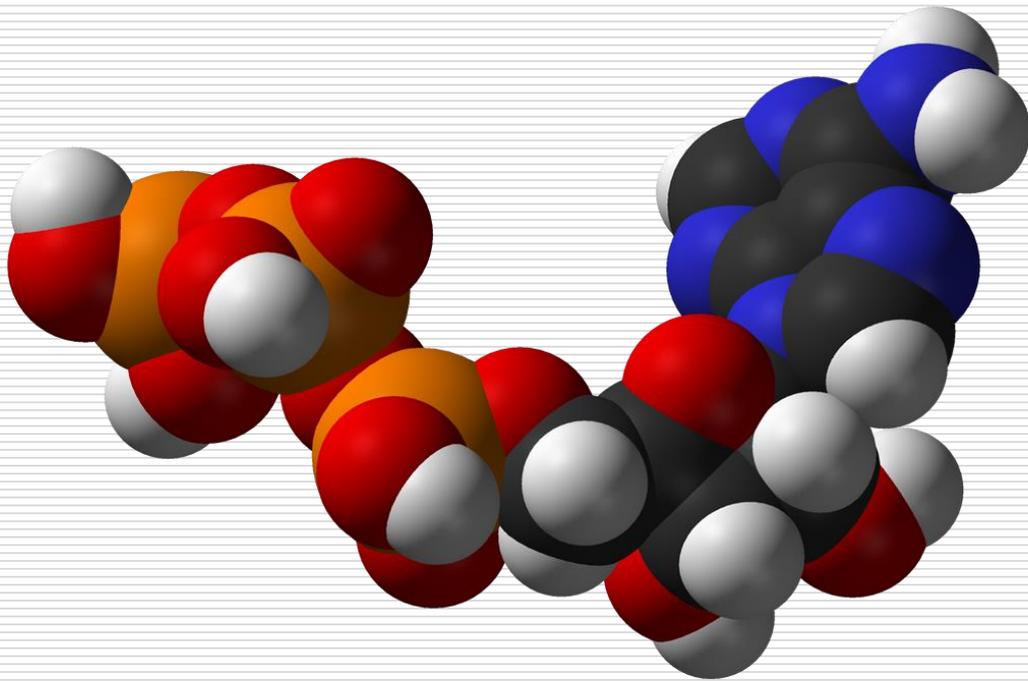


# ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН – II

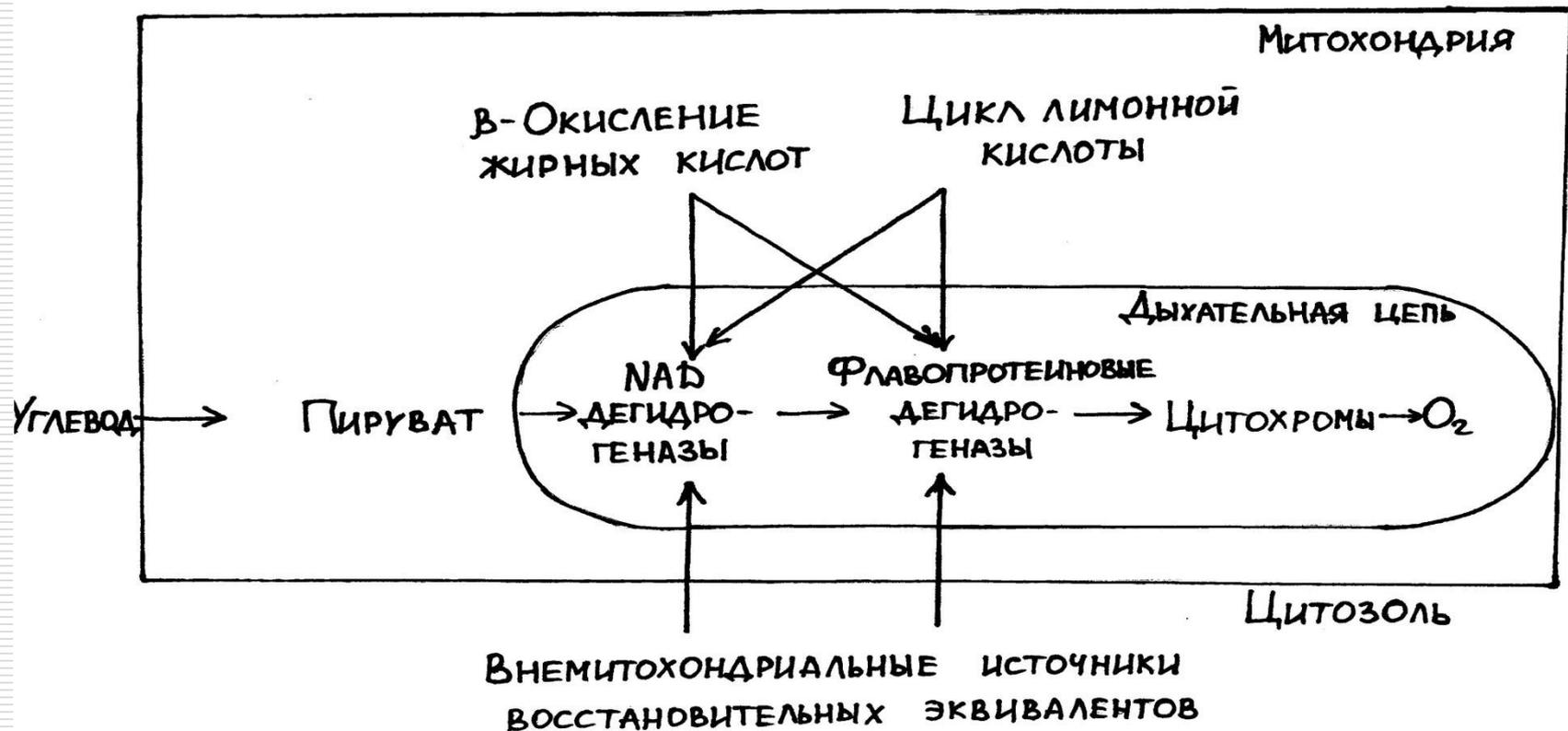
---



**Зав. кафедрой биохимии  
профессор В.В. Лелевич**

# Главные источники восстановительных эквивалентов и их связь с митохондриальной ЦПЭ.

Основным немитохондриальным источником является **NADH**, который образуется в ходе **гликолиза**



**Окислительное фосфорилирование** - процесс образования АТФ, сопряженный с транспортом электронов по цепи тканевого дыхания от окислительного субстрата на кислород.

---

## Гипотезы окислительного фосфорилирования

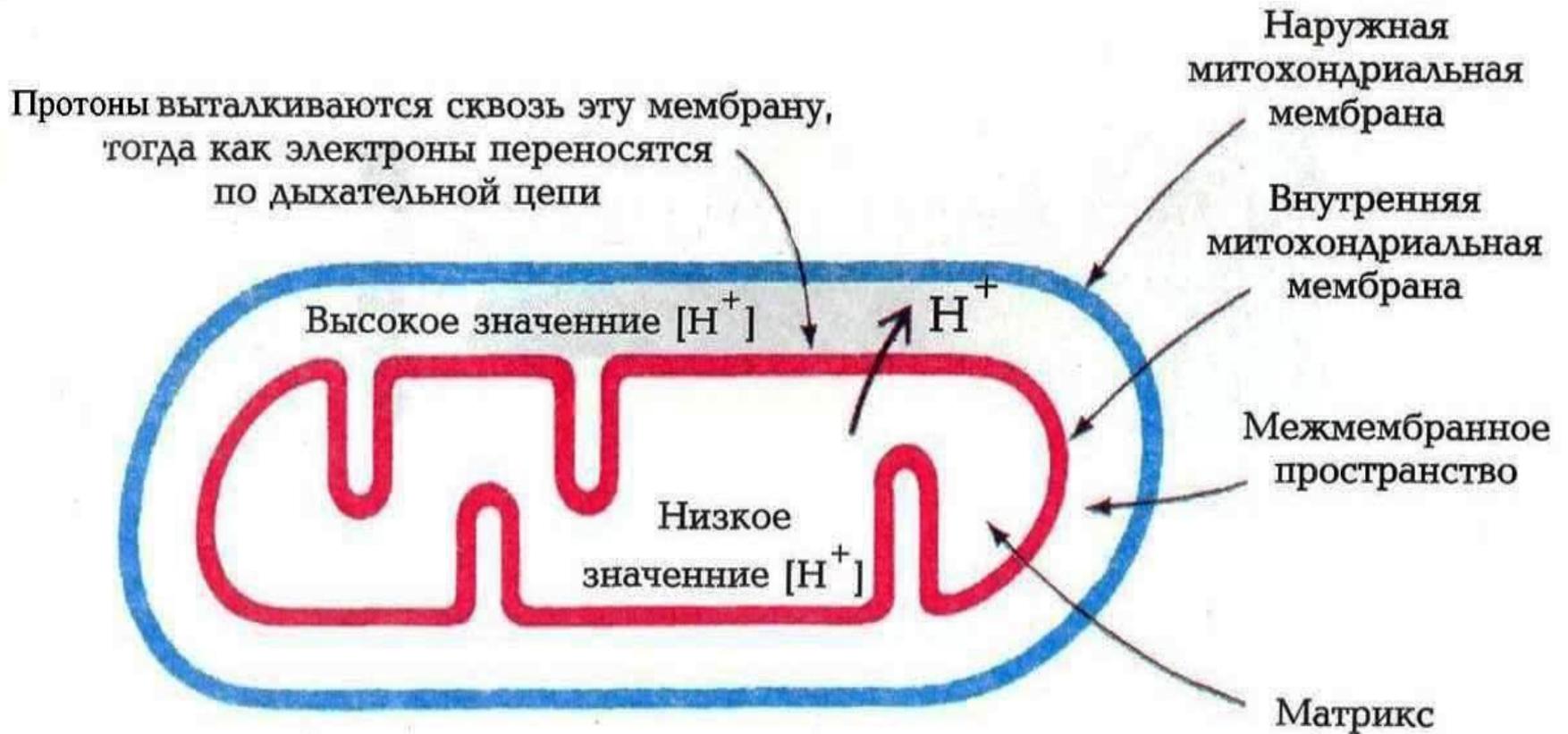
- 1. Механохимическая или конформационная** (*Бойер, Грин*)
  - 2. Химического сопряжения** (*Липман, Слейтер*)
  - 3. Хемиосмотическая гипотеза** (*Митчелл, 1961 г.*)
-

# Питер Митчелл, (1920 – 1992)

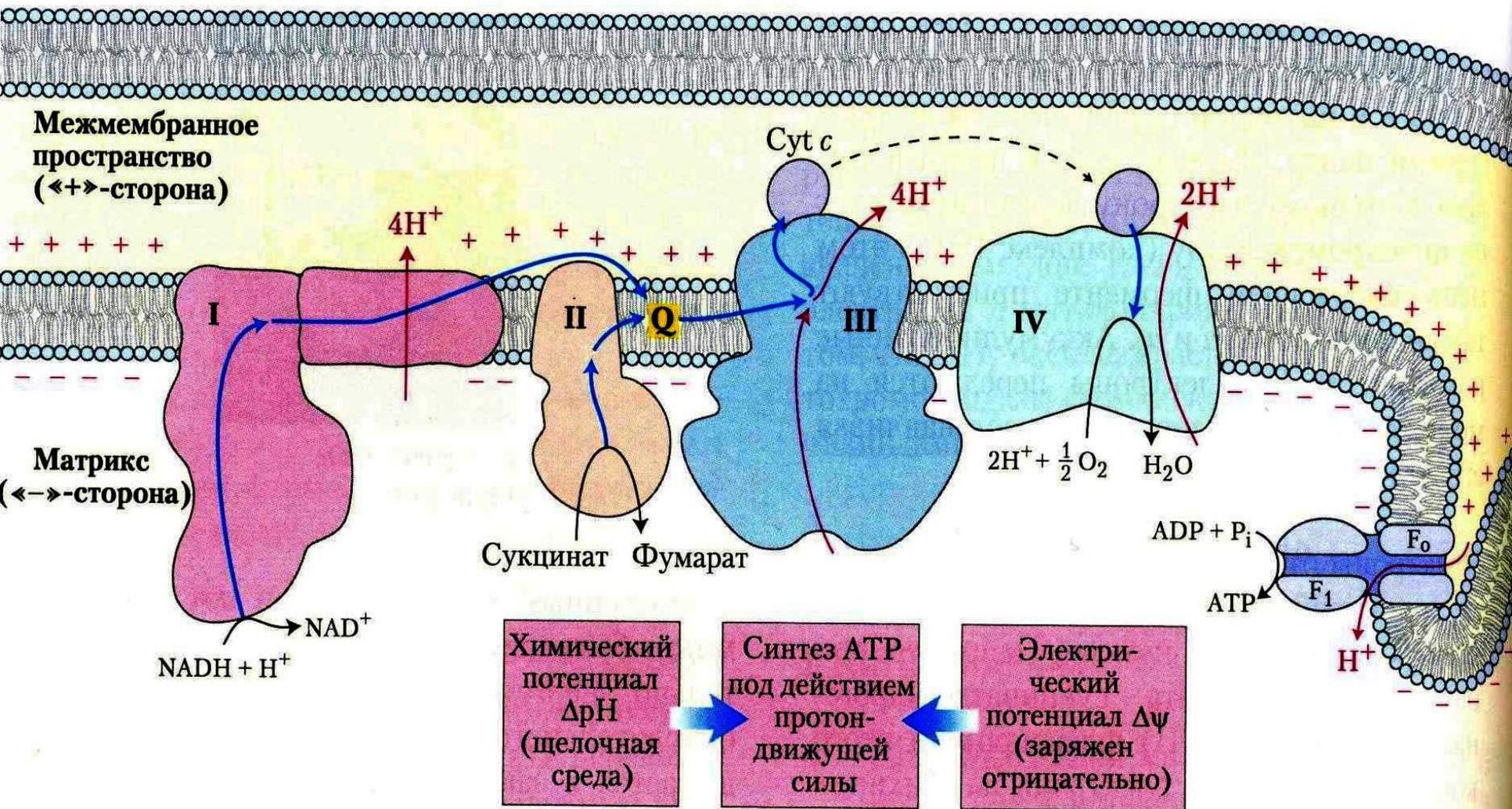
---



# При переносе электронов по ЦПЭ генерируется протонный градиент



# Общий механизм окислительного фосфорилирования



# Основные постулаты хемиосмотической теории Митчелла

---

- 1.** Внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для ионов  $H^+$  и  $OH^-$
- 2.** За счет энергии транспорта электронов через **I, III и IV комплексы ЦПЭ** из матрикса в межмембранное пространство митохондрий выкачиваются протоны
- 3.** Возникающий на внутренней мембране **электрохимический потенциал** является промежуточной формой запасаения энергии
- 4.** При возвращении протонов в матрикс митохондрий через **протонный канал АТФ-синтазы** синтезируется АТФ.

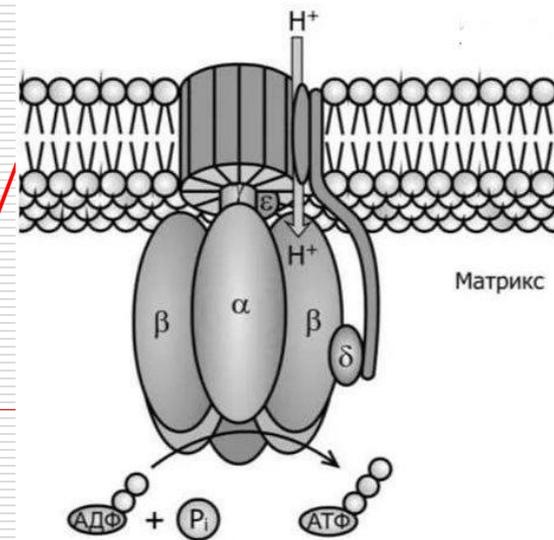
**Пункты фосфорилирования** – участки ЦПЭ, где энергия транспорта электронов используется на генерацию **протонного градиента**, а затем на синтез АТФ.

---

- **1-й пункт** – между НАДН- и ФМН-зависимыми дегидрогеназами (комплекс I ЦПЭ)
  - **2-й пункт** – между цитохромами *b* и  $C_1$  (комплекс III ЦПЭ)
  - **3-й пункт** – между цитохромами *a* и *a<sub>3</sub>* (комплекс IV ЦПЭ)
-

---

**Для количественного  
выражения окислительного  
фосфорилирования введен  
коэффициент  
окислительного  
фосфорилирования (P/**





---

**Коэффициент окислительного фосфорилирования – это число атомов неорганического фосфата, включенного в молекулу АТФ, в пересчете на один атом поглощенного кислорода.**

**Предложен в 1939 г. Белицером**

**В зависимости от условий функционирования ЦПЭ P/O может равняться 2 или 3.**

---

---

**Дыхательный контроль** – это регуляция скорости переноса электронов по ЦПЭ отношением АТФ/АДФ.

□ Чем меньше это отношение (преобладает АДФ), тем интенсивнее идет дыхание, что обеспечивает реакцию  $\text{АДФ} + \text{Фн} \rightarrow \text{АТФ}$

□ Это видно по увеличению потребления кислорода митохондриями после добавления АДФ (эксперименты Чанса) или по усиленному дыханию бегущего человека.

---

# Состояния ЦПЭ по Чансу:

---

**I.**  $-\text{SH}_2$ ; -АДФ : скорость дыхания  
низкая

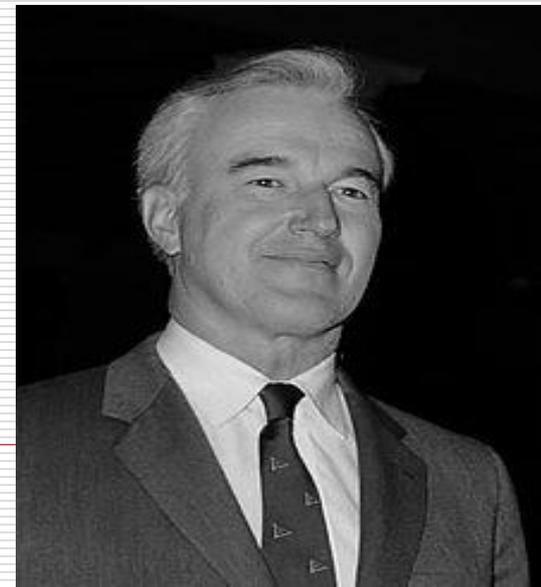
**II.**  $-\text{SH}_2$ ; +АДФ : дыхание ограничено

**III.** +  $\text{SH}_2$ ; +АДФ: дыхание очень активно

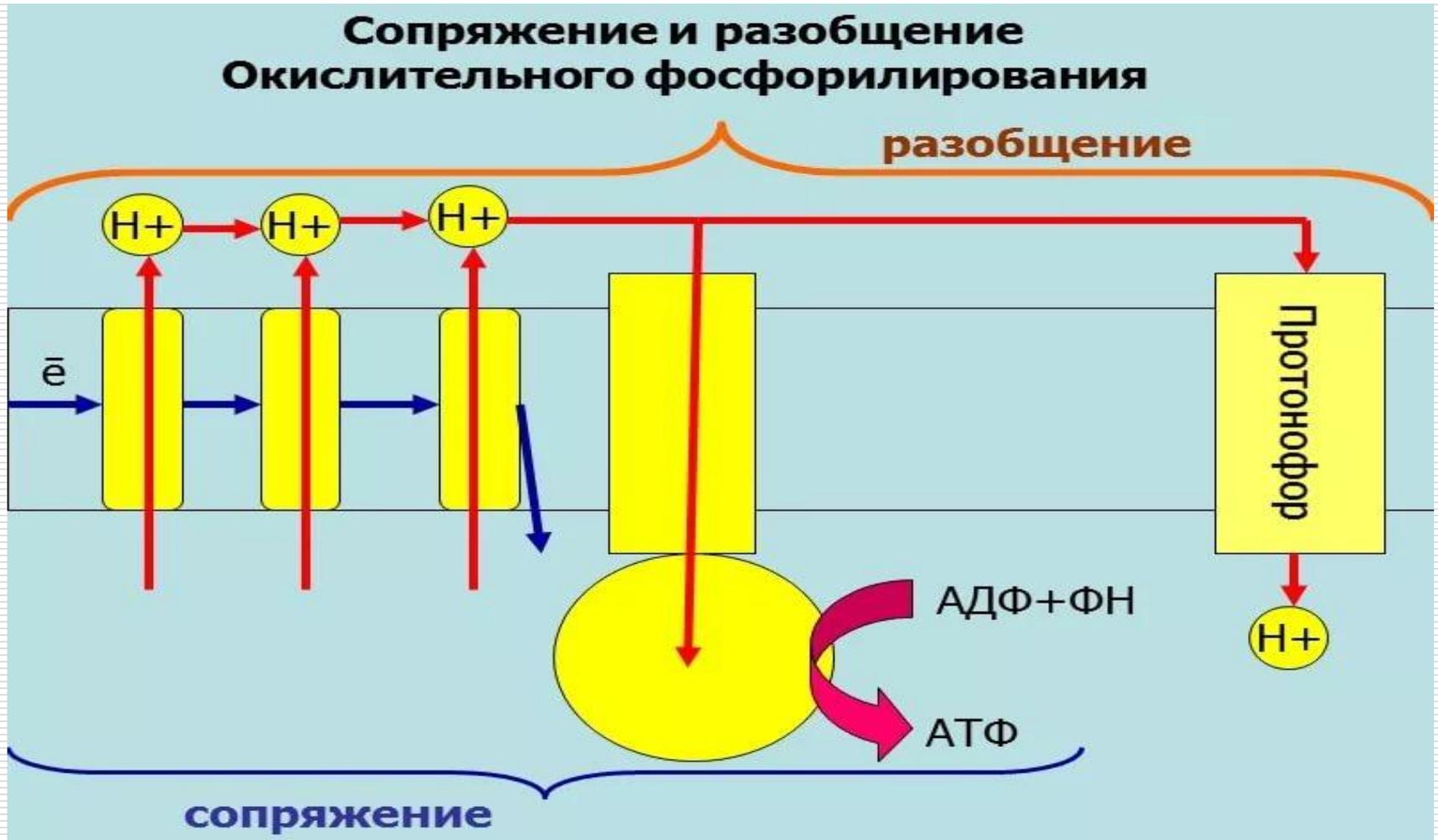
**IV.** +  $\text{SH}_2$ ; -АДФ: дыхание тормозится,  
**состояние дыхательного  
контроля**

**V.**  $-\text{O}_2$ ; -АДФ : состояние  
анаэробноза

*Бриттон Чанс,  
1913 - 2010*



**Разобщители окислительного фосфорилирования - это вещества, которые подавляют окислительное фосфорилирование, не влияя при этом на процесс переноса электронов по ЦПЭ.**



# Виды разобщителей ОФ:

---

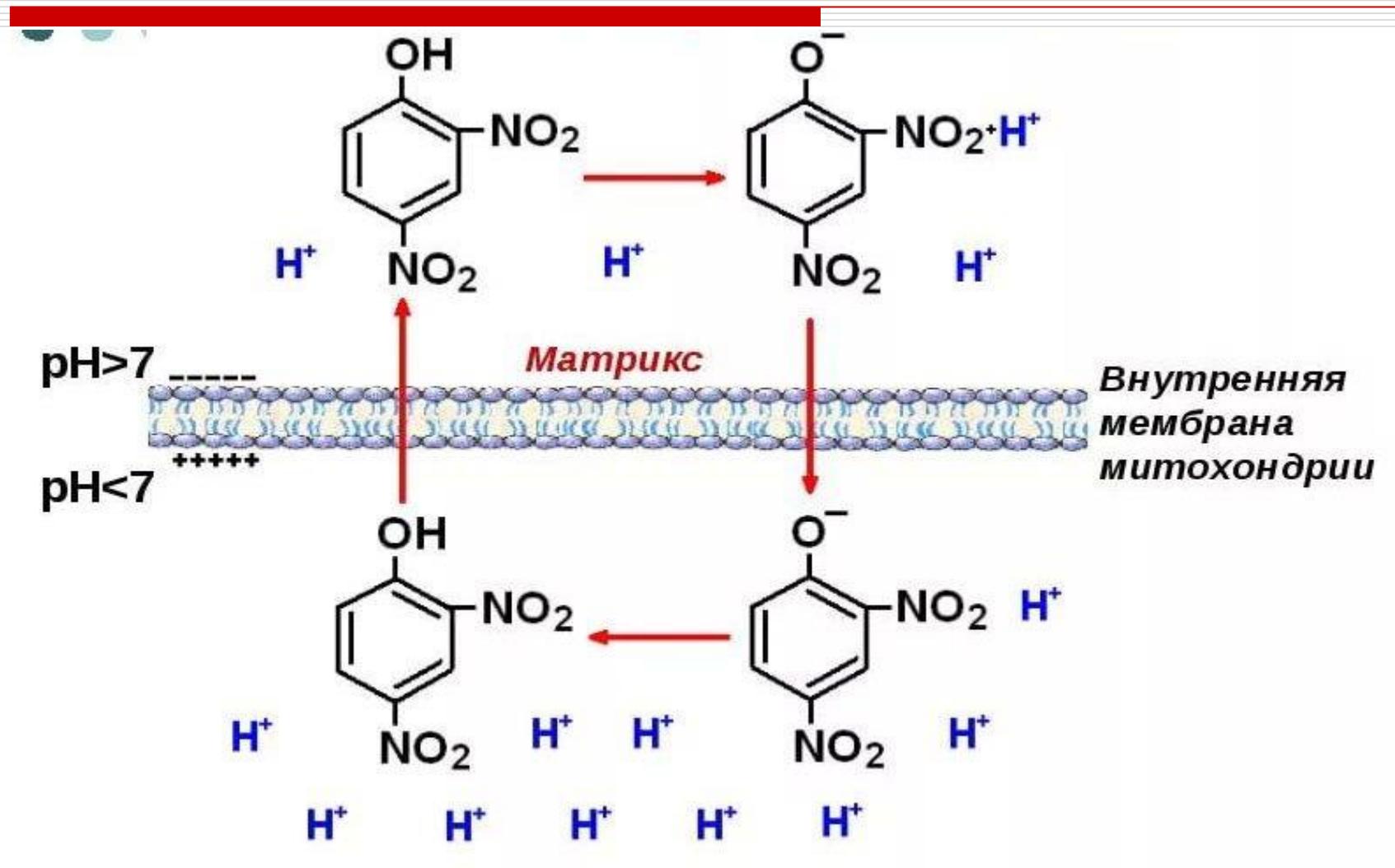
## Естественные разобщители:

- продукты ПОЛ
- жирные к-ты с длинной цепью
- большие дозы тироксина
- белки термогенины
- белки ИСР 1-5
- экстремальные температуры

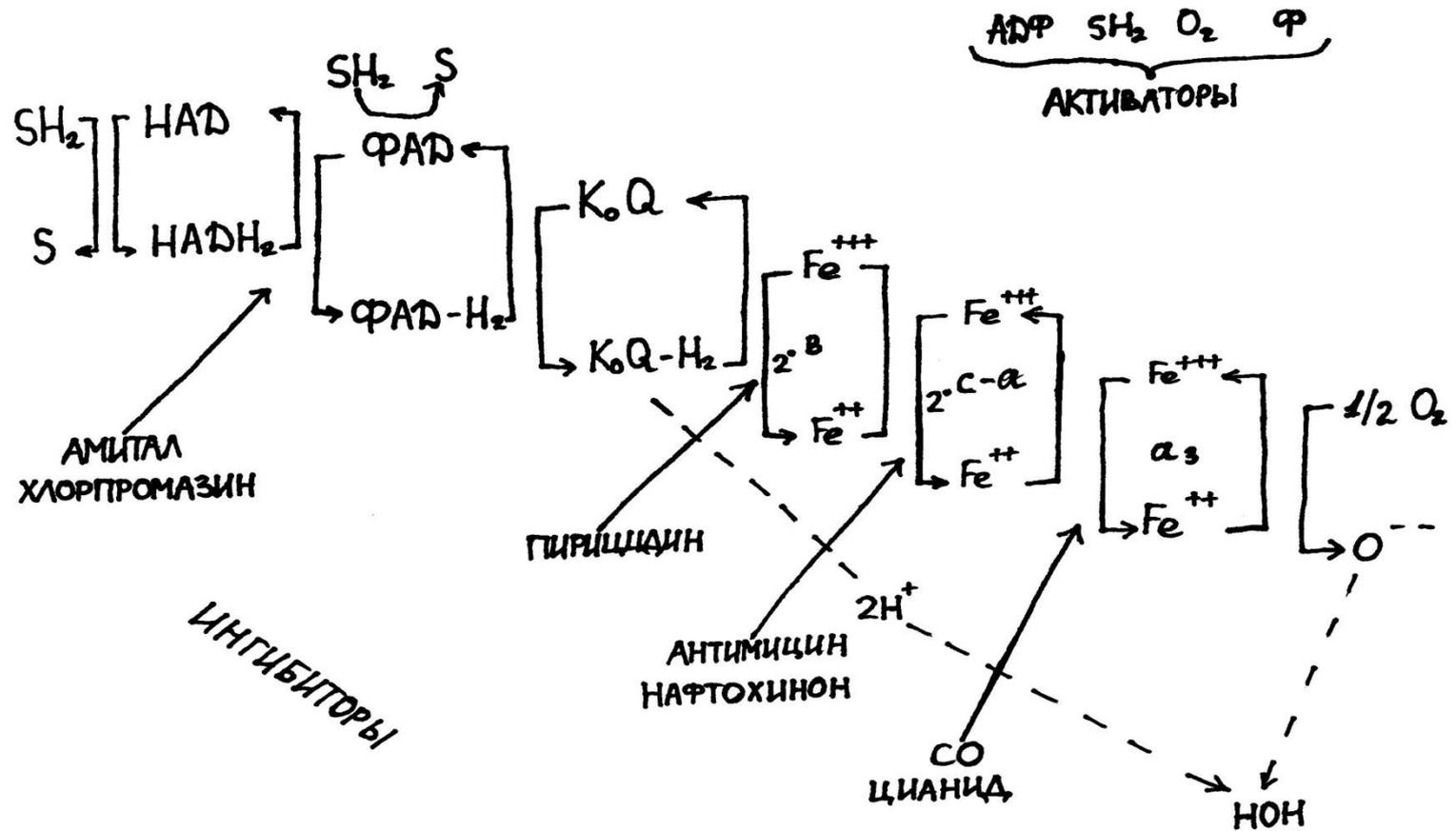
## Искусственные разобщители:

- 2,4-динитрофенол
  - производные витамина К (дикумарол)
  - некоторые антибиотики (валиномицин)
-

# Механизм действия 2,4-динитрофенола



# Регуляция ЦПЭ



# Ингибиторы дыхания – вещества, прекращающие поток электронов по ЦПЭ

❑ Ингибиторы транспорта электронов от НАДН к КоQ (предотвращают генерирование протонного градиента в комплексе I)

**РОТЕНОН** (инсектицид)

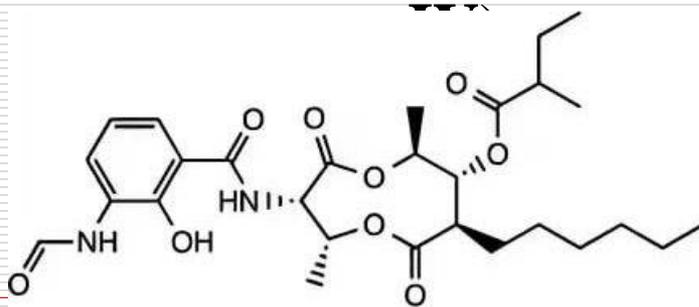
**БАРБИТУРАТЫ** (аминобарбитал, амитал)

**ПИРИЦИДИН** (антибиотик)



# ИНГИБИТОРЫ ДЫХАНИЯ

- ❑ Антимицин А – тормозит поток электронов от КоQ к цитохрому с (предотвращает синтез АТФ в **комплексе III**). Этот блок можно обойти добавлением аскорбиновой кислоты, которая непосредственно восстанавливает цитохром с.
- ❑ Цианиды и СО блокируют транспорт электронов между цитохромоксидазным комплексом и кислородом (предотвращают синтез АТФ в



Antimycin A1a



# Ингибиторы АТФ-синтазы

---

- Ауровертин – блокирует комплекс F<sub>1</sub>.
  - Олигомицин, вентурицидин – блокируют комплекс F<sub>0</sub>.
-

# Терморегуляторная функция ЦПЭ

---

- ❑ На синтез АТФ расходуется **~40 – 50%** всей энергии электронов, переносимых по ЦПЭ.
  - ❑ **25%** энергии электронов, переносимых по ЦПЭ тратится на перенос веществ через мембрану.
  - ❑ Остальная часть энергии рассеивается в виде теплоты и используется теплокровными животными на поддержание температуры тела.
  - ❑ С этой точки зрения разобщение окислительного фосфорилирования может быть биологически полезным, т.к. позволяет генерировать тепло для поддержания температуры тела (при адаптации к холоду).
-

# Образование токсичных форм кислорода в ЦПЭ

---

- В ЦПЭ поглощается около **90%** поступающего в клетку кислорода.
  - Остальная часть кислорода используется в других окислительно-восстановительных реакциях.
-

# Образование токсичных форм кислорода в ЦПЭ

---

- Большая часть **активных форм кислорода** образуется при переносе электронов в ЦПЭ, прежде всего при функционировании III комплекса.
  
  - **Активные формы кислорода** могут отщеплять электроны от многих соединений, превращая их в новые свободные радикалы, инициируя цепные окислительные реакции.
-

# Причины развития гипоэнергетических состояний

---

- 1. Нарушение доставки субстратов окисления – голодание.**
  - 2. Нарушение поступления кислорода (гипоксия): нарушение работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем, анемии.**
  - 3. Повреждение внутренней мембраны митохондрий или действие разобщителей.**
  - 4. Гиповитаминозы РР, В<sub>2</sub>, В<sub>1</sub>.**
-

# ОБЩИЙ ПУТЬ КАТАБОЛИЗМА ВКЛЮЧАЕТ:

---

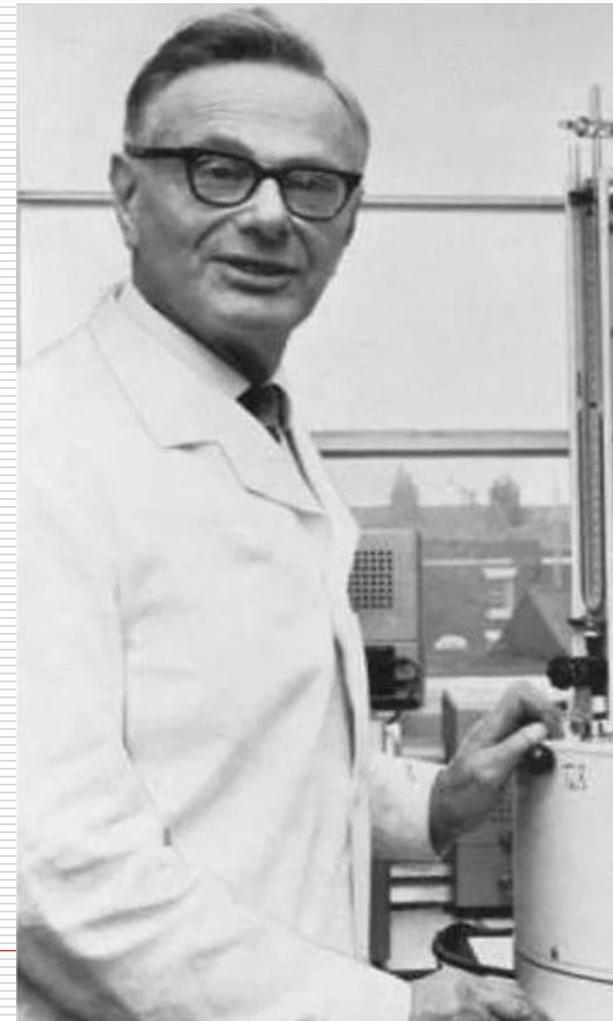
- I. Окислительное декарбоксилирование пирувата до ацетил КоА.**
  
- II. Окисление ацетил КоА в ЦТК.**
  
- III. Выделение и аккумуляирование энергии при дегидрировании метаболитов общего пути катаболизма в митохондриальной ЦПЭ.**

# Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК)

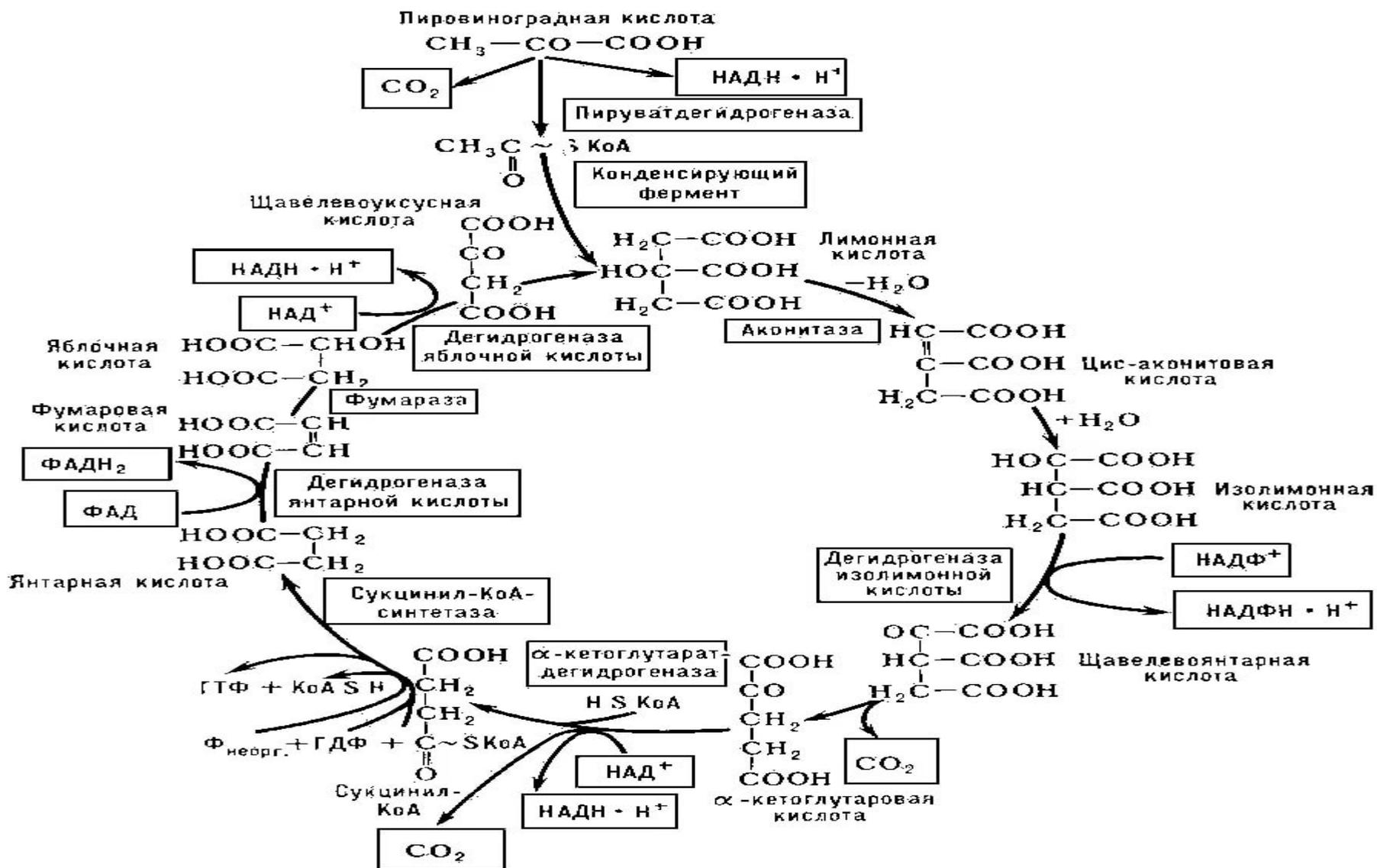
Открыт в 1937 г. **Гансом  
Кребсом**

1948 г. – **Кеннеди и  
Ленинджер** доказали, что  
ферменты ЦТК  
локализованы в матриксе  
митохондрий.

ЦТК – компонент общего  
пути катаболизма, в котором  
происходит окисление  
топливных молекул  
углеводов, жирных кислот и  
аминокислот.



# ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ



# Регуляция ЦТК

---

- Общая скорость ЦТК определяется скоростью превращения пирувата в ацетил-КоА, а также потоком метаболитов через стадии цикла, катализируемые **цитратсинтазой, изоцитратдегидрогеназой и  $\alpha$ -КГД**.
  - **АТФ, ацетил-КоА, НАДН( $H^+$ ), жирные кислоты** (*их избыток указывает на достаточный уровень метаболической энергии в клетке*) – аллостерические **ингибиторы** ЦТК.
  - **АМФ, НАД<sup>+</sup>** - аллостерические **активаторы** ЦТК.
-

# Регуляция ЦТК

---

## - Цитратсинтаза

- регулируется концентрацией ацетил-КоА и ЦУК
- ингибиторы: жирные кислоты  
АТФ  
сукцинил-КоА

## - Изоцитратдегидрогеназа

- активатор – АДФ
- ингибиторы: АТФ  
НАДН(Н<sup>+</sup>)

## - $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназа

- ингибиторы: АТФ  
НАДН(Н<sup>+</sup>)  
сукцинил-КоА  
высокий энергетический заряд клетки
-



# Амфиболическая функция ЦТК включает катаболические и анаболические реакции

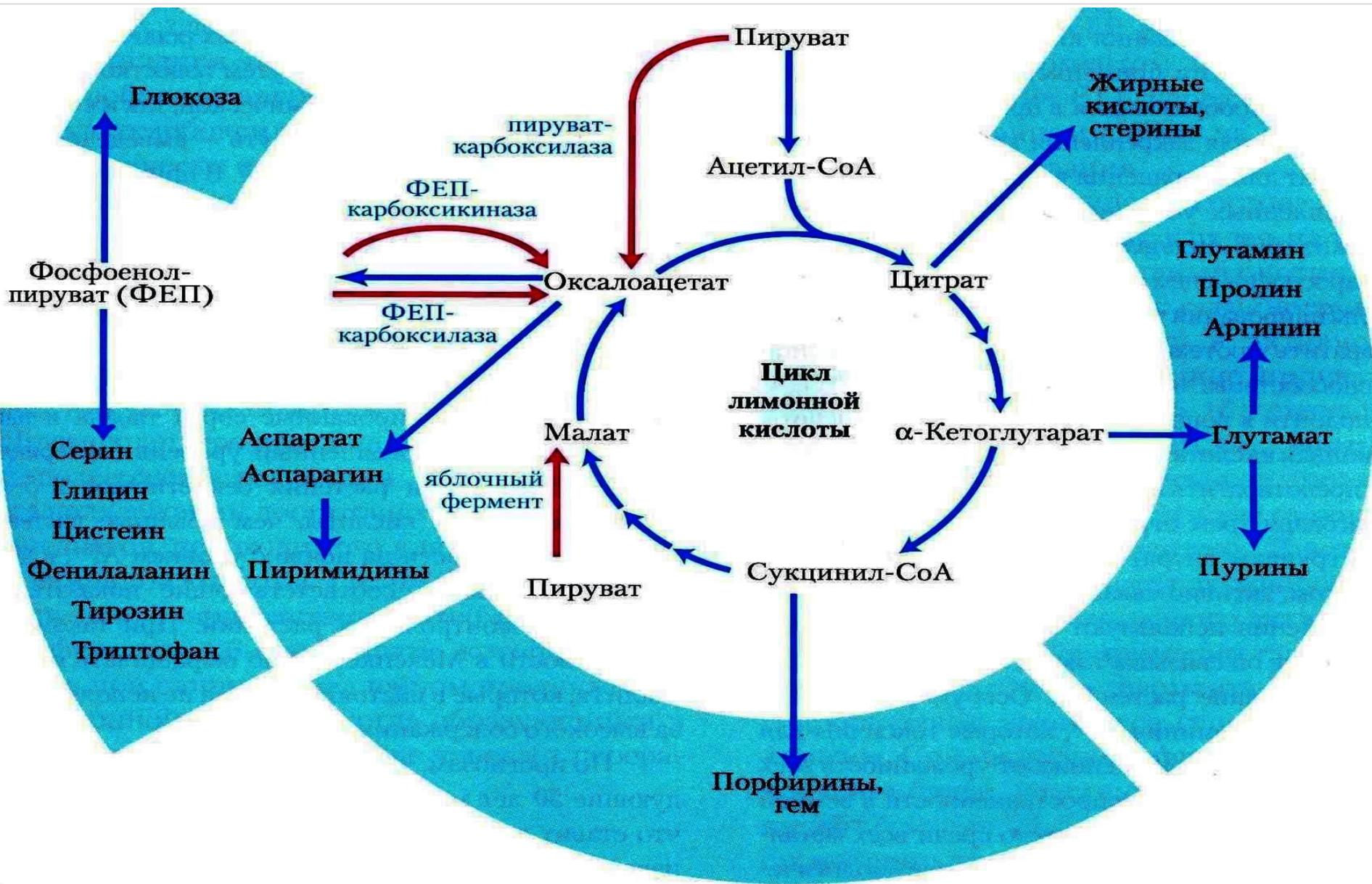
---

**Катаболическая функция ЦТК** – окисление ацетил-КоА до  $\text{CO}_2$  с выделением энергии

## **Анаболическая функция ЦТК**

- ацетил-КоА – исходное соединение для синтеза ЖК, кетоновых тел
  - промежуточные метаболиты ЦТК превращаются в другие соединения:
    - $\alpha$ -КГК → глутамат → другие АК
    - ЩУК → в глюконеогенезе
    - ЩУК → аспартат, аспарагин
    - сукцинил-КоА → гем, цитохромы
    - фумарат → цикл мочевины
-

# Анаболические функции ЦТК



---

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

---