

Дыхательная цепь
или
Цепь переноса
электронов

Дыхательная цепь

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.

Дыхательная цепь

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. Одна клетка печени содержит 1000 митохондрий.

Хемиосмотическая теория Окислительного фосфорилирования

Молекулы **НАДН** и **ФАДН₂**, образуемые в реакциях окисления углеводов, жирных кислот, спиртов и аминокислот, далее **вовлекаются в процесс окислительного фосфорилирования**.

Окислительное фосфорилирование – это многоэтапный процесс, происходящий во внутренней мембране митохондрий и заключающийся в окислении восстановленных эквивалентов (НАДН и ФАДН₂) ферментами дыхательной цепи и сопровождающийся синтезом АТФ.

Механизм окислительного фосфорилирования

По современным представлениям внутренняя митохондриальная мембрана содержит ряд мультиферментных комплексов, включающих множество ферментов. Эти ферменты называют **дыхательными ферментами**, а последовательность их расположения в мембране – **дыхательной цепью** (англ. *electron transport chain*).

Принцип работы дыхательной цепи

В целом работа дыхательной цепи заключается в следующем:

- 1) Образующиеся в реакциях катаболизма НАДН и ФАДН₂ передают атомы водорода (т.е. протоны водорода и электроны) на ферменты дыхательной цепи.
- 2) Электроны движутся по ферментам дыхательной цепи и теряют энергию.
- 3) Эта энергия используется на перенос протонов H^+ из матрикса в межмембранное пространство.
- 4) В конце дыхательной цепи электроны попадают на кислород и восстанавливают его до воды.

Принцип работы дыхательной цепи

5) Протоны H^+ стремятся обратно в матрикс и проходят через **АТФ-синтазу**.

6) При этом они теряют энергию, которая используется для синтеза АТФ.

Таким образом, восстановленные формы НАД и ФАД **окисляются** ферментами дыхательной цепи, благодаря этому происходит присоединение фосфата к АДФ, т.е. **фосфорилирование**.

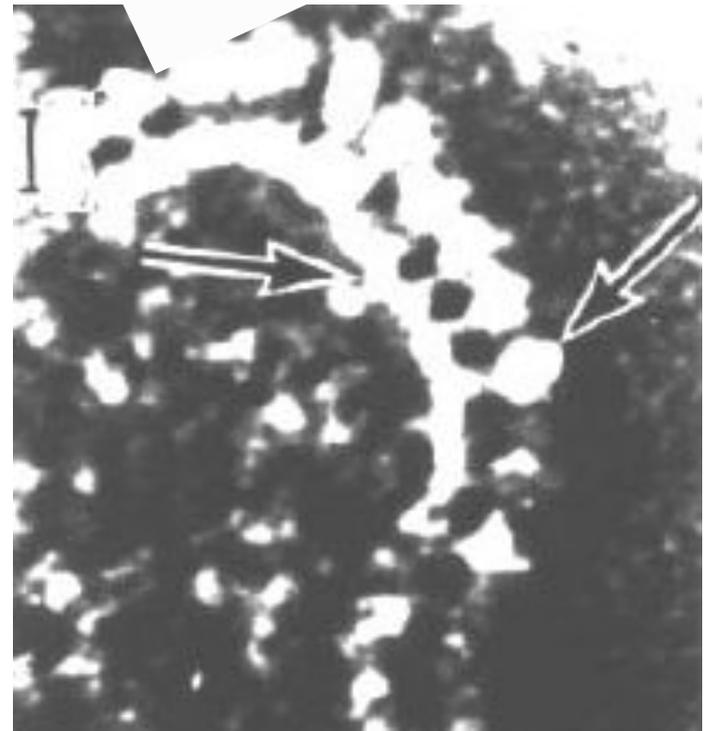
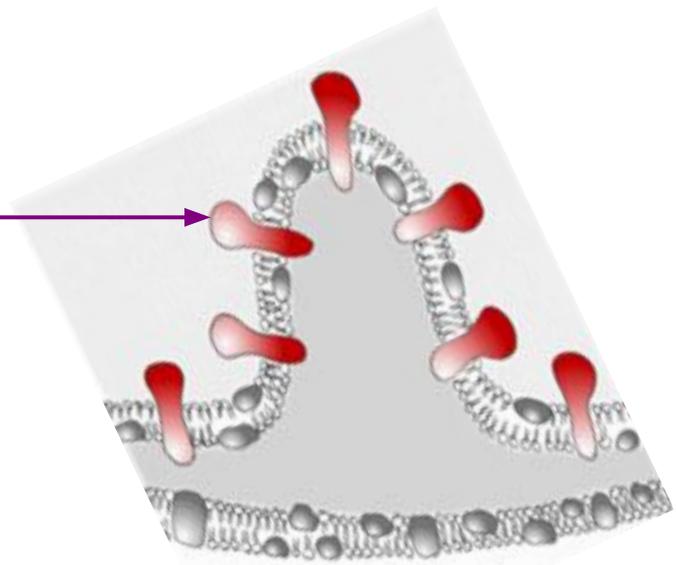
Поэтому весь процесс целиком получил название **окислительное фосфорилирование**.

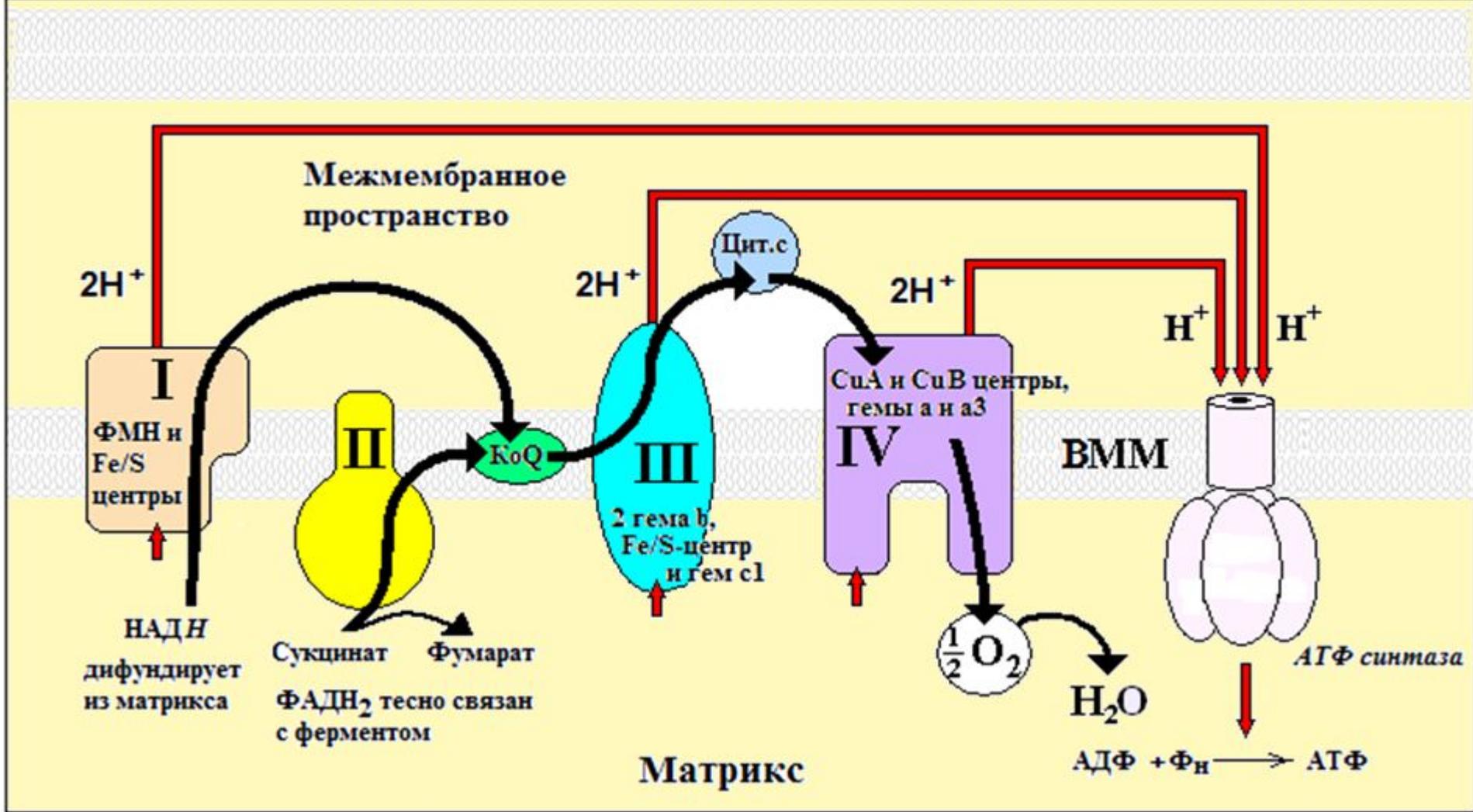
Дыхательная цепь включает множество белков-переносчиков

Всего цепь переноса электронов включает в себя около 40 разнообразных белков, которые организованы в 4 больших мембраносвязанных мультферментных комплекса.

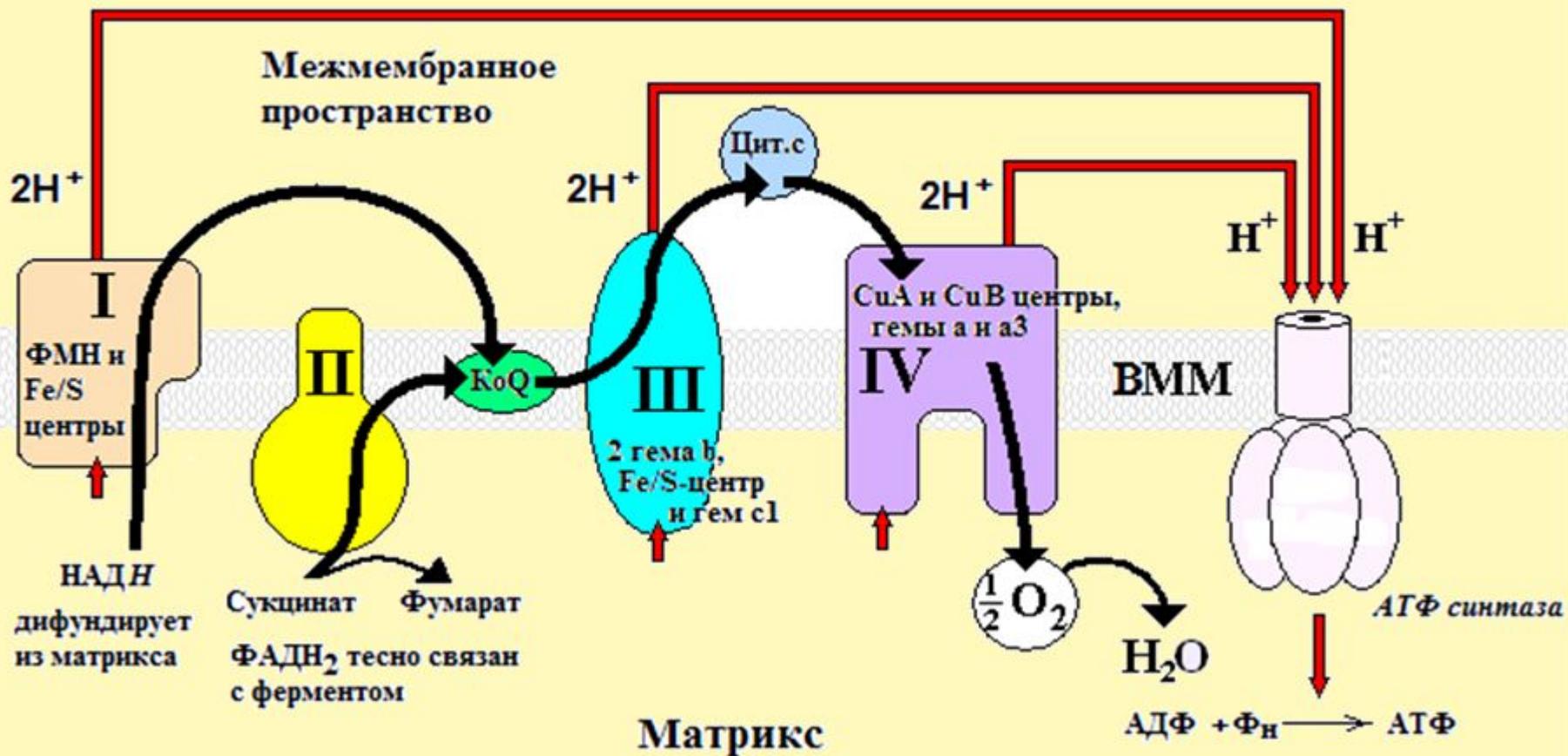
Также существует еще один комплекс, участвующий не в переносе электронов, а синтезирующий АТФ.

АТФ-синтаза



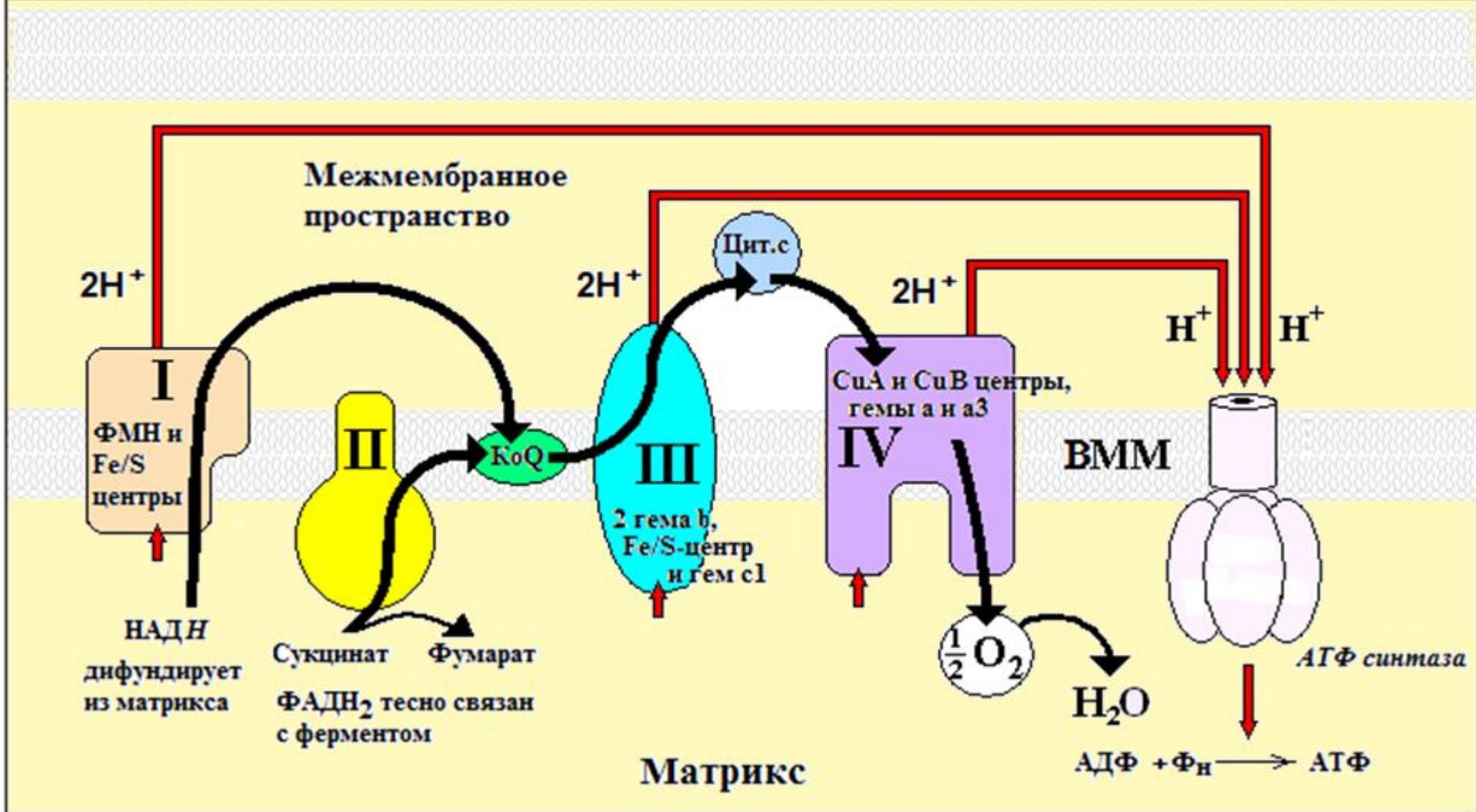


Комплекс I. *НАД-коэнзим Q редуктаза*, содержит НАД дегидрогеназу, с простетической группой ФМН, и 5 FeS-(железосерных) белков которые катализирует перенос атомов водорода и электронов к коэнзиму Q.

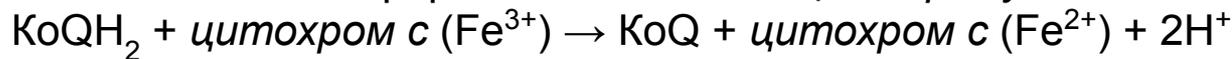


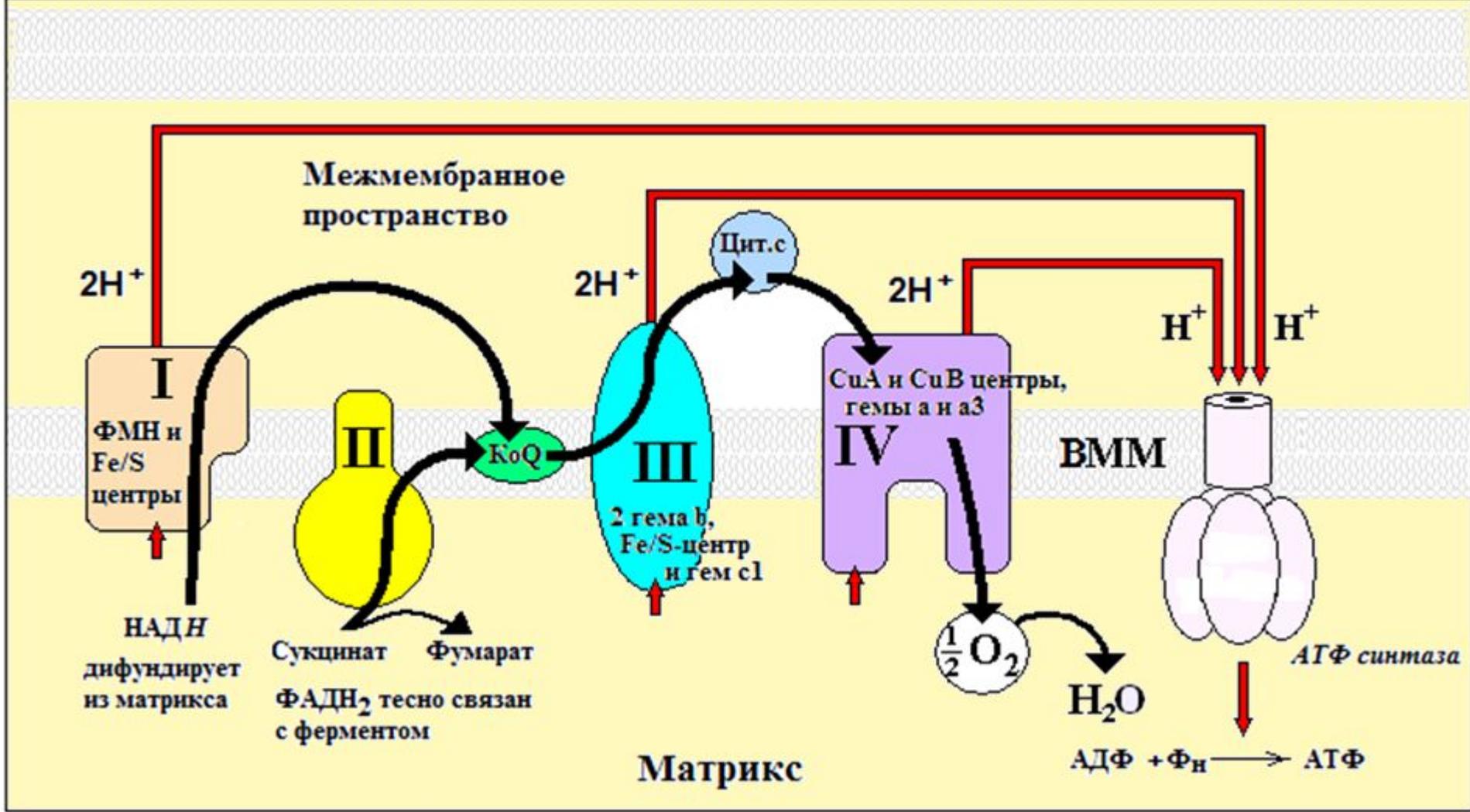
Комплекс II. Сукцинат-коэнзим Q редуктаза. Содержит ФАД-зависимую сукцинатдегидрогеназу, ассоциированную с железосерными белками и катализирует перенос электронов от сукцината на коэнзим Q.

Коэнзим Q является коллектором электронов и атомов водорода не только от комплексов I и II, но также и от ФАД-зависимых ферментов β -окисления жирных кислот и других дегидрогеназ.



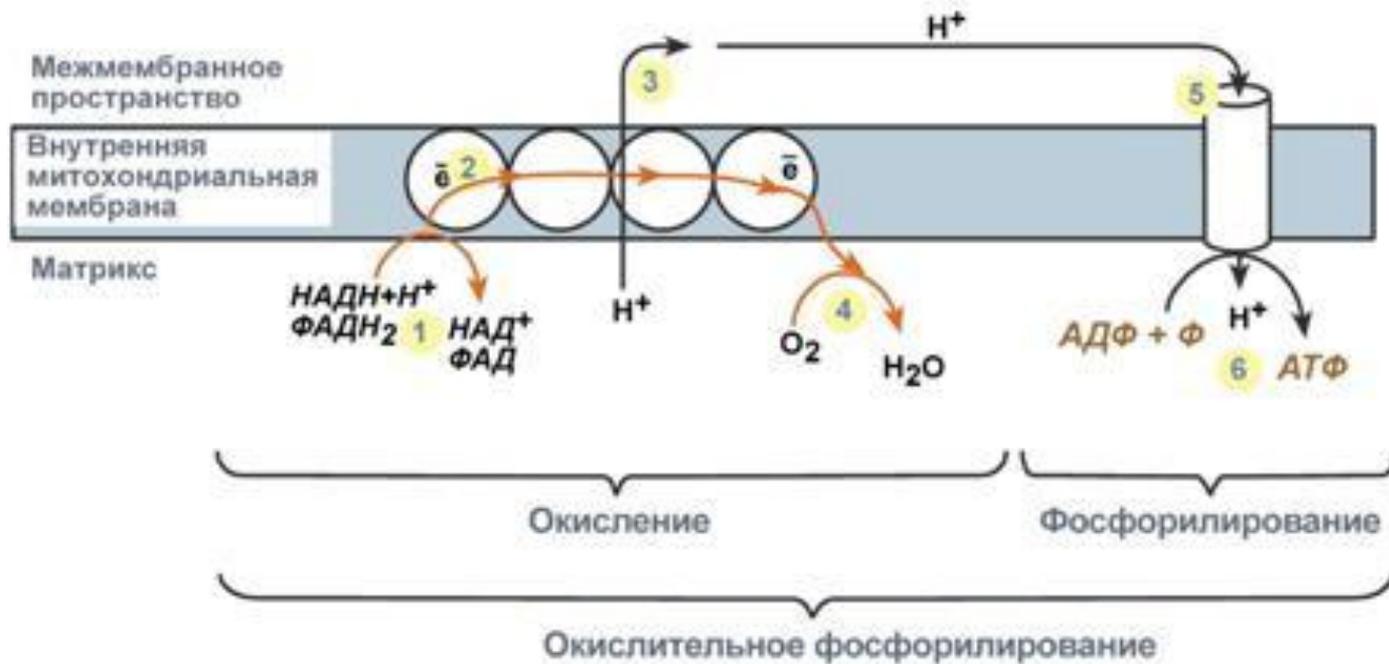
Комплекс III. КоQН₂-цитохром-С-оксидоредуктаза. Состоит из цитохромов *b* и *c* и одного железосерного белка. Комплекс осуществляет перенос электронов от восстановленной формы коэнзима Q к цитохрому *c*.



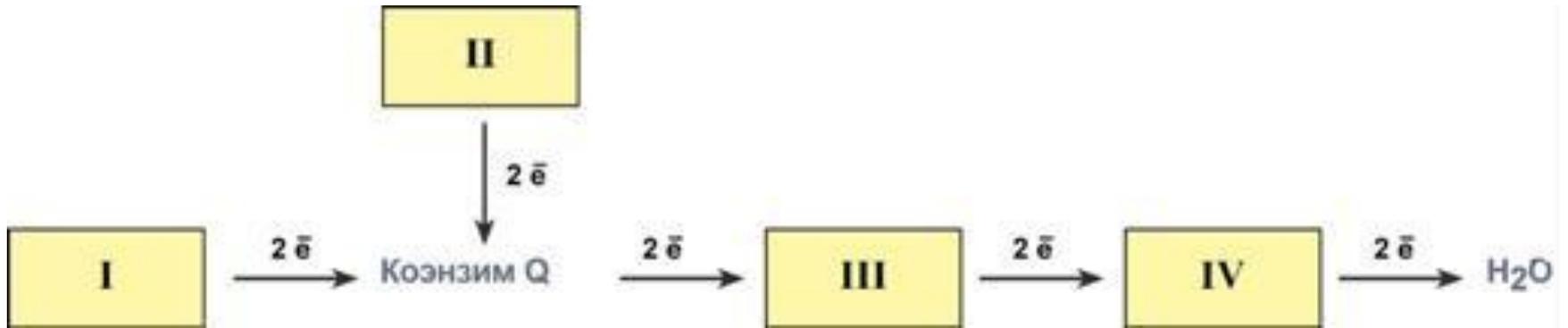


Комплекс IV. Цитохром с оксидаза. Состоит из двух цитохромов (а и а₃), (которые обозначаются как цитохромоксидаза), которые содержат два атома меди (медь также способна переносить электроны $\text{Cu}^{1+} \rightarrow \text{Cu}^{2+}$). Цитохромоксидаза катализирует конечную реакцию биологического окисления – восстановление двумя электронами кислорода и образование воды. $2\text{e}^- + \frac{1}{2} \text{O}_2 \rightarrow \frac{1}{2} \text{O}^{2-}; \quad 2\text{H}^+ + \text{O}^{2-} \rightarrow \text{H}_2\text{O}$

Общие принцип окислительного фосфорилирования



Блок-схема дыхательной цепи



Первый комплекс.

1 комплекс - НАДН-КоQ-оксидоредуктаза

Этот комплекс также имеет рабочее название НАДН-дегидрогеназа, содержит ФМН, 22 белковых молекулы, из них 5 железосерных белков с общей молекулярной массой до 900 кДа.

Функция

- Принимает электроны от НАДН и передает их на коэнзим Q (убихинон).
- Переносит 4 иона H^+ на наружную поверхность внутренней митохондриальной мембраны.

Второй комплекс

2 комплекс - ФАД-зависимые дегидрогеназы

Данный комплекс как таковой не существует, его выделение условно. Он включает в себя **ФАД-зависимые ферменты**, расположенные на внутренней мембране – например, **ацил-SКоА-дегидрогеназа** (окисление жирных кислот), **сукцинатдегидрогеназа** (цикл трикарбоновых кислот), митохондриальная **глицерол-3-фосфат-дегидрогеназа** (челночный механизм переноса НАДН в митохондрию).

Функция

- Восстановление ФАД в окислительно-восстановительных реакциях.
- Обеспечение передачи электронов от ФАДН₂ на железосерные белки внутренней мембраны митохондрий. Далее эти электроны попадают на коэнзим Q.

Третий комплекс

3 комплекс - КоQ-цитохром с-оксидоредуктаза

Данный комплекс включает **цитохромы b и c₁**.

Кроме цитохромов в нем имеются 2 железо-серных белка. Всего насчитывается 11 полипептидных цепей общей молекулярной массой около 250 кDa.

Функция

- Принимает электроны от коэнзима Q и передает их на цитохром с.
- Переносит 2 иона H⁺ на наружную поверхность внутренней митохондриальной мембраны.

Четвёртый комплекс

4 комплекс. - Цитохром с-кислород-оксидоредуктаза

В этом комплексе находятся **цитохромы a и a₃**, он называется также **цитохромоксидаза**, всего содержит 6 полипептидных цепей. В комплексе также имеется 2 иона меди.

Функция

- Принимает электроны от цитохрома с и передает их на кислород с образованием воды.
- Переносит 4 иона H⁺ на наружную поверхность внутренней митохондриальной мембраны.

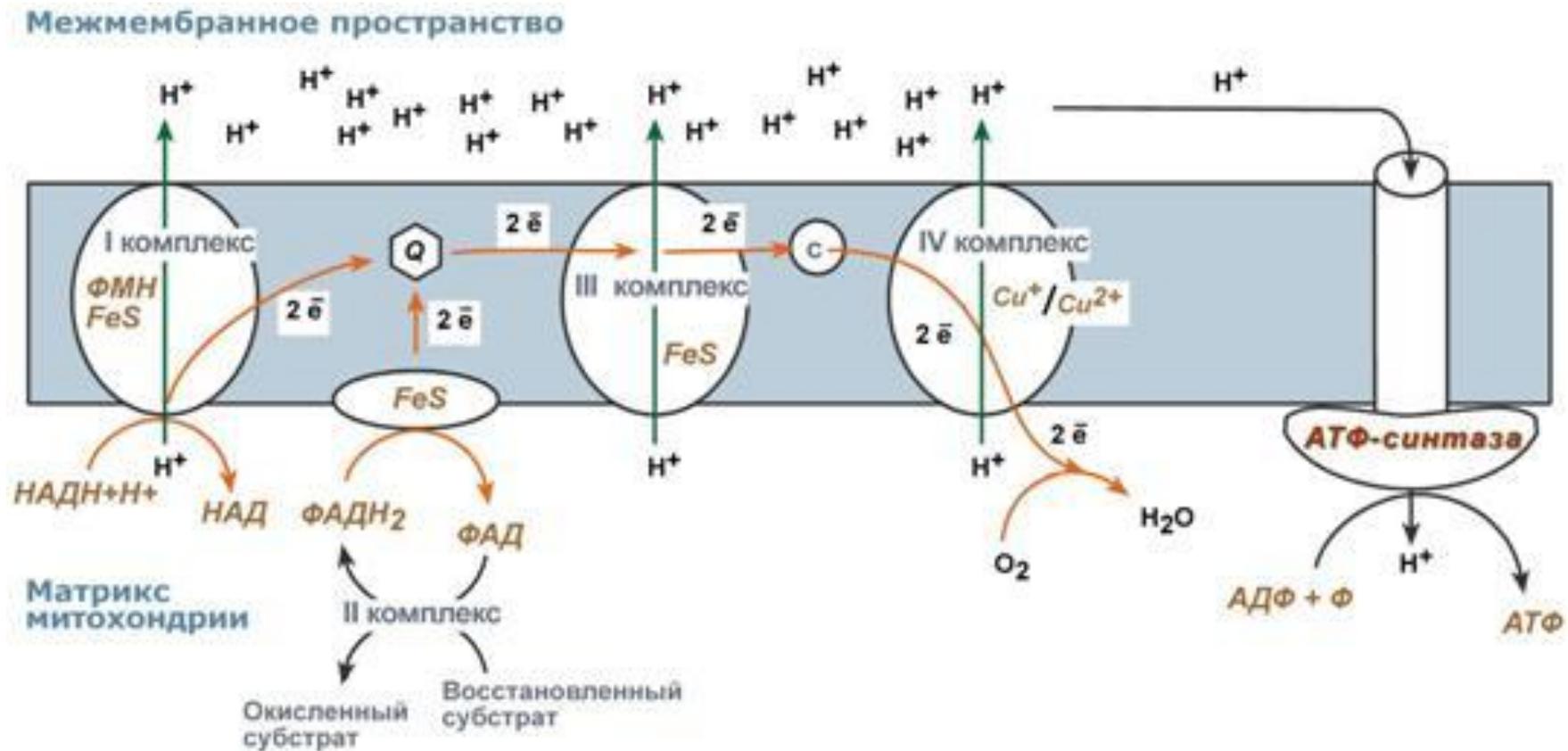
Пятый комплекс

5 комплекс – это фермент **АТФ-**

синтаза, состоящий из множества белковых цепей, подразделенных на две большие группы:

- одна группа формирует субъединицу F_0 (олигомицин-чувствительная) – ее функция **каналообразующая**, по ней выкачанные наружу протоны водорода устремляются в матрикс.
- другая группа образует субъединицу F_1 – ее функция **каталитическая**, именно она, используя энергию протонов, синтезирует АТФ.
- Упрощенно считают, что для синтеза 1 молекулы АТФ необходимо прохождение приблизительно 3-х протонов H^+ .

Строение дыхательной цепи и механизм окислительного фосфорилирования



Механизм окислительного фосфорилирования

На основании строения и функций компонентов дыхательной цепи предложен механизм окислительного фосфорилирования:

- 1) Ферменты дыхательной цепи расположены в **строго определенной последовательности**: каждый последующий белок обладает большим сродством к электронам, чем предыдущий (он более электроположителен, т.е. обладает более положительным окислительно-восстановительным потенциалом). Это обеспечивает однонаправленное движение электронов.
- 2) Все атомы водорода, отщепленные дегидрогеназами от субстратов в аэробных условиях, достигают внутренней мембраны митохондрий в составе **НАДН** или **ФАДН₂**.

Механизм окислительного фосфорилирования (продолжение)

- 3) На внутренней мембране митохондрий атомы водорода (от НАДН и ФАДН₂) передают свои **электроны** в дыхательную ферментативную цепь, по которой электроны движутся (50-200 шт/сек) к своему конечному акцептору – кислороду. В результате образуется **вода**.
- 4) Поступающие в дыхательную цепь **электроны богаты свободной энергией**. По мере их продвижения по цепи они теряют энергию. Часть энергии электронов используется I, III, IV комплексами дыхательных ферментов для перемещения **ионов водорода** через мембрану в межмембранное пространство. Другая часть рассеивается в виде тепла.

Використання енергії електронів

Спрощено сказане можна представити у вигляді рівняння:

$$\frac{d}{dt} \int_V \rho \, dV = \int_V \left(\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{j} \right) dV + \int_V \mathbf{j} \cdot \mathbf{E} \, dV$$

Участки сопряжения

5) Перенос ионов водорода через мембрану (выкачивание) происходит не случайно, а в **строго определенных участках** мембраны. Эти участки называются **участками сопряжения** (или пунктами фосфорилирования).

Название "**участки сопряжения**" возникло из-за того, что появление протонного градиента в результате окислительных процессов обеспечивает в дальнейшем фосфорилирование АДФ до АТФ.

Участки сопряжения

Участки сопряжения представлены I, III, IV комплексами дыхательных ферментов. В результате работы этих комплексов формируется градиент ионов водорода между внутренней и наружной поверхностями внутренней митохондриальной мембраны. Такой градиент **обладает потенциальной энергией.**

Градиент ($\Delta\mu$, "дельта мю") получил название **электрохимический градиент** или **протонный градиент**. Он имеет две составляющие – **электрическую** ($\Delta\Psi$, "дельта пси") и **концентрационную** (ΔpH):

$$\Delta\mu = \Delta\Psi + \Delta pH$$

Наработка АТФ

6. Как завершение всех предыдущих событий и необходимый их результат происходит наработка АТФ:

ионы H^+ теряют свою энергию, проходя через **АТФ-синтазу** (H^+ -транспортирующая АТФ-аза). Часть этой энергии тратится на **синтез АТФ**. Другая часть рассеивается в виде тепла:



На клеточное дыхание можно влиять

В клетке часто может создаваться ситуация, когда реакции окислительного фосфорилирования идут с определенными вариациями.

Эти вариации могут являться следствием нарушений в организме или физиологической реакцией на воздействие.

Гипоэнергетические состояния

Причины:

- **гиповитаминозы** экзогенные и/или эндогенные – снижается скорость и эффективность окислительных реакций. Возникает обычно при нехватке витаминов – B_1 , B_2 , никотиновой кислоты, B_6 , пантотеновой кислоты и аскорбиновой кислоты,
- **дефицит белка** в пище – снижается синтез всех ферментов и ферментов катаболизма в частности,
- **снижение потребления углеводов и липидов** как основных источников энергии,
- **дефицит кислорода** – отсутствие акцептора для электронов вызывает "переполнение" дыхательных ферментов, повышение электрохимического градиента, накопление НАДН и $FADH_2$ в клетке и прекращение катаболизма,
- **дефицит железа** – компонента цитохромов, миоглобина и

Разобшчителн окнсленн н фосфорнлрнवनн

К разобшчнтелнм в первую очередь относят "протонофоры" – вещества переноснщне ионы водорода. При этом одновременно уменьшнются оба компонента электрохимического градиента – электрический н химический, н энергия градиента рассеивается в виде тепла.

Следствием эффекта протонофоров является возрастание катаболизма жиров н углеводов в клетке н во всем организме.

Классическим протонофором является **динитрофенол**, жирорастворимое соединение, присоединнщне ионы водорода на внешней поверхности внутренней мнтохондриальной мембраны н отдающне их на внутренней поверхности.

Белок **термогеннн** является физиологическим протонофором.

Кроме динитрофенола н термогенина протонофорами, к примеру, являются **салицилаты**, **жирные кислоты** н **триодтироннн**.

Ингибиторы ферментов дыхательной цепи

Ряд веществ может ингибировать ферменты дыхательной цепи и блокировать движение электронов от НАДН и ФАДН₂ на кислород. Они называются **ингибиторы**.

В результате прекращается движение электронов, выкачивание ионов H⁺ и работа АТФ-синтазы. Синтез АТФ отсутствует и клетка погибает.

Выделяют три основных группы ингибиторов:

- действующие на I комплекс, например, **амитал** (производное барбитуровой кислоты), **ротенон**, **прогестерон**,
- действующие на III комплекс, например, экспериментальный антибиотик **антимидин А**,
- действующие на IV комплекс, например, **сероводород** (H₂S), **угарный газ** (CO), **цианиды** (-CN).

Ингибиторы ферментов дыхательной цепи

