



ацетил-КоА

НАД Н
НАД⁺

ЦУК

лимонная кислота

яблочная кислота

изо-лимонная кислота

Цикл Кребса

H₂O

фумаровая кислота

НАД⁺
НАД Н
CO₂

α-кето-глутаровая кислота

КоА

янтарная кислота

ФАД Н₂
ФАД

сукцинил-КоА

НАД
НАД Н
CO₂

ГДФ
ГДФ
АДФ
АТФ

Основная роль ЦТК

Основная роль ЦТК заключается в

- 1) генерации атомов водорода для работы дыхательной цепи, а именно **трех** молекул **НАДН** и **одной** молекулы **ФАДН₂**.
- 2) Кроме этого, в ЦТК образуется
 - одна молекула **АТФ**,
 - **сукцинил-SКоА**, участвующий в синтезе гема,
 - **кетокислоты**, являющиеся аналогами аминокислот – α -кетоглутарат для глутаминовой кислоты, оксалоацетат для аспарагиновой.

Регуляция цикла трикарбоновых кислот

Главным и основным регулятором ЦТК является оксалоацетат, а точнее его доступность.

Наличие оксалоацетата вовлекает в ЦТК ацетил-SКоА и запускает процесс.

Регуляторные ферменты ЦТК

Некоторые ферменты ЦТК являются чувствительными к **аллостерической регуляции** метаболитами:

Ферменты ЦТК	Ингибиторы	Активаторы
Цитратсинтаза	АТФ, цитрат, НАДН, ацил-S-КоА	
Изоцитрат-дегидрогеназа	АТФ, НАДН	АМФ, АДФ
α -Кетоглутарат-дегидрогеназа	Сукцинил-S-КоА, НАДН	цАМФ

Окислительное фосфорилирование

Молекулы НАДН и ФАДН_2 , образуемые в реакциях окисления углеводов, жирных кислот, спиртов и аминокислот, далее поступают в митохондрии, где идет процесс окислительного фосфорилирования.

Окислительное фосфорилирование – это многоэтапный процесс, происходящий во **внутренней мембране митохондрий** и заключающийся в окислении восстановленных эквивалентов (НАДН и ФАДН_2) 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*).

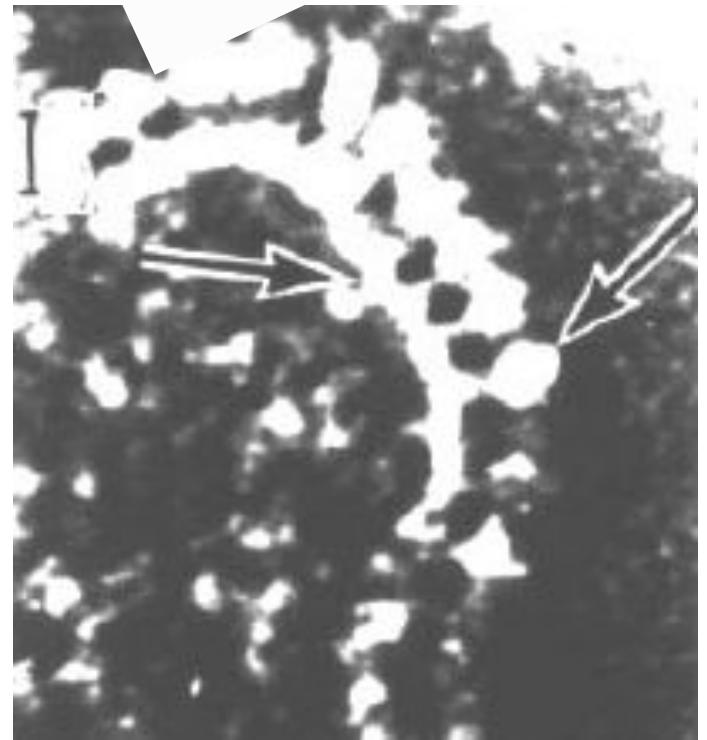
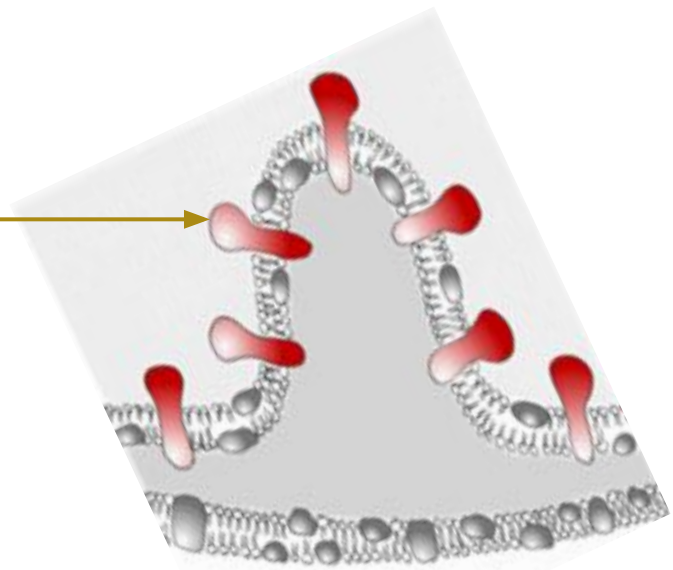
Принцип работы дыхательной цепи

В целом работа дыхательной цепи заключается в следующем:

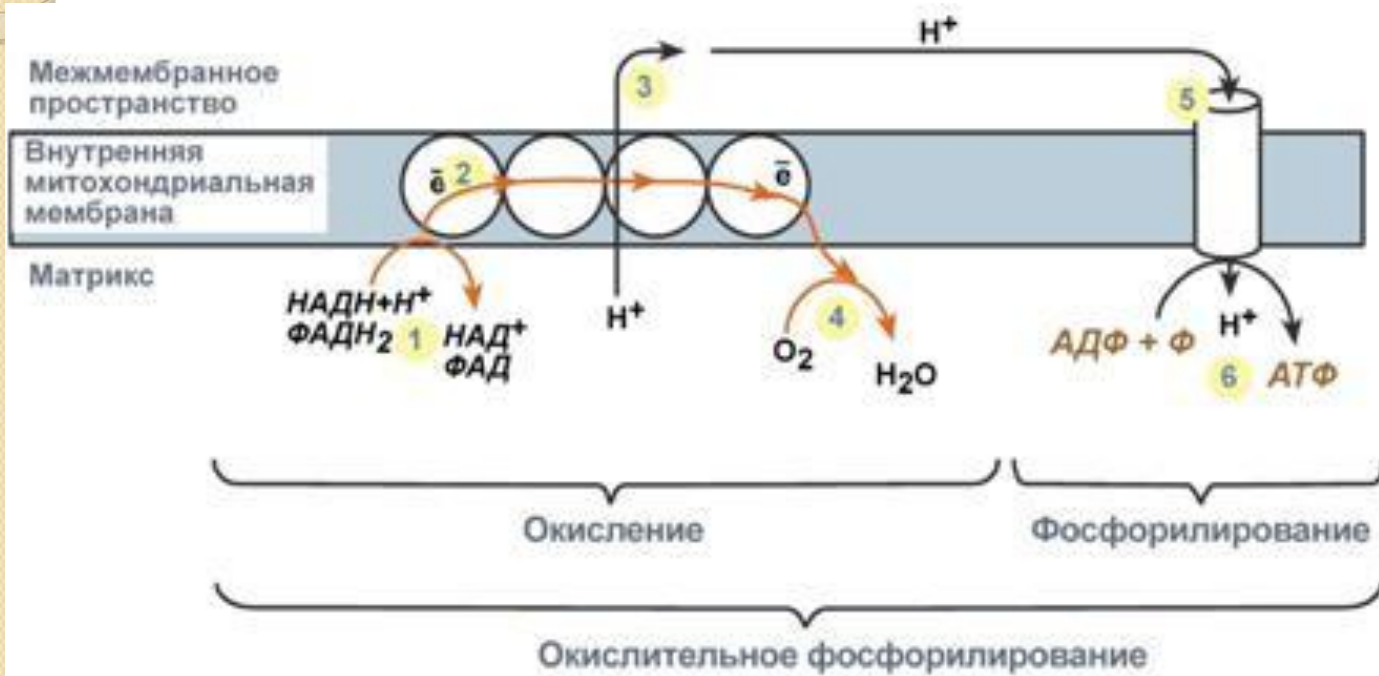
- 1) Образующиеся в реакциях катаболизма НАДН и ФАДН₂ передают атомы водорода (т.е. протоны водорода и электроны) на ферменты дыхательной цепи.
- 2) Электроны движутся по ферментам дыхательной цепи и теряют энергию.
- 3) Эта энергия используется на выкачивание протонов Н⁺ из матрикса в межмембранное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

АТФ-синтаза



Общие принцип окислительного фосфорилирования

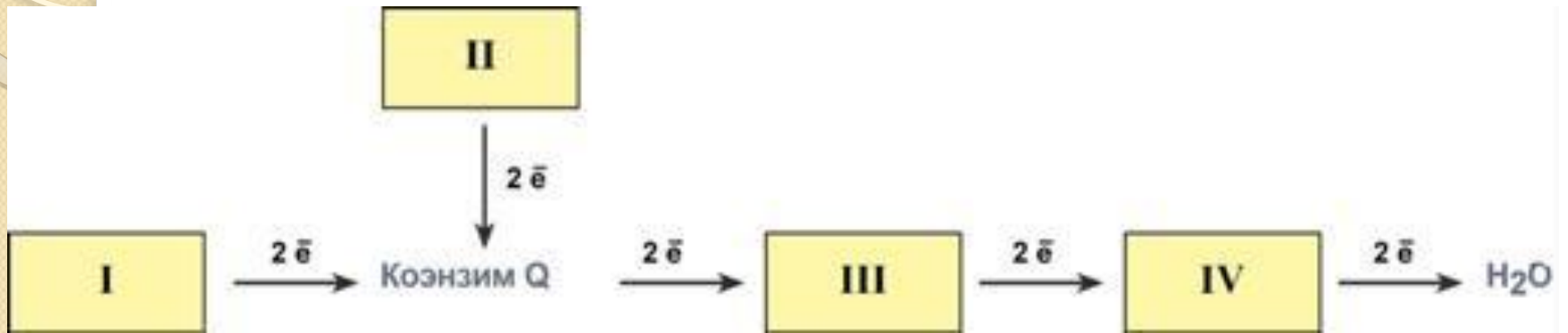


Дыхательная цепь включает множество белков-переносчиков

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.

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 кДа.

Функция

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

Четвёртый комплекс

4 комплекс. - Цитохром с-кислород-оксидоредуктаза

В этом комплексе находятся **цитохромы а и а₃**, 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.

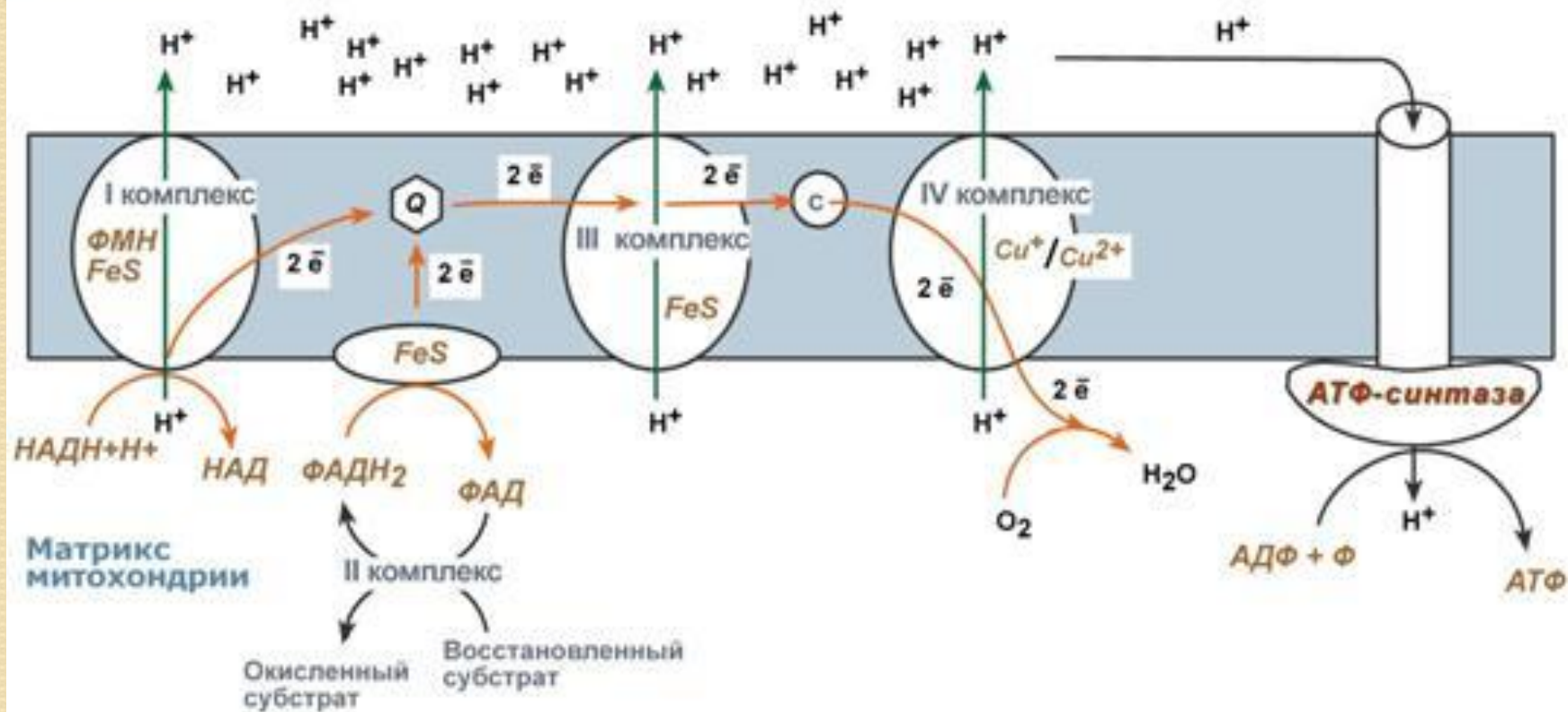
Пятый комплекс

5 комплекс – это фермент **АТФ-синтаза**, состоящий из множества белковых цепей, разделенных на две большие группы:

- одна группа формирует субъединицу F_o (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

Межмембранное пространство



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.

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 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:

$$\text{Изменение энергии ионов } H^+ = \text{Совершение работы (синтез АТФ)} + \text{Выделение тепла}$$

Гипоэнергетические состояния

Причиной гипоэнергетических состояний может быть следующее:

- **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 ФАДН₂ в клетке и прекращение катаболизма,
- **дефицит железа** – компонента цитохромов, миоглобина и гемоглобина, и **меди** – компонента цитохромоксидазы.

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 энергн градиента рнссенвается 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 мнтохондрнальной 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

