

Биологическое окисление

Биологическое окисление – процесс окисления биологических веществ с выделением энергии.

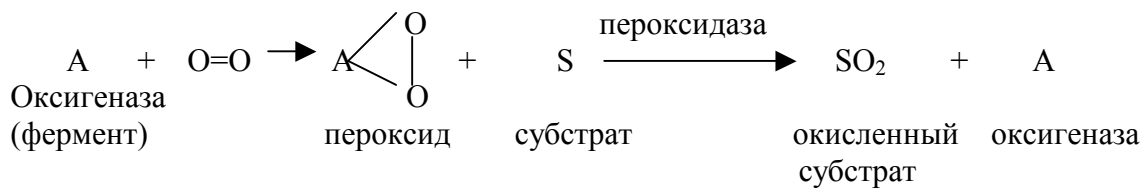
Тканевое дыхание – процесс поглощения кислорода (O₂) при окислении органического субстрата с выделением углекислого газа (CO₂) и воды (H₂O).

Окислительное фосфорилирование – синтез АТФ при тканевом дыхании.

1. История развития учения о биологическом окислении

Теории тканевого дыхания:

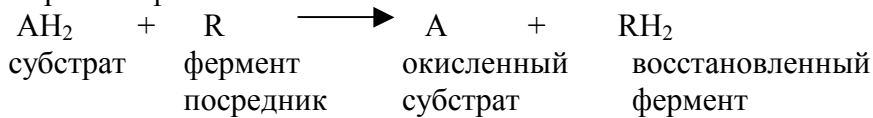
1. Теория А.Н.Баха, называется теорией активации кислорода. Согласно этой теории, в организме есть ферменты (оксигеназы), которые активируют кислород, образуя пероксиды, окисляя таким образом субстрат.



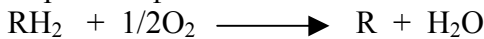
2. Теория Палладина, называется теорией активации водорода. По этой теории, окисление может происходить путем дегидрирования без участия кислорода при помощи посредников – акцепторов водорода, т.е. окисление происходит как в аэробных условиях, так и в анаэробных. Примеры:

2.1. Схема окисления:

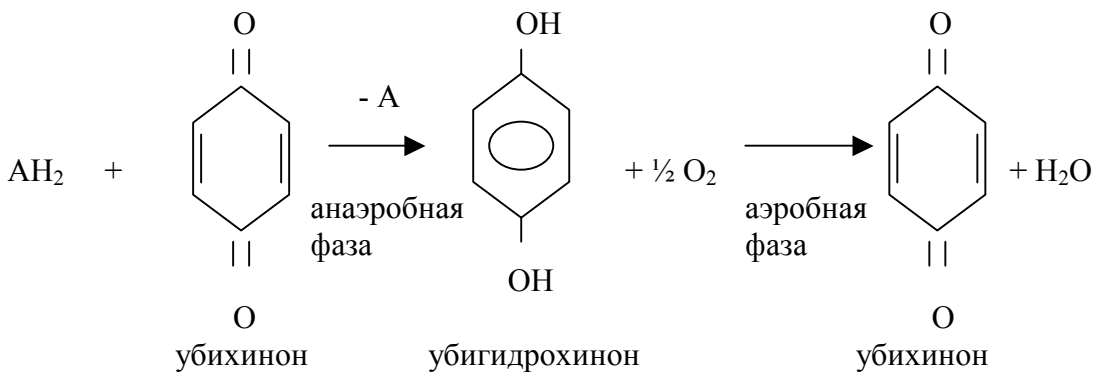
Анаэробная фаза



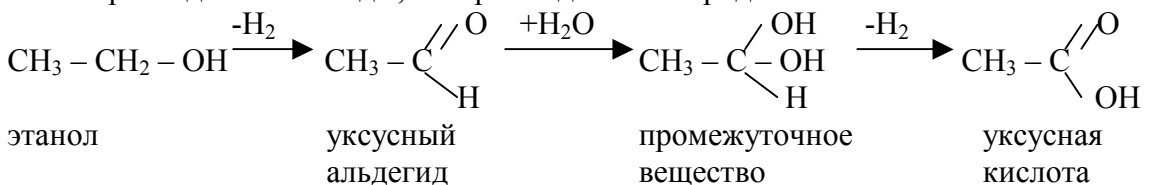
Аэробная фаза



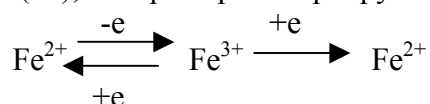
2.2. Схема окисления:



3. Теория Виланда. Согласно этой теории при окислении спиртов дегидрирование чередуется с присоединением воды, которая отдает кислород на окисление



4. Теория Варбурга. Согласно этой теории окисление невозможно без наличия железа (Fe), которое транспортирует электроны. Варбург открыл флавиновые ферменты.



5. В 30-х годах Энгельгардт наблюдал, что при тканевом дыхании накапливаются молекулы АТФ, т.е. показал связь тканевого дыхания с накоплением органического фосфата.

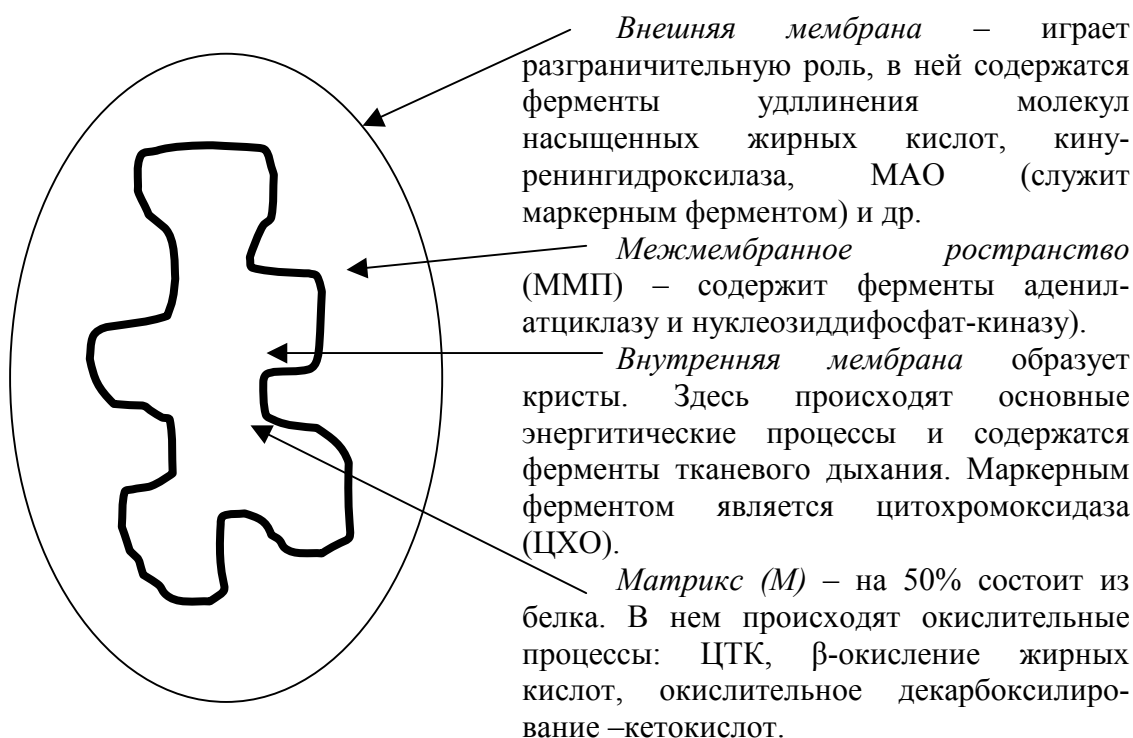
6. Белицер и Цыбакова показали, что тканевое дыхание связано с транспортом электронов и ввели коэффициент Р/О, который показывает число молекул АТФ, которое образуется на каждый поглощенный атом кислорода.

7. В 1961 – 1966 г.г. английский биохимик П. Митчел описал теорию окислительного фосфорилирования, связанную с транспортом протонов через сопряженную мембрану митохондрий, за что в 1978 г. получил Нобелевскую премию. Теория называется хемиосмотической.

2. Структура и биологическое значение митохондрий

Тканевое дыхание происходит в митохондриях. Митохондрии находятся в цитоплазме клеток (кроме эритроцитов). Размер их: 2-3 мкм в длину и около 1 мкм в ширину. 1 клетка печени содержит 1000 митохондрий.

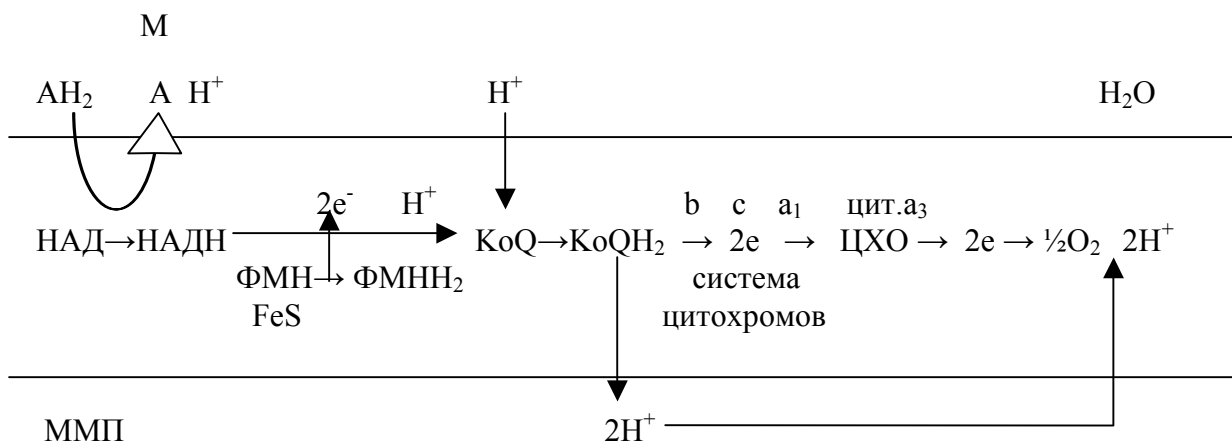
Схема структуры митохондрии на поперечном разрезе:



3. Структура дыхательной цепи

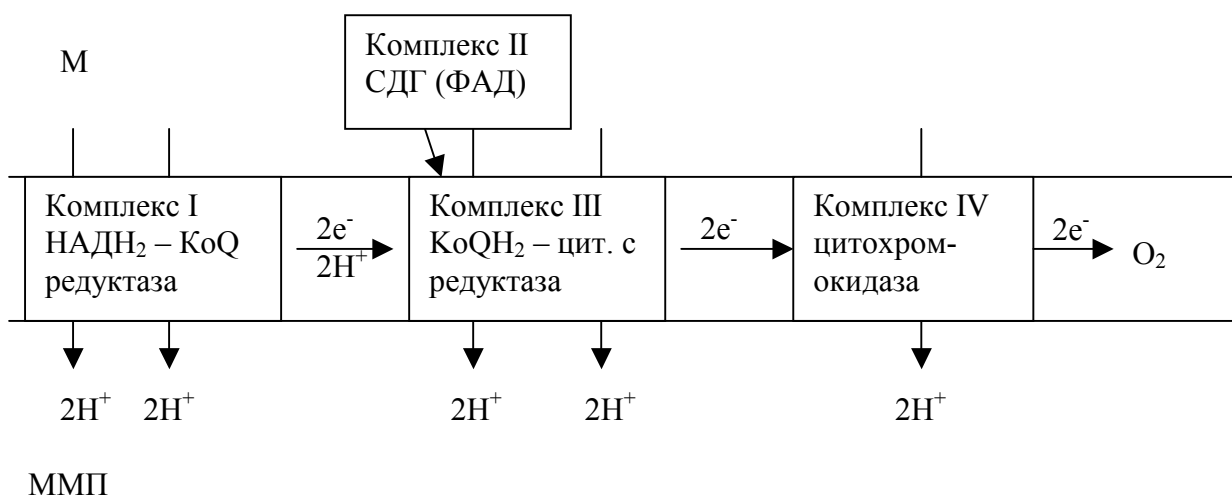
Дыхательная цепь – это система ферментов и коферментов, которые принимают участие в транспорте электронов и протонов от окисляемого субстрата на кислород.

Схема дыхательной цепи:



Состав дыхательной цепи: а) ферменты: дегидрогеназы (НАД и ФМН – зависимые); цитохромы; б) коферменты: НАД, ФМН, КоQ, гем.

Ферменты и коферменты объединены в комплексы (I, III, IV), или (II, III, IV). Структура дыхательной цепи:



Состав комплексов дыхательной цепи:

I комплекс – НАД Н – коэнзимQ – редуктаза. Состоит из 26 белковых субъединиц; кофакторов – (НАД, ФМН, КоQ) и 20 атомов железа (не гиминовое), пять из которых объединены в железо-серные кластеры. Энергия движущихся 2 электронов первого комплекса переносит четыре протона из М в ММП.

II комплекс называется сукцинатдегидрогеназа (СДГ), принимает атомы Н от жирных кислот, второе название комплекса: «Сукцинат-КоQ-редуктаза», содержит кофермент ФАД.

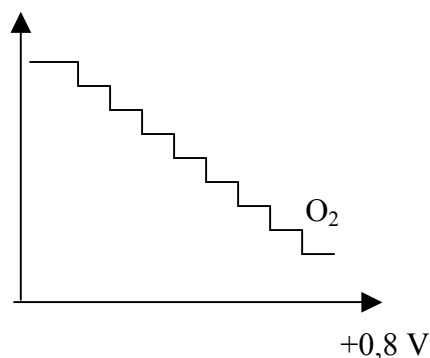
III комплекс – КоQ Н₂-цитохром-С-редуктаза. Состоит из 11 белковых субъединиц; кофакторов – (КоQ Н₂, трех гемов) и одного кластера FS. Энергия движущихся 2 электронов третьего комплекса переносит четре протона из М в ММП.

IV комплекс – цитохром-С-цитохромоксидаза или ЦХО. Состоит из трех белковых субъединиц, двух гемов (гем А и гем А₃) и двух атомов Cu (CuA и CuB). CuB передает

электроны на кислород. Энергия движущихся 2 электронов четвертого комплекса переносит два протона из М в ММП.

4.Редокс-потенциал (РОП) – это величина электрического заряда платиновых электродов, помещенных в среду окисленной и восстановленной формы вещества. РОП обуславливает порядок направления движения электронов в дыхательной цепи, начиная с окисляемого субстрата (AH_2), имеющего редокс-потенциал $-0,7\text{V}$ и заканчивая кислородом с редокс-потенциалом $+0,8\text{V}$. Увеличение редокс-потенциала в дыхательной цепи обуславливает движение электронов по дыхательной цепи к кислороду, электроны движутся от соединений с меньшим редокс-потенциалом к большему, поэтому наблюдается такой строгий порядок расположения ферментов и коферментов в дыхательной цепи.

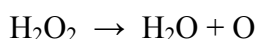
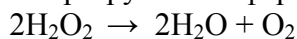
$-0,7\text{V}$



Большая длина дыхательной цепи создает условия для постепенного выделения энергии и аккумуляции ее в виде синтеза АТФ. Часть выделяемой энергии расходуется на транспорт протонов, а часть выделяется в виде тепла.

5.Образование H_2O_2 и CO_2 в тканях. Дополнительные ферменты тканевого дыхания

Перекись водорода (H_2O_2) образуется тогда, когда ФМН H_2 в дыхательной цепи отдает атомы водорода непосредственно на кислород. 8% атомов водорода идет на образование H_2O_2 , а 92% - на образование воды. H_2O_2 – токсическое соединение, в организме разрушается ферментами: каталазой и пероксидазой



Углекислый газ (диоксид углерода, CO_2) образуется при декарбоксилировании (прямом и окислительном).

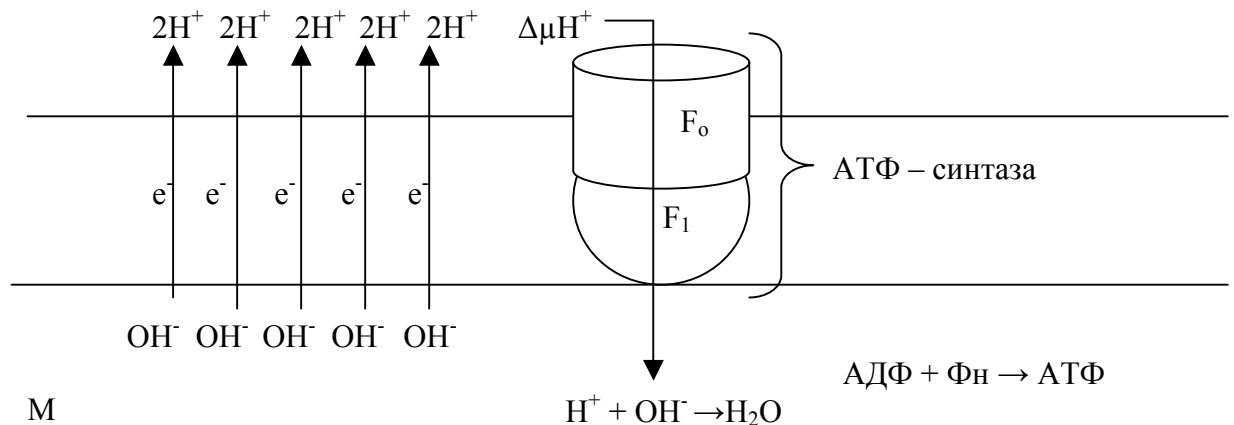
Вспомогательные ферменты тканевого дыхания: каталаза, пероксидаза, декарбоксилаза, мультиферменты (ПДГ – пируватдегидрогеназа и α -КГДГ – альфа-кетоглутарат-дегидрогеназа).

6.Окислительное фосфорилирование (хемиосмотическая теория Митчела) – это процесс образования АТФ из АДФ и Фн при движении электронов по дыхательной цепи в митохондриях (тканевое дыхание). Субстрат отдает в дыхательную цепь 2H^+ и 2e^- .

В результате движения двух e^- по дыхательной цепи из М в ММП транспортируется 8-10 протонов (H^+), т.е. в ММП происходит генерация электрохимического градиента протонов (H^+) – $\Delta\mu\text{H}^+$. В матриксе митохондрий происходит диссоциация эндогенной воды: $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$. Движением двух электронов по дыхательной цепи эти протоны (H^+) переходят в ММП. В результате чего внешняя поверхность внутренней мембраны, обращенная в ММП, заряжается положительно (+), а внутренняя отрицательно (-). Возникает электрохимический потенциал, который приводит к транслокации (переходу) протонов в М (матрикс) через протонную АТФ-азу (H^+ -АТФ-синтазу). Последняя состоит из 2-х фрагментов: F_0 и F_1 (белковые субединицы).

Структура H^+ -АТФ-синтазы:

ММП



F_1 – каталитическая часть фермента. Фрагмент F_0 (блокируется олигомицином) представляет собой протонный канал. При движении протонов активируется F_1 -фрагмент, который катализирует реакцию синтеза АТФ из АДФ и неорганического фосфата. 40% энергии идет на синтез АТФ, а 60% выделяется в виде тепла.

В условиях окисления субстратов через НАДН-КоQ-редуктазу и далее, т.е. через I, III, IV комплексы, образуется 3 молекулы АТФ. При окислении субстратов через сукцинат-КоQ-редуктазу и далее через II, III, IV комплексы образуется 2 молекулы АТФ.

7. Коэффициент P/O показывает число молекул неорганического фосфата (Φ_N), которое перешло в органические (АТФ) в расчете на каждый поглощенный атом кислорода. Фактически он равняется числу молекул АТФ, которые образуются при перенесении 2-х электронов по дыхательной цепи на один атом кислорода.

8. Патология тканевого дыхания (ингибиторы электронного транспорта и окислительного фосфорилирования в митохондриях).

а) ингибиторы электронного транспорта – это вещества, которые взаимодействуют с компонентами дыхательной цепи и тем самым нарушают ее функционирование. Они являются клеточными токсинами, вызывают тканевую гипоксию. К ним относятся:

Ротенон (инсектицид) – тормозит транспорт e^- через НАДН-КоQ-редуктазу.

Амобарбитал (амитил), секобарбитал (секонал) – барбитураты, обладают снотворным действием. Механизм их действия подобен ротенону.

Пирицидин А (антибиотик), блокирует НАДН-КоQ-редуктазу.

Антимицин А (антибиотик), блокирует дыхательную цепь на уровне III комплекса (цитохром c – цитохром c).

Цианиды (ионы CN^-) – образуют комплексы с Fe^{3+} цитохромоксидазы, тормозят восстановление до Fe^{2+} в ЦХО.

Монооксид углерода (СО) – блокирует ЦХО, связываясь с гемом тормозит его взаимодействие с кислородом.

Дефицит витаминов: РР, B_2 ; микроэлементов: Fe, Cu.

б) ингибиторы окислительного фосфорилирования

Олигомицин (антибиотик), ингибирует функцию H^+ АТФ-синтазы (ее F_0 -фрагмент).

в) разобщители окислительного фосфорилирования – это вещества, которые нарушают образование электрохимического потенциала; их присутствие ведет к активному поглощению кислорода митохондриями и одновременно к снижению скорости (или полному прекращению) генерации АТФ из АДФ и Φ_N . Развивается феномен неконтролируемого дыхания митохондрий. Эти вещества легко встраиваются в

мембрану и легко отдают атом Н, т.е. имеют подвижный атом водорода. К ним относятся: тироксин, динитрофенол, салициловая кислота, дикумарин и др. Механизм их действия состоит в том, что они, отдав свой Н, притягивают и пропускают через свою молекулу протоны из ММП, препятствуя этим возникновению электро-химического потенциала, т.е. синтезу АТФ.

Пример: молекула тироксина (гормона щитовидной железы) имеет подвижный атом Н и способна проникать в мембрану. После отщепления протона гидрофобная часть тироксина оттягивает на себя электронное облако, в результате чего протоны проходят через толщу мембраны, поэтому замедляется синтез АТФ, а энергия окисления переходит в тепло. У людей, страдающих гипертиреозом (Базедова болезнь), отмечается субфебрилитет (повышенная температура тела), они много едят, но при этом худеют. Иногда этот механизм имеет положительное значение: при купании в ледяной воде (моржи) раздражается щитовидная железа, происходит выброс тироксина и согревание человека.

9.Макроэргические соединения – это вещества, которые содержат богатые энергией (макроэргические) связи. При гидролизе такой связи выделяется 8-10 ккал энергии. К ним относятся: АТФ, другие трифосфаты нуклеозидов: ГТФ, ЦТФ, УТФ, ТТФ); аргинин-фосфат, креатин-фосфат, ацетил-фосфат, дифосфоглицерат, фосфо-энол-пируват и др.

10.Челночный механизм транспорта протонов из цитоплазмы в митохондрии.

НАД Н образуется и в цитоплазме (при гликолизе). Мембрана митохондрий для НАД Н непроницаема, следовательно передать протоны в дыхательную цепь непосредственно невозможно. Поэтому цитоплазматический НАД Н передает Н на молекулу фосфодиоксиацетона, который играет роль челнока, превращаясь в фосфоглицерин, который переносит его в митохондрии и отдает в дыхательную цепь.