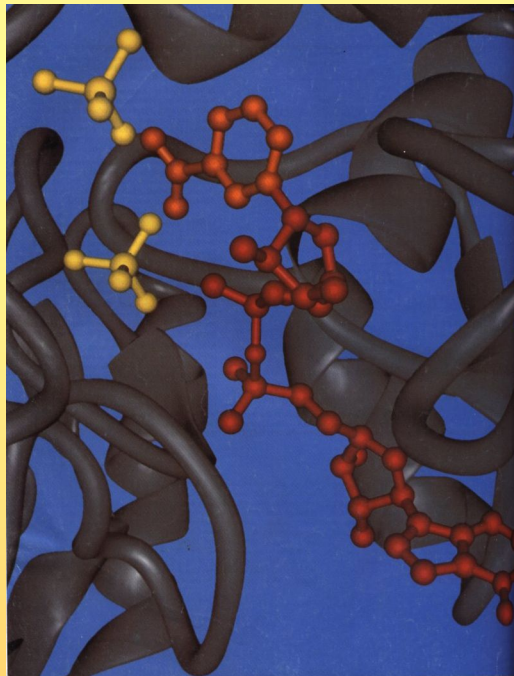
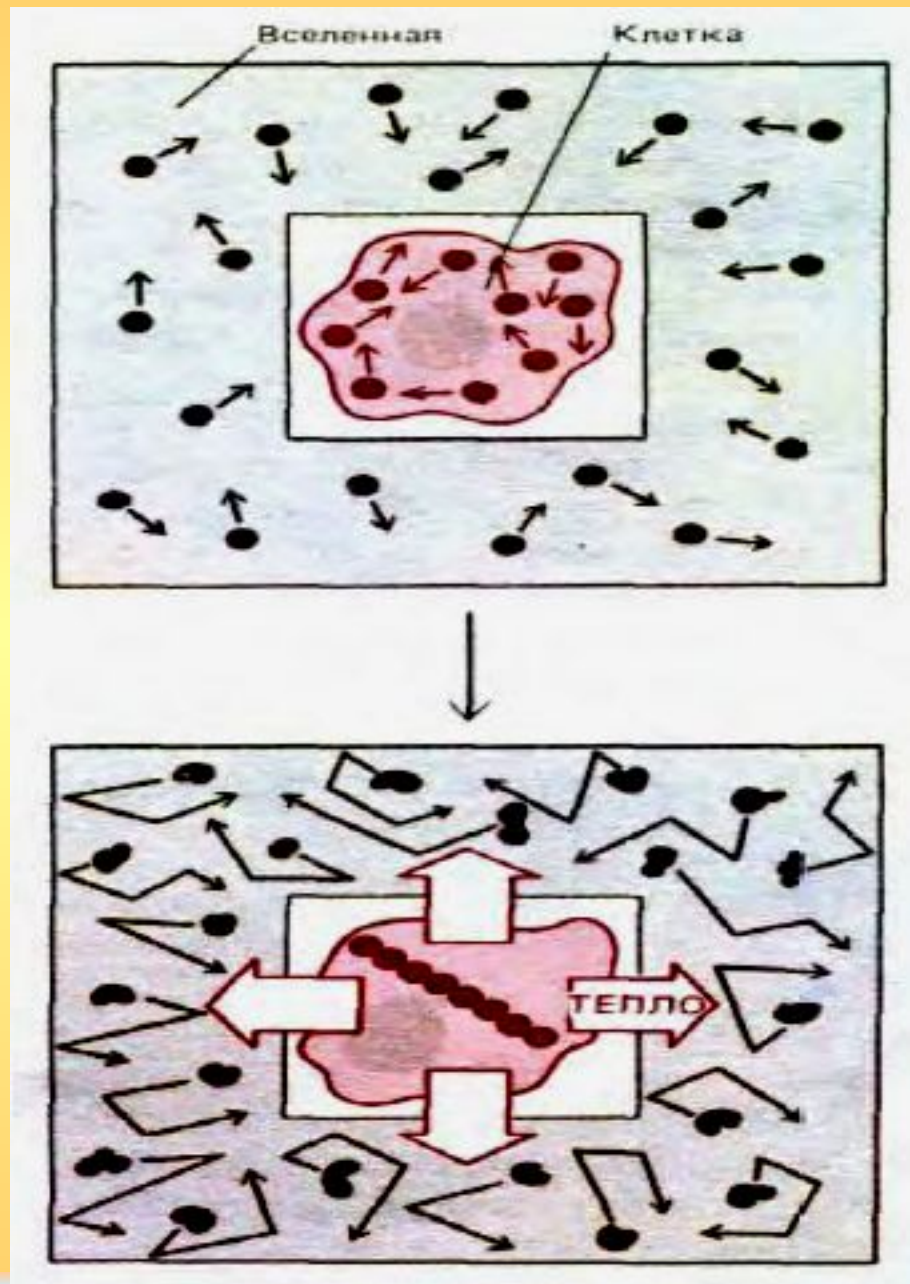


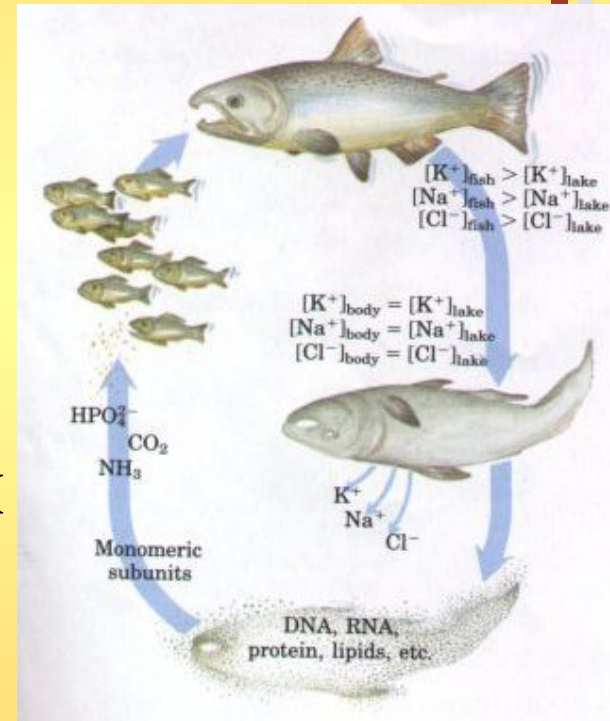
Введение в обмен веществ



Живые организмы
активно
поддерживают свою
высокую
упорядоченность

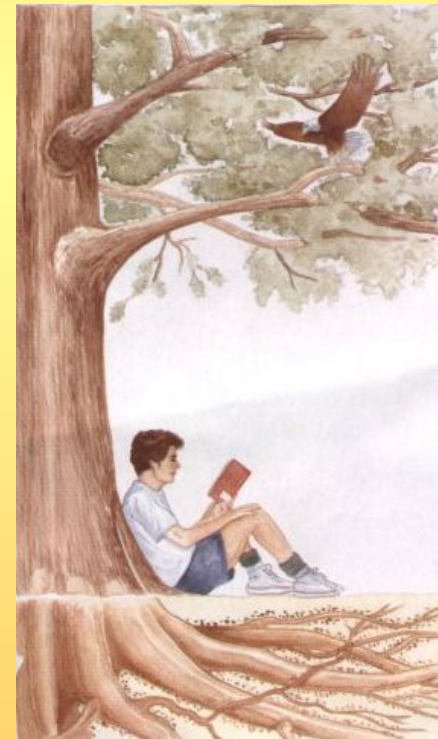
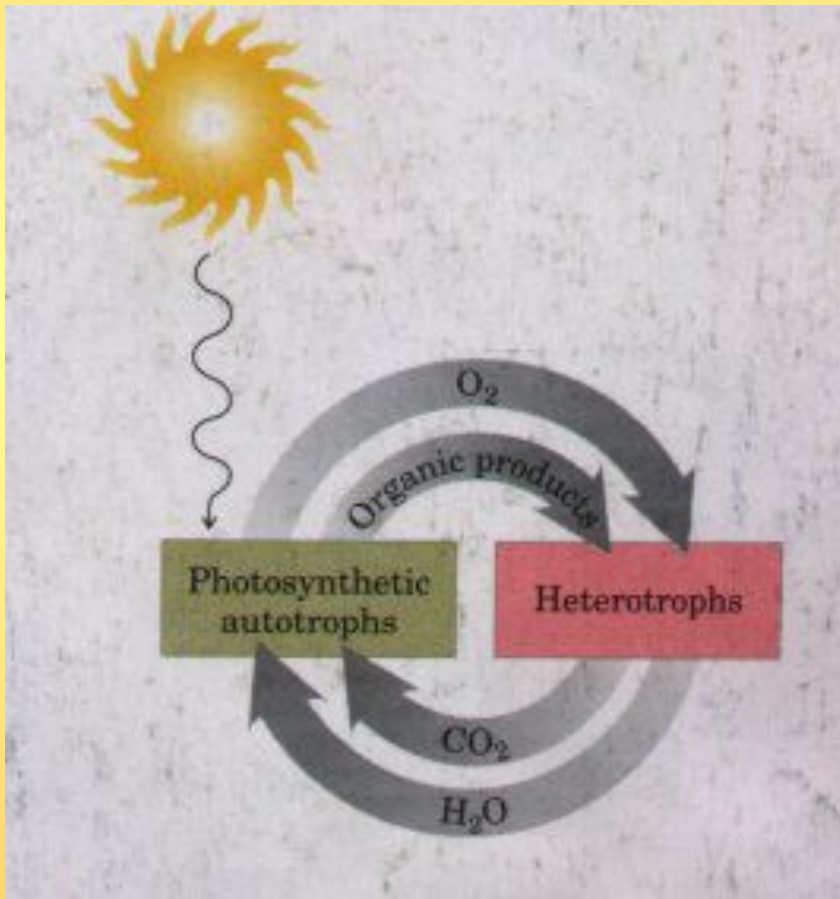


Обмен веществ (метаболизм) –
это все химические
превращения, протекающие в
живой системе, направленные
на ее обеспечение веществом и
энергией, которые начинаются
с исходных веществ («пищи»),
и заканчиваются конечными
продуктами метаболизма

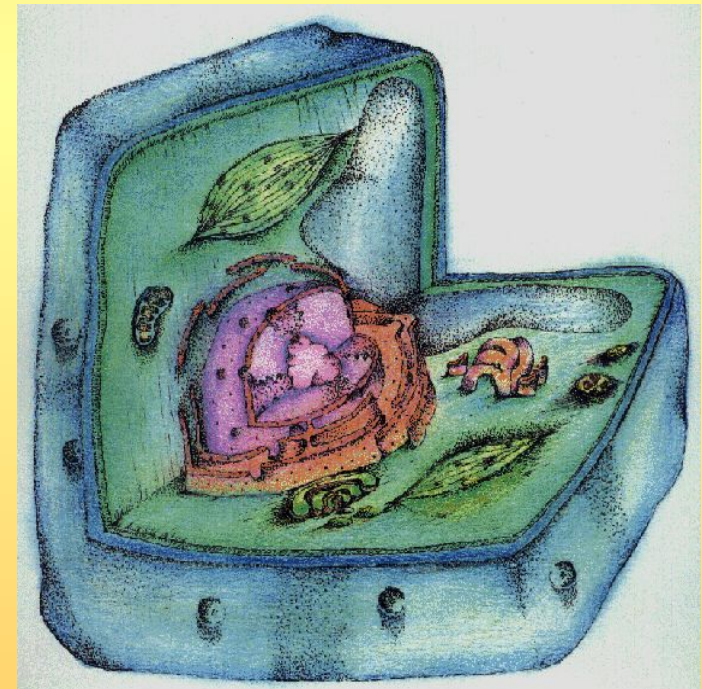


В зависимости от того, какие вещества являются исходными для метаболизма данного организма, живые системы делят на

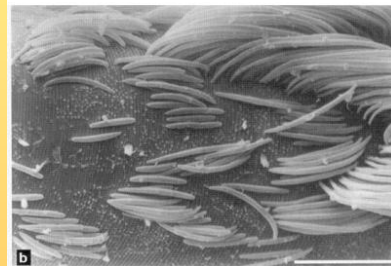
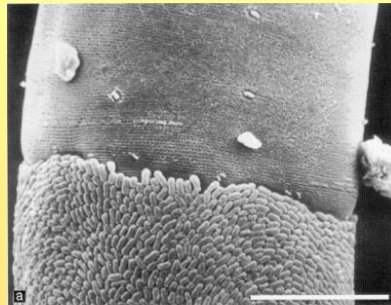
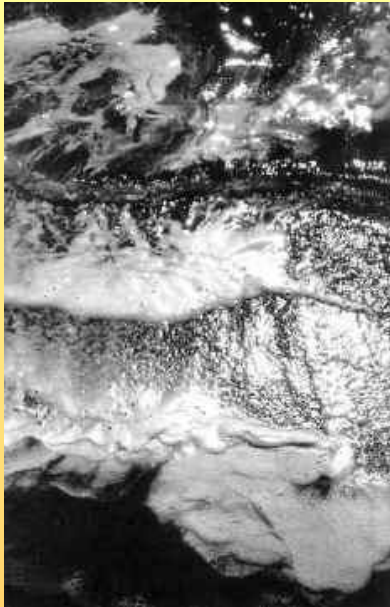
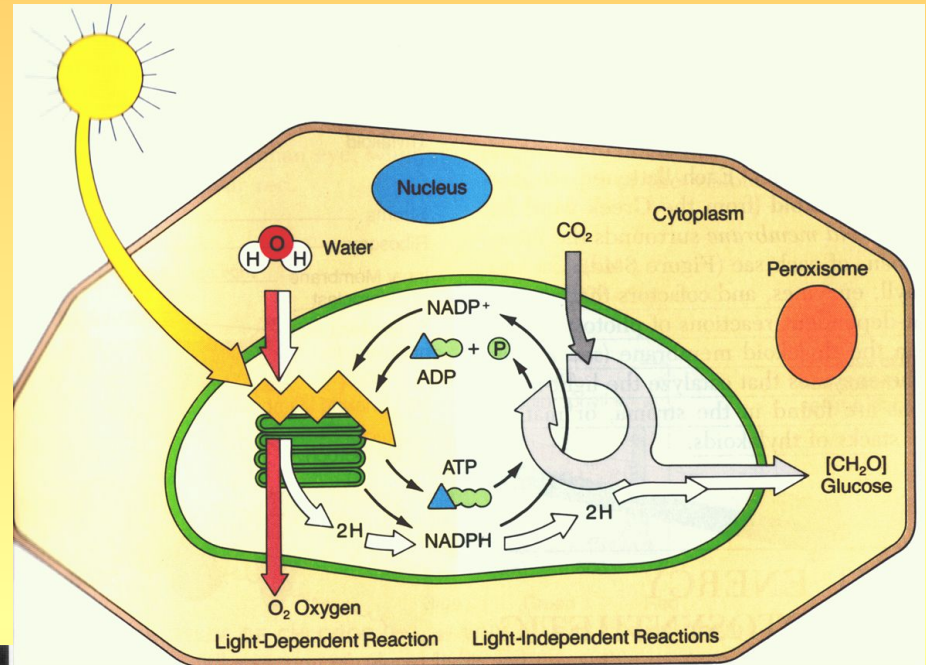
автотрофные и гетеротрофные



Автотрофные
(«самопитающиеся»)
организмы используют в
качестве исходных веществ
неорганические и малые
органические молекулы, из
которых они сами способны
синтезировать все
необходимые для своей
жизнедеятельности
биомолекулы с
использованием энергии,
полученной из окружающей
среды



В зависимости от внешнего источника энергии, автотрофные организмы делят на *фототрофные* и *хемотрофные*



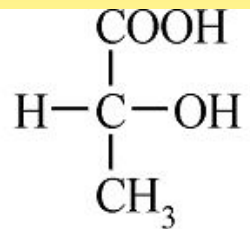
Гетеротрофные
(«инопитающиеся»)
организмы используют в
качестве исходных веществ
сложные органические
молекулы, из которых они
образуют необходимые для
себя биомолекулы с
использованием энергии,
полученной из этих же
органических молекул



Вещества, образующиеся в итоге процессов метаболизма, делят на

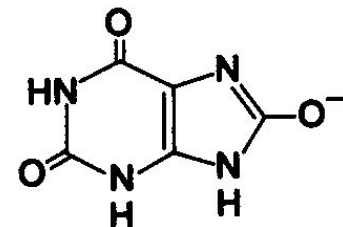
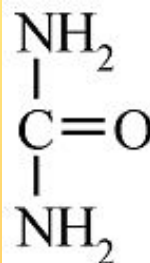
1. **Конечные метаболиты** (вещества, образующиеся в конце цепей реакций обмена веществ (метаболических путей), выводящиеся из организма или использующиеся в других метаболических путях)

Например: CO_2 , H_2O , лактат

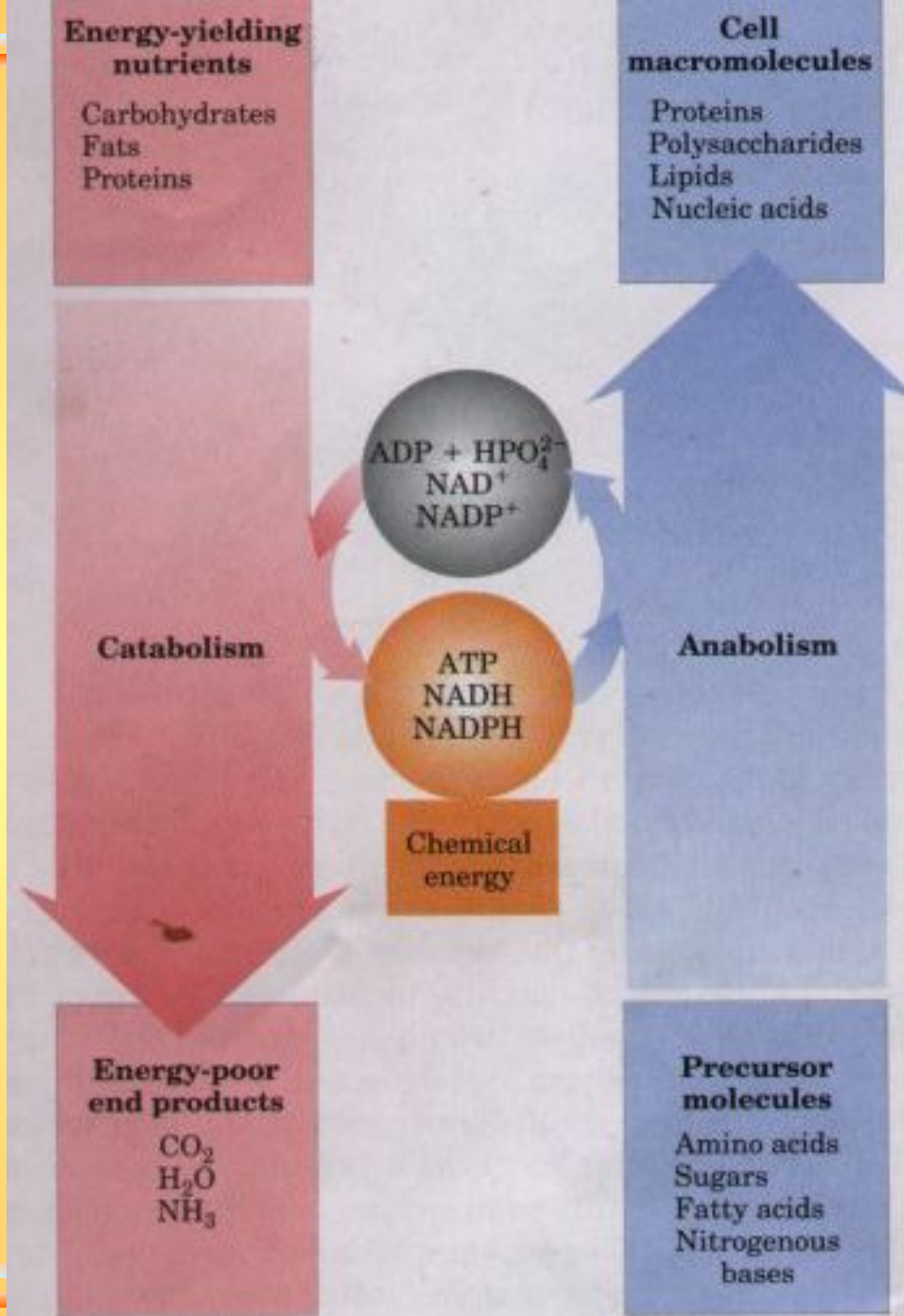


2. **Конечные продукты метаболизма** (вещества, образующиеся в конце цепей реакций обмена веществ, бесполезные или вредные для организма, и подлежащие обязательному выведению из организма)

Например: NH_3 , мочевины, пуриновая кислота

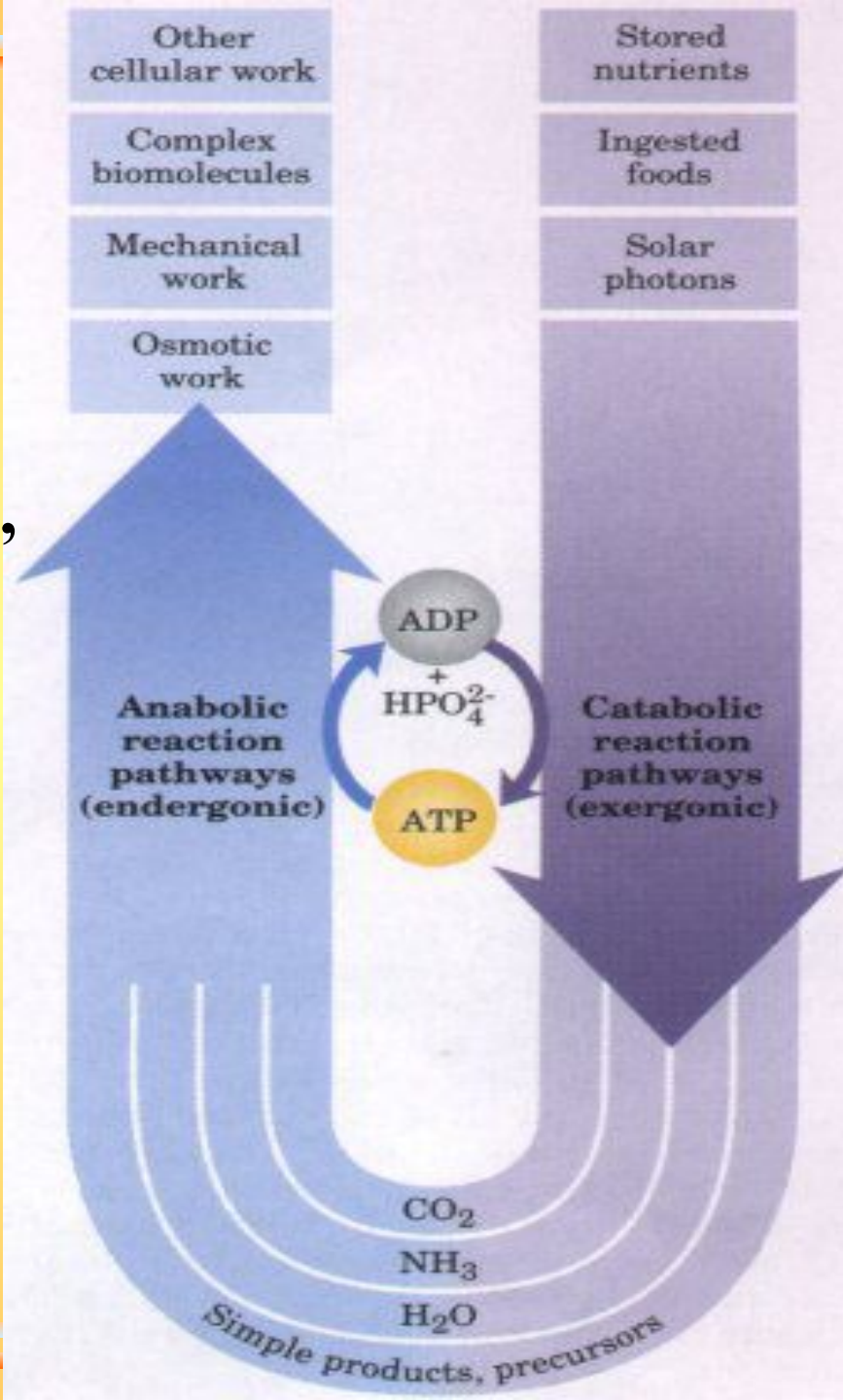


Метаболизм включает 2 взаимосвязанных и взаимообусловленных потока реакций, направленных на обеспечение организма *веществом* (анаболизм) или *энергией* (катаболизм)

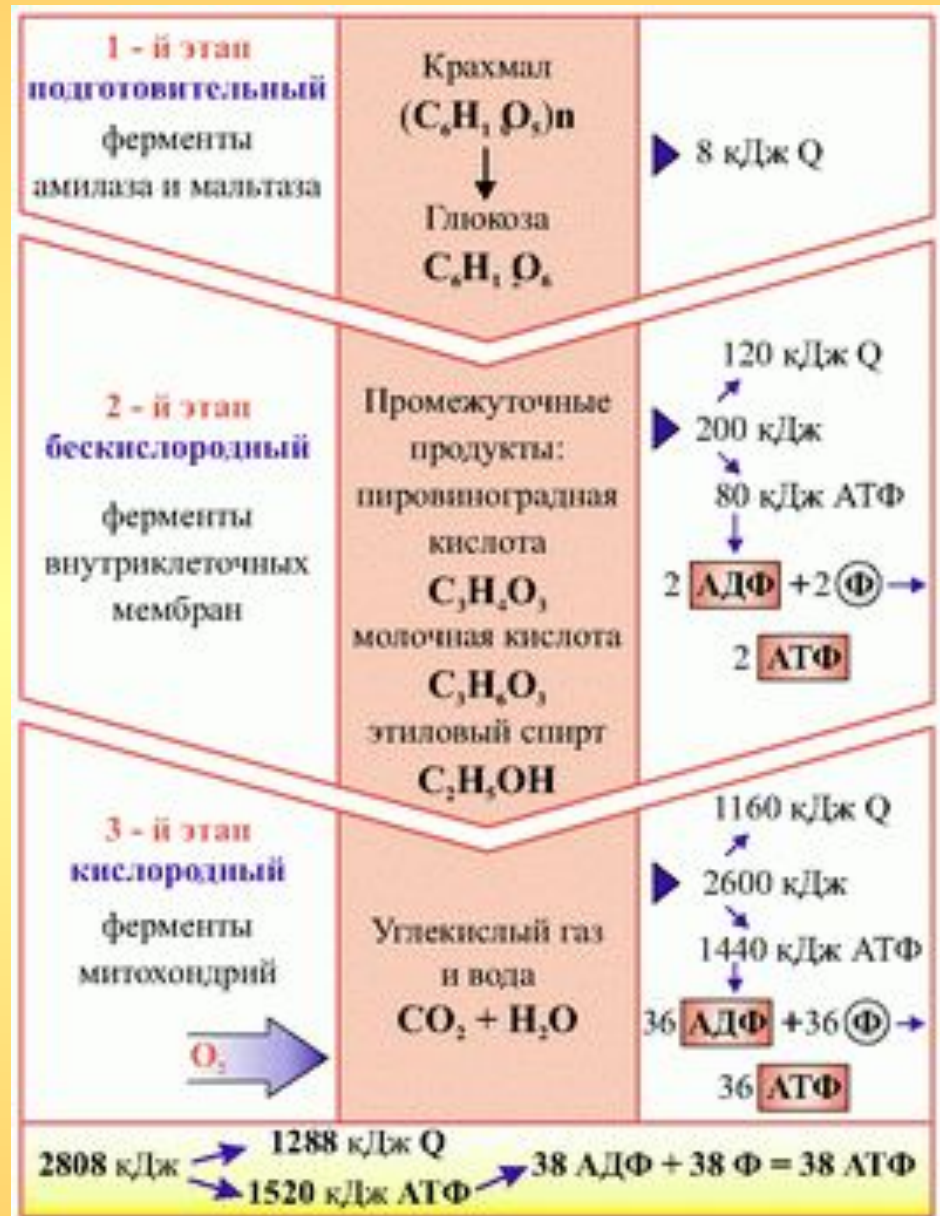


Анаболизм (пластический обмен, ассимиляция) – это процессы образования присущих организму веществ, идущие обычно с затратой энергии.

Катаболизм (энергетический обмен, диссимиляция) – это процессы распада сложных молекул до более простых, сопровождающиеся высвобождением энергии



Этапы энергетического обмена

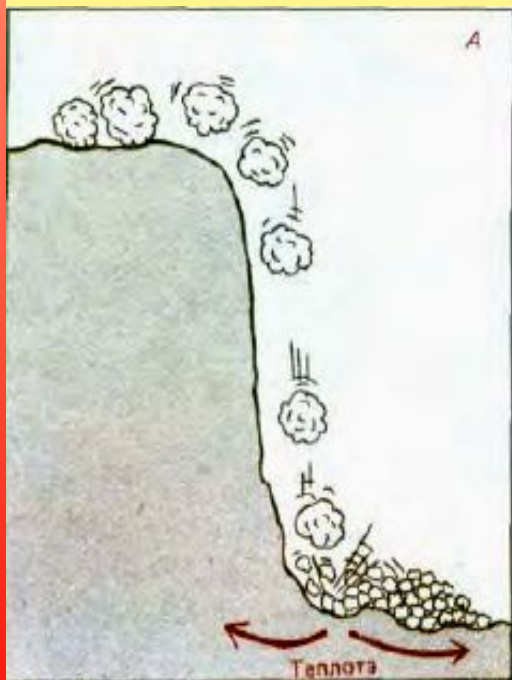


Энергетика метаболизма

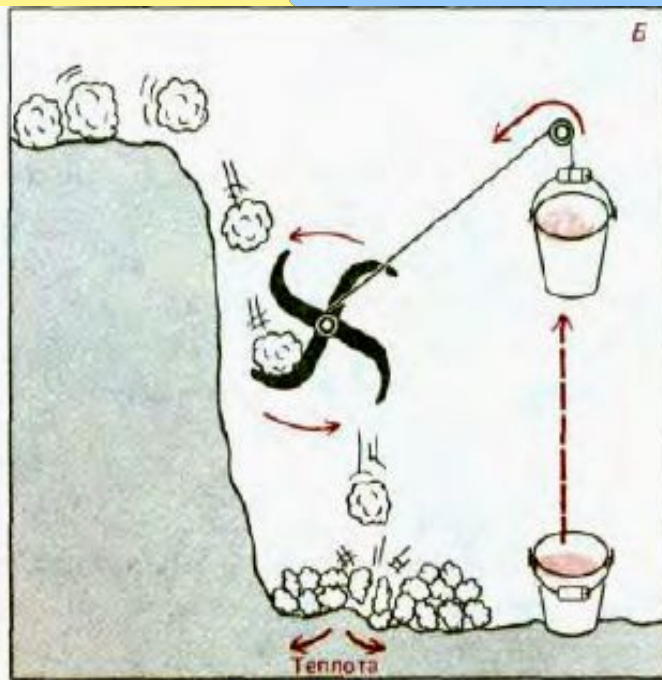
Свободная энергия – это часть общей энергии, которая может быть превращена в работу

For a reaction $A + B \leftrightarrow C + D$

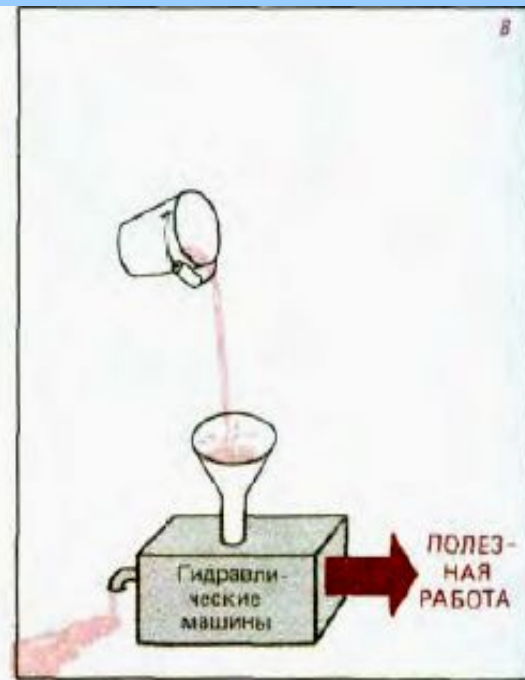
$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + RT \ln \left(\frac{[C][D]}{[A][B]} \right)$$



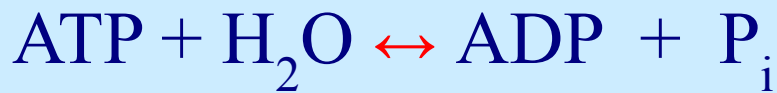
Кинетическая энергия преобразуется только в тепловую



Часть кинетической энергии используется для поднятия ведра с водой, и соответственно меньшее количество энергии выделяется в виде тепла



Потенциальная энергия поднятого ведра с водой может быть использована для приведения в движение гидравлических машин



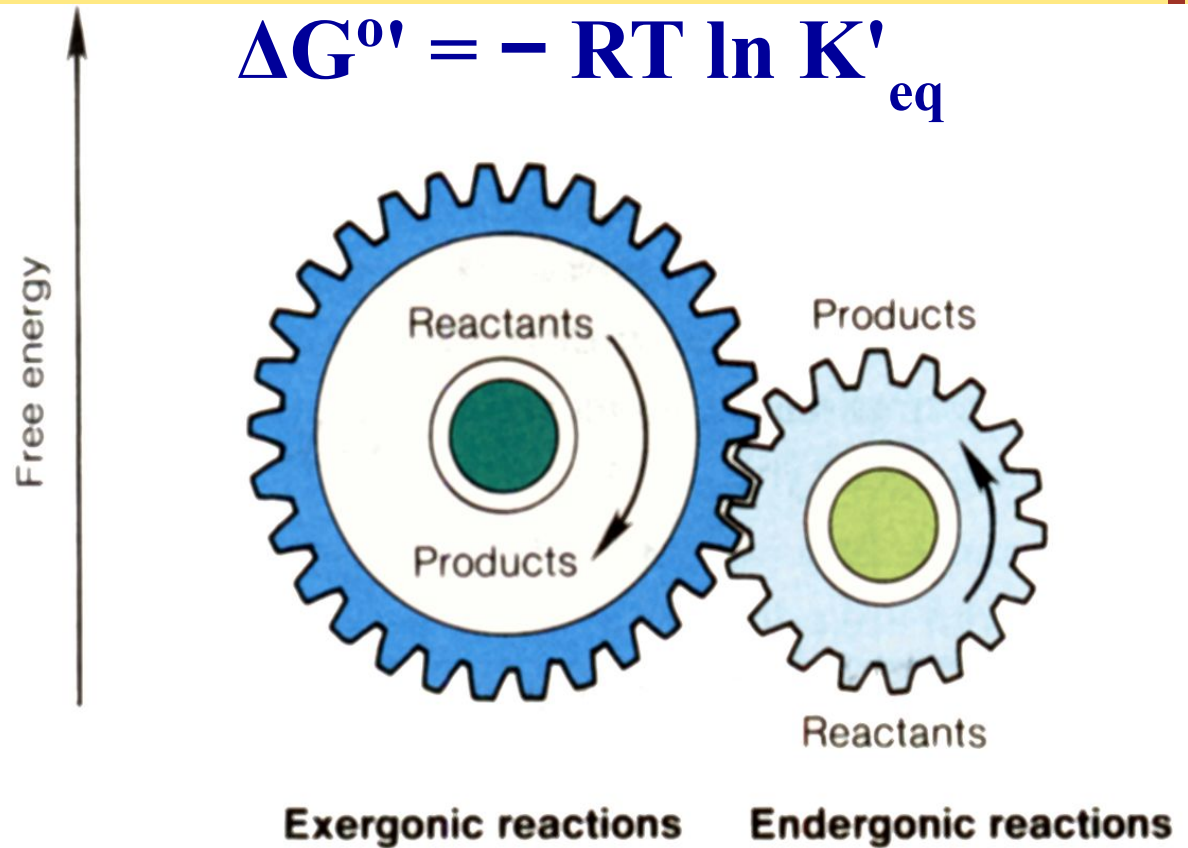
$$\Delta G^{\circ'} = -31 \text{ kJ/mol}$$



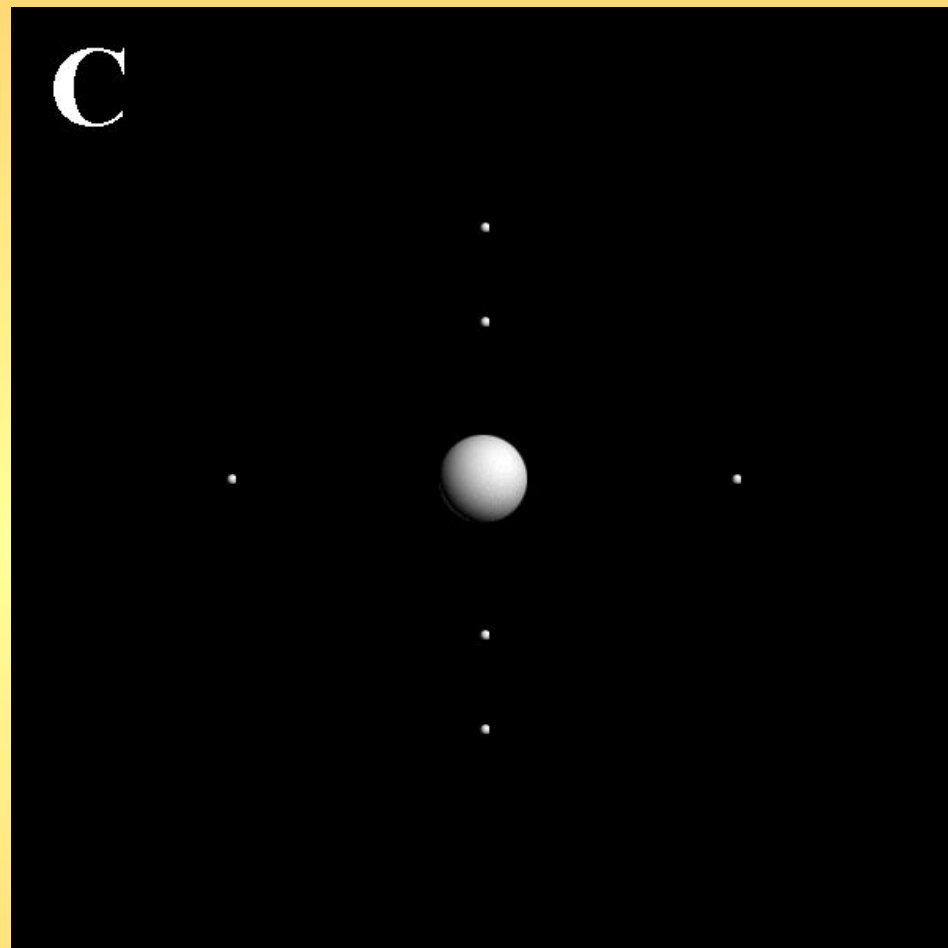
$$\Delta G^{\circ'} = +14 \text{ kJ/mol}$$

При этом часто *эндергонические* процессы используют энергию, выделяющуюся в сопряженных с ними *экзергонических*

$$\Delta G^{\circ'} = -RT \ln K'_{\text{eq}}$$

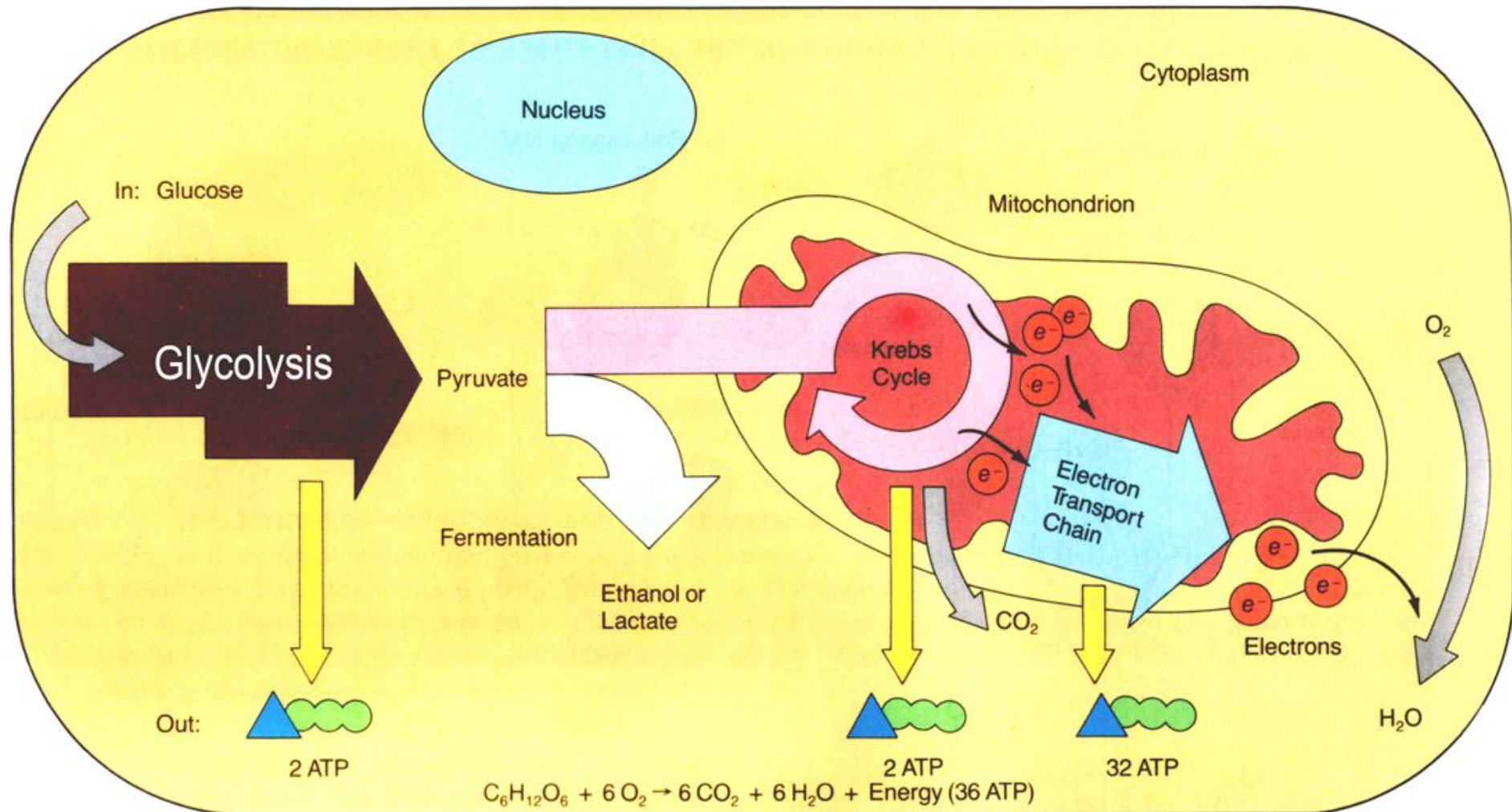


**Живые организмы
используют для
своей
жизнедеятельности
энергию химических
связей (энергию
валентных
электронов)**



**Использование энергии электронов
возможно в процессе *окисления***

Метаболизм *компартиментализован* – в каждом клеточном органоиде протекают определенные реакции



Универсализация источников энергии в организме

1. **Энтеральный обмен** – полимеры пищи под действием ферментов желудочно-кишечного тракта расщепляются на мономеры (около 50)

2. Тканевой обмен

2.1. Превращение мономеров

в легкоокисляемые

карбоновые кислоты (около 10 – лактат, пируват, оксалоацетат, малат и т.д.) и их метаболиты (**Ацетил КоА**). При этом выделяется и запасается небольшое количество энергии.

2.2 Перенос атомов водорода **с ЭТИХ КИСЛОТ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ** на один из двух универсальных акцепторов протонов – **НАД⁺** или **ФАД**

2.3. Окисление водорода акцепторов протонов до H_2O с высвобождением энергии и ее аккумуляцией в форме **АТФ**

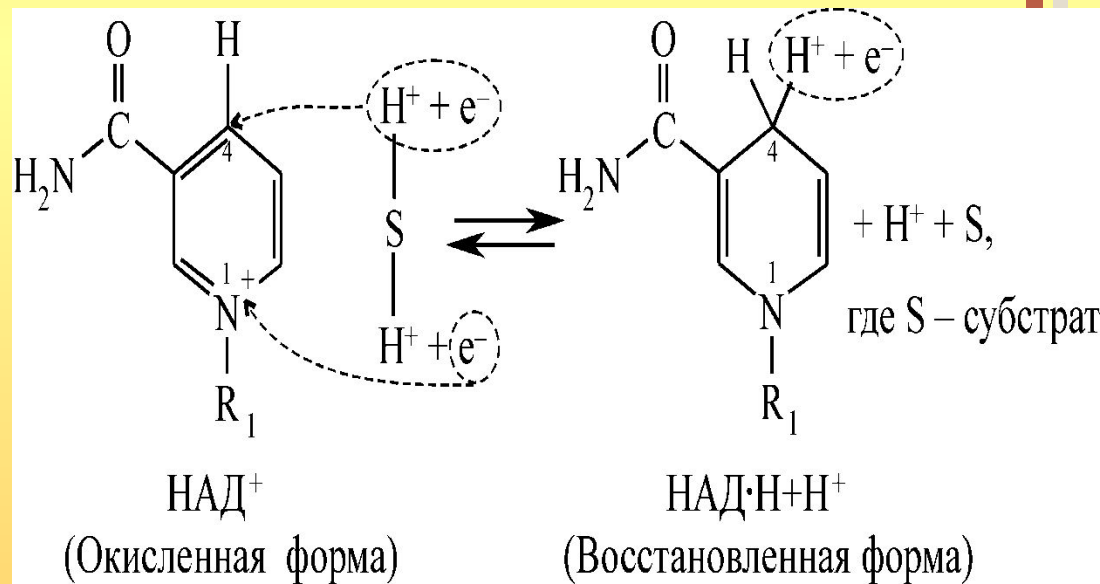
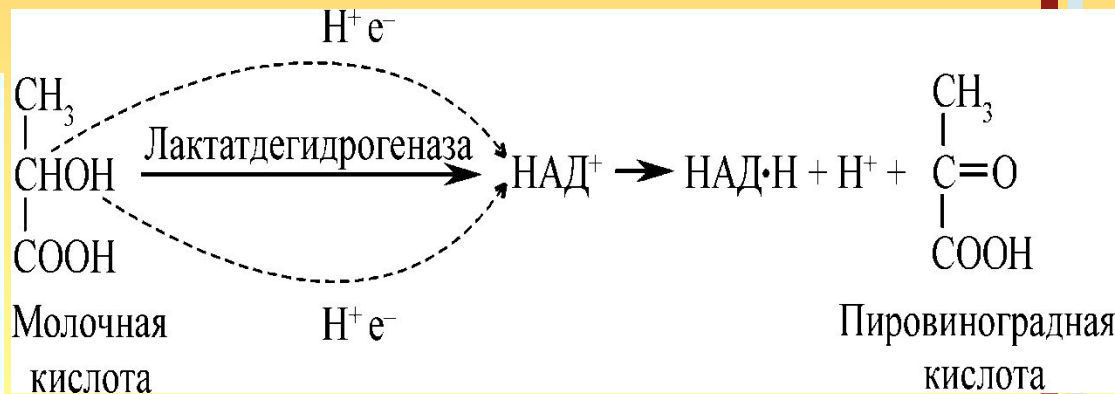
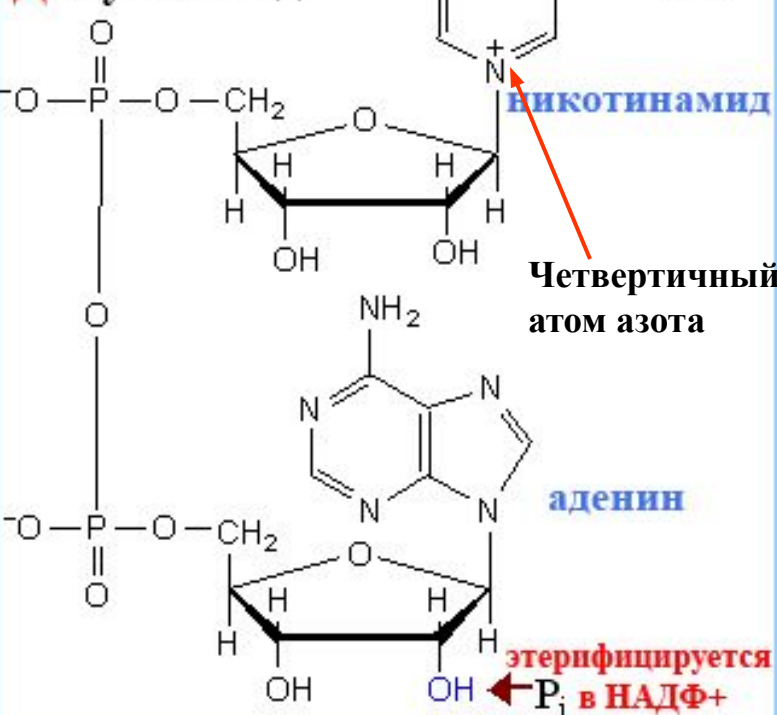


Акцепторы протонов (восстановительные эквиваленты)

Никотинамид

Аденин

Динуклеотид

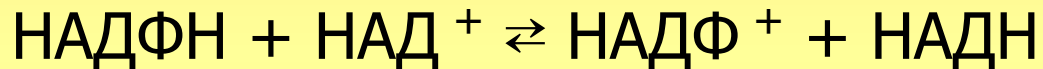


Пиридиновые дегидрогеназы

Коферменты – НАД⁺ и НАДФ⁺

Универсальный донор атомов Н для ферментов дыхательной цепи – НАДН

Если при окислении субстрата возникает НАДФН, то осуществляется реакция:



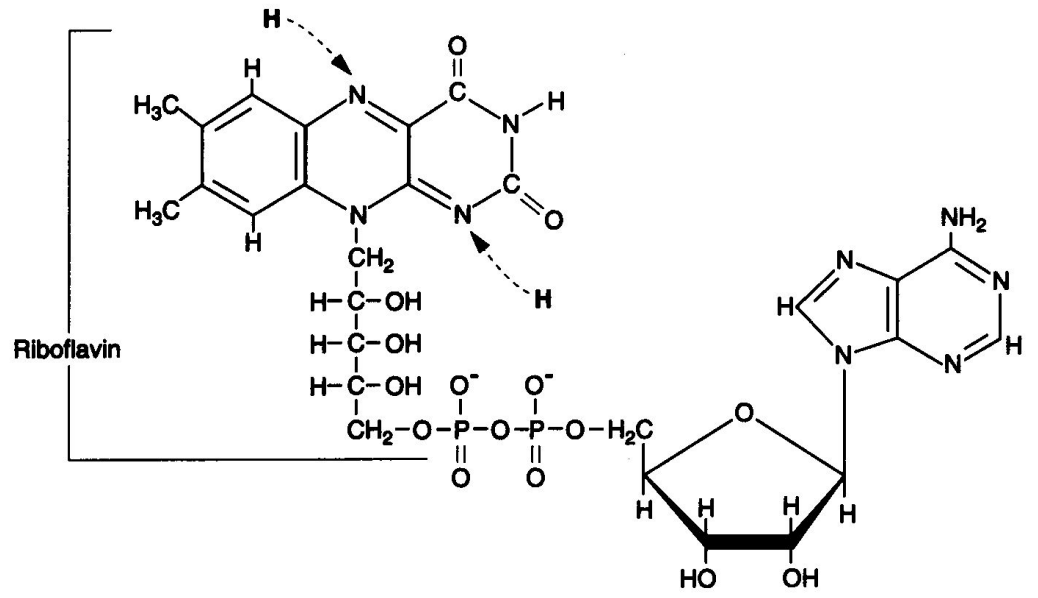
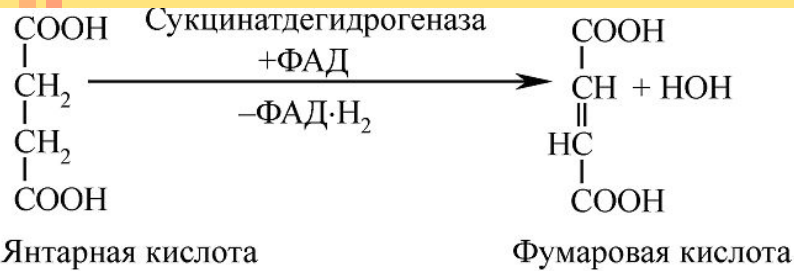
Особенности реакций с участием пиридиновых дегидрогеназ

1. Легкая обратимость.
2. Коферменты легко отделяются от белковой части, обладают высокой подвижностью, что позволяет им переносить атомы H, ионы H^+ и электроны из одной части клетки в другую.
3. $НАД^+$ и $НАДФ^+$ способны принимать атомы H от большого числа субстратов, окислительно-восстановительные потенциалы которых ниже (-0,32В).

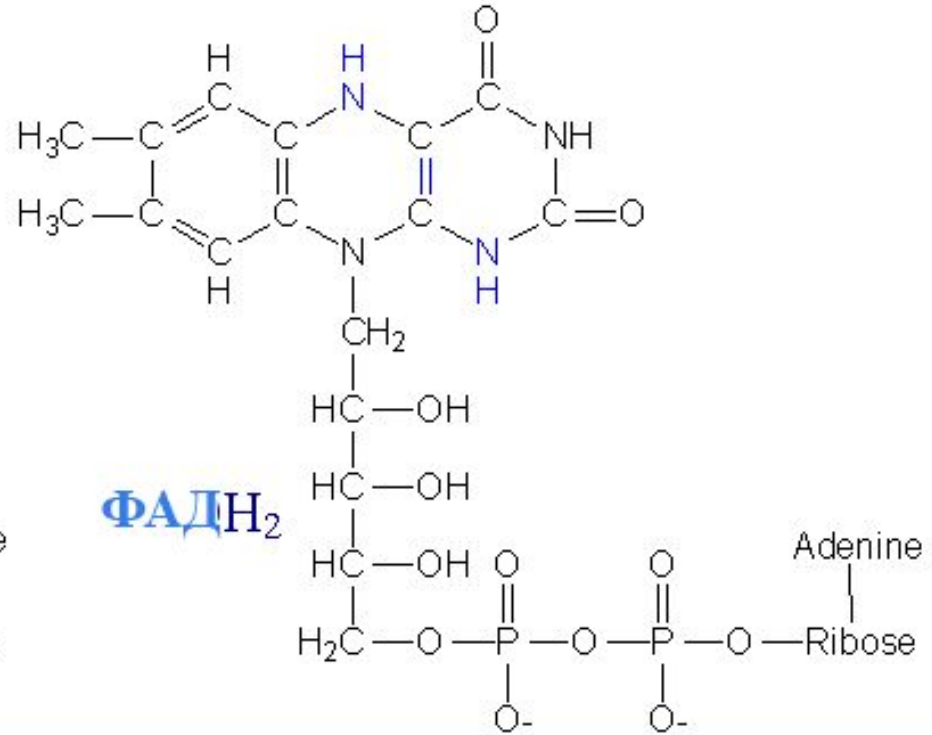
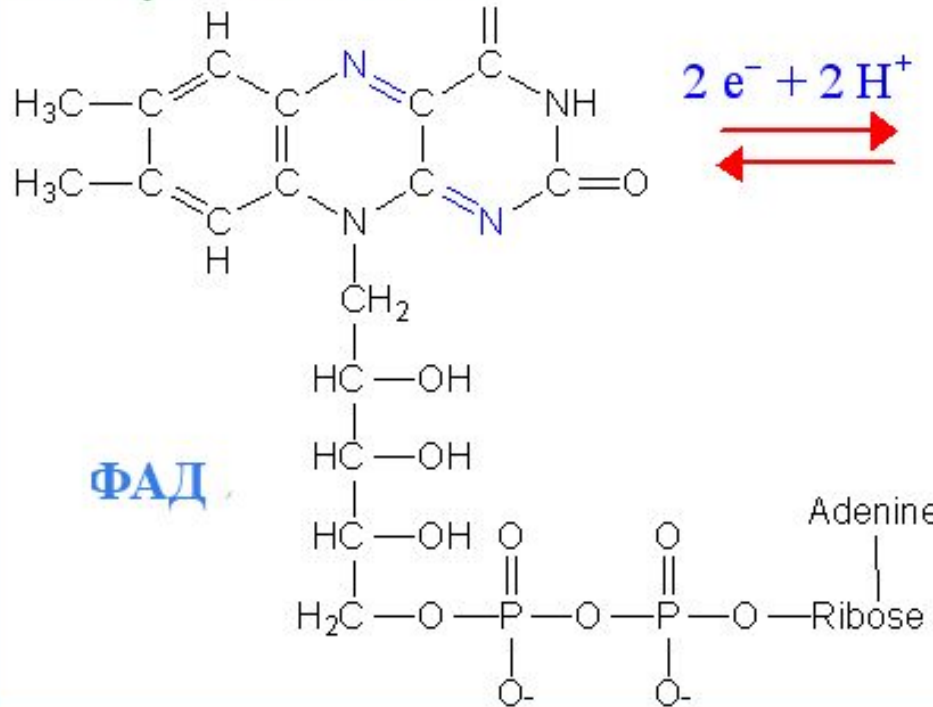
Флавин

Аденин

Динуклеотид



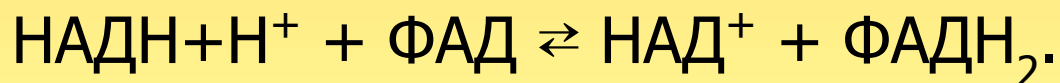
dimethylisalloxazine



Флавиновые дегидрогеназы

Коферменты – ФМН и ФАД.

Флавиновые ферменты являются акцепторами атомов водорода и осуществляют перенос их от НАДН:



В некоторых случаях (при окислении янтарной кислоты в цикле Кребса или при окислении жирных кислот) флавиновые ферменты могут играть роль первичных дегидрогеназ.

ФМН и ФАД очень прочно связаны с апоферментом и не отщепляются от него ни на одной стадии каталитического цикла.

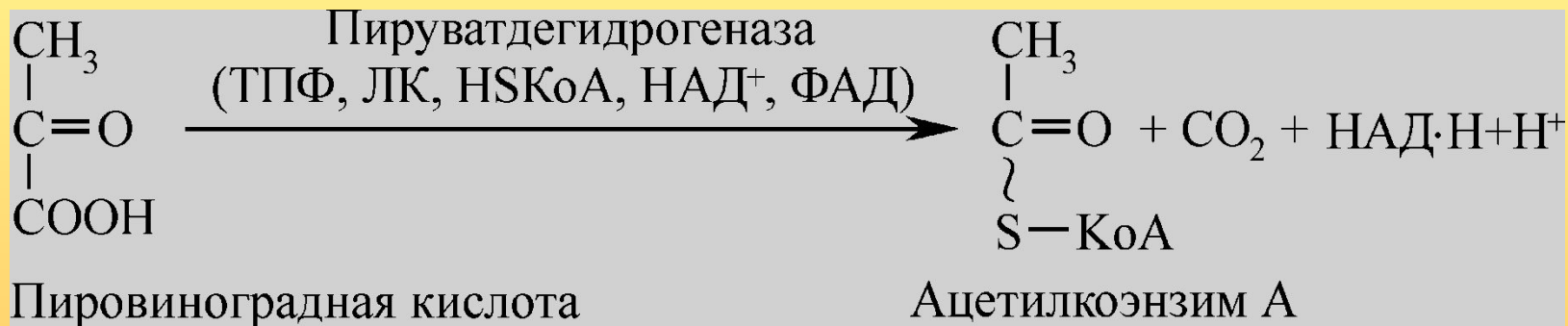
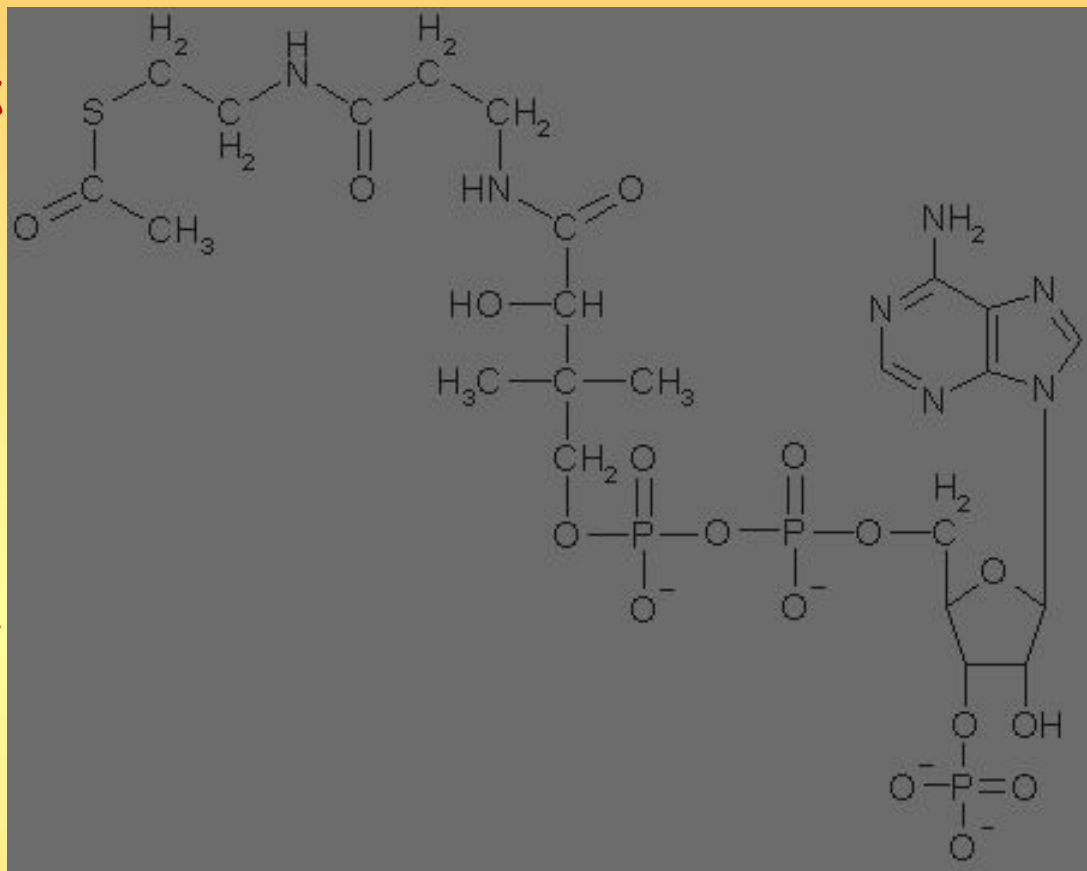
Активной частью молекул ФАД и ФМН является изоаллоксазиновое кольцо рибофлавина, к атомам азота которого могут присоединяться 2 атома водорода:



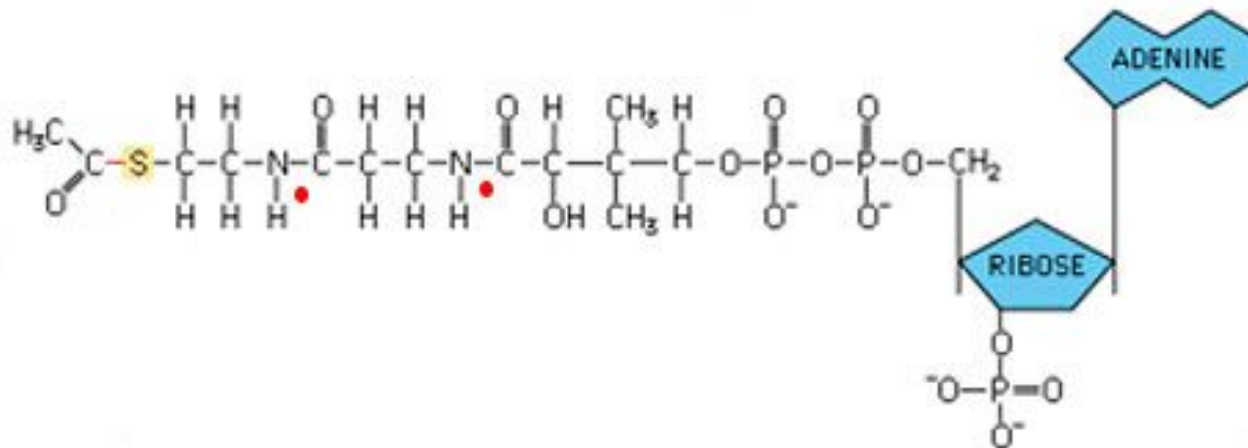
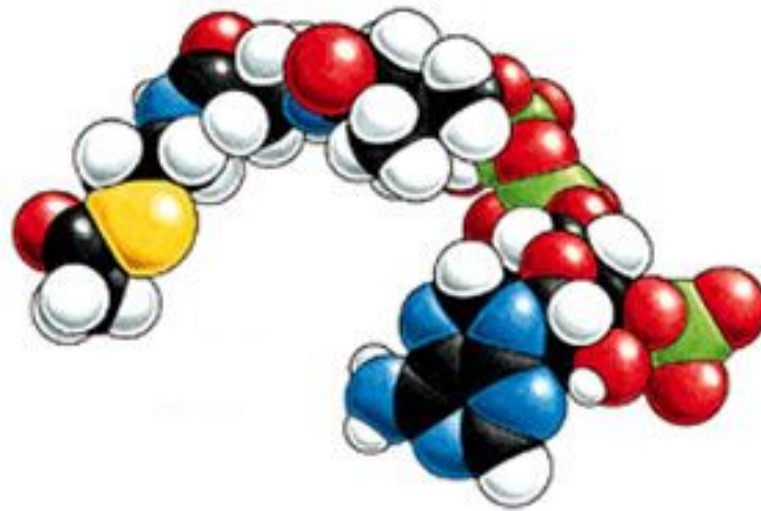
НАД⁺ – кофермент (связан нековалентно) пиридинзависимых дегидрогеназ – водорастворимых ферментов, окисляющих полярные субстраты; присоединяет *один атом водорода и один электрон*

ФАД – протетическая группа (связан ковалентно) флавинзависимых дегидрогеназ – мембраносвязанных ферментов, окисляющих *малополярные и неполярные субстраты; присоединяет *два атома водорода**

Главный источник
восстановления
НАД⁺ и ФАД -
окисление
ацетил-КоА в
цикле
трикарбоновых
кислот



Кофермент А



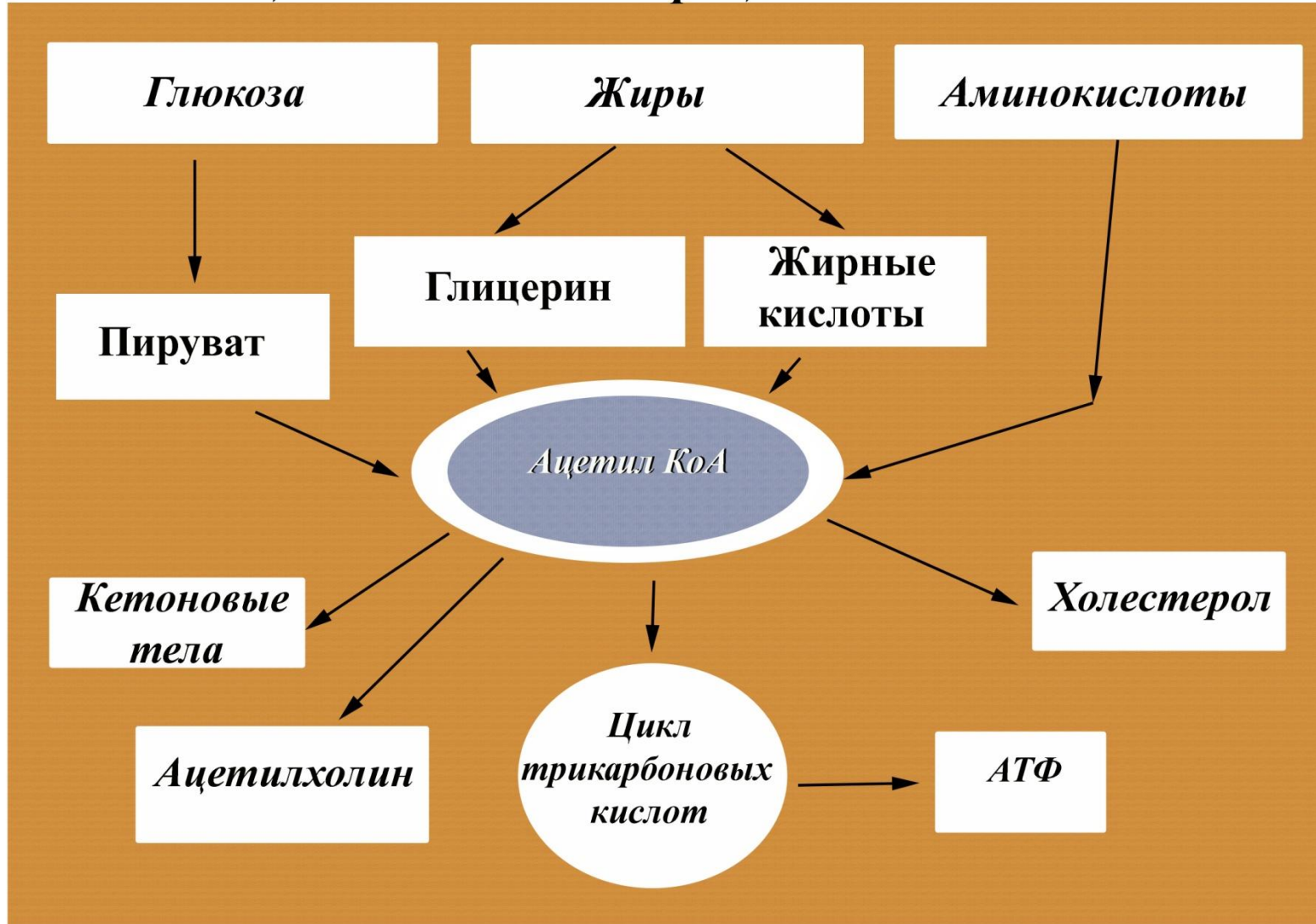


I

I
I

I
I
I

Участие Ацетил КоА в интеграции метаболизма в клетке

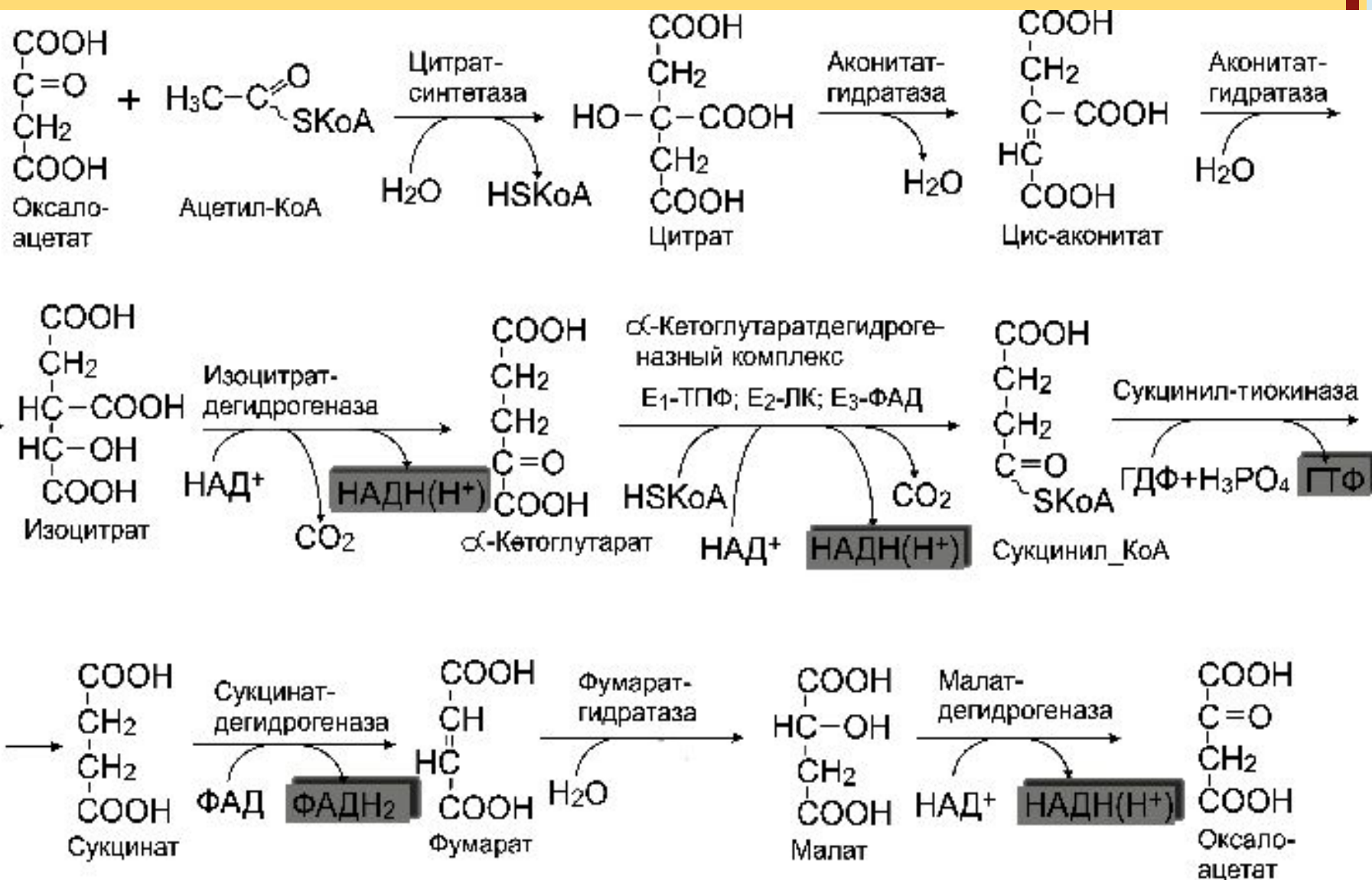


Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)

В 1937 г., изучая промежуточные стадии обмена углеводов, Кребс сделал важнейшее открытие в биохимии. Он описал цикл лимонной кислоты, или цикл трикарбоновых кислот, который в настоящее время называется циклом Кребса. Этот цикл представляет собой общий конечный путь распада углеводов, белков и жиров до углекислого газа и воды и является главным источником энергии для большинства живых организмов

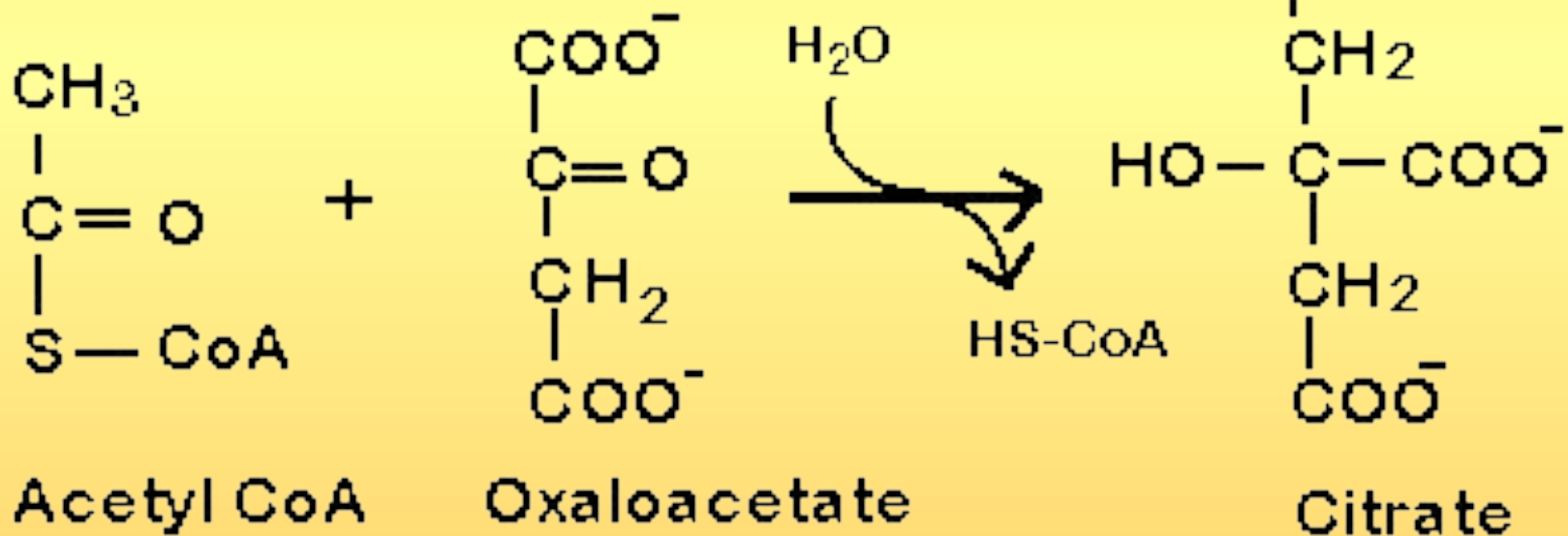


Цикл трикарбоновых кислот



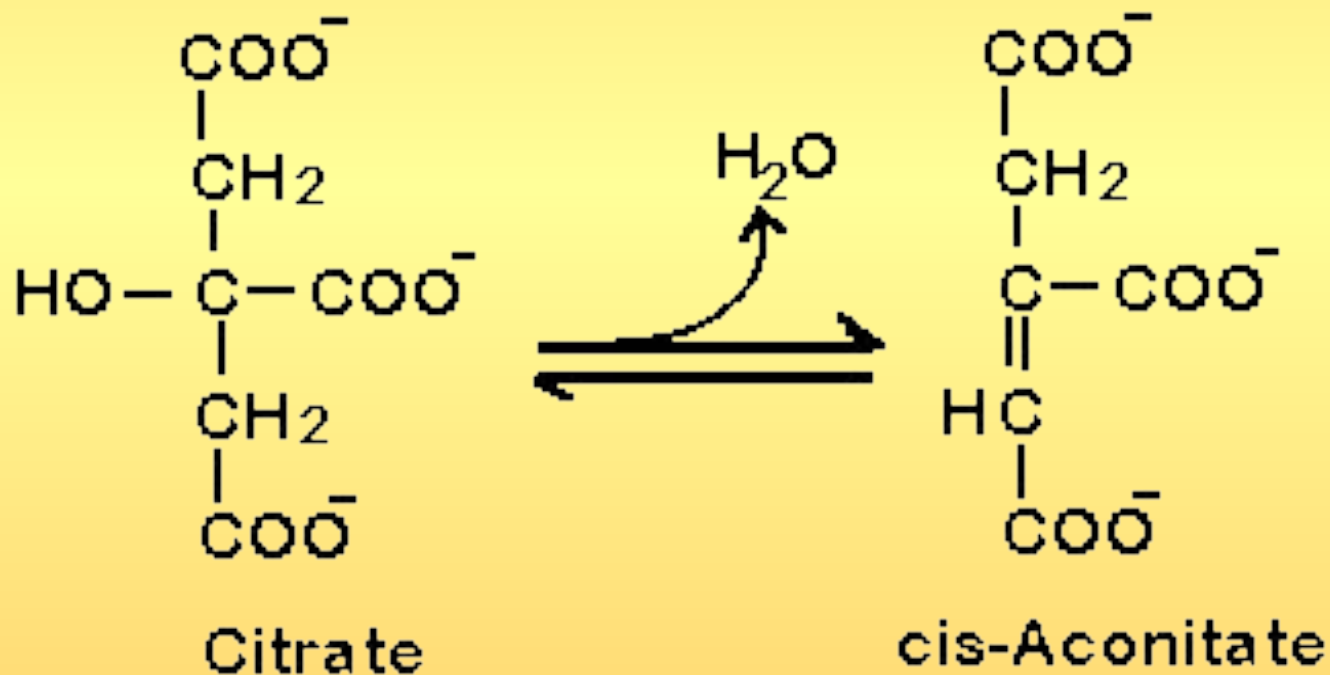
Цитратсинтазная реакция

$$\Delta G^{0'} = -7.5 \text{ kcal/mol}$$



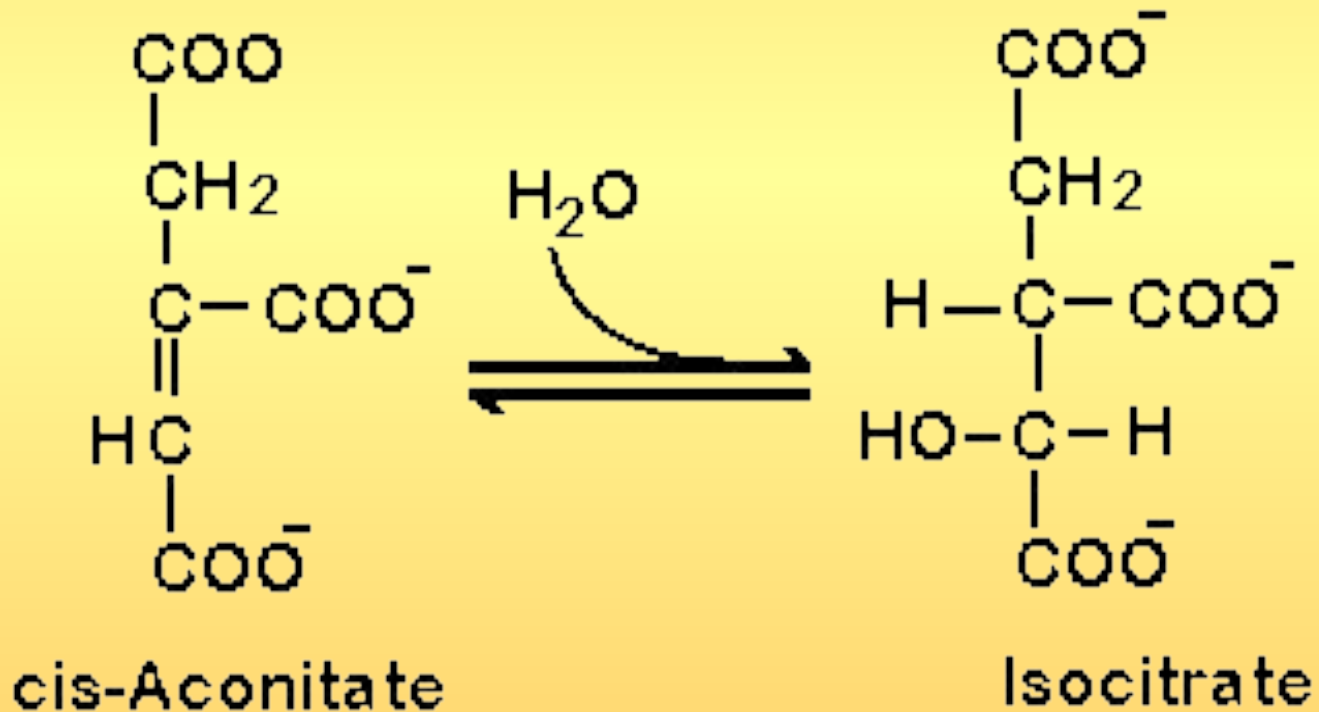
Аконитазная реакция (I)

$$\Delta G^{0'} = +2.0 \text{ kcal/mol}$$



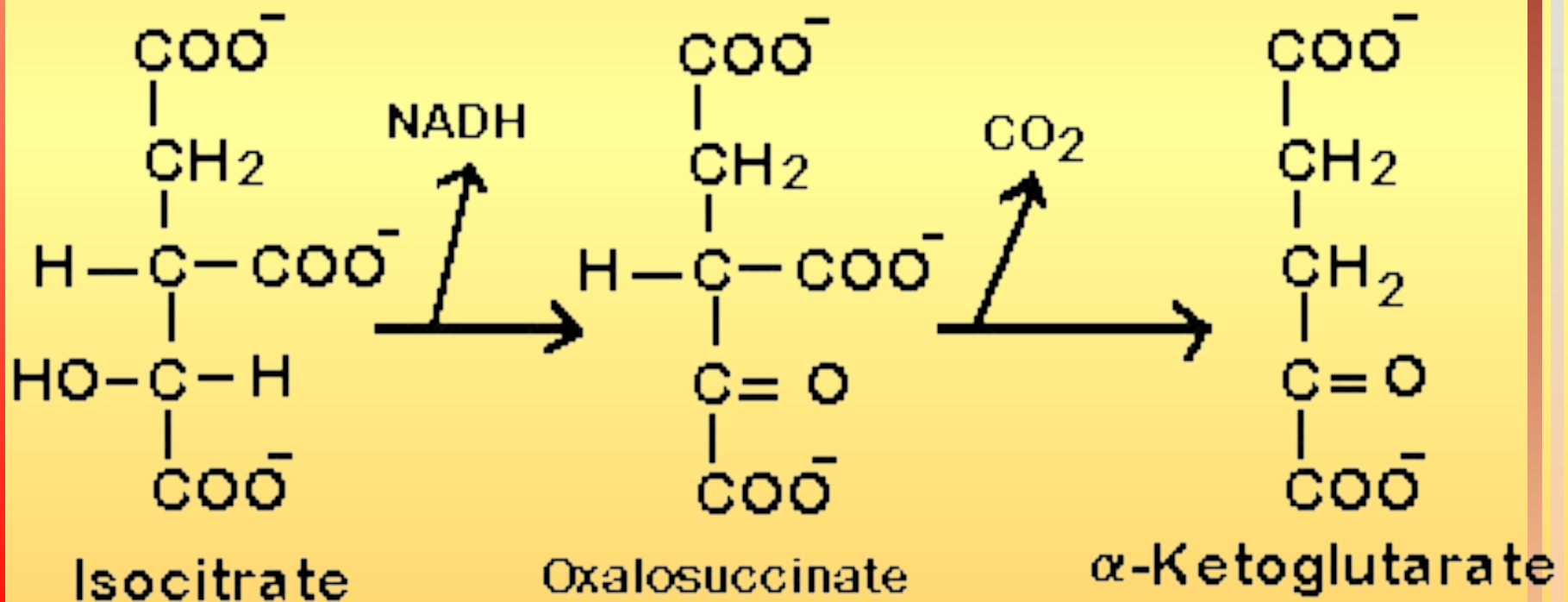
Аконитазная реакция (II)

$$\Delta G^{0'} = -0.5 \text{ kcal/mol}$$



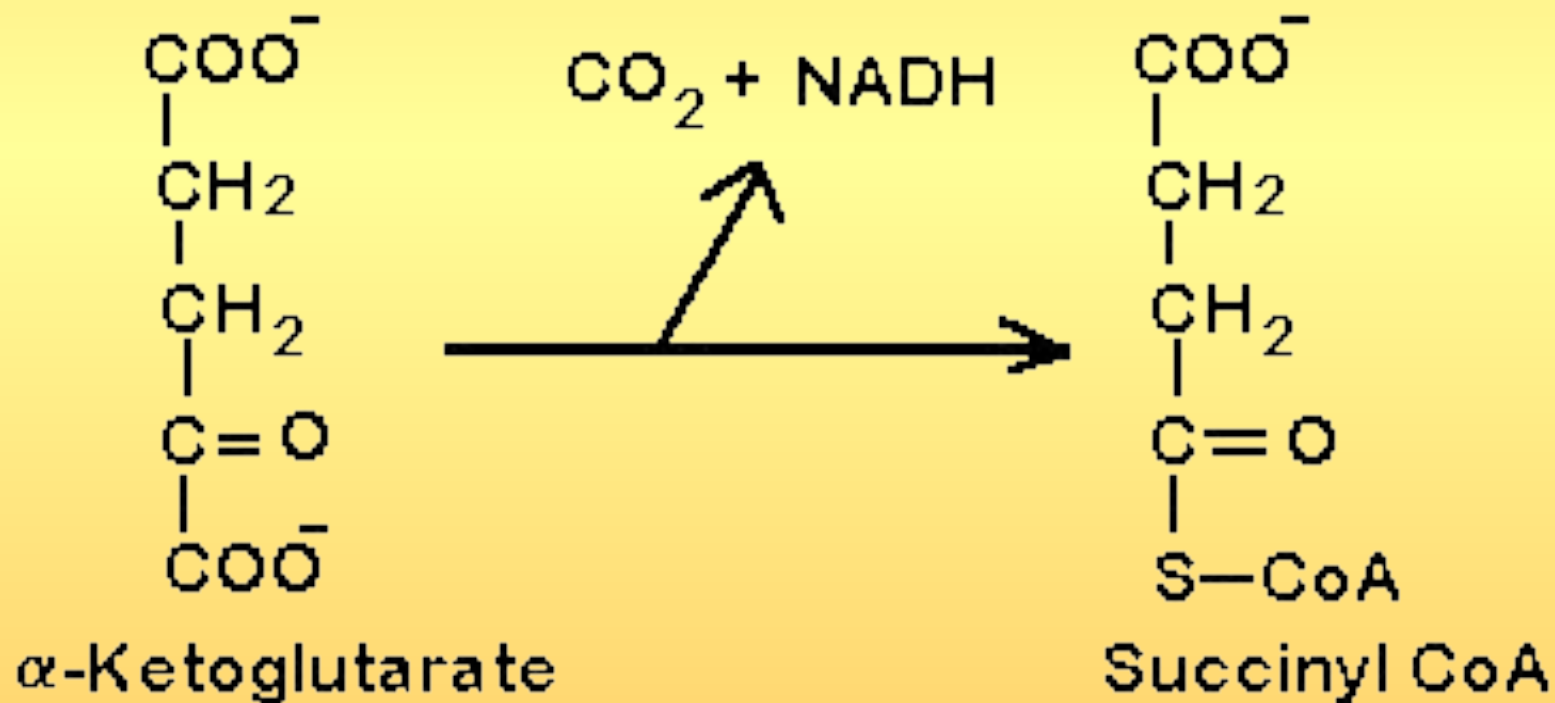
Изоцитратдегидрогеназная реакция

$$\Delta G^{0'} = -2.0 \text{ kcal/mol}$$



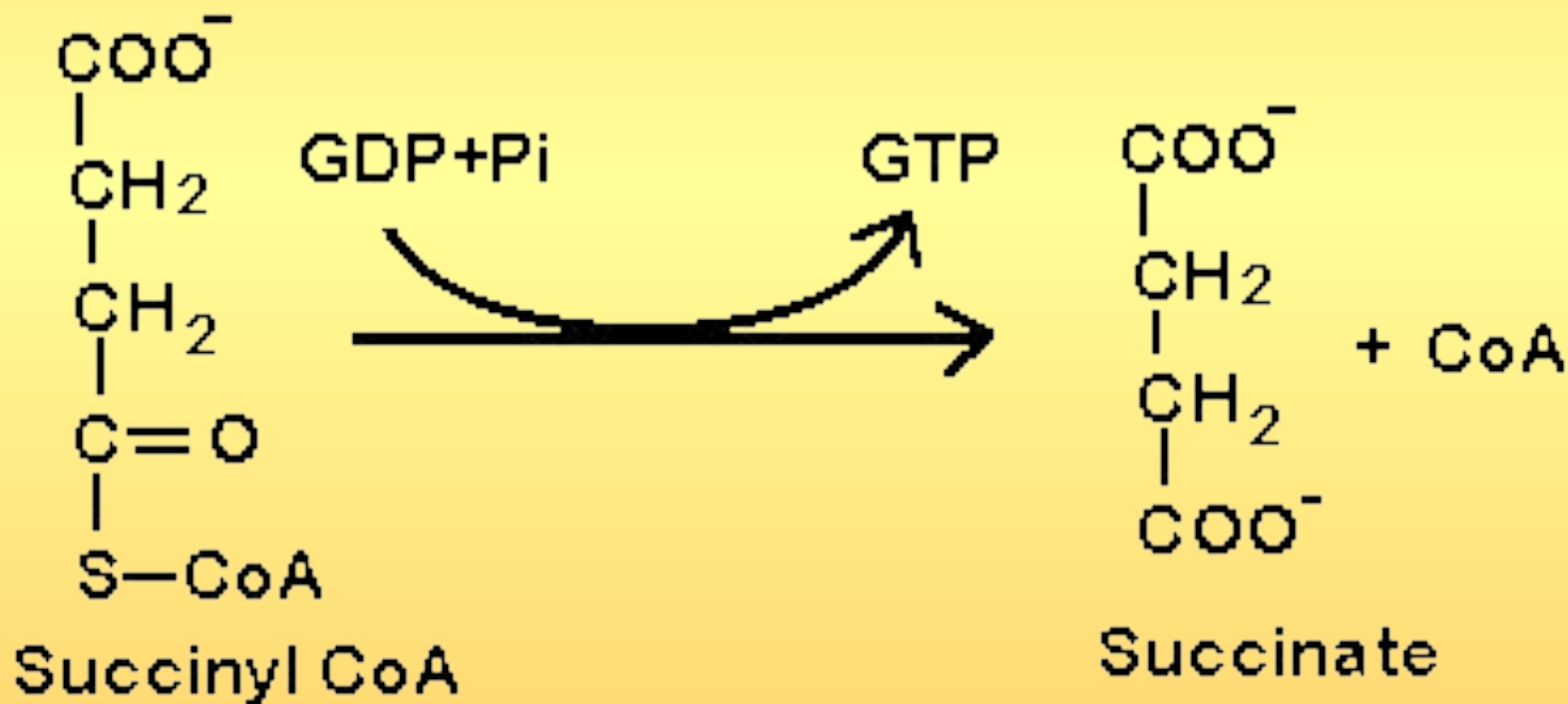
Реакция α -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса

$$\Delta G^{0'} = -7.2 \text{ kcal/mol}$$



Сукцинаткиназная реакция

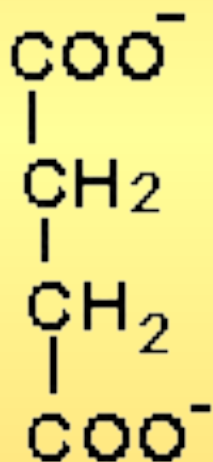
$$\Delta G^{0'} = -0.8 \text{ kcal/mol}$$



Сукцинатдегидрогеназная реакция

$\Delta G^{0'} \sim 0$

kcal / mol

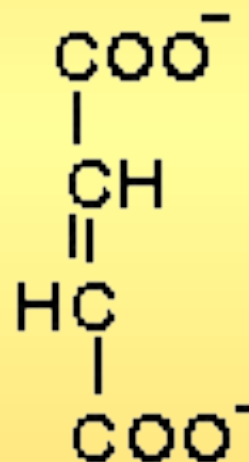


Succinate

FAD



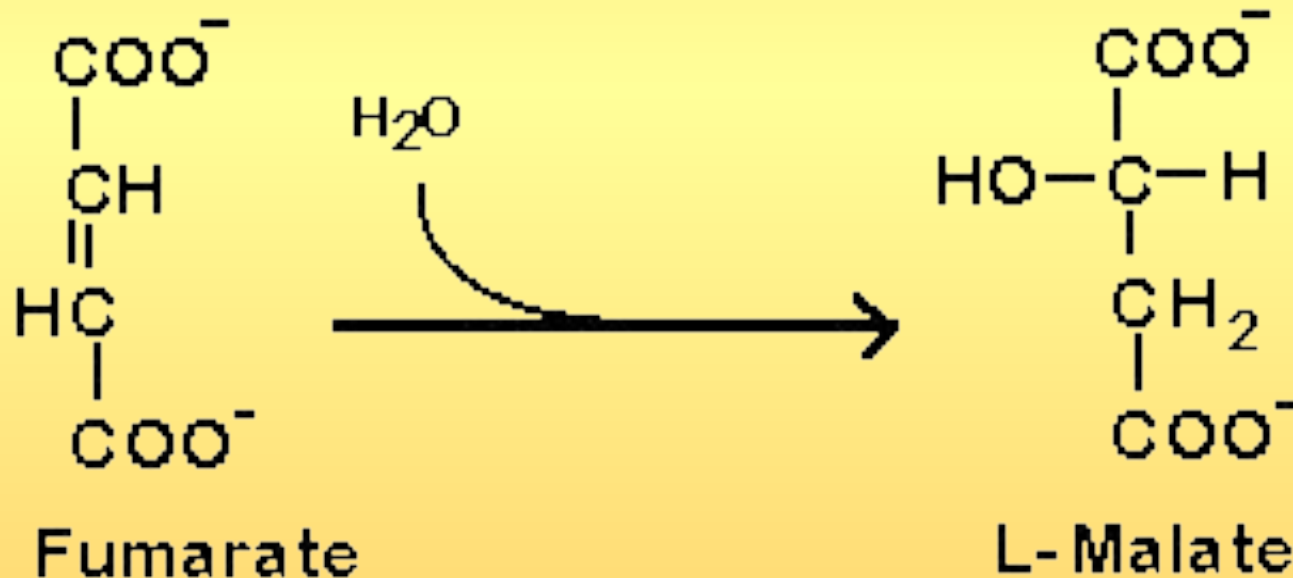
FADH₂



Fumarate

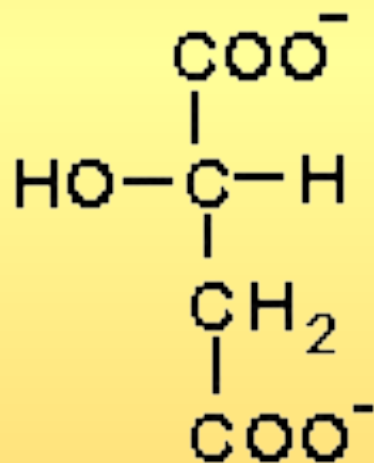
Фумаратгидратазная реакция

$$\Delta G^{0'} = -0.9 \text{ kcal / mol}$$

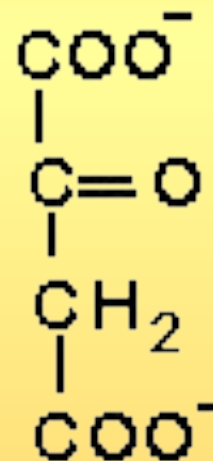
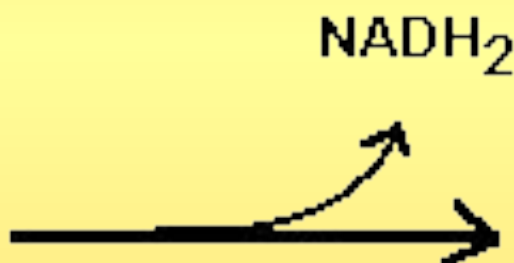


Малатдегидрогеназная реакция

$$\Delta G^{0'} = +7.1 \text{ kcal/mol}$$



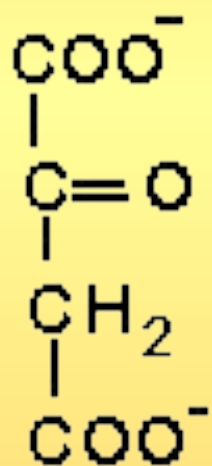
L-Malate



Oxaloacetate

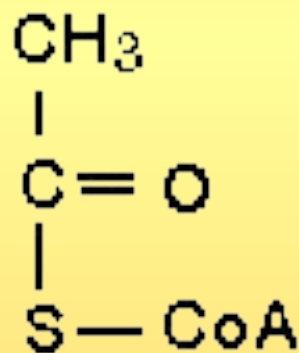
Цитратлиазная реакция

$$\Delta G^{0'} = -7.5 \text{ kcal/mol}$$

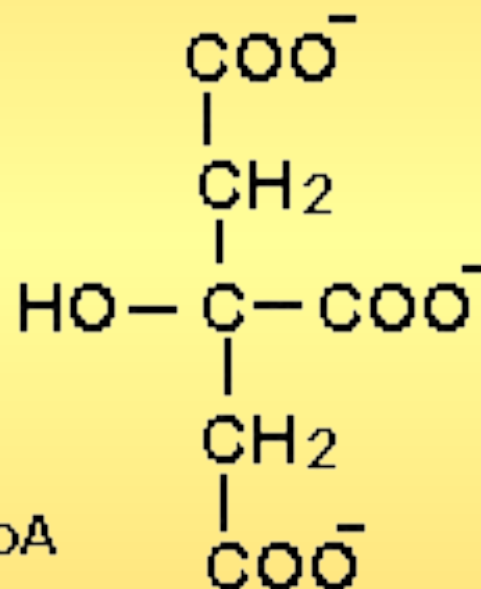
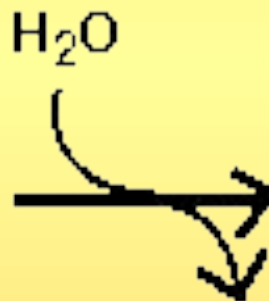


Oxaloacetate

+



Acetyl CoA



Citrate

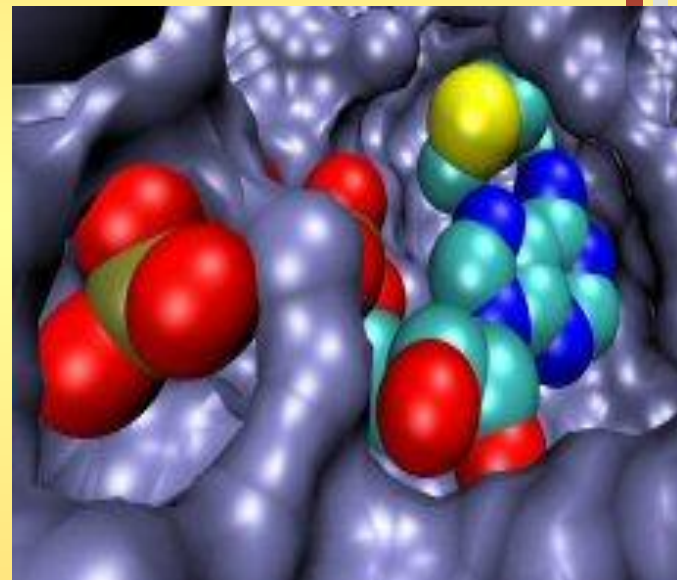
Роль цикла трикарбоновых кислот в катаболизме



Энергия, запасенная в пищевых веществах, в процессе катаболизма аккумулируется в виде энергии *химических связей*

Макроэргические связи

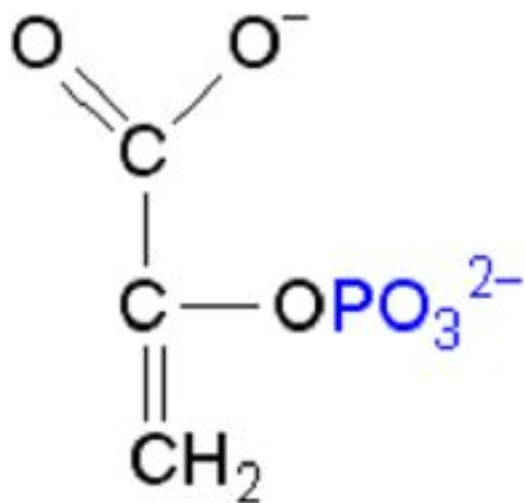
– это связи, при гидролизе которых выделяется больше **30** кДж/моль энергии



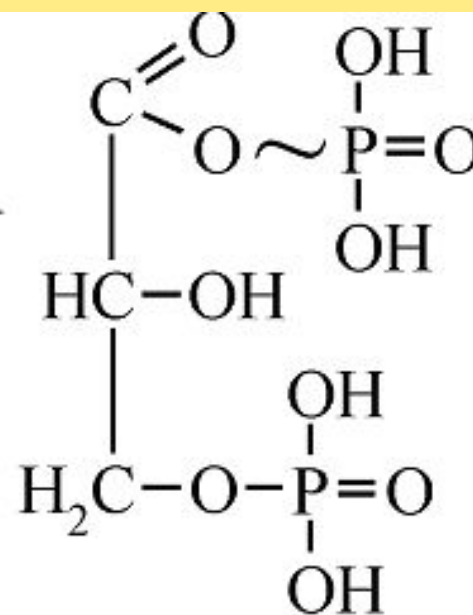
Макроэргические соединения

Compound	ΔG° of phosphate hydrolysis, kJ/mol
Phosphoenolpyruvate (PEP)	– 61.9
Phosphocreatine	– 43.1
Pyrophosphate	– 33.5
ATP (to ADP)	– 30.5
Glucose-6-phosphate	– 13.8
Glycerol-3-phosphate	– 9.2

Макроэргические соединения

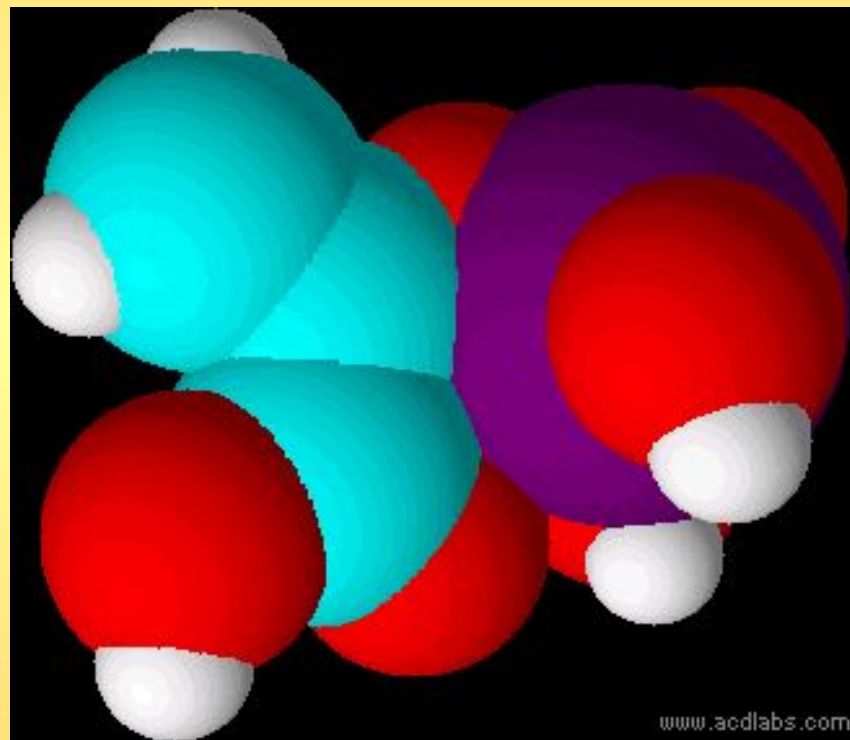
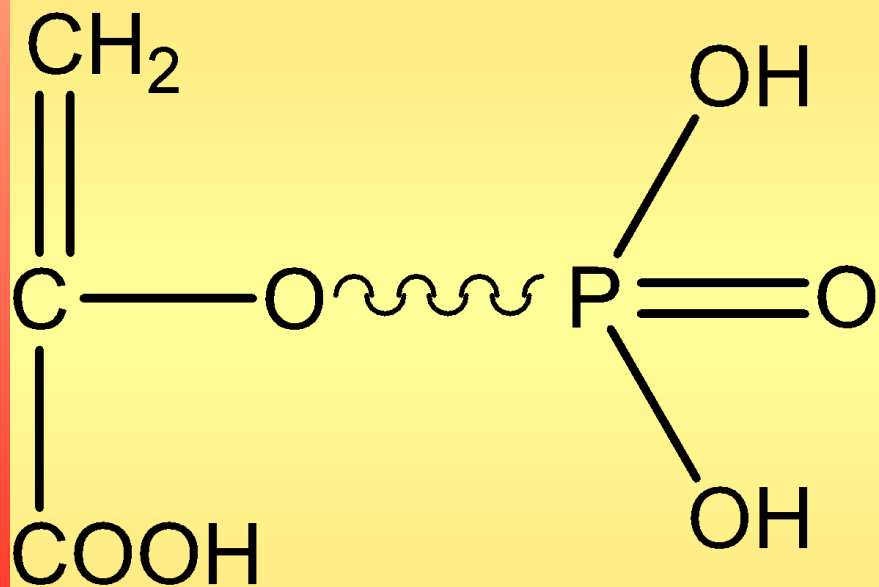


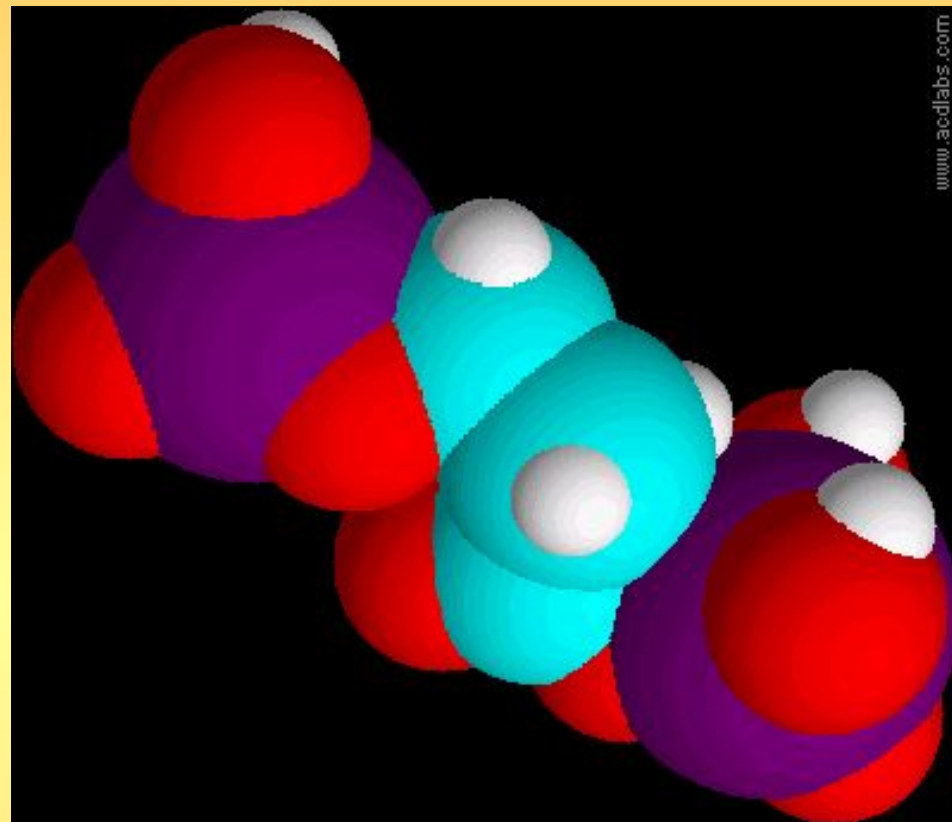
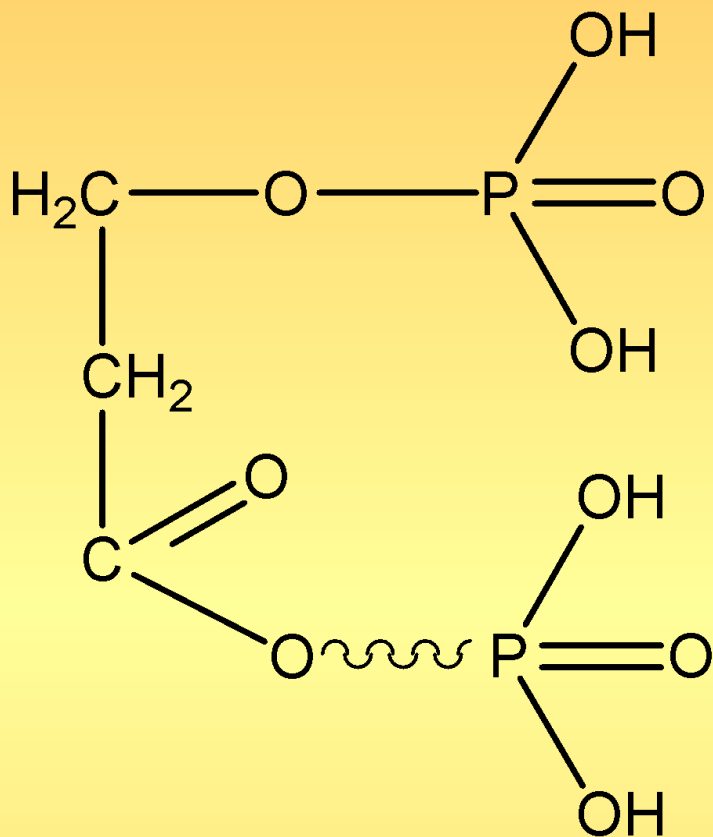
Фосфоенолпируват



1,3-дифосфоглицерат

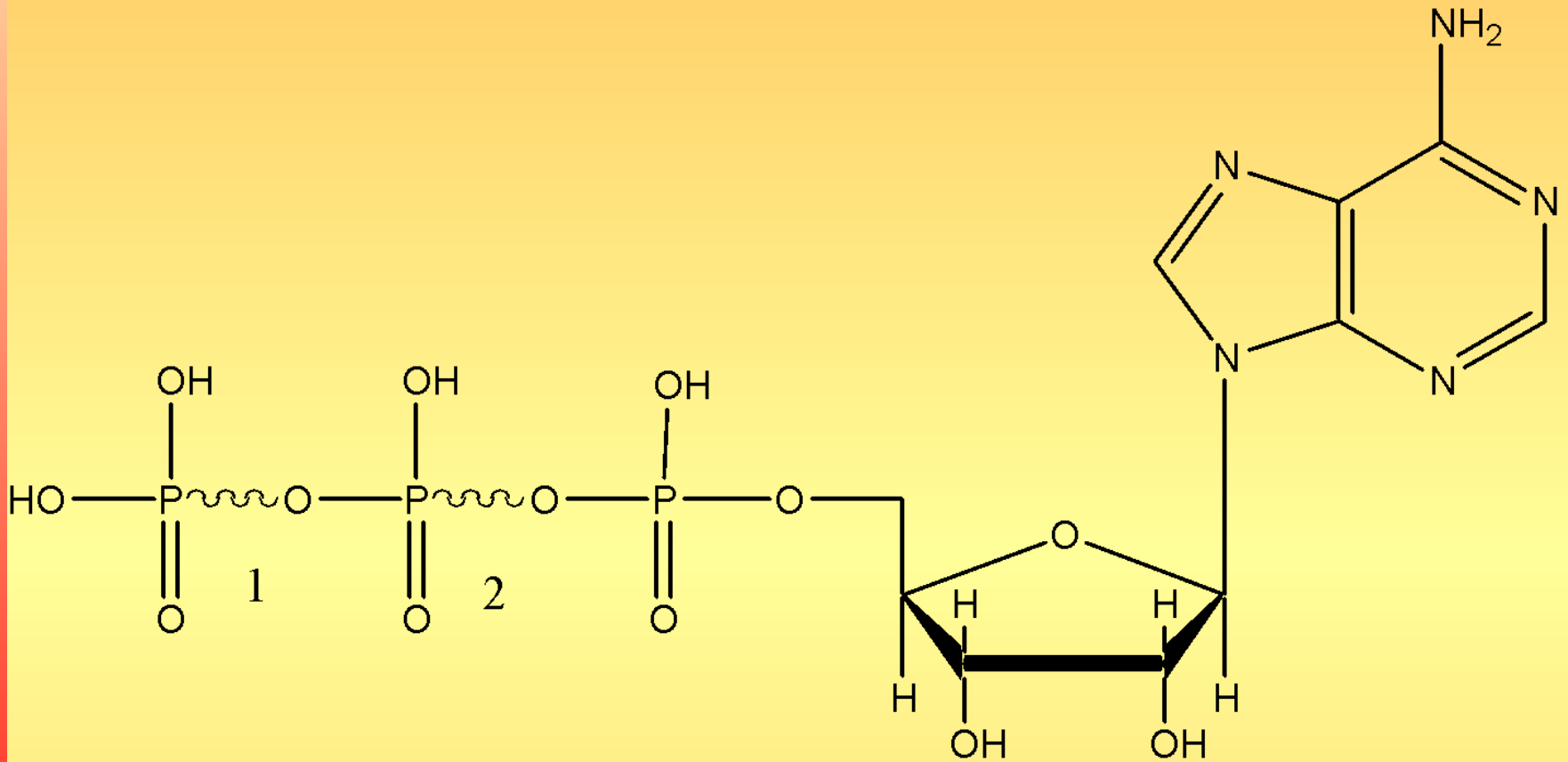
Фосфоенолпировиноградная кислота



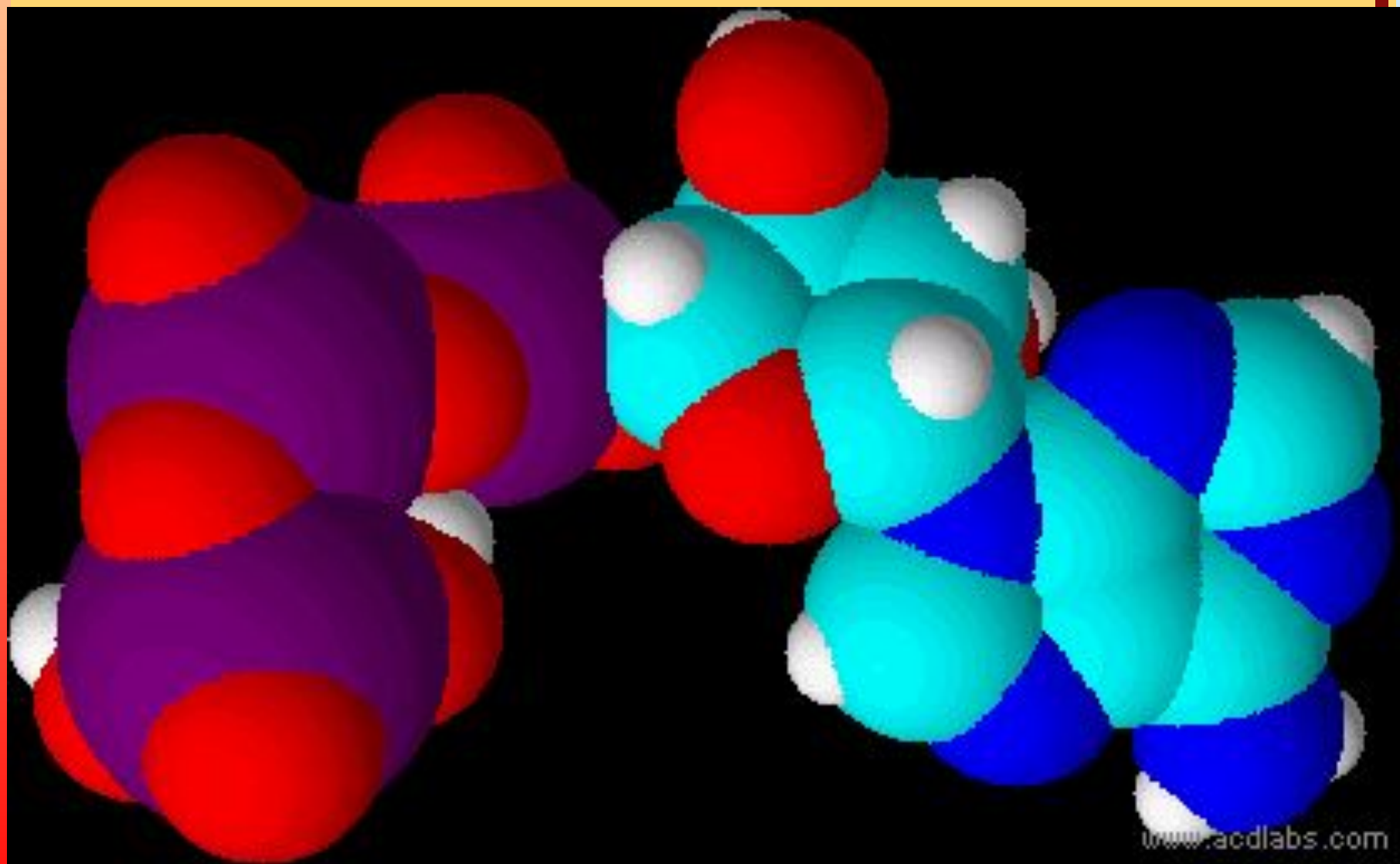


1,3-дифосфоглицериновая кислота (1,3-ДФГК)

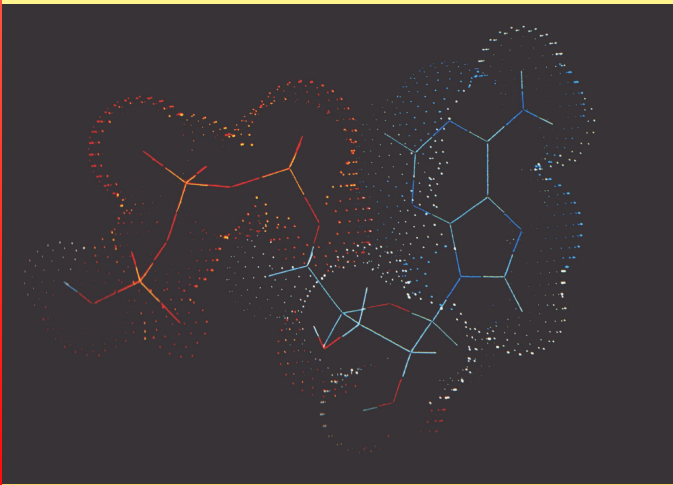
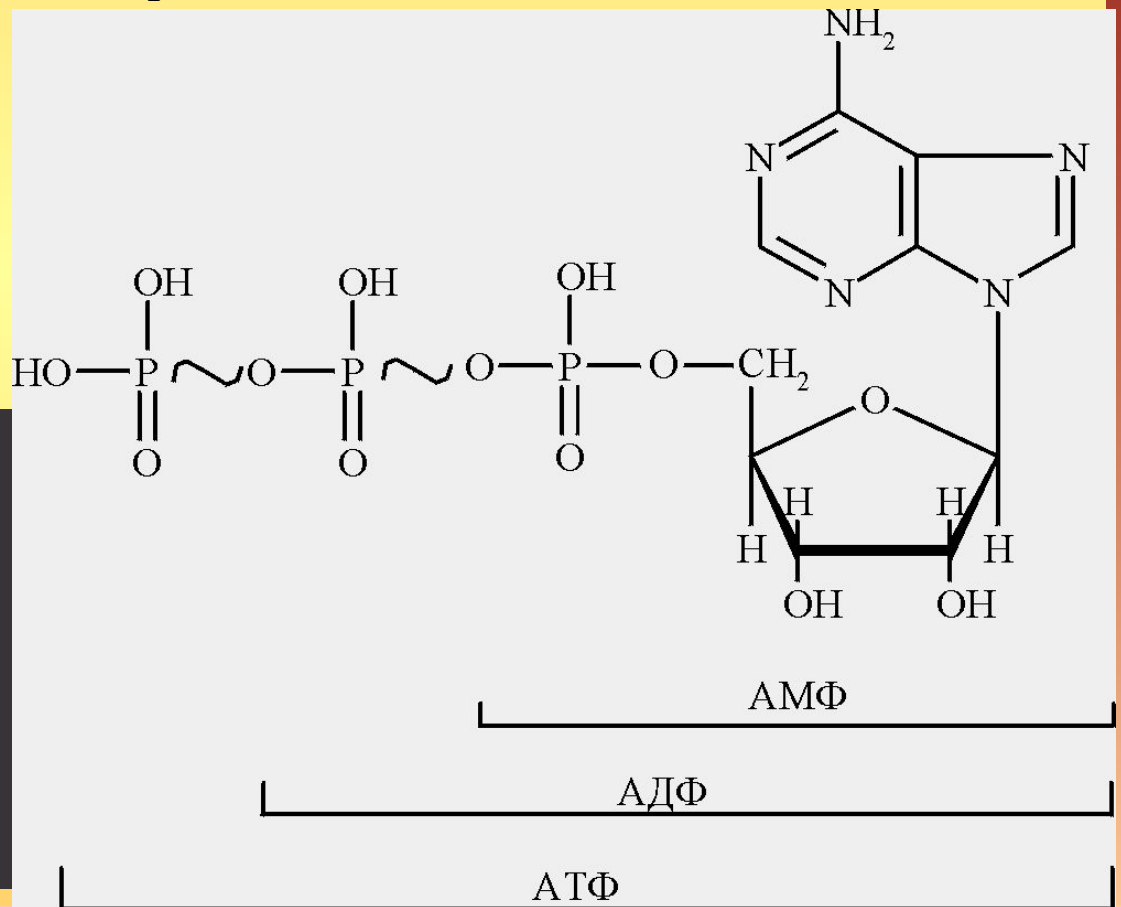
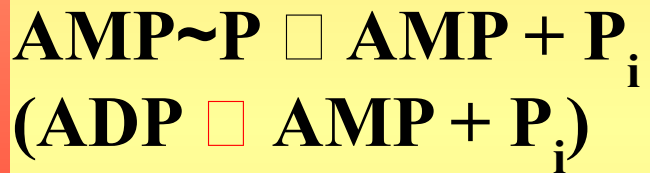
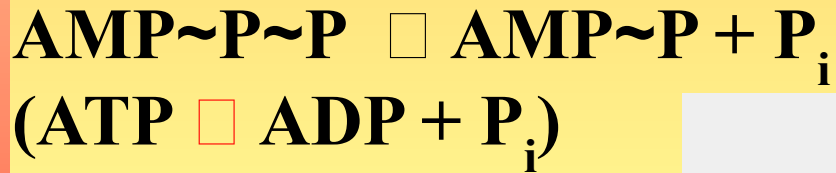
кДж/моль);



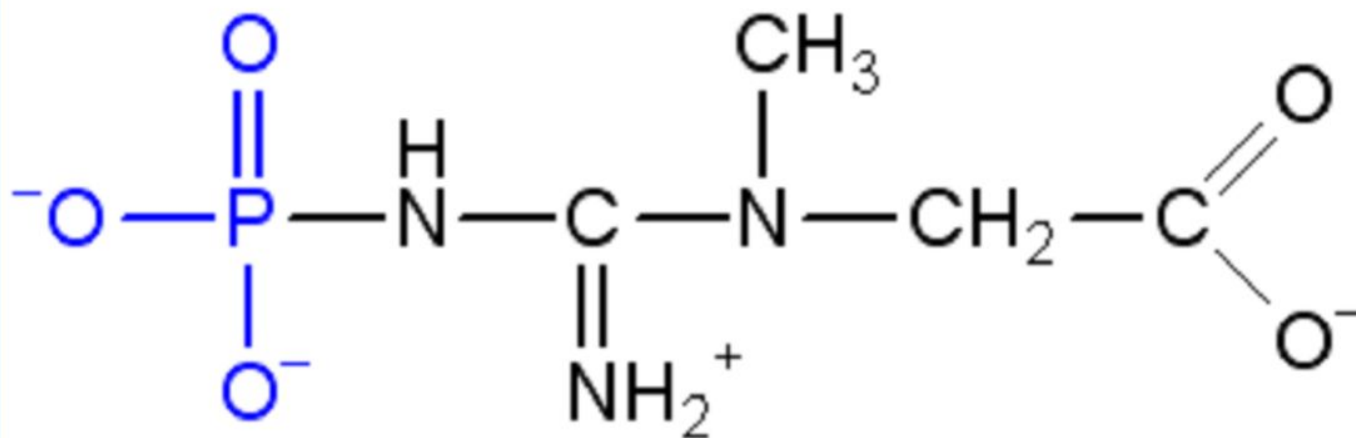
Аденозинтрифосфорная кислота (АТФ)



Макроэргические соединения

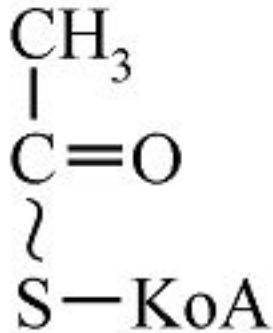


Макроэргические соединения

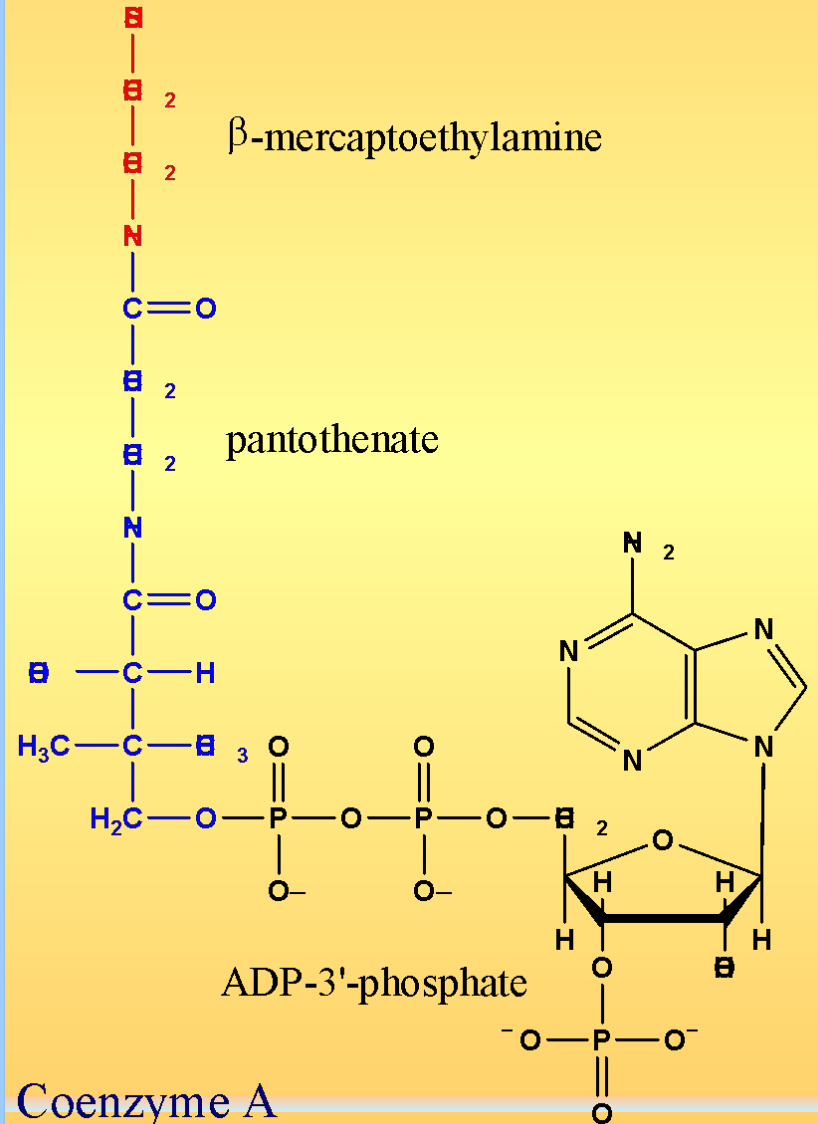
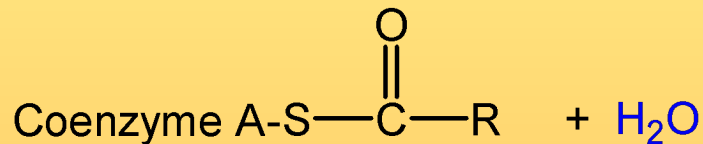
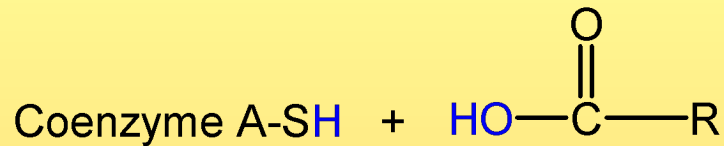


Креатинфосфат

Макроэргические соединения



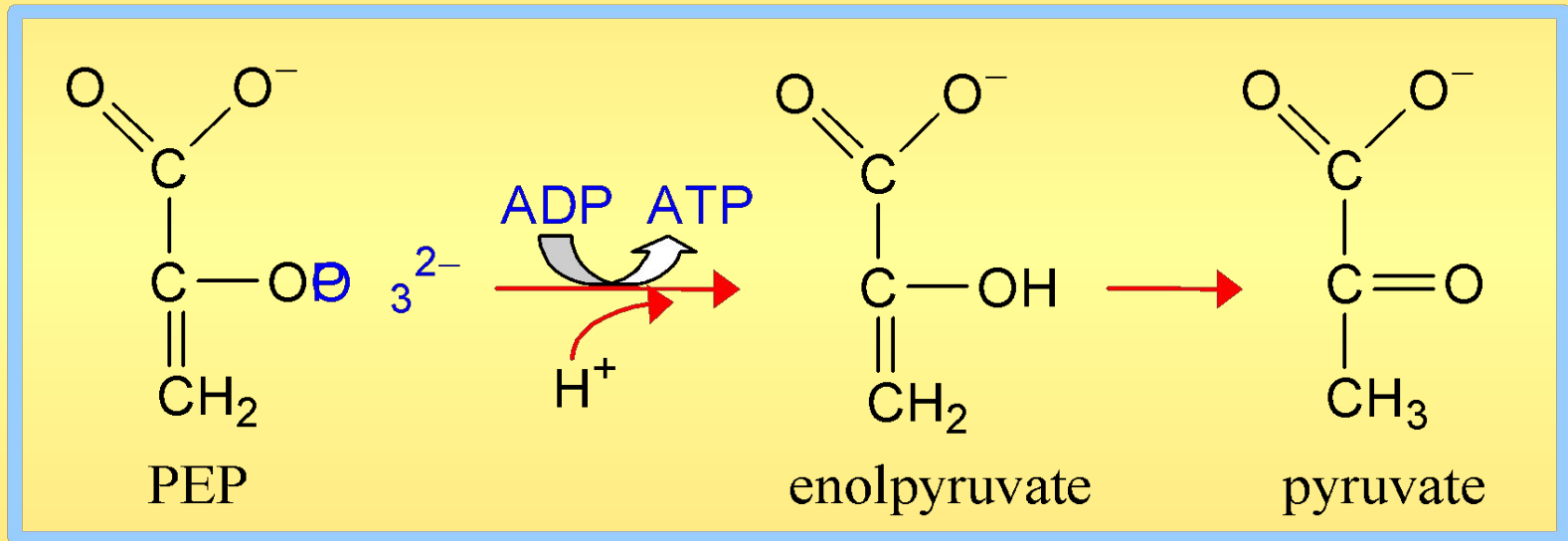
Ацетилкоэнзим А



Пути синтеза АТФ



1. Субстратное фосфорилирование



2. Окислительное фосфорилирование



Субстратное фосфорилирование – такой вид биологического окисления, при котором:

- ✓ макроэргическая связь возникает в момент непосредственного окисления субстрата,
- ✓ затем тем или иным путем передается на фосфатный остаток,
- ✓ который, в свою очередь, используется для фосфорилирования АДФ, т.е. синтеза АТФ.

Окисление, сопряженное с фосфорилированием АДФ на уровне субстрата.

Примеры реакций субстратного фосфорилирования

- При окислении 3-фосфоглицеринового альдегида (3-ФГА) в 2-фосфоглицериновую кислоту (2-ФГК) – **ГЛИКОЛИЗ**;
- При превращении фосфоенолпировиноградной кислоты (ФЕП) в пировиноградную (пируват, ПВК) – **ГЛИКОЛИЗ**;
- При превращении α -кетоглутаровой кислоты в янтарную (**реакция цикла Кребса**).

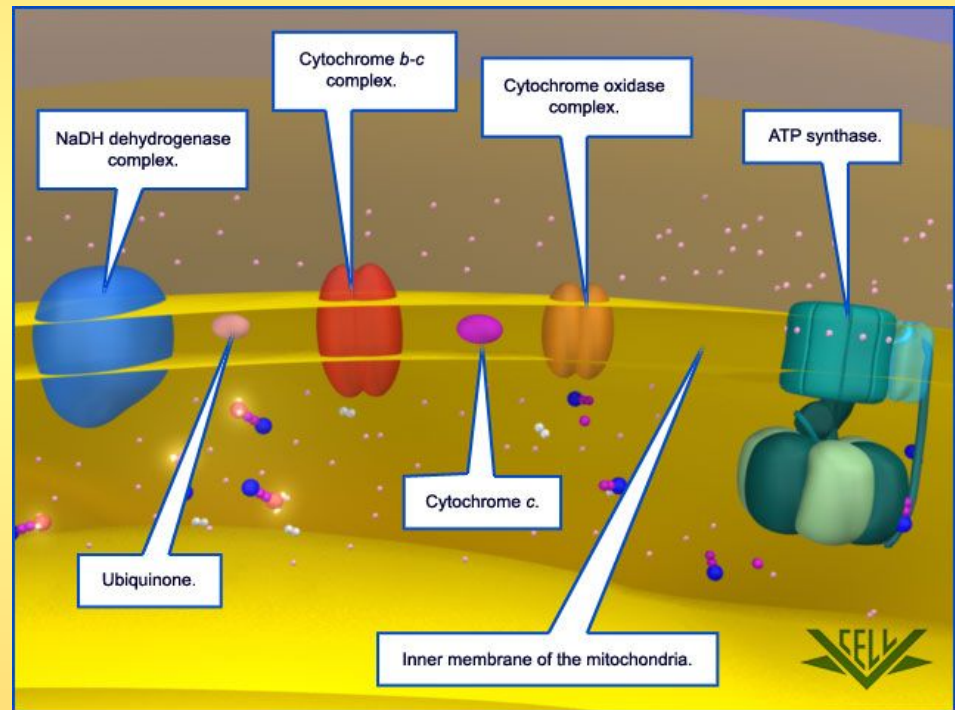
Окислительное фосфорилирование

Это сопряжение окисления с синтезом АТФ, когда атомы водорода с коферментов дегидрогеназ, принимающих участие в окислении субстратов, передаются в оксидоредуктазную цепь, где сопряжено с переносом ионов H^+ и электронов на молекулярный кислород происходит активирование неорганического фосфата и при его посредстве – фосфорилирование АДФ с образованием АТФ

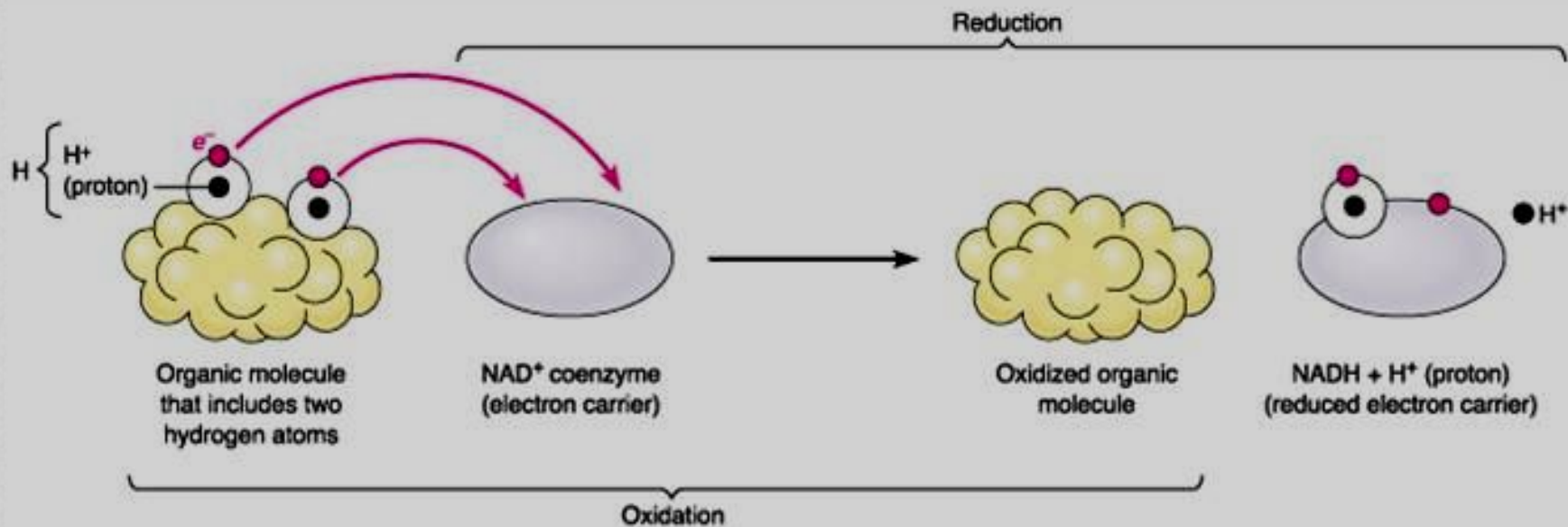
Окисляемый субстрат в этом случае непосредственного участия в активировании неорганического фосфата не принимает

Сопряжение окисления с фосфорилированием идет главным образом на внутренних мембранах митохондрий

2. Биологическое окисление



Биологическое окисление – это отдача веществом электронов и протонов, т.е. *атомов водорода*



**1876 г. – труд Л. Пастера
о брожении.**

**Учение о «тканевом
дыхании»**





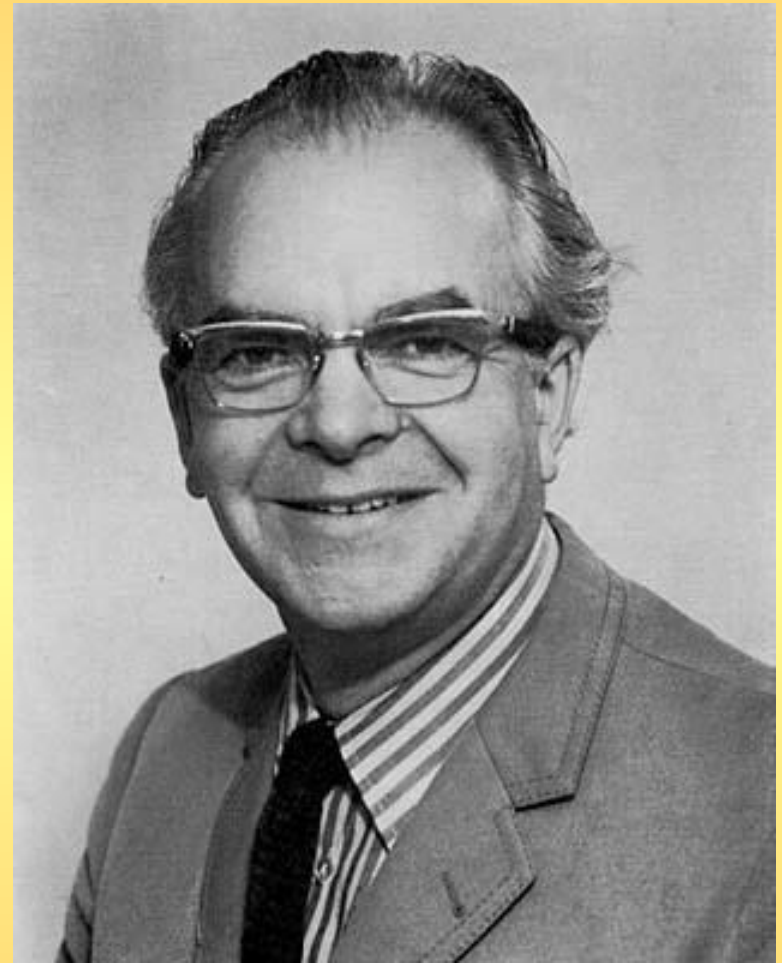
В. И. Палладин является одним из классиков, заложивших современные представления о химизме дыхания. Он создал (1910) принципиально новую теорию, согласно которой дыхание представляет собой окислительно-восстановительный процесс, состоящий из двух этапов — анаэробного и аэробного.

В ходе первого анаэробного этапа происходит ферментативное окисление органических субстратов за счет отщепления водорода с помощью “дыхательных хромогенов” с участием воды. На втором этапе восстановленные “хромогены” окисляются кислородом воздуха с участием дыхательных ферментов и образованием воды.

1965 г. - А. Ленинджер
обнаружил в
митохондриях цепочки
ферментов,
катализирующих
окислительно-
восстановительные
реакции, в результате
которых происходит
накопление АТФ



**1961 г. - П. Митчелл –
хемиосмотическая
гипотеза сопряжения
дыхания и синтеза АТФ
(Нобелевская премия
1978 г.)**

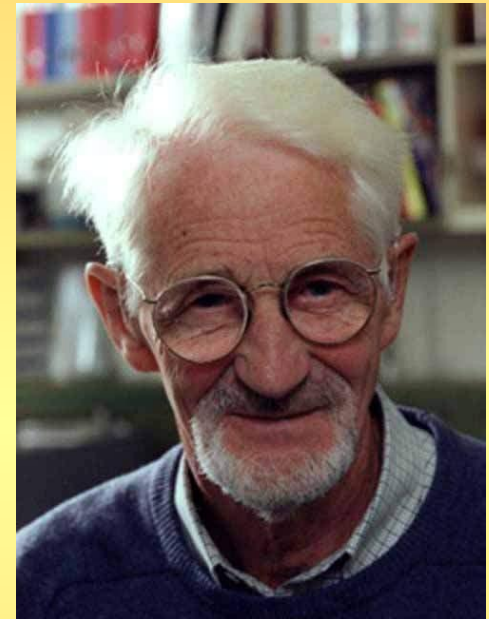


В.П. Скулачев

**-развитие учения о
механизмах
биологического
окисления**

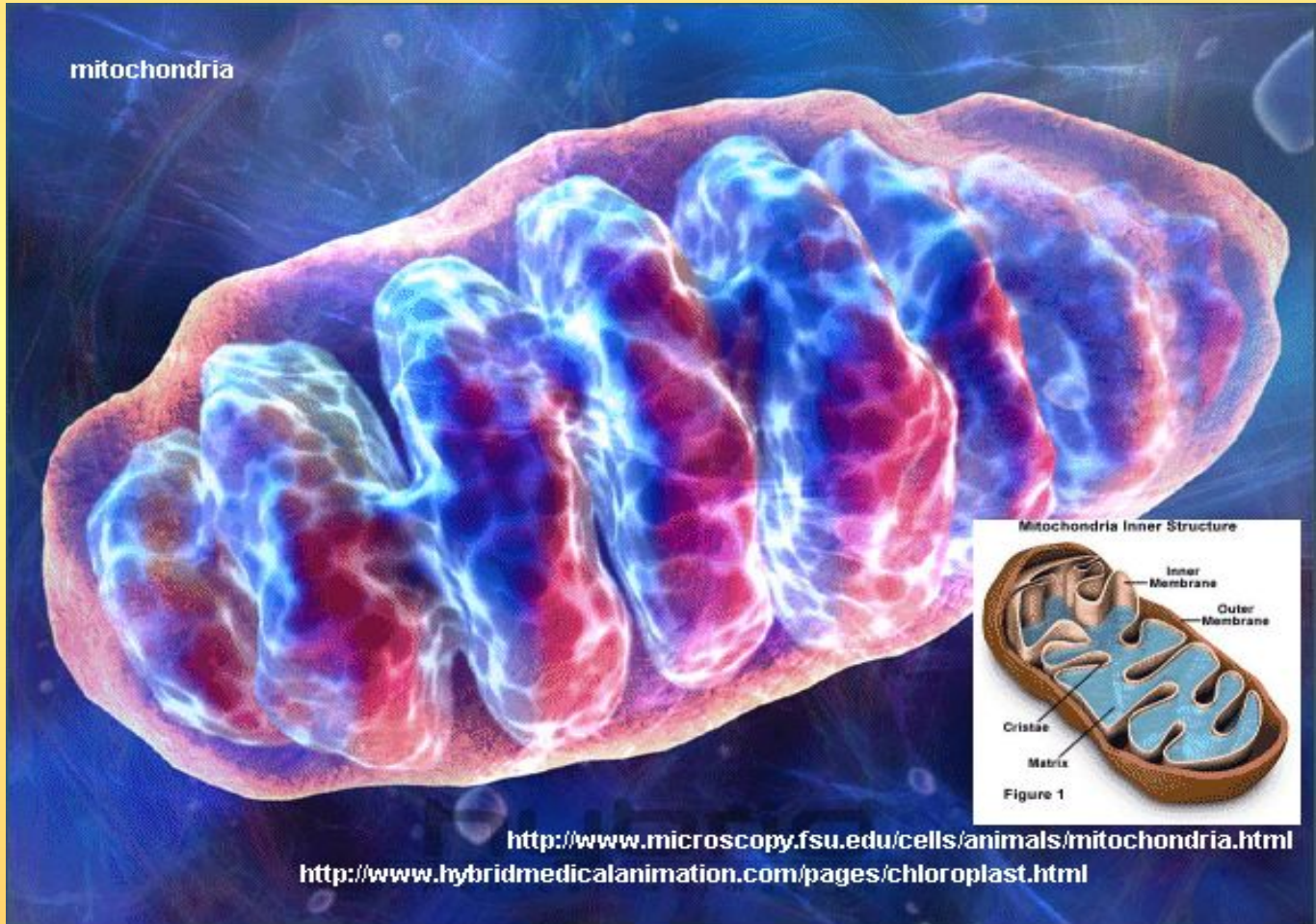
**(самый высокий индекс
цитирования среди
современных биологов)**

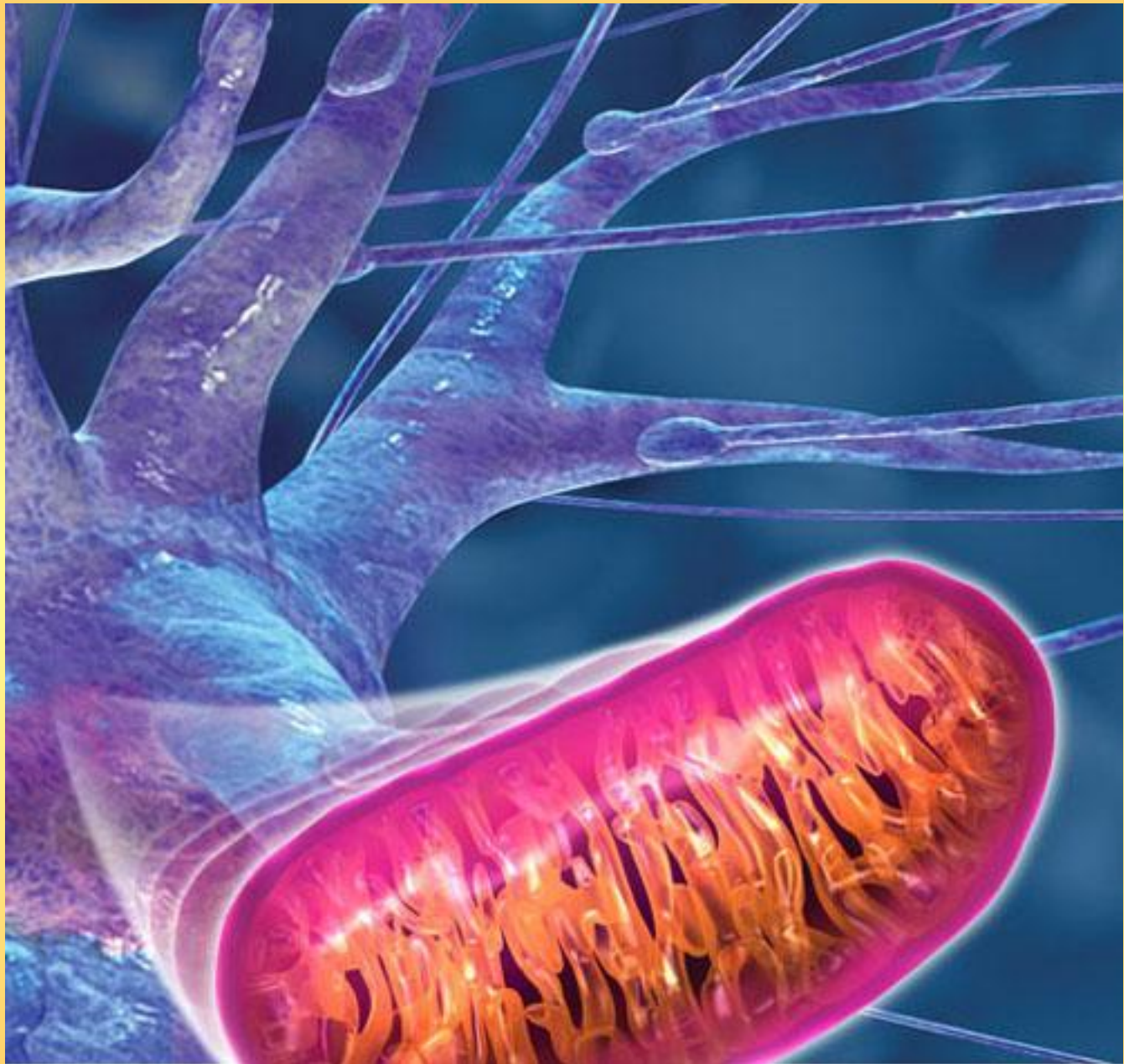


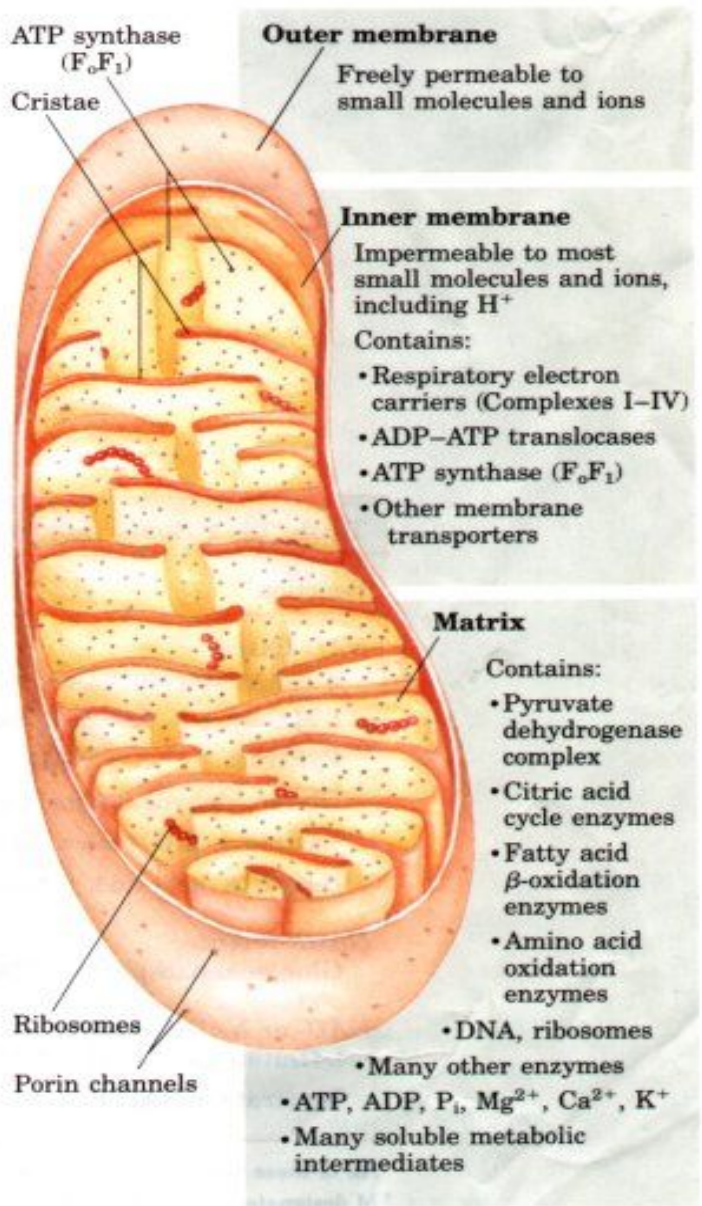


1997 г. Дж. Уокер, П. Бойер, Й. Ску – Нобелевская премия за открытие механизма синтеза АТФ АТФ-синтазой

Процессы тканевого дыхания локализованы в митохондриях





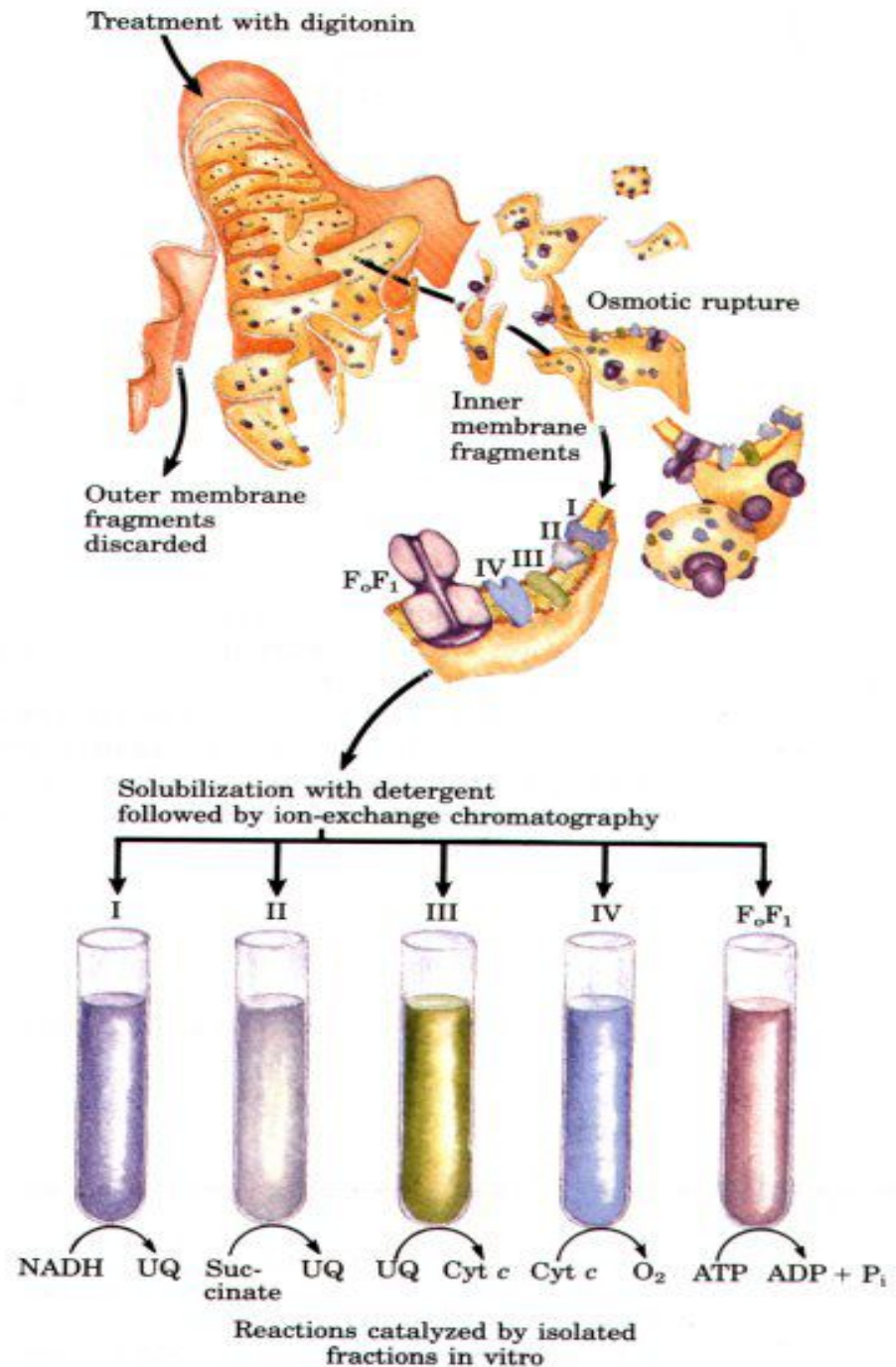


Митохондрия окружена двумя мембранами: **наружной**, напоминающей все внутриклеточные мембраны (состоит преимущественно из липидов и полупроницаема), и **внутренней** (состоит преимущественно из белков и непроницаема), образующей многочисленные впячивания (**кristы**)

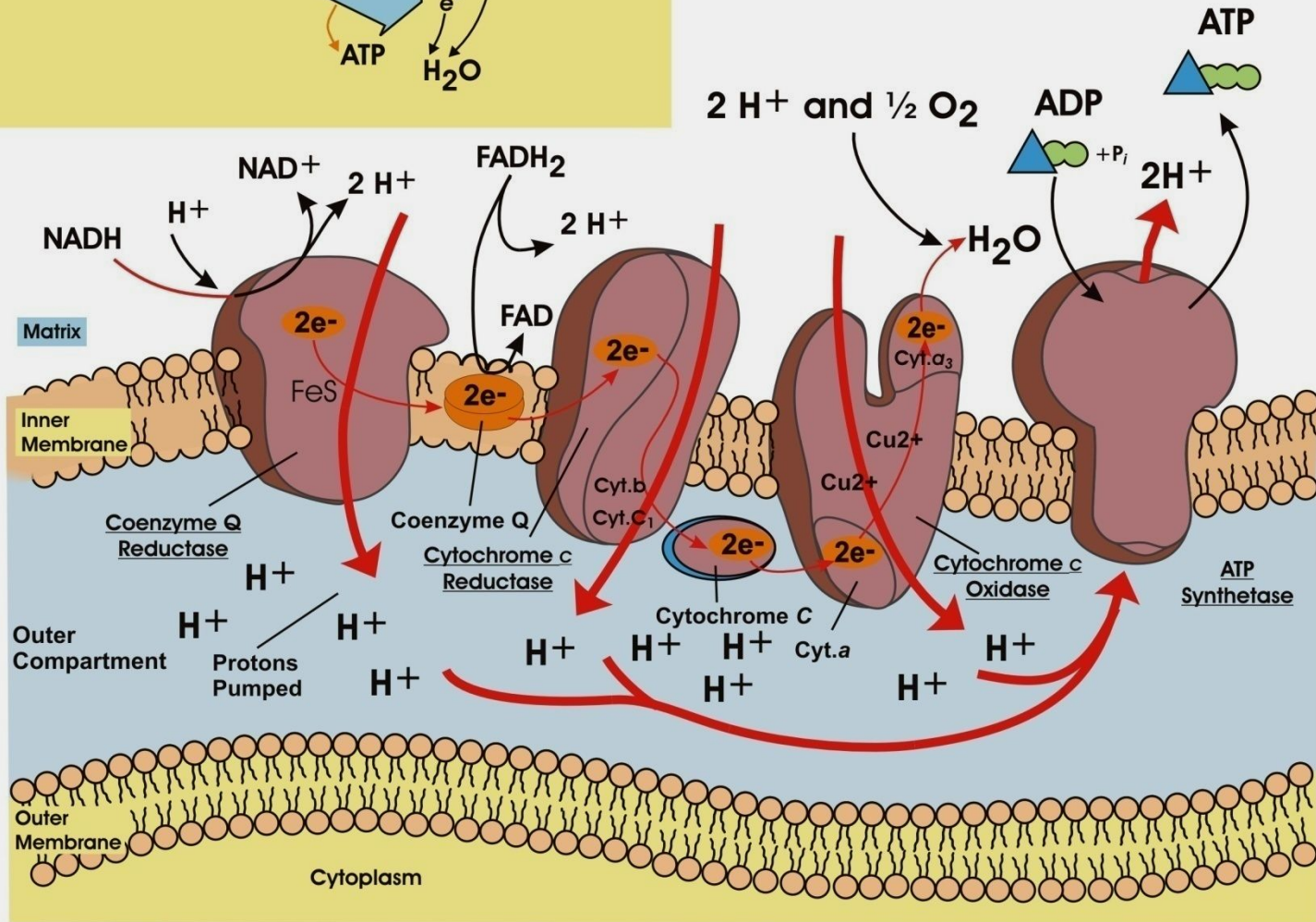
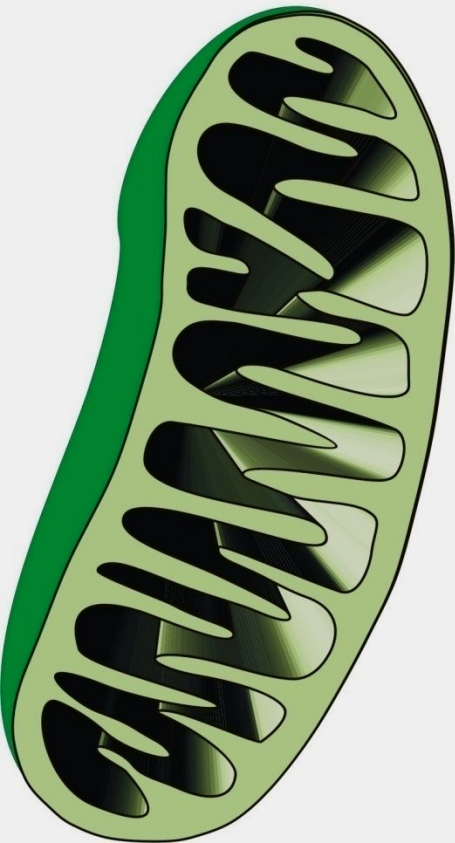
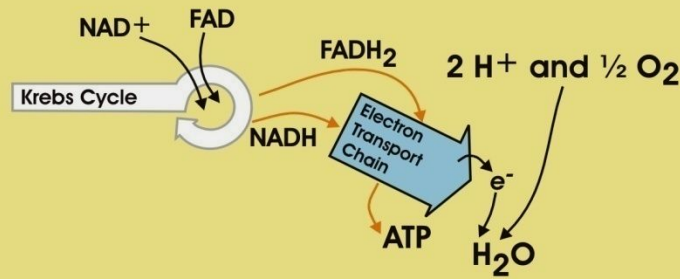
Пространство между мембранами заполнено жидкостью, бедной ферментами

Внутреннее пространство митохондрии называется **матрикс**

Большую часть белков
внутренней мембраны
митохондрий составляют
ферменты **дыхательной**
(электронтранспортной)
цепи



Aerobic respiration



Дыхательная цепь митохондрий состоит из более чем 50 белков, организованных в 4 полиферментных комплекса

Полную окислительную цепь составляют 3 ферментных комплекса:

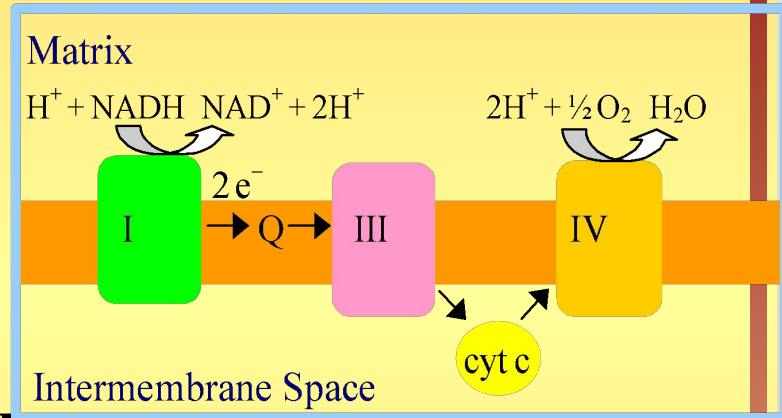
НАДН:Коэнзим Q-редуктаза;

Коэнзим Q:цитохром с – редуктаза;

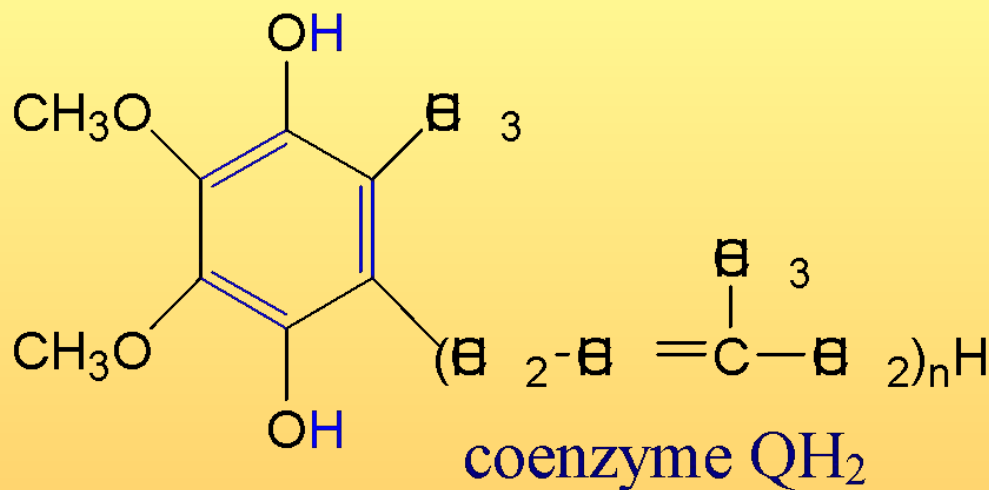
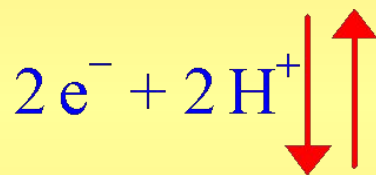
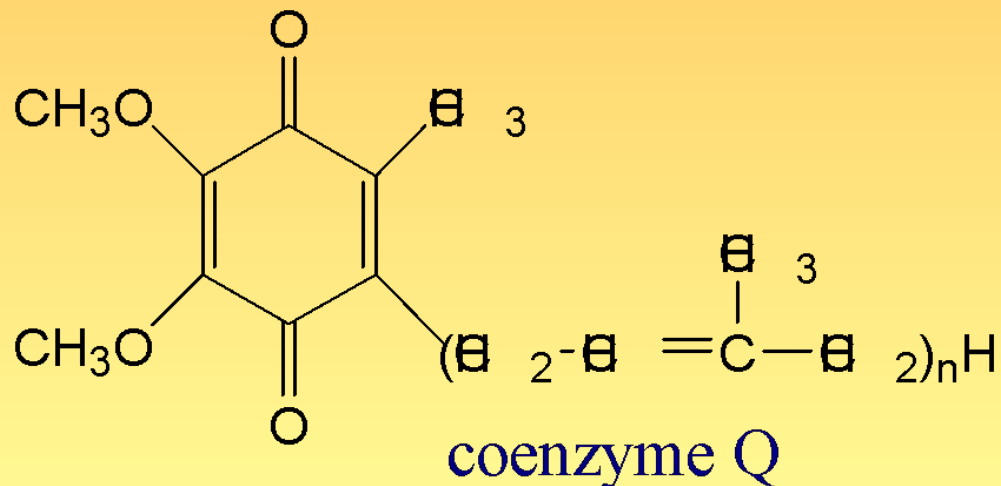
Цитохромоксидаза,

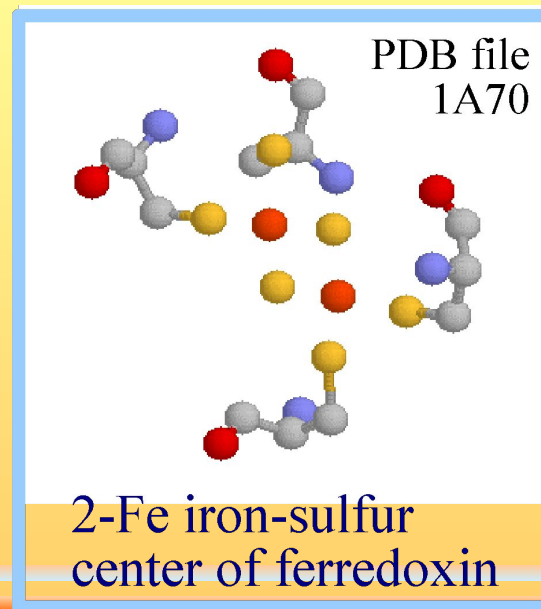
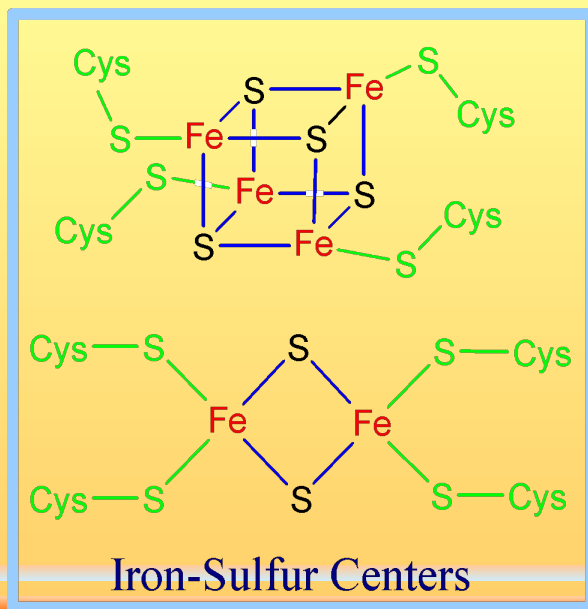
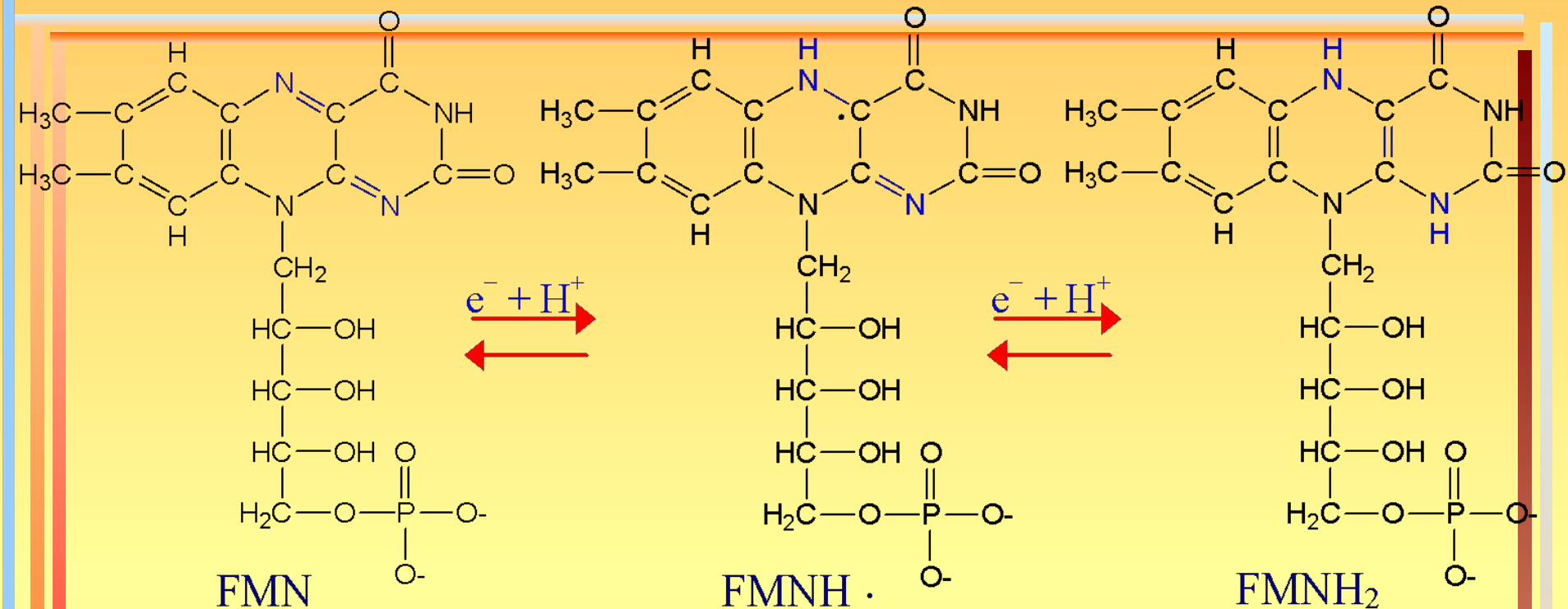
соединенные *двумя* подвижными переносчиками электронов

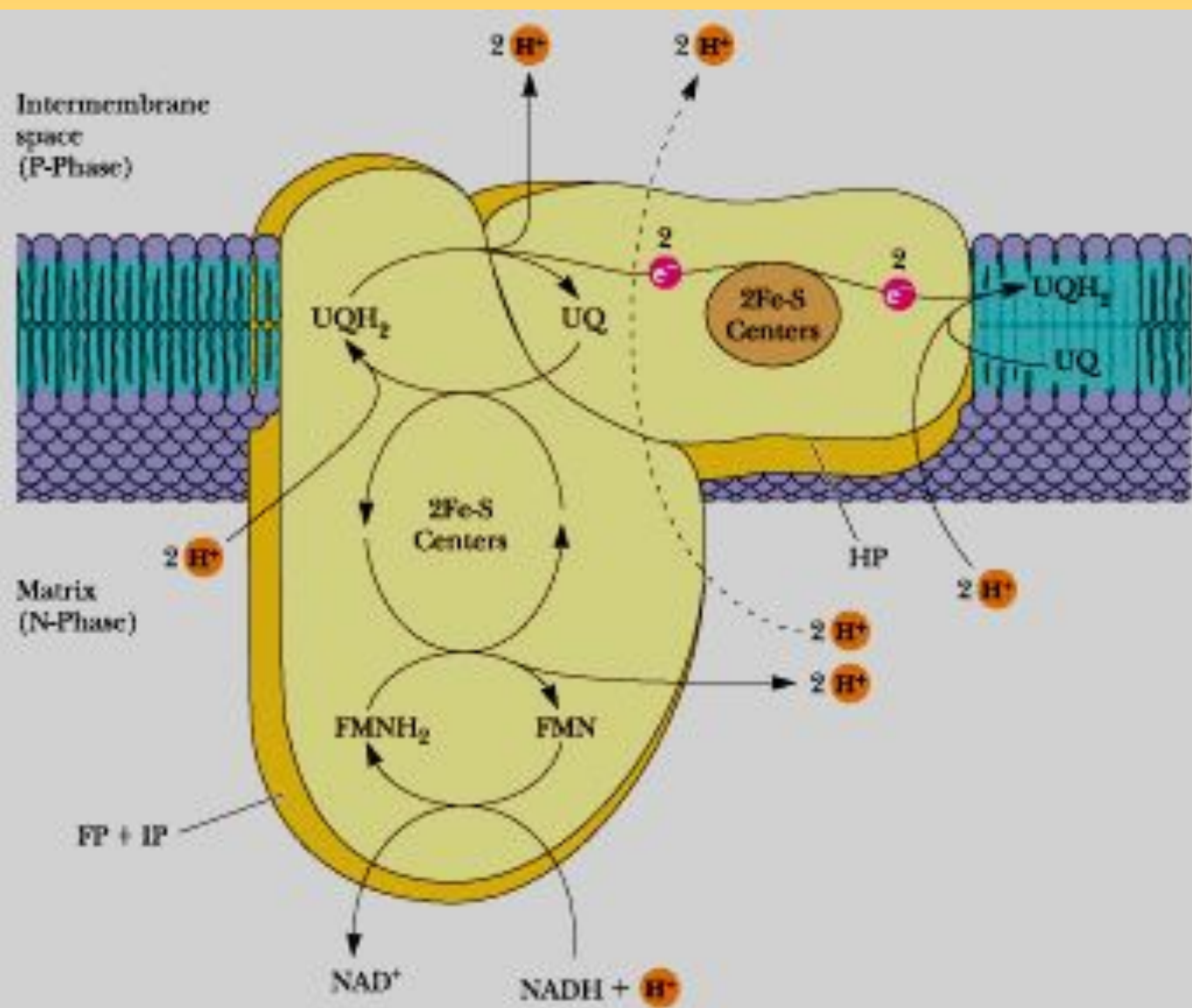
Каждый комплекс осуществляет соответствующую окислительно-восстановительную реакцию, за счет энергии которой перекачивает протоны из матрикса митохондрий в межмембранное пространство



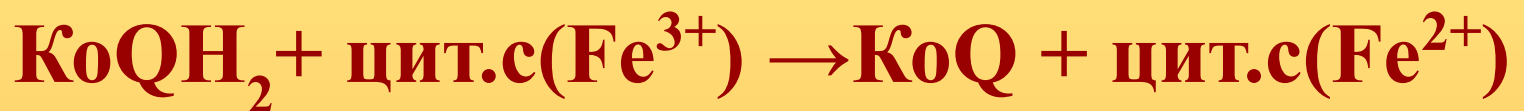
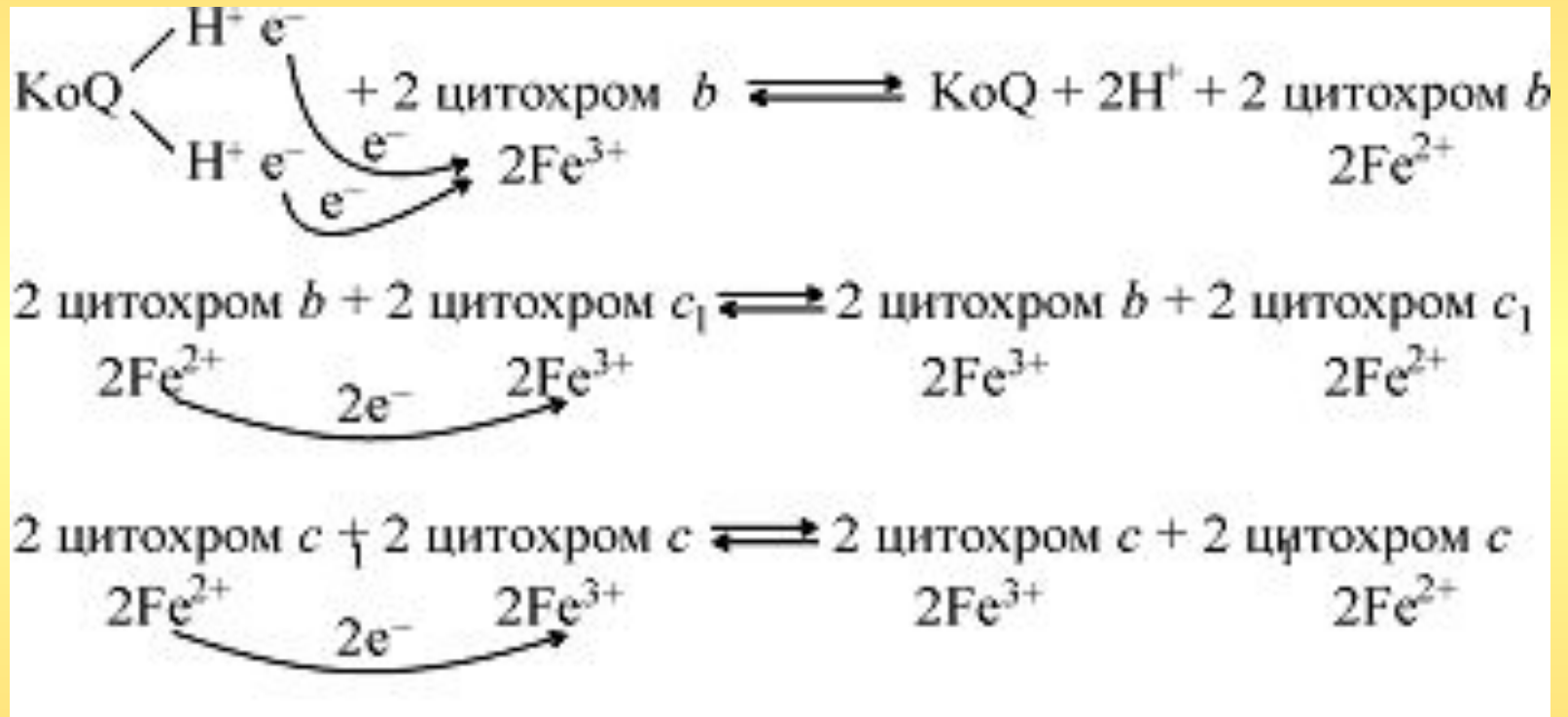
Убихинон –
первый
подвижный
переносчик
дыхательной
цепи



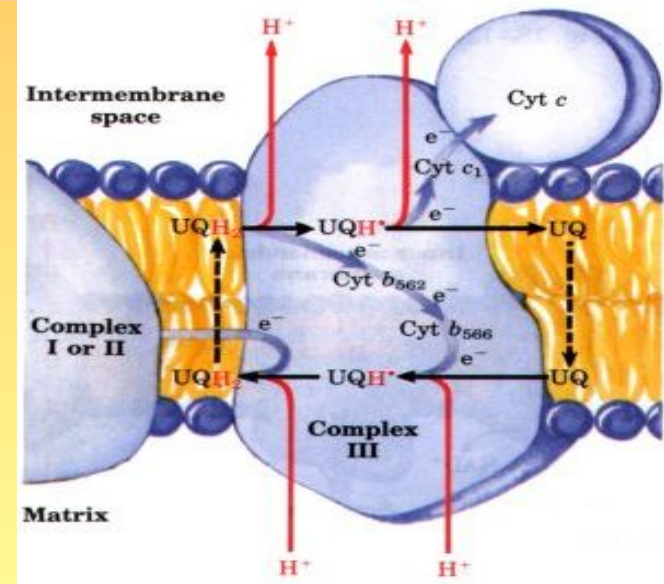
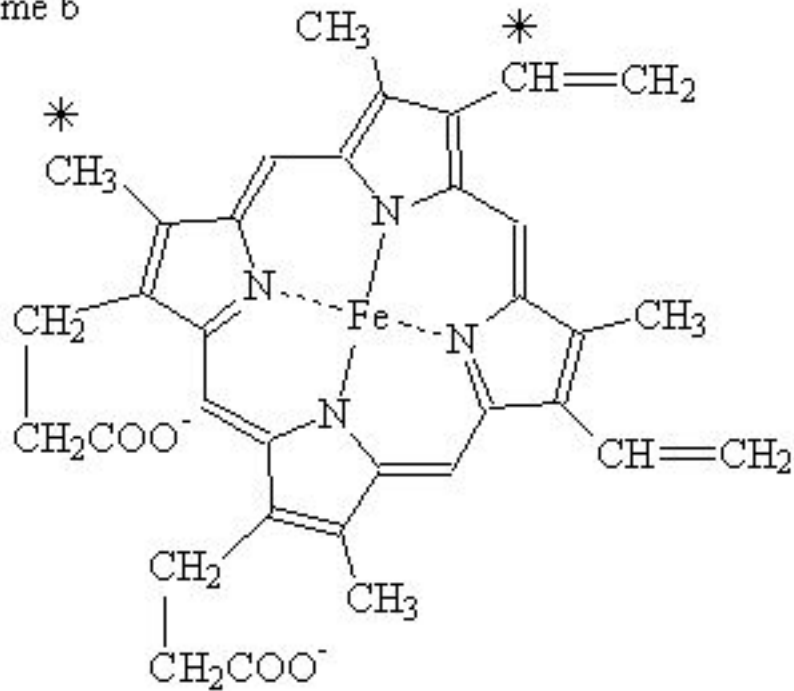




Коэнзим Q:цитохром с –редуктаза

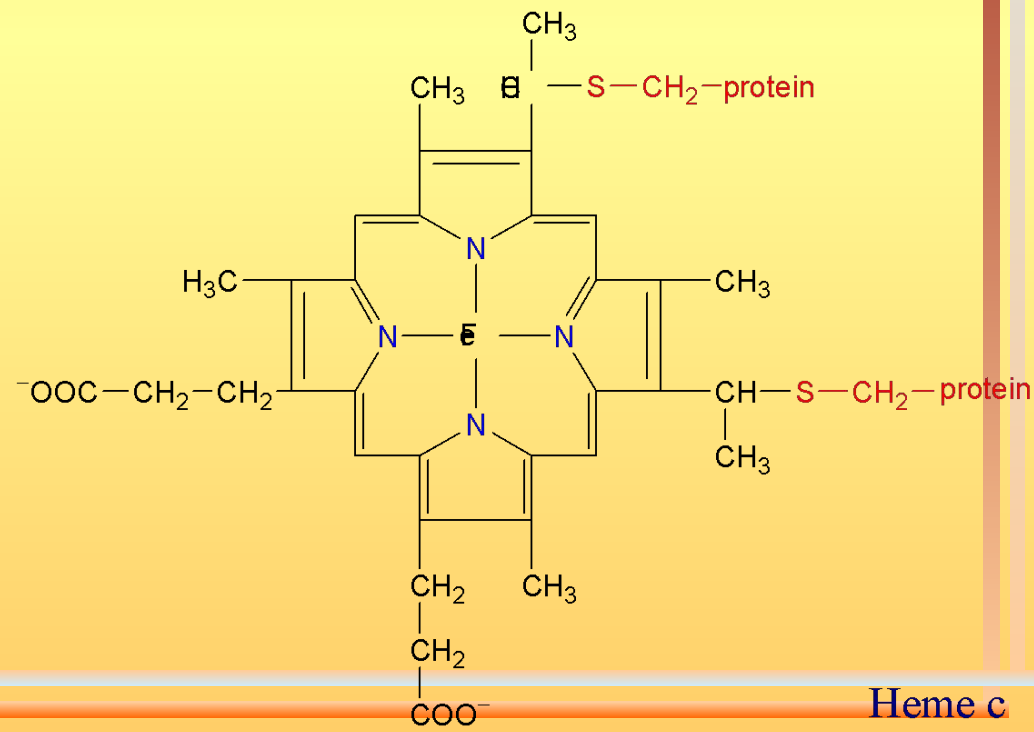
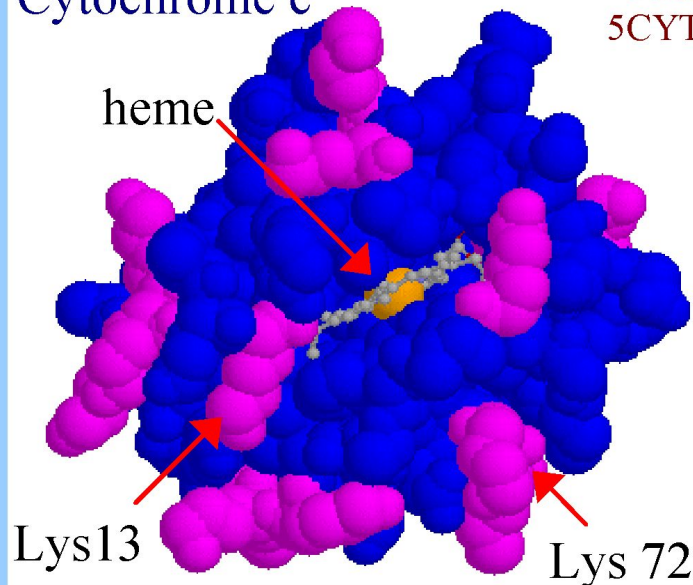


Heme b

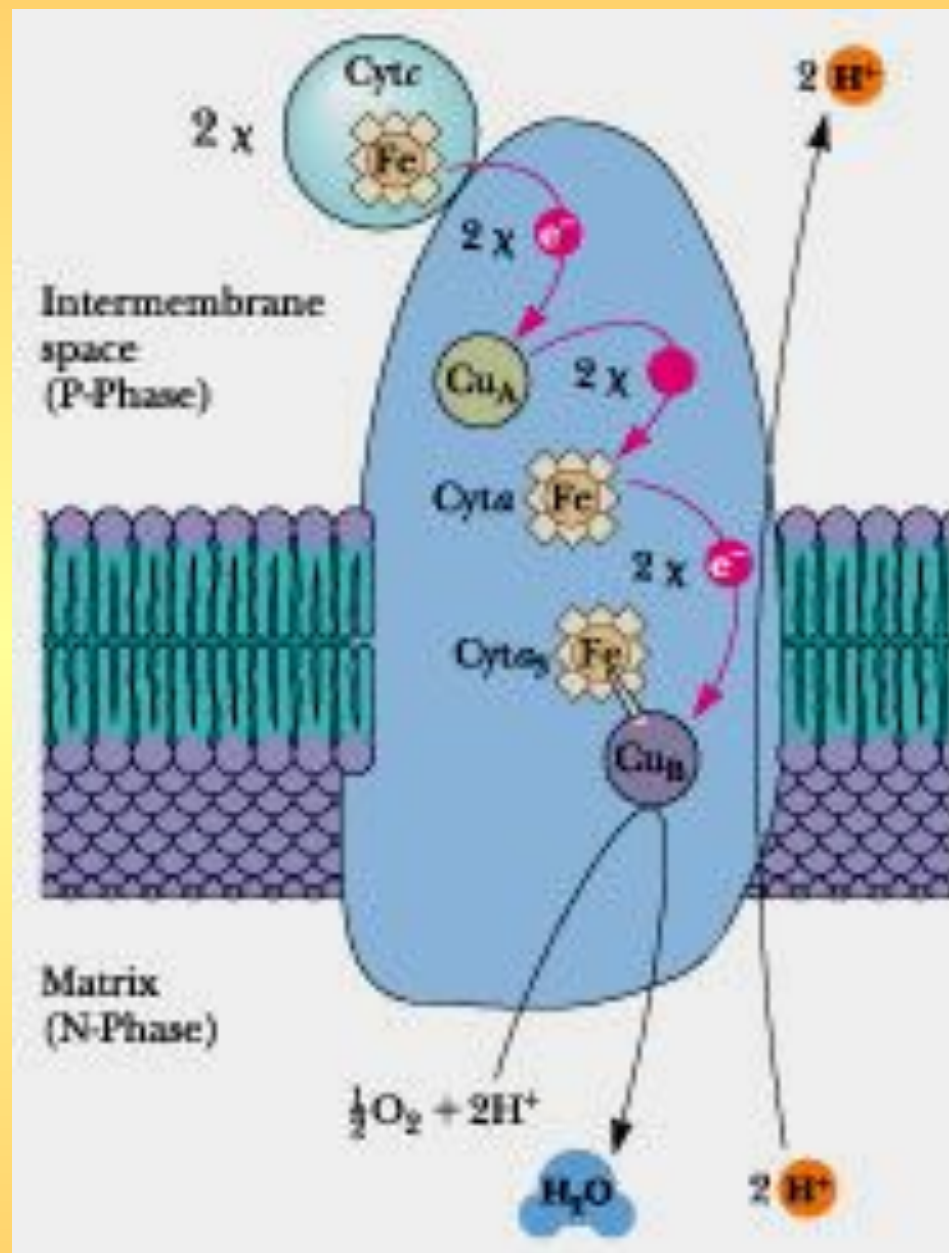


Cytochrome c

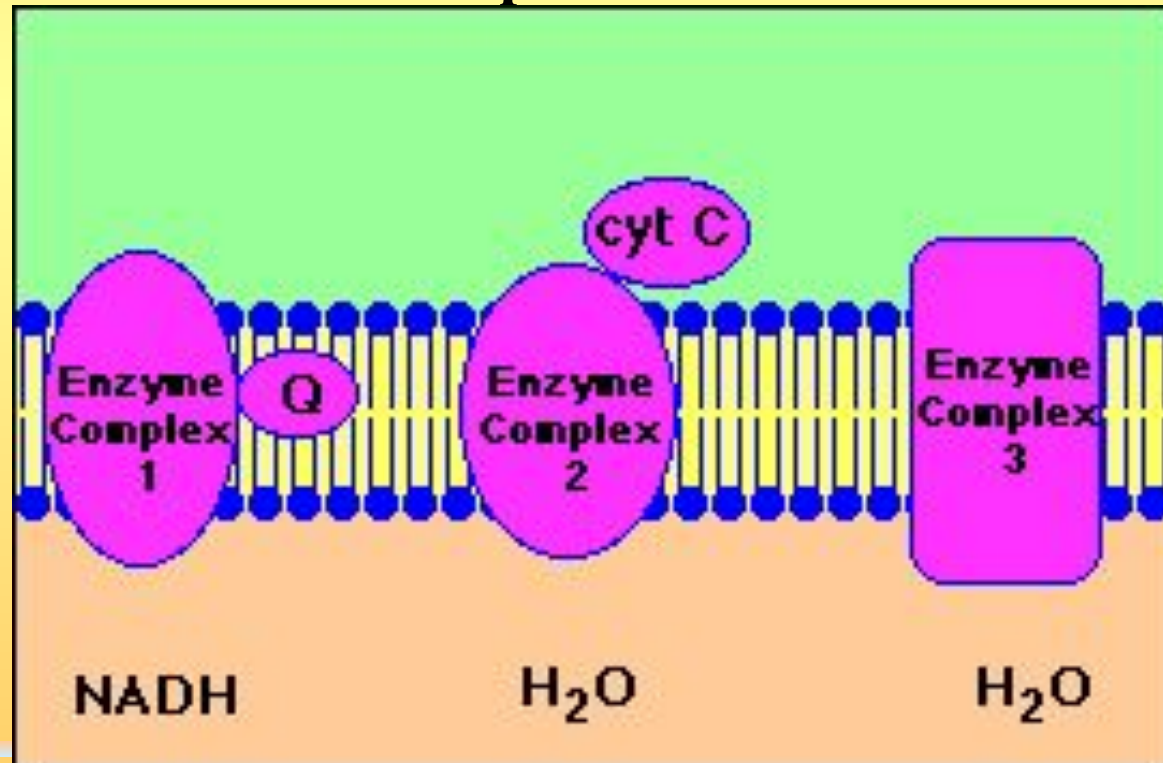
PDB 5CYT



Heme c

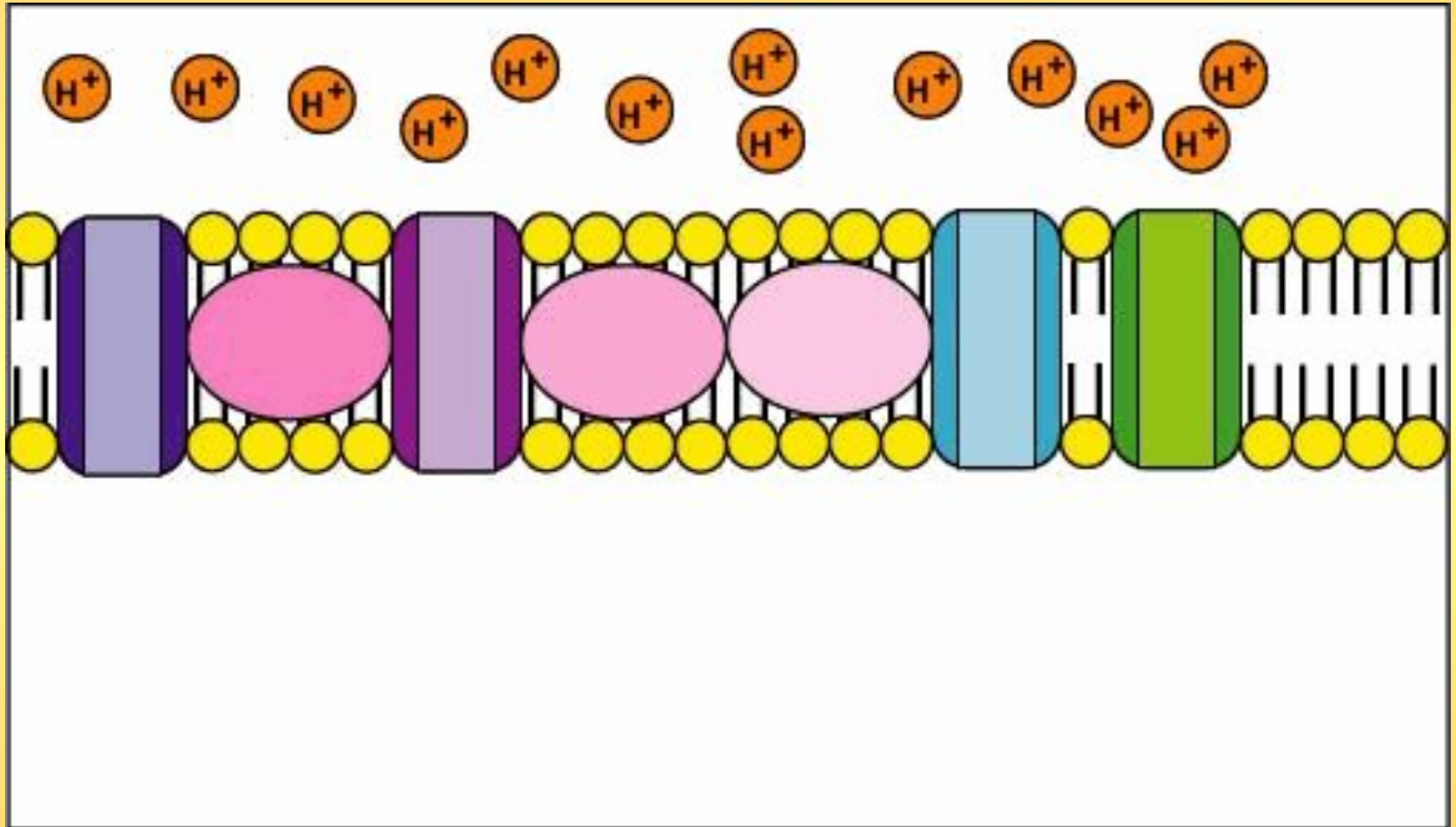


Каждый комплекс ферментов дыхательной цепи осуществляет соответствующую окислительно-восстановительную реакцию, за счет энергии которой *перекачивает протоны из матрикса митохондрий в межмембранное пространство,* создавая трансмембранный электрохимический градиент протонов

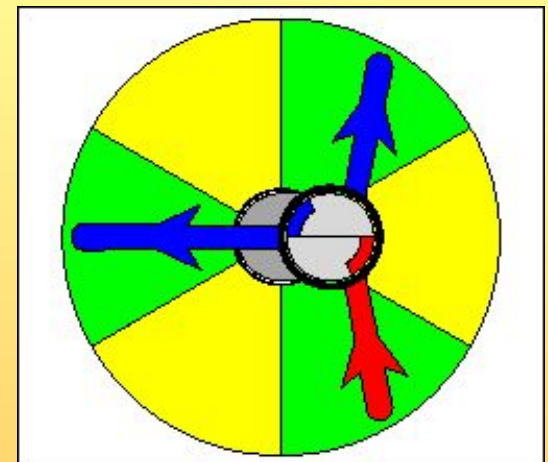
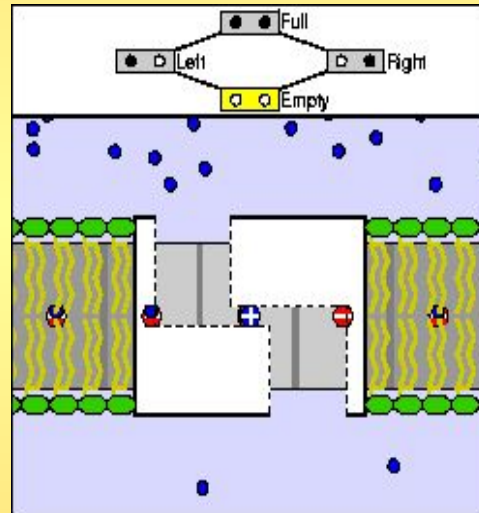
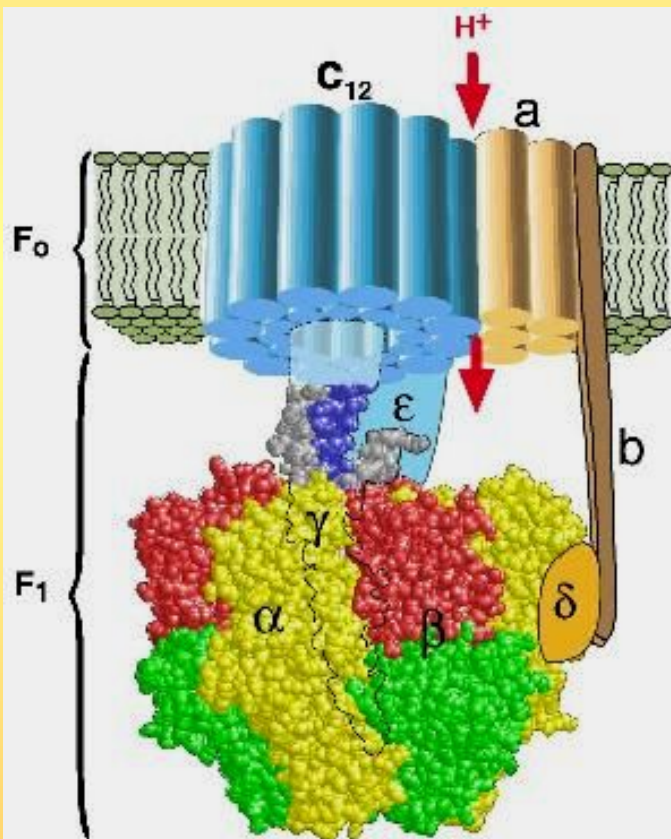
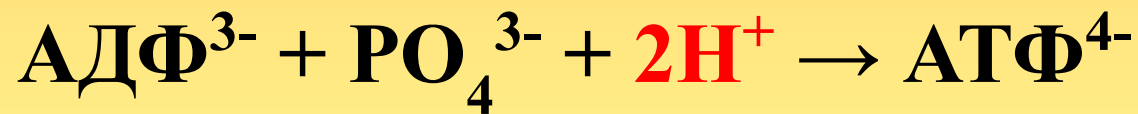


**Полное окисление 1 молекулы НАДН(Н⁺)
сопровождается перекачиванием из
матрикса митохондрий в межмембранное
пространство **до 10 протонов.****

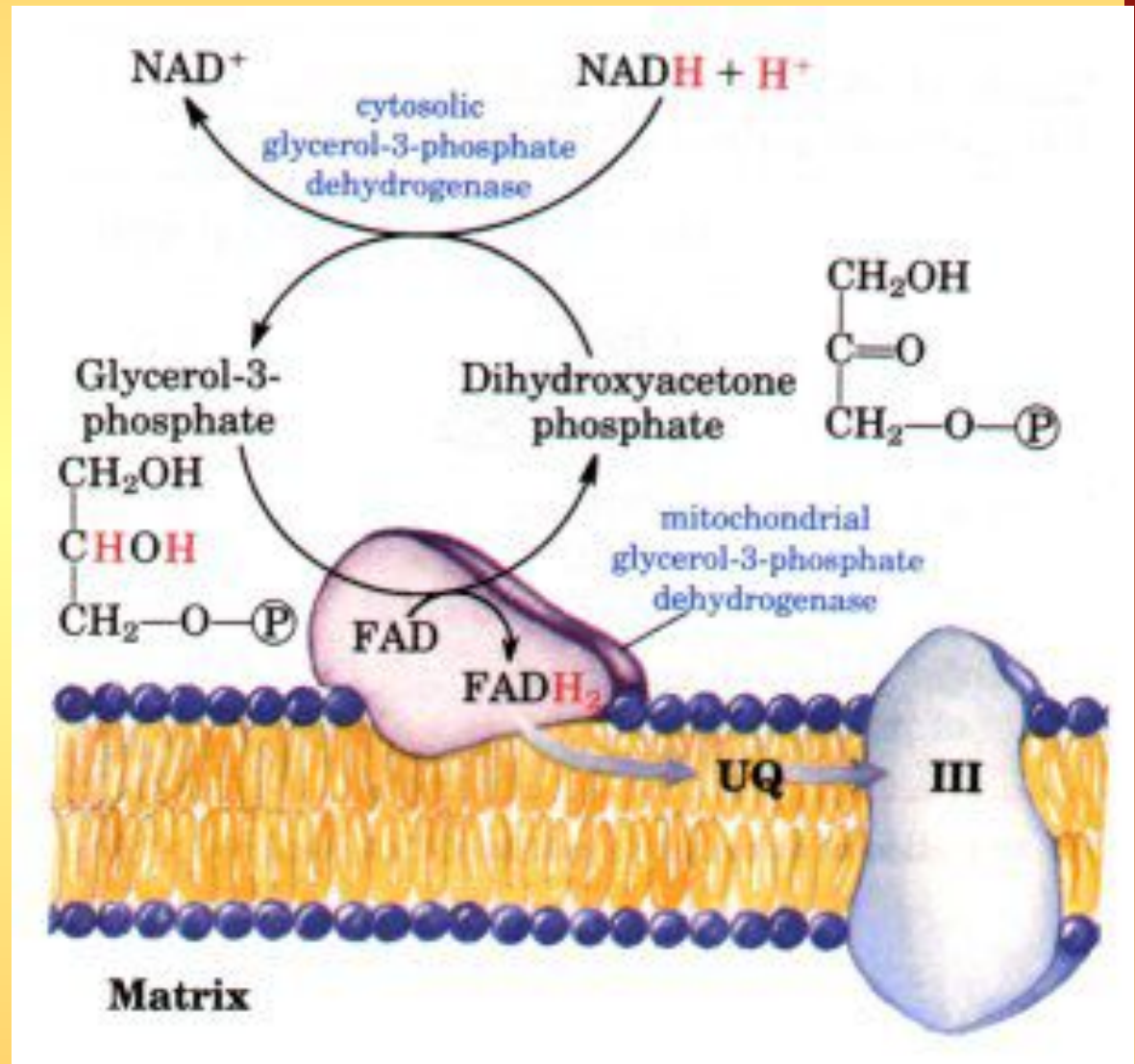
**При этом первый ферментный комплекс
закачивает больше протонов, чем каждый
из других**

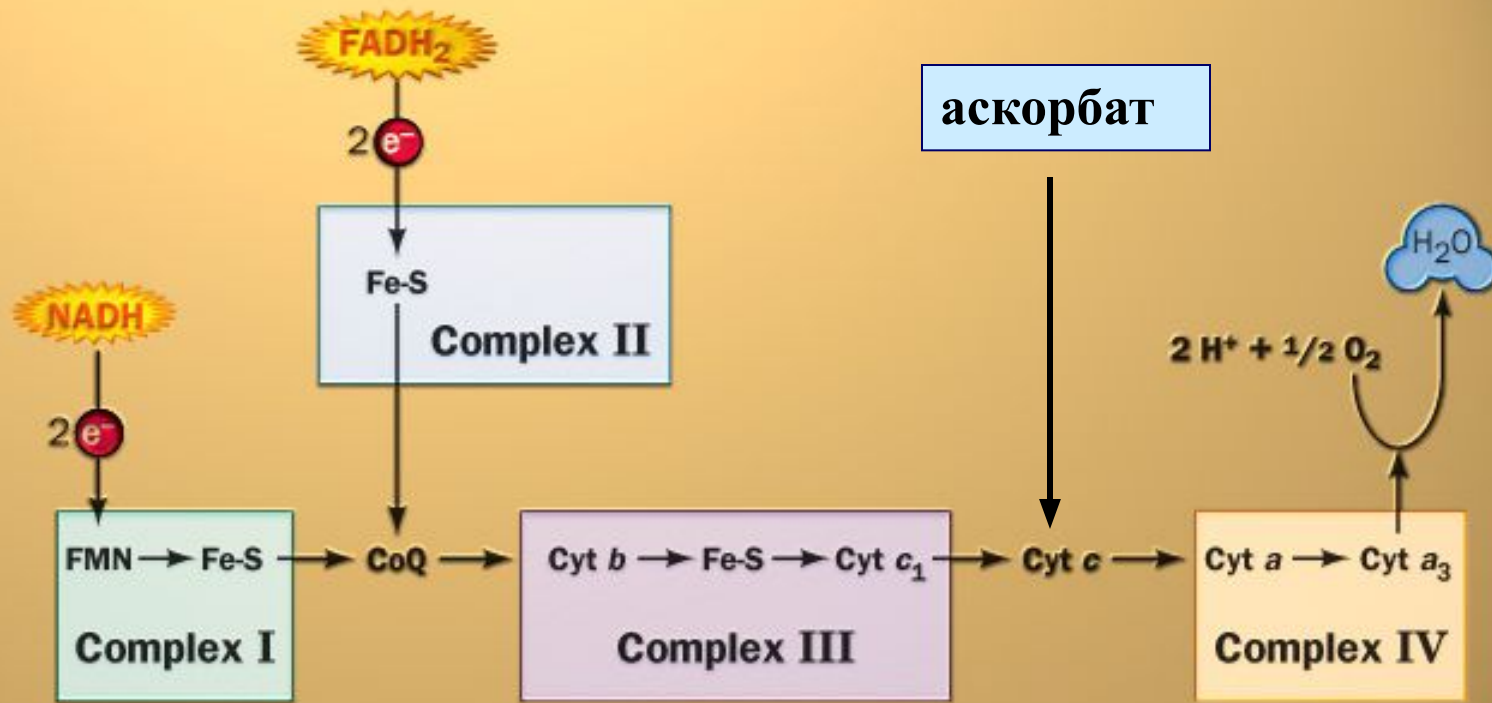


АТФ-синтаза



Дыхательная цепь может окислять, кроме НАДН(H^+), и другие субстраты, в частности, **ФАДН₂** (участвует в восстановлении убихинона) и **аскорбат** (восстанавливает цитохромоксидазу)



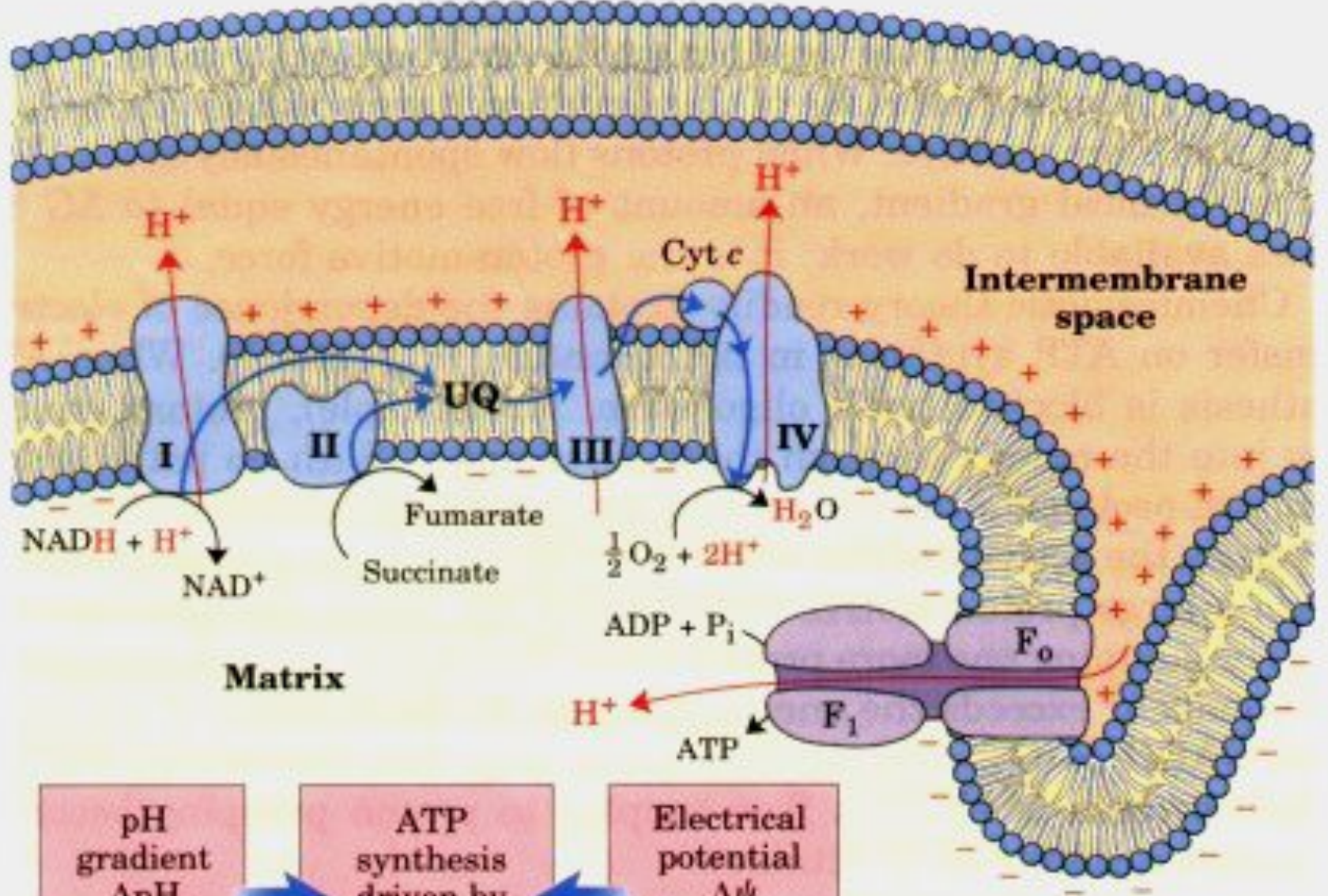


Electron transport

1 НАДН(H⁺) ≡ 3 АТФ

1 ФАДН₂ ≡ 2 АТФ

1 Аскорбат ≡ 1 АТФ



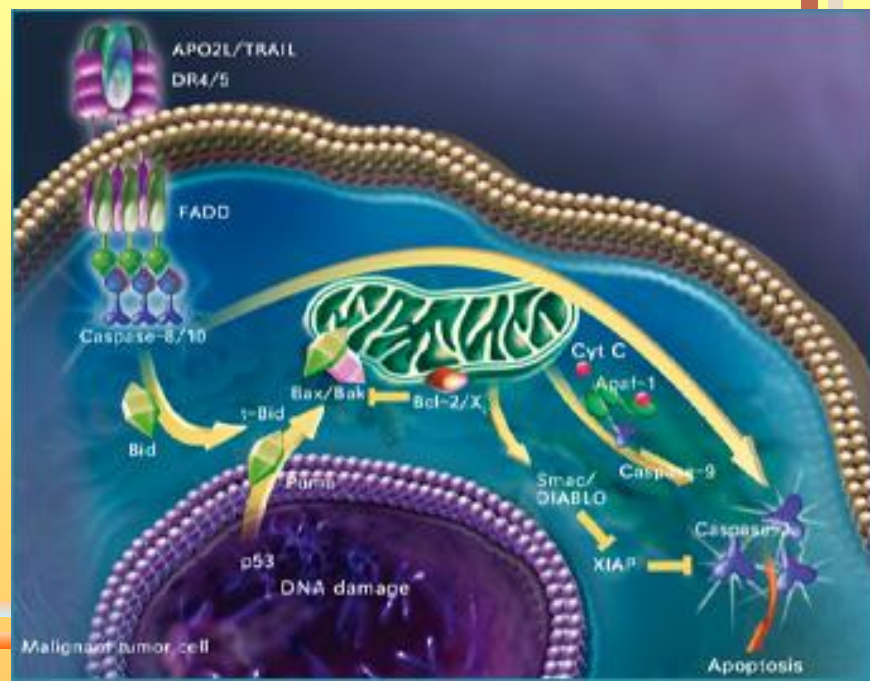
pH gradient ΔpH (inside alkaline)

ATP synthesis driven by proton-motive force

Electrical potential $\Delta\psi$ (inside negative)

Митохондрии принимают участие в запуске программ апоптоза.

Апоптоз - запрограммированная клеточная гибель, энергетически зависимый, генетически контролируемый процесс, который запускается специфическими сигналами и избавляет организм от ослабленных, ненужных или повреждённых клеток. Ежедневно, примерно около 5% клеток организма подвергаются апоптозу, а их место занимают новые клетки. В процессе апоптоза клетка исчезает бесследно в течение 15-120 минут.



**Диабет
II типа**

**Кардио-
дистро-
фия**

**Метаболи-
-
ческий
синдром**

**Инсули-
норезис-
тентност
ь**

**Болезнь
Альцгей
мера**

*Заболевания,
связанные
с нарушениями
структуры и функций
митохондрий*

**Болезнь
Паркинс
она**

Рак

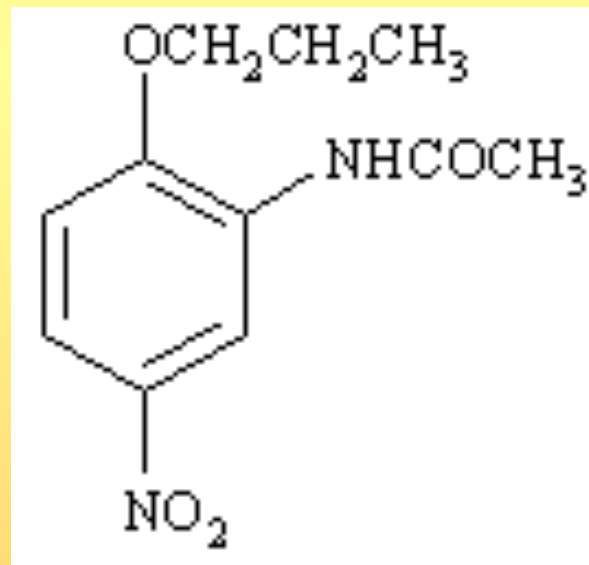
**Бронхо-
легочные
патологии**

**Сарко-
пения**

**Низкая
масса
тела
новорож-
денных**

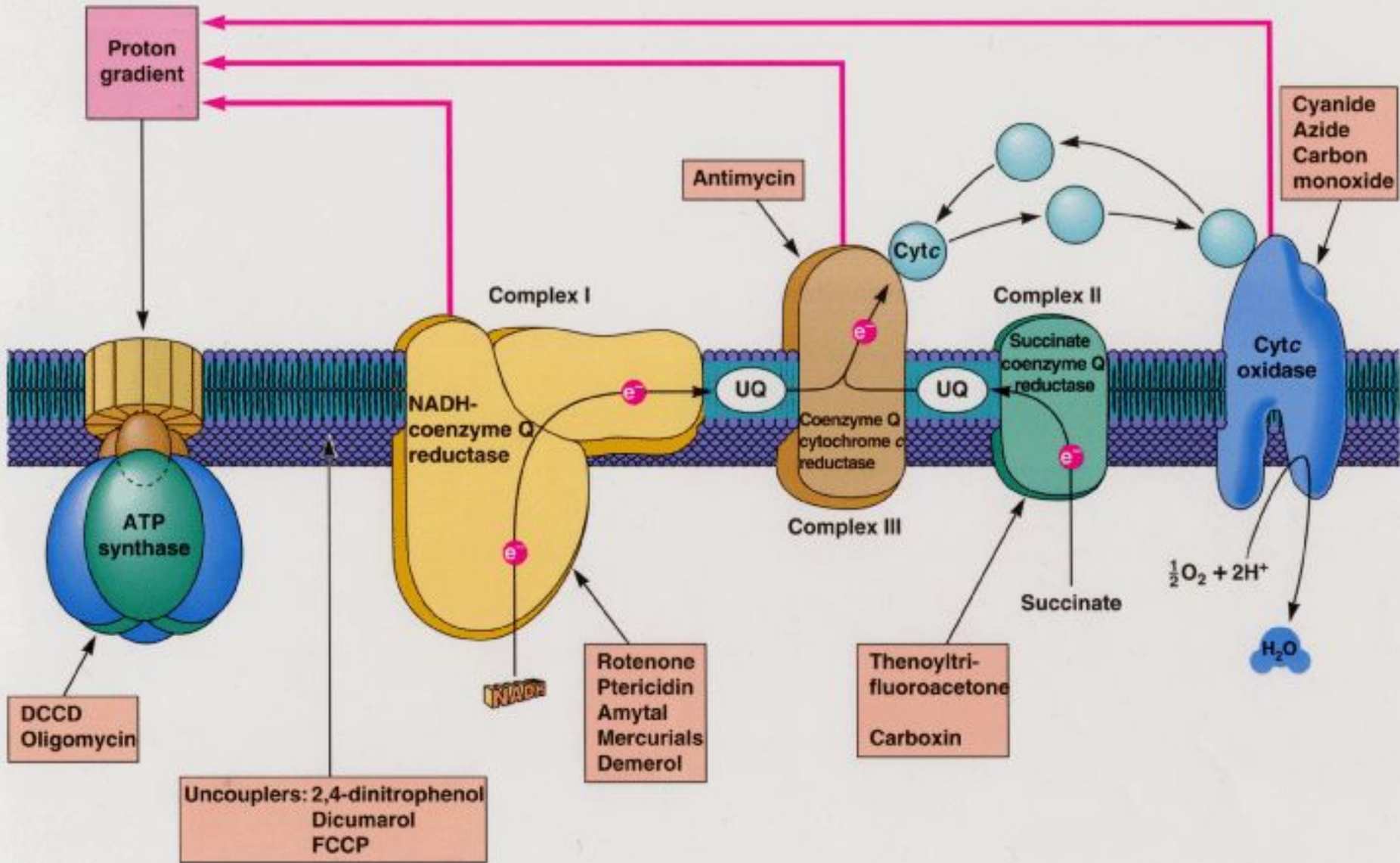
Вещества, влияющие на процессы тканевого дыхания

1. Ингибиторы дегидрогеназ

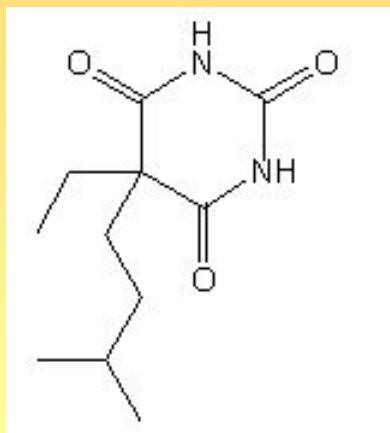


Изониазид

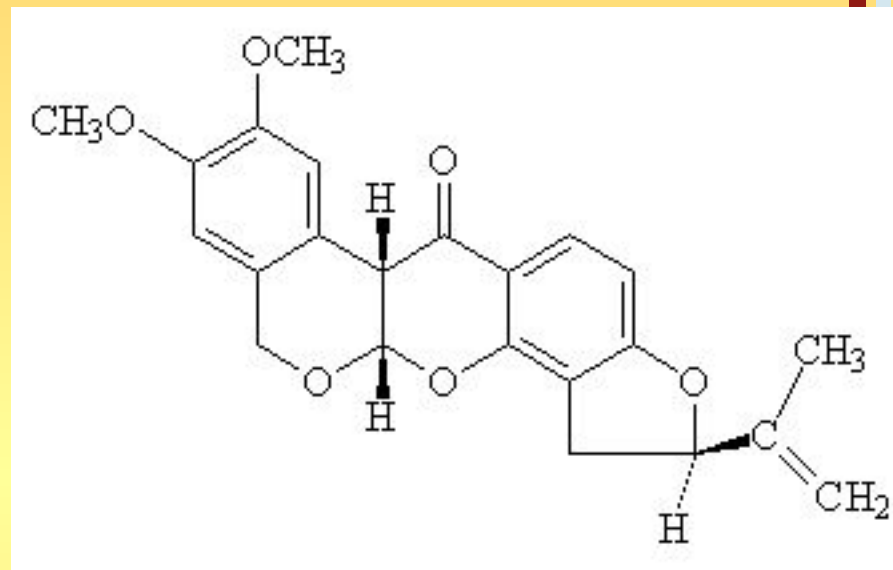
2. Ингибиторы дыхательной цепи



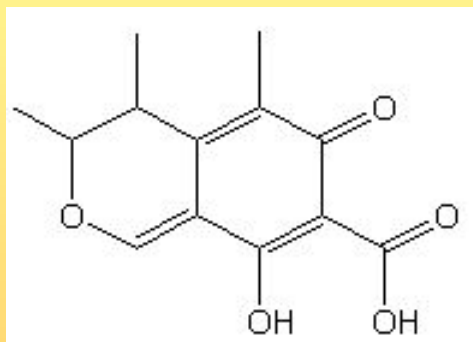
2. Ингибиторы дыхательной цепи



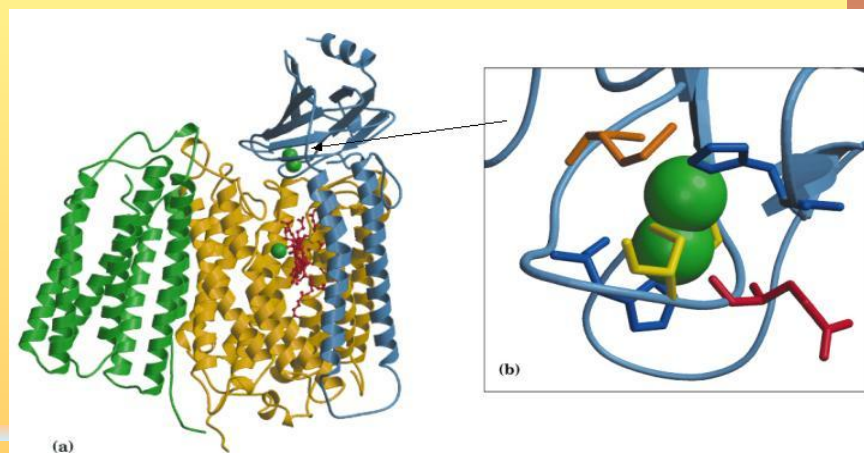
амитал



ротенон

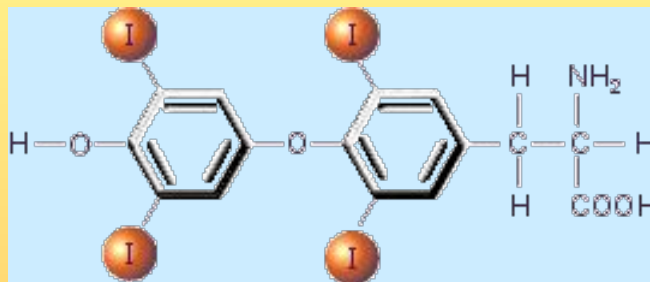
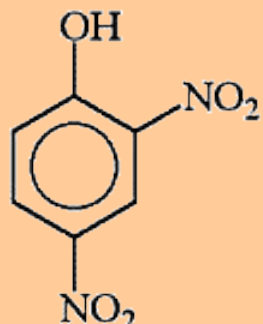


Антимицин А



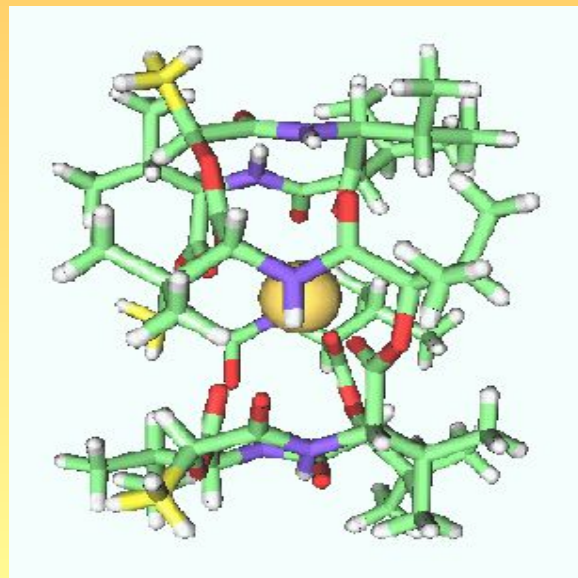
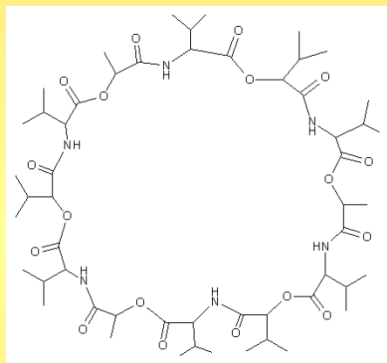
4. Разобщители окисления и фосфорилирования

1. Протонофоры

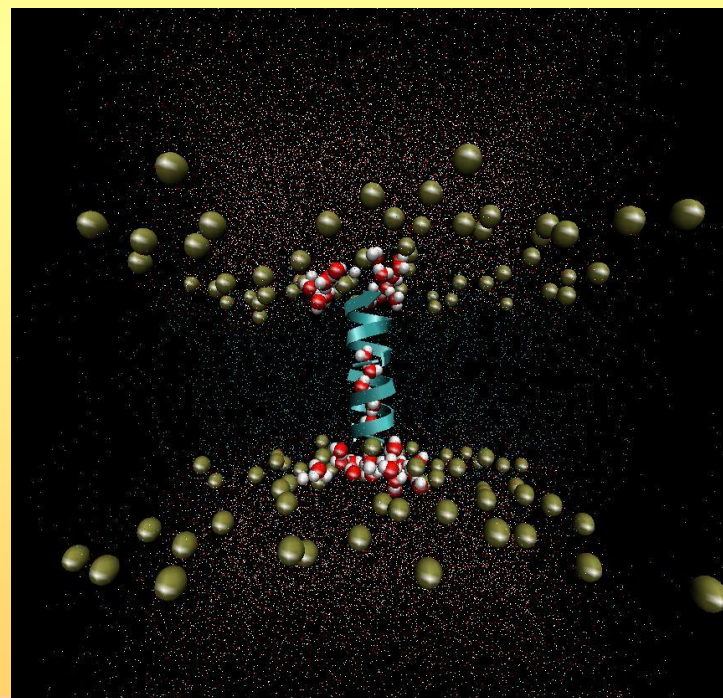


2. Ионнофоры

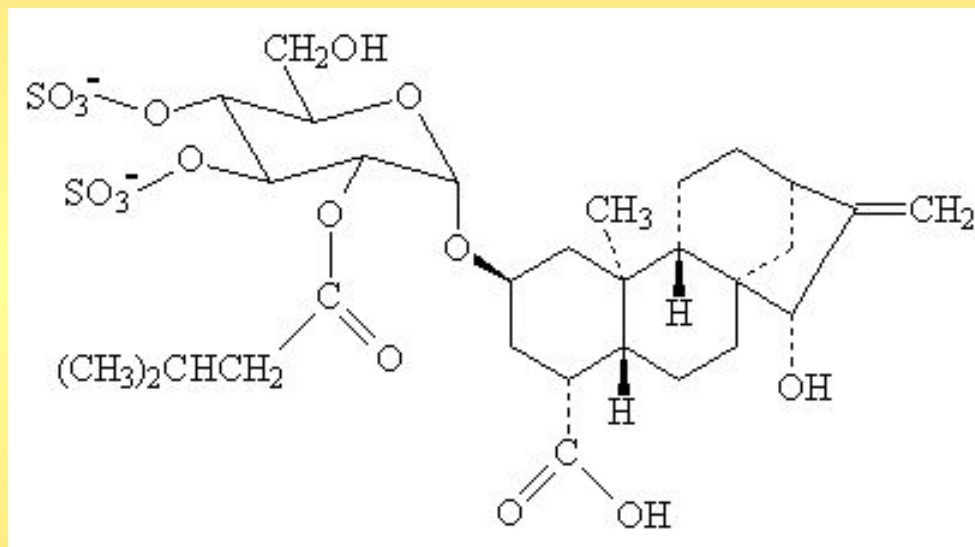
Подвижные (валиномицин)



Порообразующие (грамицидин)



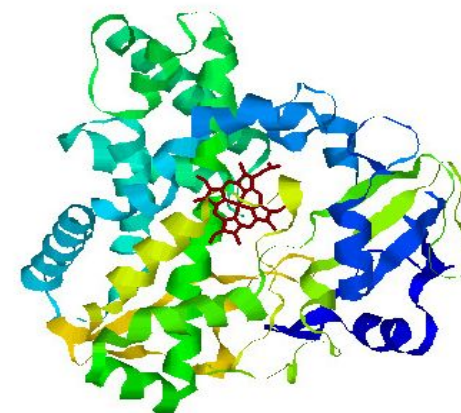
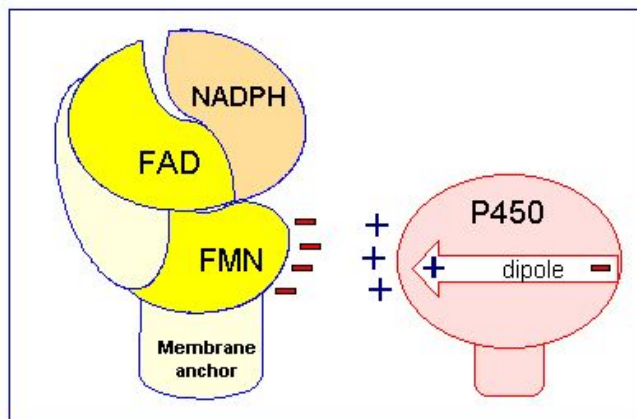
5. Ингибиторы переноса АТФ в цитозоль



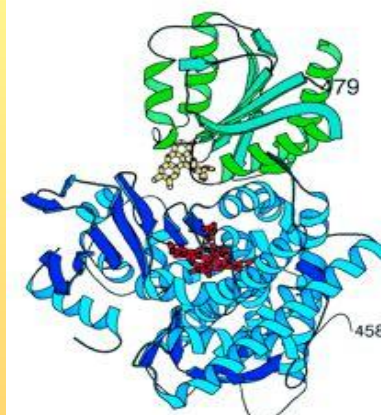
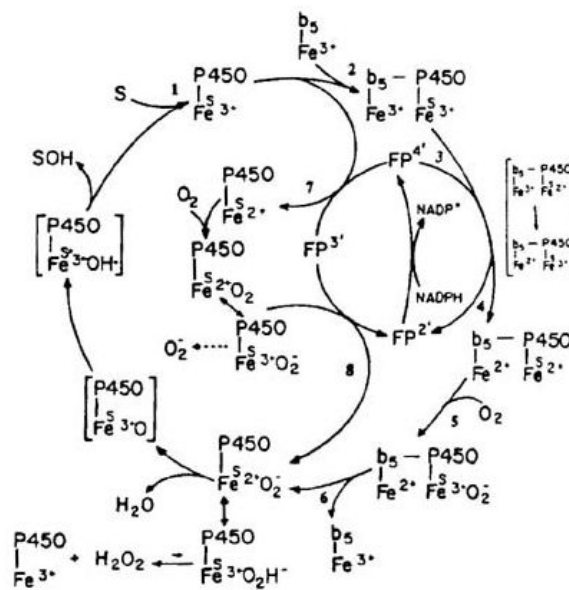
Атрактилозид

Система микросомального окисления

Цитохром P450 –
 оксигеназная
 система –
 гидроксилирование
 гидрофобных
 соединений

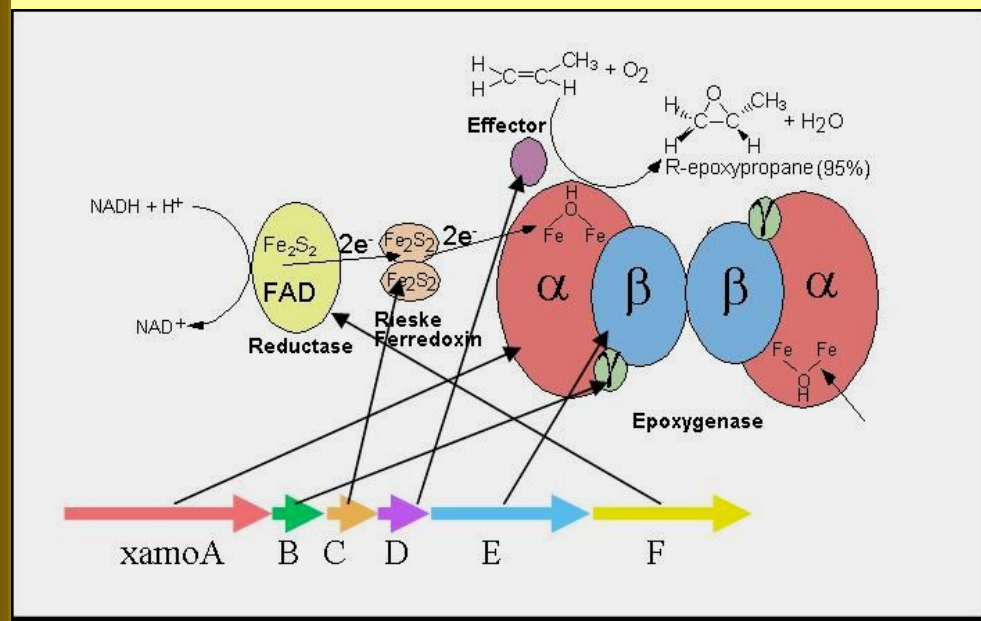
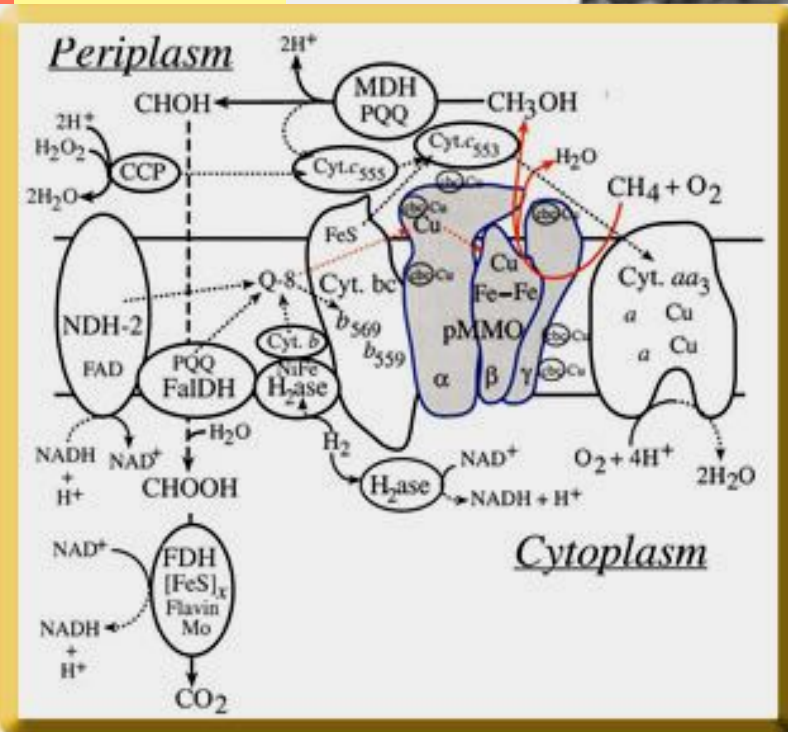
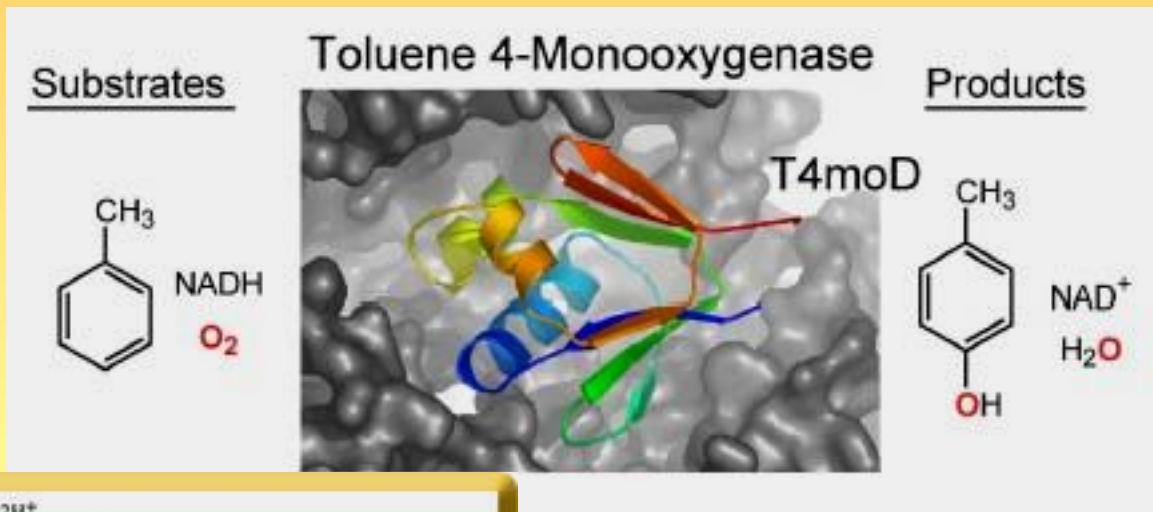


Цитохром b5-зависимая
 система – редуктазная
 система (образование
 двойных связей)

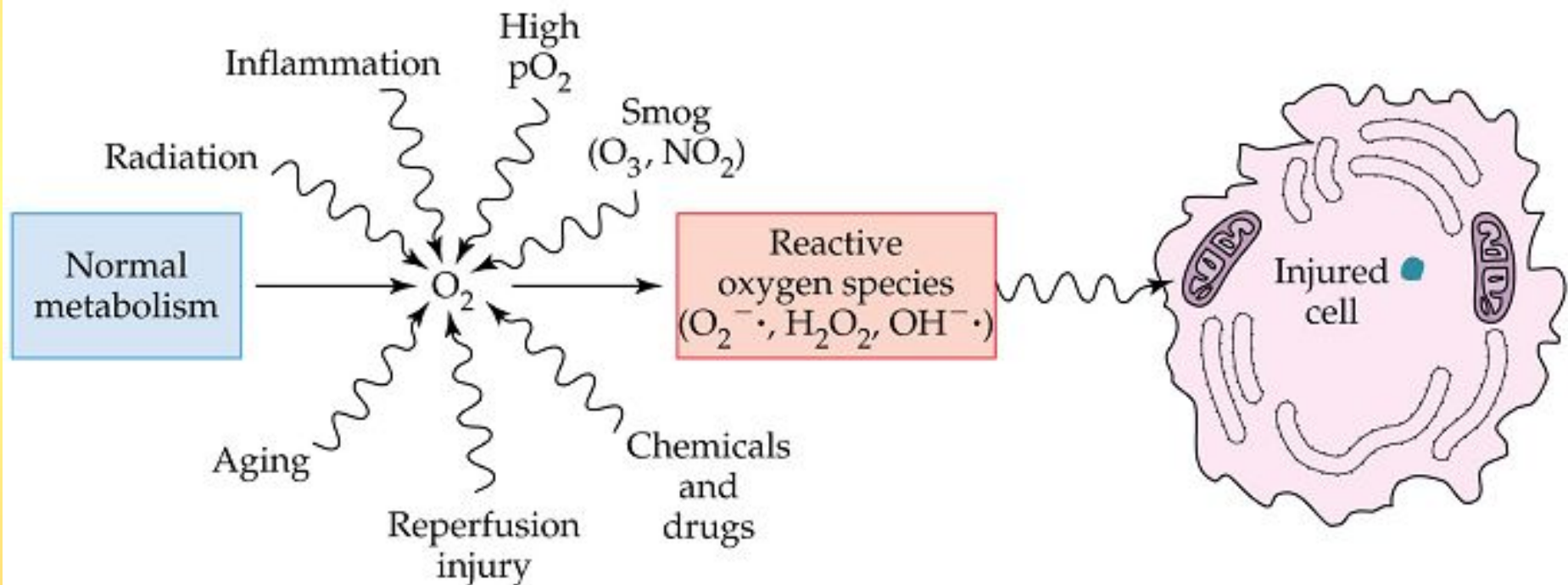


Copyright National Academy of
 Sciences, 1999

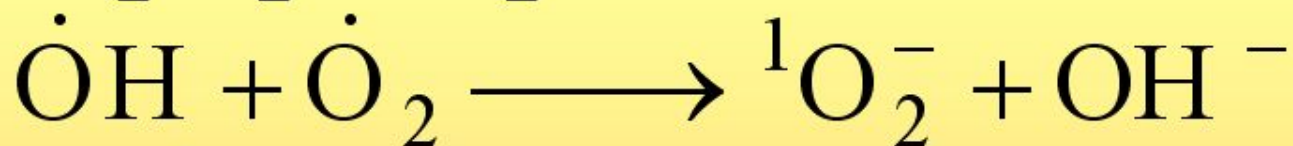
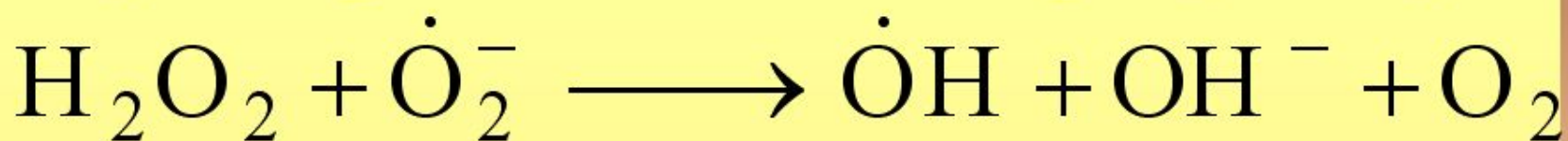
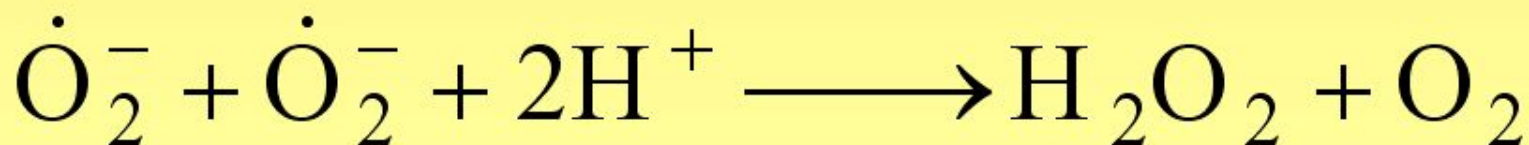
Система микросомального окисления



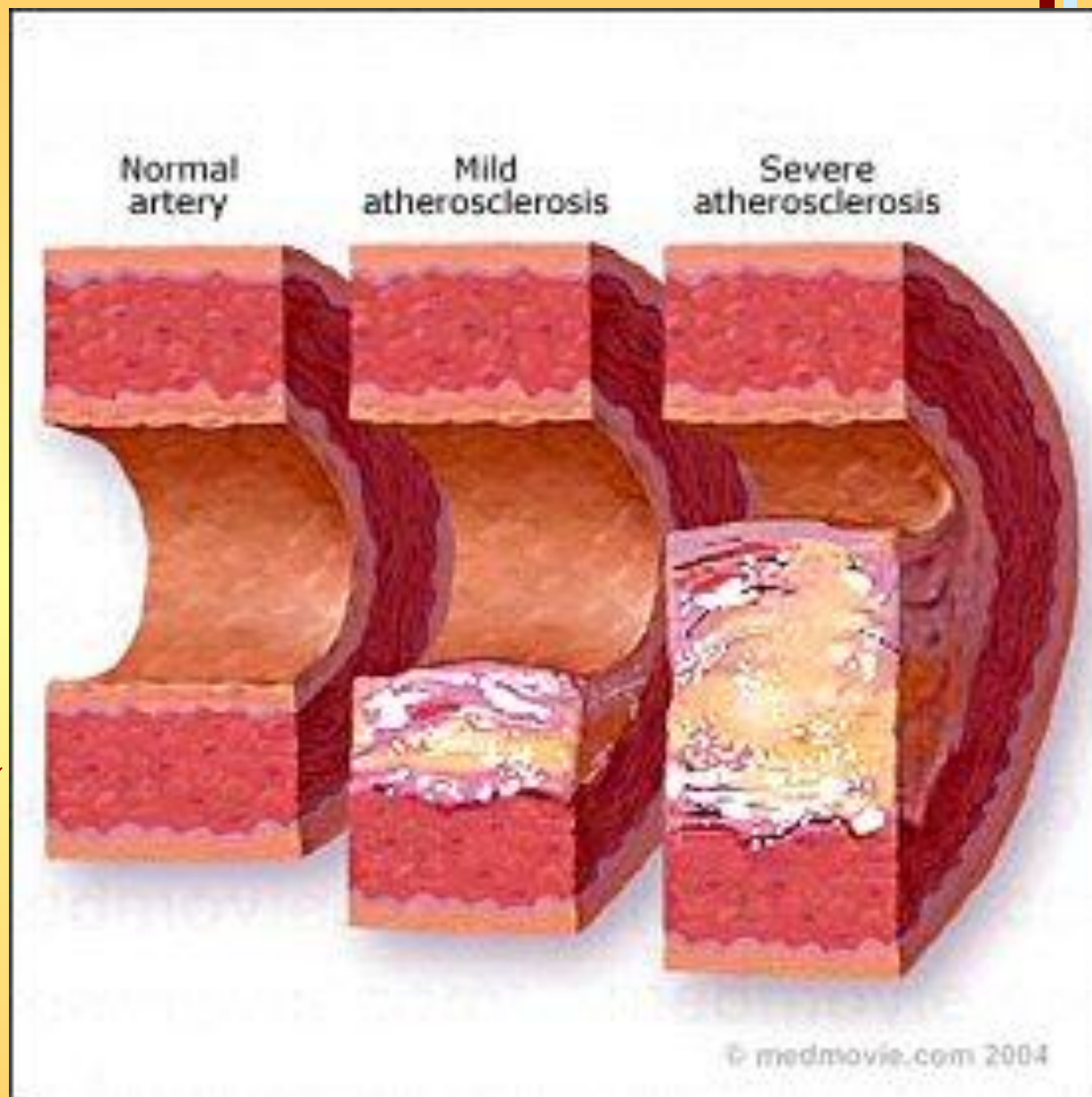
Свободнорадикальное окисление

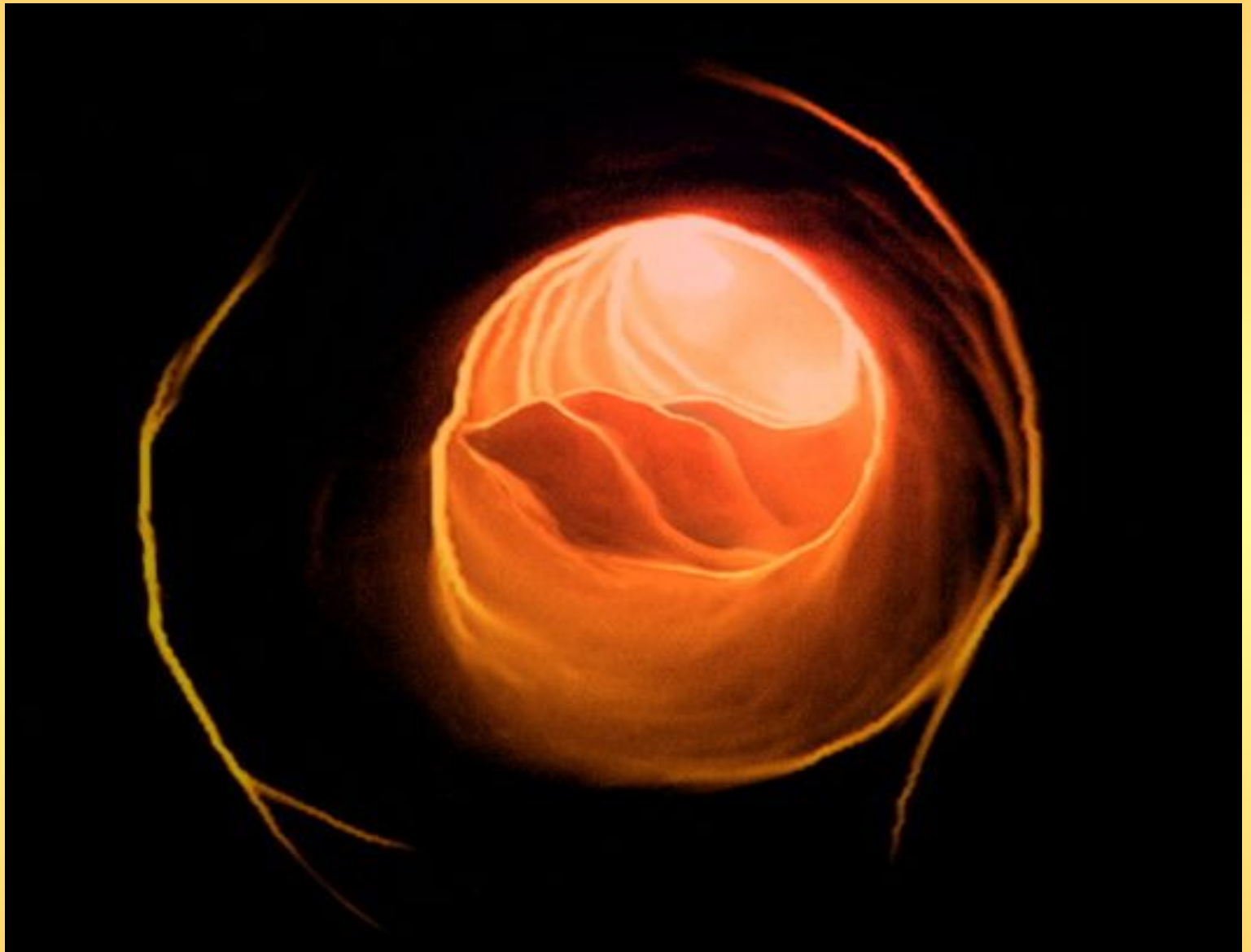


Свободнорадикальное окисление



**Активация
свободно-
радикального
окисления –
компонент ВСЕХ
патологических
состояний, в том
числе –
атеросклероза**





Пирокинез



Антиоксидантная защита

1. Ферменты:

- Супероксиддисмутаза
- Каталаза
- Глутатион-редуктаза



2. Неферментные антиоксиданты

- Токоферолы
- Глутатион
- Аскорбиновая кислота
- Полифенолы

