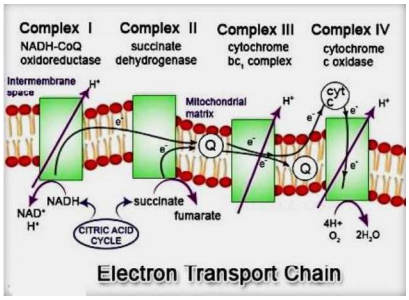


Electron transport inhibitors:-

Components के order determination के लिए electron transport chain में specific electron carriers के लिए several inhibitors होते है।

Respiratory Chain Sites	Inhibitor
Complex I: NADH: CoQ reductase	Piericidin Amytal Rotenone
Complex III: Cytochrome c reductase	Antimycin A
Complex IV: Cytochrome oxidase	Cyanide ion Carbon monoxide
ATP synthase	Oligomycin
ADP/ATP translocase	Atractyloside, Bongkrekate

Components के order determination के लिए electron transport chain में specific electron carriers के लिए कई inhibitors होते है।

For example:

* **Cyanide (CN), azide (N_3) and carbon monoxide (CO)** सभी cytochrome oxidase को inhibit करते है।

Oxidative phosphorylation

Oxidative phosphorylation में ATP का synthesis (Phosphorylation) होता है। जब NADH और $FADH_2$ का oxidation electron transport से respiratory chain में होता है। Unlike substrate level phosphorylation, इसमें phosphorylated chemical intermediates का involve नहीं होता है। Rather, एक different mechanism से होता है। जिसे **chemiosmotic hypothsis** कहते है।

इसे **1961 में Peter Mitchell** ने propose किया। इसके अनुसार mitochondrial inner membrane के आर–पार electron transport से proton gradient पैदा होता है। जो ATP का synthesis करता है। इस प्रकार, यह chemical intermediate नहीं है।

ATP का वास्तव में निर्माण enzyme **ATP synthase** करता है। जो inner mitochondrial membrane में स्थित होता है।

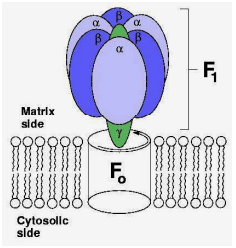
Aadhar Institute
27, Kisaan Marg, Tonk Road, Jaipur-302015
in case of any doubt WhatsApp us at 9314503070

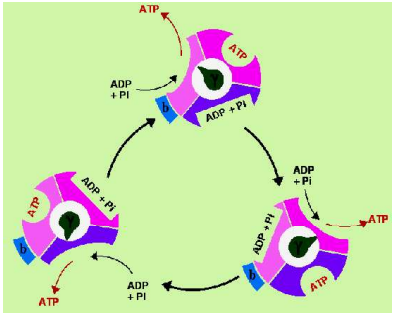
सारांश में, respiratory chain में NADH के oxidation से three H^+ pump (NADH dehydrogenase, the **cytochrome bc_1** and **cytochrome oxidase**) mitochondrial matrix से inner mitochondrial membrane के आर–पार intermembrane space में H^+ ions को pumped out करते है। **[क्योंकि $FADH_2$ का reoxidized ubiquinone से होने पर H^+ ions को pump out only cytochrome bc_1 complex और cytochrome oxidase करते है, इसलिए ATP के बनने की मात्रा, NADH से कम होती है]**

Electrically charge ion के pump के कारण free energy change उसके electrical charge और species की concentration से सम्बन्धित होता है। H^+ ions के pump से intermembrane space में H^+ ions की concentration ज्यादा हो जाती है और inner mitochondrial membrane जो intermembrane space की ओर होती है, positive हो जाती है। इस प्रकार, पूरा **electrochemical proton gradient** बन जाता है।

ATP synthase protons को फिर से mitochondrial matrix में प्रवाहित होता है और ATP synthesis को चलाता है। ATP synthase का चालन **proton-motive force** करता है, यह pH gradient and membrane potential का योग होता है।

NADH के per molecule से 3 ATP और $FADH_2$ के per molecule से 2 ATP generation होता है, हाल ही में यह मापा गया है कि NADH and FADH के प्रत्येक molecule से क्रमशः 2.5 and 1.5 ATP का उत्पादन होता है।





ATP synthase as a rotatory engine:

- ATP synthase, inner membrane से गोलाकार उभार के रूप में होता है। mitochondria के अल्ट्रासोनिक विघटन करने पर, sub-mitochhondrial vesicles बनती है, इसमें बाहर की ओर ATP synthase के spheres गोलाभ होते है।
- **1960 में Racker** ने बताया कि इन spheres को हटाया जा सकता है और निकाले हुए spheres ATP को hydrolyze करते है। इस प्रकार spheres में ATPase activity (called F_1 **ATPase**) होती है।
- F_1 ATPase में पांच प्रकार की polypeptide होती है। Stripped sub-mitochondrial vesicles में electrons का transport तो होता है, but ATP का synthesis नहीं होता है, क्योंकि इसमें F_1 ATPase नहीं होता है।
- अलग की हुई submitochondrial vesicles में ATP synthase का दूसरा मुख्य हिस्सा coupling factor O or F_o particle होता है, F_o एक proton channel है, जो inner mitochondrial membrane में धंसा होता है, Since ATP synthase में दो major part होने के कारण इसे **F_o F_1 ATPase** भी कहते है। F_o and F1 के मध्य का तन्तु कई अतिरिक्त polypeptides का बना होता है।
- Electron transport से पूरा complex, energy का उत्पादन, ATP synthesis से करता है। जबकि अकेला, F_1 component बिना electron transport के coupling से, ATP को hydrolyze करता है।

Aadhar Institute
27, Kisaan Marg, Tonk Road, Jaipur-302015
in case of any doubt WhatsApp us at 9314503070

- आश्चर्यजनक रूप से , ATP synthase का F_1 portion एक rotatory engine (घुर्णित ईंजन) है, जो ATP hydrolysis और ATP synthesis के समय γ subunit के द्वारा subunits $(\alpha\beta)_3$ की तुलना में rotate करता है। वैसे ये प्रकृति के सबसे छोटे **rotatory engine** है।

Coupling and Respiratory Control

Electron transport, ATP synthesis से tightly **coupled** (अच्छी तरह से युगमित) है (i.e. electron का flow oxygen को होने पर ही, ADP के phosphorylation से ATP बनता है।) साफ तौर पर, proton gradient के होने पर ही ATP का synthesis होता है।

इस प्रकार oxidative phosphorylation में NADH या $FADH_2$, oxygen, ADP और inorganic phosphate की आवश्यकता होती है। Oxidative phospharylation की वास्तविक दर, ADP की उपलब्धता से सुनिश्चित होती है। ADP की सांद्रता mitochondria में बढने पर oxygen consumption भी बढ़ जाता है और जब सभी ADP का phosphorylation ATP में हो जाता है, तो oxygen utilization की रफ्तार कम हो जाती है।

यह एक respiratory नियंत्रण प्रक्रिया है। इस प्रकार, ATP synthesis की आवश्यकता पर से electrons प्रवाहित होता है, ATP का level high and ADP का level low होने पर electron का परिवहन नहीं होता है और NADH, $FADH_2$ और citrate अधिक मात्रा में इक्ट्ठा होकर glycolysis and citric acid cycle को inhibit करते है।

Uncouplers:

1. Some chemicals, such as 2,4-dinitrophenol (DNP), एक **uncoupling agents** है, जो ATP के synthesis को inhibit करते है, लेकिन electron का परिवहन चलते रहता है और oxygen का उपयोग होता है। कारण यह है कि, **DNP and other uncoupling agents, lipid-soluble** है, जो H^+ ions से bind होकर इनका transport, membrane के आर–पार करते है (i.e. ये **H^+ ionophores** है।). DNP, H^+ ions को फिर से mitochondrian में लाता है और proton gradient के formation को रोकता है। क्योंकि proton gradient के नहीं बनने से ATP भी नहीं बनते है। अब तो, electron transport से energy का release, ऊष्मा के रूप में होता है।
2. Uncoupling से ऊष्मा के उत्पादन को nonshivering **thermogenesis** कहते है। यह कुछ जैविक परिस्थितियों में महत्वपूर्ण है।
   For example: **brown adipose tissue में uncoupling प्राकृतिक होती है।** यह tissue mitochondria, inner mitochondrial membranes की protein **thermogenin** (or uncoupling protein) में पाया जाता है।
3. Thermogenin H^+ ions का प्रवाह फिर से mitochondria में बिना ATP synthase में enter किये होता है। इस प्रकार, यह electron transport and oxidative phosphorylation को uncouple करके, ऊष्मा पैदा करता है। Brown adipose tissue body के sensitive area सम्वेदी क्षेत्रों में पाया जाता है, जहां ऊष्मा उत्पादन से ठण्ड में रक्षा होती है।
   जैसे: - कुछ नवजात animals (including humans) और hibernating animals, brown adipose tissue के अलावा, thermo-genesis के द्वारा body का temperature maintain करते है।

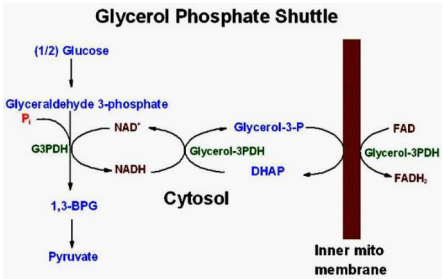
SHUTTLE SYSTEM

Reoxidation of cytosolic NADH:

1. Inner mitochondrial membrane, NADH के लिए अपारगम्य है। इस लिये , glycolysis से cytoplasm में बने हुए NADH का reoxidation एक **membrane shuttle** से होता है। इसमें एक enzyme का combination, membrane के impermeability barrier को bypass करता है।
2. Cytosol में dihydroxyacetone phosphate का reduction glycerol 3-phosphate में, और NADH का reoxidation NAD^+ में, cytosolic glycerol 3-phosphate dehydrogenase के द्वारा होता है।
3. Glycerol 3-phosphate का diffusion inner mitochondrial membrane से होता है और again dihydroxyacetone phosphate में mitochondrial transmembrane protein glycerol 3-phosphate dehydrogenase के द्वारा convert हो जाता है। Dihydroxyacetone phosphate cytosol में दूबारा प्रवाहित हो जाता है।
4. इसमें NAD^+ की जगह FAD का use enzyme glycerol 3-phosphate dehydrogenase करता है तथा enzyme-linked $FADH_2$ ($E.FADH_2$) का reoxidation, same inner mitochondrial membrane के ubiquinone को electron के परिवहन से होता है।

Aadhar Institute
27, Kisaan Marg, Tonk Road, Jaipur-302015
in case of any doubt WhatsApp us at 9314503070

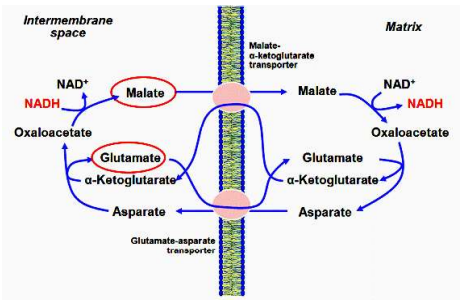
ध्यान दीजिये, इसमें cytoplasmic NADH का transfer electron transport chain को होता है। चूंकि NADH से प्राप्त two electron, electron transport chain में $FADH_2$ के द्वारा प्रवेश करते है।



कुछ ऐसा ही shuttle **heart** और **liver** में होता है, जिसे **malate-aspartate shuttle** कहते है। Cytoplasmic malate dehydrogenase, oxaloacetate को malate में बदलता है and NADH का reoxidation NAD^+ में होता है। Malate mitochondria में **malate-α-ketoglutarate** की मदद से प्रवेश करता है। जो कि inner mitochondrial membrane में होता है। Matrix में malate का reoxidation oxaloacetate में होता है और NAD^+ से NADH बनता है।

Oxaloacetate inner mitochondrial membrane को पार नहीं कर सकता है। इस प्रकार, यह aspartate में transamination के द्वारा परिवर्तित हो जाता है, जो mitrochondria से बाहर निकलके cytosol में दूबारा oxaloacetate में transamination के द्वारा convert हो जाता है। इस cycle का net result electron का transfer, cytosol NADH से mitochondrial matrix NADH को करना है।

MALATE ASPATRTAT SHUTTLE



Aadhar Institute
27, Kisaan Marg, Tonk Road, Jaipur-302015
in case of any doubt WhatsApp us at 9314503070