

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 3, Number 321 (2017), 120 – 140

A. S. Zhunussova^{1,2}, Z. S. Orynbayeva², S. T. Tuleukhanov¹

¹Al-Farabi Kazakh national university, Almaty, Kazakhstan,

²Drexel university college of medicine, Philadelphia, USA.

E-mail: aigul700@mail.ru

MITOCHONDRIAL BIOENERGETICS

Abstract. The paper presents the review of cell organelles - mitochondria, which is important in the process of energy producing. The process of ATP synthesis, metabolic processes associated with the respiratory chain, oxidative phosphorylation, oxidative cleavage of energy-rich substrates related to ATP synthesis are considered in detail. In addition, there are addressed the questions regarding the mechanisms of inhibition of the respiratory chain and oxidative phosphorylation, the generating of reactive oxygen and nitrogen forms in the mitochondria.

Key words: bioenergetics, metabolism, mitochondria, respiratory chain, oxidative phosphorylation, reactive oxygen species, reactive nitrogen species.

ӨОЖ 576.3+577.1::57.017.7

А. С. Жунусова^{1,2}, З. С. Орынбаева², С. Т. Төлеуханов¹

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан,

²Дрексел университеті, Филадельфия, АҚШ

МИТОХОНДРИЯЛЫҚ БИОЭНЕРГЕТИКА

Аннотация. Мақалада энергия өндіру үрдісінде орталық рөл атқаратын, клетканың маңызды оргanelлалары болып табылатын митохондриялар жайлы әдеби шолу ұсынылған. АТФ синтездеу үрдісі және онымен қабысқан тыныс алу тізбегі мен тотығу фосфорланумен, энергия көзіне бай субстраттардың тотығу ыдырауымен байланысты метаболитикалық үрдістер толығырақ қарастырылған. Сонымен қатар, тыныс алу тізбегінің және тотығу фосфорлануының тежелуі, митохондрияларда оттегінің және азоттың белсенді түрлерінің түзілу механизмдері жайында мәселелері қозғалынған.

Түйін сөздер: биоэнергетика, метаболизм, митохондрия, тыныс алу тізбегі, тотығу фосфорлану, оттегінің белсенді түрлері, азоттың белсенді түрлері.

Кіріспе. Митохондриялар алғаш рет цитологтармен 1840 ж. айналасында сипатталды. Тыныс алу эксперименттері бойынша және нитохром с оксидазаны сипаттау бірінші рет 1930 ж. Отто Варбургпен жарияланған болатын [1].

Митохондриялар клетка ішінде энергетикалық метаболизмінде маңызды рөл атқарады. Митохондриялар клетканың тыныс алу үрдісіне қатысып, клетканың басқа құрылымдары пайдалана алатын түрдегі энергия бөлін шығарады. Сондықтан, митохондрияны «клетканың энергетикалық станциясы» деп те атайды [2].

Аурудың патофизиологиясына қатысы бар митохондриялар, клеткада төрт орталық функцияларды орындайды: олар (а) көпшілік бөлігін АТФ түріндегі клеткалық энергиямен қамтамасыз етеді, (ә) оттегінің белсенді түрлерін (ОБТ), (б) буферлік нитозолды кальцийді (Ca^{2+}) түзеді және реттейді және (в) митохондрия өткізгіштігінің өтпелі саңылаулары (mtPTP) арқылы апоптозды реттейді [3, 4].

Бұл әдеби шолудың мақсаты - митохондрияларда жүретін энергетикалық үрдістер, тыныс алу тізбегінің (тотығу фосфорлану) жұмыс істеу үрдісі, электрон тасымалдау механизмдерін арнайы ингибиторлардың әсерін зерттеу арқылы анықталуы, тотығу фосфорланудың ажыратқыш заттектерінің қызметі, тыныс алу бақылауы, митохондриялардың метаболитикалық жағдайлары, митохондрияларда оттегінің және азоттың белсенді түрлерінің түзілу механизмдері сияқты деректермен қамтамасыз ету болып табылды.

Митохондриялар және олардың клеткалардағы атқаратын қызметі. Митохондрияларда өздеріп қайта құруға және белоктар синтезіне қажетті жеке генетикалық жүйенің бар болуы, оларды басқа органеллардан ерекшелендіреді. Митохондрияларда ядроның ДНҚ, РНҚ, рибосомаларынан өзгеше өз ДНҚ, РНҚ және рибосомалары бар [2].

Митохондриялардың көлемі тұрақты емес, сондықтан да олардың сыртқы пішіні әркез өзгермелі келеді (сопақша жіп, майда дән, таяқша тәрізді). Көп клеткаларда олардың қалыңдығы тұрақты (0,5 мкм), ал ұзындығы тұрақсыз (жіпше тәрізді митохондриялар) 7–10 мкм дейін жетеді. Ірі митохондриялар бұлшықет талшықтарының кардиомиоциттер мен миосимпластарында кездеседі [2, 5].

Митохондриялардың саны клетканың түріне қарай өзгермелі болады және шамамен клеткалардың энергия қажеттіліктеріне сәйкес келеді. Әр түрлі жануарлардың аталық жыныс клеткаларында (сперматозоид) митохондриялардың саны 20 – 70 дейін, ал ер адам сперматозоидтарында 16 және ооциттерде 100 000 дейін, сүтқоректілердің дене клеткаларында 500 – 1000 дейін, бауыр клеткаларында 2500 дейін жетеді [5, 6].

Митохондриялар клетканың цитоплазмасында біркелкі, ал кей жағдайларда, әсіресе, патология кезінде, ядроның айналасына немесе цитоплазманың шет жағына қарай орналасады. Цитоплазмада клетка қосындылары (гликоген, май) көп болған жағдайда олар митохондрияларды клетканың шетіне ығыстырады. Митохондриялар митоз процесінде ұршық жіпшесінің айналасына шоғырланып, клетка бөлінгенде олар жас клеткаларға тең беріледі. Негізінде митохондриялар АТФ керек жерлерге миофибрилдерге тақау, ал сперматозоидтерде талшыққа қарай орналасады. Сонымен, митохондриялардың саны клетканың түріне және оның атқаратын қызметіне байланысты болады. Бауыр клеткасында болатын жалпы белоктың 30–35 % митохондриялардың құрамында кездесетіні, ал бүйректе 20 % болатыны анықталды [5].

Митохондрия екі мембранамен қоршалған, 6–7 нм шамасындай қалыңдығы бар, гиалоплазмадан бөлін тұратын сыртқы мембранадан және ішкі мембранадан тұрады (1-сурет). Олардың арасында ені 10–20 нм мембранаралық кеңістік болады. Сыртқы мембранасы тегіс, ал ішкі мембранасы митохондрия қуысына бағытталған ұзындығы әр түрлі тарақша тәрізді көптеген күрделі өсіпділер – кристалар түзеді. Кристалардың митохондрияларда орналасуы әр түрлі, кейбір клеткаларда көлденең бағытта орналасады, кейбіреулері тармактанып келеді [2, 5].

Сыртқы мембрана. Сыртқы мембрананың құрамында кең каналдарды түзетін белоктар (порин деп аталатын белоктар) болғандықтан, олар салмағы 10 000 дальтонға дейін баратын барлық молекулалар үшін өткізгіш болып табылады. Сонымен қатар, бұл мембрананың құрамына митохондриялық липидтердің синтезіне қатысатын ферменттер кіреді [7].

Ішкі мембрана. Көпшілік шағын молекулалар мен иондар, соның ішінде H^+ үшін өткізгіш емес болып табылады. Олардың құрамында тыныс алудың электрон тасымалдаушылары (I–IV кешендері), АДФ-АТФ транслоказалар, АТФ-синтетазалар (F₀F₁) және басқа да мембраналық транспорттық жүйелер бар.

Матрикс. Олардың құрамында лимон қышқылы никлінің ферменттері, пируват-дегидрогеназа жүйесі, май қышқылдарын тотықтыратын жүйесі, амин қышқылдарын тотықтыратын жүйесі және басқа да көптеген ферменттері болады. Ол сондай-ақ, АТФ, АДФ, АМФ, фосфат, НАД, НАДФ және А коферменттерді қамтиды. Сонымен қатар, олардың ішінде митохондриялық ДНҚ бірдей бірнеше көшірмелері, арнайы митохондриялық рибосомалар, тРНҚ және митохондриялық геномының экспрессиясына қатысатын әртүрлі ферменттер бар.



1-сурет – Митохондриялардың құрылысы [7]

Мембранааралық кеңістік. Бұлардың ішінде матрикстен шығатын АТФ-ты басқа нуклеотидтерді фосфорлау үшін қолданатын бірнеше ферменттер (аденилаткиназа және т.б.) бар [7].

Митохондрияның сыртқы мембранасының құрамындағы белоктар 20 % болса, ал ішкі мембранасында 75 % дейін жетеді, мұның өзі оның басқа клетканың мембраналарына қарағанда ерекшелігін көрсетеді [2, 5].

Сонымен, митохондрияның негізгі қызметі – АДФ-тан АТФ синтездеп алу, яғни клетканың энергетикалық қажеттілігін қамтамасыз ету. Бұл энергия митохондриядан бөлініп, клетканың тіршілік әрекеттеріне жұмсалады. Осының барысында АТФ қайтадан АДФ-қа айналып митохондрияға енеді [2].

Митохондриялардың метаболитикалық күйі. Электрондардың тасымалдану қарқындылығына, тыныс алуды лимитациялайтын факторлардың табиғатына және тасымалдағыштардың тотысыздану деңгейіне байланысты митохондриялардың бес метаболитикалық күйлерін бөледі [8]:

1-күйі немесе эндогенді тыныс алу тотығу субстраттары мен АДФ - фосфат акцепторлары болмаған кезде көрінеді;

2-күйі немесе субстратты жағдай тотығу субстраттарының болуымен, бірақ АДФ болмауымен сипатталады;

3-күйі немесе белсенді фосфорлаушы (энергизацияланған) жағдай тотығу субстраттары мен АДФ болған жағдайда көрінеді, яғни митохондриялардың тыныс алуы жылдам белсенген жағдайында болады. Бұл жағдайда тыныс алу қарқындылығы митохондрияларға субстраттардың ену жылдамдығымен және тотығу фосфорлаушы ферменттердің күш-қуаттылығымен шектеледі. Сонымен қатар, бұл күйде субстраттардың тотығумен қатар, АДФ фосфорлануы жүреді;

4-күйі немесе фосфорланбайтын жағдай қосылған АДФ таусылуымен болатын тыныс алуының бәсеңдеуімен сипатталады, және бұл кезде тотығу жылдамдығы АДФ тапшылығымен шектеледі. Бұл жағдайда митохондриялармен оттегіні тұтынуы ішкі мембрана арқылы протондардың ағып кетуімен және электрон тасымалдауының фосфорланбайтын жолының қызмет етуіне байланысты;

5-күйі анаэробты жағдайында, яғни электродтың ұяшығында оттегі қоры біткен жағдайында дамиды.

Энергетикалық зат алмасу. Митохондрияларда жүретін энергетикалық үрдістер. Энергетикалық зат алмасу – бұл клеткадағы органикалық заттардың ыдырау реакцияларының жиынтығы, солардың нәтижесінде қосылыстардың макроэргиялық байланыстарымен (яғни АТФ молекуласының екі макроэргиялық фосфорлы-оттек байланыстарымен) синтезі жүреді [9].

Клеткадағы энергетикалық зат алмасуды үш кезеңге жіктеуге болады [9]: 1) дайындық кезеңі; 2) анаэробты (оттексіз) кезең; 3) аэробты (оттегілік немесе тыныс алу) кезең.

1) *Дайындық кезеңі.* Бұл дайындық кезеңі көпклеткалы организмдердің ішек-қарын жолдарында жүреді. Күрделі макромолекулалар асқорыту ферменттерінің көмегімен қарапайым заттарға дейін ыдырайды:

- крахмал – глюкозаға дейін;
- белоктар – аминқышқылдарға дейін;
- майлар – үш атомдық спирт глицерин мен май қышқылдарына дейін.

Бұл үрдістер ішек қуысында да, және гликокаликте де олардың эпителиалды клеткаларында жүреді. Энергия бұнда аз бөлінеді, және ол жылу түрінде бөлінеді (АТФ синтезделмейді).

Ыдыраған өнімдер ішек клеткаларымен сіңіріледі де, қанға өтеді. Кейін олар клеткалардың нитоплазмасына түседі.

Зат алмасуда ең көп қолданылатыны бұл глюкоза, дегенмен бастапқы материал болып, басқа да гексозалар, май қышқылдар, амин қышқылдар болуы мүмкін. Бұндағы амин қышқылы ең соңынан қолданылады, себебі олар клеткалар үшін өте бағалы материал болып табылады.

2) *Анаэробты (оттексіз) кезең.* Ол клеткалардың гиалоплазмасында жүреді. 6-көміртекті қант глюкозаның ыдырау реакциясының жиынтығы гликолиз деп аталады және ол рет-ретімен жүретін 10 жуық ферментативті реакцияларды қамтиды. Гликолиз үрдісінде фосфорлану, дегидрогенерациялану, дефосфорлану реакциялары жүреді. Осы реакциялардың нәтижесінде бейорганикалық фосфатты (Фб) және АДФ қолдану арқылы АТФ синтезделеді. Осыдан жалпы төрт молекула АТФ түзіледі, бірақ олардың екеуі гликолиздің бірінші сатысында шығарылады, сол себепті гликолизде таза түрінде екі молекула АТФ синтезделеді.

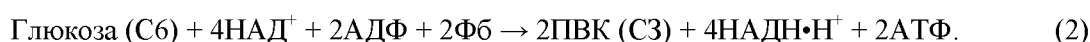
Глюкозаның бір молекуласының (Сб-қосылысы) ыдырауынан 2 молекула пируват-пирожүзім қышқылы (ПЖҚ, С3-қосылыс) түзіледі, ал глюкозаның дегидрогенерациялану нәтижесінде сутегі атомдары НАД⁺ (никотинамидадениндинуклеотид - тотыққан) ко-субстратына өтеді де, НАДН•Н⁺ (НАД⁺ тотықсызданған формасы) түзіледі.

НАДН – қоректік заттар молекулаларының тотығуы кезінде бөлінетін протондар мен е⁻ ең басты акцепторы болып табылады. НАДН•Н⁺ әрбір молекуласы жәй Н⁺ атомын тасып қана қоймайды, ал гидрионды, яғни Н атомын е⁻ қоса тасымалдайды.



Клеткада оттегі жетіспеген жағдайда гликолиз пирожүзім қышқылынан (ПЖҚ) түзілетін сүт қышқылының (лактат) түзілуімен бітеді. Бұл қайтымды реакция болып табылады. Егер оттегі ұзақ уақыт болмаған жағдайда клеткада лактат жиналады да, лактоацидоз (сүт қышқылының жоғары деңгейі) дамиды. Сүт қышқылы өте токсикалық болып табылады және клеткалардың қызметінің бұзылуын тудырады, яғни ең алдымен жүйке және бұлшықет қызметін.

Гликолизді сумарлы түрде төмендегідей келтіруге болады:



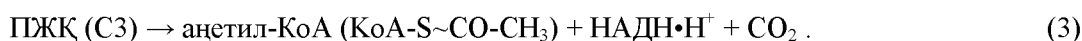
О₂ болған жағдайда эукариотты клеткалардағы энергетикалық зат алмасу митохондрияларда жүретін аэробты сатыға өтеді.

3) *Аэробты кезең.* Аэробты немесе оттегілік кезеңіде ПЖҚ мен май қышқылдарының СО₂ мен Н₂О дейін ыдырауы жүреді және АТФ молекуласының үлкен мөлшері (36) синтезделеді және бұл реакцияларының көпшілігі митохондриялардың ішкі мембранасында, оның кристалары мен матриксінде жүреді [9].

Аэробты кезең немесе тыныс алу бірнеше сатыға бөлінеді және олардың кезектілігін жалпы алғанда, төмендегідей келтіруге болады (2-сурет) [9, 10]:

1. Митохондриялардың ішкі мембраналарының белгілі бір белоктық тасымалдау жүйелері пируват, май қышқылдары және НАДН молекулаларын гиалоплазмадан митохондриялардың матриксіне тасымалдайды. Май қышқылдарын тасымалдау үшін алдымен кофермент А, ацетил-КоА кешендері синтезделеді және олар матрикске тасымалданады.

2. Тотығу декарбоксилдену үдерісінде пируватдегидрогеназа ферментінің көмегімен пируваттың (ПЖҚ) ацетил-КоА айналуы жүреді және бұл НАДН коферментінің тотықсыздануымен, СО₂ бөлінуімен болады:

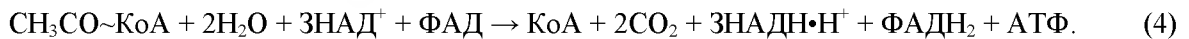


Ацетил-КоА – бұл бір субстраттан екінші субстратқа ацетилдік топтамаларды таситын тасымалдағыштар болып табылады.

3. Параллелді түрде май қышқылдарының ацетил-КоА дейін β -тотығу үрдісі жүреді, және бұл НАДН пен ФАДН_2 коферменттерінің тотықсыздануымен ұштасады.

4. Лимон қышқылының никлінде (Кребс циклі) ацетил-КоА CO_2 дейін тотығуы жүреді, және бұл НАДН пен ФАДН_2 коферменттерінің тотықсыздануымен ұштасады. Ол митохондриялық матрикте жүретін 7 ферментативтік реакциялардан тұрады, және бұл кезде декарбоксилдену, яғни CO_2 түрінде екі көміртегі атомының жойылуы мен үшкарбон қышқылының дегидрогенираниялануы немесе сутегі атомының ыдырауы жүреді. Бұл кезде Н атомдары НАДН^+ - және ФАД -коферменттерімен ақцептрленеді (НАД - никотинамидадениндинуклеотид, құрамында никотин қышқылы бар; ФАД - флавинадениндинуклеотид, В2 витаминінің туындысы болып табылады) және 1 молекула АТФ (ГТФ арқылы) синтезделеді.

Жалпы алғанда, Кребс циклінің реакциялары төмендегідей келтіруге болады:



$\text{НАДН}\cdot\text{H}^+$ пен ФАДН_2 дегидрогеназа ферменттерінің кофакторлары болып табылады және митохондриялардың ішкі мембранасында орналасқан және электрондарды молекулалық оттегіге тасымалдауға қатысатын тыныс алу тізбегінің ферменттеріне протондар мен электрондарды таситын тасымалдағыш қызметін атқарады.

5. Тыныс алу үрдістері кезінде электрондар НАДН пен ФАДН_2 молекулалық оттегіге митохондриялардың ішкі мембранасындағы электрон тасымалдау тізбегімен тасымалданады, соның нәтижесінде протон қозғаушы күші қалыптасады.

6. Протондық градиент митохондриялардың ішкі мембранасында АТФ синтездеу үшін АТФ-синтетаза (F_0F_1 кешені) ферментімен пайдаланылады.



2-сурет – Митохондрияларда жүретін энергетикалық үрдістердің кезектілігі [10]

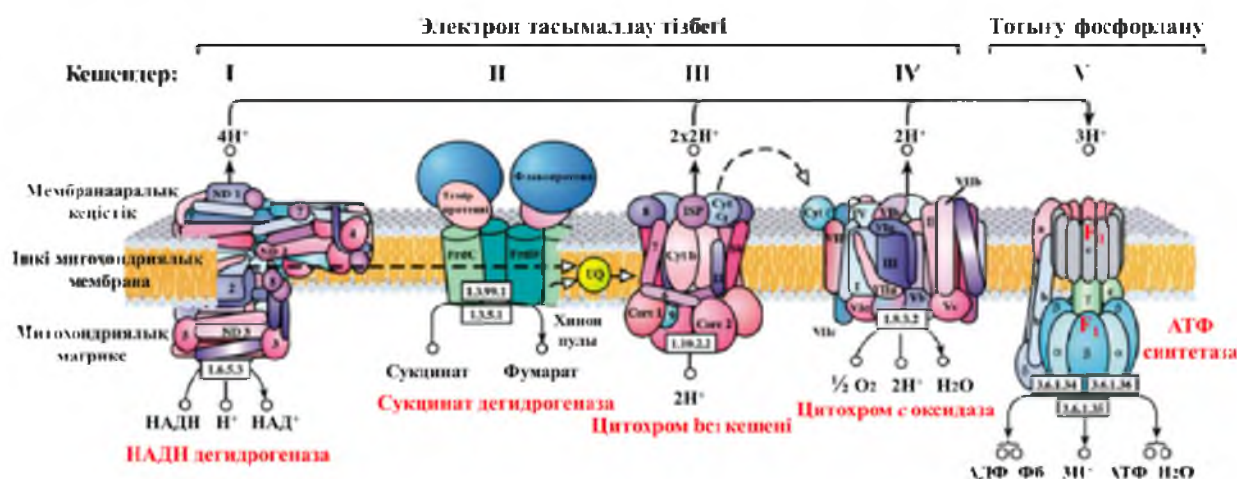
Тыныс алу тізбегі мен тотығу фосфорлану. Тыныс алу тізбегінің ферменттері электрондарды тасымалдау тізбегін (ЭТТ) немесе тыныс алу тізбегін түзеді және тотығу-тотықсыздану потенциалының өзгеру деңгейі бойынша, яғни электрондарды қосып алу (тотықсыздану) немесе беру (тотығу) қабілеті бойынша белгілі бір ретпен орналасқан 40 жуық әртүрлі белоктарды қамтиды [9].

Тыныс алу тізбегінің компоненттеріне НАД- пен ФАД-тәуелді дегидрогеназалар, ко-фермент Q, нитохромдар, темір-күкіртті белоктар мен мысқұрамды белоктар жатады [9, 11]. 1-кестеде митохондриялық электрон тасымалдау тізбегінің протеинді компоненттері мен олардың қасиеттері көрсетілген. Сонымен бірге, 3-суретте электрон тасымалдау тізбегі мен тотығу фосфорлану ферменттерінің орналасу сызбанұсқасы көрсетілген.

1-кесте – Митохондриялық электрон тасымалдау тізбегінің протеинді компоненттері мен олардың қасиеттері [12]

Ферменттік кешендер/белок		Салмағы (кДа)	Суббөліктер саны*	Простетикалық топ(тар)
I	НАДН дегидрогеназа немесе НАДН-КоQ-редуктаза	850	43 (14)	ФМН, Fe-S
II	Сукцинат дегидрогеназа немесе сукцинат КоQ редуктаза	140	4	ФАД, Fe-S
III	Цитохром <i>bc₁</i> кешені немесе убихинон цитохром <i>c</i> -оксидоредуктаза	< 250	11	Гемдер, Fe-S
IV	Цитохром <i>c</i> [#]	13	1	Гем
	Цитохром <i>c</i> оксидаза	< 160	13 (3–4)	Гемдер; Cu _A , Cu _B
V	АТФ-синтаза	500	14 (2)	–

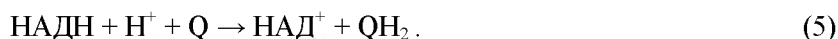
* Жақшада бактериялық баламаларындағы суббірліктер саны келтірілген.
[#] Цитохром *c* ферменттік кешенінің бөлігі болып табылмайды; ол еркін еритін протеин ретінде III және IV кешендер арасында жылжиды.



3-сурет – Сүтқоректілердің электрон тасымалдау тізбегінің және тотығу фосфорлануының сызбанұсқасы. Электрондар НАДН немесе сукцинаттан, тиісінше I немесе II кешенге ағады да, содан соң убихинон пулына түседі (сары түсті). Содан кейін, электрондар убихиноннан III және IV кешендері арқылы соңғы акцепторы молекулалық оттегіге өтеді. Электрон ағыны, ішкі мембранадағы I, III және IV кешендері арқылы протондар қозғалысымен жалғасады. Нәтижесінде алынған протонды градиент АТФ өндіру үшін V кешен арқылы жиналады. Митохондриялық/ядролық геномдармен кодталатын суббірліктер саны суреттің төменгі жағында көрсетілген [11]

Тыныс алу тізбегінің кешендері:

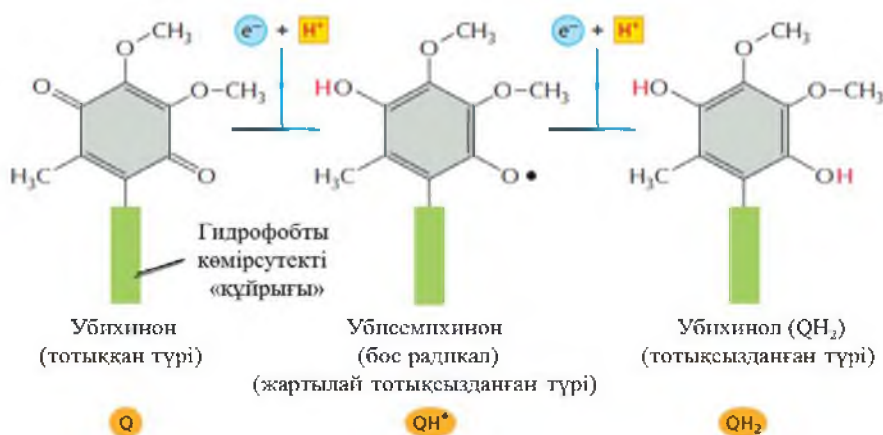
Кешен I (НАДН-убихинон-оксидоредуктаза, НАДН-КоQ-редуктаза немесе НАДН дегидрогеназа) тыныс алу ферменттері кешендерінің ішінен ең ірісі болып табылады, салмағы 800 кДа асады және құрамында 42-ден астам әртүрлі полипептидтік тізбектер бар, соның ішінде ФМН-құрамды флавопротеин мен кем дегенде алты темір-күкіртті орталықтары бар [12, 13]. Кешен I құрылымы L-пішінді екі «қолдан» тұрады: ішкі митохондриялық мембрананың липидті қабатында орналасқан, «ұзын қолды» гидрофобты мембраналық белоктан және матрикске шығыңқырап тұратын және құрамында ФМН мен НАДН байланыстыратын белсенді орталығы бар «қысқа қолды» гидрофилді бөлігінен тұрады [14, 15]. Кешен I бір уақытта екі байланысқан үрдістерді катализдейді: (1) матрикстегі НАДН пен протоннан гидрид-ионды убихинонға экзоргоникалық берілуі,



және (2) матрикстен мембранааралық кеңістікке төрт протонның эндергоникалық берілуі.

Сондықтан, кешен I электрондарды тасымалдау энергиясына байланысты протондық сорғы қызметін атқарады, және ол катализдейтін реакция, векторлы болып табылады: ол протондарды бір жерден (матрикс, протондардың кетуіне байланысты ол теріс зарядталған болады) басқа бір жерге (мембранааралық кеңістік, оң зарядталғанға айналады) белгілі бір бағытта жылжытады [12]. Сонымен, кешен I НАД-Н тотықтырады, яғни одан екі электронды тартып алады да, липидтерде еритін убихинонға тасымалдайды, содан соң убихинон мембрана ішінде кешен III диффузияланады.

Убихинон (КоQ, Q) – липидтік фазада еритін ұзақ бүйірлік изопреноидты тізбегі бар бензохинон болып табылады, және ішкі мембрананың биқабатты фосфолипидтерінің әрбір екі қабатында да диффузия арқылы жылжитын және мембраналық белоктардың арасында электрондардың шатлдық тасымалдауын қамтамасыз ететін қабілеті бар (сурет 4) [14].



4-сурет – Хинондар – тыныс алу тізбегіндегі электрондардың маңызды тасымалдағыштары. Әрбір қабылданған электрон үшін хинон су ортасынан протонды бір-бірілеп алып жүреді; сонымен бірге, ол бір немесе екі электронды тасымалдауға қабілетті. Кейін, хинон өзінің электрондарды келесі тасымалдаушыға берген кезде, протондар босап шығады. Сүтқоректілердің митохондрияларында хинон суретте көрсетілгендей, убихинон (кофермент Q) түрінде ұсынылған; убихинонды мембранада ұстап тұратын ұзын гидрофобты құйрығы, әдетте 10 бес-көміртекті изопренді бөліктерден тұрады. Қарапайымдылық үшін, убихинон мен пластохинонды әдетте жай хинон деп атайды және Q деп таңбалайды [16, 13]

Кешен II (сукцинатдегидрогеназа; сукцинат-убихинон оксидоредуктаза) – митохондриялық тыныс алу тізбегінің фрагменті ретінде қызмет атқаратын лимон қышқылы никлінің (Кребс циклі) мембранамен байланысқан компоненті болып табылады. Кешен II молекулалық салмағы 125-140 кДа. Кешен II – интегралды белок – құрамында мембраналық сыртқы доменінде орналасқан ковалентті байланысқан ФАД пен темір-күкіртті орталықтары бар, және сукцинаттан убихинон мен цитохром b геміне (гидрофобты мембраналық доменінде орналасқан) электрондардың берілуін катализдейді [14]. Сонымен қатар, ол төрт түрлі протеинді суббірліктерді қамтиды. С және D суббірліктерінің әрқайсысы үш трансмембраналық спиралі бар интегралды мембраналық белоктар болып табылады. Олар гем тобы (гем b) мен убихинонмен байланысатын сайты (кешен II катализденетін реакциясындағы электрондардың қорытынды акцепторы) қамтиды. А және В суббірліктері матрикске қараған жерінде тұрады; олар құрамында үш 2Fe-2S орталықтары, байланысқан ФАД және сукцинат субстратымен байланысатын сайты бар. Электрондардың сукцинат-байланыстырушы сайтынан ФАД-қа, содан кейін Fe-S орталықтары арқылы Q- байланыстырушы сайтына тасымалдану жолы, ұзындығы 40 Å артық болып табылады, бірақ жеке электрон-тасымалдау қашықтықтарының ешқайсысы шамамен 11 Å асырмайды, бұл электрондарды жылдам тасымалдау үшін жеткілікті қашықтық болып табылады. QH₂ осы барлық реакциялардан кешен III тотығады [12].

Сонымен, комплекс II протондарды өзінен өткіздірмейді, бірақ сукцинаттың тотығу салдарынан қосымша электрондардың тізбекке кірістірілуін қамтамасыз етеді.

Кешен III (цитохром bc_1 кешені, убихинон-цитохром c оксидоредуктаза) кем дегенде 10-11 әртүрлі полипептидтік тізбектерден тұрады, солардың ішінен үшеуі тотығу-тотықсыздану реакцияларына қатысады. Сонымен қатар, кешен III екі бөлек домендерімен убисемихинонның екі молекуласы байланысқан [14]. Кешен III димер ретінде болуы мүмкін және молекулалық массасы 400-500 кДа дейін жетеді. Әрбір мономерлер цитохромдармен байланысқан үш гемнен және темір-күкіртті белоктан тұрады. Кешен убихиноннан электрондарды қабылдайды да, цитохром c береді, содан кейін цитохром c оларды цитохромоксидаза кешеніне (кешенді IV Cu_A орталығына) тасымалдайды [13]. Убихинон 2 электронды тасымалдайды, ал цитохромдар бір-бірлеп жеткіздіреді.

Цитохром c ішкі мембрананың мембранааралық кеңістікке қараған жағында орналасқан перифериялық белогы болып табылады, және ол тұзды ортада оңай ериді [14].

КоQ-дан кешен III жылжитын екі сутегі атомдарынан әрі қарай, тізбек бойымен тек электрондар ғана тасымалданады, екі протондар (H^+) кешен III мембранааралық кеңістікте шығарылады, сонымен бірге матрикстен кешенмен ұсталынатын тағы бір жұп протондар да мембранааралық кеңістікте өтеді. Осылайша, кешен III жалпы мөлшерде мембранааралық кеңістікте 4 протондарды шығарады. Сондықтан, кешен III кешен I сияқты протондық генератор болып табылады, және оның да қызметі $\Delta\mu H^+$ қамтамасыз ету болып табылады. Цитохром bc_1 кешені тотығу-тотықсыздану тізбегінің (редокс-тізбегінің) ең баяу құрамдас бөлігі болып табылады. Оның *in situ* жұмыс істеуінің максималды жылдамдығы әдетте 10 мс аспайды [17].

Кешен IV (цитохром c оксидаза; цитохромоксида; цитохром c - O_2 оксидоредуктаза) – митохондриялардың тыныс алу тізбегінің қорытынды катализаторы. Кешен IV цитохром c 4 молекуласынан 4 электрондардың O_2 берілуін катализдейді, сонымен бірге 2 протонды мембранааралық кеңістікке өткіздіреді, ал қалған 2 протонды судың түзілуіне жібереді [14]. Кешен IV митохондрияның ішкі мембранасының үлкен ферменттерінің бірі болып табылады (13 суббірлік; молекулалық салмағы - 204 кДа). Кешен цитохром a мен a_3 тұрады, ал олар құрамында гемнен қатар, мыс иондары да бар. Митохондриялық суббірлік II екі ядролық орталығында (Cu_A) Cys екі қалдықтарының SH-топтарымен біріккен екі мыс иондарын (Cu) қамтиды.

Суббірлік I a және a_3 ретінде белгіленетін екі топ гемнен, және тағы бір мыс иондарынан (Cu_B) тұрады. Гем a_3 пен Cu_B гем a электрондарды қабылдайтын және оларды гем a_3 байланысқан O_2 тасымалдайтын екінші екі ядролы орталығын қалыптастырады. Электрон кешен IV арқылы цитохром c Cu_A орталығына, гем a , Cu_B орталығының гем a_3 , және ең соңында O_2 тасымалданады [12].

Цитохромдар, темір-күкіртті орталықтар және мыс атомдары бір уақытта тек бір электронды ғана тасымалдауға қабілетті. Сонымен қатар, НАДН әрбір молекуласы екі электронды береді және O_2 әрбір молекуласы су молекуласын түзу кезінде төрт электрондарды қабылдауы тиіс [13].

Кешен V (АТФ-синтетаза, АТФ-синтаза) - митохондрияның ішкі мембранасында орналасқан және 500 кДа артық молекулалық салмағы бар интегралды белоктық кешен. Электрондарды тасымалдау энергиясына байланысты мембранааралық кеңістікте шығарылған протондар митохондриялық матрикске қайта өтеді. Бұл үрдіс H^+ -тәуелді АТФ-синтетаза (H^+ -АТФ-синтаза) ферменті арқылы жүзеге асырылады.

Фермент екі негізгі компоненттерден тұрады: ішкі митохондриялық мембрананың матрикске қараған жағында орналасқан суда еритін каталитикалық бөлігінен (F_1) және мембранаға батырылған протондық каналдан (F_0 , бұндағы «о» индексі - нөл емес, ал «о» әрпін білдіреді, яғни АТФ-синтетаза молекуласының бұл бөлігі олигомицин токсинді антибиотигін байланыстырады, олигомицин – осы ферменттің мықты ингибиторы, демек тотығу фосфорлану ингибиторы да болып табылады) тұрады. Протондар жылжыған кезде F_1 -фрагменті белсендіріледі, бұл F_1 -фрагменті АДФ пен бейорганикалық фосфаттан АТФ синтезінің реакциясын катализдейді. Энергияның 40% АТФ синтезі үшін пайдаланылады, ал 60% жылу ретінде босап шығады [7, 14, 18, 19]. Қалыпты жағдайларда F_1 мембраналық F_0 фрагментімен байланысқан. Суда еритін F_1 белогын мембранада ұстап тұруда электростатикалық өзара әрекеттесулер маңызды рөл атқарады. Хлоропластарда F_1 мен F_0 арасындағы берік өзара байланысуларына желім ретінде ықпал ететіндер - Mg^{2+} иондары болып табылады. F_1 түйісу факторын салыстырмалы түрде F_0 мембраналық фрагментінен оңай бөліп алуға болады. F_1 жою электрондық тасымалдау тізбегі бойынша электрондардың тасымалдануына кедергі келтірмейді, бірақ энергияны түзетін органеллалардың

мембраналары, бұл кезде толымсыз болады, яғни электрондық тасымалдау АТФ синтезіне әкелмейді. Мембранада қалған F_o фрагменттері, өз бетімен АТФ синтездеуге де, не гидролиздеуге де қабілеті емес. Сонымен қатар, суда жақсы еритін оқшауланған F_1 бөлшегі АТФ-азалық қызметін, яғни АТФ гидролиздеуін катализдейтін қызметін сақтайды. Алайда, мембранадан жеке F_1 түйісу факторы АТФ синтездеуге қабілетті емес. Осылайша, АТФ синтездеу қабілеті - бұл мембранаға кірістірілген бірегей F_oF_1 -кешенінің қасиеті болып табылады [18].

H^+ -АТФ-синтетаза кешенінің F_o мембраналық фрагменті арнайы протондық канал қызметін атқарады, онда осы канал арқылы сутегі иондары F_1 түседі. Фосфорлану субстраттары (АДФ пен Фб) болмаған жағдайда F_oF_1 -кешендері арқылы протондардың ағылып кетуі салыстырмалы шағын ғана болады. Бұл жағдайда, F_1 қызмет етпейтін фрагменті протондар жолын жабады, бұлар F_1 болмаған кезде F_o протон өткіздіруші канал арқылы еркін өте алатын еді. Мембранадан суда еритін F_1 бөлшегін бөліп алған кезде, түйіндесетін мембрана сутегі иондары үшін өткізгіш түріне айналады. Бұл жағдайда, F_o мембраналық фрагментімен түзілетін протондық канал, осының нәтижесінде түйіндесетін мембрананың екі жағында сутегі иондарының концентрациясы тураланады (3-суретті қара) [18].

Тотығу фосфорлану (ТФ, Митчелдің хемиосмотық теориясы) - митохондриялардың ішкі мембранасында жүретін іргелі метаболикалық реакциялардың бірі болып табылады. ТФ - митохондрияларда тыныс алу тізбегі (ұлпалық тыныс алу) бойымен электрондардың жылжуы кезінде АДФ пен Фб АТФ түзілу үрдісі болып табылады [14, 20].

Тыныс алу тізбегінің (тотығу фосфорлану) жұмыс істеу үрдісінде босаған энергияны сақтау механизмі осы уақытқа дейін әлі толық анықталмаған. Тотығу фосфорланудың үш негізгі гипотезасы бар: химиялық түйісу гипотезасы, тотығу фосфорланудың конформациялық теориясы және хемиосмотикалық түйісу гипотезасы. Осы гипотезалардың ішінен ерекше маңызды орынды 1961 жылы П. Митчеллмен ұсынылған хемиосмотикалық гипотезасы алады. Өткен ғасырдың 70-жылдары П. Митчелл осы жаңалығы үшін биохимия бойынша Нобель сыйлығын алды.

Хемиосмотикалық гипотезасының негізіне П. Митчеллдің митохондриялардың тыныс алуы (оттегінің сіңірілуі) олар орналасқан рН ортаның төмендеуімен жүретінін байқаған бақылаулары жатады [21].

Хемиосмотикалық гипотеза басты үш постулаттарға негізделеді:

1. Тотығу фосфорлану ішкі митохондриялық мембранамен шектелген жабық кеңістікте жүреді.
2. Ішкі митохондриялық мембрана протондар үшін өткізгіш емес.
3. Ішкі митохондриялық мембранада протондардың тасымалдауын қамтамасыз ететін протондық насос бар.

Қазіргі уақытта, бірнеше протондық насос бар екені анықталынған. Олардың біріне митохондриялық тыныс алу тізбегі жатады. Тыныс алу тізбегі бойымен электронның тасымалдану үрдісі кезінде бөлінетін энергия, бастапқыда ішкі митохондриялық мембрана арқылы матрикстен мембранааралық кеңістігіне протондарды шығарып тастау үшін шығындалады [21-25]. Митохондриялардың басқа протондық насосы ретінде H^+ -АТФ-аза ферменті атқарады. Ішкі митохондриялық мембранаға орныққан бұл фермент, АТФ гидролизі реакциясын катализдейді. Осы реакция барысында босап шыққан энергия, ішкі митохондриялық мембрана арқылы протондарды тасымалдау үшін пайдаланылады [21].

Субстрат тыныс алу тізбегіне $2 H^+$ мен $2e^-$ береді. Тыныс алу тізбегі бойымен екі е жылжуы нәтижесінде, матрикстен мембранааралық кеңістікке 8-10 протондар (H^+) тасымалданады, яғни мембранааралық кеңістікте протондардың (H^+) электрохимиялық градиентінің генерациясы – $\Delta\mu H^+$ құрылады. Митохондриялардың матриксінде эндогенді судың диссоциациясы жүреді:



Тыныс алу тізбегі бойымен екі электрондардың жылжуы кезінде осы протондар (H^+) мембранааралық кеңістікке өтеді.

Нәтижесінде, мембранааралық кеңістік жағына қаратылған ішкі мембрананың сыртқы беті оң (+) зарядталады, ал ішкі беті теріс (-) зарядталады. Электрохимиялық потенциал түзіледі, яғни ол матрикске протондық АТФ-аза (H^+ -АТФ-синтаза) арқылы протондардың транслокациясына (өтуіне) әкеледі [14, 20]. Тыныс алу кешендері арқылы өтетін электрондардың тотығу-тотықсыз-

дану потенциалының төмендеуінің химиялық бос энергиясы, H^+ электрохимиялық градиенттің ($\Delta\mu_{H^+}$ потенциалын) құру үшін пайдаланылады, және ол протон-қозғаушы күші – Δp ретінде электрлік потенциалының бірлігі арқылы белгіленеді және төмендегі теңдеу бойынша есептелінеді:

$$\Delta p \text{ (мВ)} = \Delta\psi_m - (2.3 RT/F) \Delta pH, \quad (7)$$

мұндағы $\Delta\psi_m$ – ішкі митохондриялық мембрананың трансмембранды электрохимиялық потенциалы, ΔpH – ішкі мембранадағы рН градиенті; R, T, және F - тиісінше тұрақты, абсолютті ғаз температурасы және Фарадей тұрақтысы. 37°C температурада $\Delta p = \Delta\psi_m - 60\Delta pH$. Δp құру кезінде негізгі үлесін көп жағдайда, мөлшері шамамен 150-180 мВ болатын $\Delta\psi_m$ құрайды, Δp 200-220 мВ тең. Δp – АДФ фосфорлану процесінің және бақыланатын метаболикалық жағдайларындағы (АДФ болмаған кезде) электрондар ағынының тежелуінің қозғаушы күші болып табылады. $\Delta\mu_{H^+}$ протондық потенциалы екі компоненттерден тұрады: 1) электрлік ($\Delta\psi_m$) және 2) химиялық немесе осмостық (ΔpH) [14]. Протондық электрохимиялық потенциал, бұл митохондриялардағы энергияны сақтаудың бастапқы түрі болып табылады. Кейін бұл энергия төмендегі мақсаттар үшін пайдаланылуы мүмкін:

- АТФ синтезі (тотығу фосфорлану);
- жылы қанды жануарларда (термогенез) жылу түзу;
- механикалық жұмысы;
- ішкі митохондриялық мембрана арқылы зарядталған молекулалардың бағытталған тасымалдауы.

Бұнда клеткадағы әмбебап энергия көзі ретіндегі АТФ синтезі маңызды мәнге ие [21].

АДФ фосфорлануында электрохимиялық потенциалдың және F_1 -АТФ-азалық молекулалық ротордың ролі. Тотығу фосфорлану ішкі митохондриялық мембрананың тұтастығы бұзылмаған жағдайда ғана жүруі мүмкін, яғни егер бұл мембрана толық жабық түзіліс болған жағдайда орындалады [7, 14, 18]. Ішкі митохондриялық мембранадағы кез келген үзілістер мен жарықшақтар оның тотығу фосфорлану қабілетінен айырыды, бірақ дегенмен, бұл жағдайда электрондардың субстраттан оттегіге тасымалдануы жалғаса берілуі мүмкін [7]. Үрдістің бірінші бөлігі НАДН химиялық потенциалының және янтарь қышқылының (сукцинат) тотығу энергиясының H^+ электрохимиялық градиентке түрлендірілуімен болады, ал үрдістің екінші бөлігі протондық градиенттің энергиясын қолдану есебінен АТФ-синтазамен катализденетін АТФ эндергоникалық синтезделу мәнісіне байланысты. Бұл үрдіс термодинамикалық тұрғыда болуы мүмкін, өйткені ЭТТ бойымен электрондардың тасымалдануы кезінде бөлінетін энергия және протондық қозғаушы күші ~ 32 кДж талап ететін АТФ бір молекуласын қайта синтездеуге әкелу үшін жеткілікті бос (еркін) энергияны сақтауына байланысты [14].

Тотығу фосфорлану, сондай-ақ мембрананың өткізбеушілік қасиетіне де байланысты. Егер мембрана зақымдалса немесе егер ол қандай да бір әсерлер нәтижесінде кенеттен H^+ , OH^- , K^+ , Cl^- үшін немесе басқа кейбір иондар үшін оңай өтімді болса, онда бұл кезде тотығу фосфорлану үрдісі жүрмей қалады. Бұл аталған байқаулар, ішкі митохондриялық мембрананың екі бетінің арасындағы иондық құрамындағы немесе концентрациясындағы айырмашылық АТФ синтезінде маңызды рөл атқаратынын көрсетті [7].

Ішкі митохондриялық мембрана арқылы АТФ, АДФ және фосфаттың тасымалдануы. Протон-қозғаушы күш, АТФ синтезі үшін энергия көзі ретінде ғана қызмет етпейді, сонымен қатар мембранааралық кеңістіктен АДФ пен Фб айырбасы үшін тотығу фосфорлану үрдісі кезінде митохондриялардың матриксінде синтезделген АТФ молекулаларын ішкі мембрана арқылы тасымалдауын да қамтамасыз етеді.

Тотығу фосфорлану үрдісі үнемі жүріп тұру үшін қажетті бұндай алмасу, митохондрияның ішкі мембранасында екі тасымалдаушы белоктармен жүзеге асырылады (5-сурет) [10]: 1) фосфат тасымалдаушысы (HPO_4^{2-}/OH^- симпорт); 2) АТФ/АДФ антипорты.

Фосфат транспорттері (тасымалдаушысы) матрикстің ішіне HPO_4^{2-} бір ионының транслокациясын және бір гидроксил ионын OH^- митохондрияның матриксінен сыртқа түйістіреді. Дәл осылай, АТФ/АДФ антипорты АДФ бір молекуласын матрикстің ішіне тасымалдайды және бір уақытта АТФ бір молекуласын матрикстен сыртқа транслокациялайды. Митохондрияның ішкі



5-сурет – Аденин нуклеотид пен фосфат транслоказалары [10]

мембранасының 10-15% белоктарын құрайтын АТФ/АДФ антипорттары ең көп кездесетін митохондриялық белоктар болып табылады.

Сыртқа шығарылған гидроксил-иондары (OH^-) матрикстен электрондық тасымалдау жүйелерімен айдап шығарылған протондармен (H^+) қосылады, соның нәтижесінде су молекулалары - H_2O қалыптасады. Судың түзілуі протондардың және гидроксил-иондарының градиенттерін, транспорттық антипорттардың үздіксіз жұмыс істеуін қамтамасыз ететін деңгейінде ұстап тұру үшін қажет.

Төрт транслокацияланған протондардың үшеуі АТФ синтезі үшін пайдаланылады, ал төртіншісі екі транспорттық антипорттардың бірлескен жұмысы нәтижесінде осы АТФ молекуласының шығарылуына жұмсалады. Нәтижесінде, клетканың цитозолында АТФ концентрациясының жоғары деңгейіне жетеді, ал бұл содан кейін әртүрлі энергияға тәуелді клеткалық үрдістерінде пайдаланылады [10].

Энергетикалық баланс. Тотығу фосфорлану үрдісінде $\text{НАДН}\cdot\text{H}^+$ бір молекуласы 3 АТФ синтезін қамтамасыз ете алады, ал $\text{ФАД}\cdot\text{H}_2$ молекуласы – 2 АТФ синтезін қалыптастырады. Бір глюкоза молекуласының ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$) ыдырауының энергетикалық балансы 10 молекула $\text{НАДН}\cdot\text{H}^+$ пен 2 молекула $\text{ФАД}\cdot\text{H}_2$ береді, және олардың энергиясы 34 молекула АТФ синтезі үшін жетеді. Сонымен қатар, ГТФ (АТФ) 2 молекуласы Кребс циклінде түзіледі және 2 молекула АТФ гликолизде түзіледі. Нәтижесінде анаэробты және аэробты этаптардың энергетикалық потенциалы бір молекула глюкозаға 38 АТФ синтезін қамтамасыз етеді, бірақ егер гликолиздің пируват пен $\text{НАДН}\cdot\text{H}^+$ (лактат емес) түзілуімен бітетін жағдайында ғана болады [8].

Сонымен, энергетикалық зат алмасуда бір глюкозаға жалпы 38 молекула АТФ түзіледі [9]:

- 1) гликолизде – 2 АТФ және 2 $\text{НАДН}\cdot\text{H}^+$ = 8 АТФ;
- 2) аралық сатысында – 2 $\text{НАДН}\cdot\text{H}^+$ = 6 АТФ;
- 3) Кребс циклінде - 6 $\text{НАДН}\cdot\text{H}^+$ және 2 $\text{ФАД}\cdot\text{H}_2$ + 2 ГТФ = 18+4+2 = 24 АТФ.

НАДН дегидрогеназа және одан әрі қарай, яғни I, III, IV кешендері арқылы субстраттардың тотығу жағдайында, 3 молекула АТФ түзіледі. Сукцинатдегидрогеназа және одан әрі, яғни II, III, IV кешендері арқылы субстраттардың тотығуы кезінде 2 молекула АТФ қалыптасты.

Электрон тасымалдау тізбегінің және тотығу фосфорланудың ингибиторлары.

Электрон тасымалдау механизмдері негізінен арнайы ингибиторлардың әсерін зерттеу арқылы анықталды, ал содан кейін ол тотығу-тотықсыздану компоненттерінің стандартты тотықсыздану потенциалдарын өлшеумен расталды [26, 27]. Электрон тасымалдау ингибиторлары – тыныс алу тізбегінің компоненттерімен өзара байланысатын және сол арқылы олардың қызметін бұзатын

заттар. Олар клеткалық токсиндер болып табылады және ұлпалық гипоксияны тугызады. Митохондриялардың суспензиясымен тұтынылатын O_2 жылдамдығы электрон тасымалдау тізбегі қызметінің сезімтал өлшеуі болып табылады.

Электрондар тасымалдауының белгілі бір кезеңдерін тежейтін қосылыстарға (олардың O_2 тұтыну эсерлеріне байланысты) мыналар жатады: ротенон, пиеринидин, амитал (барбитурат), дифенилен иодоний, теноилтрифторацетон, малонат, оксалоацетат, антимицин А, цианид, азид және т.б. [27]. Электрон тасымалдау тізбегінің кейбір ингибиторлардың құрылымдары 6-суретте келтірілген. Сондай-ақ осы агенттермен тежелу сайттары 7-суретте көрсетілген. Кешенді I белсенділігі ротенонмен [7, 26-28], пиеринидинмен, амиталмен [13, 26, 29] және дифенилен иодониймен (DPI) [29] тежеледі. Ротенон кешен I (НАДН-КоQ-редуктаза) электрон тасымалдауын қатты тежейтін кең тараған инсектициді болып табылады. Ротенон кейбір өсімдік түрлерінің тамырларынан алынады. Бұл сондай-ақ амазондық үндістерімен балық уы ретінде пайдаланылған [7, 26-28]. 65% тежелу үшін 1г митохондриялық белокқа, 33 нМ ротенон жеткілікті [8]. Амитал барбитурат болып табылады және жоғары концентрацияда НАДН-гидрогеназаны тежейді. Пиеринидин А – *Streptomyces* туысының бактерияларымен синтезделетін антибиотик. Бұл убихинонның құрылымдық аналогы болып табылады, сондықтан электрондарды тасымалдау үшін олармен бәсекелеседі. 50% тежелу 1г митохондриялық белокқа 20 нМ концентрациясында қол жеткізуге болады. Сондай-ақ, кеңінен белгіленетін ауру басатын демерол да, НАДН-дегидрогеназы тежейді. Бұл қосылыстардың барлығы НАДН-КоQ-редуктазаның Q коферментінің төмендеуін және Fe-S кластерлердің тотығуын тежейді [8, 12, 26]. Сондай-ақ, DPI митохондриялық кешен I (НАДН-убихинон-оксидоредуктазаны) тежейтіні жайлы және бұның нәтижесінде тотығу фосфорланудың төмендеуіне әкеп соғатыны жайлы жарияланған болатын [29]. Majander және оның әріптестері [30], әрі қарай DPI кешен I темір-күкіртті кластерлерін ФМН қайтымсыз реакциясы арқылы төмендеуіне кедергі келтіруі мүмкін екендігін көрсетті. DPI тежелу нәтижесінде, митохондриялық ОБТ өндірісі тежейлетіні көрсетілген [31].

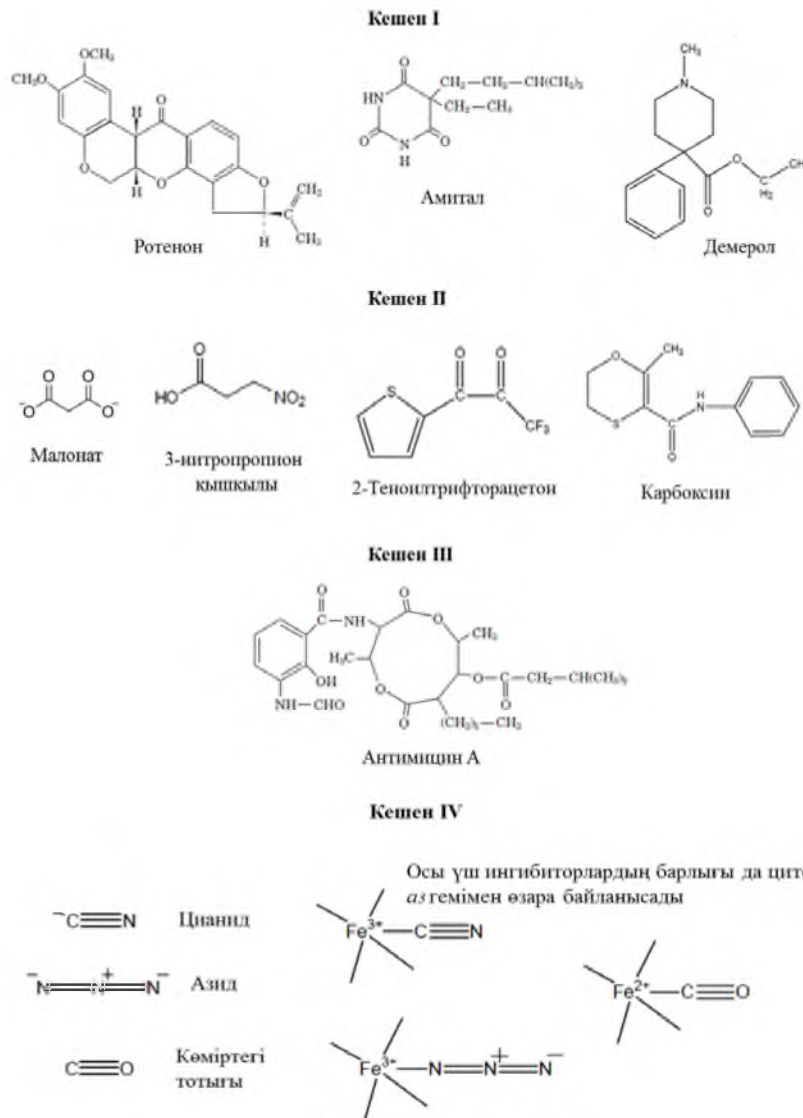
Кешен II электрондардың тасымалдануы теноилтрифторацетонмен, малонатпен, оксалоацетатпен [28], сонымен бірге 3-нитропропиондық қышқылмен [32, 33] және карбоксинмен [34, 35] тежеледі. Малонат сукцинатдегидрогеназа ферментінің бәсекелестік ингибиторы болып табылады: малонат ферментінің белсенді сайтымен эсер тигізбей байланысады, және сондықтан сукцинатпен, яғни ферменттің кәдімгі субстратымен бәсекелеседі. Малонат сукцинатдегидрогеназаның бәсекелестік ингибиторы болып табылатындығы жайлы бақылаулар, осы ферментінің белсенді сайтының құрылымын шығару үшін қолданылған [36]. 3-нитропропион қышқылы, митохондриялық тыныс алуының кешен II ингибиторы болып табылады және ферменттің белсенді орталығында аргининнің каталитикалық негізімен ковалентті аддукт түзеді [32].

Кешен III антимицинмен, нафтохинонмен, миксотиазолмен, стигматтелинмен және гипогликемиялық агенттермен тежеледі [11, 26, 28, 37, 38]. Антимицин А (АМА) *Streptomyces Kitazawensis* өндіретін химиялық қосылыс (антибиотик) болып табылады [39]. АМА нитохром *b* және *c* арасындағы митохондриялық электрондар тасымалдауын тоқтататын электрон тасымалдау тізбегіндегі убихинолдың тотығуын тежеу үшін, митохондриялық кешен III нитохром *c* редуктазаның Qi сайтымен байланысатыны белгілі [11, 40-42]. Электрон тасымалдануының тежелуі ішкі митохондриялық мембрана арқылы протондық градиенттің ыдырауын тудырады, ал бұл митохондриялық мембраналық потенциалын ($\Delta\psi_m$) жоғалуына әкеледі [40, 42, 43]. Кешен III тежелу салдарына ОБТ өндірілуінің арттырылуы [11, 37, 43, 44] мен клеткалық АТФ деңгейінің төмендеуі жатады [40-42]. Тежелу төмен концентрацияларда, яғни 1 моль ингибитордың 1 моль ферментімен байланысу кезінде жүреді [28].

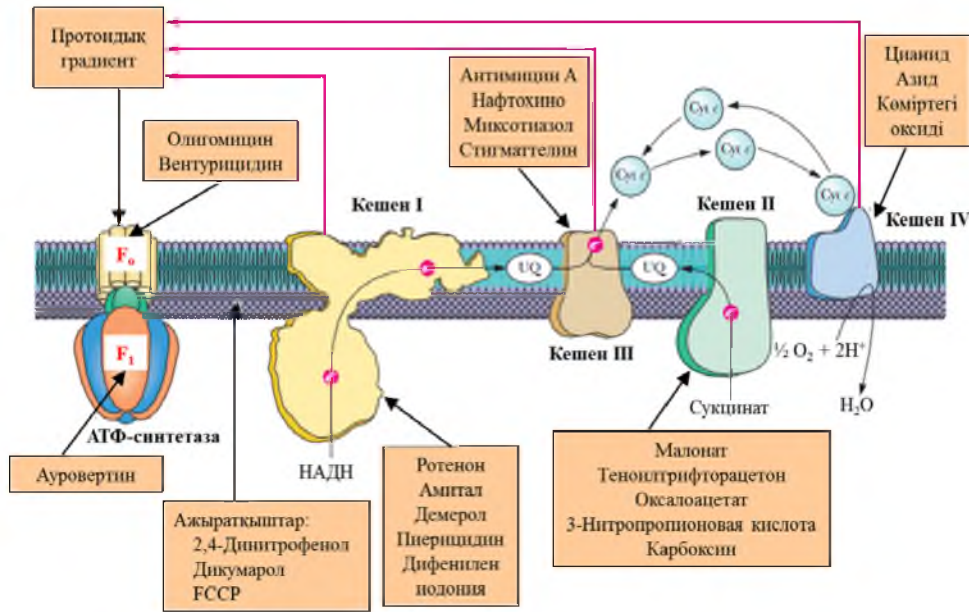
Кешен IV цианидпен, азидпен және көміртегі тотығымен (СО) тежеледі, әрі барлық үш жағдайларда да, ингибиторлар нитохром *a3* өзара байланысады. Цианид (CN^- иондары) және азид – a_3 феррицитохромының Fe^{3+} -мен координациялық (үйлестірулік) кешенін қалыптастырады және ЦХО Fe^{2+} дейін тотықсыздануын тежейді. Көміртегі тотығы (СО) – ЦХО тежейді, яғни геммен (Fe^{2+}) байланысу арқылы оның оттегімен өзара байланысуын тоқтатады. Осы сайтта цианид пен азидтің тежеуші әсері өте күшті болып табылады, ал көміртегі тотығының негізгі улылығы оның гемоглобиндегі темірге ұқсастығынан туындайды. Бұл цианид пен көміртегі тотығының улы эсерлері арасындағы маңызды айырмашылық болып табылады. Жануарлар (адамдарды қоса алғанда)

гемоглобин молекулаларын өте көп таситын болғандықтан, олар көміртегі тотығынан (көмірқышқыл газынан) өлу үшін көп мөлшерде одан дем жұтуы тиіс. Алайда, бұл организмдерде цитохром а₃ молекулалары салыстырмалы түрде өте аз. Демек, цианидтің шектеулі әсері өлім қауініне әкелуі мүмкін [25, 28, 38, 45, 46]. Азидтің, цианидтің және СО әсері кезінде 50% тежелу, тиісінше 0,7; 0,5; 40 мМ концентрацияларында болғанда іске асады [28].

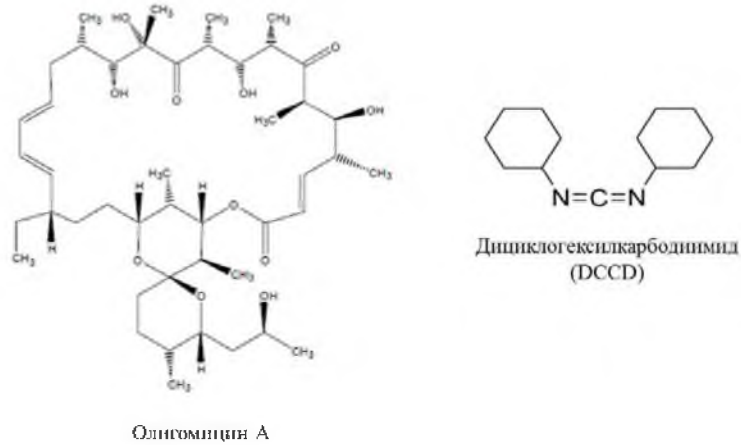
Кешен V (АТФ-синтетаза) олигомицинмен (F₀ және CF₀ тежейді), вентурицидинмен (F₀ және CF₀ тежейді), ауровертинмен (F₁ тежейді) және дициклогексилкарбодиимидпен (F₀ және CF₀ арқылы протондық ағынын тежейді) тежеледі [11]. 8-суретте АТФ-синтетазаның кейбір ингибиторларының құрылымдары көрсетілген. Олигомицин, сондай-ақ F₀ арқылы протондар қозғалысын тежейді [25]. АТФ синтезінің олигомицин А тежелуі электрон тасымалдау тізбегі арқылы электрондар ағынын азайтады; алайда, электрондардың ағыны протондық ағылу немесе митохондриялық ажыратылу үрдістері салдарынан толық тоқталмайды. Ауровертин – химиялық құрылымы бойынша полиендік пирондарға жататын антибиотиктер тобы. Митохондриялардағы тотығу фосфорланудың F₁ фракциясының күшті ингибиторы [47, 48]. N, N-дициклогексилкарбодиимид (DCCD) F₀F₁-АТФ-синтетазаның (F₀F₁) классикалық ингибиторы болып табылады, F₀ фракциясында протеолипидтік суббірліктің (c суббірлігінің) жоғары консервативтік карбон қышқылымен ковалентті байланысады және канал арқылы протондар ағынын тежейді [49, 50].



6-сурет – Электрон тасымалдау тізбегінің (I, II, III және IV кешендерінің) кейбір ингибиторларының құрылымдары



7-сурет – Электрондарды тасымалдау және / немесе тотығу фосфорланудың бірнеше ингибиторларының әсер ету сайттары [25]



8-сурет – АТФ-синтезаның (V кешенінің) кейбір ингибиторларының құрылымдары [51, 52]

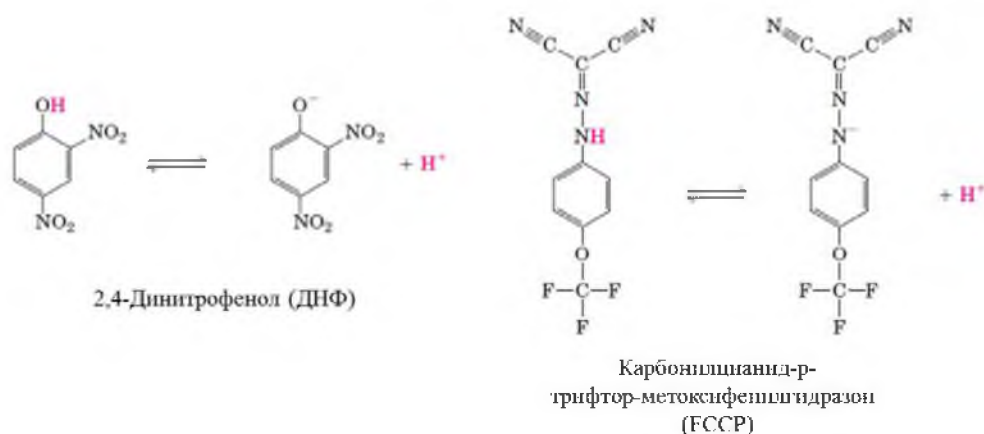
Тотығу фосфорланудың ажыратқыш заттектері. F₁ факторы кеңістігінің өзгеруі, соның нәтижесінде АТФ-пен оның кешенінің мүмкін болатын диссоциациялануы, ішкі митохондриялық мембранада протондық градиенттің жеткілікті көлемінде ғана жүреді. Протондық градиент көлемінің төмендеуі, тыныс алу тізбегі бойымен электрондарды тасымалдаумен түйіндескен АТФ синтезін мүмкін емес етеді, сөйтін, тыныс алу және тотығу фосфорлану үрдістерінің ажырауына әкеледі. Бұндай әсерді тудыратын заттар тотығу фосфорланудың ажыратқыштары деп аталады [20].

Тотығу фосфорланудың барлық ажыратқыштары ішкі митохондриялық мембрана арқылы протондарды тасымалдаушылар (протонофорлар) ретінде қызмет етеді, осылайша, олар протондық градиентті бұлдіре алады. Бұл ажыратқыштардың молекуласының митохондриялардан тыс протондар есебінен қайтымды протондалуына байланысты болады және мұндай түрде мембрананың матрикетік бетіне оның гидрофобты қабаты арқылы электрофоретикалық түрде жылжиды. Митохондриялық мембрананың ішкі бетінде ажыратқыштардың депротондануы жүреді. Бұл кезде босап шыққан протон матрикске өтеді.

Бұл жағдайда, яғни ішкі митохондриялық мембранаға ажыратқыштар түскен кезде, митохондриялардан шығарылып тасталған протондар, градиент концентрациясы бойынша F₀ протондық канал арқылы емес, тікелей мембрананың кез келген бөлігі арқылы матрикске қайта оралу қабі-

летіне ие болады. Бұндай тасымалдау протондық градиент көлемінің төмендеуін анықтайды. Осының нәтижесінде, протондық токтың энергиясы белоктардың каталитикалық бөлігінің F_1 түйісу факторында кеңістіктердің қайта құрылуларының туындауы үшін жеткіліксіз болады [20].

Табиғи ажыратқыштарға адреналин мен тироксин гормондары, май қышқылдары және т.б. жатады [20, 53]. Ал химиялық ажыратқыштардың үлгі мысалдарына 2,4-динитрофенолды, дикумаролды және карбонилнианид-р-трифтор-метоксифенилгидразонды (фтор карбонил нианид фенилгидразон немесе FCCP деп те аталады) жатқызуға болады (9-сурет). Бұл қосылыстардың екі ортақ белгілері бар: гидрофобты табиғаты және протонды диссоциациялауы [25]. Бұл химиялық заттар, АДФ АТФ дейін фосфорлануын тежейді, бірақ митохондриялардағы электрондар тасымалдауына ешқандай да әсер тигізбейді. Олар электрондарды тасымалдау мен АТФ синтезін ажыратады, яғни осы үрдістер арасындағы қажетті байланысты жояды. Олардың қатысында электрондарды тасымалдау кезінде бөлінетін бос энергия жылуға өтеді, яғни АТФ түрінде сақталмайды. Ажыратқыш агенттер H^+ иондары үшін ішкі митохондриялық мембраналардың өткізгіштігін күрт арттырады. Бұл липофильді заттар, олардың мембрананың бір жағында H^+ иондарын байланыстыратын және оларды мембрана арқылы екінші жағына, яғни олардың концентрациясы төмен жағына тасымалдайтын қабілеті бар [7]. Клеткаларға осы төмен органикалық қосылыстарды қосқан кезде митохондриялар АТФ синтезін тоқтатады, дегенмен оттегі сіңіруін жалғастыра береді. Ажыратқыш агенттердің қатысында, электрондар тасымалдауының жылдамдығы жоғары болып қала береді, бірақ протондық градиент құрылмайды [53]. Сонымен, ажыратқыштар, тыныс алу тізбегі бойымен электрондардың тасымалдауына елеулі әсер тигізбейді, бірақ тотығу фосфорлану үрдісінде АТФ синтезін тежейді [20].



9-сурет – Тотығу фосфорланудың химиялық ажыратқыштары. ДНФ және FCCP протонды диссоциациялау қабілеті бар және өте гидрофобты болып табылады. Олар ішкі митохондриялық мембрана арқылы протондарды тасиды, сөйтіп протондық градиентті басады [11]

Кейбір ионофорлар да тотығу фосфорлануды тежей алады. Ионофорлар (яғни «иондарды тасымалдаушылар») деп, белгілі бір иондарды байланыстыруға және оларды мембрана арқылы тасымалдауға қабілетті майда еритін заттарды айтады. Олар ажыратқыш агенттерден мембрана арқылы H^+ иондарын емес, қандай да болмасын басқа катиондарды тасымалдайтындығымен ерекшеленеді. Мысалы, токсинді антибиотик валиномицин митохондрияның ішкі мембранасы арқылы оңай өтетін K^+ иондарымен майда еритін кешенді құрайды, ал валиномицин болмаған жағдайда K^+ иондары осы мембрана арқылы өте қиындықпен енеді. Грамицидин ионофоры мембрана арқылы K^+ иондарының енуін ғана емес, сонымен бірге Na^+ және басқа да бір валентті катиондардың енуін де жеңілдетеді. Қорыта келгенде, ажыратқыш агенттер мен ионофорлар H^+ , K^+ немесе Na^+ иондары үшін мембрананың өткізгіштігін арттырып, тотығу фосфорлануды басады [7].

Тыныс алу бақылауы. Клеткаларға ажыратқыш агентті, мысалы динитрофенолды қосқан кезде, митохондриялармен оттегінің сіңірілуі едәуір өседі, өйткені электрондардың тасымалдану жылдамдығы артады. Мұндай үдету тыныс алу бақылауының болуына байланысты. Бұл бақылау электрондарды тасымалдауға электрохимиялық протондық градиентінің тікелей тежеуші әсеріне

негізделген деп саналады. Егер ажыратқыштардың қатысында электрохимиялық градиент жоғалатын болса, онда одан әрі бақыланбайтын электрондардың тасымалдануы максималды жылдамдыққа жетеді. Градиенттің өсуі тыныс алу тізбегін тежейді, және электрондардың тасымалдануын баяулатады. Сонымен қатар, егер экспериментте жасанды түрде ішкі мембранада ерекше жоғары электрохимиялық градиентті түзетін болсақ, онда қалыпты электрондар тасымалдауы тіпті толығымен тоқталады, ал тыныс алу тізбегінің кейбір аудандарында электрондардың кері ағынын байқауға болады. Бұл тыныс алу бақылауы электрондардың тасымалдауы кезінде электрондар тасымалдауымен немесе бос энергияның өзгеруімен түйіскен протондардың жылжуы кезіндегі бос энергияның өзгеруі арасындағы қалыпты балансын көрсететінін болжауға мүмкіндік береді. Электрохимиялық градиенттің көлемі электрондар тасымалдауының жылдамдығына және бағытына әсер етеді [12].

Оқшауланған митохондриялар НАДН, O_2 және Пи қажетті мөлшерін қамтамасыз ету, бірақ АДФ молекулалар қамтамасыз етпеді, онда НАДН және O_2 қалпына тотығу тез АДФ қоры АТФ синтезіне таусылып болады тез тоқтатады. Егер оқшауланған митохондрияларды НАДН, O_2 және Фб қажетті мөлшерімен қамтамасыз етіп, бірақ АДФ молекулаларымен қамтамасыз етпесек, онда НАДН тотығуы мен O_2 тотықсыздану үрдістері жылдам тоқталады, яғни бұл АТФ синтезінің нәтижесінде АДФ қорларының тез сарқылуына байланысты болады. Егер содан соң, жүйеге АДФ қоссақ, онда НАДН тотығуы қайта басталады. Демек, митохондриялар ФАДН₂ пен НАДН тек АТФ синтезі үшін АДФ пен Фб қорларын толықтыру көзі болған кезде ғана тотықтыра алады [9].

Тыныс алу бақылауы митохондриялардың қызмет ету үрдісінде маңызды рөл атқарады. Осыған байланысты АТФ төмендеуімен және қатарлас АДФ концентрациясының жоғарылауымен жүретін энергияға тәуелді үрдістер қарқындылығының өсу жағдайында, тыныс алу қарқындылығы артады. Бұл ауысым тотығу фосфорлану үрдісінде АТФ түзілу жылдамдығының ұлғаюына әкеледі және осылайша, АТФ жоғалуының орнын толтырады. Тыныштық күйеде, яғни клеткаларда АТФ өте жоғары деңгейі мен керісінше АДФ төмен концентрациясы болған кезде, тыныс алу жиілігі төмендейді, ал бұл тотығу фосфорлану үрдісінде АТФ синтезінің төмендеуіне әкеп соқтырады [20].

Тыныс алу бақылауы - бұл гликолиздің, май қышқылы ыдырауының, лимон қышқылы никлі реакцияларының және электрондар тасымалдауының үйлестіруші жылдамдықтарының қайтымды байланыстарымен реттеуші механизмдер арасында өзара байланысқан күрделі жүйесінің тек бір бөлігі ғана болып табылады. Бұл барлық үрдістердің жылдамдықтары АТФ:АДФ қатынастарына байланысты, яғни бұл жылдамдықтар АТФ қарқынды пайдалану нәтижесінде осы қатынас төмендеуіне байланысты өседі. Мысалы, ішкі митохондриялық мембрананың АТФ-синтетазасы тезірек жұмыс істейді, егер оның субстраттарының, яғни АДФ пен Фб концентрациялары арттырылатын болса. Осы реакцияның жылдамдығы неғұрлым жоғары болса, соғұрлым протондар көп мөлшерде матрикске өтеді, және осылайша электрохимиялық градиентті тез басады, ал өз кезегінде градиенттің төмендеуі электрондар тасымалдауының жылдамдауына әкеледі [12].

Митохондриялық оттегінің және азоттың белсенді түрлері. Митохондриялар тотығу фосфорлану арқылы эндогендік клеткалық ОБТ көп мөлшерін түзеді. Қалыпты физиологиялық жағдайларда, ОБТ өндірісі І кешеннің белгілі бір бөлігімен жоғары деңгейде реттеледі [54–58]. Алайда, егер электрон тасымалдау тізбегі (ЭТТ) тотығу фосфорланудың ғендік мутациясымен тежелсе немесе жүзеге асыру деңгейімен салыстырғанда, шамадан тыс калорийді тұтынудан кейін айтарлықтай азайса, онда ЭТТ электрон тасымалдаушылары супероксид анионды ($O_2^{\cdot -}$) түзу үшін O_2 тікелей беріле алатын, шамадан тыс электрондарды жинақтайды. І кешенмен өндірілген $O_2^{\cdot -}$ митохондриялық матрикске босап шығады және онда олар MnSOD (Sod2 гени) арқылы H_2O_2 айналады. ІІІ кешенмен өндірілген $O_2^{\cdot -}$ митохондриялық мембранааралық кеңістікке босап шығады және мембранааралық кеңістік пен цитоплазмада орналасқан мыс/мырыш супероксиддисмутаза (Cu/ZnSOD; Sod1) арқылы H_2O_2 айналады. Митохондриялық H_2O_2 , содан кейін ядро нитозолына енуі мүмкін. Егер H_2O_2 төмендетілген өтпелі металлмен кезіксе немесе $O_2^{\cdot -}$ араласып кетсе, онда H_2O_2 бұдан әрі, АФК ең күшті тотықтырғыш агентіне, яғни гидроксил радикалына (OH^{\cdot}) айналуы мүмкін. ОБТ клеткалық белоктарды, липидтерді және нуклеин қышқылдарды зақымдауы мүмкін. Демек, митохондриялық ОБТ шамадан тыс өндірісі клетканың антиоксидантты қорғанысын асыруы мүмкін, және кумулятивтік зақымдану, сайып келгенде, клетканы некроз немесе апоптоз арқылы бұзуы мүмкін [59].

Азоттың белсенді түрлері (АБТ) митохондриялар арқылы өндірілуі мүмкін. Жоғары оттегі қысымы кезінде, IV кешен O_2 өзінің терминалды электрон акцепторы ретінде пайдаланады. Алайда, төмен оттегі қысымы кезінде, IV кешен нитритті азот оксидіне (NO) дейін азайтуы мүмкін. Ашытқыда, митохондриялық тұрғыда өндірілген NO COX5b баламалы ядролық IV кешен суббірлігін индукциялайды, ал ол өз кезегінде IV кешендегі NO өндірісін арттырады (60, 61). NO, сондай-ақ азот оксиді ситазасының үш түрінің (нейронды, индуцибельді және эндотелиалды) көмегімен аргининнен және O_2 өндіріледі (62-64).

NO қан жолдарын кеңейтуші болып табылады. Демек, IV кешенімен NO өндірісі оттегіге негізделген кері байланыс топтамасымен қамтамасыз етеді. Оттегі қысымы төмен болған кезде, IV кешен NO синтезіне қосылады. NO митохондриялар мен клеткалардан диффузияланып, қан тамырлардың тегіс бұлшықетті клеткаларының босансуын тудырады, содан қан тамырлардың кеңейуіне әкеп соғады (65). Бұл өз кезегінде ұлпаның оксигенациясын (оттегімен қанықтыру) арттырады. Алайда, бұл жүйе қан жолдарын кеңейтетін құрал ретінде белсенді емес болып табылатын пероксинитрит түзу үшін, митохондриялық O_2^- NO байланысуын ескерсек, ЭТТ тежейтін және ОБТ өндірісін арттыратын генетикалық ақаулармен бұзылуы мүмкін. Пероксинитрит Fe-S орталықтары мен сульфгидрил топтарын тотықтыратын потенциалды реагент болып табылады. Сондай-ақ, пероксинитрит белоктардың құрылымы мен қызметіне әсер ете алатын нитротирозиндерді (нитросилияния) түзетін белоктардағы тирозиндермен әрекеттеседі (66).

Сонымен, бұл әдеби шолуда клетка ішінде энергия өндіру үрдісінде орталық рөл атқаратын митохондриялар жайлы жазылды және митохондрияларда жүретін энергетикалық үрдістер, тыныс алу тізбегінің (тотығу фосфорлану) жұмыс істеу үрдісі, электрон тасымалдау тізбегінің ингибиторлары, тотығу фосфорланудың ажыратқыш заттектерінің қызметі, тыныс алу бақылауы, митохондриялардың метаболитикалық жағдайлары, митохондрияларда оттегінің және азоттың белсенді түрлерінің түзілу механизмдері жайлы мәліметтер ұсынылды [59].

ӘДЕБИЕТ

- [1] Warburg O. The metabolism of tumors. Arnold Constable. – London, 1930. – P. 254-270.
- [2] Мырзағалиева А.Б. Цитология: Оқулық. – Алматы: ЖШС РПБК «Дәуір», 2013. – 216 б.
- [3] Wallace D.C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine // Annu. Rev. Genet. – 2005. – 39: 359-407.
- [4] Wallace D.C., Fan W., Procaccio V. Mitochondrial energetics and therapeutics // Annu Rev Pathol. – 2010. – 5: 297-348. doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092314.
- [5] Сапаров Қ.Ә. Цитология және гистология. Оқу құралы. – Алматы: Қазақ университеті, 2009. – 128 б.
- [6] Szewczyk A., Wojtczak L. Mitochondria as a Pharmacological Target // Pharmacol Rev. – 2002. – 54: 101-127.
- [7] Ленинджер А. Основы биохимии. – В 3-х томах. – Т. 2 / Пер. с англ. – М.: Мир, 1985. – 368 с.
- [8] Побежимова Т.П., Колесниченко А.В., Грабельных О.И. Методы изучения митохондрий растений. Полярная флора и электрофорез. – М.: Промэкобезопасность, 2004. – 98 с.
- [9] Корженевская М.А., Анисимова Л.Е., Болонина В.П., Розенфельд С.В., Степанов Н.Н., Того Е.Ф. Молекулярная биология и патология клетки : курс лекций для студентов медицинских вузов. – В 4-х ч. – Ч. 1. – СПб.: Издательство СПбГМУ, 2011. – 55 с.
- [10] Огурцов А.Н. Биохимия для студентов. Часть 5. Биоэнергетика и фотосинтез. – 2015. – 40 с. – <https://sites.google.com/site/anogurtsov/lectures/biochem/>.
- [11] Mandavilli B.S., Santos J.H., Van Houten B. Mitochondrial DNA repair and aging // Mutat. Res. – 2002. – 509(1-2): 127-151.
- [12] Lehninger A. L., Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger principles of biochemistry. – New York: Worth Publishers, 2000. – 1340 p.
- [13] Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: В 3-х т. 2-е изд., перераб. М75 и доп. – Т. 1 / Пер. с англ. – М.: Мир, –1994. – 517 с.
- [14] Заводник И.Б. Биоэнергетика. преобразования энергии в биологических системах // Биология: проблемы выкладки. – 2012. – № 4. – С. 3-11.
- [15] Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Митохондриальный Комплекс I // Успехи биологической химии. – 2003. – № 43. – С. 19-58.
- [16] Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular biology of the cell. Sixth edition. – Garland Science, 2015. – 1464 p.
- [17] Скулачев В.П. Биоэнергетика. Мембранные преобразователи энергии. – М.: Высш. шк., 1989. – 271 с.
- [18] Тихонов А.Н. Молекулярные преобразователи энергии в живой клетке // Соросовский образовательный журнал. – 1997; – №7. – С. 10-17.
- [19] Тихонов А.Н. Молекулярные моторы. – Ч. 1: Вращающиеся моторы живой клетки // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – № 6. – С. 8-16.

- [20] Мазунин И.О., Володько Н.В., Стариковская Е.Б., Сукерник Р.И. Митохондриальный геном и митохондриальные заболевания человека. Молекулярная биология. – 2010. – Т. 44, № 5. – С. 755-772.
- [21] Давыдов В.В., Клещев Н.Ф. Основы общей биохимии: Учеб. пособие. – Харьков: НТУ “ХПИ”, 2007. – 380 с.
- [22] Zickermann V., Dröse S., Tocilescu M.A., Zwicker K., Kerscher S., Brandt U. Challenges in elucidating structure and mechanism of proton pumping NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) // *J. Bioenerg. Biomembr.* – 2008. – 40: 475-483.
- [23] Hunte C., Palsdottir H., Trumppower B.L. Protonmotive pathways and mechanisms in the cytochrome bc1 complex // *FEBS Lett.* – 2003. – 12: 39-46.
- [24] Belevich I., Verkhovsky M.I. Molecular mechanism of proton translocation by cytochrome c oxidase // *Antioxid. Redox Signal.* – 2008. – 10: 1-29.
- [25] von Ballmoos C., Wiedenmann A., Dimroth P. Essentials for ATP synthesis by F1F0 ATP synthases // *Annu. Rev. Biochem.* – 2009. – 78: 649-672.
- [26] Garrett R.H., Grisham C.M. *Biochemistry*, 5th ed. Brooks/Cole, Cengage Learning, Belmont, CA. – 2013. – 1288 p.
- [27] Voet D., Voet J.G., Pratt C.W. *Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level*, 4th Edition. – Wiley, 2013. – 1204 p.
- [28] Pelley J.W. Elsevier’s integrated review biochemistry, 2nd edition. Philadelphia, PA. – 2012, by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. – 253 p.
- [29] Ragan C.I., Bloxham D.P. Specific labelling of a constituent polypeptide of bovine heart mitochondrial reduced nicotinamide-adenine dinucleotide-ubiquinone reductase by the inhibitor diphenyleneiodonium // *Biochem. J.* – 1977. – 163(3): 605-615.
- [30] Majander A., Finel M., Wikstrom M. Diphenyleneiodonium inhibits reduction of iron-sulfur clusters in the mitochondrial NADH-ubiquinone oxidoreductase (Complex I) // *J. Biol. Chem.* – 1994. – 269(33): 21037-21042.
- [31] Li Y., Trush M.A. Diphenyleneiodonium, an NAD(P)H oxidase inhibitor, also potently inhibits mitochondrial reactive oxygen species production // *Biochem Biophys. Res. Commun.* – 1998. – 253(2): 295-299.
- [32] Huang L.S., Sun G., Cobessi D., Wang A.C., Shen J.T., Tung E.Y., Anderson V.E., Berry E.A. 3-nitropropionic acid is a suicide inhibitor of mitochondrial respiration that, upon oxidation by complex II, forms a covalent adduct with a catalytic base arginine in the active site of the enzyme // *J Biol Chem.* – 2006. – 281(9): 5965-5972.
- [33] Roberts T.J. 3-Nitropropionic Acid Model of Metabolic Stress. *Stroke Genomics: Methods and Review // Methods in Molecular Medicine.* – 2004. – 104: 203-220. – DOI: 10.1385/1-59259-836-6:203.
- [34] Mowery P.C., Steenkamp D.J., Ackrell A.C., Singer T.P., White G.A. Inhibition of mammalian succinate dehydrogenase by carboxins // *Arch Biochem Biophys.* – 1977; 178(2): 495-506.
- [35] Mowery P.C., Ackrell B.A., Singer T.P. Carboxins: powerful selective inhibitors of succinate oxidation in animal tissues // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1976. – 71(1): 354-61.
- [36] Dervartanian D.V., Veeger C. Studies on succinate dehydrogenase. I. Spectral properties of the purified enzyme and formation of enzyme-competitive inhibitor complexes // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1964. – 92: 233-47.
- [37] Ma X., Jin M., Cai Y., Xia H., Long K., Liu J., Yu Q., Yuan J. Mitochondrial electron transport chain complex III is required for antimycin A to inhibit autophagy // *Chem Biol.* – 2011. – 18(11): 1474-1481.
- [38] Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. *Biochemistry*, 5th edition. W.H. Freeman and Company, 2002. – 1515 p.
- [39] Nakayama K., Okamoto F., Harada Y. Antimycin A: isolation from a new *Streptomyces* and activity against rice plant blast fungi // *J Antibiot.* – 1956. – 9: 63-66.
- [40] Campo M.L., Kinnally K.W., Tedeschi H. The effect of antimycin A on mouse liver inner mitochondrial membrane channel activity // *J Biol Chem.* – 1992. – 267: 8123-8127.
- [41] Maguire J.J., Kagan V.E., Packer L. Electron transport between cytochrome c and alpha tocopherol // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1992. – 188: 190-197.
- [42] Pham N.A., Robinson B.H., Hedley D.W. Simultaneous detection of mitochondrial respiratory chain activity and reactive oxygen in digitonin-permeabilized cells using flow cytometry // *Cytometry.* – 2000. – 41: 245-251.
- [43] Balaban R.S., Nemoto S., Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging // *Cell.* – 2005. – 120: 483-495.
- [44] Panduri V., Weitzman S.A., Chandel N.S., Kamp D.W. Mitochondrial-derived free radicals mediate asbestos-induced alveolar epithelial cell apoptosis // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2004. – 286: 1220-1227.
- [45] Hiram F. Gilbert. *Basic concepts in biochemistry. A students survival guide.* – Second edition. – 2000, by the McGraw-Hill Companies. – 311 p.
- [46] Campbell M., Farrell S. *Biochemistry*, 7th ed. Brooks/Cole, 2012. – 861 p.
- [47] Wang F., Luo D.Q., Liu J.K. Aurovertin E, a new polyene pyrone from the basidiomycete *Albatrellus confluens* // *J Antibiot.* – 2005. – 58(6): 412-415.
- [48] Susa J.B., Lardy H.A. Antibiotics as Tools for Metabolic Studies XVIII. Inhibition of Sodium- and Potassium-Dependent Adenosine Triphosphatase // *Molecular Pharmacology.* – 1975. – 11(2): 166-173.
- [49] Toei M., Noji H. Single-molecule analysis of F₀F₁-ATP synthase inhibited by N,N-dicyclohexylcarbodiimide // *J Biol Chem.* – 2013. – 288(36): 25717-25726.
- [50] Jastroch M., Divakaruni A.S., Mookerjee S., Treberg J.R., Brand M.D. Mitochondrial proton and electron leaks // *Essays in biochemistry.* – 2010. – (47): 53-67.
- [51] Nakata M., Ishiyama T., Akamatsu S., Hirose Y., Maruoka H., Suzuki R., Tatsuta K. Synthetic studies on oligomycins. Synthesis of the oligomycin B spiroketal and polypropionate portions // *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* – 1995. – 68 (3): 967-89.
- [52] Kvasnica M. Dicyclohexylcarbodiimide (DCC) // *Synlett.* – 2007. – N 14. – P. 2306-2307.
- [53] Самарцев В.Н. Жирные кислоты как разобщители окислительного фосфорилирования // *Биохимия.* – 2000. – Т. 65, вып. 9. – С. 1173-1189.

- [54] McCord J.M. The evolution of free radicals and oxidative stress // *Am. J. Med. Genet.* – 2000. – 108:652-659.
- [55] Evans A.R., Limp-Foster M., Kelley M.R. Going APE over ref-1 // *Mutat. Res.* – 2000. – 461:83-108.
- [56] Kelley M.R., Parsons S.H. Redox regulation of the DNA repair function of the human AP endonuclease Ape1/ref-1 // *Antioxid. Redox Signal.* – 2001. – 3:671-683.
- [57] Jones D.P. Disruption of mitochondrial redox circuitry in oxidative stress // *Chem. Biol. Interact.* – 2006. – 163:38-53.
- [58] Hansen J.M., Go Y.M., Jones D.P. Nuclear and mitochondrial compartmentation of oxidative stress and redox signaling // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2006. – 46:215-234.
- [59] Wallace D.C., Fan W., Procaccio V. Mitochondrial Energetics and Therapeutics // *Annu. Rev. Pathol.* – 2010. – 5:297-348.
- [60] Cassarino D.S., Fall C.P., Swerdlow R.H., Smith T.S., Halvorsen E.M., et al. Elevated reactive oxygen species and antioxidant enzyme activities in animal and cellular models of Parkinson's disease // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1997. – 1362:77-86.
- [61] Cassarino D.S., Swerdlow R.H., Parks J.K., Parker W.D.Jr, Bennett J.P.Jr. Cyclosporin A increases resting mitochondrial membrane potential of Alzheimer's disease cybrids // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – 248:168-173.
- [62] Bredt D.S., Hwang P.M., Glatt C.E., Lowenstein C., Reed R.R., Snyder S.H. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase // *Nature.* – 1991. – 351:714-718.
- [63] Lowenstein C.J., Glatt C.S., Bredt D.S., Snyder S.H. Cloned and expressed macrophage nitric oxide synthase contrasts with the brain enzyme // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1992. – 89:6711-6715.
- [64] Marsden P.A., Schappert K.T., Chen H.S., Flowers M., Sundell C.L., et al. Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase // *FEBS Lett.* – 1992. – 307:287-293.
- [65] Rajfer J., Aronson W.J., Bush P.A., Dorey F.J., Ignarro L.J. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – 326:90-94.
- [66] Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol. Rev.* – 2007. – 87:315-424.

REFERENCES

- [1] Warburg O. The metabolism of tumors. Arnold Constable. London, 1930. P. 254-270.
- [2] Myrzaralieva A.B. Citologija: Oqulyk. Almaty: ZhShS RPBK «Dauir», 2013. 216 p.
- [3] Wallace D.C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine // *Annu. Rev. Genet.* 2005; 39: 359-407.
- [4] Wallace D.C., Fan W., Procaccio V. Mitochondrial energetics and therapeutics // *Annu Rev Pathol.* 2010. 5: 297-348. doi:10.1146/annurev.pathol.4.110807.092314.
- [5] Saparov K.Ө. Citologija žhəne gistologija. Oqu kыraly. Almaty: Qazaq universiteti, 2009. 128 p.
- [6] Szewczyk A., Wojtczak L. Mitochondria as a Pharmacological Target // *Pharmacol Rev.* 2002. 54: 101-127.
- [7] Lenindzher A. Osnovy biohimii: V 3-h vol. Vol. 2. Perevod s angl. M.: Mir, 1985. 368 p.
- [8] Pobezhimova T.P., Kolesnichenko A.V., Grabel'nyh O.I. Metody izuchenija mitohondrij rastenij. Poljarografiya i jelektroforez. M.: Promjekobezopasnost', 2004. 98 p.
- [9] Korzhenevskaja M.A., Anisimova L.E., Bolonina V.P., Rozenfel'd S.V., Stepanov N.N., Togo E.F. Molekuljarnaja biologija i patologija kletki: kurs lekcij dlja studentov medicinskih vuzov. V 4-h ch. Ch. 1. SPb.: Izdatel'stvo SPbGMU, 2011. 55 p.
- [10] Ogurcov A.N. Biohimija dlja studentov. Chast' 5. Biojenergetika i fotosintez. 2015. 40 p. <https://sites.google.com/site/anogurtsov/lectures/biochem/>.
- [11] Mandavilli B.S., Santos J.H., Van Houten B. Mitochondrial DNA repair and aging // *Mutat. Res.* 2002. 509(1-2): 127-151.
- [12] Lehninger A.L., Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger principles of biochemistry. New York: Worth Publishers, 2000. 1340 p.
- [13] Alberts B., Brey D., L'juis Dzh., Rjeff M., Roberts K., Uotson Dzh. Molekuljarnaja biologija kletki: V 3-h vol. 2-e izd., pererab. M75 i dop. Vol. 1. Per. s angl. M.: Mir, 1994. 517 p.
- [14] Zavodnik I.B. Biojenergetika. preobrazovanija jenerгии v biologicheskikh sistemah // *Bijalogija: problemy vykladannja.* 2012. N 4. P. 3-11.
- [15] Grivennikova V.G., Vinogradov A.D. Mitohondrial'nyj Kompleks I // *Uspėhi biologicheskoi himii.* 2003. N 43. P. 19-58.
- [16] Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular biology of the cell. Sixth edition. Garland Science, 2015. 1464 p.
- [17] Skulachev V.P. Biojenergetika. Membrannye preobrazovateli jenerгии. M.: Vyssh. shk., 1989. 271 p.
- [18] Tihonov A.N. Molekuljarnye preobrazovateli jenerгии v zhivoj kletke // *Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal.* 1997. N 7. P. 10-17.
- [19] Tihonov A.N. Molekuljarnye motory. Chast' 1. Vrashhajushhiesja motory zhivoj kletki // *Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal.* 1999. N 6. P. 8-16.
- [20] Mazunin I.O., Volod'ko N.V., Starikovskaja E.B., Sukernik R.I. Mitohondrial'nyj genom i mitohondrial'nye zabelevanija cheloveka. Molekuljarnaja biologija. 2010. Vol. 44, N 5. P. 755-772.
- [21] Davydov V.V., Kleshhev N.F. Osnovy obshhej biohimii: Ucheb. posobie. Har'kov: NTU "HPI", 2007. 380 p.
- [22] Zickermann V., Dröse S., Tocilescu M.A., Zwicker K., Kerscher S., Brandt U. Challenges in elucidating structure and mechanism of proton pumping NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) // *J. Bioenerg. Biomembr.* 2008. 40: 475-483.
- [23] Hunte C., Palsdottir H., Trumppower B.L. Protonmotive pathways and mechanisms in the cytochrome bc1 complex // *FEBS Lett.* 2003. 12: 39-46.
- [24] Belevich I., Verkhovskiy M.I. Molecular mechanism of proton translocation by cytochrome c oxidase // *Antioxid. Redox Signal.* 2008. 10: 1-29.
- [25] von Ballmoos C., Wiedenmann A., Dimroth P. Essentials for ATP synthesis by F1F0 ATP synthases // *Annu. Rev. Biochem.* 2009. 78: 649-672.

- [26] Garrett R.H., Grisham C.M. *Biochemistry*, 5th ed. Brooks/Cole, Cengage Learning. Belmont, CA. 2013. 1288 p.
- [27] Voet D., Voet J.G., Pratt C.W. *Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level*, 4th Edition. Wiley, 2013. 1204 p.
- [28] Pelley J.W. Elsevier's integrated review biochemistry, 2nd edition. Philadelphia, PA. 2012, by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. 253 p.
- [29] Ragan C.I., Bloxham D.P. Specific labelling of a constituent polypeptide of bovine heart mitochondrial reduced nicotinamide-adenine dinucleotide-ubiquinone reductase by the inhibitor diphenyleneiodonium // *Biochem. J.* 1977. 163(3): 605-615.
- [30] Majander A., Finel M., Wikstrom M. Diphenyleneiodonium inhibits reduction of iron-sulfur clusters in the mitochondrial NADH-ubiquinone oxidoreductase (Complex I) // *J. Biol. Chem.* 1994. 269(33): 21037-21042.
- [31] Li Y., Trush M.A. Diphenyleneiodonium, an NAD(P)H oxidase inhibitor, also potently inhibits mitochondrial reactive oxygen species production // *Biochem Biophys. Res. Commun.* 1998. 253(2): 295-299.
- [32] Huang L.S., Sun G., Cobessi D., Wang A.C., Shen J.T., Tung E.Y., Anderson V.E., Berry E.A. 3-nitropropionic acid is a suicide inhibitor of mitochondrial respiration that, upon oxidation by complex II, forms a covalent adduct with a catalytic base arginine in the active site of the enzyme // *J Biol Chem.* 2006. 281(9): 5965-5972.
- [33] T. J. Roberts 3-Nitropropionic Acid Model of Metabolic Stress. *Stroke Genomics : Methods and Review. Methods in Molecular Medicine.* 2004. 104: 203-220. DOI: 10.1385/1-59259-836-6:203.
- [34] P.C. Mowery, D.J. Steenkamp, A.C. Ackrell, T.P. Singer, G.A. White Inhibition of mammalian succinate dehydrogenase by carboxins // *Arch Biochem Biophys.* 1977. 178(2): 495-506.
- [35] Mowery P.C., Ackrell B.A., Singer T.P. Carboxins: powerful selective inhibitors of succinate oxidation in animal tissues // *Biochem Biophys Res Commun.* 1976. 71(1): 354-61.
- [36] Dervartanian D.V., Veeger C. Studies on succinate dehydrogenase. I. Spectral properties of the purified enzyme and formation of enzyme-competitive inhibitor complexes // *Biochim. Biophys. Acta.* 1964. 92: 233-47.
- [37] Ma X., Jin M., Cai Y., Xia H., Long K., Liu J., Yu Q., Yuan J. Mitochondrial electron transport chain complex III is required for antimycin A to inhibit autophagy // *Chem Biol.* 2011. 18(11): 1474-1481.
- [38] Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. *Biochemistry*, 5th edition. W.H. Freeman and Company, 2002. 1515 p.
- [39] Nakayama K., Okamoto F., Harada Y. Antimycin A: isolation from a new *Streptomyces* and activity against rice plant blast fungi // *J Antibiot.* 1956. 9: 63-66.
- [40] Campo M.L., Kinnally K.W., Tedeschi H. The effect of antimycin A on mouse liver inner mitochondrial membrane channel activity // *J Biol Chem.* 1992. 267: 8123-8127.
- [41] Maguire J.J., Kagan V.E., Packer L. Electron transport between cytochrome c and alpha tocopherol // *Biochem Biophys Res Commun.* 1992. 188: 190-197.
- [42] Pham N.A., Robinson B.H., Hedley D.W. Simultaneous detection of mitochondrial respiratory chain activity and reactive oxygen in digitonin-permeabilized cells using flow cytometry // *Cytometry.* 2000. 41: 245-251.
- [43] Balaban R.S., Nemoto S., Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging // *Cell.* 2005. 120: 483-495.
- [44] Panduri V., Weitzman S.A., Chandel N.S., Kamp D.W. Mitochondrial-derived free radicals mediate asbestos-induced alveolar epithelial cell apoptosis // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2004. 286: 1220-1227.
- [45] Hiram F. Gilbert. *Basic concepts in biochemistry. A students survival guide*, Second edition. 2000, by the McGraw-Hill Companies. 311 p.
- [46] Campbell M., Farrell S. *Biochemistry*, 7th ed. Brooks/Cole, 2012. 861 p.
- [47] Wang F., Luo D.Q., Liu J.K. Aurovertin E, a new polyene pyrone from the basidiomycete *Albatrellus confluens* // *J Antibiot.* 2005. 58(6): 412-415.
- [48] Susa J.B., Lardy H.A. Antibiotics as Tools for Metabolic Studies XVIII. Inhibition of Sodium- and Potassium-Dependent Adenosine Triphosphatase // *Molecular Pharmacology.* 1975. 11(2): 166-173.
- [49] Toei M., Noji H. Single-molecule analysis of FoF1-ATP synthase inhibited by N,N-dicyclohexylcarbodiimide // *J Biol Chem.* 2013. 288(36): 25717-25726.
- [50] Jastroch M., Divakaruni A.S., Mookerjee S., Treberg J.R., Brand M.D. Mitochondrial proton and electron leaks // *Essays in biochemistry.* 2010. (47): 53-67.
- [51] Nakata M., Ishiyama T., Akamatsu S., Hirose Y., Maruoka H., Suzuki R., Tatsuta K. Synthetic studies on oligomycins. Synthesis of the oligomycin B spiroketal and polypropionate portions // *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* 1995. 68 (3): 967-89.
- [52] Kvasnica M. Dicyclohexylcarbodiimide (DCC) // *Synlett.* 2007. N 14. P. 2306-2307.
- [53] Samarcev V.N. Zhimye kisloty kak razobshhiteli oksilitel'nogo fosforilirovaniya // *Biohimija.* 2000. Vol. 65, vyp. 9. P. 1173-1189.
- [54] McCord J.M. The evolution of free radicals and oxidative stress // *Am. J. Med. Genet.* 2000. 108:652-659.
- [55] Evans A.R., Limp-Foster M., Kelley M.R. Going APE over ref-1 // *Mutat. Res.* 2000. 461:83-108.
- [56] Kelley M.R., Pasons S.H. Redox regulation of the DNA repair function of the human AP endonuclease *Ape1/ref-1* // *Antioxid. Redox Signal.* 2001. 3:671-683.
- [57] Jones D.P. Disruption of mitochondrial redox circuitry in oxidative stress // *Chem. Biol. Interact.* 2006. 163:38-53.
- [58] Hansen J.M., Go Y.M., Jones D.P. Nuclear and mitochondrial compartmentation of oxidative stress and redox signaling // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2006. 46:215-234.
- [59] Wallace D.C., Fan W, Procaccio V. Mitochondrial Energetics and Therapeutics // *Annu. Rev. Pathol.* 2010. 5:297-348.
- [60] Cassarino D.S., Fall C.P., Swerdlow R.H, Smith T.S., Halvorsen E.M., et al. Elevated reactive oxygen species and antioxidant enzyme activities in animal and cellular models of Parkinson's disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 1997. 1362:77-86.
- [61] Cassarino D.S., Swerdlow R.H, Parks J.K., Parker W.D.Jr, Bennett J.P.Jr. Cyclosporin A increases resting mitochondrial membrane potential of Alzheimer's disease cybrids // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. 248:168-173.

[62] Bredt D.S., Hwang P.M., Glatt C.E., Lowenstein C, Reed R.R., Snyder S.H. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase // Nature. 1991. 351:714-718.

[63] Lowenstein C.J., Glatt C.S., Bredt D.S., Snyder S.H. Cloned and expressed macrophage nitric oxide synthase contrasts with the brain enzyme. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. 89:6711-6715.

[64] Marsden P.A., Schappert K.T., Chen H.S., Flowers M., Sundell C.L., et al. Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase // FEBS Lett. 1992. 307:287-293.

[65] Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission // N. Engl. J. Med. 1992. 326:90-94.

[66] Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // Physiol. Rev. 2007. 87:315-424.

А. С. Жунусова^{1,2}, З. С. Орынбаева², С. Т. Тулеуханов¹

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан,

²Университет Дрексель, Филадельфия, США

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ БИОЭНЕРГЕТИКА

Аннотация. В статье предлагается обзор литературы, посвященный важным органеллам клетки - митохондриям, которые играют центральную роль в процессе энергообразования. Подробно рассмотрены процесс синтеза АТФ, метаболические процессы, связанные с дыхательной цепью, окислительным фосфорилированием, окислительным расщеплением богатых энергией субстратов, сопряженные с синтезом АТФ. Кроме того, затронуты вопросы, касающиеся механизмов ингибирования дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования, образования активных форм кислорода и азота в митохондриях.

Ключевые слова: биоэнергетика, метаболизм, митохондрия, дыхательная цепь, окислительное фосфорилирование, активные формы кислорода, активные формы азота.

Авторлар туралы мәлімет:

Жунусова Айгуль Сагиндыковна – әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, докторант, aigul700@mail.ru.

Орынбаева Зүлфия Сейфоллақызы – PhD, профессор, Дрексел университеті, АҚШ,

Төлеуханов Сұлтан Төлеуханұлы – б.ғ.д., профессор, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті.