



Кафедра биологической и общей химии

Биологическое окисление и образование

АТФ

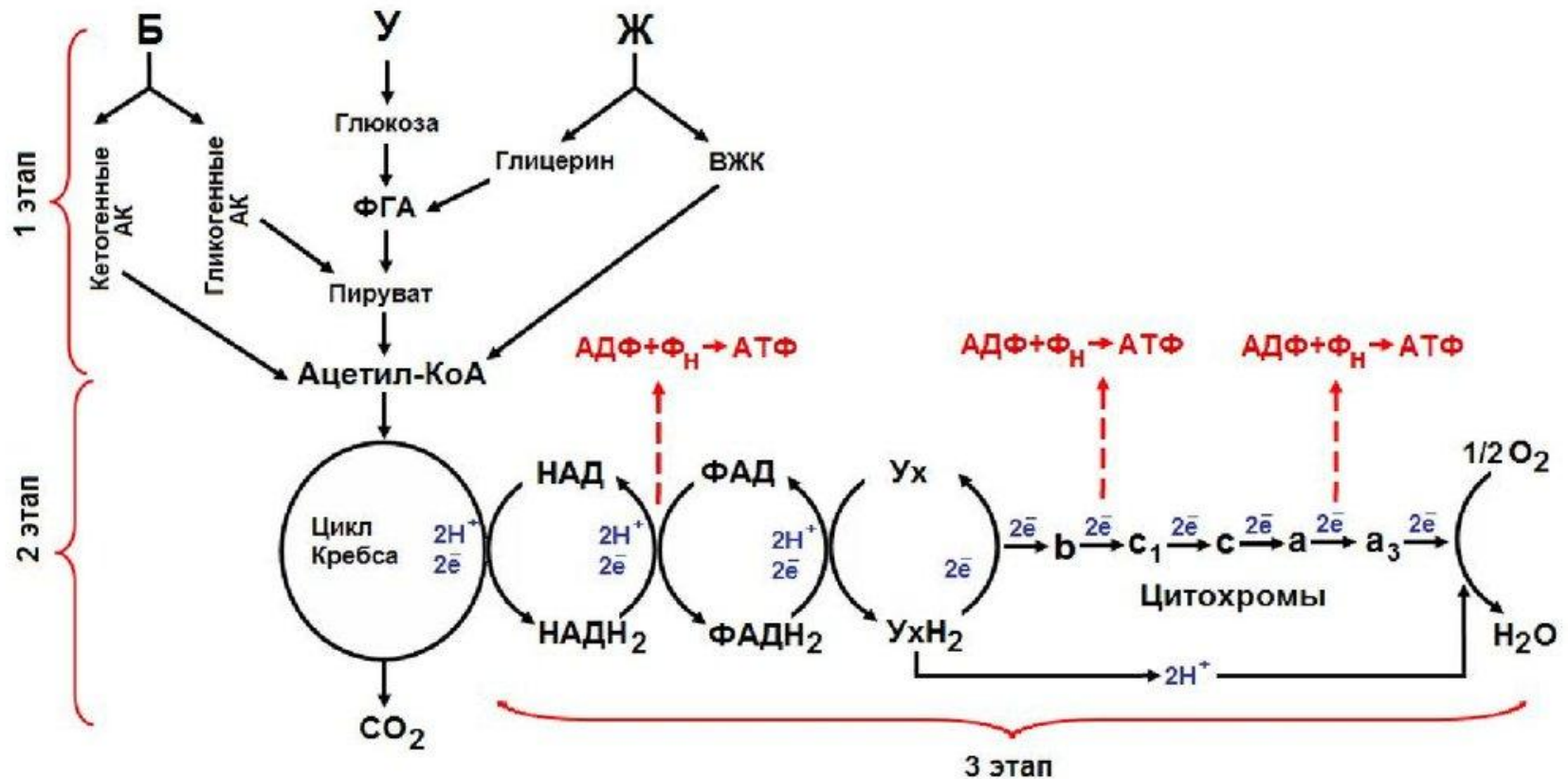
проф. В.А. Дадали, доц. М.Н. Соколова

- **Биологическое окисление или тканевое дыхание** – окисление органических соединений, сопровождающееся потреблением O_2 для образования АТФ с выделением CO_2 и воды.

Общая схема тканевого дыхания

Этапы:

1. Образование ацетил-КоА.
2. Окисление ацетил-КоА в цикле Кребса.
3. Энергетический – передача электронов и протонов по дыхательной цепи ферментов на кислород и образование воды. и АТФ



- Синтез АТФ происходит в реакциях фосфорилирования, но самостоятельно протекать не может, а только с использованием свободной энергии (полезной энергии)
- $\text{АДФ} + \text{P}_\text{H} \rightarrow \text{АТФ} (\Delta G > -30,5 \text{ кДж/моль})$
- Макроэргическое соединение – соединение, стандартная свободная энергия гидролиза которого равна $-30,5 \text{ кДж/моль}$ или более «-»

Типы образования АТФ

Окислительное фосфорилирование – механизм образования АТФ, использующий для этого энергию градиента электрохимического потенциала, возникающего на внутренней мембране митохондрий.

Субстратное фосфорилирование – механизм синтеза АТФ, использующий энергию макроэргических соединений, образующихся в процессе метаболизма (1,3- дифосфоглицериновая кислота, сукцинил-КоА и т.д.).

Субстратное фосфорилирование

Синтез АТФ за счет энергии гидролиза макроэргической связи субстрата:
1,3-дифосфоглицерат ($\Delta G - 54$ кДж/моль)
фосфоенолпируват ($\Delta G - 62$ кДж/моль)
креатинфосфат ($\Delta G - 43$ кДж/моль)
глюкозо-6-фосфат ($\Delta G - 14$ кДж/моль)

Окислительное фосфорилирование

Более энергетически выгодное
Синтез АТФ происходит за счет энергии переноса e^- в дыхательной цепи путем сопряжения процессов окисления и фосфорилирования

Субстратное фосфорилирование

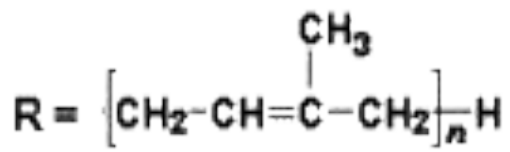
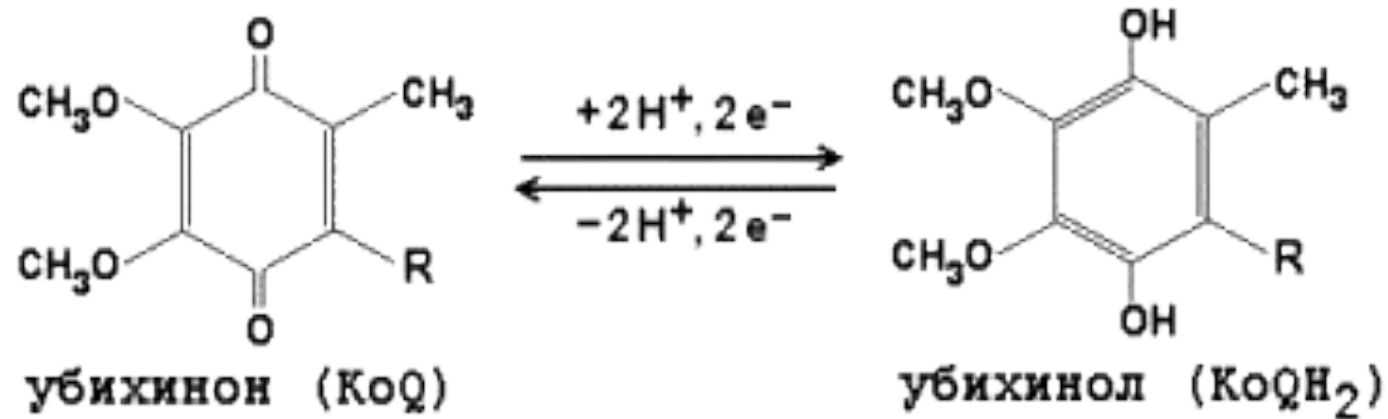
- **Фосфорилирование АДФ на уровне субстрата (субстратное фосфорилирование)** - это такой вид биологического окисления, при котором макроэнергетическая связь возникает в момент непосредственного окисления субстрата, а затем тем или иным путем передается на фосфатный остаток, который, в свою очередь, используется для фосфорилирования АДФ.



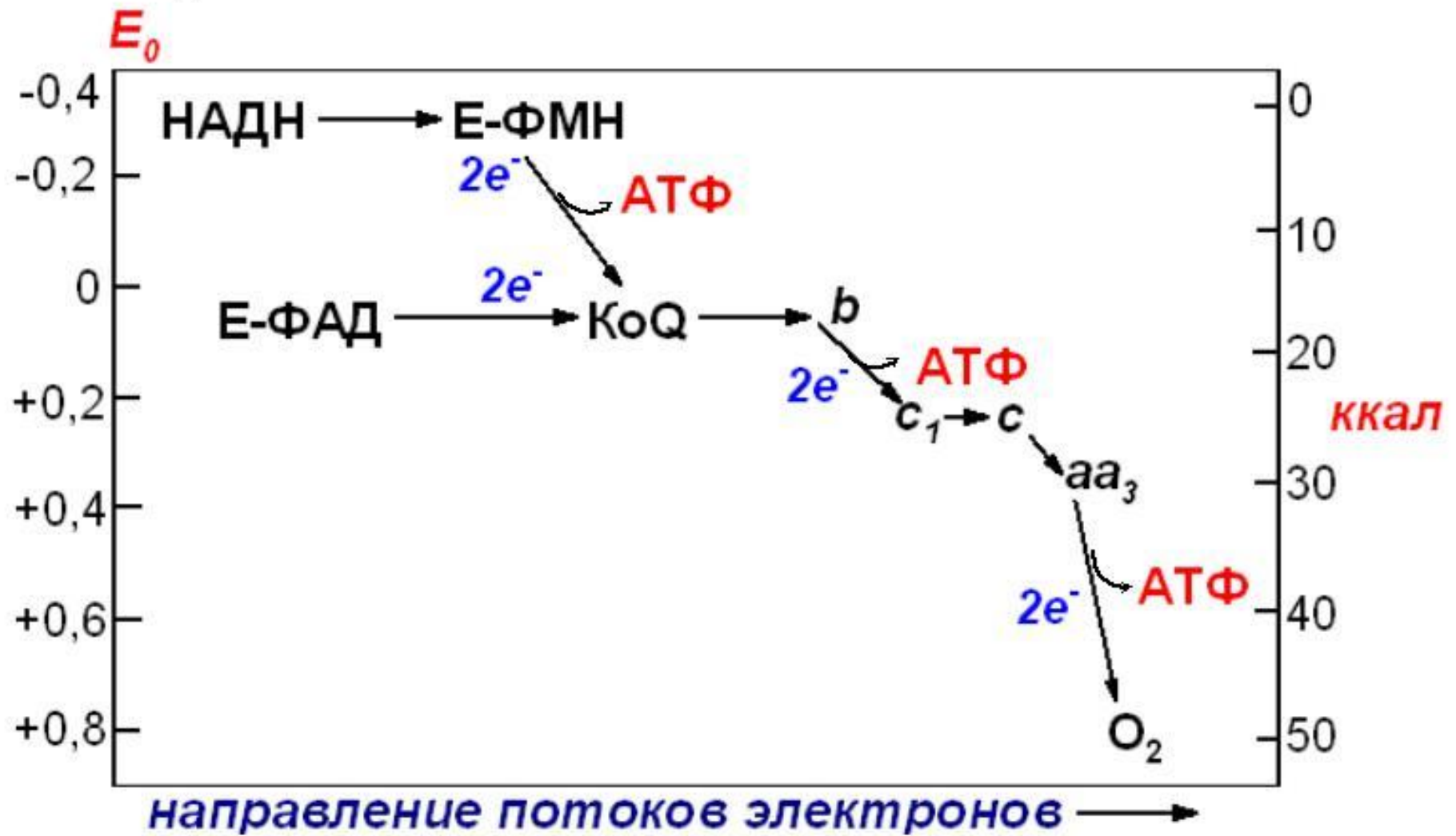
Строение дыхательной цепи

- **Дыхательная цепь** - это каскад окислительно-восстановительных ферментов, расположенных во внутренней мембране митохондрий, участвующих в переносе e от восстановленных коферментов на O_2 (e- транспортная цепь).
- Все компоненты ДЦ расположены в соответствии со своим окислительно-восстановительным потенциалом (это способность принимать и отдавать e).
- Первым компонентом является НАДН и он принимает e и H^+ от субстратов с помощью НАД-зав. ДГ и выполняет коллекторную функцию.

- ФП₁ – флавопротеин 1 – НАДН-дегидрогеназа принимает $2e^-$, $2H^+$; флавинзависимая ДГ имеет простетическую группу ФМН и железосерный комплекс, в которых Fe связано с атомом серы через SH-группы цистеина (негемовое Fe).
- Следующий переносчик e^- – убихинон или Q₁₀ жирорастворимый хинон содержащий 10 остатков изопрена (синтезируется в организме, но с возрастом его синтез снижается). Убихинон выполняет коллекторную функцию и принимает e^- и H^+ от ФАД – зависимых ДГ и превращается в восстановленную форму - убихинол
- Убихинол передает e^- на систему цитохромов, а $2H^+$ протона перекачивает из матрикса митохондрий (перенос каждой пары e^- $2e^-$ сопровождается выкачиванием $4H^+$).

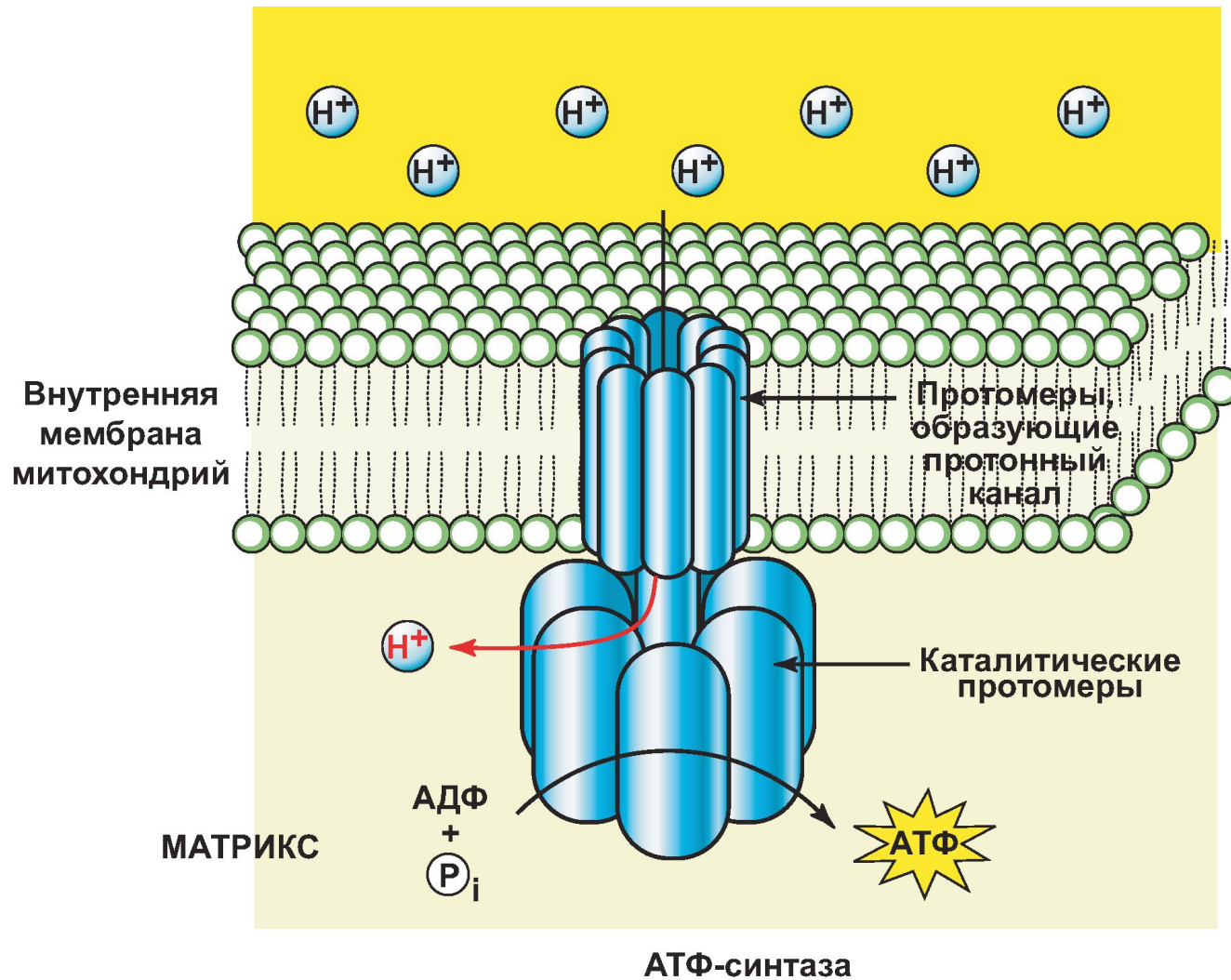


- Цитохромы – сложные белки, содержащие простетическую группу гем, которая принимает и отдает e (гемовое Fe^{2+}). $\text{Fe}^{3+}_{\text{гем}} \rightarrow \text{Fe}^{2+}_{\text{гем}}$
 - Последний цитохром aa_3 наз. Цитохромоксидаза, передает e на O_2 .
 - Цит. aa_3 содержит 2 молекулы гема и 2 атома Cu^+ .
- $$\begin{array}{ccc} e & & e \\ \text{Fe}^{3+}_{\text{гем}} \rightarrow \text{Fe}^{2+}_{\text{гем}} & & \text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{Cu}^+ \end{array}$$
- Все ферменты ДЦ расположены в соответствии со своим ок-восс. потенциалом – (т.е. способностью принимать и отдавать e). Электроны движутся от электро «-» потенциала к O_2 (электро «+» потенциалом).



- На участках перепада ок.-в. потенциала при движении e выделяется полезная свободная энергия, которая на 55% рассеивается в виде тепла, а 45% используется на синтез АТФ. Эти участки ДЦ называются участками сопряжения окисления и фосфорилирования и **тип образования АТФ называется окислительным фосфорилированием.**
- Энергетический выход
- В полной цепи при окислении НАДН – 3 АТФ
- В короткой цепи при окислении ФАД₂H – 2 АТФ

Строение АТФ-синтазы

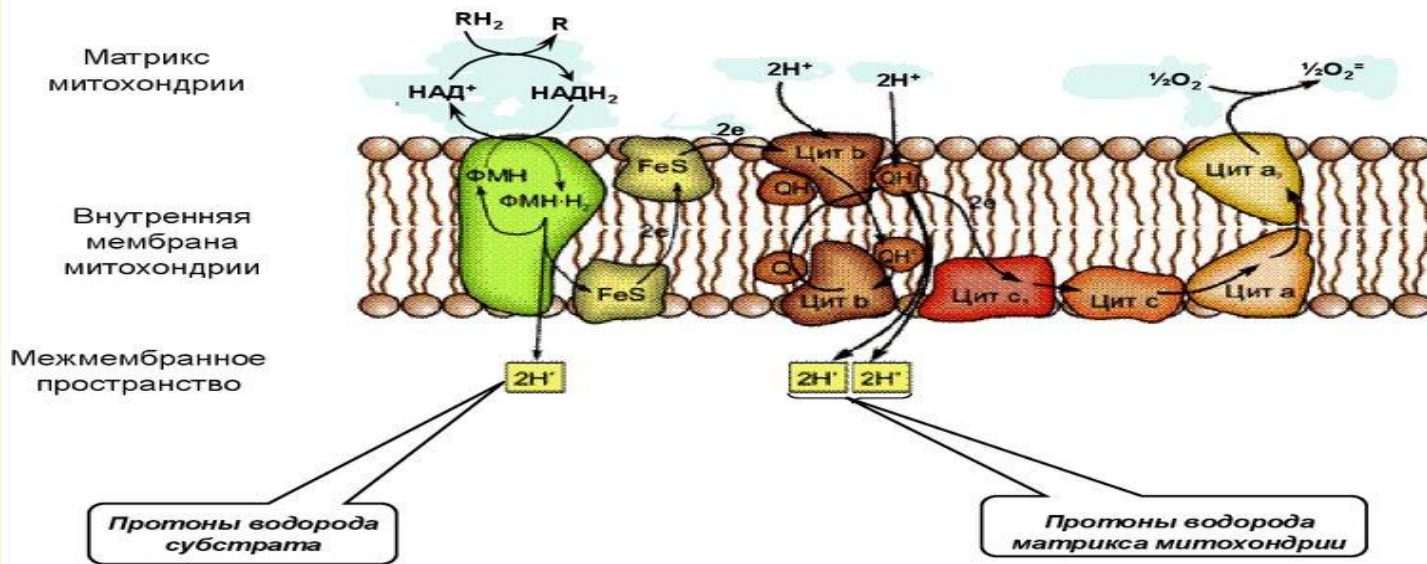


Хемиосмотическая теория Митчелла

Сопряжение окисления и фосфорилирования (Нобелевская премия в 1978 г.)

- Мембрана мх должна быть интактной, целостной.
- Мембрана мх д.б. непроницаемой для H^+ и катионов.
- На мембране образуется электрохимический потенциал, необходимый для работы АТФ-синтетазы
- В процессе синтеза АТФ имеет место сопряжение окисления и фосфорилирования.

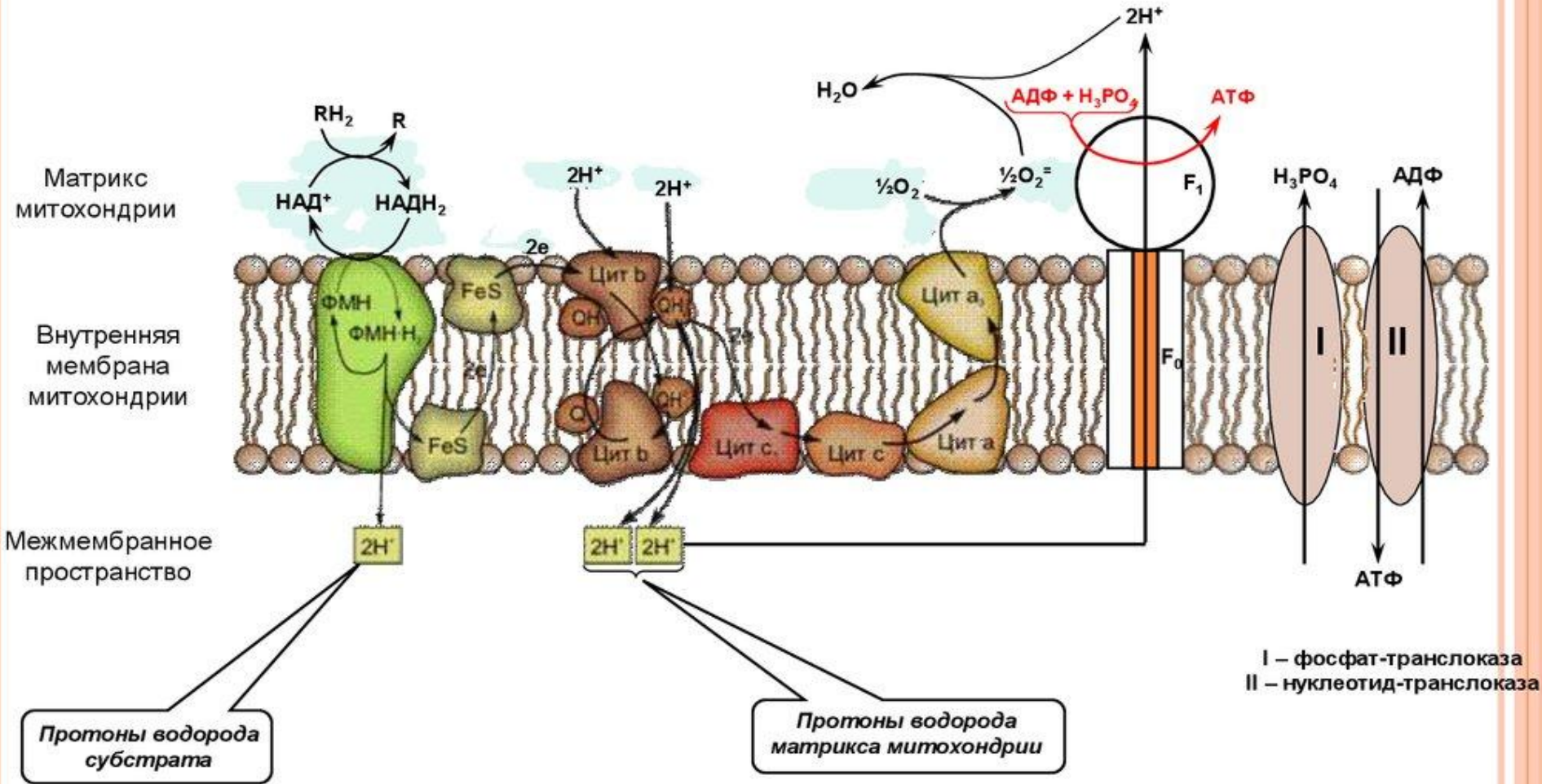
ТЕОРИЯ МИТЧЕЛЛА

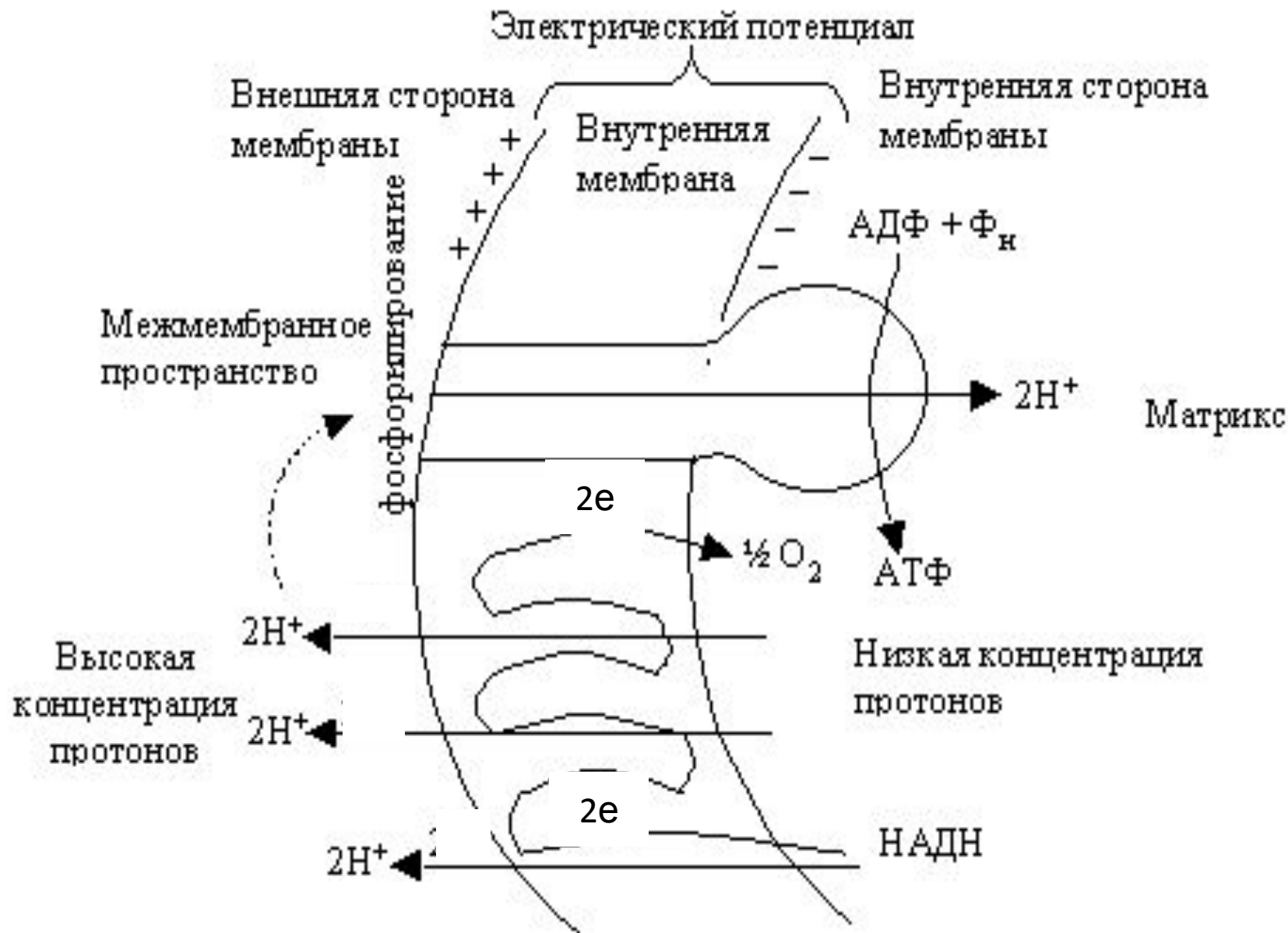


Дыхательная цепь выполняет роль **протонного насоса**, перекачивая протоны в межмембранное пространство (пространство между наружной и внутренней мембранами митохондрии).

В результате между поверхностями мембраны создаётся разность потенциалов.

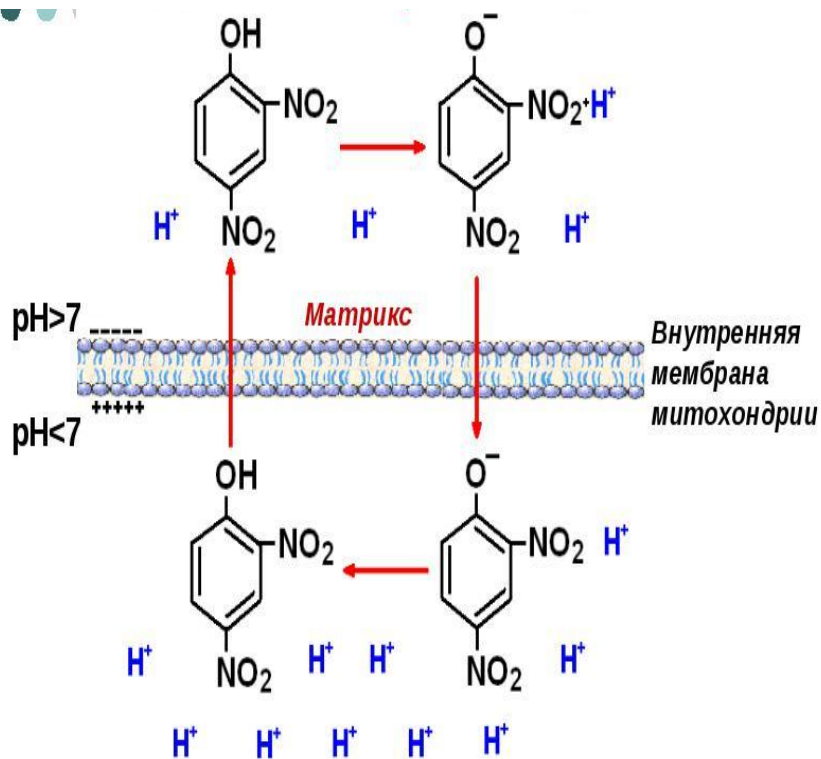
ТЕОРИЯ МИТЧЕЛЛА





- Перенос $2e$ по ДЦ на O_2 сопровождается выкачиванием $2H^+$ протонов из матрикса в межмембранное пространство, возникает трансмембранный потенциал - это разность заряда и рН среды ($\Delta\mu H^+$). Протоны проходят через АТФ – синтазу (протонный канал) и одновременно с образованием АТФ образуется вода $1/2O_2 + 2H^+ \rightarrow H_2O$.
- АТФ – синтаза использует полезную энергию и катализирует реакцию фосфорилирования
- АДФ + ФН \rightarrow АТФ. Это осуществляется путем **сопряжения окисления и фосфорилирования**. Если мембрана повреждена H^+ проходят в матрикс мх, минуя АТФ-синтазу, $\Delta\mu H^+$ потенциал падает АТФ не образуется эффект называется разобщением окисления и фосфорилирования

Действие разобщителей

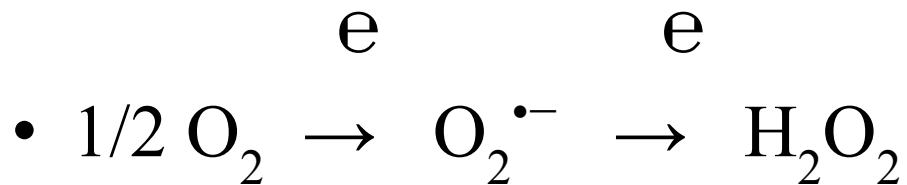


- *Разобщители* – вещества липофильной природы снижают $\Delta \mu_{H^+}$ потенциал, ↓ синтез АТФ, а процессы окисления НАДН и перенос e^- продолжается .
- *2,4-динитрофенол* переносит H^+ из межмембранного пространства в матрикс мх минуя АТФ-синтазу. АТФ не синтезируется, а энергия выделяется в виде тепла.

- Протонофоры способны переносить ионы из межмембранного пространства через мембрану в матрикс, минуя протонные каналы АТФ-синтазы, что ведет к исчезновению электрохимического потенциала, т.е. синтезу АТФ. Это явление называют *разобщением дыхания и фосфорилирования.*

Разобшцители дыхательной цепи

- *Ионофоры* переносят катионы, снижают $\Delta \mu_{\text{H}^+}$ и синтез АТФ.
- Дикумарол (Ca^{2+}), грамицидин (Ca^{2+}), валиномицин (K^+), нигерицин (K^+)
- *Активные формы кислорода* нарушают проницаемость мембраны и вызывают эффект разобшщения.



Разобщение дыхания и окислительного фосфорилирования

1. На разобщении дыхания и фосфорилирования основана терморегуляторная функция тканевого дыхания. Тканевое дыхание, протекающее в митохондриях и не сопровождающееся образованием макроэргов, называют **свободным** или **нефосфорилирующим окислением**.
2. Природным разобщающим агентом является **термогенин**, протонный канал в митохондриях бурых жировых клеток. Бурый жир обнаружен у новорожденных и животных, впадающих в зимнюю спячку, и служит для теплообразования.
 - $t^0 \downarrow \rightarrow$ норадреналин $\uparrow \rightarrow$ липаза $\uparrow \rightarrow$ свободные жирные кислоты $\uparrow \rightarrow$ β -окисление $\uparrow \rightarrow$ открытие протонного канала термогенина $\rightarrow Q \uparrow$

Факторы, повышающие эффективность работы ДЦ

- Глицерофосфолипиды как структурный компонент клеточной мембраны мх.
- КоQ и препараты убихинола
- Антиоксиданты витамины E, C, A и др.

Ингибиторы дыхательной цепи

Ингибиторы действуют на точки сопряжения окисления и фосфорилирования

- ФМН – [Fe-S] — барбитураты (амитал), ротенон (токсичное в-во некоторых водорослей), ацетальдегид (метаболизм алкоголя)

Блокируют перенос e на O_2 и синтез АТФ. В данной ситуации возможно запустить короткую дыхательную цепь с использованием сукцината.

- цит $b \rightarrow$ цит c_1 — антибиотик антимицин А

Наиболее опасное действие ингибиторов

- цит aa_3 — CN^- , CO , H_2S блокируется перенос e на O_2 , снижается выработка АТФ, возникает гипоксия вплоть до летального исхода.

Действие ингибиторов на дыхательную цепь

