**CELBIOLOGIE HOOFDSTUK 8: Chemotroof energiemetabolisme: aerobe respiratie**

1. Cellulaire respiratie: maximaliseren van de ATP opbrengst

1.1 De respiratie, opname en vrijstelling van CO2

* Voor eukaryote cellen en bacteriën
  + is glycolyse slechts de eerste stap in de volledige oxidatie van glucose -> men doet nog aan respiratie
  + onder aerobe omstandigheden
* Respiratie
  + = de aerobe fase van katabolisme
  + = opname O2 en vrijstelling CO2 en H2O
  + ~ cellulaire respiratie als dit door individuele cellen gebeurt
* Cellulaire respiratie in 3 belangrijke stadia
  + 1) Glycolyse
    - Organische brandstoffen (glucose, vetzuren, AZ, …) geoxideerd tot een acetylgroep 2C die me coenzyme A => acetyl-CoA oplevert
  + 2) Citroenzuurcyclus/krebs-cyclus/TCA cyclus
    - De acetylgroepen worden enzymatisch geoxideerd tot CO2
    - De energie die hierbij vrijkomt wordt geconserveerd in gereduceerde elektronendragers: NADH en FADH2
  + 3) Oxidatieve fosforylering
    - De gereduceerde co-enzymen worden opnieuw geoxideerd met afgifte van protonen (H+) en elektronen
    - De elektronen worden via elektronentransfermoleculen overgedragen aan O2, de finale elektronenacceptor
    - De energie die hierbij vrijkomt wordt geconserveerd in de vorm van ATP
* Oxidatie (ppt)
  + Rechtstreekse oxidatie/ verbranding van suiker
    - Vergt zeer veel activeringsenergie
    - De energie die vrijkomt gaat verloren en wordt niet gecapteerd in dragermoleculen
    - Inefficiënt
  + Stapsgewijze oxidatie
    - De energie die vrijkomt wordt opgeslagen in dragermoleculen vb ATP en NADH
    - Efficiënter voor later gebruik
* Centrale formule:



2. Het mitochondrion: waar de actie plaatsvindt

2.1 De citroenzuurcyclus is gelokaliseerd in de mitochondriën

* In mitochondriën
  + Bevat alle enzymen en co-enzymen nodig voor de citroenzuurcyclus
  + Bevat alle eiwitten die nodig zijn voor de laatste stap van de respiratie: het elektronentransport en de ATP synthase
  + Bevat de enzymen noodzakelijk voor de oxidatie van vetzuren en van sommige AZ tot acetyl coA, α-ketoglutaarzuur, succinyl coA en oxaalazijnzuur
* In niet-fotosynthetische eukaryoten
  + oxidatieve fosforylering in mitochondriën -> levert meeste energie op voor de cel
* in wel fotosynthetische eukaryoten
  + ’s nachts mitochondriën -> veel ATP/ energie
  + Overdag chloroplasten -> veel ATP/ energie

2.2 Het belang van de structuur van de mitochondriën voor de respiratie

* Eigenschappen mitochondriën
  + Dubbel membraan
    - Buitenmembraan doorlaatbaar voor kleine moleculen en ionen
      * Door de aanwezigheid van porines =integrale membraaneiwitten
      * Niet selectief
      * Passieve diffusie
    - Impermeabel binnenmembraan voor kleine moleculen en ionen (vb: H+)
      * Moleculen moeten via transporteiwitten door membraan
      * **Hier liggen de componenten vd elekronentransport en de ATP synthase**
  + Matrix
    - Hier liggen de
      * enzymen vd citroenzuurcyclus
      * enzym pyruvaat dehydrogenase
      * enzymen voor de afbraak van vezturen en AZ
    - **Hier gebeurt de vorming van NADH en FADH2 tijdens de oxidatie van suikers, vetten en eiwitten**

3. Aerobe respiratie stappenplan

3.1 Stap 1: Glycolyse

* Levert **2ATP en 2NADH** op -> 4 e-

3.2 Stap 2: Tussenreactie: oxidatie van pyruvaat tot acetyl-coenzyme A

* Vetzuren, glucose, en andere suikers moeten eerst afgebroken worden tot acetylgroepen
  + Acetylgroepen binden covalent aan co enzyme A -> levert acetyl- coA op
* Pyruvaat
  + Wordt gevormd uit de afbraak van glucose bij de glycolyse
  + Wordt door het enzym pyruvaat dehydrogenase aan coA gekoppeld -> levert acetyl coA op
  + Hierbij wordt 1 CO2 en 1NADH gevormd
    - Voor **2x pyruvaat: 2CO2 en 2NADH** -> 4e-
* Pyruvaat dehydrogenase
  + = eiwitcomplex opgebouwd uit meerdere kopieën van 3 enzymen
    - 3 enzymen in 1 cluster -> efficiëntie verhoogt
  + Gelokaliseerd in mitochondriën van eukaryote cellen
  + 5 cofactoren: thiamine pyrofosfaat, flavine adenine dinucleotide (FAD), co-enzymA (CoA), nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) en liponzuur

3.3 Stap 3: Krebs-cyclus/ Citroenzuurcyclus

* Principe
  + = reeks enzymatische reacties die voor de omzetting van acetyl-CoA tot 2 CO2 moleculen zorgt
  + = de regeneratie van citroenzuur naar oxaalazijnzuur
    - Want Acetyl coA(2C) + oxaalazijnzuur (4C) -> citroenzuur (6C)
    - Vrijstelling van 2CO2
    - Vorming van 3NADH, 1FADH2, 1ATP
      * **Voor 2 acetylco A**
        + **6 NADH, 2 FADH2, 2ATP, 4CO2** -> 12+4e-
  + 4 van de 8 stappen zijn redoxreacties/ oxidatiereacties
    - Energie bij de redoxreacies wordt geconserveerd onder vorm van NADH en FADH2
  + CO2 in de eerste ronde niet afkomstig van acetylgroep
  + 4C en 5C intermediairen als precursoren in biosynthetische pathways
* Cyclus:
  + 1) overdracht vd acetylgroep van acetyl-CoA aan de 4C molecule, oxaalazijnzuur tot vorming van 6C molecule, citroenzuur
    - Aan citroenzuur dankt de cyclus zijn naam
  + 2) Citroenzuur omgezet naar iso-citroenzuur (6C)
  + 3) Iso-citroenzuur wordt verder oxidatief gedecarboxyleerd tot α-ketoglutaarzuur
    - Vrijstelling 1 CO2
  + 4) α-ketoglutaraat verliest 1 CO2 -> 4C molecule succinaat ontstaat
  + 5) 3 verdere stappen wordt succinaat enzymatisch omgezet tot oxaalazijnzuur (4C)
    - Dit kan op zijn beurt opnieuw reageren met acetyl coA
* Per cyclus:
  + Koolstof:
    - 2 C’s binnen in de vorm van acetylgroep
    - Verdwijnen 2 C’s onder vorm CO2
      * Niet dezelfde als diegene die binnenkomen via acetylgroep!
  + Oxaalazijnzuur:
    - 1 molecule oxaalazijnzuur verbruikt (1ste stap)
    - 1 molecule oxaalazijnzuur gerecupereerd
      * Dus netto geen molecule oxaalazijnzuur verbruikt

3.4 Stap 4: Oxidatieve fosforylatie

* Principe
  + = de uiteindelijke energie producerende stap vh energiemetabolisme in aerobe organismen
  + = omvat de reductie van O2 tot H2O met het gebruik van e- van NADH en FADH2
  + = Hier wordt energie vd oxidatiereacties, die geconserveerd werd in NADH en FADH2 omgezet naar een verschil in protonenconcentratie over de membranen van de mitochondriën -> drijft ATP synthese (chemiosmostisce theorie)
  + Gebeurt in mitochondriën bij eukaryoten
* Verschil met fotofosforylering (H9)
  + Vindt plaats in planten onder invloed van lichtenergie
  + Energiebron
  + = H2O wordt geoxideerd tot O2 en NADP+ treedt op als ultieme e-acceptor
  + = Onder invloed van licht wordt er een verschil in protonenconcentratie gebouwd in thylakoïdmembraan -> drijft ATP synthase
  + Vindt plaats in de chloroplast
* Elektronentransportketen
  + = aaneenschakeling van redoxreacties met transport van elektronen van NADH/ FADH2 naar O2
  + Elektronenstroom verloopt over verschillende co-enzymen in integrale membraaneiwitcomplexen
  + Eerste reacties: oxidatie (=afgifte e-) van NADH en FADH2 tot NAD+ en FAD  
    Laatste reactie: reductie O2 tot H2O
* Eiwitcomplexen van transportketen
  + Complex 1: NADH dehydrogenase of NADH: ubiquinon oxidoreductase
  + Complex 2: Succinaat dehydrogenase
  + Complex 3: cytochroom bc1 complex of ubiquinon: cytochroom c oxidoreductase
  + Complex 4: cytochroom oxidase
* Elektronentransporteiwitten
  + = eiwitten of eiwitcomplexen met groep die elektronen kan opnemen en afgeven
  + Ingebed in binnenste membraan vd mitochondrion
  + Bij het transporteren komt energie vrij die gebruikt wordt om H+ over het binnenmembraan te transporteren (van matrix naar intermembranaire ruimte)
  + Komen meestal voor in de complexen
  + Types:
    - Cytochromen
      * eiwitten die heamgroep bevatten
    - Flavoproteïnen
      * eiwitten met flavine nucleotide (FMN of FAD)
    - Ubiquinon
      * co-enzyme Q of Q = lipofiel met lange staart
    - Ijzer zwavel proteïnen of FeS proteïnen
      * eiwitten waar 1 of meer Fe atomen gecoördineerd worden door zwavelatomen S
* Proces elektronentransport:
  + Proces van elektronentransport bestaat uit stapsgewijze overdracht van elektronen, van ene elektronendrager op andere
    - Bij de opname van een elektron wordt de drager gereduceerd
    - Bij afgifte van een elektron wordt de drager geoxideerd
    - Een gekoppelde oxidatie-reductiereactie (redoxreactie) tussen 2 dragers
      * Elektrondonor wordt geoxideerd
      * Elektronacceptor wordt gereduceerd
  + 1) Elektronen van NADH reduceren een FMN molecule van Complex I
    - Hierbij wordt NADH geoxideerd tot NAD+
  + 2) Complex I
    - Draagt e- over naar molecule ubiquinon
      * Ook wel NADH: ubiquinon oxidoreductase of NADH dehydrogenase genoemd
    - Oxidatie van NADH en reductie van ubiquinon = exotherm proces
      * Energie die hierbij wordt vrijgesteld -> gebruikt door het eiwitcomplex voor transport van H+ van matrix -> intermembranaire ruimte (gradiënt opbouwen)
    - Katalyseert 3 reacties
      * Oxidatie van NADH
      * Reductie van ubiquinon tot ubiquinol QH2
      * Transport van H+
  + 3) Ubiquinol of QH2
    - Mobiel
    - Reduceert complex III
  + 4) Complex III
    - Reduceert op zijn beurt de molecule cytochroom c
    - Wordt ook cytochroom bc1 complex of ubiquinon: cytochroom c oxidoreductase complex genoemd
    - Exotherme overdracht -> terug protonentransport
  + 5) Complex II
  + Eiwitcomplex dat ook ubiquinon kan reduceren tot ubiquinol QH2
    - Elektronen gebruiken van succinaat, NIET van NADH voor reductie!
    - Ook succinaat dehydrogenase genoemd
  + 6) Complex IV:
    - Oxideert het gereduceerde cytochroom c
    - Mbv elektronen wordt O2 gereduceerd tot H2O
    - Ook cytochroom oxidase genoemd
    - Terug protonentransport
* Proces ATP synthase/ chemiosmose
  + = Gefaciliteerde diffusie
  + = ATP productie tgv protonentranslocatie
  + Protonengradiënt
    - De energie in de NADH moleculen via redoxreacties vd respiratie -> omgezet in verschil in concentratie van protonen
    - Ligt tussen matrix (lagere conc) en intermembranaire ruimte (hogere conc)
    - Proton motive force of elektrochemische potentiaal
      * = de energie die in de gradiënt vervat zit
      * = bestaat uit 2 componenten
        + Chemische potentiële energie door concverschil H+
        + Elektrische potentiële energie door ladingsverschil

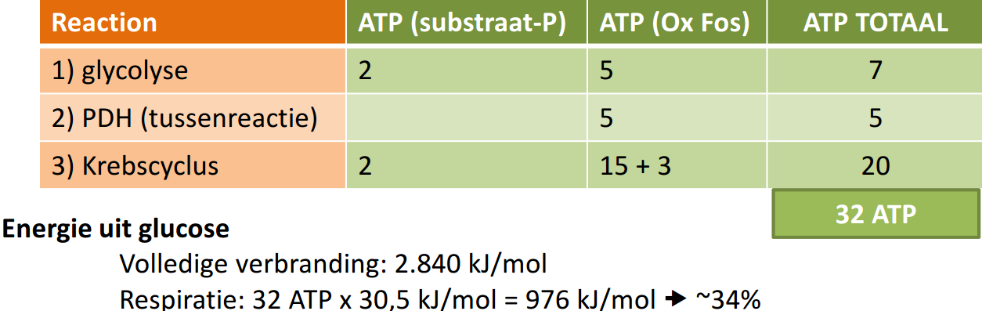
+ in intermembranaire, - in matrix

* + Principe:
    - Energie van oxidatie van glucose -> via NADH -> omgezet in een elektrochemische potentiaal in binnenmembraan
    - Deze potentiaal levert de energie voor de synthese van ATP
  + Proces:
    - Synthese van ATP uit ADP en Pi gebeurt door ATP synthase (complex V)
      * = complex transmembraaneiwit
      * = gelegen in mitoch. binnenmembraan
      * Bestaat uit 2 functionele domeinen F1 en F0
        + F0 = deel dat door membraan heen steekt + porie voor H+ transport
        + F1= deel met ATP synthese activiteit
    - De protonen vd intermembrainaire ruimte bewegen door F0 deel en veranderen hierbij de conformatie vh F1 deel -> beïnvloeden zodanig dat ADP gefosforyleerd wordt tot ATP
    - 3H+ voor synthese van 1ATp
* Chemiosmose (ATP synthase) + elektronentransportketen = oxidatieve fosforylatie

4. Aerobe respiratie: de som

4.1 De ATP productie van de respiratie

* Glycolyse
  + Afbraak glucose tot pyruvaat: netto 2 ATP + 2 NADH
  + 2NADH leveren elk 2,5 ATP -> 5ATP (via ATP synthase van elektronentransportketen)
  + **Totaal: 7ATP**
* Tussenreactie
  + Elke molecule pyruvaat uit glycoyse via pyruvaat dehydrogenase omgezet tot acetyl-CoA en CO2 met de reductie van NAD+ tot NADH
  + **2 pyruvaat -> levert 2NADH op**
    - **2x2,5 = 5 ATP**
* Citroenzuurcyclus:
  + Acetylgroep 2C omgezet tot 2 CO2 moleculen door oxidatie van isocitroenzuur en α-ketoglutaarzuur
  + Energie hierbij vrijgesteld geconserveerd in:
    - Reductie van 3 NAD+ tot NADH
    - Reductie FAD tot FADH2
    - Productie van 1 ATP molecule
  + Totaal maar 1 ATP per cyclus
    - **2 acetylgroepen -> leveren 2ATP**
  + Maar 4 oxidatiestappen leveren elektronen op die via NADH en FADH2 naar elektronentransportketen worden geluisd
* Oxidatieve fosforylering:
  + 6 moleculen NADH omgezet tot 6 x 2.5 = **15 ATP**
  + 2 moleculen FADH2 tot 2 x 1.5 **= 3 ATP**
* Totale balans: 32 ATP uit 1 glucose
  + Glycolyse: 2 ATP + 2 NADH (+- 5 ATP)
  + Oxidatieve decarboxylering pyruvaat: 2 NADH (+-5 ATP)
  + Citroenzuurcyclus: 2 ATP + 6 NADH (+- 15 ATP) + 2 FADH2 (+- 3 ATP) (+- 18 ATP)



5. De Krebscyclus speelt ook een centrale rol in het katabolisme van vetten en eiwitten

5.1 De β-oxidatie van vetzuren

* Vetzuren als energiebron
  + Belangrijke energiebron naast suikers etc.
  + Lange alkyl ketens zijn gereduceerde koolwaterstoffen -> grote energiewinst door oxidatie
  + Vetten opslaan in hoge concentraties (wel onoplosbaar)
* Β-oxidatie
  + = proces van de oxidatie van vetzuren (afbraak)
  + Vindt plaats in mitochondrion (en peroxisomen-
  + Β-oxidatie 1
    - Voorbereidende reactie
      * Vetzuren worden via een thioester binding gebonden aan molecule co-enzym A -> vormt vetzuur co-A
      * Gebeurt in cytoplasma
    - Echte oxidatie gebeurt als vetzuur-CoA in mitochondriën wordt opgenomen
  + Β-oxidatie 2
    - 4 enzymatische reacties waarbij de binding tussen α en β C atoom vd vetzuurketens wordt verbroken
    - Β koolstofatoom wordt geoxideerd -> vorming acetyl coA
      * Protonen en elektronen die hierbij vrijkomen -> opgevangen door FAD en NAD+ -> gereduceerd tot FADH2 en NADH
  + Herhaling tot 2 acetyl-coA

5.2 Energiewinst uit β-oxidatie

* Na afbraak vetzuur/ oxidatie -> enkel acetyl-CoA, NADH en FADH2 gevormd
  + Nog geen ATP
* Energiewinst gebeurt doordat acetyl co A in citroenzuurcyclus terecht komt
  + Acetyl coA wordt afgebroken tot CO2, NADH, FADH2 en ATP
  + NADH en FADH2 komen terecht in elektronentransportketen vd mitochondriale binnenmembraan -> protonengradiënt wordt opgebouwd -> ATP synthase aandrijving