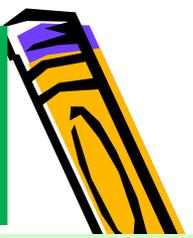


Тема лекции:
**ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ
ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ.
ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ
КИСЛОТ**

**Автор: доцент Маглыш
Сабина Степановна**



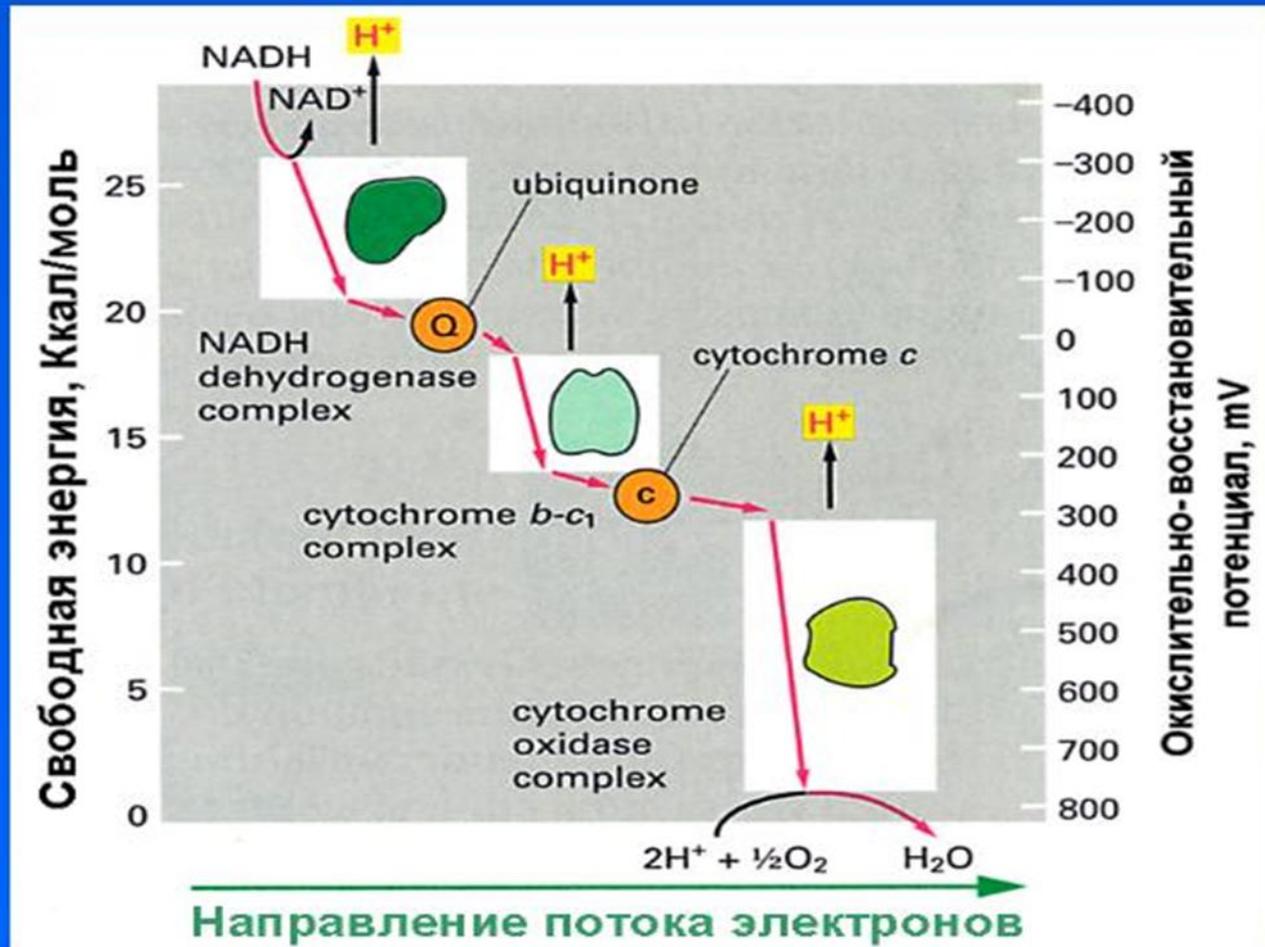
Вопросы лекции:



1. Механизм окислительного фосфорилирования АДФ, теория Митчелла, коэффициент P/O.
2. Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК): последовательность реакций, регуляция, функции, клиническое значение.
3. Взаимосвязь ЦТК и ЦПЭ.
4. Нарушения энергетического обмена.

1. МЕХАНИЗМ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ, ТЕОРИЯ МИТЧЕЛА, КОЭФФИЦИЕНТ P/O

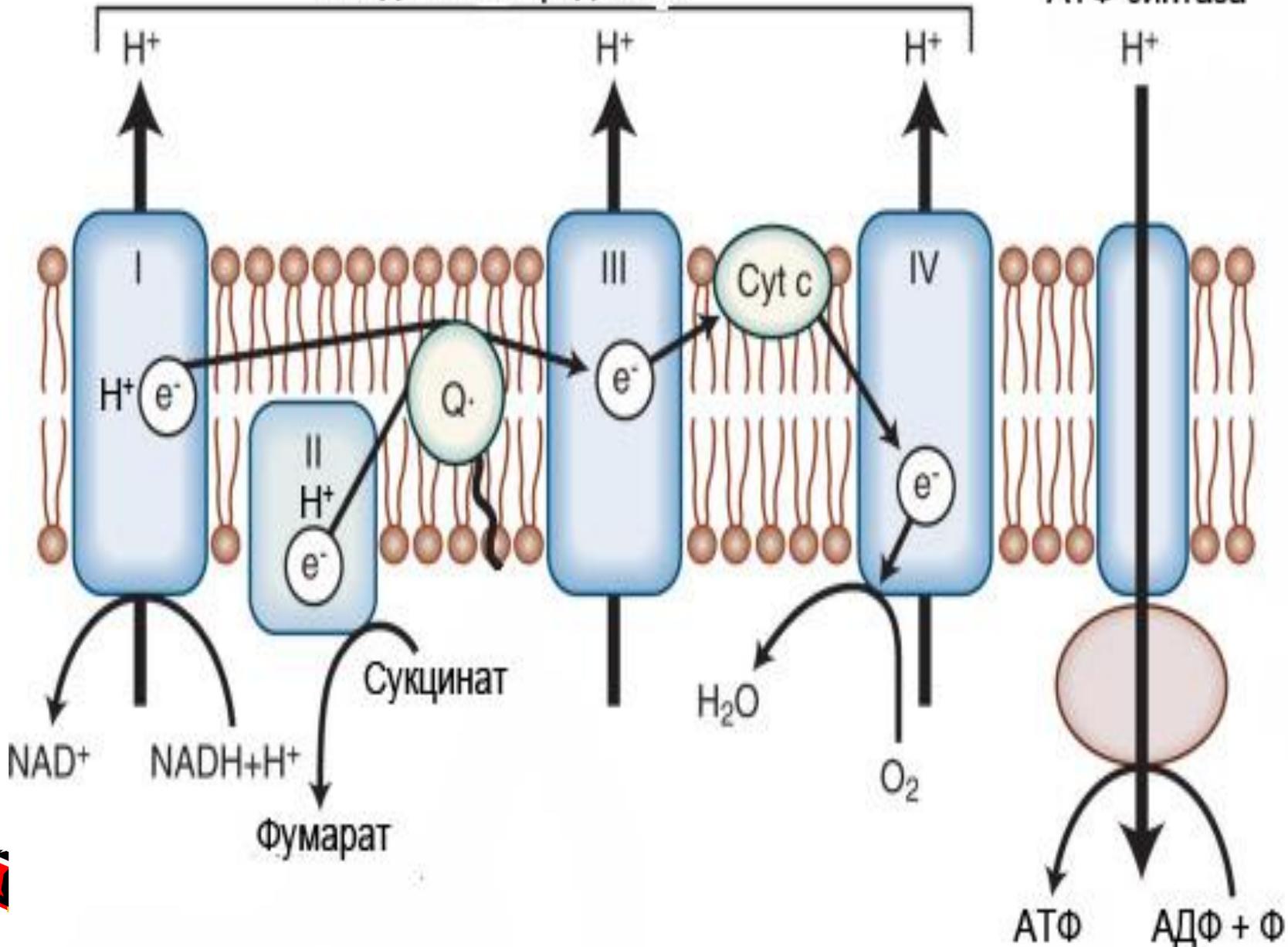
Цепь переноса электронов





Создание H^+ градиента

АТФ-синтаза



Этапы сопряжения

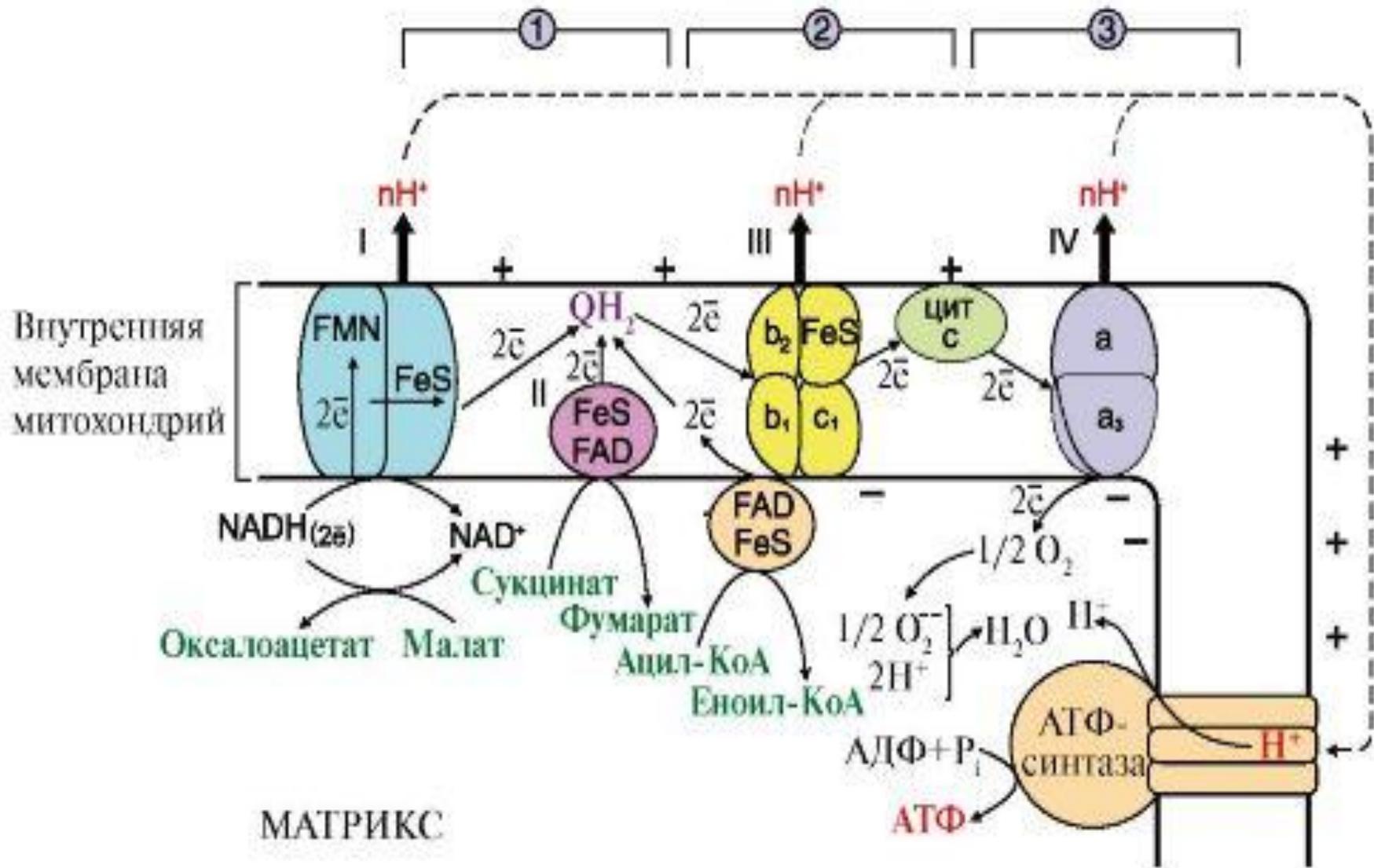
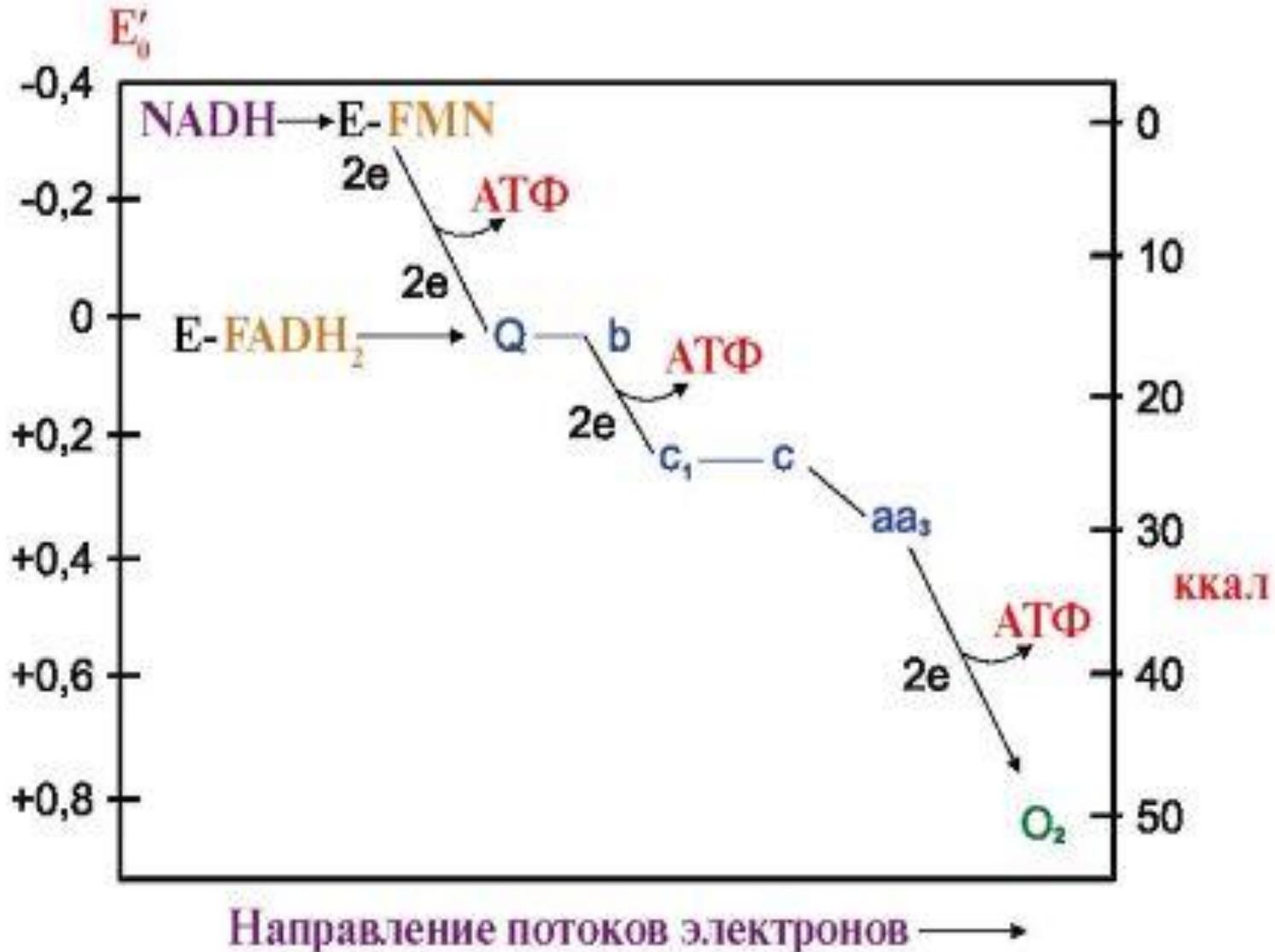
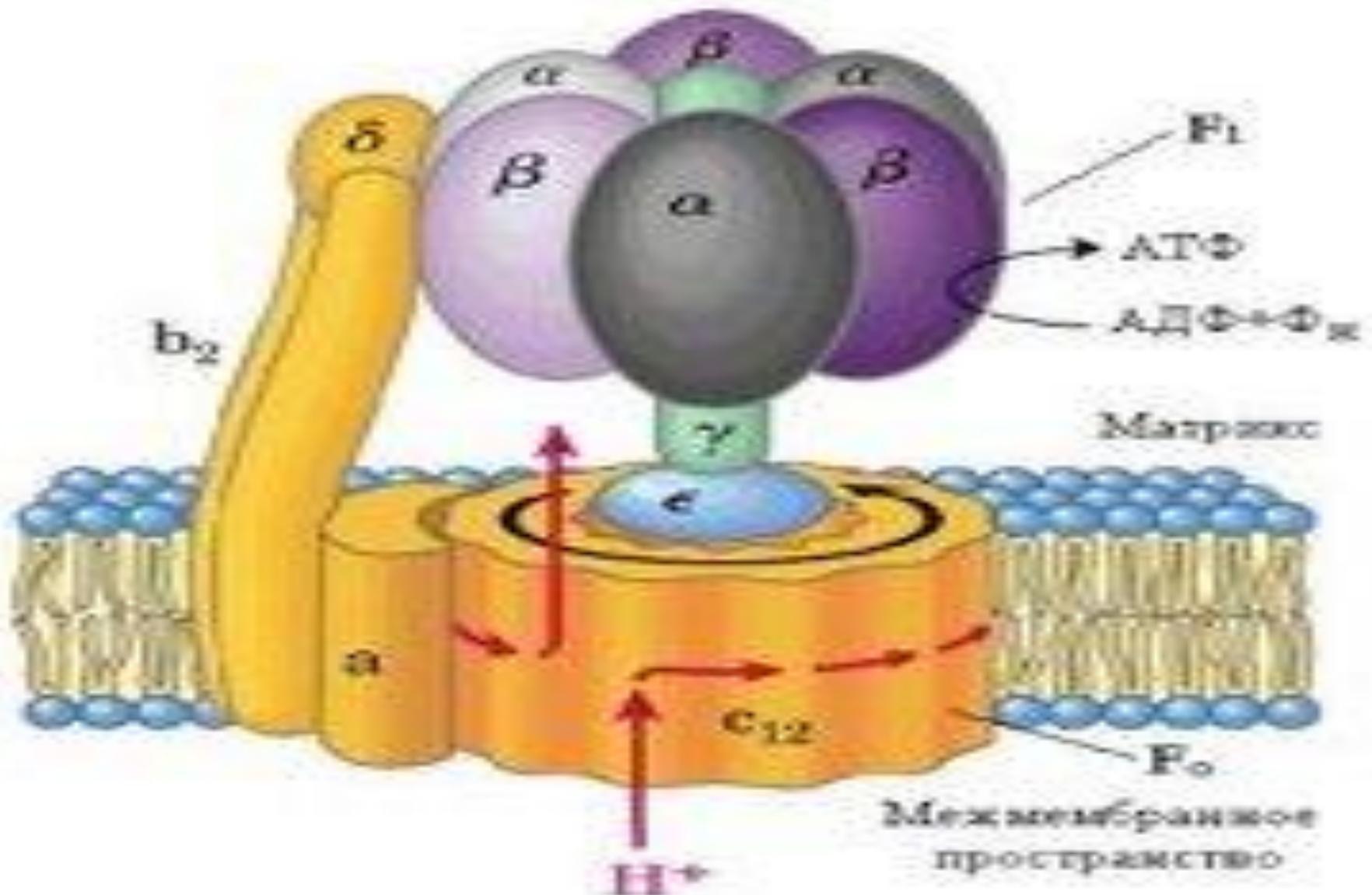


СХЕМА ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЦПЭ

ИЗМЕНЕНИЕ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ ЭЛЕКТРОНОВ ПРИ ПЕРЕНОСЕ ПО ЦПЭ И СИНТЕЗ АТФ



СТРОЕНИЕ АТФ-СИНТАЗЫ



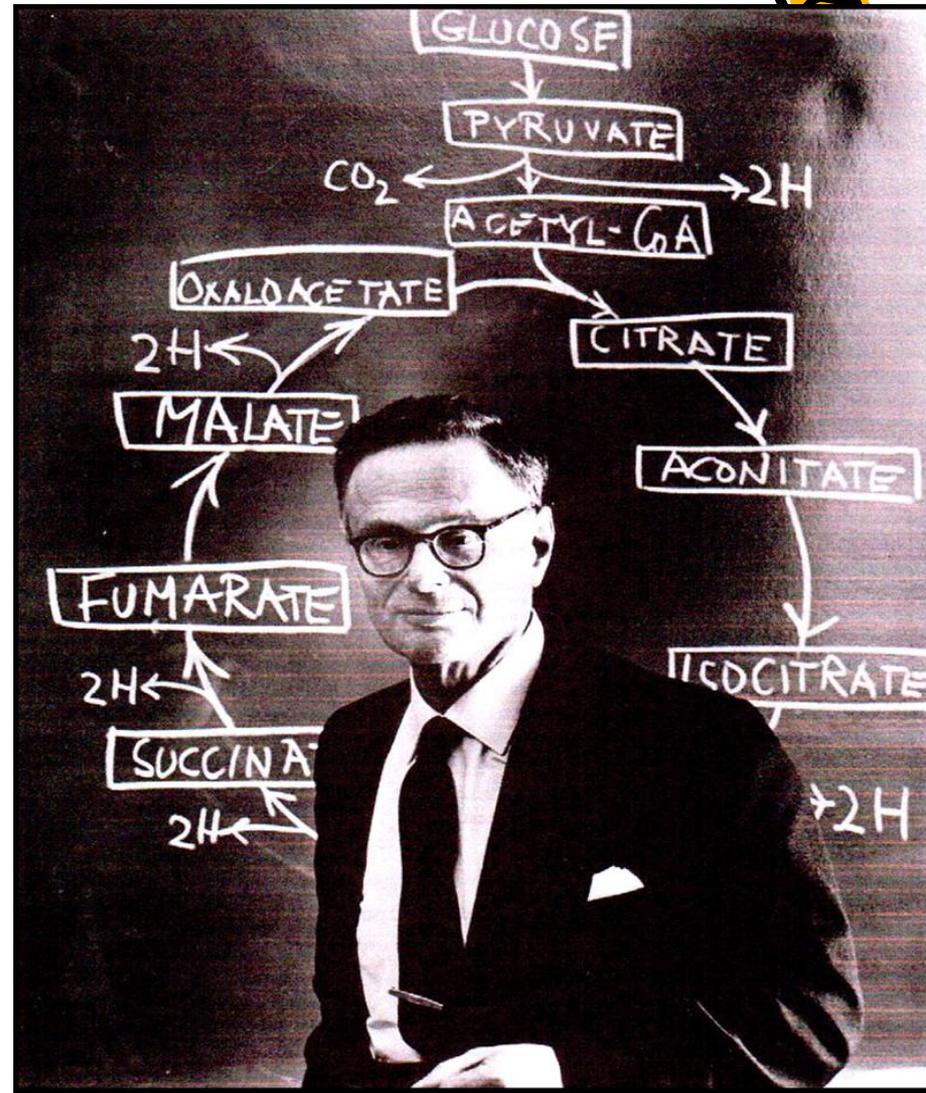
Доказательства хемиосмотической теории Митчелла

- 1. На внутренней мембране митохондрий есть градиент H^+ и его можно измерить.
- 2. Создание градиента H^+ сопровождается синтезом АТФ.
- 3. Ионофоры (разобщители), разрушающие протонный градиент, тормозят синтез АТФ.
- 4. Ингибиторы, блокирующие транспорт протонов по протонному каналу АТФ-синтазы, ингибируют синтез АТФ.

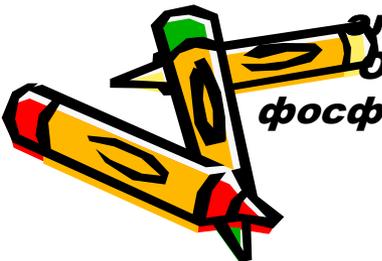
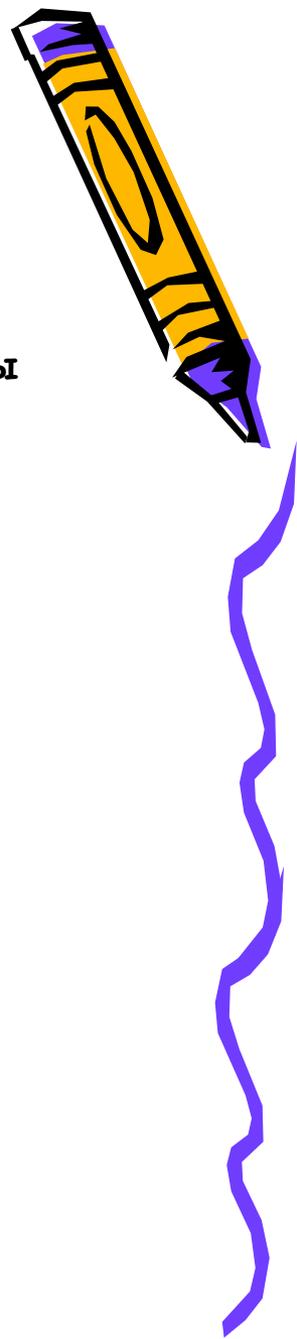
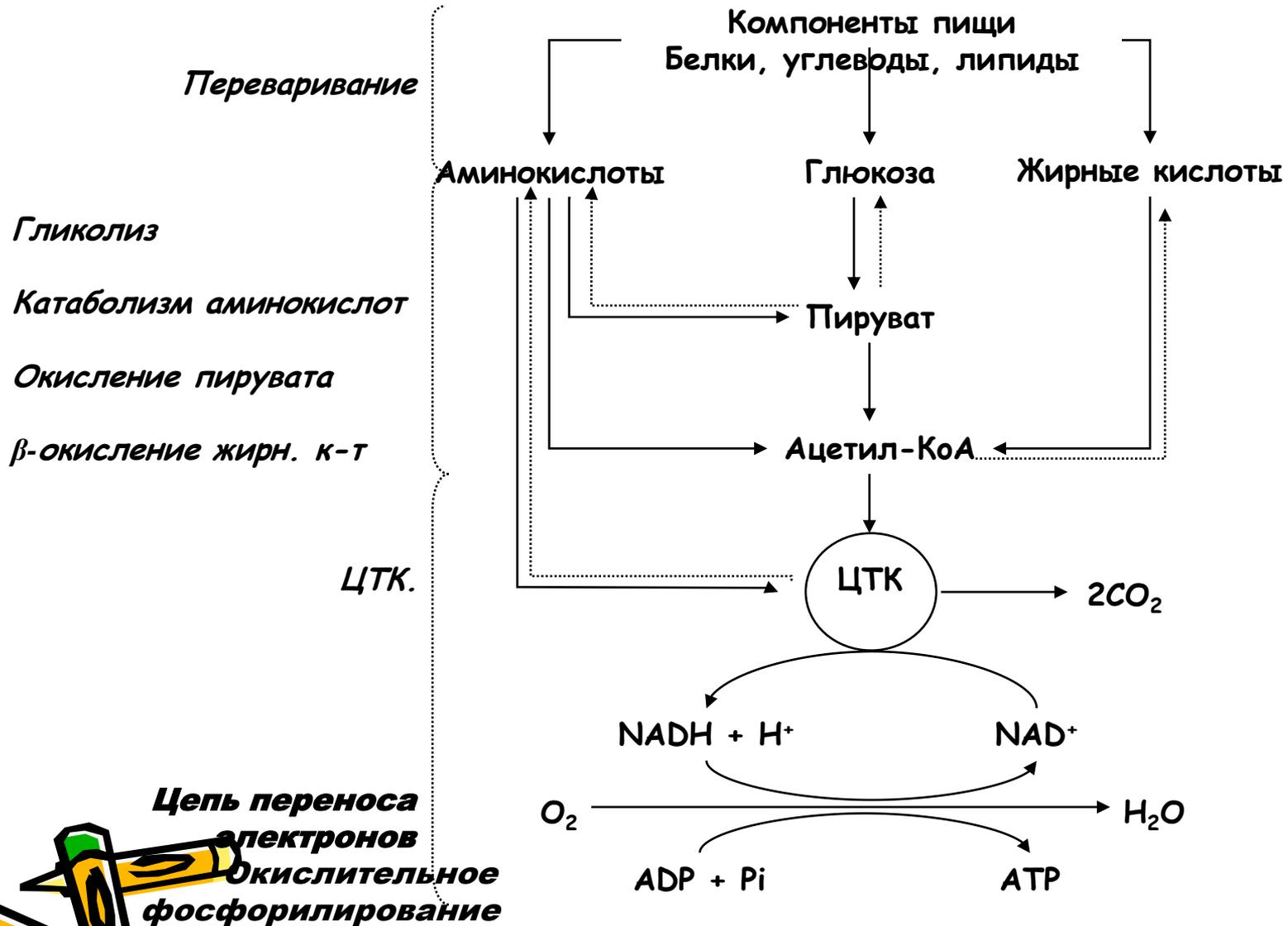
Коэффициент P/O – число атомов **нерганического фосфата**, включенных в молекулы АТФ, в пересчете на **один атом** поглощенного **кислорода**.

2. Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК): последовательность реакций (УСРС), регуляция, биологическая роль

Цикл превращения лимонной кислоты - ЦТК, в живых клетках был открыт и изучен немецким биохимиком Хансом Адольфом Кребсом, за эту работу он (совместно с Ф. Липманом) был удостоен Нобелевской премии (1953 год).



Метаболизм



Мнемоническое правило

- Для более легкого запоминания последовательности кислот, участвующих в цикле Кребса, существует мнемоническое правило:

Целый **А**нанас **И**
Кусочек **С**уфле **С**егодня
Фактически **М**ой **О**бед.

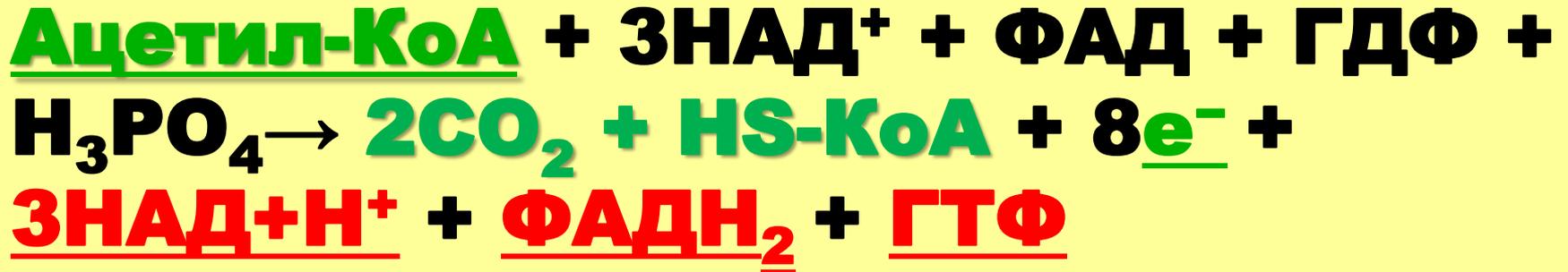
Последовательность слов в этом предложении соответствует ряду метаболитов ЦТК по начальным буквам:

Цитрат, (цис-) **А**конитат, **И**зоцитрат, (α -)
Кетоглутарат, **С**укцинил-КоА, **С**укцинат,
Фумарат, **М**алат, **О**ксалоацетат.

У эукариот все реакции цикла Кребса протекают внутри митохондрий, причём катализирующие их ферменты, кроме сукцинатдегидрогеназы (СДГ), находятся в свободном состоянии в митохондриальном матриксе. У прокариот реакции цикла протекают в цитоплазме.

При работе цикла Кребса окисляются различные продукты обмена, в частности, токсичные недоокисленные продукты распада алкоголя, поэтому стимуляцию цикла Кребса можно рассматривать как меру биохимической детоксикации.

Общее уравнение одного оборота цикла Кребса:



1. $\text{НАД+Н}^+ \rightarrow \text{ЦПЭ} \rightarrow 3\text{АТФ}$;
2. $\text{ФАДН}_2 \rightarrow \text{ЦПЭ} \rightarrow 2\text{АТФ}$;
3. $\text{ГТФ} \rightarrow \text{АТФ}$

Энергетика ЦТК:

$$3 \times 3\text{АТФ} + 2\text{АТФ} + \text{АТФ} = 12\text{АТФ}$$

Регуляция цикла Кребса

- Цикл Кребса регулируется «по механизму отрицательной обратной связи», при наличии большого количества субстратов, цикл активно работает, а при избытке продуктов реакции тормозится.

Активаторы ЦТК: пируват, оксалоацетат, НАД⁺, HS-КоА, АДФ, Са²⁺.

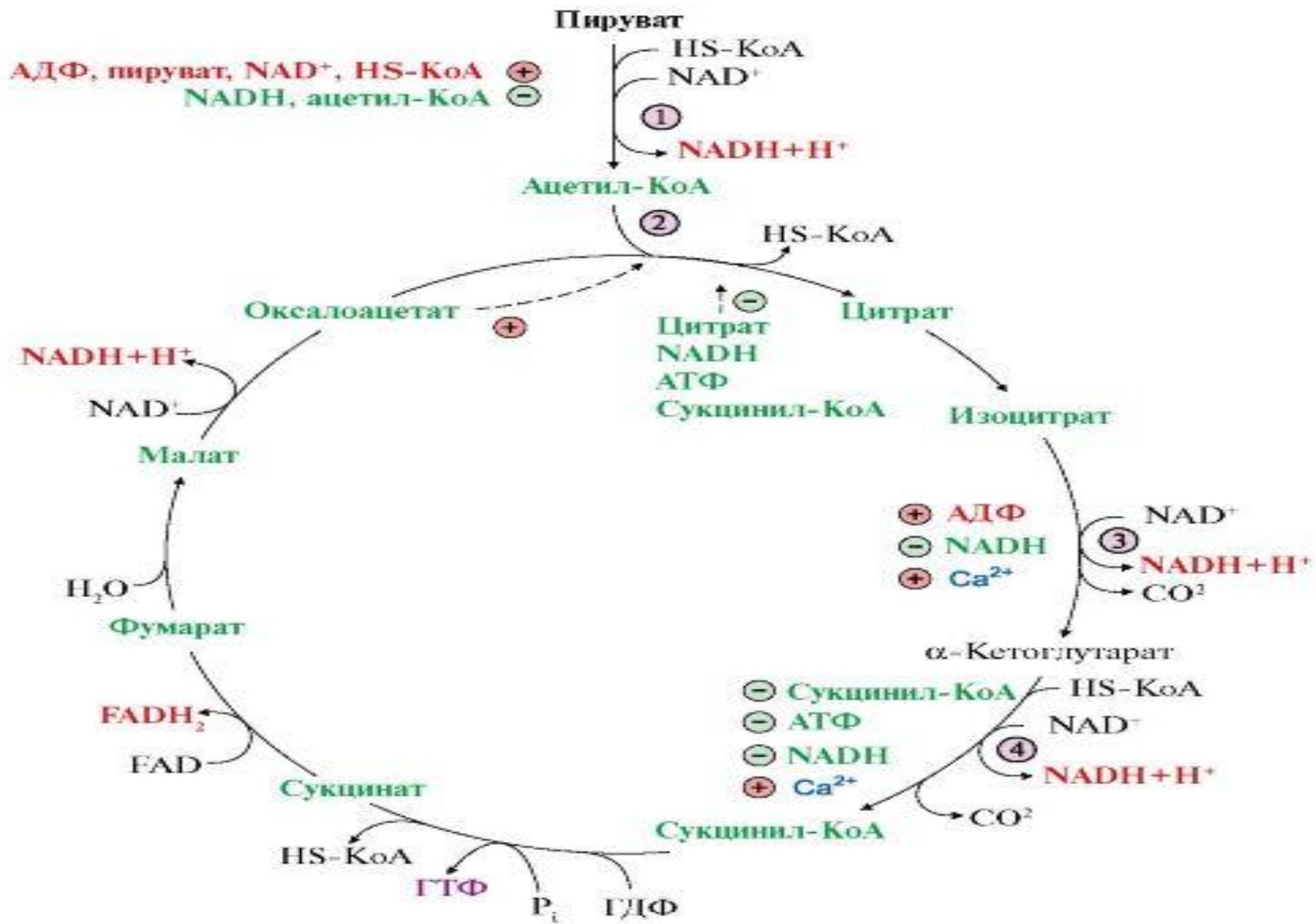
Ингибиторы ЦТК: ацетил-КоА, цитрат, сукцинил-КоА, НАДН+Н⁺, АТФ,

- Регуляция осуществляется и при помощи гормонов.

Инсулин и адреналин стимулируют распад глюкозы и активируют реакции цикла Кребса.

Глюкагон стимулирует синтез глюкозы и **ингибирует** реакции цикла Кребса.

СХЕМА РЕГУЛЯЦИИ ЦТК



Функции цикла Кребса

1. Катаболическая функция — использование продуктов распада различных веществ в качестве субстратов цикла: жирные кислоты, пируват, Лей, Фен — Ацетил-КоА. Арг, Гис, Глу — α -кетоглутарат. Фен, Тир — фумарат.

2. Анаболическая функция — использование субстратов цикла на синтез органических веществ: Оксалацетат — глюкоза, Асп, Асн. Сукцинил-КоА — синтез гема. CO_2 — реакции карбоксилирования.

3. Интегративная функция — цикл является связующим звеном между реакциями анаболизма и катаболизма.

4. Водорододонорная функция — цикл

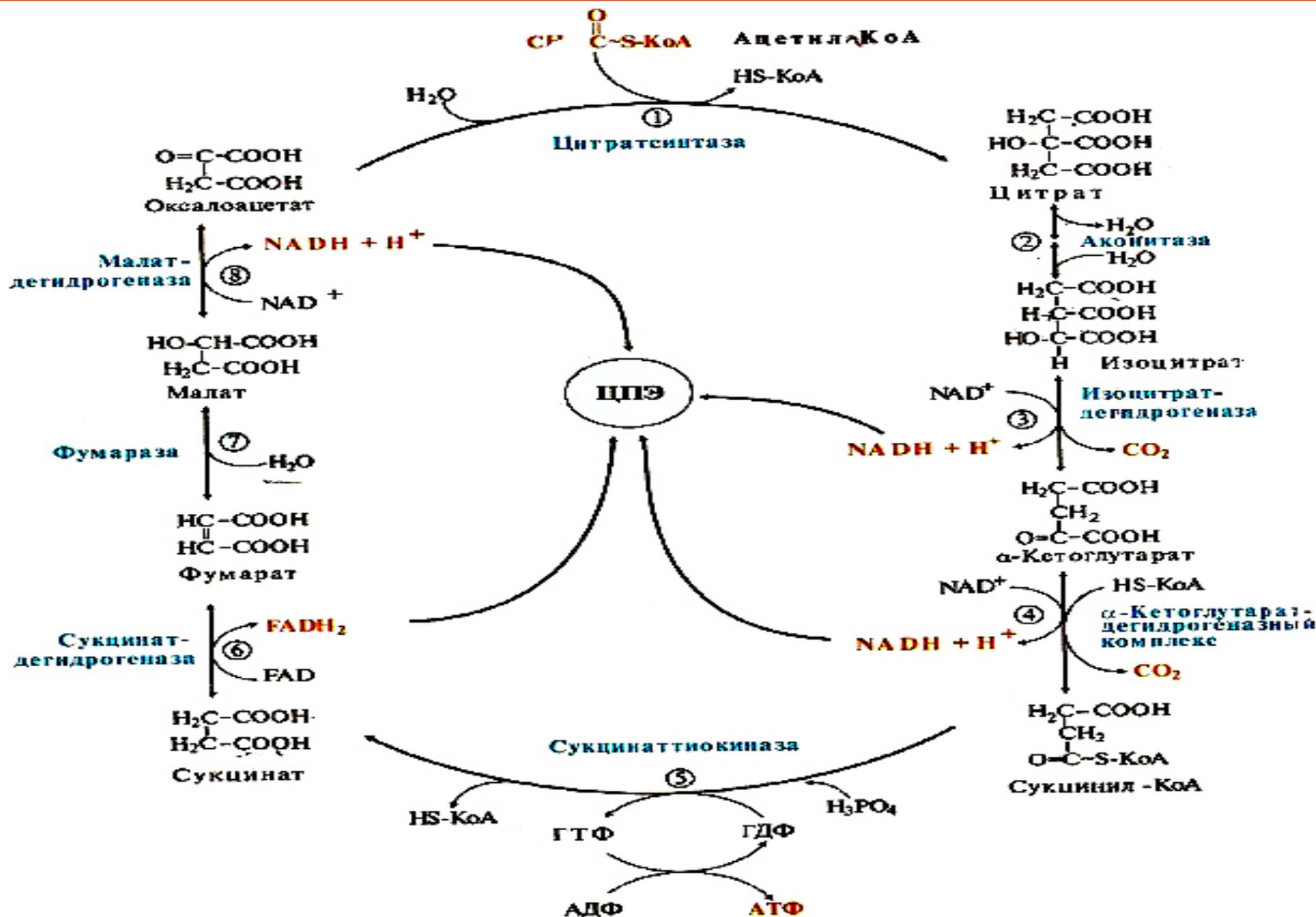
Кребса поставляет в цепь переноса электронов митохондрий протоны в виде **НАДН+Н⁺** и **ФАДН₂**.

5. Энергетическая функция — за один цикл образуется **3 НАДН+Н⁺**, которые дают **9 АТФ**, и **1 ФАДН₂** - дает **2 АТФ** в цепи переноса электронов. Кроме того в ЦТК путем субстратного фосфорилирования синтезируется **1 ГТФ**, а затем из нее синтезируется **1 АТФ** посредством трансфосфорилирования: $\text{ГТФ} + \text{АДФ} = \text{АТФ} + \text{ГДФ}$.

Клиническое значение ЦТК

- Дефекты гена фумаразы приводят к появлению опухолей гладких мышц (лейомиомы) и почек.
- Показана связь дефектов фумаразы и нарушений работы нервной системы.
- Мутации сукцинатдегидрогеназы вызывают рак надпочечников (феохромоцитому).
- Мутации, изменяющие активность α-кетоглутарат дегидрогеназы, приводят к накоплению в моче продуктов распада аминокислот, из-за чего моча приобретает запах кленового сиропа. Это заболевание называется лейциноз.

3. Взаимосвязь ЦТК и ЦПЭ



Энергия химических связей субстратов



Энергия электронов в составе коферментов NADH и FADH_2



Энергия электронов, переносимых по ЦПЭ на кислород

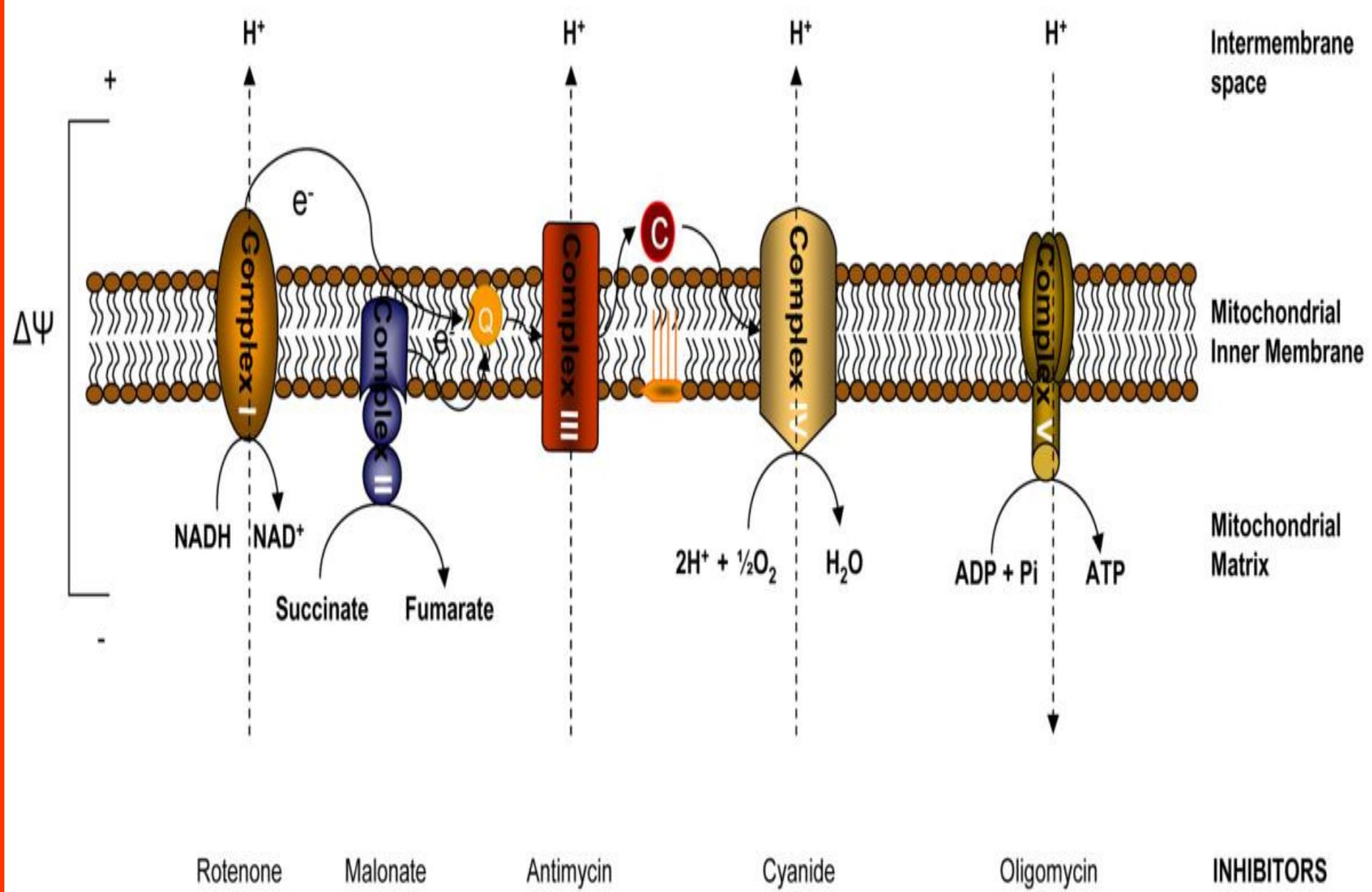


Энергия трансмембранного электрохимического потенциала



Энергия химических связей АТФ

4. Нарушения энергетического обмена



Регуляция окислительного фосфорилирования через систему обратных связей

Дыхательный контроль – в норме потребление кислорода ограничивается концентрацией АДФ в цитоплазме и потенциалом на митохондриальной мембране.

Ингибиторы дыхания – яды, которые подавляют перенос электронов по цепи (азид, цианид, антимицин А, ротенон и др.).

Ингибитор АТФ-азы – олигомицин.

Разобшители (ускорители дыхания) – некоторые жирные кислоты. Синтетические разобшители – ионофоры для H^+ (2,4-динитрофенол, FCCP и др.) Максимальная скорость окисления при разобщении ~ в 3 раза превышает нормальную.

• **Регуляция ЦПЭ** осуществляется с помощью **дыхательного контроля** - регуляцией скорости переноса электронов по ЦПЭ к кислороду отношением **АТФ/АДФ**.

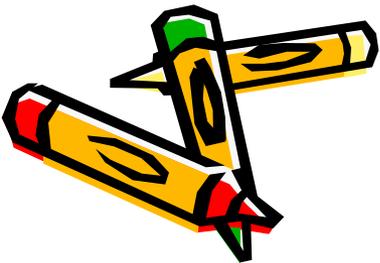
- **Активаторы ЦТД** - НАДН, ФАДН₂, АДФ, Ф_н.

- **Ингибиторы ЦТД** - барбитураты (амитал, ротенон) блокируют комплекс I; малонат блокирует комплекс II, антибиотик антимицин блокирует цитохром b, цианиды и оксид углерода блокируют цитохромоксидазу.

- **Разобщители** - **искусственные** - динитрофенол, дикумарол, валиномицин;
естественные - жирные кислоты, гормоны щитовидной железы, белки термогенины, кальций.



Суммарное уравнение энергетического обмена:



Выделение энергии:

2600 кДж - на 2 моля



60%

Рассеивается
в виде тепла

40%

Сберегается
в виде АТФ



**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ**

