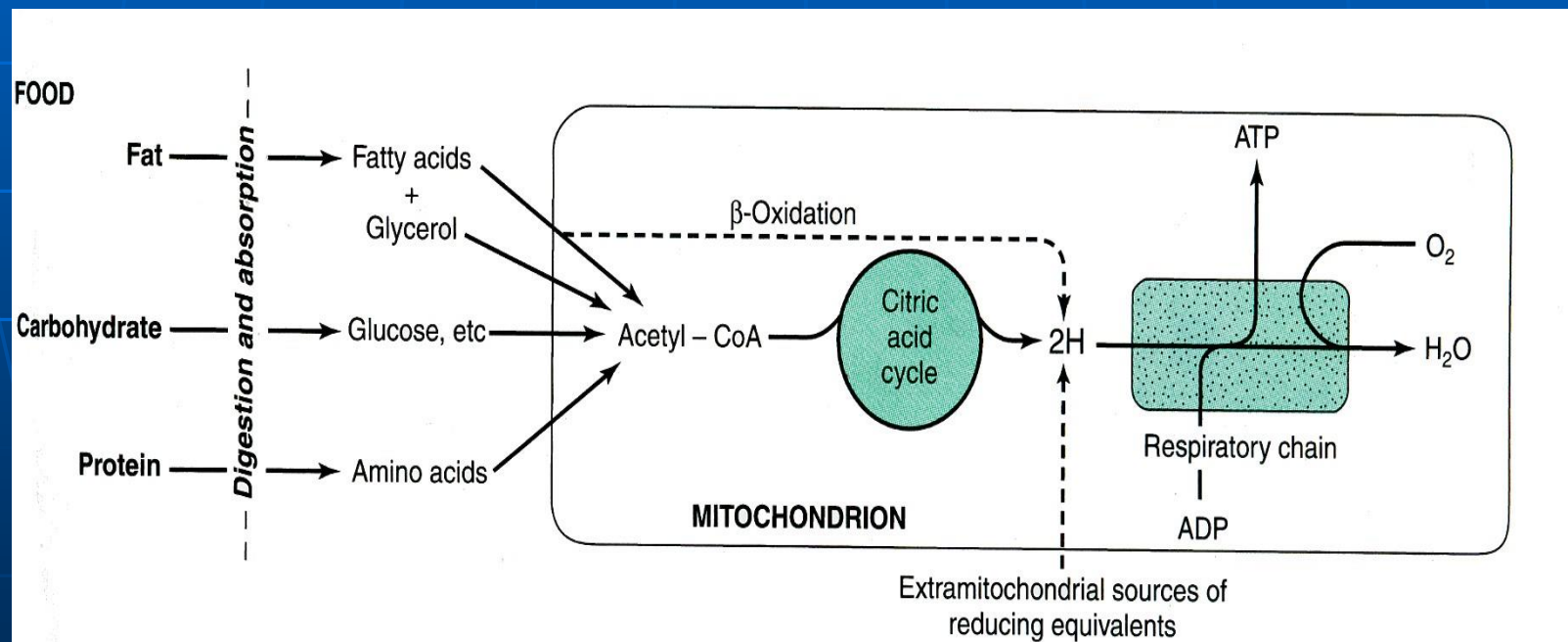
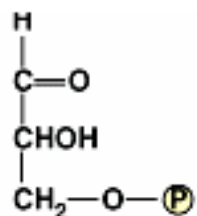


БИОЛОШКА ОКСИДАЦИЈА
И
РЕСПИРАТОРЕН ЛАНЕЦ

Создавање на редукциски еквиваленти

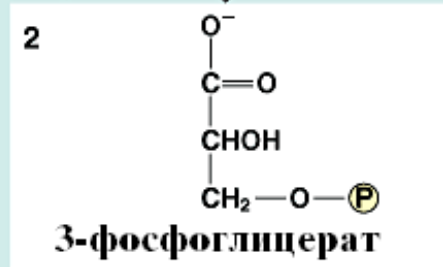
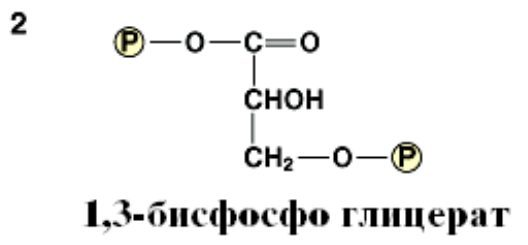
- **NADH и $FADH_2$** се создаваат за време на ензимските реакции во гликолизата, оксидативната декарбоксилација, циклусот на лимонската киселина и оксидацијата на масните киселини.



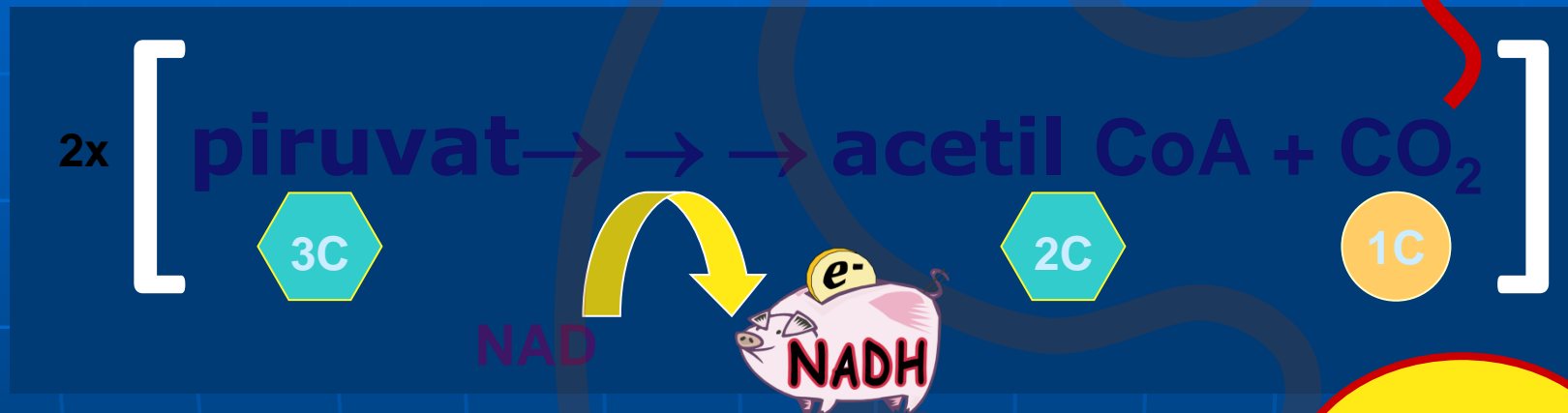


Глицералдехид-3-фосфат

Фаза на енергетско генерирање



Продукти на оксидација на пируватот



- Се ослободуваат 2 мола CO₂
- Се создаваат 2 мола Acetil CoA
- Се редуцираат 2 NAD⁺ \rightarrow 2 NADH

Каде оди CO₂?

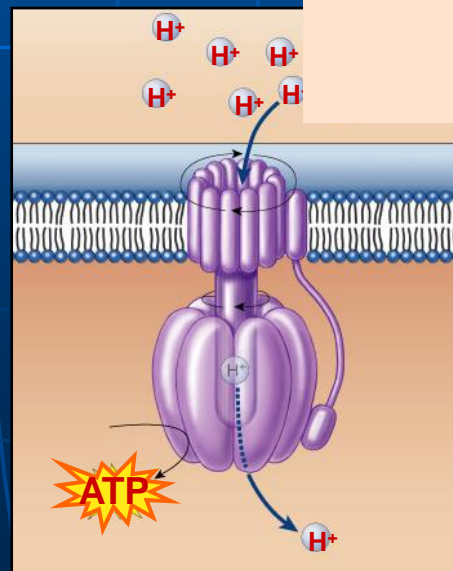
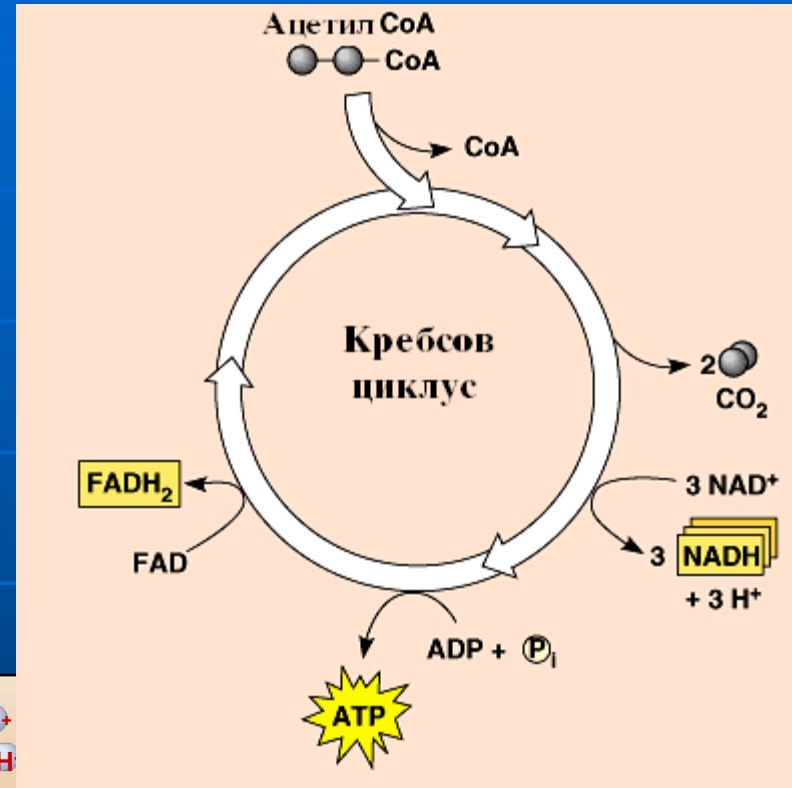
□ Acetil CoA влегува во Krebs-ОВИОТ ЦИКЛУС



Пренос на електрони = пренос на водороди

□ Во CLK се создаваат носачи на електрони:

- **NADH**
- **FADH₂**
- Одат во респираторниот синџир



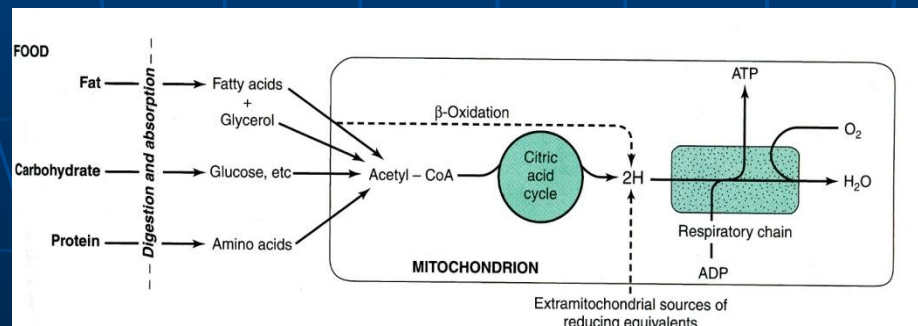
- Процесот на реоксидација на редукциските еквиваленти го претставува процесот на биолошките оксидации кога се создава и корисна енергија;
- Со цел да се преведе енергијата на редукциските еквиваленти во ползувачка енергија, митохондриите содржат систем на ензими, т.н. **респираторен синџир**, кој врши транспорт на електроните од редукциските еквиваленти врз молекуларниот кислород;
- Енергијата од оксидацијата на NADH и FADH_2 се користи за синтеза на ползувачка енергија во форма на АТФ, при што се генерираат 3 или 2 мола АТФ за еден мол редуцирачки еквивалент пренесен врз кислородот.
- Енергијата на оксидација се користи за фосфорилација на АДФ и добивање на АТФ - процес на синтеза на АТФ наречен **оксидативна фосфорилација**.

- Во природата молекуларниот кислород од атмосферата и водородот во составот на органските соединенија во живите организми се во постојан контакт, но спонтано не доаѓа до нивна реакција;
- За да стапат во реакција овие елементи мора претходно да бидат активирани:

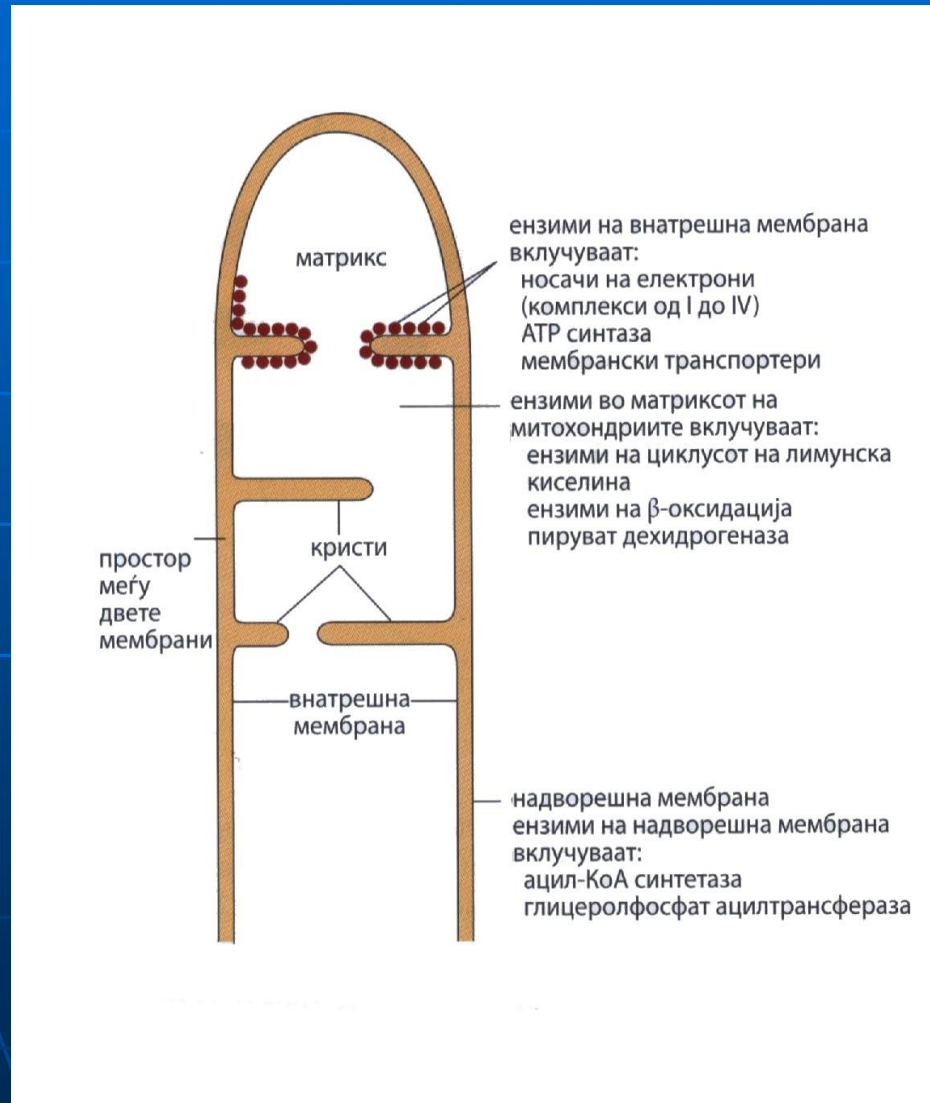


- Најчесто оксидацијата на органските молекули во биолошките системи започнува со дехидрогенација (одземање на водородни јони), паралелно со отпуштање на електрони. Повеќето оксидации се одвиваат со пренос на два електрони.

- Биолошките оксидации се одигруваат во митохондриите, кај коишто во состав на нивната внатрешна мембрана е докажано постоење на сложена ензимска низа, позната како респираторен синџир;
- На едниот крај на респираторниот синџир се наоѓа супстратот кој се оксидира (кој губи електрони и 2H^+), а на другиот крај кислородот кој се редуцира (прима електрони и реагира со 2H^+);
- Одземените водородни јони и електрони во ЦЛК се предаваат на респираторниот синџир, при што постапно се ослободува енергија и се врши синтеза на АТФ;
- **Крајни продукти на биолошката оксидација се вода и соодветен број молекули на АТФ.**



Структура на митохондриските мембрани



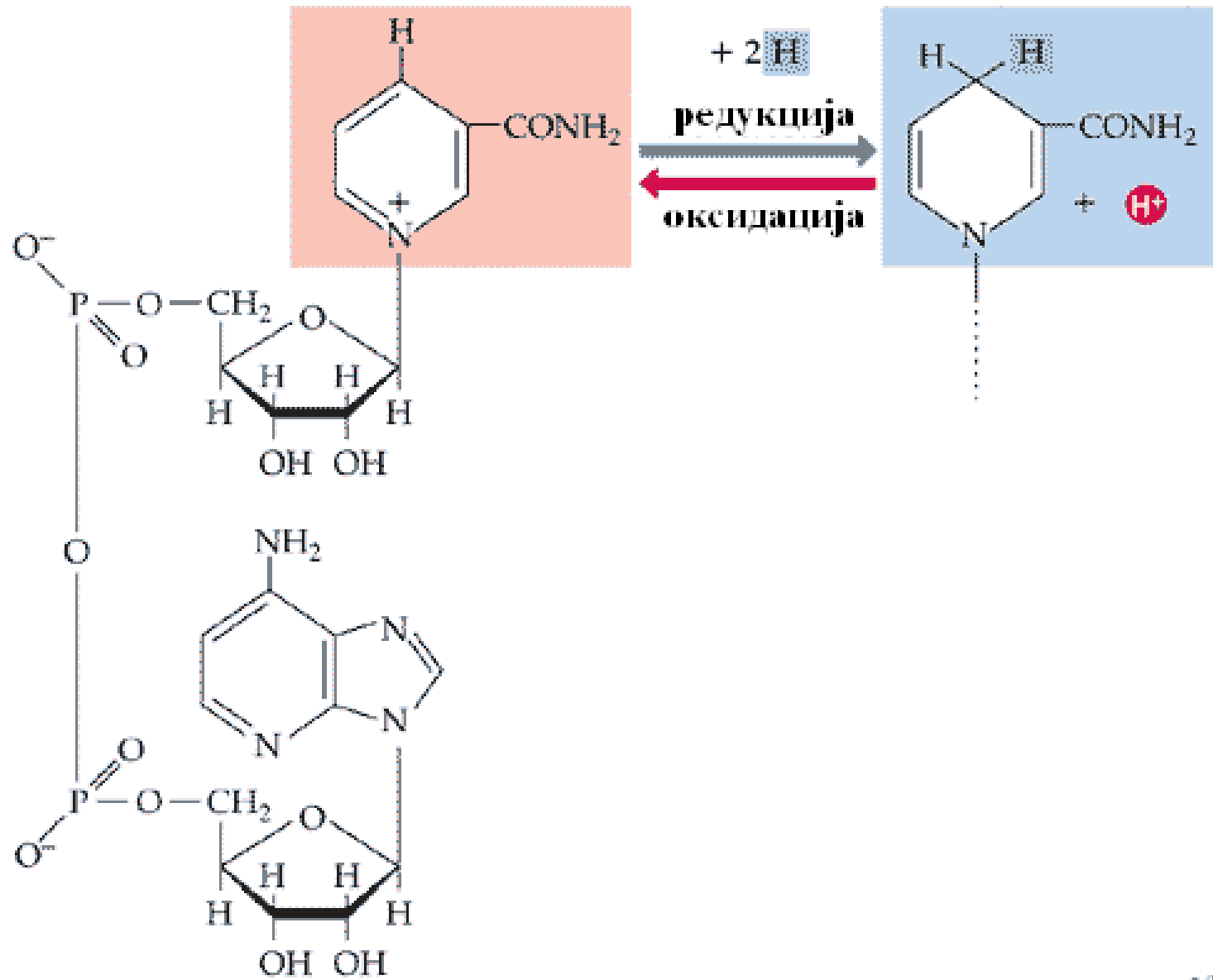
Транспорт на електрони и оксидативна фосфорилација

РЕДОКС РЕАКЦИИ

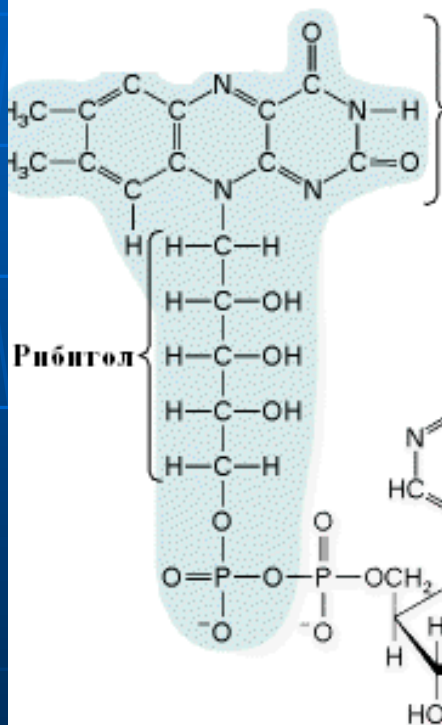
- **Редукција** - примање еден или повеќе електрони од еден атом, јон или молекула
 - **Оксидација** - губење еден или повеќе електрони
 - Трансфер на електрони е оксидо-редукција, односно (редокс) реакции
 - Оксидацијата и редукција секогаш се случуваат заедно.
- Во редокс реакциите реактантот кој се оксидира е редуцирачки агенс.

Оксидирана форма (**NAD⁺**)

Редуцирана форма (**NADH** + **H⁺**)



Оксидиран: FAD

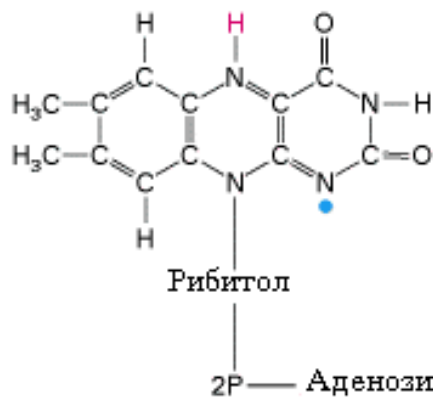


Флавин

Рибитол



Семихинон

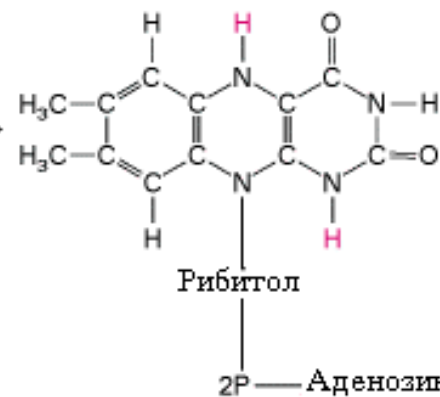


Рибитол

2P — Аденозин

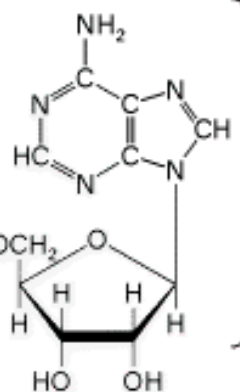


Редуциран: FADH₂



Рибитол

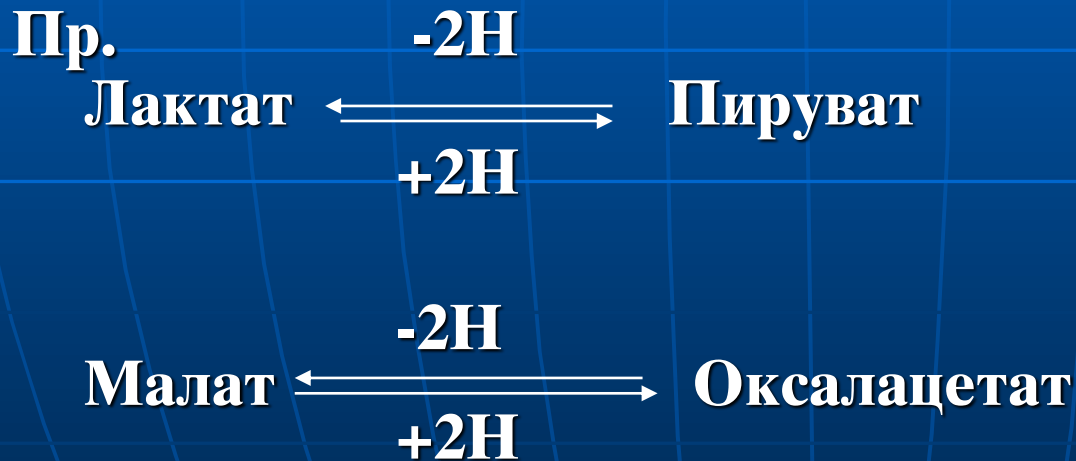
2P — Аденозин



Аденозин

Редокс системи

Тоа се смеси на две супстанции способни реверзибилно да преминуваат една во друга со процесот на оксидација, односно редукција.



Редокс потенцијал

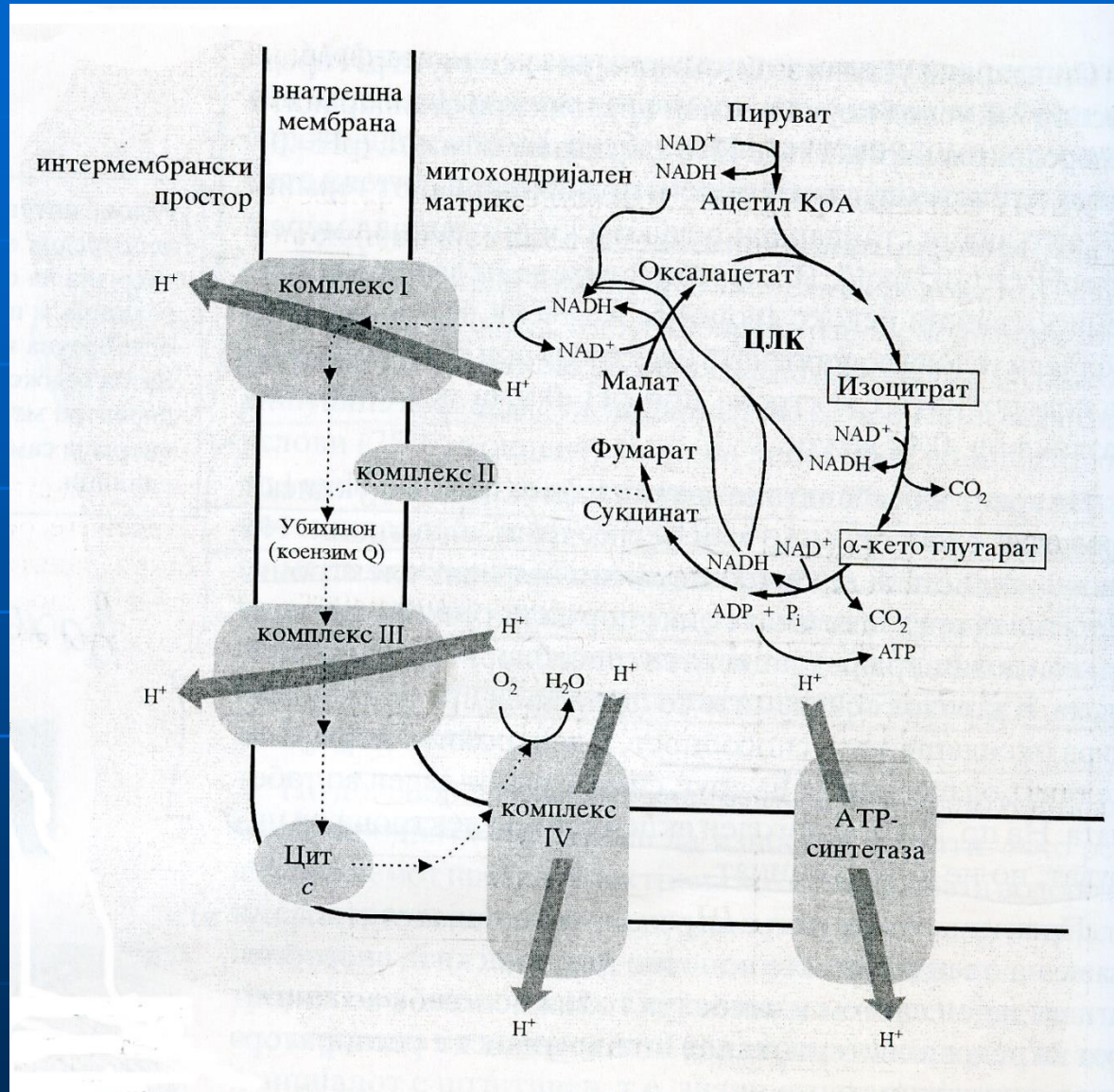
Претставува мерка за изразување на оксидациската, односно редукциската способност на редокс системите, односно мерка за способноста на еден редокс систем да прима и отпушта електрони.

Респираторен синџир

Составен дел на структурата на митохондриите и претставува низа на ензими, наредени по строго определен редослед во зависност од растечкиот редокс потенцијал вградени во структурата на внатрешната мембрана на митохондриите.

Стандардни редокс потенцијали на некои поважни биолошки редокс системи

редокс-систем	E'_0 Volts
H^+/H_2	-0.42
$NAD^+/NADH$	-0.32
липоат; окс./ред.	-0.29
ацетоацетат/3-хидроксибутират	-0.27
пируват/лактат	-0.19
оксалоацетат/малат	-0.17
фумарат/сукцинат	+0.03
цитохром <i>b</i> ; Fe^{3+}/Fe^{2+}	+0.08
убихинон; окс./ред.	+0.10
цитохром <i>c</i> ; Fe^{3+}/Fe^{2+}	+0.22
цитохром <i>a</i> ; Fe^{3+}/Fe^{2+}	+0.29
кислород/вода	+0.82

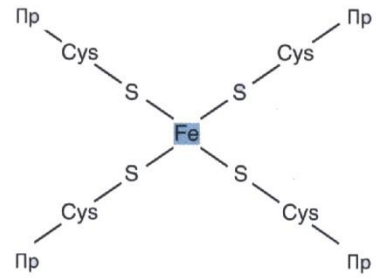


Ензимски комплекси и помошни супстрати на респираторниот синџир и оксидативната фосфорилација

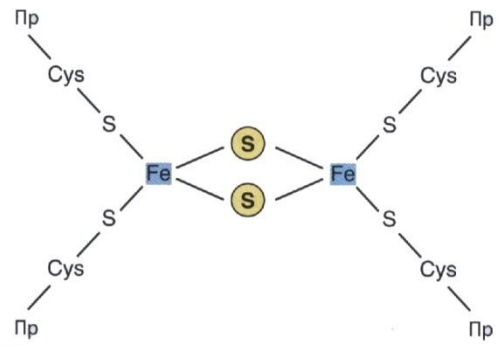
Комплекс број	Име на ензимот	Релативна молекуларна маса	Број на субединици	Простетична група
I	NAD убихинон редуктаза	700000	16 - 25	1 FMN, 16 FeS
II	Сукцинат убихинон редуктаза	200000	4	1 FAD, 8 FeS
	Убихинон*	849	-	-
III	Убихидрохинон цитохром c редуктаза	250000	8 - 9	2 hem b, 1 hem c, 2 FeS
	Цитохром c *	12000	1	1 hem c
IV	Цитохром оксидаза	200000	6 - 13	2 hem a, 2 Cu
V	АТР синтетаза	500000	11	-

Комплекс I -NADH убихинон редуктаза

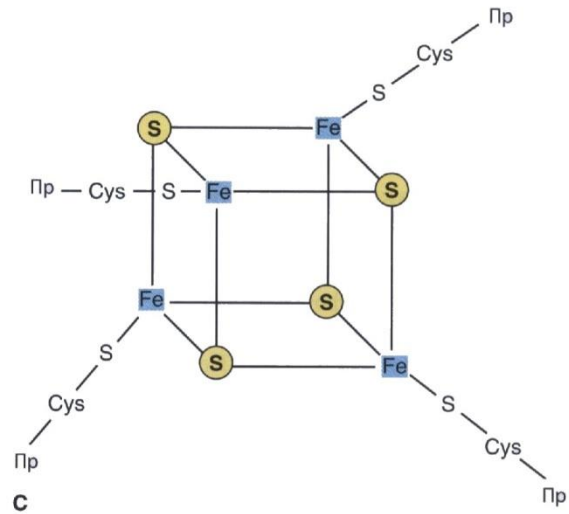
- флавоензим - го оксидира NADH преку FMN;
- има најмалку 16 полипептидни субединици;
- содржи простетска група FMN;
- содржи 16 железно-сулфур протеини (Fe_4S_4 и Fe_2S_2);
- железно-сулфурните центри се состојат од нехемско Fe;
- железото може циклично да се оксидо-редуцира;
- тоа е механизмот на пренос на електроните од FMN врз убихинон;



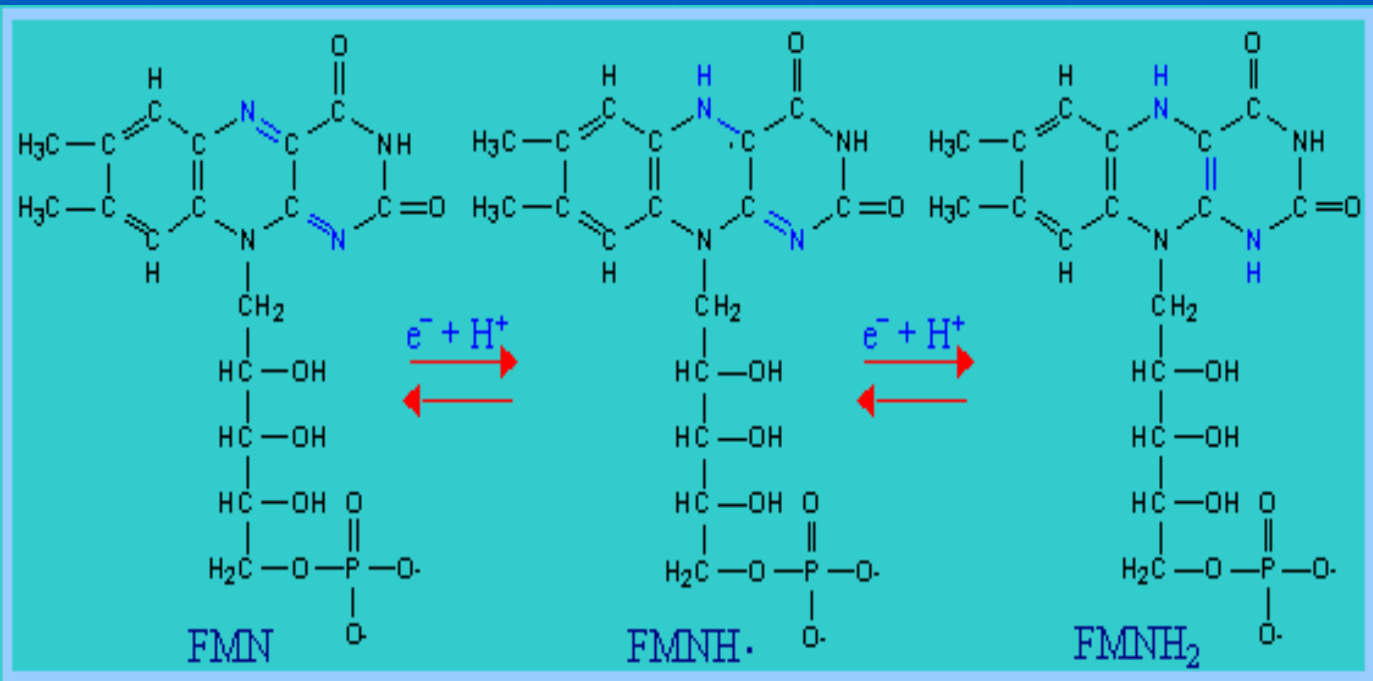
A



B



C



Комплекс II - Сукцинат убихинон редуктаза

- ❑ врши оксидација на сукцинатот во фумарат;
- ❑ водородите и електроните се префрлаат на коензим Q;
- ❑ ензим на циклусот на лимонската киселина
- ❑ наречен и флавин врзана дехидрогеназа;
- ❑ содржи коензим FAD

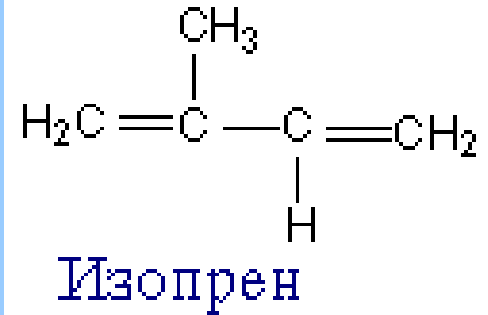
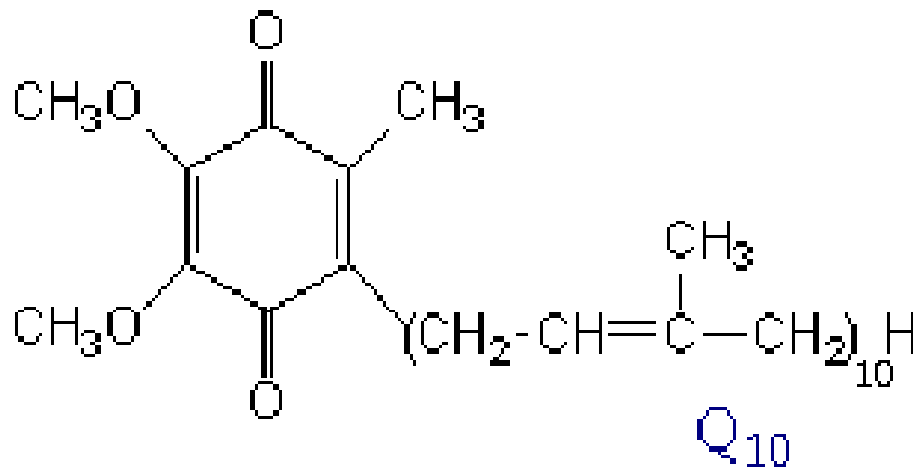
Убихинон, коензим Q

Место на собирање (pool) водороди кои потекнуваат од:

- NADH;
- FADH₂;

- хемиски-бензохинон со бројни изопренски остатоци;
- кај животинските клетки 10 изопренски остатоци, Q₁₀;
- липофилен, вграден во внатрешната митохон. мембрана;
- се оксидира со оддавање електрони на цитохромите

Коензим Q₁₀



Цитохроми

- пигменти кои содржат хем;
- присутни во сите аеробни организми;
- пренесуваат електрони и продуцираат енергија;
- железото алтернативно се оксидо-редуцира;
- оксидо-редукцијата на Fe ги пренесува електроните;
- се делат во три групи: *a*, *b* и *c* и повеќе подгрупи;
- сите овие цитохроми имаат различен редокс потенцијал;

Комплекс III - Убихидрохинон цитохром c редуктаза

- содржи цитохром bc_1 и е наречен bc_1 комплекс;
- како простетична група содржи хем;
- го реоксидира редуцираниот убихинон;
- ги префрлува електроните врз цитохром c;

Цитохром *c*

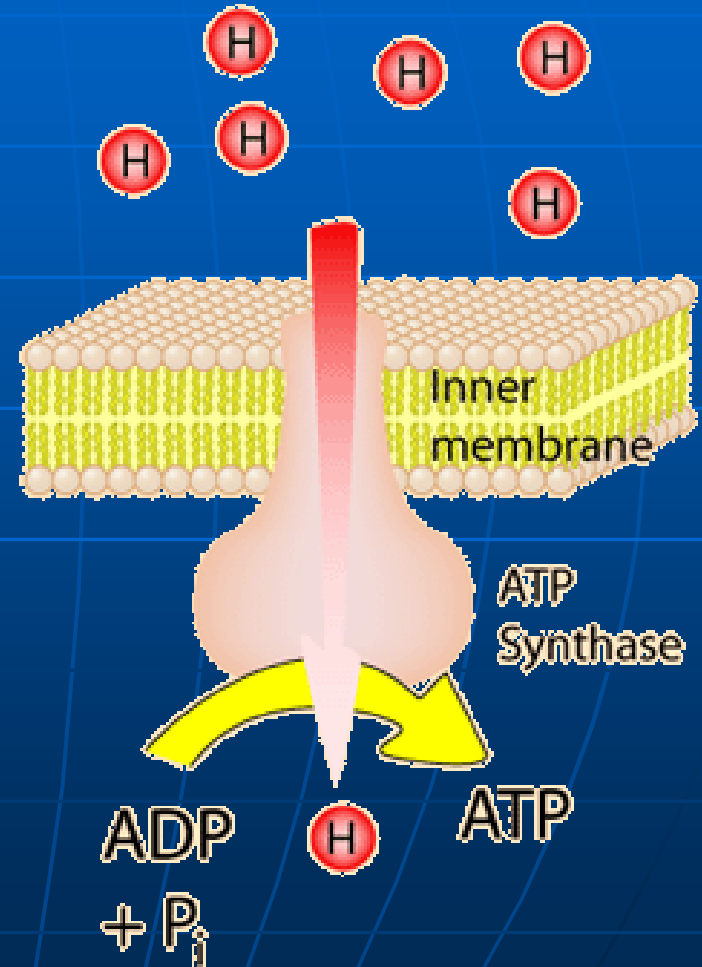
- ✓ помошен супстрат;
- ✓ растворлив во вода;
- ✓ протеин со мала молекулска маса;
- ✓ се наоѓа меѓу комплексот III и IV;
- ✓ ги прима електроните од цитохром c_1 ;
- ✓ електроните ги предава на цитохром оксидазата;

Комплекс IV - Цитохром оксидаза

- **Warburg**-ов фермент;
- се состои од цитохром a и a_3 ;
- содржи модифициран хем - хем a ;
- Секој хем поврзан и со бакар во непосредна близина на Fe;
- ги префрлува електроните на O_2 ;
- составен од 6-13 полипептидни субединици;
- хемот и бакарните јони се лоцирани во 2 субединици;
- Оваа сложена оксидаза ја инхибираат CO-јаглерод монооксидот, CN-цијанид и H_2S -водород сулфид кои затоа делуваат како клеточни отрови-задушувачи.

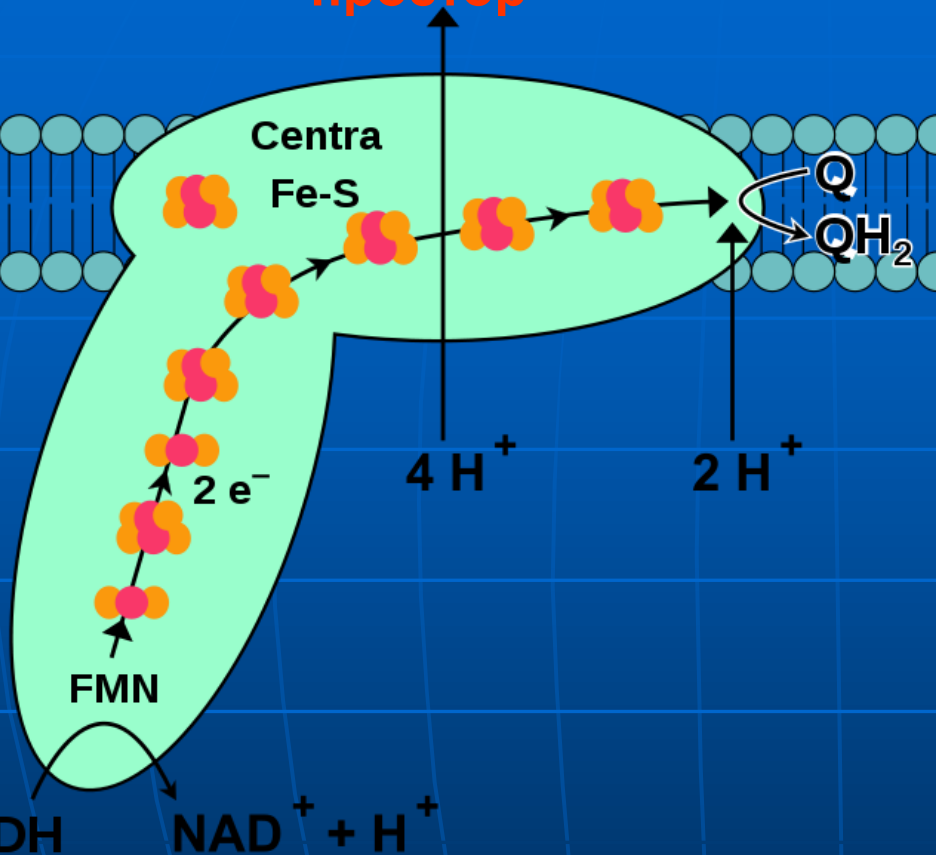
Комплекс V - АТФ синтаза

- просторно отделен од другите комплекси;
- составен од повеќе протеини;
- синтетизира АТФ;



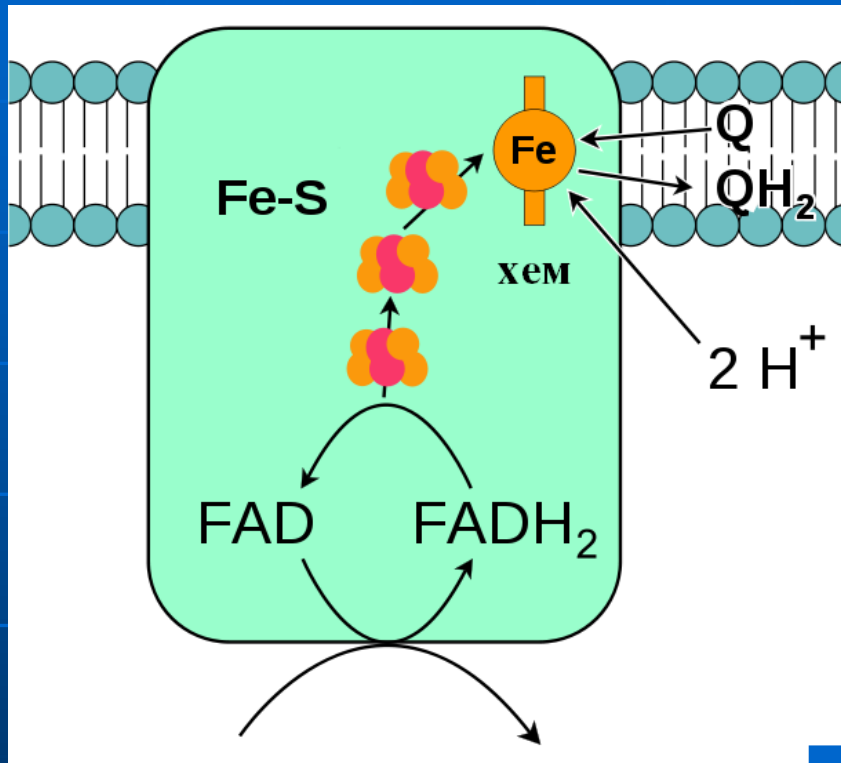
Интермембрански
простор

Комплекс I



Водородот од $NADH$ се префрла на
убихион преку FMN. Убихионот се
редуцира во убихидрохион, при тоа се
испумпуваат $4 H^+$ протона

Комплекс II

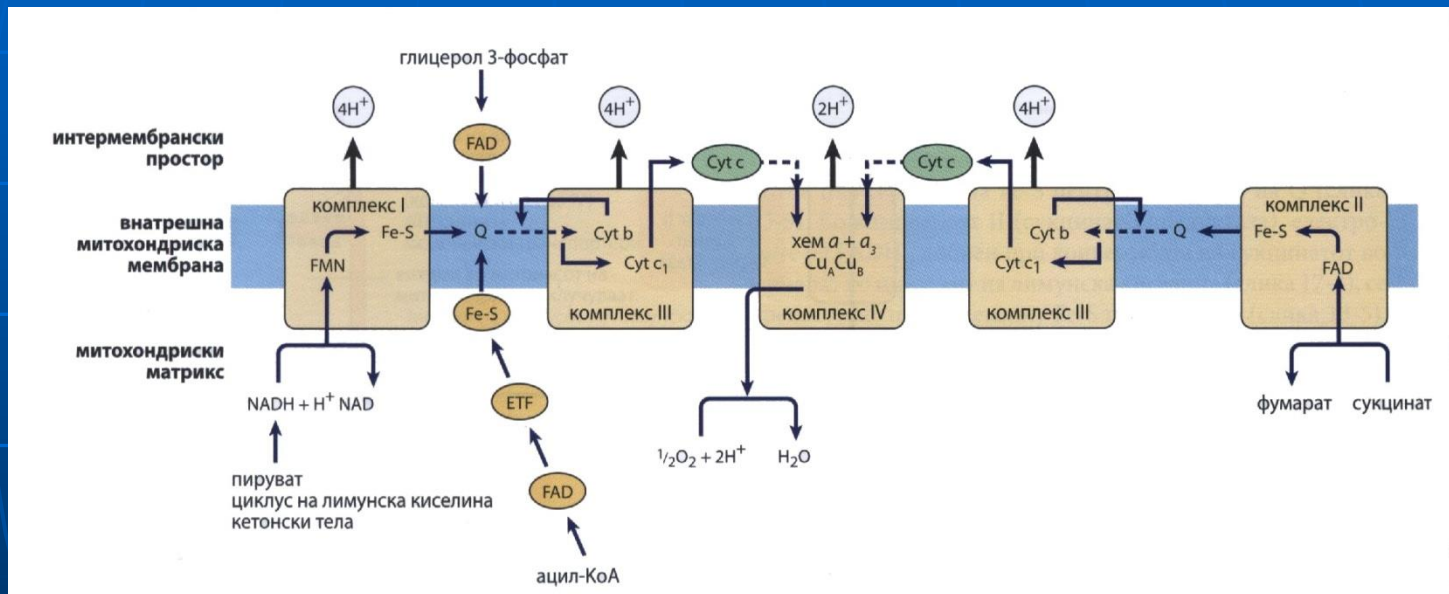


Ако супстратот се оксидира со FAD дехидрогеназа водородот од FADH₂ директно се пренесува на убихинон.

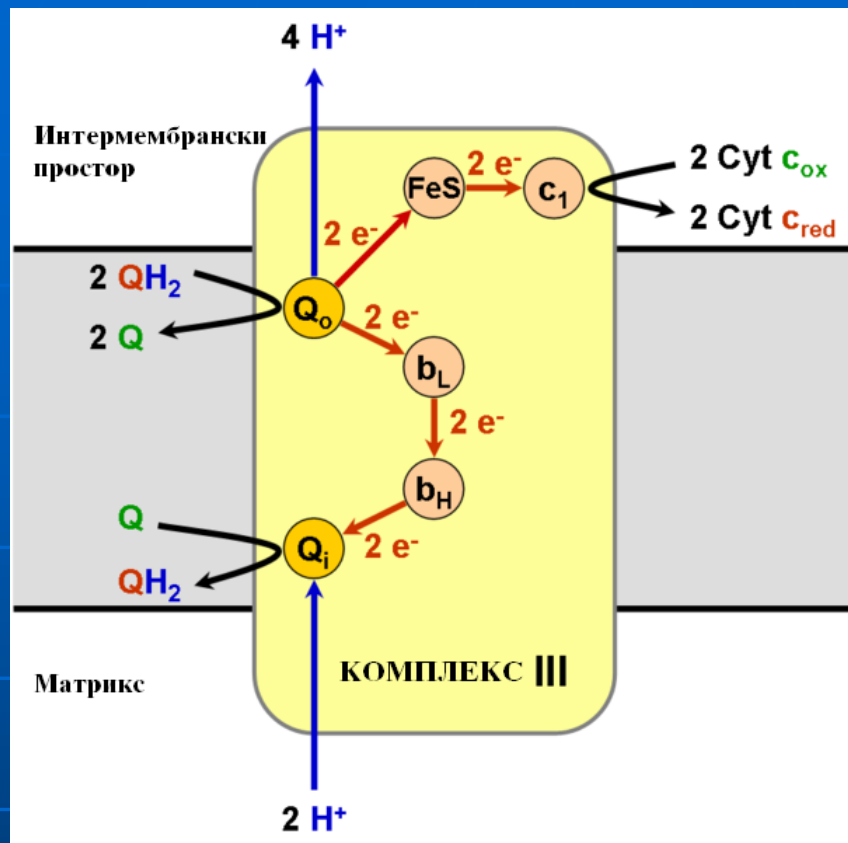
- Убихинон се редуцира
- FADH₂ се оксидира



Влезни точки на редуцираните еквиваленти од важните супстрати и проток на електроните низ респираторниот синџир

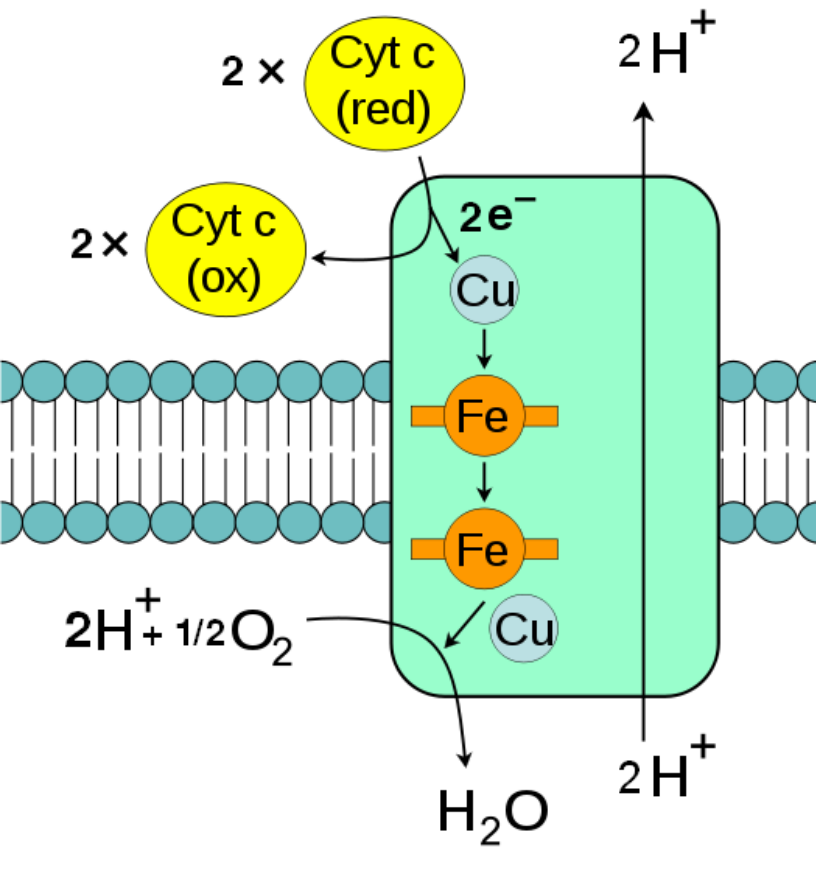


Комплекс III



➤ електроните од убихидрохинон одат преку цитохром *b* и *c*₁ од комплексот на цитохром *c*, при што се испумпуваат 4H⁺;

➤ $\text{QH}_2 + 2 \text{ cytochrome } c (\text{Fe}^{\text{III}}) + 2 \text{ H}^+_{\text{in}} \rightarrow \text{Q} + 2 \text{ cytochrome } c (\text{Fe}^{\text{II}}) + 4 \text{ H}^+_{\text{out}}$



Комплекс IV

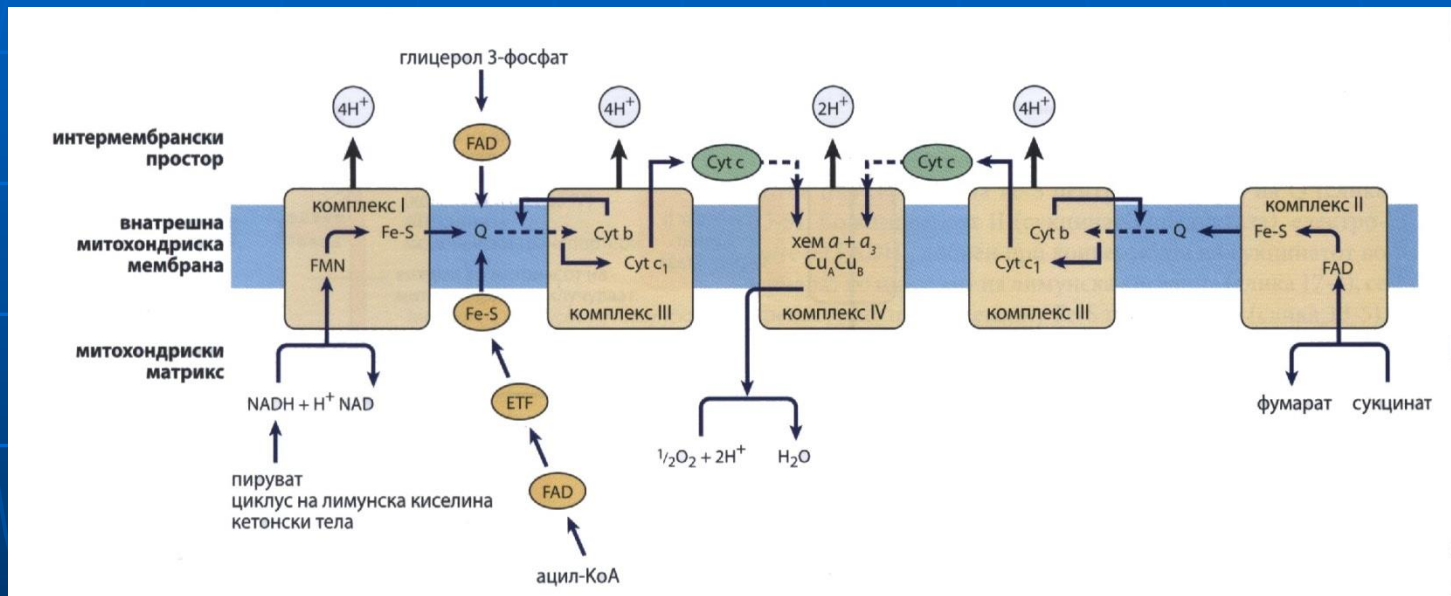
Комплекс IV катализира:

- пренос на електрони од цитохром **c** преку цитохром **a**
- и **a₃** врз молекуларниот кислородот;
- кислородот се редуцира и поминува во вода;

$2H^+$ се за супстратот, $1/2O_2$

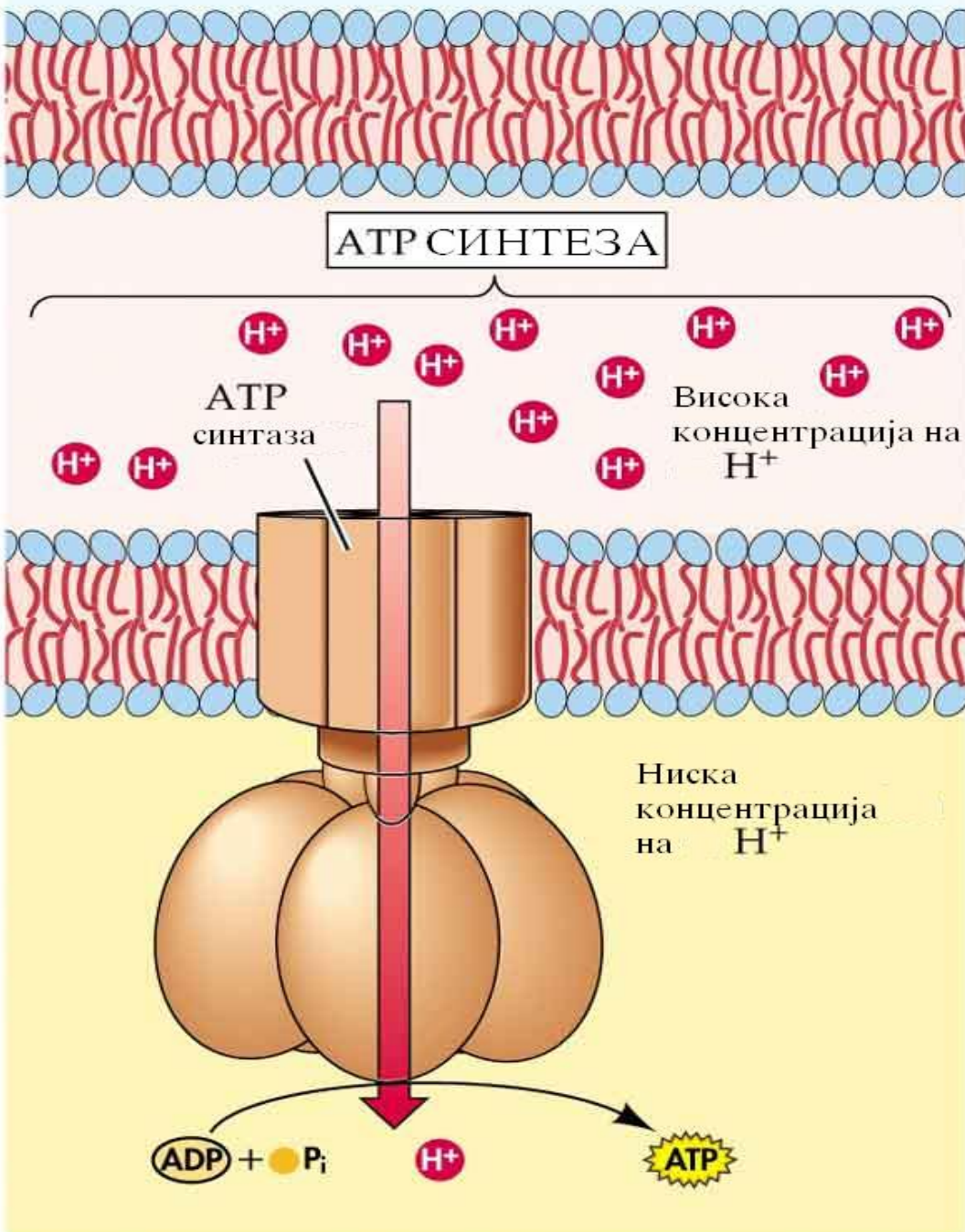
$2H^+$ се испумпуваат

Проток на електроните низ респираторниот синџир

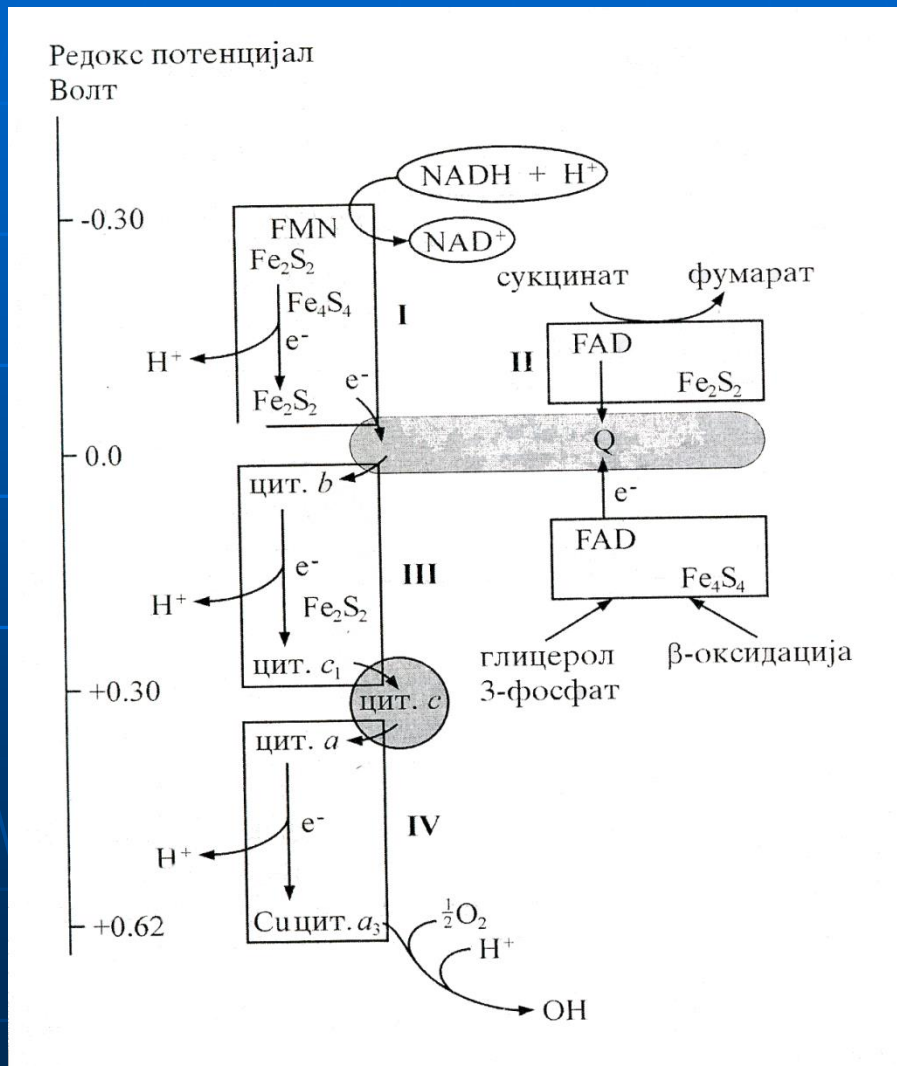


Структура на АТФ синтаза

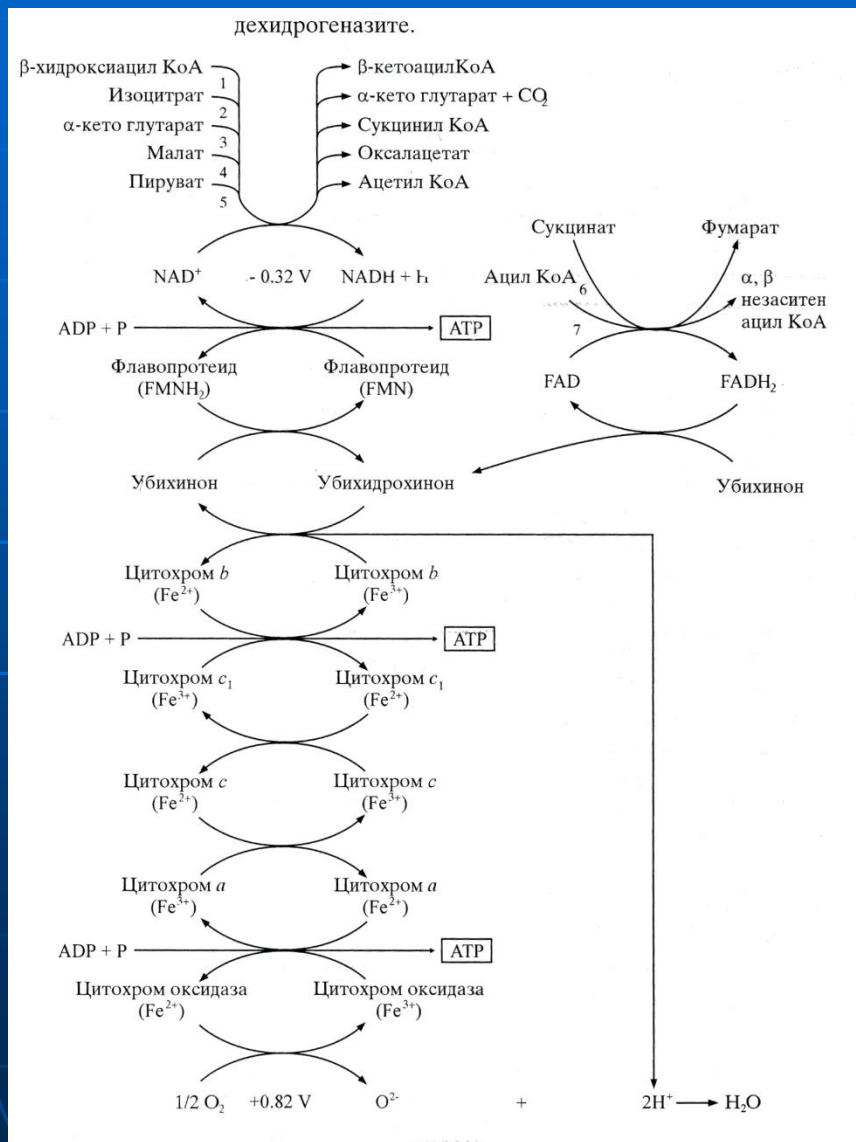
Транспортот на електрони низ респираторниот синџир создава протонски градиент кој води кон синтеза на АТФ со процесот **оксидативна фосфорилација**.



Скратен дијаграм на респираторниот синџир



Фази на респираторниот синџир



Енергетско значење на респираторниот синџир

- Крајна реакција во респираторниот синџир е соединување на активираниот водород и активираниот кислород, т.е. создавање вода.
- Енергијата која се ослободува при преносот на водороди и електрони во респираторниот синџир се именува како енергија за создавање вода.
- Биолошката смисла на каскадниот пренос на електроните од водородот кон кислородот преку повеќе редокс системи се состои во постапното ослободување на енергија;
- Реакции на оксидативна фосфорилација: едновремено со оксидација на органските супстрати се врши фосфорилација на ADP до ATP:



➤ Оксидативната фосфорилација се одигрува на три места за групата на супстрати кои се оксидираат со NAD дехидрогеназите:

1. меѓу NAD и FMN;
2. меѓу цитохром b и c₁
3. при преносот на електроните од цитохром aa₃ врз кислородот.

➤ Групата супстрати (сукцинат, ацил КоА) што се оксидираат со FAD дехидрогеназите имаат помала енергетска вредност во однос на синтезата на АТР, односно оксидативната фосфорилација се одигрува само на две места долж респираторниот синџир.

Мерење на оксидативната фосфорилација

Ефикасноста се мери преку:

- создадени молови АТР

Обично се мери т.н. количник P/O

- P/O број на молови АТР синтетизирани за еден чифт пренесени електрони низ респираторниот синџир до молекуларниот кислород

Оксидација на 1 mol NADH = 3 (3 мола АТР)

Оксидација на 1 мол FADH₂ = 2 (2 мола АТР)

Ефикасност на оксидативната фосфорилација

- Реоксидација во респираторниот синџир:
1 mol NADH = 3 mola ATP;
1 mol FADH₂ = 2 mola ATP
- За нормално одвивање на оксидативната фосфорилација, покрај супстратите неопходно потребни се кислород, неорганички фосфор и ADP.
- ADP е еден вид регулатор на овие процеси.

Биохемиски употреблива енергија

Респираторниот синџир е извор на биохемиски употреблива енергија во форма на **АТР**.

Оксидативна фосфорилација-

едновремено оксидирање на супстратите и фосфорилација на **ADP** кој станува побогат за една молекула лабилно врзана фосфорна киселина и поминува во АТР:

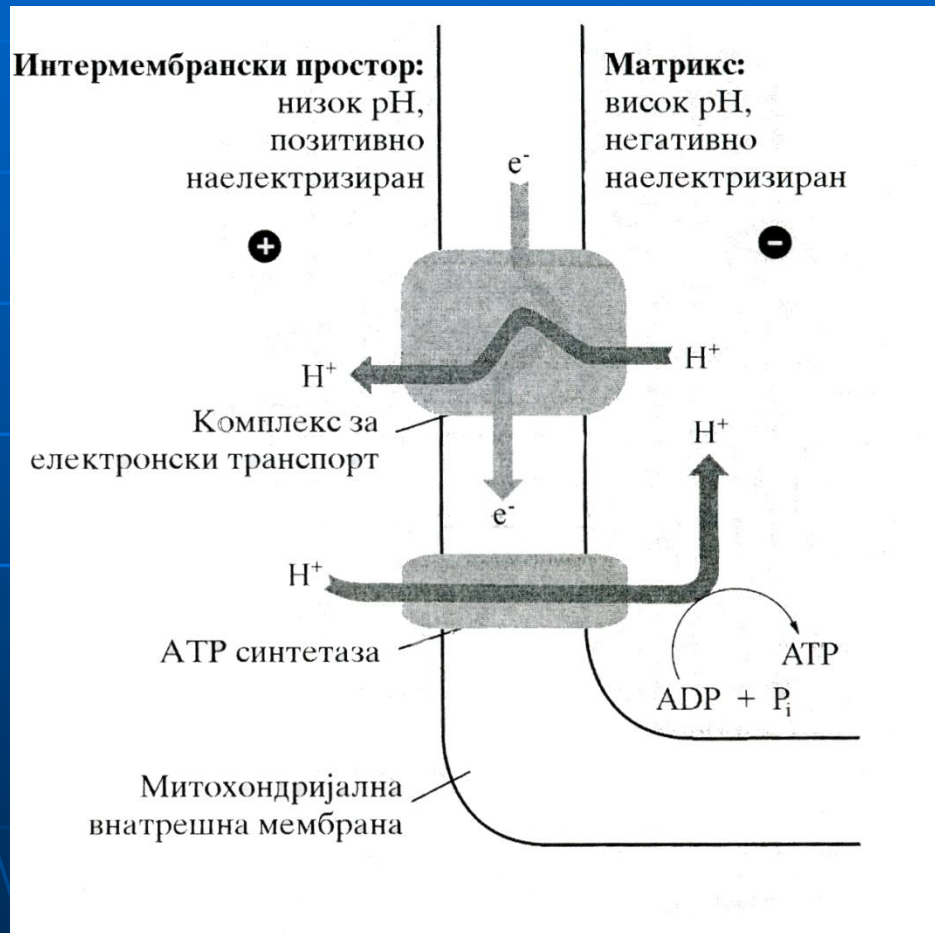


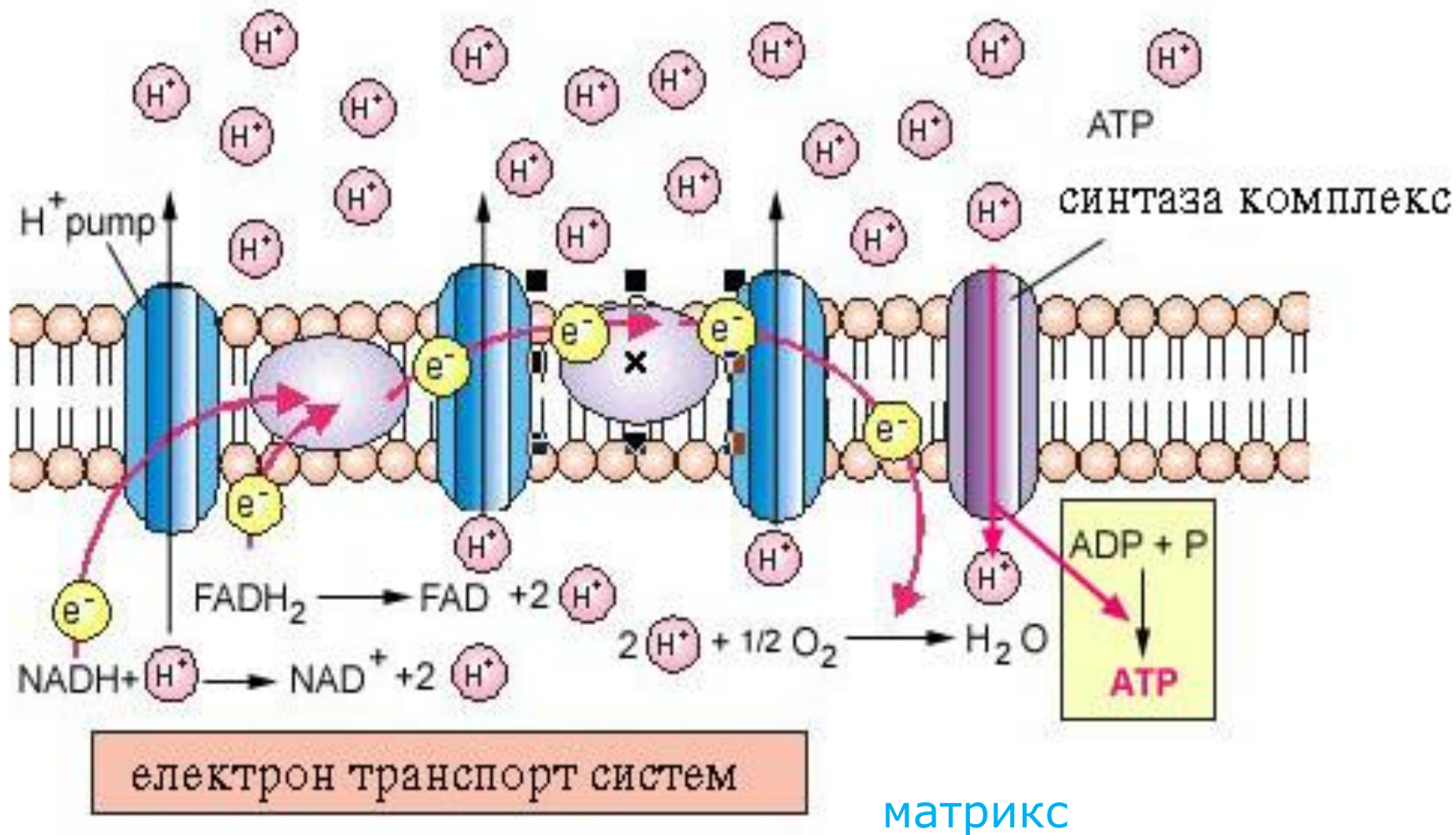
Механизам на оксидативната фосфорилација

Хемиосмотска теорија (Peter Mitchell)

Енергијата не се ослободува во форма на соединение или како лабилен хемиски мост, туку повеќе како електрохемиски градиентен потенцијал за протоните при нивниот премин низ внатрешната митохондријална мембрана.

Хемиосмотска теорија





- разликата во pH е електрохемиска потенцијална разлика;
- електрохемиска потенцијална разлика е енергија што ја активира векторската ATP синтетаза;

Регулација на дишењето

- Синцирот ја исполнува својата функција само ако непрестано прима водород од супстратот и со него постојано го редуцира кислородот што го носи хемоглобинот во ткивата;
- Оксидацијата низ респираторниот синџир не тече ако истовремено не се фосфорилира ADP, без оглед што на располагање има доволни количества супстрат и кислород;
- Брзината на дишењето во митохондриите се регулира во зависност од достапните молекули на со ADP;
- Во колку концентрацијата на ADP е поголема, во толку и повеќе електрони за единица време се пренесуваат врз кислородот.

Регулација на дишењето

Контрола на дишењето со ADP

1. ADP- поголема концентрација:

- повеќе електрони се пренесуваат врз кислородот;
- повеќе се синтетизира АТР;

2. При работа на мускулите:

- се разложува АТР;
- се зголемува конц. на ADP и го стимулира дишењето;
- ADP се фосфорилира и пак синтетизира АТР;

Отрови кои го инхибираат респираторниот синџир

1. Инхибитори на респираторниот синџир:

- **Варбитуратите (амобарбиталот)** го инхибираат транспортот на електроните преку комплекс I.
- **Антимицинот A и димеркапролот** го инхибираат респираторниот синџир на ниво на комплекс III.
- **Класичните отрови (CO, H₂S и цијанидот)** го инхибираат комплексот IV и според тоа комплетно го стопираат дишењето.
- **Малонатот** е компетитивен инхибитор на комплекс II.

2. Соединенија за спречување на оксидативната фосфорилација:

2,4- динитрофенол, како и супституираните фенилхидразони се декопулатори (ја инхибираат фосфорилацијата).

Редокс реакциите не течат ако истовремено не се синтетизира АТР.

Литература

1. Џекова-Стојкова С и сор. Биохемија. Глава 15, стр. 479-495.
2. Харперова илустрирана биохемија. Глава 13, стр. 103-112.