

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра медичної біології та хімії

**МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ
БІОЕНЕРГЕТИКИ.
БІОЛОГІЧНЕ ОКИСНЕННЯ ТА ОКИСНЕ
ФОСФОРИЛЮВАННЯ**

Навчально-методичний посібник

Одеса
2023

УДК 577.121

Автори:

Г.Ф. Степанов – кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету;

І.О. Селіванська – кандидат технічних наук, старший викладач кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету;

А.А. Костіна – старший викладач кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету;

Л.О. Терещенко – кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету;

О.В. Сторчило – кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету;

А.Г. Васильєва – кандидат біологічних наук, старший викладач кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету;

А.А. Дімова – асистент кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету.

Молекулярні основи біоенергетики. Біологічне окиснення та окисне фосфорилування: навч.-метод. посіб. / *Г. Ф. Степанов, І.О. Селіванська, А.А. Костіна, Л.О. Терещенко, А.Г. Васильєва, О.В. Сторчило, А.А. Дімова*, – Одеса : Астропринт, 2024. – 36 с.

Рецензенти :

Р.С. Вастьянов – з.д.н. і т., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету;

Л.С. Годлевський – з.д.н. і т., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фізіології та біофізики Одеського національного медичного університету.

Друкується за рішенням предметної циклової комісії Одеського національного медичного університету (протокол № 4 від 16.01.2024), ухвалено Вченою Радою міжнародного факультету ОНМедУ (протокол № 4 від 5.03.2024).

Даний посібник призначений для підготовки до лекційних занять з біологічної та біоорганічної хімії для студентів медичного факультету. Методичні вказівки конкретизують навчальну інформацію і дозволяють перевірити якість її засвоєння в процесі рішення навчальних завдань.

УДК 577.121.

© / *Г. Ф. Степанов, І.О. Селіванська, А.А. Костіна, Л.О. Терещенко, О.В. Сторчило, А.Г. Васильєва, А.А. Дімова*, 2024

Актуальність теми: В організмі повинен підтримуватись енергетичний баланс надходження та витрати енергії. Живі організми отримують енергію у вигляді потенційної енергії, акумульованої в хімічних зв'язках молекул жирів, білків та вуглеводів. У процесі біологічного окиснення ця енергія звільняється. Частина її використовується для синтезу АТФ, інша частина перетворюється в тепло.

Інтеграція метаболічних перетворень білків, жирів та вуглеводів проявляється в існуванні спільних попередників і спільних проміжних продуктів обміну речовин. Це спільний фонд вуглецю, спільний проміжний продукт обміну – ацетил-КоА та інші речовини. Кінцеві шляхи перетворень, такі, як цикл Кребса і реакції дихального ланцюга, котрі відбуваються в мітохондріях, також пов'язують метаболічні процеси на різних етапах.

Мета: Вивчення загальних шляхів катаболізму основних класів органічних сполук та утворення енергії в організмі.

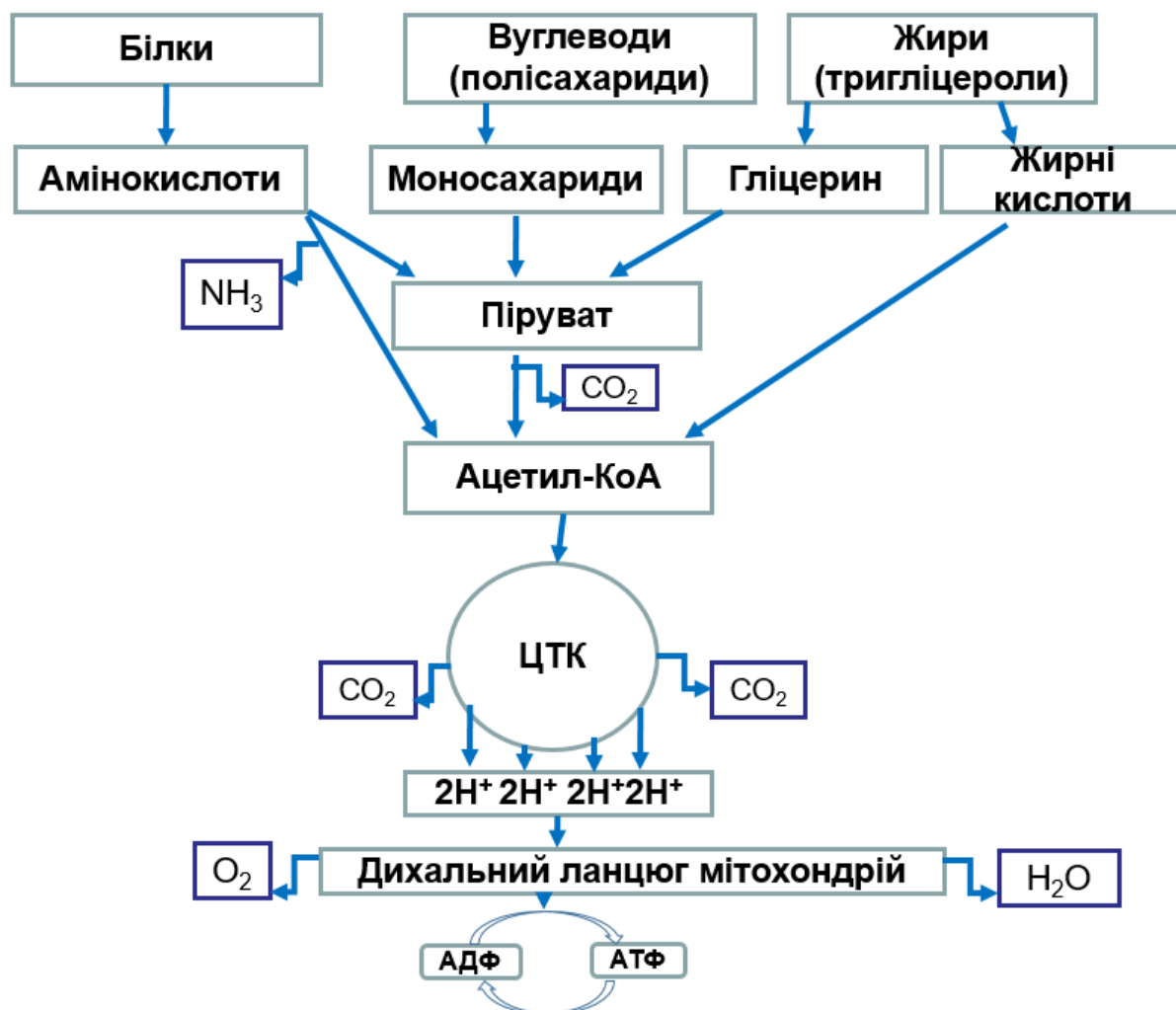
Основні поняття:

1. Анаболізм, катаболізм, метаболізм.
2. Енергетичний баланс.
3. Анаплеротичні реакції.
4. Амфіболічні реакції.
5. Цитохром P₄₅₀.
6. Вільні радикали.
7. Антиоксидантні системи.

План і організаційна структура навчально-методичної розробки:

1. Загальні шляхи катаболізму.
2. Цикл Кребса. Послідовність реакцій.
3. Енергетичний баланс циклу Кребса.
4. Анаплеротичні реакції.
5. Амфіболічні реакції.
6. Мікросомальне окиснення.
7. Вільнорадикальне окиснення.
8. Антиоксидантні системи.

ЗАГАЛЬНІ ШЛЯХИ КАТАБОЛІЗМУ



Цикл Кребса – це спільний кінцевий шлях окиснення ацетильних груп (у вигляді ацетил-КоА), у які перетворюється в процесі катаболізму більша частина органічних молекул, що відіграють роль „клітинного палива” – вуглеводів, жирних кислот і амінокислот.

Енергія в клітинах вивільнюється в процесі катаболізму вуглеводів, жирів і білків. Розрізняють три стадії катаболічних перетворень цих сполук.

На першій стадії катаболізму білки гідролізуються на амінокислоти, полісахариди гідролізуються переважно до глюкози, а також до інших гексоз та пентоз, жири розпадаються на гліцерол, жирні кислоти та інші компоненти. На цій стадії не відбувається вивільнення біологічно корисної енергії. Катаболізм білків, жирів і вуглеводів перебігає за участю специфічних для кожної групи ферментів, тобто відбуваються *специфічні реакції катаболізму* високомолекулярних сполук до відповідних мономерів.

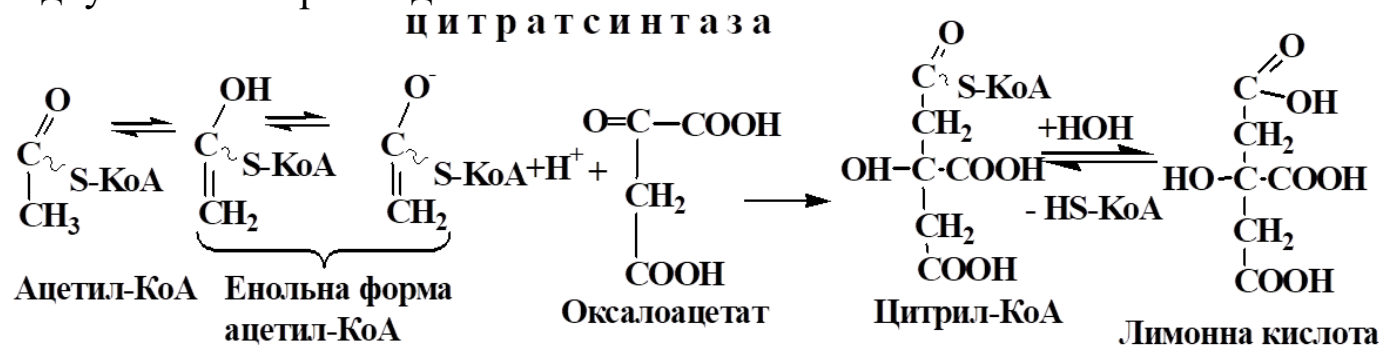
Всі продукти, що утворилися на першій стадії катаболізму, на другій стадії перетворюються на ще простіші сполуки, кількість яких порівняно невелика. На цій стадії відбувається відщеплення атомів водню, які через систему ферментів переносяться на кисень з утворенням води. Саме в ході цього переносу відбувається вивільнення енергії збуджених електронів. Отже, чим більше органічна речовина містить атомів водню, які можуть відщеплятися ферментативним шляхом і переноситися через систему каталізаторів на кисень, тим більша енергетична цінність цих речовин. Друга стадія катаболізму перебігає за участю ферментів, специфічних для вуглеводів, білків і жирів. Тому ця стадія катаболізму також називається *стадією специфічних реакцій*. До таких процесів належать гліколіз, окиснення жирних кислот, гліцеролу, дезамінування амінокислот. Продукти, утворені на цій стадії, втрачають свою специфічність (приналежність) до певного класу сполук.

Третя стадія катаболізму охоплює цикл Кребса, тканинне дихання й окисне фосфорилування – це універсальний шлях окиснення білків, жирів і вуглеводів. Незалежно від того, з яких речовин утворився ацетил-КоА, відновлені форми коферментів (НАДН, НАДФН, ФАДН₂, ФМН₂), молекулярні механізми подальшого перетворення цих сполук до СО₂ і Н₂О з виділенням енергії вже однакові. Тому третя стадія катаболізму називається ще *загальним шляхом катаболізму* (стадією неспецифічних реакцій катаболізму).

ЦИКЛ КРЕБСА

Цикл Кребса (цитратний цикл, цикл лимонної кислоти) складається з 8 послідовних реакцій і перебігає в матриксі мітохондрій.

1-а реакція – конденсація ацетил-КоА з оксалоацетатом з утворенням лимонної кислоти (цитрату) – цитратсинтазна реакція, яка відбувається в три стадії.



2-а реакція – перетворення цитрату на ізоцитрат через цис-

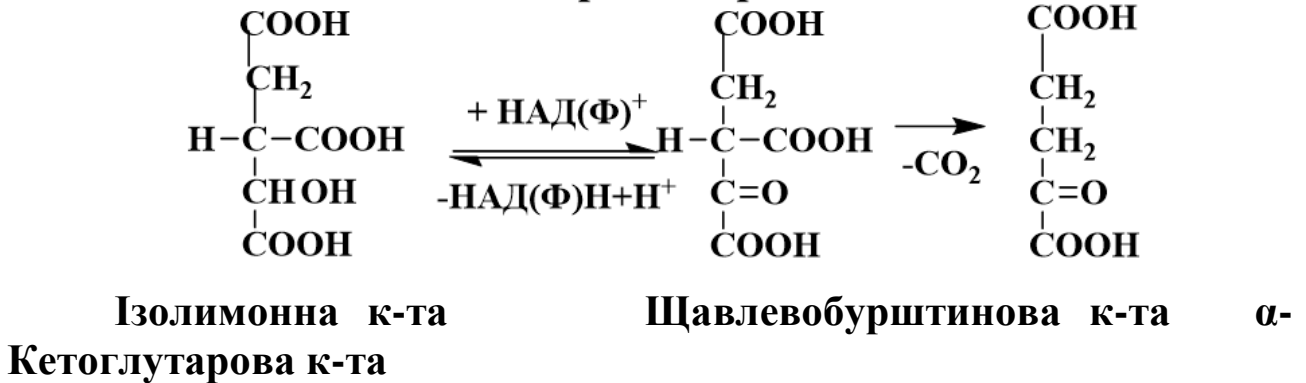
аконітат (аконітатгідратазна реакція).

Аконітатгідратаза



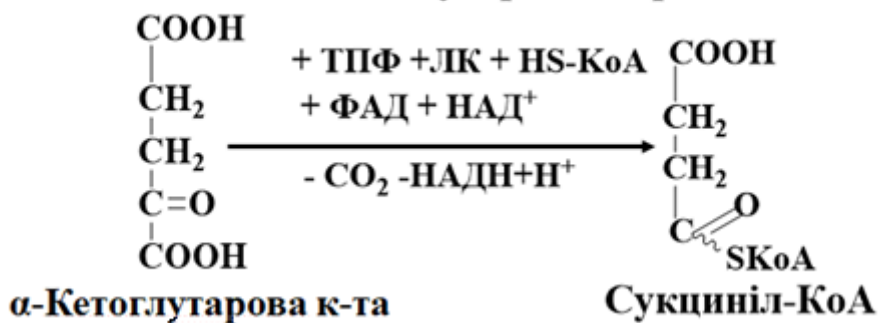
3-я реакція – перетворення ізоцитрату на α -кетоглутарат через оксалосукцинат (ізоцитратдегідрогеназна реакція).

ізоцитратдегідрогеназа

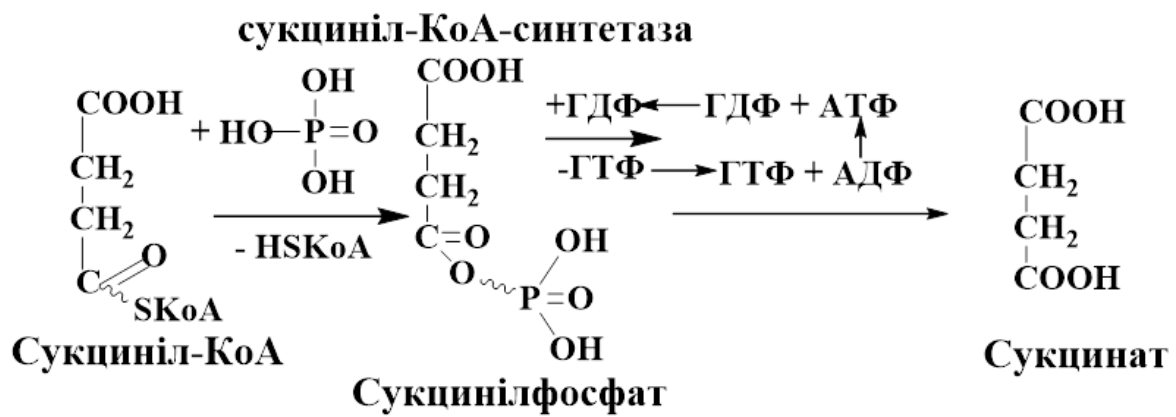


4-а реакція – окисне декарбоксілювання α -кетоглутарату до сукциніл-КоА.

α -кетоглутаратдегідрогеназа



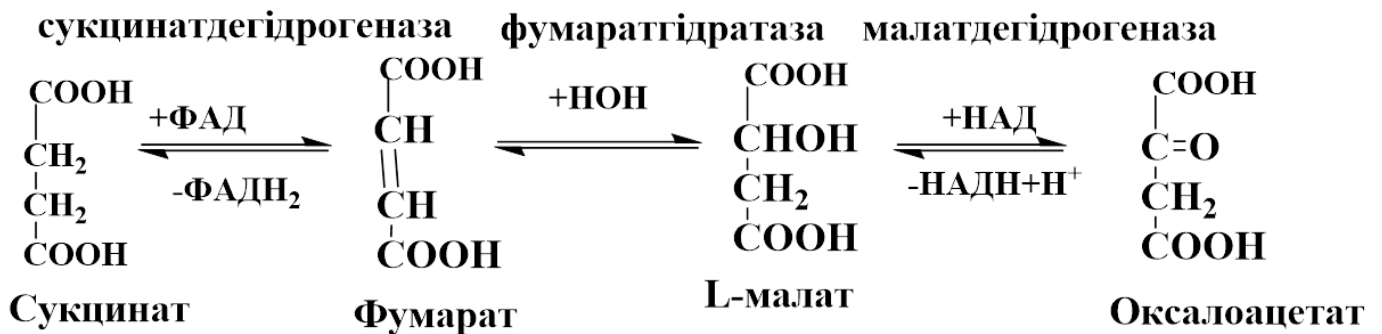
5-а реакція – перетворення сукциніл-КоА на сукцинат через сукцинілфосфат (сукцинілКоА-синтетазна реакція).



6-а реакція – дегідрування сукцинату з утворенням фумарату (сукцинатдегідрогеназна реакція).

7-а реакція – гідратація фумарату з утворенням малату (фумаратгідратазна реакція).

8-а реакція – дегідрування малату з утворенням оксалоацетату (малатдегідрогеназна реакція).




Енергетичний баланс циклу трикарбонових кислот

Цикл Кребса забезпечує організм енергією. Від чотирьох проміжних продуктів циклу Кребса відщеплюються чотири пари атомів водню. Із них три пари атомів водню переносяться на НАД⁺, що є коферментом ізоцитратдегідрогенази, α-кетоглутаратдегідрогенази та малатдегідрогенази. Далі ці атоми водню від НАДН+Н⁺ передаються на ланцюг дихальних ферментів і в остаточному підсумку відновлюють дві молекули О₂ з утворенням трьох молекул Н₂О.

При окисненні однієї молекули НАДН+Н⁺ за участю дихальних ферментів утворюються три молекули АТФ, а всього – 9 молекул АТФ. Одна пара атомів водню потрапляє на дихальний ланцюг через ФАДН₂ (кофермент сукцинатдегідрогенази), у результаті утворюються 2 молекули АТФ. Одна молекула АТФ синтезується із ГТФ, що

утворюється в сукциніл-КоА-синтетазній реакції (субстратне фосфорилування).

1. Ізоцитратдегідрогеназа - $1 \text{ НАДН} + \text{H}^+ \rightarrow 3 \text{ АТФ}$
 2. α -Кетоглутаратдегідрогеназа - $1 \text{ НАДН} + \text{H}^+ \rightarrow 3 \text{ АТФ}$
 3. Сукцинілфосфат - $1 \text{ ГТФ} \rightarrow 1 \text{ АТФ}$
 4. Сукцинатдегідрогеназа - $1 \text{ ФАДН}_2 \rightarrow 2 \text{ АТФ}$
 5. Малатдегідрогеназа - $1 \text{ НАДН} + \text{H}^+ \rightarrow 3 \text{ АТФ}$
- 

Окрім енергетичної функції, циклу Кребса притаманні інтегративна, амфіболічна і воденьгенеруюча функції:

1) інтегративна функція полягає в тому, що цикл Кребса є своєрідним метаболічним «колектором», який об'єднує шляхи катаболізму вуглеводів, ліпідів та білків;

2) амфіболічна функція об'єднує катаболічну, пов'язану з розпадом ацетату, та анаболічну, оскільки субстрати циклу Кребса використовуються також для синтезу інших речовин. Так, щавлевооцтова кислота (оксалоацетат) необхідна для синтезу аспарагінової кислоти та глюкози, α -кетоглутарова – глутамінової кислоти, бурштинова (сукцинат) – для синтезу гему;

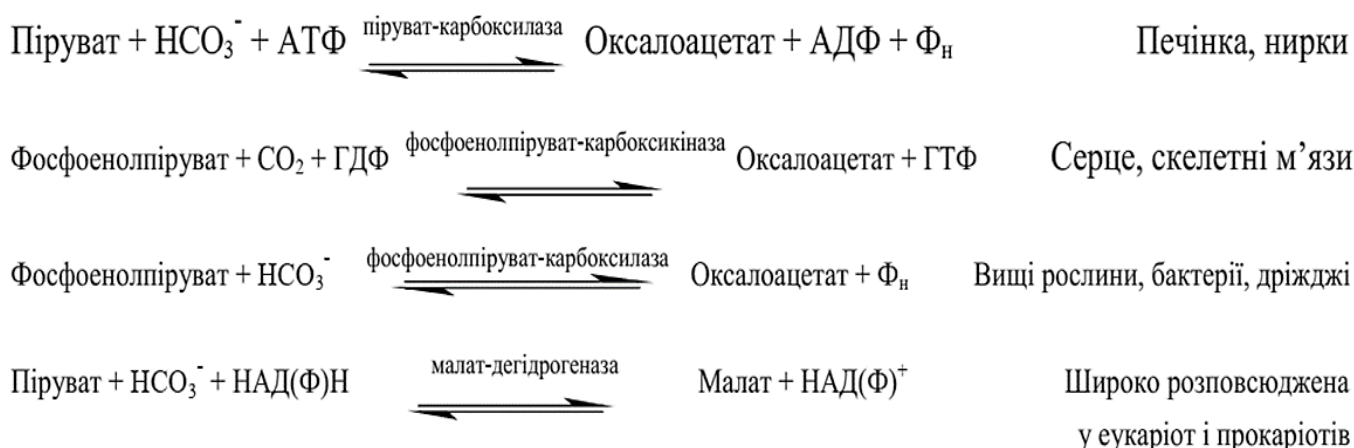
3) воденьгенеруюча функція – цикл Кребса є основним генератором водню для дихального ланцюга, причому процесами, які «живлять» цикл залишками оцтової кислоти та іншими проміжними продуктами поряд з обміном вуглеводів є також обмін ліпідів та амінокислот.

Проміжні продукти циклу Кребса присутні у мітохондріях у незначних кількостях.

При окисненні ацетил-КоА вони регенеруються, а анаболічні процеси швидко виснажують пул деяких проміжних продуктів циклу. Тому їхній запас постійно поповнюється за рахунок метаболітів, які надходять з інших джерел. Ферментативні процеси, що поповнюють запас проміжних продуктів циклу, називаються *анаплеротичними реакціями*.

Реакції

Тканина (u) / організм (u)



Анаплеротичні реакції

Анаплеротичні реакції – реакції клітинного метаболізму, що підвищують концентрацію субстратів трикарбонового циклу, утворюючи їх з інтермедіатів інших метаболічних шляхів (зокрема, амінокислот, пірувату).

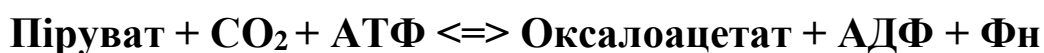
Активуючи цикл Кребса, анаплеротичні реакції сприяють посиленню інтенсивності катаболічних процесів в організмі.

Утворення субстратів циклу Кребса в анаплеротичних реакціях:

1. Перетворення амінокислот на дикарбонові кислоти – субстрати ЦТК:

- утворення α -кетоглутарату в реакціях трансамінування;
- утворення оксалоацетату в реакціях трансамінування;
- утворення α -кетоглутарату в глутаматдегідрогеназній реакції;
- утворення сукциніл-КоА з ізолейцину, валіну, метіоніну, треоніну.

2. Утворення оксалоацетату з пірувату в піруваткарбоксилазній реакції:



Коферментом піруваткарбоксилази є біотин (вітамін Н), який у ході реакції оборотно акцептує CO_2 , утворюючи N-карбоксибіотин.

Піруваткарбоксилаза – алостеричний фермент, позитивним модулятором якого є ацетил-КоА. За умов низької

внутрішньоклітинної концентрації ацетил-КоА активність ферменту і, відповідно, швидкість піруваткарбоксилазної реакції низькі. Накопичення ацетил-КоА, яке спостерігається при активації катаболічних процесів, стимулює через утворення оксалоацетату інтенсивність циклу Кребса і активність окиснення його головного субстрату – ацетил-КоА.

Утворення оксалоацетату з пірувату під дією піруваткарбоксилази є найважливішою анаплеротичною реакцією в клітинах печінки та нирок.

3. Утворення оксалоацетату з фосфоенолпірувату:



Реакція каталізується фосфоенолпіруваткарбоксикіназою. При цьому відбувається утворення макроергічного нуклеозидтрифосфату ГТФ за рахунок розщеплення високоенергетичного зв'язку в молекулі фосфоенолпірувату – метаболіту гліколізу. Фосфоенолпіруваткарбоксикіназна реакція є анаплеротичною реакцією, що має місце в міокарді та інших м'язових тканинах. Ця ж реакція, за умов її перебігу у зворотному напрямку, використовується в процесі синтезу глюкози.

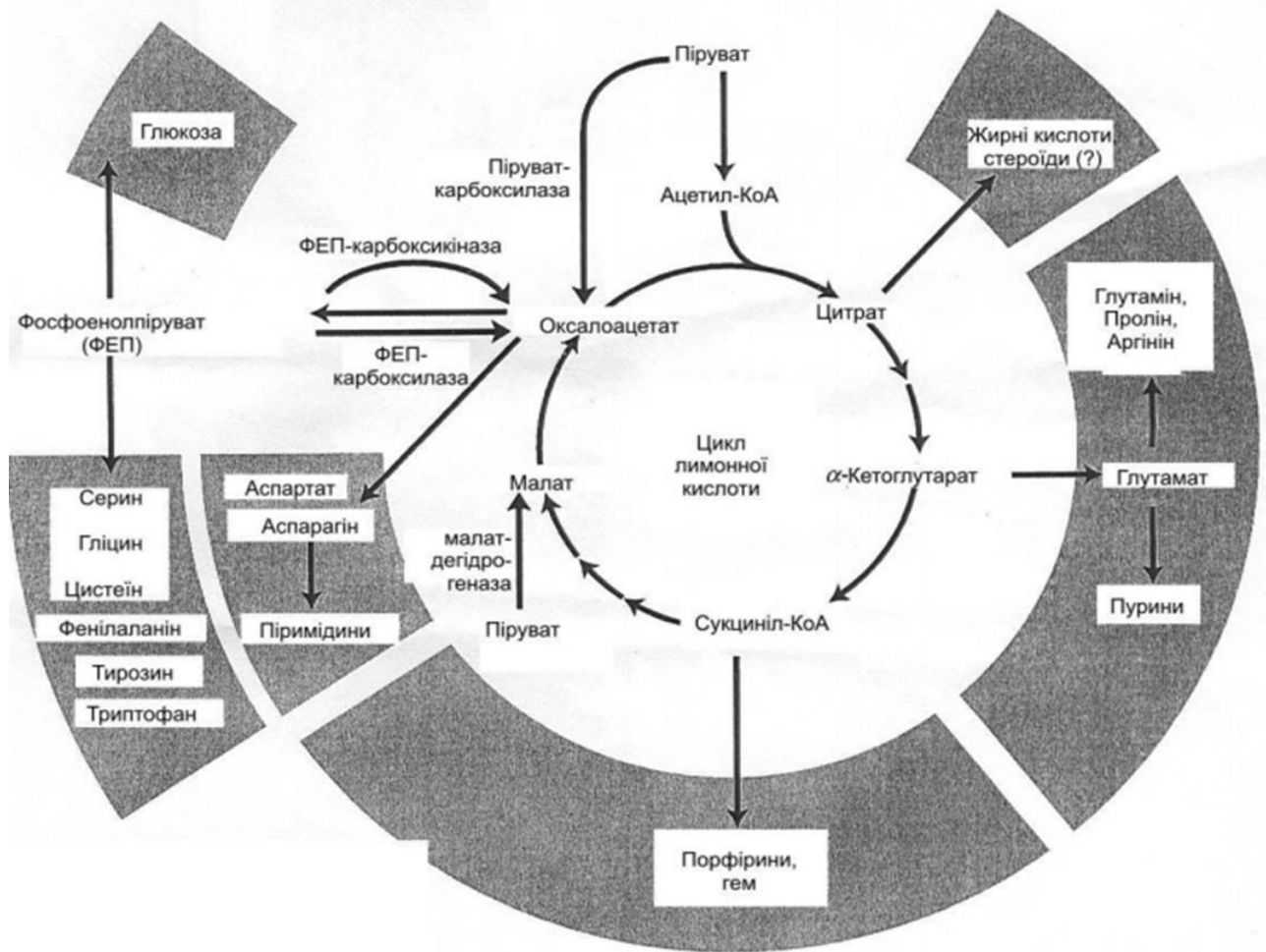
Амфіболічні реакції

Амфіболічні реакції – реакції, що застосовують субстрати циклу Кребса для утворення інтермедіатів, необхідних для біосинтетичних процесів:

1) у ролі амфіболічних можуть виступати реакції, обернені до розглянутих вище перетворень амінокислот. У цьому випадку дикарбонові кислоти, що утворюються в циклі Кребса, стимулюють процеси білкового синтезу (так, α -кетоглутарат і оксалоацетат можуть видалятися з циклу й використовуватися як попередники глутамінової й аспарагінової амінокислот);

2) важливою реакцією синтезу глюкози (глюконеогенезу) є утворення фосфоенолпірувату з оксалоацетату та ГТФ, тобто фосфоенолпіруваткарбоксикіназна реакція за умов її перебігу в напрямку, оберненому до розглянутого вище анаплеротичного процесу;

3) сукциніл-КоА може приймати участь в синтезі δ-амінолевулінової кислоти – попередника в синтезі гему.



Регуляція циклу Кребса

Головним і основним регулятором циклу Кребса є *оксалоацетат*, а точніше його доступність. Наявність оксалоацетату залучає в цитратний цикл ацетил-КоА і запускає процес.

Зазвичай у клітині є баланс між утворенням ацетил-КоА (з глюкози, жирних кислот або амінокислот) і кількістю оксалоацетату. Джерелом оксалоацетату є глюкоза (синтез з пірувату в анаплеротичній реакції).

Оксалоацетат надходить з фруктових кислот самого циклу (яблунової, лимонної), утворюється з аспарагінової кислоти в результаті трансамінування.

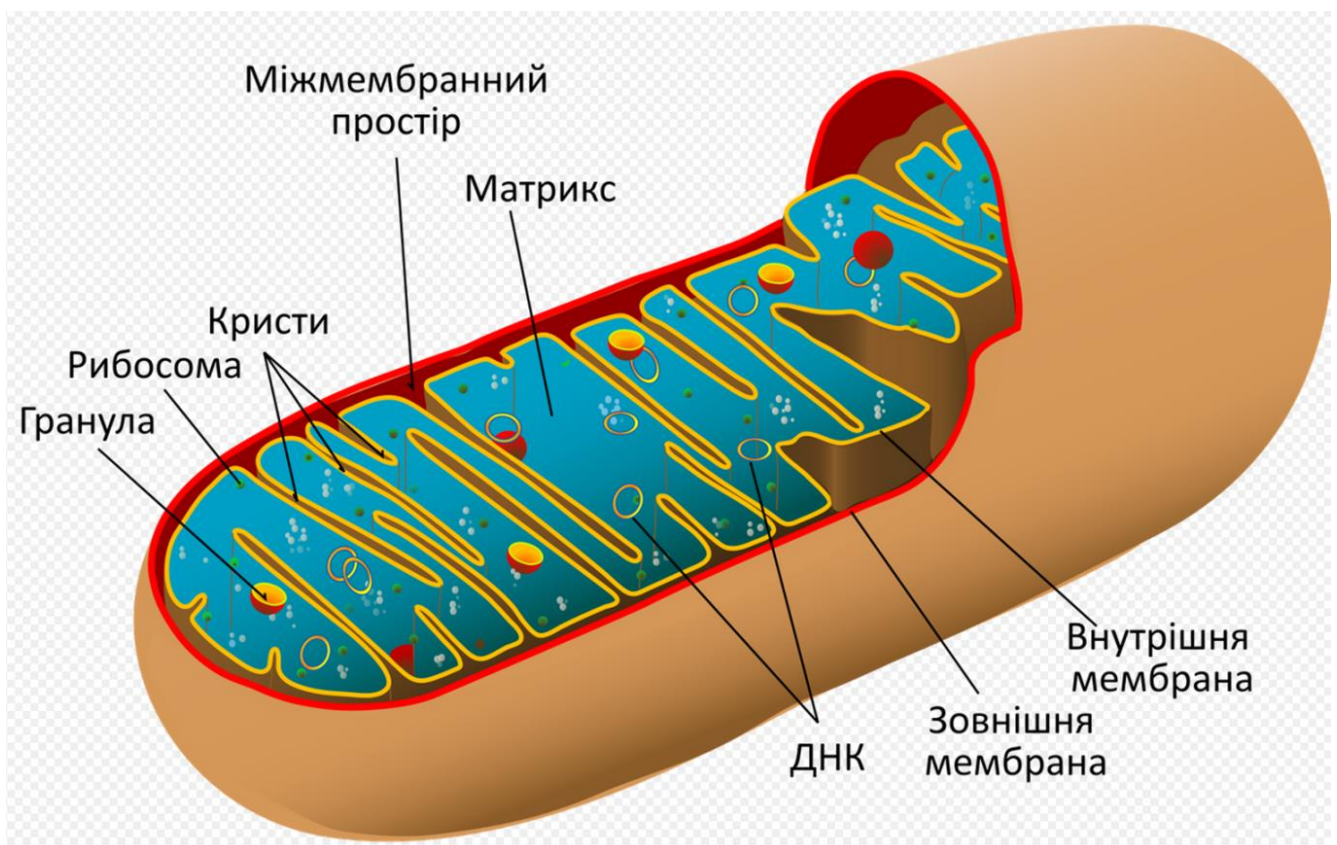
Прикладом суттєвої ролі оксалоацетату служить активація синтезу кетонів тіл і кетоацидоз плазми крові при недостатній кількості

оксалоацетату в печінці. Такий стан спостерігається при цукровому діабеті 1 типу (брак інсуліну), при голодуванні, алкогольному отруєнні або тривалому фізичному навантаженні.

Деякі ферменти циклу Кребса є чутливими до алостеричної регуляції метаболітами.

Ферменти	Інгібітори	Активатори
Цитратсинтаза	АТФ, цитрат, НАДН, ацил-КоА	
Ізоцитратдегідрогеназа	АТФ, НАДН	АМФ, АДФ
α-кетоглутаратдегідрогеназа	Сукциніл-S-КоА, НАДН	цАМФ

СТРУКТУРА МІТОХОНДРІЙ



МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ БІОЕНЕРГЕТИКИ

Біоенергетичні процеси – біологічне окиснення та пов'язане з ним окисне фосфорилування є кінцевою фазою катаболізму молекул у живих організмах, що реалізується складними мультиферментними комплексами внутрішніх мембран мітохондрій. Результатом цих реакцій є генерація макроергічних зв'язків у молекулі АТФ – основного постачальника енергії всім ендергонічних процесів клітини.

Внутрішньомолекулярне окиснення біологічних субстратів є основним молекулярним механізмом, за рахунок якого забезпечуються енергетичні потреби функціонування живих організмів.

Реакції біологічного окиснення становлять основу тканинного дихання – поглинання кисню живими клітинами, яке є інтегральним фізіологічним показником інтенсивності перебігу в них окисно-відновних процесів. Джерелом кисню для цього процесу є кисень, що надходить у тканини в умовах нормальної діяльності системи зовнішнього дихання, транспортується за допомогою гемоглобіну крові та через плазматичні мембрани дифундує всередину клітини.

В результаті тканинного дихання, яке протікає в мітохондріях, атоми кисню включаються в молекулу води, а вуглець біоорганічних сполук, що окислюються, виділяється у формі CO_2 . Саме мітохондріальне дихання є біохімічною основою утворення та акумулювання вільної хімічної енергії, яка використовується в ендергонічних процесах.

Усі окисно-відновні реакції, що протікають у живих клітинах, каталізуються ферментами класу оксидоредуктази.

Система біологічного окиснення, яка локалізована в мембранах мітохондрій, здійснює дегідрування органічних субстратів та послідовне перенесення відновлених еквівалентів на кисень через ряд проміжних переносників - транспортерів електронів та протонів. Ця система організована у вигляді ланцюга електронного транспорту або **дихального ланцюга мітохондрій**.

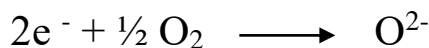
Дихальний ланцюг мітохондрій – сукупність молекулярних компонентів (ферментів та коферментів), які вбудовані в ліпідний матрикс внутрішніх мітохондріальних мембран та здійснюють окиснення біологічних субстратів та послідовний, ступінчастий транспорт відновлених еквівалентів на кисень з утворенням молекули води.

Послідовність передачі електронів від одного компонента дихального ланцюга мітохондрій до іншого визначається стандартними окислювально-відновними потенціалами цих компонентів.

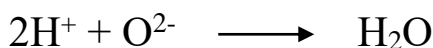
Дихальний ланцюг мітохондрій організований таким чином, що перенесення в ньому відновлених еквівалентів (електронів) відбувається у напрямку від електронегативного кінця (флавопротеїнів) до електропозитивного цитохрому а3.

Потрібно відзначити, що більшість метаболітів (субстрати гліколізу, циклу Кребса і т.п.) передає атоми водню в дихальний ланцюг через НАДН-дегідрогеназу, а сукцинат і КоА-похідні жирних кислот віддають електрони і протони на коензим Q через специфічні флавопротеїни(Е-ФАД), минаючи ФМН-залежний флавопротеїн.

Убіхінон є останнім компонентом дихального ланцюга мітохондрій, який здатний транспортувати як електрони, так і протони. На рівні цитохрому b шляху електронів та протонів розходяться – протони переходять із внутрішньої поверхні мітохондріальної мембрани на зовнішню, а електрони через послідовність цитохромів транспортуються на цитохром а3, який відновлює кисень:



Взаємодія відновленого кисню з вільними протонами мітохондріального матриксу призводить до утворення води:

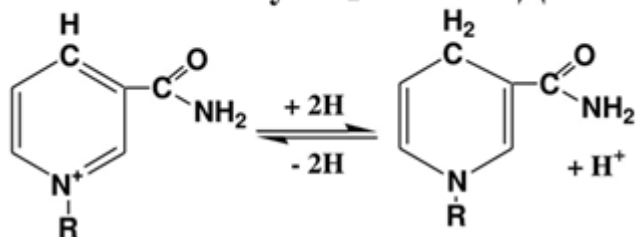
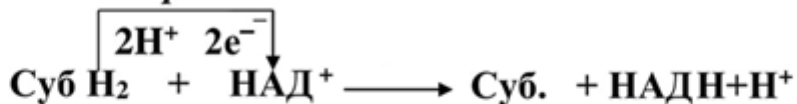


Тканинне дихання — багатоступінчастий ферментативний процес переносу протонів і електронів по ланцюгу дихальних ферментів до кисню.

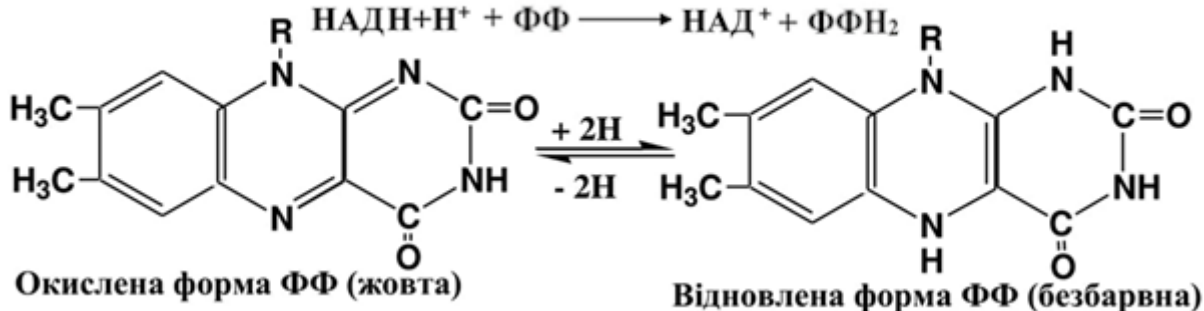
Сучасна теорія механізму тканинного дихання сформувалася на основі досліджень Баха, Палладіна, Віланда, Варбурга, Скулачова, Северіна, Ленінджера та ін.

Процес тканинного дихання складається з кількох етапів.

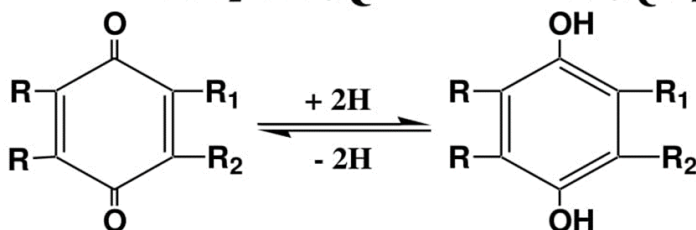
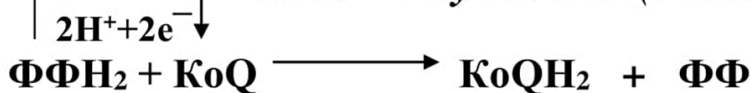
Перший етап тканинного дихання



Другий етап – дія флавінових ферментів

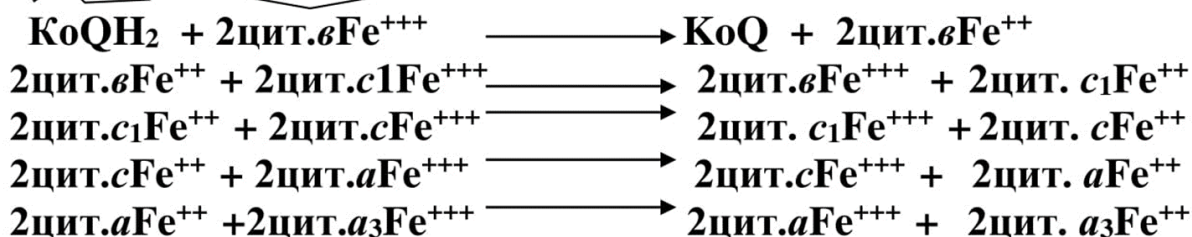


III етап – дія убіхінона (коензима Q).



Окислена форма убіхінона Відновлена форма убіхінона

IV етап – дія системи цитохромів.



V етап- перенос електронів від відновленої цитохромоксидази (цит.а3) на Окисген



VI етап-сполучення іонізованого Оксигену із протонами, утворення води:

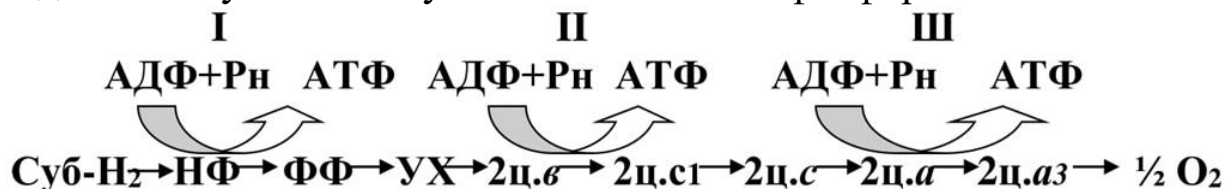


СИСТЕМА ТКАНИННОГО ДИХАННЯ

Окисне фосфорилювання

Окисне фосфорилювання – синтез АТФ із АДФ і Фн при переміщенні протонів і електронів по ланцюгу дихальних ферментів до кисню.

Виділено 3 пункти сполучення окиснення і фосфорилювання.



Коефіцієнт окисного фосфорилювання

Коефіцієнт P/O – відношення кількості неорганічного фосфату (в молях) до кількості поглинутого мітохондріями кисню.

Коефіцієнт P/O – кількість молекул АТФ, що синтезувалися в результаті транспорту 2 електронів на 1 атом кисню.

Схема ланцюга транспорту електронів

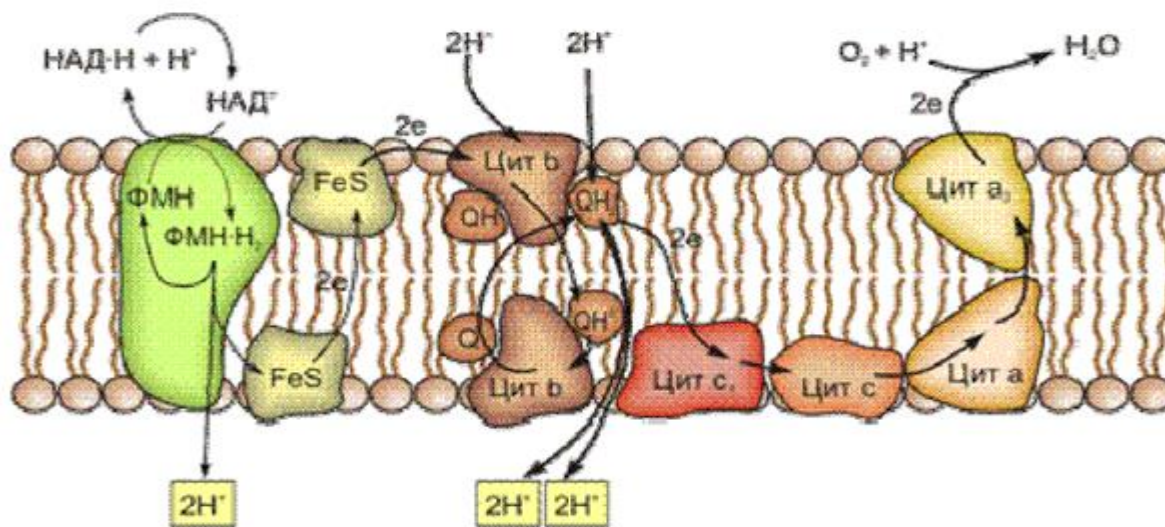
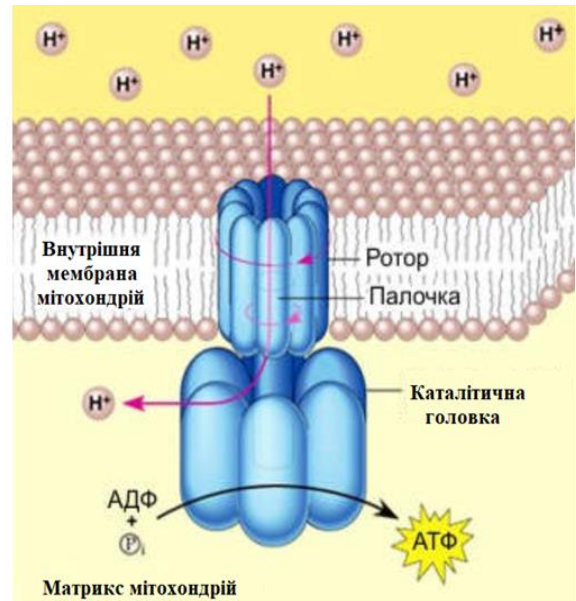
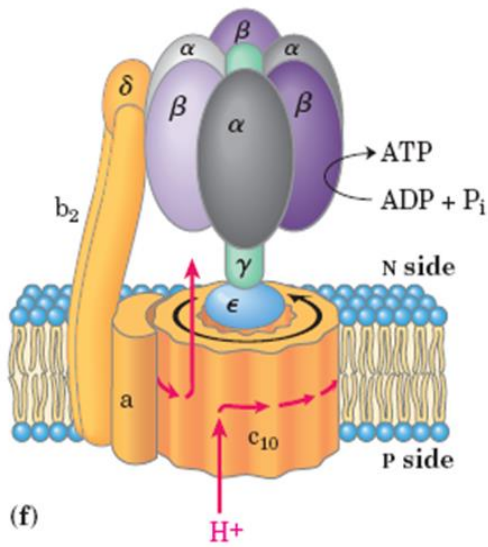


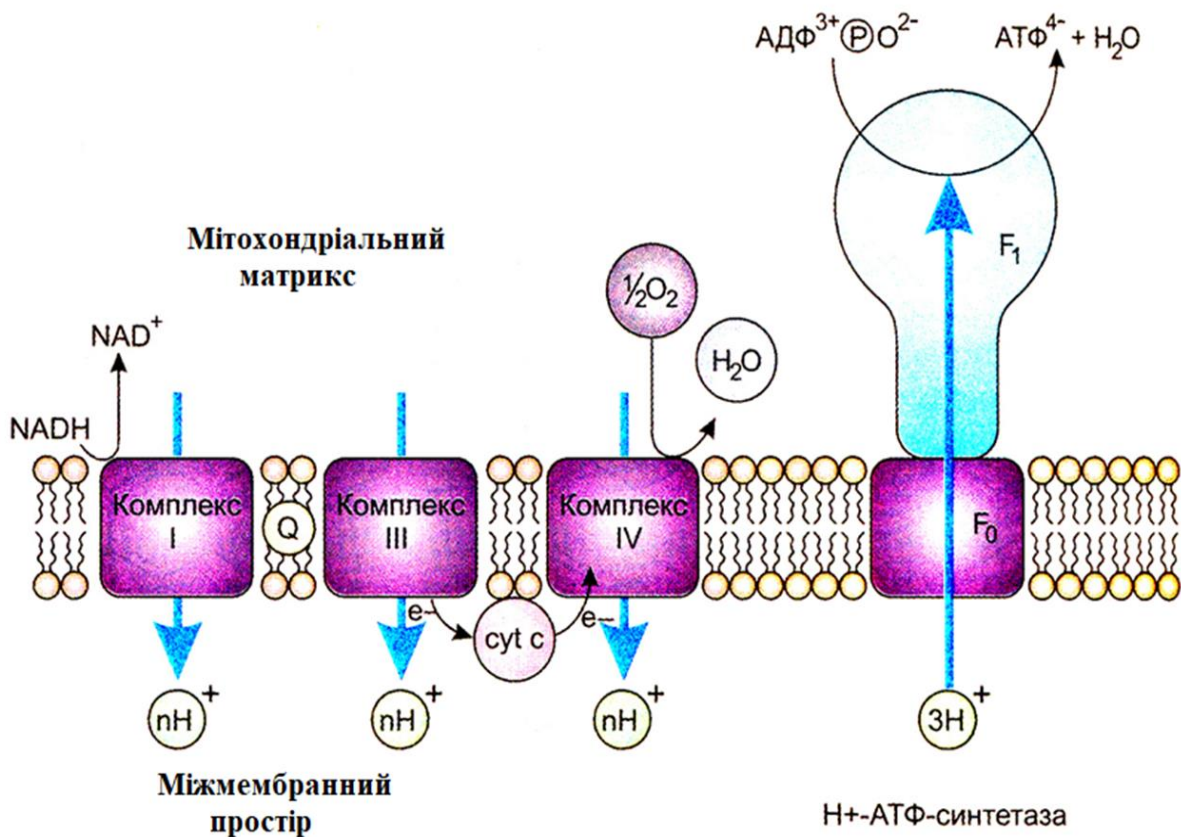
Схема ферментних комплексів

- I – НАДН-КоQН₂-редуктаза ;
- II – сукцинат-КоQН₂-редуктаза;
- III – КоQН₂-цитохром с-редуктаза;
- IV – цитохром а-цитохромоксидаза;
- V – протонна АТФ-аза

Синтез АТФ шляхом ротаційного каталізу (binding change mechanism)



Сполучення ланцюга транспорту електронів і фосфорилювання АДФ за допомогою протонного градієнту



Інгібітори електронного транспорту

- інгібітори I комплексу: барбітурати (фенобарбітал, амітал), ротенон, пієрицидин А;
- інгібітор II комплексу: карбоксин;
- інгібітори III комплексу: антимицин А, димеркаптол;
- інгібітори IV комплексу: ціаніди, азиди, оксид вуглецю (II), сірководень .

Інгібітори окисного фосфорилування

- олігоміцин.

Роз'єднувачі окисного фосфорилування

Спричиняють «неконтрольоване» дихання мітохондрій, блокують процес сполучення між диханням та фосфорилуванням, інгібують процес синтезу АТФ. Замість синтезу АТФ енергія, пов'язана з рухом електронів, розсіюється у вигляді тепла.

- 2,4-дінітрофенол, саліцилати, дікумарин, фенілін, трийодтиронін, тироксин, карбонілціанід-м-хлорфенілгідрозон, граміцидин, гербіциди, продукти ПОЛ, великі дози тиреоїдних гормонів.

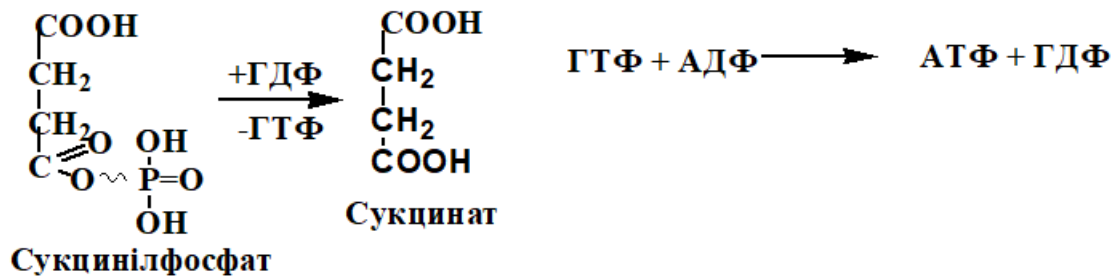
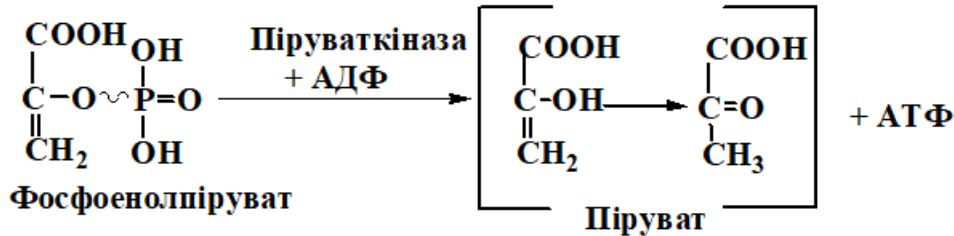
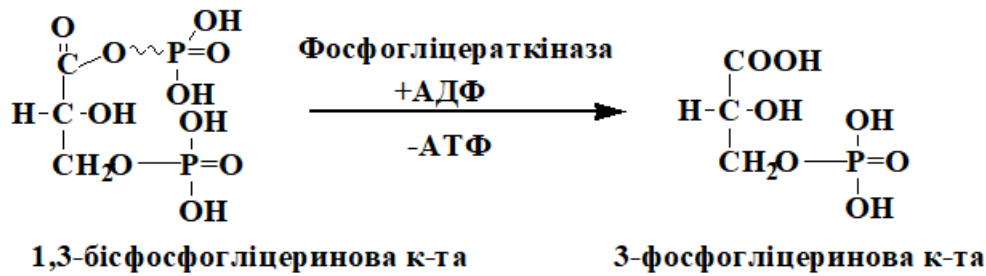
МАКРОЕРГІЧНІ СПОЛУКИ:

1,3-дифосфогліцерат, фосфоенолпіруват, креатинфосфат, ацетил-КоА, АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ та інші, що мають в структурі макроергічні зв'язки, при гідролізі яких виділяється приблизно 10 ккал вільної енергії.

Головна роль серед всіх макроергів належить АТФ. Макроергічними зв'язками в АТФ є зв'язки між першим і другим, другим і третім залишками фосфорної кислоти. В організмі людини одночасно міститься близько 50 г АТФ. Близько 60 кг АТФ на добу синтезується і стільки ж розпадається. Кожна молекула АТФ розщеплюється і знову регенерується 2,5 тисячі разів на добу.

СУБСТРАТНЕ ФОСФОРИЛЮВАННЯ

Субстратне фосфорилування – синтез макроергів, головним чином АТФ, при ферментативному перетворенні певних субстратів. Ланцюг транспорту електронів при цьому не приймає участі. Субстратне фосфорилування зосереджено переважно у гліколізі, в ЦТК існує одна реакція субстратного фосфорилування.

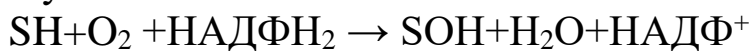


МІКРОСОМАЛЬНЕ ОКИСНЕННЯ

- Перебігає в мікросомах.
- Кисень використовується для пластичних цілей.
- Енергія виділяється у вигляді тепла.

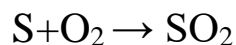
Ферменти:

1. Монооксигенази (гідроксилази) – включення одного атома молекули кисню:



Гідроксилази мають потребу в присутності відновлювального агента. Найчастіше це аскорбінова кислота, що служить для підтримки металовмісного каталізатора у відновленій формі.

2. Діоксигенази – приєднання обох атомів молекули кисню:

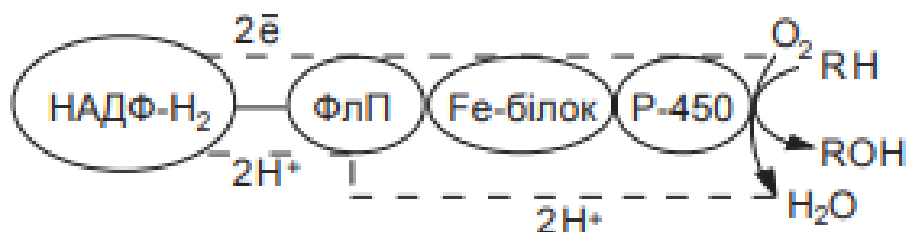


3. Цитохроми b5 і P-450.

Функції :

1. Окиснення ряду речовин циклічної структури (триптофан, гомогентизинова кислота).
2. Синтез стеринів (холестерин, жовчні кислоти, кортикостероїди, статеві гормони).
3. Перетворення проколагену на колаген (перехід проліну і лізину в оксипролін і оксилізін).
4. Метаболізм лікарських речовин, знешкодження токсичних речовин.

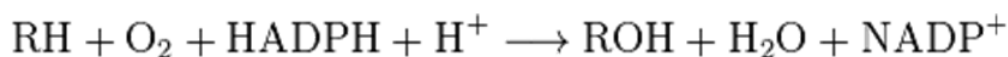
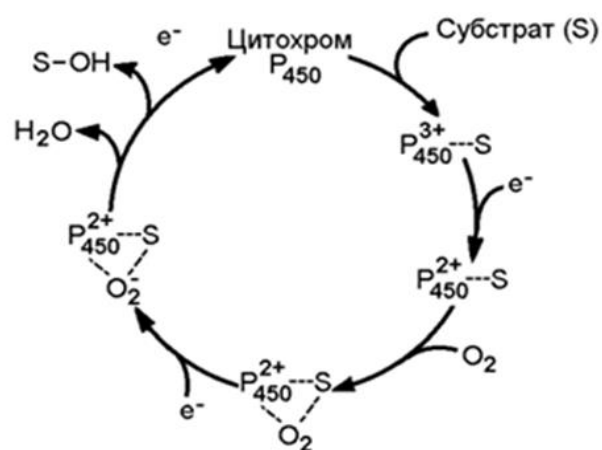
Компоненти ланцюга мітосомального окиснення можна представити у вигляді:



Цитохром P-450

Цитохроми P450 – надродина монооксигеназ (офіційне скорочення СYP), велика і різноманітна група ферментів, які каталізують реакції окиснення органічних речовин.

Найбільш поширеною реакцією, що каталізується цитохромом P450, є реакція мітосомального окиснення – включення одного атома кисню до складу аліфатичного органічного субстрату (RH), інший же атом кисню відновлюється до води



Цитохроми Р-450 (СУР) належать до білків, що містять кофактором гем і є гемопротеїнами. Загалом ці ферменти є кінцевими ділянками в ланцюгах переносу електронів, що в широкому сенсі класифікуються як Р-450-вмісні системи. Термін Р-450 походить від спектрофотометричного піку при довжині хвилі максимуму поглинання ферменту (450 нм), коли він знаходиться у відновленому стані і в комплексі з чадним газом (СО).

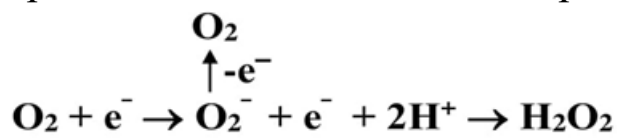
Монооксигенази виявлені у всіх форм життя – тварин, рослин, грибів, найпростіших, бактерій, архей і навіть у вірусів. Однак, цей фермент не було знайдено в *E. coli*. Відомо більше 18000 різних СУР.

ПОРІВНЯННЯ МІКРОСОМАЛЬНОГО ТА МІТОХОНДРІАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ

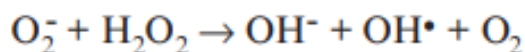
	Мікросомальне окиснення	Мітохондріальне окиснення
Риси схожості		
В обох процесах:		
<ul style="list-style-type: none"> • відбувається дегідрування субстрату; • перенос протонів і електронів по системі переносників, серед яких знаходяться нікотинамідні, флавінові ферменти, негемовий Ферум й цитохроми; • одним із кінцевих продуктів є вода. 		
Риси розбіжності:		
Нікотинамідні коферменти	НАДФ ⁺	НАД ⁺
Цитохроми	Р-450	b, c, a
Значення	утворення біологічно активних сполук; знешкодження токсичних речовин.	вивільнення енергії субстратів і акумуляція її в макроергах.

УТВОРЕННЯ ВІЛЬНИХ РАДИКАЛІВ

Вільний радикал – це молекула або її частина, що має неспарений електрон на молекулярній або зовнішній атомній орбіті.



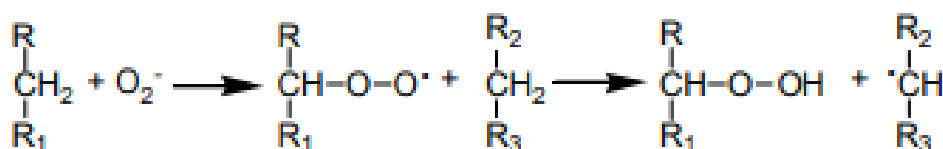
Супероксиданіон взаємодіє з H_2O_2 , утворюючи вільний гідроксильний радикал (реакція Габера-Вейса):



Супероксиданіон може взаємодіяти з вільним гідроксильним радикалом, утворюючи гідроксил аніон і синглетний кисень $^1\text{O}_2$, у якого два електрони на зовнішній орбіті мають різноспрямований спіні.



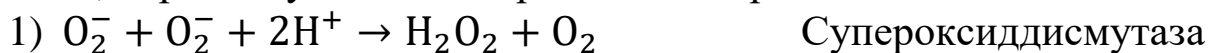
Утворення супероксидного радикала різко зростає при активному фагоцитозі лейкоцитами. Вільні радикали виникають при ферментативному розщепленні АТФ, при виникненні й проведенні збудження по нерву, при роботі натрієвого насоса плазматичних мембран клітин, при окисненні поліненасичених жирних кислот, що входять до складу всіх плазматичних мембран.



АНТИОКСИДАНТНІ СИСТЕМИ

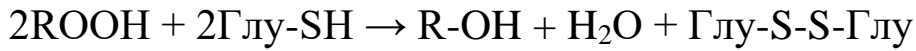
У всіх аеробних організмів вироблені захисні механізми проти токсичної дії кисню. Ці механізми захисту забезпечуються «двома ешелонами оборони», які мінімізують утворення токсичних продуктів під час неферментативного окиснення та нейтралізують ті вільні радикали й активні форми кисню, утворення яких не вдалося уникнути.

«Першу лінію оборони» клітини від вільних радикалів забезпечує група ферментів, що захищають організм від супероксидного радикала, пероксиду водню та органічних перекисів

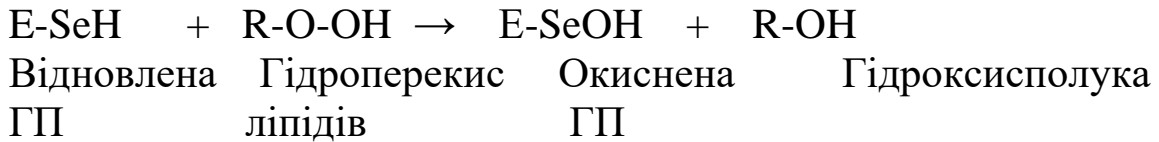




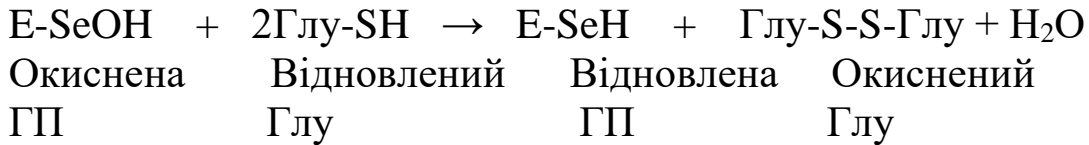
або для органічних перекисів:



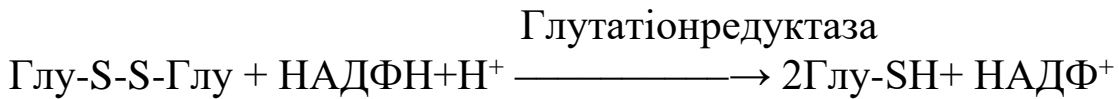
До глутатіонпероксидази входить селен (Se) замість сірки (S) цистеїну.



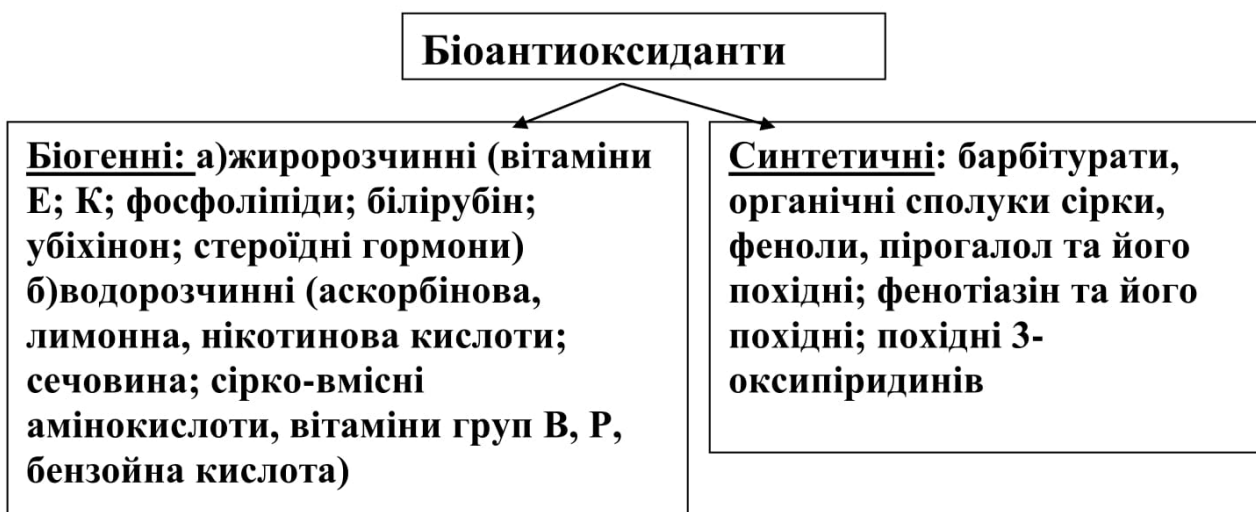
Окиснена ГП за участю відновленого глутатіону перетворюється на відновлену ГП, а відновлений глутатіон окиснюється:



Окиснений глутатіон за участю ферменту глутатіонредуктази (кофермент НАДФ⁺) перетворюється на відновлену форму:



«Другу лінію оборони» становить група антиоксидантів, що гальмують вільнорадикальне, неферментативне окиснення енергетичних субстратів та знижують вихід токсичних продуктів окиснення.



Механізми антирадикального і антиперекисного захисту біологічних систем організму від активного кисню



Тестові завдання:

Цикл трикарбонових кислот є загальним шляхом окиснення вуглеводів, амінокислот, жирних кислот. Вкажіть, із якою кислотою вступає в першу реакцію у ЦТК ацетил КоА:

- А Щавлевооцтовою
- В Цитратною
- С Ізоцитратною
- Д Фумаровою
- Е Яблучною

Цикл трикарбонових кислот починається з конденсації оксалоацетату та ацетил-КоА з утворенням лимонної кислоти. Яку роль в циклі Кребса відіграє оксалоацетат?

- А Субстрату
- В Інгібітора
- С Реактиватора
- Д Модифікатора
- Е Репресора

Одна із функцій ЦТК є анаболічною. Який проміжний продукт циклу використовується для синтезу глюкози?

- A Оксалоацетат
- B Сукцинат
- C Ізоцитрат
- D Альфа-кетоглутарат
- E Фумарат

Яка карбонова кислота – проміжний продукт циклу трикарбонних кислот – приймає участь у зв'язуванні кальцію в кістковій тканині?

- A Лимонна кислота (цитрат)
- B Оцтова кислота (ацетат)
- C Яблучна кислота (малат)
- D Янтарна кислота (сукцинат)
- E Альфа-кетоглутарова кислота (альфа-кетоглутарат)

Всі ферменти циклу лимонної кислоти локалізовані в матриксі мітохондрій, за винятком:

- A Сукцинатдегідрогенази
- B альфа-кетоглутаратдегідрогенази
- C Аконітази
- D Ізоцитратдегідрогенази
- E Цитратсинтази

До складу ферменту циклу Кребса сукцинатдегідрогенази входить кофермент:

- A ФАД
- B КоА-SH
- C НАДФ
- D КоQ
- E Метилкобаламін

До складу альфа-кетоглутаратдегідрогеназного комплексу входять такі коферменти:

- A ТДФ, ліпоєва кислота, КоА, НАД, ФАД
- B ТДФ, ліпоєва кислота, КоА, ФАД, ФМН
- C Ліпоєва кислота, КоА, ФАД, ФМН, ПАЛФ

- D ТДФ, ліпоєва кислота, КоА, НАД, ПАЛФ
- E ФМН, НАД, КоА, ТДФ

У чоловіка 30 років гіпоенергетичний стан, пов'язаний з порушенням функціонального стану цитохромів дихального ланцюга мітохондрій, які за хімічною природою є:

- A Гемпротеїнами
- B Глікопротеїнами
- C Флавопротеїнами
- D Ліпопротеїнами
- E Ретинолпротеїнами

У синтезі АТФ у клітині беруть участь цілий ряд ферментів. ферменти дихального ланцюга локалізовані в:

- A мітохондріях
- B ядрі
- C лізосомах
- D пероксисомах
- E рибосомах

Для відновлення окиснювальних процесів в організмі використовують цитохром С. До якого класу речовин належить ця сполука?

- A гемопротеїни
- B ліпопротеїни
- C нуклеопротеїни
- D глікопротеїни
- E фосфопротеїни

Знешкодження ксенобіотиків та активних ендогенних метаболітів часто відбувається за рахунок включення в молекулу субстрата атому кисню. Вкажіть, за допомогою якого процесу це відбувається:

- A Гідроксилювання
- B Декарбоксилування
- C Переамінування
- D Дезамінування
- E Фосфорилування

Хворому, який страждає безсонням, призначено снодійне класу барбітуратів. Назвіть фермент мітохондрій, для якого цей препарат є інгібітором.

- A НАДН-дегідрогеназа
- B Цитохромоксидаза
- C Сукцинатдегідрогеназа
- D Ізоцитратдегідрогеназа
- E Альфа-кетоглутаратдегідрогеназа

При отруєнні чадним газом у людини пригнічується тканинне дихання. Назвіть фермент дихального ланцюга, активність якого різко знижується в цих умовах.

- A Цитохромоксидаза
- B Сукцинатдегідрогеназа
- C НАДН-дегідрогеназа
- D АТФ-синтетаза
- E Ко Q

Універсальною системою біологічного окислення неполярних сполук (багатьох лікарських засобів, токсичних речовин, стероїдних гормонів, холестерину) є мікросомальне окислення. Назвіть цитохром, що входить до складу оксигеназного ланцюга мікросом.

- A Цитохром P-450.
- B Цитохром с.
- C Цитохром а3.
- D Цитохром а.
- E Цитохром с1.

Ксенобіотики, які потрапляють в організм людини знешкоджуються у печінці. Який процес приймає у цьому участь?

- A Мікросомальне окиснення
- B Окисне фосфорилування
- C Субстратне фосфорилування
- D Перекисне окиснення.
- E Окисне дезамінування

Більшість біохімічних процесів у організмі людини пов'язані із використанням енергії. Яка речовина є унікальним акумулятором, донором і трансформатором енергії в організмі?

- A Аденозинтрифосфат.
- B Піруват.
- C Малат.
- D Лактат.
- E Аденозинмонофосфат.

Отруєння чадним газом призводить до інгібування одного з ферментів дихального ланцюга мітохондрій. Вкажіть цей фермент.

- A Цитохромоксидаза.
- B Цитохром P450.
- C Цитохром b.
- D Цитохром c1.
- E Цитохром c.

Пацієнт прийняв велику дозу снодійного препарату ряду барбітуратів (аміталу), який є інгібітором НАД-залежної дегідрогенази дихального ланцюга. Який процес порушиться за цих умов у мітохондріях?

- A Синтез АТФ
- B Синтез глікогену
- C Синтез амінокислот
- D Синтез ліпідів
- E Синтез глюкози

Біологічне окислення ксенобіотиків відбувається за рахунок мікросомального окиснення, найважливішим ферментом якого є гемопротейн цитохром P-450. Який метал є обов'язковою складовою цього ферменту?

- A Fe
- B Zn
- C Na
- D Li
- E K

Монооксигеназна система мембран ендоплазматичного ретикулуму гепатоцитів включає цитохром P-450. Вона сприяє трансформації біологічно-активних речовин або знешкодженню токсичних сполук шляхом:

- A Гідроксилювання

- В Декарбокسيلювання
- С Метилювання
- D Ацетилювання
- Е Відновлення

Стан антиоксидантної системи пацієнта оцінювали на підставі встановлення вмісту одного з ендogenous антиоксидантів. Якого саме?

- A Альфа-токоферолу
- В Тривалентного Феруму
- С Орнітину
- D Перекису гідрогену
- Е Холекальциферолу

Відомо, що деякі хімічні сполуки роз'єднують тканинне дихання та окисне фосфорилування. Назвіть одну з таких сполук.

- A 2,4-динітрофенол
- В Чадний газ
- С Антиміцин А.
- D Молочна кислота
- Е Ацетил –КоА

Аналіз артеріальної крові хворого чоловіка з діагнозом отруєння барбітуратами показав зниження рН крові до 7,18. Які метаболічні порушення при передозуванні цього препарату могли привести до ацидозу?

- A Блокування електронного транспорту через НАДН-КоQ - редуктазу
- В Роз'єднання дихання та окисного фосфорилування
- С Стимуляції поглинання кисню
- D Інгібування функції АТФ- синтетази
- Е Гальмування цитохромоксидази дихального ланцюга

Оберіть орган, в якому процеси мікросомального окислення протікають найбільш інтенсивно:

- A Печінка
- В Нирки
- С Серце
- D Селезінка
- Е Легені

Під дією деяких речовин проходить блокування окисного фосфорилування в мітохондріях, проте споживання кисню відбувається і субстрат окиснюється. Вкажіть сполуку, яка роз'єднує цей процес.

- A Тироксин
- B Адреналін
- C Прогестерон
- D Естрадіол
- E Соматостатин

Назвати тип реакцій в лейкоцитах, що призводить до знешкодження хороботворних бактерій та розщеплення чужорідних тіл?

- A пероксидазного окислення
- B анаеробного окислення
- C оксидазного окислення
- D оксигеназного
- E перекисного окислення ліпідів

Аналіз слини хворого на пародонтоз вказав на зниження активності каталази. Активація якого процесу відмічена у цього пацієнта?

- A Вільно-радикального окислення;
- B Мікросомального окислення;
- C Субстратного фосфорилування;
- D Мітохондріального окислення;
- E Анаеробного окислення.

Пацієнт помилково прийняв велику дозу снодійного препарату ряду барбітуратів (амітал), який є інгібітором НАД-залежної дегідрогенази дихального ланцюга. Який процес порушиться в організмі?

- A Синтез АТФ
- B Синтез ліпідів
- C Синтез амінокислот
- D Синтез меланіну
- E Синтез аміаку

Антибіотик олігоміцин до недавнього часу використовували при лікуванні туберкульозу. Назвіть процес, який інгібує цей препарат у туберкульозній паличці.

- A Окисне фосфорилування
- B Трансляція
- C Активний транспорт речовин крізь мембрани
- D Фагоцитоз
- E Анаеробний гліколіз

Антибіотик антимицин А блокує перенесення електронів на дихальному ланцюзі. Вкажіть на які точки він діє?

- A Між цитохромами b і c1
- B Між нуклеотидами ФАДН і КоQ
- C Між цитохромами c1 і c
- D Між нуклеотидами НАДН і ФАД
- E Між КоQ і b

У відділення швидкої допомоги в тяжкому стані доставлено хворого, який отруївся ціанідами. Який препарат потрібно негайно ввести хворому?

- A Цитохромоксидазу
- B Тіамін
- C Глюкозу
- D Аскорбінову кислоту
- E Нікотинамід

АТФ – це головний макроерг у клітині, енергія якого використовується у різноманітних біохімічних процесах. Який з наведених метаболітів забезпечує синтез АТФ шляхом субстратного фосфорилування?

- A 2-фосфоенолпіровиноградна кислота
- B Піровиноградна кислота
- C альфа-кетоглутарова кислота
- D 3-фосфогліцерінова кислота
- E Ацетил-КоА

У процесі мікосомального окислення зв'язування і перетворення субстрату здійснює:

- A Цитохром P450

- В Флавопротеїн
- С Залізовмісний негемовий білок
- Д НАДФ
- Е НАД

Поліциклічний ароматичний вуглеводень бензпірен, який міститься у тютюновому димі та автомобільних газах, в організмі людини перетворюється у процесі мікросомального окислення в гідроксібензпірен та інші метаболіти. Токсичність цих продуктів у порівнянні із бензпіреном:

- А Посилюється
- В Знижується
- С Повністю втрачається
- Д Не змінюється

При обробці кровоточивих ран розчином перекису водню відбувається її руйнування одним з ферментів крові. Виберіть цей фермент:

- А Каталаза
- В Моноамінооксидаза
- С Цитохромоксидаза
- Д Аспартатамінотрасфераза
- Е Лактатдегідрогеназа

Примітка: вірна відповідь в тестових завданнях – А.

Ситуаційні задачі

Задача №1. В клітині підвищили концентрацію нікотинамідаденіндинуклеотиду. Назвіть ферменти циклу трикарбонових кислот, активність яких підвищиться в даному випадку.

Еталон відповіді: підвищиться активність НАД⁺-залежних ферментів ферменти циклу трикарбонових кислот: цитратсинтаза, ізоцитратдегідрогеназа, α -кетоглутаратдегідрогеназа.

Задача №2. Цикл Кребса відіграє важливу роль у реалізації глюкопластичного ефекту амінокислот. Це зумовлено обов'язковим перетворенням безазотистого залишку амінокислот у...:

Еталон відповіді: Оксалоацетат. Глюкопластичний ефект – це синтез глюкози з амінокислот. Якщо амінокислота розпадається до пірувату або до метаболітів ЦТК (оксалоацетату, α -кетоглутарату, фумарату), то її вуглецевий скелет може йти на синтез глюкози (глюконеогенез). Оксалоацетат – ключовий метаболіт ЦТК і субстрат глюконеогенезу

Задача №3. Для нормального метаболізму клітинам необхідні макроергічні сполуки. Яка з перерахованих сполук відноситься до макроергів?

Еталон відповіді: Креатинфосфат. Макроерги - це сполуки, що містять багаті енергією макроергічні зв'язки, при розщепленні яких виділяється більше 30 кДж/моль енергії. До них належать ангідриди фосфорної кислоти: АТФ, ГТФ та є креатинфосфат – основний макроерг м'язової тканини.

Задача №4. У хворих тиреотоксикозом спостерігається гіпертермія, тахікардія, та посилення дихання. З порушенням яких процесів пов'язана така клінічна картина?

Еталон відповіді: Такий стан хворого пов'язаний з посиленням основного обміну речовин під впливом гормонів щитовидної залози. Основний обмін – це та кількість енергії, яка необхідна для підтримки тріади: роботи серцево-судинної системи, дихання та температури тіла. Гіпертермія також за рахунок роз'єднання процесів дихання та фосфорилування в мітохондріях під дією високих доз тиреоїдних гормонів.

Задача №5. Ціаністий калій є отрутою, смерть організму настає миттєво. На які ферменти в мітохондріях він діє?

Еталон відповіді: Цитохромоксидазу. У внутрішній мембрані мітохондрій розташовані ферменти і коферменти дихального ланцюга, об'єднані в комплекси. Останній комплекс цитохромоксидаза передає електрони безпосередньо на кисень. Ціаніди викликають необоротне інгібування цитохромоксидази: припиняється тканинне дихання і настає смерть.

Задача №6. При додаванні олігоміцину відбулося зниження швидкості перенесення електронів від НАДН⁺ до кисню і припинення синтезу АТФ. Після додавання 2,4-динітрофенолу швидкість перенесення електронів збільшилась, але синтез АТФ не відновився. Поясніть причини таких змін для олігоміцину та 2,4-динітрофенолу.

Еталон відповіді: Олігоміцин є інгібітором протонної АТФ-ази (АТФ-синтази), блокує її протонний канал (F₀ субодиниці), який переносить протони з міжмембранного простору в матрикс мітохондрій, тому АТФ не синтезується. 2,4-динітрофенол є роз'єднувачем тканинного дихання та окисного фосфорилування. Як протонний іонофор він переносить протони через мембрану мітохондрій у матрикс, тим самим перешкоджаючи формуванню електро-хімічного потенціалу, що робить неможливим синтез АТФ. До того ж, АТФ-синтаза залишається заблокованою олігоміцином.

Питання для самоконтролю:

1. Обмін речовин (метаболізм) – загальні закономірності протікання катаболічних та анаболічних процесів.
2. Спільні стадії внутрішньоклітинного катаболізму біомолекул: білків, вуглеводів, ліпідів.
3. Цикл трикарбонових кислот. Локалізація, послідовність ферментативних реакцій, значення в обміні речовин.
4. Енергетичний баланс циклу трикарбонових кислот. Фізіологічне значення реакцій ЦТК.
5. Реакції біологічного окиснення: типи реакцій (дегідрогеназні, оксидазні, оксигеназні) та їх біологічне значення. Тканинне дихання.
6. Ферменти біологічного окиснення в мітохондріях: піридин-, флавінзалежні дегідрогенази, цитохроми.
7. Послідовність компонентів дихального ланцюга мітохондрій. Молекулярні комплекси внутрішніх мембран мітохондрій.
8. Окисне фосфорилування: пункти спряження транспорту електронів та фосфорилування, коефіцієнт окисного фосфорилування
9. Хеміосмотична теорія окисного фосфорилування, АТФ-синтаза мітохондрій.
10. Інгібітори транспорту електронів та роз'єднувачі окисного фосфорилування.

11. Мікросомальне окиснення: цитохром Р-450; молекулярна організація ланцюга переносу електронів.

Список використаних джерел:

Основна:

1. Біологічна хімія: підручник / Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М. [та ін.] ; за ред. І. В. Ніженковської. – Вінниця: Нова Книга, 2021. 648 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ ІV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Додаткова:

1. Біологічна хімія: підручник / О.Я. Склярів, Н.В. Фартушок, Т.І. Бондарчук. Тернопіль: ТДМУ, 2020. 706 с.

Даний посібник призначений для підготовки до лекційних занять з біологічної та біоорганічної хімії для студентів медичного факультету. Методичні вказівки конкретизують навчальну інформацію і дозволяють перевірити якість її засвоєння.

Навчальне видання

СТЕПАНОВ Геннадій Федорович
СЕЛІВАНСЬКА Ірина Олександрівна
КОСТІНА Аліна Анатоліївна
ТЕРЕЩЕНКО Людмила Олександрівна
СТОРЧИЛО Ольга В'ячеславівна
ВАСИЛЬЄВА Антоніна Георгіївна
ДІМОВА Алла Анатоліївна

МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ БІОЕНЕРГЕТИКИ. БІОЛОГІЧНЕ ОКИСНЕННЯ ТА ОКИСНЕ ФОСФОРИЛЮВАННЯ

Навчально-методичний посібник