

Лекция №3

Энергетический обмен. Взаимосвязь обмена веществ и энергии.

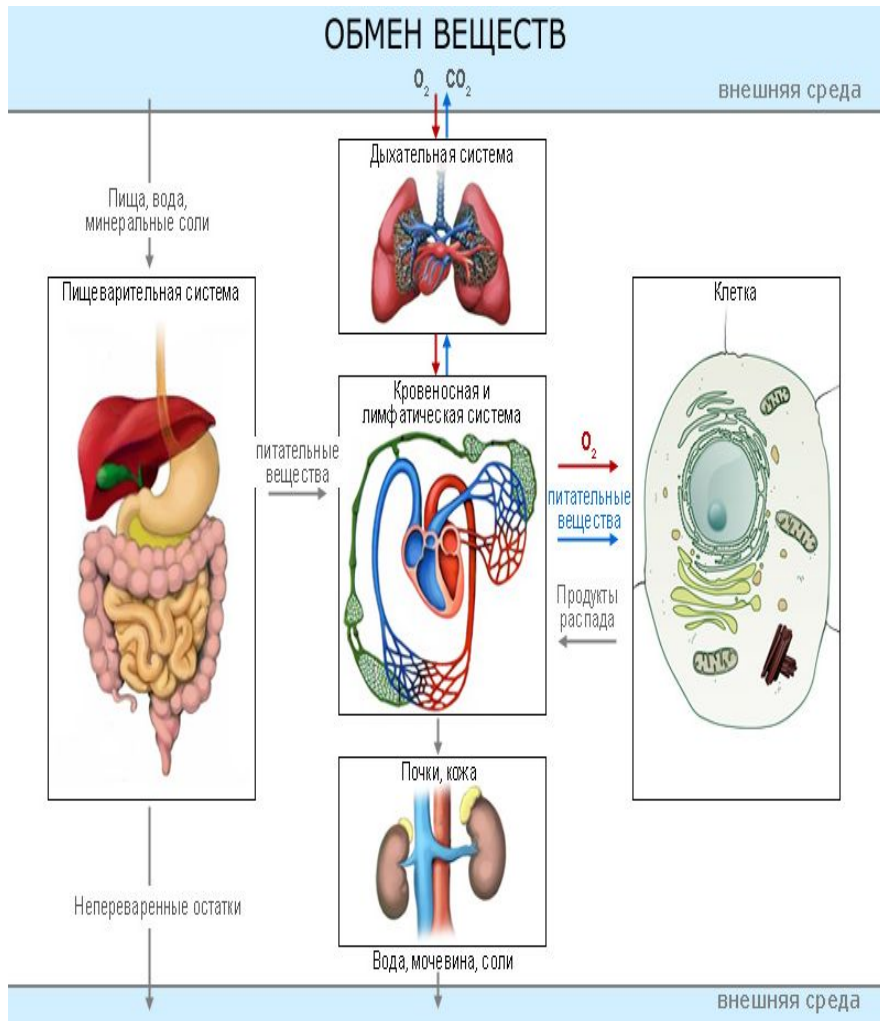


План лекции:

- 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 - совокупность всех химических изменений и всех видов превращений веществ и энергии в организмах, 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. **Катаболизм** – биосинтетические процессы расщепления органических молекул до конечных продуктов с образованием свободной энергии (**экзэргонические реакции**).

В процессе катаболизма происходит упрощение структуры высокомолекулярных веществ.



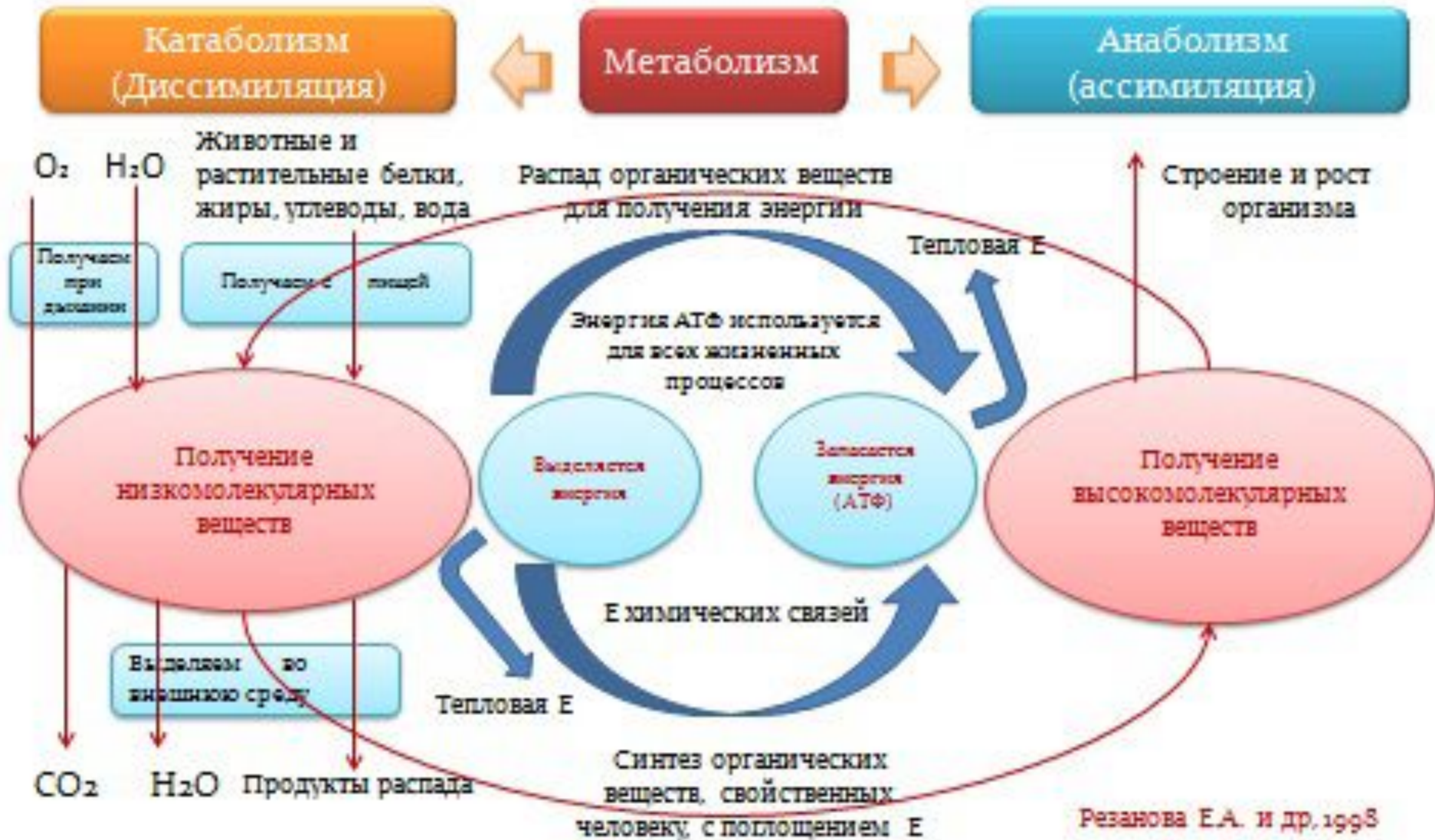
Промежуточный обмен (внутриклеточный метаболизм) включает два типа реакций:

2. **Анаболизм** - 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 **анаболизма** (эндэргонические реакции).



Схема обмена веществ





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.**



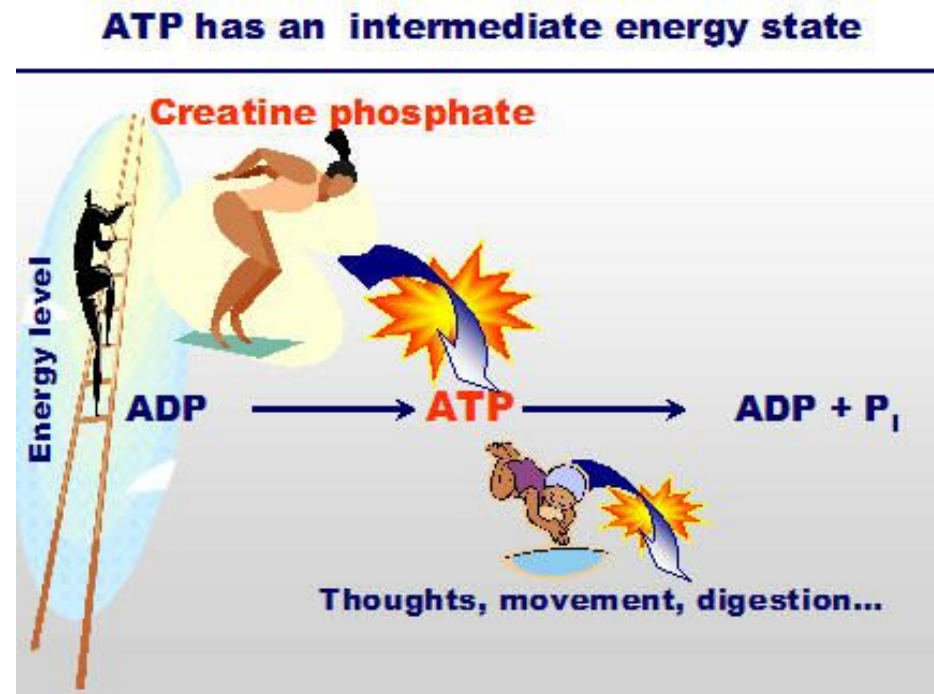
Различия между окислением в организме и вне организма.

- 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 одновременно 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.**



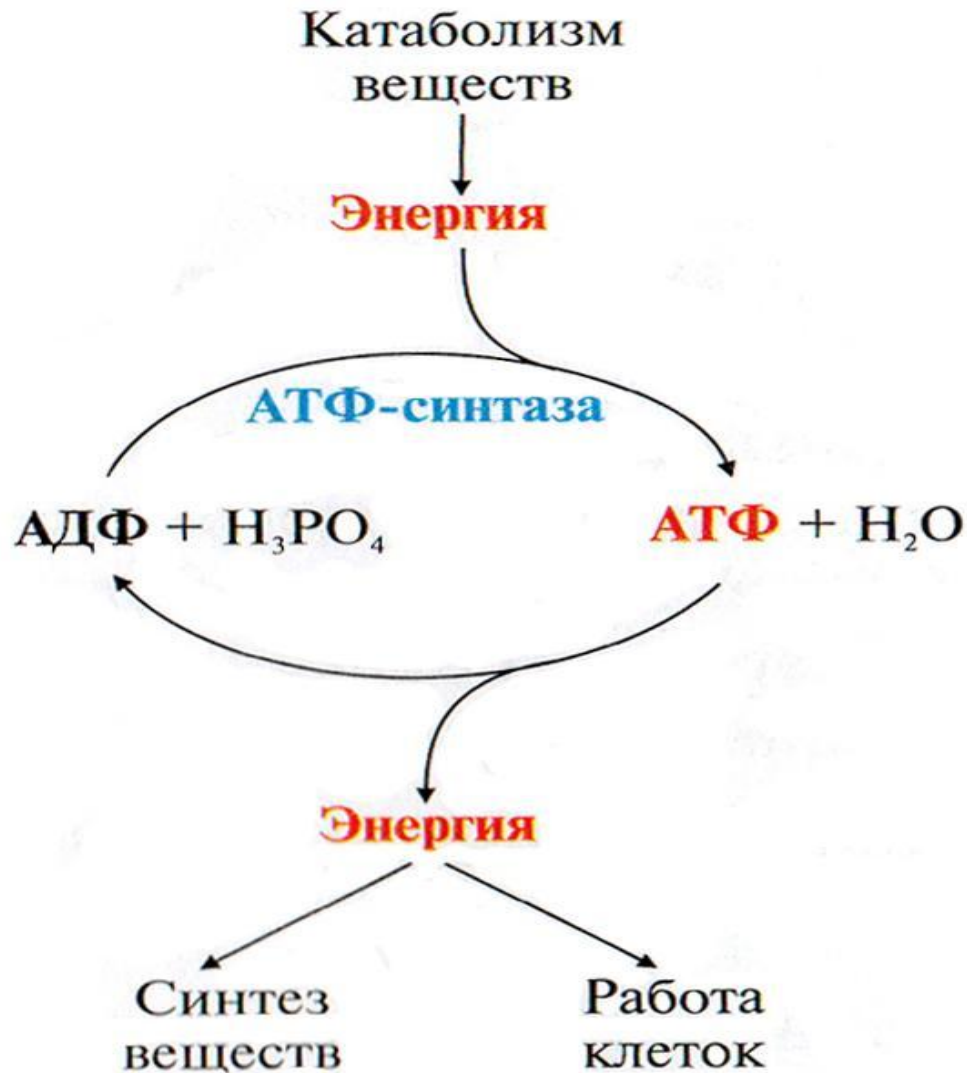
Утилизация энергии в виде макроэргических связей

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)

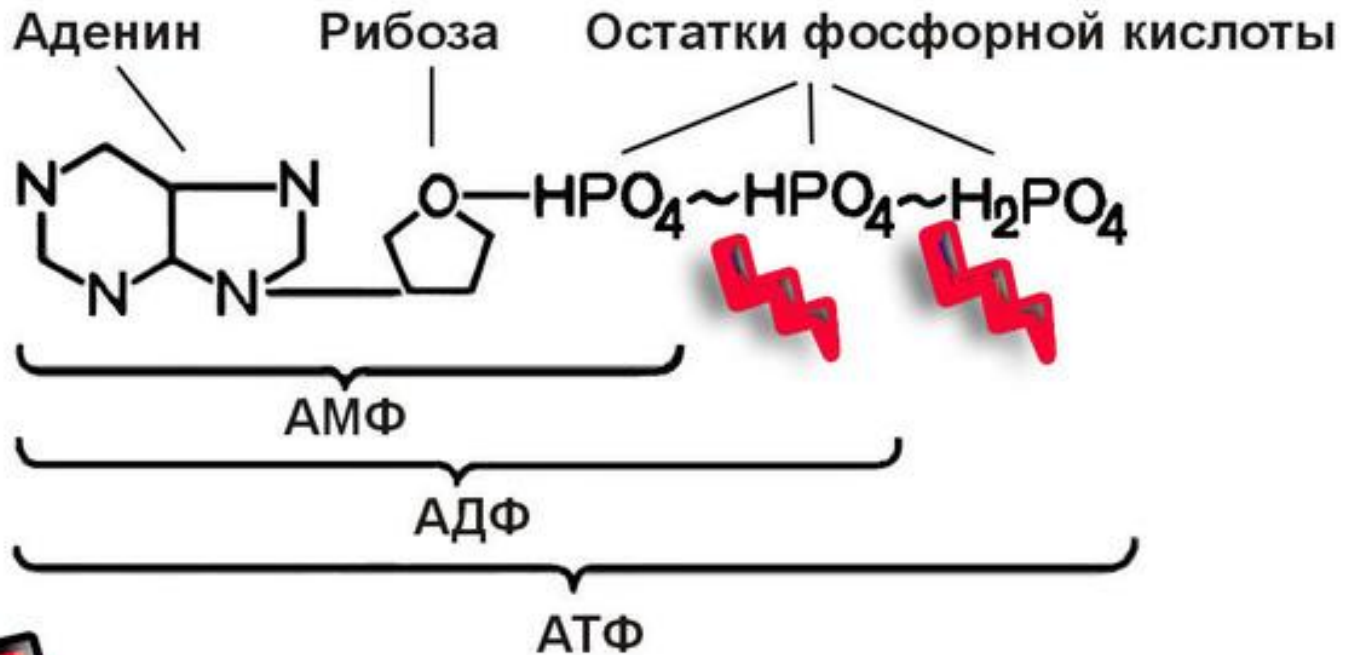




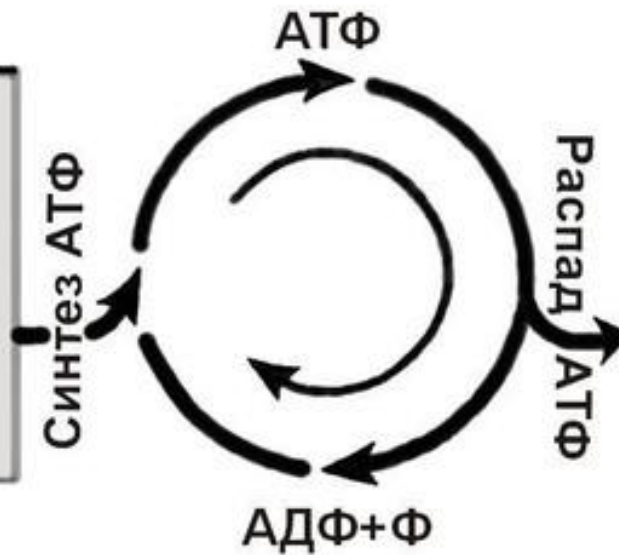
Центральную роль в энергетическом обмене играет АТФ



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



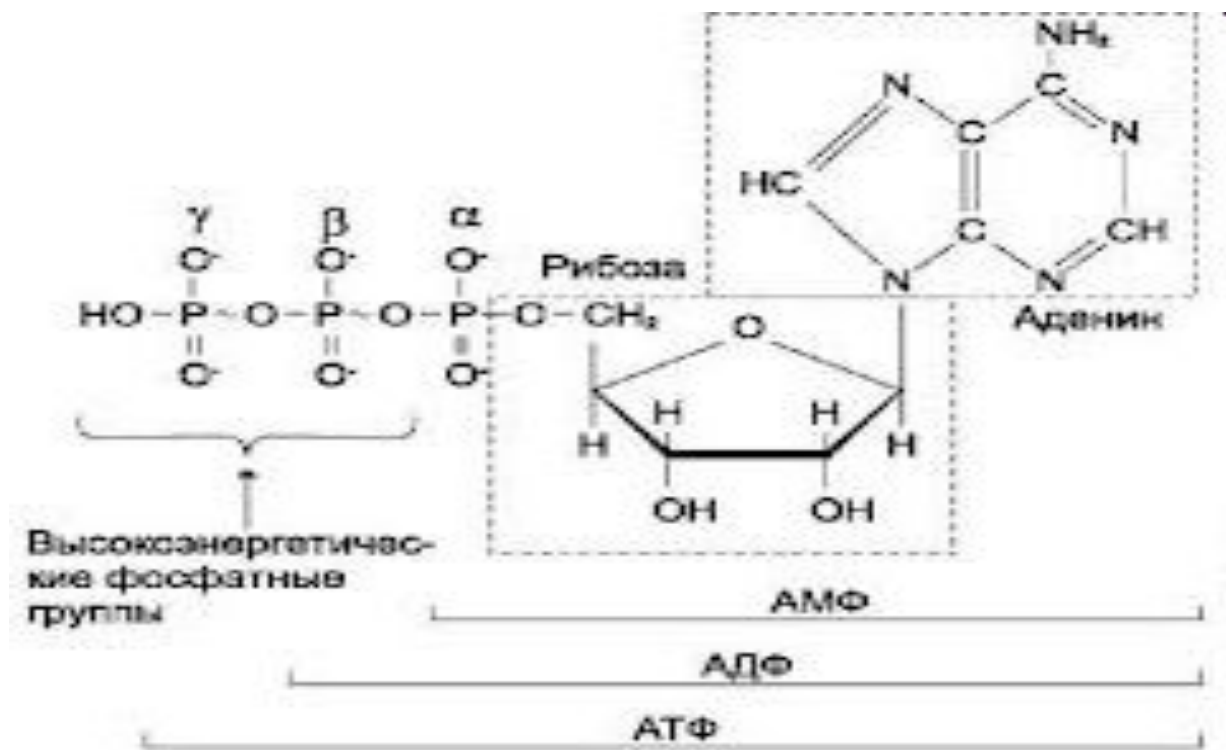
Поглощение
внешней энергии
(свет, окисление
веществ)



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 -

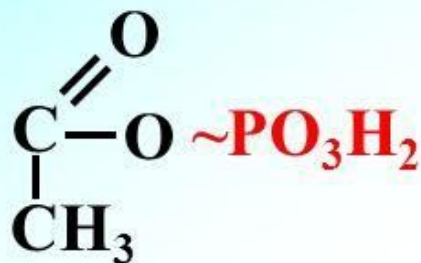
- это процесс синтез АТФ из АДФ и неорганического фосфата за счет энергии, выделившийся при разрыве макроэргической связи высокоэнергетического соединения, вне зависимости от наличия O_2 .
- Процесс протекает как в матриксе **МИТОХОНДРИЙ**, так и в **ЦИТОПЛАЗМЕ** клеток.
- При субстратном фосфорилировании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



Макроэргические фосфорные соединения (продолжение)



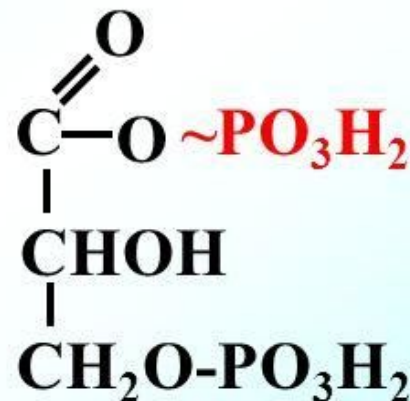
Креатинфосфат
(КФ)



Ацетилфосфат



Фосфоино-
виноградная
кислота



1,3 дифосфоглицериновая
кислота



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).

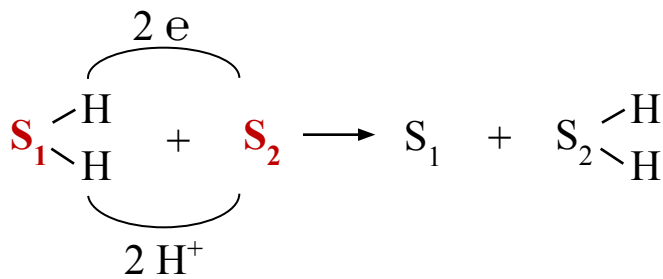


Типы биологического окисления

анаэробное окисление

(акцептором H^+ и \bar{e} служит не O_2 , а другой субстрат

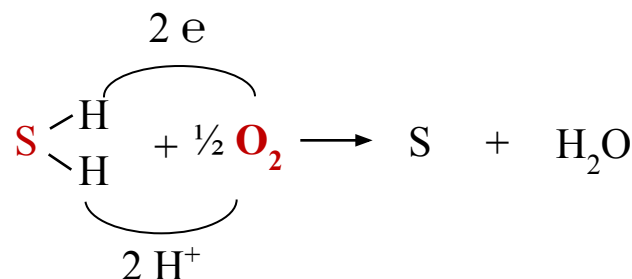
«субстратное окисление»)



аэробное окисление

(акцептором H^+ и \bar{e} является O_2 и образуется H_2O –

называют *«тканевое дыхание»*)





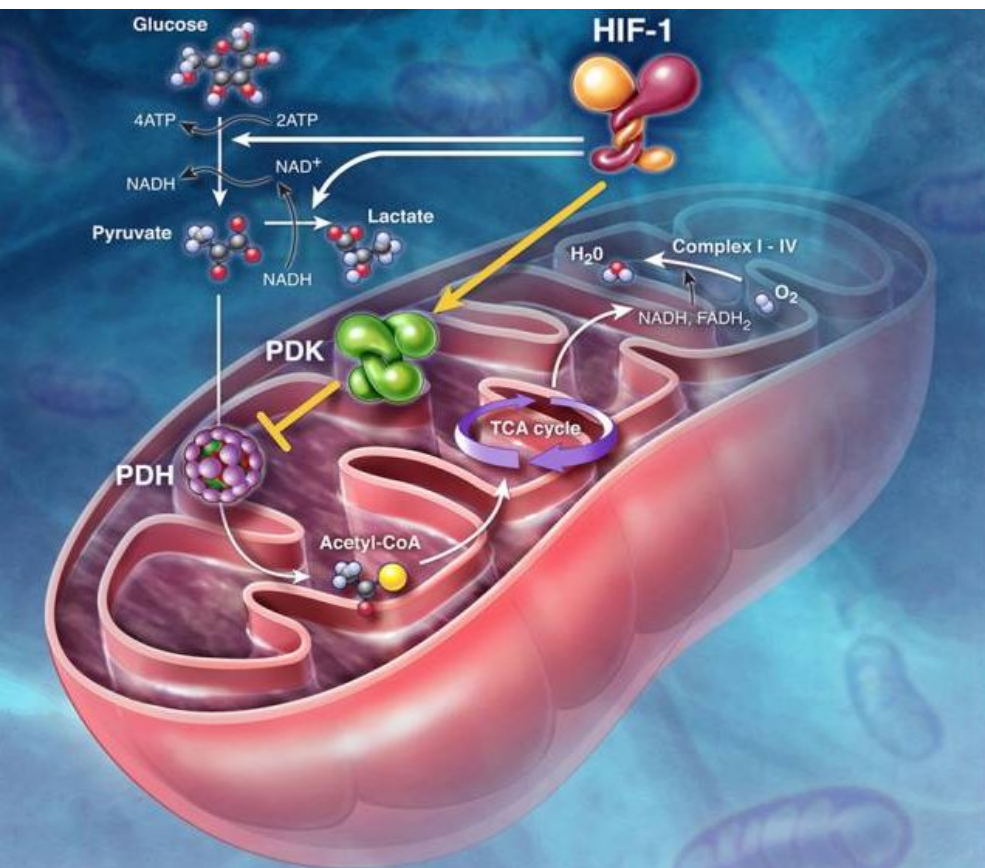
Тканевое дыхание

- **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)

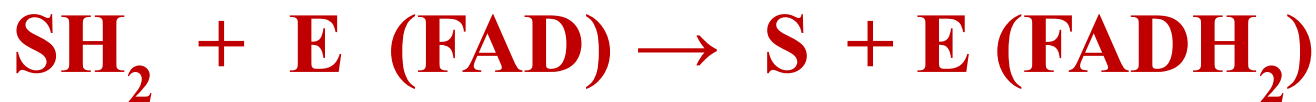
- NAD (NADP) **непрочно** связан с ферментом: в восстановленной форме он отделяется от апофермента и служит донором водорода для другого фермента
- **Обратимость** многих дегидрогеназных реакций;
- Возможность участия в таких реакциях **множества субстратов**;
- Благодаря этим свойствам NAD-зависимые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



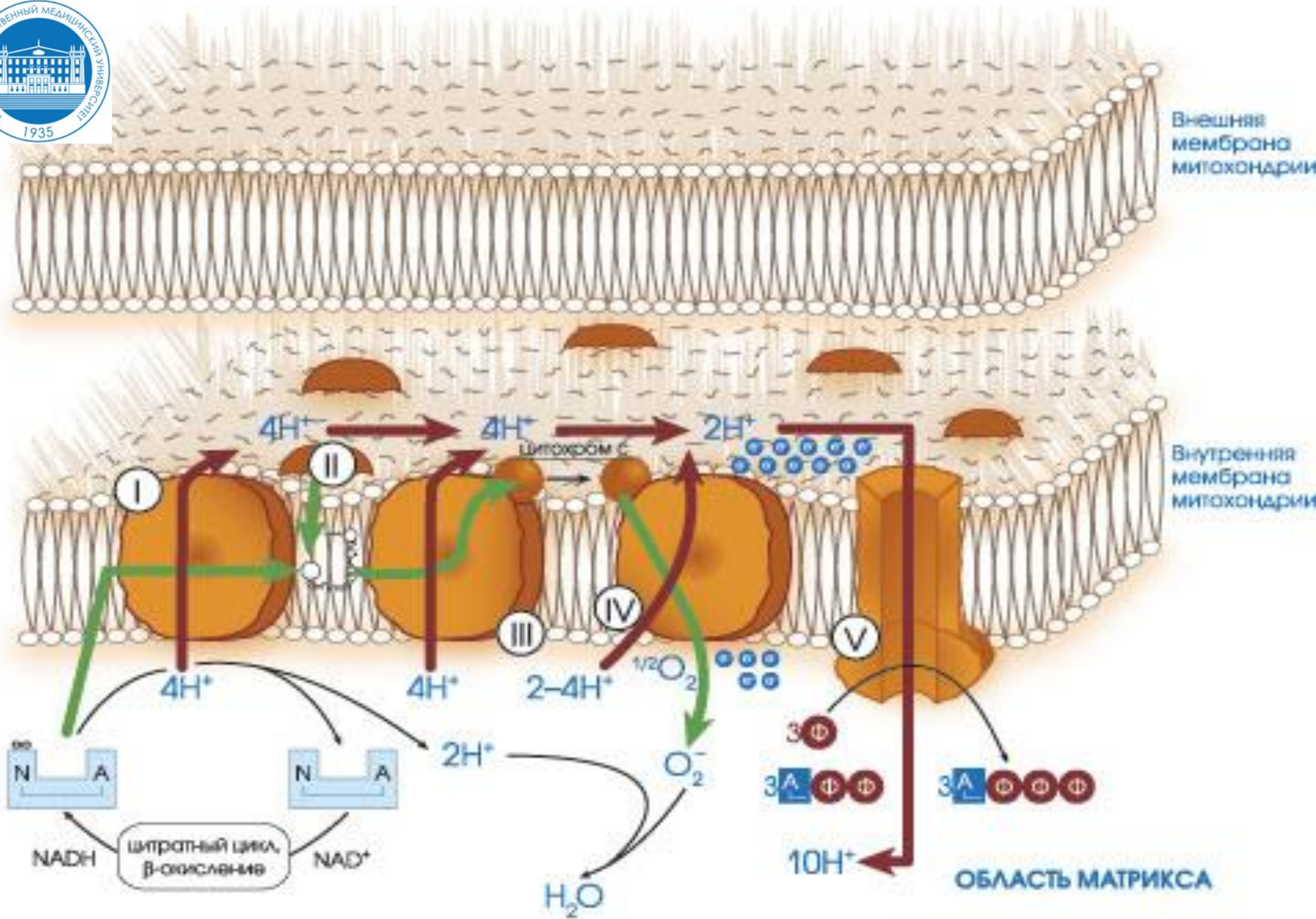


Первичные акцепторы водорода Флавинзависимые дегидрогеназы (FAD, FMN)

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.



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

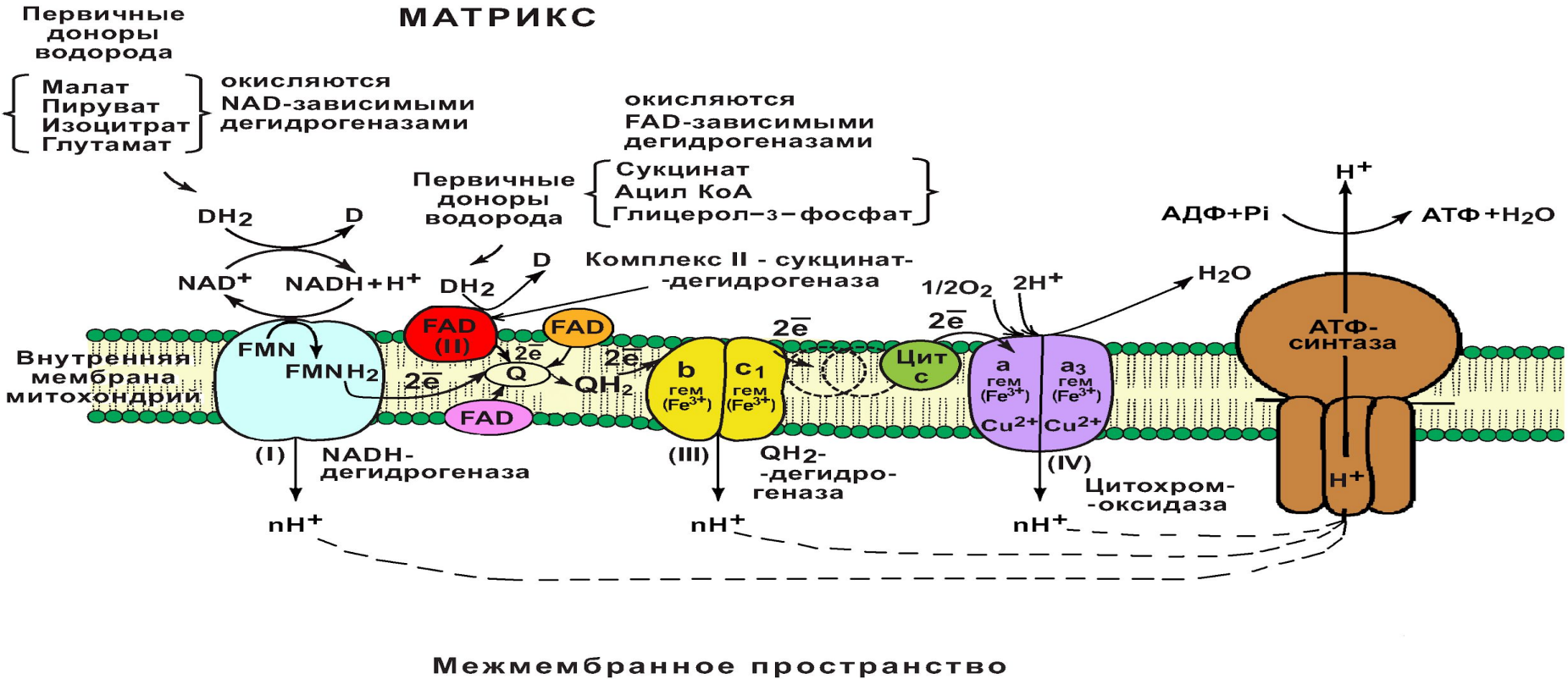


I – NADH-дегидрогеназа (убихинон); II – сукцинатдегидрогеназа;
 III – убихинол-цитохром с-редуктаза; IV – цитохром с-оксидаза;
 V – H^+ -транспортирующая АТФ-синтаза.

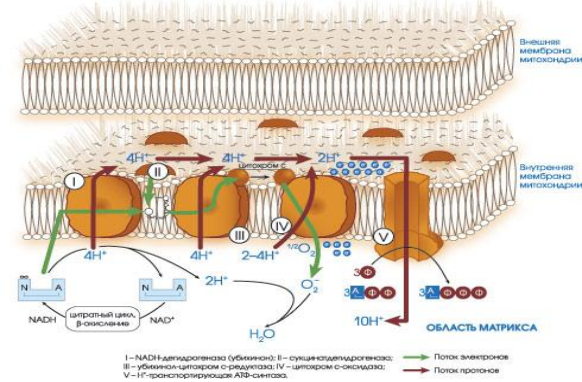
→ Поток электронов

→ Поток протонов

Состав ЦПЭ



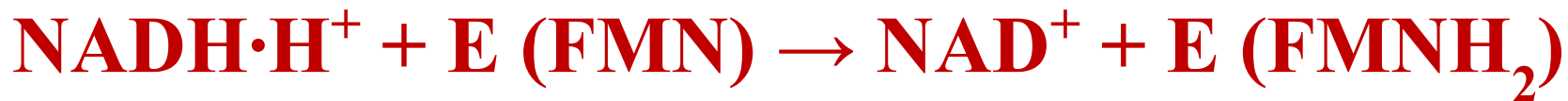
- **NADH** – дегидрогеназа (**комплекс I**)
- Сукцинатдегидрогеназа – (FAD - кофермент) (**комплекс II**)
- QH₂ – дегидрогеназа (**комплекс III**)
- цитохромоксидаза (**комплекс IV**)
- низкомолекулярные переносчики (кофермент Q и цитохром с)



NADH – дегидрогеназа (комплекс I)

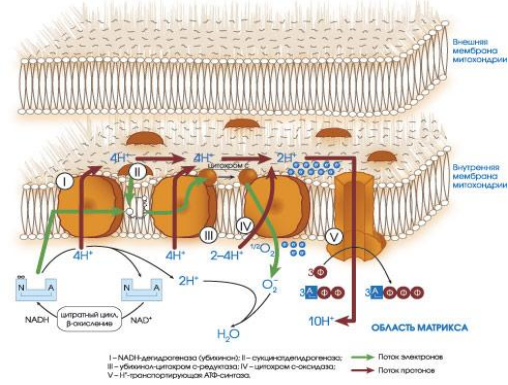
Комплекс I ЦПЭ содержит ФМН и 5 железосерных белков.

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

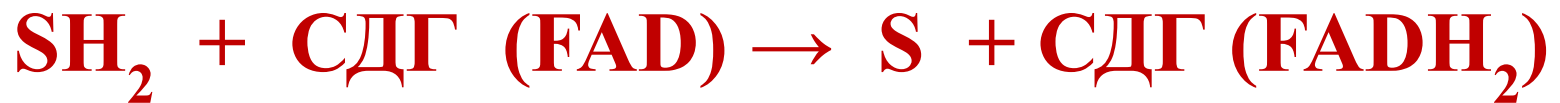


Затем электроны переносятся на 5 железосерных белков (**FeS**), играющих роль второй простетической группы в **NAD-дегидрогеназы**.

Сукцинатдегидрогеназа – (FAD - кофермент) (комплекс II)



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



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

Низкомолекулярные переносчики электронов

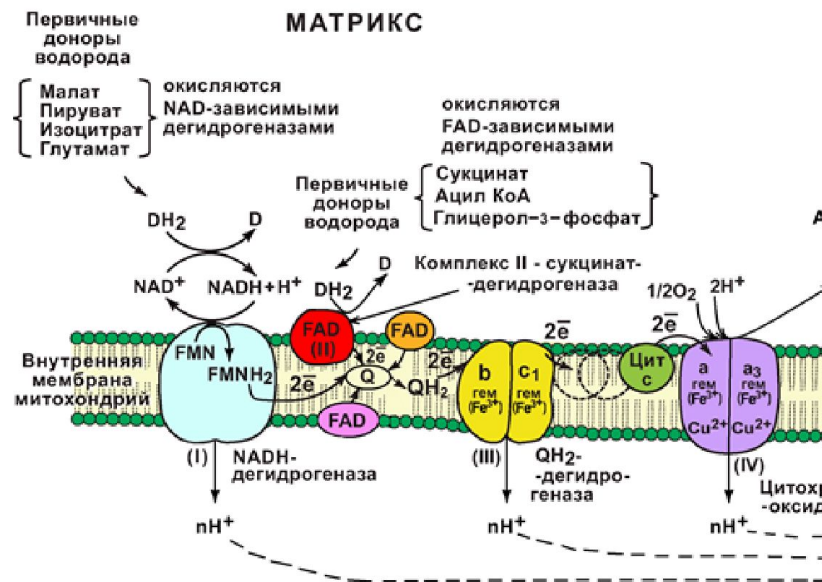
Убихинон (коэнзим Q₁₀).

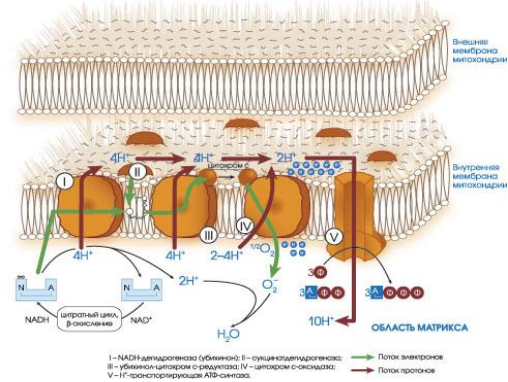


Бензохиноновое соединение локализуется во внутренней мембране митохондрий и собирает электроны с комплекса I и со всех FAD-зависимых ферментов, в т.ч. с СДГ (комплекс II) и передает их на III комплекс.

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.





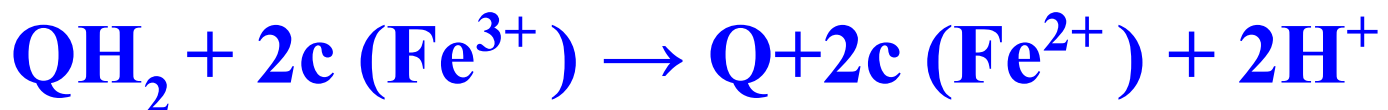
QH₂ (коэнзим Q –дегидрогеназа) (комплекс III)

Состоит из 2-типов цитохромов (**b** и **c₁**) и железосерного белка (**FeS**).



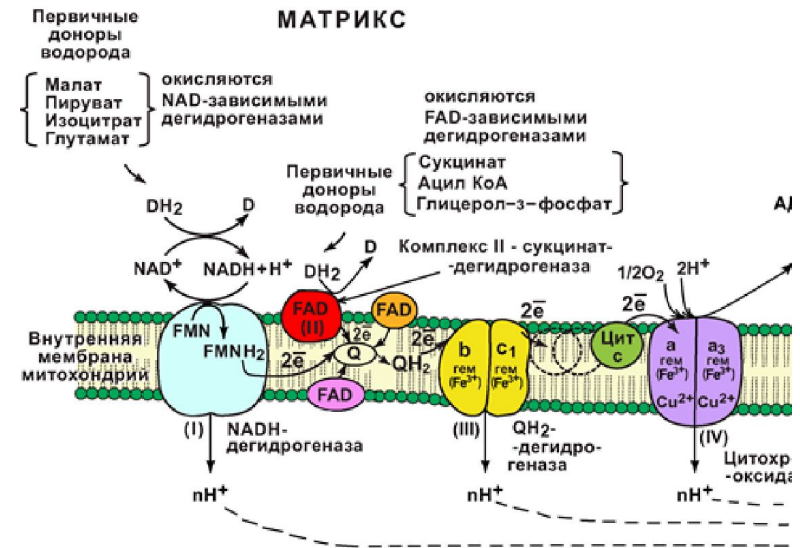
Внутри комплекса III электроны передаются от цитохрома **b** на **FeS**, затем на цитохром **c₁**.

В конечном итоге с QH₂ электроны передаются на **цитохром c** (низкомолекулярный переносчик электронов).

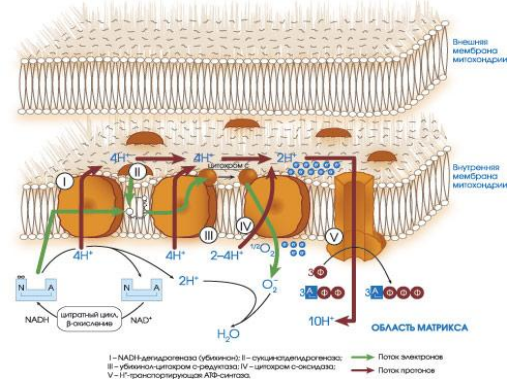


Низкомолекулярные переносчики электронов Цитохром с

- 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 (ЦПЭ).



Цитохром-с-оксидаза (цит а/а₃) (комплекс IV)



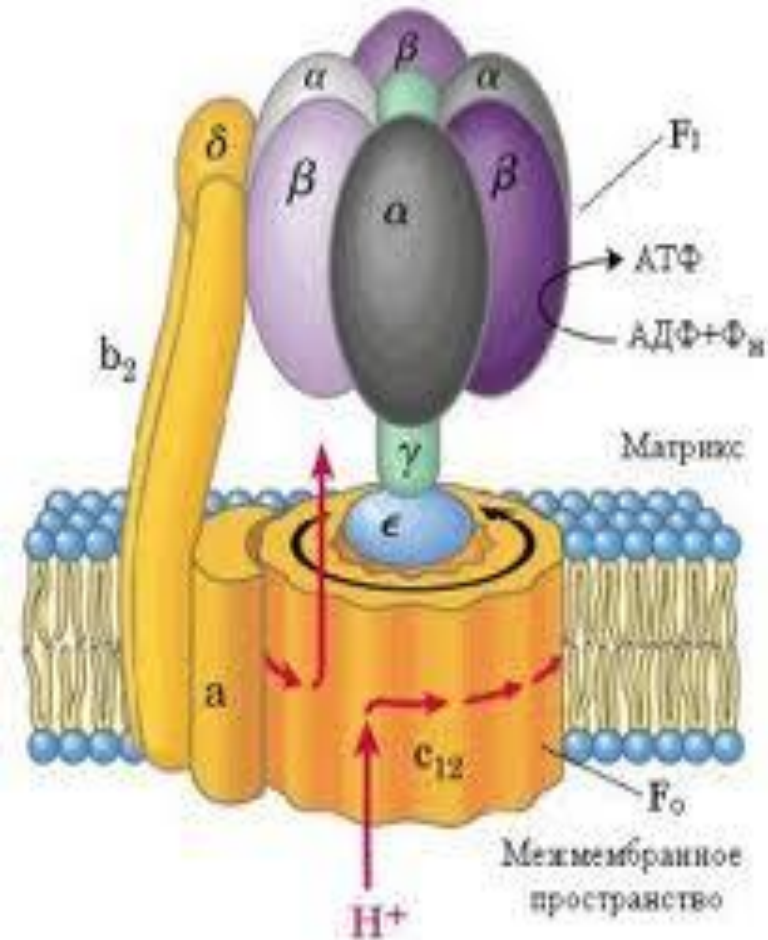
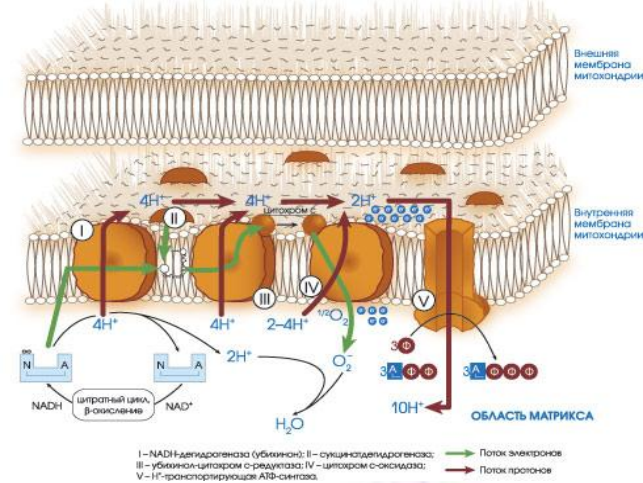
Комплекс **IV** ЦПЭ содержит цитохромы а, а₃, два иона меди.

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

Уникальность в том, что а₃ взаимодействует с O_2 , при этом участвует 2 атома меди с изменением их валентности ($\text{Cu}^+ \rightarrow \text{Cu}^{2+}$).

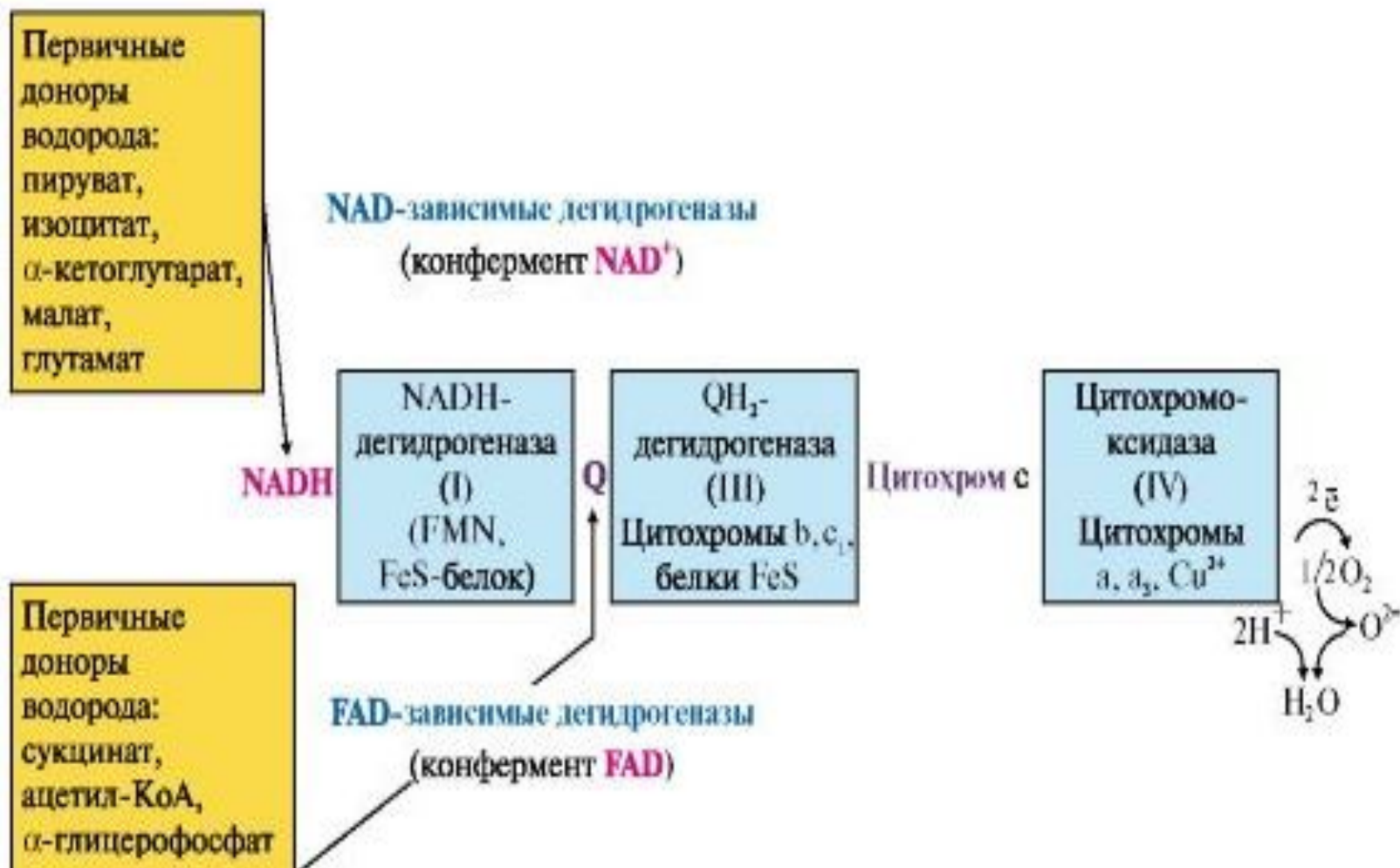
АТФ-синтаза (комплекс V)

- 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.





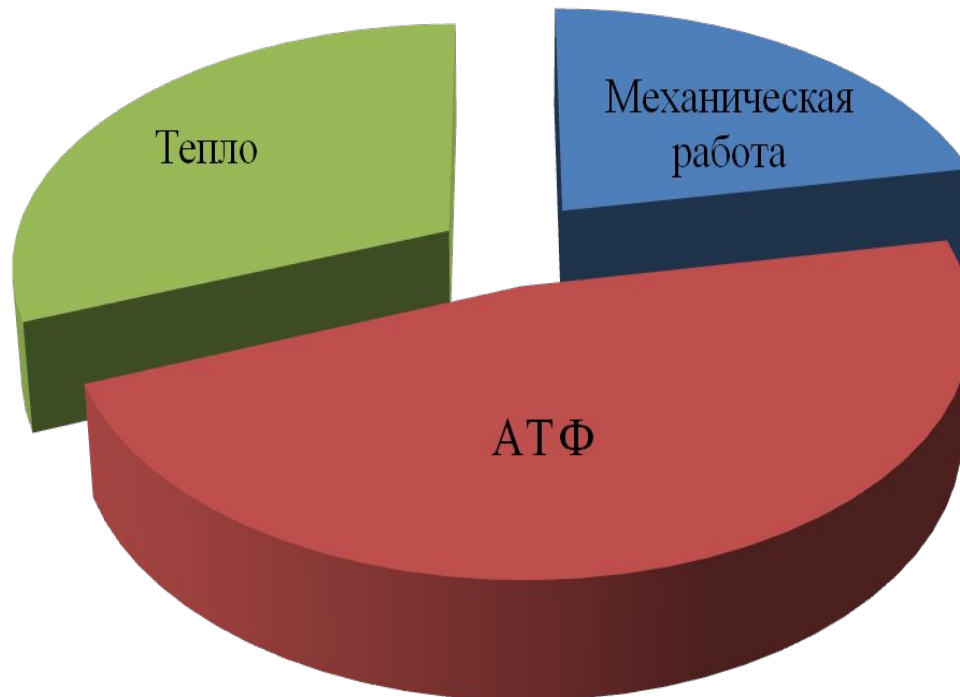
Пути поступления электронов и протонов в ЦПЭ от первичных доноров





Распределение энергии, выделяемой ЦПЭ

~ 30%



~ 20%

~ 40-50 %

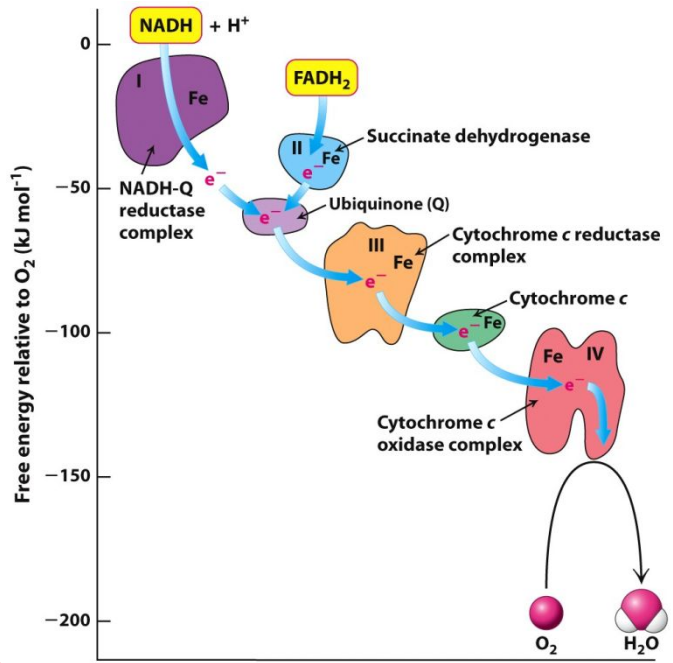
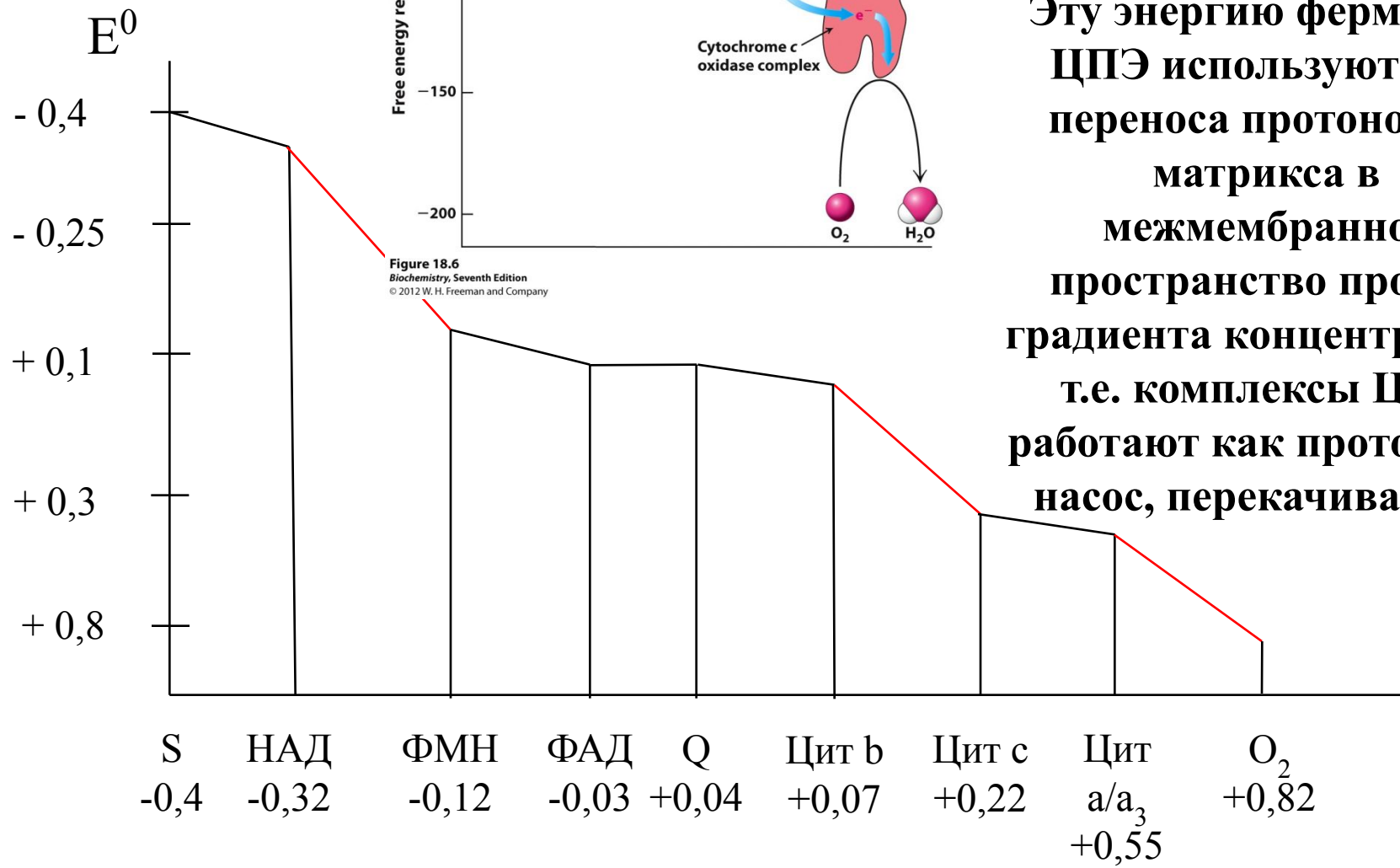


Figure 18.6
 Biochemistry, Seventh Edition
 © 2012 W. H. Freeman and Company

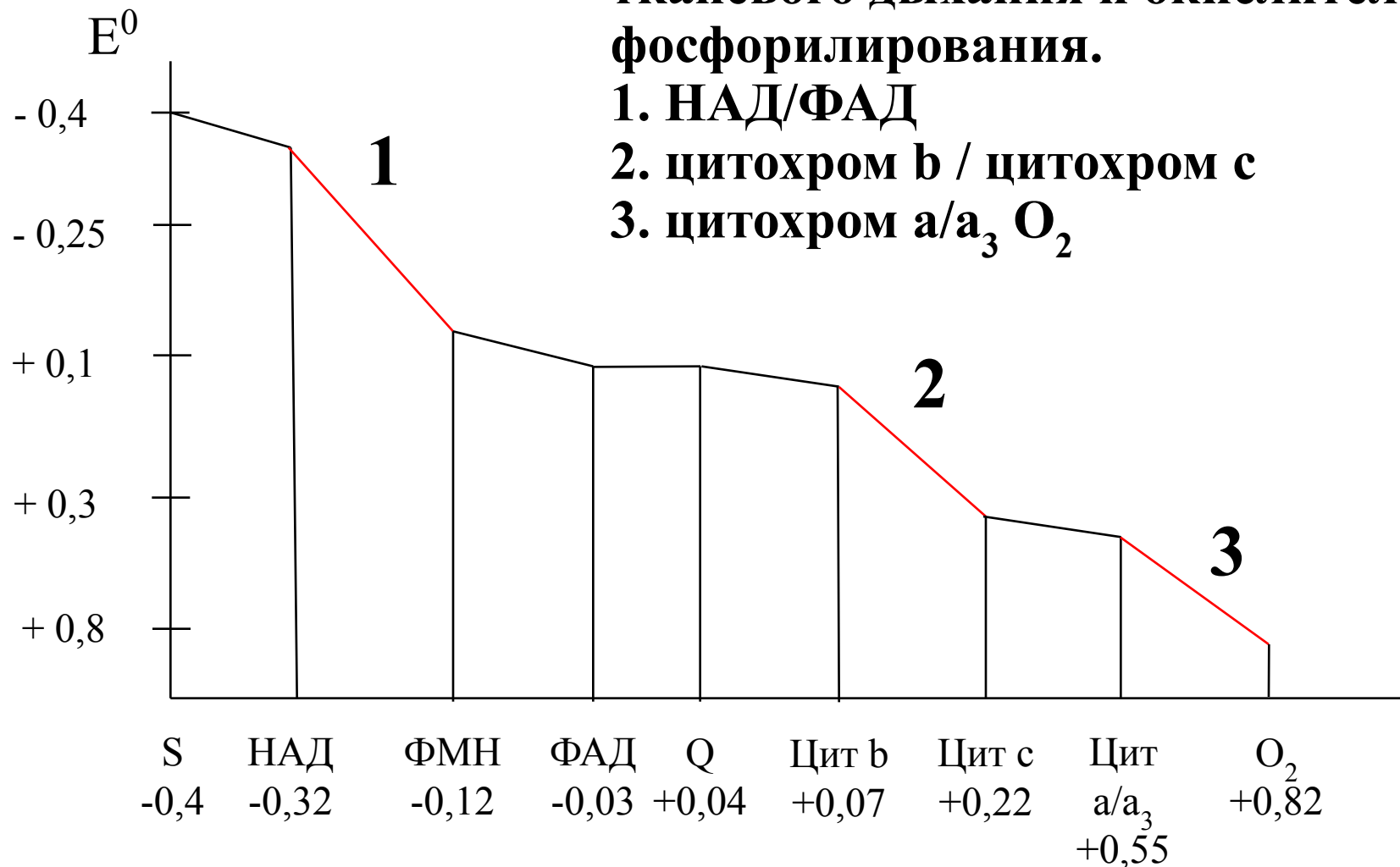


При движении от окисляемого субстрата к кислороду электроны теряют часть своей потенциальной энергии. Эту энергию ферменты ЦПЭ используют для переноса протонов из матрикса в межмембранное пространство против градиента концентрации, т.е. комплексы ЦПЭ работают как протонный насос, перекачивая H^+ .



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/a₃ O₂**





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 c** – **1 АТФ**.

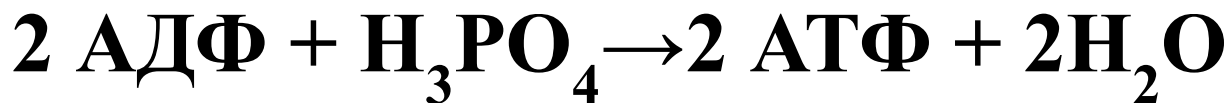
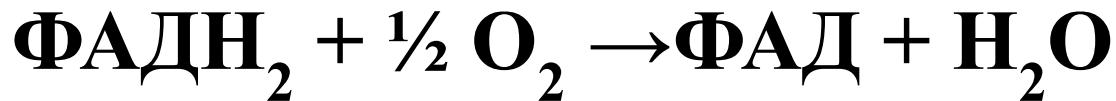
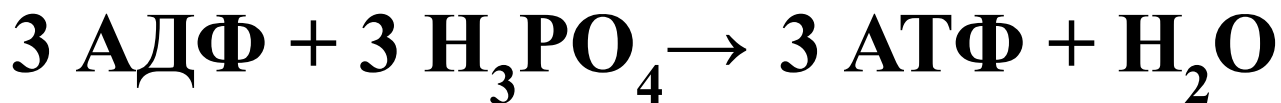
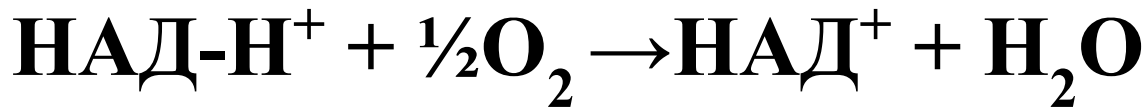


Коэффициент окислительного фосфорилирования P/O показывает, какое количество неорганического фосфата затрачивается для фосфорилирования АДФ при использовании 1 атома кислорода на образование 1 молекулы воды.

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



Коэффициент окислительного фосфорилирования



P/O = 3

P/O = 2

Витамин С восстанавливает Fe^{3+} в геме
цитохромов а-а₃

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



Вещество, способное полностью блокировать тканевое дыхание,

синильная кислота $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$

- **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 $\text{H}-\text{C}\equiv\text{N}$

- **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 неизменном 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 АДФ-синтазы снижают активность фермента, скорость фосфорилирования АДФ и коэффициент Р/О

- **олигомицин,**
- **рутамицин.**



Вещества, понижающие интенсивность окислительного фосфолирирования АДФ.

- 3. Разобшители окисления и фосфоририрования** – липофильные протонофоры способны легко проникать через липидный слой и переносить протоны через внутреннюю мембрану митохондрии в матрикс, минуя АДФ-синтазу.
- **Эндогенные разобшители** (гормоны щитовидной железы, жирные кислоты с длинной углеводородной цепью, билирубин –действуют при высоких концентрациях), у новорожденных и зимнеспящих животных – белок бурого жира термогенин;
 - **Экзогенные разобшители:** 2-4-динитрофенол, в больших дозах: антикоагулянты - производные дикумарол, стрептомицин, грамицидин, валиномицин.