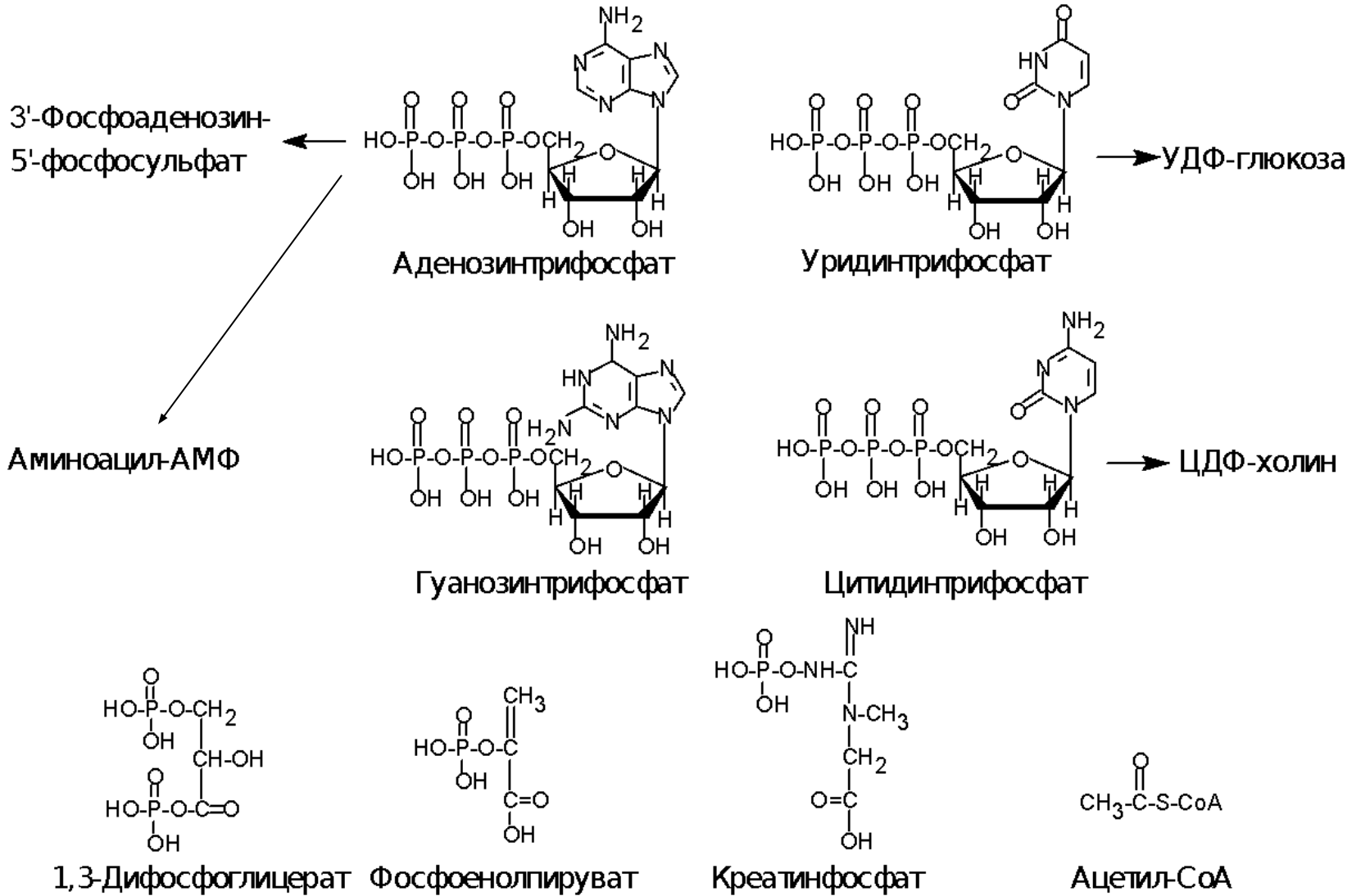
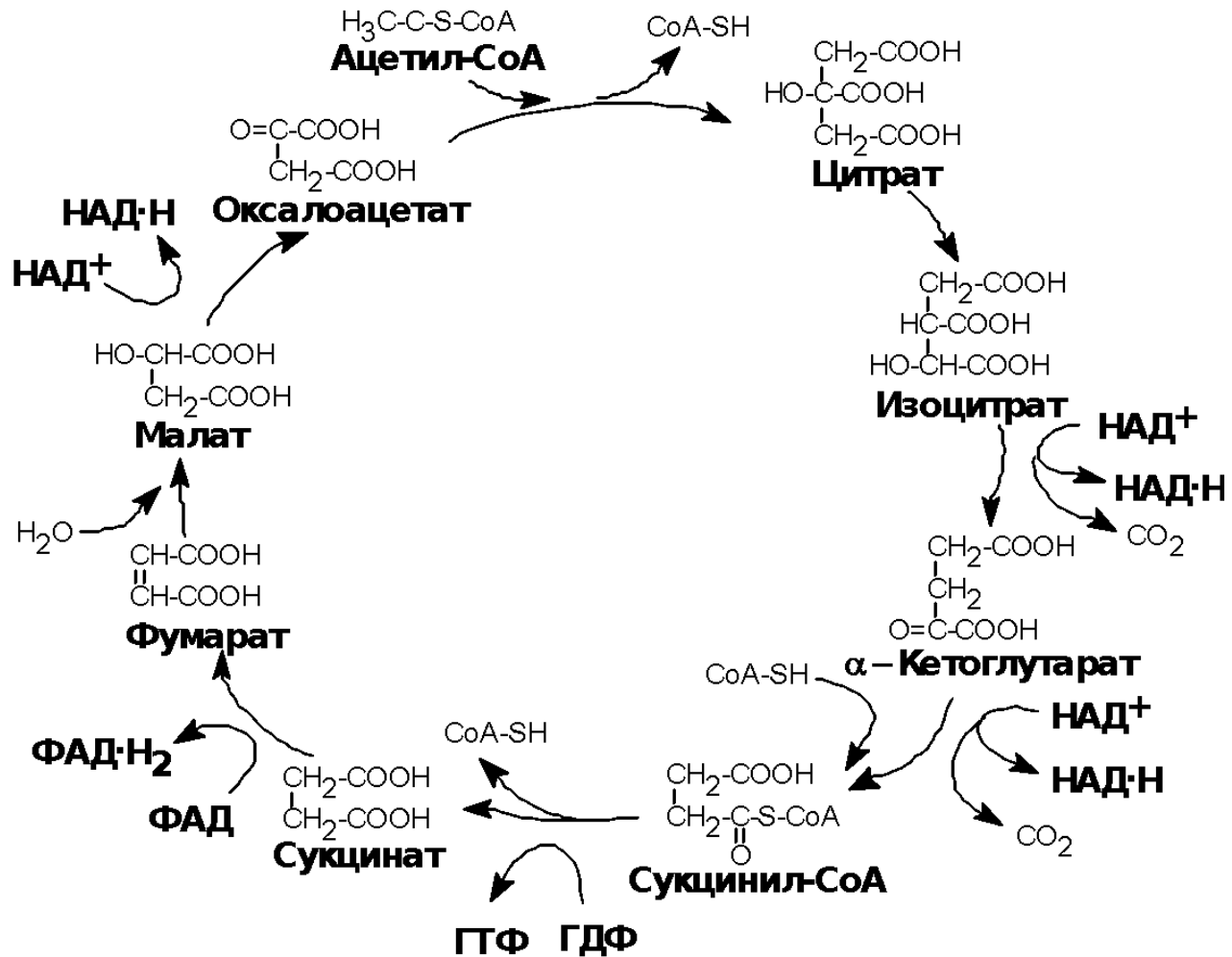


Энергообмен и его регуляция

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

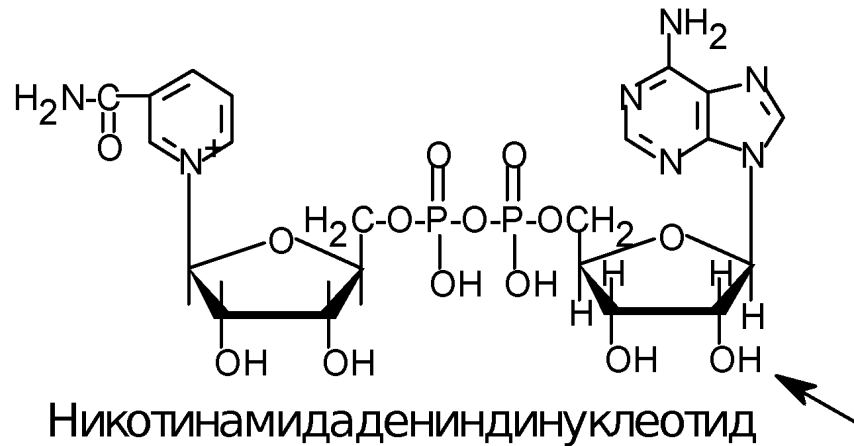


Цикл Кребса



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

НАД и НАДФ (место фосфорилирования указано стрелкой)

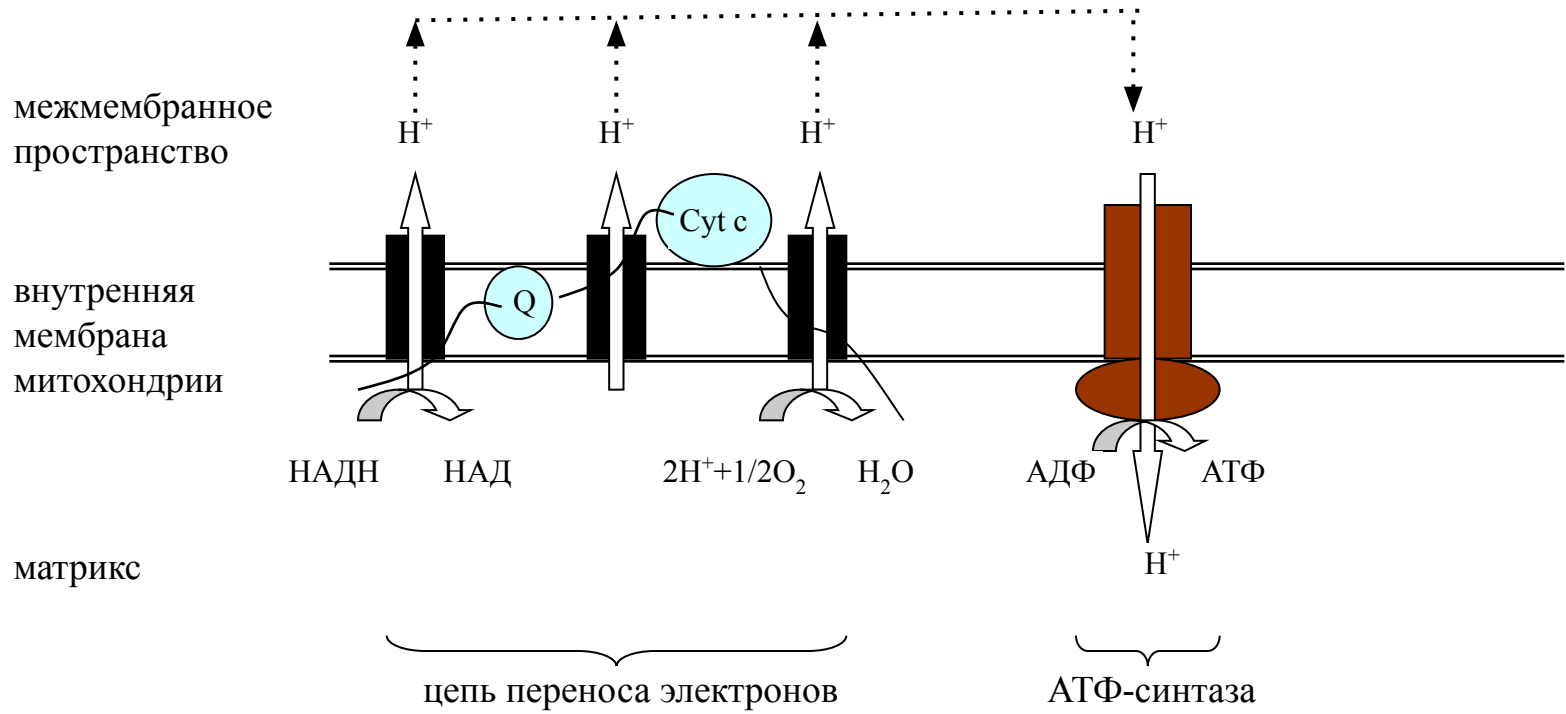


Преобладающими субстратами для образования АТФ в митохондриях служат – НАДН и отчасти - НАДФН

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

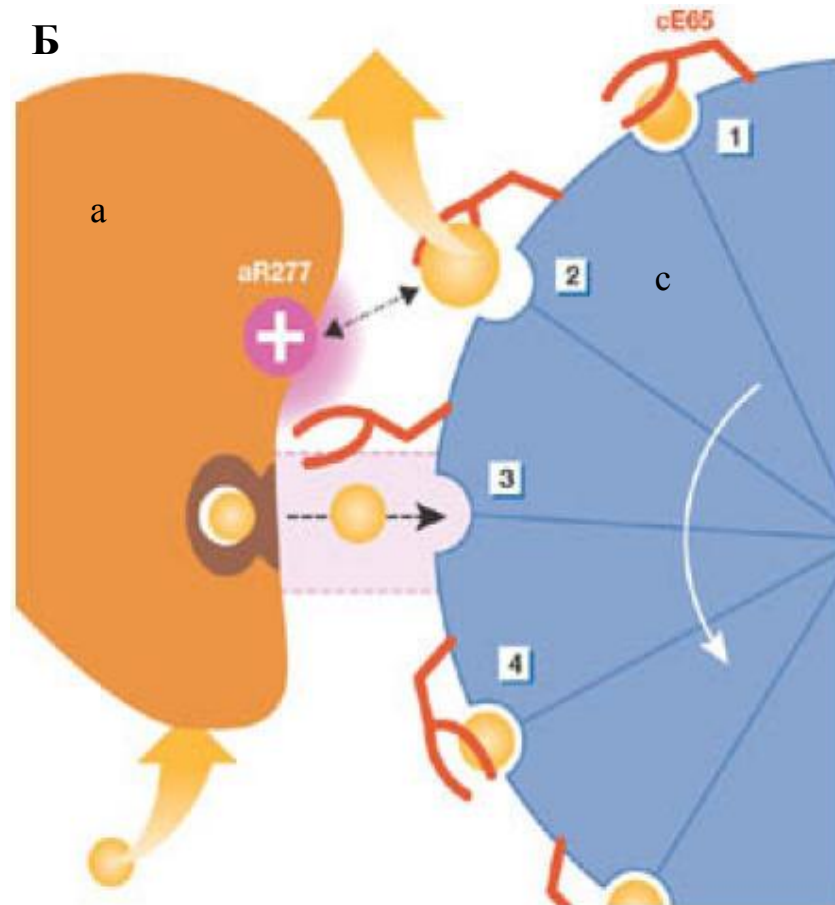
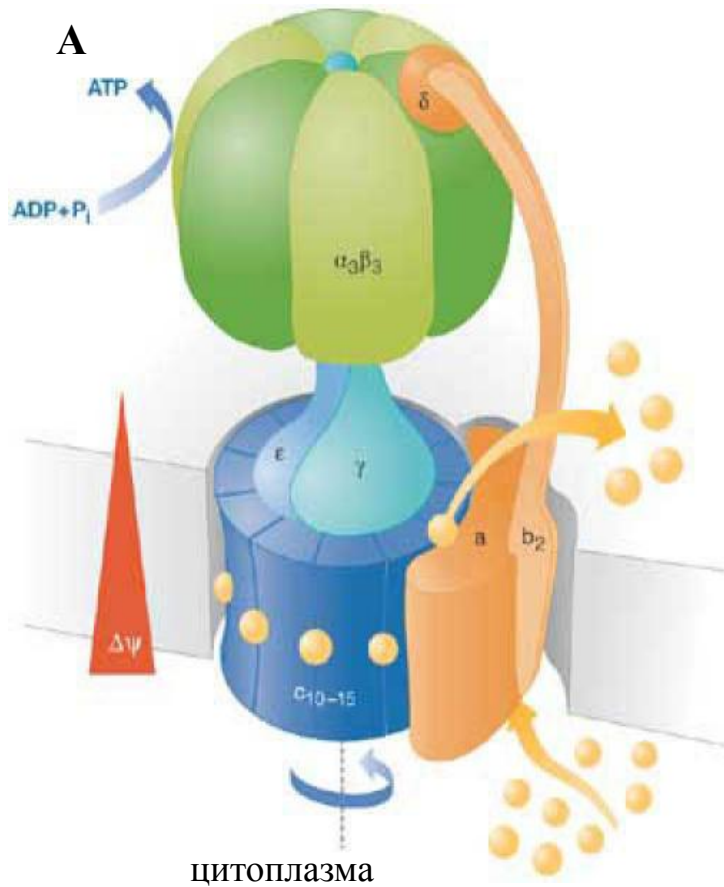
Многоэтапность — каскад небольших изменений энергии вместо лавинообразного энергетического обвала
- **принцип квантования энергии**

Цепь переноса электронов, фосфорилирование



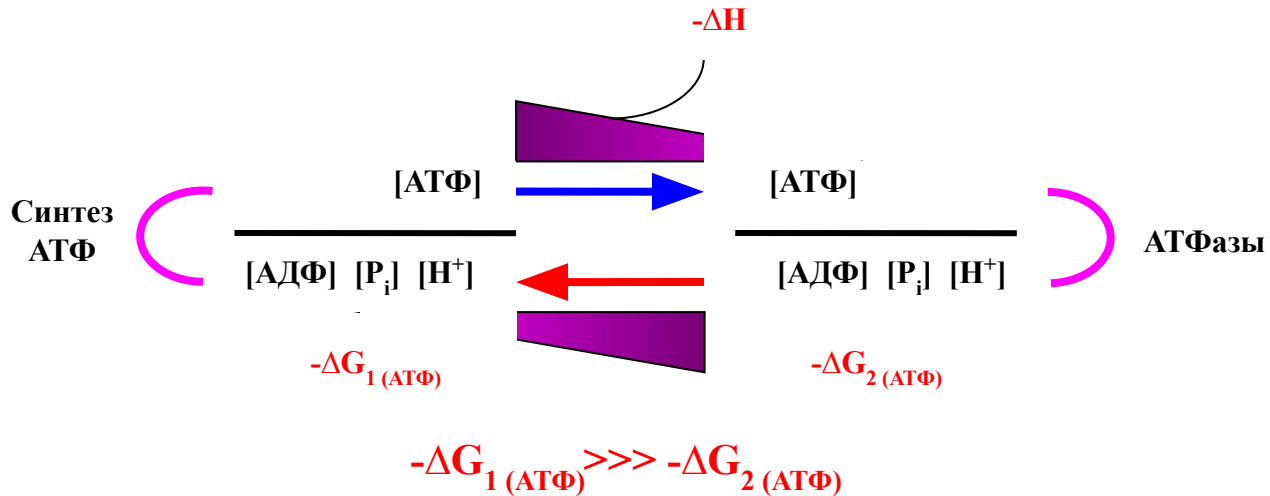
Внутренняя часть митохондрии

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



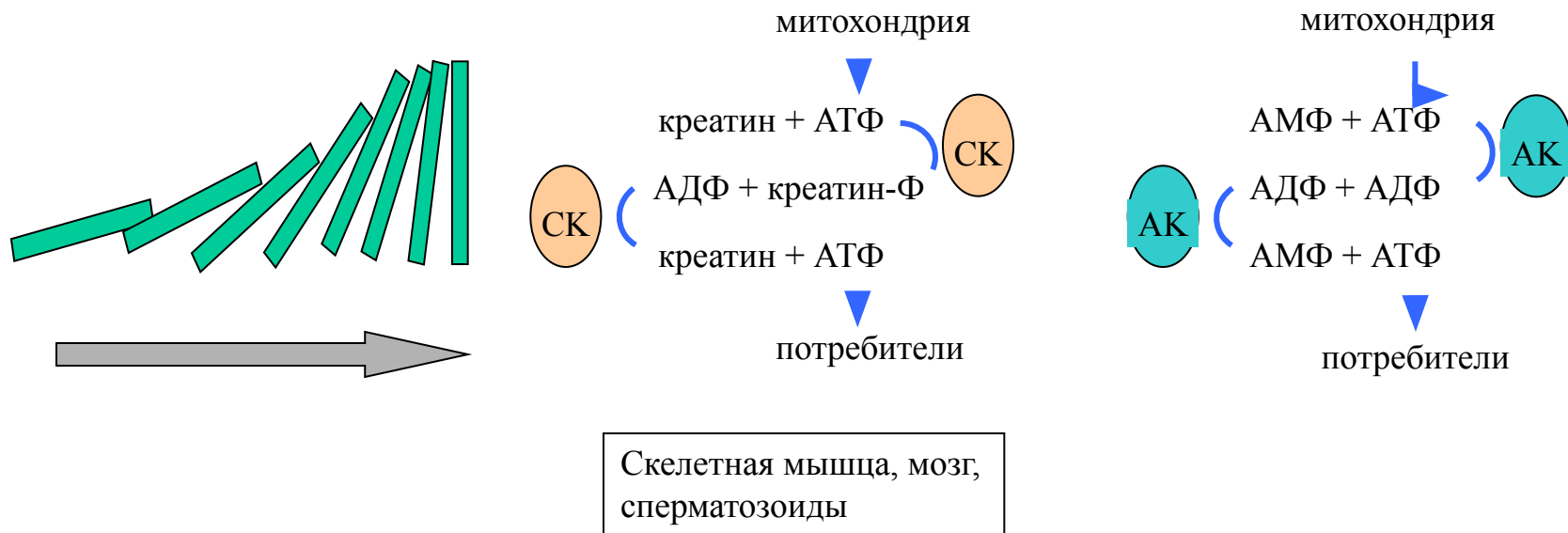
Скорость доставки АТФ от места образования до места потребления и возвращения продуктов гидролиза (АДФ, P_i и H^+) к месту биосинтеза должна быть сопоставима со скоростью гидролиза

Принцип векторного лигандного проведения –
создание цепи быстро уравнивающихся реакций.

Распространение «волны потока» АТФ.

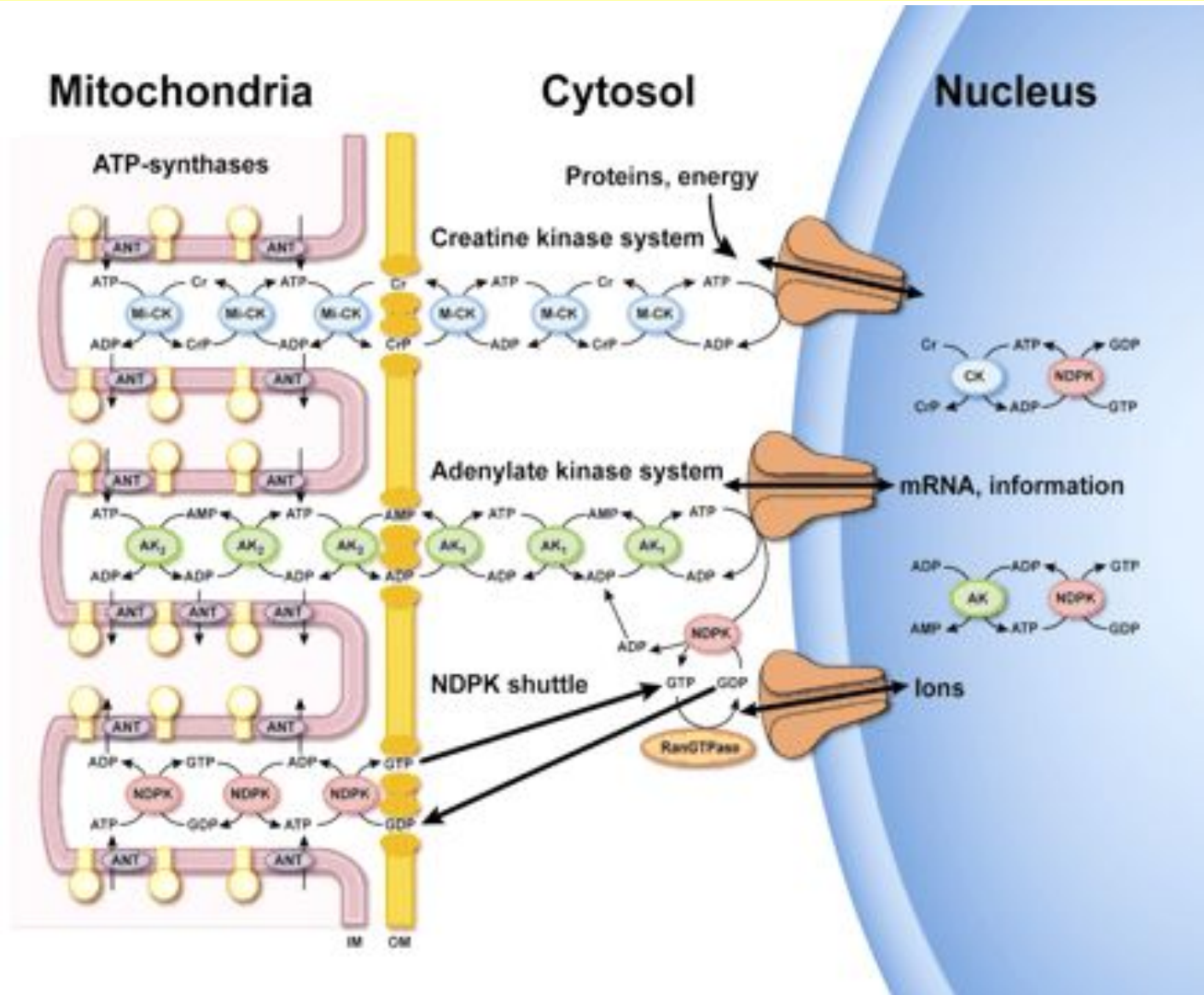
СК – креатинкиназа (М-СК, В-СК, S-MtСК, U-MtСК);

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



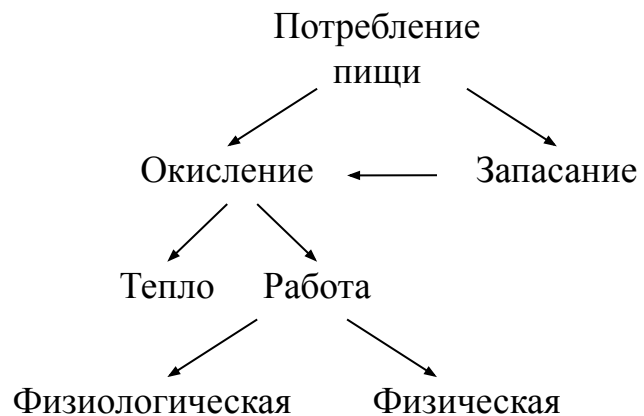
Градиенты концентраций лигандов - минимальны, т.е. в различных частях клетки уровень АТФ приблизительно одинаков.

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

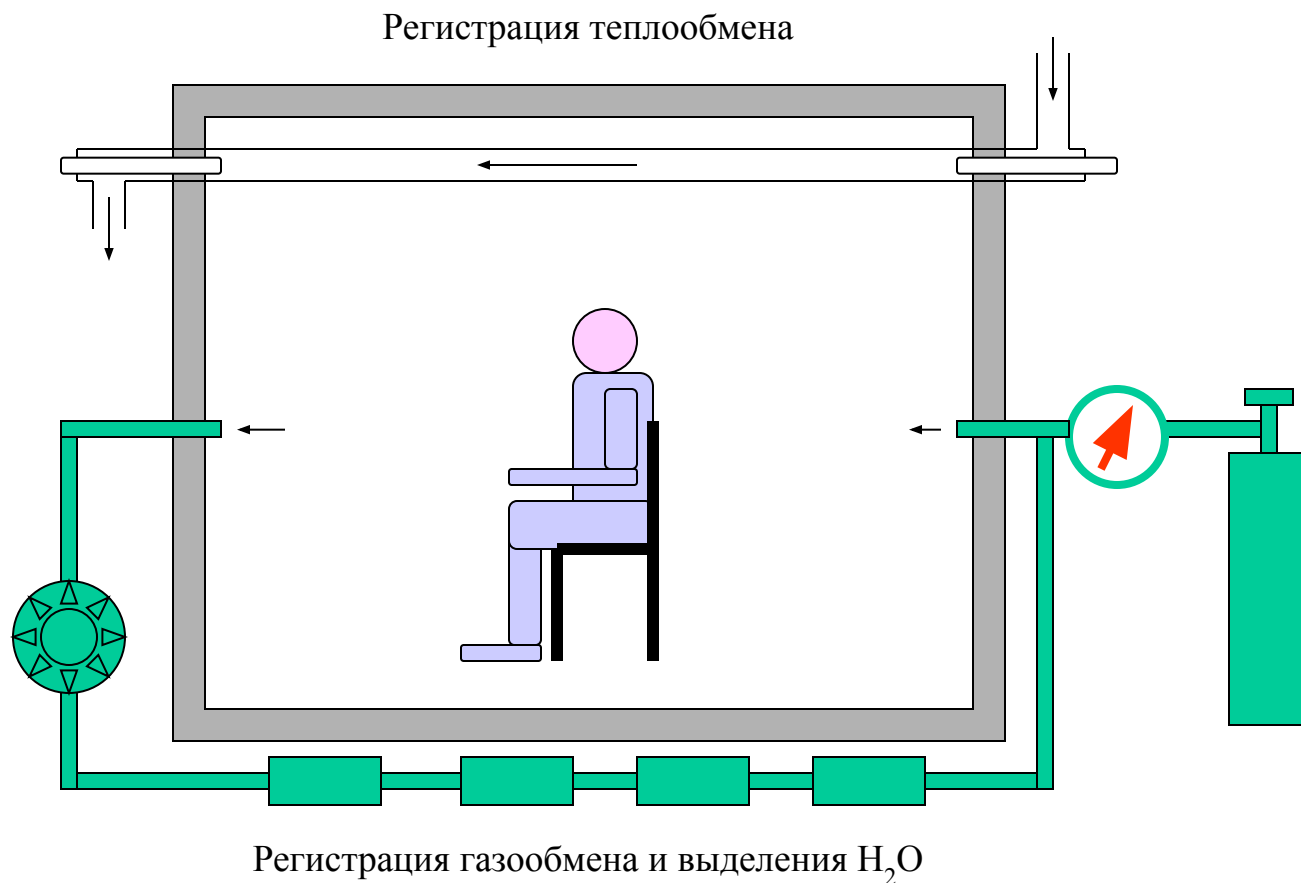


Интегральные показатели энергообмена

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

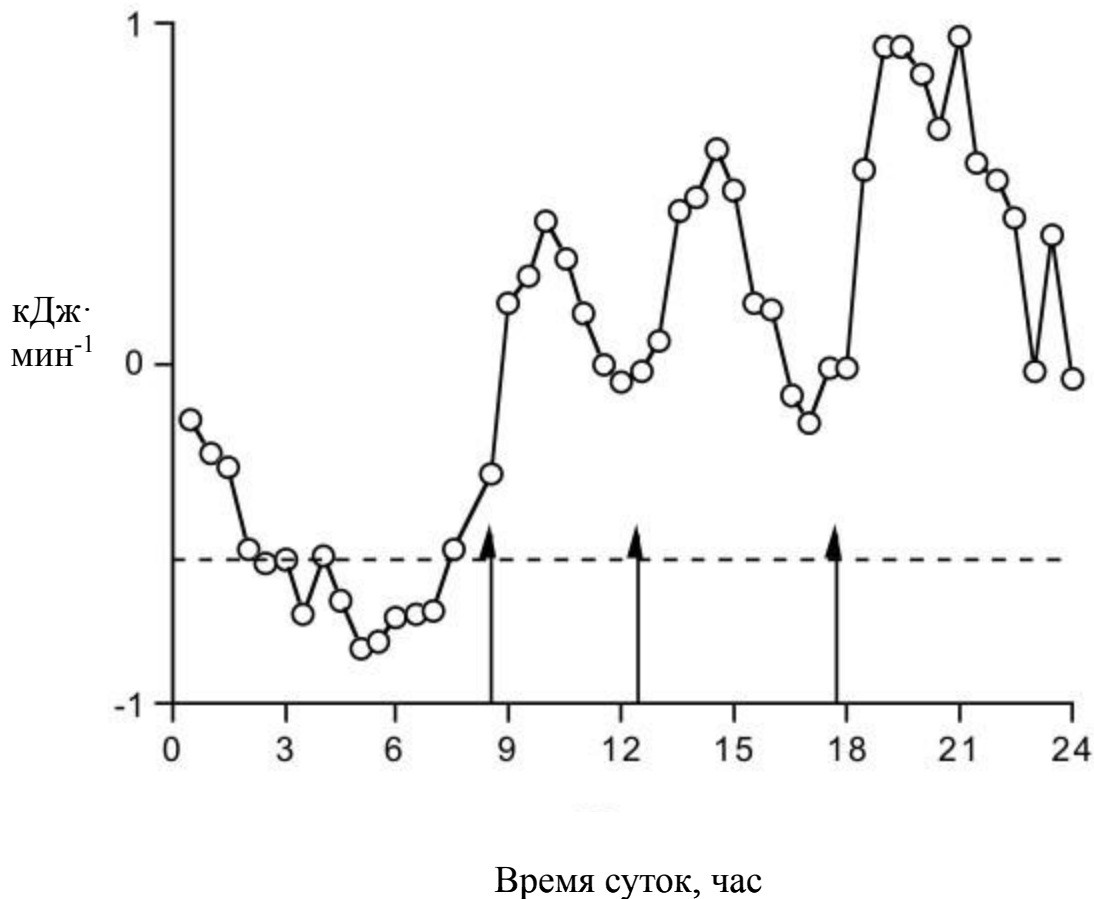
| Вещество | Окисление 1 г вещества | | Калорический эквивалент O ₂ , ккал/л | Дыхательный коэффициент (CO ₂ /O ₂) |
|----------|------------------------|--------------------------------|---|--|
| | энергия, ккал | потребление O ₂ , л | | |
| Углеводы | 4,1 | 0,83 | 5,0 | 1,0 |
| Жиры | 9,3 | 2,0 | 4,7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

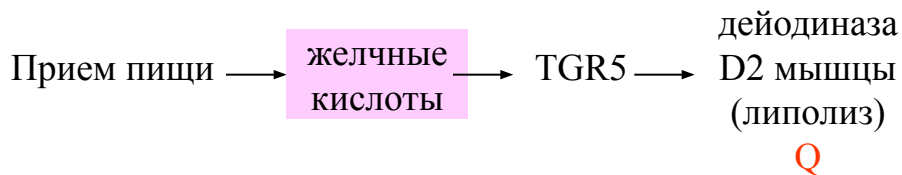
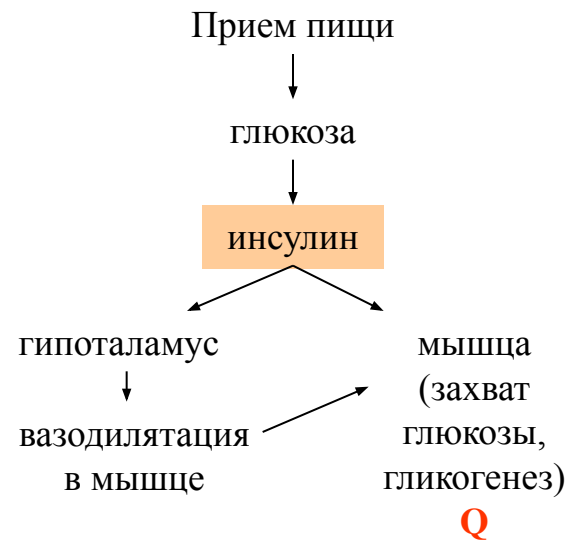
Индукцированный пищей термогенез
Измерения в респираторной камере



Доля энергетической ценности продуктов, затрачиваемая на постпрандиальный термогенез

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

Термогенез – сигнал насыщения



Делеция Rц
инсулина в мышце

Снижение
постпрандиального
термогенеза

Интенсивность энергообмена определяется :
температурными условиями окружающей среды,
доступностью пищи

Терморегуляция

Относительность изотермии:

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

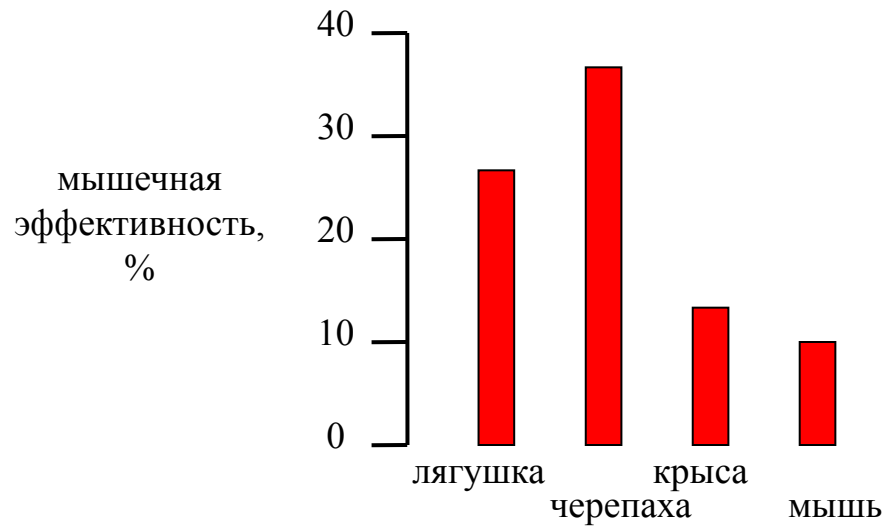
суточные колебания – от 36,4° до 37,1°

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, $(\text{работа}/\Delta H) \times 100\%$

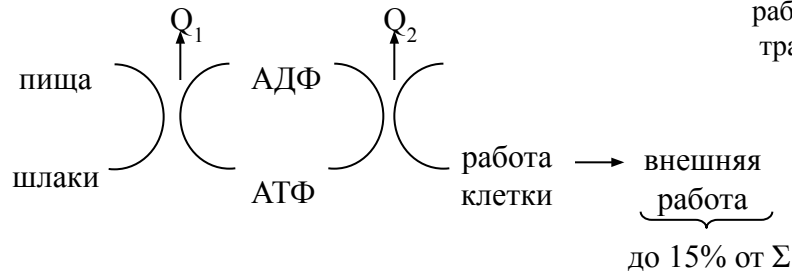


Теплопродукция в расчете на массу и поверхность тела

| 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



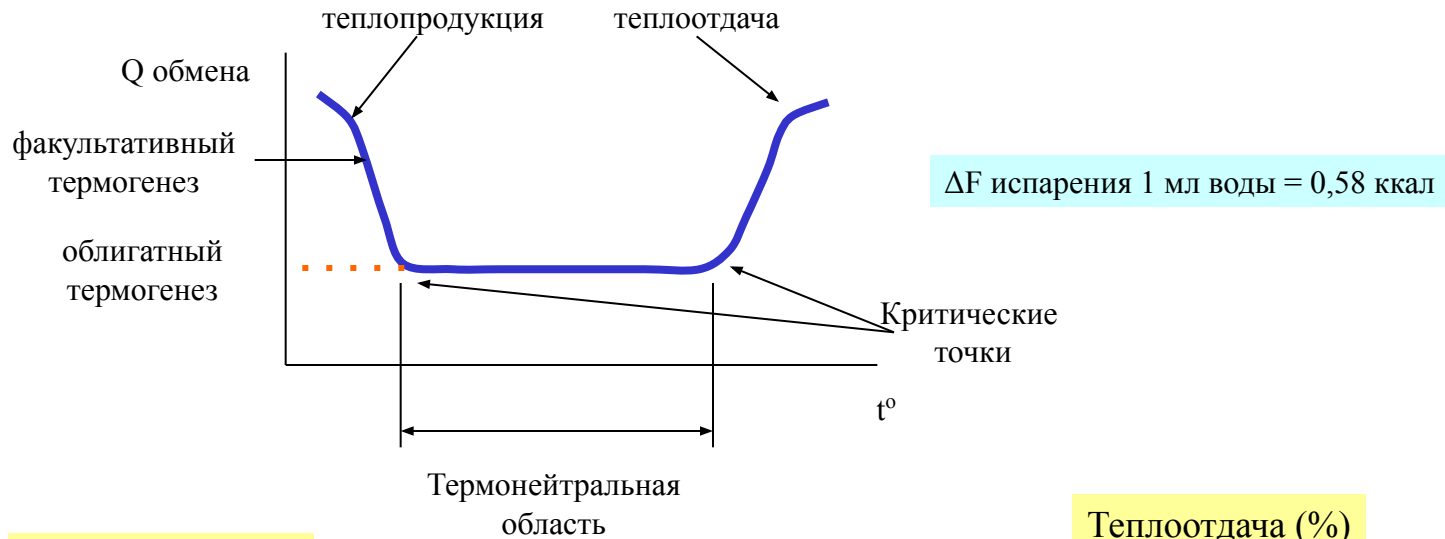
Работа клетки: биосинтез,
мышечное сокращение,
работа ионных насосов,
транспортеров и т.д.

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

↑
гипоталамический
термостат

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

Терморегуляция



Теплопродукция

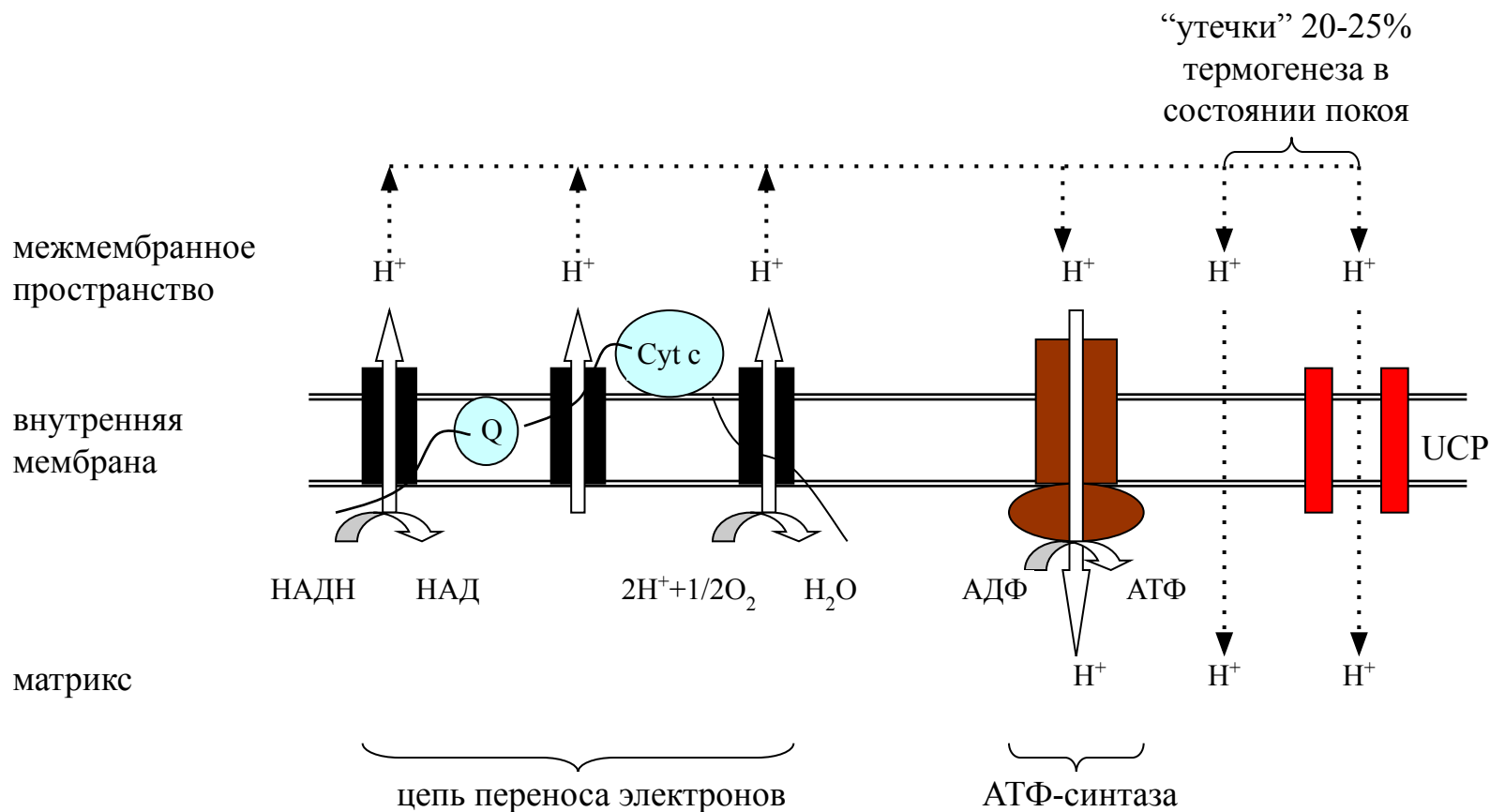
недрожательный,
дрожательный
термогенез

Теплоотдача (%)

| Теплоотдача (%) | 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)

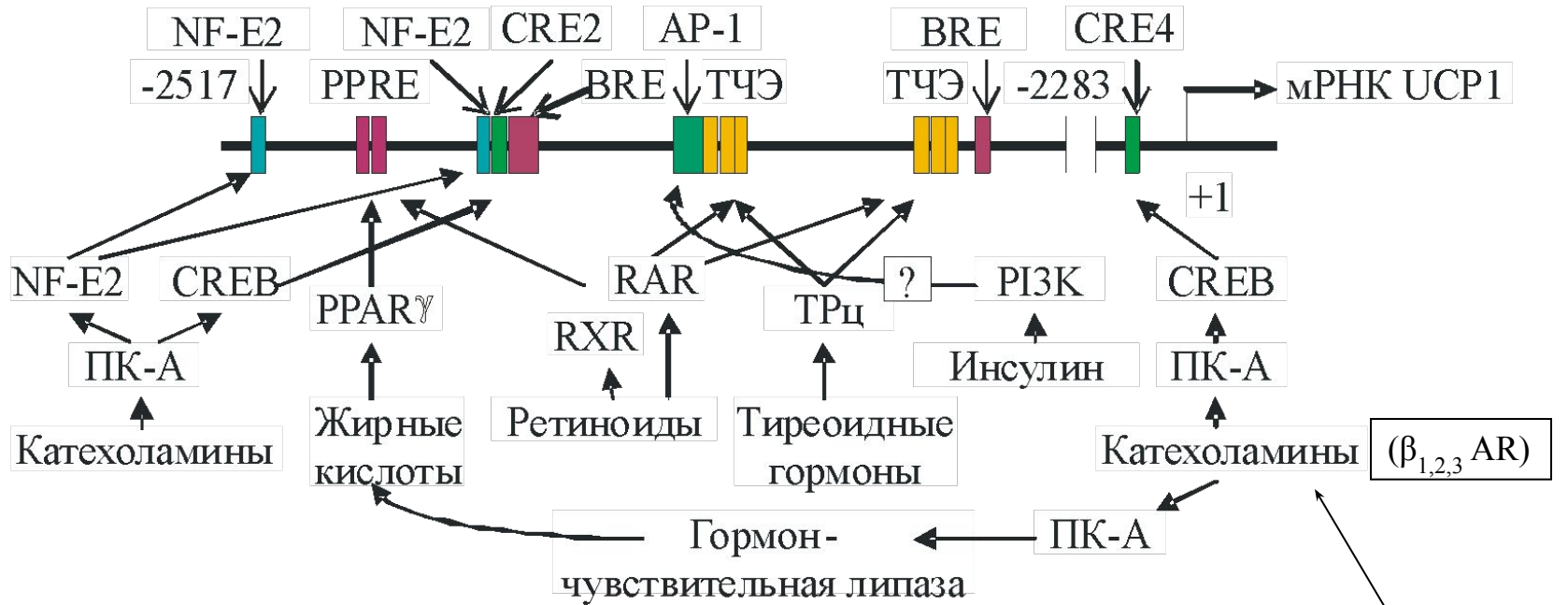
UCP2 - ↓ секреции инсулина → ↓запасания

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

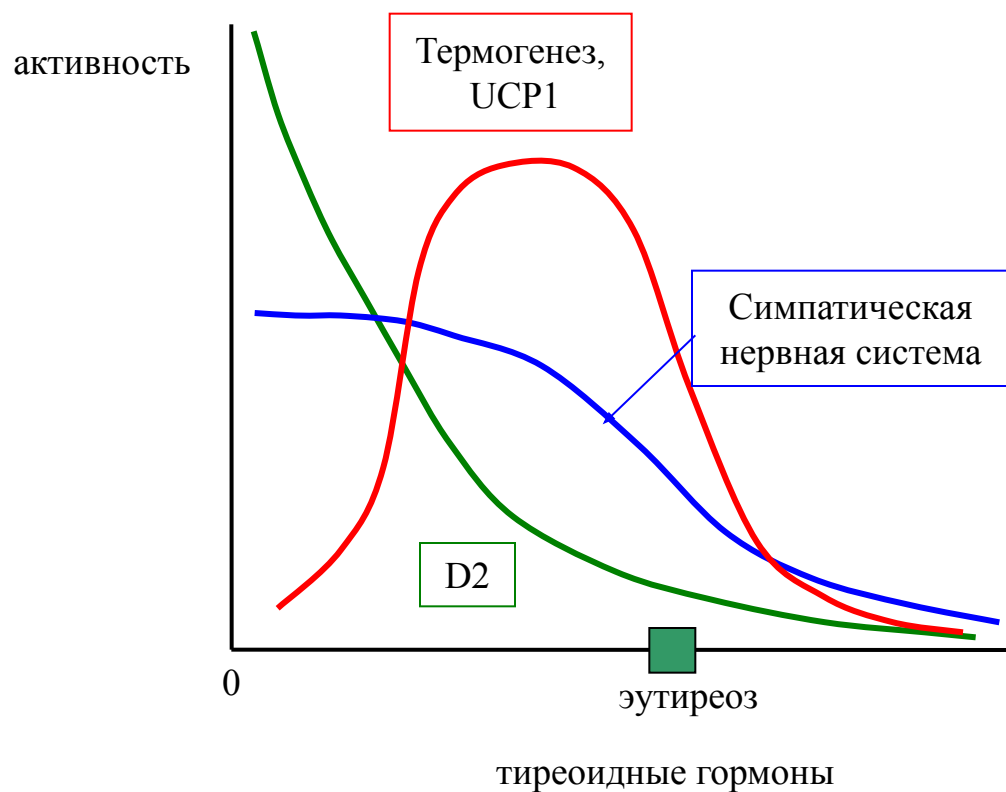


Активация симпатической нервной системы

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



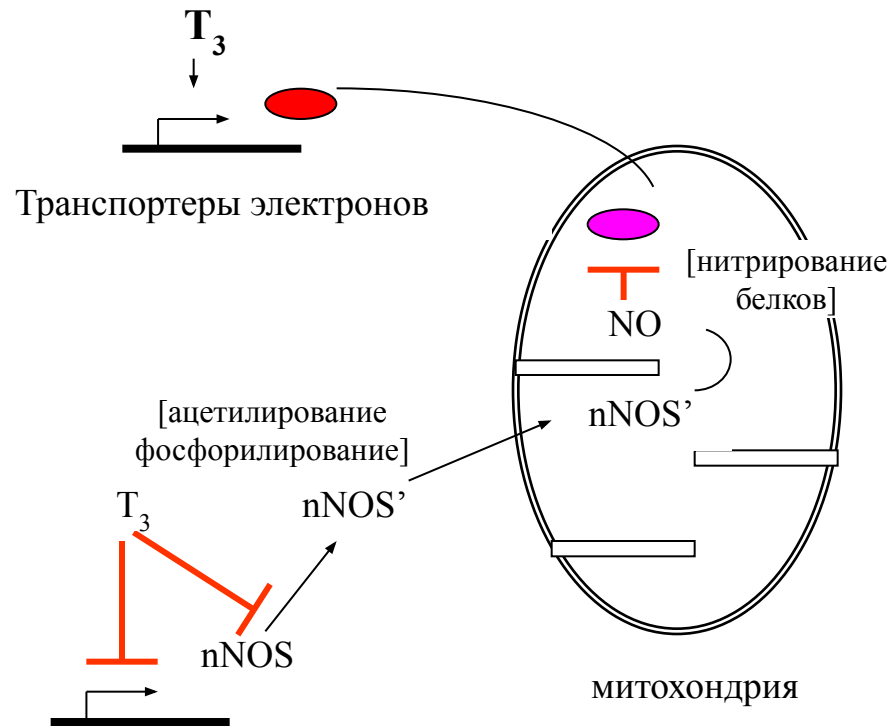
Клинические данные:

Гипотиреоз – сниженный энергообмен, склонность к ожирению

Гипертиреоз – повышенный энергообмен, склонность к похуданию

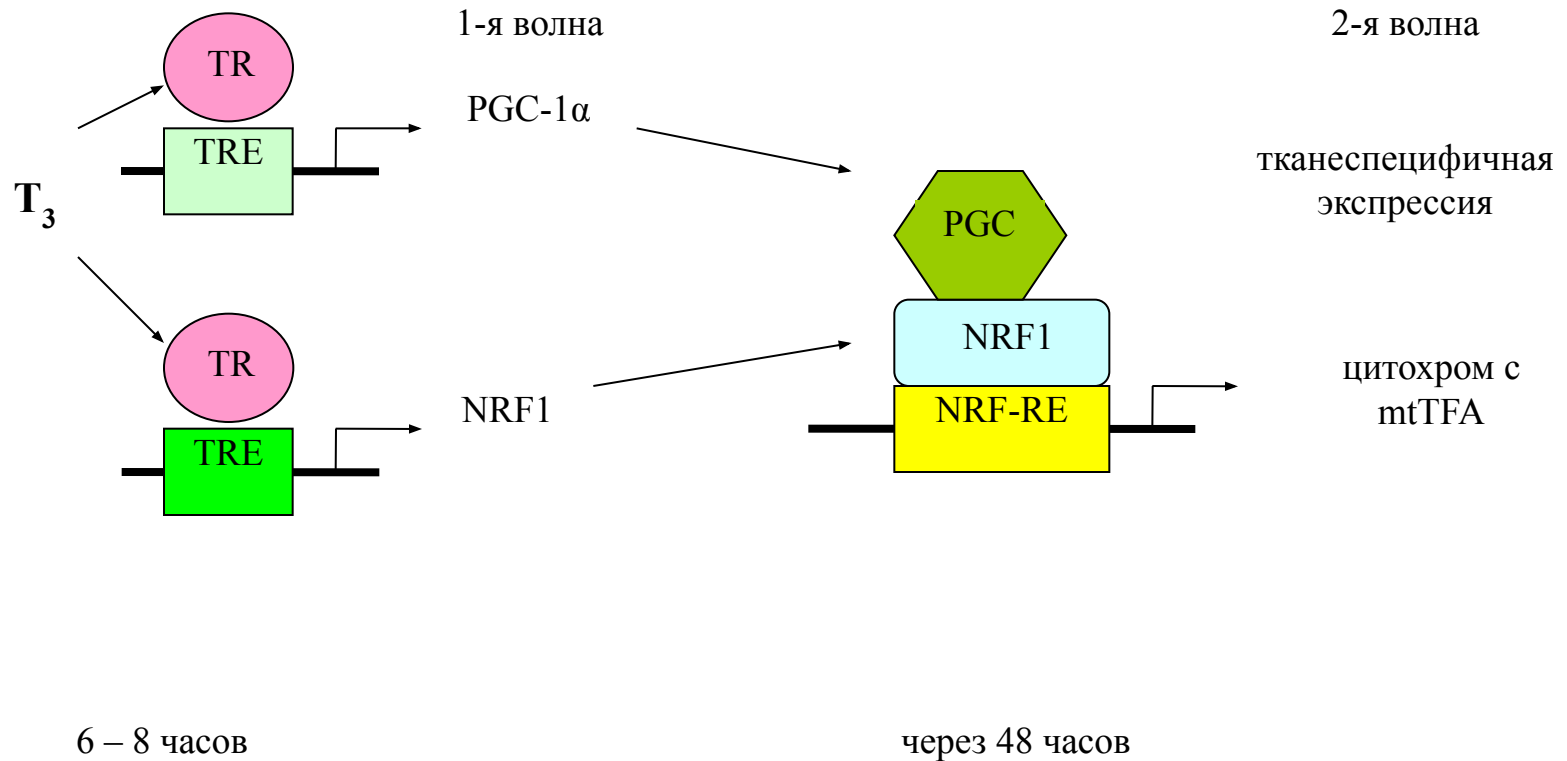
Действие T3, T4 на термогенез – эволюционное приобретение млекопитающих

Тиреоидные гормоны снимают ингибирующее действие
нитроксидсинтазы на дыхательную активность митохондрий

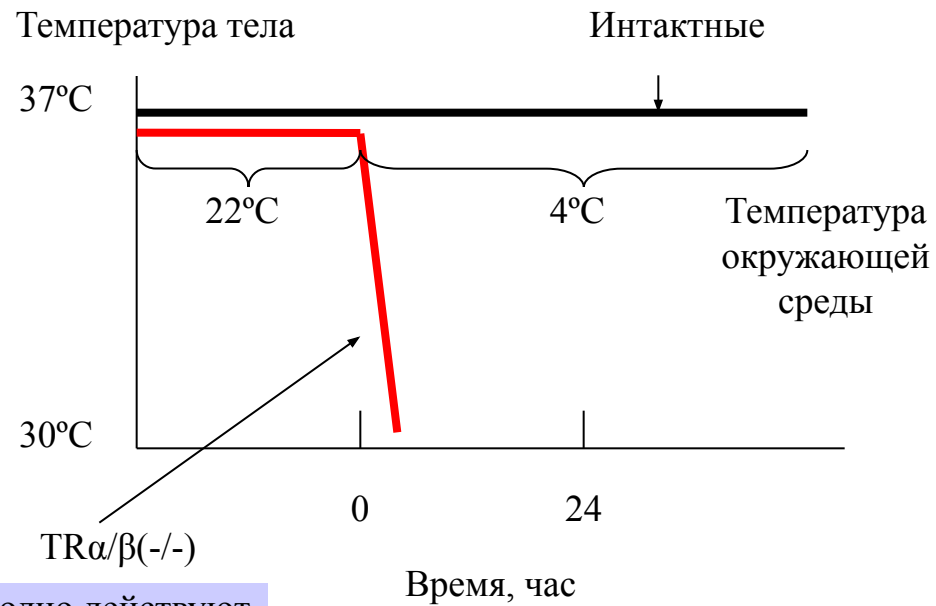


Действие тиреоидных гормонов на многие митохондриальные белки является опосредованным

PGC = коактиватор PPAR γ ; NRF = ядерный респираторный фактор

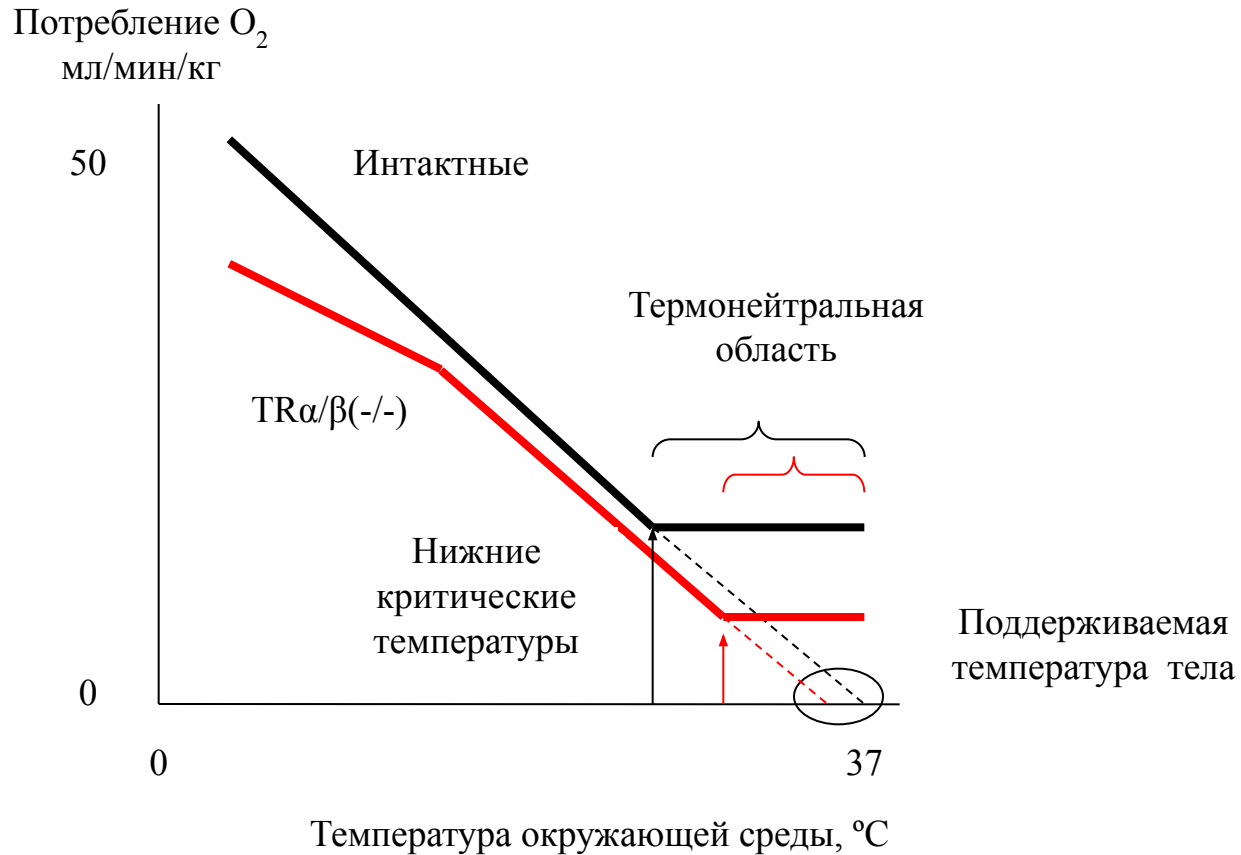


Холодовая адаптация зависит от тиреоидных гормонов и их рецепторов. $TR\alpha/\beta(-/-)$ – мыши с рецепторами α и β тиреоидных гормонов, неспособными связывать лиганды.

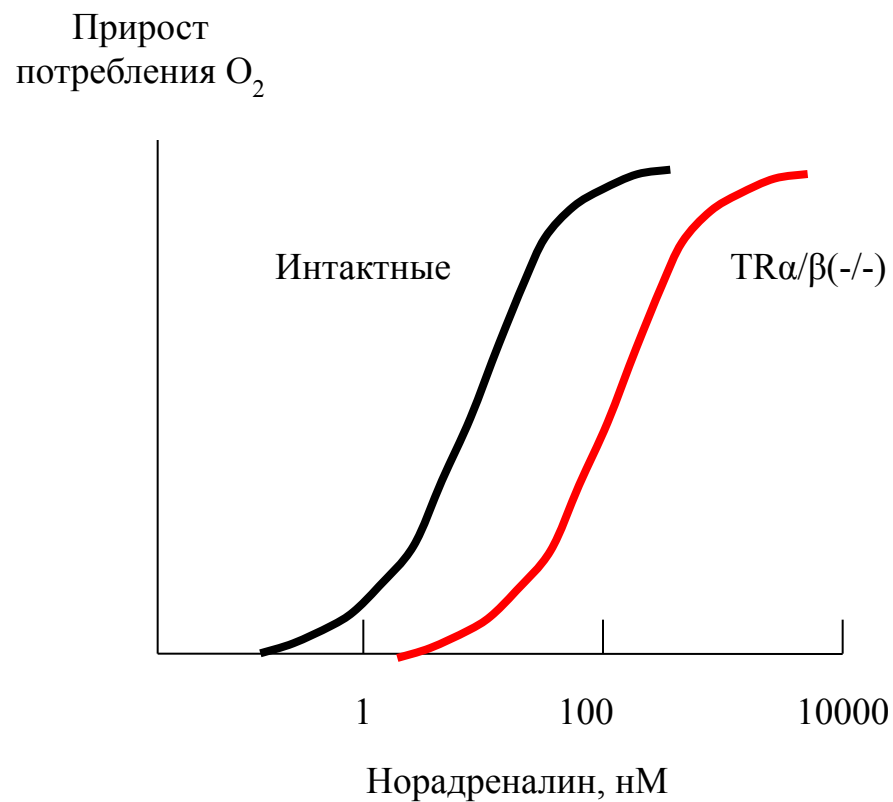


[сходно действуют гипотиреоз и нокаут дейодиназы D2]

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

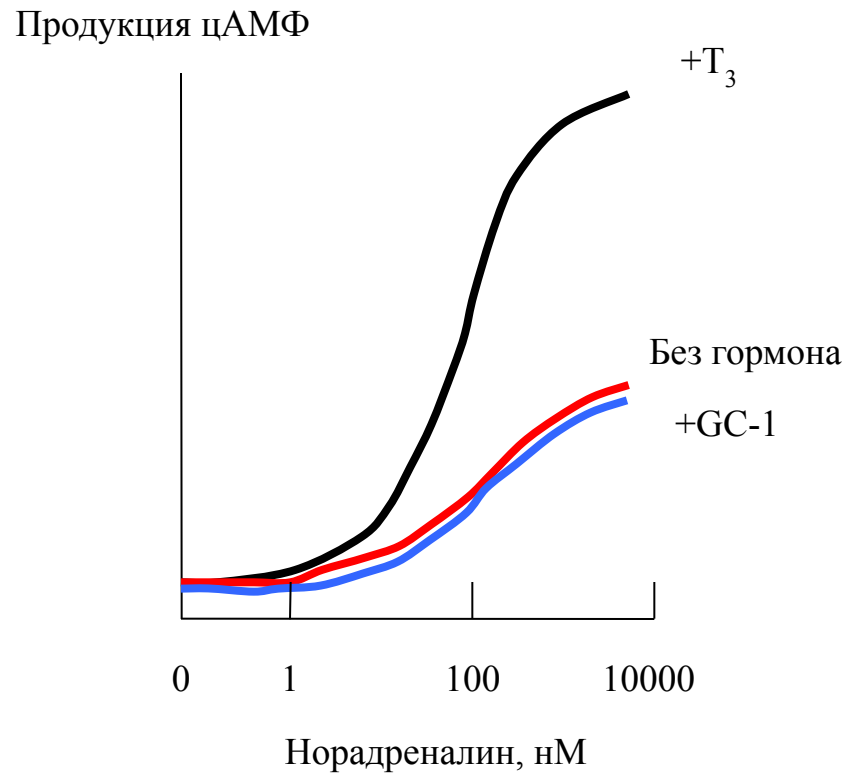


Тиреоидные гормоны через свои рецепторы сенсibiliзируют клетки бурого жира к действию норадреналина. TR α / β (-/-) – мыши с рецепторами α и β тиреоидных гормонов, неспособными связывать лиганды



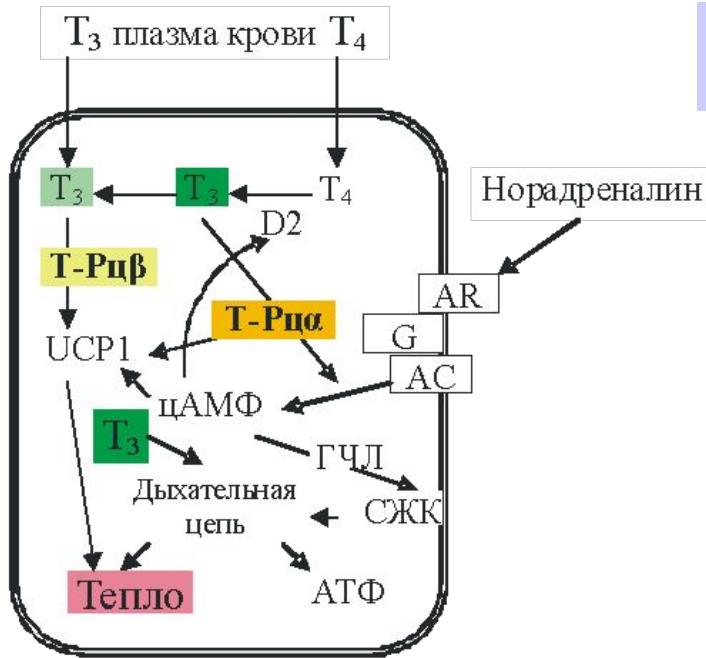
В буром жире экспрессируются оба рецептора тиреоидных гормонов.

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

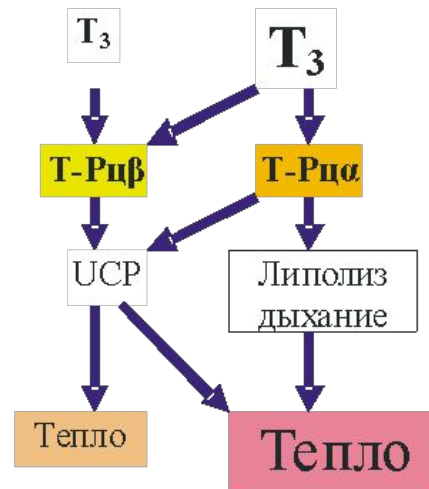


Ведущую роль в сенситизации бурого жира к норадреналину играет Т-Рц α

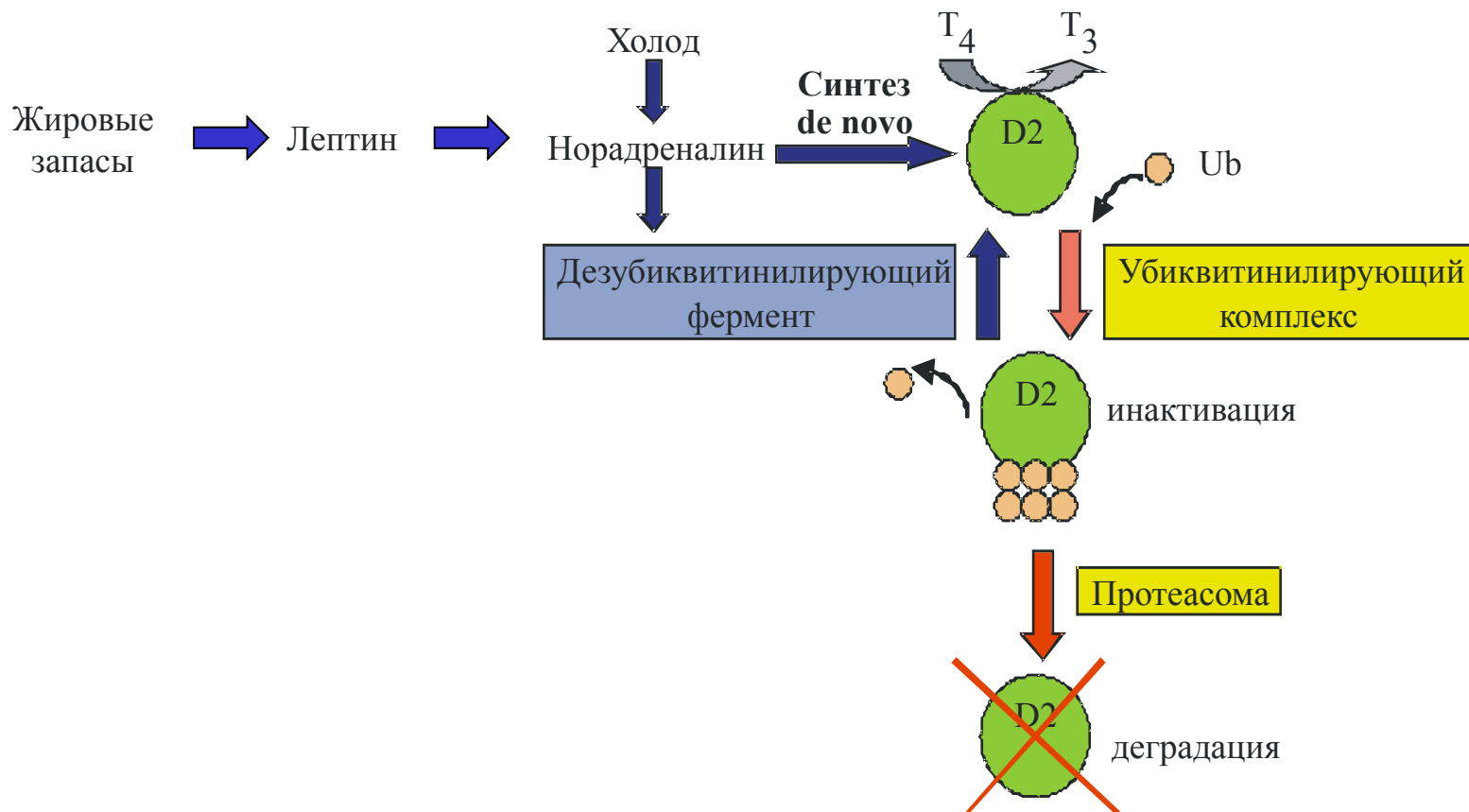
Дейодиназа D2 в клетках бурого жира повышает уровень T₃, необходимого для активации TR α , сенсibiliзирующего клетки к адренергической стимуляции. UCP1 – рассопрягающий белок 1; ГЧЛ – гормончувствительная липаза; AR – адренорецепторы (преимущественно подтипа β 3); G – Gs-белок; AC – аденилатциклаза.

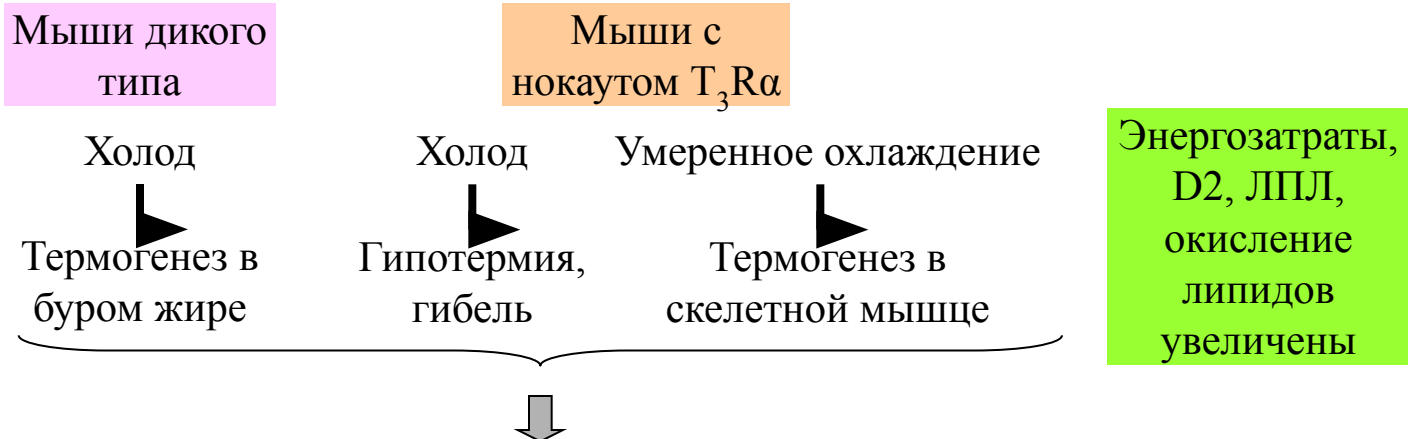


Сродство T₃ к рецепторам:
T-R β > T-R α



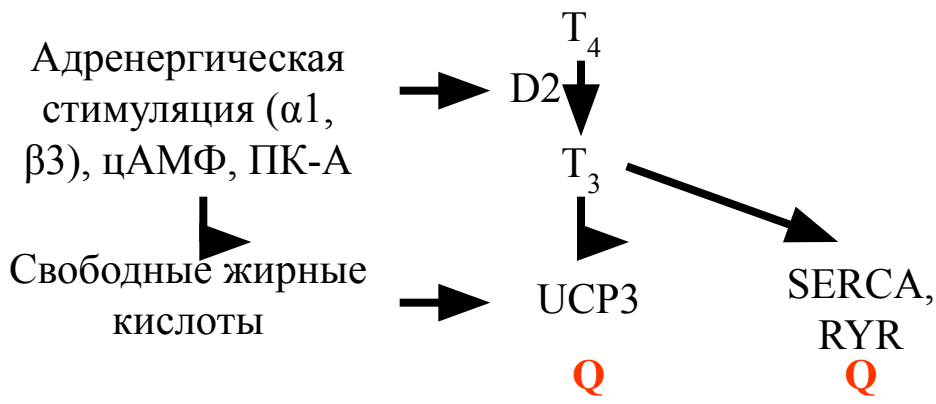
Каталитическая реакция дейодирования T_4 стимулирует убиквитинилирование и инактивацию дейодиназы D2. Норадреналин повышает активность дейодиназы D2, индуцируя ее синтез de novo и препятствуя ее деградации в протеасоме путем индукции дезубиквитилирующего фермента 1. Ub - убиквитин





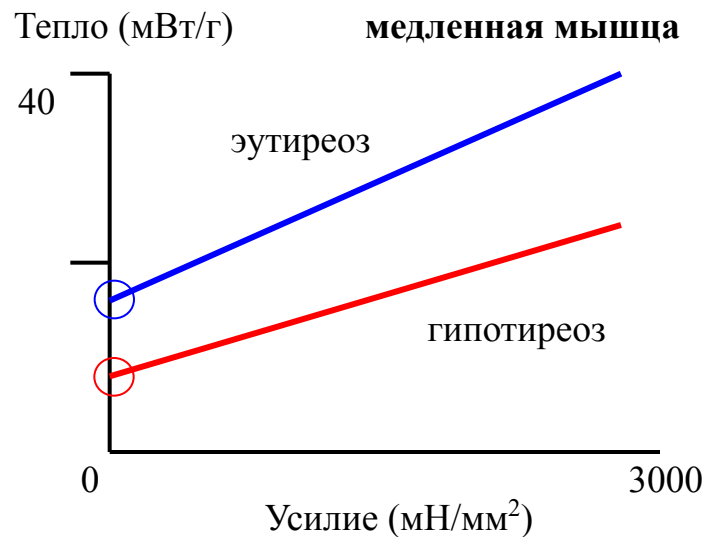
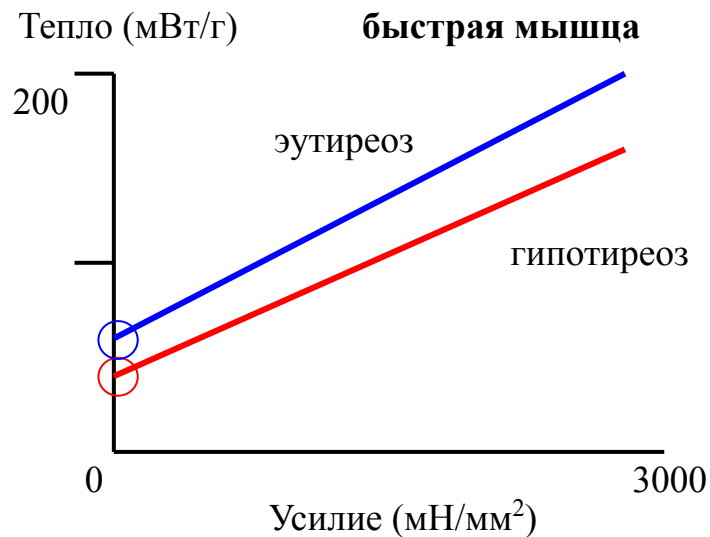
Термогенез в скелетной мышце может обеспечивать адаптацию к холоду, частичную у грызунов, ведущую у человека

Механизмы адаптации термогенеза в скелетной мышце к холоду

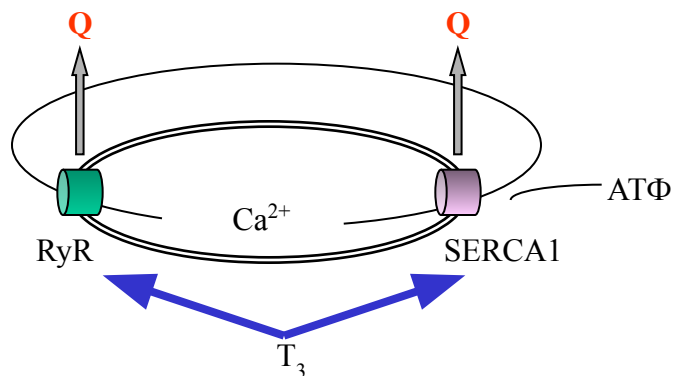


D2 – в мышцах человека, но не грызунов.

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)

сенсбилизация 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

сенсбилизация к действию норадреналина

Мишени катехоламинов в буром жире:

UCP1

дейодиназа D2

дезубиквитирующий фермент , активирующий D2

гормончувствительная липаза

липолиз

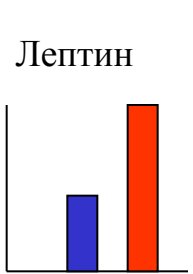
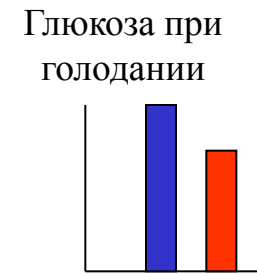
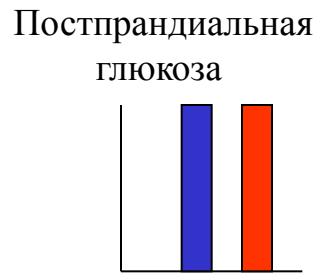
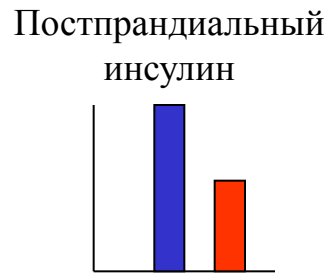
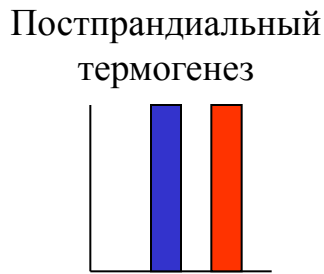
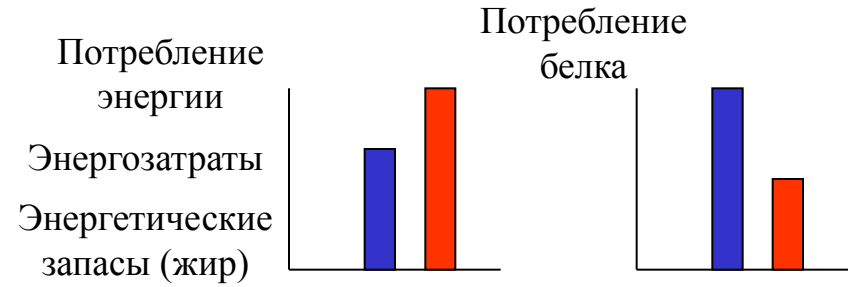
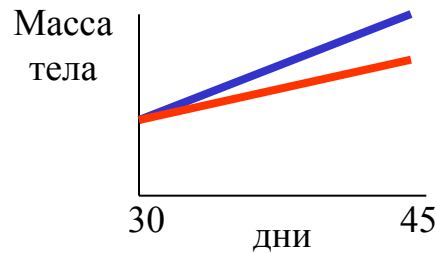
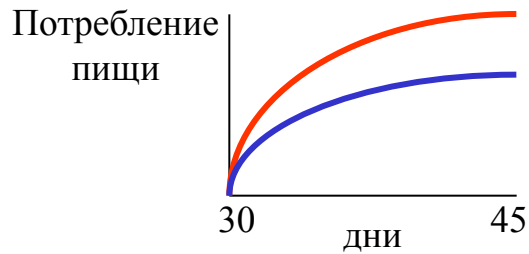
Мишени катехоламинов в скелетной мышце:

UCP3 и утилизация липидов

дейодиназа D2 (у человека)

Регуляция пищевого поведения

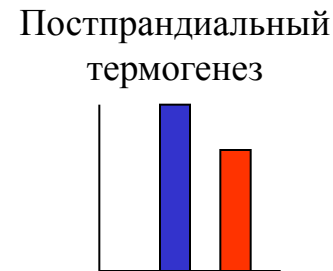
30-Дневные крысы массой 100 г получали диету с **нормальным содержанием белка** (17%) и **со сниженным содержанием белка** (6%)



Повышенная чувствительность к инсулину ?

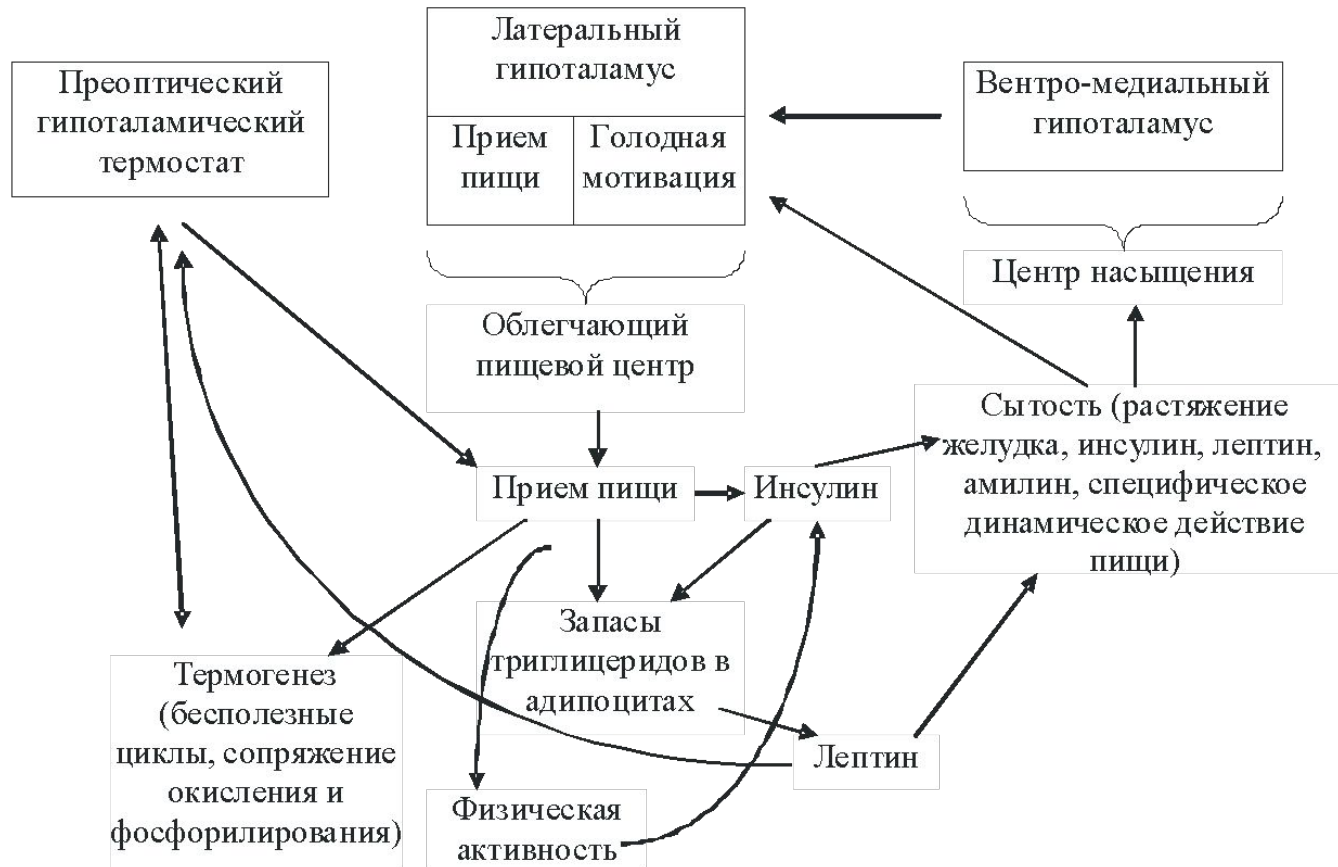
Nutr Metab (Lond). 2008 Oct 17;5:25.

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



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 (αМСГ);
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»

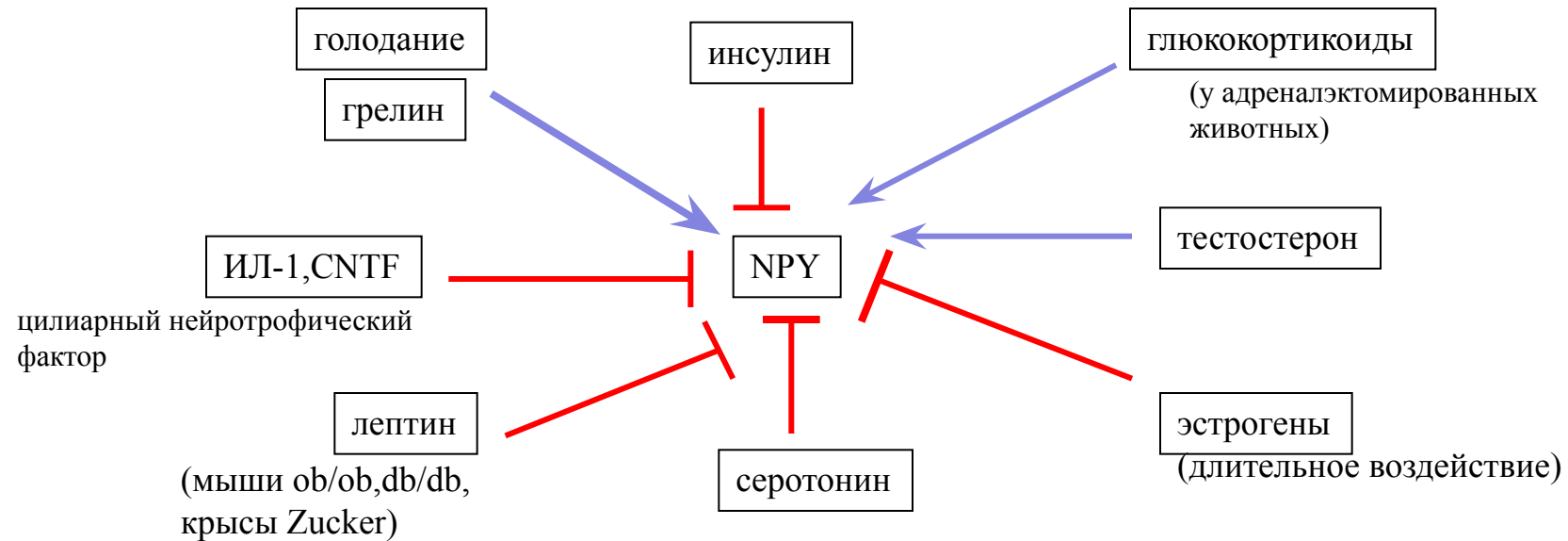
Латеральный гипоталамус (разрушение сопровождается афагией; сенсор орексигенных соединений) – «центр питания»

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

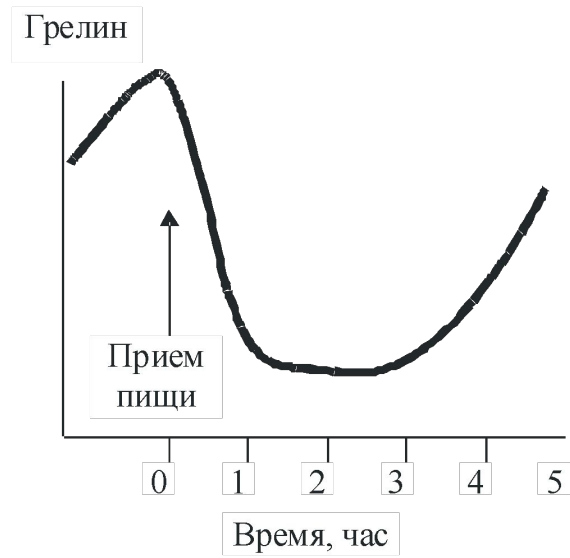
Нейропептид Y – NPY

организатор пищевого поведения

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



«Голодная» секреция грелина желудком



Голодание,
грелин



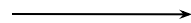
Стимуляция нейронов
аркуатного ядра NPY/ AgRP



Высвобождение
NPY и AgRP

Y1 MC4

Прием пищи,
лептин



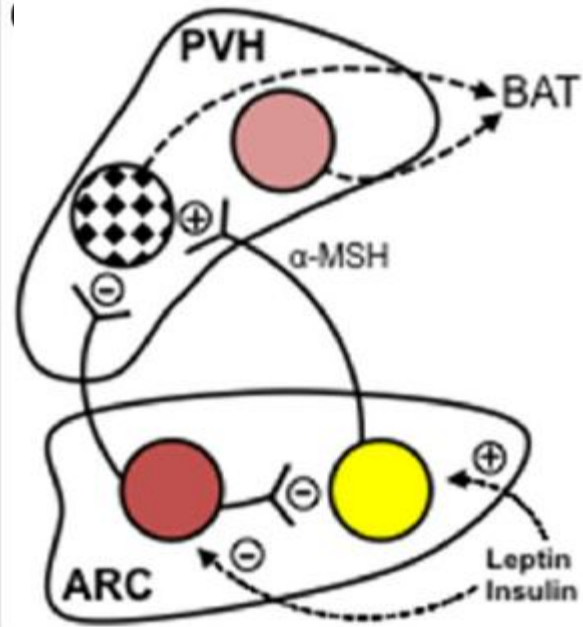
Стимуляция
нейронов POMC/CART
сOB-Rb



NPY и AgRP

α MSH и CART

Melanocortin system



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

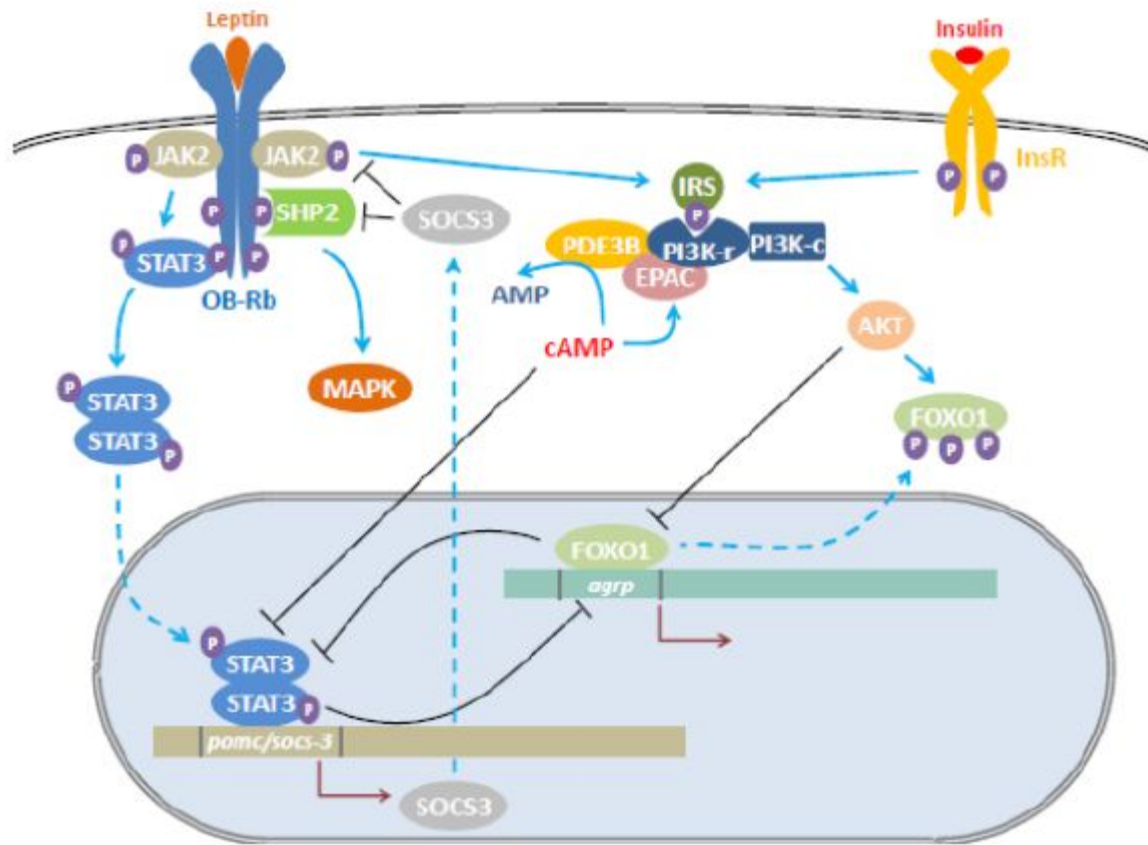
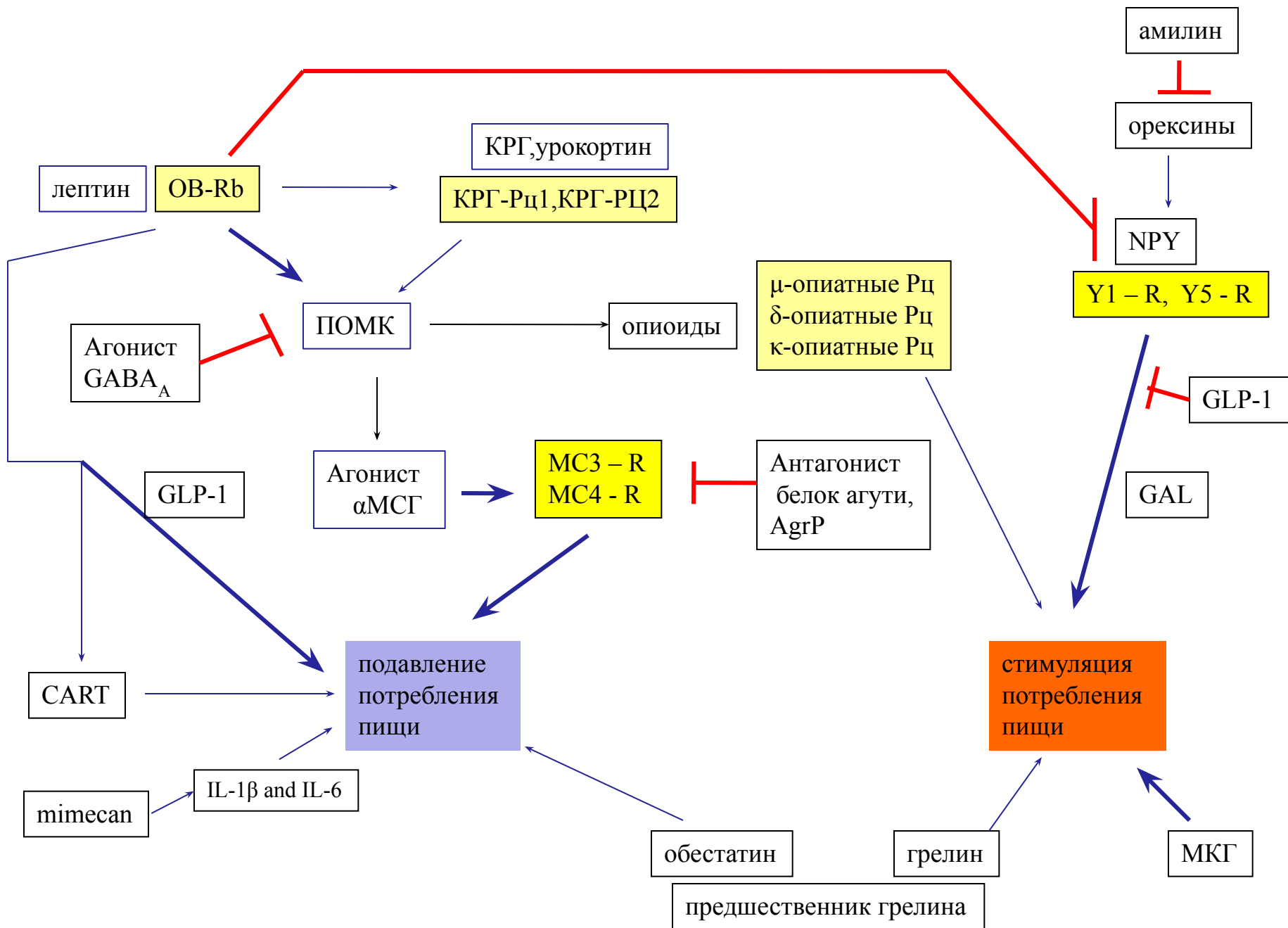


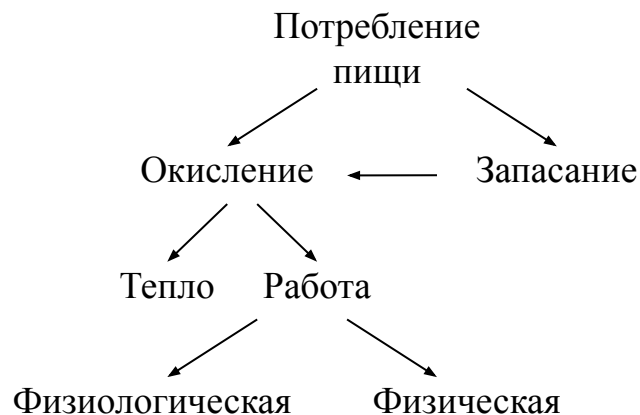
Figure . Leptin and insulin signaling pathways in the hypothalamus

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