

ВВЕДЕНИЕ В ОБМЕН ВЕЩЕСТВ И ОСНОВЫ БИОЭНЕРГЕТИКИ

ЛЕКЦИЯ №3

Дисциплина: биологическая химия **(С2.Б.5)**

Специальность: медико-профилактическое дело
32.05.01

НГМУ, кафедра медицинской химии
ассистент Зубова А.В., ст.преп. Тюрина Е.Э.

Актуальность темы

- Изучив энергетический обмен мы будем иметь представление о взаимосвязи катаболизма с анаболизмом, а также научимся прогнозировать влияние вредных факторов на организм: гипоксии, ингибиторов и разобщителей тканевого дыхания.

ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ

- сформировать представление об этапах метаболизма и значении энергетического обмена в жизнедеятельности человека.

ПЛАН ЛЕКЦИИ

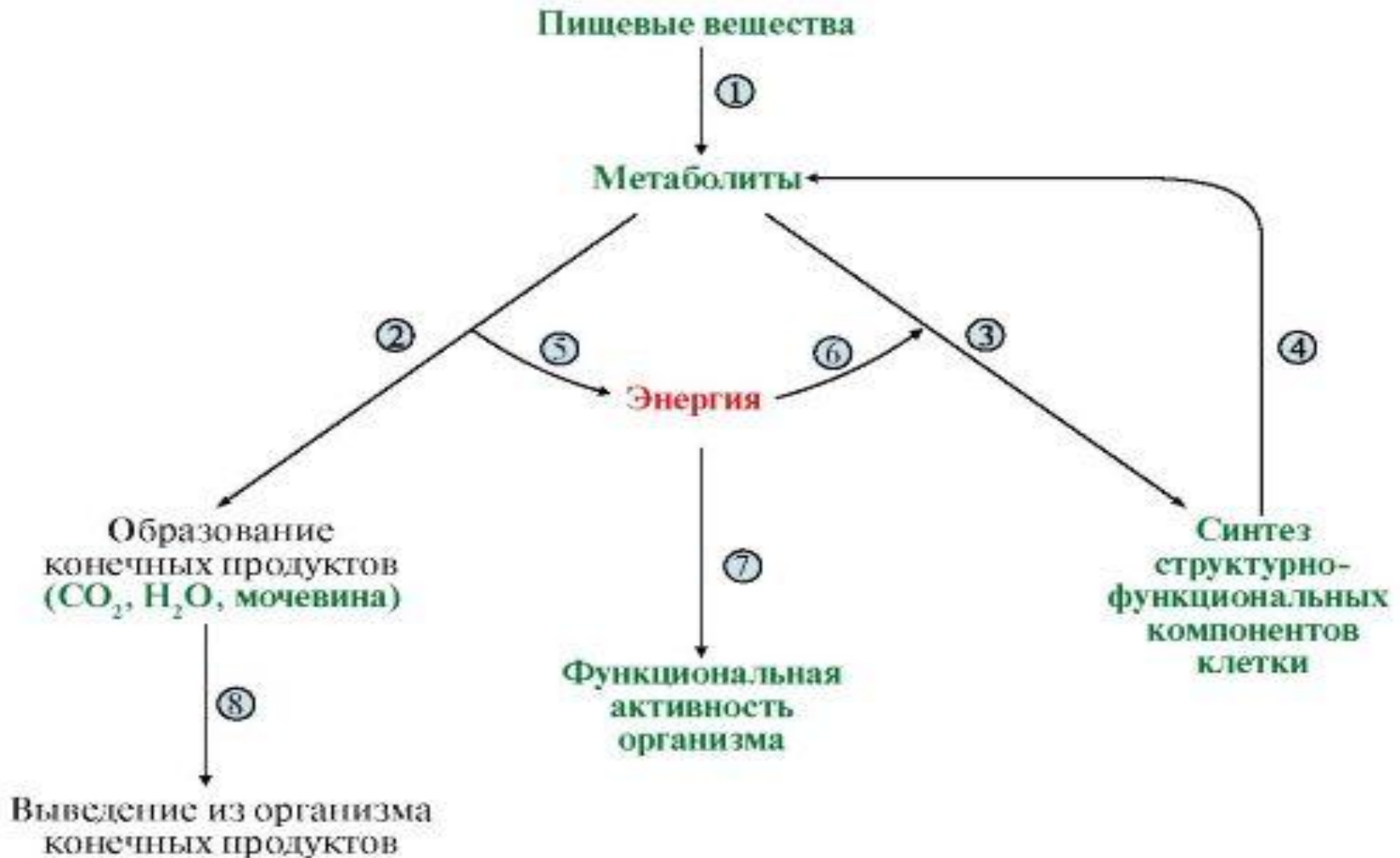
- 1. Взаимосвязь пластического и энергетического обмена
- 2. Основные этапы катаболизма:
 - Гидролитический
 - Промежуточный
 - Цикл Кребса
 - Тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование. Влияние ингибиторов и разобщителей на скорость процесса.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ

Обмен веществ включает:

- поступление веществ в организм;
- метаболизм или промежуточный обмен;
- выделение конечных продуктов обмена

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ



Энергетический обмен

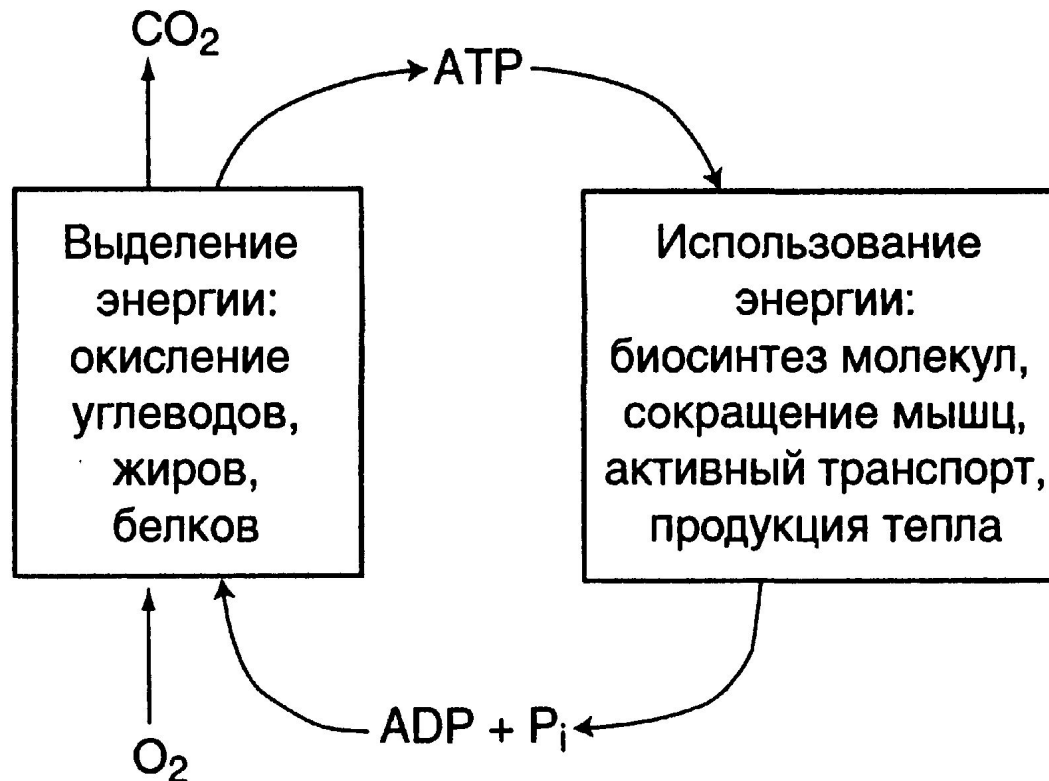
это совокупность химических реакций постепенного распада органических соединений, сопровождающихся высвобождением энергии, часть которой расходуется на синтез АТФ.

АТФ становится универсальным источником энергии для жизнедеятельности организмов.

ЦИКЛ АТФ-АДФ

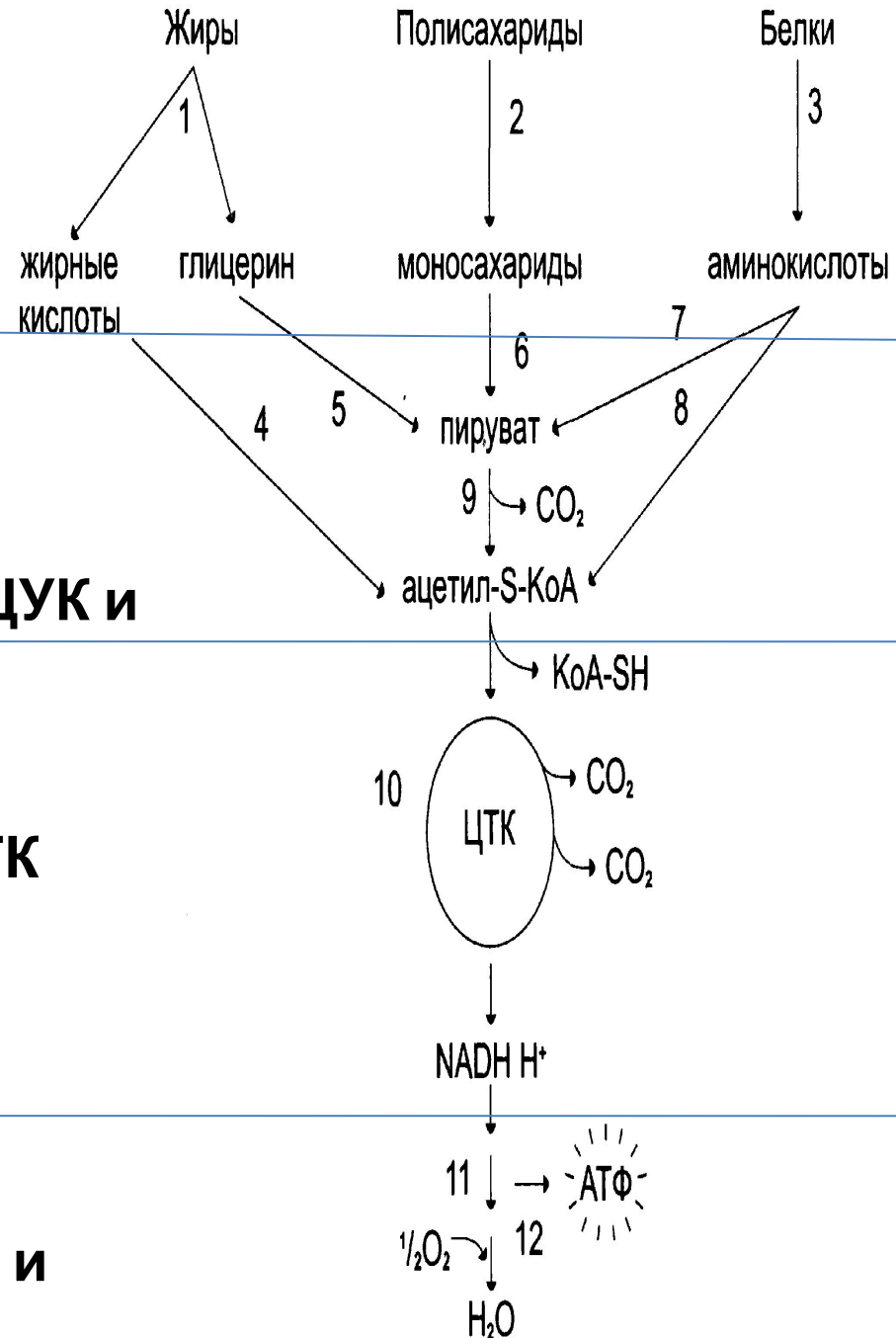
В макроэргических связях АТФ аккумулируется энергия, выделяемая в процессе катаболизма.

Энергия АТФ используется в реакциях анаболизма и обеспечивает различные виды работы в организме.



Основные этапы катаболизма

- 1-й этап -ГИДРОЛИТИЧЕСКИЙ
- Образование мономеров из полимеров



2-й этап –ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ (МЕЖУТОЧНЫЙ)

- Превращение мономеров в ключевые соединения - ПВК, ЩУК и Ацетил-КоА

- 3-й этап –ЦИКЛ КРЕБСА
- Превращение Ацетил-КоА в ЦТК

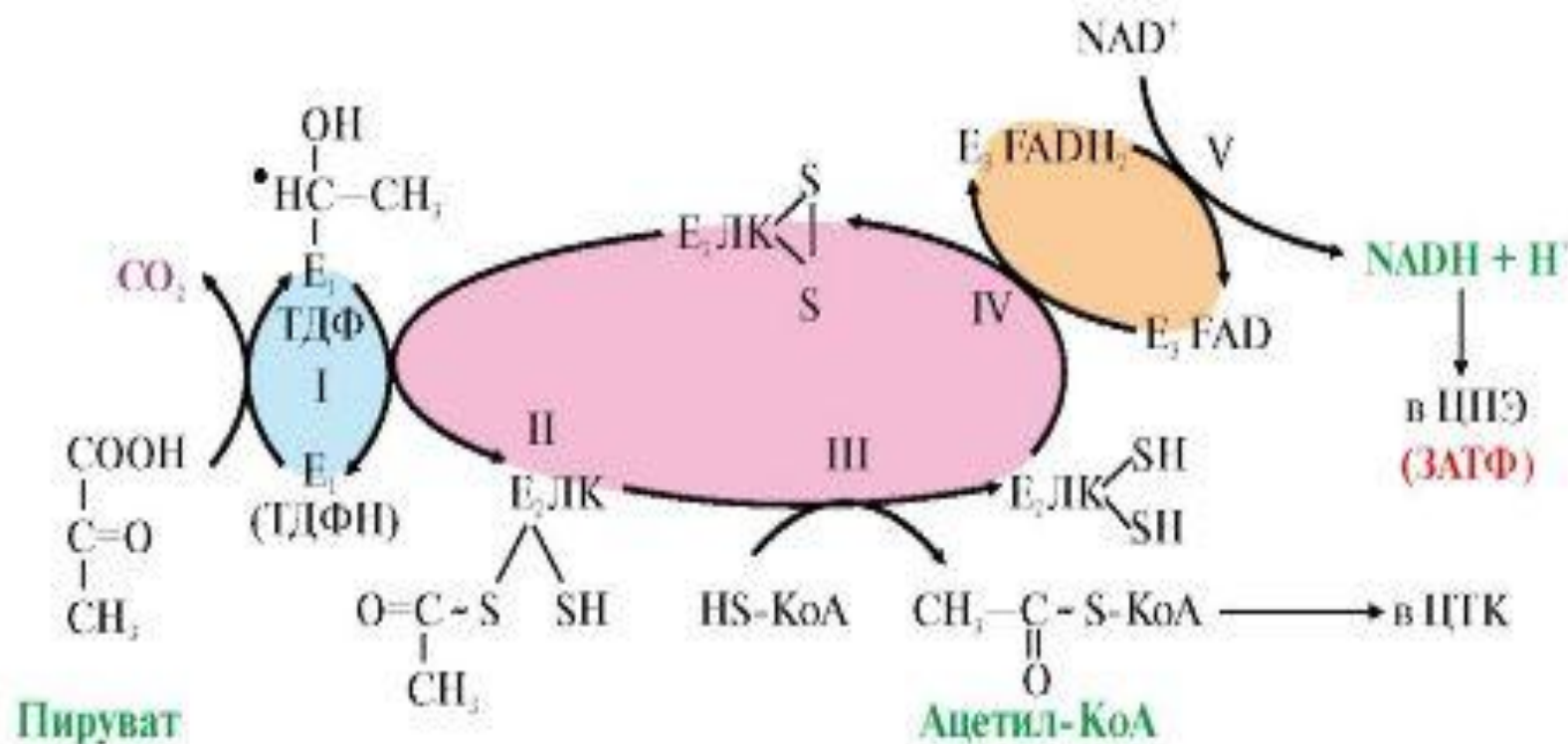
- 4-й этап -ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ и ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ

Пируватдегидрогеназный комплекс

- Пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК) состоит из трех ферментов:
- E_1 – пируватдекарбоксилазу,
- E_2 – дигидролипоилтрансацилазу,
- E_3 – дигидролипоилдегидрогеназу.

С протомерами прочно связаны три кофермента – *тиаминдифосфат (ТДФ), липоевая кислота (ЛК) и флавинадениндинуклеотид (ФАД)*. Коферменты *NAD^+ и HS-KoA* включаются в состав комплекса только в момент реакций.

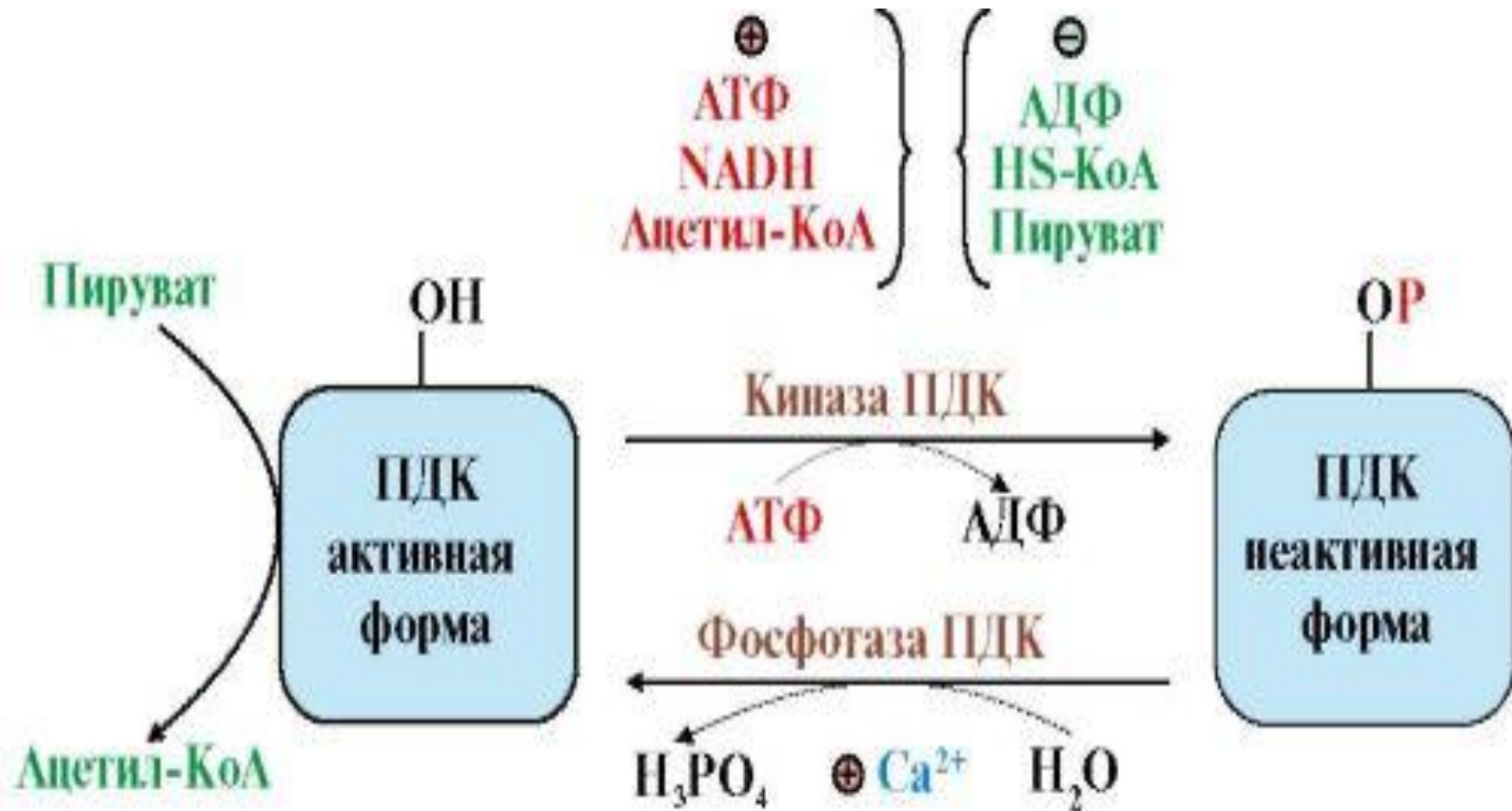
СХЕМА РАБОТЫ ПДК



Этапы реакции:

- I - E_1 - пируватдекарбоксилаза катализирует декарбоксилирование пирувата и перенос C_2 -фрагмента на ТДФ с образованием гидроксиэтила;
- II - E_2 - дигидролипоилтрансацетилаза катализирует окисление гидроксиэтильной группы и перенос C_2 -фрагмента на амид липоевой кислоты;
- III - ацетилированная трансацетилаза взаимодействует с HS-KoA с образованием восстановленной формы липоамида и ацетил-KoA;
- IV - восстановленная форма трансацетилазы дегидрируется дигидролипоилдегидрогеназой (E_3), содержащей FAD; V - $FADH_2$ в составе E_3 дегидрируется при участии NAD+.

Схема регуляции ПДК



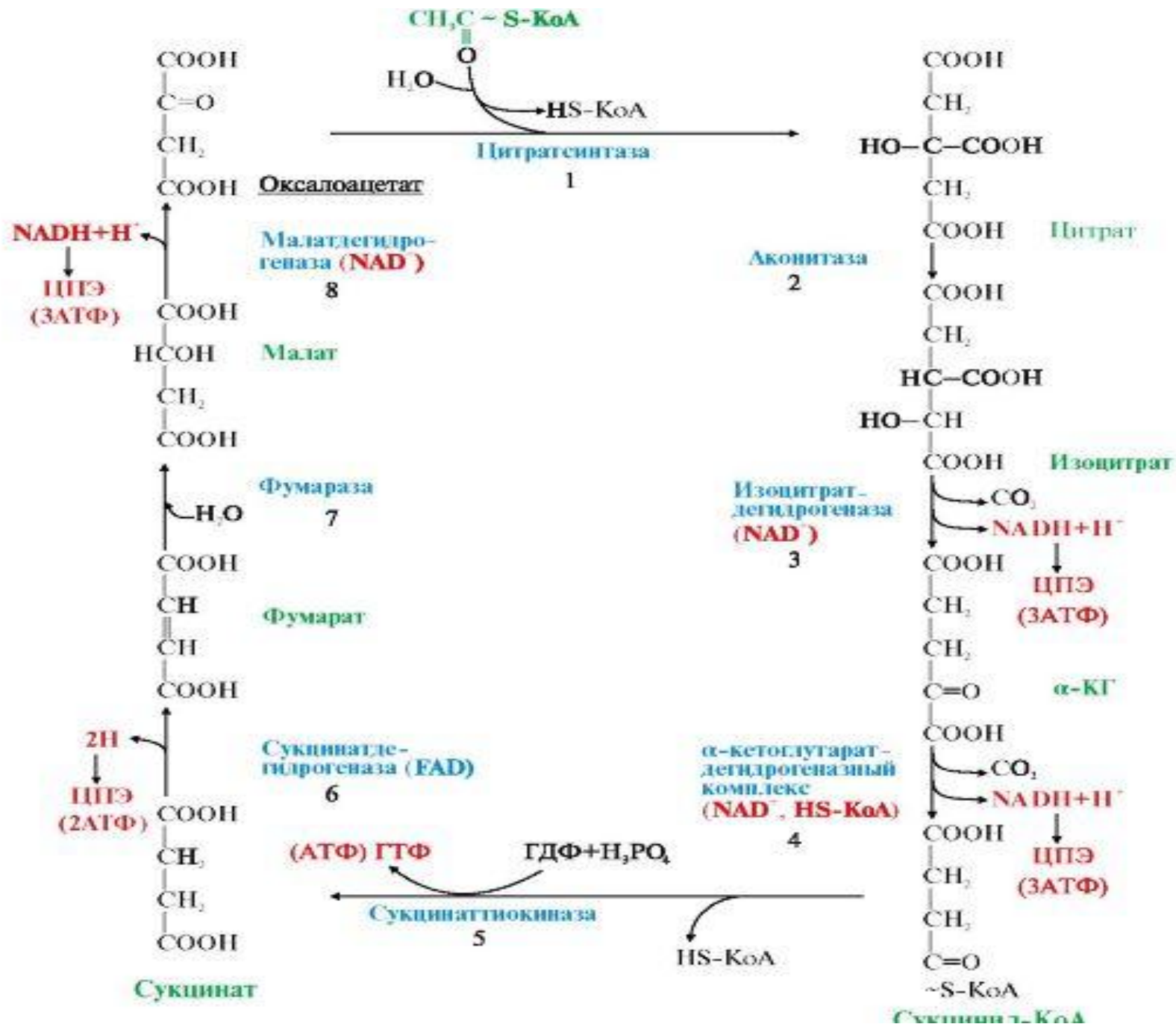
Регуляция ПДК

- **Регуляция ионами Ca^{2+} особенно важна в мышцах.** Потенциал действия увеличивает концентрацию Ca^{2+} в митохондриях, что одновременно ингибирует киназу и активирует фосфатазу; это быстро переводит ПДК в активную дефосфорилированную форму.

Регуляция ПДК

- В адипоцитах под влиянием **инсулина** увеличивается концентрация Ca^{2+} в митохондриях, что **активирует фосфатазу пируватдегидрогеназного комплекса** и переводит его в активное дефосфорилированное состояние.
- В результате создаются условия для превращений: **пируват - ацетил-КоА - жирные кислоты - жиры** (основная форма запасания энергии в организме).

- **НАДН,Н⁺** уходит в цепь переноса электронов
- **Ацетил-КоА**, образовавшийся в реакции, катализируемой ПДК, далее **вступает в цитратный цикл (цикл Кребса, цикл трикарбоновых кислот)**
- Этот метаболический путь состоит из реакций, в результате которых углерод ацетильной группы окисляется до двух молекул CO_2 , а атомы водорода освобождаются в реакциях дегидрирования при участии NAD^+ - и FAD -



Общая характеристика и значение цикла трикарбоновых кислот (ЦТК)

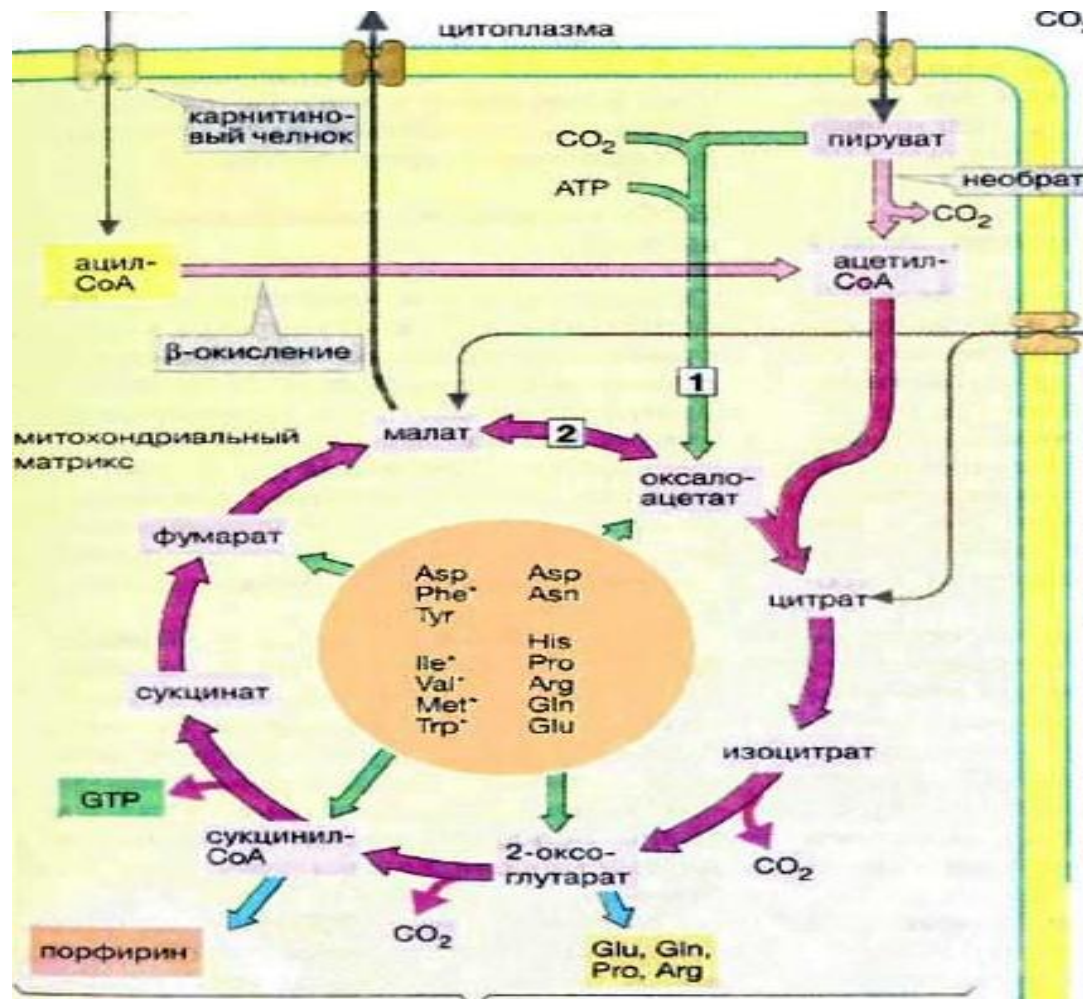
- высвобождение восстановительных эквивалентов ($\text{НАДН} \times \text{Н}^+$ и ФАДН_2), которые затем окисляются в цепи переноса электронов и дают энергию на синтез АТФ:
- $1\text{НАДН} \times \text{Н}^+$ даёт энергию для синтеза 3 молекул АТФ
- 1ФАДН_2 даёт энергию для синтеза 2 молекул АТФ
- В ЦТК синтезируется 1 ГТФ – структурный аналог АТФ (!субстратное фосфорилирование-реакция 5)
- В этом заключается **энергетическая роль цикла Кребса.**

- О жизненно важной роли ЦТК говорит тот факт, что у человека не известны генетически обусловленные изменения ферментов ЦТК; вероятно, наличие таких нарушений несовместимо с нормальным развитием.

Анаболическая роль ЦТК

- ЦТК играет также важную роль в процессах глюконеогенеза, переаминирования, дезаминирования аминокислот, липогенеза. Эти метаболические пути берут начало от метаболитов ЦТК. Например, исходным соединением в синтезе порфиринов (гема) является сукцинил-КоА (промежуточный продукт ЦТК). Оксалоацетат и α -кетоглутарат - предшественники многих аминокислот.
- Таким образом, ЦТК играет **анаболическую роль**.

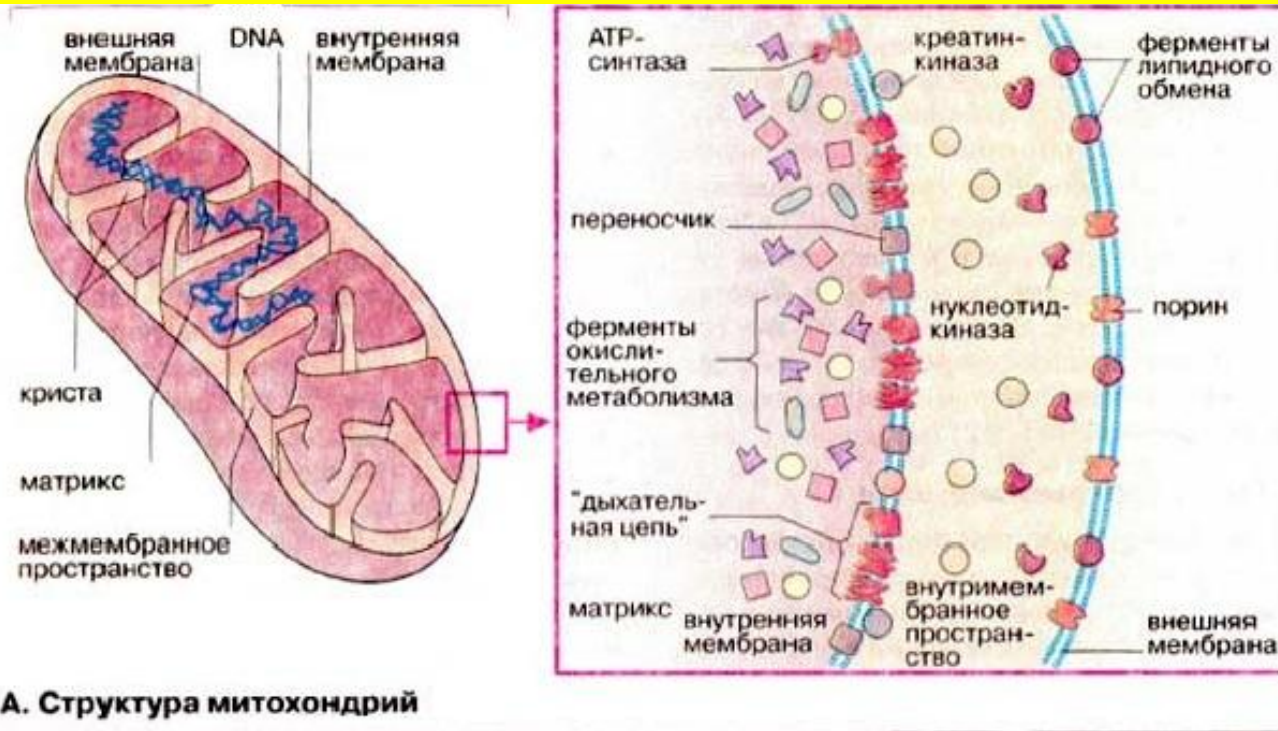
Цикл Кребса



МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ЦЕПЬ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНОВ – ОСНОВНАЯ СИСТЕМА СИНТЕЗА АТФ В ОРГАНИЗМЕ

Окисление органических веществ в организме кислородом воздуха с образованием воды и CO_2 называется

тканевым дыханием.



Тканевое дыхание и синтез АТФ энергетически сопряжены.

Тканевое дыхание включает:

1. Удаление водорода от субстрата (дегидрирование)
переносчик протонов и электронов – НАД -зависимая дегидрогеназа расположена в матриксе митохондрии, данный фермент отнимает водород от субстрата и передает его следующему переносчику;

2. многоэтапный процесс переноса электронов на кислород

(все ферменты митохондриальной цепи окисления встроены во внутреннюю мембрану митохондрий).

Перенос электронов сопровождается уменьшением свободной энергии; часть этой энергии рассеивается в виде теплоты, а около **40%** используется на синтез АТФ.

МЕХАНИЗМ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ

(хемиосмотическая теория окислительного
фосфорилирования П.Митчелла)

Питер Деннис Митчелл – английский биохимик, лауреат
Нобелевской премии по химии (1978).

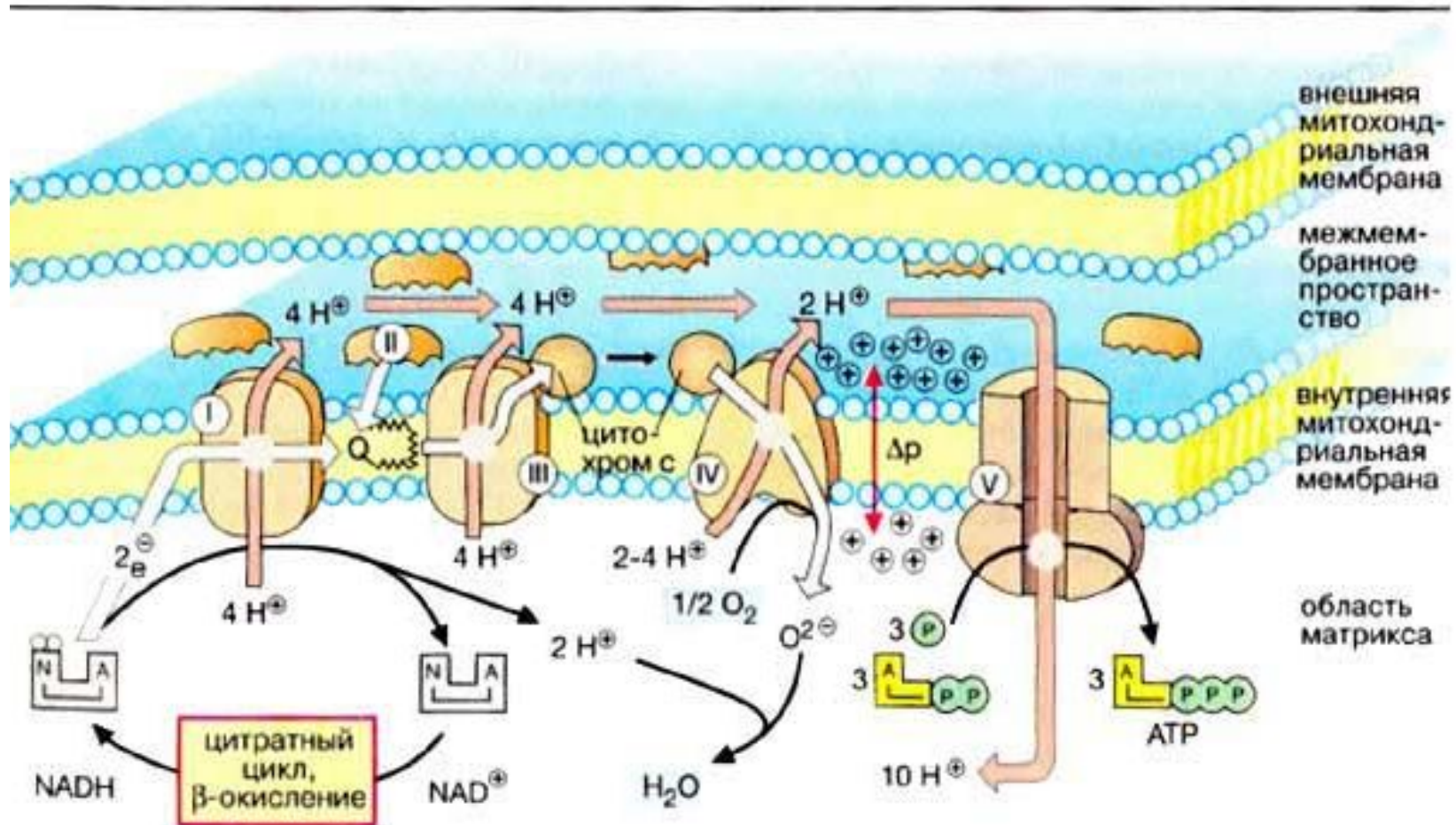
Хемиосмотический

(от позднегреч. *chemeia* — химия и греч. *osmos* — толчок,
давление)

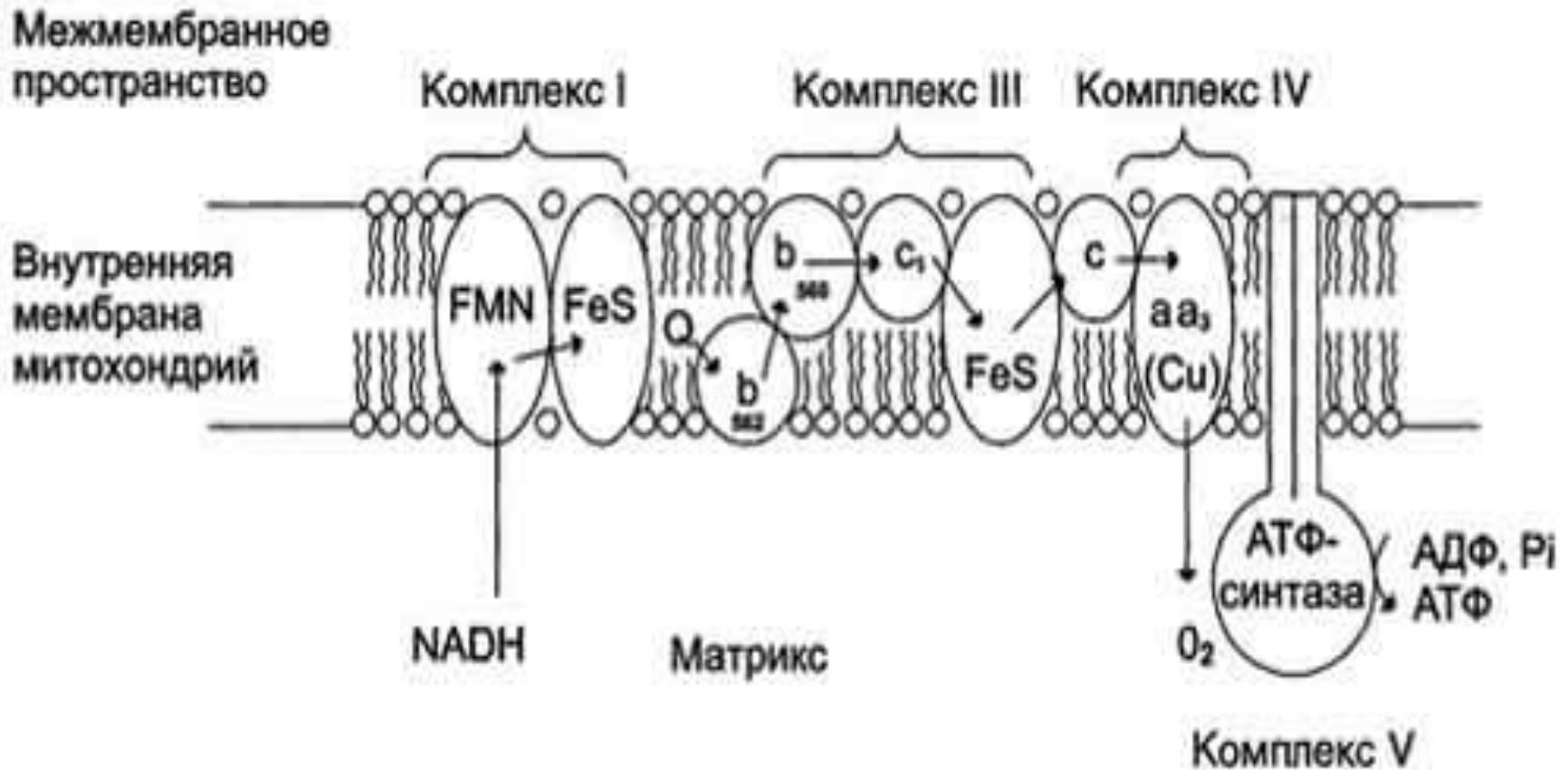
Принцип П. Митчелла принимается за основу механизма
превращения энергии переноса электронов по дыхательной
цепи в макроэргические связи АТФ.

Основные положения хемиосмотической теории П.Митчелла

1. Основные переносчики электронов организованы в три комплекса (I, III, IV) во внутренней мембране митохондрий.



Организация дыхательной цепи



Самый низкий ОВП имеет начальное звено цепи, самый высокий - у кислорода, расположенного в конце цепочки переносчиков.

Вещества с положительным ОВП окисляют водород (отнимают от него электроны), вещества с отрицательным ОВП окисляются водородом.



А. Компоненты дыхательной цепи

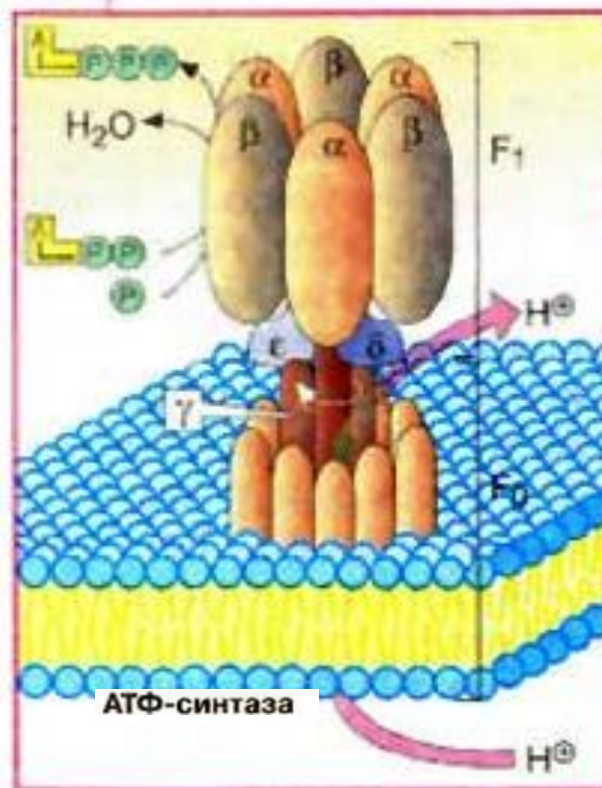
Три комплекса (I, III, IV) дыхательной цепи, используя энергию электронов, обеспечивают перенос H^+ из матрикса в межмембранное пространство (векторное действие). В результате возникает протонный электрохимический потенциал $\Delta\mu H^+$.

Компоненты дыхательной цепи

- I комплекс –НАДН₂: КоQ-оксидоредуктаза
перенос электронов от НАДН к КоQ
- II комплекс –Сукцинат: КоQ-оксидоредуктаза
перенос электронов от сукцината к КоQ
- III комплекс –КоQH₂:цитохром c-оксидоредуктаза
перенос электронов от КоQH₂ к цитохрому c
- IV комплекс -цитохромоксидаза
Перенос электоронов от цитохрома c к кислороду

Слайд из лекции проф. В.И. Шарапова

2. При достижении определенного значения электрохимического потенциала (220 мВ) происходит активация АТФ-синтазы (комплекс V), в ней открывается канал, через который протоны возвращаются в матрикс из межмембранного пространства, а энергия $\Delta\mu\text{H}^+$ используется для синтеза АТФ.



3. Каждый из трех комплексов ЦПЭ (I, III, IV) обеспечивает необходимый протонный градиент для активации АТФ-синтазы и синтеза 1 молекулы АТФ.

4. При участии АТФ-АДФ-транслоказы транспортируется в цитоплазму в обмен на АДФ. В цитоплазме АТФ используется для совершения работы.

5. Все описанные выше процессы тесно сопряжены: они могут происходить только одновременно и их скорость может изменяться тоже только одновременно.

6. При увеличении расхода АТФ в клетке увеличивается поступление АДФ в митохондрии. Повышении концентрации АДФ (субстрата АТФ-синтазы) увеличивает скорость синтеза АТФ. При этом увеличивается скорость переноса протонов из матрикса в межмембранное пространство и увеличивается скорость дыхания. Таким образом, скорость синтеза АТФ точно соответствует потребности клетки в энергии.

Ускорение окислительного фосфорилирования и дыхания при повышении концентрации АДФ называется
дыхательным контролем.

7. В реакциях ЦПЭ часть энергии не превращается в энергию макроэргических связей АТФ, а рассеивается в виде тепла. Тепло выделяется также при использовании АТФ для совершения работы. Тепло, освобождающееся в реакциях энергетического обмена, участвует в поддержании температуры тела у теплокровных животных.

8. Некоторые липофильные вещества могут переносить ионы водорода через внутреннюю мембрану митохондрий, минуя каналы АТФазы, уничтожая таким образом протонный градиент.

Они разобщают перенос электронов по ЦПЭ и синтез АТФ, поэтому называются **разобщителями**. Например, жирные кислоты, динитрофенол.

Йодсодержащие гормоны щитовидной железы –тироксин и трийодтиронин приводят к выработке эндогенных белков-разобщителей.

Активное поступление ионов кальция в митохондрию может снижать электрохимический потенциал за счёт электрической составляющей.

Синтез АТФ за счет энергии, которая выделяется в ЦПЭ, называется ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕМ.

Задание: выписать реакции, катализируемые регуляторными ферментами общего пути катаболизма.
Классифицировать ферменты.

№	Регуляторные ферменты	Ингибиторы	Активаторы
1	Пируватдегидрогеназный комплекс	АТФ, НАДН, ацетил-КоА	
2	Цитратсинтаза	АТФ, НАДН, сукцинил-КоА, ацил-КоА, цитрат	
3	Изоцитратдегидрогеназа	АТФ, НАДН	АДФ, АМФ
4	а-Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс	НАДН, сукцинил-КоА	

Задача:

- В клинической практике барбитураты применяют в качестве снотворных средств.
- Объясните биохимический механизм действия барбитуратов
- Как связаны барбитураты с ЦТЭ
- Какие еще вещества действуют на ЦТЭ подобным образом?
- Опишите мишень воздействия барбитуратов в ЦПЭ.
- Как связать процесс, который блокируют барбитураты, с ЦТК?

Эталон ответа

- Барбитураты – ингибиторы ЦТЭ
- Барбитураты являются ингибиторами ЦТЭ, 1 комплекса
- Большие дозы прогестерона, ротенон ингибируют 1 комплекс, малонат - 2 комплекс, цианиды, угарный газ, сероводород - 4 комплекс, олигомицин - 5 комплекс.
- 1 комплекс НАДН – убихинон-оксидоредуктаза. Содержит ФМН и FeS (железосодержащие белки). Окисляет НАДНН⁺, направляя электроны на коэнзим Q (убихинон), а в ММП (межмембранное пространство) - 4 H⁺
- ЦТК поставляет в ЦТЭ восстановленные эквиваленты, НАДНН⁺ и ФАДН₂.

- **Список основной литературы**
- Биологическая химия с упражнениями и задачами : учебник / ред. С. Е. Северин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 624 с.
- **Список дополнительной литературы**
- Биохимия : учебник для вузов / ред. Е. С. Северин. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 784 с.
- Биологическая химия : учебник для студ.мед.вузов / А. Я. Николаев. - М. : Мед.информ.агентство, 2007. - 568 с.
- Клиническая биохимия : электронное учебное издание / сост. И. В. Пикалов, Э. Я. Журавская, В. В. Кузьмина [и др.]. - Новосибирск : Центр очно-заочного образования ГОУ ВПО НГМУ Росздрава, 2008
- Вторично-активный транспорт [Электронный ресурс] / Ю. И. Савченков, Ю. И. Савченков. - б/м : б/и, 2012
- Биохимия / Г. Е. Осипова, . Г. Осипова. - Новосибирск : НГПУ, 2014. - 182 с.