

6. Awayda M.S., Shao W., Guo F., Zeidel M., Hill W.G. ENaC – Membrane interactions: regulation of channel activity by membrane order. *J. Gen. Physiol.*, 2004, vol. 123, pp. 709-727.
7. Cobos E.J., Entrena J.M., Nieto F.R., Cendán C.M., Del Pozo E. Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands. *Curr. Neuropharmacol.*, 2008, vol. 6, pp. 344-366.
8. Cobos E.J., Del Pozo E., Baeyens J.M. Irreversible blockade of sigma-1 receptors by haloperidol and its metabolites in guinea pig brain and SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *J. Neurochem.*, 2007, vol. 102, pp. 812-825.
9. Rousseaux C.G., Greene S.F. Sigma receptors [ $\sigma$ R<sub>s</sub>]: biology in normal and diseased states. *J. Recept. Signal. Trans.*, 2016, vol. 36, pp. 327-388.
10. Hellewell S.B., Bruce A., Feinstein G., Orringer J., Williams W., Bowen W.D. Rat liver and kidney contain high densities of sigma 1 and sigma 2 receptors: characterization by ligand binding and photoaffinity labeling. *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, vol. 268, pp. 9-18.
11. Su T.-P., Hayashi T., Maurice T., Buch S., Ruoho A.E. The sigma-1 receptor chaperone as an inter-organelle signaling modulator. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2010, vol. 31, pp. 557-566.
12. Carnally S.M., Johannessen M., Henderson R.M., Jackson M.B., Edwardson J. M. Demonstration of a direct interaction between  $\sigma$ -1 receptors and acid-sensing ion channels. *Biophys. J.*, 2010, vol. 98, pp. 1182-1191.

### МЕХАНО-ХЕМИОСМОТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СОПРЯЖЕНИЯ

Касумов Э.А., Касумов Р.Э., Касумова И.В.

Научно-производственный центр «КОРВЕТ»

дер. Чулпаново, стр. 1, 2-о Домодедово, Московская область, 142000, РФ

e-mail: kasumov\_eldar@mail.ru

**Аннотация.** Одной из главных промежуточных продуктов химической энергии в живых организмах является АТФ. Она синтезируется в основном в  $H^+$ - $F_1F_0$ -АТФ азах, используя энергию фотона либо от окисления питания, либо от солнечной энергии через процессы окислительного - или фотофосфорилирования в энергопреобразующих мембранах митохондрий, хлоропластов и бактерий. Мы предлагаем механо-хемиосмотическую модель сопряжения переноса электронов с синтезом АТФ и циклического низкоамплитудного набухания-сокращения. Согласно этой модели, образуется асимметричный контакт между димерами противоположных  $bc_1$  комплексов внутрикристного пространства митохондрий при сокращении, который является механическим регулятором переноса электронов от [2Fe-2S] кластера к гему  $c_1$ . В этой модели, ОН группы переносятся в матрикс,  $H^+$  медленно (около 9 мсек) во внутрикристное пространство (при этом происходят поляризация мембраны, восстановление цит  $c_1$  и сокращение внутрикристного пространства). Движение протонов в матрикс вызывает нейтрализацию гидроксильных ионов, в результате чего выделяется энергия. Таким образом, основная энергия расходуется на синтез АТФ, на доставку фосфатных ионов в гексамер с помощью С-конца  $\alpha$ -спирали  $\gamma$ -субъединицы как на лифте протв энергетического барьера, образование фосфорильных групп и освобождение из гексамера синтезированных молекул АТФ.

**Ключевые слова:** сопряжение, синтез АТФ, перенос электронов, набухание-сокращение.

### MECHANO-CHEMIOSMOTHIC MODEL OF CONTRACTING

Kasumov E.A., Kasumomov R.E., Kasumova I.V.

Scientific-productional Centre «KORVET@»

Chulanovo vil., bld. 1, dist. Domodedovo, Moscow region, 142000, Russia

e-mail: kasumov\_eldar@mail.ru

**Abstract.** ATP is a main intermediate of chemical energy in the living organisms. It is mainly synthesized in  $H^+$ - $F_1F_0$ -ATPases by utilizing energy equal to energy of foton either from oxidation of foods or from light via the process of oxidative- or photo-phosphorylation in energy transducing membranes of mitochondria, chloroplasts and bacteria. We propose a mechano-chemiosmotic model of electron transfer coupling ATP synthesis and cyclic low amplitude swelling-shrinkage. According to this model, an asymmetric contact between dimers of opposite  $bc_1$  complexes inside the intracristae space is formed during shrinkage of mitochondria, which is a mechanical regulator of electron transfer from [2Fe-2S] cluster to heme  $c_1$ . In this model OH is transferred into matrix and  $H^+$  slowly (about 8 msec) into intra-cristae during energization (a polarization of membrane, a reduction of cyt  $c_1$  and a shrinkage of intra-cristae space occur). The movement of protons to the matrix causes neutralization of hydroxyl ions, as a result of which energy is released. Such, the main energy is consumed for the synthesis of ATP, for delivery of phosphate ions in the hexamer with help C-terminal  $\alpha$ -helix of  $\gamma$ -subunit as on a lift against the energy barrier, a formation of phosphoryl groups and the release of ATP molecules, synthesized from the hexamer.

**Key words:** coupling, ATP synthesis, electron transfer, swelling-shrinkage.

Одной из главных особенностей живых организмов является их способность извлекать и трансформировать энергию фотона из окружающей среды в результате окислительно-восстановительных реакций. Основным интермедиатом химической энергии в них является АТФ, большая часть которого синтезируется в энергопреобразующих мембранах митохондрий, бактерий и хлоропластов. В разные годы возникали химическая [1], конформационная [2], хемиосмотическая [3] гипотезы, позволяющие объяснить, каким образом, освобождающаяся энергия при окислении субстрата или при фотолизе трансформируется в энергию химической связи в молекуле АТФ.

Однако, несмотря на большие усилия, затраченные учеными, до сих пор остается неясным механизм трансформации энергии в энерго-преобразующих мембранах, такого фундаментального жизненного процесса, так как они не рассматривают взаимосвязь между структурными изменениями органелл, переносом электронов и процессом синтеза АТФ.

Ранее мы предположили, что [4] электрон переходит от [2Fe-2S] кластера одного димера на гем  $c_1$  другого димера цитохром  $bc_1$  комплекса, расположенного на противоположной стороне мембраны крист при сокращении митохондрий, где набухание-сокращение митохондрий выполняет регуляторную функцию переноса электронов. На основе собственных и литературных данных, в том числе многочисленных данных о механизме синтеза АТФ мы предлагаем механо-хемиосмотическую модель сопряжения переноса электронов и синтеза АТФ, где сопряженными являются: перенос электронов по ЭТЦ, перенос протонов, передвижение катионов, низкоамплитудное набухание - сокращение и синтез АТФ [5]. Наша модель принимает основу хемиосмотической модели и дополняет ее динамическими свойствами, присущими биологическим структурам, учитывая регуляторную роль низкоамплитудного набухания – сокращения.

Мы разделили механо-хемиосмотической модель условно на две стадии: стадия сокращения межмембранного пространства (энергизация) и стадия набухания межмембранного пространства (деэнергизация).

Стадия сокращения. Внутрикристное пространство находится в набухом состоянии. За счет работы электрон транспортной цепи протоны перекачиваются в межмембранное пространство, а гидроксильные группы в матрикс, где возникает электрохимический потенциал -  $\Delta\mu_{H^+}$  (электрический потенциал -  $\Delta\phi$  и  $\Delta pH$ ) по разные стороны внутренней мембраны. Начинается протонирование внутренней мембраны митохондрий с межмембранной стороны. Передвижение протонов в матрикс за счет протон движущей силы приводит к нейтрализации гидроксильных групп и  $pH$  до 7,0. В результате, чего высвобождается энергия, которая используется для электростатического взаимодействия. При этом, ионы кальция закачиваются в межмембранное пространство через кальциевый унипортер, а ионы  $K^+$ ,  $Cl^-$  с гидратной оболочкой в матрикс через  $c$ -кольцо АТФ-синтазы, вследствие чего происходит сокращение межмембранного пространства.

Ионы фосфата связываются с положительно заряженными остатками  $b_2$ -субъединиц и С- и N-концевыми спиралями  $\gamma$ -субъединицы (см. рис.1а). Связывание фосфата с  $b_2$ -субъединицами будет скручивать по противочасовой стрелке двух скрученных альфа спиральных белков, что приведет к притягиванию  $\alpha_3\beta_3$  гексамера к мембране. Связывание же фосфата с N-концевой частью  $\gamma$ -субъединицы приведет к её вращению по противочасовой стрелке из-за конструктивной особенности  $\gamma$ -субъединицы в электрическом поле (трансмембранного потенциала). Таким образом, вращение на  $30^\circ$  (один ион фосфата будет вращать на  $30^\circ$ ) приведет N-концевую часть  $\gamma$ -субъединицы к петле  $\alpha$ -субъединицы в зоне каталитической области  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. Поскольку  $\alpha_3\beta_3$  гексамер притягивается к мембране за счет скручивания по против часовой стрелке  $b_2$ -субъединицы (в качестве право спирально скрученного каната, прикрепленного в мембране в апикальной части гексамера и в мембране), то благодаря винтообразной структуре N-концевой спирали  $\gamma$ -субъединицы положительно заряженные остатки на винте будут совпадать с  $\alpha$ -спиральными петлями  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц при вращении  $\gamma$ -субъединицы.

Таким образом, вращения на  $360^\circ$   $\gamma$ -субъединицы будет достаточно, чтобы N-концевая часть  $\gamma$ -субъединицы оказалась в контакте с  $\alpha$ -спиральными петлями всех  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. В это же время  $\alpha_3\beta_3$ -гексамер будет полностью притянутым  $b_2$ -субъединицей полностью к мембране, что защитит доступ снизу к активным центрам ферментного комплекса и будут доставлены три ионы фосфата в связанном виде с С-концевой спиралью  $\gamma$ -субъединицы внутрь гексамера (в зону активных центров) против энергетического барьера. В этом цикле высвобождаются все ранее синтезированные молекулы АТФ и присоединяются молекулы АДФ в  $\alpha$ -субъединицах, из которых заблаговременно переходят молекулы АДФ в  $\beta$ -субъединицы. Стадия сокращения занимает по нашим расчетам около 9 мсек.

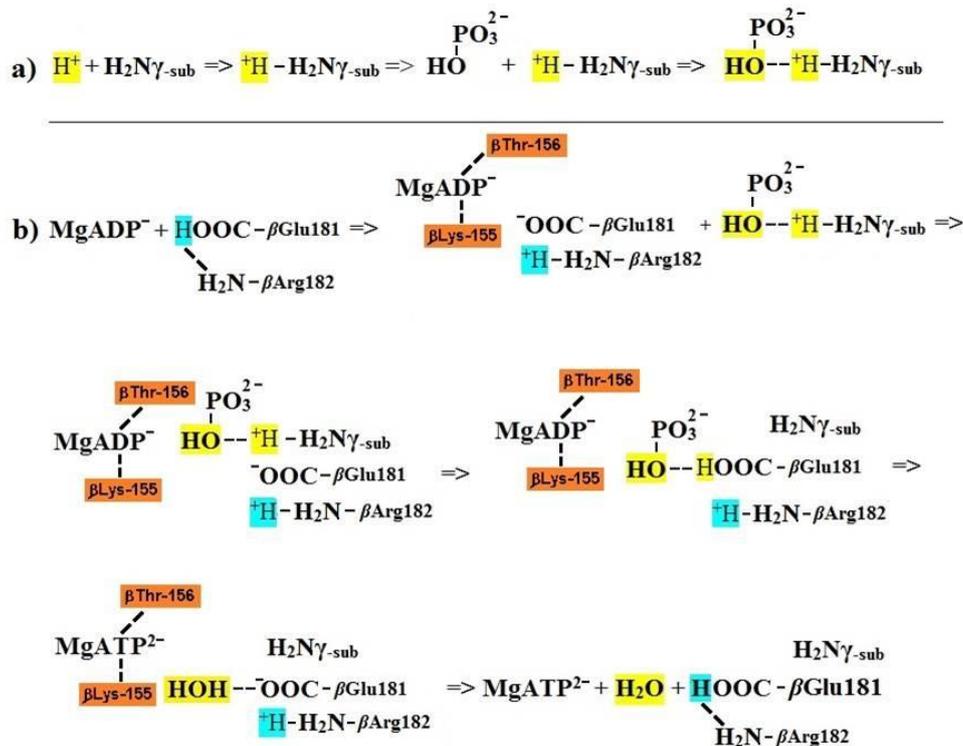


Рисунок 1 – а) схематическое изображение протонирования и фосфатизации гамма субъединицы; б) схематическое изображение синтеза АТФ в активном центре АТФ-синтетазы

Стадия набухания. Если к митохондриям в энергизованно-скрученном состоянии внутренней мембраны добавить АДФ, то синтезируется АТФ, митохондрии набухают и переходят в неэнергизованное состояние (при добавлении же ионов кальция митохондрии просто деэнергизуются вызывая деполяризацию, набухают). АДФ вызывает деполяризацию мембраны, ионный канал *c*-кольца открывается и насос выкачивает ионы кальция и хлора в нижнюю часть гексамера, а ионы калия в межмембранное пространство через калиевый унипортер. Поскольку ионы кальция вызывают дестабилизацию белковой молекулы за счет связывания ионов фосфата, происходит дефосфатизация  $\gamma$ -субъединицы и  $b_2$ -субъединицы. В условиях деполяризации  $\gamma$ -субъединица будет вращаться по часовой стрелке. По мере вращения  $\gamma$ -субъединицы  $\alpha$ -спиральные петли  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц будут протонироваться и переходить в закрытое состояние. При этом в активных центрах  $\beta$ -субъединиц будут синтезироваться молекулы АТФ (схема б), которые будут высвобождаться только при энергизации в следующем цикле. Стадия набухания очень быстрая, по нашему мнению, занимает около 1 мсек. На стадии набухания АТФ-синтетаза будет выглядеть как гриб, выступая из мембраны на 3-5 нм.

Таким образом, основная энергия для синтеза АТФ затрачивается для доставки ионов фосфата в активный центр фермента против энергетического барьера, образованию фосфорильных групп и для высвобождения синтезированных молекул АТФ через апикальную часть гексамера. Поскольку в данном механизме играет одну из ключевых ролей ионы кальция, очевидно, что при нарушении проницаемости внешней мембраны митохондрий или других органелл, вызывающих увеличение концентрации ионов кальция в клетке, следовательно, и деполяризацию, приведет к нарушению синтеза АТФ

#### Список литературы / References:

1. Lipmann F. *Metabolic process patterns*. - In: "Currents in biochemical research". Interscience Publishers, NY, 1946, 137 p.
2. Boyer P.D. A model for conformational coupling of membrane potential and proton translocation to ATP synthesis and to active transport. *FEBS let.*, 1975, vol. 58, pp. 1-6.
3. Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemiosmotic type of mechanism. *Nature*, 1961, vol. 191, pp. 144-148.
4. Kasumov E.A., Zaitseva M.G., Kasumova I.V., Senakhova M.A. Changes of mitochondrial volume changes and functional activity in relation to ion transport. *Soviet Plant Physiology*, 1991, vol. 38, pp. 179-183.
5. Kasumov E.A., Kasumov R.E., Kasumova I.V. A mechano-chemiosmotic model for the coupling of electron and proton transfer to ATP synthesis in energy-transforming membranes: a personal perspective. *Photosynthesis Research*, 2015, vol. 123, pp. 1-22.