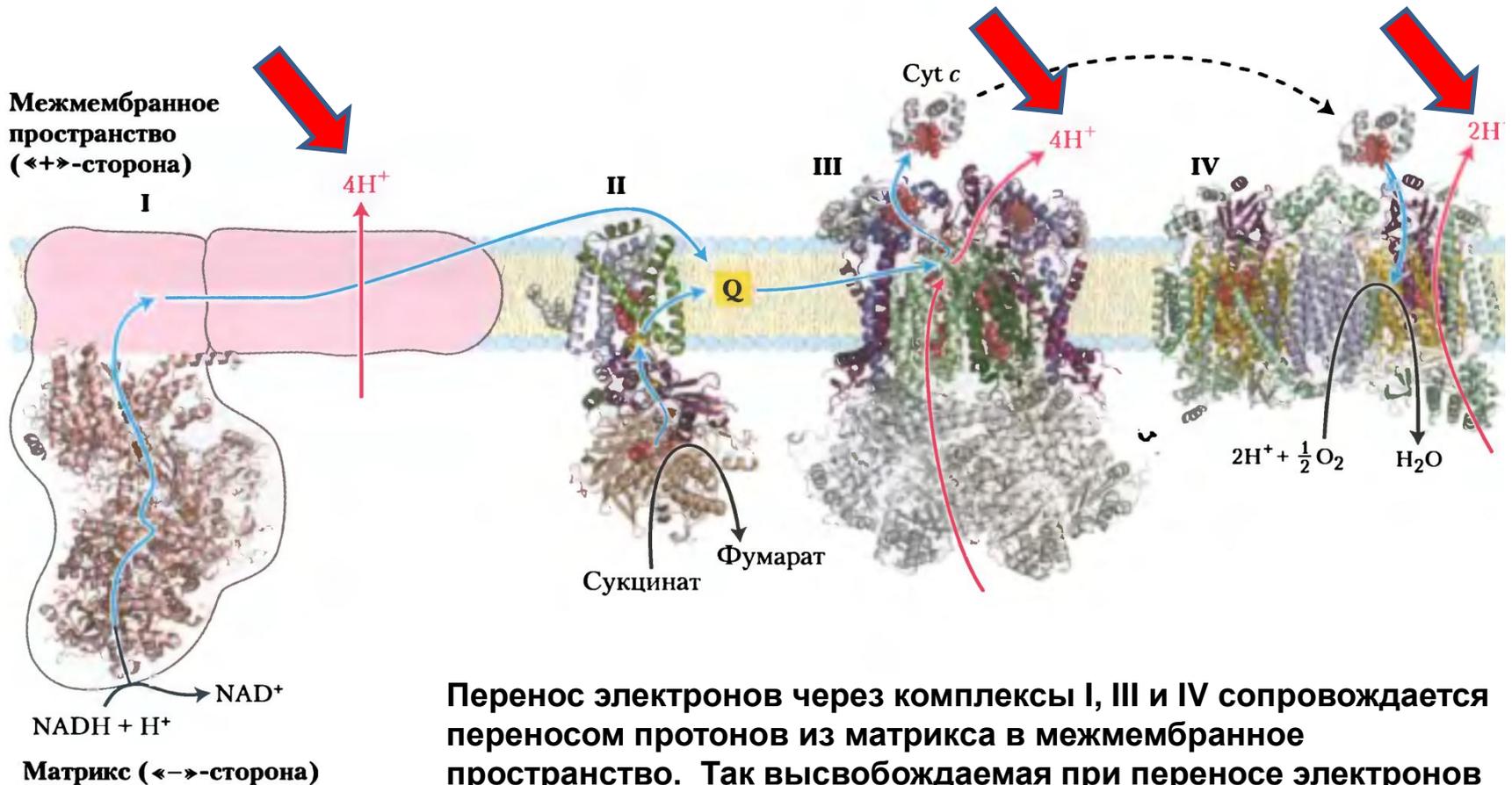


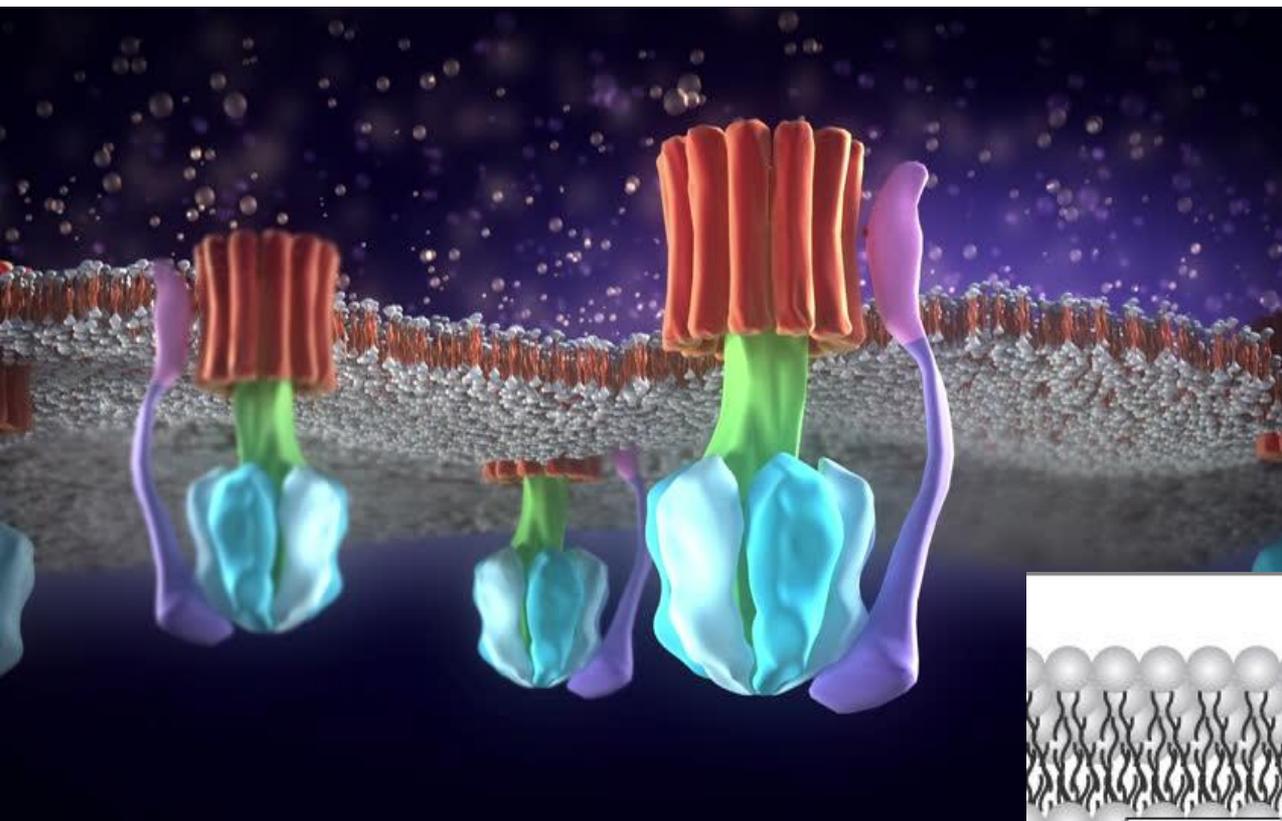
# Центральный путь метаболизма

**Доц. Петушок Н.Э.**

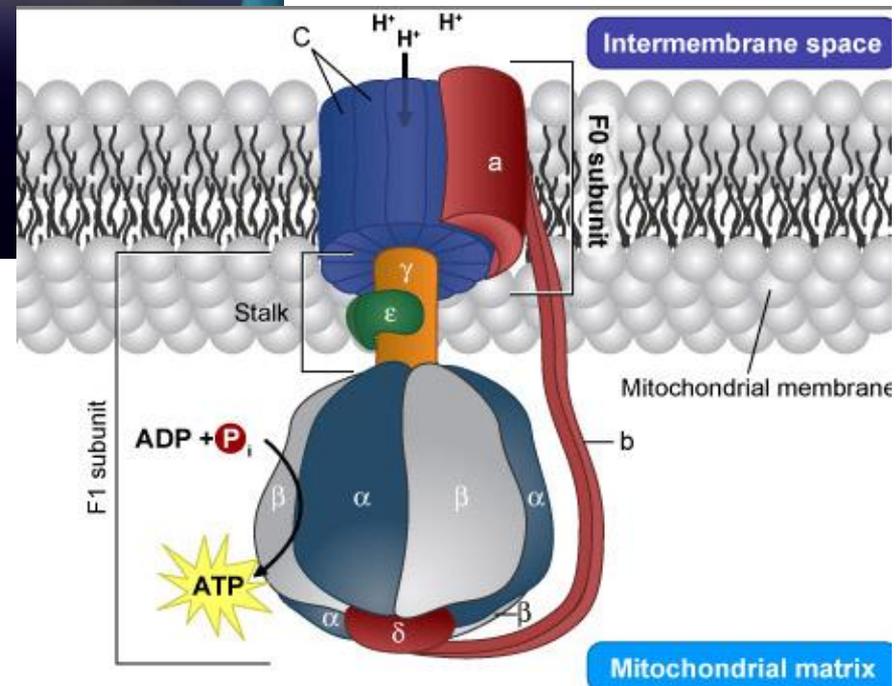
# Хемиосмотическая теория Митчелла



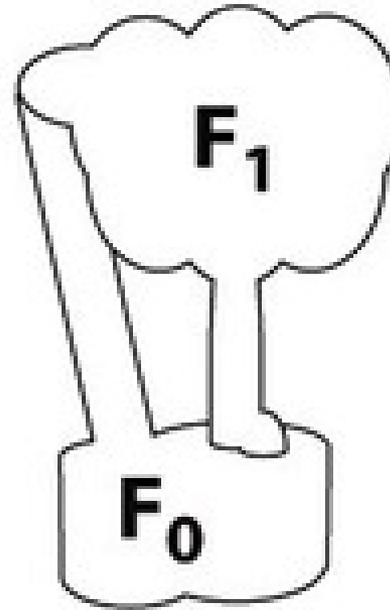
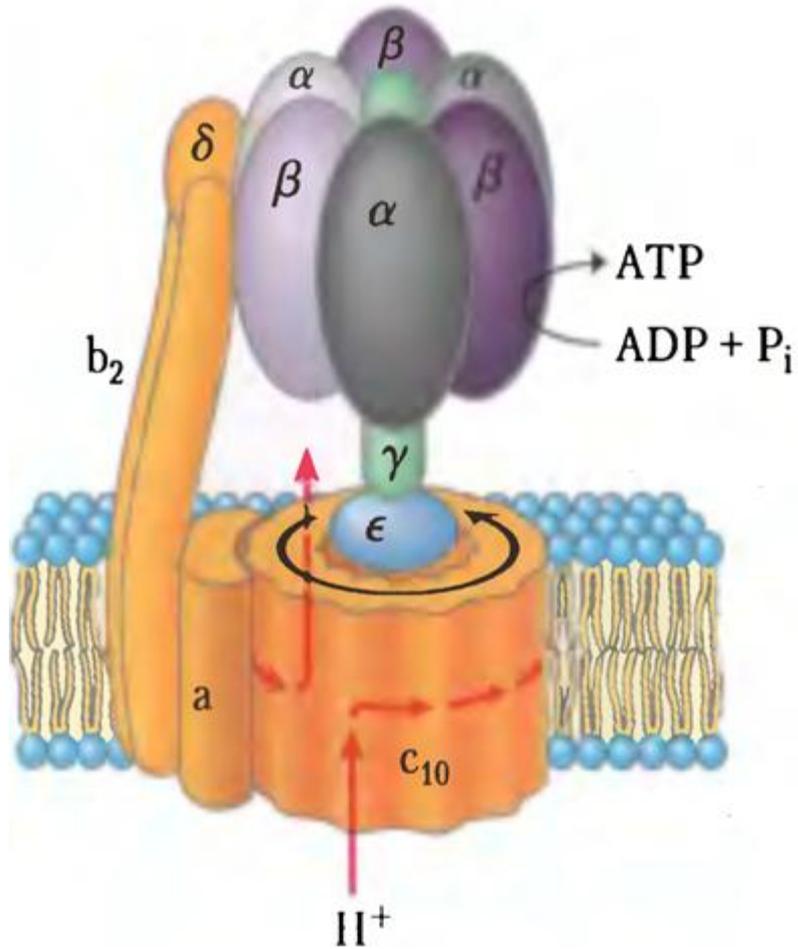
Перенос электронов через комплексы I, III и IV сопровождается переносом протонов из матрикса в межмембранное пространство. Так высвобождаемая при переносе электронов энергия запасается в виде протонного градиента (электрохимического потенциала). Протонный градиент используется АТФ-синтазой (V комплекс)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



**Комплекс V:  
АТФ-синтаза**

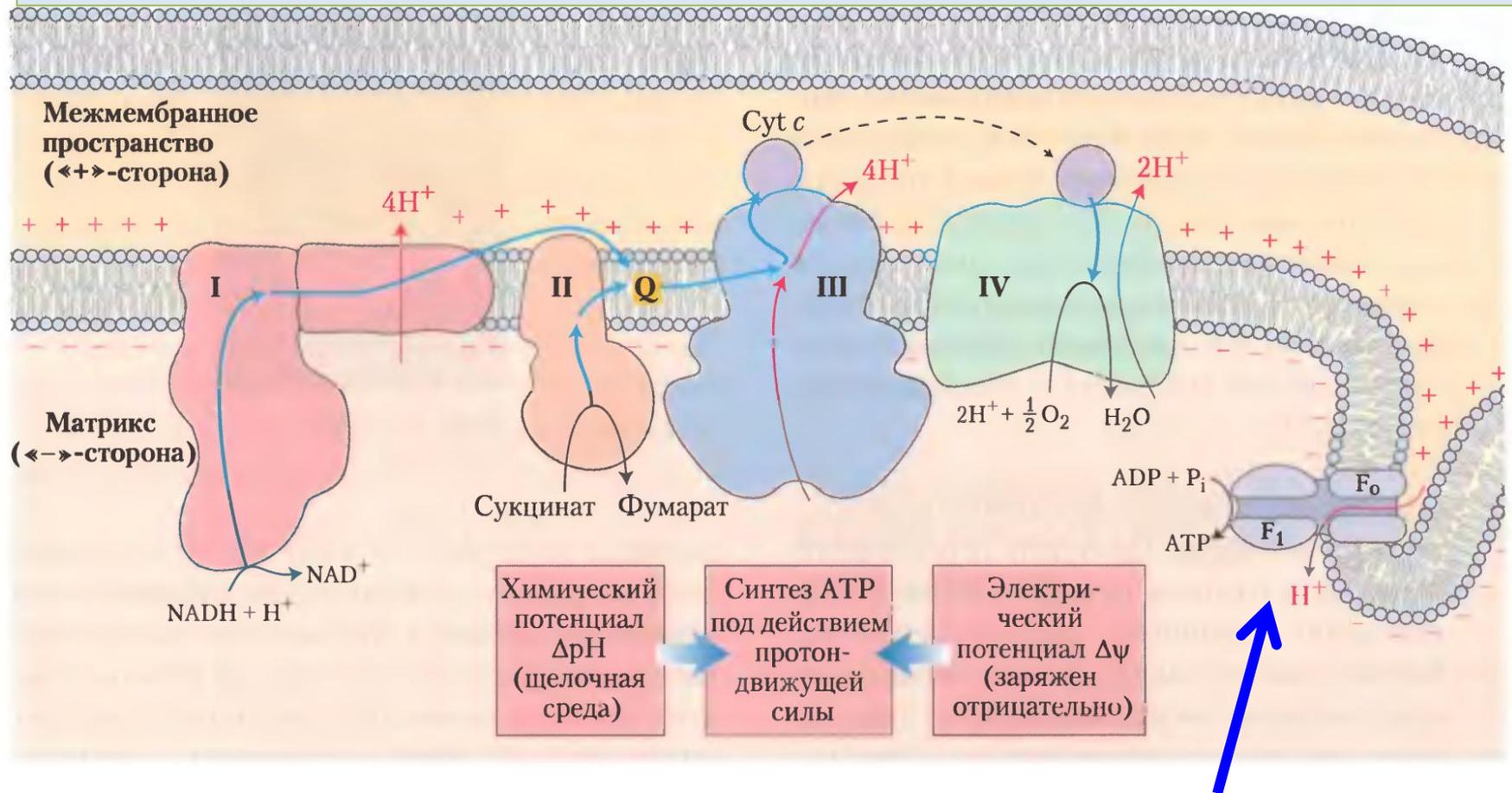


## Комплекс V: АТФ-синтаза



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 F<sub>0</sub>. 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

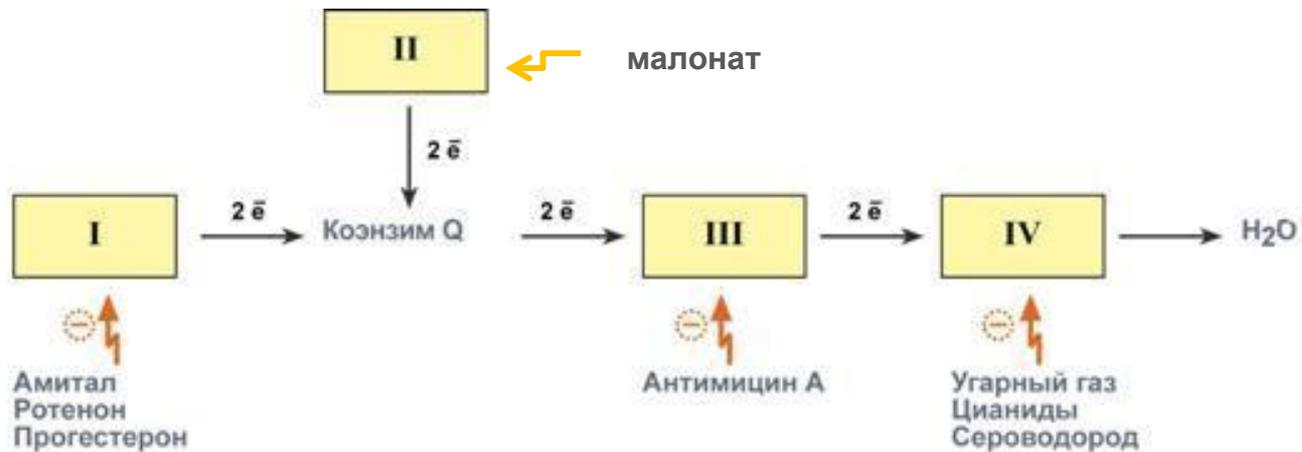
***Активаторы:***

**АДФ и  $F_N$ , 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

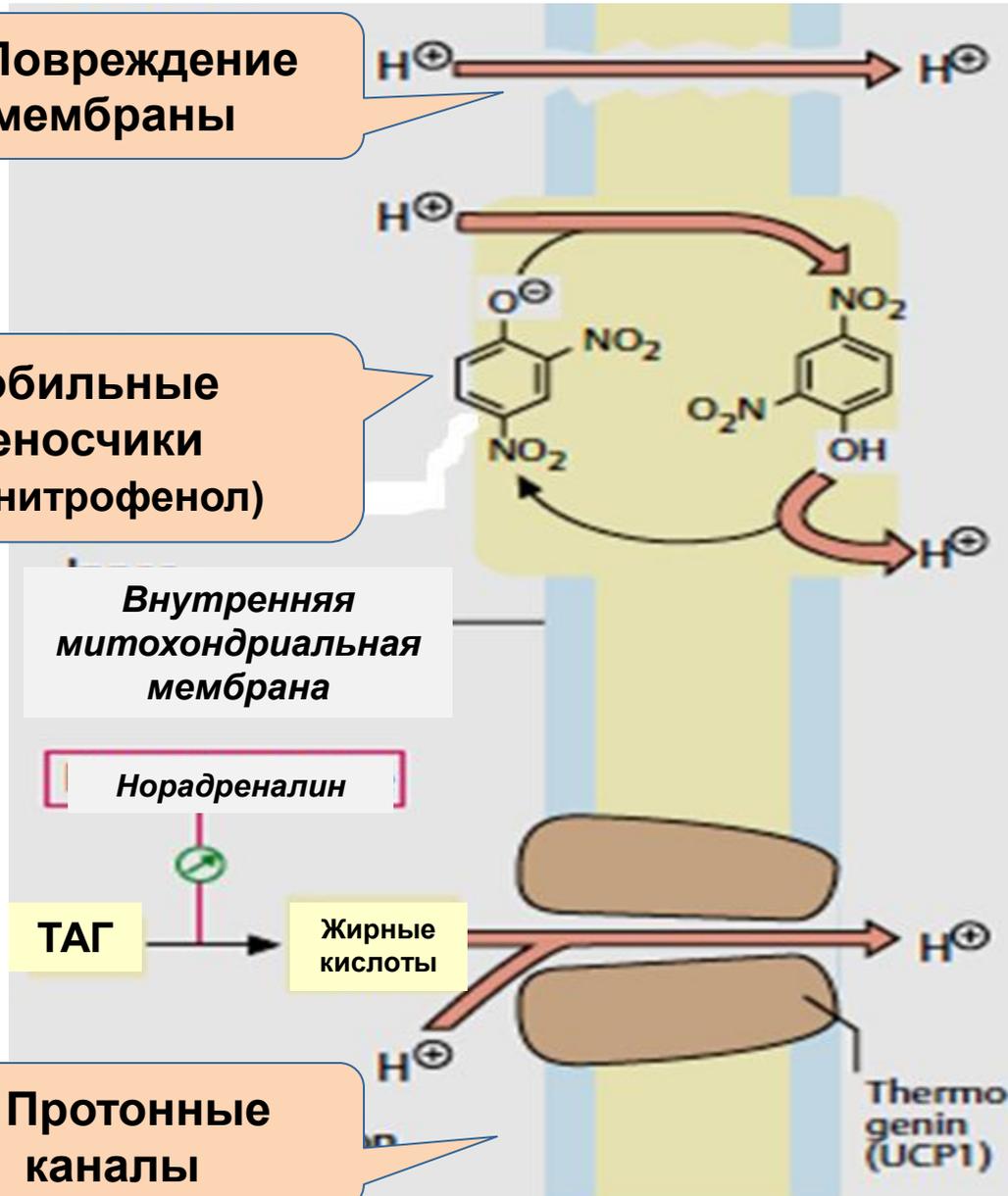
**Разобшцители окислительного фосфорилирования «распыляют» протонный градиент, транспортируя протоны обратно в митохондрии, минуя АТФ-синтазу.**

# Разобщители

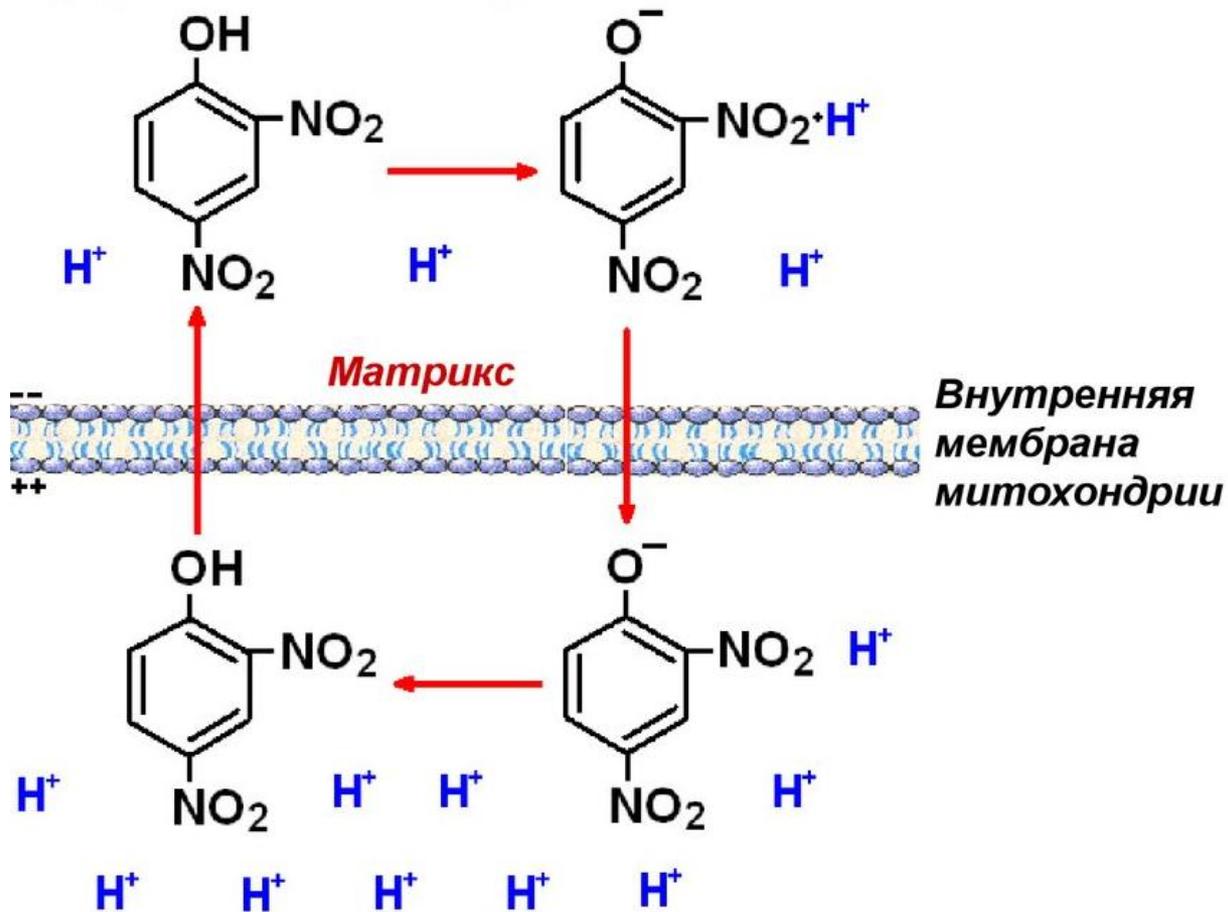
1. Повреждение мембраны

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.

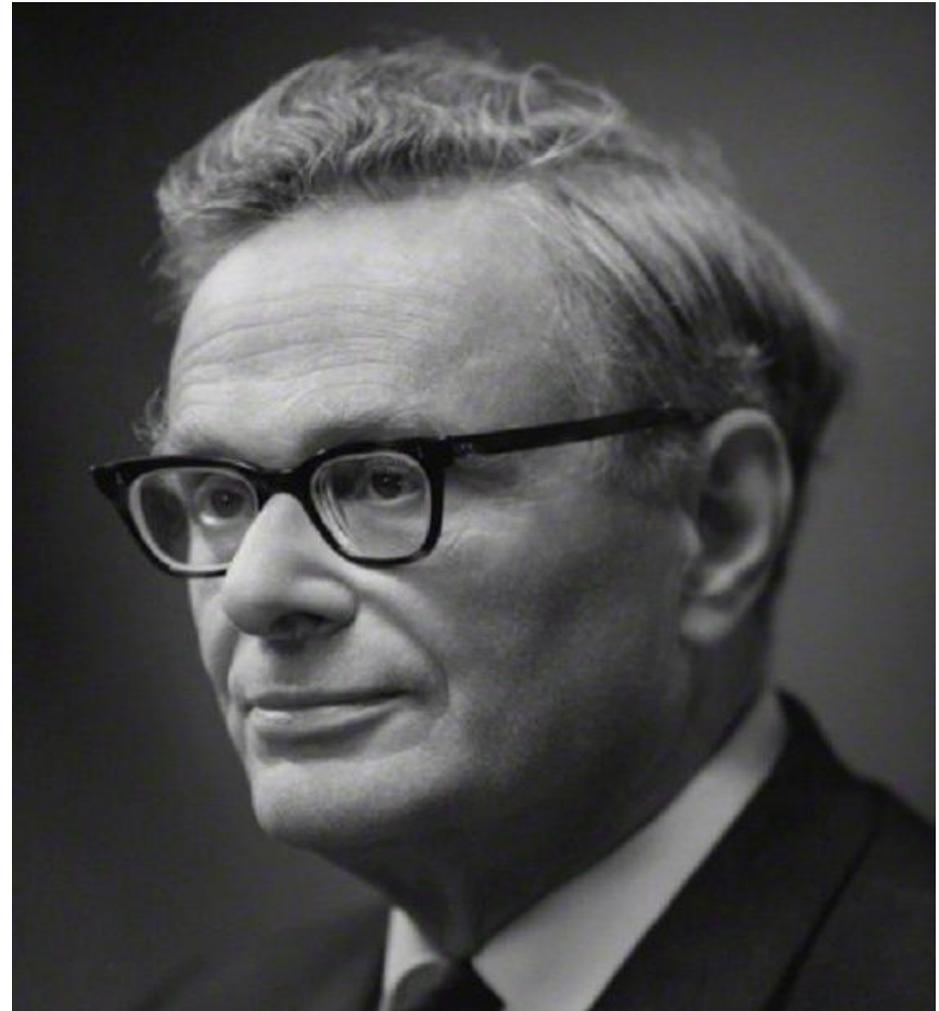
Геномом человека экспрессируются еще 4 дополнительных разобщающих белка: UCP2, UCP3, UCP4 и UCP5

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.*

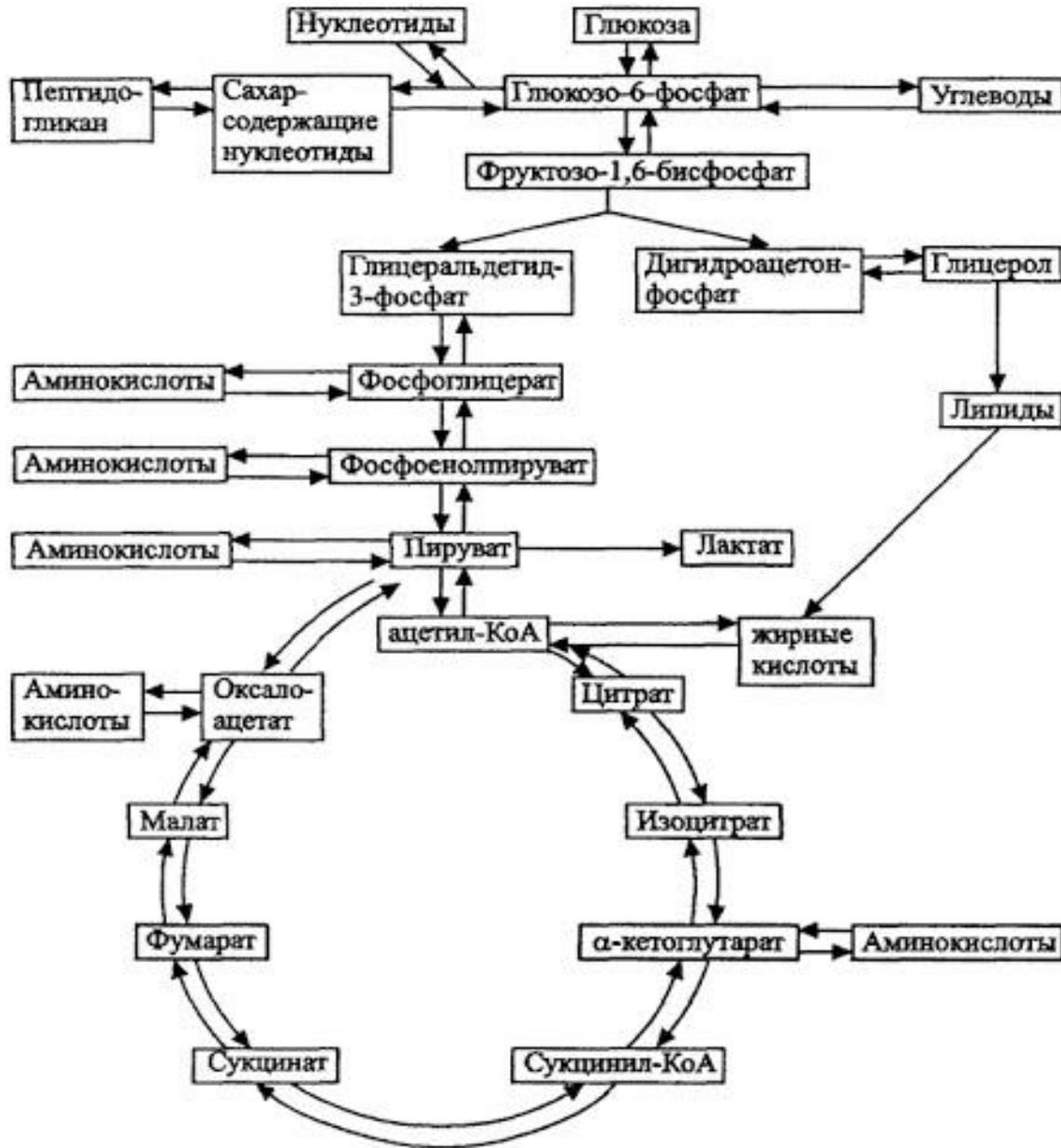
# **Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)**

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

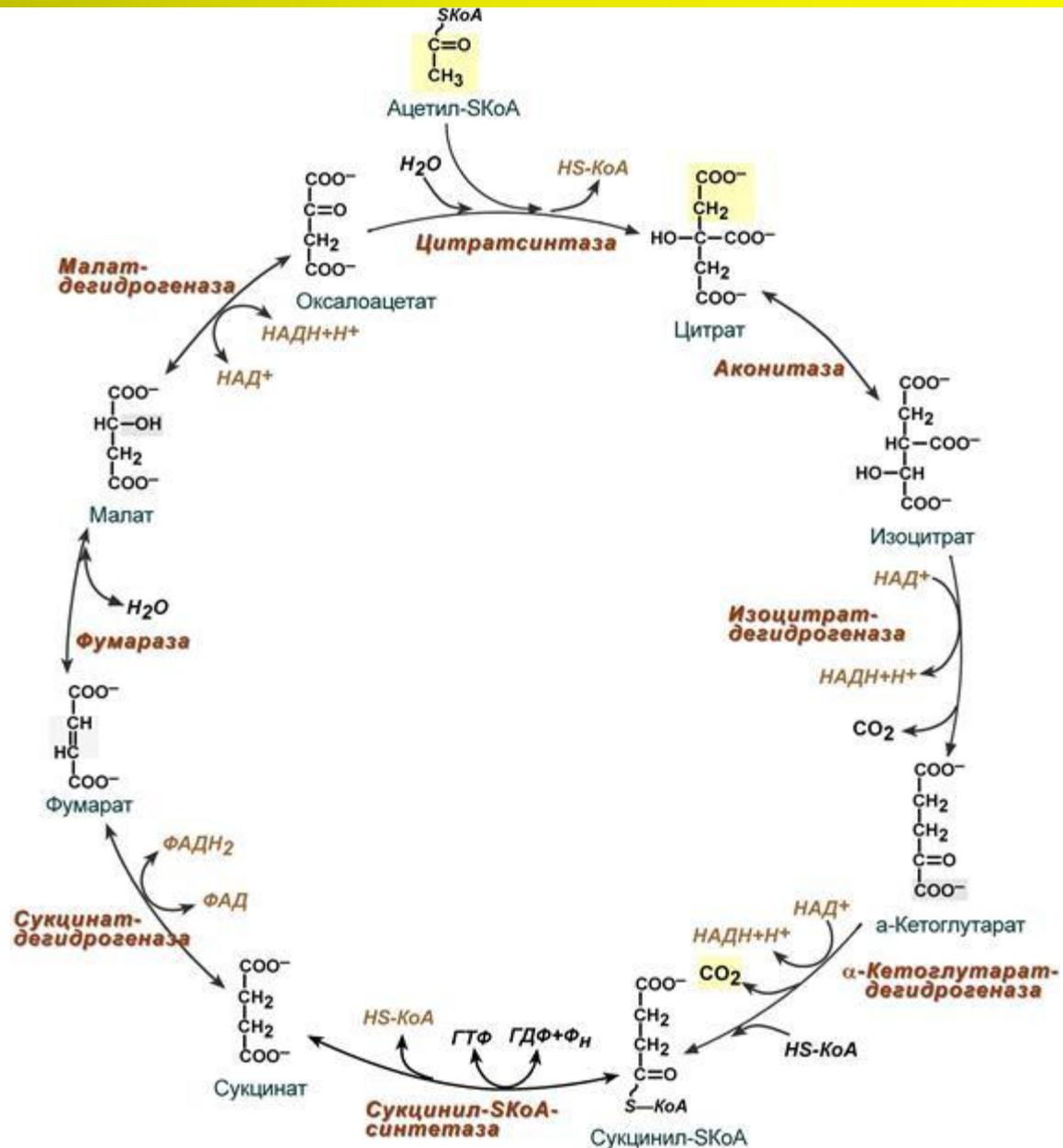


**Ханс Адольф Кребс (1900-1981)**

# Цикл трикарбоновых кислот



# 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  $\alpha$ -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**
- **$\alpha$ -кетоглутарат – для синтеза глутаминовой кислоты**
- **ацетил-КоА – для синтеза жирных кислот, холестерина, кетоновых тел**

# Биологическая роль ЦТК

## *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 ФАДН<sub>2</sub>**

**НАДН и ФАДН<sub>2</sub> передают электроны на ЦПЭ**

# Энергетика ЦТК

1. Изоцитратдегидрогеназа

НАДН                      3 АТФ

2.  $\alpha$ -Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс

НАДН                      3 АТФ

3. Сукцинил-КоА синтетаза

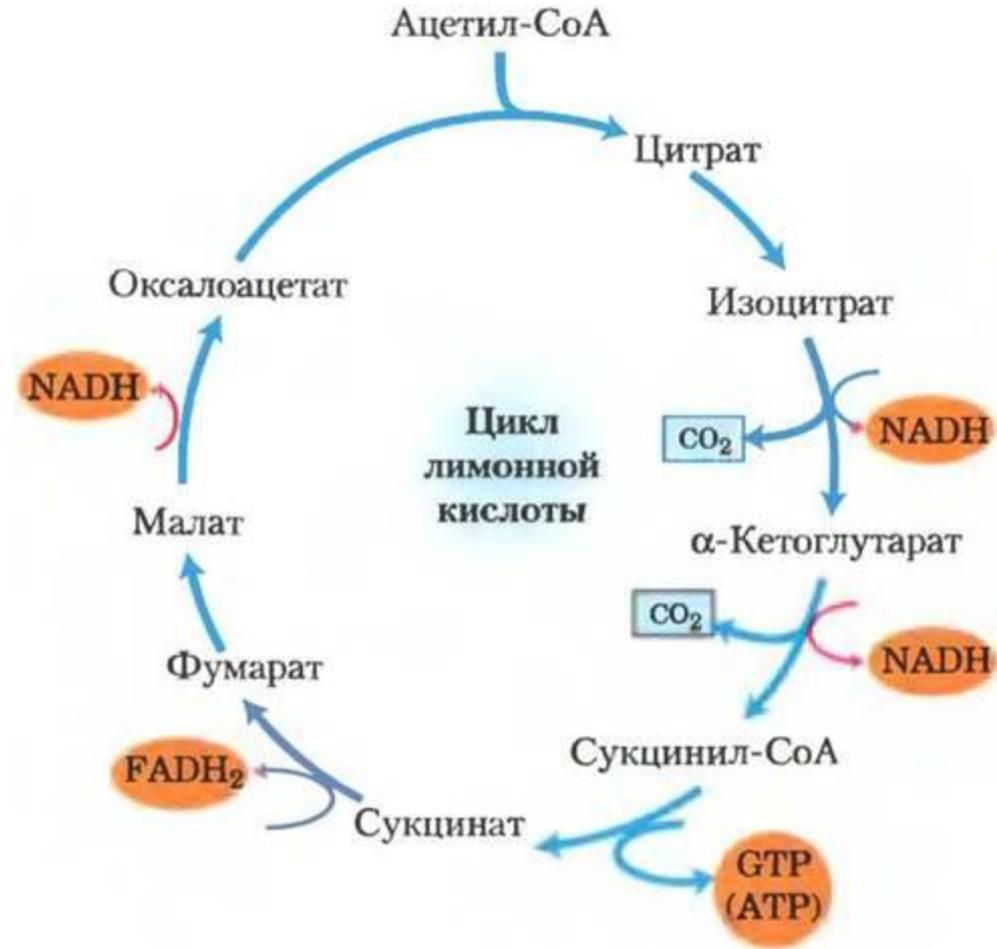
*субстратное фосфорилирование*  
ГТФ  $\rightarrow$  АТФ                      1 АТФ

4. Сукцинатдегидрогеназа

ФАДН<sub>2</sub>                      2 АТФ

5. Малатдегидрогеназа

НАДН                      3 АТФ



**Сумма 12 АТФ**

# 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<sup>+</sup>/НАДН + Н<sup>+</sup> 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:

- $\text{Пируват} + \text{HCO}_3^- + \text{АТФ} \leftrightarrow \text{Охалоацетат} + \text{АДФ} + \text{F}_n$
- $\text{Фосфоенолпируват} + \text{CO}_2 + \text{ГДФ} \leftrightarrow \text{Оксалоацетат} + \text{ГТФ}$
- $\text{Пируват} + \text{HCO}_3^- + \text{НАД(Ф)Н} \leftrightarrow \text{малат} + \text{НАД(Ф)}^+$