

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра клінічної лабораторної діагностики

Молекулярні основи біоенергетики

**кандидат медичних наук, доцент
Бєлєнький Сергій Андрійович**

**ЗАПОРОЖЖЯ
2016**

Тканинне дихання.

Зовнішнє (легеневе) дихання — сукупність фізіологічних процесів, що забезпечують надходження в організм кисню і виведення з нього вуглекислого газу.

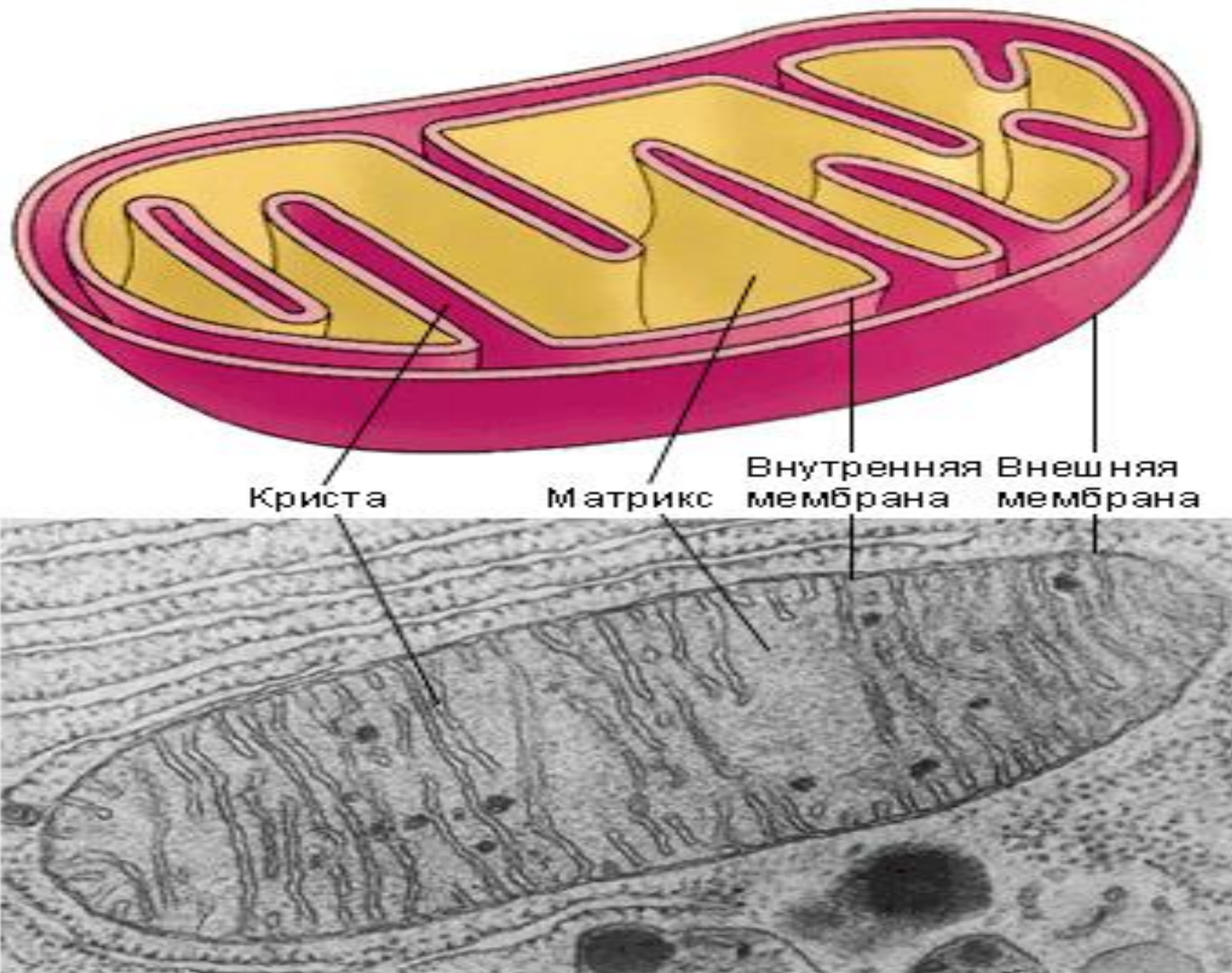
Тканинне (клітинне) дихання — сукупність окисно-відновник-них процесів, що протікають в клітинах за участю молекулярного кисню і супроводжуються запасанням енергії в молекулі АТФ.

Тканинне дихання.

У результаті **біологічного окислення** відбувається окислювальний розпад великих органічних молекул — субстратів тканинного дихання — до CO_2 і H_2O з вивільненням енергії. В **окисному фосфорилюванні** енергія запасається в макроегічних зв'язках молекул АТФ.

Принциповою відмінністю тканинного дихання від інших процесів, що протікають з поглинанням кисню (наприклад, від перекисного окислення ліпідів), є запасання енергії у формі АТФ, не характерне для інших аеробних процесів.

Мітохондрія



У живих організмах
окислення відбувається
трьома шляхами:

- 1) приєднанням кисню до атому вуглецю;
- 2) відщепленням водню;
- 3) втратою електрона.

Біологічним

окисленням

називається процес переносу електронів по ланцюгу переносників від субстрату на кисень з утворенням ендогенної (метаболічної) води.

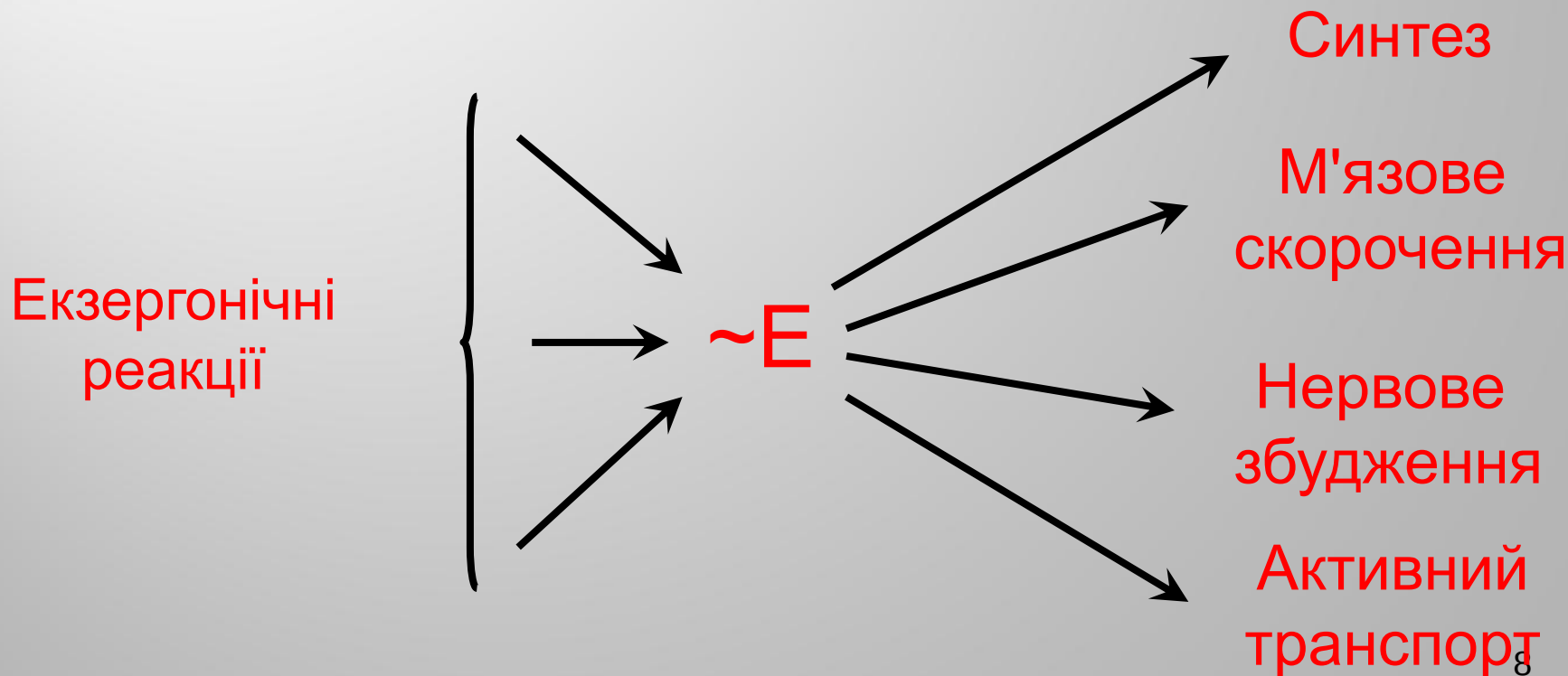
Переносники електронів – ферменти оксидоредуктази. Вони розташовані на внутрішній мембрані мітохондрій та організовані у комплекси.

Стадії обміну речовин в організмі людини:

1. **Надходження** поживних речовин і води в організм у складі продуктів харчування
2. **Розщеплення** білків, ліпідів та вуглеводів у травному тракті до простих сполук
3. **Транспорт** продуктів перетравлення поживних речовин кров'ю і лімфатичною системою
4. **Внутрішньоклітинний метаболізм** в органах і тканинах (**проміжний обмін**)
5. **Виділення** (екскреція) з організму кінцевих продуктів обміну речовин

Хімічні реакції в організмі:

3. **Сполучення екзергонічних і ендергонічних** процесів здійснюється за рахунок синтезу макроергічних сполук



Шляхи синтезу АТФ

1. Акумуляція енергії більш енергомістких сполук (стоять вище АДФ в термодинамічній шкалі) без участі O_2 – **субстратне фосфорилування** (гліколіз та цикл Кребсу-Ліпмана):



2. Акумуляція енергії електрохімічного потенціалу при розрядці внутрішньої мембрани мітохондрій – **окисне фосфорилування**

Сполука	Енергія фосфатного зв'язку, кДж/моль
Фосфоенолпіруват	-61,9
Карбамоїлфосфат	-51,4
1,3-Діфосфогліцерат	-49,3
Креатинінфосфат	-43,1
АТФ→АДФ	-30,5
АДФ→АМФ	-27,6
Пірофосфат	-27,6
Глюкозо-1-фосфат	-20,9
Фруктозо-6-фосфат	-15,9
НуклеозидМФ→нуклеозид	-14,2
Глюкозо-6-фосфат	-13,8
Глицерол-3-фосфат	-9,2
Енергія тіоефірного зв'язку, кДж/моль	
Ацетіл~S-CoA	-33,6

Стадії катаболізму біомолекул

Стадія 1. Розщеплення складних молекул
(макромолекули вуглеводів, білків, НК, ліпідів) **до простих компонентів**

- а) полісахариди → моносахариди
(глюкоза, фруктоза, галактоза)
- б) ліпіди → жирні кислоти + гліцерин
- г) білки → АК
- д) НК → моонуклеотиди

Реакції **каталізують** ферменти **гідролази** ШКТ.

Реакції, **які не супроводжуються** виділенням енергії.

Стадія 2. Внутрішньоклітинне розщеплення біомолекул (які утворилися на стадії 1) з вивільненням Е (~20%), що запасається в макроергічних зв'язках АТФ в цитозолі і мітохондріях.



Т.о. ацетил-КоА – общий конечный продукт стадии 2

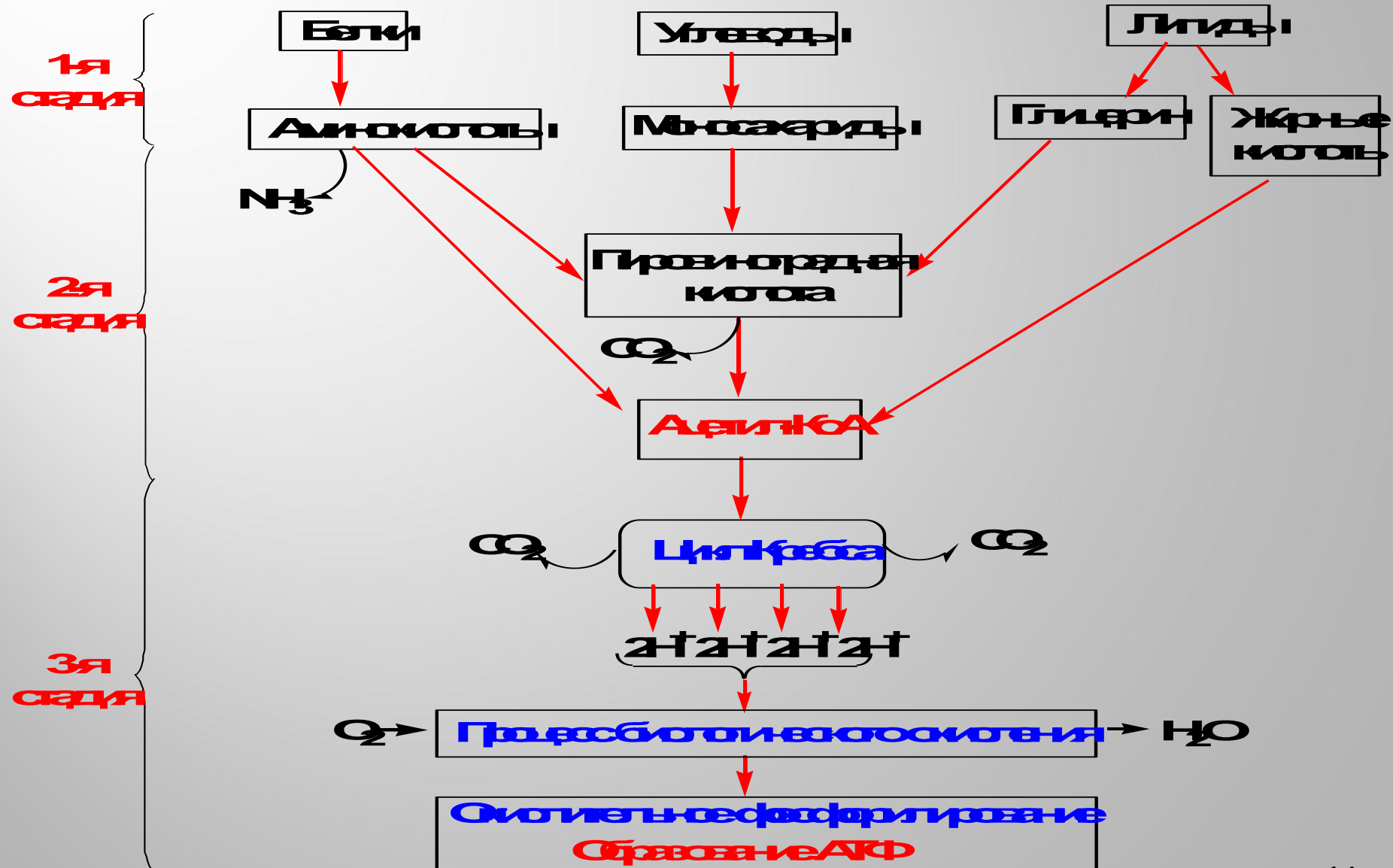
Стадія 3. Окислення ацетіл-КоА до кінцевих метаболітів CO_2 і H_2O в мітохондріях.

Складається з двох процесів:

- а) **циклу Кребса-Ліпмана**, у результаті якого утворюється CO_2 і атоми водороду, які використовуються для відновлення коферментів НАД⁺ і ФАД
- б) **дихальні ланцюги** переносу електронів від відновлених форм коферментів на молекулярний кисень

!!! ~80% Е хім. зв'язків звільняється!!!

Шляхи катаболізму біомолекул

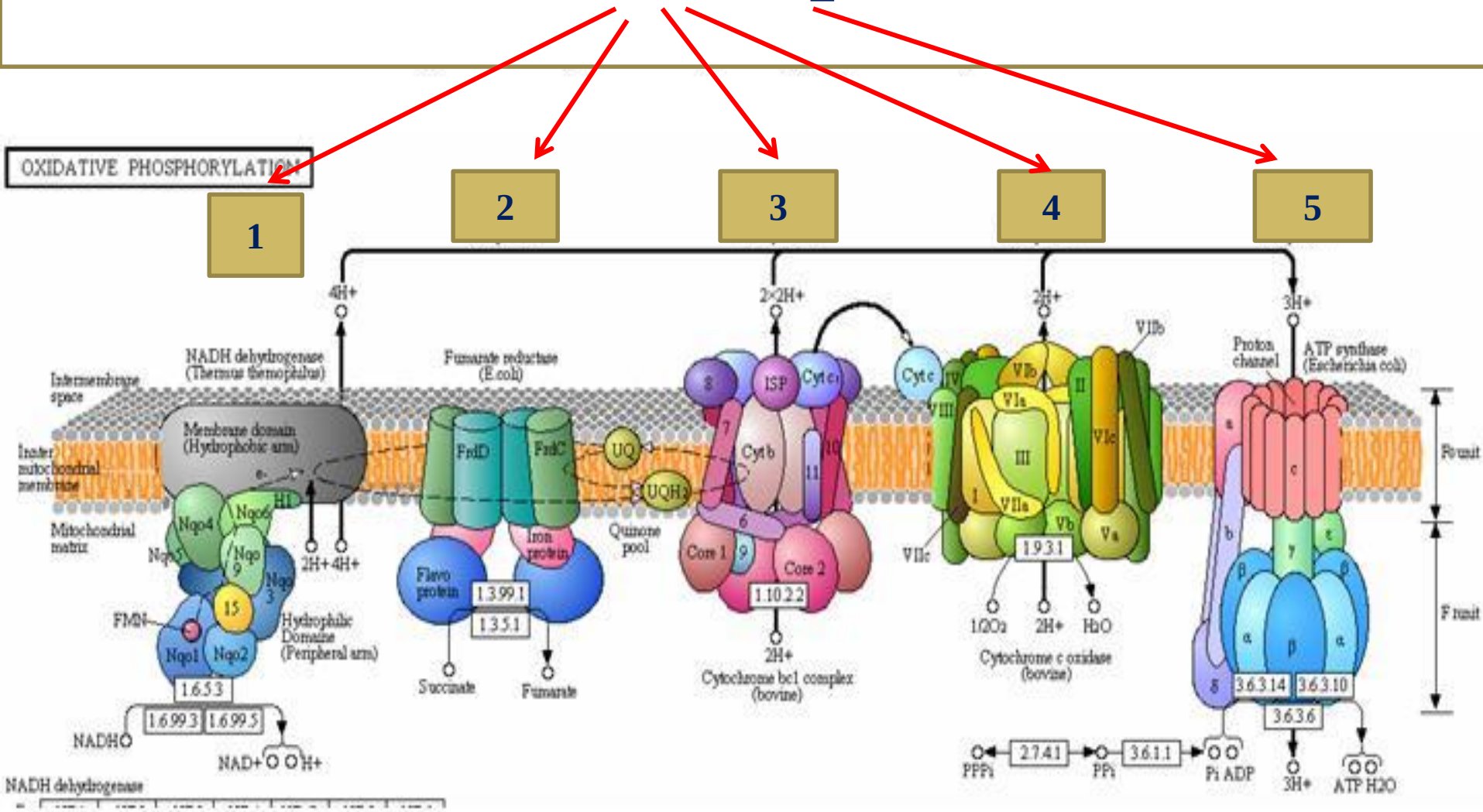


Енергетика ЦТК (при окисленні 1 молекули ацетіл-КоА)

Р-ція ЦТК	Фермент ЦТК	Механізм утворення макроергічних зв'язків		К-сть утвор. АТФ
1	Ізоцитрат-дегідрогеназа	НАДН·Н ⁺	Окисне фосфорилування	3
3	α-Кетоглутарат-дегідрогеназа	НАДН·Н ⁺		3
5	Сукцинаттіокіназа	ГТФ	Субстратне фосфорилування	1
6	Сукцинатдегід-рогеназа	ФАДН ₂	Окисне фосфорилування	2
8	Малатдегідро-геназа	НАДН·Н ⁺		3
Ітого при повному окисленні 1 молекули ацетіл-КоА				12

Організація дихального ланцюга

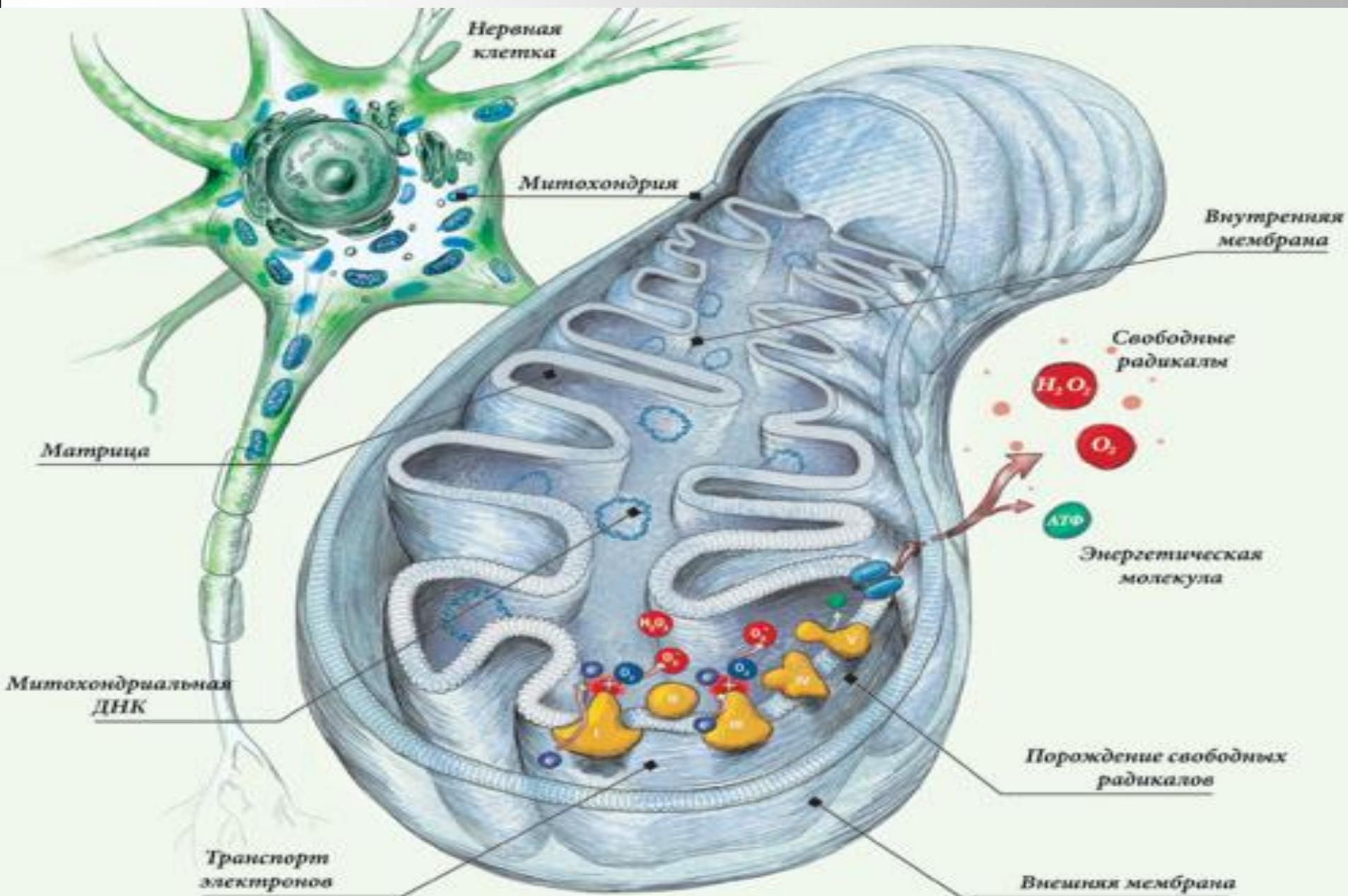
Комплекси переносники



Один набір ферментативних
комплексів формує дихальний
ансамбль.

Один дихальний ансамбль
розташований в одній складці
(кристе) внутрішньої
мітохондріальної мембрани.

Дыхальный ансамбль



Редокс-потенціал

Всі процеси, що протікають в організмі, є окисно-відновними реакціями, що протікають зі зміною окисно-відновного потенціалу. У будь-якому водному розчині завжди присутні відновники і окислювачі. А людський організм якраз і є яскравим прикладом складного водного розчину. Здатність цього розчину віддавати або приймати електрони характеризує активність відновників або окислювачів.

Редокс-потенціал

Окисно-відновлюваний потенціал (редокс-потенціал від англ. *redox* — *reduction-oxidation reaction*, E_h или Eh) — міра здатності хімічної речовини приєднувати електрони (відновлюватися).

Окисно-відновлюваний потенціал виражають у мілівольтах (мВ). Ланцюг переносників біологічного окислення побудована за таким принципом, що **кожен наступний переносник має більш високий редокс-потенціал, ніж попередній.**



Схема біологічного окислення (довгий ланцюг)

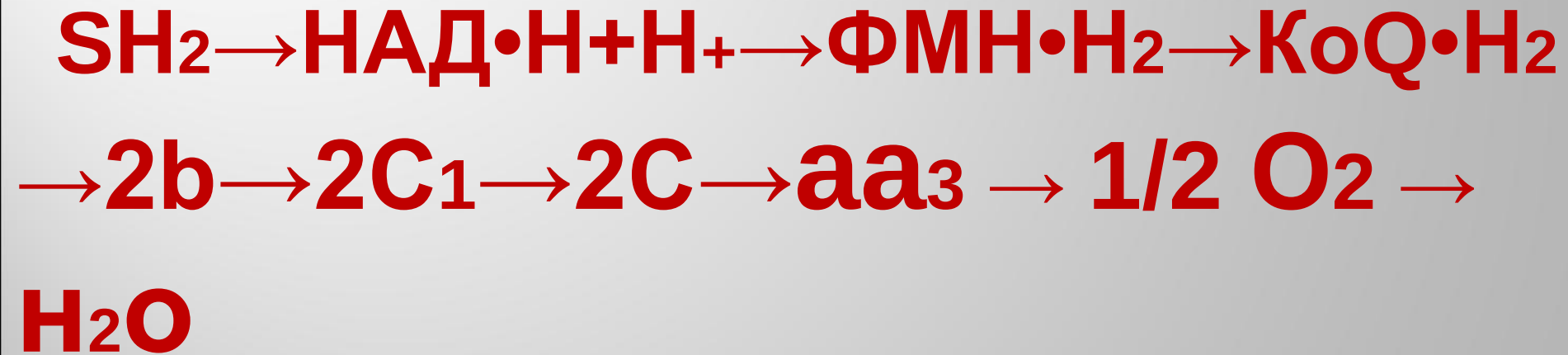


Схема біологічного окислення (короткий ланцюг)

$SH_2 \rightarrow \text{ФАД} \cdot H_2 \rightarrow \text{КоQ} \cdot H_2 \rightarrow 2b \rightarrow$

$2C_1 \rightarrow 2C \rightarrow \text{аа3} \rightarrow 1/2 O_2 \rightarrow H_2O$

Комплекси дихального ланцюга:

Комплекс I

NADH-Co Q редуктаза
(NADH-дегідрогеназа).

Склад небілкової частини :

ФМН и Fe-S білки

Комплекс II

Сукцинатдегідрогеназа,
цитохром b_{560}

ФАД и Fe-S білки

Комплекс III

цитохроми b, c_1
Fe-S-белки

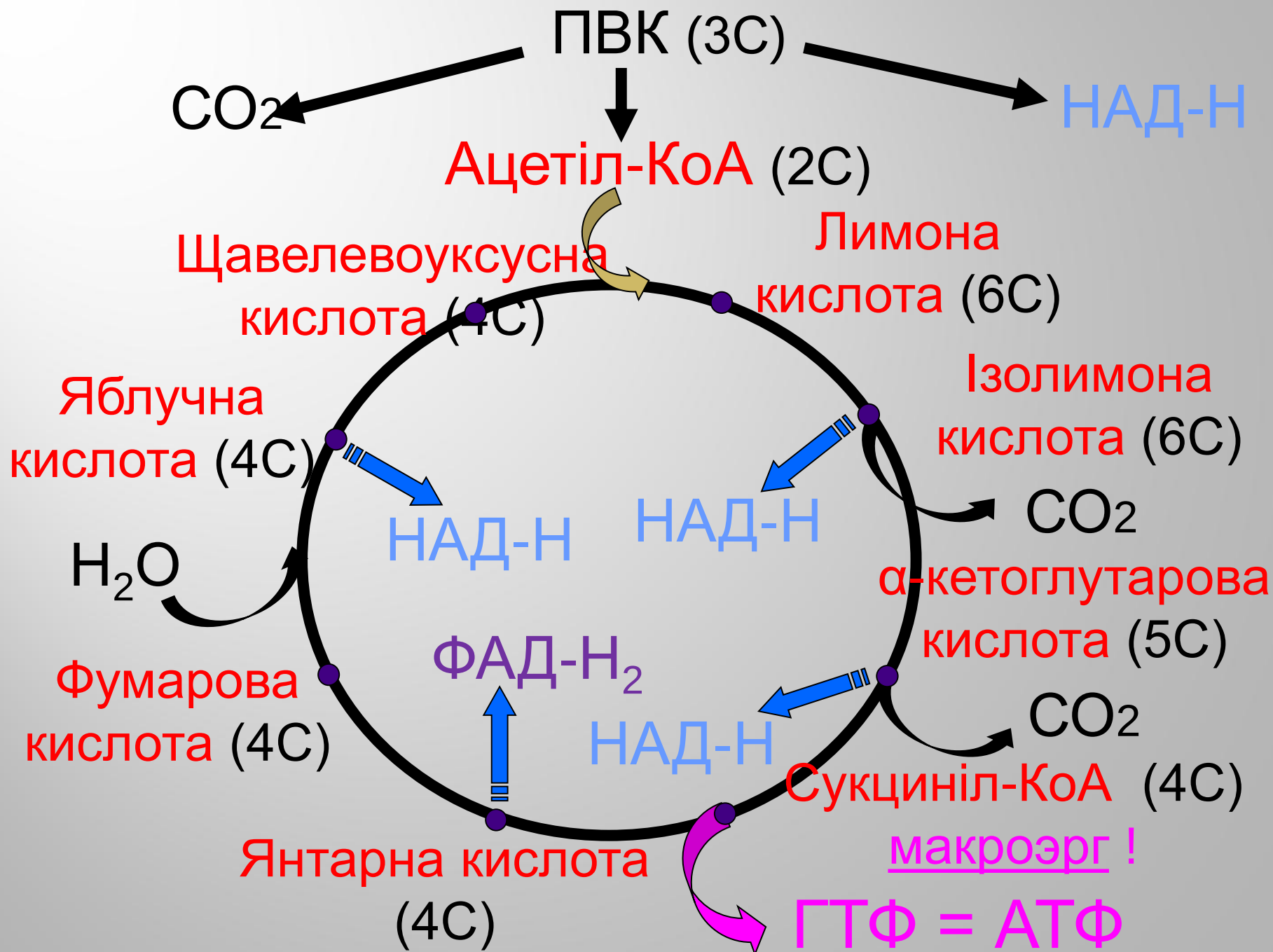
Fe у складі Гема

Комплекс IV

цитохром C оксидаза
(цитохроми aa_3)

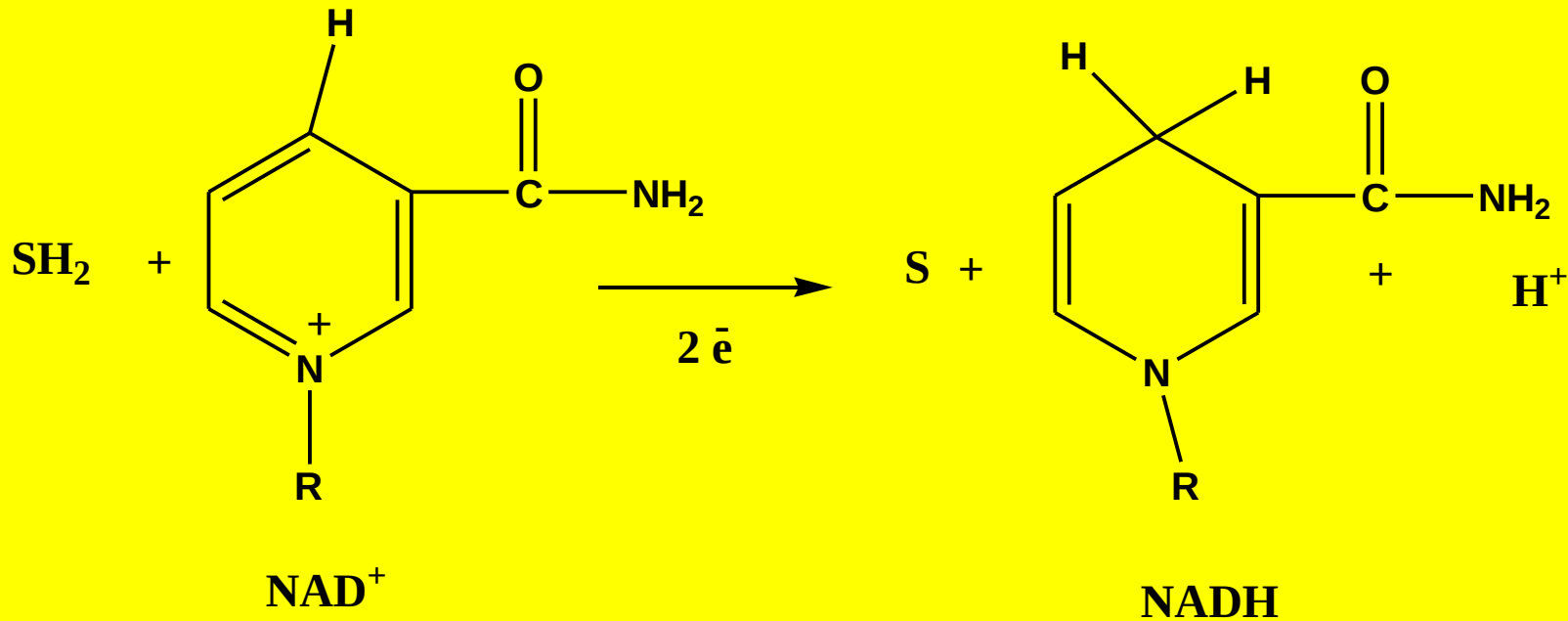
Fe у складі Гема

Cu^+/Cu^{2+}





Окислення субстрату (SH_2) цикла Кребса каталізується НАДН-залежною дегідрогеназою



Активний центр НАДН-дегідрогенази

динуклеотид -
связывающий
домен



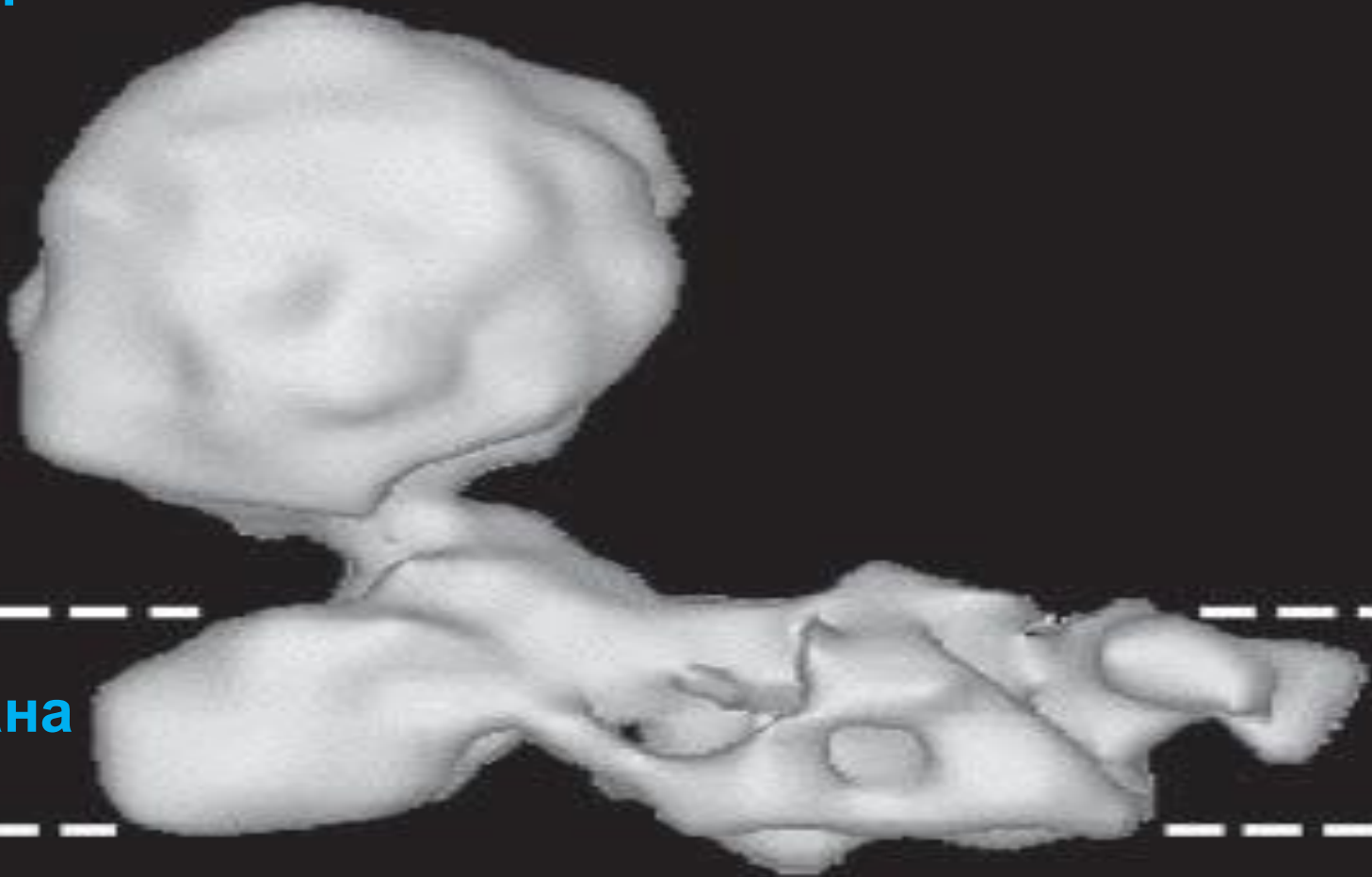
субстрат -
связывающий
домен

субстрат

шарнир

Розміщення НАДН-КоQ-редуктази у мітохондрії

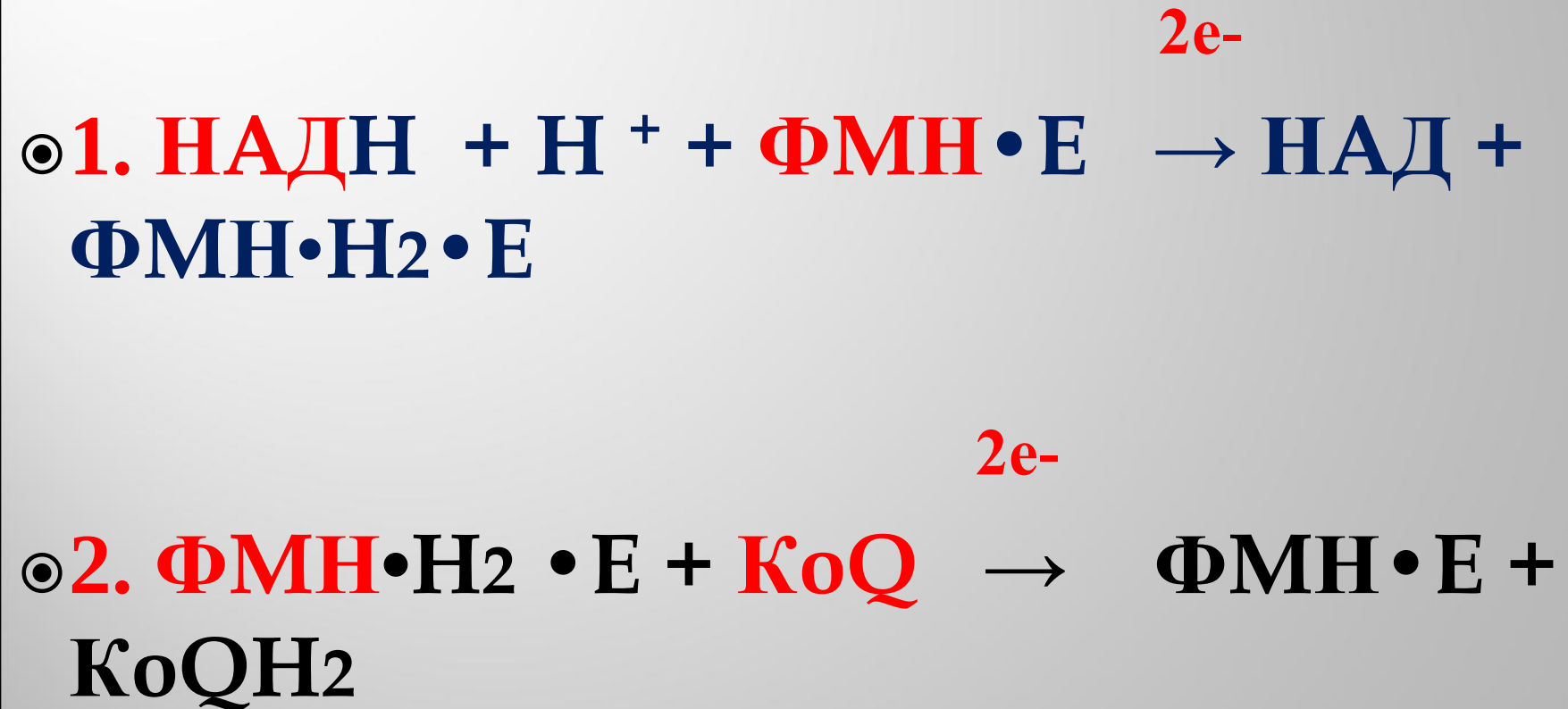
Матрикс



Мембрана

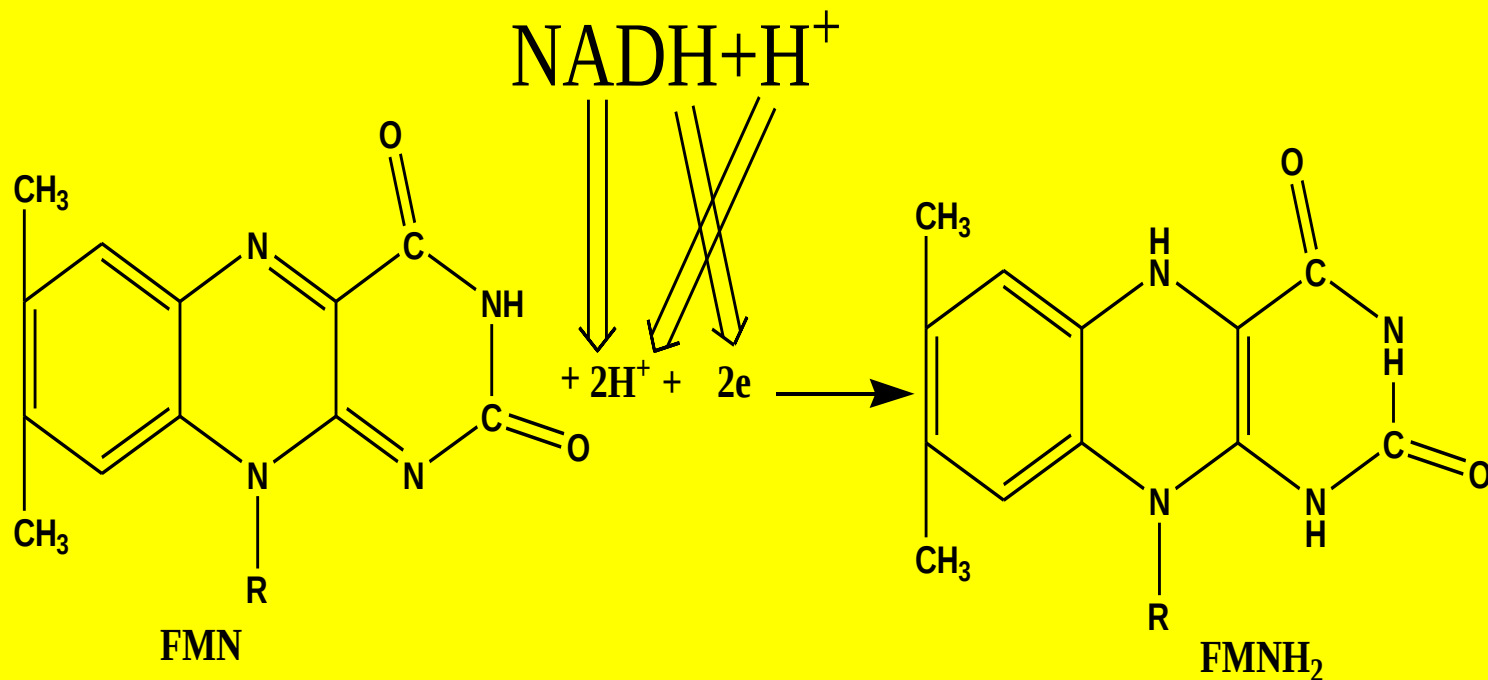
Межмембранное пространство

Функціювання комплексу I



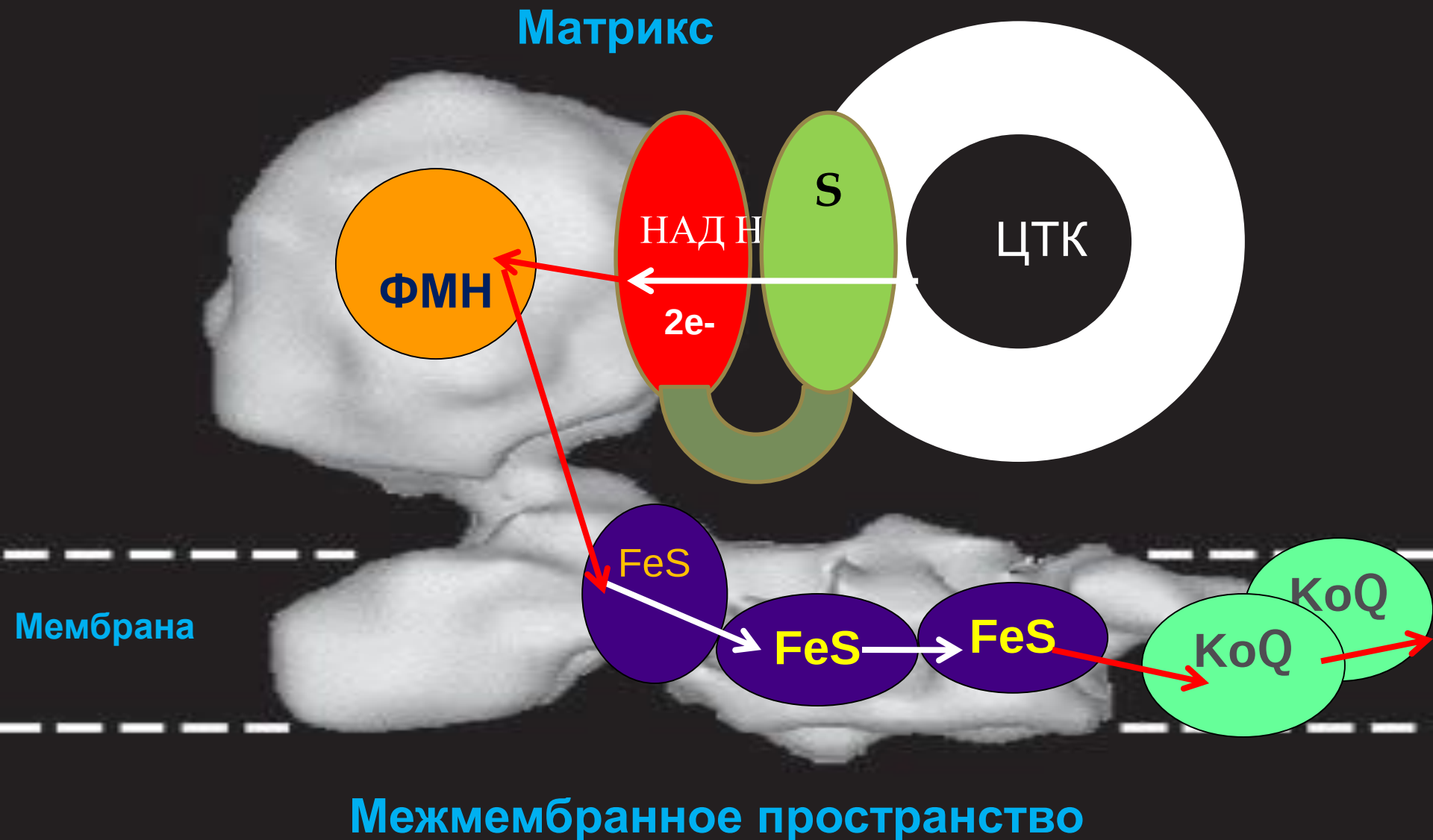
⦿

Комплекс I функціонує під час окислення НАД•Н



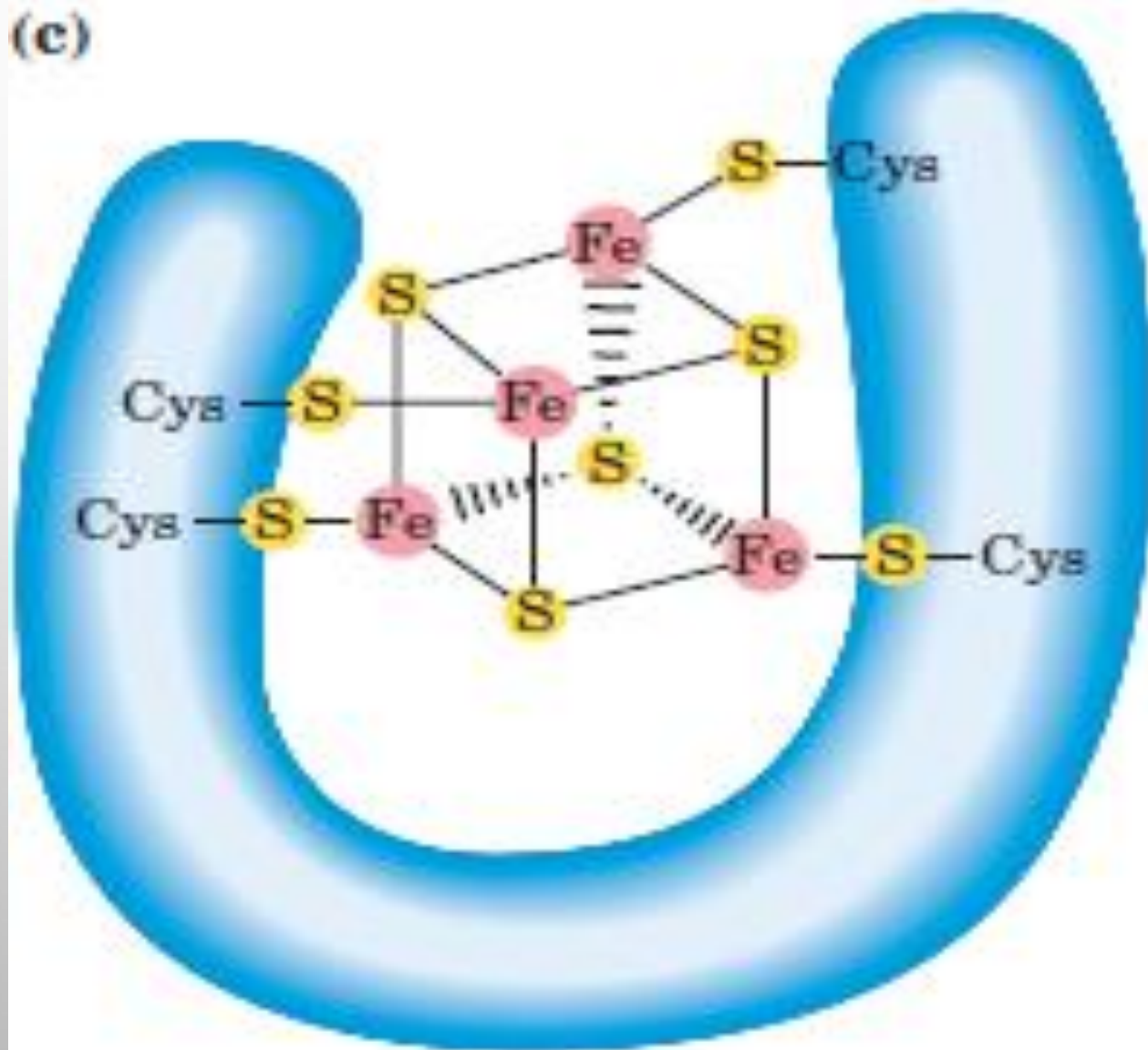
НАДН + Н⁺ + ФМН•Е → НАД⁺ + ФМН•Н₂•Е →
ФМН•Е – НАДН-дегідрогеназа (окисна форма)

Функціювання НАДН-KoQ-редуктази

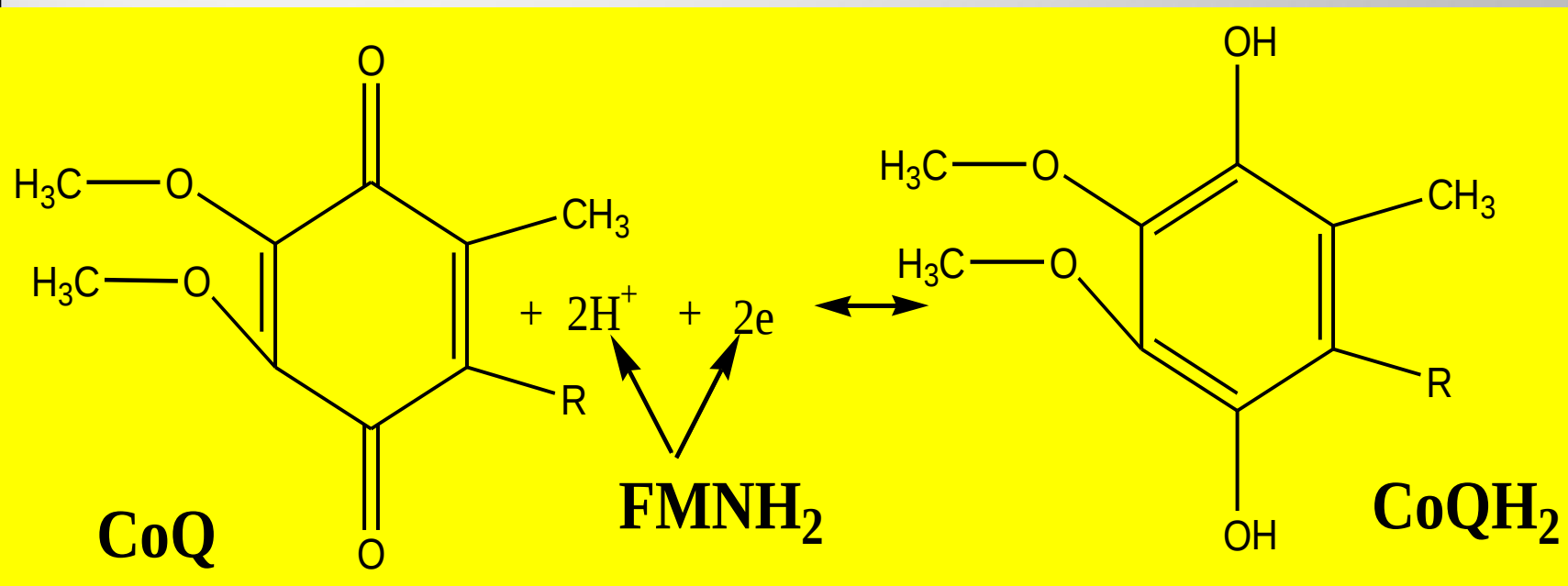
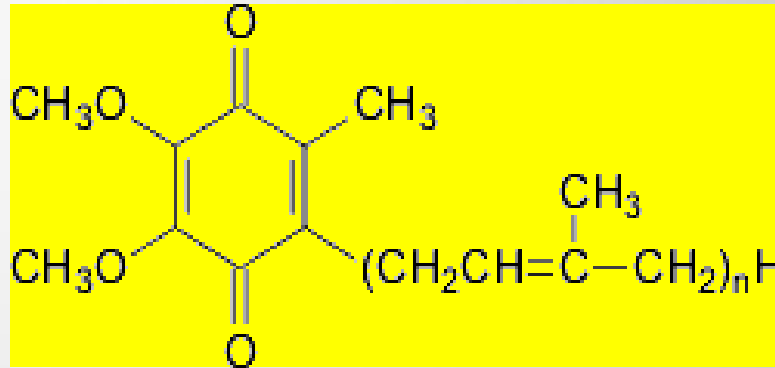


FeS- білок

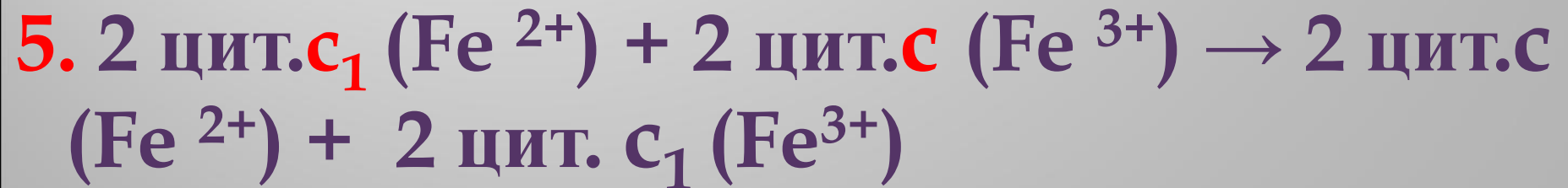
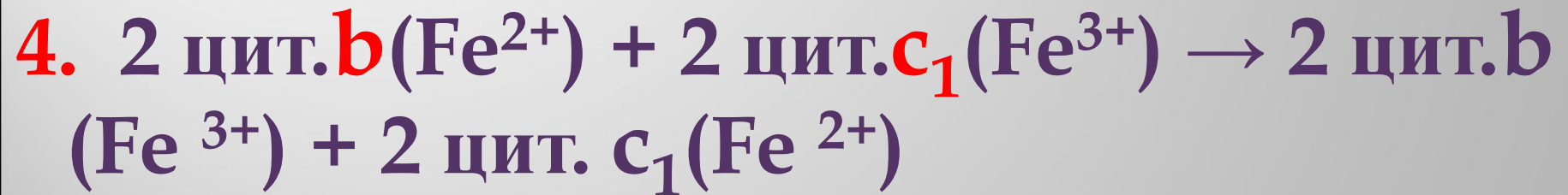
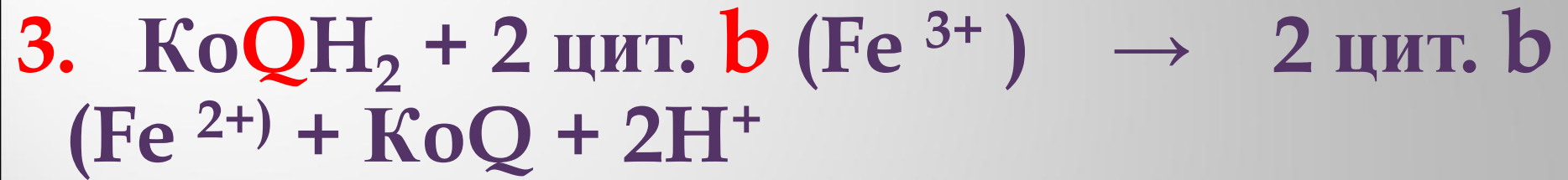
(c)



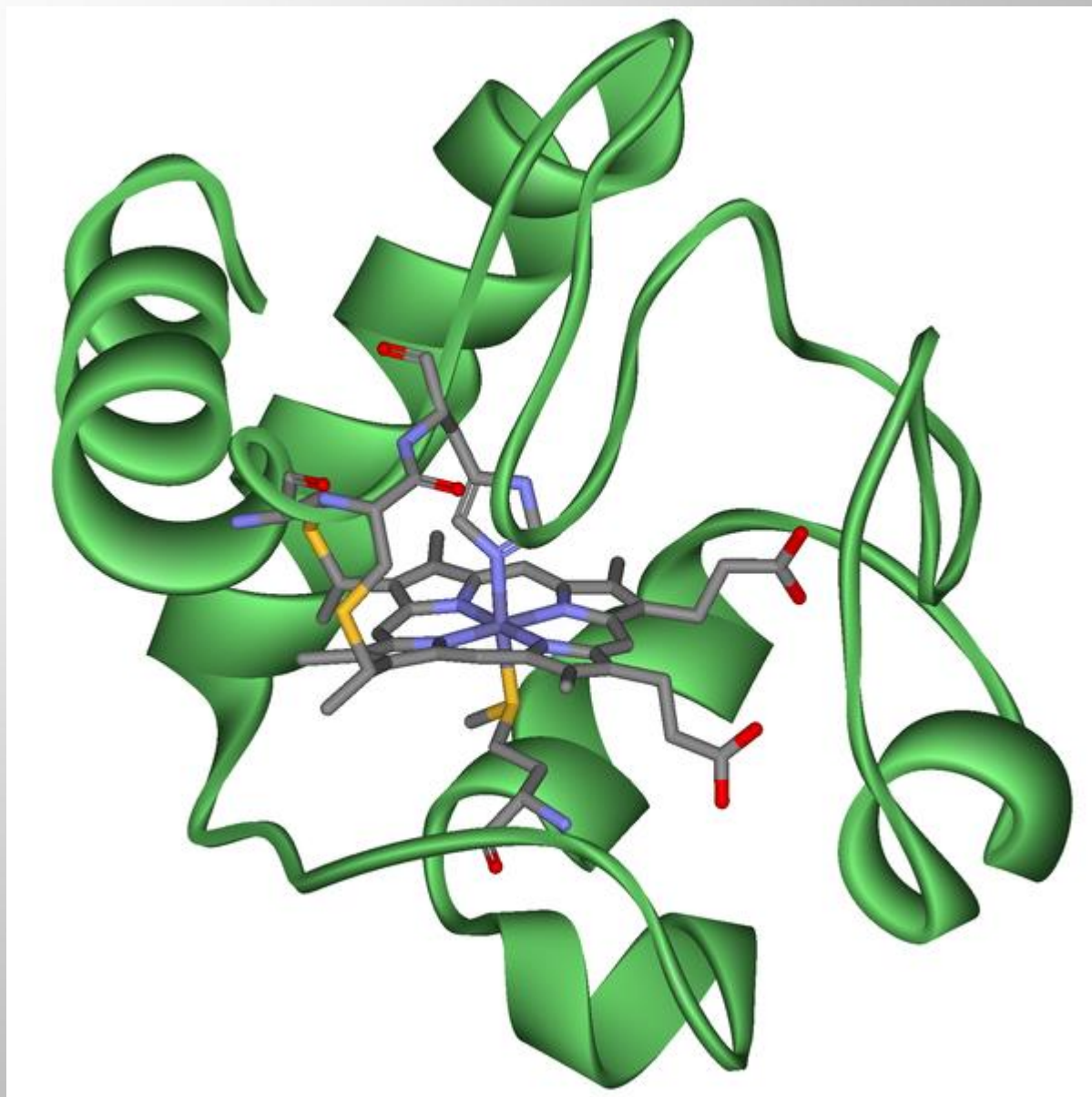
Убіхінон (КоQ) функціонує у момент окислення комплексу І



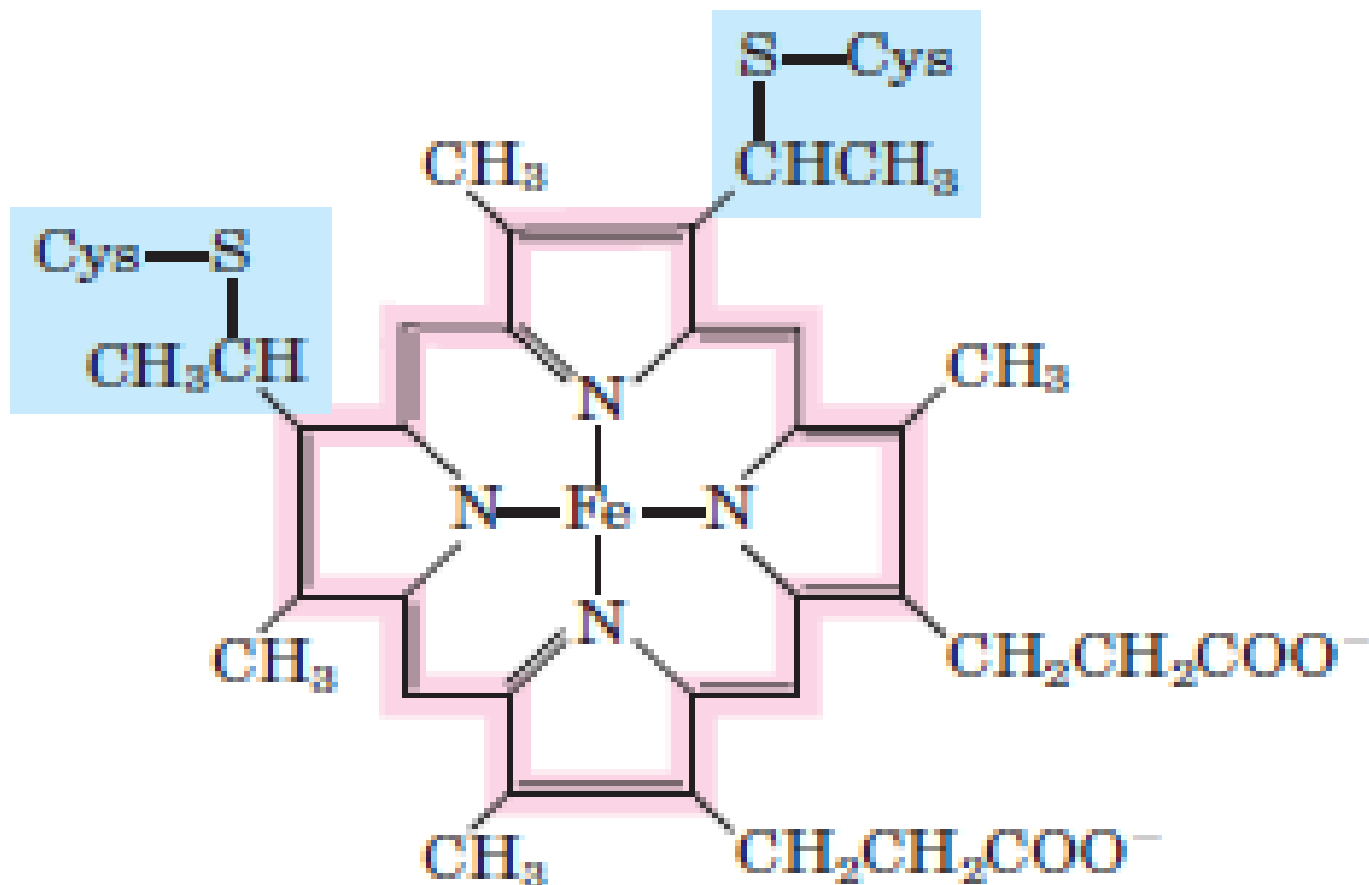
Функціювання комплексу III



Цитохром С

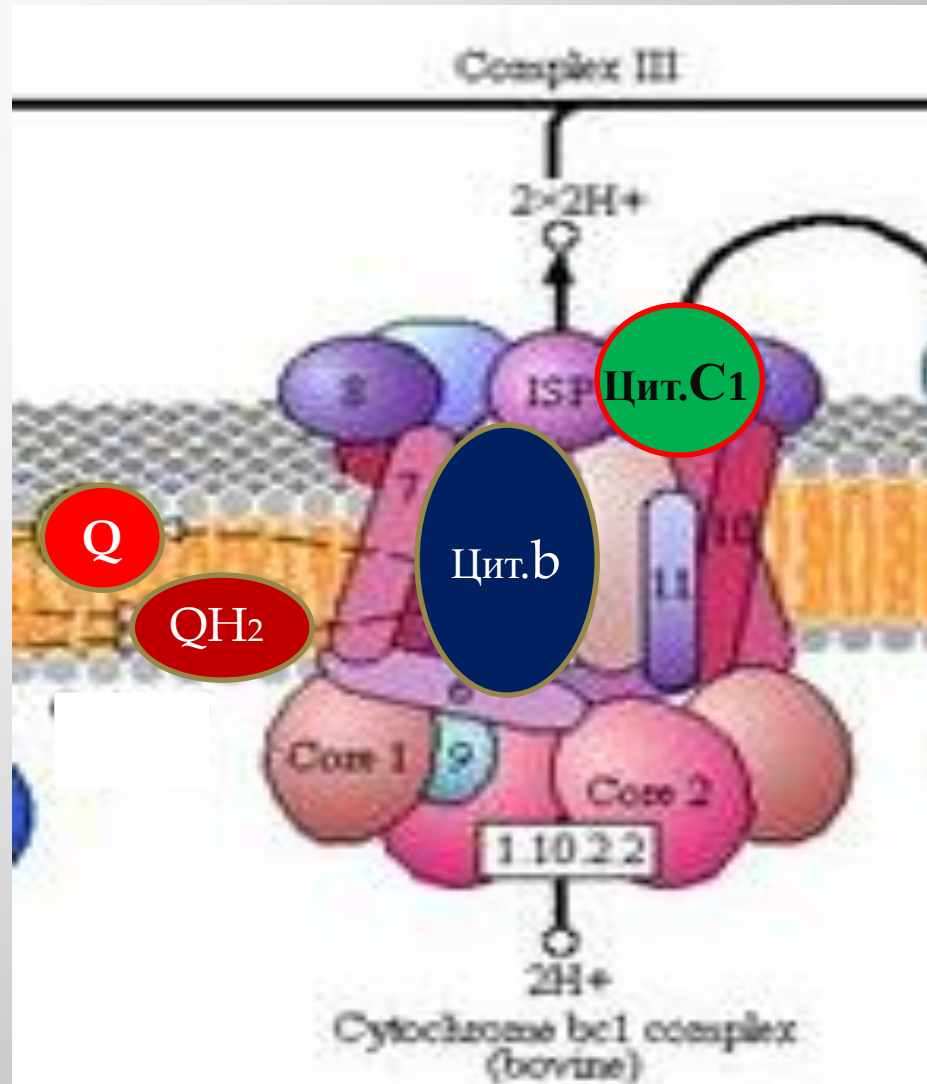


Гем цитохрома С



Heme C
(in c-type cytochromes)

Комплекс III



Функціювання комплексу IV

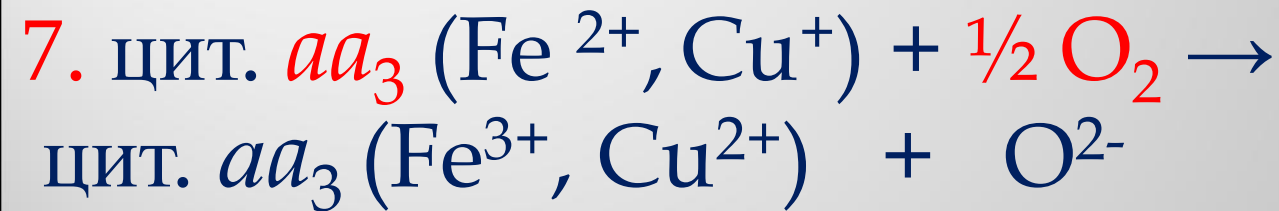
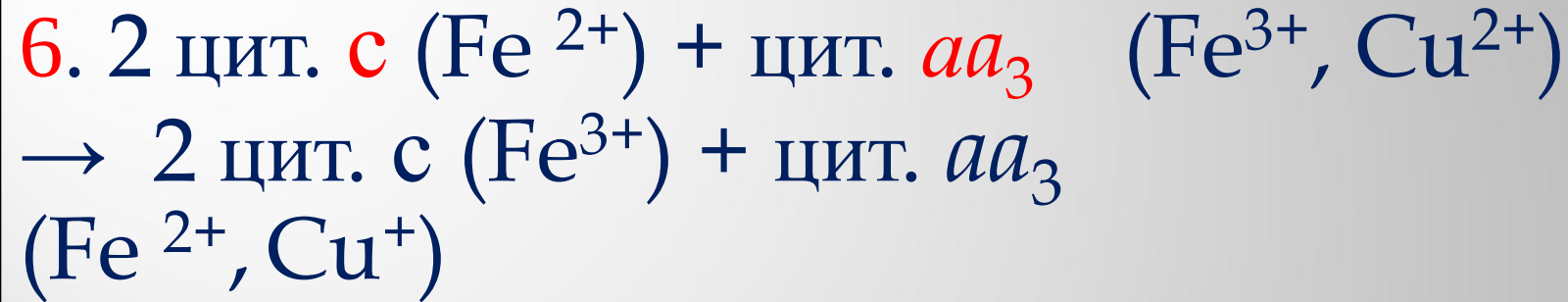
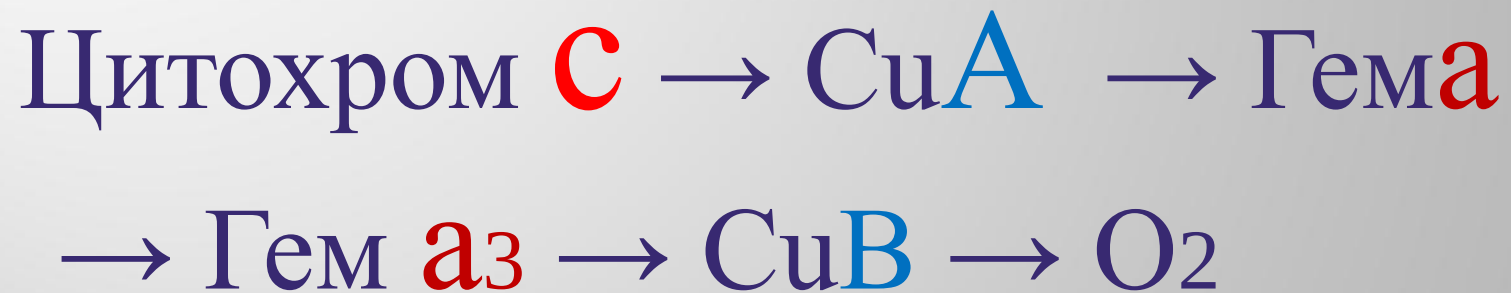


Схема передачі електронів до кисню у комплексі IV Цитохром C оксидазі



Тунельні «труби», за якими йде транспорт електронів у цитохромСоксидазі

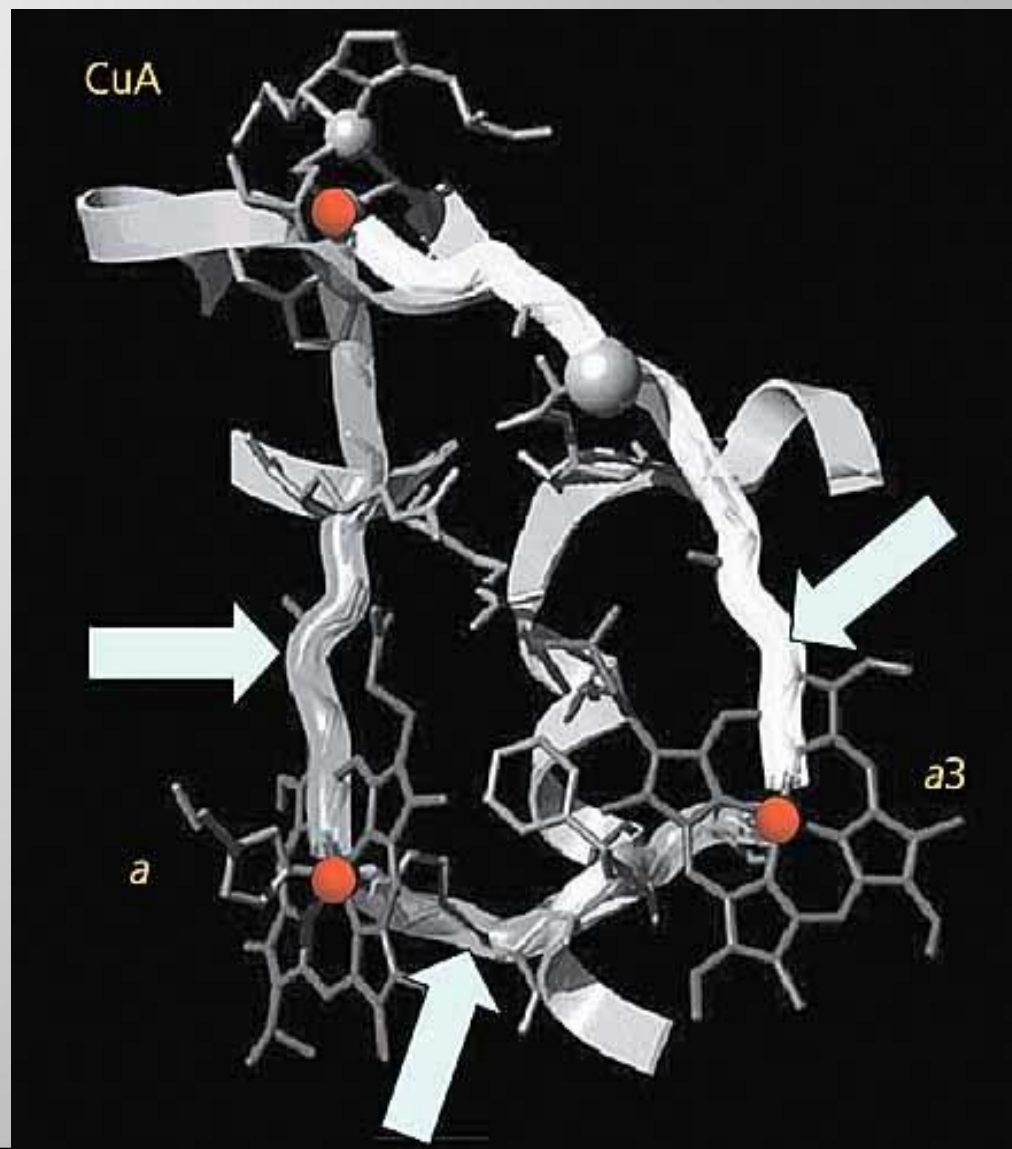
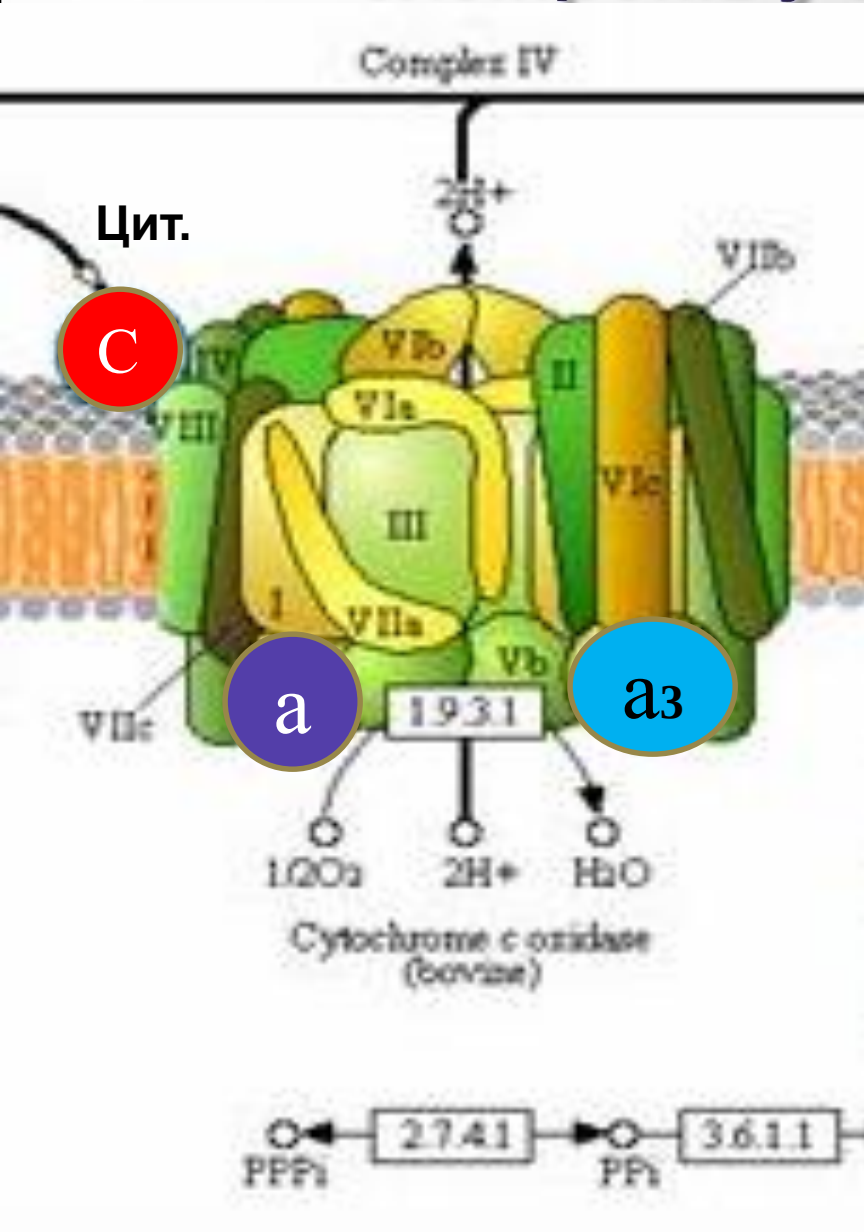


Схема біологічного окислення (короткий ланцюг)

$\text{SH}_2 \rightarrow \text{ФАД} \cdot \text{H}_2 \rightarrow \text{КоQ} \rightarrow 2\text{b} \rightarrow 2\text{C}_1 \rightarrow$

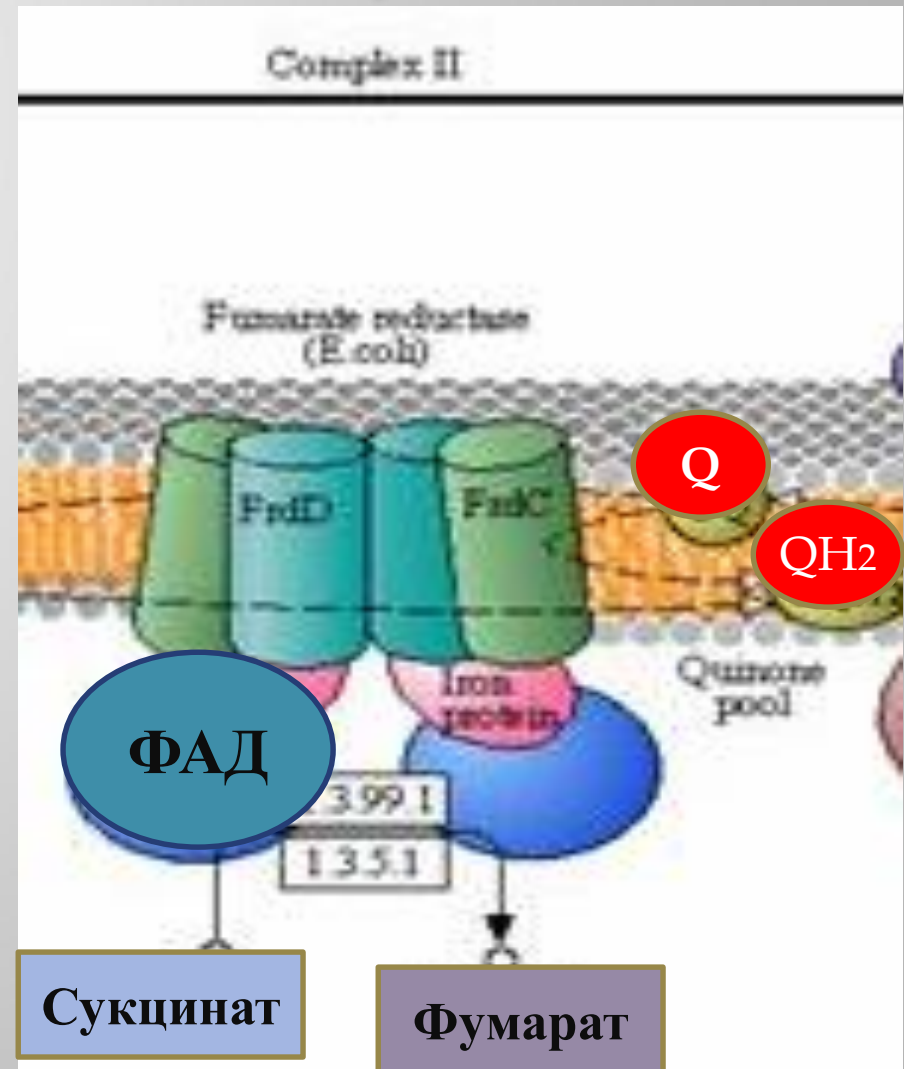
$2\text{C} \rightarrow \text{аа3} \rightarrow 1/2 \text{ O}_2 = \text{H}_2\text{O}$

Функціювання комплексу II (короткий ланцюг)

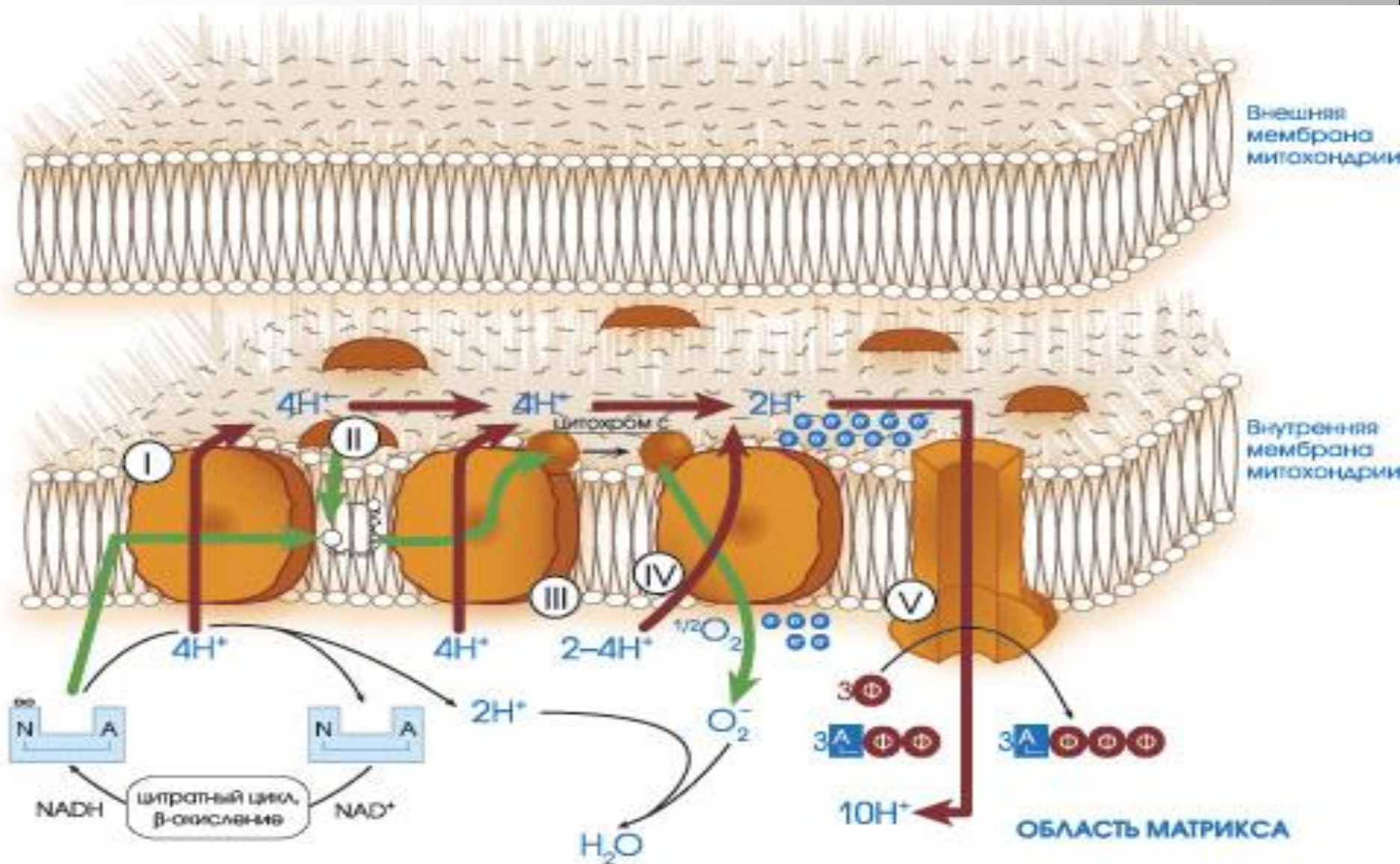
Комплекс II

Сукцинатдегідрогеназа

- не перекачує протони, але забезпечує вхід в ланцюг додаткових електронів за рахунок окислення сукцинату.



Протонні помпи дихального ланцюга



I – NADH-дегидрогеназа (убихинон); II – сукцинатдегидрогеназа;
III – убихинол-цитохром c-редуктаза; IV – цитохром c-оксидаза;
V – H⁺-транспортирующая АТФ-синтаза.

→ Поток электронов

→ Поток протонов

Пітер Мітчелл



Постулати хеміоосмотичної теорії

1. Внутрішня мітохондріальна мембрана не проникна для протонів і гідроксид-іонів, натрію і калію в напрямку з міжмембранного простору в матрикс.
2. За рахунок енергії транспорту електронів через I, III, IV комплекси дихального ланцюга з матриксу в міжмембранний простір викачуються протони.

Постулати хеміоосмотичної теорії

3. Так як протони є зарядженими частинками, на внутрішній мембрані виникає градієнт концентрації протонів і градієнт зарядів. Виникає на мембрані електрохімічний потенціал і є проміжна форма збереження енергії.
4. Повернення (транслокація) протонів в матрикс мітохондрій через протонний канал АТФ-синтетази за рахунок електрохімічного потенціалу є рушійною силою синтезу АТФ.

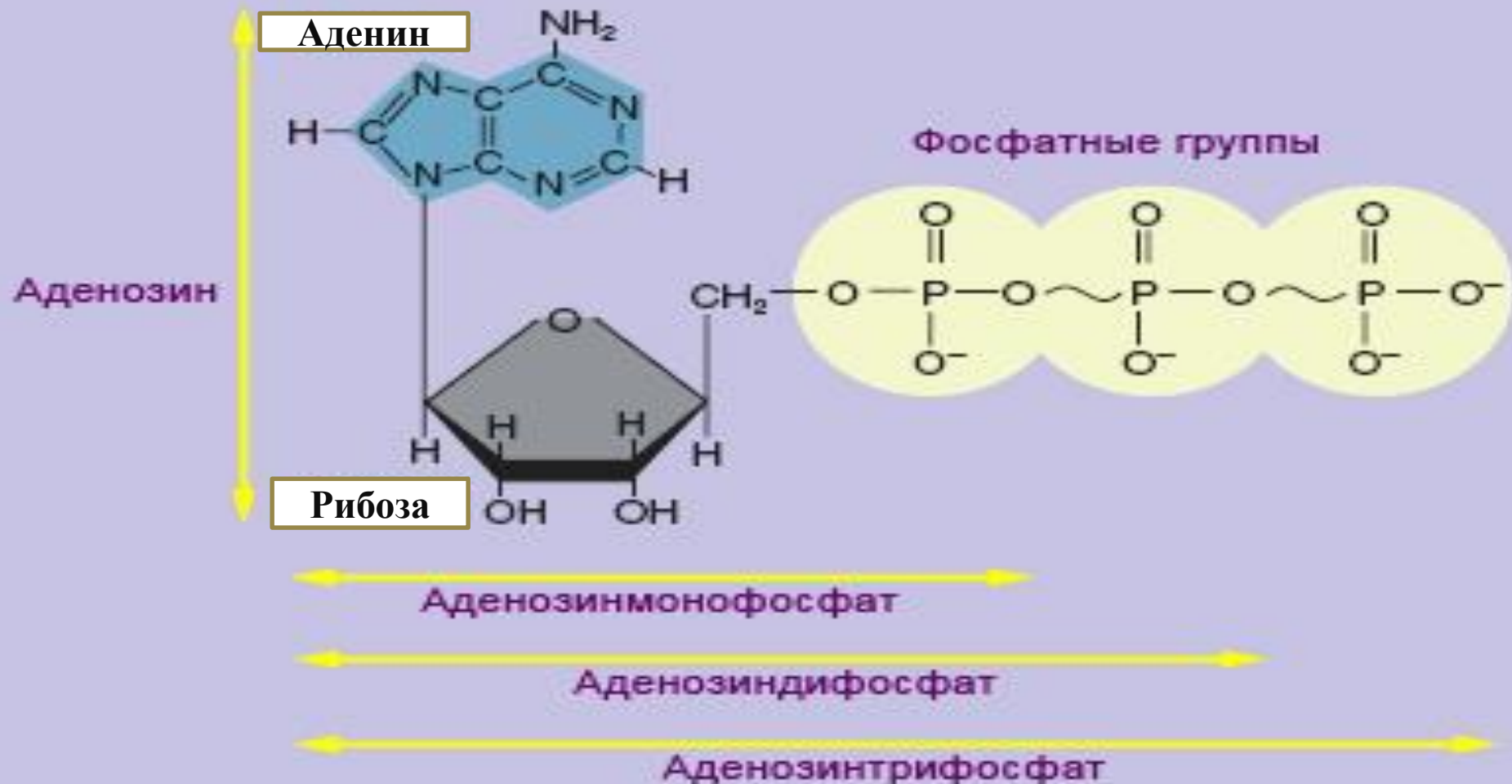
Електрохімічний потенціал мембрани - універсальна форма збереження клітиною енергії

$$\Delta\mu_{\text{H}} = \Delta p_{\text{H}} + \Delta\varphi$$

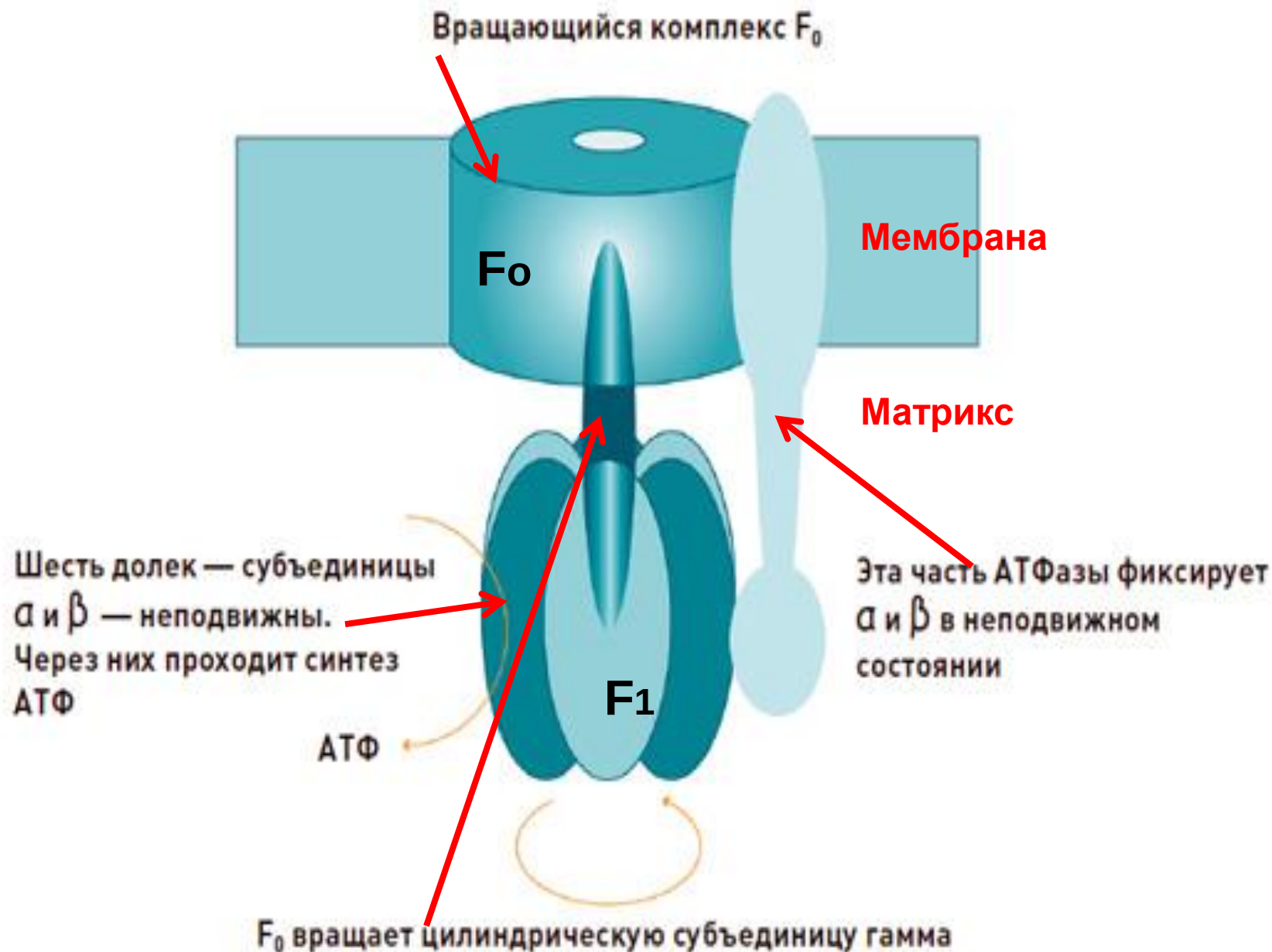
- $\Delta\mu_{\text{H}}$ - електрохімічний потенціал на мембрані
- ◎ Δp_{H} – хімічний потенціал (різниця у концентрації протонів)
 - ◎ $\Delta\varphi$ – електричний потенціал (різниця у величині заряду)

За рахунок енергії, отриманої при
биоокислені, при приєднанні
залишку фосфорної кислоти до
АДФ утворюється одна молекула
АТФ і одна молекула води. Цей
процес називається
окислювальним або зв'язаних
фосфорилуванням.

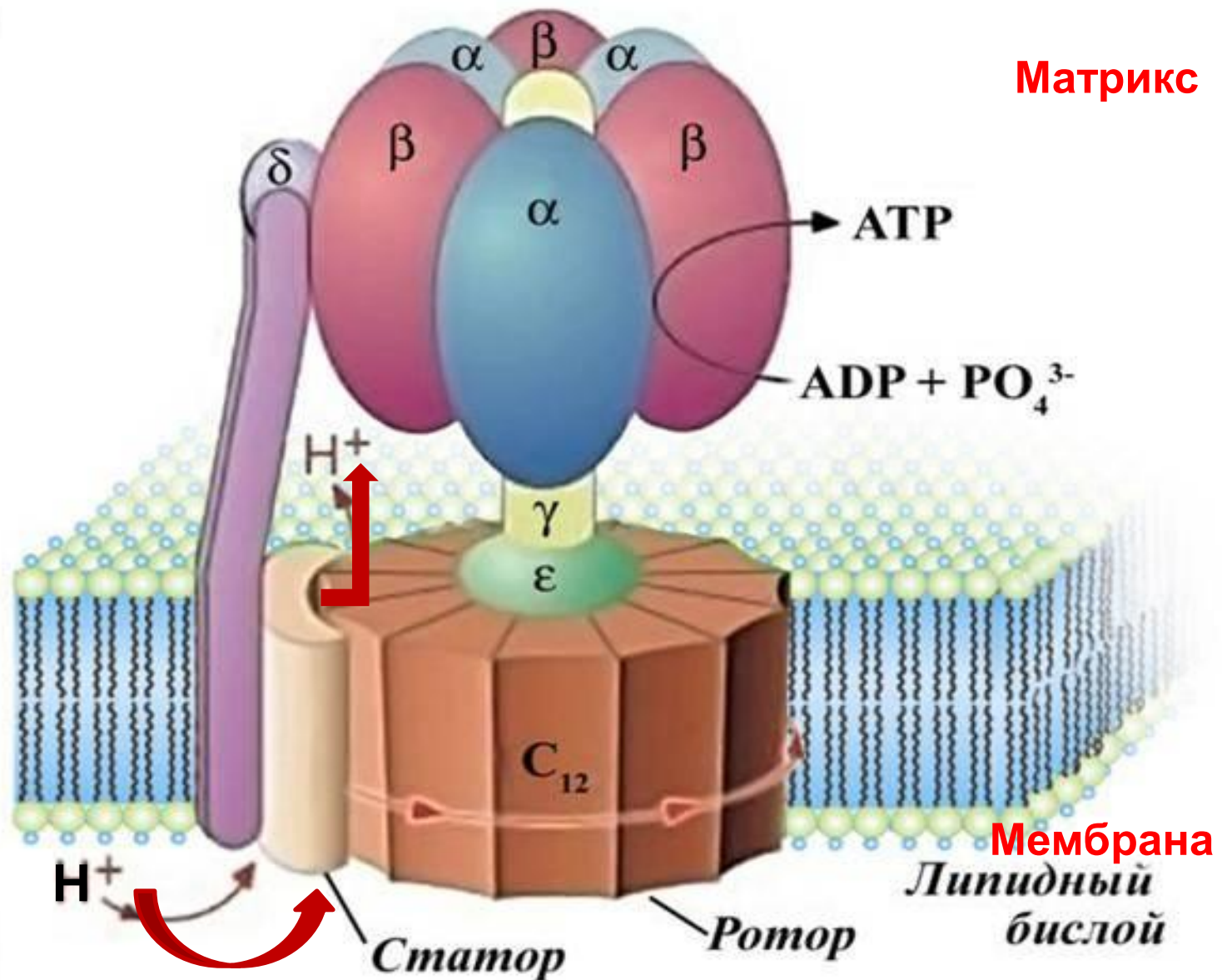
Синтез АТФ – окислювальне фосфорилірування



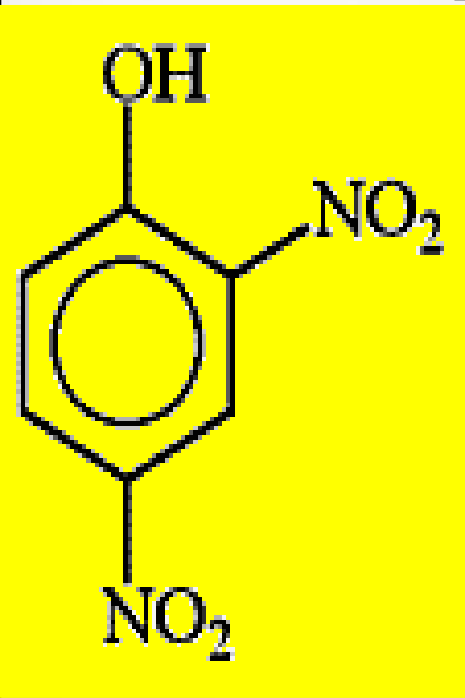
АТФ-синтетаза



АТФ-синтетаза



Роз'єднувачі - протонофори



2,4
динитрофенол

Вирівнювання градієнта рН і
зникнення сили руху
фосфорилування називають
роз'єднанням процесів дихання і
окисного фосфорилування. При
цьому ніякого синтезу АТФ не
відбувається. Тканинне дихання піде
без фосфорилування, а вся енергія
окислювальних реакцій
перетвориться в тепло.

Коефіцієнт фосфорилірування

Ефективність окисного фосфорилірування оцінюють за допомогою *коефіцієнта фосфорилірування* (P/O)

- ◎ тобто кількість фосфора неорганічного, пов'язаний з АДФ, за той час, поки одна пара електронів переходить на кисень.

Ефективність окисного фосфорилірування циклу Кребса

$$P/O \text{ НАД}\bullet\text{Н} = 3$$

(ізоцитрат, α -кетоглутарат, малат)

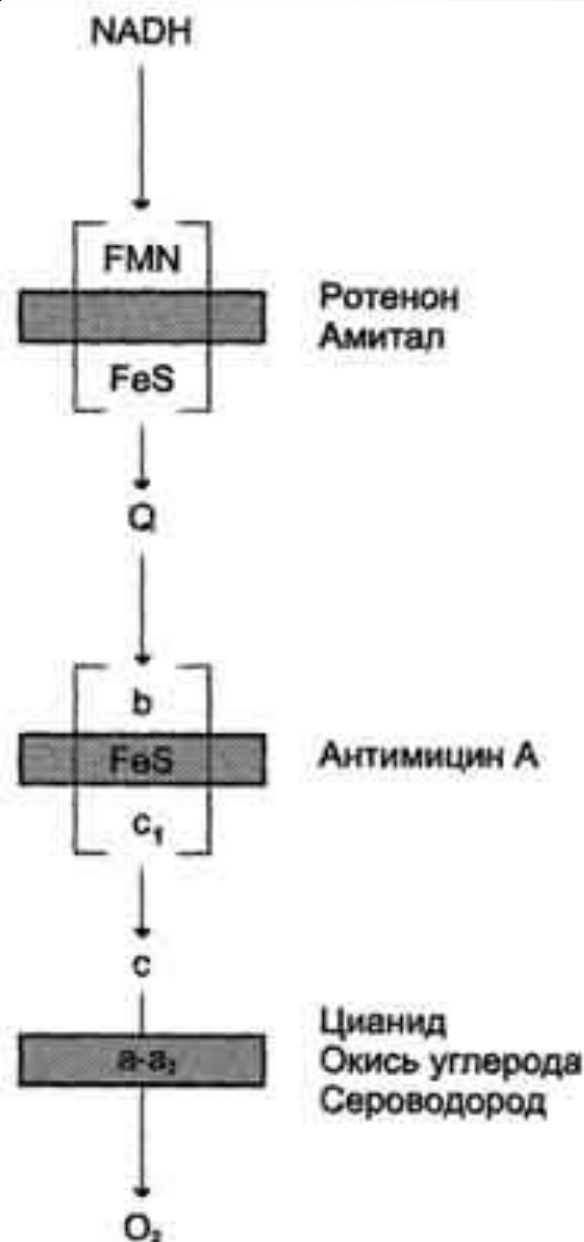
$$P/O \text{ ФАД}\bullet\text{Н}_2 = 2$$

(сукцінат)

◎ *Дихальним контролем* називають регуляцію швидкості окисного фосфорилірованню відношенням у клітині

◎ АТФ / АДФ

Місця дії інгібіторів ЦПЕ.



1. Інгібітори NADH-дегідрогенази:

ротенон, амітал — лікарський препарат із групи **барбітуратів**.

2. Інгібітор QH₂ дегідрогенази - **антиміцин А**, токсичний антибіотик.

3. Інгібітори цитохромоксидази — **ціанід; CO; H₂S; NH₃**.

Ціанід найбільш токсичний для людини; він приєднується до Fe³⁺ цитохромоксидази і блокує перенос електронів до кисню.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!