

Metabolizem in energija

Metabolizem

Vsota vseh kemijskih reakcij v organizmu, njihovo uravnavanje, in vse energetske spremembe ki potekajo v organizmih.

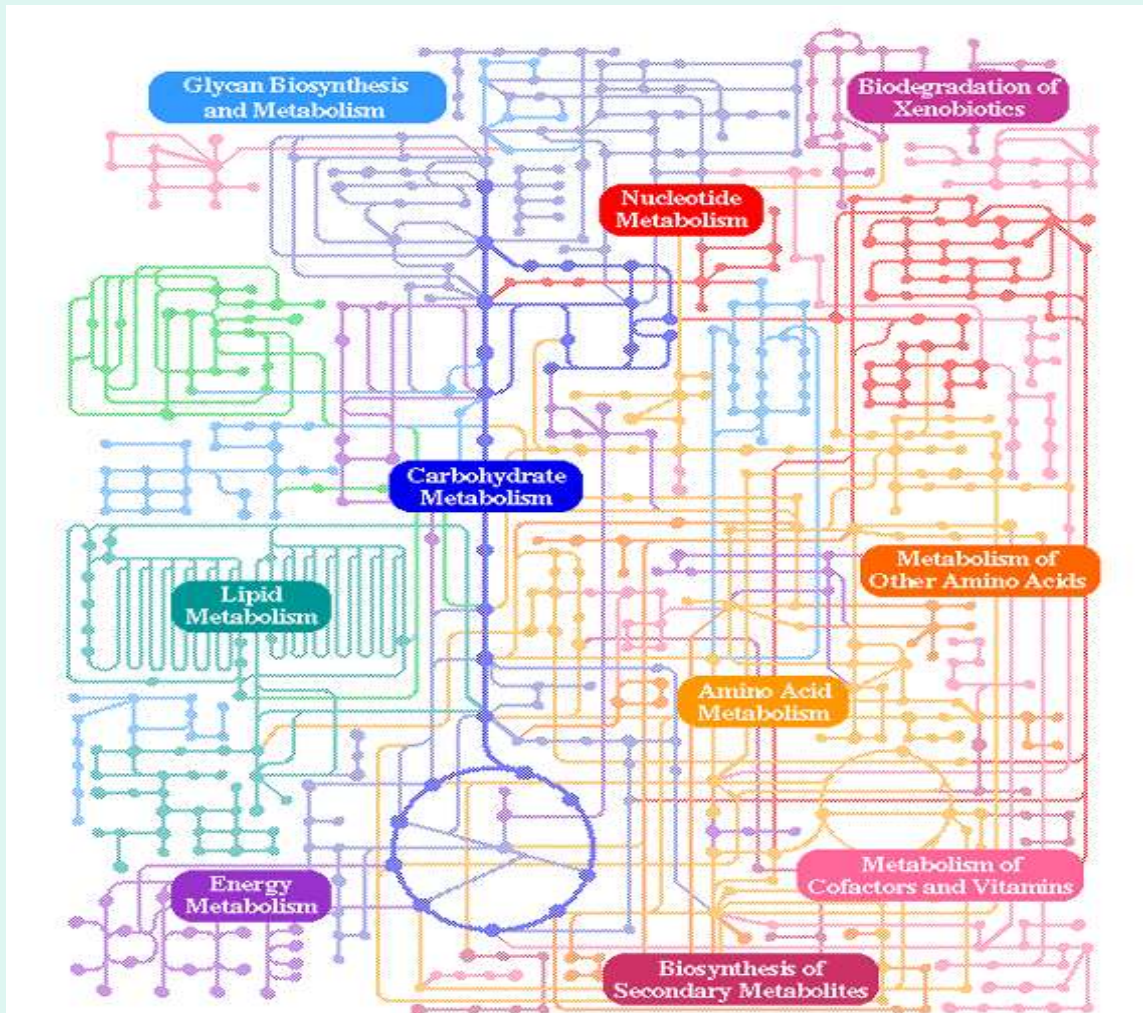
Metabolizem vključuje različne metabolične poti, zato da celica:

- pridobi energijo
- pretvori hranilne molekule v gradnike svojih molekul,
- polimerizira monomerne gradnike v makromolekule (proteine, NK, polisaharide)
- sintetizira in razgrajuje biomolekule,
- eliminira odpadne snovi

Življenje potrebuje energijo

- vsa energija prihaja na zemljo od sonca.
- rastline-uporabljajo sončno energijo ki jo shranjujejo v kemijskih vezeh, ogljikovih hidratov
- človek in drugi ne fotosintetski organizmi dobijo energijo z razgradnjo hranil, **maščob in ogljikovih hidratov**

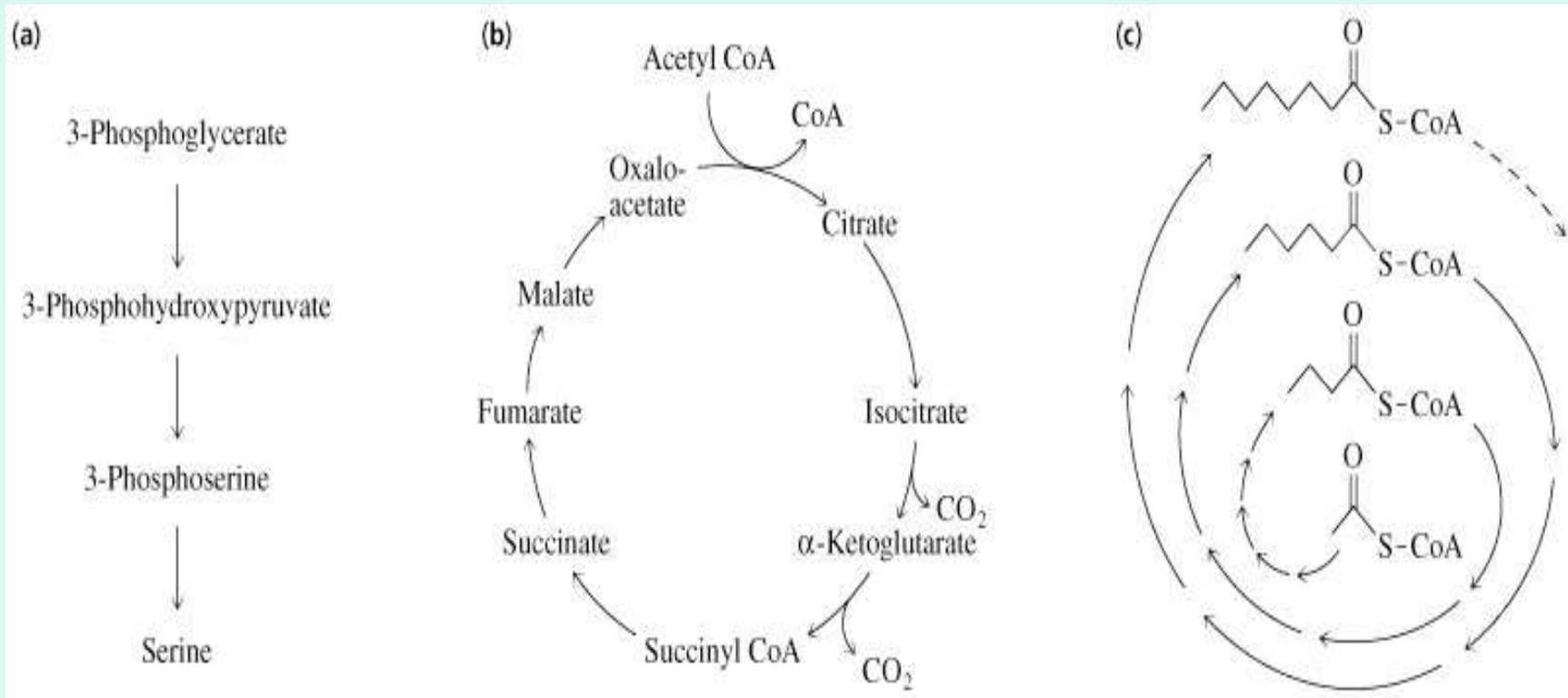
Metabolične poti



Metabolizem poteka kot niz zaporednih encimsko kataliziranih reakcij

- pri vsaki nastane produkt ki je reaktant v naslednji reakciji
- zaporedje reakcij ki imajo specifično vlogo imenujemo **metabolična pot**

Organizacija metaboličnih poti



Linearna pot
(produkti reakcije
so substrati
naslednje reakcije)

Ciklična pot
(intermediati se
reciklirajo)

Spiralna (isti set encimov
deluje ponovno)

Tipi metabolnih poti

Katabolizem:

- razgradnja hranil

(energetsko bogatih reduciranih molekul:
C-hidratov, proteinov, maščob

do energetsko revnejših molekul: CO_2 , H_2O in NH_3)

- kemijski proces je oksidacija

- energija se sprošča (eksergonski proces)

in zbere v molekuli ATP in reduciranih koencimih
NADH, NADPH

Anabolizem:

- izgradnja bioloških molekul

(proteinov, polisaharidov, nukleinskih kis. iz
energetsko revnih molekul:
aminokislin, sladkorjev, dušikovih baz)

- kemijski proces je redukcija

- energija se porablja (endergonski proces)

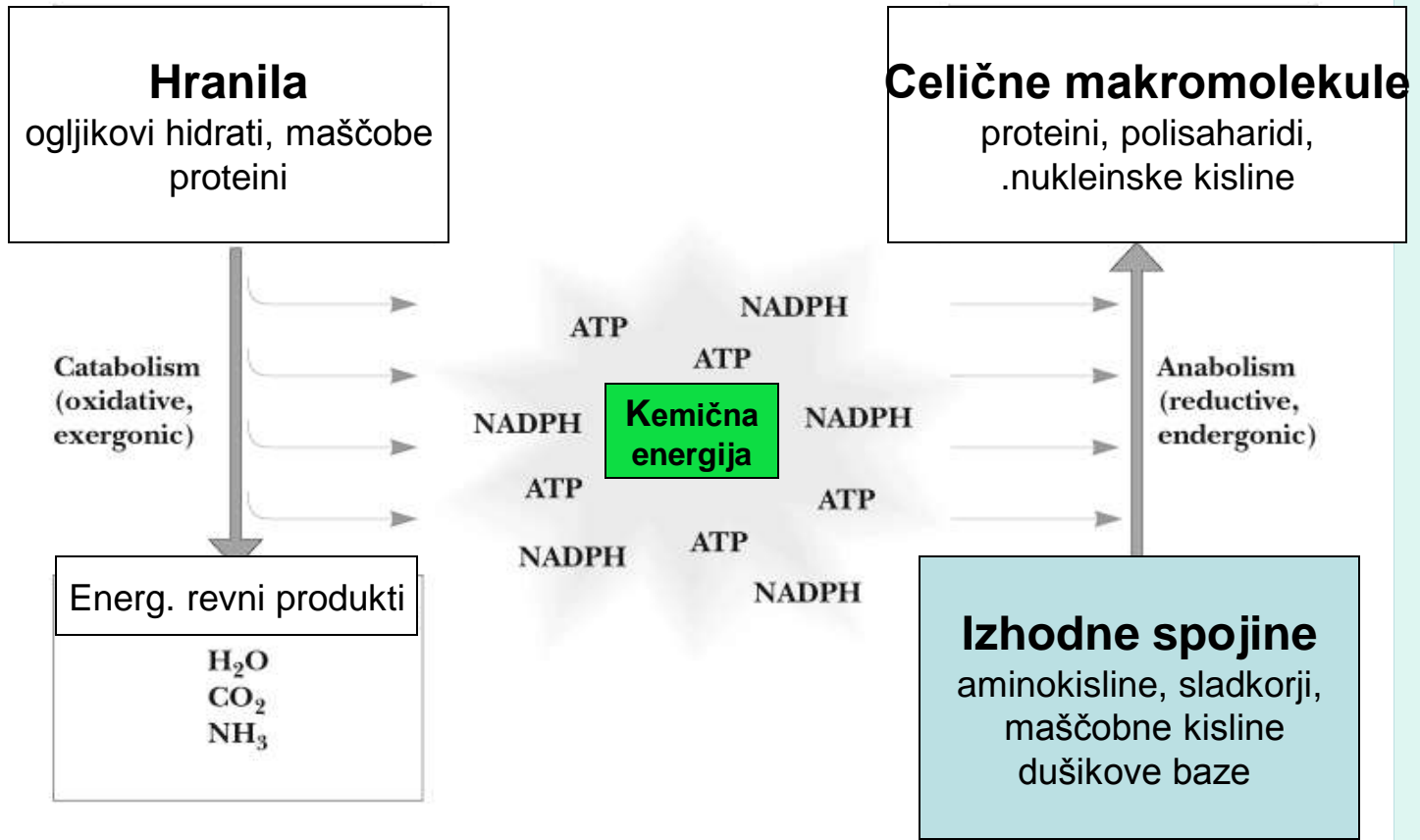
iz molekul ATP, NADH in NADPH

Obe glavne poti metabolizma, katabolizem in anabolizem sta tesno povezani. Povezuje jih energijski cikel ATP.

Uravnani so tako da v celici nikoli ne poteka hkrati sinteza in razgradnja iste snovi.

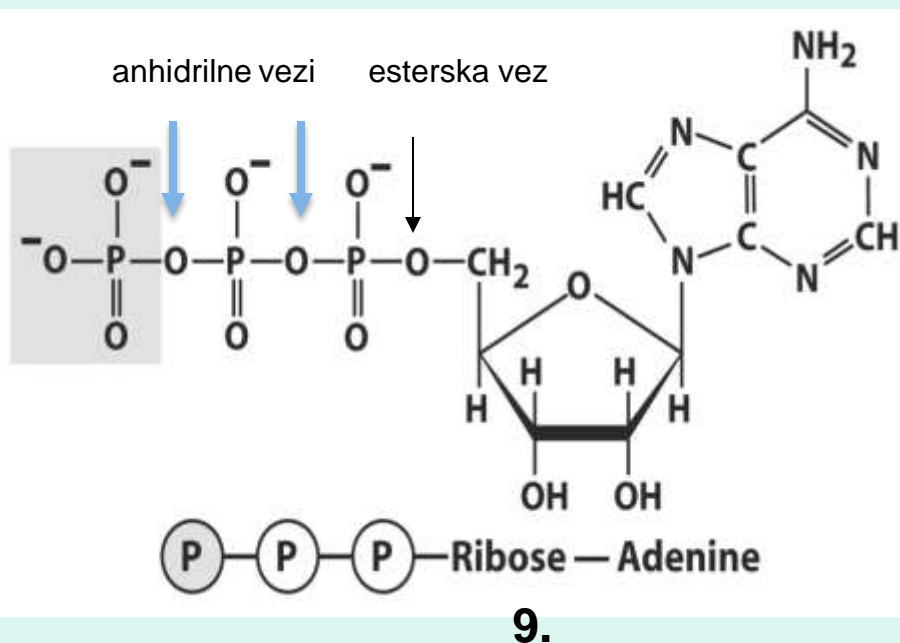
Katabolne in anabolne reakcije so povezane energijsko

Figure 18.4



ATP- Adenozin trifosfat: posrednik energije v celicah

ATP je nukleotid sestavljen: baze adenina, skadkorja riboze in treh fosfatnih skupin -energijsko bogata molekula zaradi **anhidridne vezi (O-P)** med fosfati.



Energija se sprosti ko se fosfatna skupina prenese na drugo molekulo

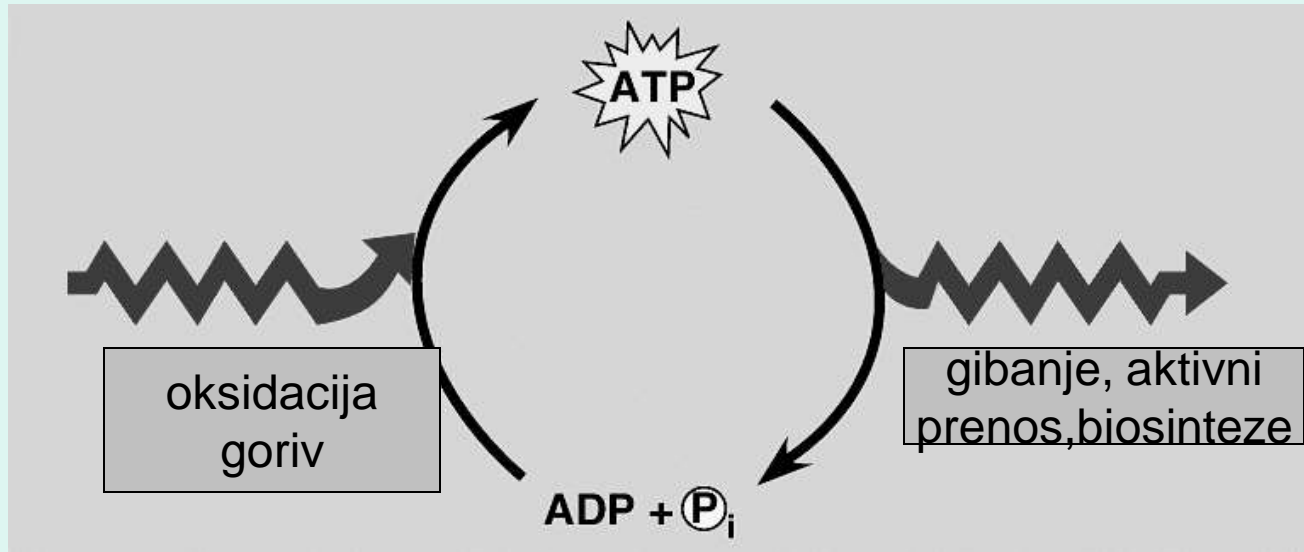
Prenos fosforilne skupine ($-\text{PO}_3^{2-}$) z ATP na vodo

TABLE 10.1 Standard free energies of hydrolysis for ATP and AMP

Major ionic form of reactants and products	$\Delta G^{\ominus \prime}$ hydrolysis (kJ mol ⁻¹)
$\text{ATP}^{\oplus} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{ADP}^{\oplus} + \text{HPO}_4^{\ominus} + \text{H}^{\oplus}$	-30
$\text{ATP}^{\oplus} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{AMP}^{\ominus} + \text{HP}_2\text{O}_7^{\ominus} + \text{H}^{\oplus}$	-32
$\text{AMP}^{\ominus} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Adenosine} + \text{HPO}_4^{\ominus}$	-14

Proces razpada anhidrilnih vezi je močno eksergonski (sprošča energijo) in se lahko veže na endergonske reakcije (ki zahtevajo energijo)

ATP/ADP ciklus



ATP je obnovljiv vir energije:

- v telesu imamo 100g ATP
- v 24 urah porabimo in obnovimo 70kg ATP

Načini obnove: - fosforilacija na ravni substrata
- oksidativna fosforilacija v dihalni verigi

ENERGIJSKO BOGATE SPOJINE

Kemijsko nestabilne snovi, katerih razpad (hidroliza) je zelo eksergonski oz. spontan $-\Delta G_0'$

Imajo velik potencial za oddajanje skupine

-ATP

-drugi nukleotid-trifosfati (NTP) namesto baze adenina je gvanin, citozin ali uracil (označujemo jih s kraticami **GTP, CTP, UTP**)

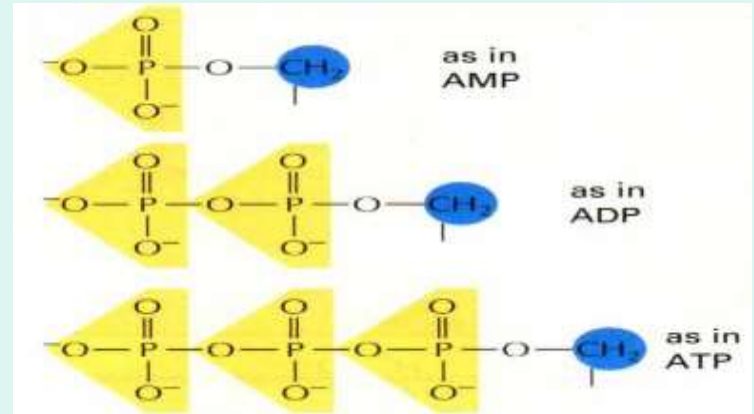
so viri energije za različne biosintetske procese:

GTP: glukoneogeneza, sinteza proteinov

UTP: sinteza glikogena

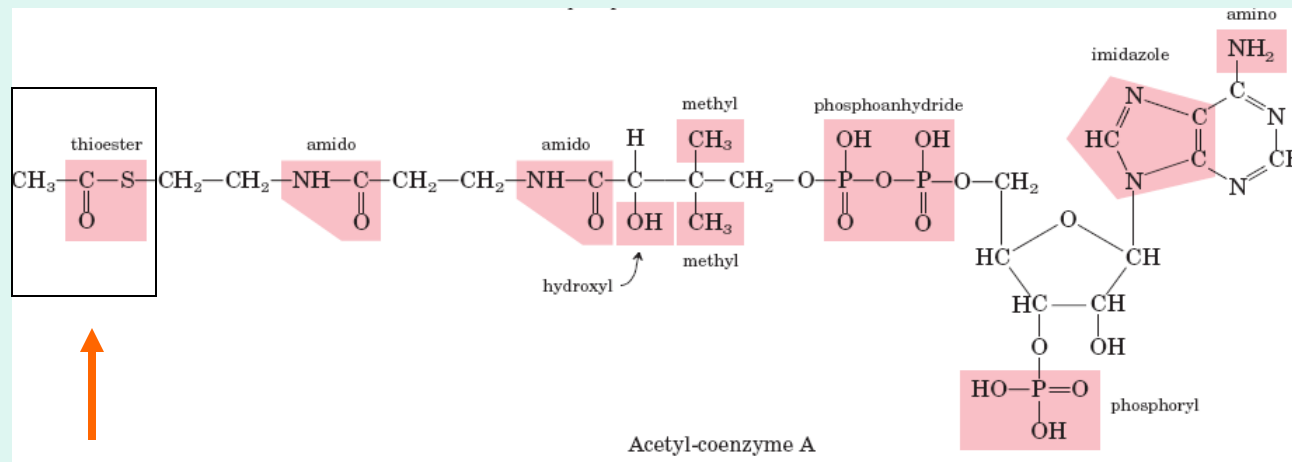
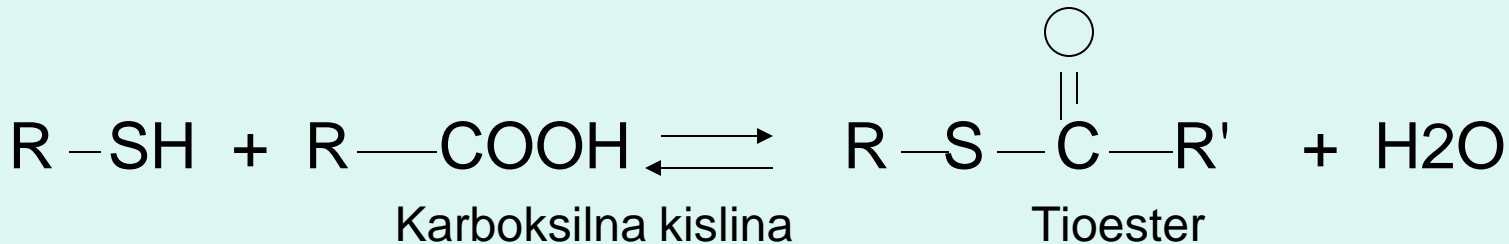
CTP: sinteza lipidov

-Tioestri



acetil - koencim A

Primer nefosforilirane energijsko bogate spojine :acetil - koencim A

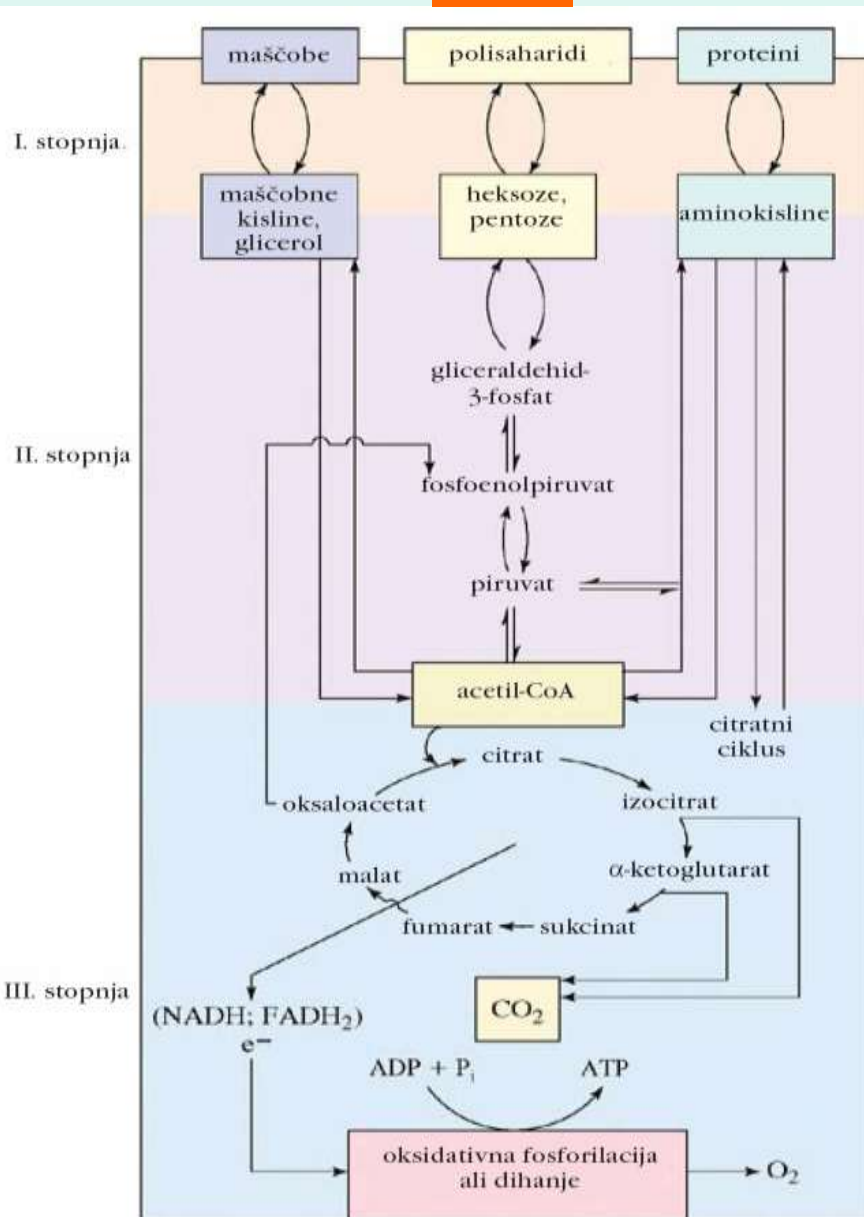


Nastane ko se tiol koencima A zaestri s karboksilno skupino

V tioesterski vezi je veliko energije ki se sprosti pri prenosu acetilne skupine napr. na vodo (-31,4 kJ /mol)

Stopnje katabolizma

Hranila



I. Stopnja: Razgradnja makromolekul (protreinov, polisaharidov in maščob) v osnovne gradnike (reakcije hidrolitične cepitve)

II. Stopnja: Oksidacija: aminokislin, maščobnih kislin in monosaharidov do **acetyl-CoA**, sproščena energija se shrani v ATP in NADH

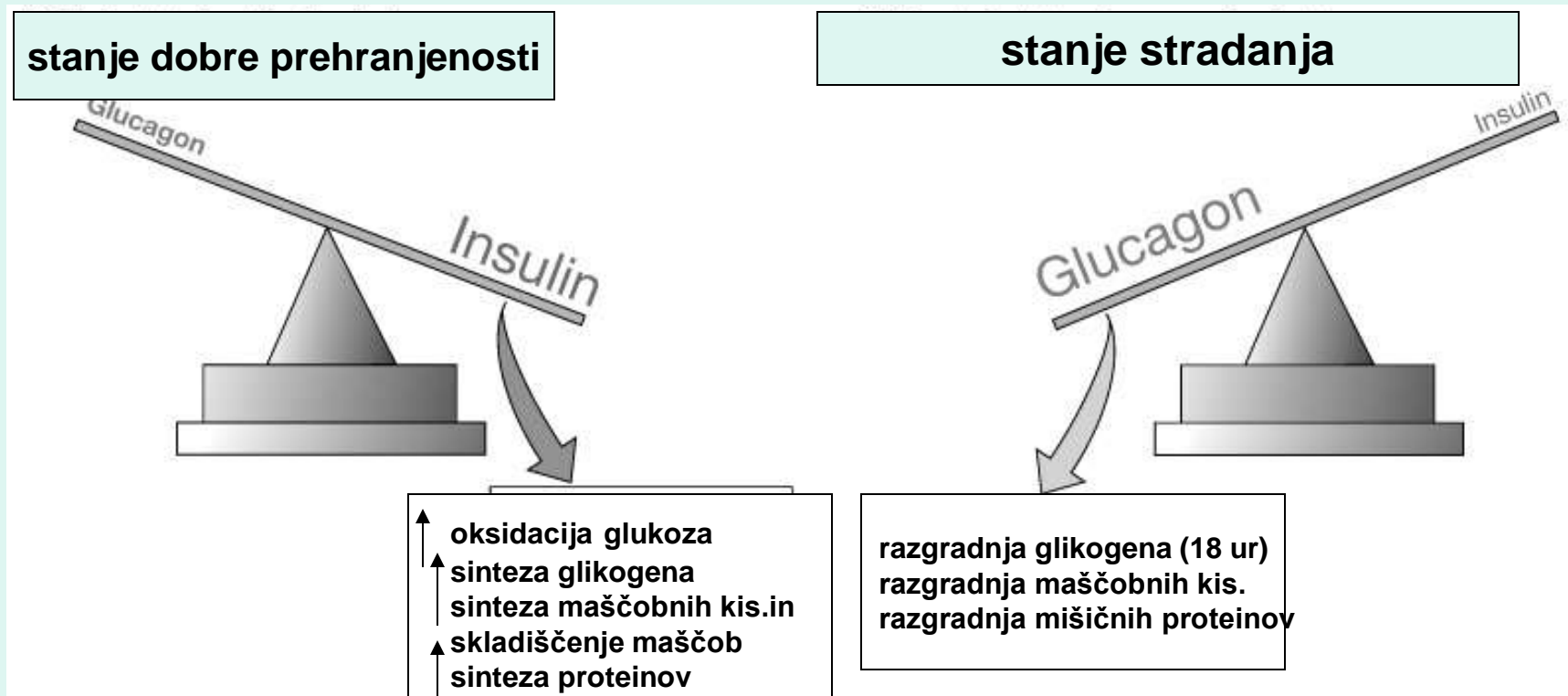
III. Stopnja: Popolna oksidacija acetyl-CoA do CO₂, nastaneta koencima NADH in FADH₂, ki oddajata elektrone **tvorba ATP** (oksidativna fosforilacijai)

Uravnavanje metaboličnih poti

- **Na ravni celice**
 - potrebno je zagotoviti **stalno** koncentracijo ATP
 - ATP se mora dovolj hitro obnavljati kar pomeni da mora ATP nastajati enako hitro, kot se porablja.
 - kontrola koncentracije proste in uskladičšene glukoze
- **Na ravni organizma** -hormoni

Nadzor metaboličnih aktivnosti s hormoni:

Inzulin in glukagon vzdržujeta koncentracijo glukoze v krvi okoli 4,5 mM



Adrenalin uravnava metabolizem C-hidratov in maščobnih kislin,

- sprošča se kot odgovor na stres □
- rezultat je povečana koncentracija glukoze in maščobnih kis. za potrebe energije

Reakcije metabolizma

vrste reakcij	razred encimov	opis reakcije
oksidoredukcija	oksidoreduktaze (dehidrogenaze)	prenos elektronov
prenos skupin	transferaze	prenos funkcionalnih skupin iz ene molekule na drugo
hidroliza	hidrolaze	cepitev vezi z vodo (prenos funkcionalnih skupin na vodo)
nehidrolitična cepitev	liaze	razcep molekule z nehidrolitičnimi procesi; sem prištevamo tudi nastanek dvojne vezi in adicijo na dvojno vez
izomerizacija in prerazporeditev	izomeraze	pretvorba enega izomera v drugega s prenosom skupin znotraj molekule
nastanek vezi z uporabo energije ATP	ligaze	nastanek C-C in drugih vezi z uporabo energije ATP

Oksidoredukcijske reakcije

- Oksidacija lipidov, ogljikovih hidratov in aminokislin pomeni **odstranjevanje vodikovih atomov in elektronov** od C atomov in nadomeščanje z atomom O toliko časa da se spremenijo v CO₂

prenašalci vodikovih protonov v celici so oksidoredukcijski koencimi :

NAD+ nikotinamid adenin dinukleotid in

NADP+ nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

Sproščeni vodikov atom in elektron se veže na **NAD+** **NADP+** in nastane **NADH** in **NADPH**

Zaloga koencimov je omejena zato se morajo regenerirati v dihalni verigi v prisotnosti kisika (99% vdihanega kisika)

Reducirane organske molekule so energijsko bogate in so vir elektronov pri oksidaciji

Metabolne reakcije v celici, s katerimi ta pridobiva energijo z organskih molekul (celična respiracija) poteka kot zaporedje ločenih stopenj:

1. stopnja: glikoliza,

reakcije v katerih se glukoza razgradi v 2 molekule piruvata, 2 ATP, in 2 reducirana koencima. Ta stopnja lahko poteče aerobno ali anaerobno

2. stopnja :

aktivacija piruvata v acetil-CoA. Nastaneta 2 molekuli reducirane koencima

3. stopnja:

citratni cikel, ki je centralna pot za pridobivanje energije v organizmu. Nastanejo CO₂, ATP (GTP), NADH in FADH₂.

4. stopnja:

dihalna veriga prenos elektronov in oksidativna fosforilacija, katere produkta sta ATP in H₂O. Za to stopnjo je nujno potreben kisik.

Metabolizem ogljikovih hidratov

Vsi organizmi pridobivajo energijo pri oksidativni razgradnji glukoze in drugih ogljikovih hidratov

- V hrani so ogljikovi hidrati prisotni:
 - polisaharidi : škrob in glikogen
 - disaharidov : maltoza, saharoza in laktoza
 - monosaharidi: glukoza in fruktoza
- Ko ogljikovi hidrati iz hrane vstopijo v celice tankega črevesja, so vsi v obliki monosaharidov, predvsem **glukoze, fruktoze in galaktoze.**

Prebava ogljikovih hidratov

- Usta

α -amilaza iz sline cepi škrob in druge polisaharide (3%)

- V lumenu tankega črevesa

pankreatična α -amilaza: hidroliza \rightarrow 100% do disaharidov in monosaharidov

disaharidaze: vezane na membrane enterocitov-hidrolizirajo disaharide

saharaza: saharoza + H₂O \rightarrow glukoza + fruktoza

laktaza: laktoza + H₂O \rightarrow glukoza + galaktoza

maltaza: maltoza + H₂O \rightarrow 2glukoza

- **Monosaharidi se preko enterocitov absorbirajo v kri.**

Ogljikovi hidrati v hrani.....

↓ prebava

monosaharidi (glukoza...)

↓ prenos preko enterocitov v kri

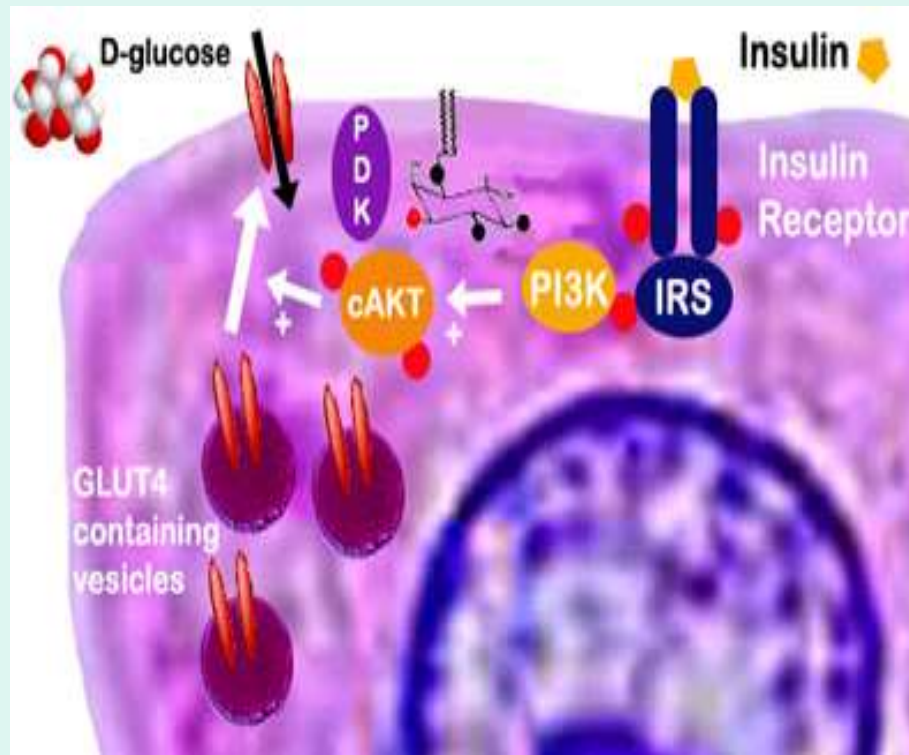
↓ prenos po krvi

↓ prenos v celice

celični metabolizem

Glukoza za prehod skozi membrano potrebuje transporterje

- po jedi se koncentracija glukoze v krvi poviša,
- kar povzroči povečano izločanje inzulina.
- inzulin se veže na membranski receptor,
- to privede do transporta veziklov z GLUT-4 transporterji površino membrane.
- vezikli se zlijejo z membrano in transporterji se aktivirajo..



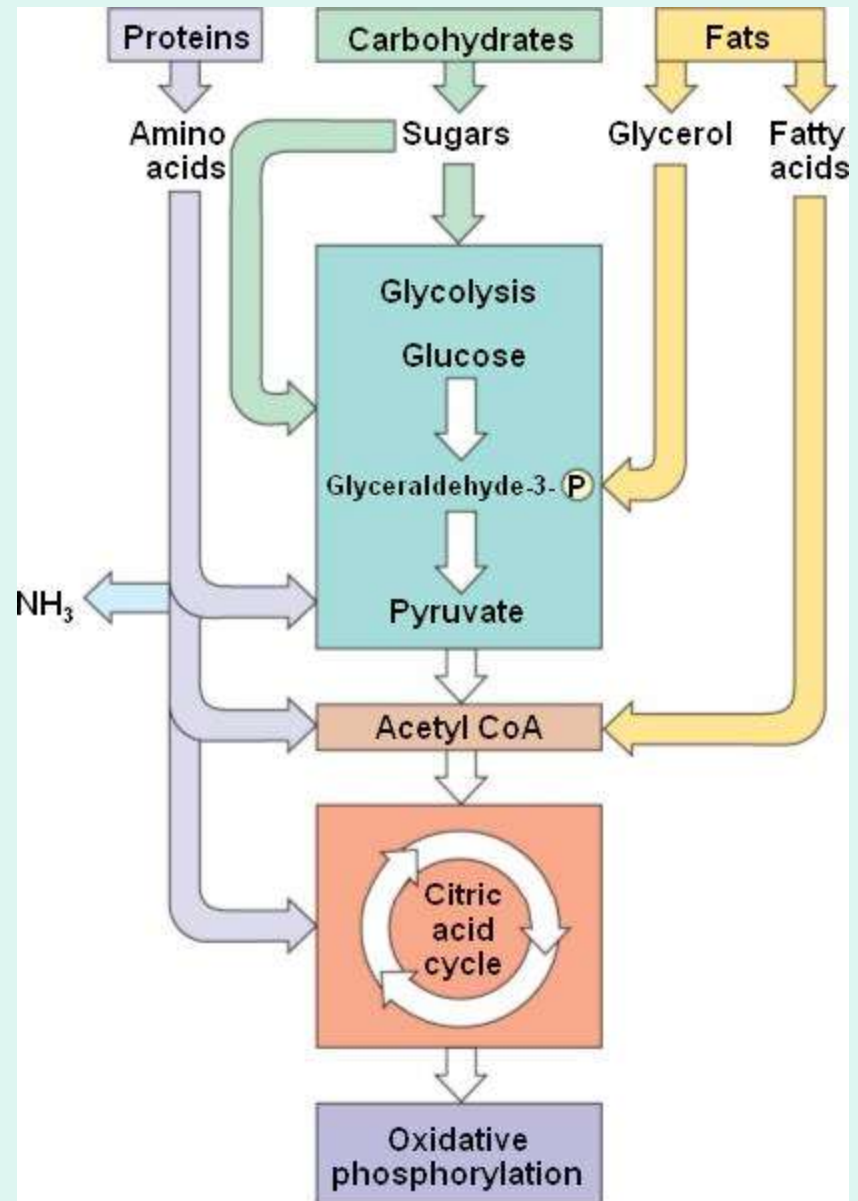
GLIKOLIZA : pregled

- je prva stopnja v razgradnji glukoze
 - to je oksidacija glukoze **do piruvata**
 - poteka v vseh celicah našega organizma
 - v aerobnih in v anaerobnih razmerah
 - poteka v **citoplazmi**

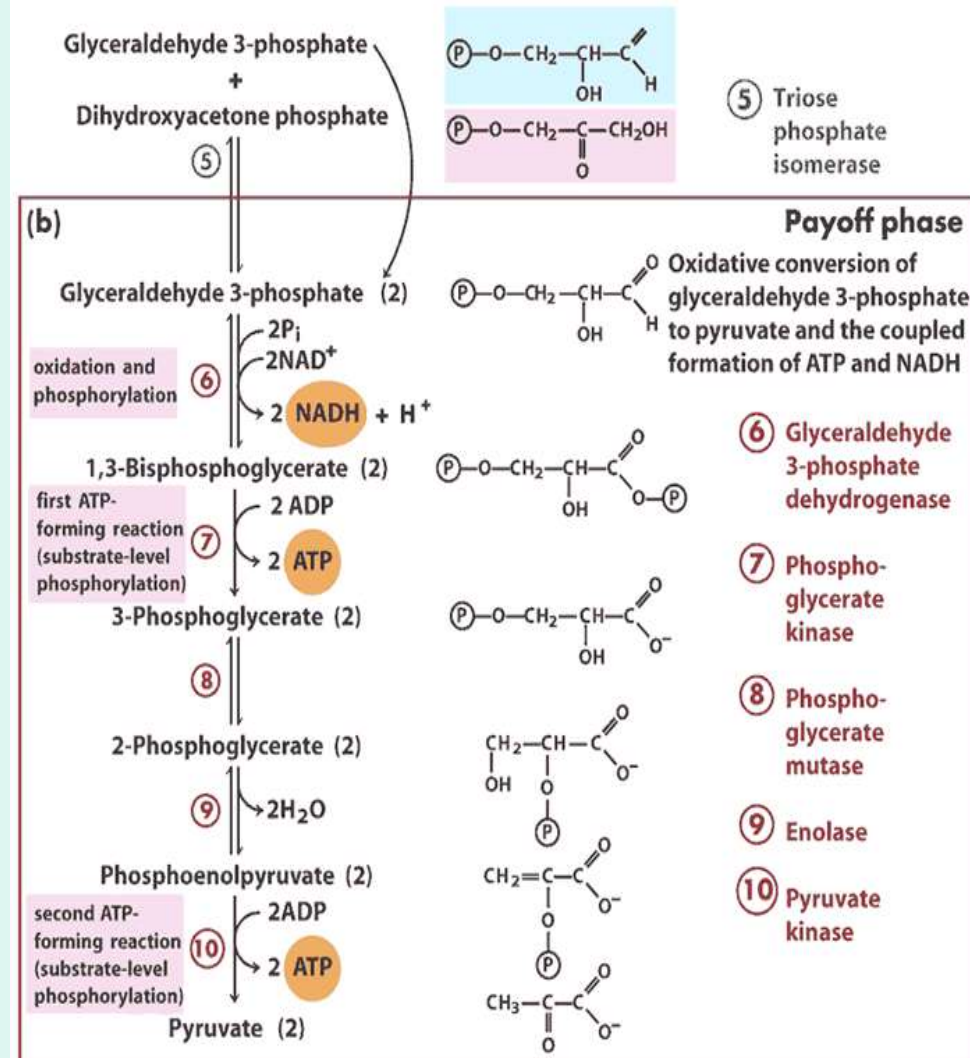
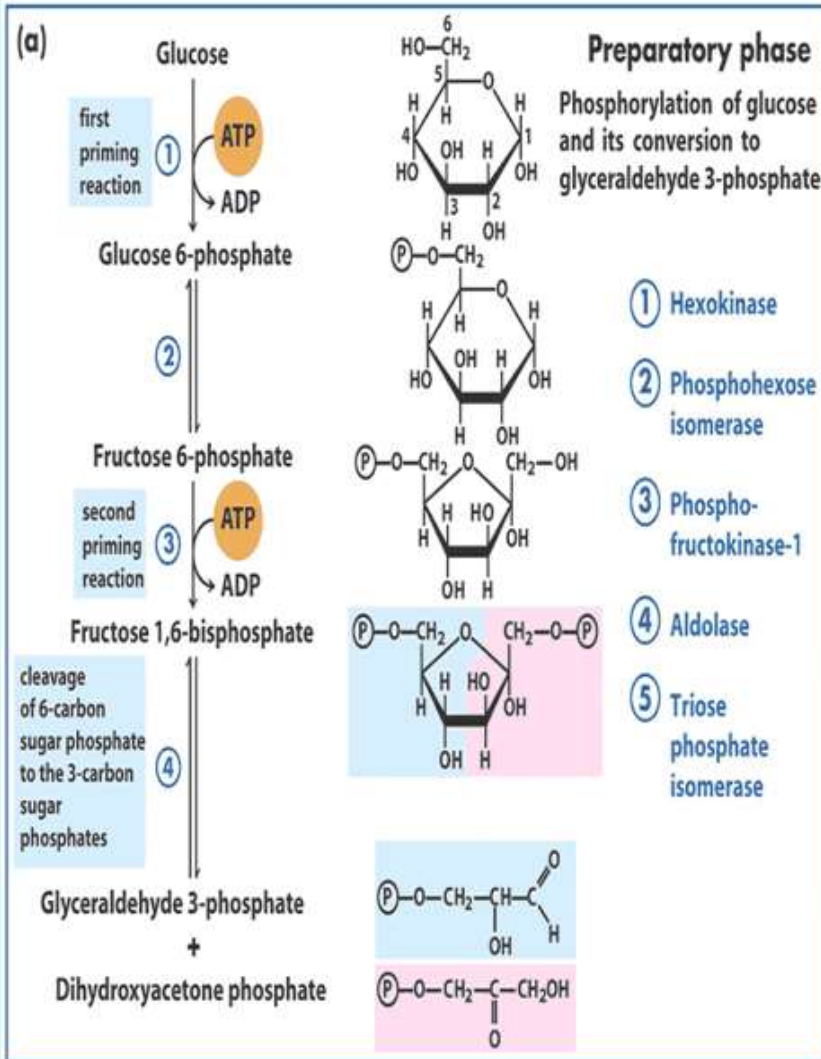
Kako?

- glukozo je treba najprej **aktivirati: fosforilacija**
- energijo pridobimo kasneje iz energijsko bogatih metabolitov aktivirane glukoze

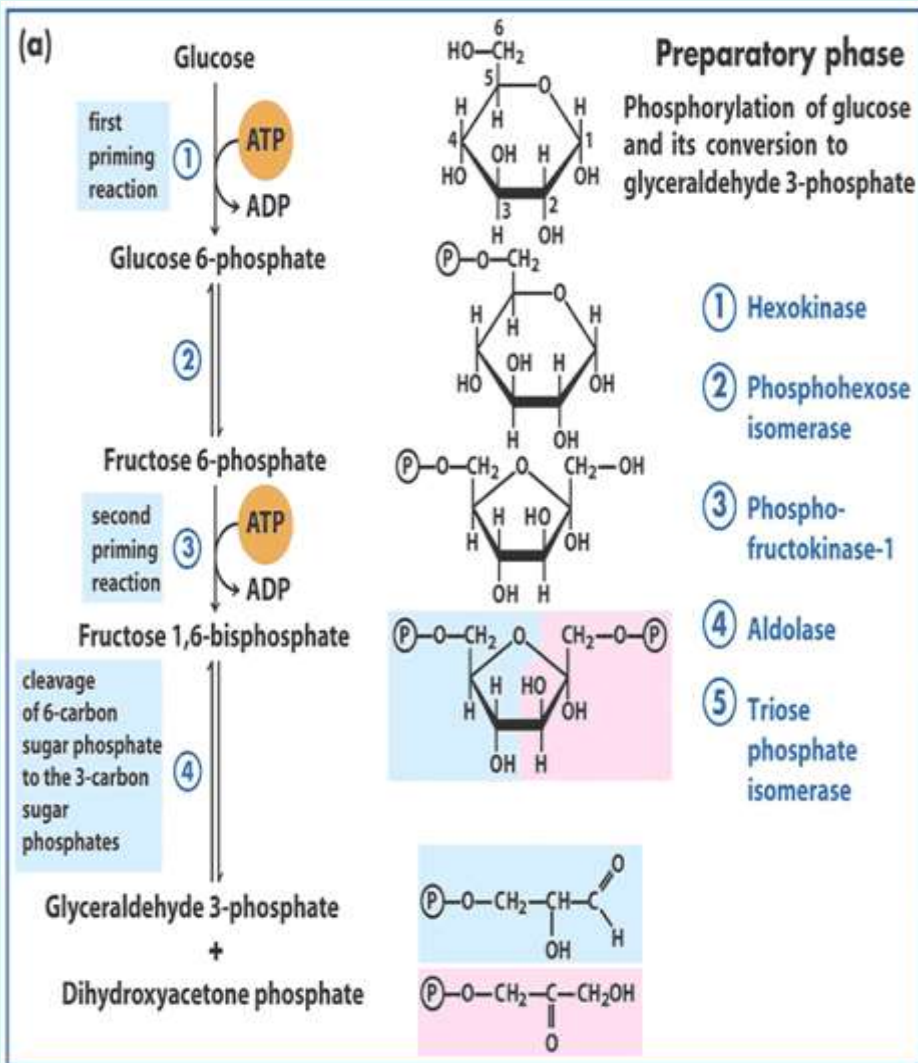
Katabolizem



Shematični pregled glikolize



Glikoliza: reakcije 1-5 pripravljalna faza



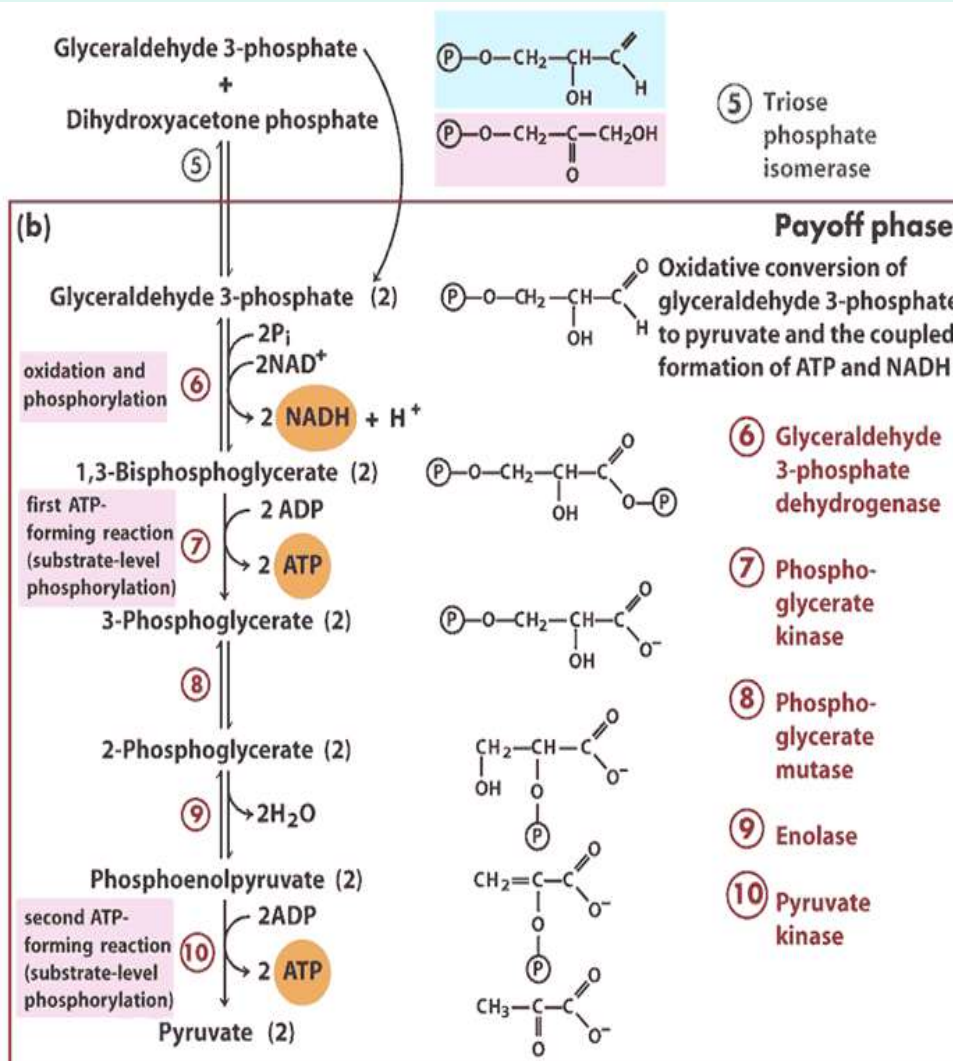
aktivacija vstopajoče glukoze

5 reakcij pripravljalne faze v katerih se

glukoza **aktivira fosforilira** in pripravi na razcep v dve molekuli gliceraldehid-3-fosfata.

Za to fazo sta potrebni **dve molekuli ATP**.

Glikoliza: donosna faza pridobivanja energije



5 reakcij donosne faze v katerih se gliceralehid-3-fosfat pretvori v piruvat. V tej fazi nastanejo **štiri molekule ATP**.

za vsako molekulo glukoze, ki vstopi v glikolizo, nastaneta :

2 molekuli piruvata, 2 molekuli ATP in 2 molekuli NADH!

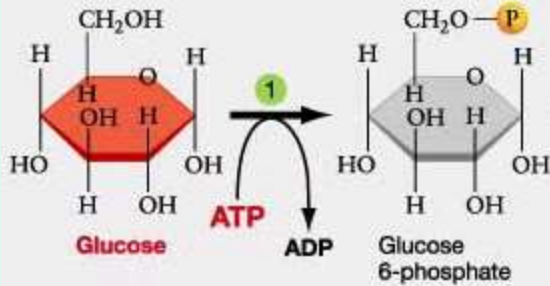
Glikolizo predstavlja 10 reakcij oksidacije, ki se končajo z nastankom piruvta. Reakcije se delijo v dve fazi:

- 5 reakcij **pripravljalne faze** v katerih se glukoza fosforilira in pripravi na razcep v dve molekuli gliceraldehid-3-fosfata. Za to fazo sta **potrebni dve molekuli ATP**.
- 5 reakcij **donosne faze** v katerih se gliceraldehid-3-fosfat pretvori v piruvat. V tej fazi nastanejo **štiri molekule ATP**.

končni dobiček za vsako molekulo glukoze, ki vstopi v glikolizo, nastaneta :

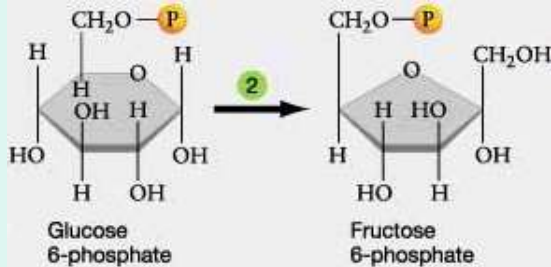
2 molekuli piruvata, 2 molekuli ATP in 2 molekuli NADH!

1. fosforilacija glukoze



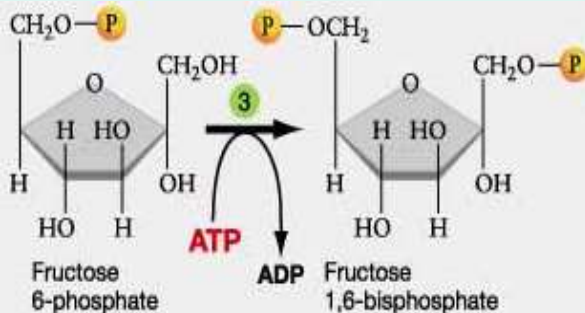
Aktivacija molekule glukoze, produkt, **glukoza-6-fosfat**. Če je energije dovolj, se pretvarja v glikogen, Če celica nima dovolj energije, se vključi v nadaljnje reakcije glikolize.

2.fosfo-gluko-izomeraza



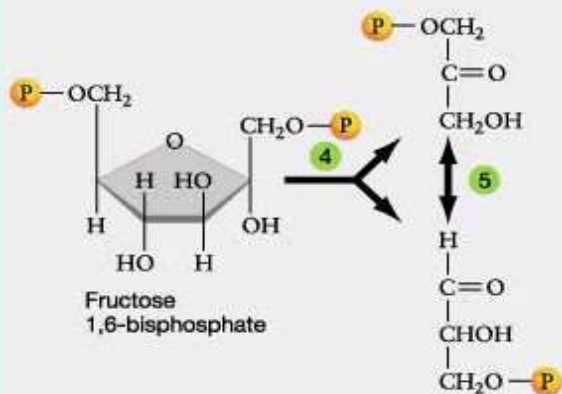
Je reverzibilna reakcija izomerizacije aldoze v ketozo. **fruktozo-6-fosfat**.

3.fosfo-frukto-kinaza



Fosforilacija fruktoza 6-fosfata **fruktoza 1,6 bi fosfat**

4.aldolaza



RAZCEP FRUKTOZA 1,6-BIFOSFATA

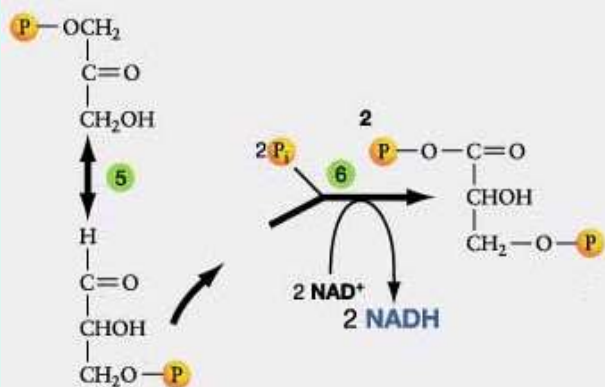
Aldolaza razcepi 6C ogrodje v dva 3C ogrodja. Dobimo dve E bogati spojini, **dihidroxiaceton-fosfat (DHAP)** in **gliceraldehid-3-fosfat (GAP)**.

izomerizacija

TVORBA GLICERALDEHID 3-FOSFATA

5. trioza-fosfat-izomeraza

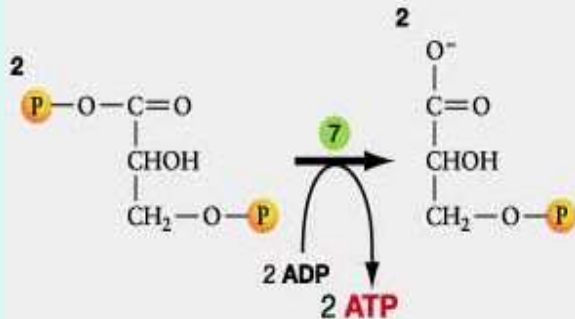
6. gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenaza



TVORBA 1,3-BIFOSFOGLICERATA

Reakcijo je **oksidativna fosforilacija substrata**. Pri razgradnji ene molekule glukoze nastaneta 2 molekuli NADH. $\Delta G'^{\circ} = 6,3 \text{ kJ/mol}$

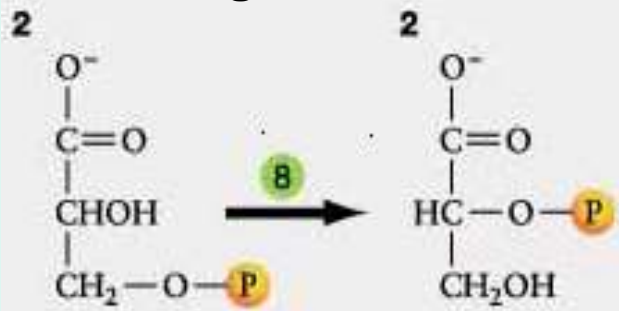
7. fosfo-glicerat-kinaza



TVORBA 3-FOSFOGLICERATA

Ponovno reakcija fosforilacije na nivoju substrata, energija sproščena vezi se porabi za nastanek ATP.

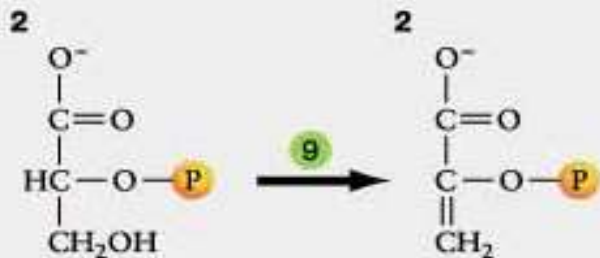
8.fosfo-glicerat-mutaza



TVORBA 2-FOSFOGLICERATA

Je reakcija prenosa fosforilne skupine iz C3 na C2,

9. enolaza

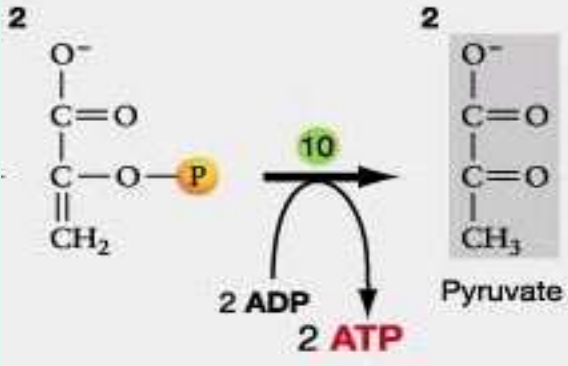


TVORBA FOSFOENOLPIRUVATA

Gre za odcep vode pri katerem visokoenergetski intermediat glikolize, fosfoenolpiruvat (PEP).

10. piruvat kinaza

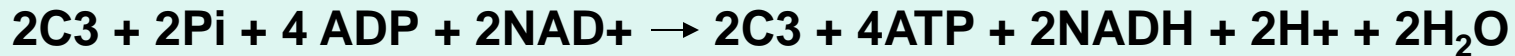
TVORBA PIRUVATA



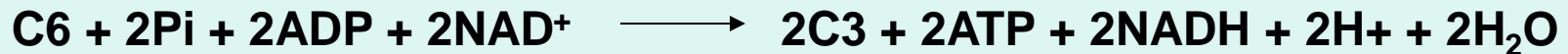
Je ponovno reakcija fosforilacije na nivoju substrata.

Pripravljalna faza: $\text{C}_6 + 2 \text{ATP} \rightarrow 2\text{C}_3 + 2 \text{ADP}$

Donosna faza:

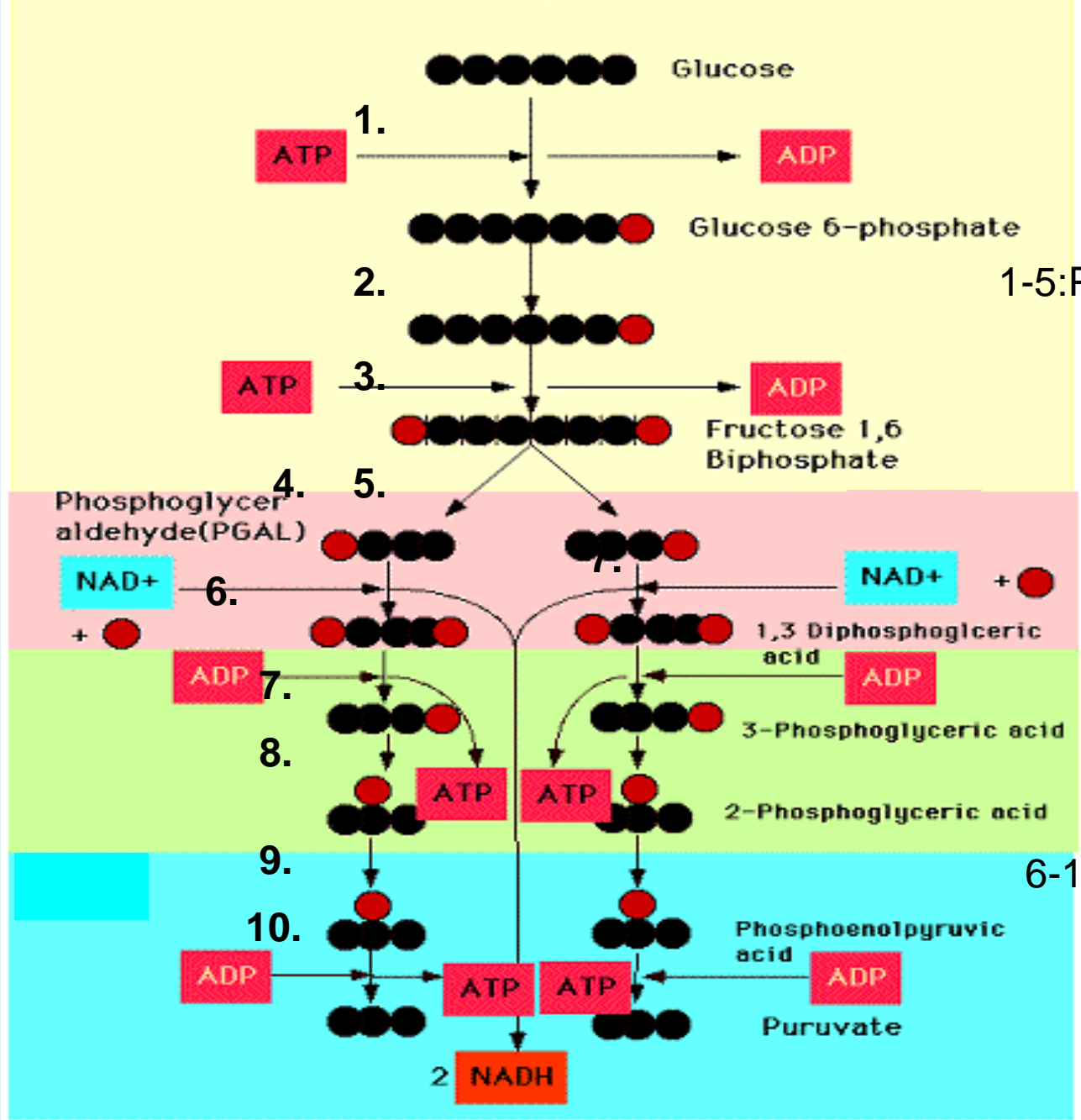


VSOTA:



za vsako molekulo glukoze, ki vstopi v glikolizo, nastaneta :
2 molekuli piruvata, 2 molekuli ATP in 2 molekuli NADH!

Glycolysis



1-5: Pripravljalna faza

6-10: Donosna faza

Vstop drugih ogljikovih hidratov v glikolizo

GLUKOZA \Rightarrow Glu-6-P \Rightarrow Fru-6-P \Rightarrow Fru-1,6-diP

GALAKTOZA \Rightarrow Gal-1-P \Rightarrow Glu-1-P \Rightarrow Glu-6-P

FRUKTOZA \Rightarrow Fru-1-P \Rightarrow Fru-1,6-diP

\Downarrow

Fru-6-P

Galaktoza in fruktoza se po fosforilaciji vključita v presnovo glukoze

(Galaktozemija genska bolezen moten v delovanju encim ki pripravljajo galaktozo na v v glikolizo)

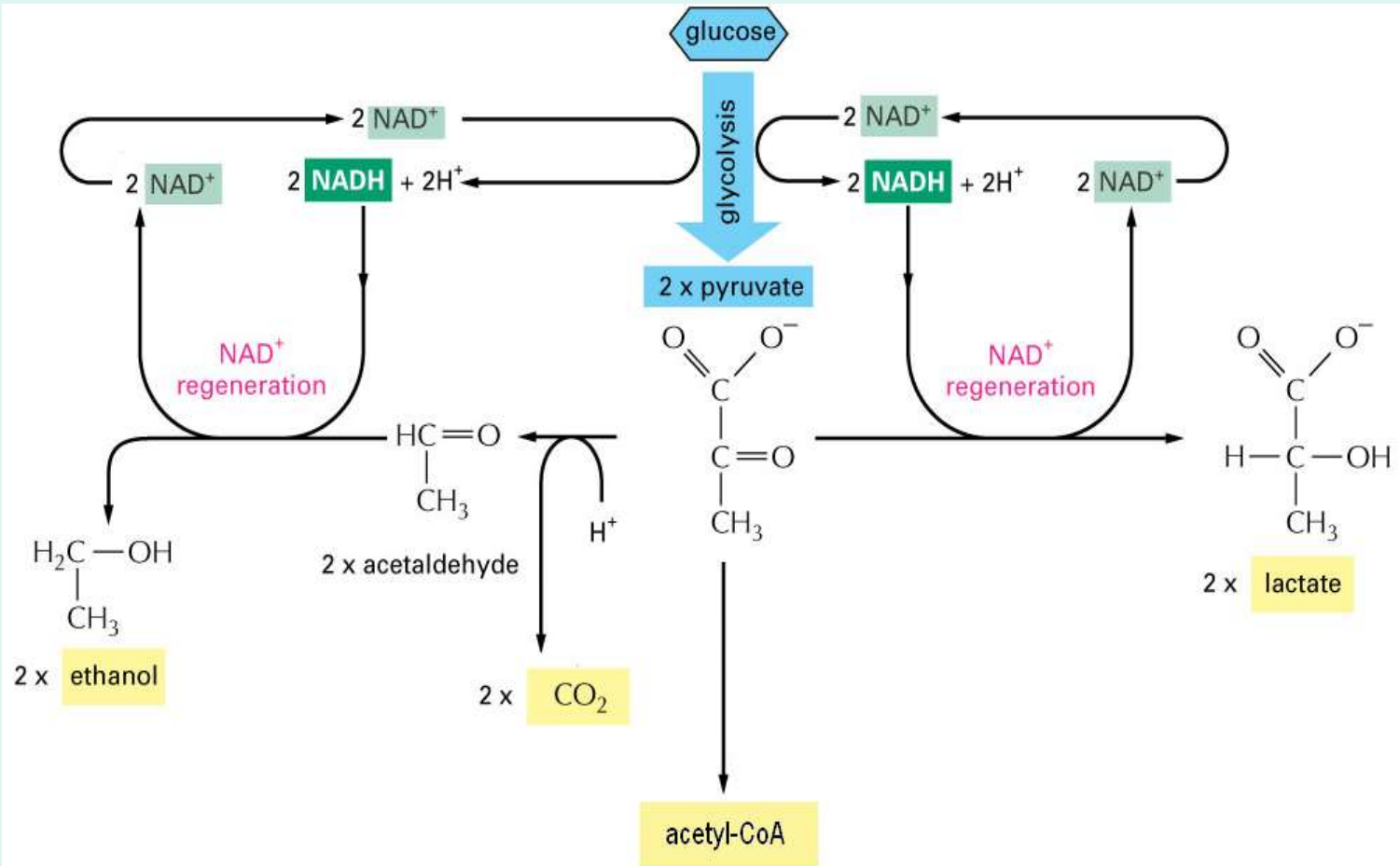
METABOLIZEM PIRUVATA

- piruvat predstavlja metabolično krožišče
- nadaljnja usoda piruvata je odvisna od dostopnosti kisika
- **v aerobnih pogojih** se piruvat pretvori **v acetil-CoA** in na ta način vstopi v citratni cikel ,kjer se oksidira do CO₂.
- .
- **v anaerobnih pogojih** se reducira **v laktat oz. v etanol** pri kvasovkah in bakterijah

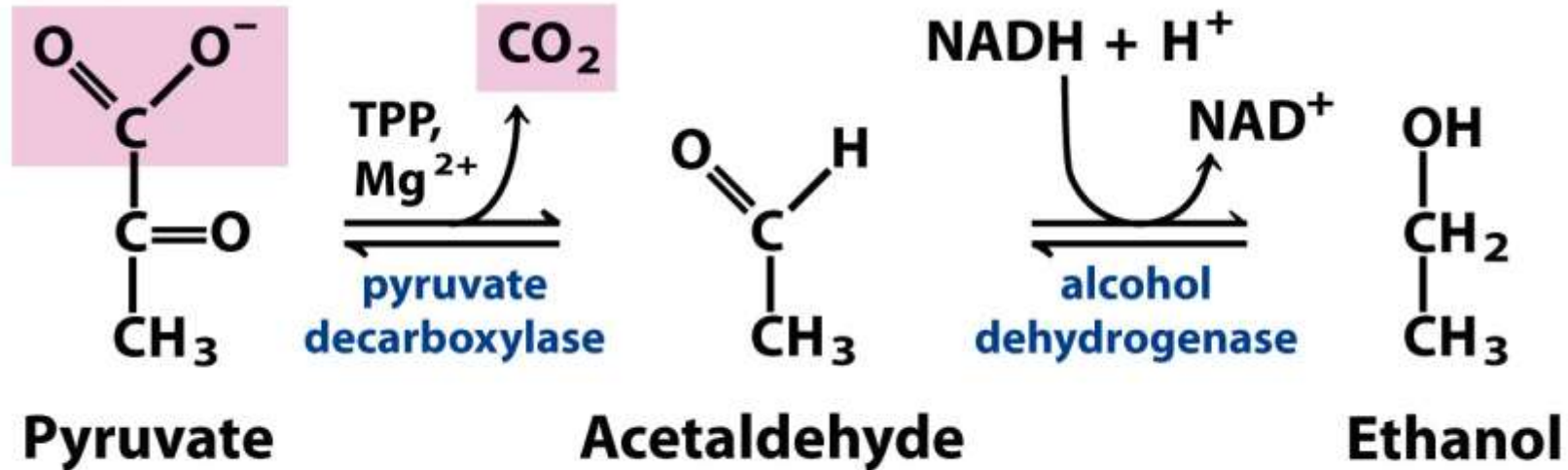
Pridobivanje energije iz organskih substanc brez uporabe O₂ kot akceptorja elektronov imenujemo **fermentacija(vrenje)**

ALKOHOLNA FERMENTACIJA

MLEČNA FERMENTCIJA



V anaerobnih pogojih kvasovke fermentirajo glukozo do etanola

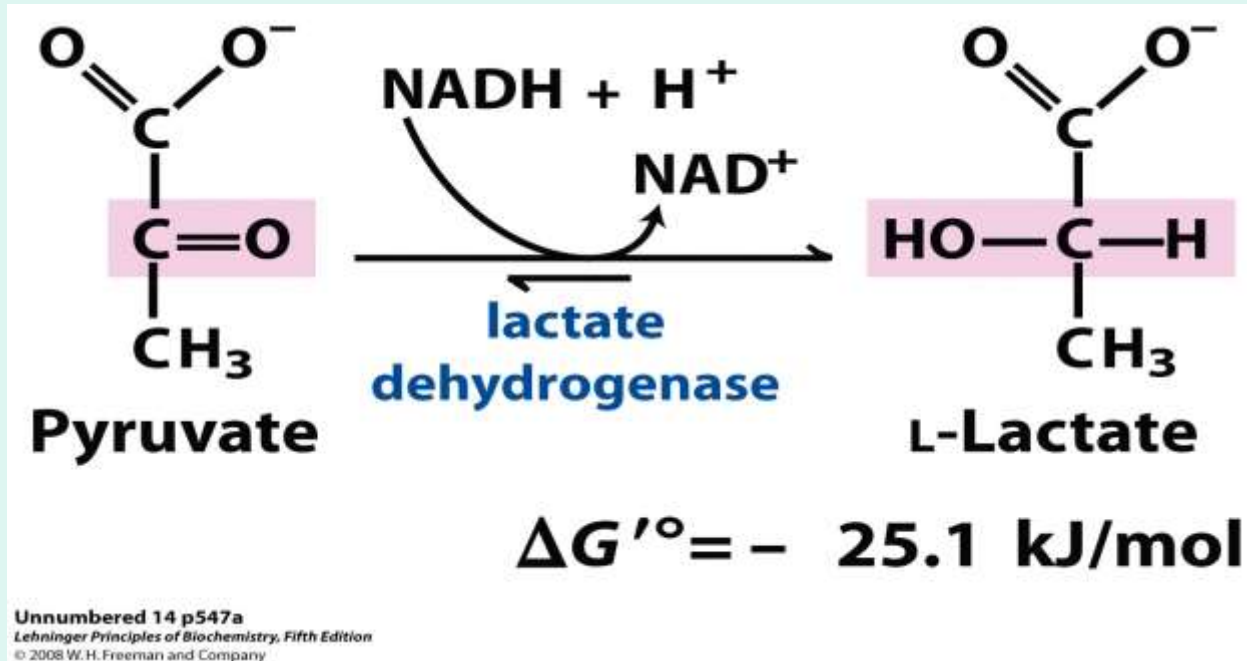


Unnumbered 14 p547c
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

kofaktorji potrebni za oba koraka:

- Mg^{2+} in tiaminpirofosfat (iz vitamina B1) in piruvat-dekarboksilaza
- Zn^{2+} in NAD^+ in alkoholna-dehidrogenaza

V anaerobnih pogojih živali reducirajo piruvat v laktat



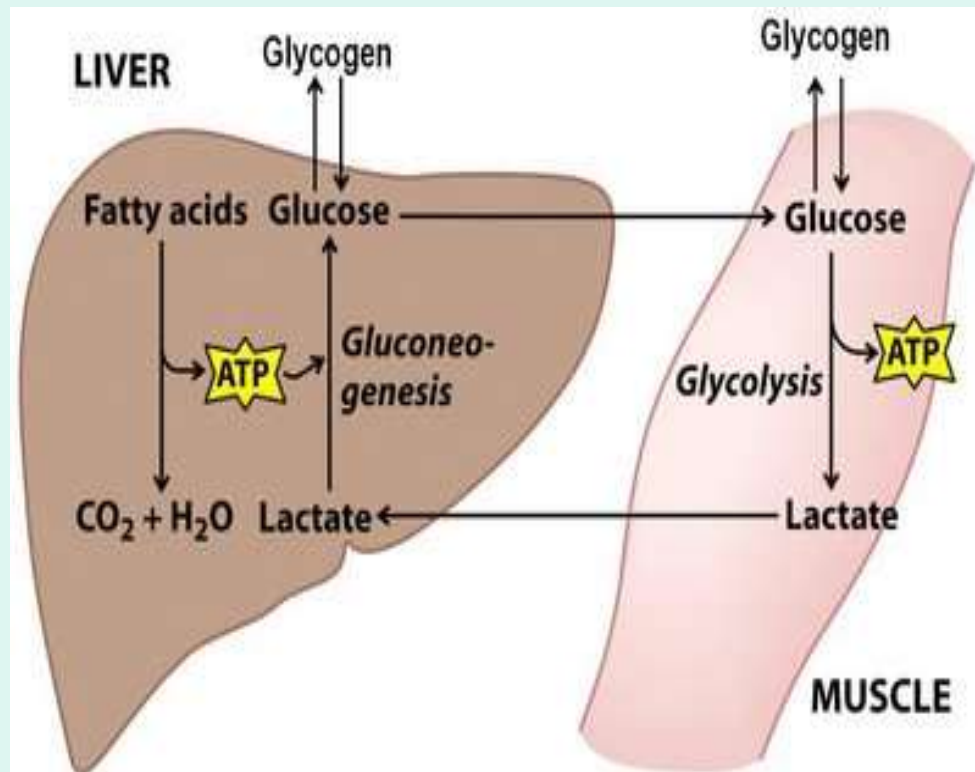
med napornim delom mišic se v njih nabira laktat

- krči in bolečine so posledica povečane koncentracije H^+
- laktat se lahko v jetrih pretvori v glukozo
- reoksidira se NAD^+

- med intenzivnim mišičnim delom v anaerobnih pogojih se v mišicah nakopiči veliko laktata.
- ta se po prenehanju napora s krvjo transportira v jetra,
- kjer se, ob visokem razmerju NAD^+/NADH , pretvori v piruvat,
- ki se preoblikuje nazaj v glukozo v procesu glukoneogeneze

Za pretvorbo laktata v glukozo se **porabi 6 ATP**. Glukoza se po potrebi transportira nazaj do mišic.

Gre za energetsko potratno dogajanje imenovano Korijev cikel, ki omogoča intenzivno mišično delo.



Povzetek

-**Glikoliza** je začetni proces sproščanja energije

-Poteka v **citoplazmi** v desetih encimsko kataliziranih reakcijah pri katerih se heksoza (glukoza) razgradi na dve triozi (piruvata).

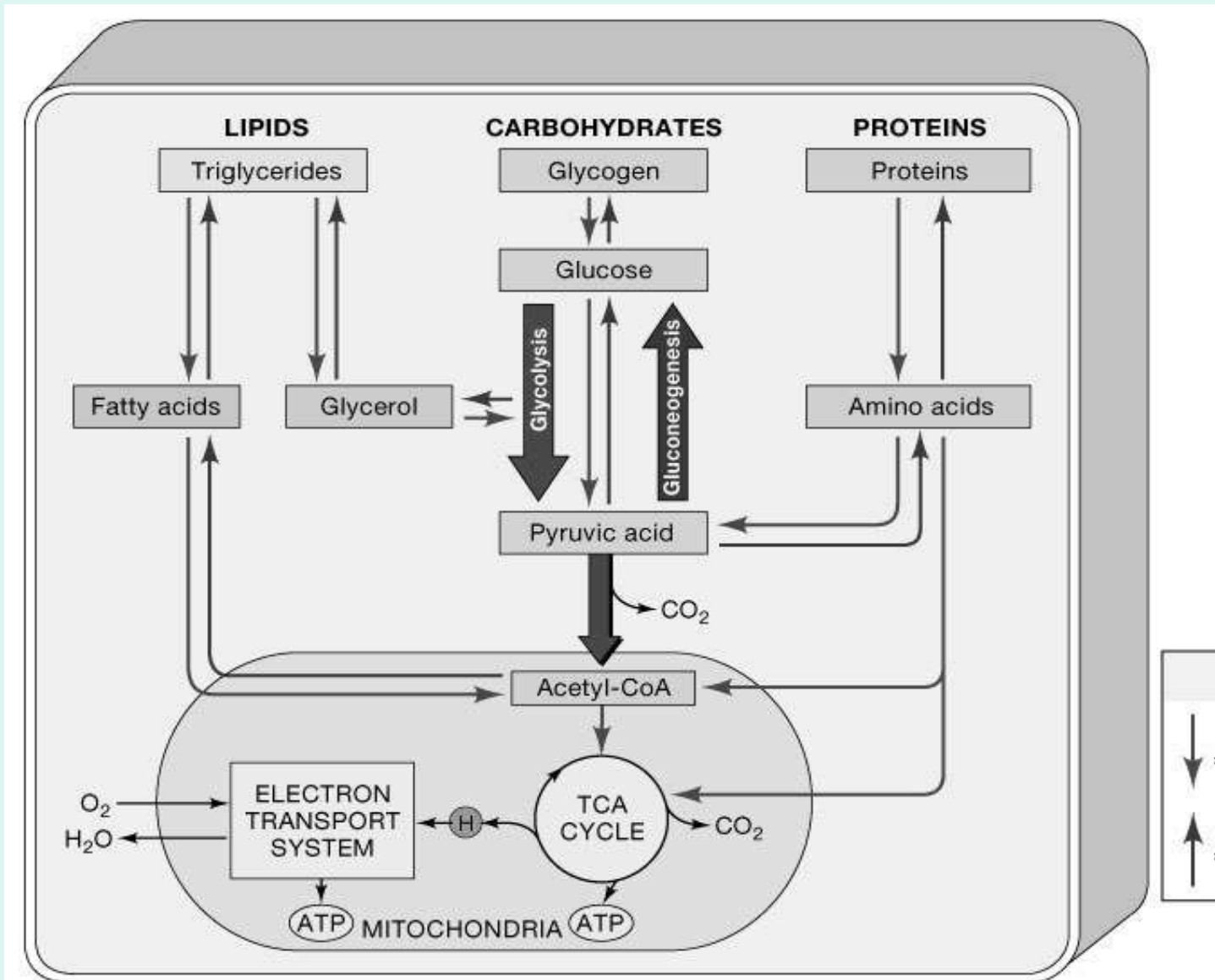
-**Piruvat** predstavlja metabolično križišče :

a. v aerobnem metabolizmu. se razgradi do acetil-CoA

b. pri anaerobnem metabolizmu se presnovi v laktat

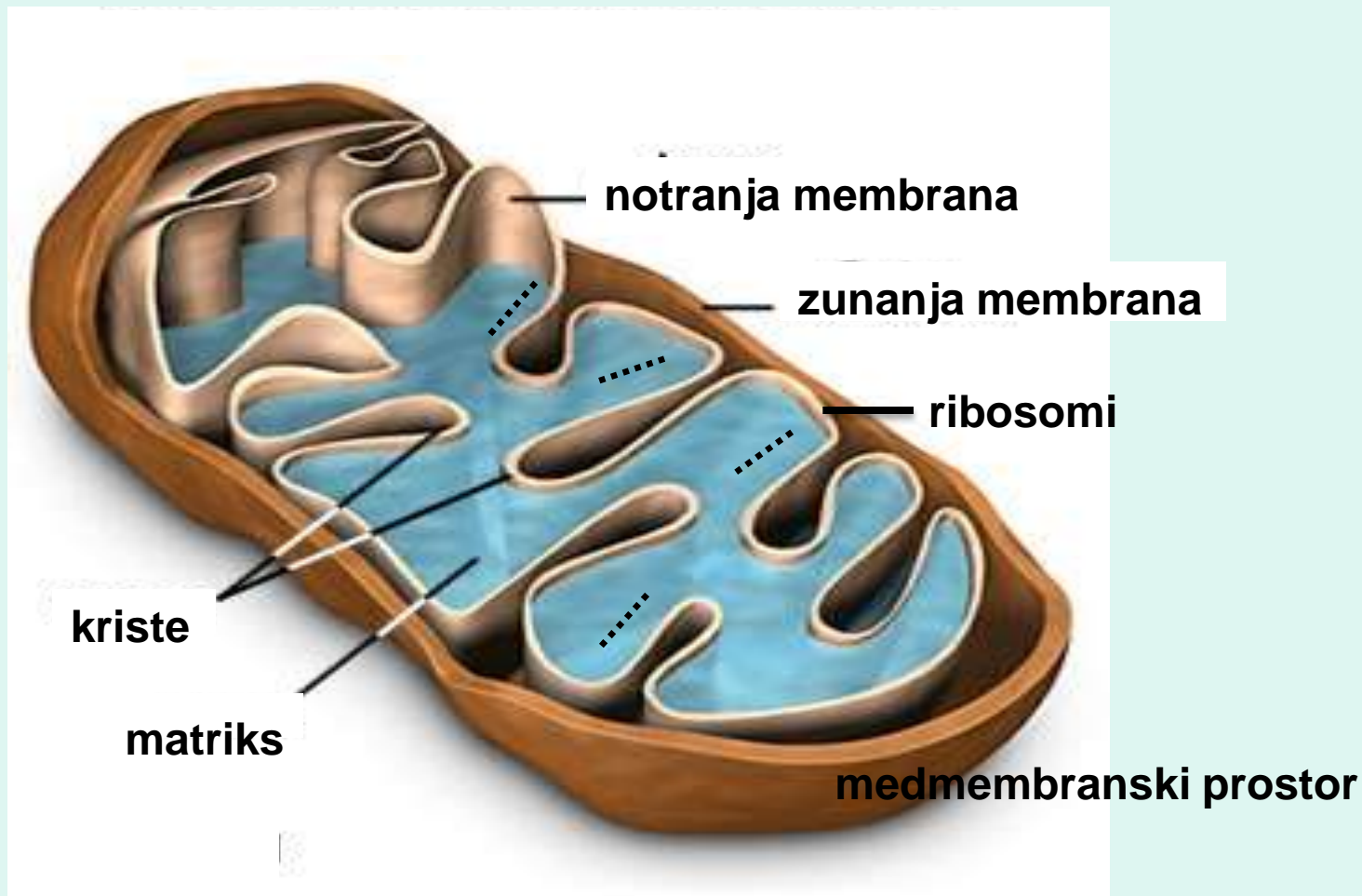
-Celotno zaporedje reakcij vodi k nastanku **2 piruvata, 2 ATP in 2NADH** za vsako molekulo glukoze

Katabolizem



Ko enkrat iz piruvata dobimo acetil-CoA ni več poti, ki bi nas pripeljala do glukoz

ZGRADBA MITOHONDRIJA



Ribosomi Premer: 0.5 –1 μm

Dolžina: 10 μm

V celici: okoli 1000 mitohondrijev

ZGRADBA MITOHONDRIJA

Zunanja membrana

- prepustna za večino malih molekul in ionov

Notranja membrana

- neprepustna za male molekule in ione
- vsebuje:
 - verigo za prenos elektronov
 - ATP sintazo
 - ostale transportne proteine

Matriks:

- kompleks piruvatdehidrogenaze
- encimi CCK
- encimi za β -oksidacijo maščobnih kislin
- encimi za oksidacijo aminoksilin
- DNA,
ribosomi, ATP, ADP, Pi, Mg²⁺, Ca²⁺, K⁺
- ostali encimi in topni intermediati

Oksidacija piruvata do acetil-CoA v matriksu mitohondrija

1. dekarboksilacija (izguba CO₂)
2. oksidacija keto skupine na C2 v karboksilno
3. aktivacija z vezavo na koencim A s tioestrsko vezjo (CoA-SH)

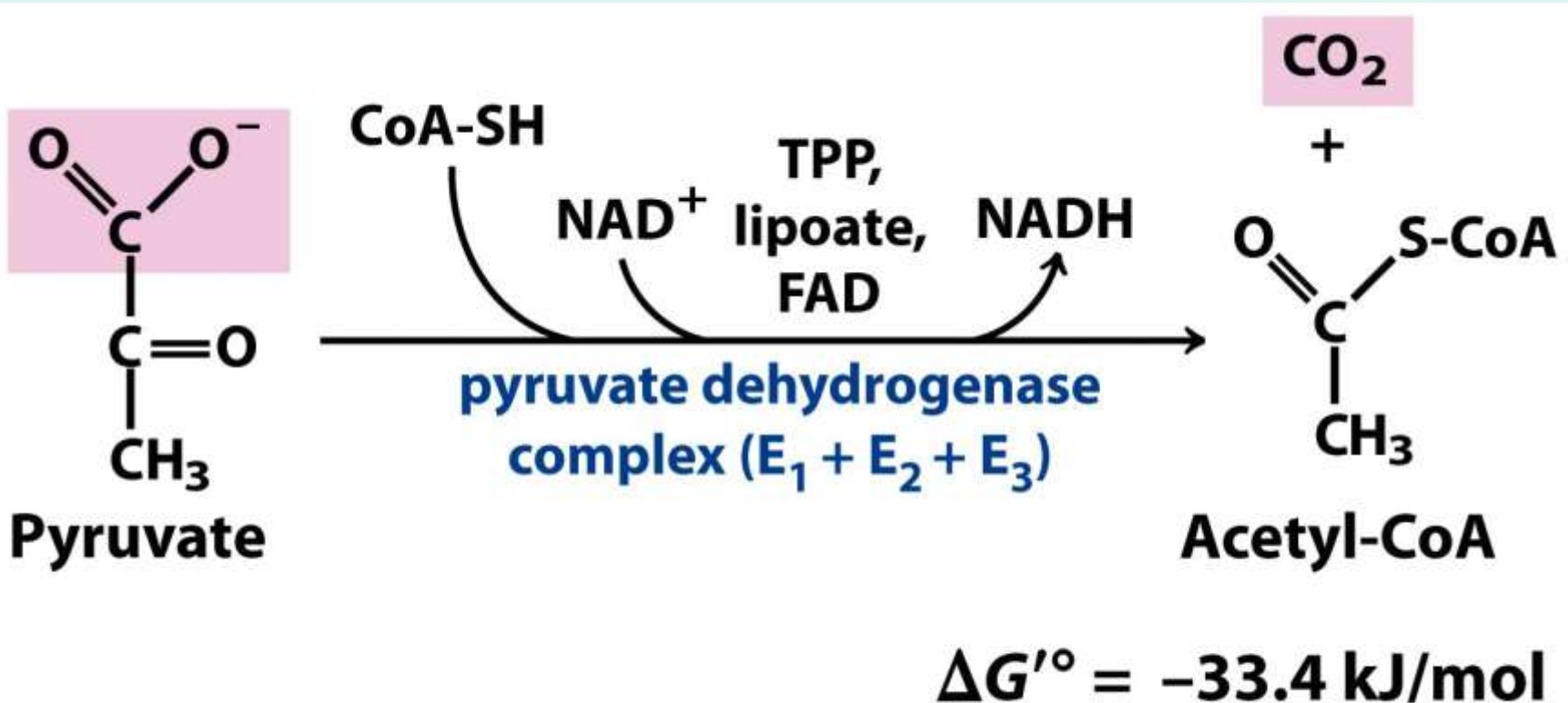
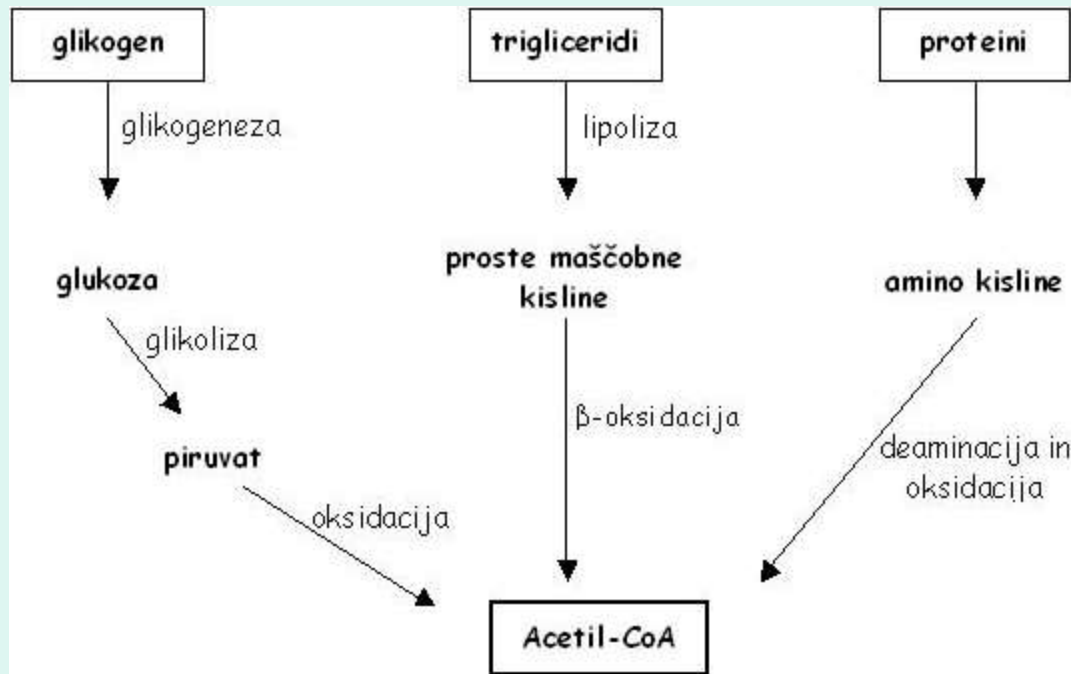


Figure 16-2

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Izvor in vloga **acetil-CoA** v procesu celične respiracije.



- Vsa metabolna goriva lahko pretvorimo v skupni intermediat acetil-CoA. Spojina je le delno oksidirana in vsebuje večino energije,. Acetil-CoA vstopi v citratni cikel, kjer z njegovo nadaljnjo razgradnjo **celica dobi NADH in FADH₂**, ki ju porabi za **sintezo ATP**.

Acetil-koencim-A (acetil-CoA)

koencimi ali kosubstrati niso permanentno del encima; z encimom so povezani, ko pa opravijo funkcijo disociirajo stran

- funkcija CoA je sprejem in prenos acilnih skupin

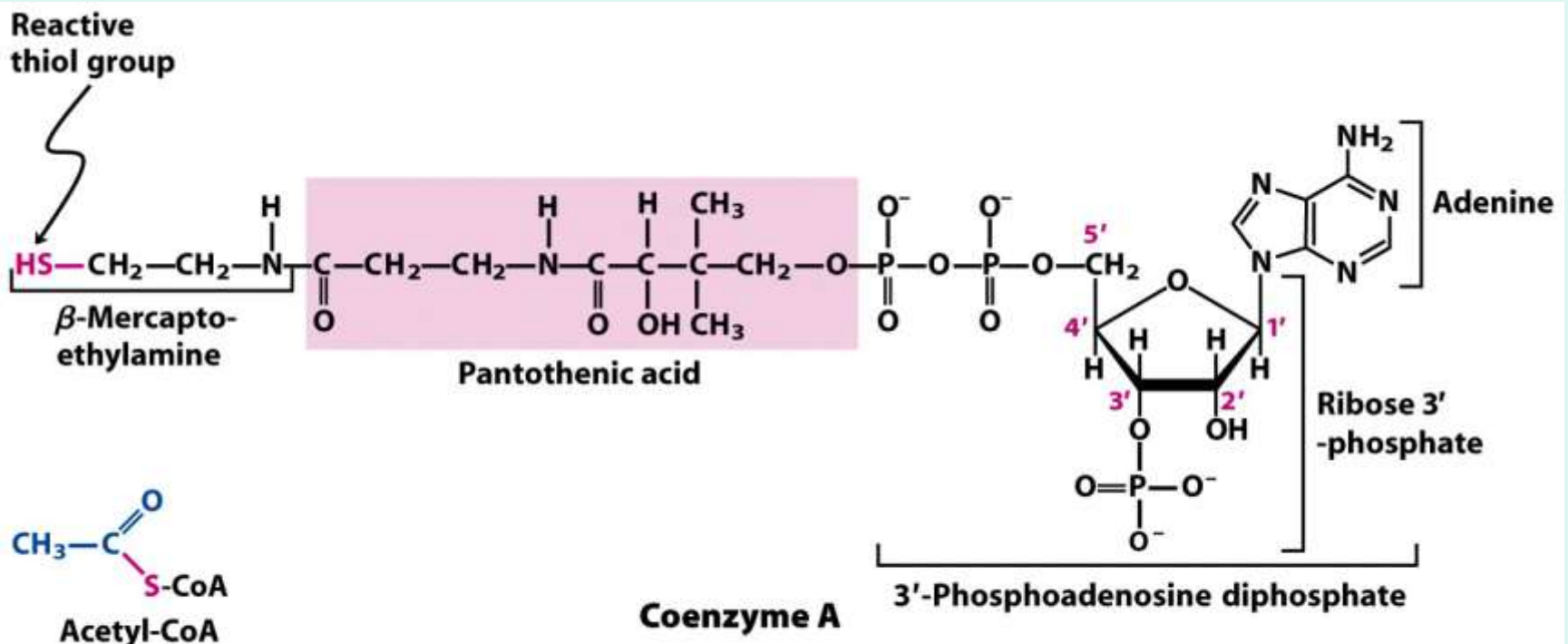


Figure 16-3

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

acetil-CoA vstopa v citratni cikel

Citratni cikel je centralna pot aerobnega metabolizma
(Krebsov cikel, cikel trikarbonskih kislin)

Pomen

- niz oksido-reduksijskih reakcij ki acetil- CoA oksidirajo do 2CO_2
- sproščena energija se shranjuje ATP, NADH in FADH₂
- zagotavlja izhodne substance za biosintezo AK, pirimidinskih in purinskih baz

Mesto:

matriks mitohondrija

Pogoji:

Aerobni



Hans Krebs 1937.

Citratni cikel je 8 stopenjski sklop reakcij v katerem se aktiviran acetat oksidira in se sprosti energija

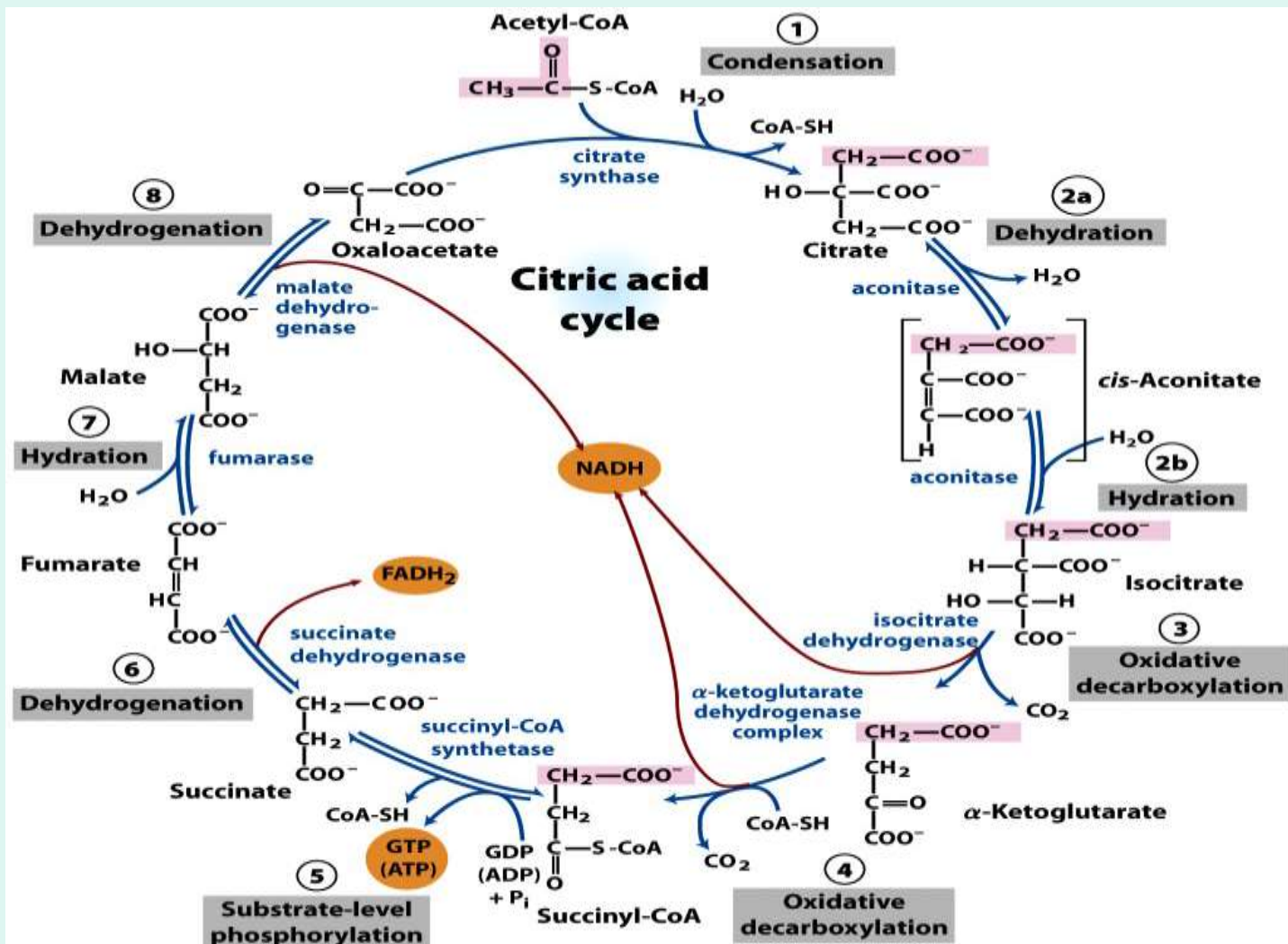


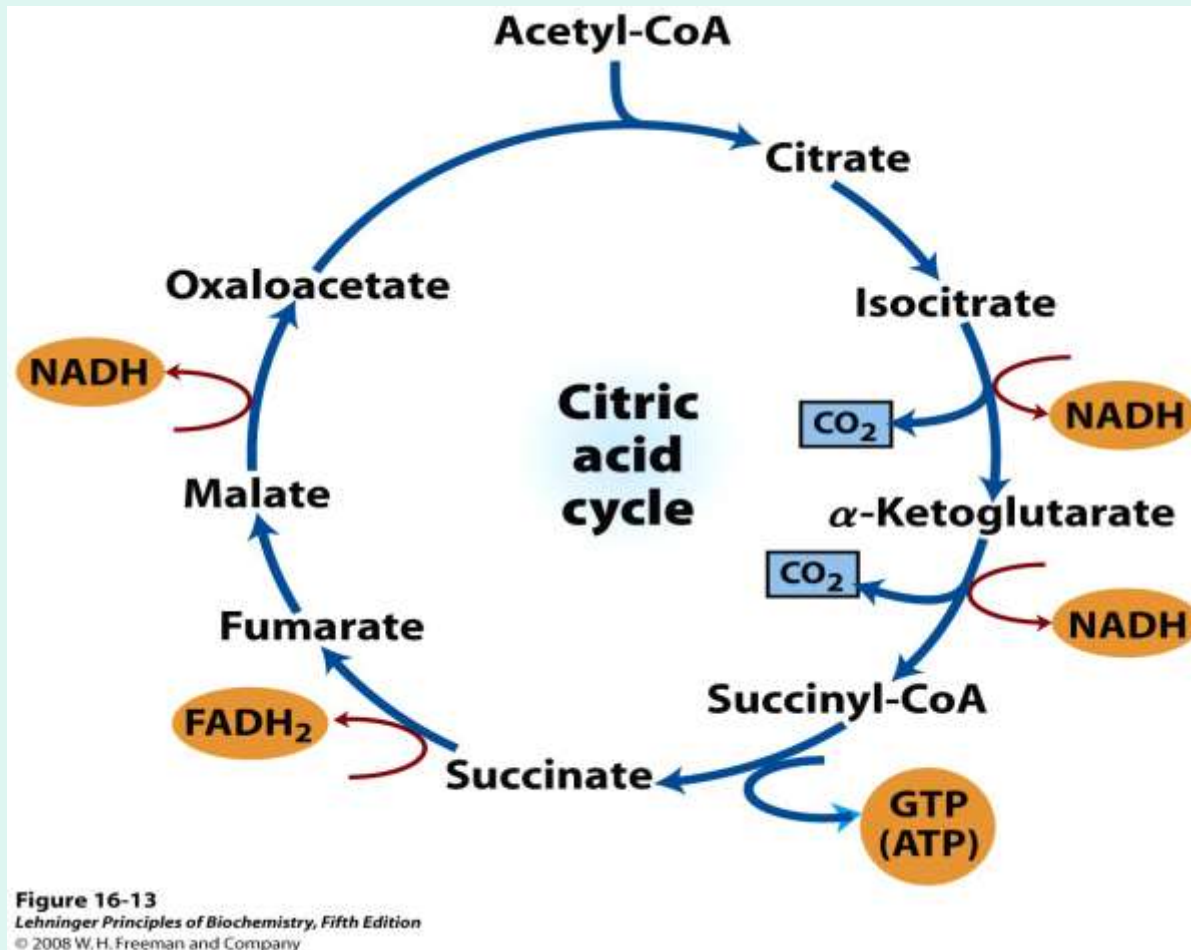
Figure 16-7
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W.H. Freeman and Company

Reakcije citratnega cikla:

:

- 1. Nastanek citratat** :Vezava acetil-CoA na oksaloacetat (adicija C2-enote (acetil) na keto skupino C4-kislina –nastanek C6-spojine, citrat)
- 2. Nastanek izocitrata:** Pretvorba citrata v izocitrat (Izomerizacija, gre za prenos hidroksilne skupine)
- 3. Nastanek α -ketoglutarata** :oksidacija izocitrat v C5 spojino α -ketoglutarata,akceptor elektronov NAD^+ pri čemer nastane NADH, nato pa se nestabilen intermediat še dekarboksilira
- 4. Oksidacija α -ketoglutarata v. sukcinil-CoA** s tioestersko vezjo(oksidativna dekarboksilacija) NAD^+ je i akceptor e-.
- 5. Pretvorba sukcinil-CoA v sukcinat** (fosforilacija na ravni substrata, nastanek ATP)
- 6. Oksidacija sukcinata do fumarata** ,koencim FAD/ FADH
- 7. Pretvorba fumarata v L-malat.**(jabolčna kis.) (adicija vode na dvojno vez)
- 8. Regeneracija oksalacetata:** Pretvorba L-malata v oksaloacetat.(oksidacija hidroksilne skupine) Koencim: NAD^+

Produkti enega cikla



V posameznem citratnem ciklu nastaneta 2 molekuli CO_2 , 4 reducirani koencimi (3 NADH, 1 FADH_2), ki sodelujejo pri tvorbi ATP, in 1 molekula GTP, ki se nato pretvori v ATP

Pomen citratnega cikla za metabolizem.

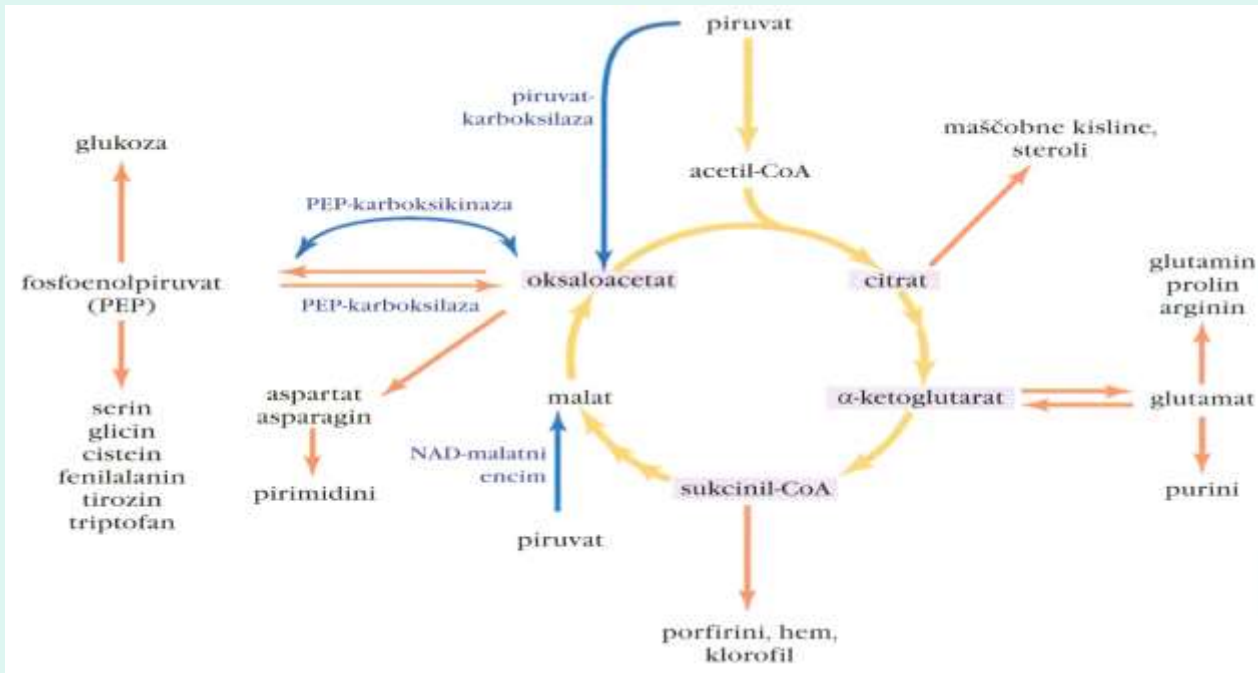
Katabolična vloga cikla:

aktiviran acetat se oksidira v dve molekuli CO_2 , pri čemer se sprosti energija, ki se zbere v molekuli ATP in reduciranih koencimih, 3 NADH in FADH_2 .

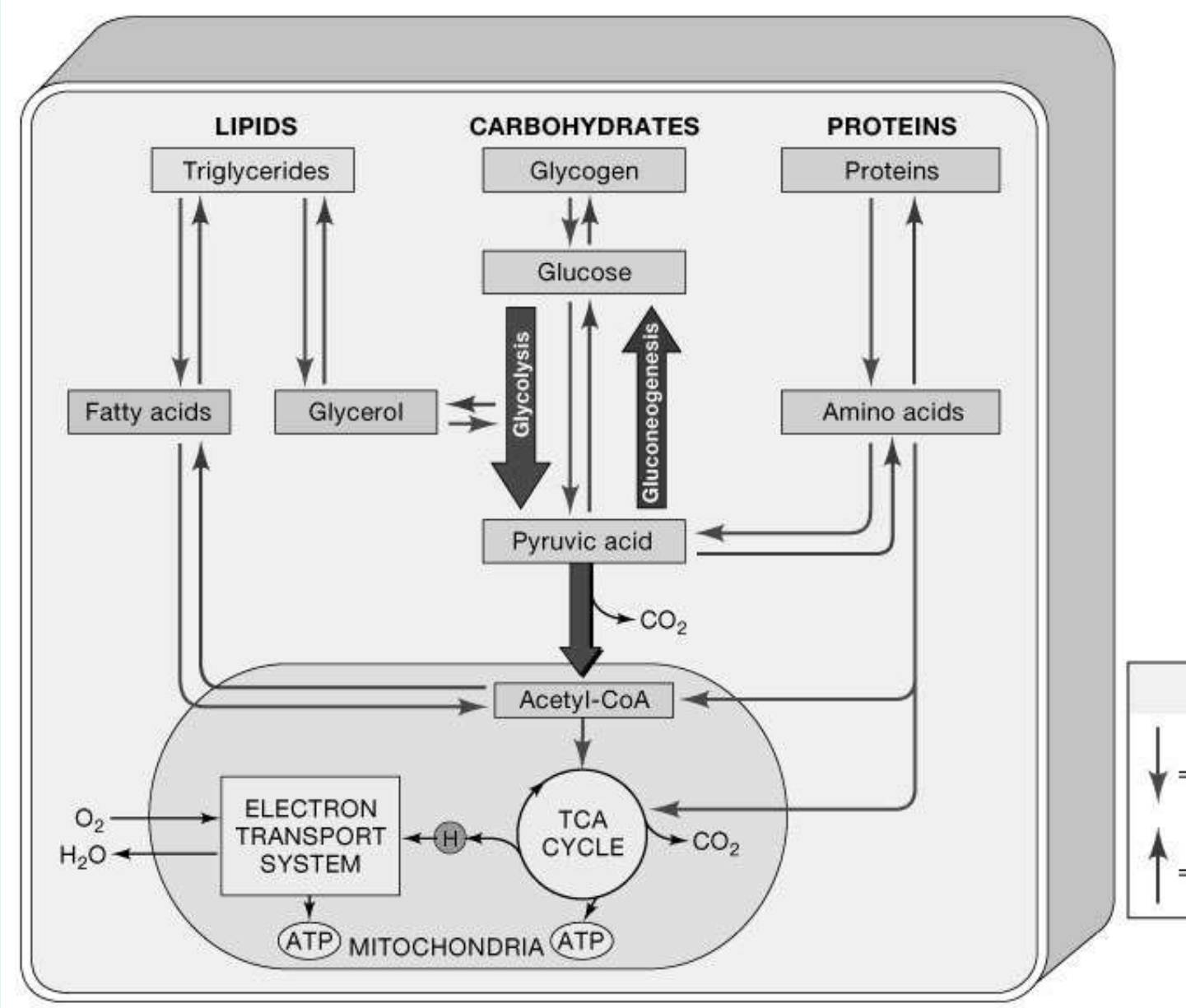
Anabolična vloga cikla.

Zagotavljanje izhodnih spojin za biosintezo aminokislin in porfirinov, ter purinskih in pirimidinskih baz za nukleotide.

Anabolična vloga citratnega ciklusa



- **Nastajajo mnoge vmesne snovi za nadaljnjo presnovo**
- **Citrat:** maščobne kisline in steroli
- **α-ketoglutarat:** glutamat, iz katerega lahko dobimo AK glutamin, prolin in arginin ali purine
- **Sukcinil-CoA:** porfirini in hem
- **Oksaloacetat:** aspartat in asparagin, iz katerih lahko nastanejo pirimidini, ali fosfoenolpiruvat (PEP), iz katerega se lahko sintetizirajo glukoza in AK serin, glicin, cistein, fenilalanin, tirozin ter triptofan
- **Ob vstopu v druge reakcije se morajo intermediati v citratnem ciklu NADOMESTITI**



Dihalna veriga

Pomen:

1. Reoksidacija koencima **NADH in FADH₂** potrebnih za katabolizem
2. Sinteza **ATP**

Kombinacija dveh procesov

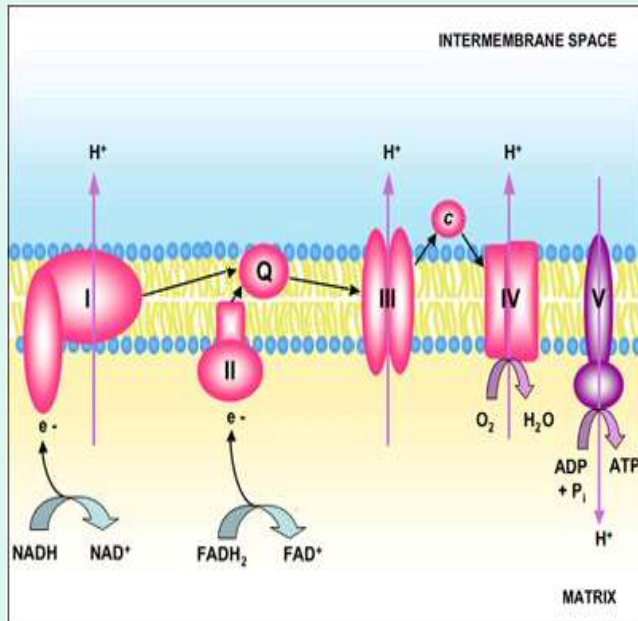
1. Reoksidacija koencimov poteka na **veriga za prenos elektronov**: gre za niz proteinov, ki so vloženi v notranjo membrano mitohondrija in so sposobni prenašati elektrone do $O_2 \rightarrow H_2O$
2. Fosforilacije ADP v ATP, s pomočjo proteina **ATP-sintaza**

VERIGE ZA PRENOS ELEKTRONOV

- Na notranji mitohondrijski membrani
Nameščene so v obliki respiratornih kompleksov
- Del energije, ki nastaja v verigi za transport elektronov, se porabi za črpanje protonov skozi notranjo mitohondrijsko membrano
 - nastanek protonskega gradienta, ki se porablja za sintezo ATP

Veriga za prenos elektronov + sinteza ATP = OKSIDATIVNA FOSFORILACIJA

Shematični prikaz dihalne verige



1.Reducirana koencima **NADH** in **FADH₂** se **oksidirata** tako da oddajo elektrone v elektronsko prenašalno verigo, **končni prejemnik kisik**, ki se reducira do vode.

2. Sočasno pride do črpanje protonov iz matriksa v medmembranski prostor . Nastane razlika električnega potenciala, in pH gradient katerega energija se porabi za **sintezo ATP**.

Kompleks I NADH dehidrogenaza

Kompleks II sukcinat dehidrogenaza

Kompleks III citokrom reduktaza

Kompleks IV citokrom c oksidaza

Koencin Q mobilni prenašalec elektrona s kompleksa I i II na kompleks III

Citokrom c prenos elektronov z kompleksa III na kompleks IV

Oksidativna fosforilacija ADP z anorganskim fosfatom v ATP,

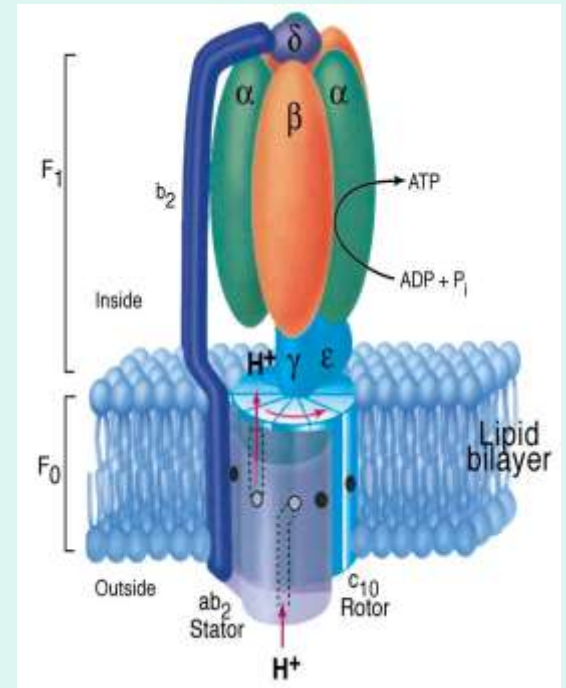
Protein ATP-sintaza je zgrajen iz dveh podenot.

F_o, je potopljena v lipidni dvosloj in je zadolžena za prenos H⁺ iz medmembranskega prostora v matriks.

F₁ podenota. je zadolžena za katalitično aktivnost

Kataliza sinteze ATP poteka **rotacijsko v treh korakih:**

- na prazno mesto se veže molekula ADP.
- **ADP se fosforilira v ATP.**



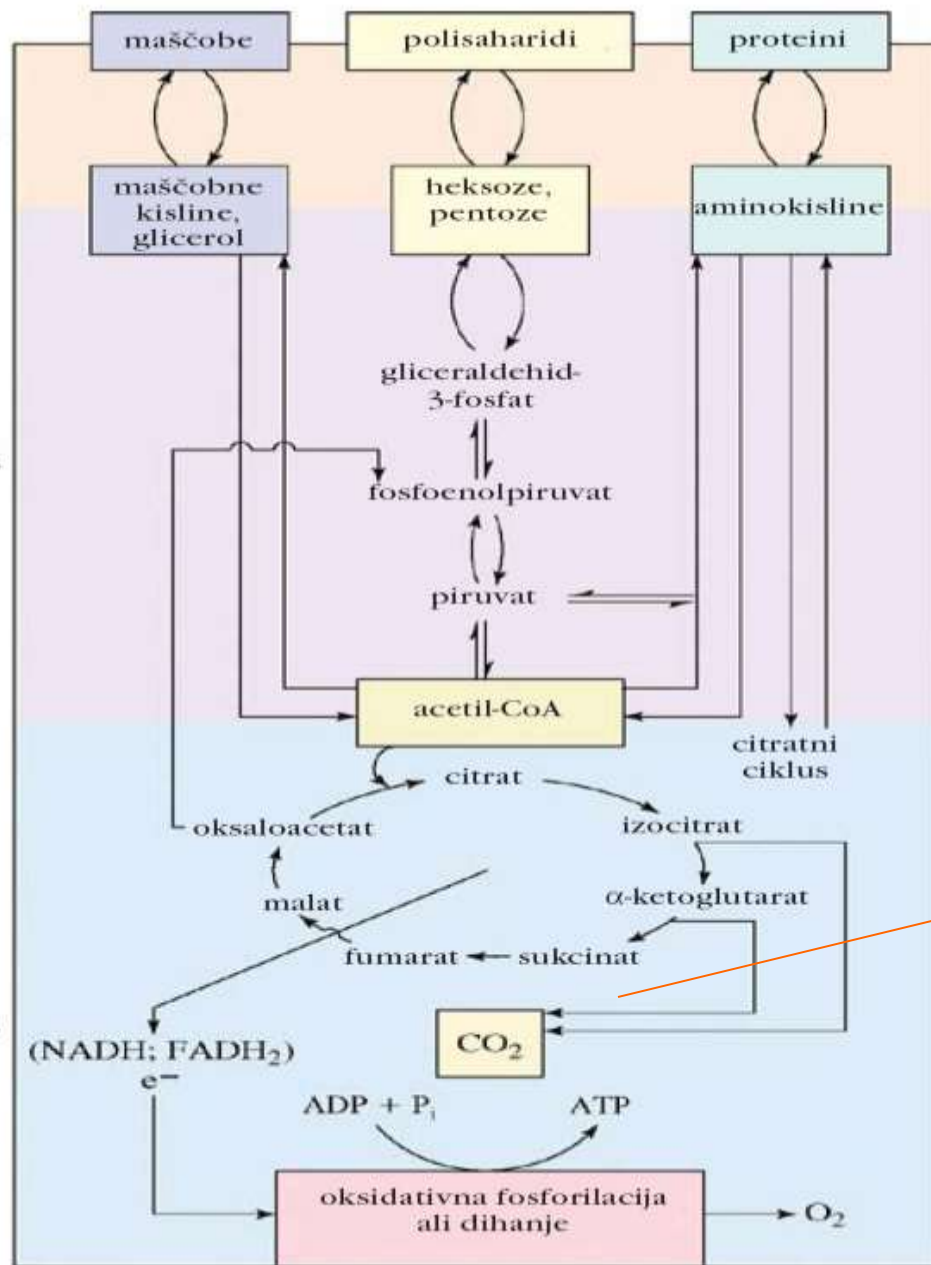
OKSIDATIVNA FOSFORILACIJA

Kombinacija dveh procesov:

1. Toka elektronov od NADH (ali FADH₂) do O₂
2. Fosforilacije ADP z Pi v ATP, ki jo poganja encim ATP-sintaza

Procesa sta povezana eden z drugim in sta soodvisna.

Produkti popolne oksidacije glukoze so ogljikov dioksid voda in energija



1. Glikoliza :	2 ATP
2. Citratni cikel:	2 ATP
3. Elektronska prenašalna veriga:	34 ATP
Aktivni prenos NADH iz citosola v mitohondrij :	- 2 ATP
skupaj	36 ATP

izdihamo

Dihamo zato, da dovajamo O₂, ki je končni akceptor elektronov.

IZKORISTEK ENERGIJE PRI POPOLNI OKSIDACIJI GLUKOZE

metabolična stopnja

	NADH	FADH ₂	fiorilacija na ravni substrata
glikoliza	2(cit)	0	2(ATP)
oksidacija piruvata	2(mit)	0	0
citratni cikel	6(mit)	2	2(GTP)

2 cit. NADH x 3 ATP = 6 ATP

8 mit. NADH x 3 ATP = 24 ATP

2 FADH₂ X 2 ATP = 4 ATP

fosforilacijana ravni sub. = 4 ATP (ali GTP)

Skupaj 38 ATP

NAMEN KATABOLNIH REAKCIJ

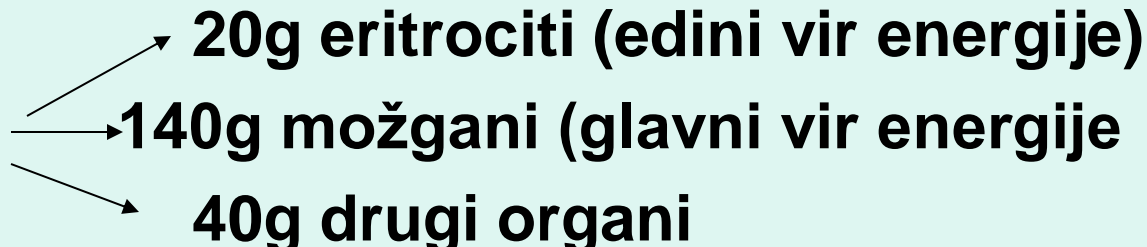
Glikoliza, β -oksidacija maščobnih kislin, CCK:

- postopna oksidacija substratov
- zbiranje elektronov na reduciranih koencimih (NADH, FADH₂)
- nastanek ATP(fosforilacijana ravni substrata)

Prisotnost molekularnega kisika:

- nadaljnja poraba proste energije iz reduciranih koencimov
- elektroni iz NADH, FADH₂ se na verigah za transport elektronovpreko vrste prenašalcev (proteinov in koencimov) prenesejo do končnega akceptorja –kisika

Organizem mora imeti ves čas na voljo glukozo

- Dnevna poraba glukoze
 - 200g glukoze 
 - 20g eritrociti (edini vir energije)
 - 140g možgani (glavni vir energije)
 - 40g drugi organi
 - Kaj je vir potrebne glukoze???
- 1) hrana
 - 2) **skladiščena** "polimerna glukoza" (glikogen)
 - 3) "na novo" **sintetizirana** glukoza (glukoneogeneza)

Glukoneogeneza in njen pomen za homeostazo glukoze v krvi.

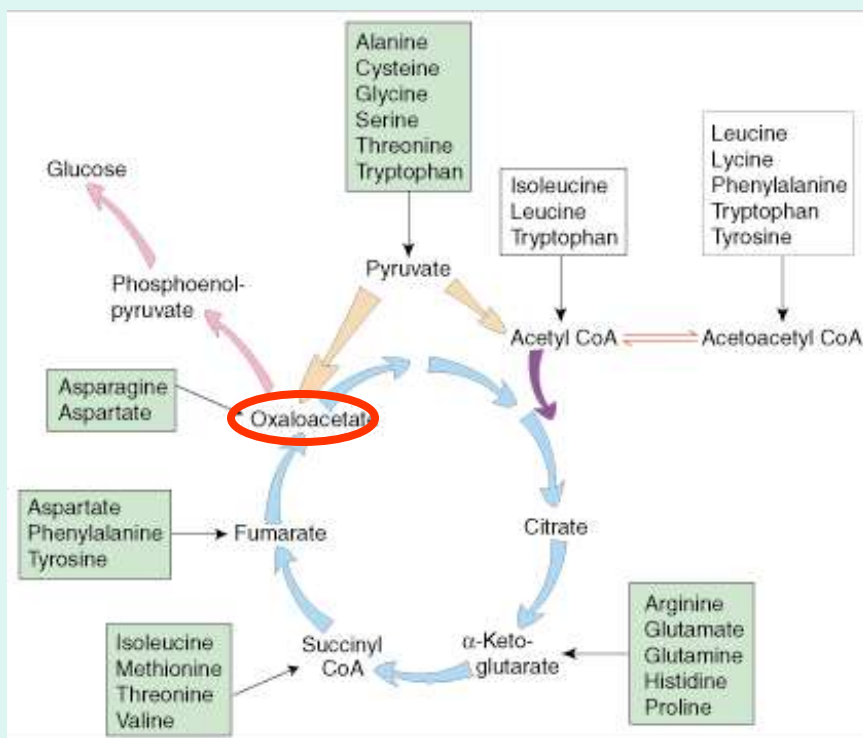
- glukoneogeneza je proces sinteze glukoze iz izhodnih spojin, ki niso ogljikovi hidrati.
- poteka kadar nastopi pomanjkanje glukoze oz. ogljikovih hidratov zaradi premajhnega vnosa s hrano, to je med obroki, postom ali ob stradanju.
- njen glavni namen je **vzdrževanje koncentracije glukoze v krvi**
- **eritrociti**, tudi **možgani** potrebujejo stalen dotok glukoze
- glukozni derivati so potrebni za sintezo glikoproteinov, glikolipidov in strukturnih polisaharidov.
- zaloge glikogena, ki jih imamo v jetrih, zadoščajo za 12-24ur.

Substrati za glukoneogenezo

-**Prekurzorji** za sintezo glukoze so številne molekule:

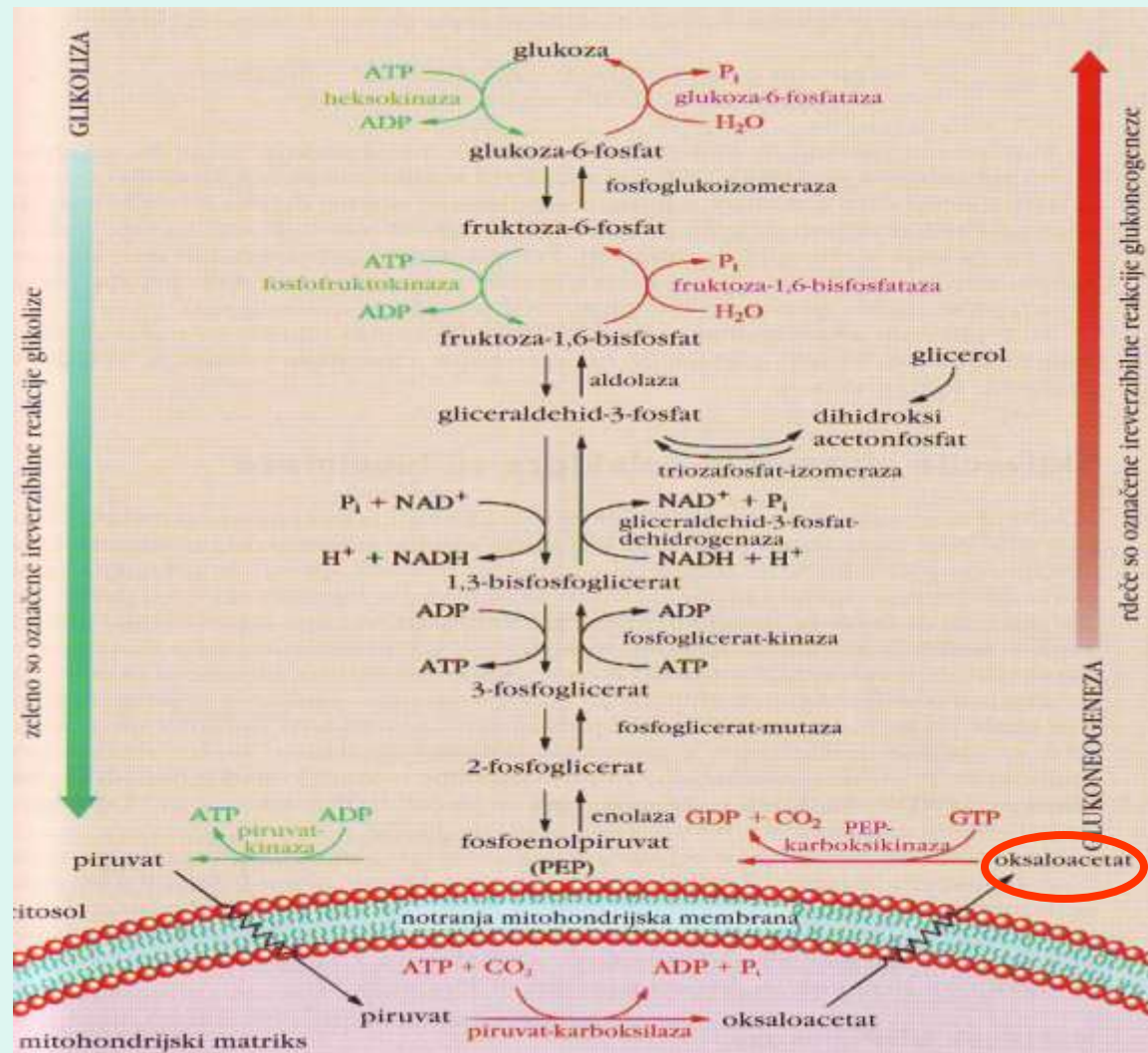
piruvat, laktat, številne AK, intermediati citratnega cikla in glicerol.

-**Izhodiščna spojina** za glukoneogenezo pa je le ena: **oksaloacetat**.



• poteka v jetrih in ledvični skorji, v citoplazmi in delno v mitohondrijih.

Proces glukoneogeneze je zelo podoben obratni glikolizi, vendar ne gre izključno za obraten proces: razlikujeta pa se v 3 ireverzibilnih stopnjah glikolize



Toksični produkti kisika in dušika (Prosti radikali)

- reaktivne kisikove spojine (ROS) in reaktivne dušikove spojine (RNS).
- ROS so:
 - superoksidni anion $O_2^{\circ-}$
 - vodikov peroksid H_2O_2
 - hidroksilni prosti radikal OH° , ki je najbolj reaktiven

Nastajanje : v reakcijah oksidativnega metabolizma
pri ionizirajočem sevanju

prosti kovinski ioni (Fe^{2+} , Cu^+ , idr.) katalizirajo nastanek ROS

Poškodbe : proteinov, lipidov ter nukleinskih kislin mutagenozo, karcinogenozo in nekatere avtoimune bolezni.

Obramba pred ROS in RNS. antioksidativni sistemi:

Antioksidanti, kot so vitamini A, C, CoQ in E, glutation (GSH)

Okoliščine, pri katerih pride do oksidacije aminokislin

- Katabolizam aminokislin lahko poteče v primerih ko je:
 - aminokislin, ki jih dobimo s hrano in jih je več kot jih telo potrebuje za sintezo
- proteini v telesu se razgrajujejo, kadar je velik primanjkljaj ogljikovih hidratov (stradanje, diabetes)
- **Razgradnjo vseh aminokislin je razdeljena na 2 poti**
 - najprej se odstrani aminska skupina
sproščeni dušik se uporabi :v biosintetskih procesih (glutamat)
ali se izloči v obliki sečnine, sečne kisline ali amoniaka
 - ogljikovega ogrodje se oksidira v citratnem ciklusu
 - 20 aminokislin se razgrajuje po 20 različnih katabolnih poteh
 - sintetizira se po različnih anabolnih poteh

Razgradnjo vseh aminokislin je razdeljena na 2 poti

- najprej se odstrani aminska skupina

sproščeni dušik se uporabi :v biosintetskih procesih (glutamat)
ali se izloči v obliki sečnine, sečne kisline ali amoniaka

ogljikovo ogrodje se oksidira v citratnem ciklusu

-20 aminokislin se razgrajuje po 20 različnih katabolnih poteh

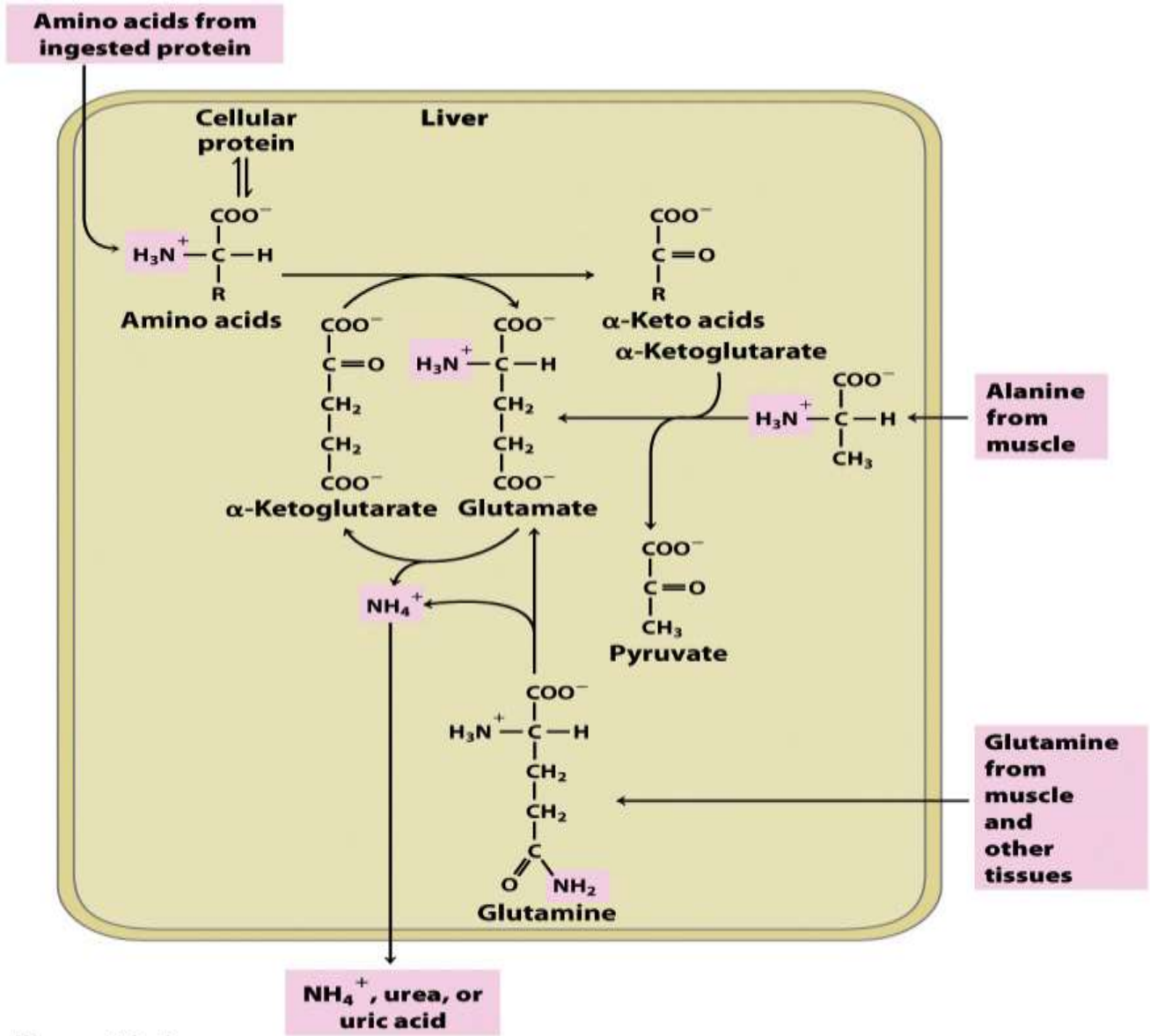
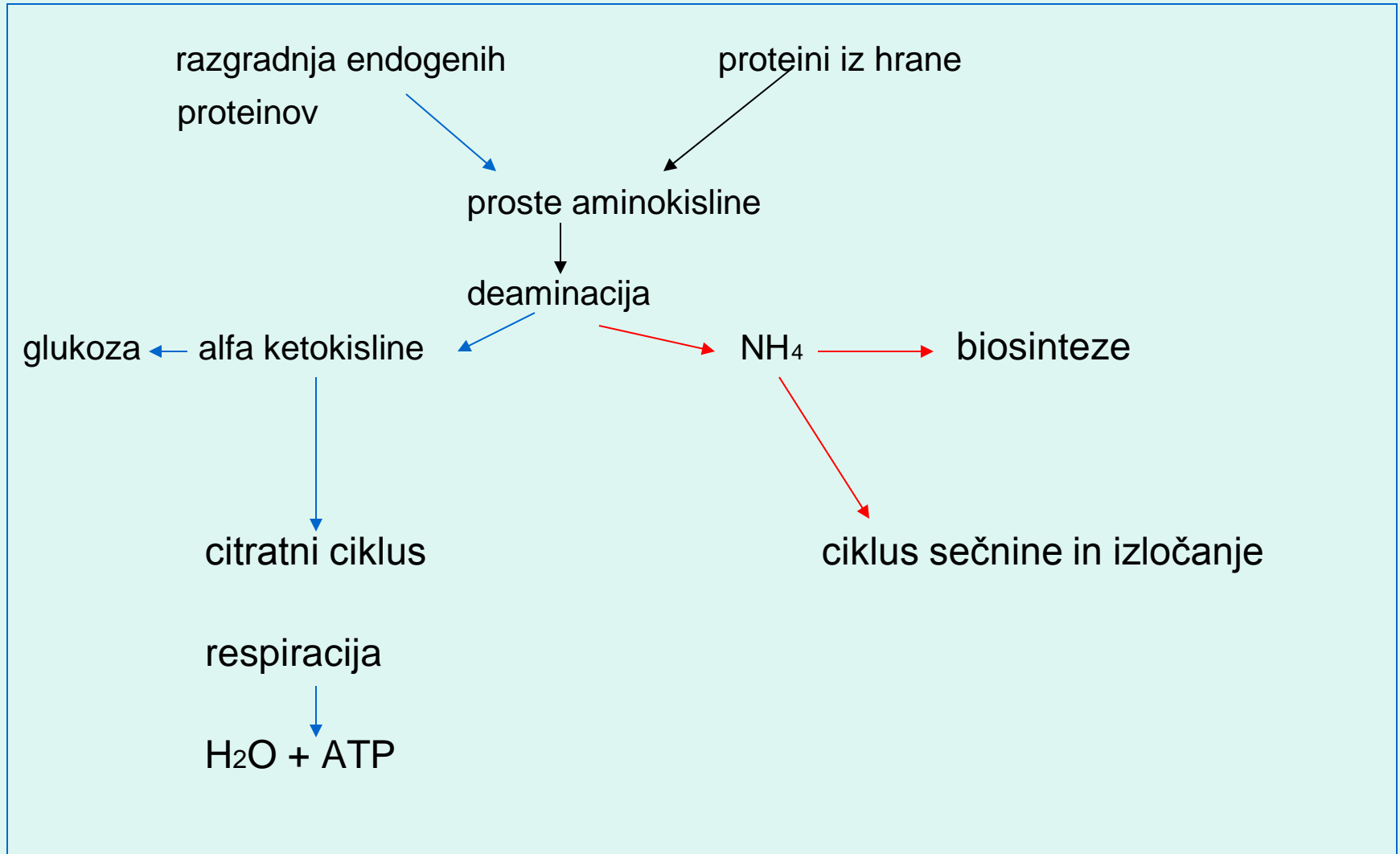
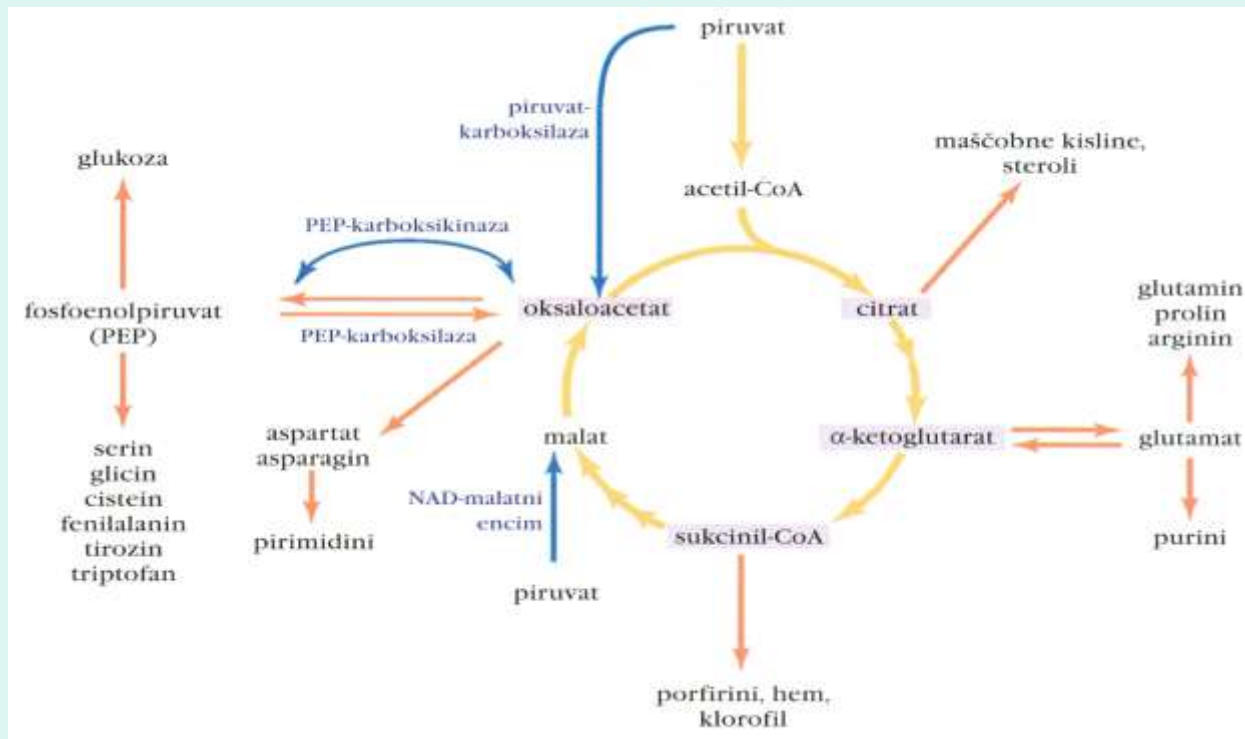


Figure 18-2a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Osnovne poti razgradnje aminokislin



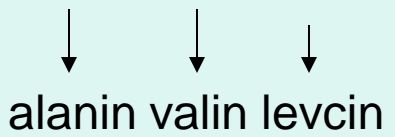


•AK se razgradijo v enega od intermediatov, ki vstopijo v citratni ciklus

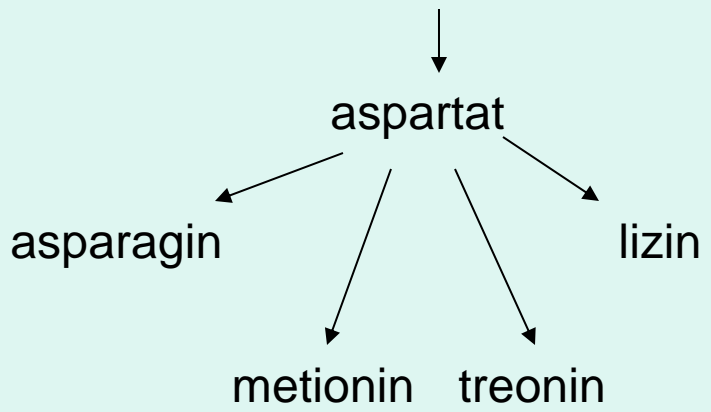
Skupne značilnosti anabolične poti AK

- glede na izhodne substance poznamo 6 poti biosinteze
- ogljikovo ogrodje izvira iz intermediatov glikolize in citratnega ciklusa
- amsko skupino AK dobijo iz glutamata

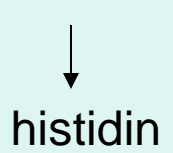
piruvat



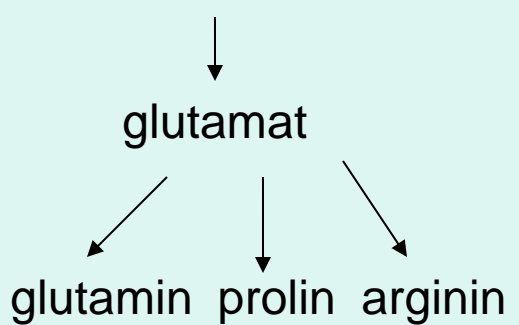
oksalacetat



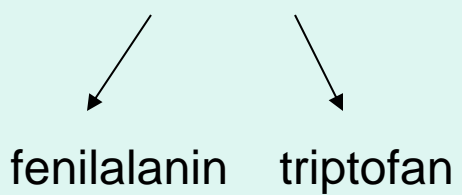
riboza-5-fosfat



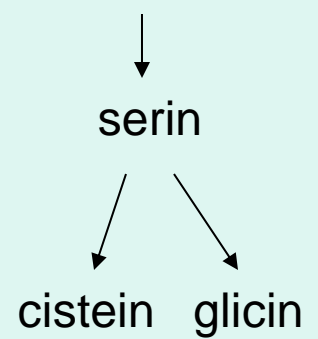
ketoglutarat



**fosfoenolpiruvat
eritroza-6 fosfat**



3-fosfoglicerat



GLAVNE POTI METABOLIZMA

- **glikoliza:** molekula glukoze (C-hidrati iz hrane in glikogen) se razgradi 2 piruvata 2 ATP in 2NADH. Lahko ustopi v:
 - aerobni metabolizem (citratni cikel, oksidativna fosforilacija)
 - anaerobni metabolizem (oksidacija NADH, nastane laktat)
- **glukoneogeneza:** glukoza se sintetizira iz substanc kot so piruvat, laktat, glicerol. Reakcije potekajo v jetrih potekajo v nasprotni smeri od glikolize, ne v celoti. Presežna glukoza se uskladišči v obliki glikogena

GLAVNE POTI METABOLIZMA

- **β -oksidacije in sinteza maščobnih kislin:**

MK se razgradijo do acetil-CoA, nastane več NADH in FADH₂ (,poteka v mitohondrijih celic mišic, jeter, in maščevja)
sinteza MK se začne z acetil-CoA, in malonil-CoA
(poteka v citosolu jeter in maščevja)

- **razgradnja in sinteza aminokislin :**

razgradijo se do ogljikovega ogrodja (vstopa v glavne poti metabolizma, citratni ciklus)

GLAVNE POTI METABOLIZMA

citratni cikel : vstopa acetil-CoA, (iz razgradnje glukoze, β -oksidacije MK in nekaterih aminokislin). V zaporedju reakcij se acetil-CoA oksidira do CO_2 , nastanejo 3 NADH in 1 FADH_2 in 1 ATP. Citratni cikel je vir molekul (oksalatetat, alfa-ketoglutarat..) za potrebe anabolizma.

prenos elektronov in oksidativna fosforilacija: v mitohondrijih prenos elektronov z NADH in 1 FADH_2 do kisika in fosforilacija ADP do ATP (ponovna oksidacija reduciranih koencimov in sinteza ATP za energijske potrebe)

POVEZAVA METABOLOČNIH POTI

Intermediate ki povezujejo metabolični poti imenujemo **metabolična križišča**

- 1 Glukoza-6- fosfat:** povezuje poti shranjevanja glukoze(sinteze glikogena) in poti porabe glukoze (glikolize)
- 2. Piruvat:** povezuje anaerobni z aerobnim metabolizmom preko citratnega ciklusa. Je izhodna substanca (preko oksalacetata in fosfoenolpiruvata) za sintezo glukoze.
- 3. Acetil-CoA:** je produkt metabolizma vseh vrst molekul ki služijo za gorivo (ogljikovih hidratov ,maščob in nekaterih aminokislin) Je izhodna substanca za sintezo MK in v primerih pomanjkanja oksalacetata za sintezo ketonskih telesc.

POVEZAVA METABOLOČNIH POTI

4. **Oksalacetat:** intermediat citratnega ciklusa je povezan z metabolizmom aminokislin, glukoze in piruvata

Povzetek

- **Za organizem pomembna goriva :ogljikovi hidrati, maščobne kisline in včasih aminokisline**
- **Za popolni metabolizem goriv so potrebne anabolične in katabolične poti:
glikoliza, glukoneogeneza, beta-oksidacija, sinteza maščobnih kislin, oksidacija aminokislin, citratni cikel in oksidativna fosforilacija**
- **Metabolizem goriva uravnava trije hormoni : inzulin, glukagon in adrenalin.**