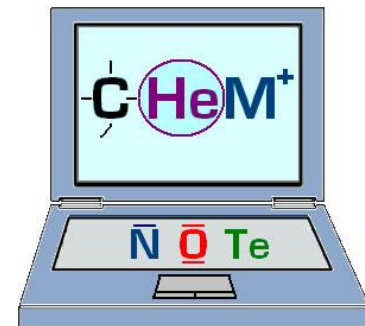




Evropský sociální fond  
Praha & EU: Investujeme do vaší budoucnosti



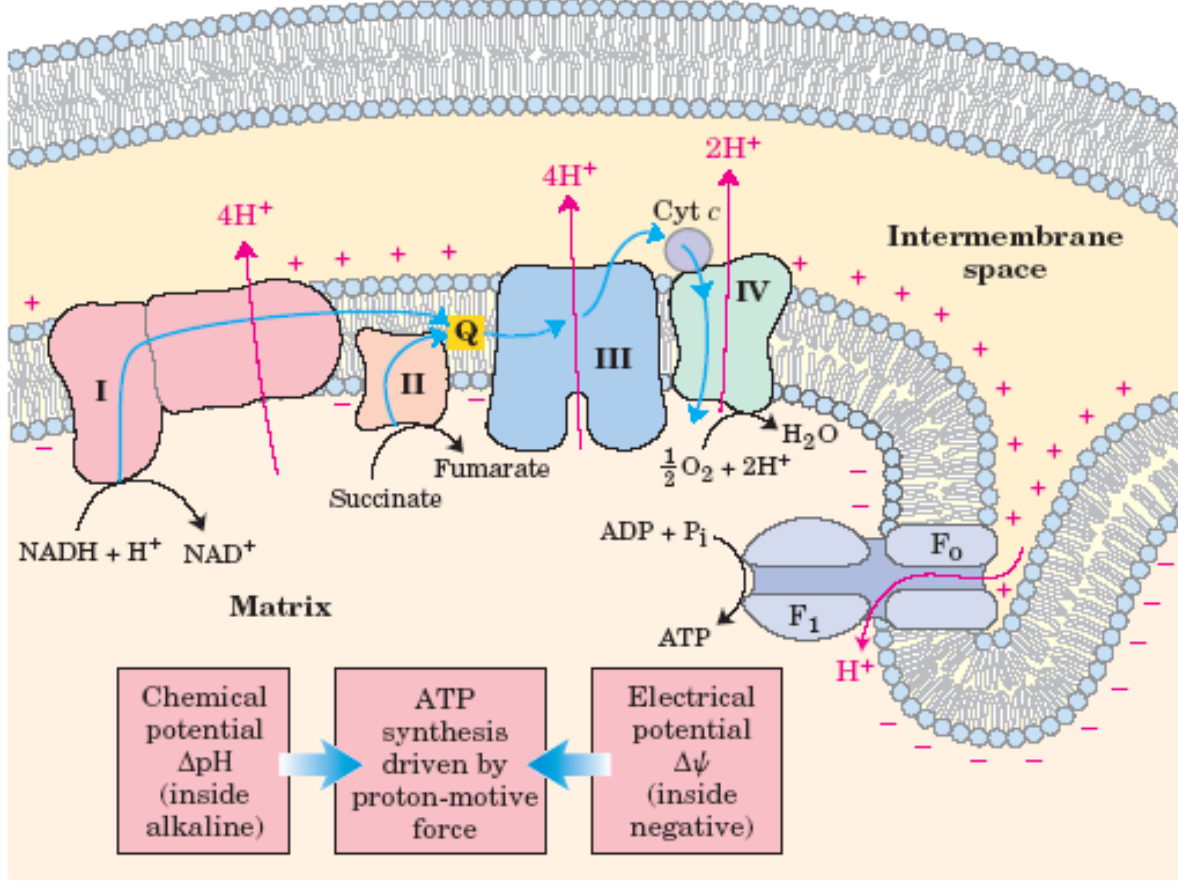
# Transport elektronů a oxidativní fosforylace

# Oxidativní fosforylace vs. foto-fosforylace

- „vyvrcholení“ katabolismu ☺
- Všechny oxidační degradace (cukry, tuky, AK,...) končí buněčnou respirací, kde vzniká ATP, u fotosyntetisujících organismů je na ATP přeměněna energie slunečního světla
- V eukaryotech probíhá oxidativní fosforylace v mitochondrii, foto-fosforylace v chloroplastech
- **Oxidativní fosforylace je REDUKCE kyslíku na vodu** elektrony přinesenými NADH a  $\text{FADH}_2$ , probíhá v temnu i ve světle
- **Foto-fosforylace je OXIDACE vody na kyslík**, akceptorem elektronů je NADP, je závislá na světle
- Přestože tak rozdílné, používají stejné mechanismy

# Chemiosmotická teorie

- Unifikujícím principem je CHEMIOSMOTICKÁ TEORIE
- Mechanisticky 3 stejné principy oxidativní fosforylace a fotofosforylace:
  - Tok elektronů řetězcem membránových přenašečů
  - Volná E vzniklá tímto tokem je spřažena s tokem protonů přes nepropustnou membránu proti směru jejich gradientu (vznik elektrochemického potenciálu)
  - Transmembránový přenos protonů specifickými proteinovými kanály ve směru jejich gradientu je spřažen se syntézou ATP



**FIGURE 19-17 Chemiosmotic model.** In this simple representation of the chemiosmotic theory applied to mitochondria, electrons from NADH and other oxidizable substrates pass through a chain of carriers arranged asymmetrically in the inner membrane. Electron flow is accompanied by proton transfer across the membrane, producing both a chemical gradient ( $\Delta\text{pH}$ ) and an electrical gradient ( $\Delta\psi$ ). The inner mitochondrial membrane is impermeable to protons; protons can reenter the matrix only through proton-specific channels ( $\text{F}_0$ ). The proton-motive force that drives protons back into the matrix provides the energy for ATP synthesis, catalyzed by the  $\text{F}_1$  complex associated with  $\text{F}_0$ .

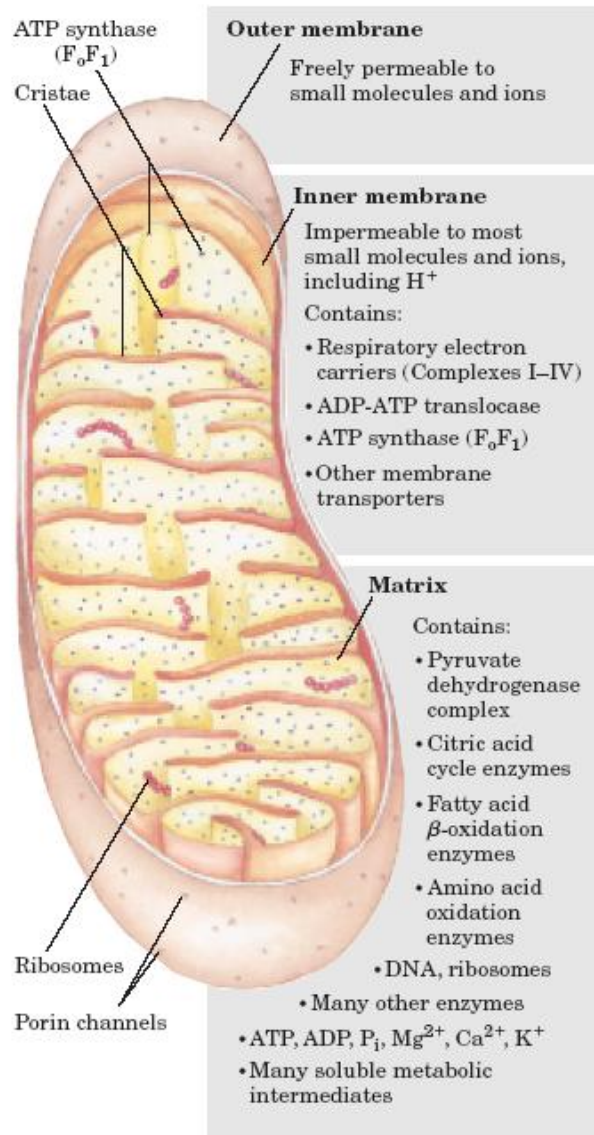
- osud elektronů odebíraných při oxidaci metabolitů
- nejprve přeneseny na koenzymy NAD, FAD
  - vstoupí do řetězce přenosu elektronů, kde se během reoxidace NADH a FADH účastní postupné oxidace-redukce více než 10 redoxních center
  - skončí tak, že zredukují kyslík na vodu
  - energie uvolňována po částech, ukládána do protonmotivní síly (transport protonů z mitochondrií)
  - oxidativní fosforylace využívá PMF a ukládá energii do ATP

# Dýchací řetězec

## Mitochondrie

- mitochondrie => buněčné elektrárny, přibl. velikost bakterií, čili  $0,5 \times 1 \mu\text{m}$
- proteiny účastníci se transportu elektronů a oxidativní fosforylace na vnitřní membráně => rychlost respirace závislá na ploše membránového povrchu
- mitochondrie jater málo krist v membráně (pomalá respirace) ve srovnání např. s mitochondriemi srdečního svalu, i tak ale celková plocha mit. membrány v jaterních buňkách 15x větší než plasmatická membrána
- regulovaná nepropustnost vnitřní mit. membrány pro většinu iontů, metabolitů a nízkomolekul. látek umožňuje vytvoření iontových gradientů napříč touto membránou, jejímž výsledkem je prostorové oddělení metabolických funkcí mezi cytosolem a mitochondriemi
- vnitřní mitoch. membrána musí obsahovat specifické přenašeče

# MITOCHONDRIE



**FIGURE 19-1 Biochemical anatomy of a mitochondrion.** The convolutions (cristae) of the inner membrane provide a very large surface area. The inner membrane of a single liver mitochondrion may have more than 10,000 sets of electron-transfer systems (respiratory chains) and ATP synthase molecules, distributed over the membrane surface. Heart mitochondria, which have more profuse cristae and thus a much larger area of inner membrane, contain more than three times as many sets of electron-transfer systems as liver mitochondria. The mitochondrial pool of coenzymes and intermediates is functionally separate from the cytosolic pool. The mitochondria of invertebrates, plants, and microbial eukaryotes are similar to those shown here, but with much variation in size, shape, and degree of convolution of the inner membrane.

Obvykle elipsoidní, 0,5 $\mu$ m v průměru, 1 $\mu$ m délky (přibližně velikost bakterií)

Vnitřní membrána propustná pouze pro kyslík, oxid uhličitý a vodu, musí obsahovat transportní systém pro umožnění následujících pochodů:

1. NADH produkovaný glykolýzou musí získat přístup do řetězce transportu elektronů, aby mohl být aerobně oxidován.
2. Metabolity vytvořené v mitochondriích (jako je oxalacetát a acetyl-CoA), dále prekursorů mající vztah k biosyntéze glukosy a mastných kyselin v cytosolu, musí dosáhnout svého metabolického místa určení.
3. ATP vytvořený v mitochondriích se musí dostat do cytosolu (kde probíhá většina reakcí využívajících ATP), kdežto ADP a  $P_i$  (substráty oxidační fosforylace) musí vstoupit do mitochondrií.

- Většina NADH z oxidací je v cytosolu, vnitřní mitochondriální membrána nemá přenašeč, ale NADH se nějak musí dostat do mitochondrie.....přenos pouze elektronů několika důmyslnými kyvadlovými systémy

### - Glycerol 3- fosfátové kyvadlo

- „ztrátový“ systém NADH na  $\text{FADH}_2$

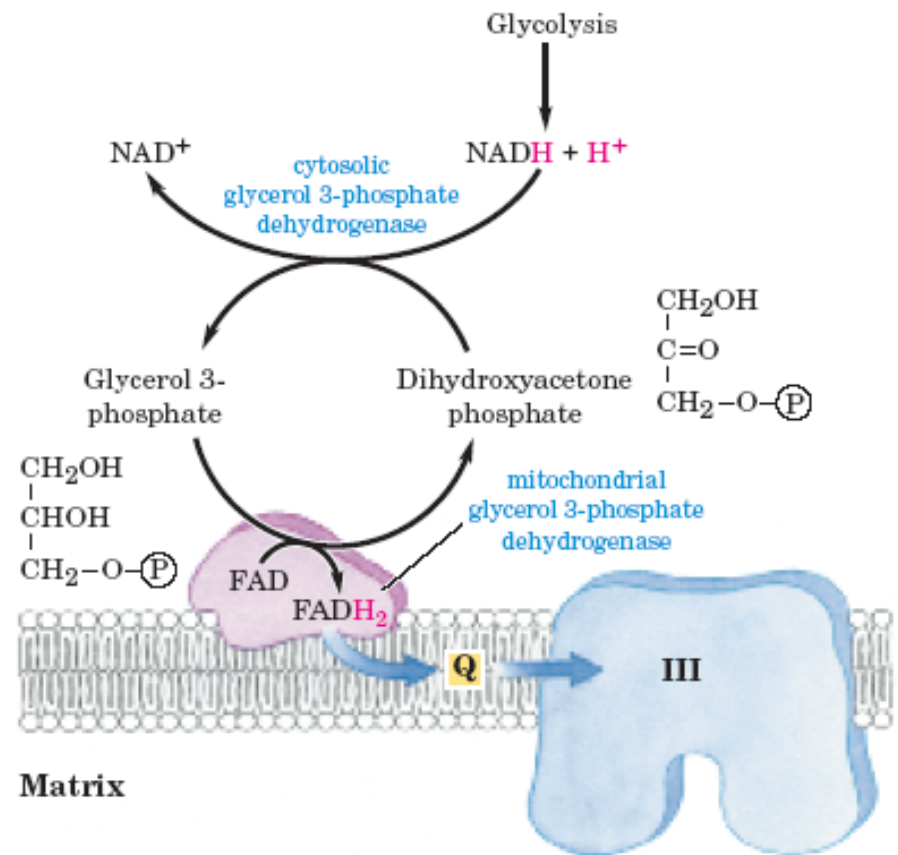
- V kosterních svalech a v mozku

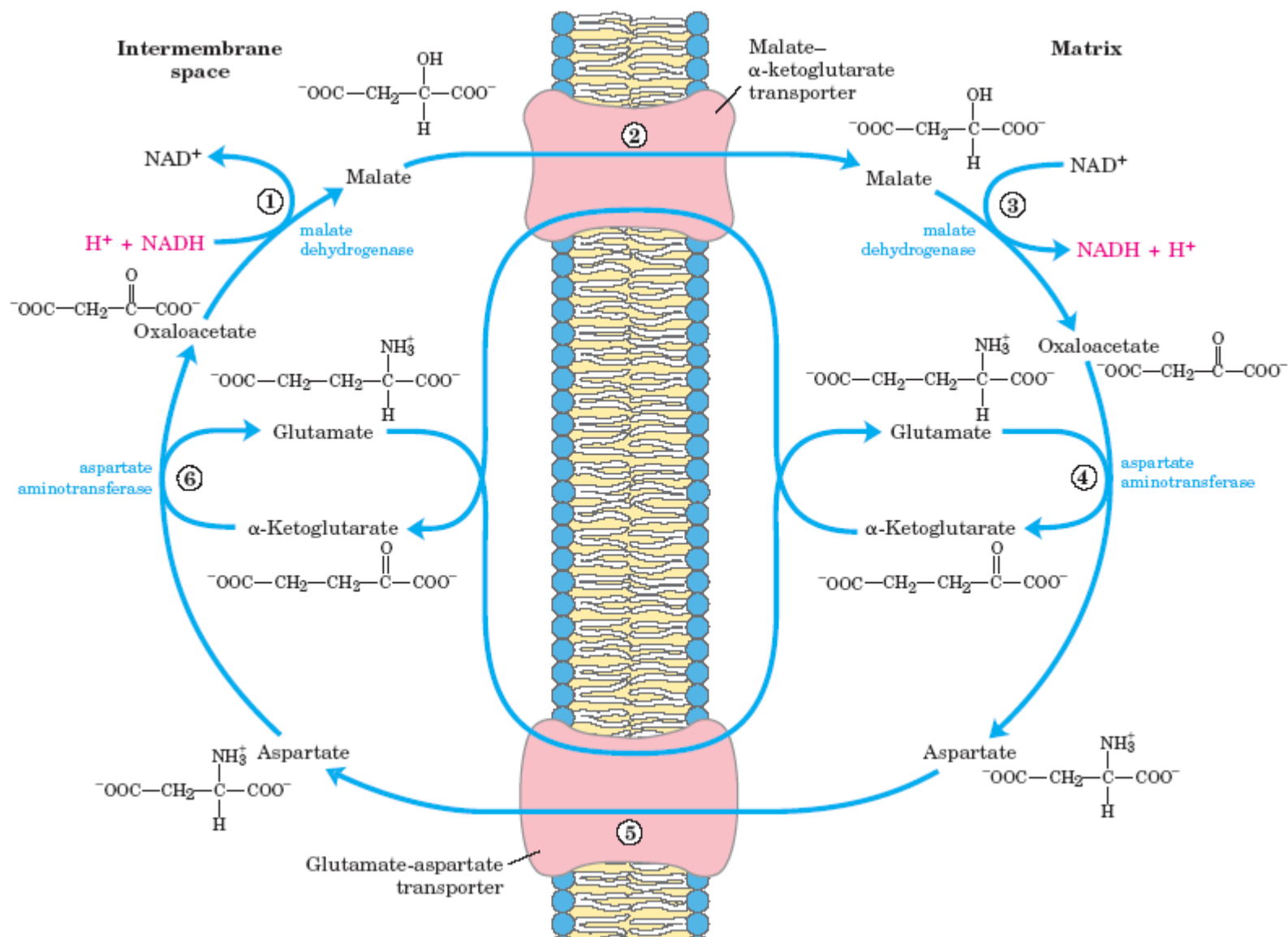
### - Malát aspartátové kyvadlo

- složitější, ale E výhodnější

- srdce, játra, ledviny

**FIGURE 19-28** Glycerol 3-phosphate shuttle. This alternative means of moving reducing equivalents from the cytosol to the mitochondrial matrix operates in skeletal muscle and the brain. In the cytosol, dihydroxyacetone phosphate accepts two reducing equivalents from NADH in a reaction catalyzed by cytosolic glycerol 3-phosphate dehydrogenase. An isozyme of glycerol 3-phosphate dehydrogenase bound to the outer face of the inner membrane then transfers two reducing equivalents from glycerol 3-phosphate in the intermembrane space to ubiquinone. Note that this shuttle does not involve membrane transport systems.

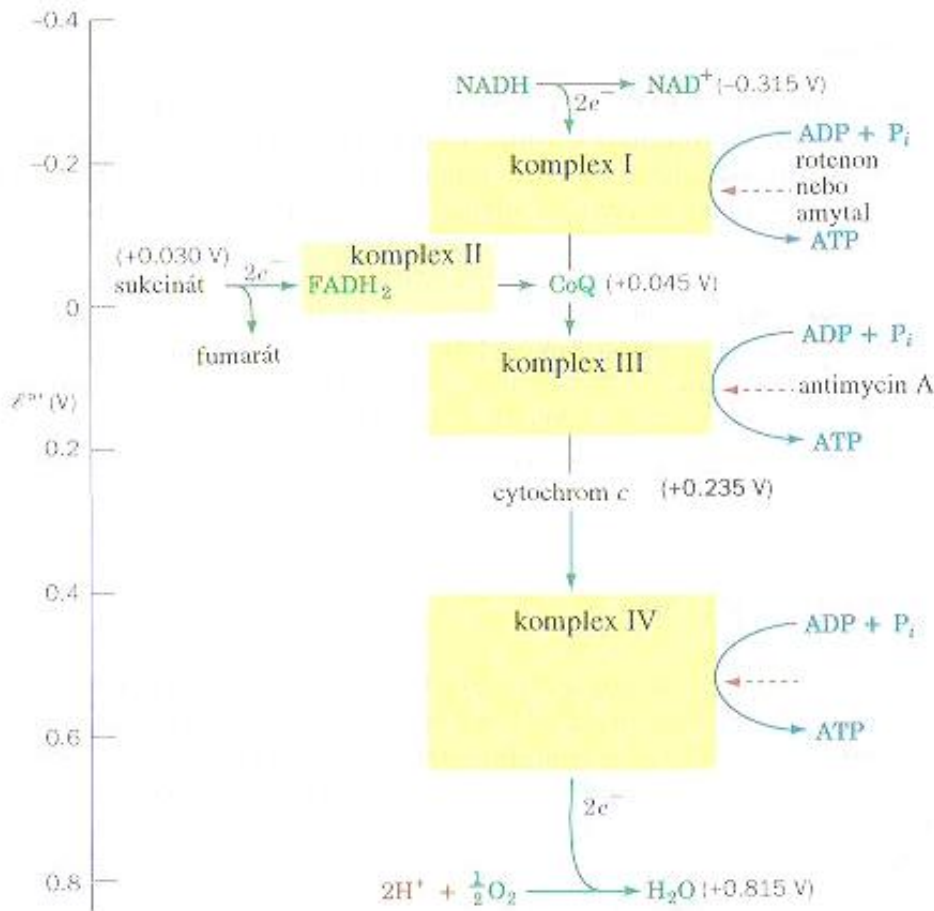




**FIGURE 19-27 Malate-aspartate shuttle.** This shuttle for transporting reducing equivalents from cytosolic NADH into the mitochondrial matrix is used in liver, kidney, and heart. ① NADH in the cytosol (intermembrane space) passes two reducing equivalents to oxaloacetate, producing malate. ② Malate crosses the inner membrane via the malate- $\alpha$ -ketoglutarate transporter. ③ In the matrix, malate passes

two reducing equivalents to  $\text{NAD}^+$ , and the resulting NADH is oxidized by the respiratory chain. The oxaloacetate formed from malate cannot pass directly into the cytosol. ④ It is first transaminated to aspartate, which ⑤ can leave via the glutamate-aspartate transporter. ⑥ Oxaloacetate is regenerated in the cytosol, completing the cycle.

# Transport elektronů



Komplex I  
NADH-ubichinonreduktasa  
(1 FMN a 7 FeS proteinů)

Komplex II  
Sukcinát-ubichinonreduktasa  
(FAD, FeS, cytochrom b)

Komplex III  
ubichinol-cyt c reduktasa  
(cyt b, cyt c, FeS)

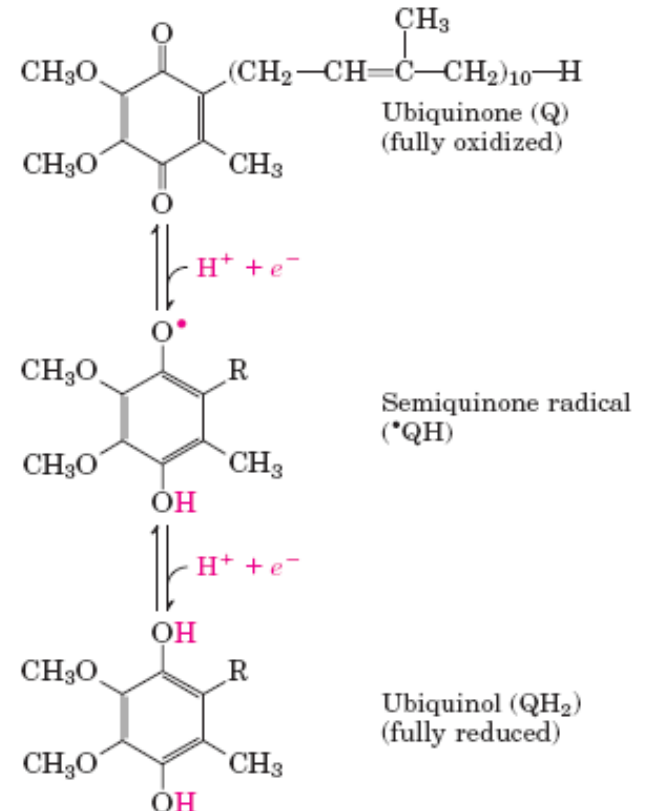
Komplex IV  
cytochrom c oxidasa

„Komplex V“  
ATP synthasa

# Přenašeče elektronů

## UBICHINON (CoQ)

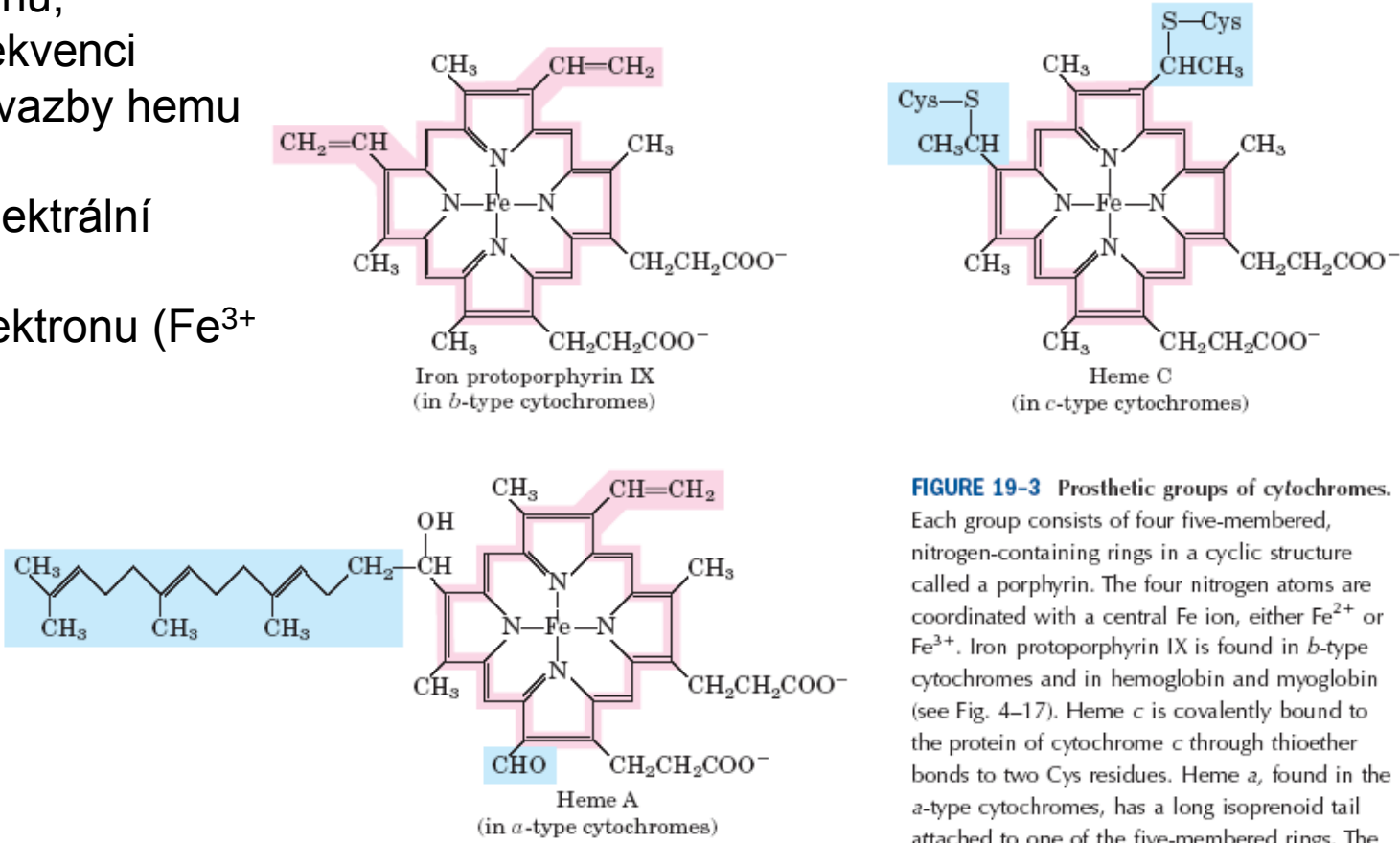
- skupina přenašečů s chinoidní strukturou a obecným výskytem
- malé molekuly hydrofobního charakteru rozpuštěné v lipidové části mitochondriální membrány → mobilní
- přenos jednoho i dvou elektronů
- délka isoprenoidního řetězce se liší, typicky 10 u eukaryot a 6 u bakterií



**FIGURE 19-2** Ubiquinone (Q, or coenzyme Q). Complete reduction of ubiquinone requires two electrons and two protons, and occurs in two steps through the semiquinone radical intermediate.

# CYTOCHROMY

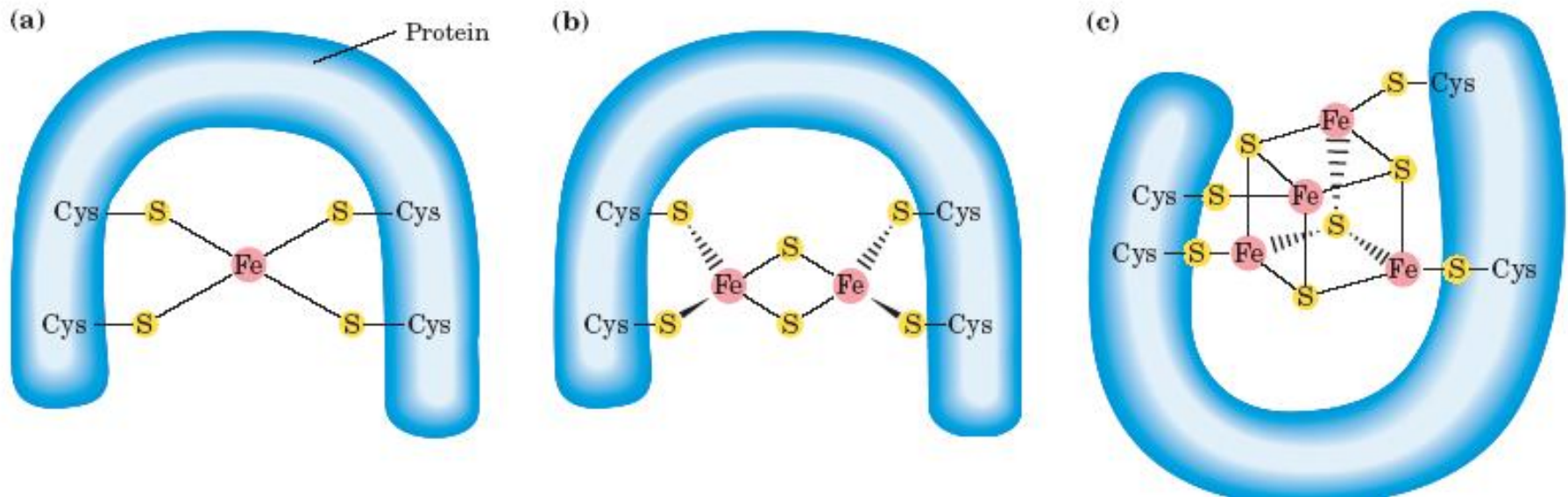
- lokalizace v membránách
- konjugované proteiny obsahující iont železa vázaný na porfyrinový komplex (hem)
- odlišnosti v substituentech na tetrapyrrolovém kruhu, aminokyselinové sekvenci proteinu i způsobu vazby hemu na protein
- charakteristické spektrální vlastnosti
- přenos jednoho elektronu ( $\text{Fe}^{3+} \leftrightarrow \text{Fe}^{2+}$ )



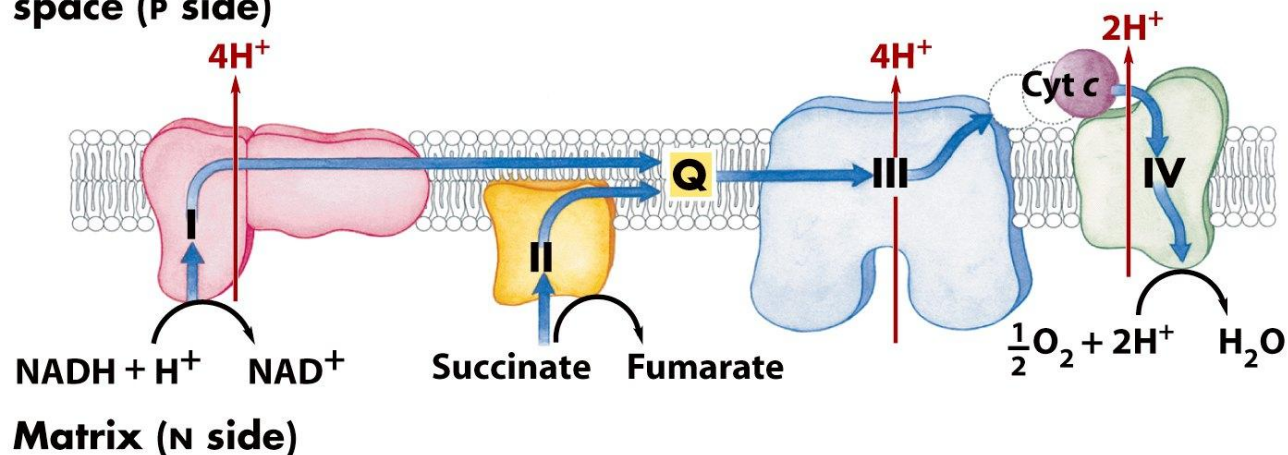
**FIGURE 19-3** Prosthetic groups of cytochromes. Each group consists of four five-membered, nitrogen-containing rings in a cyclic structure called a porphyrin. The four nitrogen atoms are coordinated with a central Fe ion, either Fe<sup>2+</sup> or Fe<sup>3+</sup>. Iron protoporphyrin IX is found in *b*-type cytochromes and in hemoglobin and myoglobin (see Fig. 4-17). Heme *c* is covalently bound to the protein of cytochrome *c* through thioether bonds to two Cys residues. Heme *a*, found in the *a*-type cytochromes, has a long isoprenoid tail attached to one of the five-membered rings. The conjugated double-bond system (shaded pink) of the porphyrin ring accounts for the absorption of visible light by these hemes.

## Fe-S PROTEINY

- konjugované proteiny obsahující železo a síru, ale ne hem
- železo je ve všech případech vázáno přes 4 atomy síry
- membránové integrální proteiny
- za přenos elektronů zodpovídá železo , oxidovaný a redukovaný stav se liší jedním elektronem nezávisle na počtu atomů železa



**Intermembrane  
space (P side)**



**FIGURE 19-15** Summary of the flow of electrons and protons through the four complexes of the respiratory chain. Electrons reach Q through Complexes I and II. QH<sub>2</sub> serves as a mobile carrier of electrons and protons. It passes electrons to Complex III, which passes them to another mobile connecting link, cytochrome c. Complex IV

then transfers electrons from reduced cytochrome c to O<sub>2</sub>. Electron flow through Complexes I, III, and IV is accompanied by proton flow from the matrix to the intermembrane space. Recall that electrons from  $\beta$  oxidation of fatty acids can also enter the respiratory chain through Q (see Fig. 19-8).

*Redox reaction (half-reaction)*

*E'° (V)*

|                                                                                                                         |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2$                                                                  | -0.414 |
| $\text{NAD}^+ + \text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{NADH}$                                                   | -0.320 |
| $\text{NADP}^+ + \text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{NADPH}$                                                 | -0.324 |
| $\text{NADH dehydrogenase (FMN)} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{NADH dehydrogenase (FMNH}_2\text{)}$ | -0.30  |
| $\text{Ubiquinone} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{ubiquinol}$                                        | 0.045  |
| $\text{Cytochrome } b (\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \longrightarrow \text{cytochrome } b (\text{Fe}^{2+})$              | 0.077  |
| $\text{Cytochrome } c_1 (\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \longrightarrow \text{cytochrome } c_1 (\text{Fe}^{2+})$          | 0.22   |
| $\text{Cytochrome } c (\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \longrightarrow \text{cytochrome } c (\text{Fe}^{2+})$              | 0.254  |
| $\text{Cytochrome } a (\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \longrightarrow \text{cytochrome } a (\text{Fe}^{2+})$              | 0.29   |
| $\text{Cytochrome } a_3 (\text{Fe}^{3+}) + \text{e}^- \longrightarrow \text{cytochrome } a_3 (\text{Fe}^{2+})$          | 0.35   |
| $\frac{1}{2}\text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$                                  | 0.8166 |

**TABLE 19-3** The Protein Components of the Mitochondrial Electron-Transfer Chain

| <i>Enzyme complex/protein</i>              | <i>Mass (kDa)</i> | <i>Number of subunits*</i> | <i>Prosthetic group(s)</i>               |
|--------------------------------------------|-------------------|----------------------------|------------------------------------------|
| I NADH dehydrogenase                       | 850               | 43 (14)                    | FMN, Fe-S                                |
| II Succinate dehydrogenase                 | 140               | 4                          | FAD, Fe-S                                |
| III Ubiquinone cytochrome c oxidoreductase | 250               | 11                         | Hemes, Fe-S                              |
| Cytochrome c <sup>†</sup>                  | 13                | 1                          | Heme                                     |
| IV Cytochrome oxidase                      | 160               | 13 (3-4)                   | Hemes; Cu <sub>A</sub> , Cu <sub>B</sub> |

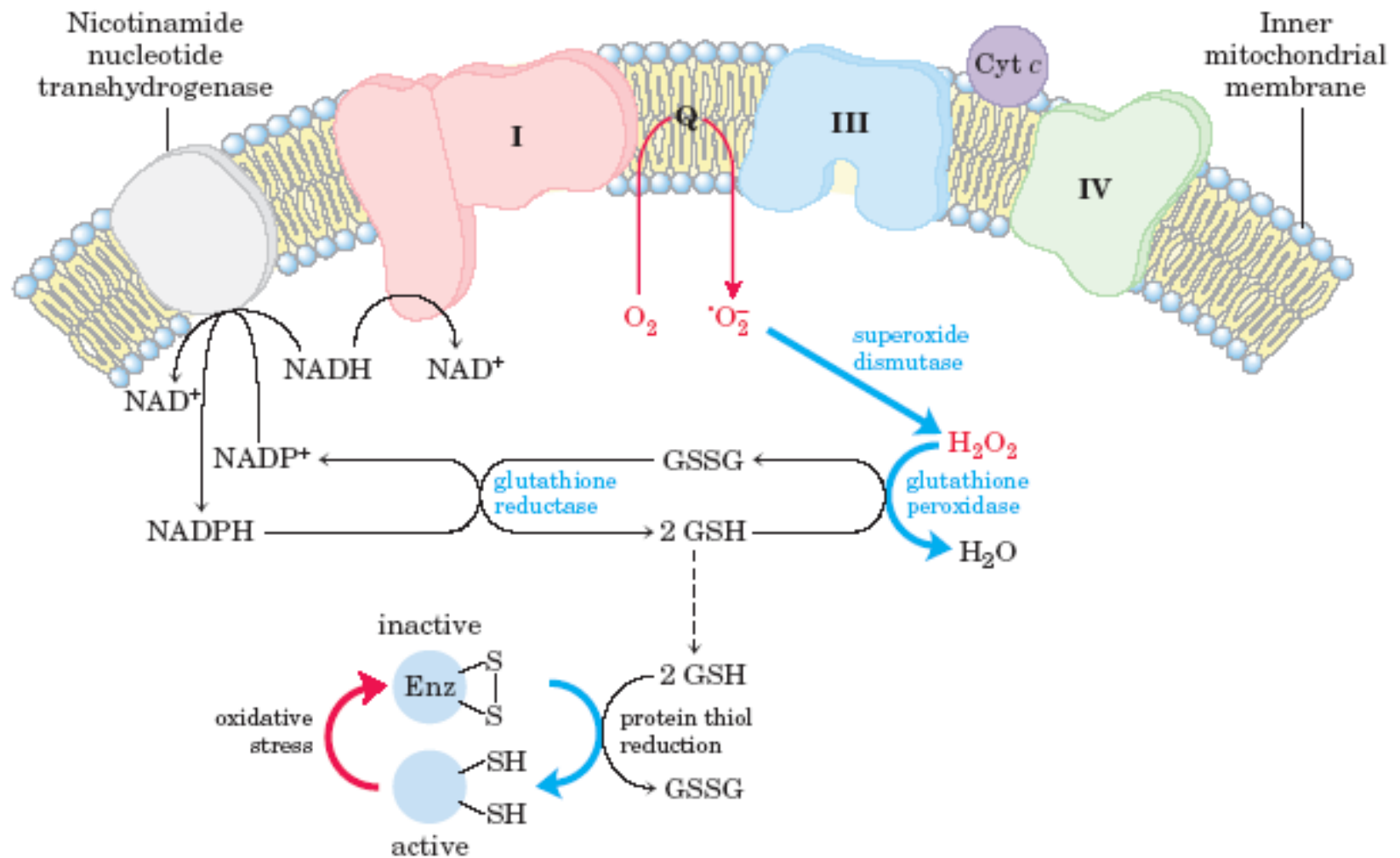
\*Numbers of subunits in the bacterial equivalents in parentheses.

<sup>†</sup>Cytochrome c is not part of an enzyme complex; it moves between Complexes III and IV as a freely soluble protein.

**TABLE 19-4** Agents That Interfere with Oxidative Phosphorylation or Photophosphorylation

| <i>Type of interference</i>                          | <i>Compound*</i> | <i>Target/mode of action</i>                                                          |
|------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Inhibition of electron transfer                      | Cyanide          | Inhibit cytochrome oxidase                                                            |
|                                                      | Carbon monoxide  |                                                                                       |
|                                                      | Antimycin A      | Blocks electron transfer from cytochrome <i>b</i> to cytochrome <i>c</i> <sub>1</sub> |
|                                                      | Myxothiazol      | Prevent electron transfer from Fe-S center to ubiquinone                              |
|                                                      | Rotenone         |                                                                                       |
|                                                      | Amytal           |                                                                                       |
| Inhibition of ATP synthase                           | Piericidin A     | Competes with Q <sub>B</sub> for binding site in PSII                                 |
|                                                      | DCMU             |                                                                                       |
|                                                      | Aurovertin       | Inhibits F <sub>1</sub>                                                               |
|                                                      | Oligomycin       | Inhibit F <sub>o</sub> and CF <sub>o</sub>                                            |
|                                                      | Venturicidin     |                                                                                       |
| Uncoupling of phosphorylation from electron transfer | DCCD             | Blocks proton flow through F <sub>o</sub> and CF <sub>o</sub>                         |
|                                                      | FCCP             | Hydrophobic proton carriers                                                           |
|                                                      | DNP              |                                                                                       |
|                                                      | Valinomycin      | K <sup>+</sup> ionophore                                                              |
|                                                      | Thermogenin      | In brown fat, forms proton-conducting pores in inner mitochondrial membrane           |
| Inhibition of ATP-ADP exchange                       | Attractyloside   | Inhibits adenine nucleotide translocase                                               |

\*DCMU is 3-(3,4-dichlorophenyl)-1,1-dimethylurea; DCCD, dicyclohexylcarbodiimide; FCCP, cyanide-*p*-trifluoromethoxyphenylhydrazine; DNP, 2,4-dinitrophenol.

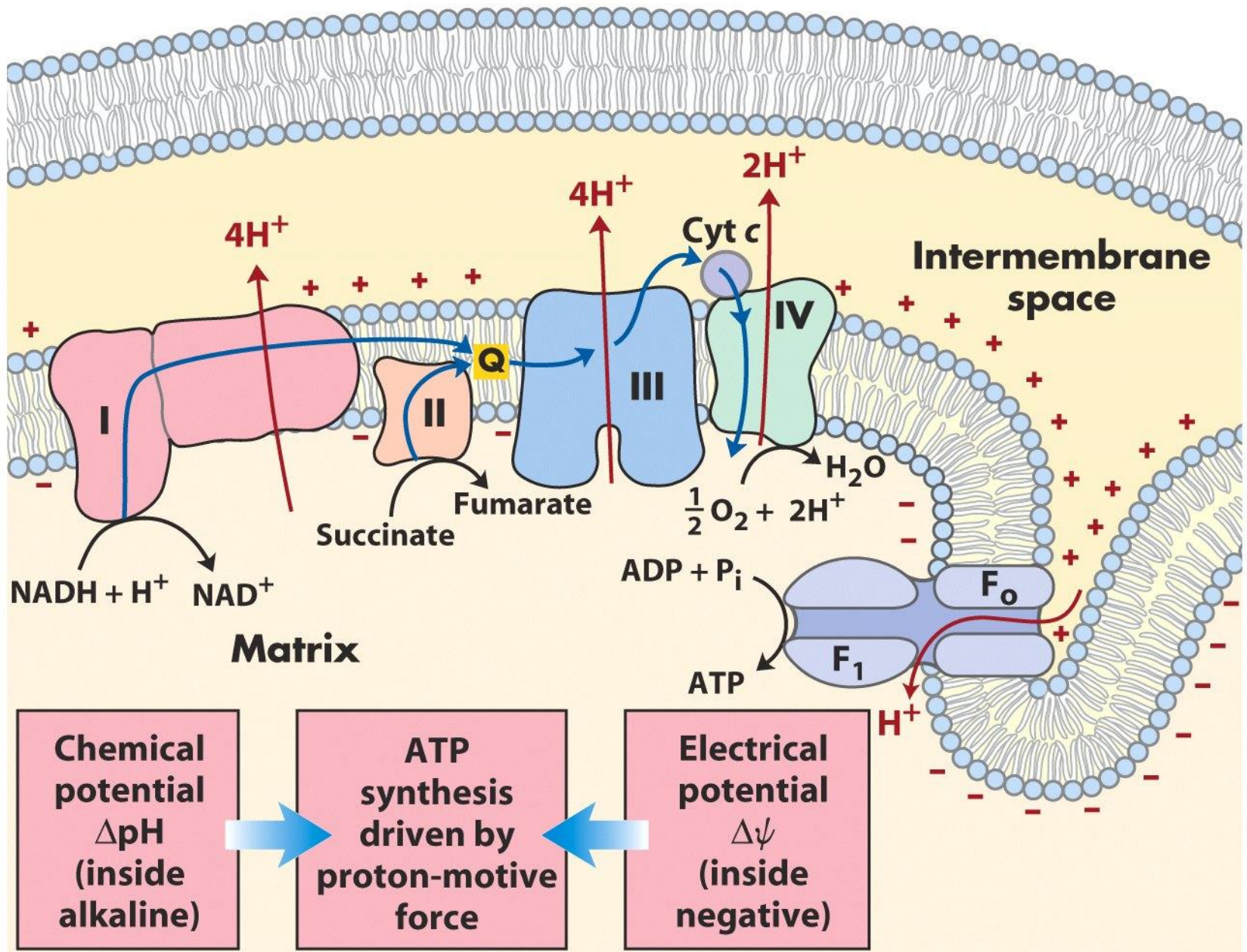


**FIGURE 19-35** Mitochondrial production and disposal of superoxide. Superoxide radical,  $\text{O}_2^{\bullet -}$ , is formed in side reactions at Complexes I and III, as the partially reduced ubiquinone radical ( $\text{Q}^{\bullet -}$ ) donates an electron to  $\text{O}_2$ . The reactions shown in blue defend the cell against the damaging effects of superoxide. Reduced glutathione

(GSH; see Fig. 22-27) donates electrons for the reduction of hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) and of oxidized Cys residues ( $-\text{S}-\text{S}-$ ) in proteins, and GSH is regenerated from the oxidized form (GSSG) by reduction with NADPH.

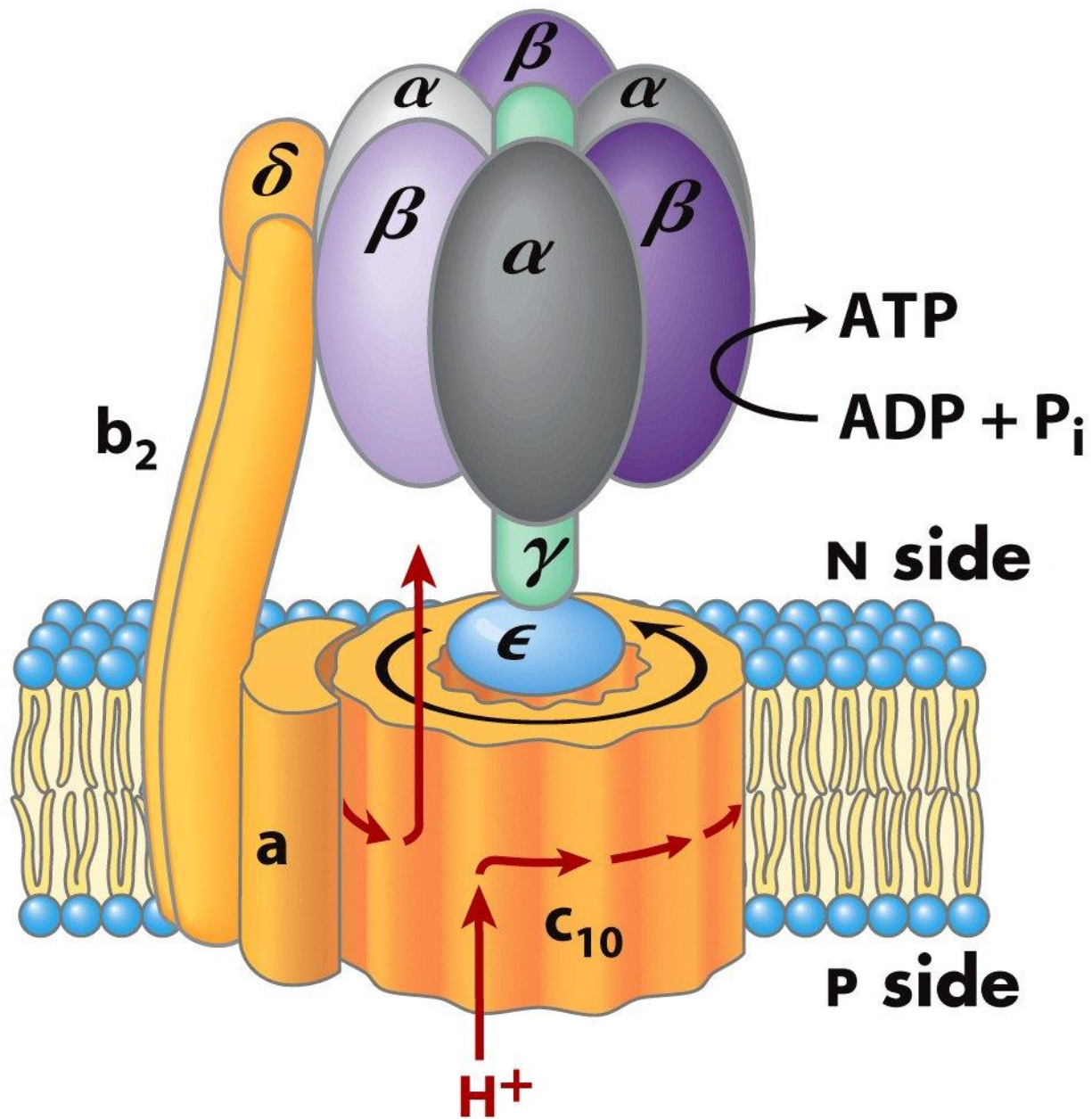
# Oxidativní fosforylace

- ATP-synthasa = komplex V je poháněna transportem elektronů
- protože je fyzicky oddělen komplex V od komplexů I-IV, musí být volná E uložena ve formě využitelné synthasou.....PMF
- **Jak může transport elektronů vést k translokaci protonů**
- transport elektronů způsobuje, že komplexy I, III a IV transportují protony z matrix (nízká konc.  $H^+$ ) přes vnitřní mitoch. membránu do mezibuněčného prostoru, který je ve spojení s cytosolem (vysoké konc.  $H^+$ )
- transport protonů z matrix je endergonický proces
- vnitřní povrch vnitřní mitoch. membrány je negativnější než její vnější povrch
- pro syntézu ATP je potřeba transportu 2-3 protonů (odhady)
- navržený mechanismus transportu protonů – protonová pumpa
  - redox. centra nejsou sama o sobě přenašeči vodíku
  - přenos elektronů vyvolán konformačními změnami komplexu
  - k přenosu protonů dochází vlivem těchto konformačních změn na pK postranních AK řetězců a vyvoláním jejich střídavé expozice na vnitřní a vnější stranu membrány

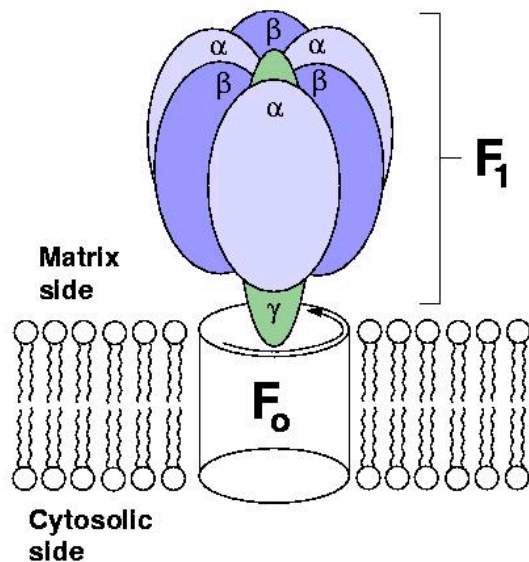


# Jak může elektrochemický gradient pohánět syntézu ATP

- ATP-synthasa translokující protony (F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATPasa)
  - transmembránový protein složený z mnoha podjednotek
  - dva funkční sektory
    - F<sub>0</sub> je ve vodě nerozpustný transmembránový protein ze 4-5 podjednotek, který obsahuje kanály pro translokaci protonů
    - F<sub>1</sub> ve vodě rozpustný periferní protein, snadno oddělitelný od F<sub>0</sub>, jsou to ty „paličky“, syntéza ATP je lokalizována sem
- ATP synthasa je poháněna konformačními změnami
- 3 fáze
  - translokace protonů uskutečněná F<sub>0</sub>
  - katalýza tvorby fosfoanhydridové vazby ATP zprostředkovaná F<sub>1</sub>
  - sprzęžení disipace proton. gradientu se syntézou ATP, vyžadující interakci F<sub>0</sub> a F<sub>1</sub>
- těsné sprzęžení mezi transportem elektronů a syntézou ATP je závislé na nepropustnosti vnitřní mitochondriální membrány ..... jedinou cestou pro návrat protonu do matrix je kanálkem ATP-synthasy



- ATP synthasa translokující proteiny (F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>ATPasa)
- Transmembránový protein, mnoho podjednotek

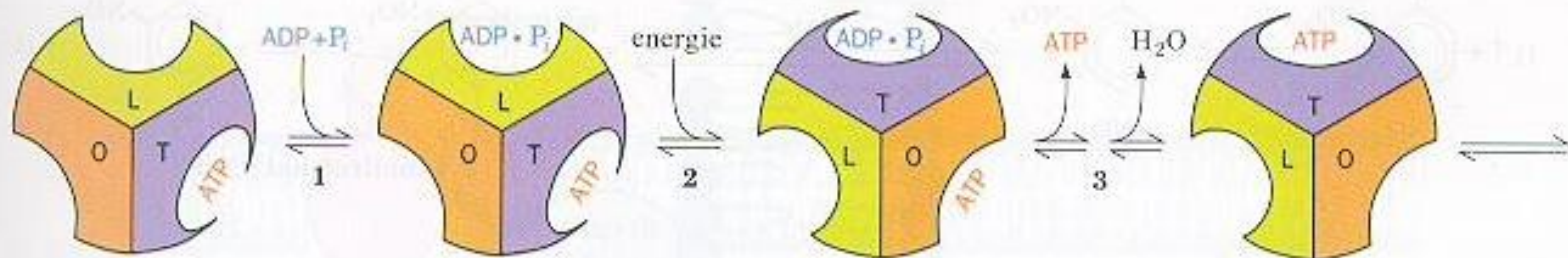


Tabulka 20-2

Složky mitochondriální proton-translokující ATP-synthasy (F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATPasy)<sup>a</sup>

| Složka                 | Podjednotkové složení                                              | Funkce                                                                                                            |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| F <sub>1</sub>         | $\alpha_3 \beta_3 \gamma \delta \epsilon$                          | $\beta$ obsahuje místo pro ATP, $\delta$ tvoří průchod spojující F <sub>0</sub> -protonový kanál s F <sub>1</sub> |
| F <sub>0</sub>         | 4–5 typů podjednotek včetně 6–10 kopií DCCD-vazebných proteolipidů | tvoří protonový kanál                                                                                             |
| Stopka                 | po jedné kopii OSCP a F <sub>6</sub>                               | nutné pro vazbu F <sub>0</sub> k F <sub>1</sub>                                                                   |
| Asociované polypeptidy | IF <sub>1</sub>                                                    | inhibuje hydrolýzu ATP, váže se k $\beta$ -podjednotce F <sub>1</sub>                                             |
|                        | F <sub>B</sub>                                                     | –                                                                                                                 |

<sup>a</sup>Celková molární hmotnost = 450 kDa.



Obr. 20-29

Energeticky závislý mechanismus vazebných změn pro syntézu ATP ATP-synthasou. F<sub>1</sub> má tři chemicky shodné, ale konformací se lišící, navzájem interagující podjednotky: O, otevřená konformace, má velmi nízkou afinitu k ligandům a je katalyticky neaktivní; L váže volně ligandy a je rovněž katalyticky inaktivní, T váže ligandy pevně a je katalyticky aktivní. Syntéza ATP probíhá ve třech krocích: (1) vazba ADP a P<sub>i</sub> k L-místu; (2) energeticky závislá konformační změna přeměnění vazebná místa L na T, T na O a O na L; (3) syntéza ATP v místě T a uvolnění ATP z místa O. Enzym se po dalších dvou cyklech tohoto sledu vrací do svého původního stavu.

# Bilance tvorby ATP na vnitřní mitochondriální membráně

- $F_0$  komplex na jedno otočení umožní průchod 12 protonů (u savců)
- $F_1$  komplex na jedno otočení syntetizuje 3 jednotky ATP
- ....na syntézu 1 ATP se musí přečerpát 4 protony
- Transport 2 elektronů z NADH na kyslík vypumpuje z matrix 10 protonů (komplexy I, III, IV)
- Transport 2 elektronů z  $FADH_2$  na kyslík vypumpuje 6 protonů (komplexy III, IV)
- Z toho plyne ona „podivná“ bilance, že 1 NADH odpovídá 2,5 ATP a 1  $FADH_2$  odpovídá 1,5 ATP

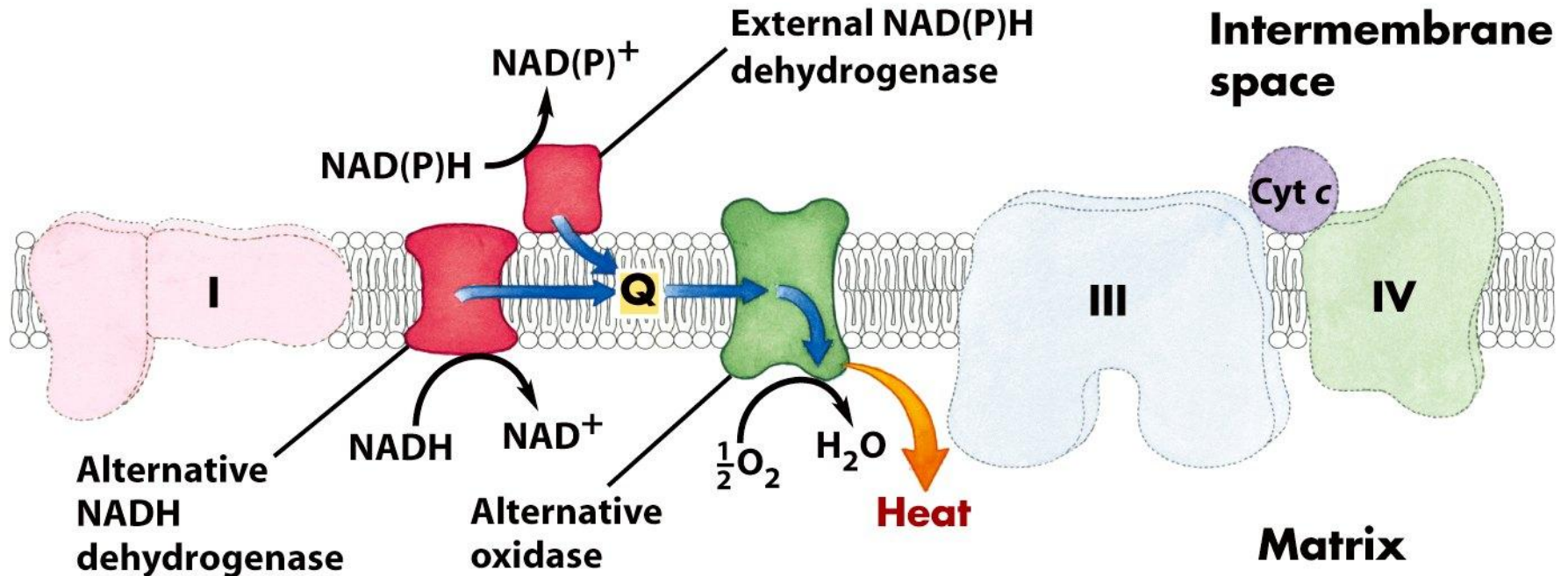
# Odpřažení oxidativní fosforylace

- mnoho látek (2,4-dinitrofenol) odpřahuje tím, že zvyšuje propustnost membrány pro  $H^+$
- slabé lipofilní kyseliny snadno procházející membránou....čili tím odpřahovačem je ionofor transportující protony
- jednu chvíli se používalo jako lék na hubnutí, protože se podáváním DNF zvyšuje dýchání, metabolickou rychlost
- nicméně organismus sám využívá při **hormonálně regulovaném odpřažení pro produkci tepla**
  - disipace elektrochemického gradientu dává teplo
  - tvorba tepla je funkcí tzv. hnědé tukové tkáně (mají hodně mitochondrií, jejichž cytochromy zbarvují tuk dohněda) – tzv. netřesová termogeneze
  - mitochondrie v hnědém tuku mají thermogenin, proteinový dimer působící jako kanál pro protony
  - tok protonů tímto kanálem
    - inhibován fyziologickými koncentracemi ATP
    - aktivován volnými mastnými kyselinami
  - koncentrace volných MK je v hnědém tuku řízena noradrenalinem
- hnědá tuková tkáň zdrojem tepla řady živočichů, u dospělých lidí moc není – spíš odbourávání substrátu v játrech a ve svalech (stimulováno hormony štítné žlázy)

# Přenašeče elektronů u rostlin

Přenašeče elektronů ve vnitřní membráně rostlinných mitochondrií.

Elektrony mohou putovat stejně jako ve zvířecích mitochondriích či přes přenašeče specifické pro rostliny

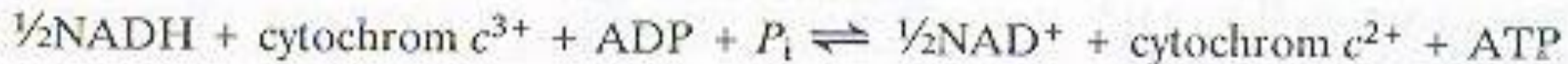


# Regulace tvorby ATP

- dospělý člověk spotřebuje denně přibl. 7 MJ metabolické energie, což je přibl. hydrolýza 200 mol ATP
- celkové množství ATP v těle nikdy ne víc než 0,1  $\mu$ mol  
!!!!!!
- musí být průběžně nahrazováno, účastní se glykogenolýza, glykolýza, citrátový cyklus a oxidativní fosforylace
- mezi spánkem a bdění je i 100násobný rozdíl v potřebě ATP
- již dříve vždy řada reakcí blízko rovnováhy, pak pár klíčových reakcí daleko od rovnováhy, katalyzovaných většinou allostericky regulovanými enzymy

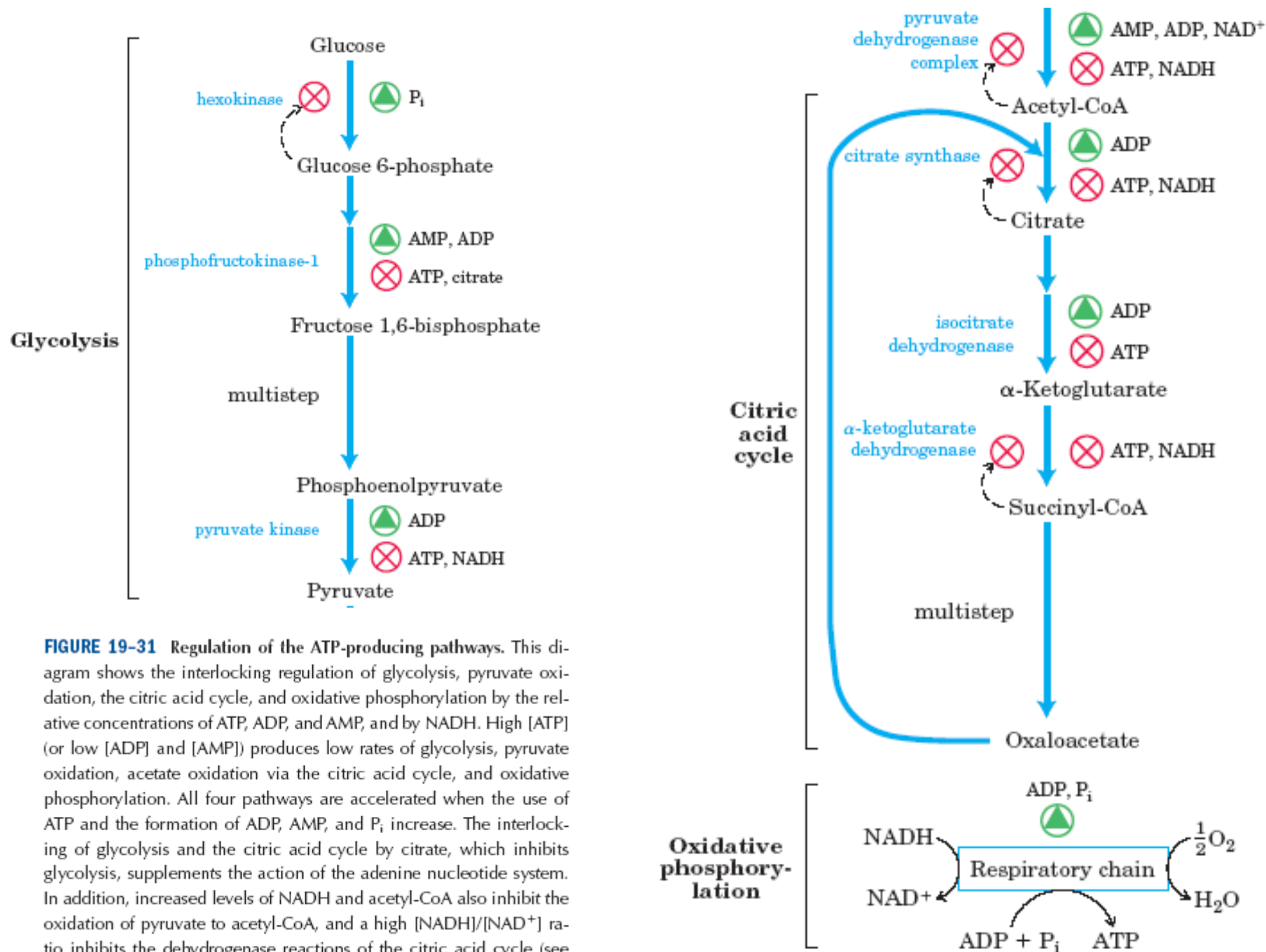
# Regulace tvorby ATP

- Oxidativní fosforylace – všechny reakce od NADH k cyt c blízko rovnováhy, lze obrátit přidavkem ATP, cytochromoxidasová reakce (komplex IV) nevratná, proto je regulovaná **cytochrom c oxidasa**
- Regulace cytochromoxidas dostupností jednoho ze substrátů – redukováného cytochromu c ( $c^{2+}$ ), pokud je tento substrát v rovnováze se spřaženou částí systému oxidativní fosforylace, závisí aktivita cytochromoxidas hlavně na poměru NADH/NAD a ATP/ADP
- Čím vyšší poměr NADH/NAD a čím nižší poměr ATP/ADP, tím vyšší je koncentrace  $c^{2+}$  a tím vyšší je tedy aktivita cytochromoxidas (regulace akceptorem)
- dodnes se ovšem neví, jestli řídícím faktorem je poměr ATP:ADP v cytosolu nebo v matrix



$$K_{eq} = ([\text{NAD}^+]/[\text{NADH}])^{1/2} \cdot ([c^{2+}]/[c^{3+}]) \cdot ([\text{ATP}]/[\text{ADP}][P_i])$$

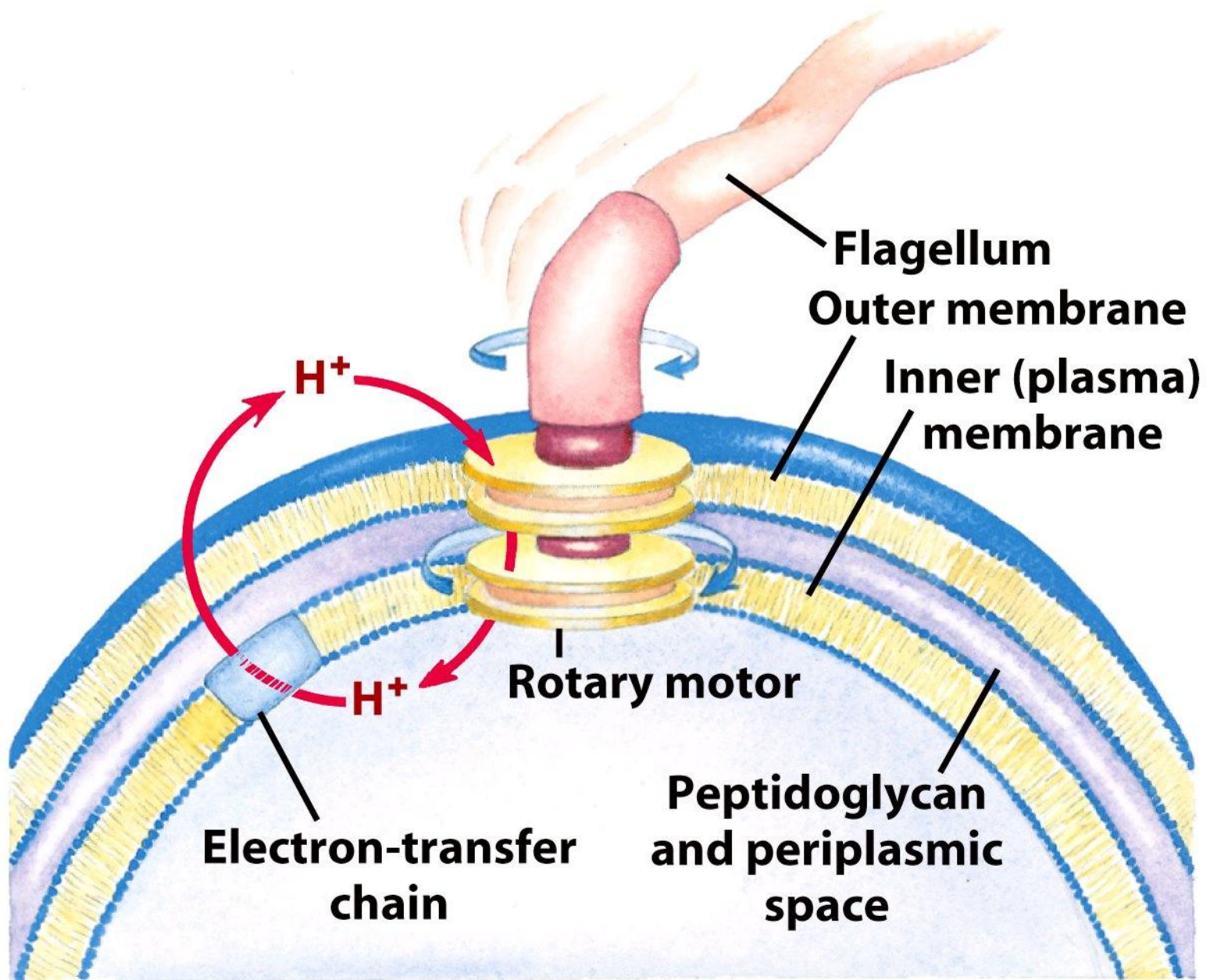
$$[c^{2+}]/[c^{3+}] = ([\text{NADH}]/[\text{NAD}^+])^{1/2} \cdot ([\text{ADP}][P_i]/[\text{ATP}]) \cdot (1/K_{eq})$$



**FIGURE 19-31** Regulation of the ATP-producing pathways. This diagram shows the interlocking regulation of glycolysis, pyruvate oxidation, the citric acid cycle, and oxidative phosphorylation by the relative concentrations of ATP, ADP, and AMP, and by NADH. High [ATP] (or low [ADP] and [AMP]) produces low rates of glycolysis, pyruvate oxidation, acetate oxidation via the citric acid cycle, and oxidative phosphorylation. All four pathways are accelerated when the use of ATP and the formation of ADP, AMP, and  $P_i$  increase. The interlocking of glycolysis and the citric acid cycle by citrate, which inhibits glycolysis, supplements the action of the adenine nucleotide system. In addition, increased levels of NADH and acetyl-CoA also inhibit the oxidation of pyruvate to acetyl-CoA, and a high  $[NADH]/[NAD^+]$  ratio inhibits the dehydrogenase reactions of the citric acid cycle (see Fig. 16-18).

# Aerobní vs. anaerobní metabolismus

- Aerobní metabolismus výrazně účinnější (19x)
  - Pasteurův efekt - prudký pokles spotřeby glukosy a produkce ethanolu při vystavení kvasinek aerobnímu prostředí
  - přepnutí na aerobní met. prudce zvýší poměr ATP/ADP, což sníží rychlost transportu elektronů a stoupne poměr NADH/NAD, vzrůst ATP a NADH inhibuje enzymy citrátového cyklu a glykolýzy
- Anaerobní glykolýza
  - glykolytické enzymy v takové koncentraci, že ATP se tvoří mnohem rychleji než prostřednictvím oxidativní fosforylace
  - ale zas jde jen chvíli, protože vznikající laktát zvyšuje kyselost a PFK nemůže pracovat při pH o mnoho nižším než 7
- Infarkt myokardu a mozková mrtvice – 2 nejčastější příčiny úmrtí, způsobeny přerušением dodávky kyslíku do cílových tkání: buňka musí ATP tvořit jen glykolýzou, vyčerpá rychle glykogen a kreatinfosfát, rychlost tvorby ATP klesne natolik, že membránové pumpy nejsou schopny udržet správnou intracelulární koncentraci iontů, dojde ke zhroucení osmotické rovnováhy (zvyšování objemu buňky), napnuté membrány propouštějí obsah buňky, navíc snížení pH glykolýzou uvolní lysozomální enzymy, dojde k další degradaci, dojde k nevratnému poškození



- <http://www.youtube.com/watch?v=xbJ0nbzt5Kw&feature=related>
- <http://www.youtube.com/user/ndsuvirtualcell#p/c/44B161B3F290FC23/3/3y1dO4nNaKY>