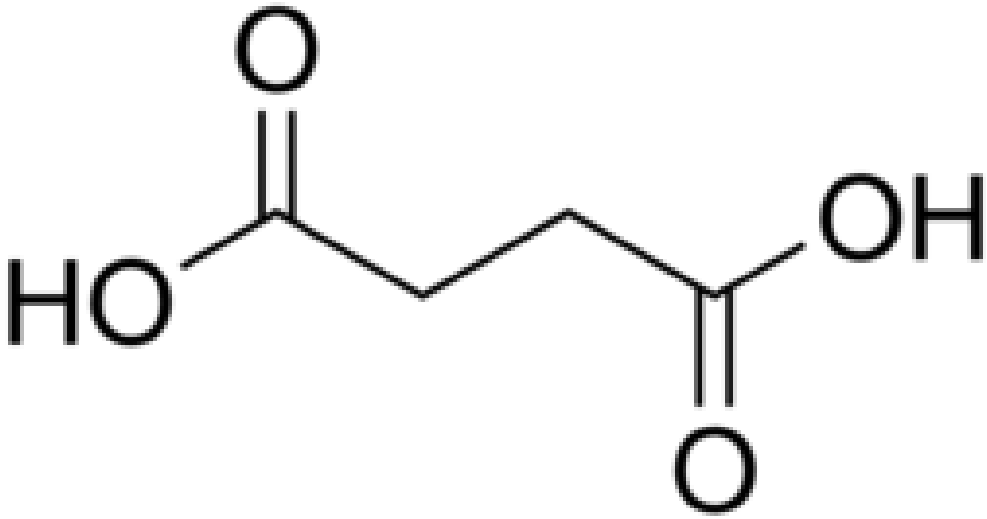
Тема: “Бурштинова” енергетика

План

1. Хімічні властивості сукцинату
2. Структура і функції сукцинату і сукцинатдегідрогенази
3. Нові дані про функціональну та структурну організацію циклу Кребса
4. Структурно-кінетична організація швидкого циклу сукцинату
5. Регулятора функція сукцинату
6. Терапевтична дія сукцинату

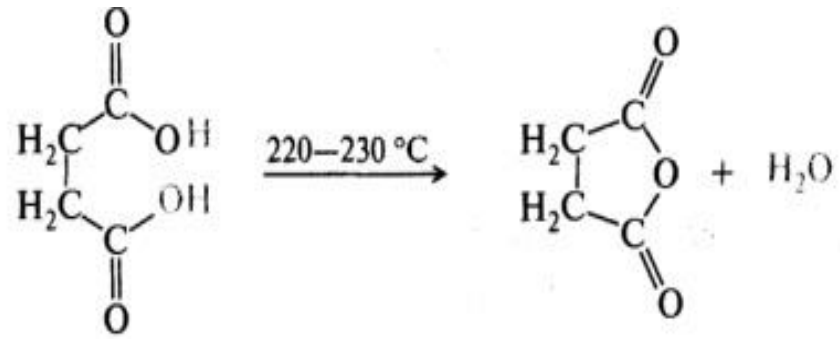
“Сукцинат”
“Бурштинова кислота”
“Янтарна кислота”
“Етан-1,2-дикарбонова кислота”
“Бутандіонова кислота”



https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcR3QHm8cW0Cny28ea6lUsAPP9EIsHnuQqMnXQnocaH6JCP9gIEu2w

Хімічні властивості сукцинату

- безбарвні кристали;
- t пл. = 185°C;
- t кип. = 235°C;
- розчиняється у воді і спирті, нерозчинний в бензолі, хлороформі.



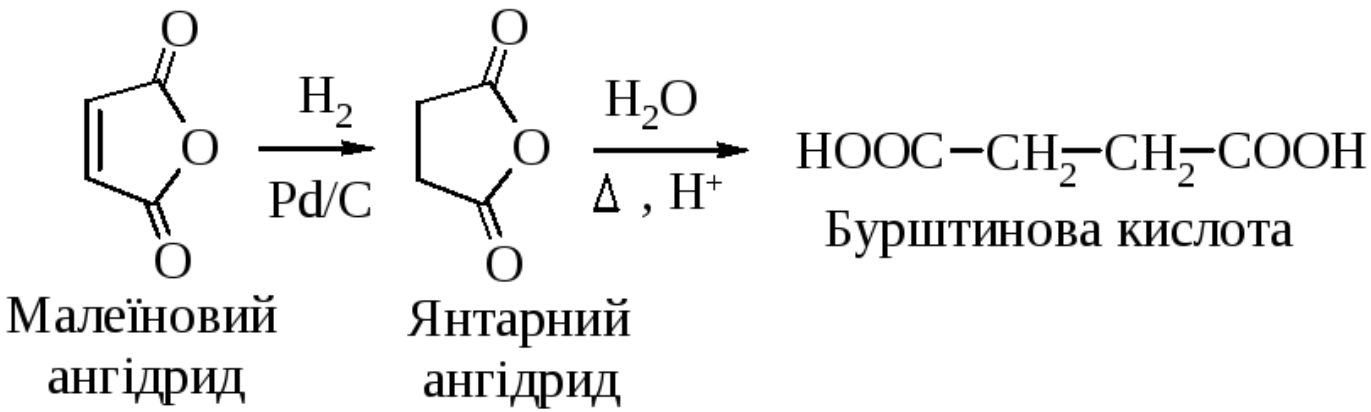
янтарна кислота

циклічний ангідрид янтарної кислоти

https://media.crystalls.info/w/uploads/media/thumb/M.martinov.ammonium.succinate.1.jpg/381px-M.martinov.ammonium.succinate.1.jpg

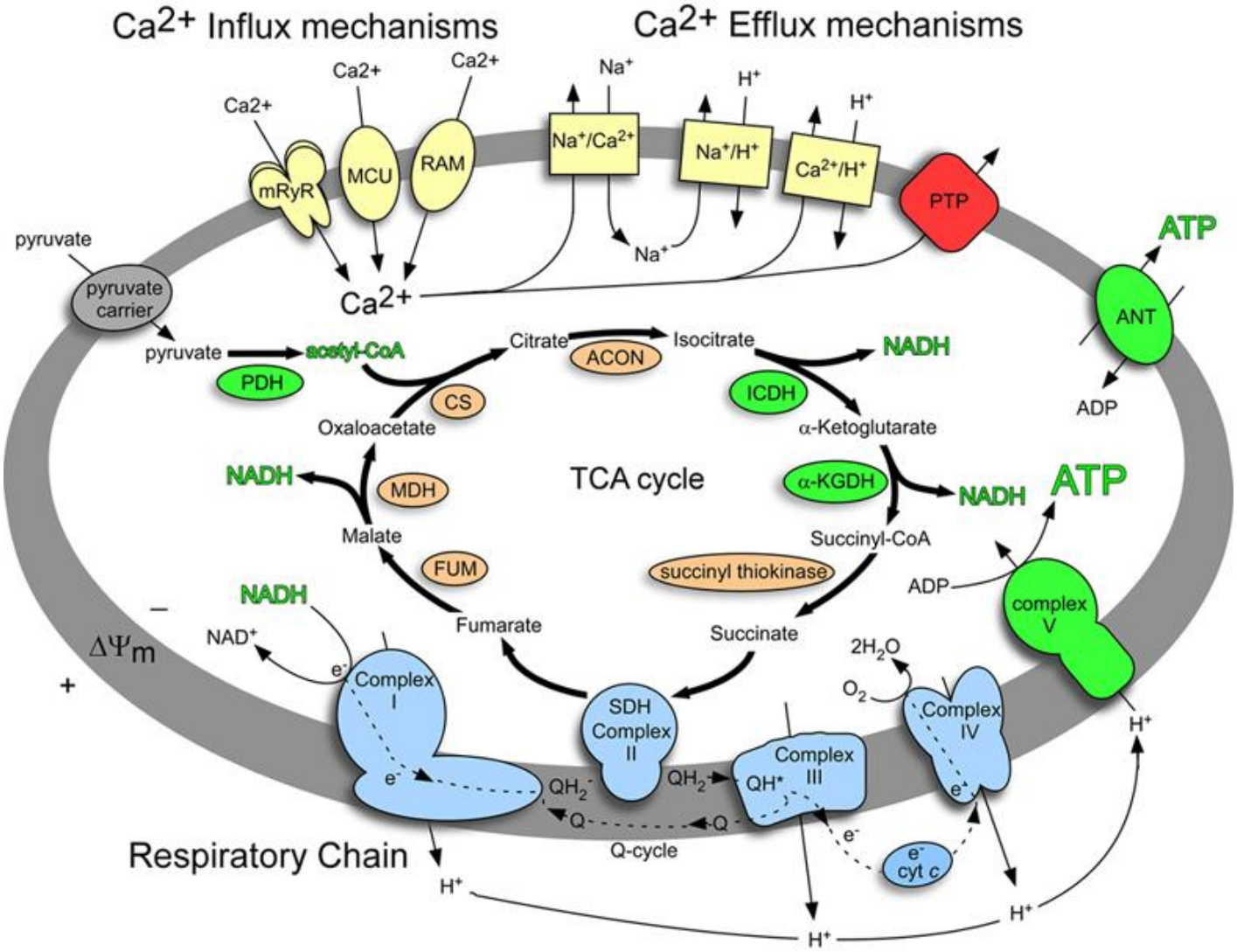
Одержання сукцинату

1) відновлення малеїнового ангідриду:

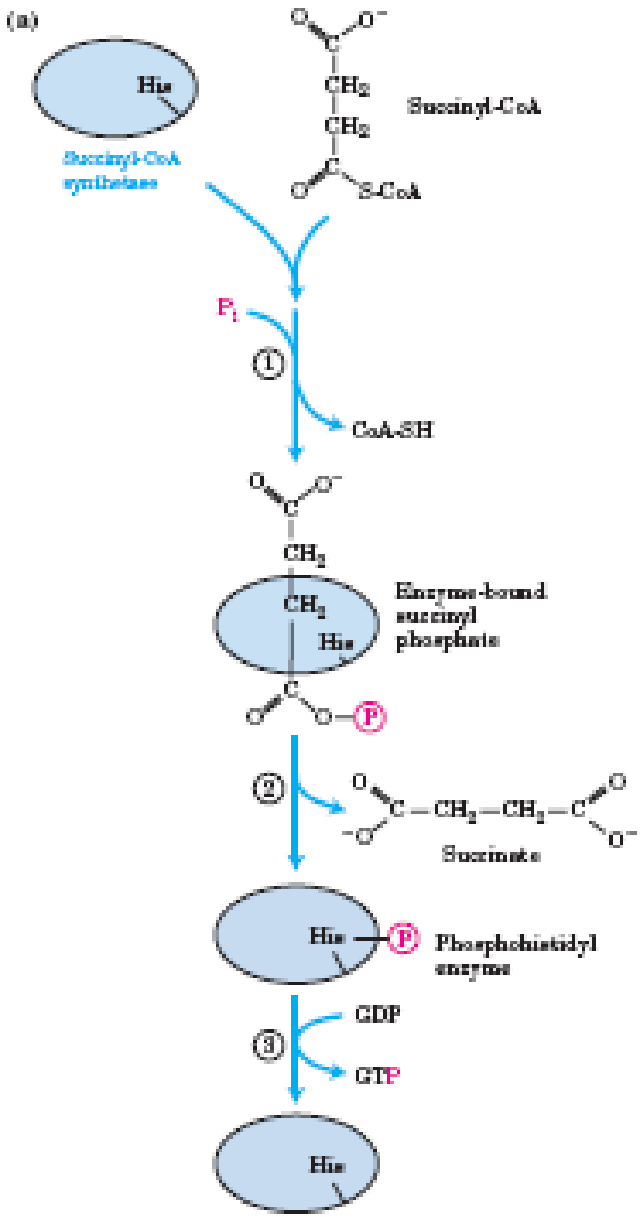


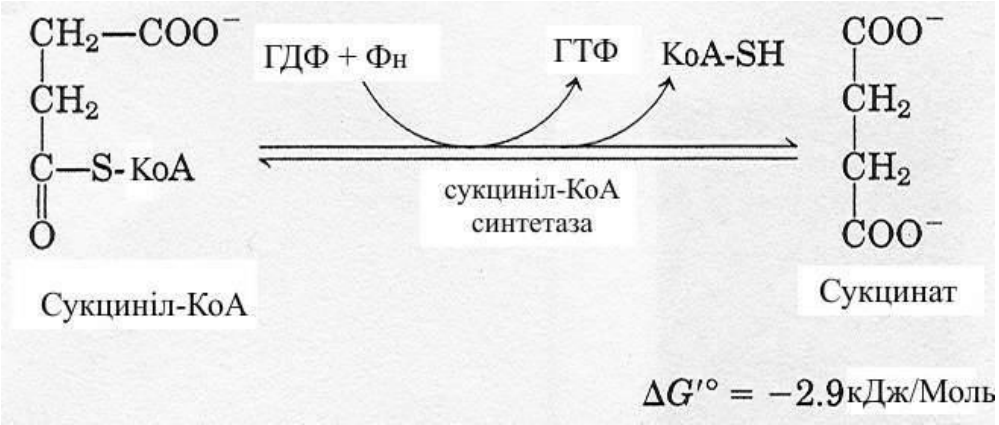
2) хімічний синтез із акрилової кислоти, акролеїна, етилену, ацетилену;
3) окислення природної сировини.

Особлива роль СДГ-комплексу у ЦТК



Сукциніл-КоА-синтетазна реакція



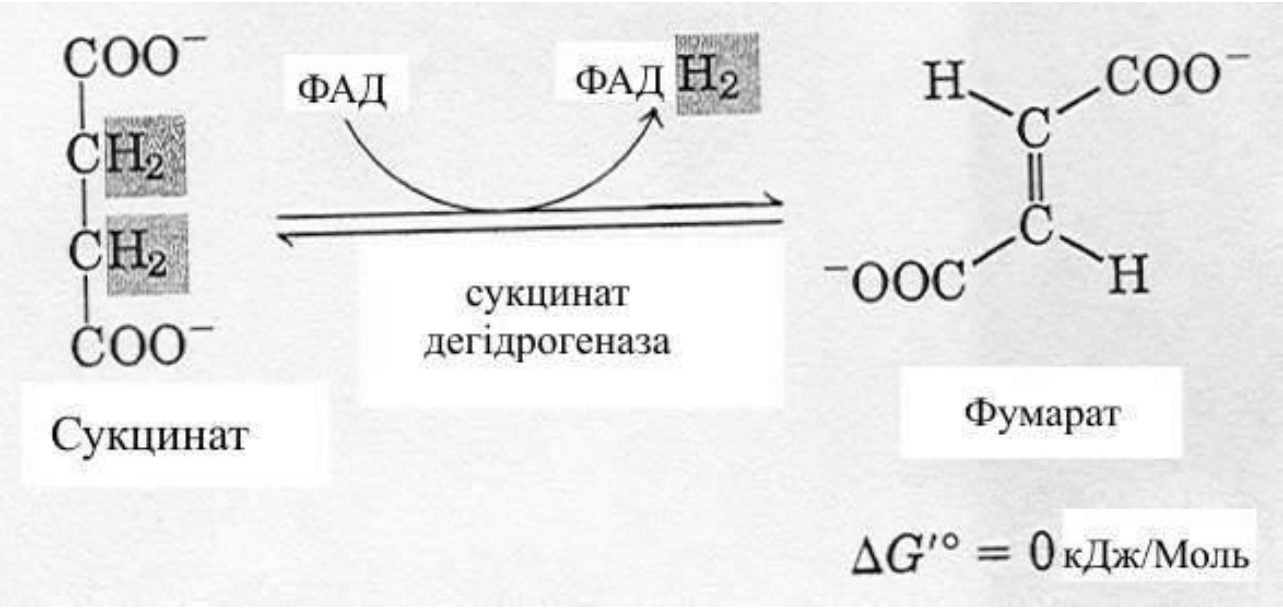


(1) Пірофосфатна група заміщає **КоА**, зв'язаний з молекулою **сукциніл-КоА**, утворюючи високо енергетичний ацил-фосфат.

(2) Сукциніл-фосфат віддає свою фосфатну групу на залишок гістидину у молекулі ферменту, утворюючи високо енергетичний фосфогістидиловий фермент.

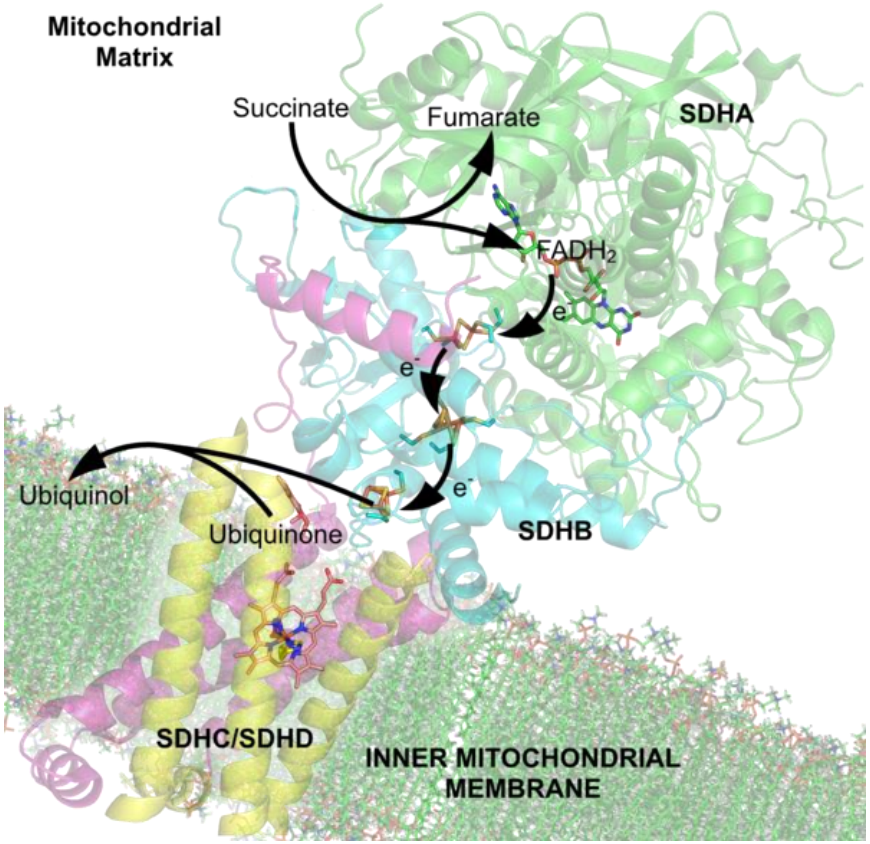
(3) Фосфатна група переноситься з гістидинового залишку на молекулу кінцевого фосфату, яким є ГДФ (чи АДФ), утворюючи таким чином **ГТФ** (чи АТФ).

Окислення сукцинату до фумарату



- **Сукцинат**, утворений з сукциніл-КоА окислюється до **фумарату** флавопротеїновою **сукцинатдегідрогеназою** (СДГ).
- СДГ виділена з мітохондрій волового серця містить три різні залізо-сіркові кластери і одну молекулу ковалентно зв’язаного **ФАД**.
- Електрони, утворені у процесі окислення сукцинату, перед тим як потрапити у дихальний ланцюг проходять через ФАД- і залізо-сіркові центри.
- Потік електронів з сукцинату до O_2 спряжений із синтезом близько **1,5 молекули АТФ** на пару електронів.

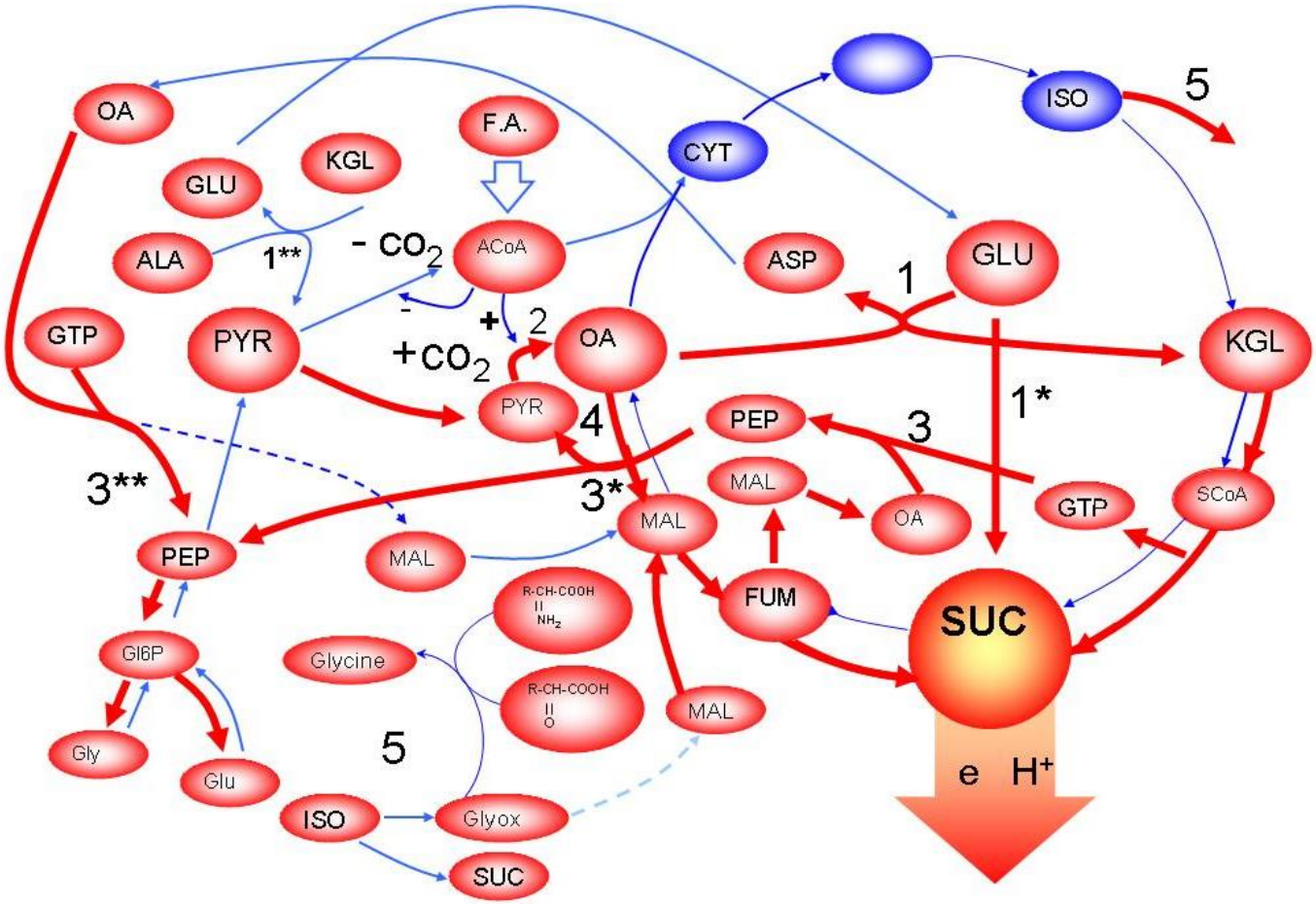
Структура сукцинатдегідрогенази



- SdhA містить ковалентно зв'язаний кофактор ФАД і сайт зв'язування для сукцинату.
- SdhB містить 3 Fe/S кластери, які опосередковують перенесення електронів на убіхінон.
- Гем *b* субодиниць SdhC/SdhD очевидно не задіяний безпосередньо у перенесенні електронів, натомість він може слугувати для зменшення «витоку» електронів із системи під час їхнього руху від сукцинату до кисню.

- СДГ складається з 4 субодиниць: двох гідрофільних (флавопротеїн (SdhA, зелена) і залізо-сірковий білок (SdhB, блакитна)) і двох гідрофобних (SdhC, рожева і SdhD, жовта).

Повний (повільний) і короткий (швидкий) шляхи окиснення субстратів в клітині



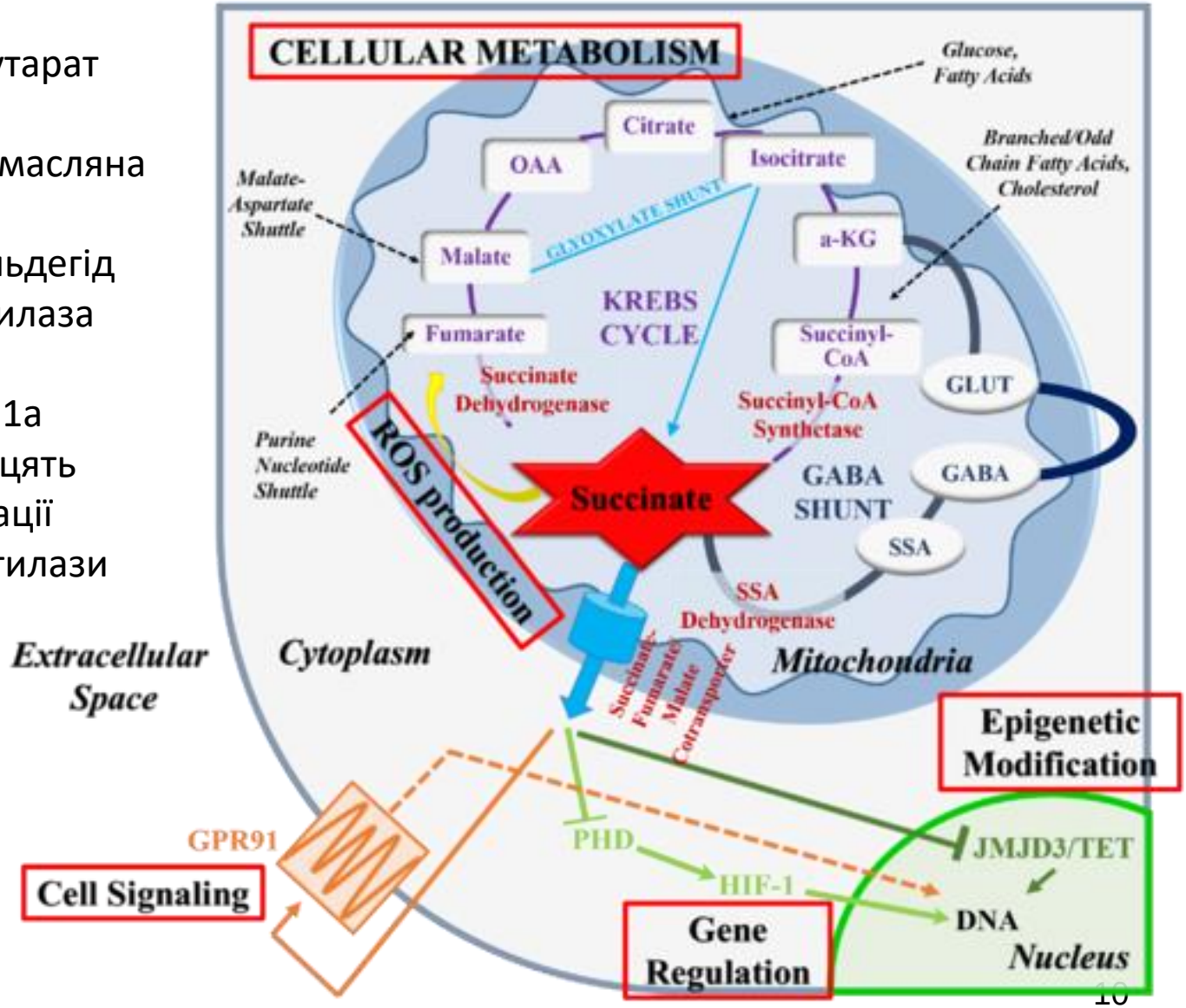
Професор Кондрашова М.М.

GOT дозволяє оминути повільну ділянку циклу Кребса, утворюючи «вкорочений цикл Кребса» (Coleman P. *Chemical Carcinogenesis* 2: 265, 1991), або «швидкий цикл» (Кондрашова МН, 1988), або «сукцинатний (бурштиновий) цикл» (Кондрашова МН, 2003). Його роль полягає у прискореному постачанні енергії через вибіркове утворення та окислення бурштинової кислоти (SUC).

1, 1*, 1** - трансамінази, **2** - піруваткарбоксилаза; **3, 3*, 3**** - утворення та метаболічні перетворення фосфоенолпірувату; **4** – зворотній шлях циклу Кребса при гіпоксії; **5** – гліоксалатний цикл.

Регуляторна роль сукцинату у клітинному метаболізмі

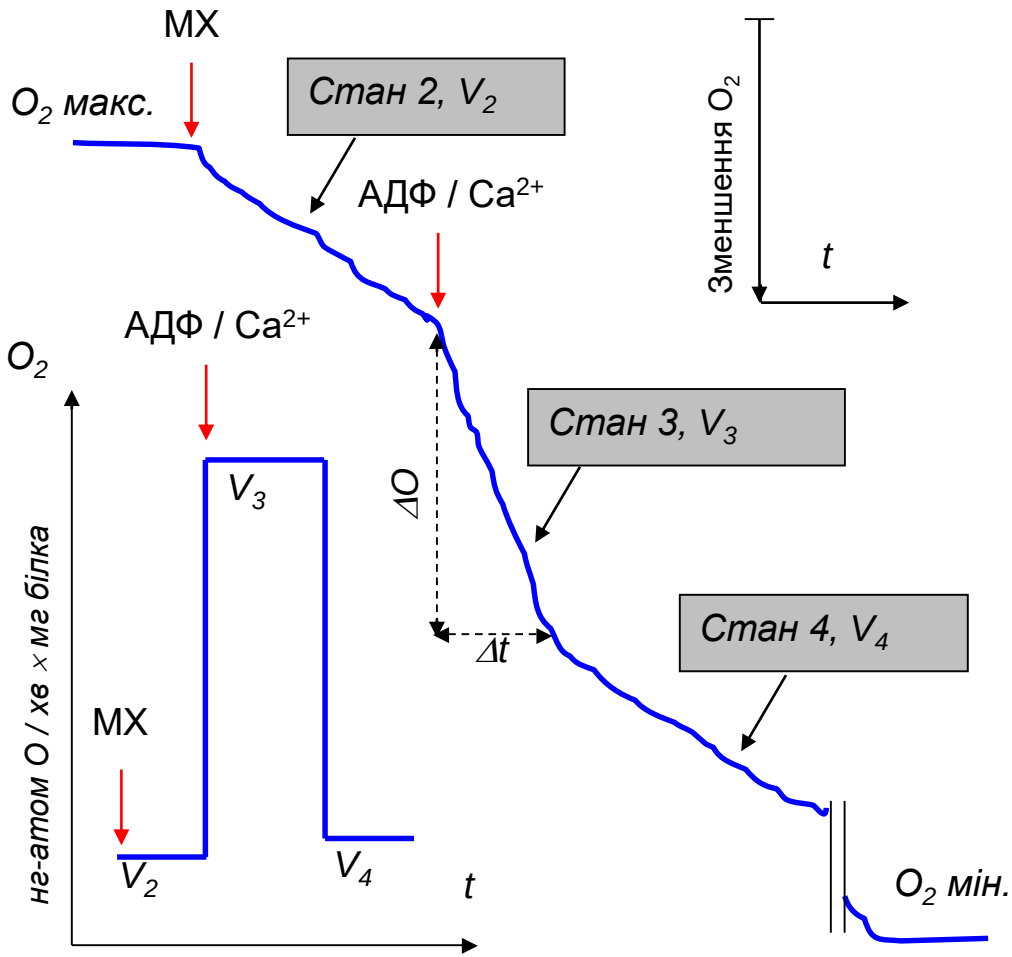
OOA – оксалоацетат
a-KG – альфа-кетоглутарат
GLUT – глутамат
GABA – гамма-аміномасляна кислота
SA – сукцинат семіальдегід
PHD – пролілгідроксилаза
HIF-1a – гіпоксичний індукований фактор 1a
TET – десять-одинадцять ферментів транслокації
JMJD3 – гістон деметилази Jumonji D3



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/7/79/Integrated_Diagram_of_Succinate_Biofunctionality_.png/540px-Integrated_Diagram_of_Succinate_Biofunctionality_.png

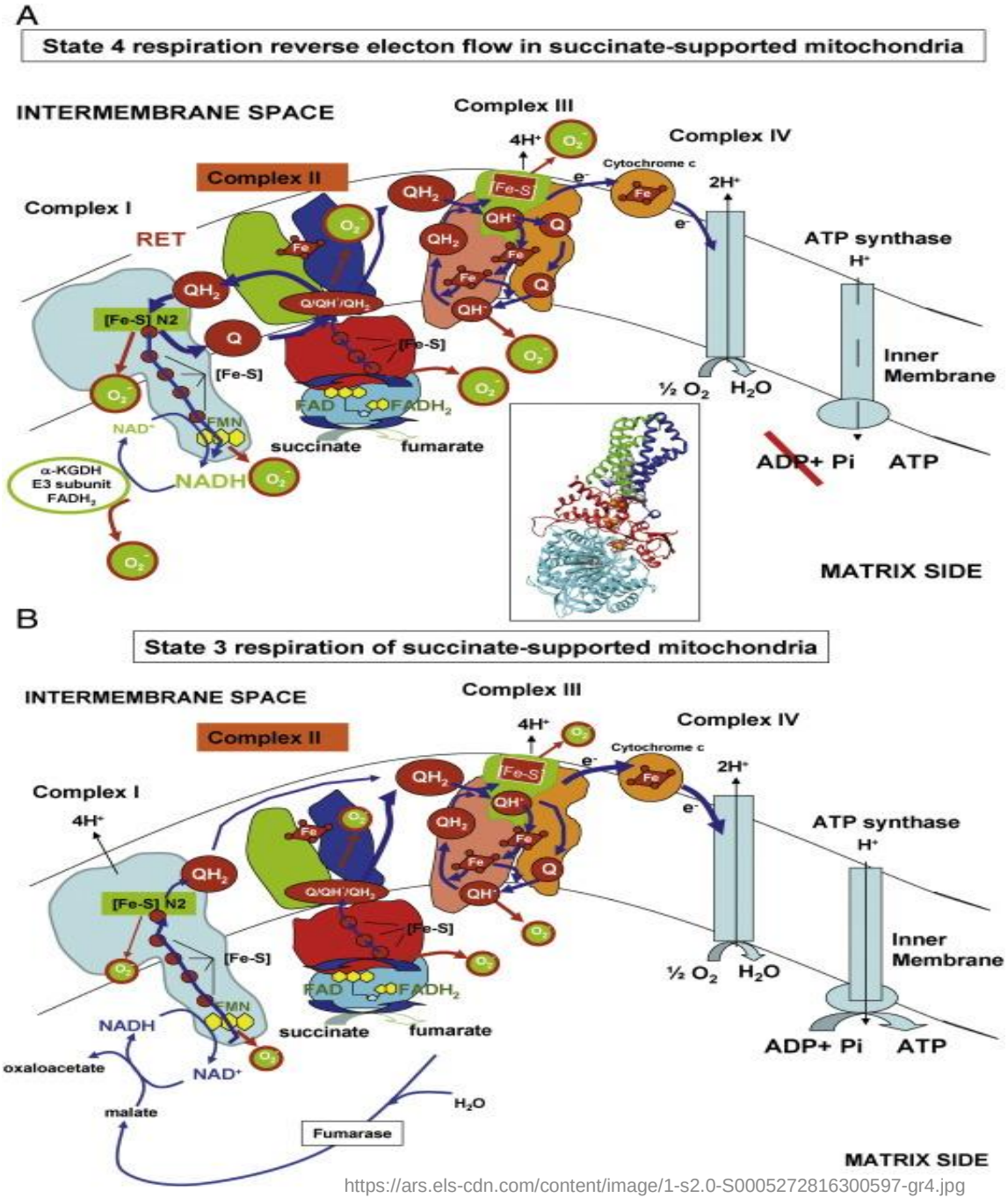
Метаболічні стани мітохондрій за Б. Чансом

- Полярографічний метод:



Drs. B. Chance & N. Doliba

Фізико-хімічні перетворення у мітохондріях за окиснення сукцинату в метаболічних станах 3 і 4 за Чансом

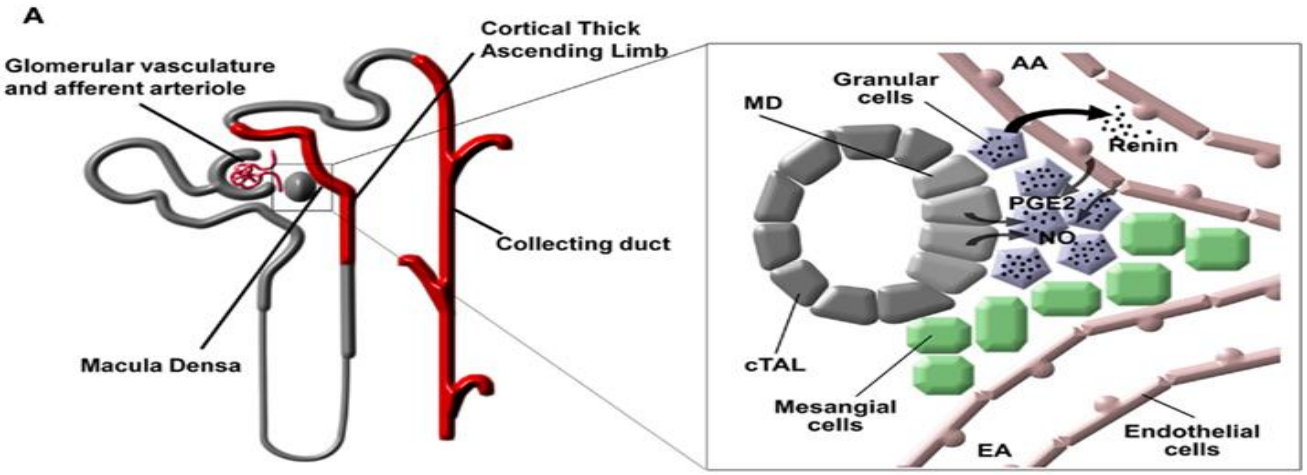


https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0005272816300597-gr4.jpg

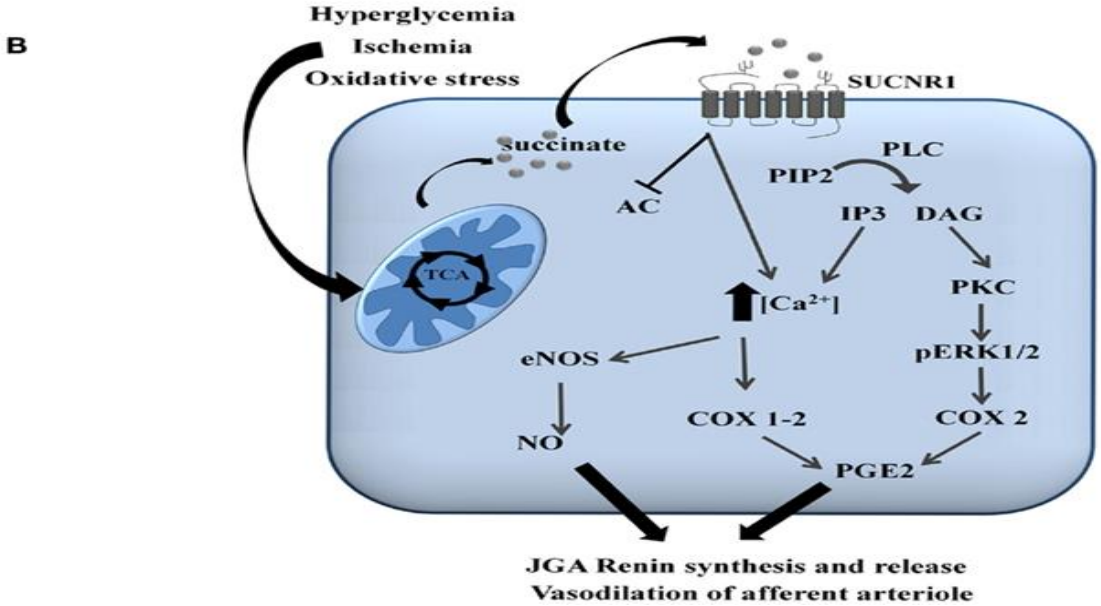
FMN - флавінмононуклеотид
[Fe – S] - центри сірки-заліза
Fe - гем-група
Q – убіхінон
QH2 – убіхінол
α-KGDH - α-кетоглутаратдегідрогеназа.

Сині товсті стрілки - ЦТК і перенесення електронів всередині дихального ланцюга, чорні тонкі стрілки - протонне перекачування, а червоні стрілки - виробництво ROS.

Сукцинатний рецептор SUCNR1 в нирках



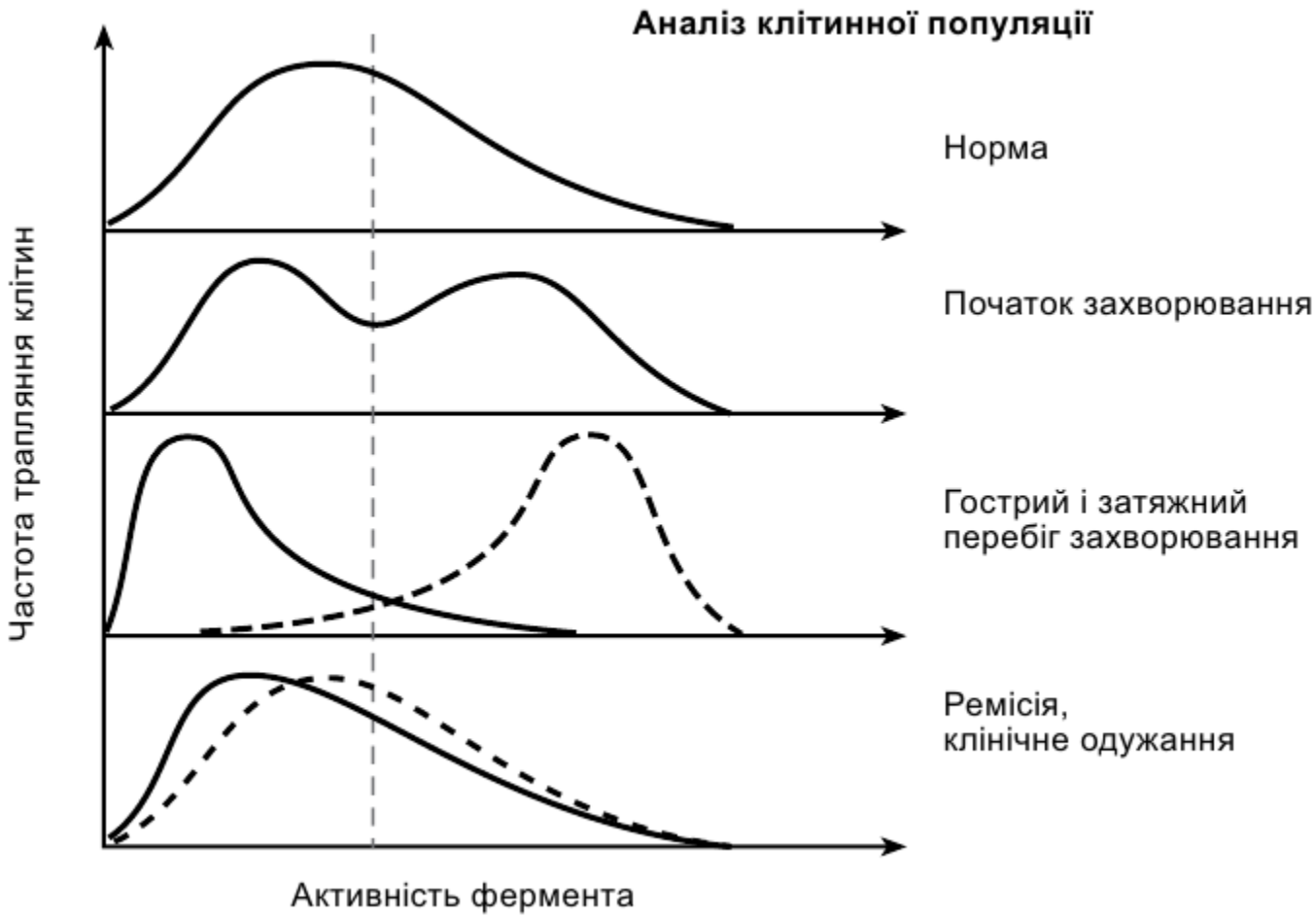
- Розташований у плазматичній мембрані
- Родина G-білків
- Довжина – 334 амінокислоти
- М.м. 39К
- Сигнальна функція у клітині



A – сигналізація в юкстагломерулярному апараті
B – внутрішньоклітинна сигналізація
PGE_2 - простагландин E_2
NO - оксид азоту
JGA - юкстагломерулярний апарат
PIP_2 - фосфатидилінозітол-4,5-бісфосфат
PLC - фосфоліпаза C
DAG - диацилглицерол
IP_3 - інозитол-1,4,5-трифосфат
PKC - протеїнкіназа C
pERK1 / 2 - фосфорильована позаклітинно регульована кіназа ½
COX - циклооксогеназа
eNOS - ендотеліальна синтаза оксиду азоту

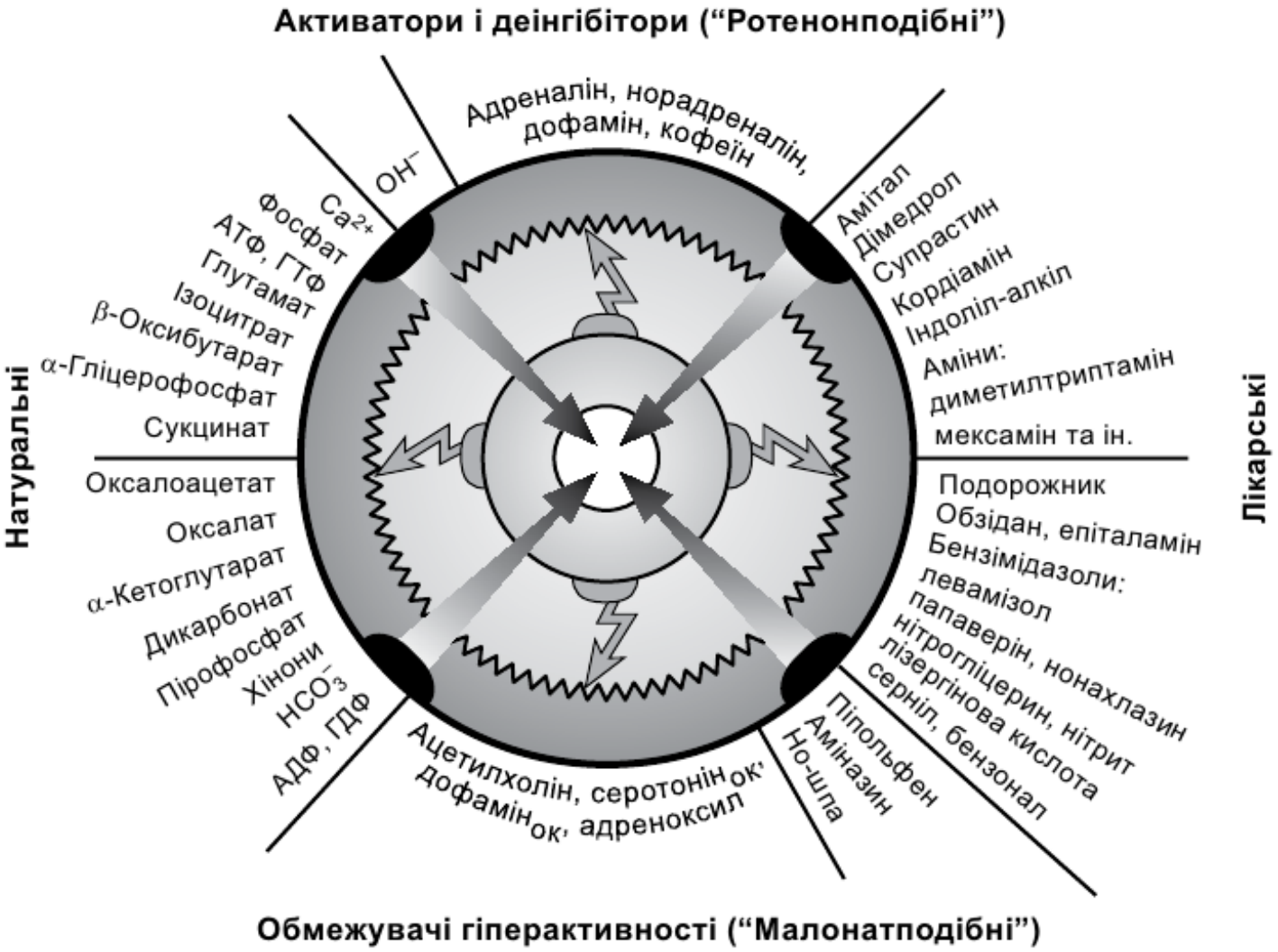
https://www.researchgate.net/profile/Peter_Deen/publication/225079606/figure/fig3/AS:203031976124418@1425418003478/Signaling-of-SUCNR1-in-the-kidney-A-Signaling-in-the-juxtaglomerular-apparatus-SUCNR1.png

Лімфоцити крові як «вікно» в енергетику організму



Криві розподілу лімфоцитів за активністю сукцинатдегідрогенази у процесі розвитку перинатальної патології та її лікування [за Р.П. Нарцисовим]

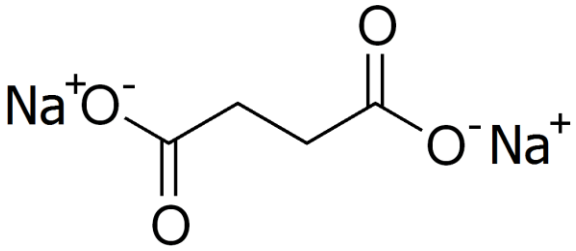
Множинна модуляція активності сукцинатдегідрогенази природніми речовинами та лікарськими препаратами



- За результатами багаторічних досліджень проф. М. Кондрашової та співроб.

Лікувальні властивості сукцинату натрію

- У концентрації 0,24-0,47 мМ послаблює метаболічний ацидоз



- Ефективність туберкулостатичних препаратів (іоназиду і поліазиду) зростає, коли паралельно вводять сукцинат натрію
- У заражених тварин АДФ/О становить 2,80, а після введення поліазиду з сукцинатом натрію – 1,99.

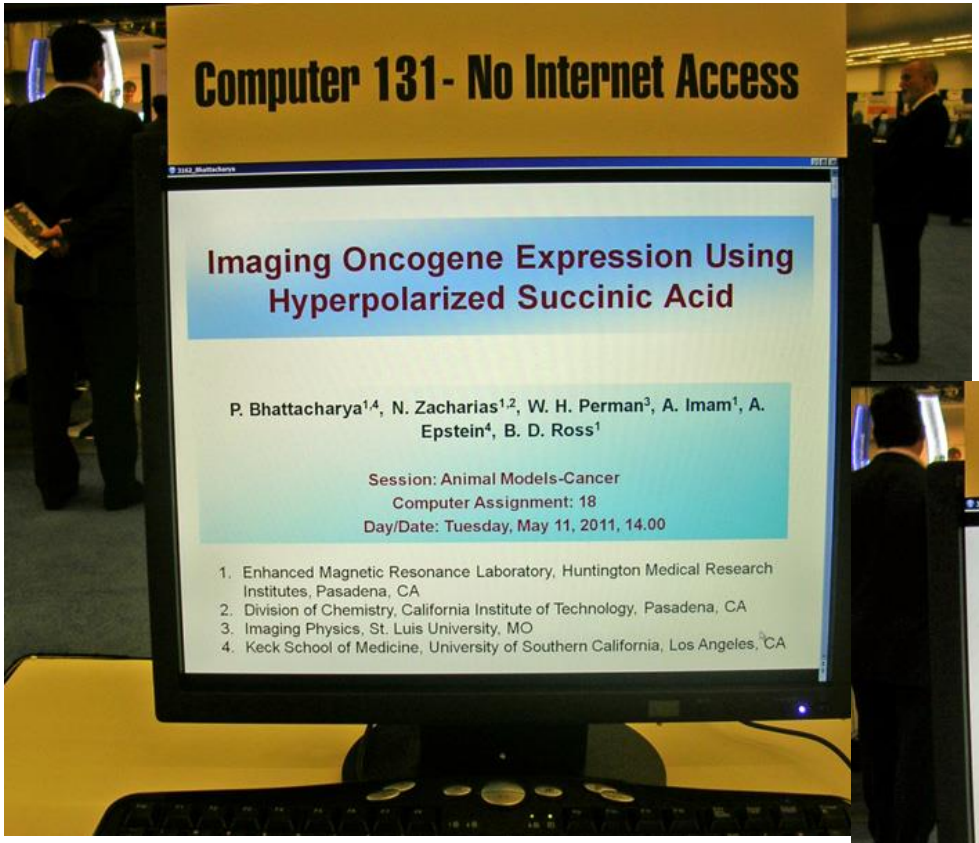
Лікувальні властивості сукцинату

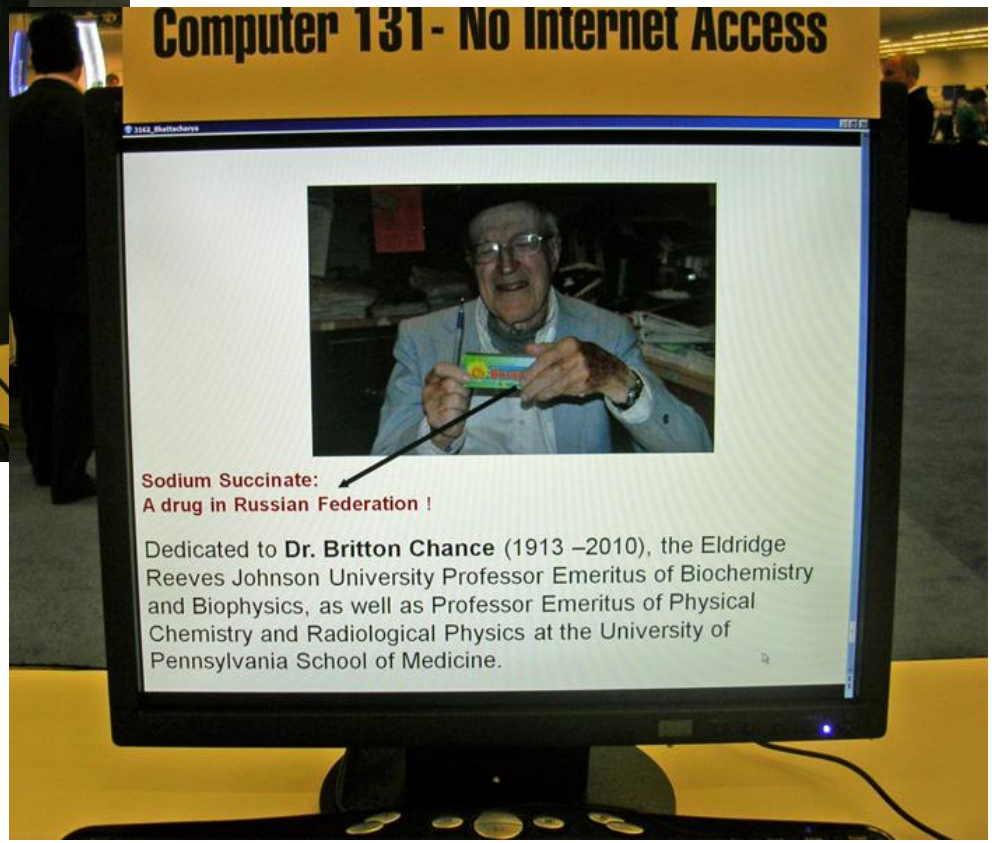
- запобігання підвищенню кількості В-клітин у крові хворих;
- зниження кількості малодиференційованих Т-клітин;
- прискорення дозрівання Т-клітин у тимусі;
- збільшення продукції імуноглобуліну А, сироваткового інтерферону, кількості Т-лімфоцитів, а за складних форм пневмонії – і В-клітин. радіопротекторні властивості;
- зниження рівня глюкози в разі цукрового діабету;
- використовують у лікуванні раку.

https://media.add.ua/media/catalog/product/cache/2/image/9df78eab33525d08d6e5fb8d27136e95/1/2/121560_large/add.ua-elit-farm-(ukraina,-dnipropetrovs-k)-burshtinova-kislota-0,25-g-tabletki-%E2%84%9680-31.jpg

https://www.kupilekarstva.ru/published/publicdata/ONLINEP9ONLINEPH/attachment/Sc/products_pictures/5464_enl.jpg

ISMRM Meeting, Montreal, Canada, May 2011





Додаткова література

1. Бабский А. и др. Действие и последействие адреналина на дыхание митохондрий. *Физиол. журн.* 31: 301, 1985.
2. Кондрашова М. Н. Гормоноподобное действие янтарной кислоты / М.Н. Кондрашова // Вопр. биол. мед. фарм. химии, 2002. - №1. – С. 7-12.
3. Лабенська І. Б. Бурштинова кислота–потенційний фармакофор при моделюванні нових біорегуляторів на основі азотовмісних гетероциклів. Фармакологія та лікарська токсикологія, 2016, 2: 3-13.
4. Терапевтическое действие янтарной кислоты. *Под ред. М.Н.Кондрашовой. Пущино, 1976.*
5. Шостаковська І. та ін. Ефект парантерального введення α–кетоглутарату на резистентність до іонізуючої радіації та холінергічну систему щурів. *Фізіол. журн*. 45:119, 1999.
6. Янтарная (сукцинат) кислота в медицине, пищевой промышленности и сельском хозяйстве. *Под ред. М.Н.Кондрашовой.* Пущино, 1997.
7. Ariza A. C. et al. The succinate receptor as a novel therapeutic target for oxidative and metabolic stressrelated condition // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2012. – V. 3, № 22. –P. 1–8
8. Cheng K.K. et al. Improved succinate production by metabolic engineering // Biomed Res Int. 2013;2013:538790.
9. He W. et al. Citric acid cycle intermediates as logands for orphan G-protein-coupled receptors. *Nature* 429: 188, 2004.
10. Kondrashova M. et al. Succinic acid as a physiological signal molecule. In: *Signal Molecules and Behavior*, Eds. W. Winlow et al. Manchester University Press, p. 294, 1991.
11. Maevsky & Guzar et al. Doesn't succinic acid mediate adrenaline stimulation in mitochondria? *3rd EBEC Reports*, Lyon. 2: 537,1982
12. Rutter J., Winge D.R., Schiffman J.D. Succinate dehydrogenase - Assembly, regulation and role in human disease. Mitochondrion. 2010;10(4):393-401.
13. Tretter L., Patocs A., Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. Biochim Biophys Acta. 2016;1857(8):1086-1101.