



“БІОЛОГІЧНЕ ОКИСНЕННЯ. ЦИКЛ КРЕБСА ”

**ЛЕКТОР: ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ БІОХІМІЇ
д.мед.н., професор Наконечна Оксана Анатоліївна**

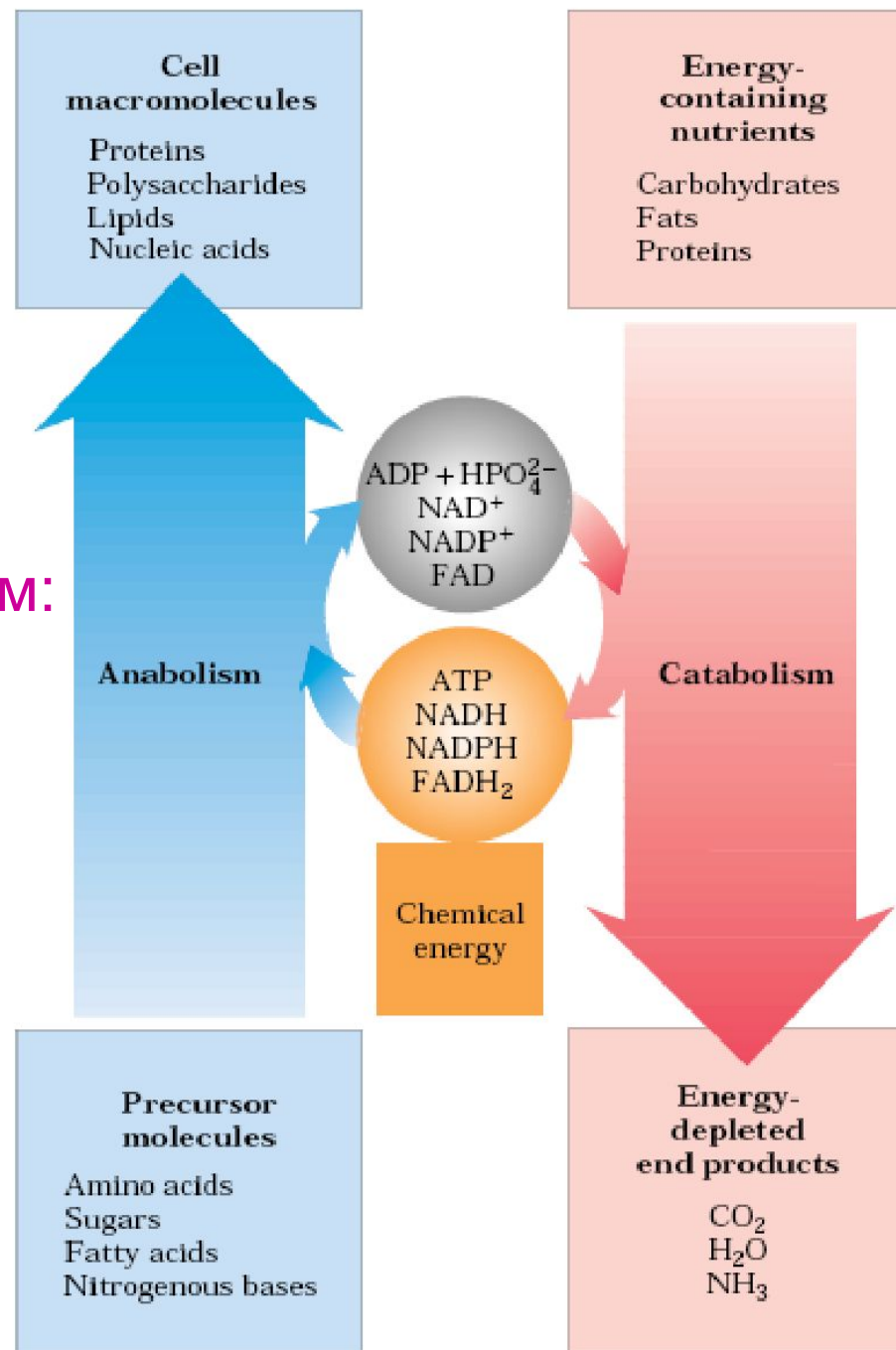
МЕТАБОЛІЗМ (ОБМІН РЕЧОВИН)

- СУКУПНІСТЬ ВСІХ ХІМІЧНИХ РЕАКЦІЙ, ЩО ВІДБУВАЮТЬСЯ В ОРГАНІЗМІ, ВЕДУТЬ ДО ОТРИМАННЯ ПЕВНОГО ПРОДУКТУ;
- СПРЯМОВАНІ НА САМОВІДТВОРЕННЯ ЖИВИХ ОРГАНІЗМІВ У ТІСНОМУ ЗВ'ЯЗКУ З НАВКОЛИШНІМ СЕРЕДОВИЩЕМ

КАТАБОЛІЗМ: -РОЗПАД СКЛАДНИХ РЕЧОВИН ДО ПРОСТИХ З ВИВІЛЬНЕННЯМ ЕНЕРГІЇ (реакції окиснення), утворення однакових кінцевих продуктів, метаболіти та кінцеві продукти- S анаболізму;

АНАБОЛІЗМ -СИНТЕЗ З ПРОСТИХ БІЛЬШ СКЛАДНИХ РЕЧОВИН (реакції відновлення) З ВИКОРИСТАННЯМ ЕНЕРГІЇ, утворюються різні кінцеві продукти, які слугують вихідними речовинами катаболізму.

Метаболізм:



ЕТАПИ КАТАБОЛІЗМУ


- 1.ЕНТЕРАЛЬНИЙ** - надходження речовин до організму, механічна і хімічна переробка їжі.
- 2.ПРОМІЖНИЙ** -внутрішньоклітинний обмін.
- 3.Виділення кінцевих продуктів з організму.**

ФУНКЦІЇ МЕТАБОЛІЗМУ

- 1. Постачання Е, синтез макроергів, використання Е для різного виду робіт;
- 2. Претворення харчових речовин на низькомолекулярні метаболіти;
- 3. Синтез Б, Л, В, НК з будівельних блоків з використанням АТФ та НАДФН₂;
- 4. Синтез і розпад БАР;

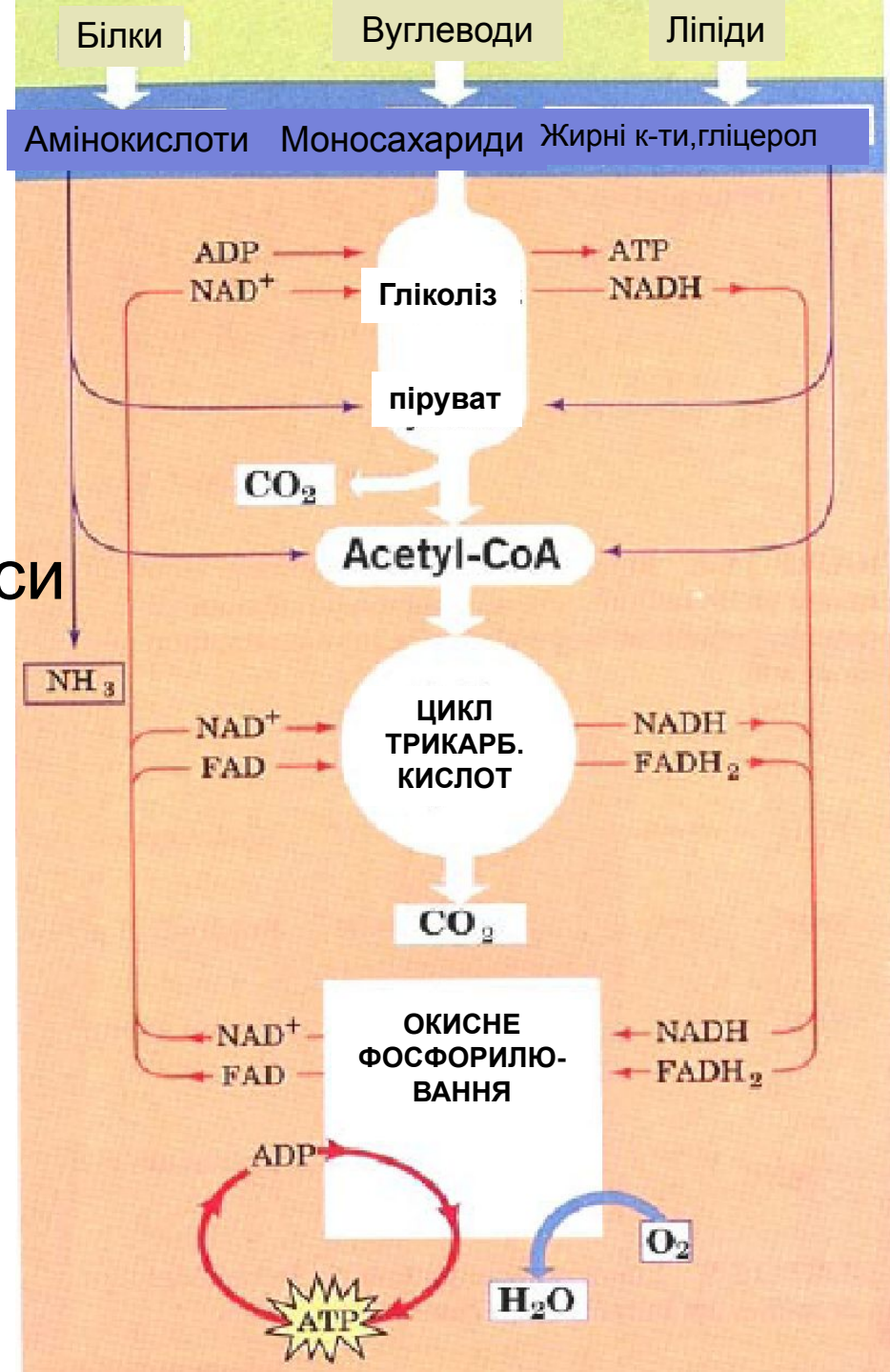
Загальні шляхи метаболізму



- 
- **Центральні метаболічні шляхи:**
перетворення білків, ліпідів,
вуглеводів;
 - **Специфічні метаболічні шляхи:**
синтез ДНК, РНК, білків, циклу
Кребса, синтез жирних кислот;

Катаболізм:

Процес вивільнення енергії, окисні процеси



БІОЕНЕРГЕТИКА


- Вивчає джерела Е, механізми споживання Е клітиною, перетворення Е на форму, яка використовується для здійснення корисної роботи.
- Біоенергетика – “доля” енергії в клітині.

Універсальний механізм споживання Е зовнішнього середовища

- окиснення органічних речовин киснем повітря;
- енергія запасується в вигляді АТФ;
- за добу споживається в середньому 27 моль кисню.

Шляхи біологічного окиснення

- 1. Дегідрування субстратів;
- 2. Відщеплення від субстратів електронів;
- 3. Приєднання кисню до субстрату;



Біологічне окиснення – сукупність всіх окисно-відновних процесів у біологічних об'єктах, які відбуваються у клітинах організму під час внутрішньо-клітинного обміну та відіграють важливу роль у забезпеченні організму **енергією** та **метаболітами**.

Ферменти, що каталізують реакції біологічного окиснення, називаються **оксидоредуктазами**.

Функції біологічного окиснення:

1. Енергетичне забезпечення процесів життєдіяльності:

- підтримання температури тіла; хімічні синтези; транспорт іонів;
- електричні процеси; реалізація генетичної інформації;
- механічна робота; координація руху;

2. Усунення шлаків (кінцевих продуктів, шкідливих для клітини продуктів обміну);

3. Знешкодження ксенобіотиків.

4. Пластична - синтез ключових метаболітів: ацетил-КоА-синтез холестерину, ВЖК).

5. Генерація відновних потенціалів (НАДФН₂), відновний синтез;

6. Регуляція обміну речовин шляхом зміни співвідношення окисних та відновлених форм коферментів (еквівалентів НАД/НАДН);

Основні шляхи споживання кисню в клітинах

- 1. Оксидазний
- $\text{SH}_2 + 1/2\text{O}_2 \rightarrow \text{S} + \text{H}_2\text{O};$
- 2. Пероксидазний $\text{SH}_2 + \text{O}_2 \rightarrow \text{S} + \text{H}_2\text{O}_2;$
- 3. Оксигеназний $\text{A} + \text{O}_2 \rightarrow \text{AO}_2;$
- 4. Вільнорадикальний (ПОЛ);
- Радикали кисню - O^{2-} (супероксидний);
- OH (гідроксильний); O_2^{2-} (пероксидний);


.

КРОК-1

- Жінка 52 років, хвора на рак молочної залози, пройшла курс променевої терапії. Розмір пухлини зменшився. Який з приведених механізмів ушкодження клітини в найбільшій мірі обумовлює ефективність променевої терапії?
- А. Мутагенез В. Тромбоз судів
- С. Лізис НК-клітинами Д. Гіпертермія
- Е. Утворення вільних радикалів

ТКАНИННЕ ДИХАННЯ

- ОКИСНО-ВІДНОВНИЙ ПРОЦЕС, ПОВ'ЯЗАНИЙ З УТВОРЕННЯМ ВОДИ ПРИ ПЕРЕНЕСЕННІ ЕЛЕКТРОНІВ І ПРОТОНІВ ВІД S – ДОНОРА ВОДНЮ НА O₂.
- $\text{SH}_2 + 1/2\text{O}_2 \rightarrow \text{S} + \text{H}_2\text{O}$
- Дихальний ланцюг - комплекс (носіїв) переносників, які передають протони та електрони з НАДН₂ або ФАДН₂ на кисень.
- Печінка (1Мх) - 5 тис., серце - 20 тис.

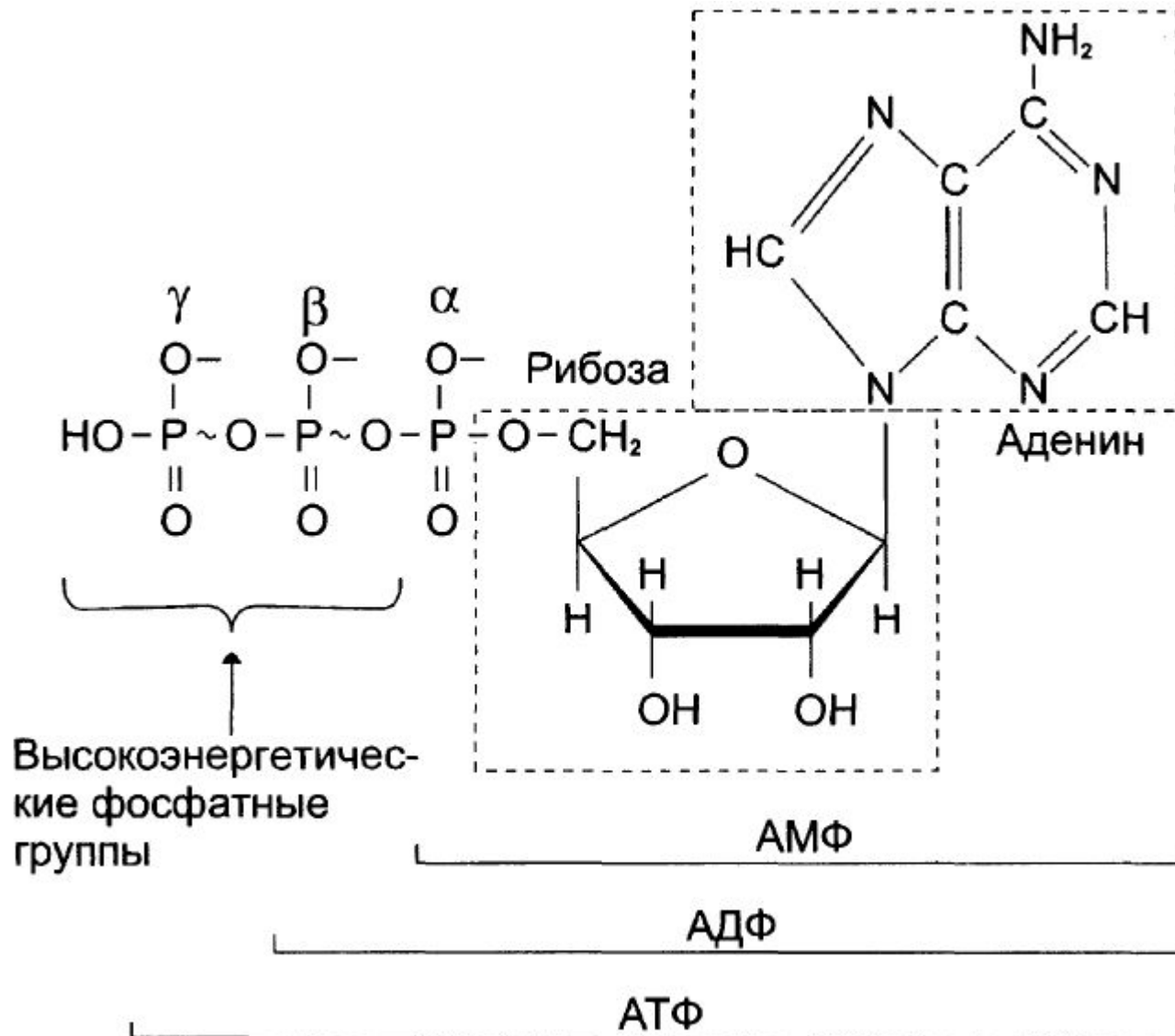


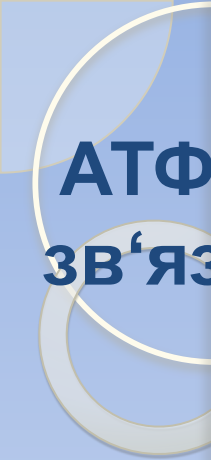
Наш організм отримує енергію з їжею. З нею потрапляють В, Б, Л, окиснення яких в організмі супроводжується вивільненням Е. Енергія в організмі може запасатися у вигляді триацилгліцеролів, глікогену.

Для нормального забезпечення процесів життєдіяльності необхідно тепло і АТФ. Найбільш придатна для використання в організмі **хімічна енергія**.

Для нормального забезпечення процесів життєдіяльності постійно потрібна енергія в двох формах: **тепло і АТФ**.

Структура молекулы АТФ





АТФ – макроергічна сполука , містить **макроергічні зв'язки** – при розриві яких змінюється рівень вільної енергії (більш **20 кДж/моль**).

АТФ – молекула, багата енергією, оскільки містить два фосфоангідридних зв'язки;

АТФ – безпосередній донор вільної Е у біологічних системах, є **універсальним носієм енергії**.

Механізм поповнення АТФ та продукції тепла – **окисні процеси**.

ТЕОРІЇ БІОЛОГІЧНОГО ОКИСНЕННЯ

XVI ст. Леонардо да Вінчі – «життя можливе тільки там, де горить вогонь»;

XVII ст. Роберт Бойль «життя неможливе під куполом повітряного насоса»;

1860 р. Шенбайн відкрив активний кисень – озон.

Під впливом легко окисних речовин відбувається розщеплювання кисню на 2 атоми, які легко окиснюють інші речовини.

XVIII ст. А. Лавуазьє (1743-1794) – процеси окиснення в організмі порівнював з процесами горіння, кисень з'єднується з вуглецем і воднем.

Горіння глюкози

Окиснення глюкози в організмі

При високій температурі

При температурі 37С

Вода перешкоджає горінню

Окиснення йде в водяному середовищі

Енергія вивільняється вибухоподібно

Енергія вивільняється поступово

Уся енергія виділяється у вигляді тепла

Енергія частково йде на утворення тепла, але велика доля акумулюється у вигляді АТФ

При горінні CO_2 утворюється за рахунок з'єднання вуглецю киснем

У живих організмах CO_2 утворюється тільки за рахунок реакції **декарбоксилування**

Кисень в організмі використовується не на утворення CO_2 , а на утворення H_2O

ТЕОРІЯ В.І. ПАЛЛАДИНА
«АКТИВАЦІЇ ВОДНЮ» (1912)

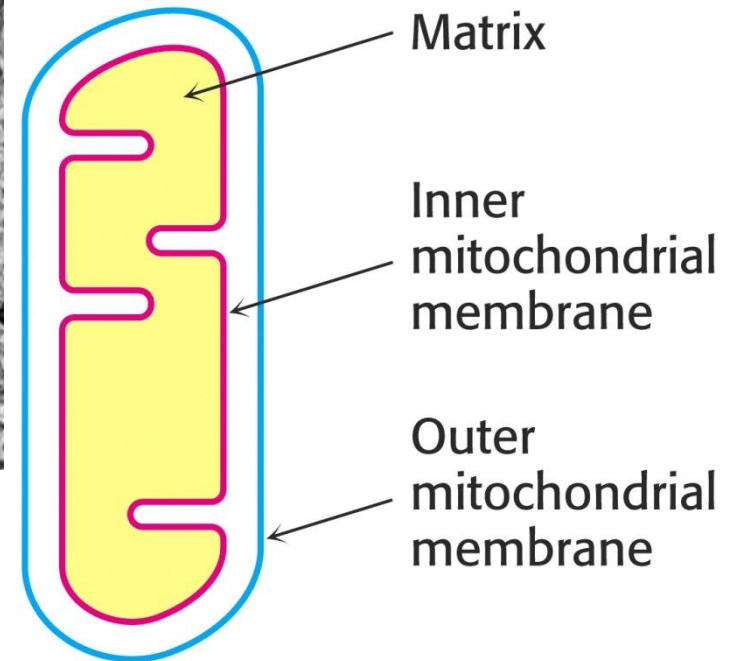
Дихання - складний окисно-відновний процес;



Дегідрування-важлива ланка дихання;

- 1 ФАЗА-АНАЕРОБНОГО ДЕГІДРУВАННЯ З УТВОРЕННЯМ ВУГЛЕКИСЛОГО ГАЗУ (КИСЕНЬ ВОДИ АБО СУБСТРАТУ)
- РОЛЬ ДЕГІДРОГЕНАЗ;
- ПЕРВИННІ АКЦЕПТОРИ ВОДНЮ – ХРОМОГЕНИ.
- КИСЕНЬ ЩО ПОГЛИНАЄТЬСЯ – КІНЦЕВИЙ АКЦЕПТОР ВОДНЮ.

Мітохондрія – компартамент ЦТК і ОФ



Мітохондрія

Зовнішня мембрана

Легко проникна для невеликих молекул і іонів

Внутрішня мембрана

Непроникна для більшості невеликих молекул та іонів, включно H^+

Містить:

- Переносники електронів дихального ланцюга (комплекси I - IV)
- ADP-ATP-транслокази
- АТФ-синтазу (F_0F_1)
- Інші мембранні транспортери

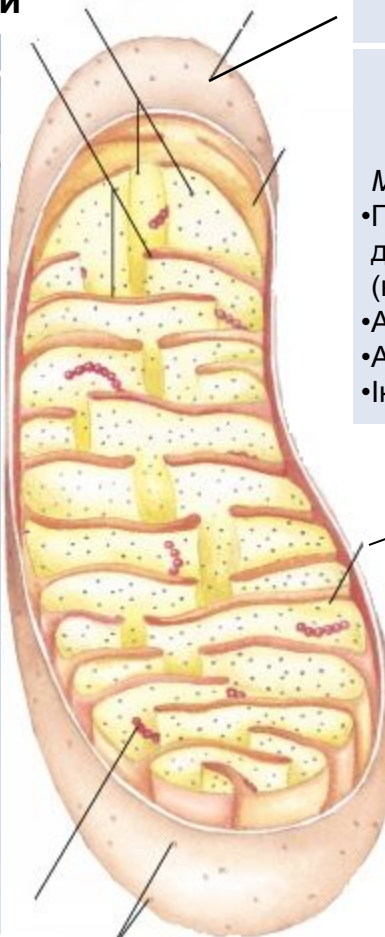
Матрикс

Содержит:

- Піруват дегідрогеназний комплекс
- Ферменти ЦТК
- Ферменти β -окиснення жирних кислот
- Ферменти окиснення амінокислот і інші
- ДНК, рибосоми
- АТФ, АДФ, P_i , Mg^{2+} , Ca^+ , K^+
- Більшість розчинних метаболічних інтермедіатів

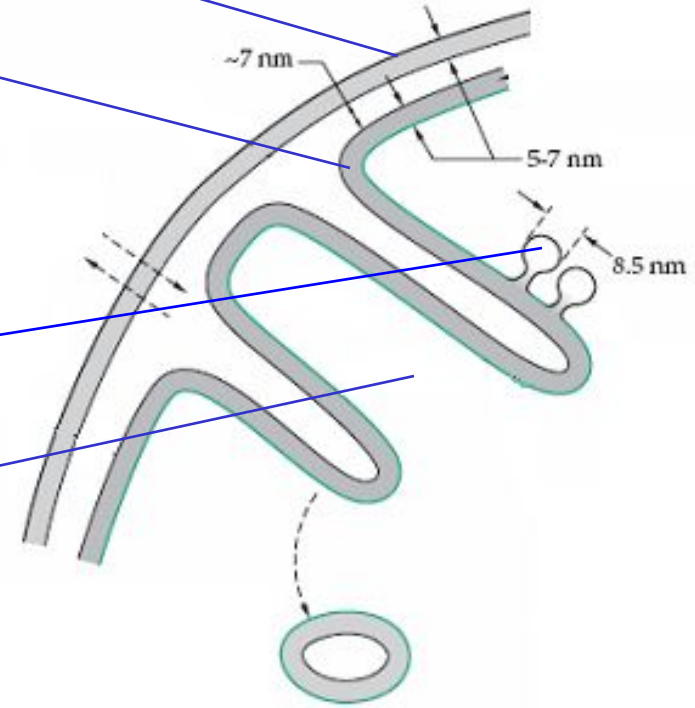
АТФ-синтаза (F_0F_1)

Кристи



Рибосоми

Поринові каналці



Субмітохондріальні частки

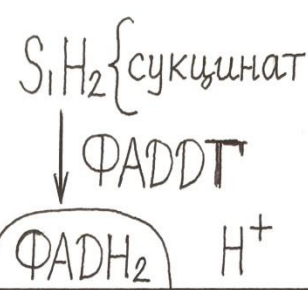
Дихальний ланцюг

- Конвеєр, що переносить протони і електрони від відновленого НАДН, що утворюється під дією на S НАД-залежних дегідрогеназ або від ФАДН₂, що утворюється при дії на S флавінзалежних дегідрогеназ, до кисню.

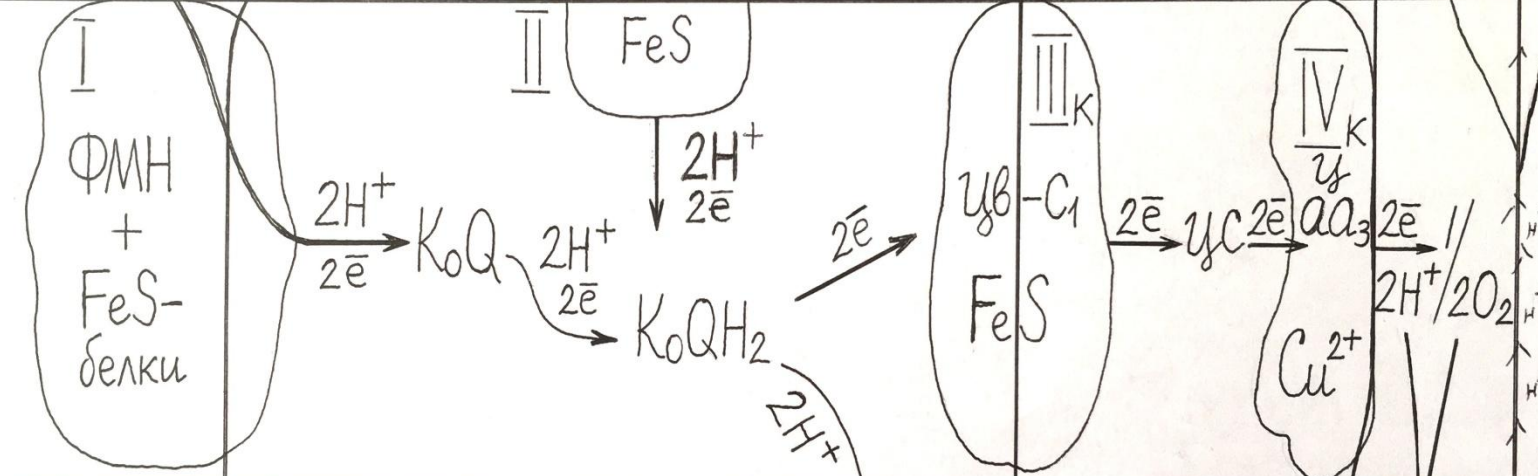
Кількість дихальних ланцюгів

- Печінка – 1 Мх- 5000;
- Серце- 1 Мх -20000;
- Учасники: флавопротеїн (кофермент ФМН); кофермент Q; ферумсульфуровмісні білки, цитохроми b, c₁, c, a, a₃

матрикс



внутренняя мембрана



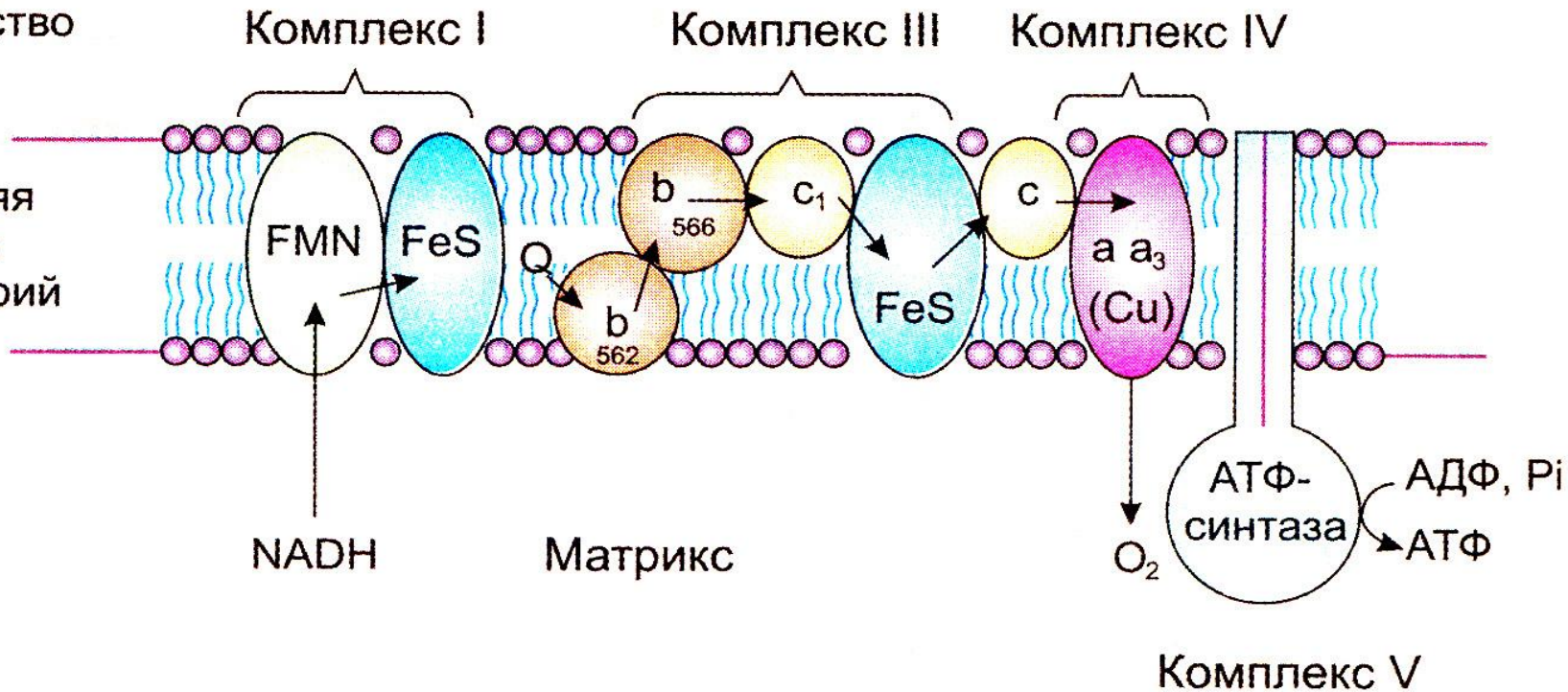
межмембранное пространство

Для синтеза 1 АТФ - 4H⁺
 1 ФАДH₂ - 10H⁺ → 2,5 АТФ ≈ 3 АТФ

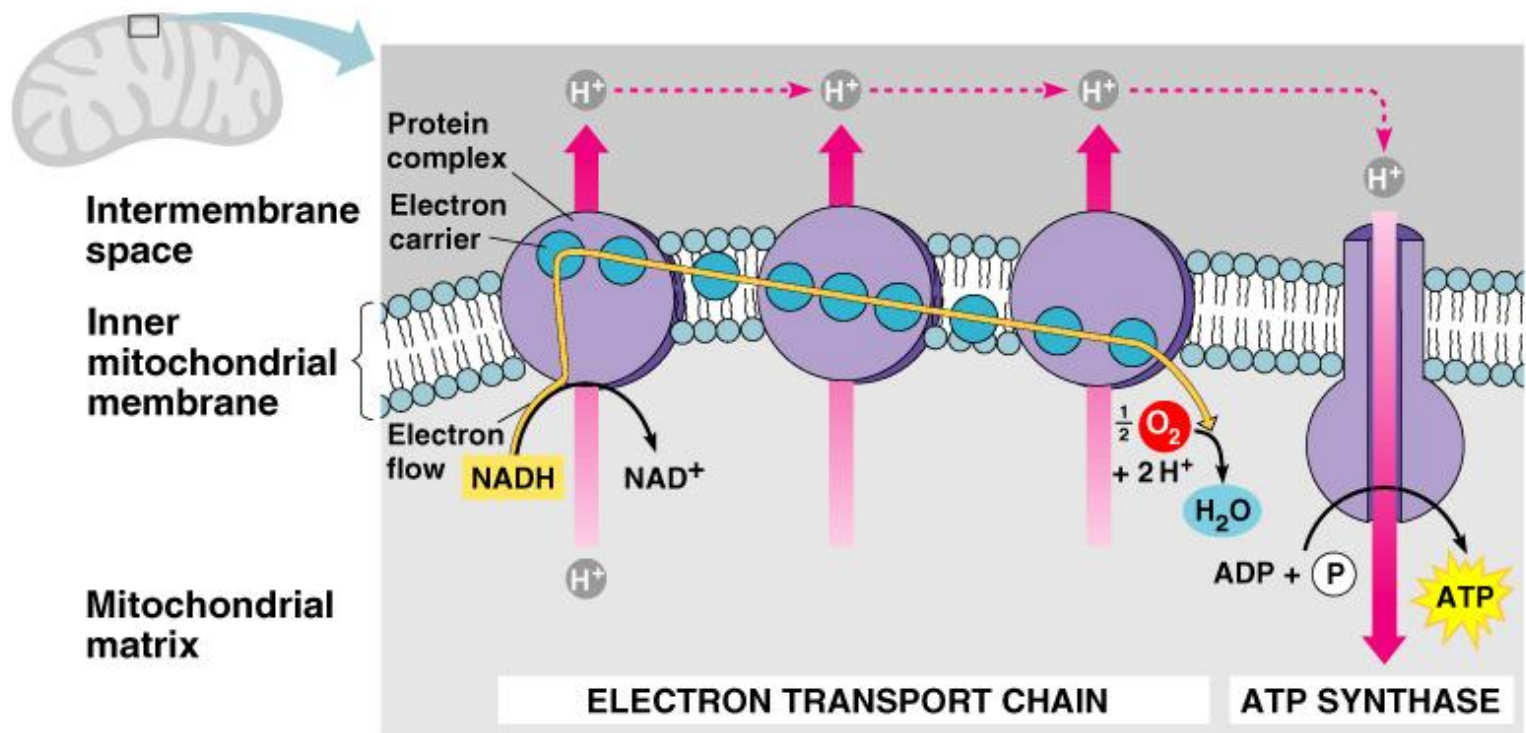
Мітохондріальний ланцюг перенесення електронів

Межмембранное пространство

Внутренняя мембрана митохондрий



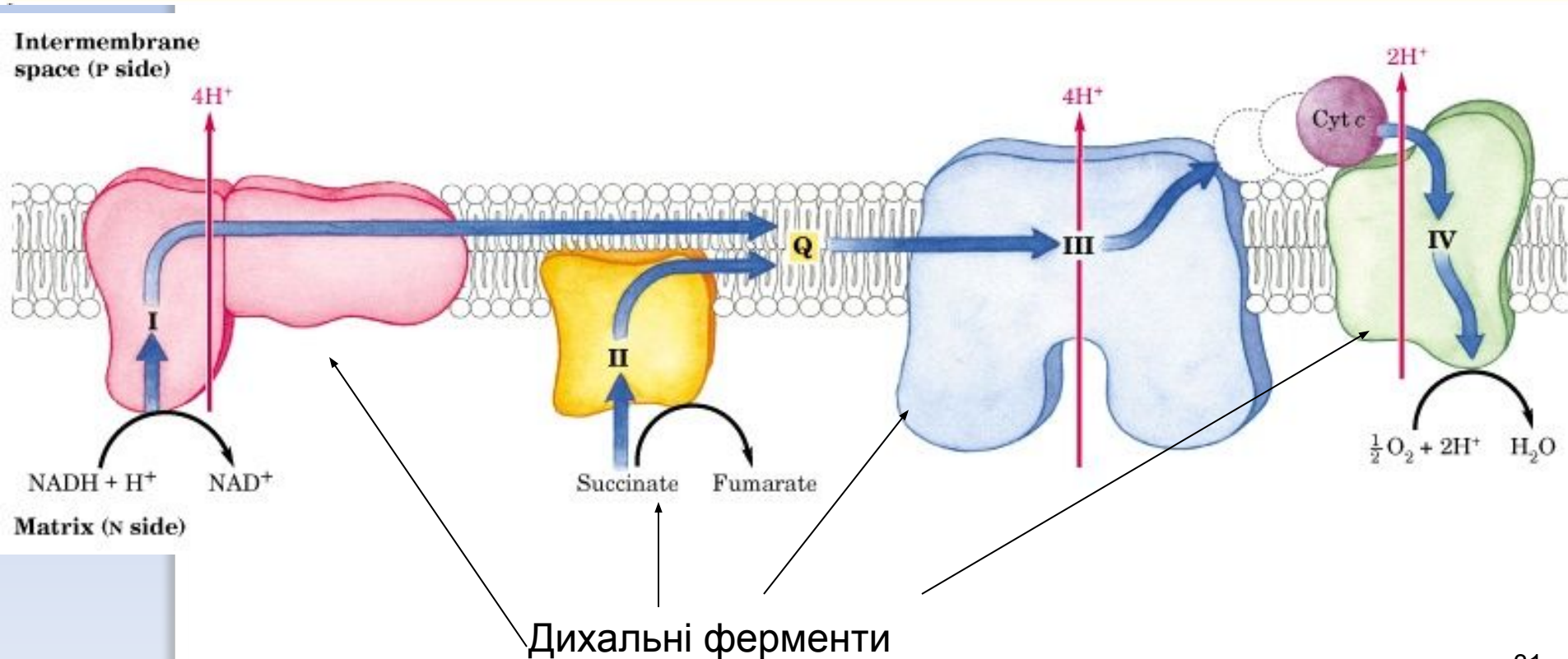
Електрон-транспортний ланцюг



©Addison Wesley Longman, Inc.

Білкові компоненти мітохондріальної ЕТЛ

Enzyme complex/protein	Mass (kDa)	Number of subunits*	Prosthetic group(s)
I NADH dehydrogenase	850	43 (14)	FMN, Fe-S
II Succinate dehydrogenase	140	4	FAD, Fe-S
III Ubiquinone cytochrome c oxidoreductase	250	11	Hemes, Fe-S
Cytochrome c [†]	13	1	Heme
IV Cytochrome oxidase	160	13 (3-4)	Hemes; Cu _A , Cu _B



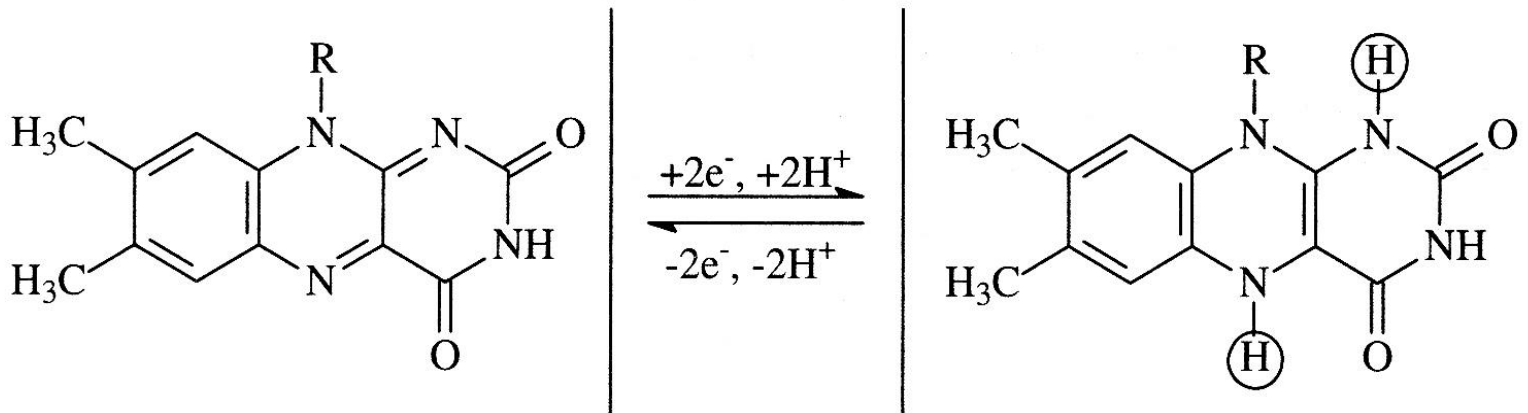
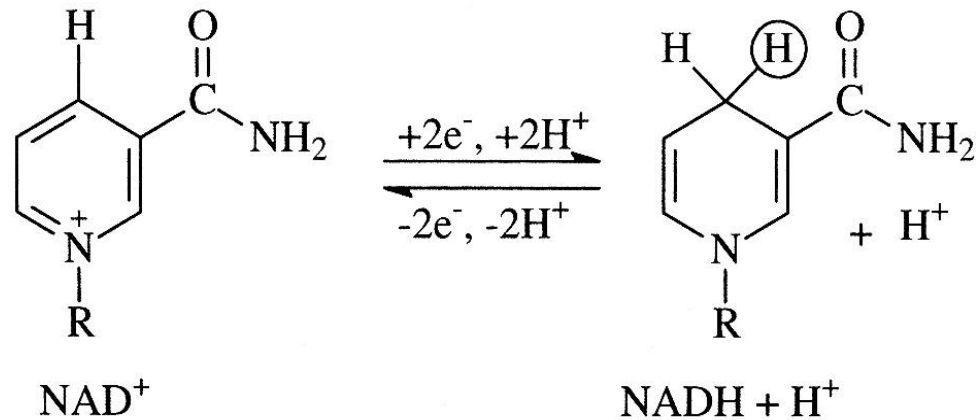
Комплекси дихального ланцюга

- I. НАДН-КоQ-оксидоредуктаза;
- II. Сукцинатдегідрогеназний- сукцинат – КоQ оксидоредуктаза;
- III. Ко Q-цитохром с оксидоредуктаза (ц b, c₁, FeS);
- IV. Цитохромоксидаза (цитохроми a і аз, Cu);
- V. H⁺-АТФ-синтетаза;

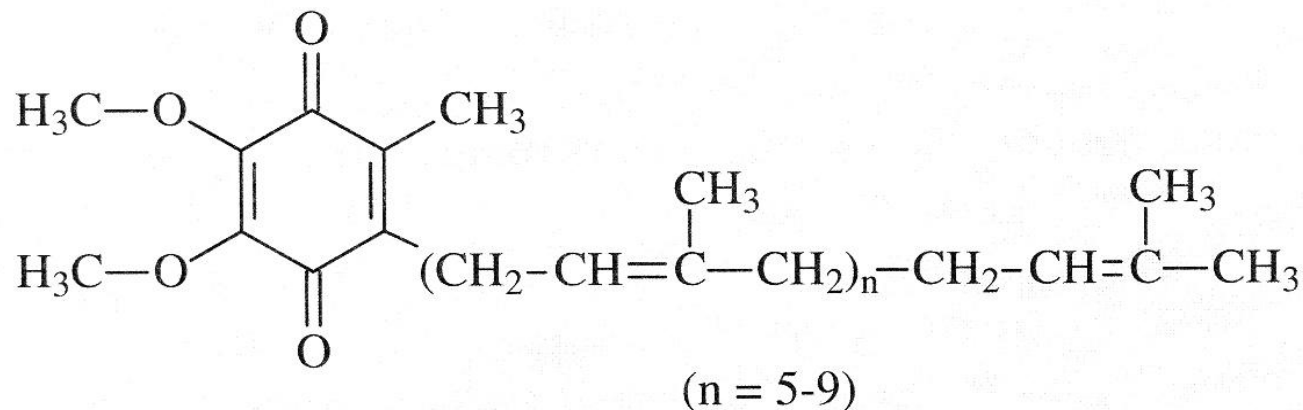
КРОК-1

- Останніми дослідженнями встановлено, що безпосередніми “виконавцями” апоптозу в клітині є особливі ферменти-каспази. В утворенні яких приймає участь цитохром с. Вкажіть його функцію в нормальній клітині:
- А. Фермент ЦТК
- В. Фермент β -окислення жирних кислот
- С. Компонент Н-АТФ-азної системи
- Д. Компонент ПДГ –системи
- Е. Фермент дихального ланцюга переносу електронів

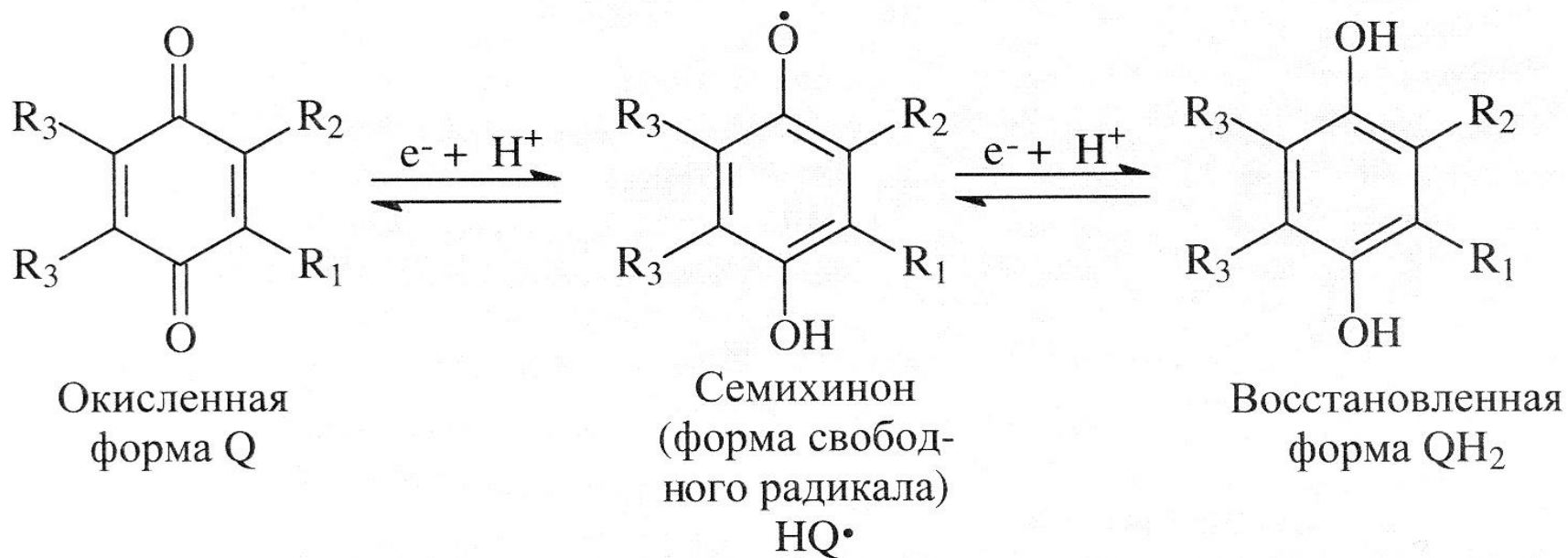
Коферменти дегідрогеназ



Структура убіхінона (кофермента Q)



Убіхинон (кофермент Q)



Окисне фосфорилування АДФ - синтез АТФ з АДФ і фосфорної кислоти, який відбувається з використанням енергії, що виділяється під час окиснення речовин у клітинах і пов'язаний з переносом електронів і протонів по дихальному ланцюгу. Відкритий у 1930-х р. В.О. Енгельгардом.



↓
Энергия → Тепловая энергия



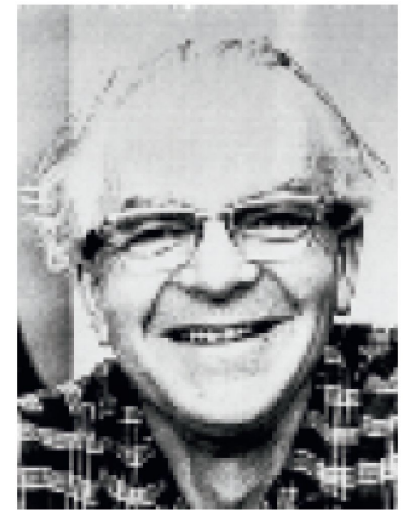
Коефіцієнт окисного фосфорилування

- Коефіцієнт P/O – відношення кількості неорганічного фосфату (в молях) до кількості поглинутого мітохондрієм кисню.
- Коефіцієнт P/O - кількість молекул АТФ, що синтезувалися в результаті транспорту 2 електронів на 1 атом кисню.

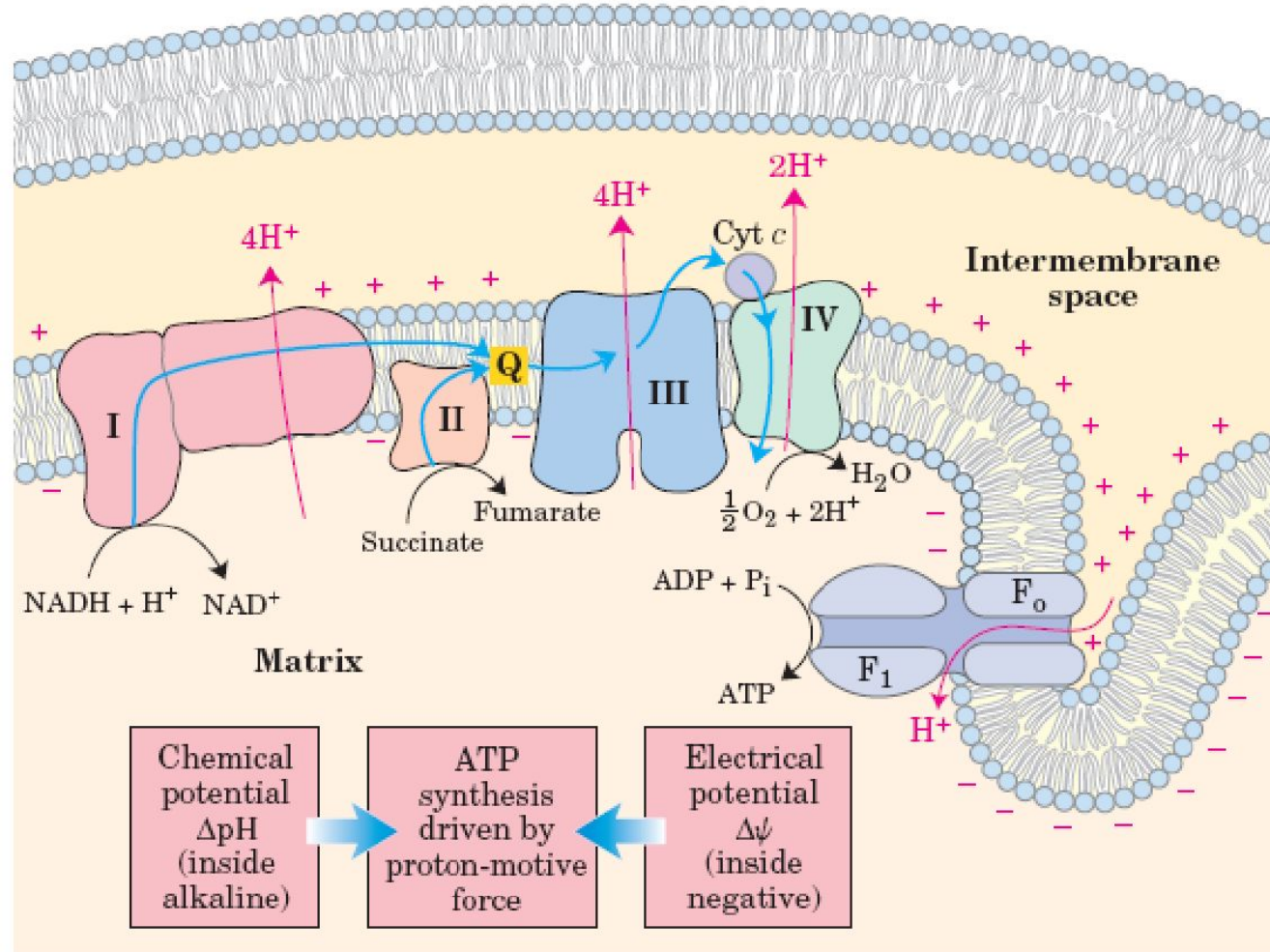
Гіпотези механізмів сполучення окиснення та фосфорилування

- 1. Хімічна (подібна субстратному фосфорилуванню);
- 2. Механохімічна (конформаційна);
- 3. Хеміоосмотичного сполучення (безупинний кругообіг іонів H^+ , протонний цикл). Перенесення протонів з внутрішньої поверхні мембрани на зовнішню.

Хеміосмотична модель синтезу АТФ

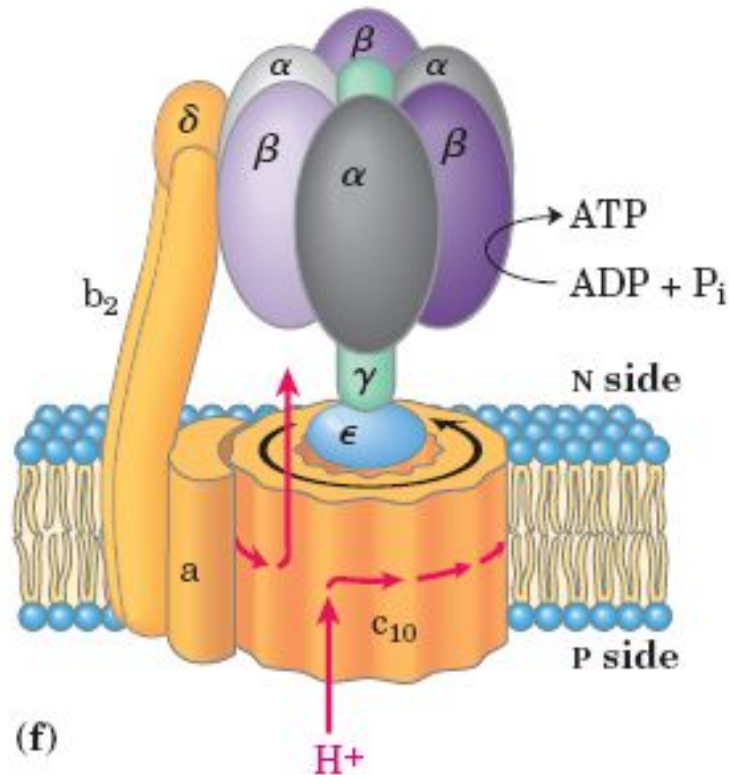


Peter Mitchell,
1920–1992



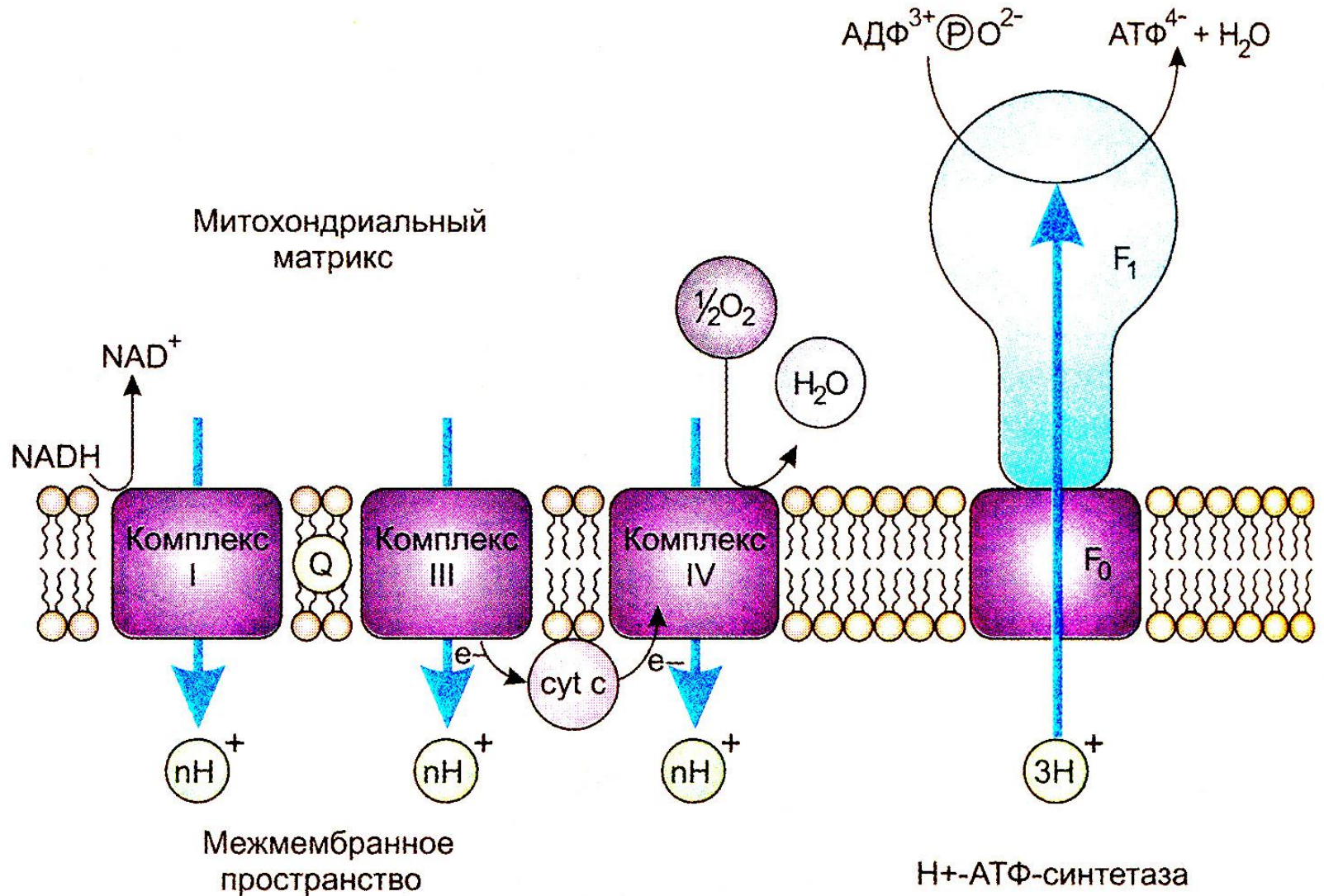
АТФ-синтаза

Синтез АТФ шляхом ротаційного каталізу (binding change mechanism)

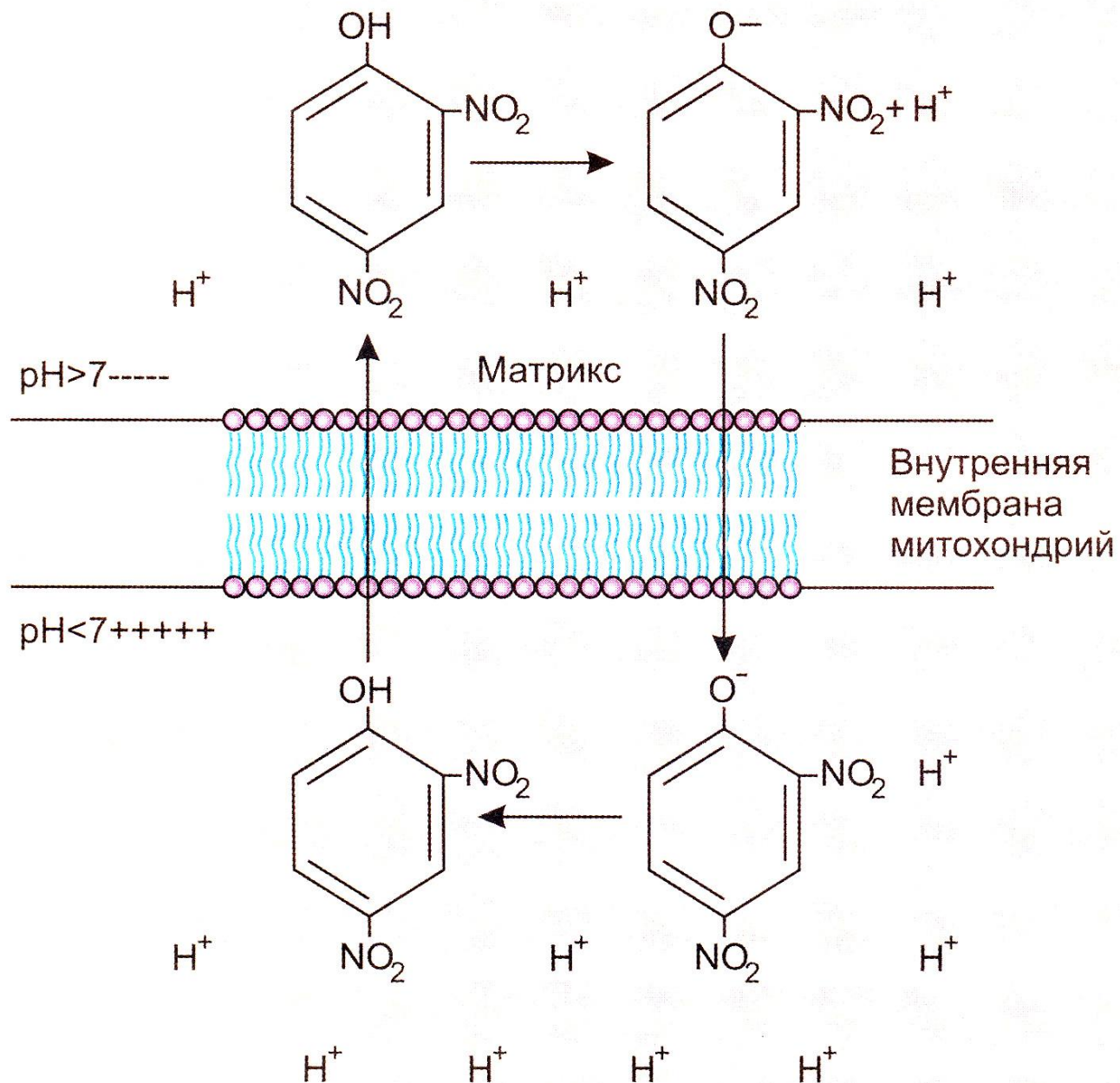


PLA
Y

Сполучення ланцюга транспорту електронів і фосфорилювання АДФ за допомогою протонного градієнту



Механізм відокремлення дихання та фосфорилування



ІНГІТОРИ ЕЛЕКТРОННОГО ТРАНСПОРТУ

- БАРБИТУРАТИ (ФЕНОБАРБИТАЛ, АМІТАЛ);
- РОТЕНОН, ПІЕРИЦИДИН А; (НАДН – КоQ –ОКСИДОРЕДУКТАЗА);
- АНТИМІЦИН А, ДИМЕРКАПТОЛ (ЦИТОХРОМ Ь І С₁);
- ЦІАНІДИ, АЗИДИ, ОКСИД КАРБОНУ (II), СІРКОВОДЕНЬ – ЦИТОХРОМОКСИДАЗА;
- **ІНГІТОРИ ОКИСНОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ-ОЛІГОМІЦИН;**

РОЗ'ЄДНУВАЧИ ОКИСНОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ

-БЛОКУЮТЬ ПРОЦЕС СПОЛУЧЕННЯ МІЖ ДИХАННЯМ ТА ФОСФОРИЛЮВАННЯМ, ІНГІБУЮТЬ ПРОЦЕС СИНТЕЗУ АТФ.

-2,4-ДИНІТРОФЕНОЛ; САЛІЦИЛАТИ, ДИКУМАРИН, ФЕНІЛІН, ТРИЙОДТИРОНІН, ТИРОКСИН;КАРБОНІЛЦІАНІД-М-ХЛОРОФЕНІЛГІДРАЗОН, АБ – ВАЛІНОМІЦИН, ГРАМІЦИДИН, ГЕРБИЦИДИ.

ПРОДУКТИ ПОЛ, ВЕЛИКІ ДОЗИ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ;

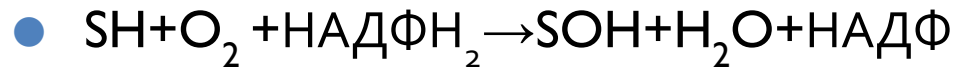
МІКРОСОМАЛЬНЕ ОКИСНЕННЯ

-протікає в мітросомах;

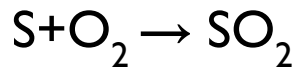
-кисень використовується для пластичних цілей; енергія виділяється у вигляді тепла;

- **Ферменти:**

1. Монооксигенази (гідроксилази) - включення атома O_2



2. Діоксигенази – приєднання молекул кисню



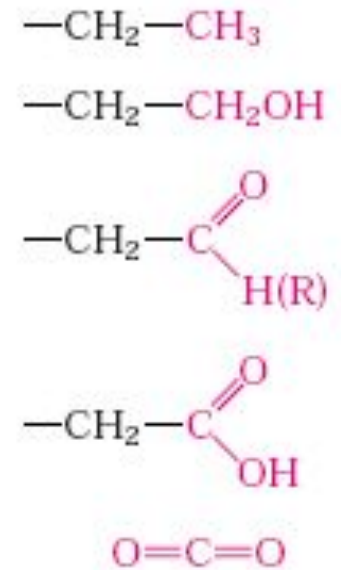
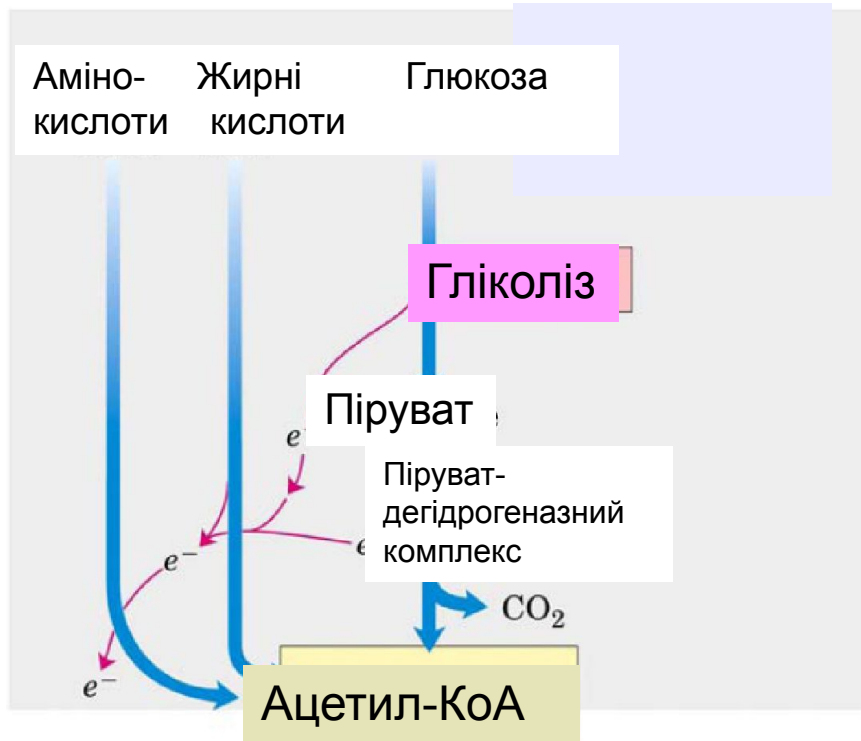
3. Цитохроми b5 і P-450;

Функції : 1. Окиснення ряду речовин циклічної структури (триптофан, гомогентизинова кислота);

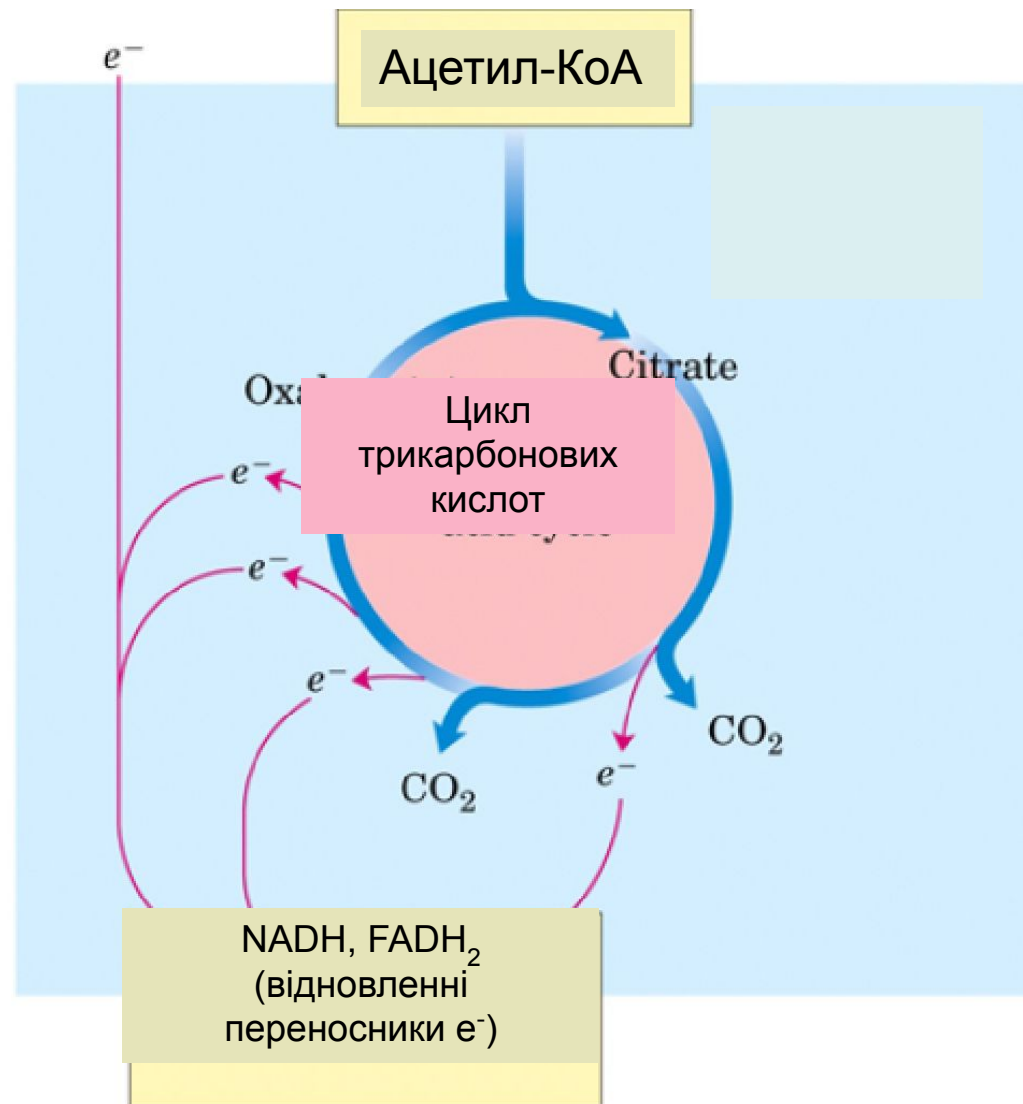
2. Синтез стеринів (холестерин, жовчні кислоти, кортикостероїди, статеві гормони).

3. Метаболізм лікарських речовин, знешкодження токсичних речовин веществ.

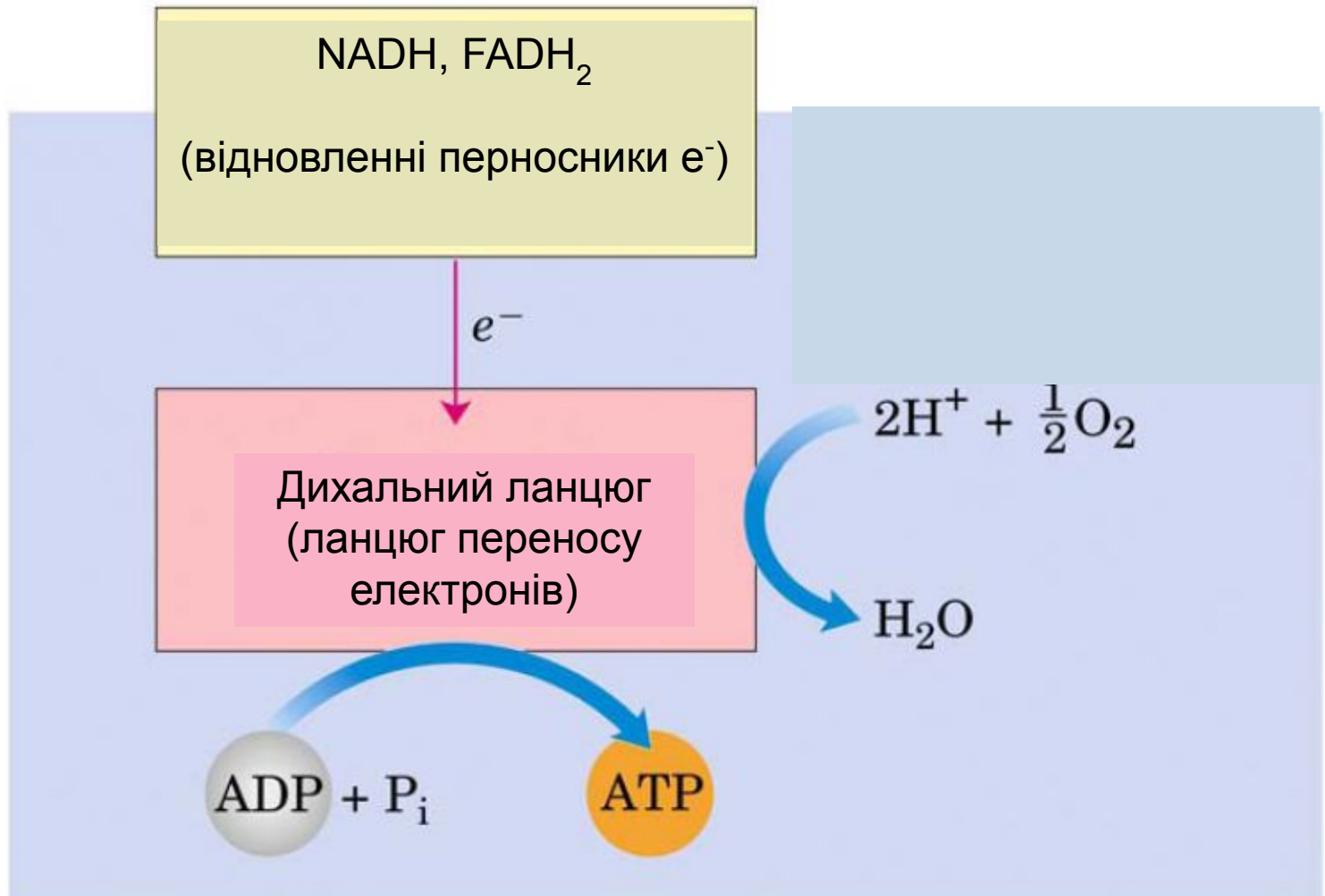
Стадія 1: утворення ацетил-КоА



Стадія 2: цикл трикарбонових кислот — окиснення ацетил-КоА до CO_2 і H_2O



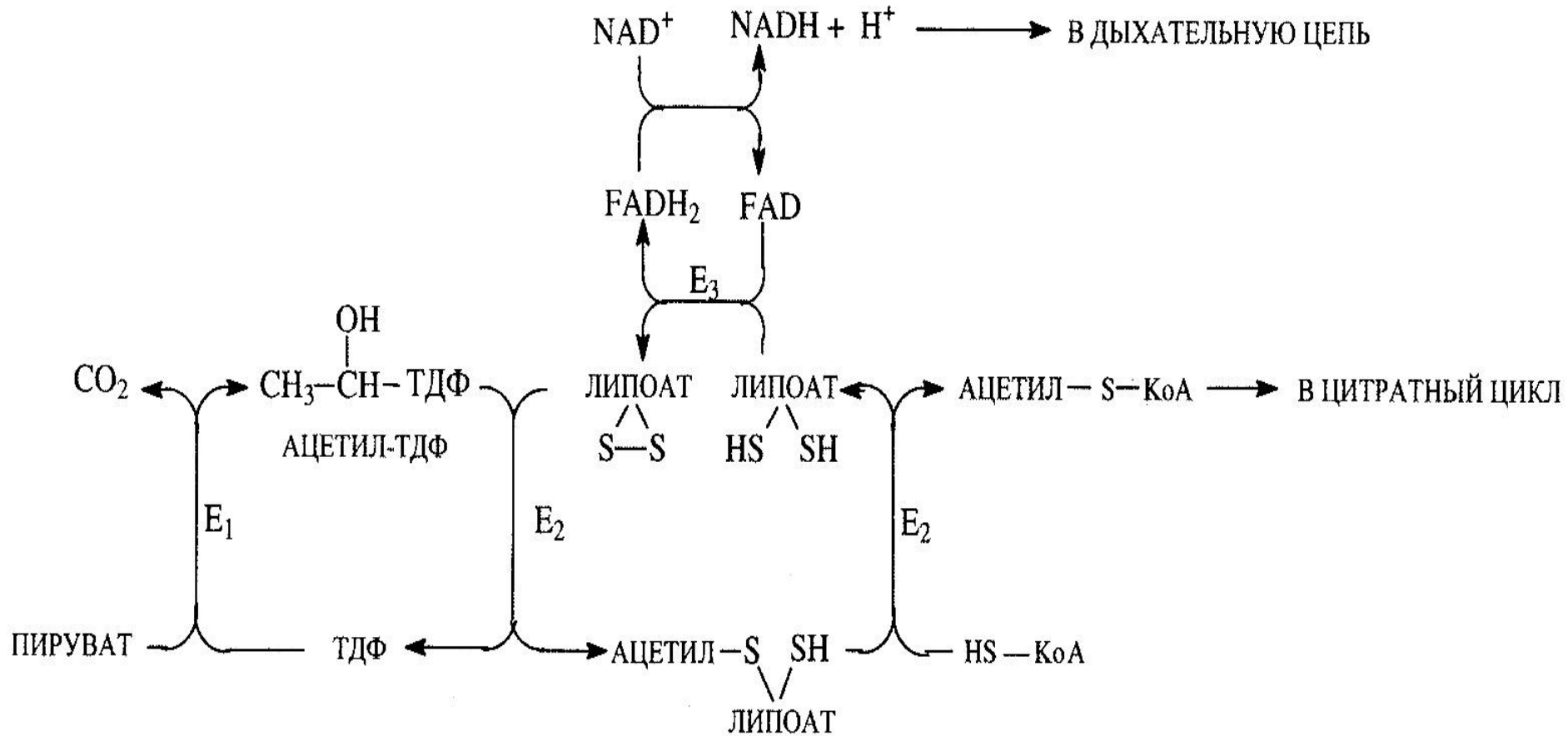
Стадія 3: перенесення електронів та окисне фосфорилування



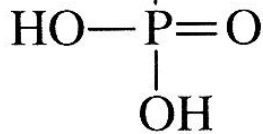
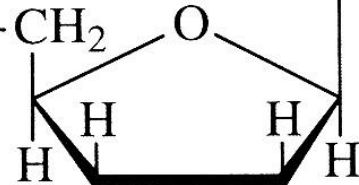
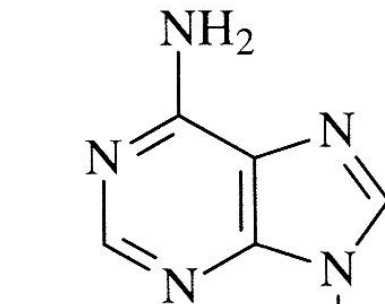
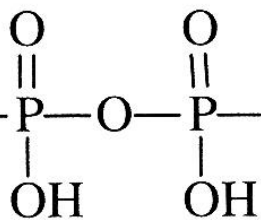
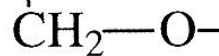
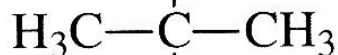
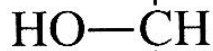
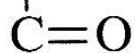
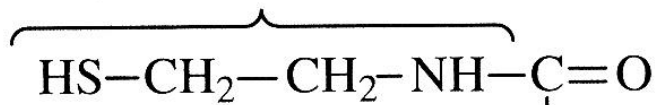
Піруватдегідрогеназний комплекс

Фермент	Кофермент	Вітамін
Піруватдекарбоксилаза (E ₁)	ТДФ	B ₁
Дигідроліпоилтрансациетилаза (E ₂)	Ліпоамід HS-КоА	Ліпоева кислота Пантотенова кислота
Дигідроліпоилдегідрогеназа (E ₃)	FAD NAD	B ₂ PP

Окисне декарбоксилювання пірвіноградної кислоти. ТДФ-тіаміндифосфат



ТИОЭТАНОЛАМИН



пантотеновая
кислота

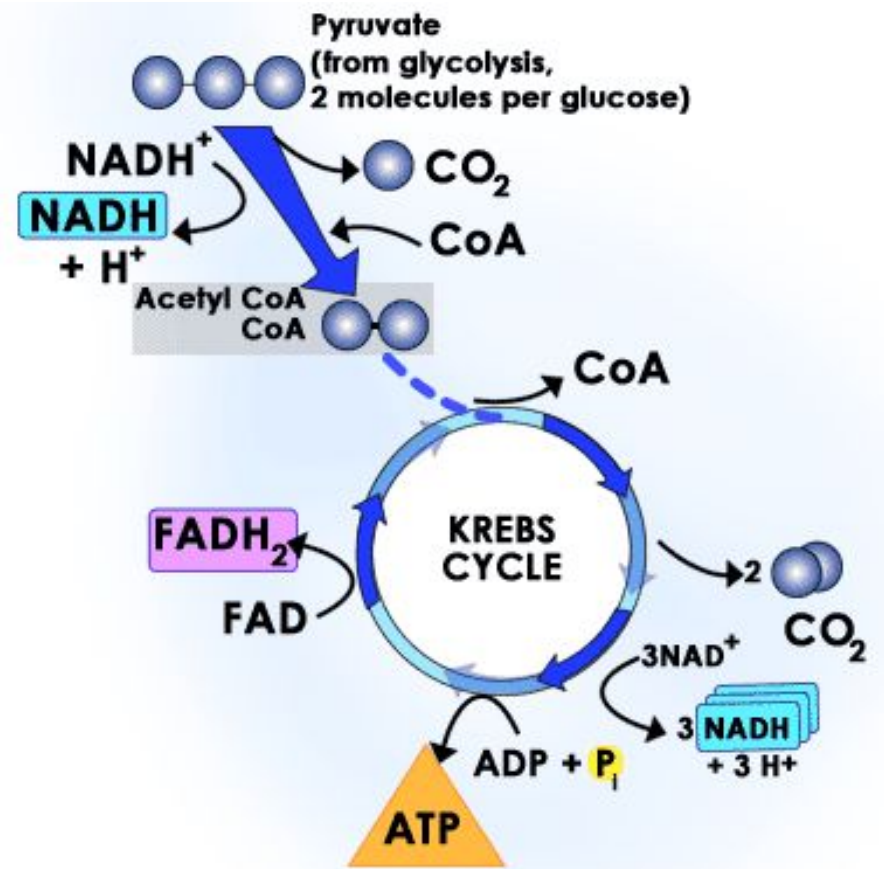
аденозин

Ганс Кребс (Hans Adolf Krebs)

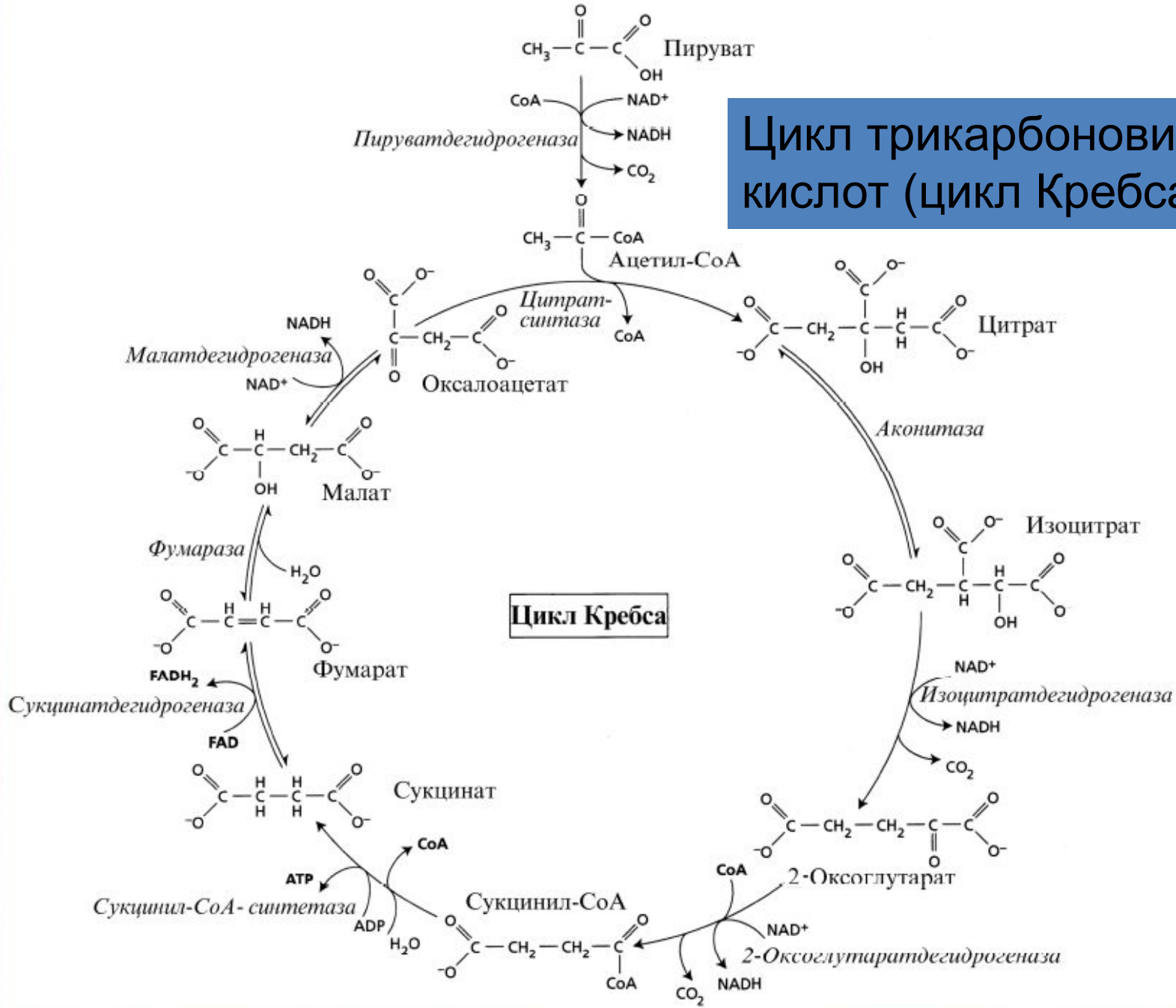
(1900-1981)



Нобелівська премія з
медицини 1953 р.
(спільно з Fritz Lipmann)



Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)



Підсумок циклу Кребса:

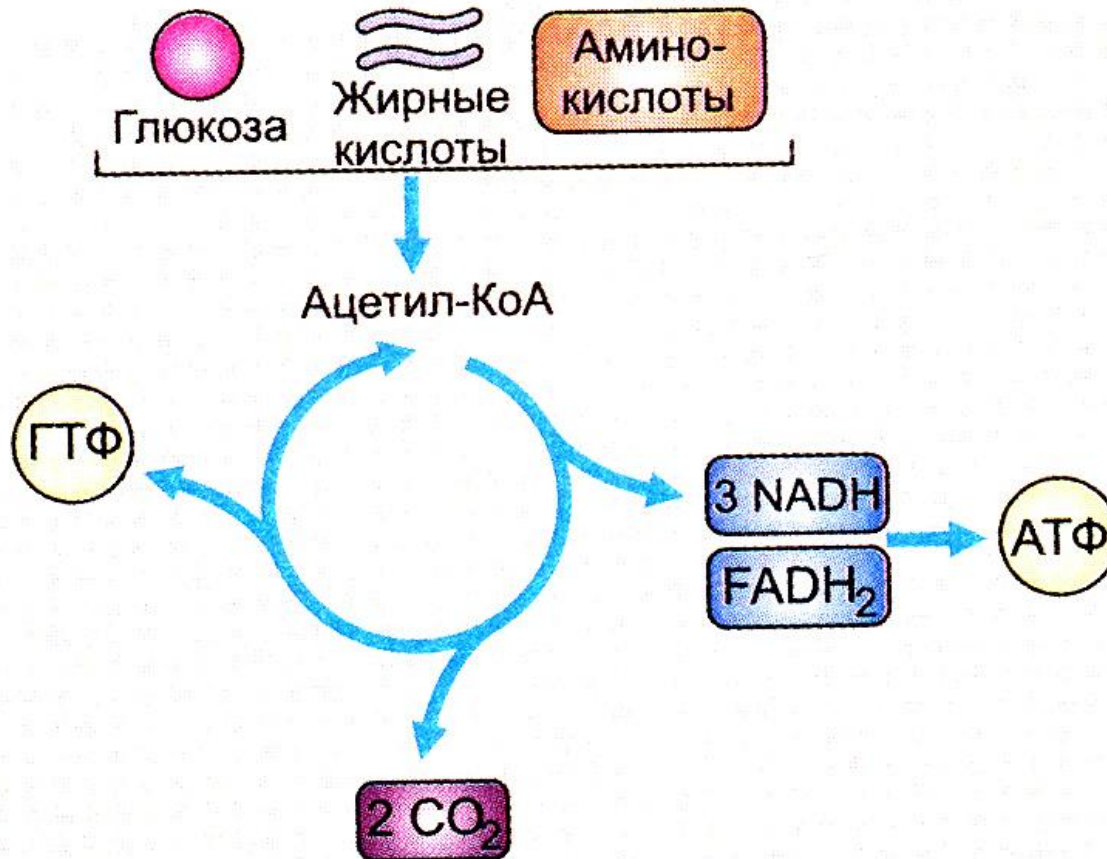
- 3 молекули NADH
- 1 молекула FADH_2

- 2 молекули CO_2
- 1 молекула АТФ

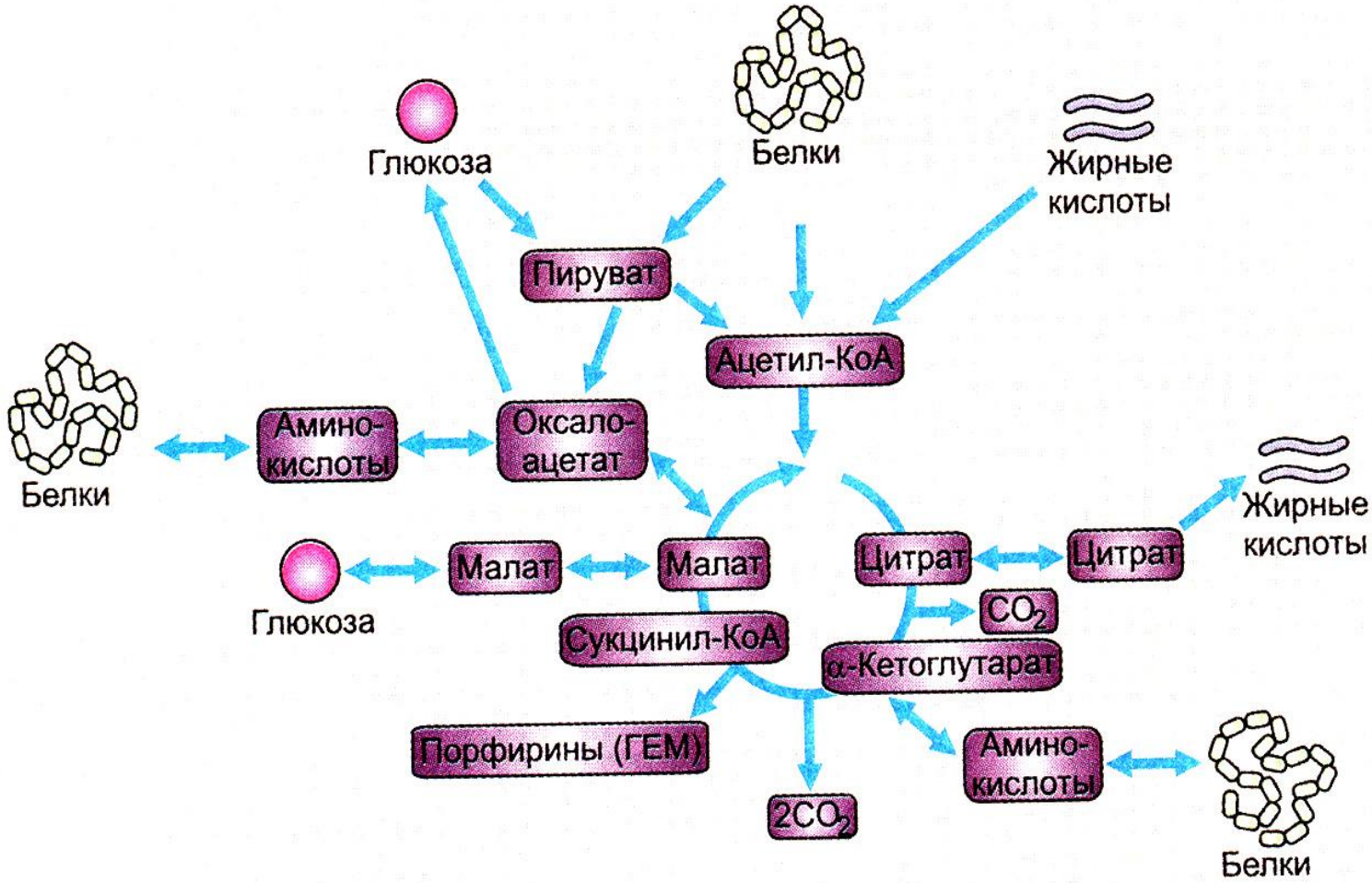
Роль ЦТК

- ІНТЕГРАЦІЙНА (МЕТАБОЛИЧНИЙ КОЛЕКТОР)
- ЕНЕРГЕТИЧНА
- АМФІБОЛІЧНА (КАТАБОЛІЧНА ТА АНАБОЛІЧНА)
- ВОДЕНЬГЕНЕРУЮЧА (3 МОЛЕКУЛИ НАДН₂
І 2 МОЛЕКУЛИ ФАДН₂)

Энергетична роль ЦТК



Анаболічне значення ЗШК



Дякую за увагу!



Ханс
Адольф
Кребс

Нобелівська
премія з
Медицини
1953 р.