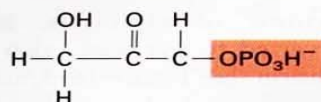
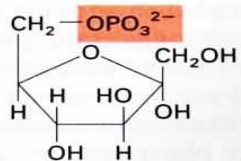
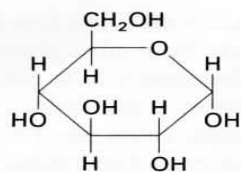


Glükolüüs



Glucose

① Hexokinase

ATP
ADP

Glucose 6-phosphate

② Phosphoglucose isomerase

Fructose 6-phosphate

③ Phosphofructokinase-1

ATP
ADP

Fructose 1,6-bisphosphate

Aldolase

④

Triosephosphate isomerase

Dihydroxyacetone phosphate

Glyceraldehyde 3-phosphate (2 molecules total)

④a

⑤ Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase

2 NAD⁺ + 2 P_i
2 NADH + 2 H⁺

1,3-Bisphosphoglycerate (2 molecules)

⑥ Phosphoglycerate kinase

2 ADP
2 ATP

3-Phosphoglycerate (2 molecules)

⑦ Phosphoglyceromutase

2-Phosphoglycerate (2 molecules)

⑧ Enolase

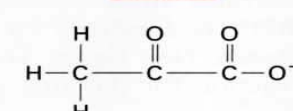
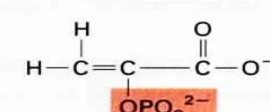
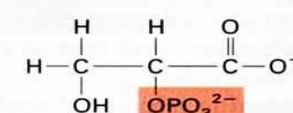
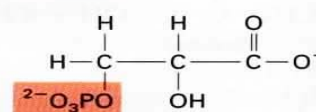
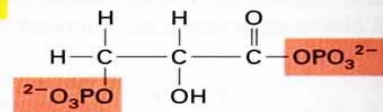
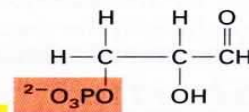
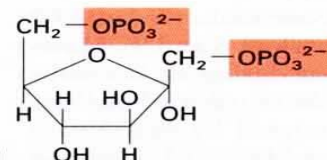
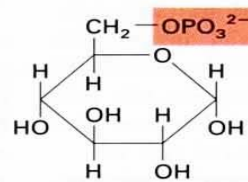
2 H₂O

Phosphoenolpyruvate (2 molecules)

⑨ Pyruvate kinase

2 ADP
2 ATP

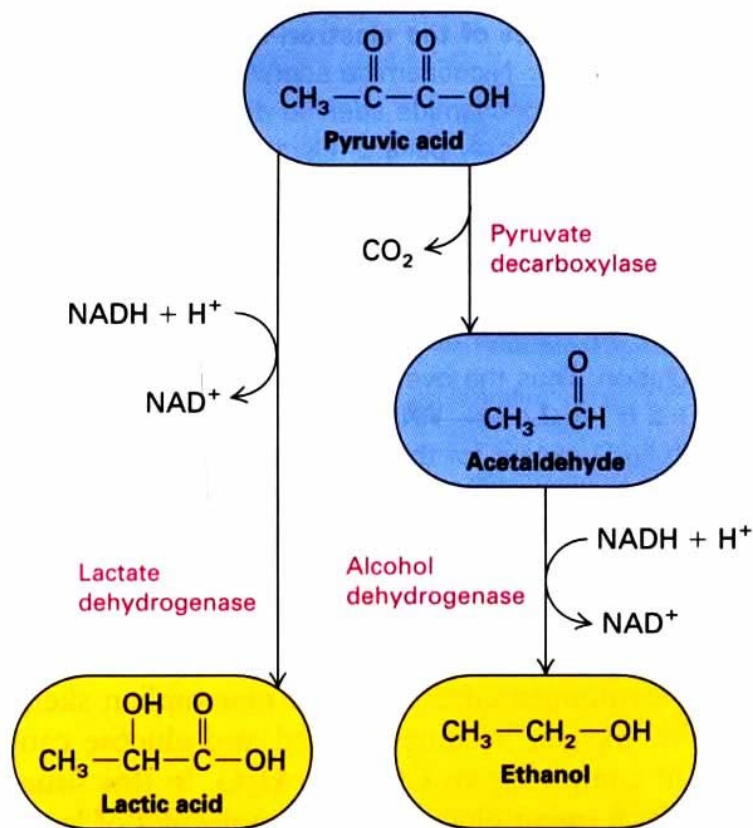
Pyruvate (2 molecules)



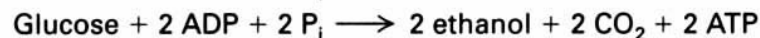
◀ **FIGURE 16-3 The glycolytic pathway by which glucose is degraded to pyruvate.** Reactions in which ATP and ADP are involved are highlighted in blue; the reaction involving NAD and NADH is highlighted in yellow. Note that all the intermediates between glucose and pyruvate are phosphorylated compounds.

Glükolüüsi detailid. Ühe glükoosi kohta kulub 2 ATP, saadakse aga 4 ATP ja 2 NADH, pluss 2 püruvaati

Astmed 1-4 pööratuna annavad sahharoosi sünteesi raja, v.a. Et G1P ja F6P kondenseeruvad ja produkt defosforüülitakse

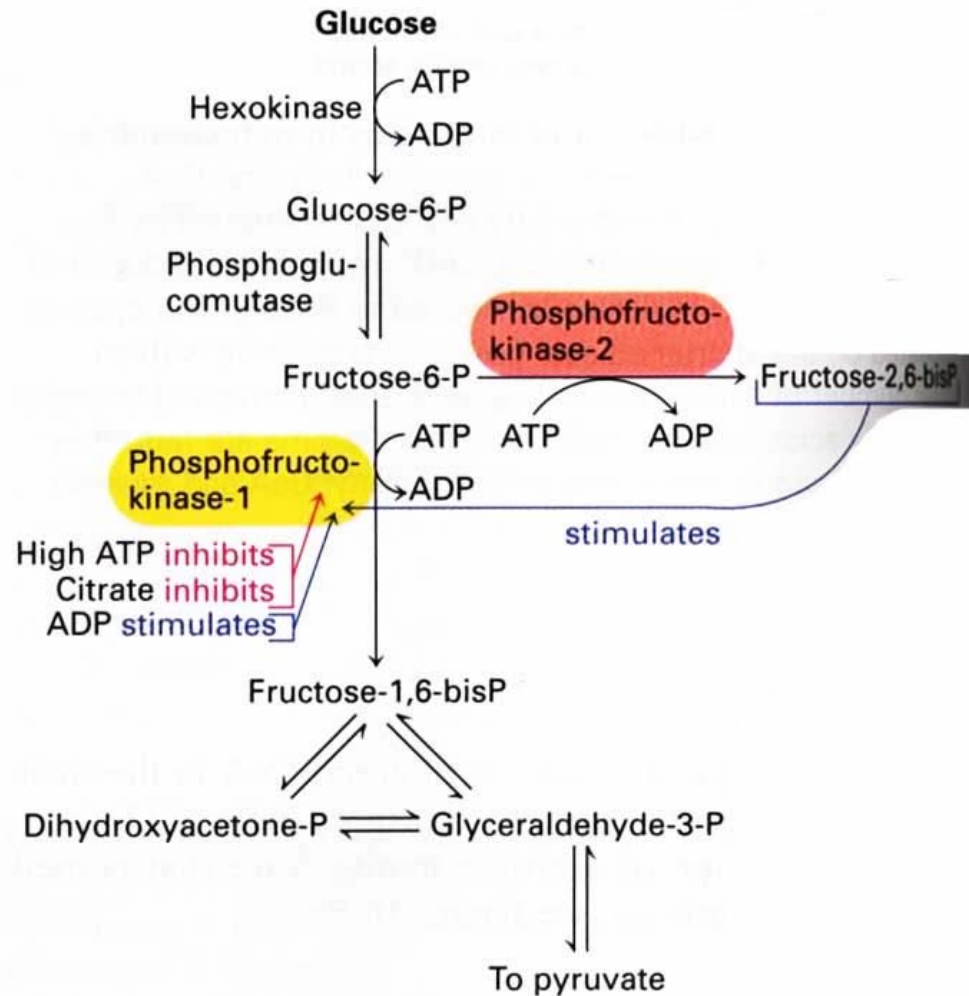


Overall reactions of anaerobic metabolism:



▲ **FIGURE 16-6 The anaerobic metabolism of glucose.** In the formation of pyruvate from glucose, one molecule of NAD^+ is reduced to NADH for each molecule of pyruvate formed (see Figure 16-3). To regenerate NAD^+ , two electrons are transferred from each NADH molecule to an acceptor molecule. When oxygen supplies are low in muscle cells, the acceptor is pyruvic acid, and lactic acid is formed. In yeasts, acetaldehyde is the acceptor, and ethanol is formed.

Anaeroobse metabolismi käigus kasutatakse GAP-dehüdrogenaasi reaktsioonis tekkinud NADH ära püruvaadi või atseetaldehüüdi taandamiseks, nii et tulemuseks on kas piimhape (nt. lihastes hapnikuvaeguses) või alkohol (pärmides). Tulemusena on glükolüüsi bilansiks puhtakujuline ATP süntees ilma NADH ülejäägita. ATP saagis, 2 ATP glükoosi kohta, on aga suhteliselt väike võrreldes sellega, kui püruvaat edasi oksüdeerida ja elektronid hapnikule suunata



▲ **FIGURE 16-16 Enzymatic control of glucose metabolism in the cytosol.** Phosphofructokinase-1 is the main control point in the regulation of the glycolytic pathway. It is allosterically inhibited by ATP and citrate, and stimulated by ADP and fructose 2,6-bisphosphate. See the text for discussion.

Glükolüüsiraja kiiruse regulatsioon toimub fosfofruktokinaasi 1 juures, mida reguleeritakse fosfofruktokinaasi 2 abil, mis sünteesib fruktoos 2-6 bisfosfaati F2,6BP. Viimane aitab F1,6BP asendada ja ensüümitsentrist kiiremini eemaldada, seetõttu kõrgem F2,6BP tase stimuleerib Fosfofruktokiinaasi 1 reaktsiooni. F2,6BP süntees aga on stimuleeritud ADP poolt, inhibeeritud aga ATP ja tsitraadi (milleks, tsitraat on ju mitokondris, glükolüüs aga tsütooolis?) poolt.

Substraatne fosforüülimine

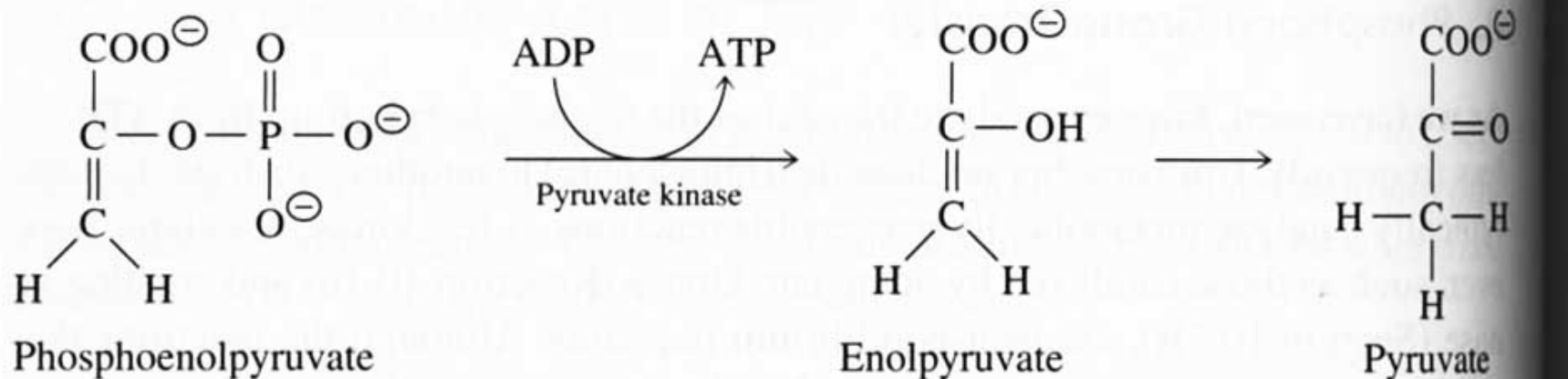
TABLE 10.3 Standard free energies of hydrolysis for common metabolites

Metabolite	$\Delta G^{\circ'}_{\text{hydrolysis}}$ (kJ mol ⁻¹)
Phosphoenolpyruvate	-62
1,3-Bisphosphoglycerate	-49
Phosphocreatine	-43
Pyrophosphate	-33
Phosphoarginine	-32
ATP to AMP + PP _i	-32
Acetyl CoA	-32
ATP to ADP + P _i	-30
Glucose 1-phosphate	-21
Glucose 6-phosphate	-14
Glycerol 3-phosphate	- 9

ATP hüdrolüüs ei ole kaugelti suurima energetilise efektiga reaktsioon, vaid umbes 30 kJ mol⁻¹ ga umbes keskmiste hulgas. Suurema energetilise efektiga reaktsioonides on põhimõtteliselt võimalik organiseerida fosfaatrühma ülekanne ADP-le, seega substraatne fosforüülimine

Figure 10.10 ►

Transfer of the phosphoryl group from phosphoenolpyruvate to ADP.



ADP substraatne fosforüülimine fosfoenüüoolpüruvaadi defosforüülimise kaudu. Süsinikahela enoolvorm on ebastabiilne (energiarikas), kuid fosfoenoolpüruvaadis on see vorm lukustatud fosfaatrühma abil C2 positsioonis. Reaktsiooni käigus kandub fosfaat ADP-le, samal ajal aga pöördub enoolvorm ketovormi, tõkestades fosfaatrühma tagasitee. Osa enoolvormi energiat salvestub ATP fosfaatsidemes.

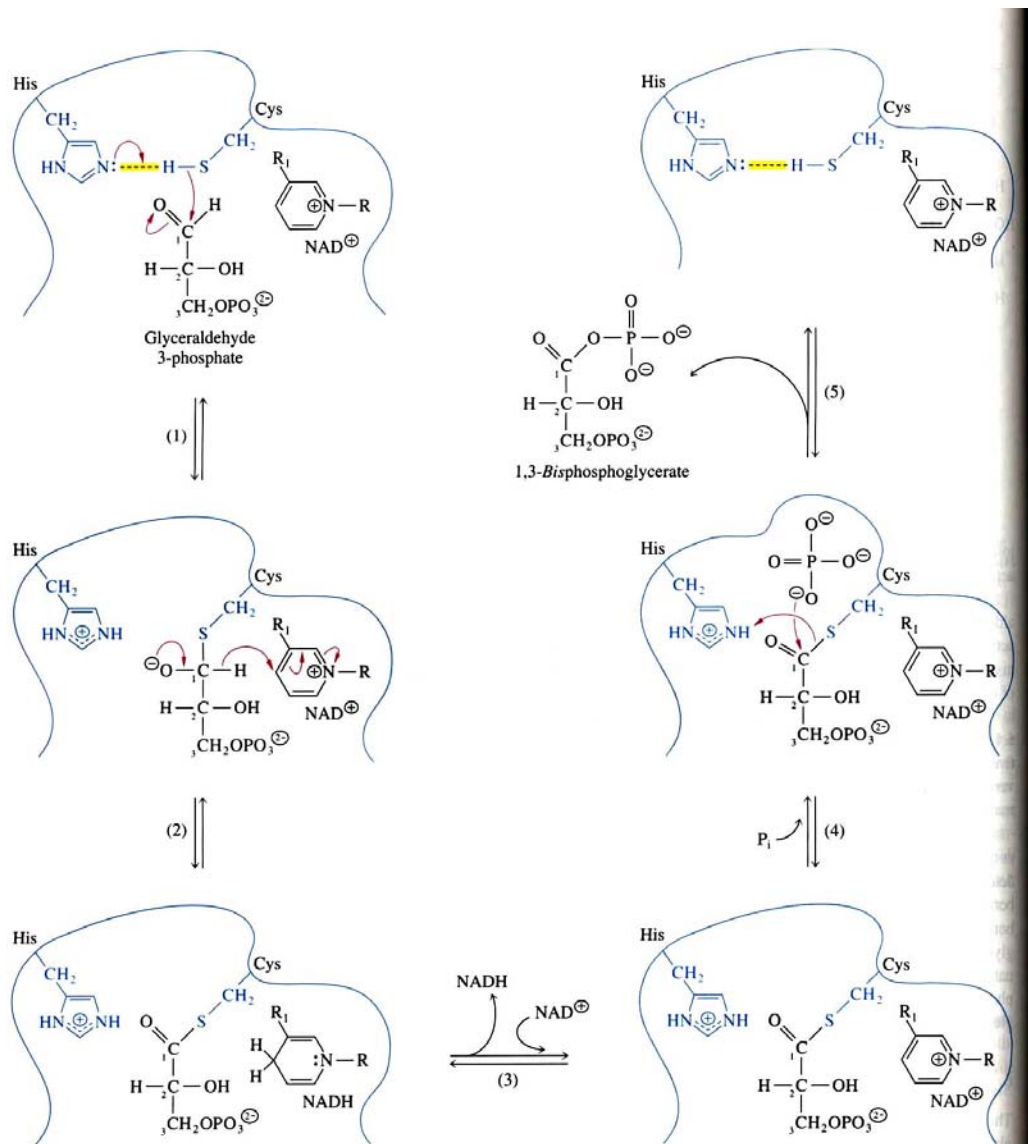


Figure 11.7 ▲
Reaction mechanism of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase. (1) The —SH group of a cysteine residue ionizes and attacks C-1 of glyceraldehyde 3-phosphate, forming a covalently bound thiohemiacetal. (2) The thiohemiacetal reduces NAD^+ and forms a thioacyl-enzyme intermediate that is energy-rich (i.e., is a potent acyl-group donor). (3) NADH dissociates and is replaced by NAD^+ . (4) Inorganic phosphate binds and attacks the carbonyl group of the thioacyl-enzyme intermediate, resulting in formation of the phosphoanhydride 1,3-bisphosphoglycerate, which dissociates from the enzyme.

Elektroni ülekandel vabaneva energia otsene kasutamine ATP sünteesiks tioli energiarikka sideme abil Glütseeraldehüüdi dehüdrogenaasi reaktsioonis. Glütseeraldehüüd seostub, katkestades N-H sideme (1), kuid vajalik energia kompenseeritakse otsekohe elektronide üleminekuga NAD^+ le (2). Fosfaat seostub, asendades C-S- CH_2 sideme, vajalik energia kompenseeritakse N-H sideme tagasi tekkimisega. Kokkuvõttes on elektronide üleminekuenergia glütseeraldehüüdilt NAD^+ le osaliselt salvestunud fosfaatsideme energias.

Elektronide ülekande energia kasutamine ATP (või GTP) substraatseks fosforüümiseks. See on Krebsi tsükli ainuke substraatse fosforüümisega paarduv reaktsioon.

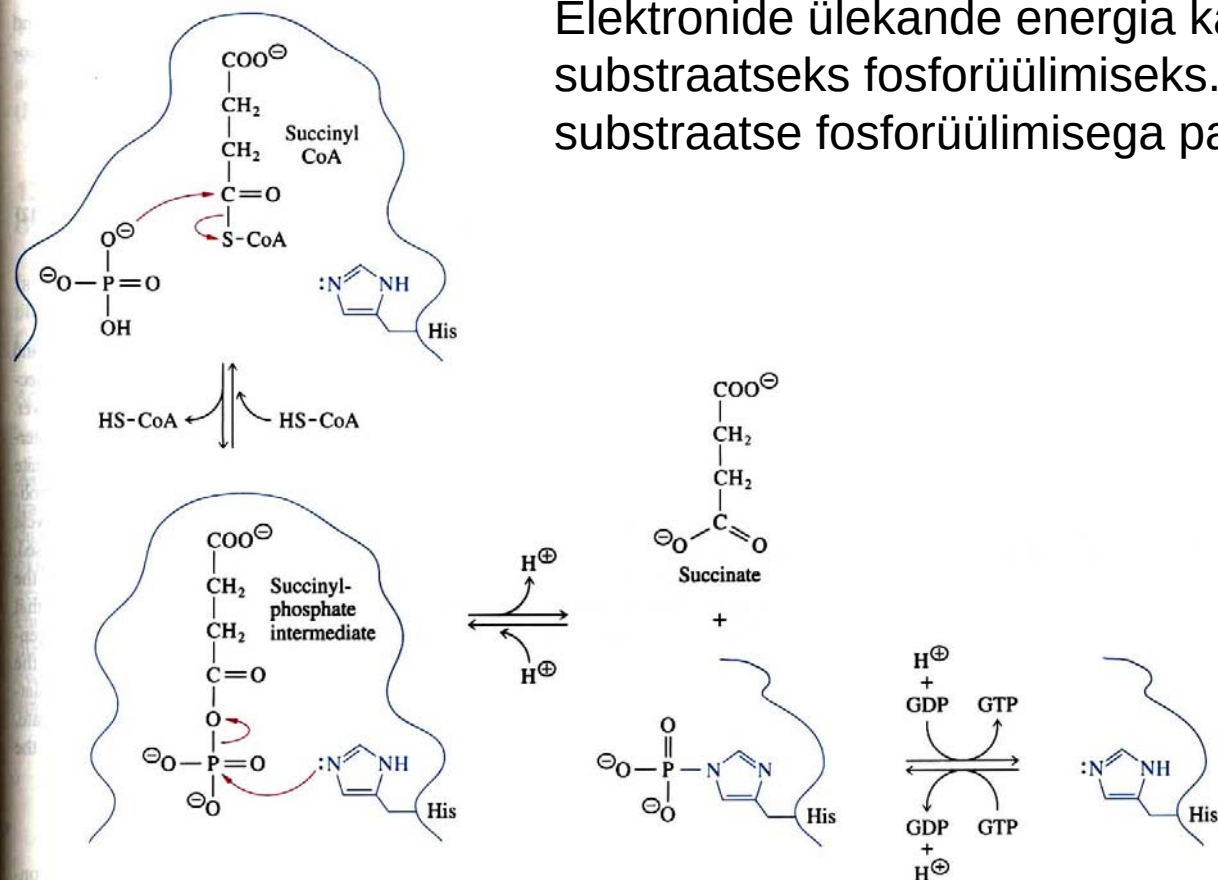
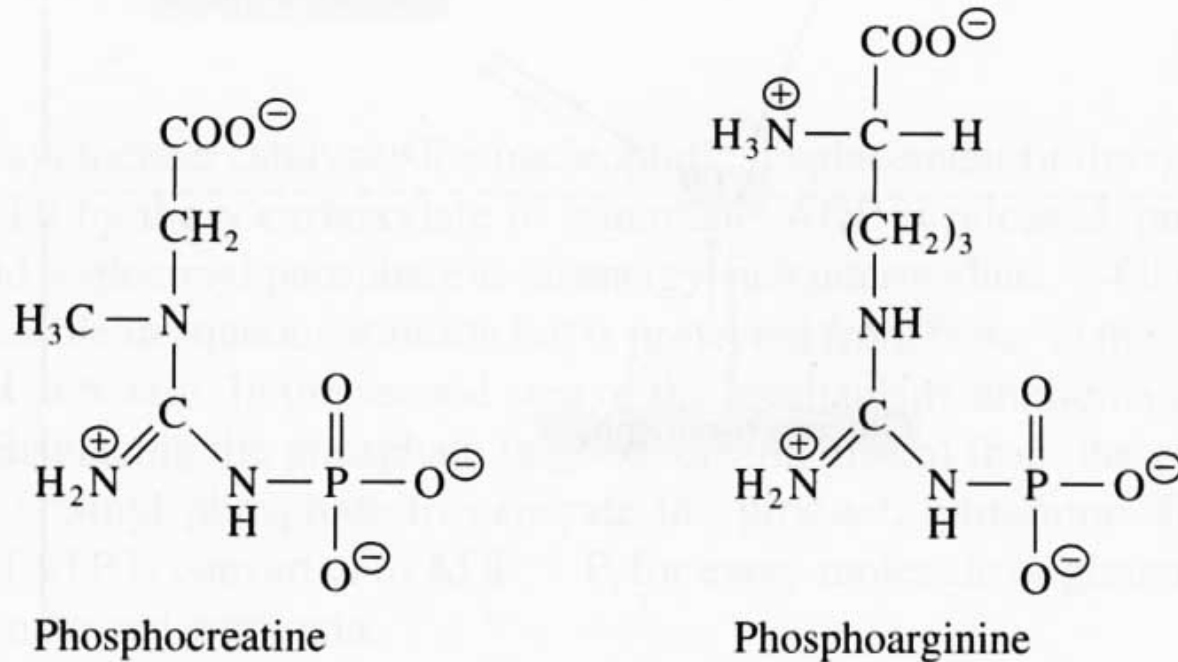


Figure 12.9 ▲

Proposed mechanism of succinyl-CoA synthetase. Phosphate displaces CoA from a bound succinyl-CoA molecule, forming the mixed acid anhydride succinyl phosphate as an intermediate. The phosphoryl group is then transferred from succinyl phosphate to a histidine residue of the enzyme to form a relatively stable covalent phosphoenzyme intermediate. Succinate is released, and the phosphoenzyme intermediate transfers its phosphoryl group to GDP (or ADP, depending on the organism), forming the nucleoside triphosphate product.

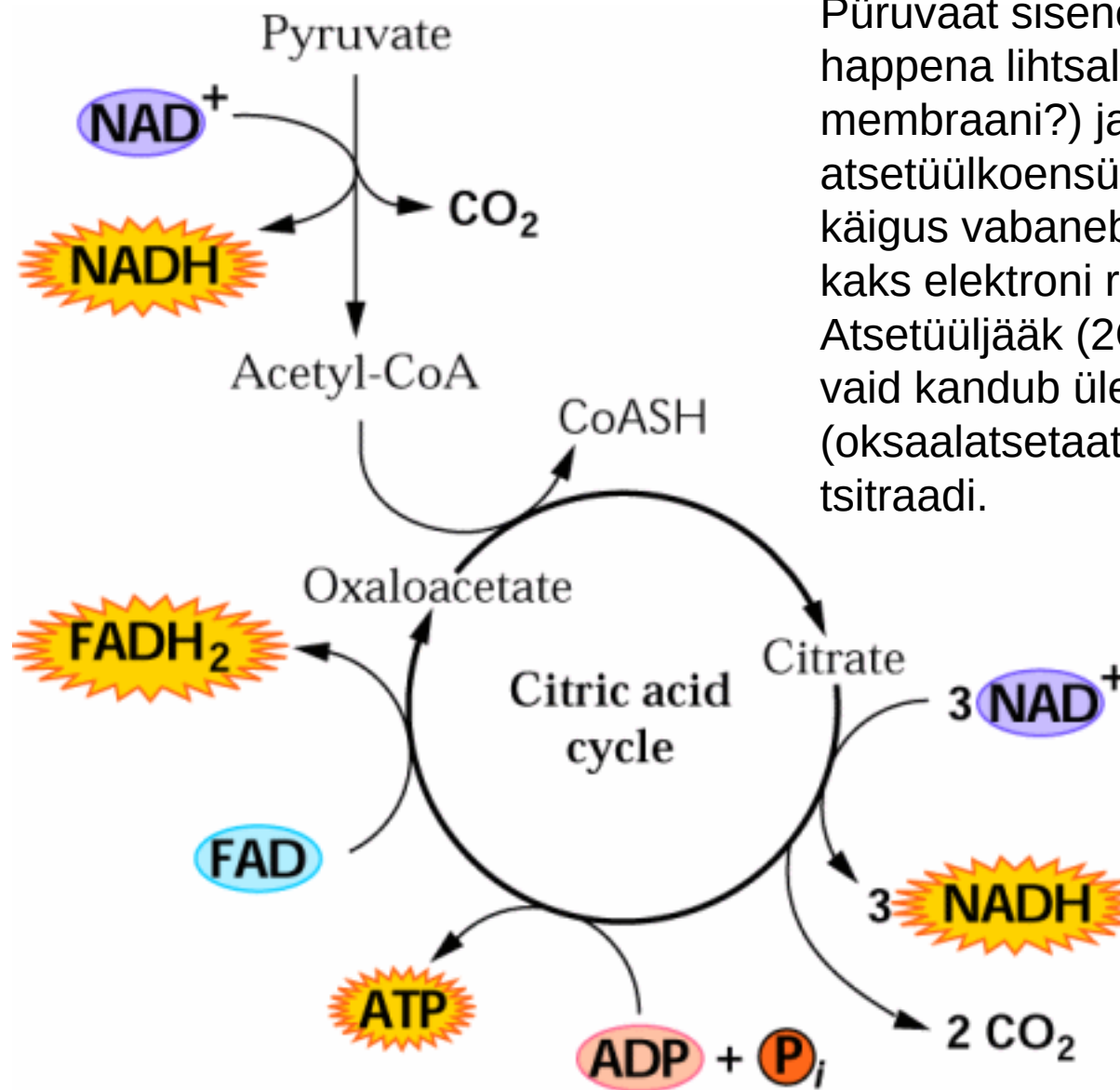
Figure 10.11 ►
Structures of phosphocreatine and phosphoarginine.



Fosfokreatiin ja fosfoarginiin on umbes samasuguse fosfaadi ülekandepotentsiaaliga nagu ATP. Seetõttu saab neid aineid kasutada fosfaadienergia akumulaatoritena, sest neid on rakus rohkem kui ATP –d.

Aeroobne hingamine

Krebsi tsükkel

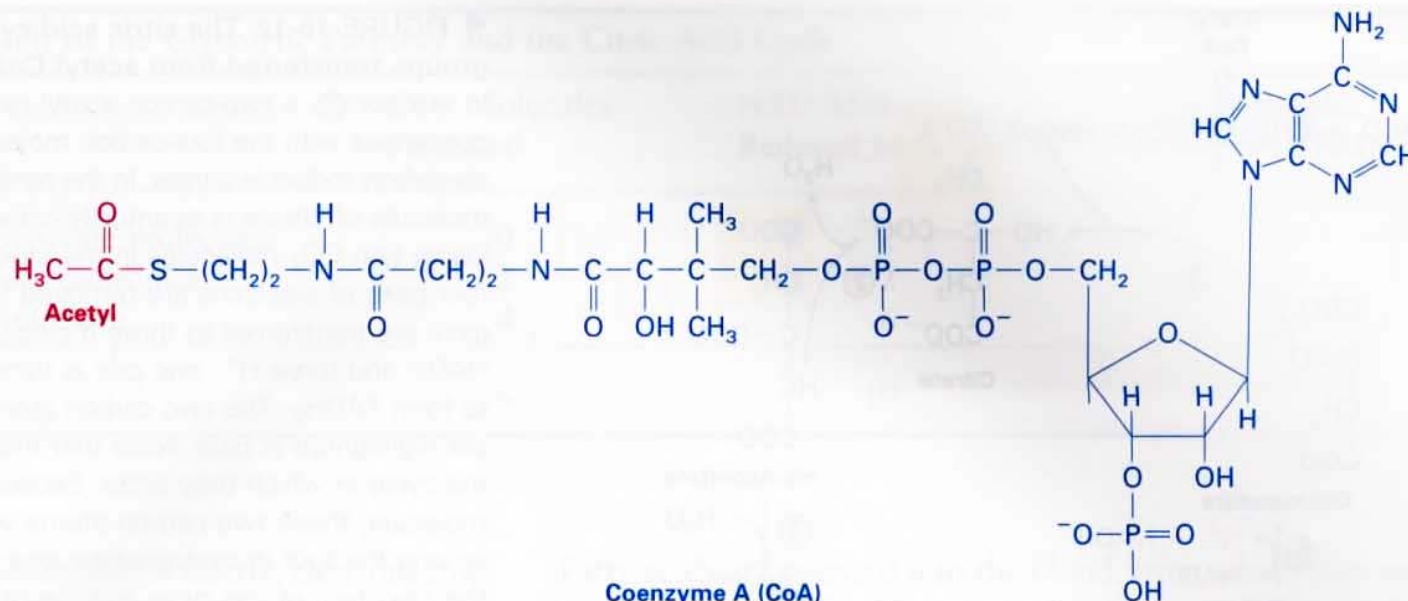


Püruvaat siseneb mitokondrisse (nõrga happena lihtsalt difundeerudes läbi membraani?) ja reageerib atsetüülkoensüüm A –ga. Selle reaktsiooni käigus vabaneb üks süsinik CO_2 kujul ja kaks elektroni redutseerivad ühe NAD . Atsetüüljääk (2C) koensüümilt ei vabane, vaid kandub üle 4-C aktseptorile (oksaalatsetaati), moodustades 6-C tsitraadi.

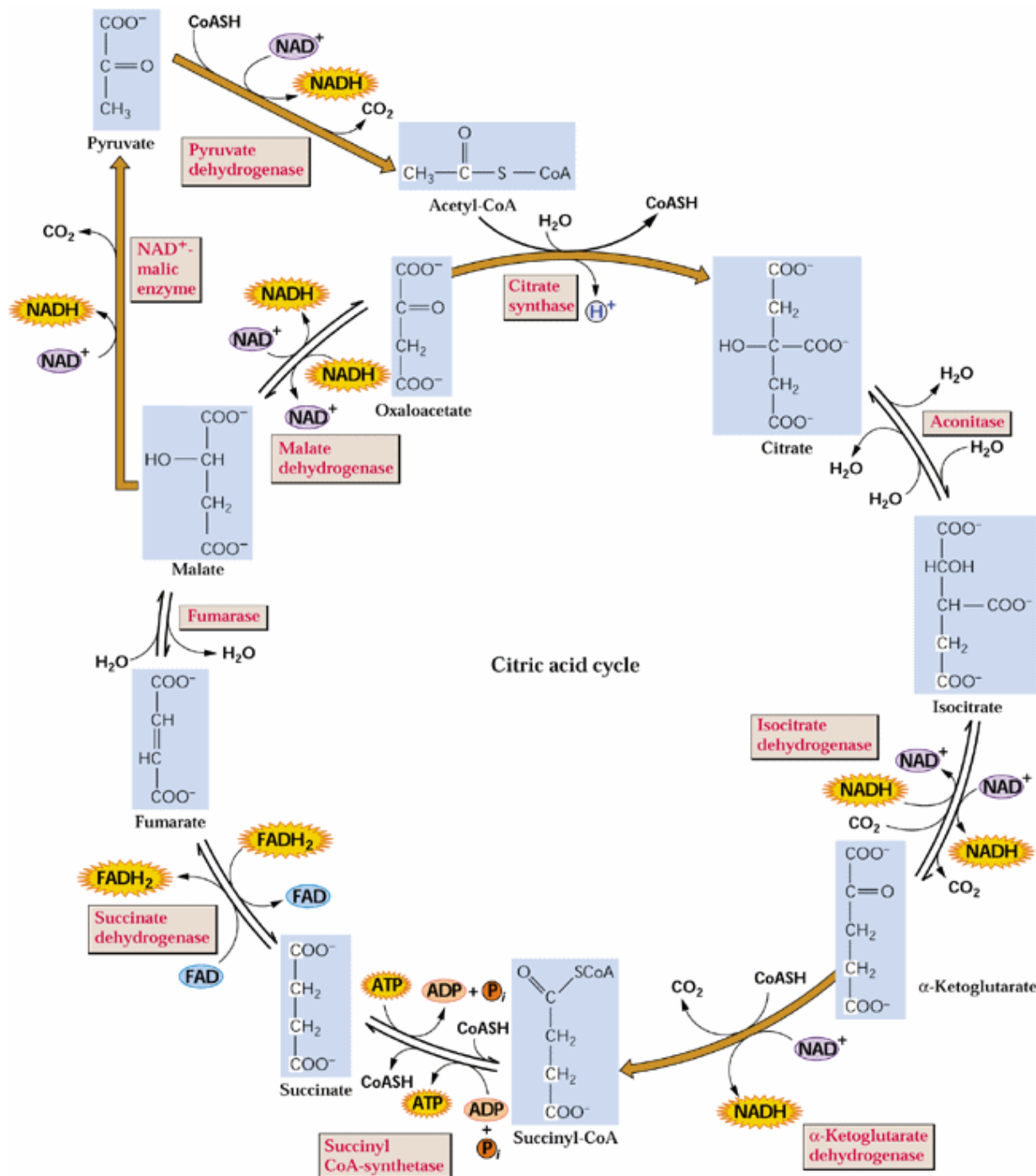
Tsitraadi edasisel oksüdeerimisel vabaneb veel 2 CO_2 ja tekib 2 NADH . Tsükli teises pooles aga veel NADH ja FADH_2 , ilma paralleelse CO_2 eraldumiseta. Kogu hingamisahela kohta tevikuna eraldub 4 e^- CO_2 kohta. Tsüklis on ka üks substraatse fosforüülimise koht.

► **FIGURE 16-10 The structure of acetyl CoA.**

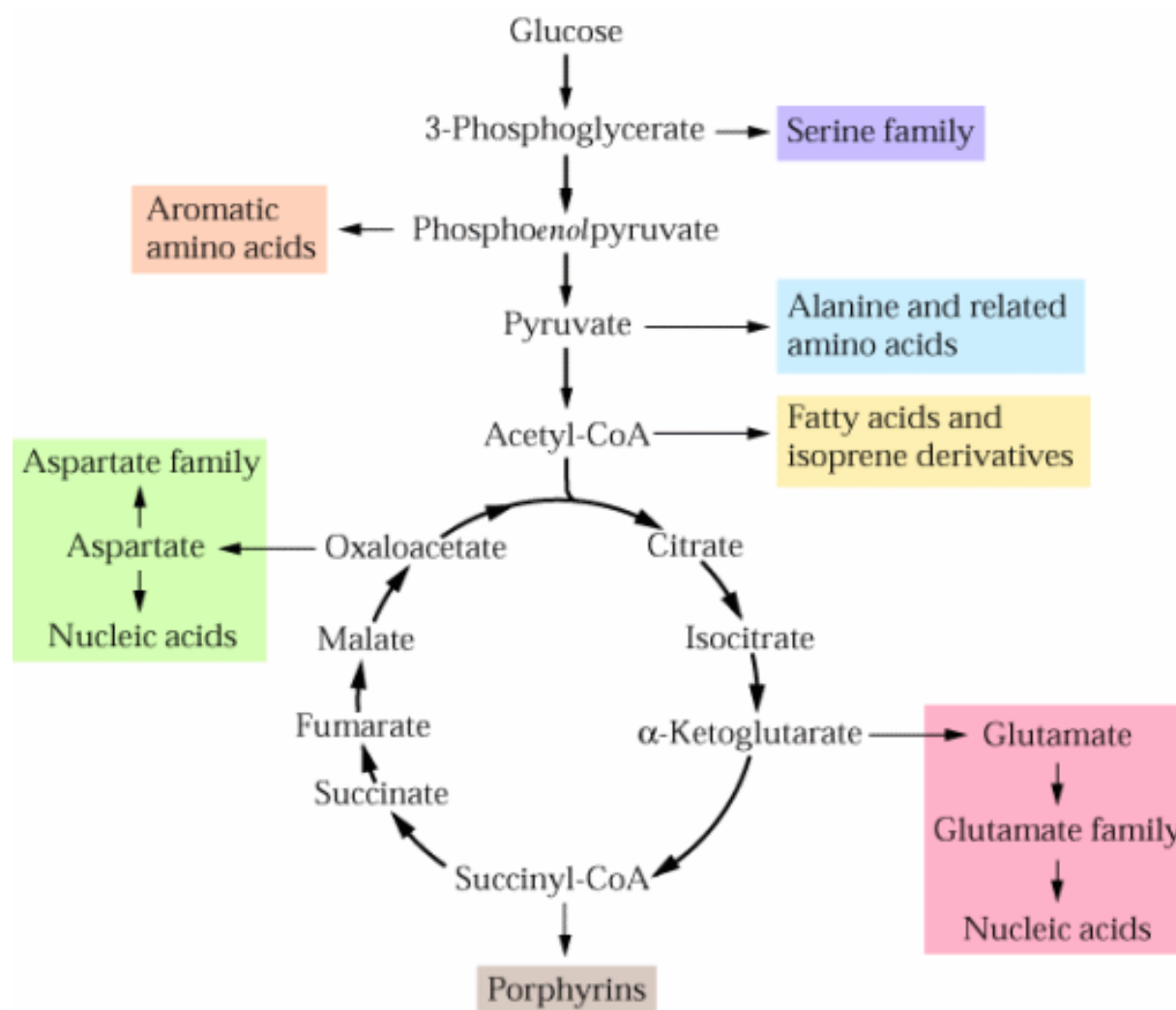
This compound is an important intermediate in the aerobic oxidation of pyruvate, fatty acids, and many amino acids. It also contributes acetyl groups in many biosynthetic pathways.



Koensüüm A on järjekordne ATP “derivaat”, milles kolmas fosfaat on asendatud pika ahelaga, mille lõppu väävli kaudu ühildub atsetüülijääk.

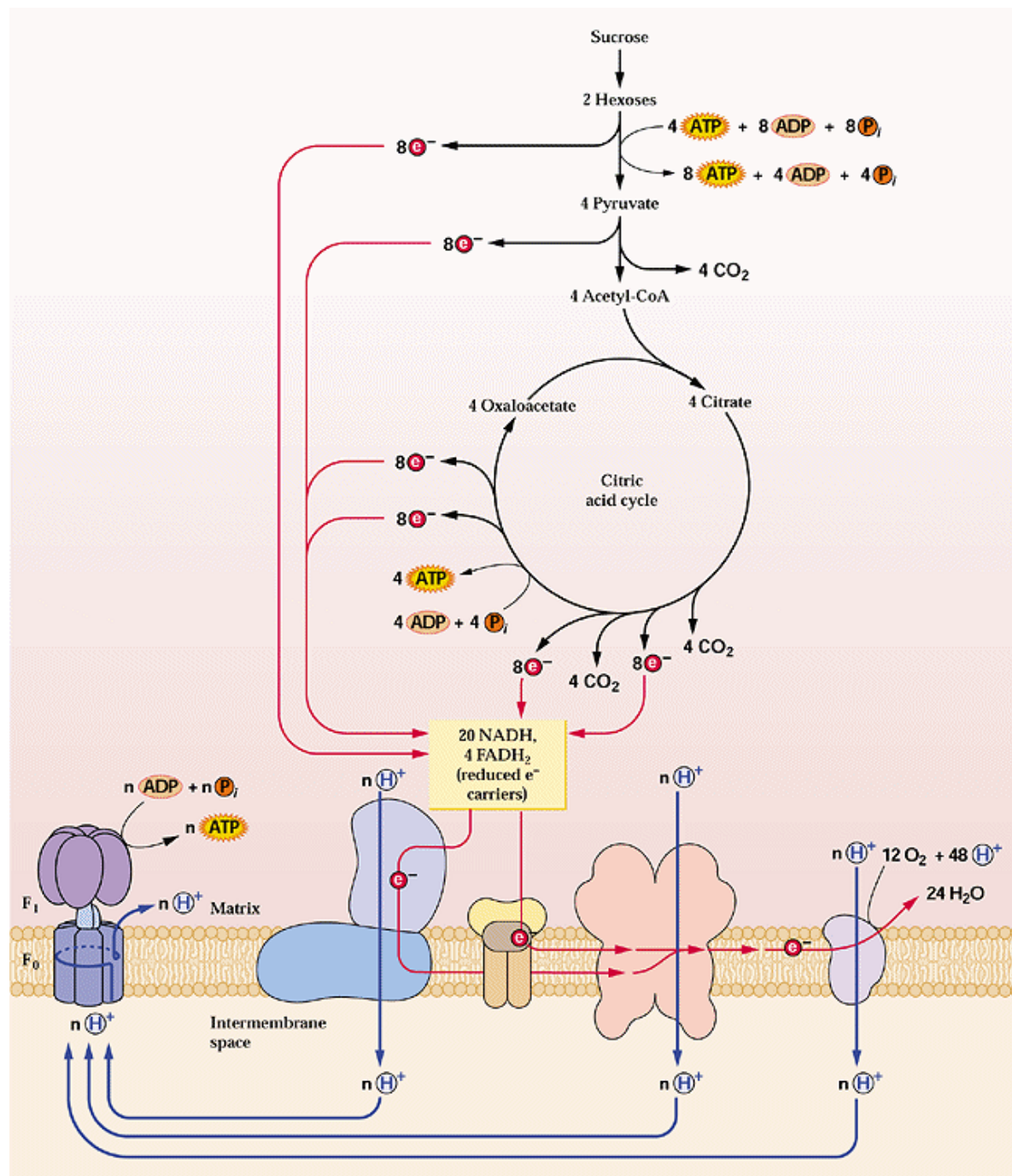


Krebsi tsükkel oksüdeerib püruvaati. Kõigepealt enne tsükklisse sisenemist oksüdeeritakse püruvaat atsetüüljäägiks, mis seostub koensüüm A –le ja eraldub CO_2 ja NADH . Atsetüüljääk kandub oksaalatsetaadile (4C) moodustades tsitraadi (6C). Viimane oksüdeeritakse alfa-ketoglutaraadiks, eraldades CO_2 ja NADH ning viimane omakorda suktsinaadiks, eraldades CO_2 ja NADH . Viimane reaktsioon on paardunud substraatse fosforüülimisega, milles osaleb koensüüm A. Edasi oksüdeerumine jätkub CO_2 eraldamata.

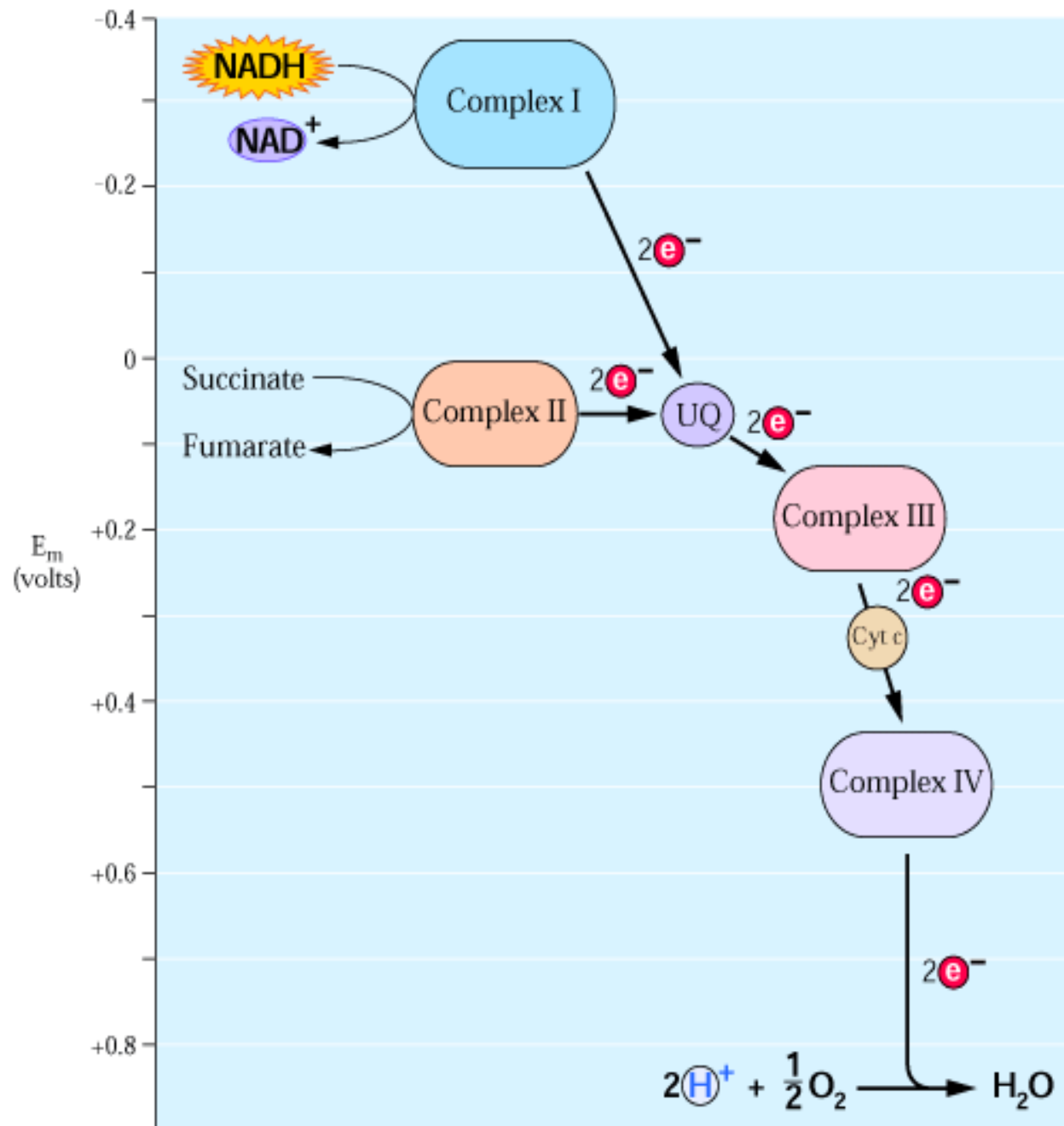


Krebsi tsükkel ei ole iseregenereeruv ja stöhhiomeetriliselt suletud, vaid peaaegu kõik glükolüüsi ja Krebsi tsükli vaheproduktid võivad ahelast väljuda, pannes aluse aminohapete (valkude), rasvhapete (isopreen, membraanid), samuti nukleiinhapete sünteesile. Hingamine on raku metabolismi ja energeetika tuumik, mis varustab aine ja energiaga teisi sünteesiahelaid. Osmootse rõhu konstantsuse tagavad translokaatorid.

Mitokondriaalne elektron- prooton-transport ja ATP süntees

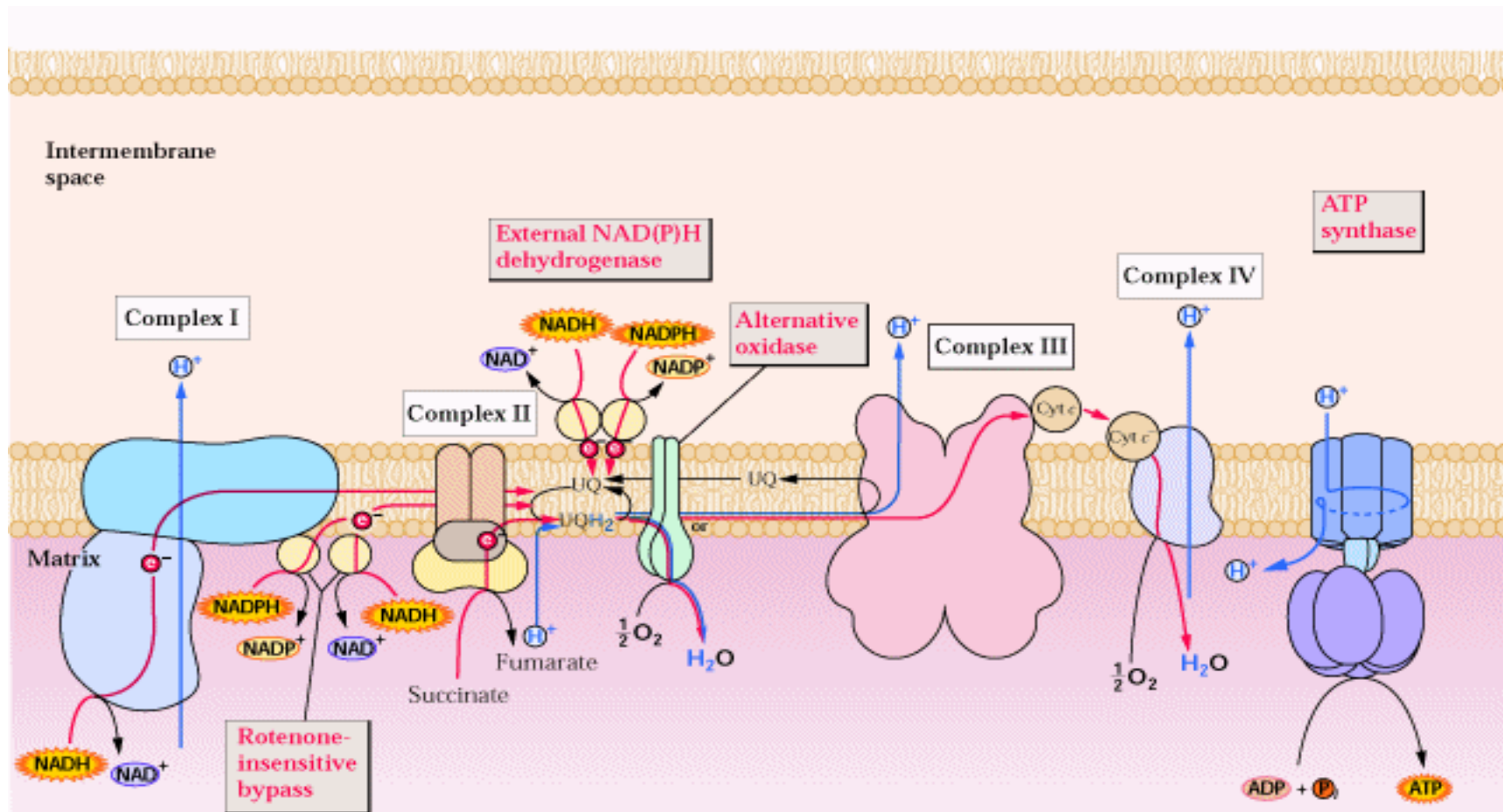


Aeroobsetes tingimustes (O₂ olemasolu) oksüdeeritakse tekkinud NADH (ka FADH₂) mitokondrite elektrontransportahela poolt, mis viib elektronid hapnikule, olles aga seejuures paardunud transmembraanse prootontranspordiga. Viimase poolt genereeritud energiat kasutatakse ATP sünteesiks, lastes prootonid läbi ATP süntaasi maatriksisse tagasi voolata.

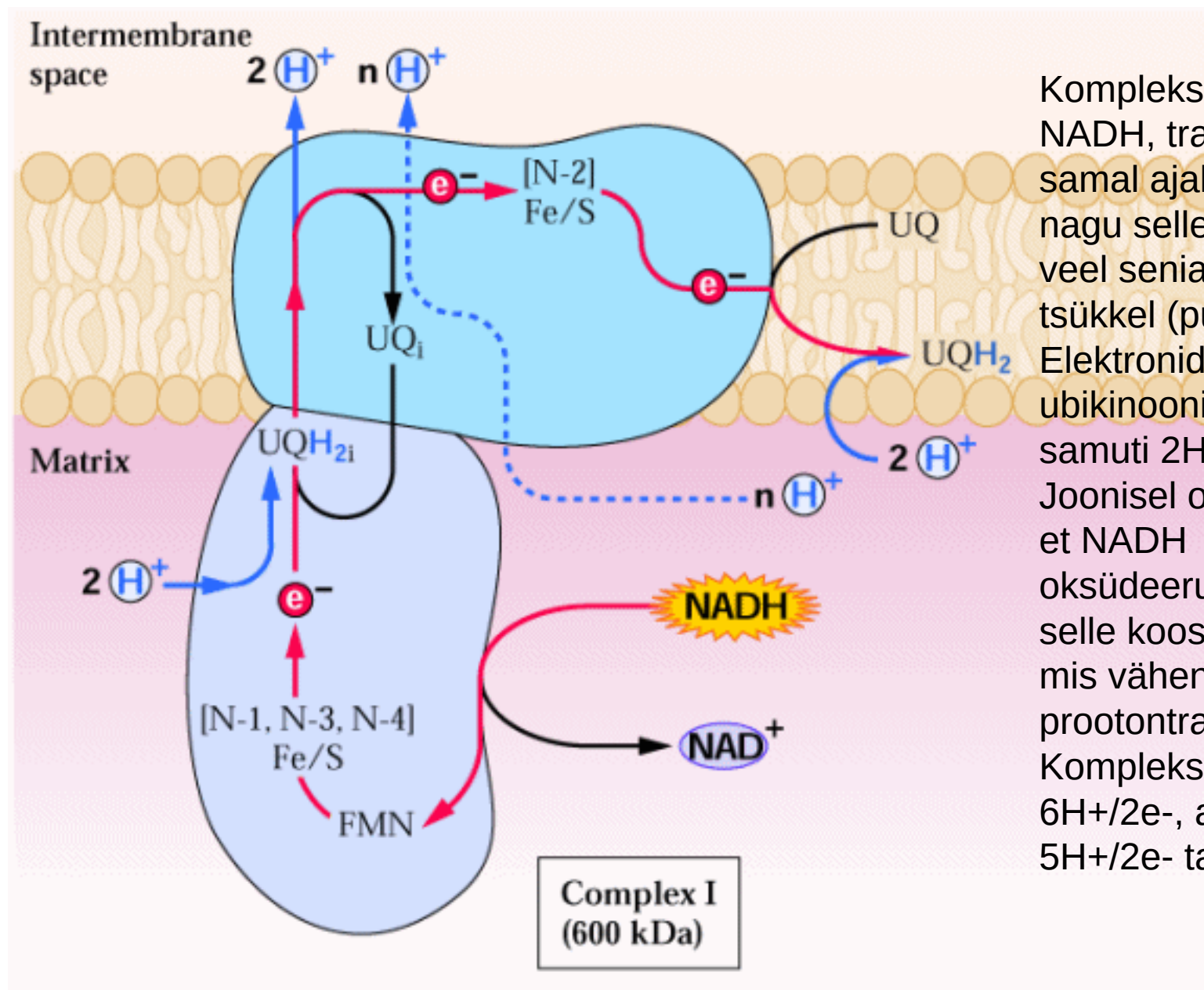


Mitokondrite elektrontranspordiahelas on potentsiaalilangus umbes 1.1 V, mis on palju suurem kui kloroplastides. Kloroplastides oli see suhe $12H^+/4e^-$, mis võimaldas sünteesida 3 ATP/ $4e^-$. Mitokondrites võiks see suhe olla suurem, sest e-kukuvad kõrgemalt.

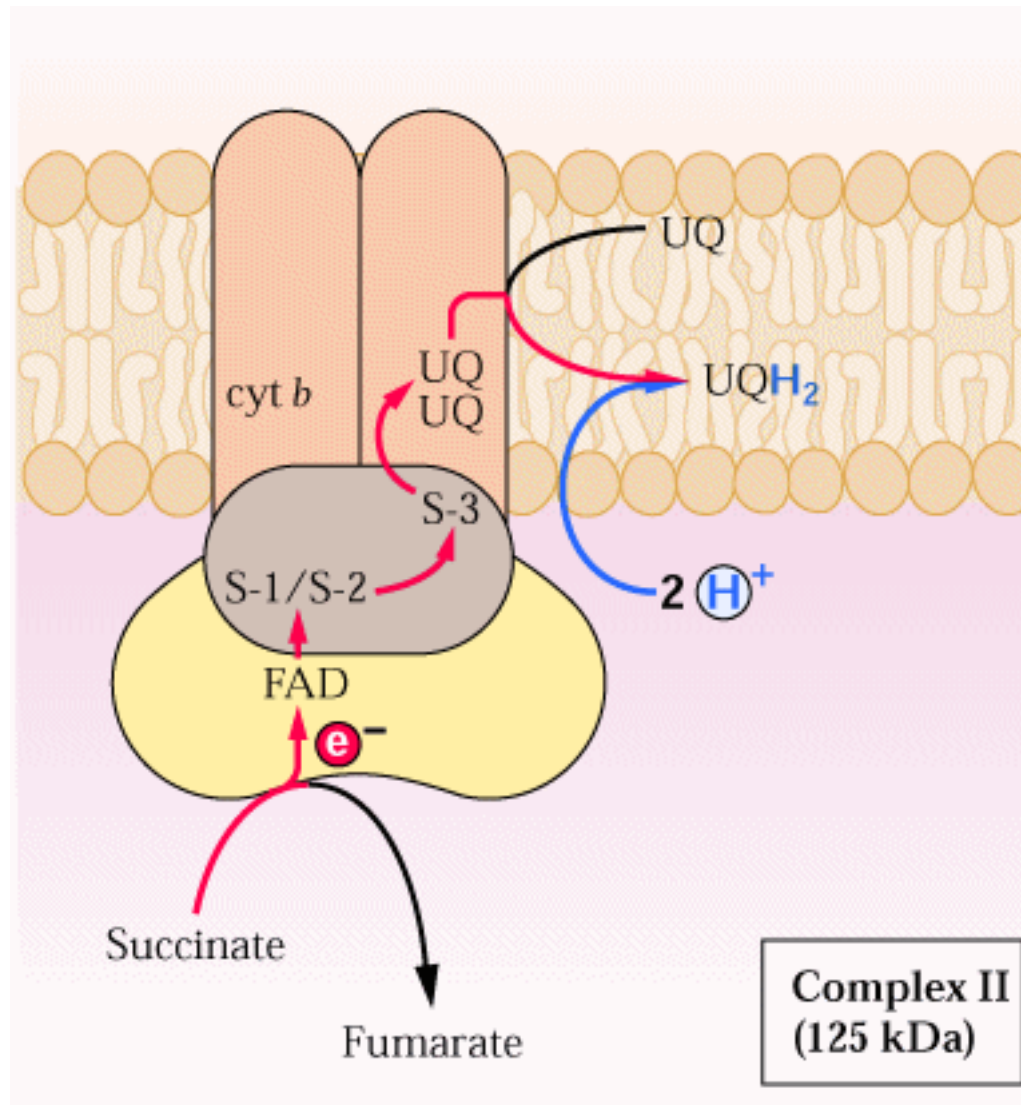
Mitokondris on elektroni kukumine O_2 -le väga järsk, mis tekitab võimaluse hapniku kontrollimatuks taandamiseks ja aktiivsete hapnikuvormide tekkeks. Seda aga tuleb vältida.



Mitokondriaalses elektrontranspordiahelas on neli peamist kompleksi. Kompleks I kaudu sisenevad elektronid NADH –lt. Kompleks II kaudu sisenevad elektronid FADH₂ –lt (suktsinaat-fumaraat üleminekul). Kompleks III teostab Q-tsükli (tsütokroom b₆c kompleks) ja Kompleks IV redutseerib hapnikku, moodustades vee. Lisaks võivad elektronid siseneda veel otse rasvhapetest ja taimedes ka NADPH-lt. Pange tähele, et prootoneid transporditakse maatriksist välja (joonisel ülal, membraanidevaheline ruum) ja need voolavad tagasi läbi ATP süntaasi. ATP sünteesitakse maatriksis.

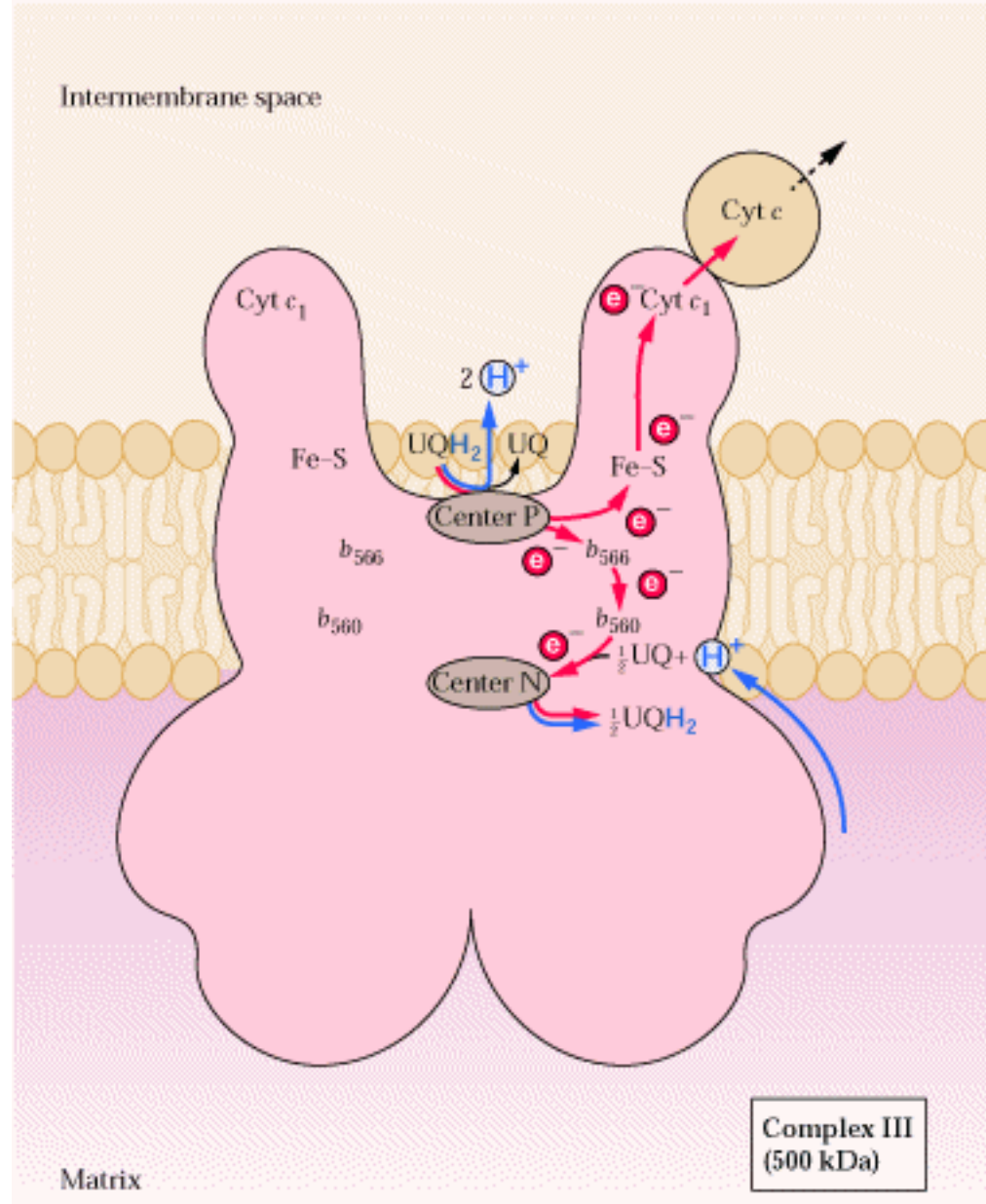


Kompleks I oksüdeerib NADH, transportides samal ajal $4H^+/2e^-$, nii nagu selle sees töotaks veel seniavastamata Q-tsükkel (punktirjoon). Elektronid kanduvad ubikinoonile, mis haarab samuti $2H^+/2e^-$. Joonisel on näitamata, et NADH oksüdeerumisel eraldub selle koosseisust H^+ , mis vähendab üldise prootontranspordi suhte Kompleks I juures $6H^+/2e^-$, asemel $5H^+/2e^-$ tasemele.

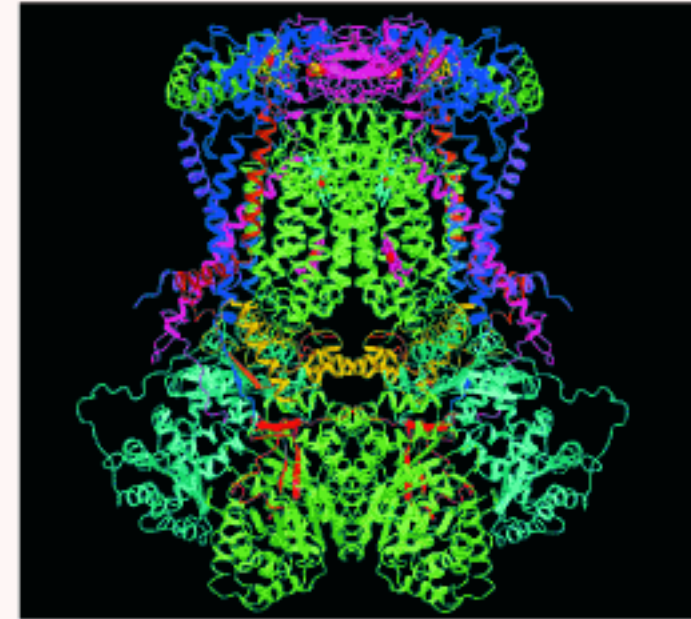


Kompleks II saab elektronid otse suktsinaat-fumaraat reaktsioonist, mis toimub membraanile ankurdatud Kompleks II juures, mitte vabalt difundeeruva NADH-ga, nagu Kompleks I juures. Elektronid kanduvad FAD ja kompleksile seotud ubikinooni kaudu vabale ubikinoonile, mis seob maatriksist $2\text{H}^+ / 2\text{e}^-$ (võrdle, ka PSII juurtes kanduvad elektronid vabale kinoonile seotud kinooni kaudu). Siin rohkem prootoneid üle ei kanta kui vaba ubikinooniga seostuvad. Tsütokroom b roll ei ole selge.

(A)

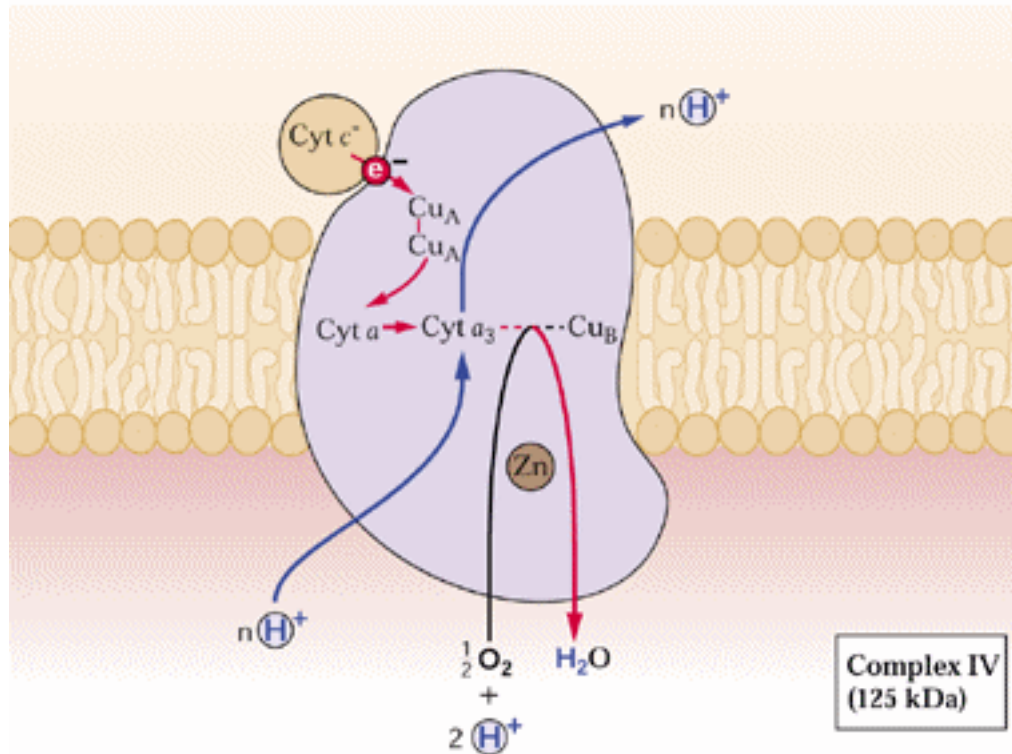


(B)

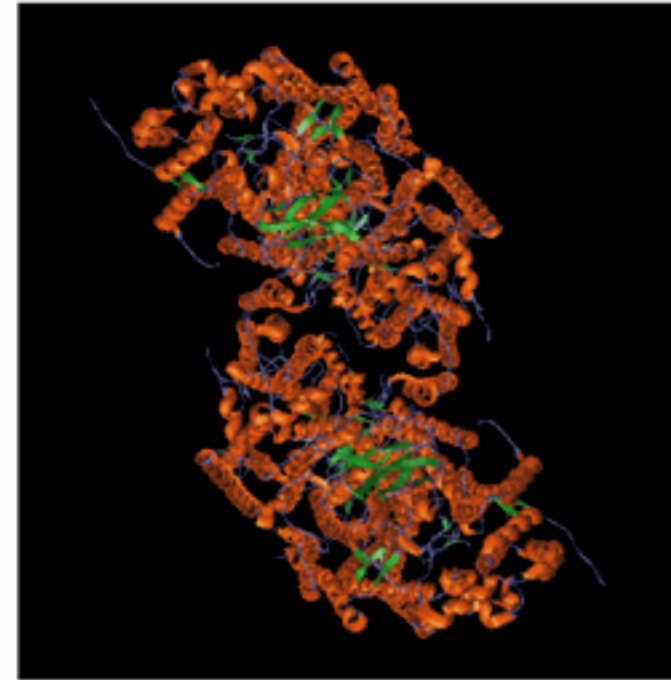


Kompleks III on vaste tsütokroom b6f kompleksile kloroplastides. Erinevus on see, et tsütokroom f asemel on tsütokroom c, aga mõlemad on ühte, c-tüüpi. Cyt f tähistus tuleneb sellest et tema avastati taimedes. Q-tsükkel töötab siin samamoodi kui kloroplastis (siin ta avastatigi). Aga järgnevaks vabaks e- kandjaks ei ole mitte plastotsüaniin, vaid tsütokroom c

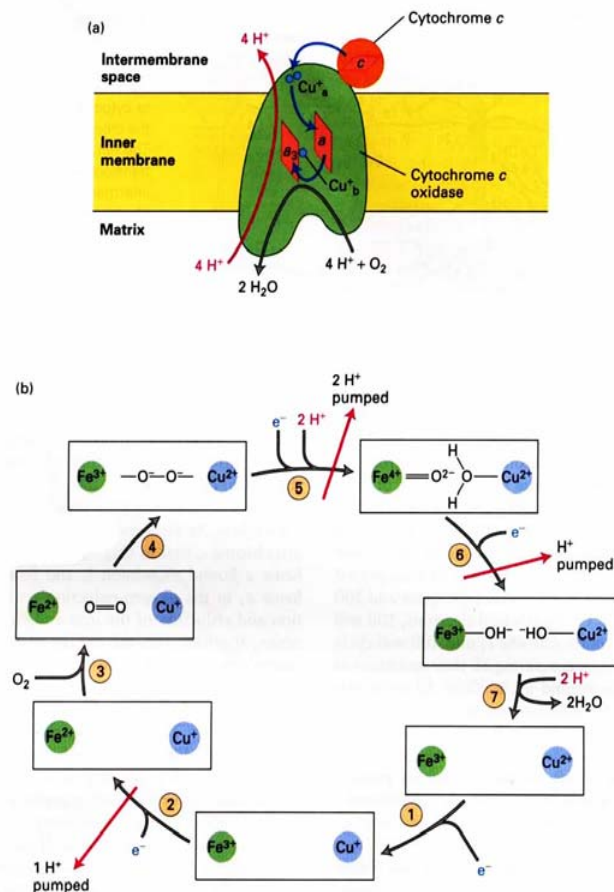
(A)



(B)



Kompleks IV (tsütokroom c oksüdaas) saadab elektronid hapnikule, moodustades vee. Kuna energiahüpe on suur, ei ole siin 4e- Mn kompleksi, nagu fotosünteesis ja hapniku taandamise molekulaarmehhanism on erinev vee oksüdeerimise molekulaarmehhanismist.



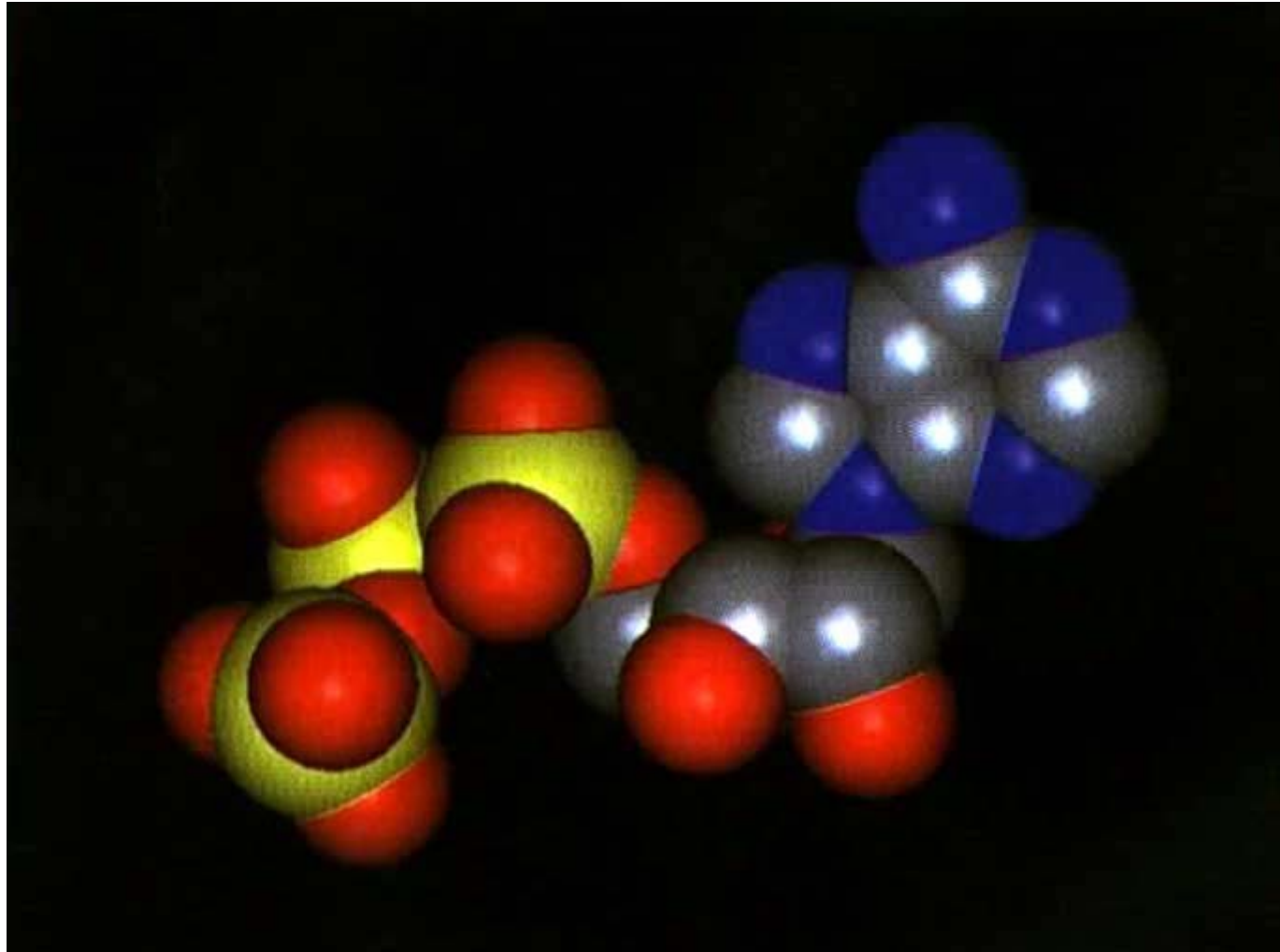
▲ FIGURE 16-26 Electron transport through the cytochrome c oxidase complex and coupled proton transport.

(a) Arrangement of electron carriers within the oxidase complex and flow of electrons from reduced cytochrome c to O₂. All the heme groups are shown in red. From the heme of reduced cytochrome c, one electron is transferred, via the Cu_a copper ions (green dots) and heme a, to the oxygen-reduction center, which consists of heme a₃ and the Cu_b copper ion. Four electrons, released from four molecules of reduced cytochrome c, together with four protons from the matrix, combine with one O₂ molecule to form two water molecules. Additionally, for each electron transferred from cytochrome c to oxygen, one proton is transported from the matrix to the intermembrane space, or a total of four for each molecule of O₂ reduced to two of H₂O. (b) Proposed intermediates in the reduction of oxygen to water. Four electrons, released sequentially from four molecules of

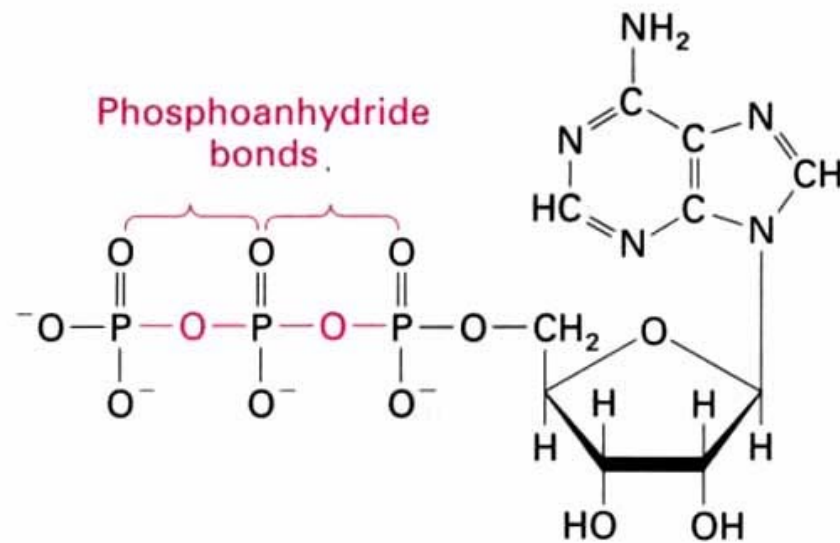
reduced cytochrome c, are transferred sequentially to the bimetallic Fe·Cu_b oxygen-reduction center. In reactions (1) and (2), two electrons are added, reducing the Fe³⁺ in the heme to Fe²⁺ and the Cu²⁺ to Cu⁺. Then an O₂ molecule binds to the oxygen-reduction center (reaction (3)), immediately followed by the transfer of two electrons, one from Fe²⁺ and one from Cu⁺, forming the peroxide anion O₂²⁻ and regenerating Fe³⁺ and Cu²⁺ (reaction (4)). In reaction (5), one electron and two protons are added, forming an unusual Fe⁴⁺=O²⁻ intermediate. The addition of the fourth electron (reaction (6)) and two more protons (reaction (7)) forms two molecules of water and regenerates the initial Cu²⁺-Fe³⁺ oxygen-reduction center. The translocation of four protons from the matrix space to the intermembrane space occurs during reactions (2), (5), to (6). [Part (a) adapted from R. Williams, 1996, *Nature* 376:643. Part (b) adapted from H. Michel, 1998, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 95:12819.]

Hapniku taandamise reaktsioonides osalevad 2 tsütokroomi (Fe³⁺) ja 2 Cu²⁺ elektronikandjat. Vaheastmetena esinevad ebaharilikud hapniku taandusseisundid ja ka Fe⁴⁺ seisund. Seega, O₂ taandamine 2H₂O tasemele on keerukas keemiline protsess. Vee moodustumisel neeldub kristas 4H⁺ /4e⁻ kohta. V'idetakse aga, et lisaks transporditakse veel 4H⁺/4e⁻ l'bi membraani. See oleks aga prootonite liikumine elektronidele vastusuunas, mis on energeetiliselt v'heusutav. Pigem ehk segatakse H⁺ seostumine O₂-ga tema transportimisega läbi membraani.

ATP süntees mitokondrites

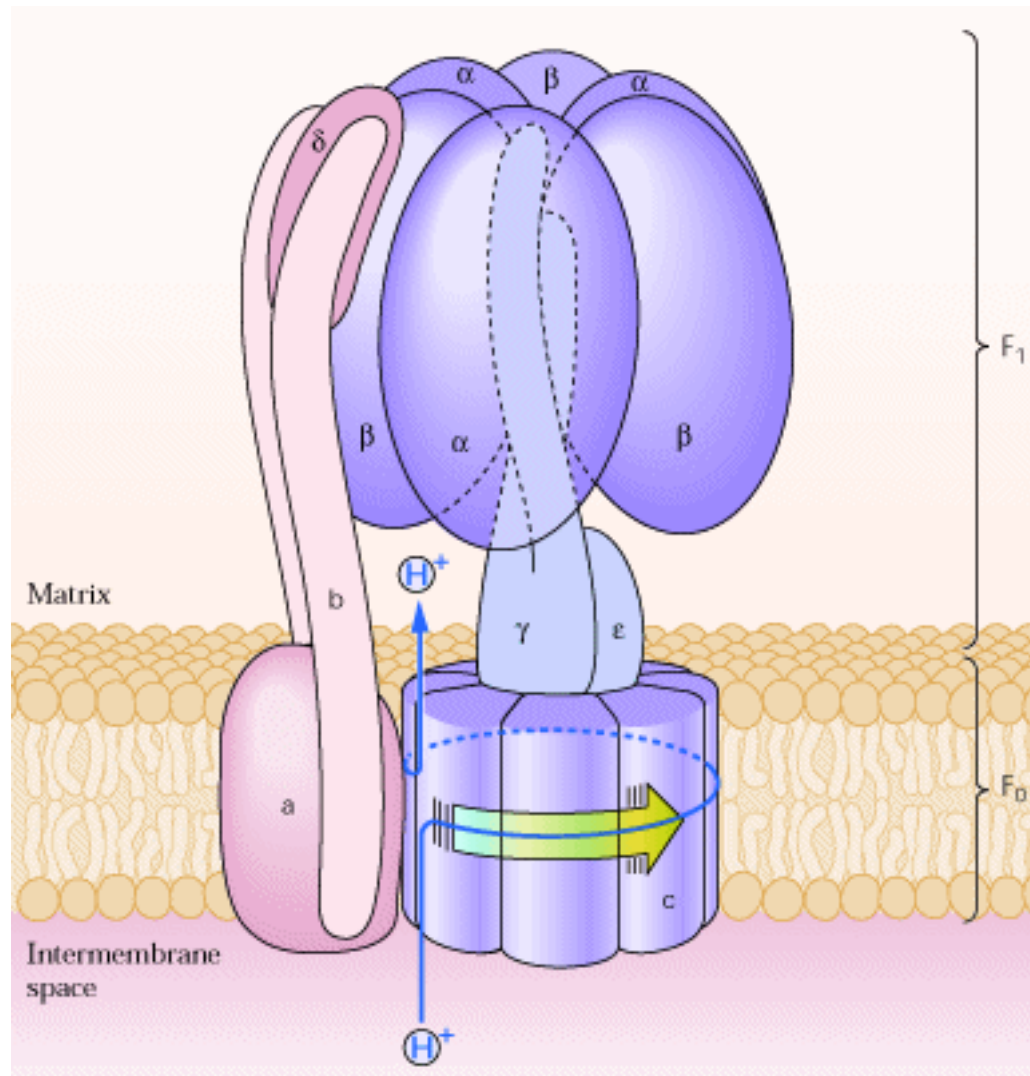


See toimub põhimõtteliselt samamoodi nagu kloroplastides

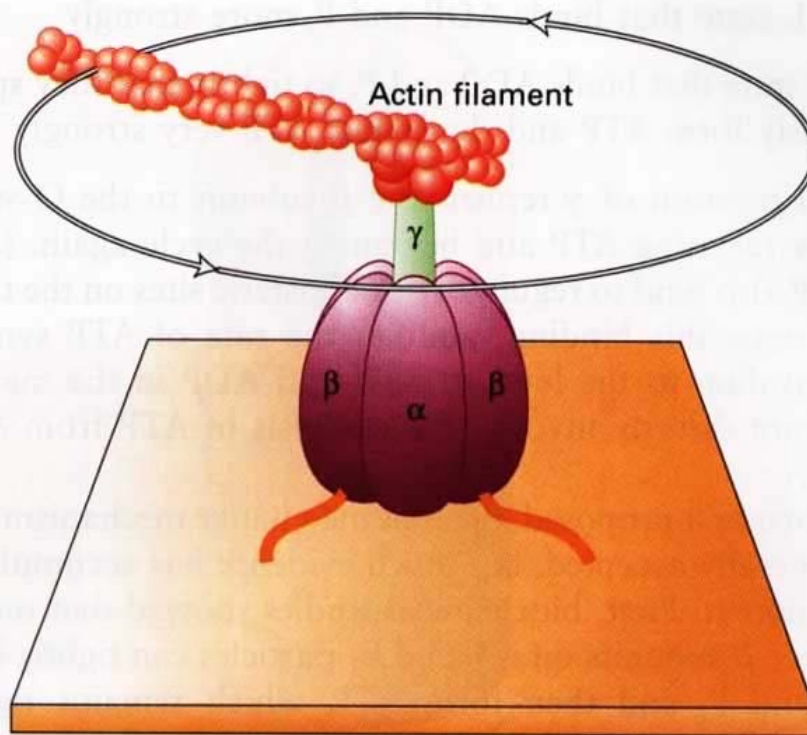


Adenosine triphosphate
(ATP)

▲ **FIGURE 2-24** In adenosine triphosphate (ATP), two high-energy phosphoanhydride bonds (red) link the three phosphate groups.

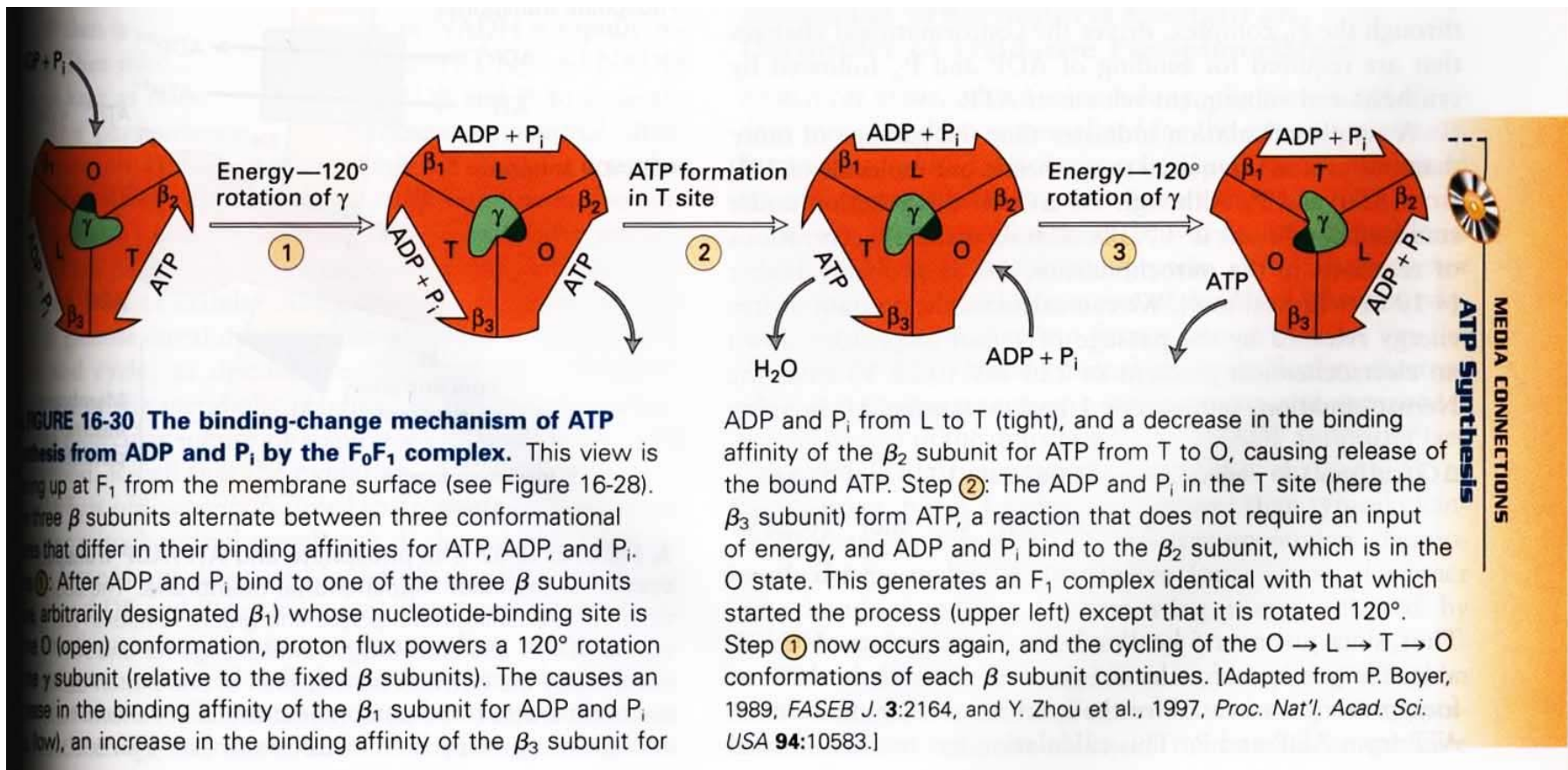


Viimastel andmetel on kloroplastide ATP süntaasi rootoris 14segmenti, mitokondris aga 9 või 12. Seega, prootonite kulu võib vastavalt olla kas 4.66, 4.0 või 3.0. Viimane variant tõstaks tublisti mitokondriaalse ATP sünteesi efektiivsust



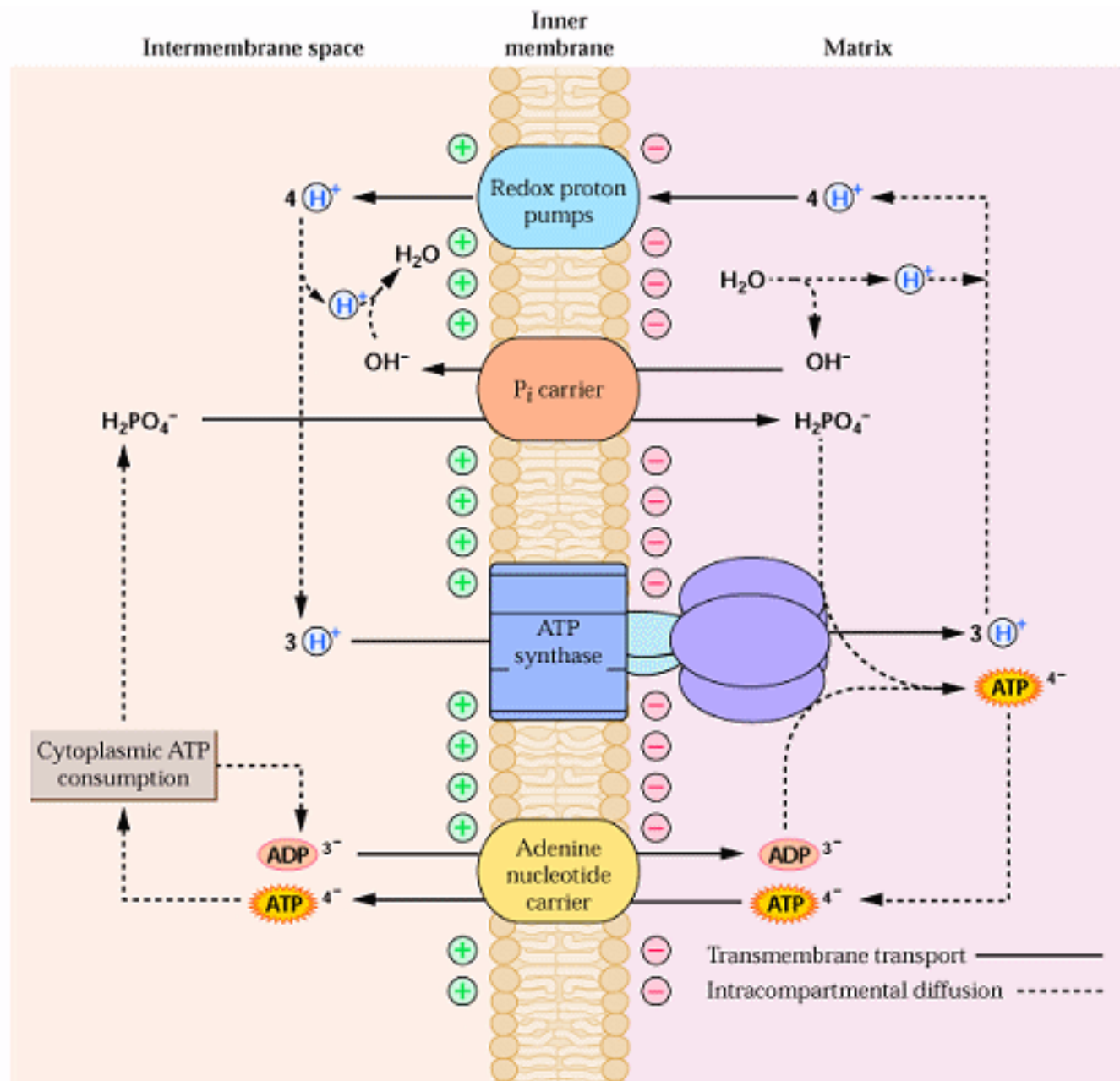
▲ **FIGURE 16-31 Demonstration that the γ subunit of the F_0 complex rotates relative to the $(\alpha\beta)_3$ hexamer in an energy-requiring step.** F_1 complexes were engineered that contained β subunits with an additional His₆ sequence, which caused them to adhere to a glass plate coated with a metal reagent that binds histidine. The γ subunit was engineered to attach to a fluorescently labeled actin filament. Using a fluorescence microscope, the actin filaments were seen to rotate counterclockwise in discrete 120° steps in the presence of ATP, powered by ATP hydrolysis by the β subunits. [Adapted from H. Noji et al., 1997, *Nature* **386**:299; and R. Yasuda et al., 1998, *Cell* **93**:1117.]

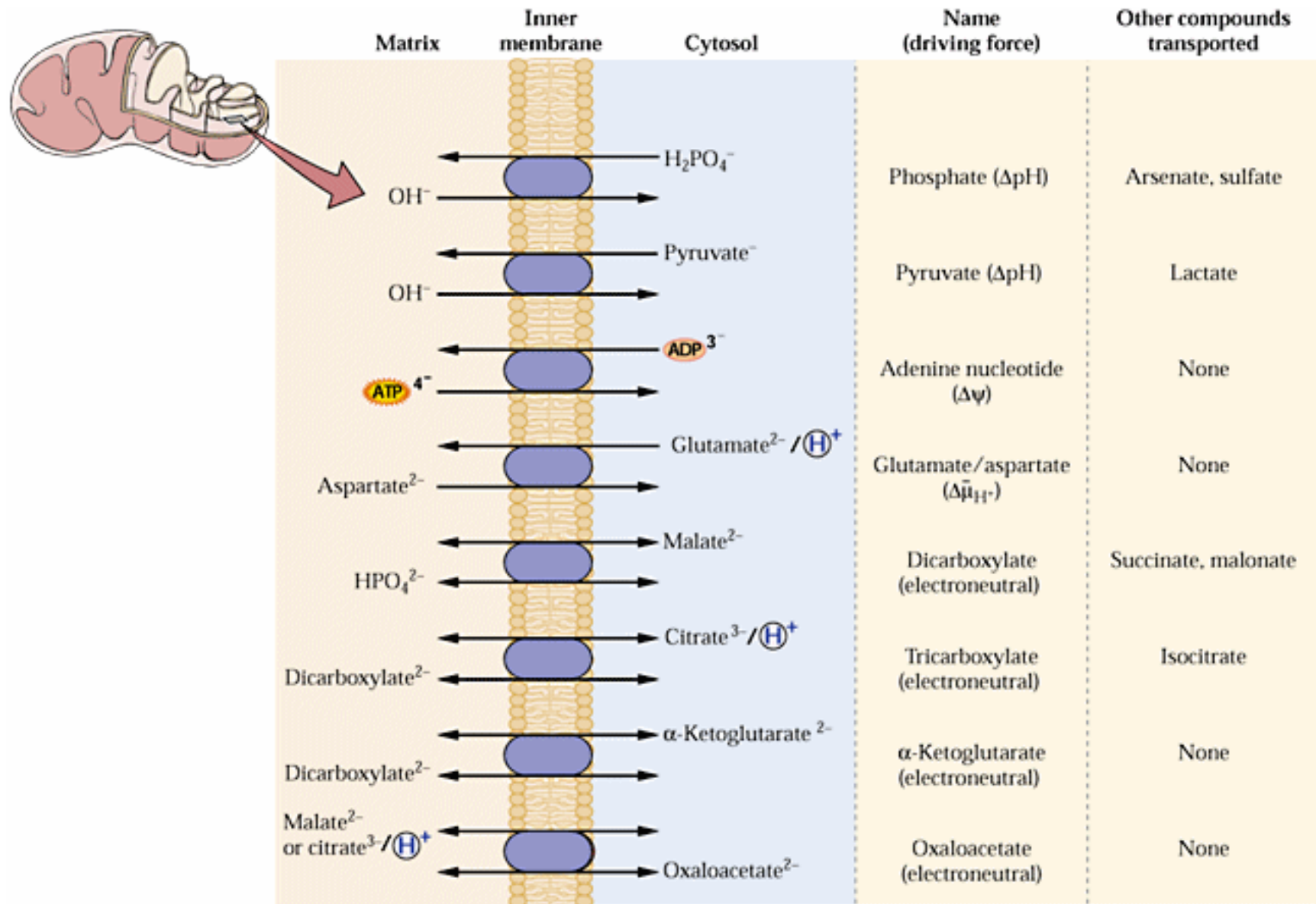
Ilus katse, mis demonstreerib, et gamma-valk tõepoolest pöörleb oma telje ümber. Pange tähele, et demonstreeriti pöörlemist ATP hüdrolüüsi reaktsioonis, prootoneid läbilaskev C kompleks oli mudelis puudu



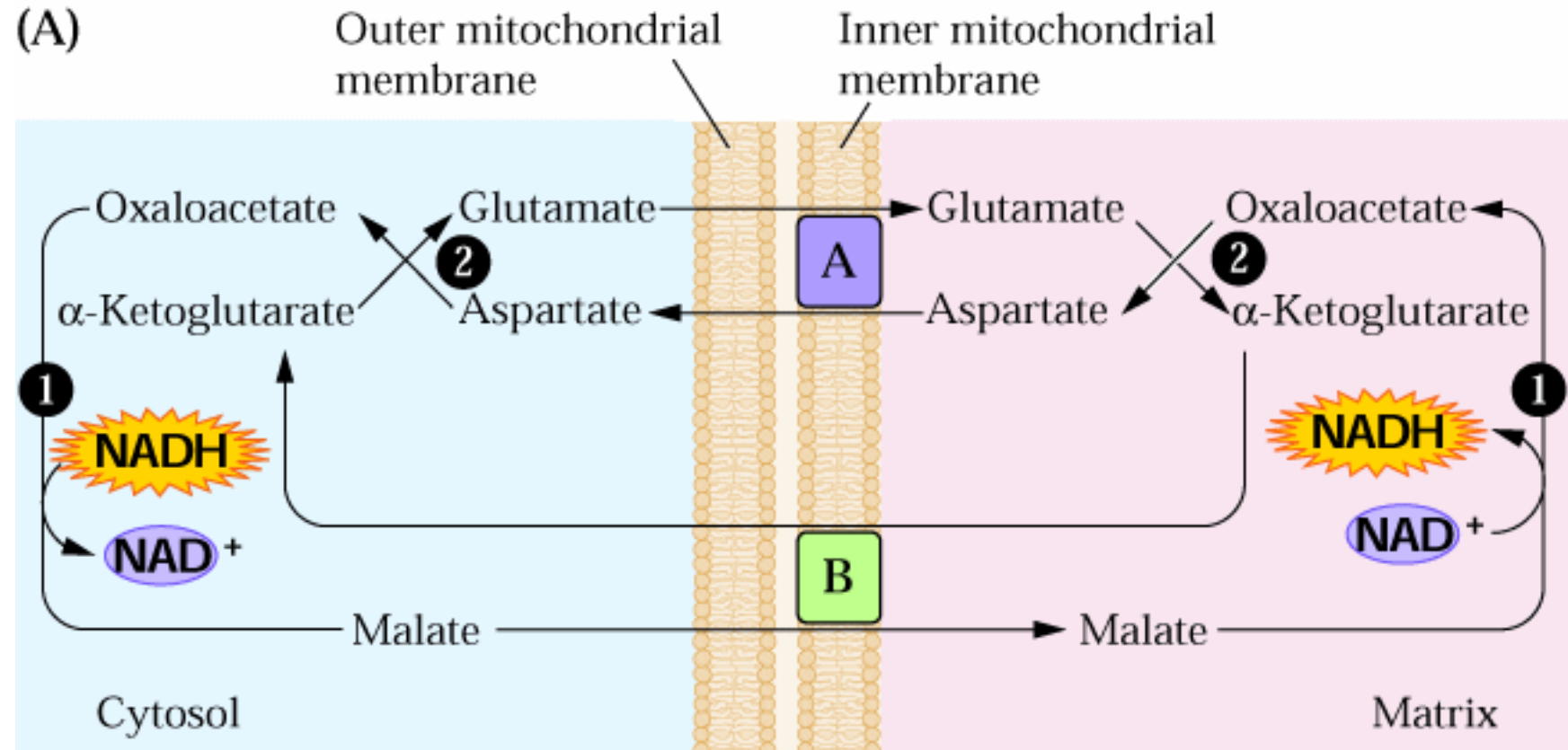
Subühik beta3 on ainuke, milles reaktsiooni faaside vaheldumise järjekord on õigesti kirjeldatud. Ka ülejäänud kaks subühikut läbivad samad faasid, aga nihkega 120 kraadi.

Metaboliitide transport mitokondri ja tsütosooli vahel



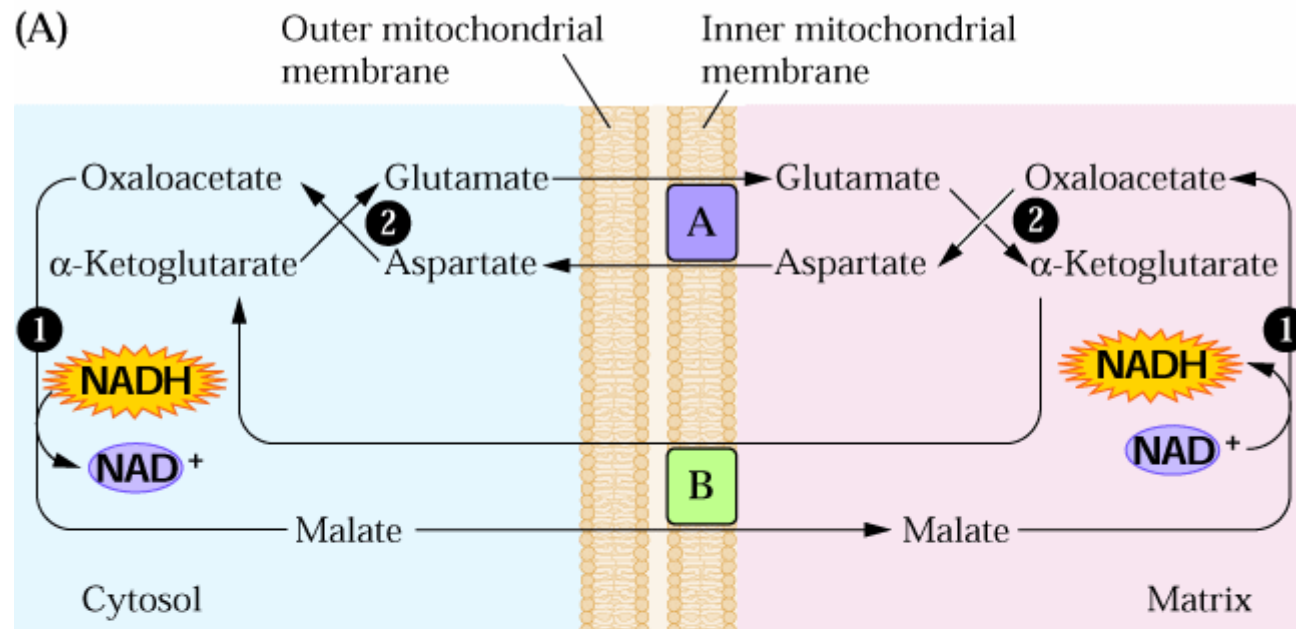


(A)



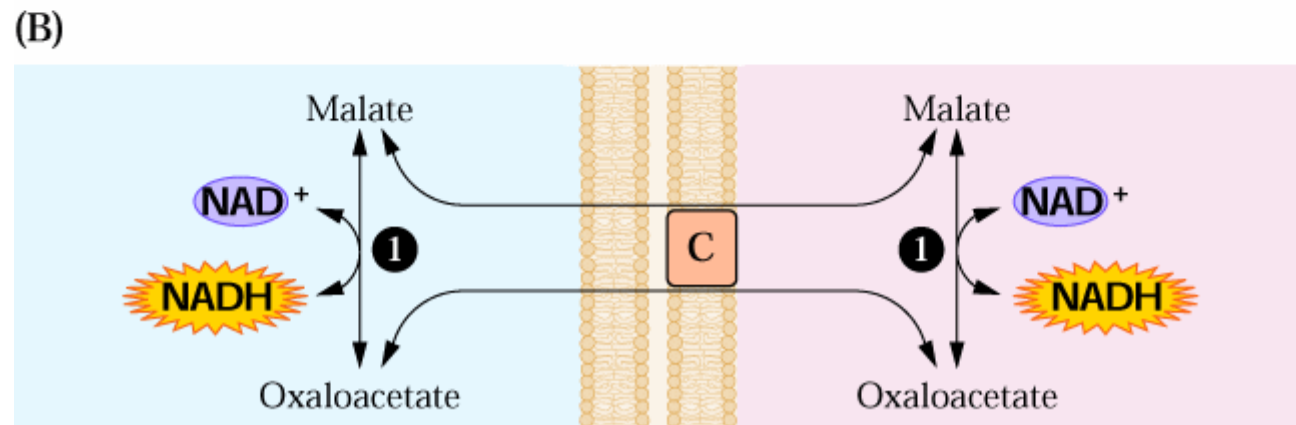
A Glutamate/aspartate carrier

B α -Ketoglutarate carrier



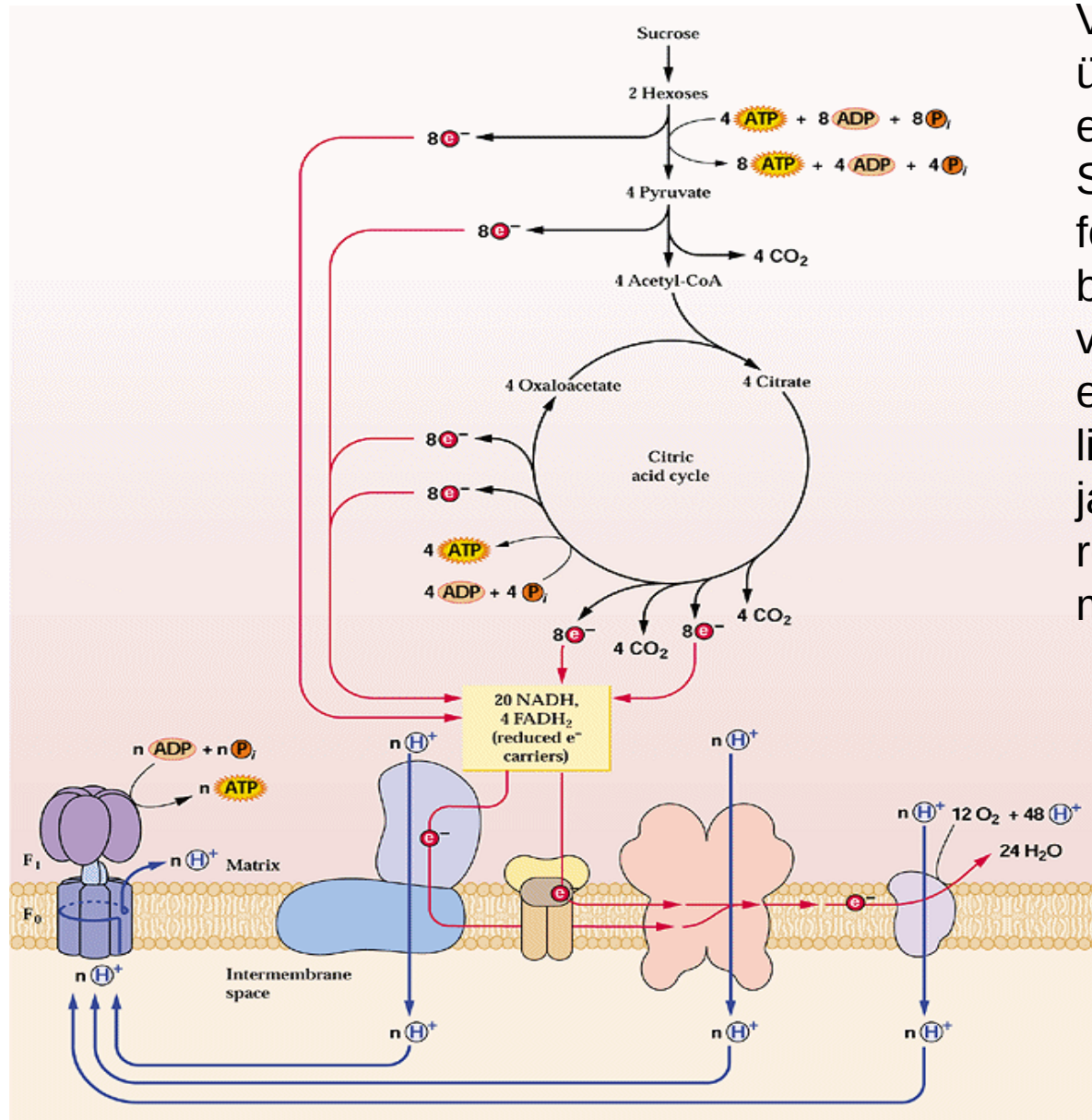
A Glutamate/aspartate carrier

B α-Ketoglutarate carrier



C Oxaloacetate transporter

Hingamise bilanss



Väidetavalt produtseeritakse ühe glükoosi (6C) kohta 36 ATP, ehk 6ATP eralduva CO₂ kohta. Seda on 2 korda rohkem kui fotosünteesis. Püüdes ise H⁺ bilanssi kokku seada saame aga vähem, eriti kui kahelda selles, et kompleks IV transpordib lisaks H₂O sünteesile veel 4H^+ ja kui eeldada, et ATP süntaasi rootor teeb täispöörde 14 H⁺, mitte 9 H⁺ transpordi arvel.

Hingamise ATP saagise arvutus

Lähtume glükoosist ja arvutame saagise 6C kohta.

Substraatse fosforüülimisega saadakse 2 (glükolüüs) + 2 (Krebsi tsükkel) = 4 ATP

6CH₂O oksüdeerumisel eralduvad 6x4=24 e⁻, mis taandavad 10 NADH + 2 FADH₂

Arvutame ülekantud H⁺ arvu IGA NADH kohta:

Compl. I:

4 (sisemine Q-tsükkel)+ 2 (ubikinooni taandamine) – 1 (vabaneb NADH –st)=5

Compl III: 2 (Q-tsükkel lisaks ubikinooni oksüdeerimisele)

Compl IV: 2 (neelduvad H₂O tekkel) {+2, kui toimub veel lisatransport}

Summa iga NADH kohta on 9 (või 11 H⁺)

Arvutame ülekantud H⁺ arvu IGA FADH₂ kohta

Compl. II: 2 (ubikinooni taandamine); Compl III: 2 (Q-tsükkel); Compl IV: 2 (või 4)

Summa iga FADH₂ kohta on 6 (või 8).

Glükoosist tekkiva 10 NADH kohta transporditakse 90 (või 110 H^+)

2 $FADH_2$ kohta transporditakse 12 (või 16 H^+),

Kokku kas 102 (või 126 +).

Püruvaadi impordil kulub 2 H^+ kahe püruvaadi kohta, seega ATP sünteesi tarbeks jääb kas 100 või 124 H^+ .

ATP süntaas nõuab kas 4 või 3 H^+ iga ATP kohta, ADP ja P_i sissetransport omakorda kumbki ühe H^+ , seega 1 ATP sünteesiks võib kuluda kas 6 või 5 H^+ . Kui arvutame kuluga 6 H^+ , siis sünteesitakse prootontranspordi abil kas $100/6=16.6$ või $124/6 = 20.6$ ATP, lisades siia 2 substraatsel teel sünteesitud saame kogusaagiseks kas 18.6 või 22.6 ATP glükoosi kohta.

Kui aga prootonkuluks arvutada $5H^+/ATP$, saame vastavad arvud $100/5 = 20$ või $124/5=24.8$. Lisades ka kaks substraatsel teel sünteesitud, on summaarne saagis kas 22 või 26.8 sõltuvalt sellest, kas kompleks IV kannab lisaprootoneid läbi membraani või ei kanna.

Nii et õpikutes levinud numbrit 36 ATP glükoosi kohta ei saa mitte kuidagi.