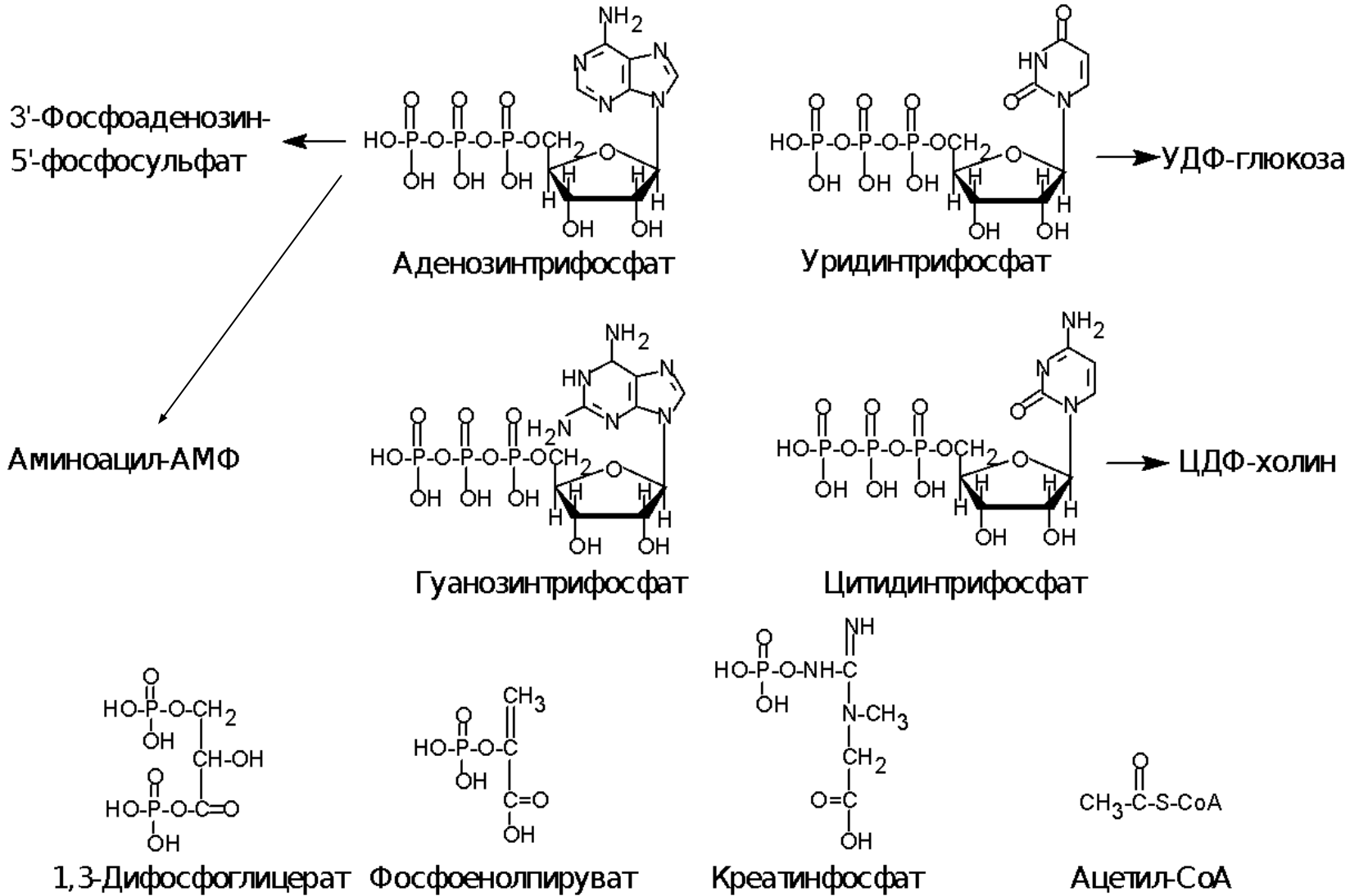
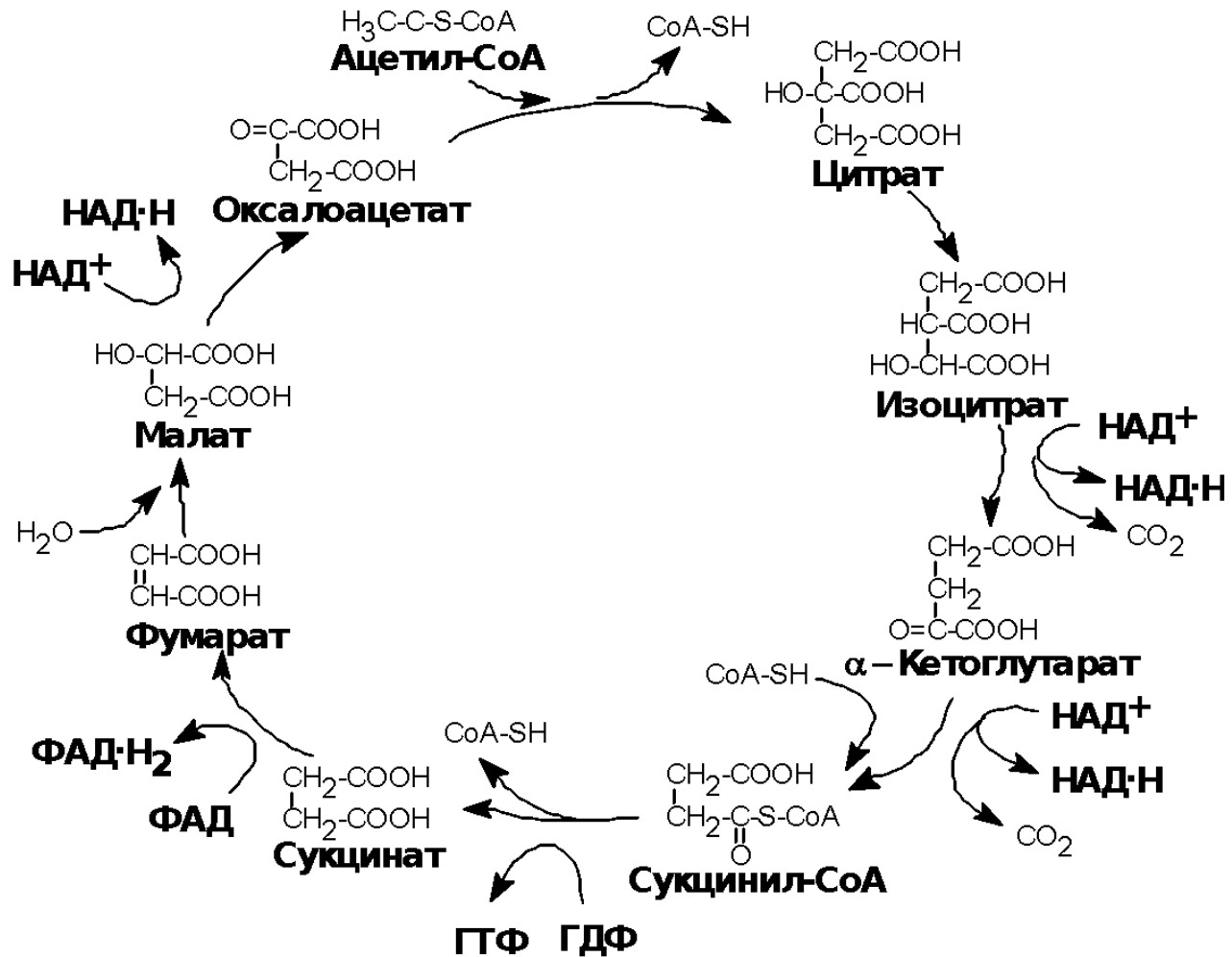


Энергообмен и его регуляция

Макроэррги – соединения, при гидролизе которых $\Delta G^\circ < -5$ ккал/моль

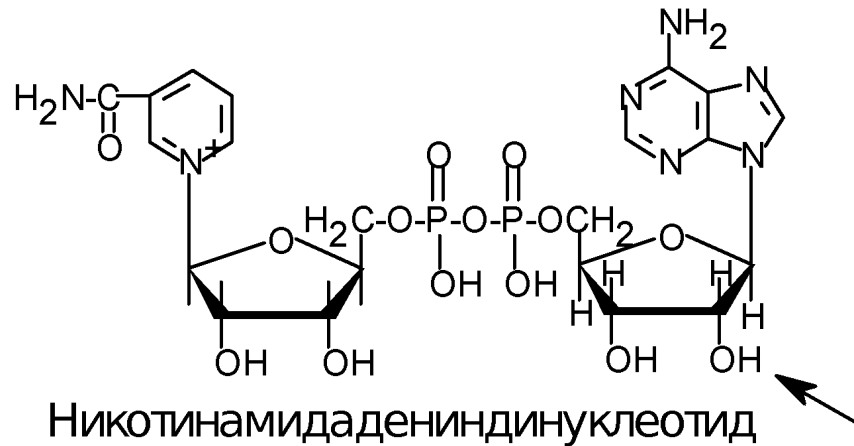


Цикл Кребса



Гликолиз + цикл Кребса + окислительное фосфорилирование → до 38 моль АТФ

НАД и НАДФ (место фосфорилирования указано стрелкой)

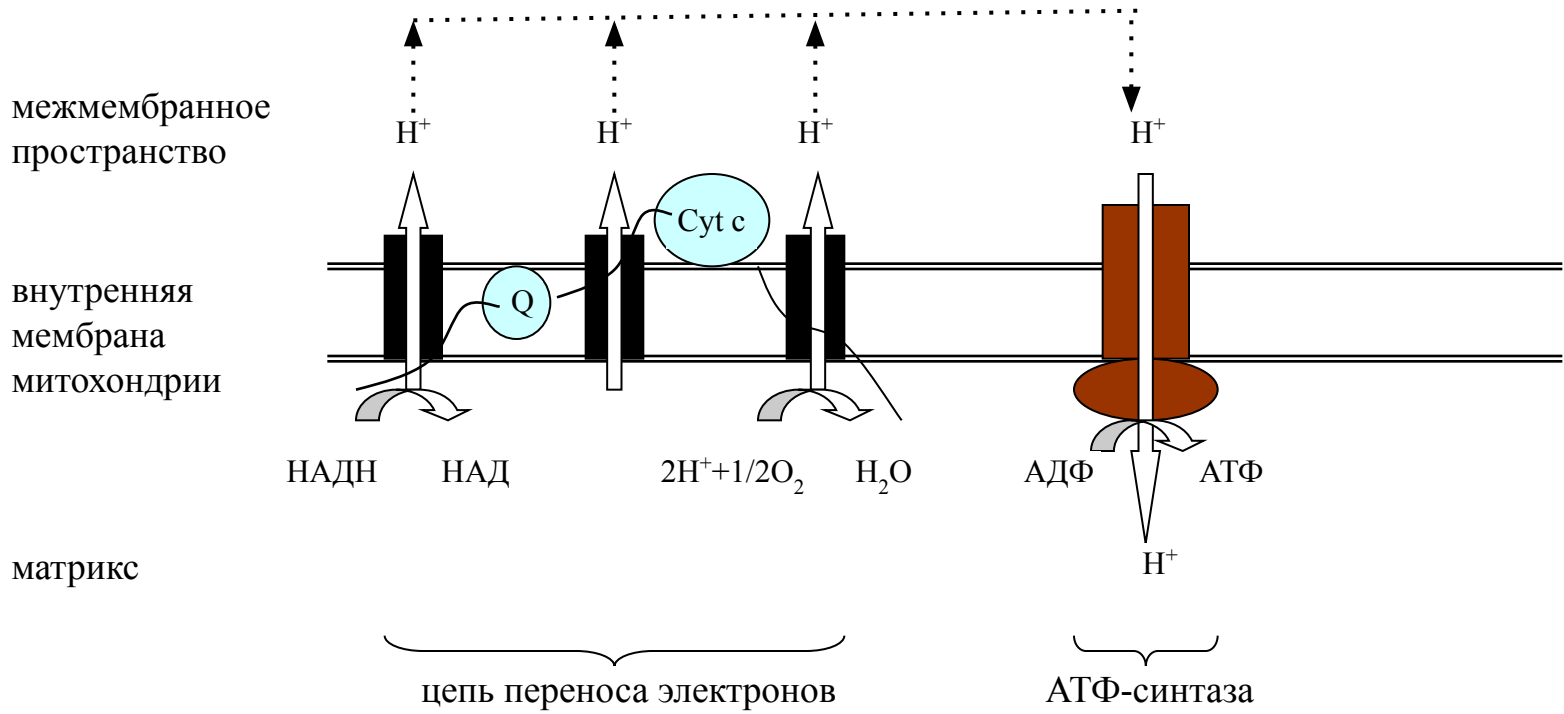


Преобладающими субстратами для образования АТФ в митохондриях служат – НАДН и отчасти - НАДФН

Разность в величинах свободной энергии исходных и конечных продуктов служит **движущей силой реакций**

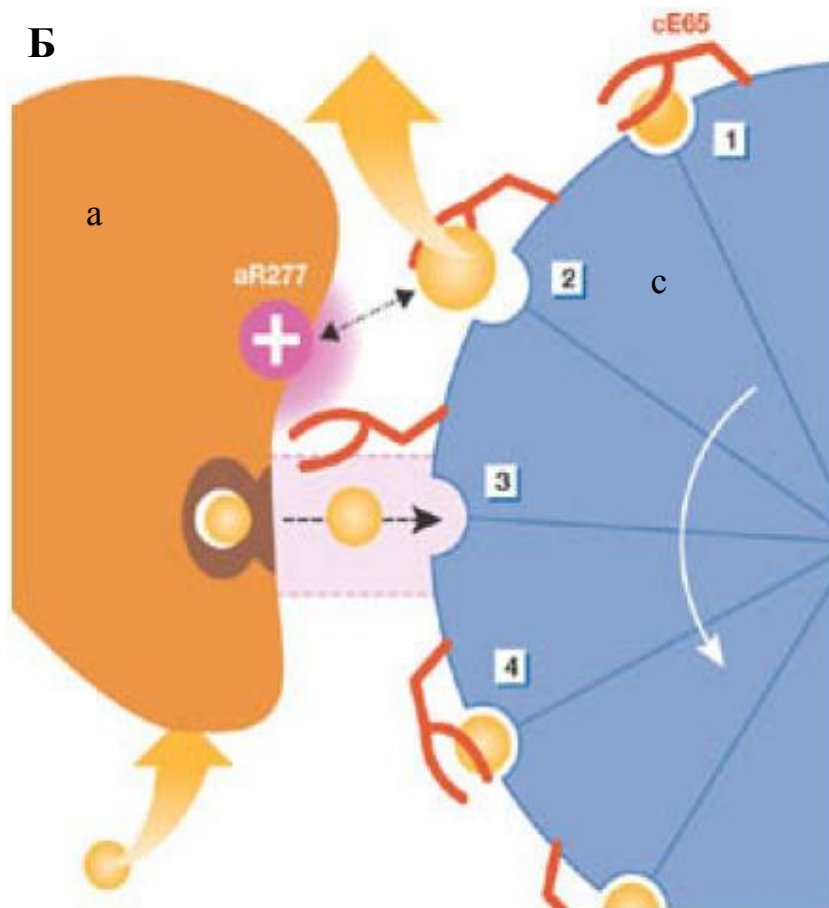
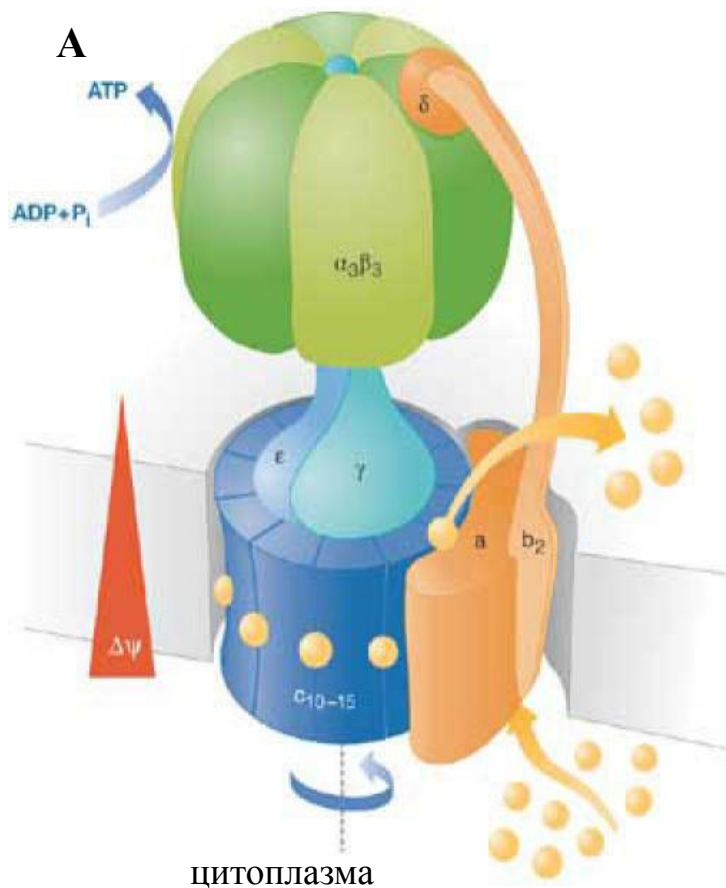
Многоэтапность — каскад небольших изменений энергии вместо лавинообразного энергетического обвала
- **принцип квантования энергии**

Цепь переноса электронов, фосфорилирование



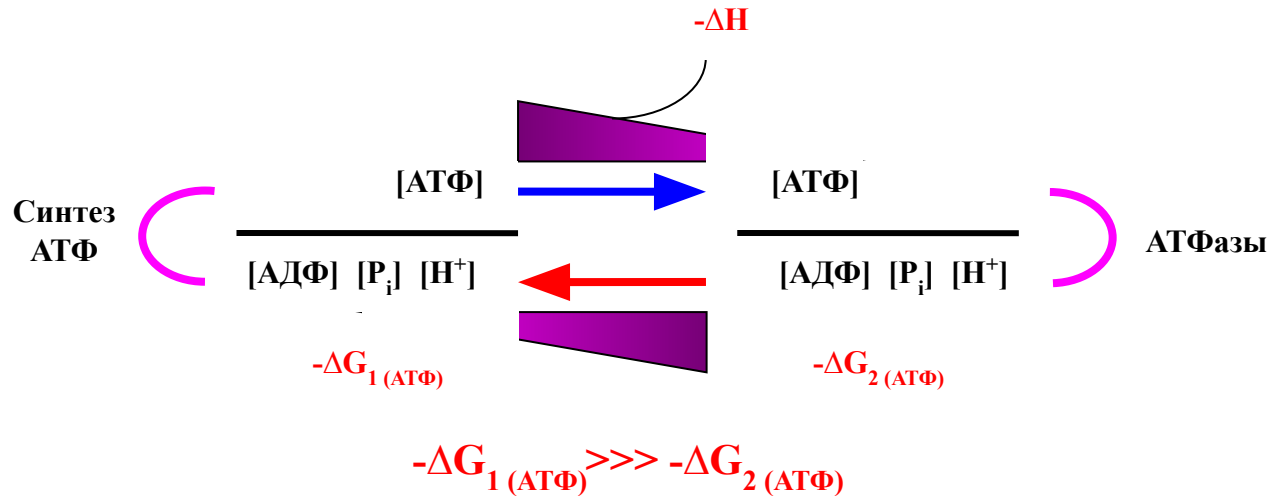
Внутренняя часть митохондрии

Общая схема работы АТФ-синтазы (А) и перемещения протонов (вид изнутри митохондрии) (Б)



1 оборот ротора – перемещение 10-15 протонов с образованием до 3 молекул АТФ. Скорость вращения - до 150 об/мин

Для диффузного обмена нуклеотидами между АТАазми и АТФ-синтазой требуются значительные концентрационные градиенты, что могло бы снижать кинетическую и термодинамическую эффективность транспорта энергии в клетке



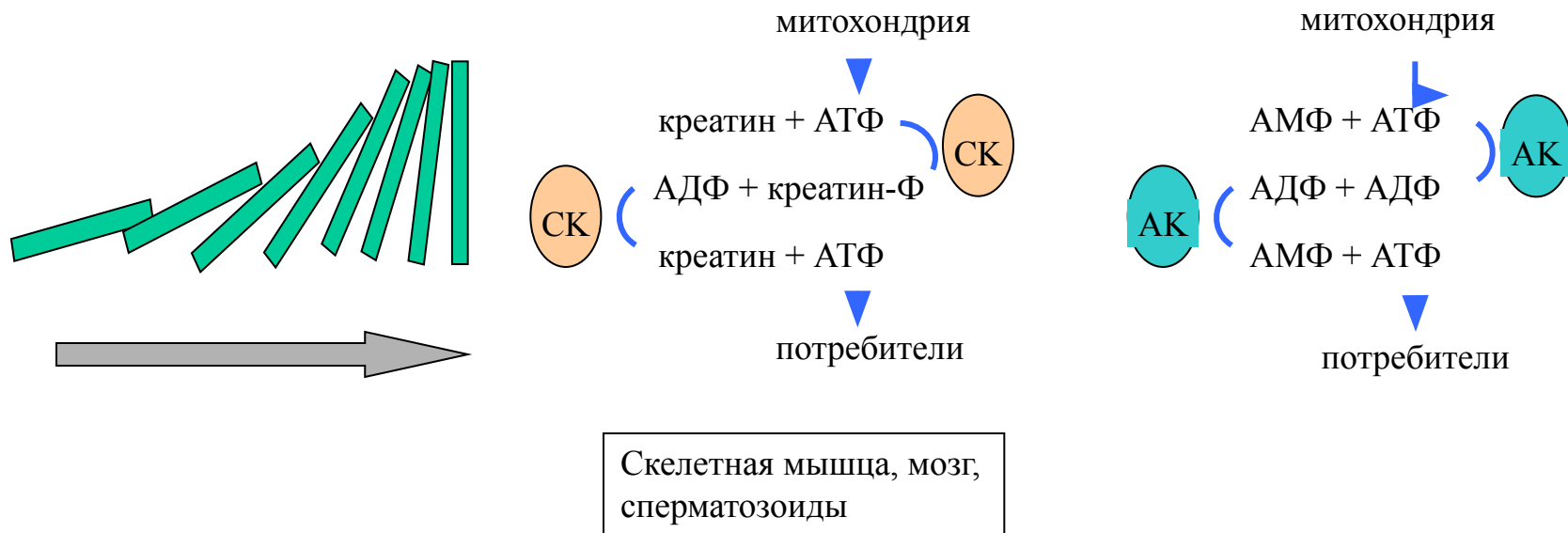
Скорость доставки АТФ от места образования до места потребления и возвращения продуктов гидролиза (АДФ, P_i и H^+) к месту биосинтеза должна быть сопоставима со скоростью гидролиза

Принцип векторного лигандного проведения –
создание цепи быстро уравнивающихся реакций.

Распространение «волны потока» АТФ.

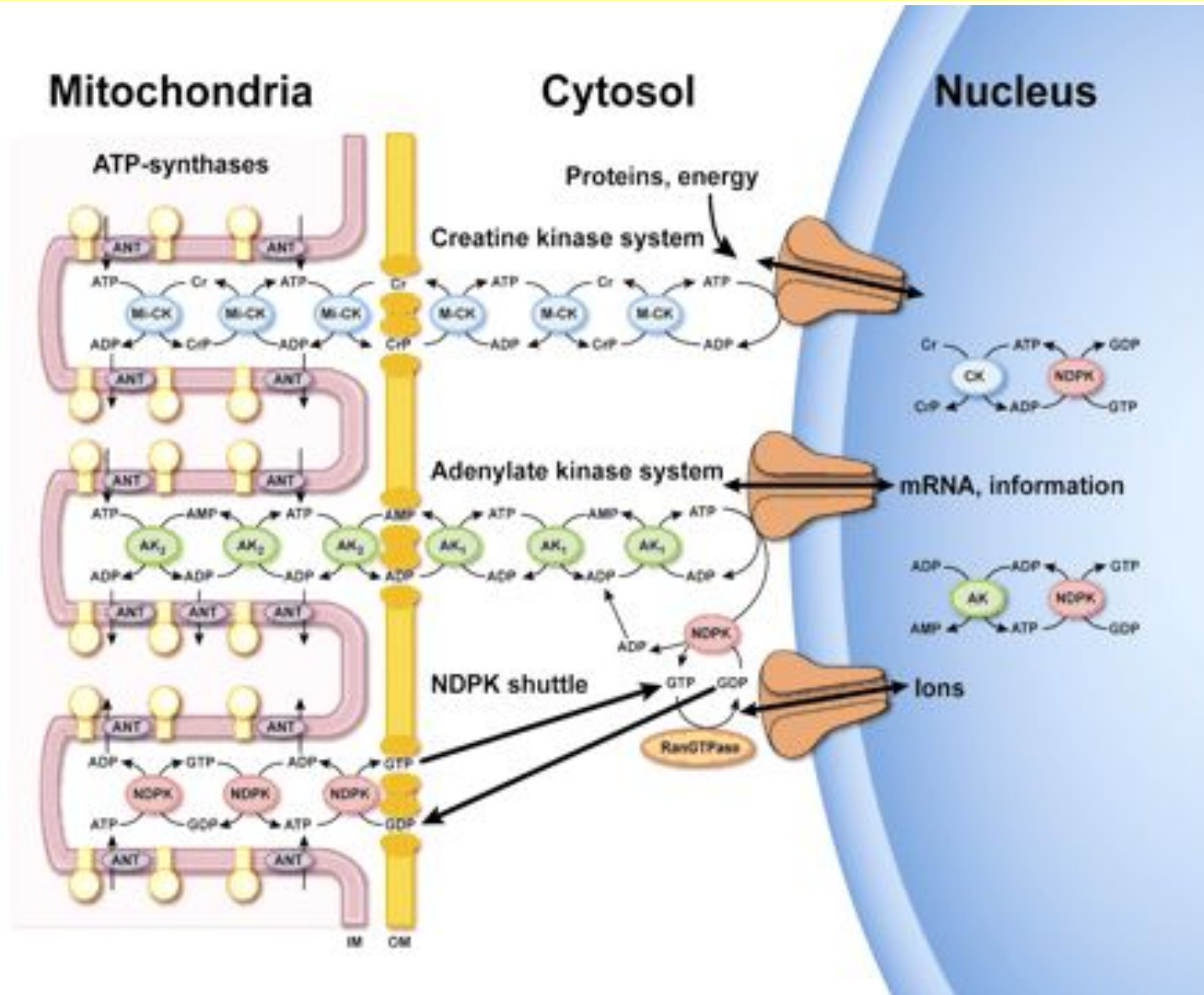
СК – креатинкиназа (М-СК, В-СК, S-MtСК, U-MtСК);

АК – аденилаткиназа (АК1, АК2, АК3, АК4, АК5)



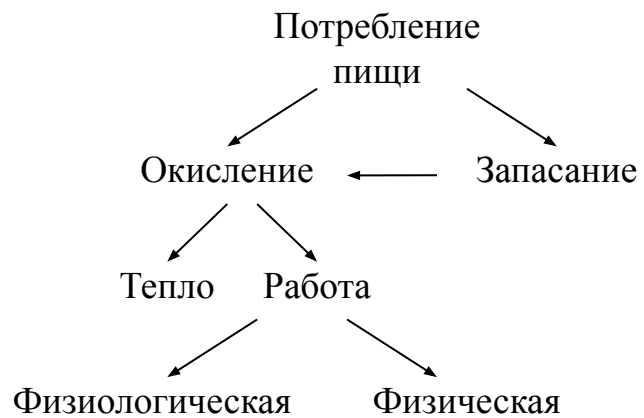
Градиенты концентраций лигандов - минимальны, т.е. в различных частях клетки уровень АТФ приблизительно одинаков.

Нуклеозиддифосфаткиназа (NDPK) в обеспечении необходимого уровня ГТФ в клеточном ядре и цитоплазме. АК – аденилаткиназа; СК - креатинкиназа

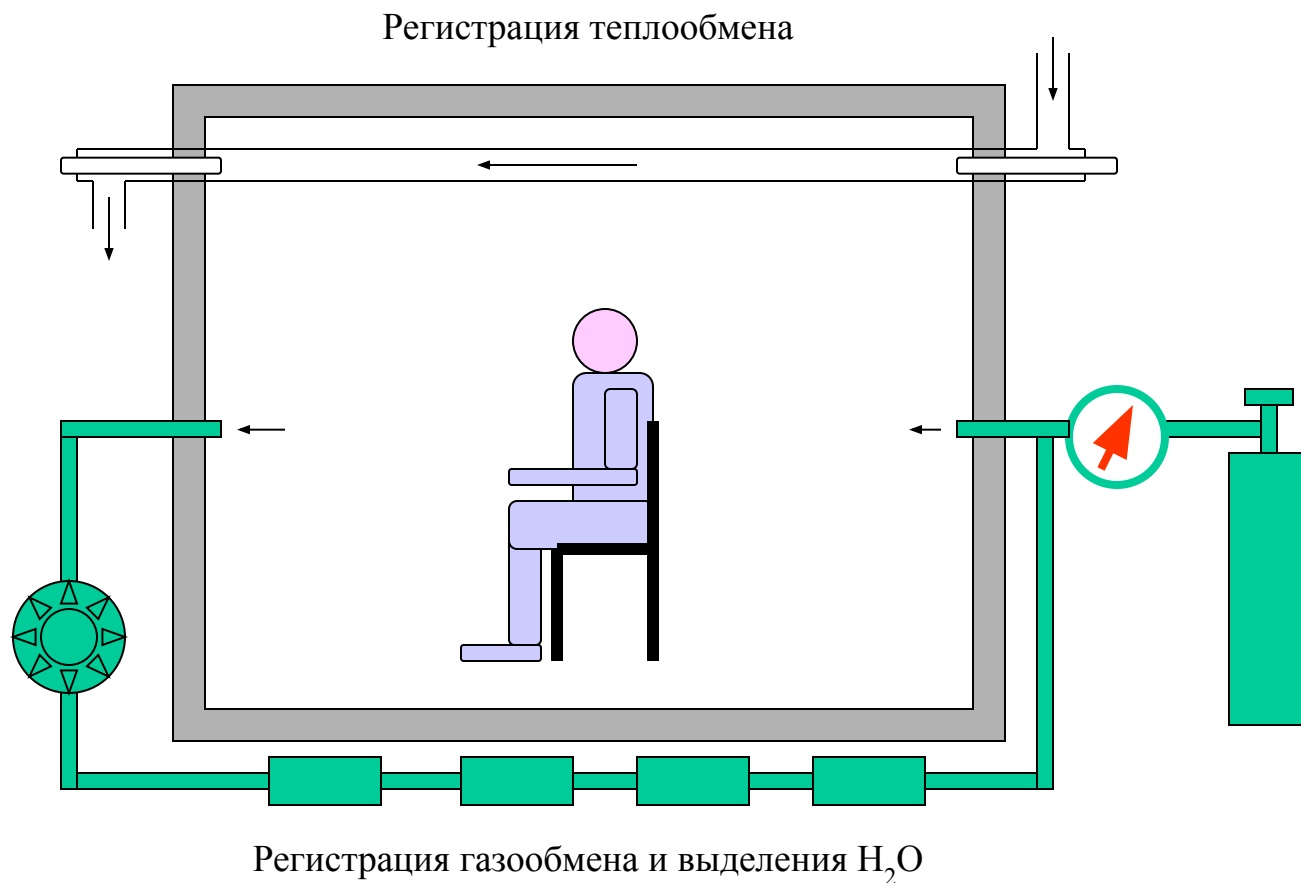


Интегральные показатели энергообмена

Потребление и расходование пищевых продуктов



Методами прямой и непрямой (по газообмену) калориметрии, а также путем измерения теплотворной способности продуктов питания и экскрементов установлены соотношения между количеством и типом потребляемых продуктов, расходом O_2 и образованием CO_2 при различных формах активности целого организма



Энергетическая ценность питательных веществ

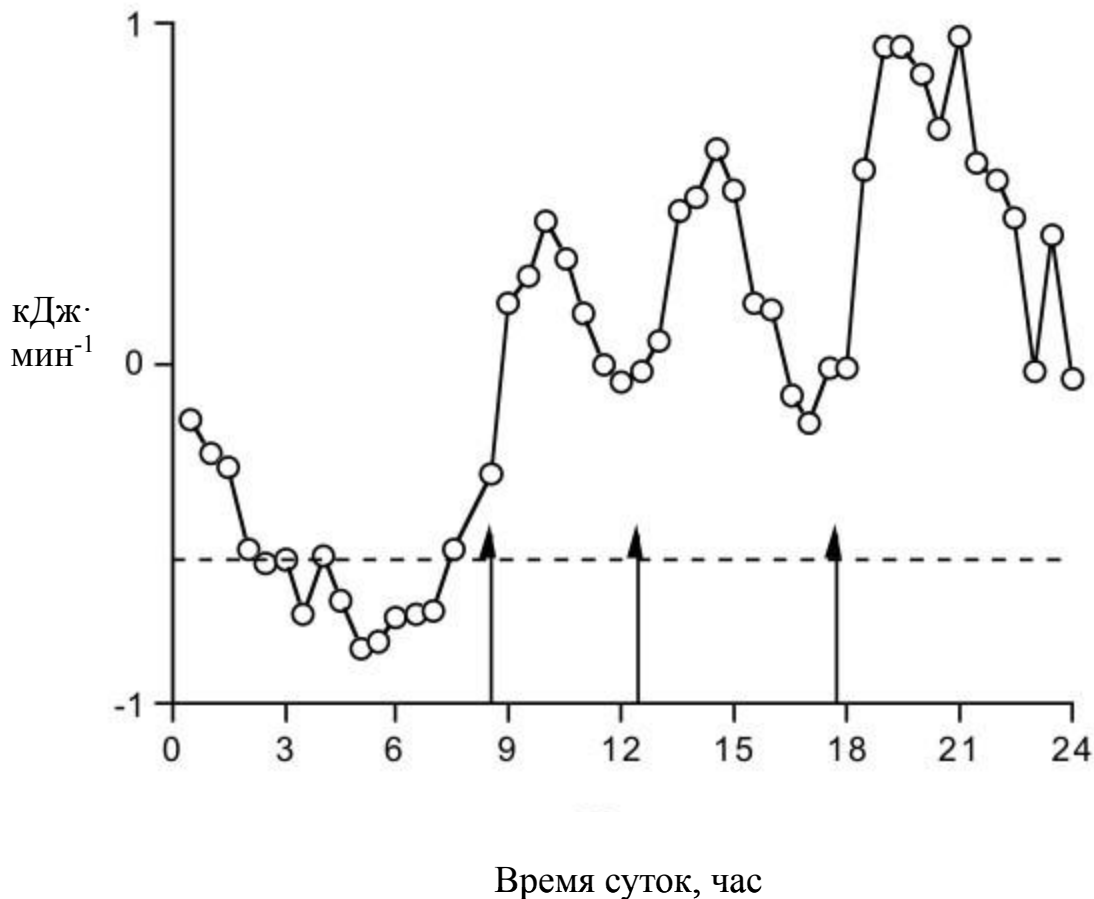
Вещество	Окисление 1 г вещества		Калорический эквивалент O ₂ , ккал/л	Дыхательный коэффициент (CO ₂ /O ₂)
	энергия, ккал	потребление O ₂ , л		
Углеводы	4,1	0,83	5,0	1,0
Жиры	9,3	2,0	4,7	0,7
Белки	4,1	0,97	4,6	0,8

Энергообмен человека

Характер деятельности	ккал/24 часа
Покой (основной обмен)	1680
Сидение	2350
Стояние	2500
Умственный труд	3000-4200
Физический труд средней тяжести	4000-5700
Тяжелый физический труд	5500-7000

Факториальный индикатор обмена равен соотношению энергозатрат при максимальной активности и в состоянии покоя

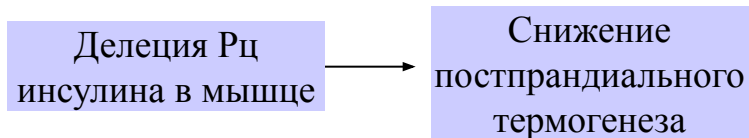
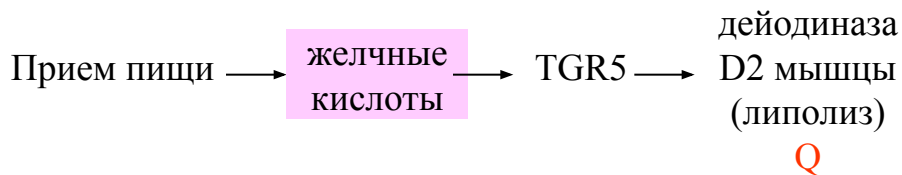
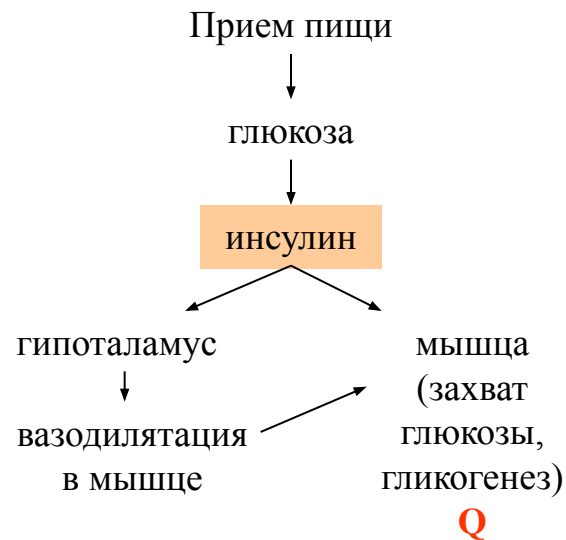
Индукцированный пищей термогенез
Измерения в респираторной камере



Доля энергетической ценности продуктов, затрачиваемая на постпрандиальный термогенез

- Жир – 0-3%
- Углеводы – 5-10%
- Белки – 20-30%
- Алкоголь -10-30%

Термогенез – сигнал насыщения



Интенсивность энергообмена определяется :
температурными условиями окружающей среды,
доступностью пищи

Терморегуляция

Относительность изотермии:

температура разных частей тела – от 24,5° до 38,5°

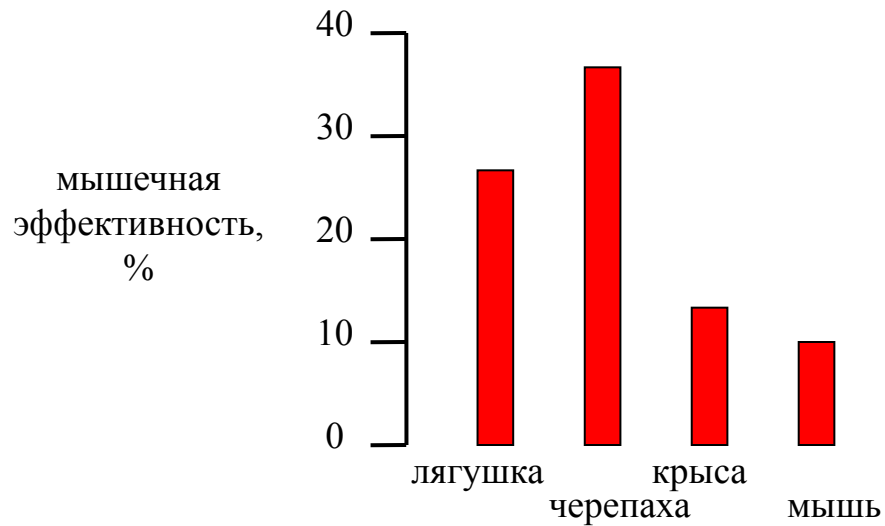
суточные колебания – от 36,4° до 37,1°

физическая активность

фазы полового цикла – на 0,5°

Постоянство температуры тела – относительная независимость от температуры окружающей среды

Термодинамическая эффективность скелетных мышц у
холоднокровных и теплокровных животных, $(\text{работа}/\Delta H) \times 100\%$

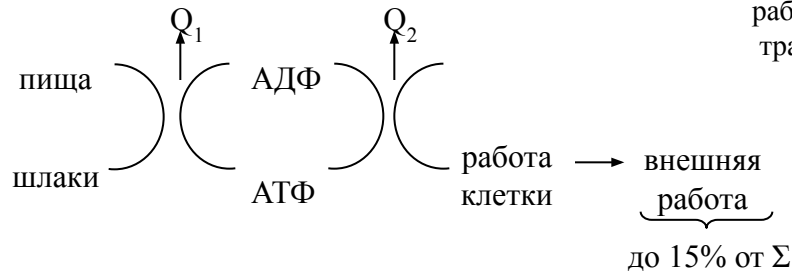


Теплопродукция в расчете на массу и поверхность тела

Объект	Масса, кг	Теплопродукция, ккал за 24 часа	
		на 1 кг	на 1 м ² поверхности
Мышь	0,018	654,0	1188
Курица	2,0	71,0	947
Гусь	3,5	66,7	967
Собака	15,2	51,5	1039
Человек	64,3	32,1	1042
Свинья	128,0	19,1	1078
Бык	391,0	19,1	1567

Теплопродукция

экзотермические
реакции



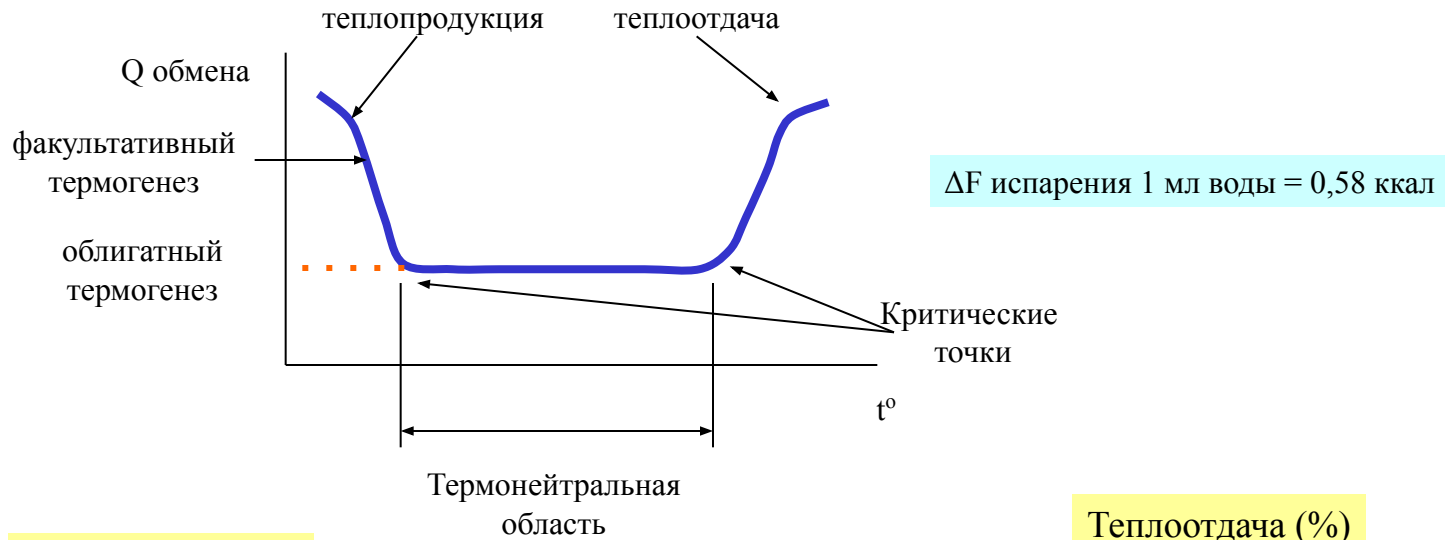
Работа клетки: биосинтез,
мышечное сокращение,
работа ионных насосов,
транспортеров и т.д.

$$Q_1 + Q_2 = Q_{\text{тп}} = Q_{\text{то}}$$

↑
гипоталамический
термостат

Установочная точка поддерживаемой температуры может меняться
(пирогены, прогестины, тиреоидные гормоны)

Терморегуляция



Теплопродукция

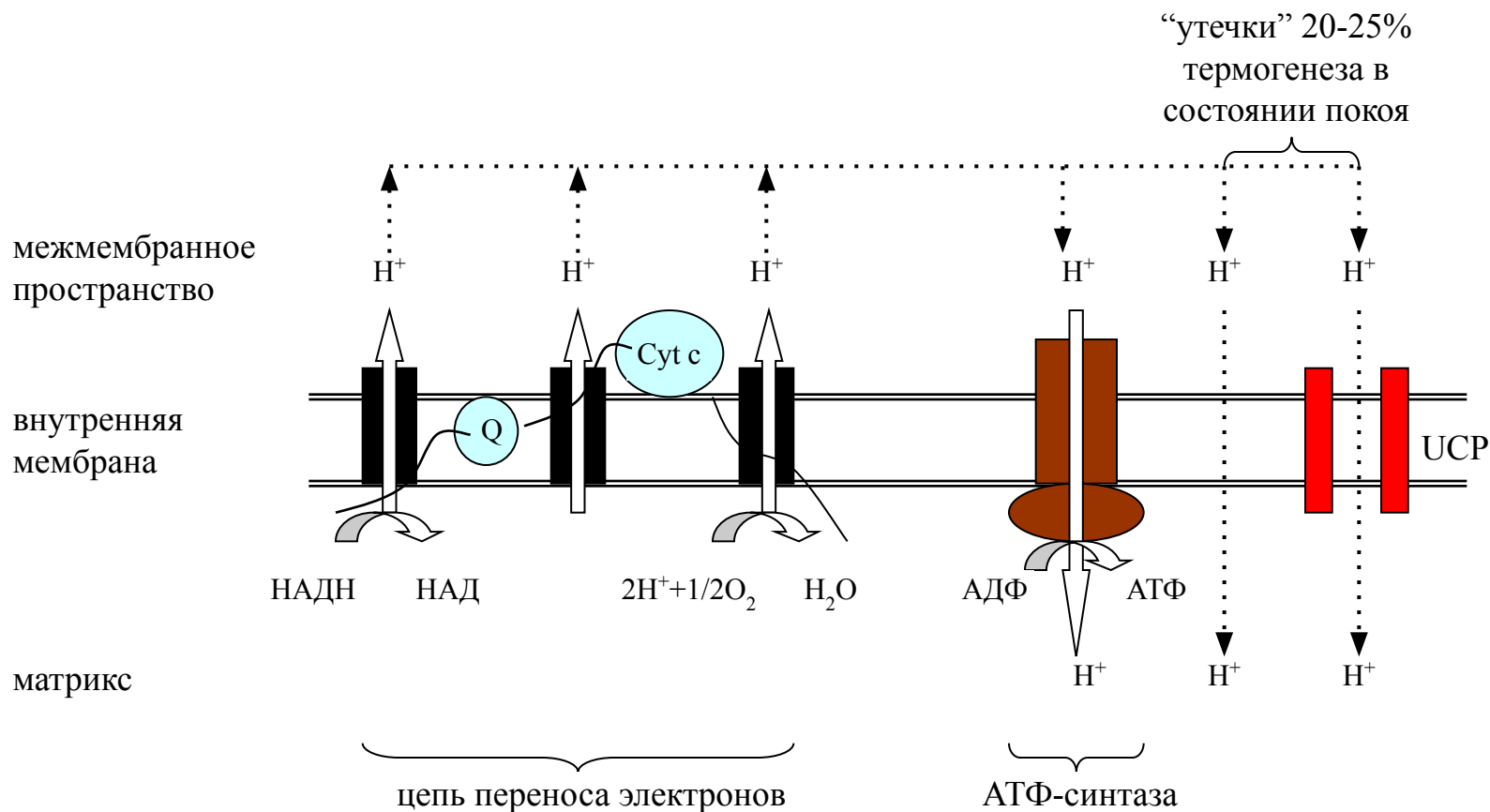
недрожательный,
дрожательный
термогенез

Теплоотдача (%)

Механизм	20°C	≥35°C	тяжелая работа
конвекция, теплопроводность	32		13
радиация	40		12
испарение	25	100 (~12 л)	75
нагревание пищи, воздуха	3		

(испарение: кожа (400-500 мл), дыхательные пути (300-350 мл))

Цепь переноса электронов, фосфорилирование и «утечка» протонов. UCP - рассоепрягающий белок



UCP – uncoupling proteins

Функции рессопрягающих белков UCP 1 - 5

UCP1 - холододовая адаптация
(экспрессия - в белом и буром жире) → нокаут гена снижает
возможность холододовой адаптации

UCP2 и UCP3 – связаны с энергообменом

UCP2 вызывает ↓АТФ/АДФ → ↓свободных радикалов
(защитная функция от образования свободных радикалов)

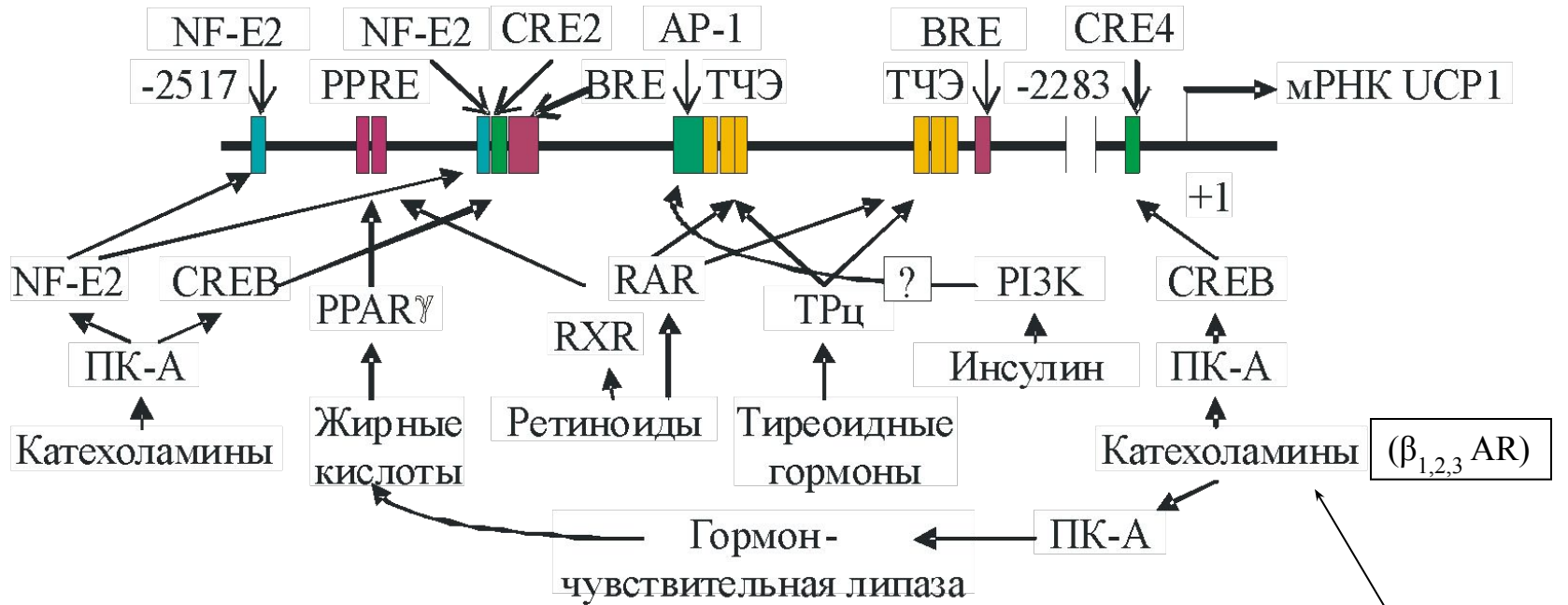
UCP2 - ↓ секреции инсулина → ↓запасания

UCP2 - м.б. связан с центральными механизмами регуляции энергообмена
(гипоталамус, таламус, ствол, гиппокамп, мозжечок)

UCP3 – м.б. связан с обменом жирных кислот, выведением их избытка из
митохондрий

Гормональная регуляция термогенеза

Регуляция экспрессии релаксирующего белка UCP1 в буром жире

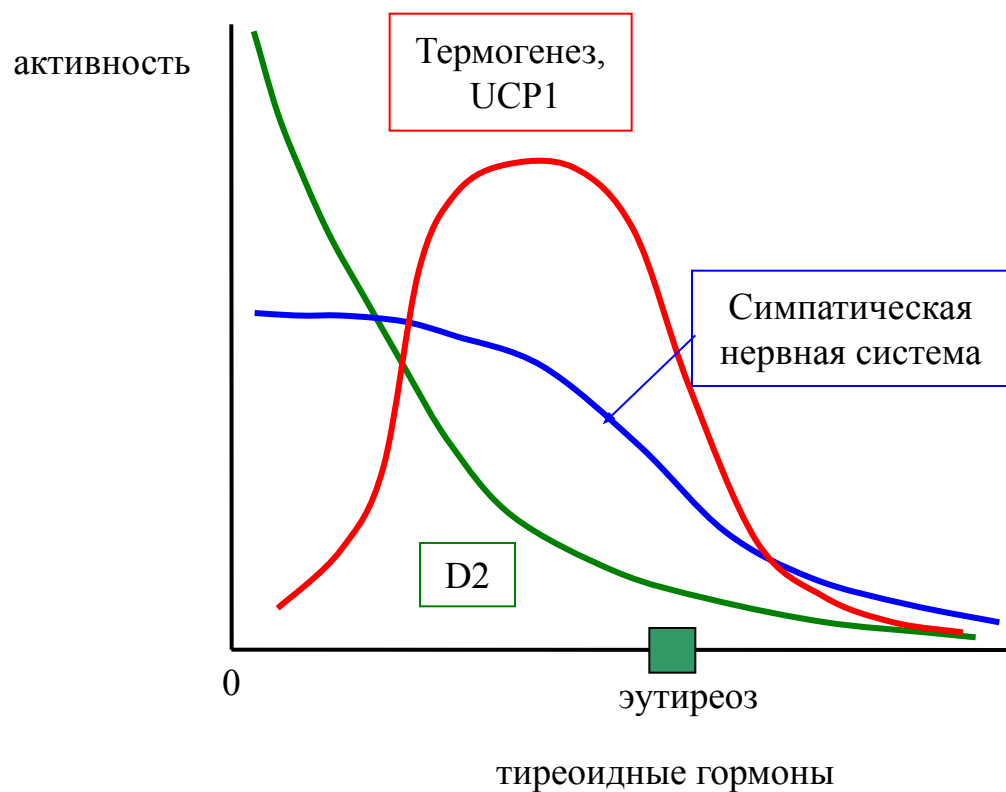


Активация симпатической нервной системы

Синергизм катехоламинов и тиреоидных гормонов:
 только норадреналин – 2-3 кратная индукция;
 только тиреоидный гормон – нет эффекта;
 норадреналин + тиреоидный гормон – 18-20-кратная индукция

NF-E2 - nuclear factor, erythroid 2

Синергизм тиреоидных гормонов и симпатической стимуляции в индукции термогенеза в буром жире



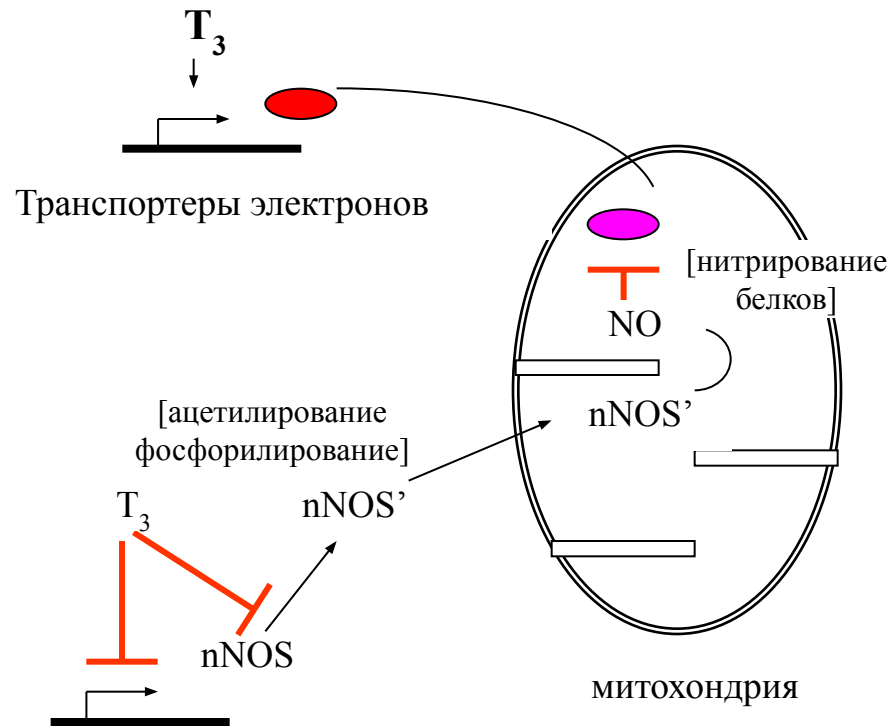
Клинические данные:

Гипотиреоз – сниженный энергообмен, склонность к ожирению

Гипертиреоз – повышенный энергообмен, склонность к похуданию

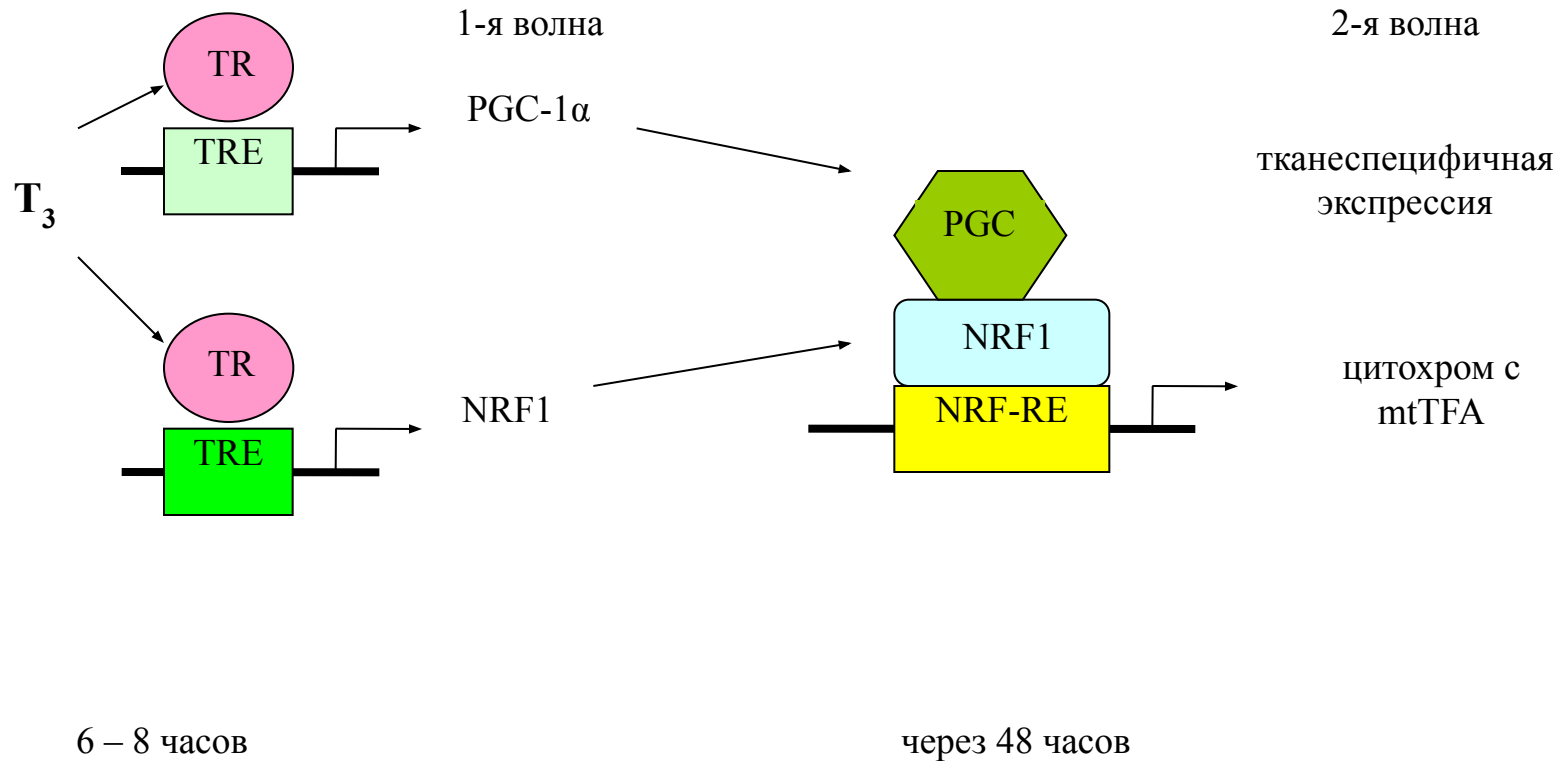
Действие T3, T4 на термогенез – эволюционное приобретение млекопитающих

Тиреоидные гормоны снимают ингибирующее действие
нитроксидсинтазы на дыхательную активность митохондрий

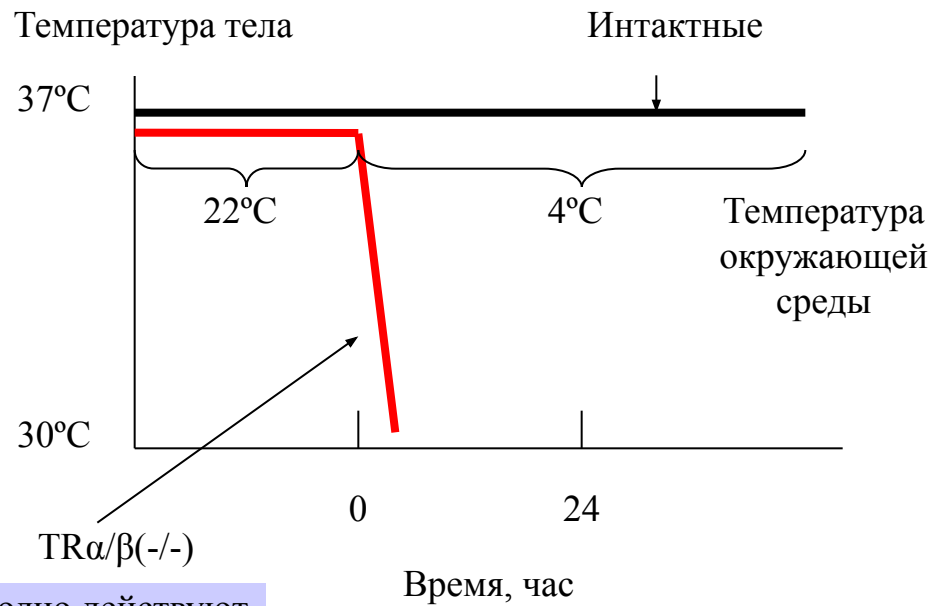


Действие тиреоидных гормонов на многие митохондриальные белки является опосредованным

PGC = коактиватор PPAR γ ; NRF = ядерный респираторный фактор

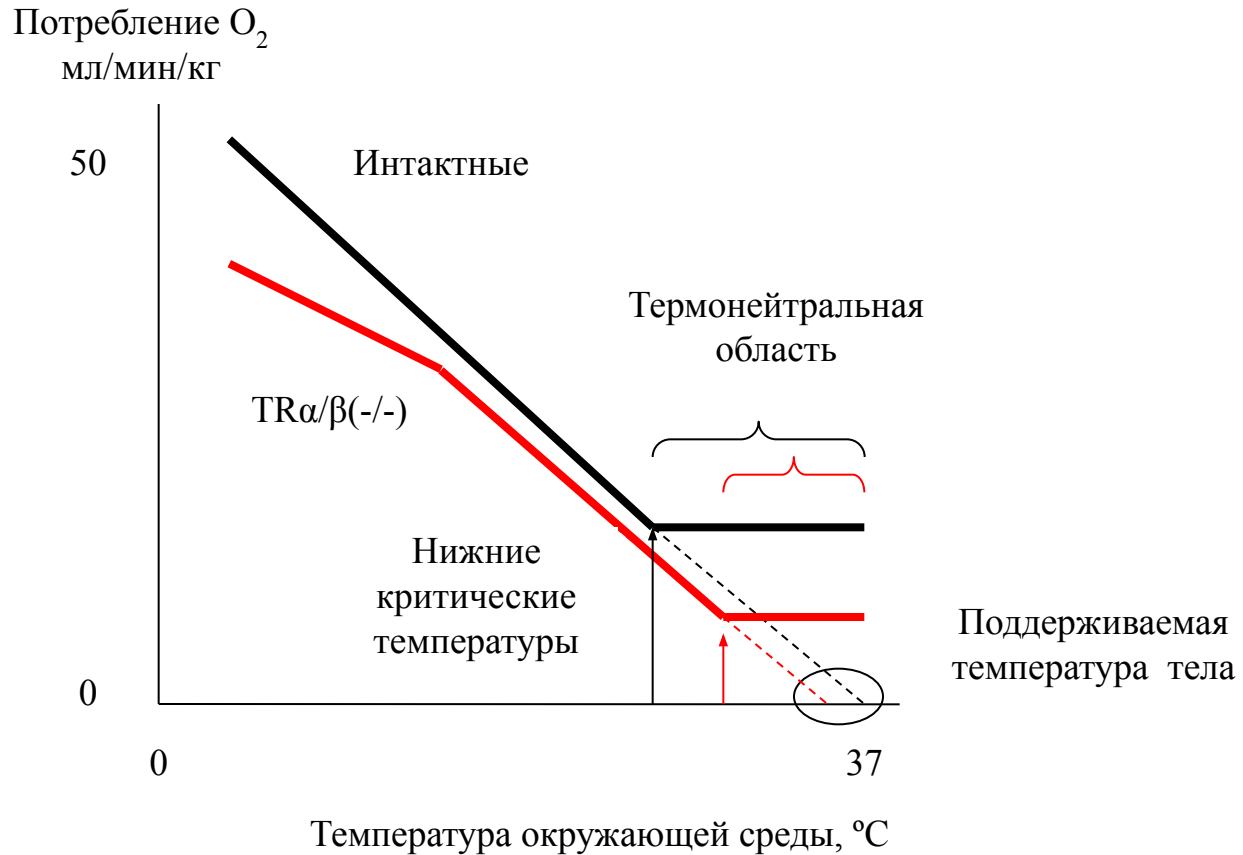


Холодовая адаптация зависит от тиреоидных гормонов и их рецепторов. $TR\alpha/\beta(-/-)$ – мыши с рецепторами α и β тиреоидных гормонов, неспособными связывать лиганды.



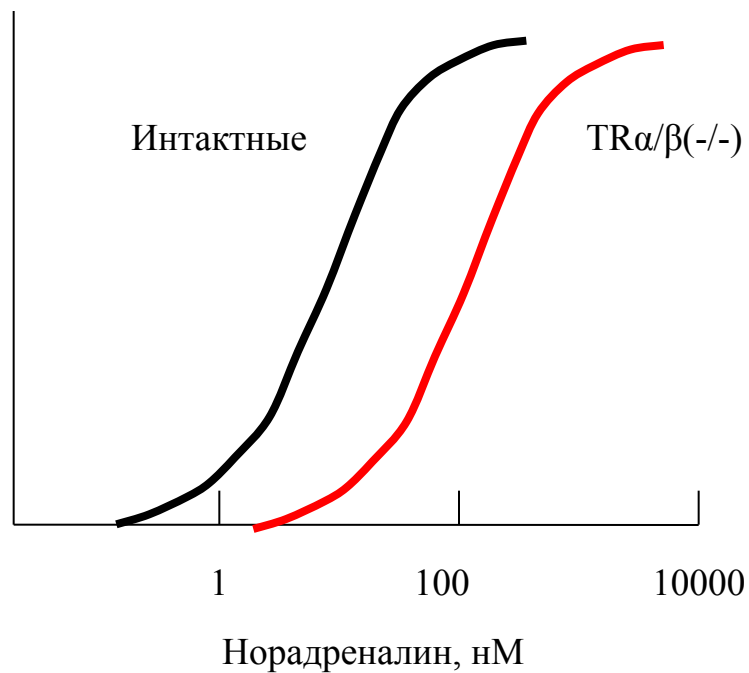
[сходно действуют гипотиреоз и нокаут дейодиназы D2]

Тиреоидные гормоны через свои рецепторы повышают установочную точку температуры тела, увеличивают энергозатраты для поддержания температуры тела и расширяют термонеутральную область. TR α/β (-/-) – мыши с рецепторами α и β тиреоидных гормонов, неспособными связывать лиганды



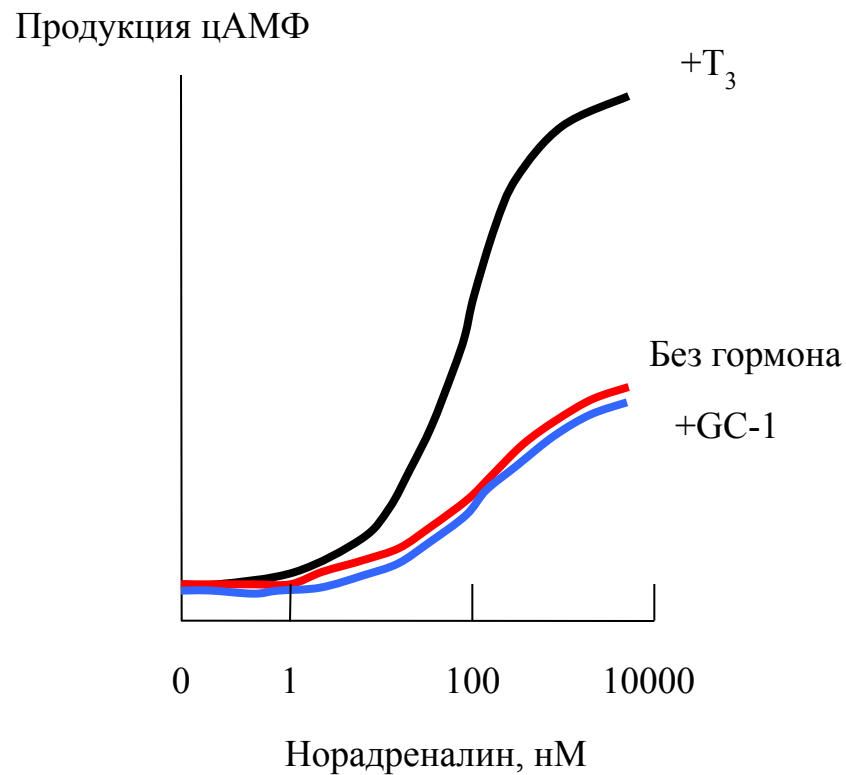
Тиреоидные гормоны через свои рецепторы сенсibiliзируют клетки бурого жира к действию норадреналина. TR α / β (-/-) – мыши с рецепторами α и β тиреоидных гормонов, неспособными связывать лиганды

Прирост
потребления O₂



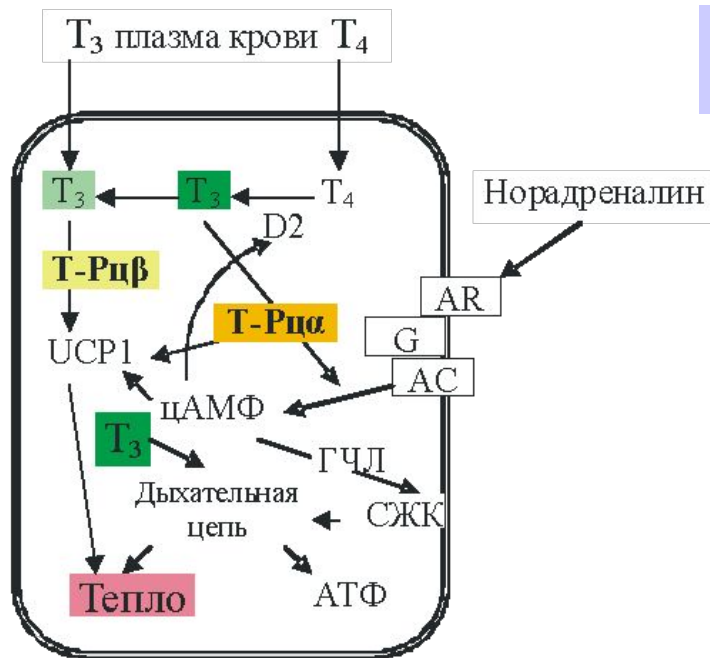
В буром жире экспрессируются оба рецептора тиреоидных гормонов.

Избирательный агонист рецептора β тиреоидных гормонов (GC-1) не воспроизводит действие природного гормона Т3 на восстановление чувствительности клеток бурого жира к адренергической стимуляции, но воспроизводит - на экспрессию UPC1

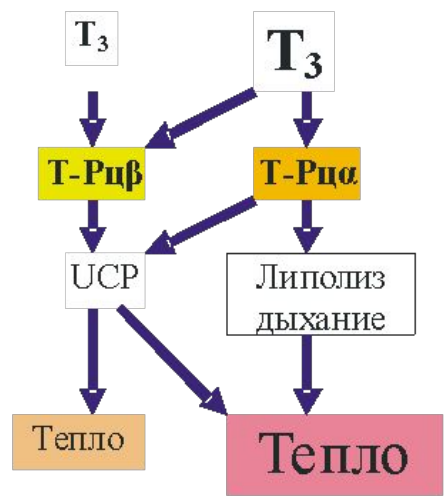


Ведущую роль в сенситизации бурого жира к норадреналину играет Т-Рц α

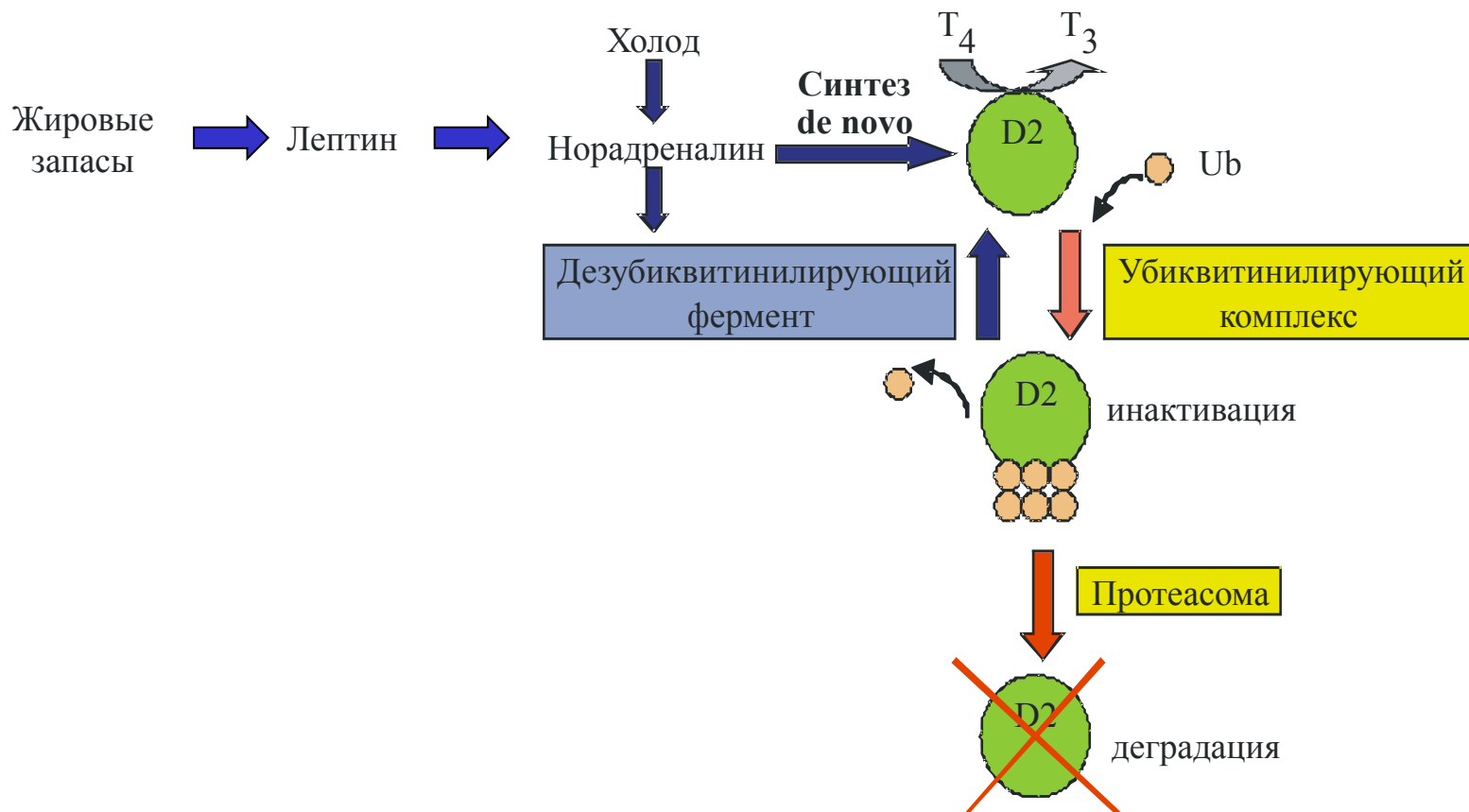
Дейодиназа D2 в клетках бурого жира повышает уровень T₃, необходимого для активации TR_α, сенсibiliзирующего клетки к адренергической стимуляции. UCP1 – расщепляющий белок 1; ГЧЛ – гормончувствительная липаза; AR – адренорецепторы (преимущественно подтипа β3); G – Gs-белок; AC – аденилатциклаза.



Сродство T₃ к рецепторам:
T-Rцβ > T-Rцα



Каталитическая реакция дейодирования T_4 стимулирует убиквитинилирование и инактивацию дейодиназы D2. Норадреналин повышает активность дейодиназы D2, индуцируя ее синтез de novo и препятствуя ее деградации в протеасоме путем индукции дезубиквитилирующего фермента 1. Ub - убиквитин



Мыши дикого типа

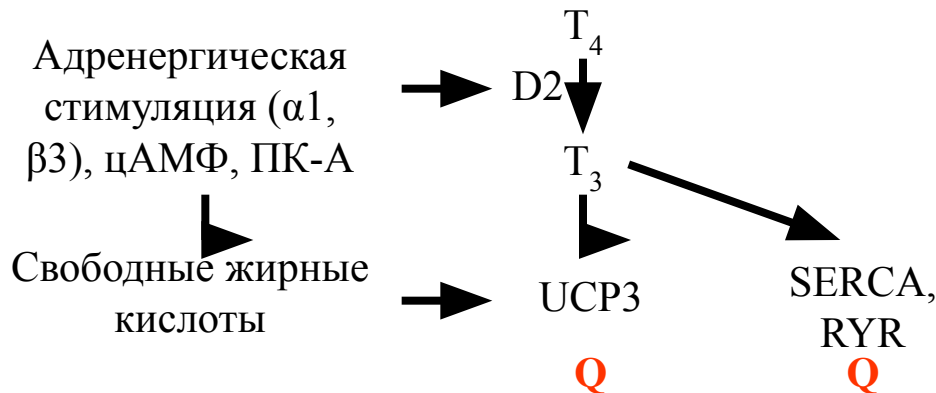
Мыши с нокаутом $T_3R\alpha$



Энергозатраты, D2, ЛПЛ, окисление липидов увеличены

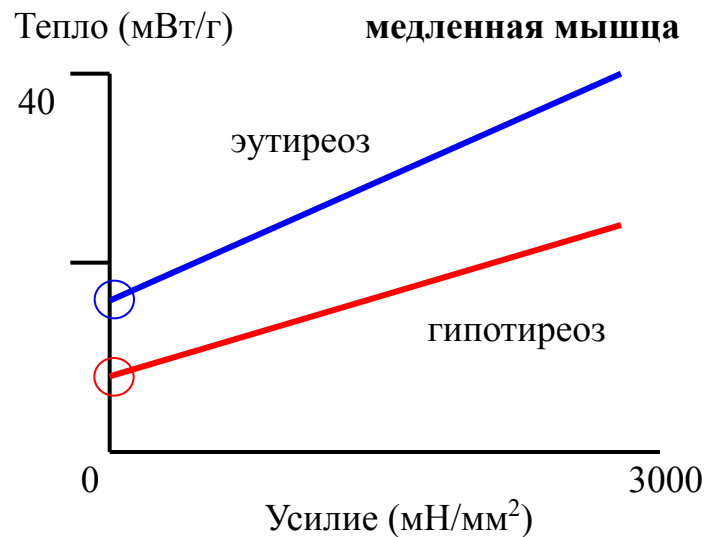
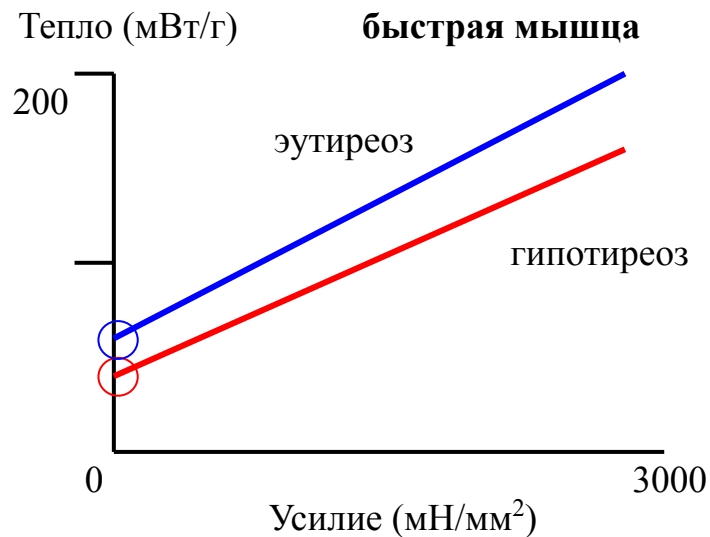
Термогенез в скелетной мышце может обеспечивать адаптацию к холоду, частичную у грызунов, ведущую у человека

Механизмы адаптации термогенеза в скелетной мышце к холоду

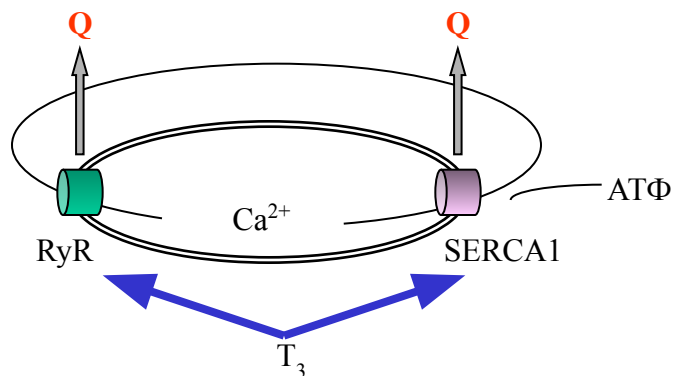


D2 – в мышцах человека, но не грызунов.

Влияние тиреоидных гормонов на термогенез в покаящейся и работающей быстрой (extensor digitorum longus) и медленной (soleus) скелетной мышце мыши



Тиреоидные гормоны активируют «бесполезный» цикл энергозависимой закачки кальция в депо и его выхода в цитоплазму



SERCA – зависима от Ca²⁺ АТФ-аза СЭР
 RyR – рианодинные рецепторы

Мишени тиреоидных гормонов в буром жире:

UCP1

белки дыхательной цепи переноса электронов

широкий спектр белков митохондрий (NRF-1, PGC-1, Cyt c, mtTFA)

сенсibilизация к действию норадреналина

липолиз

Мишени тиреоидных гормонов в скелетной мышце:

SERCA1

RyR

UCP3

белки дыхательной цепи переноса электронов

широкий спектр белков митохондрий (NRF-1, PGC-1, глицерол-3-фосфатдегидрогеназа)

повышение продукции АТФ , расходуемой на дрожательный термогенез и работу

сенсibilизация к действию норадреналина

Мишени катехоламинов в буром жире:

UCP1

дейодиназа D2

дезубиквитирующий фермент , активирующий D2

гормончувствительная липаза

липолиз

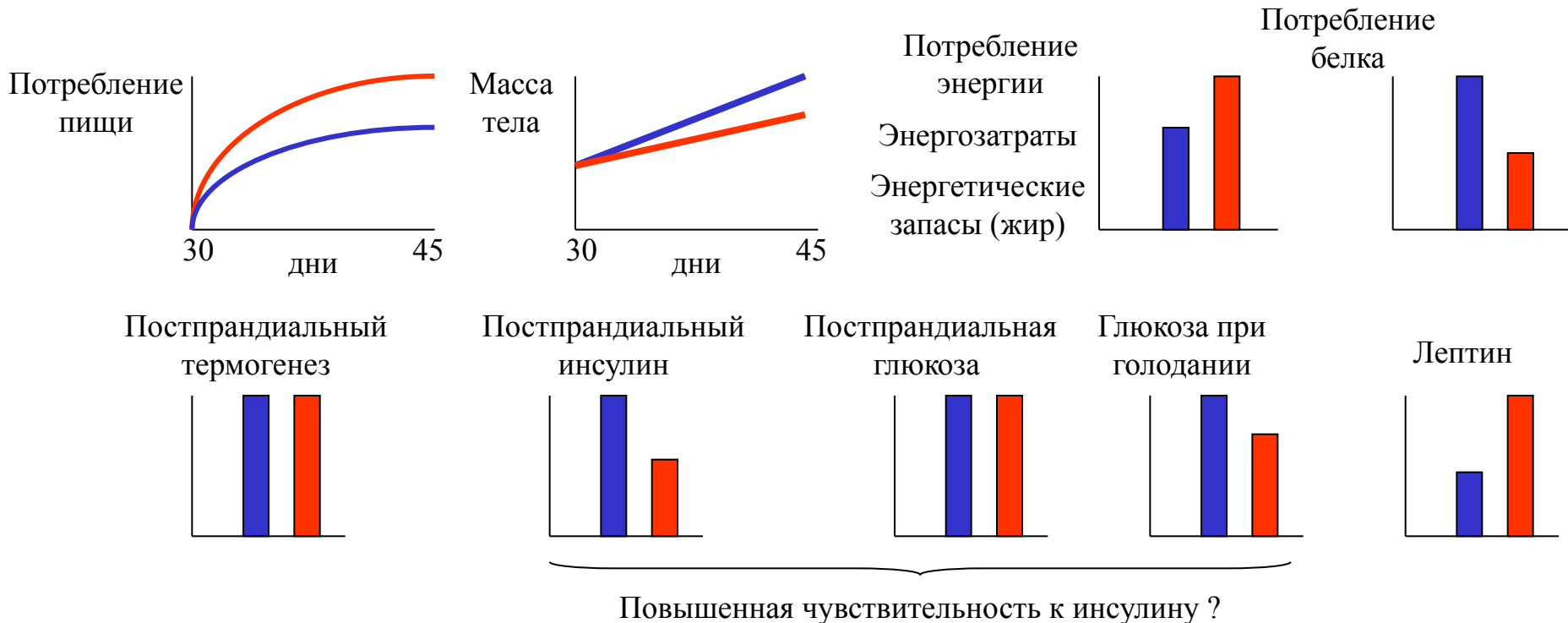
Мишени катехоламинов в скелетной мышце:

UCP3 и утилизация липидов

дейодиназа D2 (у человека)

Регуляция пищевого поведения

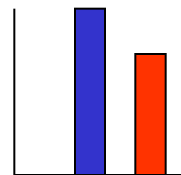
30-Дневные крысы массой 100 г получали диету с **нормальным содержанием белка** (17%) и **со сниженным содержанием белка** (6%)



Nutr Metab (Lond). 2008 Oct 17;5:25.

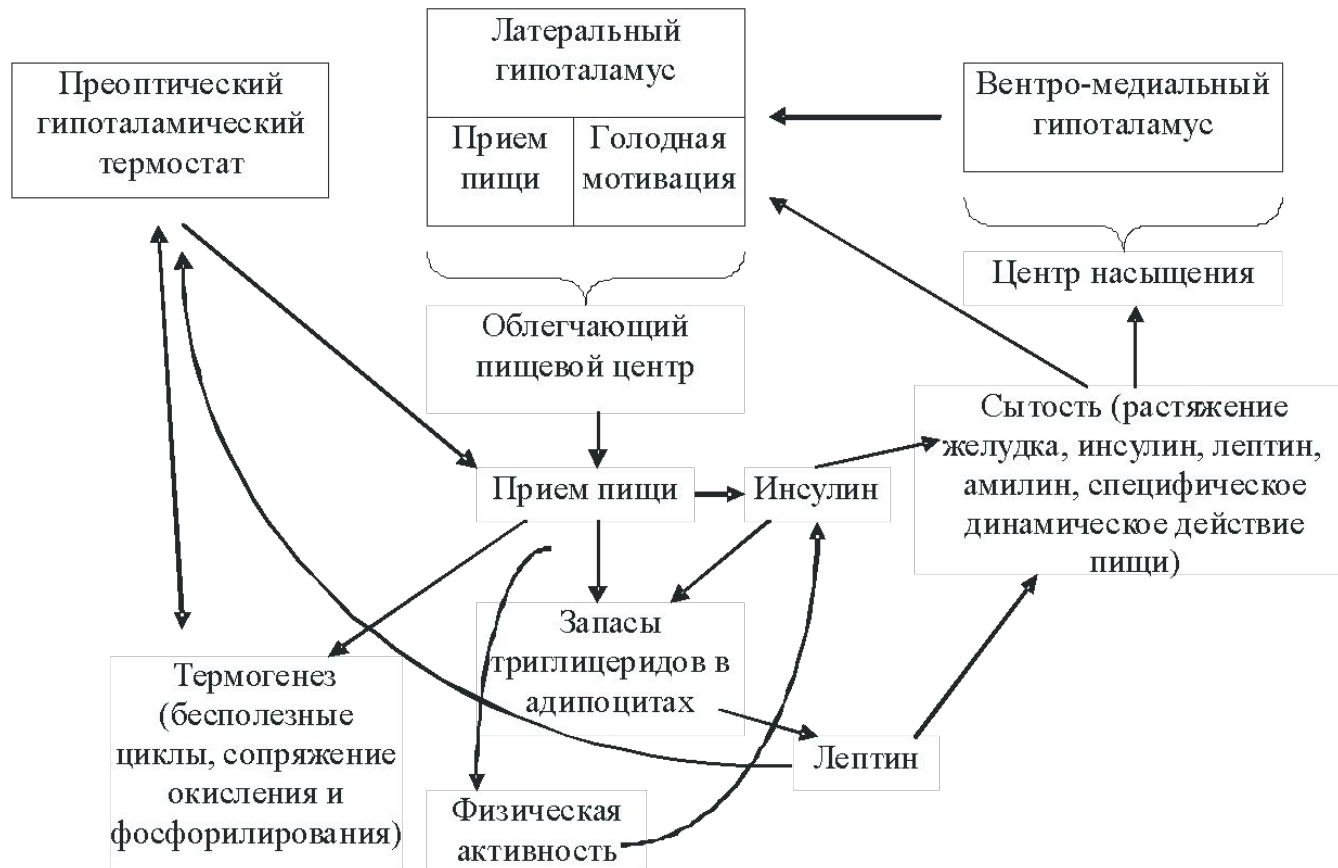
Молодые женщины разово получали пищу с **нормальным содержанием белка** (11,4%) и **со сниженным содержанием белка** (3,9%) одинаковой калорийности (3100 кДж)

Постпрандиальный термогенез



Жировые запасы
возрастают на 33 г

Взаимосвязи центров терморегуляции и пищевого поведения



Орексигенные соединения:

Нейропептид Y (NPY);
Опиоиды динорфин, β -эндорфин (β -END), мет- и лей-энкефалины (met-ENK, leu-ENK);
Галанин (GAL);
 γ -Аминомасляная кислота (ГАМК);
Глутамат;
Меланин-концентрирующий гормон (МКГ);
Орексины А и В;
Норадреналин, адреналин
Белок агути;
Родственный агути белок (AgrP);
Эндоканнабиноиды
Грелин

Анорексигенные соединения:

α -Меланоцитстимулирующий гормон (α МСТГ);
Пептиды, кодируемые регулируемым кокаином и амфетамином транскриптом (CART);
Кортиколиберин (КРГ);
Урокортин;
Нейротензин (NT);
Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1);
Лептин;
Инсулин;
Серотонин;
Воспалительные цитокины (ИЛ-1, CNTF)
Амилин
Обестатин

Области мозга, связанные с потреблением пищи:

Аркуатное ядро (не защищено гематоэнцефалическим барьером; возможна регуляция периферическими гормонами)

Вентромедиальное ядро (разрушение сопровождается гиперфагией и «гипоталамическим» ожирением) – «центр насыщения»

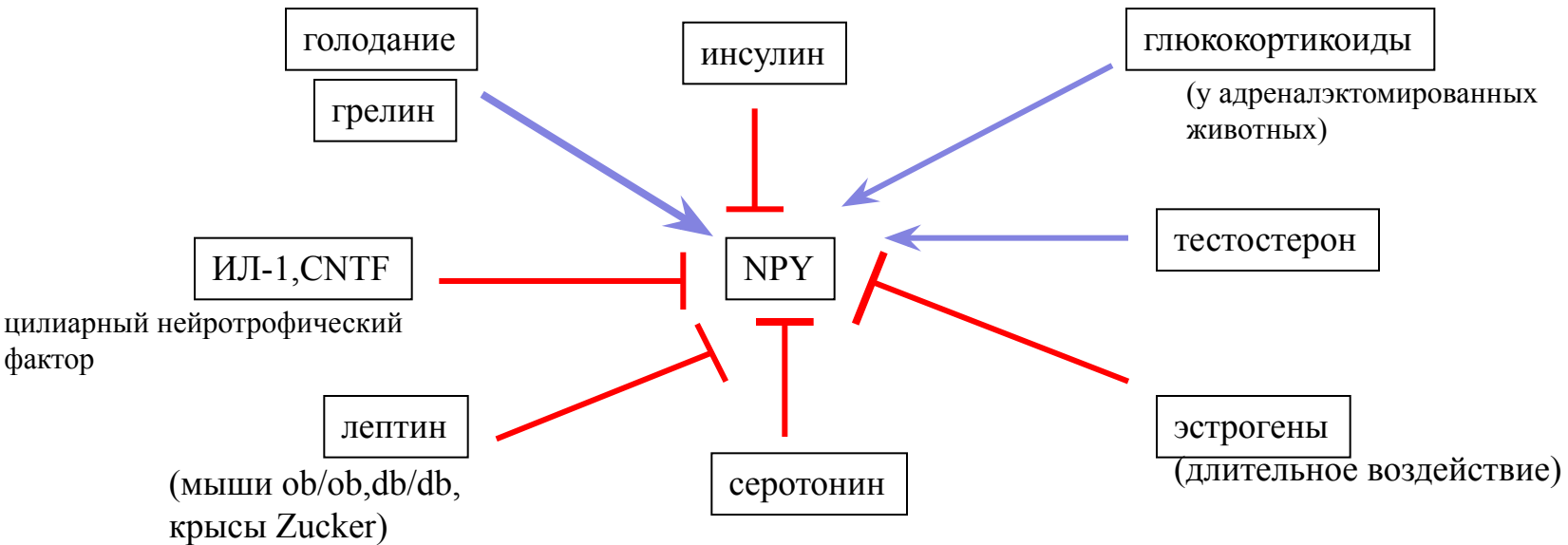
Латеральный гипоталамус (разрушение сопровождается афагией; сенсор орексигенных соединений) – «центр питания»

Дорсомедиальное ядро; Паравентрикулярное ядро, Околосводный гипоталамус; Супрахиазматическое ядро (регулярность приема пищи)

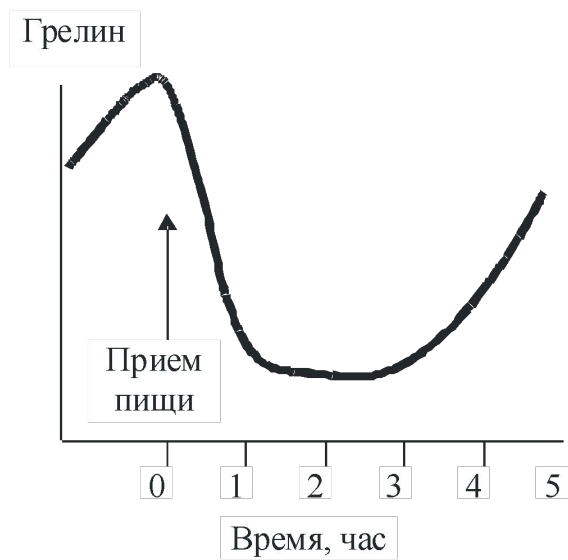
Нейропептид Y – NPY

организатор пищевого поведения

Рецепторы - Y_1 и Y_5 (антагонисты рецепторов снимают ночной и голодный прием пищи)



«Голодная» секреция грелина желудком



Голодание,
грелин



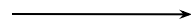
Стимуляция нейронов
аркуатного ядра NPY/ AgRP



Высвобождение
NPY и AgRP

Y1 MC4

Прием пищи,
лептин



Стимуляция
нейронов POMC/CART
сOB-Rb

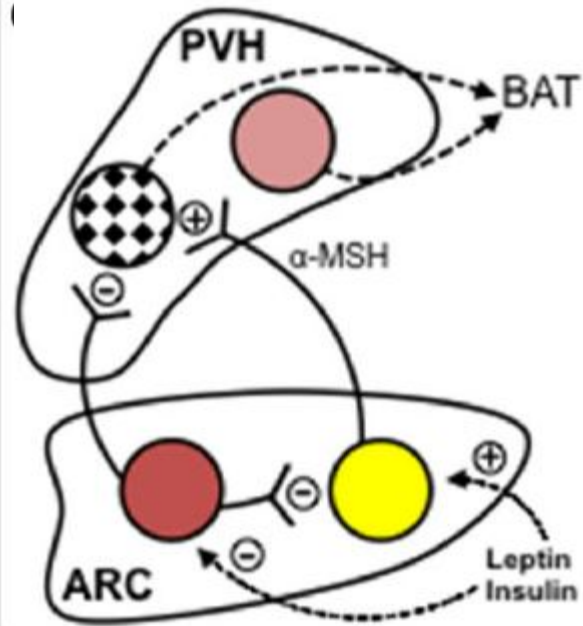


NPY и AgRP



α MSH и CART

Melanocortin system



- MC4R neuron
- NPY neuron
- POMC neuron
- BDNF neuron

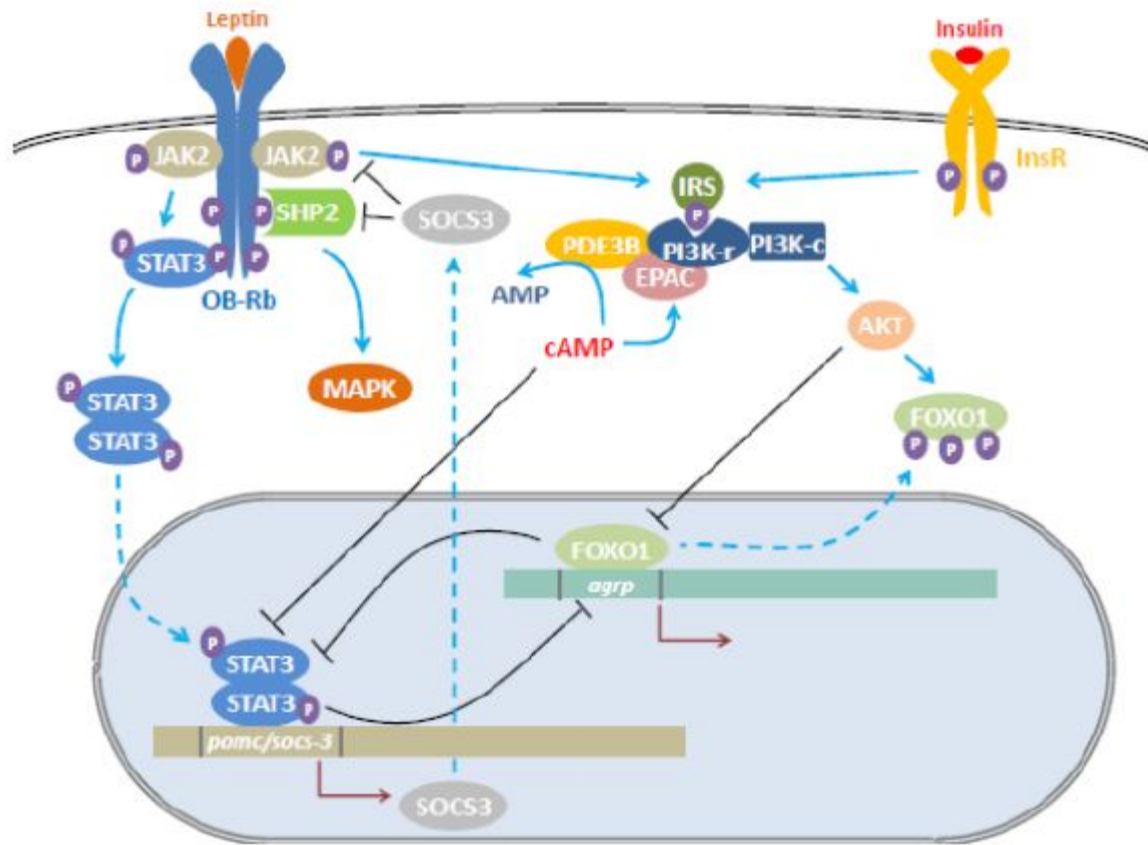
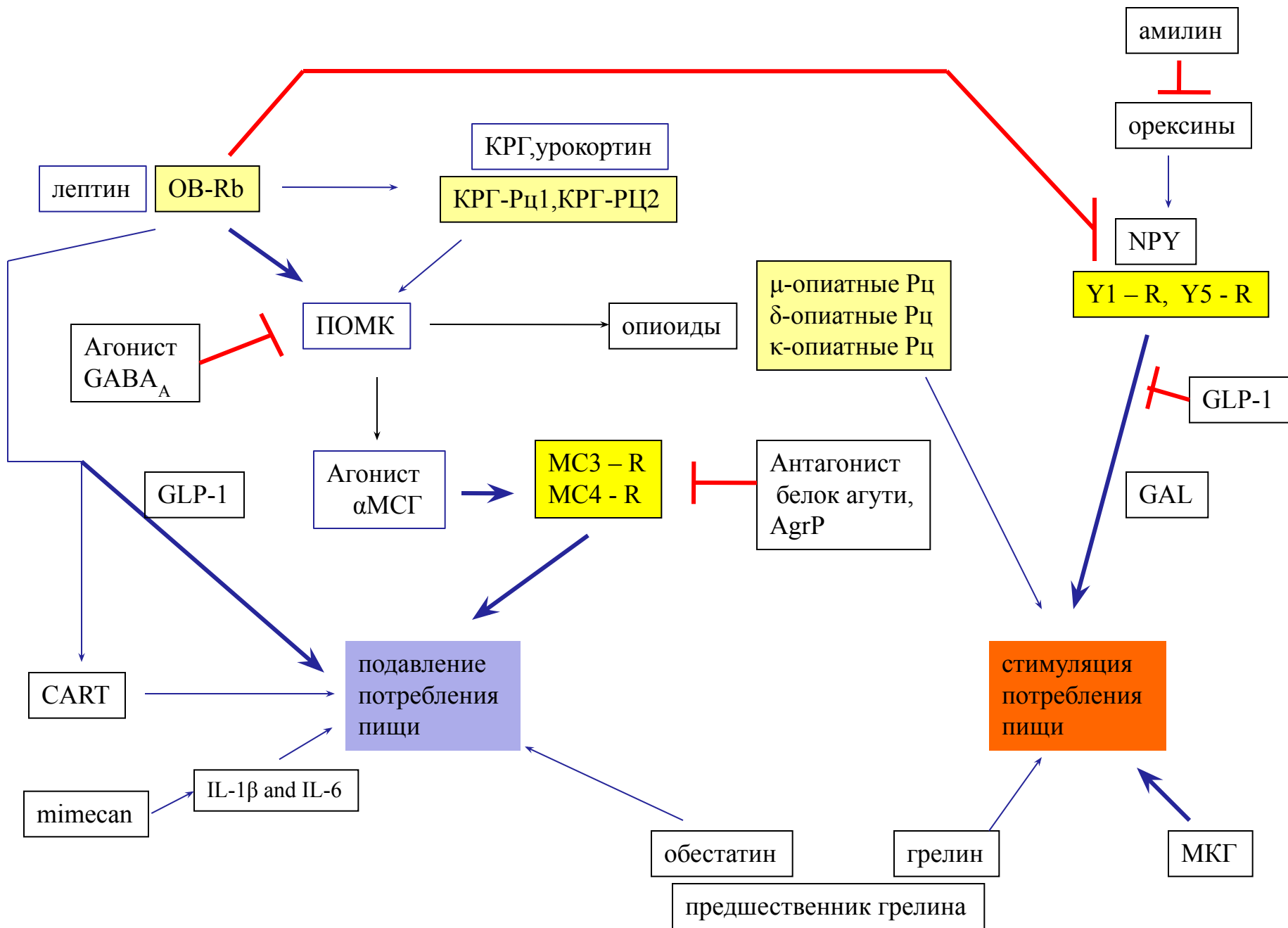


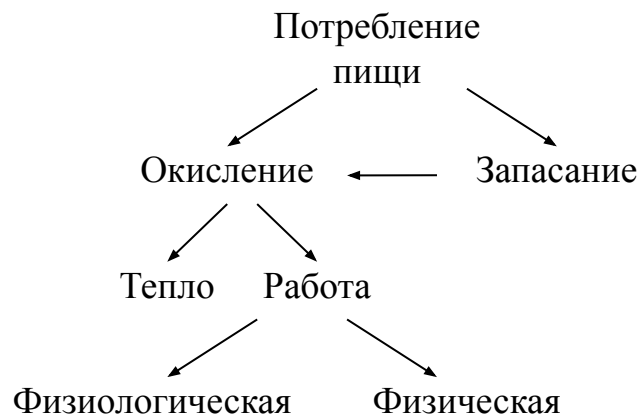
Figure . Leptin and insulin signaling pathways in the hypothalamus

Leptin binding to its receptor (OB-Rb) induces receptor dimerization and JAK2 activation. Phosphorylation of the intracellular domain of OB-Rb by JAK2 leads to the recruitment and phosphorylation of STAT3. Phosphorylated STAT3 dimerizes and translocates to the nucleus where it activates target genes under the control of *pomc promoter* and suppresses *argp promoter*. Leptin can also control hypothalamic neuron functions by activating the PI3K/Akt pathway in a manner similar to insulin. EPAC1 may desensitizes leptin signaling by suppressing STAT3 activation as it has been shown that EPAC1 induces the expression of SOCS3, a STAT3 negative regulator, by recruiting CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) transcription factors to the SOCS-3 promoter in endothelial cells.



Ожирение

Потребление и расходование пищевых продуктов



Детское ожирение

Увеличение количества адипоцитов в результате усиленной дифференцировки преадипоцитов в адипоциты под действием PPAR γ , активированных ЖК

Взрослое ожирение

Гипертрофия адипоцитов.

Ожирение — полифакторное явление

Разрушение вентромедиального гипоталамуса — «центра насыщения»

Инактивирующие мутации системы возникновения/проведения анорексигенных сигналов — мутации генов лептина, его рецептора

Активирующие мутации системы орексигенной стимуляции

Гипотиреоз или инактивирующие мутации Т-Рц