

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

**Автор: доцент Маглыш  
Сабина Степановна**



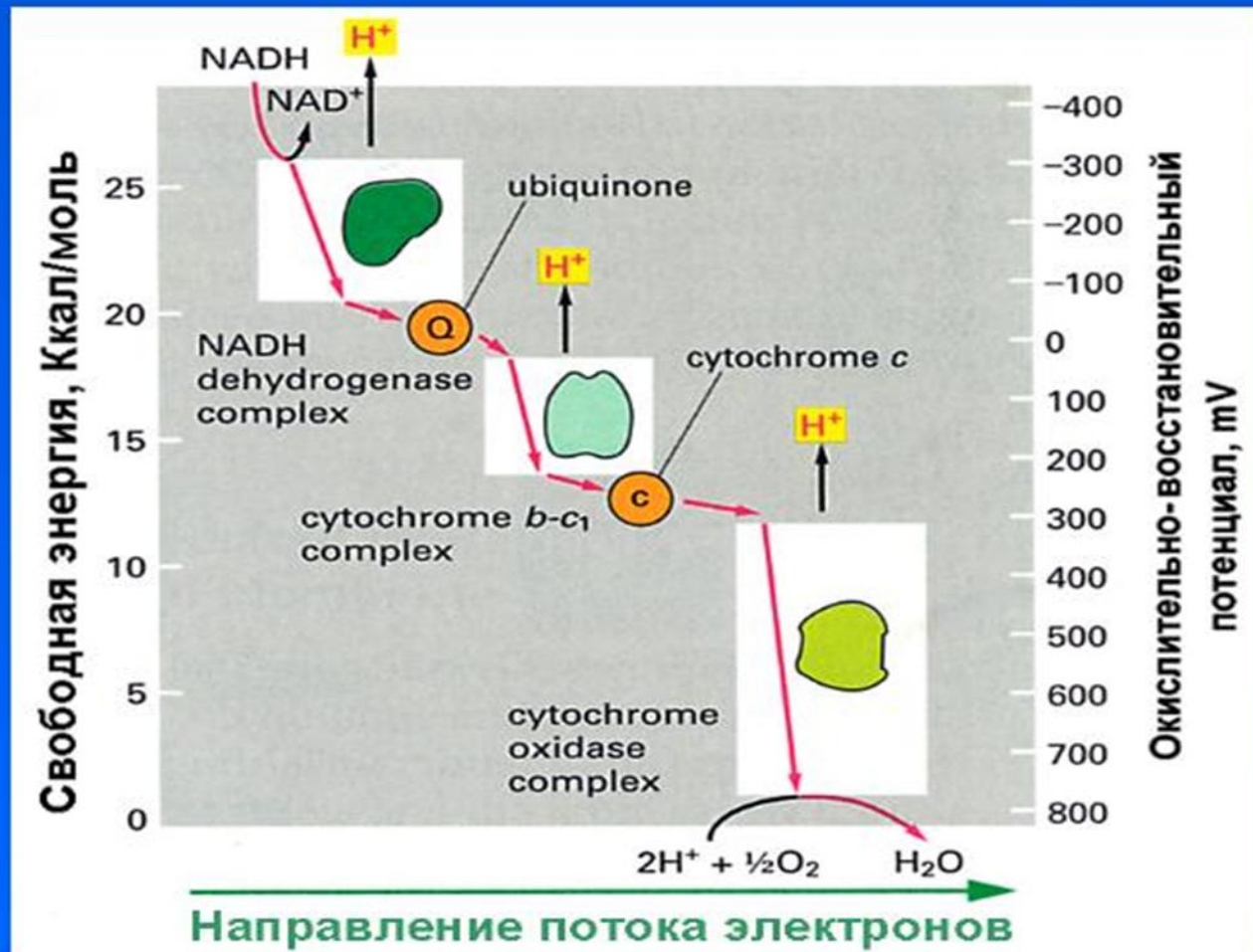
# Вопросы лекции:



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

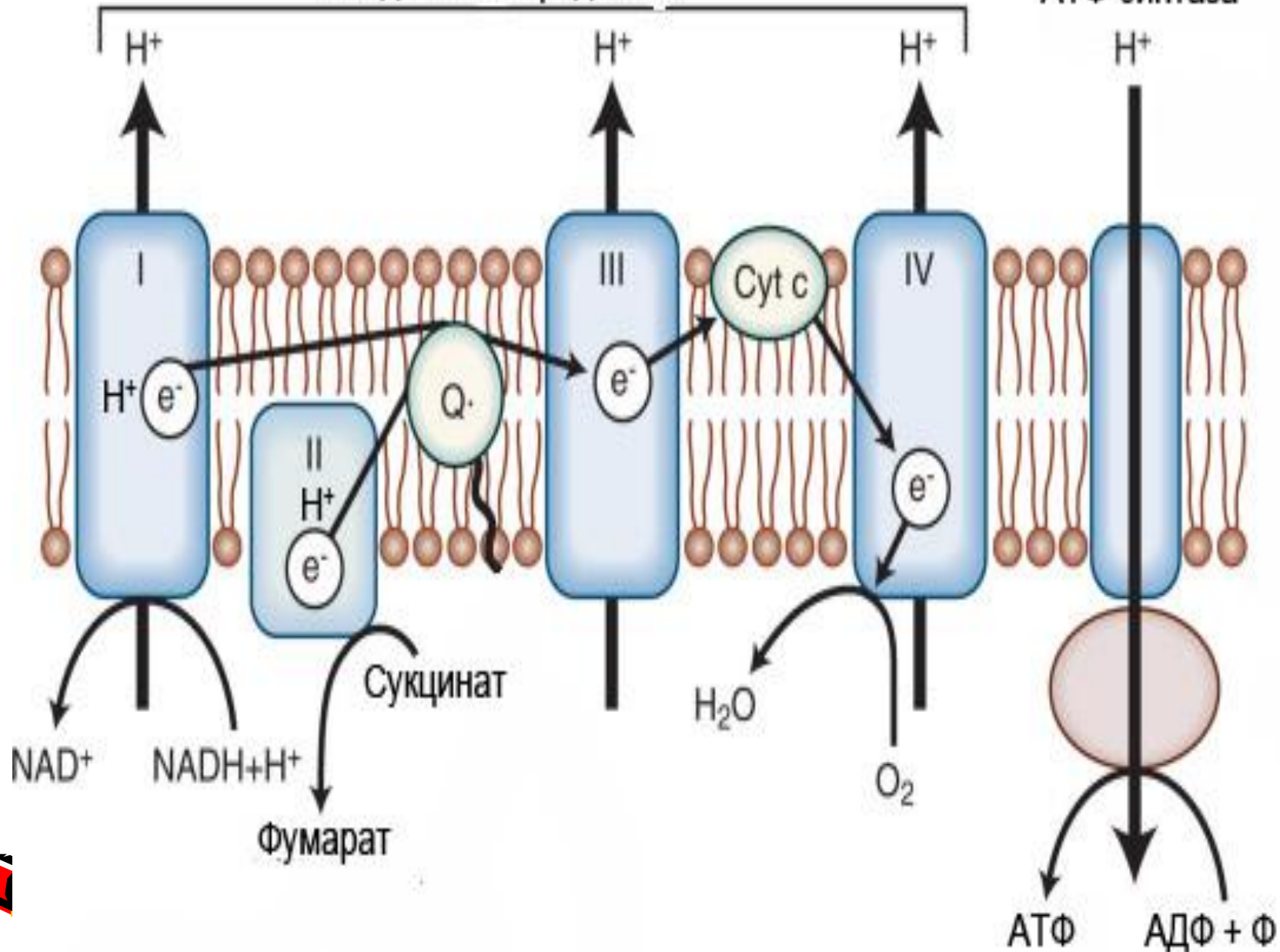
## Цепь переноса электронов





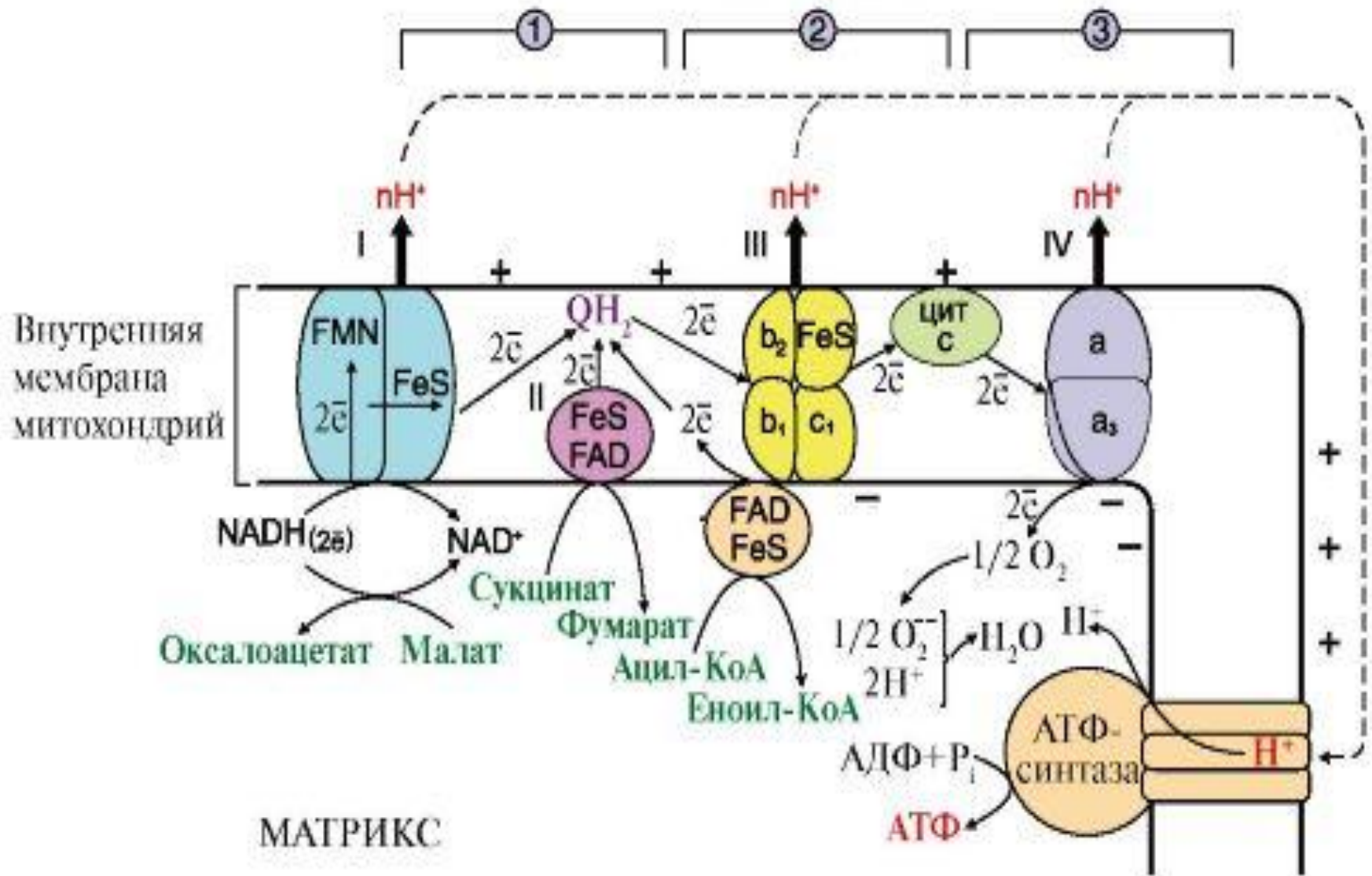
### Создание $H^+$ градиента

### АТФ-синтаза



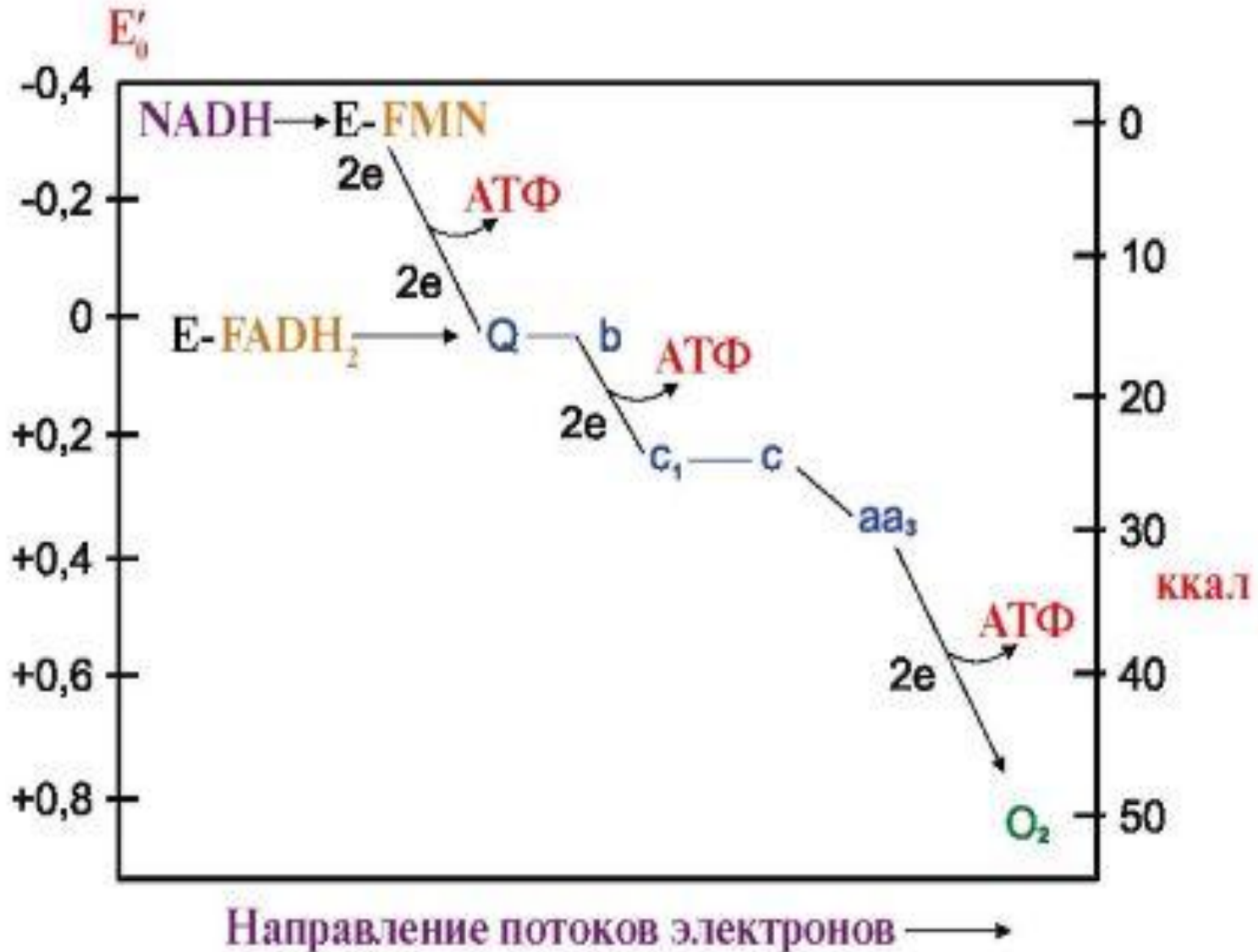


# Этапы сопряжения

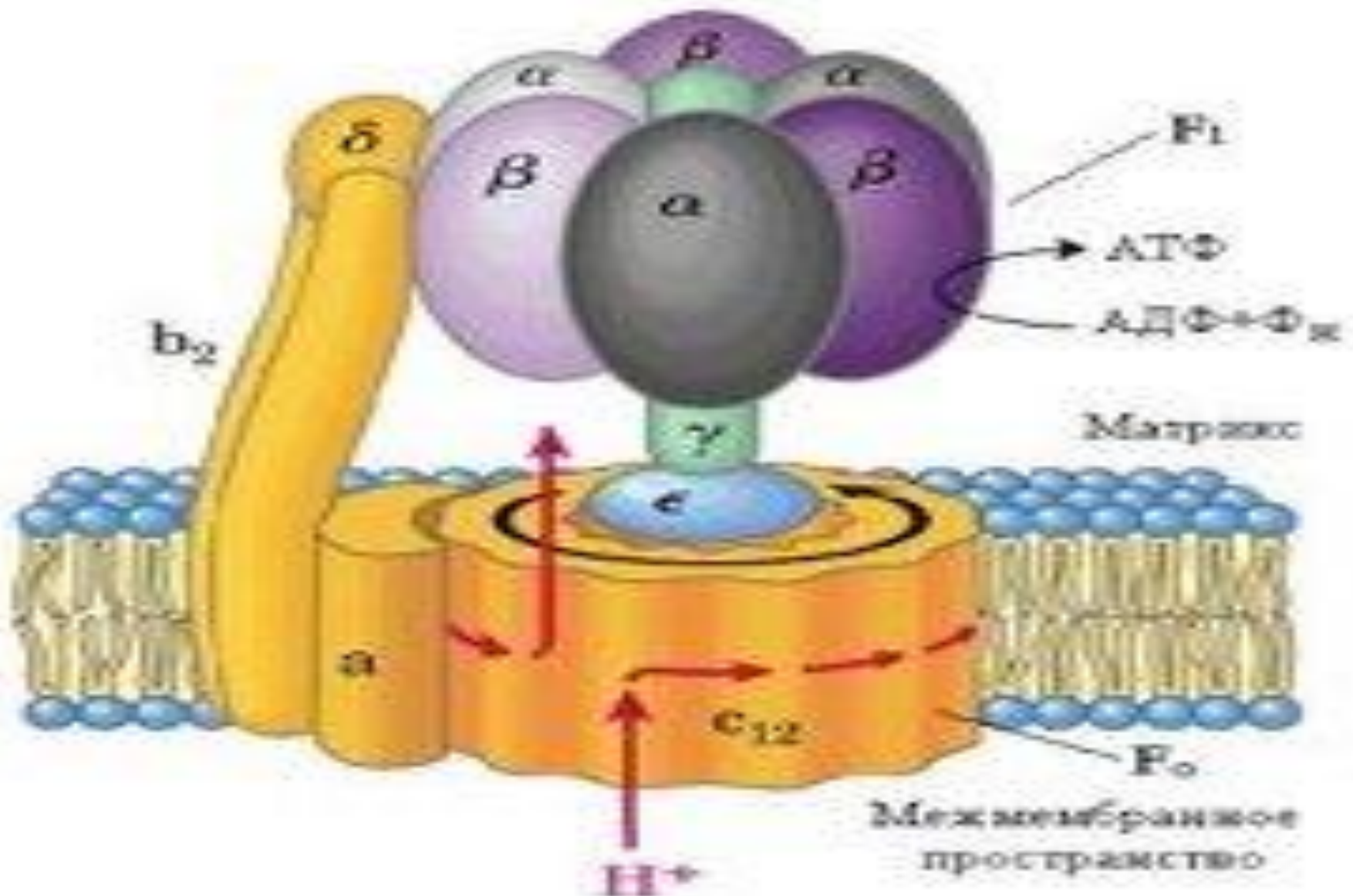


**СХЕМА ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЦПЭ**

# ИЗМЕНЕНИЕ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ ЭЛЕКТРОНОВ ПРИ ПЕРЕНОСЕ ПО ЦПЭ И СИНТЕЗ АТФ



# СТРОЕНИЕ АТФ-СИНТАЗЫ



# Доказательства хемиосмотической теории Митчелла

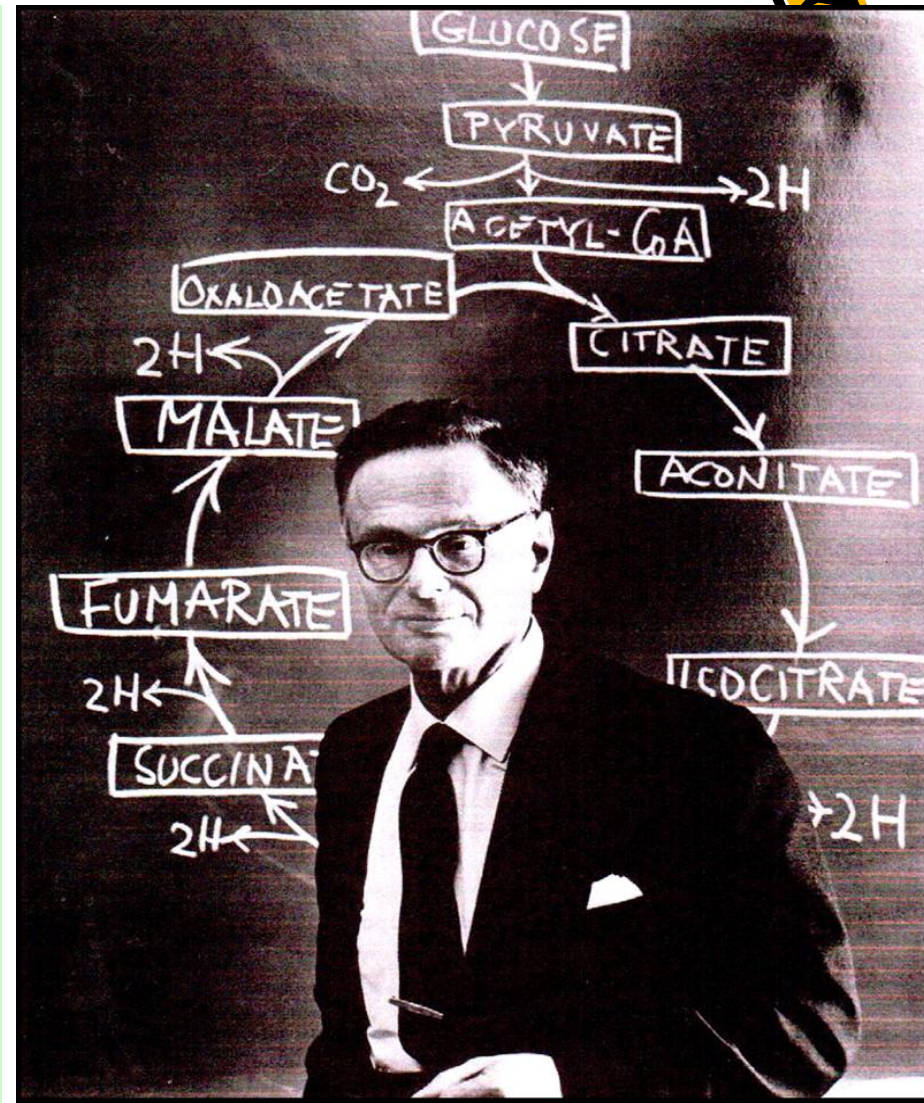
- 1. На внутренней мембране митохондрий есть градиент  $H^+$  и его можно измерить.
- 2. Создание градиента  $H^+$  сопровождается синтезом АТФ.
- 3. Ионофоры (разобщители), разрушающие протонный градиент, тормозят синтез АТФ.
- 4. Ингибиторы, блокирующие транспорт протонов по протонному каналу АТФ-синтазы,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

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

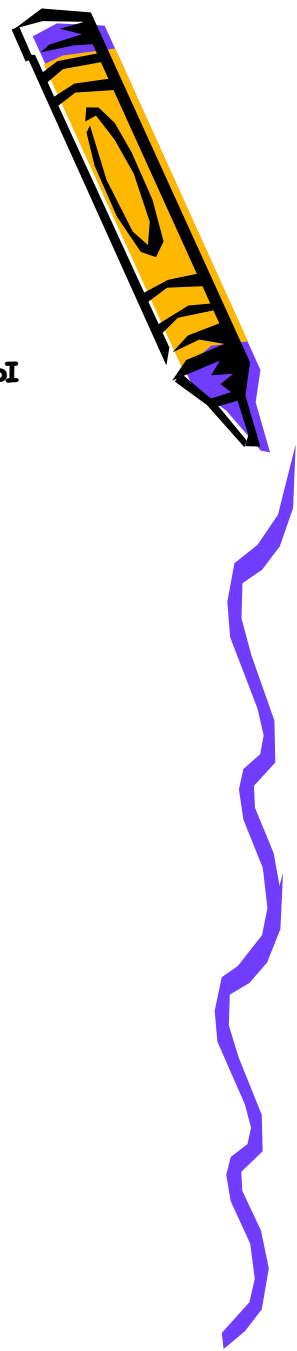
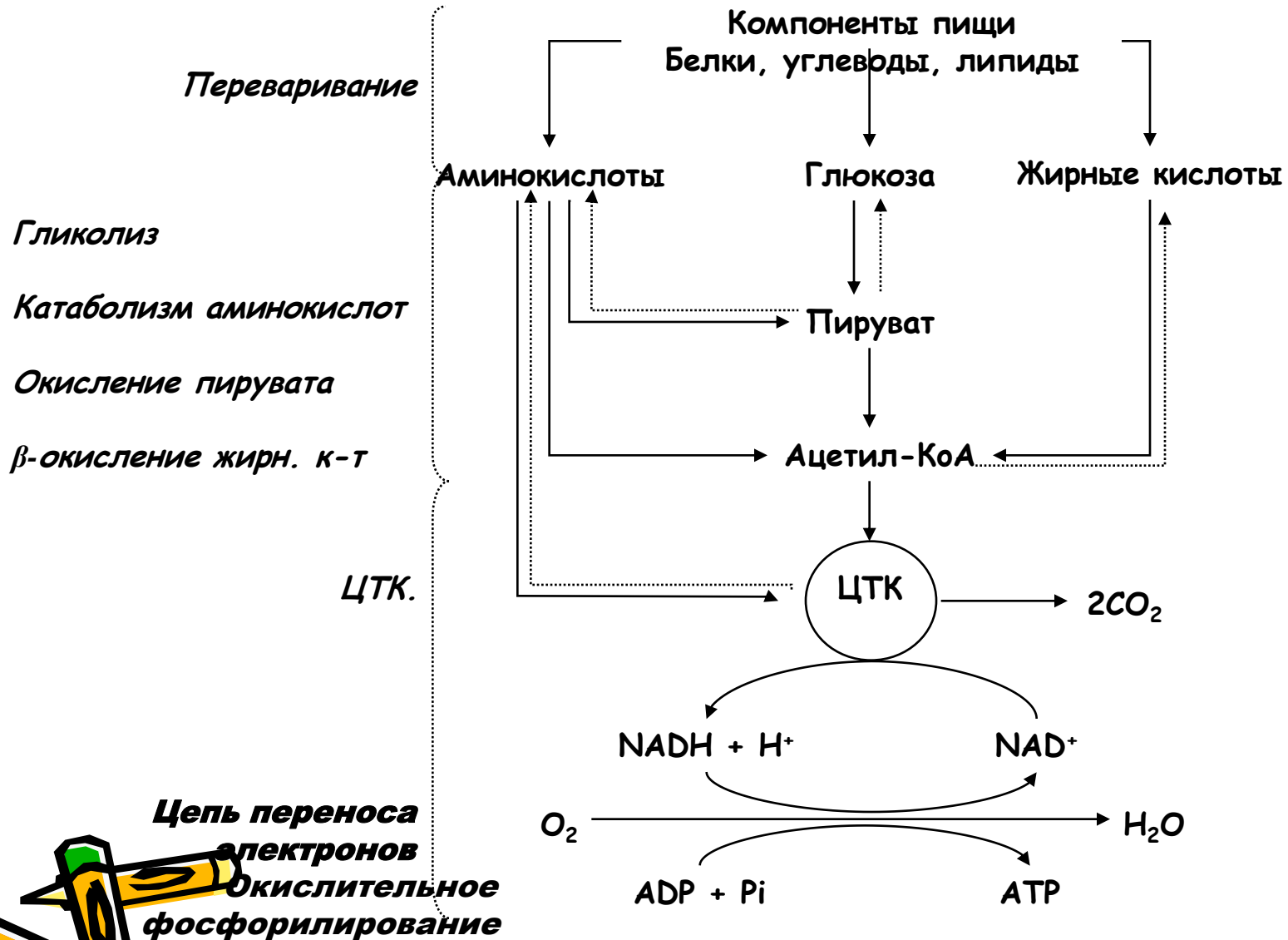


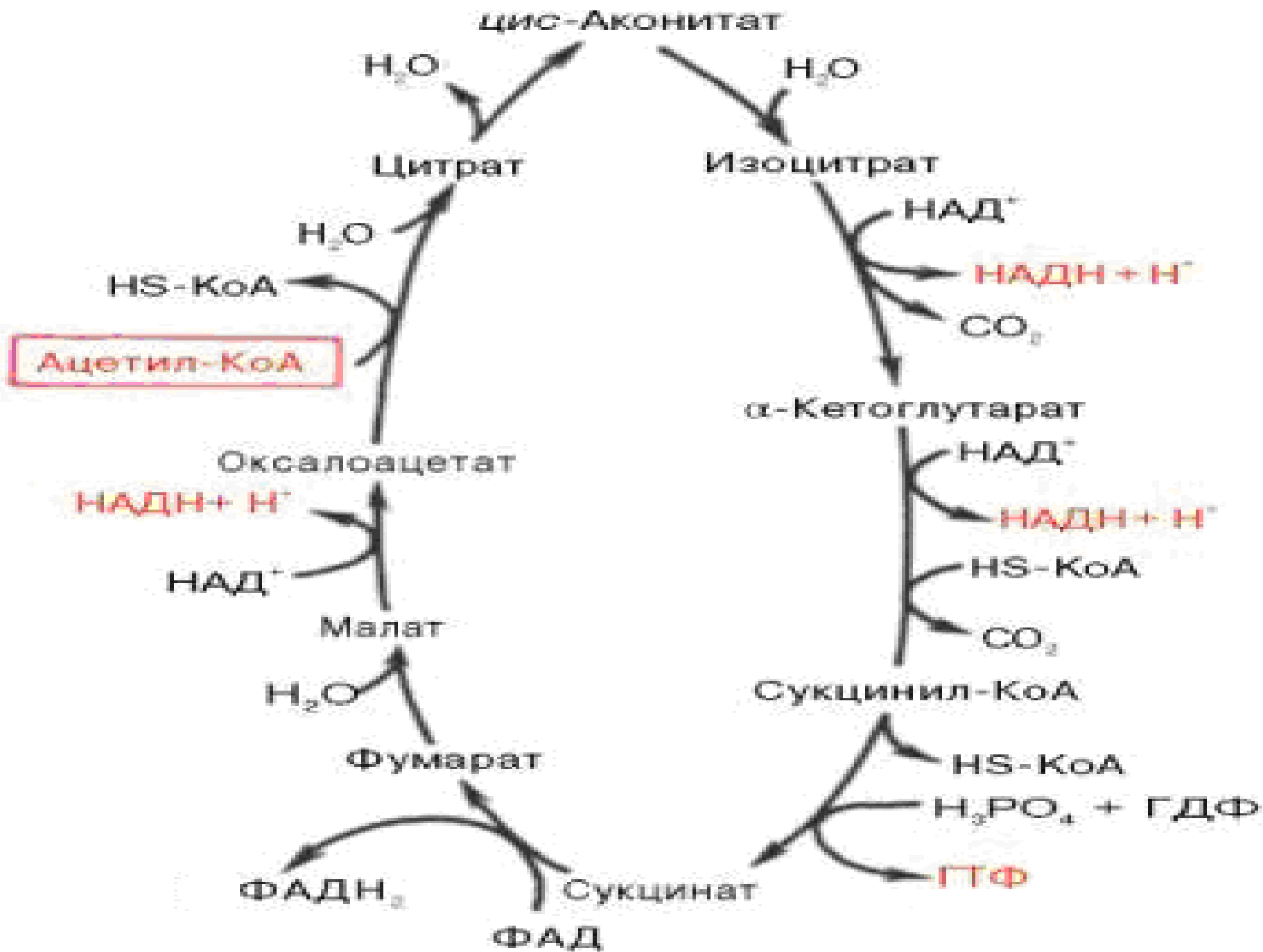
## 2. Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК): последовательность реакций (УСРС), регуляция, биологическая роль

● 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:

**Ц**елый                    **А**нанас                    **И**  
**К**усочек                **С**уфле                    **С**егодня  
**Ф**актически            **М**ой                        **О**бед.

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

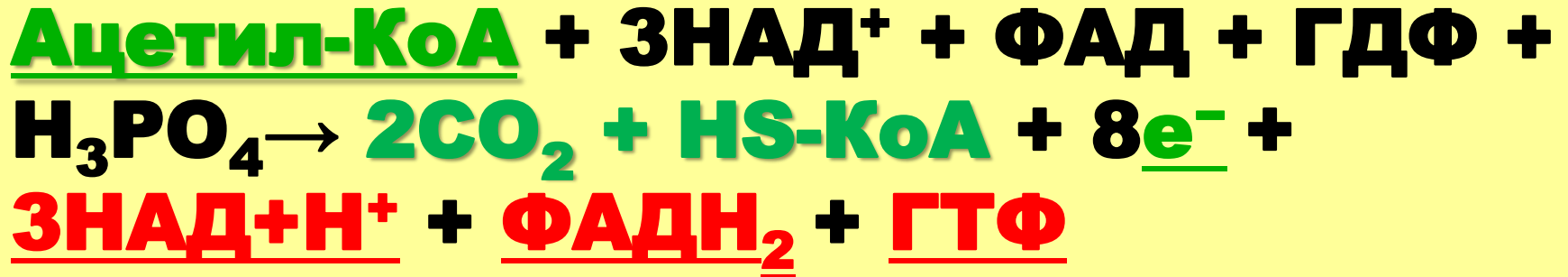
**Ц**итрат, (цис-) **А**конитат, **И**зоцитрат, ( $\alpha$ -)  
**К**етоглутарат, **С**укцинил-КоА, **С**укцинат,  
**Ф**умарат,                **М**алат,                **О**ксалоацетат.



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<sup>+</sup>, HS-КоА, АДФ, Са<sup>2+</sup>.

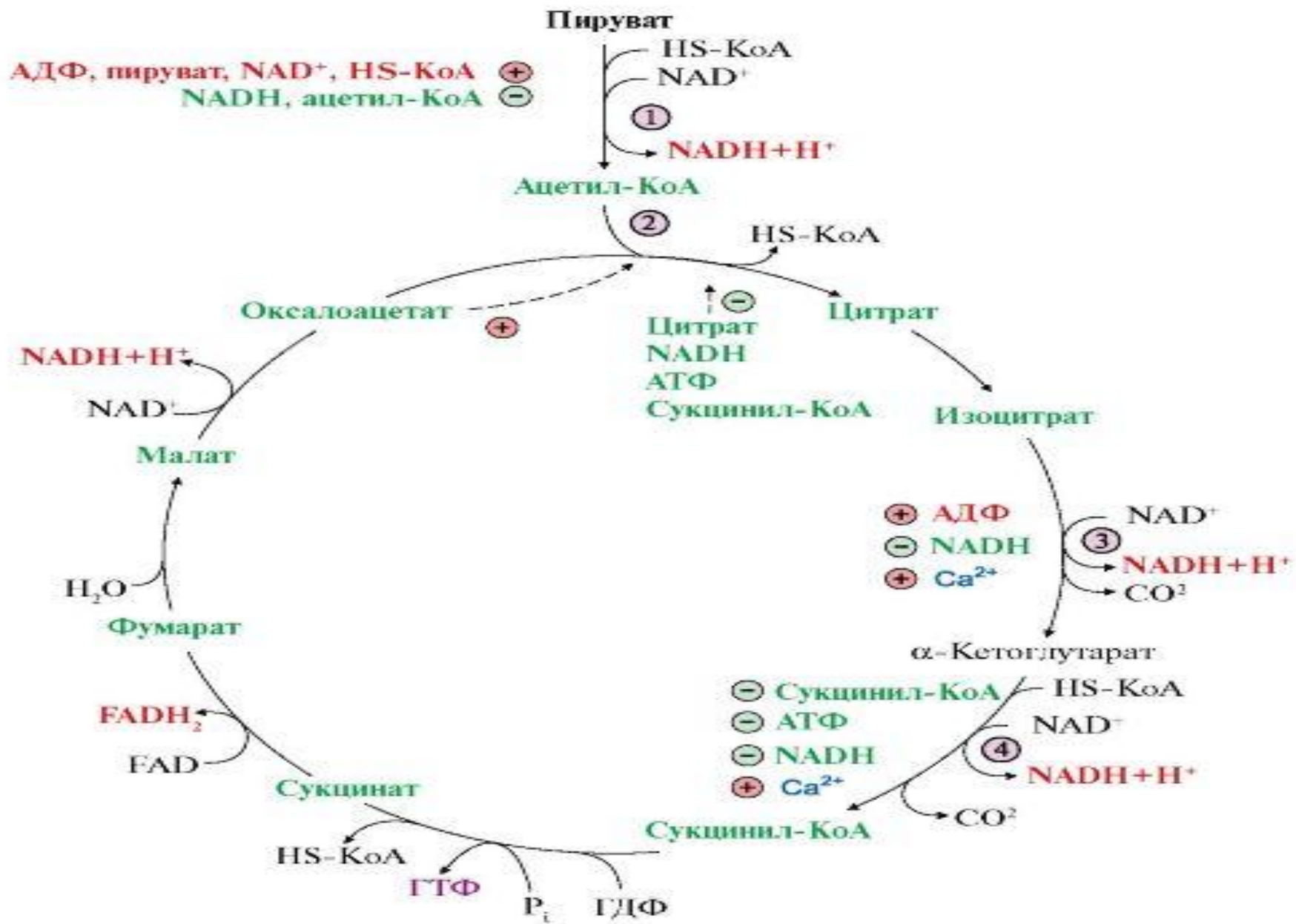
Ингибиторы ЦТК: ацетил-КоА, цитрат, сукцинил-КоА, НАДН+Н<sup>+</sup>, АТФ,

- 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 —  $\alpha$ -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

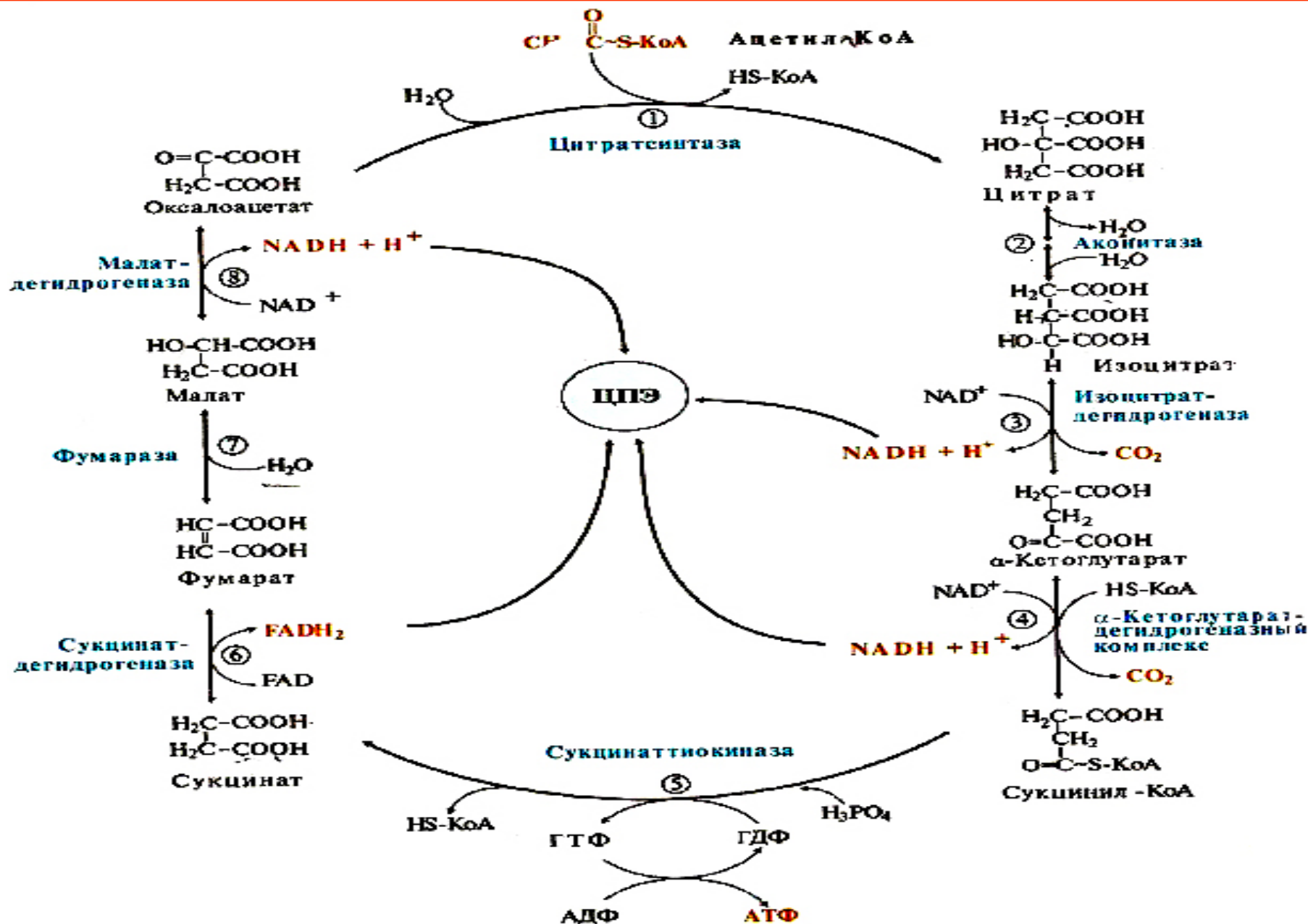
Кребса поставляет в цепь переноса электронов митохондрий протоны в виде **НАДН+Н<sup>+</sup>** и **ФАДН<sub>2</sub>**.

5. Энергетическая функция — за один цикл образуется **3 НАДН+Н<sup>+</sup>**, которые дают **9 АТФ**, и **1 ФАДН<sub>2</sub>** - 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  $\text{NADH}$  и  $\text{FADH}_2$



Энергия электронов, переносимых по ЦПЭ на кислород

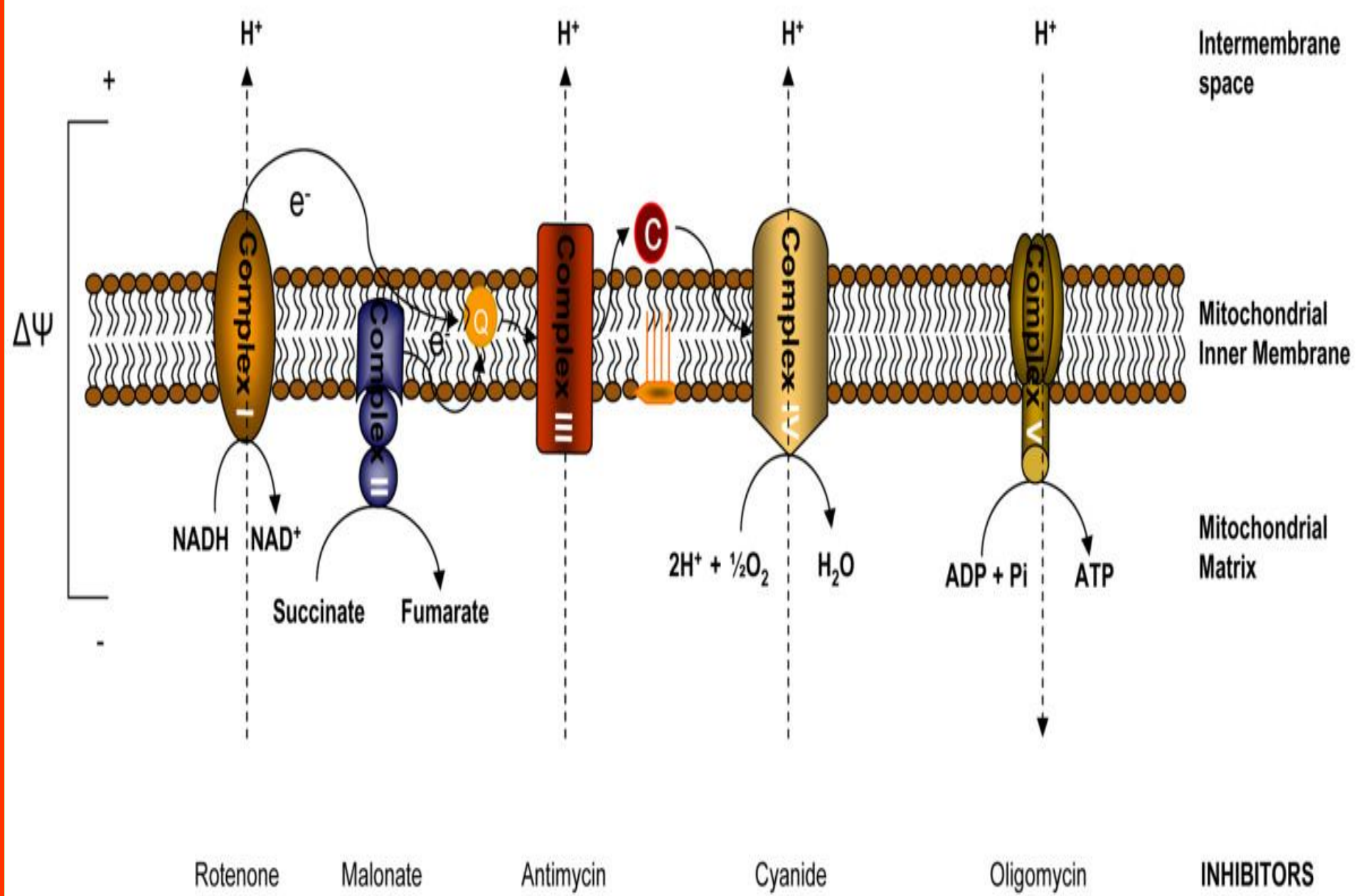


Энергия трансмембранного электрохимического потенциала



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, ФАДН<sub>2</sub>, АДФ, Ф<sub>н</sub>.

- **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.



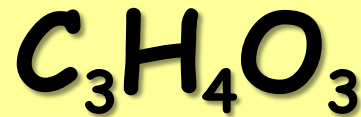


# Суммарное уравнение энергетического обмена:



# Выделение энергии:

2600 кДж - на 2 моля



60%

Рассеивается  
в виде тепла

40%

Сберегается  
в виде АТФ



**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ**

