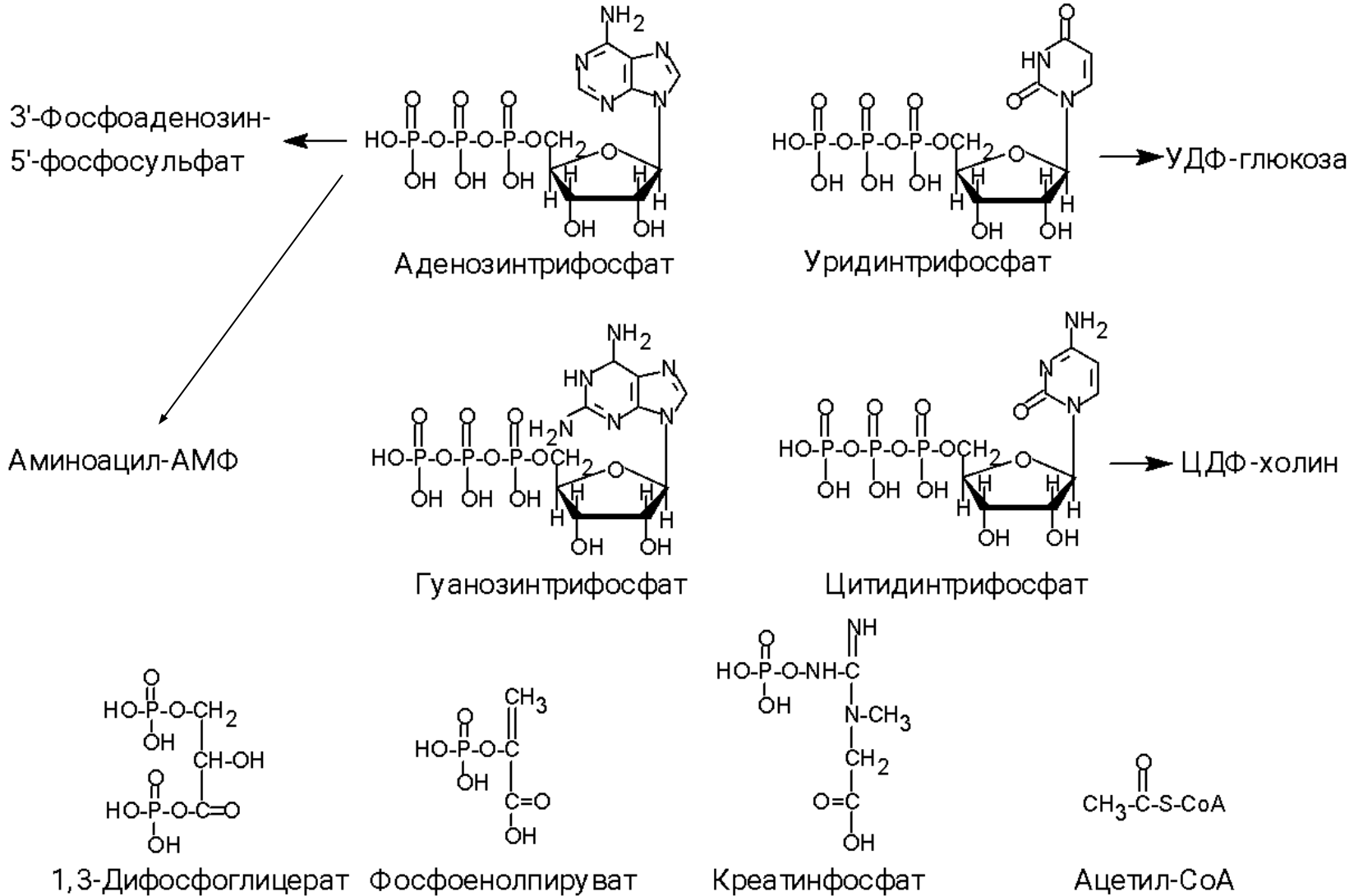
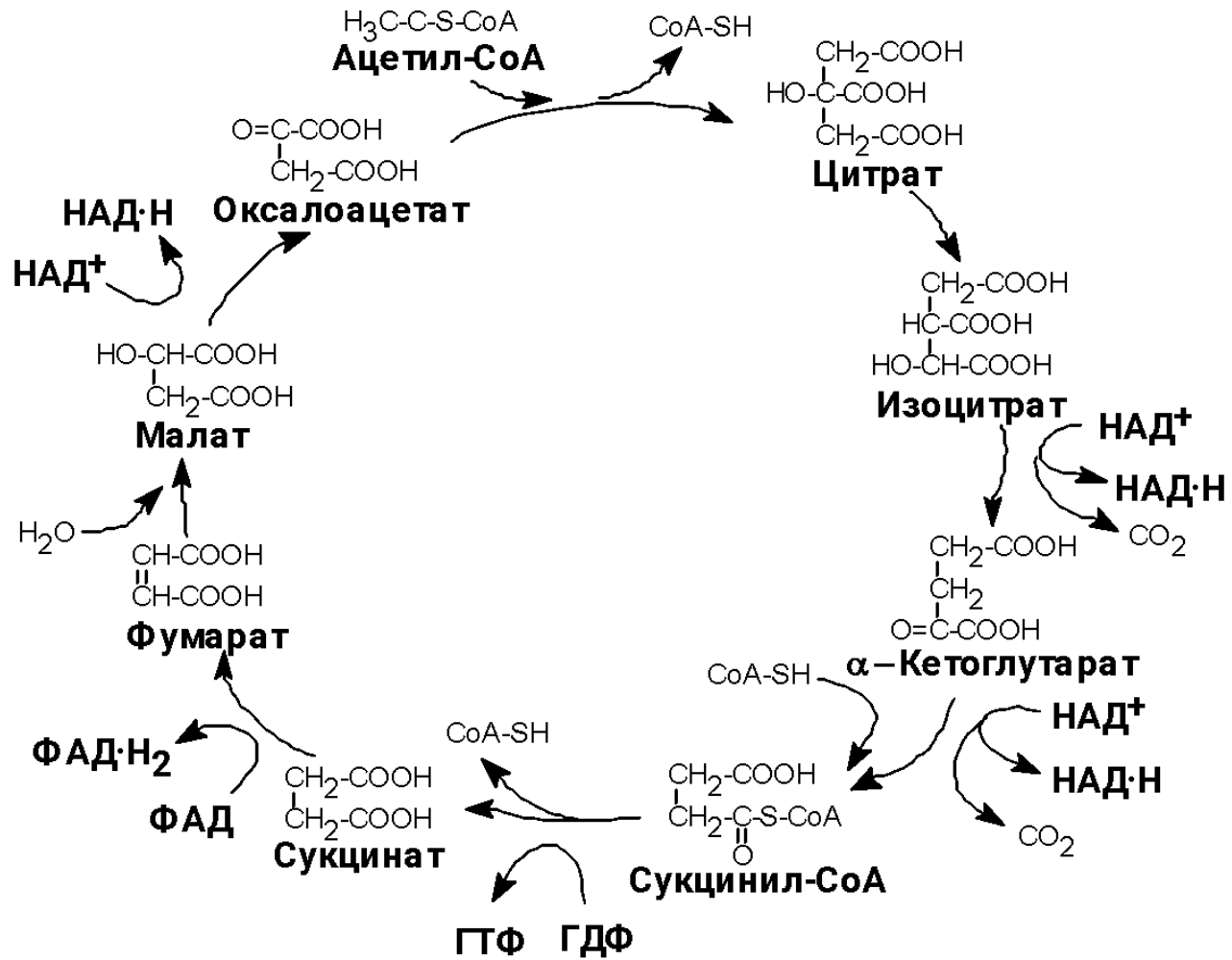


# Энергообмен и его регуляция

Макроэрги – соединения, при гидролизе которых  $\Delta G^\circ < -5$  ккал/моль

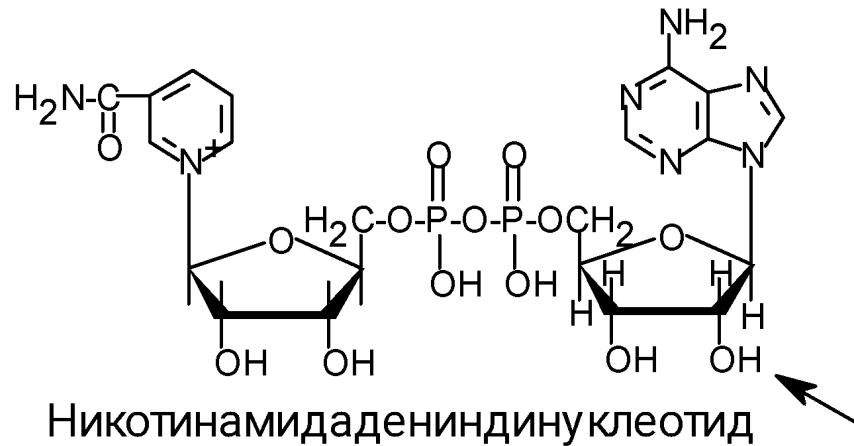


## Цикл Кребса



Гликолиз + цикл Кребса + окислительное фосфорилирование → до 38 моль АТФ

НАД и НАДФ (место фосфорилирования указано стрелкой)

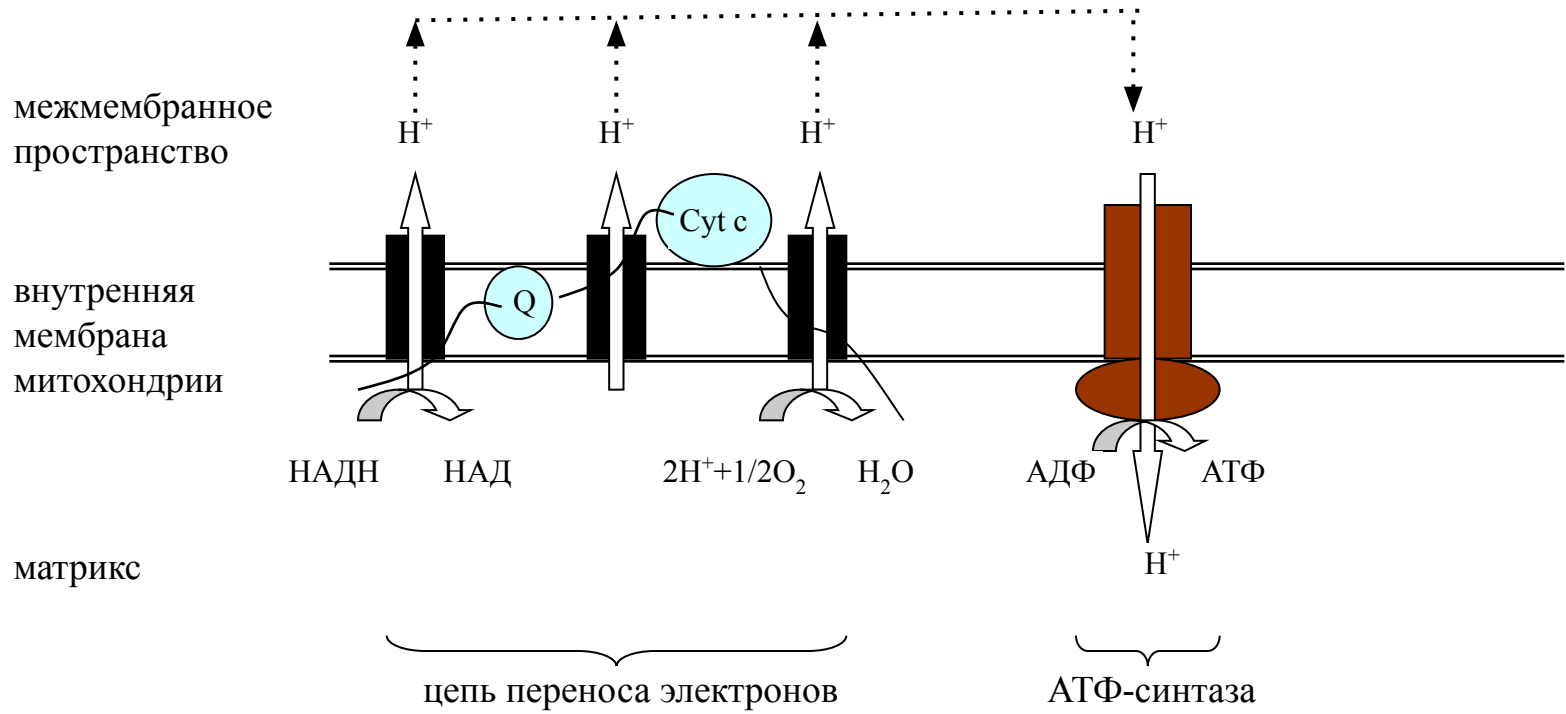


Преобладающими субстратами для образования АТФ в митохондриях служат – НАДН и отчасти - НАДФН

Разность в величинах свободной энергии исходных и конечных продуктов служит **движущей силой реакций**

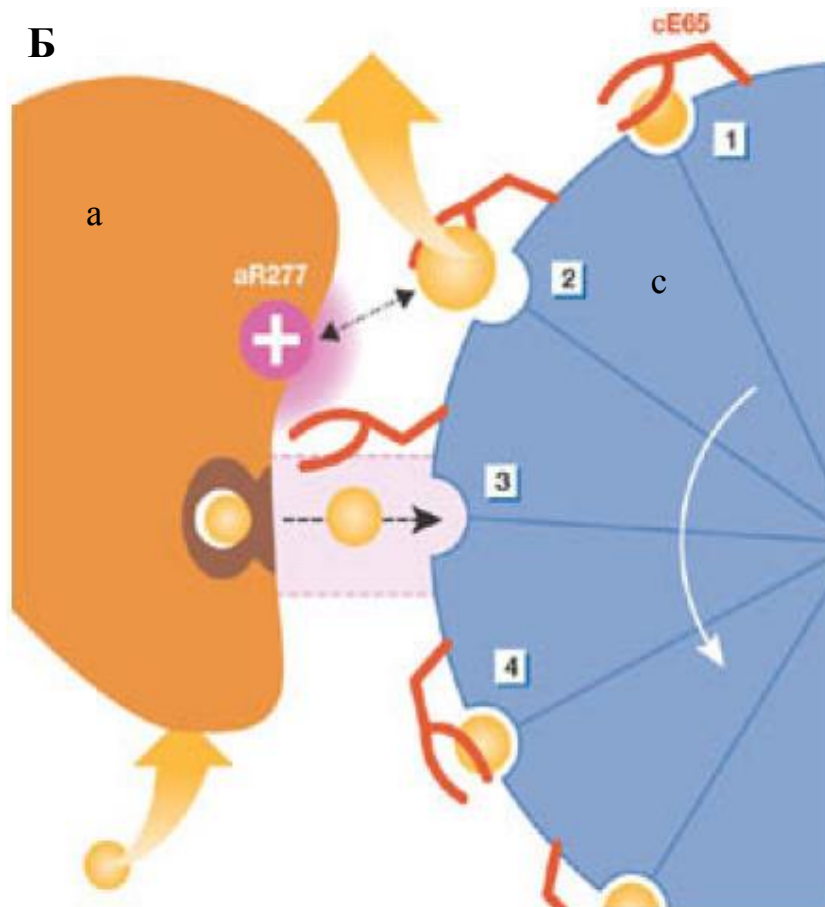
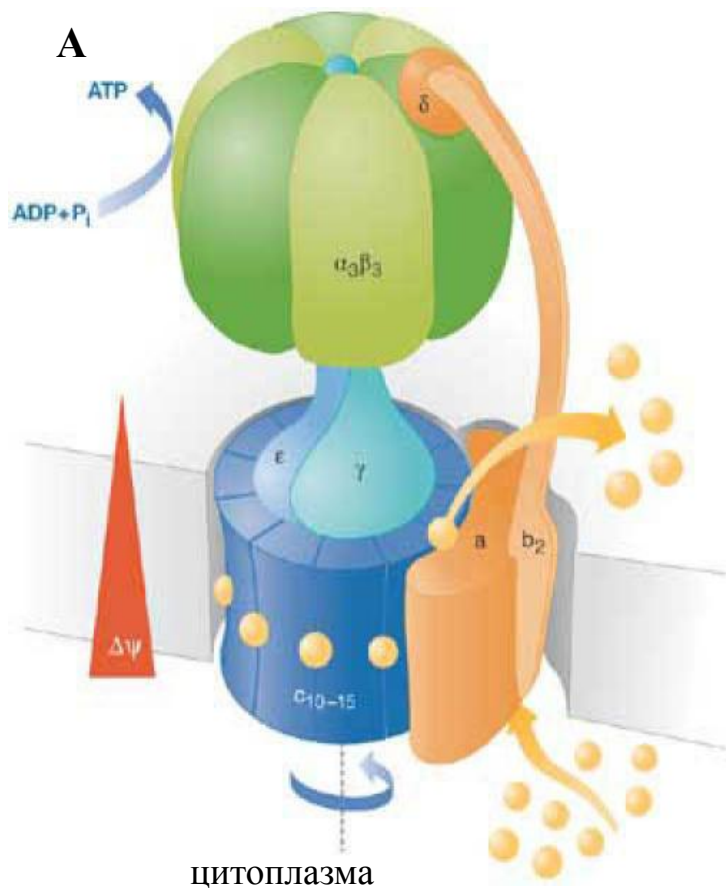
**Многоэтапность** — каскад небольших изменений энергии вместо лавинообразного энергетического обвала  
- **принцип квантования энергии**

# Цепь переноса электронов, фосфорилирование



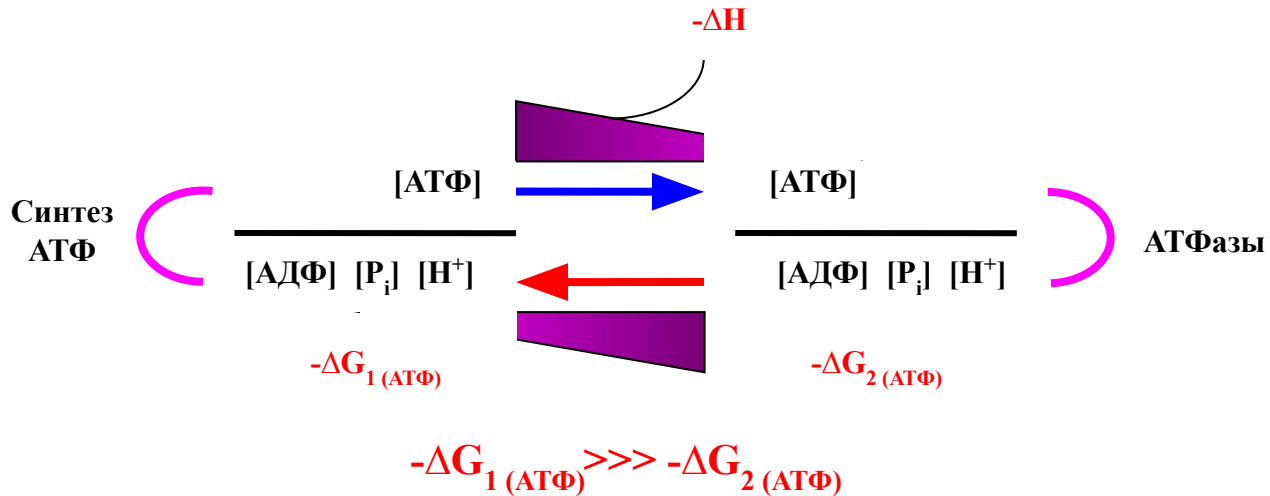
Внутренняя часть митохондрии

Общая схема работы АТФ-синтазы (А) и перемещения протонов (вид изнутри митохондрии) (Б)



1 оборот ротора – перемещение 10-15 протонов с образованием до 3 молекул АТФ. Скорость вращения - до 150 об/мин

Для диффузного обмена нуклеотидами между АТАазми и АТФ-синтазой требуются значительные концентрационные градиенты, что могло бы снижать кинетическую и термодинамическую эффективность транспорта энергии в клетке



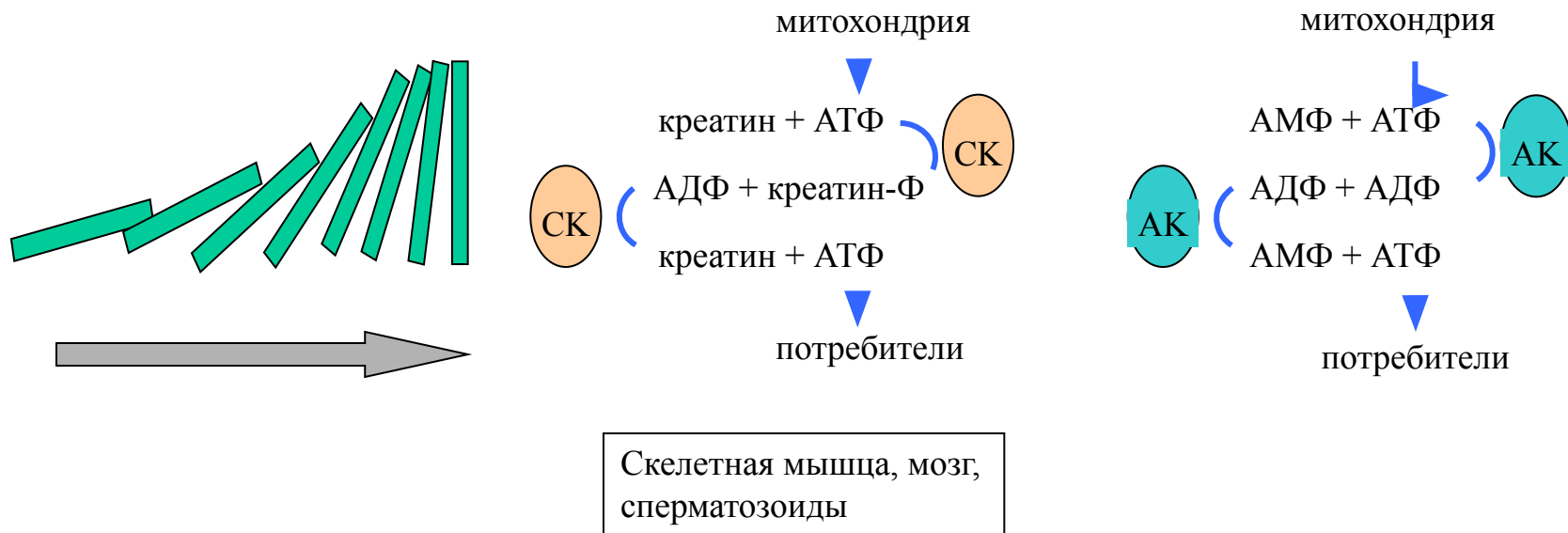
Скорость доставки АТФ от места образования до места потребления и возвращения продуктов гидролиза (АДФ,  $P_i$  и  $H^+$ ) к месту биосинтеза должна быть сопоставима со скоростью гидролиза

Принцип векторного лигандного проведения –  
создание цепи быстро уравнивающихся реакций.

### Распространение «волны потока» АТФ.

СК – креатинкиназа ( М-СК, В-СК, S-MtСК, U-MtСК);

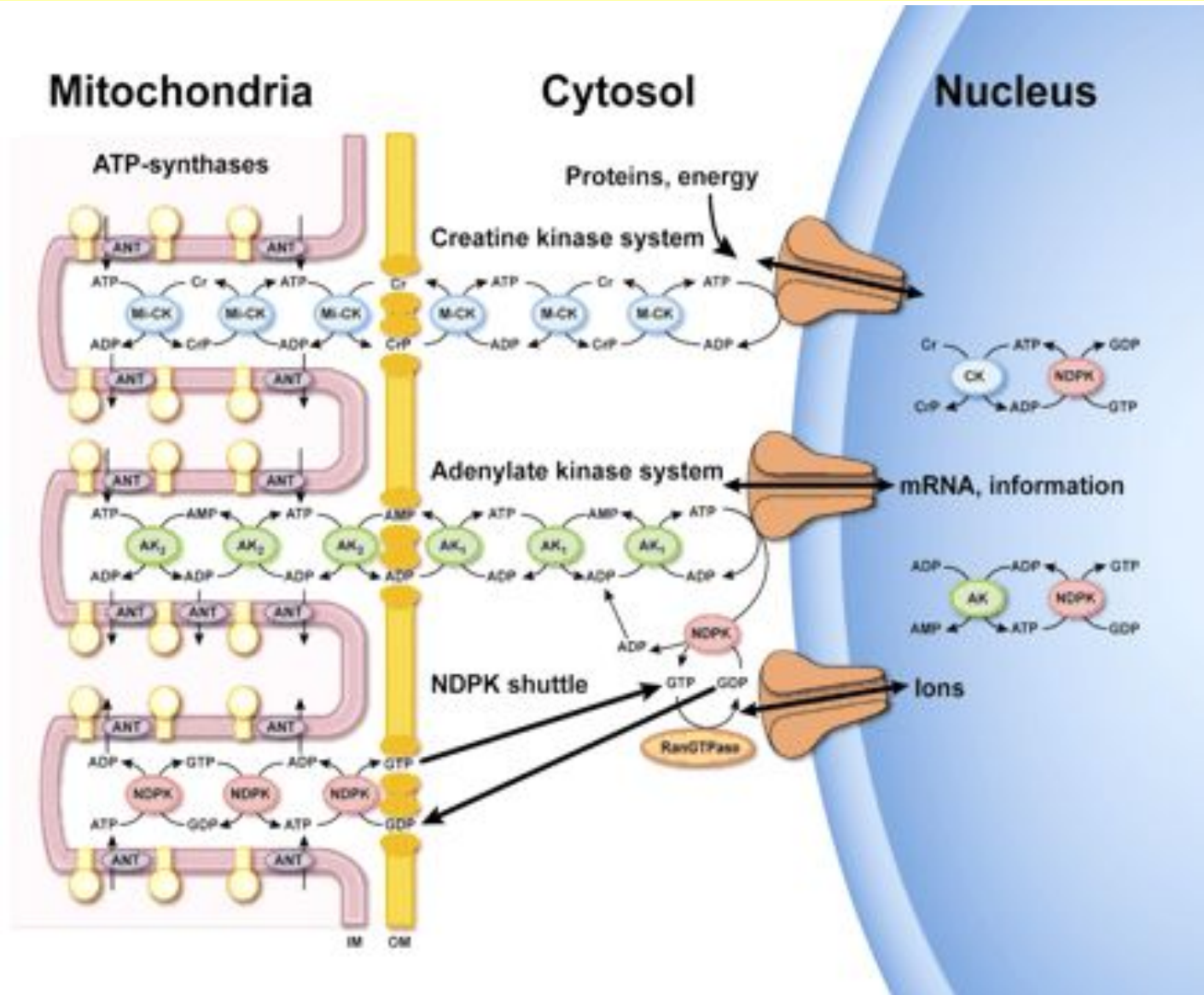
АК – аденилаткиназа (АК1, АК2, АК3, АК4, АК5)



Градиенты концентраций лигандов - минимальны, т.е. в различных частях клетки уровень АТФ приблизительно одинаков.

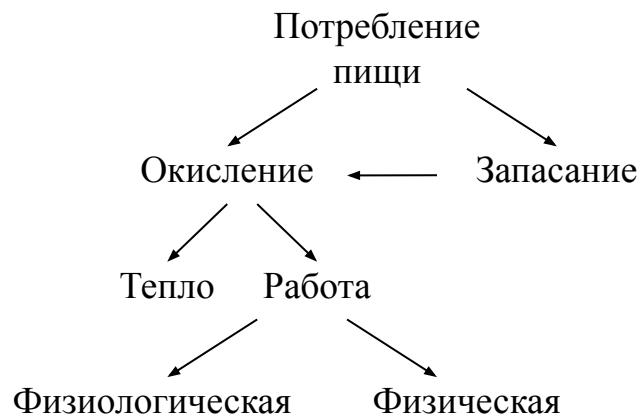


Нуклеозиддифосфаткиназа (NDPK) в обеспечении необходимого уровня ГТФ в клеточном ядре и цитоплазме. АК – аденилаткиназа; СК - креатинкиназа

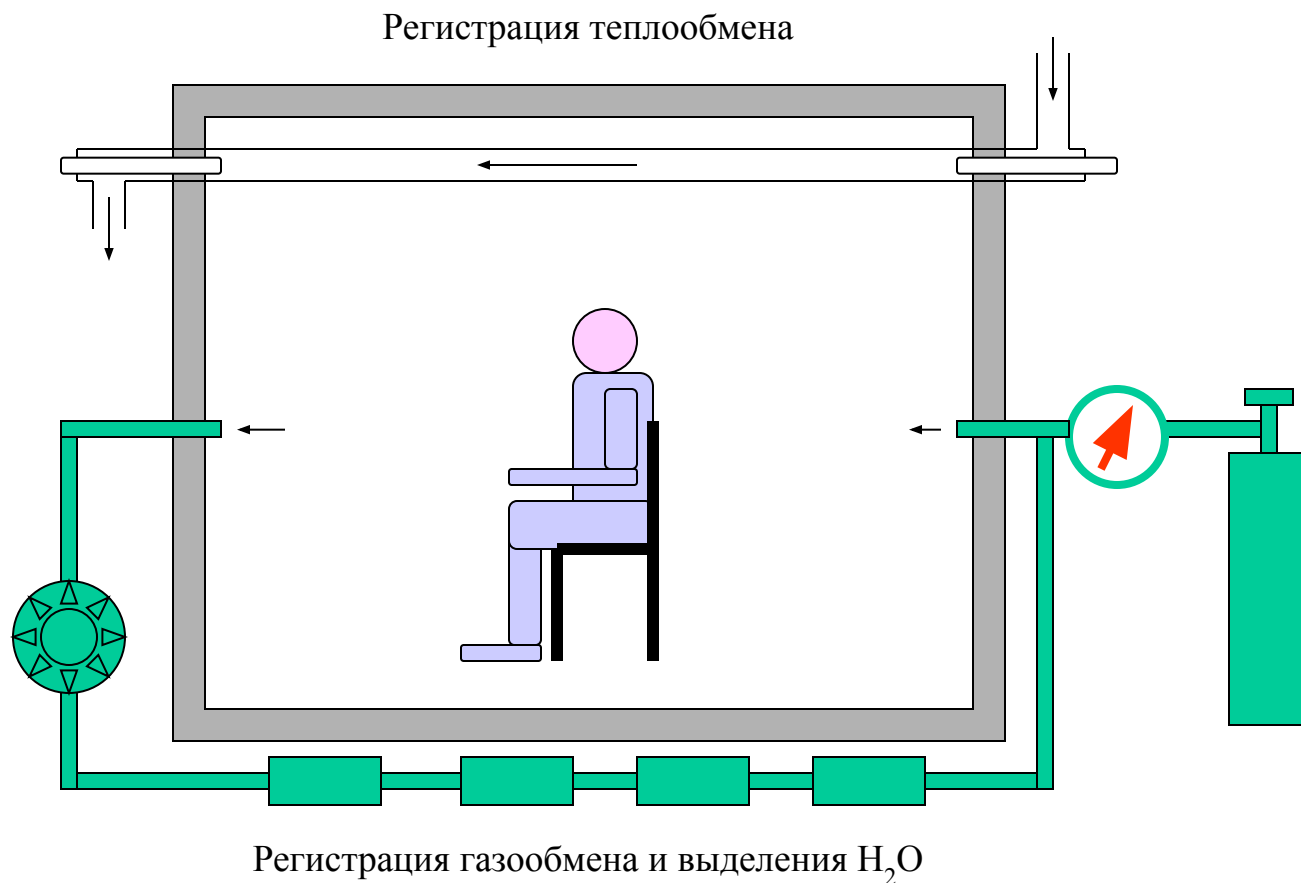


# Интегральные показатели энергообмена

## Потребление и расходование пищевых продуктов



Методами прямой и непрямой (по газообмену) калориметрии, а также путем измерения теплотворной способности продуктов питания и экскрементов установлены соотношения между количеством и типом потребляемых продуктов, расходом  $O_2$  и образованием  $CO_2$  при различных формах активности целого организма



## Энергетическая ценность питательных веществ

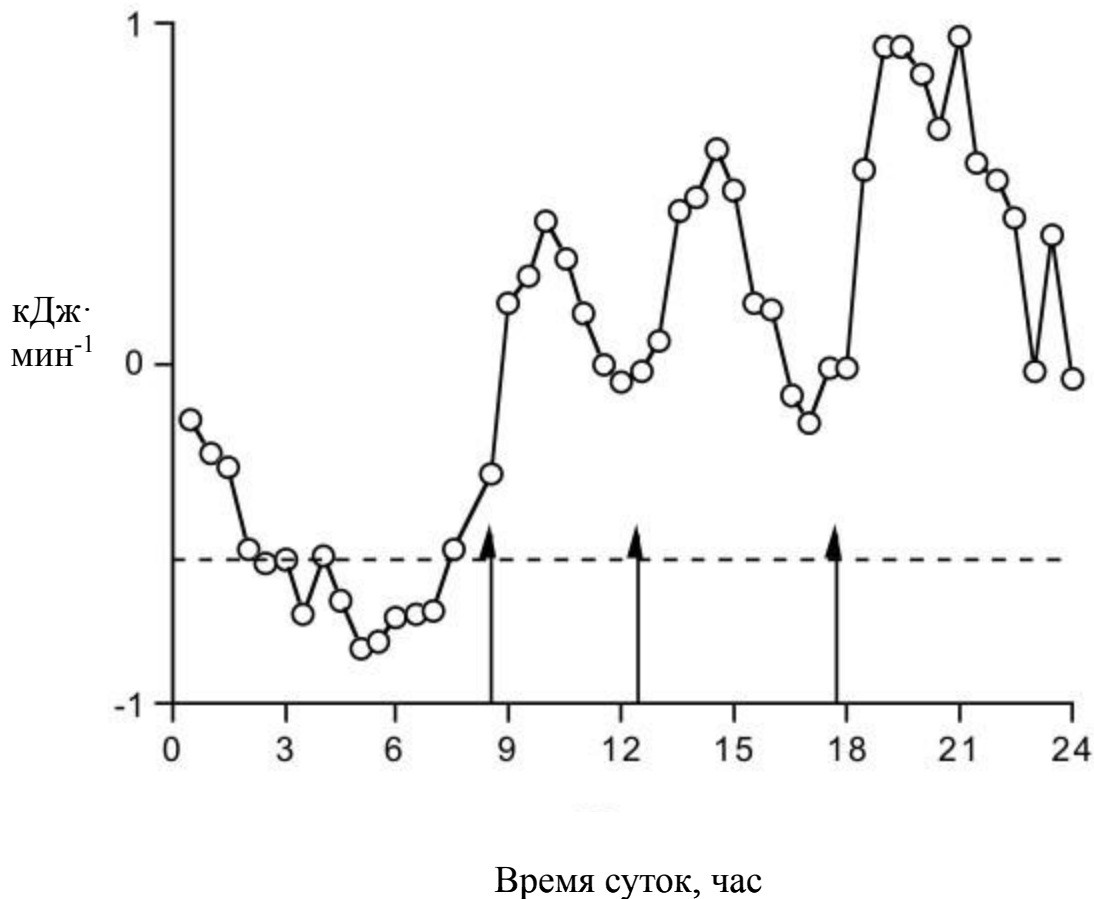
Вещество	Окисление 1 г вещества		Калорический эквивалент O <sub>2</sub> , ккал/л	Дыхательный коэффициент (CO <sub>2</sub> /O <sub>2</sub> )
	энергия, ккал	потребление O <sub>2</sub> , л		
Углеводы	4,1	0,83	5,0	1,0
Жиры	9,3	2,0	4,7	0,7
Белки	4,1	0,97	4,6	0,8

## Энергообмен человека

Характер деятельности	ккал/24 часа
Покой (основной обмен)	1680
Сидение	2350
Стояние	2500
Умственный труд	3000-4200
Физический труд средней тяжести	4000-5700
Тяжелый физический труд	5500-7000

Факториальный индикатор обмена равен соотношению энергозатрат при максимальной активности и в состоянии покоя

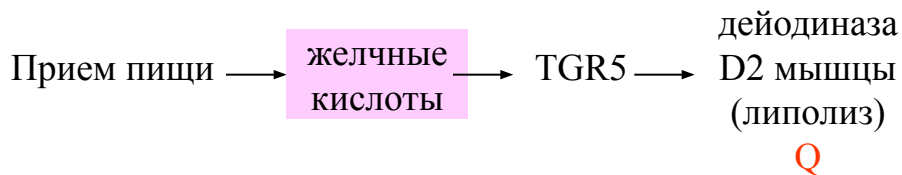
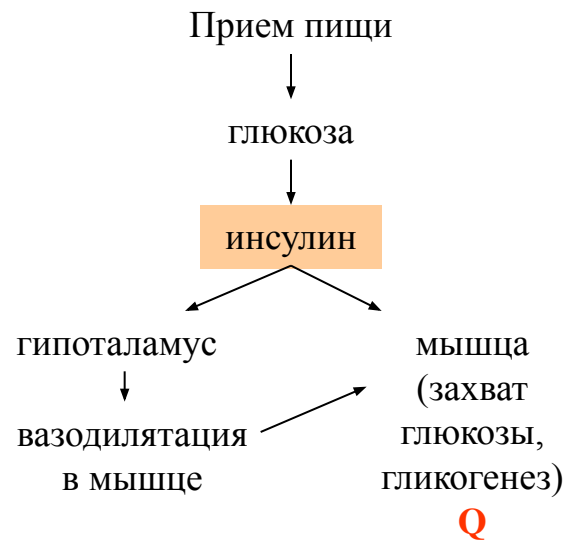
Индукцированный пищей термогенез  
Измерения в респираторной камере



Доля энергетической ценности продуктов, затрачиваемая на постпрандиальный термогенез

- Жир – 0-3%
- Углеводы – 5-10%
- Белки – 20-30%
- Алкоголь -10-30%

Термогенез – сигнал насыщения



Делеция Rц инсулина в мышце

Снижение постпрандиального термогенеза

Интенсивность энергообмена определяется :  
температурными условиями окружающей среды,  
доступностью пищи



# Терморегуляция

Относительность изотермии:

температура разных частей тела – от  $24,5^{\circ}$  до  $38,5^{\circ}$

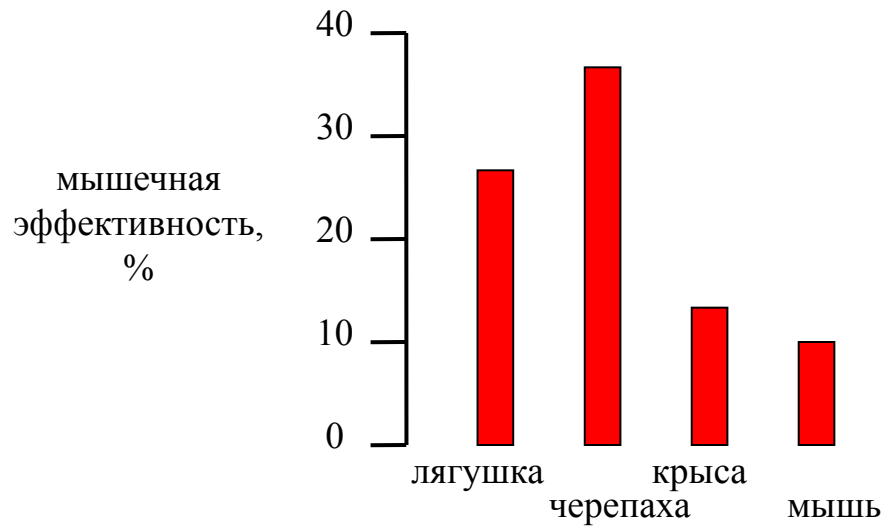
суточные колебания – от  $36,4^{\circ}$  до  $37,1^{\circ}$

физическая активность

фазы полового цикла – на  $0,5^{\circ}$

Постоянство температуры тела – относительная независимость от температуры окружающей среды

Термодинамическая эффективность скелетных мышц у  
холоднокровных и теплокровных животных,  $(\text{работа}/\Delta H) \times 100\%$

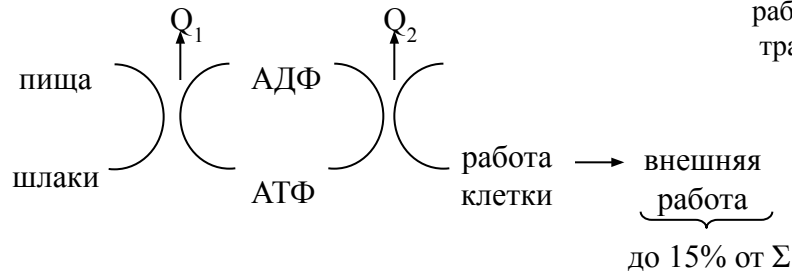


## Теплопродукция в расчете на массу и поверхность тела

Объект	Масса, кг	Теплопродукция, ккал за 24 часа	
		на 1 кг	на 1 м <sup>2</sup> поверхности
Мышь	0,018	654,0	1188
Курица	2,0	71,0	947
Гусь	3,5	66,7	967
Собака	15,2	51,5	1039
Человек	64,3	32,1	1042
Свинья	128,0	19,1	1078
Бык	391,0	19,1	1567

## Теплопродукция

экзотермические  
реакции



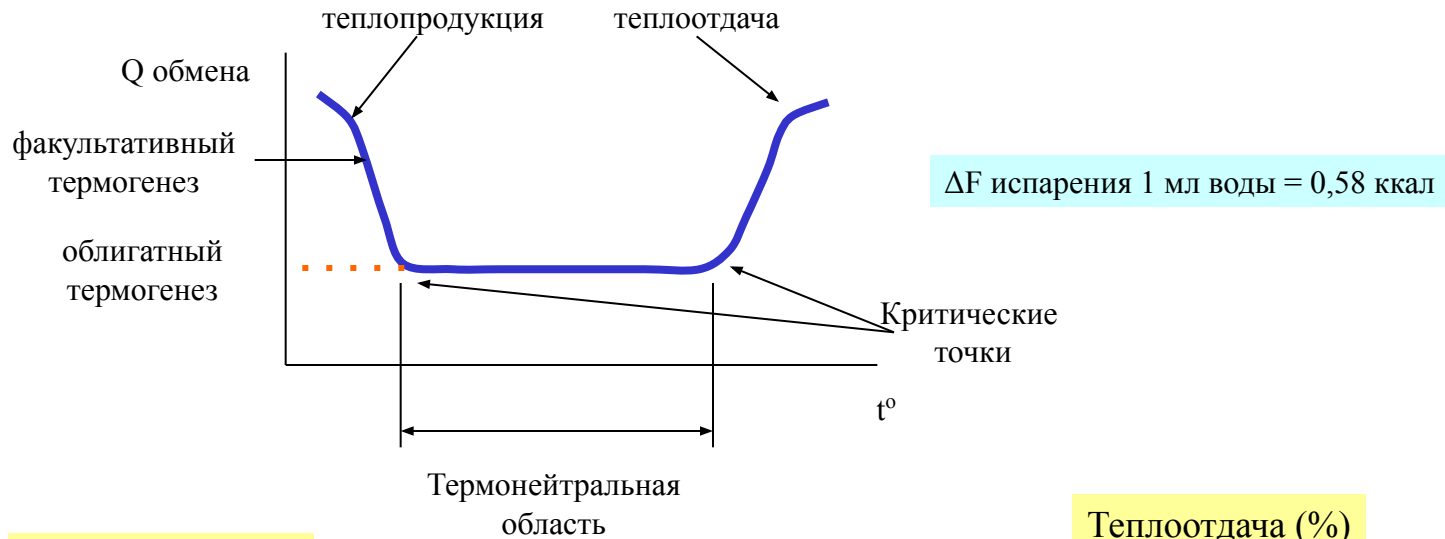
Работа клетки: биосинтез,  
мышечное сокращение,  
работа ионных насосов,  
транспортеров и т.д.

$$Q_1 + Q_2 = Q_{\text{тп}} = Q_{\text{то}}$$

↑  
гипоталамический  
термостат

Установочная точка поддерживаемой температуры может меняться  
(пирогены, прогестины, тиреоидные гормоны)

## Терморегуляция



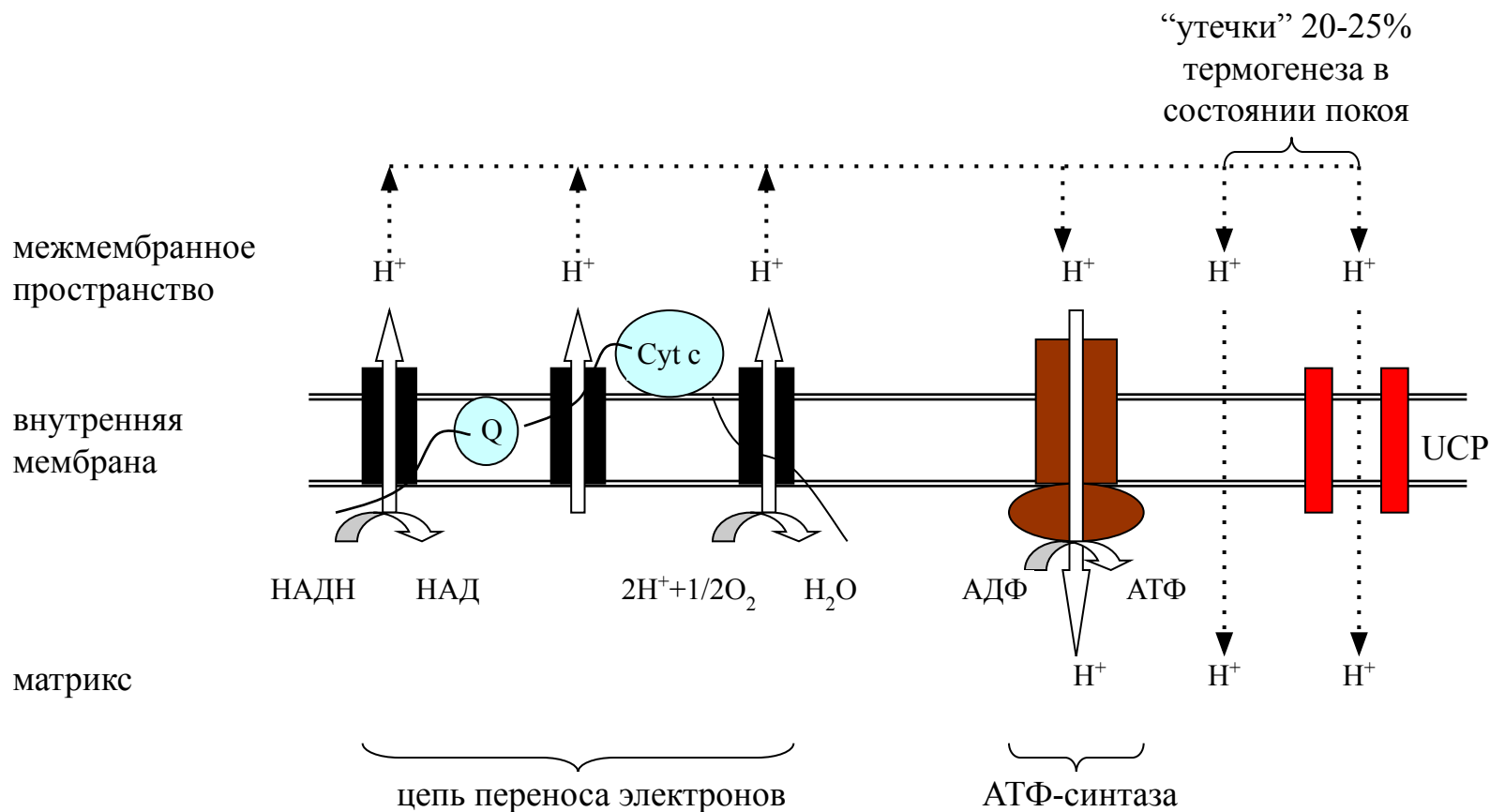
## Теплопродукция

недрожательный,  
дрожательный  
термогенез

## Теплоотдача (%)

		20°C	≥35°C	тяжелая работа	
<ul style="list-style-type: none"> <li>→ конвекция, теплопроводность</li> <li>→ радиация</li> <li>→ испарение</li> <li>→ нагревание пищи, воздуха</li> </ul>		32		13	
		40		12	
	{	кожа (400-500 мл) дыхательные пути (300-350 мл)	}	25	100 (~12 л)
			3		75

# Цепь переноса электронов, фосфорилирование и «утечка» протонов. UCP - рассоепрягающий белок



UCP – uncoupling proteins

## Функции рессопрягающих белков UCP 1 - 5

UCP1 - холододовая адаптация  
(экспрессия - в белом и буром жире) → нокаут гена снижает  
возможность холододовой адаптации

UCP2 и UCP3 – связаны с энергообменом

UCP2 вызывает ↓АТФ/АДФ → ↓свободных радикалов  
(защитная функция от образования свободных радикалов)

UCP2 - ↓ секреции инсулина → ↓запасания

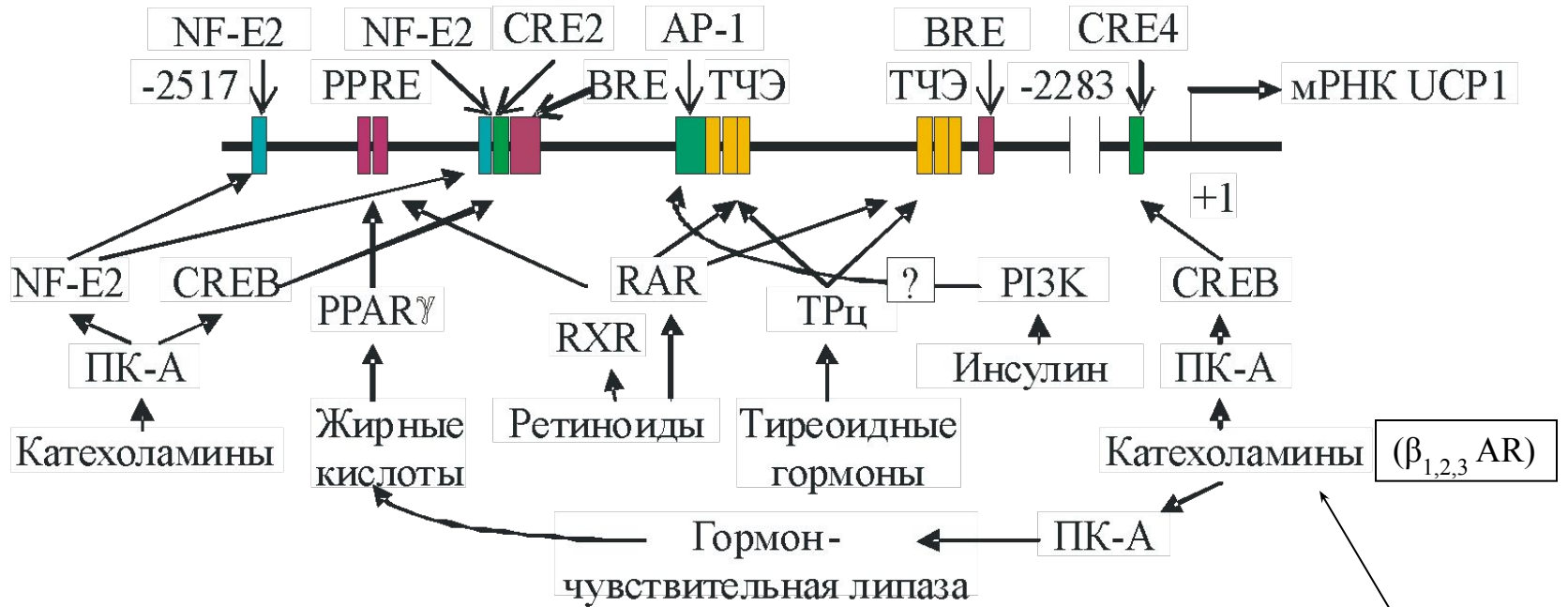
UCP2 - м.б. связан с центральными механизмами регуляции энергообмена  
(гипоталамус, таламус, ствол, гиппокамп, мозжечок)

UCP3 – м.б. связан с обменом жирных кислот, выведением их избытка из  
митохондрий



# Гормональная регуляция термогенеза

## Регуляция экспрессии релаксирующего белка UCP1 в буром жире

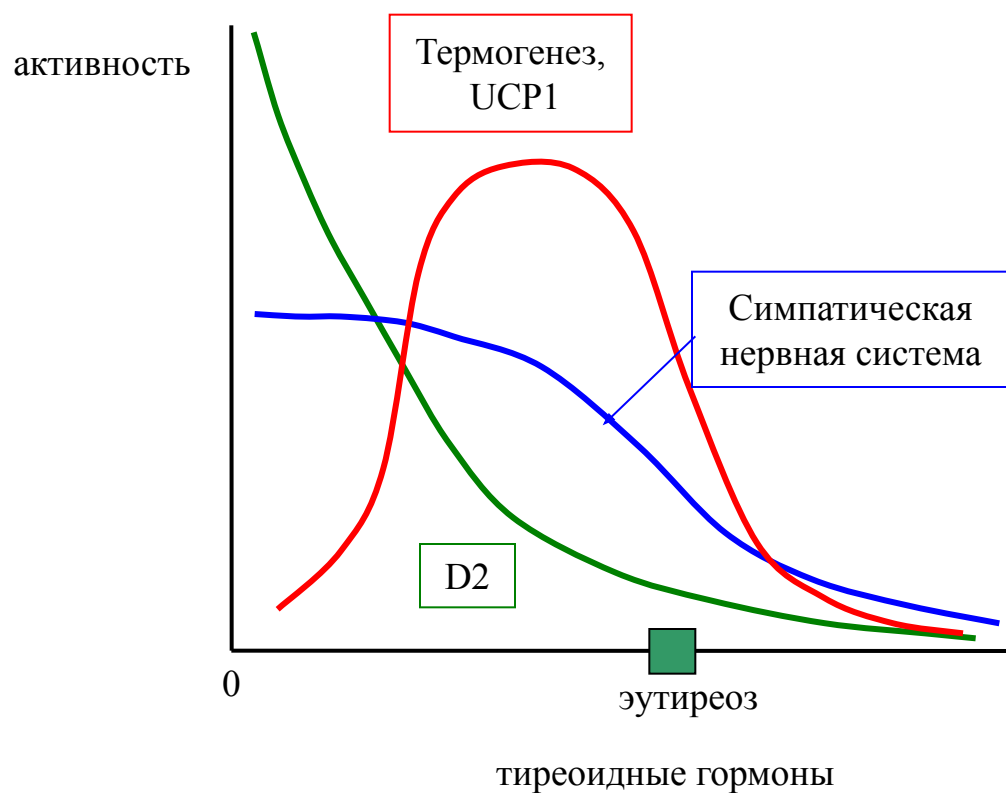


Синергизм катехоламинов и тиреоидных гормонов:  
 только норадреналин – 2-3 кратная индукция;  
 только тиреоидный гормон – нет эффекта;  
 норадреналин + тиреоидный гормон – 18-20-кратная индукция

NF-E2 - nuclear factor, erythroid 2

Активация симпатической нервной системы

## Синергизм тиреоидных гормонов и симпатической стимуляции в индукции термогенеза в буром жире



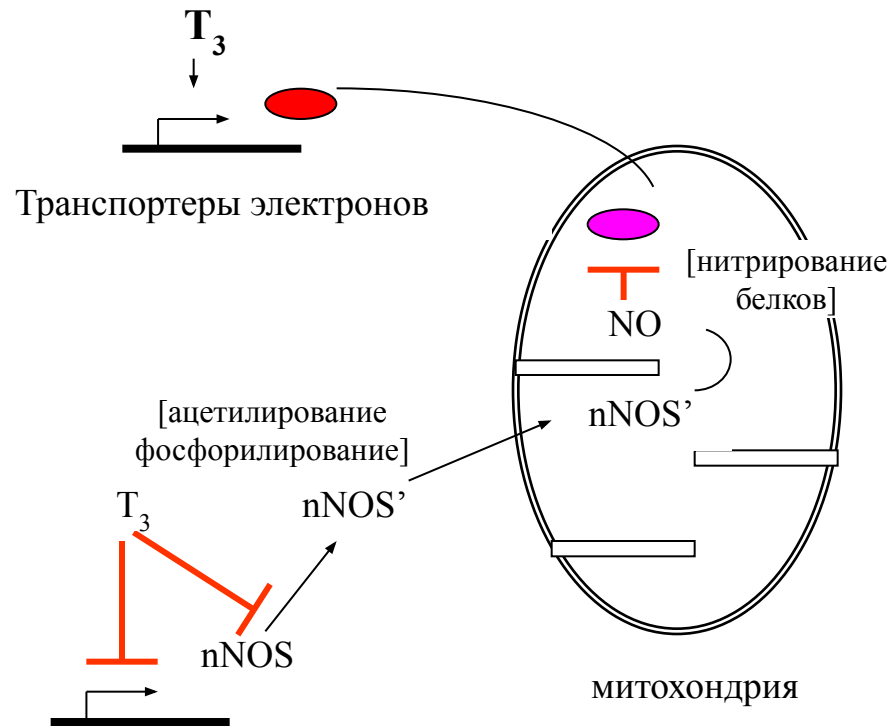
Клинические данные:

**Гипотиреоз** – сниженный энергообмен, склонность к ожирению

**Гипертиреоз** – повышенный энергообмен, склонность к похуданию

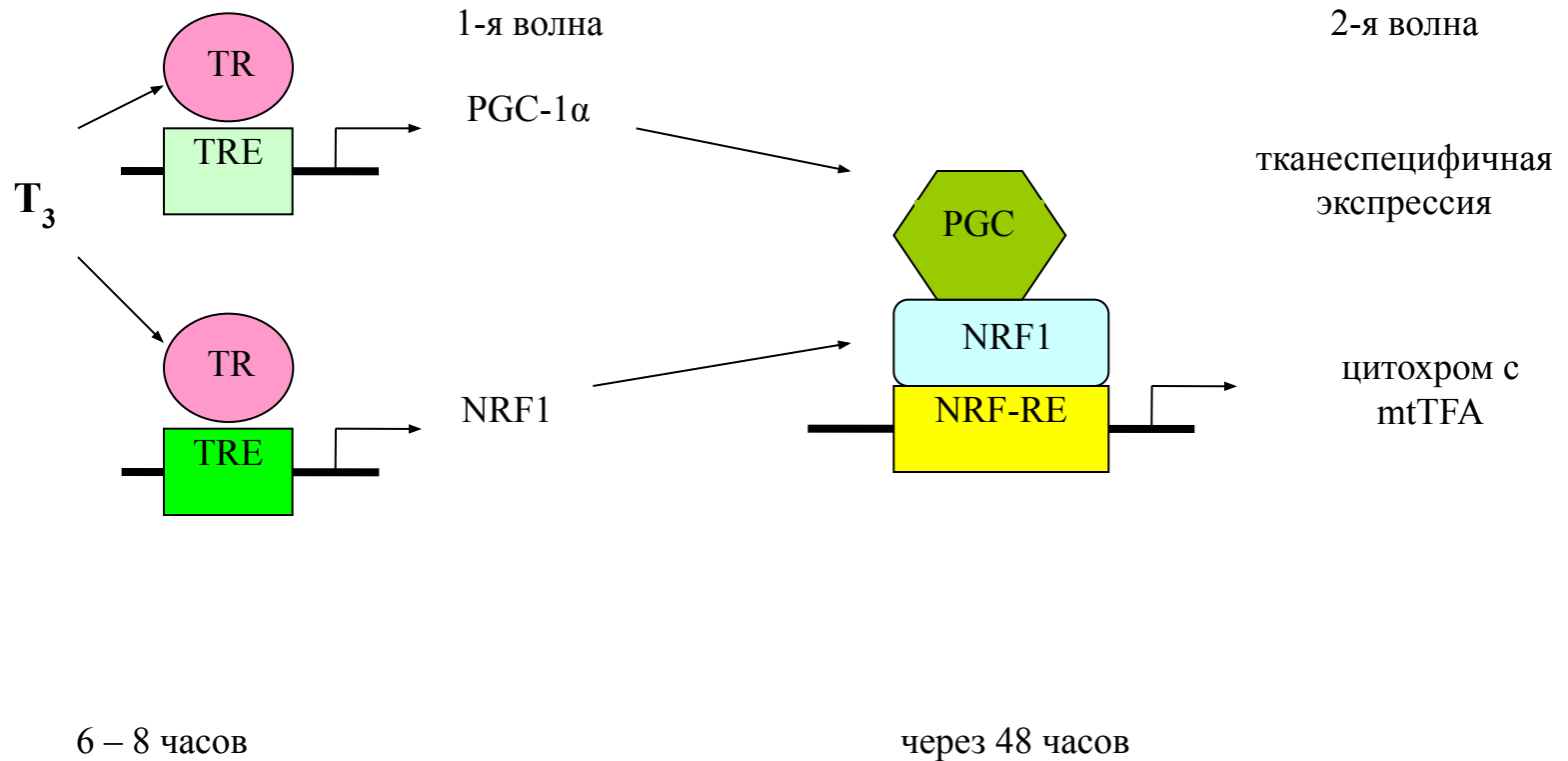
Действие T3, T4 на термогенез – эволюционное приобретение млекопитающих

Тиреоидные гормоны снимают ингибирующее действие нитроксидсинтазы на дыхательную активность митохондрий

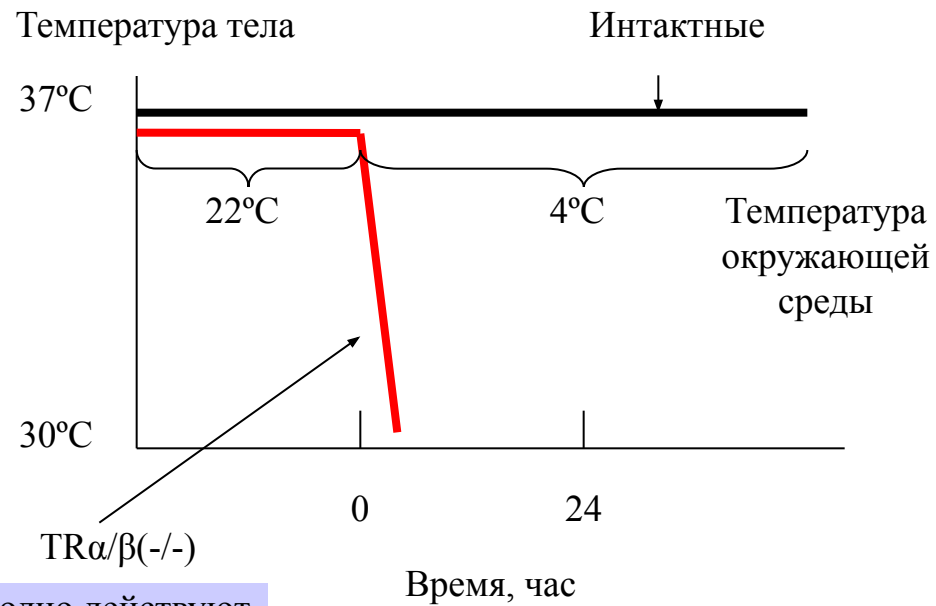


Действие тиреоидных гормонов на многие митохондриальные белки является опосредованным

PGC = коактиватор PPAR $\gamma$ ; NRF = ядерный респираторный фактор

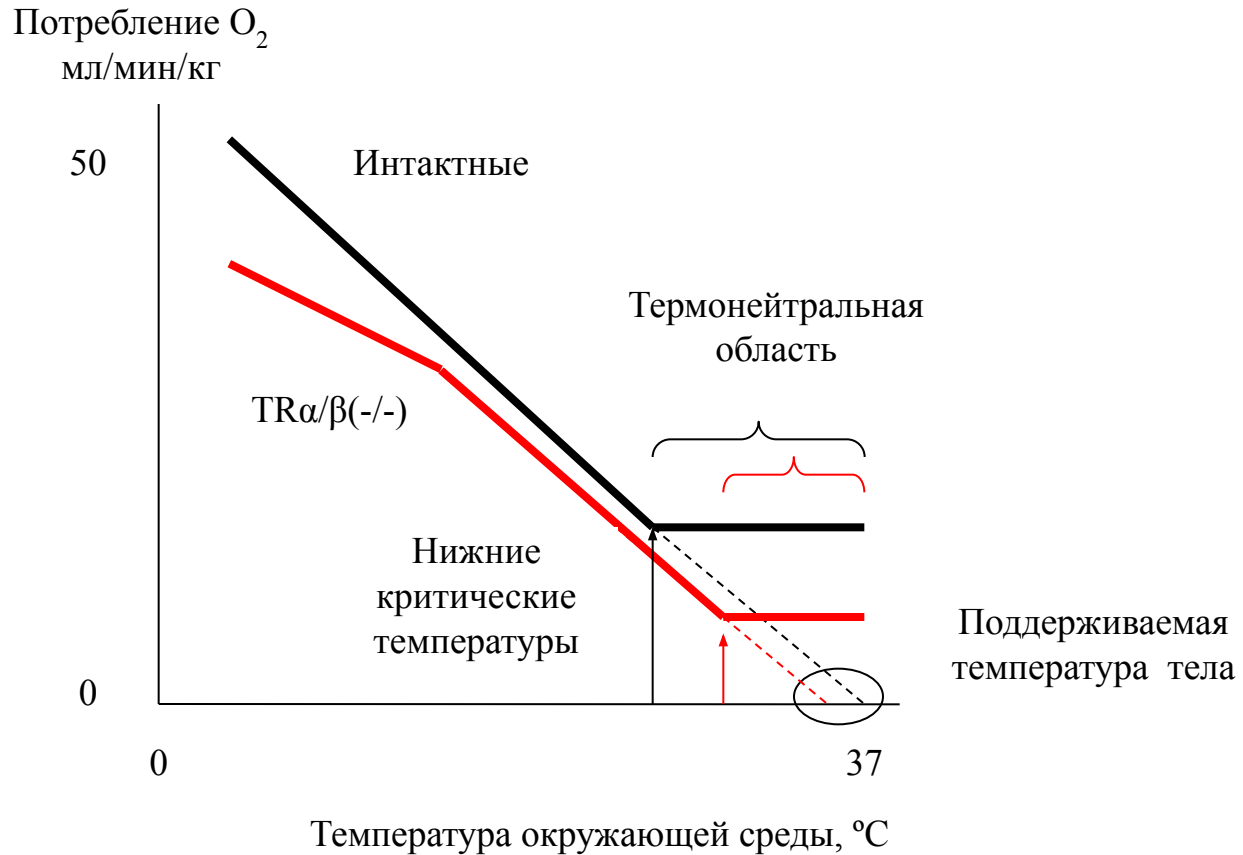


Холодовая адаптация зависит от тиреоидных гормонов и их рецепторов.  $TR\alpha/\beta(-/-)$  – мыши с рецепторами  $\alpha$  и  $\beta$  тиреоидных гормонов, неспособными связывать лиганды.



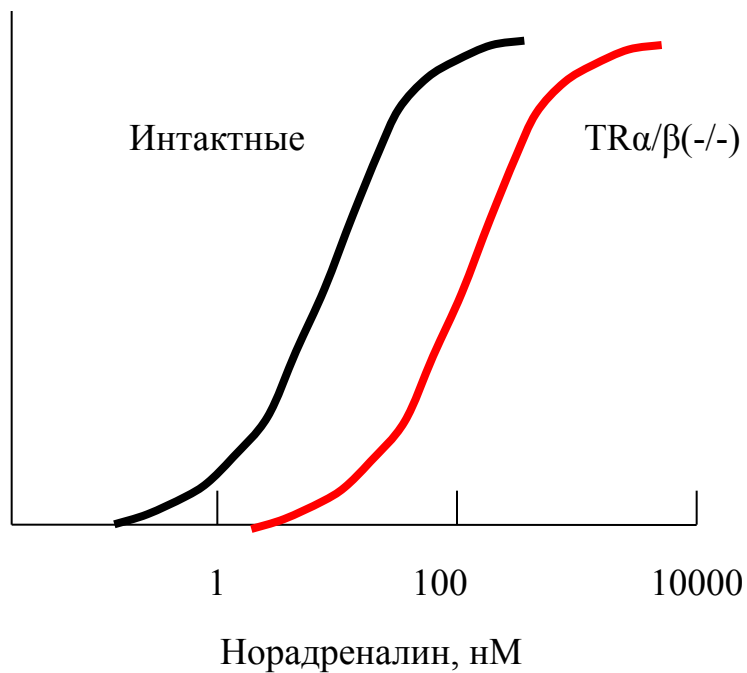
[сходно действуют гипотиреоз и нокаут дейодиназы D2]

Тиреоидные гормоны через свои рецепторы повышают установочную точку температуры тела, увеличивают энергозатраты для поддержания температуры тела и расширяют термонеутральную область. TR $\alpha/\beta$ (-/-) – мыши с рецепторами  $\alpha$  и  $\beta$  тиреоидных гормонов, неспособными связывать лиганды



Тиреоидные гормоны через свои рецепторы сенсibiliзируют клетки бурого жира к действию норадреналина. TR $\alpha$ / $\beta$ (-/-) – мыши с рецепторами  $\alpha$  и  $\beta$  тиреоидных гормонов, неспособными связывать лиганды

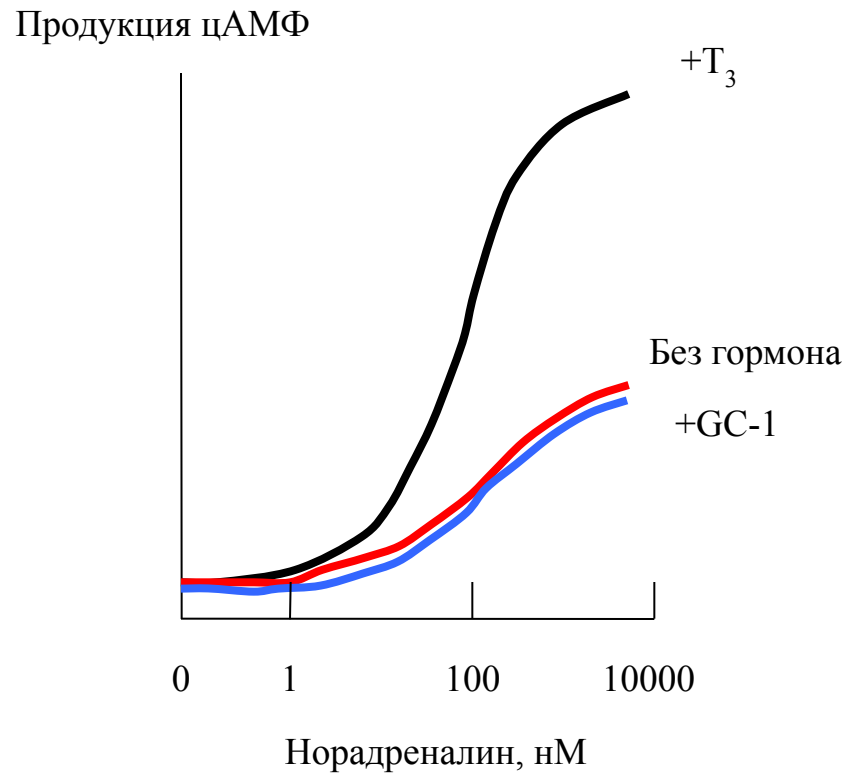
Прирост  
потребления O<sub>2</sub>



В буром жире экспрессируются оба рецептора тиреоидных гормонов.

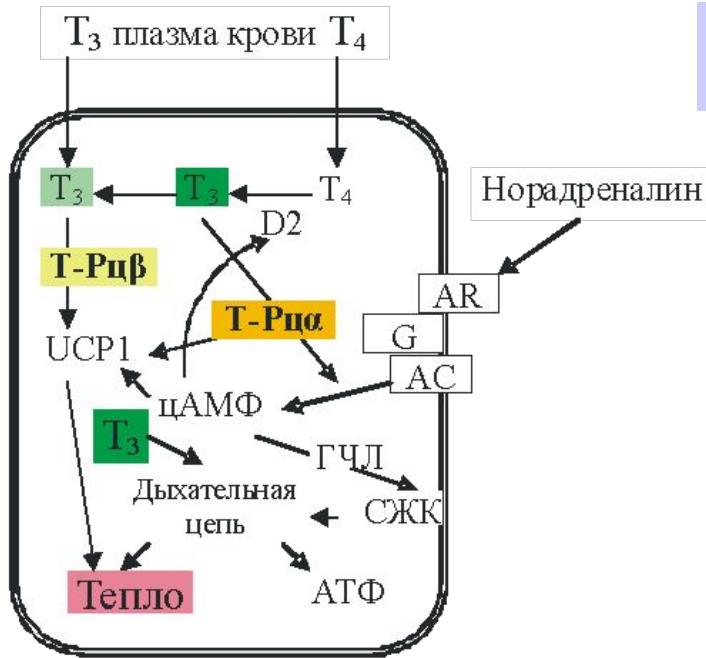


Избирательный агонист рецептора  $\beta$  тиреоидных гормонов (GC-1) не воспроизводит действие природного гормона Т3 на восстановление чувствительности клеток бурого жира к адренергической стимуляции, но воспроизводит - на экспрессию UPC1

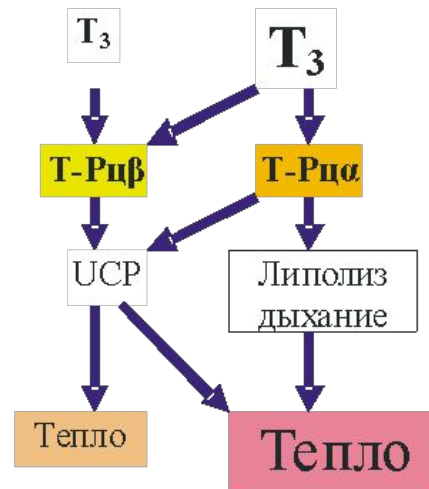


Ведущую роль в сенситизации бурого жира к норадреналину играет Т-Рц  $\alpha$

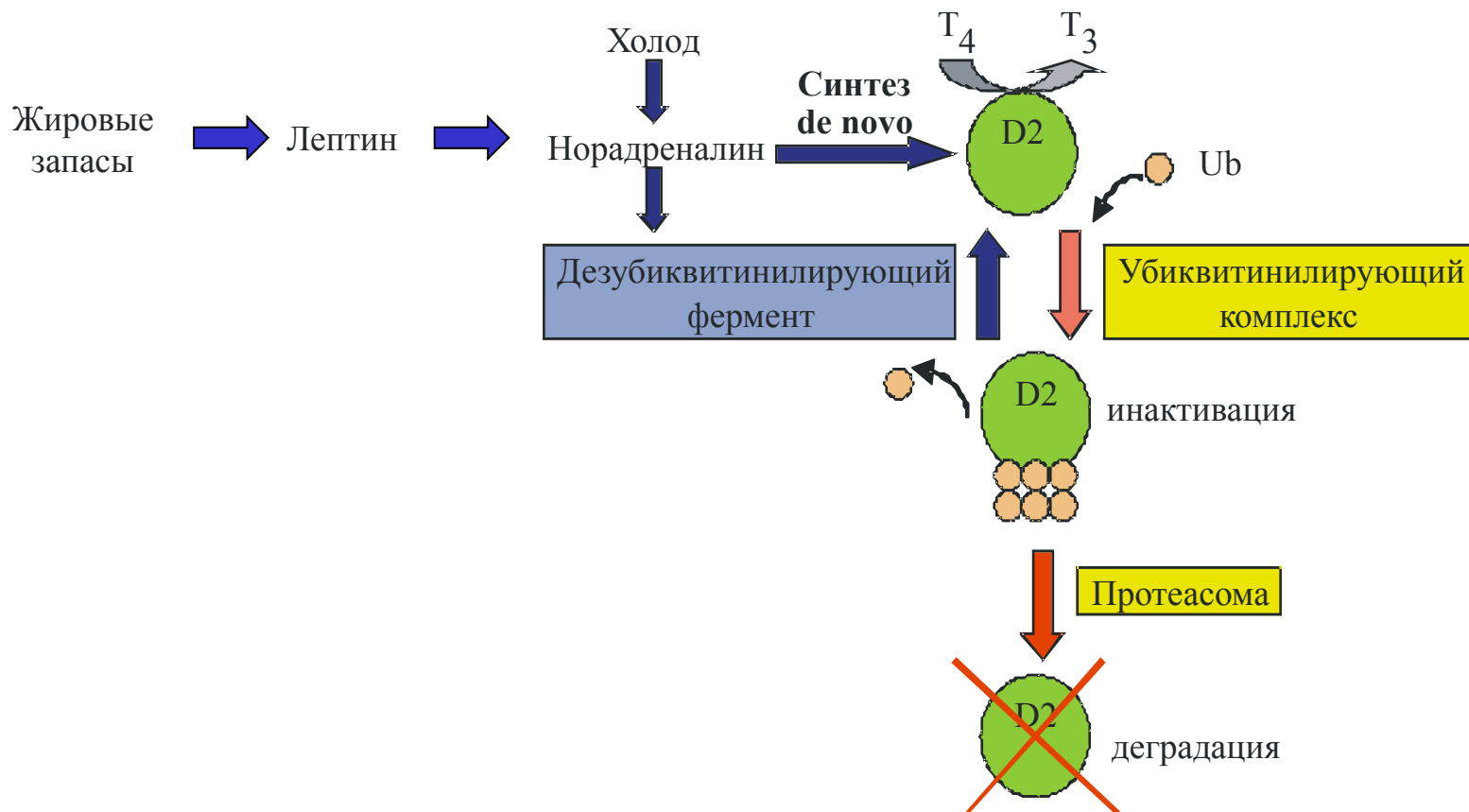
Дейодиназа D2 в клетках бурого жира повышает уровень T<sub>3</sub>, необходимого для активации TR<sub>α</sub>, сенсibiliзирующего клетки к адренергической стимуляции. UCP1 – рассопрягающий белок 1; ГЧЛ – гормончувствительная липаза; AR – адренорецепторы (преимущественно подтипа β3); G – Gs-белок; AC – аденилатциклаза.

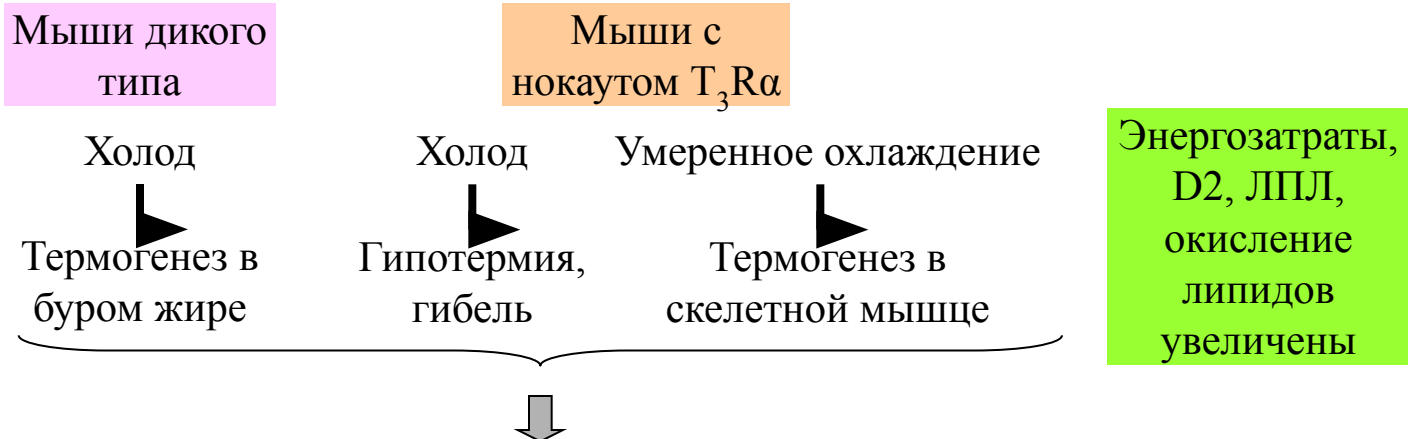


Сродство T<sub>3</sub> к рецепторам:  
T-Rцβ > T-Rцα



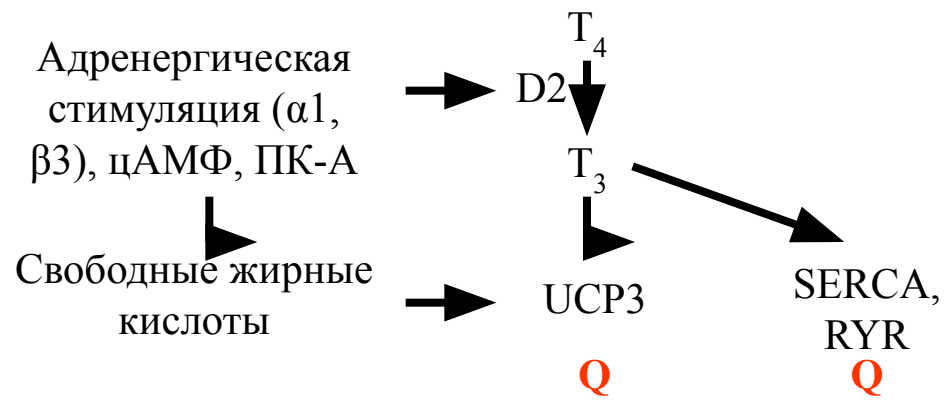
Каталитическая реакция дейодирования  $T_4$  стимулирует убиквитинилирование и инактивацию дейодиназы D2. Норадреналин повышает активность дейодиназы D2, индуцируя ее синтез de novo и препятствуя ее деградации в протеасоме путем индукции дезубиквитинирующего фермента 1. Ub - убиквитин





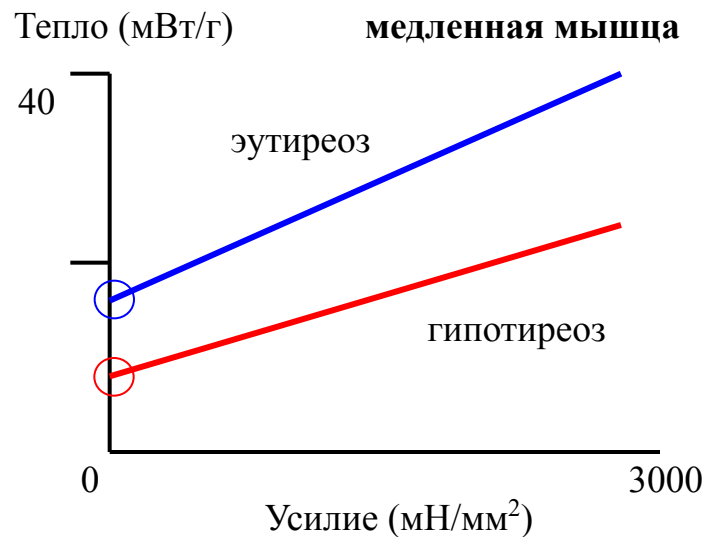
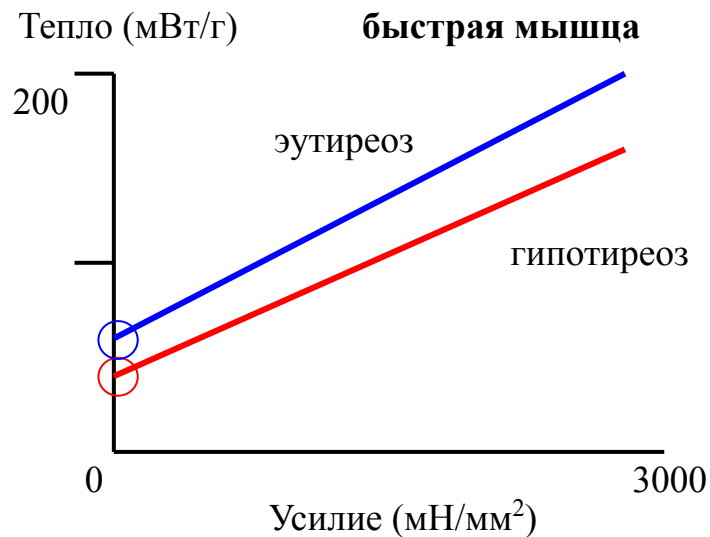
Термогенез в скелетной мышце может обеспечивать адаптацию к холоду, частичную у грызунов, ведущую у человека

Механизмы адаптации термогенеза в скелетной мышце к холоду

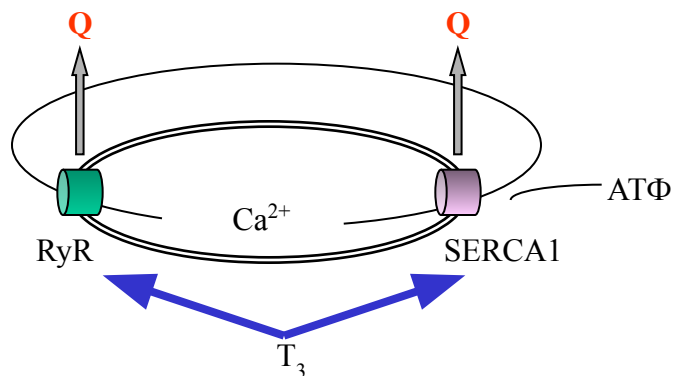


D2 – в мышцах человека, но не грызунов.

# Влияние тиреоидных гормонов на термогенез в покое и работающей быстрой (extensor digitorum longus) и медленной (soleus) скелетной мышце



Тиреоидные гормоны активируют «бесполезный» цикл энергозависимой заправки кальция в депо и его выхода в цитоплазму



SERCA – зависящая от Ca<sup>2+</sup> АТФ-аза СЭР  
RyR – рианодинные рецепторы

## Мишени тиреоидных гормонов в буром жире:

UCP1

белки дыхательной цепи переноса электронов

широкий спектр белков митохондрий ( NRF-1, PGC-1, Cyt c, mtTFA)

сенсбилизация к действию норадреналина

липолиз

## Мишени тиреоидных гормонов в скелетной мышце:

SERCA1

RyR

UCP3

белки дыхательной цепи переноса электронов

широкий спектр белков митохондрий ( NRF-1, PGC-1, глицерол-3-фосфатдегидрогеназа)

повышение продукции АТФ , расходуемой на дрожательный термогенез и работу

сенсбилизация к действию норадреналина

## Мишени катехоламинов в буром жире:

UCP1

дейодиназа D2

дезубиквитирующий фермент , активирующий D2

гормончувствительная липаза

липолиз

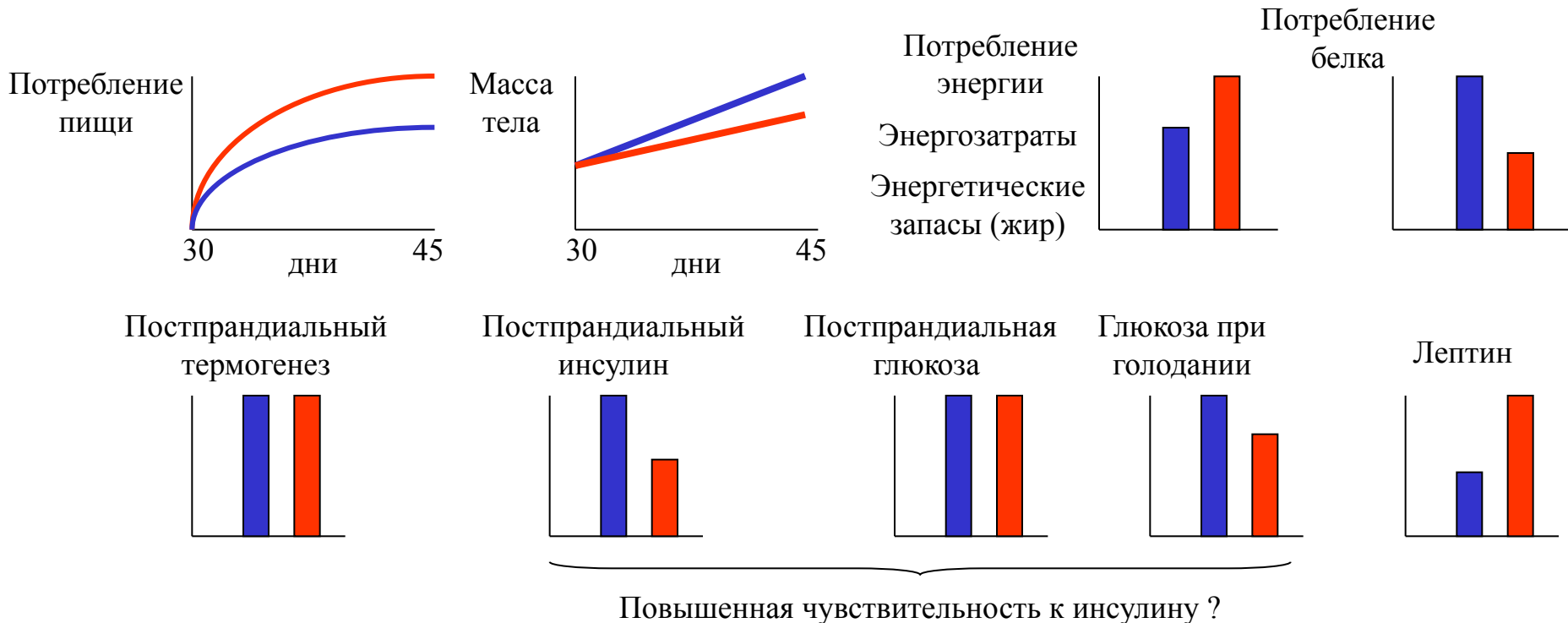
## Мишени катехоламинов в скелетной мышце:

UCP3 и утилизация липидов

дейодиназа D2 (у человека)

# Регуляция пищевого поведения

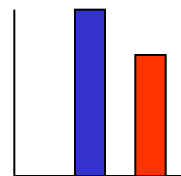
30-Дневные крысы массой 100 г получали диету с **нормальным содержанием белка** (17%) и **со сниженным содержанием белка** (6%)



Nutr Metab (Lond). 2008 Oct 17;5:25.

Молодые женщины разово получали пищу с **нормальным содержанием белка** (11,4%) и **со сниженным содержанием белка** (3,9%) одинаковой калорийности (3100 кДж)

Постпрандиальный термогенез



Жировые запасы  
возрастают на 33 г



## Взаимосвязи центров терморегуляции и пищевого поведения



### Орексигенные соединения:

Нейропептид Y (NPY);  
Опиоиды динорфин, β-эндорфин (β-END), мет- и лей-энкефалины (met-ENK, leu-ENK);  
Галанин (GAL);  
γ-Аминомасляная кислота (ГАМК);  
Глутамат;  
Меланин-концентрирующий гормон (МКГ);  
Орексины А и В;  
Норадреналин, адреналин  
Белок агути;  
Родственный агути белок (AgrP);  
Эндоканнабиноиды  
**Грелин**

### Анорексигенные соединения:

α-Меланоцитстимулирующий гормон (αМСГ);  
Пептиды, кодируемые регулируемым кокаином и амфетамином транскриптом (CART);  
Кортиколиберин (КРГ);  
Урокортин;  
Нейротензин (NT);  
Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1);  
Лептин;  
Инсулин;  
Серотонин;  
Воспалительные цитокины (ИЛ-1, CNTF)  
Амилин  
**Обестатин**

### Области мозга, связанные с потреблением пищи:

**Аркуатное ядро** (не защищено гематоэнцефалическим барьером; возможна регуляция периферическими гормонами)

**Вентромедиальное ядро** (разрушение сопровождается гиперфагией и «гипоталамическим» ожирением) – «центр насыщения»

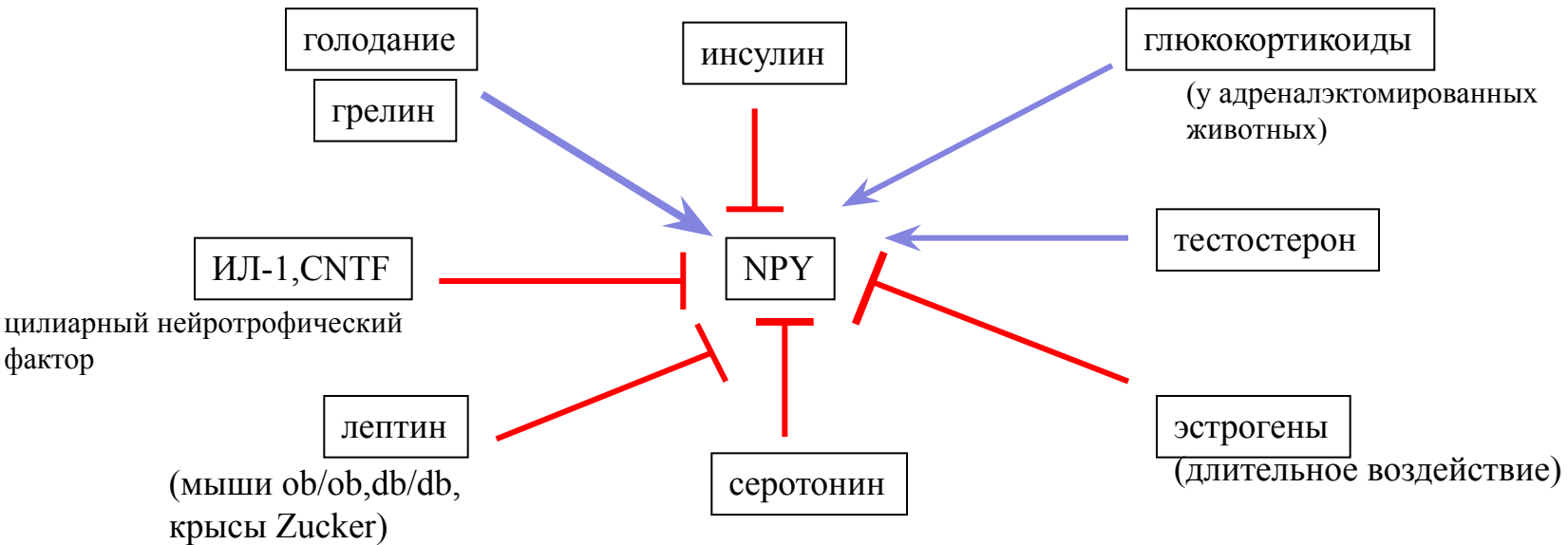
**Латеральный гипоталамус** (разрушение сопровождается афагией; сенсор орексигенных соединений) – «центр питания»

**Дорсомедиальное ядро; Паравентрикулярное ядро, Околосводный гипоталамус; Супрахиазматическое ядро** (регулярность приема пищи)

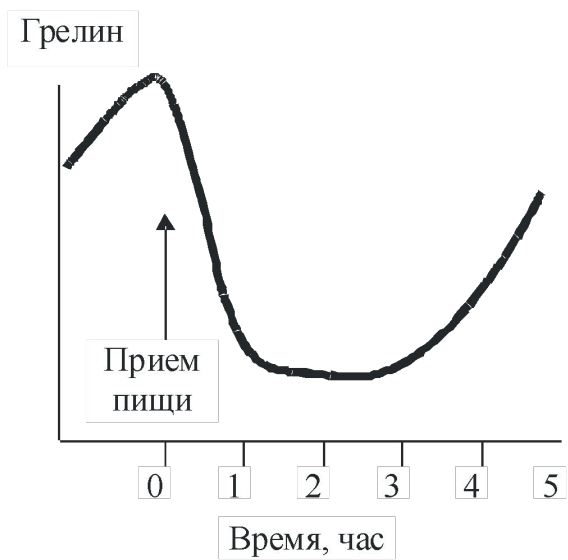
# Нейропептид Y – NPY

организатор пищевого поведения

Рецепторы -  $Y_1$  и  $Y_5$  (антагонисты рецепторов снимают ночной и голодный прием пищи)



«Голодная» секреция грелина желудком



Голодание,  
грелин



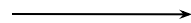
Стимуляция нейронов  
аркуатного ядра NPY/ AgRP



Высвобождение  
NPY и AgRP

Y1 MC4

Прием пищи,  
лептин



Стимуляция  
нейронов POMC/CART  
сOB-Rb

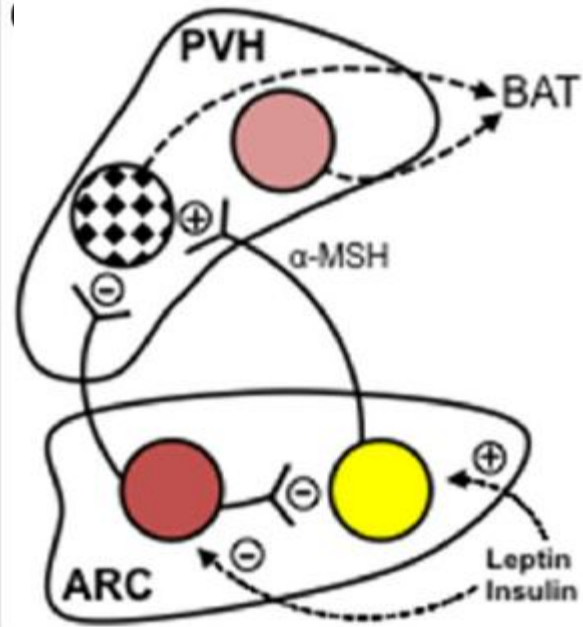


NPY и AgRP

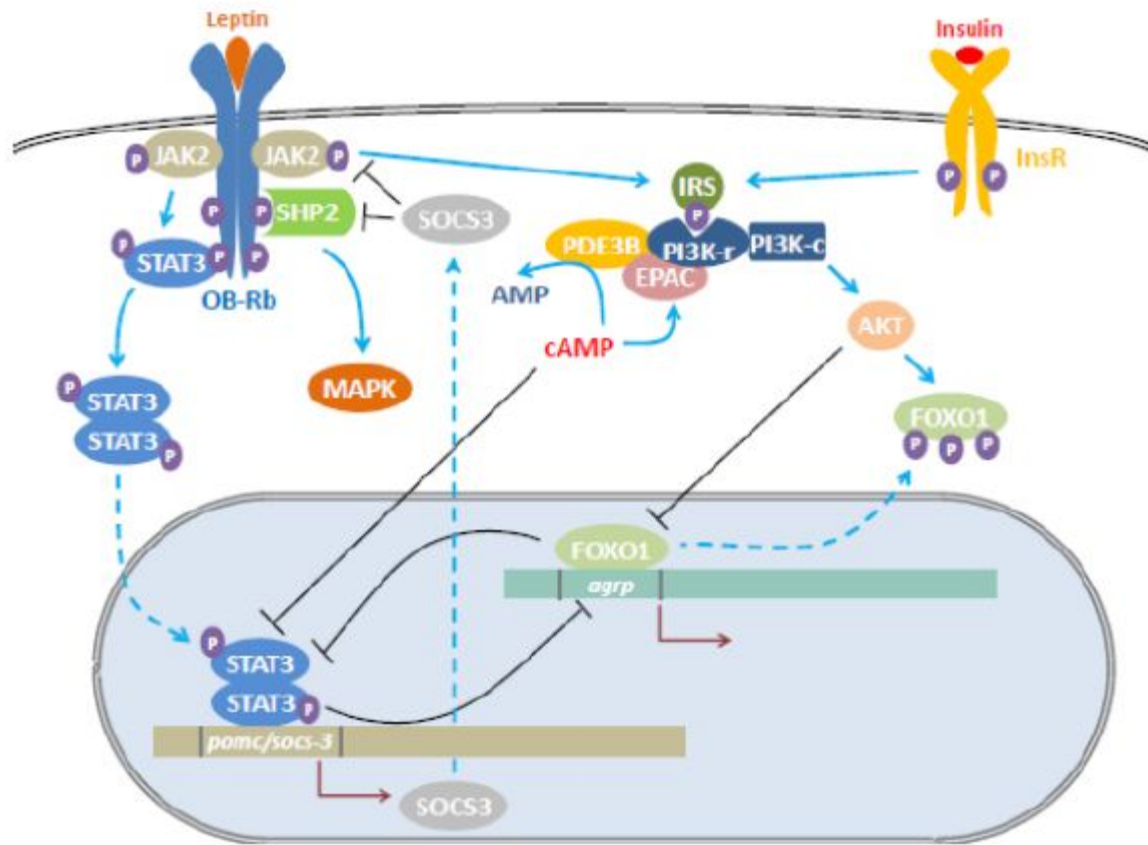


$\alpha$ MSH и CART

## Melanocortin system

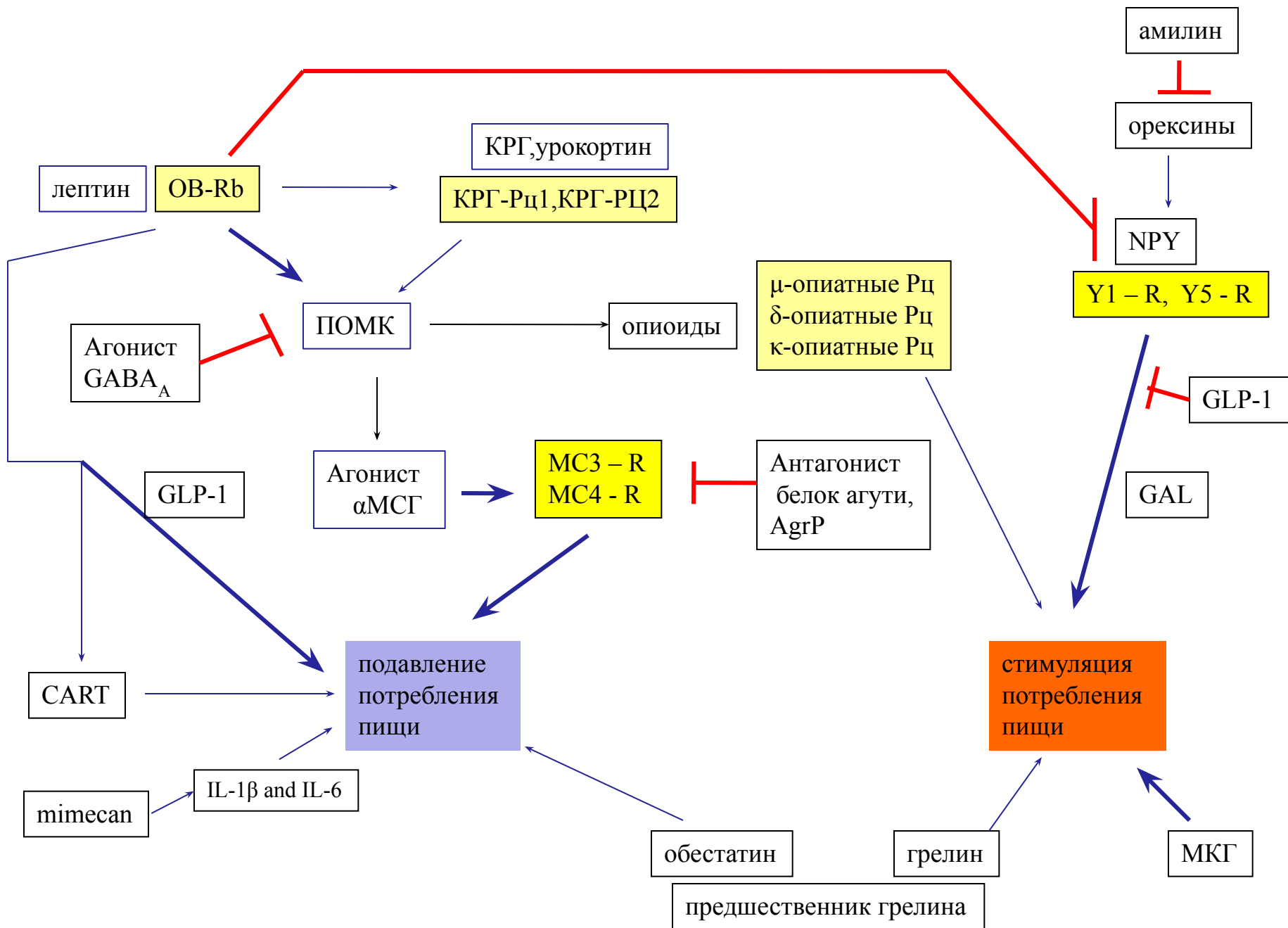


- MC4R neuron
- NPY neuron
- POMC neuron
- BDNF neuron



### Figure . Leptin and insulin signaling pathways in the hypothalamus

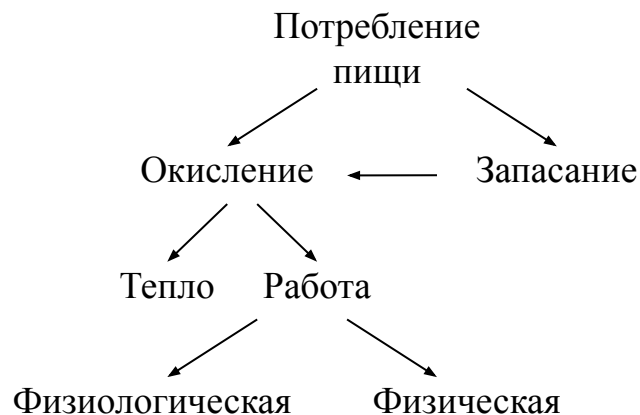
Leptin binding to its receptor (OB-Rb) induces receptor dimerization and JAK2 activation. Phosphorylation of the intracellular domain of OB-Rb by JAK2 leads to the recruitment and phosphorylation of STAT3. Phosphorylated STAT3 dimerizes and translocates to the nucleus where it activates target genes under the control of *pomc promoter* and suppresses *argp promoter*. Leptin can also control hypothalamic neuron functions by activating the PI3K/Akt pathway in a manner similar to insulin. EPAC1 may desensitizes leptin signaling by suppressing STAT3 activation as it has been shown that EPAC1 induces the expression of SOCS3, a STAT3 negative regulator, by recruiting CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) transcription factors to the SOCS-3 promoter in endothelial cells.





Ожирение

## Потребление и расходование пищевых продуктов



## **Детское ожирение**

Увеличение количества адипоцитов в результате усиленной дифференцировки преадипоцитов в адипоциты под действием PPAR $\gamma$ , активированных ЖК

## **Взрослое ожирение**

Гипертрофия адипоцитов.

Ожирение — полифакторное явление

Разрушение вентромедиального гипоталамуса — «центра насыщения»

Инактивирующие мутации системы возникновения/проведения анорексигенных сигналов — мутации генов лептина, его рецептора

Активирующие мутации системы орексигенной стимуляции

Гипотиреоз или инактивирующие мутации Т-Рц