

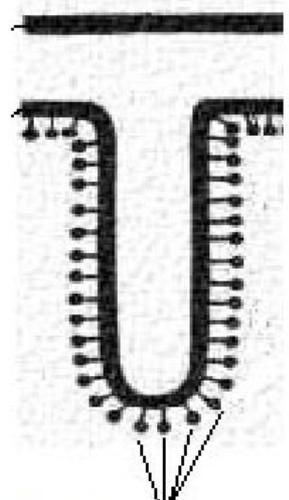
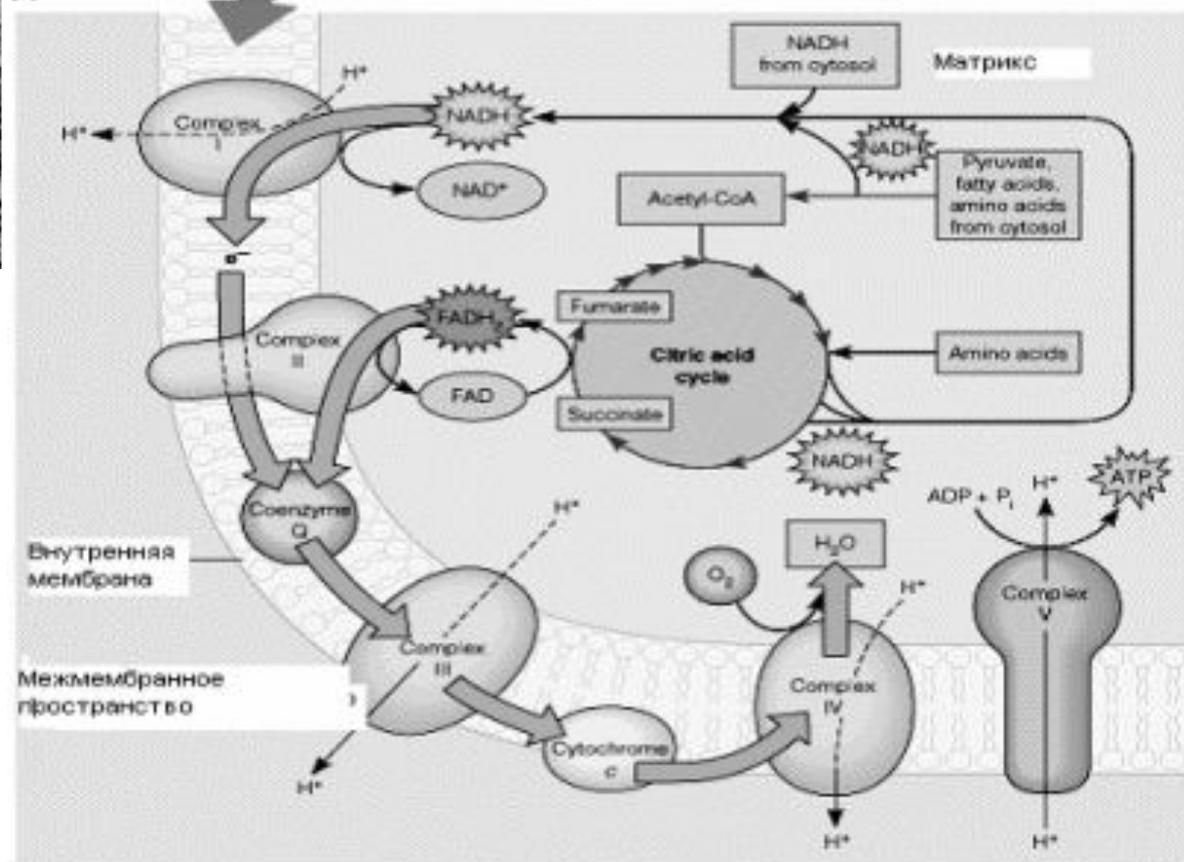
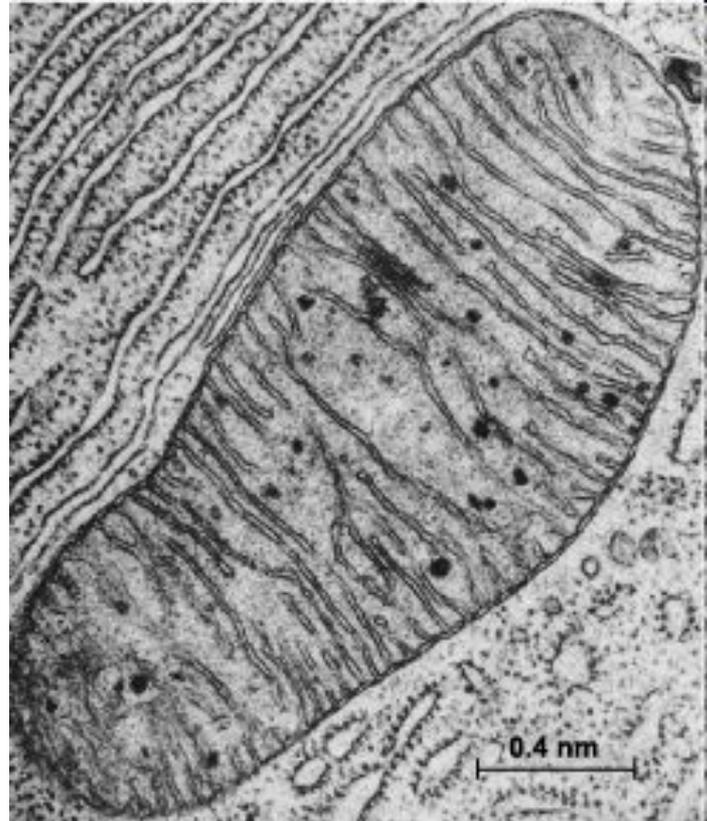


**Дыхательная цепь:  
строение и функции.  
Окислительное  
фосфорилирование.**

**Дыхательная электронтранспортная цепь** — комплекс структурно и функционально связанных ферментов, который расположен во внутренней мембране митохондрий и обеспечивает транспорт электронов и протонов на молекулярный кислород при одновременном преобразовании энергии этого транспорта в макроэргические связи молекулы АТФ

## *Субстраты дыхательной цепи:*

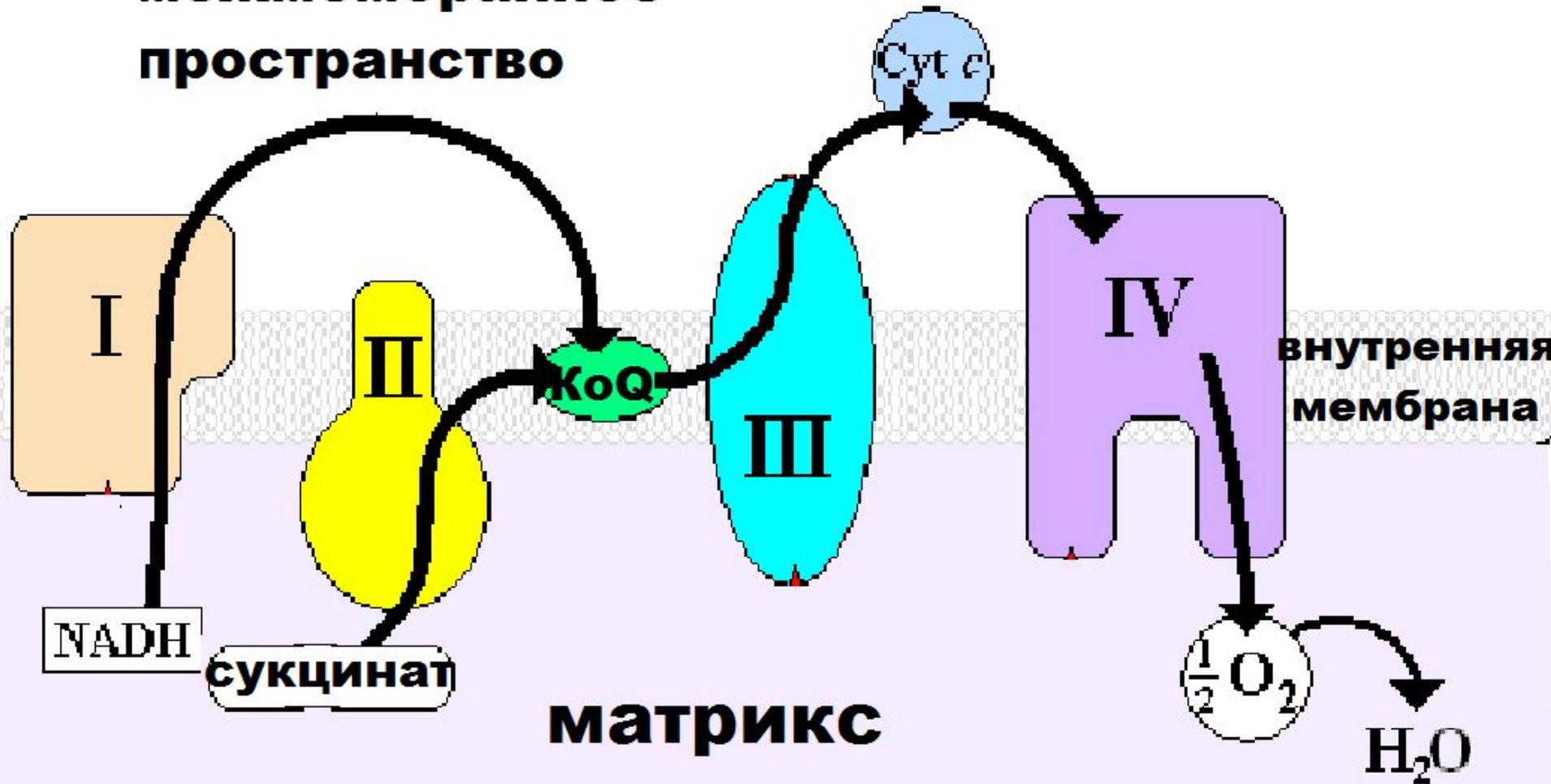
- **НАДН+Н<sup>+</sup> (НАДН<sub>2</sub>)**
- **Сукцинат**



**АТФ-синтаза**

# Митохондриальная цепь переноса электронов

межмембранное  
пространство



**I комплекс** дыхательной цепи – **НАДН-дегидрогеназа** – ФМН-содержащий фермент. В комплекс входит также группа железо-серных белков.

Субстрат: НАДН+H<sup>+</sup>



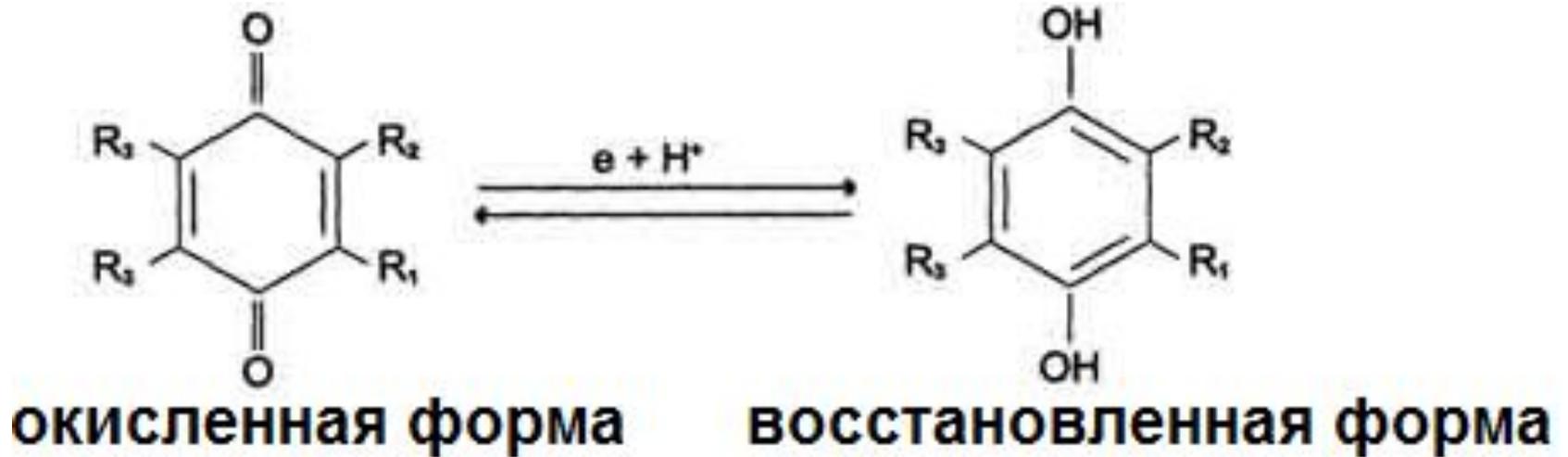
**II комплекс** дых. цепи – ФАД-содержащий фермент -сукцинатдегидрогеназа

**Субстрат:** сукцинат (янтарная кислота)



**II комплекс ДЦ**

# УБИХИНОН (Коэнзим Q)

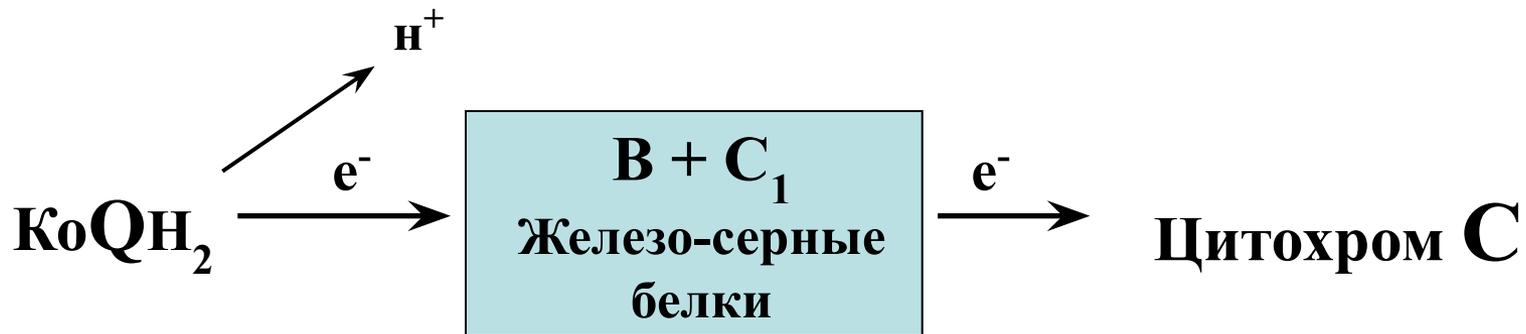


Убихинон, принимая электроны и протоны, переходит в восстановленное состояние (КоQH<sub>2</sub>)

После КоQ в дыхательной цепи расположена группа цитохромов – гем-содержащих ферментов, обеспечивающих транспорт электронов.

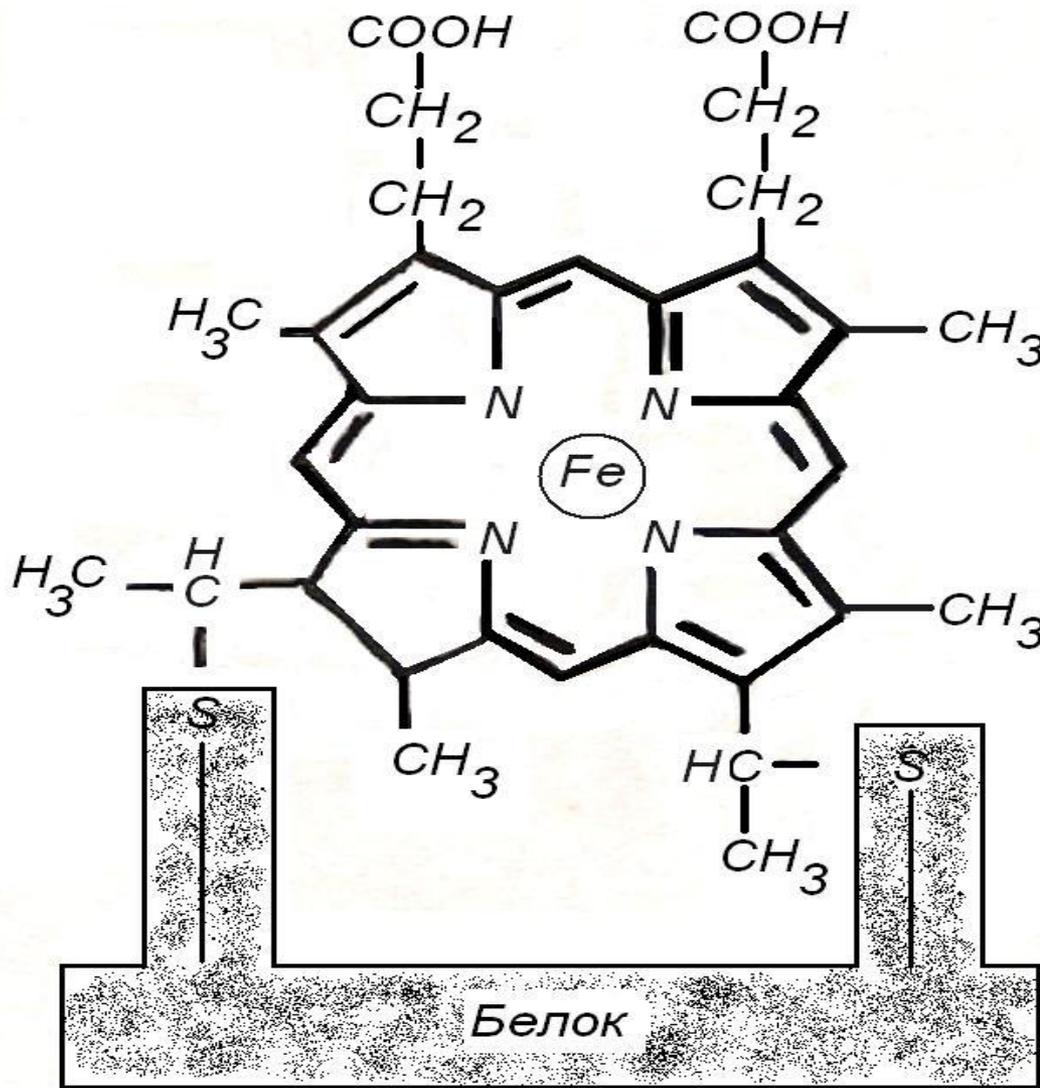
Различают несколько классов цитохромов: А, В, С, образующих организованные комплексы.

**III комплекс** дыхательной цепи – **цитохромС-редуктаза**. В состав комплекса входит цитохромы **В + С<sub>1</sub>**, а так же группа железосерных белков.



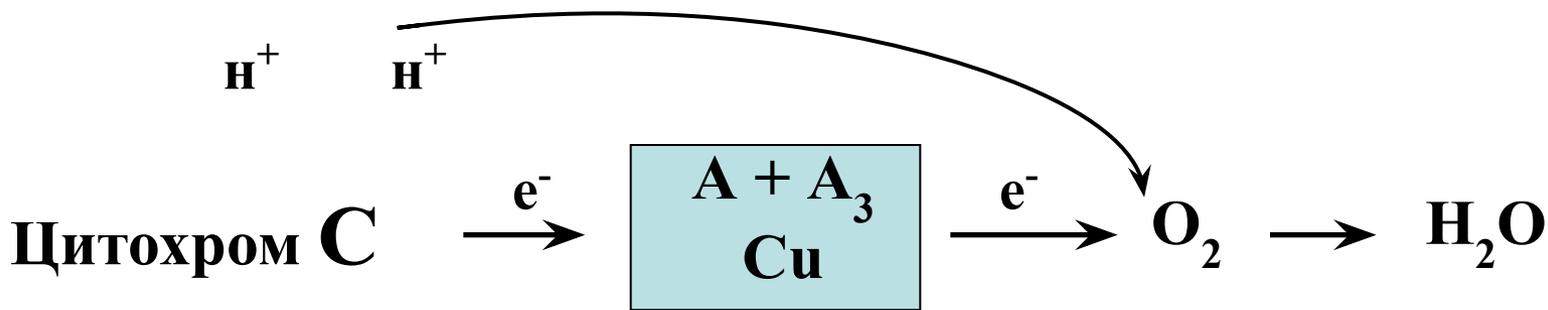
**III комплекс ДЦ**

# Цитохром С

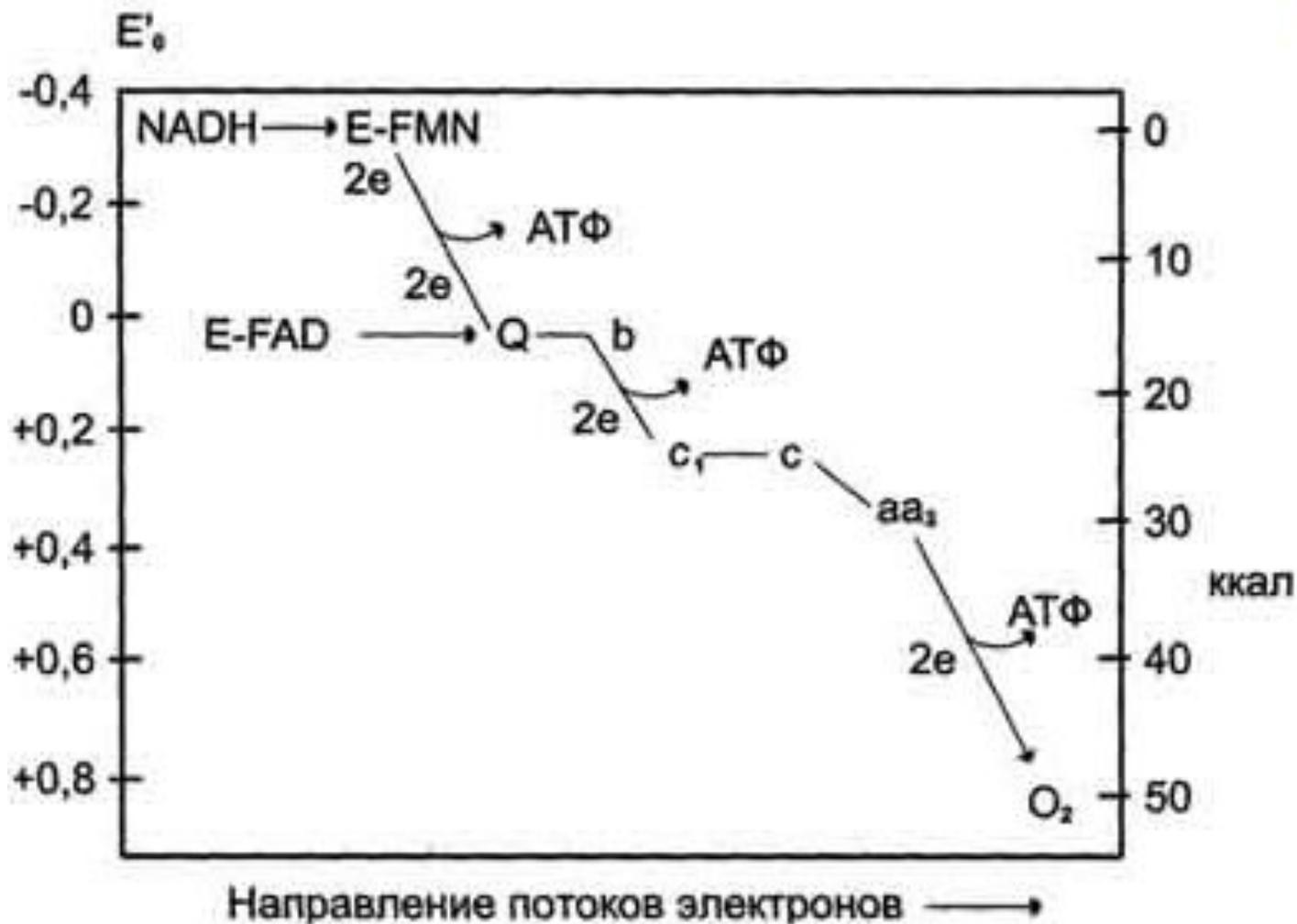


**IV комплекс** дыхательной цепи –  
цитохромоксидаза (ЦХО).

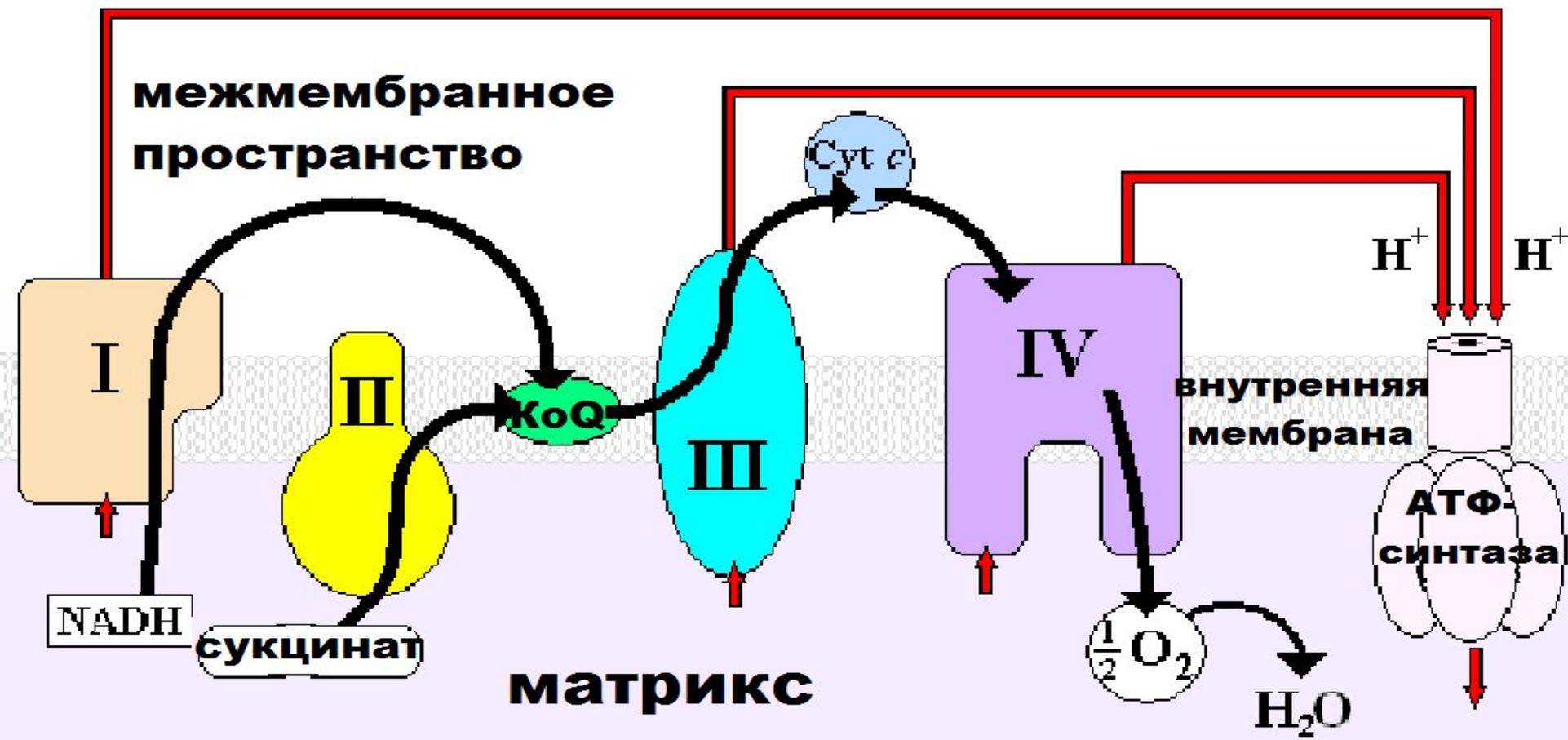
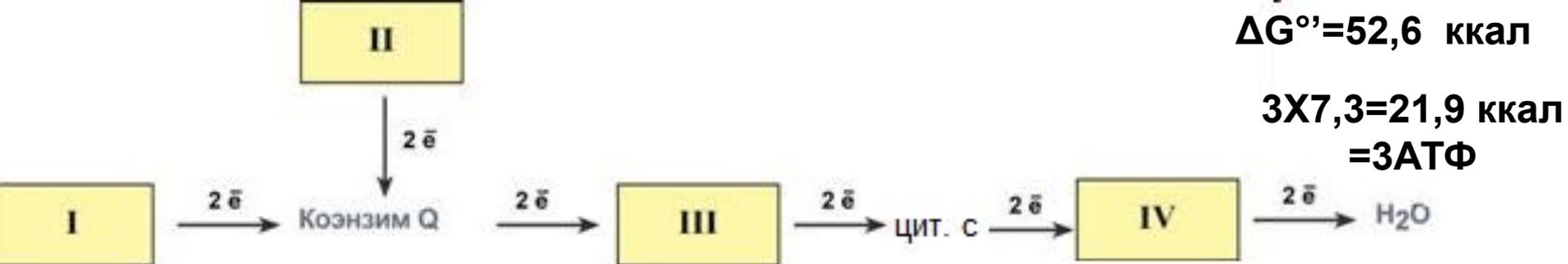
Цитохромоксидаза представляет комплекс  
цитохрома  $A + A_3$ , содержащий в своем составе  
Cu.

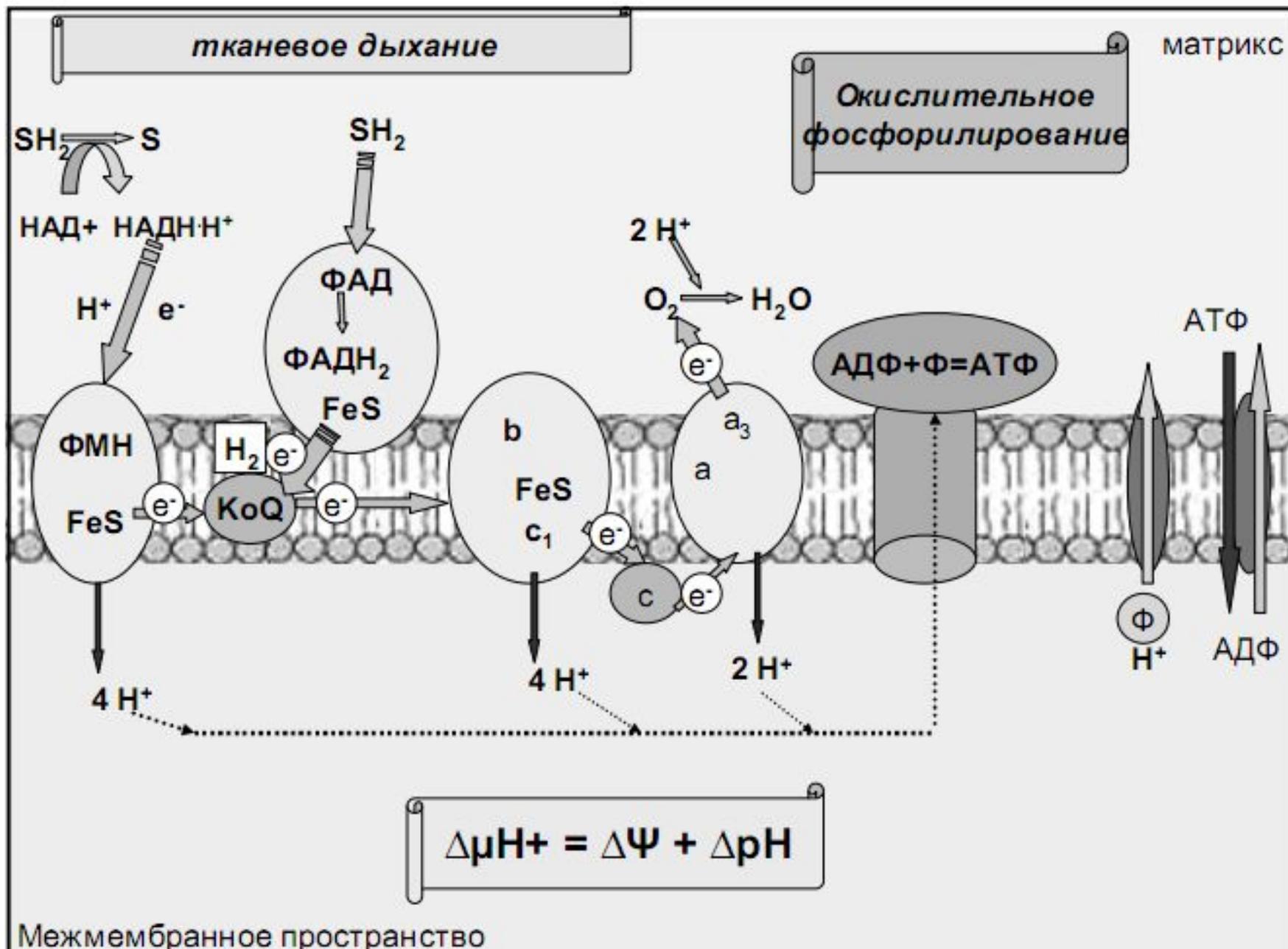


**IV комплекс ДЦ**



Изменение свободной энергии при переносе электронов по ЦПЭ. **E-FMN** - комплекс I; **E-FAD** - комплекс II; **b-c1** - комплекс III; **aa3** - комплекс IV

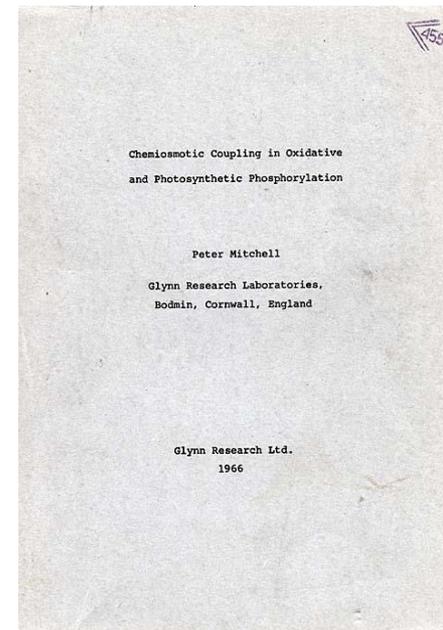




**П. Митчелл** сформулировал хемиосмотическую теорию окислительного фосфорилирования (Нобелевская премия 1978 г.).

## Постулаты хемиосмотической теории:

- внутренняя митохондриальная мембрана (ВММ) непроницаема для ионов, в частности для  $H^+$  и  $OH^-$ ;
- за счет энергии транспорта электронов через I, III и IV комплексы дыхательной цепи из матрикса выкачиваются протоны;
- возникающий на мембране электрохимический потенциал (ЭХП) и есть промежуточная форма запасания энергии;
- возвращение (транслокация) протонов в матрикс митохондрии через протонный канал АТФ-синтазы за счет ЭХП является движущей силой синтеза АТФ.



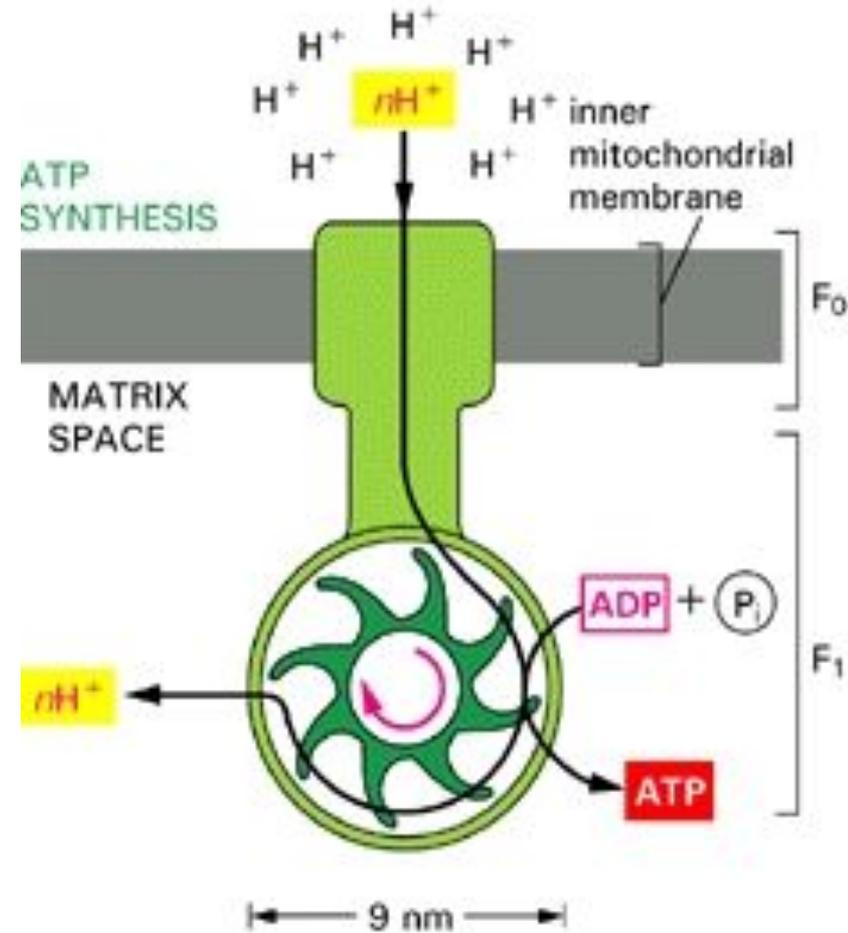
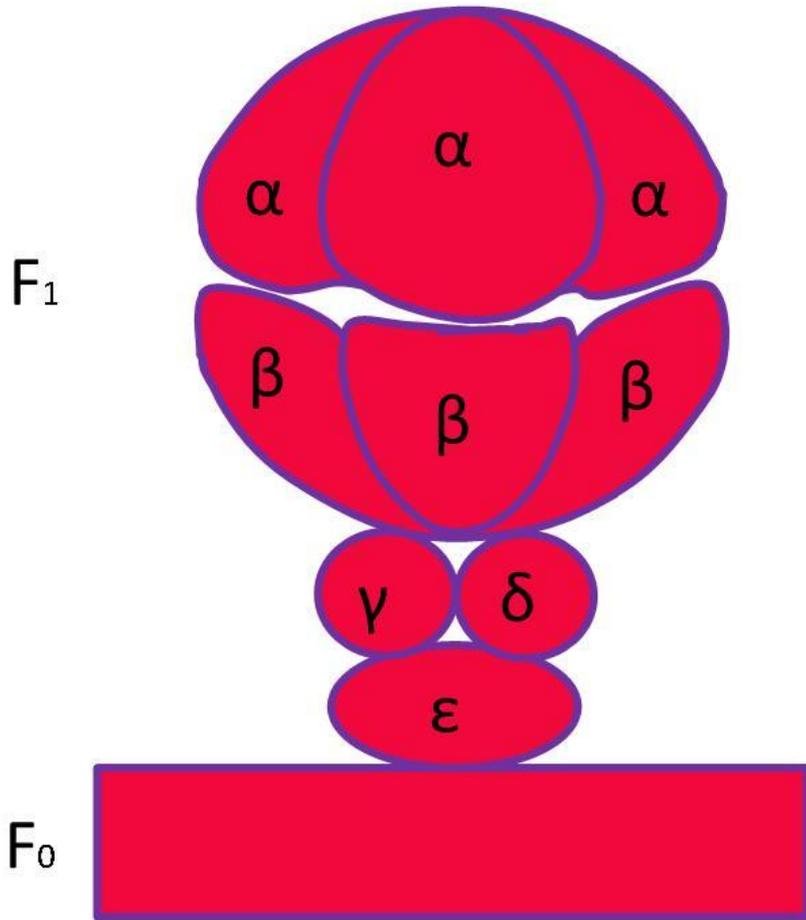
Синтез АТФ – окислительное фосфорилирование - представляет процесс одновременного потребления  $O_2$ , АДФ и  $\Phi_H$ .

В пределах ДЦ этот процесс происходит трижды на уровне **I**, **III** и **IV** комплексов.

## *Функции дыхательной цепи:*

- Транспорт электронов на  $O_2$  – тканевое дыхание.
- Преобразование энергии транспорта электронов в энергию макроэргических связей АТФ.

# АТФ-СИНТЕАЗА



**Синтез АТФ происходит при участии фермента-АТФ-синтетазы (протонная АТФаза)**

**Коэффициент фосфорилирования (P/O)**- количество молекул неорганического фосфата, которое включается в АТФ в расчете на 1 атом кислорода

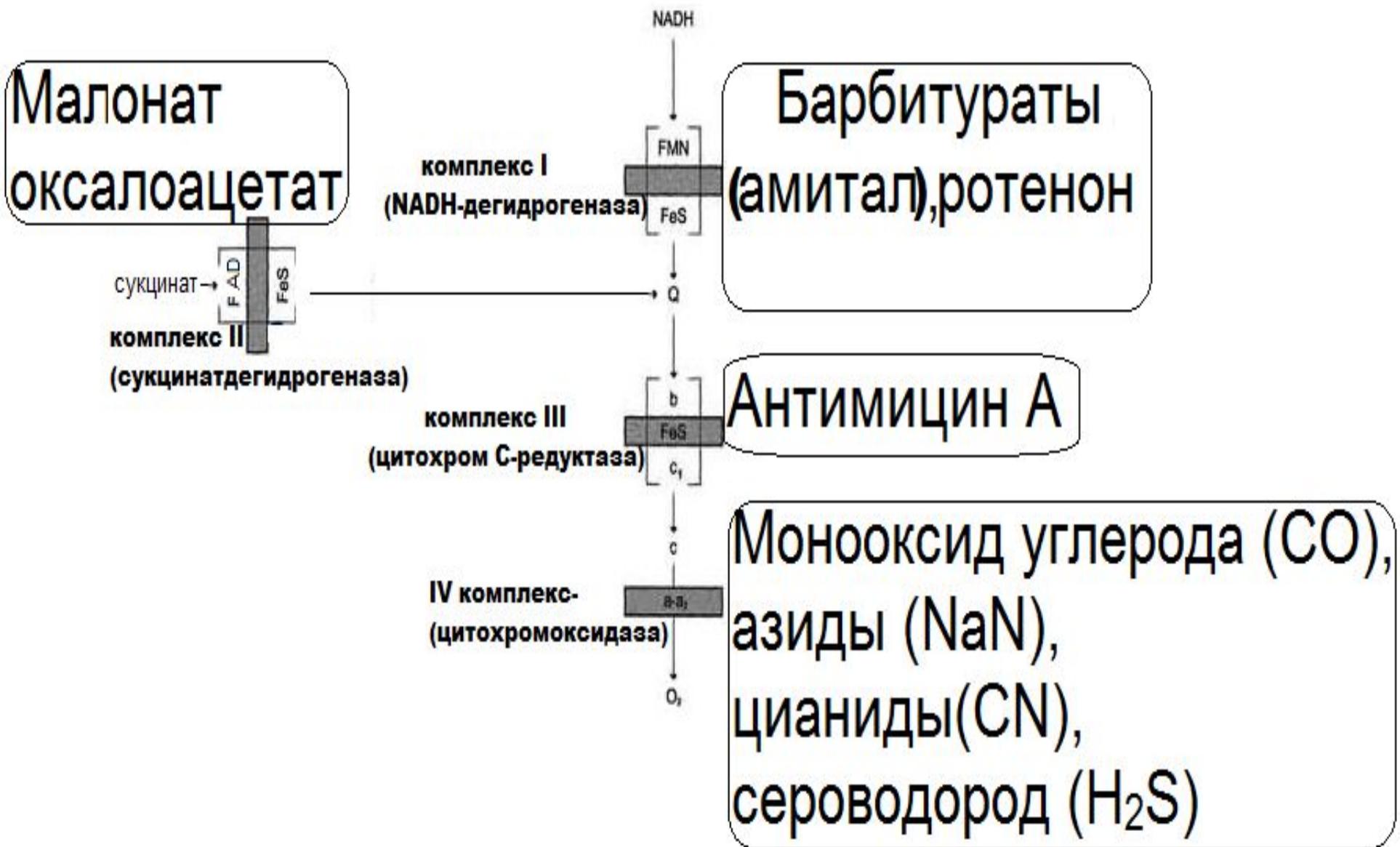
При окислении **НАДН•Н<sup>+</sup>** может быть синтезировано **3** моля АТФ, то есть **коэффициент фосфорилирования (P/O)=3**

При окислении **ФАДН<sub>2</sub>** может быть синтезировано **2** моля АТФ, то есть **коэффициент фосфорилирования (P/O)=2**

# Регуляция тканевого дыхания (транспорта электронов):

- Регуляция за счет концентрации  $O_2$
- Дыхательный контроль (зависимость митохондриального окисления от концентрации АДФ)
- Регуляция за счет ингибиторов, прерывающих поток электронов по дыхательной цепи.

# Некоторые представители ингибиторов транспорта электронов



# Регуляция синтеза АТФ:

- Регуляция протонного потока за счет разобщителей:
  - Протонофоры (динитрофенол, жирные кислоты, тироксин, катехоламины, термогенин)
  - ионофоры (валиномицин, грамицидин, ионы  $\text{Ca}^{2+}$ ),
- Регуляция за счет влияния на протонную АТФазу:
  - Ингибиторы фермента (олигомицин)
  - Детергенты (блокада протонного канала внутри фермента) (желчные кислоты, тритон и т.д.).

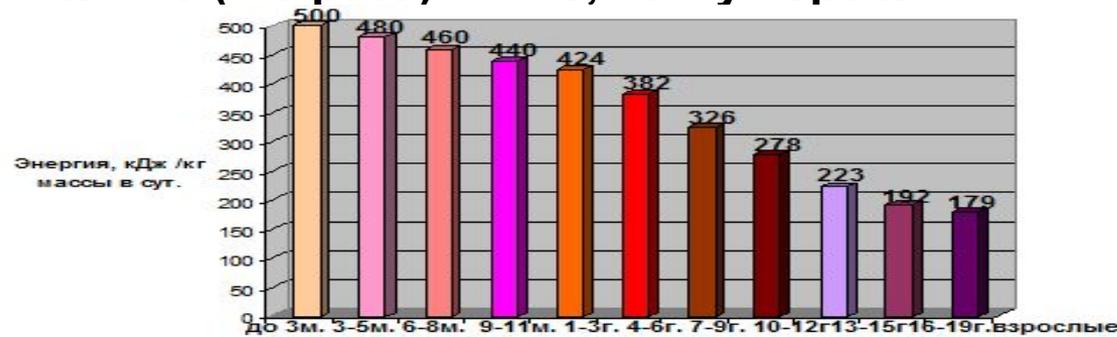
# Физиологические регуляторы окислительного фосфорилирования

- -субстраты цикла Кребса,
- -отношение  $[ATP]/[ADP]$  (обратимость АТФ-синтетазной реакции),
- -кислород (гипоксия),
- -физиологические разобщители (жирные кислоты, лизофосфолипиды, гормоны, ионы  $Ca^{2+}$ , термогенин).

**Особенности энергетического обмена у ребенка обусловлены его интенсивным ростом, биосинтетической деятельностью, функциональной незрелостью ряда регуляторных систем и формирующейся двигательной активностью.**

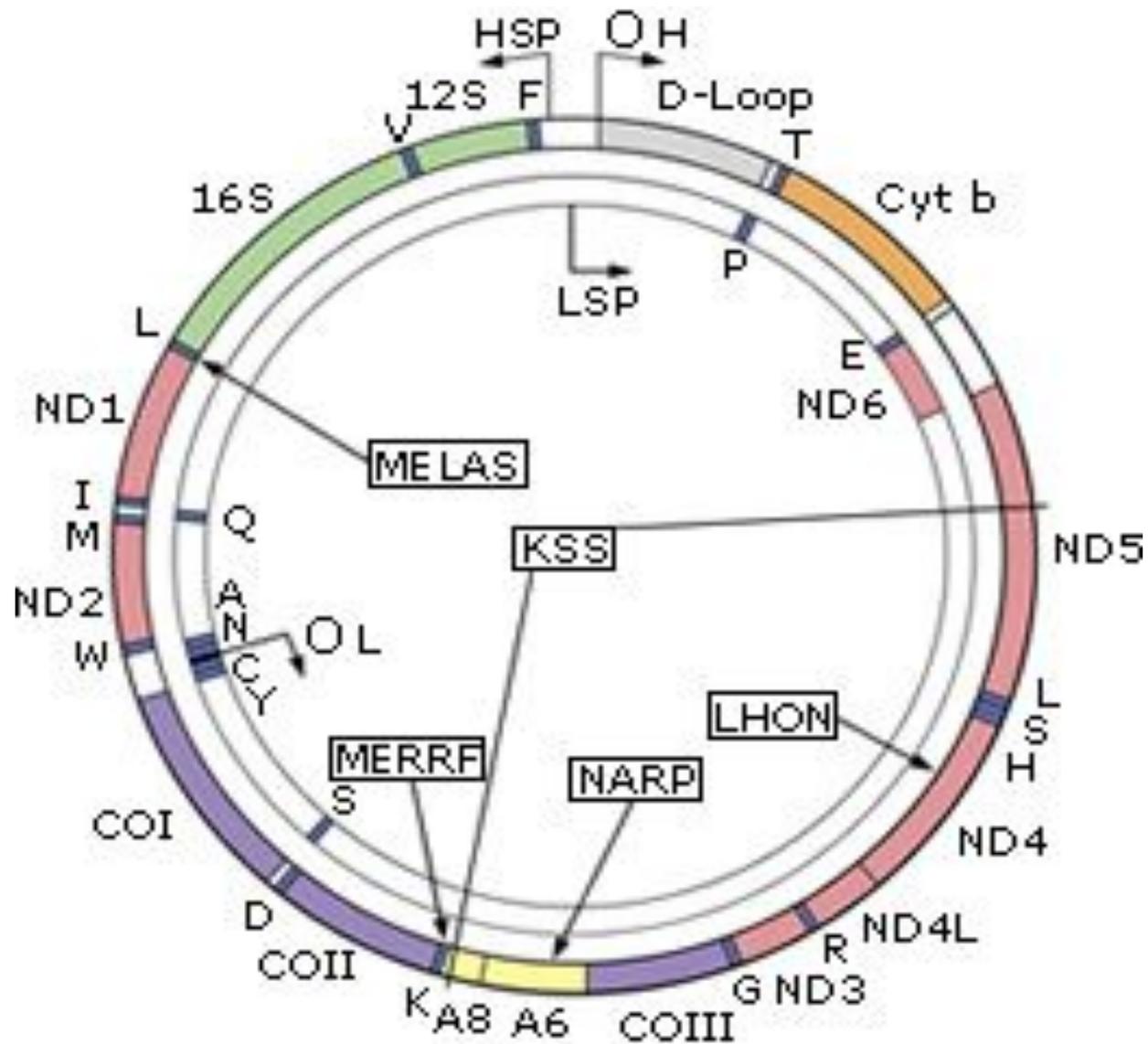
## **Наибольшие отличия энергетического обмена свойственны новорожденным.**

- 1) **Обмен энергии на единицу массы тела у новорожденных детей значительно (в 3 раза) выше, чем у взрослых.**



- 2) **У грудных детей значительная часть энергозатрат покрывается за счет липидов, а не углеводов, как у взрослых.**
- 3) **В течение 1-го года жизни происходит адаптация ребенка к легочному типу снабжения организма кислородом: анаэробные процессы окисления сменяются аэробными.**
- 4) **Наличие у новорожденных специфические механизмы термогенеза- «несократительный» термогенез, химическая терморегуляция (термогенин).**
- 5) **Формирование системы двигательного аппарата также нуждается в значительных энергетических затратах.**

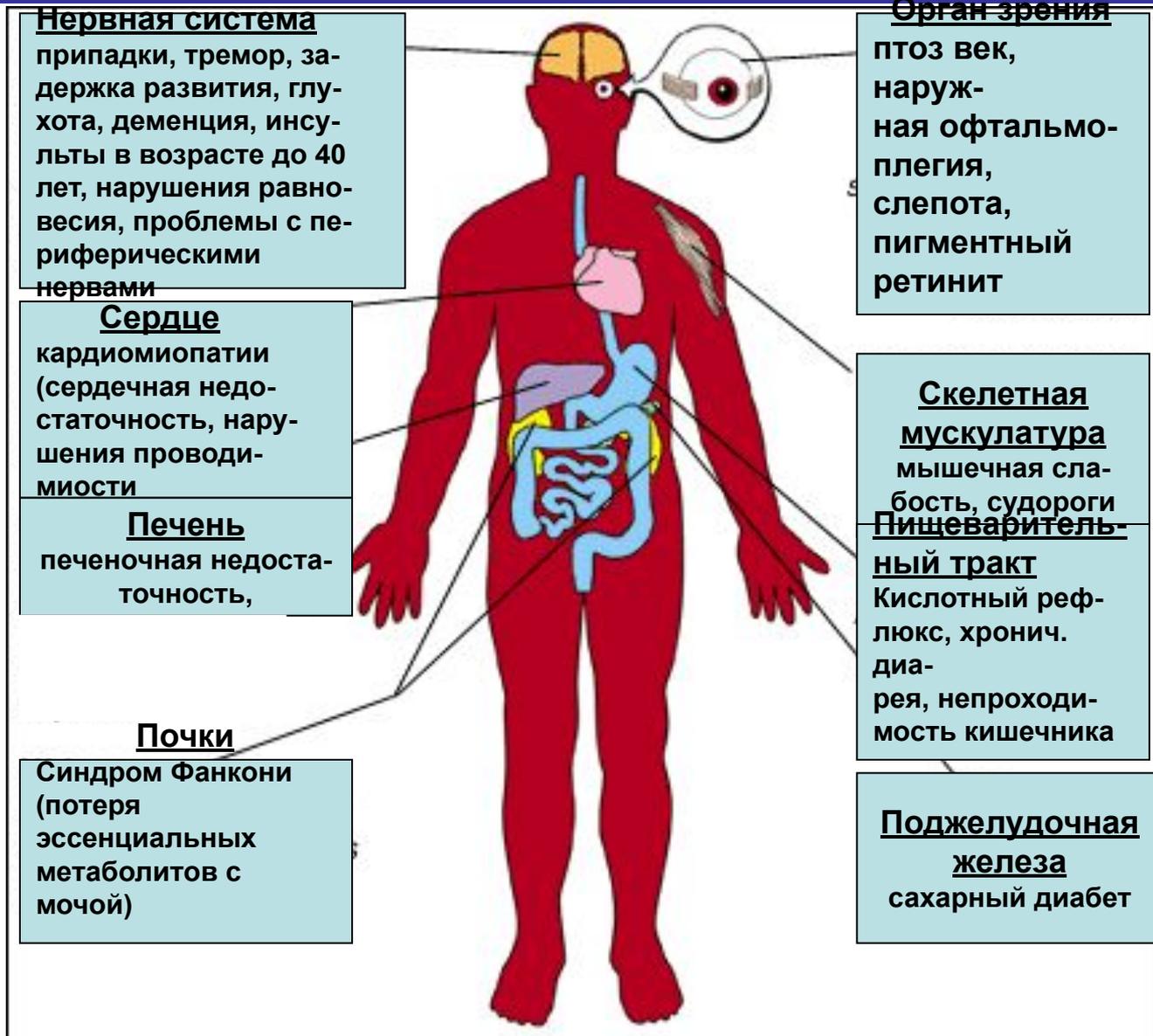
# Митохондриальный геном



# **Общая характеристика митохондриальных болезней**

- Митохондриальные болезни – это мультисистемные заболевания, причиной или главным элементом патогенеза которых является нарушение функций митохондрий тканей, вызванных мутациями митохондриальной или ядерной ДНК. В последние годы достигнут большой прогресс в понимании сущности этой большой группы расстройств, что привело к разработке путей их лечения, **хотя в большинстве случаев эти заболевания не распознаются и не лечатся**

# Органы и системы, повреждаемые при митохондриальных болезнях



***Первичные (врожденные)  
митохондриальные болезни***  
могут быть обусловлены мутациями  
либо в ядерном, либо в  
митохондриальном геноме.

Ядерные мутации могут искажать гены,  
кодирующие ферменты или  
структурные белки митохондрий,  
транслоказы, митохондриальный  
импорт белков, а также межгенную  
сигнализацию

## ПЕРВИЧНЫЕ МИТОХОНДРИОПАТИИ

- Болезнь Альцгеймера
- Болезнь Паркинсона
- Синдром Кирнса-Сейера (офтальмоплегия, мозжечковые расстройства, пигм. ретинопатия)
- Атаксия Фридрейха
- MELAS-синдром (митохонд. энцефалопатия, лактацидоз, инсульт-подобные эпизоды)
- Врожденная оптико-нейропатия Лебера (LHON-синдром)
- NARP-синдром (нейрогенная атаксия, пигментная ретинопатия)
- Болезнь Хаттингтона
- Сахарный диабет
- Семейный боковой амиотрофический склероз
- MNGIE (митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефалопатия (синдром Хирано))
- Несиндромная глухота
- Митохондриальные миопатии
- Мигрень
- MERRF (миоклонус-эпилепсия, митохондриальная миопатия, деменция)
- MMS (миопатия, гипертрофическая кардиомиопатия)
- Синдром Вольфрама, DIDMOAD (несахарный диабет, сахарный диабет, атрофия зрительного нерва, нейросенсорная глухота)
- Cerebral autosomal arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)

# **Вторичные (приобретенные) митохондриопатии**

- 1. Специфический дефицит метаболитических интермедиатов или кофакторов** (тиаминпирофосфата, липоамида, флавиновых и пиридиновых нуклеотидов, пантотената, коэнзима Q, карнитина и др.), а также снижение активности ферментов дыхательной цепи негенетического характера;
- 2. Эндокринопатии** (гипоталамо-гипофизарная патология, патология щитовидной железы, поджелудочной железы, надпочечников) могут служить провоцирующим фактором развития митохондриопатий;
- 3. Ишемия-реперфузия.** Гипоксия и ингибиторы митохондриального дыхания приводят к таким же изменениям метаболизма и функции тканей, которые имеют место при первичных митохондриопатиях [36]. Наиболее чувствительными к недостаточному снабжению кислородом являются строго аэробные ткани, такие как мозг, миокард или почка;
- 4. Химические, лекарственные и бактериальные токсины;**
- 5. Онкогенез;**
- 6. Старение.**