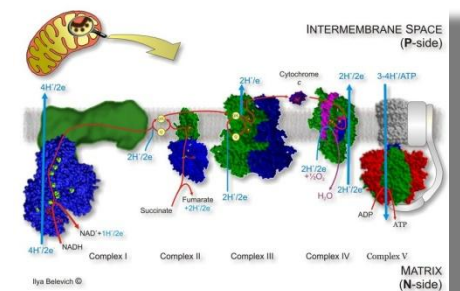


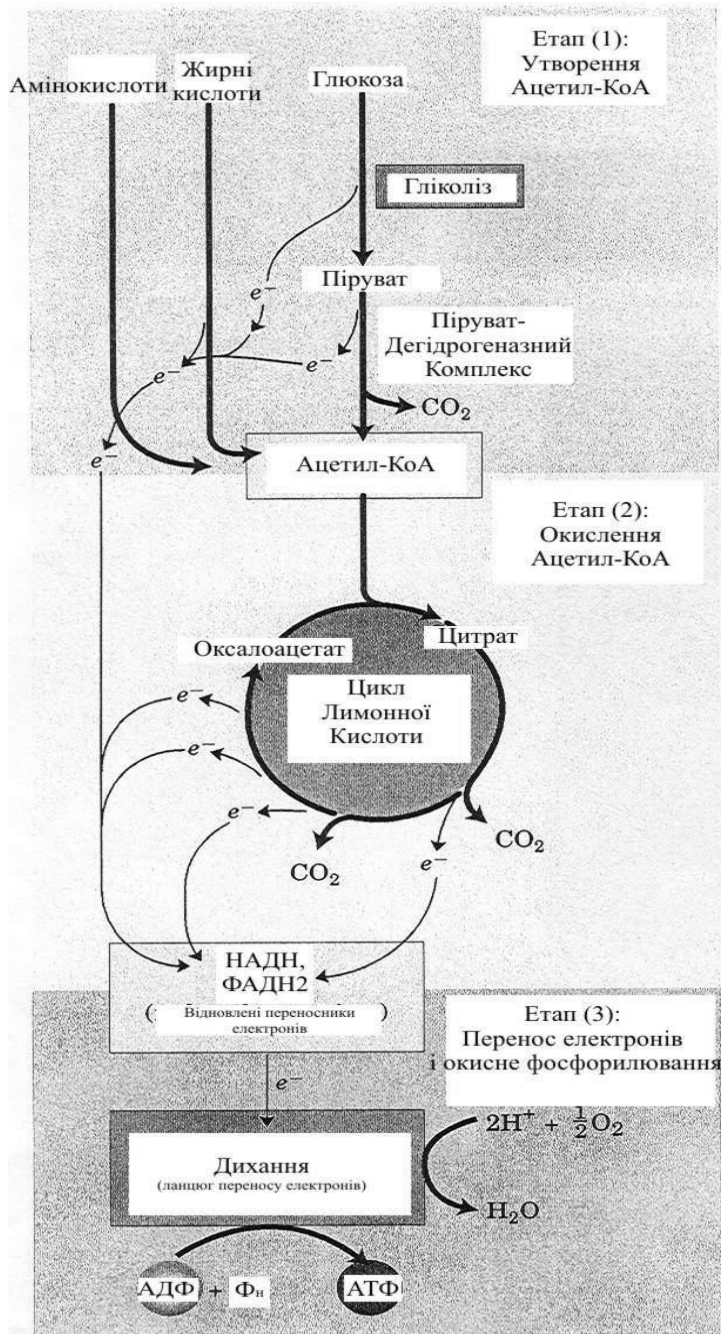
# Тема: Дихальний ланцюг мітохондрій

## План

1. Реакції перенесення електронів у мітохондріях
2. Універсальні акцептори і переносники електронів
3. Мультиферментні комплекси дихального ланцюга
4. Запасання енергії у протонному градієнті



# Катаболізм білків, жирів та вуглеводів проходить у три стадії клітинного дихання

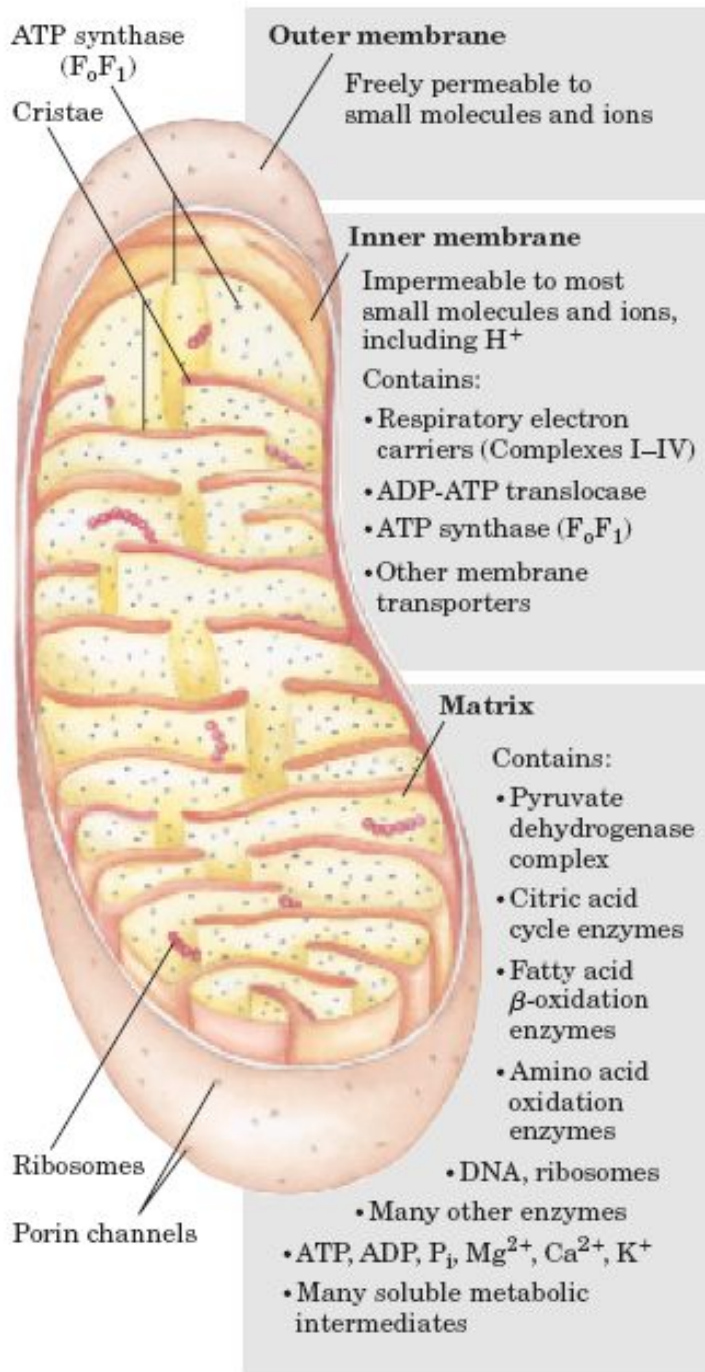


□ **Стадія 1:** окислення жирних кислот, глюкози і деяких амінокислот призводить до утворення ацетил-КоА.

□ **Стадія 2:** окислення ацетильних у циклі лимонної кислоти включає чотири етапи, у яких виділяються електрони.

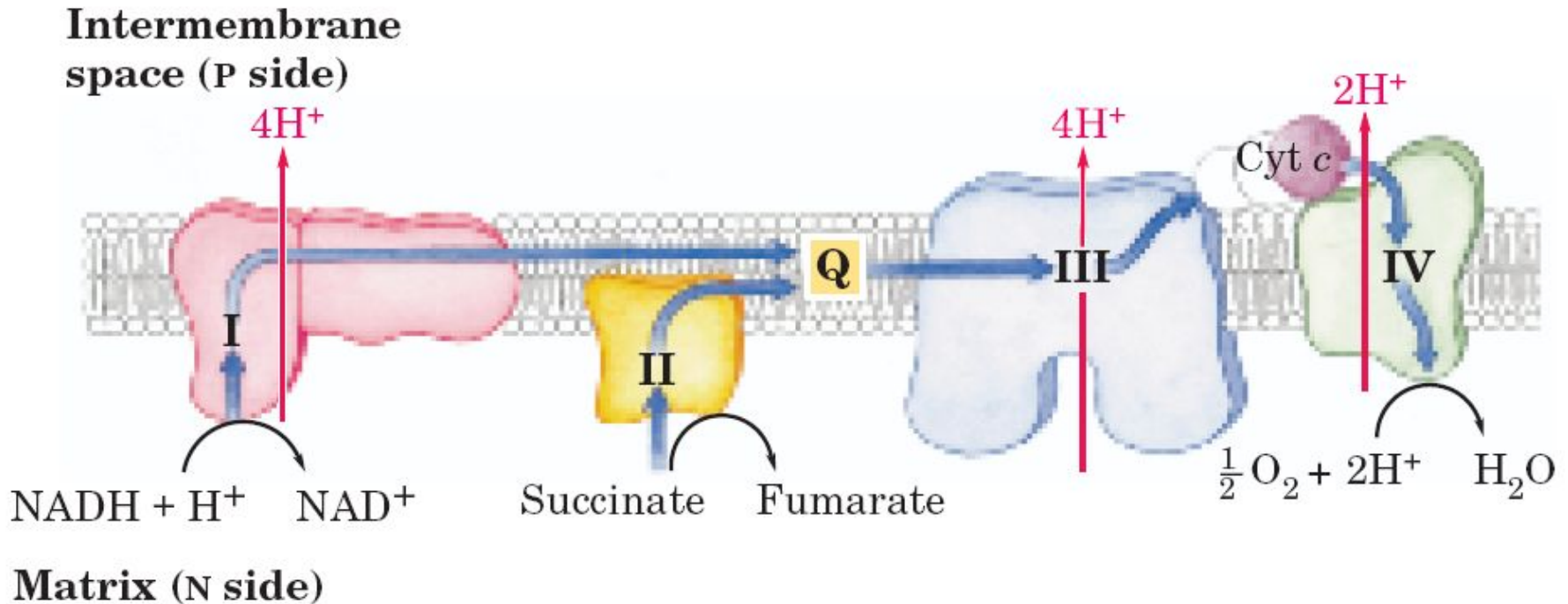
□ **Стадія 3:** електрони, переносяться за допомогою НАДН і ФАДН<sub>2</sub> і „вливаються” у дихальний ланцюг, утворений переносниками електронів, у якому O<sub>2</sub> повністю відновлюється до H<sub>2</sub>O. Цей потік електронів супроводжується продукцією АТФ.

# Біохімічна анатомія мітохондрії



- Кристи збільшують площу поверхні внутрішньої мембрани, яка містить у печінці понад 10000 (печінка) чи 30000 (серце) дихальних ланцюгів і молекул АТР-синтази.
- Мітохондріальний запас коензимів та проміжних продуктів функціонально відокремлений від відповідного цитозольного пулу.
- Мітохондрії безхребетних, рослин і мікробних еукаріотів за своєю будовою подібні до наведеної на рисунку, проте варіюють за розмірами, формою та ступенем складчастості внутрішньої мембрани.

# Загальна схема потоку електронів і протонів через чотири комплекси дихального ланцюга



Електрони переносяться на Q через комплекси I і II.  $\text{QH}_2$  - мобільний переносник  $e^-$  та  $\text{H}^+$ . Він доставляє електрони до комплексу III, який передає їх на цитохром c. Комплекс IV переносить  $e^-$  від відновленого цитохрому c на  $\text{O}_2$ . Електронний потік через комплекси I, III і IV супроводжується потоком протонів з матриксу у міжмембранний простір.

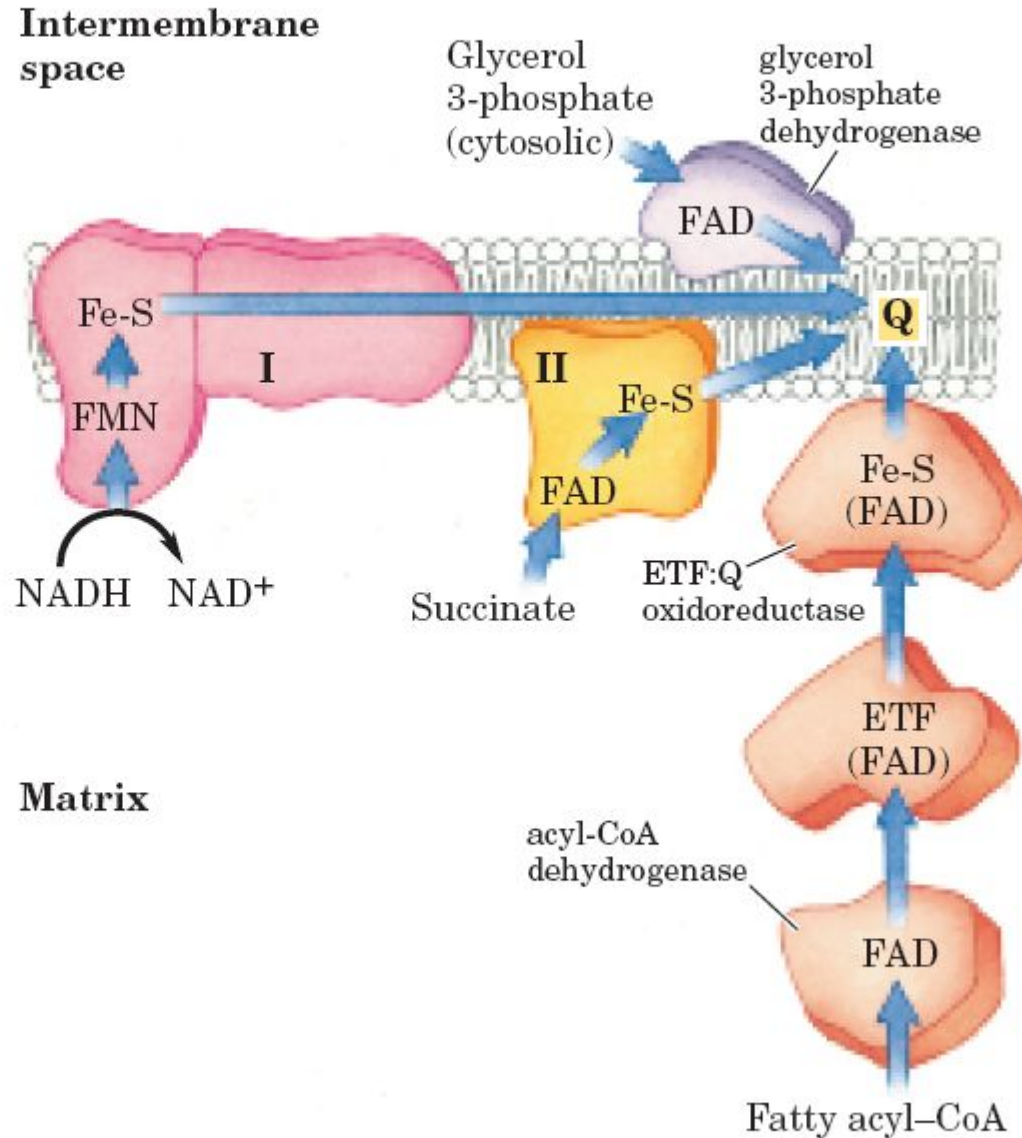
# Білкові компоненти мітохондріального електрон-транспортного ланцюга

<i>Enzyme complex/protein</i>	<i>Mass (kDa)</i>	<i>Number of subunits*</i>	<i>Prosthetic group(s)</i>
I NADH dehydrogenase	850	43 (14)	FMN, Fe-S
II Succinate dehydrogenase	140	4	FAD, Fe-S
III Ubiquinone cytochrome c oxidoreductase	250	11	Hemes, Fe-S
Cytochrome c <sup>†</sup>	13	1	Heme
IV Cytochrome oxidase	160	13 (3-4)	Hemes; Cu <sub>A</sub> , Cu <sub>B</sub>

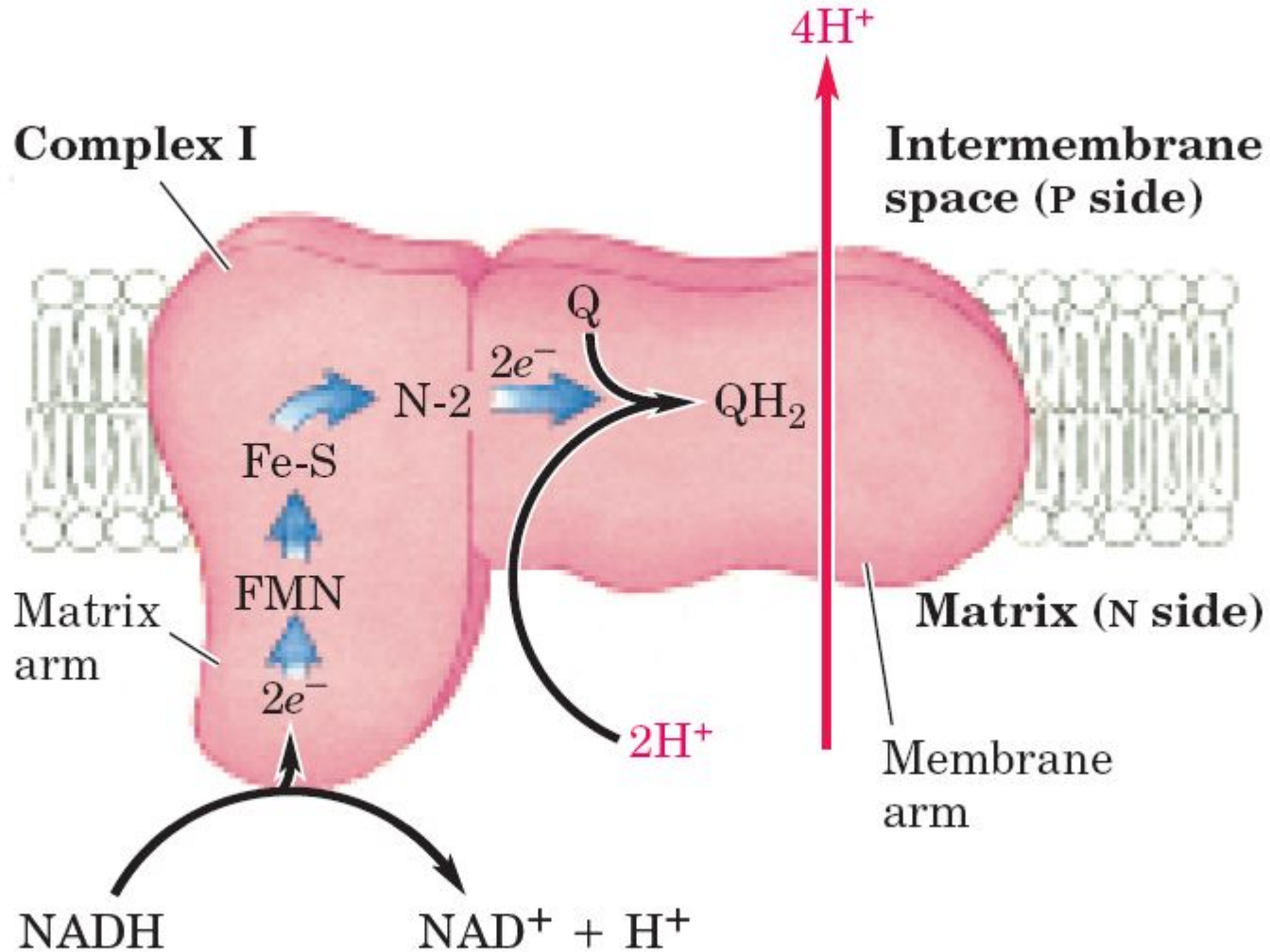
\*Numbers of subunits in the bacterial equivalents in parentheses.

<sup>†</sup>Cytochrome c is not part of an enzyme complex; it moves between Complexes III and IV as a freely soluble protein.

# Надходження електронів від НАДН, сукцинату, жирного Ацил-КоА і гліцерино 3-фосфату до $\text{ubiquinone}$



# НАДН-убіхінон оксидоредуктаза (Комплекс I)



# Деякі важливі реакції, що каталізуються НАД(Ф) Н-дегідрогеназами

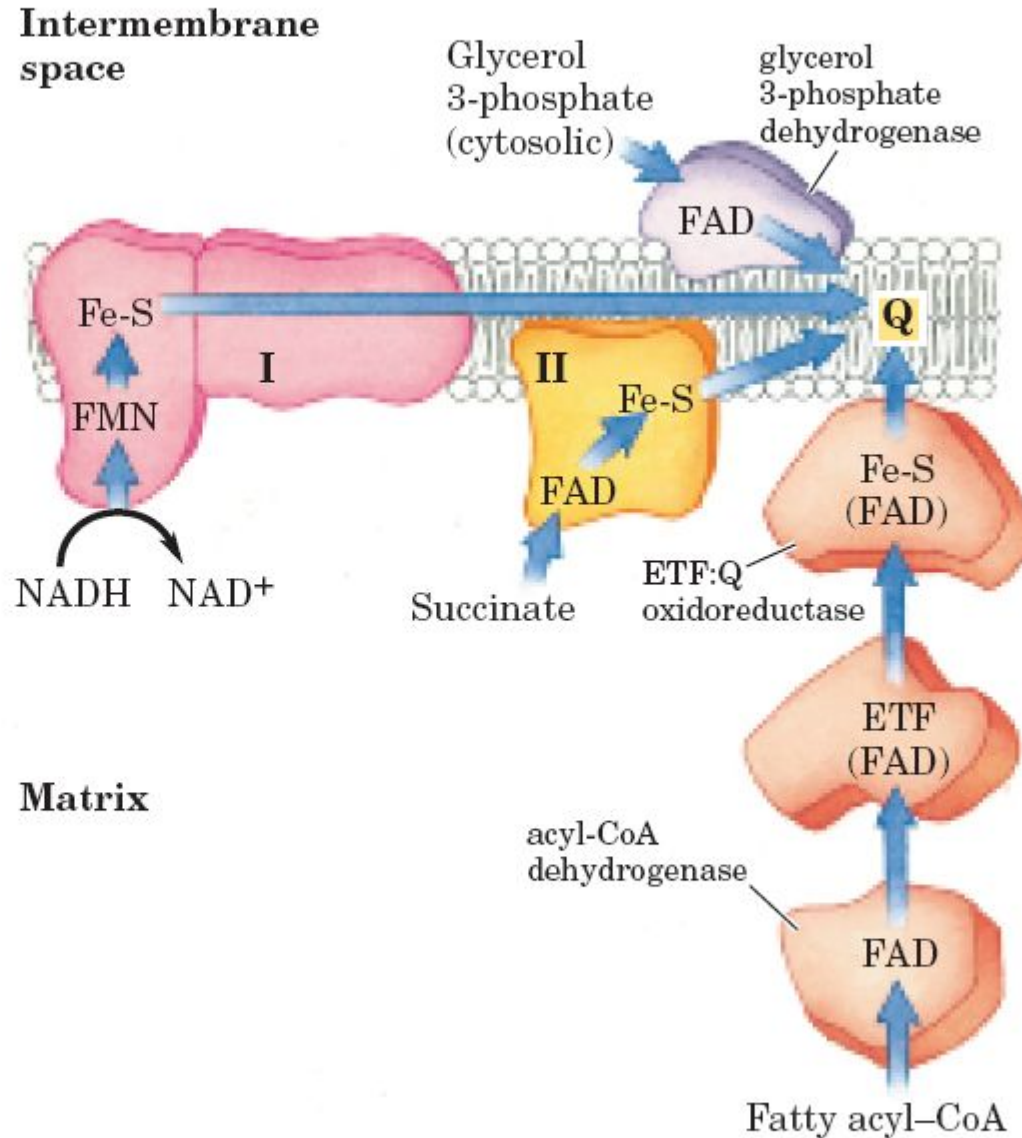
<i>Reaction*</i>	<i>Location†</i>
<b>NAD-linked</b>	
$\alpha$ -Ketoglutarate + CoA + NAD <sup>+</sup> $\rightleftharpoons$ succinyl-CoA + CO <sub>2</sub> + NADH + H <sup>+</sup>	M
L-Malate + NAD <sup>+</sup> $\rightleftharpoons$ oxaloacetate + NADH + H <sup>+</sup>	M and C
Pyruvate + CoA + NAD <sup>+</sup> $\rightleftharpoons$ acetyl-CoA + CO <sub>2</sub> + NADH + H <sup>+</sup>	M
Glyceraldehyde 3-phosphate + P <sub>i</sub> + NAD <sup>+</sup> $\rightleftharpoons$ 1,3-bisphosphoglycerate + NADH + H <sup>+</sup>	C
Lactate + NAD <sup>+</sup> $\rightleftharpoons$ pyruvate + NADH + H <sup>+</sup>	C
$\beta$ -Hydroxyacyl-CoA + NAD <sup>+</sup> $\rightleftharpoons$ $\beta$ -ketoacyl-CoA + NADH + H <sup>+</sup>	M
<b>NADP-linked</b>	
Glucose 6-phosphate + NADP <sup>+</sup> $\rightleftharpoons$ 6-phosphogluconate + NADPH + H <sup>+</sup>	C
<b>NAD- or NADP-linked</b>	
L-Glutamate + H <sub>2</sub> O + NAD(P) <sup>+</sup> $\rightleftharpoons$ $\alpha$ -ketoglutarate + NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> + NAD(P)H	M
Isocitrate + NAD(P) <sup>+</sup> $\rightleftharpoons$ $\alpha$ -ketoglutarate + CO <sub>2</sub> + NAD(P)H + H <sup>+</sup>	M and C

\*These reactions and their enzymes are discussed in Chapters 14 through 18.

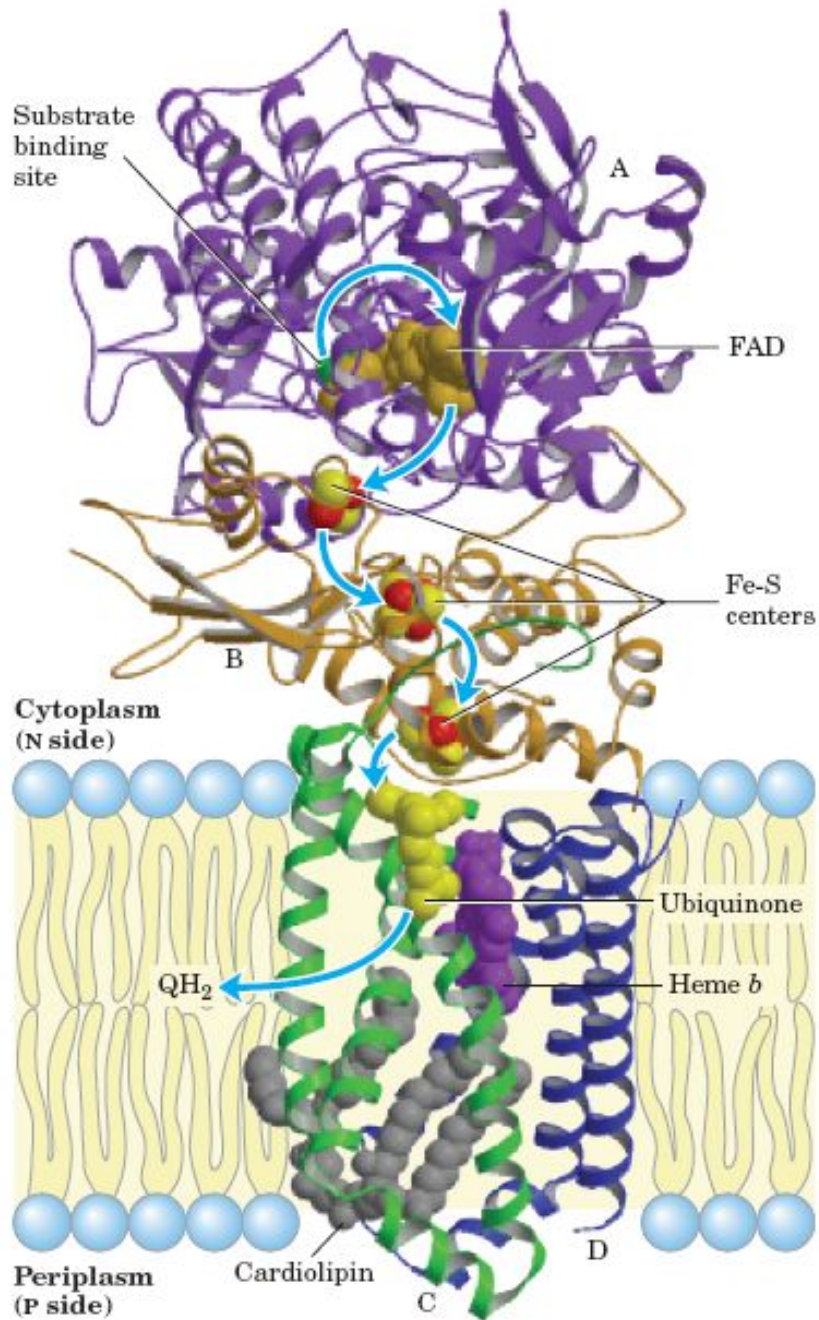
†M designates mitochondria; C, cytosol.



# Надходження електронів від НАДН, сукцинату, жирного Ацил-КоА і гліцерино 3-фосфату до $\text{ubiquinone}$

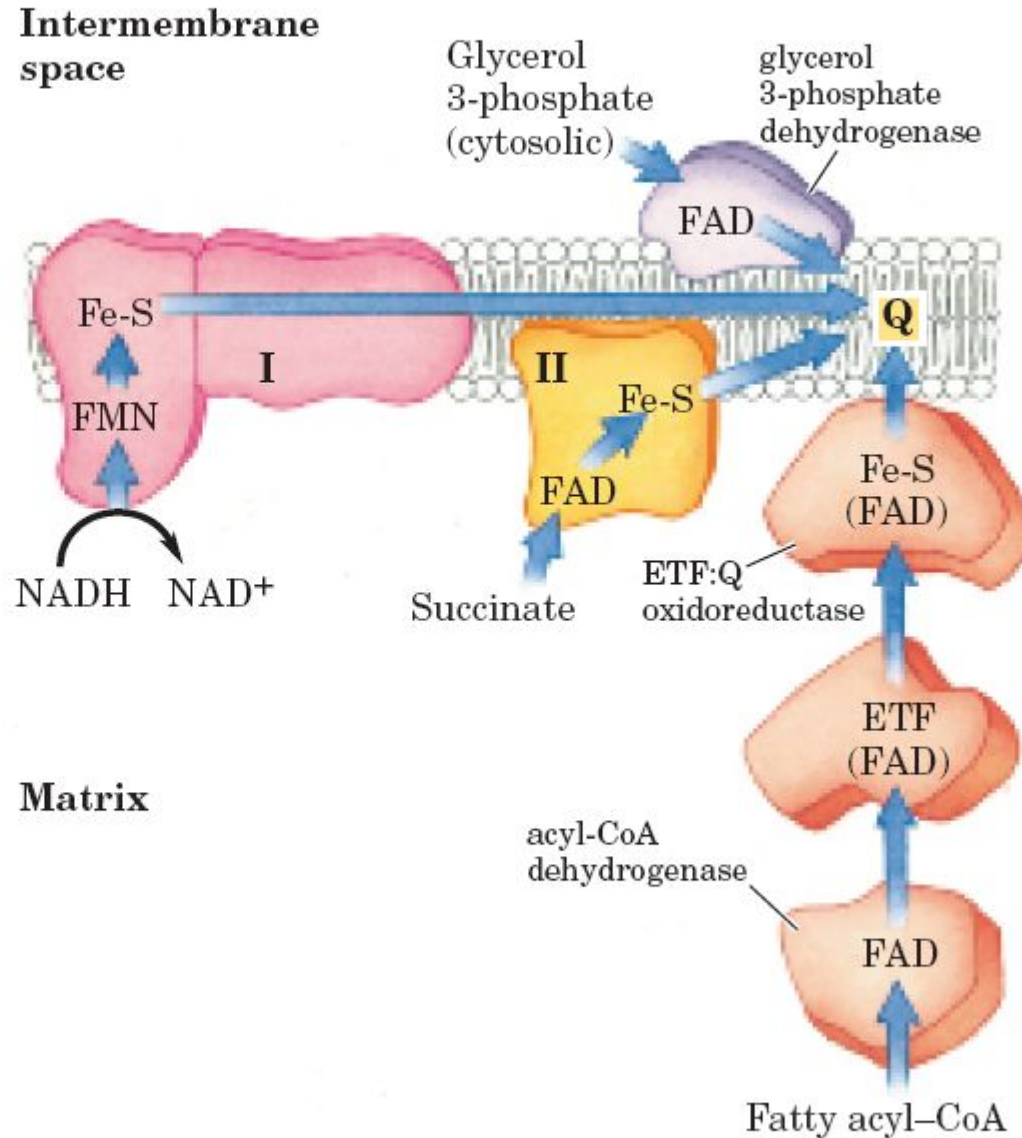


# Структура комплексу II (сукцинатдегідрогеназа)

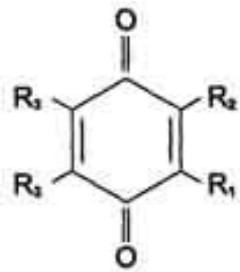
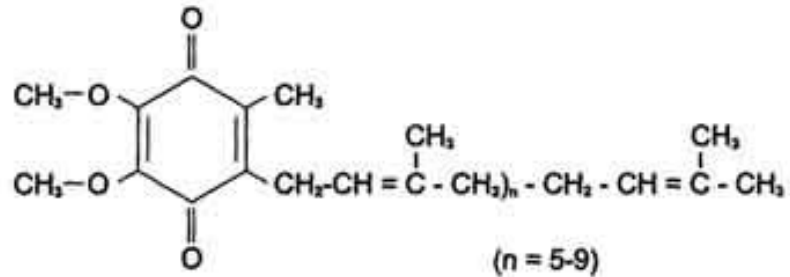


Дві трансмембранні C (зелена) і D (синя) і дві цитоплазматичні B (помаранчева) і A (фіолетова). Транспорт електронів показано голубими стрілками. Гем *b* не бере участі у транспорті електронів, але запобігає утворенню активних форм кисню (ROS).

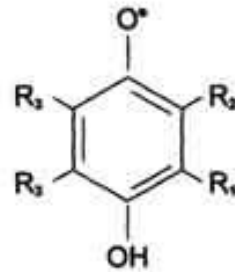
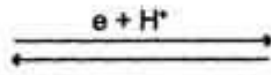
# Надходження електронів від НАДН, сукцинату, жирного Ацил-КоА і гліцерино 3-фосфату до $\text{ubiquinone}$



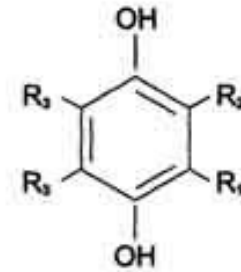
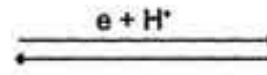
# Убіхінон (Q, чи коензим Q)



Окислена форма



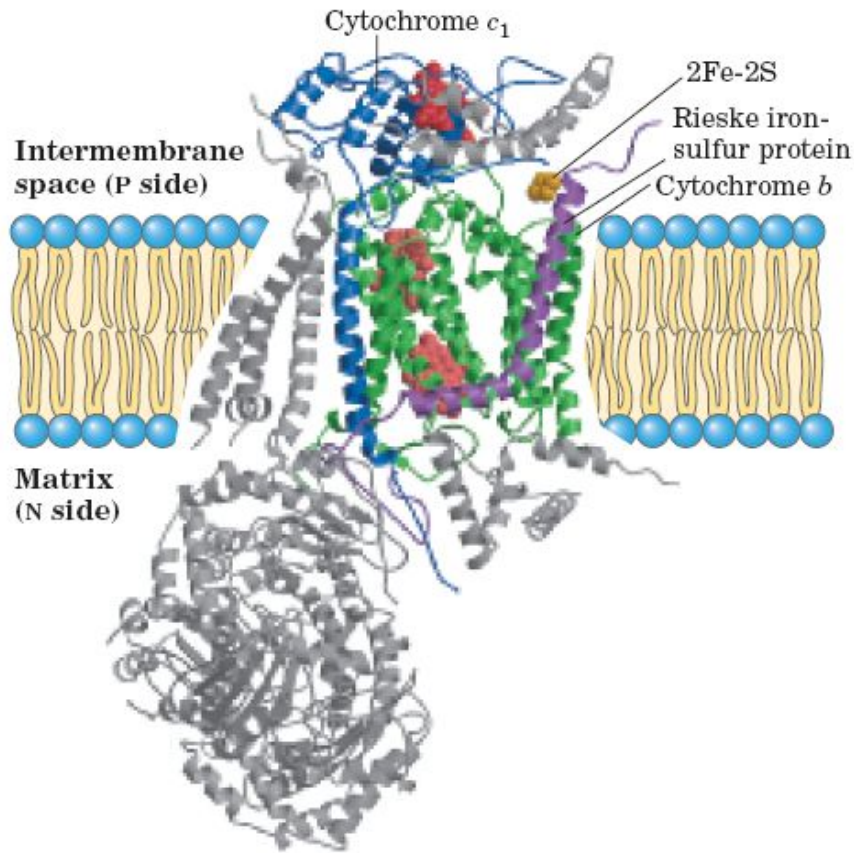
Убісеміхінон



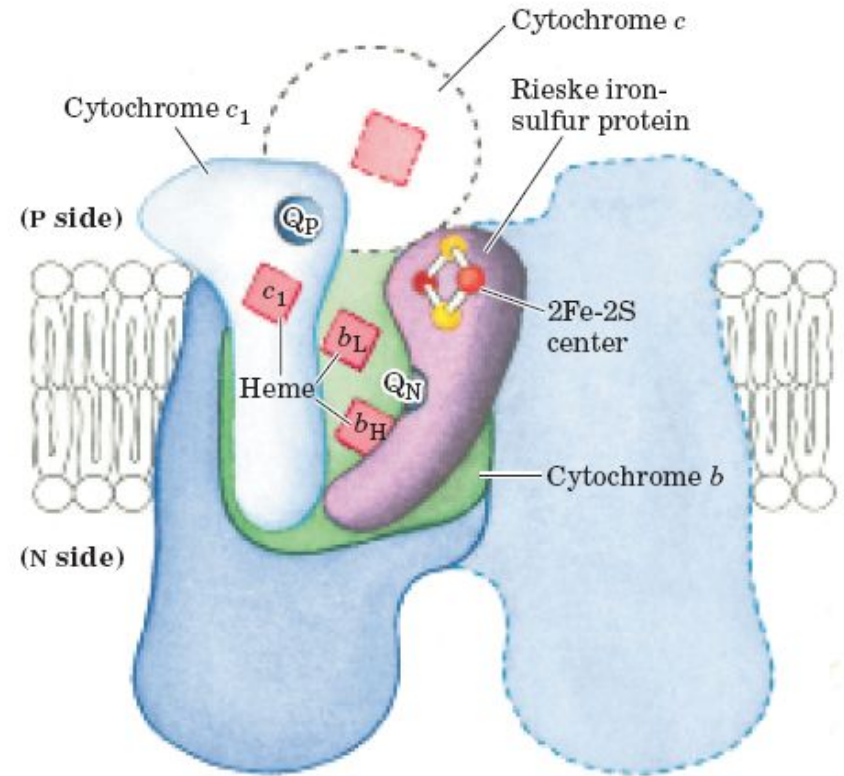
Відновлена форма

Повне відновлення убіхінону потребує двох електронів і двох протонів, і проходить упродовж двох етапів з утворенням напівхінонового проміжного радикала.

# Комплекс цитохром $bc_1$ (комплекс III)



(a)

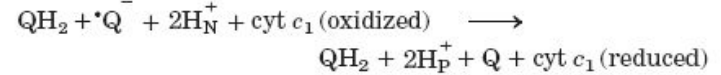
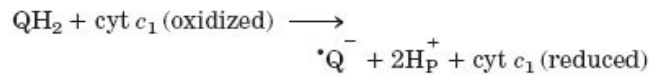
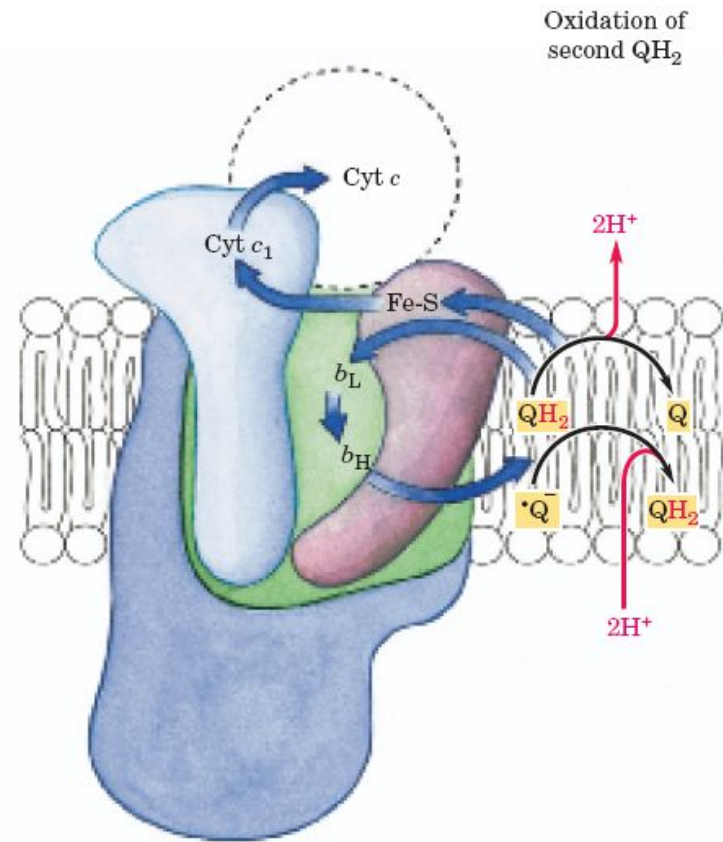
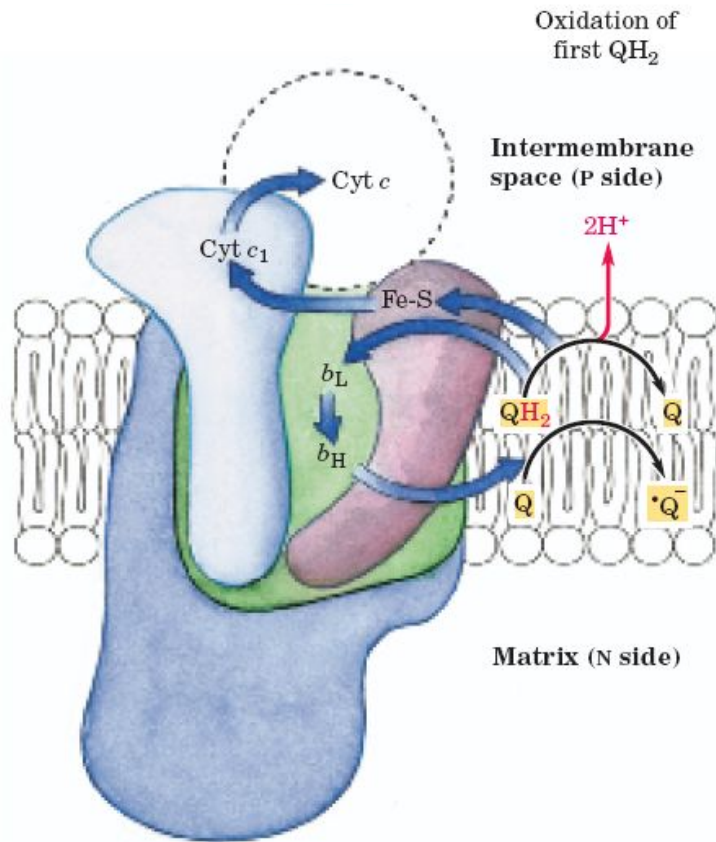


(b)

**(a) Структура мономера:** цитохром  $b$  (зелений), що містить два геми ( $b_H$  і  $b_L$ , світло-червоні); залізо-сірковий протеїн Ріске (фіолетовий) з 2Fe-2S - центрами (жовті); і цитохром  $c_1$  (синій) з одним гемом (червоний).

**(b) Димерна функціональна одиниця.** Цитохром  $c_1$  і залізо-сірковий протеїн Ріске виступають з P-поверхні і у міжмембранному просторі можуть взаємодіяти з цитохромом  $c$  (який не входить до функціонального комплексу). Комплекс має два окремі центри зв'язування для убіхінона -  $Q_N$  і  $Q_P$ .

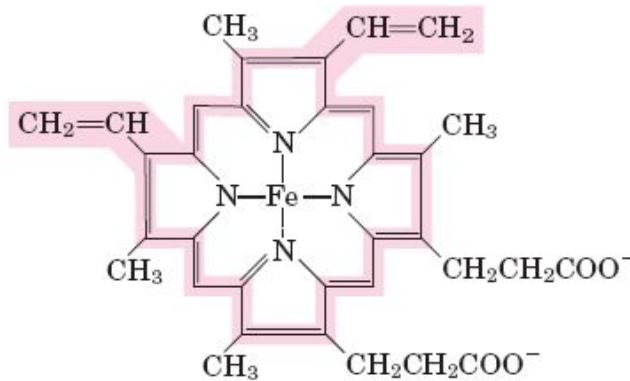
# Q-цикл (комплекс III)



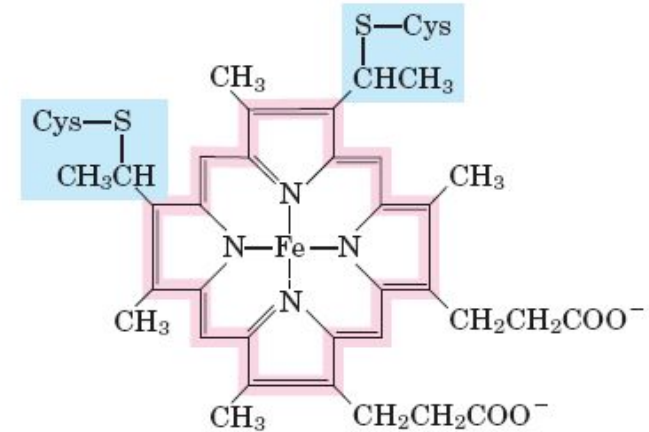
Net equation:



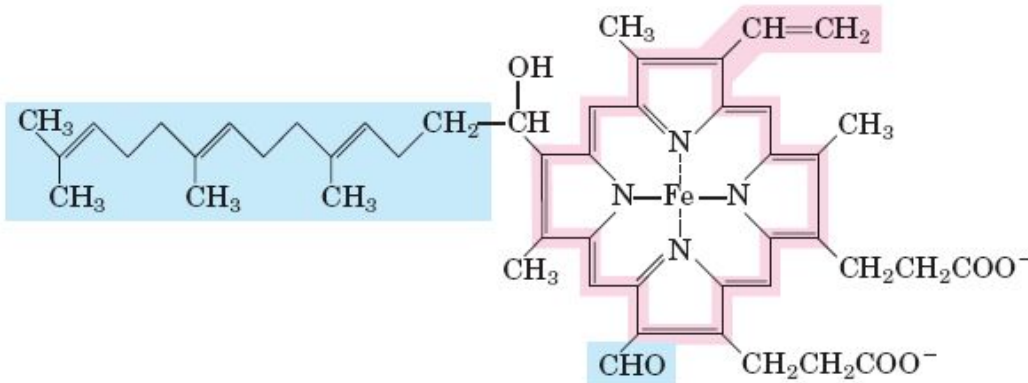
# Простетичні групи цитохромів



Iron protoporphyrin IX  
(in *b*-type cytochromes)



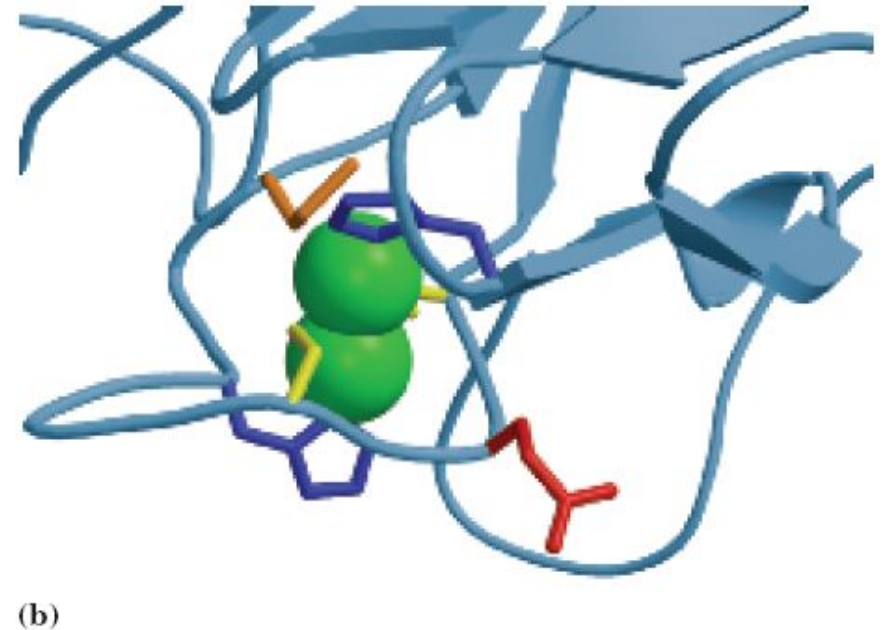
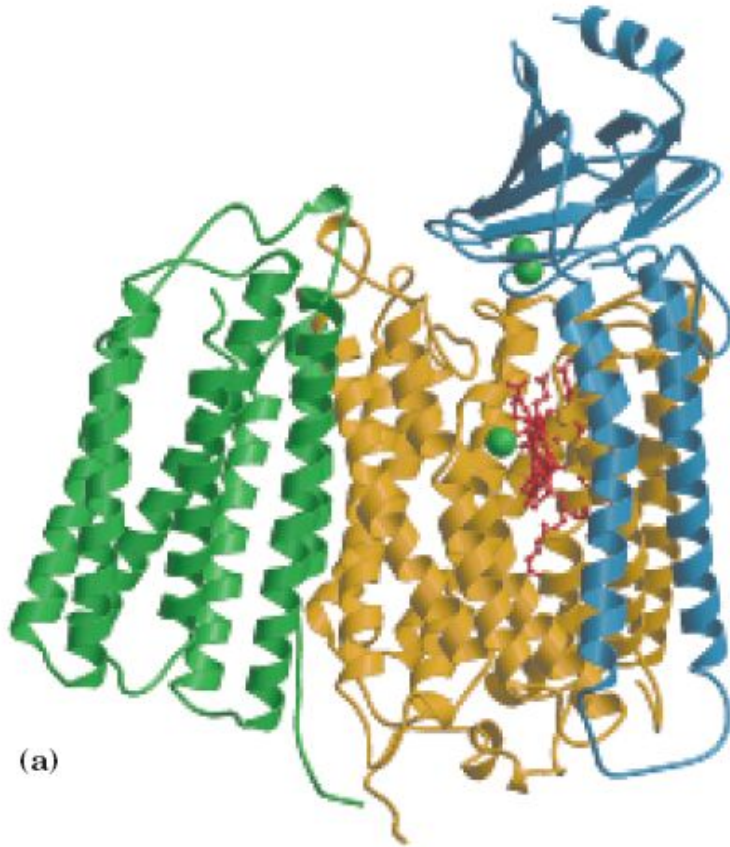
Heme C  
(in *c*-type cytochromes)



Heme A  
(in *a*-type cytochromes)

- Кожна група містить азотовмісний порфірин.
- Чотири атоми азоту зв'язані координаційними зв'язками з центральним атомом заліза –  $\text{Fe}^{2+}$  чи  $\text{Fe}^{3+}$ .
- Гем с ковалентно зв'язаний з протеїном цитохрому с через тіоефірні зв'язки двох залишків Cys.

# Субодиниці цитохромоксидази (комплекс IV)

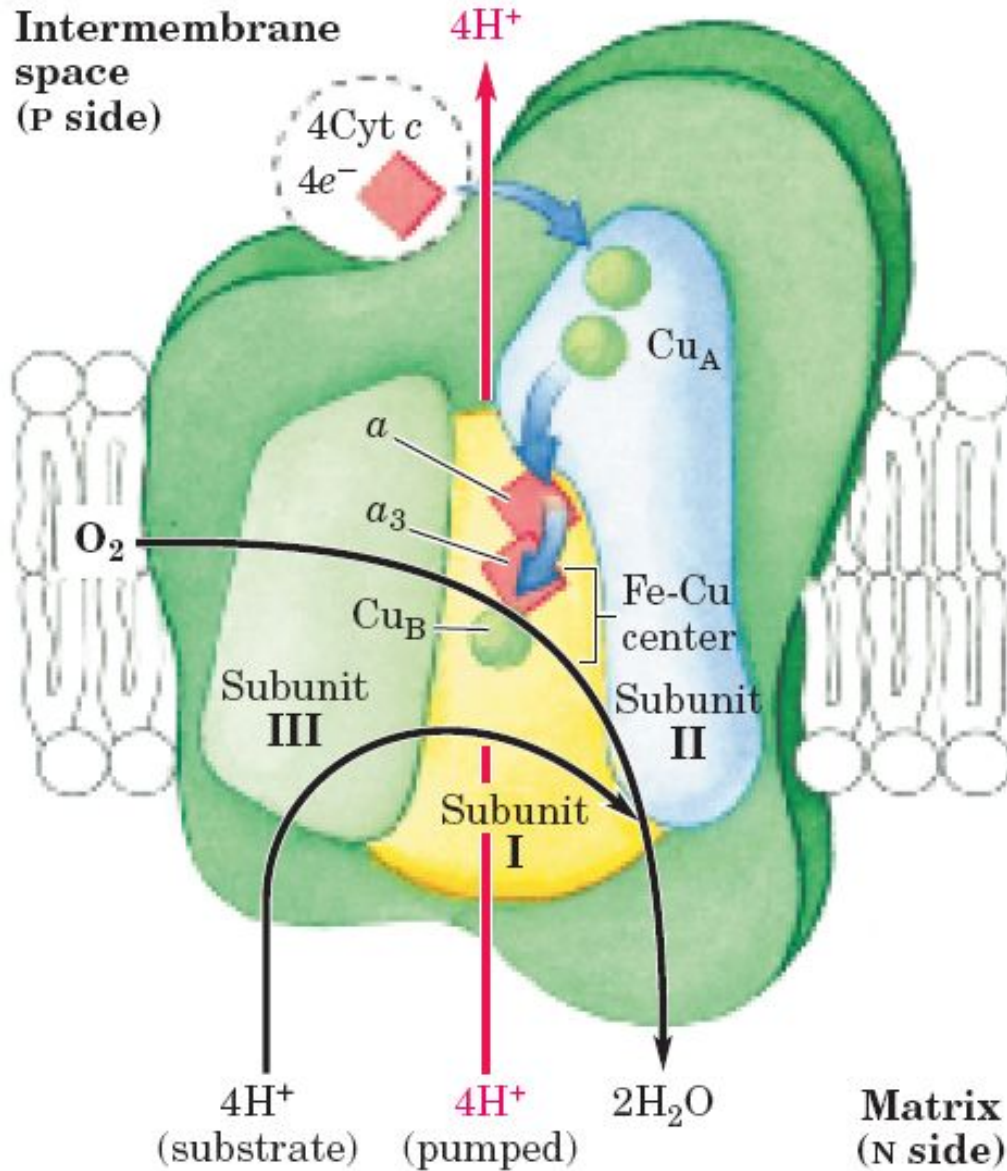


(a) Осердя комплексу: субодиниця I (жовта) має дві гемові групи –  $a$  і  $a_3$  (червоні) та йон міді -  $Cu_B$  (зелена кулька); субодиниця II (блакитна) містить два іони міді (зелені кульки); субодиниця III (зелена).

(b) Двоядерний центр  $Cu_A$ . Іони міді (зелені кульки) діляться електронами порівну.



Intermembrane space (P side)



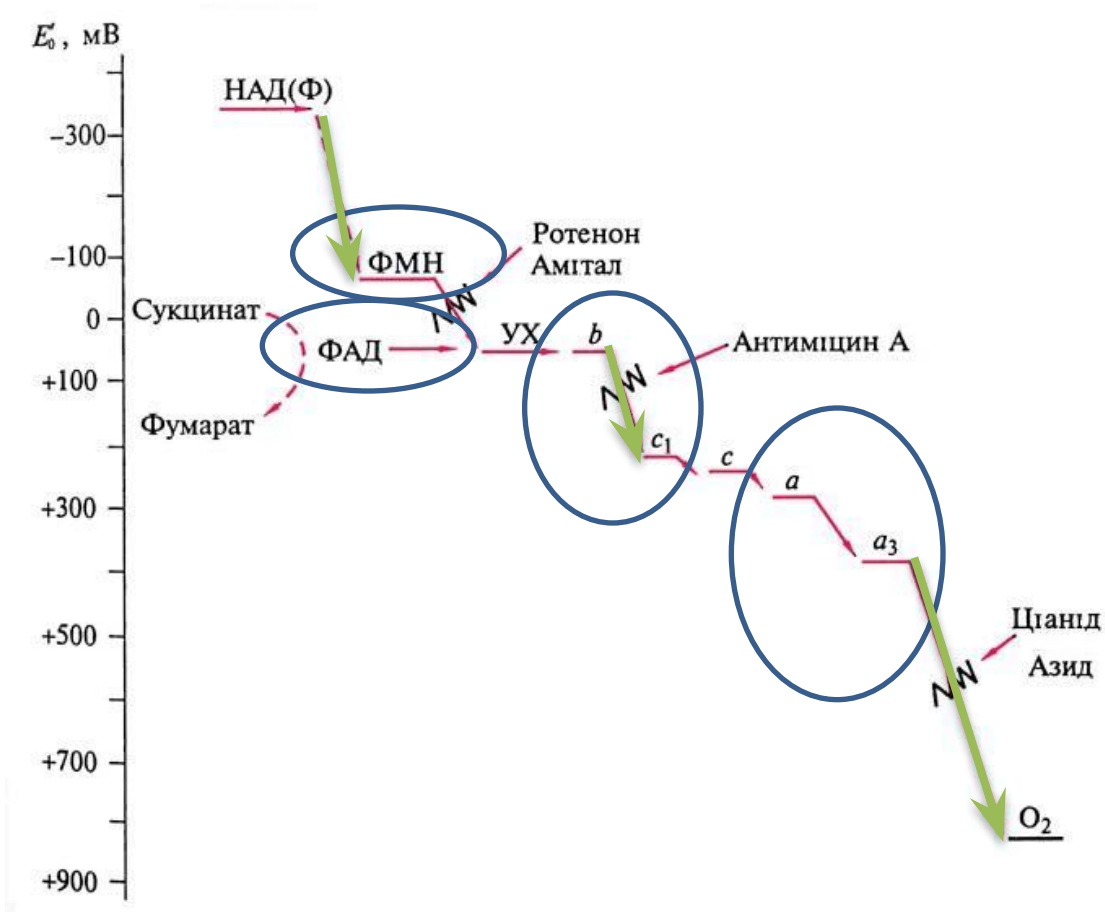
## Шлях електронів через комплекс IV

- Цитохром с передає електрон на двоядерний центр  $\text{Cu}_A$ . Далі електрони рухаються через гем  $a$  на Fe-Cu - центр.
- Кисень зв'язується з гемом  $a_3$  і відновлюється до пероксипохідного ( $\text{O}_2^{2-}$ ). Унаслідок приєднання ще двох електронів від цитохрому с  $\text{O}_2^{2-}$  перетворюється на дві молекули води.
- При цьому поглинається чотири „субстратних” протони з матрикса. Одночасно ще чотири протони закачуються з

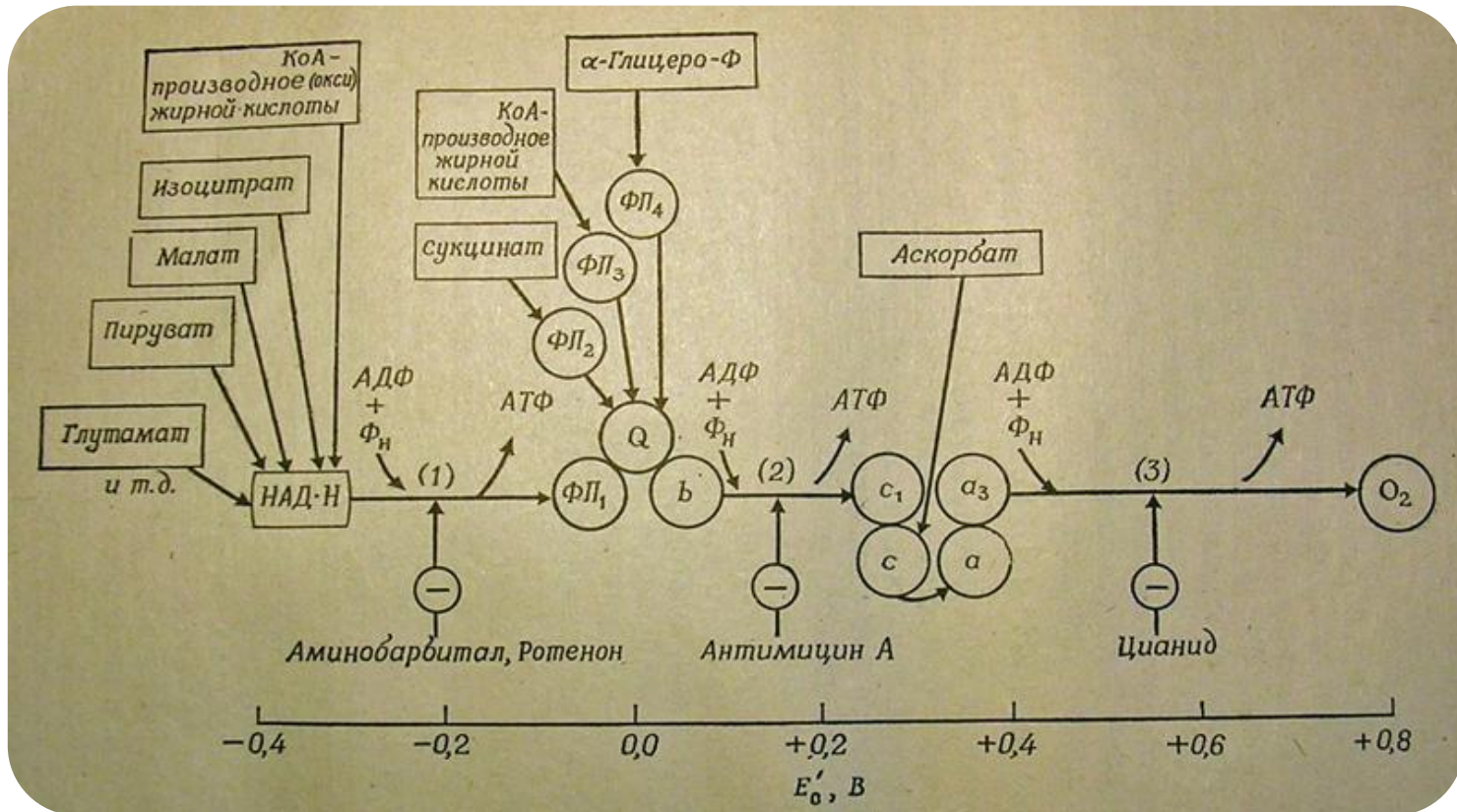
Окисно-відновний потенціал (В) компонентів дихального ланцюга у стандартних умовах (концентрація компонентів 1 М, рН 7, 25°С)

$H^+/H_2$	-0,42
$NAD^+/NADH$	-0,32
NADH-дегідрогеназа (FMN-форма)	-0,30
FAD-білок/ $FADH_2$ -білок	-0,05
Сукцинат/фумарат	+0,03
Убіхінон/убіхінол	+0,04
цит. b $Fe^{3+}$ /цит. b $Fe^{2+}$	+0,07
цит. $c_1$ $Fe^{3+}$ /цит. $c_1$ $Fe^{2+}$	+0,23
цит. c $Fe^{3+}$ /цит. c $Fe^{2+}$	+0,25
цит. a $Fe^{3+}$ /цит. a $Fe^{2+}$	+0,29
цит. $a_3$ $Fe^{3+}$ /цит. $a_3$ $Fe^{2+}$	+0,55
$\frac{1}{2} O_2 + 2H^+ + 2e^- / H_2O$	+0,82

# Схема електрон-транспортного ланцюга

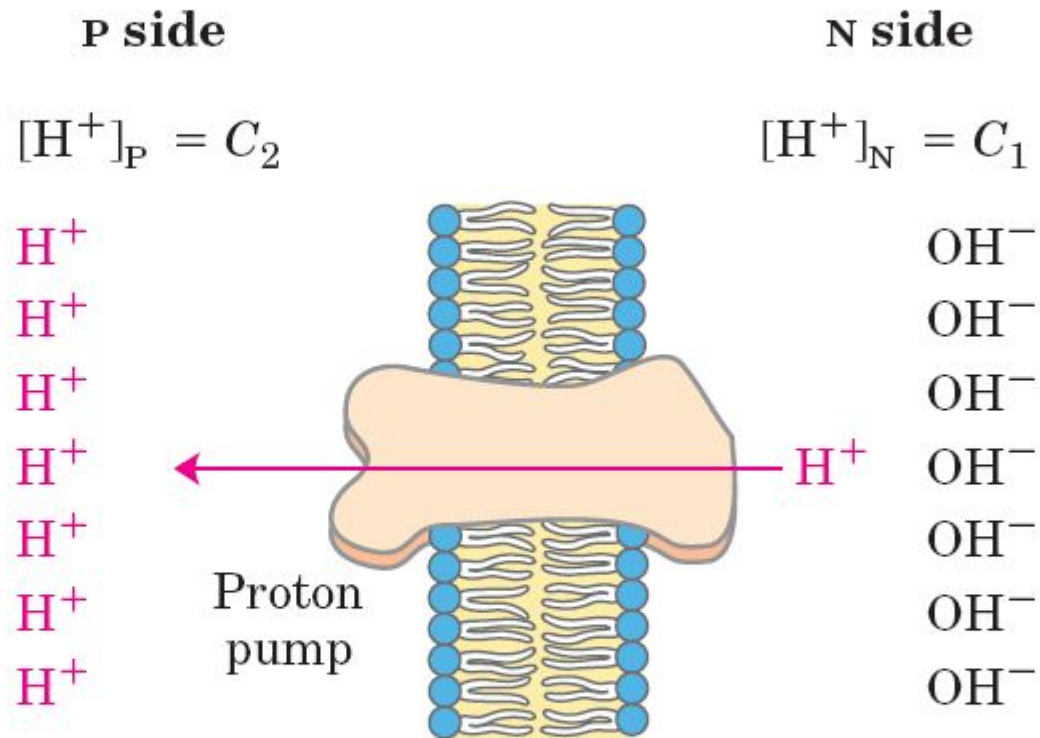


# Дихальний ланцюг



- ФЛ<sub>1</sub> – флавопротеїд, Q – кофермент Q; б, с<sub>1</sub>, с, а, а<sub>3</sub> – цитохроми. Відновлюючі потенціали (E'°) вказані у відповідності із розтішуванням кожного із переносників. Вивільнення енергії при реакціях між переносниками достатньо велике, щоб забезпечити утворення АТФ на трьох етапах спряження 1, 2 і 3. Стрілки вказують напрям перенесення електрона від субстрата до кисню. Точки прикладання дії інгібіторів дихального ланцюга позначені заключеним в кружечок мінусом.

# Протонорушійна сила



$$\Delta G = RT \ln (C_2/C_1) + Z\mathcal{F} \Delta\psi$$
$$= 2.3RT \Delta\text{pH} + \mathcal{F} \Delta\psi$$

Внутрішня мітохондріальна мембрана розділяє два компартменти з різною  $[H^+]$ , наслідком чого є різниці у хімічній концентрації ( $\Delta\text{pH}$ ) і розподілі зарядів ( $\Delta\psi$ ) по обидві сторони мембрани. У результаті виникає протонорушійна сила ( $\Delta G$ ), яку можна обчислити.

## Sir Peter D. Mitchell (1920 – 1992)



Nobel prize in chemistry (1978) "for his contribution to the understanding of biological energy transfer through the formulation of the chemiosmotic theory."

## Додаткова література

- Ленинджер А. Биохимия. Москва: Наука, 1985
- Скулачев В.П. Биоэнергетика: Мембранные преобразователи энергии. - М.: Высш. шк., 1989. – 271 с.
- Рэкер Э. Биоэнергетические механизмы: Новые взгляды. - М.: Мир, 1979. – 216 с.
- Mitchell, P. (1966). "Chemiosmotic Coupling in Oxidative and Photosynthetic Phosphorylation". *Biological Reviews* 41 (3): 445–502.