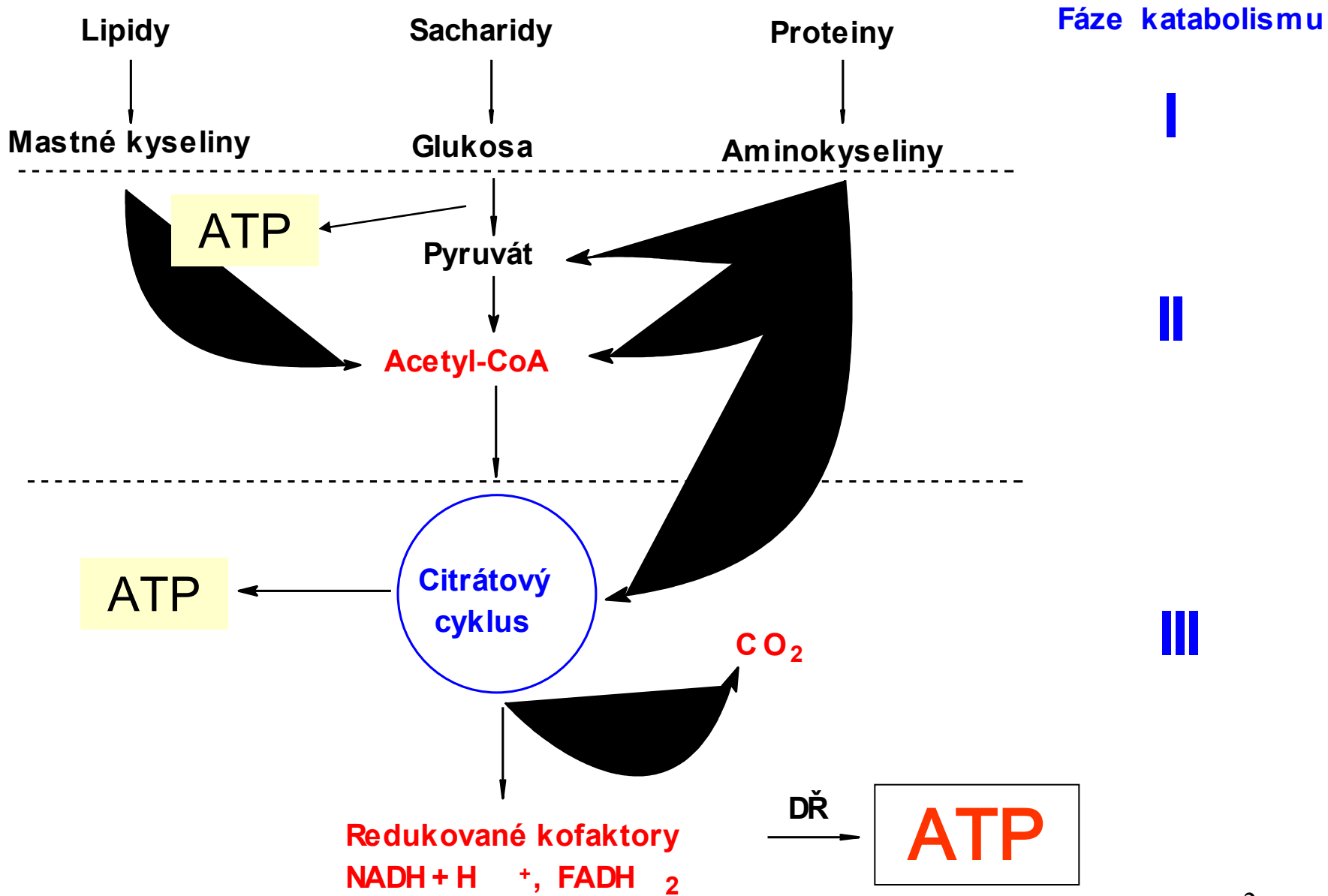


III. fáze katabolismu

Citrátový cyklus

Dýchací řetězec a aerobní fosforylace



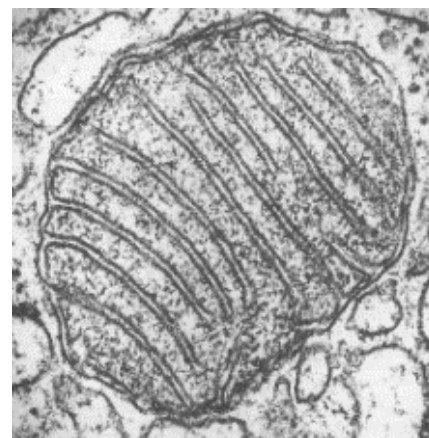
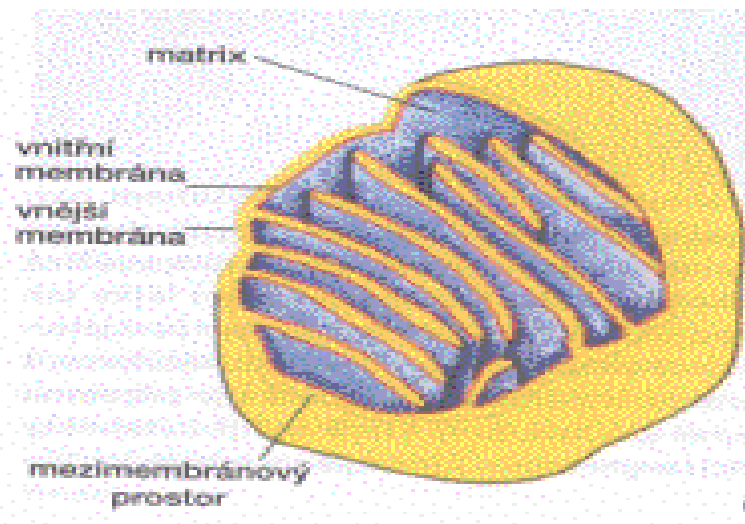
Tři fáze katabolismu živin

- I. Hydrolýza složitých molekul (biopolymerů) na zákl. stavební jednotky probíhá v trávicím traktu - **žádný zisk energie**

- II. Postupná oxidace glukosy, AK na amfibolické meziprodukty - pyruvát, acetyl-CoA (mohou být pro syntézu) získá se jen **malé množství ATP** (glykolýza)
beta oxidace MK – acetyl-CoA + **redukované kofaktory**

- III. Oxidace acetyl-CoA (CC) + reduk. kofaktorů (DŘ)
- **největší zisk energie**

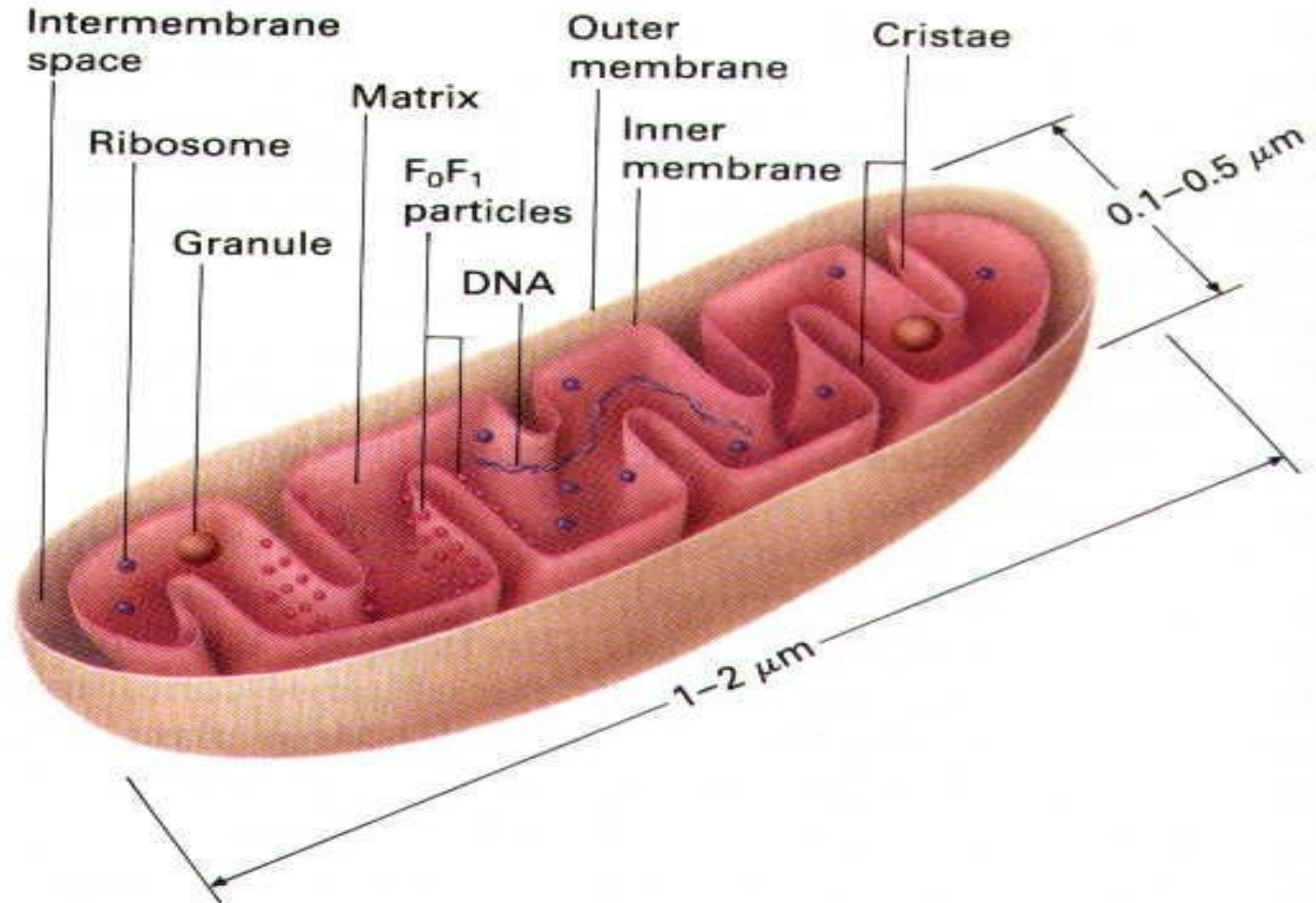
Struktura mitochondrie



Lokalizace citrátového cyklu – **matrix mitochondrie**

Lokalizace dýchacího řetězce – **vnitřní mitochondriální membrána**

Mitochondrie



Citrátový cyklus

Citrátový cyklus = Krebsův cyklus



1937

Sir Hans Adolf Krebs

Citrátovým cyklem a následným dýchacím řetězcem se produkuje asi 98 % v organismu využitelné energie

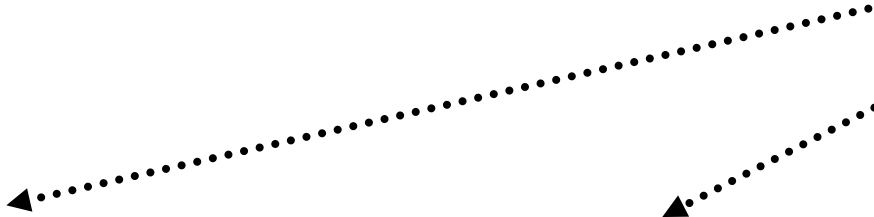
Citrátový cyklus

Hlavní rysy CC

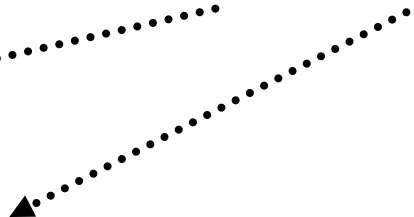
série enzymově katalyzovaných **reakcí** (matrix mitochondrie)

- oxidace acetylkoenzymu A v cyklu \Rightarrow **CO₂**
- odebrané atomy vodíku \Rightarrow vznik redukovaných koenzymů
NADH a FADH₂
po reoxidaci NADH a FADH₂ v dýchacím řetězci \Rightarrow energie (ATP)
- vznik molekuly **GTP**

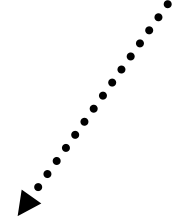
Sumární rovnice citrátového cyklu



- odstranění
vydýcháním



- vazba na kofaktory,
- **poté** v dýchacím řetězci
přeměna na vodu za
zisku energie (ATP)



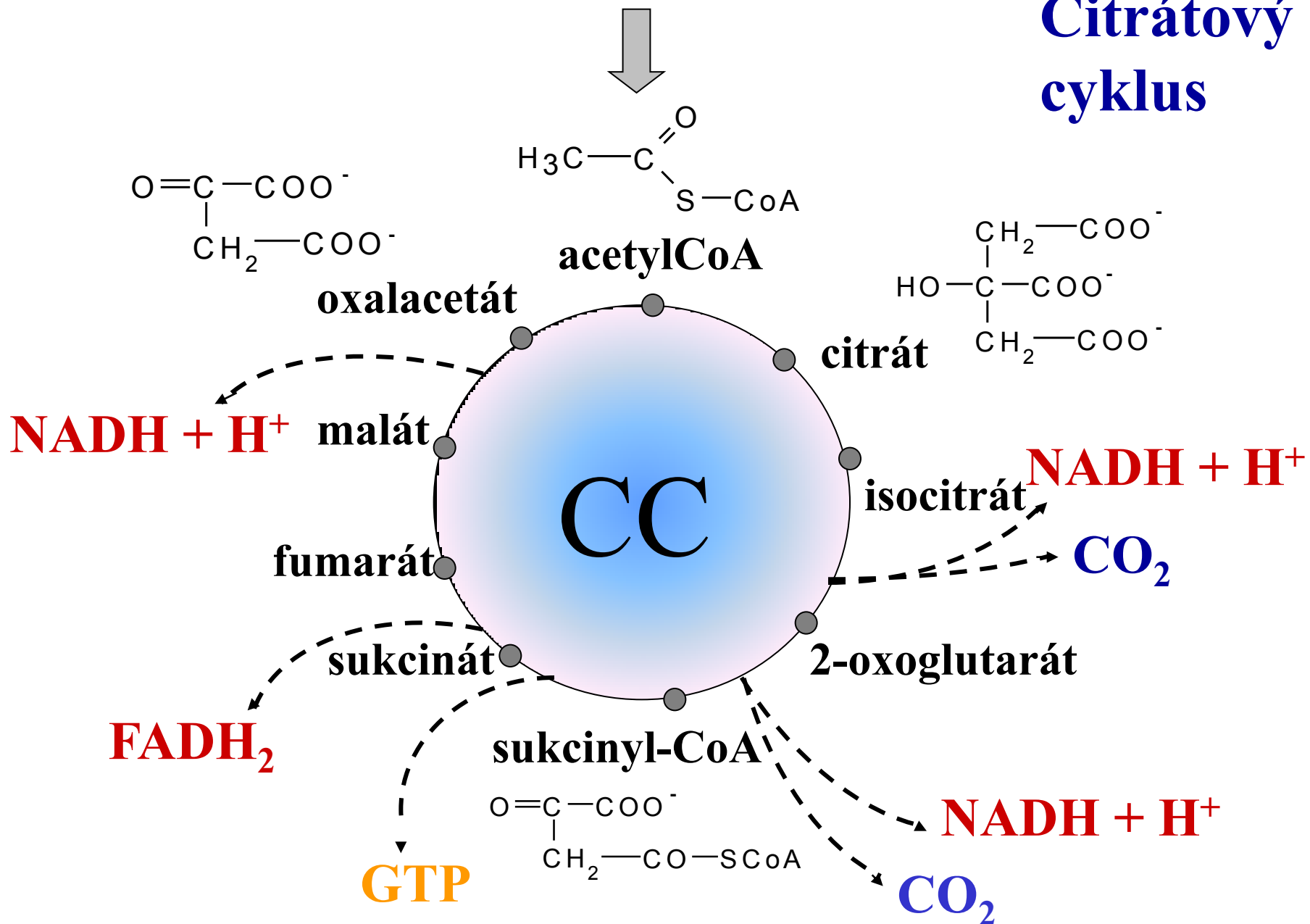
- uvolnění
- vstup do
dalších reakcí



- **přímý
zisk
energie**



Citrátový cyklus



Citrátový cyklus

- terminální metabolická dráha
- tři typy produktů:

CO₂ → vydychá se

redukované kofaktory → DŘ

GTP → ATP

- **tři nevratné reakce**, ostatní jsou reverzibilní



mitochondrie

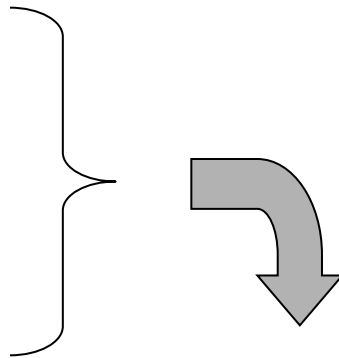
Acetyl-CoA vzniká různým způsobem

- oxidační dekarboxylací pyruvátu
- β -oxidací MK
- katabolismem některých AK

Glukosa

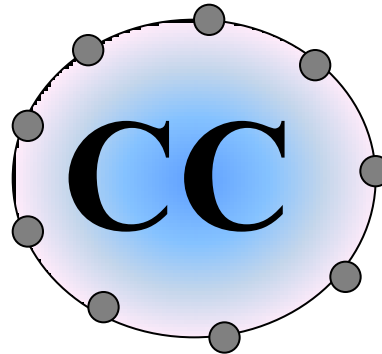
Mastné kyseliny

Aminokyseliny



acetylCoA

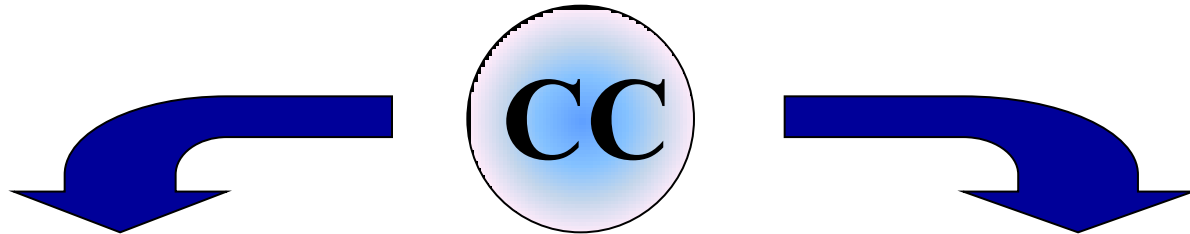
**Poslední společná
metabolická dráha pro
živiny**



**Uzlový bod energetického metabolismu
organismu**

Energetická bilance citrátového cyklu...?...

Význam citrátového cyklu



Katabolický charakter

- celková oxidace uhlíkatých sloučenin

C \Rightarrow CO₂

H \Rightarrow redukované
koenzymy

energie

Anabolický charakter

- zdroj sloučenin (prekursorů) pro biosyntetické reakce

meziprodukty CC \Rightarrow syntetické reakce

Energetická bilance CC

Vznik v CC	Ekvivalent ATP (DŘ)
1 × GTP	1
3 × NADH + H ⁺	9
1 × FADH ₂	2
	Celkem 12 ATP

Obecné vlivy na regulaci citrátového cyklu

- energetický stav buňky rozhoduje o průběhu CC
- poměr ATP/ADP a $NADH+H^+/NAD^+$
- allosterická inhibice
- inhibice produktem
- CC může probíhat jen za aerobních podmínek
(= dostatek kyslíku v buňce), hypoxie způsobuje zástavu

Dýchací řetězec

Hlavní rysy

- **vnitřní mitochondriální membrána**
- **system (kaskáda, řetěz) oxidoredukčních enzymů s kofaktory**
 - enzymové komplexy I-IV
 - dva pohyblivé přenašeče (koenzym Q, cyt c)
 - kofaktory: cytochromy
 - ubichinon (koenzym Q)
 - FMN, FAD
 - bílkoviny s nehemovým železem a sírou
- **konečná fáze přeměny vodíku z živin**

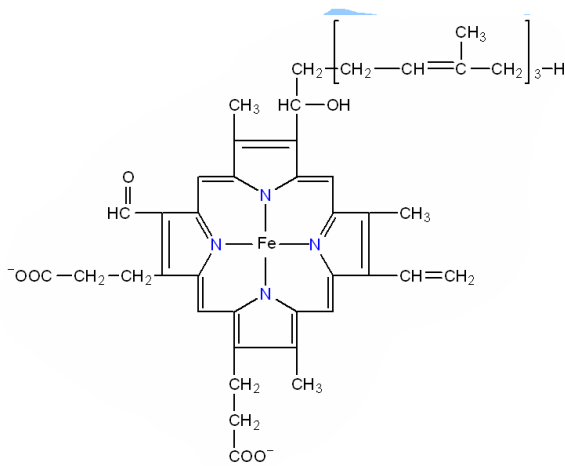
Spřažení dýchacího řetězce s aerobní fosforylací

kofaktory: cytochromy

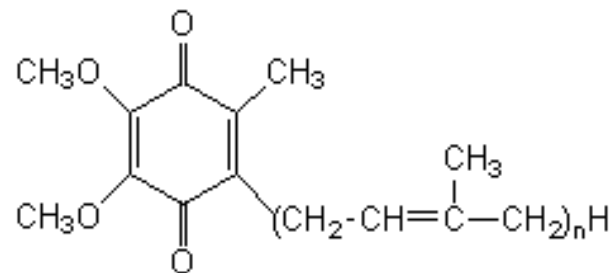
ubichinon (koenzym Q)

FMN, FAD

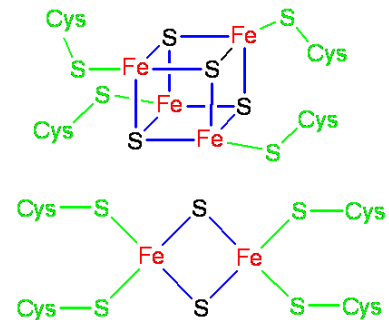
bílkoviny s nehemovým železem a sírou



Cytochromy –
obsahují hemy



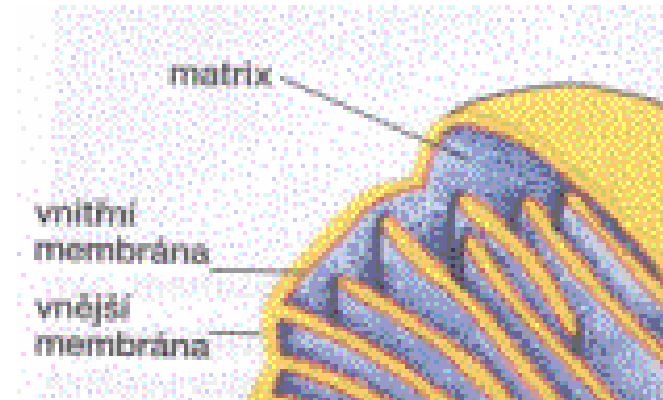
Koenzym Q
(Q₁₀)



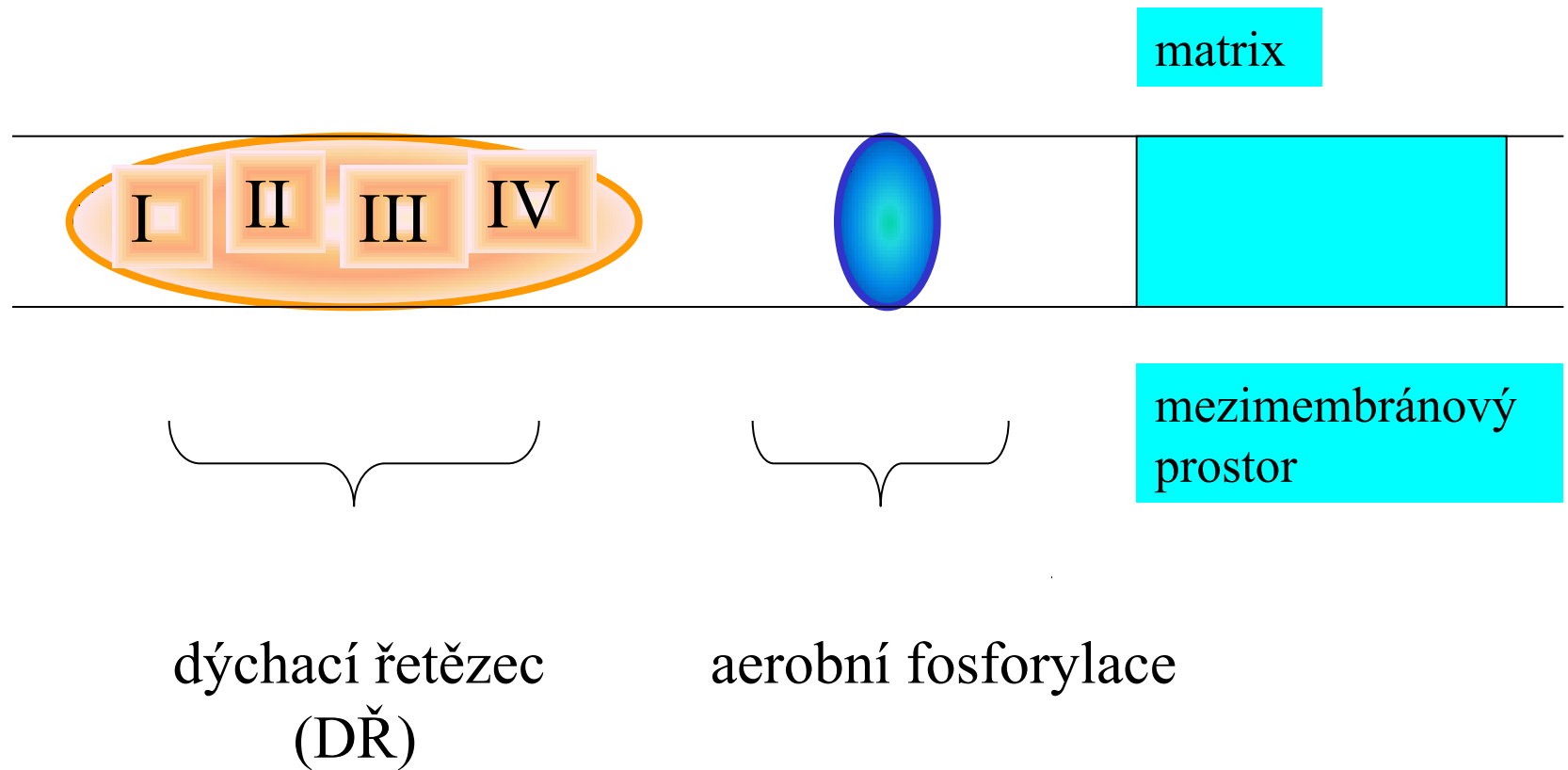
Nehemové železo

Vnitřní mitochondriální membrána

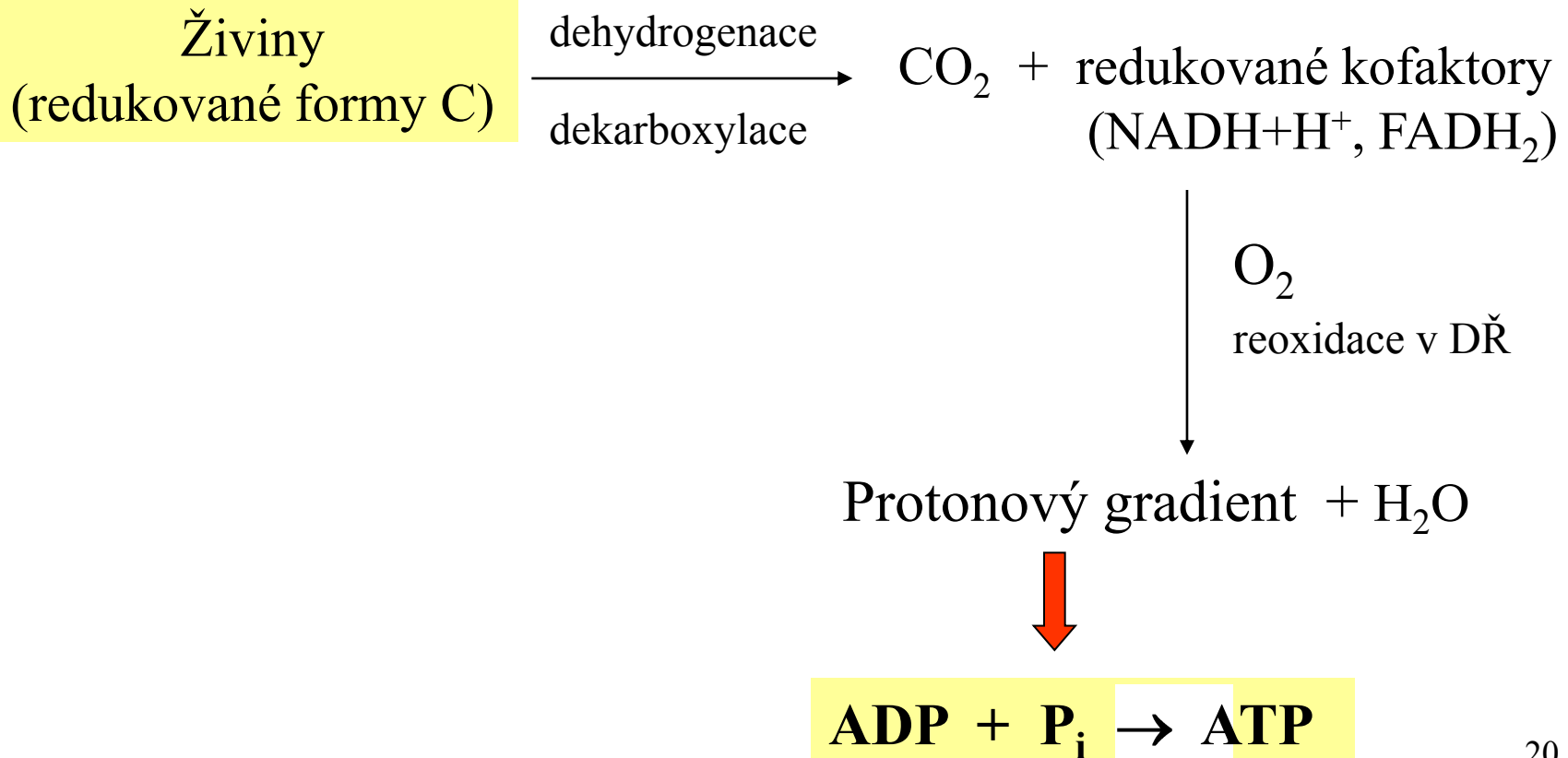
- krusty
- semipermeabilní
- není propustná pro ionty
- není propustná pro protony !
- obsahuje enzymové komplexy dýchacího řetězce, kofaktory
- obsahuje transportní proteiny



Dýchací řetězec a aerobní fosforylace

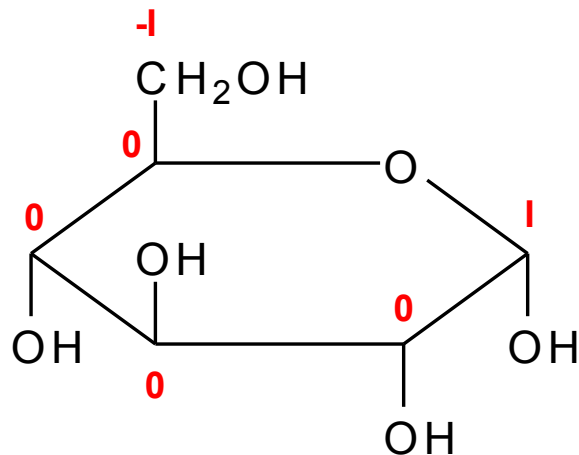


Aerobní fosforylace je důsledek reoxidace redukovaných kofaktorů v DŘ

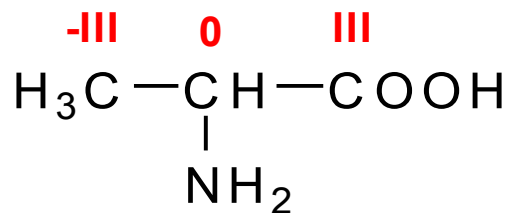


Živiny jsou redukované formy uhlíku

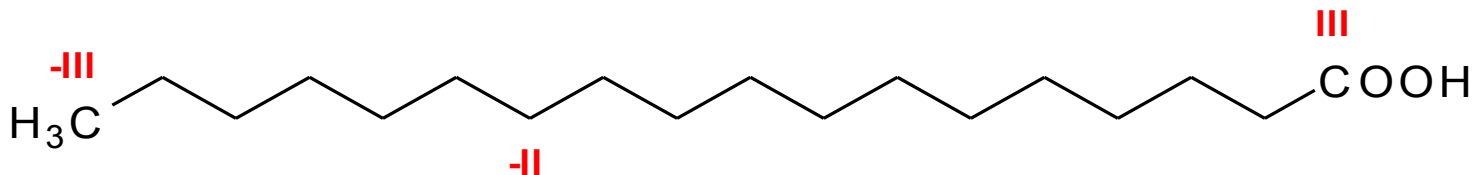
protože v nich převažují nízká oxidační čísla uhlíku



Průměrné ox.č. C = 0,0

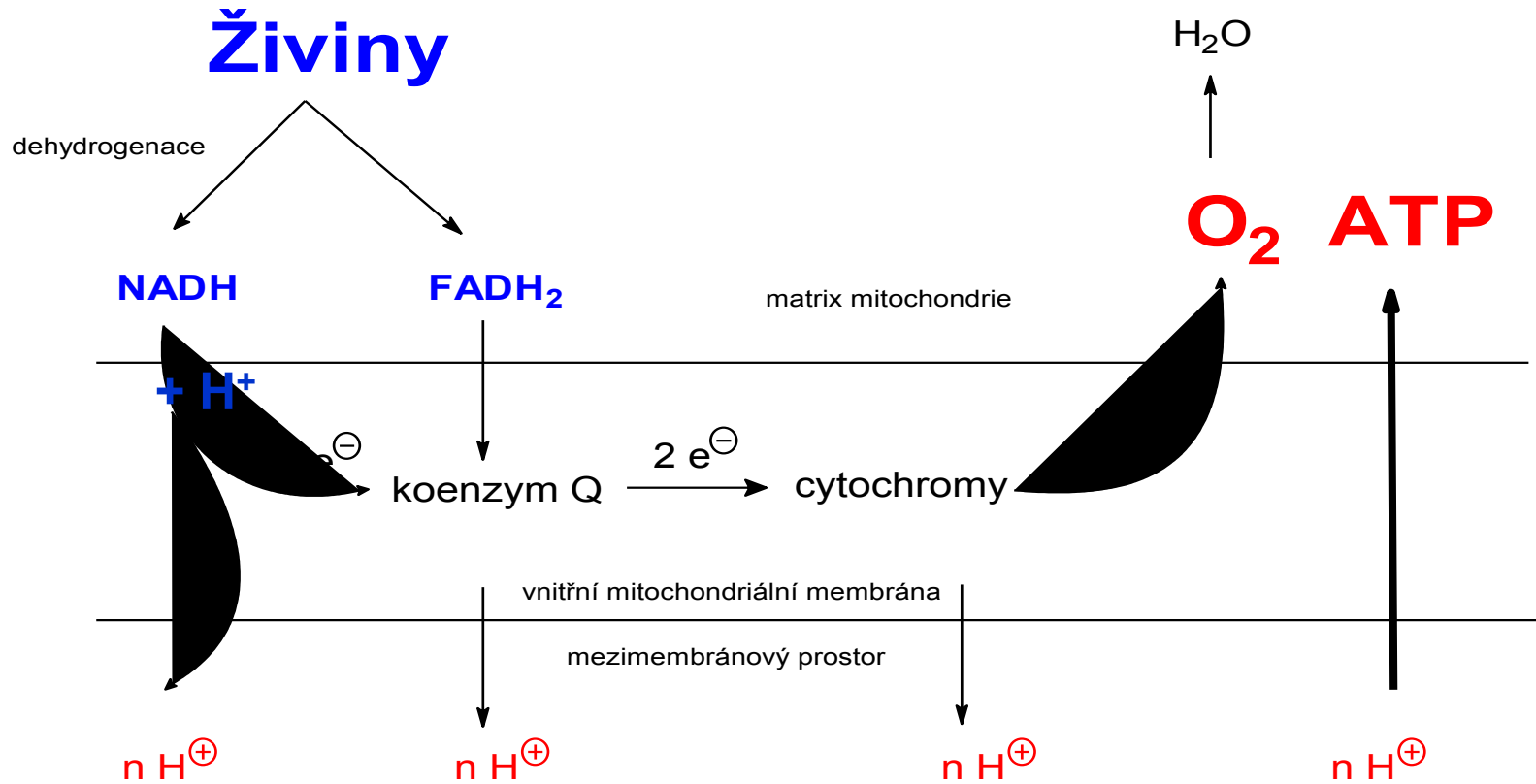


Průměrné ox.č. C = 0,0



Průměrné ox.č. C = -1,8 \Rightarrow uhlík je nejvíce redukovaný

DŘ je soustava redoxních dějů ve vnitřní mitochondriální membráně, která začíná oxidací NADH a končí redukcí O_2 na vodu



Transfer elektronů ve vnitřní mitochondriální membráně je spojen s transferem protonů přes membránu do mezimembránového prostoru.

Čtyři typy kofaktorů v DŘ

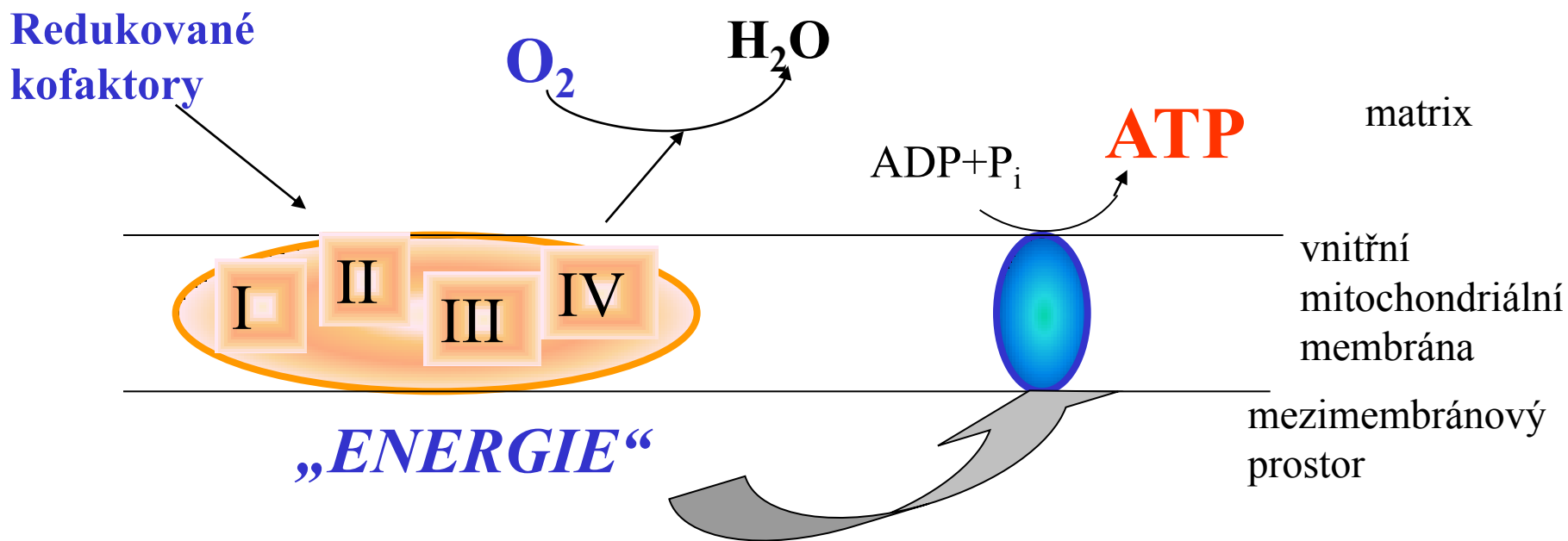
- flavinové kofaktory (FMN, FAD)
- nehemové železo a síra (Fe-S)
- ubichinon (Q)
- hem (cytochromy)

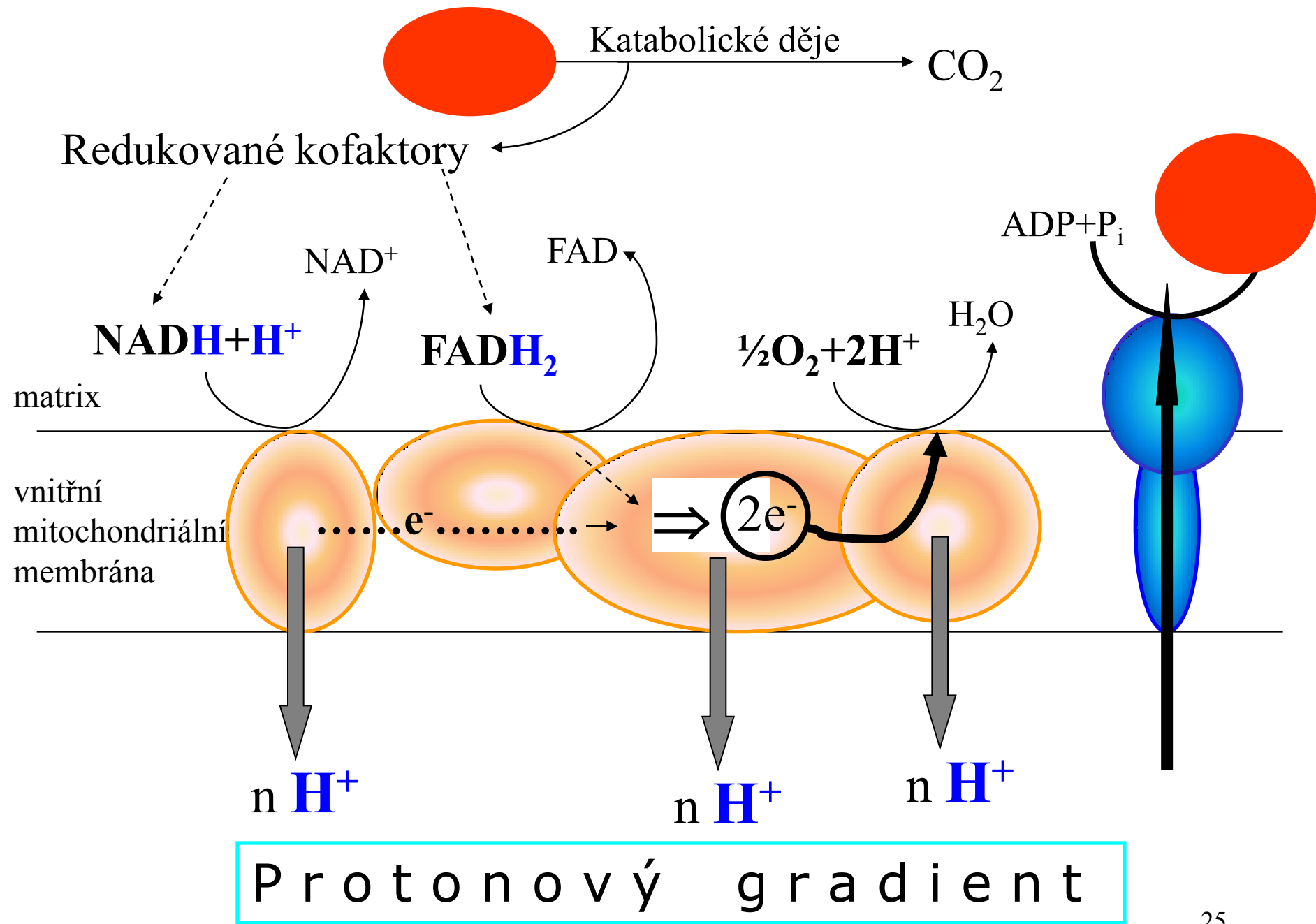
Rozlišujte:

hem (cyklický tetrapyrrol) cytochrom (hemový protein)

Schematicky průběh

- reduk.kofaktory (NADH, FADH₂) ⇒ oxidace enzymy dýchacího řetězce DŘ (komplexy I-IV)
 - vstup do DŘ
 - postupný transport
 - reakce s kyslíkem za vzniku vody
- uvolněná energie se uchovává se ve formě ATP

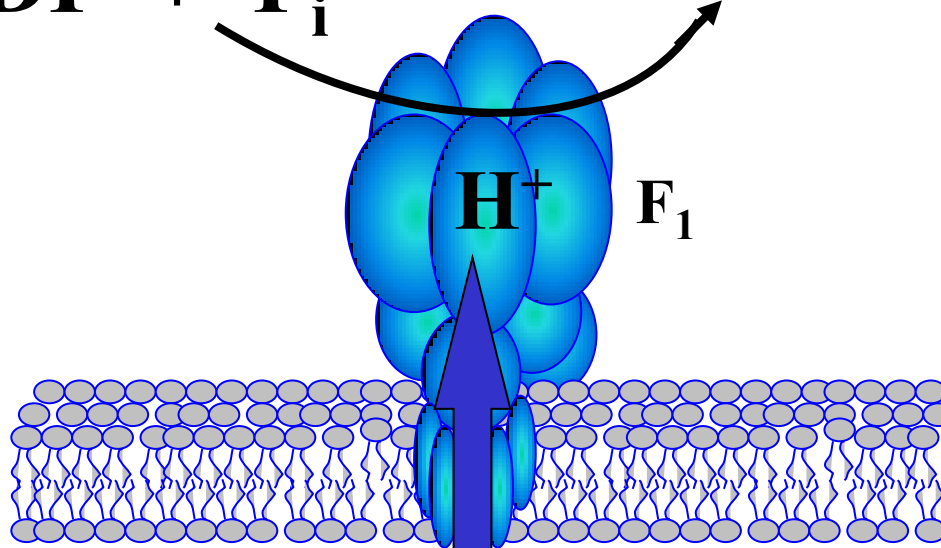
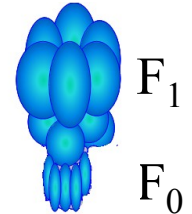




Syntéza ATP aerobní fosforylací

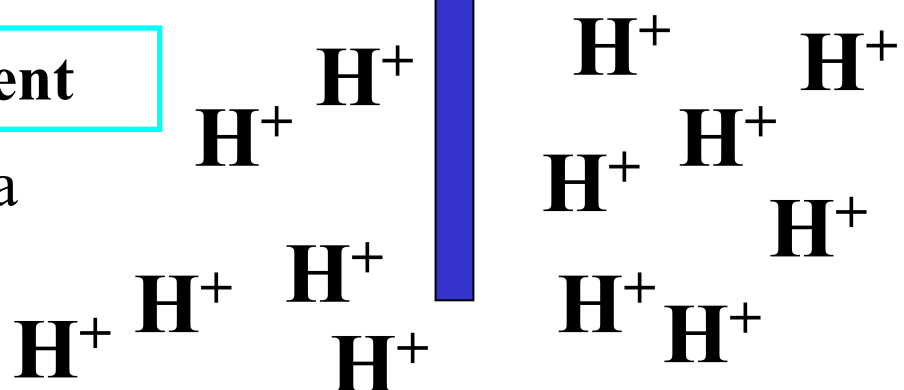


ATP-synthasa



Protonový gradient

Protonmotivní síla



Vodík přenesený do dýchacího řetězce



Přenos na vnější stranu
membrány



přenos ve třech komplexech DŘ



protonový gradient



vybití gradientu vede ke
vzniku energie



Přenos přes enzymy DŘ
v membráně



terminální akceptor



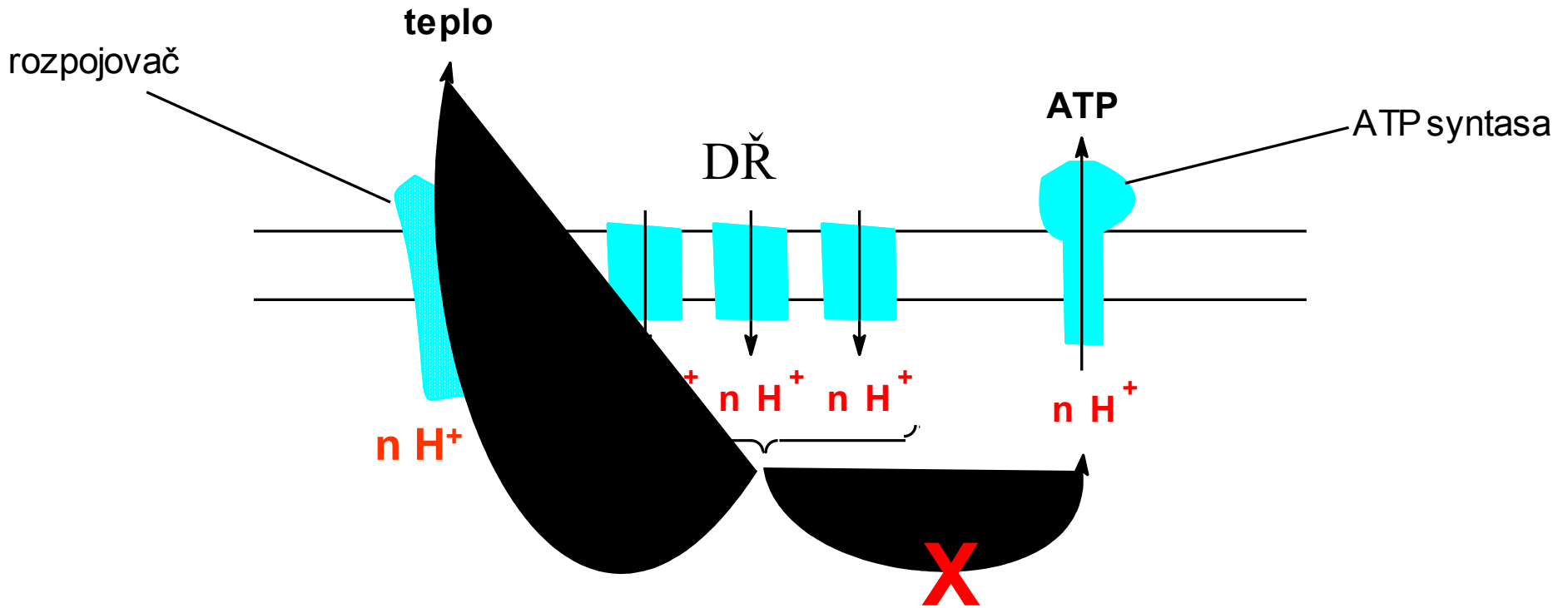
O_2

ENERGIE využita
k syntéze **ATP** („konzerva“ energie)

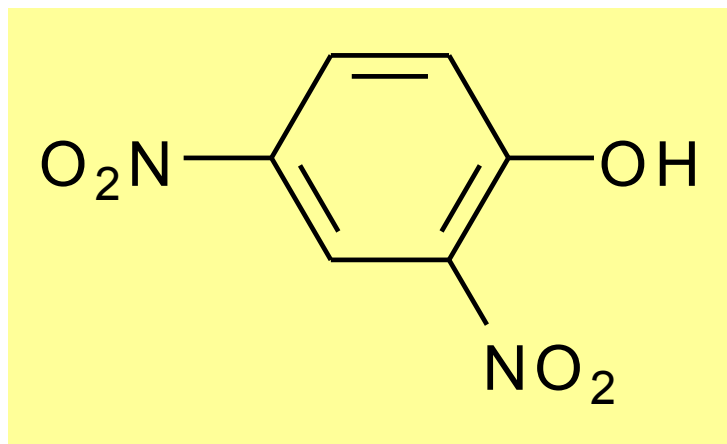
Rozpojovače

- DŘ a fosforylace jsou za normálních podmínek těsně spojeny jako důsledek nepropustnosti VMM pro H^+
- **jediná cesta zpět do matrix je přes F_0 část ATP-syntasy**
- některé látky mohou vybit protonový gradient bez zisku chemické energie (ATP) - rozpojí DŘ od aerobní fosforylace
- uvolní se pouze teplo
- DŘ probíhá bez přerušení
- aerobní fosforylace neprobíhá

Rozpojovače



2,4-Dinitrofenol



- pravý rozpojovač
- otrava: zvýšená tělesná teplota, horečka, pocení, zrychlený dech
- smrtelná dávka kolem 1 g
- v letech 1920-30 se užíval v dávce 2,5 mg/kg jako „zázračný“ prostředek na hubnutí
- podobně působí pikrová kyselina

Thermogenin je fyziologický rozpojovač

- speciální bílkovina s kanálem pro H^+
- vyskytuje se v hnědé tukové tkáni
(buňky mají více mitochondrií)
- probíhá DŘ, tvoří se H^+ gradient, thermogenin vybíjí gradient na teplo, netvoří se ATP
- novorozenci, hibernující zvířata (zimní spáči)

Inhibitory DŘ

Dýchacího řetězce

- rotenon, barbital (I)
- malonát (II)
- antimycin A (III)
- dimerkaprol (III)
- CO, **CN⁻**, SH⁻, N₃⁻ (IV)

ATP-syntasy

- oligomycin

ATP/ADP-translokasy

- kys. bongkreková
- atraktylosid

Zisk energie v dýchacím řetězci

Stechiometrie tvorby ATP při aerobní fosforylaci

Oxidace	Zisk ATP
NADH	3
FADH ₂	2

Energetická bilance citrátového cyklu

Přímý zisk v CC

Zisk energie v DŘ

GTP1 ATP

3 NADH ...reoxidace v dýchacím řetězci...3 x 3 ATP

FADH₂reoxidace v dýchacím řetězci2 ATP

Celkem **12 ATP** na 1 acetylCoA

Dva způsoby vzniku ATP

Substrátová fosforylace

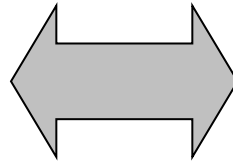
- ATP vzniká při konverzi makroergních meziproductů při metabolismu živin
- **sukcinyl-CoA (CC)**
- **1,3-bisfosfoglycerát** (glykolýza)
- **fosfoenolpyruvát** (glykolýza)

Aerobní fosforylace

- navazuje na DŘ
- na syntézu ATP se využije protonmotivní síla

In vitro

„ANORGANICKÉ
SPALOVÁNÍ“



In vivo

„BIOCHEMICKÉ
SPALOVÁNÍ“

Biochemické oxidace
„Buněčné dýchání“

Oxidace sacharidu \Rightarrow $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

- **Energie** uvolněna jako teplo
- Žádná energie **není uložena**

Oxidace sacharidu \Rightarrow $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

Oxidace v postupných krocích

- **Energie je uložena**
v makroergních sloučeninách
- Energie je dostupná
pro pozdější využití