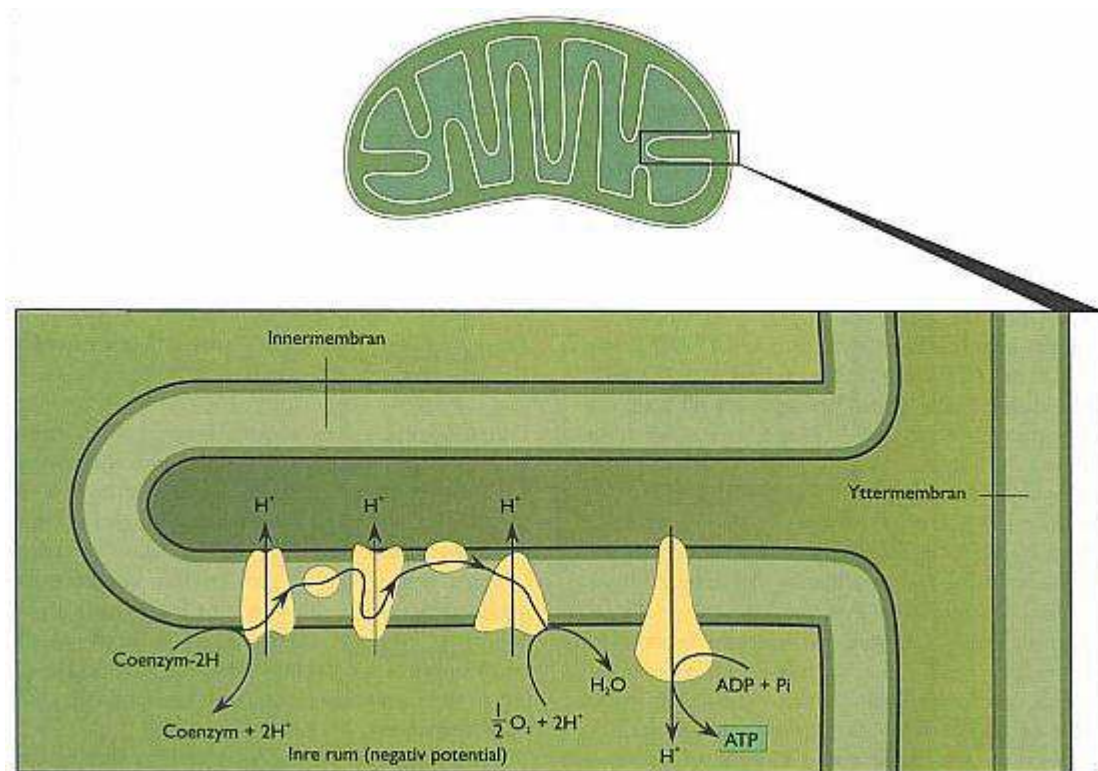


Oxidative Phosphorylation and Mitochondrial Funktion



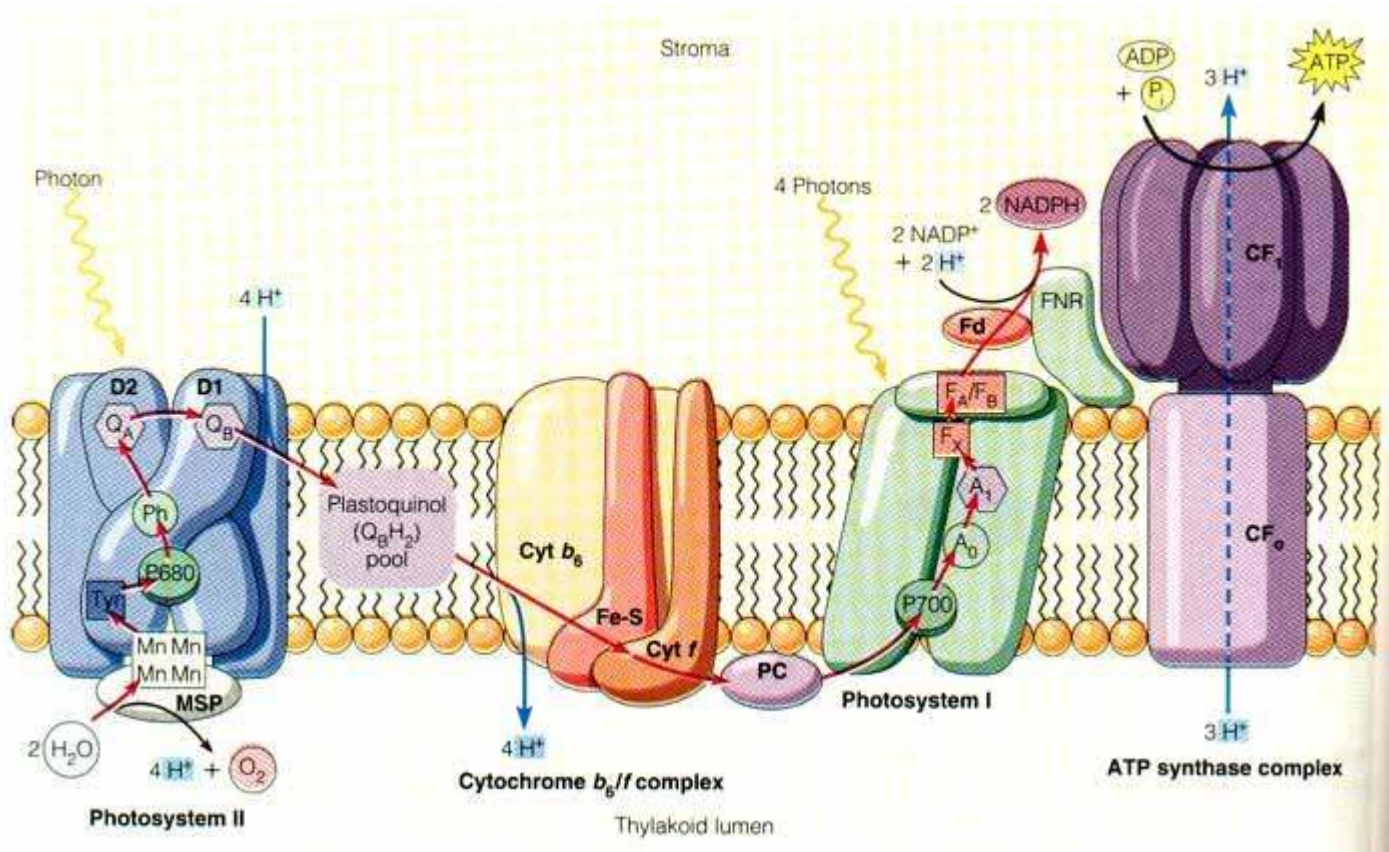
(Kilde: hem.passagen.se/static-electricity/etk.html)

Energi fra oxidation af glukose bruges til at lave energi-rige bindinger af ATP under proces **oxidative fosforylering**.

Energi af oxidation af glukose får elektrontransportkæden fra citronsyrecyklus og de andre processer fra de reducerede coenzym NADH og FAD(2H). Elektrontransportkæden begynder ved hydrogen ion fjernes fra NADH og omdannes til proton og 2 energirige elektroner (NADH dehydrogenase kompleks I). Elektroner bliver transporteret videre i de diverse komplekser (oxidation/reduktion). Elektroner i det sidste ende doneres til O₂, som reduceres til H₂O. Det er her, hvor der bliver brugt al den ilt, vi indånder. Netto udbytte af oxidativ fosforylering giver ca. 2.5 mol ATP af NADH og 1.5 ATP af FAD(2H).

Kemiosmotisk model forklarer, hvordan energien fra transport af elektroner til O₂ transformeres til høj-energi fosfatbindinger af ATP.

Transportkæden indeholder 3 store **proteinkomplekser I, III og IV** i den indre mitokondrielle membran. Gennem disse komplekser opstår der desuden serier af oxidation-reduktion reaktioner, hvor protoner transformeres fra mitokondrielle matrix til cytosoliske side af den indre mitokondrielle membran. Pumpning af protoner ud af matrix skaber en elektrokemisk gradient, som udlignes når protoner strømmer tilbage til matrix gennem ATPase. Da membranen er impermeabel for protoner, kan de ikke diffundere tilbage til matrix. Derfor vil pH være lidt sur i cytosol og i det indre membranrum end matrix, da det indre membranrum har højere koncentration af protoner. Proton pumpende funktion kontrollerer transport af elektroner og O₂ forbrug.



(Kilde: <http://www.bio.davidson.edu/Courses/Molbio/MolStudents/spring2005/Carlson/atp%20synthesis.jpg>)

Kompleks 1: NADH dehydrogenase, indeholder adskillige FMN (flavin mononukleotid) og jernsulfat, Fe-S og bindingsted for CoQ.

Kompleks 2: CoQ (coenzyme Q) (eneste komponent er ikke proteinbundet, kan diffundere frit gennem membranen, transporterer elektroner fra kompleks I til III uden at involvere selve kompleks II) Egentligt er succinate dehydrogenase (kompleks II), glycerol 3-fosfat dehydrogenase, ETF:Q oxidoreduktase alle transporterer elektroner uden at have proton pumpende mekanisme.

Kompleks 3: Cytochrome b-c1

Cytochrome c (en lille protein i den indre membran, der transporterer elektroner fra kompleks III til IV)

Kompleks 4: Cytochrome oxidase (indeholder O₂-binding site, når O₂ modtager elektroner fra kæden, reduceres den til vand, den skal have hele 4 elektroner for at reducere til 2 H₂O, som den opfanger med Cu⁺, har lav affinitet for O₂)

Kompleks 5: ATP syntase, se tegningen nedenfor.

CoQ er fedtopløseligt, består af 10 x 5-carbon isoprenoid. Hvis den kun modtager 1 enkelt elektron, producerer den en form for toksisk oxygen, frie radikal i kroppen. Først når den har modtaget 2 elektroner, er den fuldt reduceret.

1,3 og 4 er multi-subenhed protein-komplekser, hvor der er pumpefunktion gennem membranen.

Der er energireduktion på ca. 16 kcal når elektroner passerer gennem enhver af disse komplekser. Denne energi bliver brugt til at flytte protoner imod koncentrationsgradient.

Cyanid (blåsyre) hæmmer oxidativ fosforylering via at hæmme cytochrome oxidase. Den binder sig til Fe³⁺ i hæm-gruppen af cytochrom aa₃ og forhindrer transport af elektroner til O₂.

Hver **cytochrom** indeholder en bundet hæm-gruppe, der har forskellige reduktions potentiale. F.eks. kompleks III har højere energi niveau end kompleks IV.

(kilde: home19.inet.tele.dk/vikinger/Kondi/KrebsCy.htm)

Når protoner fra indre membranrummet strømmer ind gennem **F₀ pore** via **glutamyl carboxylsyre** i den indre membran, roteres c subenhed (F₁ hovedstykke). Rotationen medvirker til at afsløre en anden proton-holdig c subenhed, der åbnes til matrix og glutamyl carboxylsyre frigør protonen. Ved hver rotation ændres konformationen af c subunit og der frigøres ATP fra den ene site, mens den anden site katalyserer syntese af ATP. Der skal være 12 protoner til at dreje rotator 1 gang rundt, og der syntetiseres 3 ATP. Alfa-beta-subenheder (3 af hver) indeholder en katalytisk site for ATP syntese, hvor den ene katalyserer syntese af ATP ud fra ADP og P_i, og den anden frigør ATP.

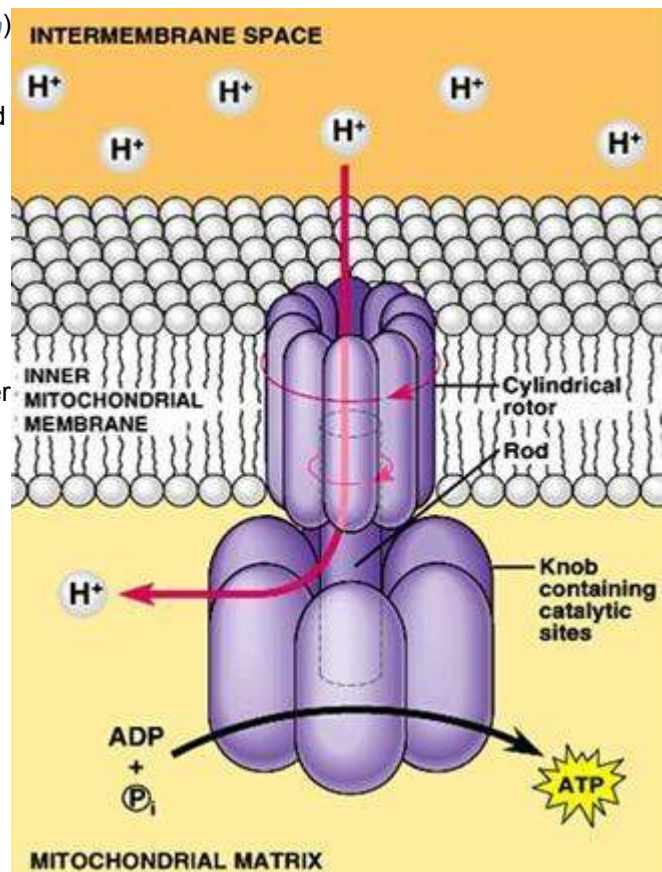
ATP bliver veksles med ADP til indre

membranrummet via **ATP-ADP-translokase**. Man

kalder den også for antiport, da den veksler et molekyle med en anden, der minder om det. Da ATP indeholder 4 negative ladninger og ADP kun 3, bliver udveksling promoveret af elektrokemisk potential gradient, så netto effekt er transport af 1 negativ ladning fra matrix til cytosol.

Hvis protoner går gennem matrix udenom ATPase og udligner elektrokemisk proton gradient, vil der ikke generere ATP. Denne mekanisme kaldes for **ukoblede oxidativ fosforylering**. Mitochondriels funktion vil derfor være tabt. Ukoblede proteiner er fedtopløselige og fanger protoner, fordi de findes i høj koncentration i indre membranrummet, og frigør dem i matrix. Det stimulerer elektrontransportkæden, som øger rate af NADH og FAD(2H) oxidation og producerer varme.

De eksisterer som en stor familie: UCP1 i brunt fedtvæv, UCP2 i de fleste celler, UCP3 i skeletmuskulatur og UCP4 og UCP5 i hjernen. Hvis de aktiveres, frigøres der store mængder af energi, der frigives som varme.



Netto energi fra kompleks I til IV fra oxidation af NADH er -53 kcal og fra FAD -41 kcal, den er meget negativ, måske en af grundene til at man ikke kan syntetisere O₂ fra H₂O. Energi fra reduktion af O₂ bruges til at fosforilere ADP til ATP af ATPase (**F₀F₁ATPase**).

Hvis der ikke er ilt tilstede til at acceptere elektroner, vil der ikke genereres ATP i oxidativ fosforyleringen fordi elektroner holdes tilbage i kæden.

Andre reaktioner der også leverer elektroner til CoQ i elektrontransportkæden, er **succinat dehydrogenase** fra citronsyre cyklussen og **ETF-CoQoxidoreduktase** fra fedtsyrer oxidation. Alfa-glycerofosfat dehydrogenase er et flavoprotein, der er en del af glykolysen. De alle 3 som sagt leverer elektroner til CoQ, men ikke er en del af membranen, har ikke den proton-pumpende funktion og derfor der ikke bliver frigjort energi.

Igen er oxidativ fosforylering reguleret af rate af ADP og oxidation af NADH i elektrontransportkæden.