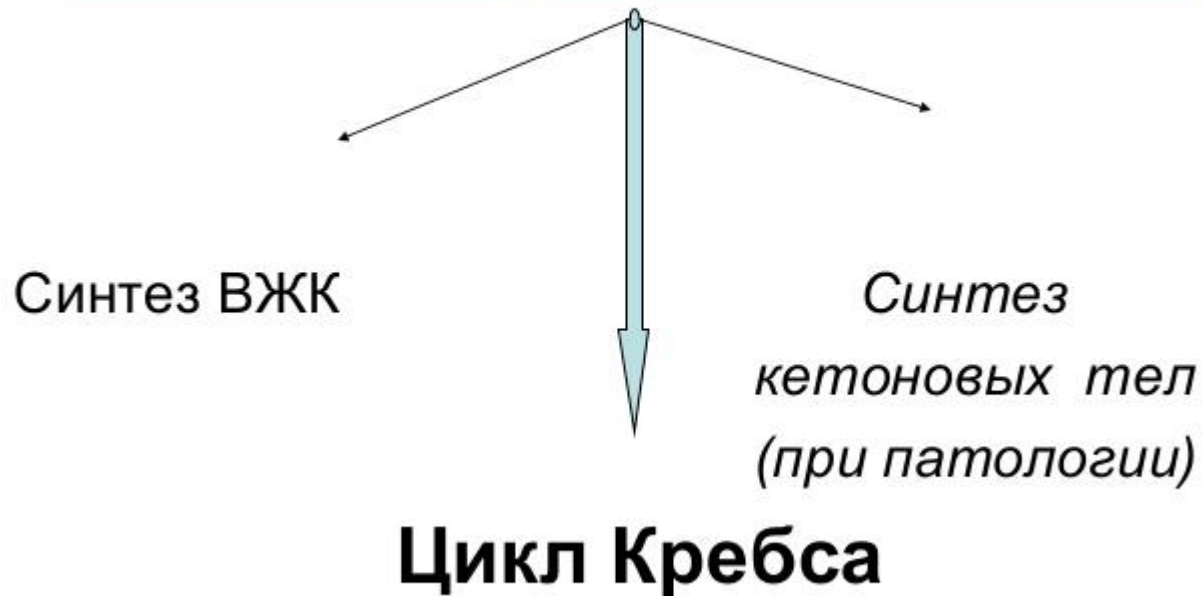
**Аллостерически активируют
дефосфорилированную
пируватдегидрогеназу**

Ретроингибирование



НАДН, АцетилКоА

Возможные пути превращения АЦЕТИЛ КоА



3-й ЭТАП - ЦТК

(ЦТК, лимоннокислый цикл, цикл Кребса)

- **Представляет собой совокупность реакций, в ходе которых ацетил-КоА превращается в 2 CO₂.**
- **В ЦТК в ходе окисления субстратов происходит восстановление переносчиков электронов (НАДН₂ и ФАДН₂).**
- **Этап проходит внутри митохондрий (в митохондриальном матриксе).**

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦТК

1. ЦТК - главный источник восстановительных эквивалентов (НАДН, ФАДН) идут в дыхательную цепь на синтез АТФ.

2. ЦТК - это универсальный терминальный этап катаболизма веществ всех классов.

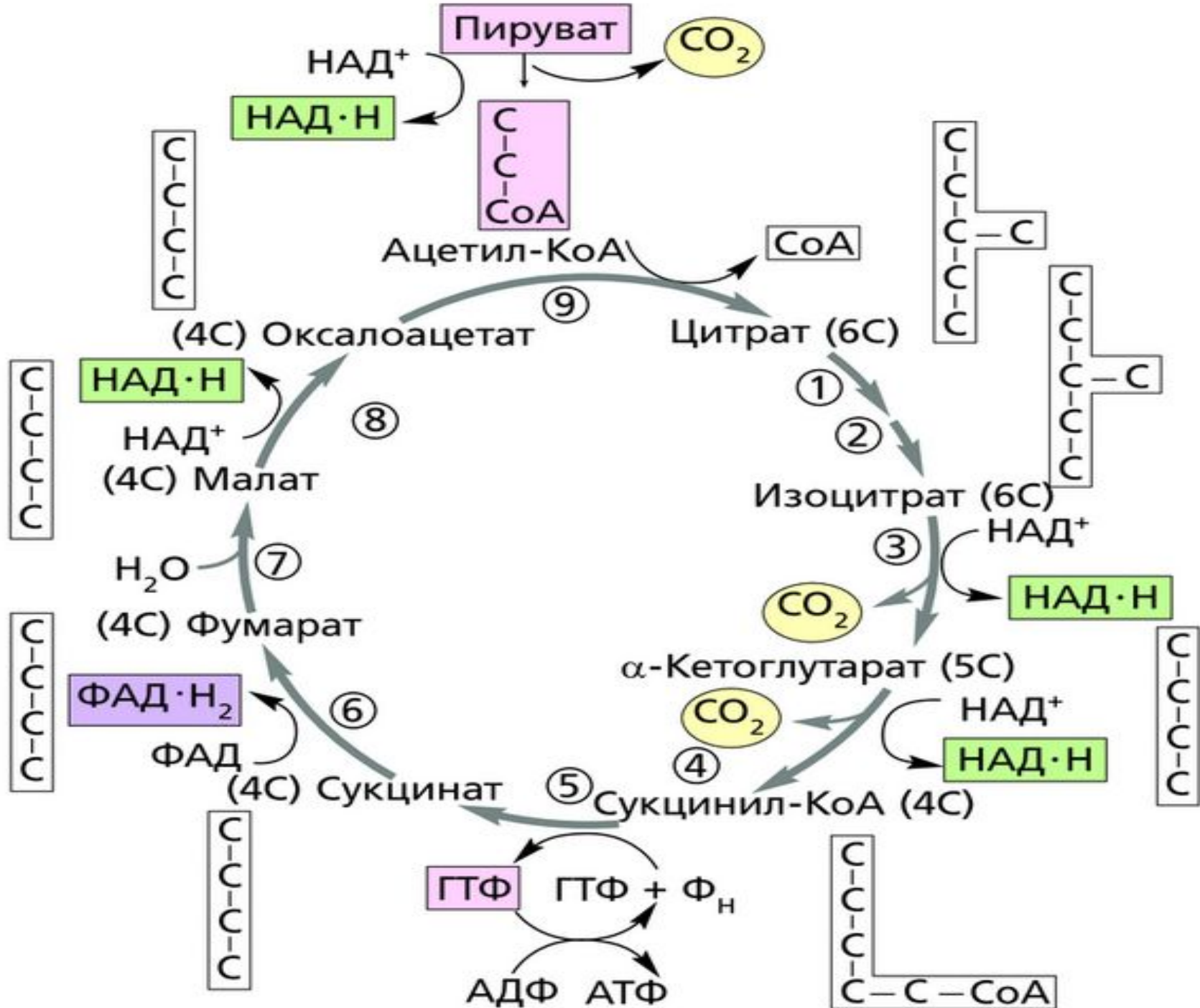
3. ЦТК играет важную роль в процессах анаболизма: (промежуточные продукты ЦТК):

- цитрат-----> синтез жирных кислот
- альфа-кетоглутарат и ЩУК --> синтез аминокислот
- ЩУК -----> синтез углеводов
- сукцинил-КоА -----> синтез гема гемоглобина

ЦТК

Происходит серия дегидрогеназных реакций, в ходе которых восстанавливаются





РЕГУЛЯЦИЯ ЦТК



РЕГУЛЯЦИЯ ЦТК

Скорость ОВР цикла Кребса связана с доступностью НАД⁺ (соотношение НАД⁺/НАДН₂ и, соответственно АДФ/АТФ)

В ЦТК два ключевых фермента:

- 1) цитратсинтаза (1-я реакция)
- 2) изоцитратдегидрогеназа (3-я реакция)

Оба фермента аллостерически ингибируются избытком АТФ и НАДН₂.

Цитратсинтетаза

- Активируется: оксалоацетатом
- Ингибируется: цитратом, ацил-КоА

Изоцитратдегидрогеназа

сильно активируется АДФ/ингибируется АТФ

Фермент состоит из 8 субъединиц,
катализирует самую медленную реакцию
ЦТК

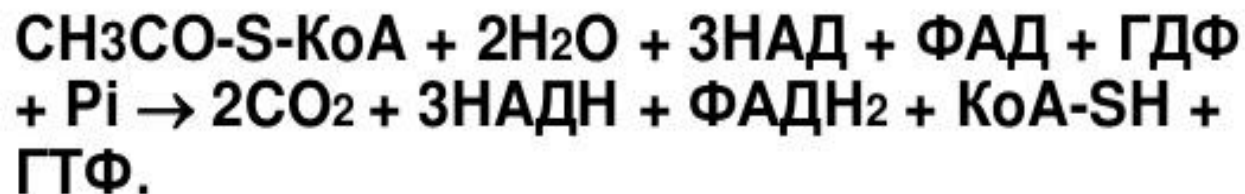
ЦТК

В итоге за один оборот цикла образуется:

- **две молекулы CO_2 ;**
- **три молекулы НАД^+ восстанавливаются до НАДН_2 ;**
- **одна молекула ФАД^+ восстанавливается до ФАДН_2 ;**
- **синтезируется одна молекула ГТФ из ГДФ и P_i .**

ЦТК

Суммарное уравнение подводящее итоги работы цикла:

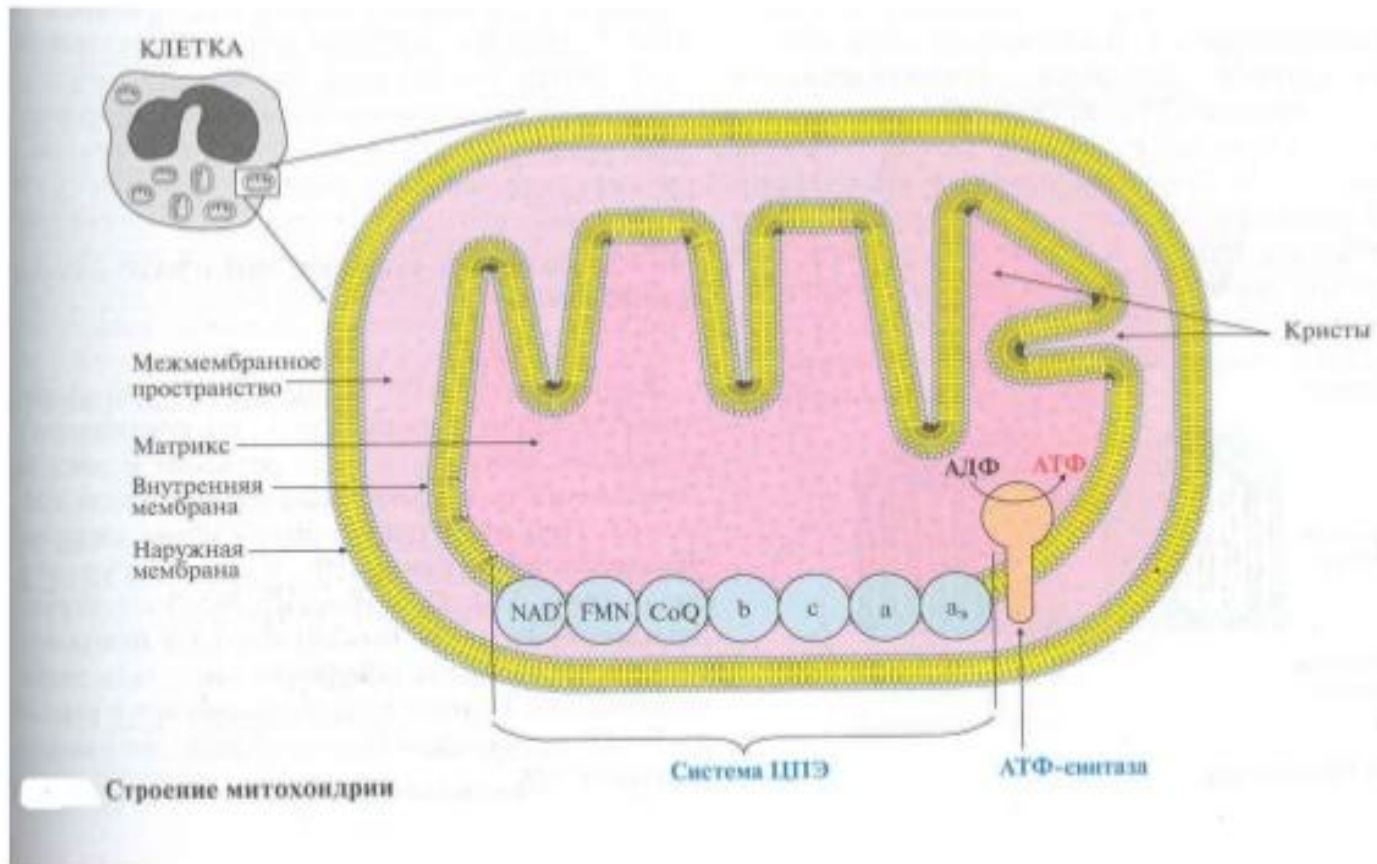


Реакции в цикле протекают только в одном направлении, так как величина свободной энергии в суммарном итоге отрицательная ($G' = -40$ кДж·моль).

4-й ЭТАП – ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ

- На этом этапе полученная энергия при окислении жирных кислот, аминокислот и углеводов используется дыхательной цепью митохондрий (НАДН₂ и ФАДН₂).
- Этап нуждается в кислороде. На него передаются электроны по электрон-транспортной цепи. Кислород восстанавливается, забирает из матрикса протоны и образует H₂O.
- Протекает на внутренней мембране митохондрий. Именно он сопровождается наибольшим образованием энергии.

СТРОЕНИЕ МИТОХОНДРИИ



ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ

Комплекс тканевого дыхания - мультиферментная система, транспортирующая протоны и электроны на кислород с образованием воды.

Все ферменты митохондриального окисления встроены во внутреннюю мембрану митохондрий.

Тканевое дыхание

Только первый переносчик протонов и электронов – НАД -зависимая дегидрогеназа расположена в матриксе митохондрии.

Этот фермент отнимает водород от субстрата и передает его следующему переносчику.

1. СУБСТРАТНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

АТФ - РАЗМЕННАЯ ВАЛЮТА, ОБЕСПЕЧЕННАЯ «ЗОЛОТЫМ ЗАПАСОМ» МАКРОЭРГИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (помимо ГТФ, ТТФ, ЦТФ, УТФ):

1.	Фосфоенолпируват (ФЕП) ~
2.	1,3 - бисфосфоглицерат ~
3.	Ацетил ~ КоА (эгоист, использует ~ для себя)
4.	Сукцинил ~ КоА (обр. ГТФ → АТФ)
5.	Креатинфосфат ~ (в мышцах, особенно в сердце)
6.	Пирофосфат ($\tilde{\Phi}\Phi_H$) (у некоторых микроорганизмов - единственный источник энергии)

Тканевое дыхание

- Последовательность передачи электронов и протонов определяется величиной **РЕДОКС-ПОТЕНЦИАЛА (ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПОТЕНЦИАЛА, сокращенно - ОВП)** каждого звена.

ОВП

- Вещества с положительным ОВП окисляют водород (отнимают от него электроны), вещества с отрицательным ОВП окисляются водородом.
- Самый низкий ОВП имеет начальное звено цепи, самый высокий - у кислорода, расположенного в конце цепочки переносчиков.

Дыхательная цепь (ЦПЭ)

СИСТЕМА	ОВП
• НАД/НАДН	-0.32 в
• ФМН/ФМН	-0.12 в
• ФАД/ФАДН	-0.05 в
• КоQ/КоQH	0.0 в
• Цитохром b	+0.07 в
• Цитохром c1	+0.22 в
• Цитохром c	+0.26 в
• Цитохром a	+0.29 в
• Цитохром a3	+0.55 в
• $\frac{1}{2}$ O ₂ /H ₂ O	+ 0.82 в

Дыхательная цепь (ЦПЭ)

- ***Совокупность последовательных окислительно-восстановительных реакций называется цепью переноса (транспорта) электронов, или дыхательной цепью.***
- Перенос электронов и протонов с участием промежуточных переносчиков.

Промежуточные переносчики

коферменты: NAD⁺, FAD и FMN,
кофермент Q (CoQ), цитохромы (b, C1,
C, A, A3) и белки, содержащие
негеминовое железо.

КОМПЛЕКСЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ

I комплекс – НАДН₂: КоQ-оксидоредуктаза

- перенос электронов от НАДН к КоQ

II комплекс – Сукцинат: КоQ-оксидоредуктаза

- перенос электронов от сукцината к КоQ

III комплекс – КоQH₂: цитохром c-оксидоредуктаза

- перенос электронов от КоQH₂ к цитохрому c

IV комплекс - цитохромоксидаза

- Перенос электронов от цитохрома c к кислороду

КОМПЛЕКС I

Комплекс содержит 26 белков и небелковые компоненты: (ФМН), 5 железо-серных центров: FeS1a, FeS1b FeS2, FeS3, FeS4.

Комплекс I

Митохондриальная

**протонтранслоцирующая NADH:
дегидрогеназа (убихинон –
оксидоредуктаза)**

катализируют окисление NADH убихиноном

**Реакция сопровождается трансмембранным
переносом четырех протонов при
окислении одной молекулы NADH (2
электрона) и генерацией на сопрягающей
мембране митохондрий разности
электрохимических потенциалов ионов
водорода ($\Delta\mu_{\text{H}^+}$)**

- Первая точка сопряжения**

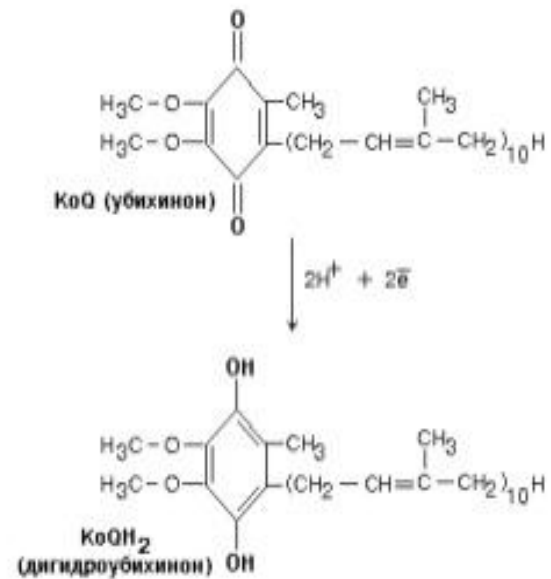
КОМПЛЕКС II - Сукцинатдегидрогеназа

Во 2-м варианте цепи является начальным звеном окисления.

В составе комплекса – простетическая группа ФАД и FeSII.

От ФАД.H₂ два атома водорода переносятся на КоQ.

Убихинон КоQ



КОМПЛЕКС III

- 1) Цитохромы **b**: **b₅₆₆** (низкий ОВП) и **b₅₆₂** с высоким ОВП.
- 2) **FeSIII** – железо-серные белки.
- 3) Цитохром **C1**. Имеет в своем составе особый гем типа «с».

Комплекс III

является протонным генератором,
целью его работы является создание $\Delta\mu_{H^+}$.

- Вторая точка сопряжения

КОМПЛЕКС IV

**Комплекс IV - ЦИТОХРОМОКСИДАЗА
(цитохромы a и a₃)**

Цитохромоксидаза содержит гем и ионы меди, которые способны менять валентность и таким способом участвовать в переносе электронов

- **Третья точка сопряжения**

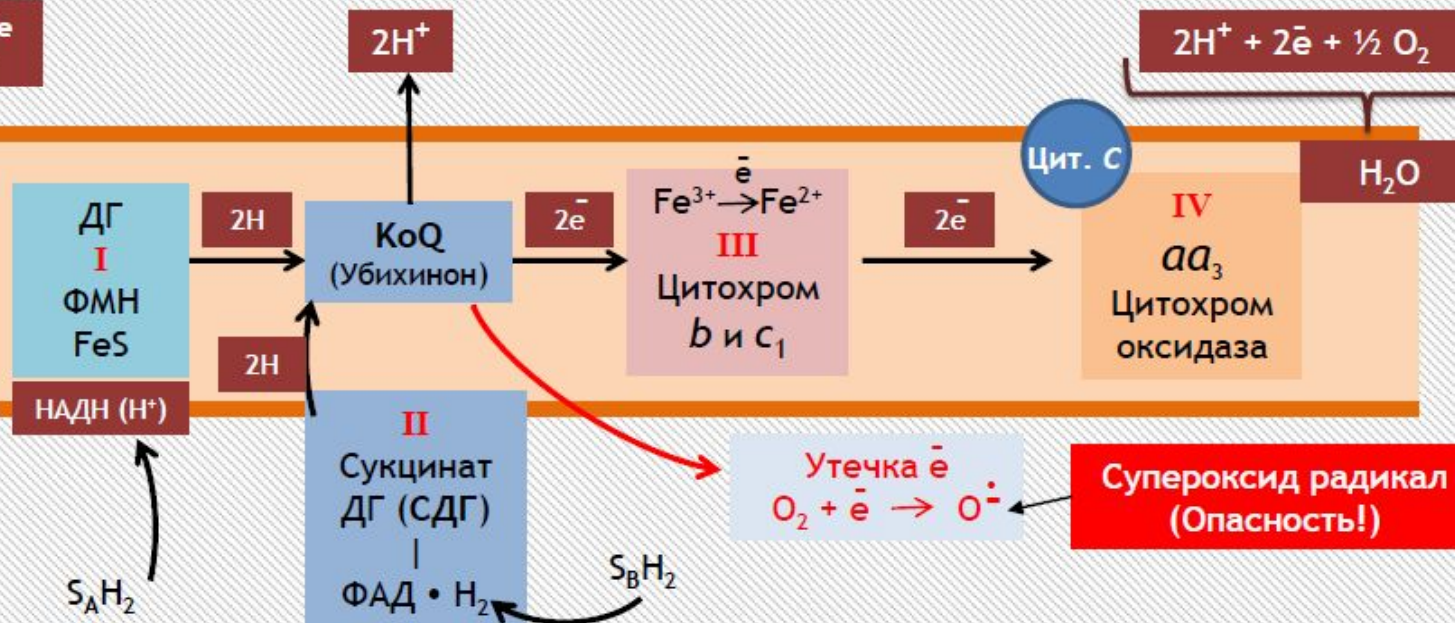
ЦЕПЬ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ И ПРОТОНОВ

Внешняя мембрана Мх

Межмембранное пространство

Внутренняя мембрана Мх

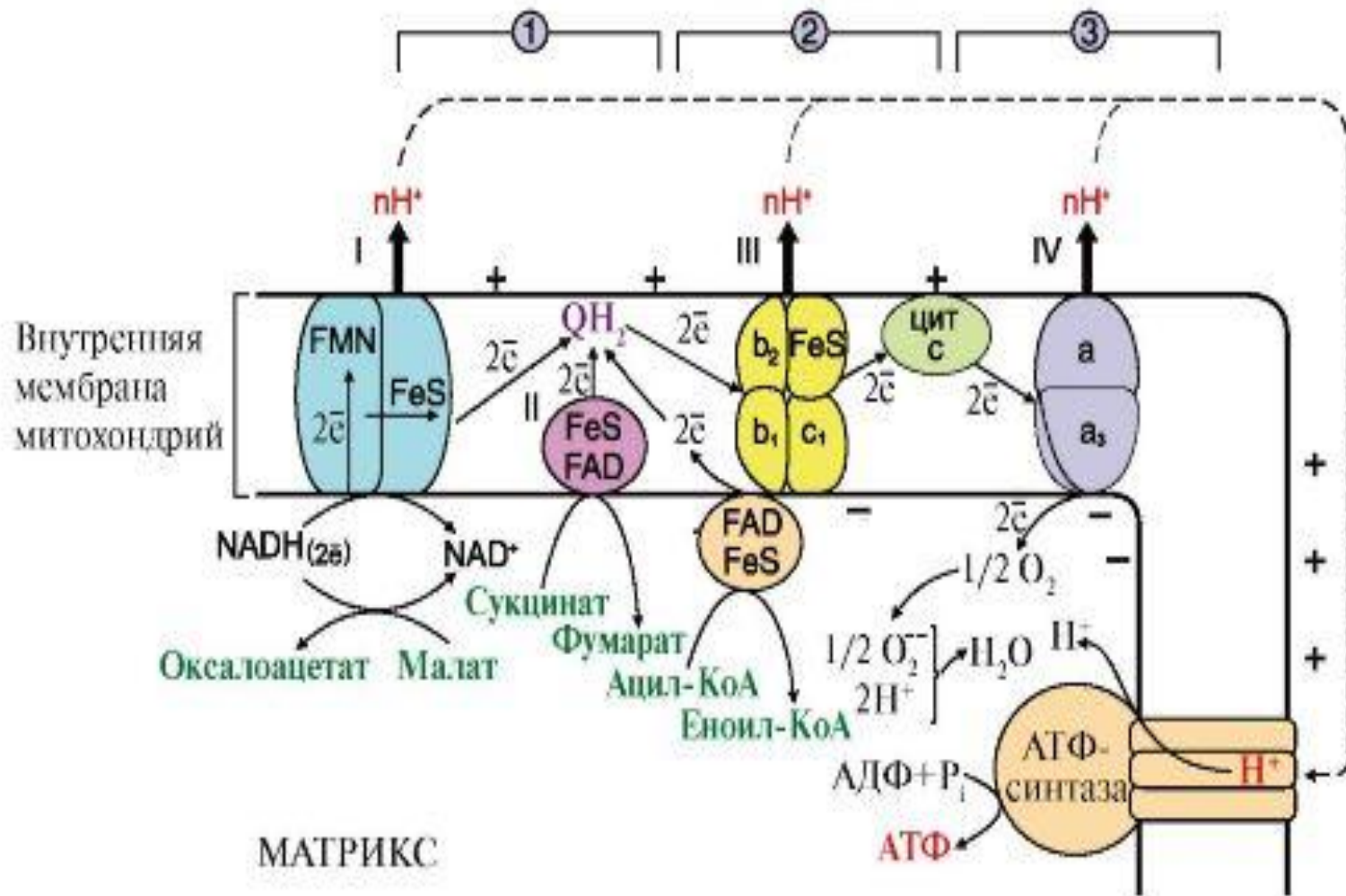
Матрикс Мх



I, II, III, IV - ферментативные комплексы

КАК ЖЕ И ГДЕ ОБРАЗУЕТСЯ АТФ?
(ИСКАЛИ ТАИНСТВЕННЫЙ X - И НЕ НАШЛИ)

Этапы сопряжения

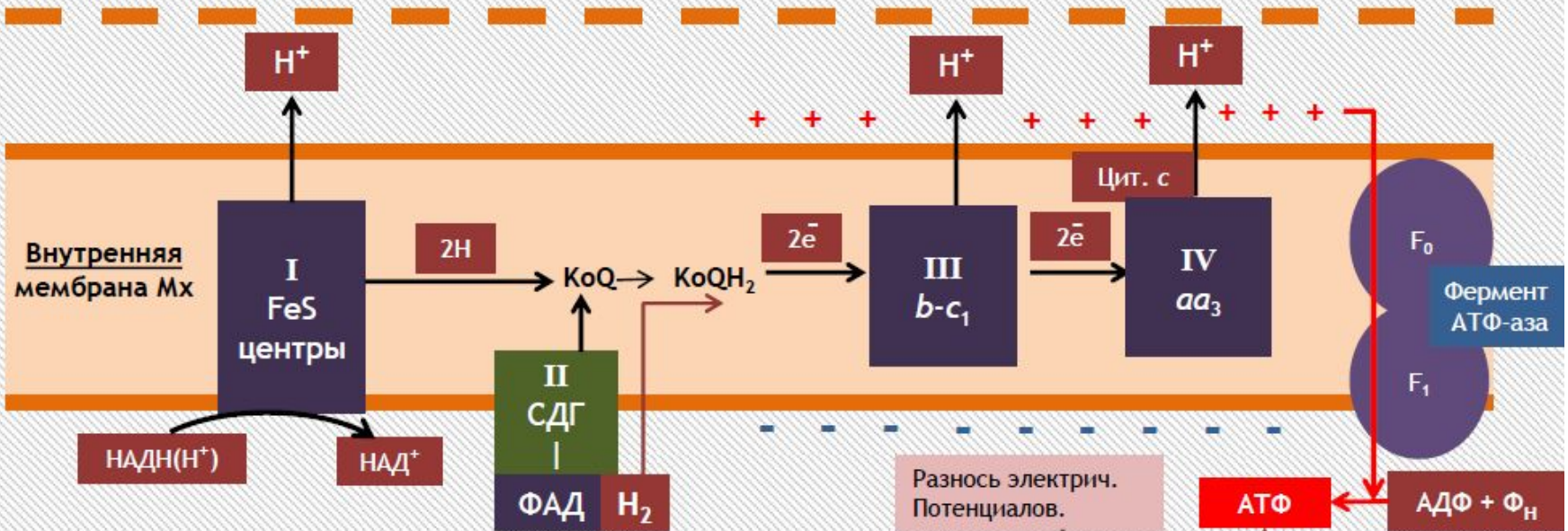


КОЭФФИЦИЕНТ P/O

- Для оценки эффективности работы ЦПЭ при окислении вычисляют P/O.
- Он показывает, сколько молекул неорганического фосфата присоединилось к АДФ в расчете на один атом кислорода.
- **1-я цепь P/O=3** коэффициент полезного действия системы - 65%,
- **2-я цепь P/O=2**
- **3-я цепь P/O=1**

СОПРЯЖЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ С БИОЛОГИЧЕСКИМ ОКИСЛЕНИЕМ

Наружная мембрана Mx



3 пункта сопряжения:
НАДН(Н⁺) → 3 АТФ → Н₂О

2 пункта сопряжения:
ФАДН₂ → 2 АТФ → Н₂О

см. в учебнике
Хемиосмотическая теория

Разность электрич. Потенциалов.

$\Delta pH \rightarrow \Delta \mu H^+ \leftarrow \Delta \psi$

Разность электрохимических потенциалов

Существуют возможности разобщения дыхания и фосфорилирования

Вся энергия идет в тепло

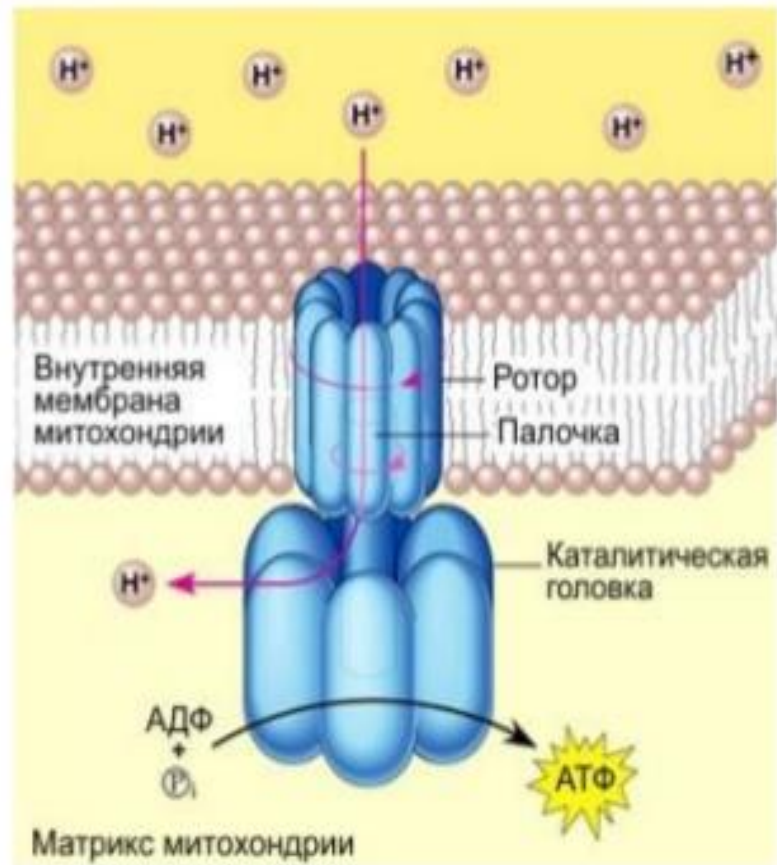
Дыхательный контроль:
зависимость интенсивности дыхания от концентрации АДФ

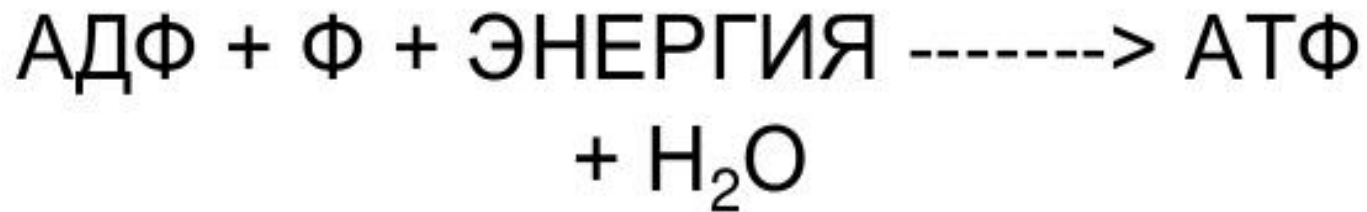
НЕТ ЗАПАСОВ АТФ

Дыхательный контроль

- Скорость дыхания митохондрий может контролироваться концентрацией АДФ.
- Ускорение ОФ при повышении концентрации АДФ – называется дыхательный контроль.

Синтез АТФ





**На каждую пару атомов водорода,
отнятых от субстрата, возможен
синтез**

3-х молекул АТФ.

**Синтез АТФ за счет энергии, которая
выделяется в ЦПЭ, называется
ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ
ФОСФОРИЛИРОВАНИЕМ.**

ЭНЕРГИЯ АТФ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ

- 1. Синтез различных веществ.**
- 2. Активный транспорт**
- 3. Механическое движение (мышечная работа).**

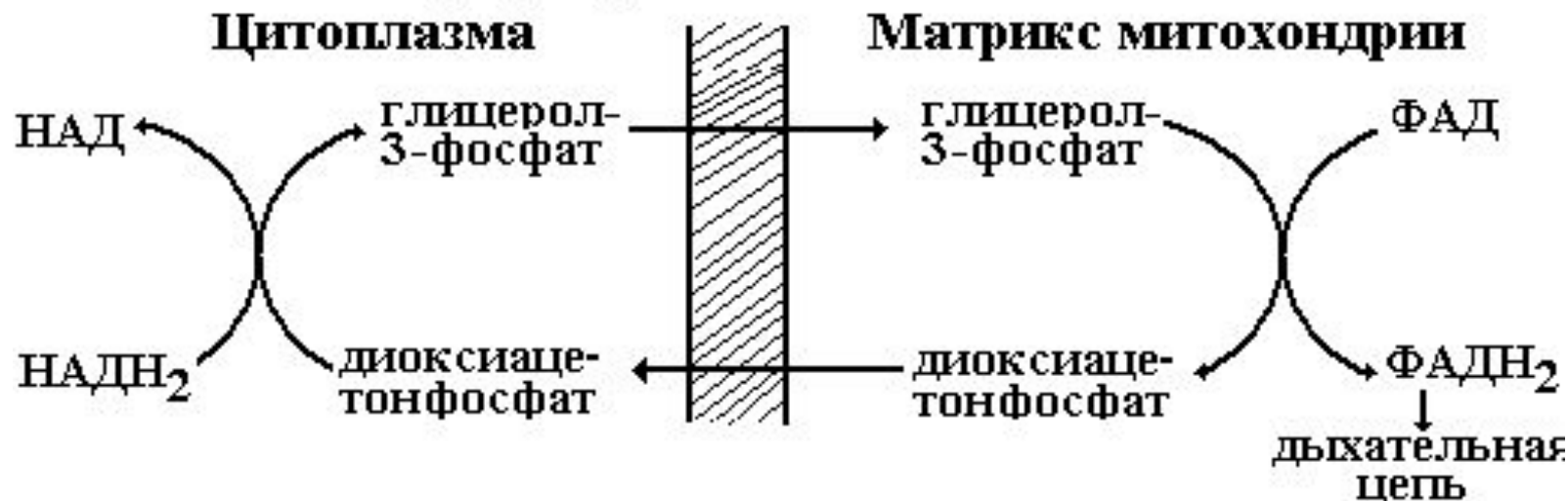
ВЕЩЕСТВА-РАЗОБЩИТЕЛИ ПРОЦЕССОВ ОКИСЛЕНИЯ И ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ

- Состояние, когда происходит окисление субстратов, а фосфорилирование (образование АТФ из АДФ и Ф) не идет, называется РАЗОБЩЕНИЕМ ОКИСЛЕНИЯ И ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ.
- Разобщители являются слабыми кислотами, растворимыми в жирах. В межмембранном пространстве они связывают протоны, и затем диффундируют в матрикс, тем самым снижая $\Delta\mu\text{H}^+$.
- Подобным действием обладает и йодсодержащие гормоны щитовидной железы – тироксин и трийодтиронин.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ ТКАНЕВОГО ДЫХАНИЯ

- К ним относятся вещества, прекращающие работу того или иного комплекса дыхательной цепи.
- Ингибитором комплекса I является яд растительного происхождения **РОТЕНОН**.
- Ингибиторами комплекса IV являются **ЦИАНИДЫ**, угарный газ **CO**, сероводород **H₂S**

Глицерофосфатная челночная система



Малатно-аспартатная челночная система

