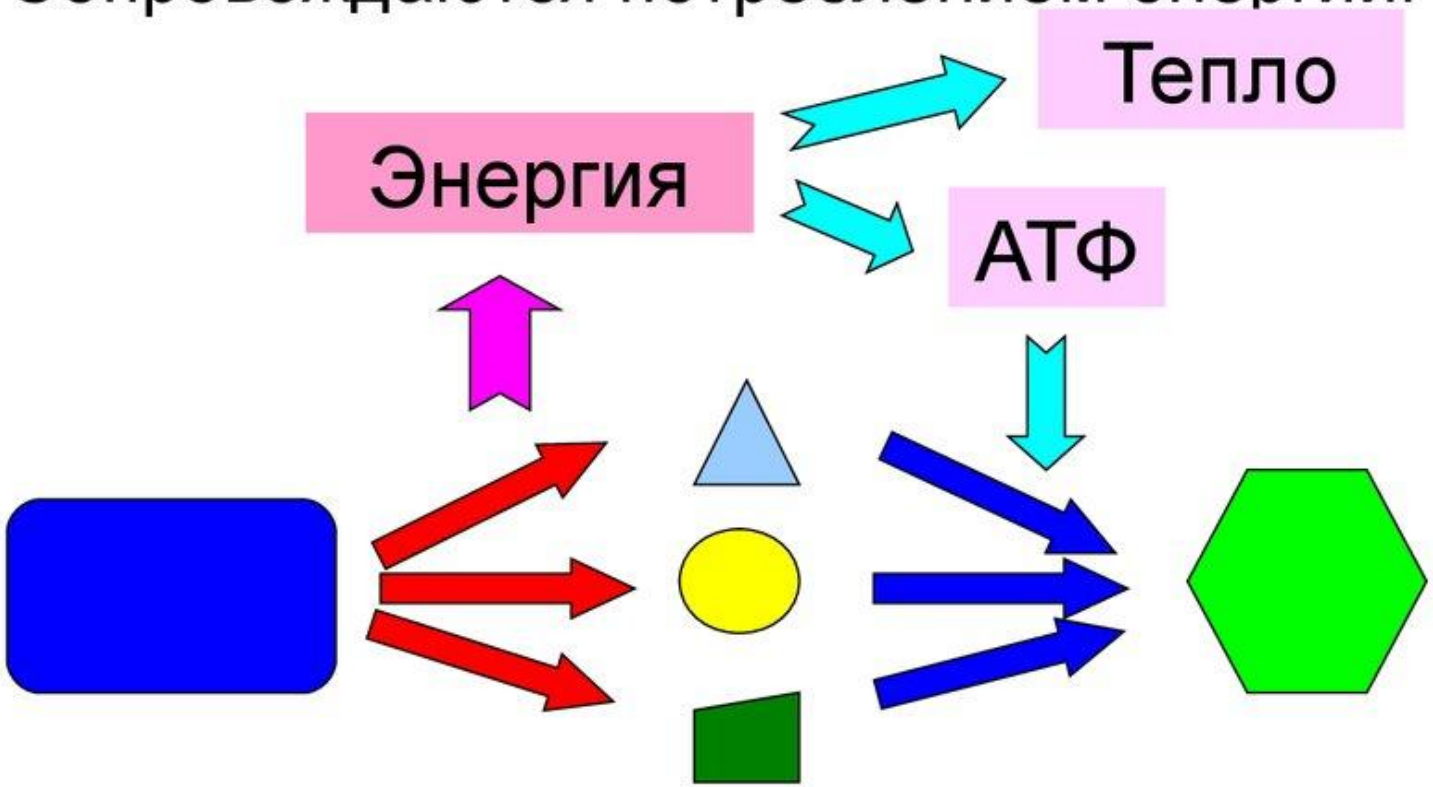
ОБЩИЙ ПУТЬ КАТАБОЛИЗМА. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН. ДЫХАТЕЛЬНАЯ ЦЕПЬ МИТОХОНДРИЙ

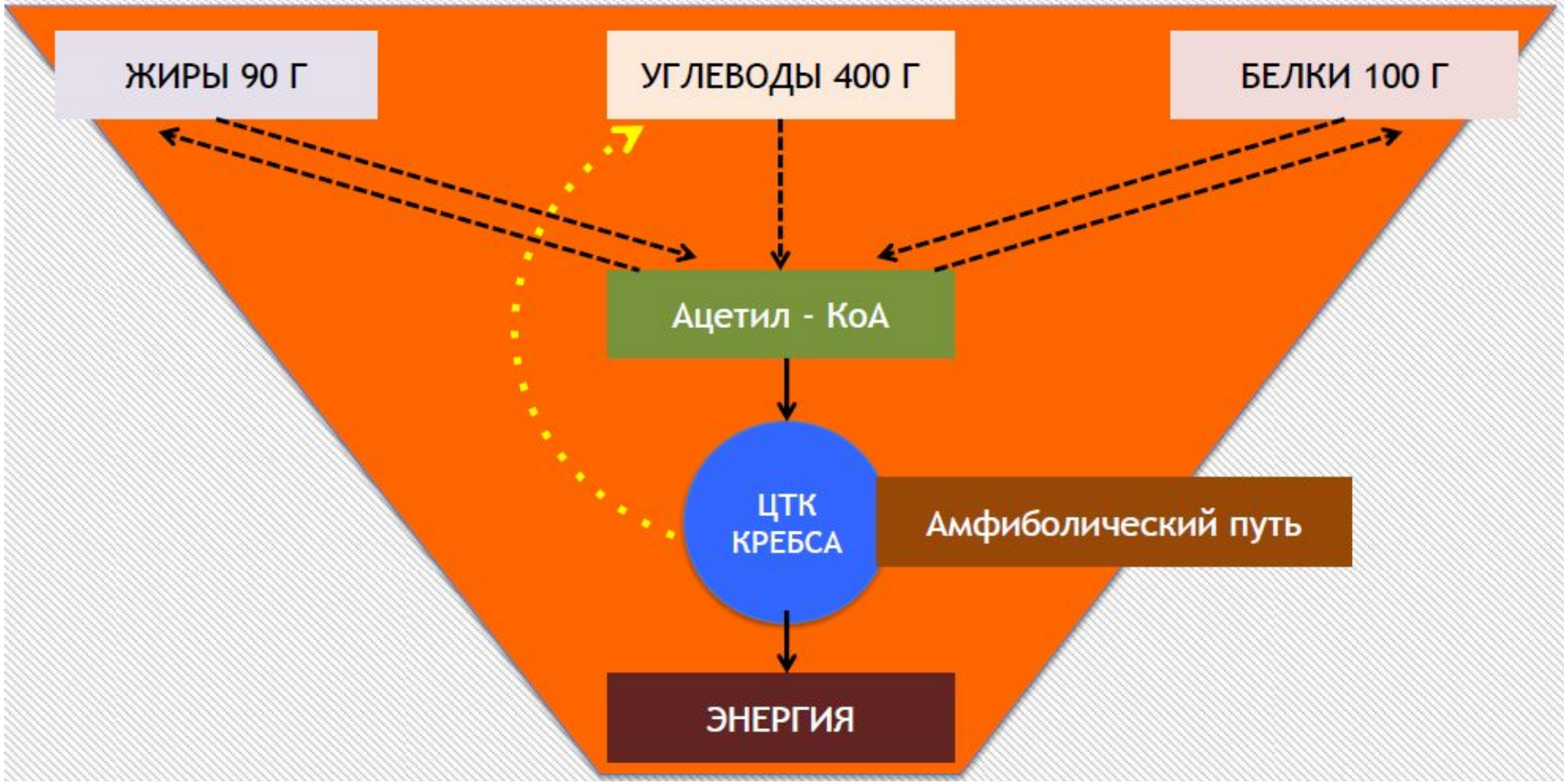
- **Метаболизм** представляет собой высоко координированную и целенаправленную клеточную активность, обеспеченную участием многих взаимосвязанных ферментативных систем, и включает два неразрывных процесса **анаболизм** и **катаболизм**.

- ***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

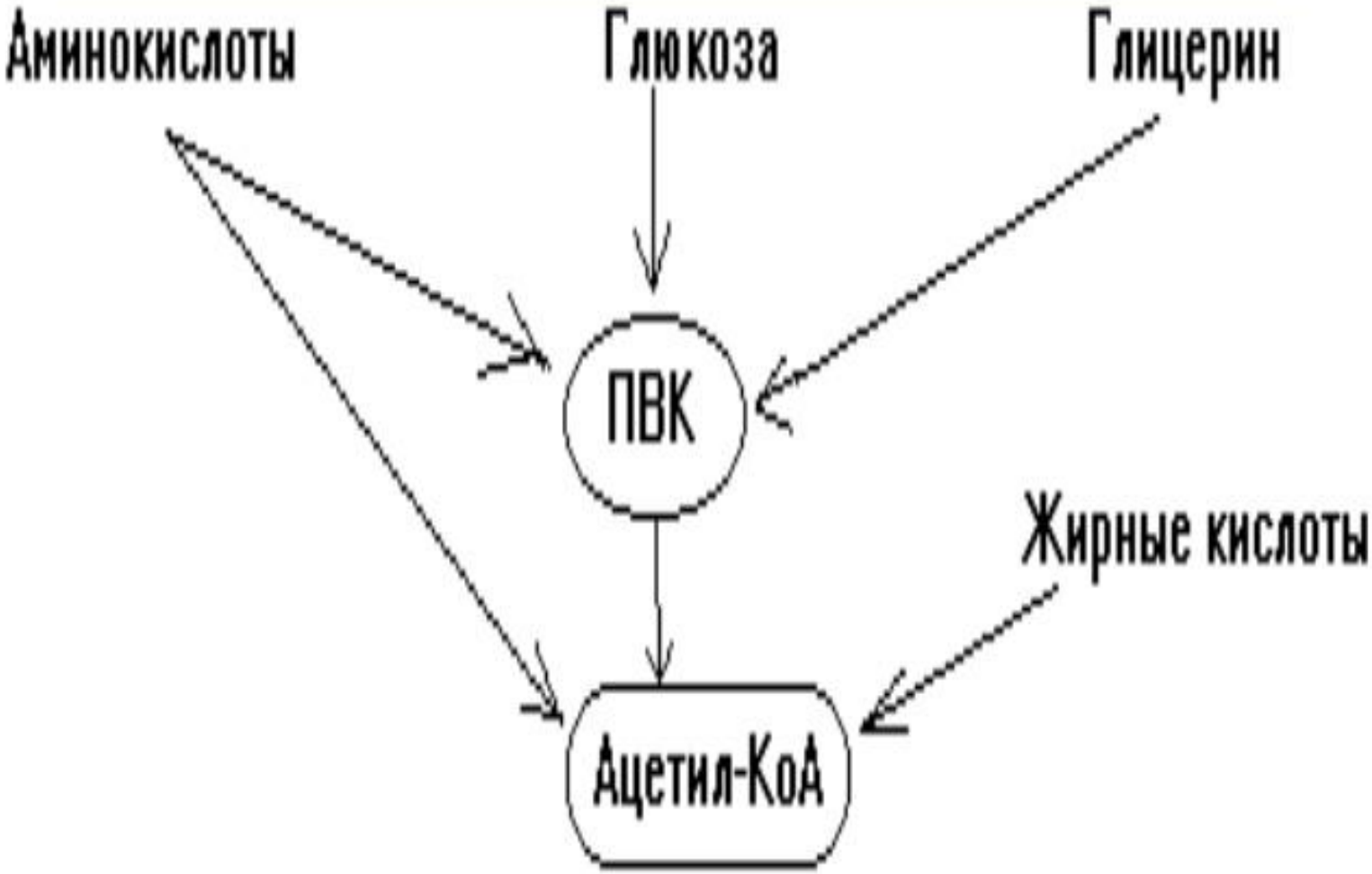
Протекает:

- **в цитоплазме клеток (образование ПВК)**
- **в митохондриях (ПВК → Ацетил-КоА)**
- **образование ключевых соединений (ПВК, ЩУК 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:

Е1- Пируватдекарбоксилаза (ПДК) - декарбоксилирование пирувата,

Е2- Дигиролипоилтрансацетилаза (ДЛТА) – перенос водорода и ацетила

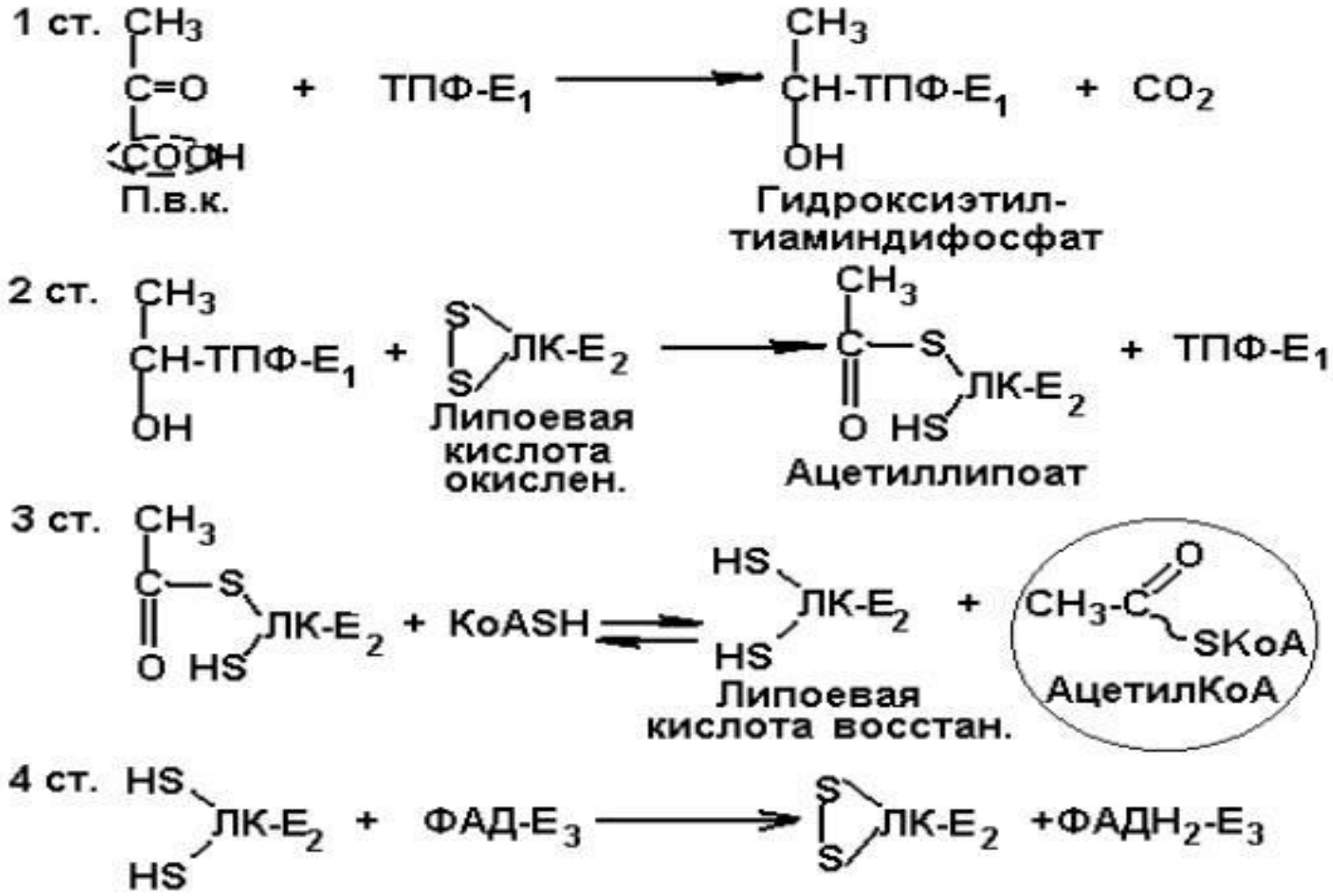
Е3 – Дигиролипоилдегидрогеназа (ДЛДГ) – перенос водорода

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ПИРУВАТА

КОФЕРМЕНТЫ:

- **E1 - тиаминпирофосфат (вит. B1)**
- **E2 - липоевая кислота (ЛК)**
- **E3 – ФАД**
- **Коэнзим А (HS-KoA) – 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 2Н+ передаются на кислород по дыхательной цепи с образованием H_2O и фосфорилированием трех молекул АТФ

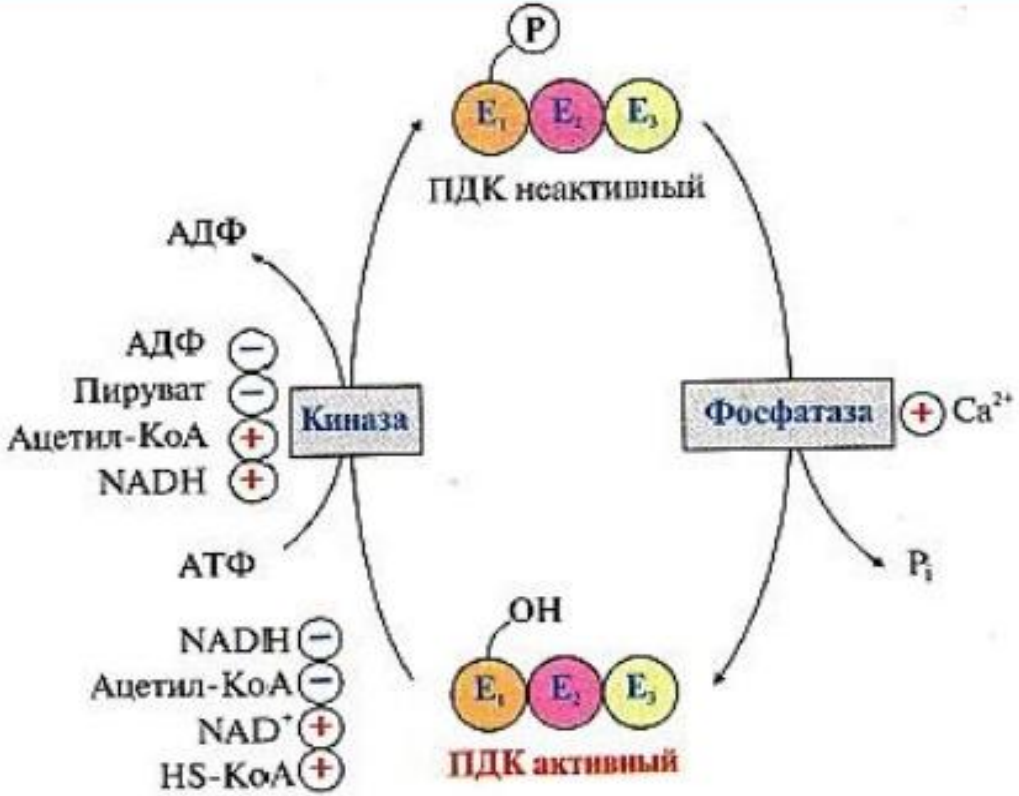
Окислительное декарбоксилирование ПВК

- **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**

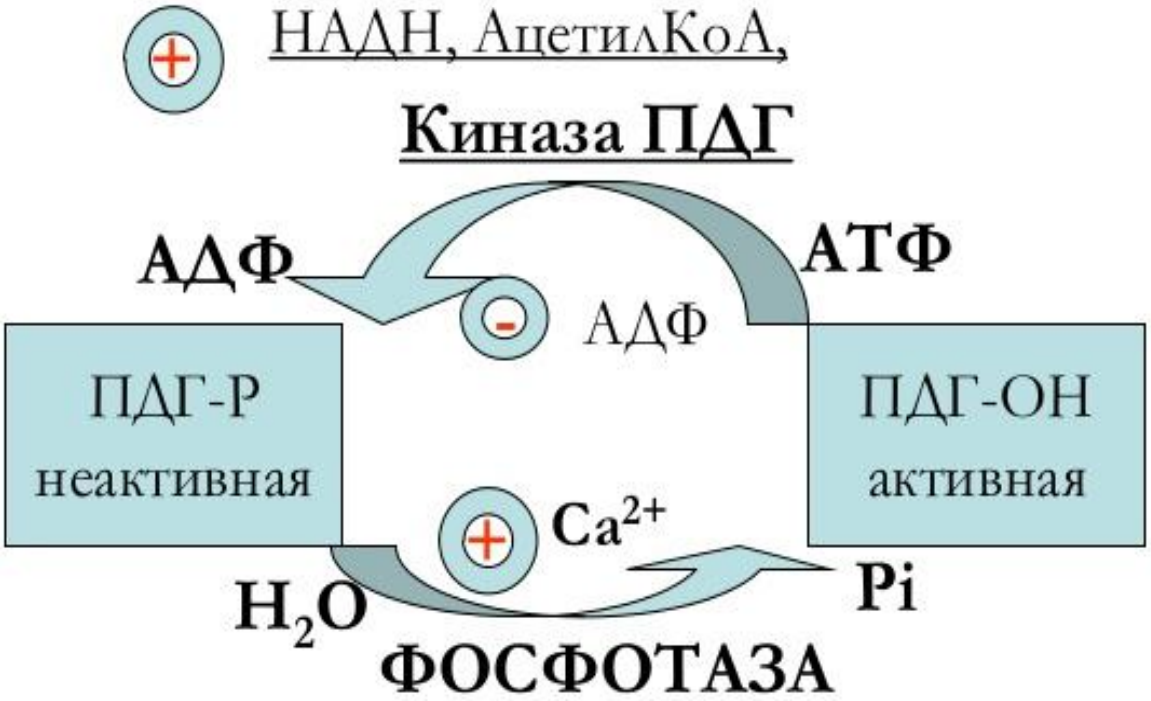
- **В миокардиоцитах адреналин является активатором ПДГ-комплекса**

Фосфорилирование/ дефосфорилирование

Пируватдегидрогеназный комплекс состоит из 2-х субъединиц:

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

Фосфорилирование/ дефосфорилирование

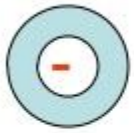


Аллостерические активаторы

Пируват, НАД+, HSKoA

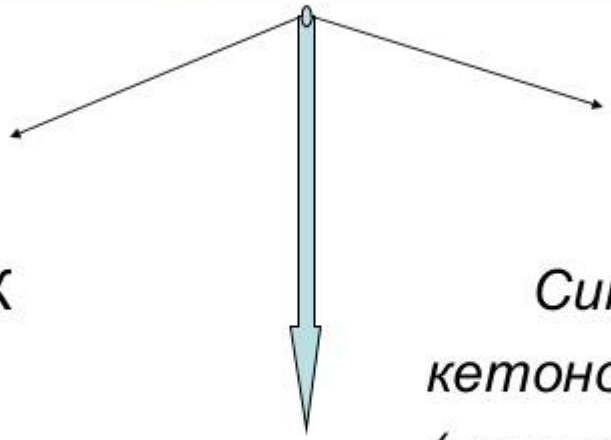
Аллостерически активируют дефосфорилированную пируватдегидрогеназу

Ретроингибирование



НАДН, АцетилКоА

Возможные пути превращения АЦЕТИЛ КоА



Синтез ВЖК

Синтез кетоновых тел (при патологии)

Цикл Кребса

3-й ЭТАП - ЦТК
(ЦТК, лимоннокислый цикл, цикл Кребса)

- **Представляет собой совокупность реакций, в ходе которых ацетил-КоА превращается в 2 CO_2.**
- **В ЦТК в ходе окисления субстратов происходит восстановление переносчиков электронов ($НАДН_2$ и $ФАДН_2$).**
- **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

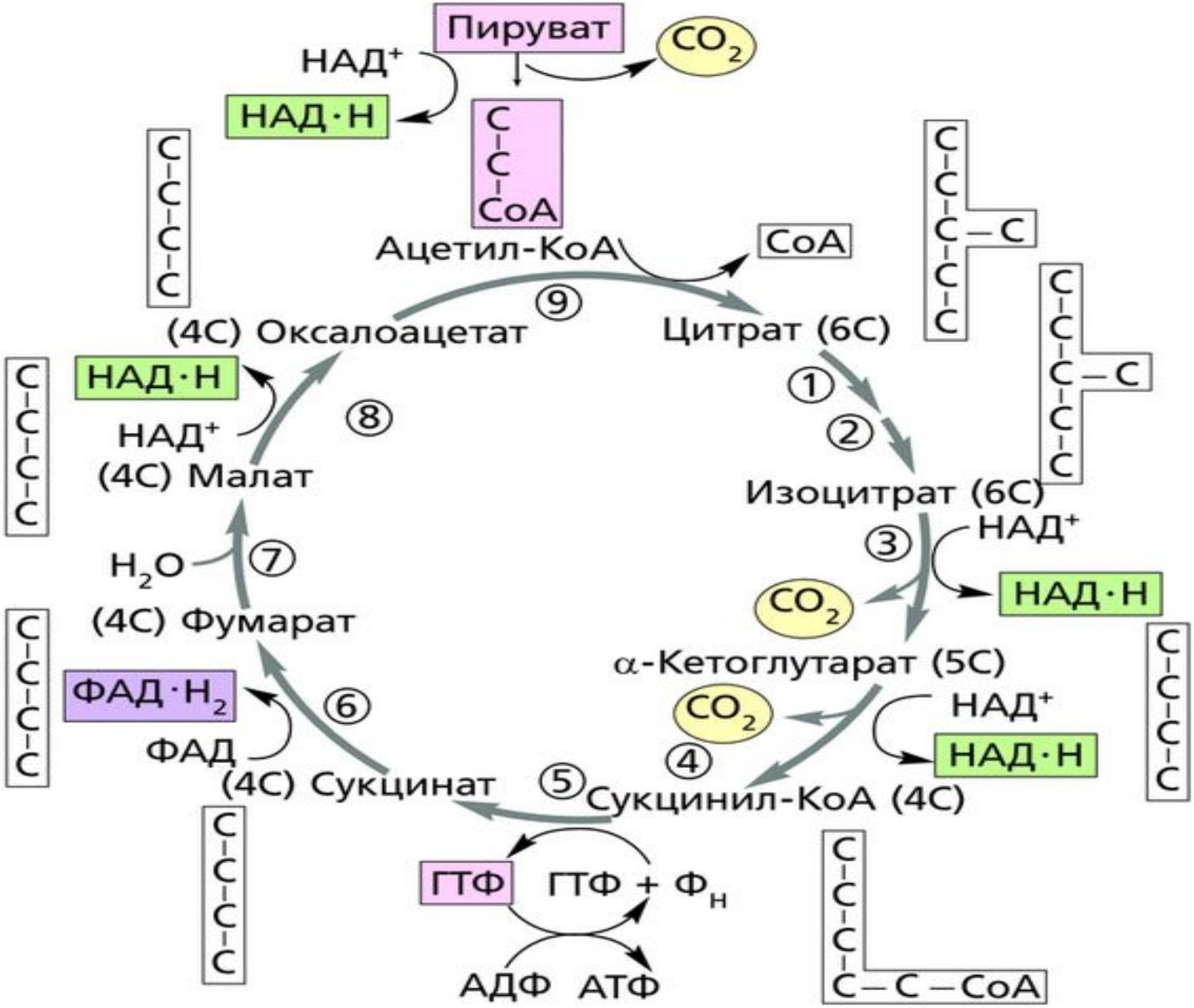
- сукцинил-КоА ----------> синтез гема гемоглобина

ЦТК

Происходит серия дегидрогеназных реакций, в ходе которых восстанавливаются

НАД+ ----------> НАДН+Н

ФАД + ----------> ФАДН+Н


Пируват
CO_2
НАД⁺
НАД·Н
C
C
CoA
Ацетил-КоА
CoA
(4C) Оксалоацетат
⑨
Цитрат (6C)
①
②
Изоцитрат (6C)
③
НАД⁺
НАД·Н
CO_2
α-Кетоглутарат (5C)
CO_2
④
НАД⁺
НАД·Н
⑤
Сукцинил-КоА (4C)
ГТФ
ГТФ + $Ф_н$
АДФ
АТФ
C—C—CoA
(4C) Сукцинат
⑥
ФАД·H_2
ФАД
(4C) Фумарат
⑦
H_2O
(4C) Малат
⑧
НАД·Н
НАД⁺

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 Pi.**

ЦТК

Суммарное уравнение подводящее итоги работы цикла:

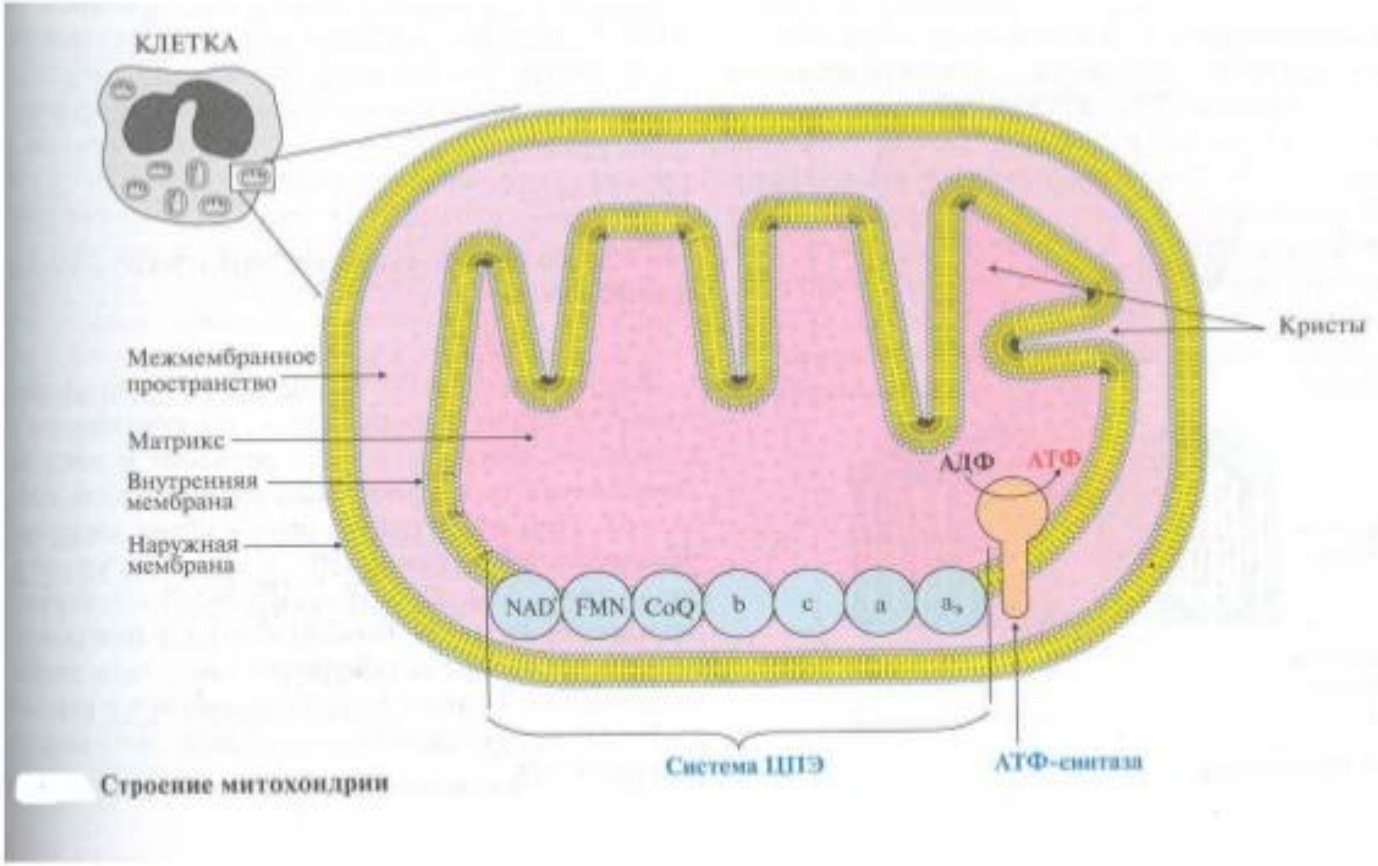
$CH_3CO\text{-}S\text{-}КоА + 2H_2O + 3НАД + ФАД + ГДФ + Pi \rightarrow 2CO_2 + 3НАДН + ФАДН_2 + КоА\text{-}SH + ГТФ.$

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 (НАДН$_2$ и ФАДН$_2$).**
- **Этап нуждается в кислороде. На него передаются электроны по электрон-транспортной цепи. Кислород восстанавливается, забирает из матрикса протоны и образует Н$_2$О.**
- **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 ($\tilde{Ф}\tilde{Ф}_н$) (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/КоQН	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
• ½ O_2/H_2O	+ 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 – КоQН2: цитохром *с*-оксидоредуктаза

- **перенос электронов от КоQН2 к цитохрому *с***

IV комплекс - цитохромоксидаза

- **Перенос электоронов от цитохрома *с* 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 ($\Delta\mu\sim H+$)

- **Первая точка сопряжения**

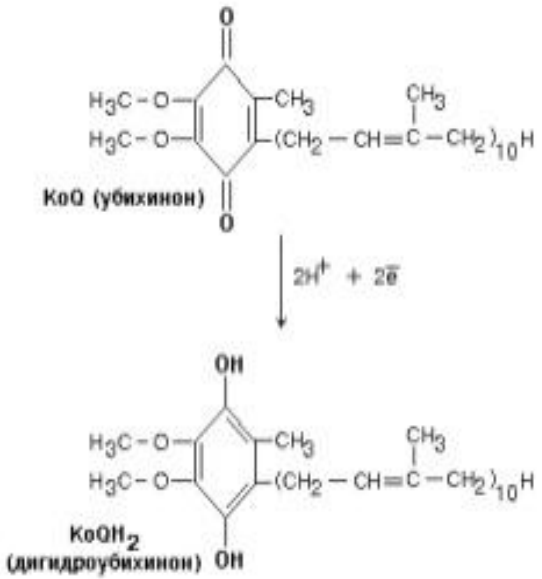
КОМПЛЕКС II - Сукцинатдегидрогеназа

Во 2-м варианте цепи является начальным звеном окисления.

В составе комплекса – простетическая группа ФАД и FeSII.

От ФАД.Н2 два атома водорода переносятся на КоQ.

Убихинон KoQ



КОМПЛЕКС III

1) Цитохромы b: b566 (низкий ОВП) и b562 с высоким ОВП.

2)FeSIII – железо-серные белки.

3) Цитохром С1. 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

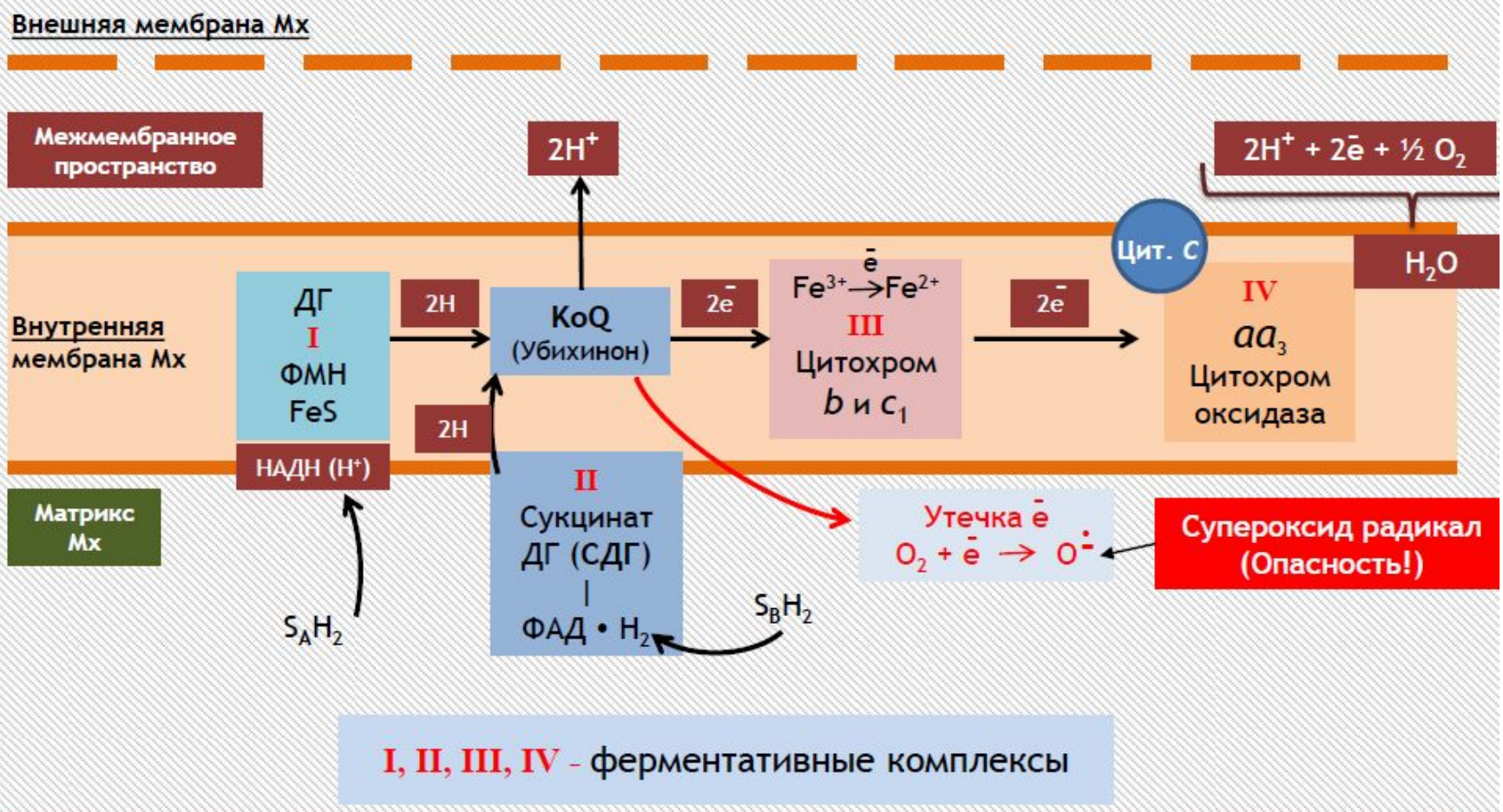
Комплекс IV - ЦИТОХРОМОКСИДАЗА

(цитохромы а и а3)

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

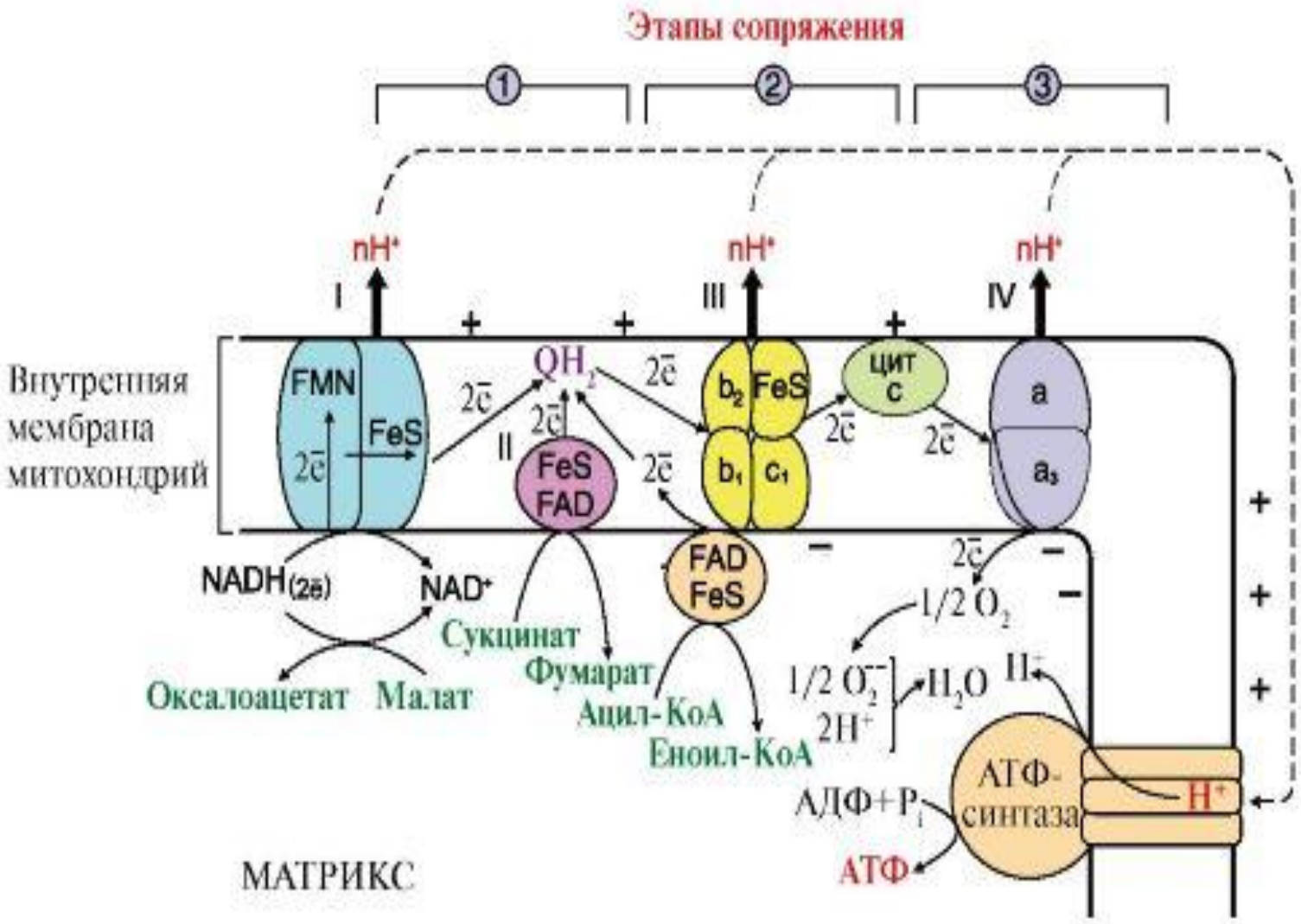
- **Третья точка сопряжения**

ЦЕПЬ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ И ПРОТОНОВ



I, II, III, IV - ферментативные комплексы

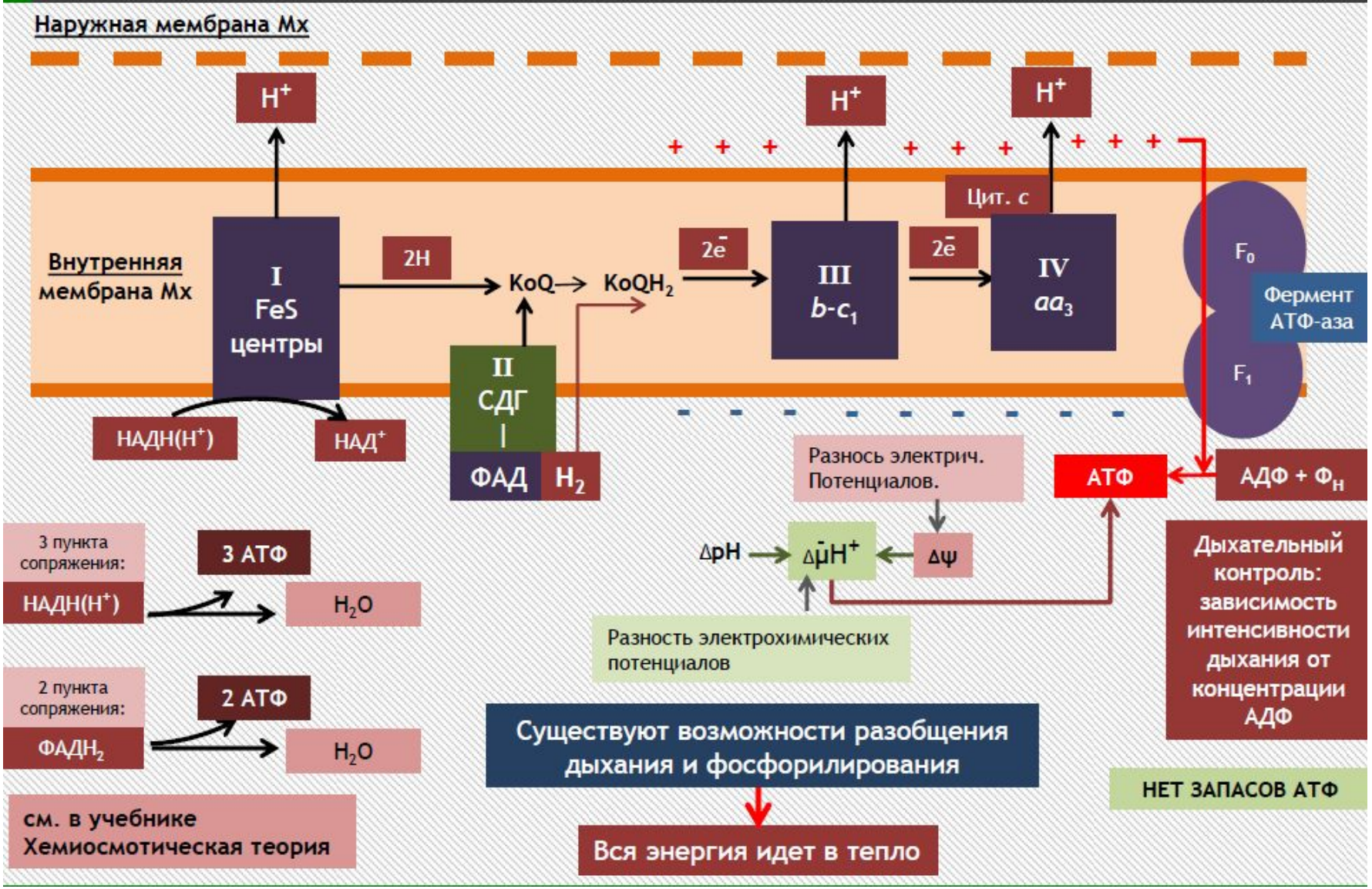
КАК ЖЕ И ГДЕ ОБРАЗУЕТСЯ АТФ?
(ИСКАЛИ ТАИНСТВЕННЫЙ X - И НЕ НАШЛИ)


Этапы сопряжения
1
2
3
nH+
nH+
nH+
I
III
IV
Внутренняя мембрана митохондрий
FMN
FeS
2ē
QH2
II
FeS FAD
b2 FeS
b1 c1
цит c
a
a3
FAD FeS
NADH(2ē)
NAD+
Оксалоацетат
Малат
Сукцинат
Фумарат
Ацил-КоА
Еноил-КоА
1/2 O2
1/2 O2−
2H+
H2O
H+
АТФ-синтаза
АДФ+Pi
АТФ
МАТРИКС

КОЭФФИЦИЕНТ Р/О

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

СОПРЯЖЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ С БИОЛОГИЧЕСКИМ ОКИСЛЕНИЕМ

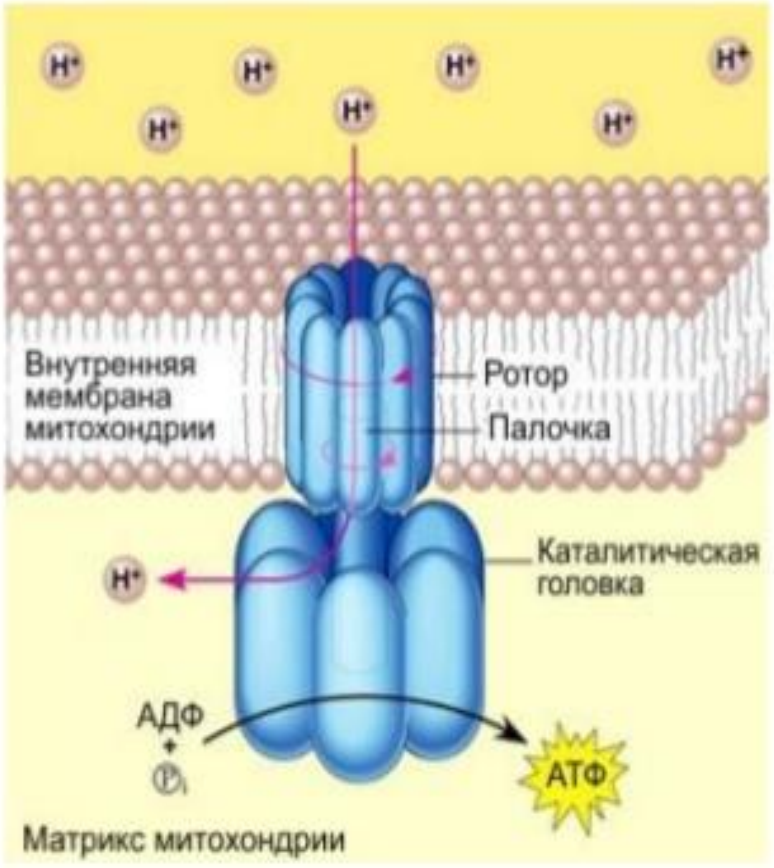


Дыхательный контроль

- Скорость дыхания митохондрий может контролироваться концентрацией АДФ.

- Ускорение ОФ при повышении концентрации АДФ – называется дыхательный контроль.

Синтез АТФ


H+
H+
H+
H+
H+
H+
H+
Внутренняя мембрана митохондрии
Ротор
Палочка
Каталитическая головка
АДФ
+
Pi
АТФ
Матрикс митохондрии

АДФ + Ф + ЭНЕРГИЯ -------> АТФ + H_2O

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.

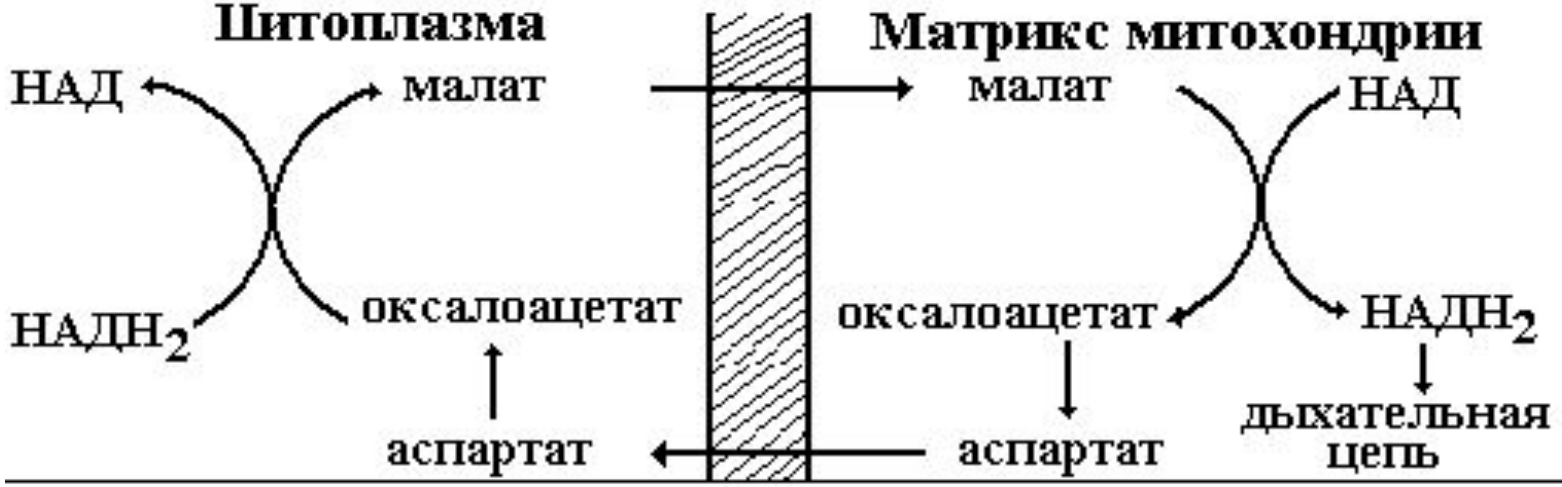
- Разобщители являются слабыми кислотами, растворимыми в жирах. В межмембранном пространстве они связывают протоны, и затем диффундируют в матрикс, тем самым снижая $\Delta\mu H+$.
- Подобным действием обладает и йодсодержащие гормоны щитовидной железы – тироксин и трийодтиронин.

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 H_2S**

Глицерофосфатная челночная система

Малатно-аспартатная челночная система