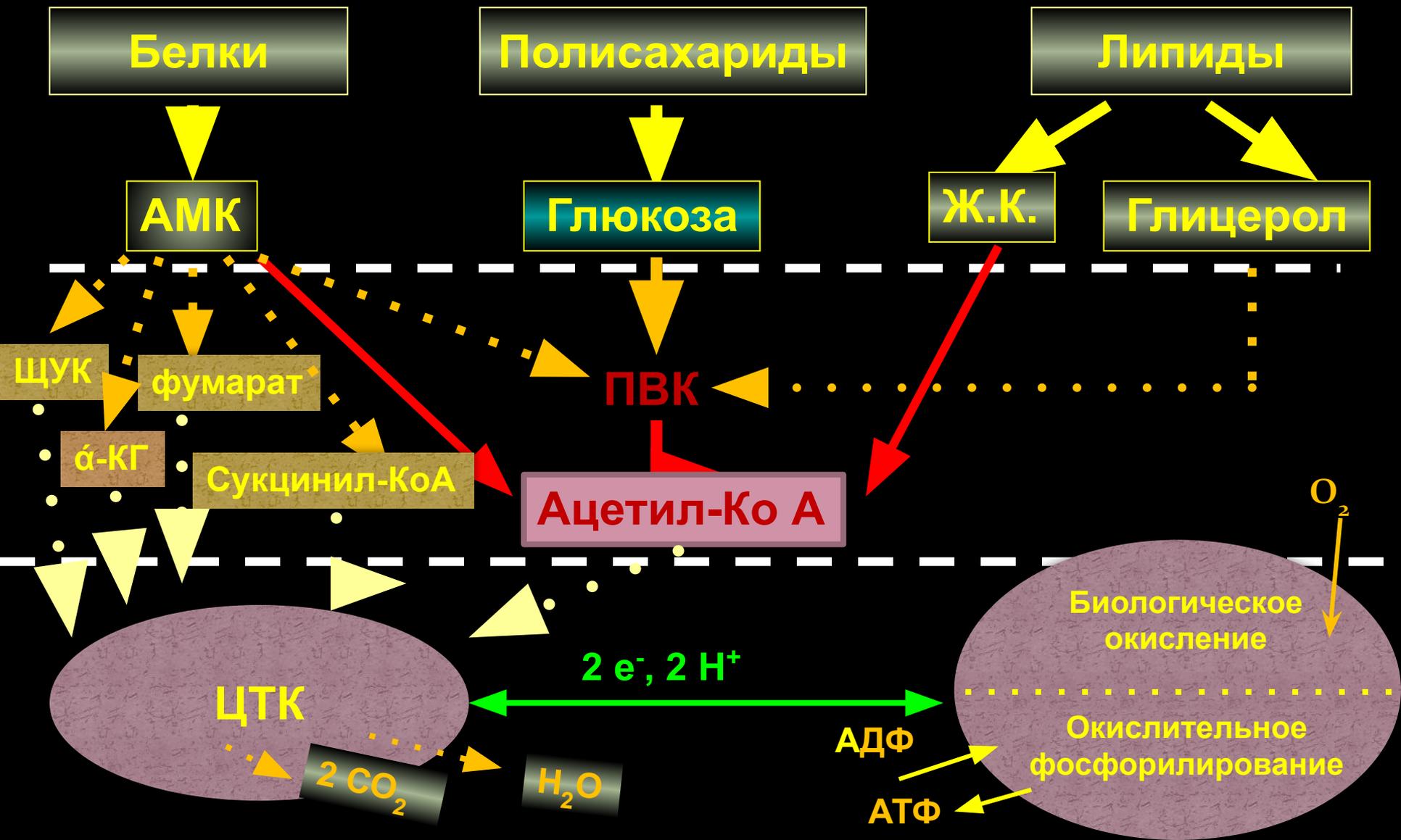
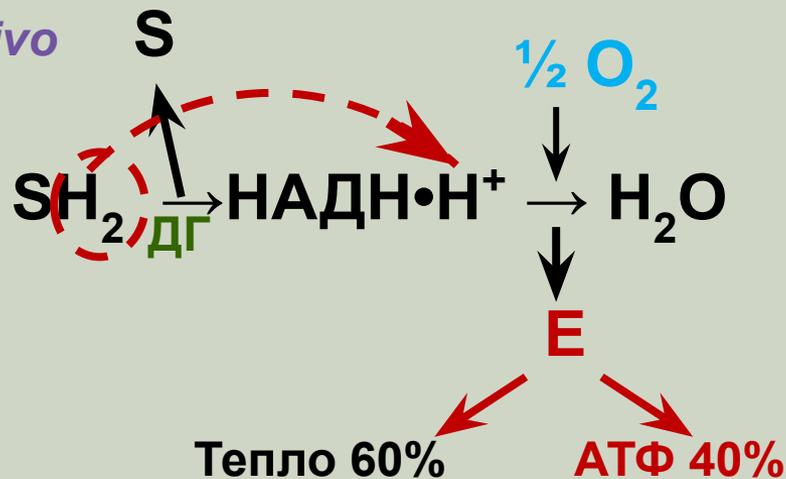


Схема унификации энергетических субстратов

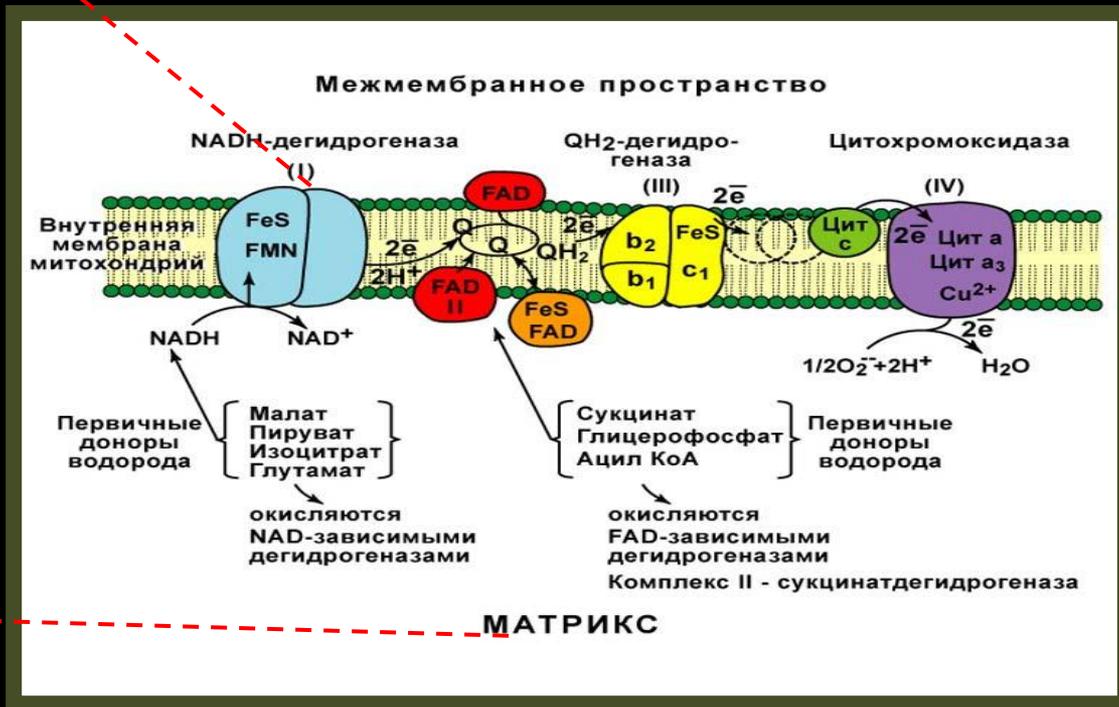
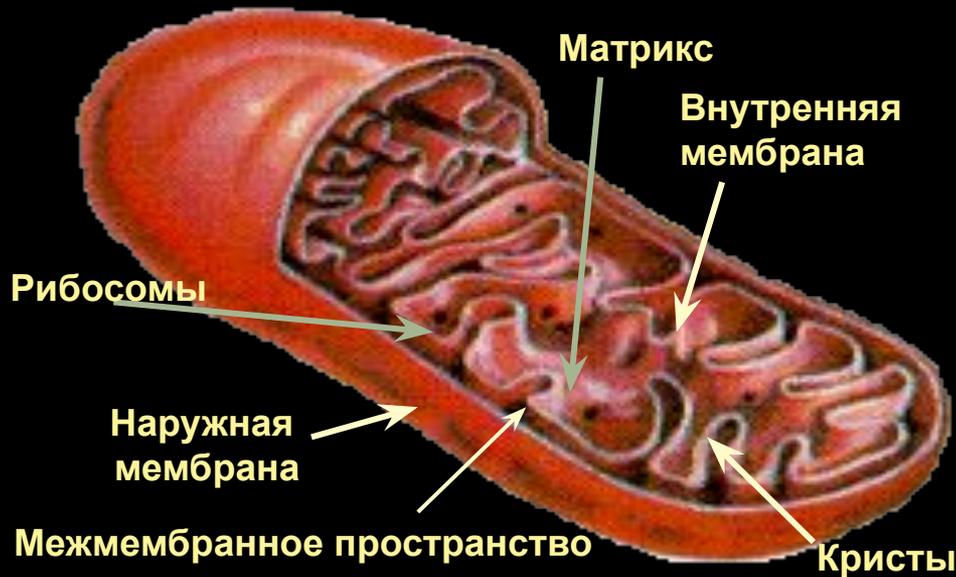
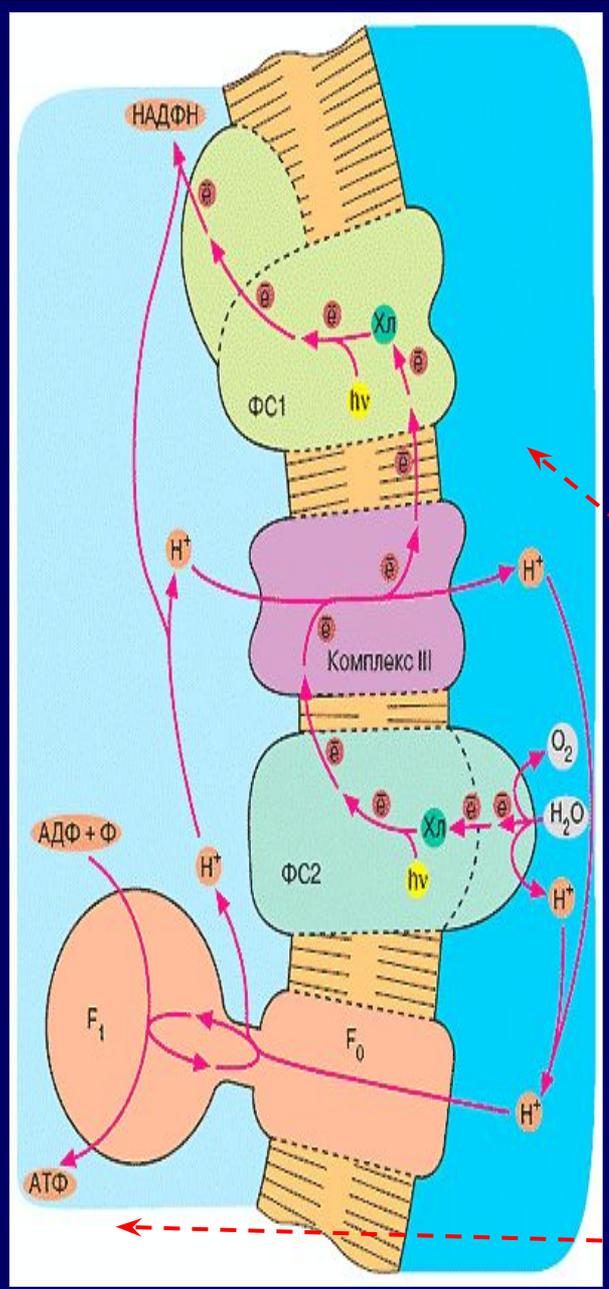


БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ

In vivo



Синтез АТФ



Современная теория биологического окисления

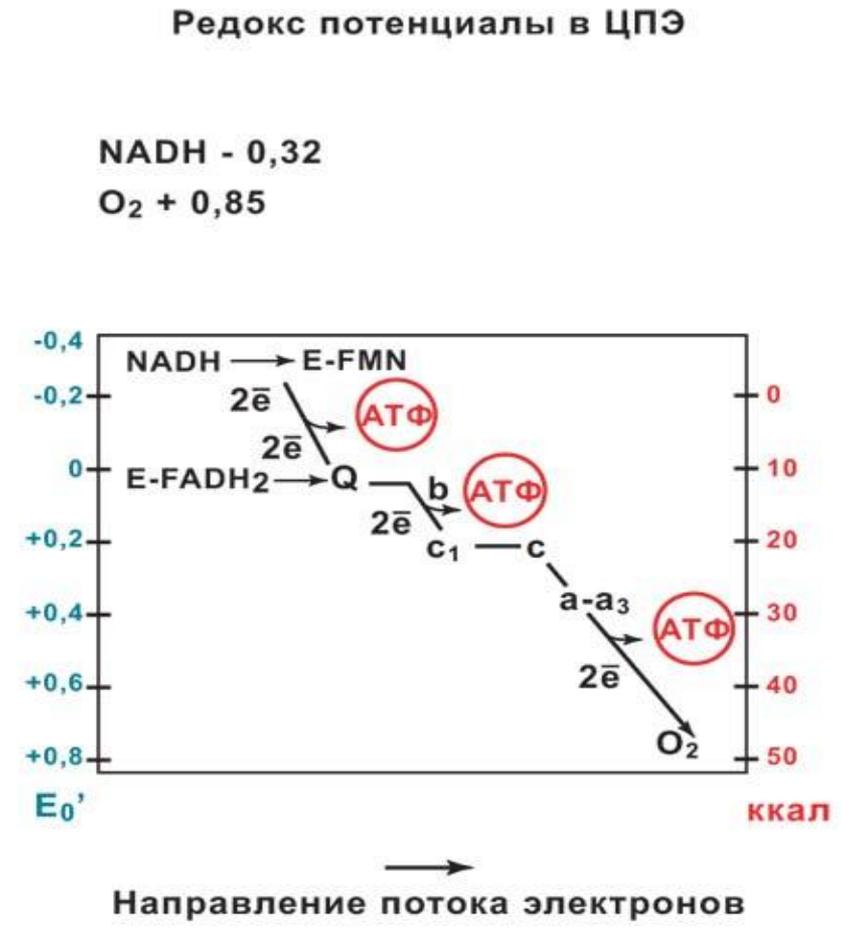
1. Путем отнятия водорода от окисляемого субстрата – **митохондриальное окисление** и **внемитохондриальное окисление** оксидазного типа
2. Путем присоединения кислорода к окисляемому субстрату – **внемитохондриальное окисление** **оксигеназного типа** (старое название микросомальное окисление)

Типы окисляемых субстратов

1. **Субстраты 1 типа (углеводородные)** – сукцинат, ацетил-КоА. $\Delta G = 150$ кДж/моль. Это меньше, чем энергия e^- в НАДН. Поэтому НАД не может участвовать в дегидрировании этих субстратов.
2. **Субстраты 2 типа (спиртовые)** – при их дегидрировании возникают кетоны. $\Delta G = 200$ кДж/моль, следовательно, НАД может участвовать в дегидрировании этих субстратов.
3. **Субстраты 3 типа (альдегидные)** – энергия отщепления пары e^- около 250 кДж/моль. Дегидрогеназы субстратов 3 типа часто содержат несколько коферментов. При этом часть энергии запасается до ЦПЭ.

В зависимости от типа субстрата окисления (т.е. энергии отщепления пары e^-) выделяют полную и укороченную ЦПЭ.

Принцип построения дыхательной цепи

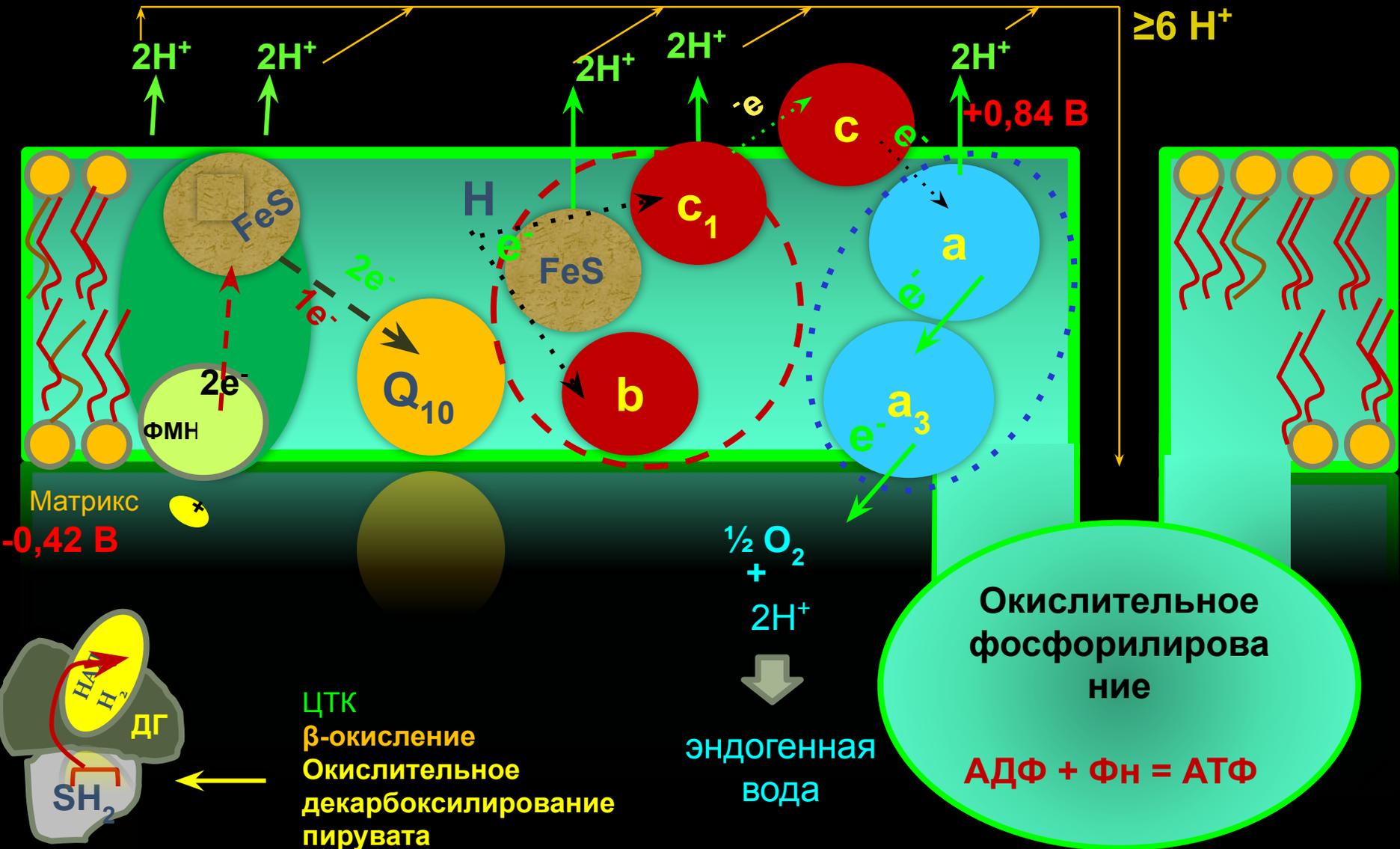


Полная дыхательная цепь

1. **Комплекс I – НАДН-КоQ (убихинон) – оксидоредуктаза**, обеспечивает передачу e^- от $\text{НАДН} + \text{H}^+$ к убихинону (Ко-Q)
2. **Комплекс II – сукцинат – КоQ – оксидоредуктаза**, катализирует перенос e^- от сукцината (ацилов ЖК) на Ко-Q
3. **Ферментный комплекс III – Ко-Q H – цитохром с – оксидоредуктаза (комплекс bc)**, передает e^- от Ко-Q H на цитохром с
4. **Ферментный комплекс IV – цитохромоксидаза**, катализирует перенос e^- от цитохрома с на O_2 . В этот комплекс входят цитохром а и a_3 , содержащие 2 гема и 2 иона Cu^{2+} .

Полная дыхательная цепь

Межмембранное пространство



Принцип построения дыхательной цепи

Последовательность переносчиков определяется их способностью отдавать электроны окислителю, т.е. стандартным восстановительным потенциалом E^0 (редокс-потенциалом).

Редокс-потенциал численно равен Э.Д.С. в вольтах, возникающей в полуэлементе между растворами окислителя и восстановителя, взятыми в 1 М концентрации при стандартных условиях ($pH=7,0$; $t=25^0$ С).

В качестве стандарта принят ОВП реакции:



В дыхательной цепи все реакции направлены по термодинамической лестнице от компонента с самым отрицательным редокс-потенциалом НАДН (-0,32 В) к кислороду, имеющему самый положительный редокс-потенциал (+ 0,82).

При прохождении $2e^-$ по ЦПЭ падение редокс-потенциала составляет 1,14 В:

$$((0,82 - (-0,32)) = 0,82 + 0,32 = 1,14 \text{ В})$$

Это соответствует изменению стандартной свободной энергии, равному – 220 кДж.

Для синтеза 1 молекулы АТФ необходимо ≈ 32 кДж. Для этого достаточной является разность потенциалов между окислителем и восстановителем $\geq 0,2$ В.

Б. Чанс установил, что таких участков (где разность потенциалов $\geq 0,2$ В) в ЦПЭ три. Эти участки были названы им **пунктами сопряжения и фосфорилирования**. Эти участки соответствуют I, III и IV комплексам.

Дыхательная цепь

Это последовательность переносчиков электронов на кислород, локализованная во внутренней мембране митохондрий

Активные формы витамина B₂ –
ФМН, ФАД

Атомы Fe²⁺, Cu²⁺ в составе
цитохромов

Цитохромы (различаются по строению гема) переносят только электроны

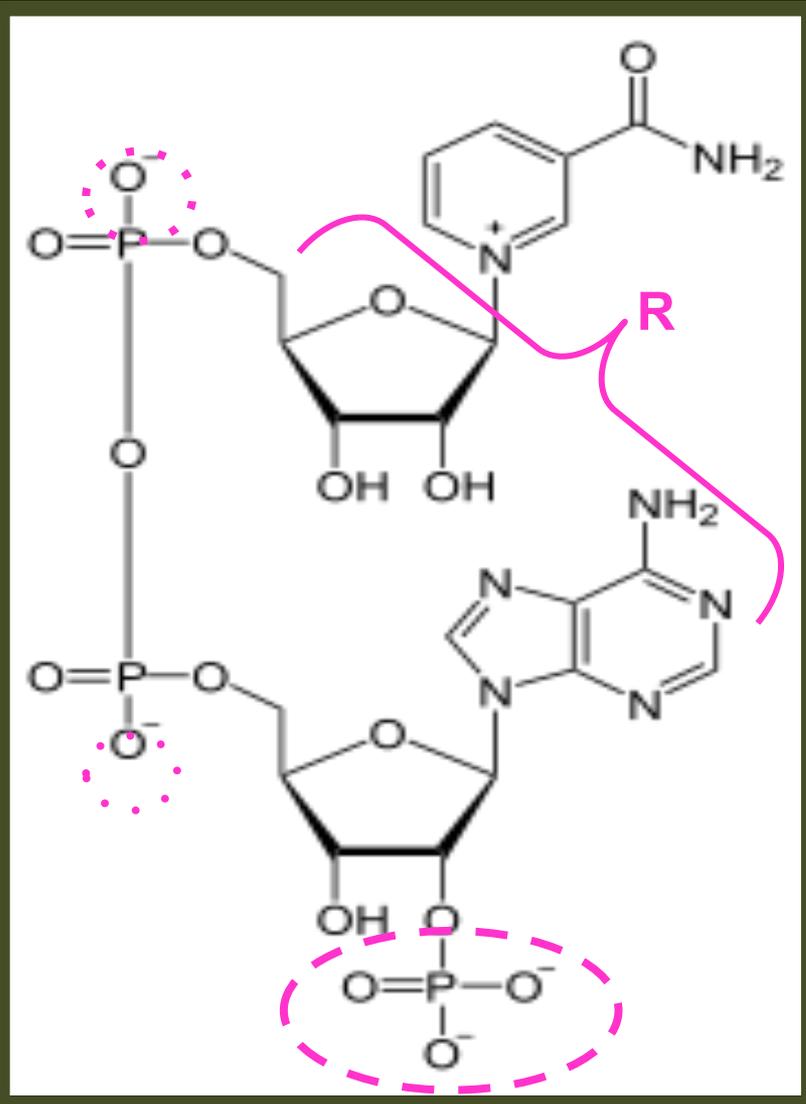


Железосерные белки (FeS – белки)

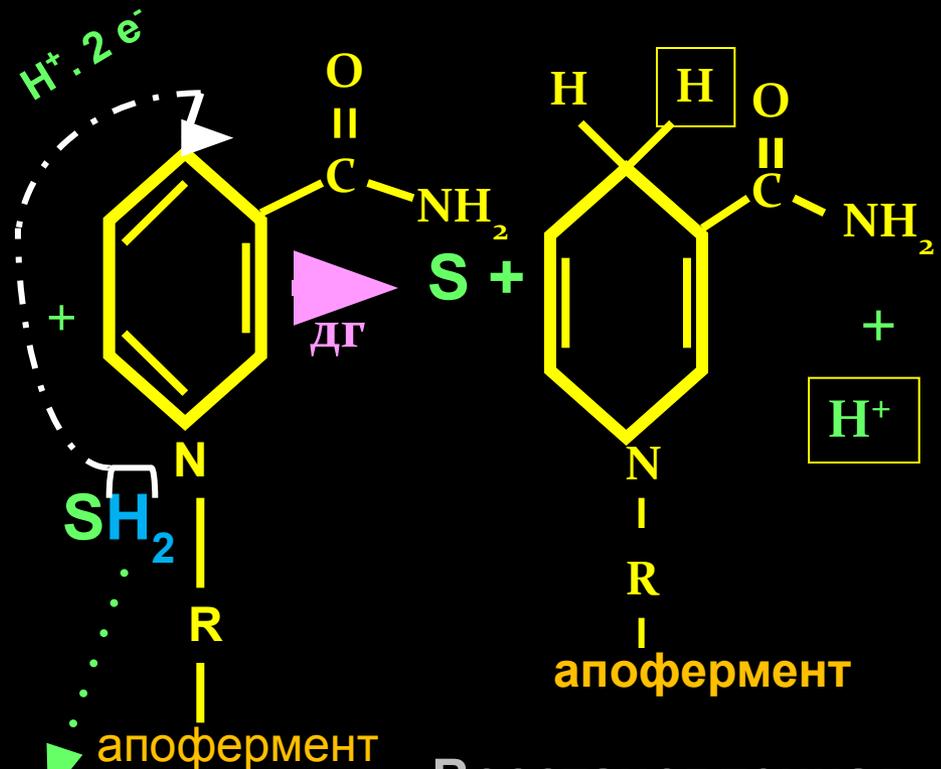
Содержат негемовое железо;
переносят только электроны

Убихинол (Co-Q) –
жирорастворимый переносчик
e⁻ и H⁺

Окисление субстрата НАД⁺-зависимой дегидрогеназой



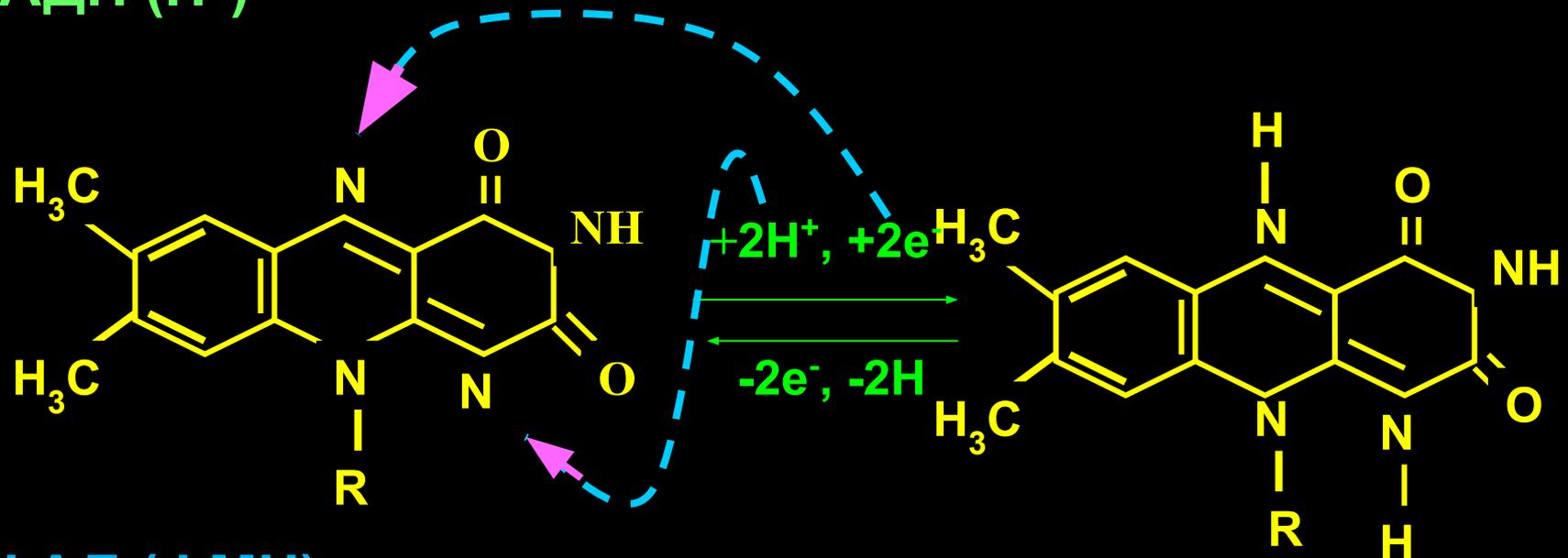
Окисленная форма НАД(Ф⁺)



Восстановленная форма НАД(Ф)Н₂

Окисление НАДН флавиновым ферментом

НАДН (H^+)



ФАД (ФМН) – окисленная форма

+ НАД $^+$

или окисленный субстрат

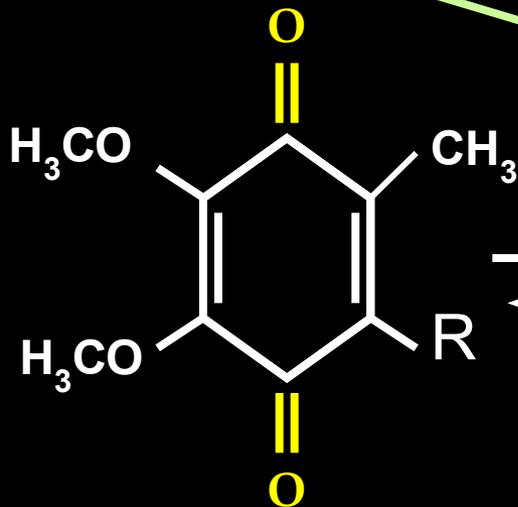
ФАДН $_2$ (ФМН- H_2) –
восстановленная форма

Окисление ФМН+Н₂ в биухимии

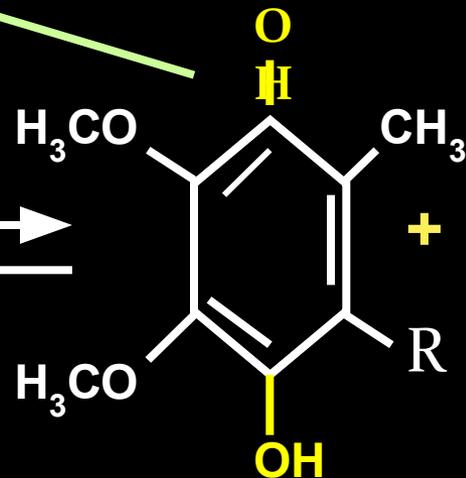
Fe S-белок
и цитохром b
(донор e⁻)



+



Ko Q



Ko Q · Н₂

+ ФМН

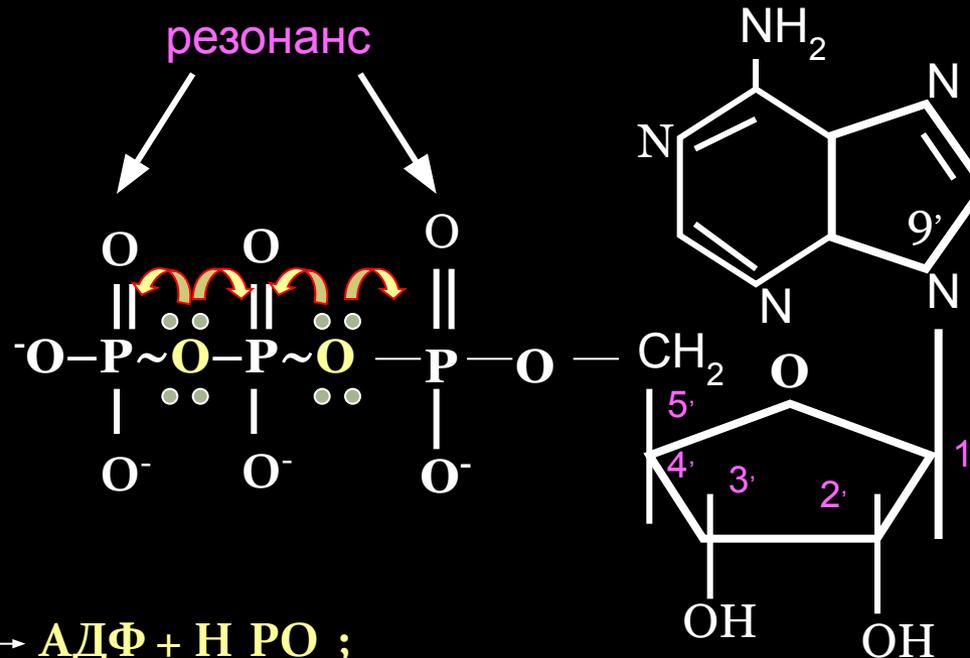
+ H⁺ - в межмембранное пространство
+ Fe S белок – восстановленная форма
и цитохром b (Fe²⁺)



Почему молекула АТФ играет центральную роль в биоэнергетике?

биоэнергетике?

Структура АТФ⁴⁻ (при рН 7,0 тетразарядный анион)

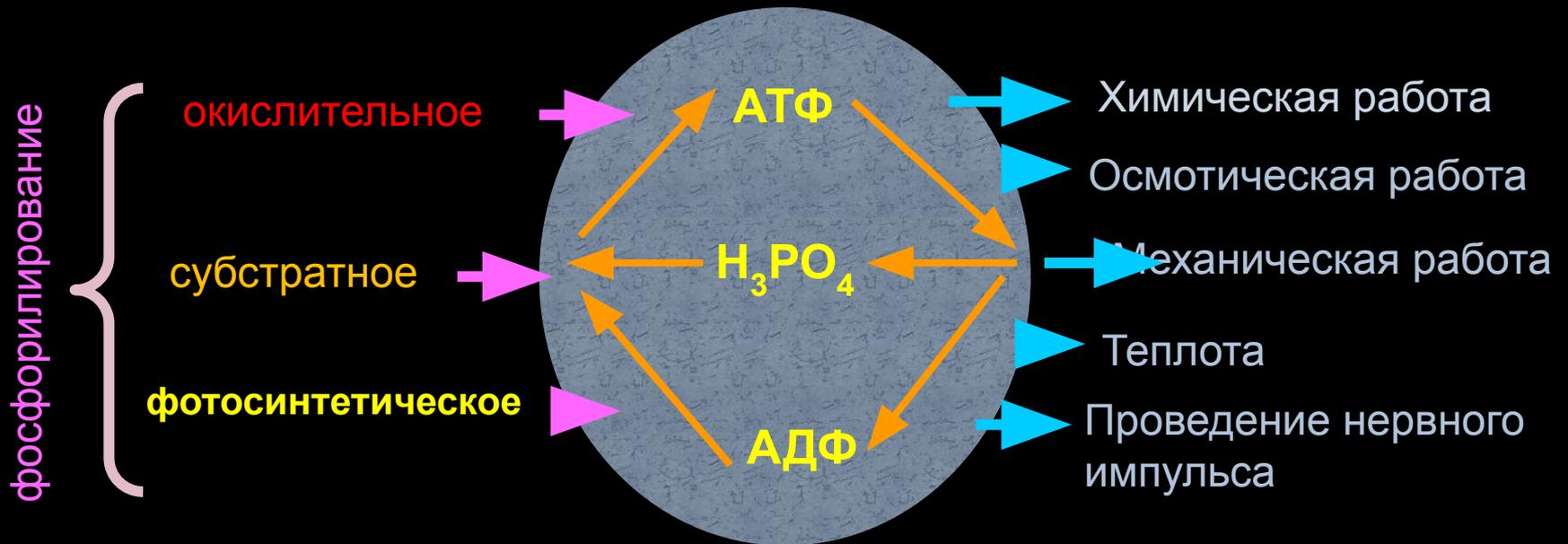


$$\Delta G_0' = - 31,0 \text{ кДж/моль}$$

$$\Delta G_0' = - 31,9 \text{ кДж/моль}$$

Обмен АТФ в клеточной энергетике

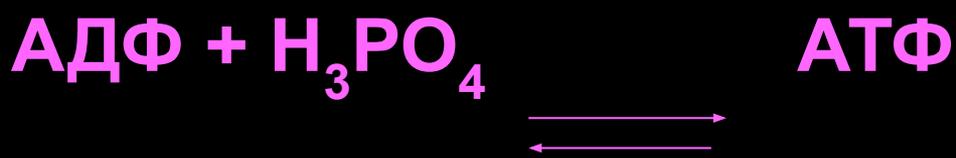
Типы синтеза АТФ в природе
путем фосфорилирования АДФ



Процессы, требующие затраты энергии

Окислительное фосфорилирование

– это синтез АТФ из АДФ и неорганического фосфата, сопряженный с переносом протонов и электронов по дыхательной цепи от субстратов к кислороду.



Субстратное фосфорилирование

– при этом донорами активированной фосфорильной группы ($\sim\text{PO}_3\text{H}_2$), необходимой для регенерации АТФ, являются интермедианты процессов гликолиза и ЦТК.

Окислительное фосфорилирование

Это сопряжение двух клеточных процессов:

1. Экзергонической реакции окисления восстановительных молекул (НАДН•Н⁺ или ФАДН₂)
2. Эндергонической реакции фосфорилирования АДФ и образования АТФ.

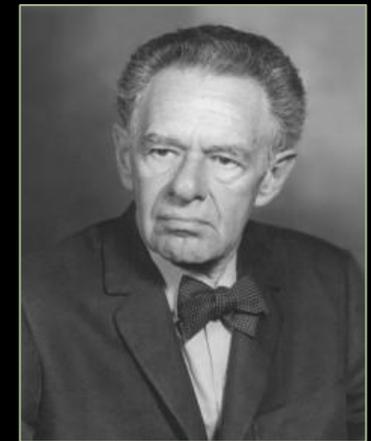
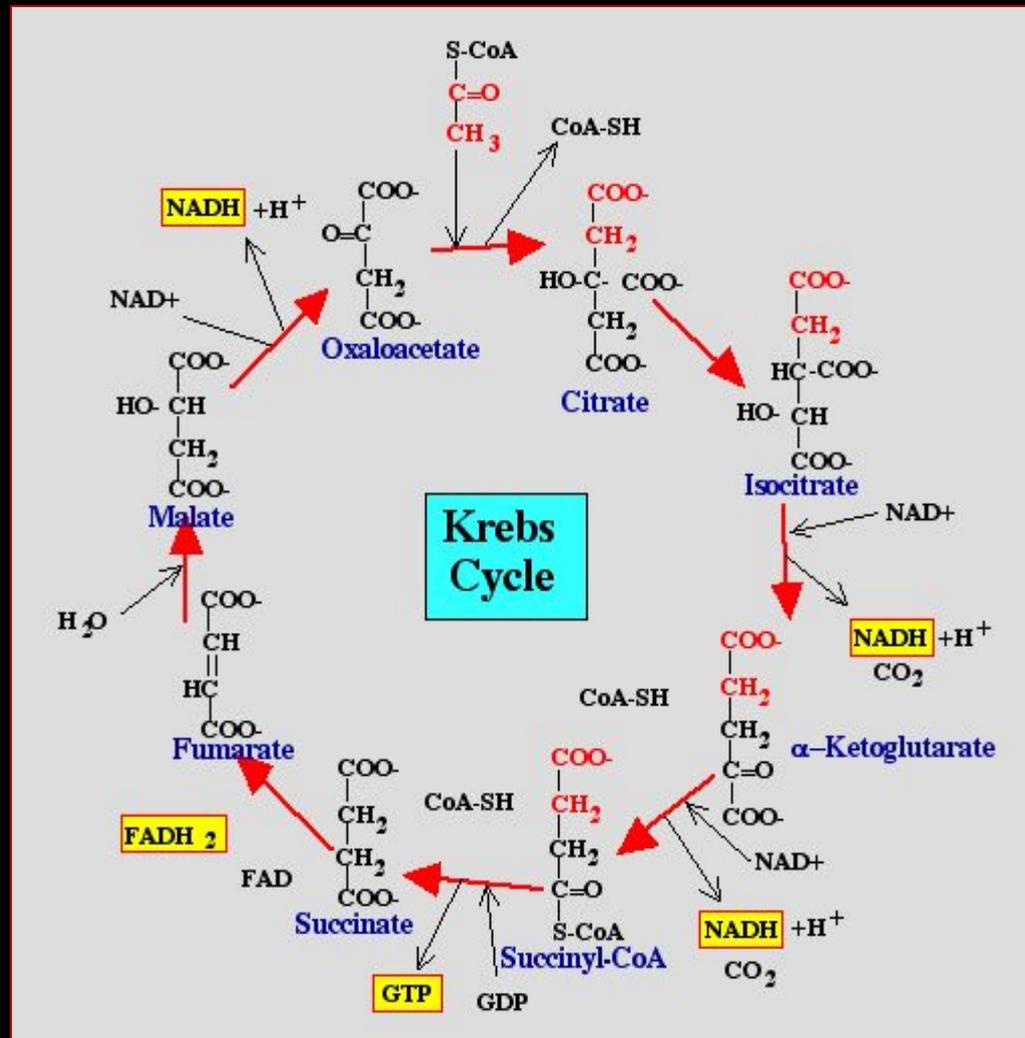
О.Ф. происходит в митохондриях. Процесс может происходить только в аэробных условиях с участием ферментов ЦПЭ и АТФ-синтазы

Цикл Кребса

Г. Кребс и Ф. Липман, 1953 г. – Нобелевская премия



Г. Кребс



Ф. Липман

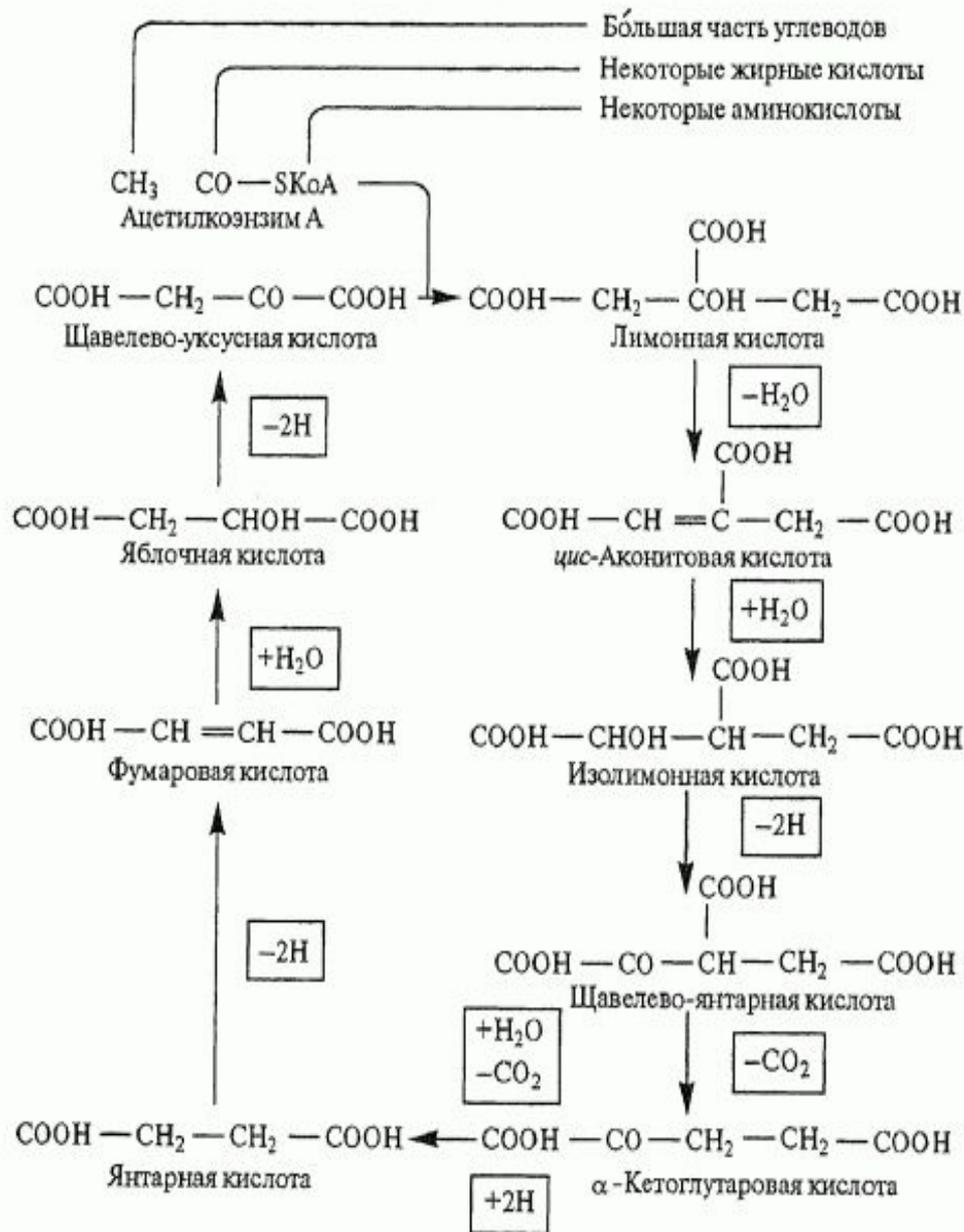


Рис. 99. Основные звенья цикла Кребса (по Тыщенко, 1976)

ЩУка съела **ацетат**, получается **цитрат**.

Через **цис-аконитат** будет он **изоцитрат**.

Водороды отдав НАД, он теряет **CO₂**.

Этому безмерно рад **альфа-кетоглутарат**!

Окисление грядет — НАД похитил водород!!!

ТДФ, коэнзим А забирают **CO₂**, а энергия едва в **сукциниле** появилась, сразу **ГТФ** родилась.

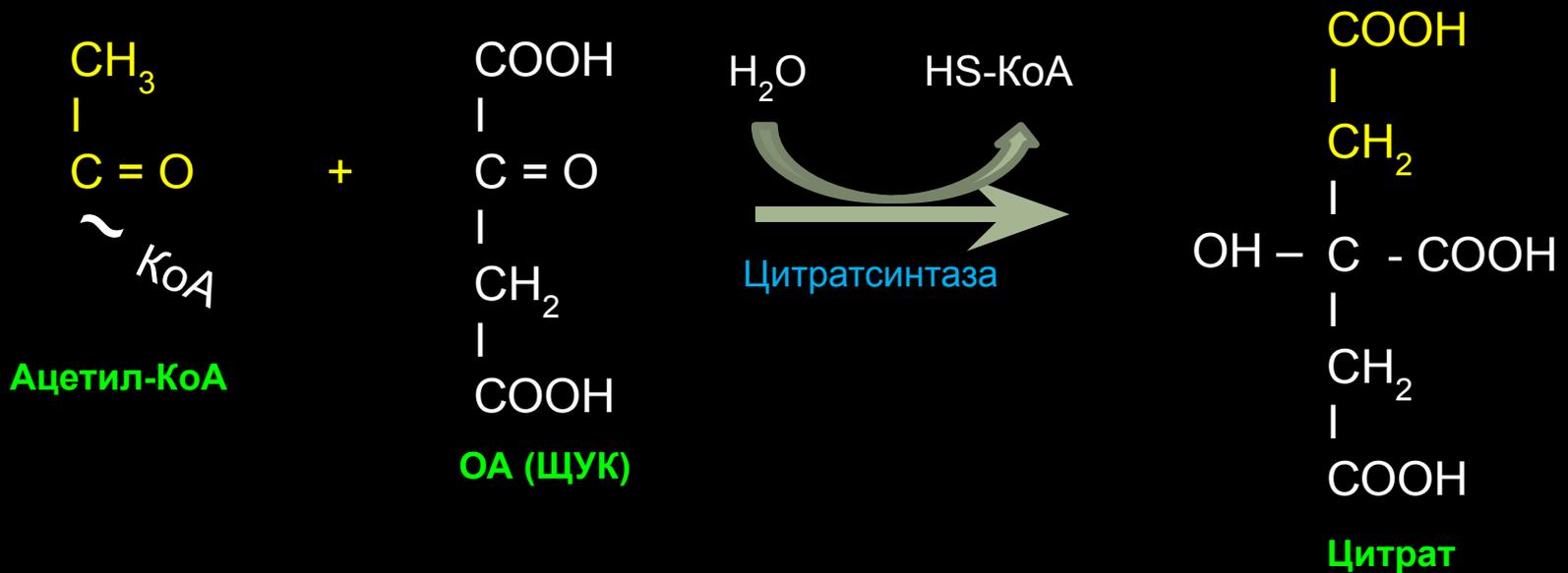
И остался **сукцинат**. Вот добрался он до ФАДа — водороды тому надо!

Фумарат воды напился, и в **малат** он превратился.

Тут к малату НАД пришел, водороды приобрел.

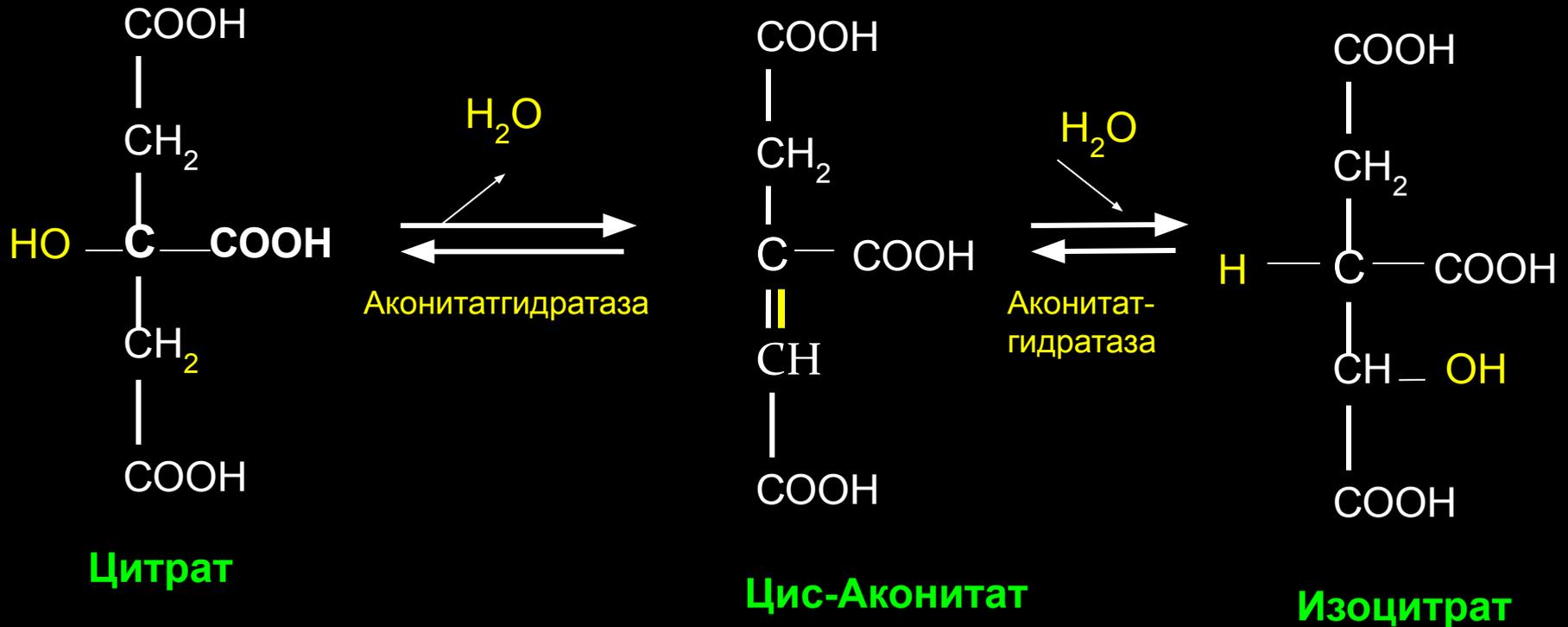
ЩУка снова объявилась и тихонько затаилась - караулить **ацетат**...

Первая реакция – необратимая реакция конденсации ацетил-КоА с ОА

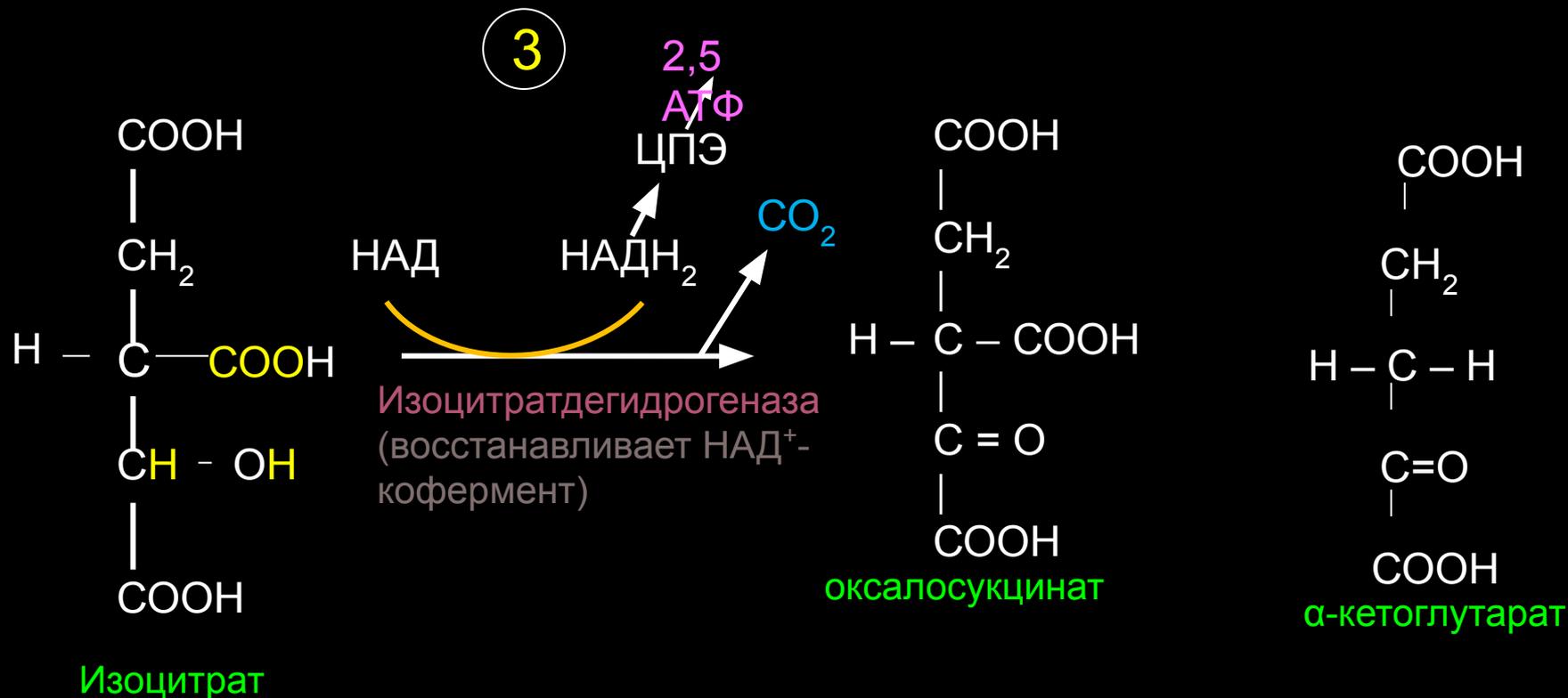


Реакция изомеризации цитрата в изоцитрат, в процессе которой происходит перенос ОН-группы к другому атому углерода. Реакция идет через образование промежуточного продукта

2

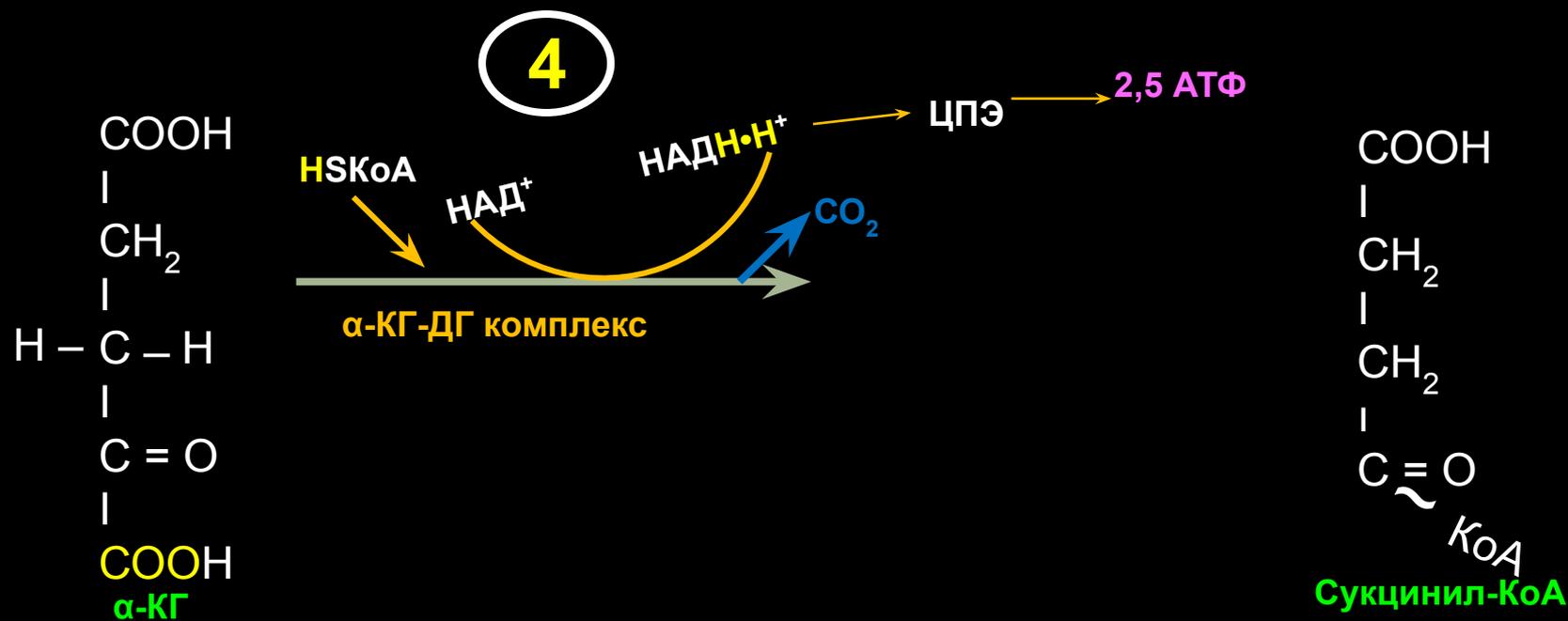


Это первая необратимая реакция - окислительное декарбоксилирование изоцитрата: OH-группа окисляется до карбонильной с помощью НАД⁺ и одновременно отщепляется карбоксильная группа в β-положении

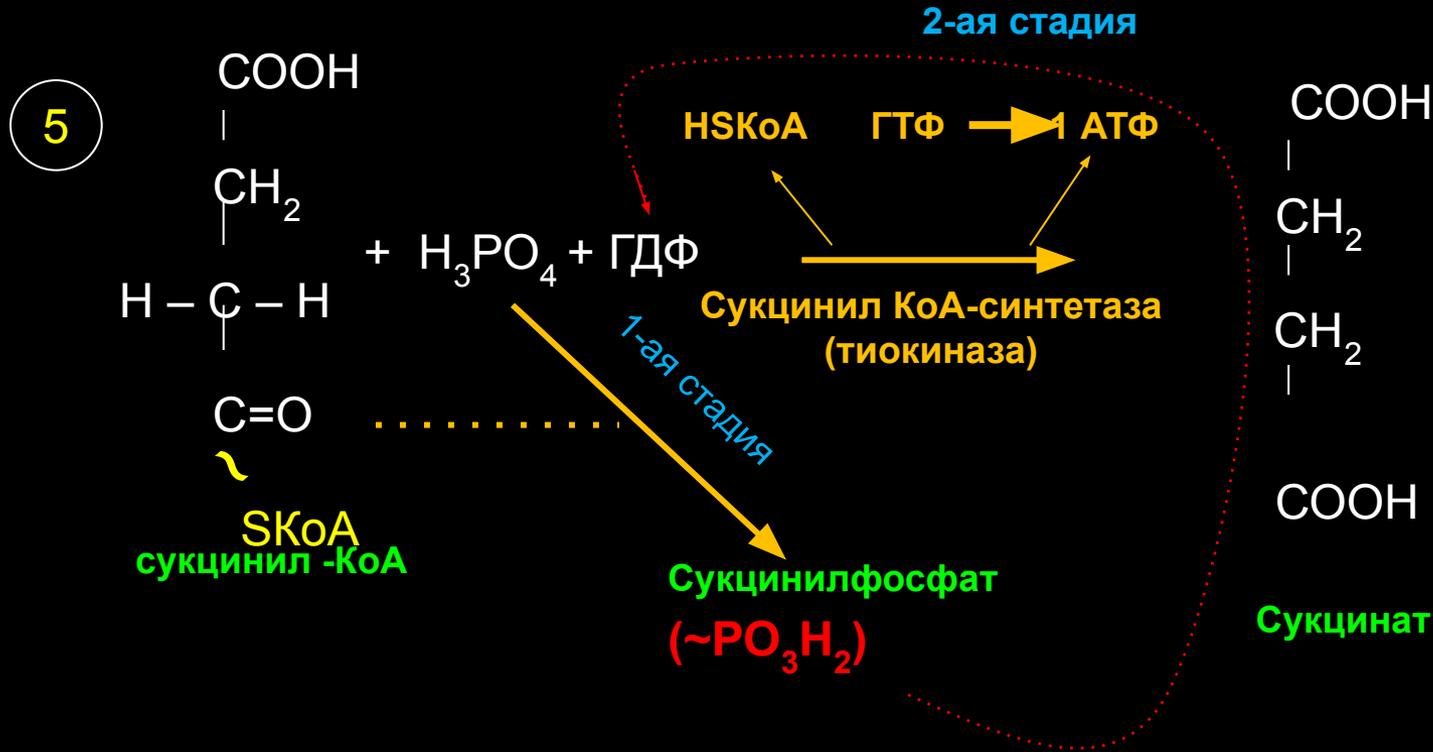


Окислительное декарбоксилирование α -КГ до высокоэнергетического соединения сукцинил-КоА.. Механизм этой реакции сходен с реакцией окислительного декарбоксилирования ПВК до ацетил-КоА. Данный ферментативный комплекс по своей структуре напоминает ПДК (три фермента и пять коферментов):

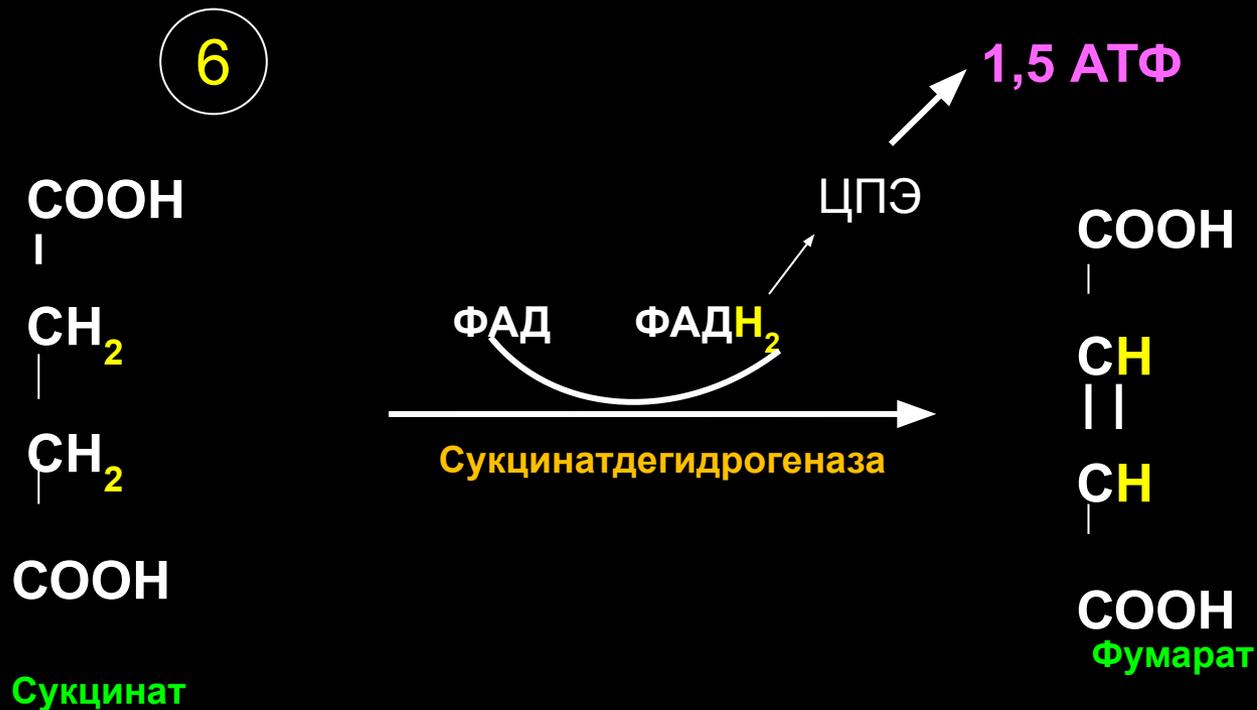
1. **α -КГ – дегидрогеназа** (кофермент ТПФ)
2. **Дегидролипоилтранссукцинилаза** (кофермент ЛК)
3. **Дегидролипоилдегидрогеназа** (кофермент ФАД; HS-Ко-А, НАД⁺)



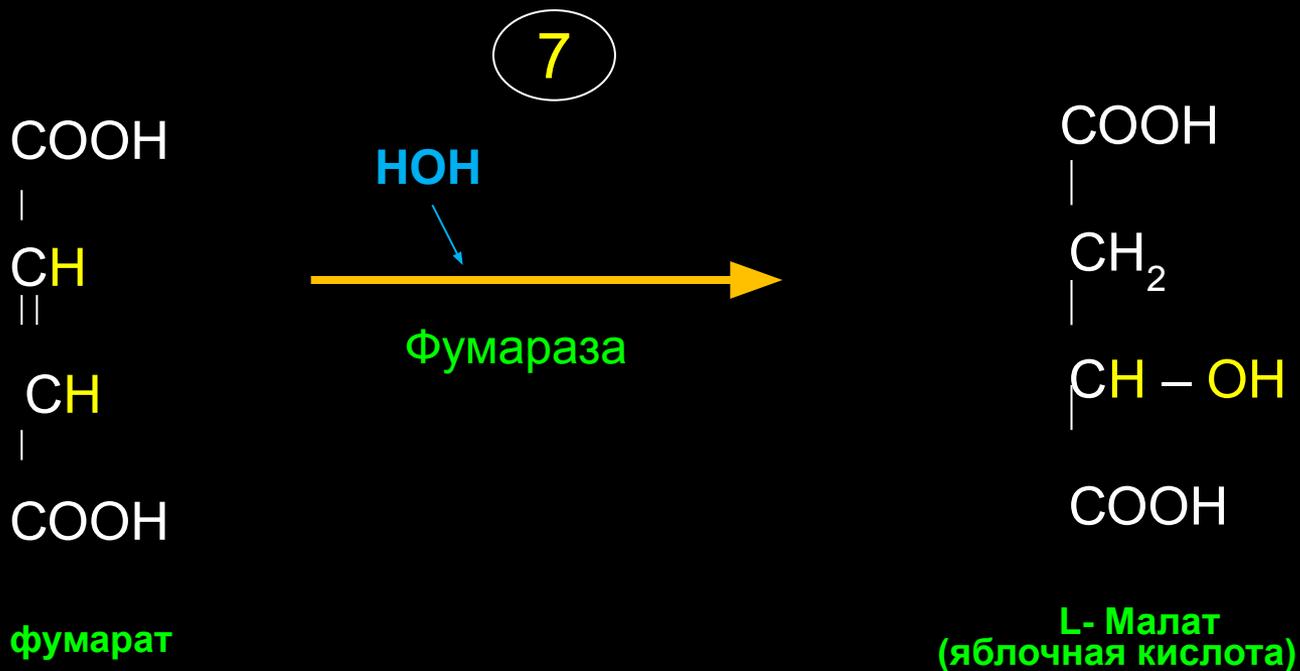
Реакция субстратного фосфорилирования – единственная реакция ЦТК, катализируемая ферментом сукцинил-КоА-синтетазой. В этой реакции сукцинил-КоА при участии ГДФ и Фн превращается в сукцинат с образованием высокоэнергетической фосфатной связи ГТФ за счет тиоэфирной связи сукцинил-КоА. Она протекает в 2 стадии:



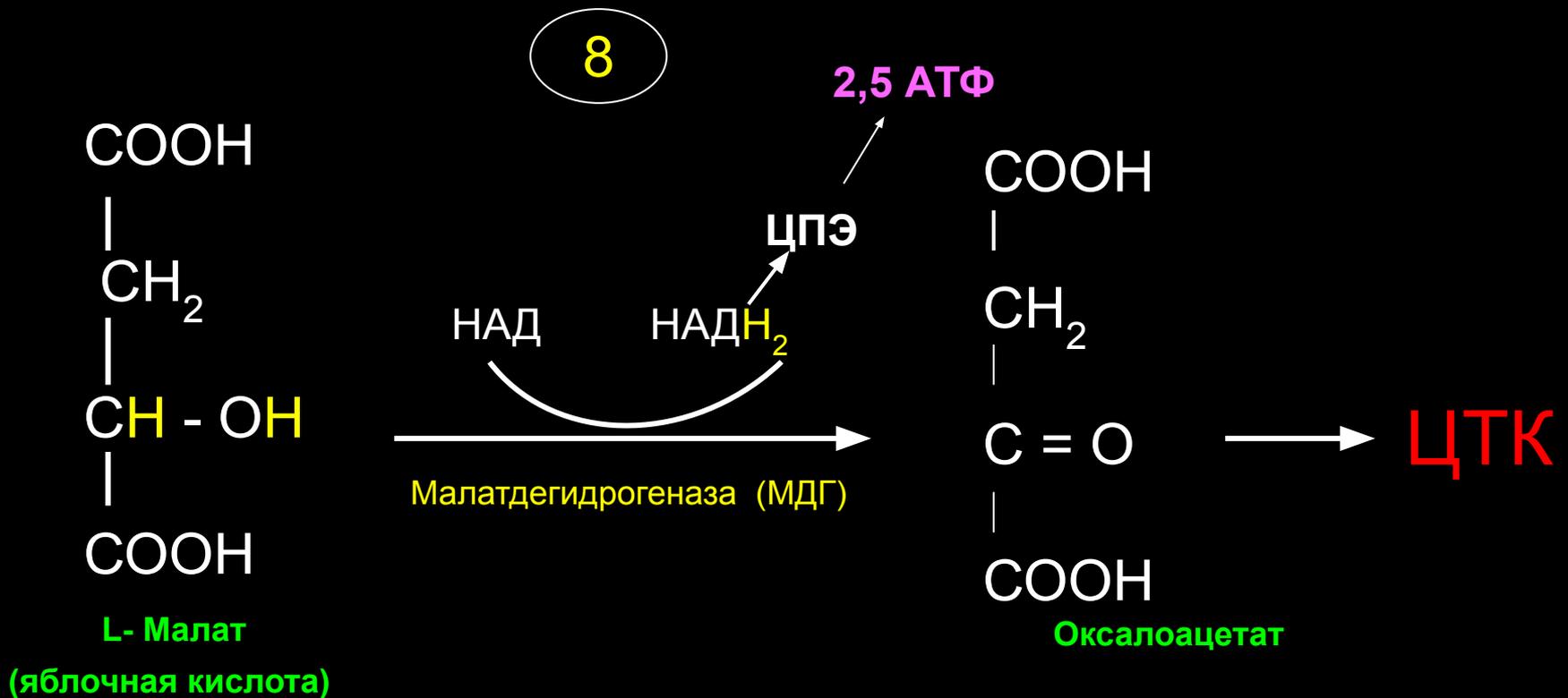
Происходит дегидрирование сукцината до фумарата.



Гидратация фумарата до L-малата



Происходит регенерация оксалоацетата. Под действием НАД⁺-зависимой малатдегидрогеназы L-малат дегидрируется и превращается в оксалоацетат.



Стехиометрия ЦЛК:

Цикл Кребса: окисляется: 2 «С»-ацетил КоА
поглощается: 2 молекулы H_2O
выделяется: 1 молекула H_2O
2 молекулы CO_2
образуется: 3 НАДН^+ \longrightarrow ЦПЭ
1 ФАДН_2 \longrightarrow ЦПЭ

Энергетический выход цикла Кребса:

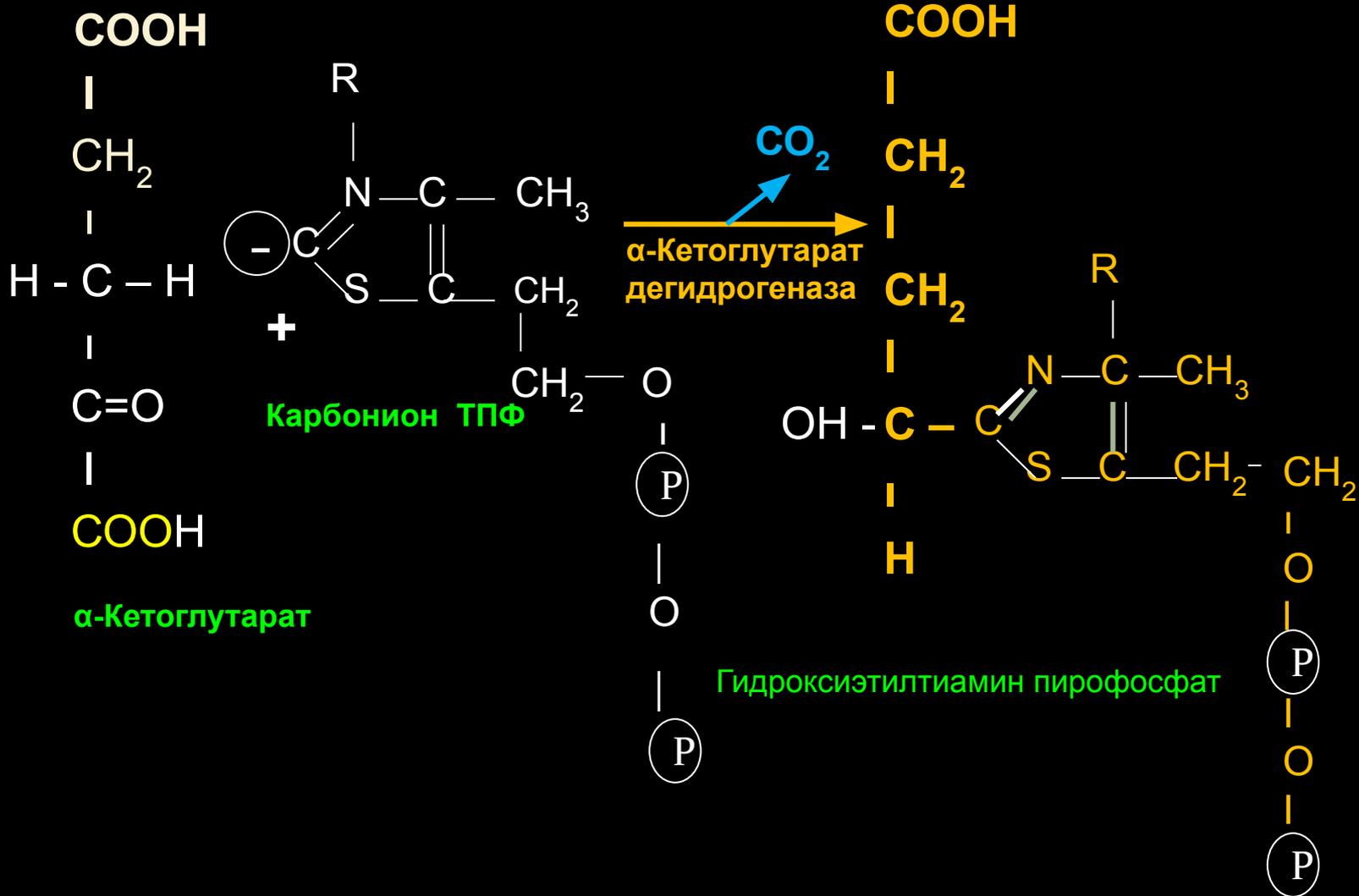
3 $\text{НАДН}_2 \longrightarrow$ ЦПЭ \longrightarrow 2,5 (3) АТФ $\times 3 = 8,5$ АТФ

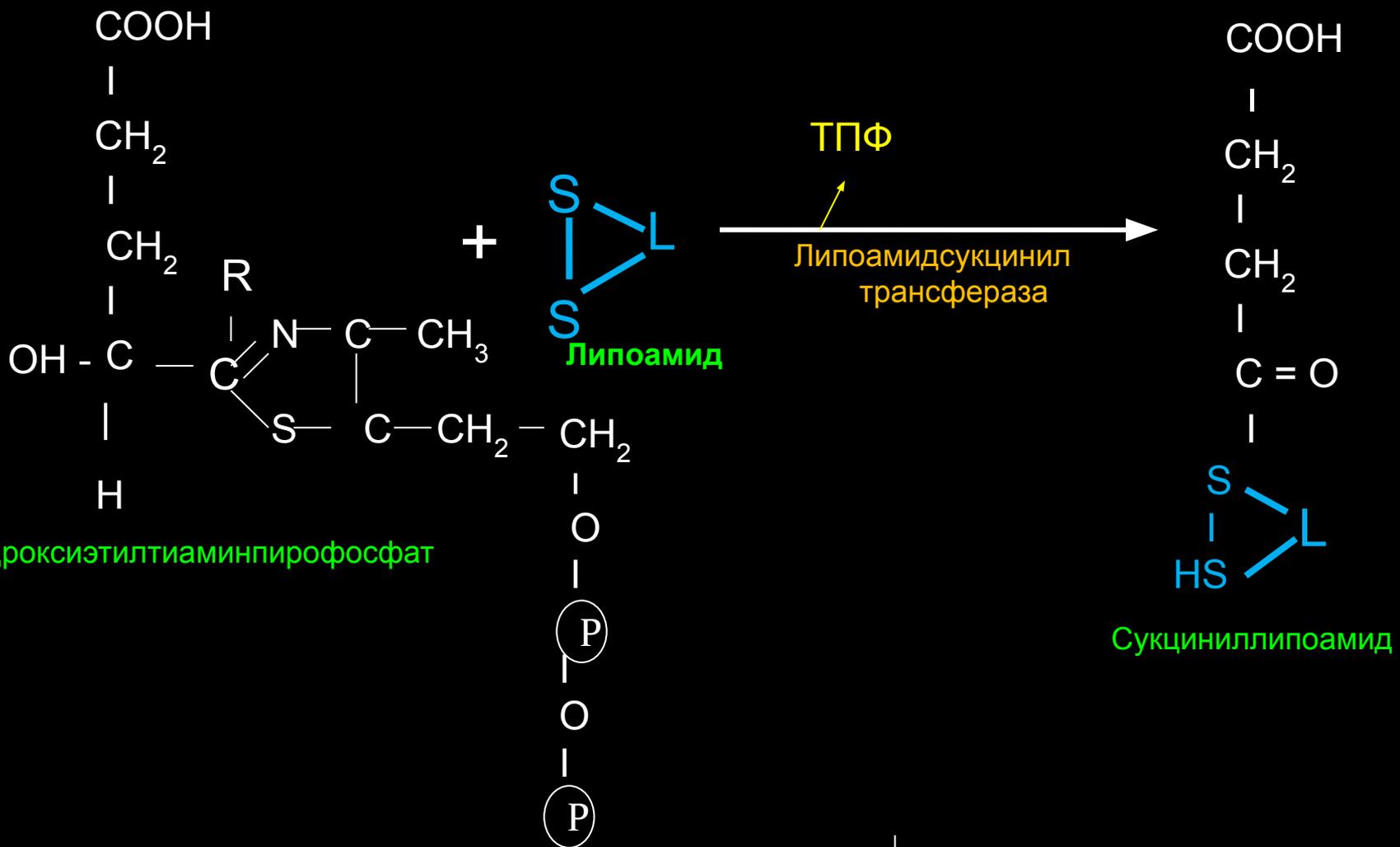
1 $\text{ФАДН}_2 \longrightarrow$ ЦПЭ \longrightarrow 1,5 (2) АТФ

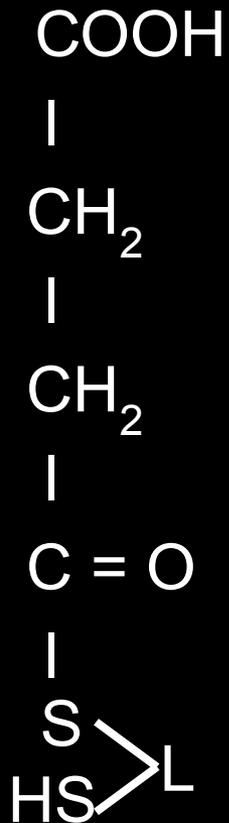
5 реакция-субстратное фосфорилирование 1 АТФ

10(12) АТФ

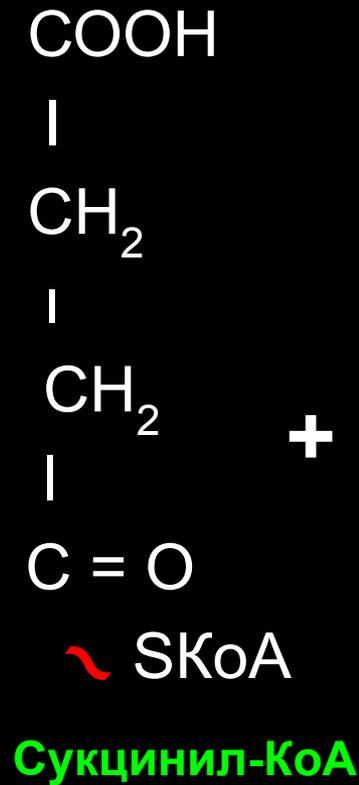
ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ α -КЕТОГЛУТАРАТА







Сукциниллипоамид



Дигидролипоамид



Функции цикла Кребса.

Интегративная функция – цикл Кребса связующее звено между реакциями катаболизма и анаболизма

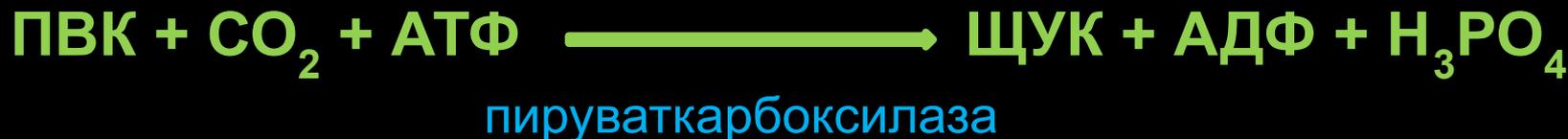
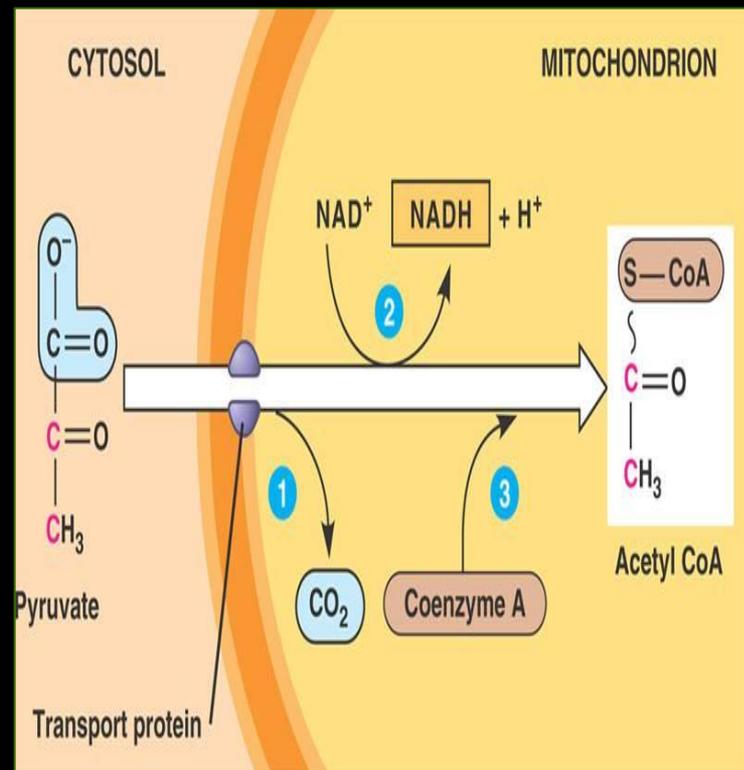
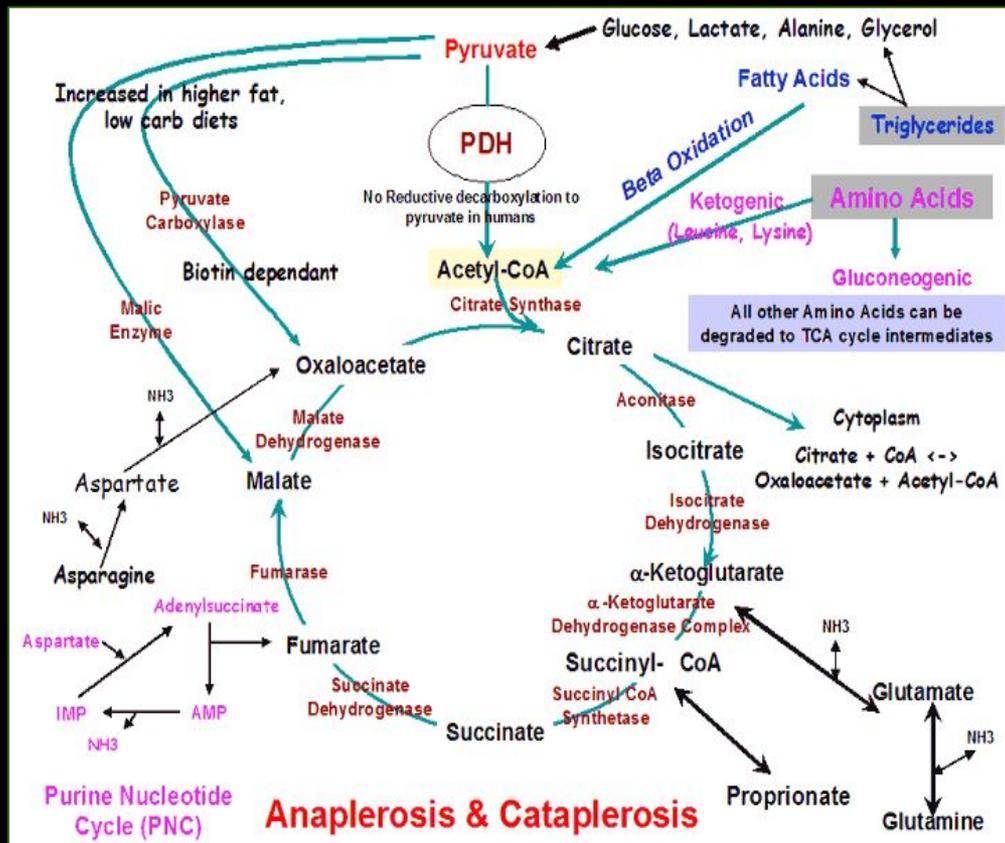


Водороддонорная и энергетическая функции

Ацетил-КоА



Цикл Кребса не прерывается благодаря анаплеротическим реакциям, которые пополняют фонд его субстратов



Регуляция ЦТК

- Ингибируется АТФ
- Ингибируется Ж.К.

Цитратсинтаза

Изоцитрат
ДГ

- Активируется АДФ,
НАД⁺

Ингибируется АТФ,
НАДН•Н⁺

