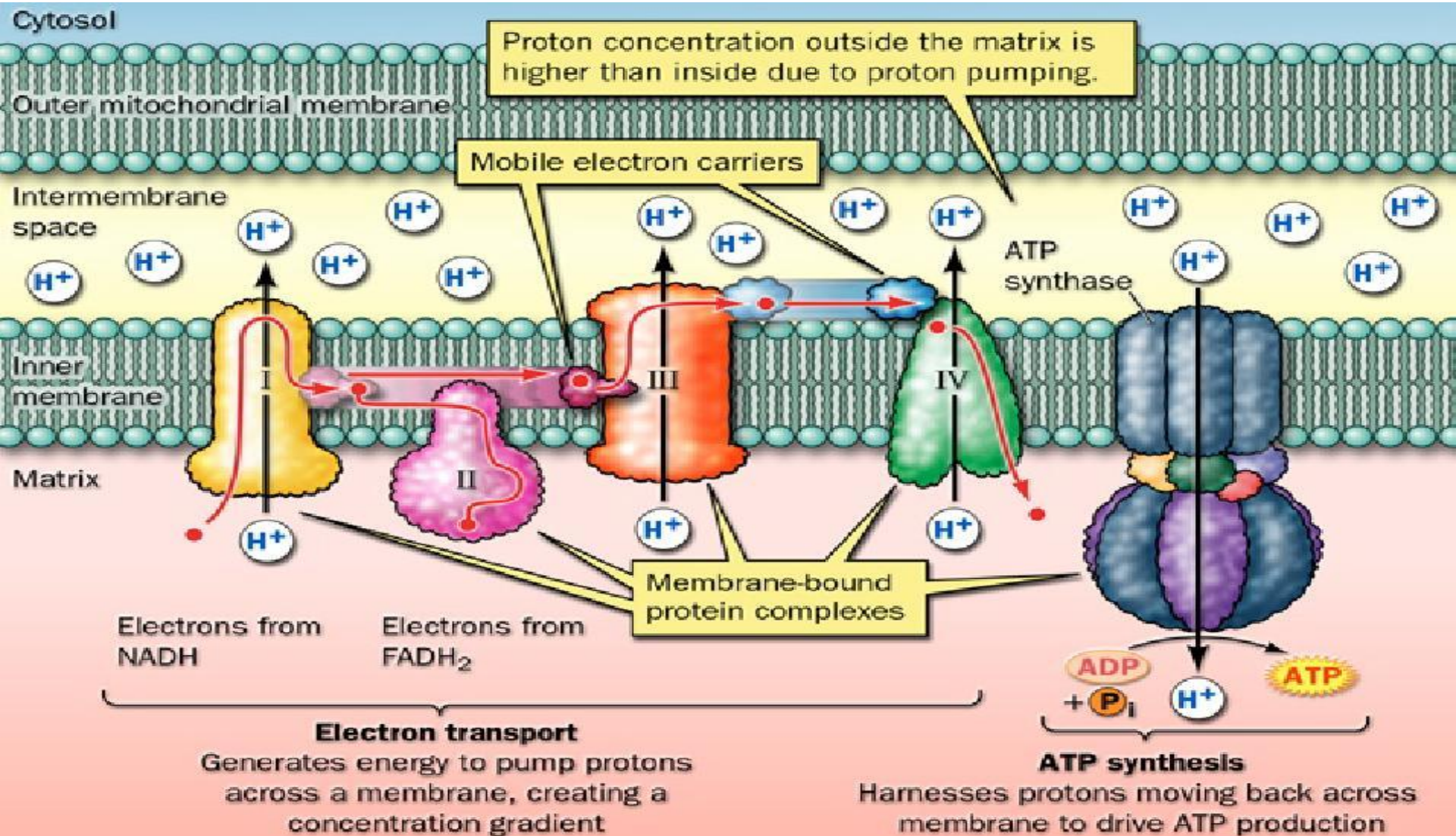


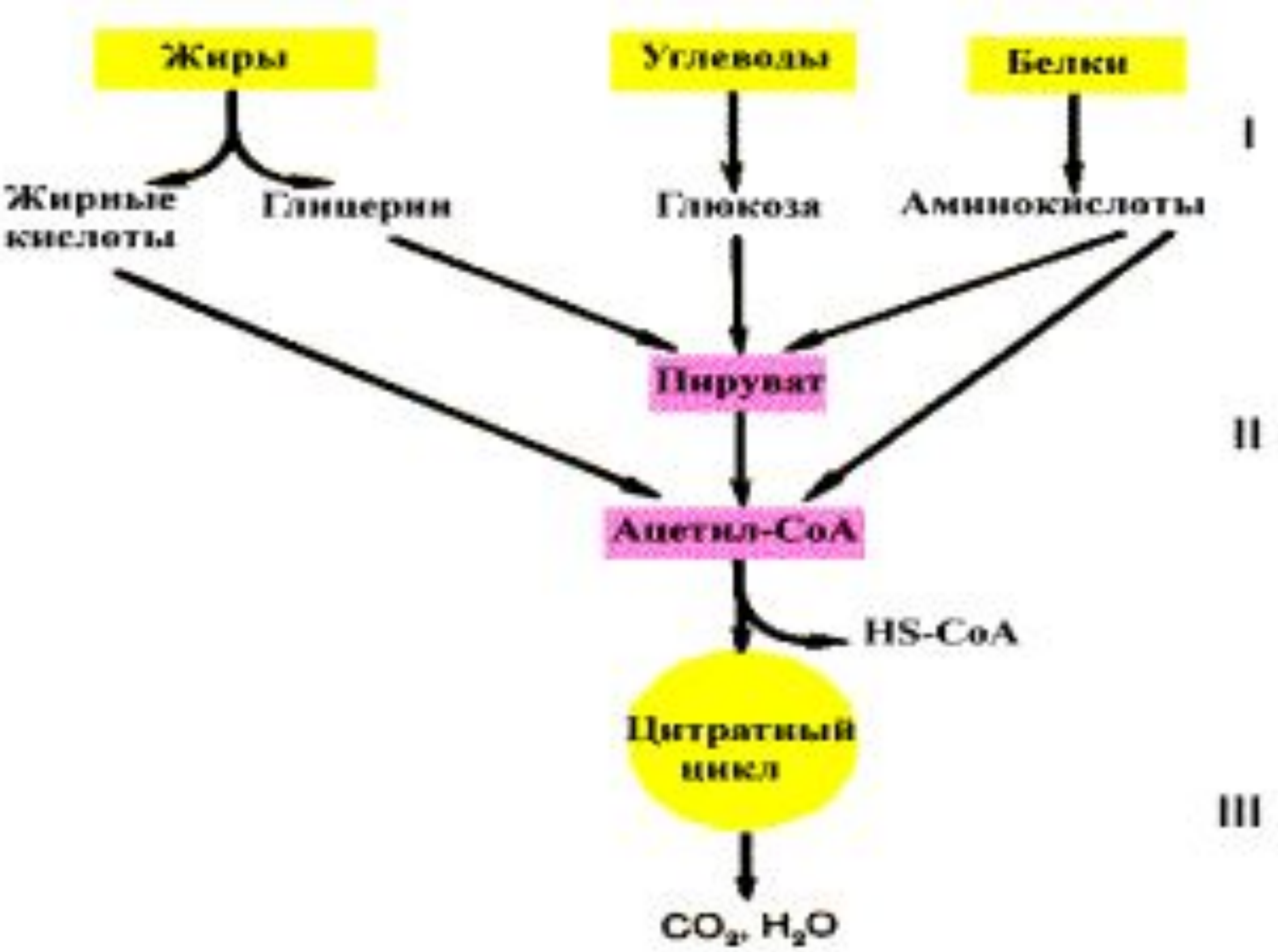
**Кировский государственный медицинский
университет**

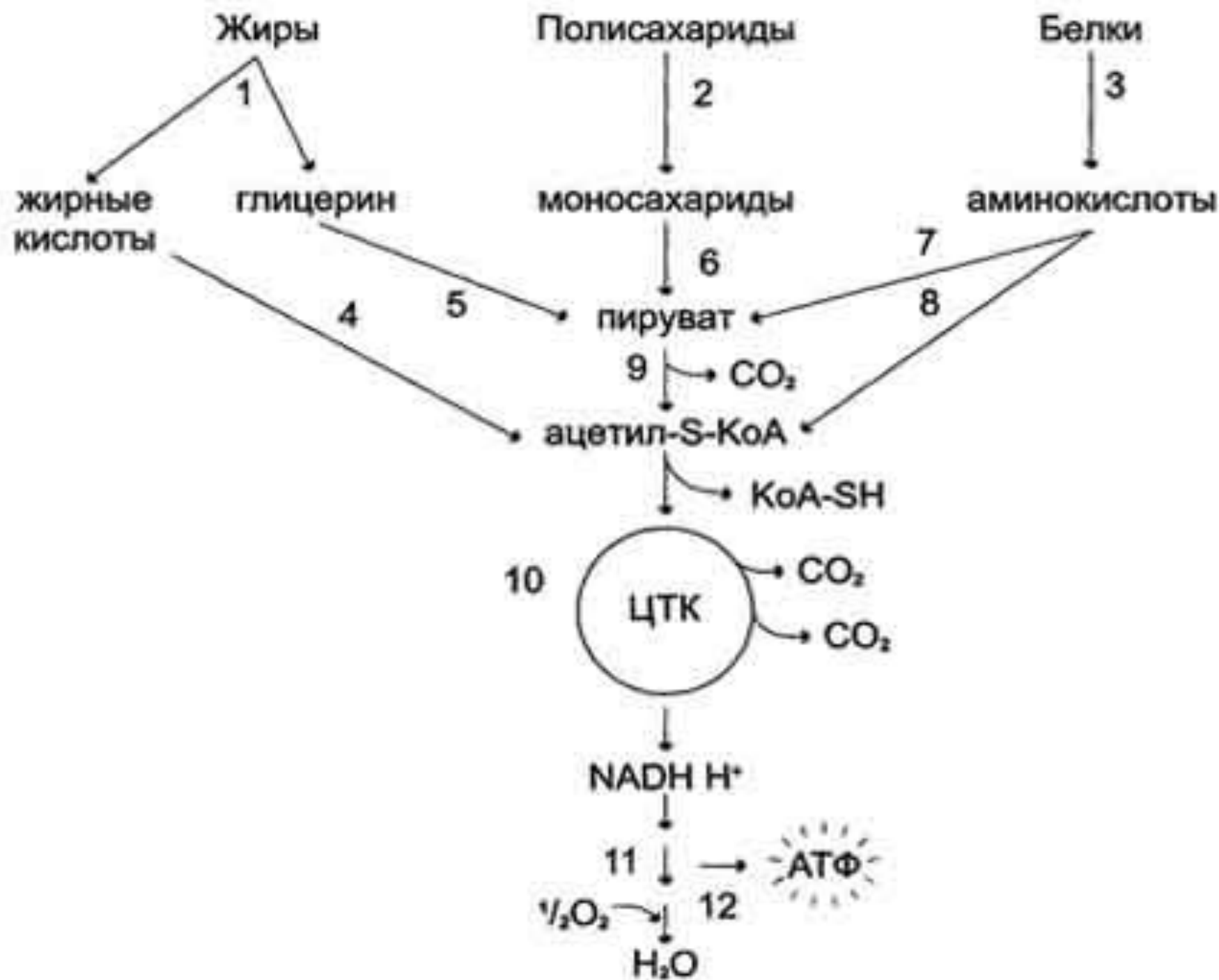
Лекция: Общие пути катаболизма

Дыхательная цепь

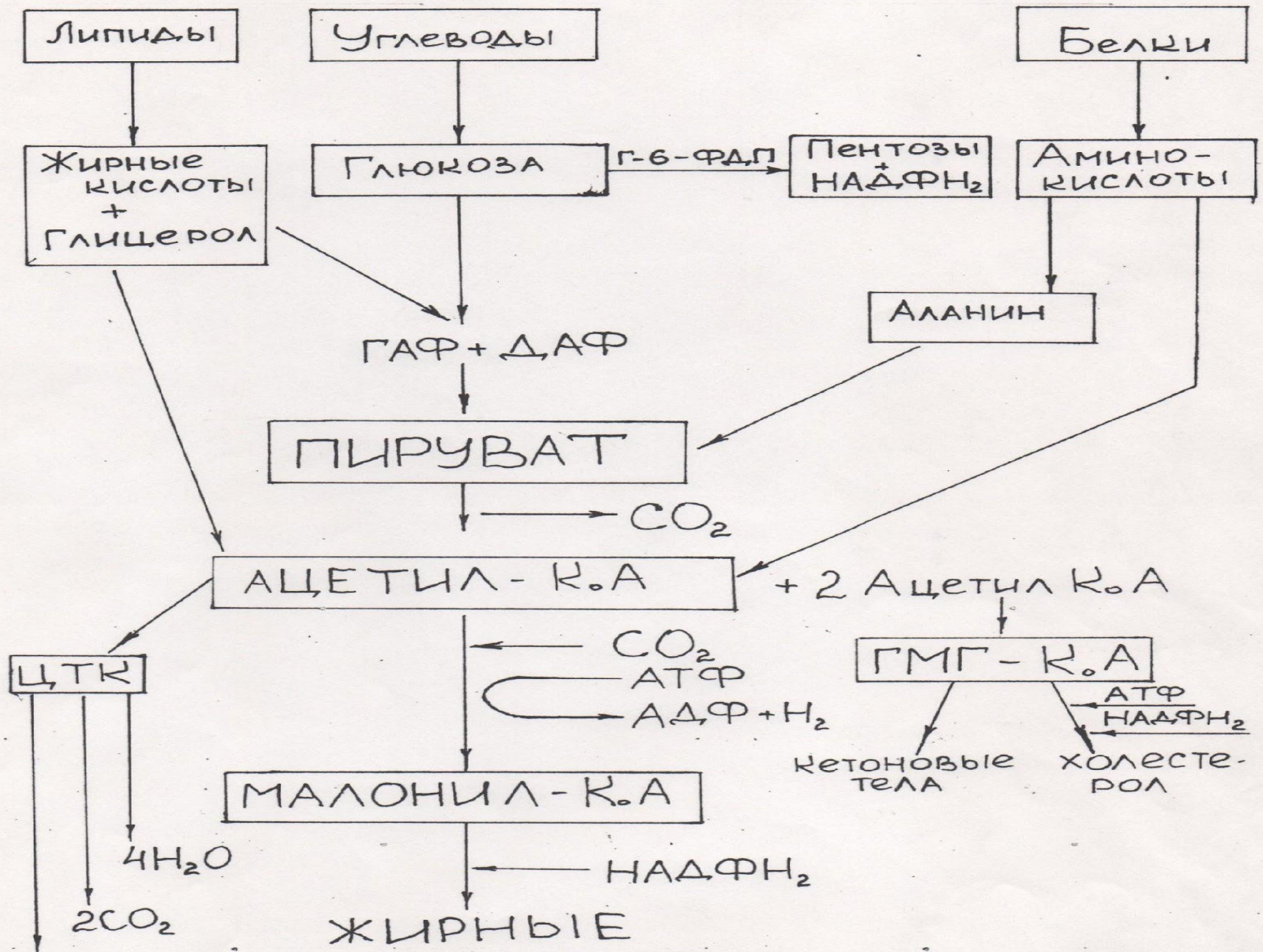


- **В пище человека нет готовых первичных доноров водорода - субстратов для дегидрогеназ.**
- **Они образуются в ходе катаболизма пищевых веществ.**



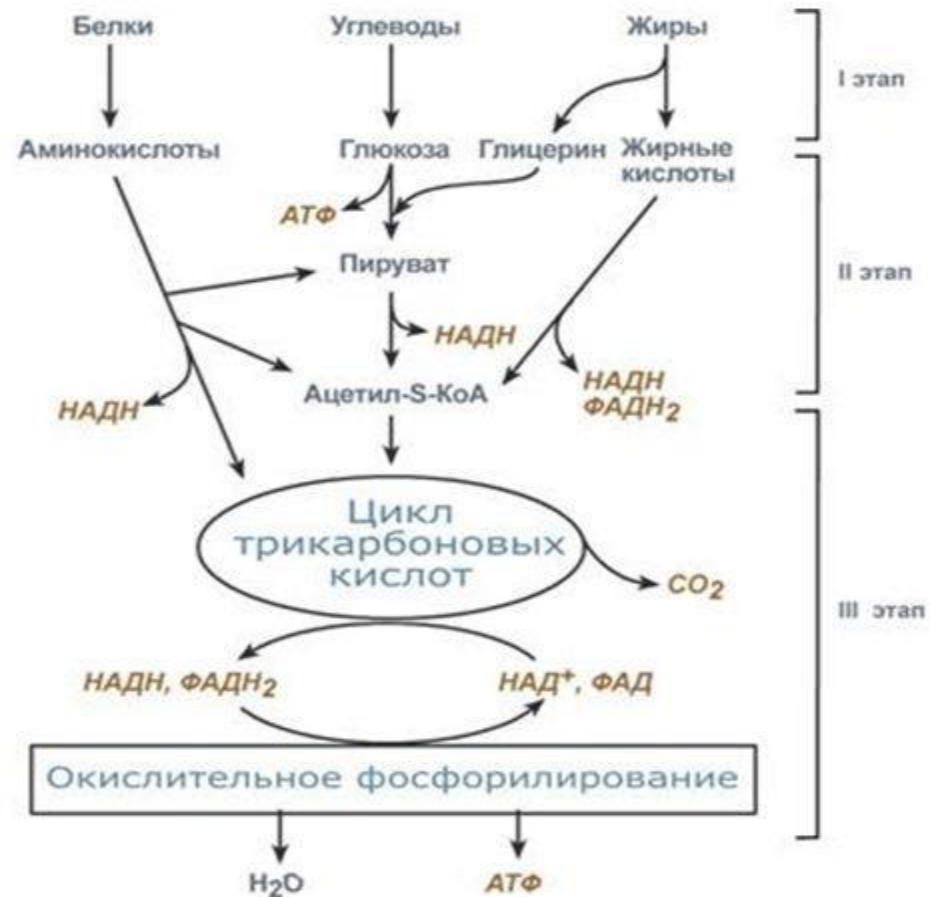


ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ



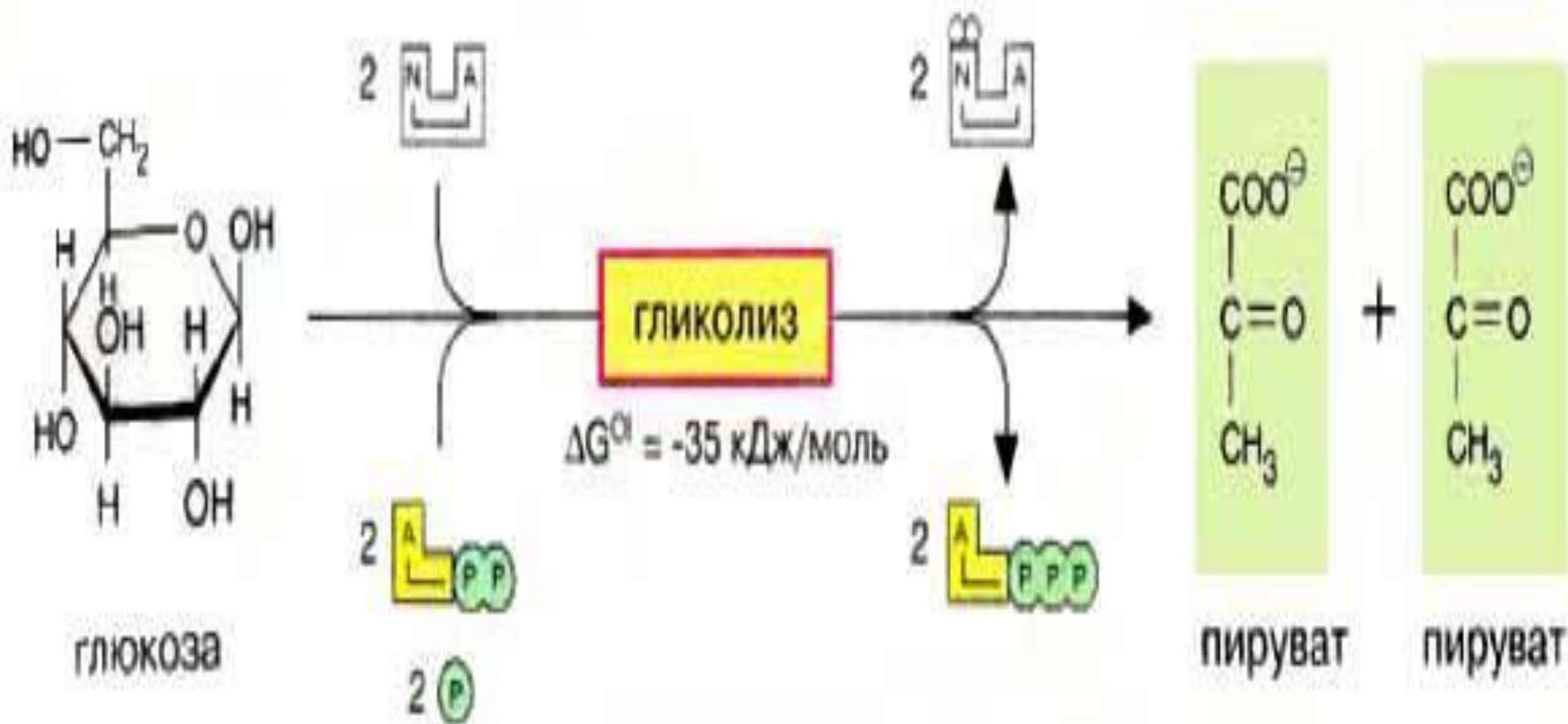
- **Различают специфические пути катаболизма и**
- **Общие пути катаболизма, которые являются продолжением специфических путей.**

Общие и специфичные пути катаболизма



- В ходе метаболизма **У** , **Ж** и **Б** образуются 2 центральных метаболита:
- **1) ПВК** (пировиноградная кислота) и
- **2) ацетил-КоА.**

Образование пирувата из глюкозы



А. Гликолиз: баланс

Окислительное декарбоксилирование пирувата

- Окислению пируват подвергается в матриксе МХ. Транспорт ПВК через вн. мембрану МХ осуществляется при помощи спец. белка-переносчика по механизму симпорта с H^+ .

Митохондрия

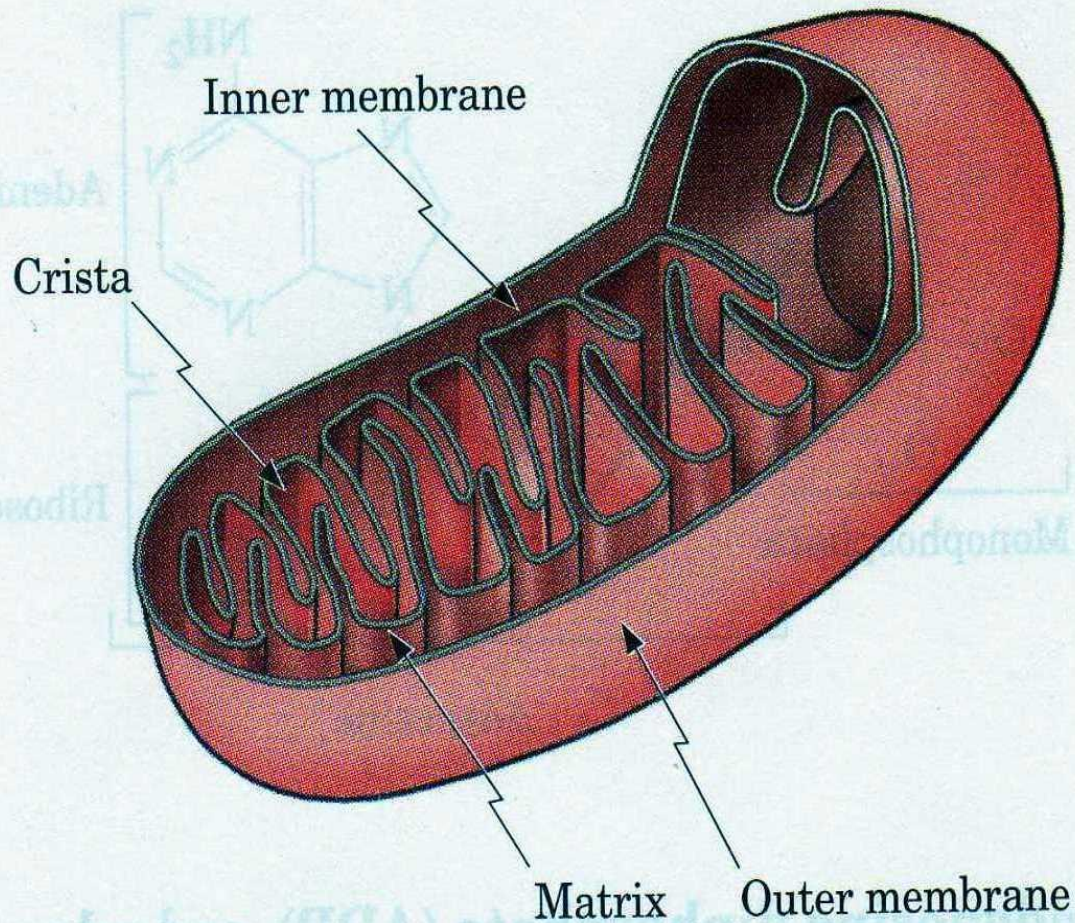


Figure 13.3

A schematic drawing of a mitochondrion, cut to reveal the internal organization.

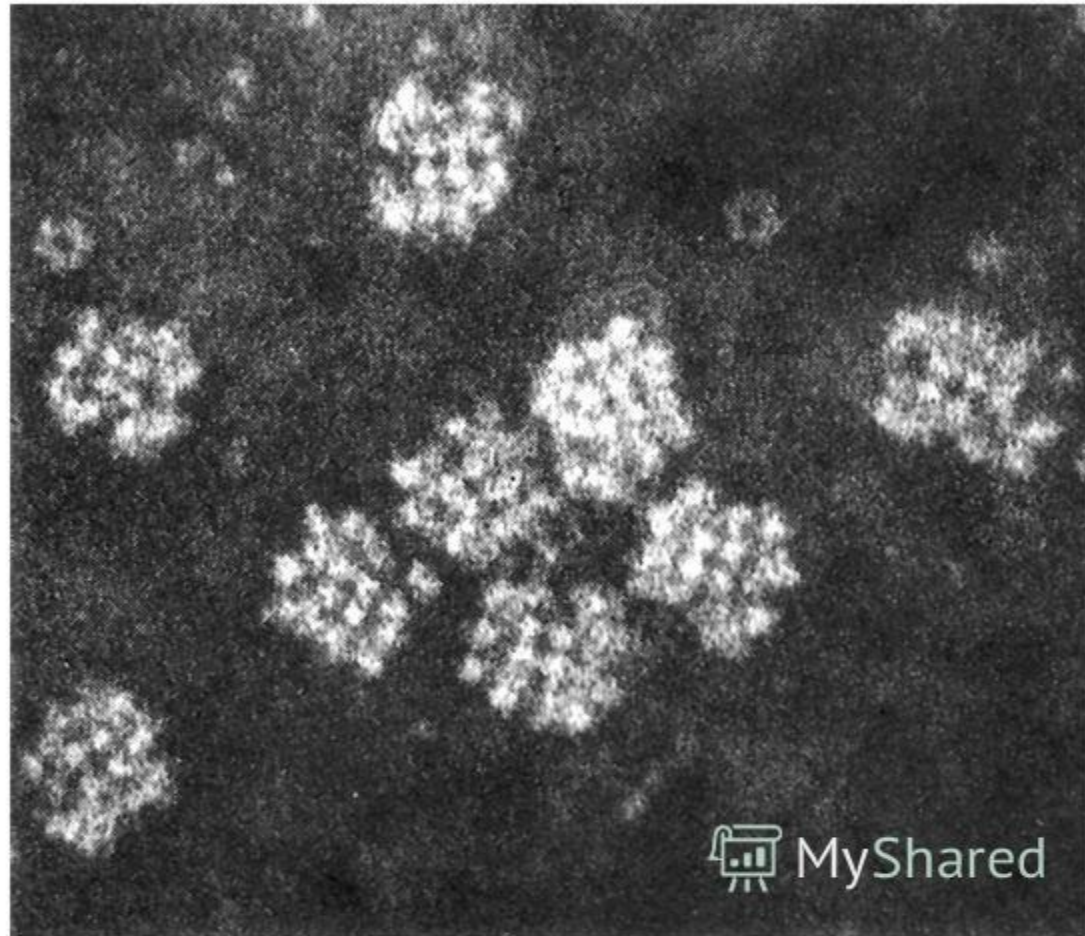
Преобразование пирувата в ацетил CoA

- *Пируватдегидрогеназный комплекс* – полиферментный комплекс, который состоит из **3 ферментов, 5 коферментов**

Пируватдегидрогеназный комплекс –

молекулярная
масса от 4 до 10
млн дальтон

Электронная
микрофотография
пируватдегидрогеназного
комплекса *E. coli*.



Окислительное декарбоксилирование пирувата

Пируватдегидрогеназный комплекс включает в себя 3 фермента, 3 кофактора (простетическая группа, связанная с апоферментом прочно ковалентно), 2 кофермента (простетическая группа, связанная с апоферментом непрочно нековалентно):

E1 — пируватдегидрогеназа декарбоксилирующая.

Кофактором является активная форма витамина B1 — тиаминпирофосфат.

E2 — дигидролипоилацетилтрансфераза.

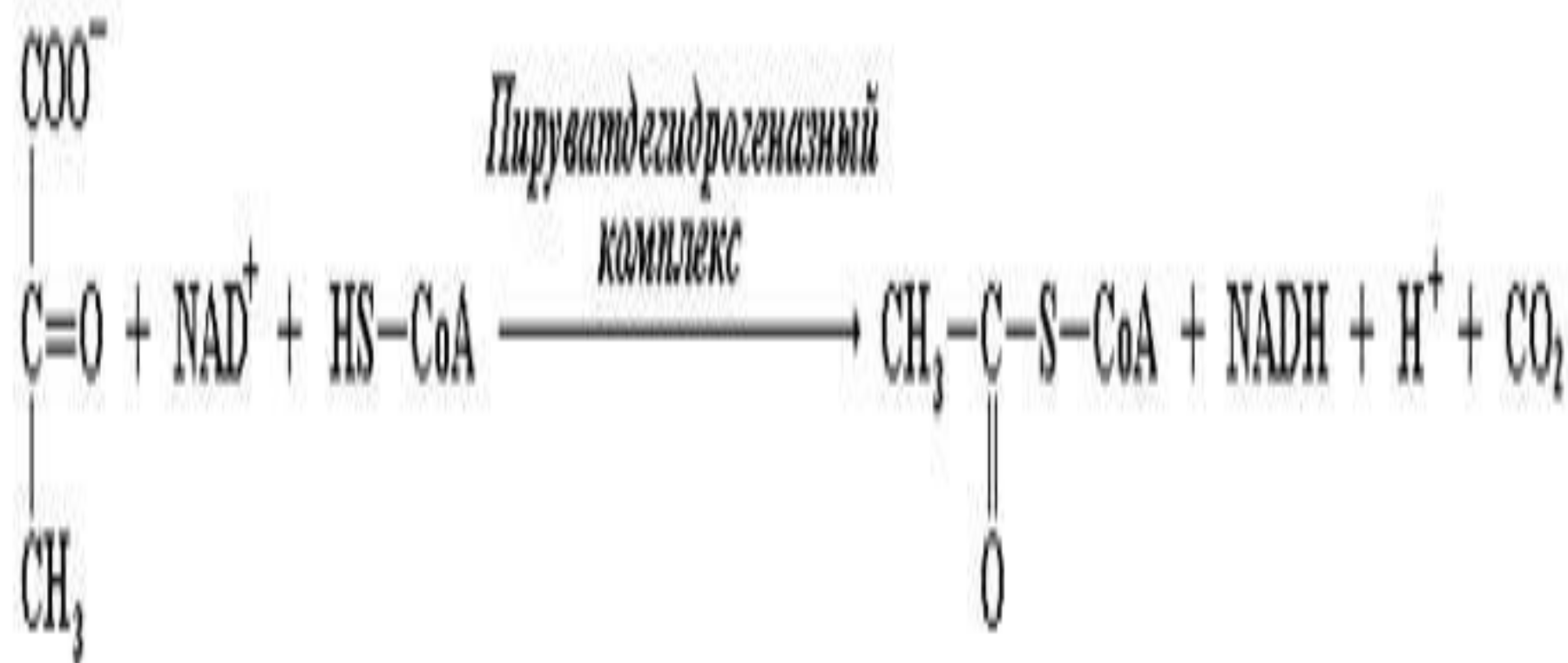
Кофактором является витаминоподобное вещество — липоевая кислота, которая присоединив 2 атома водорода может превращаться в дигидролипоил.

Коферментом является активная форма пантотеновой кислоты — HS-KoA, она принимает ацетильный остаток от липоевой кислоты.

E3 — дигидролипоилдегидрогеназа .

Кофактором является флавинадениндинуклеотид (ФАД) — активная форма витамина B2.

Коферментом является активная форма витамина PP — никотинамидадениндинуклеотид (НАД+).



Пируват

Кознзим А

Ацетилкознзим А

Полиферментный пируватдегидрогеназный комплекс

- **3 фермента:**

- 1) ПИРУВАТДЕГИДРОГЕНАЗА
(декарбоксилирующая) (E₁-ТДФ);**
- 2) ДИГИДРОЛИПОИЛАЦЕТИЛ-
ТРАНСФЕРАЗА (E₂-ЛК);**
- 3) ДИГИДРОЛИПОИЛ-
ДЕГИДРОГЕНАЗА (E₃-ФАД).**

Коферменты

- **Пять коферментов** ассоциированы с белковыми компонентами ферментов.
 - 1) **Тиаминдифосфат (ТДФ)** связан с E_1 ,
 - 2) **Липоевая кислота (ЛК)** связана с остатком лизина E_2 ,

3) **ФАД** в виде *простетической* группы E_3 .

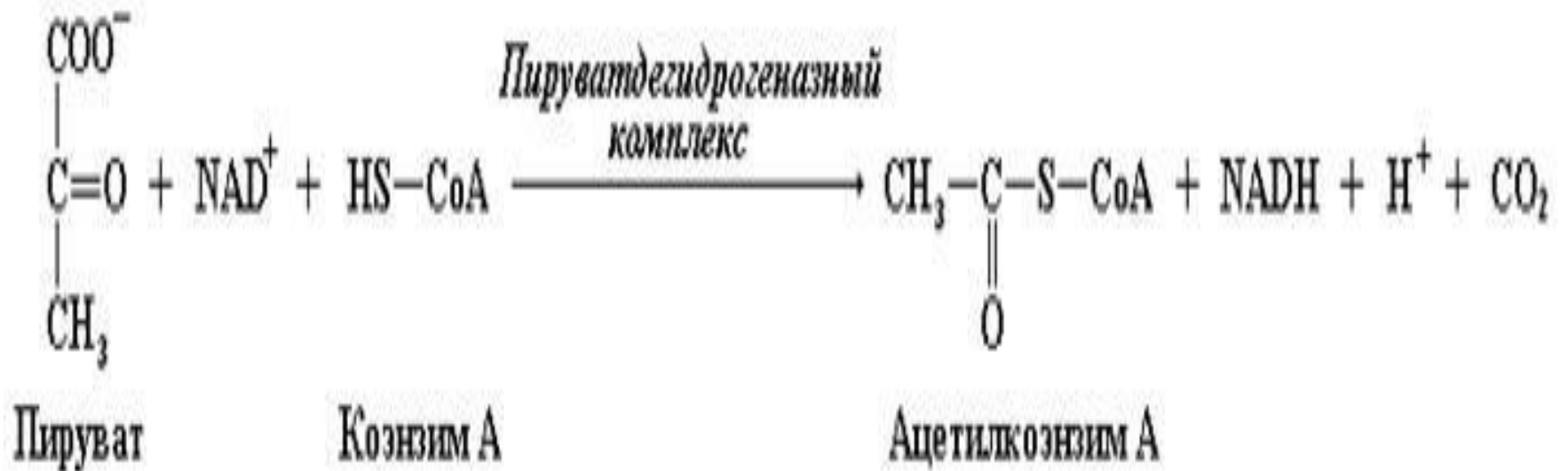
4) **НАД⁺** и

5) **кофермент А** взаимодействуют с комплексом в виде растворимых коферментов.

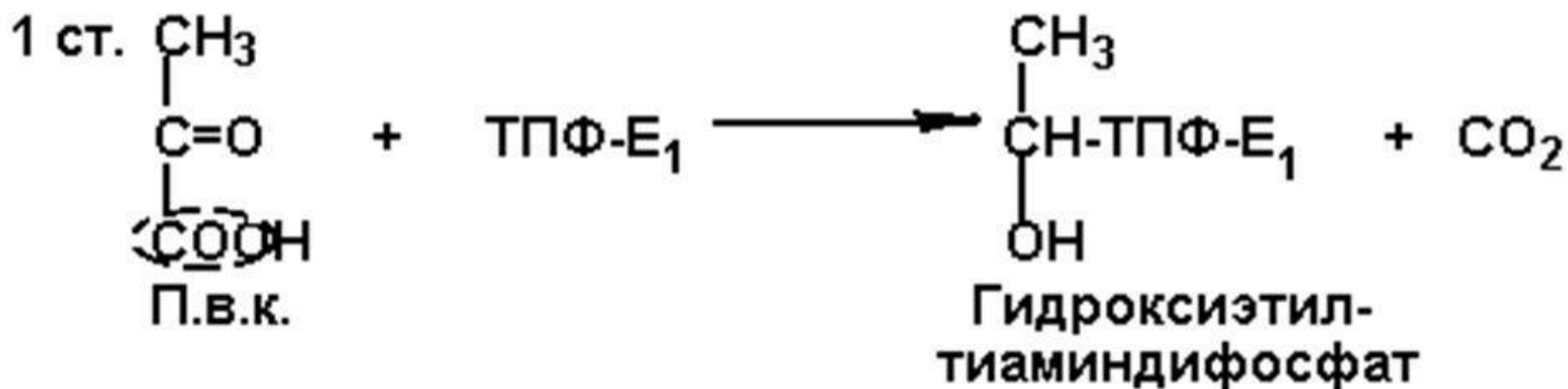
Пируватдегидрогеназа декарбоксилирующая

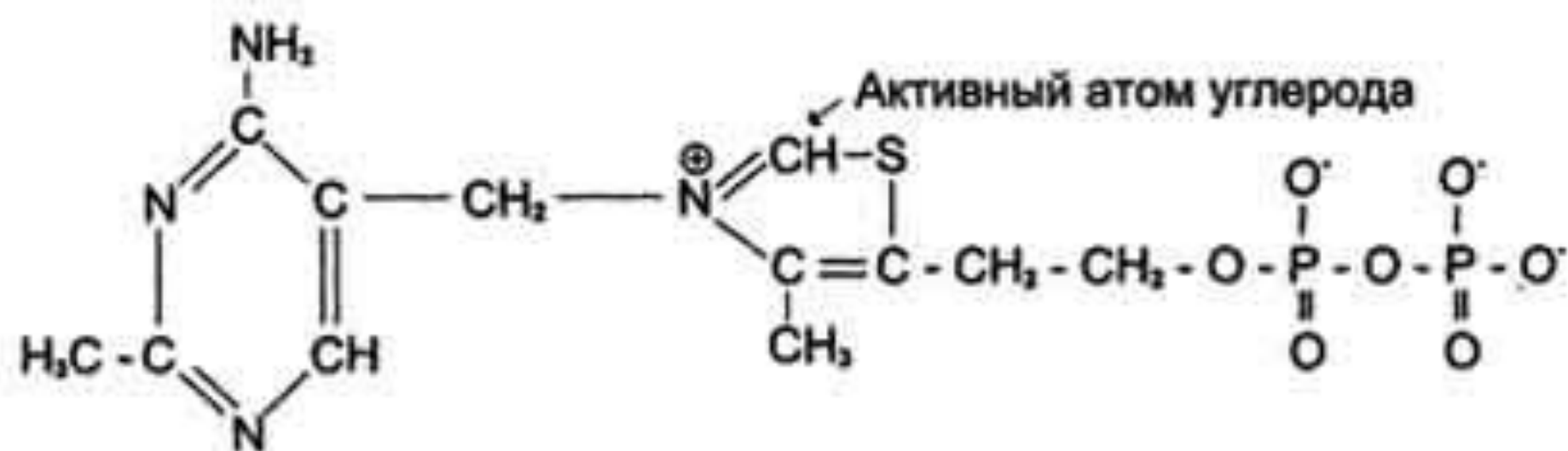
- **Пируватдегидрогеназа (E₁-ТДФ)**
катализирует: 1) декарбоксилирование пирувата,
- 2) перенос образованного гидроксиэтильного остатка на **тиаминдифосфат**,
- 3) окисление гидроксиэтильной группы с образованием ацетильного остатка.

Суммарная реакция

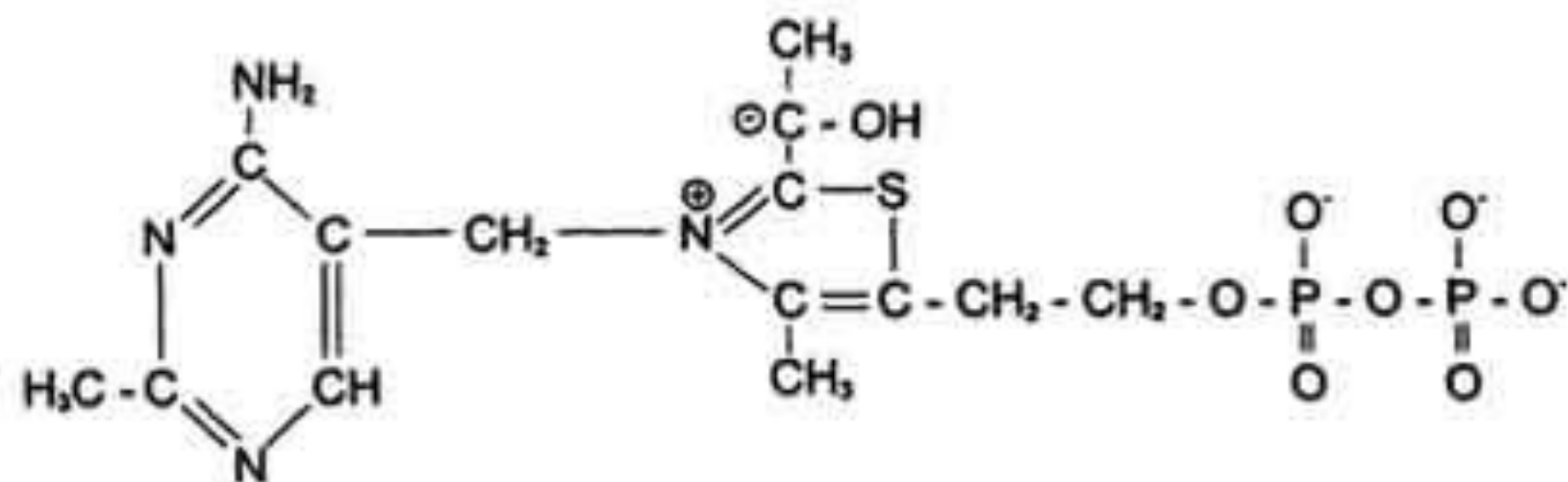


Окислительное декарбоксилирование пвк

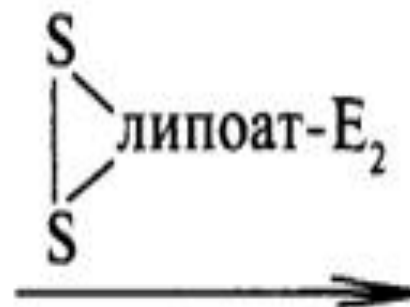
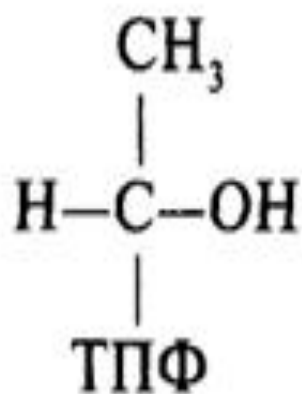
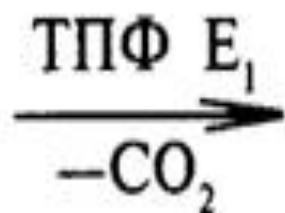
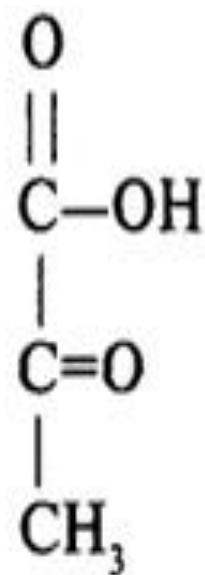




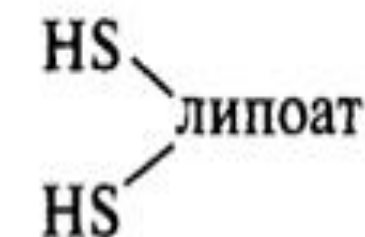
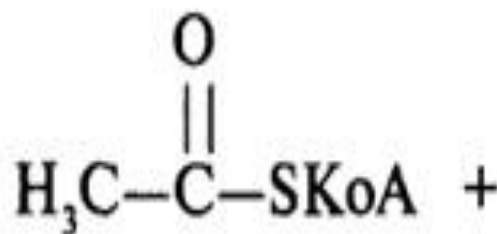
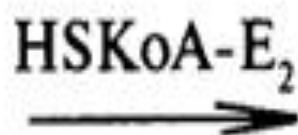
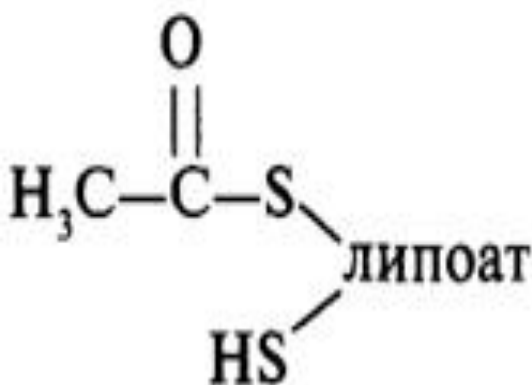
Тиаминдифосфат (ТДФ)



Гидроксиэтил-ТДФ



Пировиноградная
кислота



Ацетиллипоевая
кислота

Ацетил-КоА

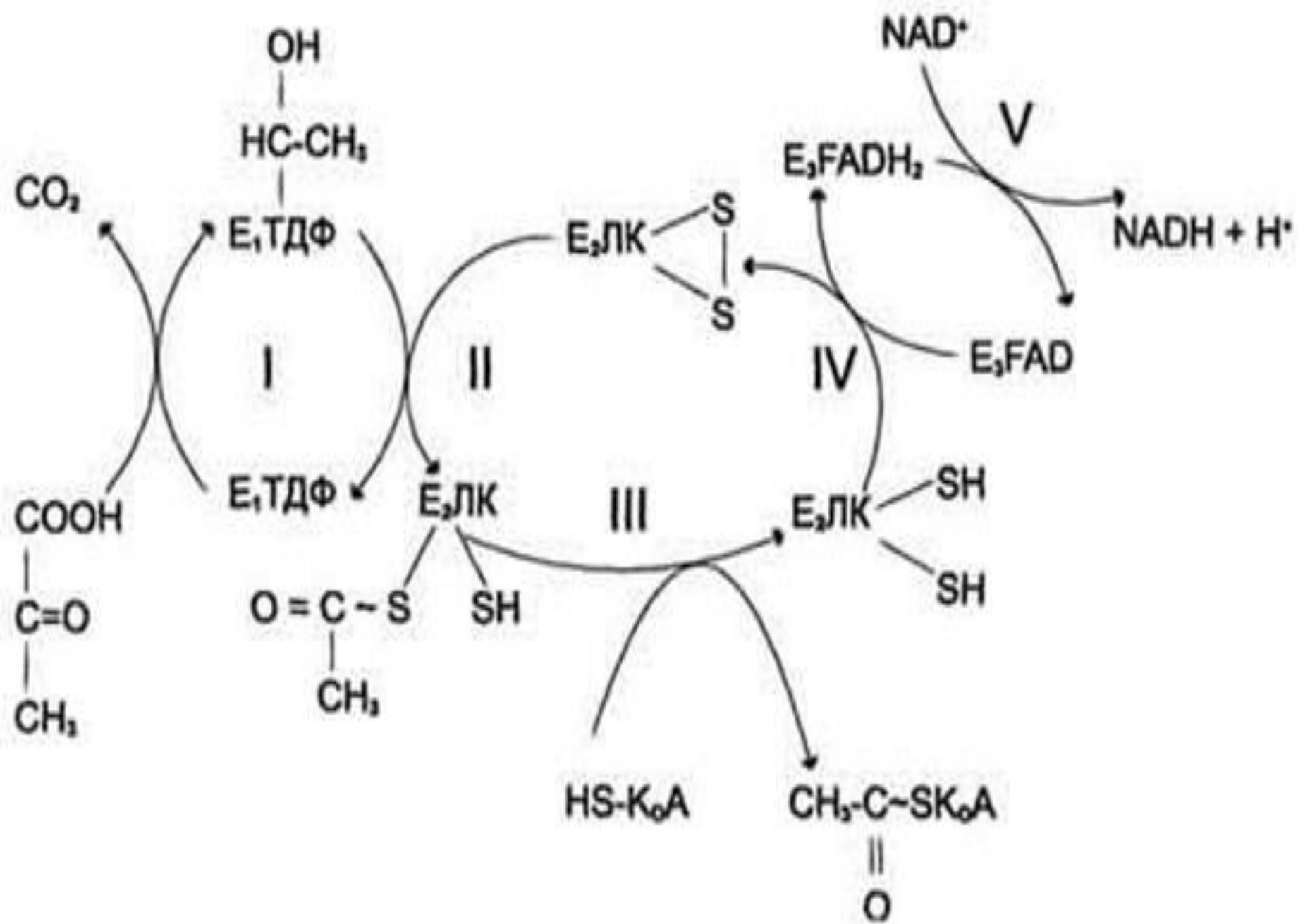
Дигидролипоевая
кислота

Восстановление липоата

- *Дигидролипоилацетилтрансфераза* (E2-ЛК) катализирует перенос атома водорода на ЛК и ацетильной группы на **кофермент А**,

Окисление дигидролипоата

- Дигидролипоат окисляется до липоата третьим ферментом, *дигидролипоилдегидрогеназой* (Е3-ФАД) с образованием НАДН₂.

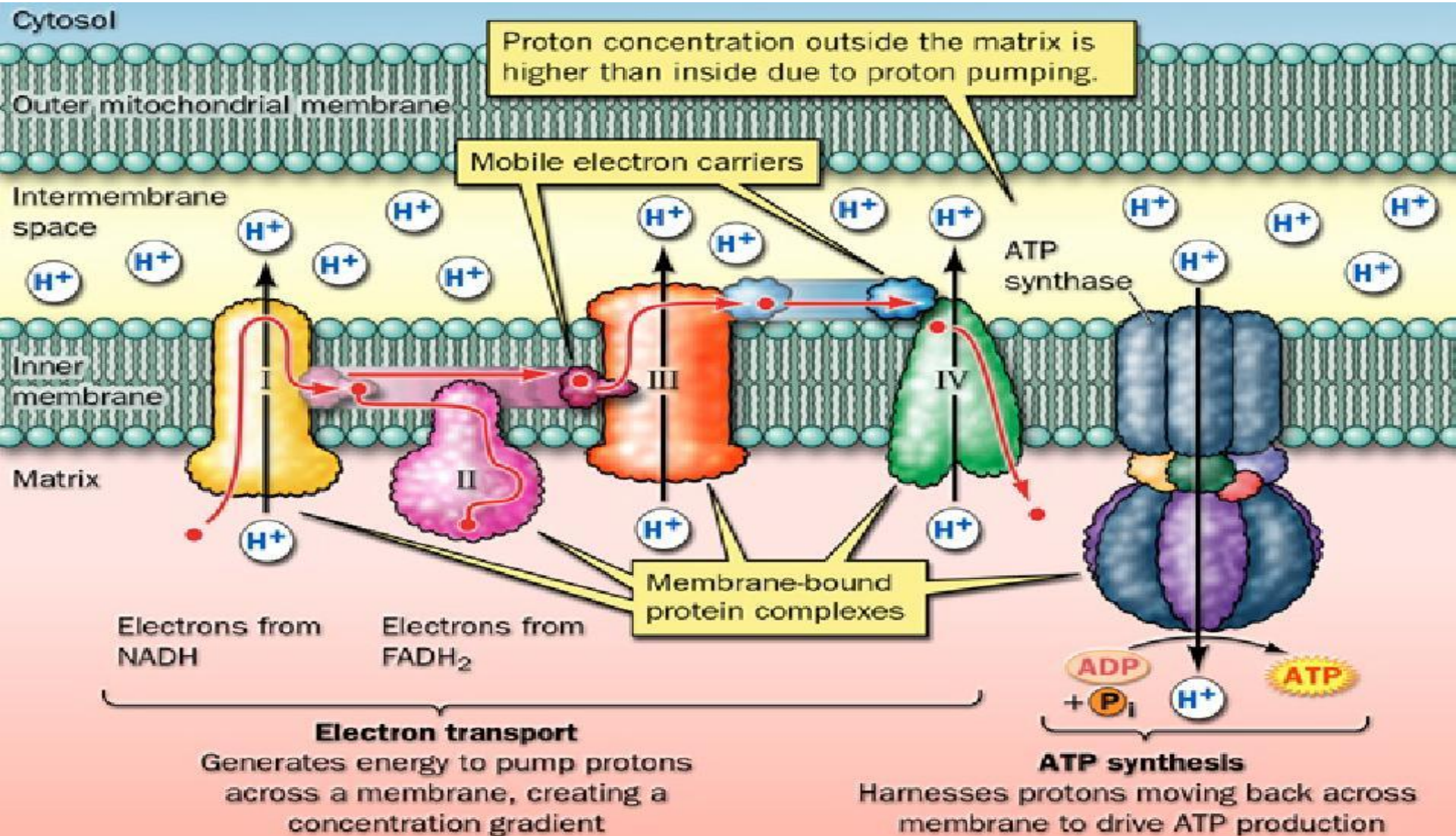




Сопряжение дыхания и фосфорилирования

- Окисление НАДН + H⁺ в ЦПЭ приведет к образованию в процессе ОФ – 3 мол. АТФ.

Дыхательная цепь



Цикл трикарбоновых кислот

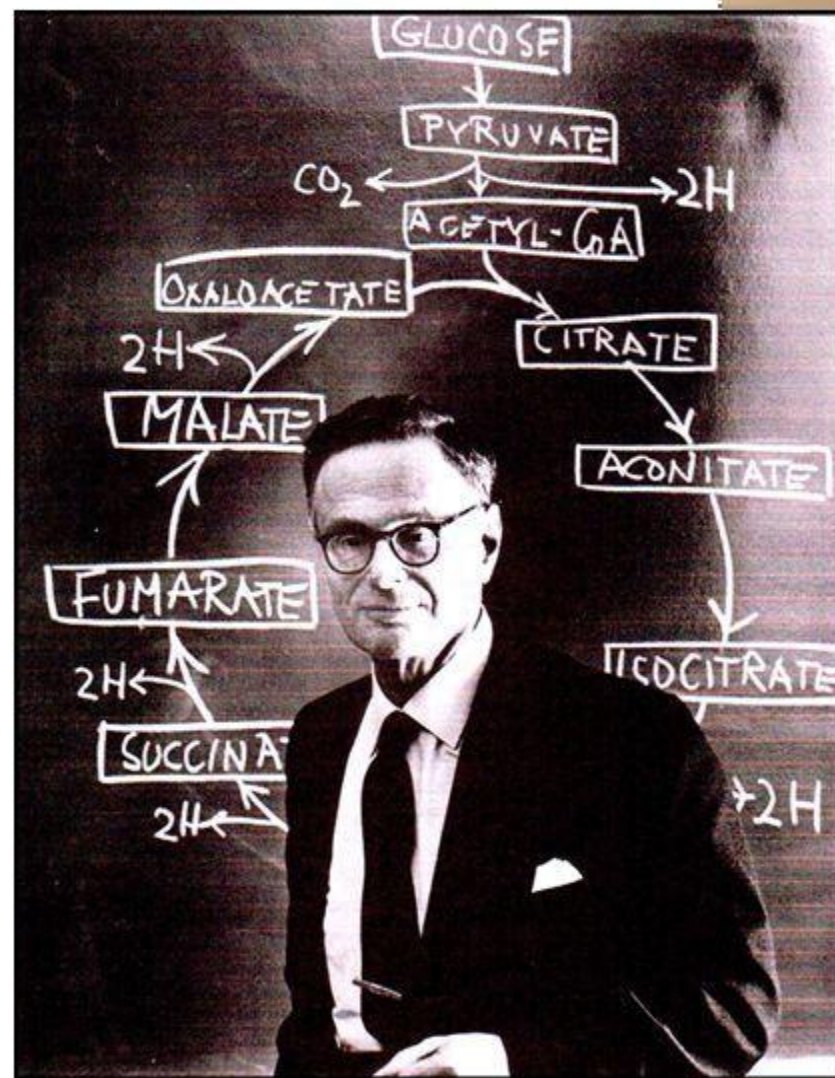
Цикл трикарбоновых кислот

- Полное «сгорание» как жирных кислот, так и углеводов требует окисления до CO_2 и H_2O ацетильного остатка, связанного с коферментом А.

ЦТК – цикл Кребса

- Сгорание происходит в системе 8 реакций, называемых **ЦИКЛОМ трикарбоновых кислот** или — **циклом Кребса**.

- Цикл превращения лимонной кислоты в живых клетках был открыт и изучен немецким биохимиком Хансом Кребсом, за эту работу он (совместно с Ф. Липманом) был удостоен Нобелевской премии (1953 год).



Цикл трикарбоновых кислот

- Впервые был открыт английским биохимиком Г. Кребсом (Нобелевская премия за 1953 г. совместно с Ф. Липманом)
- Протекает в матриксе митохондрий
- Активный ацетат окисляется в нем до CO_2 и H_2O
- Источник восстановительных эквивалентов для синтеза АТФ
- Энергетический баланс «сгорания»
1 молекулы ацетил-КоА составляет
12 молекул АТФ
- Выполняет амфиболическую роль

ЦТК

- Первая реакция:
присоединение ацетильного
остатка ацетилкофермента А к
оксалоацетату с образованием
трикарбоновой лимонной
кислоты — цитрата.

ЦТК

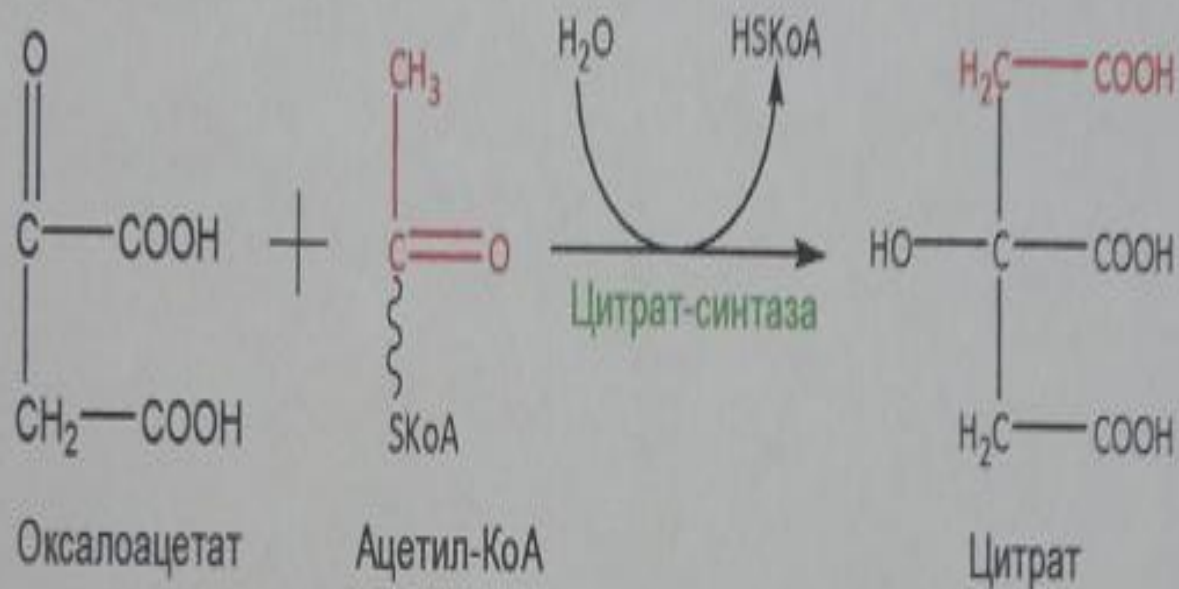
- Далее цитрат претерпевает ряд последовательных превращений, сопровождающихся двумя реакциями декарбоксилирования, т. е. выделения CO_2 , и в конечном итоге приводящих к регенерации оксалоацетата.

Первая стадия

- Взаимодействие ацетилкофермента А с оксалоацетатом, катализируемое ферментом *цитратсинтазой*:

Первая стадия

1. Образование цитрата:

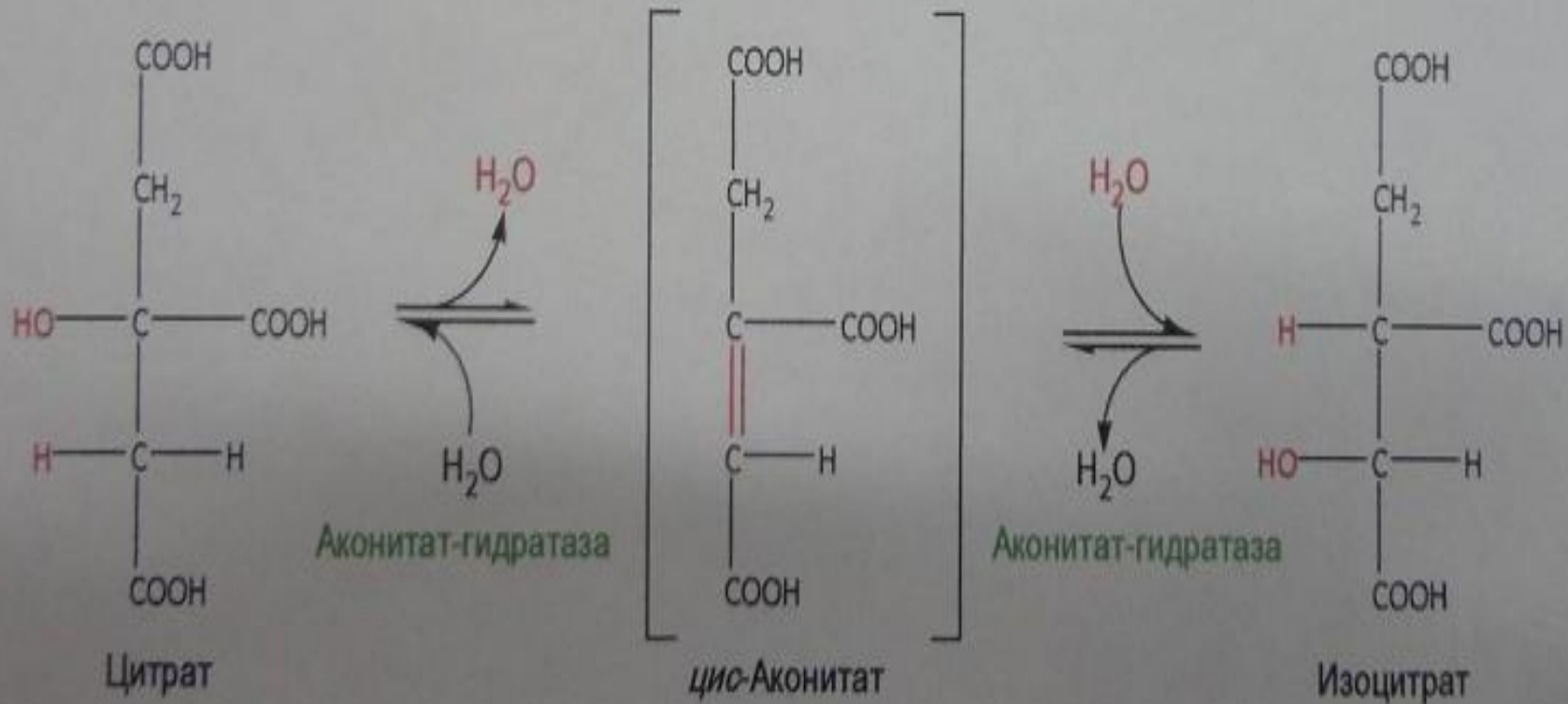


Вторая стадия

- 2. Изомеризация цитрата в изоцитрат, катализируемая ферментом *аконитазой* и проходящая через промежуточное образование аконитата путем дегидратации цитрата и последующей гидратации аконитата с превращением его в изоцитрат:

Вторая стадия

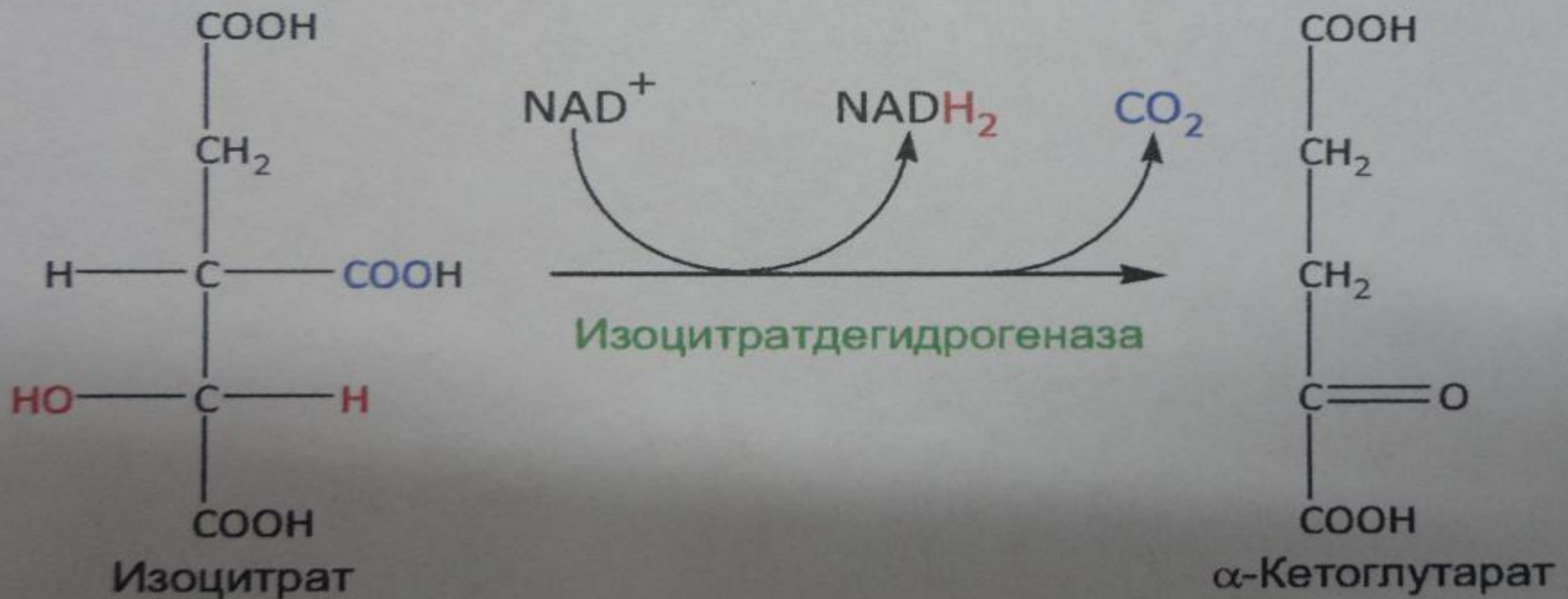
2. Образование изоцитрата:



Третья стадия

- 3. Окисление гидроксигруппы изоцитрата до карбонильной группы с помощью НАД⁺, сопровождающееся элиминацией карбоксильной группы в бета-положении, катализируемое *изоцитратдегидрогеназой*:

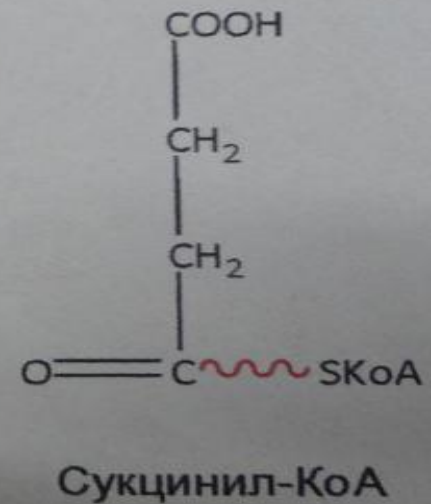
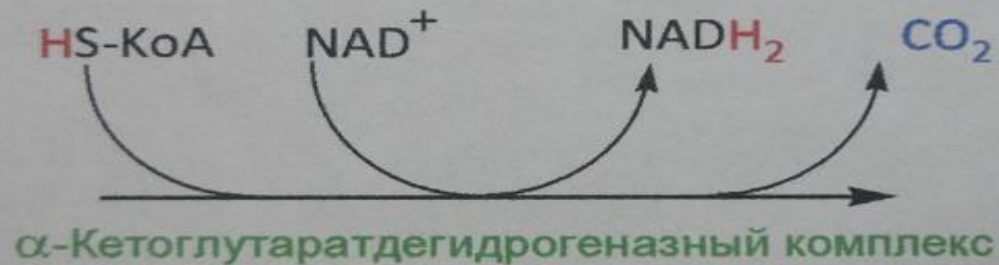
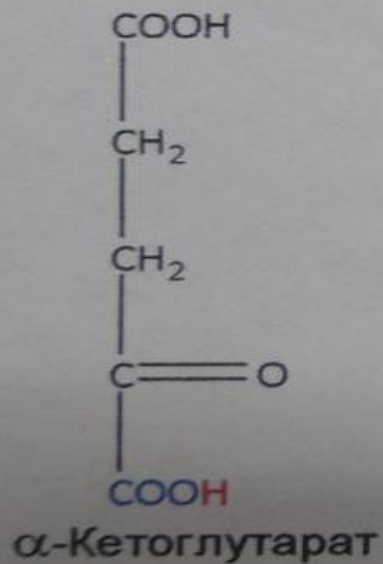
Третья стадия



Четвертая стадия

- 4. Окислительное декарбоксилирование *альфа*-кетоглутарата, катализируемое *альфа*-кетоглутаратдегидрогеназным комплексом, приводит к образованию сукцинилкофермента А и выделению второй молекулы CO_2 :

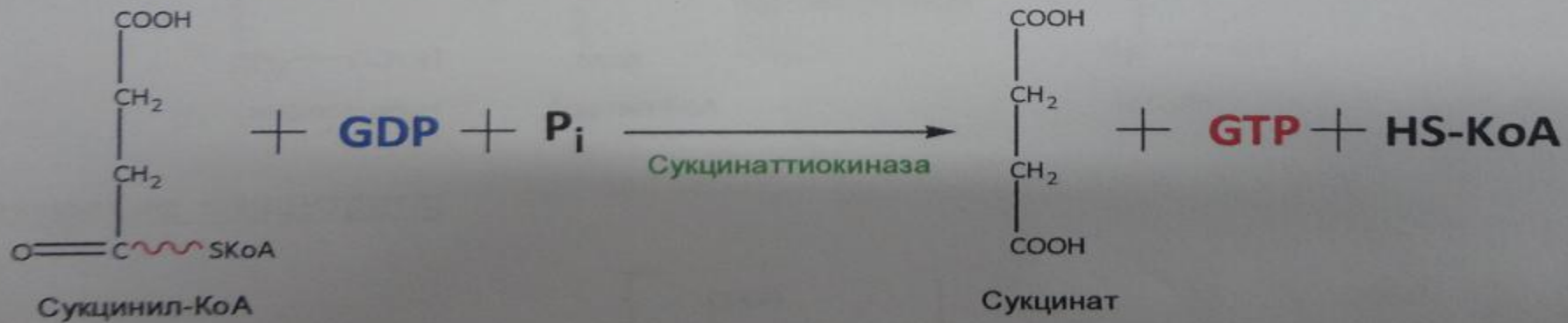
Четвертая стадия



Пятая стадия

- 5. Фосфорилирование ГТФ, сопряженное с гидролизом макроэргической тиоэфирной связи в сукцинилкоферменте А, катализируемое *сукцинат*CoA лиазой:

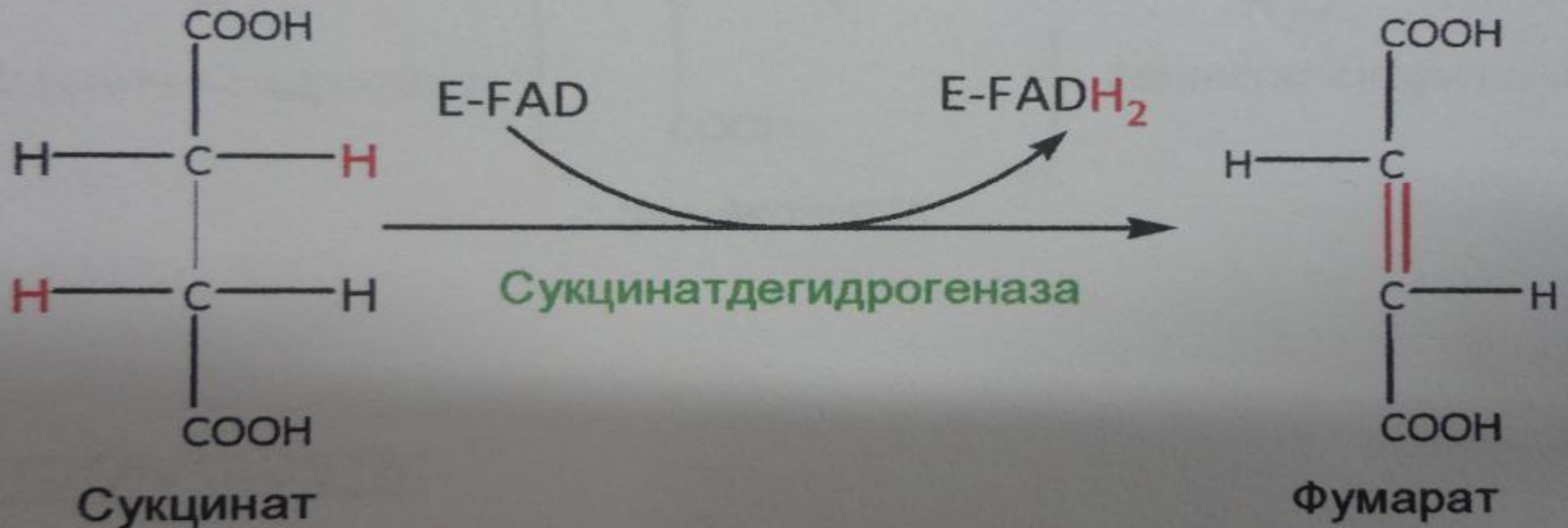
Пятая стадия



Шестая стадия

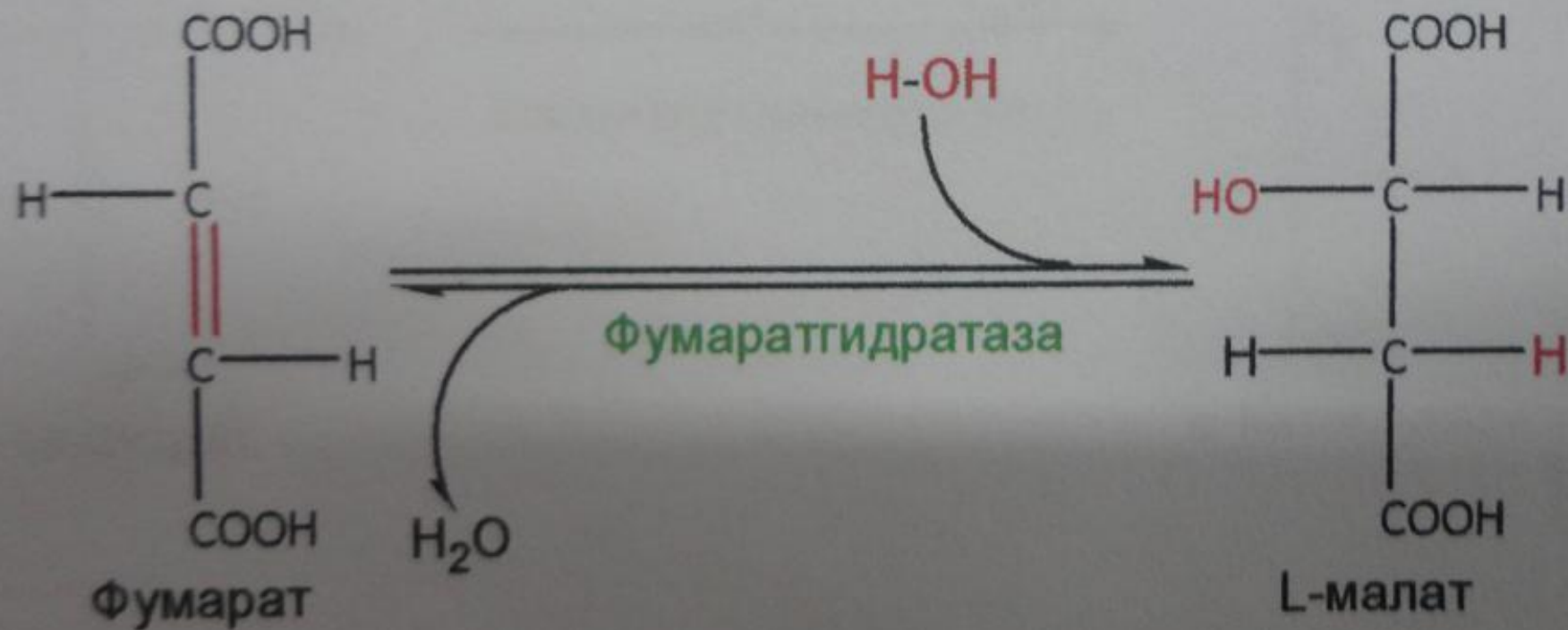
- 6. Превращение сукцината в фумарат, катализируемое *сукцинатдегидрогеназой*, входящей в состав комплекса II ЦПЭ с коферментом Q в качестве акцептора электронов:

Шестая стадия



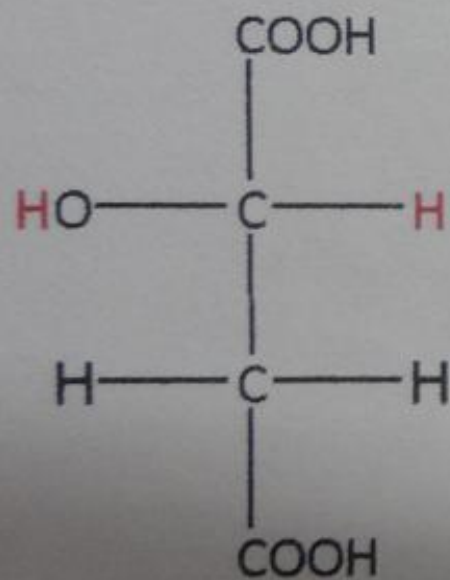
Седьмая стадия

- 7. Гидратация двойной связи фумарата с образованием малата (соль яблочной кислоты), катализируемая *фумарат-гидратазой*:

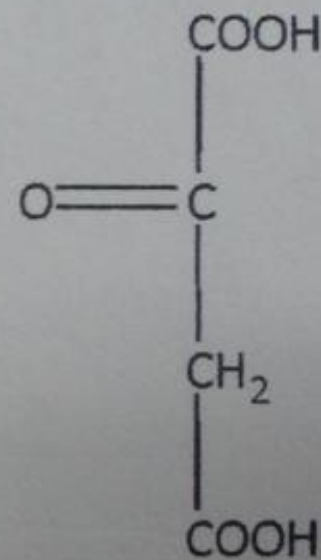
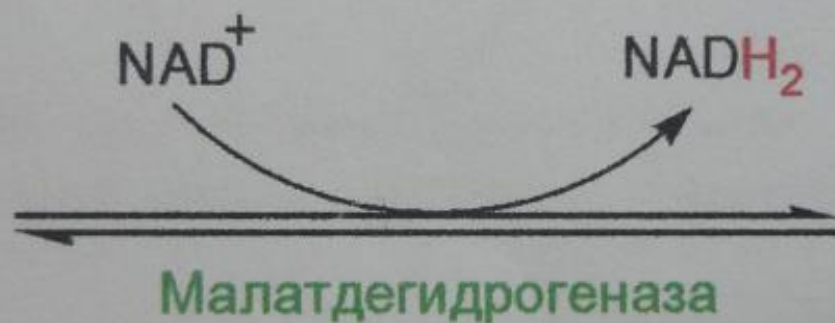


Восьмая стадия

- 8. Окисление гидроксигруппы малата до кетогруппы, приводящее к регенерации оксалоацетата, катализируемое *малатдегидрогеназой*:



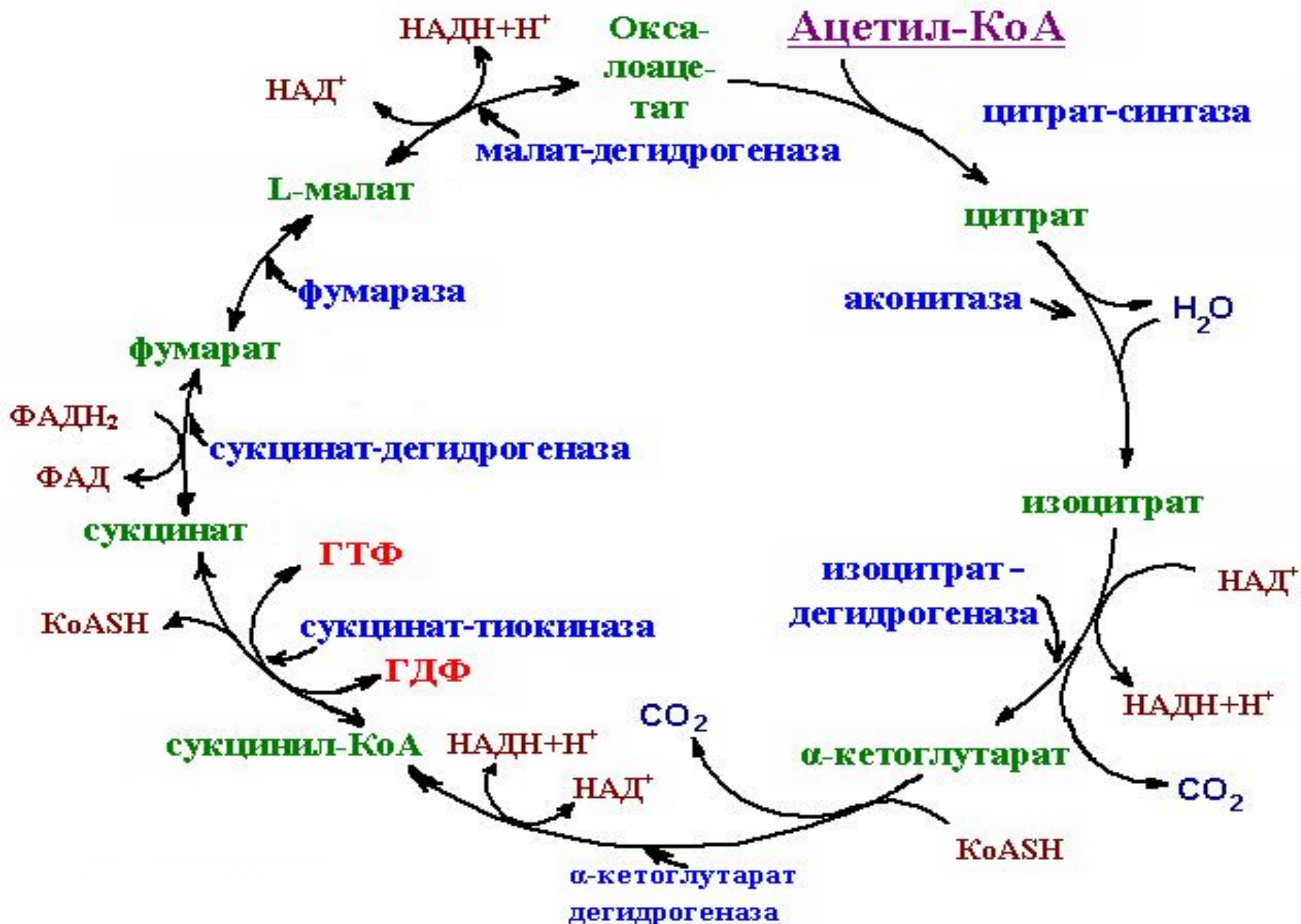
L-малат



Оксалоацетат

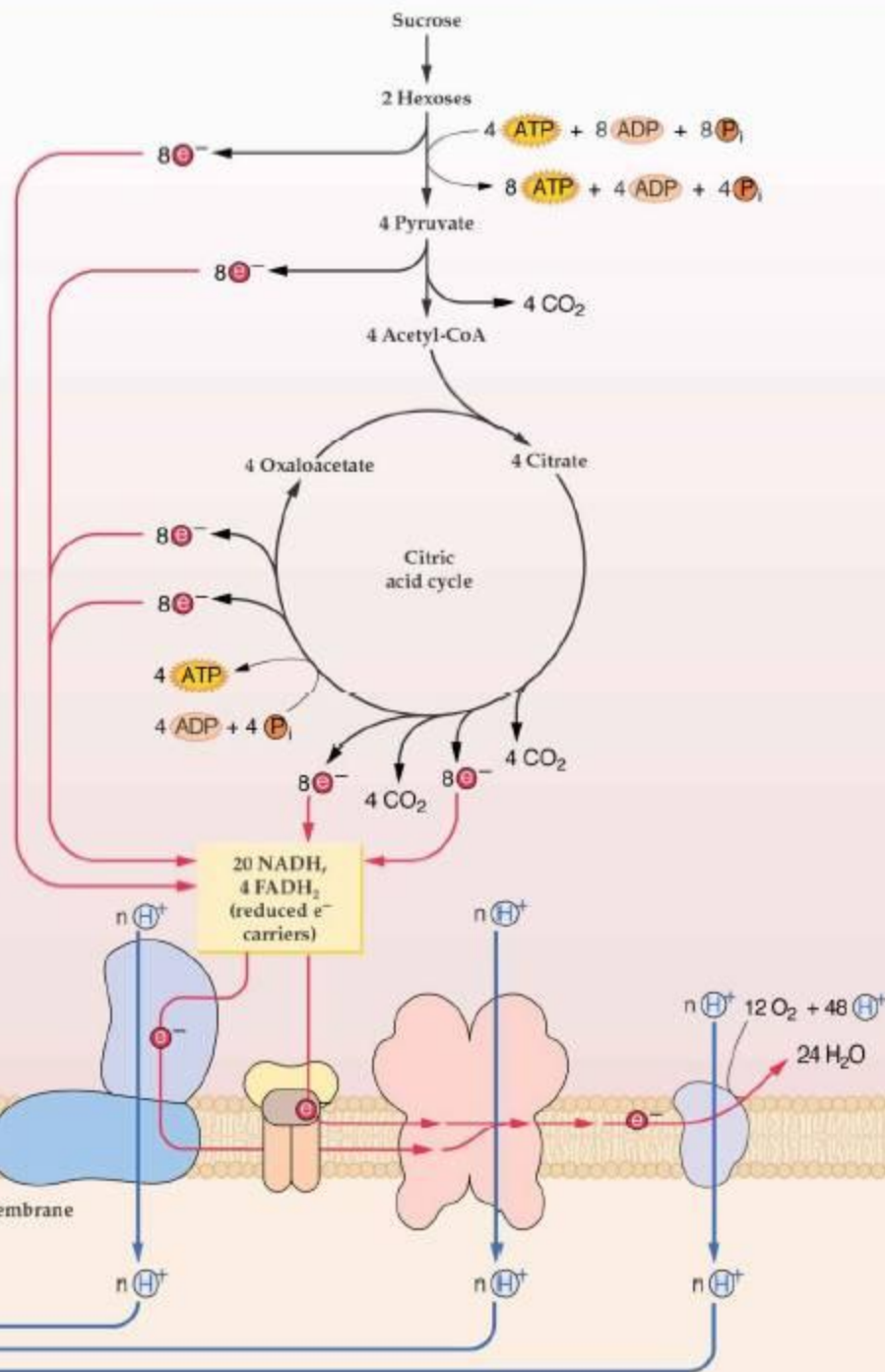
Энергетическое значение ЦТК

- В ходе ЦТК восстанавливается до НАДН три молекулы НАД⁺, пара электронов посылается в комплекс III от ФАДН₂ через кофермент Q и образуется одна макроэнергетическая связь субстратным фосфорилированием в молекуле ГТФ.



Энергетика ЦТК

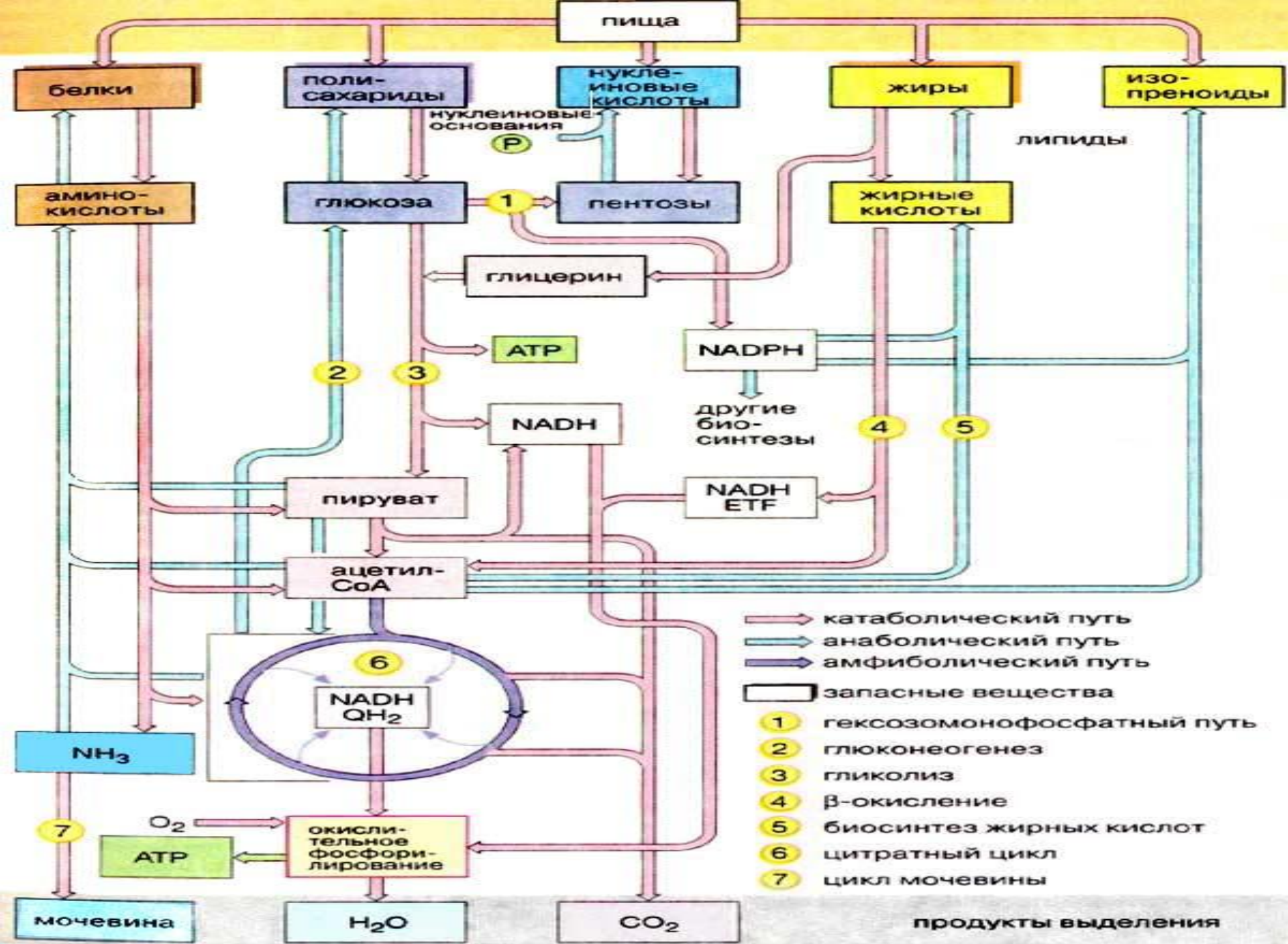
- С учетом АТР, образующихся в ЦПЭ при окислении НАДН и ФАДН₂, сгорание ацетильного остатка в ЦТК сопровождается образованием 11 молекул АТФ и одной ГТФ, т.е. образованием **12 макроэнергических** связей.

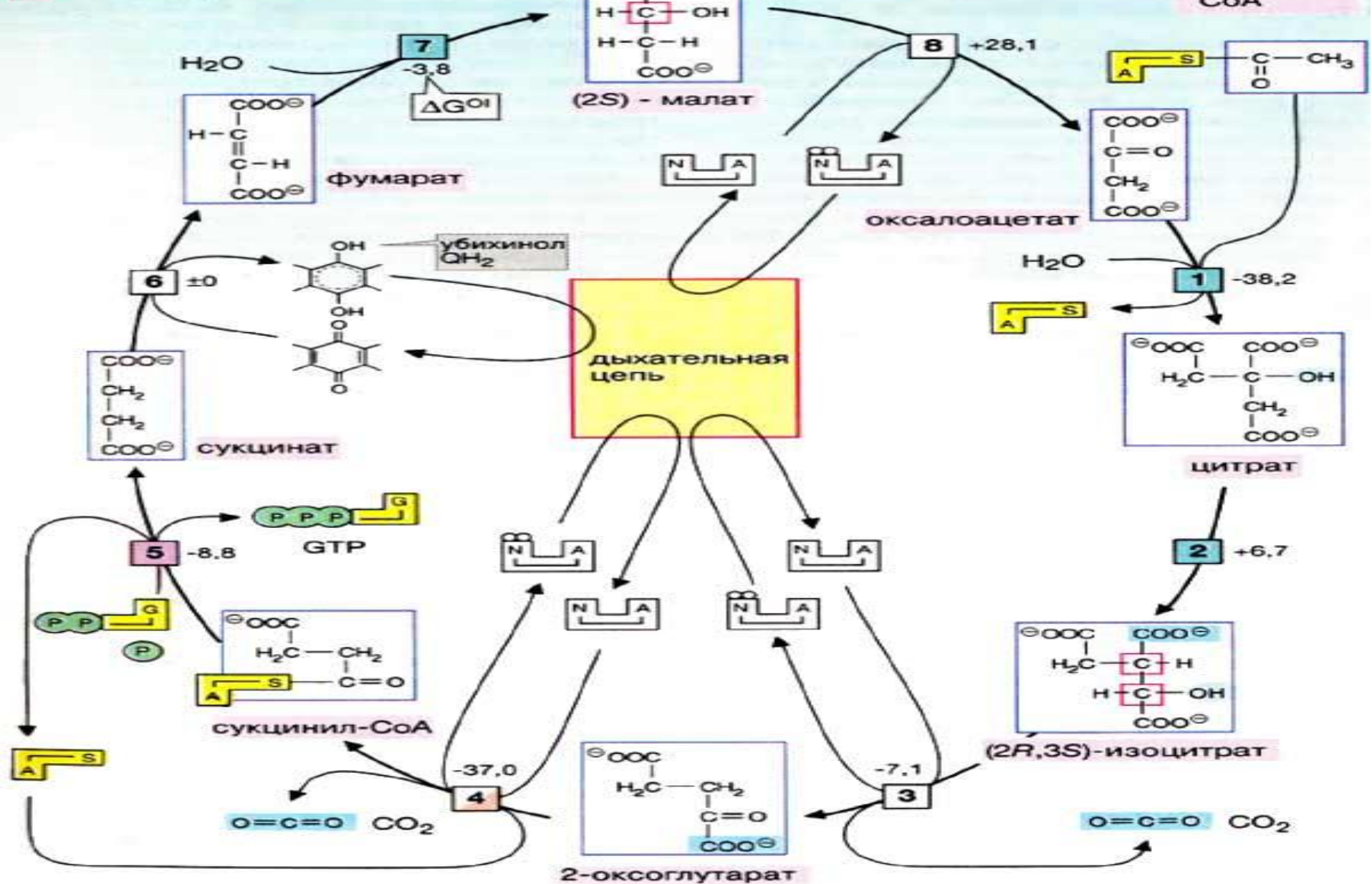


Общая схема
гликолиза,
Цикла Кребса и
окислительного
фосфорилирования
в митохондриях

Роль ЦТК для анаболизма

Некоторые компоненты ЦТК:
альфа-КГ, сукцинат и
оксалоацетат могут
использоваться для синтеза
заменимых АК и нуклеотидов.

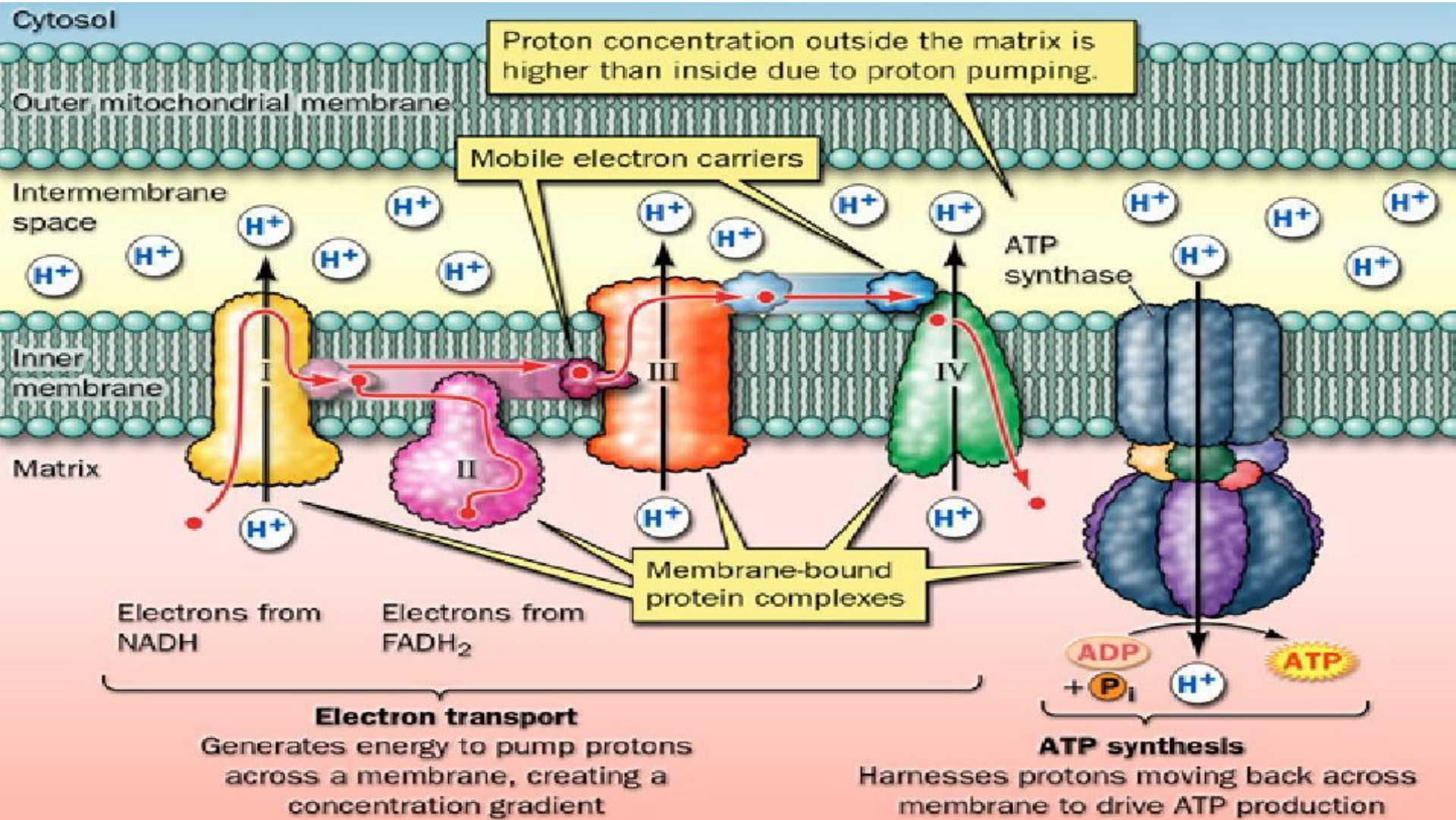


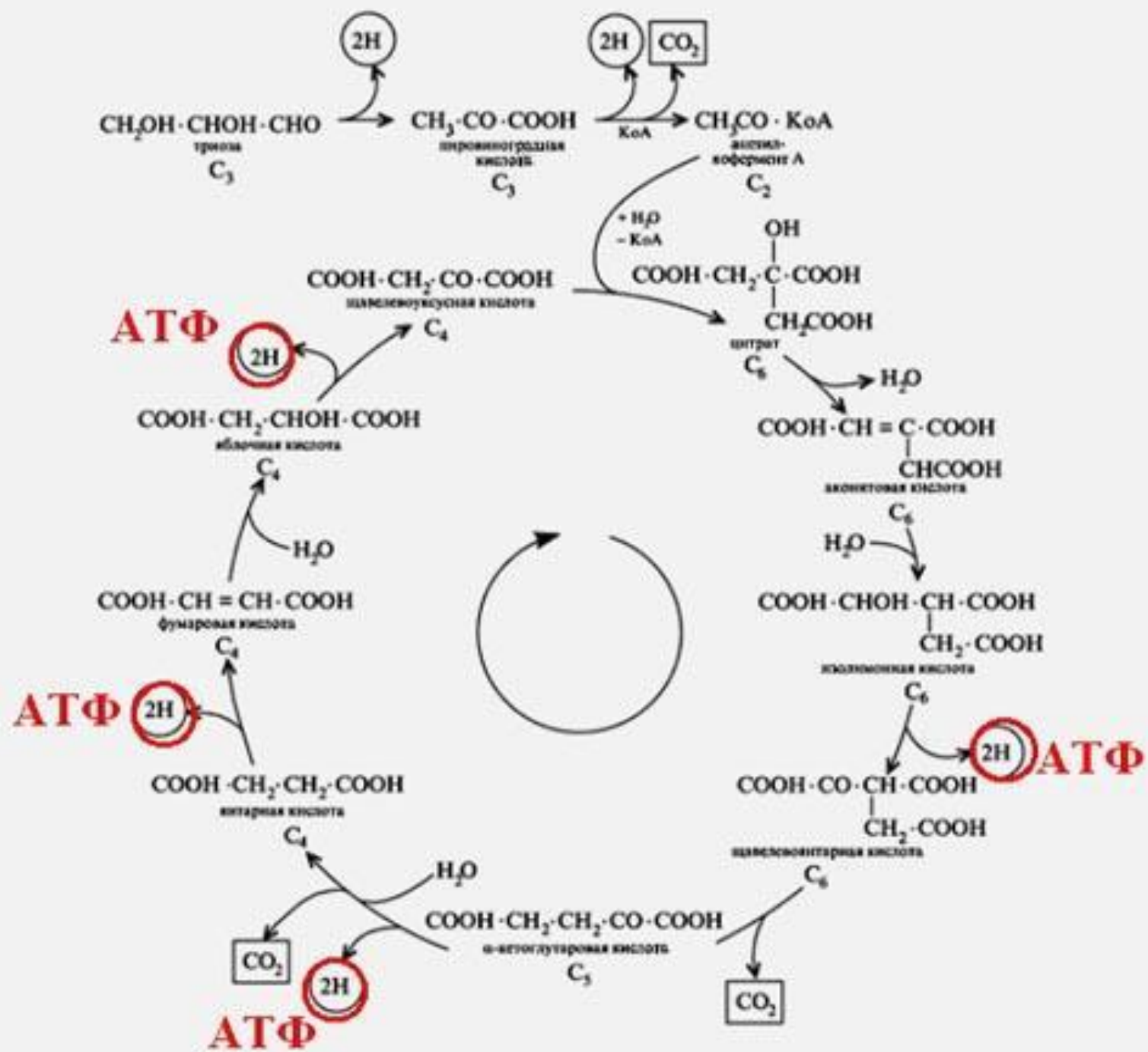


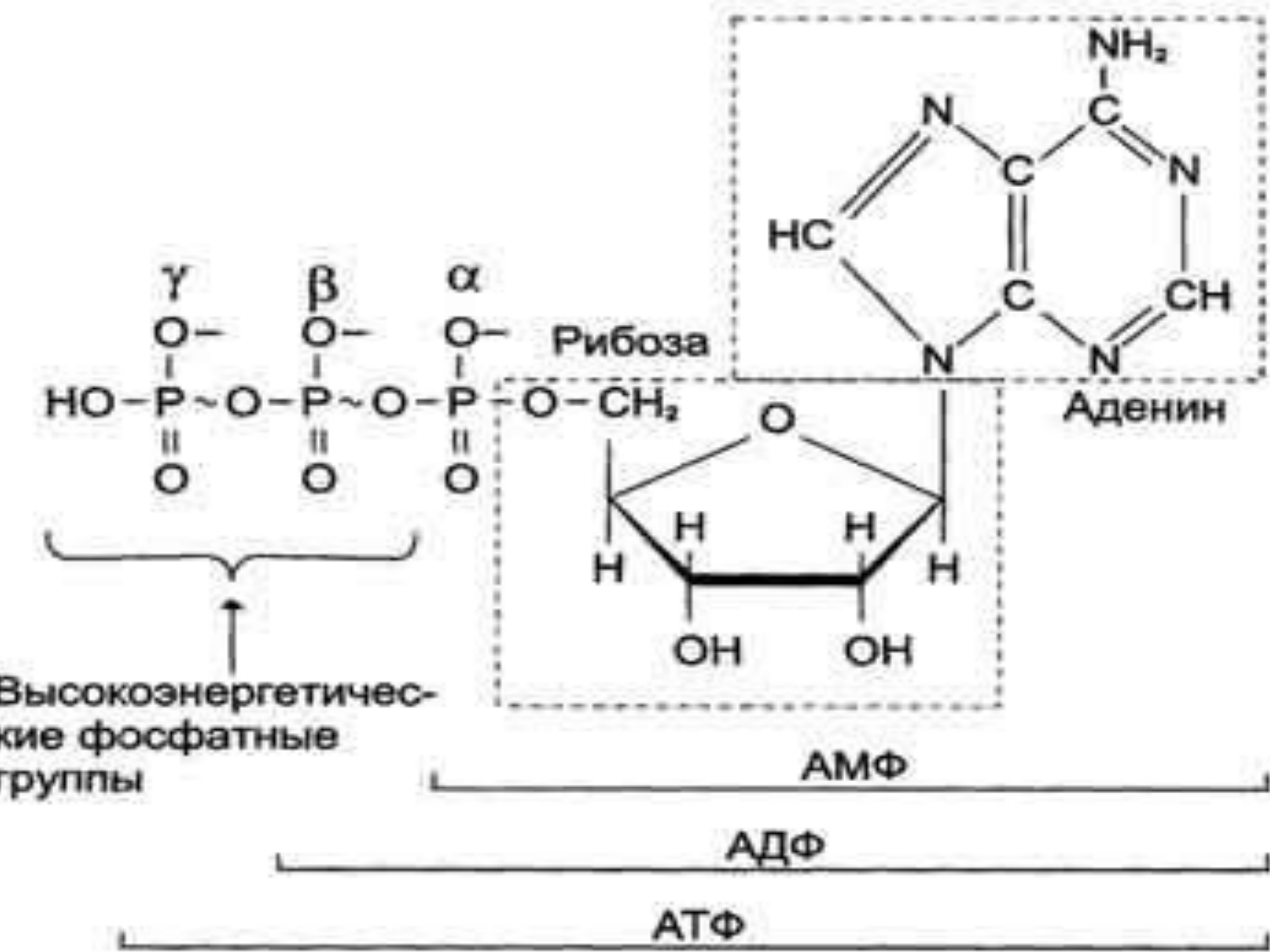
- | | | |
|--|--|---|
| 1 цитрат-синтаза
4.1.3.7 | 4 2-оксоглутарат-дегидрогеназный комплекс
1.2.4.2, 1.8.1.4, 2.3.1.61 | 6 сукцинатдегидрогеназа 1.3.5.1
[FAD, Fe ₂ S ₂ , Fe ₄ S ₄] |
| 2 аконитат-гидратаза
4.2.1.3 [Fe ₄ S ₄] | 5 сукцинат-CoA-лигаза
6.2.1.4 | 7 фумарат-гидратаза
4.2.1.2 |
| 3 изоцитратдегидрогеназа
1.1.1.41 | | 8 малатдегидрогеназа 1.1.1.37 |

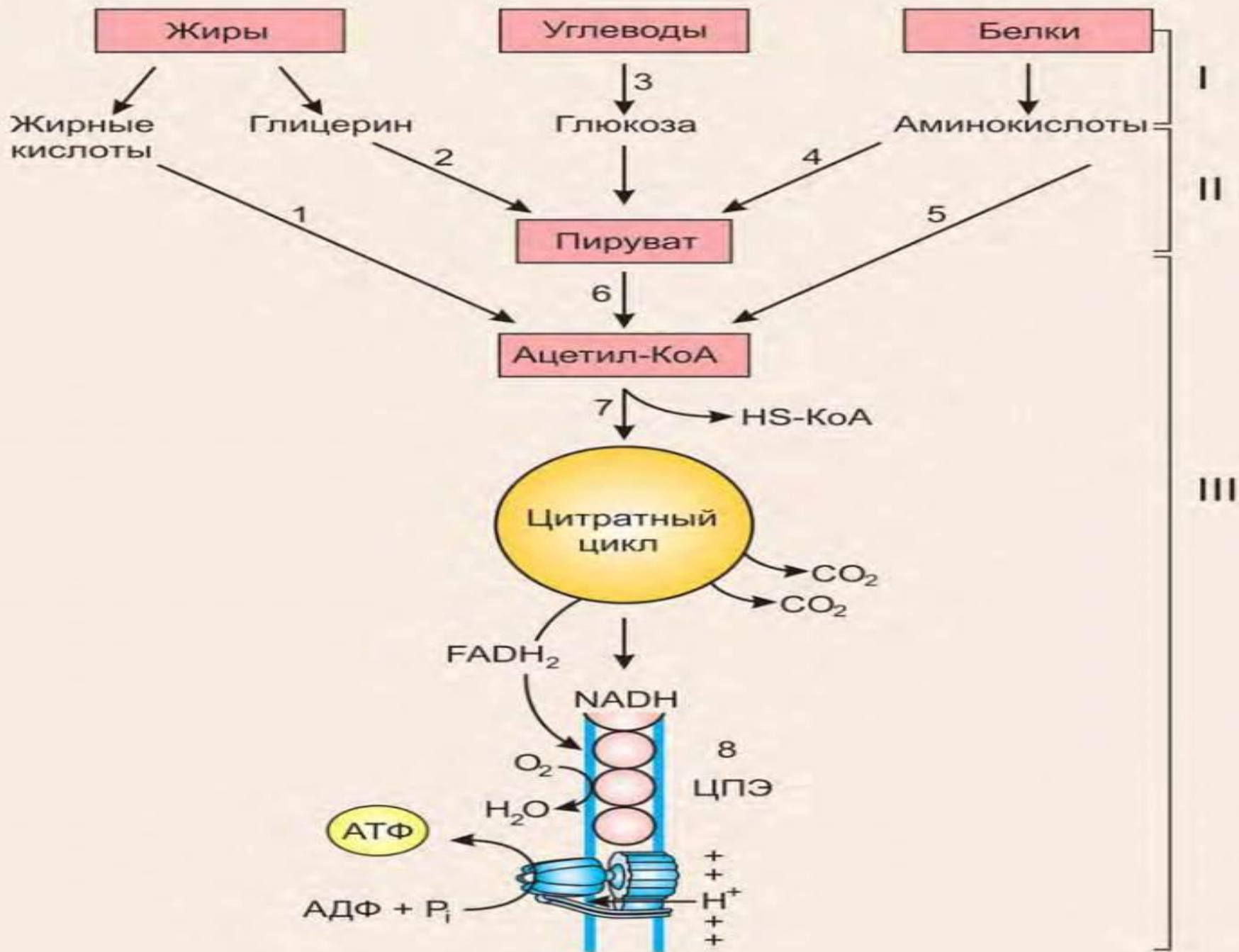
А. Цитратный цикл

Дыхательная цепь









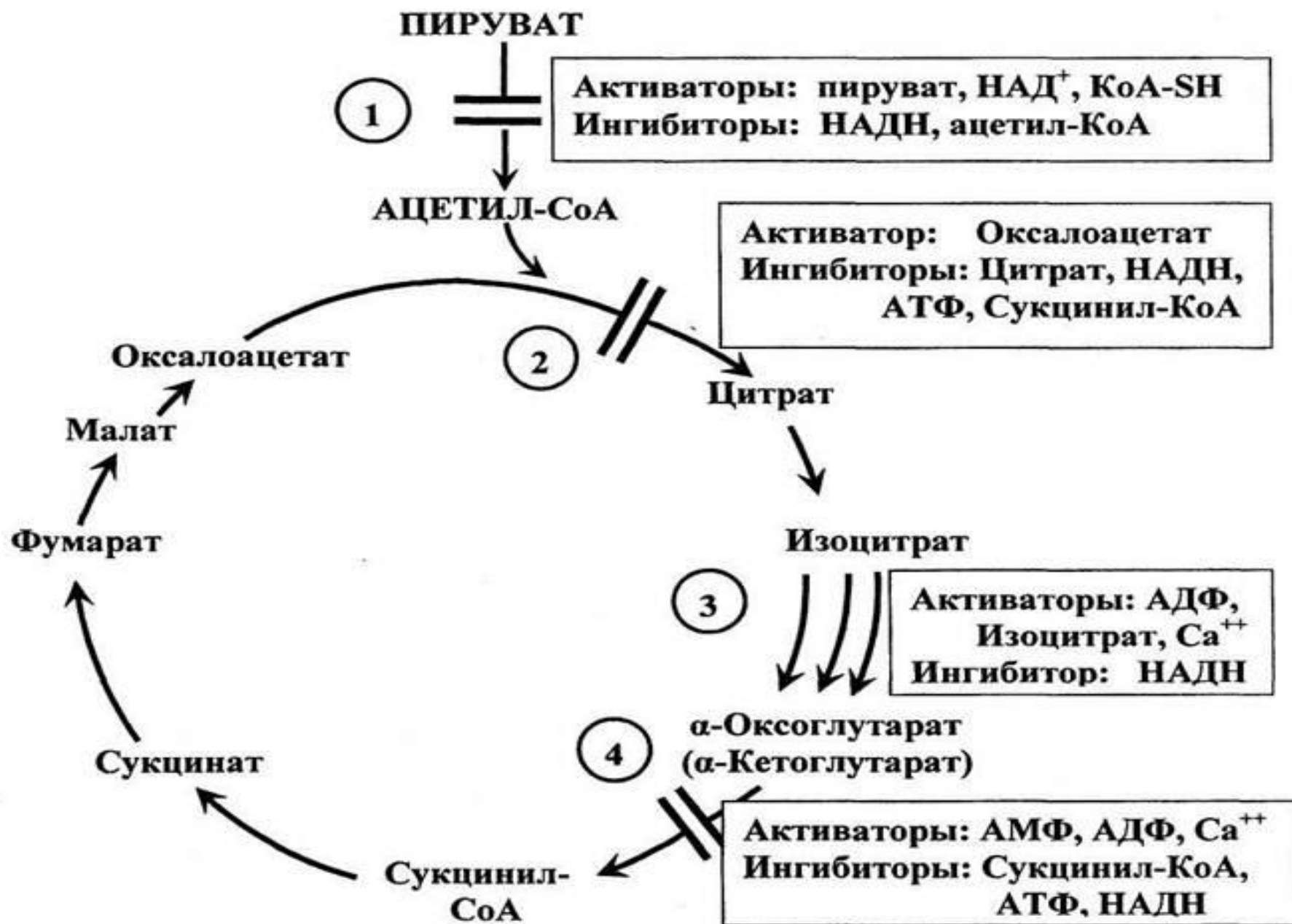


Схема регуляции общего пути катаболизма. Регуляция пируватдегидрогеназного комплекса (1) и цикла трикарбоновых кислот (2, 3 и 4).

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!