

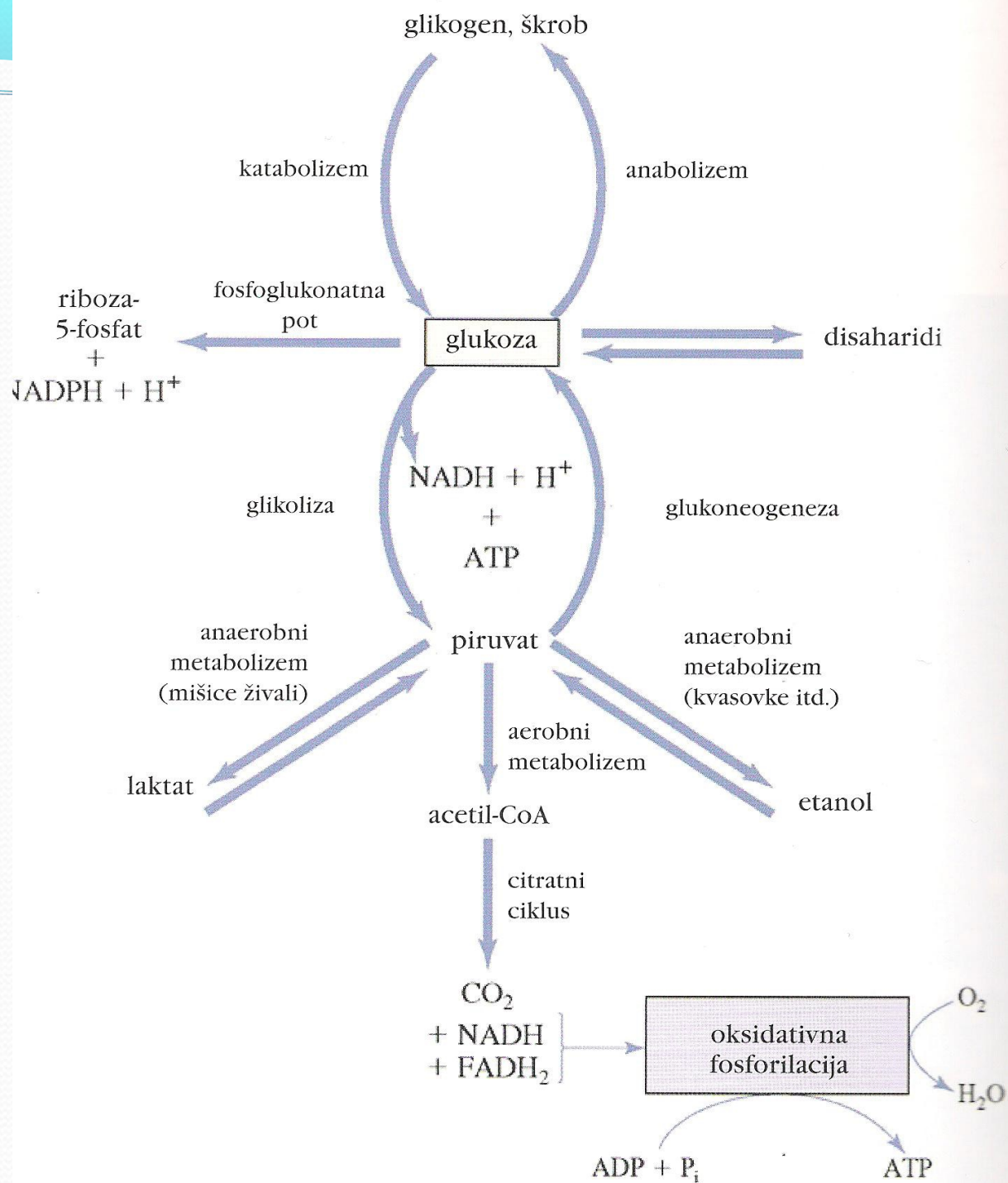
Metabolizmi

Nastanek NADH in NADPH
Prenos elektronov in nastanek ATP

Glavne metabolične poti glukoze

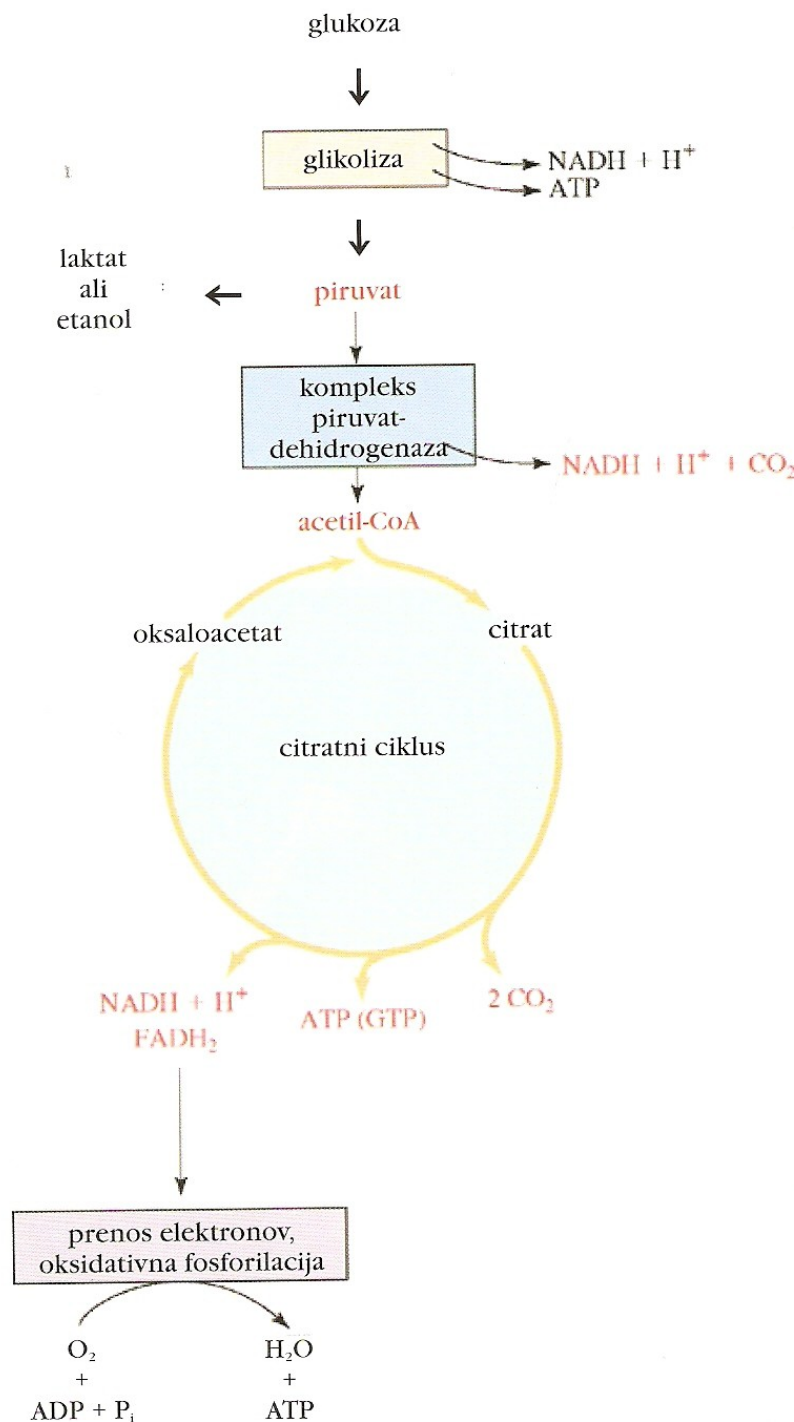
Glikoliza (Embden-Meyerhofova metabolna pot)

Fosfoglukonatna (pentozafosfatna) pot: nekatere živali



Katabolizem glukoze

- kompleks piruvat-dehidrogenaza je vez med II. in III. stopnjo metabolizma
- citratni cikel: tvorba ATP (ali GTP) in NADH ter FADH_2



Sproščena energija

- glikoliza: v 2 ATP/mol glukoze le 7 % shranjene energije:
 - glikoliza + anaerobna razgradnja piruvata v mlečno kislino (laktat): $\Delta G^{0'} = -198 \text{ kJ/mol}$
 - glikoliza + aerobna razgradnja piruvata v $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$:
dejansko sproščena: $\Delta G^{0'} = -2822 \text{ kJ/mol}$
- skladiščenje energije: 1 ATP: 32 kJ/mol
uskladiščena energija: 38 ATP = 1216 kJ/mol (43 %), ostalo se sprosti kot toplota

Aerobni metabolizem

• v mitohondriju

notranja membrana

neprepustna za večino manjših molekul in ionov, vključno s H^+

vsebuje:

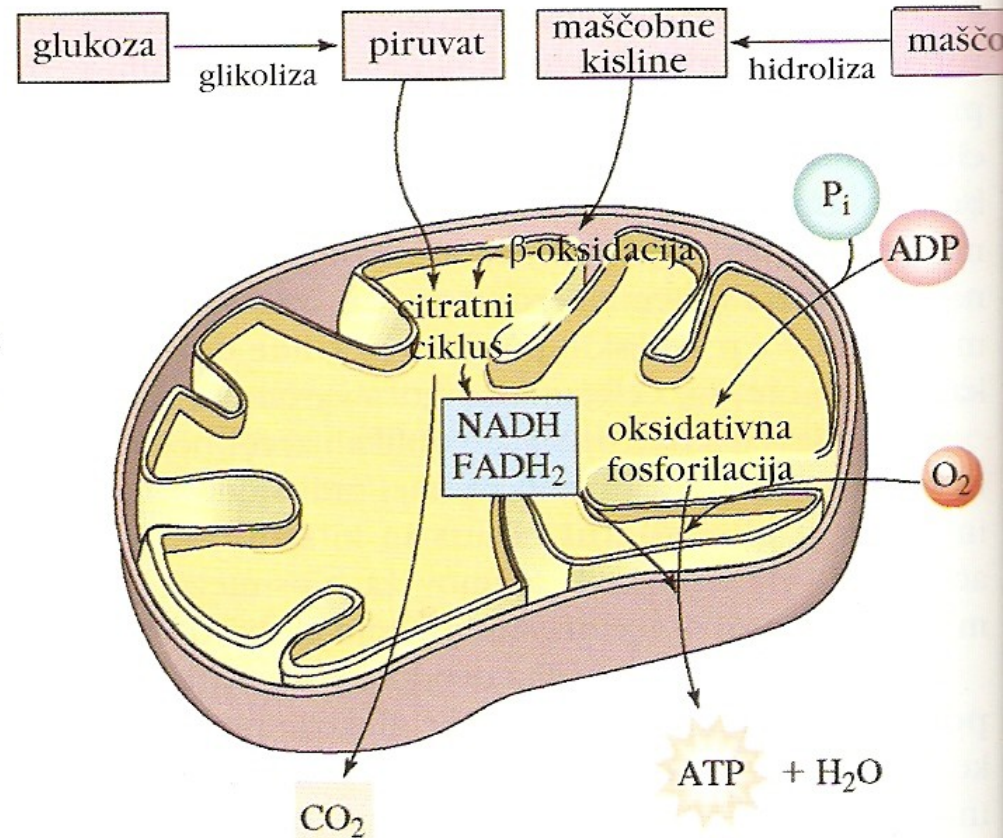
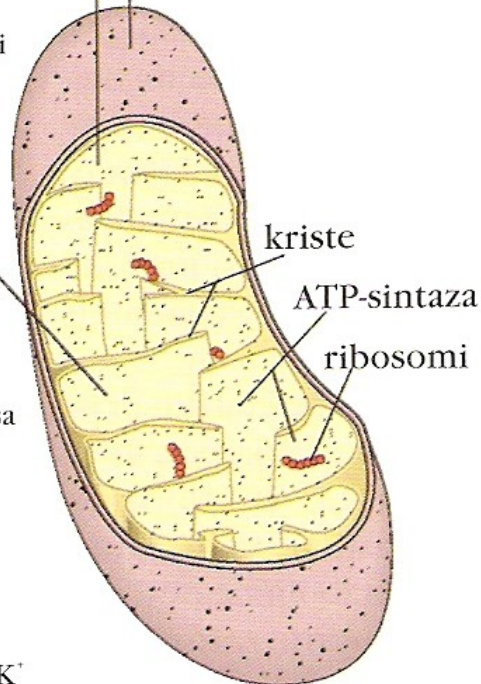
- prenašalce elektronov v dihalni verigi (kompleksi I-IV)
- ATP-sintazo
- membranske prenašalne proteine

matriks

vsebuje:

- kompleks piruvat-dehidrogenazo
- encime citratnega ciklusa
- encime za β -oksidacijo maščobnih kislin
- encime za oksidacijo aminokislin
- DNA in ribosome
- mnoge druge encime
- ATP; ADP; P_i , Mg^{2+} , Ca^{2+} , K^+
- mnoge topne intermediate metabolizma

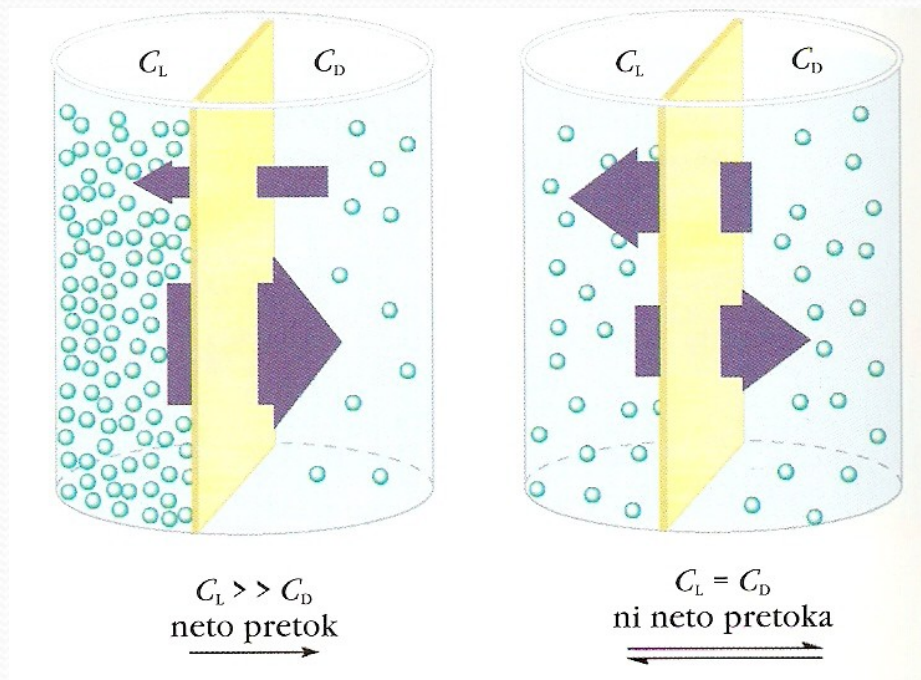
zunanja membrana
prepustna za manjše molekule in ione



Prenos snovi preko membran

- pasivni transport:

difuzija

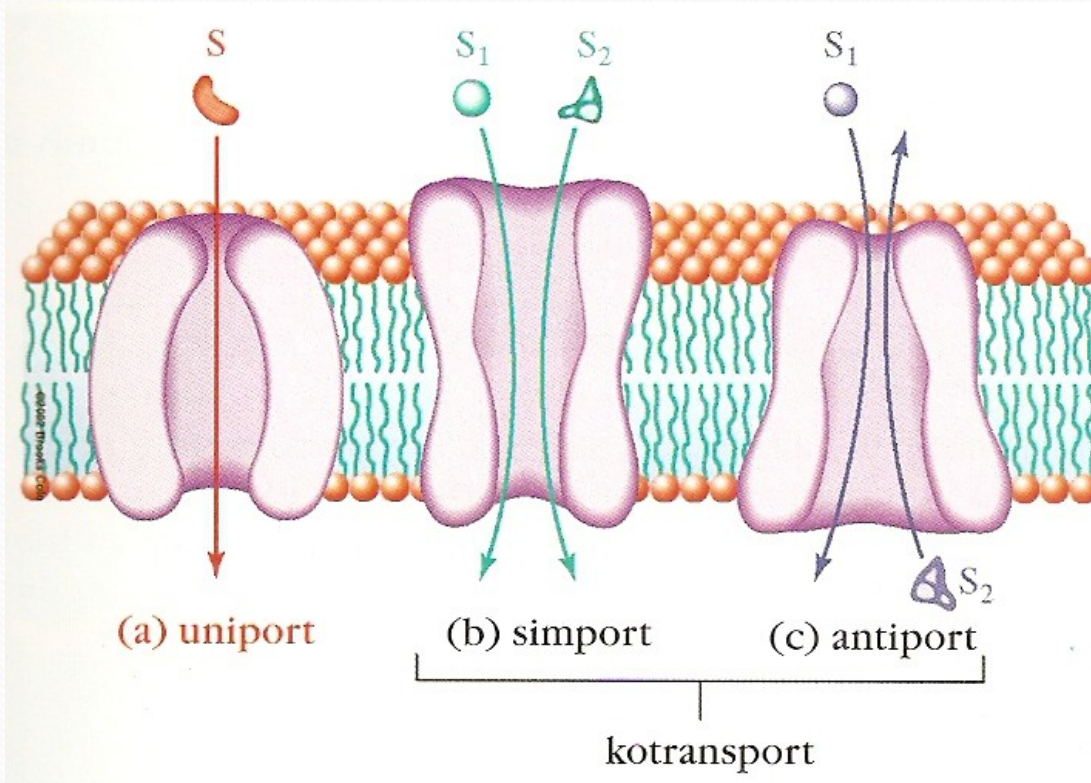


- prenos snovi preko semipermeabilne membrane določa razlika koncentracij topljenca
- neto pretok vedno poteka v smeri s področja z višjo k področju z nižjo koncentracijo topljenca
- energijsko ugoden proces (entropija narašča, prosta entalpija se povečuje)

prost prenos skozi biološke membrane:
maščobne kisline, CO_2 , N_2 , O_2 , CH_4

Prenos snovi preko membran

- olajšana difuzija – pasivni ali aktivni transport



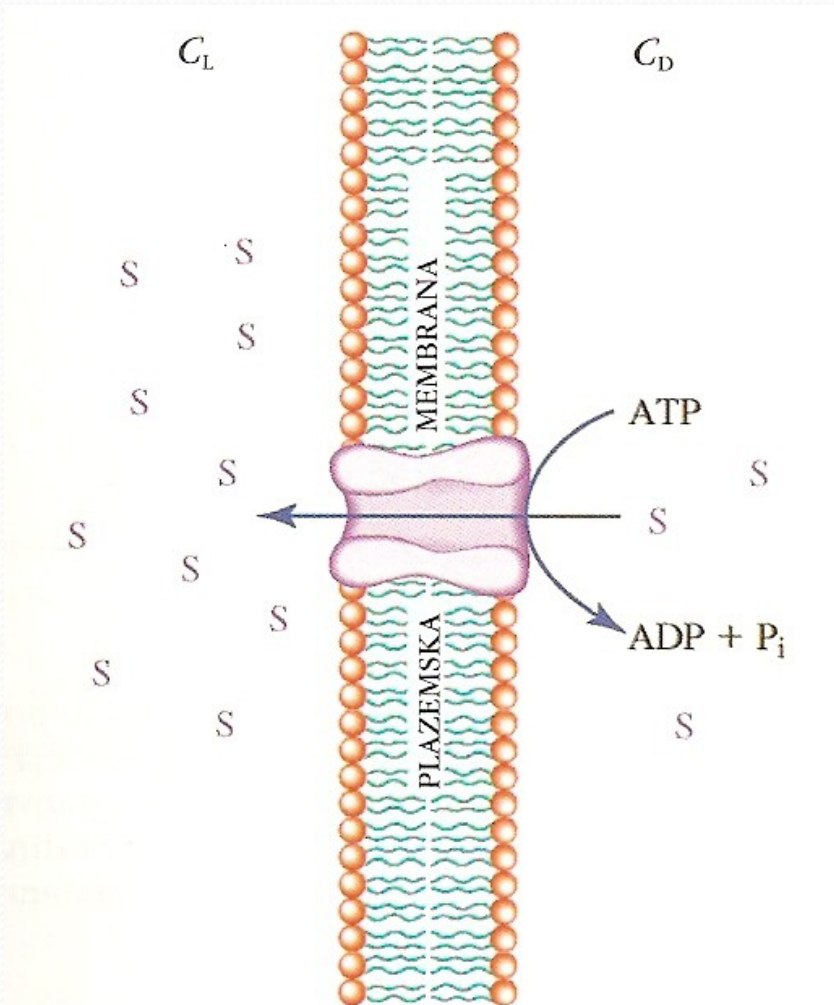
aktivni ali pasivni transport: odvisno od energijskih razmer

- uniport: prenos 1 vrste molekul topljenca
- simport: prenos 2 vrst molekul topljenca v isto smer
- antiport: prenos 2 vrst molekul topljenca v nasprotno smer

- **permeaze**: proteini, ki omogočajo prenos snovi s konformacijsko spremembo
- **akvaporini**: proteini, ki omogočajo prenos vode

Prenos snovi preko membran

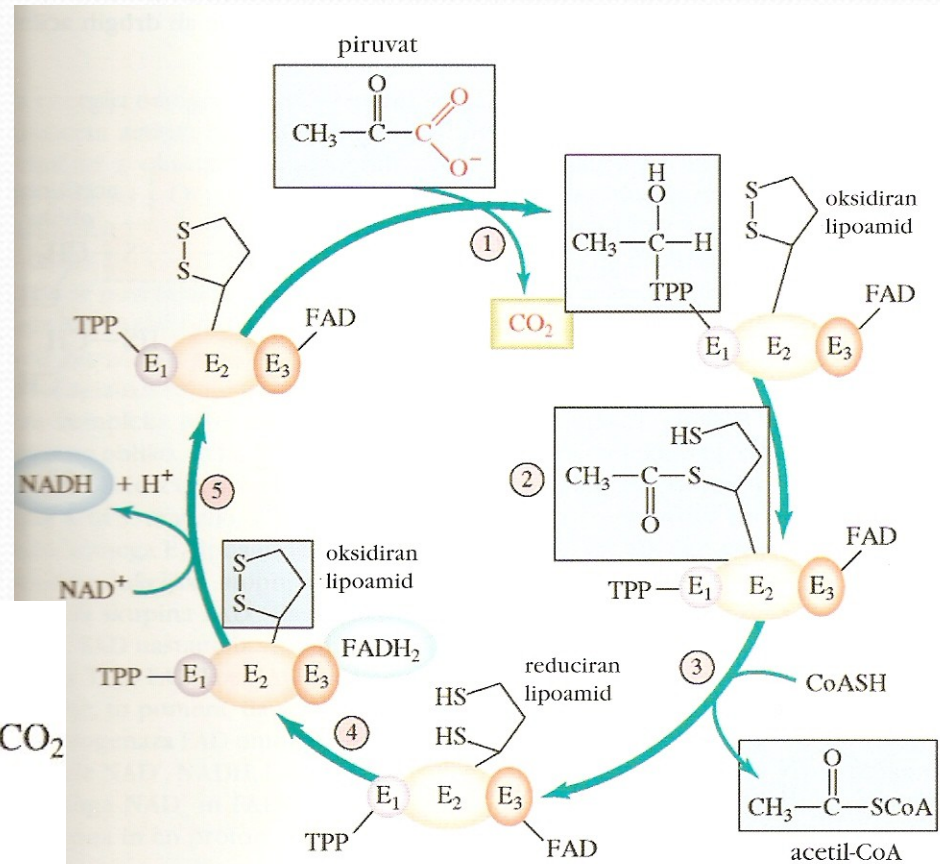
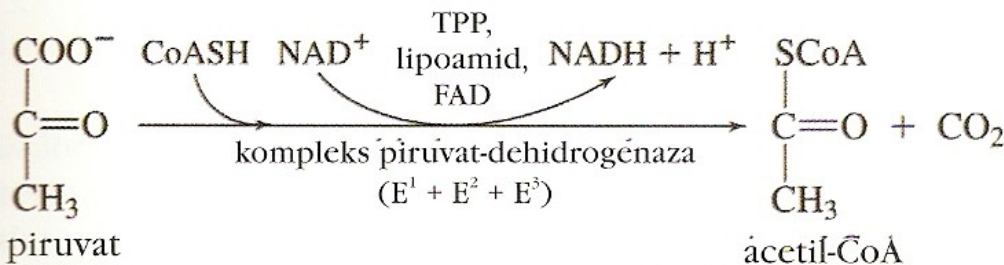
- aktivni transport:



- prenos snovi topljenca s področja z manjšo koncentracijo na področje z višjo koncentracijo
- za to je **potrebna energija**: pogosto izvira iz cepitve fosfoanhidridne vezi v ATP

Kompleks piruvat-dehidrogenaza

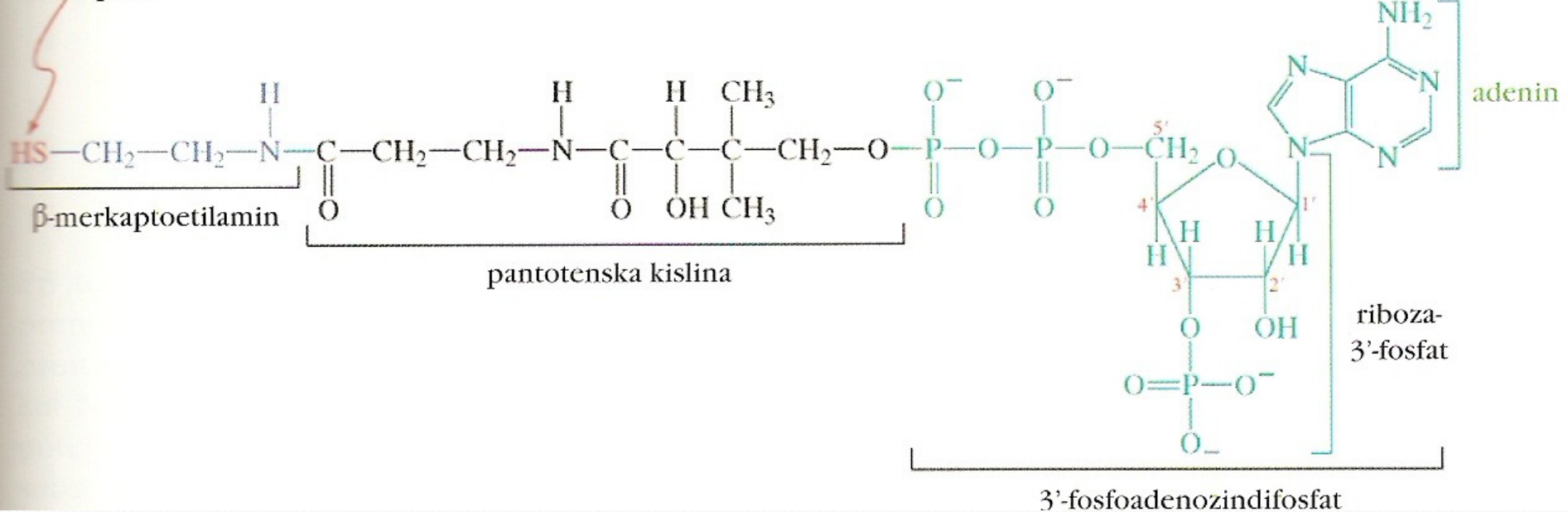
- v mitohondrijih, oksidacija piruvata
- 3 encimi + 5 koencimov
 - piruvat-dehidrogenaza = E₁ (+ tiaminpirofosfat)
 - dihidrolipoil-transacetilaza = E₂ (+ lipoamid, + CoA-SH)
 - dihidrolipoil-dehidrogenaza = E₃ (+ FAD, + NAD⁺)



Koencim A oz. CoA-SH

- pantotenska kislina: vodotopen vitamin
- vloga: **prenos** acetilne ($-\text{COCH}_3$) in drugih **acilnih skupin**
– se aktivirajo s tvorbo tioesterske vezi –SCOR
- pri hidrolizi acetil-CoA se sprosti 31,4 kJ/mol energije

reaktivna tiolna skupina

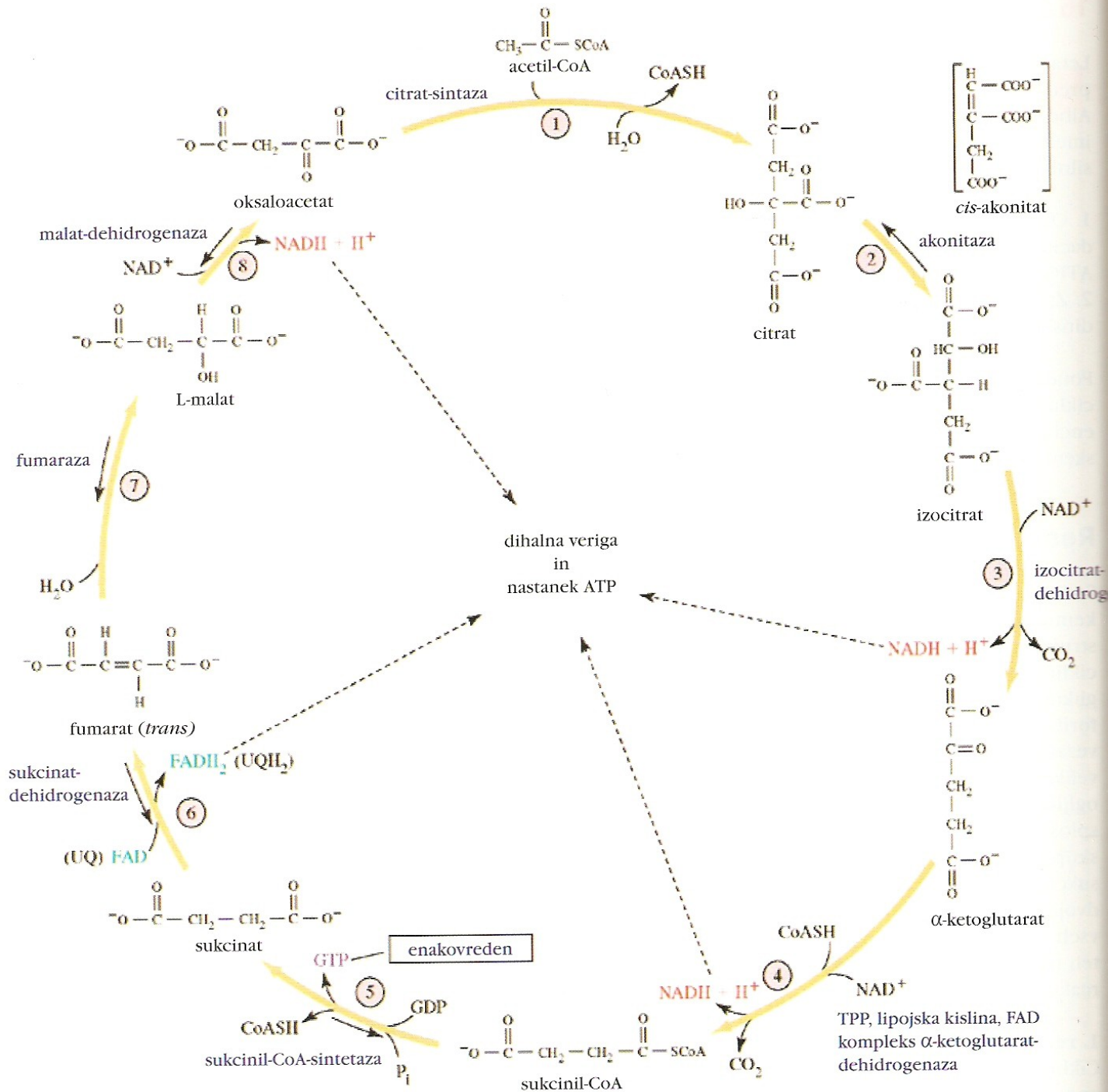


Citratni cikelus

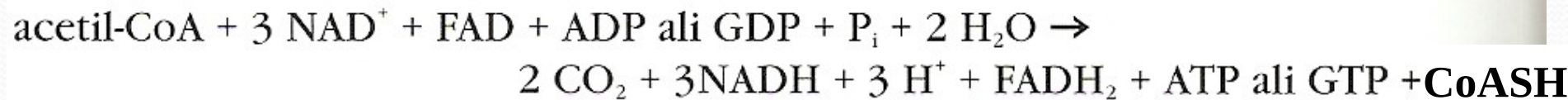
- = Krebsov cikelus, cikelus citronske kisline, cikelus trikarboksilnih kislin (TCA cikelus)
- ciklična pot 8 reakcij
- **v mitohondriju** (matriksu)
- **centralna točka** (amfibolna stopnja) **metabolizma**
 - oksidacija acetil-CoA do CO_2 (katabolizem); sproščena energija se shrani v ATP (ali GTP) ter NADH in FADH_2
 - zagotavljanje izhodnih spojin za biosintezo (anabolizem): citrat, α -ketoglutarat, sukcinil-CoA, oksaloacetat → sinteza AK, porfirinov ter pirimidinskih in purinskih baz za nukleotide

Citratni ciklus

- aktivacija intermediatov s tioestrsko vezjo na CoASH
- vsi intermediati imajo po 2 ali 3 COO⁻ skupine

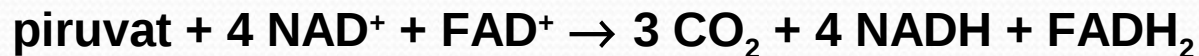


Povzetek TCA ciklusa

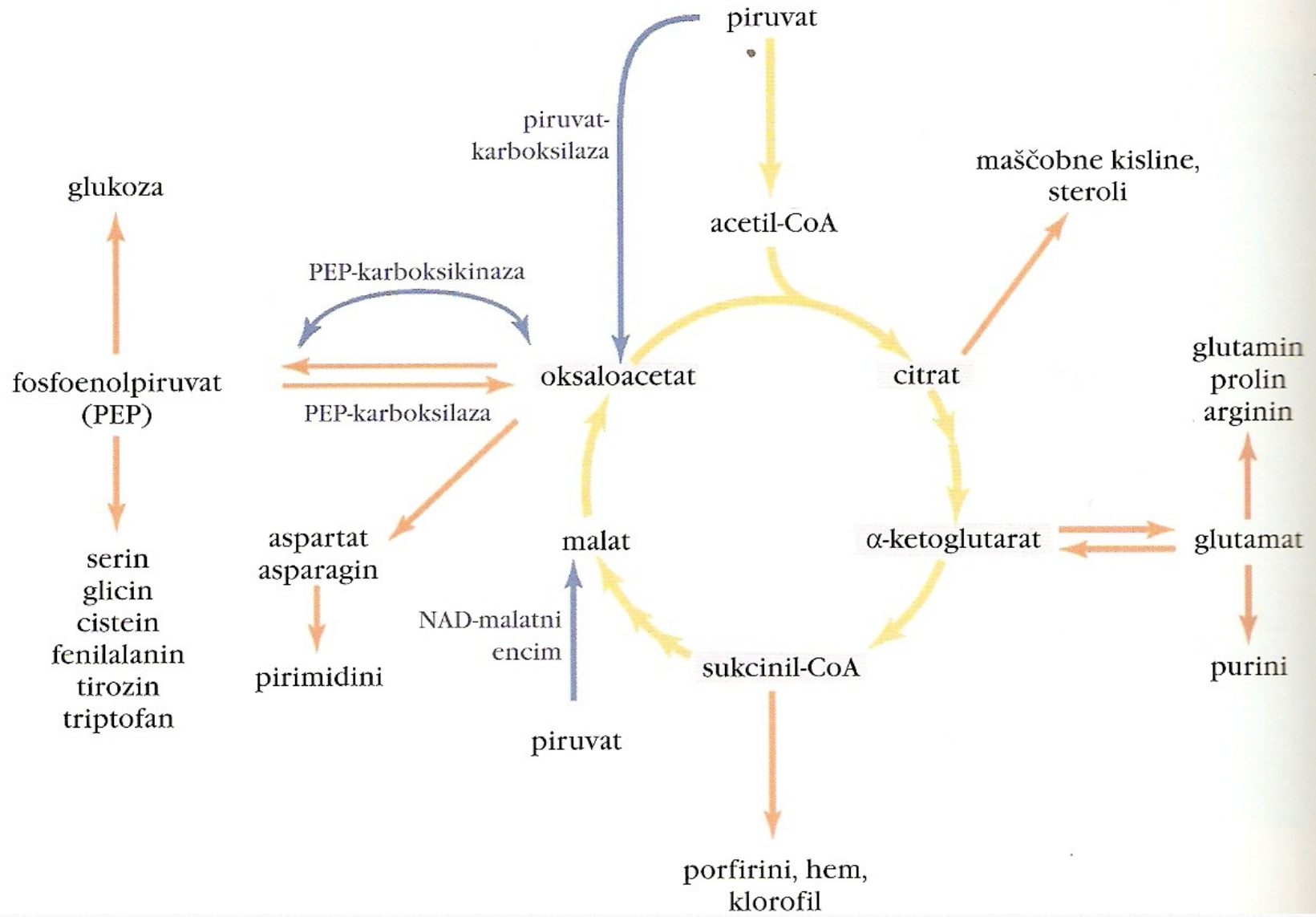


1. Acetat, enota C₂, vstopi kot acetil-CoA in dva ogljikova atoma zapustita ciklus v dveh ločenih reakcijah kot CO₂.
2. Tri molekule NAD⁺ se reducirajo do NADH s pomočjo dehidrogenaz.
3. Ena molekula FAD se reducira do FADH₂.
4. Fosfoanhidridna vez v ATP ali GTP nastane s pomočjo energije, ki je bila **shranjena** v tioestru CoASH.

bilanca od piruvata:

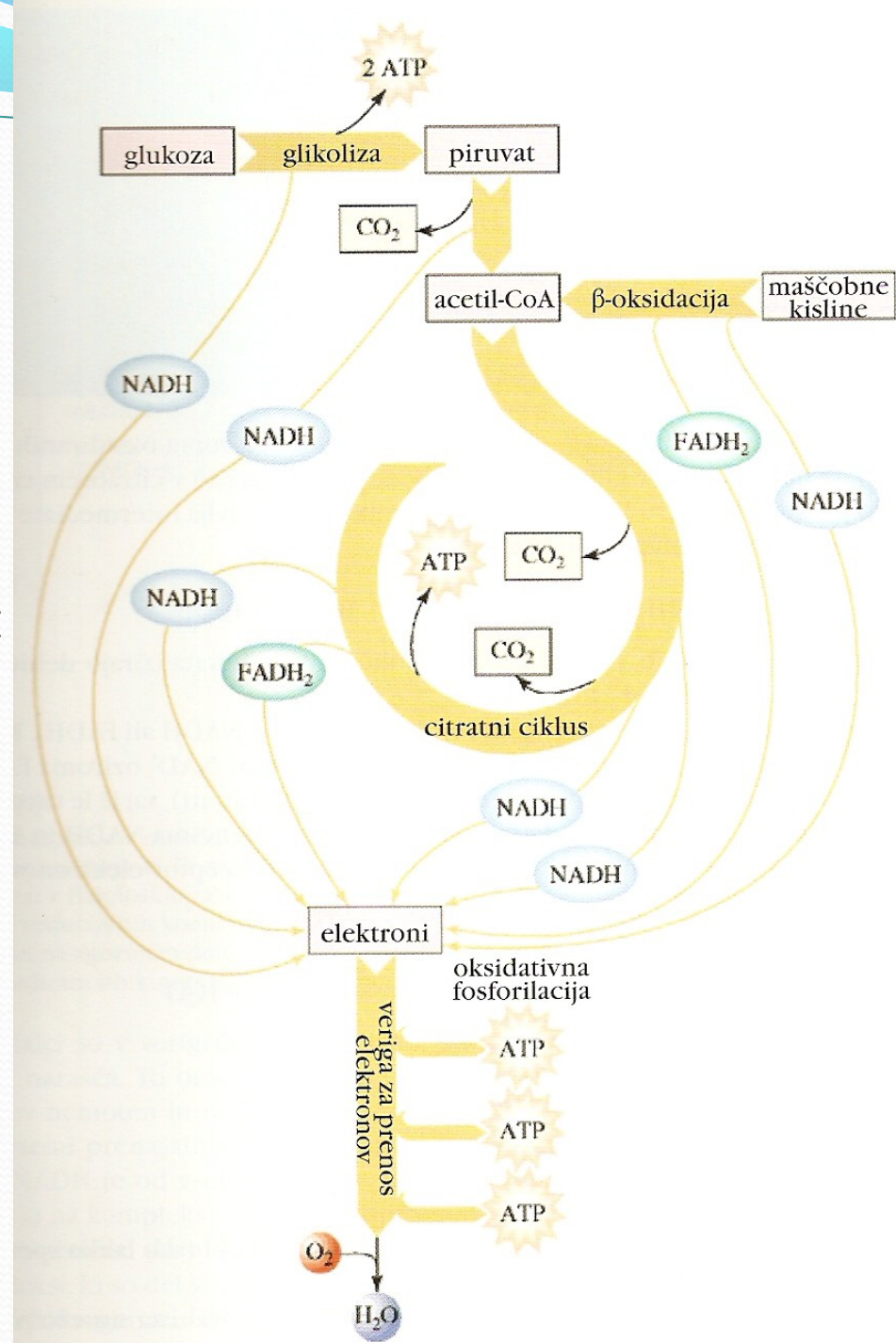


Citratni cikel in anabolizem



Aerobni metabolizem

- tretja stopnja metabolizma: prenos elektronov do akceptorja (O_2)
- nosilci e^- : več kot 15 skupin, vse vezane na proteine



Prenos elektronov

- V notranjo membrano mitohondrija umeščeni sestavni deli verige za prenos e⁻: **respiratorni kompleksi**
- Mitohondriji: biokemijske elektrarne
- Splošni reakciji prenosa e⁻ na koencima, ki se pri katabolizmu reducirata

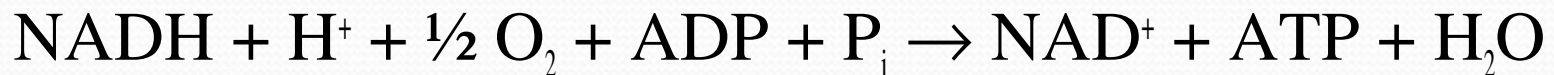


dehidrogenaza



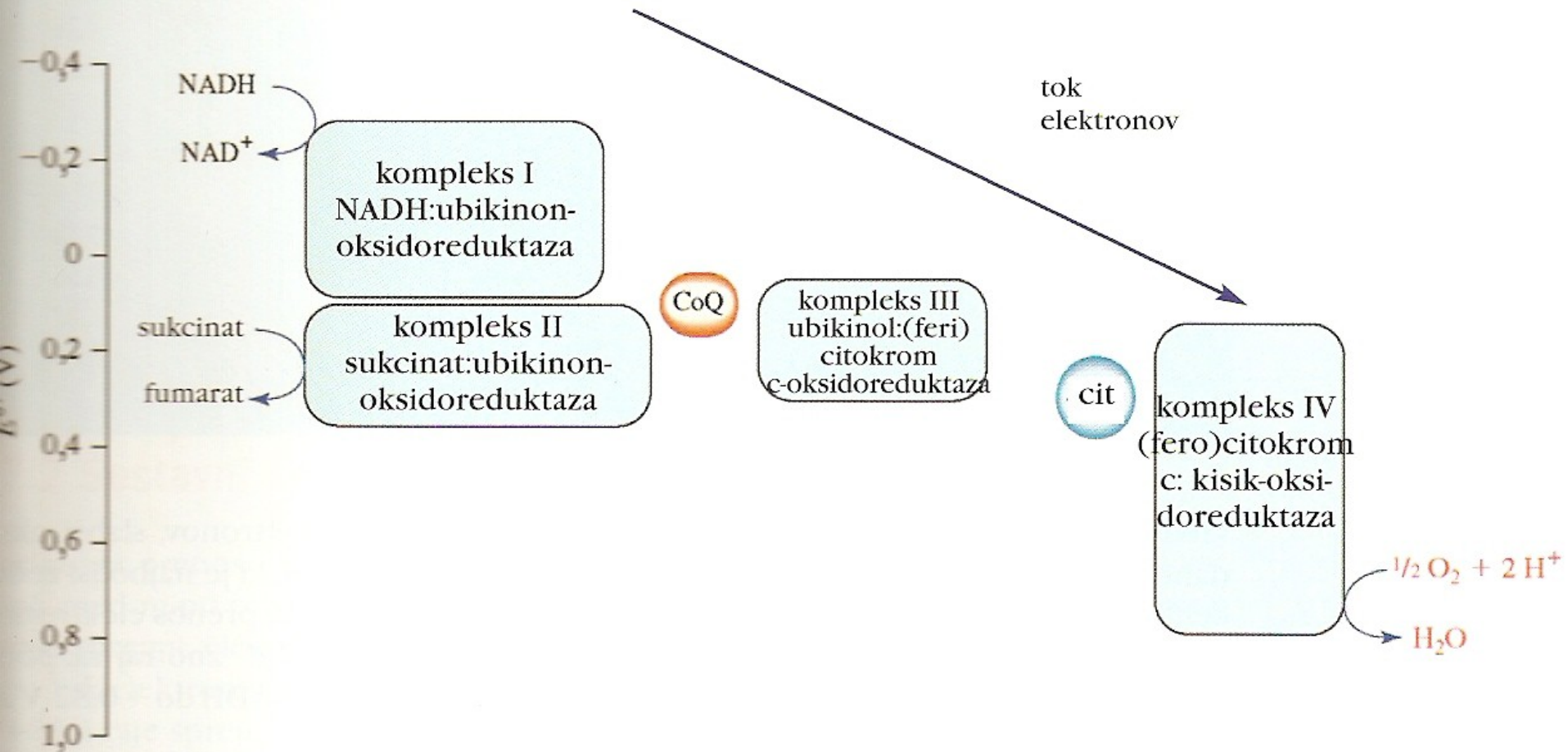
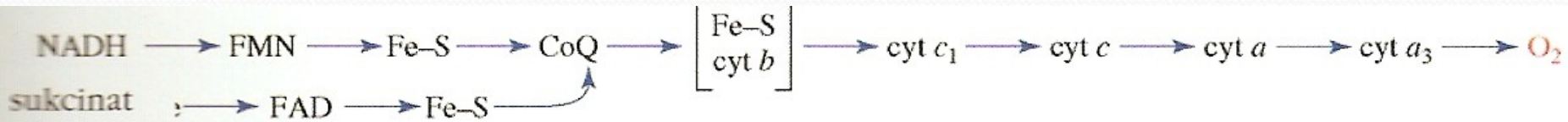
Reoksidacija koencimov

- Reducirani koencimi se morajo v celici neprestano obnavljati (reoksidirati)
- Reoksidacija NADH in FADH₂ v procesu prenosa e⁻ na končni akceptor (O₂):



- Energija, sproščena pri prenosu elektronov, se uporabi za

Prenos elektronov v mitohondrijih

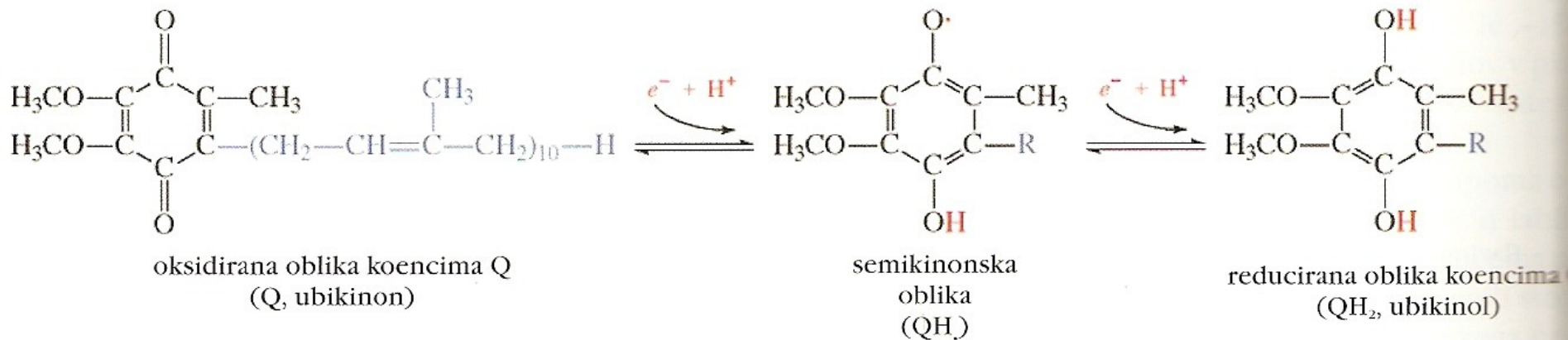


Veriga za prenos elektronov

- Zaporedno nameščeni prenašalci – **dihalna veriga**
- Vsak prenašalec se lahko reducira in ponovno oksidira
- Tok elektronov spontan in termodinamično ugoden
- Afiniteta do elektronov vzdolž verige narašča
 - Kompleks I: FMN + Fe-S kompleksi
 - Kompleks II: Fe-S kompleksi
 - Kompleks III: citokromi (hem) b , c_1 in c + Fe-S kompleksi
 - Kompleks IV: citkroma a in a_3 Cu ioni

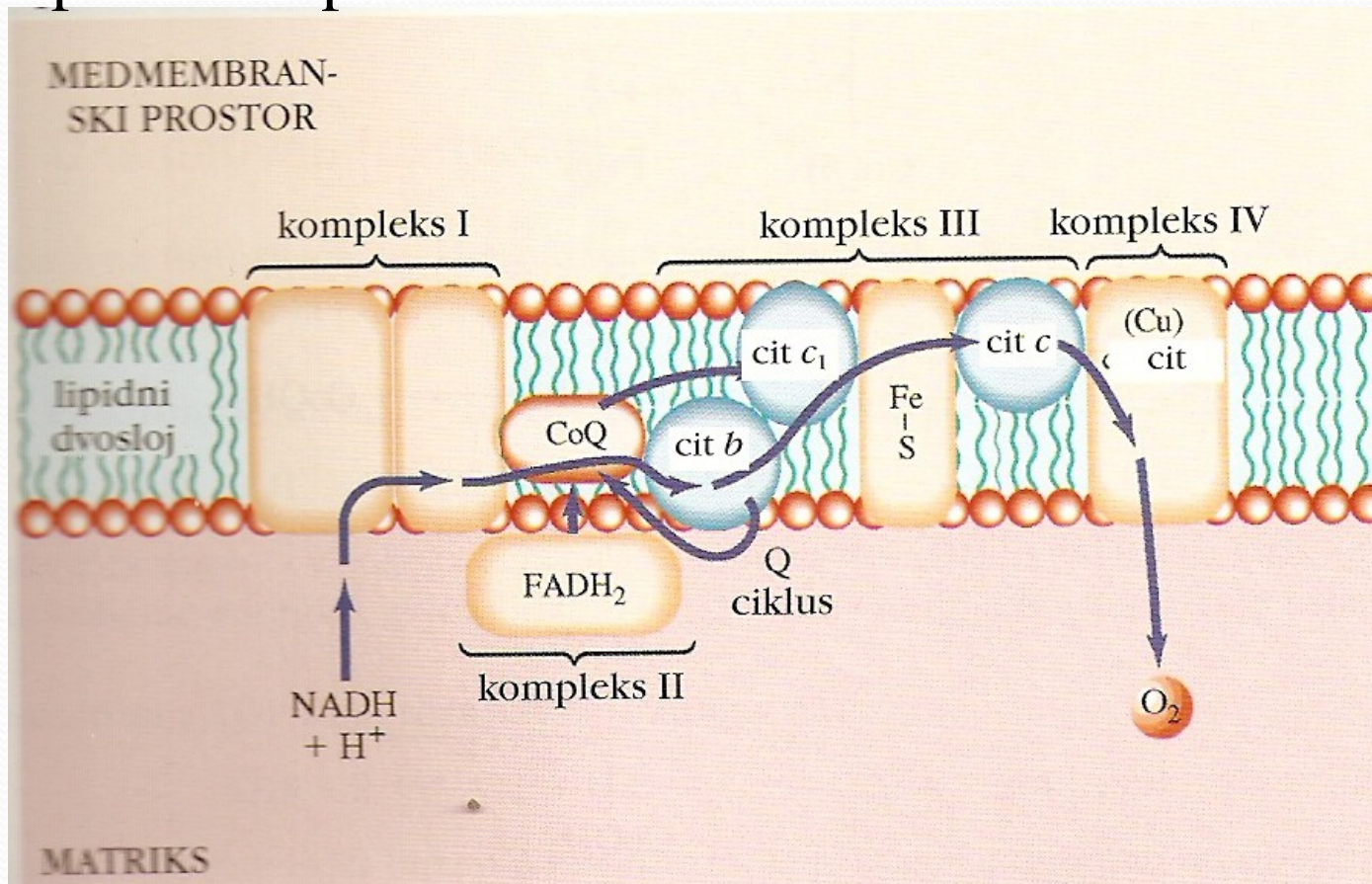
Koencim Q - CoQ

- Kompleks I in II usmerjata e^- na CoQ
- 2 obliki: oksidirana (ubikinon) in reducirana (ubikinol)



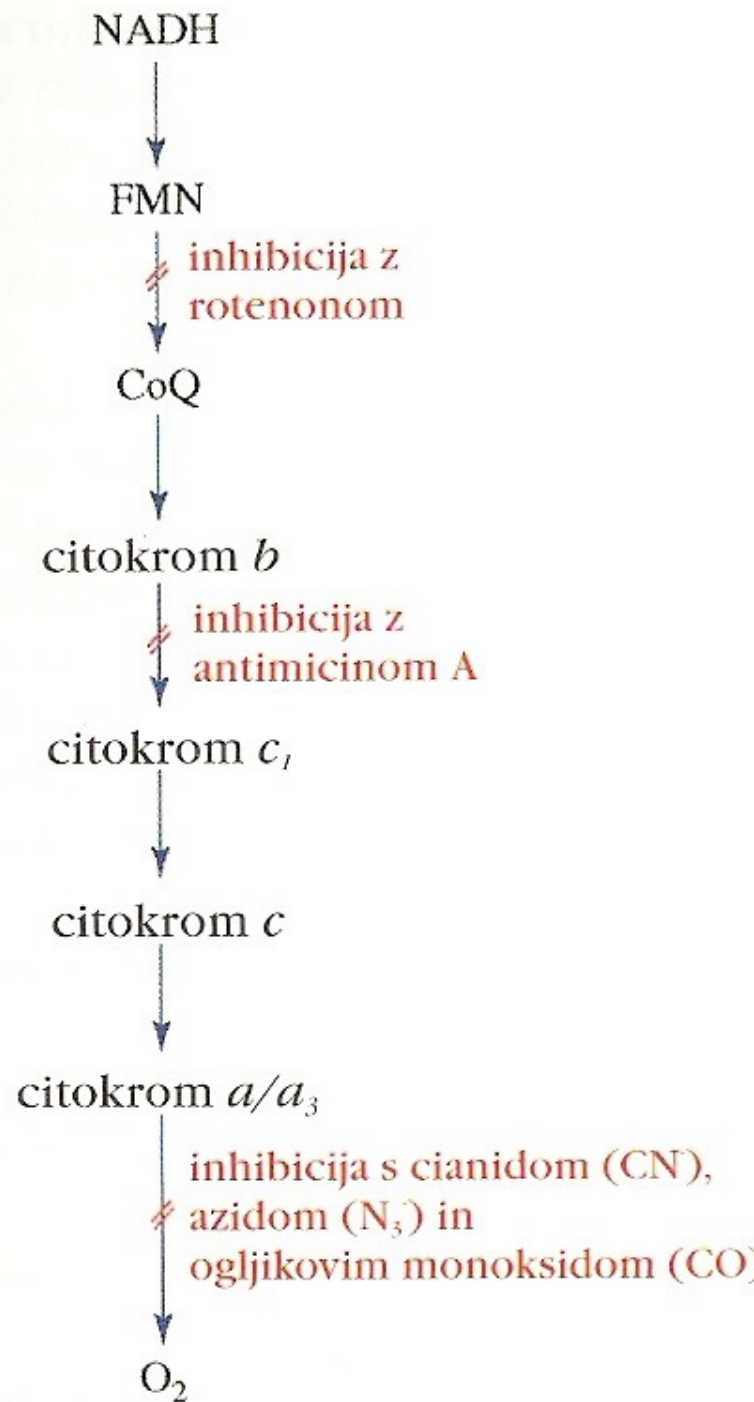
Kompleksa III in IV

- Kompleks III: iz CoQH_2 na citokrom c
- Kompleks IV: prenos e^- na kisik



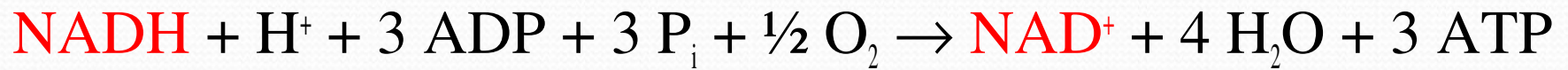
Inhibicija prenosa elektronov

- Prekinitev toka elektronov: inhibitorji
 - rotenon: ribji strup in insekticid
 - antimicin A: antibiotik, deluje na bakterije
 - CN^- , N_3^- in CO preprečijo vezavo O_2 na kompleks IV – vežejo se na Cu ione: zelo strupeni za človeka in živali



Oksidativna fosforilacija

- Kombinacija toka e^- in fosforilacije ADP s P_i v ATP
- Encim, ki katalizira sintezo ATP: **ATP-sintaza**
- Neto reakcija mitohondrijske oksidacije:

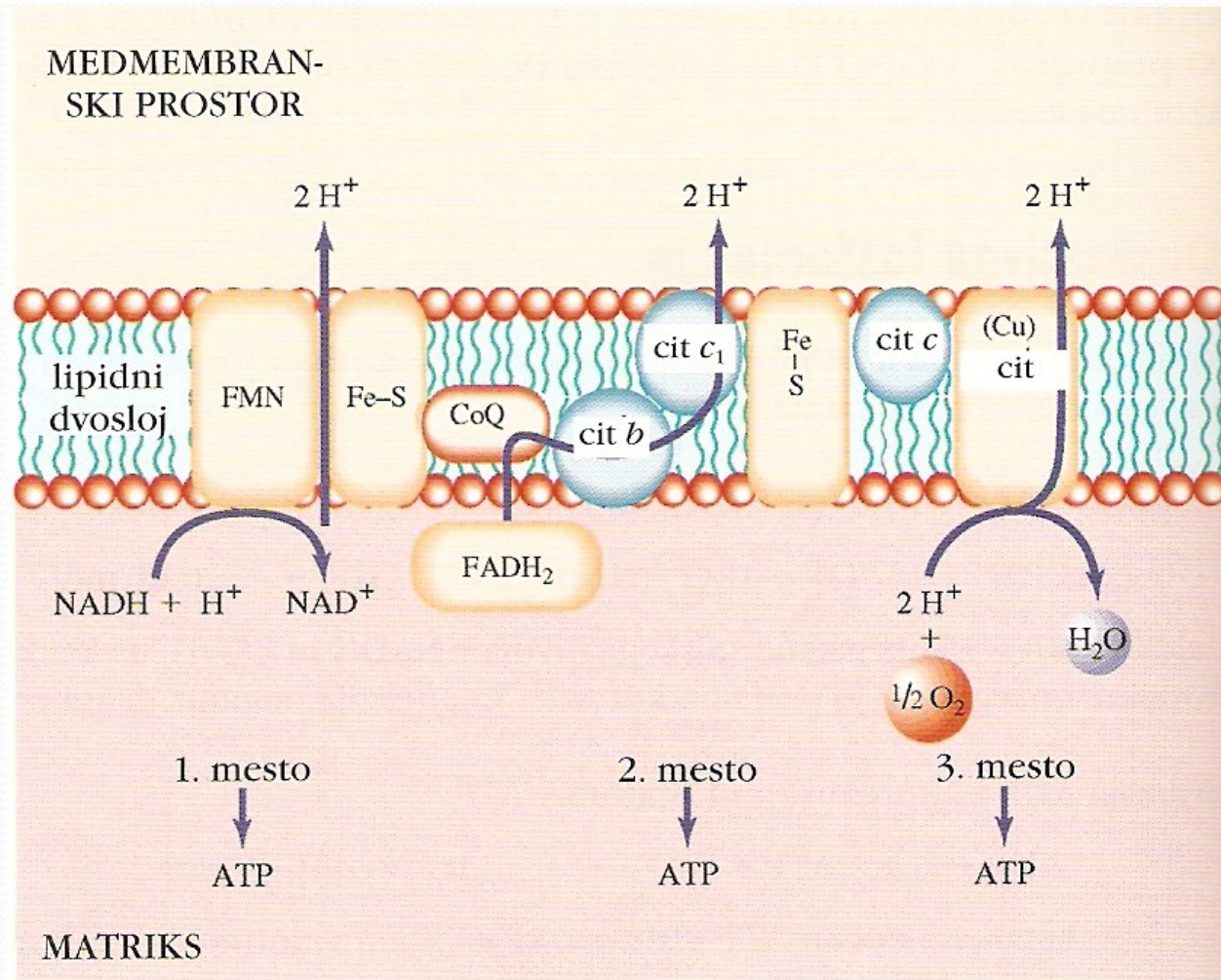


- Razmerje P/O (število molov ATP/mol kisika):
 - 3 za NADH
 - 2 za FADH_2

Oksidativna fosforilacija

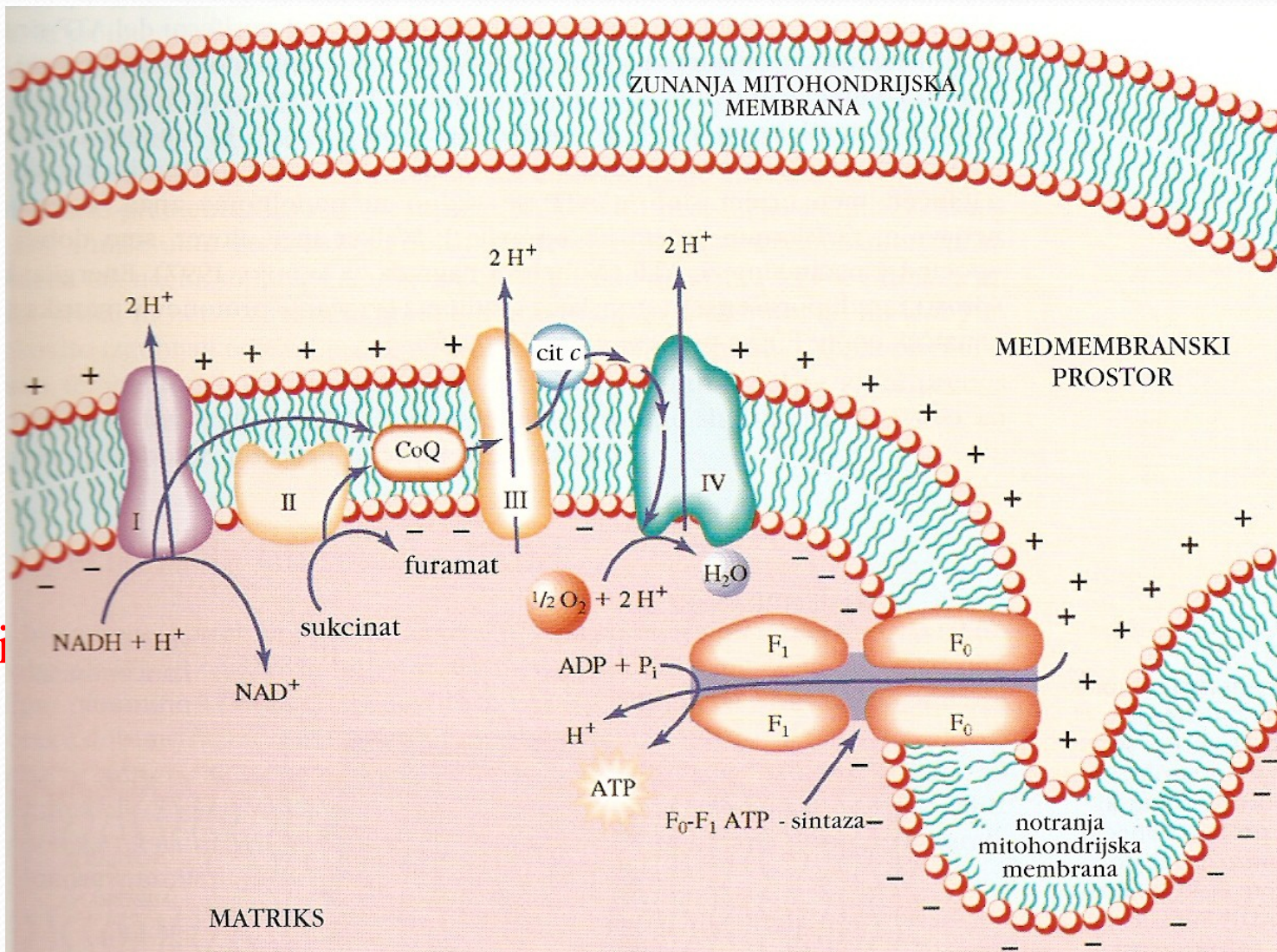
- 3 sklopitvena mesta v mitohondrijski verigi za prenos e^-

Pri prenosu e^- pride do **usmerjenega črpanja protonov** preko notranje mitohondrijske membrane iz matriksa v medmembranski prostor



Kemiosmozna sklopitev

Protonski gradient: pH v medmembranskem prostoru za 1,4 enote nižji kot v matriksu;
porušenje tega gradienta sprosti energijo za nastanek ATP



ATP-sintaza: encim za sintezo ATP

Štrli iz notranje mitohondrijske membrane; 2 osnovni enoti: F_0 in F_1
 F_0 : deluje kot transmembranski kanalček za protone

F_1 : kataliza sinteze ATP

Nobelova nagrada 1997:
J. Walker in P. Boyer

