

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.

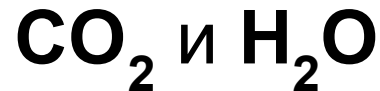
Несмотря на ошибочность эта теория обобщила «...множество реакций (окисления), и это было очень важным шагом в науке» Д.И. Менделеев

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



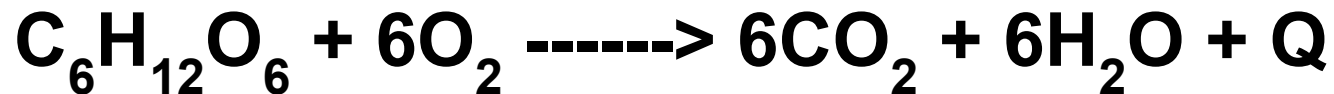
Однако трудно было объяснить противоречие:

- процесс горения идет в воздушной среде с высокой t° ,
дыхание - в среде с пониженной t°

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

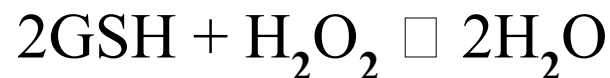
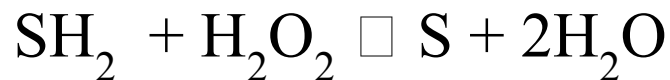
Согласно этой теории, «активация» молекулярного кислорода происходит в результате разрыва связи и присоединения к ферментам *оксигеназам* (A) :



Образованный H_2O_2 расщепляется каталазой



или пероксидазой



3 «уязвимых» положения теории Баха:

В тканях не было обнаружено высокой:

1. активности оксидазы,
2. концентрации H_2O_2 .
3. активности ферментов, разлагающих H_2O_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

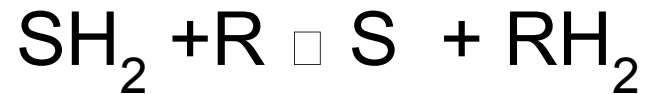
К концу XIX века с развитием физики ядра и накопления знаний о структуре вещества, было установлено, что не все процессы окисления требуют для своей реализации наличие кислорода.

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

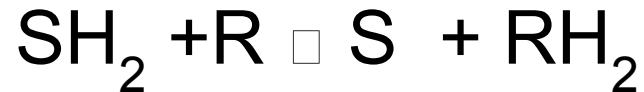
Согласно современным представлений ОВР - это процесс перемещения электронов и протонов от донора (восстановителя) - это процесс окисления - к акцептору (окислителю) - Количественной мерой ОВР является величина ОВП. В начале точки отсчета стандартного потенциала взят ОВП водорода.

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.

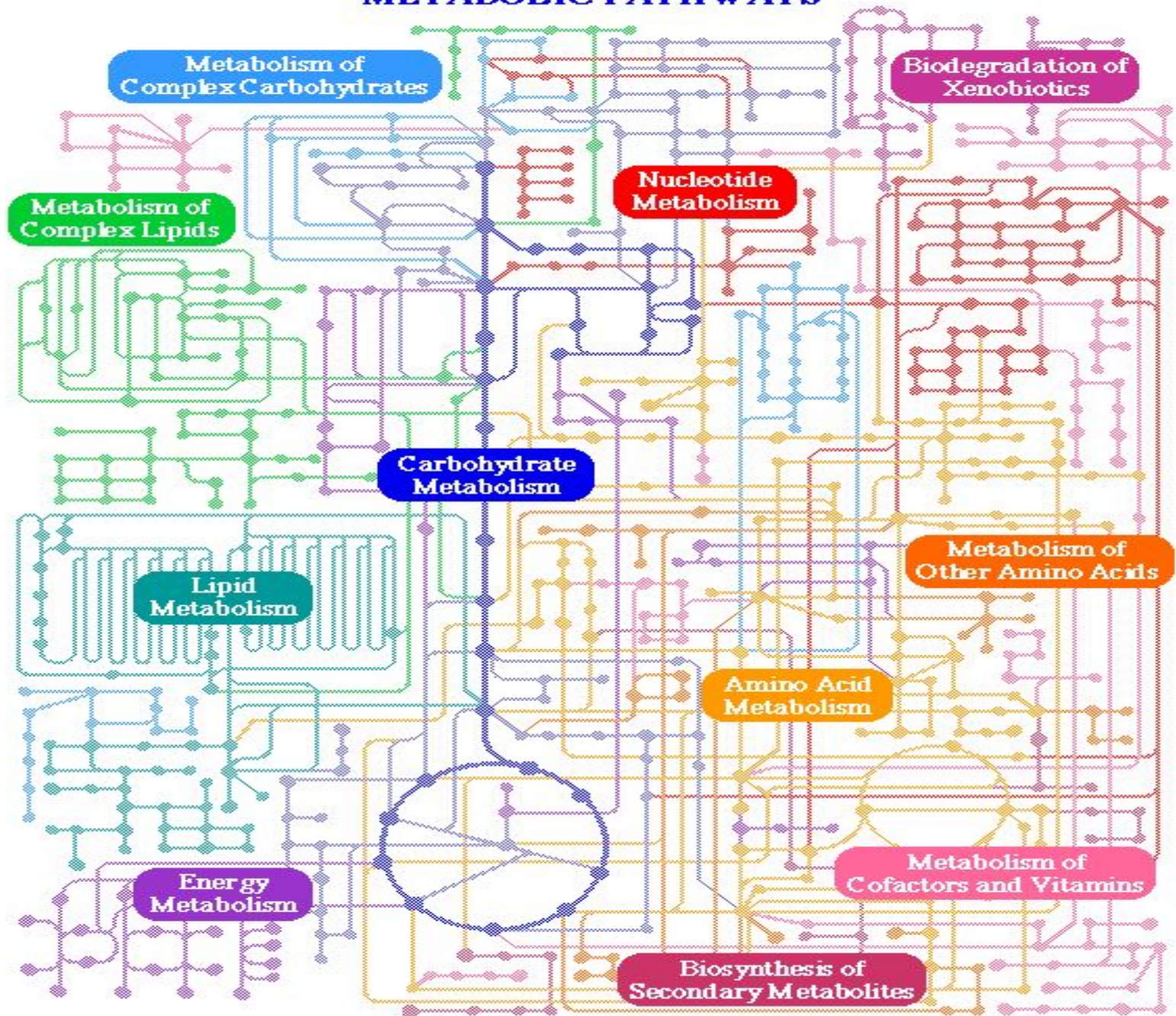
Современные представления о БО базируются на сущности трактовки ОВП, а также на общих законах термодинамики:

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

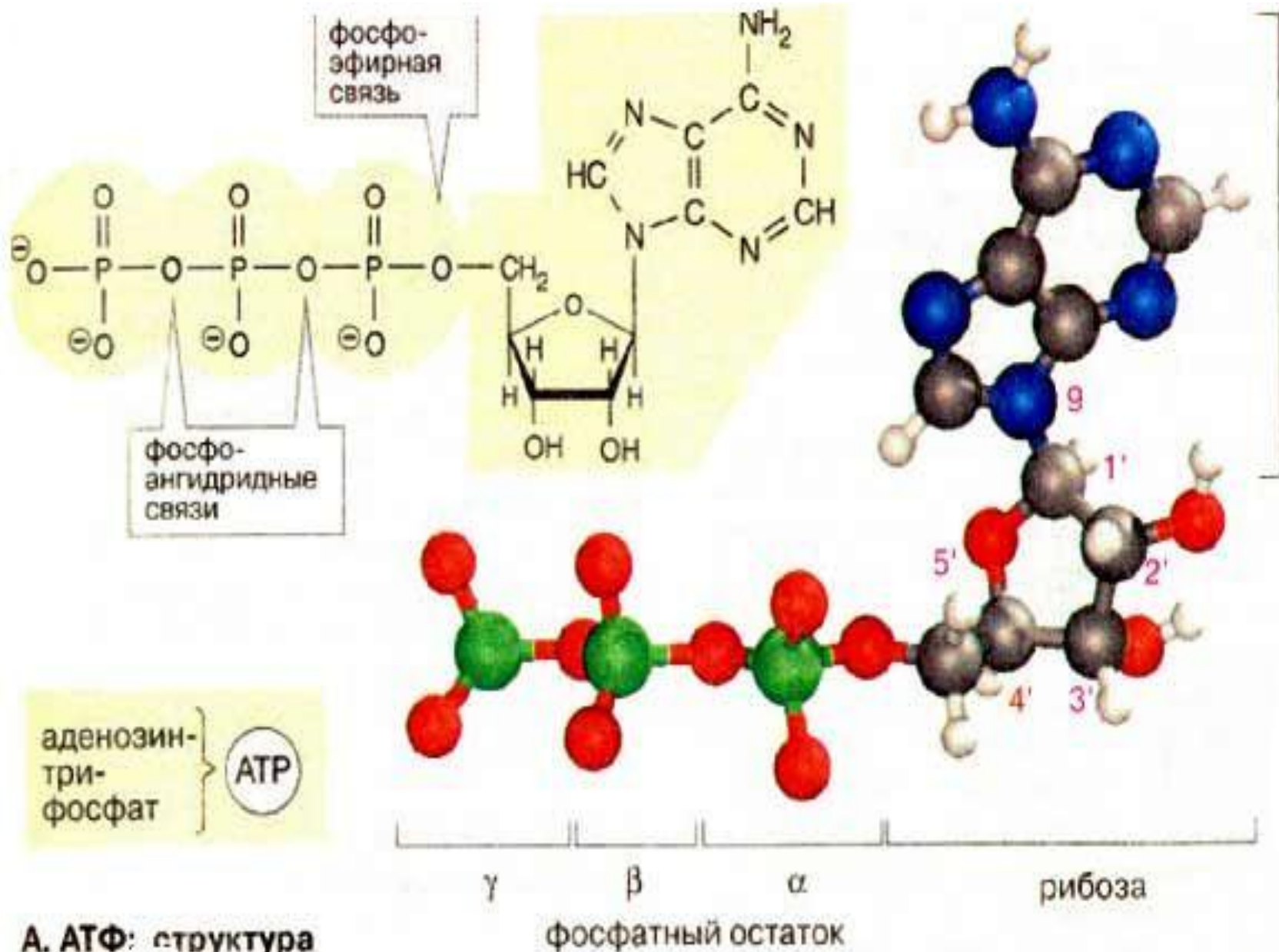
АТФ в клетке расходуется на :

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

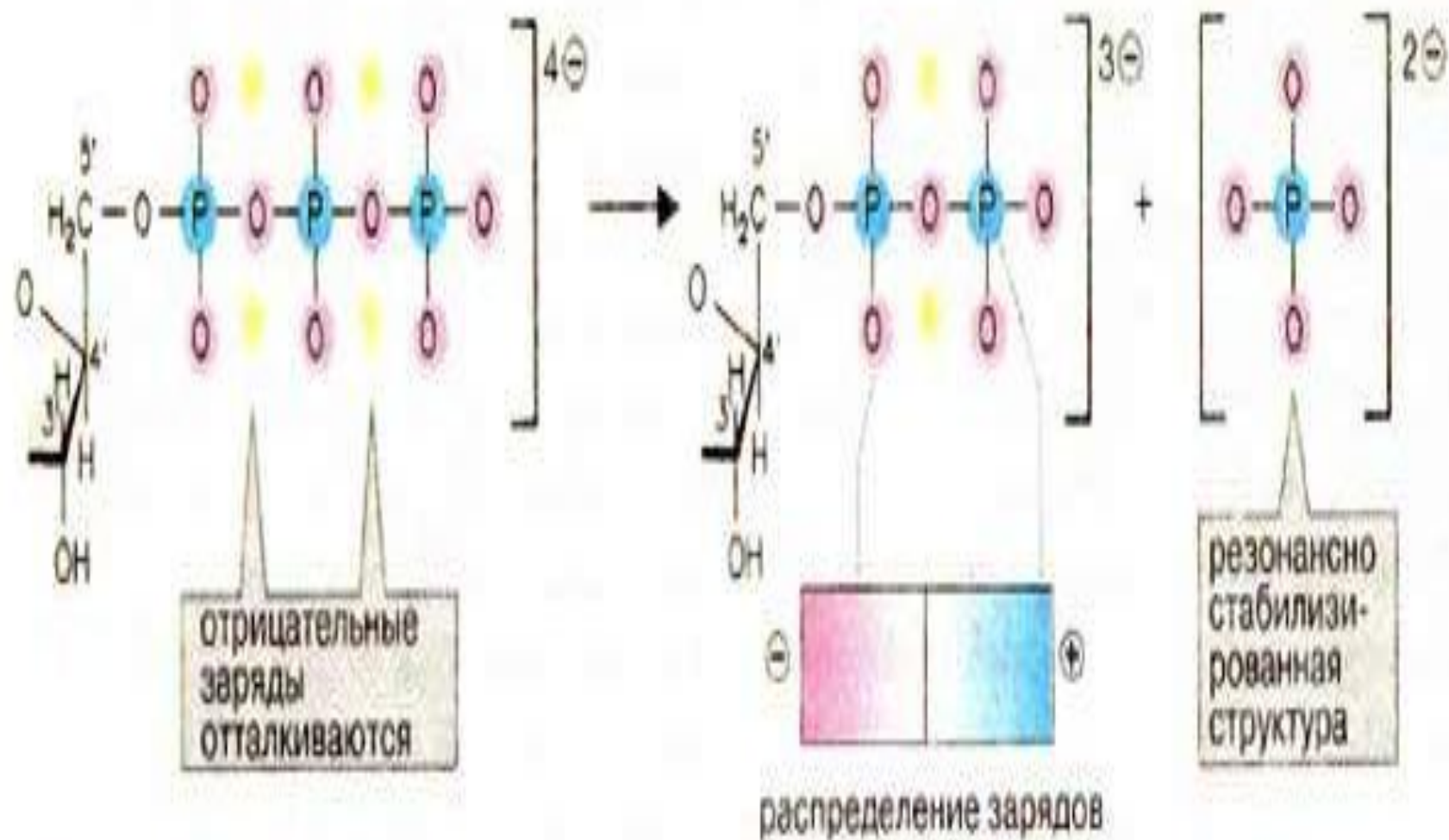
- Образуемая при фото или хемосинтезе АТФ реализуется в виде осмотической работы, электрической, химической, тепловой, механической, световой, а также расходуется на биосинтезы и работу транспортных систем, на работу ионных насосов.

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 Н^+ , которые захватываются буферами.

1 причина макроэнергичности: т. к. концентрация АТФ, АДФ и Фн одинакова (по 10^{-3} моль), а концентрация 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⁺ ФАД⁺, служащие предшественниками субстратов, зависящие от дегидрогеназ Гл, АК.

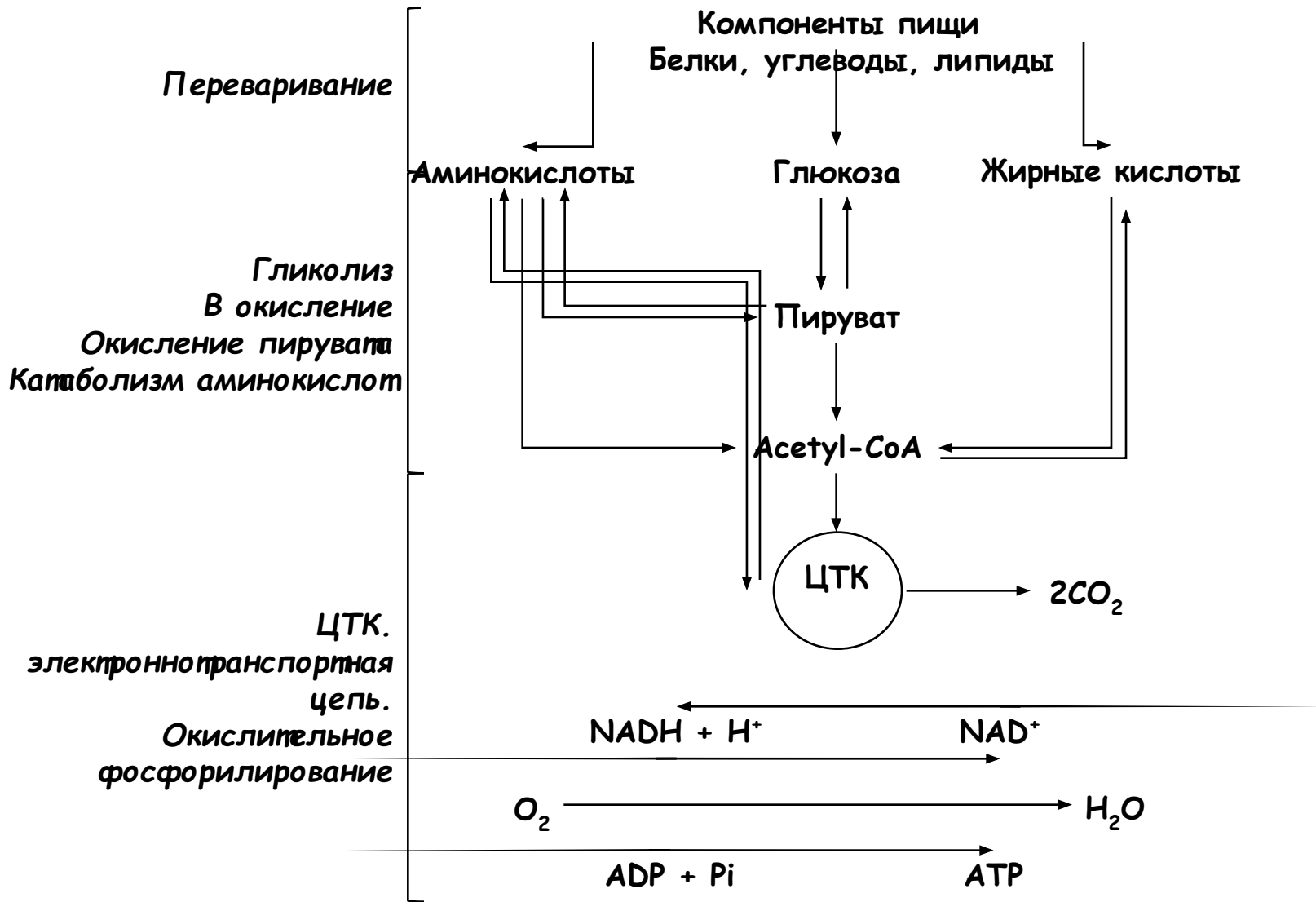
БО - это совокупность биохимических реакций, приводящих к образованию полезной *конвертируемой* энергии за счет деградации компонентов пищи.

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-SKoA

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 ₂
1/2O ₂ -----□	H ₂ 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	Проницае- мость	Высокоселек- тивная	Низкоселек- тивная
	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- мость	Высокоселек- тивная	Низкоселек- тивная
	Содержание		
5	Кардиолипидин	Высокое	Низкое
6	Холестерин	Низкое	Высокое
7	Ферменты	СДГ, комп. ДЦ	МАО, ф.с.ЖК.

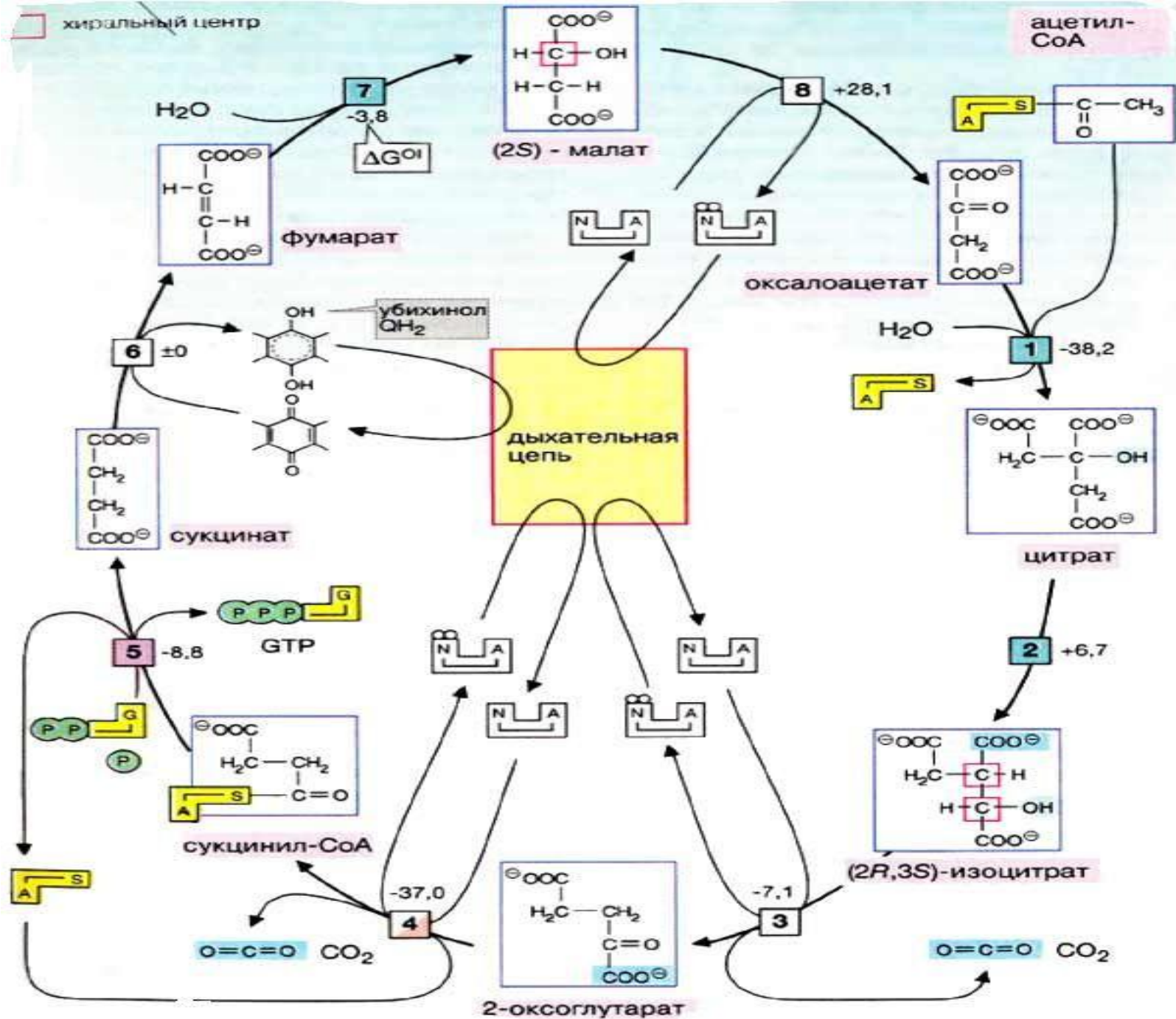
Цикл Кребса

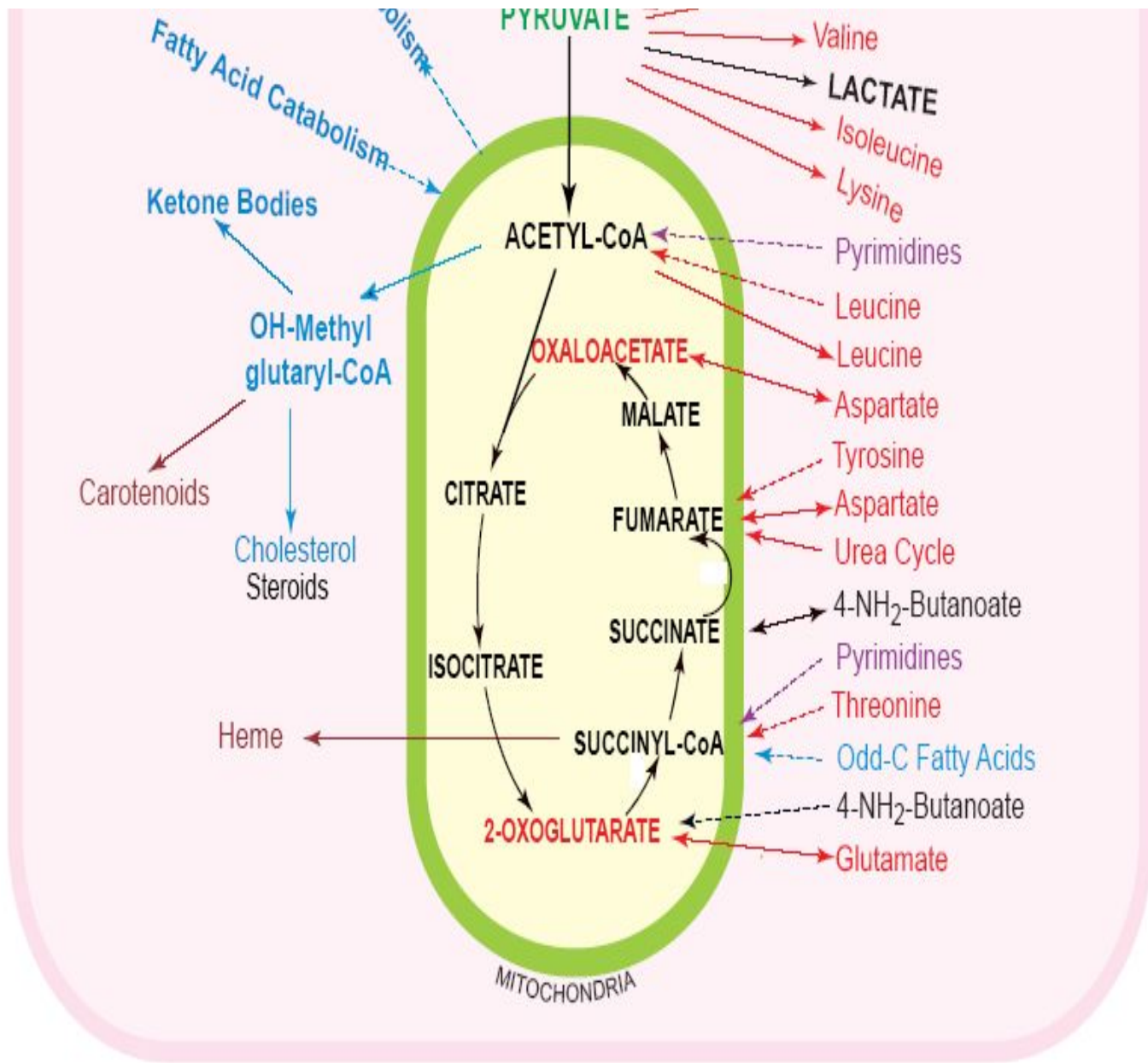
- Цикл трикарбоновых кислот или цикл Кребса был открыт Хансом Кребсом в 1937г. Ученый использовал измельченные мышцы голубя, добавляя в них трикарбоновые кислоты и изучая скорость дыхания, установил, какие именно кислоты активируют процесс дыхания.
- Цикл Кребса протекает в митохондриях (МХ), относительно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

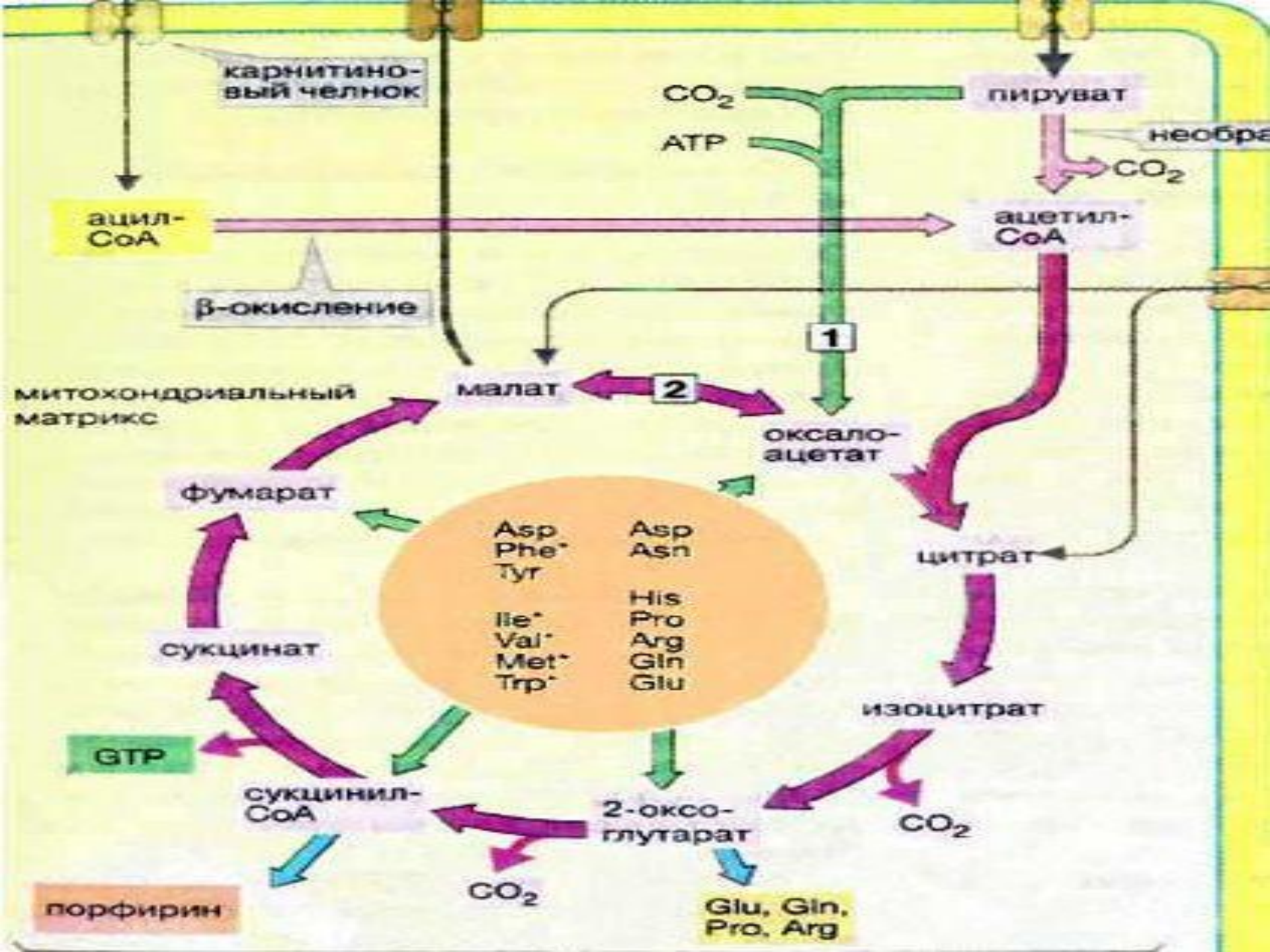
Поскольку ЦТК «питается» субстратами различного происхождения, то он может быть источником углеродных скелетов для различных веществ.

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).

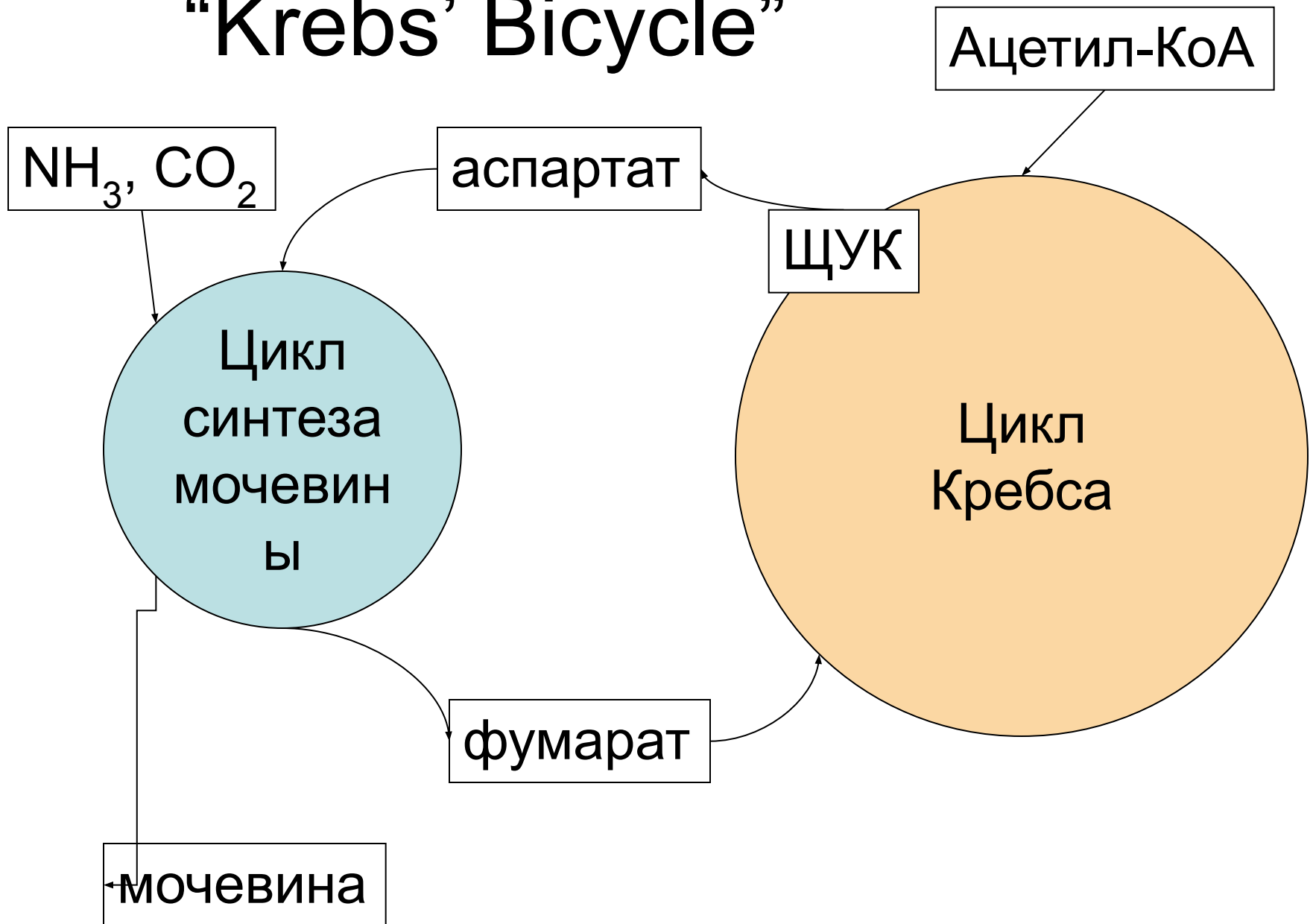
ГНГ (образование Гл из неуглеводных компонентов)



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, НАДН₂, АТФ);
- 4) ионная (рН, [Ca⁺⁺]).

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:

- **+CO₂ или -CO₂**
- **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 НАДН₂. В живых системах концентрация НАД + НАДН₂ = const. Любые факторы, ведущие к увеличению НАДН₂ (гипоксия, алкогольная интоксикация) и дефициту НАД⁺ блокирует ЦТК. Следовательно увеличение концентрации НАД⁺ 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 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 Ca^{2+} и эту функцию берут на себя митохондрии, возрастает потребность в кислороде.

