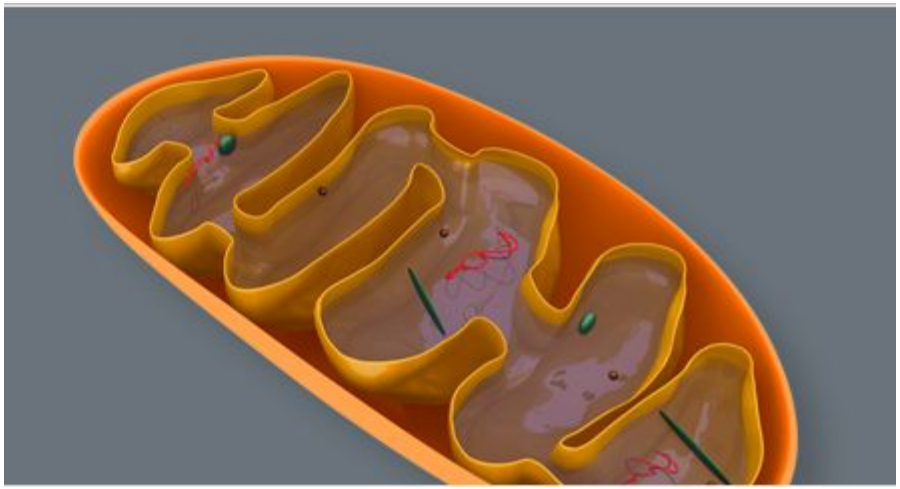
БИОЕНЕРГЕТИКА



Общи закони на термодинамиката

I. Първи общ закон за запазване на енергията:

При всяка физична или химична промяна общата енергия на системата и обкръжаващата я среда остава постоянна.

II. Втори общ закон за запазване на енергията:

Вселената се стреми към безпорядък.

Следствия:

1) Химичните процеси се провеждат в посока **към равновесието** и се преустановяват, когато то е достигнато.

2) Всички реални процеси протичат с **увеличение на ентропията**.

Общи закони на термодинамиката

За **затворени системи**:

$$\Delta G = \Delta H - T\,\Delta S$$

или в условията на **биохимичните реакции**:

$$\Delta G = \Delta E - T\,\Delta S$$

ΔG - промяна в свободната енергия, т.е тази част от общата енергетична промяна в системата, която се използва за полезна работа;

ΔH - промяна в енталпията (топлинното съдържание);

ΔE - тотална промяна във вътрешната енергия на реакцията;

ΔS - промяна в ентропията;

T – абсолютна температура

Изчисляване на ΔG

промяна в свободната енергия на Гибс, т.е тази част от общата енергетична промяна в системата, която се използва за полезна работа

1) За общата реакция

$aA + bB \rightarrow cC + dD$

$$\Delta G = \Delta G^{0\prime} + \mathrm{RT} \ln \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$$

В равновесието $\Delta G = 0$

$$\Delta G = \Delta G^{0\prime} + \mathrm{RT} \ln \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$$

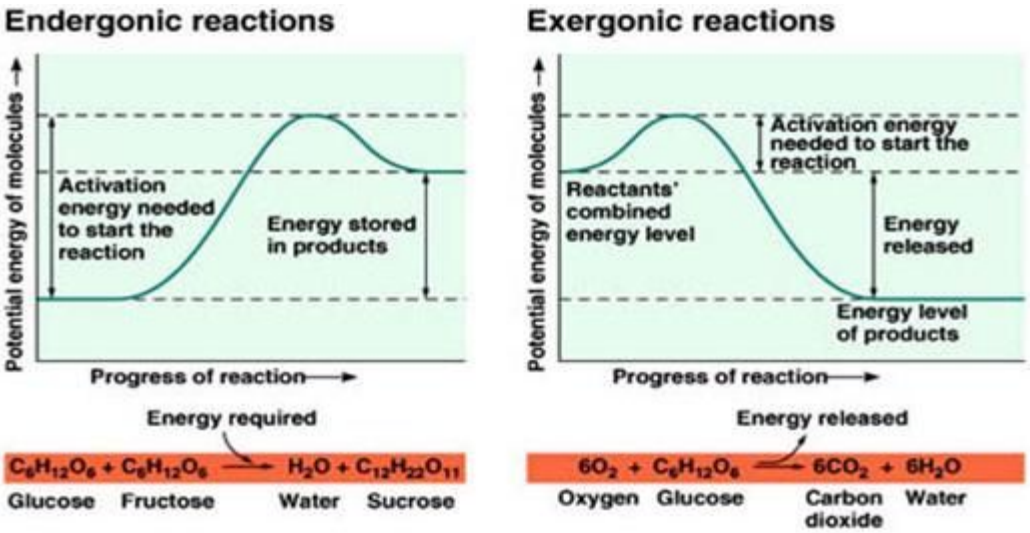
и

2) За окислително-редукционни реакции

$$\Delta G = \Delta G^{0\prime} + \mathrm{RT} \ln \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$$

$$\Delta G = \Delta G^{0\prime} + \mathrm{RT} \ln \frac{[C]^c[D]^d}{[A]^a[B]^b}$$

Изчисляване на ΔG



ΔG < 0, реакцията е **екзергонична** – протича спонтанно с отделяне на енергия. При високи отрицателни стойности на **ΔG** - реакцията отива докрай и е необратима

ΔG > 0, реакцията е **ендергонична** – протича само, ако в системата се внесе енергия

ΔG = 0, системата е в **равновесие** и не се извършва никаква работа

ИЗПОЛЗВАЕМА ЕНЕРГИЯ

- Източник на енергия за **човека и животните** - само химическата енергия, отделяна при разграждане на химични връзки на различни вещества (горива) в окислителни процеси в хода на катаболизма

- **Фотосинтезиращите организми** - директно слънчева енергия

- **Топлинната енергия НЕ може** да се използва от живите организми за полезна работа

Стационарно състояние и термодинамично равновесие

Химичните реакции в отворените системи:

- рядко до равновесно състояние
- **еднопосочно**
- продуктите се извличат непрекъснато

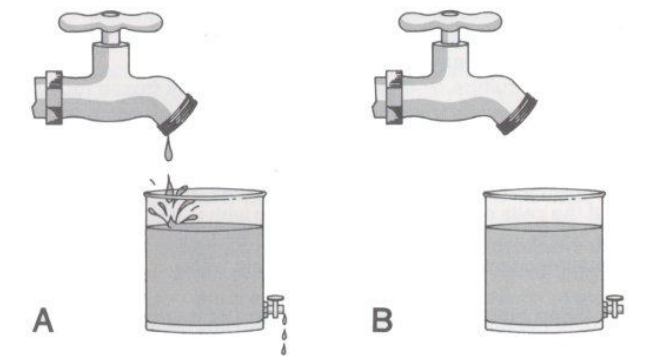


FIGURE 1. A simple illustration of the difference between steady-state and equilibrium conditions. In both cases the volume of liquid in the container is constant. However, in A, liquid is constantly flowing through the system, while in B, the liquid is static.

- Ако скоростите на реакциите в една метаболитна верига са еднакви, концентрациите на междинните метаболити остават постоянни за даден период от време -> състояние на привидно равновесие, различно от термодинамичното: **стационарно състояние**

=> системата може постоянно да отделя свободна енергия, т.е. да **извършва работа**

Спрягане на екзергонични и ендергонични реакции

- **Доставящи енергия - *окислителни, катаболитни и екзергонични***

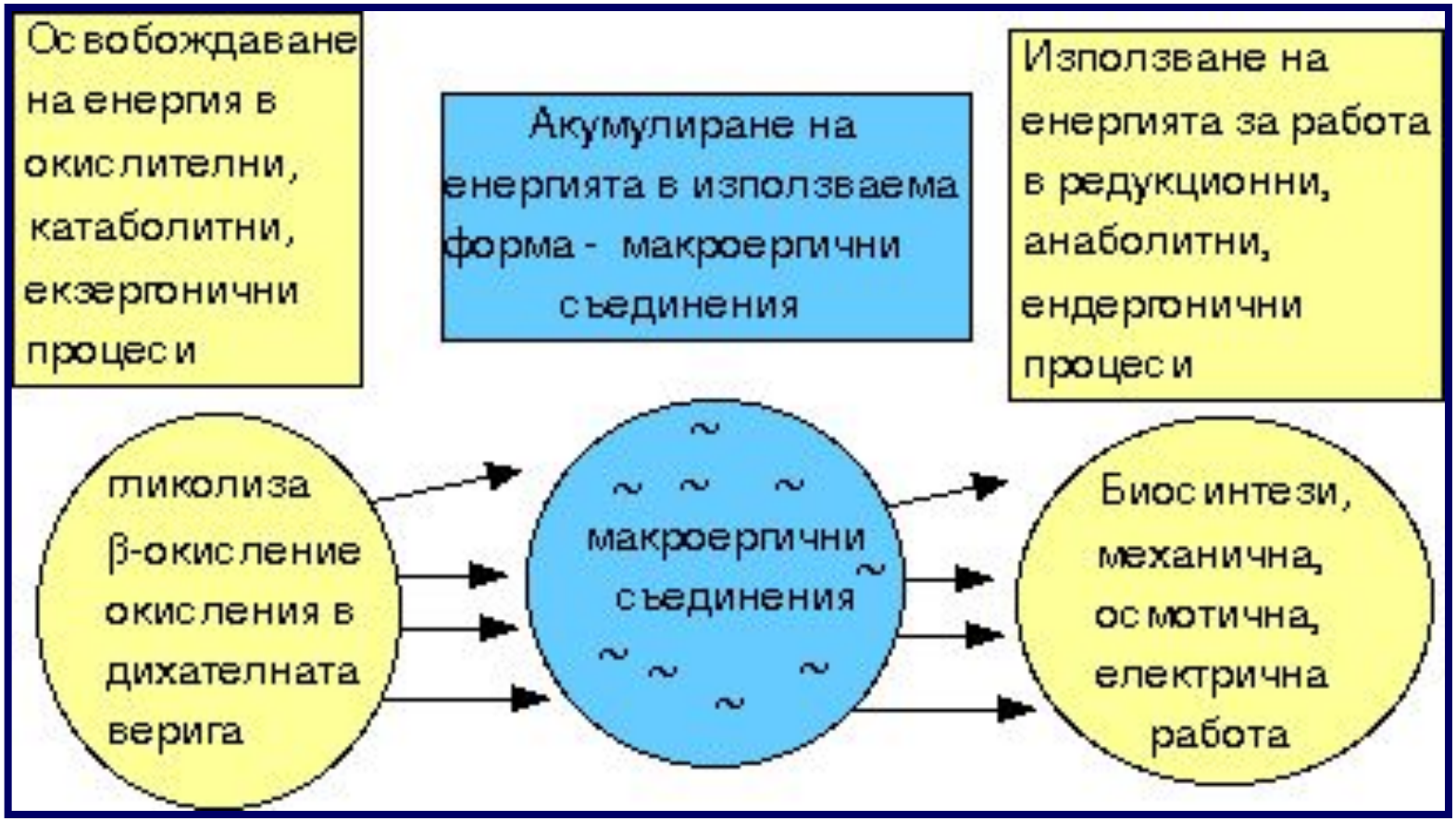
- пр. гликолиза, β-окисление на мастни киселини, окислението в дихателната верига
- ↑при гладуване и стрес

- **Нуждаещи се от енергия - *редукционни, анаболитни и ендергонични***

- пр. биосинтеза, мускулно съкращение, нервно възбуждение, осмотична работа, клетъчно деление
- ↑ при акумулирана енергия, излишъци от субстрати и в периоди на растеж и регенерация на тъкани

Обединяване (спрягане): чрез **макроергични** вещества

Спрягане на процесите, доставящи и консумиращи енергия чрез макроергични съединения



Спрягане на екзергонични и ендергонични реакции

Едновременно или последователно протичане с общ метаболит – енергия за протичането на ендергоничната реакция:

1. Ендергонична реакция

глюкоза + Ф ↔ глюкозо-6-фосфат + H_2O
$\Delta G_1^{o'}$ = + 13.8 kJ/mol

2. Екзергонична реакция

АТФ + H_2O ↔ АДФ + Ф
$\Delta G_2^{o'}$ = - 30.5 kJ/mol

=> цялостната спрегната реакция - екзергонична:

глюкоза + АТФ ↔ глюкозо-6-фосфат + АДФ
ΔGo' = + 13.8 - 30.5 = - 16.7 kJ/mol

В отворени системи една ендергонична реакция може да протече, и ако продуктът се изтегля в следваща силно екзергонична реакция.

Макроергични съединения

- **Макроергични връзки**: при хидролитно разграждане **ΔG°' ≥ 30 kJ/mol (до 70 kJ/mol)**

~

- обикновени ковалентни (нормоергични) връзки (естерни, гликозидни, пептидни): ΔG°' = 8 ÷ 21 kJ/mol

Аденилова система АДФ/АТФ

Енергетично спрягане

•Допълнителна гъвкавост: в някои случаи АТФ се разгражда до **АМФ и пирофосфат** (ФФ)

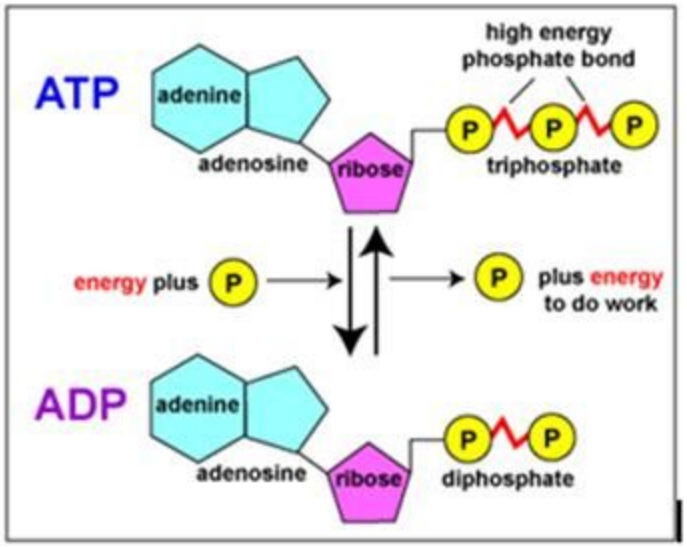
•Обикновено пренос не само на енергия, но и на **фосфат**

Аденилова система АДФ/АТФ

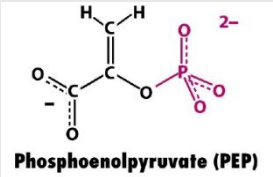
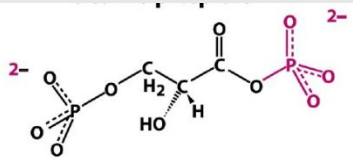
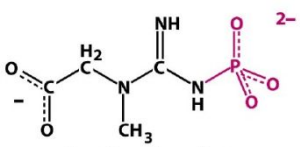
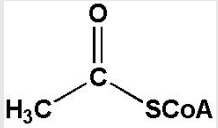
Пирофосфатни макроергични връзки:

•Нуклеозидтрифосфати - три фосфатни връзки: α, β и γ
- α - обикновена естерна
- β и γ - макроергични (пирофосфатни). Най-често за работа - енергията на γ-връзката, и по-рядко на β-връзката

•Нуклеозиддифосфати - една макроергична пирофосфатна и една естерна връзка.



Примери за други макроергични съединения:

Макроергични съединения	Макроергична връзка	DG°' kJ/mol	Роля в обмяната
 Phosphoenolpyruvate (PEP)	енолфосфатна	- 61,9	метаболит от гликолиза и глюконеогенеза
 1,3-Bisphosphoglycerate (1,3-BPG)	ацилфосфатна	- 49,3	метаболит от гликолиза и глюконеогенеза
 Creatine phosphate	гуанидин-фосфатна	- 43,0	резервно макроергично съединение в мускулите
Различни ацил-КоА  Acetyl-CoA	тиоестерна	- 31,4	метаболити от b-окисление и др.
Нуклеозиди- и нуклеозидтрифосфати, напр. АТФ --> АМФ + Ф-Ф АТФ -->АДФ+Ф	пирофосфатна	 - 32,2 - 30,5	активиране на огромен брой субстрати чрез фосфорилиране

Различни енергетични нива на фосфорната киселина в организма

- **нулево** енергетично ниво - свободната фосфорна киселина
- **нормално** енергетично равнище (норморавнище) - естерно-свързаната
- **високо** енергетично равнище - изграждащата макроергични

При окислителното фосфорилиране: фосфат от нулево до високо равнище

При хидролиза на АТФ до АДФ и Ф: обратно от високо на нулево ниво

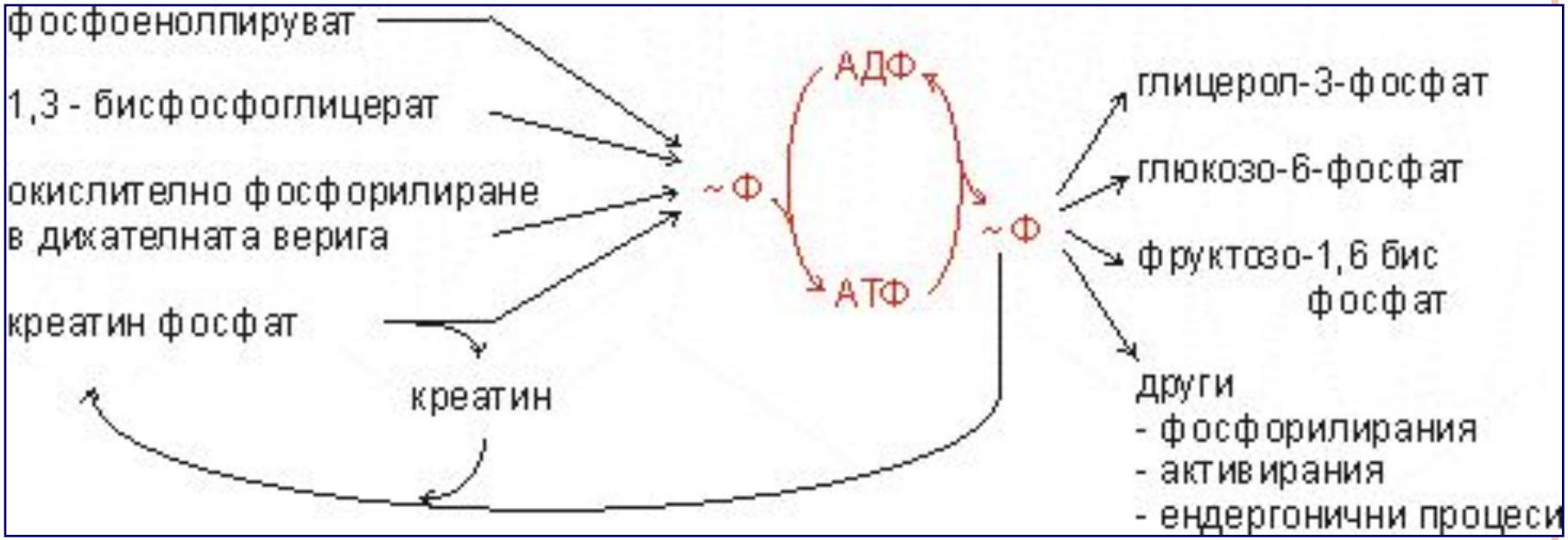
При активиране на субстрати, напр.

АТФ + глюкоза АДФ + глюкозо-6-Ф

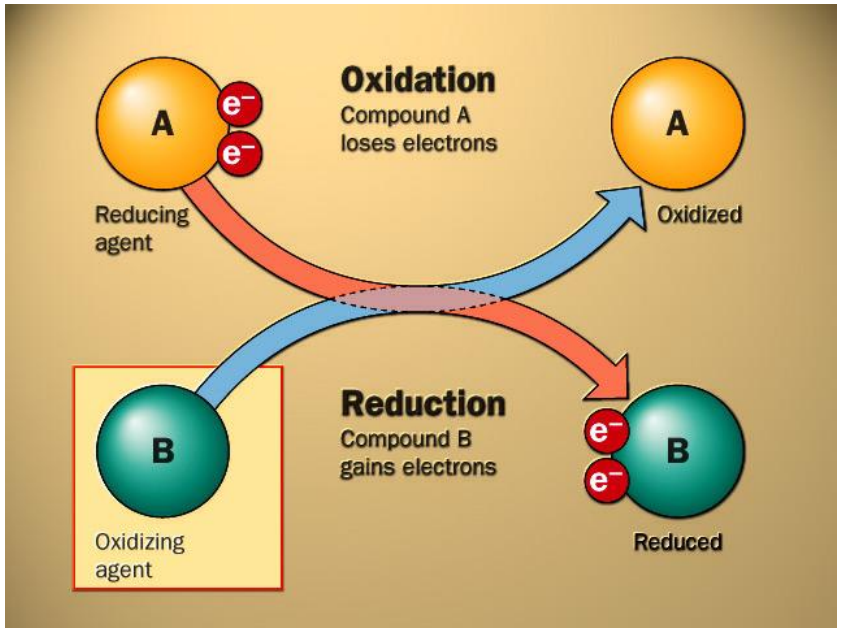
фосфатната група се пренася от високо ниво на норморгично ниво

ЦЕНТРАЛНА РОЛЯ НА АДЕНИЛОВАТА СИСТЕМА

- АТФ не е най-богатото на енергия съединение
- **междинна стойност за ΔG°'** спрямо другите макроергични съединения и нормоергичните съединения



Биологично окисление



Термини:

Окисление – процес, при който от веществата се отделят електрони

Редукция – процес, при който веществата приемат електрони

Окислител – вещество, което приема електрони и се редуцира

Редуктор – вещество, което отделя електрони и се окислява

Редокспотенциал – количествен израз на афинитета на веществата към електроните (зависи от концентрацията на веществата и температурата)

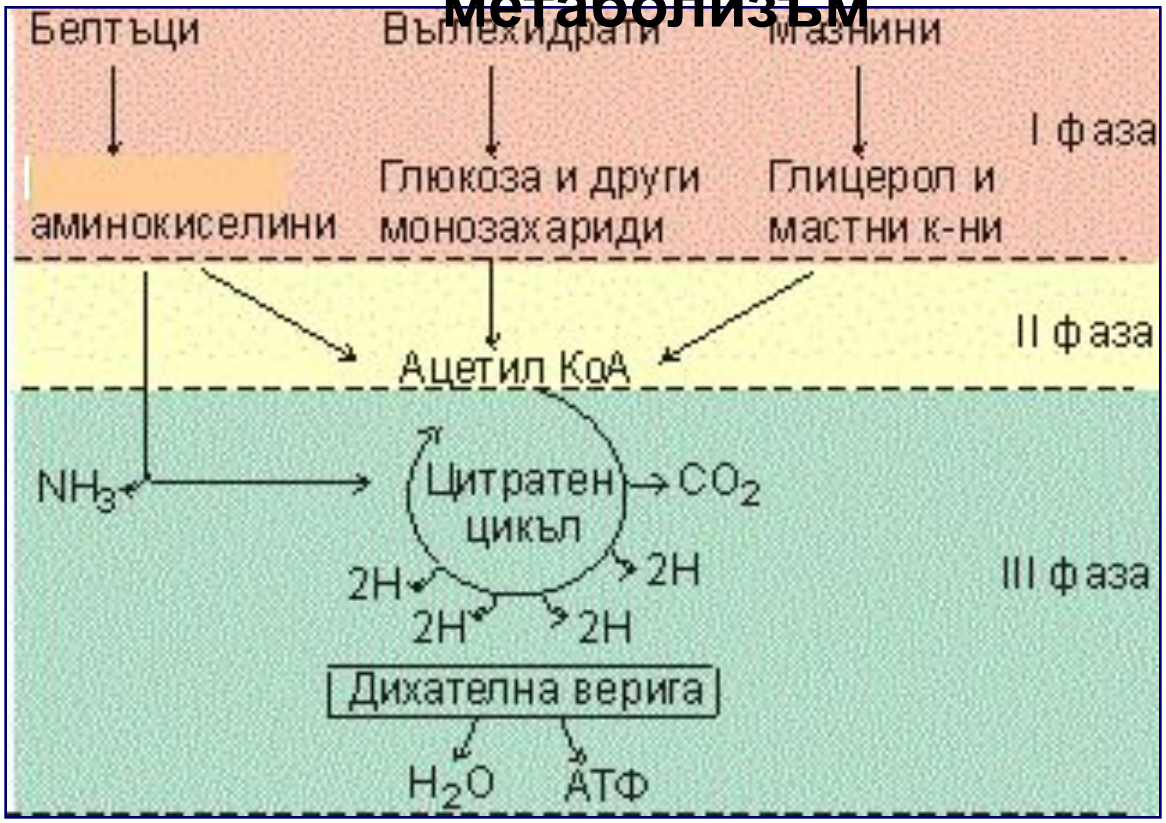
Редокссистема – състои се от окислената и редуцираната форма на едно вещество

Посока на придвижване на електроните – при редокс-процеси електроните се

СТАДИИ В КАТАБОЛИЗМА

- **аеробен** метаболизъм - кислород като електронен акцептор за генериране на енергия
- **анаеробен** метаболизъм - не се използва кислород

Стадии на аеробния метаболизъм



Подготвителна фаза

Субстратно окисление (25% от АТФ)

Окислително фосфорилиране (75% от АТФ)

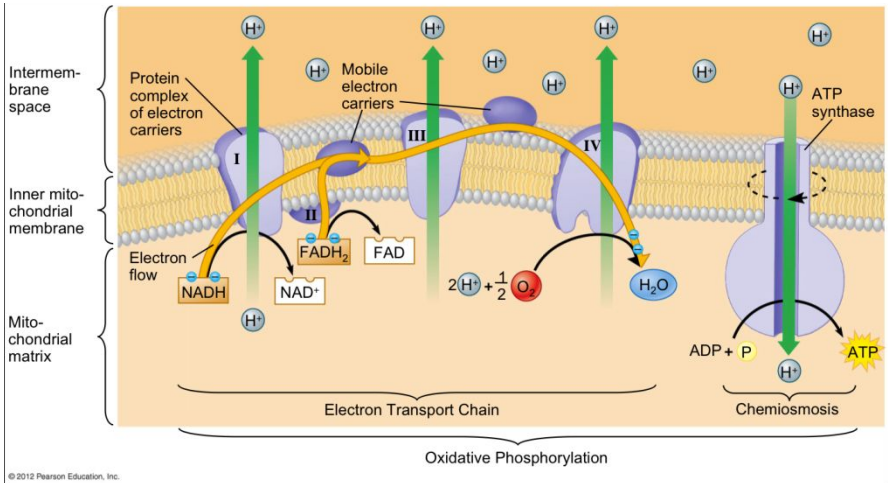
ОСОБЕНОСТИ НА БИОЛОГИЧНОТО ОКИСЛЕНИЕ

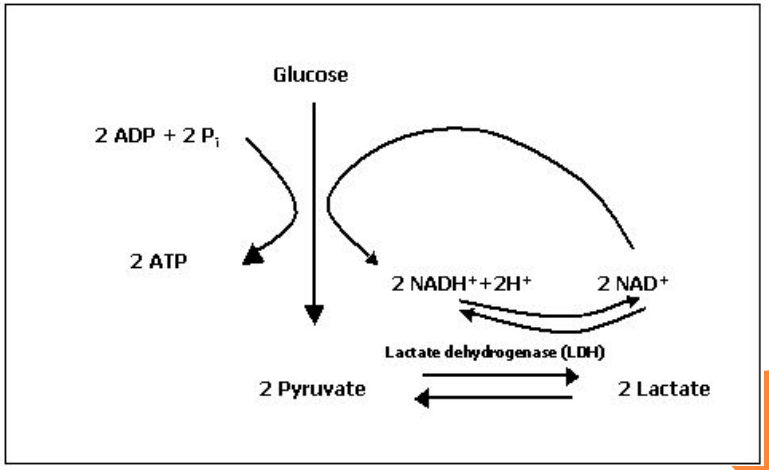
1. **Ензими - от група I (оксидоредуктази)**

Отделените от субстрата водород или електрони - върху краен акцептор:

- При аеробни условия - кислород, който се редуцира до вода

- При анаеробни условия - друго вещество, напр. пируват, който се редуцира до лактат





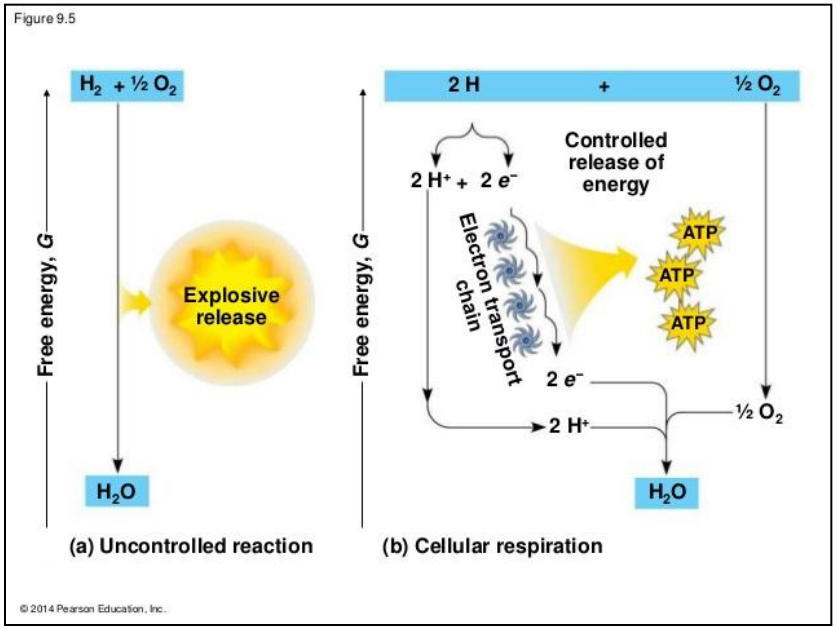
ОСОБЕНОСТИ НА БИОЛОГИЧНОТО ОКИСЛЕНИЕ

2. Директно взаимодействие с кислород vs. многостъпално в поредица от реакции, катализирани от ензими

- **Нежива природа**: директно и съпроводено с отделяне на огромно количество топлина.

Напр. свързване на водород и кислород - до 3000°C

- **биологично окисление**: водородът или електроните, отделени от субстратите – през поредица от реакции, катализирани от ензими с техните редокссистеми с последователно нарастващи редокспотенциали

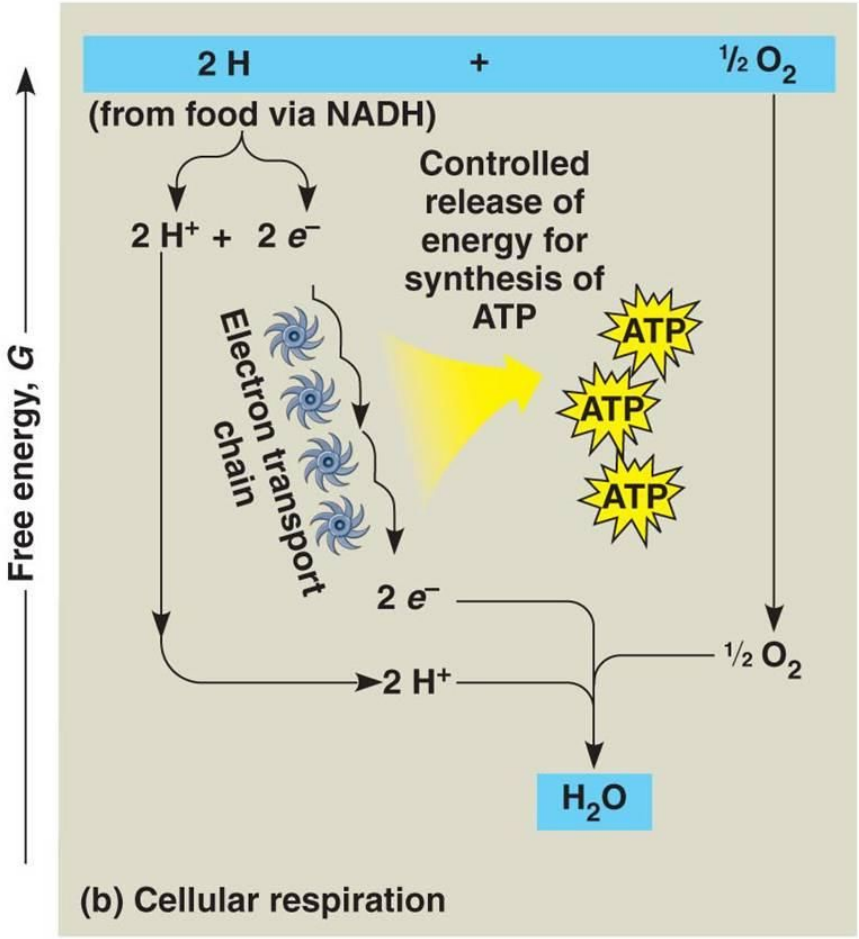


ОСОБЕНОСТИ НА БИОЛОГИЧНОТО ОКИСЛЕНИЕ

3. Всеки пренос на водород (електрони) от редокссистема с по-нисък към редокссистема с по-висок редокспотенциал е **екзергоничен процес**, т.е. съпроводен е с отделяне на свободна енергия.

Енергията не се отделя наведнъж, а на порции в отделните стъпала на дихателните вериги:

- Само първата порция остава пряко свързана с окислението на субстрата - т.е. в субстратната верига
- **максимална** част от енергията - макроергични съединения



ОКСИДОРЕДУКТАЗИ (ЕНЗИМИ, ОСЪЩЕСТВЯВАЩИ БИОЛОГИЧНО ОКИСЛЕНИЕ)

I. Дехидрогенази

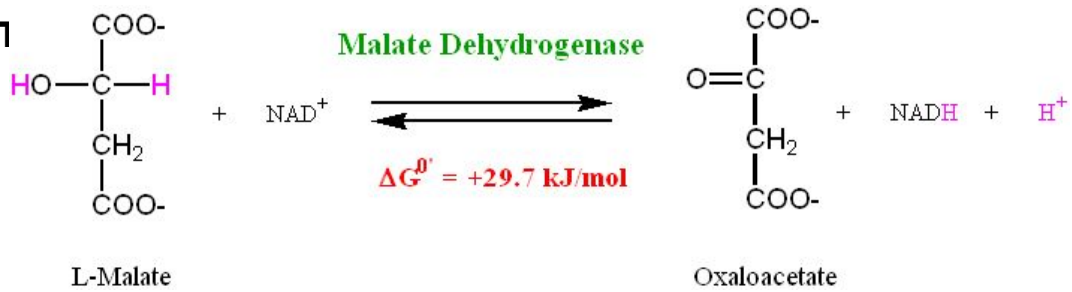
- анаеробни, т. е. не могат да използват кислород като акцептор на водорода
- участват в субстратното окисление и в дихателната верига

- В зависимост от редокссистемата, с която действат:

1) С **никотинамидни редокссистеми** - пренос на 1 H и 1 e^- (хидриден йон)

Пр. малат дехидрогеназа:

малат + НАД$^+$ ------> оксал



2) С **флавинови редокссистеми**

пр. сукцинат дехидрогеназа:

Сукцинат + Е-ФАД --------> фумарат + Е-ФАД.H_2

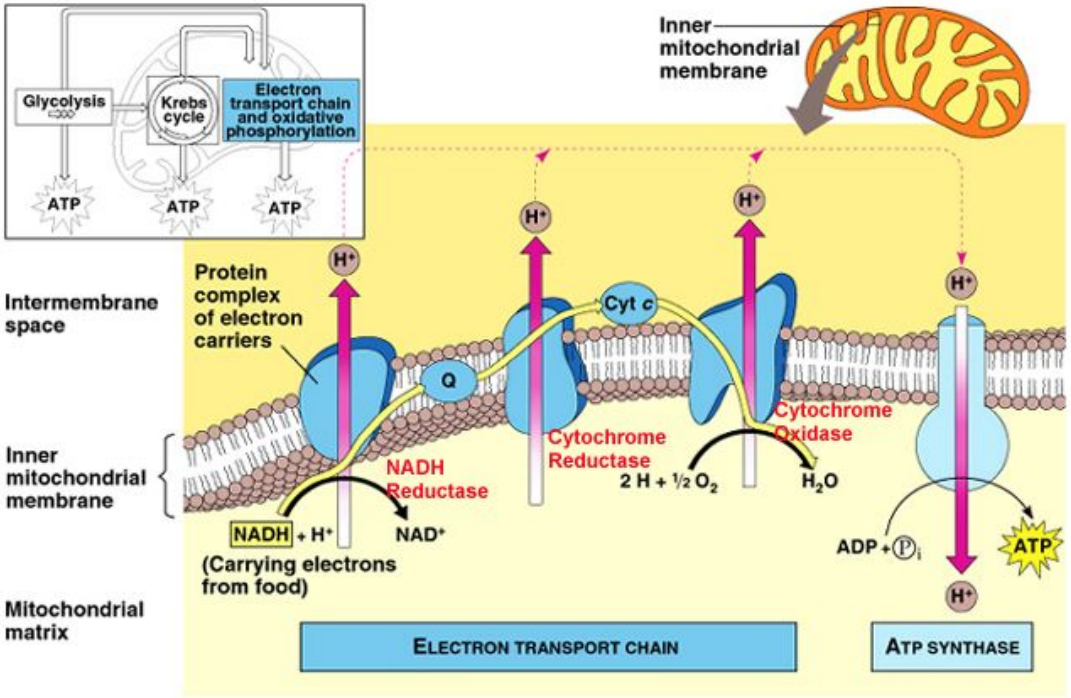
- Обикновено обратими - малка разлика в редокспотенциала между субстрата и редокссистемата
- Никотинамидните редокссистеми са слабо свързани с апоензима, флавиновите редокссистеми - много по-здраво, дори ковалентно в някои

ЕНЗИМИ, ОСЪЩЕСТВЯВАЩИ БИОЛОГИЧНОТО ОКИСЛЕНИЕ

3) **Анаеробни транселектронази** - пренос на един електрон
-цитохромите от дихателната верига
напр. цитохром с редуктаза:

цит. bc_1 (Fe^{2+}) + цит. с (Fe^{3+}) ----> цит. bc_1 (Fe^{3+}) + цит. с (Fe^{2+})

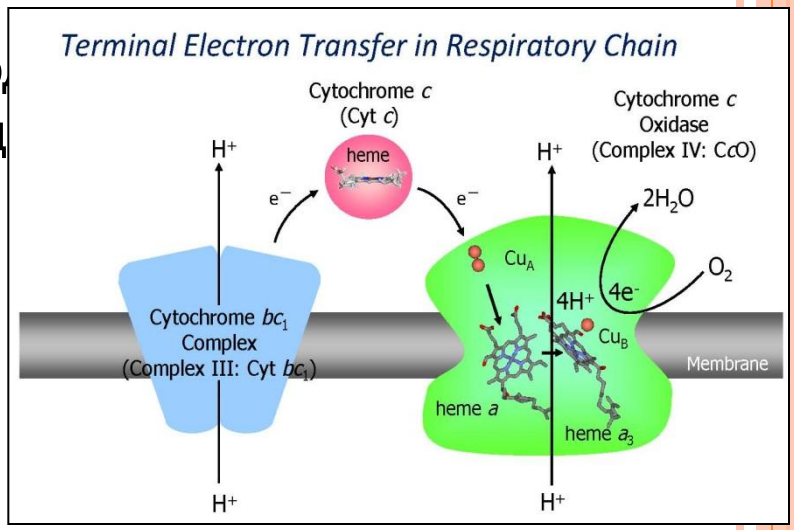
- цитохромите в електрон-пренасящите вериги в ендоплазмения ретикулум



ЕНЗИМИ, ОСЪЩЕСТВЯВАЩИ БИОЛОГИЧНОТО ОКИСЛЕНИЕ

II. Оксидази

- аеробни - кислород за акцептор на водород, образува се вода или водороден пероксид



1)Цитохром С оксидаза

- съдържа **хем** като простетична група и **медни йони**
- крайният ензим в дихателната верига:

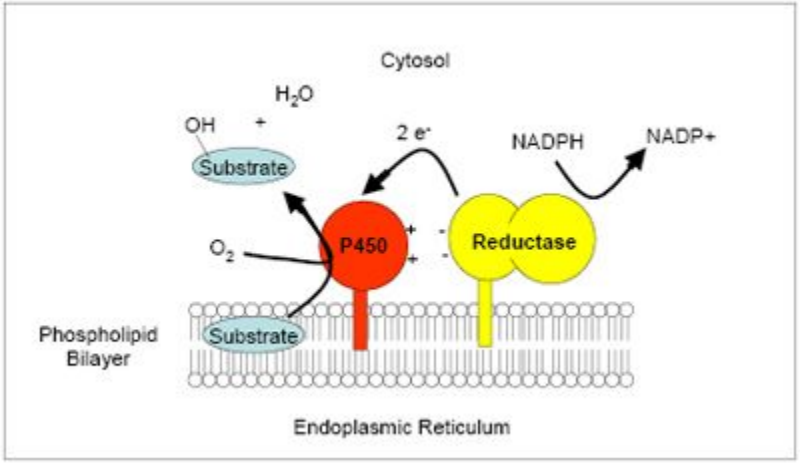
4 цит.с (Fe^{2+}) + 4H^+ + O_2 -----> 2 H_2O + 4 цит.с (Fe^{3+})

2) **Останалите оксидази (аеробни дехидрогенази)** НЕ са свързани с дихателните вериги

- най-често **ФМН** или **ФАД** като простетични групи => *флавопротеини*
- пренос на два водородни атома от субстрата директно към кислород => водороден пероксид
- Отделената енергия -> топлина; **АТФ не се получава**
- Към оксидазите-флавопротеини спадат D-и L- аминоацидо оксидази, ксантин оксидаза, алдехид дехидрогеназа, глюкозо оксидаза

ЕНЗИМИ, ОСЪЩЕСТВЯВАЩИ БИОЛОГИЧНОТО ОКИСЛЕН

III. Оксигенази



1) Монооксигенази (хидроксилази):

- катализират вмъкването на един атом кислород в субстрата, при което се получава алкохолна или фенолна група. Другият О-атом се редуцира до вода от друг донор на водород:

$$R\text{-}H + O_2 + R_1\text{-}H_2 \text{ ------> } R\text{-}OH + H_2O + R_1$$

- В електрон-пренасящите вериги в ендоплазмения ретикулум в **черния дроб** - неспецифично хидроксилират попадналите в клетките лекарствени и други чужди вещества с цел обезвреждане

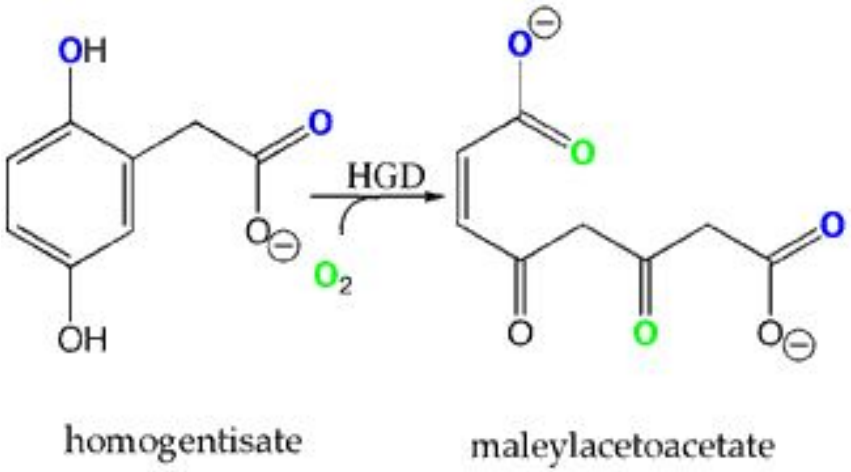
- Митохондрийните хидроксилазни системи в **стероидогенни тъкани** катализират стереоспецифични хидроксилирания в биосинтезите на стероидни хормони, витамин D, жлъчни

ЕНЗИМИ, ОСЪЩЕСТВЯВАЩИ БИОЛОГИЧНОТО ОКИСЛЕНИЕ

2) Диоксигенази

- вмъкват **два атома кислород** в ароматни пръстени, последвано от окислително разтваряне на пръстена.

- Участват при **разграждане на аминокиселини**
напр. хомогентизинат оксидаза от обмяната на фенилаланин и тирозин



ЕНЗИМИ, ОСЪЩЕСТВЯВАЩИ БИОЛОГИЧНОТО ОКИСЛЕНИЕ

IV. Хидроксипероксидази

- разграждане на вредните за организма **пероксиди** и получаващите се от тях **свободни радикали**

1) Пероксидази - катализират обезвреждане на H_2O_2:

$$\mathbf{H_2O_2 + AH_2 \text{ -----> } 2\,H_2O + A}$$

2) Каталаза - катализира следната реакция:

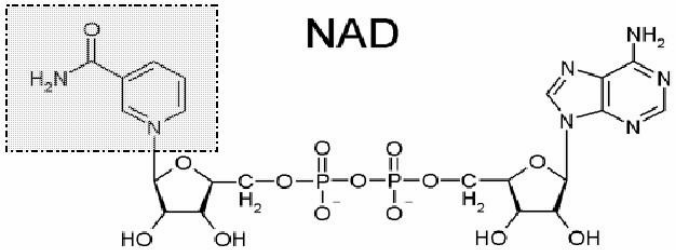
$$\mathbf{H_2O_2 + H_2O_2 \text{ -----> } 2\,H_2O + O_2}$$

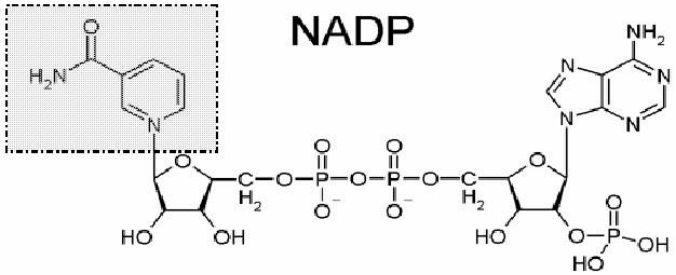
РЕДОКС-СИСТЕМИ С БИОЛОГИЧНО ЗНАЧЕНИЕ

1. Никотинамидни редокссистеми

- **никотинамидаденин динуклеотид** ($НАД^+/НАДН + H^+$)
- **никотинамидаденин динуклеотидфосфат** ($НАДФ^+/НАДФН + H^+$)

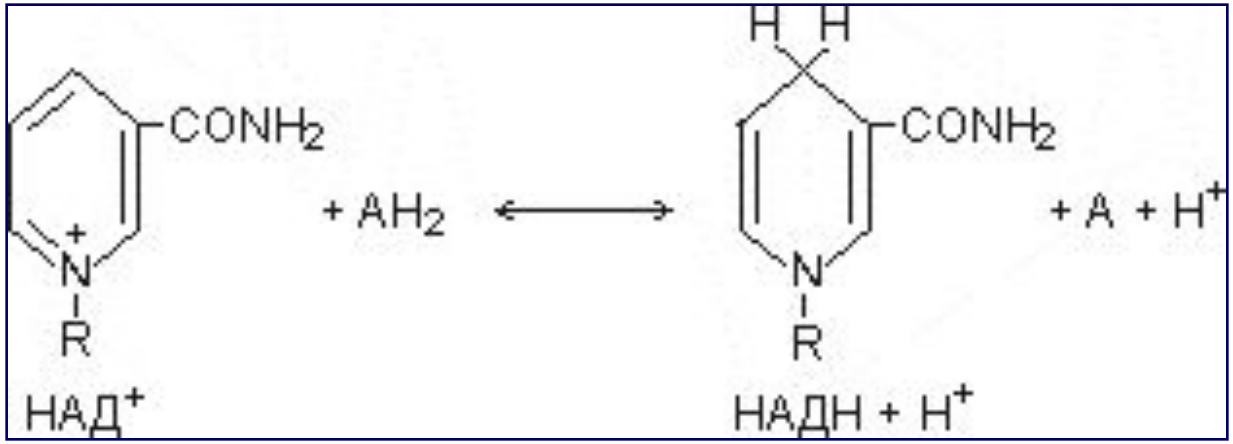
- витамин PP (никотинамид)
- НАДФ -допълнителна фосфатна група на 2' позиция в рибозата на аденилoвия нуклеотид
- Функционално активна - никотинамидната база (витамин PP)





Оксидоредукция между никотинамидна редокссистема и субстрат под действие на дехидрогеназа

Редукция на НАД$^+$ и едновременното окисление на субстрат AH_2 (аналогично за НАДФ$^+$)



- Тези редокссистеми пренасят един Н атом и един електрон, т. е. хидриден йон H^-
- Окислени форми: положително зареден пиридинов пръстен с ароматен характер (пиридиниев йон)
- Редуцирани форми: незаредени и пръстен с хиноноподобен характер

- Никотинамидните редокссистеми: близка структура, много близък, при това нисък нормален редокспотенциал (по-нисък от на флавиновите) => **еднаква функция**: коензими на много анаеробни дехидрогенази в началото на субстратното окисление

- **Общ резервоар, но различна биологична функция:**

- Съотношението НАД$^+$/НАДН в клетките ~1000

Биологичната функция на НАДН е да доставя Н за дихателната верига (катаболизъм)

- Съотношението НАДФ$^+$/НАДФН ~ 0.01

НАДФН доставя водород за редукционни биосинтези (анаболизъм)

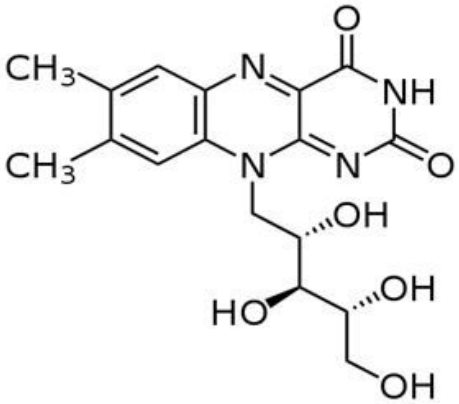
- **трансхидрогеназа** - пренасочва големи потоци водород от катаболитно в анаболитно направление и обратно; катализира обратимата оксидо-редукция между двете никотинамидни редокс-системи:

НАДФН + НАД$^+$ <=========> НАДФ$^+$ + НАДН

РЕДОКС-СИСТЕМИ С БИОЛОГИЧНО ЗНАЧЕНИЕ

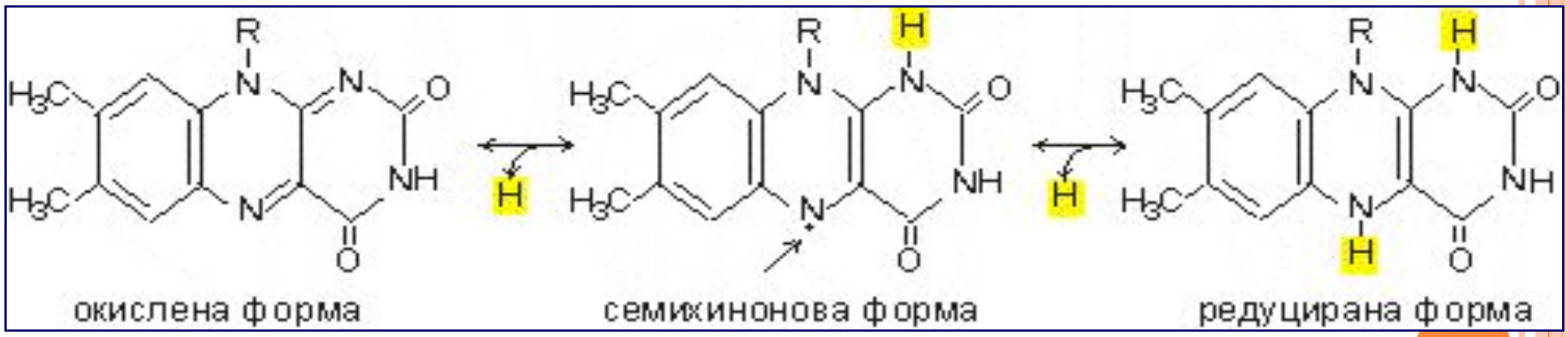
2.Флавинови редокссистеми:

- **флавинмононуклеотид (ФМН)**
- **флавинадениндинуклеотид (ФАД)**



- производни на витамин B_2 (рибофлавин)

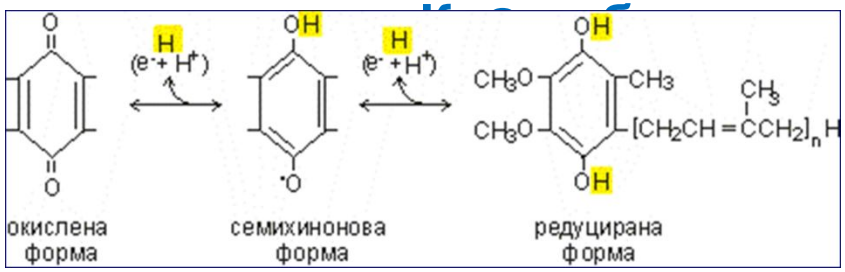
- пренасят два Н атома (електрони), но последователно през междинна семихинонова форма - стабилен свободен радикал
- семихинонова форма - **преход между дву- и едноелектронен пренос**



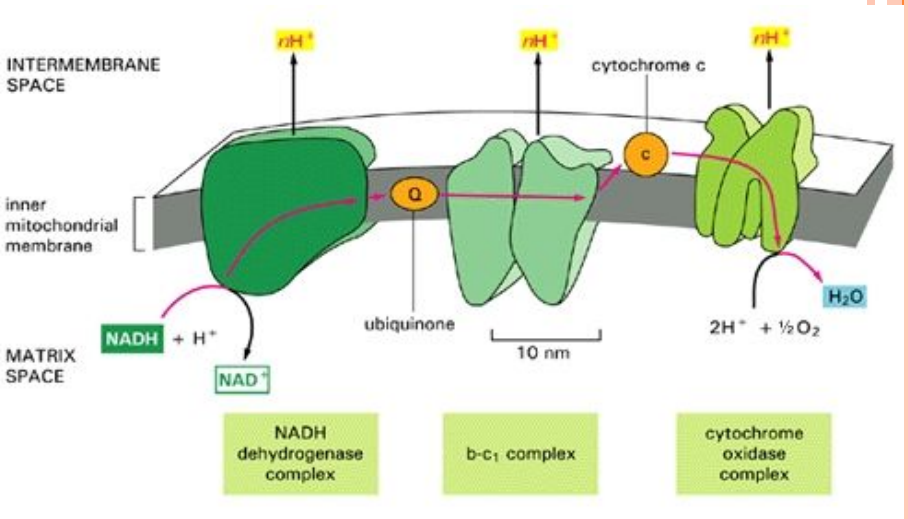
- **Редокспотенциалът**: по-висок от този на никотинамидните редокссистеми, но по-нисък от този на цитохромите

РЕДОКС-СИСТЕМИ С БИОЛОГИЧНО ЗНАЧЕНИЕ

3. Редокс-системи с хинонова структура



n - брой на изопренови остатъци; човек n = 10



- $KoQ.H_2$ и KoQ - **подвижни**, несвързани с белтък компоненти на дихателната верига
- семихиноновата форма - **прикрепена** към Q-белтък, намиращ се от двете страни на вътрешната митохондрийна мембрана

- Бензохиноновото ядро и полиизопреновата странична верига - хидрофобни свойства -> придвижване му във вътрешната митохондрийна мембрана
- в преноса на електрони между неподвижно вградени компоненти на дихателната верига (между флавопротеините и цитохромите)
- в изпомпването на протони от матрикса към междумембранното пространство (Q-цикъл)

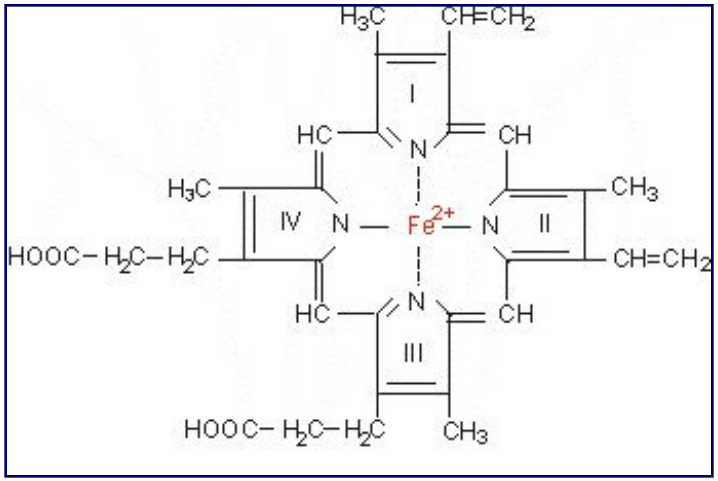
4. Метал-съдържащи редокссистеми

•Железни или медни йони, обикновено **здраво свързани** с белтъчен компонент, могат да пренасят **електрони**:

$$Fe^{3+} \underset{-e^-}{\overset{+e^-}{\rightleftharpoons}} Fe^{2+} \qquad Cu^{2+} \underset{-e^-}{\overset{+e^-}{\rightleftharpoons}} Cu^{+}$$

- **Fe-S белтъци**:
- желязо има и сяра в еквимоларни количества
- ензими в дихателната верига

- **Хем-съдържащи** белтъци
- цитохромите в дихателната верига и в електронпренасящи вериги в ендоплазмения ретикулум
- валентността на Fe йон се мени **от $^{+2}$ до** и обратно

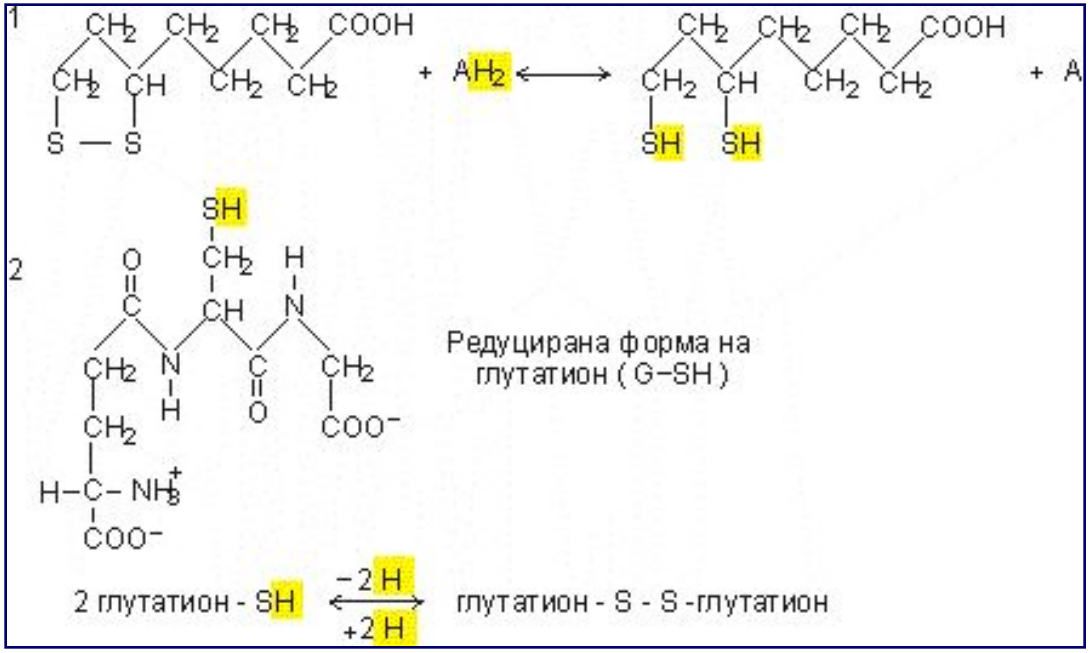


хем на цитохром b (редуцирана форма)

За разлика от непроменящата се валентност на Fe^{2+}- йон в хема на хемоглобин и миоглобин, които пренасят кислород, а не e^-!!!

5. Тиолови редокс-системи

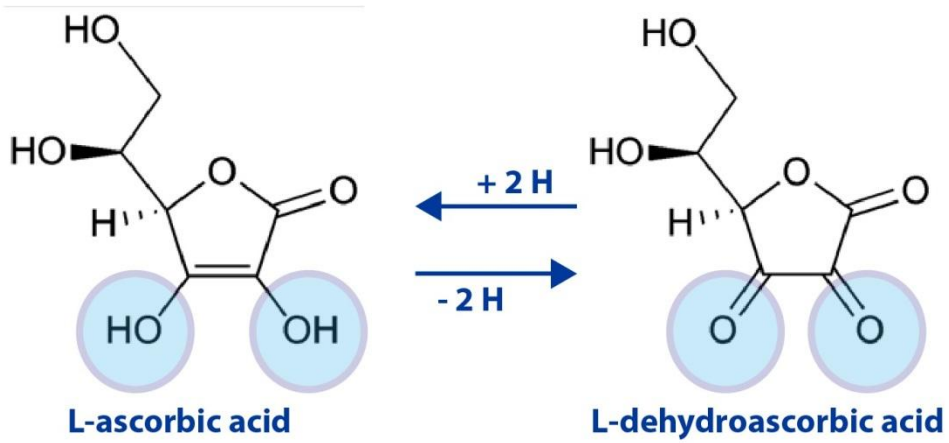
1) **липоева киселина**
2) **глутатион**



- **Липоева киселина**
- Тиооктанова киселина
- в редуцирано състояние - две сулфхидрилни групи - на 6 и 8 позиция
- В окислено състояние - **дисулфиден мост**

- **Глутатион**
- **трипептид**: γ-глутамил-цистеил-глицин
- В окислена форма - две молекули глутатион с **дисулфиден мост**
- Като кофактор на **глутатион пероксидаза** - обезвреждането на водороден пероксид и свободния хидроксилен радикал

6. Аскорбинова киселина (аскорбат) - витамин С



Окислена и редуцирана форма

- **Не се синтезира в човек**; храната
- **добър редуктор** - може да редуцира O_2, нитрати и цитохроми а и с
- водно-разтворим **антиоксидант** - инхибира образуването на нитрозамини в храносмилателния тракт
- по-добро усвояване на желязо
- във важни окислителни реакции в катаболитни (разграждане на тирозин) или в синтезни пътища (синтеза на норадреналин, образуване на жлъчка, стероидогенеза, зреене на колаген)
- При недостиг на витамин С - скорбут

СУБСТРАТНО ОКИСЛЕНИЕ

- **едностъпално анаеробно дехидрогениране** на стотици различни субстрати под действие на специфични **дехидрогенази**, кооперирани най-често с редокссистемите **НАД$^+$ и НАДФ$^+$**

- Резултат: значителни количества водород под форма на НАДН могат да постъпят **в дихателната верига** или под форма на НАДФН да се използват **за редукционни биосинтези**

- Субстратното окисление - **начален етап**, предшестващ окислението в дихателната верига

ОКИСЛИТЕЛНО ФОСФОРИЛИРАНЕ НА СУБСТРАТНО НИВО

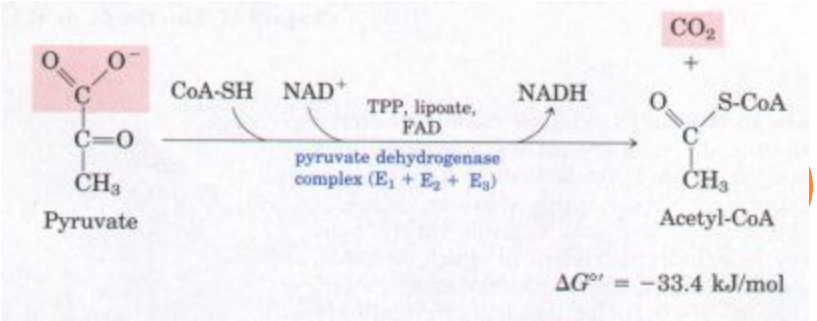
Синтезата на АТФ или други макроергични съединения за сметка на енергия, отделена при субстратно окисление.

Само 3 случая, когато отделената енергия не се разсейва като топлина, а се акумулира в продукта на окислението, който е **макроергично съединение**:

1) окисление на глицералдехид-3-Ф;

2) енолазна реакция;

3) окислително декарбоксилиране на α-кето киселини
- Пируват дехидрогеназен комплекс



ЗНАЧЕНИЕ НА СУБСТРАТНИТЕ ФОСФОРИЛИРАНИЯ В ГЛИКОЛИТИЧНАТА ВЕРИГА

Скромен количествен принос, но има значение, тъй като:

1)В условията на **кислородна недостатъчност** - единствен източник на АТФ

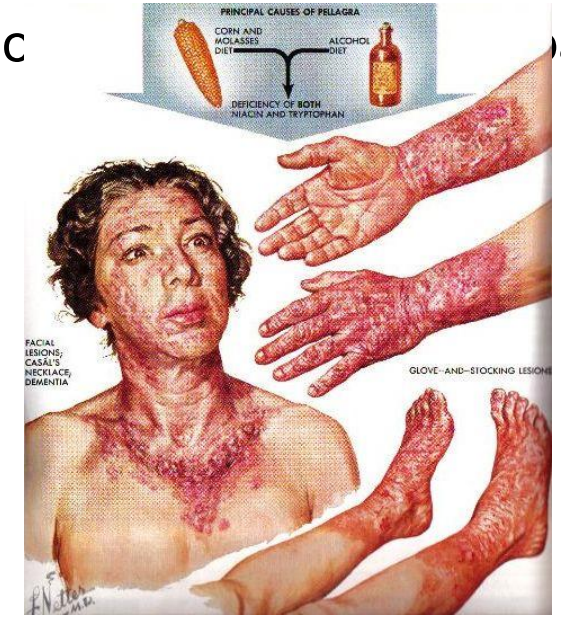
2) Не се повлияват от вещества, които **инхибират или разпрягат окислението в дихателните вериги** и спрегнатото с него фосфорилиране

3) При **митохондрийни заболявания** снабдяват клетката с АТФ

4)Доставят АТФ, когато енергията, отделена в дихателната верига, се използва не за синтеза на АТФ, а за **други ендергонични процеси**

5)Биосинтезите в цитоплазмата се осъществяват с помощта на гликолитичен АТФ

Роля на витамините B1, B2 , PP и пантотенова киселина в окислителното декарбоксилиране на α-кетокиселини

Нарушение на окислителното декарбоксилиране при **авитаминоза B_1** (при консумиране на лющен ориз, захар, бяло брашно или при алкохолици, които почти не приемат храна) – заболяване **бери-бери**:

- В началото се засяга периферната нервна система, характерни са изтощение, мускулна слабост, кожни нарушения, загуба на тегло
- По-късно това прогресира до сърдечно-съдова, нервна и мускулна дегенерация
- «бери» = «овца» - треперене коленете, пс ака и походка подобно на овце