

# Биологическое Окисление -2

лекция 7

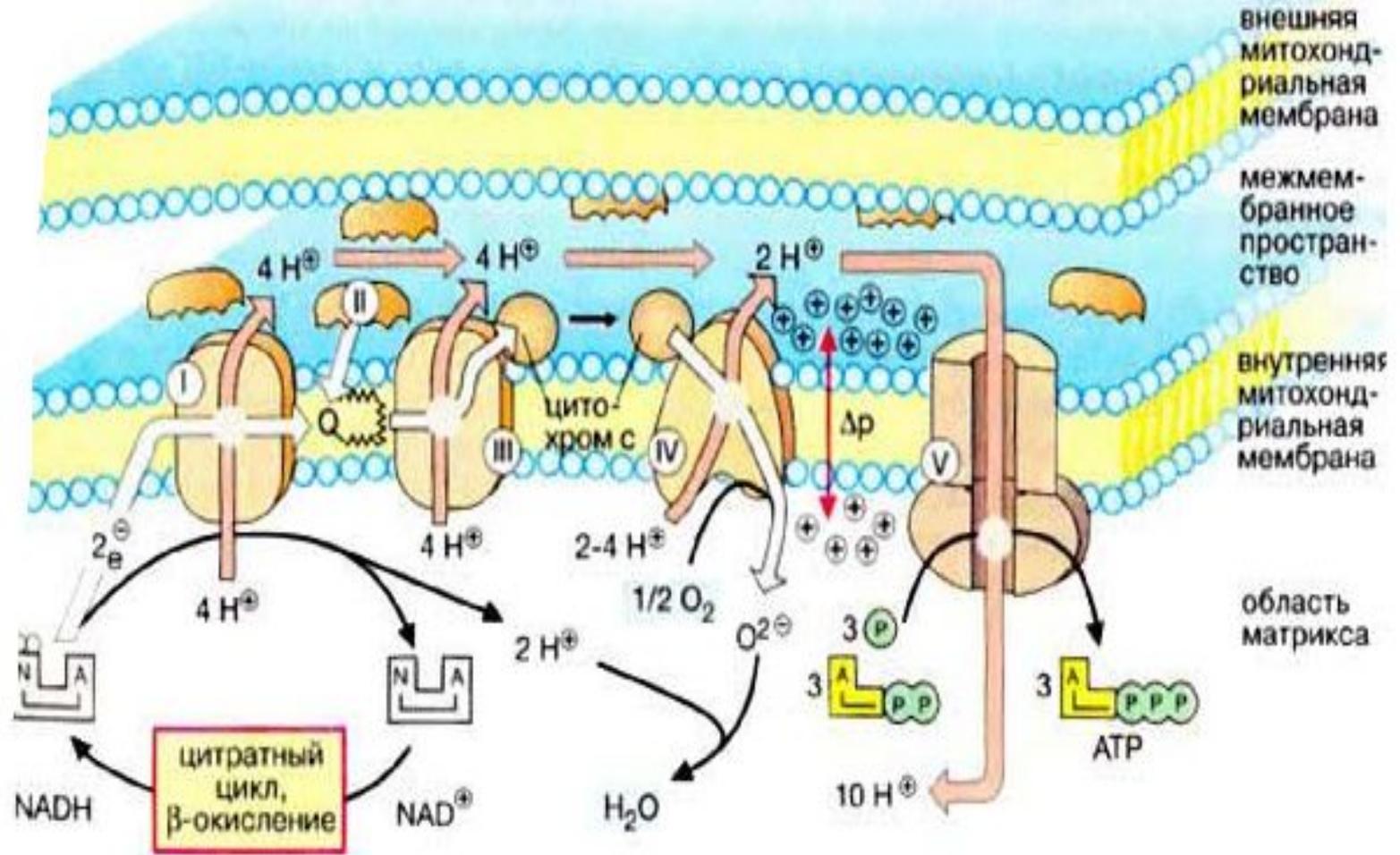
## Содержание:

1. Пути утилизации кислорода в организме.
2. Структура и функции дыхательной цепи (ДЦ) митохондрий.
3. Окислительное фосфорилирование (ОФ)
4. Значение тканевого обмена в биоэнергетике
5. Микросомальное окисление
6. Понятие о перекисных процессах.

# Пути утилизации кислорода в организме

- В организме существуют три пути потребления и утилизации кислорода.
- 1 путь: 90-95% O<sub>2</sub> идет на митохондриальное окисление
- 2 путь: 5-10% O<sub>2</sub> идет на микросомальное окисление( в печени при поступлении токсинов)
- 3 путь: перекисное окисление 2-5%

- В процессе окисления  $\text{CH}_3\text{-CO-SKoA}$  в ЦТК, восстановленные формы  $\text{NADH}_2$  и  $\text{FADH}_2$ , поступают в ДЦ, где энергия электронов и  $\text{H}^+$ , трансформируется в энергию макроэргических связей АТФ.
- ДЦ - это совокупность дегидрогеназ (ДГ), которые транспортируют электроны и  $\text{H}^+$ . с S( субстратов) на  $\text{O}_2$ .



внешняя  
митохондриальная  
мембрана

межмембранное  
пространство

внутренняя  
митохондриальная  
мембрана

область  
матрикса

**5. Организация дыхательной цепи**



Принципы функционирования ДЦ  
основаны на I и II законах  
термодинамики.

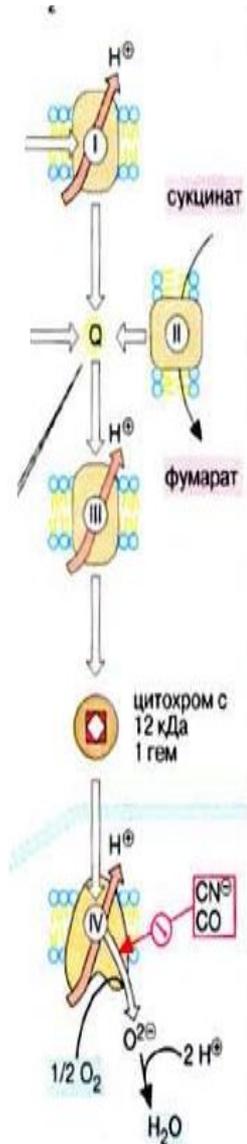
1 закон- сохранения энергии

2 закон –  $\Delta G = \Delta H - T \Delta S$ ,

где  $G$ -энергия Гиббса

**Все системы стремятся к состоянию с минимумом энергии ( E), выделяющаяся энергия приводит к энтропии.**

**Движущей силой ДЦ является разность ОВП. Суммарная разность всей ДЦ составляет 1.1 вольта**



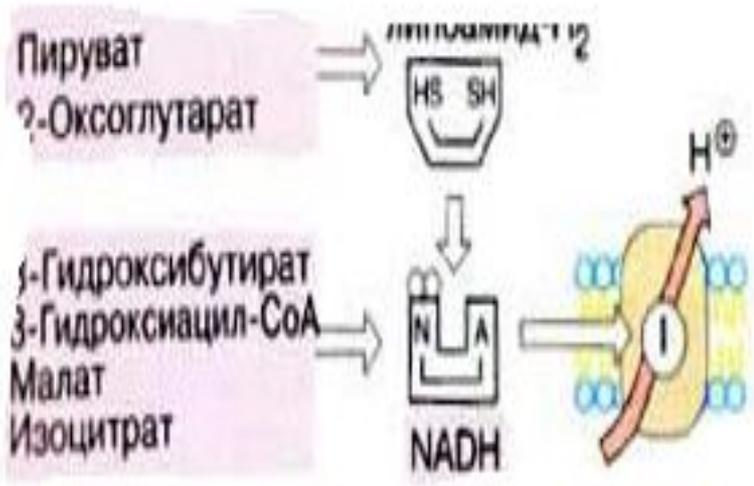
ДЦ- это совокупность дегидрогеназ (ДГ), которые транспортируют электроны и  $H^+$  с субстрата на кислород.

Принципы функционирования ДЦ основаны на I и II законах термодинамики.

I- закон- сохранения энергии

II- закон. Все системы стремятся к Min энергии; выделяющаяся энергия стремится к энтропии.

Движущей силой ДЦ является разность ОВП. Пункты фосфорилирования- имеют перепад ОВП



Комплекс I	
$E^{\circ}$	
B	NADH- дегидрогеназа (убихинон)
	1.6.5.3
	700-800 кДа, 25-30 субъединиц,
-0,3	1 FMN, 2 $Fe_2S_2$ , 4 - 5 $Fe_4S_4$

I -вход- NAD-  
зависимый, когда  
электроны и H+  
поступают со  
всех NAD –  
зависимых  
реакций

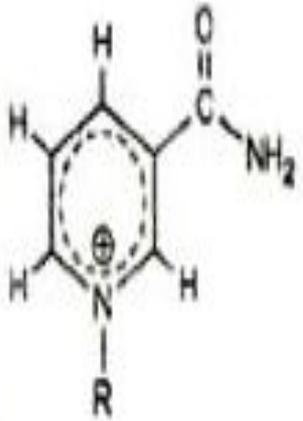
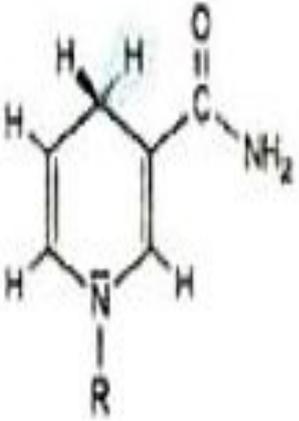
Электроны, передаваемые НАДН (NADH), не переносятся прямо на кислород.

Они проходят по меньшей мере десять промежуточных окислительно-восстановительных систем, большинство из которых это связанные **простетические группы** в комплексах I, III и IV.

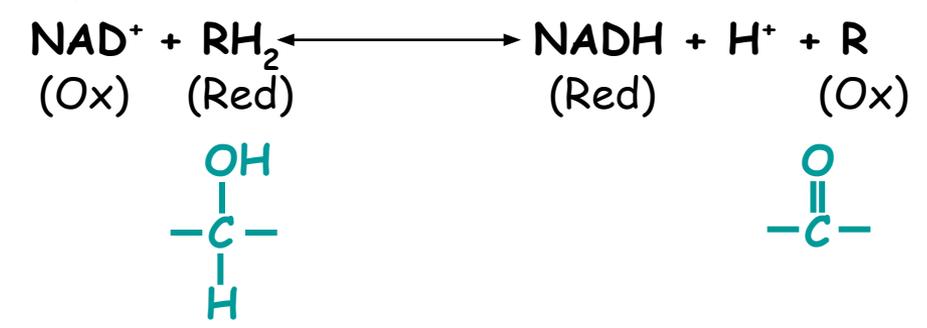
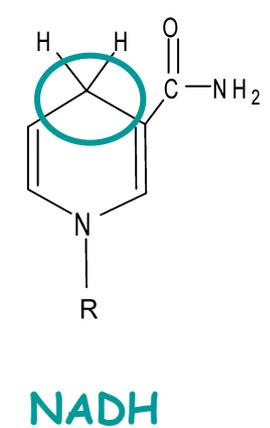
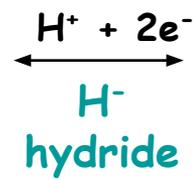
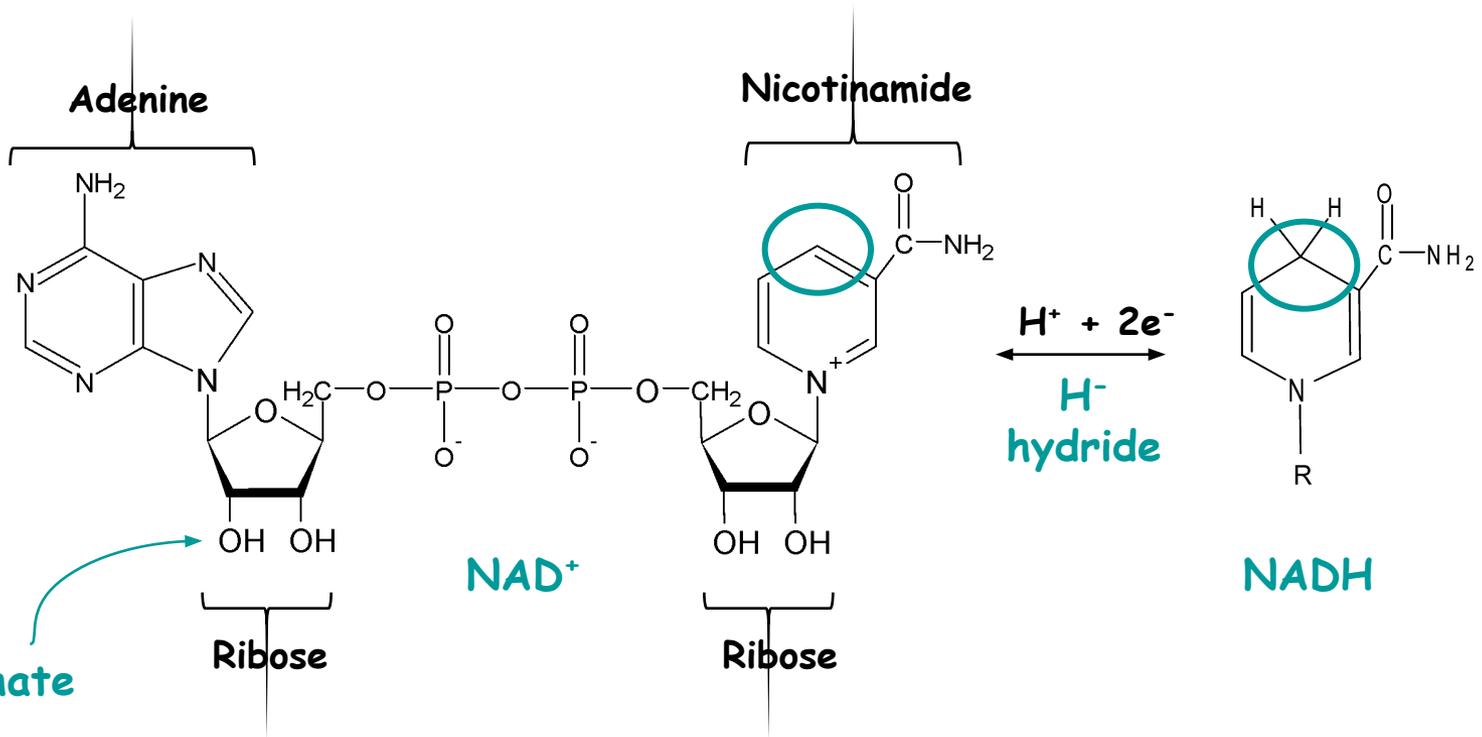
Прежде всего поражает большое число коферментов, принимающих участие в переносе электронов.

*Изменение свободной энергии  $\Delta G$  в* реакциях восстановления зависит только от разности окислительно-восстановительных потенциалов донора и акцептора. Наличие дополнительных окислительно-восстановительных систем между НАДН и  $O_2$  не приводит к изменению свободной энергии реакции

В дыхательной цепи электроны переносятся от НАДН или убихинона ( $\text{QH}_2$ ) на  $\text{O}_2$ . Выделяющаяся энергия используется для создания протонного градиента на внутренней митохондриальной мембране. Синтез АТФ сопряжен с обратным потоком протонов из межмембранного пространства в матрикс.

Кофермент	Окисленная форма	Восстановленная форма	R	Тип <sup>a)</sup>	Перенос	$E^{0'}$ , В
$\text{NADP}^{\oplus}$ 				P	$\text{H}^{\ominus}$ $(2e^{\ominus}, 1\text{H}^{\oplus})$	-0,32

# Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>)

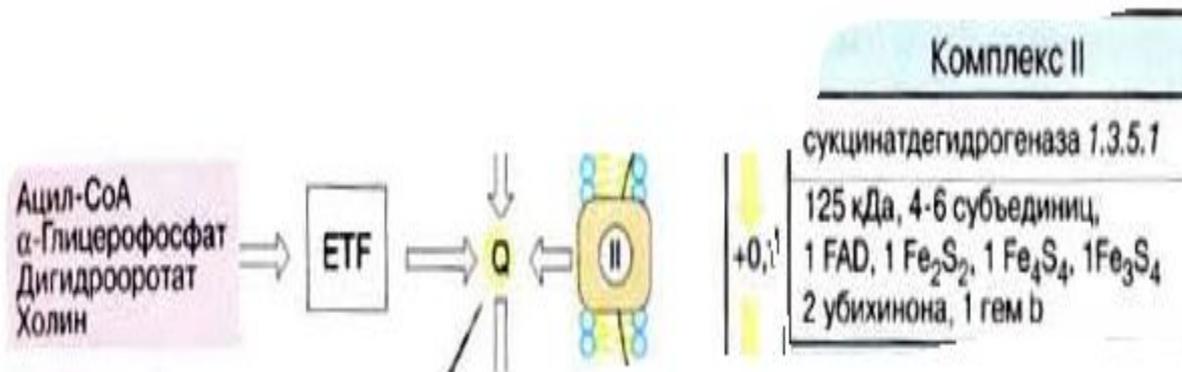


$NADH + \frac{1}{2}O_2 + H^+ \rightarrow NAD^+ + H_2O \quad \Delta G^{\circ} = -220kJ/mol$

**Окисление НАДН (NADH) комплексом I происходит на внутренней стороне мембраны, а также в матриксе, где протекает также цитратный цикл и  $\beta$ -окисление — самые важные источники НАДН.**

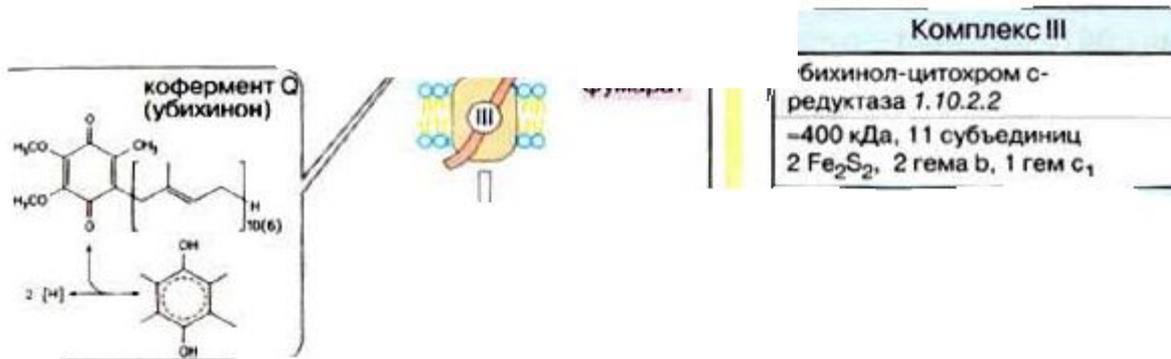
**В матриксе митохондрий протекают, кроме того, восстановление  $O_2$  и образование АТФ.**

**Полученный АТФ переносится по механизму антипорта (против АДФ) в межмембранное пространство откуда через порины проникает в цитоплазму**

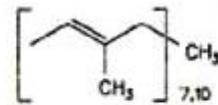
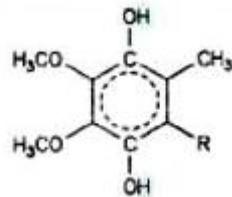
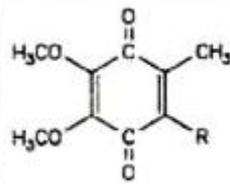
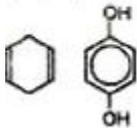


Второй вход FAD –зависимый, кроме указанных на схеме, это еще и сукцинат (янтарная кислота)

Кофермент Q или убинон гидрофобное соединение, является компонентом клеточных мембран. Содержится в большой концентрации на наружной поверхности мембран.



4. Убихинон  
(кофермент Q)

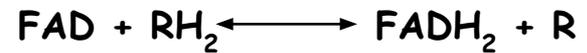
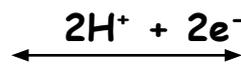
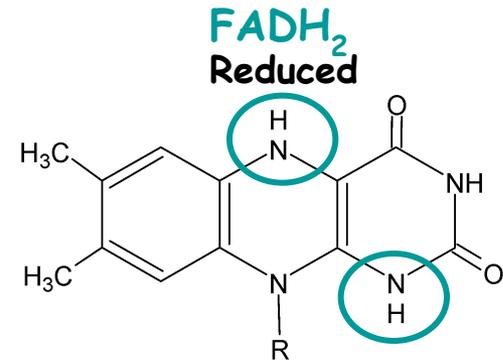
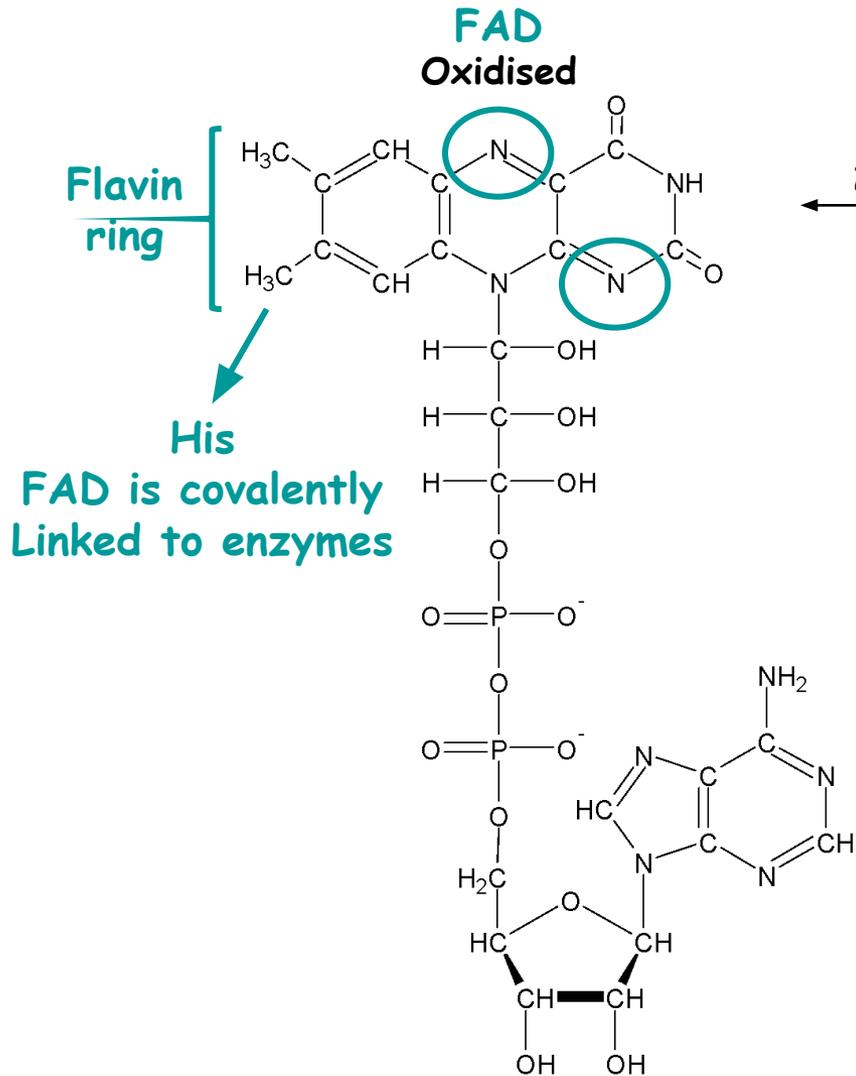


P

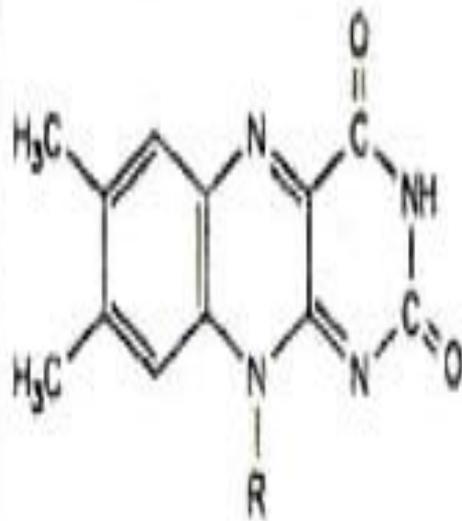
2[H]  
(2e<sup>-</sup>  
2H<sup>+</sup>)

+0,04

# Flavin adenine dinucleotide



Флавиновый фермент



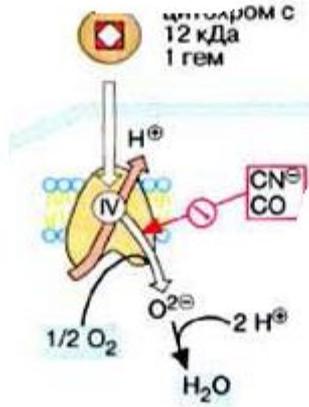
Rit-рибит, Rib-рибоза

П	2[H]	от -0,3
	(2e <sup>-</sup> )	до
	2H <sup>+</sup> )	-0,2

В комплексе I электроны переносятся от НАДН на ФМН (FMN), а затем на **железосодержащие белки (Fe/S-центры)**. Эти окислительно-восстановительные системы стабильны только в составе молекул белков. Они могут содержать от 2 до 6 ионов железа, образующих комплексы различного состава с неорганическим сульфидом и SH-группами остатков цистеина.

Как уже упоминалось, все комплексы с I по V интегрированы во внутренней мембране митохондрий, тем не менее обычно они не контактируют друг с другом, так как электроны переносятся убихиноном и цитохромом **C**.

Убихинон благодаря неполярной боковой цепи свободно перемещается в мембране. Водорастворимый цитохром **C** находится на *внешней стороне* внутренней мембраны.



цитохром с  
12 кДа  
1 гем

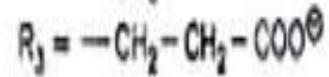
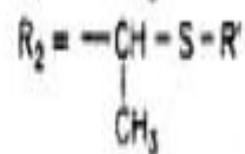
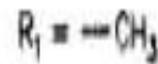
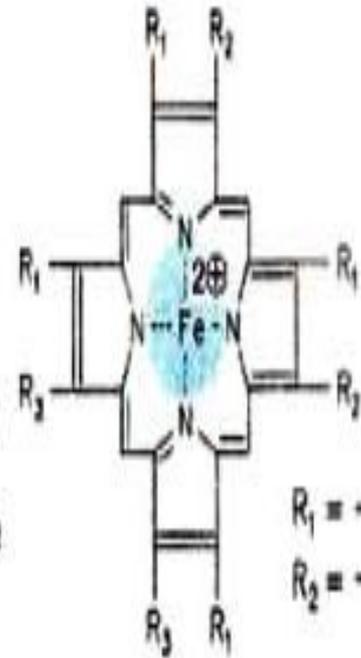
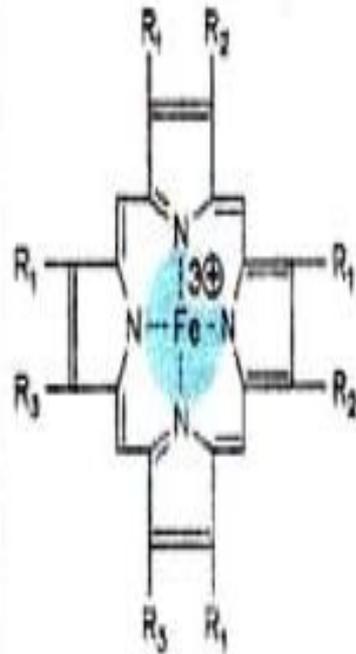
+0,3

Комплекс IV
цитохром с-оксидаза 1.9.3.1
~200 кДа, 8-13 субъединиц, 2 Cu, 1 Zn, 1 гем а, 1 гем а <sub>3</sub>

- В переносе электронов принимают участие различные **типы гемов**.  
*Гемы типа **b*** соответствуют гемоглобинам.

Гем **c** ковалентно связан с белком, в то время как тетрапиррольное кольцо *гема a* изопренилировано и несет формильную группу. В комплексе IV непосредственно с кислородом взаимодействуют ион меди (CuV) и гем **a3**.

5. Гем



П  $1e^\ominus$  от 0 до +0,5



цитохром с  
12 кДа  
1 гем

Комплекс IV	
	цитохром с-оксидаза 1.9.3.1
+0,3	≈200 кДа, 8-13 субъединиц, 2 Cu, 1 Zn, 1 гем а, 1 гем а <sub>3</sub>

- Перенос протонов комплексами I, III и IV протекает *векторно* из матрикса в межмембранное пространство. При переносе электронов в дыхательной цепи повышается концентрация ионов **H<sup>+</sup>**, т. е. понижается значение pH.

- В интактных митохондриях по существу только *АТФ-синтаза* позволяет осуществить обратное движение протонов в матрикс. На этом основано важное в регуляторном отношении сопряжение электронного переноса с образованием АТФ.

Общая величина энергии реакции (более 200 кДж/моль) разбивается на небольшие и более удобные комплексы, величина которых определяется разностью окислительно-восстановительных потенциалов соответствующих промежуточных продуктов.

Предполагается, что это разделение на комплексы обеспечивает дыхательной цепи удивительно высокий выход энергии, составляющий примерно 60%.



- На схеме представлены основные окислительно-восстановительные системы митохондриального электронного транспорта и их приблизительные окислительно-восстановительные потенциалы

Эти потенциалы важны для переноса электронов, так как для обеспечения спонтанного переноса **члены окислительно-восстановительного ряда** должны располагаться в порядке возрастания потенциалов

Т.о. работа ДЦ состоит в том, что молекулы  $NAD\cdot H$  и  $FAD\cdot H$  переносят  $e$  от  $S$  на  $O_2$ . Причем эта реакция равноценна сгоранию  $H_2$  на воздухе с образованием воды.

Объектом переноса являются не  $H^+$ , а  $e$ , т.к. протоны остаются в водном растворе и могут акцептироваться из него по мере необходимости. Перенос  $e$  сопровождается умножением  $E$ , на каждой ступени, вплоть до конца,

**e** соединятся с  $O_2$ , диффундирующим через мембрану МХ.

Связываясь с  $O_2$ , который имеет мах. сродство к **e**, сам **e** оказывается на самом низком энергетическом уровне. А энергия, выделившаяся при этом, идет на перекачку  $H^+$  из матрикса на наружную поверхность внутренней мембраны **Мх**. Так создается  $\Delta \mu_{H^+}$ , энергия которого трансформируется в макроэргическую связь АТФ.

Основная масса  $E$ , образующаяся в организме, формируется в реакциях О/Ф. В сутки образуется около 30-70кг АТФ. Перенос  $e$  возможен только в случае снятия **Все системы стремятся к состоянию с минимумом энергии (  $E$  ), выделяющаяся энергия приводит к энтропии.**

**Движущей силой ДЦ является разность ОВП. Суммарная разность всей ДЦ составляет 1.1 вольта  $\Delta \mu_{H^+}$ , поскольку его накопление блокирует транспорт  $e$  по ДЦ., а значит блокирует синтез АТФ.**

В 1939г введен коэффициент P/O как мера количественной оценки работы ДЦ.

**P/O**- отношение количества, поглощенных молекул фосфата( в процессе реакции АДФ+Фн) к количеству, поглощенных атомов  $O_2$ .

Так при окислении NAD-зависимых субстратов-( альфа-кетоглутарата,) **e**, в этом случае проходят все три пункта фосфорилирования и на образование АТФ уходит 3 молекулы Фн на 1 атом  $O_2$ , поэтому  $P/O = 3$ .

Если окисляются FAD, зависимые субстраты (сукцинат, ацил-КоА), то  $e^-$  проходят всего 2 пункта фосфорилирования (3 и 4), и тратиться 2 молекулы Фн на 1 атом  $O_2$ , поэтому  $P/O = 2$ .

При окислении Vit C и адреналина, **e** поставляется прямо на цитохром **c**, поэтому они проходят только один путь фосфорилирования(4), и P/O =1.

Работа всей ДЦ состоит из 2х составляющих:

1. Образование АТФ( 50% энергии депонируется в виде АТФ).

2. Генерация тепла (остальные 50% энергии рассеивается в виде тепла).

Для синтез АТФ требуется разница ОВП между переносчиками  $e$  и  $H^+$  примерно  $0.25V$ .

Основная масса **E**, образующаяся в организме, формируется в реакциях О/Ф. В сутки образуется около 30-70кг АТФ. Перенос **e** возможен только в случае снятия  $\Delta \mu_{H^+}$ , поскольку его накопление блокирует транспорт **e** по ДЦ., а значит блокирует синтез АТФ.

# Теория П.Митчелла

- В 1961г. П.Митчелл предположил, что митохондрия работает как протонная **помпа**, откачивая **H<sup>+</sup>** на наружную сторону внутренней мембраны митохондрий. При этом на внутренней мембране митохондрий создается электрохимический потенциал-  
**▲  $\mu_{H^+}$ .**
- Энергия этого потенциала трансформируется в энергию макроэргической связи АТФ.

Дельта-  $\Delta\mu_{H^+}$  имеет две

составляющие: **1. электрическую  $\Delta\psi$**  (создается за счет движения  $e$  по ДЦ);

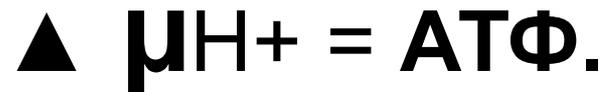
- **2. Осмотическую-  $\Delta p_H$ .**

**$\Delta\mu_{H^+}$**  возникает за счет «+» заряда на внешней поверхности внутренней мембраны митохондрии, а на внутренней поверхности –»-». За счет откачки  **$H^+$**  из матрикса, последний защелачивается.

**В живых системах  $\Delta \mu_{H^+} = 180$   
мВольт. В пересчете на  $1 \text{ см}^2$   
приходится 250 киловольт. В  
гепатоците около 1000 митохондрий,  
в кардиоците 5000, Таким образом  
живая материя обладает огромным  
энергетическим запасом.**

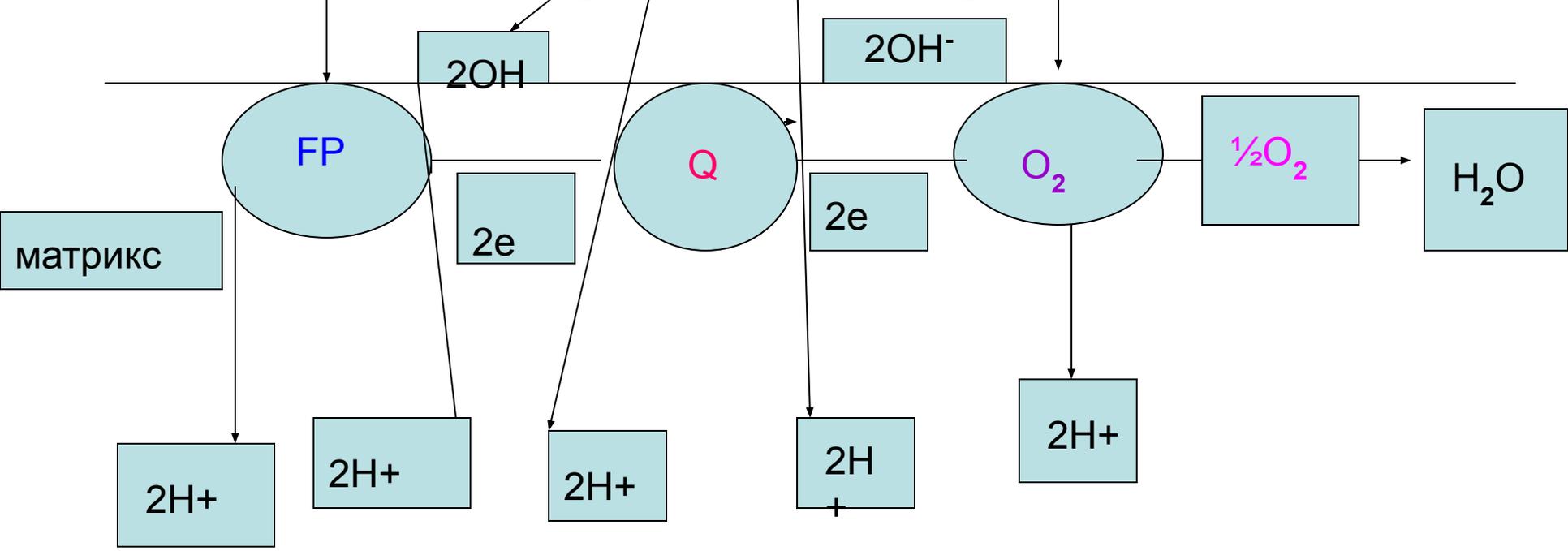
**В возбудимых тканях( миокард, нервная)  $\Delta \mu_{H^+}$  представлена в виде  $\Delta \psi$ , а в эпителии почечных канальцев в виде  $\Delta pH$ .**

Процесс фосфорилирования мембранного потенциала осуществляется с помощью протонной АТФ-азы, т.е. фермента, способного трансформировать  $E_{\Delta} \blacktriangle \mu H^+$  в **энергию АТФ**. Однако этот процесс обратим:



Т.е. эта АТФ-аза может быть **первичным протонным генератором**.

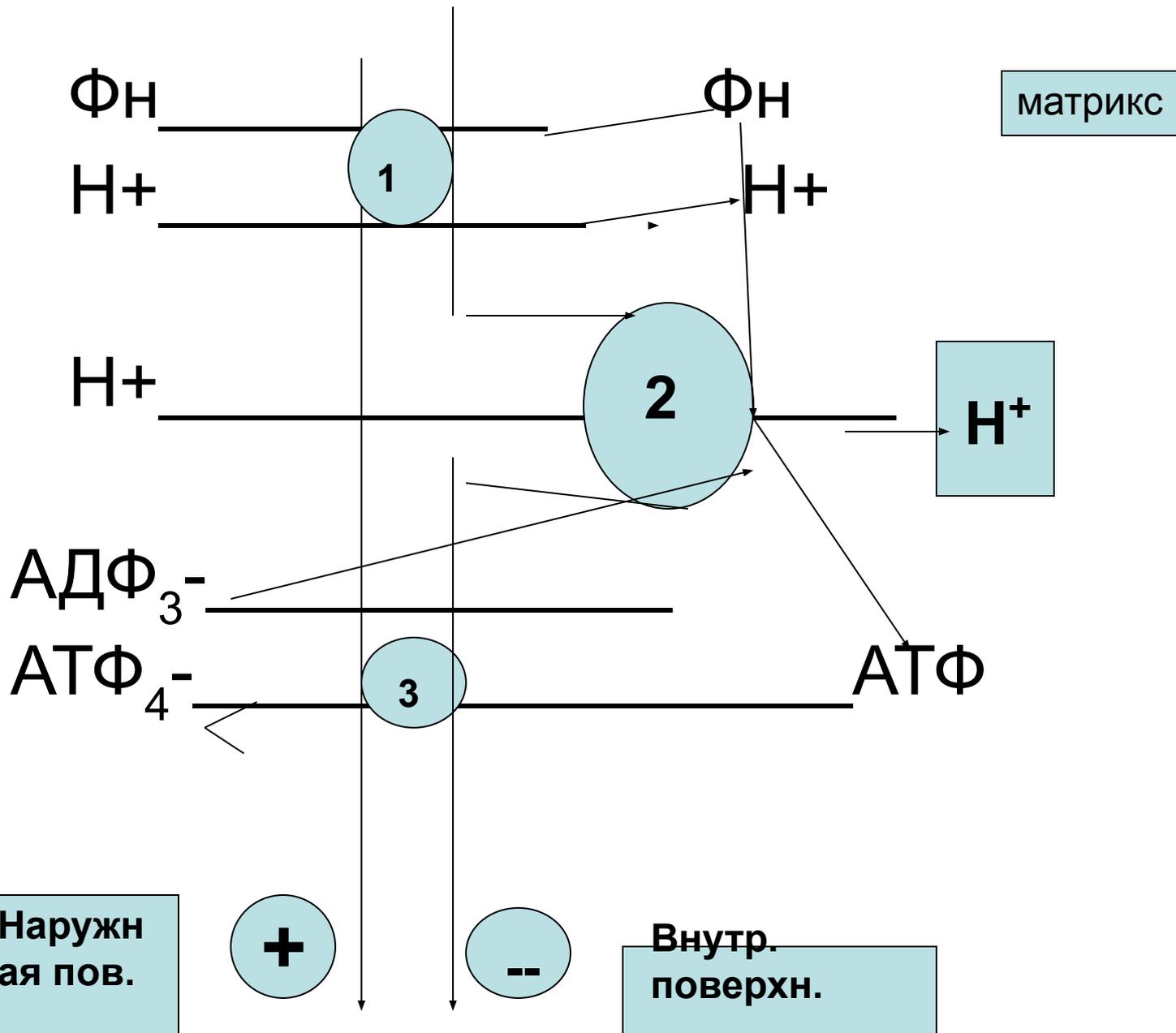
Матрикс     $\text{NAD}^+ + \text{H} + \text{H}$  из  $2\text{H}_2\text{O}$      $2\text{H}^+$      $2\text{H}^+$     из  $2\text{H}_2\text{O}$      $4\text{H}^+$  (из  $4\text{HOH}$ )



Межмембранное пространство

- Таким образом , мы видим три цикла:
- флавиновый
- убихиноновый
- Кислородный
- За пределы внутренней мембраны выбрасывается  $10\text{H}^+$ .

Для образования АТФ необходимы  $6\text{H}^+$  (по 2 на каждый шунт фосфорилирования).  
Остальные протоны нужны для совершения осмотической работы митохондрий, для транспорта внутрь митохондрий ПВК, Фн, АДФ.



- Протонная АТФ-аза видна как морфологическое образование в виде грибовидных выростов на внутренней мембране митохондрий. Часть  $\mu\text{H}^+$ ,  
▲
- ( т.е. часть  $\text{H}^+$  ), выброшенных за пределы митохондриального матрикса используется для обеспечения транспорта  $\text{F}_n$ , субстратов ЦТК, ЖК, аденилаттрансферазы. Другая часть расходуется на синтез АТФ.:

Другая часть  $\mu\text{H}^+$  расходуется на синтез АТФ в реакции:



В цитоплазме происходит противоположная реакция:



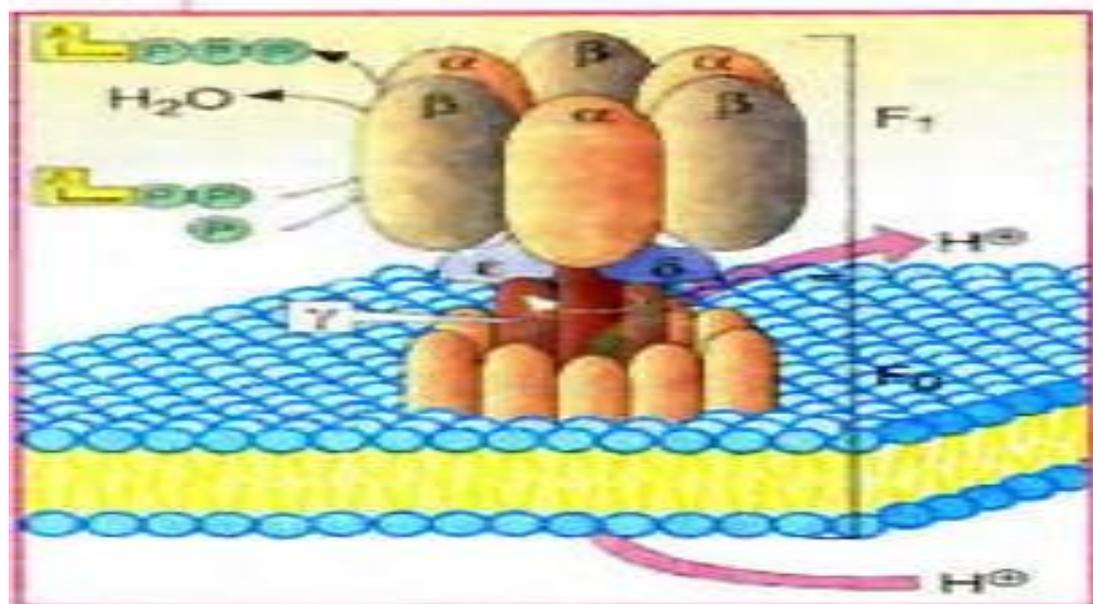
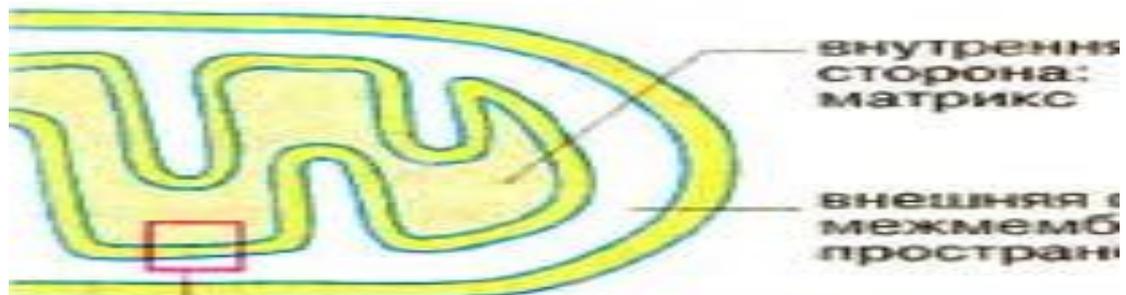
Митохондрии работают путем связывания  $\text{H}^+$  и снижения  $[\text{H}^+]$ , - при этом происходит **ощелачивание** матрикса

Всякая работа сопровождается гидролизом АТФ, что ведет к образованию  $H^+$  и закислению среды.

В большинстве случаев метаболические нарушения связаны с нарушением реакций:

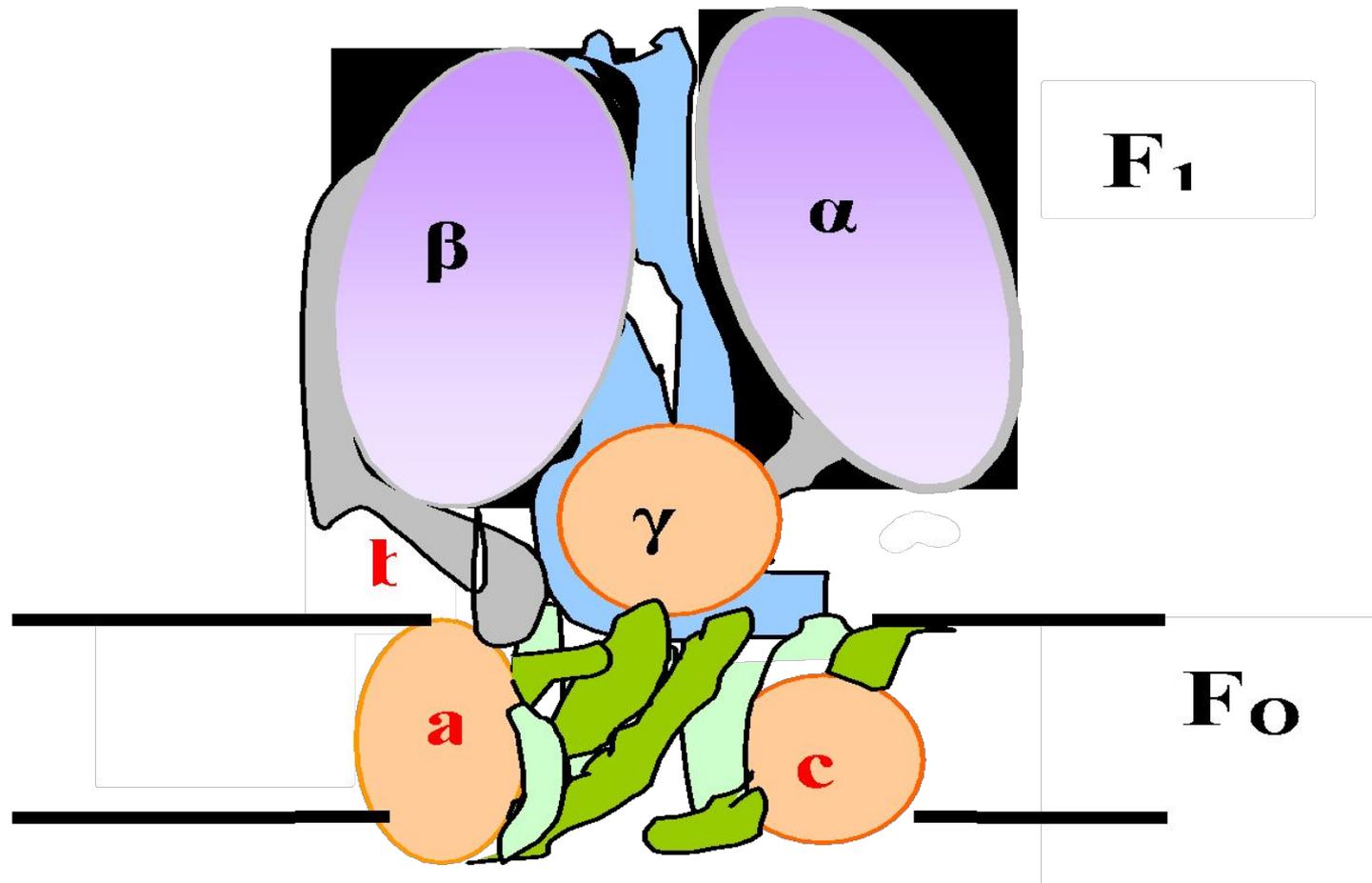
АТФ-синтетазной- поглощение  $H^+$ , и  
АТФ-азной( выделение  $H^+$ ).

При окислении мембрана митохондрий заряжается, а при синтезе АТФ- разряжается



1. Структура и локализация  
Б. АТФ-синтаза

# АТФ\_синтетаза



- *H<sup>+</sup>-транслоцирующая АТФ-синтаза* состоит из двух частей: встроенного в мембрану *протонного канала (F<sub>0</sub>)* и по меньшей мере 13 субъединиц и *каталитической субъединицы (F<sub>1</sub>)*, выступающей в матрикс. «Головка» каталитической части образована тремя α- и тремя β-субъединицами, между которыми расположены три активных центра. "Ствол" структуры образуют полипептиды F<sub>0</sub>-части и γ-, δ- и ε-субъединиц головки.

Дельта-  $\Delta\mu_{H^+}$  имеет две

составляющие: **1. электрическую  $\Delta\psi$**  (создается за счет движения  $e$  по ДЦ);

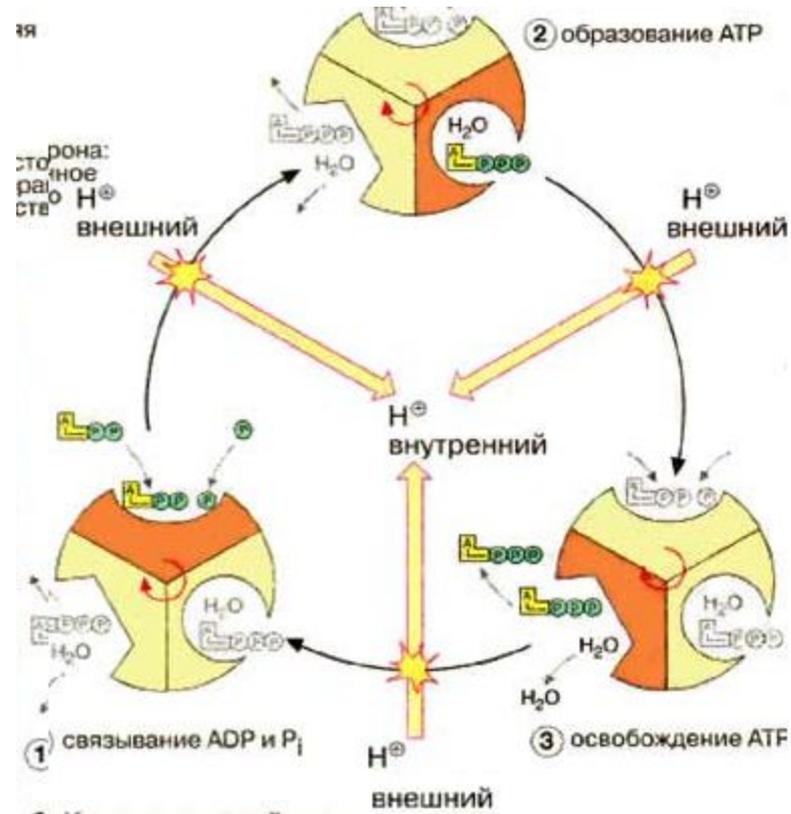
- **2. Осмотическую-  $\Delta p_{H^+}$ .**

- $\Delta\mu_{H^+}$  возникает за счет «+» заряда на внешней поверхности внутренней мембраны митохондрии, а на внутренней поверхности «—». За счет откачки  $H^+$  из матрикса, последний защелачивается.

Если клетка не расходует АТФ, едва ли в митохондриях имеется АДФ. В отсутствие АДФ, *АТФ-синтаза* (3) не в состоянии использовать протонный градиент на внутренней митохондриальной мембране

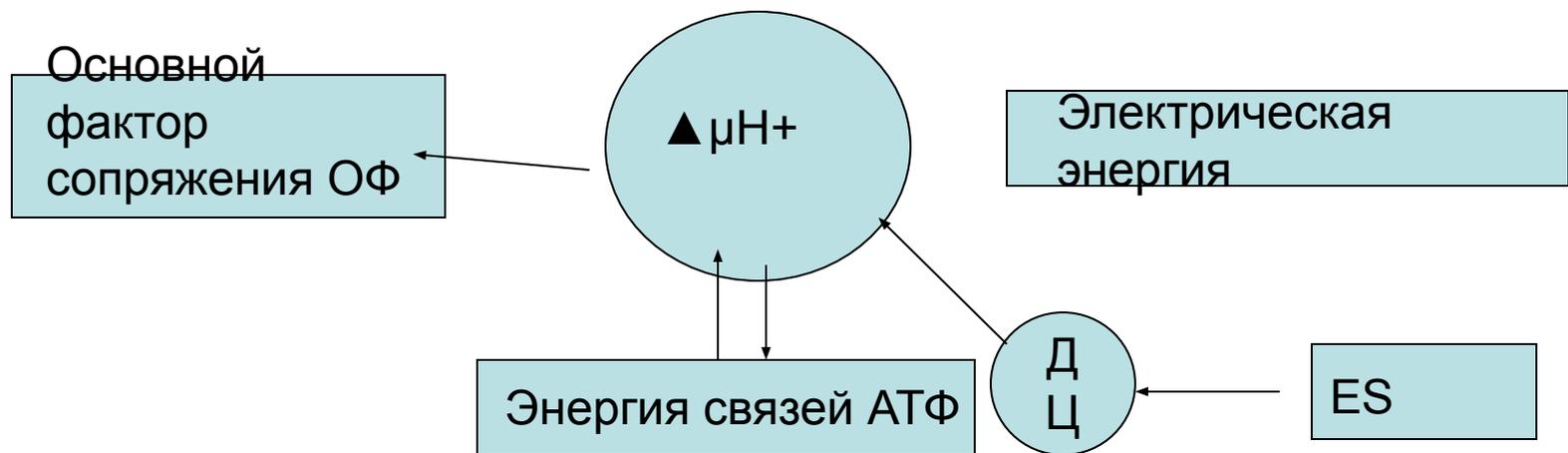
- Каталитический цикл подразделяется на три фазы, каждая из которых проходит поочередно в трех активных центрах. Вначале идет связывание АДФ (ADP) и  $P_i$  (1), затем образуется фосфоангидридная связь (2) и, наконец, освобождается конечный продукт реакции (3). При каждом переносе протона через белковый канал  $F_0$  в матрикс все три активных центра катализируют очередную стадию реакции. Предполагается, что энергия протонного транспорта прежде всего расходуется на поворот  $\gamma$ -субъединицы, в результате которого циклически изменяются конформации  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц.

ия

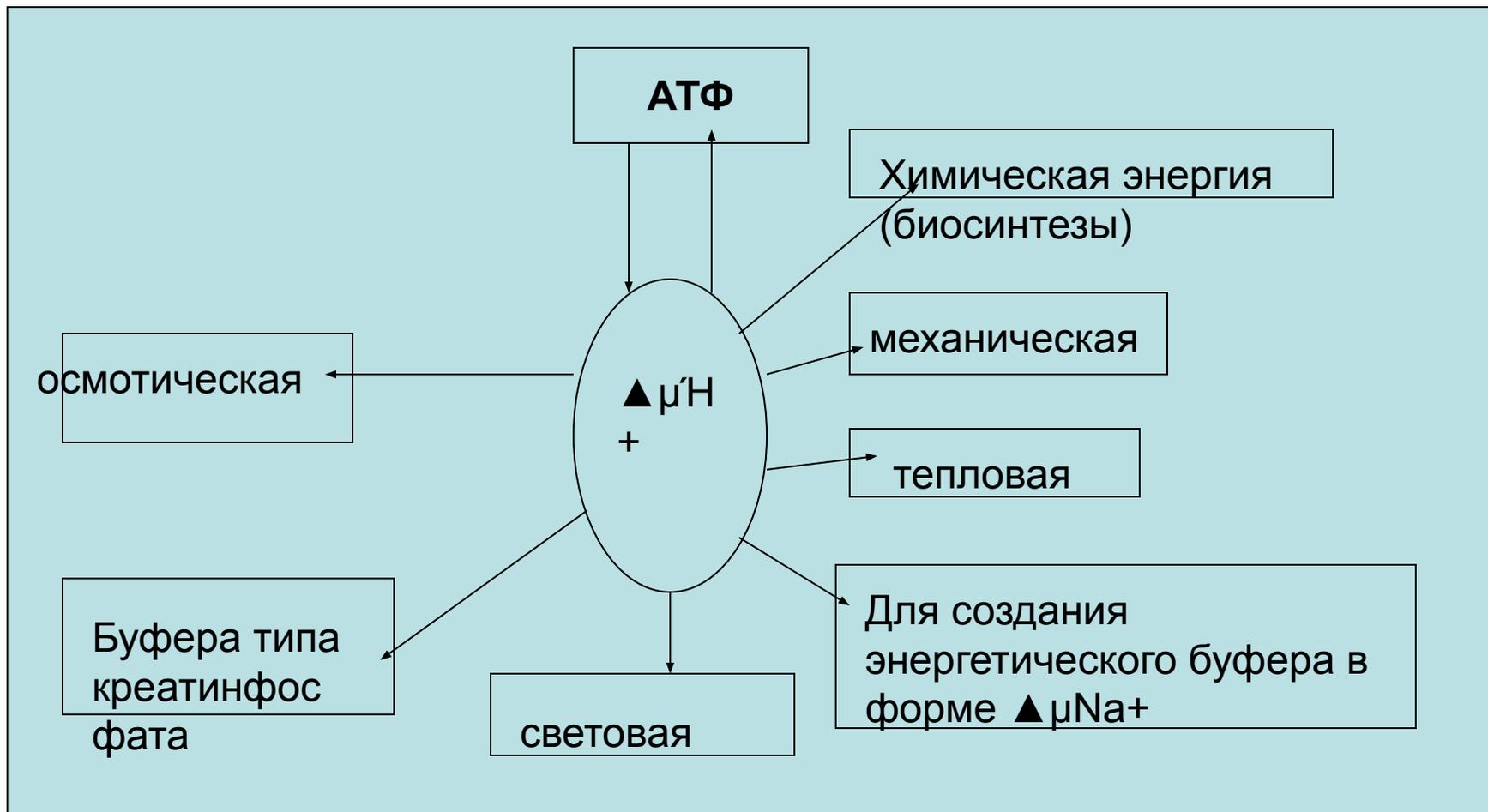


# Пути утилизации $\Delta\mu\text{H}^+$ и АТФ.

# Энергия хим. связей, потребляемая нашим организмом



# Пути превращения $\Delta \mu_{H^+}$

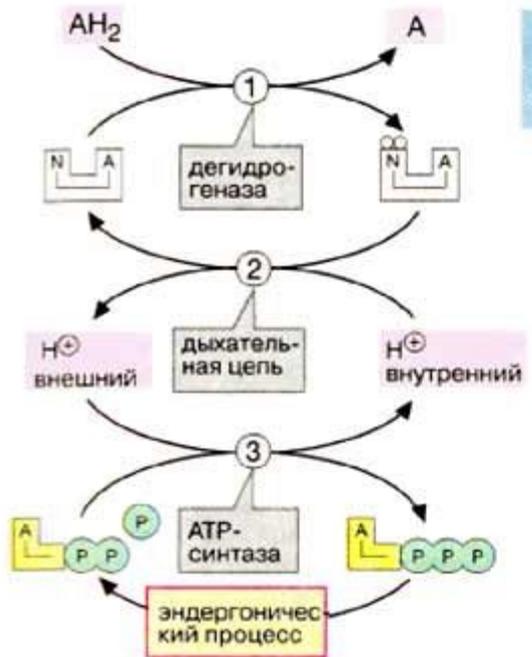


# Дыхательный контроль

Простой механизм регуляции образования и потребления АТФ (АТР) называется **дыхательным контролем**. Он основан на **сопряжении** упомянутых процессов с общими коферментами и другими факторами.

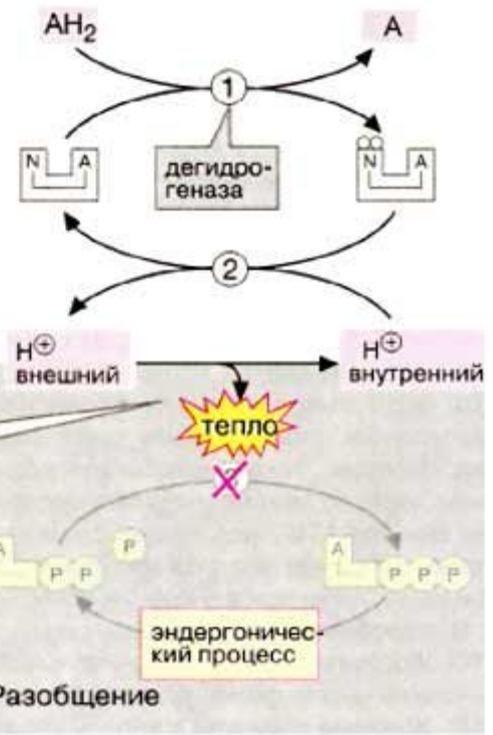
Это в свою очередь тормозит электронный перенос в ДЦ (2), вследствие чего НАДН не может быть вновь окислен в НАД<sup>+</sup>. Возникающее в результате высокое соотношение НАДН/НАД<sup>+</sup> тормозит цитратный цикл (схема В) и замедляет тем самым потребление субстрата АН2 (1). И наоборот, высокие скорости потребления АТФ стимулируют усвоение пищи и дыхательную цепь по тому же механизму.

Эффект разобщения О/Ф связан с тем, что, Разобщители, являясь слабыми кислотами( следовательно хорошими **акцепторами H<sup>+</sup>**), связывают *протоны*, и увлекают их из митохондриального матрикса. Возникает дефицит H<sup>+</sup> на АТФ-азе и синтез АТФ блокируется.



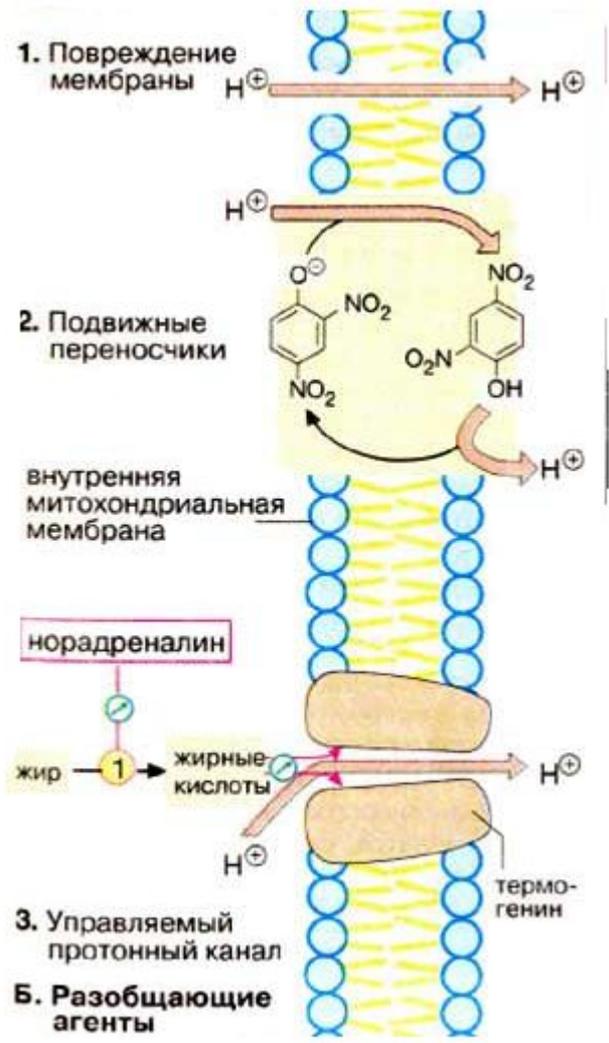
1-3  
точки сопряжения

дыхательная цепь и транспорт протонов разобщены



тепло

эндогенный процесс



ДЦ активно реагирует на чрезмерные нагрузки, яды. Так например барбитураты ингибируют пренос  $e^-$  и  $H^+$  в первом комплексе (I) ДЦ, в ответ на это возникает энергетический голод, т.к. происходит недогрузка ДЦ.

В результате снижается синтез АТФ, и в тканях активируется производство и окисление эндогенной янтарной кислоты (побочные продукты ГАМК и ГОМК- тормозные медиаторы для ЦНС).

Такие яды как цианиды, CO,  $H_2S$ , -SNC блокируют 4-комплекс ДЦ. Если ингибирование 1 комплекса ДЦ приводит к активации 3-х оставшихся, и за счет этого работа ДЦ компенсируется, то при блокировании 4-го комплекса работа ДЦ не состоится, что приводит к смерти.

Аналогичным эффектом обладает алкоголь, который является NAD-зависимым субстратом. Этанол монополизирует основной фонд NAD<sup>+</sup>, переводя его в восстановленную форму. ДЦ перезагружается избытком восстановленной формы NADH<sub>2</sub>, и ткани не получают энергию за счет окисления естественных субстратов.

Если ингибирование 1 комплекса ДЦ приводит к активации 3х оставшихся, и за счет этого работа ДЦ компенсируется, то при блокаде 4-го комплекса, работа ДЦ вообще не состоится, что приводит к смерти.

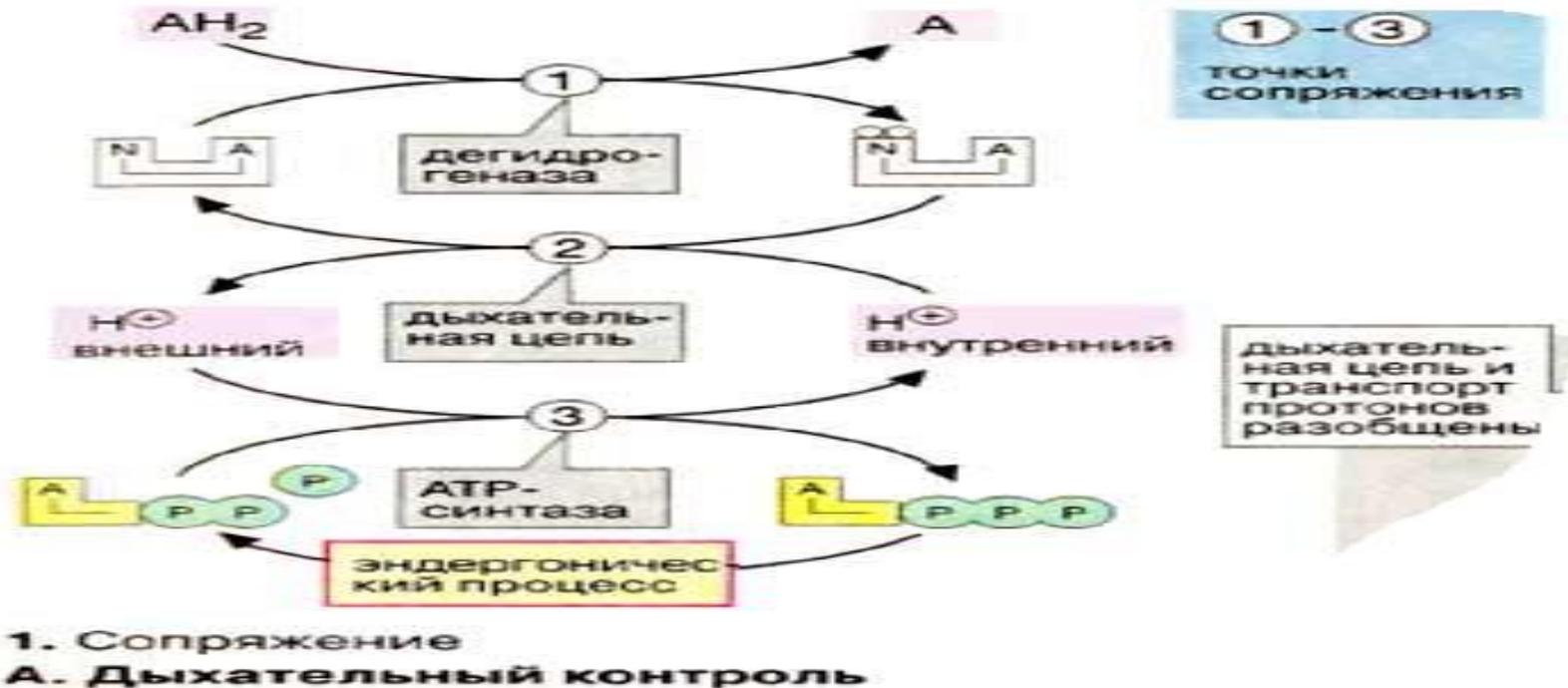
# Регуляция энергетического обмена

**Биохимический процесс усвоения пищи и образования АТФ должны постоянно приспосабливаться к изменению энергетических потребностей клеток. Необходимость согласования производства и потребления АТФ следует уже из того факта, что *суммарное содержание* коферментов в организме незначительно.**

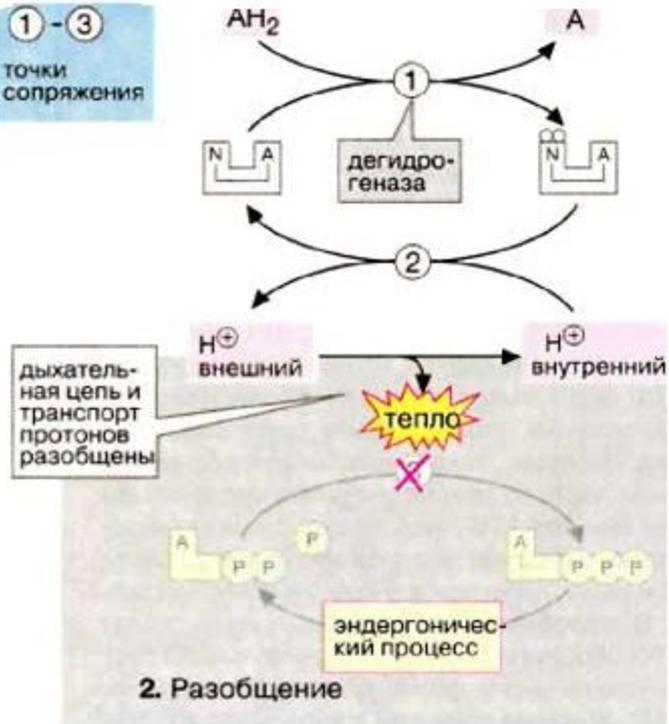
Калорийность суточного рациона человека составляет примерно 12000 кДж .При к.п.д. 50% такая энергия достаточна для образования 120 молей АТФ, т. е. примерно 65 кг.

Однако в организме человека содержится всего 3-4 г свободных адениновых нуклеотидов (АМФ, АДФ и АТФ). Следовательно, каждая молекула АДФ должна ежедневно тысячекратно фосфорилироваться в АТФ и вновь дефосфорилироваться

Это в свою очередь тормозит электронный перенос в дыхательной цепи (2), вследствие чего НАДН не может быть вновь окислен в НАД<sup>+</sup>. Возникающее в результате высокое соотношение НАДН/НАД<sup>+</sup> тормозит цитратный цикл (схема В) и замедляет тем самым потребление субстрата АН<sub>2</sub> (1).



1-3  
точки  
сопряжения



В ряде случаев некоторые пункты фосфорилирования могут «выключаться» такое состояние называется «разобщением» окислительного фосфорилирования, и в этом случае P/O снижается.

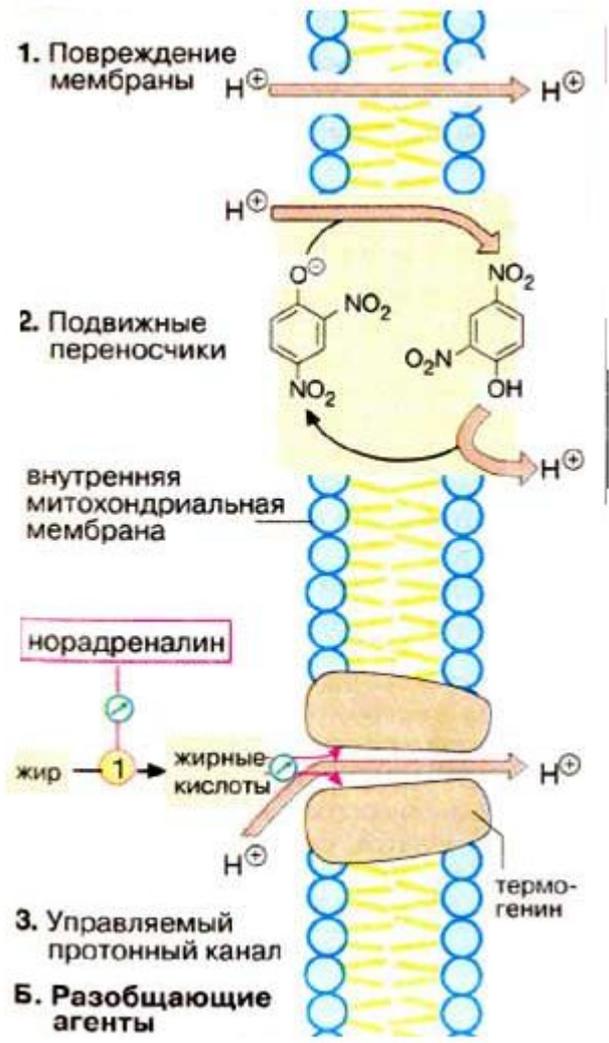
- В «разобщенных» митохондриях, согласно I закону термодинамики, увеличивается теплообразование. Это происходит за счет того, что энергия переноса  $e$ , которая должна быть использована для синтеза АТФ, в выключенном пункте фотфорилирования, рассеивается в виде тепла.

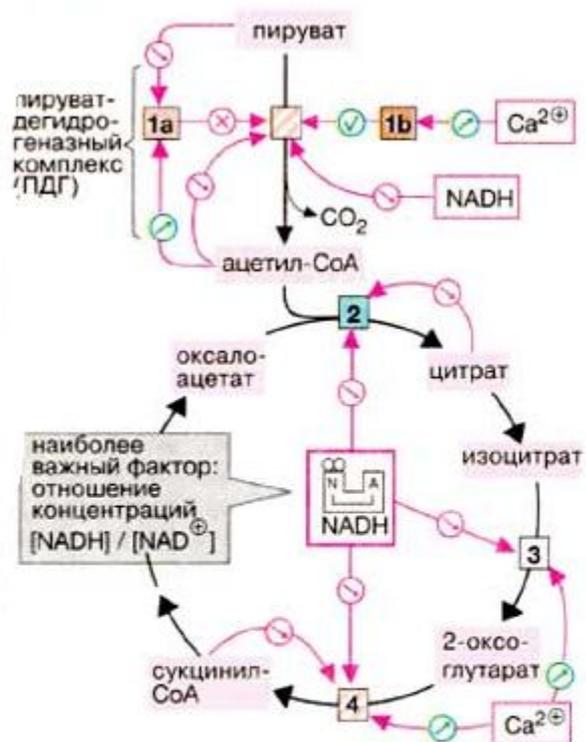
В качестве разобщителей О/Ф выступают слабые гидрофобные кислоты( ЖК ), тиреоидные гормоны, лекарства, дикумарин, динитрофенол, валимицин.

- Процесс разобщения О/Ф лежит в основе лихорадки, вызванной **бактериями, вирусами и другими агентами.**
- Разобщение резко усиливается при охлаждении организма.
- Работа митохондрий при всех включенных пунктах фосфорилирования называется **сопряженной.**
- **В противном, выше описанном случае-разобщения., дыхание при этом будет**
- **С В О Б О Д Н Ы М.**

- ДЦ имеет механизм шунтирования: сброс  $e^-$  и  $H^+$  с NAD на цитохромы, или с NAD на цитохромы, или с NAD на межмембранные дегидрогеназы, на наружную мембрану и гладкую ЭПС( микросомальное окисление).
- Такой перенос характерен для гепатоцитов, При воздействии какого -либо блокатора, возникает блок в I комплексе ДЦ, увеличивается NADH<sub>2</sub>, и становится реальной угрозой гипоксии.
- Чтобы этого не произошло происходит сброс
- NADH<sub>2</sub> с митохондриальной ДЦ на микросомальную.

Эффект разобщения О/Ф связан с тем, что, Разобщители, являясь слабыми кислотами( следовательно хорошими **акцепторами H<sup>+</sup>**), связывают *протоны*, и увлекают их из митохондриального матрикса. Возникает дефицит H<sup>+</sup> на АТФ-азе и синтез АТФ блокируется.





**1a** ПДГ-киназа  
2.7.1.99

**3** изоцитратдегидро-  
геназа 1.1.1.42

**1b** ПДГ-фосфатаза  
3.1.3.43

**4** 2-оксоглутаратдеги-  
дрогеназа 1.2.4.2,  
1.8.1.4, 2.3.1.61

**2** цитрат-синтаза  
4.1.3.7

### В. Регуляция цитратного цикла

# Итак - типы клеточного дыхания

1. Энергетически сопряженное дыхание, имеющее макс. P/O, поскольку при этом образуется  $\mu\text{H}^+$ , энергия которого используется для выполнения полезной работы.

2. Несопряженное дыхание, свойственное буровой жировой ткани. В этом случае при дыхании энергия не депонируется в форме  $\Delta \mu_{H^+}$ , а диссипируется в виде тепла.

3. Разобщенное дыхание, при котором часть энергии  $\Delta \mu_{H^+}$  рассеивается в виде тепла из-за высокой ионной проводимости мембран митохондрий.

В процессе разобщения О/Ф возрастает протонная проницаемость внутренней мембраны митохондрий и происходит рассеивание энергии трансмембранного потенциала  $\Delta \mu_{H^+}$ , при участии АТФ/АДФ антипортера (аденилаттранслоказы), а также других переносчиков- глутамт-аспартатного и глутаматного.

**Разобшение О/Ф наряду с регуляторной функцией играет важную адаптивную роль, препятствуя повышенному образованию АФК (активных форм кислорода).**

В этом случае происходит снижение локальной концентрации кислорода в клетке и уровня восстановленности убихинона (Q) ДЦ митохондрий. Это предотвращает обратному транспорту электронов по ДЦ, который сопровождается образованием  $O_2^{\cdot -}$ .

Разобщиенное и несопряженное дыхания, отличаются по механизмам, являются энергодиссипирующими и по существу представляют собой варианты» свободного дыхания».

# Значение тканевого дыхания

- Энергетический обмен играет ведущую роль в жизнедеятельности организмов, т. к. все функции организма энергозависимы. Систему механизмов, обеспечивающих стабильный уровень субстратов энергообмена называют энергетическим гомеостазом.

- Одним из механизмов поддержания постоянного уровня АТФ в клетке, является наличие мегамитохондрий, которое дает большое преимущество.
- Если один участок клетки плохо снабжается кислородом, то при помощи мегамитохондрий энергия  $\Delta \mu_{H^+}$  транспортируется в этот участок и восполняет недостаток АТФ.

# Микросомальное окисление

- Микросомы (микрочастицы) - это замкнутые мембранные пузырьки (везикулы), образуемые из гладкой ЭПС при гомогенизации клетки. Как таковых микросом не существует.
- Микросомальное окисление - это окисление, протекающее на гладкой ЭПС нормальной неразрушенной клетки.

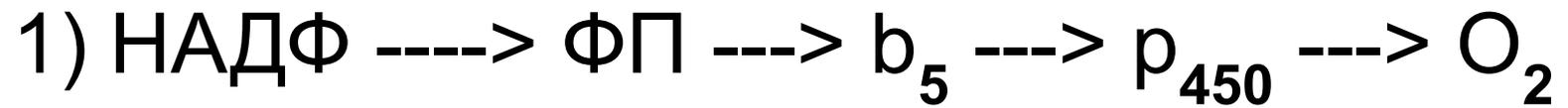
Наиболее интенсивно  
микросомальное окисление  
протекает в печени и  
надпочечниках, а также в местах  
контакта с внешней средой, в коже,  
почках, легких, селезенке.

- ЭПС - 2-й слой мембран, ассоциированных с 3-мя основными классами ферментов:
  - 1) оксидоредуктазы;
  - 2) трансферазы;
  - 3) гидролазы.

Главная функция этих ферментов - реакции детоксикации.

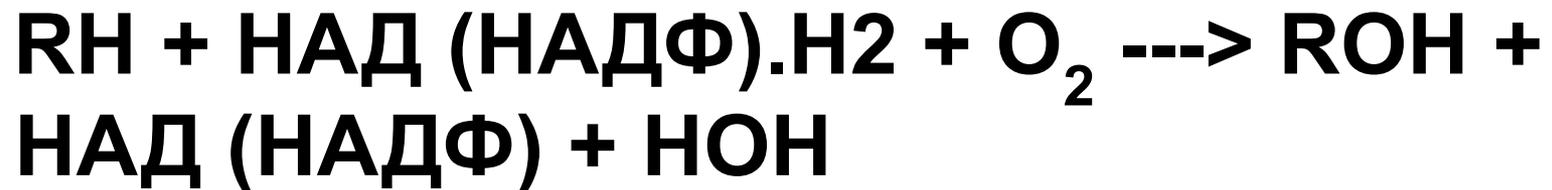
Микросомальное окисление осуществляется с помощью одноименной ДЦ, которая представляет собой систему переносчиков протонов и электронов с НАД или НАДФ на кислород.

Существует 2 варианта  
микросомальной ДЦ:



Цитохром  $b_5$  одной цепи может передавать свои электроны на цитохром  $b_5$  другой цепи, а также на цитохром  $P_{450}$ .

Микросомальное окисление можно записать и так:



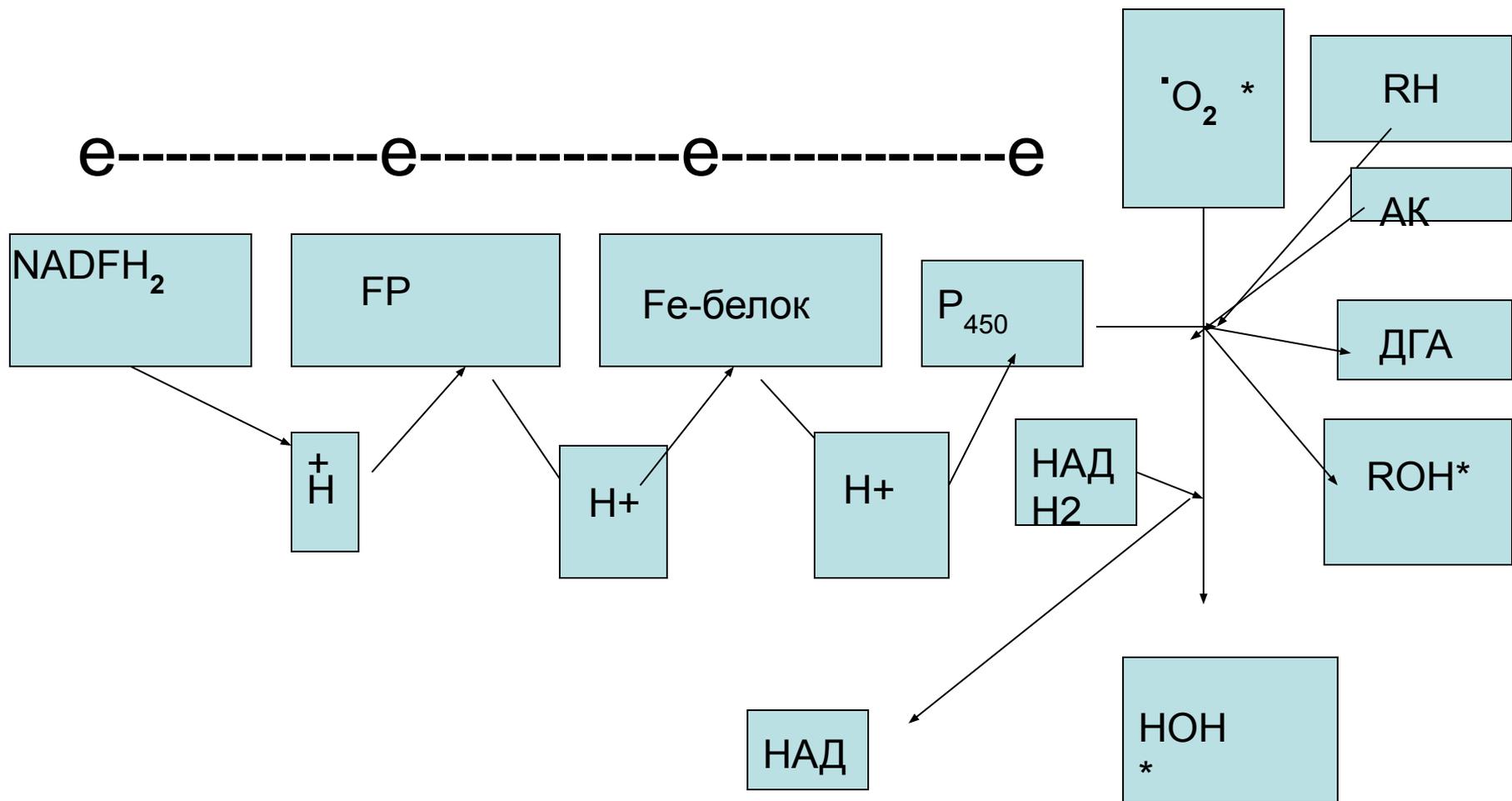
FR - флавопротеид, включающий ФАД и Fe-белок, содержащий негеминовое железо.

$P_{450}$  - восстановленный СО-комплекс, который имеет **max** поглощения при длине волны = 450 нм.

- **Многие гидрофобные вещества организма обладают токсичностью, за счет того, что растворяются в клеточных мембранах и тем самым разрушают их.**

- **Задачей организма является перевод этих гидрофобных соединений в гидрофильные, которые легче выводятся почками. Это осуществляется микросомальным окислением**





- Таким образом, основная роль микросомальной ДЦ заключается в осуществлении реакций синтеза с участием кислорода (в схеме видно образование фенола из бензола (гидроксилирование

- Для связывания второго атома кислорода необходим косубстрат, каковым является аскорбат (Vit C), который также отдает  $2\text{H}^+$  на синтез  $\text{H}_2\text{O}$ . Для обеспечения реакций детоксикации необходимо большое количество Vit C в составе косубстрата:

- Реакции детоксикации протекают по механизму гидроксирования гетероциклических и алифатических соединений (ксенобиотики), которые поступают из внешней среды.
- Реакции детоксикации могут привести к снижению концентрации токсических веществ, но может возникнуть летальный синтез.

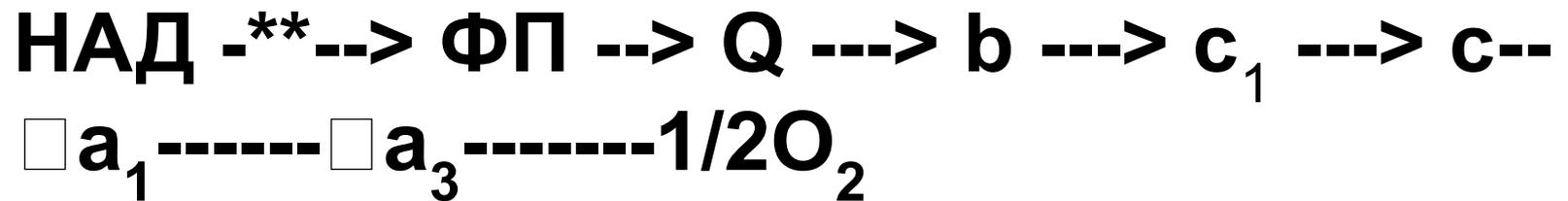
Роль микросомального окисления состоит в биосинтезе Vit D, кортикостероидов, коллагена, тирозина, катехоламинов.

- Реакции деалкилирования - отщепление алкильной группы;
- реакции окисления спиртов, альдегидов, кетонов, нитросоединений;

- реакции разрыва кольца ароматических соединений;
- реакции восстановления, когда идет сброс протонов;
- реакции десатурации (перевод насыщенных ЖК в ненасыщенные

Микросомальная и митохондриальная дыхательные цепи взаимодействуют друг с другом через цитохром  $b_5$ .

В условиях интоксикации (этанол, барбитураты) происходит ингибирование 1 комплекса митохондриальной ДЦ.



\*\*\*\* -- какой-либо ингибитор

Несмотря на то, что окисление НАД·Н<sub>2</sub> не происходит, он не накапливается.

В межмембранном пространстве имеется цитохром b<sub>5</sub>, который принимает электроны с НАД·Н<sub>2</sub> митохондриальной ДЦ, и перебрасывает их на микросомальную ДЦ, и тем самым угроза энергетического голода устраняется.

- Таким образом цитохром.  $b_5$  - фермент, компонент микросомальной ДЦ, который обеспечивает межмембранный митохондриально-микросомальный перенос электронов.

# Различия митохондриальной и микросомальной ДЦ:

*а) по локализации;*

б) микросомальная ДЦ короче и электроны на последнем переносчике МС цепи более энергизированы и способны активировать кислород;

в) будучи активным кислород способен внедряться в структуру многих молекул, т. е. используется с «пластическими» целями (ФЕН---> ТИР).

В то время как в Митохондриальной ДЦ кислород - всего лишь конечный акцептор электронов, и используется в энергетических целях;

г) в процессе переноса электронов в Мтх. ДЦ их энергия депонируется в форме АТФ.

В Микросомальной ДЦ - депонирование энергии ни в каком виде не происходит;

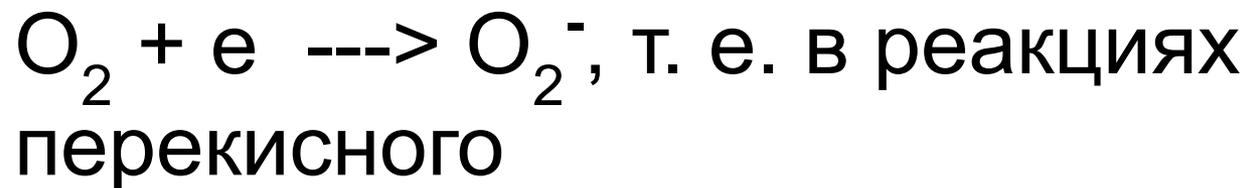
д) Микросомальное окисление – это современная интерпретация теории Баха Энглера. Митохондриальное окисление - современный вариант теории Палладина-Виланда

# Перекисное окисление

1. Механизм образования активных форм кислорода.
2. Роль перекисных процессов в норме и при патологии. Общее представление о ПОЛ (НЭЖК  $\rightarrow$  R $\cdot$   $\rightarrow$  диеновые конъюгаты  $\rightarrow$  гидроперекиси  $\rightarrow$  МДА).
3. Способы оценки активности ПОЛ

- Еще Мечников, изучая фагоцитоз утверждал, что фагоцитарное действие лейкоцитов осуществляется за счет перекисных процессов.
- Перекисное окисление - это третий путь утилизации вдыхаемого кислорода (от 2 до 5%).

- Кислород сам по себе является парамагнитным элементом (это было установлено методом молекулярных орбиталей) т. к. имеет на внешнем слое 2 неспаренных электрона.



окисления происходит одноэлектронное восстановление кислорода.

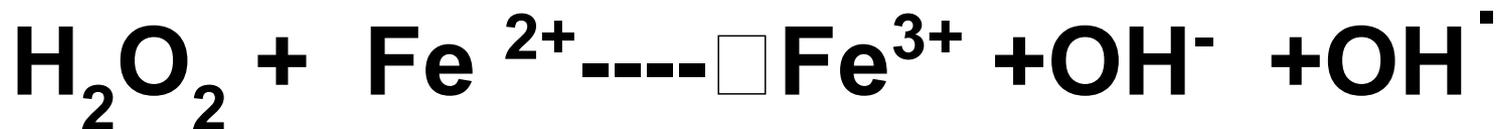
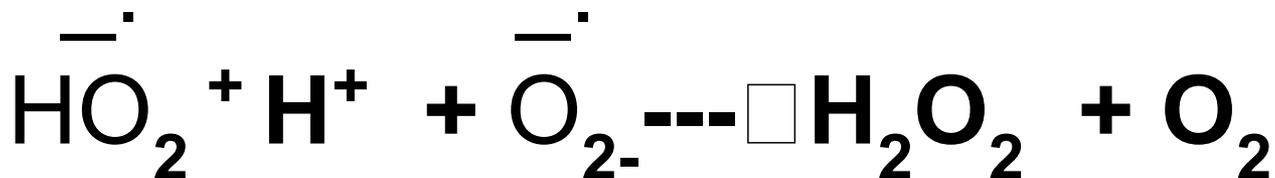
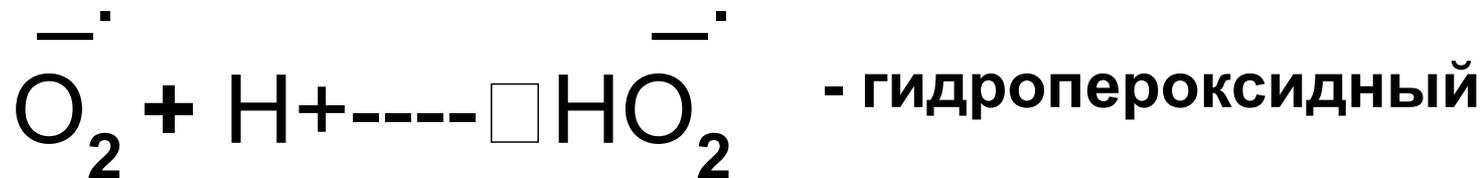
-----  $\overset{\cdot}{\text{O}}_2^-$  - супероксидный ион-радикал,  
более активная форма кислорода.

Возможна еще одна активная форма  
кислорода:

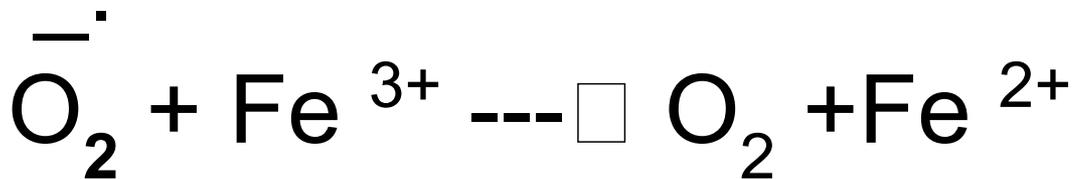
-----  $\overset{-}{\text{O}}_2$  - синглетный кислород.

$\overset{\cdot}{\text{O}}_2^-$  и  $\overset{-}{\text{O}}_2$  - инициируют образование большого  
количества радикалов, по цепному  
механизму:

— $\cdot$  — $\cdot$



$\text{OH}^\cdot$  пероксидный радикал



- В процессе взаимодействия этих радикалов с веществом поражаются наиболее уязвимые места клеток: ненасыщенные ЖК фосфолипидов мембран, они «выжигаются» в результате чего мембрана делается более ригидной и следовательно изменяется ответная реакция клетки.

- В нормальных условиях перекисное окисление регулирует агрегатное состояние мембран, и лежит в основе тканевой адаптации. (Это играет роль в стрессовых ситуациях, когда клетка т. о. защищается от избытка гормонов).
- При всех видах патологии активность перекисных процессов возрастает, и является инструментом повреждения мембраны.

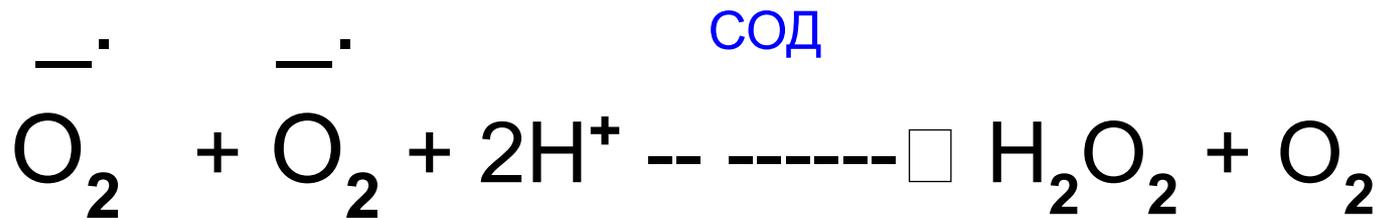
- В мембране образуются мощные ионные каналы через которые входят ионы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и другие. Это нарушает клеточный гомостаз, ее содержимое теряется и клетка гибнет.

Клетки имеют мощную **антиоксидантную систему защиты** клеток (АОЗ), состоящую из двух уровней: *ферментативную* и *неферментативную*.

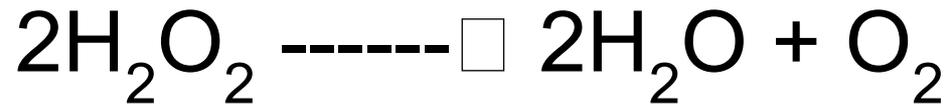
1. **ферментативная** – благодаря ей, происходит восстановление продуктов перекисного окисления и их ликвидация с помощью ферментов :

а) супероксиддисмутаза – сложный фермент. При этом встречаются **Mg**, **Zn**, **Fe**, **Cu** – содержащие формы в разных тканях. Его активность повышается при любых формах активации перекисных процессов.

Этот фермент (СОД) выделяется в чистом виде и эффективно используется в лучевой терапии. Действие СОД направлено на супероксид ион:



б) каталаза (её субстратом является  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) особенно активна в эритроцитах, которые специализируются на переносе кислорода:



- в) **пероксидаза** – наиболее активна  
глутатионпероксидаза
- г) **глутатионредуктаза** – является  
непосредственным защитником  
эритроцитов, в частности предохраняют  
от образования MeHb, который не  
способен к транспорту кислорода, что  
ведёт к гипоксии. MeHb образуется при  
приёме избытка нитратов, аспирина,  
сульфаниламидов.

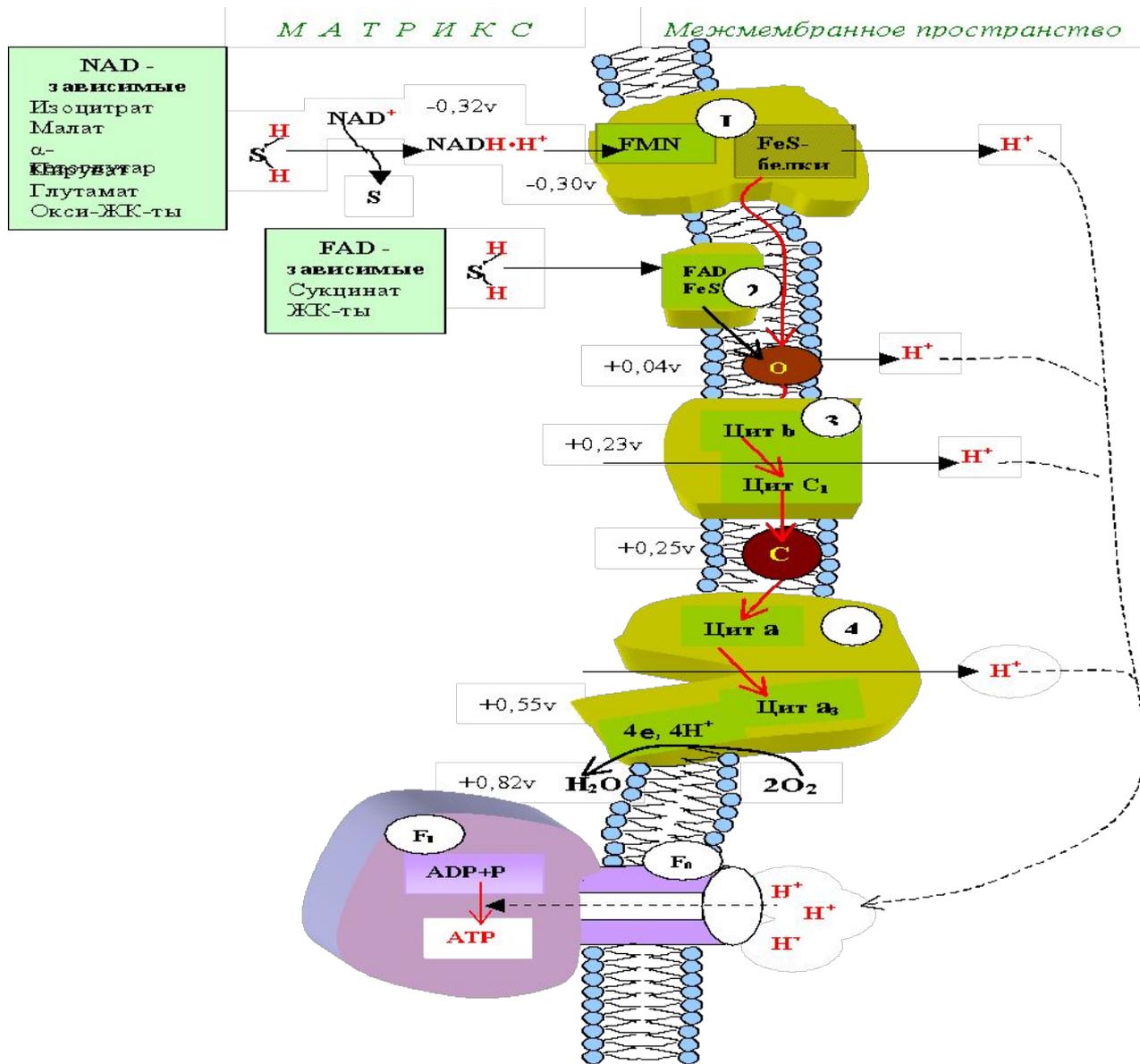
- К системе ферментативной АОЗ относятся ферменты, генерирующие восстановительную форму НАД<sup>+</sup>Н и НАДФ<sup>+</sup>Н. Такую систему имеют все клетки, но особенно клетки мозга и миокарда.

- **2. Неферментативная система:** сюда относится ряд легко окисляющихся веществ, обладающих меньшей активностью, чем естественные метаболиты:
  - хинон
  - убихинон (Ko – Q)
  - витамины E и A (являются компонентами мембран и блокируют перекисные процессы)
  - витамин C

- Между этими тремя витаминами существует взаимосвязь: витамин С обеспечивает восстановительную форму витамина Е, а для поддержания восстановительной формы витамина С нужен витамин А. В настоящее время существует мощный препарат антиоксидантной защиты, представляющий собой комплекс трёх витаминов (Vit С = 2 г, Vit Е = 500000 Е, Vit А + 140000 – 170000 Е).

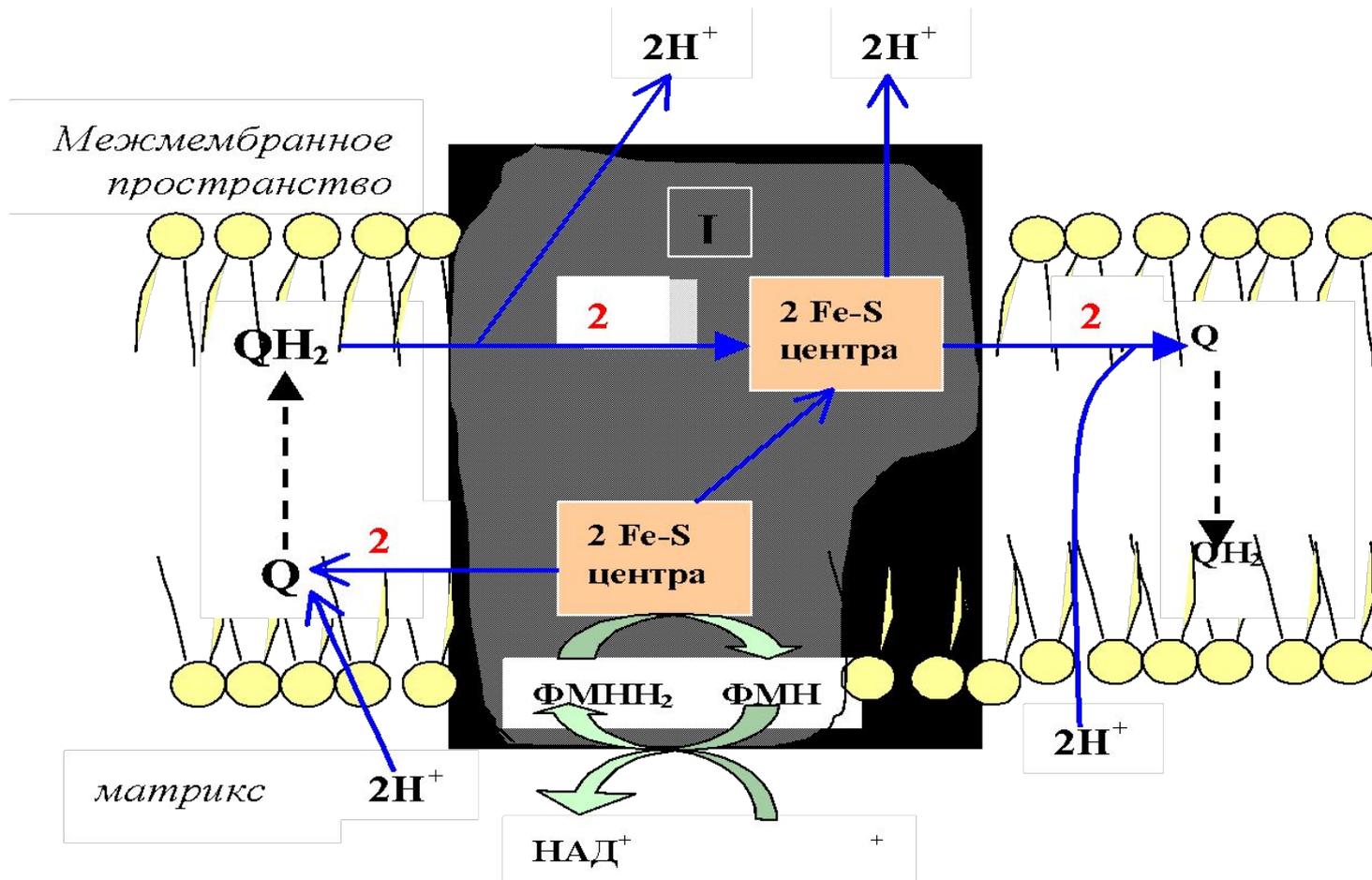
- В настоящее время существует мощный препарат антиоксидантной защиты, представляющий собой комплекс трёх витаминов (Vit C = 2 г, Vit E = 500000 Е, Vit A + 140000 – 170000 Е). Это Антиоксикапс, содержащий Se.

- Витамин А довольно токсичен, поэтому в качестве замены используется *B* – каротин.
- Также к антиоксидантам относятся Vit F, кортикостероиды, гистидин, аргинин, билирубин и растительные пигменты.



**Дыхательная цепь и 5-й комплекс**

# Первый комплекс ДЦ



# I и II комплексы

