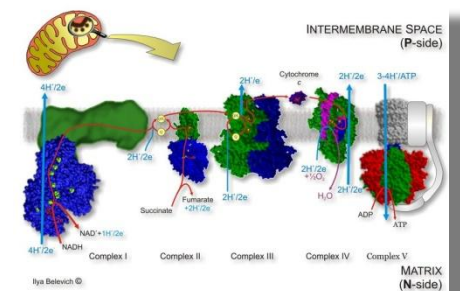


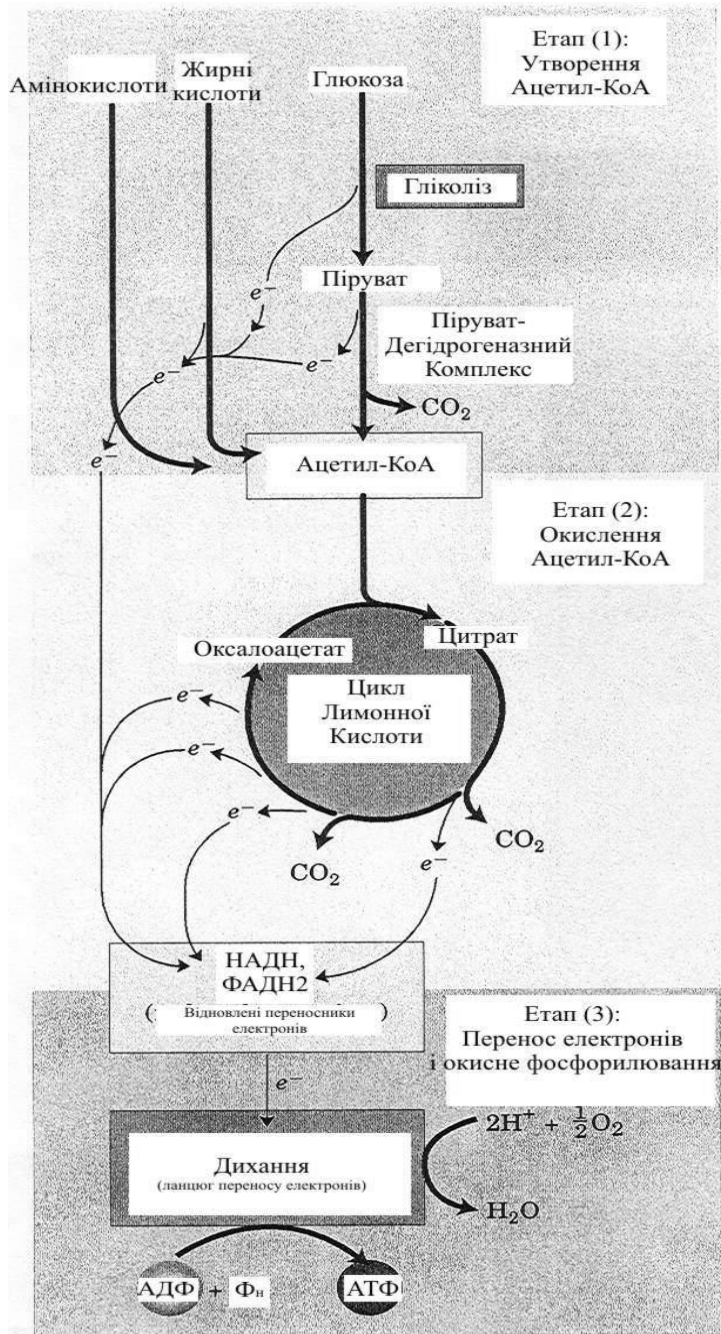
Тема: Дихальний ланцюг мітохондрій

План

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

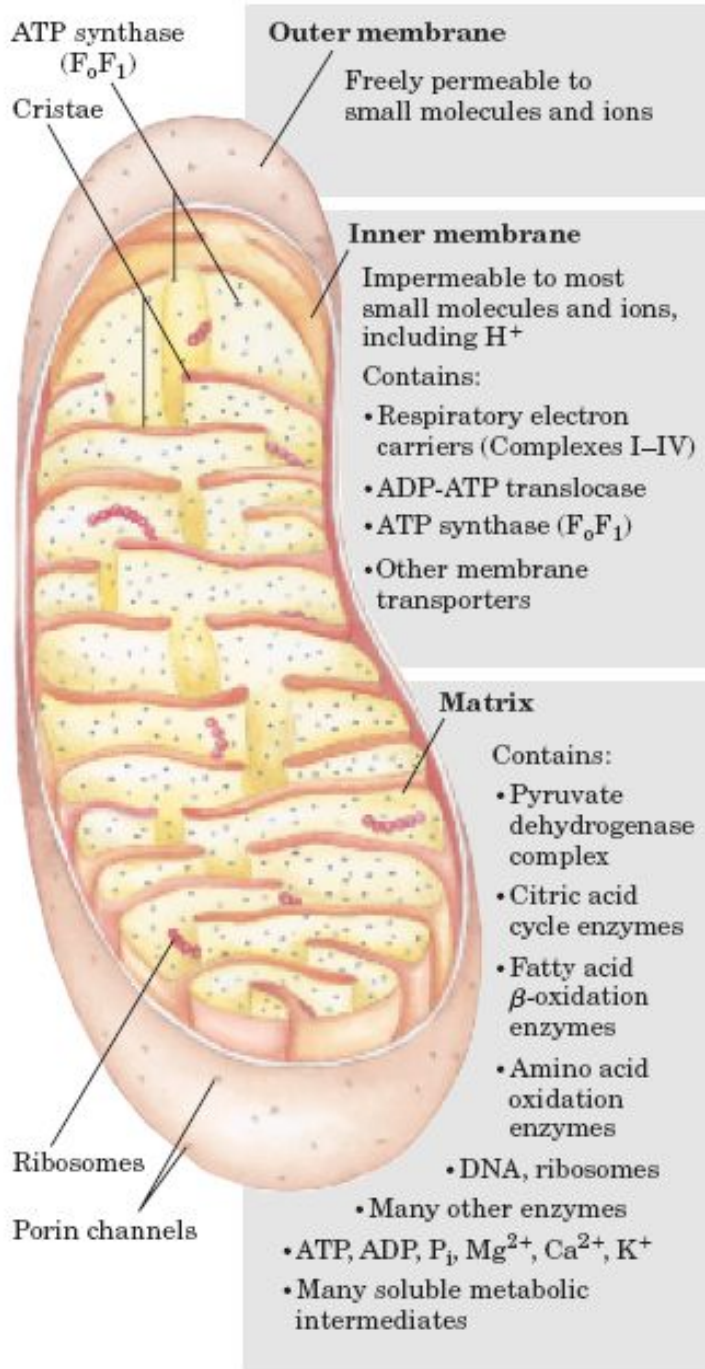


Катаболізм білків, жирів та вуглеводів проходить у три стадії клітинного дихання



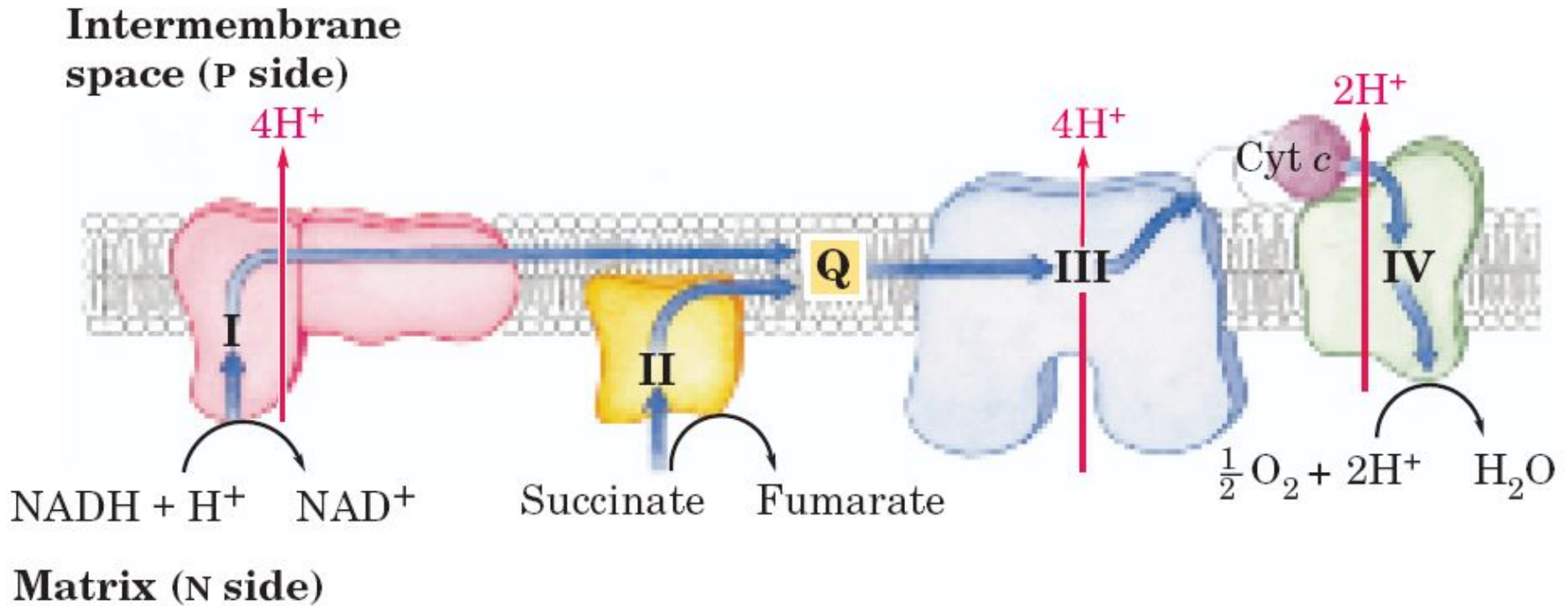
- **Стадія 1:** окислення жирних кислот, глюкози і деяких амінокислот призводить до утворення ацетил-КоА.
- **Стадія 2:** окислення ацетильних у циклі лимонної кислоти включає чотири етапи, у яких виділяються електрони.
- **Стадія 3:** електрони, переносяться за допомогою НАДН і ФАДН₂ і „вливаються” у дихальний ланцюг, утворений переносниками електронів, у якому O₂ повністю відновлюється до H₂O. 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 АТФ-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. QH_2 - мобільний переносник e^- та H^+ . Він доставляє електрони до комплексу III, який передає їх на цитохром c. Комплекс IV переносить e^- від відновленого цитохрому c на O_2 . Електронний потік через комплекси I, III і IV супроводжується потоком протонів з матриксу у міжмембранний простір.

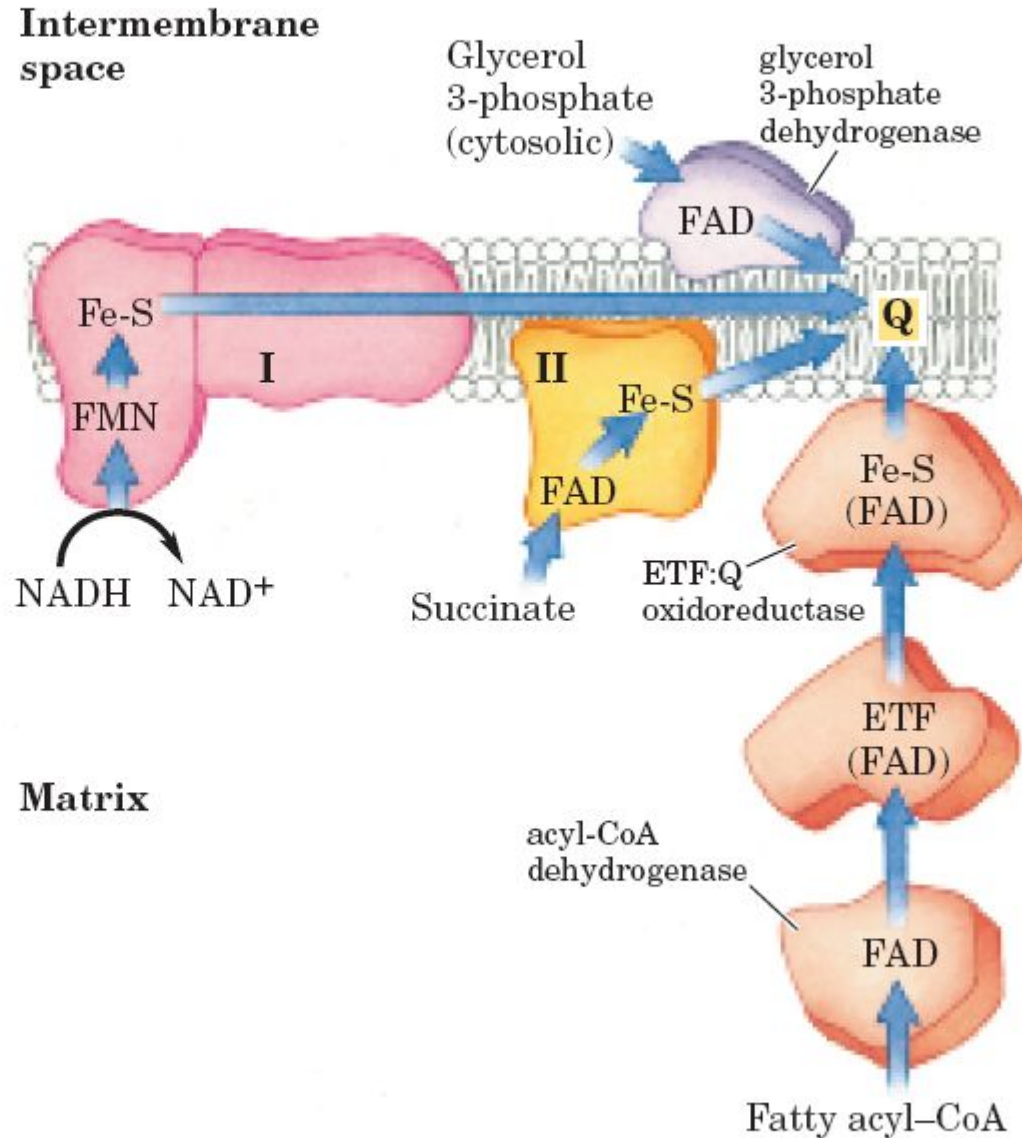
Білкові компоненти мітохондріального електрон-транспортного ланцюга

<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 [†]	13	1	Heme
IV Cytochrome oxidase	160	13 (3-4)	Hemes; Cu _A , Cu _B

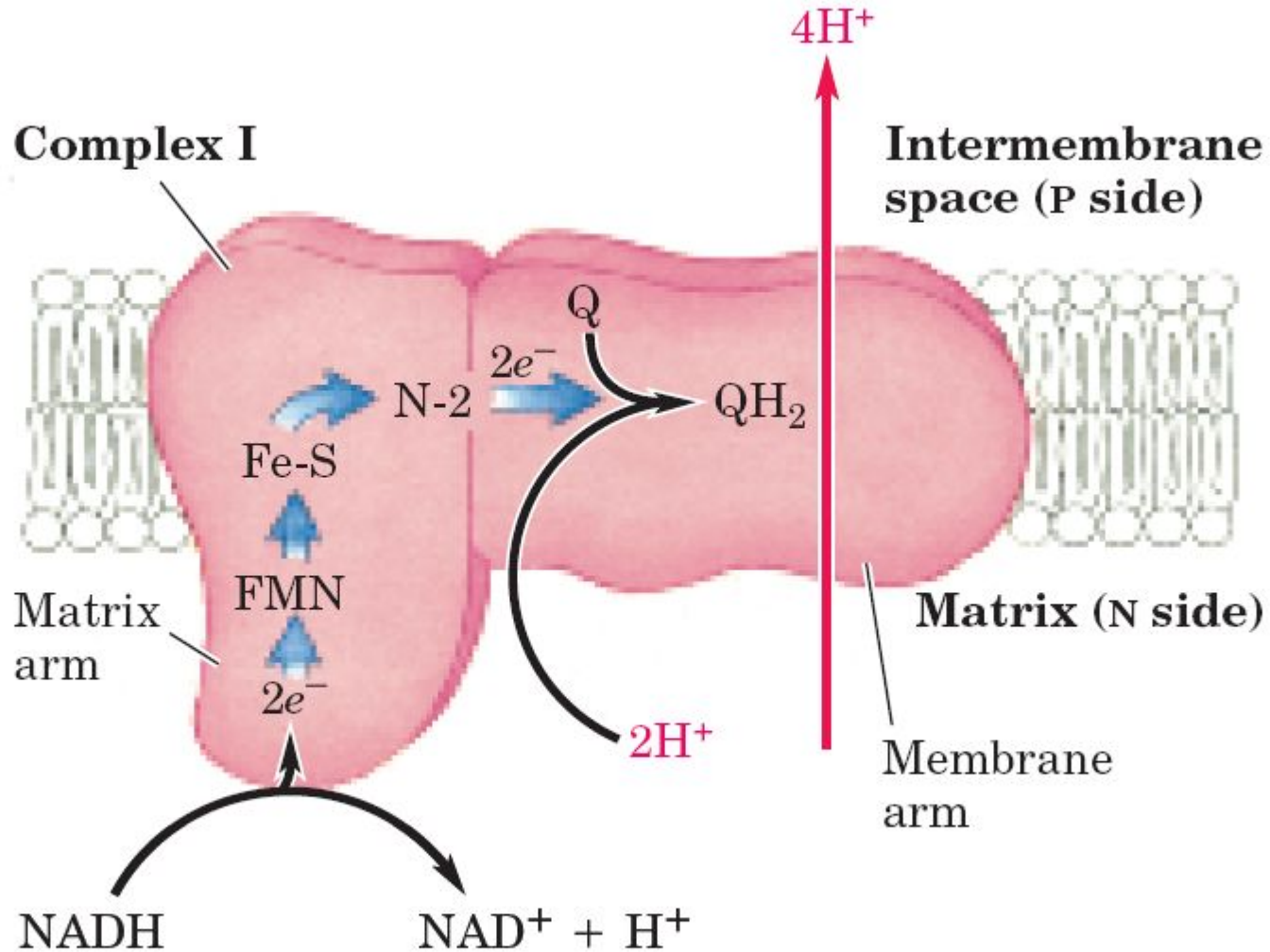
*Numbers of subunits in the bacterial equivalents in parentheses.

[†]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 ubiquinone



НАДН-убіхінон оксидоредуктаза (Комплекс I)



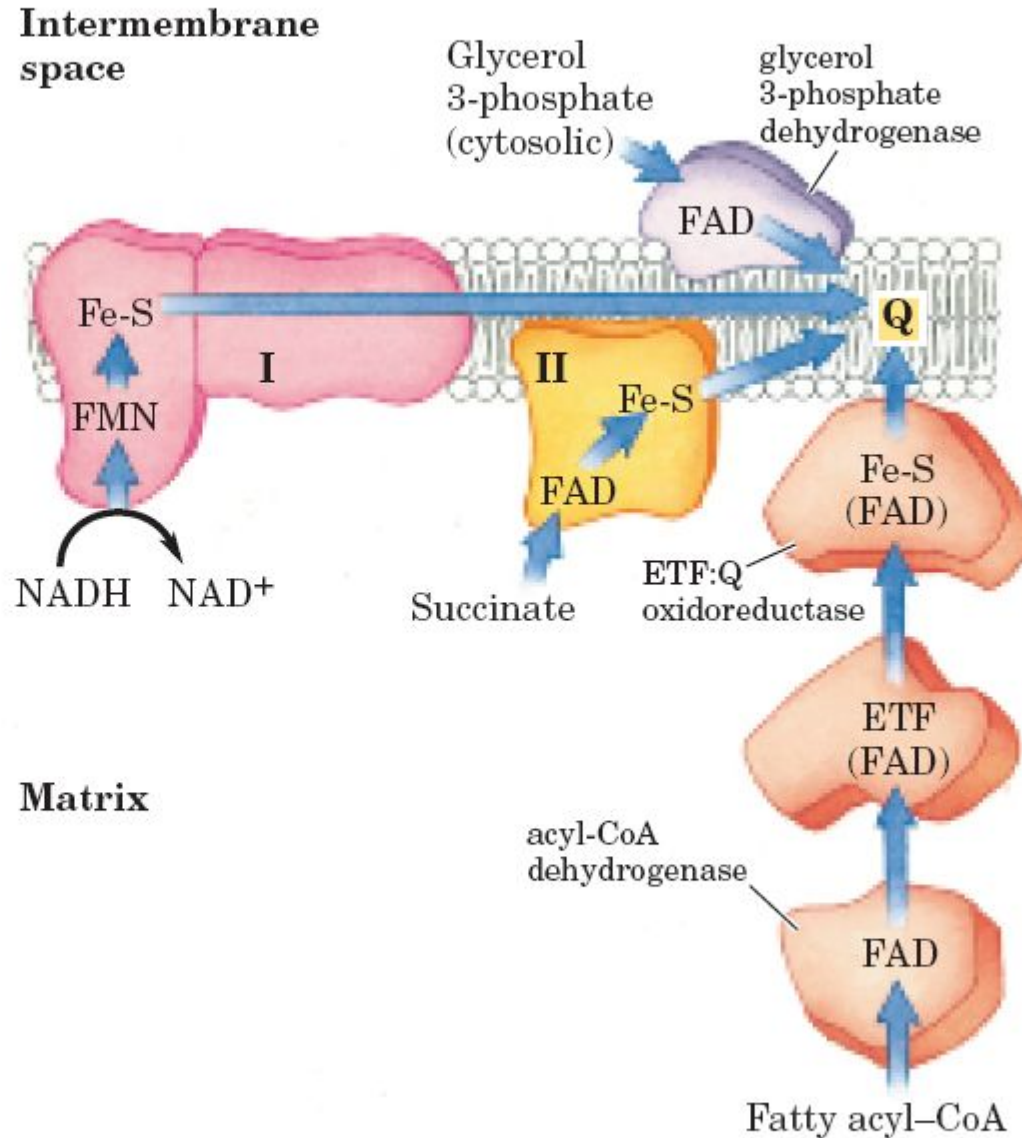
Деякі важливі реакції, що каталізуються НАД(Ф) Н-дегідрогеназами

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

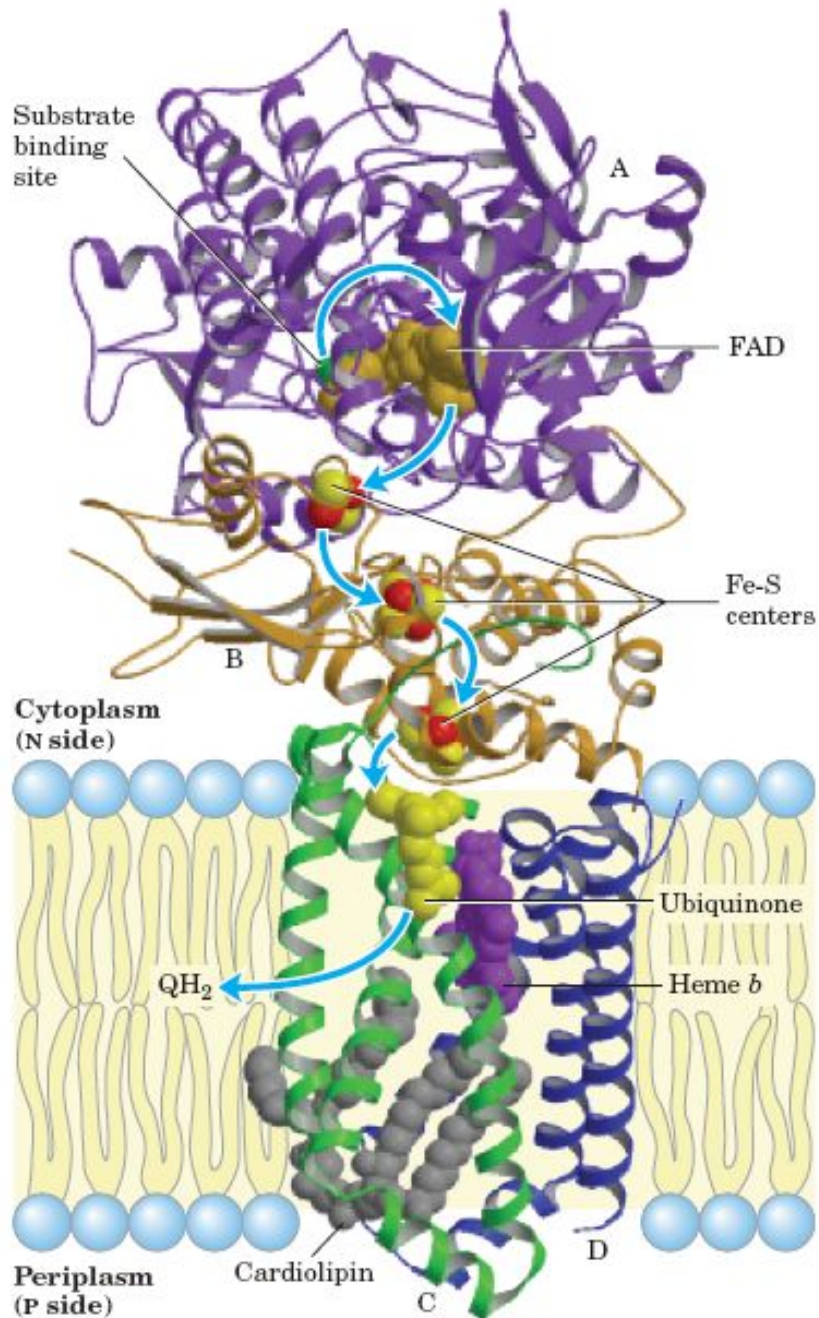
*These reactions and their enzymes are discussed in Chapters 14 through 18.

†M designates mitochondria; C, cytosol.

Надходження електронів від НАДН, сукцинату, жирного Ацил-КоА і гліцерино 3-фосфату до ubiquinone

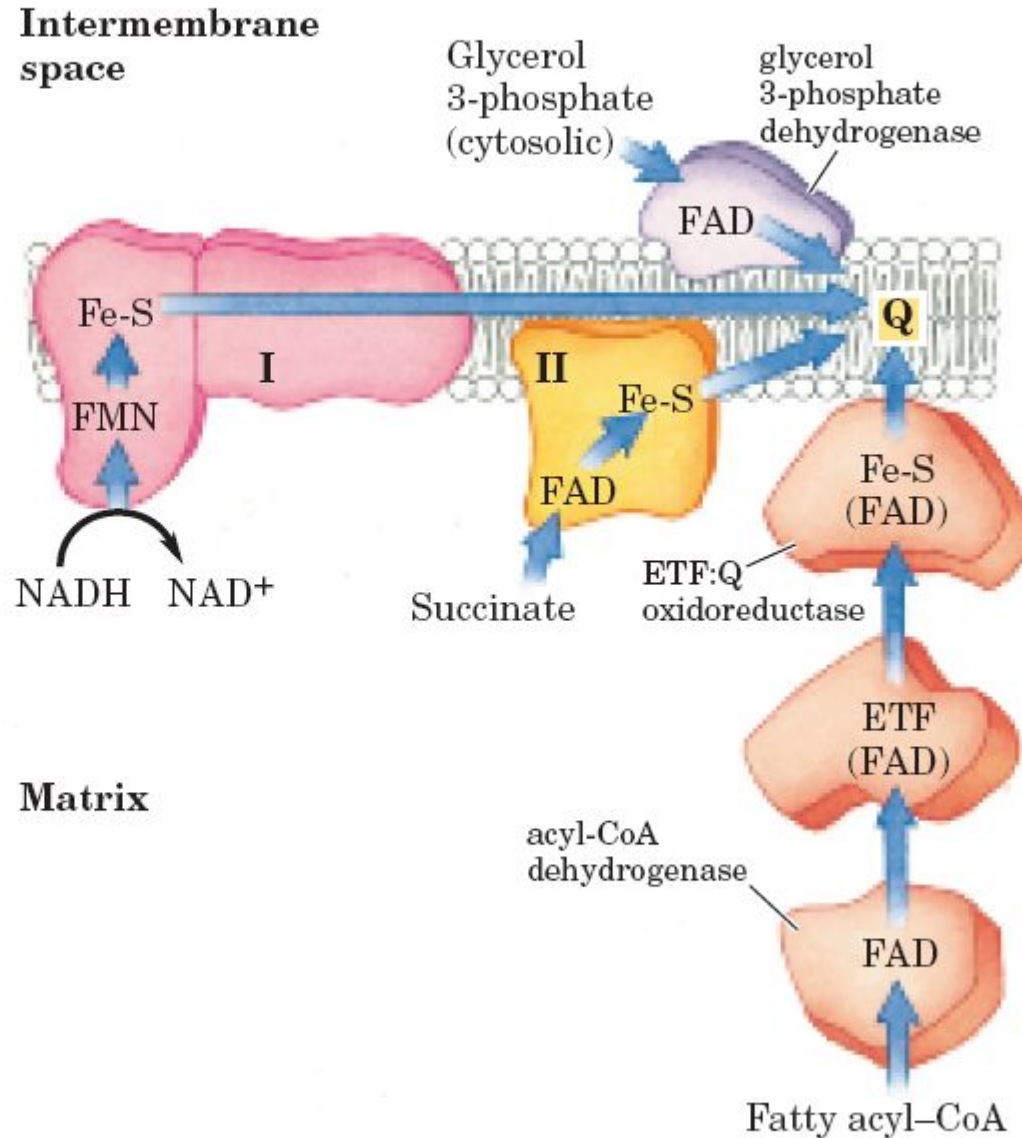


Структура комплексу II (сукцинатдегідрогеназа)

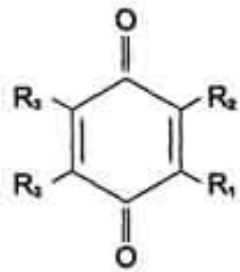
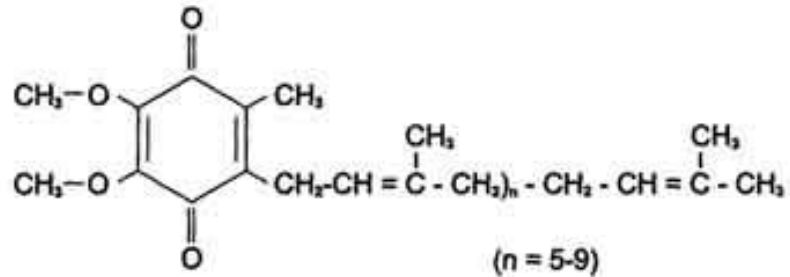


Дві трансмембранні C (зелена) і D (синя) і дві цитоплазматичні B (помаранчева) і A (фіолетова). Транспорт електронів показано голубими стрілками. Гем *b* не бере участі у транспорті електронів, але запобігає утворенню активних форм кисню (ROS).

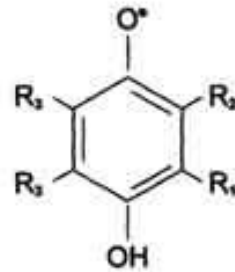
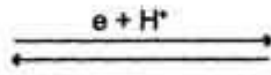
Надходження електронів від НАДН, сукцинату, жирого Ацил-КоА і гліцери 3-фосфату до ubiquinone



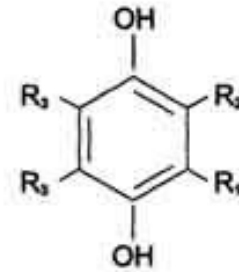
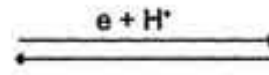
Убіхінон (Q, чи коензим Q)



Окислена форма



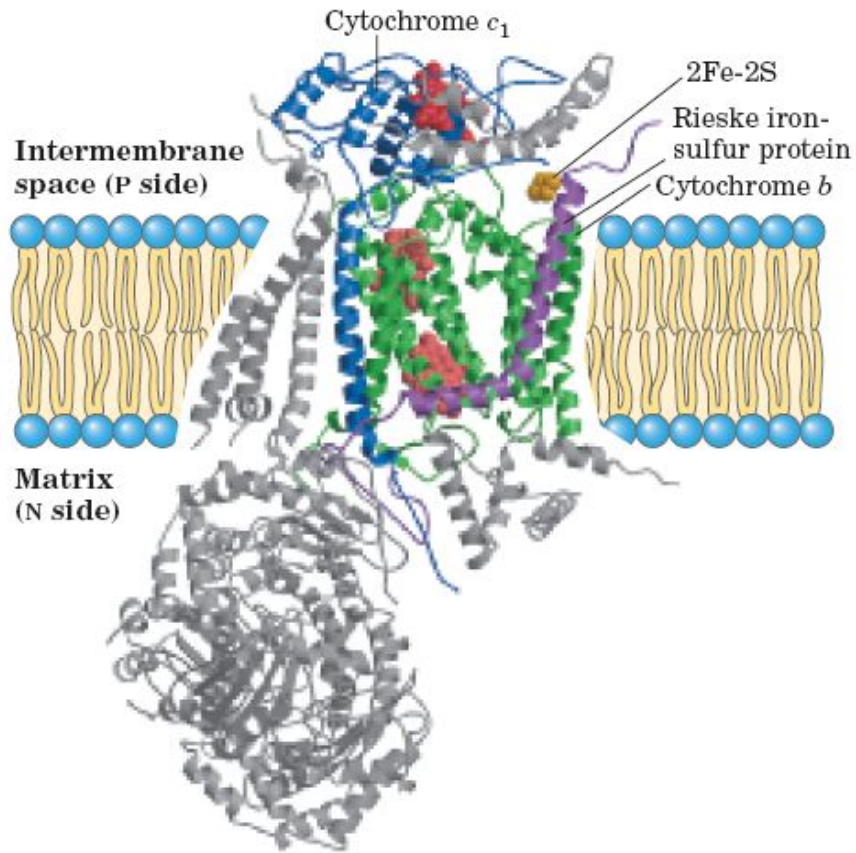
Убісеміхінон



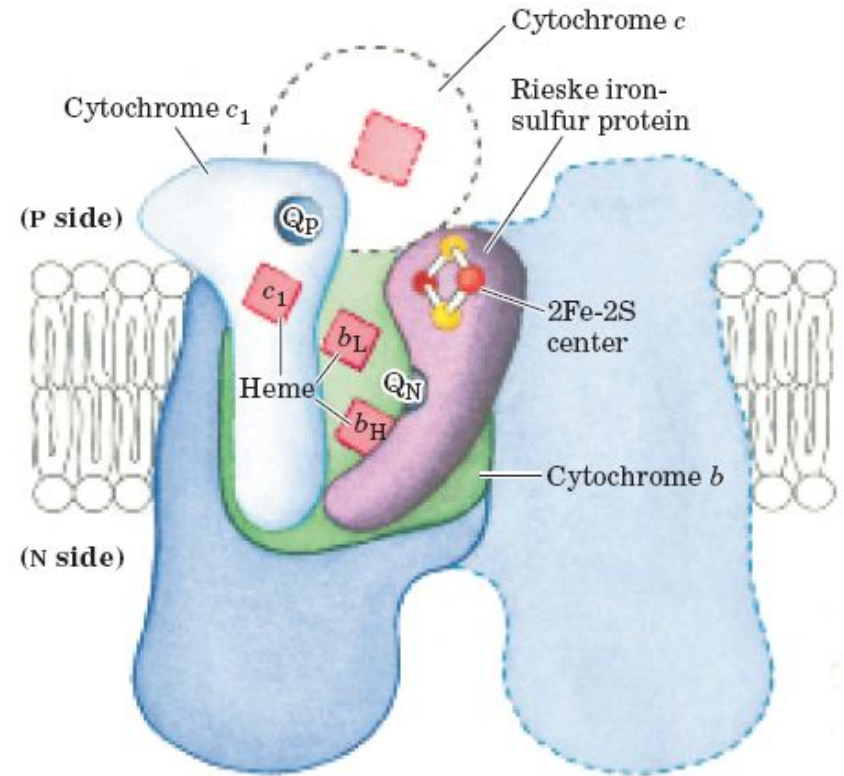
Відновлена форма

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)

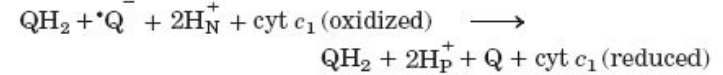
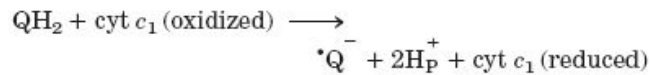
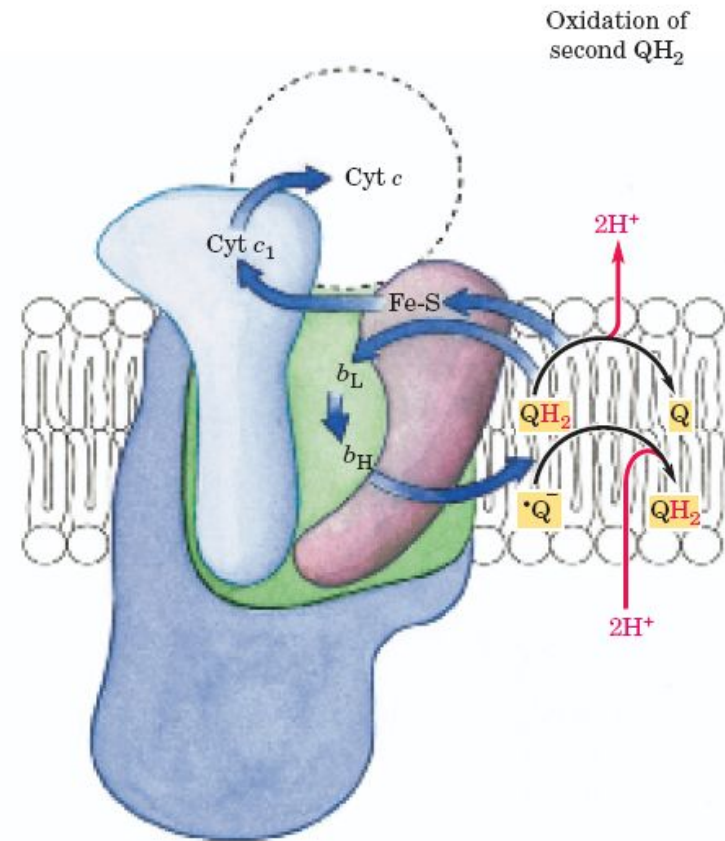
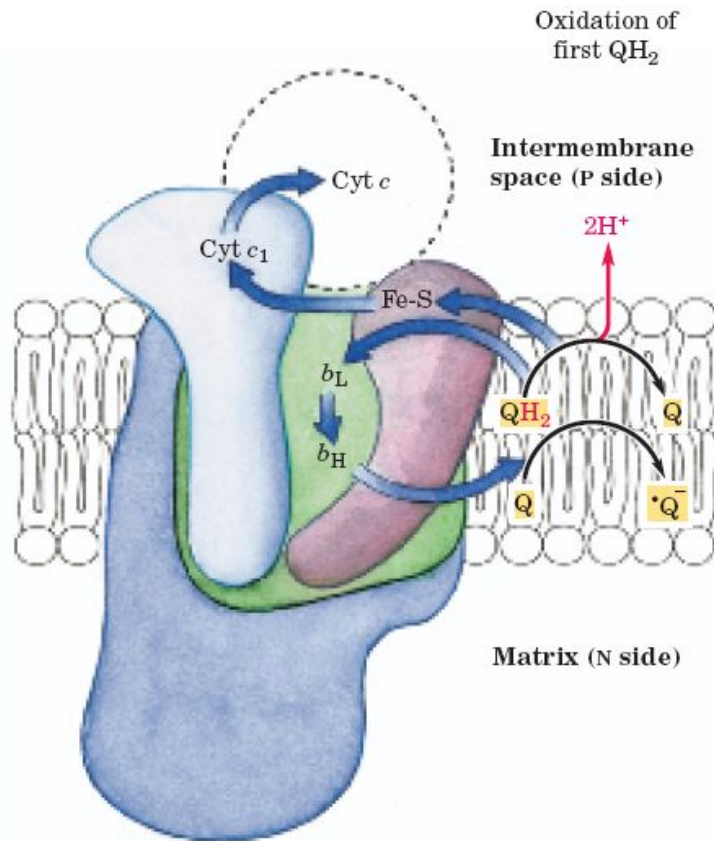


(b)

(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 .

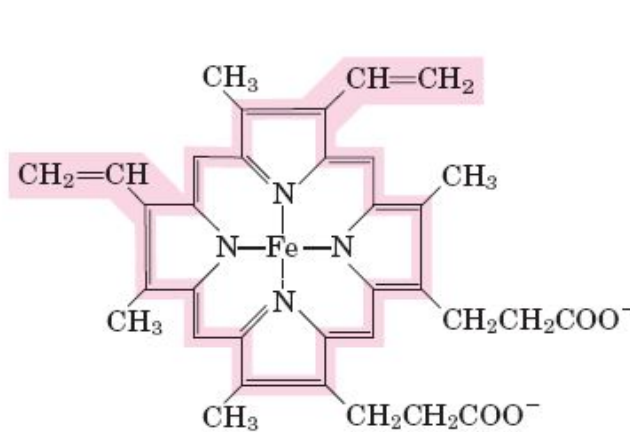
Q-цикл (комплекс III)



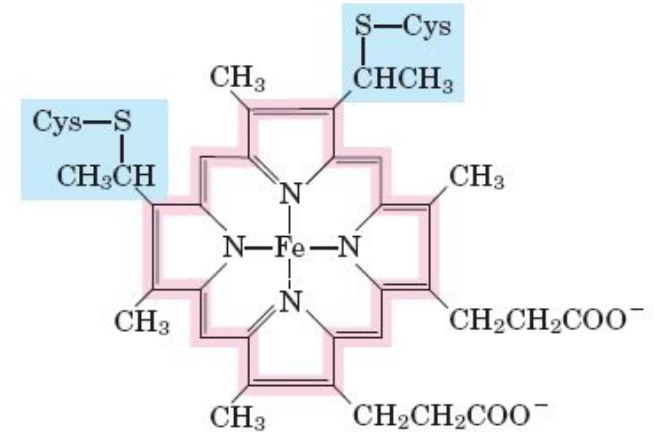
Net equation:



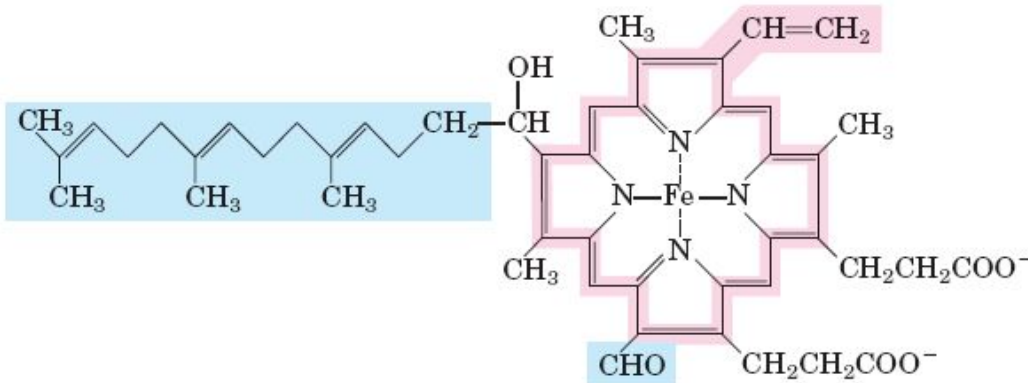
Простетичні групи цитохромів



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



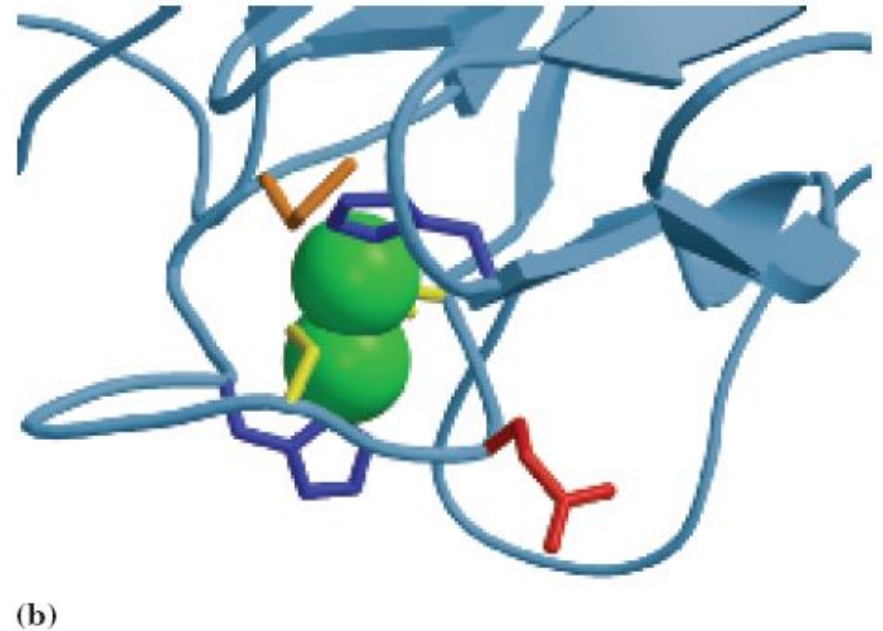
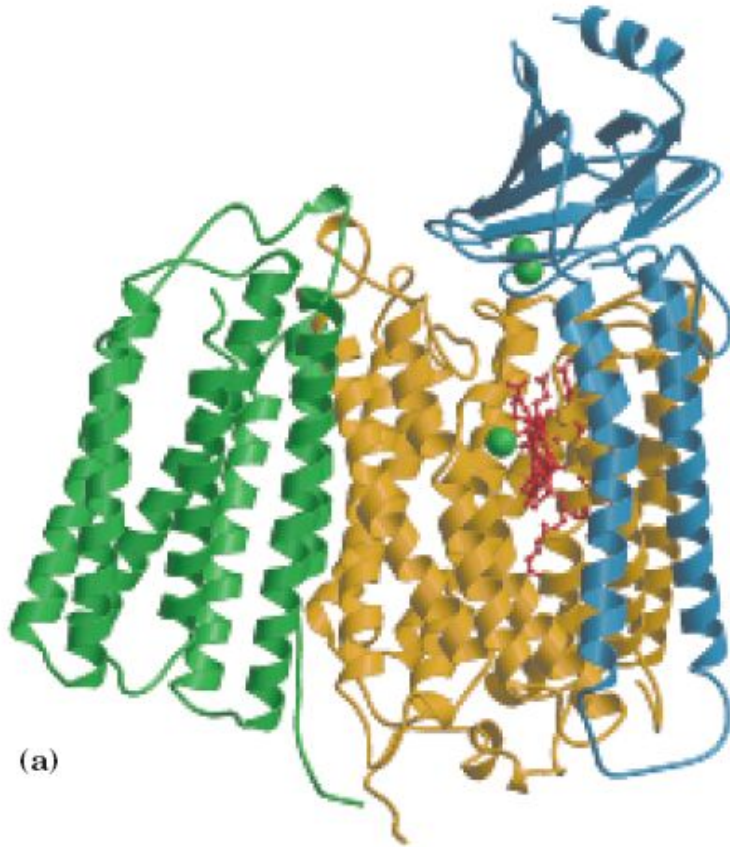
Heme C
(in *c*-type cytochromes)



Heme A
(in *a*-type cytochromes)

- Кожна група містить азотовмісний порфірин.
- Чотири атоми азоту зв'язані координаційними зв'язками з центральним атомом заліза – Fe²⁺ чи Fe³⁺.
- Гем с ковалентно зв'язаний з протеїном цитохрому с через тіоефірні зв'язки двох залишків Cys.

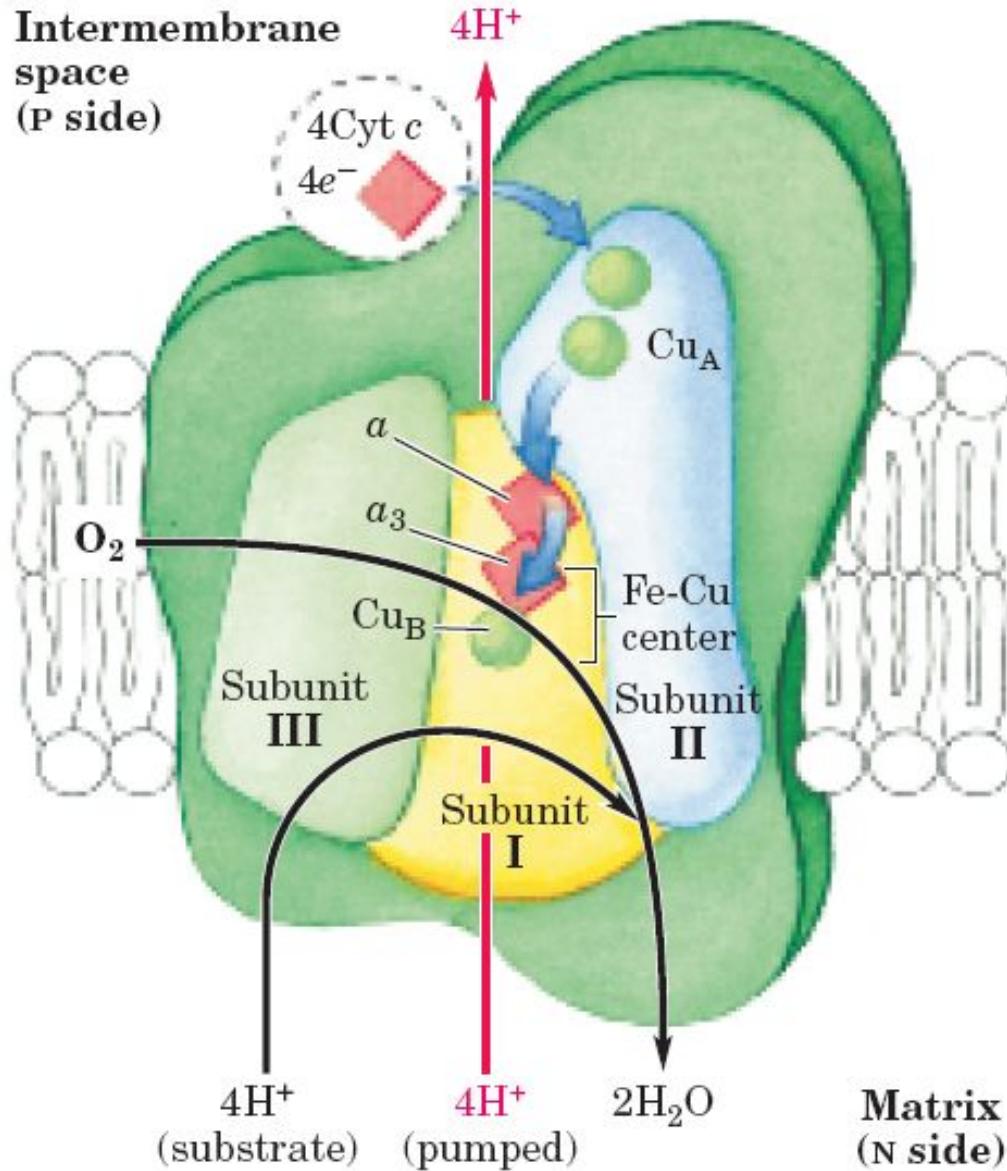
Субодиниці цитохромоксидази (комплекс IV)



(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)



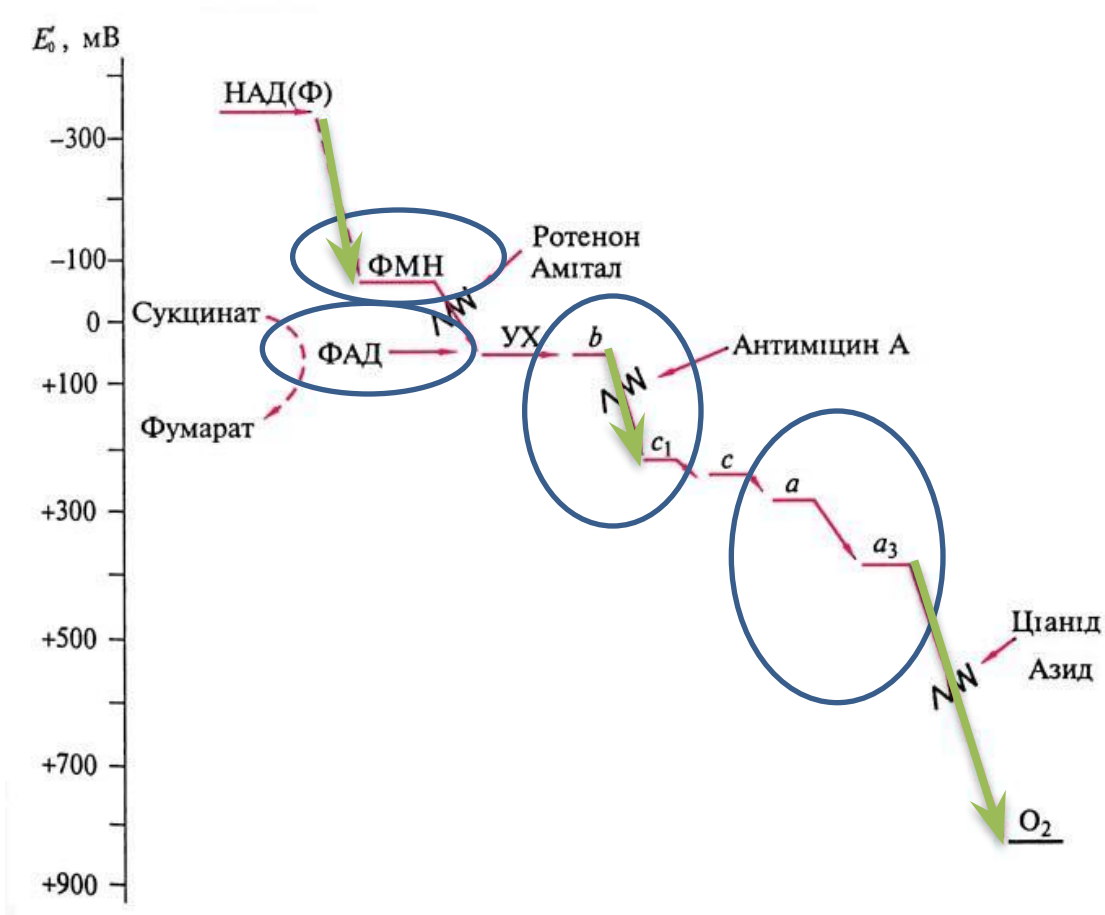
Шлях електронів через комплекс IV

- Цитохром с передає електрон на двоядерний центр Cu_A. Далі електрони рухаються через гем а на Fe-Cu - центр.
- Кисень зв'язується з гемом а₃ і відновлюється до пероксипохідного (O₂²⁻). Унаслідок приєднання ще двох електронів від цитохрому с O₂²⁻ перетворюється на дві молекули води.
- При цьому поглинається чотири „субстратних” протони з матрикса. Одночасно ще чотири протони закачуються з

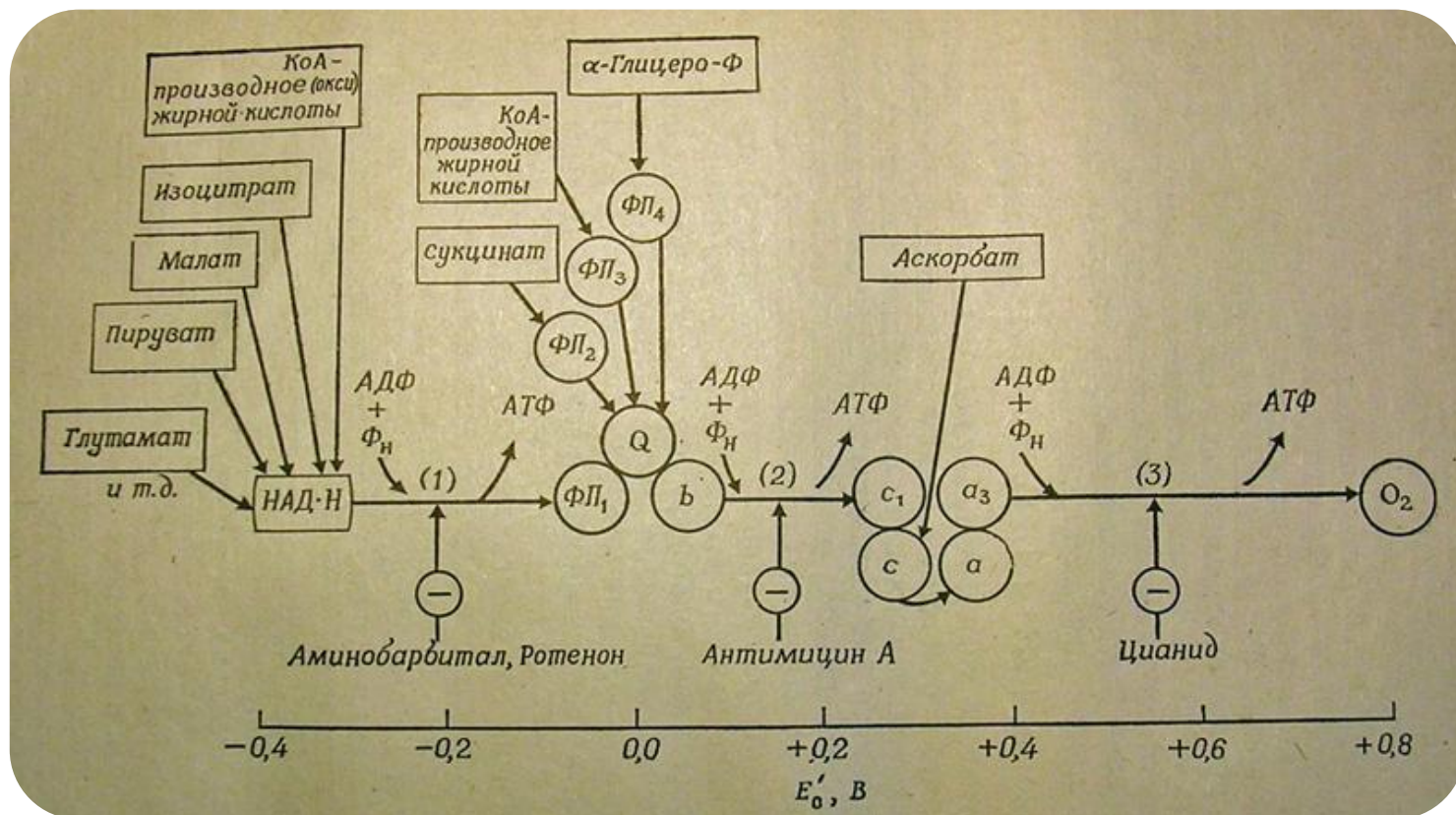
Окисно-відновний потенціал (В) компонентів дихального ланцюга у стандартних умовах (концентрація компонентів 1 М, рН 7, 25°С)

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

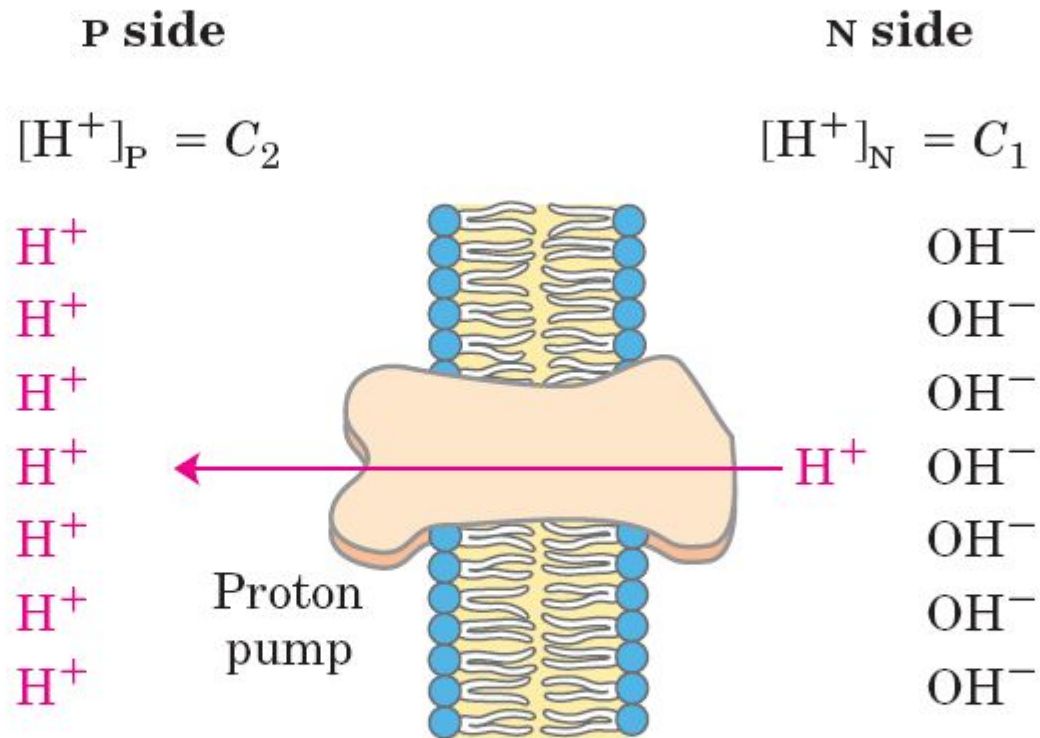


Дихальний ланцюг



- ФЛ₁ – флавопротеїд, Q – кофермент Q; б, с₁, с, а, а₃ – цитохроми. Відновлюючі потенціали (E'₀) 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 напрямом 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 (ΔpH) і розподілі зарядів ($\Delta\psi$) по обидві сторони мембрани. У результаті виникає протонорушійна сила (ΔG), 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.