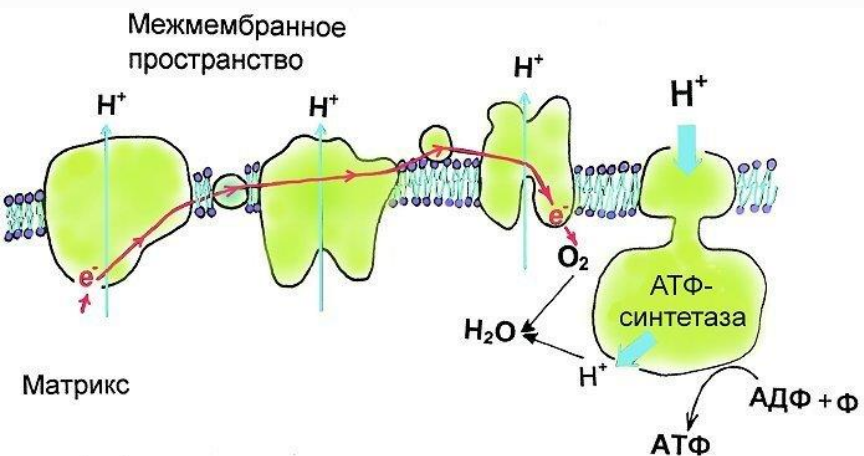
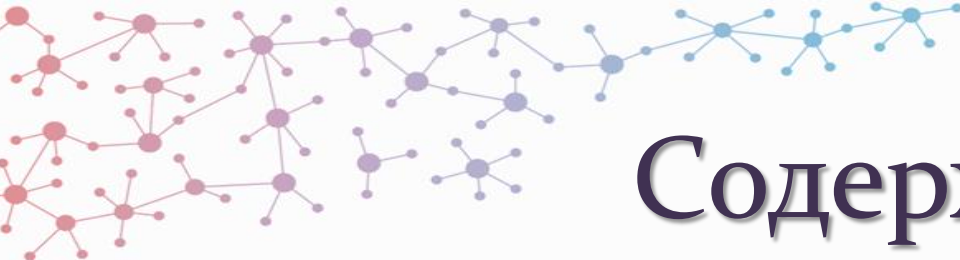


# «АТФ-синтаза как пример молекулярного преобразователя энергии в живой клетке»



Кафедра химии  
Оренбургский государственный  
медицинский университет

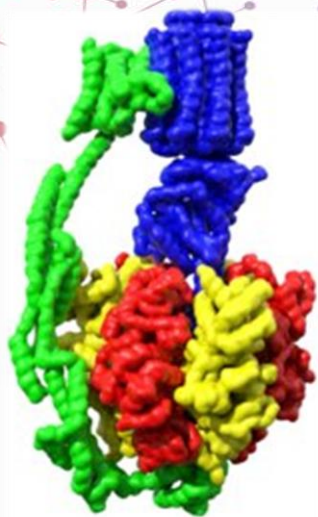


# Содержание

1. Введение
2. История открытия АТФ-синтазы
3. Особенности строения и механизм работы АТФ-синтазы
4. Значение АТФ-синтазы
5. Нарушения синтеза АТФ
6. Список литературы



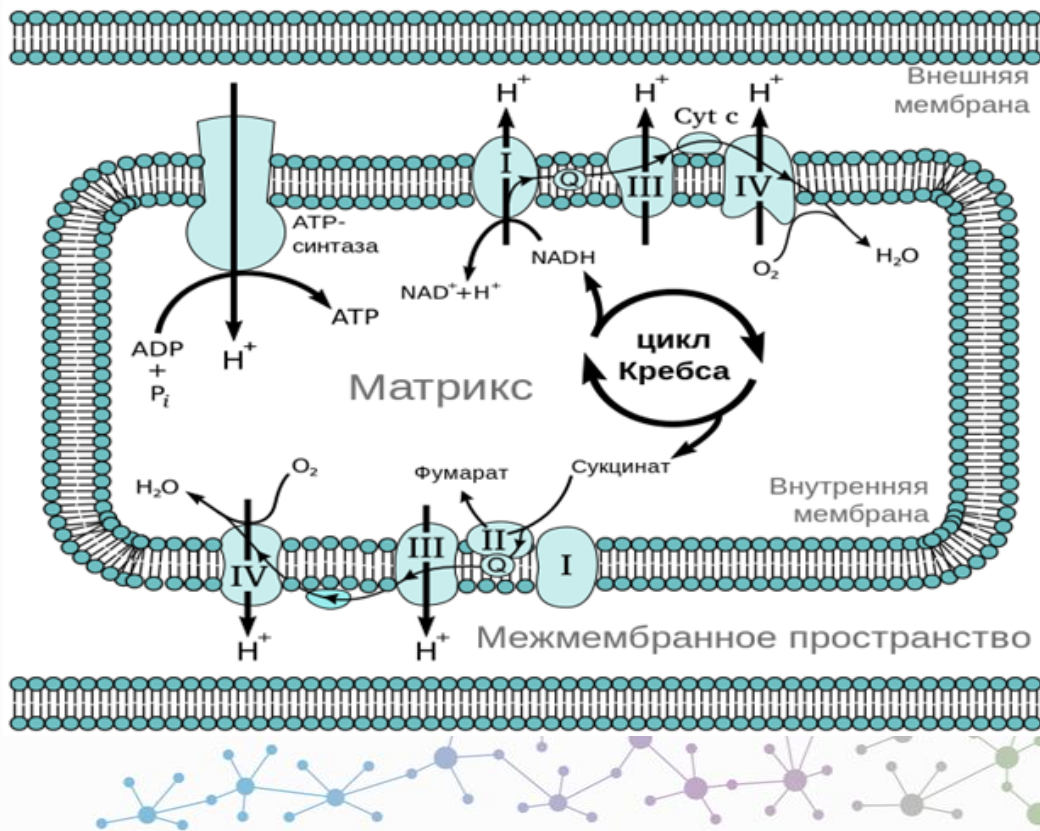
# Введение



АТФ-синтаза, катализирующая реакцию переноса иона водорода из межмембранного пространства в матрикс с образованием молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) с использованием аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфата ( $P_i$ ), относится к 7-му (новому) классу ферментов – **Транслоказы (2018 г.)**.

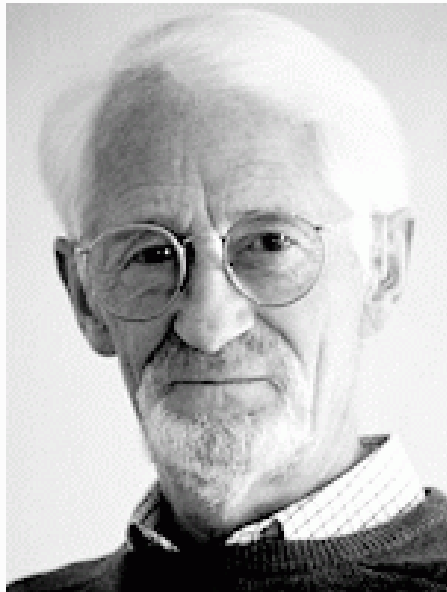
За ферментами этого класса остается прежнее систематическое название, указывающее на прежний класс.

Образование АТФ из АДФ и  $P_i$  является сильно эндергоническим процессом, обычно в клетках протекает противоположная реакция – гидролиз АТФ (экзергонический процесс). Чтобы осуществить прямую (эндергоническую) реакцию АТФ-синтаза использует энергию электрохимического градиента (разность в концентрации протонов ( $H^+$ ) в митохондрии), которая возникает при тканевом дыхании.



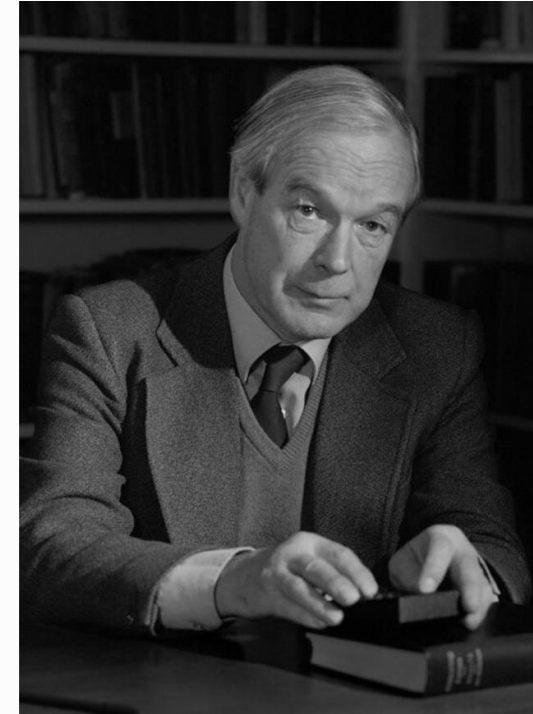
# История открытия АТФ-синтазы

В 1950-х годах английские исследователи Р. Кейнс и Нобелевский лауреат по физиологии и медицине Алан Ходжкин обнаружили, что катион натрия проникает в клетку при возбуждении нерва и что при этом расходуется АТФ, а также, что перенос катиона натрия из клетки замедляется, если ингибируется синтез АТФ. Начинает развиваться представление о ферменте АТФ-азе, которая была обнаружена в хлоропластах и мембранах митохондрий, а также в цитоплазматических мембранах бактерий.



*Йенс Скоу*

В 1957 Скоу нашел такую разновидность АТФ-азы, которая активируется катионами натрия и калия. Так был обнаружен первый ионный насос – фермент, который создает прямой транспорт ионов через клеточную мембрану.



*Алан Ходжкин*

# История открытия АТФ-синтазы

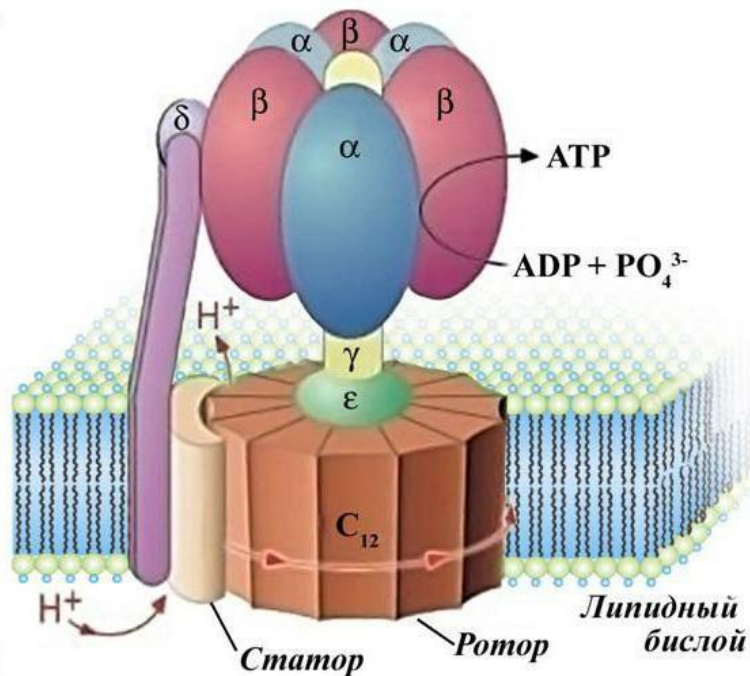
В 1964 Бойер высказал гипотезу, что синтез АТФ происходит в результате структурных изменений в молекуле АТФ-синтазы. В последующее десятилетие была выявлена еще одна закономерность – последовательность и слаженность действия трех каталитических участков фермента. Были успешно исследованы и другие аспекты механизма действия АТФ-синтазы. В 1973, применив химические методы, он же предложил механизм этих структурных изменений – механизм связующего обмена. Работы Бойера по окислительному фосфорилированию продолжались.

В 1997 была присуждена Нобелевская премия Полу Д. Бойеру, Джону Э. Уокеру и Йенсу С. Скоу  
**«За установление ферментативного механизма, управляющего синтезом аденозинтрифосфата (АТФ)».**



*Пол Д. Бойер (слева) на церемонии награждения Нобелевских лауреатов, 1997 год*

# Особенности строения и механизм работы АТФ-синтазы



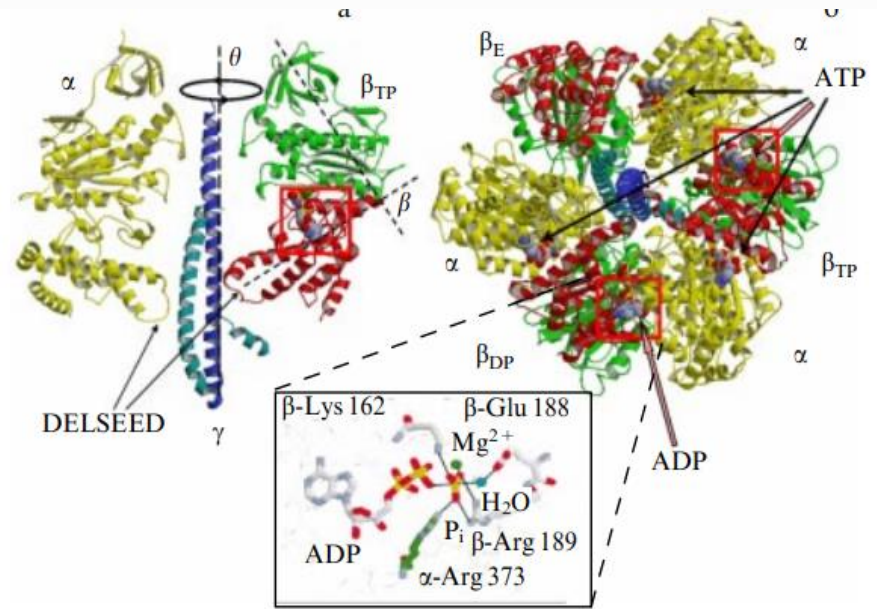
При **синтезе** или гидролизе АТФ одна из частей энзима совершает вращательное движение **по** или **против** часовой стрелки, **впуская** протоны внутрь **матрикса** или **выпуская** их наружу. По эффективности работы и развиваемой силе АТФ-синтаза существенно превосходит все известные в природе молекулярные моторы. Типичная сила, продуцируемая такой молекулярной турбиной, составляет около 1 пкН, а мощность – порядка 1 аВт ( $1 \cdot 10^{-18}$  Вт).

Митохондриальная АТФ-синтаза млекопитающих имеет вид грибовидной структуры с каналом внутри и включает два компонента, один из которых F<sub>o</sub> (или фактор сопряжения F<sub>o</sub>, где индекс «o» обозначает олигомицин) - пронизывает внутреннюю мембрану митохондрий, гидрофобен; второй - F<sub>1</sub> (сокращение от «fraction 1», или фактор сопряжения F)- располагается в матриксе, гидрофильный. Каждый из этих компонентов в свою очередь состоит из множества субъединиц.

# Особенности строения и механизм работы АТФ-синтазы

Компонент F<sub>1</sub> эукариот, являющийся «головной» частью грибовидной структуры, - состоит из девяти субъединиц: трех  $\alpha$  и трех  $\beta$  и по одной  $\gamma$ ,  $\delta$  и  $\epsilon$ . Они расположены таким образом, что формируют шарообразный гексамер ( $\alpha\beta$ )<sub>3</sub> с шестью сайтами связывания.

Весьма важен тот факт, что ключевыми компонентами для сборки АТФ-синтазы выступают  $\gamma$  и  $\delta$  субъединицы. Недостаток этих субъединиц или их дефекты являются предпосылками для снижения количества АТФ-синтазы. В то же время отсутствие у низших эукариот  $\gamma$ -субъединицы не критично- гексамер ( $\alpha\beta$ )<sub>3</sub> остается стабильным, что сопровождается компенсаторными мутациями в гене, кодирующем субъединицу  $\beta$ .



*Пространственное соотношение  
белкового комплекса «головной»  
части*

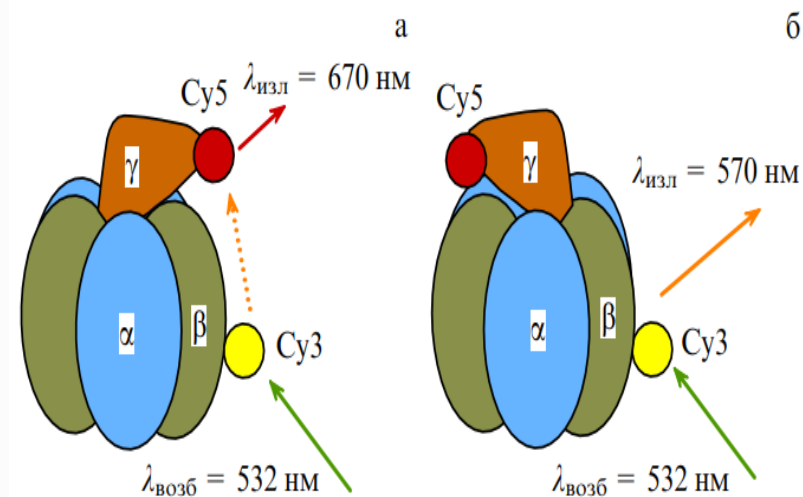




# Особенности строения и механизм работы АТФ-синтазы

Механизм работы АТФ-синтазы представляется следующим:

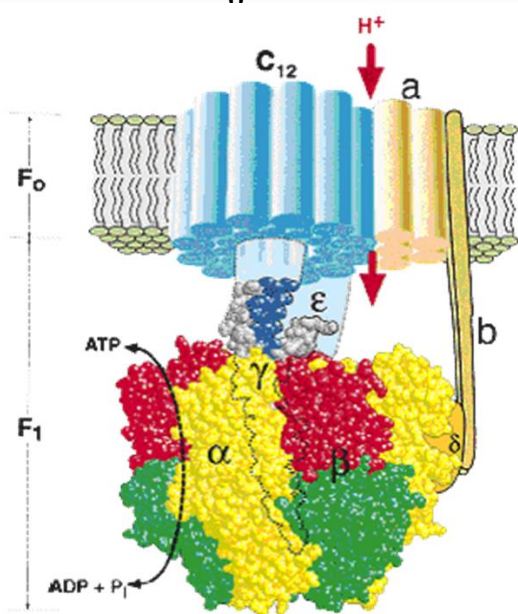
- генерируемая протонным градиентом энергия поставляется из межмембранного пространства в матрикс через внутреннюю мембрану с помощью  $F_0$  компонента;
- затем протонный градиент создает протон-движущую силу, включающую разность рН и электрический мембранный потенциал; высвобожденная за счет этого энергия приводит в движение два ротационных двигателя, связанных друг с другом – с-кольцо в  $F_0$  и  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$  субъединицы в  $F_1$ , *причем именно вращение  $\gamma$ -субъединицы обеспечивает энергию для синтеза АТФ.*



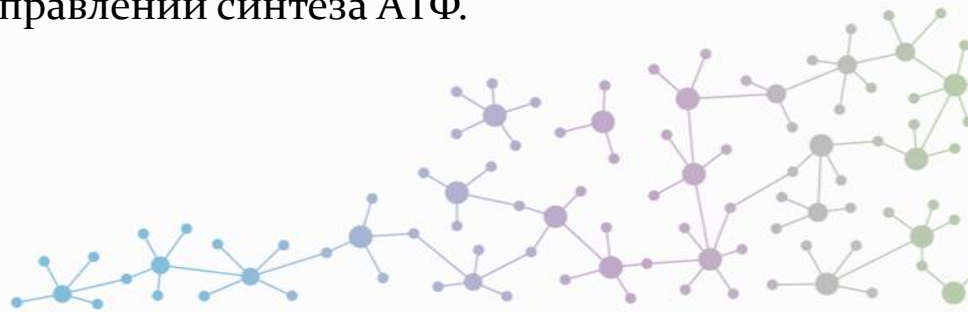
Схема, иллюстрирующая возможность регистрации вращения ротора молекулярного мотора методом резонансного переноса энергии между флуоресцирующими красителями  $\text{Cu3}$  и  $\text{Cu5}$ . Донор энергии ( $\text{Cu3}$ ) прикреплен к статору – одной из трех субъединиц  $\beta$  молекулы  $F_1$ . Акцептор энергии ( $\text{Cu5}$ ) прикреплен к ротору (субъединица  $\gamma$ ). Молекулы донора и акцептора сближаются (а) или удаляются (б) в результате вращения ротора.

# Значение АТФ-синтазы

АТФ-синтаза — широко распространенный мембранный фермент, играющий ключевую роль в биологическом энергетическом обмене. Этот фермент взаимопреобразует две основные «энергетические валюты» живой клетки: АТФ и трансмембранную электрохимическую разность потенциалов протонов. АТФ-синтаза обнаружена у бактерий, растений и животных. У большинства организмов основной функцией фермента является синтез АТФ из аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфата ( $P_i$ ). Энергия, необходимая для этого процесса, исходит от разности электрохимических потенциалов протонов, создаваемой дыханием или фотосинтезом. Среднесуточный оборот АТФ в организме человека превышает 50 кг. И около 95% этого АТФ производится АТФ-синтазой. Кроме энергоснабжения, АТФ-синтаза участвует и в формировании структуры крист внутренней мембраны



Также АТФ-синтаза способна осуществлять и обратный ротационному катализу процесс — гидролиз АТФ, перекачивая протоны через внутреннюю мембрану. В нормально функционирующих митохондриях АТФ-синтаза работает в направлении синтеза АТФ.

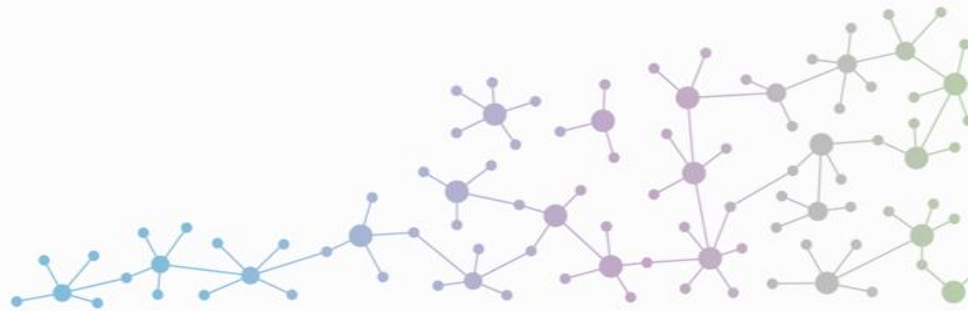




# Нарушения синтеза АТФ

Снижение синтеза АТФ приводит к **гипоэнергетическим** состояниям. Это наблюдается при :

- 1. Ингибировании ферментов (цитохромов)
  - 2. Дефиците железа (анемии)
  - 3. Гиповитаминозах РР и В<sub>2</sub>
  - 4. Гипоксемиях, гипоксиях (заболевания дыхательных путей, инсульты, инфаркты).
- 
- При гипоксии в клетках нарушается баланс между поступлением электронов от субстратов и переносом электронов к молекулярному кислороду. В результате чего усиливается образование АФК и, как следствие, нарушаются функции митохондрий. Эти изменения приводят к болезням сердечно-сосудистой системы, некоторым формам СД и ускоренному старению.





# Прооксиданты как факторы, усиливающие образование АФК

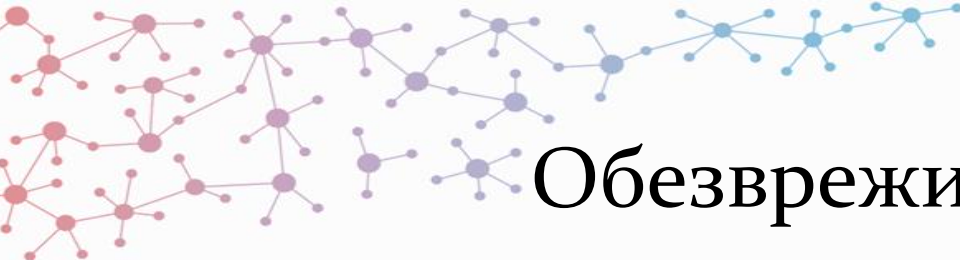
## Физико-химические

- Кислород под давлением, озон, оксид азота (NO), пестициды, металлы с переменной валентностью, смог, радиация, ионизация

## Биологические факторы

- Фагоцитоз, свободные органические радикалы





# Обезвреживание АФК

## Ферментная система:

- СОД /супероксиддисмутаза/
- КАТ /каталаза/
- Peroксидазы

## Неферментная система:

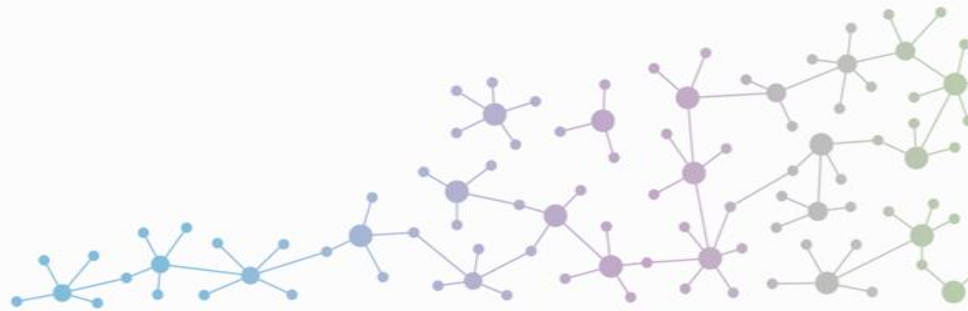
- Витамины-антиоксиданты /С, Е, А, каротиноиды
- Хелаторы ионов металлов с переменной валентностью /трансферрин, церулоплазмин
- Другие / мочевая кислота, глутатион





# Эффективность обмена АТФ

- В сутки в организме образуется 62 кг АТФ. Для этого необходимо 720 л кислорода
- АТФ не откладывается в запас
- Каждая молекула АТФ делает 2500 оборотов в сутки (гидролиз-синтез)





# Список литературы

- Лекция «АТФ-синтазы», Энтони Крофтс, Университет Иллинойса в Урбане – Шампен, 1996 год
  - Stock, D., Leslie, A.G.W. and Walker, J.E. (1999) Molecular architecture of the rotary motor in ATP synthase. *Science* 286, 1700-1705
  - Узлова Е.В. АТФ-синтаза митохондрий / Е. В. Узлова, С. М. Зиматкин // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, №6. С. 648-654
  - «Молекулярные преобразователи живой клетки. Протонная АТФ-синтаза - вращающийся молекулярный мотор», Ю. М. Романовский, А. Н. Тихонов, 2010 г.
  - Биохимия: учебник для вузов / под. Ред. Л.А. Даниловой. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2020. – 333 с.
  - <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1997/9179-the-nobel-prize-in-chemistry-1997/>
  - <https://autogear.ru/article/267/662/dyihatelnaya-tsep-funktsionalnyie-fermentyi/>
  - [https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1997/Boyer/photo-gallery/?gallery\\_style=page](https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1997/Boyer/photo-gallery/?gallery_style=page)
- 