

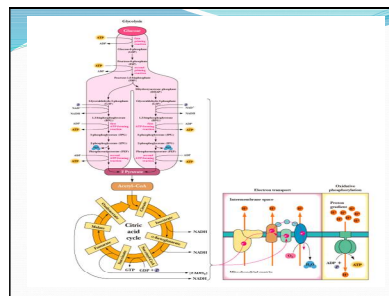
Слайд 1

Волгоградский государственный
медицинский университет
Кафедра теоретической биохимии с курсом
клинической биохимии

Биоэнергетика

Доцент Гончарова Л.В.

Слайд 2



Слайд 3

Обмен веществ

Обмен веществ включает 3 этапа:

- поступление веществ в организм,
- метаболизм,
- выделение конечных продуктов из организма.

Поступление веществ в организм происходит в результате дыхания (кислород) и питания. В ЖКТ продукты питания перевариваются (расщепляются до простых веществ).

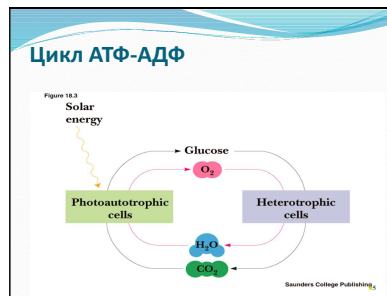
При переваривании происходит гидролиз полимеров (белков, полисахаридов и др. сложных органических веществ) до мономеров, всасывающихся в кровь и включающихся в промежуточный обмен.

Слайд 4

Гетеротрофы. Аутотрофы.

- Живые организмы с точки зрения термодинамики — открытые системы. Между системой и окружающей средой - обмен энергии.
- Живые существа по способу питания - аутотрофы и гетеротрофы.
- Аутотрофы - используют CO_2 как источник углерода и трансформируют энергию солнечного света в энергию химических связей органических веществ;
- У гетеротрофов катаболизм орг. веществ приводит к освобождению энергии и запасанию её в виде АТФ. Основной путь получения энергии гетеротрофами - окисление органических веществ путем дегидрирования.

Слайд 5



Слайд 6

Метаболизм. Катаболизм. Анаболизм.

- Метаболизм — совокупность химических реакций, происходящих в организме.
- Метаболический путь — последовательность реакций, приводящих к образованию определенного продукта.
- Соединения, образующиеся в ходе превращений — метаболиты.
- В метаболизме можно выделить пути **катаболизма**, ведущие к расщеплению сложных молекул и пути **анаболизма**, предназначенные для биосинтезов.

Слайд 7

Катаболизм

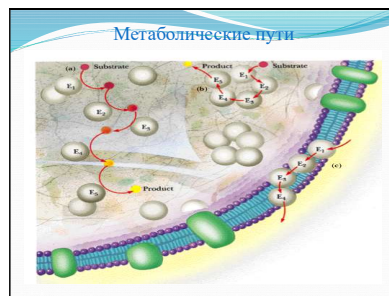
- Под катаболизмом понимают процессы распада, когда более сложные молекулы превращаются в менее сложные.

Слайд 8

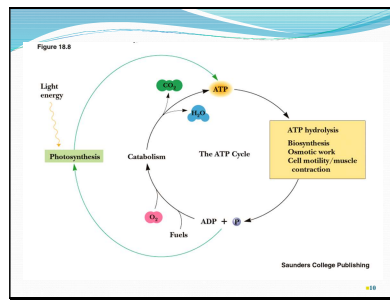
Анаболизм

- Под анаболизмом понимают биосинтетические процессы, в которых строительные блоки превращаются в сложные макромолекулы;
- анаболические реакции требуют энергии извне.

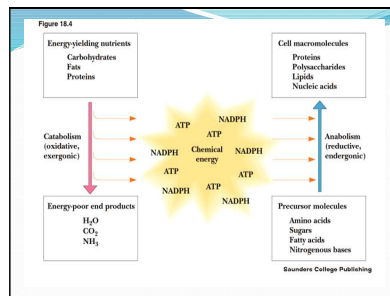
Слайд 9



Слайд 10



Слайд 11



Слайд 12

Эндергонические и экзергонические реакции

- В результате катаболизма образуются конечные продукты обмена — CO₂, H₂O и мочевина. Реакции катаболизма — экзергонические реакции, сопровождаются выделением энергии.
- Анаболические реакции — эндергонические реакции, используют энергию, освобождающуюся при катаболизме.
- Катаболические и анаболические пути во многом различаются, но они тесно связаны друг с другом. Катаболизм и анаболизм — это сопряженные взаимодополняющие процессы.

Слайд 13

Сопряжение экзергонических и эндергонических процессов

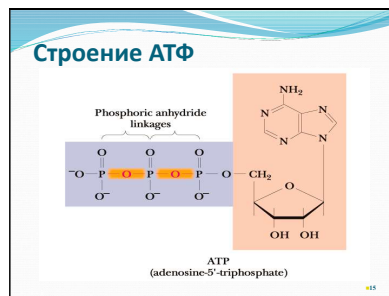
- Термодинамически невыгодные экзергонические реакции протекают за счет энергии экзергонических реакций.
- Процессы, протекающие с потреблением и выделением энергии, связаны между собой, происходят при участии АТФ.
- АТФ — сопрягающий фактор, форма запасания энергии.

Слайд 14

Роль АТФ в клеточной энергетике

- Химическая энергия, освобождаемая в процессе катаболизма, запасается путем фосфорилирования АДФ с образованием АТФ;
- Энергия АТФ затем используется ходе экзергонических реакций (процессы биосинтеза, активный транспорт, сокращение мышц и т.д.).
- Основные источники энергии: углеводы, жиры, белки.

Слайд 15



Слайд 16

Макроэргические соединения

- Если энергия, освобождающаяся при гидролизе веществ, превышает 30 кДж/моль (7,3 ккал/моль), то гидролизуемая связь – высокоэнергетическая, (макроэргическая, ~).
- Макроэргические соединения — вещества, содержащие в своем составе высокоэнергетические (макроэргические) связи, при гидролизе которых высвобождается более 30 кДж энергии на 1 моль связей.

16

Слайд 17

Макроэргические соединения

К ним относят:

- нуклеозидтрифосфаты (АТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ),
- нуклеозиддифосфаты,
- фосфоэнолпируват,
- 1,3 дифосфоглицерат,
- карбамилфосфат,
- сукцинил-КоА,
- ацетил-КоА,
- креатинфосфат,
- пирофосфат

Слайд 18

Макроэргические соединения

Phosphoenolpyruvate

Creatine phosphate

1,3-Bisphosphoglycerate

Слайд 19

Виды фосфорилирования как реакции образования АТФ: окислительное, субстратное, фотофосфорилирование

$\text{АДФ} + \text{Фн} \rightarrow \text{АТФ} + \text{H}_2\text{O}$

Окислительное фосфорилирование — главный путь синтеза АТФ из АДФ и P_{in} .

- Синтез АТФ из АДФ и H_2PO_4^- за счёт энергии переноса электронов по ЦПЭ называют **окислительным фосфорилированием**.
- Реакция энергетически сопряжена с переносом H с восстановленных коферментов на O_2 . При этом освобождается основная часть энергии окисляемых веществ.
- Энергия образуется в ходе окислительно-восстановительных реакций и на промежуточном этапе запасается в виде электрохимического потенциала.
- Процесс локализован во внутренней мембране митохондрий

19

Слайд 20

Субстратное фосфорилирование

- — энергия, необходимая для образования АТФ (ГТФ) высвобождается при гидролизе связей других макроэргических соединений. Синтез АТФ происходит за счёт энергии макроэргических связей S .
- Механизм сопряжения не требует участие мембраны.
- Примеры: ФЭП + АДФ \rightarrow АТФ + ПВК;
- 1,3 дифосфоглицерат + АДФ \rightarrow АТФ + 3-фосфоглицерат;
ЦТК: сукцинил-КоА \rightarrow сукцинат.
- фотофосфорилирование — для синтеза АТФ используется энергия электромагнитного излучения (видимого света), которая запасается в виде электрохимического потенциала (у зеленых растений).

20

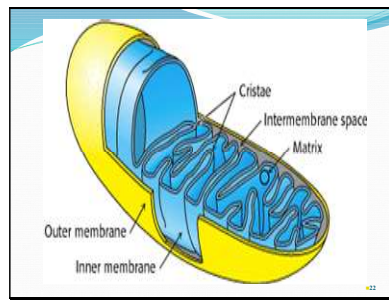
Слайд 21

Дыхательная цепь

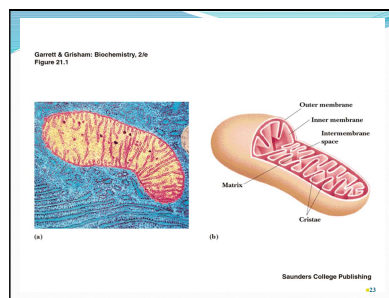
- **Дыхательная цепь (ЦПЭ)** — путь переноса H^+ и e^- от органических веществ на O_2 воздуха. Это система переносчиков, структурно закреплённая на мембране МТХ и расположенная в соответствии со своими редокс-потенциалами.
- Последовательность расположения компонентов дыхательной цепи определяется окислительно-восстановительными потенциалами их окисленных и восстановленных форм.

21

Слайд 22



Слайд 23



Слайд 24

Двухмембранные органоиды. Митохондрии

Значение крист: увеличивают поверхность внутренней мембраны, на которой размещаются мультисубъединичные системы, участвующие в синтезе молекул АТФ. мембрана содержит белки двух главных типов:

- белки дыхательной цепи;
- АТФ-синтета, ферментный комплекс, отвечающий за синтез АТФ.

Слайд 25

Двумембранные органоиды. Митохондрии

■ Согласно гипотезе симбиогенеза, митохондрии произошли от бактерий-окислителей, вступивших в симбиоз с анаэробной клеткой.

Слайд 26

Двумембранные органоиды. Митохондрии

■ В матриксе содержится кольцевая молекула ДНК, специфические мРНК, тРНК и рибосомы (прокариотического типа), осуществляющие автономный биосинтез части белков, входящих в состав внутренней мембраны.

■ Другая большая часть генов митохондрии перешла в ядро, и синтез многих митохондриальных белков

■ Увеличение числа митохондрий происходит или путем деления или в результате появления перегородок и отщипывания мелких фрагментов

Слайд 27

Двумембранные органоиды. Митохондрии

■ Митохондрии осуществляют синтез АТФ, происходящий в результате процессов окисления органических субстратов и фосфорилирования АТФ. Субстратами являются углеводы, аминокислоты, глицерин и жирные кислоты;

■ Кроме того в митохондриях происходит синтез многих митохондриальных белков.

Органические вещества + O₂ → CO₂ + H₂O + АТФ

Слайд 28

Особенности строения белков внутренней мембраны

- АТФ-синтаза
- НАДН-дегидрогеназа
- Сукцинатдегидрогеназа,
- QH2 - дегидрогеназа
- цитохром с-оксидаза

Слайд 29

Строение дыхательной цепи

Слайд 29 (2016) | Биохимия, 2016
Рисунок 21.1

Диаграмма, иллюстрирующая структуру дыхательной цепи в мембране митохондрии. Показаны четыре белковых комплекса: Комплекс I (NADH дегидрогеназа), Комплекс II (сукцинат дегидрогеназа), Комплекс III (цитохром bc1-комплекс) и Комплекс IV (цитохром c-оксидаза). Также показаны переносчики электронов: убихинон (Q) и убихинол (QH2). Энергия электронов при их движении по цепи снижается.

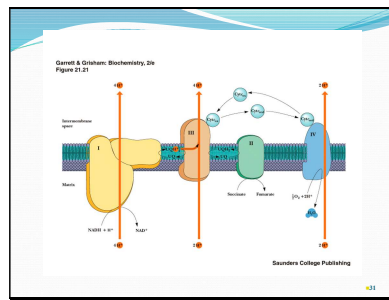
Источник: Ситникова Е.А. Биохимия

Слайд 30

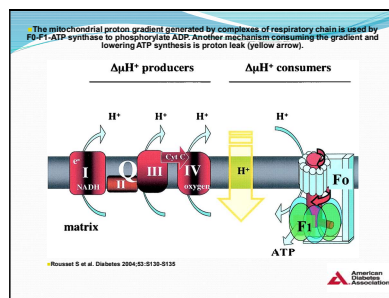
Строение дыхательной цепи

- Четыре белковых комплекса расположены во внутренней митохондриальной мембране
- Жирорастворимый кофермент Q и водорастворимый цитохром С перемещаются между белковыми комплексами
- Энергия электронов при их движении по дыхательной цепи снижается

Слайд 31



Слайд 32



Слайд 33

Роль окислительно-восстановительных процессов в метаболизме

- Основной путь получения энергии гетеротрофами - окисление органических веществ путем **дегидрирования**.
- НАД⁺ собирает электроны, освобождающиеся в процессе катаболизма

Слайд 34

Окислительно-восстановительные реакции

Окислительно-восстановительные реакции включают транспорт электронов, каждая из реакций состоит из двух сопряженных полуреакций: $A(ок)+B(восст)=B(ок)+A(восст)$

- окисление – процесс потери электронов;
- восстановление – процесс присоединения электронов;
- в уравнении А является акцептором электронов, В – донор электронов.

34

Слайд 35

Комплекс I

- НАДН-дегидрогеназы ((НАДН – КоQ-редуктаза, комплекс I, FMN содержащий E) — во внутренней мембране, окисляет НАДН, образующийся в МТХ матриксе.
- S — НАДН (перенос $2e^-$ и H^+ на FMN. 2й H^+ — из матрикса).

Слайд 36

Комплекс I

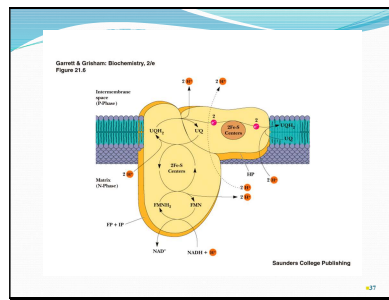
НАДН-дегидрогеназа

Переносит электроны от НАДН к коферменту Q

- Состоит из более 30 субъединиц масса- 850 kD
- Путь движения электронов
 - $NADH \rightarrow FMN \rightarrow Fe-S \rightarrow UQ \rightarrow Fe-S \rightarrow UQ$
- Четыре протона H^+ переходят в межмембранное пространство при переносе 2-х электронов

36

Слайд 37

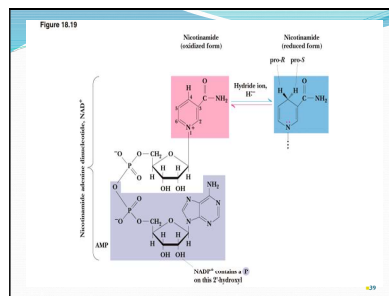


Слайд 38

Коферменты никотиновой кислоты и никотинамида

- Существуют два кофермента никотиновой кислоты и никотинамида: НАД⁺ и НАДФ⁺;
- НАД⁺ и НАДФ⁺ - двухэлектронные переносчики;
- Они переносят гидрид ионы к и от субстратов.

Слайд 39



Слайд 40

Флавиновые коферменты

- ФМН и ФАД – одно и двухэлектронные переносчики
- Название флавинов происходит от латинского flavus, что означает желтый
- Окисленная форма (хинон) является желтой, полухинон – голубой, восстановленная форма не окрашена

40

Слайд 41

Рибофлавин (витамин В₂)

- Молекула содержит спирт рибитол и флавины или изоаллоксазиновое кольцо
- Активные формы витамина – ФМН и ФАД
- ФМН и ФАД не являются настоящими нуклеотидами, однако традиционные названия до сих пор существуют

41

Слайд 42

ФМН

42

Слайд 43

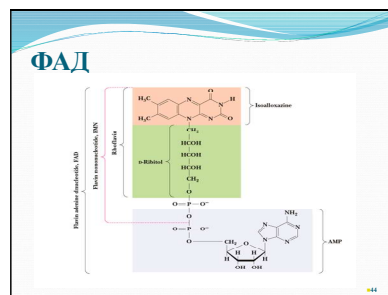
Комплекс II

(сукцинат-кофермент Q редуктаза)

- сукцинатдегидрогеназа – фермент цикла Кребса;
- сукцинатдегидрогеназа – ФАД-зависима;
- Содержит четыре субъединицы, включая два железосерных центра (Fe-S);
- Содержит три типа Fe-S центров :
 - Fe4-S4, Fe3-S3, Fe2-S2
- Передача электронов: сукцинат \rightarrow ФАДН₂ \rightarrow 2Fe²⁺ \rightarrow коэнзим QH₂
- Суммарная реакция:
 - сукцинат + коэнзим Q \rightarrow фумарат + коэнзим QH₂

44

Слайд 44



Слайд 45

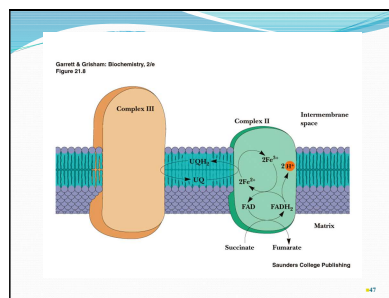
Fe S центры

- Fe S центры входят в состав ферментных комплексов I, II и III (во флавопротеидах, ЦТХ).
- содержат негемовое Fe.
- Атомы Fe могут отдавать и принимать e⁻ поочередно, переходя в ферро (Fe²⁺) и ферри (Fe³⁺) состояния.
- Атом железа связан с атомом серы остатков цистеина или неорганической серы.
- Fe S- центр . Атом железа связан координационными связями с четырьмя атомами серы, принадлежащими четырем остаткам цистеина в белке.

Слайд 46



Слайд 47

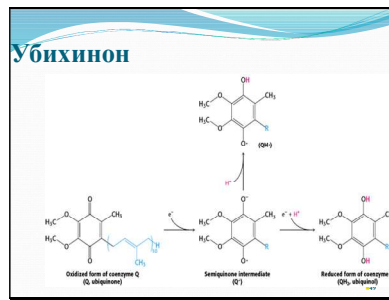


Слайд 48

Комплекс III

- КоQ — коллекторная функция, присоединяет H от НАДН-дегидрогеназы и др. флавинозависимых дегидрогеназ (СДГ).
- КоQ-дегидрогеназа (коэнзим Q - цит.С-редуктаза) — комплекс III.
- Ко Q передаёт электроны на - цитохром с и выкачивает протоны в межмембранное пространство (Q цикл);

Слайд 49

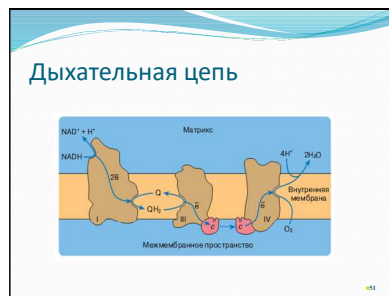


Слайд 50

Комплекс III коэнзим Q-цитохром с редуктаза

- коэнзим Q – цитохром с и выкачивает протоны в межмембранное пространство в уникальном цикле, называемом Q циклом;
- главным белком этого комплекса является цитохром b с гемами b_L и b_H;
- цитохромы, как и железосерные центры являются одноэлектронными переносчиками;
- коэнзим Q – жирорастворимый переносчик электронов;
- цитохром с – водорастворимый переносчик электронов.

Слайд 51



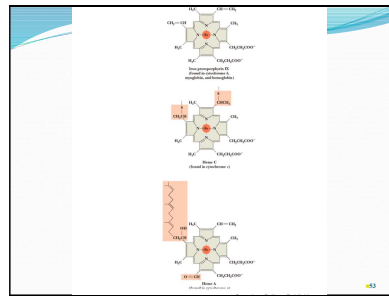
Слайд 52

Цитохромы

- ЦТХ ЦПЭ обозначают буквами b, c₁, c, a и a₃, расположены в ЦПЭ в порядке увеличения редокс-потенциала. ЦТХ - гемопротеины. Атом Fe в геме ЦТХ меняет валентность, присоединяя и отдавая e⁻.
 $Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+} + e^{-}$

Комплекс III, включающий ЦТХ b и c₁, функционирует как КоОН₂-дегидрогеназа, осуществляет перенос e⁻ с QH₂ на цит. С. e⁻ последовательно проходят через атомы Fe ЦТХ b и c₁, а затем поступают на цит. С. С КоОН₂ передается 2 e⁻, т.к. ЦТХ переносит за 1 цикл по 1 e⁻, то перед символом ЦТХ ставится коэффициент 2.

Слайд 53



Слайд 54

**Комплекс IV
цитохром с оксидаза**

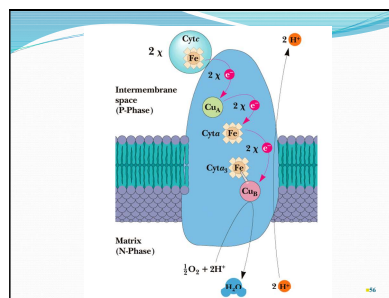
- Электроны с цитохрома с используются для четырехэлектронного восстановления молекулы кислорода, что приводит к образованию двух молекул воды;
- кислород конечный акцептор электронов в дыхательной цепи;
- цитохром с оксидаза использует два гема (a и a₃) и два иона меди;
- структура комплекса до конца не изучена;
- комплекс IV также транспортирует протоны водорода.

Слайд 55

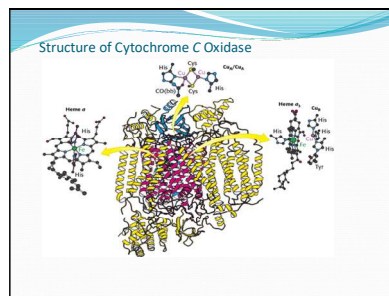
IV-комплекс

- ЦТХ-оксидаза (итх с-редуктаза - IV комплекс), включает 2 ЦТХ (а-а₃), содержит ионы меди.
- Перенос e⁻ комплексом а-а₃ включает р-ци :
 $Cu^+ \leftrightarrow Cu^{2+} + e^-$
 $Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+} + e^-$
- Переносит e⁻ с итг. С на O₂. Каждый из атомов O₂ последовательно присоединяет по 2 e⁻ и 2H⁺, превращаясь в H₂O.
 $O_2 + 4e^- + 4H^+ \rightarrow 2 H_2O$

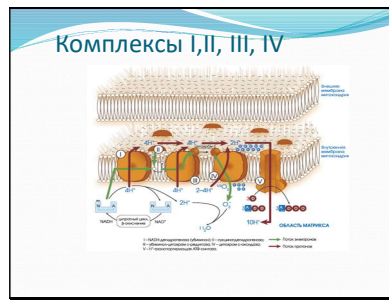
Слайд 56



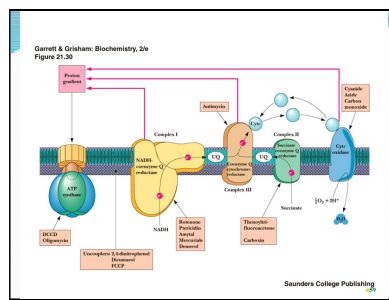
Слайд 57



Слайд 58



Слайд 59

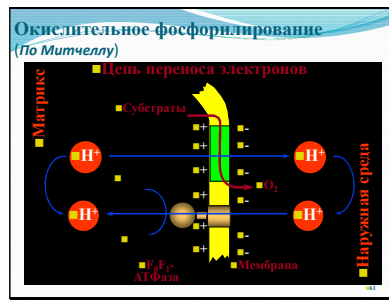


Слайд 60

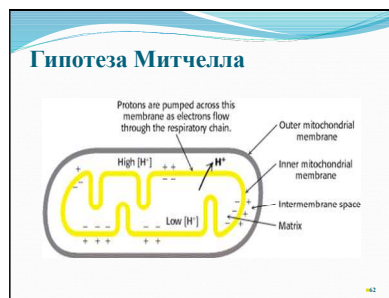
Сопряжение транспорта электронов и окислительного фосфорилирования

- Много исследователей пытались найти «высокоэнергетический посредник»;
- Питер Митчелл предложил необычную идею: протонный градиент через внутреннюю митохондриальную мембрану может быть использован для синтеза АТФ;
- Митчелл был осмеян, но хемииосмотическая гипотеза позволила ему получить Нобелевскую премию.

Слайд 61



Слайд 62



Слайд 63

Основные положения теории Митчелла.

- Перенос электронов по дыхательной цепи от НАДН+Н⁺ к кислороду сопровождается выкачиванием протонов из матрикса митохондрий в межмембранное пространство.
- Протоны, перенесенные из матрикса в межмембранное пространство, не могут вернуться обратно в матрикс, так как внутренняя мембрана непроницаема для протонов.
- Таким образом, создается протонный градиент, при котором концентрация протонов в межмембранном пространстве больше, а pH меньше, чем в матриксе.
- Каждый протон несет положительный заряд, и вследствие этого появляется разность потенциалов по обе стороны мембраны: отрицательный заряд на внутренней стороне и положительный на внешней.
- В совокупности электрический и концентрационный градиенты составляют электрохимический потенциал $\Delta\mu_{H^+}$ – источник энергии для синтеза АТФ.

Слайд 64



Слайд 65

АТФ-синтаза

Переносчики e^- организованы в 3 комплекса (I, III, IV) во внутренней мембране МТХ. Эти комплексы, используя энергию e^- , обеспечивают перенос H^+ из матрикса в межмембранное пространство (векторное действие). В результате возникает протонный электрохимический потенциал (μH^+).

- При достижении определенного значения $\Delta\mu H^+$ происходит активация АТФ-синтазы (комплекс V), в ней открывается канал, через который H^+ возвращаются в матрикс из межмембранного пространства, а энергия $\Delta\mu H^+$ используется для синтеза АТФ.
- Каждый из 3 комплексов ЦПЭ (I, III, IV) обеспечивает необходимый градиент H^+ для активации АТФ-синтазы и синтеза 1 молекулы АТФ.
- Образующаяся АТФ при участии АДФ/АТФ-транслоказы из матрикса \rightarrow ЦП. Та же транслоказа переносит АДФ из ЦП в матрикс МТХ.

Слайд 66

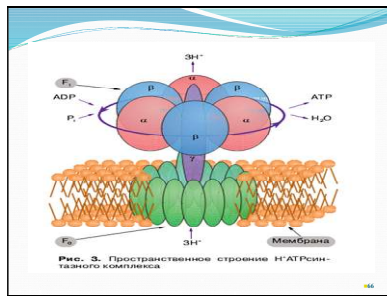


Рис. 3. Пространственное строение H^+ АТФсинтазного комплекса

Слайд 67

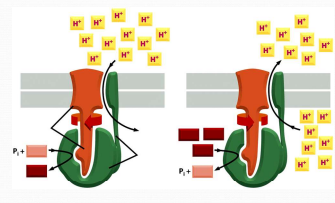
H⁺-АТФ-синтетаза

- H⁺-АТФ-синтетаза — интегральный белок внутренней мембраны МТХ.
- Функциональный белок состоит из 2х комплексов.
- Гидрофильный комплекс F₁ (трансмембранная часть) погружен в мембрану, состоит из нескольких гидрофильных субъединиц, по которым H⁺ переносится в матрикс.
- F₀ — субъединица (9 субъединиц) H⁺-АТФ-синтетазы, синтезирующей АТФ.
- АиН⁺ заставляет H⁺ двигаться по каналу АТФ-синтетазы в матрикс.
- Под действием АиН⁺ происходят конформационные изменения в субъединицах и активация АТФ-синтетазы, в результате чего синтезируется АТФ.



Слайд 68

Работа АТФ-синтетазы/АТФ-азы



Слайд 69

Конформационные изменения АТФ синтеты



Слайд 73

Резюме

- Дыхательная цепь- путь переноса протонов и электронов от органических веществ на кислород воздуха
- Это система переносчиков, структурно закрепленная в мембране митохондрий и расположенных в соответствии со своими редокс – потенциалами.
- В процессе переноса электронов по дыхательной цепи создается протонный градиент;
- Окислительное фосфорилирование: поступление протонов обратно в матрикс приводит к синтезу АТФ

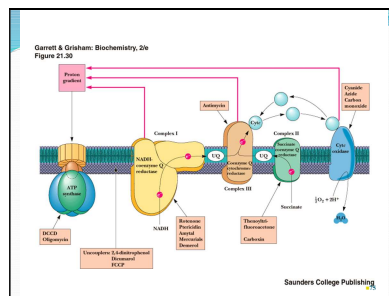
131

Слайд 74

Ингибиторы дыхательной цепи

- Ингибиторы NADH-дегидрогеназы: ротенон, амитал (из группы барбитуратов).
- Ингибитор QH₂-дегидрогеназы – антимизин А (антибиотик).
- Ингибиторы ЦТХ-оксидазы – цианид, СО, Н₂S. Цианид присоединяется к Fe ЦТХ-оксидазы.
- Переносчики цепи, стоящие в цепи непосредственно перед блокированным этапом, становятся более восстановленными, а стоящие после – более окисленными.

Слайд 75



Слайд 76

Окислительно-восстановительные реакции. Окислительно-восстановительный потенциал

- Окисление – отщепление e^- , присоединение e^- – восстановление.
- $A(\text{окисленный}) + B(\text{восстановленный}) = B(\text{окислен.}) + A(\text{восстановлен.})$
В уравнении А является акцептором электронов, В – донор электронов.
- Окисленные и восстановленные формы одного и того же соединения сопряженные пары, или редокс пары.
- Мерой срoдства редокс-пары к e^- — окислительно-восстановительный потенциал или редокс-потенциал (E_0^0). Выражается в вольтах, чем меньше (отрицательнее), тем меньше срoдство к e^- . Чем больше срoдство, тем больше окислительно-восстановительный потенциал.

Слайд 77

Окислительно-восстановительный потенциал.

Стандартный ОВ потенциал (редокс потенциал) для полуреакций – электрический потенциал (E^0) в вольтах, измеряемый в течение реакций в стандартных условиях. Для сравнения используется водородный электрод.

Слайд 78

Уравнение расчета энергии переноса $2e^-$ от НАДН+ H^+ к $\frac{1}{2} O_2$.

- $\Delta G^0 = -n \times F \times \Delta E^0$
- где ΔG - стандартная свободная энергия реакции;
- n - число электронов;
- F - число Фарадея;
- ΔE^0 - разность между значениями ОВ потенциалов исходных веществ и продуктов реакции.

Слайд 79

Окислительное фосфорилирование

- $\text{NADH} + \text{H}^+ + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \text{NAD}^+ + \text{H}_2\text{O} + 52,6 \text{ ккал/моль}$ (220 кДж/моль) — экзергонический процесс.
- $\text{АДФ} + \text{H}_3\text{PO}_4 + 7,3 \text{ ккал/моль}$ (30,5 кДж/моль) \rightarrow $\text{АТФ} + \text{H}_2\text{O}$ — эндергонический процесс.
- Синтез АТФ из АДФ и H_3PO_4 за счет энергии переноса e^- по ЦПО — окислительное фосфорилирование.

Слайд 80

Уравнение расчета энергии переноса 2e от НАДН+ H+ к 1/2 O2.

- $\Delta E^0 \text{ Н АДН/ O}_2 = (0,82 - (-0,32)) = 1,14 \text{ В.}$
- $\Delta G = 2 * 23,065 * 1,14 = 52,6 \text{ ккал/моль}$ или 220 кДж/моль.
- Величина — теоретически достаточна для синтеза 7 АТФ, но синтезируется не более 3-х.
