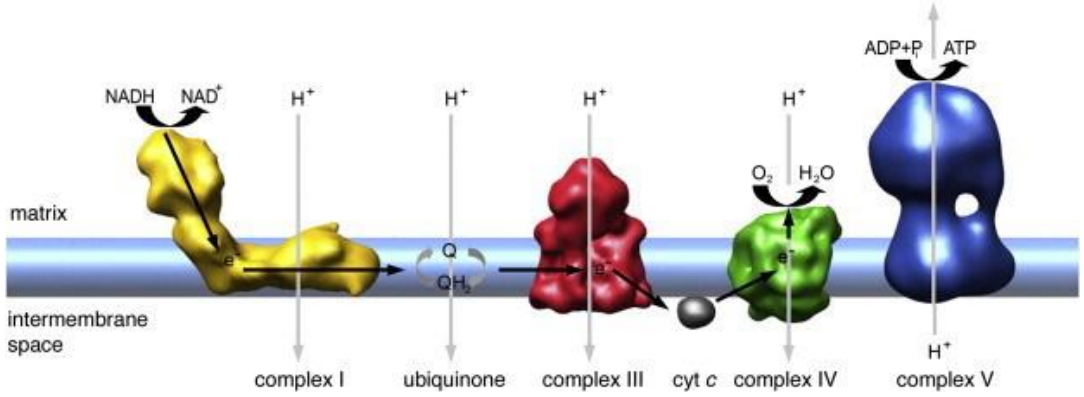
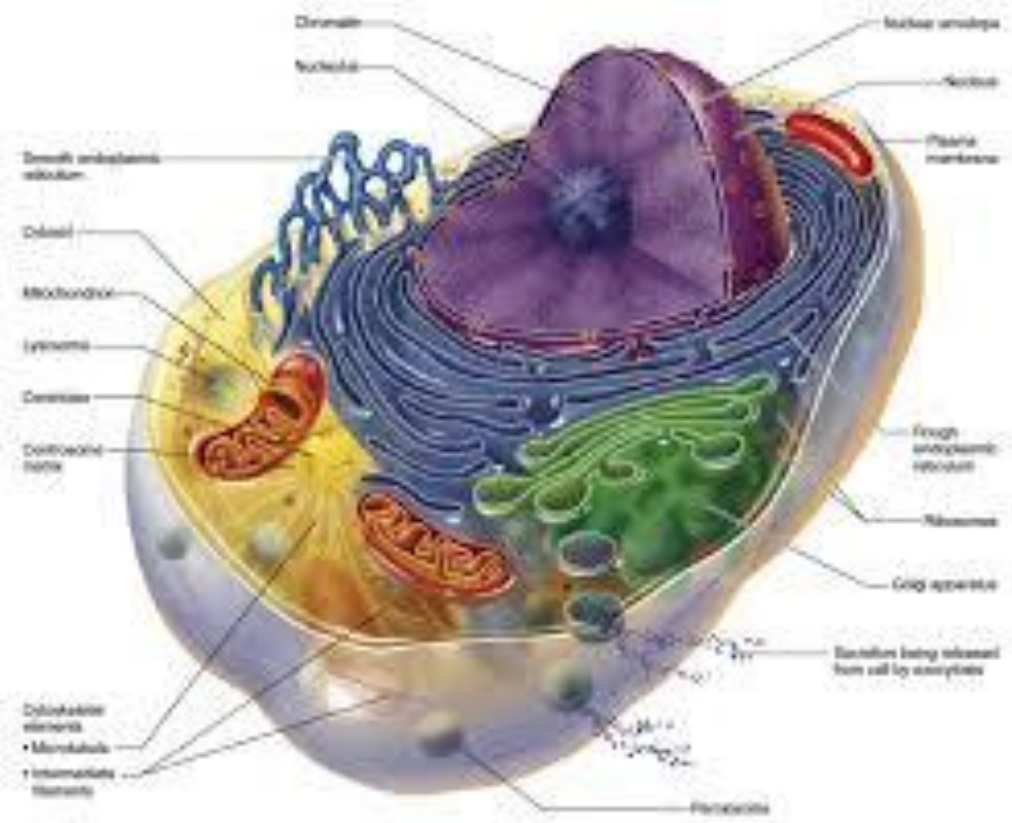
Οξειδωτική φωσφορυλίωση

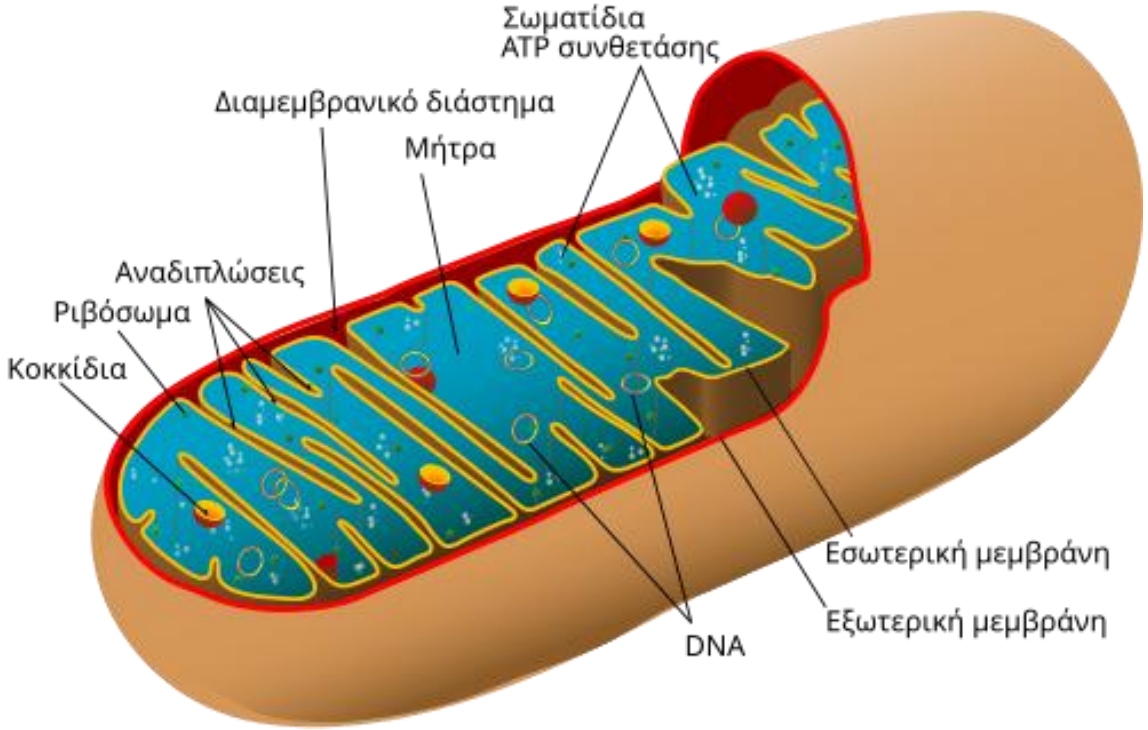
Παναγιώτης Σαράντης
Βιολόγος, MSc, PhD





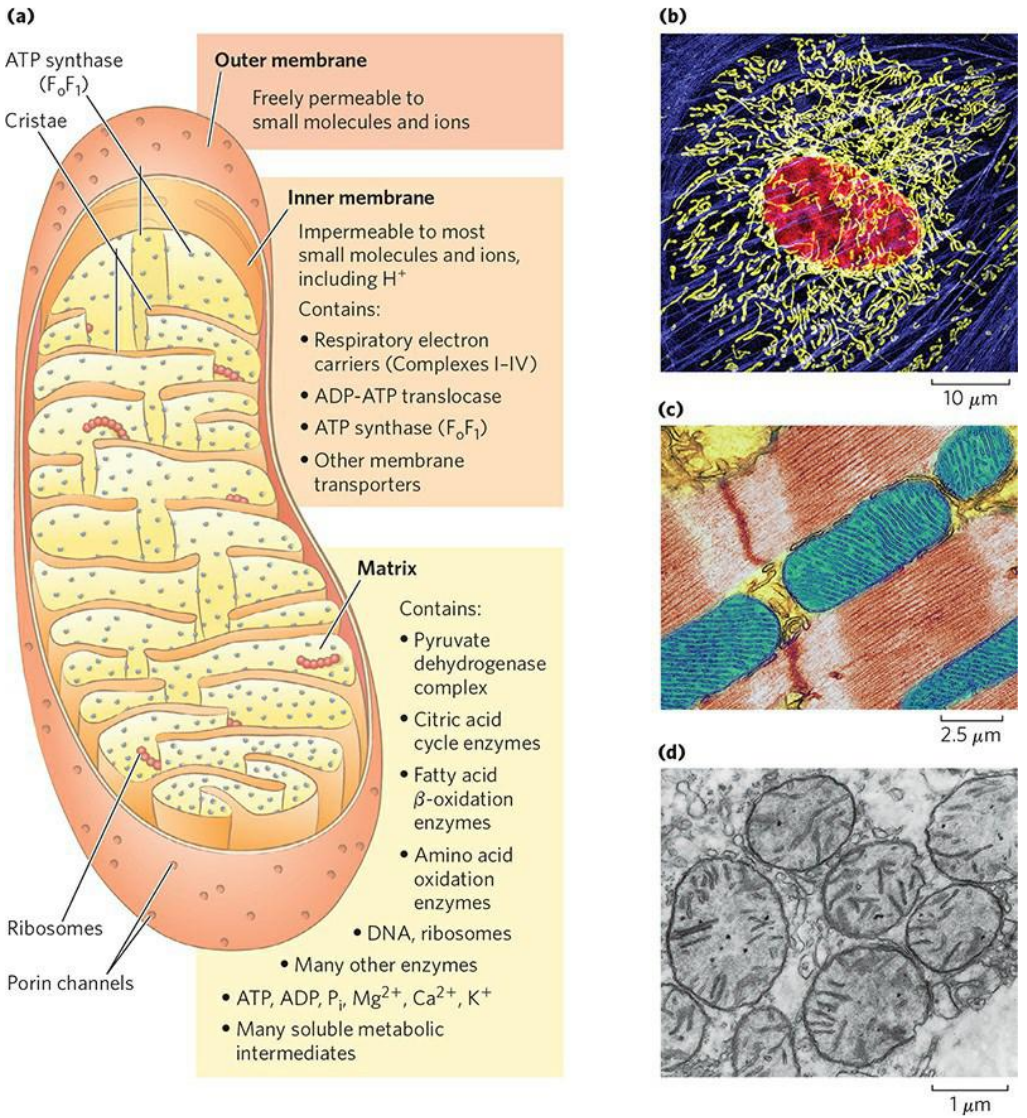
Μιτοχόνδριο

- **Μιτοχόνδρια & Οξειδωτική Φωσφορυλίωση**



Χαρακτηριστικό	Περιγραφή
Λειτουργία	Παράγουν ATP μέσω οξειδωτικής φωσφορυλίωσης
Τύπος κυττάρου	Υπάρχουν σε ευκαρυωτικά κύτταρα
Σχήμα	Κυλινδρικό
Μεμβράνες	Διπλή μεμβρανική δομή
Εξωτερική μεμβράνη	Λεία, διαπερατή σε μικρά μόρια
Εσωτερική μεμβράνη	Πτυχωτή (κρίνες), πλούσια σε πρωτεΐνες (ένζυμα, μεταφορείς)
Διαμεμβρανικός χώρος	Μεταξύ εξωτερικής και εσωτερικής μεμβράνης
Μιτοχονδριακή μήτρα	Περιέχει DNA, RNA, ριβοσώματα και ένζυμα
Θέση παραγωγής ATP	Εσωτερική μεμβράνη (αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων + συνθετάση ATP)

- **Το 1948, οι Eugene Kennedy και Albert Lehninger ανακάλυψαν ότι τα μιτοχόνδρια είναι η περιοχή όπου πραγματοποιείται η οξειδωτική φωσφορυλίωση και η κατανάλωση οξυγόνου στα ευκαρυωτικά κύτταρα.** Αυτή η ανακάλυψη θεμελίωσε τη σύγχρονη βιοενεργητική και την κατανόηση της κυτταρικής παραγωγής ενέργειας



Κυτταρική Αναπνοή – Τρία Στάδια

♦ **Στάδιο 1: Οξείδωση Καυσίμων & Παραγωγή Συνενζύμων**

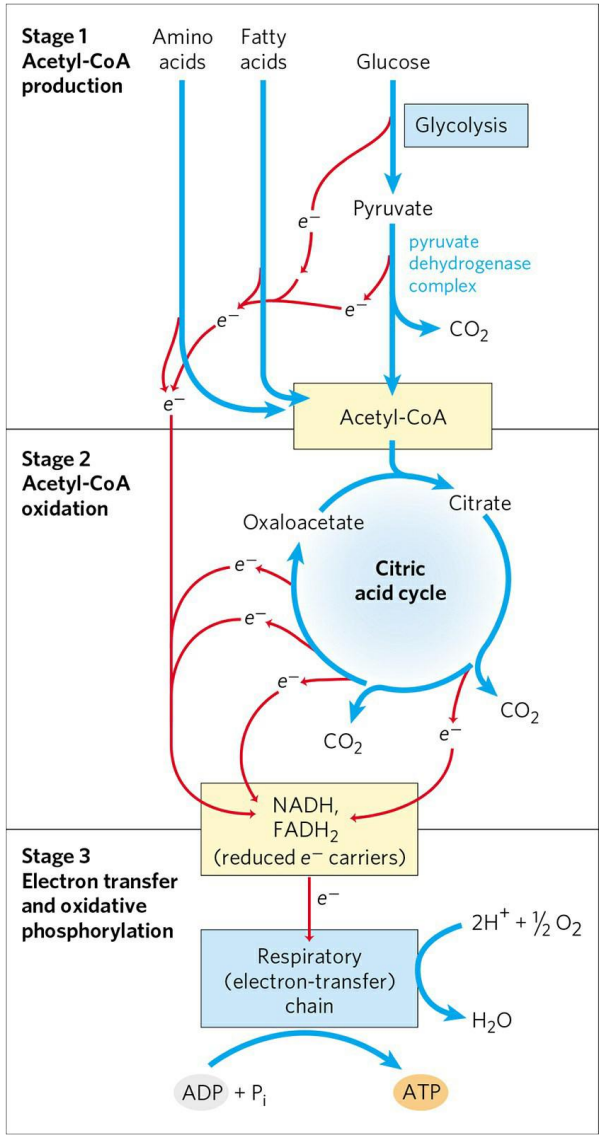
- Τα καύσιμα (γλυκόζη, λιπαρά οξέα, κετονικά σώματα, αμινοξέα) οξειδώνονται από ένζυμα.
- Τα ένζυμα μεταφέρουν ηλεκτρόνια στα συνένζυμα **NAD^+** και **FAD**, τα οποία ανάγονται σε **NADH** και **FAD(2H)**.
- Όλες οι οδοί συγκλίνουν στην παραγωγή **ακετυλο-CoA**

Στάδιο 2: Κύκλος του Κιτρικού Οξέος (TCA Cycle)

- Το **ακετυλο-CoA** εισέρχεται στον κύκλο του κιτρικού οξέος.
- Οξειδώνεται πλήρως σε **CO_2**.
- Η ενέργεια αποθηκεύεται κυρίως ως **NADH** και **FAD(2H)**.

Στάδιο 3: Αλυσίδα Ηλεκτρονιακής Μεταφοράς & Οξειδωτική Φωσφορυλίωση

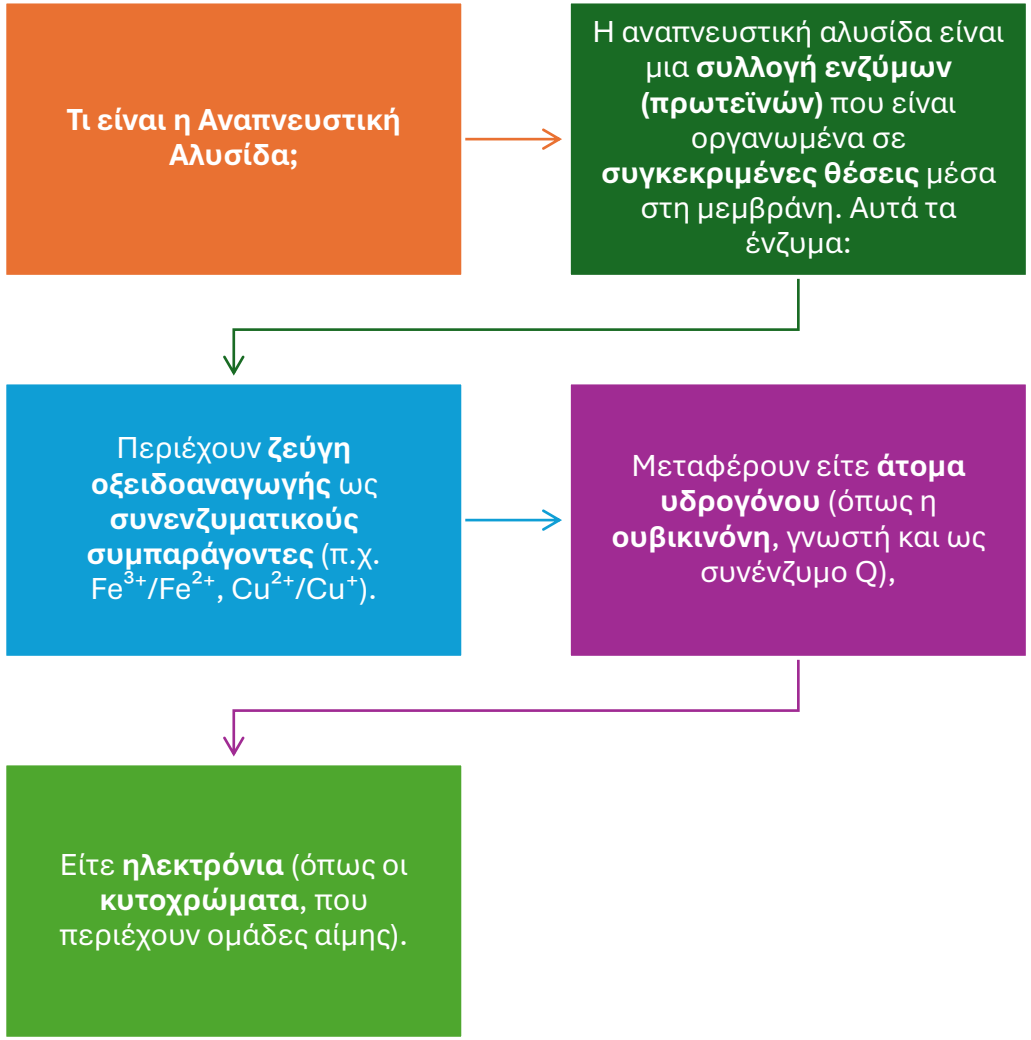
- Τα ηλεκτρόνια από **NADH** και **FAD(2H)** μεταφέρονται στο **οξυγόνο** μέσω της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων.
- Η ενέργεια μετατρέπεται σε **ATP** μέσω της **οξειδωτικής φωσφορυλίωσης**.



Οξειδωτική Φωσφορυλίωση

- 🔹 **1. Ροή Ηλεκτρονίων**
- Τα ηλεκτρόνια από τα συνένζυμα **NADH** και **FAD(2H)** μεταφέρονται μέσω μιας σειράς πρωτεϊνικών φορέων στην **εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων**. Αυτή η αλυσίδα ονομάζεται **αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων**.
- 🔹 **2. Σύζευξη με Μεταφορά Πρωτονίων**
- Η **ελεύθερη ενέργεια** που απελευθερώνεται από τη ροή των ηλεκτρονίων χρησιμοποιείται για να **αντληθούν πρωτόνια (H^+)** από τη **μιτοχονδριακή μήτρα** προς τον **διαμεμβρανικό χώρο**. Έτσι δημιουργείται **πρωτονιακή διαβάθμιση**.
- 🔹 **3. Δημιουργία Ηλεκτροχημικού Δυναμικού**
- Η συγκέντρωση πρωτονίων στον διαμεμβρανικό χώρο δημιουργεί **διαφορά pH και ηλεκτρικού δυναμικού** μεταξύ των δύο πλευρών της μεμβράνης. Αυτή η διαφορά αποτελεί **αποθηκευμένη ενέργεια**.
- 🔹 **4. Ροή Πρωτονίων μέσω ATP Συνθετάσης**
- Τα πρωτόνια επιστρέφουν στη μήτρα μέσω του ενζύμου **ATP συνθετάση**, το οποίο λειτουργεί σαν **μοριακή τουρμπίνα**.
- 🔹 **5. Σύνθεση ATP**
- Η **ενέργεια της ροής πρωτονίων** αξιοποιείται για να συνδεθούν **ADP + Pi → ATP**. Αυτός είναι ο τελικός στόχος της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης: η παραγωγή **ATP**, του βασικού ενεργειακού νομίσματος του κυττάρου.

Η **οξειδωτική φωσφορυλίωση** αρχίζει με την **είσοδο ηλεκτρονίων** στην **αναπνευστική αλυσίδα**, η οποία βρίσκεται στην **εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων**.



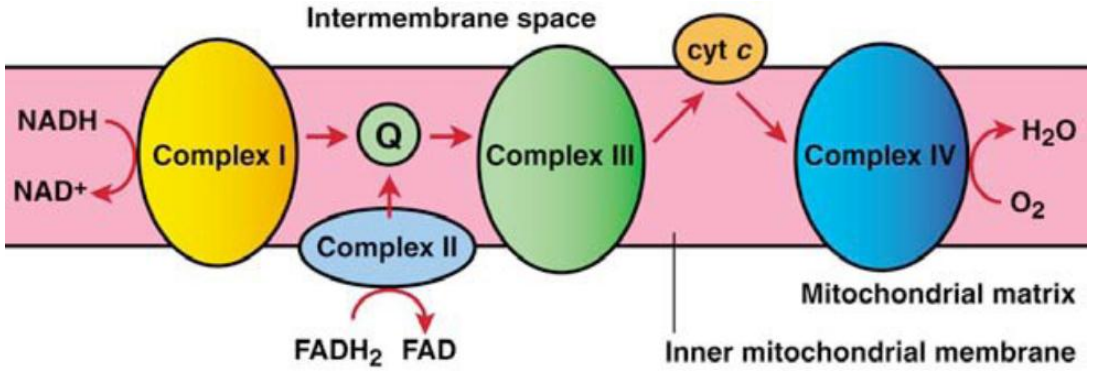
Μεταφορά Ηλεκτρονίων στην Οξειδωτική Φωσφορυλίωση

1. Καθολικοί Δέκτες Ηλεκτρονίων

- Τα ηλεκτρόνια από τις οξειδωτικές αντιδράσεις των καυσίμων (γλυκόζη, λιπαρά οξέα κ.λπ.) διοχετεύονται αρχικά σε **καθολικούς δέκτες ηλεκτρονίων**, όπως:
- **NAD^+** → NADH
- **$NADP^+$** → NADPH
- **FMN** → $FMNH_2$
- **FAD** → FAD(2H)
- Αυτά τα συνένζυμα δρουν ως **φορείς ηλεκτρονίων** και ξεκινούν την αλυσίδα μεταφοράς.

2. Μεμβρανικοί Φορείς Ηλεκτρονίων

- Τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται μέσω μιας **σειράς μεμβρανικών φορέων** στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη:
- **Ουβικινόνη (συνένζυμο Q)**: μεταφέρει **άτομα υδρογόνου** (ηλεκτρόνια + πρωτόνια)
- **Κυτοχρώματα**: μεταφέρουν **ηλεκτρόνια** μέσω ομάδων αίμης
- **Πρωτεΐνες σιδήρου-θείου (Fe-S)**: συμμετέχουν σε μικρά βήματα μεταφοράς ηλεκτρονίων



Οι μεταφορείς ηλεκτρονίων λειτουργούν σε σύμπλοκα πολυενζύμων (complex I - IV)

Σύμπλοκο	**Λειτουργία**
Complex I	Δέχεται ηλεκτρόνια από NADH, αντλεί πρωτόνια
Complex II	Δέχεται ηλεκτρόνια από FAD(2H), δεν αντλεί πρωτόνια
Complex III	Μεταφέρει ηλεκτρόνια από ουβικινόνη σε κυτοχρώματα
Complex IV	Μεταφέρει ηλεκτρόνια στο **οξυγόνο**, σχηματίζοντας **H_2O**

Χαρακτηριστικό	**NADH**	**NADPH**
Πλήρης ονομασία	Νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο	Φωσφορικό Νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο
Ρόλος	**Καταβολικός** – παραγωγή ATP	**Αναβολικός** – σύνθεση λιπαρών οξέων, νουκλεοτιδίων
Πηγή παραγωγής	Γλυκόλυση, κύκλος Krebs	Οδός φωσφορικής πεντόζης (PPP)
Χρήση	Αναπνευστική αλυσίδα – οξειδωτική φωσφορυλίωση	Αναγωγικές αντιδράσεις – αντιοξειδωτική άμυνα, σύνθεση
Θέση δράσης	Μιτοχόνδρια	Κυτταρόπλασμα
Φυτά	Συμμετέχει στη φωτοαναπνοή	Χρησιμοποιείται στον κύκλο Calvin

- Το FAD και το FMN είναι δύο συνένζυμα που προέρχονται από τη **ριβοφλαβίνη (βιταμίνη B_2),** αλλά διαφέρουν στη δομή και στις ενζυμικές τους χρήσεις: το FAD είναι πιο σύνθετο και συχνά ενσωματωμένο σε ένζυμα, ενώ το FMN είναι απλούστερο και δρα ως πρόδρομος του FAD.

Χαρακτηριστικό	**FAD (Flavin Adenine Dinucleotide)**	**FMN (Flavin Mononucleotide)**
Προέλευση	Από ριβοφλαβίνη μέσω FMN	Από ριβοφλαβίνη
Δομή	FMN + αδενίνη + φωσφορική ομάδα	Ριβοφλαβίνη + φωσφορική ομάδα
Σχέση με ένζυμα	Συχνά **δεσμευμένο** σε ένζυμα (π.χ. αφυδρογονάσες)	Μπορεί να είναι **ελεύθερο ή δεσμευμένο**
Ρόλος	Συνένζυμο σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις	Πρόδρομος του FAD και συνένζυμο
Παράδειγμα ενζύμου	Σουκινική αφυδρογονάση (κύκλος Krebs)	NADH δεϋδρογονάση (σύμπλοκο I)
Θέση δράσης	Μιτοχόνδρια, κυτταρόπλασμα	Κυρίως μιτοχόνδρια

Συνολική Ροή

NADH/FAD(2H) → Μεμβρανικοί φορείς → Σύμπλοκα I–IV → Οξυγόνο → Πρωτονιακή διαβάθμιση → ATP

Πηγή Ηλεκτρονίων: Αφυδρογονάσες

- Οι περισσότερες αντιδράσεις που παράγουν ηλεκτρόνια στον καταβολισμό (διάσπαση θρεπτικών ουσιών) πραγματοποιούνται από ένζυμα που ονομάζονται **αφυδρογονάσες**.
- Συλλέγουν ηλεκτρόνια από μόρια όπως η **γλυκόζη**, τα **λιπαρά οξέα**, τα **αμινοξέα**.
- Τα διοχετεύουν σε **καθολικούς δέκτες ηλεκτρονίων**: **NAD^+**, **$NADP^+$**, **FAD**, **FMN**

Αφυδρογονάσες που σχετίζονται με NAD^+

- Χρησιμοποιούν το **NAD^+** ως δέκτη ηλεκτρονίων.
- Αφαιρούν **2 άτομα υδρογόνου (2H)** από το υπόστρωμα:
    - Το **ένα** μεταφέρεται στο NAD^+ → **NADH**
    - Το **άλλο** απελευθερώνεται ως **H^+** στο περιβάλλον
- Παράδειγμα: **Γαλακτική αφυδρογονάση**, **ισοκιτρική αφυδρογονάση**

Φλαβοπρωτεΐνες (Flavoproteins)

- Περιέχουν **φλαβινικούς νουκλεοτιδικούς συμπαράγοντες**: **FAD** (φλαβίνη-αδενίνη-δινουκλεοτίδιο) ή **FMN** (μονο-νουκλεοτίδιο φλαβίνης)
- Η **οξειδωμένη μορφή** τους μπορεί να δεχτεί **ένα ή δύο ηλεκτρόνια**:
    - **FAD → $FADH_2$**
    - **FMN → $FMNH_2$**
- Παράδειγμα: **Σουκινική αφυδρογονάση** (Complex II)

Μεμβρανικοί Φορείς Ηλεκτρονίων & Τύποι Μεταφοράς

- **Τι είναι οι μεμβρανικοί φορείς;**
- Πρόκειται για **πρωτεΐνες της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης** που περιέχουν **προσθετικές ομάδες** (π.χ. αίμη, Fe-S, φλαβίνες) και μπορούν να **δωρίζουν ή να δέχονται ένα ή δύο ηλεκτρόνια**.

Κύριοι Τύποι Φορέων

Φορέας	Χαρακτηριστικά
Ουβικινόνη (συνένζυμο Q)	Υδρόφοβο μόριο, μεταφέρει άτομα υδρογόνου, κινείται μέσα στη μεμβράνη
Κυτοχρώματα	Πρωτεΐνες με **ομάδα αίμης**, μεταφέρουν ηλεκτρόνια μέσω Fe^{3+}/Fe^{2+}
Πρωτεΐνες σιδήρου-θείου (Fe-S)	Περιέχουν σύμπλοκα Fe-S, μεταφέρουν ηλεκτρόνια με μικρά βήματα

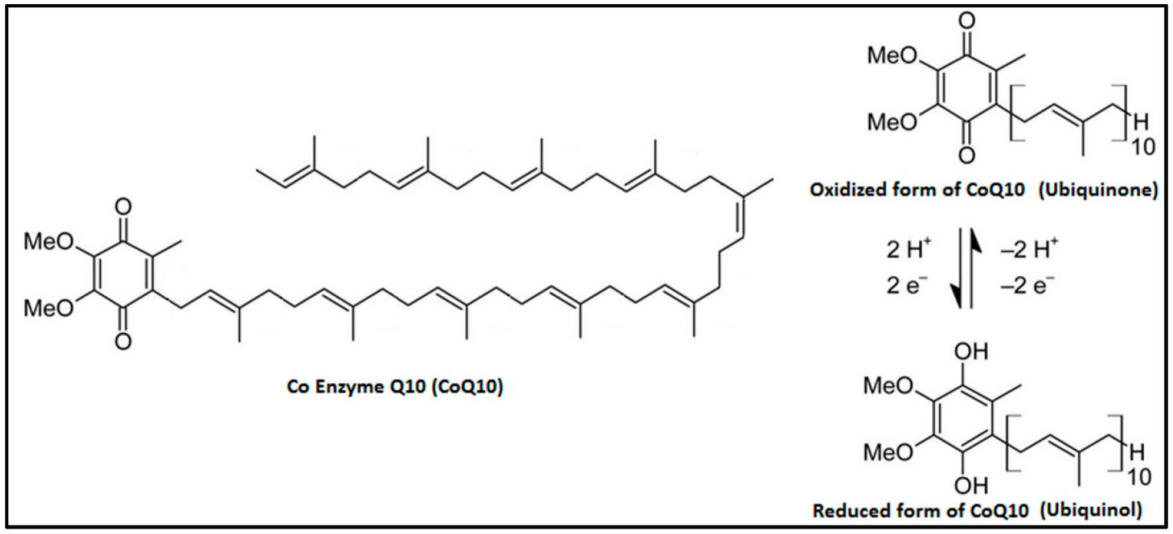
Τύποι Μεταφοράς Ηλεκτρονίων

Τύπος Μεταφοράς	Περιγραφή
Άμεση μεταφορά	Μείωση του **Fe^{3+} → Fe^{2+}** (π.χ. σε κυτοχρώματα ή Fe-S πρωτεΐνες)
Μεταφορά ως άτομο υδρογόνου	**$H^+ + e^-$** μεταφέρονται μαζί (π.χ. από ουβικινόνη)
Μεταφορά ως ανιόν υδριδίου (:H^-)	Μεταφορά **δύο ηλεκτρονίων** μαζί με ένα πρωτόνιο (π.χ. από NADH)

Ουβικινόνη (Συνένζυμο Q)
Ρόλος στην Αναπνευστική Αλυσίδα

Τι είναι η ουβικινόνη;
Η **ουβικινόνη**, γνωστή και ως **συνένζυμο Q ή απλά Q**, είναι ένα:
•**Λιποδιαλυτό μόριο** τύπου βενζοκινόνης
•Έχει **μακριά ισοπρενική πλευρική αλυσίδα**, που της επιτρέπει να ενσωματώνεται εύκολα στη **διπλοστιβάδα λιπιδίων** της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης

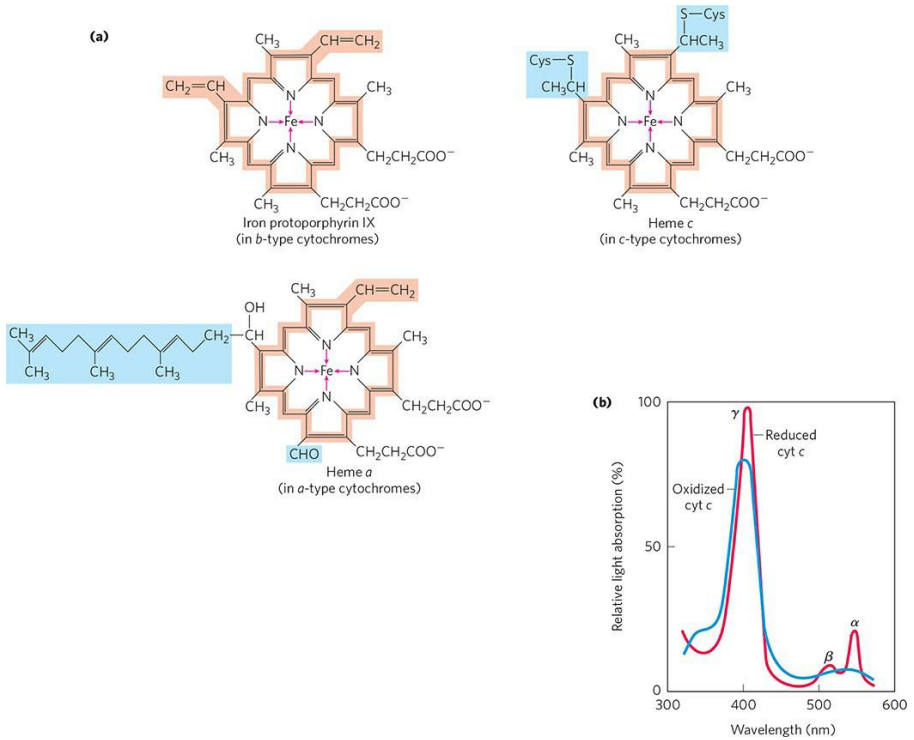
Λειτουργία
•**Μεταφέρει ηλεκτρόνια** στην **αναπνευστική αλυσίδα**
•Είναι **μικρή και υδρόφοβη**, γεγονός που της επιτρέπει να **διαχέεται γρήγορα** μέσα στη μεμβράνη
•Μεταφέρει **άτομα υδρογόνου** ($H^+ + e^-$), δηλαδή **ηλεκτρόνια και πρωτόνια** μαζί



- **Κλινική & Διατροφική Σημασία**
- Το **Q10** είναι γνωστό και ως **συνένζυμο Q10** σε συμπληρώματα διατροφής.
- Συμμετέχει στην **παραγωγή ATP** και έχει **αντιοξειδωτική δράση**.
- Χρησιμοποιείται σε μελέτες για:
    - **Καρδιακή λειτουργία**
    - **Μυϊκή κόπωση**
    - **Νευροεκφυλιστικές νόσους**
    - **Γήρανση κυττάρων**

Κυτοχρώματα

- Κάθε τύπος εμφανίζει τρεις ζώνες απορρόφησης στο ορατό φάσμα όταν είναι αναχθείς.
- Οι ζώνες αυτές προκύπτουν από ηλεκτρονικές μεταβάσεις στην ομάδα αίμης, επηρεαζόμενες από το περιβάλλον και την οξειδωτική κατάσταση.



Τύπος Κυτοχρώματος	Μέγιστη Απορρόφηση (nm)	Σημειώσεις
Κυτοχρώμα a	~605 nm	Συστατικό της κυτοχρωμικής οξειδάσης (σύμπλοκο IV)
Κυτοχρώμα b	~565 nm	Ενσωματωμένο σε μεμβράνη, συμμετέχει στο σύμπλοκο III
Κυτοχρώμα c	~550 nm	Διαλυτό, μεταφέρει ηλεκτρόνια μεταξύ συμπλόκων III και IV

- **Δομικά και Λειτουργικά Χαρακτηριστικά**
- **Κυτοχρώμα a**: Περιέχει αίμη a, συμμετέχει στη μείωση του οξυγόνου.
- **Κυτοχρώμα b**: Σταθερά ενσωματωμένο στη μεμβράνη, εμπλέκεται στον κύκλο Q.
- **Κυτοχρώμα c**: Περιφερική πρωτεΐνη, κινητός φορέας ηλεκτρονίων.

Πρωτεΐνες Σιδήρου-Θείου (Fe-S)

Οι πρωτεΐνες Fe-S αποτελούν θεμελιώδη συστατικά της **αναπνευστικής αλυσίδας**, της **φωτοσύνθεσης**, και πολλών **ενζυμικών αντιδράσεων**. Ανακαλύφθηκαν και μελετήθηκαν εκτενώς από τον **Helmut Beinert**, ο οποίος ανέδειξε τη σημασία τους στη βιοενεργειακή μεταφορά.

- **Δομικά Χαρακτηριστικά**
- **Δεν περιέχουν αίμη**: Ο σίδηρος δεν ενσωματώνεται σε πορφυρινικό δακτύλιο, αλλά συνδέεται με:
  - **Ανόργανα άτομα θείου (S^{2-})**
  - **Θειολικές ομάδες (-SH) υπολειμμάτων κυστεΐνης**
  - Ή **συνδυασμό** των παραπάνω
- **Κέντρα Fe-S**:
  - **[1Fe-0S] ή [1Fe-4Cys]**: Ένα άτομο σιδήρου συνδεδεμένο με τέσσερις κυστεΐνες
  - **[2Fe-2S]**: Δύο άτομα σιδήρου και δύο άτομα θείου, συνδεδεμένα με κυστεΐνες
  - **[3Fe-4S]**: Τριπύρηνο σύμπλοκο με κυβανική γεωμετρία
  - **[4Fe-4S]**: Τετραπύρηνο κυβανικό σύμπλοκο, συχνά πιο σταθερό

- ✓ Τα Fe-S κέντρα παρουσιάζουν ευκαμψία και μετατρεψιμότητα, π.χ. μετατροπή [3Fe-4S] ↔ [4Fe-4S] ανάλογα με τις συνθήκες.
- ✓ Η σταθερότητα των συμπλόκων εξαρτάται από το πρωτεϊνικό περιβάλλον και την παρουσία υποστρωμάτων ή αναστολέων

Βιολογική Λειτουργία

•**Μεταφορά ηλεκτρονίων**: Κάθε Fe-S κέντρο μπορεί να μεταφέρει **ένα ηλεκτρόνιο** μέσω εναλλαγής μεταξύ Fe^{2+} και Fe^{3+}.

•**Ενζυμική δραστηριότητα**: Συμμετοχή σε ένζυμα όπως:

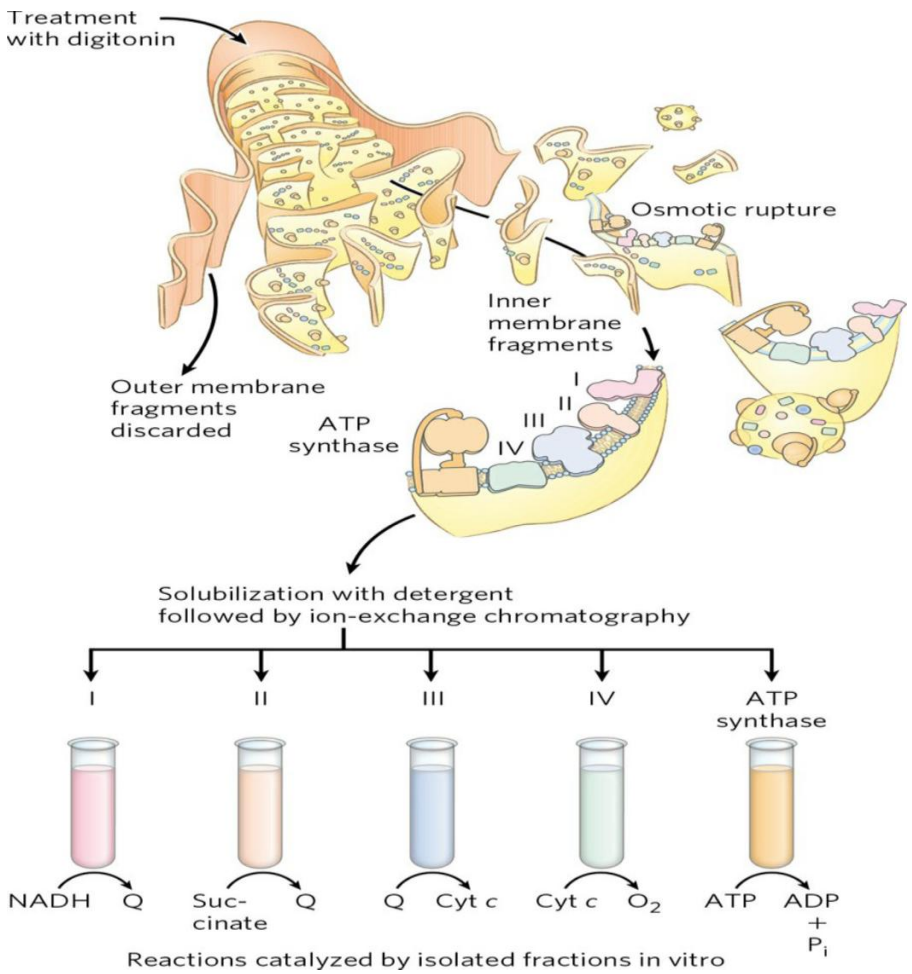
- **Ακονιτάση** (συμμετοχή σε κύκλο του Krebs)
- **Νιτρική ρεδουκτάση**
- **Φερρεδοξίνες** (σε φυτά και βακτήρια)

Μεταφορείς Ηλεκτρονίων και Πολυενζυμικά Συμπλέγματα

Οι μεταφορείς ηλεκτρονίων λειτουργούν εντός **πολυενζυμικών συμπλεγμάτων** που βρίσκονται στην **εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων**. Αυτά τα συμπλέγματα είναι υπεύθυνα για τη **σταδιακή μεταφορά ηλεκτρονίων** και τη **δημιουργία ηλεκτροχημικού δυναμικού**, απαραίτητου για τη σύνθεση ATP.

- Με **ήπια επεξεργασία της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης** με **απορρυπαντικά**, επιτεύχθηκε η απομόνωση **τεσσάρων κύριων συμπλεγμάτων**:

Σύμπλοκο	Ηλεκτρονιακός Δότης	Δέκτης Ηλεκτρονίων	Κύρια Δράση
I	NADH	Ουβικινόνη (CoQ)	Οξειδοαναγωγή NADH → CoQ
II	Σουκινική (μέσω $FADH_2$)	Ουβικινόνη (CoQ)	Οξειδοαναγωγή $FADH_2$ → CoQ
III	Ουβικινόλη ($CoQH_2$)	Κυτοχρώμα c	Μεταφορά e^- μέσω συμπλόκου bc_1
IV	Κυτοχρώμα c	Μοριακό Οξυγόνο (O_2)	Τελική οξείδωση e^- → O_2 → H_2O



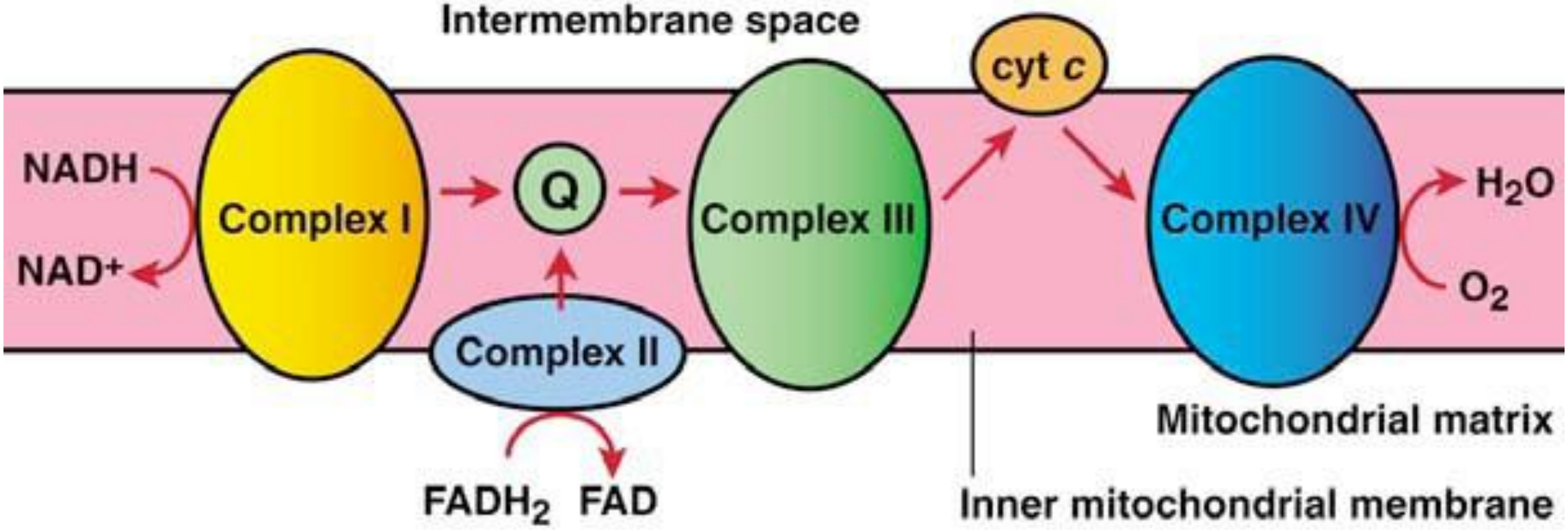
- Οι μεταφορείς ηλεκτρονίων περιλαμβάνουν NADH, $FADH_2$, ουβικινόνη (CoQ), κυτοχρώματα και πρωτεΐνες Fe-S.Η διαβάθμιση δυναμικού οξειδοαναγωγής καθορίζει την κατεύθυνση της ροής ηλεκτρονίων.
- Η ενέργεια που απελευθερώνεται χρησιμοποιείται για την άντληση πρωτονίων και τη δημιουργία πρωτονιοκινητικής δύναμης.

•Κάθε σύμπλοκο **καταλύει συγκεκριμένο στάδιο μεταφοράς ηλεκτρονίων**.
•Η απομόνωση τους επέτρεψε την **λεπτομερή μελέτη της δομής και λειτουργίας** τους.

Τα **σύμπλοκα Ι και ΙΙ** τροφοδοτούν την ουβικινόνη με ηλεκτρόνια από **διαφορετικούς δότες**:

- NADH (σύμπλοκο Ι)
- Σουκινική → $FADH_2$ (σύμπλοκο ΙΙ)

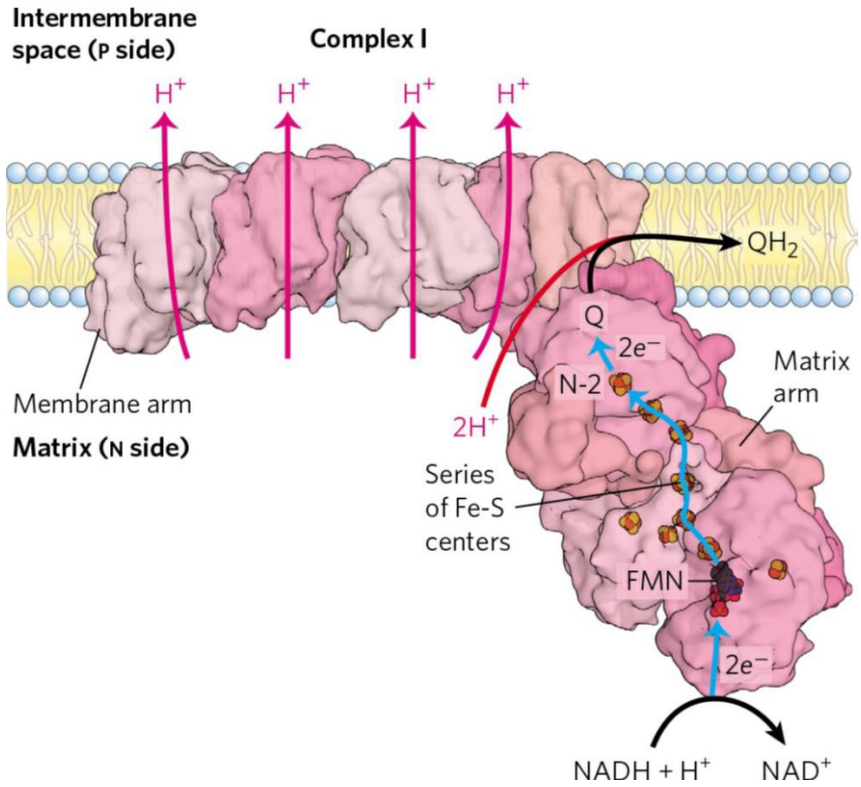
•Το **σύμπλοκο ΙΙΙ** μεταφέρει ηλεκτρόνια από την **ουβικινόνη** στο **κυτοχρώμα c**.
•Το **σύμπλοκο IV** καταλύει την **τελική μεταφορά ηλεκτρονίων** στο **οξυγόνο**, σχηματίζοντας **νερό**.



https://www.youtube.com/watch?v=9fevi7Stp2k

Σύμπλοκο Ι: NADH → Ουβικινόνη

- Το **Σύμπλοκο Ι** είναι το πρώτο και μεγαλύτερο πολυενζυμικό σύμπλοκο της **αναπνευστικής αλυσίδας**. Καταλύει τη μεταφορά ηλεκτρονίων από το **NADH** στην **ουβικινόνη (CoQ)** και λειτουργεί ως **αντλία πρωτονίων**, συμβάλλοντας στη δημιουργία πρωτονιοκινητικής δύναμης.



- **Μεταφορά υδριδίου (H^-)** από το **NADH** στο **FMN** (φλαβίνη μονονουκλεοτίδιο):
- $FMN \rightarrow FMNH_2$
- Το $FMNH_2$ μεταφέρει ηλεκτρόνια σε **κέντρα Fe-S** → $CoQ \rightarrow CoQH_2$
- **Ενδόεργη μεταφορά 4 πρωτονίων (H^+)** από τη **μιτοχονδριακή μήτρα** στον **διαμεμβρανικό χώρο**:
- Δημιουργεί **ηλεκτροχημική κλίση** (πρωτονιοκινητική δύναμη)
- Χρησιμοποιείται αργότερα από το **συνθετάση ATP (σύμπλοκο V)**

- **Συνοπτική Δράση**
- **Κατεύθυνση e^-**: NADH → FMN → Fe-S → CoQ → $CoQH_2$
- **Κατεύθυνση H^+**: Μήτρα → Διαμεμβρανικός χώρος (4 πρωτόνια)
- **Ρόλος**: Πρωτογενής **οξειδοαναγωγική μονάδα** και **αντλία πρωτονίων**

$$NADH + 5H_N + Q = NAD + QH_2 + 4H_p$$

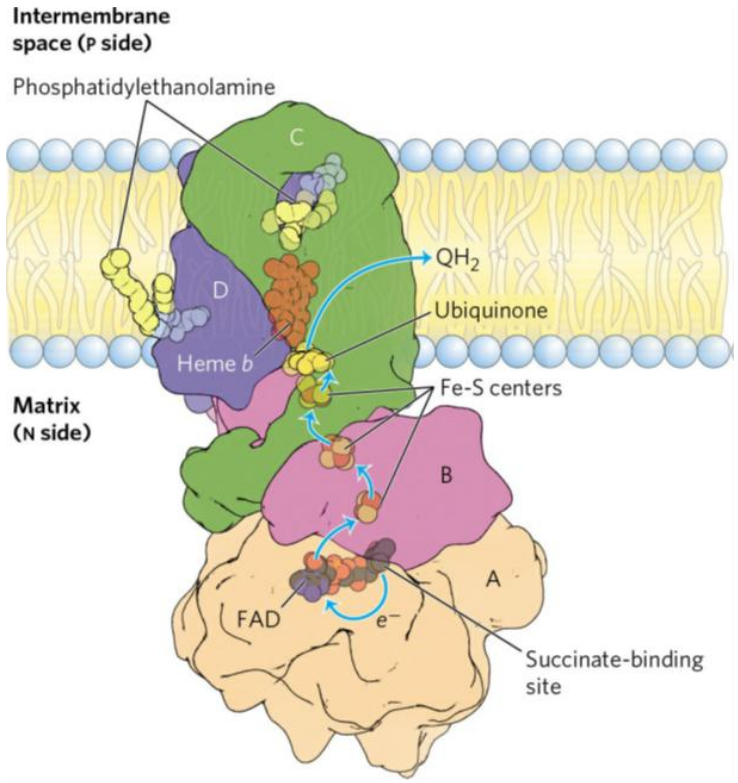
Συστατικό	**Ρόλος**
FMN	Πρώτος δέκτης ηλεκτρονίων από NADH
Κέντρα Fe-S	Ενδιάμεσοι μεταφορείς ηλεκτρονίων
Ουβικινόνη (CoQ)	Τελικός δέκτης e^- από το σύμπλοκο I
Πρωτονιοφόρα υπομονάδα	Αντλία H^+ προς τον διαμεμβρανικό χώρο

Σύμπλοκο II: Σουκινική → Ουβικινόνη

- Το **Σύμπλοκο II** είναι μοναδικό γιατί αποτελεί **ταυτόχρονα ένζυμο του κύκλου του Krebs** και **συστατικό της αναπνευστικής αλυσίδας**. Καταλύει τη μεταφορά ηλεκτρονίων από τη **σουκινική** στην **ουβικινόνη (CoQ)** μέσω **FAD** και **πρωτεϊνικών υπομονάδων** με προσθετικές ομάδες.

Στοιχείο	**Ρόλος**
Σουκινική	Υπόστρωμα του κύκλου Krebs
FAD	Δέκτης ηλεκτρονίων → $FADH_2$
Fe-S κέντρα	Ενδιάμεσοι μεταφορείς e^-
Αίμη b	Παρούσα σε 1 από τις 3 υπομονάδες
Ουβικινόνη (Q)	Τελικός δέκτης e^- → $CoQH_2$

- Περιέχει **5 προσθετικές ομάδες** (FAD, Fe-S, αίμη b)
- Αποτελείται από **3 βασικές υπομονάδες**, μία εκ των οποίων φέρει **αίμη b**
- **Δεν αντλεί πρωτόνια** όπως τα σύμπλοκα I, III, IV



•Το σύμπλοκο II **συνδέει τον κύκλο του Krebs με την αναπνευστική αλυσίδα**
•Δεν συμμετέχει στην **άντληση πρωτονίων**, αλλά **συμβάλλει στη μείωση της ουβικινόνης**
•Η **αίμη b** δεν μεταφέρει ηλεκτρόνια στην ουβικινόνη, αλλά **σταθεροποιεί τη δομή**

Το **Σύμπλοκο ΙΙ** της αναπνευστικής αλυσίδας, γνωστό και ως **αφυδρογονάση σουκινικής**, είναι μοναδικό γιατί συμμετέχει τόσο στον **κύκλο του Krebs** όσο και στη **μεταφορά ηλεκτρονίων**. Οι **σημειακές μεταλλάξεις** κοντά στην **αίμη b** ή στην **περιοχή σύνδεσης της ουβικινόνης (Q)** έχουν σημαντικές παθοφυσιολογικές συνέπειες:

Οι μεταλλάξεις στο Σύμπλοκο ΙΙ (αφυδρογονάση σουκινικής) μπορούν να προκαλέσουν διαρροή ηλεκτρονίων και υπερπαραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), οδηγώντας σε κυτταρική βλάβη και εμφάνιση κληρονομικών όγκων όπως το παραγαγγλίωμα.

Παθοφυσιολογία

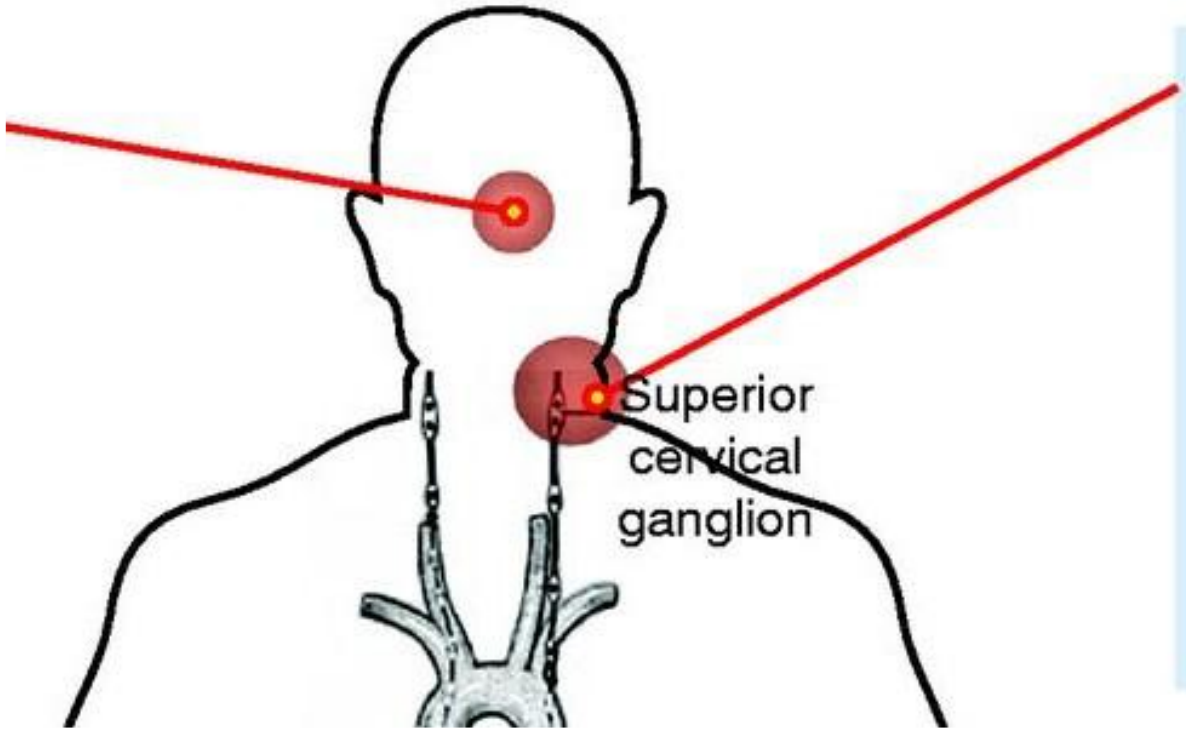
•**Διαρροή ηλεκτρονίων**: Οι μεταλλάξεις διαταράσσουν τη φυσιολογική ροή e^- προς την ουβικινόνη, προκαλώντας **παρεκτροπή προς το O_2**.

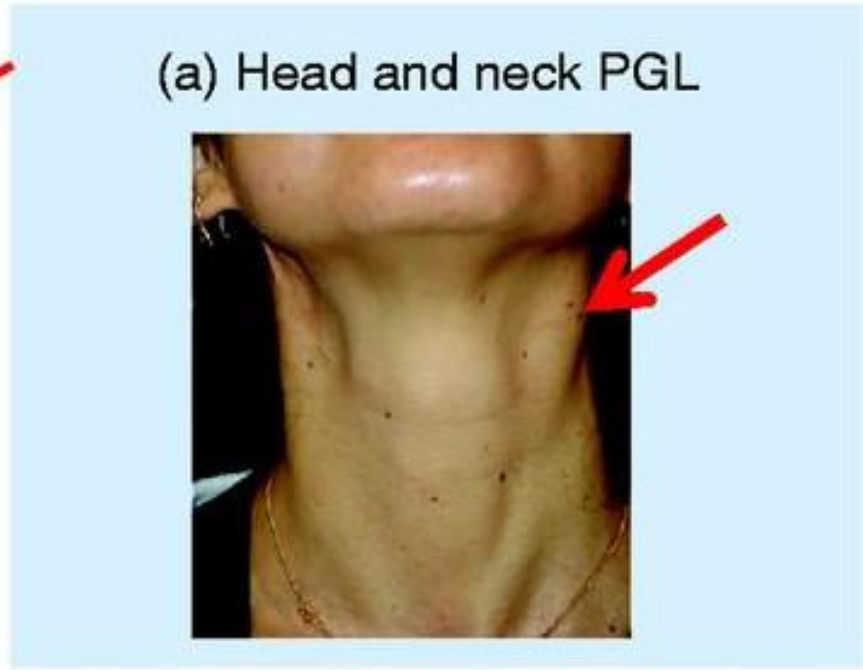
•**Σχηματισμός ROS**: Το O_2 ανάγεται μερικώς, σχηματίζοντας **υπεροξείδιο (O_2^-)** και άλλες **δραστικές μορφές οξυγόνου**.

•**Οξειδωτικό στρες**: Τα ROS προκαλούν **βλάβες σε λιπίδια, πρωτεΐνες και DNA**, οδηγώντας σε **φλεγμονή και εκφυλισμό ιστών**.

Κληρονομικό Παραγαγγλίωμα

- **Ορισμός**: Καλοήθεις όγκοι που αναπτύσσονται σε **παραγαγγλιακούς ιστούς**, κυρίως στην **καρωτιδική διχάλα**.
- **Αισθητήριο O_2**: Το **καρωτιδικό σωμάτιο** ανιχνεύει τα επίπεδα οξυγόνου στο αίμα — η δυσλειτουργία του λόγω ROS μπορεί να **ενεργοποιήσει ψευδο-υποξικά μονοπάτια**.
- **Γενετική βάση**: Μεταλλάξεις στα γονίδια **SDHB, SDHC, SDHD** που κωδικοποιούν υπομονάδες του Σύμπλοκου II.
- **Κλινικά χαρακτηριστικά**:
  - Όγκοι κεφαλής και τραχήλου
  - Υψηλή αγγείωση
  - Συνήθως καλοήθεις, αλλά με πιθανότητα κακοήθους εξέλιξης



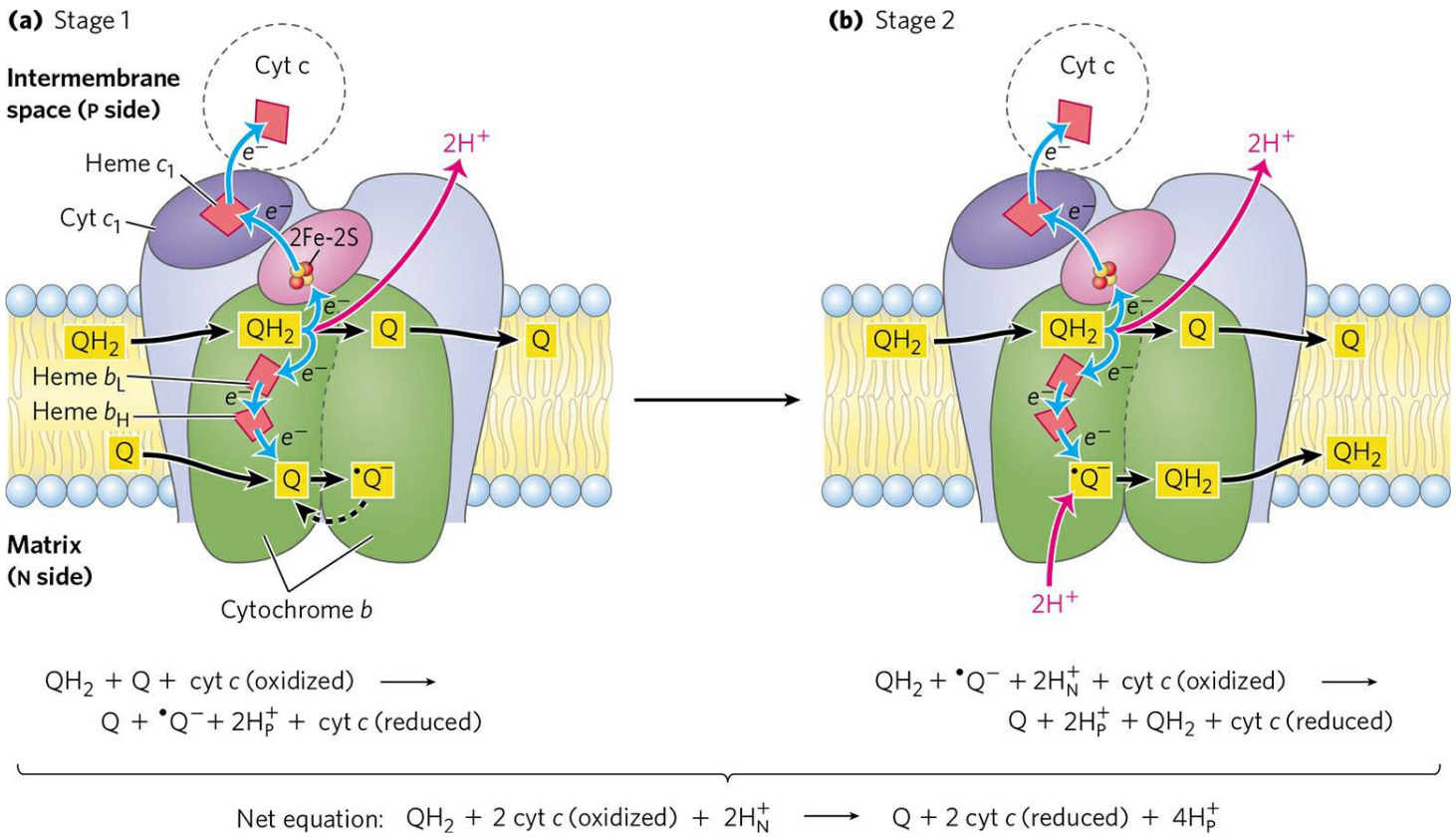


Σύμπλοκο III: Ουβικινόνη → Κυτοχρώμα c

- Το **Σύμπλοκο III** είναι το τρίτο στάδιο της αναπνευστικής αλυσίδας και καταλύει τη μεταφορά ηλεκτρονίων από την **ουβικινόλη ($CoQH_2$)** στο **κυτοχρώμα c**, συμβάλλοντας ταυτόχρονα στην άντληση πρωτονίων προς τον διαμεμβρανικό χώρο.

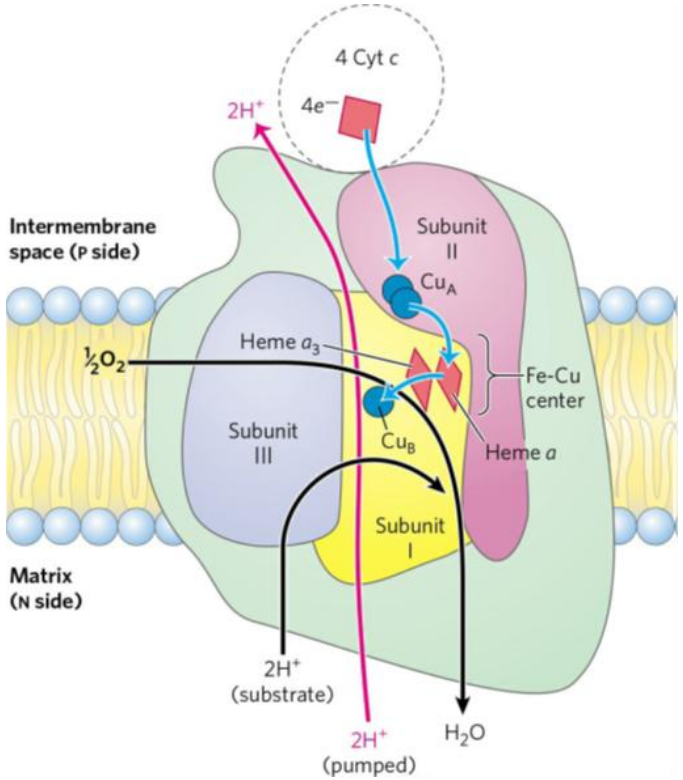
Συστατικό	**Ρόλος**
Ουβικινόλη ($CoQH_2$)	Δότης ηλεκτρονίων
Κυτοχρώμα b	Ενδιάμεσος μεταφορέας e^-
Κυτοχρώμα c_1	Τελικός δότης προς κυτοχρώμα c
Fe-S κέντρο (Rieske)	Ενδιάμεση μεταφορά e^-
Κυτοχρώμα c	Φορέας e^- προς Σύμπλοκο IV
Πρωτονιοφόρα υπομονάδα	Αντλία H^+ προς διαμεμβρανικό χώρο

- Το Σύμπλοκο III λειτουργεί μέσω του **Κύκλου Q**, ένας μηχανισμός που επιτρέπει την **αποτελεσματική μεταφορά δύο ηλεκτρονίων** από την ουβικινόλη:
- **$CoQH_2$ → Fe-S → κυτοχρώμα c_1 → κυτοχρώμα c**
- **$CoQH_2$ → κυτοχρώμα b_L → κυτοχρώμα b_H → CoQ (ανακύκλωση)**
- Κατά τη διαδικασία, **4 πρωτόνια (H^+)** μεταφέρονται στον **διαμεμβρανικό χώρο**:
    - 2 από την ουβικινόλη
    - 2 από τη μήτρα μέσω άντλησης



Σύμπλοκο IV: Κυτοχρώμα c → Οξυγόνο

- Το **Σύμπλοκο IV** είναι το **τελικό ένζυμο** της αναπνευστικής αλυσίδας. Καταλύει τη μεταφορά ηλεκτρονίων από το **κυτοχρώμα c** στο **μοριακό οξυγόνο (O_2)**, το οποίο ανάγεται πλήρως σε **νερό (H_2O)**. Παράλληλα, λειτουργεί ως **αντλία πρωτονίων**, συμβάλλοντας στη δημιουργία πρωτονιοκινητικής δύναμης.



Συστατικό	Ρόλος
Κυτοχρώμα a και a_3	Μεταφορά e^- και σύνδεση O_2
Κέντρο χαλκού Cu_A	Δέκτης e^- από κυτοχρώμα c
Κέντρο χαλκού Cu_B	Συμμετοχή στην αναγωγή O_2
Κυτοχρώμα c	Φορέας e^- από Σύμπλοκο III

Αναστολείς του Συμπλόκου IV

Αναστολέας	**Μηχανισμός**
CN^- (κυανίδιο)	Δεσμεύει το κυτοχρώμα a_3 και εμποδίζει τη σύνδεση O_2
CO (μονοξείδιο του άνθρακα)	Ανταγωνίζεται το O_2 στη θέση σύνδεσης
H_2S (υδρόθειο)	Αναστέλλει τη μεταφορά e^- και την αναγωγή O_2

- Το Σύμπλοκο IV είναι **κρίσιμο για την τελική κατανάλωση O_2** και τη **διατήρηση της ζωής**
- Η **αναστολή του** οδηγεί σε **κυτταρική ασφυξία** και **τοξικότητα**
- Η **δομή του** περιλαμβάνει **κυτοχρώματα και χαλκούς**, μοναδική στον οργανισμό

Κλινική Εικόνα Δηλητηρίασης
Πρώιμα συμπτώματα (εντός λεπτών):
•Κεφαλαλγία
•Ζάλη
•Ταχυκαρδία
•Δύσπνοια
•Ναυτία/Έμετος
Προχωρημένα συμπτώματα:
•Σπασμοί
•Βραδυκαρδία
•Υπόταση
•Απώλεια συνείδησης
•Καρδιακή ανακοπή
Μακροχρόνιες επιπτώσεις:
•Νευρολογικές διαταραχές (σε επιζώντες)

Θεραπευτική Αντιμετώπιση
1. Νιτρώδες νάτριο ($NaNO_2$)
•Οξειδώνει την **οξυαιμοσφαιρίνη (Fe^{2+})** σε **μεθαιμοσφαιρίνη (Fe^{3+})**
•Η **μεθαιμοσφαιρίνη** δεσμεύει το **κυανιούχο** → **κυανομεθαιμοσφαιρίνη**
2. Θειοθειικό νάτριο ($Na_2S_2O_3$)
•Δωρητής θείου για το ένζυμο **ροδανάση**
•Μετατρέπει το **κυανιούχο** σε **θειοκυανικό (SCN^-)** → **μη τοξικό**, αποβάλλεται από το ήπαρ

•Η θεραπεία βασίζεται στη **δέσμευση και αποτοξίνωση** του κυανιούχου
•Η **συνδυασμένη χορήγηση νιτρώδους και θειοθειικού** είναι **πρώτης γραμμής** σε δηλητηρίαση
•Η **ταχεία αναγνώριση** των συμπτωμάτων είναι κρίσιμη για την επιβίωση

Μεταφορά ηλεκτρονίων & δημιουργία πρωτονιοκινητικής δύναμης

•Συνολική αντίδραση (αναπνευστική αλυσίδα):

$$\text{NADH} + H^+ + \frac{1}{2} O_2 \longrightarrow NAD^+ + H_2O$$

•Τυπικά δυναμικά οξειδοαναγωγής (Eo'):

- $\frac{1}{2} O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2O \; Eo' = +0.82\, V$
- $NADH + H^+ \rightarrow NAD^+ + 2e^- + 2H^+ \; Eo' = -0.32\, V$
- Διαφορά:

$$\Delta Eo' = +1.14\, V$$

•Ελεύθερη ενέργεια (ΔG):

$$\Delta G = -nF\Delta Eo' = -2 \times 96.487\, kJ\, V^{-1} mol^{-1} \times 1.14\, V$$

$$\Delta G \approx -220\, kJ\, mol^{-1}$$

👉 Πρόκειται για **πολύ εξώθερμη** αντίδραση.

- Το **NADH** έχει πολύ αρνητικό δυναμικό οξειδοαναγωγής (είναι καλός δότης ηλεκτρονίων).
- Το **O_2** έχει πολύ θετικό δυναμικό οξειδοαναγωγής (είναι ισχυρός δέκτης ηλεκτρονίων).
- Η διαφορά δυναμικού μεταξύ $NADH/NAD^+$ και O_2/H_2O είναι περίπου **1,14 V**.
- Αν μετατρέψουμε αυτή τη διαφορά σε ελεύθερη ενέργεια με τον τύπο:
- $\Delta G = -nF\Delta E$
- όπου $n = 2$ηλεκτρόνια, $F =$ 96,5 *kJ/(V\cdotpmol)*, παίρνουμε:
- $\Delta G \approx -220$ *kJ/mol*

Πώς συντηρείται η ενέργεια

- Η ενέργεια **δεν χάνεται ως θερμότητα**, αλλά **αποθηκεύεται σε βαθμίδωση πρωτονίων** (H^+) διαμέσου της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης.
- **Σύμπλοκα I, III, IV** της αναπνευστικής αλυσίδας αντλούν πρωτόνια από τη μήτρα προς το διαμεμβρανικό χώρο.
- Δημιουργείται:
  - **ΔpH (χημική βαθμίδωση)**
  - **Δψ (ηλεκτρικό δυναμικό)**
- Αυτά μαζί αποτελούν τη **πρωτονιοκινητική δύναμη (proton motive force, PMF):**
- $\Delta p = \Delta\psi - \frac{2.3RT}{F}\Delta pH$

Σύζευξη με τη σύνθεση ATP

- **ATP συνθετάση (Σύμπλοκο V):** Τα πρωτόνια επιστρέφουν στη μήτρα μέσω της ATP συνθετάσης → οδηγούν στη φωσφορυλίωση:
- $ADP + P_i \rightarrow ATP$
- **Ισοζύγιο ενέργειας:**
  - ~30–32 ATP ανά γλυκόζη.
  - ~3 πρωτόνια απαιτούνται για κάθε ATP (συν 1 για τη μεταφορά φωσφορικού).
  - Από την οξείδωση ενός NADH → ~2.5 ATP.
- **Απόδοση:**
  - Από τα ~–220 kJ/mol που απελευθερώνονται, ~30–50% συντηρείται σε δεσμούς ATP.
  - Κάθε ATP απαιτεί ~30–50 kJ/mol.

Η εξώθερμη μεταφορά ηλεκτρονίων από το NADH στο O_2 **δεν σπαταλιέται ως θερμότητα**, αλλά **μετατρέπεται σε βαθμίδωση πρωτονίων**. Αυτή η βαθμίδωση είναι το **ενδιάμεσο νόμισμα ενέργειας**, το οποίο αξιοποιεί η ATP συνθετάση για να παραγάγει ATP.

Στάδιο	Αντίδραση / Διεργασία	Ενέργεια (ΔG, ΔEo')	Αποτέλεσμα
Οξείδωση NADH	$NADH + H^+ \rightarrow NAD^+ + 2e^- + 2H^+$	Eo' = –0.32 V	Απελευθέρωση e^-
Αναγωγή O_2	$½\ O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2O$	Eo' = +0.82 V	Κατανάλωση e^-, σχηματισμός H_2O
Καθαρή αντίδραση	$NADH + H^+ + ½\ O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O$	ΔEo' = +1.14 V	ΔG ≈ –220 kJ/mol
Αντλίες πρωτονίων	Σύμπλοκα I, III, IV	Χρήση μέρους της ενέργειας	Δημιουργία βαθμίδωσης H^+
Πρωτονιοκινητική δύναμη	Δψ + ΔpH	~180 mV	Αποθήκευση ενέργειας
Σύνθεση ATP	ADP + Pi → ATP (μέσω ATP συνθετάσης)	~30–50 kJ/mol ανά ATP	~2.5 ATP ανά NADH

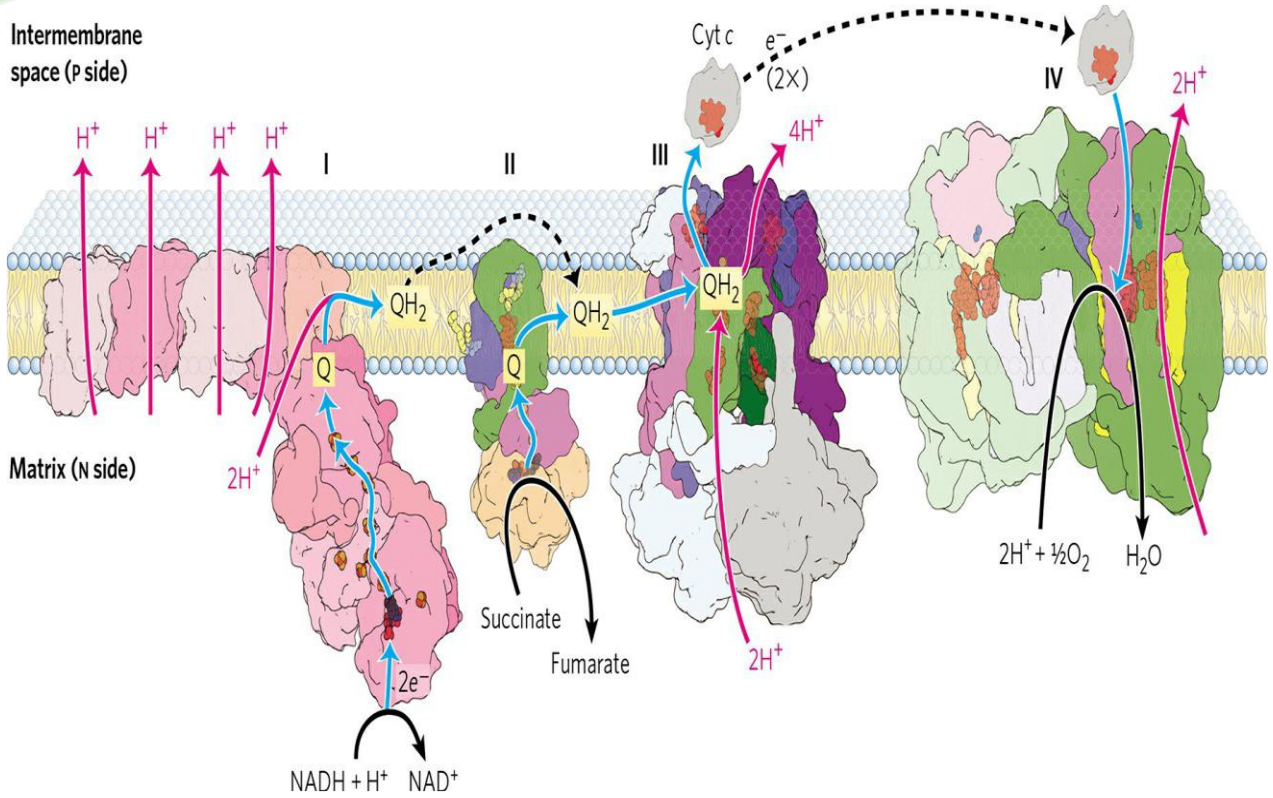
Ολική ροή ηλεκτρονίων & πρωτονίων

Καθαρή αντίδραση:

$$\text{NADH} + 11H^+_{matrix} + \frac{1}{2}O_2 \longrightarrow NAD^+ + 10H^+_{intermembrane} + H_2O$$

Σύμπλοκο	Ρόλος	Πρωτόνια που αντλούνται (ανά $2e^-$)	Σχόλιο
I (NADH dehydrogenase)	Οξείδωση NADH, μεταφορά e^- στο CoQ	**4 H^+**	Εκκίνηση ροής
II (Succinate dehydrogenase)	Εισάγει e^- από $FADH_2$	**0 H^+**	Δεν αντλεί πρωτόνια
III (Cytochrome bc_1)	Μεταφορά e^- από $CoQH_2$ στο Cyt c	**4 H^+**	Q-cycle
IV (Cytochrome c oxidase)	Αναγωγή O_2 σε H_2O	**2 H^+**	Τελικός δέκτης e^-

- Για **κάθε ζεύγος ηλεκτρονίων** που μεταφέρεται από NADH → O_2:
- **10 πρωτόνια** αντλούνται στο διαμεμβρανικό χώρο.
- Αυτό δημιουργεί την **πρωτονιοκινητική δύναμη** που οδηγεί τη σύνθεση ATP.



Η οξείδωση ενός NADH οδηγεί σε:

- **Μεταφορά 2e⁻** μέσω των συμπλόκων I → III → IV.
- **Αντλία 10H⁺** προς τον διαμεμβρανικό χώρο.
- **Σύνθεση ~2.5 ATP** μέσω της ATP συνθετάσης.

οξείδωση του NADH

- **Χημική αντίδραση (γενική μορφή):**
- NADH + $H^+ \rightarrow NAD^+ + 2e^- + 2H^+$
- **Πού συμβαίνει:** Στο **Σύμπλοκο I (NADH:Ubiquinone oxidoreductase)** της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης.
- **Βήματα:**
  - Το NADH που παράγεται από τον κύκλο του Krebs, τη γλυκόλυση ή την οξείδωση λιπαρών οξέων, προσδένεται στο Σύμπλοκο I.
  - Αποδίδει **δύο ηλεκτρόνια** και ένα πρωτόνιο.
  - Τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται μέσω μιας σειράς φορέων (FMN, Fe-S κέντρα) στην **ουβικινόνη (Q)**, η οποία ανάγεται σε **ουβικινόλη (QH_2)**.
  - Η ενέργεια που απελευθερώνεται χρησιμοποιείται για να αντληθούν **4 πρωτόνια (H^+)** από τη μήτρα στον διαμεμβρανικό χώρο.
- **Συνολικό αποτέλεσμα:**
  - Ανακύκλωση του NAD^+ (ώστε να συνεχιστεί ο κύκλος του Krebs και άλλες αντιδράσεις).
  - Δημιουργία πρωτονιοκινητικής δύναμης (proton motive force).
  - Ένα NADH οδηγεί τελικά στη σύνθεση περίπου **2,5 ATP** μέσω της ATP-συνθάσης.

Πρωτονιοκινητική Δύναμη

Η πρωτονιοκινητική δύναμη είναι το **ενδιάμεσο ενεργειακό νόμισμα**: η χημική ενέργεια της οξείδωσης NADH → O_2 μετατρέπεται πρώτα σε ηλεκτροχημική βαθμίδωση πρωτονίων και μετά σε χημική ενέργεια ATP.

- **1. Δομή & Διαμερίσματα**
- Η **εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη** χωρίζει δύο χώρους:
  - **Μήτρα (matrix)**
  - **Διαμεμβρανικός χώρος (intermembrane space, P)**
- **2. Δημιουργία βαθμίδωσης**
- Η άντληση πρωτονίων (H^+) από τα σύμπλοκα I, III, IV οδηγεί σε:
  - **Διαφορά συγκέντρωσης (ΔpH)** → χημική βαθμίδωση
  - **Διαφορά φορτίου (Δψ)** → ηλεκτρικό δυναμικό

Παράμετρος	Περιγραφή	Τυπική τιμή
Δψ	Ηλεκτρικό δυναμικό	~150–180 mV
ΔpH	Διαφορά pH	0.5–1
Δp (PMF)	Συνολική πρωτονιοκινητική δύναμη	~180–200 mV
Χρήση	Σύνθεση ATP, μεταφορές	~2.5 ATP ανά NADH

Από βαθμίδωση πρωτονίων σε ATP

- **Ηλεκτρονιακή μεταφορά → βαθμίδωση πρωτονίων**
- Η οξείδωση NADH/$FADH_2$ απελευθερώνει ~200 kJ/mol ελεύθερης ενέργειας.
- Αυτή η ενέργεια **δεν πάει κατευθείαν στο ATP**, αλλά αποθηκεύεται ως **πρωτονιοκινητική δύναμη (PMF)**:
    - **ΔpH** (χημική διαφορά)
    - **Δψ** (ηλεκτρικό δυναμικό)

1.Η ATP συνθετάση (Complex V)

1. Είναι ένα **μοριακό μοτέρ** με δύο τμήματα:
    1. **F_0**: ενσωματωμένο στη μεμβράνη, σχηματίζει κανάλι για H^+.
    2. **F_1**: προεξέχει στη μήτρα, περιέχει τα καταλυτικά κέντρα για τη σύνθεση ATP.

Ενέργεια & Χρήση

Όταν τα πρωτόνια επιστρέφουν **αυθόρμητα** στη μήτρα μέσω της **ATP συνθετάσης**, η ελεύθερη ενέργεια της βαθμίδωσης απελευθερώνεται.

Αυτή η ενέργεια χρησιμοποιείται για **παραγωγή έργου**, κυρίως:

- **Σύνθεση ATP** (ADP + Pi → ATP)
- Μεταφορές μορίων (π.χ. φωσφορικού, ADP/ATP translocase)

Ορισμός

Η καθαρή επίδραση αυτών των δύο παραμέτρων είναι η **πρωτονιοκινητική δύναμη (PMF):**

$$\Delta p = \Delta\psi - \frac{2.3RT}{F}\Delta pH$$

- **Δψ**: ηλεκτρικό δυναμικό (συνήθως ~150–180 mV)
- **ΔpH**: διαφορά pH (συνήθως ~0.5–1 μονάδα)

χημειοσμωτικό μοντέλο

Peter Mitchell (Νόμπελ Χημείας 1978)



Ηλεκτροχημική ενέργεια

•Η μεταφορά ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα συνοδεύεται από άντληση πρωτονίων (H^+) από τη μήτρα προς τον διαμεμβρανικό χώρο.

•Αυτό δημιουργεί:

- **Διαφορά συγκέντρωσης (ΔpH)**
- **Διαφορά φορτίου (Δψ)**

•Ο συνδυασμός τους είναι η **πρωτονιοκινητική δύναμη (proton-motive force, PMF).**

Παθητική επιστροφή πρωτονίων

•Τα H^+ επιστρέφουν στη μήτρα μέσω ενός ειδικού «πόρου» που είναι ενσωματωμένος στην **ATP συνθετάση (Complex V)**.

•Η ροή αυτή είναι **αυθόρμητη** (κατά μήκος της ηλεκτροχημικής βαθμίδωσης).

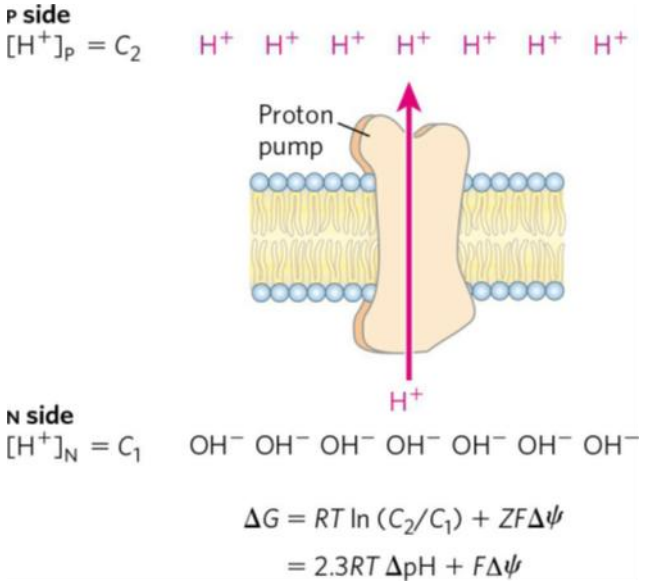
Σύζευξη με σύνθεση ATP

- Η ενέργεια της ροής H^+ μετατρέπεται σε μηχανική περιστροφή του ενζύμου → αλλαγή διαμόρφωσης → χημική σύζευξη ADP + Pi → ATP.

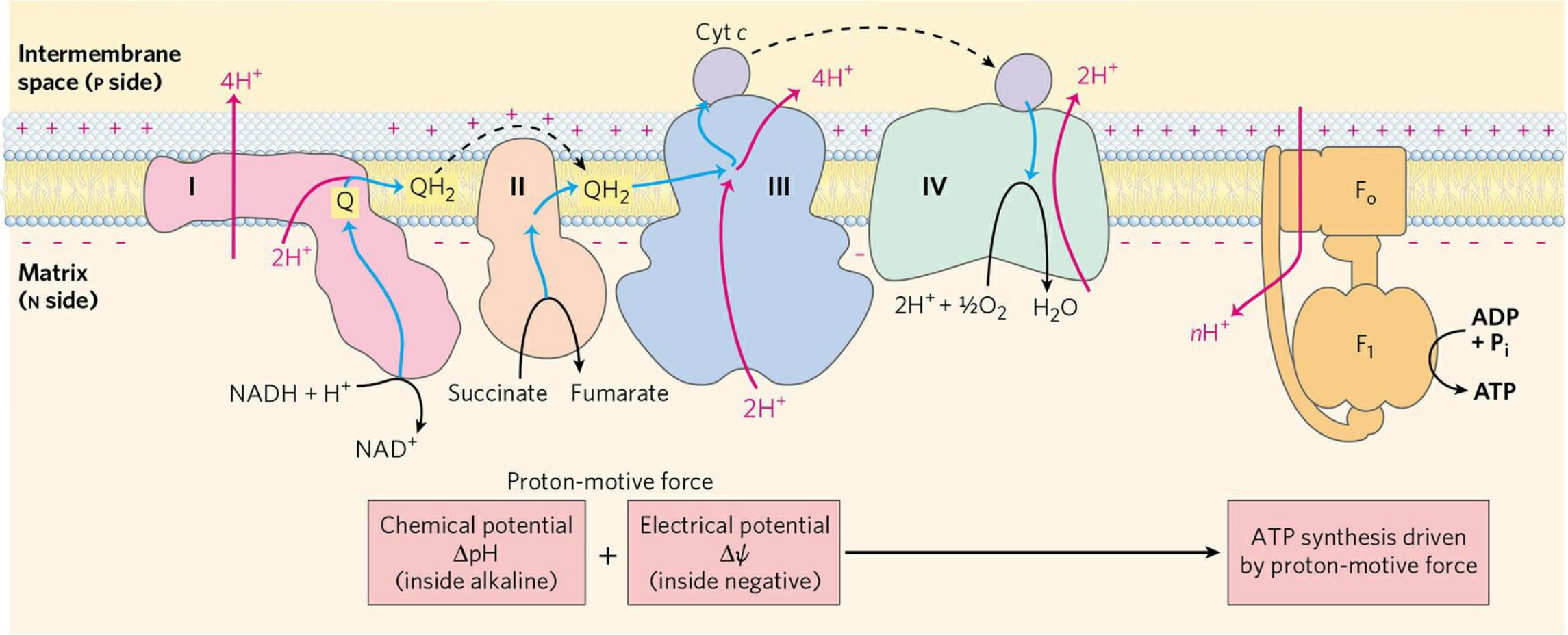
Εξίσωση σύνθεσης ATP (χημειοσμωτικό μοντέλο)

- $ADP + P_i + nH_P^+ \longrightarrow ATP + H_2O + nH_N^+$
- **nH^+_p**: πρωτόνια που εισέρχονται από τον διαμεμβρανικό χώρο (P = positive side).
- **nH^+_n**: πρωτόνια που επιστρέφουν στη μήτρα (N = negative side).
- Συνήθως ~3–4 H^+ απαιτούνται για τη σύνθεση ενός ATP.

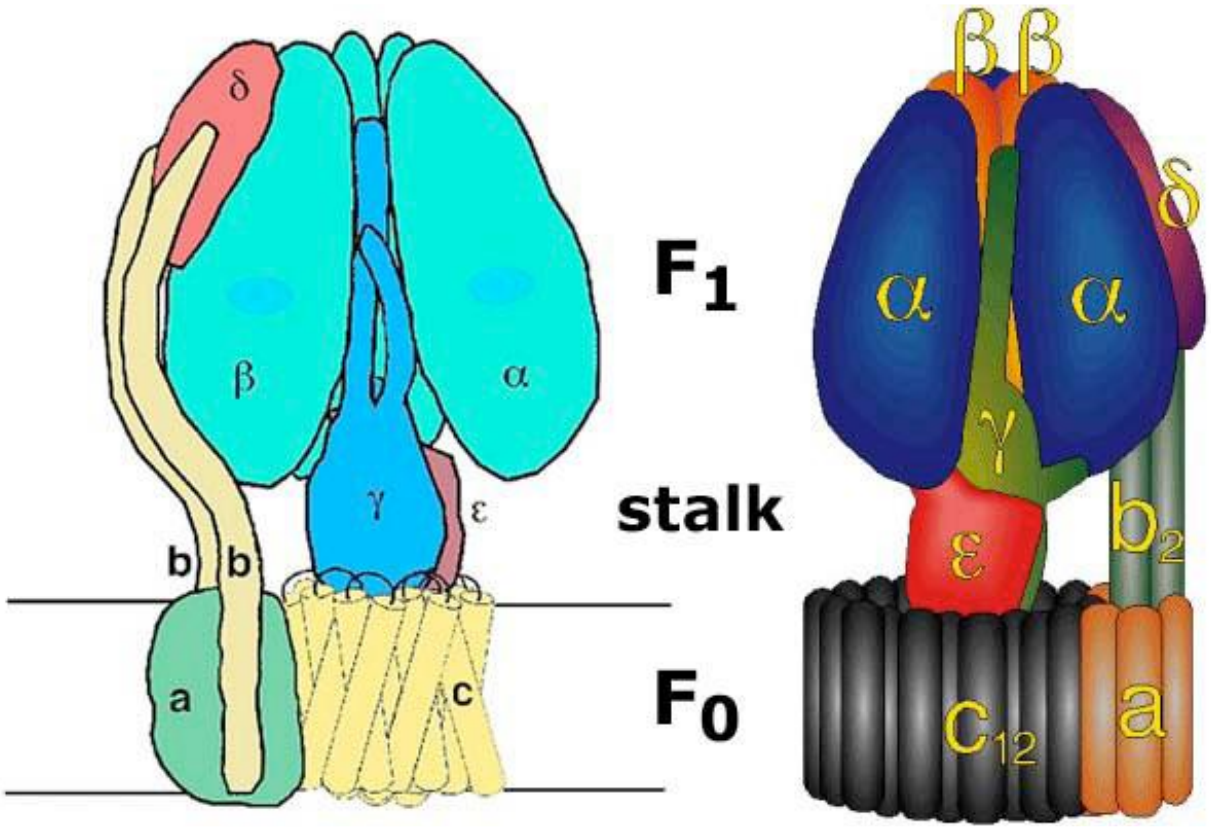
Το χημειοσμωτικό μοντέλο εξηγεί ότι η **ενέργεια της οξείδωσης** (NADH → O_2) **δεν μετατρέπεται άμεσα σε ATP**, αλλά πρώτα σε **βαθμίδωση πρωτονίων**. Αυτή η βαθμίδωση είναι το «ενδιάμεσο νόμισμα» που οδηγεί τελικά στη **φωσφορυλίωση του ADP**.



Τα ηλεκτρόνια κινούνται αυθόρμητα από φορείς με πιο αρνητικό δυναμικό (υψηλότερη ελεύθερη ενέργεια) προς φορείς με πιο θετικό δυναμικό (χαμηλότερη ελεύθερη ενέργεια).Το τελικό αποδέκτη αποτελεί το O_2, που έχει το πιο θετικό δυναμικό (ισχυρό οξειδωτικό).


Intermembrane space (P side)
Matrix (N side)
4H+
I
Q
QH2
2H+
NADH + H+
NAD+
II
QH2
Succinate
Fumarate
Cyt c
4H+
III
2H+
IV
2H+ + ½O2
H2O
nH+
Fo
F1
ADP + Pi
ATP
Proton-motive force
Chemical potential ΔpH (inside alkaline)
+
Electrical potential Δψ (inside negative)
ATP synthesis driven by proton-motive force

ATP συνθετάση



- **Ρόλος της ATP συνθετάσης (F_1/F_0 complex)**
- **F_0**: μεμβρανικό τμήμα → σχηματίζει κανάλι για τη ροή H^+.
- **F_1**: καταλυτικό τμήμα στη μήτρα → συνθέτει ATP.
- Η ροή πρωτονίων προκαλεί **μηχανική περιστροφή** → αλλαγές διαμόρφωσης στις καταλυτικές θέσεις → **φωσφορυλίωση ADP σε ATP**.

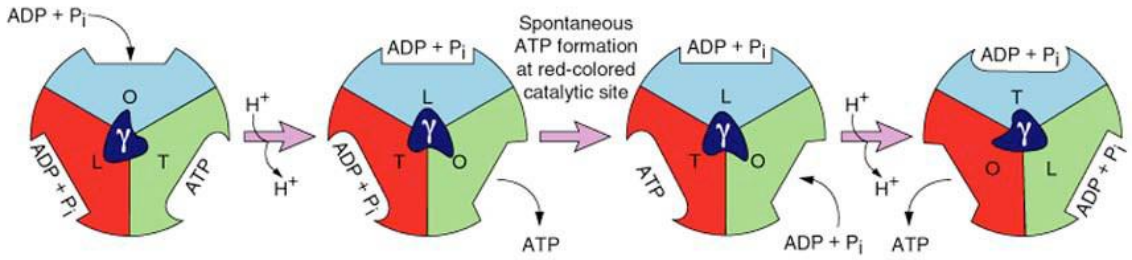
- Η **ATP συνθετάση** μπορεί καταλυτικά να φέρει σε ισορροπία την αντίδραση:
- $ADP + P_i \quad \longleftrightarrow \quad ATP + H_2O$
- Όμως, χωρίς βαθμίδωση πρωτονίων, το ATP που σχηματίζεται **παραμένει δεσμευμένο** στην επιφάνεια του ενζύμου.
- Δηλαδή, η απλή καταλυτική δράση δεν αρκεί για να «απελευθερώσει» το ATP στο διάλυμα.

Ρόλος της πρωτονιοκινητικής δύναμης

•Η **ροή πρωτονίων** μέσω του F_0 τμήματος προκαλεί **περιστροφή** του άξονα γ.

•Αυτή η μηχανική κίνηση μεταδίδεται στο F_1 τμήμα → αλλάζει τη διαμόρφωση των καταλυτικών θέσεων.

•Οι αλλαγές αυτές είναι που **αναγκάζουν το ATP να αποδεσμευθεί** από την ενεργό θέση.



•Το **F_1 τμήμα** της ATP συνθετάσης έχει **τρεις ισοδύναμες θέσεις** για νουκλεοτίδια (ADP/ATP).
•Αυτές οι θέσεις βρίσκονται στις **β-υπομονάδες** και λειτουργούν με **συνεργατικό μηχανισμό**.

🔄 **Περιστροφή & Μηχανισμός Binding Change (Paul Boyer)**
Η **ροή πρωτονίων** μέσω του F_0 τμήματος προκαλεί **περιστροφή** του κεντρικού άξονα (υπομονάδα γ). Αυτή η περιστροφή οδηγεί σε **διαδοχικές αλλαγές διαμόρφωσης** στις τρεις θέσεις του F_1:
1.Open (O) → χαμηλή συγγένεια, απελευθέρωση ATP.
2.Loose (L) → δέσμευση ADP + Pi.
3.Tight (T) → ισχυρή συγγένεια, σύζευξη ADP + Pi → ATP.
Με κάθε **120° περιστροφής** του άξονα γ, οι θέσεις αλλάζουν κατάσταση **κυκλικά**.

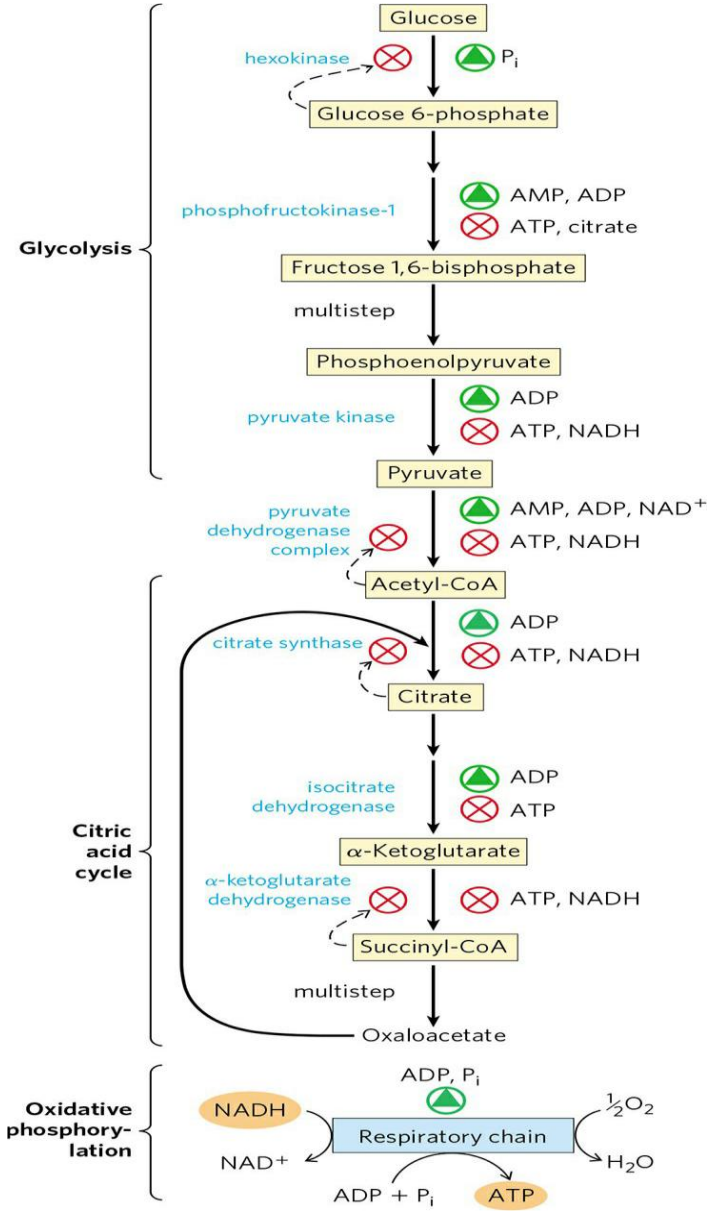
https://www.youtube.com/watch?v=LQmTKxI4Wn4

Συντονισμός οδών παραγωγής ATP

- **Ο ρόλος του λόγου [ATP]/[ADP]**
- Ο λόγος ATP/ADP (και συχνά ATP/ADP·Pi) είναι ο **κύριος δείκτης ενεργειακής κατάστασης** του κυττάρου.
- Υψηλό ATP → το κύτταρο έχει επάρκεια ενέργειας → αναστολή καταβολικών οδών.
- Χαμηλό ATP / υψηλό ADP → το κύτταρο χρειάζεται ενέργεια → ενεργοποίηση καταβολικών οδών.

Μεταβολική διεργασία	Πώς επηρεάζεται από [ATP]/[ADP]
Οξειδωτική φωσφορυλίωση	Η ταχύτητα μεταφοράς ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα ADP (φαινόμενο “acceptor control”).
Κύκλος του Κιτρικού Οξέος (TCA)	Αναστέλλεται από υψηλό ATP/NADH. Ενεργοποιείται όταν αυξάνεται το ADP (π.χ. ενεργοποίηση ισοκιτρικής δεϋδρογονάσης).
Οξείδωση Πυροσταφυλικού	Το πυροσταφυλική δεϋδρογονάση αναστέλλεται από υψηλό ATP, ενεργοποιείται από ADP/AMP.
Γλυκόλυση	Το ένζυμο φωσφοφρουκτοκινάση-1 (PFK-1) αναστέλλεται από ATP, ενεργοποιείται από ADP/AMP.

- **Μηχανισμός συντονισμού**
- **ADP ως "αισθητήρας"**: Όταν αυξάνεται το ADP, σημαίνει ότι το κύτταρο καταναλώνει ATP → ενεργοποιούνται οι οδοί παραγωγής ενέργειας.
- **ATP ως "αναστολέας"**: Όταν υπάρχει περίσσεια ATP, οι οδοί παραγωγής ενέργειας επιβραδύνονται για να αποφευχθεί σπατάλη.



Αποσυζευγμένα μιτοχόνδρια στον φαιό λιπώδη ιστό παράγουν θερμότητα

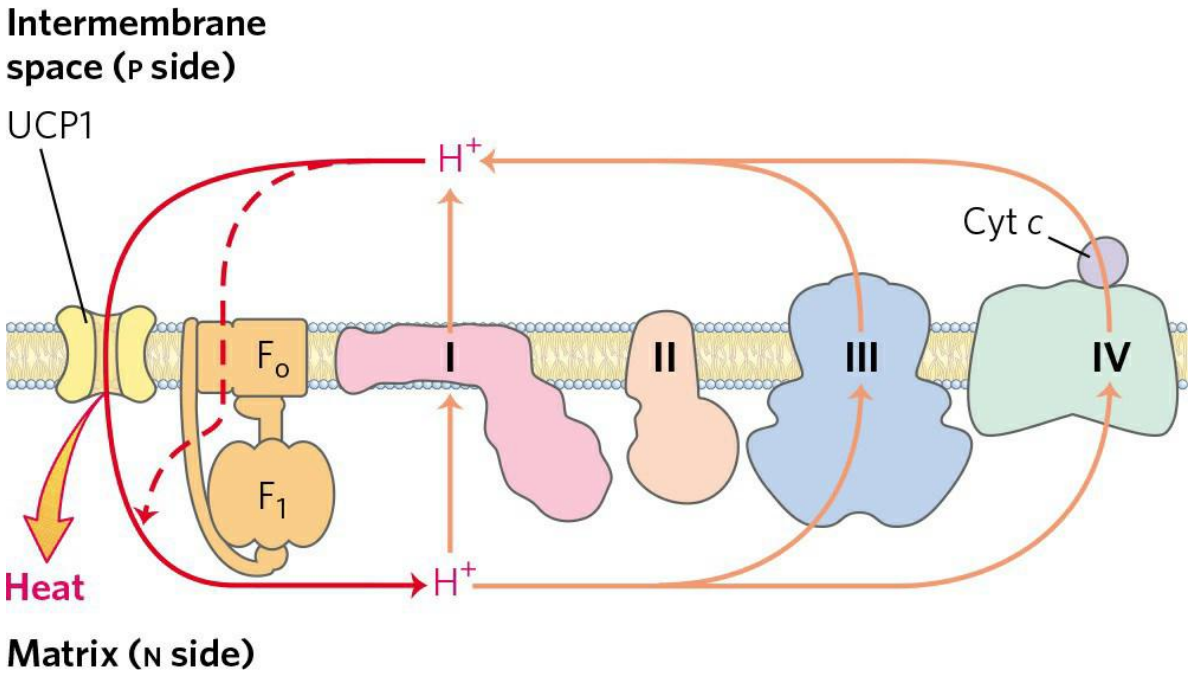
- Ο **φαιός λιπώδης ιστός** (brown adipose tissue, BAT) περιέχει πολλά μιτοχόνδρια με την πρωτεΐνη **θερμογενίνη (UCP1)**, η οποία αποσυνδέει την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Έτσι, η ενέργεια από την οξείδωση των καυσίμων δεν αποθηκεύεται σε ATP αλλά απελευθερώνεται ως **θερμότητα**, διατηρώντας τη θερμοκρασία του σώματος σε νεογνά και σε ζώα που χειμεριάζουν.

Χαρακτηριστικά του Φαιού Λιπώδους Ιστού

Πλούσιος σε μιτοχόνδρια → δίνει το καφέ χρώμα λόγω κυτοχρωμάτων.

Εξειδικευμένος για θερμογένεση και όχι για αποθήκευση ενέργειας.

Περιέχει UCP1 (θερμογενίνη) στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη.



- **Μηχανισμός**
- **Οξείδωση καυσίμων** (λιπαρά οξέα, γλυκόζη) → παραγωγή NADH/$FADH_2$.
- **Αναπνευστική αλυσίδα**: τα ηλεκτρόνια περνούν από τα σύμπλοκα I–IV, αντλώντας πρωτόνια στο διαμεμβρανικό χώρο.
- **Αποσύζευξη μέσω UCP1**: τα πρωτόνια επιστρέφουν στη μήτρα **χωρίς** να περάσουν από την ATP-συνθετάση (F_0F_1).
- **Αποτέλεσμα**: η ενέργεια της ηλεκτρονιακής ροής **διαχέεται ως θερμότητα** αντί να δεσμευτεί σε ATP.

Φυσιολογική Σημασία

•**Νεογνά**: δεν έχουν ανεπτυγμένο μηχανισμό ρίγους, άρα το BAT είναι κρίσιμο για τη θερμορύθμιση.

•**Ζώα σε χειμερία νάρκη**: το BAT ενεργοποιείται για να διατηρείται η θερμοκρασία σώματος.

•**Ενήλικες άνθρωποι**: μικρές ποσότητες BAT υπάρχουν στον τράχηλο και στον θώρακα· ενεργοποιούνται από το κρύο και συμβάλλουν στην κατανάλωση ενέργειας.

Ο φαιός λιπώδης ιστός είναι ένα «βιολογικό καλοριφέρ» που χρησιμοποιεί την αποσύζευξη της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης για να παράγει θερμότητα αντί για ATP, εξασφαλίζοντας επιβίωση σε νεογνά και ζώα που εκτίθενται σε χαμηλές θερμοκρασίες.

Σύγκριση Λευκού και Φαιού Λιπώδους Ιστού

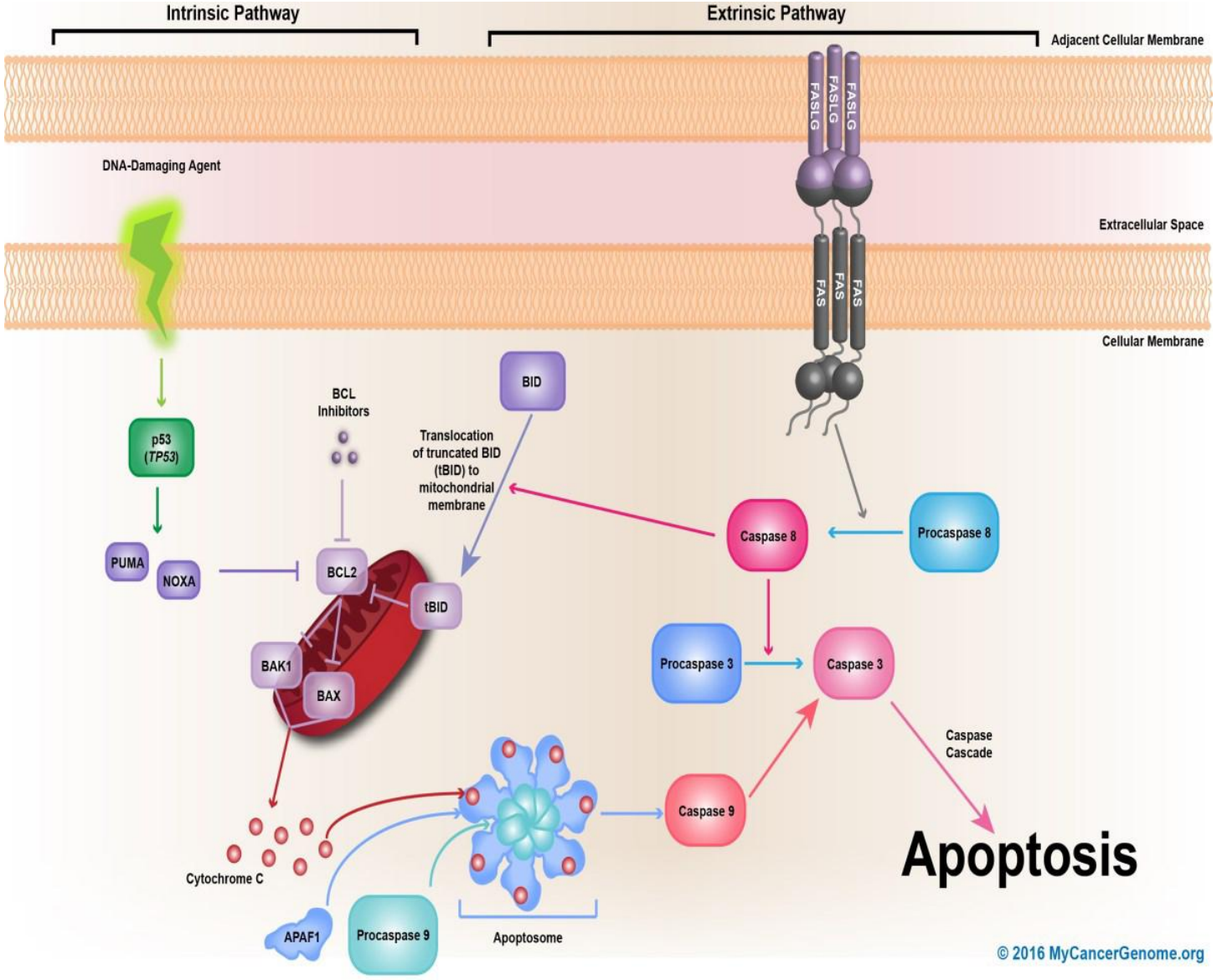
Ιδιότητα	Λευκός Λιπώδης Ιστός	Φαιός Λιπώδης Ιστός
Κύρια λειτουργία	Αποθήκευση ενέργειας (τριγλυκερίδια)	Παραγωγή θερμότητας
Μιτοχόνδρια	Λίγα	Πολλά, με UCP1
Χρώμα	Λευκό/κιτρινωπό	Καφέ (λόγω κυτοχρωμάτων)
Θερμογένεση	Όχι	Ναι (μη ρίγος)

Τα Μιτοχόνδρια ως Κεντρικοί Ρυθμιστές της Έναρξης της Απόπτωσης

- **Απόπτωση**: Ελεγχόμενη διαδικασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, προς όφελος του οργανισμού — π.χ. σε περιπτώσεις ιογενών λοιμώξεων.
- Ο οργανισμός ανακυκλώνει τα μοριακά συστατικά των νεκρών κυττάρων (αμινοξέα, νουκλεοτίδια κ.ά.).

Μηχανισμοί Ενεργοποίησης της Απόπτωσης

- **Εξωγενής οδός**: Μέσω υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη (π.χ. υποδοχείς θανάτου).
- **Ενδογενής οδός**: Ενεργοποιείται από εξωτερικά σήματα που προκαλούν ενδοκυτταρική βλάβη.



Ρόλος των Μιτοχονδρίων στην Ενδογενή Οδό

Σήματα που προκαλούν **βλάβη στο DNA** αυξάνουν την **διαπερατότητα της μιτοχονδριακής μεμβράνης**.

Απελευθέρωση **κυτοχρώματος c** στο κυτταρόπλασμα.

Ενεργοποίηση **πρωτεολυτικών ενζύμων**, κυρίως **κασπάσης 9**.

Έναρξη **αποικοδόμησης πρωτεϊνών** και κυτταρικών δομών.

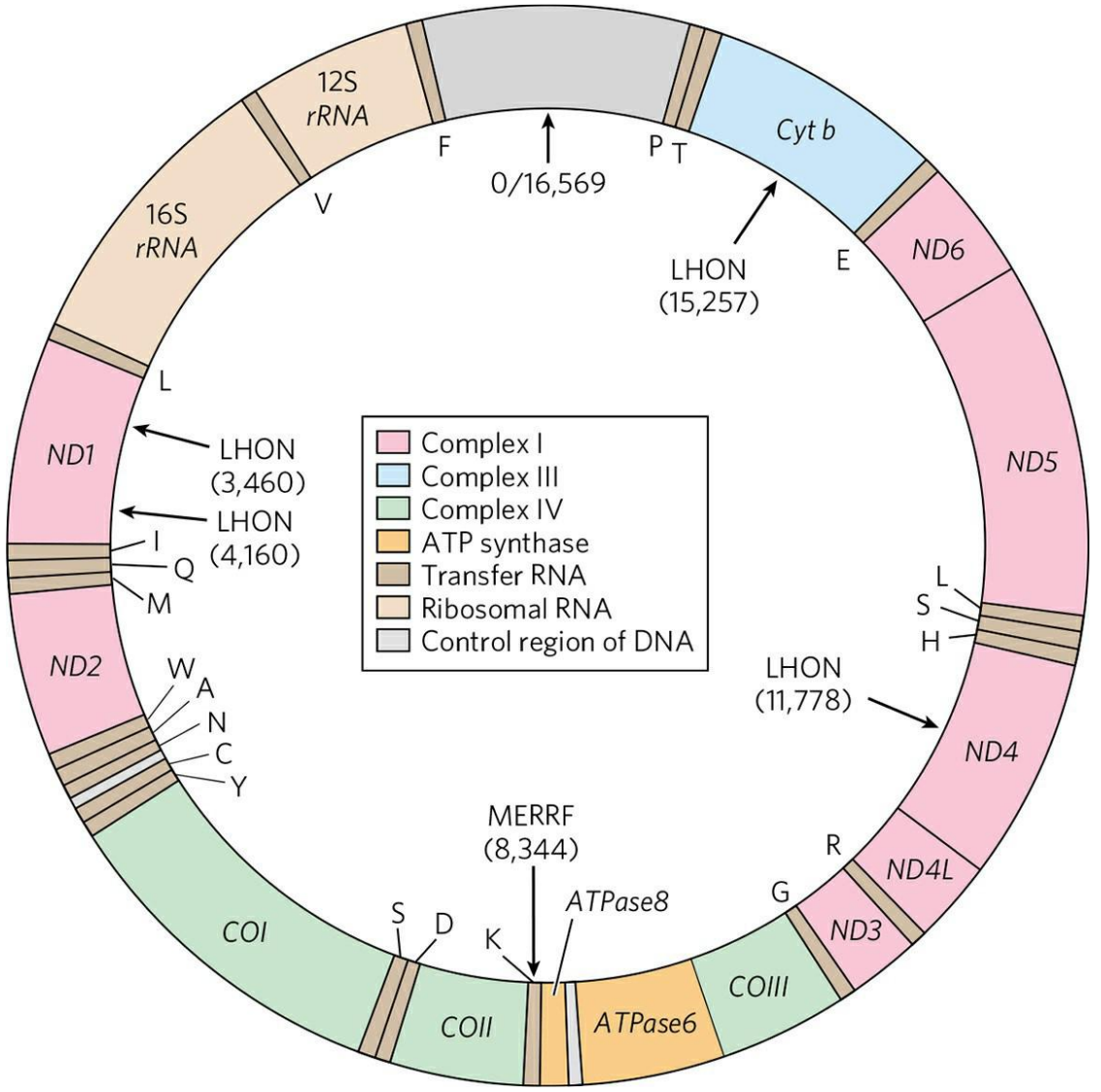
Ρόλος των μιτοχονδρίων στην εξωγενή οδό



Μιτοχονδριακά Γονίδια και Μιτοχονδριακές Παθήσεις

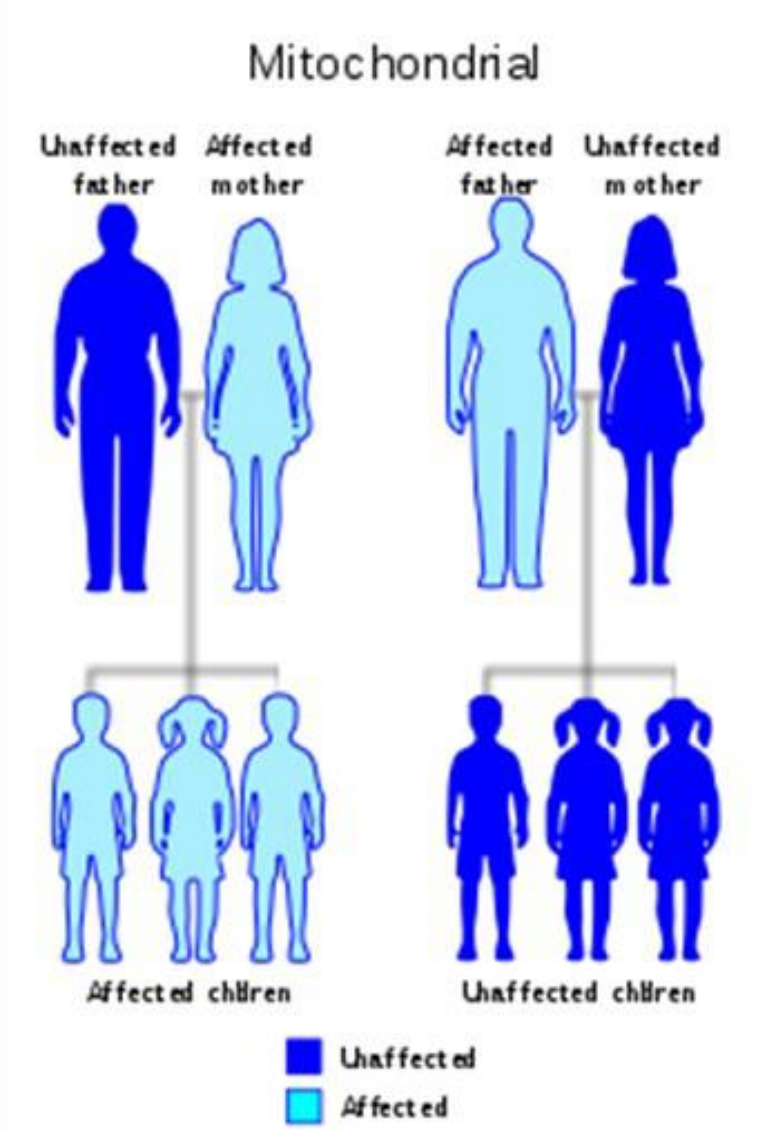
Δομή και Γονιδίωμα των Μιτοχονδρίων

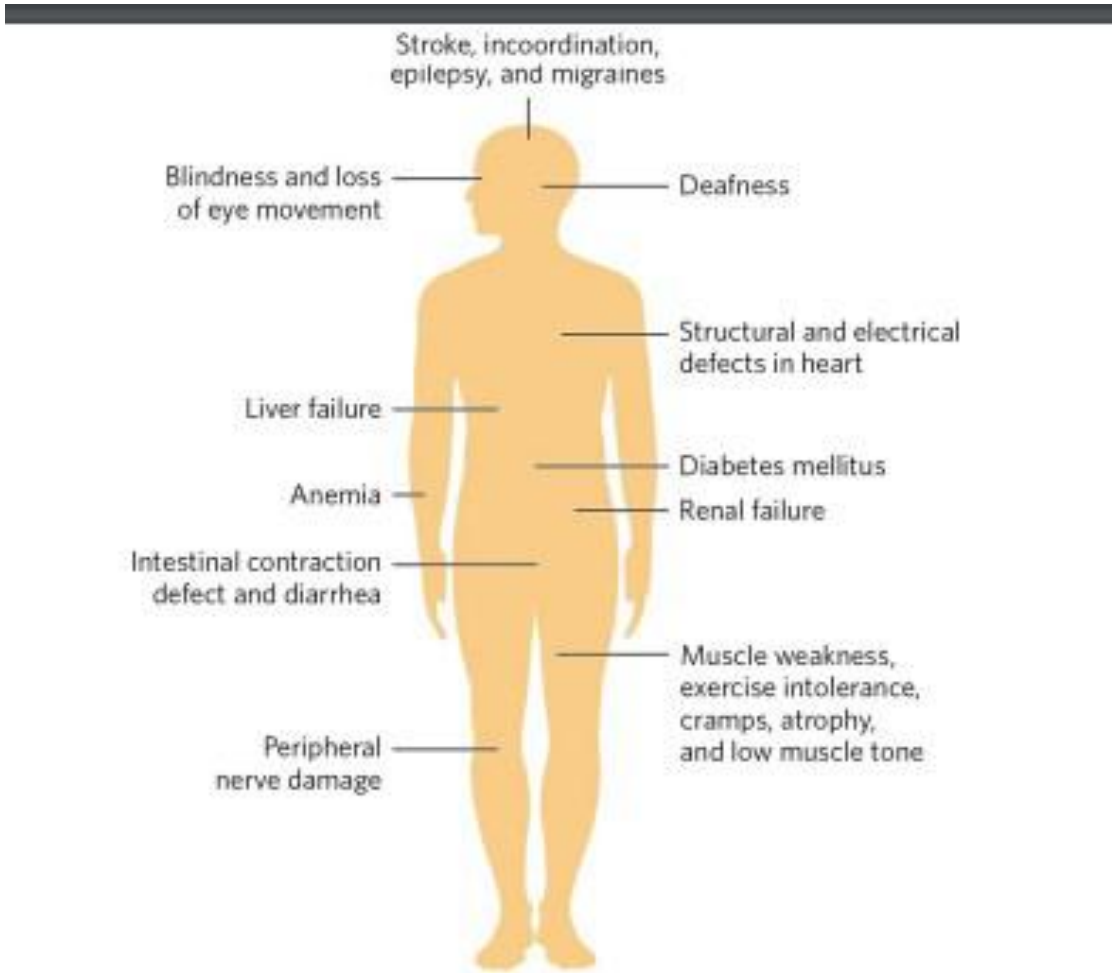
- Το **μιτοχονδριακό DNA (mtDNA)** είναι **κυκλικό, δίκλωνο μόριο**.
- Το **ανθρώπινο μιτοχονδριακό χρωμόσωμα** περιέχει **37 γονίδια**, εκ των οποίων:
    - **17 γονίδια** κωδικοποιούν **πρωτεΐνες της αναπνευστικής αλυσίδας**.
- Παρότι το mtDNA κωδικοποιεί μόνο 37 γονίδια, τα μιτοχόνδρια περιέχουν **περίπου 1.100 διαφορετικές πρωτεΐνες**, οι περισσότερες εκ των οποίων κωδικοποιούνται από **πυρηνικά γονίδια** και εισάγονται στο οργανίδιο.



Μεταλλάξεις και Μιτοχονδριακές Παθήσεις

- Οι **μεταλλάξεις στο mtDNA** ή σε πυρηνικά γονίδια που επηρεάζουν μιτοχονδριακές λειτουργίες οδηγούν σε **μιτοχονδριακές διαταραχές**.
- Οι παθήσεις αυτές επηρεάζουν κυρίως:
- **Εγκέφαλο** (υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις)
- **Γραμμωτούς μύες** (σκελετικούς και καρδιακούς)
- Το mtDNA **κληρονομείται αποκλειστικά από τη μητέρα**.
- Το **έμβρυο αποκτά τα μιτοχόνδρια μόνο από το ωάριο**, καθώς τα σπερματοζωάρια δεν συμβάλλουν μιτοχόνδρια κατά τη γονιμοποίηση.


Mitochondrial
Unaffected father
Affected mother
Affected father
Unaffected mother
Affected children
Unaffected children
Unaffected
Affected


Stroke, incoordination, epilepsy, and migraines
Blindness and loss of eye movement
Deafness
Structural and electrical defects in heart
Liver failure
Diabetes mellitus
Anemia
Renal failure
Intestinal contraction defect and diarrhea
Muscle weakness, exercise intolerance, cramps, atrophy, and low muscle tone
Peripheral nerve damage

Μιτοχονδριακές Εγκεφαλοπάθειες

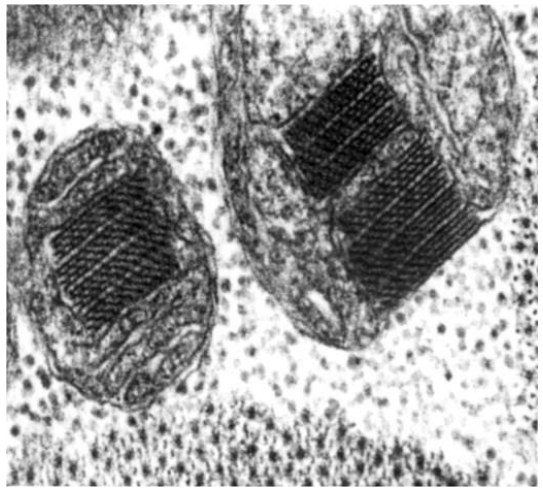
- Οι μιτοχονδριακές εγκεφαλοπάθειες είναι σπάνιες γενετικές διαταραχές που οφείλονται σε **μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού DNA** και επηρεάζουν κυρίως **νευρικό ιστό** και **γραμμωτούς μύες**, λόγω των υψηλών ενεργειακών απαιτήσεών τους.

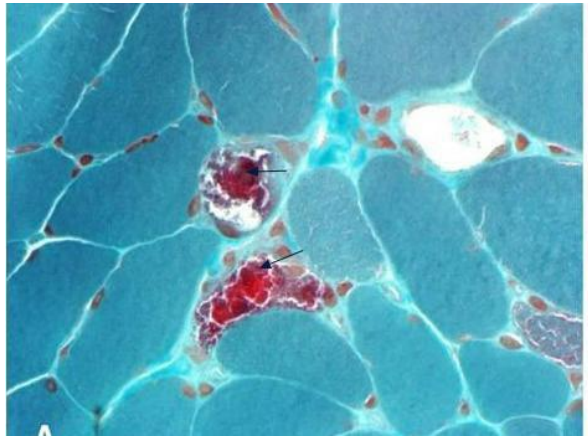
Κληρονομική Οπτική Νευροπάθεια του Leber (LHON)

- 🔬 **Γενετική βάση**: Μετάλλαξη στο γονίδιο **ND4** του συμπλόκου Ι της αναπνευστικής αλυσίδας.
- Συγκεκριμένα: **αντικατάσταση αργινίνης (Arg) με ιστιδίνη (His)**.
- ⚙️ **Λειτουργική επίπτωση**: Ελαττωματική μεταφορά ηλεκτρονίων από **NADH προς το συνένζυμο Q**.
- 🧠 **Κλινική εικόνα**:
- Πρώιμη εμφάνιση **νευρολογικών συμπτωμάτων**.
- **Απώλεια όρασης** λόγω εκφύλισης του οπτικού νεύρου.
- 📌 **Σπανιότητα**: Σπάνια νόσος, με μηχανισμό **μη-Mendelian** κληρονομικότητας (μητρική μετάδοση mtDNA).

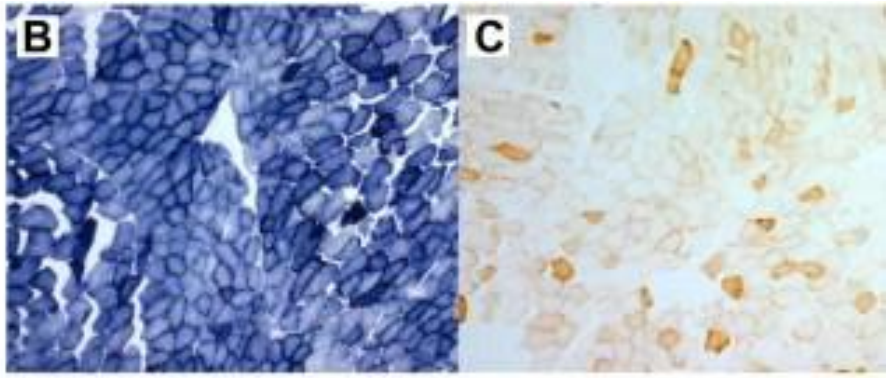
Μυοκλονική Επιληψία με Ερυθρές Ίνες με Ανωμαλίες (MERRF)

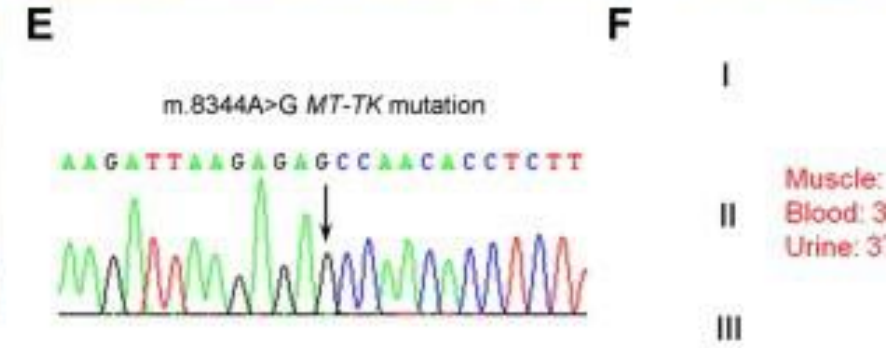
- 🔬 **Γενετική βάση**: Μετάλλαξη στο γονίδιο του **tRNA για λυσίνη (Lys-tRNA)**.
- ⚙️ **Λειτουργική επίπτωση**: Ελαττωματική σύνθεση πολλών μιτοχονδριακών πρωτεϊνών.
- 💪 **Μυϊκή παθολογία**:
- Οι **γραμμωτές μυϊκές ίνες** παρουσιάζουν **ανώμαλα μιτοχόνδρια** με **παρακρυσταλλικές δομές**.
- 🧠 **Κλινική εικόνα**:
- **Ανεξέλεγκτοι μυοκλονισμοί** (σπασμοί).
- Πιθανή εξέλιξη σε **επιληπτικές κρίσεις**, αταξία και άνοια.






A


B
C


E
F
m.8344A>G MT-TK mutation
I
II
III
Muscle:
Blood: 3
Urine: 3'

Νόσος	Γενετική Βάση	Κύρια Συμπτώματα	Ιστολογικά Ευρήματα
MERRF	mt-tRNA^Lys	Μυοκλονισμοί, επιληψία, αταξία	Ragged red fibers
MELAS	mt-tRNA^Leu	Εγκεφαλικά επεισόδια, μυϊκή αδυναμία, γαλακτική οξέωση	Μιτοχονδριακή δυσμορφία
LHON	ND4, ND1, ND6	Οπτική νευροπάθεια, τύφλωση	Εκφύλιση οπτικού νεύρου
NARP	ATP6	Νευροπάθεια, αταξία, pigmentary retinopathy	Δυσλειτουργία συμπλόκου V
Leigh Syndrome	ND, ATP6, πυρηνικά γονίδια	Προοδευτική εγκεφαλοπάθεια, αναπνευστική ανεπάρκεια	Νεκρωτικές αλλοιώσεις εγκεφάλου
Kearns-Sayre Syndrome	Μεγάλες deletions στο mtDNA	Εξωφθαλμία, καρδιοπάθεια, μυοπάθεια	Ragged fibers, ανεπάρκεια COX

Σπάνια Μορφή Διαβήτη λόγω Μιτοχονδριακής Δυσλειτουργίας στα Β-Κύτταρα του Παγκρέατος

Φυσιολογικός Μηχανισμός Έκκρισης Ινσουλίνης

Όταν η **γλυκόζη αίματος αυξάνεται**, τα **β-κύτταρα του παγκρέατος** ενεργοποιούν την **οξειδωτική φωσφορυλίωση**, παράγοντας **ATP**.

Η αύξηση της [ATP]:

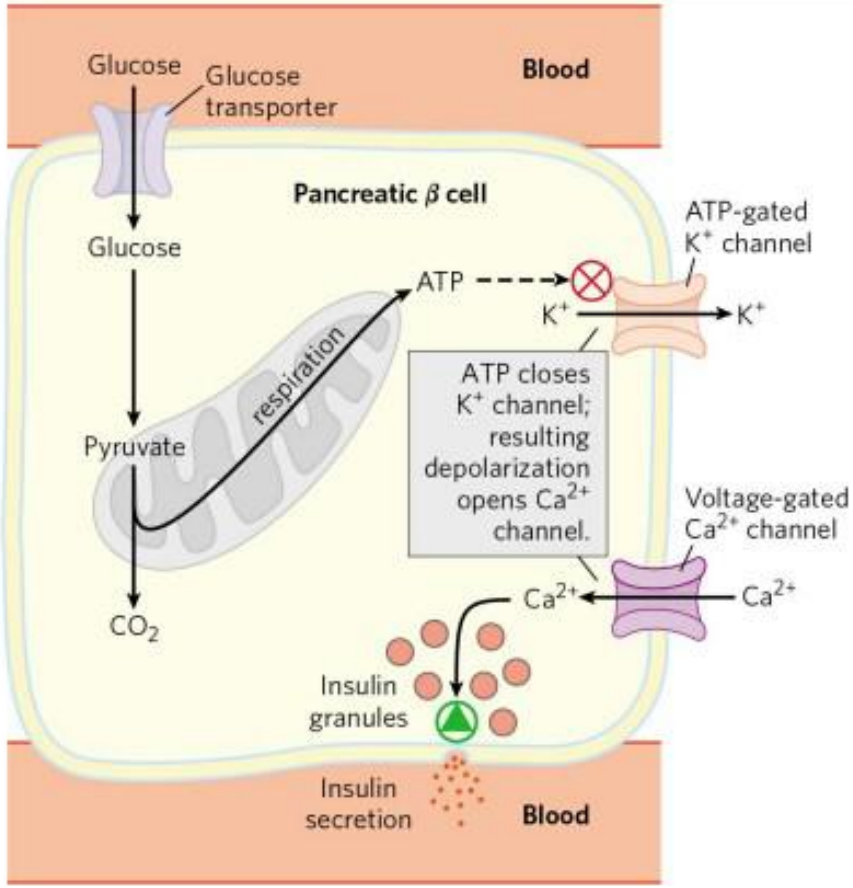
- Προκαλεί **αποπόλωση της πλασματικής μεμβράνης**.
- Ανοίγει **τασεοεξαρτώμενους διαύλους Ca^{2+}**.

Η είσοδος **Ca^{2+}** στο κύτταρο:

- Ενεργοποιεί την **εξωκύττωση** των **εκκριτικών κυστιδίων** που περιέχουν **ινσουλίνη**.
- Η ινσουλίνη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία.

Παθοφυσιολογία της Μιτοχονδριακής Δυσλειτουργίας

- Σε **σπάνιες μορφές διαβήτη**, η **οξειδωτική φωσφορυλίωση στα β-κύτταρα είναι ελαττωματική**.
- Το επίπεδο [ATP] **δεν επαρκεί** για να προκαλέσει αποπόλωση και άνοιγμα των διαύλων Ca^{2+}.
- Ως αποτέλεσμα:
- **Δεν ενεργοποιείται η εξωκύττωση**.
- **Η ινσουλίνη δεν εκκρίνεται**, παρά την παρουσία υψηλής γλυκόζης.



Μιτοχόνδρια και Οξειδωτικό Στρες

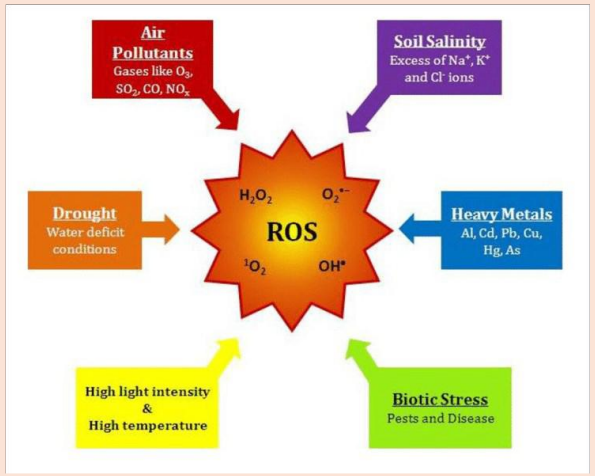
Παραγωγή Αντιδραστικών Ειδών Οξυγόνου (ROS)

Τα **μιτοχόνδρια** είναι η κύρια πηγή παραγωγής **αντιδραστικών παραγώγων οξυγόνου** κατά τη **μείωση του O_2** στην αναπνευστική αλυσίδα.

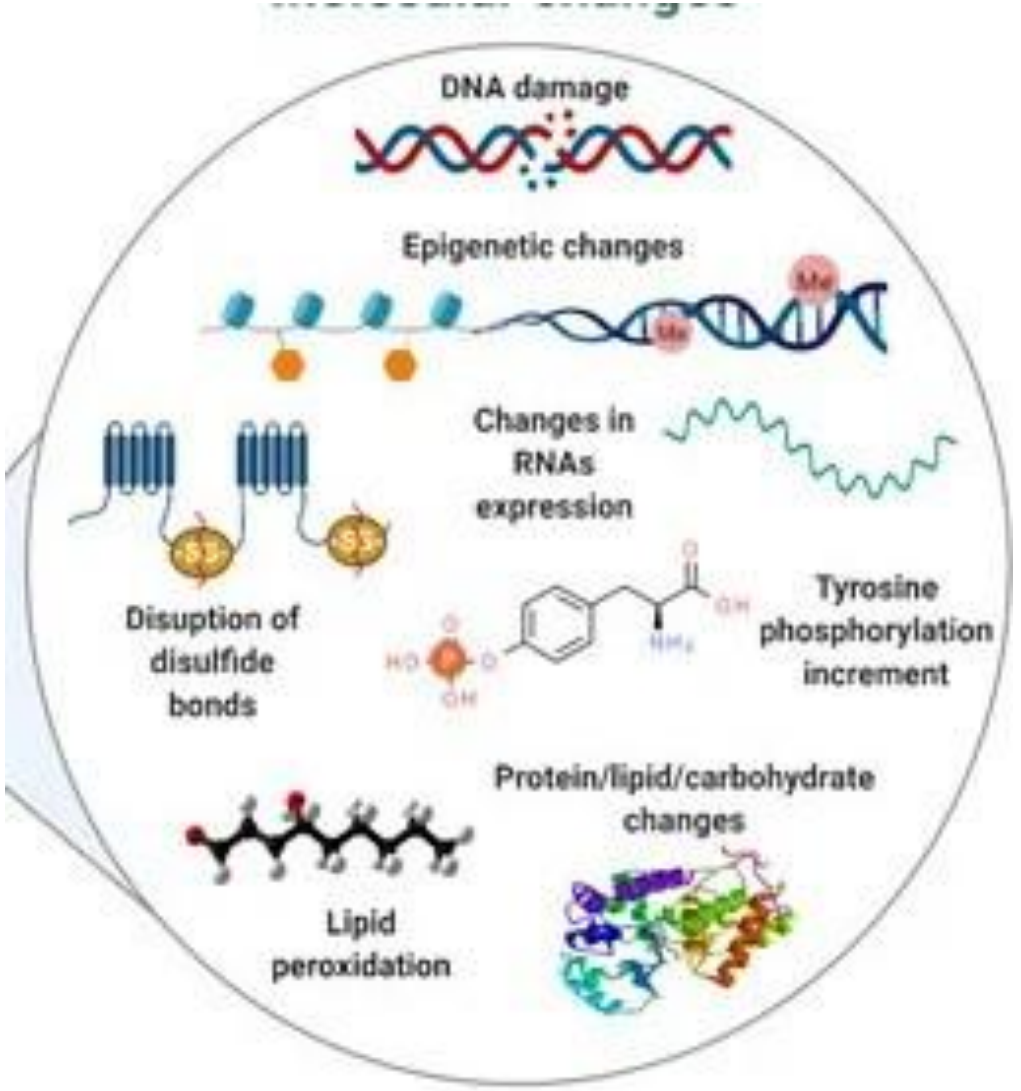
Τα παράγωγα αυτά περιλαμβάνουν:

Ελεύθερες ρίζες και **αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS)**:

- Υπεροξειδική ρίζα (O_2^-)
- Υδροξυλική ρίζα (OH^-)
- Υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2)

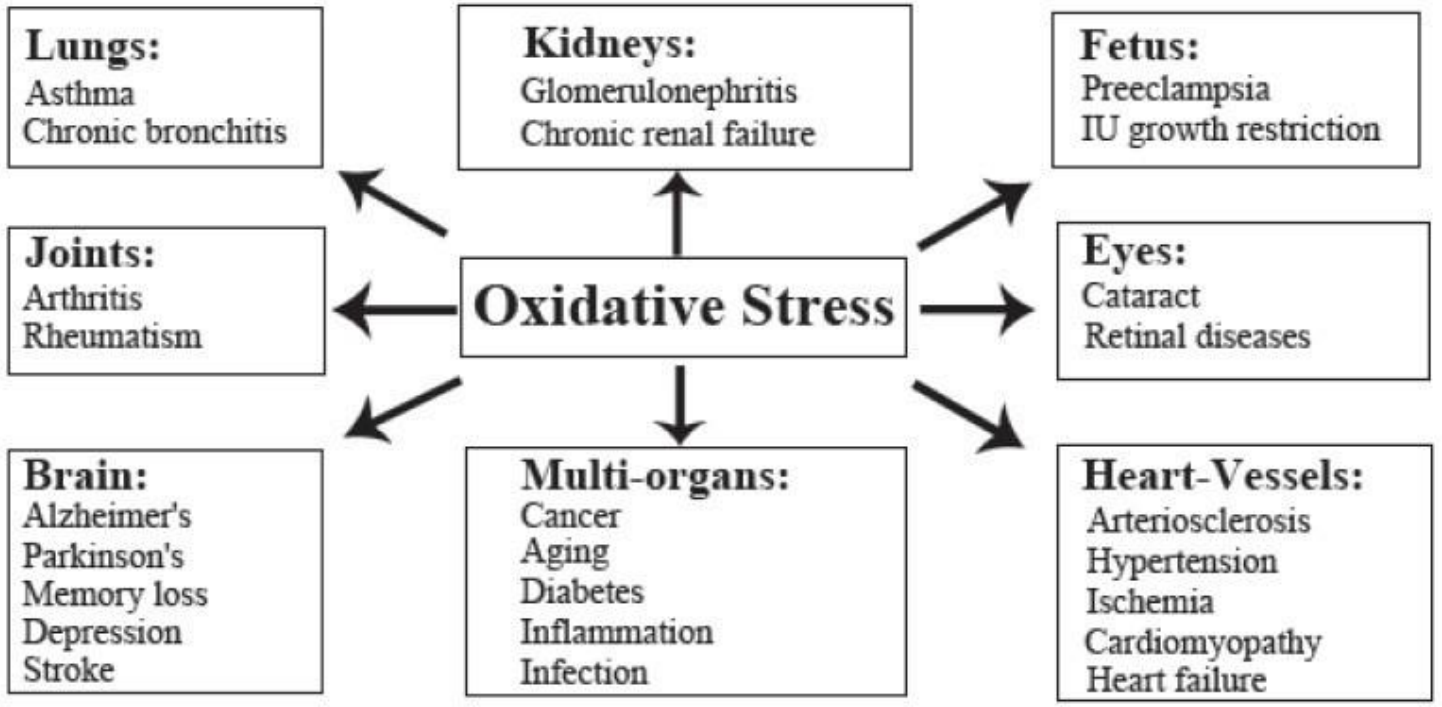


- **Επιπτώσεις στα Κύτταρα**
- Τα ROS μπορούν να προκαλέσουν:
  - **Οξειδωτικές βλάβες** σε **λιπίδια**, **πρωτεΐνες** και **νουκλεϊκά οξέα**.
  - **Διαταραχή της κυτταρικής ομοιόστασης**.
  - **Ενεργοποίηση σηματοδοτικών μονοπατιών** που οδηγούν σε **απόπτωση** ή **φλεγμονή**.



Οξειδωτικό Στρες

- Όταν η παραγωγή ROS **υπερβαίνει τις αντιοξειδωτικές άμυνες** του κυττάρου, προκαλείται **οξειδωτικό στρες**.
- Το οξειδωτικό στρες συνδέεται με:
- **Νευροεκφυλιστικές νόσους** (π.χ. Alzheimer, Parkinson)
- **Καρκινογένεση**
- **Γήρανση**
- **Μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες**



Suggested reading

- Harper's
  Chapter 13
- Lehninger
  Chapter 19.1 – 19.5
- Devlin
  Chapter 14

Thank you for your attention!