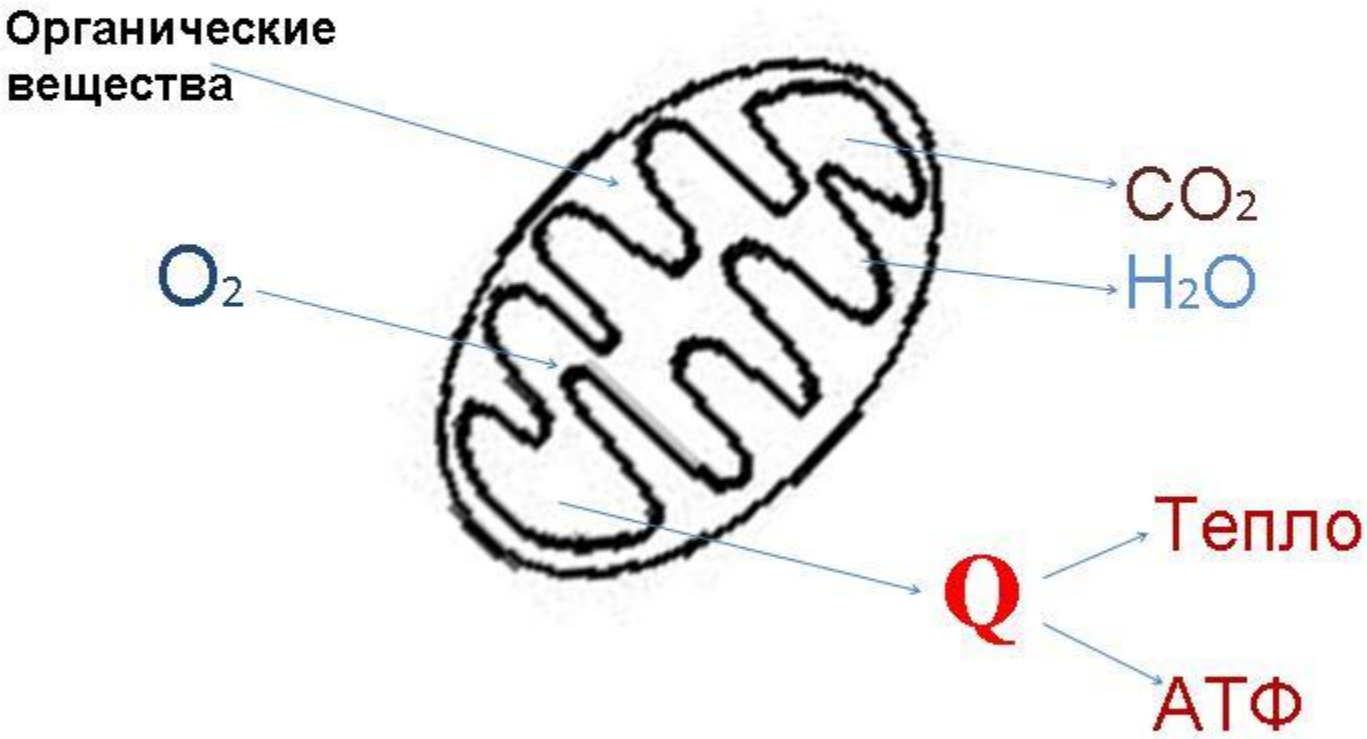
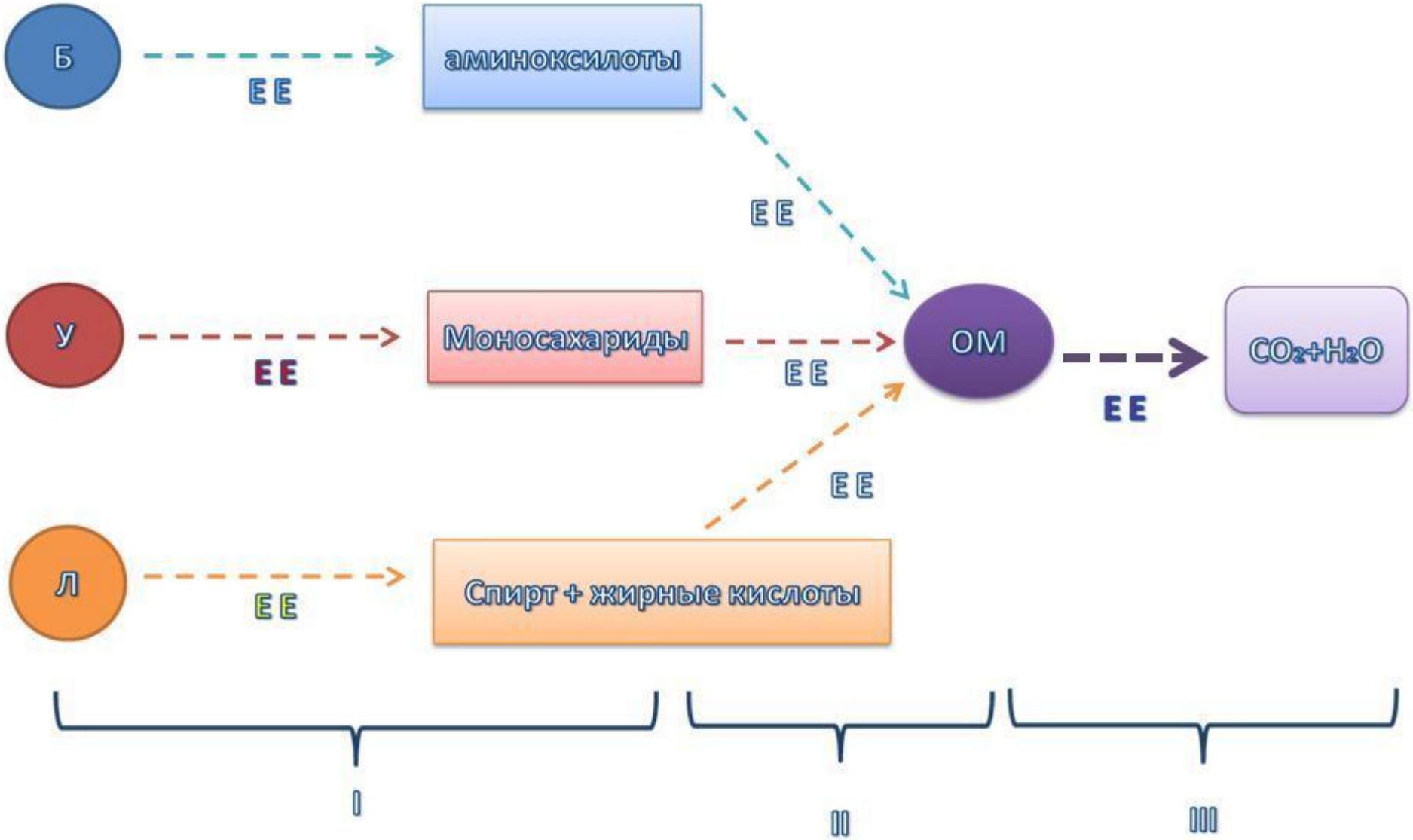
Введение в метаболизм. Биоэнергетика. Митохондриальное окисление.

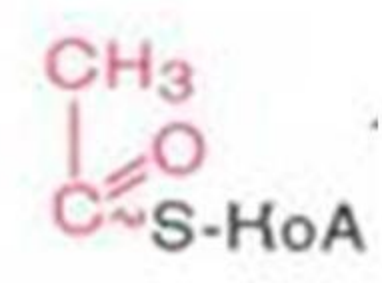

Органические вещества
CO_2
O_2
H_2O
Тепло
Q
АТФ

Этапы катаболизма

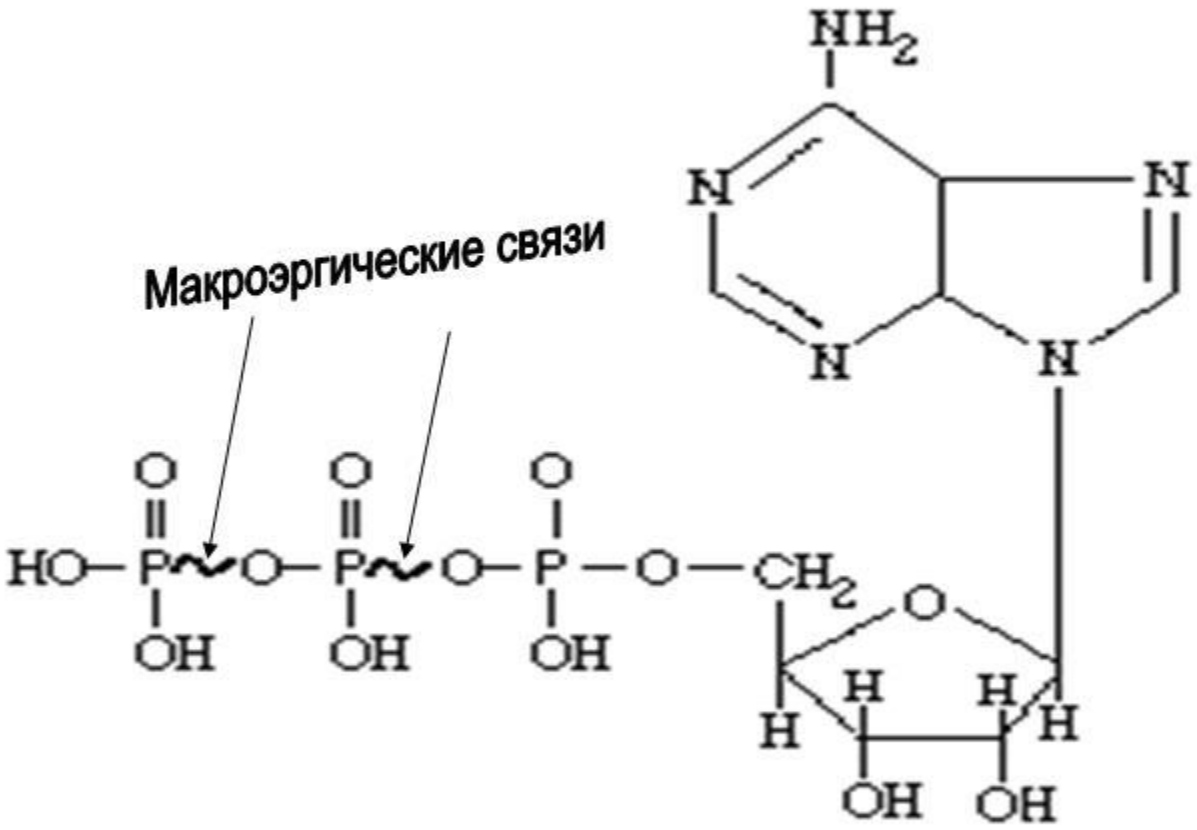


Общие метаболиты

- Пировиноградная кислота
- α- кетоглутаровая кислота
- Янтарная кислота
- Ацетил-КоА



Этапы анаболизма



АТФ (аденозинтрифосфат)

Энергетический заряд клетки

$$ЭЗК = \frac{[АТФ]+1/2[АДФ]}{[АТФ]+[АДФ]+[АМФ]}$$

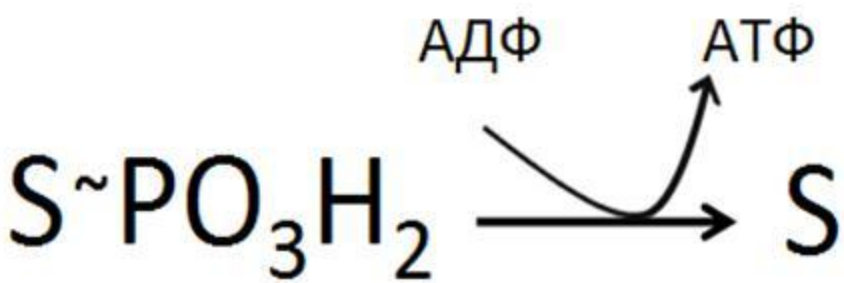
Значение ЭЗК:

«0»-в клетке нет АТФ (только АМФ)

«1»-в клетке есть только АТФ

«0,85-0,95»-реальное значение в состоянии покоя

Способы синтеза АТФ(2)



E: класс-трансфераза,
подкласс – киназа

❖Такой способ синтеза АТФ называется *субстратное фосфорилирование*

Способы синтеза АТФ(1)

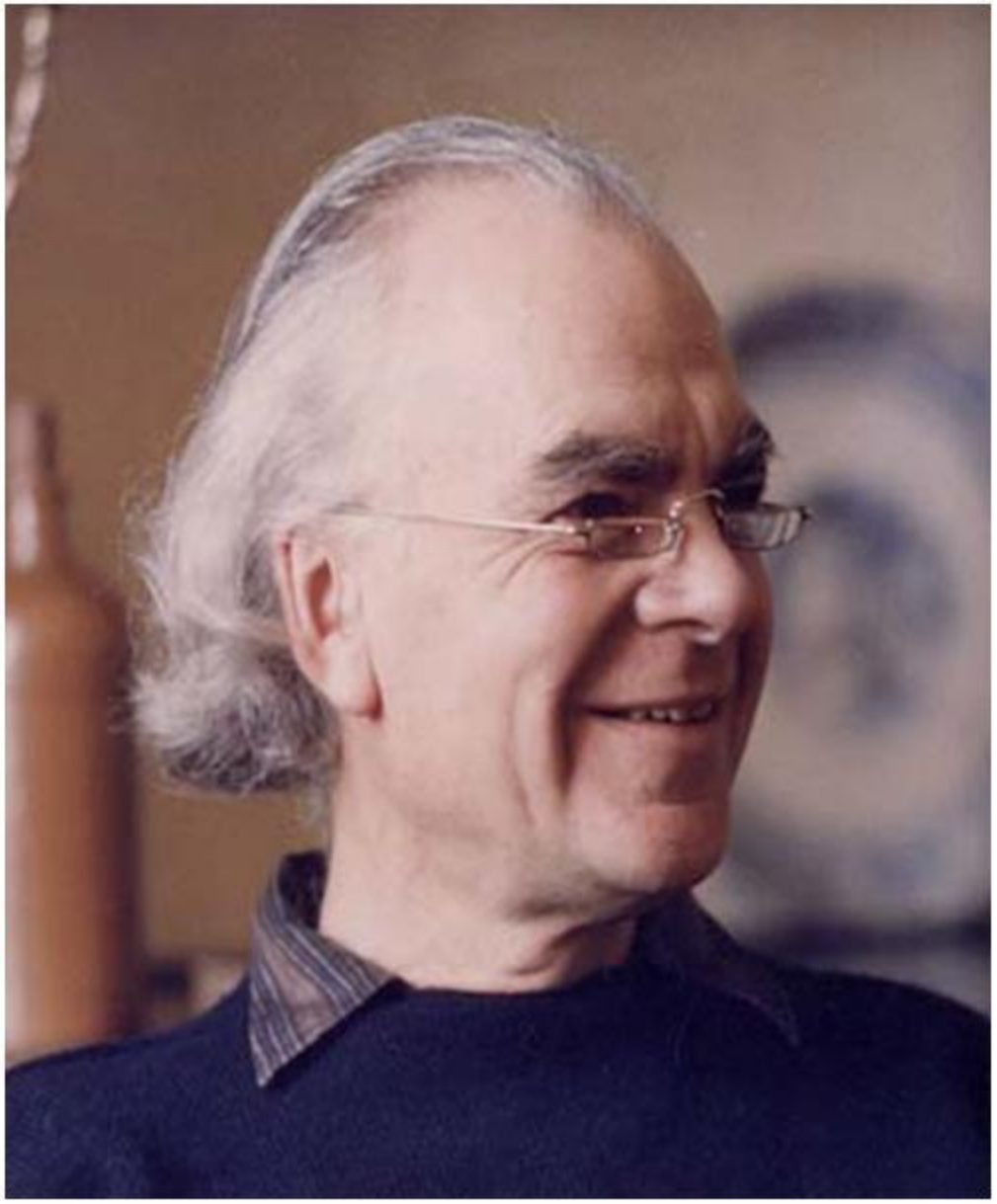
- $АДФ + Ф + Q_{ОВР} \longrightarrow АТФ + H_2O$

E: протон-зависимая АТФ-синтетаза (H^+-АТФ-синтетаза)

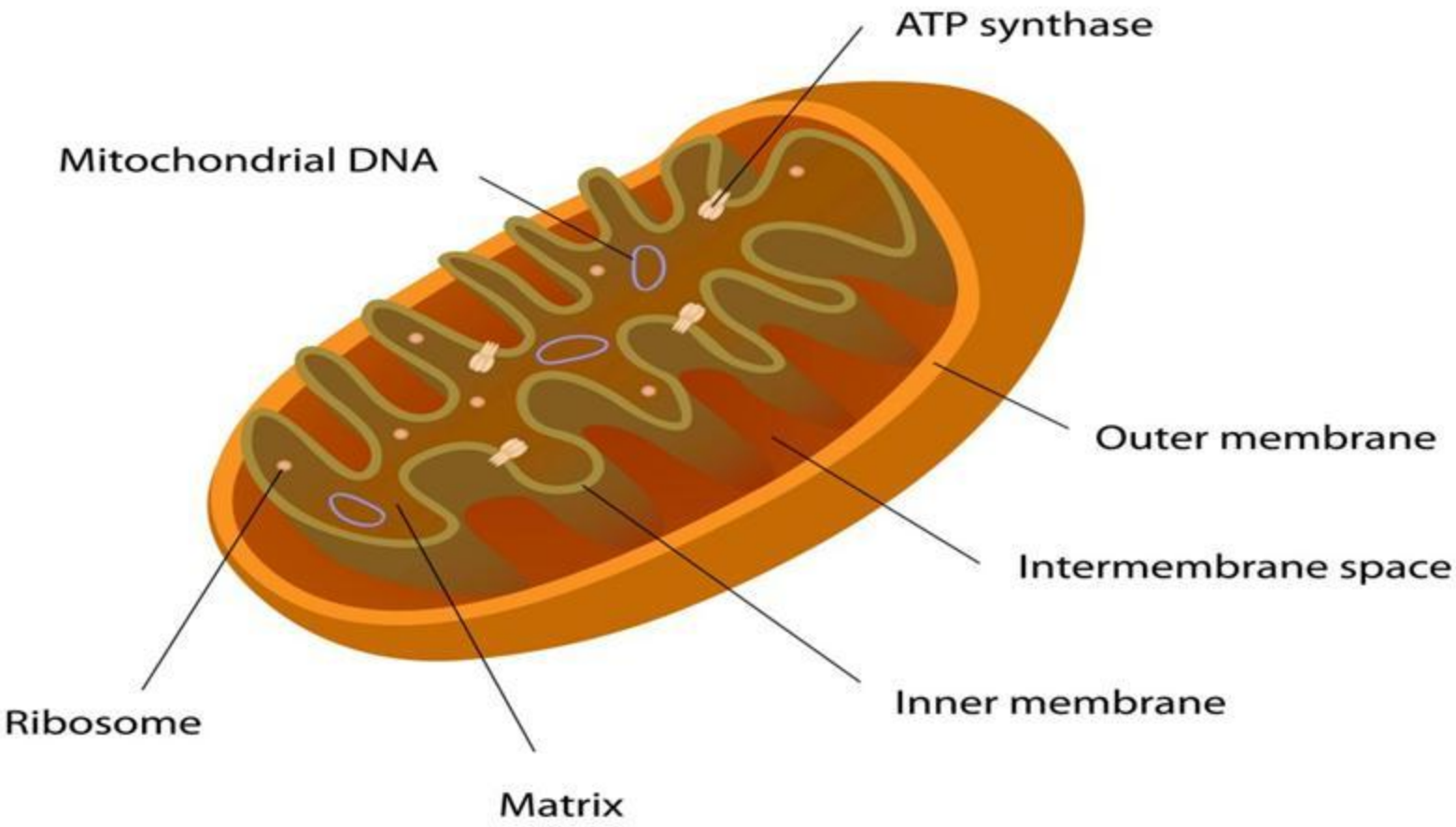
❖Такой способ синтеза АТФ называется *окислительное фосфорилирование*

Хемиосмотическая теория

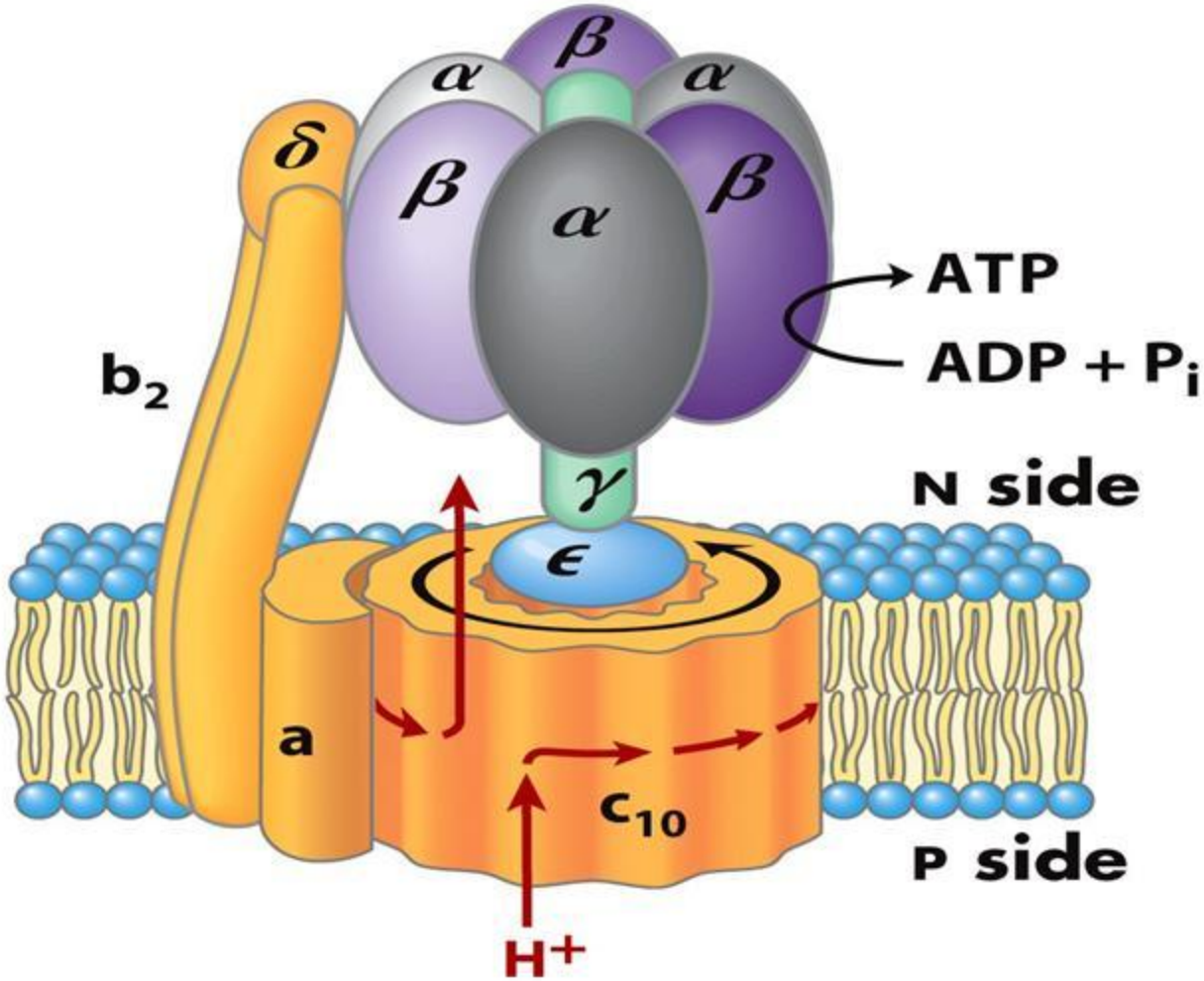
- Предложена Питером Митчелом в 1960 (Нобелевская премия, 1978)
- Хемиосмотическая теория: *транспорт электронов и синтез АТФ объеденены протонным градиентом*



Mitochondrion



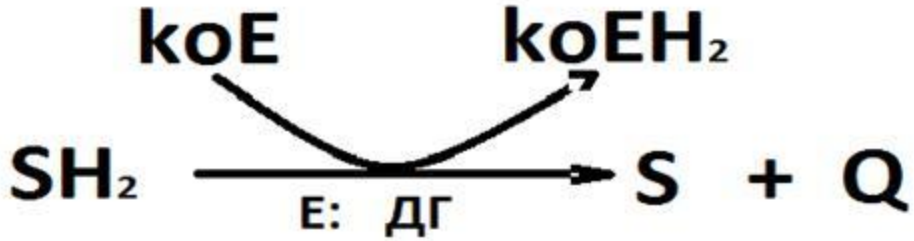
Строение H+-зависимой АТФ-синтетазы



Компоненты полной и укороченной цепей МтО

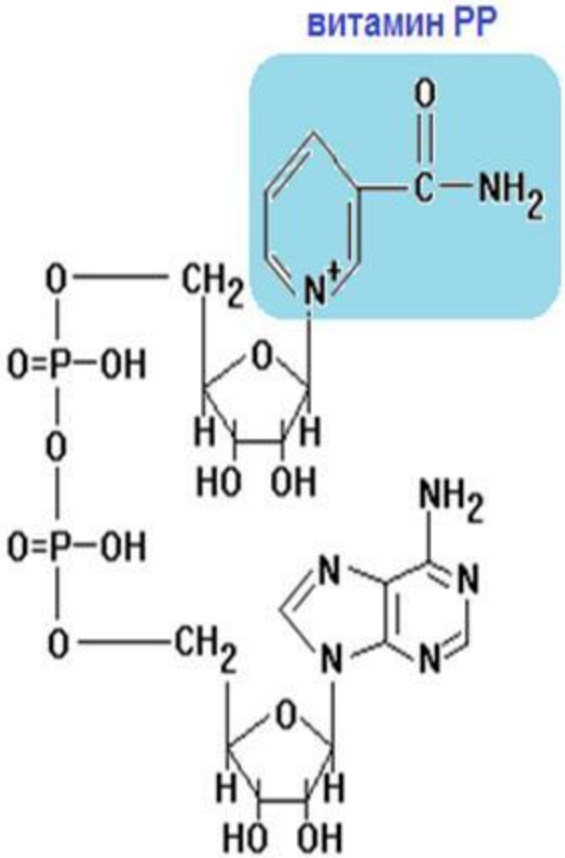
№	Название	Структурные элементы транспортирующие электроны	Вклад в создание трансмембранного электрохимического потенциала протонов (H^+ - градиента)
1	НАД-зависимые ДГ-ы	НАД *	------
2	Комплекс I	ФМН*; 4Fe-S-белка; 2KoQ*	$4H^+$
3	Кофермент Q	KoQ*	------
4	Комплекс III	Гем b_l; гем b_h; гем c_1; Fe-S-белок	$2H^+$
5	Цитохром С	Гем С	------
6	Комплекс IV	Гем а; гем a_3; 2 Cu-белка	$4H^+$
7	ФАД-зависимые ДГ-ы	ФАД*	------
8	Комплекс II (Сукцинат ДГ-а)	ФАД*, 3 Fe-S-белка, гем b	------

Механизм окисления субстратов в митохондриях

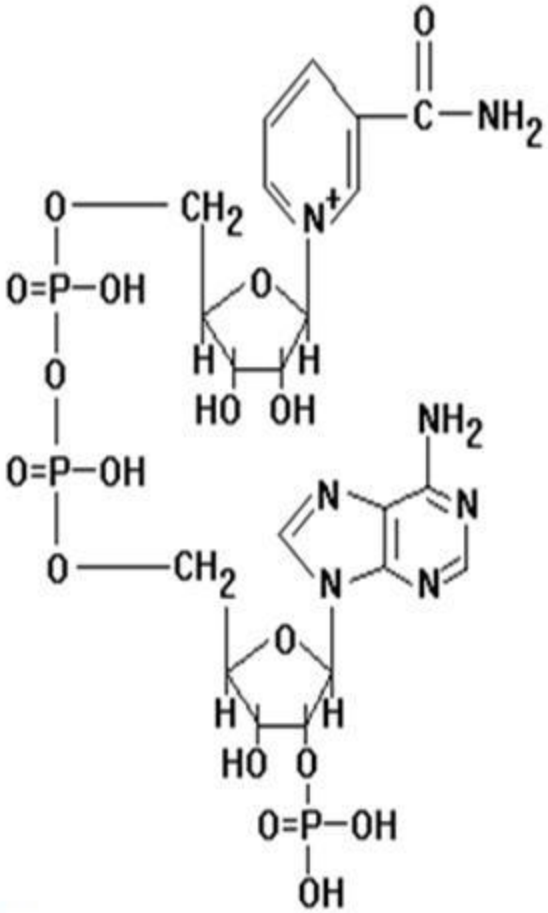


$ОВП_{SH_2} < ОВП_{KoE}$

Коферменты никотинамидных дегидрогеназ

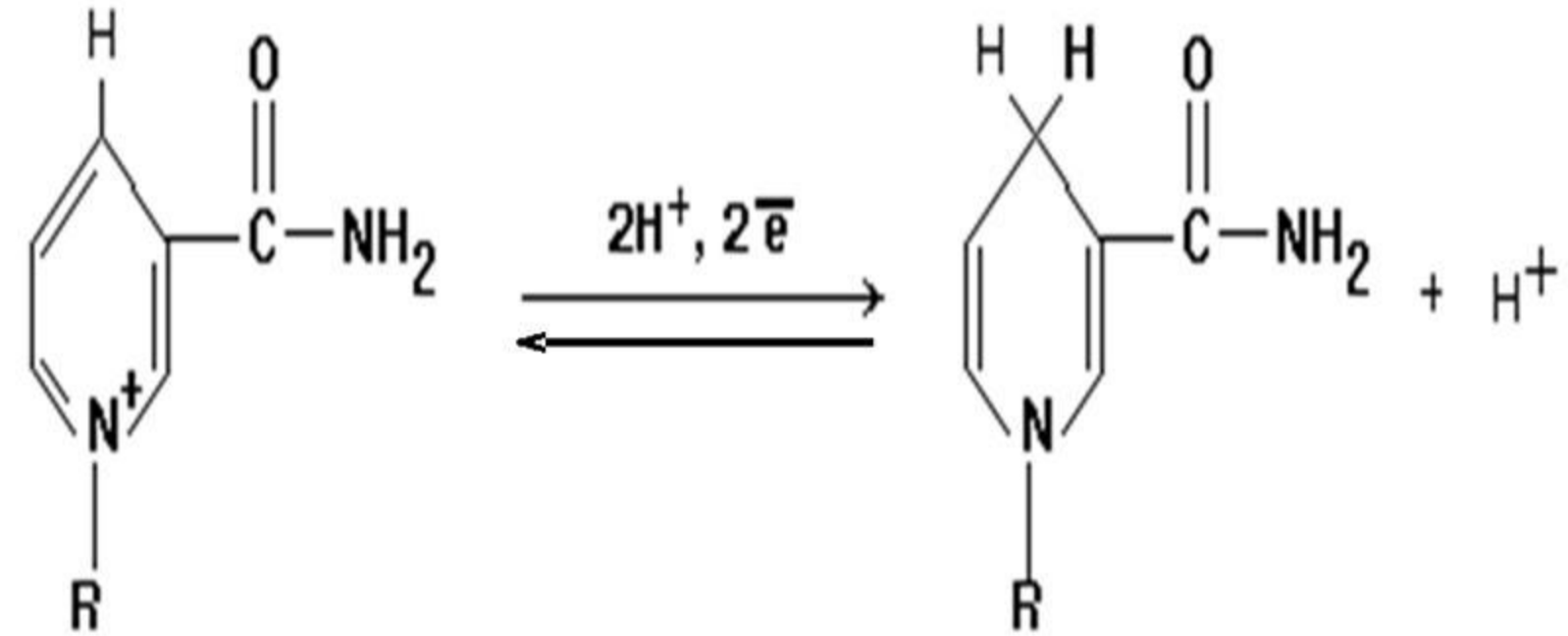


Нікотинамідаденіндинуклеотид
(НАД)



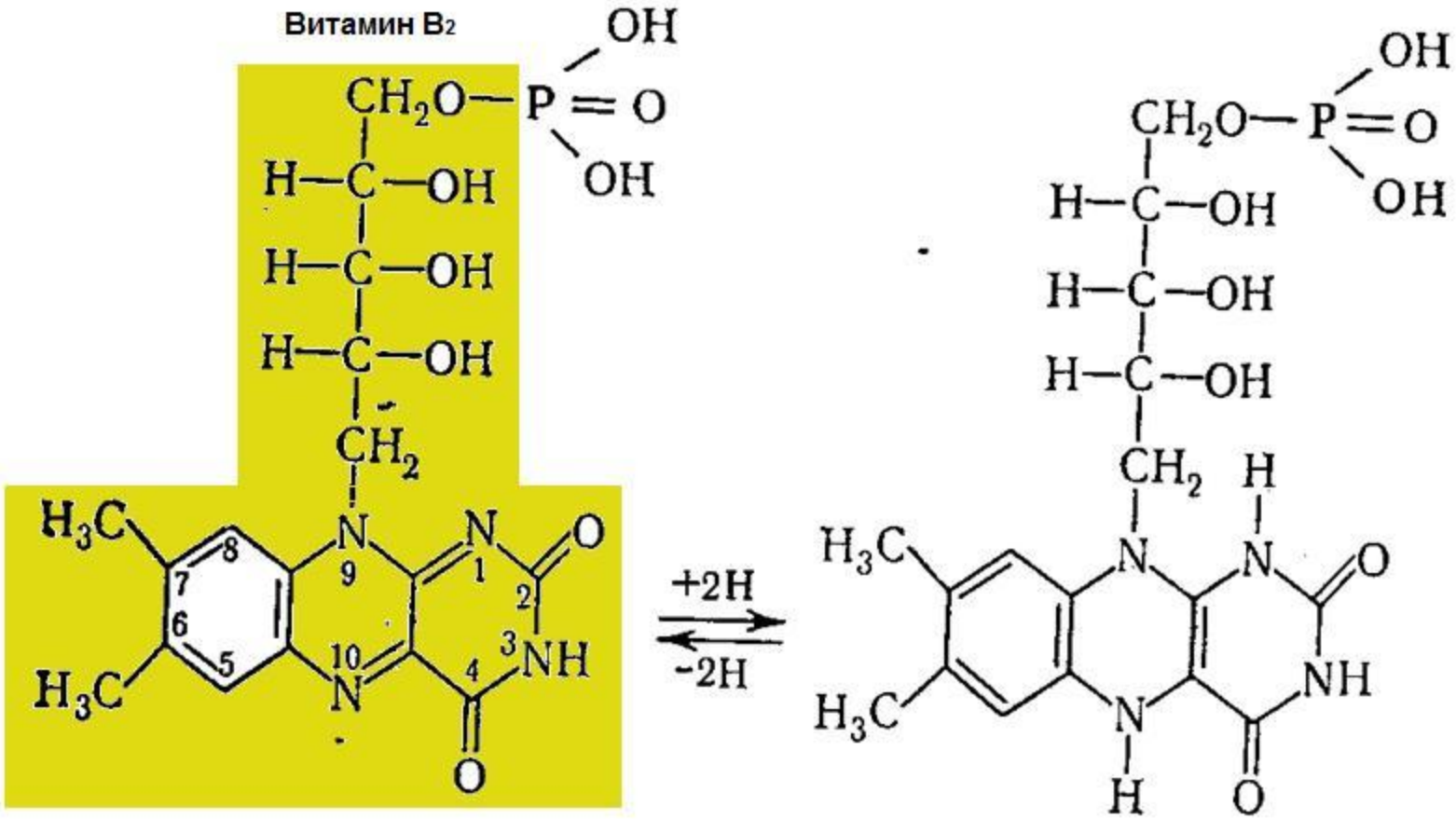
Нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат
(НАДФ)

Механизм участия НАД(Ф) в окслительно-восстановительных реакциях (ОВР)

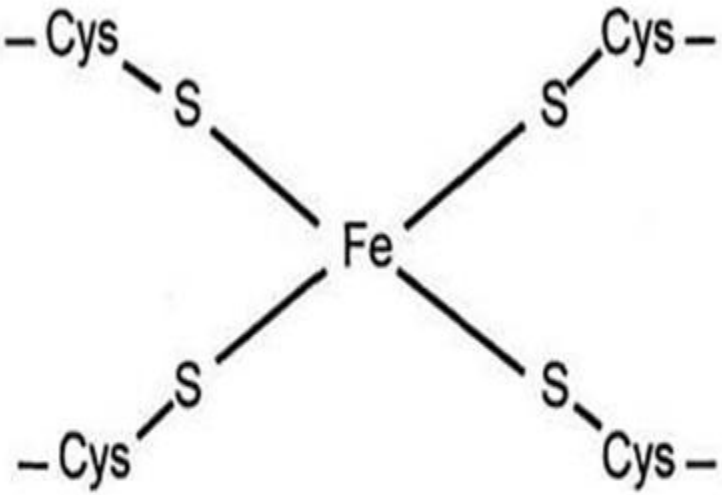


НАД(Ф) НАД(Ф)·H

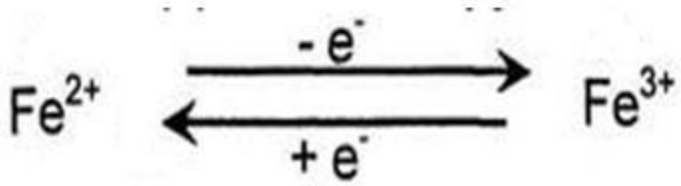
Механизм участия ФМН в ОВР



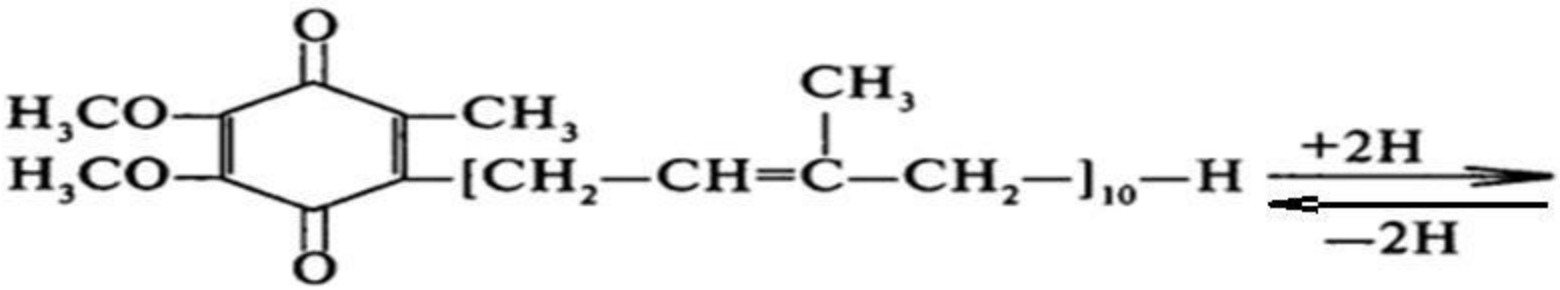
Строение простейшего железо-серного центра, механизм его участия в ОВР.



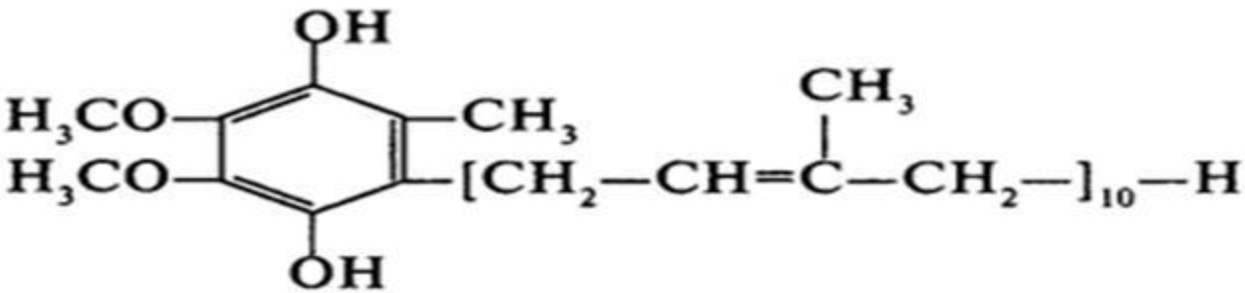
Атом железа связан координационными связями с четырьмя атомами серы, принадлежащими четырем остаткам цистеина в белке.



Механизм участия коферментаQ в ОВР



Окисленная форма коQ



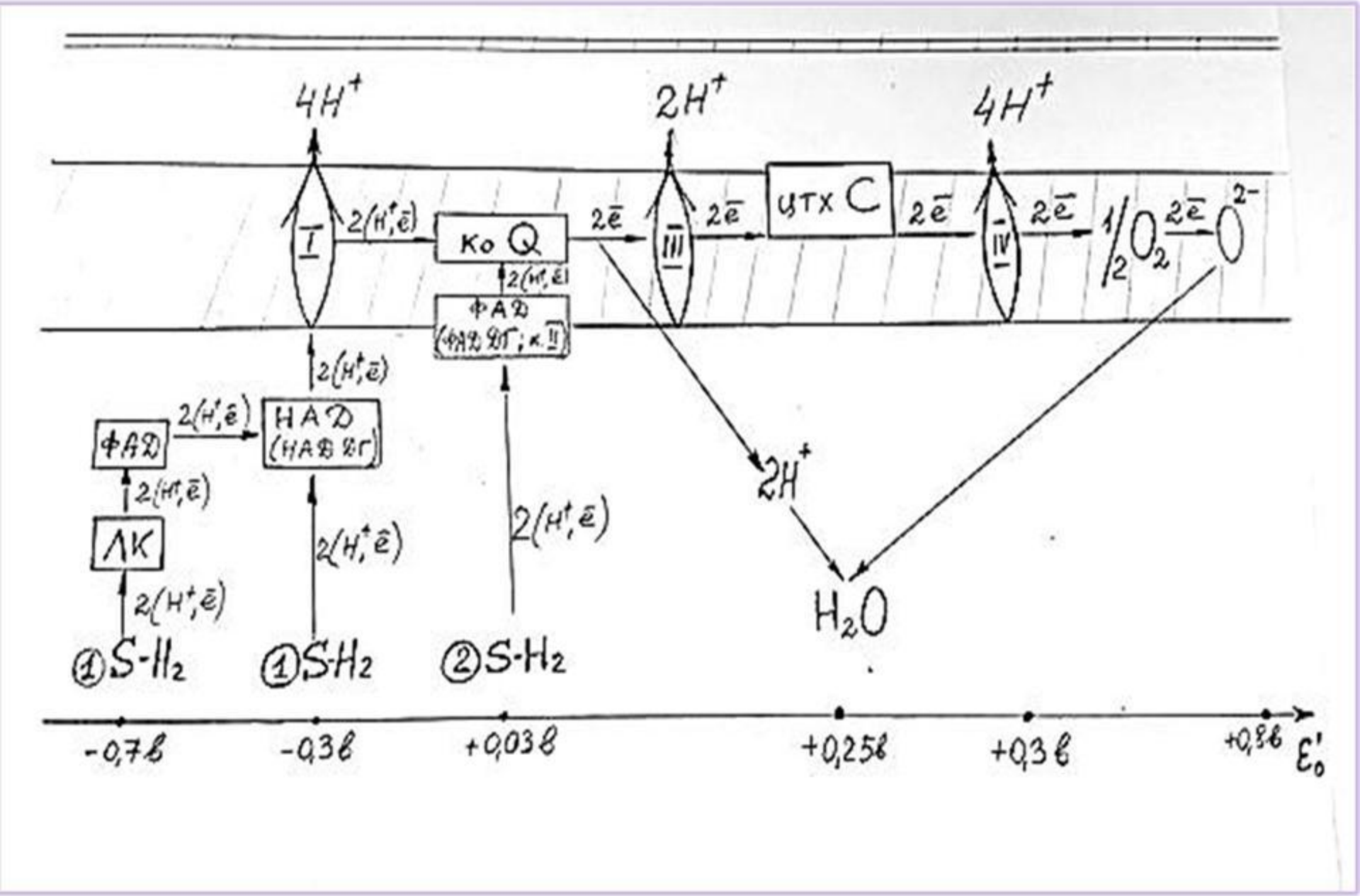
Восстановленная форма коQ

Простетические группы цитохромов. Механизм участия цитохромов в ОВР.

$$Fe^{2+} \underset{+\,e^-}{\overset{-\,e^-}{\rightleftarrows}} Fe^{3+}$$

Восстановленный гем — Окисленный гем

Схема полной (1) и укороченной цепей (2) переноса электронов в митохондриях (дыхательные цепи).



Субстраты для цепей МтО:

Полная цепь:

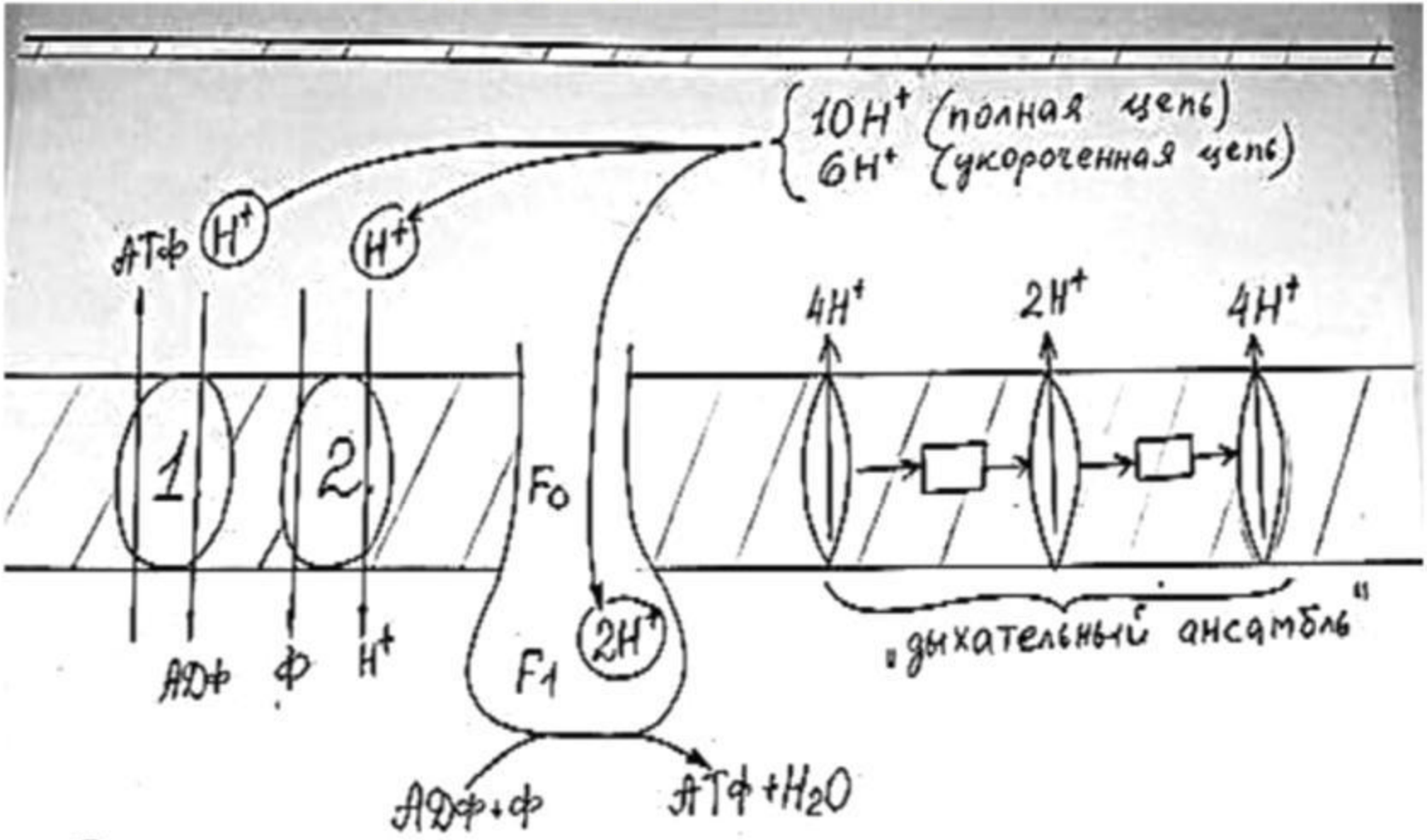
1) малат
2) изоцитрат
3) глутамат
4) β-гидроксиацил-КоА
5) β-гидроксиацилбутират
6) ***пировиноградная кислота***
7) ***α-кетоглутаровая кислота***

Укороченная цепь: 1) сукцинат ***(для II комплекса)***

2) Ацил-КоА
3) глицерол-3-фосфат

(для ФАД-ДГ)

«Судьба» протонного градиента

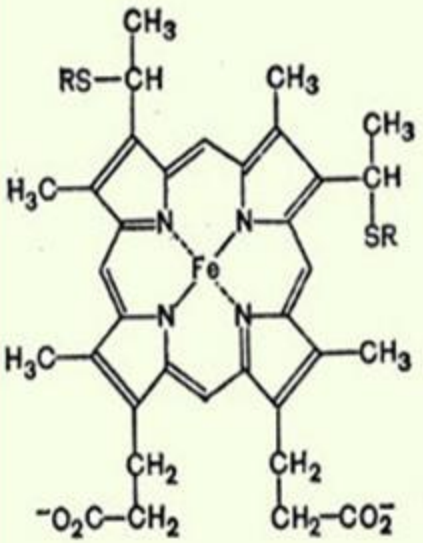


1. АТФ-АДФ транслоказа
2. Фосфат-протон транслоказа

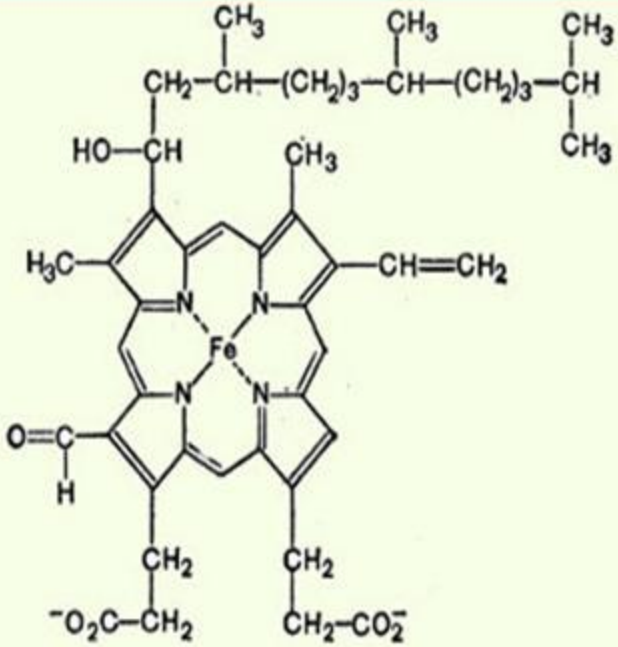
Простетические группы цитохромов. Механизм участия цитохромов в ОВР.

$$Fe^{2+} \underset{+\,e^-}{\overset{-\,e^-}{\rightleftarrows}} Fe^{3+}$$

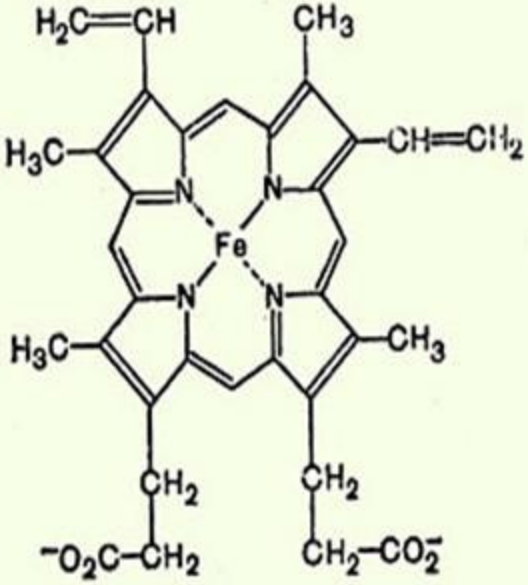
Восстановленный гем — Окисленный гем



Простетическая группа цитохрома *c*



Простетическая группа цитохрома *a*



Простетическая группа цитохрома *b*

Дефекты в функционировании дыхательных цепей

Причины

I. Наследственные (в МтО участвуют около 70 белков, находящихся под контролем ядерных генов) – описаны мутации в трех, генерирующих H^+ - градиент комплексах (I, II, III)

II. Действие специфических ингибиторов:

I комплекса - амитал (из группы барбитуратов)

- ротенон (растительного происхождения – инсектицид и яд для рыб)

II комплекса - ЩУК

- малонат (структурный аналог сукцината)

IV комплекса - CN^-

- N_3^-

- CO

- H_2S

V комплекса (Fo-домена) - антибиотик олигомицин

III. Увеличение протонной проводимости внутренней мембраны митохондрий.

Вещества – разобщители

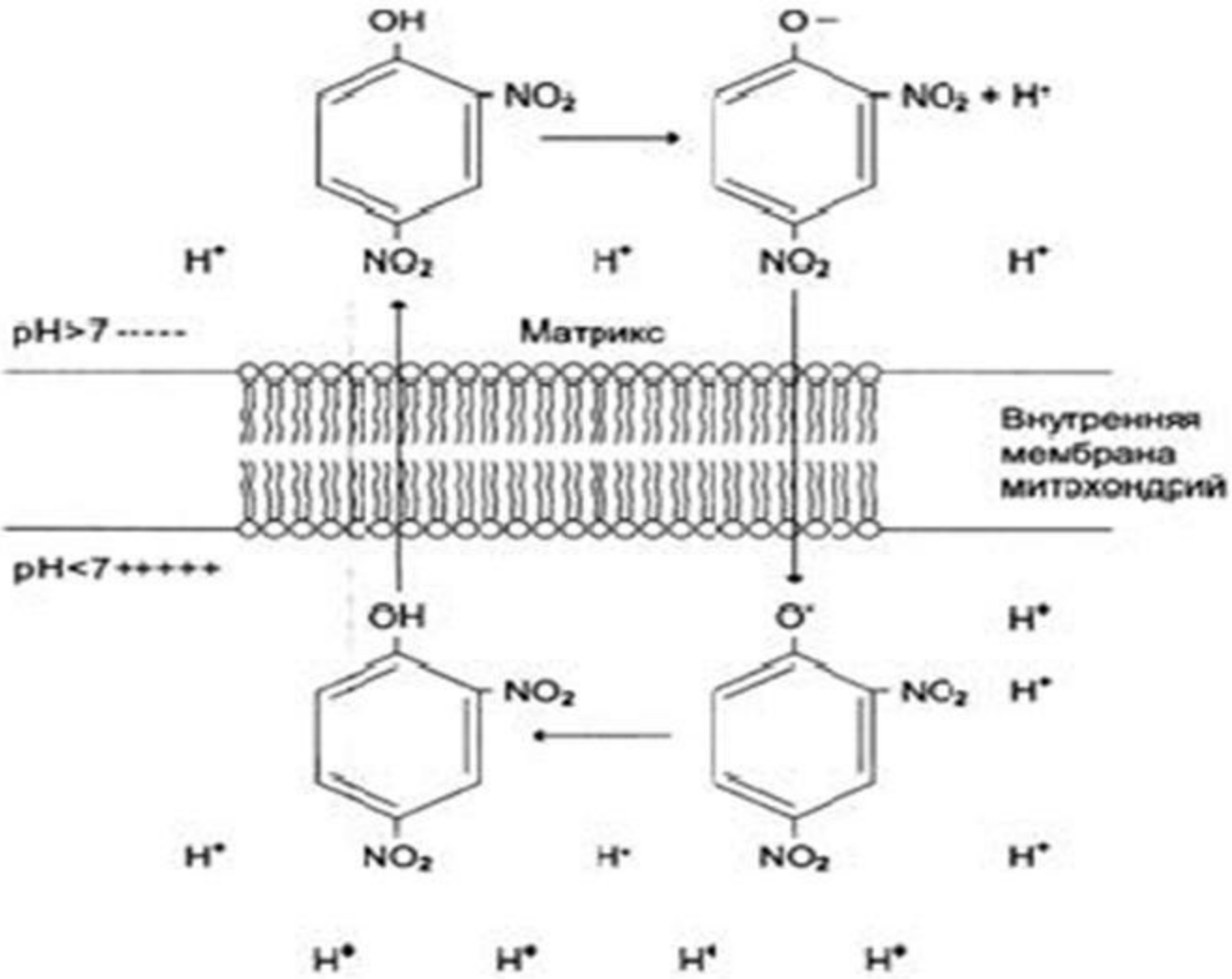
Химические агенты

- 2,4 динитрофенол
- Дикумарол (антивитамин К)
- Гербициды
- Галотан (используется при наркозах)

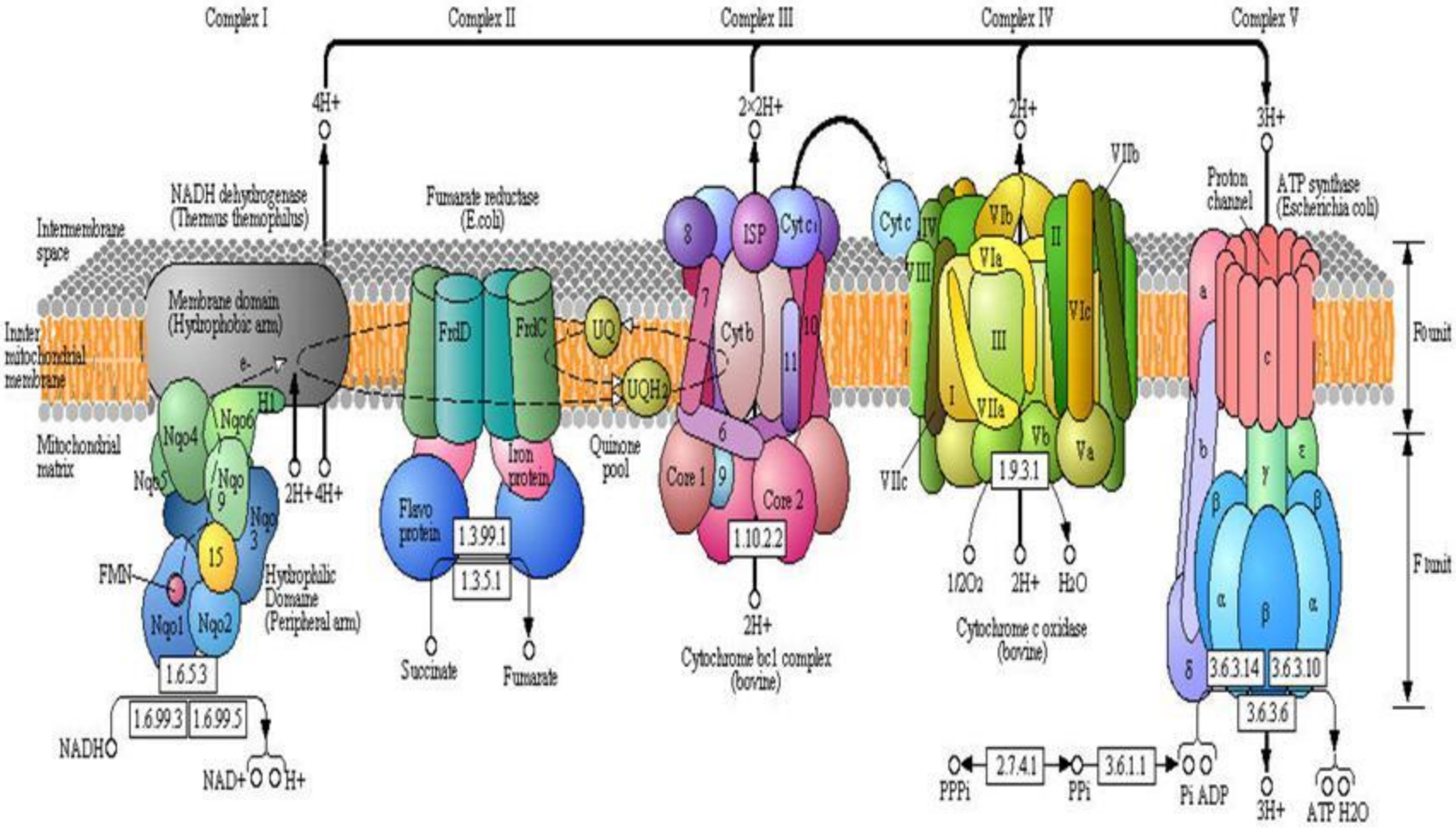
Эндогенные агенты

- Избыток тироксина
- Комплекс АТФ/АДФ-транслоказы с ЖК
- Термогенин
- Продукты ПОЛ
- ЖК с длинной цепью

Механизм разобщения окисления и фосфорилирования с помощью 2,4-динитрофенола

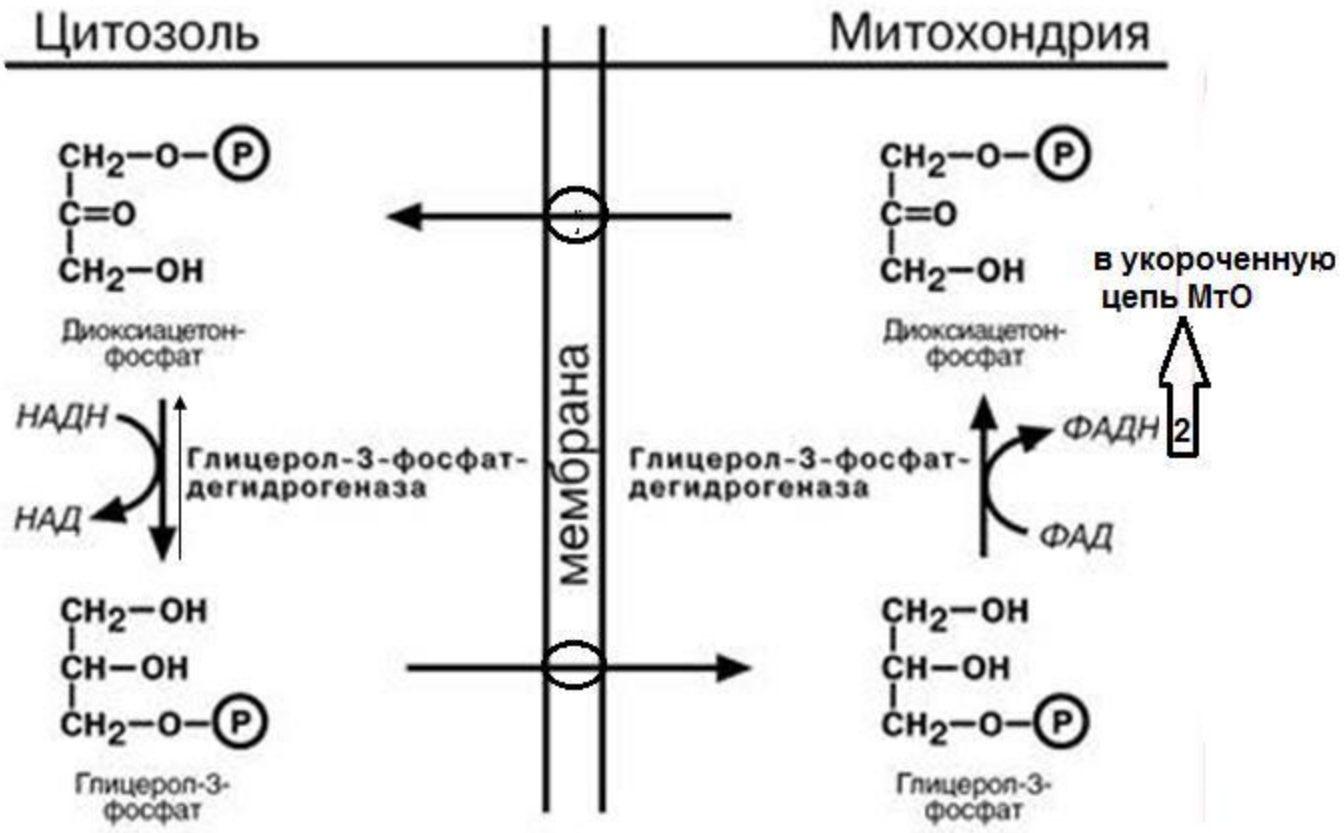


Хемиосмотическая теория



Малат-аспатртатный челночный механизм транспорта атомов водорода из цитозоля а митохондрию

Глицерол-3-фосфатный челночный механизм транспорта атомов водорода из цитозоля в митохондрию



Митохондриальные болезни

Затрагивают гены митохондрий.

Известно около 30 болезней.

Синдром Лебера (1988) - проявляется быстрым развитием атрофии зрительных нервов, которая ведет к слепоте.

Синдром Пирсона (1989) - вялость, нарушения со стороны крови, поджелудочной железы.