

Биохимия и молекулярная биология

Лекция 3. Аэробный катаболизм глюкозы

Содержание

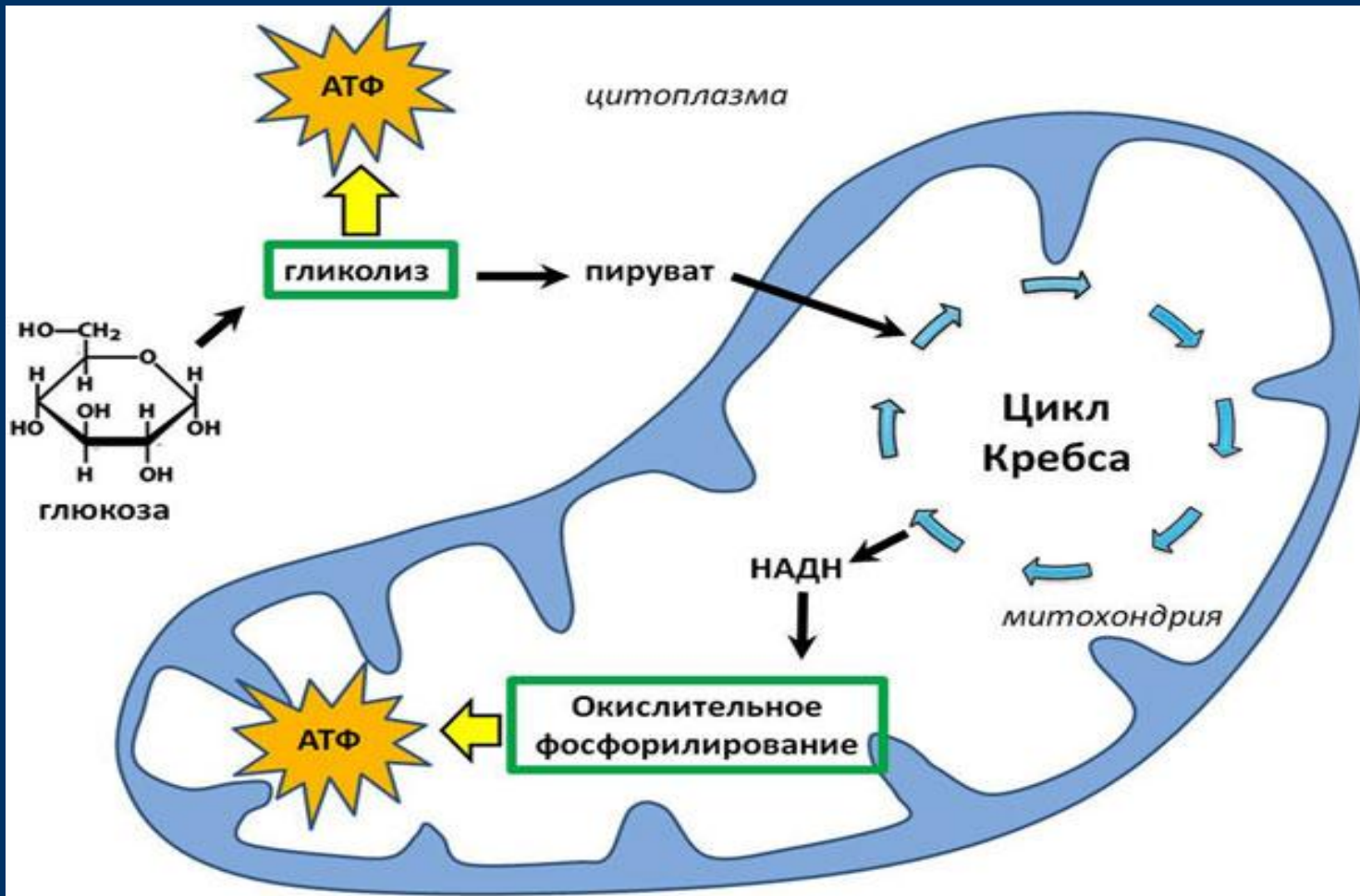
- **Аэробный гликолиз**
- **Окислительное декарбоксилирование пирувата**
- **Цикл лимонной кислоты**
- **Биохимические функции цикла Кребса**
- **Регуляция цикла Кребса**
- **Анаплеротические реакции, пополняющие запас компонентов, участвующих в цикле Кребса**

Аэробный катаболизм глюкозы



1. Аэробный гликолиз.
2. Окислительное декарбоксилирование пирувата.
3. Цикл Кребса.
4. Окислительное фосфорилирование в ЭТЦ (образование основного количества АТФ).

Аэробный катаболизм глюкозы



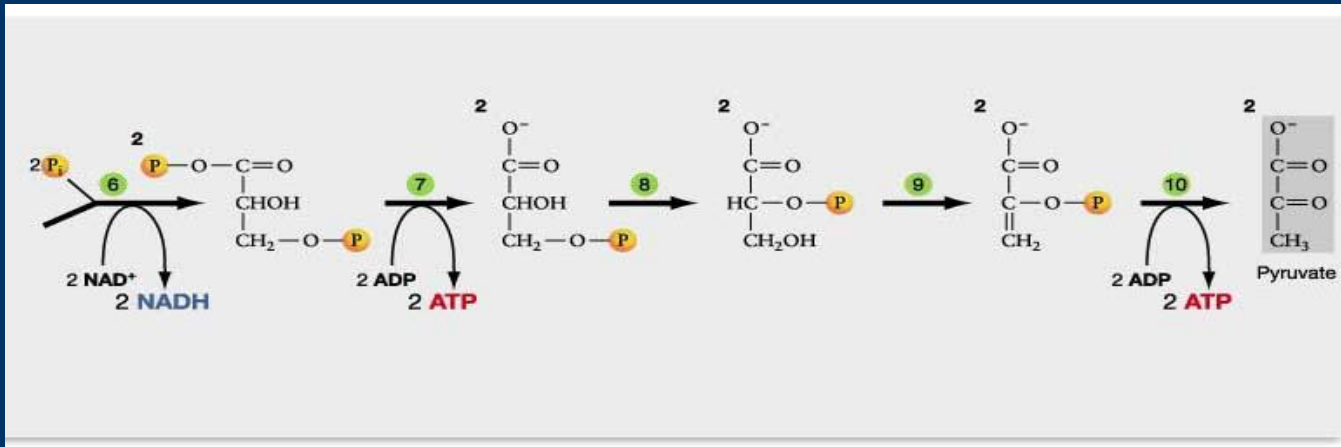
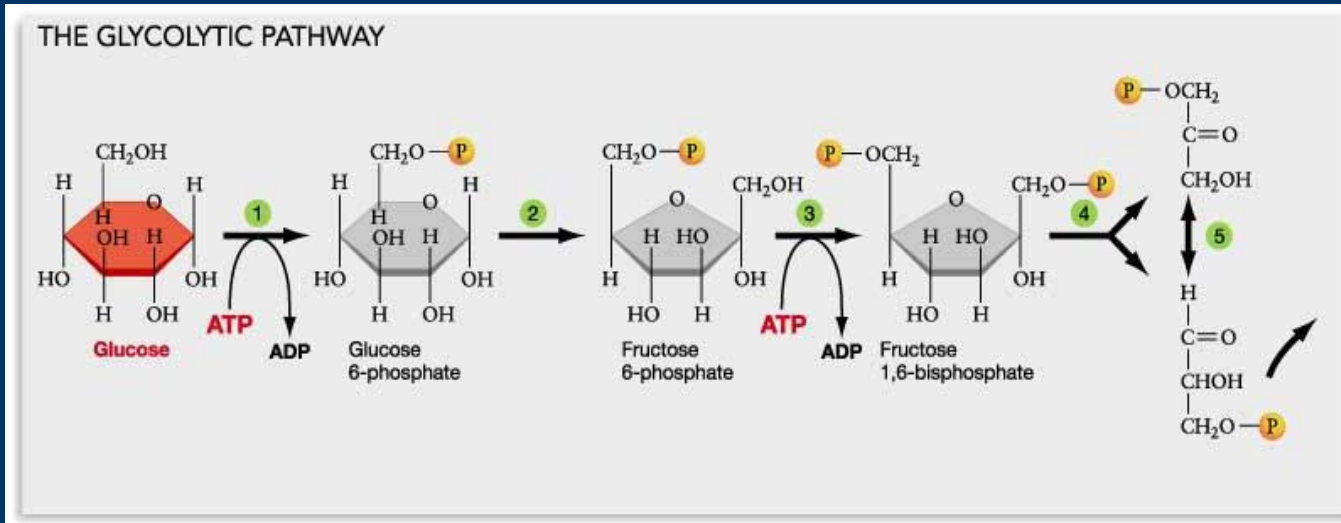
Аэробный катаболизм глюкозы

Аэробный гликолиз

- 1. Локализация - цитоплазма клетки.**
- 2. Осуществляется в два этапа.**
- 3. Первый (подготовительный) этап – превращение глюкозы в 2 молекулы D-глицеральдегид-3-фосфата. Затрата 2 молекул АТФ.**
- 4. Второй этап (окислительный, образование АТФ) – 2 молекулы D-глицеральдегид-3-фосфата превращаются в 2 молекулы пирувата. Образуется 4 молекулы АТФ и 2 молекулы NADH.**
- 5. Итоговый результат: 2 молекулы пирувата, 2 молекулы АТФ, 2 молекулы NADH.**

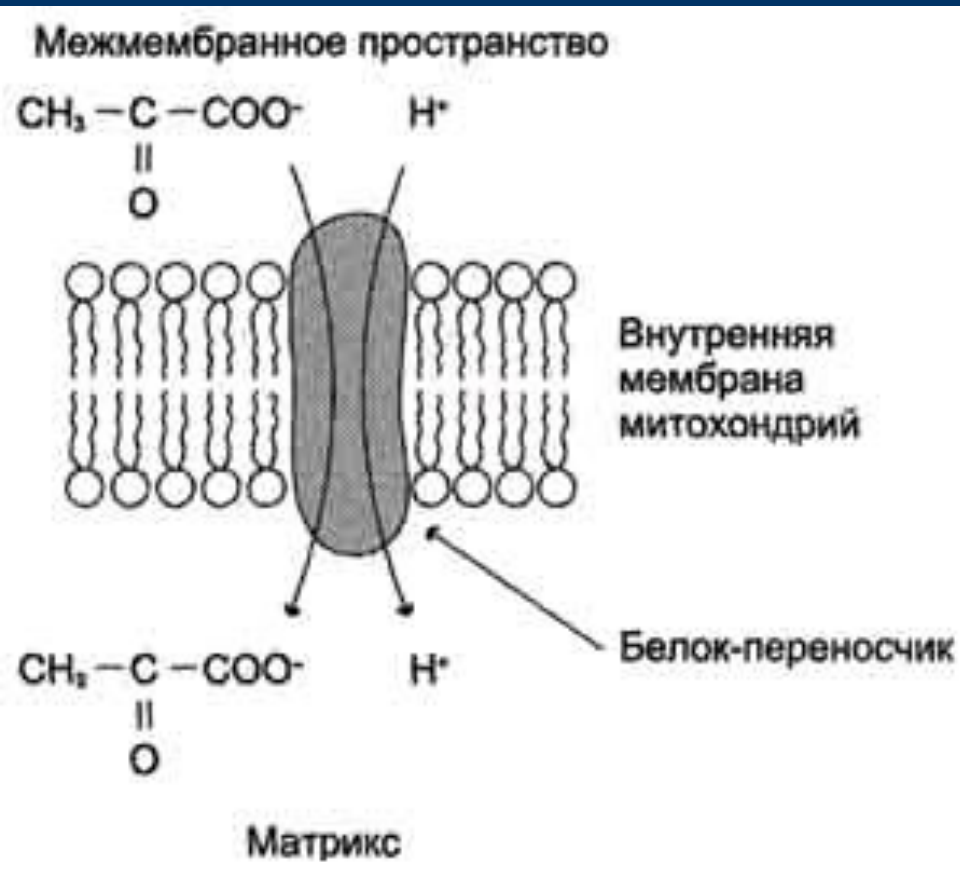
Этапы аэробного окисления глюкозы

Аэробный гликолиз



Аэробный катаболизм глюкозы

Аэробный метаболизм пирувата



Пируват специфическим белком-транспортером, локализованным во внутренней мембране митохондрий переносится совместно с протонами водорода в матрикс, где подвергается окислительному декарбоксилированию.

Окислительное декарбоксилирование пирувата

- 1. Локализация – матрикс митохондрий.**
- 2. 2 молекулы пирувата превращаются в 2 молекулы ацетил-СoА, образуются 2NADH и 2CO_2 .**
- 3. Осуществляется мультиэнзимным пируватдегидрогеназным комплексом.**
- 4. М.м. ПДК у прокариот – $6 \cdot 10^6$ Да, у эукариот – $9 \cdot 10^6$ Да.**

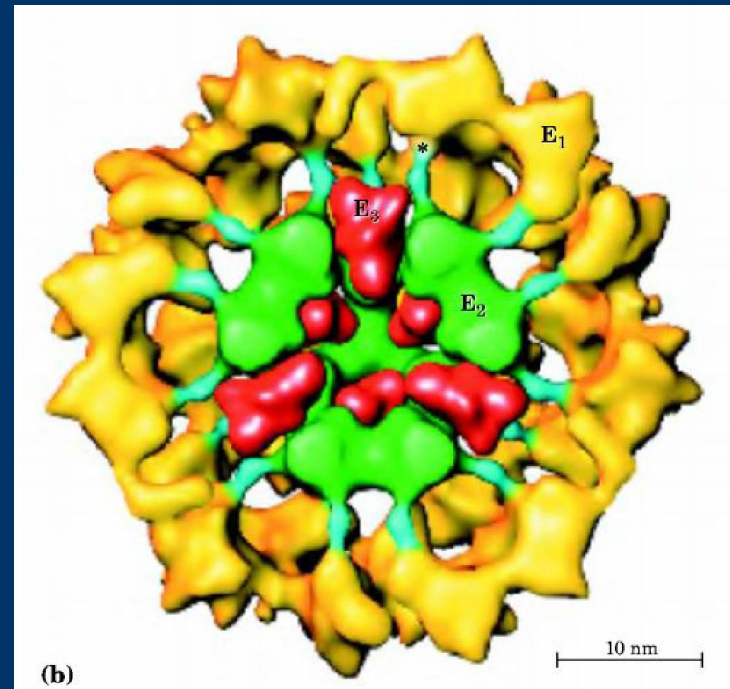
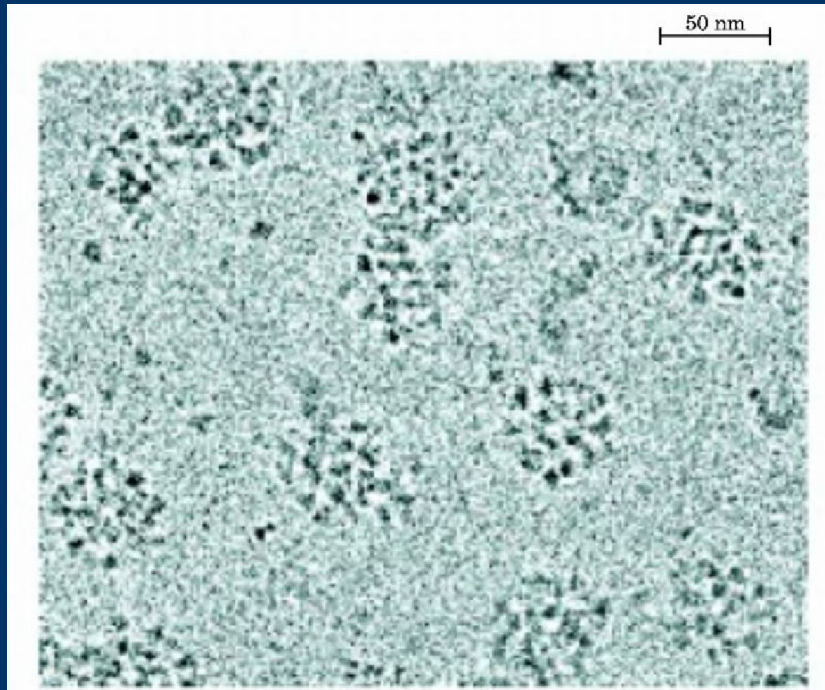
Строение пируватдегидрогеназного комплекса *E.coli*

Белок (фермент)	Число мономеров	Кофактор	Витамин
E1 – пируватдегидрогеназа декарбоксилирующая	24 (12 димеров)	TPP	B₁
E2 – дигидролипоил-трансацетилаза	24 (8 тримеров)	Липоамид HS-CoA	Липоевая кислота Пантотеновая кислота
E3 – дигидролипоил-дегидрогеназа	12 (6 димеров)	FAD NAD⁺	B₂ PP

Строение пируватдегидрогеназного комплекса млекопитающих

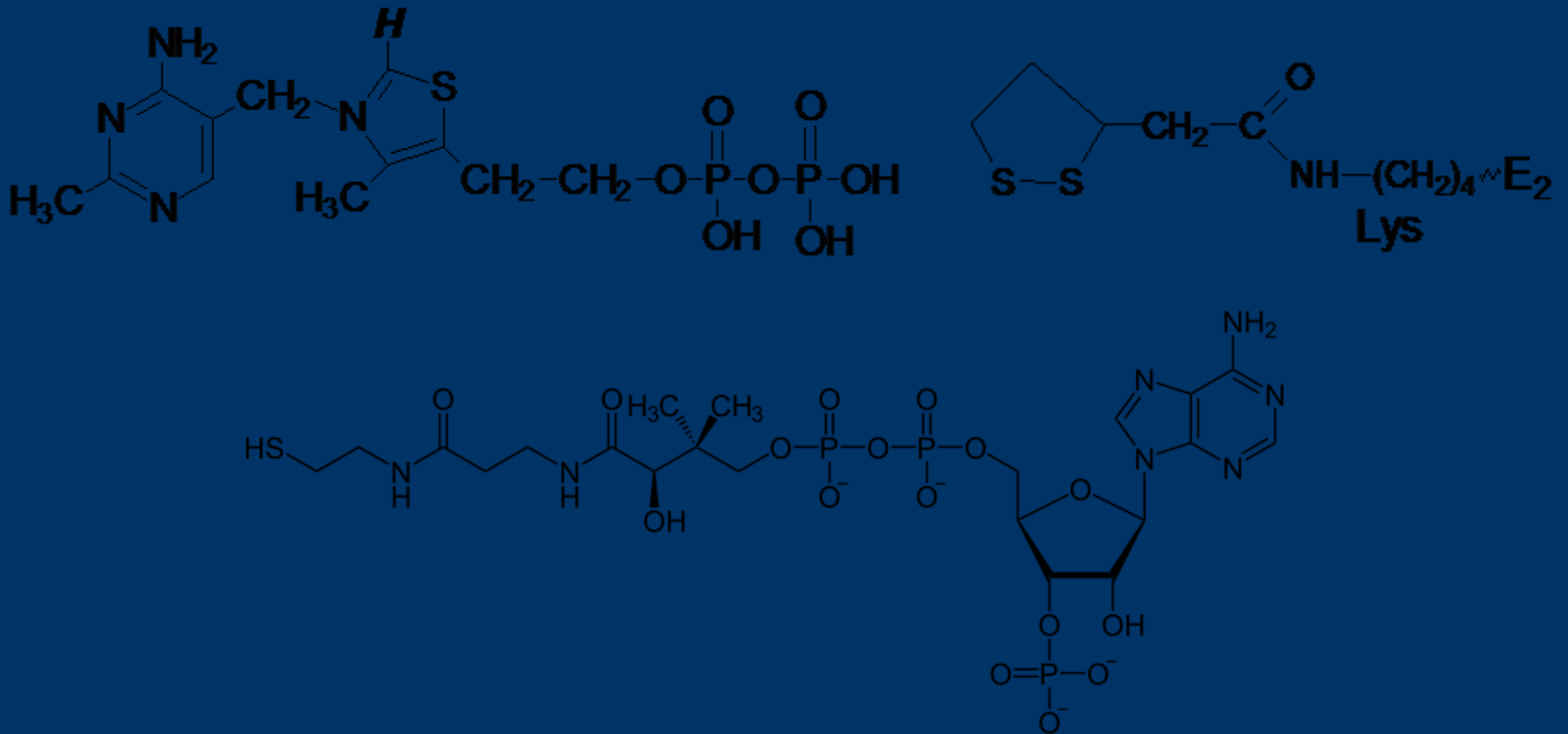
Белок (фермент)	Число мономеров	Кофактор	Витамин
E1 – пируватдегидрогеназа декарбоксилирующая	120 (30 тетрамеров)	TPP	B₁
E2 – дигидролипоилтранс-ацетилаза	180 (60 тримеров)	Липоамид HS-CoA	Липоевая кислота Пантотеновая кислота
E3 – дигидролипоил- дегидрогеназа	12 (6 димеров)	FAD NAD⁺	B₂ PP
BP – (E2/E3 – связывающий белок)	12 (6 димеров)		
Киназа пируватдегидрогеназа	2 – 6 (1 -3 димера)		
Фосфатаза пируватдегидрогеназы	2 (димер)		

Пируватдегидрогеназный комплекс млекопитающих



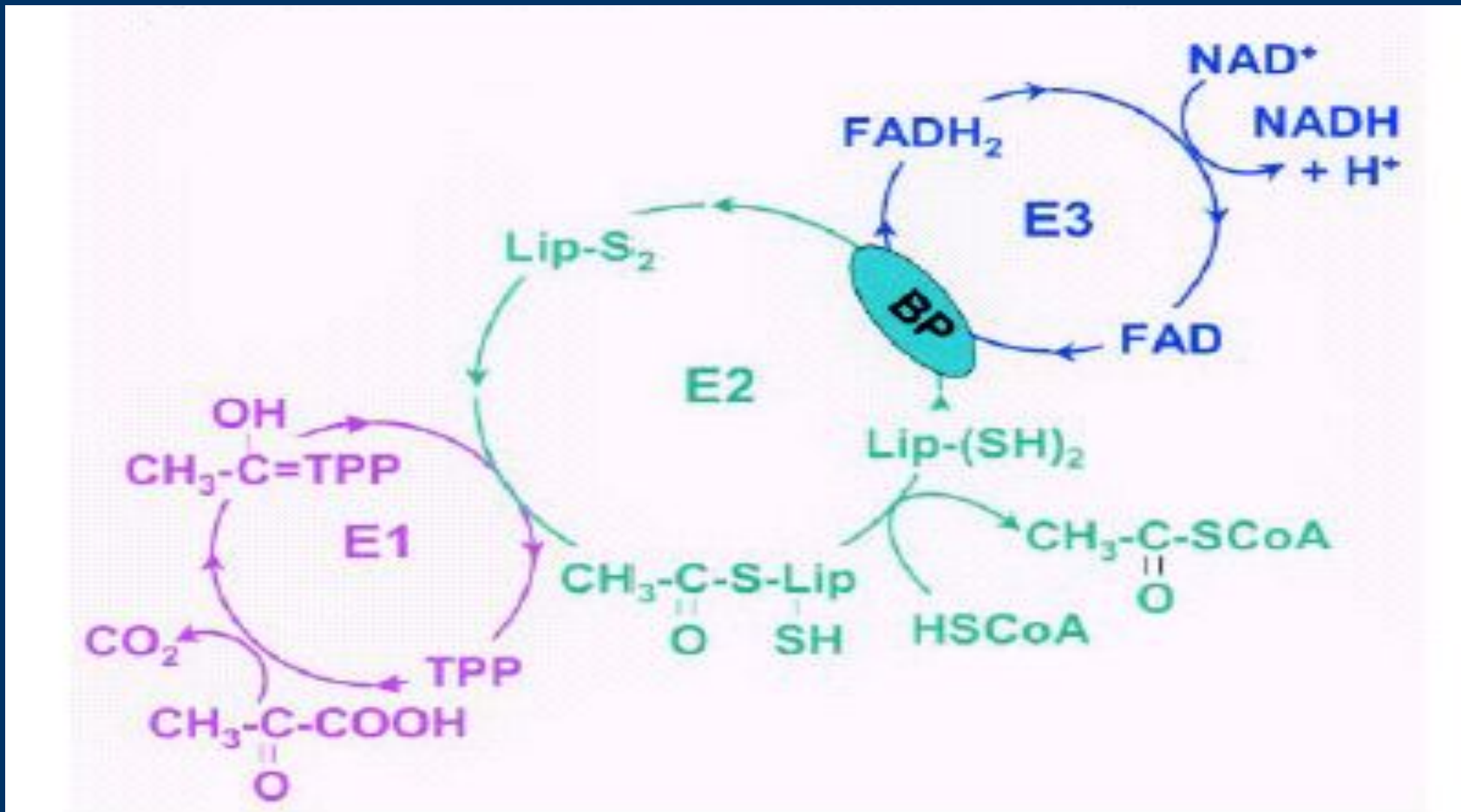
Окислительное декарбоксилирование пирувата

Кофакторы, необходимые для окислительного декарбоксилирования пирувата

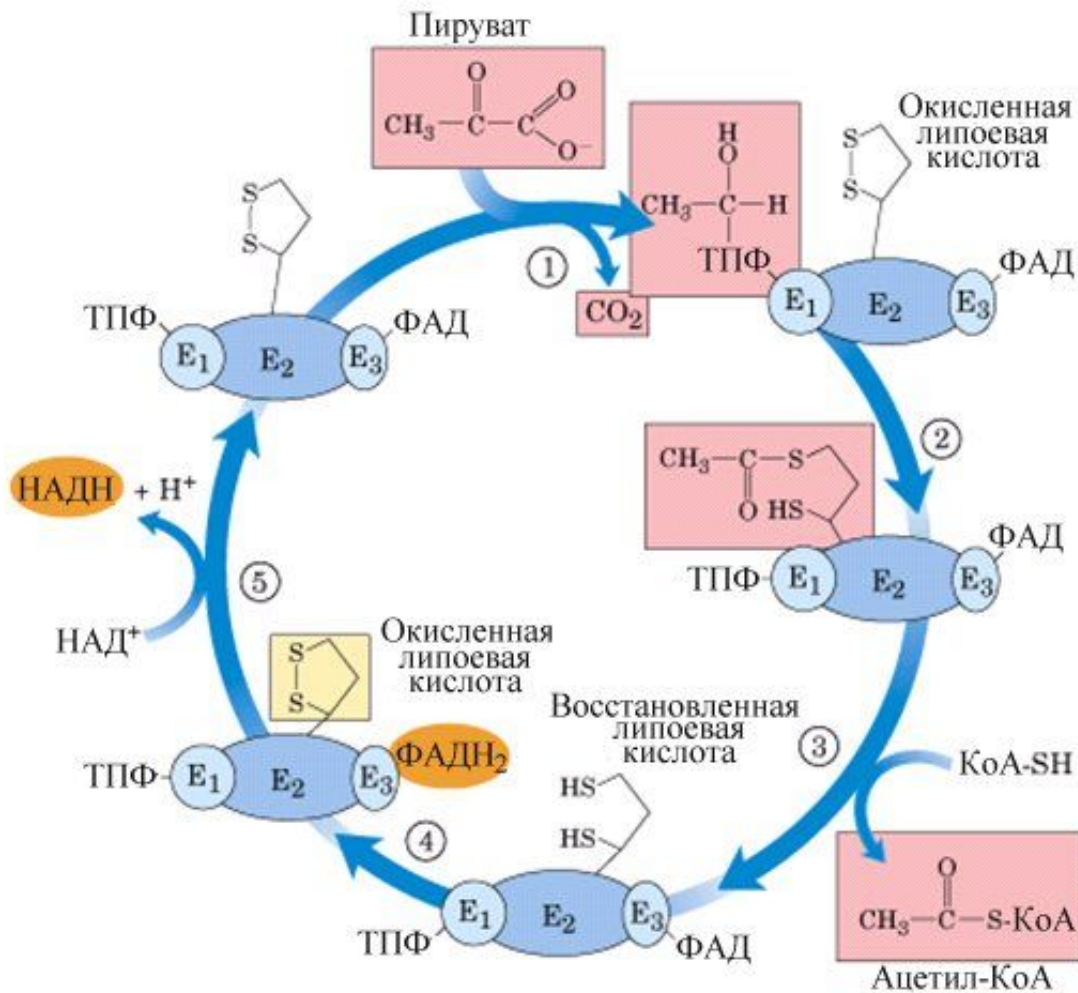


Окислительное декарбоксилирование пирувата

Окислительное декарбоксилирование пирувата



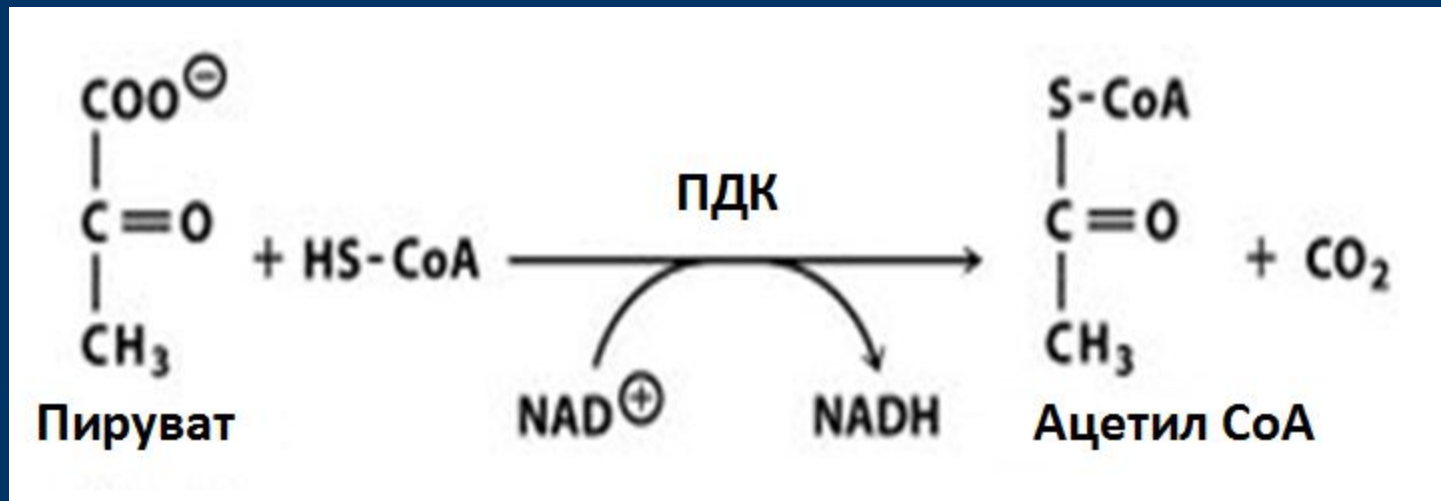
Окислительное декарбоксилирование пирувата



1. Декарбоксилирование пирувата.
2. Перенос оксиэтильного (ацетильного) фрагмента на липоевую кислоту.
3. Образование ацетил-СоА.
4. Регенерация окисленной формы липоевой кислоты.
5. Регенерация окисленной формы **FAD**.

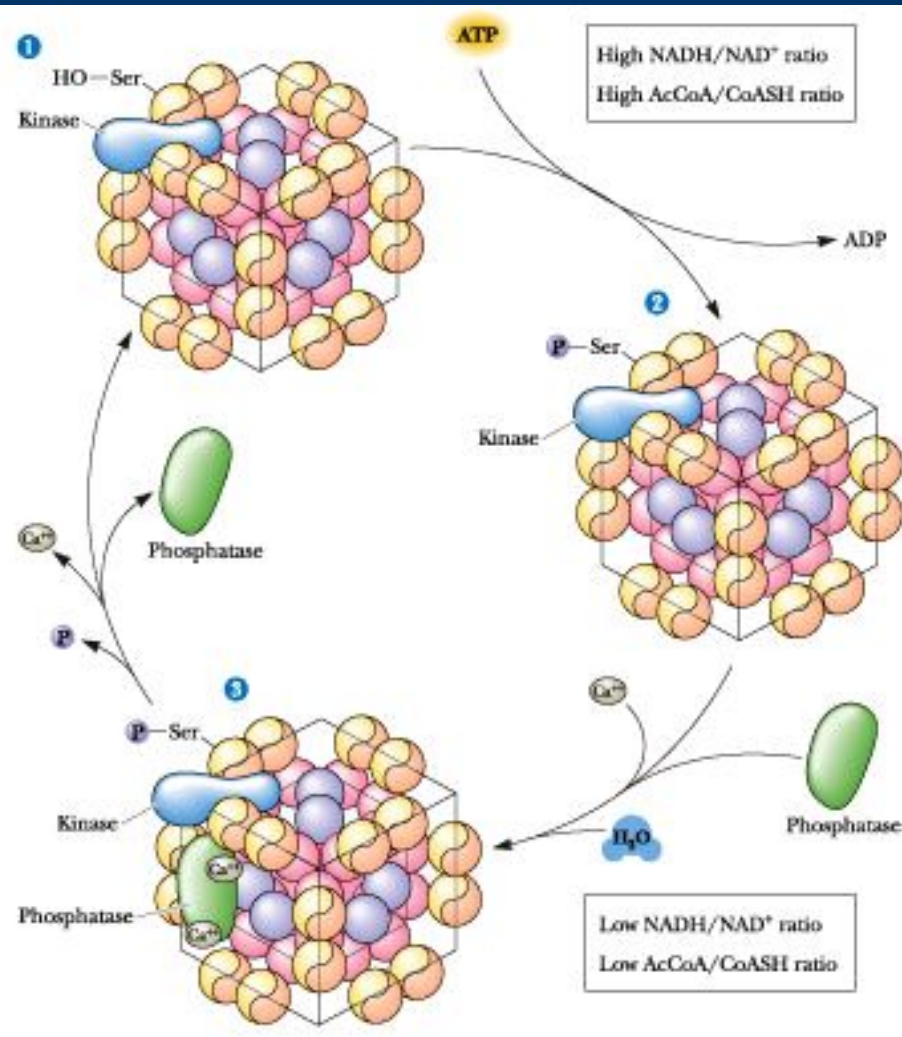
Окислительное декарбоксилирование пирувата

Реакция, катализируемая пируватдегидрогеназным комплексом



$$\Delta G^{0'} = -40 \text{ кДж/моль}$$

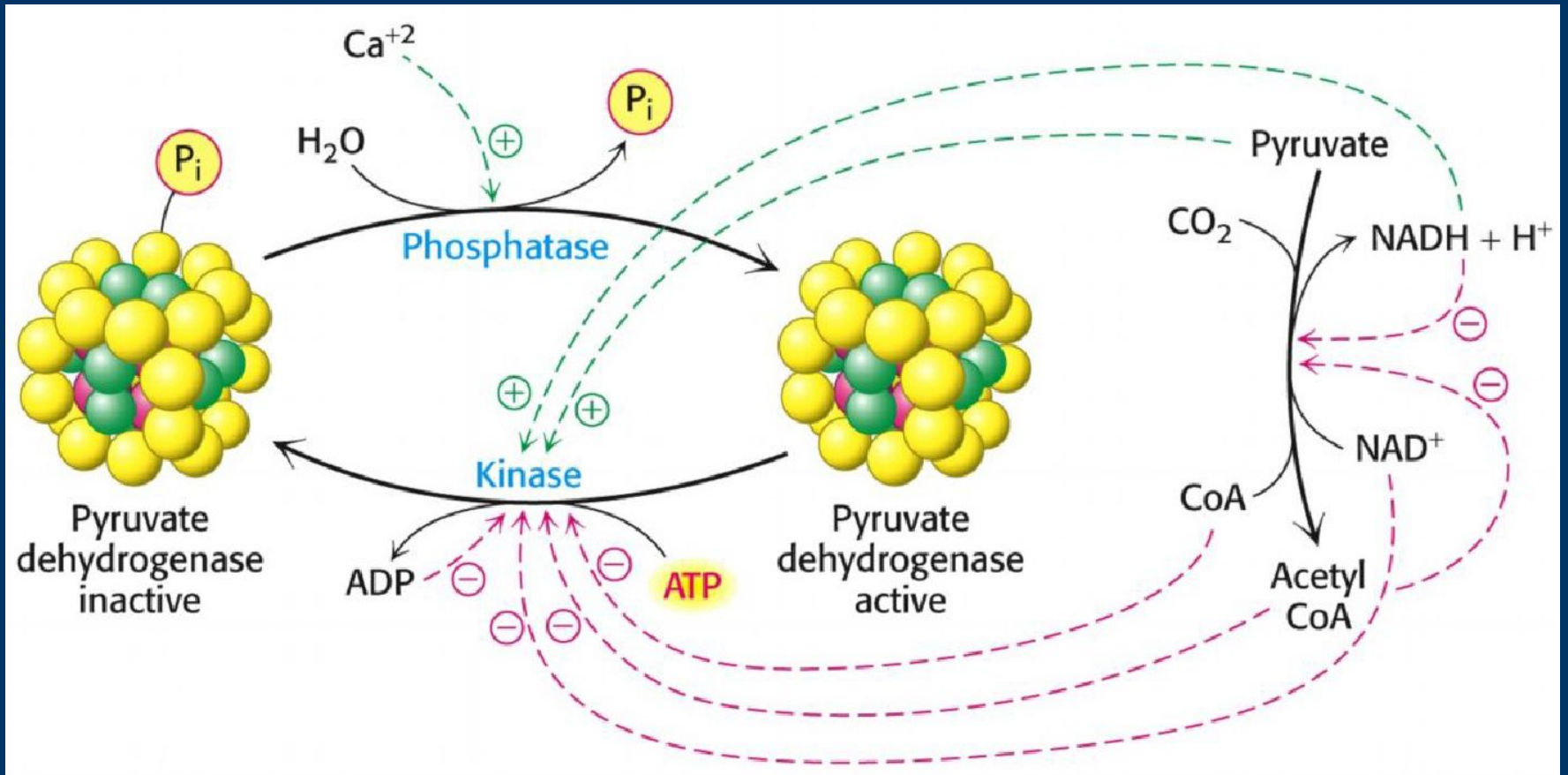
Регуляция активности ПДК млекопитающих



У млекопитающих киназа пируватдегидрогеназы входит в состав мультиэнзимного комплекса. Аллостерические активаторы этого фермента - **NADH** и ацетил-СоА. Они стимулируют фосфорилирование остатков **Ser** в пируватдегидрогеназе, блокируя первый этап окислительного декарбонирования пирувата. Реактивация фермента осуществляется фосфатазой пируватдегидрогеназы – **Ca²⁺**-активируемым ферментом, который связывается с ПДК и гидролизует фосфосерин.

Окислительное декарбоксилирование пирувата

Регуляция пируватдегидрогеназного комплекса



ПДК может существовать в активной и неактивной формах. Переход одной формы в другую осуществляется путем обратимого фосфорилирования с участием киназы и дефосфорилирования с участием фосфатазы. При этом фосфорилированная форма является неактивной, а дефосфорилированная – активной.

При высоком уровне энергообеспечения клетки (\uparrow АТФ, \uparrow ацетил-СoА, \uparrow **NADH**) этот комплекс находится в неактивном состоянии. Активирование ПДК индуцируется пируватом, **SH**-СoА, АДФ и ионами **Mg²⁺**.

Цикл лимонной кислоты (Цикл Кребса)

Ханс Адольф КРЕБС, **1900–1981** гг.



Британский биохимик, выходец из Германии.

В **1937** году в Шеффилдском университете воспроизвел химический цикл, который теперь носит его имя и за который в **1953** году он (совместно с Ф. Линеном) был удостоен Нобелевской премии в области физиологии и медицины

Этапы аэробного окисления глюкозы

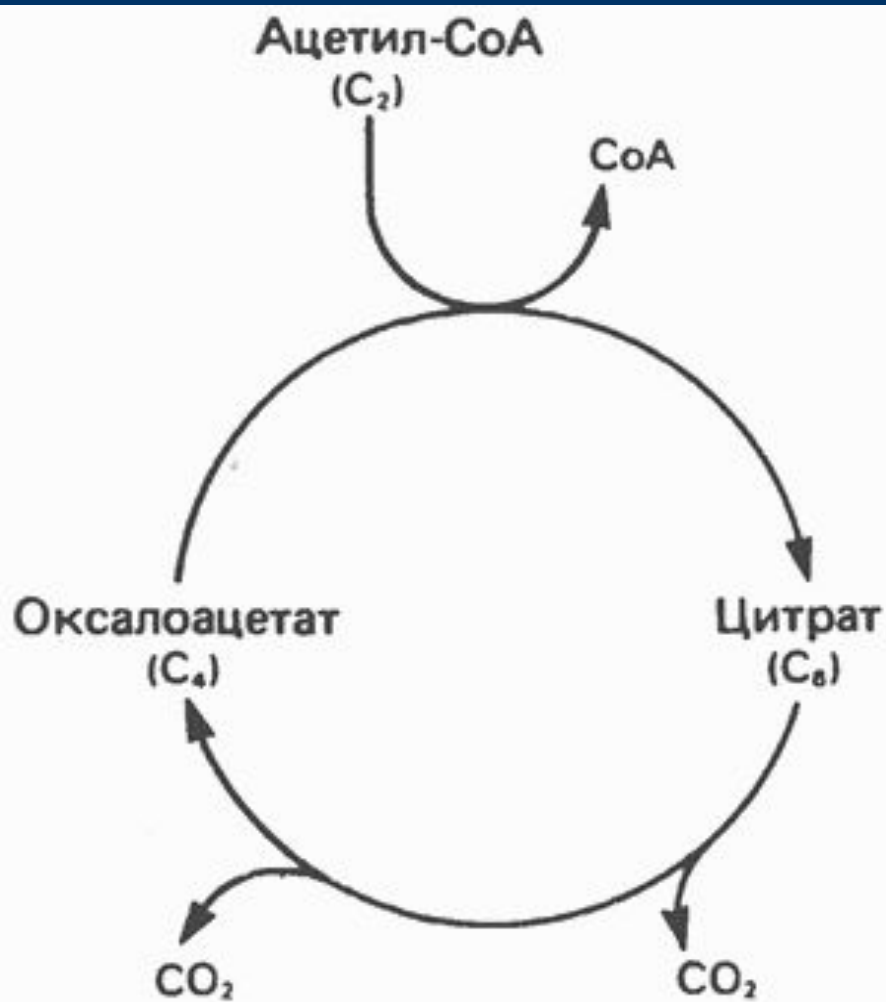


Схема цикла лимонной кислоты (цикла Кребса)

Субстрат ацетил-СоА (C₂) конденсируется с оксалоацетатом (C₄), образуя цитрат (C₆). Цитрат в последующих реакциях цикла теряет два углерода в виде молекул CO₂, вновь превращаясь в 4-х углеродное соединение — оксалоацетат.

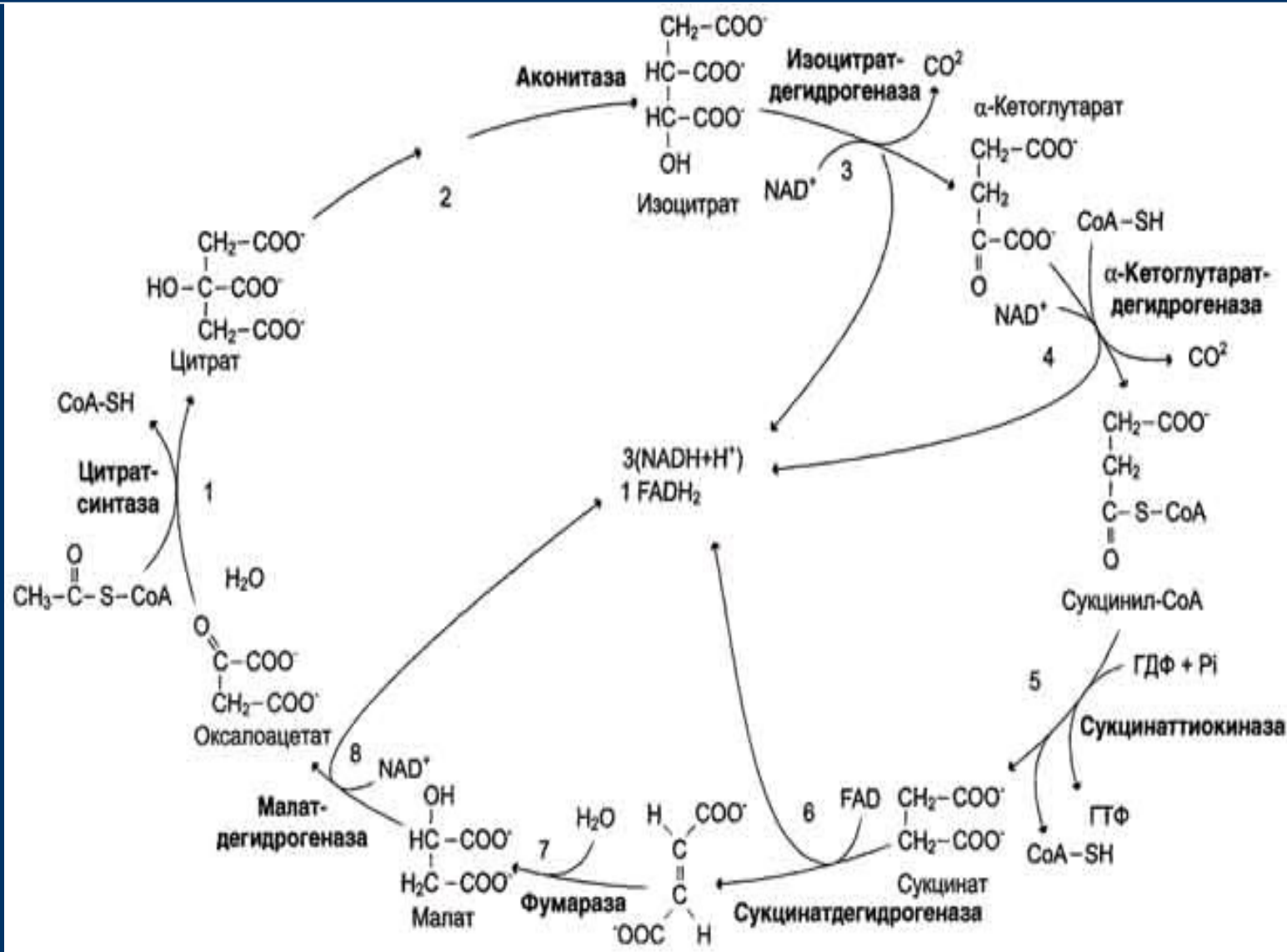
Цикл Кребса, цитратный цикл, цикл трикарбоновых кислот, цикл лимонной кислоты

- 1. Локализация – матрикс митохондрий.**
- 2. 2 молекулы ацетил-СоА расщепляются до 4 CO₂ (по 2 молекулы на 1 молекулу ацетил-СоА).**
- 3. Образуется 6 молекул NADH (по 3 молекулы на 1 молекулу ацетил-СоА).**
- 4. Образуется 2 молекулы FADH₂ (по одной на 1 молекулу ацетил-СоА).**
- 5. Образуются 2 молекулы ГТФ (АТФ).**

Цикл Кребса (цитратный цикл) – центральная часть общего метаболизма, циклический биохимический аэробный процесс, в ходе которого происходит превращение двух- и трёхуглеродных соединений, образующихся как промежуточные продукты в живых организмах при распаде углеводов, жиров и белков, до CO_2 .

Освобожденный при этом водород направляется в цепь переноса электронов, где в дальнейшем окисляется до воды, принимая непосредственное участие в синтезе универсального источника энергии – АТФ.

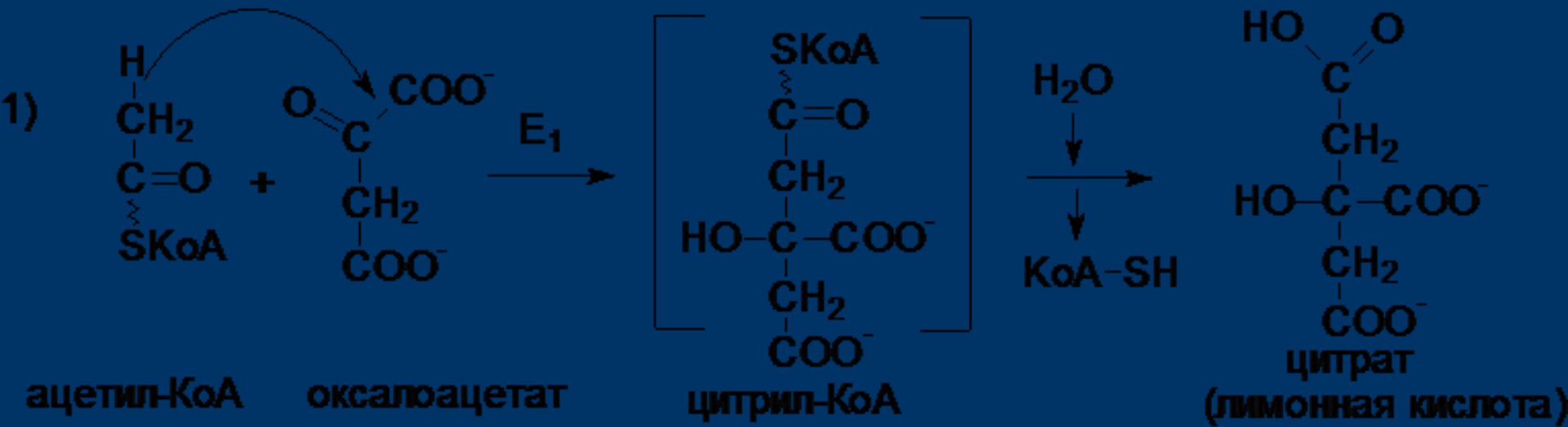
Цикл лимонной кислоты (Цикл Кребса)



Аэробный катаболизм глюкозы

Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса)

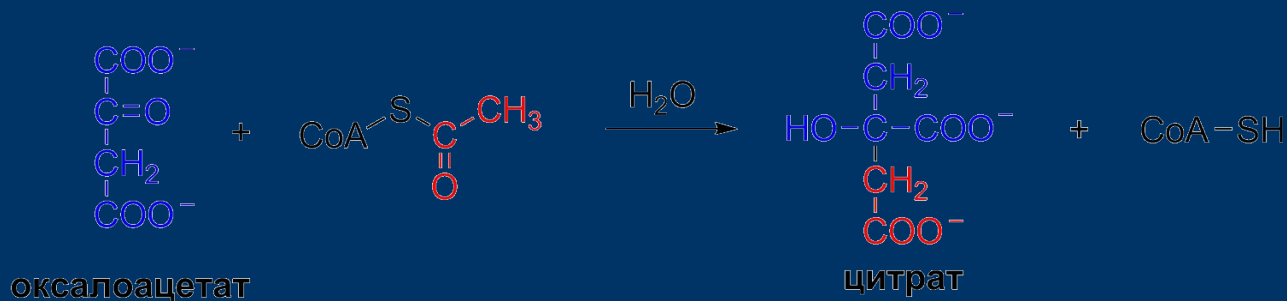
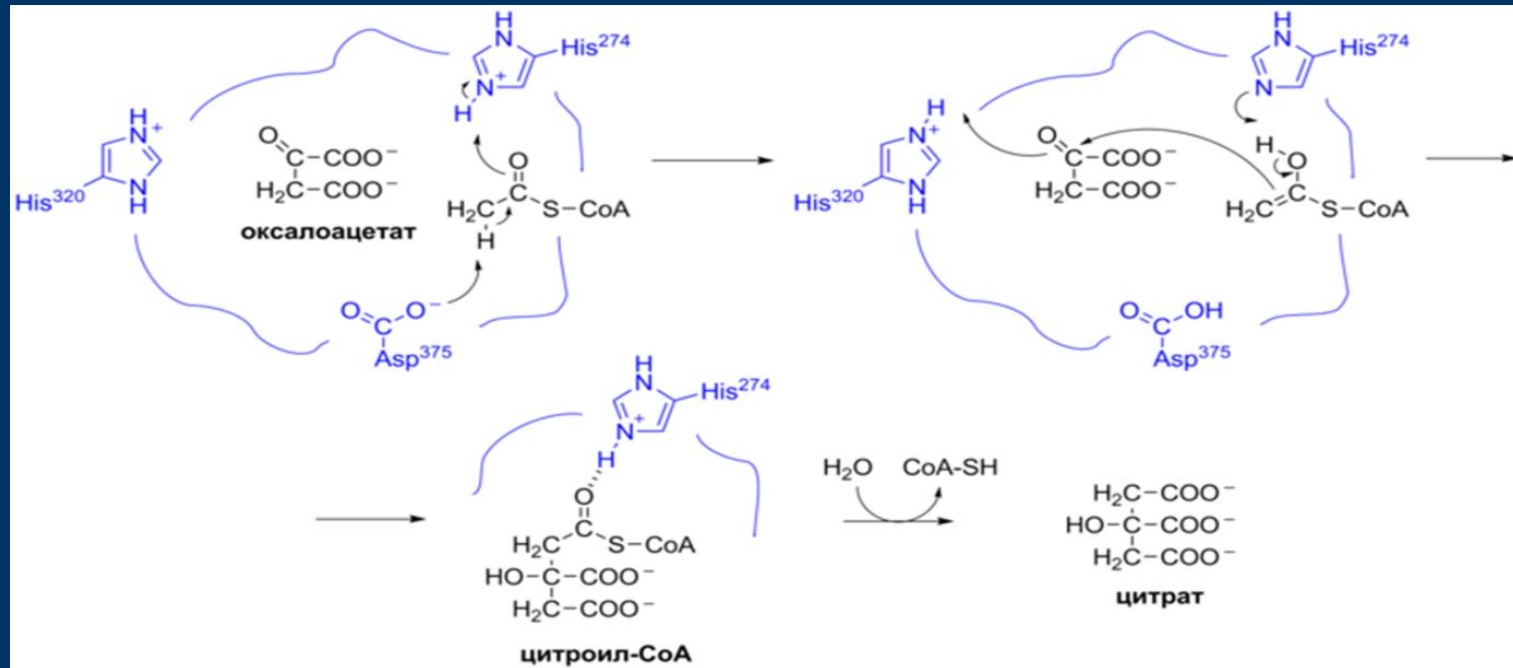
1 реакция цикла



E_1 - цитратсинтаза

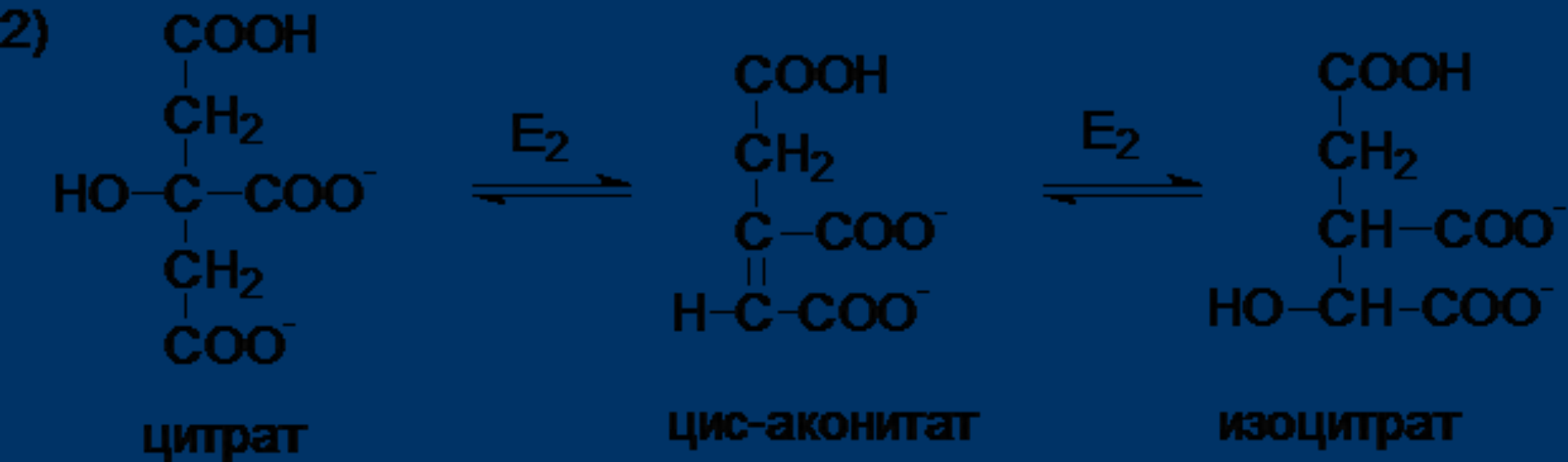
Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса)

Образование цитрата



Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса)

2 реакция цикла



E_2 - аконитатгидратаза (аконитаза)

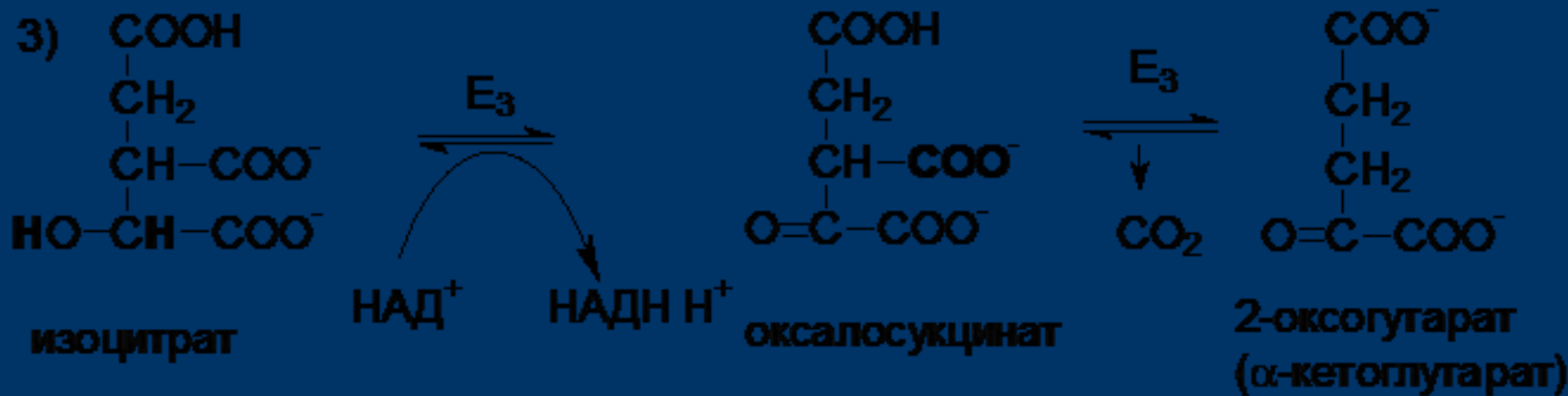
Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса)

Образование изоцитрата (реакция дегидратации – гидратации)



Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса)

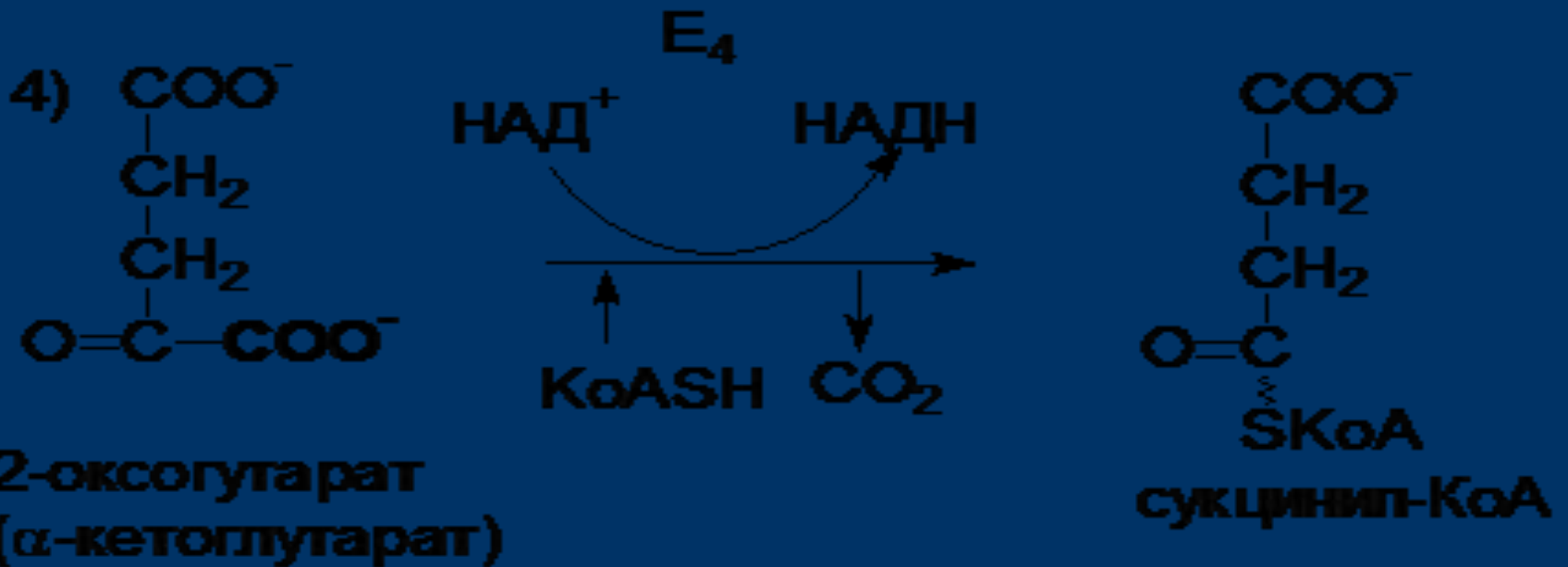
3 реакция цикла



E_3 - изоцитратдегидрогеназа

Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса)

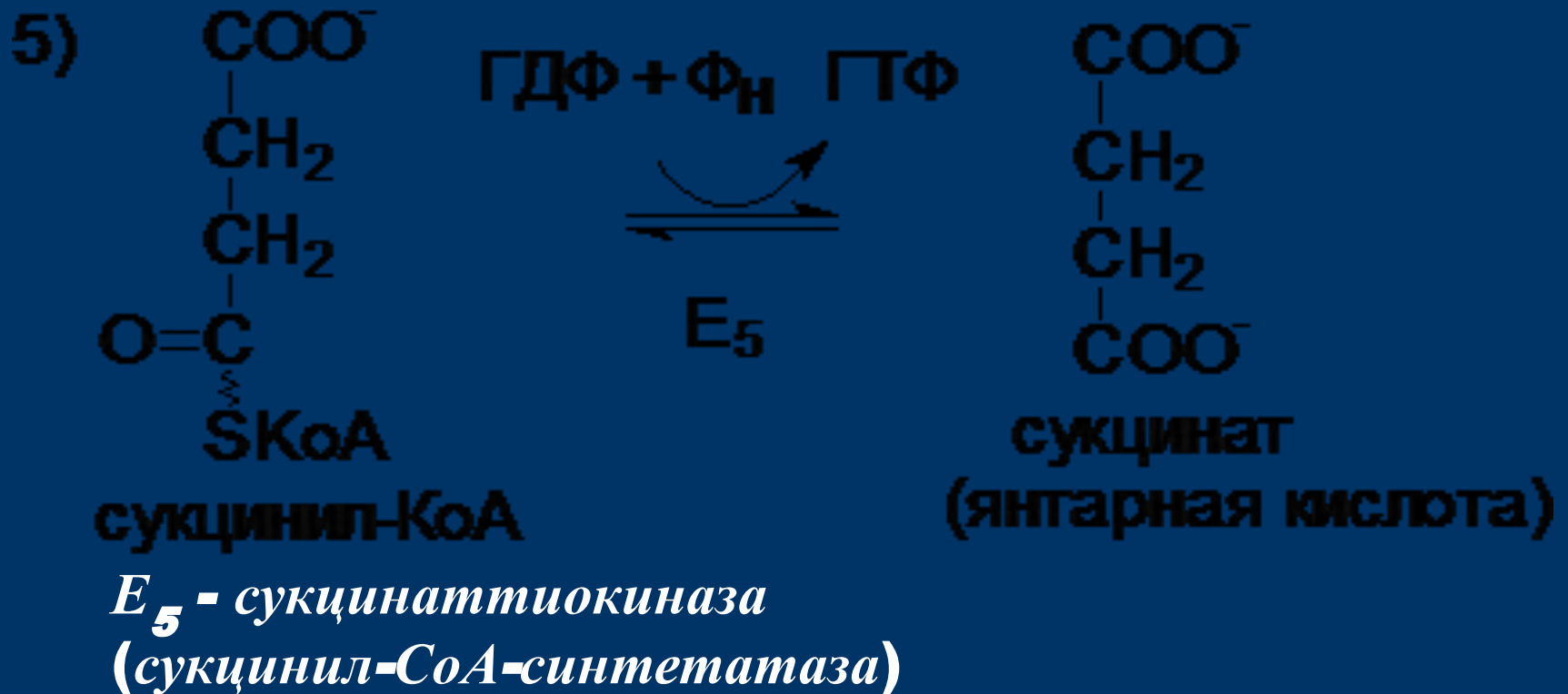
4 реакция цикла



E_4 - α -кетоглutarатдегидрогеназный комплекс

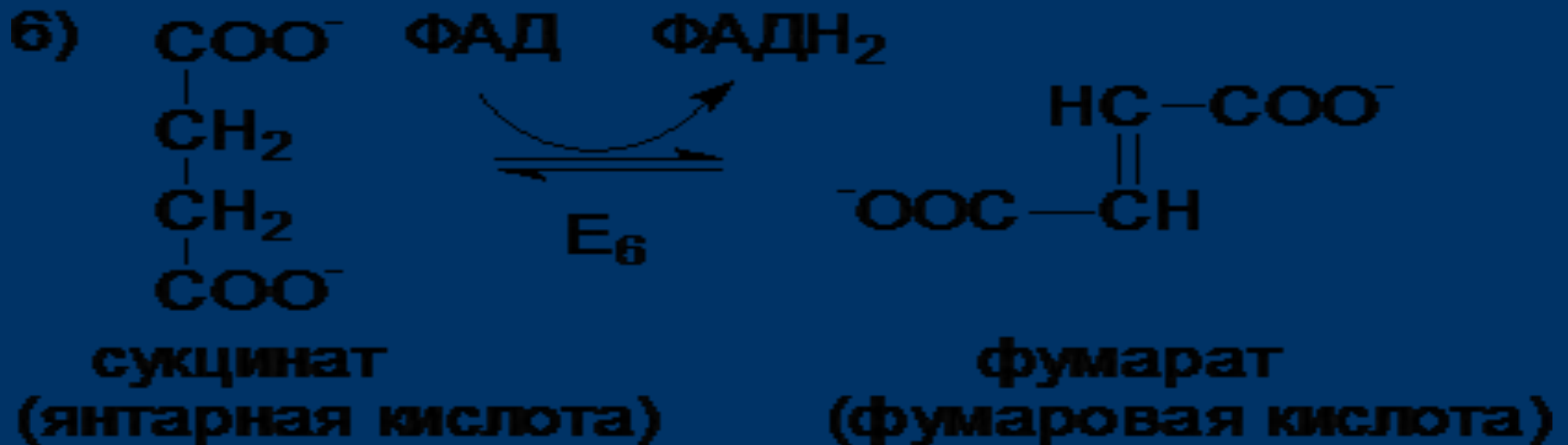
Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса)

5 реакция цикла



Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса)

6 реакция цикла



E_6 - сукцинатдегидрогеназа

Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса)

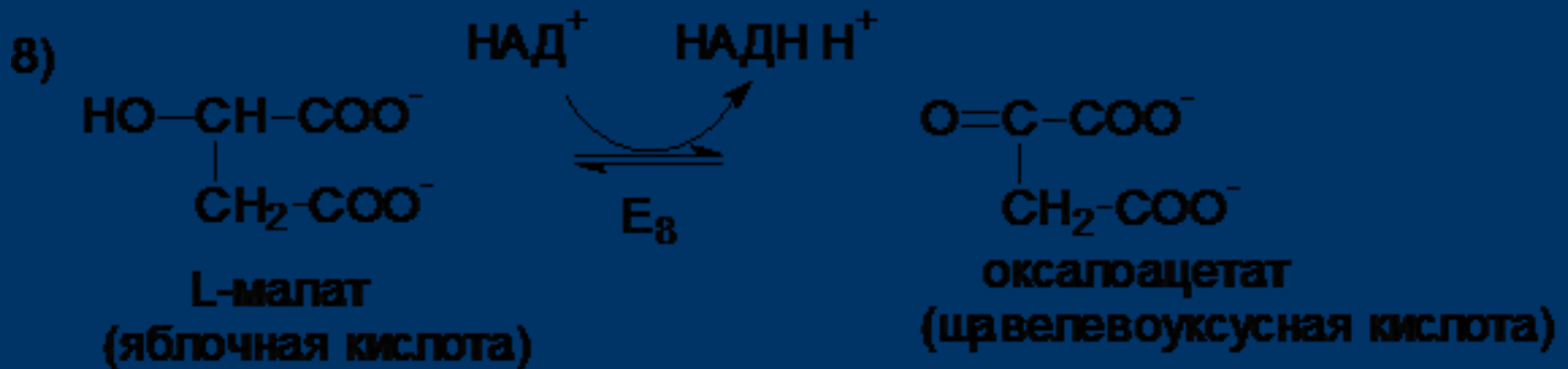
7 реакция цикла



E_7 - фумаратгидратаза

Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса)

8 реакция цикла



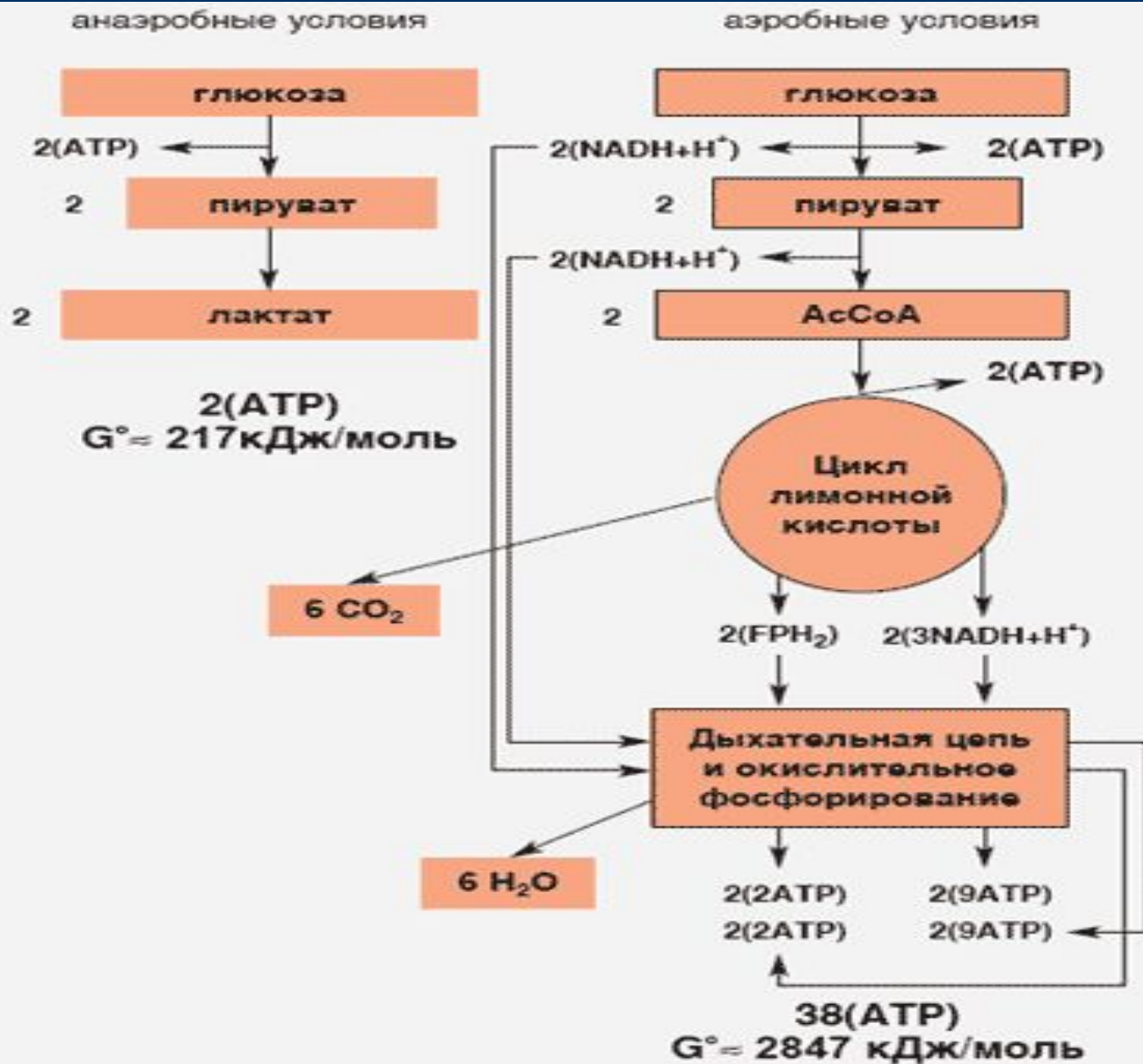
E₈ - малатдегидрогеназа

Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса)

Суммарное уравнение цикла лимонной кислоты



Энергетический баланс анаэробного и аэробного катаболизма глюкозы



Аэробный катаболизм глюкозы

Аэробный гликолиз:

2 молекулы АТФ (субстратное фосфорилирование)

2 молекулы **NADH**

2 молекулы пирувата

Окислительное декарбоксилирование **2**-х молекул пирувата:

2 молекулы **NADH**

2 молекулы **CO₂**

2 молекулы ацетил-СоА

Цикл Кребса (окисление **2**-х молекул ацетил-СоА):

6 молекул **NADH**

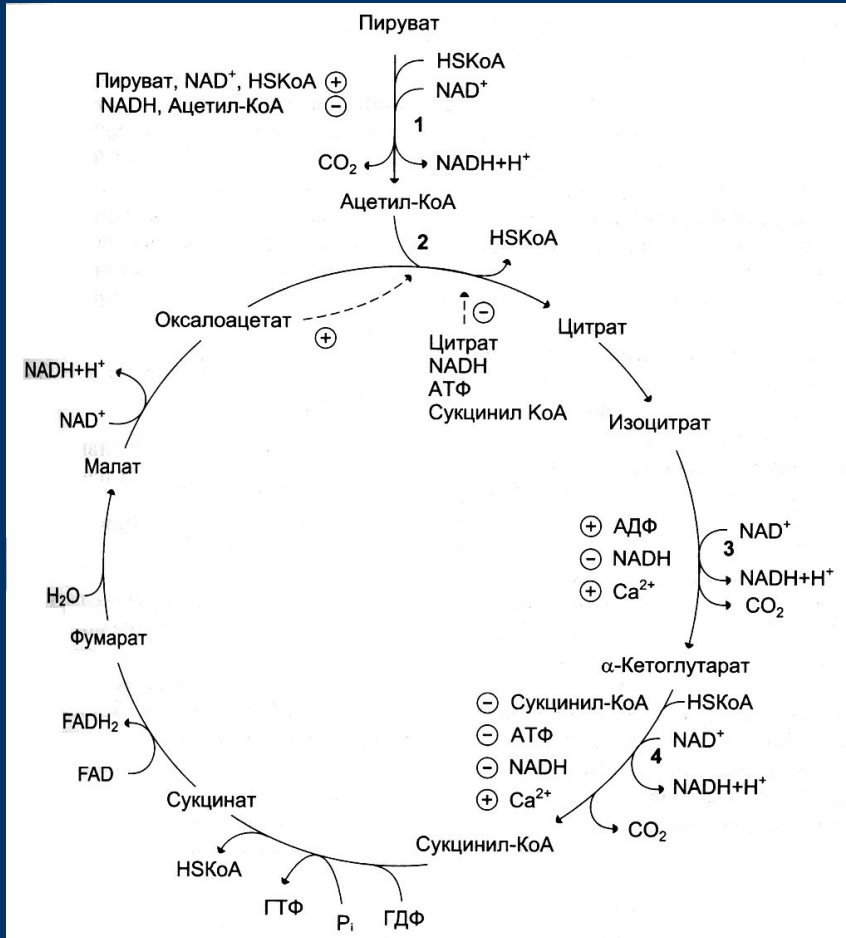
2 молекулы **FADH₂**

2 молекулы **АТФ** (субстратное фосфорилирование)

4 молекулы **CO₂**

Регуляция цикла Кребса

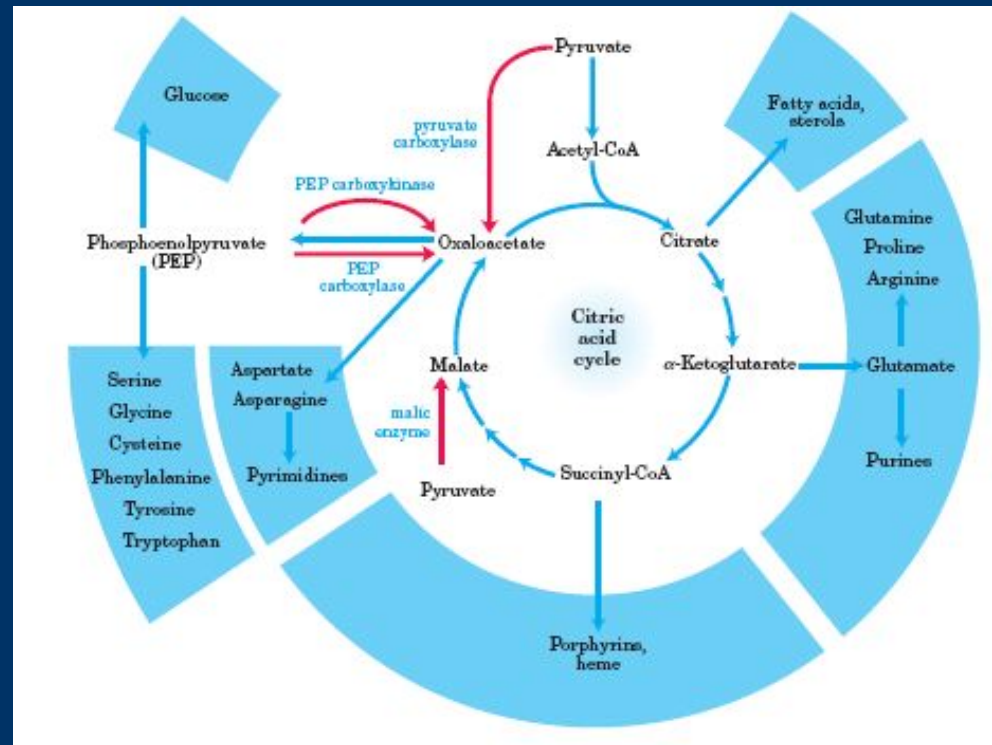
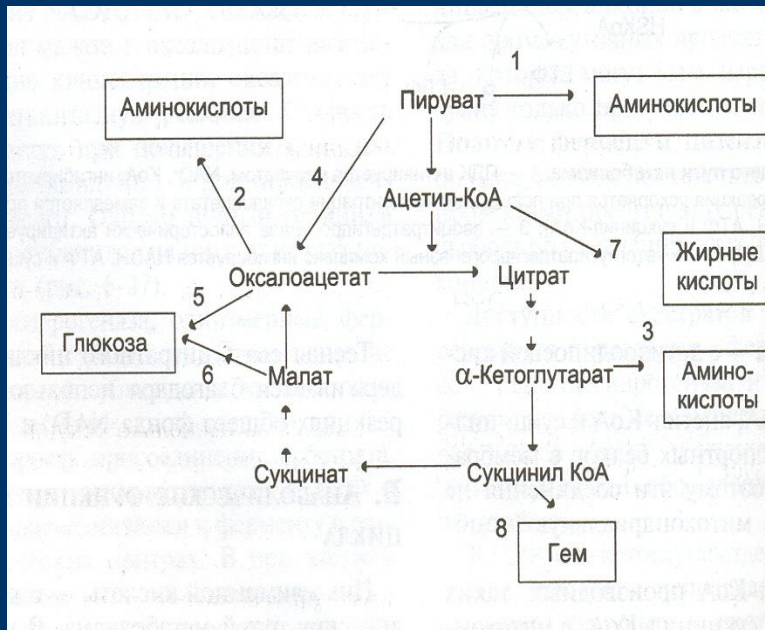
Общая схема регуляции цикла Кребса



Регуляция общего пути катаболизма. **1** – ПДК активируется пируватом, NAD^+ , CoA ; ингибируется $NADH$ и ацетил- CoA ; **2** – цитратсинтаза (реакция ускоряется при повышении концентрации оксалоацетата и замедляется при повышении концентрации цитрата, $NADH$, АТФ и сукцинил- CoA); **3** – изоцитратдегидрогеназа аллостерически активируется АДФ, ионами кальция, ингибируется $NADH$; **4** - α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс ингибируется $NADH$, АТФ и сукцинил- CoA , активируется ионами кальция.

Цикл лимонной кислоты (Цикл Кребса)

Амфиболическая роль цикла Кребса



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

Аэробный катаболизм глюкозы

Необходимость путей, пополняющих запас компонентов, участвующих в цикле кребса

Анаплеротические реакции

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

Реакция	Ткань/организм
Пируват + HCO_3^- + АТФ → Оксалоацетат + АДФ + P_i	Печень, почки
Фосфоенолпируват + CO_2 + GDP → 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

*Зависимое от АТФ и биотина карбоксилирование пирувата -
анаэробный путь синтеза оксалоацетата*

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**:

