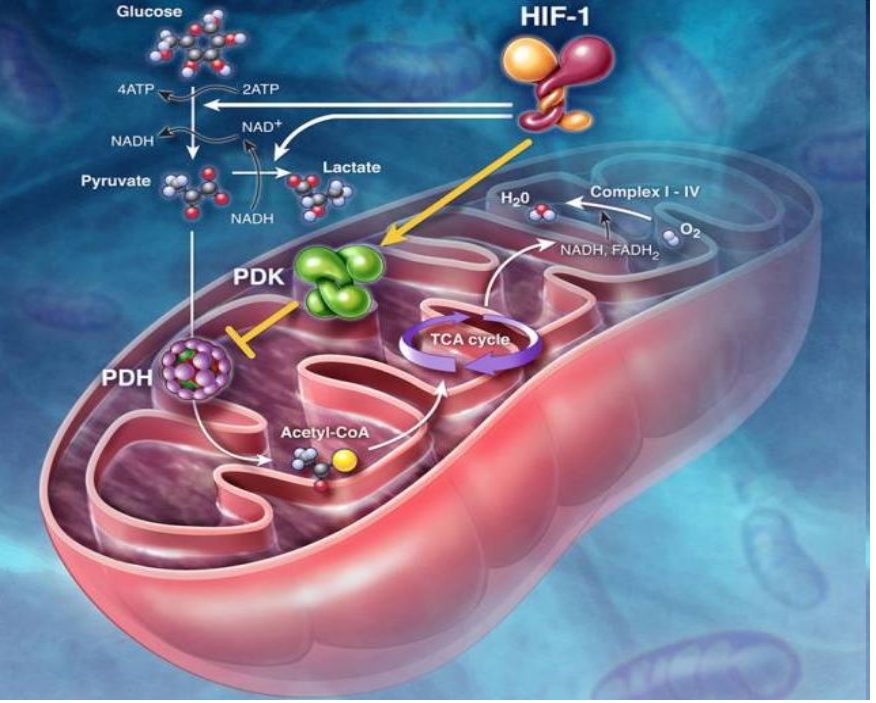
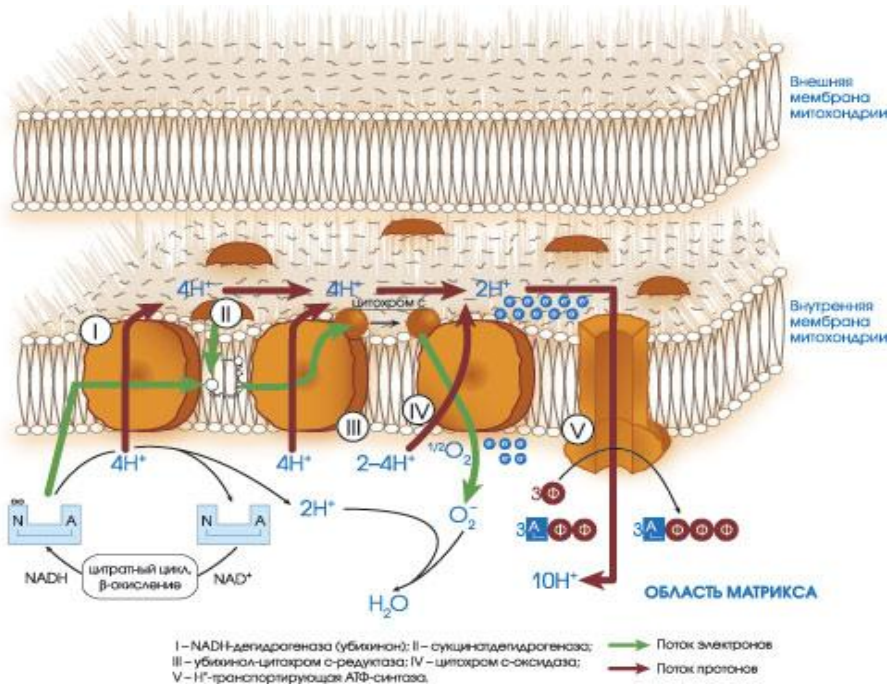




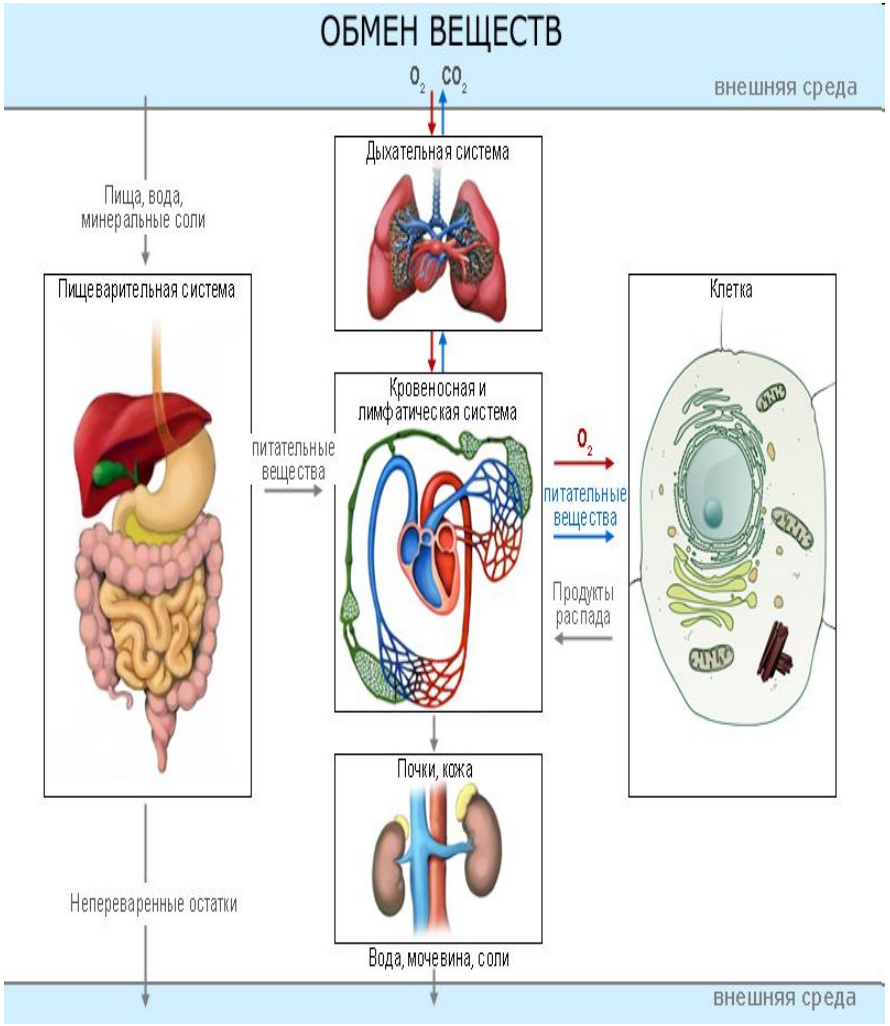
Лекция №3

Энергетический обмен. Взаимосвязь обмена веществ и энергии.

План лекции:

1. Общие закономерности метаболизма.
2. Этапы катаболизма.
3. Цепь переноса электронов (ЦПЭ), состав, строение компонентов дыхательной цепи.
4. Механизм синтеза АТФ.
5. Ингибиторы ЦПЭ.
6. Разобщение процессов дыхания и фосфорилирования.

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ



«ОБМЕН ВЕЩЕСТВ или метаболизм - <u>совокупность всех химических изменений и всех видов превращений веществ и энергии в организмах,</u> обеспечивающих развитие, жизнедеятельность и самовоспроизведение организмов, их связь с окружающей средой и адаптацию к изменениям внешних условий».

«Большая энциклопедия Кирилла и Мефодия».

Промежуточный обмен (внутриклеточный метаболизм) включает два типа реакций:

1. **<u>Катаболизм</u> – биосинтетические процессы расщепления органических молекул до конечных продуктов с образованием свободной энергии (экзэргонические реакции).**

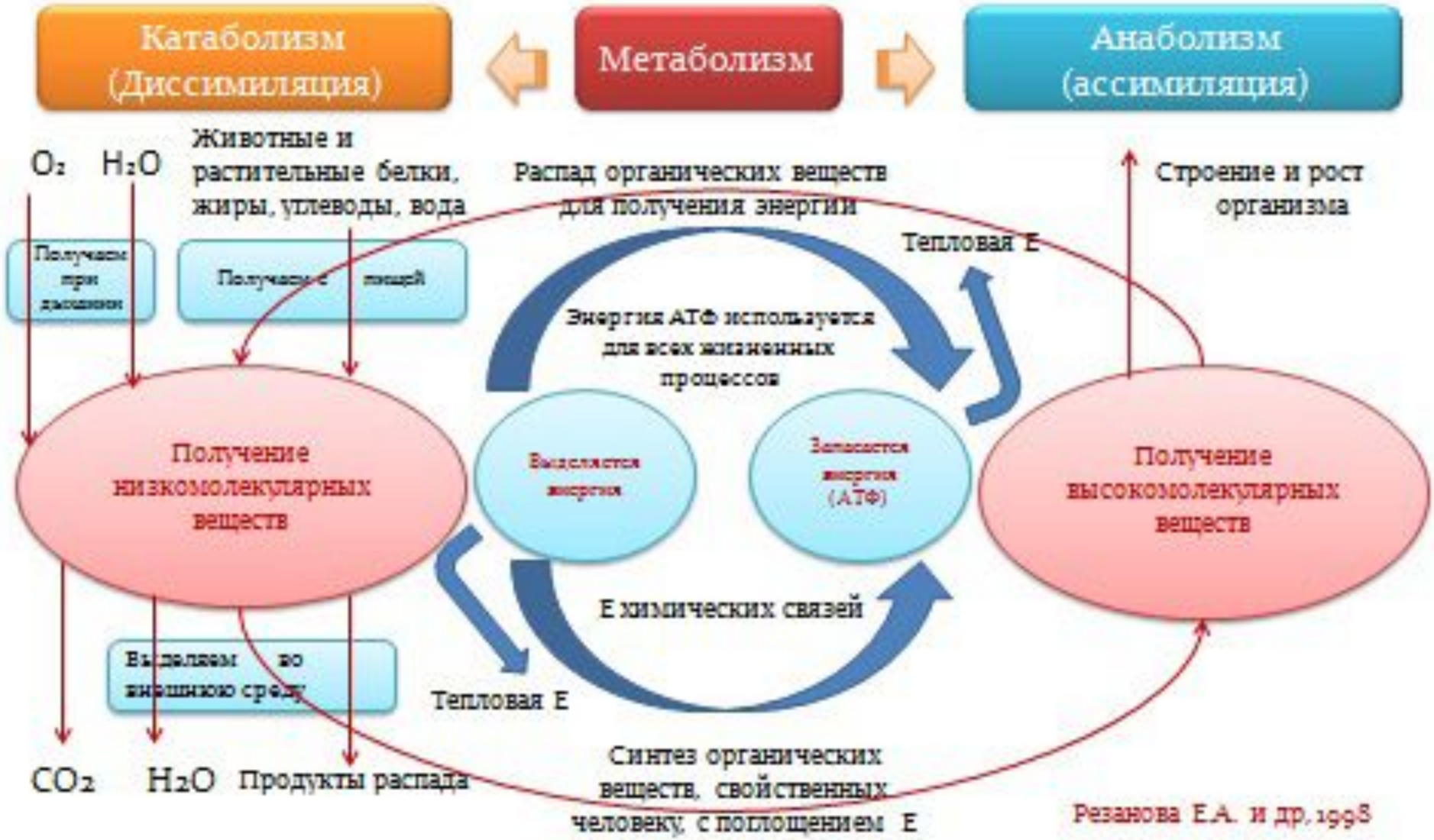
В процессе катаболизма происходит упрощение структуры высокомолекулярных веществ.

Промежуточный обмен (внутриклеточный метаболизм) включает два типа реакций:

2. **<u>Анаболизм</u> - биосинтетические процессы, в которых простые строительные блоки соединяются в сложные макромолекулы, необходимые для организма, с затратой свободной энергии живой системы.**

Энергия, выделившаяся в процессе катаболизма, используется для синтеза новых веществ, т.е. в процессе <u>анаболизма</u> (эндэргонические реакции).

Схема обмена веществ



Резанова Е.А. и др, 1998

Биологическое окисление -

способ извлечения энергии химических связей

(окислительно-восстановительные реакции под влиянием ферментов)

- **Процессы окисления протекают в организме и вне организма. Эти процессы имеют сходства и различия.**

Сходство между окислением в организме и вне организма.

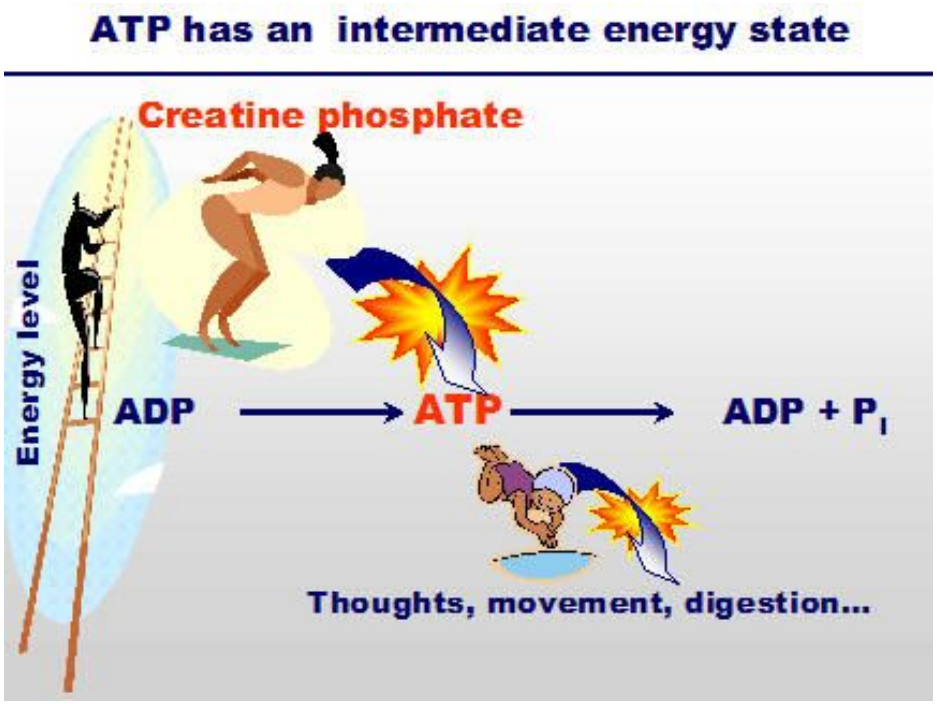
1. В результате окисления образуются одинаковые конечные продукты CO_2 и H_2O.
2. Выделяется одинаковое количество энергии.

Различия между окислением в организме и вне организма.

1. Вне организма энергия выделяется за счет окисления атомов углерода, а в организме за счет окисления атомов водорода.
2. Вне организма кислород соединяется с окисляемым субстратом. В организме кислород не соединяется с субстратом.

Различия между окислением в организме и вне организма.

3. Вне организма энергия выделяется одномоментно и не аккумулируется, т. е. не запасается. В организме энергия выделяется порциями, «каскадно» и аккумулируется (запасается). «Каскадное» выделение энергии предохраняет клетку от перегрева.



Различия между окислением в организме и вне организма.

4. Основной реакцией окисления в организме является реакция дегидрирования, т.е. отщепление водорода (протонов). Вспомогательными реакциями являются реакции дегидратации и декарбоксилирования.
5. Процесс окисления в организме многоступенчатый, ферментативный процесс.

Утилизация энергии в виде макроэргических связей

1. При разрыве макроэргической связи образуется более 30 кДж/моль свободной энергии (выполнение биологической работы);
2. Для синтеза макроэргической связи надо столько же энергии;
3. Свободную энергию используют ферменты в реакциях химического сопряжения (экзо- и эндоэргические реакции)

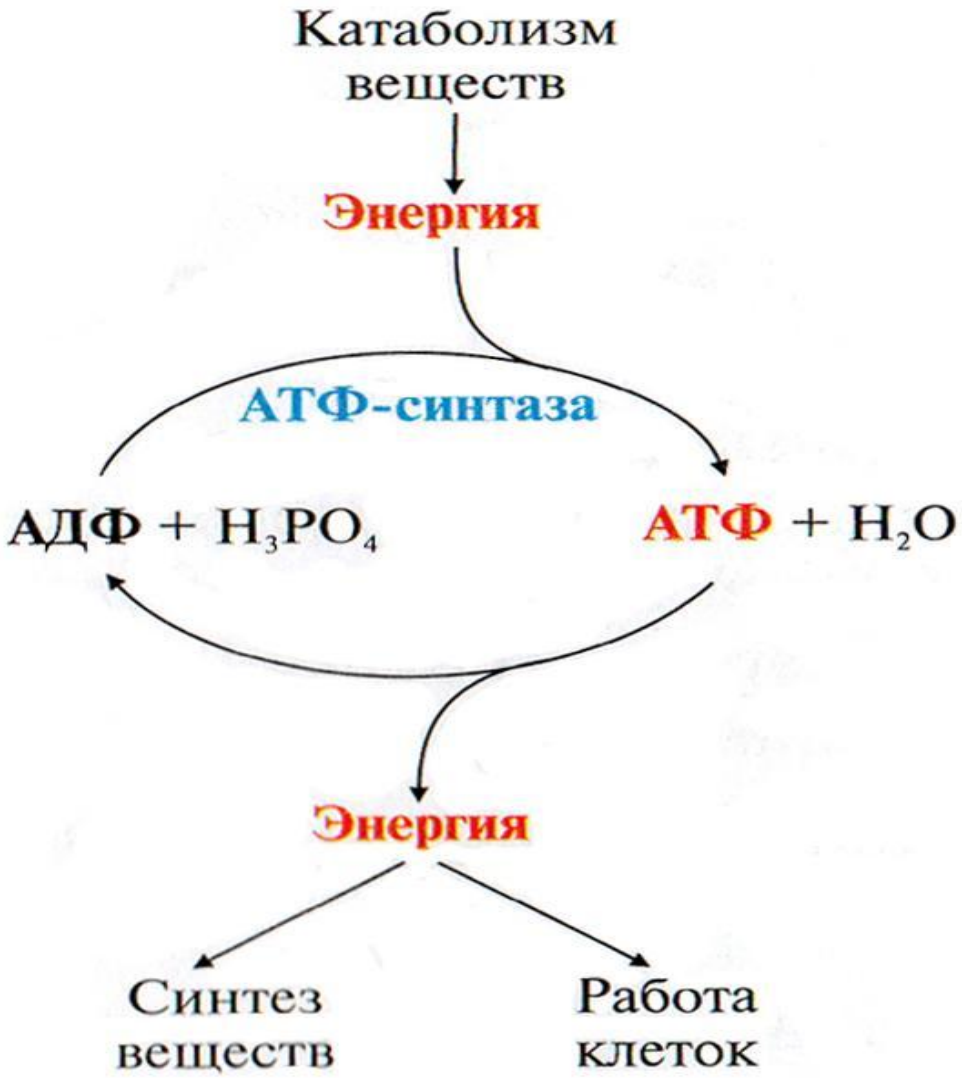
Глю + Фн → глю-6ф + H_2O + 13,8 кДж/моль

(самопроизвольно не протекает)

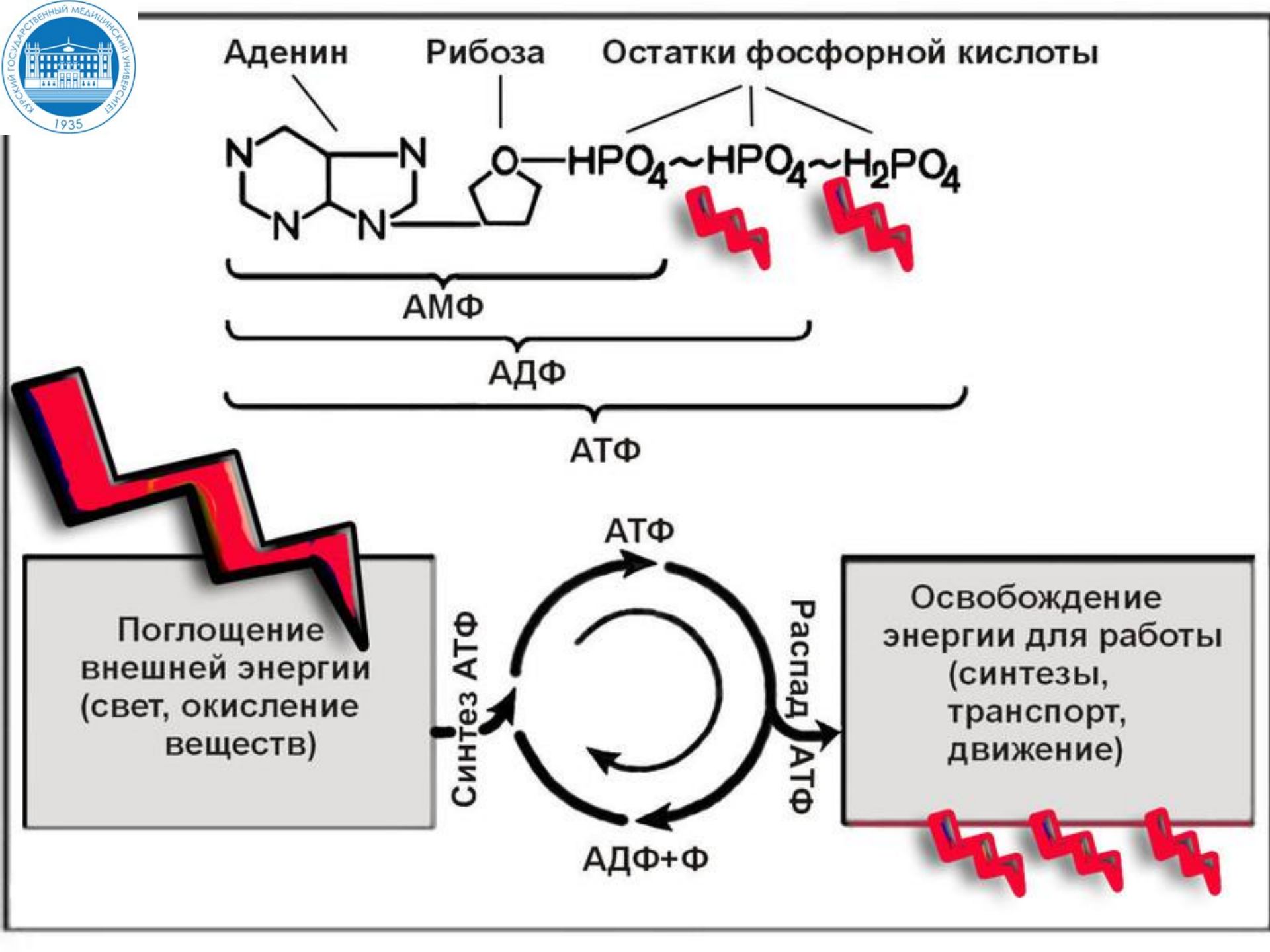
АТФ + H_2O → АДФ + Фн – 30,5 кДж/моль

Глю + АТФ → (гексокиназа) → глю-6ф + АДФ – 16,7 кДж/моль

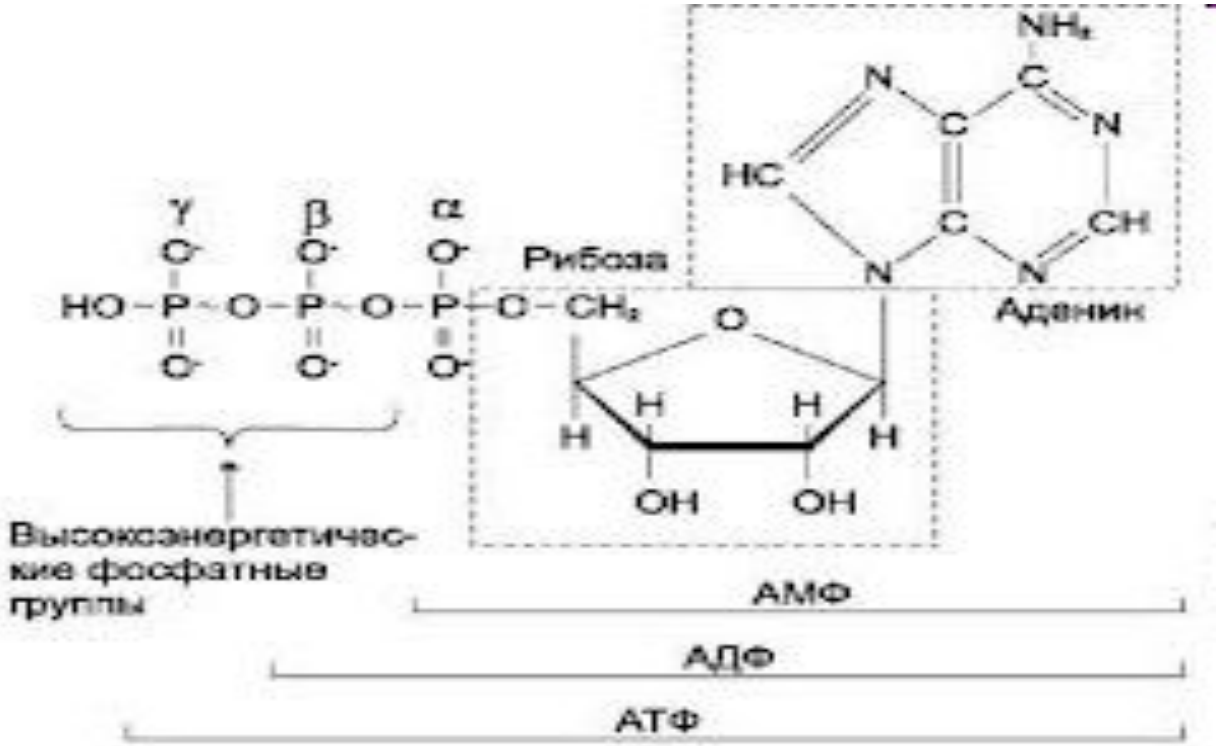
Центральную роль в энергетическом обмене играет АТФ



- **Фосфорилирование АДФ в клетках происходит путем присоединения неорганического фосфата H_3PO_4. Реакция идет с затратой энергии.**


Аденин
Рибоза
Остатки фосфорной кислоты
N
N
N
N
O—HPO4~HPO4~H2PO4
АМФ
АДФ
АТФ
Поглощение внешней энергии (свет, окисление веществ)
Синтез АТФ
АТФ
АДФ+Ф
Распад АТФ
Освобождение энергии для работы (синтезы, транспорт, движение)

Аденозинтрифосфорная кислота АТФ



АТФ функционирует как общий промежуточный продукт, переносящий энергию от реакций, сопровождающихся выделением свободной энергии, с теми, в которых потребляется энергия.

За сутки в организме образуется и распадается около 60 кг АТФ. Однако в клетке АТФ не накапливается, а расходуется в течении 1 минуты, после образования, что требует ее непрерывно пополнения (АТФ – АДФ цикл).

Типы фосфорилирования АДФ

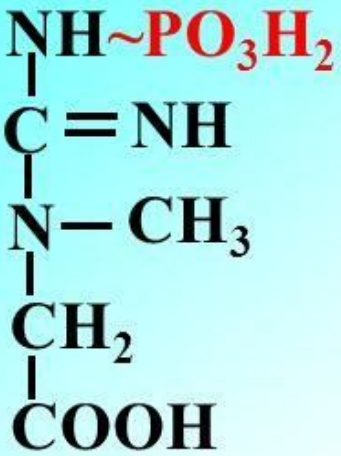
В зависимости от источника энергии, обеспечивающего присоединение фосфатного участка, выделяют два типа фосфорилирования АДФ:

1. **субстратное**
2. **окислительное**

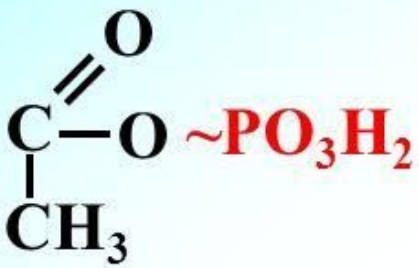
Субстратное фосфорилирование -

- это процесс синтез АТФ из АДФ и неорганического фосфата за счет энергии, выделившийся при разрыве макроэргической связи высокоэнергетического соединения, вне зависимости от наличия O_2.
- Процесс протекает как в матриксе митохондрий, так и в цитоплазме клеток.
- При субстратном фосфорилировании синтезируется только 1 АТФ

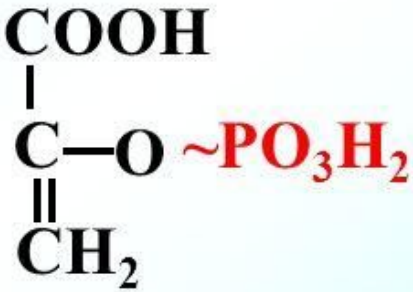
Макроэргические фосфорные соединения (продолжение)



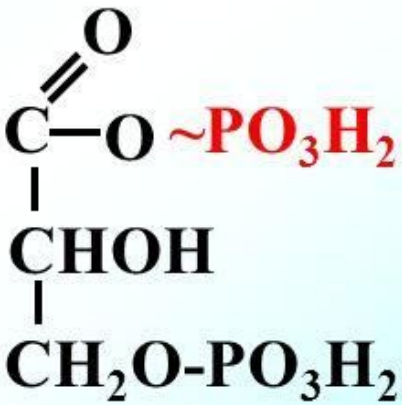
Креатинфосфат (КФ)



Ацетилфосфат



Фосфопиро-виноградная кислота



1,3 дифосфоглицериновая кислота

MyShared

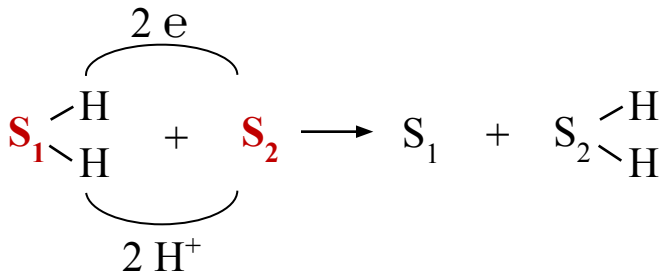
Окислительное фосфорилирование АДФ - синтез АТФ из АДФ и H_3PO_4 за счет переноса электронов по ЦПЭ в присутствии кислорода

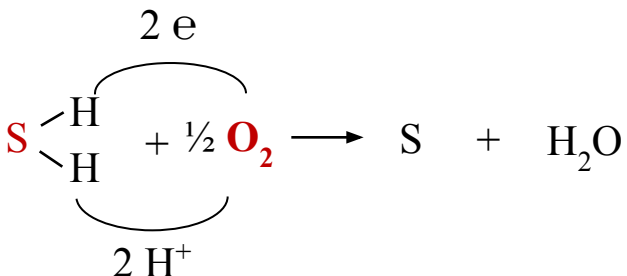
- **Превращение АДФ в АТФ происходит с использованием энергии переноса электронов от органических веществ к кислороду.**
- **Энергию для окислительного фосфорилирования поставляют окислительно-восстановительные реакции.**
- **Процесс протекает в матриксе митохондрий, и только в присутствии кислорода (аэробные условия).**

Типы биологического окисления

анаэробное окисление
(акцептором H^+ и ē служит не O_2, а другой субстрат ***«субстратное окисление»***)

аэробное окисление
(акцептором H^+ и ē является O_2 и образуется H_2O – называют ***«тканевое дыхание»***)

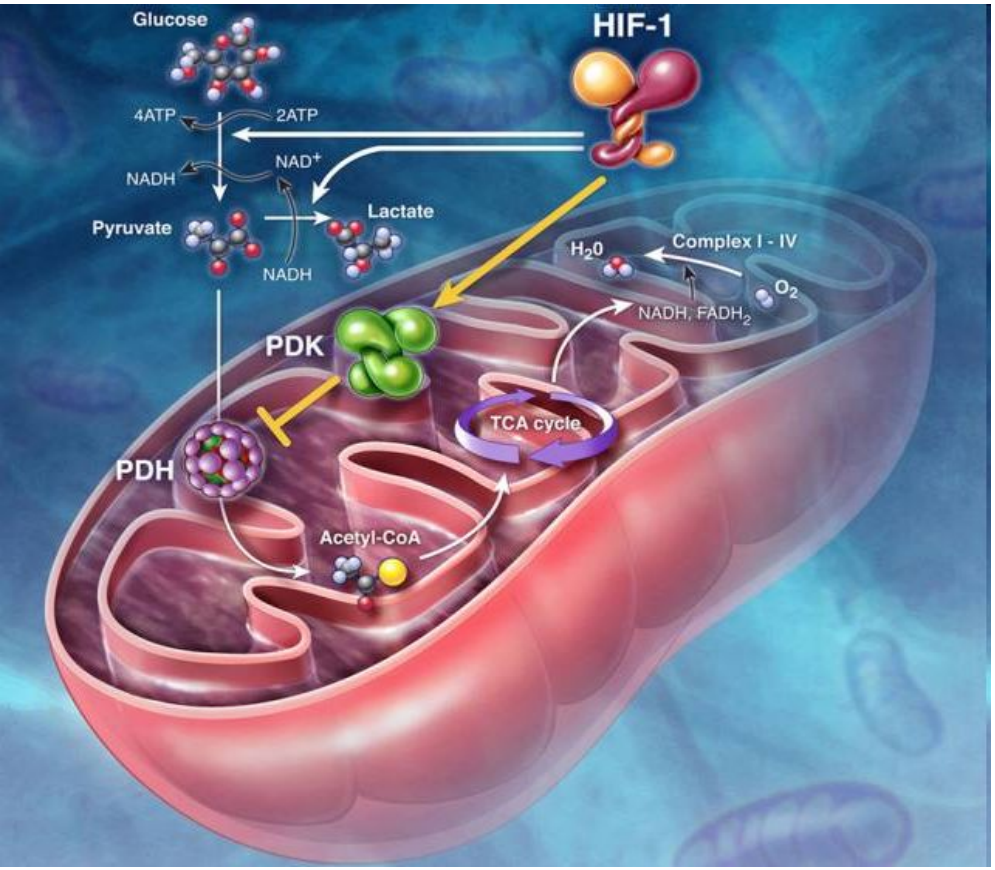




Тканевое дыхание

- Тканевым дыханием являются реакции окисления органических веществ, в которых используется кислород и образуется вода и CO_2.
- Тканевое дыхание – многоступенчатый ферментативный процесс, в котором конечным акцептором электронов является кислород.
- В процессе тканевого дыхания участвуют ферменты – оксидоредуктазы, образующие ЦПЭ.

Цепь переноса электронов (ЦПЭ)



- **ЦПЭ – это комплекс оксидоредуктаз, локализованных на внутренней мембране митохондрий, участвующих в переносе протонов и электронов от окисляемого субстрата к кислороду.**
- **Универсальным донором водорода в ЦПЭ является восстановленный субстрат.**
- **Универсальным акцептором электронов и протонов в ЦПЭ является кислород.**

Первичные акцепторы водорода

Никотинамидзависимые дегидрогеназы (NAD, NADP)

(находятся в матриксе митохондрий или в цитозоле)

- **NAD (NADP) непрочно связан с ферментом: в восстановленной форме он отделяется от апофермента и служит донором водорода для другого фермента**
- **Обратимость многих дегидрогеназных реакций;**
- **Возможность участия в таких реакциях множества субстратов;**
- **Благодаря этим свойствам NAD-зависимые дегидрогеназы - связывающее звено между катаболизмом и анаболизмом.**

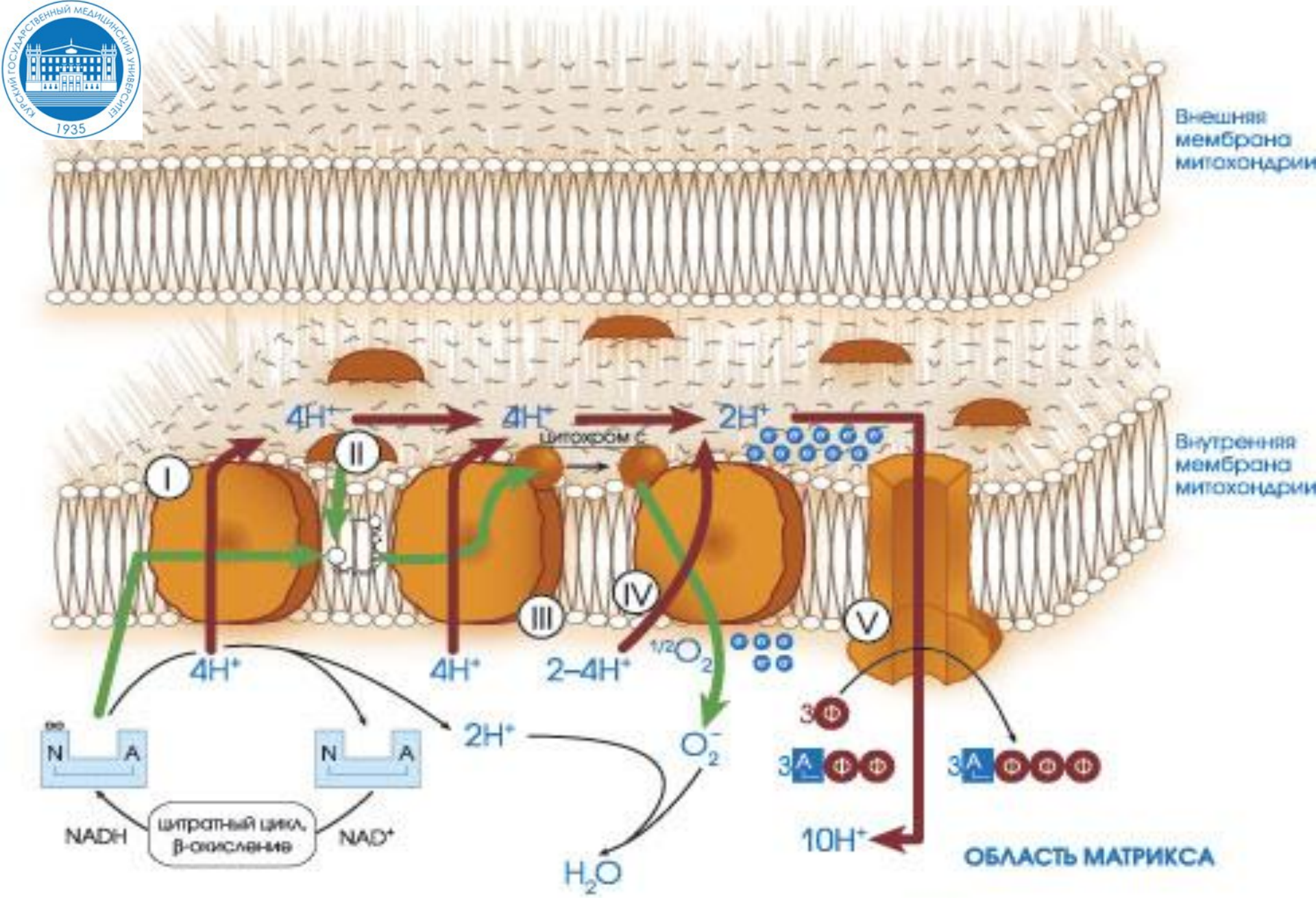
$$SH_2 + E\ (NAD), (NADP) \rightarrow S + E\ (NADH+H^+), (NADPH+H^+)$$

Первичные акцепторы водорода
Флавинзависимые дегидрогеназы (FAD, FMN)

В отличие от NAD FAD соединен прочно с белковой частью (простетическая группа), поэтому реакции не являются легкообратимыми, что не позволяет флавопротеидам участвовать в реакциях восстановления.

$$SH_2 + E\ (FAD) \rightarrow S + E\ (FADH_2)$$

Большинство FAD – зависимых дегидрогеназ – растворимые белки, находящиеся в матриксе митохондрий. Исключение сукцинатдегидрогеназа (СДГ), находящаяся во внутренней мембране митохондрий.

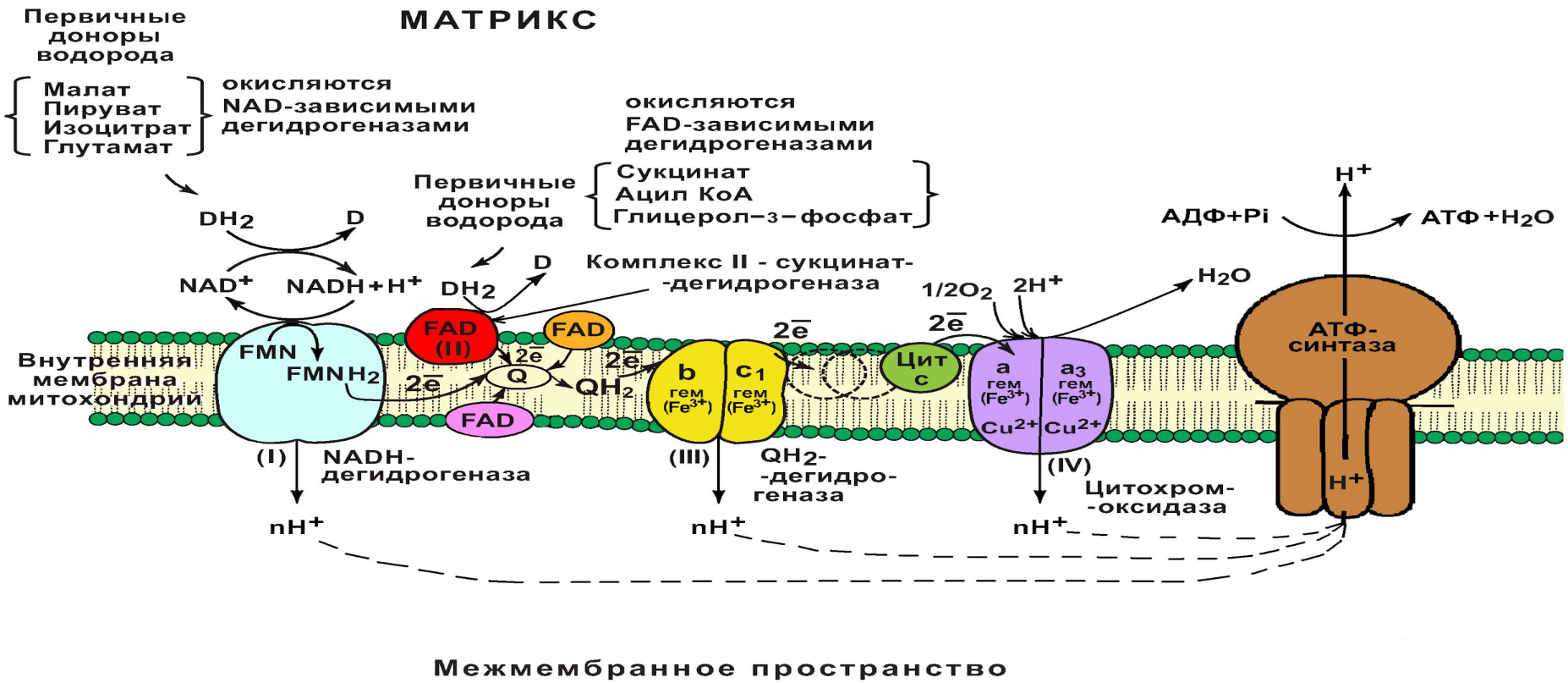


I – NADH-дегидрогеназа (убихинон); II – сукцинатдегидрогеназа;
III – убихинол-цитохром с-редуктаза; IV – цитохром с-оксидаза;
V – H+-транспортирующая АТФ-синтаза.

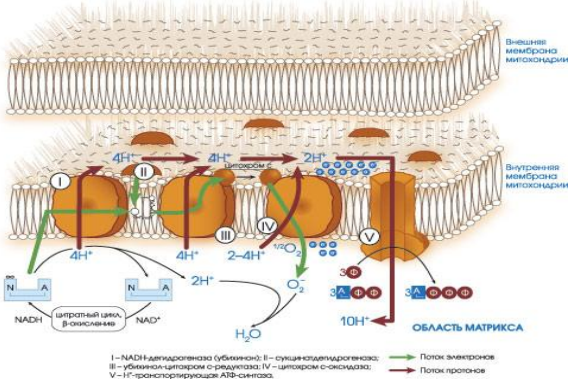
Поток электронов

Поток протонов

Состав ЦПЭ



- **NADH – дегидрогеназа (комплекс I)**
- **Сукцинатдегидрогеназа – (FAD - кофермент) (комплекс II)**
- **QH_2 – дегидрогеназа (комплекс III)**
- **цитохромоксидаза (комплекс IV)**
- **низкомолекулярные переносчики (кофермент Q и цитохром с)**



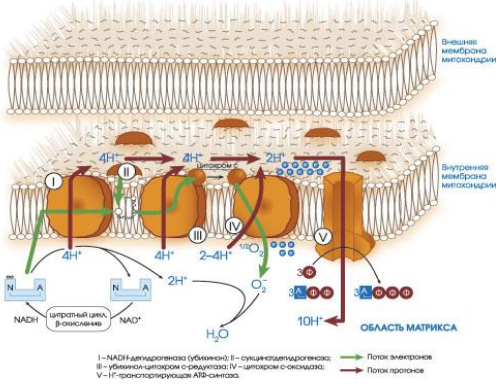
NADH – дегидрогеназа (комплекс I)

Комплекс I ЦПЭ содержит ФМН и 5 железосерных белков.

NADH-дегидрогеназа *(комплекс I)* – несколько полипептидных цепей, роль простетической группы выполняет FMN. Донором водорода является $NADH{\cdot}H^+$

$$NADH{\cdot}H^+ + E\ (FMN) \rightarrow NAD^+ + E\ (FMNH_2)$$

Затем электроны переносятся на 5 железо-серных белков (FeS), играющих роль второй простетической группы в NAD-дегидрогеназы.



Сукцинатдегидрогеназа – (FAD - кофермент) (комплекс II)

- **Сукцинатдегидрогеназа - СДГ (FAD – зависимая дегидрогеназа) (комплекс II)**

$$SH_2 + \text{СДГ (FAD)} \rightarrow S + \text{СДГ } (FADH_2)$$

- **СДГ находится во внутренней мембране митохондрий, передает электроны, минуя I комплекс ЦПЭ, сразу на коэнзим Q *(низкомолекулярный переносчик электронов)***

Низкомолекулярные переносчики электронов

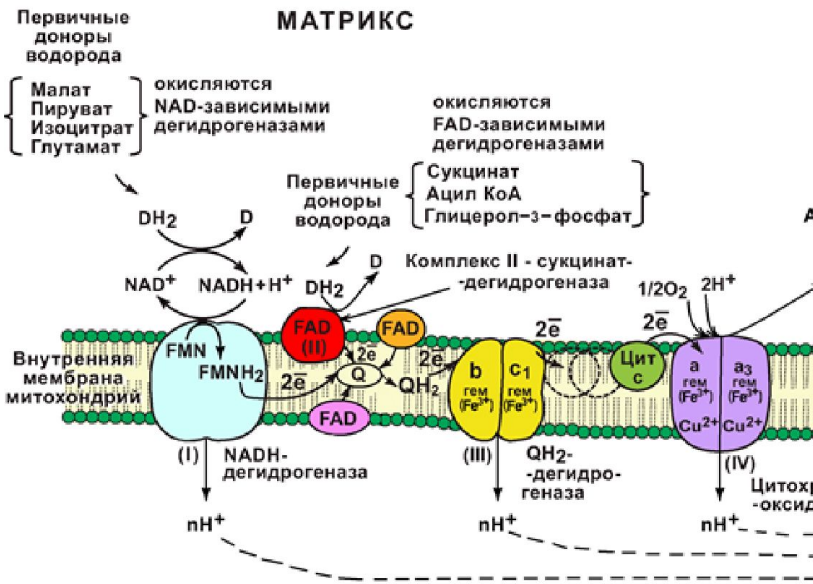
Убихинон (коэнзим Q_{10}).

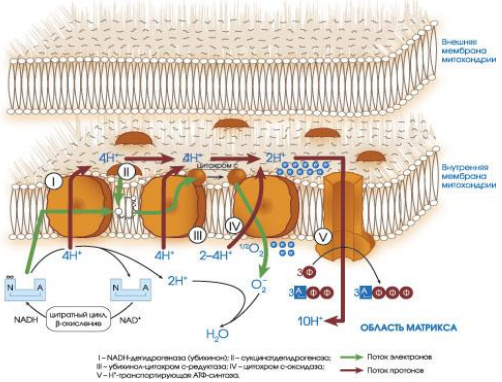
$$Q + E\,(FMNH_2)\,(FADH_2) \rightarrow QH_2 + E\,(FMN)\,(FAD)$$

Бензохиноновое соединение локализуется во внутренней мембране митохондрий и собирает электроны с комплекса I и со всех FAD-зависимых ферментов, в т.ч. с СДГ (комплекс II) и передает их на III комплекс .

Убихинон выполняет коллекторную функцию в ЦПЭ.

Обладает небольшой ММ, растворим в липидной части внутренней мембраны митохондрий, это позволяет ему быть подвижным переносчиком между комплексом I, FAD-зависимыми ферментами и цитохромами.





QH_2 (коэнзим Q –дегидрогеназа) (комплекс III)

Состоит из 2-типов цитохромов (b и c_1) и железосерного белка (FeS).

$$Fe^{3+} + e^- \rightarrow Fe^{2+}$$

Внутри комплекса III электроны передаются от цитохрома b на FeS, затем на цитохром c_1.

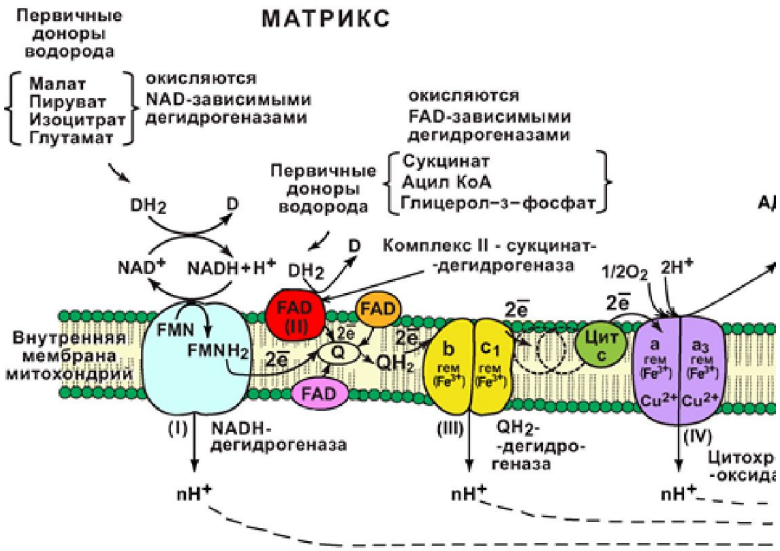
В конечном итоге с QH_2 электроны передаются на цитохром c *(низкомолекулярный переносчик электронов).*

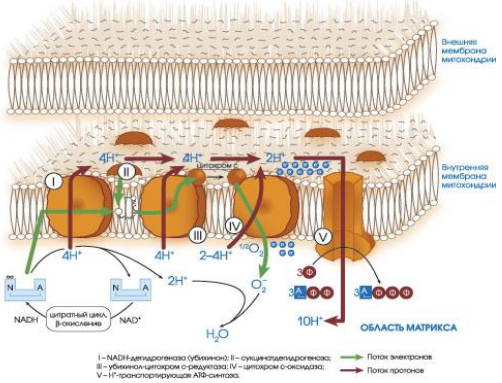
$$QH_2 + 2c\ (Fe^{3+}) \rightarrow Q + 2c\ (Fe^{2+}) + 2H^+$$

Низкомолекулярные переносчики электронов

Цитохром с

- водорастворимый мембранный белок;
- ММ 12,5 кД, одна полипептидная цепь из 100 аминокислотных остатков, соединенных с гемом ковалентно;
- передает электроны с комплекса III на комплекс IV цепи переноса электронов (ЦПЭ).



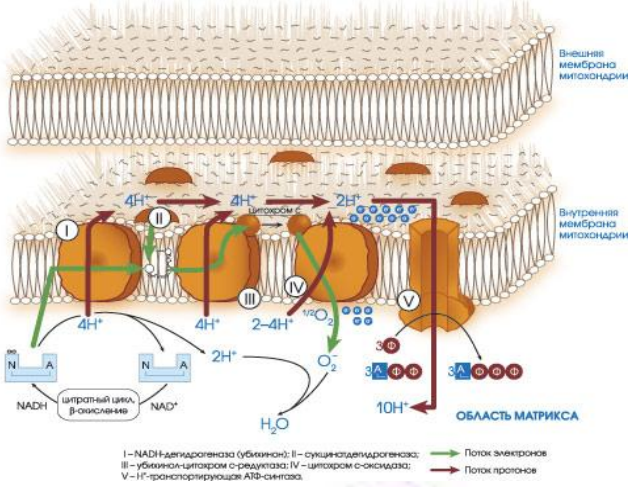


Цитохром-с-оксидаза (цит a/a_3) (комплекс IV)

Комплекс IV ЦПЭ содержит цитохромы а, a_3, два иона меди.

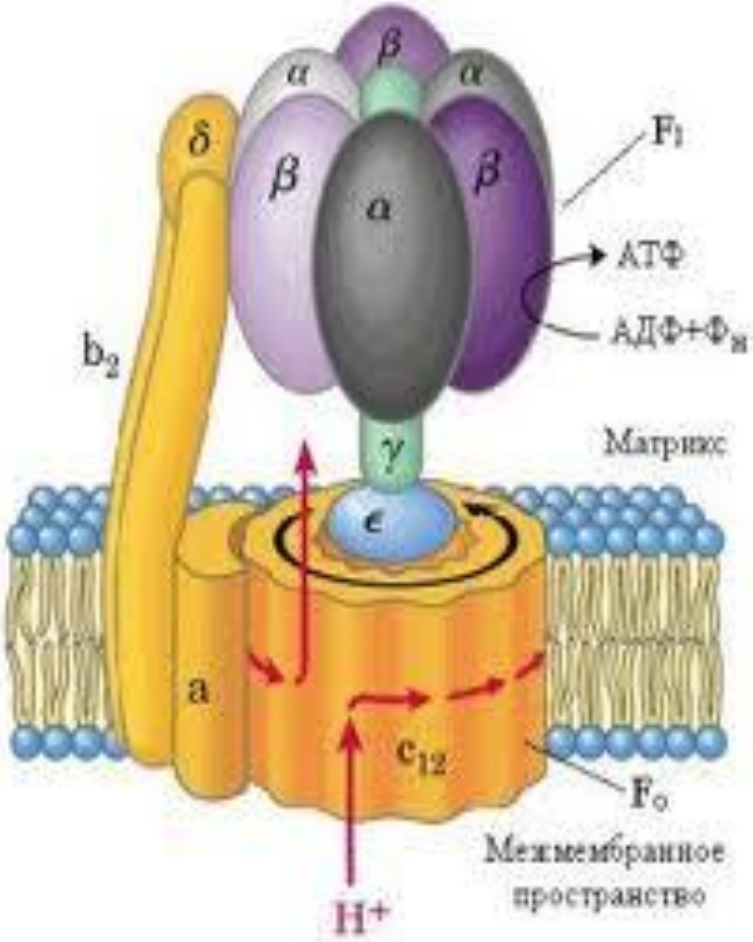
Это сложный гемопротеид, несколько белковых частей, 2 химически различных гема, длинная боковая углеводородная цепочка, 2 атома Cu^{2+}.

Уникальность в том, что a_3 взаимодействует с O_2, при этом участвует 2 атома меди с изменением их валентности ($Cu^{+} \rightarrow Cu^{2+}$).

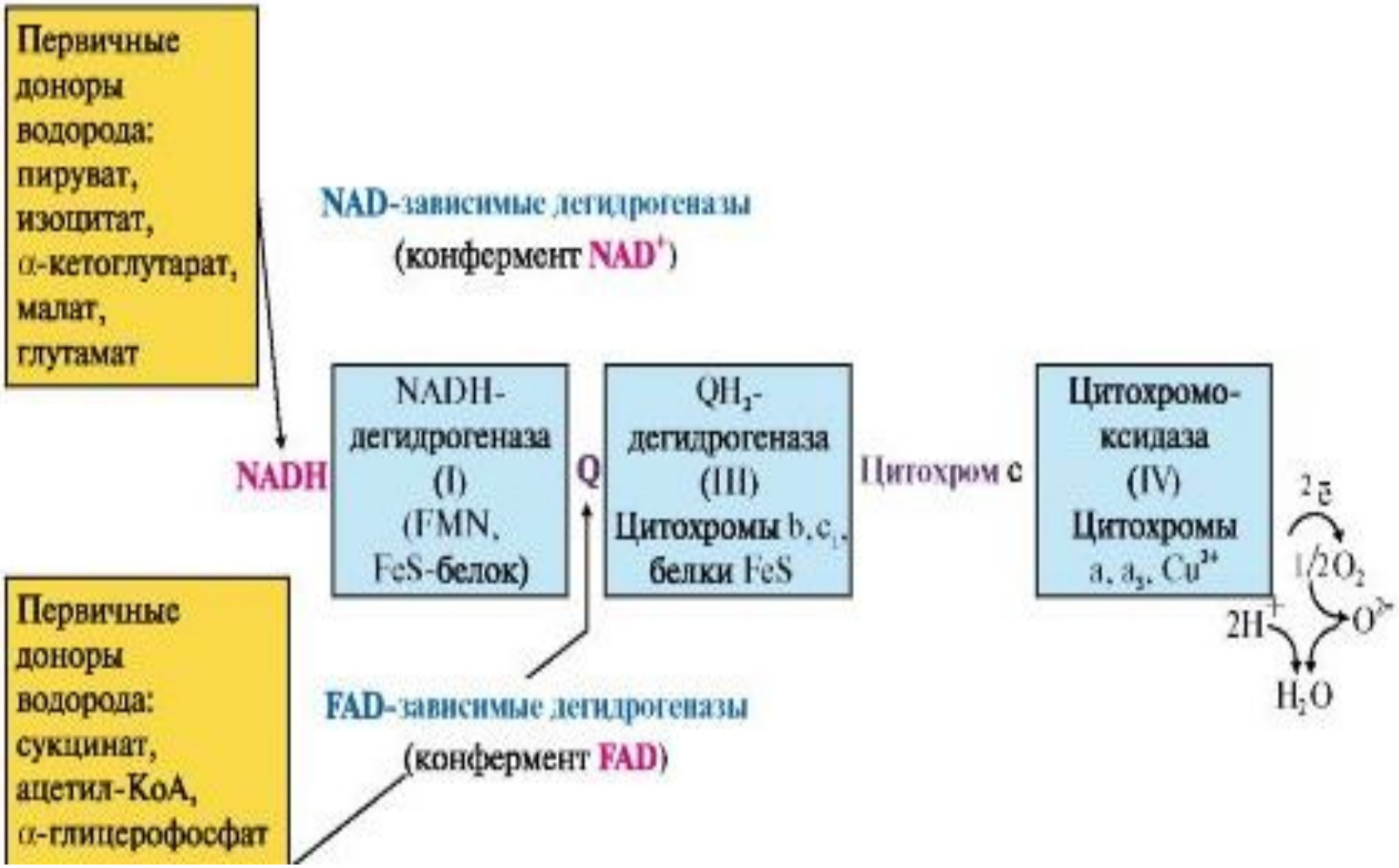


АТФ-синтаза (комплекс V)

- **Возвращение H^+ из межмембранного пространства в матрикс происходит с помощью фермента АТФ-синтаза (комплекс V), имеющего протонный канал F_0. Протоны межмембранного пространства присоединяются к ферменту, изменяя его заряд и конформацию. Раскрытие протонного канала приводит к переносу H^+ в матрикс по градиенту концентрации и активации поверхности части фермента F_1, катализирующей реакцию образования АТФ.**



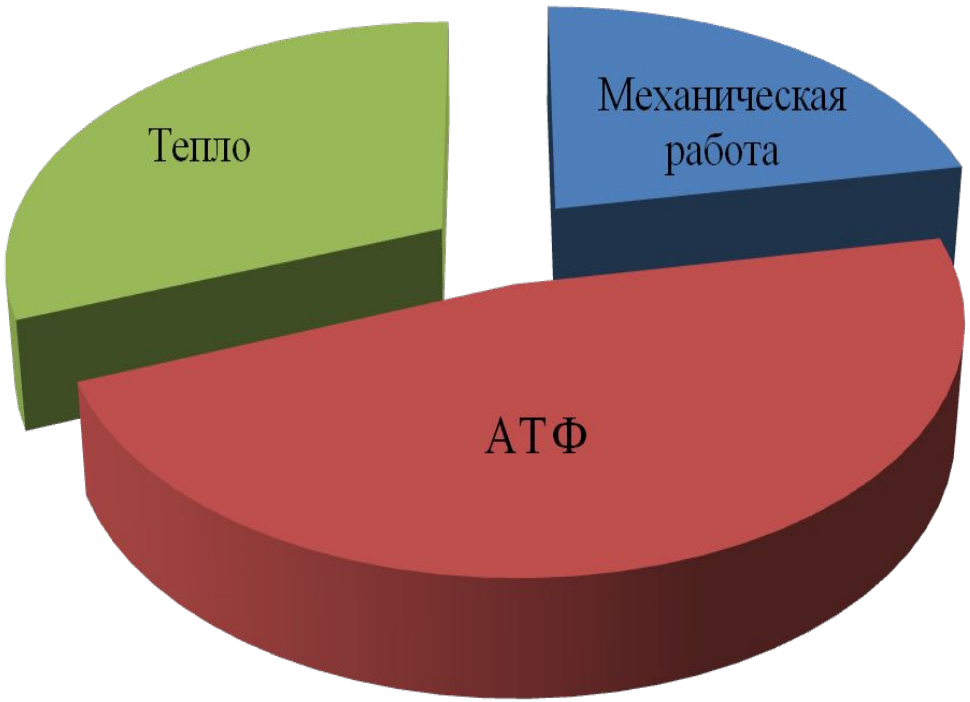
Пути поступления электронов и протонов в ЦПЭ от первичных доноров



Распределение энергии, выделяемой ЦПЭ

~ 30%

~ 20%



~ 40-50 %

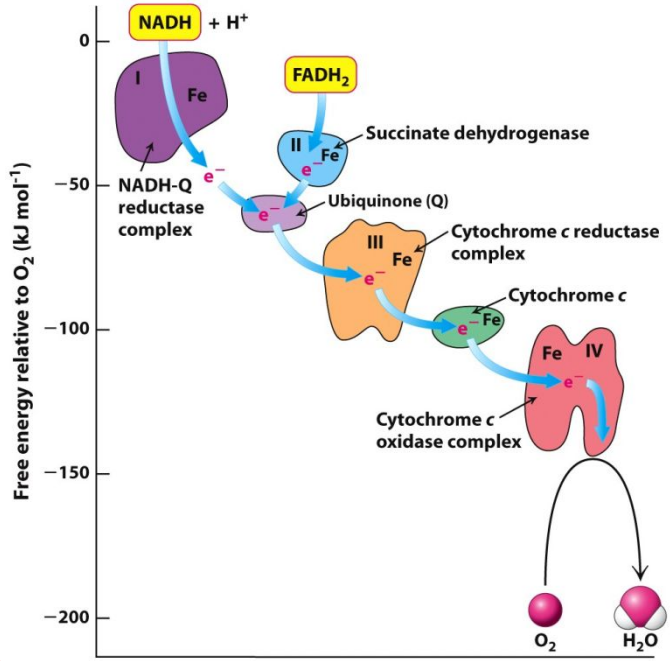
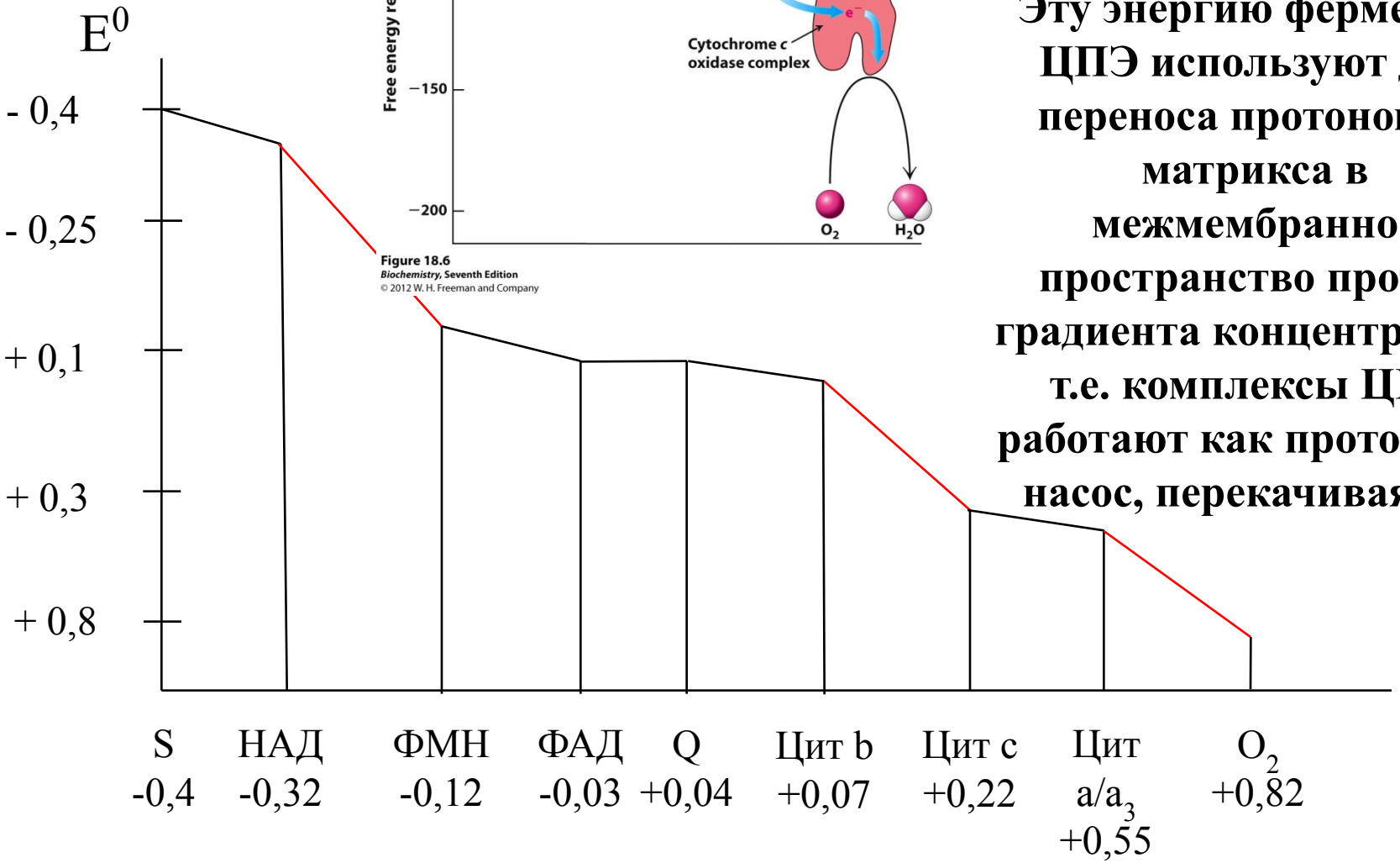


Figure 18.6
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

При движении от окисляемого субстрата к кислороду электроны теряют часть своей потенциальной энергии. Эту энергию ферменты ЦПЭ используют для переноса протонов из матрикса в межмембранное пространство против градиента концентрации, т.е. комплексы ЦПЭ работают как протонный насос, перекачивая H^+.

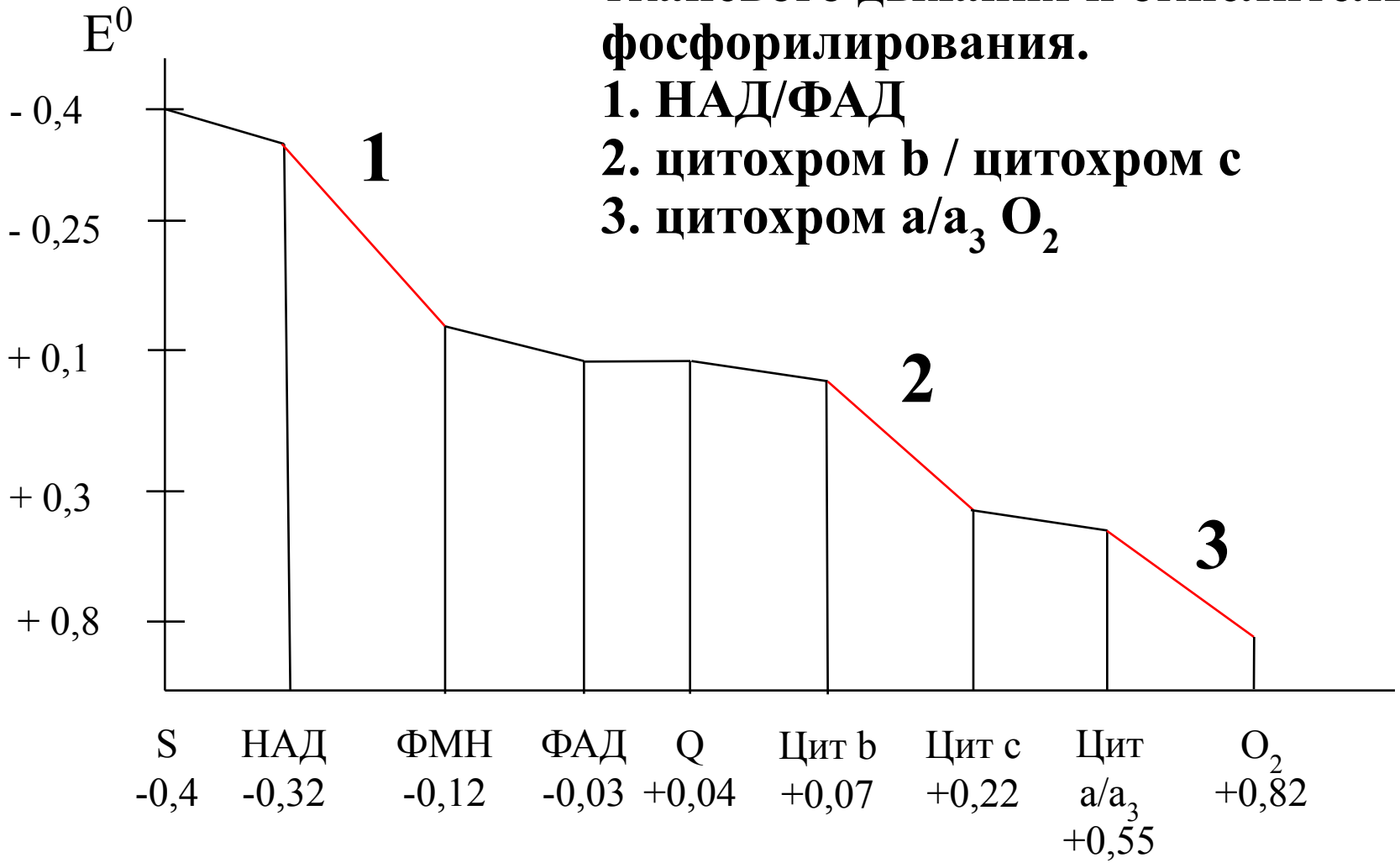


В трех пунктах переноса электронов происходит наибольшее изменение свободной энергии и эти пункты называются пунктами сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования.

1. НАД/ФАД

2. цитохром b / цитохром c

3. цитохром a/a_3 O_2



Пункты сопряжения постоянны, но их количество зависит от природы окисляемого субстрата.

- **При окисления НАД – зависимых субстратов имеет место 3 пункта сопряжения, т.е. выделяется 3 АТФ,**
- **При окислении ФАД – зависимых субстратов имеет место 2 пункта сопряжения и выделяется 2 АТФ,**
- **При окислении цитохромзависимых субстратов, количество АТФ, зависит от того, на какой цитохром сбрасываются электроны: при сбросе электронов на цитохром b выделяется 2 АТФ в процессе окислительного фосфорилирования, а на цитохром с – 1 АТФ.**

Коэффициент окислительного фосфорилирование Р/О показывает, какое количество неорганического фосфата затрачивается для фосфорилирования АДФ при использовании 1 атома кислорода на образование 1 молекулы воды.

- **Дыхательный контроль – зависимость интенсивности поглощения кислорода от концентрации АДФ.**

Коэффициент окислительного фосфорилирования

$НАД\text{-}H^+ + ½O_2 \rightarrow НАД^+ + H_2O$

$3\ АДФ + 3\ H_3PO_4 \rightarrow 3\ АТФ + H_2O$

P/O = 3

$ФАДH_2 + ½\ O_2 \rightarrow ФАД + H_2O$

$2\ АДФ + H_3PO_4 \rightarrow 2\ АТФ + 2H_2O$

P/O = 2

Витамин С восстанавливает Fe^{3+} в геме цитохромов а-$а_3$ P\O=1

Причины нарушения биологического окисления

1. **Недостаток субстрата** (голодание, пищеварение, межуточное нарушение обменов белков, углеводов, липидов);
2. **Недостаток O_2** (при заболеваниях: сердечно-сосудистых, крови, легких);
3. **Недостаточная активность ферментов дыхательной цепи** (генетические дефекты апоферментов, синтеза кофакторов, недостаток железа, гиповитаминоз);
4. **Ингибиторы дыхания**.

Вещества, понижающие интенсивность окислительного фосфолирирования АДФ.

1. **Ингибиторы ферментов ЦПЭ** подавляют активность ферментных комплексов I, II и IV. Скорость восстановления коферментов NAD^+ и FAD при этом снижается, что уменьшает скорость окислительных процессов, потребление кислорода и коэффициент P/O:

Примеры веществ, понижающие интенсивность окислительного фосфолирирования АДФ.

- **ингибиторы NADH-дегидрогиназы - лекарственные препараты со снотворным действием – барбитураты (веронал, гексенал, нембутал, амитал); ротенон**
- **ингибиторы QH_2-дегидрогиназы – антимицин А**
- **ингибиторы цитохром-с-оксидазы – цианиды (CN^-), угарный газ (CO), сероводород (H_2S).**

Вещество, способное полностью блокировать тканевое дыхание,

синильная кислота $H-C\equiv N$

- Синильная кислота является веществом, вызывающим кислородное голодание тканевого типа. При этом наблюдается высокое содержание кислорода как в артериальной, так и в венозной крови и уменьшение таким образом артерио-венозной разницы, резкое понижение потребления кислорода тканями с уменьшением образования в них углекислоты. Синильная кислота и её соли, растворенные в крови, достигают тканей, где вступают во взаимодействие с трехвалентной формой железа цитохромоксидазы.

Вещество, способное полностью блокировать тканевое дыхание.

синильная кислот $H-C\equiv N$

- Соединившись с цианидом, цитохромоксидаза теряет способность переносить электроны на молекулярный кислород. Вследствие выхода из строя конечного звена окисления блокируется вся дыхательная цепь и развивается тканевая гипоксия. Кислород доставляется к тканям в достаточном количестве с артериальной кровью, но ими не усваивается и переходит в неизмененном виде в венозное русло. Одновременно нарушаются процессы образования макроэргов, необходимых для нормальной деятельности различных органов и систем. Активизируется гликолиз, то есть обмен с аэробного перестраивается на анаэробный. Также подавляется активность и других ферментов — каталазы, пероксидазы, лактатдегидрогеназы.

Вещества, понижающие интенсивность окислительного фосфолирирования АДФ.

2. **Ингибиторы АТФ-синтазы** **снижают активность фермента, скорость фосфорилирования АДФ и коэффициент Р/О**

- **олигомицин,**
- **рутамицин.**

Вещества, понижающие интенсивность окислительного фосфолирирования АДФ.

3. **Разобщители окисления и фосфорилирования** – **липофильные протонофоры способны легко проникать через липидный слой и переносить протоны через внутреннюю мембрану митохондрии в матрикс, минуя АТФ-синтазу.**

- **Эндогенные разобщители (гормоны щитовидной железы, жирные кислоты с длинной углеводородной цепью, билирубин –действуют при высоких концентрациях), у новорожденных и зимнеспящих животных – белок бурого жира термогенин;**
- **Экзогенные разобщители: 2-4-динитрофенол, в больших дозах: антикоагулянты - производные дикумарол, стрептомицин, грамицидин, валиномицин.**