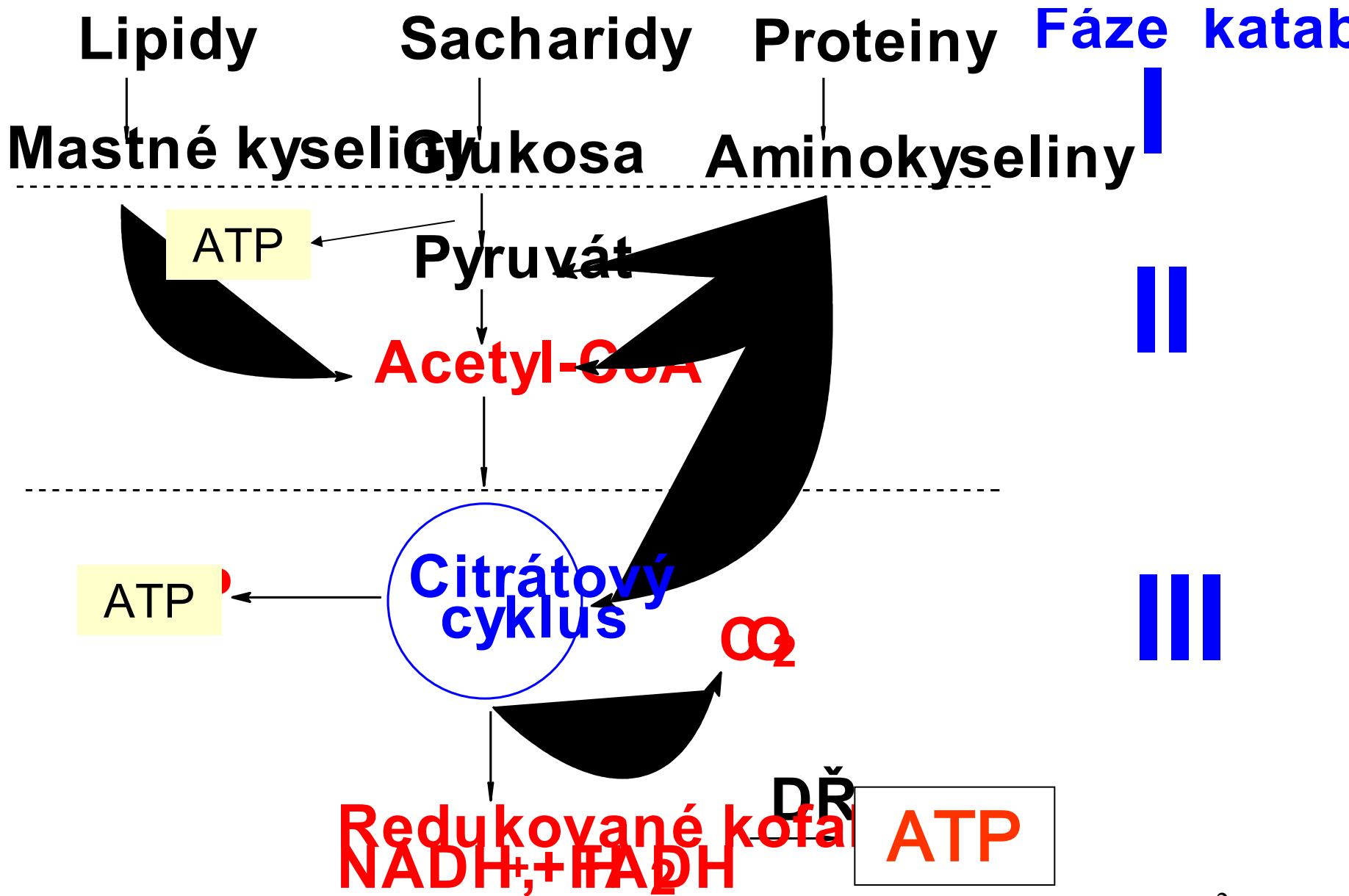


# III. fáze katabolismu

Citrátový cyklus

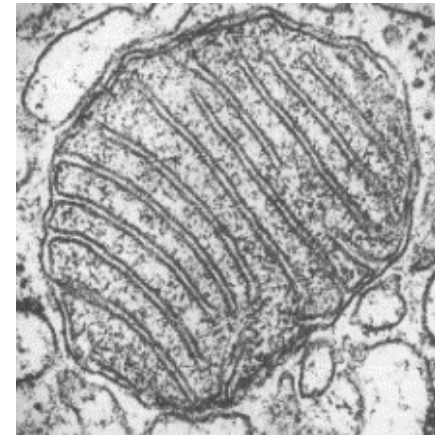
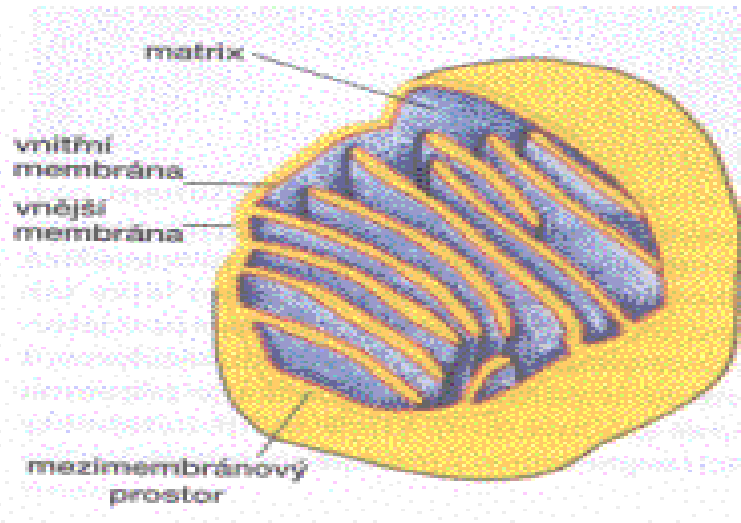
Dýchací řetězec a aerobní fosforylace



# 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**

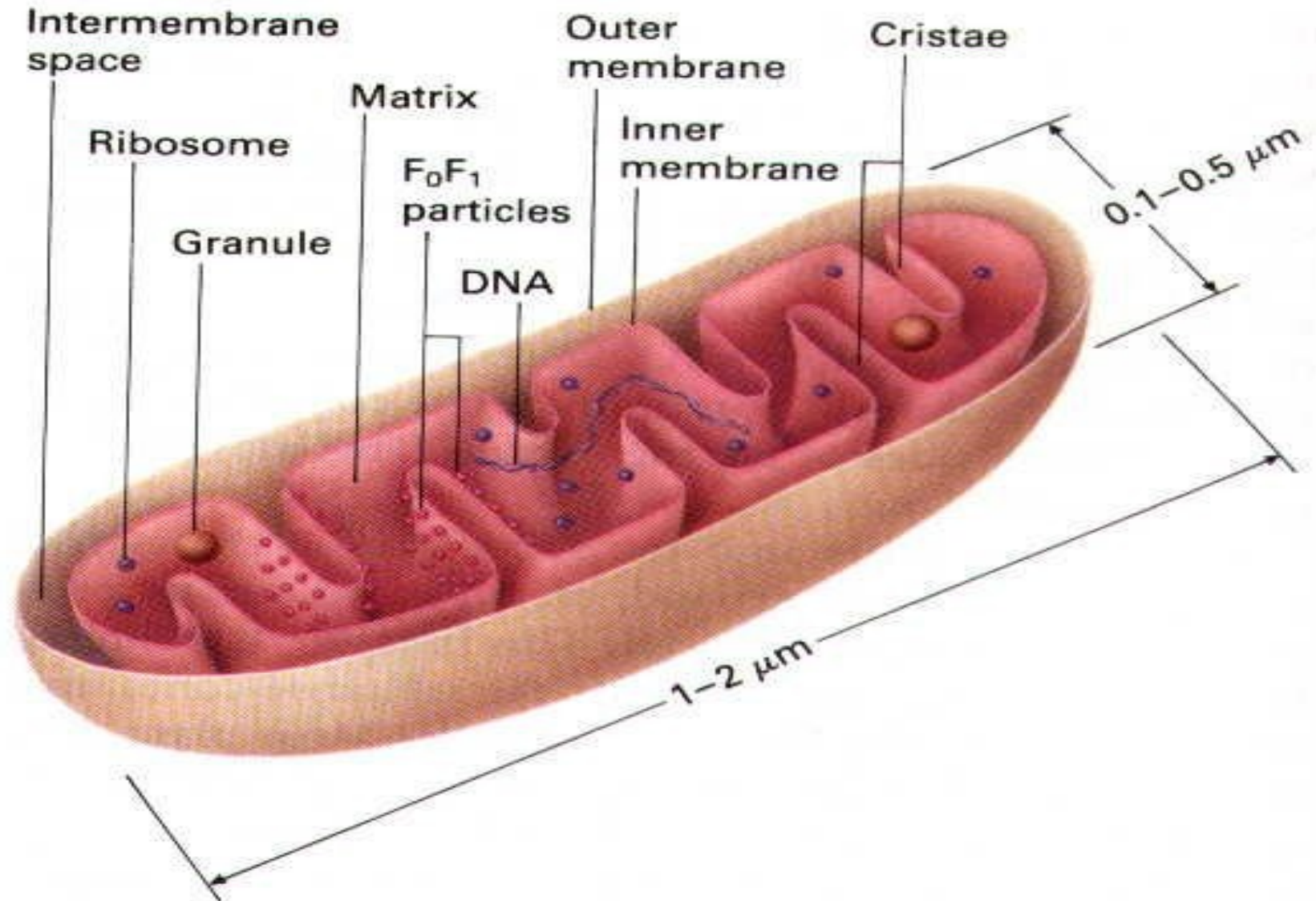
# Struktura mitochondrie



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

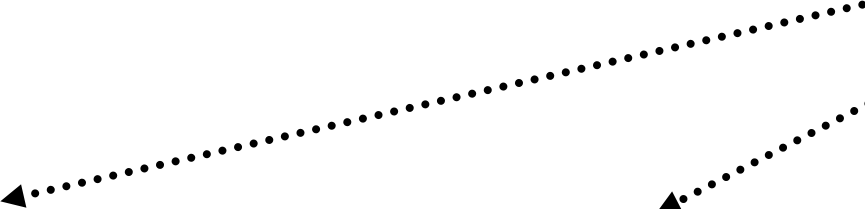
# Citrátový cyklus

## Hlavní rysy CC

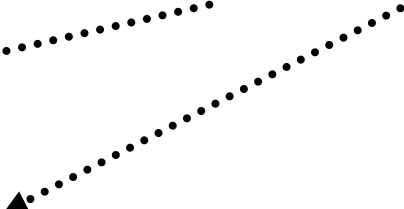
série enzymově katalyzovaných reakcí (matrix mitochondrie)

- oxidace acetylkoenzymu A v cyklu  $\Rightarrow$  **CO<sub>2</sub>**
- odebrané atomy vodíku  $\Rightarrow$  vznik redukovaných koenzymů  
**NADH a FADH<sub>2</sub>**  
po reoxidaci NADH a FADH<sub>2</sub> v dýchacím řetězci  $\Rightarrow$  energie (ATP)
- vznik molekuly **GTP**

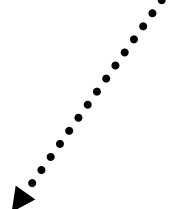
# Sumární rovnice citrátového cyklu



- odstranění  
vydýcháním



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



- uvolnění  
- vstup do  
dalších reakcí

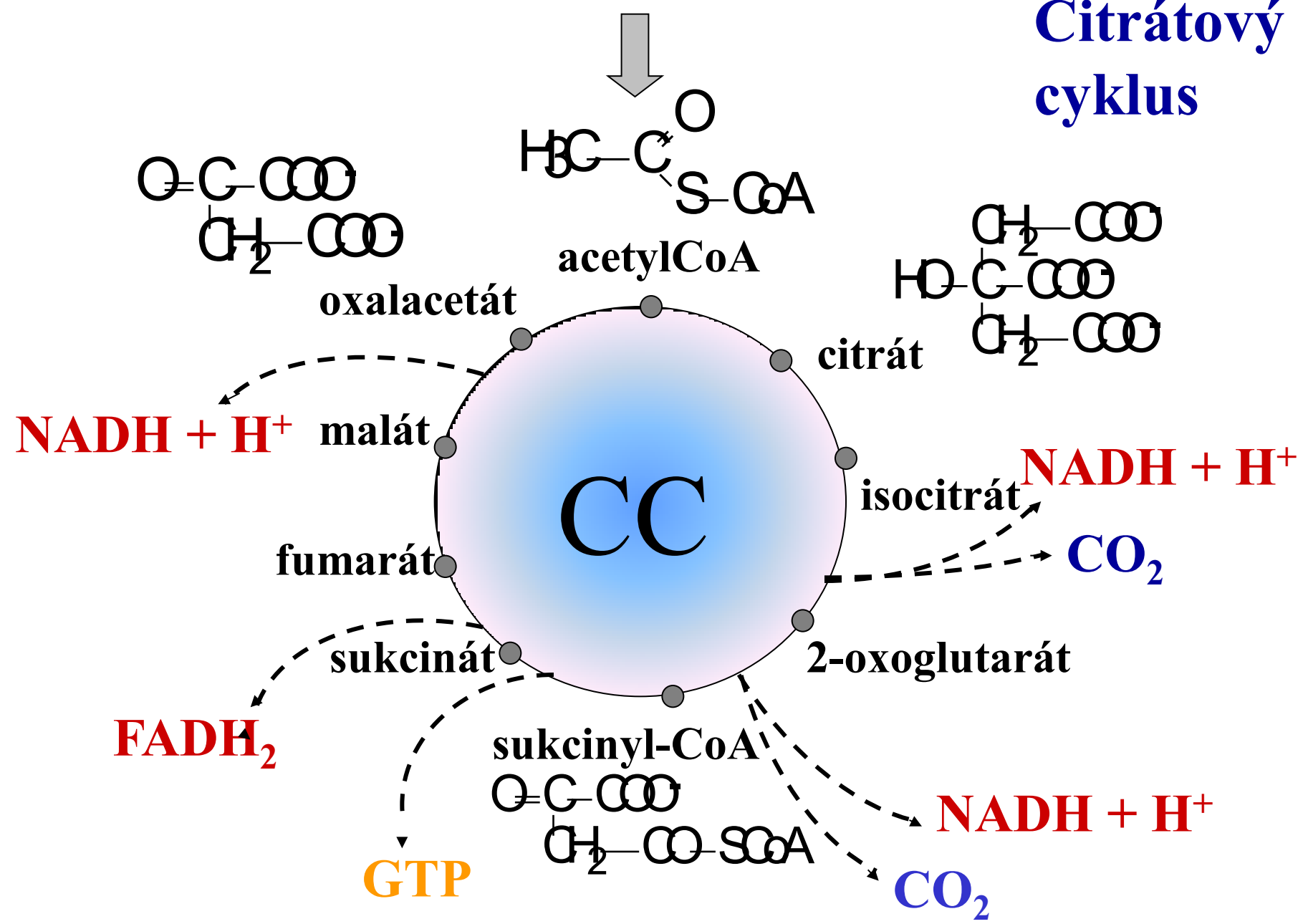


- **přímý  
zisk  
energie**





# Citrátový cyklus



# Citrátový cyklus

- terminální metabolická dráha
- tři typy produktů:

$\text{CO}_2 \rightarrow$  vydychá se

**redukované kofaktory**  $\rightarrow$  DŘ

**GTP**  $\rightarrow$  ATP

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



mitochondrie

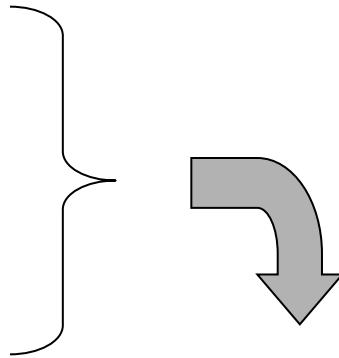
# Acetyl-CoA vzniká různým způsobem

- oxidační dekarboxylací pyruvátu
- $\beta$ -oxidací MK
- katabolismem některých AK

Glukosa

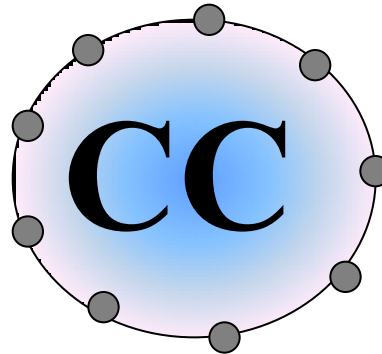
Mastné kyseliny

Aminokyseliny



acetylCoA

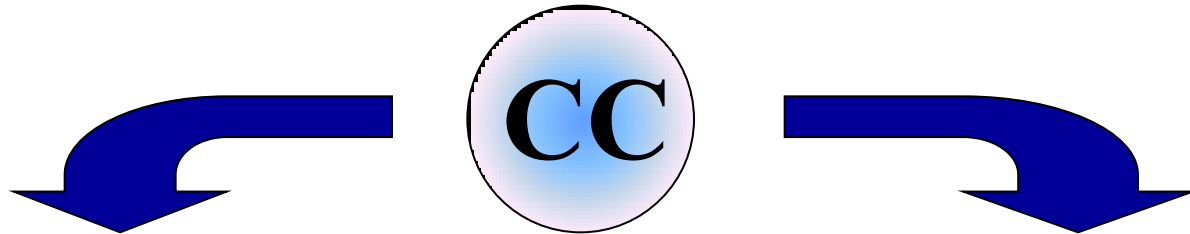
**Poslední společná  
metabolická dráha pro  
živiny**



**Uzlový bod energetického metabolismu  
organismu**

Energetická bilance citrátového cyklu...?...

# Význam citrátového cyklu



## Katabolický charakter

- celková oxidace uhlíkatých sloučenin

**C**  $\Rightarrow$  CO<sub>2</sub>

**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 <sup>+</sup>	9
1 × FADH <sub>2</sub>	2
	<b>Celkem 12 ATP</b>

# 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**

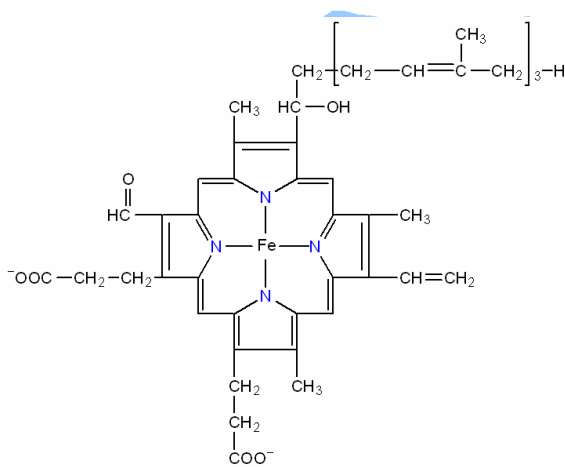


kofaktory: cytochromy

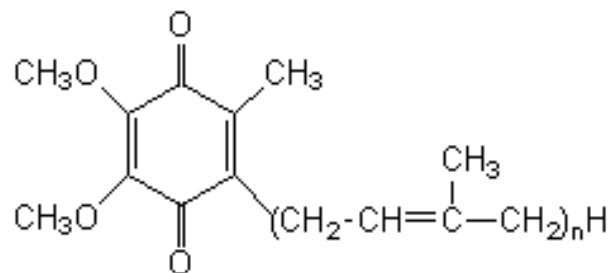
ubichinon (koenzym Q)

FMN, FAD

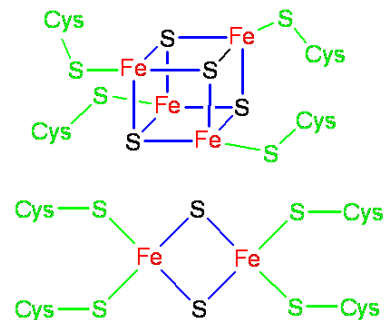
bílkoviny s nehemovým železem a sírou



Cytochromy –  
obsahují hemy



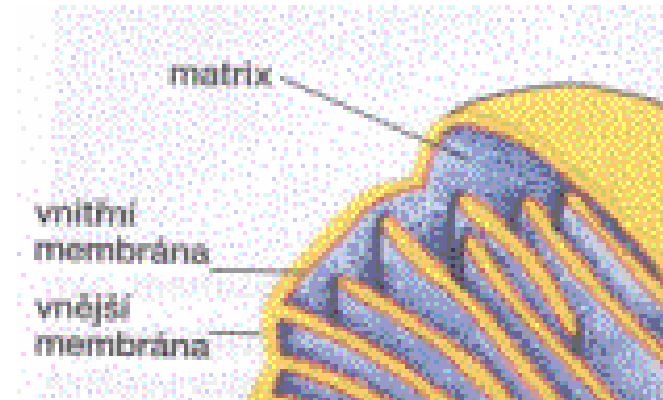
Koenzym Q  
(Q<sub>10</sub>)



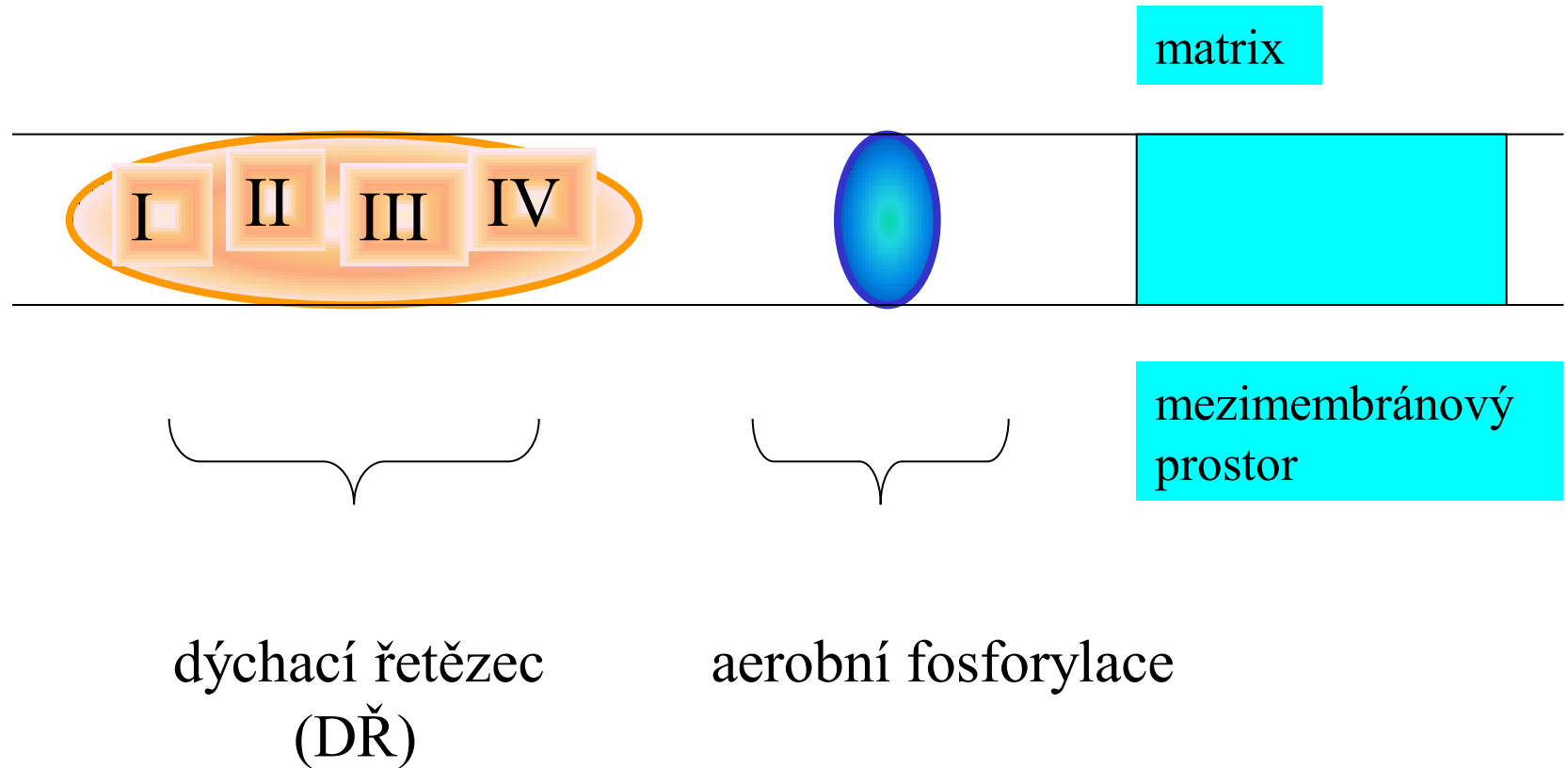
Nehemové železo

# Vnitřní mitochondriální membrána

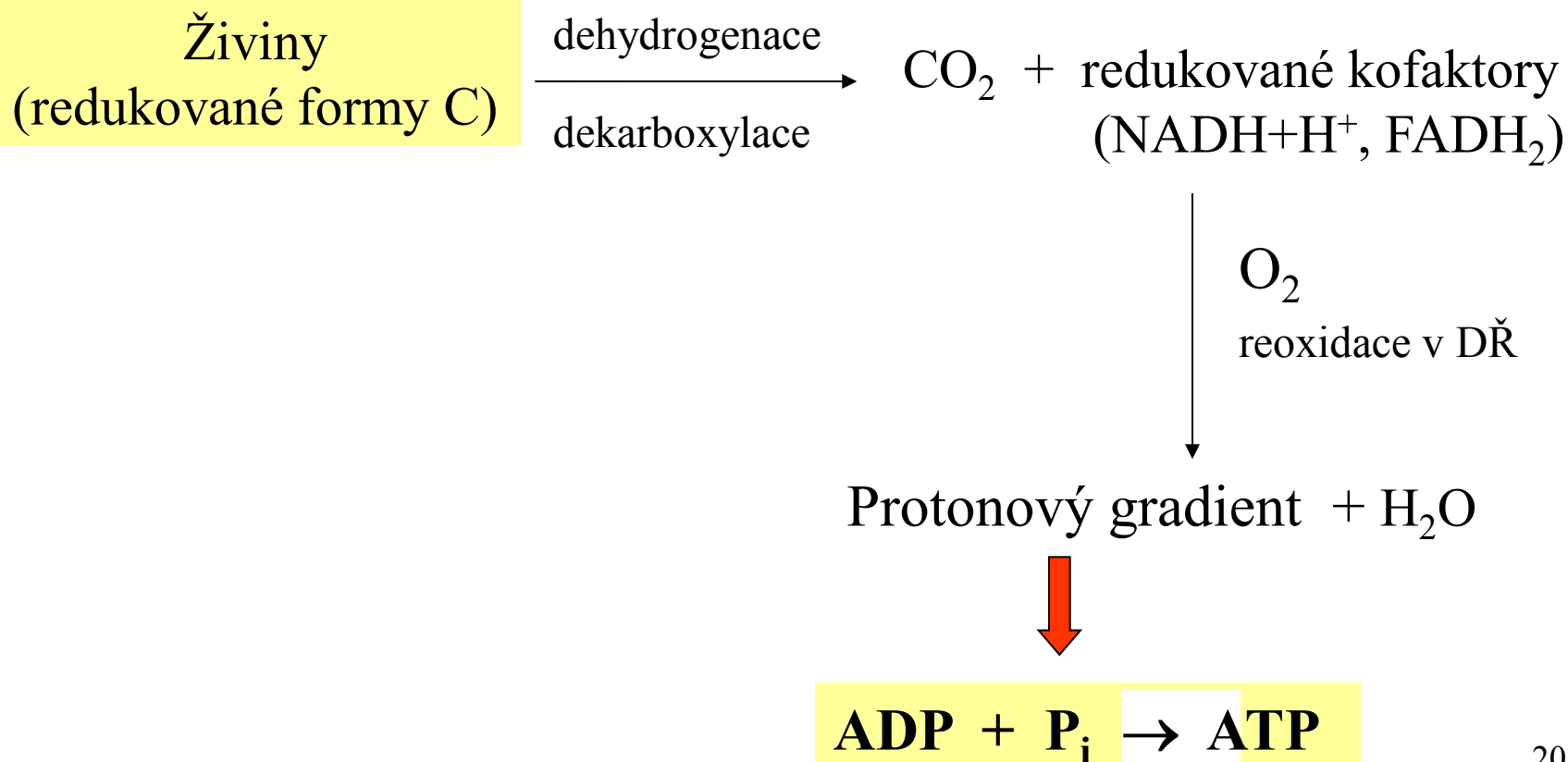
- krusty
- semipermeabilní
- není propustná pro ionty
- není propustná pro protony !
- obsahuje enzymové komplexy dýchacího řetězce, kofaktory
- obsahuje transportní proteiny



# Dýchací řetězec a aerobní fosforylace

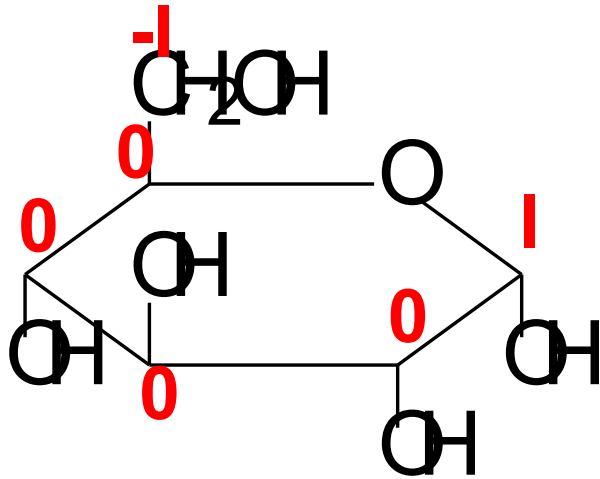


# Aerobní fosforylace je důsledek reoxidace redukovaných kofaktorů v DŘ

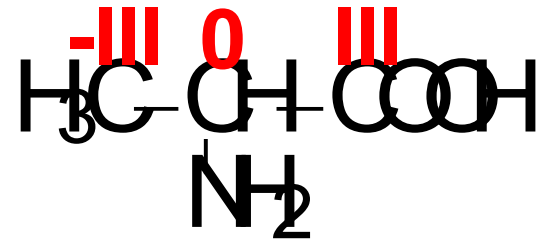


# Živiny jsou redukované formy uhlíku

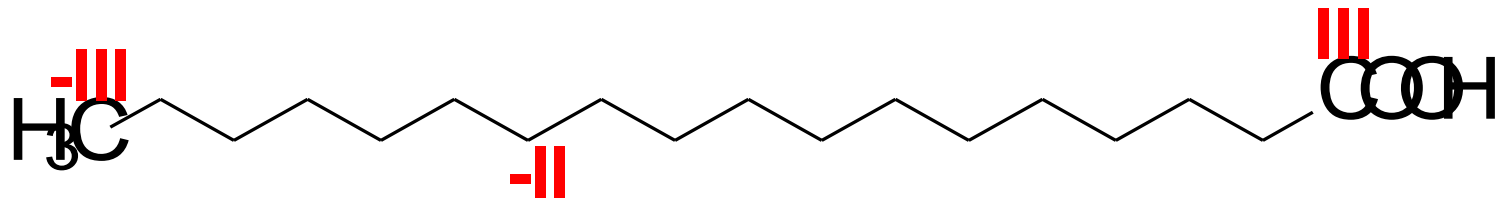
protože v nich převažují nízká oxidační čísla uhlíku



Průměrné ox.č. C = 0,0

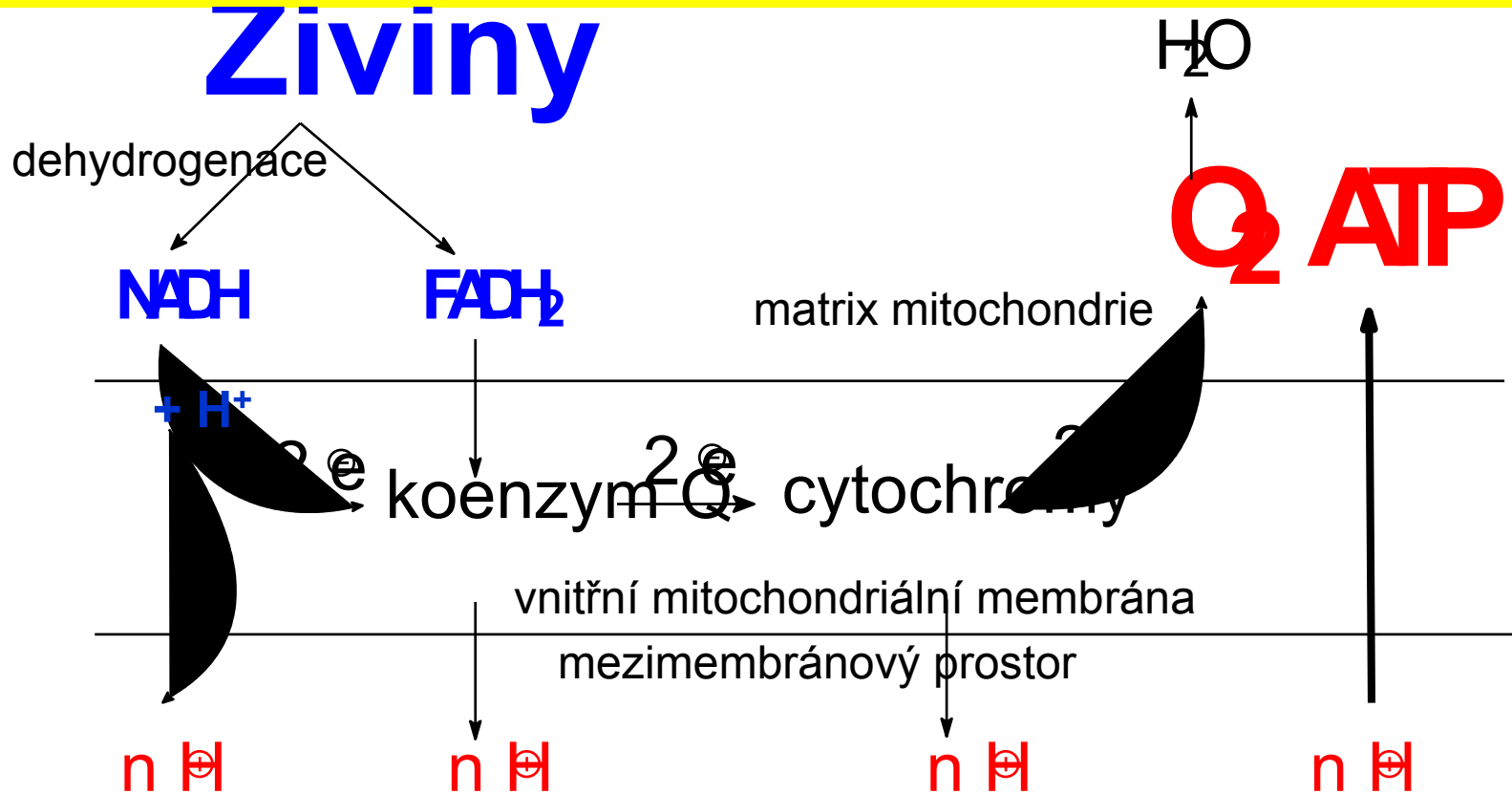


Průměrné ox.č. C = 0,0



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

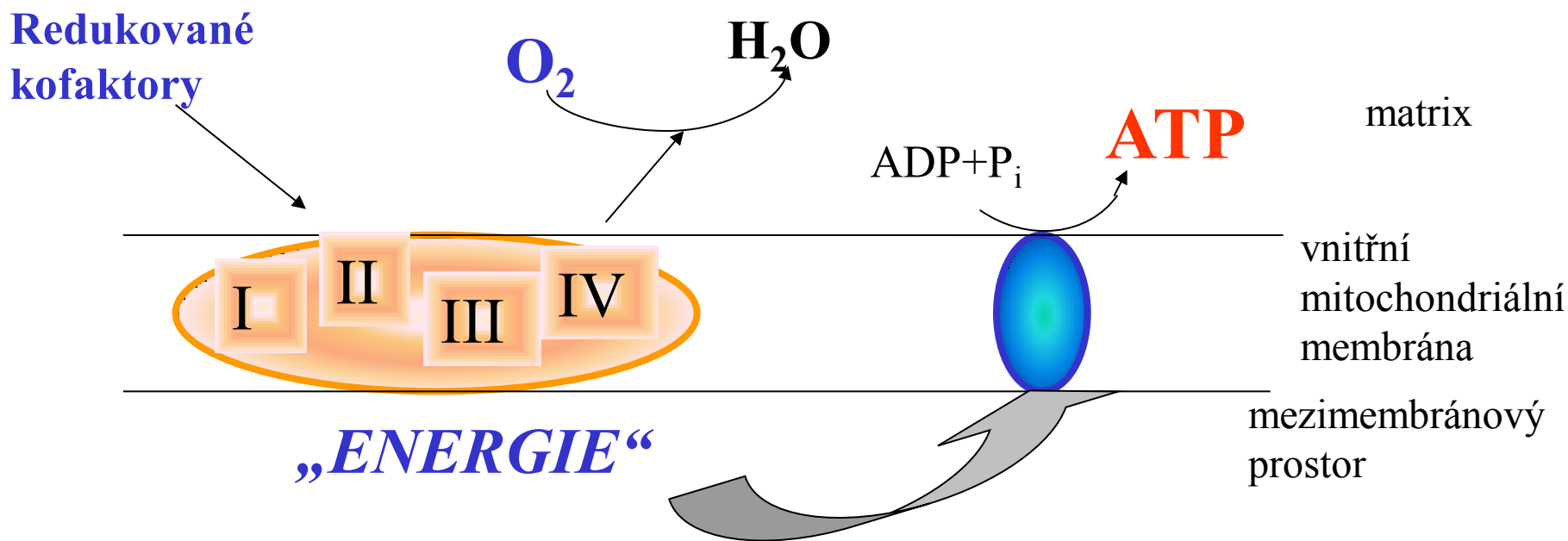
- flavinové kofaktory (FMN, FAD)
- nehemové železo a síra (Fe-S)
- ubichinon (Q)
- hem (cytochromy)

Rozlišujte:

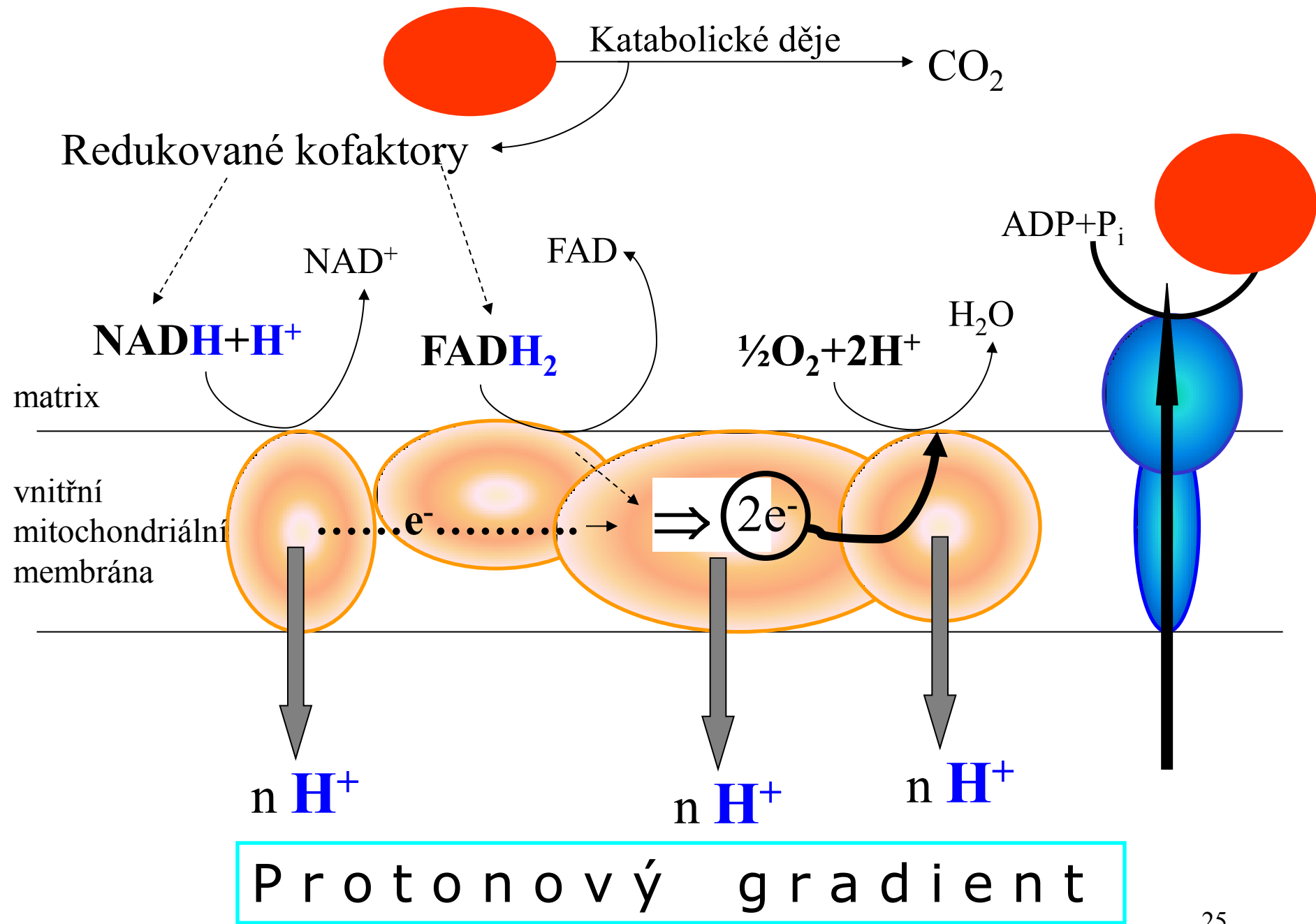
hem (cyklický tetrapyrrol)    cytochrom (hemový protein)

# Schematicky průběh

- reduk.kofaktory (NADH, FADH<sub>2</sub>) ⇒ 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









# 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



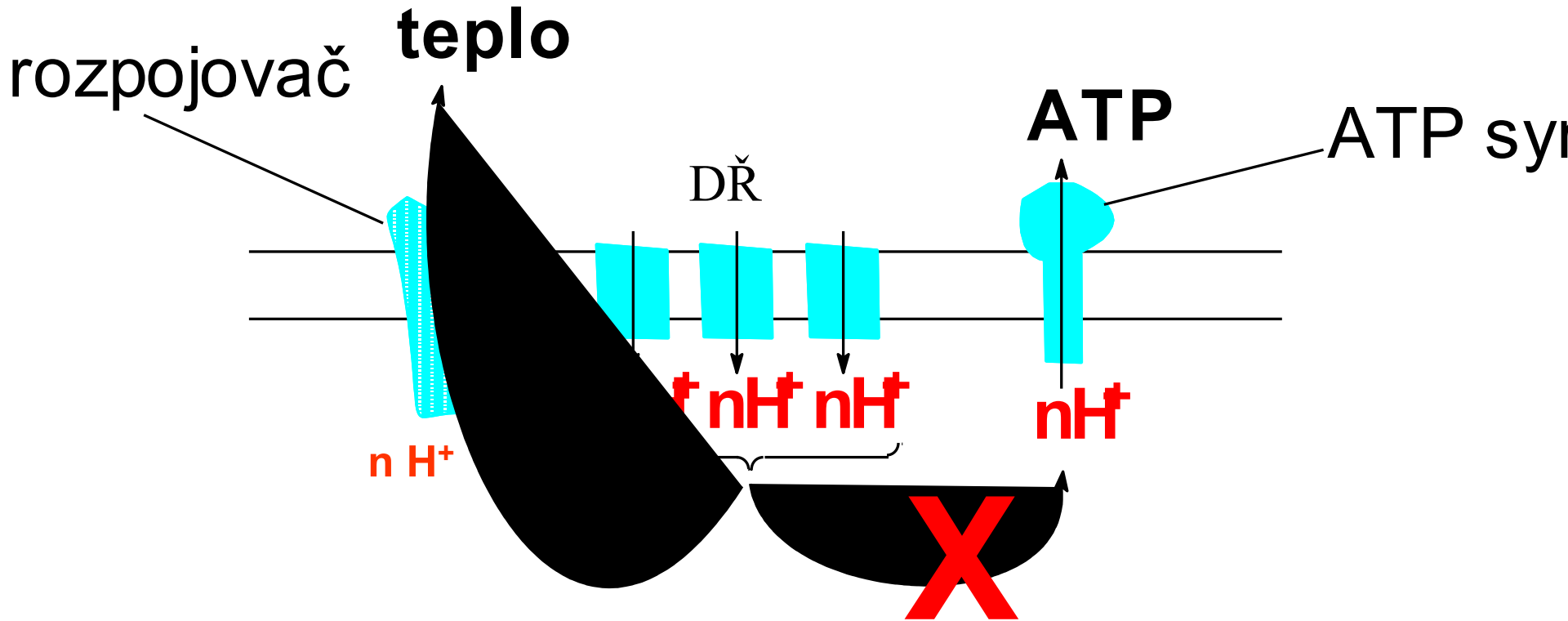
$O_2$

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

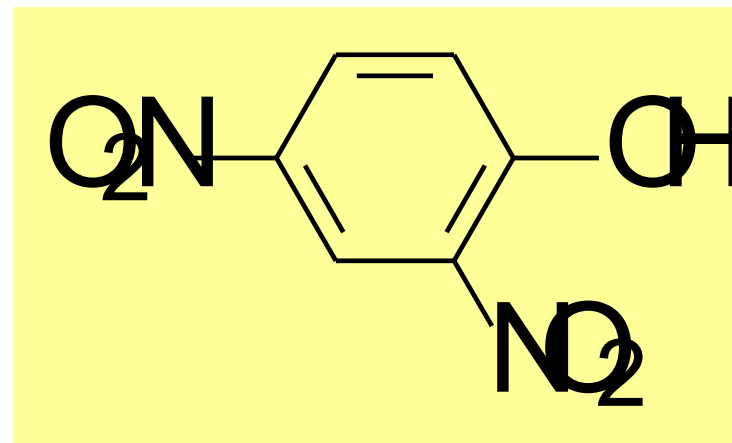
# Rozpojovače

- 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 přerušování
- 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<sup>-</sup>**, SH<sup>-</sup>, N<sub>3</sub><sup>-</sup> (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 <sub>2</sub>	2

# Energetická bilance citrátového cyklu

*Přímý zisk v CC*

*Zisk energie v DŘ*

---

GTP .....1 ATP

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

FADH<sub>2</sub> .....reoxidace v dýchacím řetězci .....2 ATP

Celkem **12 ATP** na 1 acetylCoA

# Dva způsoby vzniku ATP

## Substrátová fosforylace

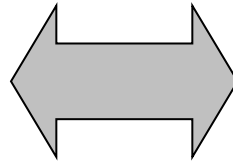
- ATP vzniká při konverzi makroergních meziproduktů při metabolismu živin
- **sukcinyl-CoA (CC)**
- **1,3-bisfosfoglycerát** (glykolýza)
- **fosfoenolpyruvát** (glykolýza)

## 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