

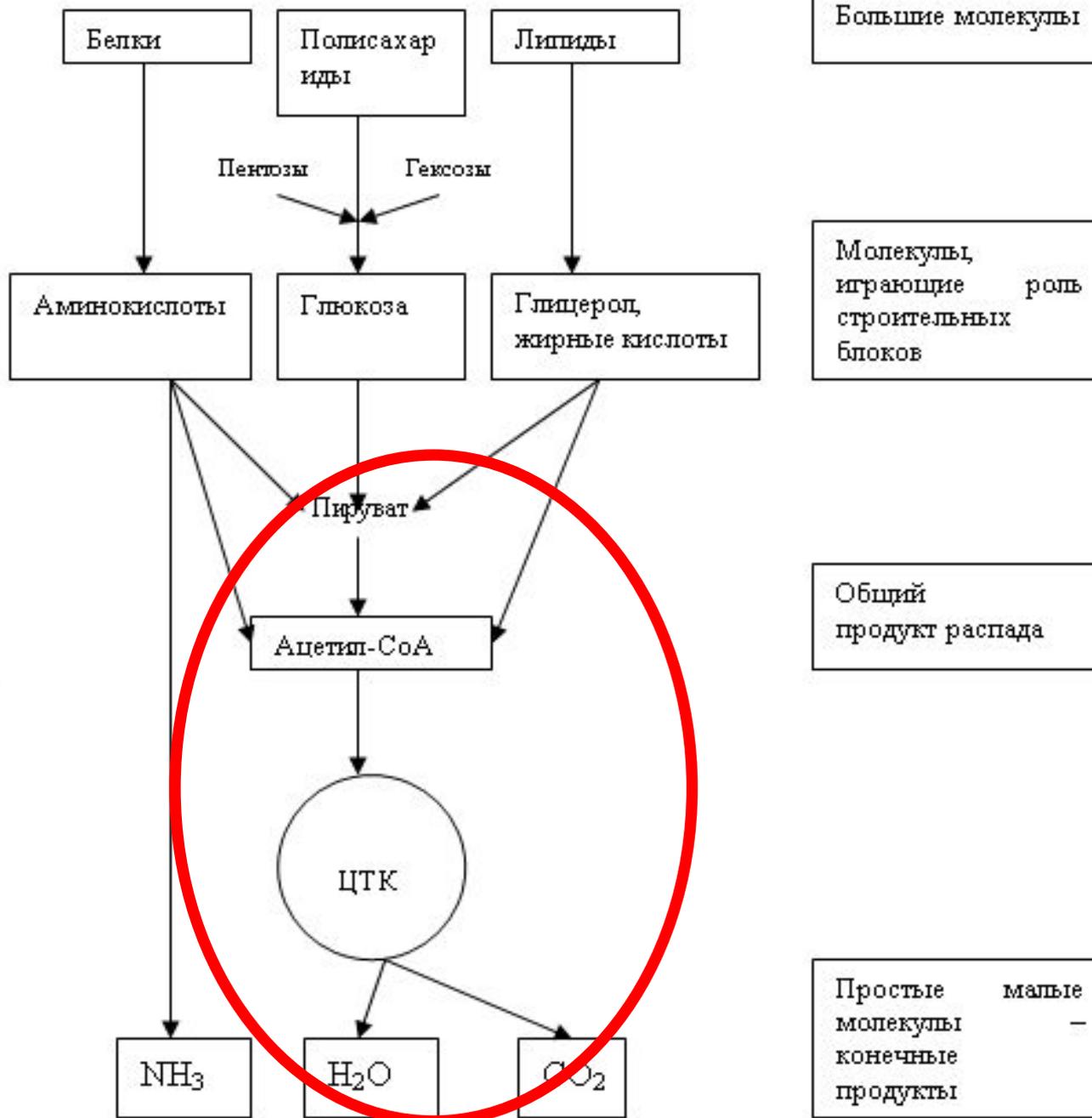


Общий путь катаболизма

Общий путь катаболизма включает:

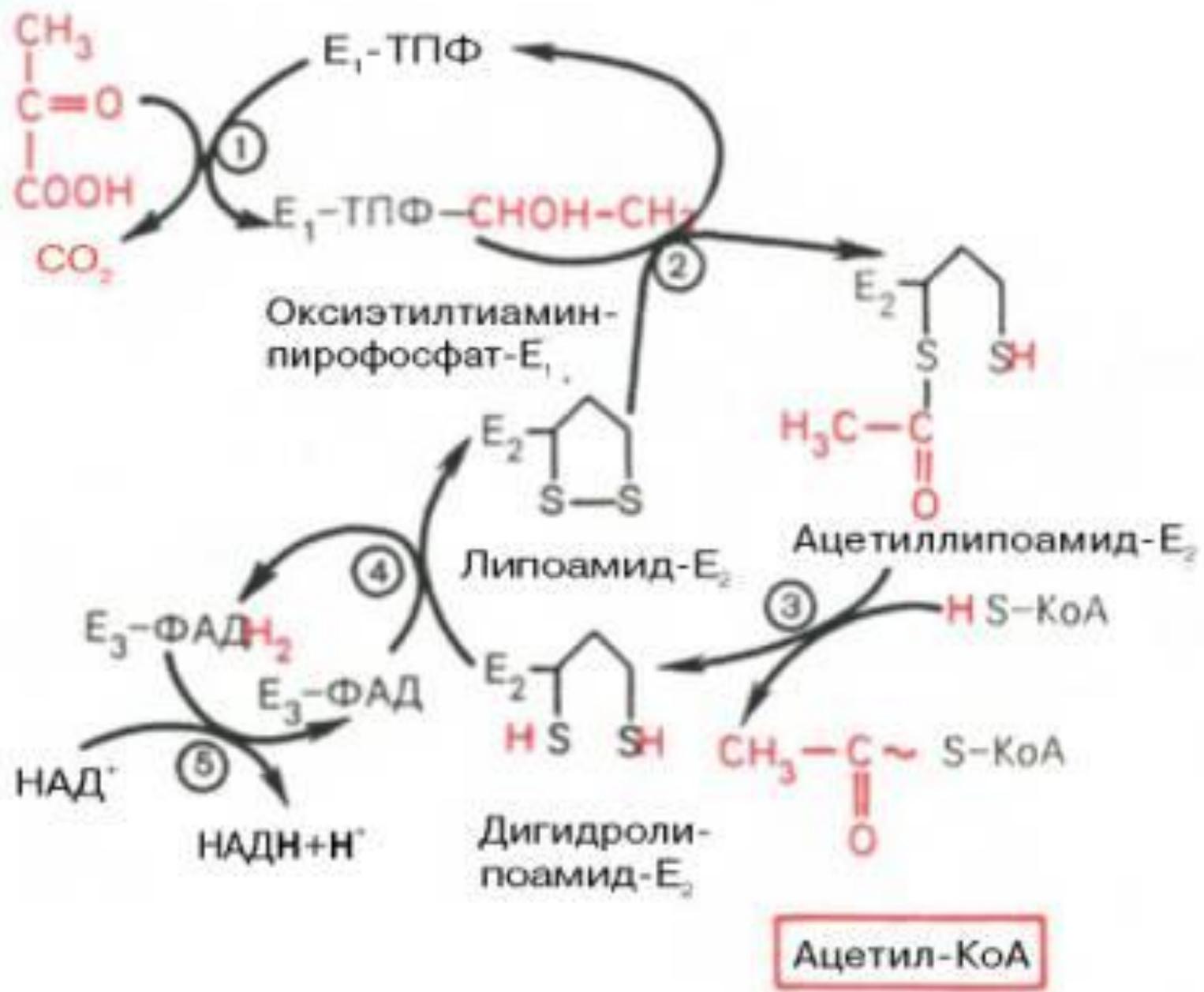
- 1) окислительное декарбоксилирование пирувата до ацетил-КоА;
- 2) окисление ацетильной группы ацетил-КоА (2 и 3 углеродные атомы пирувата) в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК);
- 3) выделение и аккумулялирование энергии при дегидрировании метаболитов общего пути катаболизма в митохондриальных цепях переноса электронов (рассмотрели на предыдущей лекции).

Стадии катаболических превращений



ПВК (пируват) образуется из углеводов (глюкоза), глицерола, гликогенных аминокислот и лактата.

Ацетил-КоА занимает центральное место в общем пути катаболизма и образуется в митохондриях: 1) при окислительном декарбоксилировании пирувата; 2) при β -окислении жирных кислот; 3) из кетогенных аминокислот.



Пируватдегидрогеназный мультферментный комплекс

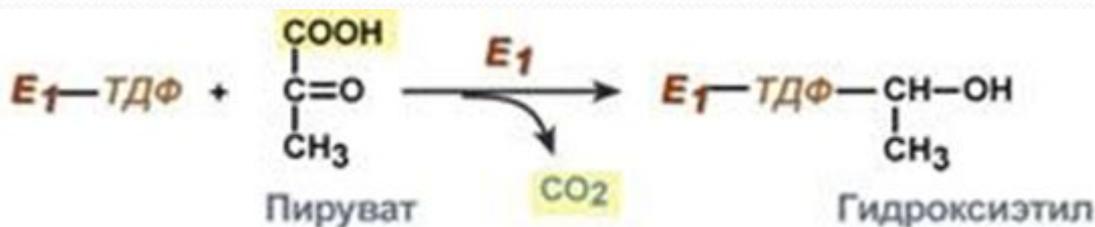
Суммарное уравнение отражает окислительное декарбоксилирование пирувата, восстановление НАД до НАДН и образование ацетил-SКоА.



Суммарное уравнение окисления пировиноградной кислоты

Превращение состоит из **пяти** последовательных реакций, осуществляется **мультиферментным комплексом**, прикрепленным к внутренней митохондриальной мембране со стороны матрикса. В составе комплекса насчитывают 3 фермента и 5 коферментов.

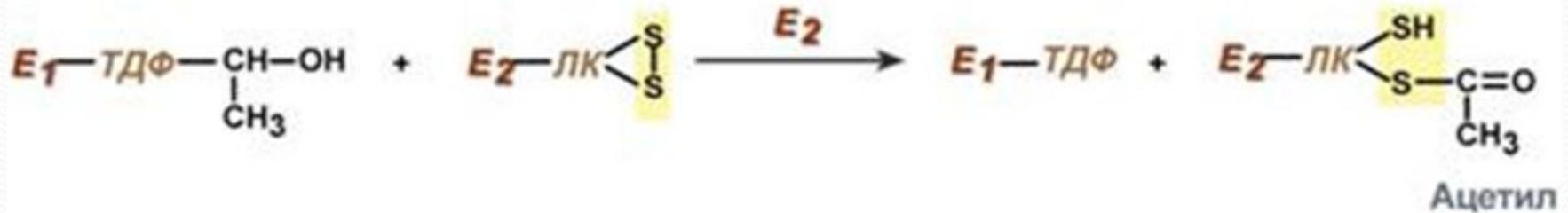
I этап



Пируватдегидрогеназа (E_1 , ПВК-ДГ), ее коферментом является **тиаминдифосфат** (ТДФ) или тиаминпирофосфат (ТПФ), катализирует 1-ю реакцию.

ПВК взаимодействует с кофактором тиаминдифосфатом. Основную роль играет второй углеродный атом тиазольного кольца ТДФ, который легко теряет протон, превращаясь в карбанион. Карбанион атакует частично положительно заряженный α -углеродный атом пирувата с возникновением связи С-С. Сильно электрофильный атом азота в карбоксиэтил-ТДФ способствует его декарбоксилированию с образованием гидроксиэтил-ТДФ.

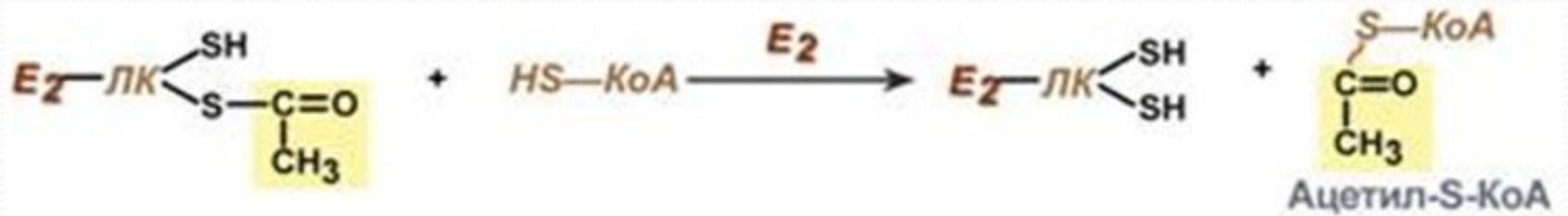
II этап



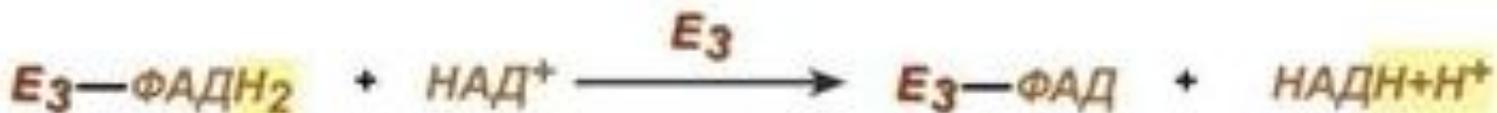
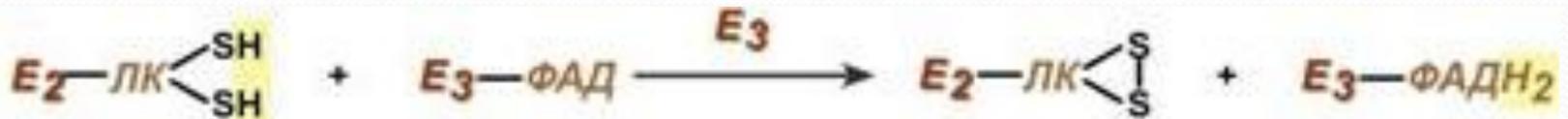
Дигидролипоат-ацетилтрансфераза (E_2), ее коферментом является **липоевая кислота**, катализирует 2-ю и 3-ю реакции.

На втором этапе происходит взаимодействие гидроксиэтил-ТДФ с липоевой кислотой. Происходит перенос гидроксиэтильной группы на один из атомов серы ЛК. При этом гидроксиэтильная группа окисляется в ацетильную. В процессе окисления гидроксиэтильной группы и восстановления SH-группы ЛК возникает макроэргическая связь. Затем ацетильный остаток переносится на второй кофермент дигидролипоилтрансацетилазы — HS-CoA (следующий слайд). ЛК полностью восстанавливается (III этап). Образованный ацетил~SКоА отделяется от полиферментного комплекса.

II этап - продолжение



III этап



Дигидролипоат-дегидрогеназа (E_3), кофермент – ФАД, катализирует 4-ю и 5-ю реакции.

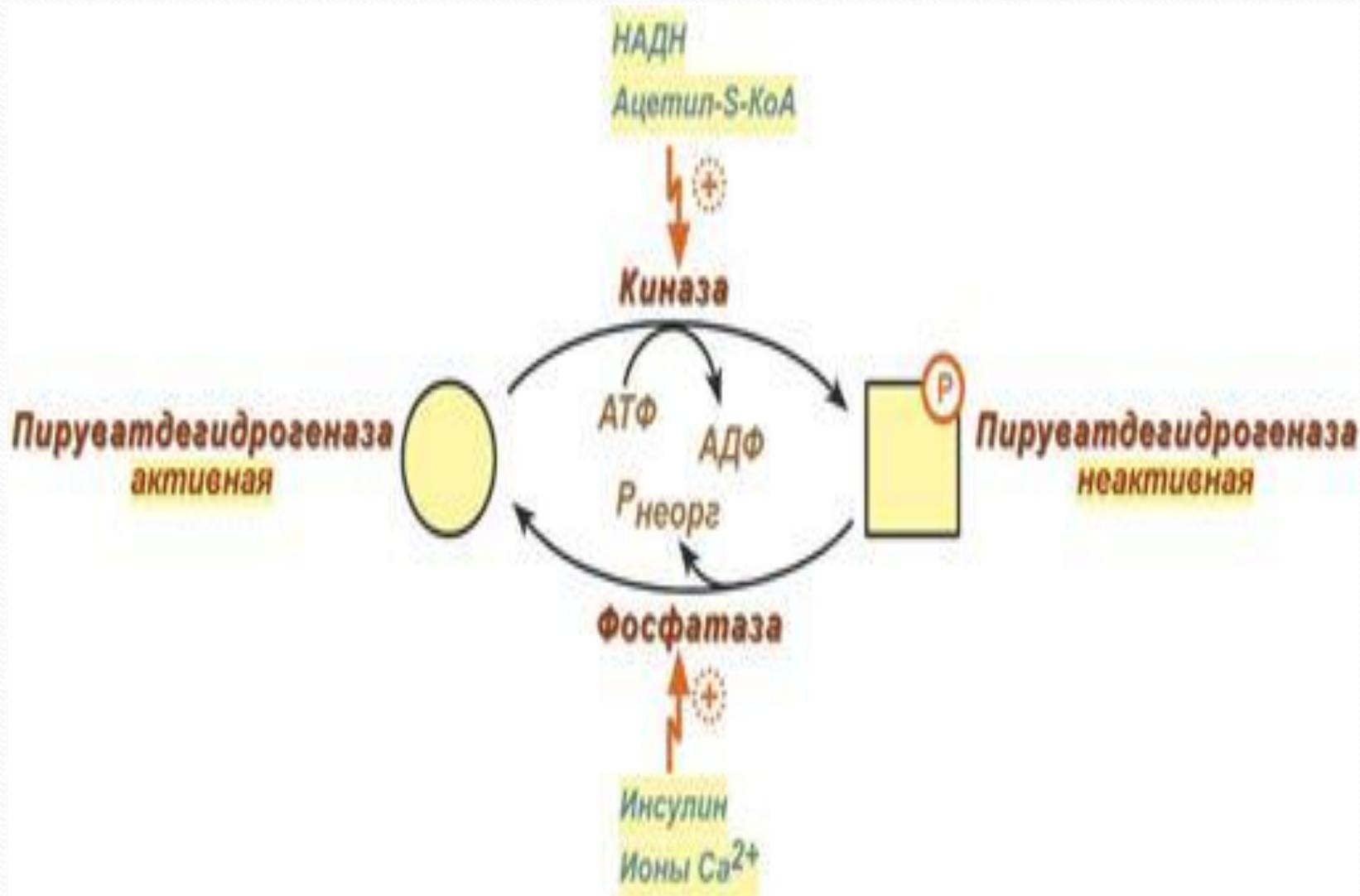
Регуляция пируватдегидрогеназного комплекса

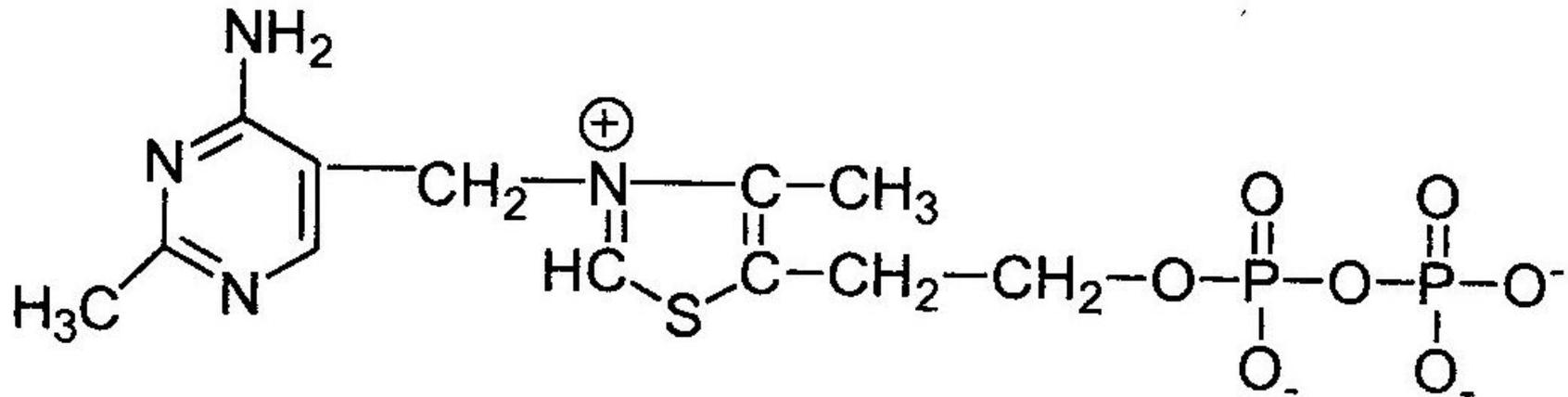
Превращение пирувата в ацетил-КоА – процесс необратимый. Поэтому синтез глюкозы из ацетил-КоА **невозможен**.

Обычно ацетил-КоА далее превращается 2-мя путями: 1) ацетильная группа ацетил-КоА окисляется до CO_2 и H_2O через ЦТК и сопряженные цепи переноса электронов с выделением и запасанием энергии в виде АТФ; 2) используется для синтеза кетонных тел, холестерина и жирных кислот.

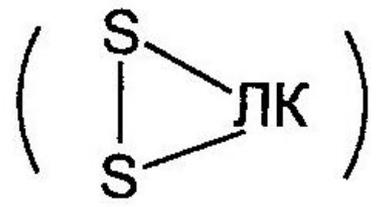
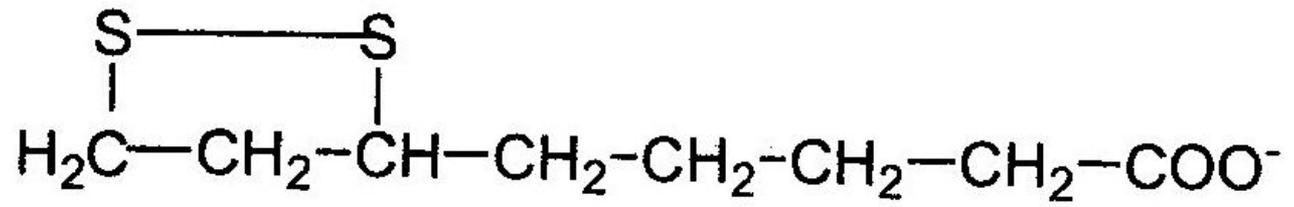
ПВК-ДГ комплекс регулируется методом фосфорилирования-дефосфорилирования. Повышение величин отношений **НАДН/НАД[±]**, **ацетил-КоА/КоА** или **АТФ/АДФ** способствует фосфорилированию фермента протеинкиназой и инактивации комплекса. Следовательно, комплекс инактивируется, если клетка богата энергией и биосинтетическими предшественниками.

Пируват и АДФ, наоборот, активируют ПВК-ДГ комплекс посредством ингибирования протеинкиназы





Тиаминпирофосфат (ТПФ)

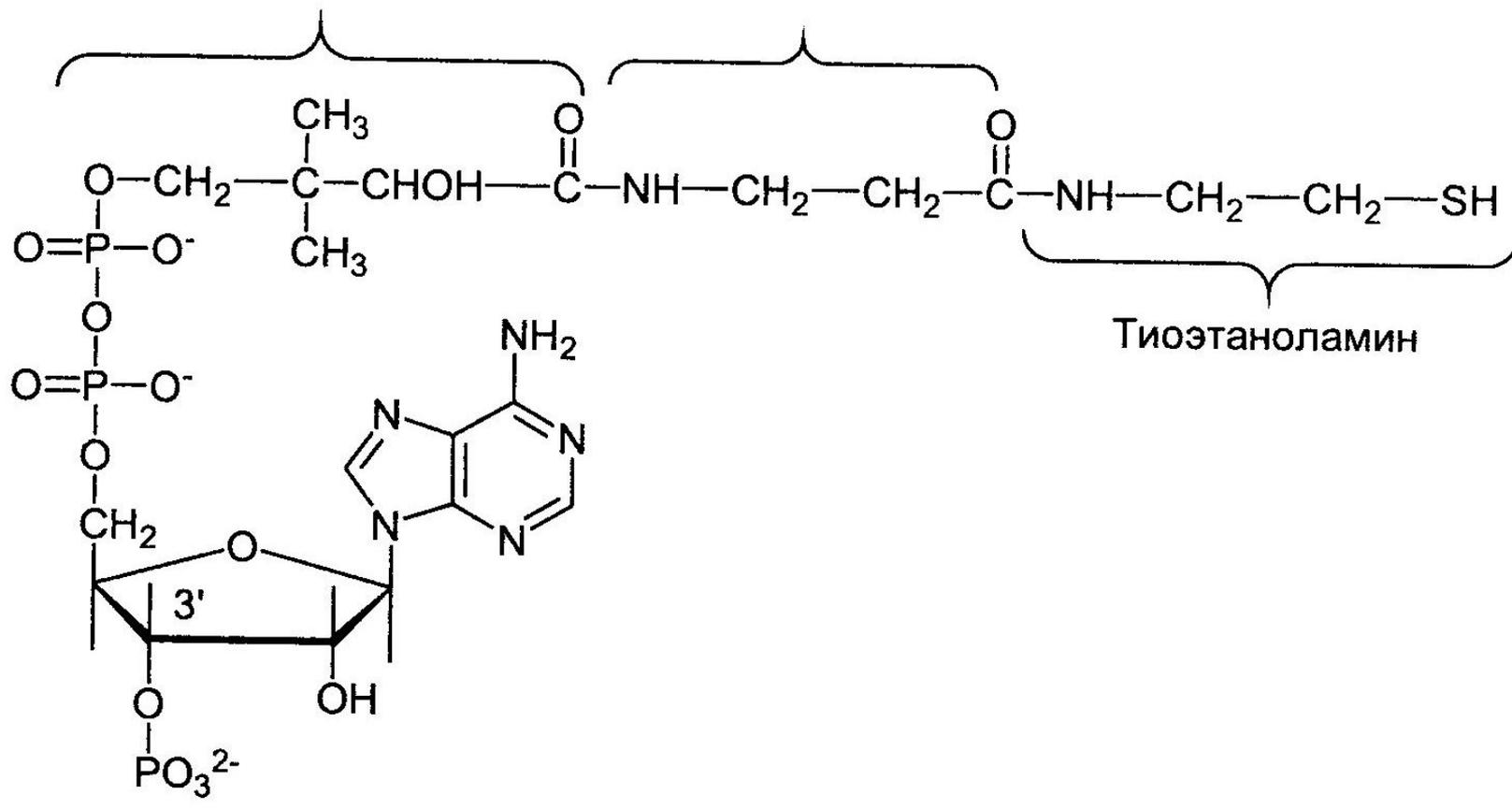


Липоевая кислота (ЛК)

Пантотеновая кислота

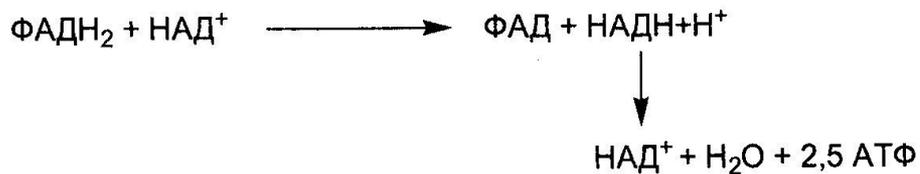
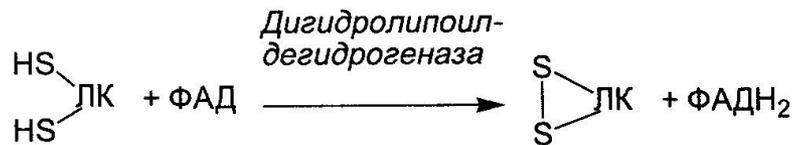
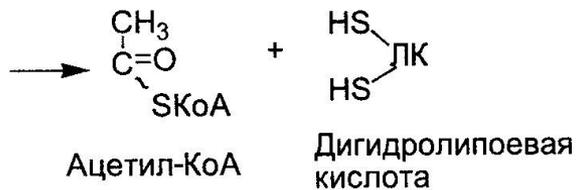
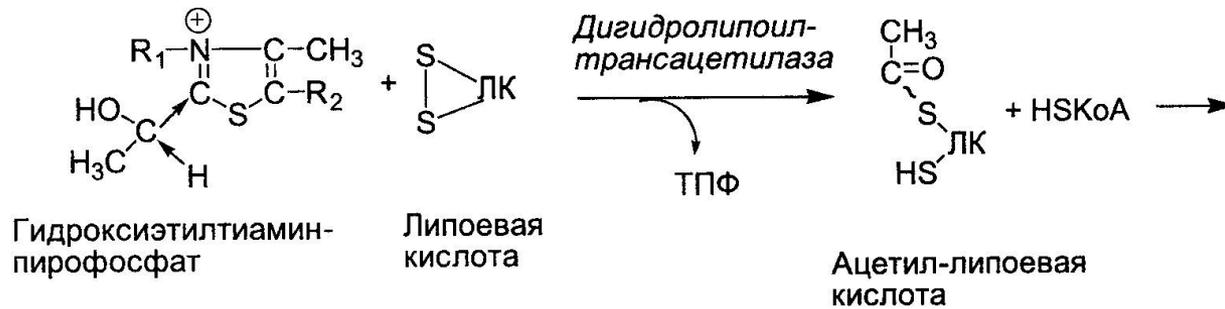
α,γ -дигидрокси, β,β -
диметилмасляная
кислота

β -Аланин



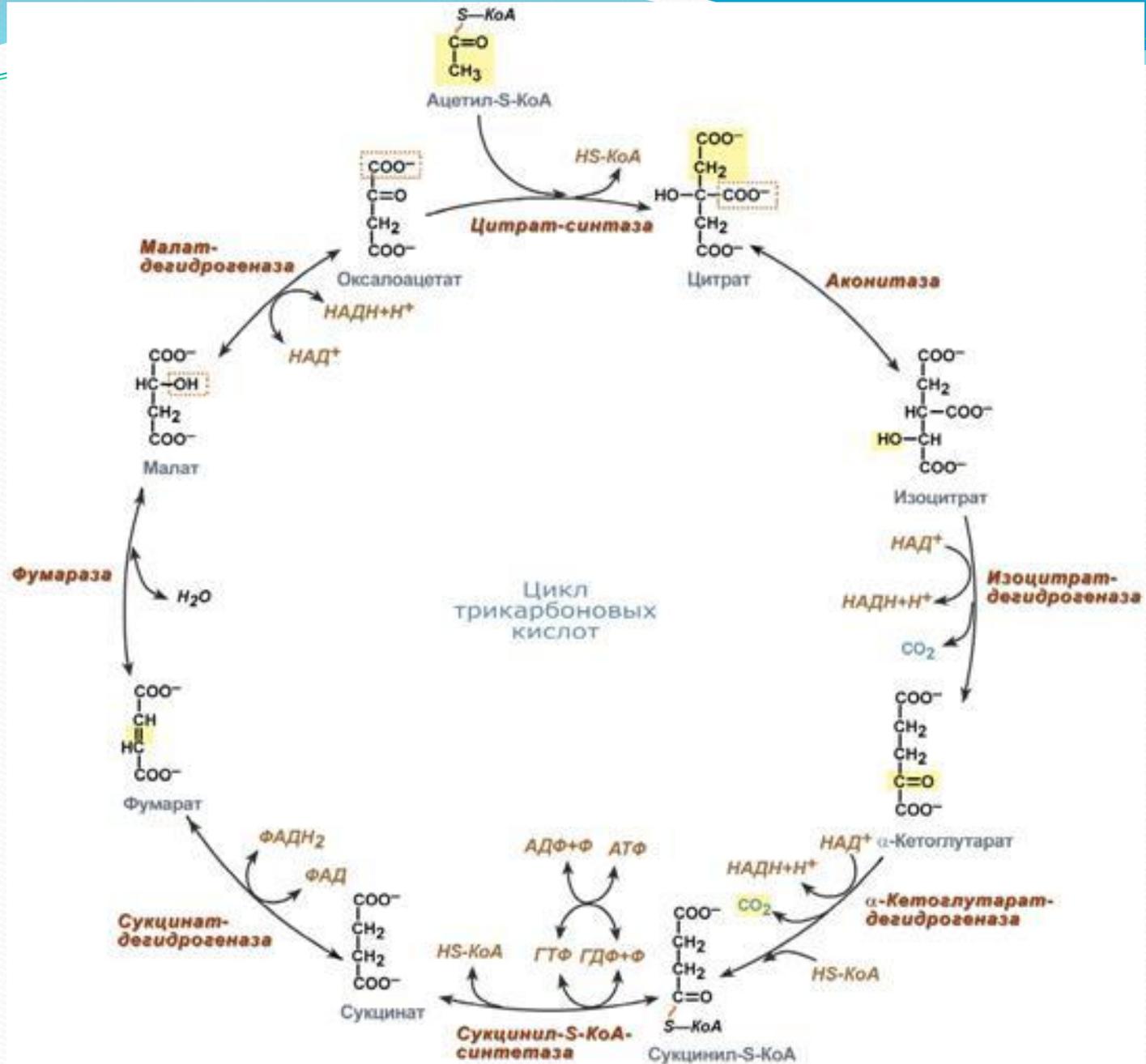
3'-Фосфоаденозиндифосфат

Кофермент А



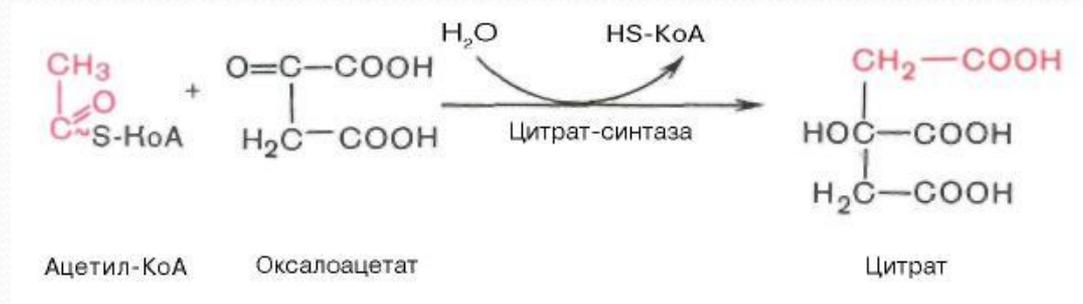


**ЦИКЛ
ТРИКАРБОНОВЫХ
КИСЛОТ**



Реакции лимонного цикла

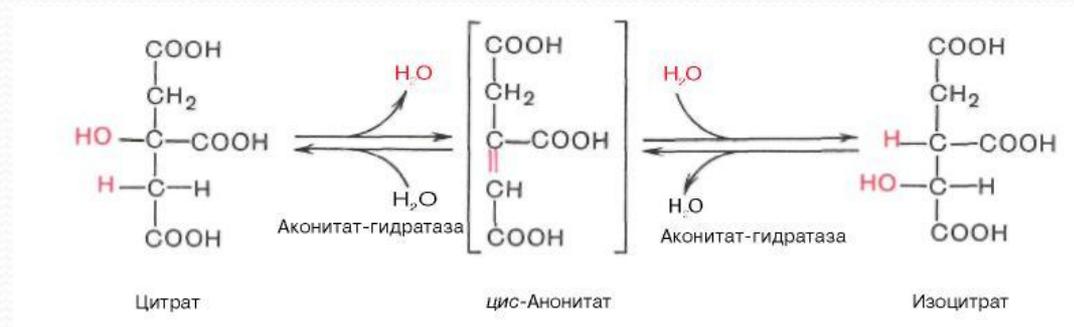
1-я реакция цикла



Свободную уксусную кислоту невозможно окислить путем дегидрирования. Поэтому она в активной форме (ацетил-КоА) предварительно связывается с оксалоацетатом (ЩУК, щавелевоуксусной кислотой), в результате чего образуется цитрат. Ацетил-КоА соединяется с оксалоацетатом в реакции альдольной конденсации, катализируемой цитратсинтазой. Образуется цитрил-КоА. Цитрил-КоА при участии воды гидролизуется до цитрата и HS-КоА.

Реакции лимонного цикла

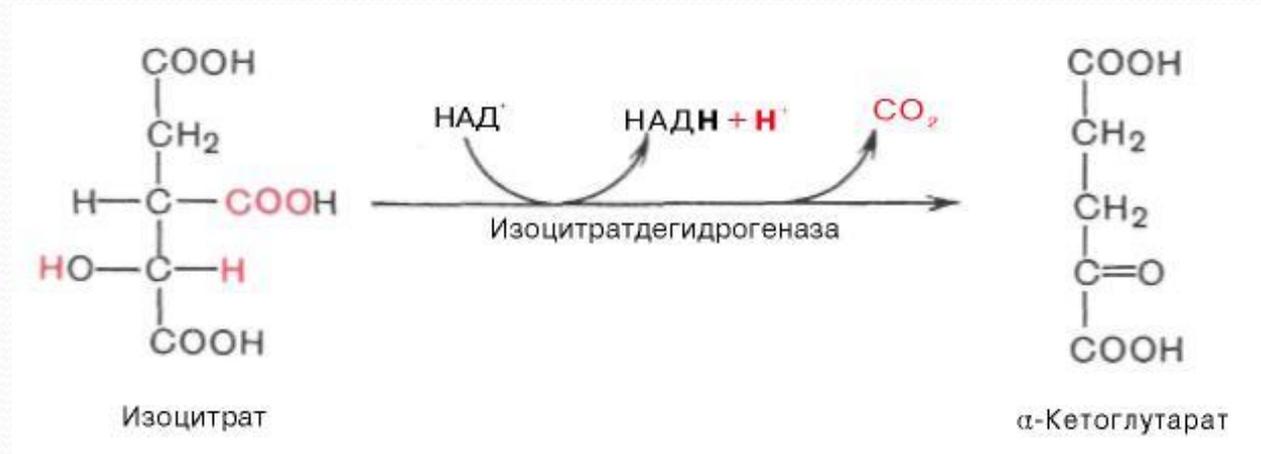
2-я реакция цикла



Аконитат-гидратаза (жонитаза) катализирует превращение цитрата в изоцитрат через стадию цис-аконитовой кислоты. Аконитаза по механизму действия одновременно гидратаза и изомераза.

Реакции лимонного цикла

3-я реакция
цикла



Изоцитратдегидрогеназа (деарбоксилирующая) катализирует дегидрирование изолимонной кислоты в оксалосукцинат (щавелевоянтарную кислоту), которая затем дскарбоксилируется в 2-оксоглутарат (α-кетоглугарат). Коферментом является НАД⁺ (в митохондриях) и НАДФ⁺ (в цитозоле и митохондриях).

Реакции лимонного цикла

4-я реакция цикла



2-Оксоглутаратдегидрогеназный комплекс (α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс) катализирует окислительное декарбоксилирование 2-оксоглутарата в сукцинил-КоА. Мультиферментный 2-оксоглутаритдегидрогеназный комплекс похож на пируватдегидрогеназный комплекс и процесс протекает аналогично окислительному декарбоксилированию пирувата.

Реакции лимонного цикла

5-я реакция цикла



Сукцинилтиокиназа катализирует расщепление сукцинил-КоА на янтарную кислоту и кофермент А. Энергия расщепления сукцинил-КоА накапливается в виде гуанозинтрифосфата (ГТФ). В сопряженной реакции персфосфорилирования АДФ фосфорилируется в АТФ, а освобождающиеся молекулы ГДФ могут вновь фосфорилироваться (субстратное фосфорилирование). У растений фермент специфичен к АДФ и АТФ.

Реакции лимонного цикла

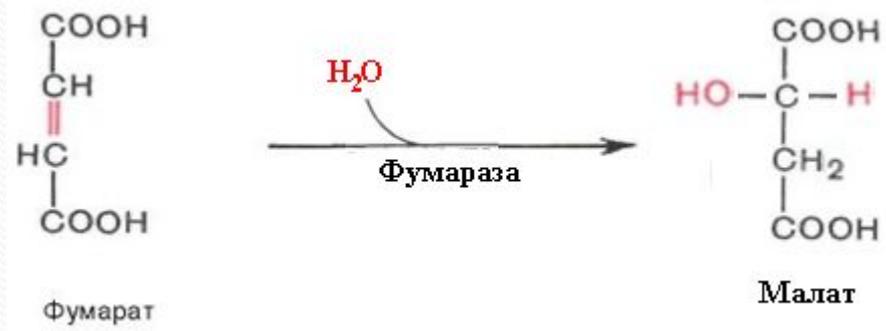
6-я реакция цикла



Сукцинатдегидрогеназа катализирует превращение сукцината в фумаровую кислоту. Фермент стереоспецифичен, является интегральным белком, так как вмонтирован во внутреннюю мембрану митохондрий и в качестве простетических групп содержит ФАД и железосерные белки. ФАДН₂ не отделяется от фермента, а два электрона далее передаются на кофермент Q цепи переноса электронов внутренней мембраны митохондрий.

Реакции лимонного цикла

7-я реакция цикла



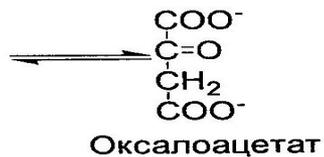
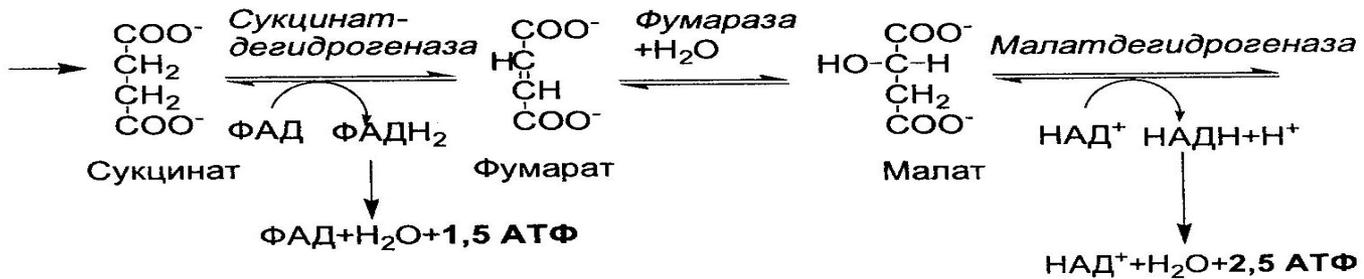
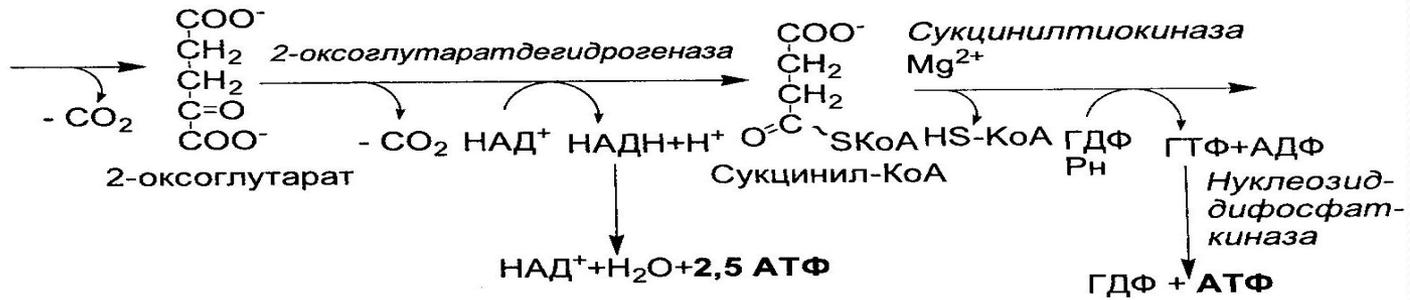
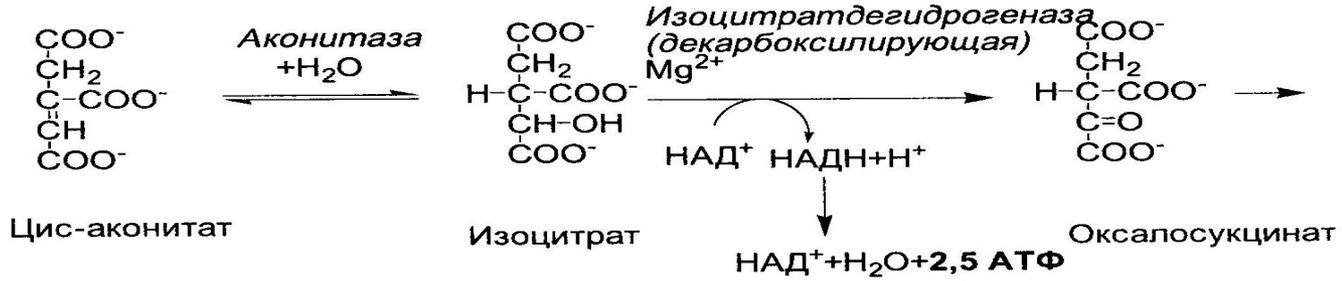
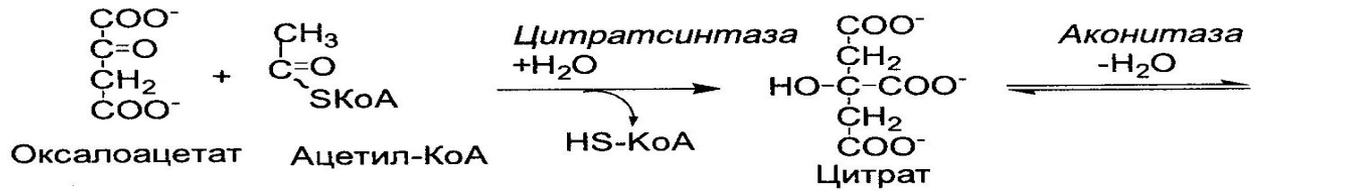
Фумарат-гидратаза (фумараза) катализирует превращение фумаровой кислоты в яблочную (малат) с участием воды. Фермент стереоспецифичен, образует только L-малат.

Реакции лимонного цикла

8-я реакция цикла



Малатдегидрогеназа катализирует окисление яблочной кислоты в оксалоацетат. Кофермент малатдегидрогеназы — НАД⁺. Далее оксалоацетат вновь конденсируется с ацетил-КоА и цикл повторяется.



Функции ЦТК

Интегративная функция — цикл является связующим звеном между реакциями анаболизма и катаболизма.

Катаболическая функция — превращение различных веществ в субстраты цикла:

Жирные кислоты, пируват, Лей, Фен — Ацетил-КоА.

Арг, Гис, Глу — α -кетоглутарат.

Фен, тир — фумарат.

Анаболическая функция — использование субстратов цикла на синтез органических веществ:

Оксалацетат — глюкоза, Асп, Асн.

Сукцинил-КоА — синтез гема.

CO_2 — реакции карбоксилирования.

Водорододонорная функция — цикл Кребса поставляет на дыхательную цепь митохондрий протоны в виде трех НАДН. H^+ и одного ФАДН₂.

Энергетическая функция — 3 НАДН. H^+ дает 7.5 моль АТФ, 1 ФАДН₂ дает 1.5 моль АТФ на дыхательной цепи. Кроме того в цикле путем субстратного фосфорилирования синтезируется 1 ГТФ, а затем из него синтезируется АТФ посредством трансфосфорилирования: $\text{ГТФ} + \text{АДФ} = \text{АТФ} + \text{ГДФ}$.

Анаплеротические реакции

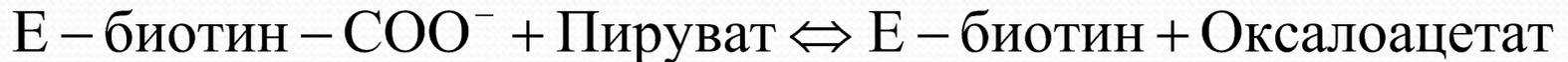
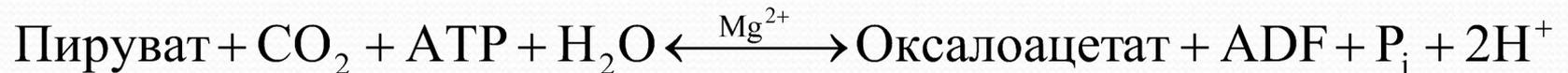
Анаплеротические (пополняющие) реакции – специальные ферментативные реакции, обеспечивающие пополнение пула промежуточных продуктов цикла лимонной кислоты.

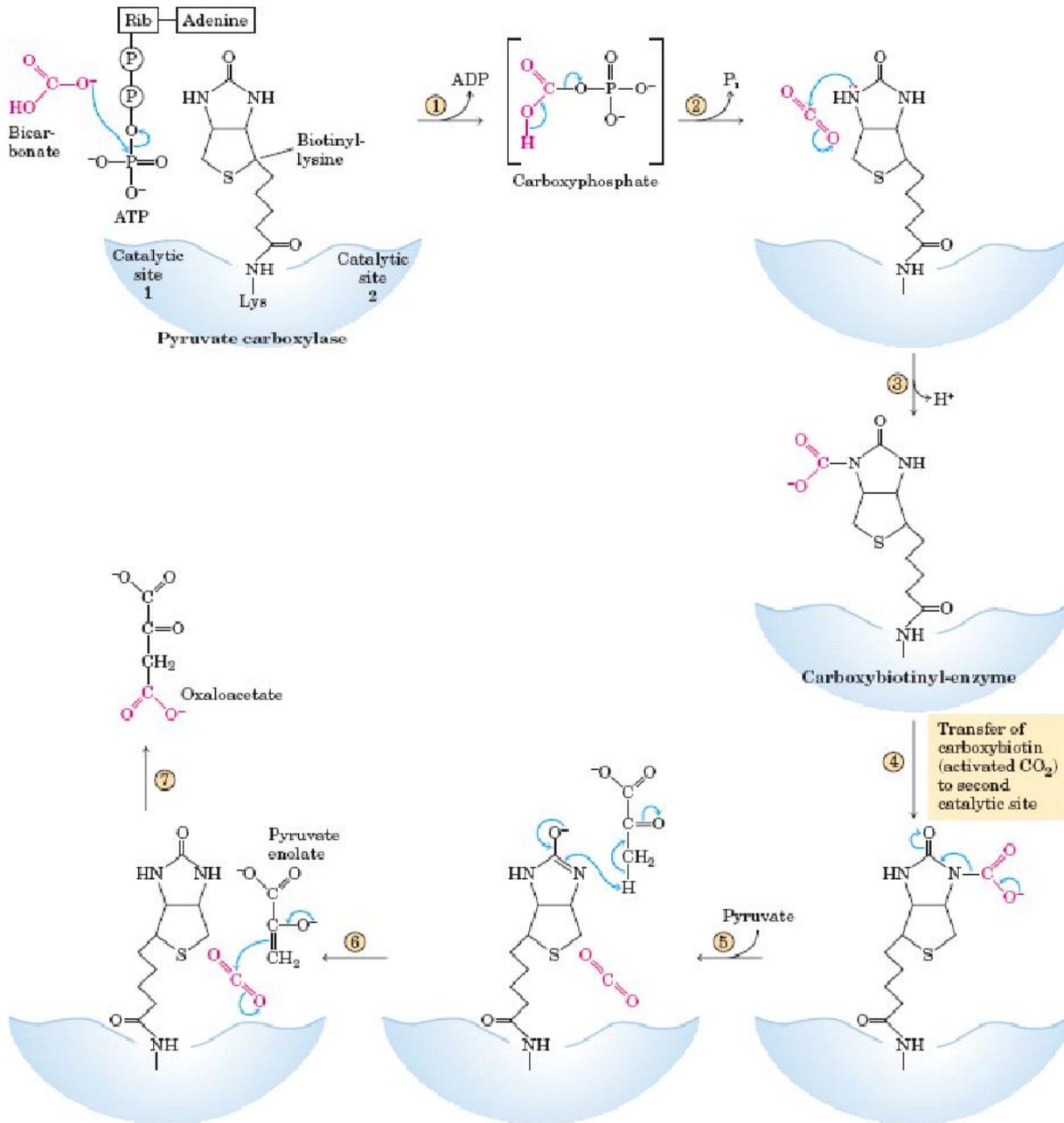
Анаплеротические реакции

Реакция	Ткань/организм
Пируват + HCO_3^- + ATP → Оксалоацетат + ADP + P_i	Печень, почки
Фосфоенолпируват + CO_2 + GDF → Оксалоацетат + GTP	Сердце, скелетная мускулатура
Фосфоенолпируват + HCO_3^- → Оксалоацетат + P_i	Высшие растения, дрожжи, бактерии
Пируват + HCO_3^- + NAD(P)H → Малат + NAD(P) ⁺	Широко распространена у эукариот и прокариот

Ферментативное карбоксилирование пирувата

Наиболее важная анаэробная реакция в животных тканях – это ферментативное карбоксилирование пирувата за счет CO_2 с образованием оксалоацетата; катализирует эту обратимую реакцию фермент **пируваткарбоксилаза**:



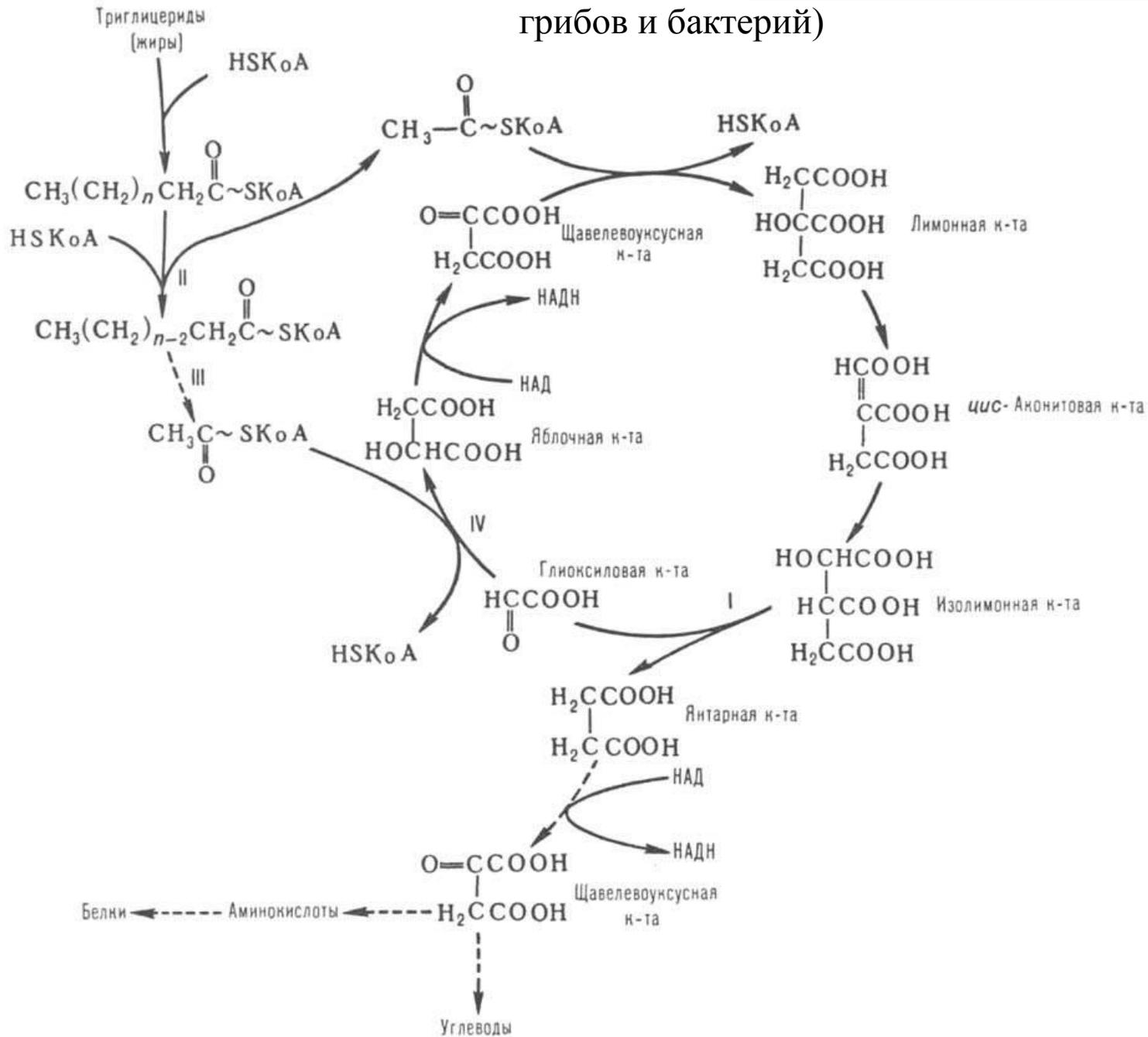


Зависимое от АТФ и биотина карбоксилирование пирувата – анаплеротический путь синтеза оксалоацетата

Ферментативное карбоксилирование пирувата

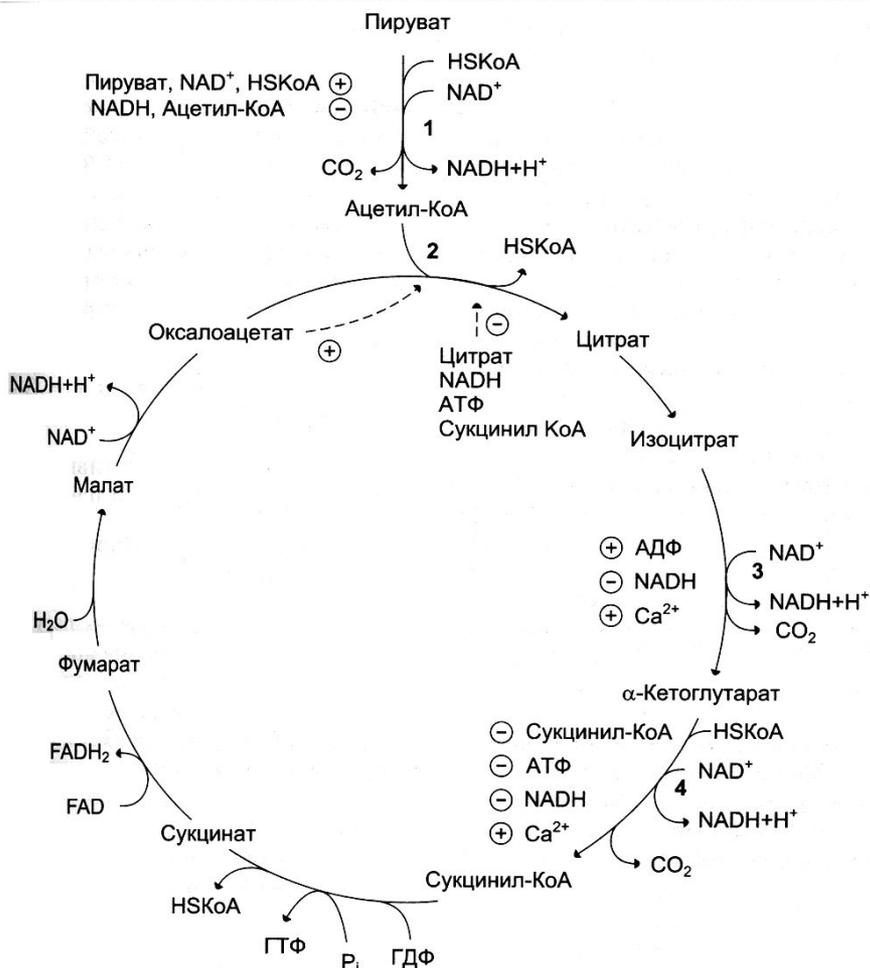
Роль биотина в реакции, катализируемой пируваткарбоксилазой

Глиоксилатный путь окисления для пополнения ЦТК 9у растений, грибов и бактерий)



Регуляция цикла Кребса на уровне цитратсинтазы, изоцитратдегидрогеназы и α -КГ-дегидрогеназного комплекса

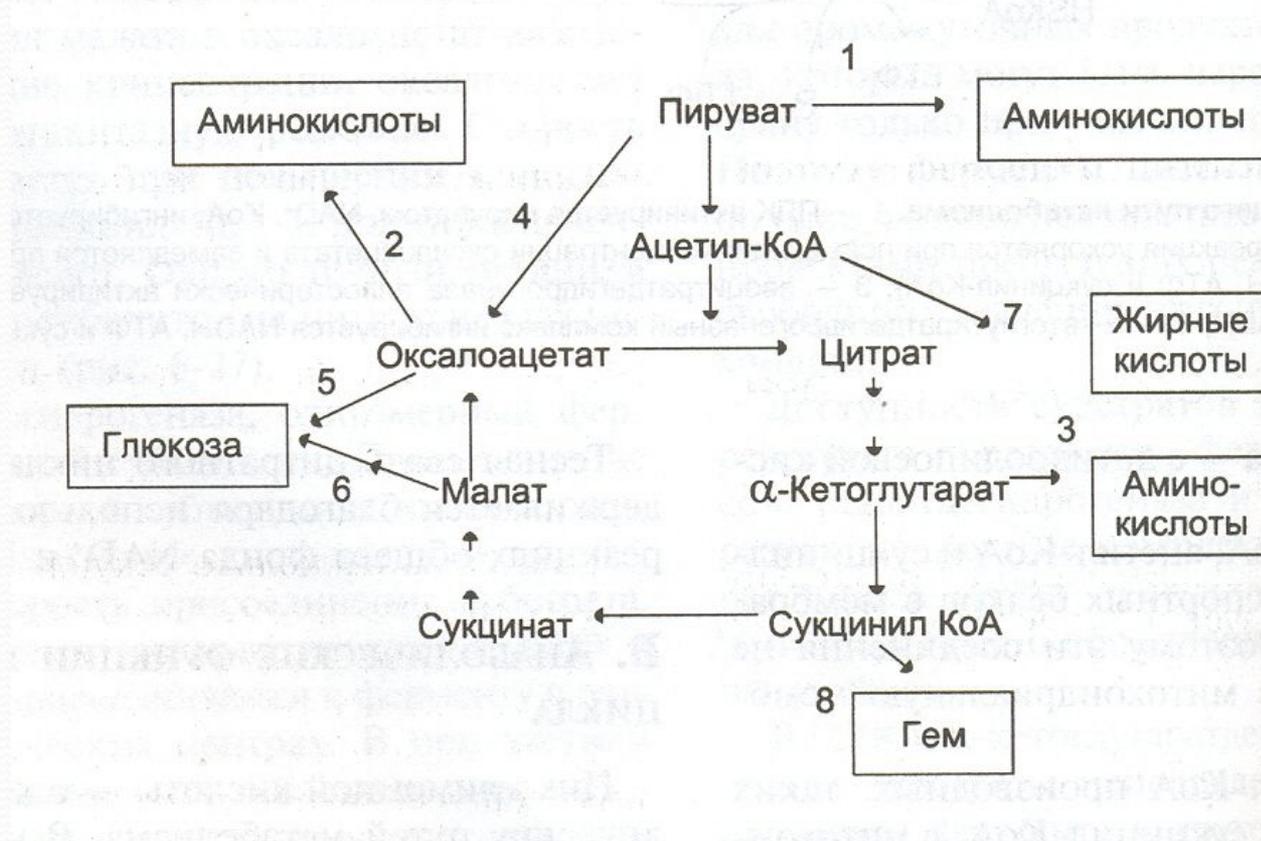
Общая схема регуляции цикла Кребса



Регуляция общего пути катаболизма:

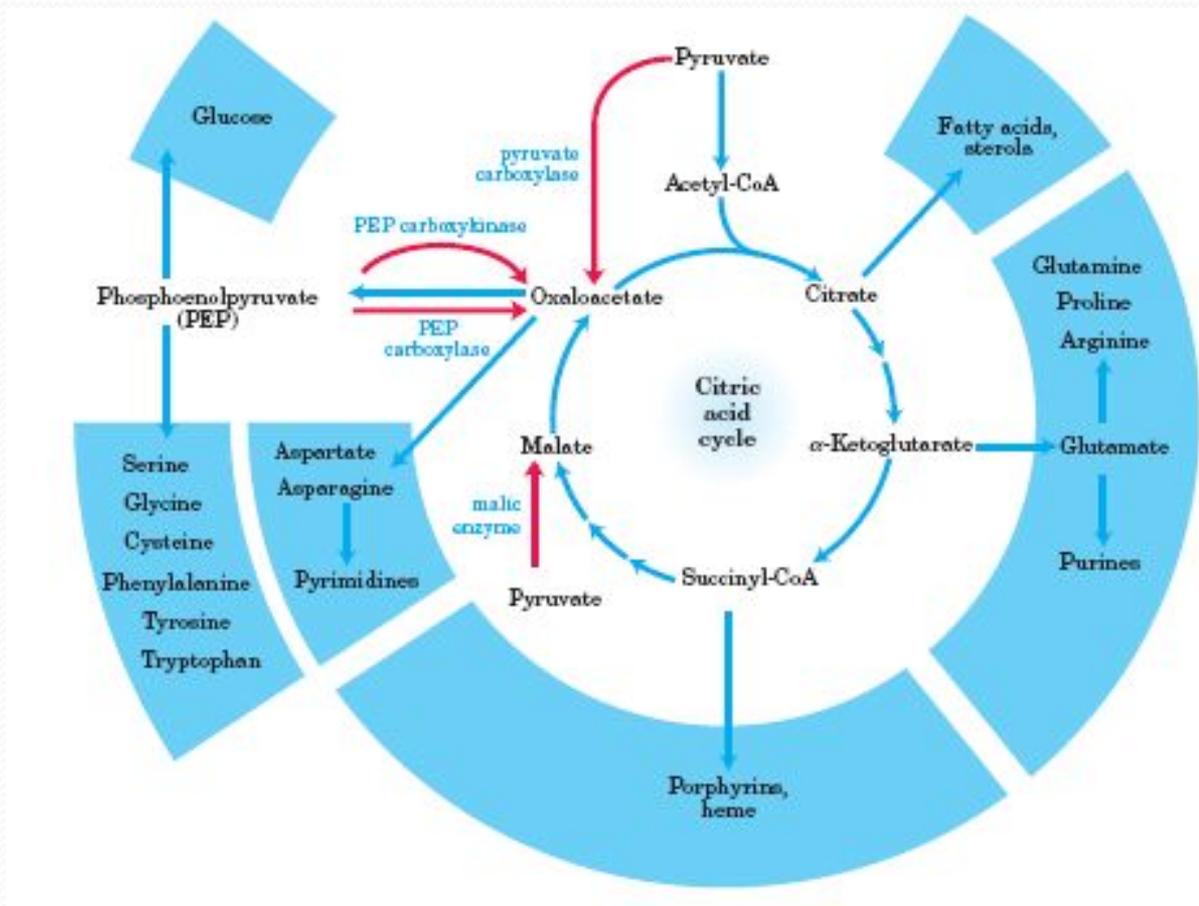
- 1 – ПВК-ДГ комплекс активируется пируватом, NAD^+ , HS-CoA ; ингибируется NADH и ацетил-S-CoA;
- 2 – цитратсинтаза (реакция ускоряется при повышении концентрации оксалоацетата и замедляется при повышении концентрации цитрата, NADH , ATP и сукцинил-S-CoA);
- 3 – изоцитратдегидрогеназа аллостерически активируется ADP , ионами кальция, ингибируется NADH ;
- 4 – α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс ингибируется NADH , ATP и сукцинил-S-CoA, а активируется ионами кальция

Цикл лимонной кислоты – это один из амфиболических путей



Использование метаболитов ЦТК в синтезе различных соединений. Синтез заменимых аминокислот (1, 2, 3), глюкозы (4, 5, 6), жирных кислот (7), гема (8)

Участие кислот ЦТК в анаболизме



Роль кислот
ЦТК в
анаболизме