

# Биологическое окисление 1

## **Содержание:**

1. *История развития учения о биологическом окислении (БО)*
2. *Современные представления о БО*
3. *Митохондрия. Строение, функции, сравнительная хар-ка мембран Мх*
4. *ЦТК, история открытия, реакции, ферменты, коферменты, субстраты. Биологическая роль ЦТК*

# История развития учения о биологическом окислении

*Еще древние философы отмечали взаимосвязь между процессами жизнедеятельности и дыханием. Они также провели параллель между дыханием и горением.*

**Платон** утверждал, что воздух нужен для охлаждения внутреннего жара сгорающего вещества.

**Аристотель** считал, что воздух нужен для поддержания внутреннего горения.

В XVIII вв широкое признание получила теория горючего начала – **флогистона** (*phlogistos* – *горючий*), созданная Шталем.

*Все горючие вещества состоят из флогистона, выделяемого при горении и золы.*

Несмотря на ошибочность эта теория обобщила «...множество реакций (окисления), и это было очень важным шагом в науке» Д.И. Менделеев

*опровергнута работами Ломоносова и Лавуазье, открывшими закон сохранения вещества.*

В XVIII веке с развитием физики газов, и появлением новых научных подходов и методов, стали проводить опыты по сжиганию веществ в замкнутом пространстве.

В середине XVIII века было установлено:

- 1) при дыхании, как и при горении выделяется тепло, но в незначительных количествах;
- 2) конечные продукты обоих процессов



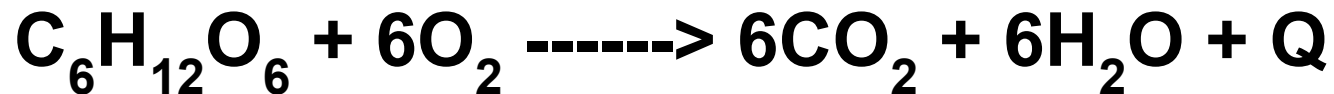
*Однако трудно было объяснить противоречие:*

- процесс горения идет в воздушной среде с высокой  $t^\circ$ ,  
дыхание - в среде с пониженной  $t^\circ$

В 1751 году Ломоносов подробно изучал процессы горения и окисления.

В 1774 году Лавуазье доказал сходство процессов горения и дыхания, т. к. образуются идентичные продукты.

Лавуазье назвал дыхание медленным горением, позднее на этой основе было установлен процесс окисления глюкозы в организме:



В начале XIX века стали известны катализаторы, с помощью которых осуществлялись процессы окисления. Это были металлы, обладающие «внутренней силой».

В середине XIX века австрийский ученый Шейнбайн, открывший озон, предположил, что в организме образуется озон и он используется в реакциях окисления.



После работ Лавуазье в науке господствовало мнение о тождестве горения и медленного окисления питательных веществ в организме.

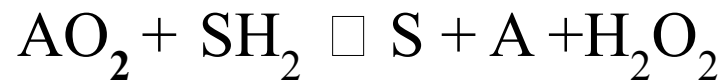
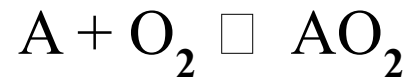
*Вместе с тем было ясно, что БО протекает в необычных условиях:*

- при пониженной температуре;
- без пламени;
- и в водной фазе (75% - 80% ткани).

В XIX веке появилось понятие о ферментах и причину своеобразного течения реакций БО попытались объяснить с позиции «активации» кислорода в клетках организма.

Первая теория систематизировавшая знания о БО сделана одновременно русским ученым А.Н. Бахом и немецким К. Энглером

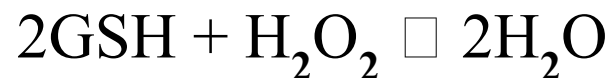
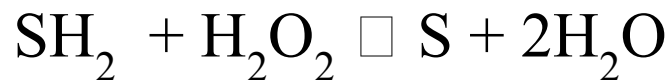
Согласно этой теории, «активация» молекулярного кислорода происходит в результате разрыва связи и присоединения к ферментам *оксигеназам* (A) :



Образованный  $H_2O_2$  расщепляется каталазой



или пероксидазой



### *3 «уязвимых» положения теории Баха:*

В тканях не было обнаружено высокой:

1. активности оксидазы,
2. концентрации  $\text{H}_2\text{O}_2$ .
3. активности ферментов, разлагающих  $\text{H}_2\text{O}_2$  (каталазы и пероксидазы)

Эта теория как и все остальные  
основывались на неправильном  
представлении об ОВР.

Окислительный процесс рассматривался как  
процесс взаимодействия любого вещества с  
кислородом. То есть кислород - это  
окислитель

К концу XIX века с развитием физики ядра и накопления знаний о структуре вещества, было установлено, что не все процессы окисления требуют для своей реализации наличие кислорода.

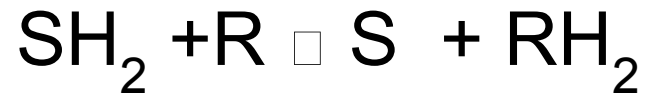
Кроме этого теория Баха основывалась на том, что в организме имеется большое количество ароматических соединений, на самом же деле их очень мало.

Согласно современным представлений ОВР - это процесс перемещения электронов и протонов от донора (восстановителя) - это процесс окисления - к акцептору (окислителю) - Количественной мерой ОВР является величина ОВП. В начале точки отсчета стандартного потенциала взят ОВП водорода.

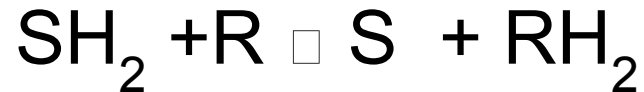
В 1912 году была сформулирована теория В.И. Палладина - Г. Виланда, согласно которой в организме есть промежуточные вещества, способные акцептировать электроны и протоны от субстрата с последующей передачей электронов и протонов на кислород, по этой теории весь процесс БО можно разбить на 2 этапа:



1) **анаэробный** - передача электронов и протонов с субстрата на промежуточное вещество:



2) **аэробный** - передача электронов и протонов с промежуточного вещества на кислород:



В.И. Палладин, исследуя растительные пигменты, способных к изменению цвета, в зависимости от О-В состояния окисления предположил, что существует несколько промежуточных переносчиков, позволяющих организму поэтапно освободить химическую энергию и кислород выступает в качестве конечного акцептора электронов и протонов.

В последующем установили, что роль промежуточных переносчиков (хромогенов) выполняют коферменты оксидоредуктаз - NAD; NADP; FAD; FMN.

В дальнейшем развитие учения о БО, шло по пути изучения хромогенов. В 1925 году были открыты гистогематины (цитохромы).

В 1932 году академик В.А. Энгельгардт показал, что процесс окисления идет с образованием АТФ (окислительное фосфорилирование).

В 1945 году Ленинджер и Кенеди впервые показали, что процесс окисления веществ, цикл Кребса локализован в митохондриях.

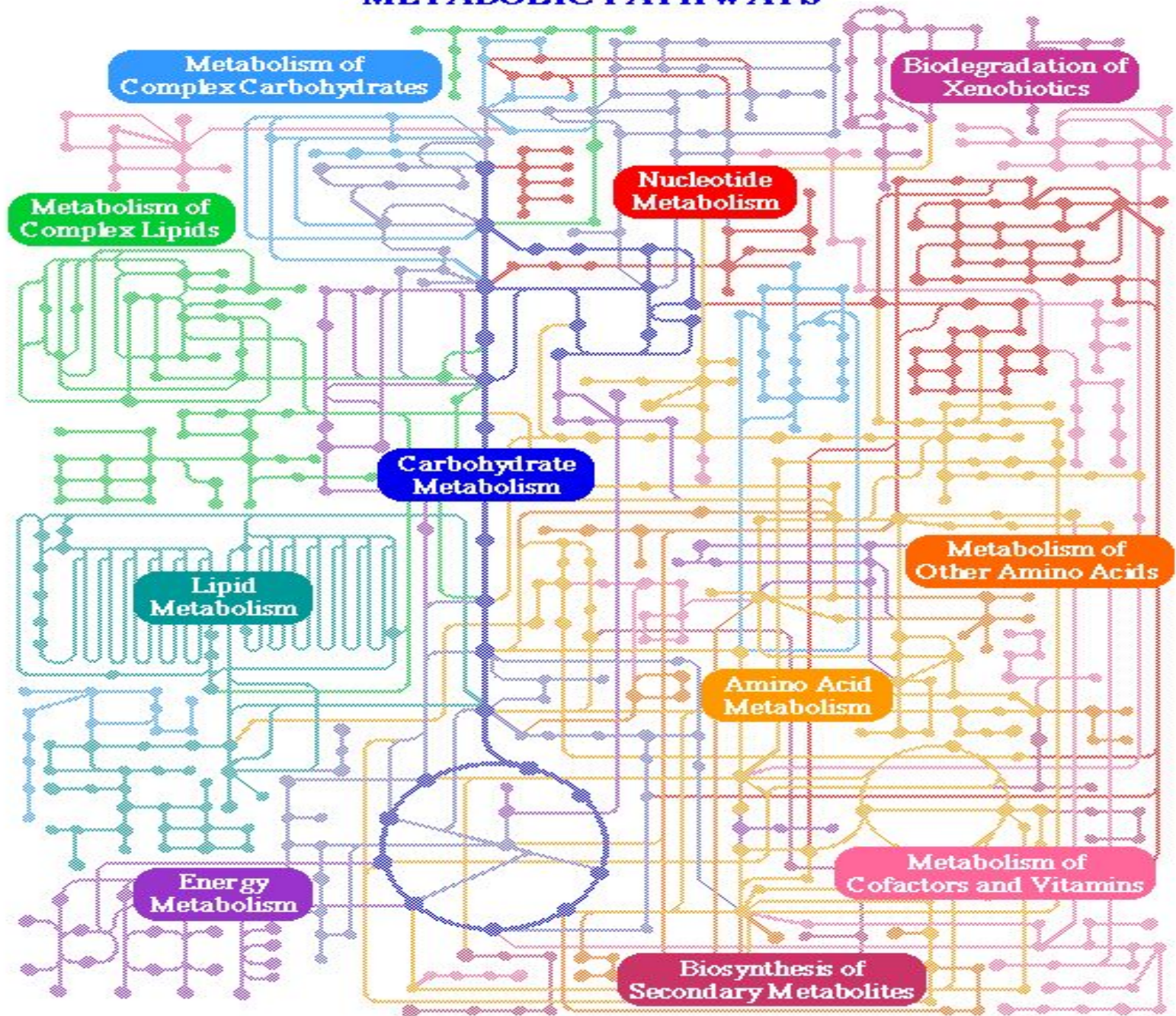
Современные представления о БО базируются на сущности трактовки ОВП, а также на общих законах термодинамики:

**1 закон** - закон сохранения энергии: энергия никуда не исчезает, а только переходит из одной формы в другую, т. е. сохраняется.

**2 закон** - все тела и химические процессы стремятся к минимуму энергии, к состоянию покоя и беспорядка, т. е. к энтропии.

С термодинамической точки зрения – живой организм - антиэнтропийная машина, открытая система, которая обменивается с окружающей средой веществом и энергией. Основа ее жизнедеятельности - обмен веществ **метаболизм.**

# METABOLIC PATHWAYS



# Современные представления о БО.

Обмен веществ и энергии - закономерный порядок превращения вещества и энергии в живых организмах, направленный на их сохранение и самовоспроизведение. Обмен веществ и обмен энергии тесно связаны и представляют собой диалектическое единство

Ассимиляция включает огромное количество химических превращений, приводящих к использованию органических и неорганических веществ, поступающих из внешней среды для построения специфических для данного организма белков, НК, липидов, углеводов.

Процесс ассимиляции обеспечивает рост, развитие, обновление организма и накопление запасов, используемых в качестве источника энергии.



Диссимиляция - противоположная ассимиляции сторона обмена веществ: разрушение органических соединений с превращением их в простые вещества (в основном  $H_2O$ ,  $CO_2$ ,  $NH_3$ ).

Промежуточный обмен - превращение веществ в организме с момента поступления их в клетки до образования конечных продуктов.

Попав внутрь клетки, питательные вещества метаболизируются - претерпевают ряд химических изменений, катализируемых ферментами.

***Анаболизм*** - образование и обновление структурных элементов клеток и тканей. Эти реакции преимущественно восстановительные, и протекают с затратой свободной энергии.

***Катаболизм*** - процессы расщепления сложных молекул, как поступивших с пищей, так и входящих в состав клетки до простых компонентов. Эти реакции обычно окислительные, и протекают с выделением свободной энергии.

В 1940-41 гг немецким биохимиком Фрицем Липманом была создана концепция АТФ-азного цикла: в процессе фото- или хемосинтеза энергия депонируется в форме АТФ. Синтез АТФ в организме происходит из АДФ:

АДФ

АТФ

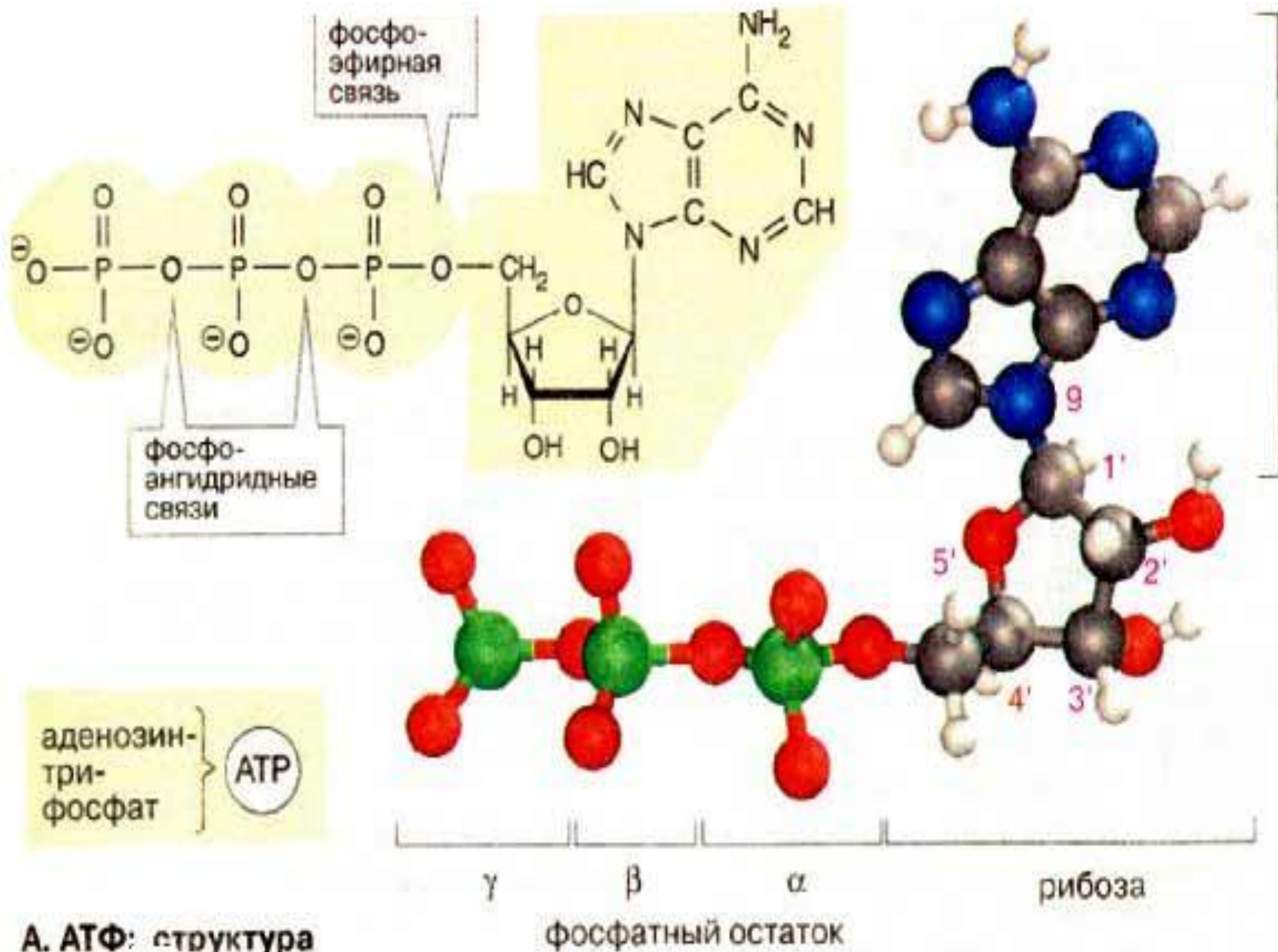
АТФ в клетке расходуется на :

- электрическую работу
- химическую работу
- тепловую работу
- механическую
- световую работу.

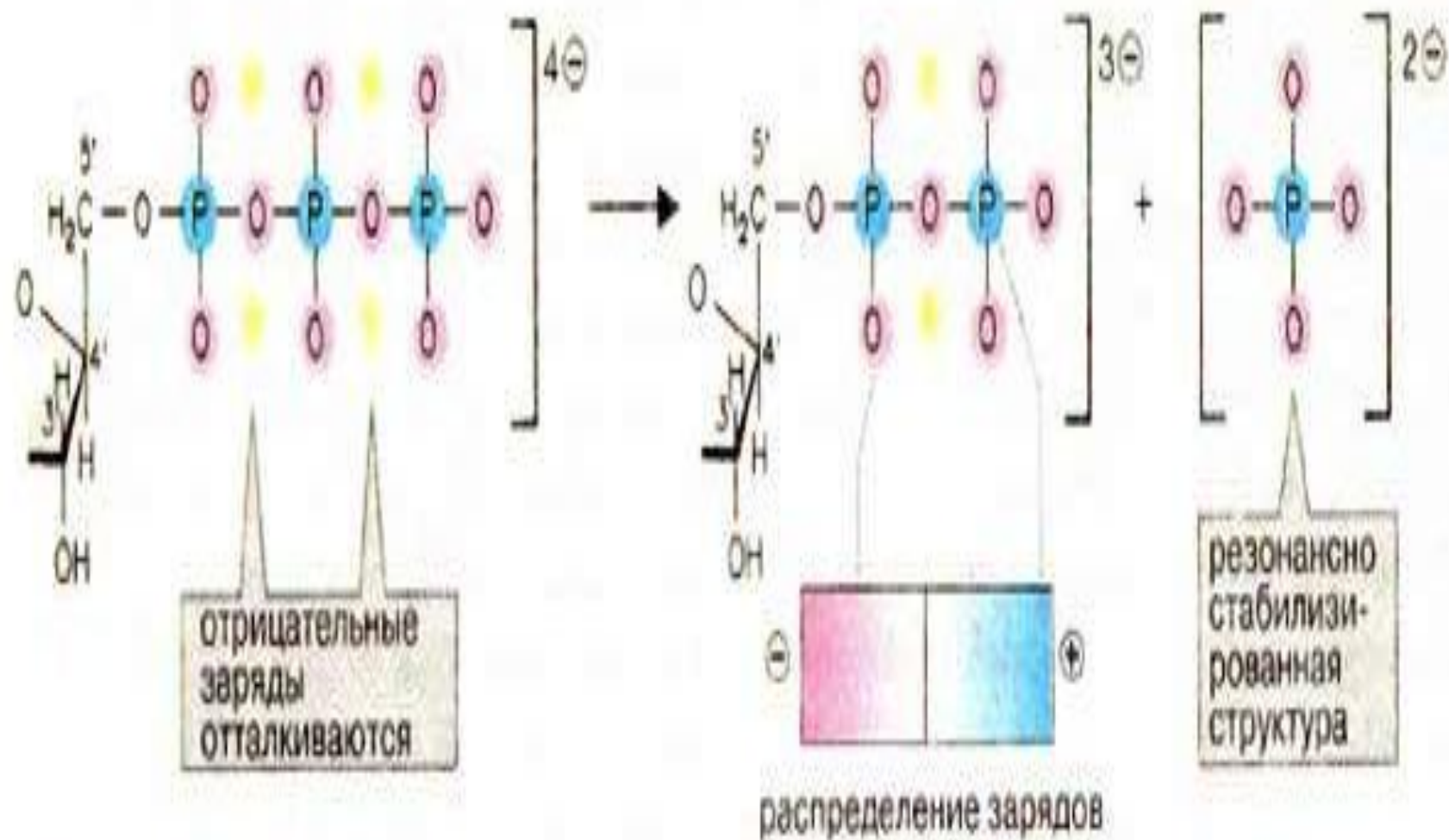
- Образуемая при фото или хемосинтезе АТФ реализуется в виде осмотической работы, электрической, химической, тепловой, механической, световой, а также расходуется на биосинтезы и работу транспортных систем, на работу ионных насосов.

# Природа макроэргичности АТФ.

Роль АТФ - хранилище биологической энергии. В 1 молекуле АТФ имеется 2 макроэргические связи. При их расщеплении высвобождается 32 кДж энергии.



**А. АТФ: структура**



## Б. Фосфоангидридные связи

# «Энергетическая валюта» клетки

«Центральное» расположение молекулы АТФ позволяет ей выполнять роль донора высокоэнергетического фосфата для соединений, расположенных ниже в таблице, превращаясь при этом в АДФ, а АДФ - роль акцептора высокоэнергетического фосфата у соединений, расположенных выше. Цикл АТФ/АДФ связывает, тем самым, процессы генерирующие «~P» с процессами, использующими «~P».



АТФ присутствует в клетках в диссоциированной форме:  
 $\text{АТФ}^{4-} \rightleftharpoons \text{АДФ}^{3-} + \text{Фн}^{2-} + \text{Н}^+$ , в соответствующих концентрациях:

$$10^{-3} \cdot (\text{АТФ}^{4-}); 10^{-3} \cdot (\text{АДФ}^{3-}); 10^{-3} \cdot (\text{Фн}^{2-}); 10^{-7} \cdot (\text{Н}^+)$$

Т. о. всякая работа в клетке сопровождается образованием  $\text{Н}^+$ , которые захватываются буферами.

**1 причина** макроэнергичности: т. к. концентрация АТФ, АДФ и Фн одинакова (по  $10^{-3}$  моль), а концентрация  $\text{Н}^+ = 10^{-7}$  моль.

# Три источника образования АТФ

**Окислительное фосфорилирование** – механизм образования АТФ, использующий для этого энергию градиента электрохимического потенциала, возникающего на внутренней мембране митохондрий.

**Субстратное фосфорилирование** – механизм синтеза АТФ, использующий энергию макроэргических соединений, образующихся в процессе метаболизма (1,3- дифосфоглицериновая кислота, сукцинил-КоА и т.д.).

**Синтез АТФ с использованием макроэргов, выполняющих своеобразную роль молекул** – депо макроэргических связей (креатинфосфат).

Сумму всех адениловых нуклеотидов в клетке (АТФ, АДФ и АМФ) называют адениловой системой. Процессы гидролиза и синтеза АТФ происходят с высокой скоростью, поскольку общий фонд АТФ очень мал и для поддержания процессов жизнедеятельности в клетке его хватает только на несколько секунд.

согласно закону соотношения действующих масс  
равновесие сдвинуто вправо.

**2 причина:** в структуре АТФ имеется 3 фосфата и 2 ангидридные связи, за счет этого на хвосте молекулы АТФ создается конформационная напряженность, возникает сила электростатического отталкивания и АТФ отдает молекулу фосфата. И при этом она переходит в более выгодное состояние АДФ + Фн, которое более устойчиво, это

**3-я причина** макроэргичности.

В клетках АТФ присутствует в виде магниевой соли.  
Существует точка зрения, что уровень  $Mg^{2+}$  отражает уровень АТФ.

# Субстраты БО

Субстратом БО является любое вещество, способное поставлять электроны и протоны, энергия которых трансформируется в полезную конвертируемую форму.

Субстраты БО: метаболиты восстанавливающие НАД<sup>+</sup> ФАД<sup>+</sup>, служащие предшественниками субстратов, зависящие от дегидрогеназ Гл, АК.

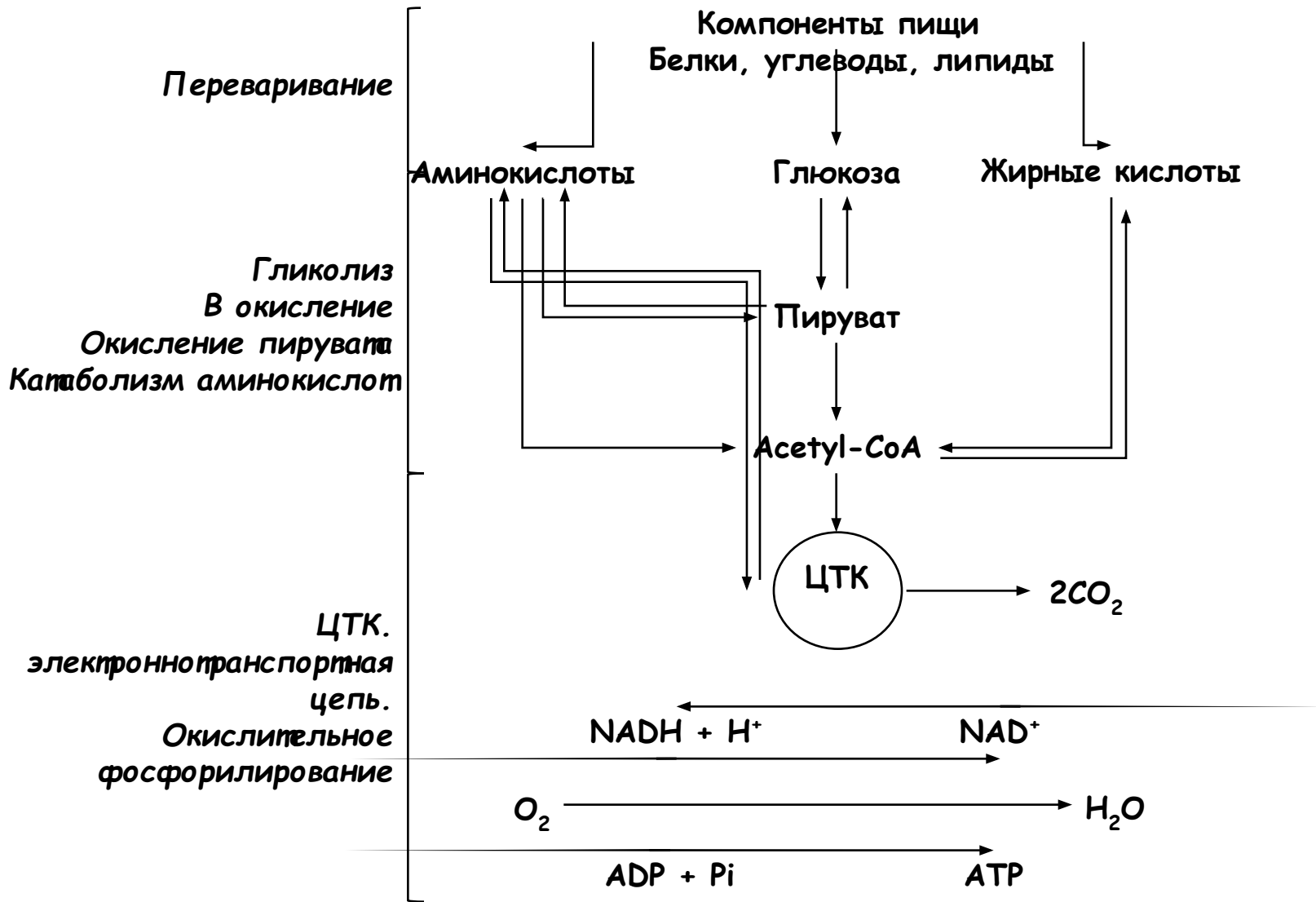
БО - это совокупность биохимических реакций, приводящих к образованию полезной *конвертируемой* энергии за счет деградации компонентов пищи.

Принципиальной особенностью БО или тканевого дыхания является то, что оно протекает постепенно, через многочисленные промежуточные стадии, т. е. происходит многократная передача протонов и электронов от донора к акцептору.

# Схема энергетического обмена.

Основные компоненты пищи - белки, липиды и углеводы проходят 3 этапа энергетического обмена

# Метаболизм





**1.ЖКТ** - происходит деполимеризация сложных соединений:

*крахмал и гликоген → Глюкоза*

*олиго и дисахариды → моносахариды*

*белки (пептидов) → Аминокислоты*

*Липиды → глицерин и СЖК*

**2.**С момента поступления мономеров в клетку начинается цитозольный этап: происходит дальнейший распад мономеров и унификация субстратов, превращение их в

***Пируват,  $CH_3$ -SКоА***

**3. Митохондриальный этап – это унификация субстратов. Процесс продолжается в митохондриальном матриксе, где субстраты подвергаются окислению путем вовлечения в цикл Кребса, который снимает с них электроны и  $H^+$  и трансформирует их энергию в конвертируемую форму АТФ.**

# Схема образования субстратов биологического окисления.

БЕЛКИ    УГЛЕВОДЫ    ЛИПИДЫ    Энергия

|

|

|

|

АК

Гл

ЖК: Гн

0.5%

Окисление субстратов на уровне ЖКТ

дает клетке всего 0.5% энергии

|

**Цитоплазматический этап: переход**  
Аминокислот в ЩУК  $\square$  ( $\text{CH}_3\text{-CO-SKoA}$ ).

Жирных кислот в  $\text{CH}_3\text{-CO-SKoA}$

Глюкозы в- $\square$  ЗФГА- $\square$  ПВК - $\square$  АцКоА

На этом пути образуется 2,5 % энергии

## Митохондриальный этап:

|                          |                    |
|--------------------------|--------------------|
| Цикл Кребса              | Цитрат             |
| NAD                      | NAD.H <sub>2</sub> |
| 1/2O <sub>2</sub> -----□ | H <sub>2</sub> O   |
| АДФ + ФН                 | АТФ работа         |

На этом этапе образуется 97% энергии.

# Особенности химической структуры мембран МХ

|   | Признак       | Внутренняя        | Наружная         |
|---|---------------|-------------------|------------------|
| 1 | Форма         | Складчатая        | Гладкая          |
| 2 | Плотность     | 1,2               | 1,1              |
| 3 | ФЛ/Б          | 0,27/0,73         | 0,82/18          |
| 4 | Проницаемость | Высокоселективная | Низкоселективная |
|   | Содержание    |                   |                  |
| 5 | Кардиолипид   | Высокое           | Низкое           |
| 6 | Холестерин    | Низкое            | Высокое          |
| 7 | Ферменты      | СДГ, комп. ДЦ     | МАО, ф.с. ЖК.    |



# Особенности химической структуры мембран МХ

|   | Признак            | Внутренняя             | Наружная              |
|---|--------------------|------------------------|-----------------------|
| 1 | Форма              | Складчатая             | Гладкая               |
| 2 | Плотность          | 1,2                    | 1,1                   |
| 3 | ФЛ/Б               | 0.27/0,73              | 0,82/18               |
| 4 | Проницае-<br>мость | Высокоселек-<br>тивная | Низкоселек-<br>тивная |
|   | Содержание         |                        |                       |
| 5 | Кардиолипидин      | Высокое                | Низкое                |
| 6 | Холестерин         | Низкое                 | Высокое               |
| 7 | Ферменты           | СДГ, комп. ДЦ          | МАО, ф.с.ЖК.          |



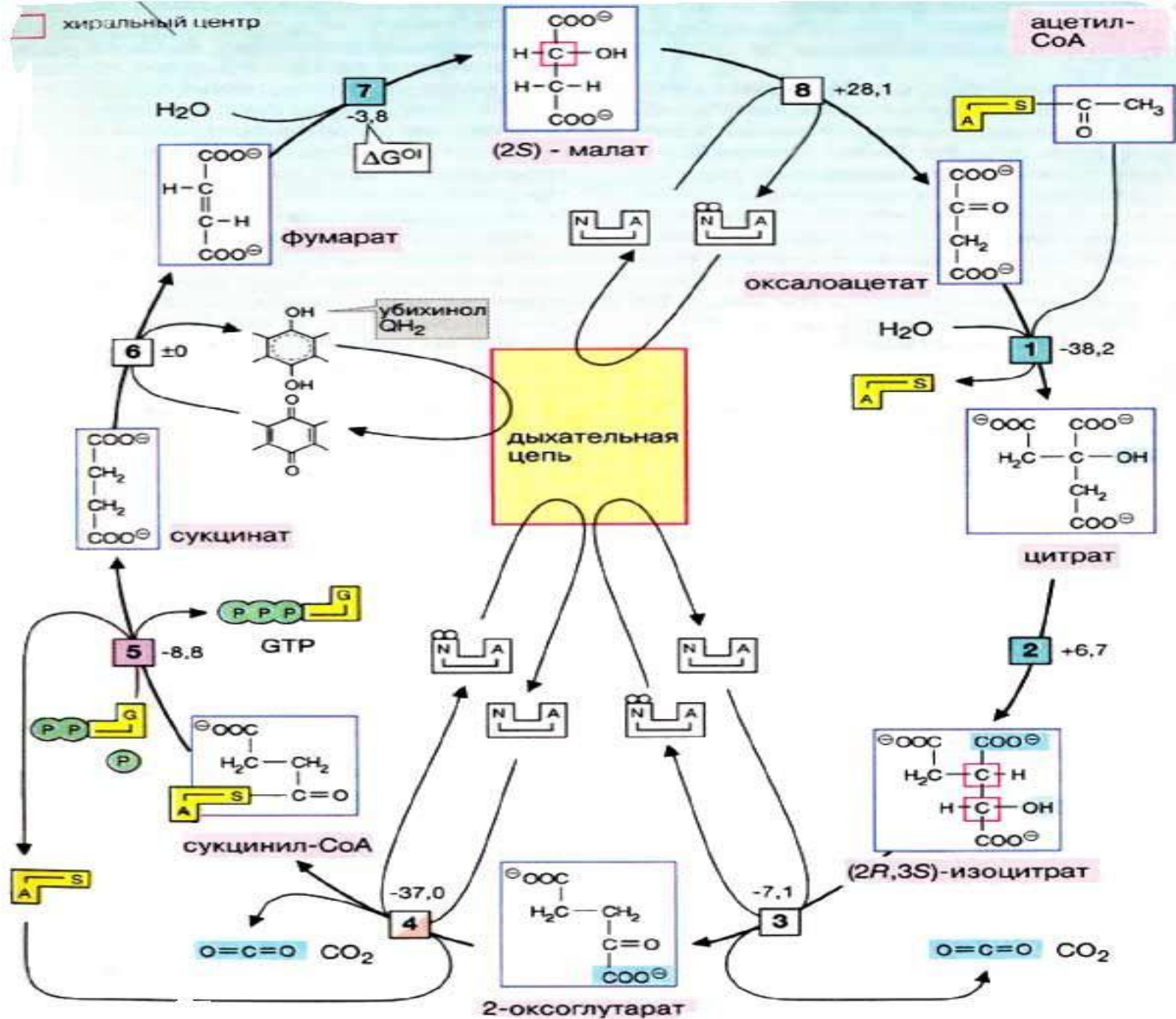
# Цикл Кребса

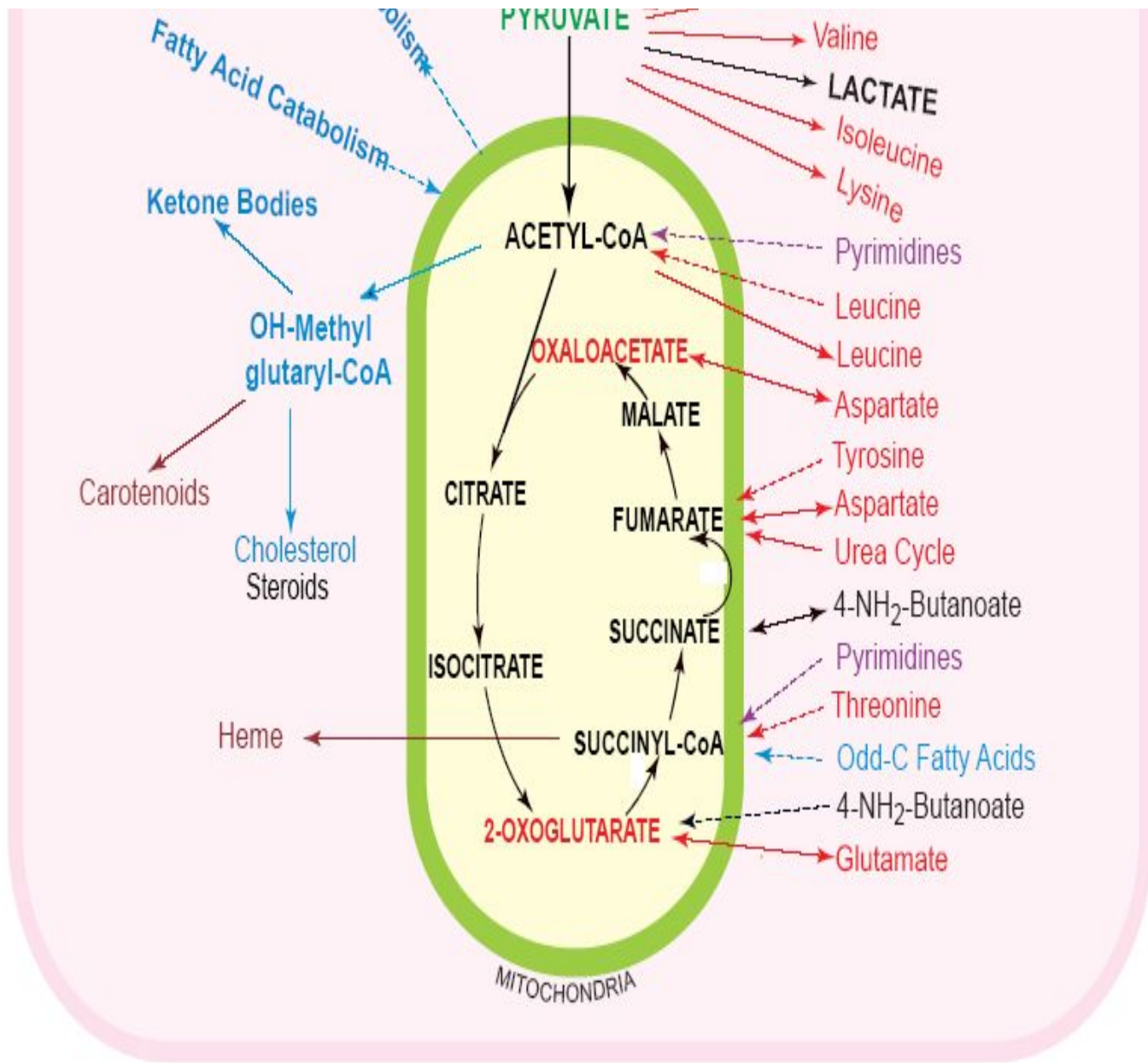
- Цикл трикарбоновых кислот или цикл Кребса был открыт Хансом Кребсом в 1937г. Ученый использовал измельченные мышцы голубя, добавляя в них трикарбоновые кислоты и изучая скорость дыхания, установил, какие именно кислоты активируют процесс дыхания.
- Цикл Кребса протекает в митохондриях (МХ), относительно автономных органеллах, способных окислять вещества и регенерировать АТФ.

# Общая схема ЦТК

хиральный центр

ацетил-CoA





Освобождающаяся при окислении ацетил-КоА энергия, расходуется на образование макроэргических связей АТФ.

Из 4 пар атомов водорода, 3 пары переносятся через НАД и одна пара через ФАД. На каждую пару атомов водорода в системе БО образуется 3АТФ ( $1\text{НАДН}_2 = 1\text{АТФ}$ ).

Следовательно, всего 9АТФ; одна пара атомов попадает в систему БО через ФАД, - в результате образуется 2АТФ. Кроме этого в ходе сукцинаткиокиназной реакции образуется 1ГТФ = 1АТФ. Поэтому в целом, в ходе цикла Кребса образуется 12АТФ.

ЦТК - универсальный компонент БО, который образуется на принципе унификации, что имеет огромное значение, потому что организм не может точно дозировать потребность в каждом субстрате. Унификация позволяет уравнивать и оптимизировать соотношение основных субстратов, т. е. если имеется избыток углеводов, то часть их перекачивается в липиды, если избыток белка, то тоже - в липиды и углеводы

## ***1. Энергетическая функция.***

ЦТК - конечный этап БО, в котором окисляются унифицированные соединения различного происхождения.



## ***2. Пластическая функция.***

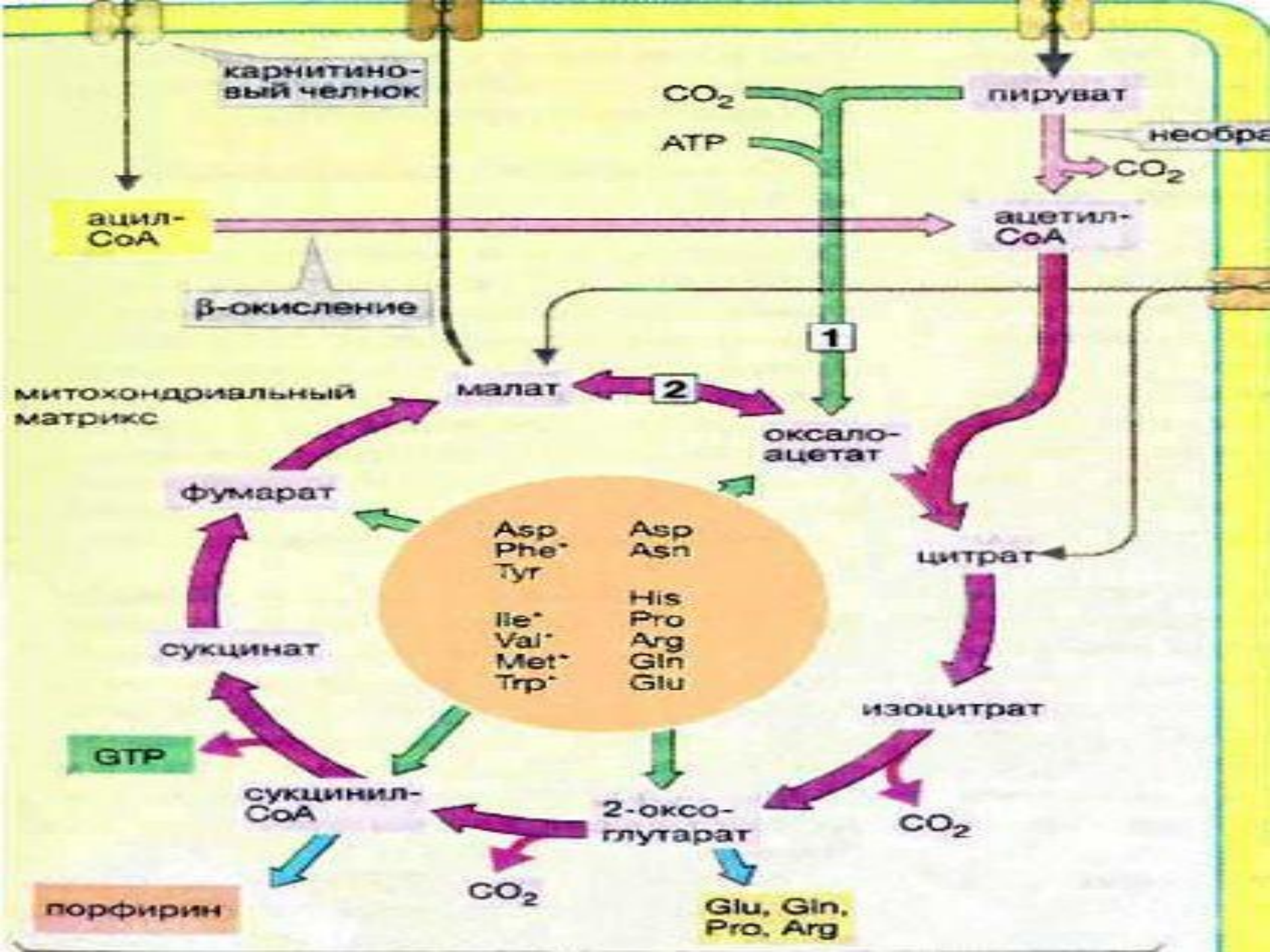
Поскольку ЦТК «питается» субстратами различного происхождения, то он может быть источником углеродных скелетов для различных веществ.

ЩУК □ Цитрат □ синтез ЖК, т. е. избыток углеводов депонируется в виде нейтрального жира.

Сукцинил КоА □ синтез ГЛУ, АРГ, ПРО, ГИС.

а-кетоглутарат □ синтез гема (Hb, цитохромы, каталаза, пероксидаза).

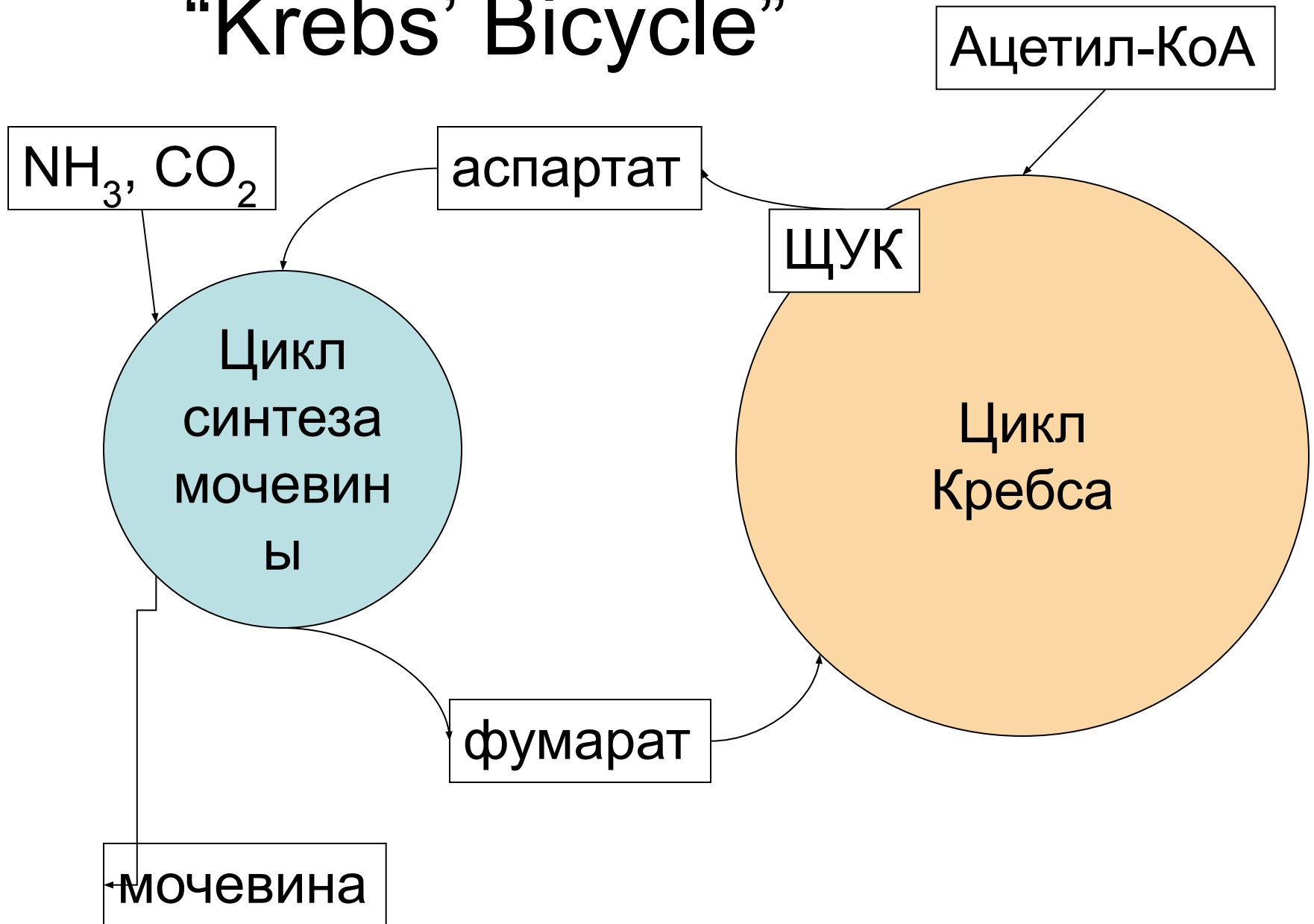
ГНГ (образование Гл из неуглеводных компонентов)



### ***3. Регуляторная.***

Перекачка субстратов из одного в другой.

# “Krebs’ Bicycle”



# Регуляция ЦТК.

ЦТК связан с предшествующими стадиями энергетического обмена (гликолиз, окисление ЖК и АК), поэтому механизмы регуляции этих процессов будут справедливы и для ЦТК:

- 1) ретроингибирование;
- 2) путем изменения концентрации субстрата на входе ЦТК;
- 3) аллостерическая регуляция (с помощью НАД, НАДН<sub>2</sub>, АТФ);
- 4) ионная (рН, [Ca<sup>++</sup>]).

Так как цикл Кребса начинается со стадии ЩУК + ацетил КоА, то эти метаболиты и управляют интенсивностью ЦТК. Первым регуляторным фактором является концентрация ЩУК, которая в основном образуется из ПВК, ацетил КоА в принципе тоже:

- **+CO<sub>2</sub> или -CO<sub>2</sub>**
- **ЩУК <----- ПВК -----> ацетил КоА**
- **+ГТФ**

- ПВК же образуется из углеводов (Гл), поэтому при диабете или углеводном голодании наблюдается недостаток ПВК, а значит и ЩУК и ЦТК блокируются. Ацетил-КоА не является лимитирующим субстратом, т. к. в основном образуется при окислении ЖК.
- Но в то же время ЩУК - конкурентный ингибитор сукцинатдегидрогеназы, поэтому при избытке ЩУК, ЦТК блокируется на 6 стадии (так называемое «щуковое торможение»). Это торможение можно убрать ГЛУ, который переаминирует ЩУК в АСП.

- Второй регуляторный фактор - концентрация НАД и НАДН<sub>2</sub>. В живых системах концентрация НАД + НАДН<sub>2</sub> = const. Любые факторы, ведущие к увеличению НАДН<sub>2</sub> (гипоксия, алкогольная интоксикация) и дефициту НАД<sup>+</sup> блокирует ЦТК. Следовательно увеличение концентрации НАД<sup>+</sup> при активной работе ДЦ стимулирует ЦТК



- Так как АТФ является косвенно конечным продуктом ЦТК, то ее избыток блокирует ЦТК, а значит АДФ стимулирует ЦТК. (АДФ рассматривается как аллостерический активатор изоцитратдегидрогеназы).
- Стимулятором ЦТК является также кислород, потому что он стимулирует распад АТФ.
- Нормальная концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке  $10^{-7}$  моль.

- При увеличении концентрации кальция до  $10^{-6}$  моль активируются дегидрогеназные реакции: пируватДГ, изоцитратДГ, альфа-КГДГ, а значит и ЦТК.
- Цикл Кребса активируется при сердечной недостаточности. Это объясняется тем, что миокард не может самостоятельно лишиться избытка  $\text{Ca}^{2+}$  и эту функцию берут на себя митохондрии, возрастает потребность в кислороде.

