

Uvod u metabolizam

Boris Mildner

Živim organizmima potrebna je stalna promjena i dotok slobodne energije za tri stvari:

- Za mehanički rad (kontrakcija mišića, pokretljivost stanice);
- Za aktivni transport molekula i iona;
- Za sintezu makromolekula i drugih biomolekula iz jednostavnih preteča.

Slobodna energija koja se koristi u ovim procesima, održava organizam daleko od stanja ravnoteže, dobiva se iz okoliša ili kemijskim reakcijama u stanici.

Fototrofi dobivaju energiju od sunčeve svjetlosti, a kemotrofi dobivaju energiju oksidacijom hrane.

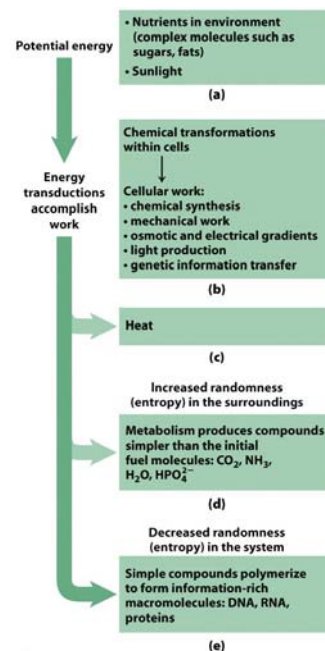


Figure 1-24
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Osnovni principi protoka energije u svim organizmima

- Hrana se razgrađuje a velike molekule se sintetiziraju u nizovima reakcija koje nazivamo metaboličkim putovima.
- Energetska valuta koja je zajednička za sve oblike života je adenzin trifosfat (ATP)
- Oksidacija hrane omogućava sintezu ATP
- Iako postoje brojni metabolički putovi postoji samo ograničen broj vrsta reakcija i ovim reakcijama često nastaju zajednički međuprodukti.
- Metabolički putovi su striktno kontrolirani.

Metaboličke putove možemo podijeliti u dvije velike skupine:

- 1) Skupina putova gdje se energija iz hrane pretvara u biološki koristan oblik, tj. u celularnu energiju;
- 2) Skupina putova kojima je stalno potrebna energija za obavljanje staničnih potreba.

Reakcije koje pretvaraju hranu u celularnu energiju nazivamo **kataboličkim** reakcijama, a proces katabolizam.

Reakcije kojima je potrebna energija, nazivamo **anaboličkim** reakcijama, a proces anabolizam. Korisna energija koja se proizvede katabolizmom, koristi se u anabolizmu.

Neki metabolički putovi mogu biti ili anabolički ili katabolički, ovisno o energetskom stanju stanice. Ove putove nazivamo **amfibičkim** putovima.

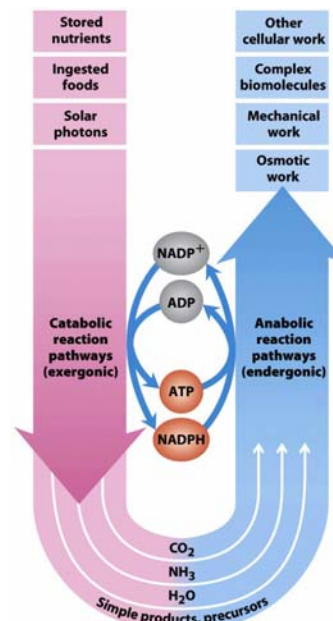
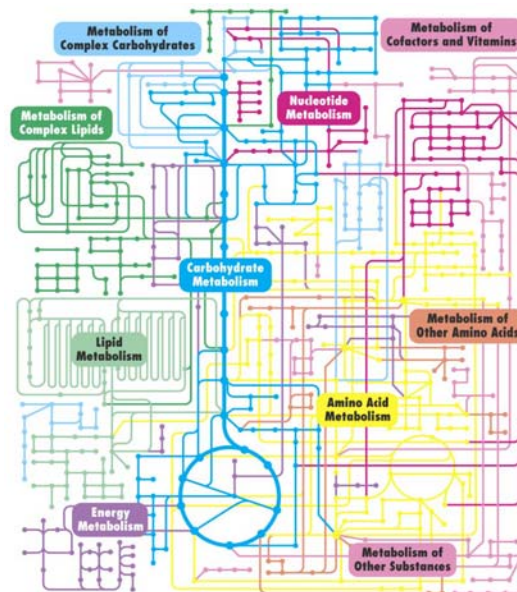


Figure 1-28
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Postoje mnogi metabolički putovi. Putovi su isprepleteni i međusobno su ovisni. Putove metabolizma često nazivamo i intermedijarnim metabolizmom.

Važan opći princip metabolizma je da se **biosintetski (anabolički) i razgradni (katabolički) putovi gotovo uvijek razlikuju**. Ova različitost je nužna iz energetske razloga, a ujedno omogućava i bolju kontrolu metabolizma.



Shema metaboličkih putova.

Metabolizam je niz povezanih kemijskih reakcija. Metabolizam započinje pretvorbom jedne molekule (ili molekula) i ta se pretvorba provodi na strogo definirani način.

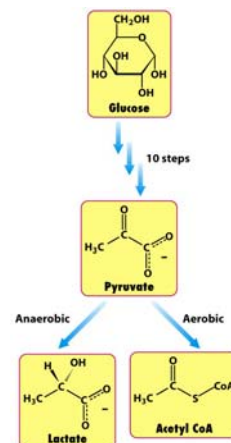
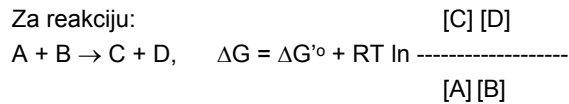


Figure 15-1 Biochemistry, Sixth Edition

Metabolizam glukoze. Glukoza se metabolizira u piruvat u 10 povezanih reakcija. U anaerobnim uvjetima piruvat se metabolizira do laktata, a u aerobnim uvjetima do acetil CoA. Ugljici glukoze koji se pretvaraju u acetil CoA dodatno se oksidiraju do CO₂.

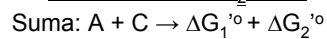
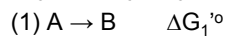
Aktualne promjene slobodne energije ovise o koncentracijama reaktanata i produkata



ΔG reakcije ovisi o vrsti (prirodi) reaktanata i produkata (izraženo kao $\Delta G'^{\circ}$) i o njihovim koncentracijama (izraženo u drugom dijelu jednadžbe).

Promjene standardnih energija reakcija mogu se zbrajati

Za dvije reakcije koje se odvijaju u nizu,

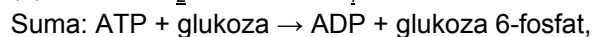


Ovaj princip bioenergetike objašnjava kako se termodinamički nepovoljna (endergonna) reakcija može odvijati prema naprijed ukoliko se ova reakcija poveže s jako egzergonom reakcijom putem zajedničkog međuprodukta (reaktanta).

Metabolički putovi nastaju povezivanjem reakcija tako da je ukupna slobodna energija jednog kataboličkog puta negativna.

Promjene standardnih energija reakcija mogu se zbrajati

Primjer:



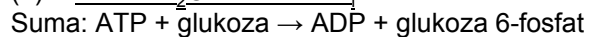
a ukupna promjena slobodne energije je:

$$\Delta G'^{\circ} = 13,8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} + (-30,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}) = -16,7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}.$$

Ukupna reakcija je egzergona. Energija koja je bila pohranjena u ATP iskorištena je za sintezu glukoza 6-fosfata, iako je reakcija glukoze i anorganskog fosfata, reakcija (1), endergona reakcija.

Promjene standardnih energija reakcija mogu se zbrajati

Hidroliza ATP pomiče ravnotežu povezanih reakcija (1)



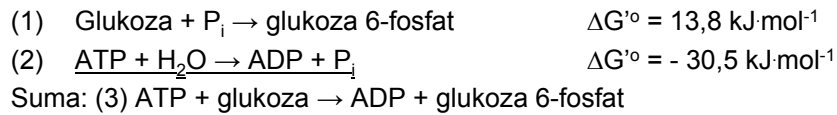
$$K'_{\text{eq1}} = \frac{[\text{glukoza 6-fosfat}]}{[\text{glukoza}] \cdot [\text{P}_i]} = e^{-\Delta G'^{\circ}/RT} = 3,9 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$$

$$K'_{\text{eq2}} = \frac{[\text{ADP}][\text{P}_i]}{[\text{ATP}]} = e^{-\Delta G'^{\circ}/RT} = 2,0 \times 10^5 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$$

Može se primijetiti da koncentracije H_2O nisu uključene u ove jednačbe budući da se smatra da je koncentracija vode konstantna, tj. $55,5 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$.

Promjene standardnih energija reakcija mogu se zbrajati

Hidroliza ATP pomiče ravnotežu povezanih reakcija (2)



Konstanta ravnoteže ovih povezanih reakcija je:

$$K'_{eq3} = \frac{[\text{glukoza 6-fosfat}][\text{ADP}]}{[\text{ATP}][\text{glukoza}]} = (K'_{eq1})(K'_{eq2}) = 3,9 \cdot 10^{-3} \times 2,0 \cdot 10^5$$

K'_{eq3} = 7,8 \cdot 10^2

Ovaj izračun pokazuje da se povezivanjem hidrolize ATP sa sintezom glukoze 6-fosfata, ukupna konstanta reakcije povećala se za $K'_{eq3}/K'_{eq1} = 7,8 \cdot 10^2 / 3,9 \cdot 10^{-3} = 2 \cdot 10^5$.

ATP je energetska valuta
Hidroliza ATP je egzergona reakcija

Velika količina energije oslobađa se kada se ATP hidrolizira u adenzin difosfat i ortofosfat P_i ili kada se ATP hidrolizira u AMP i prirofosfat (PP_i).

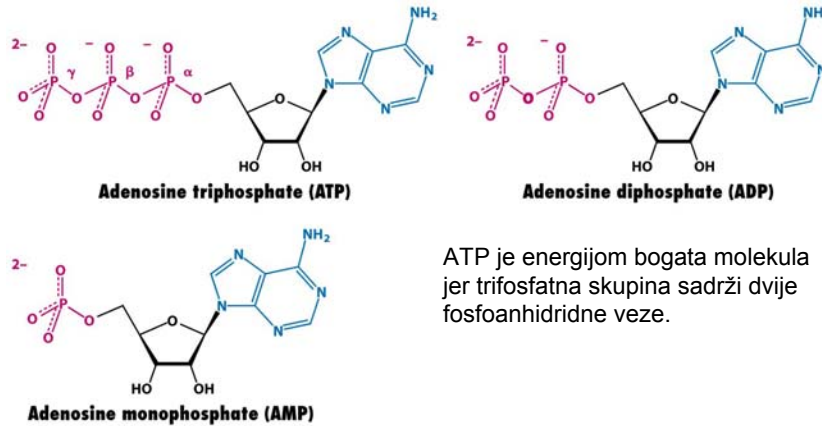


Točna ΔG ovih reakcija ovisi o ionskoj jakosti medija te koncentracijama Mg²⁺ i drugih metalnih iona. U tipičnim uvjetima koji su u stanici, ΔG za ove hidrolitičke reakcije iznosi oko -50 kJ·mol⁻¹.

ATP nastaje iz ADP i P_i prilikom oksidacije hrane u kemotrofima ili prilikom iskorištenja svjetlosne energije u fototrofima.

ATP-ADP ciklus osnovni je način prijenosa energije u biološkim sustavima.

ATP je energetska valuta

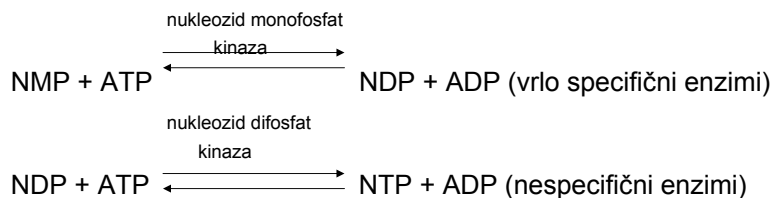


ATP je energijom bogata molekula jer trifosfatna skupina sadrži dvije fosfoanhidridne veze.

Figure 15-3
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

ATP je energetska valuta

Neke biosintetske reakcije koriste i hidrolizu drugih nukleozid trifosfata koji su analogoni ATP, naročito GTP, UTP i CTP. Enzimi kataliziraju prijenos krajnje fosforilne skupine (g-fosforilne skupine) s jednog nukleozida na drugi.



Iako su nukleozid trifosfati energetski ekvivalenti ATP, u većini reakcija ATP je primarni prenositelj stanične energije.

Hidroliza ATP pokreće metabolizam jer pomiče ravnotežu povezanih reakcija, a to je termodinamička osnova djelovanja ATP

Termodinamički nepovoljne reakcije, $A \rightarrow B$, mogu se pretvoriti u termodinamički povoljne reakcije ukoliko se povežu sa hidrolizom ATP. Isto cijeli niz termodinamički nepovoljnih reakcija može se pretvoriti u termodinamički povoljne reakcije ako se reakcije povežu s dovoljnim brojem ATP.

A i B mogu biti vrlo različite tvari.

- A i B mogu predstavljati aktivirane ili neaktivirane konformacije proteina koje se mijenjaju nakon fosforilacije s ATP.
- A i B mogu se odnositi na koncentracije iona koje se moraju transportirati kroz membrane, kao što je to kod aktivnog transporta. (Aktivni transport Na^+ i K^+ kroz membrane pokreće fosforilacija Na^+, K^+ -pumpe pomoću ATP i s tim procesom povezana defosforilacija ATP.)

ATP ima visoki potencijal za prijenos fosforilnih skupina



a za glicerol 3-fosfat:

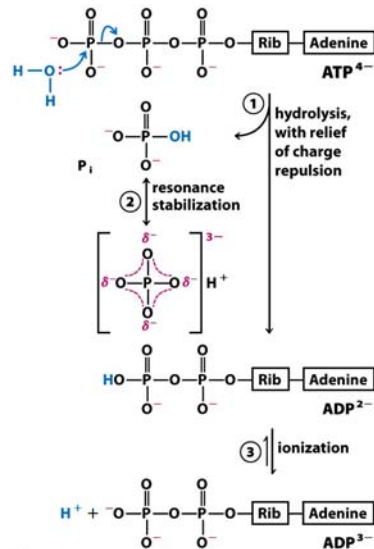


Visoki potencijal za prijenos fosforilnih skupina može se objasniti strukturom ATP.

Tri su važna čimbenika zašto ATP ima visoki potencijal za prijenos fosforilnih skupina:

1. Elektrostatska odbijanja. Pri $\text{pH} = 7,0$, ATP ima četiri negativna naboja.
2. Stabilizacija rezonancijom. ADP, a naročito P_i , rezonantno su stabilnije strukture od ATP.
3. Stabilizacija zbog hidratacije. Više molekula vode može stvarati hidratacijski plašt oko ADP i P_i nego što to mogu oko ATP.

ATP ima visoki potencijal za prijenos fosforilnih skupina



1. Elektrostatska odbijanja. Pri pH = 7,0, ATP ima četiri negativna naboja.
2. Stabilizacija rezonancijom. ADP, a naročito P_i, rezonantno su stabilnije strukture od ATP.
3. Stabilizacija zbog hidratacije. Više molekula vode može se vezati na ADP i P_i nego što se mogu vezati na fosfoanhidridni dio ATP. Vezanjem vode, hidratacijom, stabiliziraju se ADP i P_i.

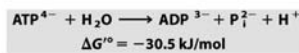


Figure 13-11
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

U vodenim otopinama ATP i ADP stabiliziraju dvovalentni metalni ioni, prvenstveno Mg²⁺ i Mn²⁺.

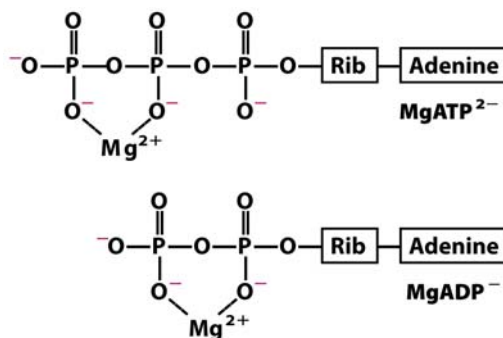


Figure 13-12
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Mg²⁺ kompleksi djelomično štite negativne naboje i utječu na konformacije fosfatnih skupina u nukleotidima.

ATP ima visoki potencijal za prijenos fosforilnih skupina

ATP se često naziva energijom bogatim fosfatnim spojem, a njegove fosfoanhidridne veze nazivaju se energijom bogatim vezama, što se često označava s $\sim P$. Nema ništa posebno u samim vezama. To su energijom bogate veze, a velika količina slobodne energije oslobađa se tijekom hidrolize veza, i to zbog 3. navedena razloga.

Donor fosforilnih skupina je uvijek ATP. ATP je prenositelj fosforilnih i drugih skupina budući da su prijenosi skupina s ATP energetski povoljne, odnosno egzergone reakcije.

Kada nukleofil, alkohol, karboksilna skupina, RCOO^- , ili fosfoanhidrid (mono- ili dinukleotid) napadnu elektrofilne fosfatne atome, s ATP se može hidrolizirati:

- Fosforilna skupina
- Pirofosforilna skupina;
- Adenililna skupina.

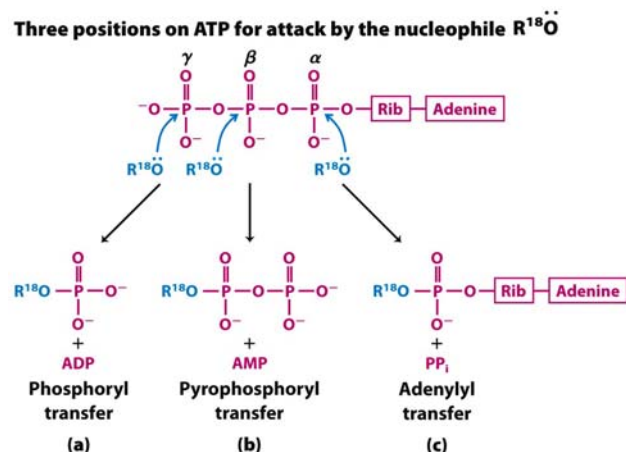


Figure 13-20
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Potencijal za prijenos fosforilnih skupina važan je za promjene stanične energije

Standardne promjene slobodnih energija fosforiliranih spojeva tijekom hidrolize

Compound	kJ mol^{-1}	kcal mol^{-1}
Phosphoenolpyruvate	-61.9	-14.8
1,3-Bisphosphoglycerate	-49.4	-11.8
Creatine phosphate	-43.1	-10.3
ATP (to ADP)	-30.5	-7.3
Glucose 1-phosphate	-20.9	-5.0
Pyrophosphate	-19.3	-4.6
Glucose 6-phosphate	-13.8	-3.3
Glycerol 3-phosphate	-9.2	-2.2

Table 15-1
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Rangiranje biološki važnih fosforiliranih spojeva obzirom na standardne slobodne energije hidrolize

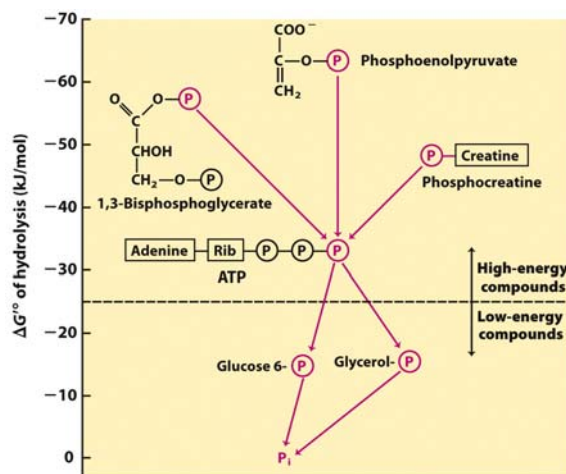


Figure 13-19
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Središnji položaj ATP omogućava da je ATP efikasan i univerzalan prenositelj fosforilnih skupina.

Izvori ATP tijekom vježbanja. U prvih nekoliko sekundi kretanje omogućavaju rezerve spojeva s visokim potencijalom za prijenos fosforilnih skupina, ATP i kreatin fosfat. Nakon toga, ATP se mora sintetizirati metaboličkim reakcijama.

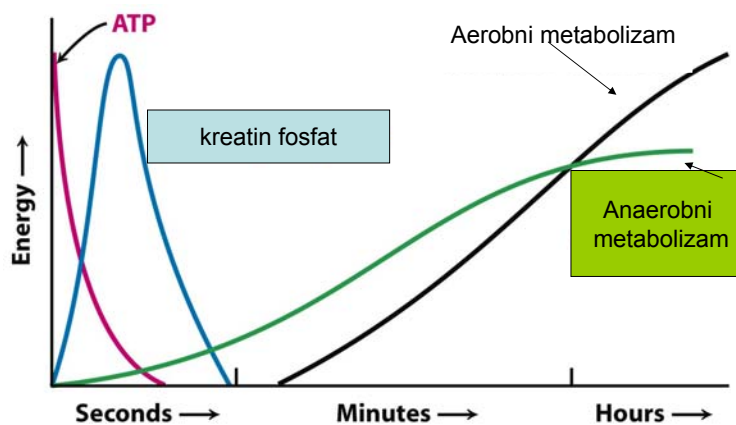


Figure 15-7
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Hidroliza kreatin fosfata

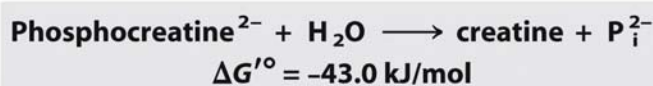
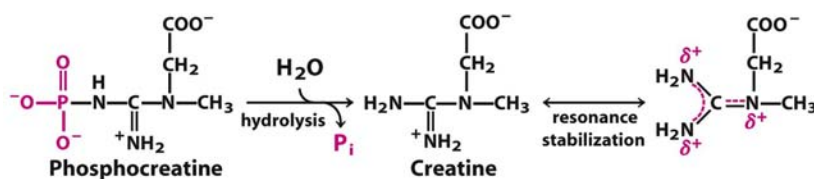
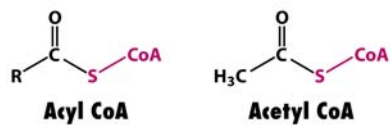


Figure 13-15
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Kreatin fosfatat glavni je izvor fosforilnih skupina za sintezu ATP koja je potrebna za regeneriranje razine ATP kod trkača (sprinter) u prvih 4 s sprinta. Zbog toga neki atletičari u svojoj prehrani koriste kao nadomjestak kreatin fosfat kako bi imali snage za kratke eksplozivne poduhvate.

Prenositelj fragmenta od 2-C-atoma acetil CoA

Koenzim A (CoA) nosač je acilnih skupina što je važno tijekom katabolizma, oksidacije masnih kiselina, kao i tijekom anabolizma, sinteze membranskih lipida.



Krajnja sulfhidrilna skupina CoA je reaktivna skupina koenzima. Acilna skupina povezuje se s acil CoA pomoću tioesterskih veza. CoA – acilni derivat naziva se acil koenzim A (acil CoA). Acilna skupina koja je često povezana s CoA je **acetilna skupina (acetil CoA)**.

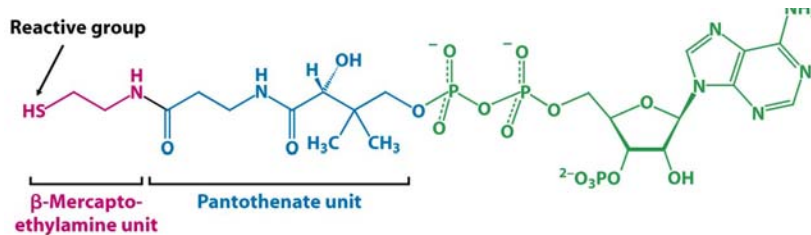


Figure 15-16
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Prenositelj fragmenta od 2-C-atoma acetil Co A

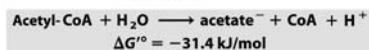
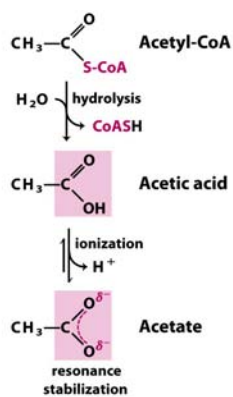


Figure 13-16
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

$\Delta G'^{\circ}$ za hidrolizu acetil Co A ima veliku negativnu vrijednost.

Hidroliza tioestera je termodinamički povoljnija od hidrolize kisikovog estera, budući da elektroni u $-\text{O}=\text{C}=\text{O}$ skupini mogu stvarati rezonantne strukture, što nije moguće u $\text{O}=\text{C}-\text{S}^-$ skupini, jer nije moguća rezonancija u $\text{C}-\text{S}^-$ vezi koja je inače jednako stabilna kao i $\text{C}-\text{O}^-$ veza.

Prenositelj fragmenta od 2-C-atoma acetil Co A

Acetil CoA ima visok potencijal za prijenos acetilne skupine i to je egzergoni proces. Acetil CoA prenosi acetilnu skupinu u većini reakcija, jednako kao što i ATP prenosi fosforilnu skupinu.

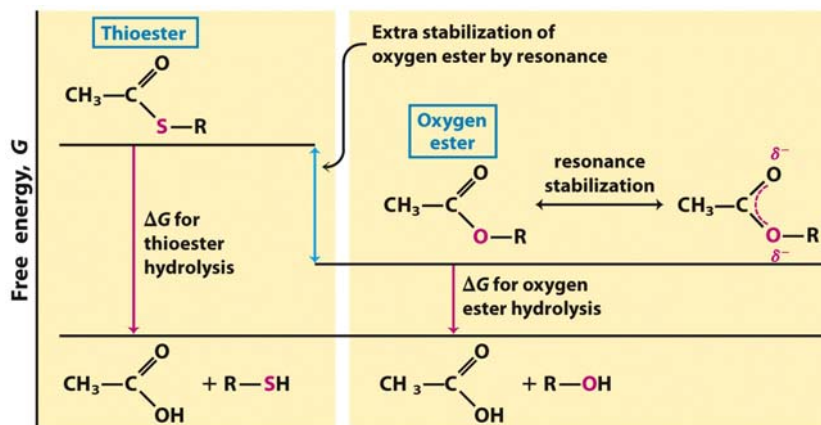


Figure 13-17
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Metabolički putovi imaju zajedničke prenositelje aktiviranih skupina kao i slične kemijske reakcije

Prenositelji aktivnih skupina identični su u svim metaboličkim putovima i predstavljaju ekonomiju metabolizma.

Neki od aktiviranih prenositelja skupina:

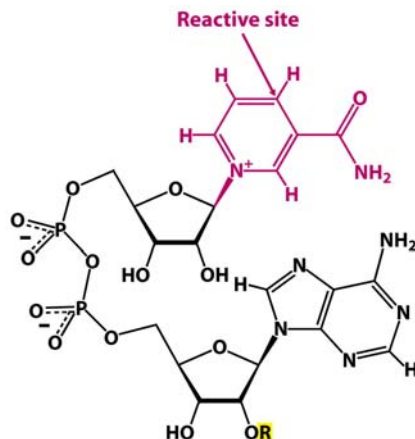
Carrier molecule in activated form	Group carried	Vitamin precursor
ATP	Phosphoryl	
NADH and NADPH	Electrons	Nicotinate (niacin)
FADH ₂	Electrons	Riboflavin (vitamin B ₂)
FMNH ₂	Electrons	Riboflavin (vitamin B ₂)
Coenzyme A	Acyl	Pantothenate
Lipoamide	Acyl	
Thiamine pyrophosphate	Aldehyde	Thiamine (vitamin B ₁)
Biotin	CO ₂	Biotin
Tetrahydrofolate	One-carbon units	Folate
S-Adenosylmethionine	Methyl	
Uridine diphosphate glucose	Glucose	
Cytidine diphosphate diacylglycerol	Phosphatidate	
Nucleoside triphosphates	Nucleotides	

Mnogi od aktiviranih prenositelja su koenzimi koji potječu od vitamina topljivih u vodi.

Prenositelji elektrona u oksidacijskim reakcijama

U aerobnim organizmima glavni akceptor elektrona tijekom oksidacije hrane je O_2 .

Metabolizirane molekule prenose elektrone na prenositelje elektrona (nosače) koji su ili piridinski ili flavinski nukleotidi.

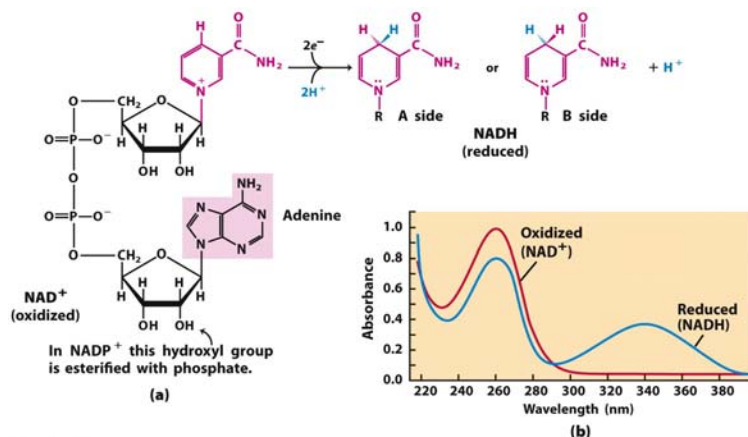
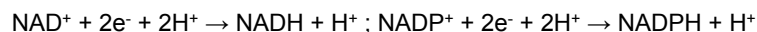


Nikotinamid dinukleotid (NAD^+)

glavni je prenositelj elektrona tijekom oksidacije molekula. Aktivni dio NAD^+ je prsten nikotinamida, a to je piridinski derivat nastao iz vitamina niacina. Tijekom oksidacije nikotinamidni prsten NAD^+ prihvaća hidronijev ion (H^+). Reducirani oblik ovog nosača nazivamo NADH. U oksidiranom obliku atom dušika u nikotinamidnom prstenu je pozitivno nabijen što se označava kao NAD^+ .

Struktura oksidiranog oblika nikotinamidnog prenositelja elektrona. Nikotinamid adenin dinukleotid (NAD^+) i nikotinamid dinukleotid fosfat ($NADP^+$) glavni su prenositelji energijom bogatih elektrona. U NAD^+ , $R = H$; u $NADP^+$, $R = PO_3^{2-}$.

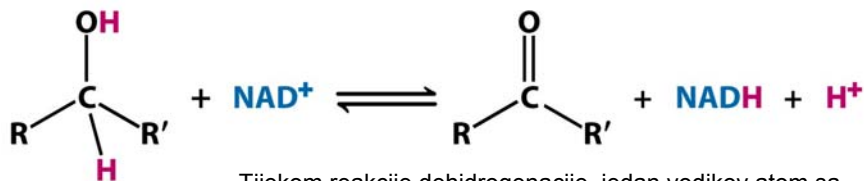
Prenositelji elektrona u oksidacijsko-redukcijskim reakcijama $NAD^+/NADH$



- a) NAD^+ i $NADP^+$ prihvaćaju hidronijev ion (dva elektrona i proton) sa supstrata. Hidronijev ion se može vezati ili s prednje ili sa stražnje strane planarnog nikotinamidnog prstena.
b) Redukcija nikotinamidnog prstena može se pratiti spektrofotometrijski.

Prenositelji elektrona za oksidaciju hrane NAD⁺/NADH

NAD⁺ je akceptor elektrona u mnogim reakcijama gdje dolazi do dehidrogenacija kao što je npr. u reakciji oksidacija alkohola:



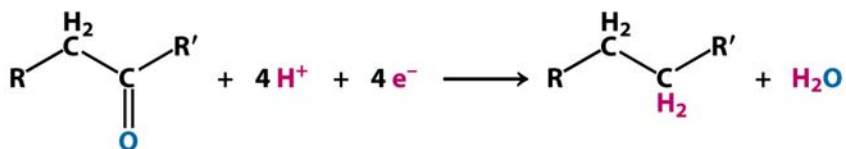
Unnumbered figure pg 420a
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Tijekom reakcije dehidrogenacije, jedan vodikov atom sa supstrata direktno se prenosi na NAD⁺, a sa supstrata na NAD⁺ prenosi se i još jedan dodatni elektron koji potječe od drugog vodikovog atoma. Oba elektrona koja se oduzimaju od supstrata, zajedno s protonom (hidronijev ion) vežu se na nikotinamidni prsten, te nastaje NADH, a proton nastao iz drugog vodikovog atoma supstrata, odlazi u otopinu kao proton (H⁺).

Prenositelj elektrona tijekom reduktivnih biosintetskih procesa je NADPH

Elektroni s visokom potencijalnom energijom potrebni su za većinu biosintetskih reakcija.

Donor elektrona tijekom većine biosintetskih reduktivskih procesa je NADPH, reducirani oblik nikotinamid dinukleotid fosfata (NADP⁺). NADPH se razlikuje od NADH po tome što je u NADPH 2'-hidroksilna skupina adenzina esterificirana fosfatom. NADPH prenosi elektrone na isti način kao i NADH. NADPH se međutim gotovo isključivo koristi u reduktivnim biosintetskim reakcijama, dok se NADH koristi za sintezu ATP u kataboličkim reakcijama. Dodatna fosforilna skupina na NADPH je biljeg koji omogućava enzimima razlikovanje između elektrona visokog potencijala koji se koriste u anaboličkim reakcijama od elektrona koji se dobivaju katabolizmom.



Unnumbered figure pg 421
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Prenositelji elektrona u oksidacijsko redukcijskim reakcijama FAD/FADH₂

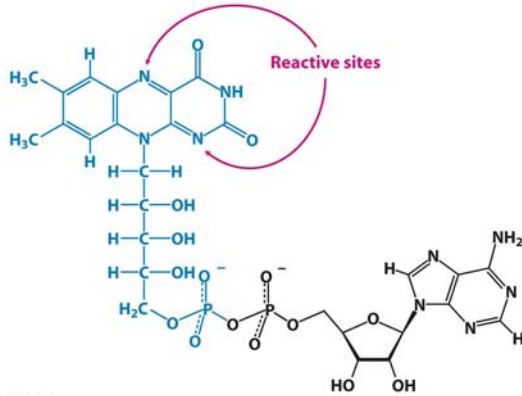


Figure 13-14
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Drugi glavni prenositelj elektrona tijekom oksidacije molekula hrane je koenzim **flavin adenin dinukleotid (FAD)**. Reaktivni dio FAD je izoaloksazinski prsten, koji je dio vitamina riboflavina. FAD, kao i NAD⁺ može preuzeti dva elektrona i dva protona od supstrata.

Prenositelji elektrona za oksidaciju hrane FAD/FADH₂; FMN/FMNH₂

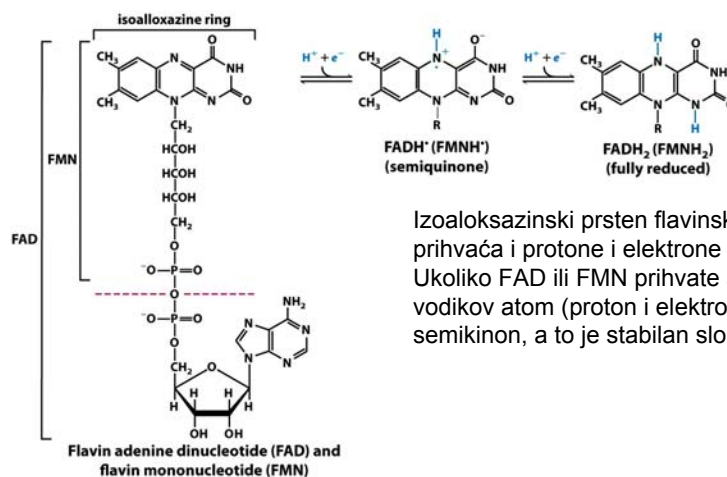
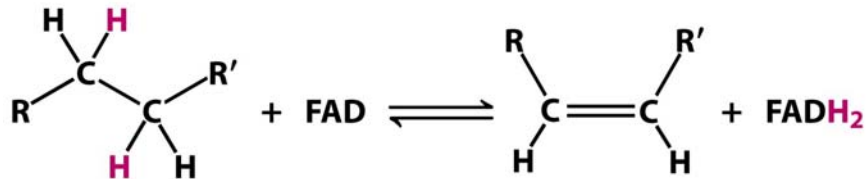


Figure 13-27
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Izoaloksazinski prsten flavinskih nukleotida prihvaća i protone i elektrone sa supstrata. Ukoliko FAD ili FMN prihvate samo po jedan vodikov atom (proton i elektron), nastaje semikinon, a to je stabilan slobodni radikal.

Prenositelji elektrona za oksidaciju hrane FAD/FADH₂

Reakcije dehidrogenacija koje provode flavinski nukleotidi su ovoga tipa:



Unnumbered figure pg 420b
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Oksidacija ugljika izvor je stanične energije

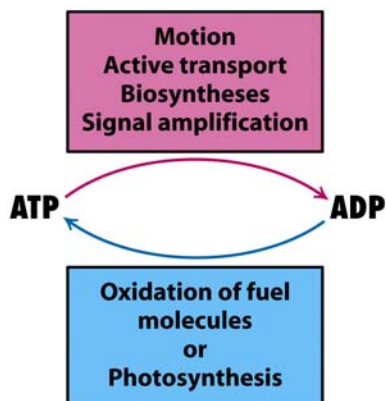


Figure 15-8
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Ukupna količina ATP u našem tijelu je 100 g.
Turnover (obrt) malih količina ATP je vrlo velik.

U mirovanju trošimo 40 kg ATP/24 h;

Kod velikih napora: 0,5 kg/min.

Tijekom 2h trčanja: 60 kg ATP.

Moramo imati mehanizam za resintezu ATP.

Energija koja se dobiva oksidacijom ugljika troši se ili za sintezu spojeva s visokim potencijalom za prijenos fosforilnih skupina ili za stvaranje gradijenta koncentracije iona.

Bez obzira na način kako se energija utroši, krajnji ishod utroška energije je sinteza ATP.

Oksidacija ugljika povezana je s reakcijama redukcije






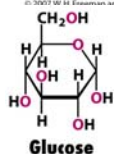
	Most energy				Least energy
					
	Methane	Methanol	Formaldehyde	Formic acid	Carbon dioxide
ΔG° oxidation (kJ mol ⁻¹)	-820	-703	-523	-285	0
ΔG° oxidation (kcal mol ⁻¹)	-196	-168	-125	-68	0

Figure 15-9
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company



Oksidacija hrane važan je izvor energije. Kod aeroba, krajnji akceptor elektrona je O₂, a produkt oksidacije je CO₂. Što je organski spoj reduciraniji, to će se dobiti više energije njegovom oksidacijom.

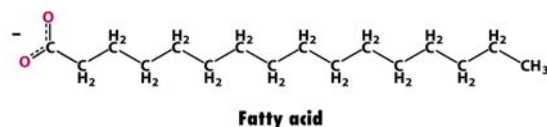
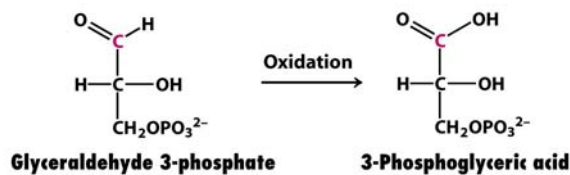


Figure 15-10
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

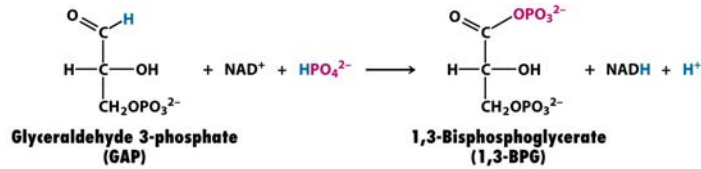
Spojevi s visokim potencijalom prijenosa fosforilnih skupina povezuju oksidaciju ugljika sa sintezom ATP



Unnumbered figure pg. 418b
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Oksidacijom aldehida u kiselinu oslobađa se energija. Međutim, oksidacija se ne provodi direktno. Energija oksidacije najprije se pretvara (usklađi) u spoj s visokim potencijalom za prijenos fosforilnih skupina, a nakon toga se iskoristi za sintezu ATP

Povezivanje oksidacije sa sintezom ATP



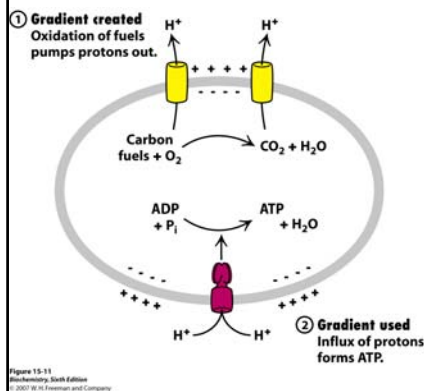
Unnumbered figure pg 418c
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company



Unnumbered figure pg 418d
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Energija dobivena oksidacijom pohranjuje se u spoj s visokim potencijalom za prijenos fosforilnih skupina (1,3-BPG) a nakon toga se koristi za sintezu ATP.

Elektrokemijski gradijent (gradijent iona) kroz membranu važan je oblik stanične energije koji se koristi za sintezu ATP



Elektrokemijski potencijal, gradijent iona kroz membranu, nastaje ili tijekom oksidacije hrane ili tijekom fotosinteze, te se koristi za sintezu najveće količine ATP koji je potreban stanici.

Općenito, ionski gradijenti korisni su načini povezivanja termodinamički nepovoljnih reakcija s termodinamički povoljnim reakcijama. Kod životinja, gradijenti protona koji nastaju tijekom oksidacije ugljika koriste se za više od 90% sintetiziranog ATP. Ovaj proces nazivamo oksidacijskom fosforilacijom. Hidroliza ATP može se tada iskoristiti za stvaranje drugih ionskih gradijenata. Npr. elektrokemijski potencijal gradijenta Na^+ povezuje se s pumpanjem Ca^{2+} iz stanica ili pak za transport hrane (glukoze i aminokiselina u stanicu).

Prenositelji elektrona i skupina

Korištenje prenositelja elektrona (nosača) ukazuje na dva ključna aspekta metabolizma:

a) Molekule **prenositelja**, NADH, NADPH i FADH₂, kada katalizator (enzim) nije prisutan vrlo sporo reagiraju s O₂. Na sličan način, ATP i acil-CoA, kada katalizator nije prisutan, vrlo se sporo hidroliziraju. Stabilnost ovih molekula u odsustvu katalizatora bitna je za njihove biološke funkcije jer to omogućava enzimima da kontroliraju tok slobodne energije kao i redukcijski potencijal.

b) Većina izmjena aktiviranih skupina, tijekom metabolizma, provodi se s malim brojem molekula **prenositelja (koenzima)**. U svim organizmima postoji **ograničen broj** aktivnih molekula **prenositelja (koenzima)** i to je jedna od zajedničkih karakteristika biokemijskih procesa. Nadalje, to ukazuje na modularnu strukturu organizacije metabolizma. Metabolički putovi univerzalno su prihvaćeni zbog ekonomičnosti i jednostavnosti reakcija koje se provode.

Mnogi aktivni prenositelji (koenzimi) u metaboličkim procesima potječu od vitamina

B vitamini

Vitamin	Coenzyme	Typical reaction type	Consequences of deficiency
Thiamine (B ₁)	Thiamine pyrophosphate	Aldehyde transfer	Beriberi (weight loss, heart problems, neurological dysfunction)
Riboflavin (B ₂)	Flavin adenine dinucleotide (FAD)	Oxidation-reduction	Cheliosis and angular stomatitis (lesions of the mouth), dermatitis
Pyridoxine (B ₆)	Pyridoxal phosphate	Group transfer to or from amino acids	Depression, confusion, convulsions
Nicotinic acid (niacin)	Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD ⁺)	Oxidation-reduction	Pellagra (dermatitis, depression, diarrhea)
Pantothenic acid	Coenzyme A	Acyl-group transfer	Hypertension
Biotin	Biotin-lysine adducts (biocytin)	ATP-dependent carboxylation and carboxyl-group transfer	Rash about the eyebrows, muscle pain, fatigue (rare)
Folic acid	Tetrahydrofolate	Transfer of one-carbon components; thymine synthesis	Anemia, neural-tube defects in development
B ₁₂	5'-Deoxyadenosyl cobalamin	Transfer of methyl groups; intramolecular rearrangements	Anemia, pernicious anemia, methylmalonic acidosis

Table 15-3
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Strukture nekih B vitamina.

Prije nego što postanu koenzimi, odnosno aktivni prenositelji funkcionalnih skupina ili elektrona, vitamini se moraju modificirati.

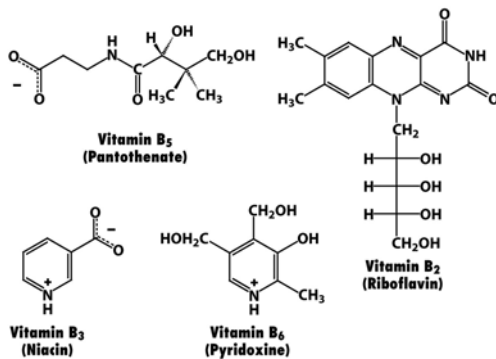


Figure 15-17
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Vitamini imaju gotovo istovrsne uloge u svim organizmima. Tijekom evolucije, više životinje su izgubile mogućnost sinteze vitamina, te se vitamini moraju uzimati kao dodatci hrane. Biosintetski putovi sinteze vitamina vrlo su kompleksni te je s biološkog stajališta efikasnije konzumirati vitamine nego da se sintetiziraju svi enzimi koji su potrebni za sintezu vitamina iz jednostavnih prekursora (preteča). Ova biološka efikasnost podrazumijeva ovisnost o drugim organizmima kako bi se pribavili esencijalni kemijski spojevi koji su neophodni za život.

Tijekom metabolizma, ključne se reakcije ponavljaju i možemo ih podijeliti u šest podskupina

Vrste kemijskih reakcija koje susrećemo u metabolizmu.

Type of reaction	Description
Oxidation–reduction Ligation requiring ATP cleavage	Electron transfer Formation of covalent bonds (i.e., carbon–carbon bonds)
Isomerization Group transfer	Rearrangement of atoms to form isomers Transfer of a functional group from one molecule to another
Hydrolytic	Cleavage of bonds by the addition of water
Addition or removal of functional groups	Addition of functional groups to double bonds or their removal to form double bonds

Table 15-5
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Kontrola metabolizma

- 1. Kontrola količine enzima.** Količina ovisi o brzini sinteze kao i o brzini razgradnje određenog enzima. Razina enzima kontrolirana je primarno brzinom transkripcije.
- 2. Kontrola katalitičke aktivnosti.** Provodi se uglavnom reverzibilnom alosteričkom kontrolom (inhibicija povratnom spregom, reverzibilne kovalentne modifikacije koje kontroliraju hormoni). Mnoge katalitičke reakcije kontrolirane su **energetskim statusom** stanice koji se izražava ili kao energetski naboj ili kao potencijal fosforilacije. Energetski naboj u stanicama je "puferiran" odnosno iznosi 0,80 – 0,95.
- 3. Kontrola dostupnosti supstrata.** Kod eukariota metabolička kontrola i fleksibilnost metaboličke regulacije dodatno je povećana metaboličkim odjeljcima (razgradnja masnih kiselina u mitohondriju, a sinteza u citoplazmi). Odjeljci često odjeljuju suprotne reakcije (kataboličke od anaboličkih).

Energetski status stanice

Energetski status stanice može se izraziti kao

$$\text{Energetski naboj} = \frac{[\text{ATP}] + 1/2[\text{ADP}]}{[\text{ATP}] + [\text{ADP}] + [\text{AMP}]}$$

Ili kao

$$\text{Potencijal fosforilacije} = \frac{[\text{ATP}]}{[\text{ADP}] + [\text{P}_i]}$$

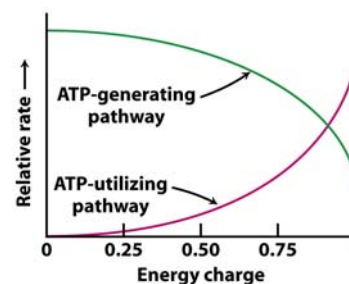


Figure 15.19
Biochemistry, Sixth Edition
© 2004 W. H. Freeman and Company

Metabolizam vjerojatno potječe iz RNA svijeta

RNA je evolucijski rana molekula i u tom RNA svijetu, RNA je služila i kao katalizator i kao informacijska molekula. Svi važni koenzimi u svojoj strukturi sadrže adenzin difosfat. Vjeruje se da su ove molekule evoluirale iz ranih RNA katalizatora.

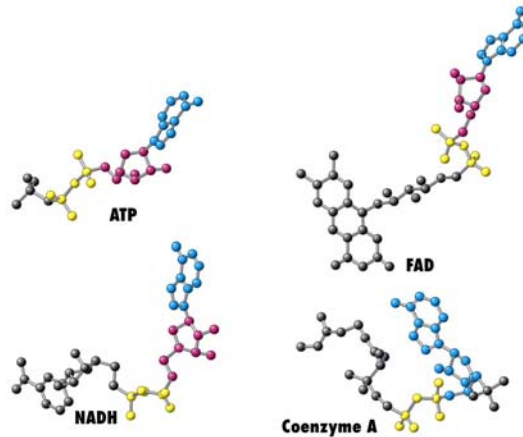


Figure 15-20
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company