|  |  |
| --- | --- |
| **8-я неделя** | **Метаболизм: фазы и стадии. Общий путь катаболизма** |
|  |  |
| **Содержание** | *Формирование представлений о метаболизме как совокупности взаимосвязанных ферментативных реакций в клетке, специфических и общей стадиях катаболизма питательных веществ.* |
|  |  |
| **Ключевые слова** | аденозиндифосфат, аденозинтрифосфат, акцептор электронов , аминокислота , амфиболический путь , анаболизм , анаплеротическая реакция, анаэроб, аутотроф, аэроб, аэробный, белок , возбуждение нейронов и мышц, восстанавливающий агент (восстановитель) , восстановительный потенциал, восстановительный эквивалент , восстановление , высокоэнергетическое соединение , гликоген, глюкоза, дегидрирование , дегидрогеназы , динамическое состояние компонентов организма, донор электронов, жирная кислота, катаболизм , кофермент А, Кребса цикл, липиды, липоевая кислота, лизосома , макроэргическое соединение, макромолекула , метаболизм , метаболит , метаболический оборот, митохондрии , мономер , моносахариды, нейтральные жиры, никотинамидадениндинуклеотид, общий интермедиат, окисляющий агент (окислитель) , полимер , пиридиндегидрогеназы, промежуточный метаболизм, свободная энергия, стационарное состояние, углеводы, флавинадениндинуклеотид , флавиндегидрогеназы, флавиновые нуклеотиды, фоновая скорость метаболизма, фосфорилирование на уровне субстрата, хемиосмотическое сопряжение, цикл лимонной кислоты, цикл трикарбоновых кислот, экзергоническая реакция, энергетический заряд, энергетическое сопряжение |
|  |  |
| **Цели** | *После изучения данной темы студент должен знать функции, фазы и стадии метаболизма и их взаимосвязь, биологическую роль и особенности протекания реакций общего пути катаболизма питательных веществ, уметь применять полученные знания для решения теоретических и практических задач.* |
|  |  |
| **План занятия** |
| [Раздел 8.1](http://dl.kpi.kharkov.ua/techn/nvs2_10/lib/libview.asp?/1846/) | Общая характеристика обмена веществ. Две стороны (фазы) метаболизма. |
| [Раздел 8.2](http://dl.kpi.kharkov.ua/techn/nvs2_10/lib/libview.asp?/1847/) | Стадии катаболизма питательных веществ. |
| [Раздел 8.3](http://dl.kpi.kharkov.ua/techn/nvs2_10/lib/libview.asp?/1848/) | Окислительное декарбоксилирование пирувата. |
| [Раздел 8.4](http://dl.kpi.kharkov.ua/techn/nvs2_10/lib/libview.asp?/1849/) | Цикл трикарбоновых кислот Кребса. |
| [Раздел 8.5](http://dl.kpi.kharkov.ua/techn/nvs2_10/lib/libview.asp?/1850/) | Примеры обучающих задач и методов их решения. |
|  |  |
| **План работы** |
|  | [Пройдите тест на знание теоретического материала 'Энергообмен и общий путь катаболизма (10)'](http://dl.kpi.kharkov.ua/techn/nvs2_10/test/xtest14a.asp?108)  |
|  |  |
|  |  |
| **© С.М.Ершиков, 2009. Все права защищены** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Раздел 8.1** | **Общая характеристика обмена веществ. Две стороны (фазы) метаболизма.** |
|  |  |
| **8.1.1. Метаболизм (обмен веществ)** – совокупность химических реакций, протекающих в живой клетке. Эти реакции протекают в определённой последовательности и тесно связаны между собой. Главные функции метаболизма в клетке: а) запасание энергии, которая добывается путем расщепления пищевых веществ, поступающих в организм, или путем преобразования энергии солнечного света; б) превращение молекул пищевых веществ в строительные блоки; в) сборку белков, нуклеиновых кислот, липидов, полисахаридов и прочих клеточных компонентов из этих строительных блоков; г) синтез и разрушение тех биомолекул, которые необходимы для выполнения специфических функций данной клетки. **8.1.2.** Метаболизм включает множество метаболических путей. **Метаболический путь** - определенная последовательность ферментативных реакций в клетке. Промежуточные продукты реакций метаболического пути называются **метаболитами**. На каждой из стадий метаболического пути происходит небольшое химическое изменение метаболитов. В результате этих превращений исходная молекула превращается в конечный продукт метаболического пути. **8.1.3.** Большинство метаболических путей являются линейными (рисунок 8.1, а), но встречаются и циклические метаболические пути (рисунок 8.1, б). Обычно метаболические пути имеют разветвления, в которых одни вещества выходят из цепи реакций данного пути, а другие, наоборот, включаются в него (рисунок 8.1, в). http://dl.kpi.kharkov.ua/db_img/a4_nvs2_10/a9/lec08_11.gifhttp://dl.kpi.kharkov.ua/db_img/a4_nvs2_10/a9/lec08_12.gifhttp://dl.kpi.kharkov.ua/db_img/a4_nvs2_10/a9/lec08_13.gif**Рисунок 8.1. а.** Линейный метаболический путь (схема). Предшественник **А** превращается в продукт **F** в результате пяти последовательных реакций. Продукт одной ферментативной реакции служит при этом субстратом следующей. **б**. Циклический путь (схема). Конечным продуктом такого пути является один из субстратов первой ферментативной реакции. Таким путём происходит окисление ацетильной группы до СО2 и Н2О в цикле Кребса. **в.** Разветвлённый метаболический путь (схема). Метаболит **D** выходит из цепи реакций данного пути, превращаясь в метаболит **G**, а вещество **К**, наоборот, включается в него.Обратите внимание, что **главные метаболические пути немногочисленны и одинаковы у большинства живых организмов**. Именно эти пути представляют для нас наибольший интерес. Рассмотрению их будут посвящены разделы 7.3. и 7.4 настоящей темы. **8.1.4. Две стороны (фазы) метаболизма.** Метаболизм складывается из двух противоположных сторон: катаболизма и анаболизма.***Катаболизм*** – это фаза, в которой происходит последовательное расщепление сложных молекул до более простых, таких, как СО2, вода и аммиак. Процессы катаболизма сопровождаются выделением энергии. Эта энергия частично аккумулируется в форме макроэргического соединения – аденозинтрифосфата (АТФ).***Анаболизм*** – это фаза метаболизма, в которой происходит образование (биосинтез) сложных молекул (белков, липидов, полисахаридов) из простых предшественников. Процессы биосинтеза протекают с затратой энергии. Источником этой энергии служит распад АТФ до АДФ и неорганического фосфата. Метаболические пути, выполняющие как катаболическую, так и анаболическую функцию, называют **амфиболическими.** **8.1.5. Катаболическая и анаболическая фазы метаболизма тесно связаны между собой:**а) Энергия, выделяемая в реакциях катаболизма, и аккумулированная в форме молекул АТФ, потребляется в анаболических процессах. б) В реакциях катаболизма образуются простые метаболиты, которые могут использоваться в реакциях биосинтеза (анаболизма). **http://dl.kpi.kharkov.ua/db_img/a4_nvs2_10/a9/lec08_14.gif****Рисунок 8.2.** Взаимосвязь путей катаболизма и анаболизма  |
| **© С.М.Ершиков, 2009. Все права защищены** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Раздел 8.2** | **Стадии катаболизма питательных веществ.** |
|  |  |
| **8.2.1.** Как уже было сказано (параграф 8.1), катаболизм – совокупность химических реакций превращения высокомолекулярных соединений в низкомолекулярные. Это сложный ферментативный процесс, в котором принято выделять **три основные стадии** (рисунок 8.3). Для каждой стадии запомните, какие вещества вступают и образуются, локализацию в организме и энергетическую значимость.http://dl.kpi.kharkov.ua/db_img/a4_nvs2_10/a9/lec08_01.gif**Рисунок 8.3.** Три стадии катаболизма питательных веществ (обозначены римскими цифрами).**8.2.2.** На **первой стадии** крупные биомолекулы расщепляются на составляющие их строительные блоки: полисахариды превращаются в пентозы и гексозы, жиры – в жирные кислоты, глицерол и другие компоненты, белки – в аминокислоты. Это происходит в желудочно-кишечном тракте, а также в лизосомах клетки. Реакции катализируют ферменты, относящиеся к классу гидролаз. Относительная энергоотдача составляет менее 1% всей высвобождаемой энергии.На **второй стадии** строительные блоки превращаются в более простые молекулы. Моносахариды, глицерол и большинство аминокислот расщепляются до одного и того же трёхуглеродного метаболита – пирувата. Это происходит в цитоплазме клеток. В дальнейшем пируват, а также жирные кислоты и некоторые аминокислоты окисляются до ацетильного остатка, связанного с коэнзимом А (ацетил-КоА). Эти реакции протекают уже в митохондриях клетки. Пируват и ацетил-КоА, находящиеся на пересечении нескольких метаболических путей, можно отнести к **ключевым** или **узловым метаболитам**. Относительная энергоотдача второй стадии катаболизма около 20%; выделяемая энергия может быть частично аккумулирована в виде АТФ.На **третьей стадии** происходит окисление ацетильной группы в цикле трикарбоновых кислот Кребса до СО2 и восстановленных форм коферментов НАД и ФАД. Эти коферменты окисляются в дыхательной цепи до Н2О; выделяемая энергия аккумулируется в АТФ. Все эти реакции протекают в митохондриях. Относительная энергоотдача третьей стадии - около 80%. **8.2.3.** Различают **общий и специфические пути катаболизма**. К специфическим путям катаболизма веществ того или иного класса относят главным образом реакции первой и второй стадии катаболизма, которые для каждого класса могут существенно различаться. Третья стадия, одинаковая для всех классов питательных веществ, называется **общим путём катаболизма**. |
| **© С.М.Ершиков, 2009. Все права защищены** |
| **Раздел 8.3** | **Окислительное декарбоксилирование пирувата.** |
|  |  |
| **8.3.1.** Заключительной реакцией второй стадии катаболизма питательных веществ является **окислительное декарбоксилирование пирувата**.Пируват подвергается окислительному декарбоксилированию до ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) в митохондриях клеток при участии пируватдегидрогеназного комплекса. Пируватдегидрогеназный комплекс – ***мультифермент***, в состав которого входит 3 фермента: 1) **пируватдекарбоксилаза** (коферментом служит производное витамина В1 - тиаминдифосфат, ТДФ, формулу его см. в теме «Коферменты»); 2) **трансацилаза** (кофермент – липоевая кислота, ЛК, см. рисунок 8.4);http://dl.kpi.kharkov.ua/db_img/a4_nvs2_10/a9/lec08_03.gif**Рисунок 8.4.** Липоевая кислота (витаминоподобное вещество). 3) **дигидролипоилдегидрогеназа** (в качестве кофермента используется производное витамина В2 – флавинадениндинуклеотид, ФАД, формулу его см. в теме «Коферменты»). В реакции участвуют также два кофермента: коэнзим А (НSКоА, производное витамина В3) и никотинамидадениндинуклеотид (НАД, производное витамина РР), связанные при помощи нековалентных связей соответственно с трансацилазой и дигидролипоилдегидрогеназой. **8.3.2.** Суммарное уравнение реакции, катализируемой пируватдегидрогеназным комплексом:http://dl.kpi.kharkov.ua/db_img/a4_nvs2_10/a9/lec08_02.gifСхема работы этого мультиферментного комплекса представлена на рисунке 8.5.http://dl.kpi.kharkov.ua/db_img/a4_nvs2_10/a9/lec08_04.gif**Рисунок 8.5.** Окислительное декарбоксилирование пирувата (схема).Ацетил-КоА затем подвергается окислению в цикле Кребса, а НАДН служит донором водорода для дыхательной цепи. Процесс является ***аэробным***, т.к. конечный акцептор водорода НАДН – кислород. Скорость реакции снижается при накоплении в клетке ацетил-КоА, НАДН и АТФ, увеличивается – при возрастании концентрации АДФ. Регуляторным ферментом комплекса является пируватдекарбоксилаза.Аналогично происходит окислительное декарбоксилирование α-кетоглутарата – одного из метаболитов цикла Кребса. Реакцию катализирует α-кетоглутаратдегидрогеназный комплекс, сходный с пируватдегидрогеназным комплексом (см. параграф 8.4, рис. 8.7, реакция 5). |
| **© С.М.Ершиков, 2009. Все права защищены** |
| **Раздел 8.4** | **Цикл трикарбоновых кислот Кребса.** |
|  |  |
| **8.4.1.** Реакции цикла Кребса относятся к третьей стадии катаболизма питательных веществ и происходят в митохондриях клетки. Эти реакции относятся к общему пути катаболизма и характерны для распада всех классов питательных веществ (белков, липидов и углеводов).Главной функцией цикла является окисление ацетильного остатка с образованием четырёх молекул восстановленных коферментов (трёх молекул НАДН и одной молекулы ФАДН2), а также образование молекулы ГТФ путём субстратного фосфорилирования. Атомы углерода ацетильного остатка выделяются в виде двух молекул СО2.**8.4.2.** Цикл Кребса включает 8 последовательных стадий, обращая особое внимание на реакции дегидрирования субстратов:http://dl.kpi.kharkov.ua/db_img/a4_nvs2_10/a9/lec08_05.gif**Рисунок 8.6.** Реакции цикла Кребса, включая образование α-кетоглутарата а) **конденсация ацетил-КоА с оксалоацетатом**, в результате которой образуется цитрат (рис.8.6, реакция 1); поэтому цикл Кребса называют также **цитратным циклом**. В этой реакции метильный углерод ацетильной группы взаимодействует с кетогруппой оксалоацетата; одновременно происходит расщепление тиоэфирной связи. В реакции освобождается КоА-SH, который может принять участие в окислительном декарбоксилировании следующей молекулы пирувата. Реакцию катализирует *цитратсинтаза*, это – регуляторный фермент, он ингибируется высокими концентрациями НАДН, сукцинил-КоА, цитрата. б) **превращение цитрата в изоцитрат через промежуточное образование цис-аконитата.** Образующийся в первой реакции цикла цитрат содержит третичную гидроксильную группу и не способен окисляться в условиях клетки. Под действием фермента *аконитазы* идёт отщепление молекулы воды (дегидратация), а затем её присоединение (гидратация), но другим способом (рис.8.6, реакции 2-3). В результате данных превращений гидроксильная группа перемещается в положение, благоприятствующее её последующему окислению.в) **дегидрирование изоцитрата** с последующим выделением молекулы СО2 (декарбоксилированием) и образованием α-кетоглутарата (рис. 8.6, реакция 4). Это – первая окислительно-восстановительная реакция в цикле Кребса, в результате которой образуется НАДН. *Изоцитратдегидрогеназа*, катализирующая реакцию, - регуляторный фермент, активируется АДФ. Избыток НАДН ингибирует фермент.http://dl.kpi.kharkov.ua/db_img/a4_nvs2_10/a9/lec08_06.gif**Рисунок 8.7.** Реакции цикла Кребса, начиная с α-кетоглутарата.г) **окислительное декарбоксилирование α-кетоглутарата**, катализируется мультиферментным комплексом (рис. 8.7, реакция 5), сопровождается выделением СО2 и образованием второй молекулы НАДН. Эта реакция аналогична пируватдегидрогеназной реакции. Ингибитором служит продукт реакции – сукцинил-КоА. д) **субстратное фосфорилирование** на уровне сукцинил-КоА, в ходе которого энергия, освобождающаяся при гидролизе тиоэфирной связи, запасается в форме молекулы ГТФ. В отличие от окислительного фосфорилирования, этот процесс протекает без образования электрохимического потенциала митохондриальной мембраны (рис. 8.7, реакция 6).е) **дегидрирование сукцината** с образованием фумарата и молекулы ФАДН2 (рис. 8.7, реакция 7). Фермент сукцинатдегидрогеназа прочно связан с внутренней мембраной митохондрии.ж) **гидратация фумарата**, в результате чего в молекуле продукта реакции появляется легко окисляемая гидроксильная группа (рис. 8.7, реакция 8).з) **дегидрирование малата**, приводящее к образованию оксалоацетата и третьей молекулы НАДН (рис.8.7, реакция 9). Образующийся в реакции оксалоацетат может вновь использоваться в реакции конденсации с очередной молекулой ацетил-КоА (рис. 8.6, реакция 1). Поэтому данный процесс носит **циклический характер.****8.4.3.** Таким образом, в результате описанных реакций подвергается полному окислению ацетильный остаток **СН3-СО-**. Количество молекул ацетил-КоА, превращаемых в митохондриях в единицу времени, зависит от концентрации оксалоацетата. Основные пути увеличения концентрации оксалоацетата в митохондриях (соответствующие реакции будут рассмотрены позднее):а) карбоксилирование пирувата – присоединение к пирувату молекулы СО2 с затратой энергии АТФ; б) дезаминирование или трансаминирование аспартата – отщепление аминогруппы с образованием на её месте кетогруппы. **8.4.4.** Некоторые метаболиты цикла Кребса могут использоваться для **синтеза** структурных блоков для построения сложных молекул. Так, оксалоацетат может превращаться в аминокислоту аспартат, а α–кетоглутарат – в аминокислоту глутамат. Сукцинил-КоА принимает участие в синтезе гема – простетической группы гемоглобина. Таким образом, реакции цикла Кребса могут участвовать как в процессах катаболизма, так и анаболизма, то есть цикл Кребса выполняет **амфиболическую функцию** (см. 8.1). |
| **© С.М.Ершиков, 2009. Все права защищены** |
| **Раздел 8.5** | **Примеры обучающих задач и методов их решения.** |
|  |  |
| **Вопросы для повторения.**1. Дайте определение понятия «метаболизм» и перечислите его основные функции.2. Что понимают под процессами катаболизма и анаболизма в организме? Какая взаимосвязь существует между этими процессами?3. Охарактеризуйте реакции первой стадии катаболизма питательных веществ в организме: укажите их локализацию, исходные вещества и образующиеся продукты, относительную энергоотдачу.4. Охарактеризуйте реакции второй стадии катаболизма питательных веществ в организме: укажите их локализацию, исходные вещества и образующиеся продукты, относительную энергоотдачу. 5. Что понимают под специфическим и общим путями катаболизма питательных веществ? Какие стадии катаболизма к ним относят?6. Напишите суммарную реакцию окислительного декарбоксилирования пирувата. Укажите ферменты, входящие в состав мультиэнзимного комплекса.7. Напишите формулу тиаминдифосфата, укажите его роль в пируватдегидрогеназной реакции и витамин, входящий в его состав.8. Напишите формулу липоевой кислоты, укажите её роль в пируватдегидрогеназной реакции. Как осуществляется связь липоевой кислоты с апоферментом?9. Как и почему изменится активность пируватдегидрогеназного комплекса при увеличении отношения АТФ/АДФ в клетке? Назовите механизм регуляции.10. Как и почему изменится скорость окислительного декарбоксилирования пирувата при увеличении отношения НАДН/НАД+ в клетке? Назовите механизм регуляции.11. Напишите начальную реакцию цикла трикарбоновых кислот, назовите фермент. В чём заключается биологическая роль цикла Кребса?12. Напишите реакцию окисления изолимонной кислоты в цикле Кребса, укажите фермент, кофермент и витамин, входящий в его состав.13. Напишите реакцию окислительного декарбоксилирования α-кетоглутаровой кислоты в цикле Кребса, укажите фермент, коферменты и витамины, входящие в их состав.14. Напишите реакцию субстратного фосфорилирования в цикле Кребса, назовите фермент. В чём заключается биологическая роль субстратного фосфорилирования?15. Напишите реакцию окисления янтарной кислоты в цикле Кребса, укажите фермент, кофермент и витамин, входящий в его состав.16. Напишите реакцию окисления яблочной кислоты в цикле Кребса, укажите фермент. Почему цикл Кребса называют общим путём катаболизма?17. Перечислите субстраты, подвергающиеся дегидрированию в реакциях цикла Кребса. Сколько и какие восстановленные формы коферментов образуются в этих реакциях?18. Что понимают под амфиболической функцией цикла Кребса? Напишите анаплеротическую реакцию цикла Кребса. 19. Как и почему изменится скорость реакций ЦТК при уменьшении отношения АТФ/АДФ в клетке? Назовите механизм регуляции.20. Как и почему изменится скорость реакций ЦТК при уменьшении отношения НАДН/НАД+ в клетке? Назовите механизм регуляции. |
| **© С.М.Ершиков, 2009. Все права защищены** |