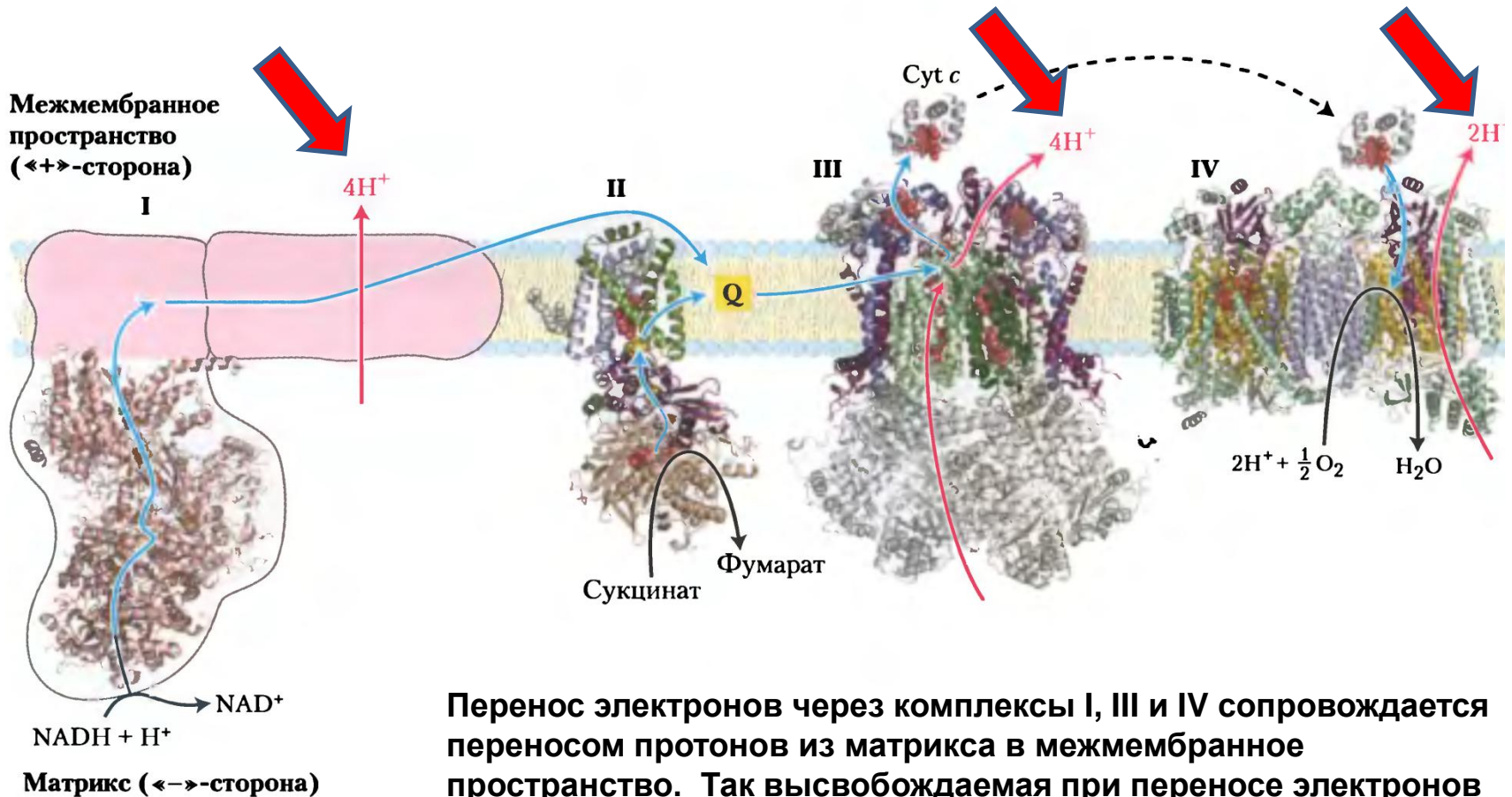


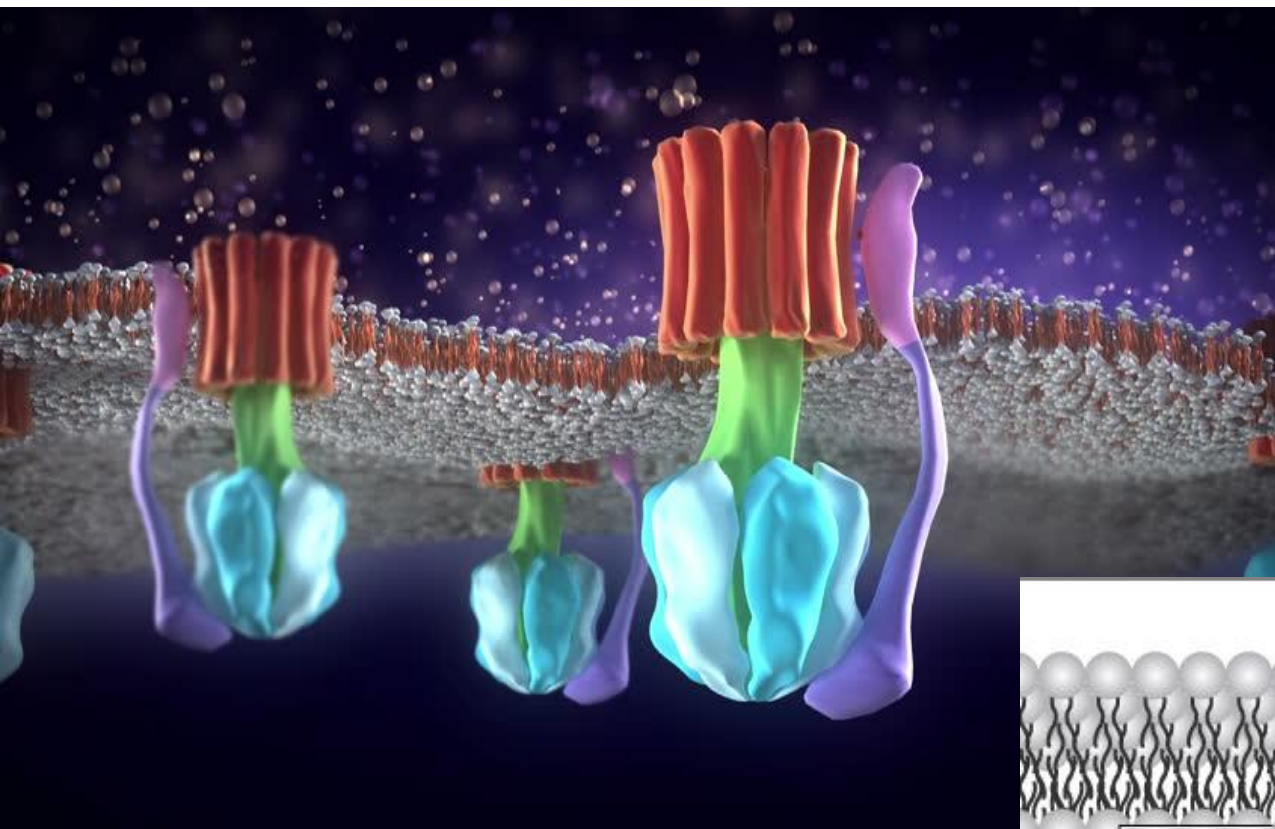
Центральный путь метаболизма

Доц. Петушок Н.Э.

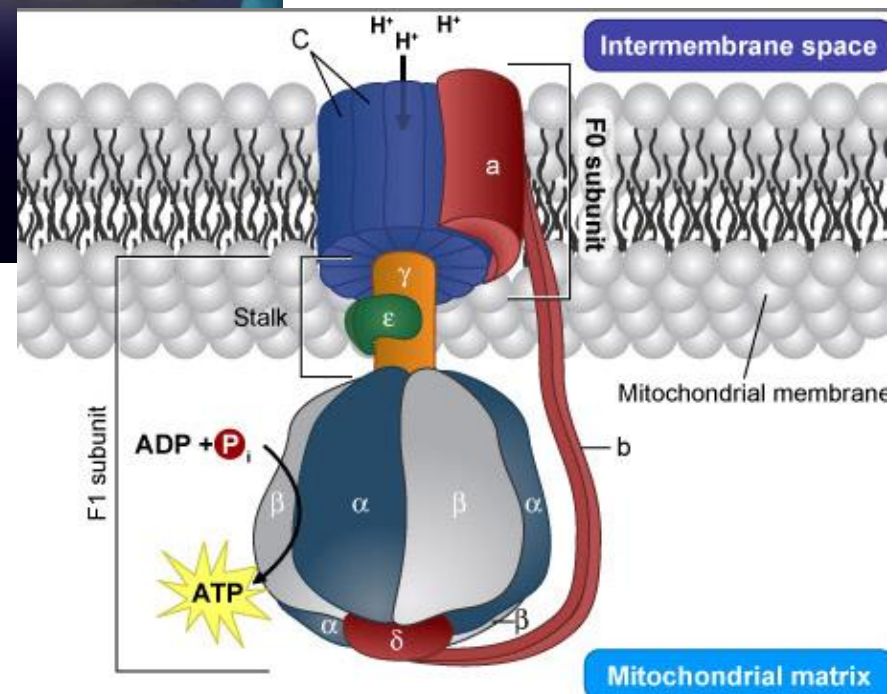
Хемиосмотическая теория Митчелла



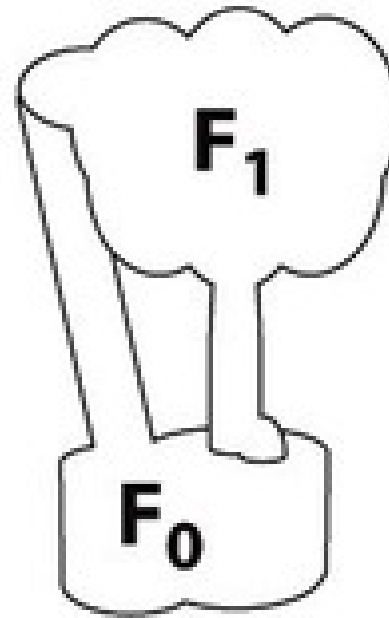
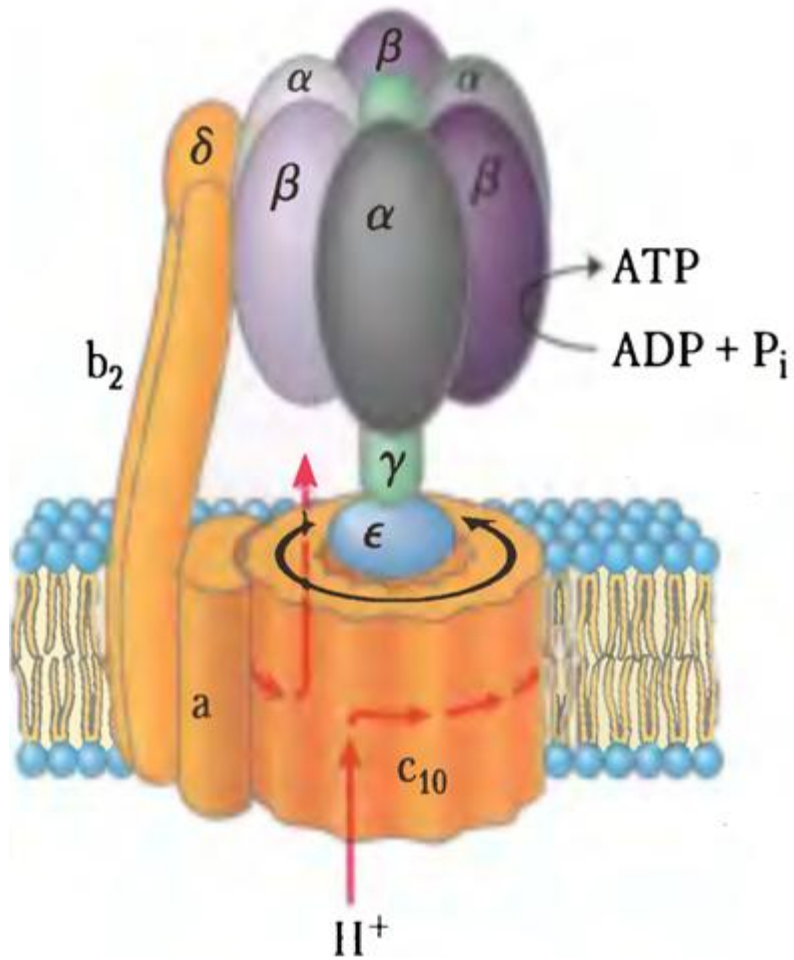
Перенос электронов через комплексы I, III и IV сопровождается переносом протонов из матрикса в межмембранное пространство. Так высвобождаемая при переносе электронов энергия запасается в виде протонного градиента (электрохимического потенциала). Протонный градиент используется АТФ-синтазой (V комплекс) для синтеза АТФ



**Комплекс V:
АТФ-синтаза**

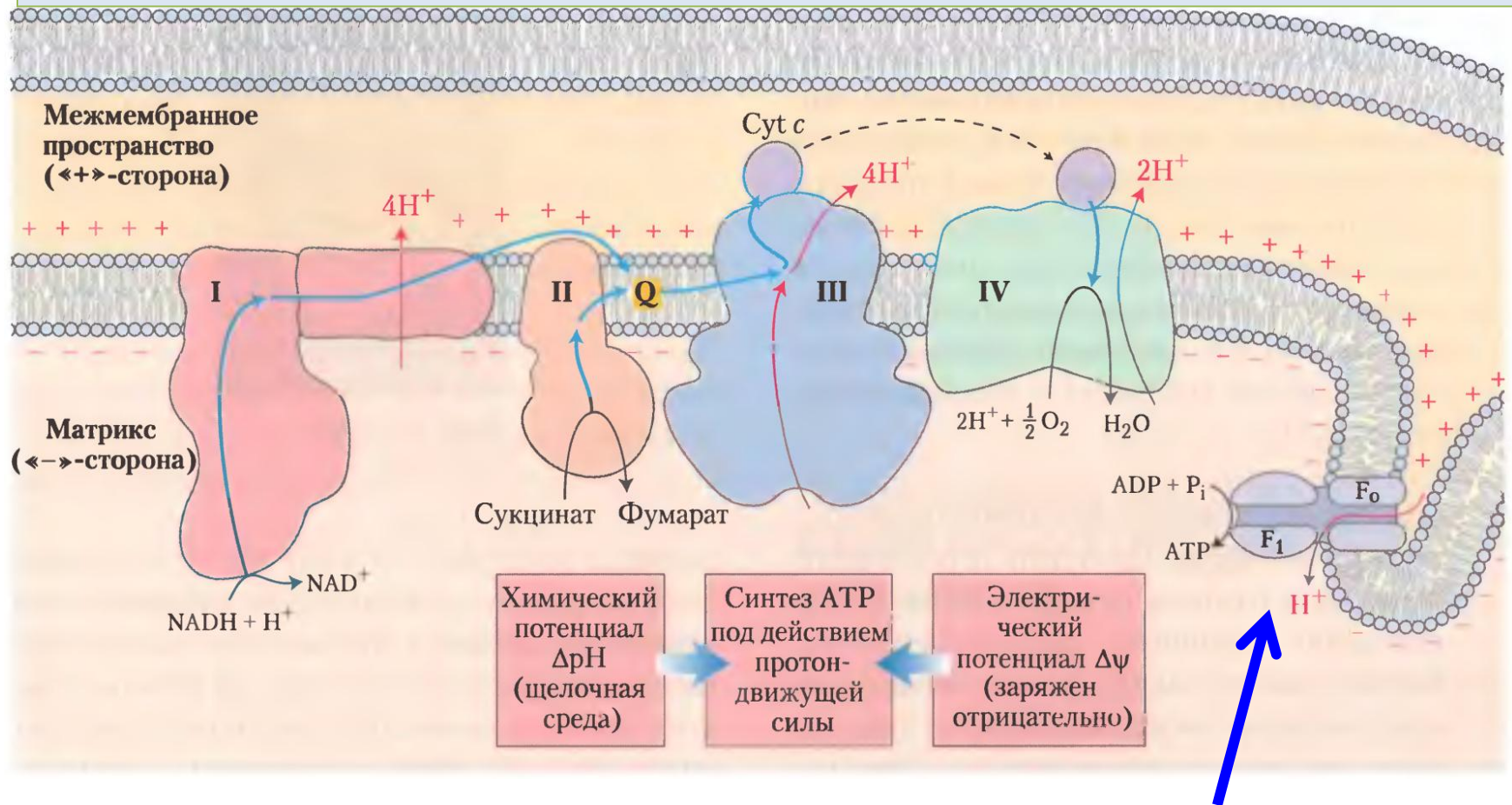


Комплекс V: АТФ-синтаза



АТФ-синтаза состоит из 2 белковых комплексов, обозначаемых как F_0 и F_1

Хемиосмотическая теория Митчелла



Внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для протонов. Они могут вернуться в матрикс только через специальные каналы в F₀. Переход протонов из зоны с более высокой концентрацией в зону с более низкой сопровождается высвобождением свободной энергии, за счет которой и происходит синтез АТФ

Регуляция цепи переноса электронов

Окислительное фосфорилирование регулируется энергетическими потребностями клеток. Если АТФ не используется и его концентрация в клетках возрастает, то прекращается перенос электронов к кислороду в ЦПЭ. С другой стороны, расход АТФ и превращение его в АДФ увеличивает окисление субстратов и поглощение кислорода.

Зависимость интенсивности дыхания митохондрий от концентрации АДФ называют

дыхательным контролем

Регуляция ЦПЭ

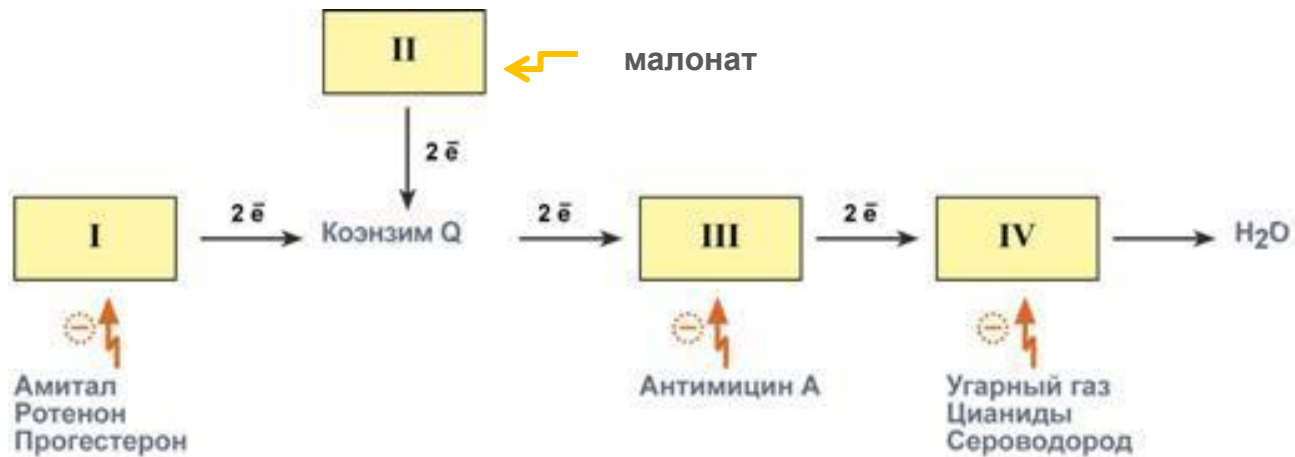
Активаторы:

АДФ и Φ_n , кислород, восстановленные субстраты (SH_2)

Регуляция ЦПЭ

Некоторые вещества могут серьезно нарушать систему транспорта электронов, работу АТФ-синтазы и транслоказы, которая переносит АТФ и АДФ через внутреннюю митохондриальную мембрану

Ингибиторы



Разобщение дыхания и фосфорилирования

Обычно функционирование ЦПЭ (дыхание) и окислительное фосфорилирование (т.е. синтез АТФ) **сопряжены**

Часть энергии, высвобождающейся при переносе электронов в ЦПЭ запасается в АТФ, а другая часть энергии теряется в виде тепла

Разобщители

Разобщители разъединяют работу ЦПЭ и окислительное фосфорилирование. В результате ЦПЭ продолжает функционировать, но образования АТФ не происходит, и вся энергия, вырабатываемая в ЦПЭ, выделяется в виде тепла

*Действие разобщителей ведет
к гипертермии и мышечной слабости*

Разобшцители

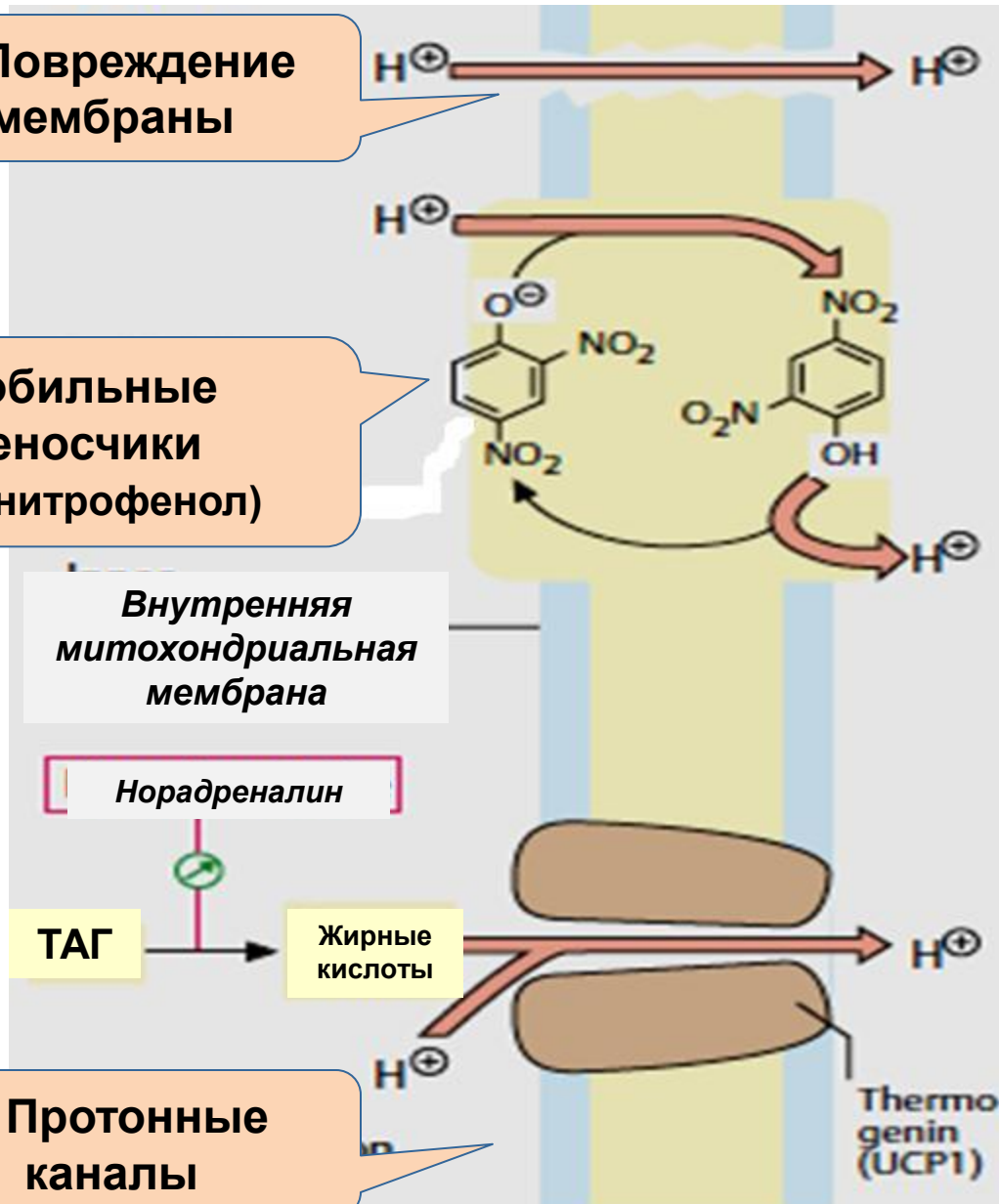
Разобшцители окислительного фосфорилирования «распыляют» протонный градиент, транспортируя протоны обратно в митохондрии, минуя АТФ-синтазу.

Разобщители

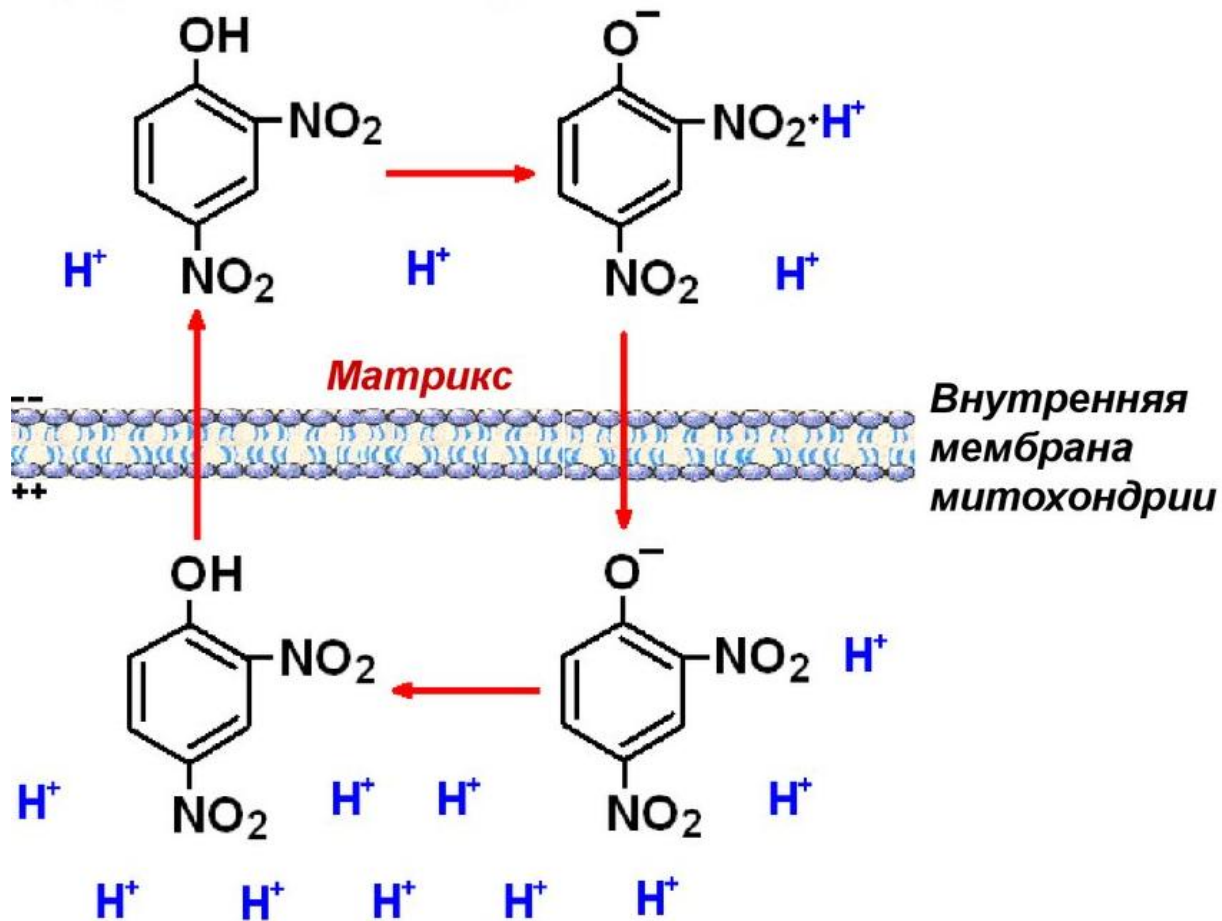
1. Повреждение мембраны

2. Мобильные переносчики
(2, 4-динитрофенол)

3. Протонные каналы



Механизм разобщающего действия мобильных переносчиков (на примере 2, 4-динитрофенола)



Разобщающие белки

Первым был обнаружен разобщающий белок UCP1, известный как **термогенин**, который находится исключительно бурой жировой ткани.

Функция UCP1 - обеспечивать продукцию тепла во время переохлаждения.

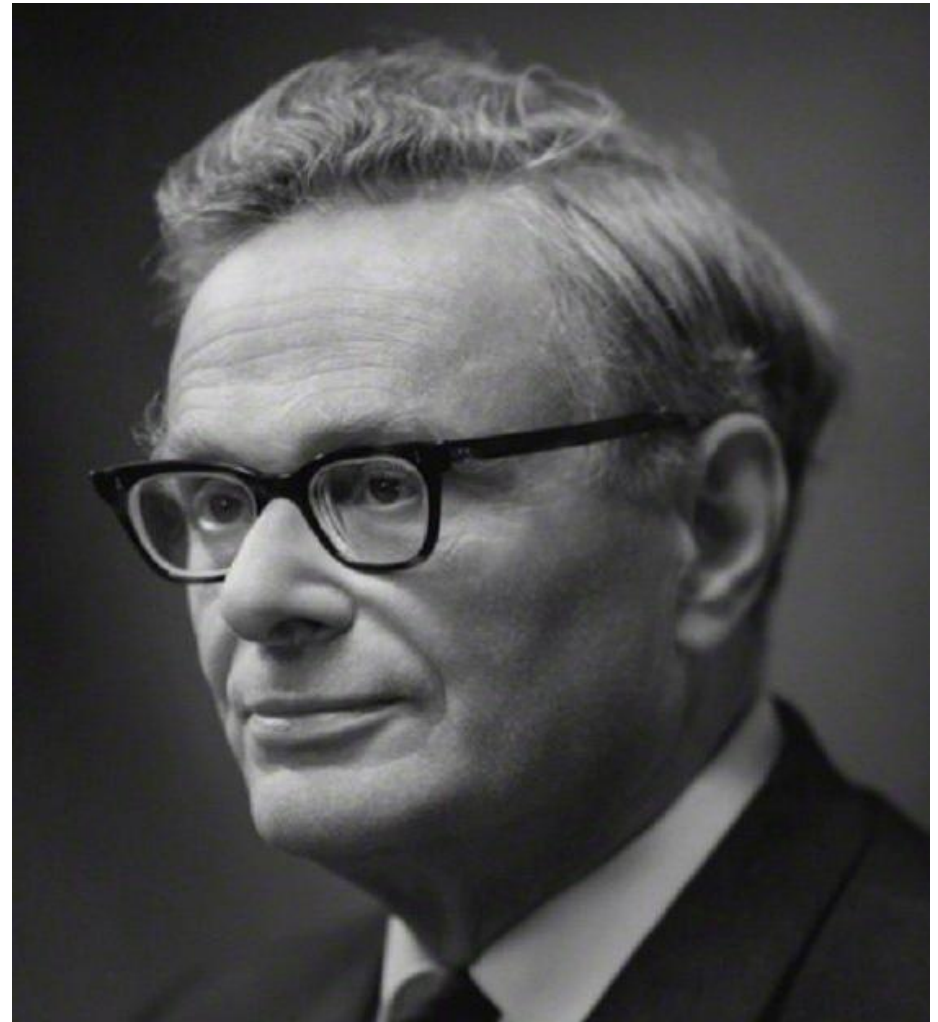
Геномом человека экспрессируются еще 4 дополнительных разобщающих белка: UCP2, UCP3, UCP4 и UCP5

UCP2 экспрессируется во всех тканях, UCP3 в основном экспрессируется в скелетных мышцах, а UCP4 и UCP5 экспрессируются в головном мозге.

Исследованиями установлено, что тиреоидные гормоны стимулируют термогенез, способствуя синтезу UCP3 в скелетных мышцах.

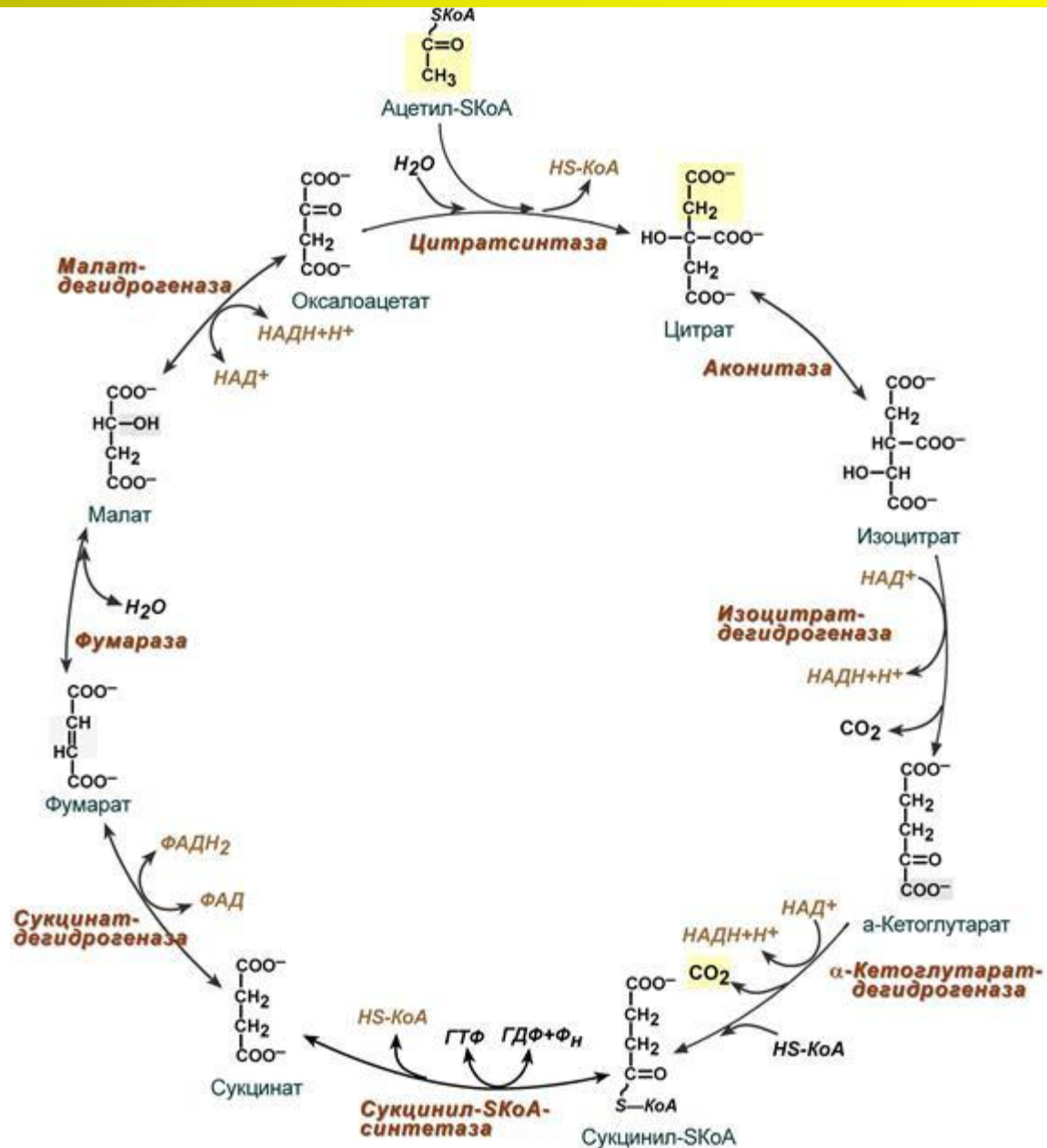
Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)

Цикл трикарбоновых кислот - это центральный путь метаболизма: к нему приводят пути катаболизма, от него начинаются пути анаболизма



Ханс Адольф Кребс (1900-1981)

Цикл трикарбоновых кислот



Биологическая роль ЦТК

1. Интегративная

цикл трикарбоновых кислот является центральным метаболическим путем, объединяющим процессы синтеза и распада важнейших компонентов в клетке

Биологическая роль ЦТК

2. Катаболическая

в этом цикле завершается расщепление глюкозы, жирных кислот, кетогенных аминокислот – они превращаются в ацетил-КоА, глутаминовая кислота – в α -кетоглутаровую, аспарагиновая – в оксалоацетат

Биологическая роль ЦТК

3. Анаболическая

субстраты цикла используются для синтеза многих других соединений:

- **оксалоацетат – для синтеза глюкозы (глюконеогенез) и аспарагиновой кислоты**
- **сукцинил-КоА – для синтеза гема**
- **α -кетоглутарат – для синтеза глутаминовой кислоты**
- **ацетил-КоА – для синтеза жирных кислот, холестерина, кетоновых тел**

4. Энергетическая

функционирование цикла позволяет наработать 12 молекул АТФ на один оборот

1 реакция субстратного фосфорилирования,

3 реакции с образованием НАДН

1 реакция с образованием ФАДН₂

НАДН и ФАДН₂ передают электроны на ЦПЭ

Регуляция ЦТК

Поскольку основной функцией ЦТК является энергетическая, скорость его реакций коррелирует с интенсивностью процесса тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования

Увеличение соотношения АТФ/АДФ указывает на достаточную энергообеспеченность клетки, активность цикла при этом снижается

Увеличение соотношения НАД⁺/НАДН + Н⁺ указывает на энергодефицит и является сигналом для ускорения окислительных процессов в цикле Кребса

Регуляция ЦТК

Ключевые ферменты

- *Цитратсинтаза*

А: АДФ

И: АТФ, жирные кислоты

- *Изоцитратдегидрогеназа*

А: АДФ

И: АТФ, НАДН

- *α -кетоглутаратдегидрогеназа*

И: АТФ, НАДН

Анаплеротические (восполняющие) реакции

субстраты ЦТК участвуют в процессах биосинтеза и покидают цикл.

Для восполнения этих потерь существует ряд реакций:

- Пируват + HCO_3^- + АТФ \leftrightarrow Охалоацетат + АДФ + F_n
- Фосфоенолпируват + CO_2 + ГДФ \leftrightarrow Оксалоацетат + ГТФ
- Пируват + HCO_3^- + НАД(Ф)Н \leftrightarrow малат + НАД(Ф)⁺