

Mitohondrijski prenositelji elektrona

B. Mildner

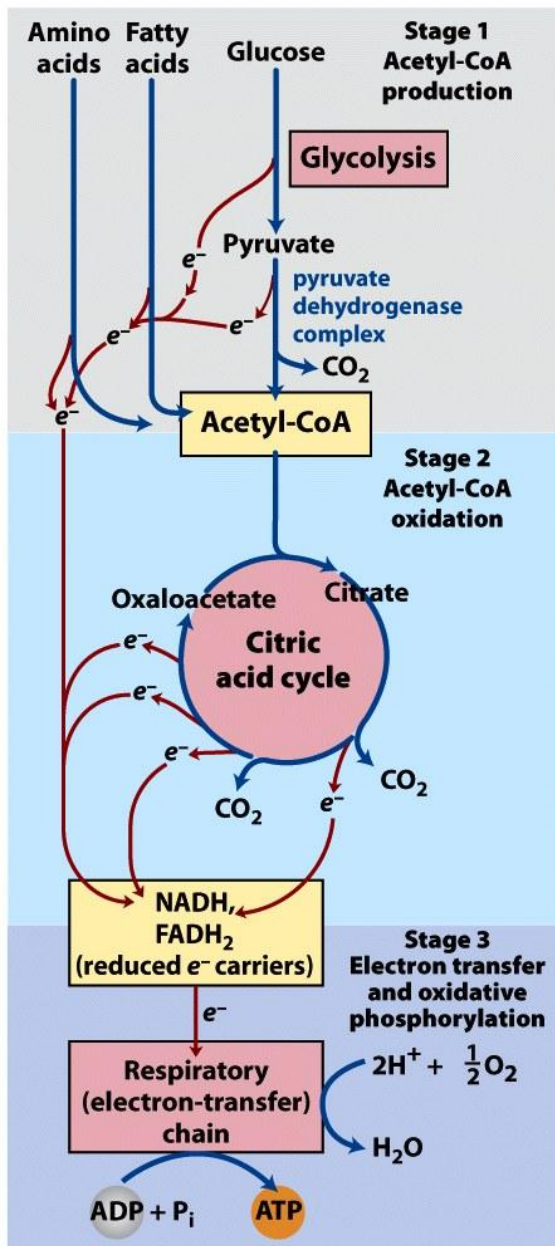


Figure 16-1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W.H. Freeman and Company

Katabolizam proteina, masti i ugljikohidrata u tri faze staničnog disanja.

Faza 1.: oksidacija masnih kiselina, masti i ugljikohidrata kako bi nastao acetil-CoA.

Faza 2.: oksidacija acetilnih skupina u citratnom ciklusu uključuje četiri reakcije u kojima nastaju elektroni.

Faza 3.: elektroni koji prenose NADH i FADH₂ usmjeravaju se na lanac mitohondrijskih (ili u bakterijama lanac membranskih proteina) prenositelja elektrona – tzv. respiracijski lanac – gdje se O₂ reducira u H₂O. Tok elektrona omogućava sintezu ATP.

Sumarni prikaz oksidacijske fosforilacije

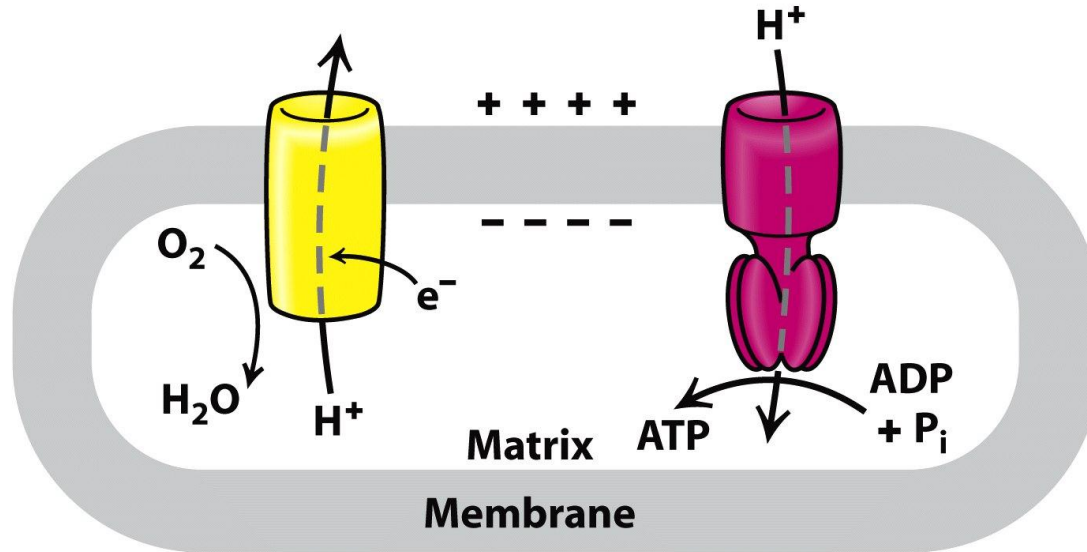


Figure 18-1
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

U mitohondrijima se sintetizira većina ATP koja je potrebna aerobnim stanicama. U sintezu ATP uključene su sve reakcije citratnog ciklusa koji se odvija u matriksu mitohondrija kao i oksidacijska fosforilacija koja se odvija na unutarnjoj mitohondrijskoj membrani.

Stanično disanje je proces u kojem nastaje ATP a pri tome anorganski spoj, **molekula kisika**, služi kao krajnji akceptor elektrona. Donori elektrona u ovom procesu mogu biti ili organski ili anorganski spojevi.

Sumarni prikaz aerobnih oksidacija glukoze i masnih kiselina

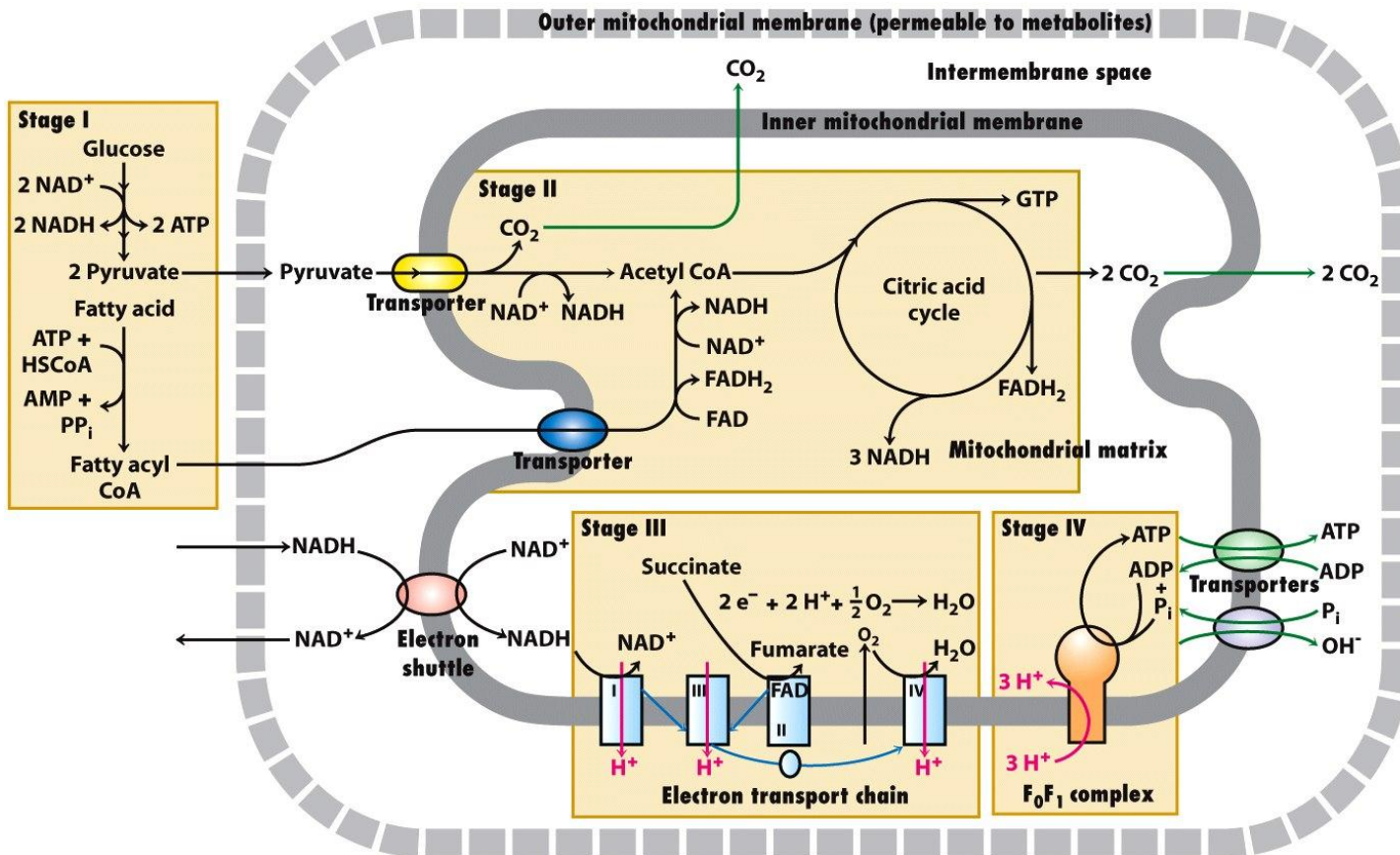


Figure 12-8
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Mitochondrij

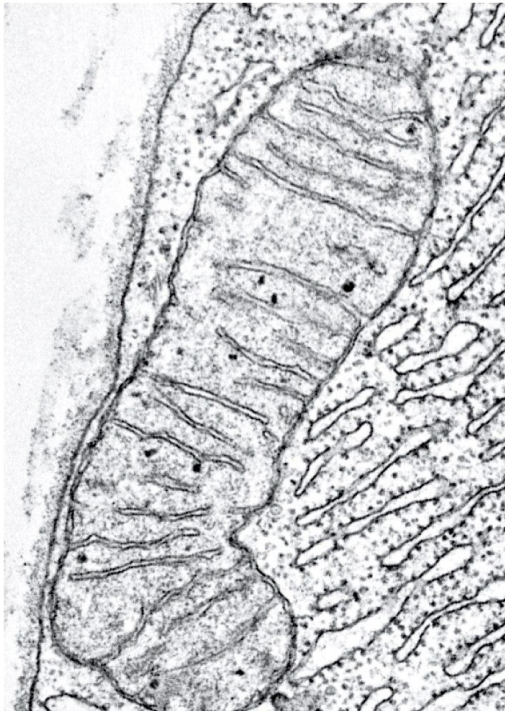


Figure 18-2a
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

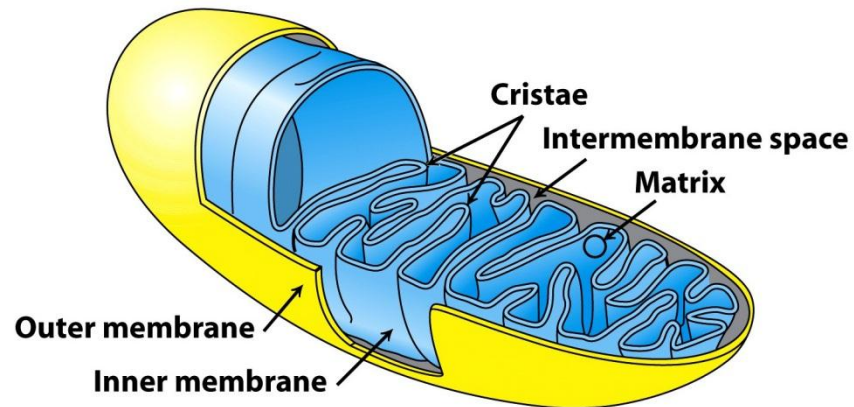


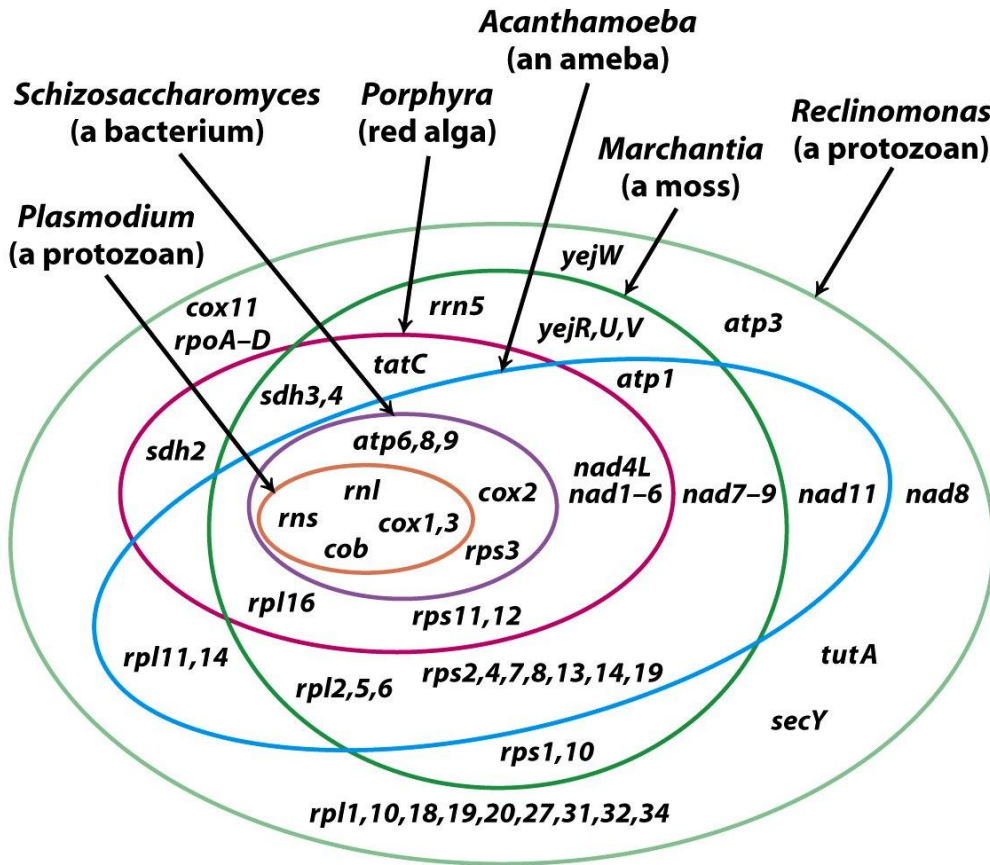
Figure 18-2b
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Elektronska mikrografija i dijagram mitohondrija.

U mitohondriju možemo razlikovati međumembranski prostor koji se nalazi između vanjske i unutarnje membrane, te mitohondrijski matriks koji se nalazi unutar unutarnje mitohondrijske membrane.

Unutarnje mitohondrijske membrane (svih mitohondrija) čovjeka zauzimaju površinu od 14000 m². Vanjska membrana mitohondrija je permeabilna jer sadrži mnogo kopija porina koji čine 30-35 kd pore, također poznat kao VDAC (voltage dependent anion channel). **Unutarnja mitohondrijska membrana je nepropusna za gotovo sve ione. Kroz unutarnju membranu prijenos iona i metabolita odvija se transporterima.**

Mitochondriji su nastali endosimbiozom



Geni mitohondrija.

Geni unutar svake elipse predstavljaju gene pojedinog organizma. Genom *Reclinomonasa* sadrži sve gene proteina koje kodiraju svi do danas poznati mitohondrijski genomi.

Oksidacijska fosforilacija ovisi o prijenosu elektrona

U oksidacijskoj fosforilaciji sinteza ATP povezana je s tokom elektrona od NADH ili FADH_2 na O_2 pomoću gradijenta protona kroz unutarnju mitohondrijsku membranu.

Protok elektrona kroz tri asimetrično orijentirana transmembranska kompleksa rezultira izbacivanjem (pumpanjem) elektrona iz matriksa mitohondrija i stvaranjem membranskog potencijala.

ATP se sintetizira kada se elektroni ponovno vraćaju u matriks.

Potencijal prijenosa elektrona može se mjeriti kao redoks potencijal

U oksidacijskoj fosforilaciji potencijal prijenosa elektrona s NADH ili FADH_2 pretvara se u potencijal prijenosa fosforilne skupine s ATP.

Mjera prijenosa fosforilne skupine izražava se kao $\Delta G'^{\circ}$, a potencijal prijenosa elektrona je E'° odnosno **redukcijski potencijal** (ili **redoks potencijal** odnosno **oksidacijsko-redukcijski potencijal**).

Potencijal prijenosa elektrona može se mjeriti kao redoks potencijal

Tvar koja može postajati u oksidiranom obliku X i u reduciranom obliku X^- , nazivamo redoks parom.

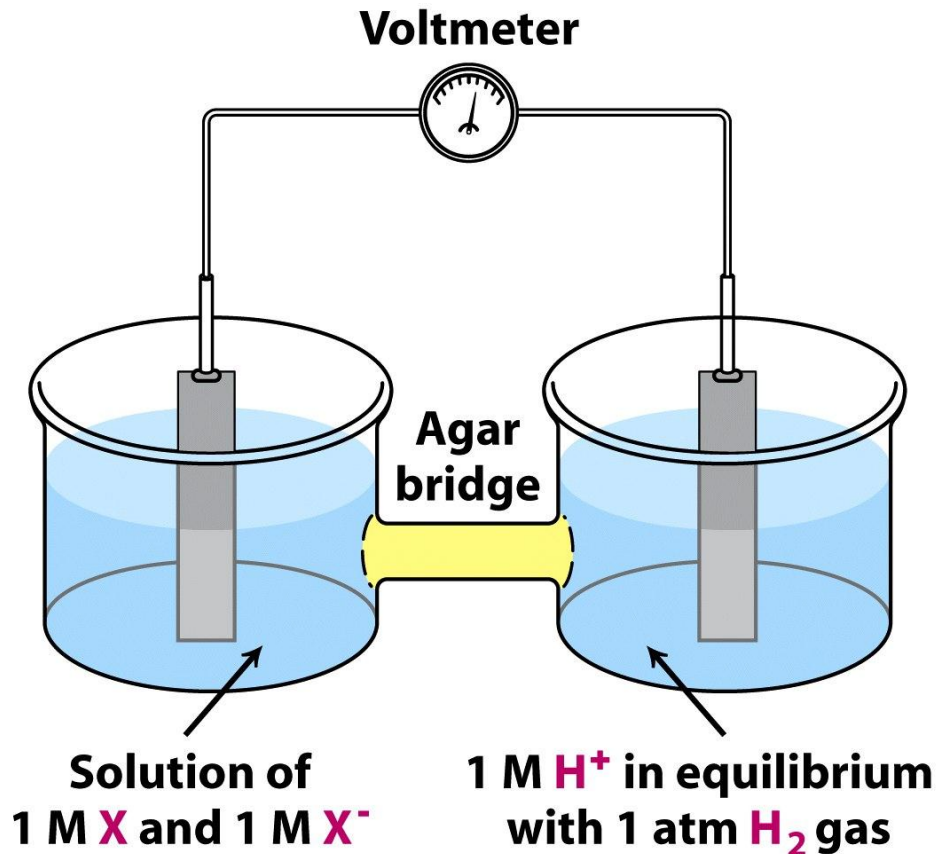
Redukcijski potencijal ovog para može se odrediti mjerenjem elektron-motorne sile koja nastaje ako se polućelija s ovim redoks parom poveže sa standardnom referentnom polućelijom.

Polućelija uzorka sadrži 1 množinu ($\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$) otopine oksidansa X i 1 množinu otopine reducensa (X^-).

Standardna referentna polućelija sadrži elektrodu uronjenu u $1\text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ H^+ koja je u ravnoteži s H_2 plinom pri tlaku od 1 atmosfere (1 atm).

Elektrode su povezane na voltmetar, a most agara omogućava prijenos iona.

Potencijal prijenosa elektrona može se mjeriti kao redoks potencijal



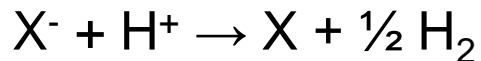
Mjerenje redoks potencijala.

Uređaj za mjerenje standardnog oksidacijsko-redukcijskog potencijala nekog redoks para. Elektroni se prenose žicama koje povezuju dvije ćelije, a ioni se prenose preko mosta agara.

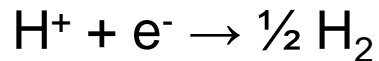
U biokemiji, umjesto 1 mol dm⁻³ H⁺, koristi se koncentracija od 10⁻⁷ mol dm⁻³ (pH = 7,0), te se standardni redoks potencijali izražavaju kao ΔE'°.

Potencijal prijenosa elektrona može se mjeriti kao redoks potencijal

Ako se reakcija odvija u smjeru:



Reakcije u svakoj polućeliji možemo pisati:



Redukcijski potencijal para $X:X^-$ mjeri se u voltima na početku pokusa kada su X , X^- i H^+ $1 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ i tlak H_2 1 atm .

Redukcijski potencijal para $H^+:1/2H_2$ definiran je kao 0 V .

Promjena standardne slobodne energije povezana je s promjenom redoks potencijala $\Delta E'^{\circ}$ izrazom:

$$\Delta G'^{\circ} = - nF\Delta E'^{\circ}$$

Pri čemu n = br. elektrona, a F =Faradayeva konstanta, $96485 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\text{V}^{-1}$

Standardni redoks potencijali nekih biokemijskih reakcija

Oxidant	Reductant	<i>n</i>	<i>E'</i> ₀ (V)
Succinate + CO ₂	α-Ketoglutarate	2	−0.67
Acetate	Acetaldehyde	2	−0.60
Ferredoxin (oxidized)	Ferredoxin (reduced)	1	−0.43
2 H ⁺	H ₂	2	−0.42
NAD ⁺	NADH + H ⁺	2	−0.32
NADP ⁺	NADPH + H ⁺	2	−0.32
Lipoate (oxidized)	Lipoate (reduced)	2	−0.29
Glutathione (oxidized)	Glutathione (reduced)	2	−0.23
FAD	FADH ₂	2	−0.22
Acetaldehyde	Ethanol	2	−0.20
Pyruvate	Lactate	2	−0.19
Fumarate	Succinate	2	+0.03
Cytochrome <i>b</i> (+3)	Cytochrome <i>b</i> (+2)	1	+0.07
Dehydroascorbate	Ascorbate	2	+0.08
Ubiquinone (oxidized)	Ubiquinone (reduced)	2	+0.10
Cytochrome <i>c</i> (+3)	Cytochrome <i>c</i> (+2)	1	+0.22
Fe (+3)	Fe (+2)	1	+0.77
½ O ₂ + 2 H ⁺	H ₂ O	2	+0.82

Note: *E'*₀ is the standard oxidation–reduction potential (pH 7, 25°C) and *n* is the number of electrons transferred. *E'*₀ refers to the partial reaction written as

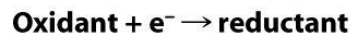


Table 18-1

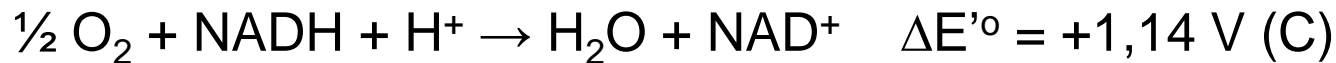
Biochemistry, Sixth Edition

© 2007 W. H. Freeman and Company

Protokom elektrona kroz mitohondrijski lanac za prijenos elektrona nastaje gradijent protona



Ako oduzmemo reakciju B od reakcije A, dobivamo:



Kako je $\Delta G'^{\circ} = - nF\Delta E'^{\circ}$

To kada se uvrste vrijednosti, dobivamo:

$$\begin{aligned} \Delta G'^{\circ} &= -2 \times 96,5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \text{V}^{-1} \times (0,82 \text{ V} - (- 0,32 \text{ V})) = \\ &= - 220,0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \end{aligned}$$

Energija oslobođena redukcijom svakog prenositelja elektrona (NADH u ovom slučaju) koristi se za stvaranje gradijenta protona. Energija gradijenta protona (elektrokemijski gradijent), dobivena iz redoks reakcija, koristi se zatim za sintezu ATP kao i za transport metabolita kroz mitohondrijsku unutrašnju membranu.

Elektroni se prenose s FADH_2 i NADH na O_2 pomoću četiri multiproteinska kompleksa

TABLE 12-2 Electron-Carrying Prosthetic Groups in the Respiratory Chain

PROTEIN COMPONENT	PROSTHETIC GROUPS*
NADH-CoQ reductase (complex I)	FMN Fe-S
Succinate-CoQ reductase (complex II)	FAD Fe-S
CoQH₂-cytochrome c reductase (complex III)	Heme b_L Heme b_H Fe-S Heme c₁
Cytochrome c	Heme c
Cytochrome c oxidase (complex IV)	Cu_a²⁺ Heme a Cu_b²⁺ Heme a₃

Komplex I > 40 podjedinica

Kompleks II 4 podjedinice

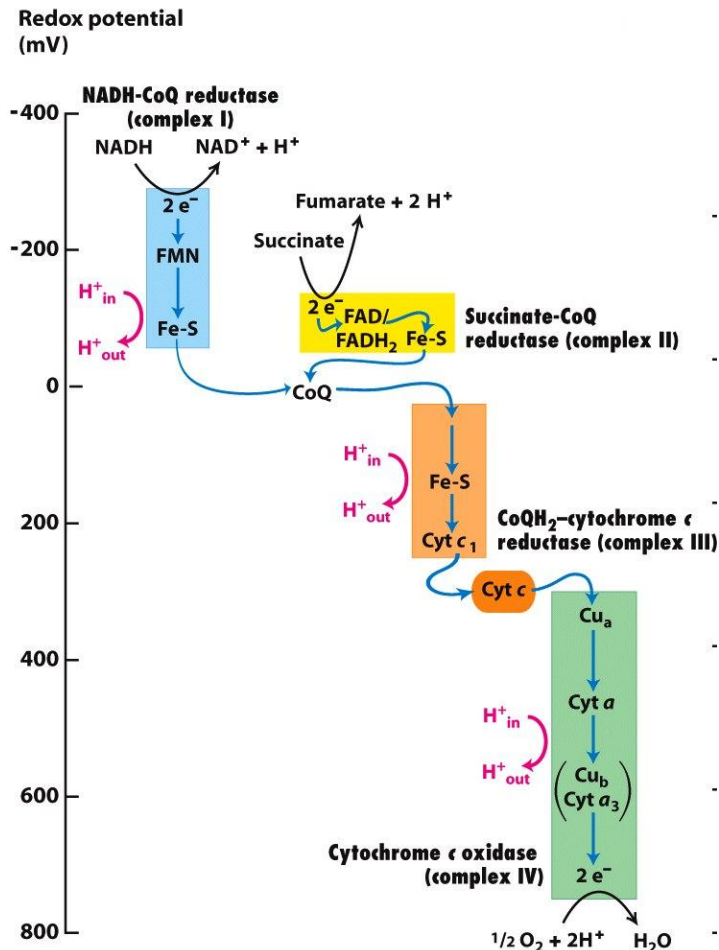
Kompleks III 11 podjedinica

Kompleks IV 13 podjedinica

*Not included is coenzyme Q, an electron carrier that is not permanently bound to a protein complex.

SOURCE: J. W. De Pierre and L. Ernster, 1977, *Ann. Rev. Biochem.* **46**:201.

Promjene redoks potencijala tijekom postepenog toka elektrona kroz respiracijski lanac

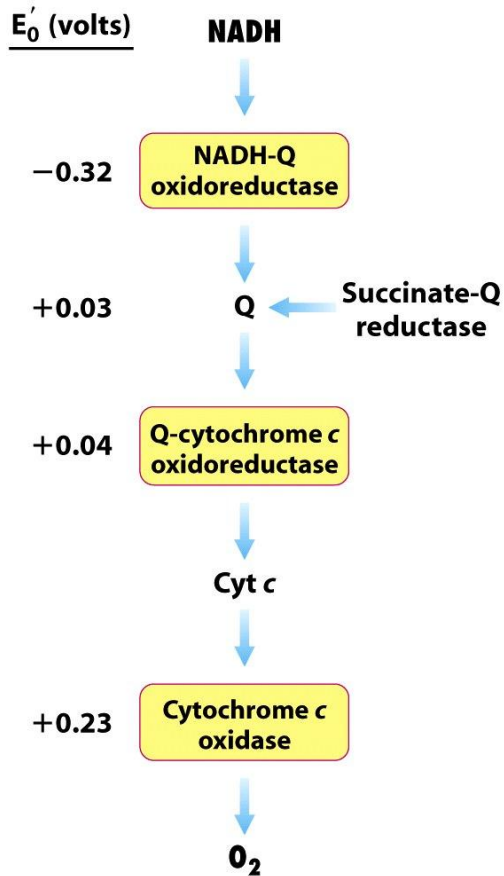


Elektroni se sa NADH prenose na kompleks I, te na kompleks III a zatim na kompleks IV (zaobilaze kompleks II).

Elektroni sa FADH_2 prenose se s kompleksa II na kompleks III a zatim na kompleks IV (izostavljen kompleks I).

Svaki od proteinskih kompleksa ima po nekoliko prostetskih skupina koje sudjeluju u procesu prijenosa elektrona.

Lanac za prijenos elektrona izgrađuje niz povezanih oksidacijsko-redukcijskih reakcija

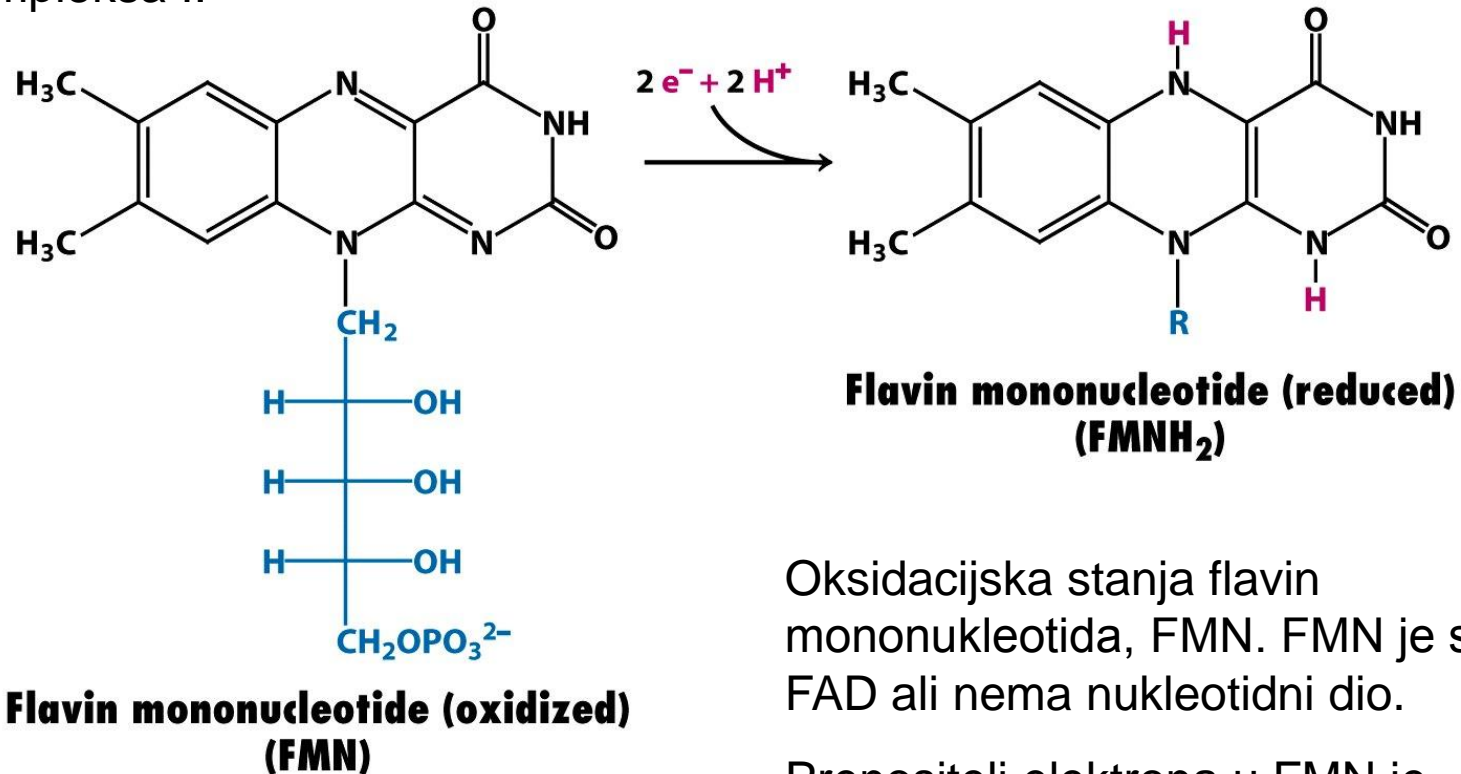


Elektroni s $FADH_2$ ulaze u lanac nizvodno od elektrona koje prenosi NADH budući da elektroni s $FADH_2$ imaju manji redukcijski potencijal nego elektroni s NADH (tablica) i zbog toga oksidacijom $FADH_2$ nastaje manje molekula ATP.

Prenositelji elektrona u respiracijskom lancu, u unutrašnjoj mitohondrijskoj membrani su kinoni, flavini, željezo-sumpor kompleksi, skupine hema u citokromima te bakarni ioni.

Lanac za prijenos elektrona izgrađuje niz povezanih oksidacijsko-redukcijskih reakcija

NADH se oksidira predajući elektrone na FMN, prostetsku skupinu kompleksa I.



Oksidacijska stanja flavin mononukleotida, FMN. FMN je sličan FAD ali nema nukleotidni dio.

Prenositelj elektrona u FMN je identičan prenositelju elektrona u FAD, tj. izoaloksazinski prsten.

Lanac za prijenos elektrona izgrađuje niz povezanih oksidacijsko-redukcijskih reakcija

Željezo je značajna komponenta u prenositeljima elektrona i javlja se u dva osnovna oblika:

- U željezo – sumpor nakupinama (u željezo-sumpor proteinima)
- kao dio prostetske skupine hema u citokromima

Željezo u željezo-sumpornim proteinima:

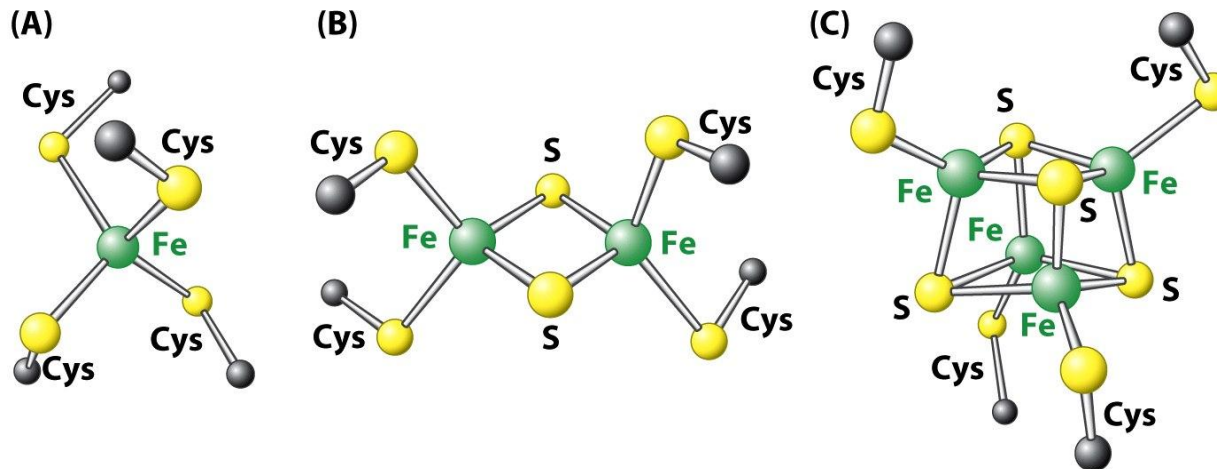


Figure 18-9
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Željezo-sumpor nakupine.

(a) Jedan atom željeza veže četiri cisteinska ostatka; b) 2Fe-2S nakupine u kojima su ioni željeza međusobno povezani sulfidnim ionima; c) 4Fe-4S nakupine. Svaka od ovih nakupina provodi oksidacijsko-redukcijske reakcije.

Prostetske skupine hema i željezo-sumpor proteina u prijenosnom lancu elektrona

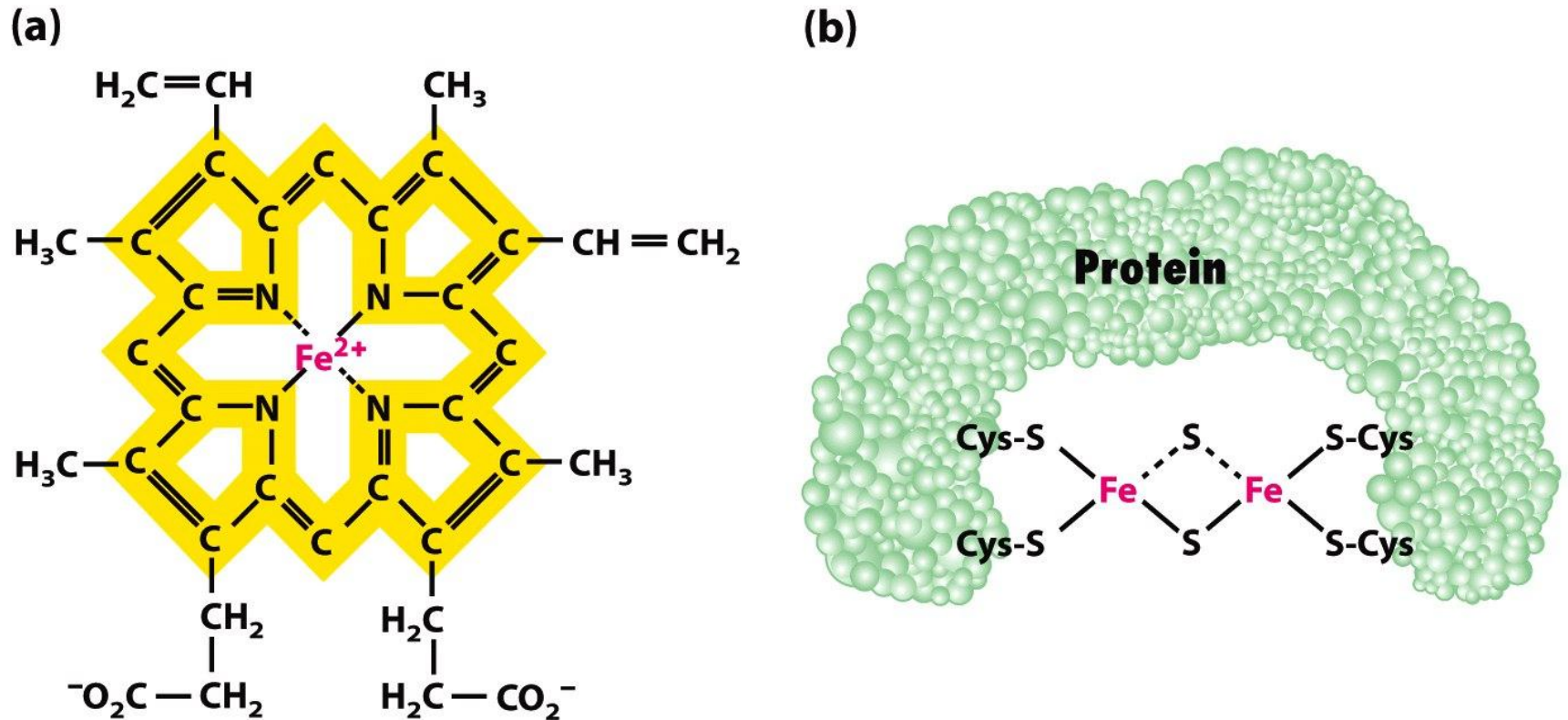
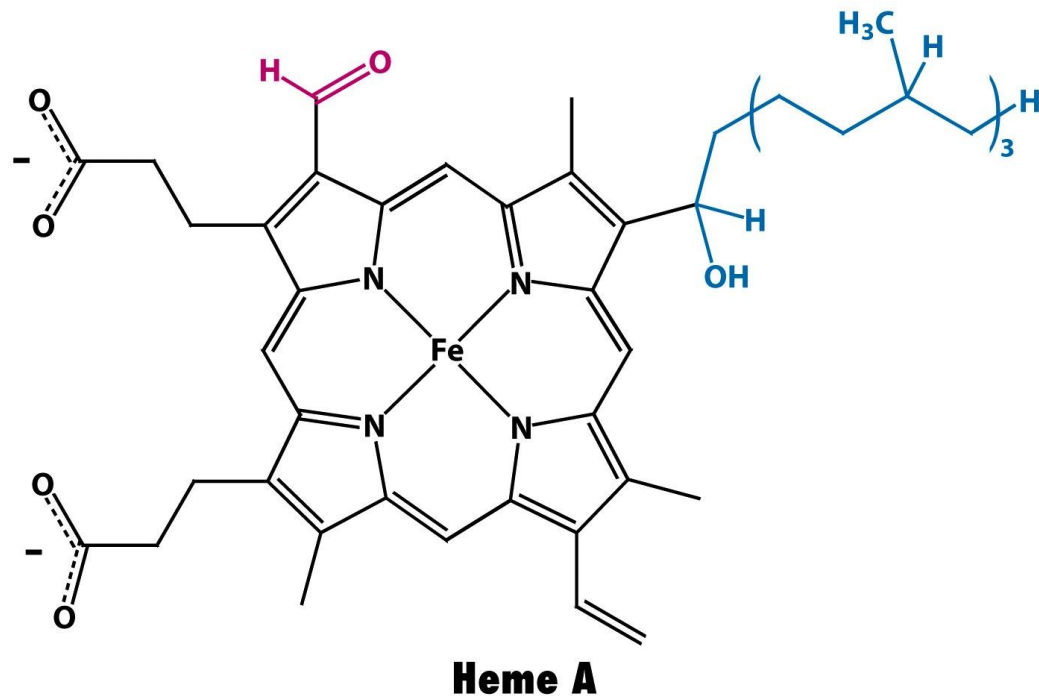


Figure 12-14
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

(a) Porfirinski prsten je identičan u svim hemovima, a bočne skupine se razlikuju ovisno o vrsti citokroma. Sve molekule hema primaju i otpuštaju samo po jedan elektron. (b) svi željezo-sumor proteini primaju i otpuštaju po jedan elektron.

Lanac za prijenos elektrona izgrađuje niz povezanih oksidacijsko-redukcijskih reakcija

Hem-željezo proteini



Unnumbered figure pg 515
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Hem u citokrom c oksidazi.

Lanac za prijenos elektrona izgrađuje niz povezanih oksidacijsko-redukcijskih reakcija

- Oksidacijsko-redukcijski potencijal iona željeza mijenja se s okolišem u kojem se ion željeza nalazi iako u svim strukturama željezo provodi identičnu oksidacijsko-redukcijsku reakciju:



- U oksidacijsko-redukcijskim reakcijama u reakciji koju provodi citokrom c oksidaza javlja se i ion bakra koji se naizmjenično oksidira i reducira:



Lanac za prijenos elektrona izgrađuje niz povezanih oksidacijsko-redukcijskih reakcija

Koenzim Q (ubikinon) ima nekoliko izoprenskih jedinica. Točan broj izoprenskih jedinica ovisi o vrsti.

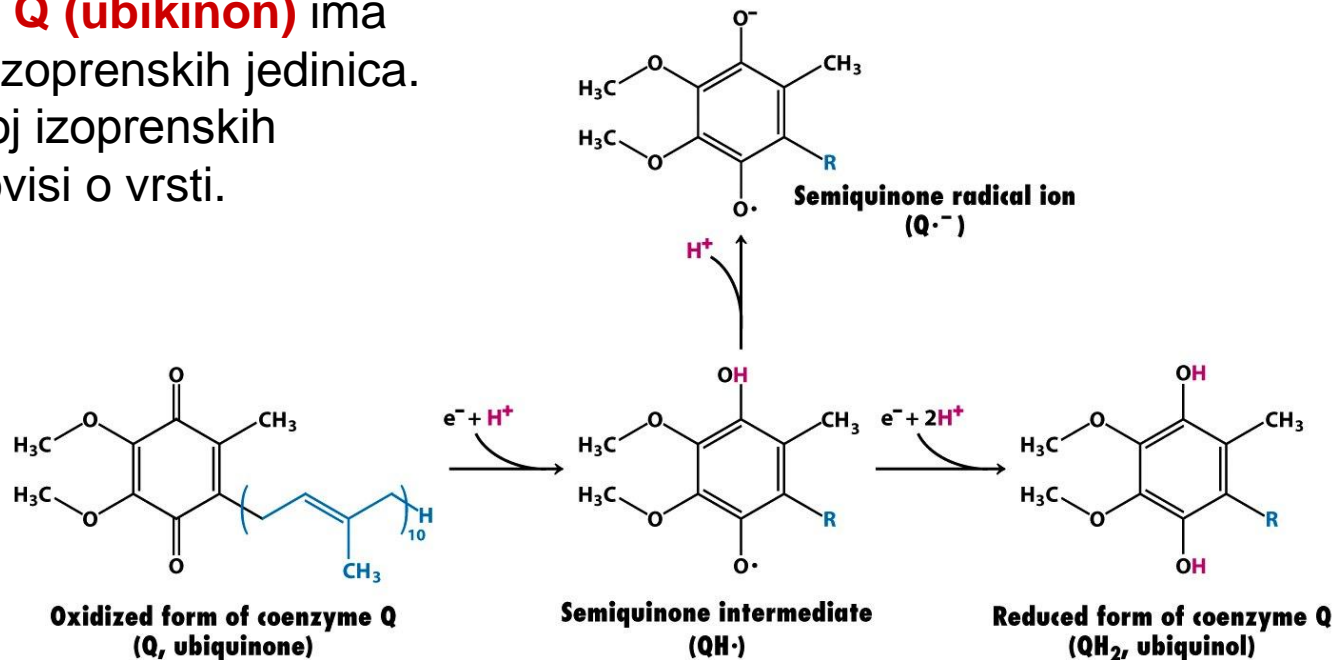


Figure 18-7
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Reakcije prijenosa elektrona kod kinona su povezane s vezanjem i otpuštanjem protona – to je značajno za transmembranski prijenos protona.

Zalihe Q i QH₂ – zalihe Q (pool) postoje u unutarnjoj mitohondrijskoj membrani. Kako je Q topljiv u hidrofobnim membranama, Q provode transport između većih elektronskih prenositelja unutar membrane.

Respiracijski lanac izgrađuju protonske pumpe i fizička veza s citratnim ciklusom

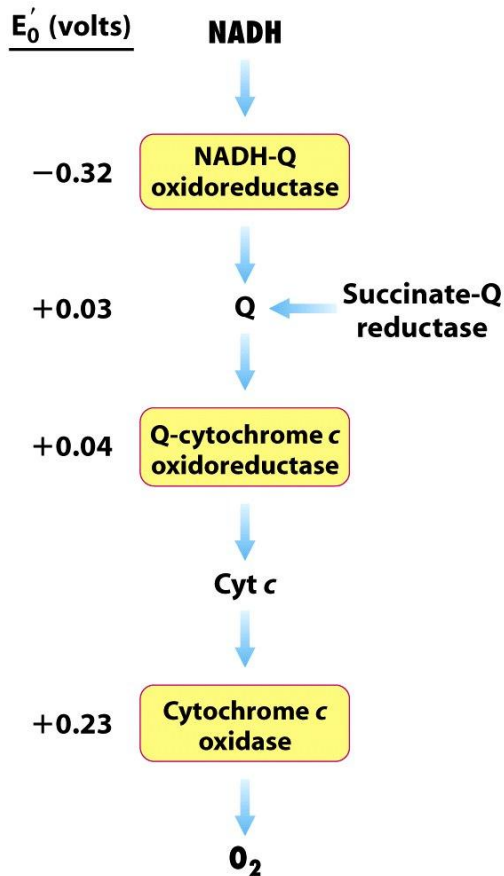


Figure 18-6
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Komponente lanca za prijenos elektrona.

U žutim pravokutnicima označene su pumpe protona.

Elektroni se s NADH prenose na O₂ pomoću tri velika proteinska kompleksa koji se nazivaju **NADH-Q-oksidoireduktaza** (kompleks I), **Q-citokrom c oksidoireduktaza** (kompleks III) i **citokrom c oksidaza** (kompleks IV). **Tok elektrona** kroz ova transmembranska proteina omogućava ispušavanje protona iz matriksa, kroz unutarnju mitohondrijsku membranu, u međumembranski prostor. Ovi su kompleksi povezani u supramolekularni kompleks koji se naziva **respirasomom**.

Četvrti veliki proteinski kompleks je sukcinat-Q-reduktaza (kompleks II) koja sadrži sukcinat dehidrogenazu kojom u citratnom ciklusu nastaje FADH₂. Elektroni s FADH₂ ulaze u lanac za prijenos elektrona u kompleksu sukcinat-Q-reduktaze. Za razliku od ostalih proteinskih kompleksa sukcinat-Q-reduktaza ne pumpa protone.

Prijenos elektrona s NADH na O₂

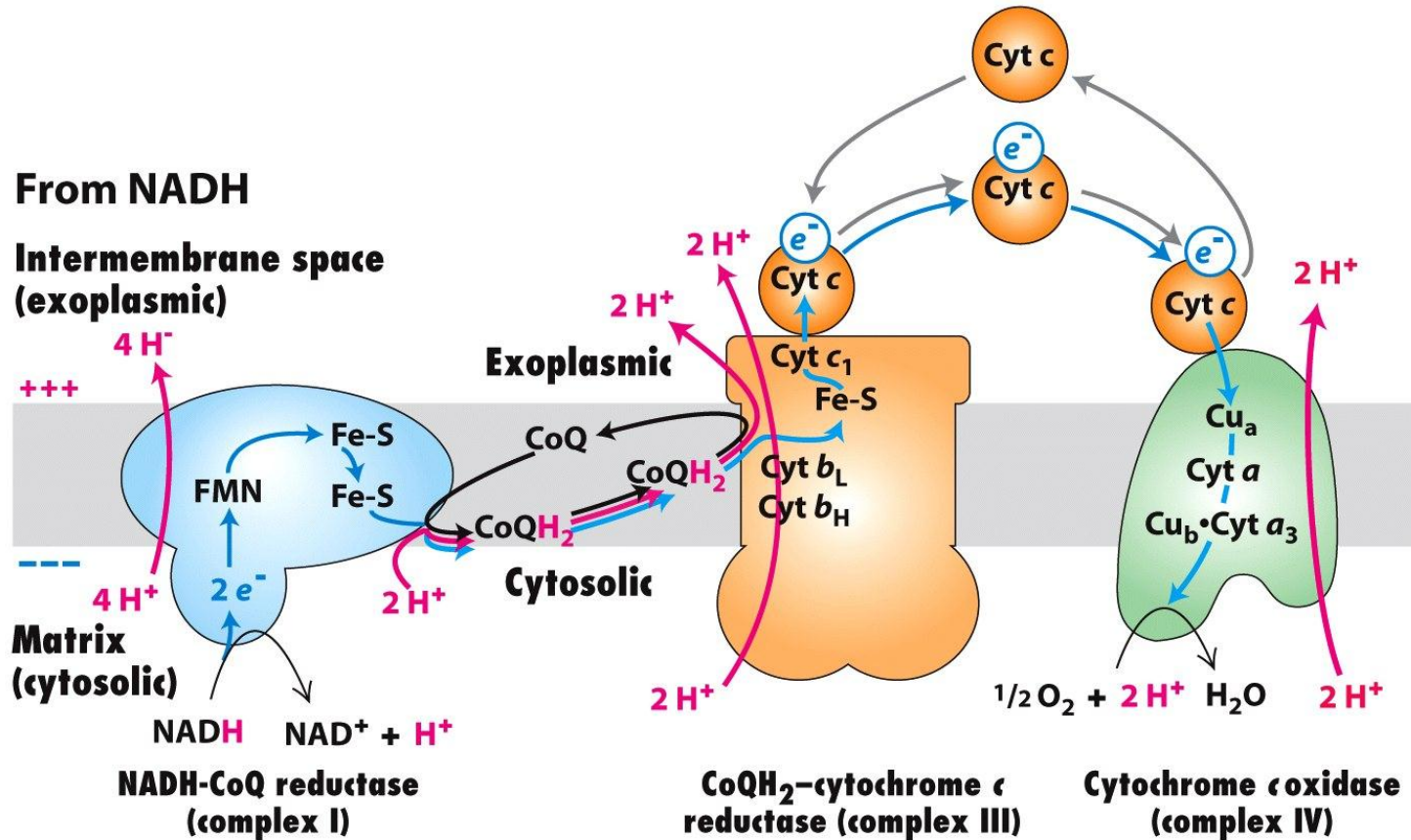
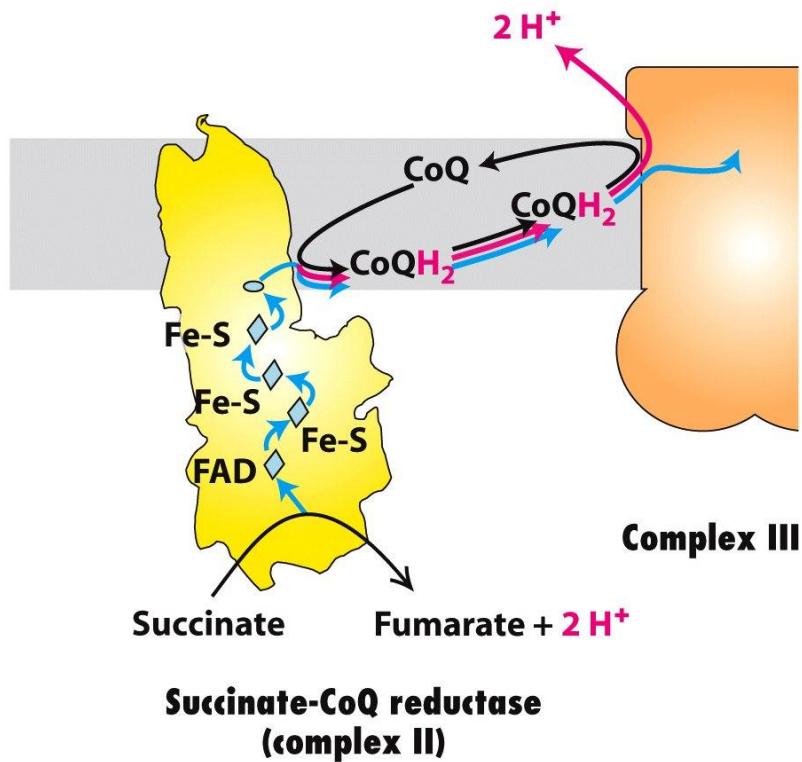


Figure 12-16a
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Elektroni, plave strelice, prenose se od jednog do drugog multiproteinskog kompleksa. Između pojedinih kompleksa elektroni se prenose ili pomoću CoQ (CoQH₂) koji su topljivi u lipidima, ili proteinom topljivim u vodi, citokromom c, Cyt c.

Prijenos elektrona sa sukcinata (FADH_2) provodi se na kompleksu II

From succinate



Elektroni koji se oslobađaju tijekom oksidacije sukcinata u fumarat koriste se u kompleksu II za redukciju CoQ u CoQH_2 a protoni se pri tome ne transportiraju kroz membranu. Elektroni i protoni koje prihvaća kompleks II, transportiraju se na kompleks III i dalje kao i elektroni i protoni sa NADH.

Proteinski kompleksi koji izgrađuju mitohondrijski lanac za prijenos elektrona.

Enzyme complex	Mass (kd)	Subunits	Prosthetic group	OXIDANT OR REDUCTANT		
				Matrix side	Membrane core	Cytoplasmic side
NADH-Q oxidoreductase	>900	46	FMN Fe-S	NADH	Q	
Succinate-Q reductase	140	4	FAD Fe-S	Succinate	Q	
Q-cytochrome c oxidoreductase	250	11	Heme b_H Heme b_L Heme c_1 Fe-S		Q	Cytochrome c
Cytochrome c oxidase	160	13	Heme a Heme a_3 Cu _A and Cu _B			Cytochrome c

Sources: J. W. DePierre and L. Ernster. *Annu. Rev. Biochem.* 46(1977):215; Y. Hatefi. *Annu Rev. Biochem.* 54(1985);1015; and J. E. Walker. *Q. Rev. Biophys.* 25(1992):253.

Table 18-2
Biochemistry, Sixth Edition

© 2007 W. H. Freeman and Company

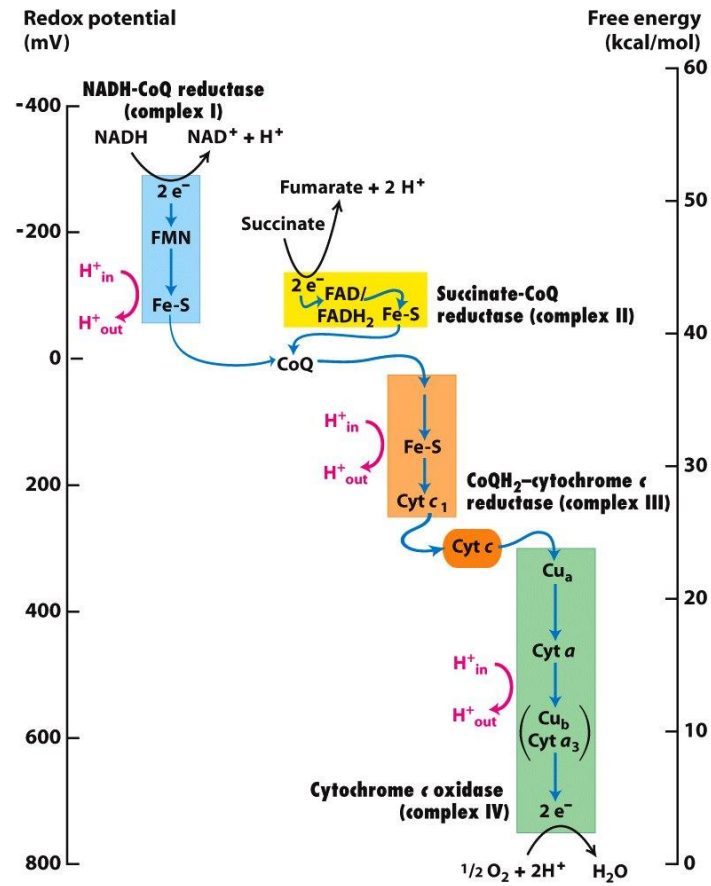
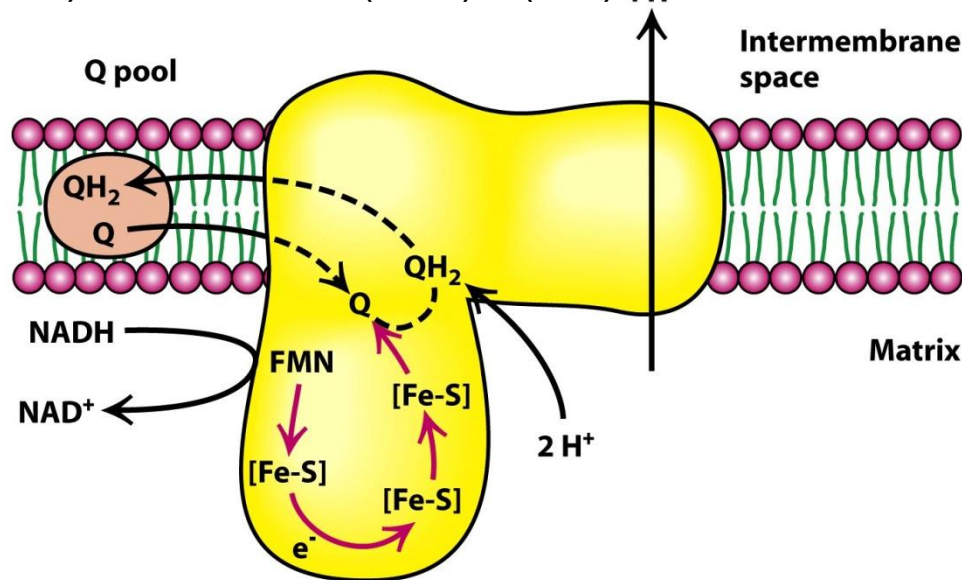
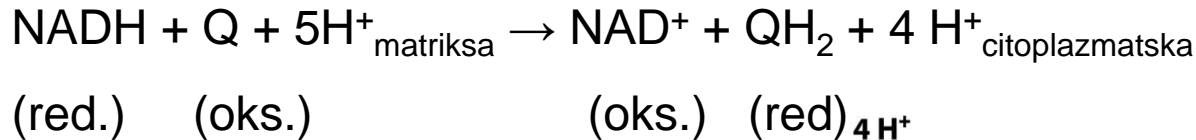


Figure 12-18
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Elektroni se s NADH prenose na FMN prostetsku skupinu NADH-Q-oksidoreduktaze (kompleks I)



Kompleks I
katalizira
oksidaciju
NADH
pomoću
CoQ

Figure 18-10
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Sprega prijenosa elektrona i protona u NADH-Q oksidoreduktazi.

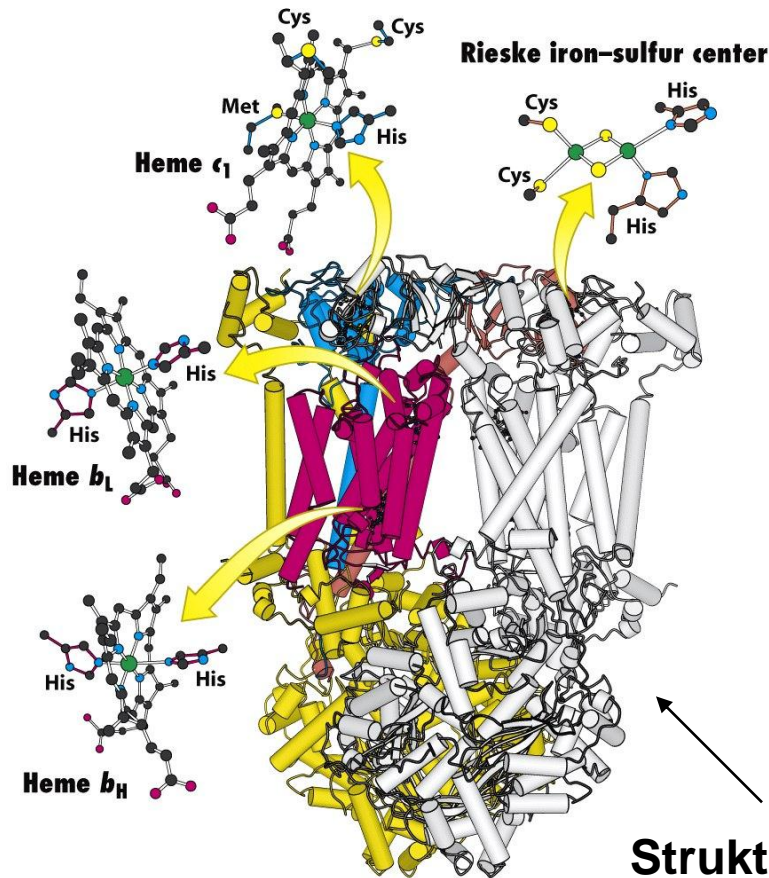
U kompleksu I elektroni se prenose s NADH na FMN te nizom željezo-sumpornih proteina na ubikinon (Q). Zbog protoka elektrona dolazi do pumpanja 4 protona iz matriksa mitohondrija, a dodatno se još 2 protona vežu za ubikinon te nastaje ubikinol.

S FADH₂, koji nastaje pomoću sukcinat dehidrogenaze, koja je sastavni dio kompleksa sukcinat-Q reduktaze (kompleks II), elektroni se prenose na ubikinon i nastaje ubikinol (QH₂)

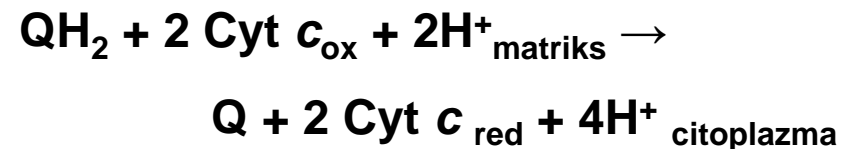
Sukcinat → fumarat

- FADH₂ + CoQ → FAD + CoQH₂
- (red.) (oks.) (oks.) (red.)
- Prenositelji elektrona u kompleksu sukcinat-Q reduktaze su FADH₂, željezo-sumpor proteini i Q.
- Elektroni se prenose s FADH₂ na Fe-S centre i tada na Q .
- Za razliku od NADH-Q oksidoreduktaze sukcinat-Q reduktaza ne transportira protone, te se ovim prijenosom elektrona sintetizira manje ATP.

Elektroni se prenose s ubikinola (QH₂) na citokrom c preko Q-citokrom c oksidoreduktaze (kompleks III)



Funkcija Q-citokrom c oksidoreduktaze je da prenosi elektrone s QH₂, koji nastaju djelovanjem NADH-Q oksidoreduktaze i sukcinat-Q reduktaze, na oksidirani citokrom c (Cyt c). Tijekom transporta nastaje i energija za pumpanje 2 elektrona iz matriksa u međumembranski prostor mitohondrija.



Struktura Q-citokrom c oksidoreduktaze.

Enzim je homodimer, a svaki monomer izgrađuje 11 različitih polipeptida. Glavne prostetske skupine su tri hema, i nakupina 2Fe-2S nakupine.

Elektroni se prenose s ubikinola (QH_2) na citokrom c preko Q-citokrom c oksidoreduktaze (kompleks III)

- Q-citokrom c oksidoreduktaza ukupno sadrži tri hema koji su smješteni između dvije podjedinice.
- Dva hema, nazvani b_L (L za “low” (slabi) afinitet) i b_H (H za “high” (veliki) afinitet) nalaze se u citokromu b , a treći hem nalazi se u citokromu c_1 .
- Osim hema, enzim sadrži i željezo-sumpor protein s 2Fe-2S nakupinom. Ova nakupina, nazvana Rieske centar, je neuobičajena jer jedan ion željeza koordiniraju dva histidinska ostatka, a ne, kao što je to uobičajeno, dva cisteina.

Q ciklus u kompleksu III omogućava prijenos elektrona s prenositelja koji prenosi 2-elektrona (QH_2) na prenositelja koji prenosi 1-elektron (Cyt c)

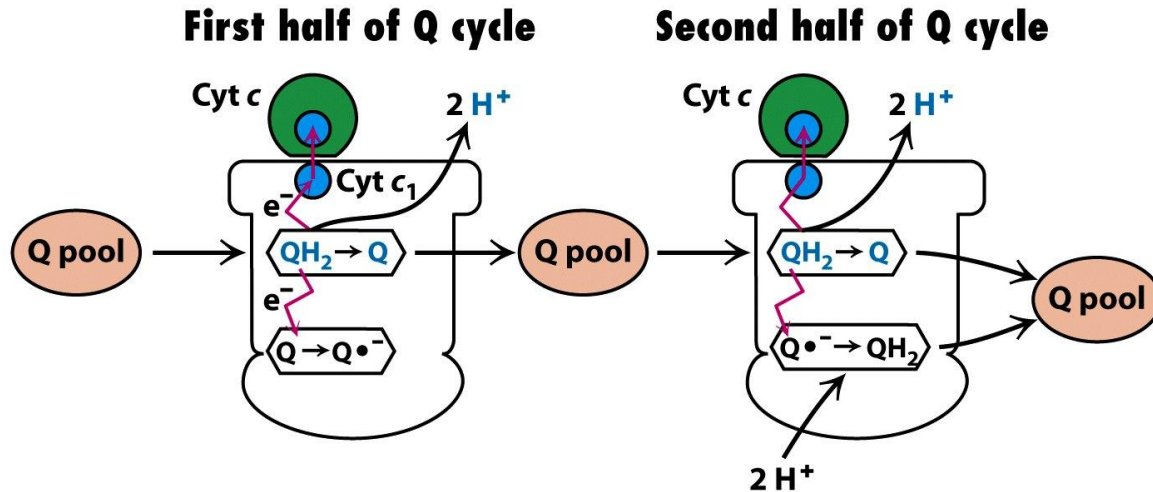
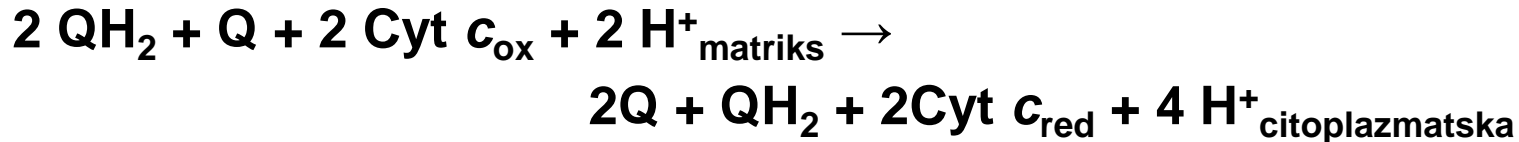


Figure 18-12
 Biochemistry, Sixth Edition
 © 2007 W.H. Freeman and Company

Q ciklus. U prvoj polovici ciklusa, dva elektrona s QH_2 (Q poola) se prenose: jedan elektron se prenosi na citokrom c, a drugi se elektron prenosi na vezani Q koji je smješten na drugom veznom mjestu te nastaje radikal aniona semikinona $\text{Q}^{\bullet-}$. Oksidirani Q disocira s kompleksa i odlazi u membranski Q “pool”. U drugoj polovici ciklusa, naredni QH_2 predaje svoja dva elektrona – jedan elektron se predaje na novu molekulu citokroma c a drugi elektron se veže za radikal aniona $\text{Q}^{\bullet-}$ koji sada može vezati 2H^+ , te nastaje QH_2 . Prijenosom elektrona u drugoj polovici ciklusa omogućava se pumpanje još dodatna dva protona iz matriksa što doprinosi nastajanju protonskog gradijenta. Na prikazu, put elektrona je označen crvenom crtom.

Q ciklus u kompleksu III omogućava prijenos elektrona s prenositelja koji prenosi 2-elektrona (QH₂) na prenositelja koji prenosi 1-elektron (Cyt c)

Sumarna reakcija na kompleksu III, kada se uključi i Q ciklus je:



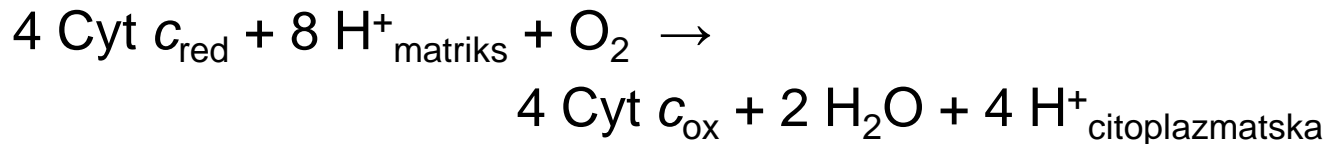
U Q ciklusu dvije QH₂ molekule se oksidiraju kako bi nastale dvije molekule Q, a dodatno se jedna Q molekula reducira u QH₂. Q ciklus rješava problem kako prenositi elektrone s prenositelja za 2 elektrona, Q, (topljivog u lipidnom dvosloju), na prenositelja 1 elektrona (Cyt c) koji je periferni membranski protein topljiv u vodi.

Citokrom *b*, dio kompleksa reduktaze, omogućava da se oba elektrona s QH₂ efikasno iskoriste.

Citokrom c oksidaza, kompleks IV, katalizira redukciju molekule kisika u vodu

Citokrom c oksidaza katalizira prijenos elektrona s reduciranog oblika citokroma c na molekulu kisika.

sumarna reakcija:



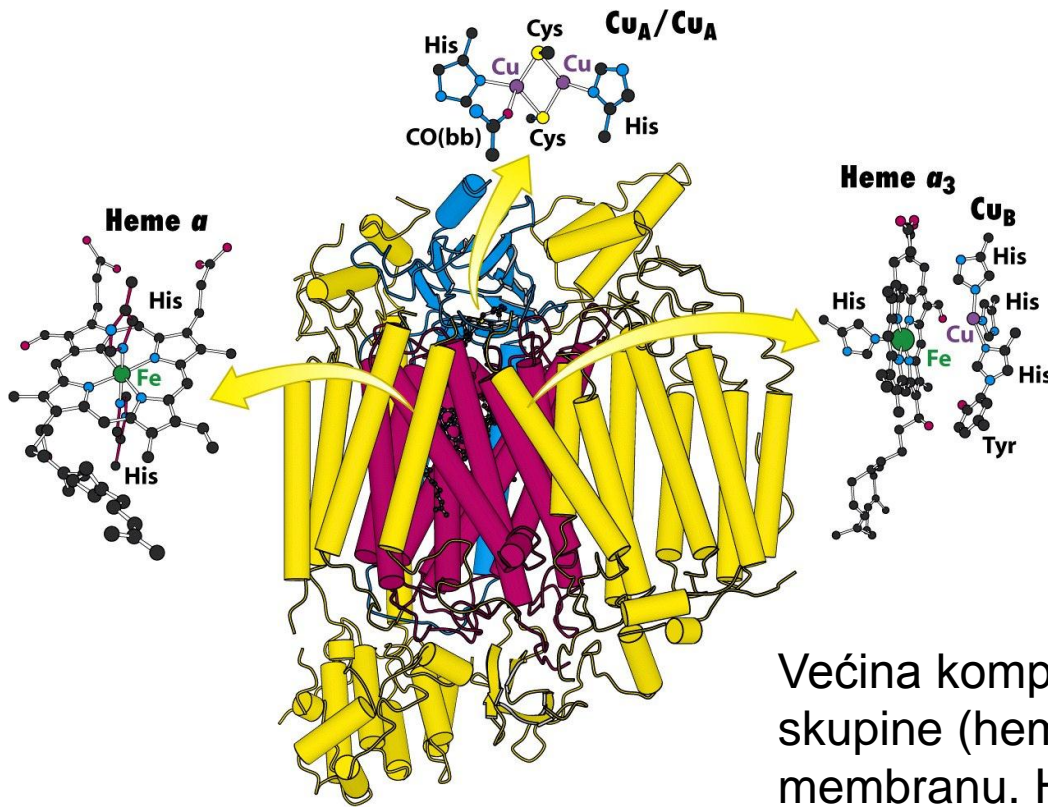
Četiri elektrona se vežu za molekulu kisika kako bi je u potpunosti reducirali do vode, a dodatno, 4 protona iz matriksa pumpaju se u međumembranski (citosolni) prostor mitohondrija.

Energetski, ovo je vrlo povoljna reakcija tako da je promjena slobodne energije $\Delta G'^{\circ} = -112 \text{ kJ mol}^{-1}$.

Citokrom c oksidaza katalizira redukciju molekularnog kisika u vodu

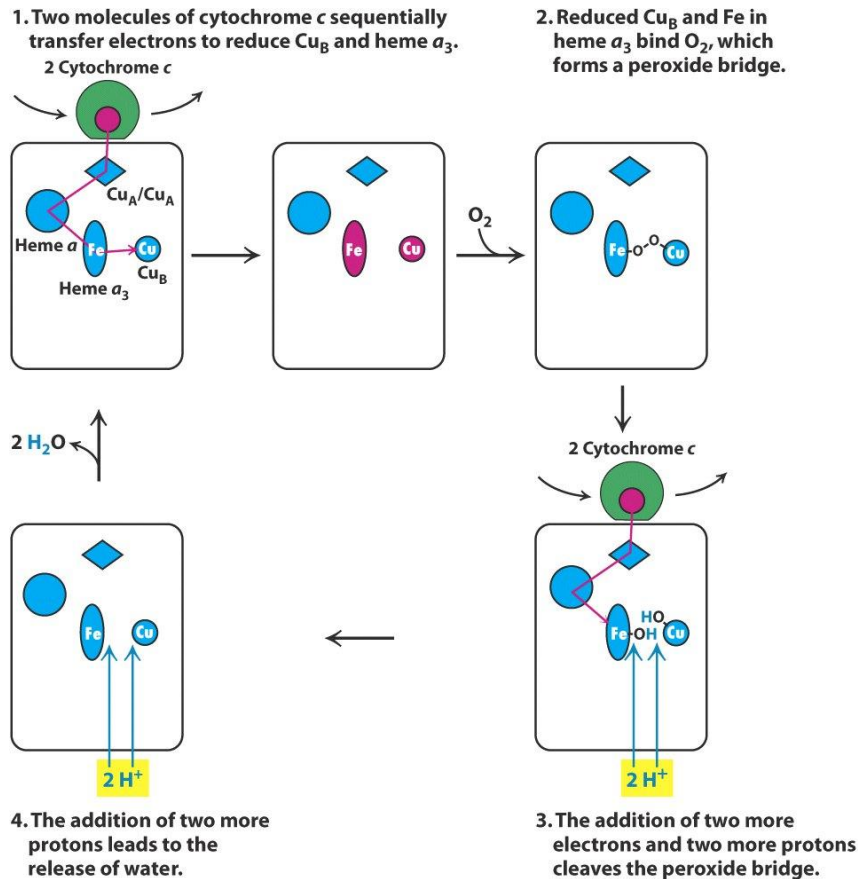
Struktura citokrom c oksidaze.

Citokrom c oksidazu izgrađuje 13 podjedinica. Tri podjedinice kodira mitohondrijski, a preostalih deset nuklearni genom. Citokrom c oksidaza sadrži dvije skupine hema, hem *a* i hem *a*₃, te tri bakarna iona koji su raspoređeni u dva središta koje nazivamo Cu_A i Cu_B. Cu_A središte sadrži 2 iona bakra.



Većina kompleksa, kao i dvije glavne prostetske skupine (hem *a* i hem *a*₃-Cu_B) uronjeni su u membranu. Hem *a*₃-Cu_B je mjesto gdje se odvija redukcija kisika u vodu. Prostetska skupina Cu_A/Cu_B nalazi se blizu međumembranskog prostora kako bi mogla prihvaćati elektrone s citokroma *c*. CO(bb) je karbonilna skupina peptidne okosnice.

Citokrom c oksidaza katalizira redukciju molekularnog kisika u vodu



Oksidirani oblici prikazani su crvenom, a reducirani, plavom bojom

Mehanizam djelovanja citokrom c oksidaze.

1. Elektroni s dvije molekule Cyt c provode oksidacijsko-redukcijske reakcije u enzimu. Jedan elektron reducira Cu_B a drugi, hem a_3 . U reduciranom stanju ova dva centra mogu vezati molekulu kisika.
2. Iz svakog centra uklanja se po jedan elektron i predaje se kisiku kako bi nastao peroksid (O_2^{2-}).
3. Vežu se još dvije molekule Cyt c te otpuštaju elektrone koji odlaze do aktivnih centara. Dodatak elektrona kao i protona svakom centru dovodi do nastajanja $\text{Cu}_B^{2+}\text{-OH}$ i $\text{Fe}^{3+}\text{-OH}$.
4. Vezanjem još dodatna dva H^+ iona dolazi do otpuštanja dvije molekule vode i enzim se vraća u početno, oksidirano stanje.



Citokrom c oksidaza katalizira redukciju molekularnog kisika u vodu

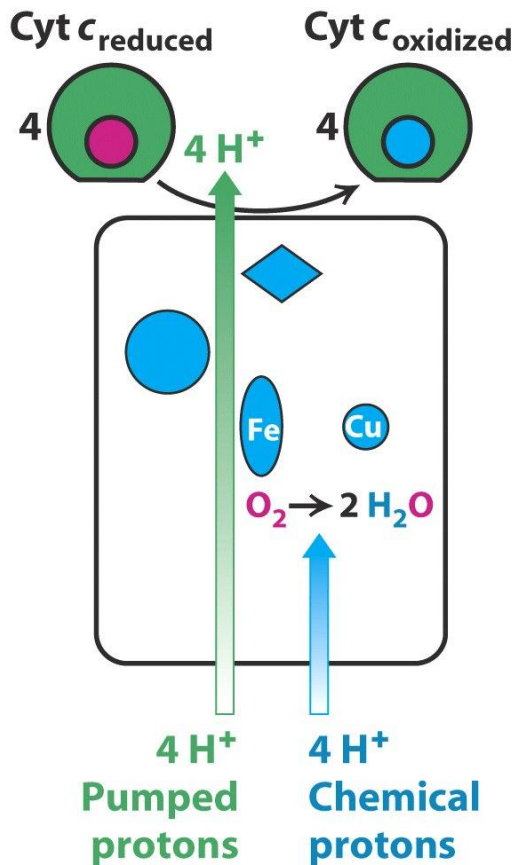
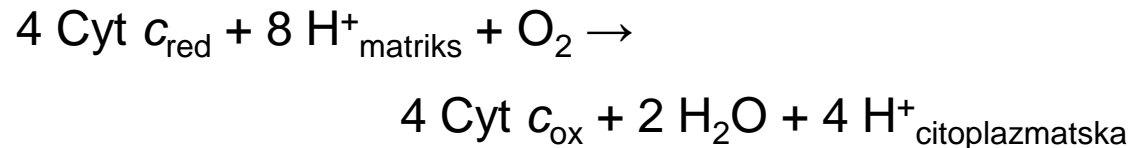


Figure 18-16
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Citokrom c oksidaza koristi 4 protona iz matriksa kako bi provela reakciju (kemijski protoni), a energija koja se dobije iz ove reakcije koristi se za pumpanje dodatna 4 protona, tako da je ukupna reakcija:

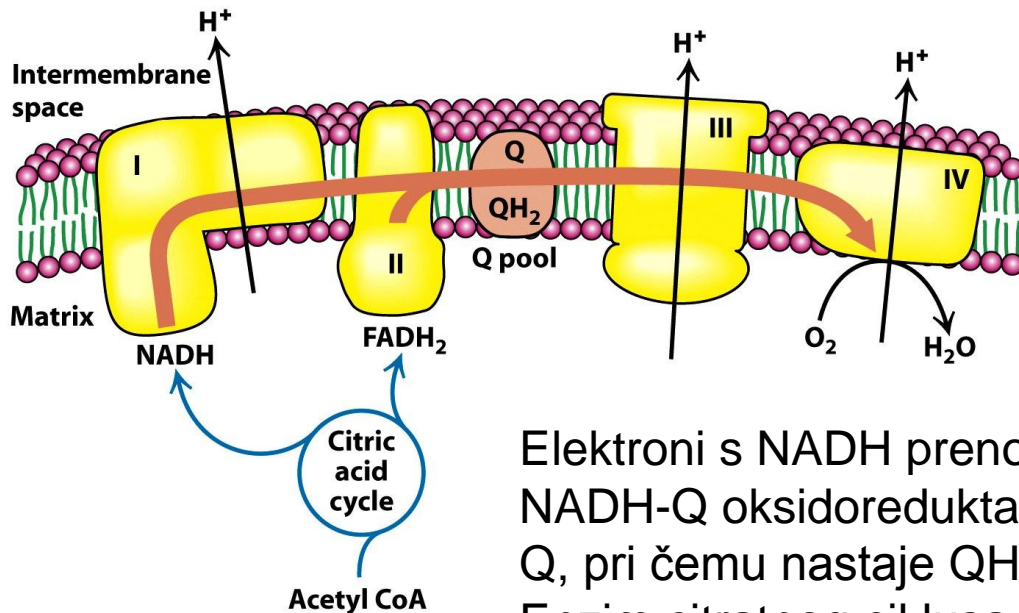


Protoni koji se pumpanjem izbacuju iz matriksa udvostručuju efikasnost pohranjivanja slobodne energije u obliku gradijenta protona.

U anaerobnoj respiraciji nekih organizama ne koristi se kisik već neki drugi anorganski spojevi. Kako niti jedan anorganski akceptor elektrona nije toliko elektropozitivan kao kisik, ne dobiva se toliko energije pa prema tome i manje ATP se sintetizira.

Lanac prijenosa elektrona.

Sumarni prikaz toka elektrona od NADH i FADH₂ koji nastaju u citratnom ciklusu. Elektroni koji se prenose respiracijskim lancem omogućavaju pumpanje protona iz matriksa i redukciju O₂ u H₂O.



Elektroni s NADH prenose se na FMN prostetsku skupinu NADH-Q oksidoreduktaze, te dalje preko Fe-S proteina na Q, pri čemu nastaje QH₂, reducirani oblik ubikinona. Enzim citratnog ciklusa, sukcinat dehidrogenaza, sastavni

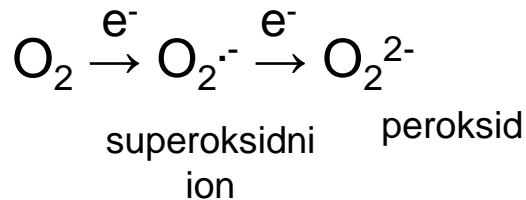
je dio kompleksa sukcinat-Q reduktaze koja donira elektrone s FADH₂ također na Q kako bi nastao QH₂. QH₂ su vrlo mobilni membranski prenositelji elektrona i oni prenose elektrone na Q-citokrom c oksidoreduktazu. Q-citokrom c oksidoreduktaza sadržava citokrome b i c₁ kao i Fe-S centar. Ovaj kompleks reducira citokrom c, periferni membranski protein topljiv u vodi. Citokrom c, slično kao i Q je mobilni prenositelj elektrona koji prenosi elektrone s citokroma c na citokrom c oksidazu. Kompleks citokrom c oksidaze sadržava citokrome a i a₃ i tri iona bakra. Željezo u hemu i bakarni ioni ove oksidaze prenose elektrone na O₂, zadnji akceptor elektrona, te nastaje voda.

Figure 18-17
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Redukcijom kisika mogu nastati štetni superoksidni radikali

Prijenosom četiri elektrona na molekulu kisika nastaje neškodljivi produkt – voda.

Ukoliko se redukcija molekule kisika ne provede u potpunosti nastaju štetni produkti.



Iako je citokrom c oksidaza, kao i drugi enzimi koji reduciraju kisik, vrlo učinkovit enzim koji ne otpušta međuprodukte koji nisu u potpunosti reducirani, ipak dolazi do nastanka male količine superoksida, vodikovog peroksida kao i do hidroksilnih radikala (OH·).

Štetni ioni kisika, zajedničkim imenom nazivaju se reaktivnim kisikovim spojevima ROS (reactive oxygen species). ROS u stanicama reagiraju gotovo sa svim makromolekulama te zbog ovih reakcija nastaju različite bolesti.

Bolesti koje mogu nastati zbog oštećenja uzrokovanih s ROS

Atherogenesis

Emphysema; bronchitis

Parkinson disease

Duchenne muscular dystrophy

Cervical cancer

Alcoholic liver disease

Diabetes

Acute renal failure

Down syndrome

Retrolental fibroplasia (conversion of the retina into a fibrous mass in premature infants)

Cerebrovascular disorders

Ischemia; reperfusion injury

Source: After D. B. Marks, A. D. Marks, and C. M. Smith, *Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach* (Williams & Wilkins, 1996), p. 331.

Table 18-3
Biochemistry, Sixth Edition

© 2007 W. H. Freeman and Company

U sisavaca, brzina mutacija u mitohondrijskoj DNA je 10-20 puta veća nego u jezgrinoj DNA. Vjeruje se da povećana mutacija nastaje zbog veće količine ROS u mitohondrijima koji nastaju zbog mitohondrijske oksidacijske fosforilacije.

Toksični kisikovi spojevi uklanjaju se enzimima

Radikale superoksida uklanja **superoksid dismutaza**.

(Dismutacija je reakcija u kojoj se reaktant pretvara u dva različita produkta.)

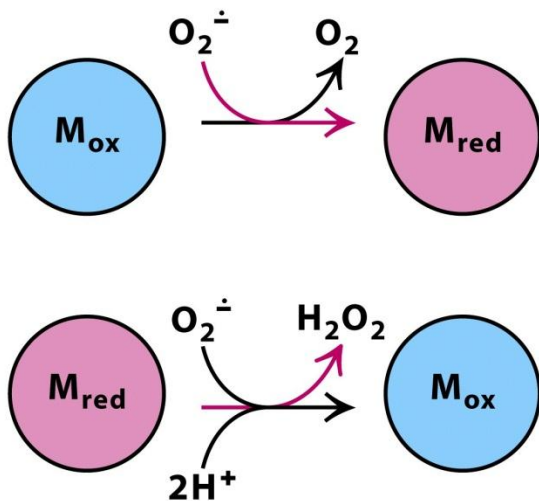
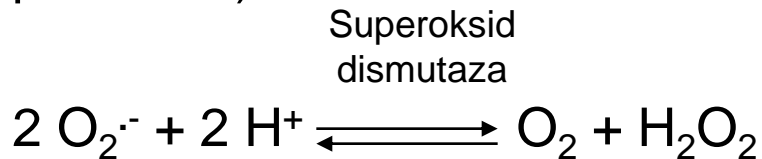


Figure 18-18
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

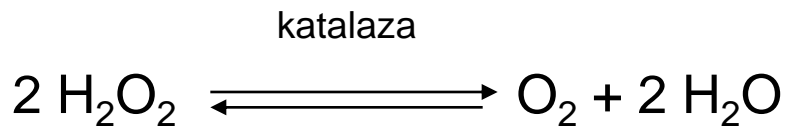
Mehanizam superoksid dismutaze.

Oksidirani oblik superoksid dismutaze (M_{ox}) reagira s jednim ionom superoksida te nastaje O₂, a pri tome enzim prelazi u reducirani oblik (M_{red}). Reducirani oblik enzima tada reagira s još jednim ionom superoksida te u ovoj reakciji nastaje H₂O₂, a enzim se oksidira.

Toksični kisikovi spojevi uklanjaju se enzimima

Vodikov peroksid koji nastaje u reakciji superoksid dismutaze uklanja **katalaza**.

Katalaza je enzim koji sadrži hem i katalizira dismutaciju vodikovog peroksida u molekularni kisik i vodu.



Superoksid dismutaza i katalaza vrlo su učinkoviti enzimi. Drugi mehanizmi obrane od ROS su glutation peroksidaza, te anti-oksidacijski vitamini kao što su vitamini E i C. Zbog toga što je lipofilan, vitamin E je naročito učinkovit u protekciji membrana od peroksidacije lipida.