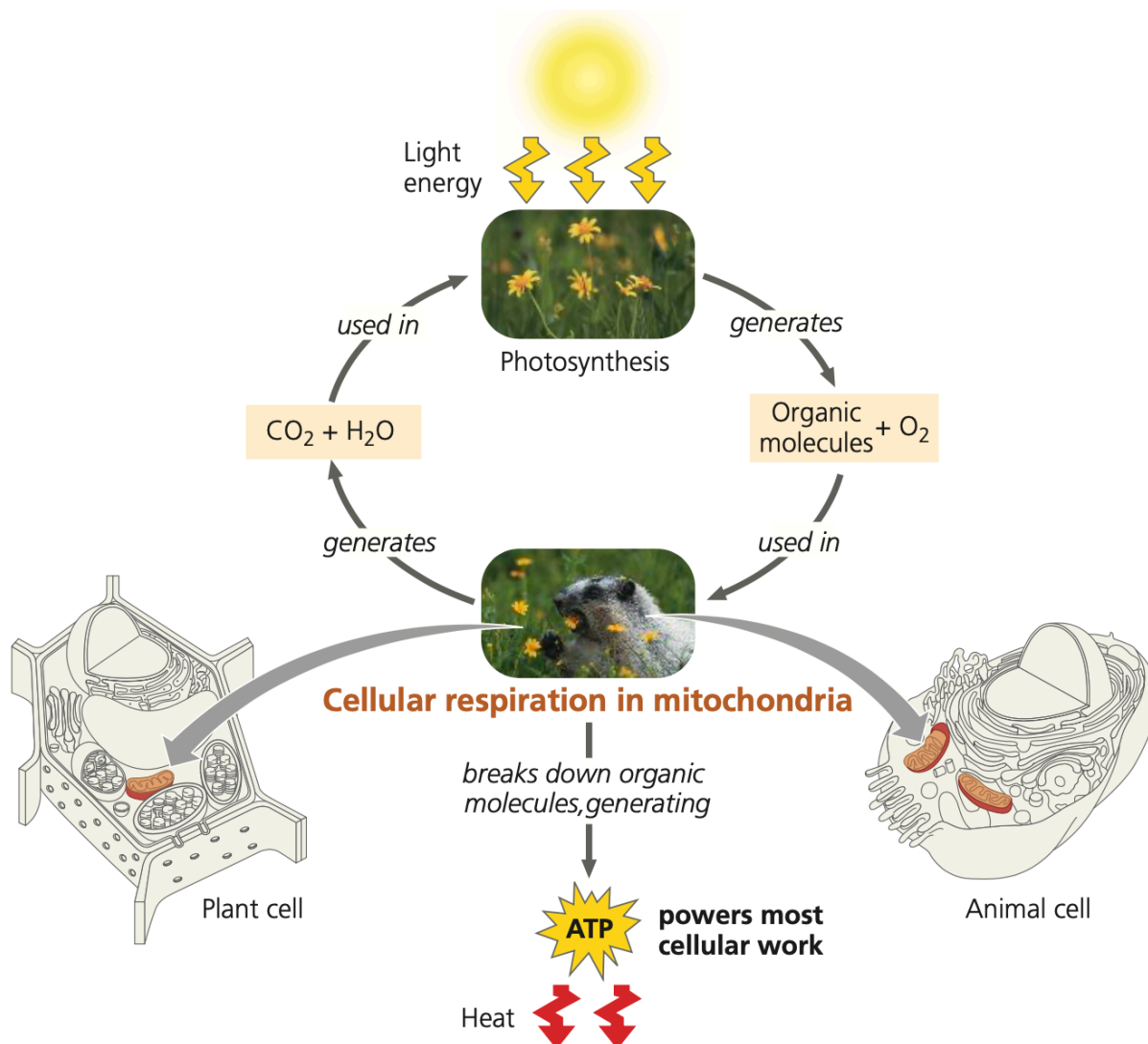


Cellulærrespirasjon

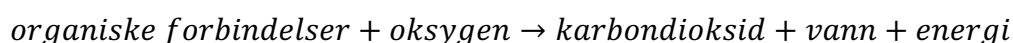
Hvordan brukes den kjemiske energien lagret i mat til å generere ATP, molekylet som driver cellulært arbeid?



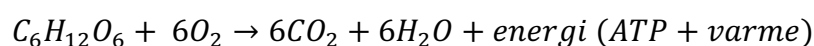
Levende celler krever overføring av energi fra eksterne kilder for å utføre mange av oppgavene i kroppen. Den eksterne kilden til energi er mat. Energien som er lagret i de organisme molekylene i mat kommer til syvende og sist fra sola. Energi kommer inn i økosystemet som sollys, og går ut som varme. De kjemiske elementene som er essensielle for liv resirkuleres. Fotosyntese lager oksygen og organisme molekyler som brukes som drivstoff av mitokondrier i eukaryoter. Respirasjon bryter ned de organisme molekylene ved bruk av oksygen. Dette genererer ATP, mens avfallsstoffene er karbondioksid og vann, som er råmaterialene i fotosyntesen.

Organisme forbindelser har potensiell energi grunnet arrangementen til elektroner i bindingene mellom atomer. Forbindelser som kan delta i eksoterme reaksjoner kan fungere som drivstoff. Ved hjelp av enzymer kan en celle systematisk bryte ned et organisk molekyl med mye potensiell energi, til enklere avfallsstoffer med mindre energi. Noe av energien kan brukes til å gjøre arbeid, mens resten forsvinner som varme til omgivelsene.

En katabolsk prosess, **fermentering**, er delvis degradering av sukker eller annet organisk drivstoff uten å benytte seg av oksygen. Den mest effektive katabolske prosessen er likevel **aerob respirasjon**, hvor oksygen er en reaktant på lik linje med organiske forbindelser. Celler hos de fleste eukaryote og prokaryote organismer kan drive med aerob respirasjon. Noen prokaryoter kan bruke andre substanser enn oksygen som reaktant i en lignende prosess som samler inn kjemisk energi uten oksygen. Begrepet cellulær respirasjon omfatter både aerobe og anaerobe prosesser, selv om det ofte benyttes når man snakker om aerob respirasjon. Den generelle prosessen kan oppsummeres som:



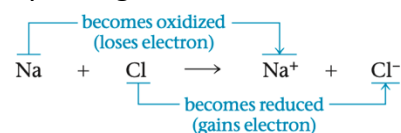
Karbohydrater, fett og proteiner fra mat kan alle benyttes som drivstoff. Blant annet er stivelse viktig. Stivelse kan brytes ned til glukose-enheter ($C_6H_{12}O_6$). Reaksjonen blir da:



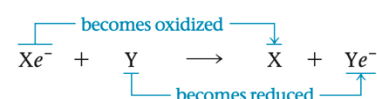
Å bryte ned glukose er en eksoterm reaksjon, med fri energi endring på -686 kcal (-2,870 kJ) per mol glukose.

Katabolske prosesser er ikke det som gjør at flageller beveger seg, at løste stoffer pumpes gjennom membraner, at monomere polymeriserer eller annet cellulært arbeid, men det er med på å regenerere ATP fra ADP.

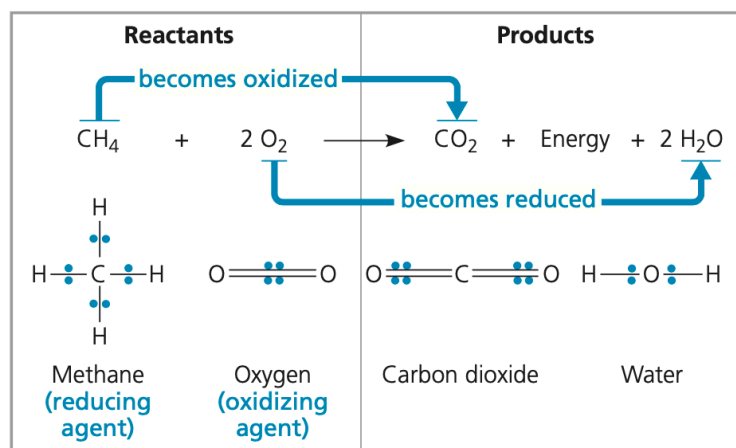
Relokeringen av elektroner frigjør energi lagret i organiske molekyler, og brukes til å syntetisere ATP. I mange kjemiske reaksjoner har man overføring av en eller flere elektroner (e^-) fra en reaktant til en annen. Disse elektronoverføringene kalles for oksidasjons-reduksjons reaksjoner, eller **redoksreaksjoner**. Tapet av elektroner fra en substans kalles **oksidasjon**, og addisjonen av elektroner til en annen substans kalles **reduksjon** (å legge til negativt fører til en reduksjon – å trekke fra negativt ladd fører til en oksidasjon).



We could generalize a redox reaction this way:

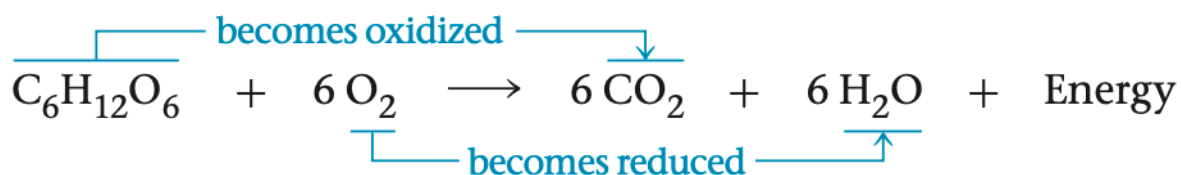


Generelt kan man si at Xe^- , elektrondonoren, er et reduksjonsmiddel, som reduserer Y, som aksepterer de donerte elektronene. Y er derfor en elektronakseptor, eller et oksidasjonsmiddel, ved at den oksiderer Xe^- ved å fjerne elektronet. En elektronoverføring krever *alltid* både elektrondonor og elektronakseptor. Ikke alle redoksreaksjoner fører til en fullstendig overføring av elektroner fra en reaktant til en annen; noen endrer graden av elektrondeling i kovalente bindinger. Energi må tilføres for å trekke et



elektron bort fra et atom. Desto mer elektronegativt atomet er, desto mer energi kreves for å «ta» et elektron. Elektroner mister potensiell energi når det flyttes fra et mindre elektronegativt atom til et mer elektronegativt et.

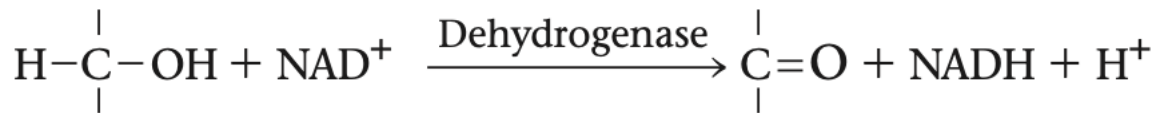
Redoksreaksjonen av størst interesse for biologer er oksidasjonen av glukose og andre molekyler i mat. Glukose oksideres, mens oksygen reduseres. Elektronene mister potensiell energi under reaksjonen, energi som frigjøres og kan brukes til å regenerere ATP. På generell basis er organiske molekyler med masse hydrogen, fordi bindingene frigjør mye energi når de brytes. Når H-atomer (m/ elektroner) overføres fra C til O endres energitilstanden til elektronene fra høy til lav. Det er kun aktiveringsenergien som holder tilbake flommen av elektroner til en lavere energitilstand. Kroppen holder ikke høy nok temperatur til å bikke aktiveringsenergien, og er avhengig av enzymer for å bryte ned glukose.



Om all energi frigjøres fra glukose samtidig, kan det ikke utnyttes effektivt. Derfor oksiderer ikke cellulær respirasjon glukose i et enkelt steg, men over flere. Hvert eneste steg er katalysert av et eget enzym. Ved viktige trinn fjernes elektroner fra glukose sammen med hydrogen. Hydrogenet overføres sjeldent direkte til oksygen, men sendes vanligvis med en elektronbærer, et koenzym kalt nikotinamid-adenindinukleotid, som er et derivat av vitaminet niacin. Dette enzymet er en god elektronbærer fordi det kan sirkulere lett mellom den

oksiderte formen, **NAD⁺**, og den reduserte formen, **NADH**. Som en elektronakseptor fungerer NAD⁺ som et oksidasjonsmiddel under respirasjon.

Enzymer kalt dehydrogenaser fjerner et par av hydrogenatomer (2 elektroner + 2 protoner) fra substratet (glukose), slik at det oksideres. Enzymet overfører to elektroner med et proton til dets koenzym NAD⁺, slik at man får NADH. Det andre protoner frigjøres som et hydrogenion til løsningen.

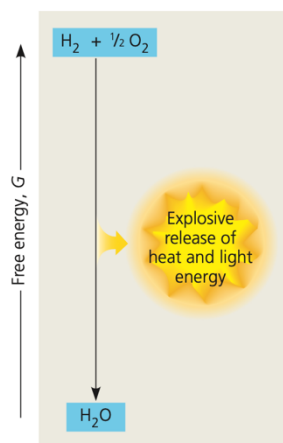


Ved å motta to negativt ladde elektroner og et positivt proton, blir nikotinamid-delen av NAD⁺ nøytralisert, når NAD⁺ blir NADH. Navnet NADH viser til at hydrogen har blitt mottatt i reaksjonen. NAD⁺ er den mest allsidige elektronakseptoren i cellulær respirasjon, og bidrar i flere av redokstrinnene under nedbrytning av glukose. Elektronene mister lite av sin potensielle energi når de overføres fra glukose til NAD⁺. Hvert NADH molekyl representerer energi som kan bli tappet for å lage ATP når elektronene fullfører deres «fall» ned en energigradient fra NADH til oksygen.

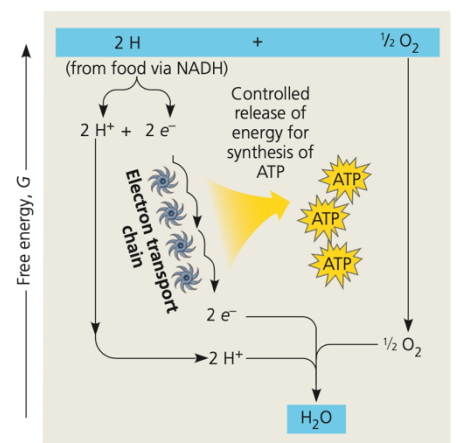
Hvordan kommer elektroner seg fra glukose via NADH til O₂? Respirasjon bruker en elektrontransportkjede for å «dempe» fallet til elektronene, slik at mer av energien kan effektivt utnyttes. En **elektrontransportkjede** består av flere molekyler (stort sett proteiner), som er bygget inn i innermembranen til mitokondriene i eukaryote celler (og plasmamembranen til respirerende prokaryote). Elektroner fra glukose fraktes med NADH fra

«toppen» til «bunnen», hvor O₂ fanger opp elektronene sammen med hydrogenatomene. Elektronoverføring fra NADH til oksygen er en eksoterm reaksjon med en fri energi endring på -3 kcal (-222 kJ) per mol. I stedet for et eksplosivt steg, kaskader elektronene nedover en kjede fra et bæremolekyl til det neste gjennom en rekke redoksreaksjoner hvor det mister litt og litt energi frem til det endelig når

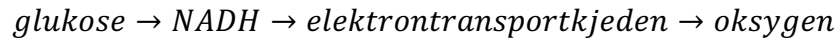
(a) Uncontrolled reaction. The one-step exergonic reaction of hydrogen with oxygen to form water releases a large amount of energy in the form of heat and light: an explosion.



(b) Cellular respiration. In cellular respiration, the same reaction occurs in stages: An electron transport chain breaks the "fall" of electrons in this reaction into a series of smaller steps and stores some of the released energy in a form that can be used to make ATP. (The rest of the energy is released as heat.)



oksygen, den endelige elektronakseptoren. Hver eneste «nedover» bærer har større affinitet for elektroner enn den foregående bæreren. Man får altså

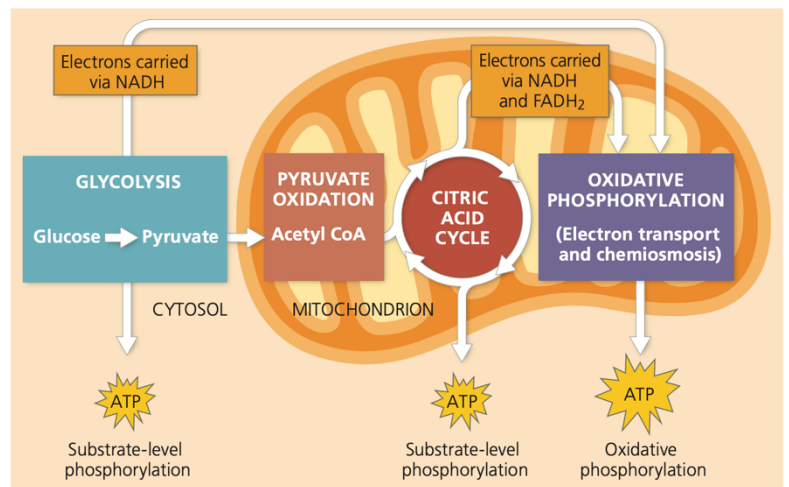


Innsamling av energi fra glukose ved cellulær respirasjon er en kumulativ funksjon av tre metabolske stadier:

1. Glykolyse
2. Pyruvat-oksidasjon og sitronsyresyklusen
3. Oksidativ fosforylering; elektrontransport og kjemiosmose

Glykolyse, etterfulgt av pyruvat-oksidasjon og sitronsyresyklusen er katabolske prosesser som bryter ned glukose og andre organiske energikilder.

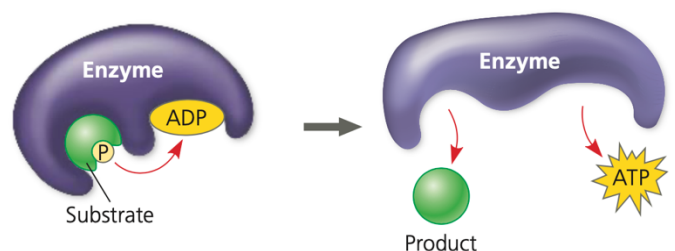
Glykolyse, som foregår i cytosol, starter prosessen med å bryte ned glukose til to molekyler av forbindelsen pyruvat. I eukaryote celler går pyruvat inn i



mitokondriene og oksideres til en forbindelse kalt acetyl koenzym A (acetyl CoA). Denne forbindelsen går inn i **sitronsyresyklusen** hvor nedbrytningen til karbondioksid fullføres. Noen av stegene i glykolyse og i sitronsyresyklusen er redoksreaksjoner hvor dehydrogenaser overfører elektroner fra substratet til NAD⁺ eller FAD, slik at man får NADH eller FADH₂. I tredje steg i respirasjonen, elektrontransportkjeden, blir elektroner fra NADH og/eller FADH₂ som er generert i de to første stegene akseptert. På slutten av kjeden kombineres elektronene med

molekylære O₂ og hydrogenioner (H⁺), slik at man får vann. Energien som frigjøres kan brukes til å lage ATP fra ADP. Syntesen av ATP kalles **oksidativ fosforylering** fordi den fremmes av redoksreaksjonene i elektrontransportkjeden. Elektrontransportkjeden finner sted i

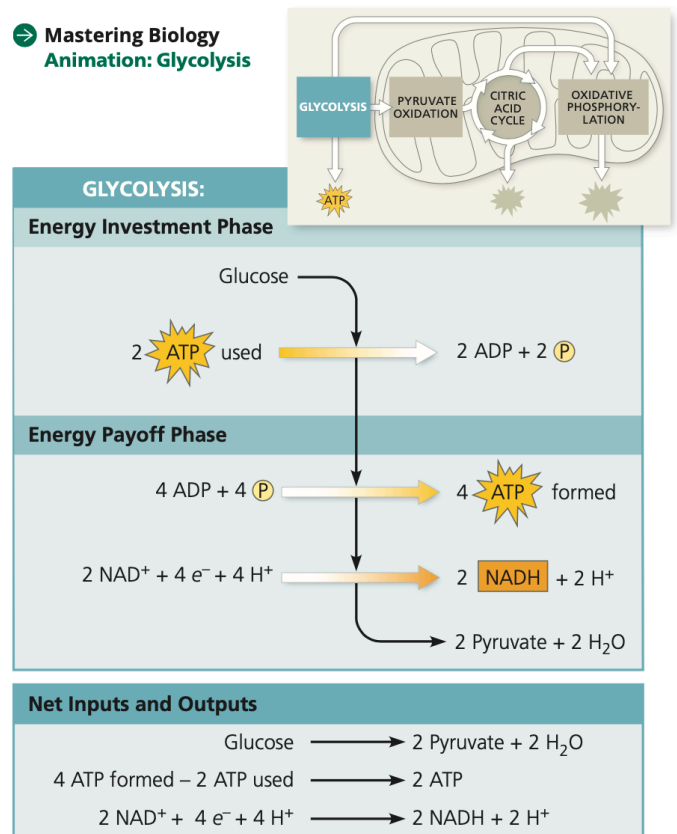
innermembranen til mitokondriene, og sammen med prosessen som kalles kjemiosmose, danner de den oksidative fosforyleringen. Den oksidative fosforyleringen står for omtrent 90% av ATP som blir dannet under respirasjon. Litt dannes direkte



under glykolysen og sitronsyresyklusen gjennom en mekanisme som kalles **fosforylering på substratnivå**. Dette skjer når et enzym overfører en fosfatgruppe fra et substratmolekyl til ADP istedenfor å legge til en uorganisk fosfatgruppe til ADP, som skjer i oksidativ fosforylering. Substratmolekylet er et organisk molekyl generert som et midlertidig produkt under katabolismen av glukose. For hvert mol av glukose som brytes ned til karbondioksid og vann, får man omtrent 32 ATP-molekyler med 7,3 kcal/mol fri energi hver, som er mer hensiktsmessig for cellene å bruke til arbeid.

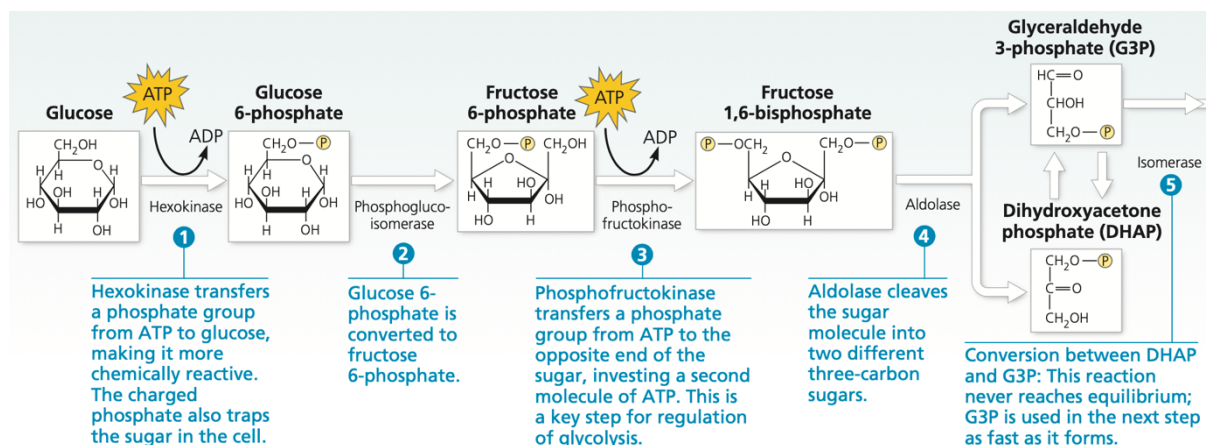
Ordet glykolyse betyr *sukkersplitting*, og er akkurat det som skjer under glykolysen. Glukose, et seks-karbon sukker, splittes inn i to tre-karbon sukker. Disse små sukkerne oksideres og atomene omorganiseres til to molekyler av pyruvat, som er den ioniserte formen av pyrodruesyre. Selve glykolysen kan deles inn i to faser:

- Energiinvesteringsfasen, hvor man ofte bruker ATP
- Energiavkastningsfasen, hvor man får ATP ved hjelp av fosforylering på substratnivå, og NAD^+ reduseres til NADH.

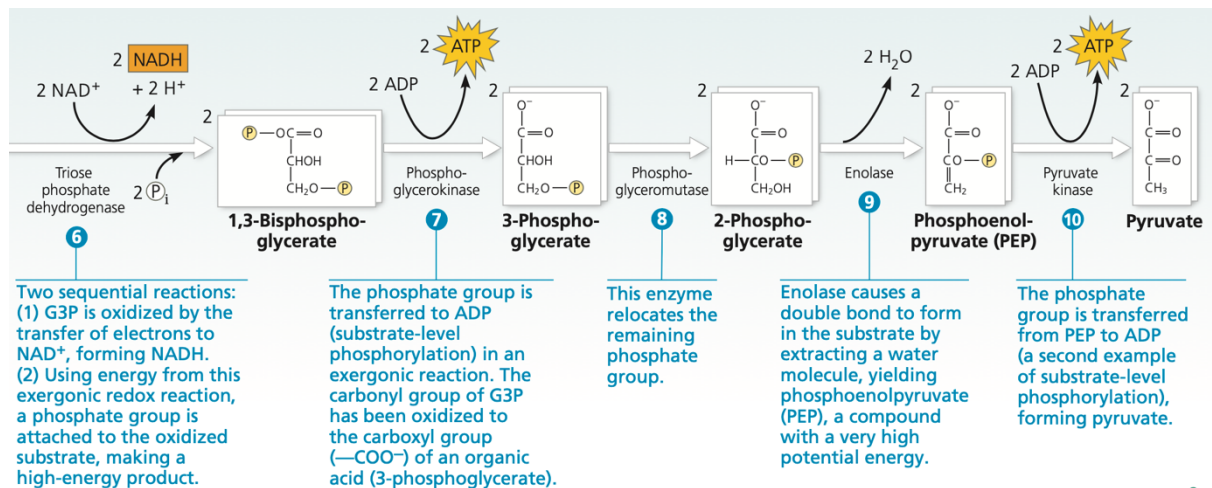


Nettoutbytte fra glykolysen er 2ATP og 2NADH. De ti stegene i glykolysen vises i figuren under:

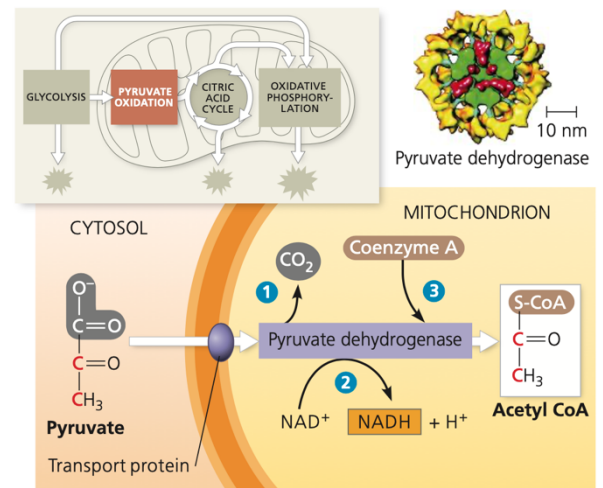
- Investeringsfasen:



- Avkastningsfasen:



Glykolyse frigjør mindre enn 25% av all energien som kan samles inn fra glukose. Det meste av energien finnes fremdeles i de to molekylene av pyruvat. Når O_2 er til stede i cellen kan pyruvat gå inn i mitokondriene hvor oksideringen fullføres. Pyruvat fraktes inn i mitokondrien med aktiv transport, og konverteres til en forbindelse kalt **acetyl koenzym A** (*acetyl CoA*). Dette steget, som kobler glykolyse sammen med sitronsyresyklusen, gjøres av et multienzym-kompleks som katalyserer tre reaksjoner:



1. Pyruvats karboksylgruppe ($-\text{COO}^-$), som allerede er noe oksidert og bærer lite kjemisk energi, oksideres fullstendig og frigjøres som et molekyl av CO_2
2. Det gjenværende to-karbon-molekylet oksideres og elektroner overføres til NAD^+ slik at man får NADH .
3. Til slutt festes koenzym A (CoA), en forbindelse som inneholder svovel derivert fra B-vitamin, fester seg via svovel-atomet til to-karbon-forbindelsen, og danner acetyl CoA. Acetyl CoA har høy potensiell energi som brukes til å overføre acetylgruppen til et molekyl i sitronsyresyklusen. Reaksjonen er eksoterm.

Sitronsyresyklusen oksiderer det organiske drivstoffet derivert fra pyruvat videre. Syklusen genererer 1 ATP per runde via fosforylering på substratnivå. Det meste av kjemisk energi

overføres til NAD^+ og FAD under redoksreaksjoner. De reduserte koenzymene, NADH og FADH_2 sender sine høyenergiske elektroner til elektrontransportkjeden. Sitronsyresyklusen kalles også trikarboksylsyresyklusen eller Krebs-syklusen etter Hans Krebs.

Syklusen har åtte steg, hvor hvert av dem er katalysert av et spesifikt enzym:

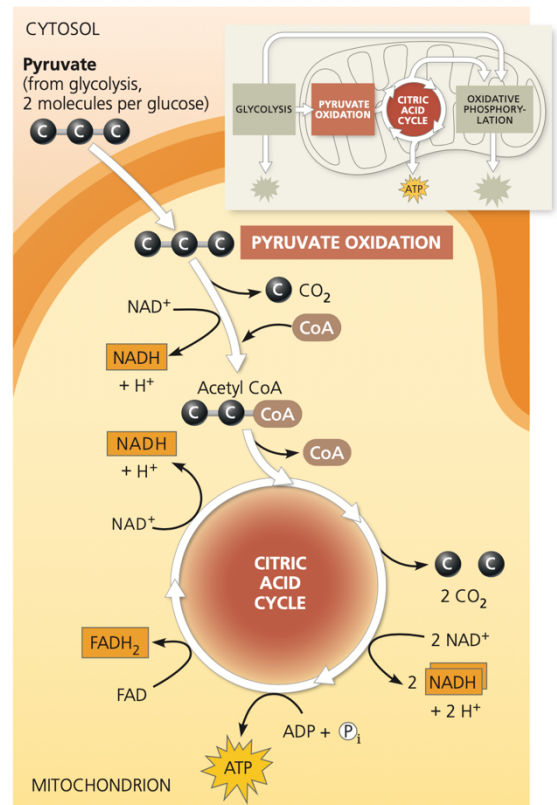
For hver syklus kommer det to karboner inn på en relativt redusert form, som en acetylgruppe (C markert i rødt i figur under), mens to andre karboner går ut, fullstendig oksidert til CO_2 . Acetylgruppen i acetyl CoA kommer inn i til syklusen ved å lage binding til oksalacetat, slik at man får sitrat. Sitrat er den ioniserte formen av sitronsyre. De neste syv stegene bryter sitrat ned til oksalacetat igjen.

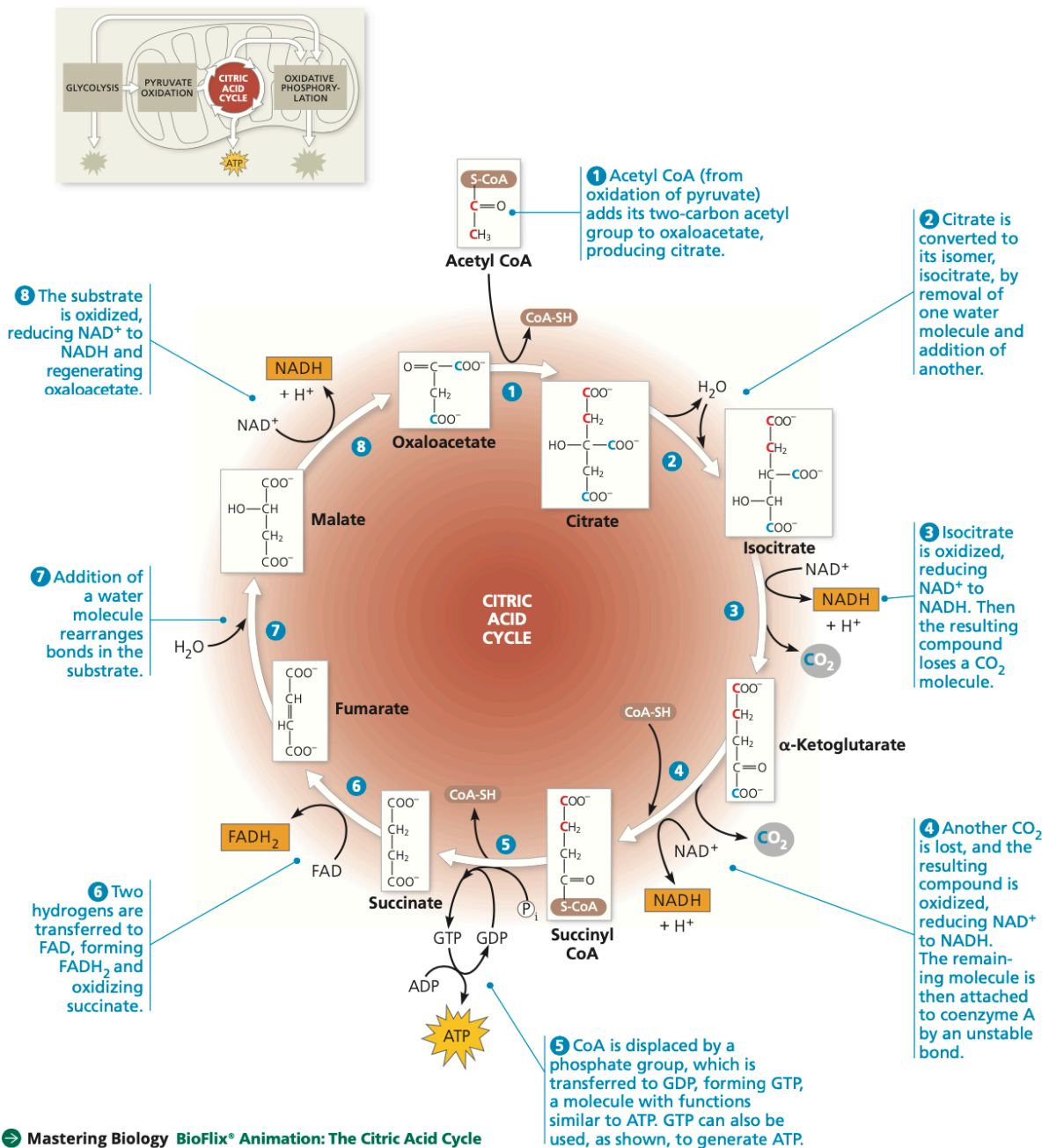
Det er regenereringen som gjør at prosessen kalles en syklus.

Energiutbyttet for syklusen er illustrert i figuren på neste side. For hver acetylgruppe som går inn i syklusen blir 3 NAD^+ redusert til NADH (i steg 3, 4 og 8). I steg 6 overføres 2 elektroner + 2 protoner til FAD , slik at det blir redusert til FADH_2 . I cellevev hos mange dyr vil steg 5 produsere guanosintrifosfat-molekyl (GTP) via fosforylering av substrat. GTP er et molekyl som ligner ATP både i struktur og i cellulær funksjon. GTP brukes til å lage et ATP -molekyl eller å utføre arbeid direkte i cellen. Hos planter, bakterier og i cellevevet til noen dyr får man et ATP direkte fra fosforylering av substrat. ATP fra dette steget er det eneste man får av ATP i sitronsyresyklusen. Per glukosemolekyl får man derfor 2 ATP fra sitronsyresyklusen, siden syklusen går to ganger per glukose. Totalt energiutbytte fra sitronsyresyklusen per glukosemolekyl er:

- 6 NADH
- 2 FADH_2
- 2 ATP (2 GTP)

Det meste av ATP som genereres av respirasjon kommer senere, gjennom oksidativ fosforylering hvor alt av NADH og FADH_2 gjøres om til ATP .





Etter glykolyesen og sitronsyresyklusen har man fått 4 ATP per glukosemolekyl. Det meste av energien som er ekstrahert fra glukose er lagret i NADH og FADH_2 . Disse overføres til den elektrontransportkjeden. Den oksidative fosforyleringen bruker energi, som frigjøres av elektrontransportkjeden, til å syntetisere dannelsen av ATP.

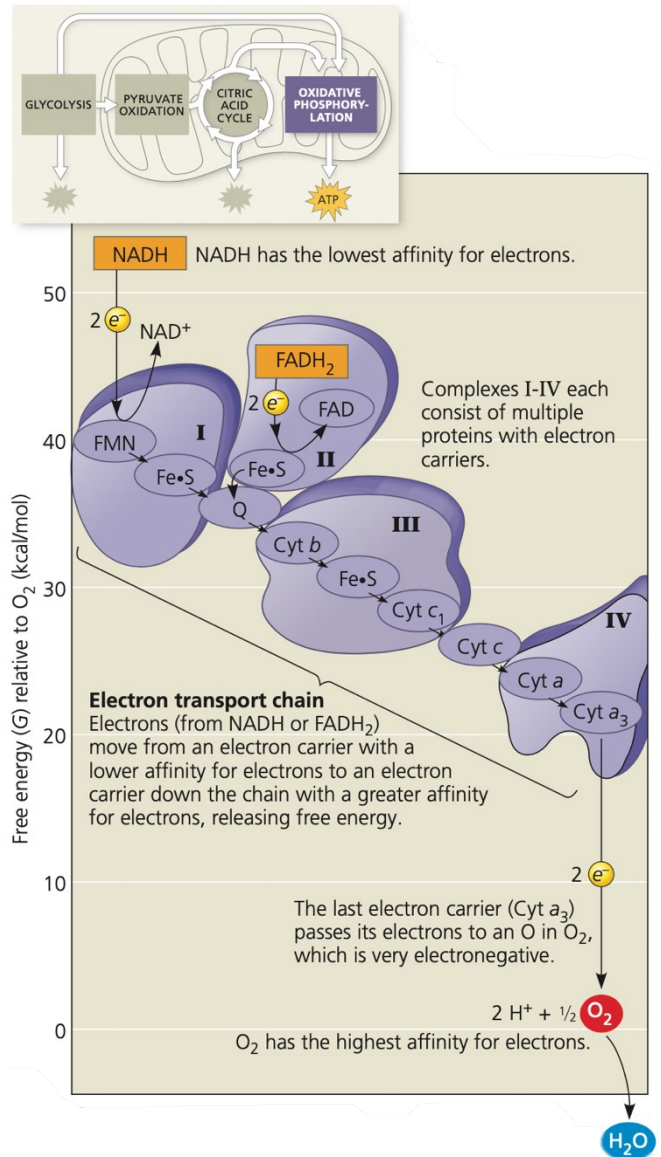
Elektrontransportkjeden er en samling av molekyler bygget inn i innermembranen til mitokondriene i eukaryote celler. De fleste komponentene (molekylene) i kjeden er proteiner som eksisterer i multiprotein-komplekser, nummerert I – IV. Tett bundet til

proteinkompleksene finner man **protesegrupper**.

Dette er ikke-protein komponenter som kofaktorer og koenzymmer som er viktig for den katalytiske funksjonen til enkelte enzymer. Gjennom elektrontransportkjeden veksler elektronbærere mellom å være i redusert eller oksidert tilstand ettersom de aksepterer og donerer elektroner. Hver eneste komponent i kjeden blir redusert når de aksepterer elektroner fra naboen «over», som har lavere affinitet for elektroner. De blir oksidert igjen når de gir fra seg elektroner til naboen «under», som har høyere affinitet for elektroner.

Elektroner skaffet fra glukose av NAD^+ under glykolysen og sitronsyresyklusen overføres fra NADH til kompleks I i kjeden. Dette er et flavoprotein, fordi det har en protesegruppe kalt flavin-mononukleotid (FMN). I neste redoksreaksjon oksideres flavoproteinet tilbake til sin opprinnelige form, mens elektronet overføres til et jern-svovel-protein ($\text{Fe}\cdot\text{S}$ i kompleks I). Jern-svovel-proteinet overfører deretter elektronet til

en forbindelse kalt ubiquinon (Q i figuren). Dette er et lite hydrofobisk molekyl og det eneste molekylet i kjeden som *ikke* er et protein. Ubiquinon kan flytte seg i membranen, istedenfor å ligge et bestemt sted. Molekylet kalles også ofte for *koenzym Q*, eller *CoQ*. De fleste gjenværende elektronbærerne mellom ubiquinon og oksygen er proteiner som kalles cytokromer. Protesegruppene deres, kalt en hemgruppe, har et jernatom som tar imot donerte elektroner. Elektrontransportkjeden har flere forskjellige cytokromer, forkortet «cyt» og en bokstav (og tall) for å skille proteinene med vakt forskjellige elektron-bærende hemgrupper. Det siste cytokromet i kjeden, cyt a_3 , overfører elektronene til oksygen (O_2). Hvert O plukker opp et par protoner (H-ioner) fra løsningen slik at den negative (-2) ladningen nøytraliseres. Noen elektroner kommer også fra FADH_2 , som overfører sine elektroner til elektrontransportkjeden via kompleks II, som er på et litt lavere energinivå enn NADH . Det



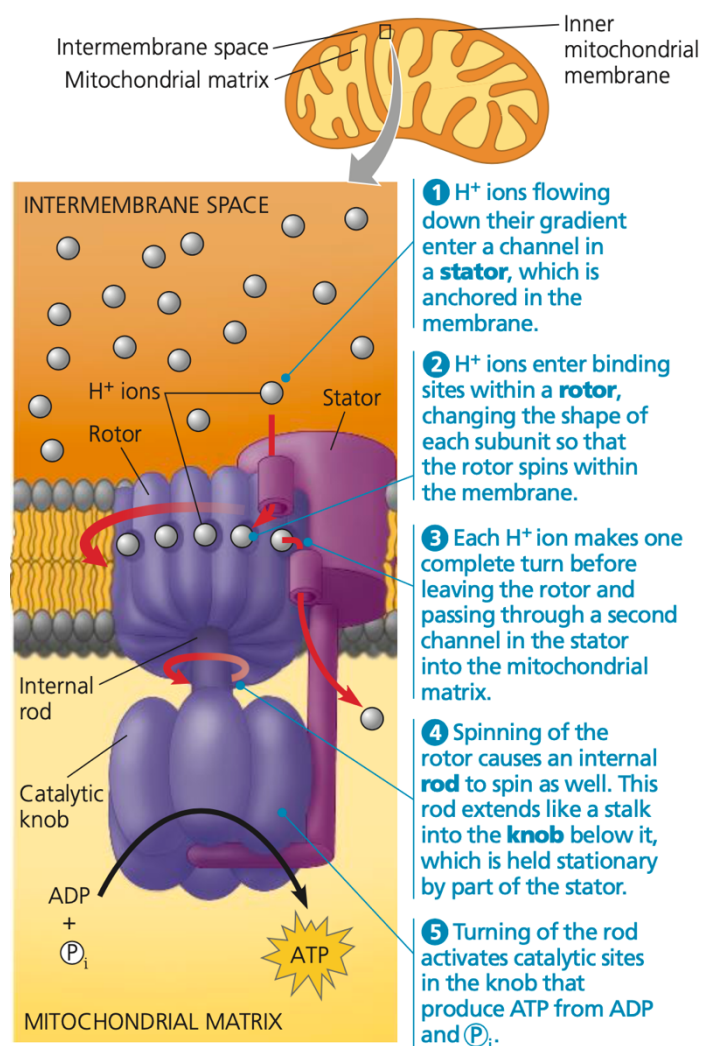
betyr at selv om de to energibærerne donerer like mange elektroner til elektrontransportkjeden, altså to per energibærer, får man 1/3 mindre energi til ATP syntese fra FADH_2 enn NADH . Elektrontransportkjeden syntetiserer ikke noe ATP direkte, men demper fallet for elektronene fra mat til oksygen. De små trinnene frigjør energi i mengder som er små nok til at mitokondriene kan koble elektrontransportkjeden med syntesen av ATP. Selve syntesen foregår i kjemiosmosen.

I innermembranen til mitokondriene finnes det mange kopier av et proteinkompleks som heter **ATP syntase**, enzymet som lager ATP fra ADP og uorganisk fosfat. ATP syntase fungerer som en ionepumpe som går i revers.

Vanligvis bruker ionepumper ATP som energikilde til å transportere ioner mot sin gradient. Siden enzymer kan katalysere reaksjoner i begge retninger, avhengig av Gibbs fri energi. Under betingelsene som cellulær respirasjon legger til rette for, kan ATP syntase benytte energien til en allerede eksisterende konsentrasjonsgradient til å drive syntesen av ATP. Energikilden for ATP syntase er altså forskjellen i konsentrasjon av H^+ (forskjell i pH konsentrasjon) på ulike sider av den indre membranen til mitokondriene. Prosessen, hvor energi lagret i form av H^+ -gradient over en membran brukes til å drive cellulært arbeid (som syntese av ATP), kalles kjemiosmose.

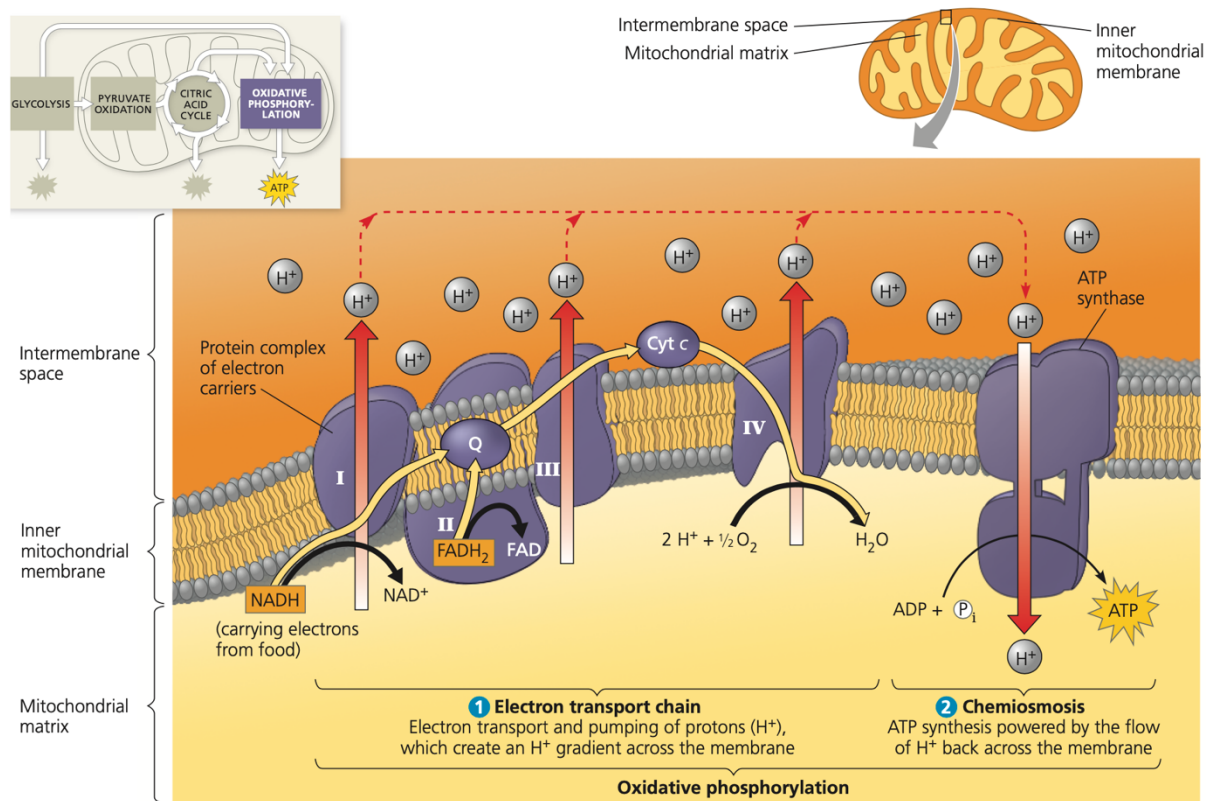
ATP syntase er et multisubunit kompleks

med fire hoveddeler som er bygget opp av polypeptider. Protoner beveger seg en og en inn i bindingssetene på rotoren, noe som gjør at den begynner å spinne på en måte som katalyserer ATP produksjon fra ADP og en uorganisk fosfatgruppe. Å etablere konsentrasjonsgradienten til H-ionene er en viktig funksjon til elektrontransportkjeden. Kjeden er en energiomformer som bruker den eksoterme elektronflyten fra energibærerne til å pumpe H-ioner over

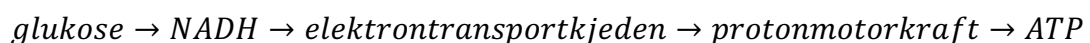


membranen, fra mitokondrisk matriks til det intermembrane rommet. Gradienten som oppstår kalles proton-motorkraft, for å understreke at gradienten kan gjøre arbeid. ATP syntase gir H-ionene muligheten til å diffundere enkelt over membranen igjen. Energien som er lagret i konsentrasjonsgradienten over cellemembranen (H^+ -gradienten), kobler redoksreaksjonene i elektrontransportkjeden sammen med syntesen av ATP. På generell basis er kjemosmose en energi-koblende mekanisme som bruker energi lagret i form at en H^+ -gradient over en cellemembran til å drive cellulært arbeid. I mitokondriene kommer energien for å lage gradienten fra de eksoterme redoksreaksjonene i elektrontransportkjeden.

Kloroplaster benytter også kjemosmose til å syntetisere ATP under fotosyntesen; i disse organellene er det lys (kjemisk energi) som driver elektrontransporten ned en elektrontransportkjede, slik at man får en H^+ -gradient.



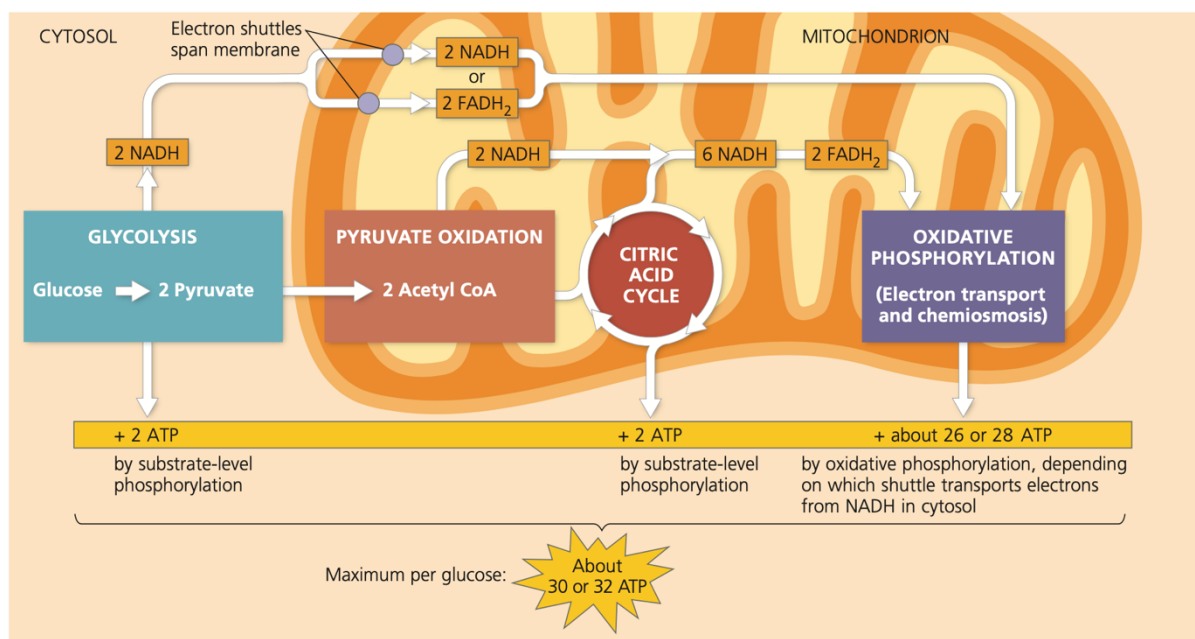
Under respirasjon flytter energi seg i følgende sekvens:



Det er mulig å gjøre regnskap over hvor mye energi man får ut av nedbrytningen av glukose. De tre hovedområdene av den metabolske virksomheten er glykolyse, sitronsyresyklusen og

elektrontransportkjeden, som igjen driver den oksidative fosforyleringen. Figuren under gir et detaljert bilde av hvor mye ATP man får ut av nedbrytningen av hvert molekyl med glukose. Regnskapet inkluderer ATP som man får via fosforylering av substrat i glykolysen og sitronsyresyklusen. Hver NADH som transporterer et par elektroner fra glukose til elektrontransportkjeden gir nok proton-motorkraft til å danne maksimalt 3 ATP. Tallene i figuren er ikke eksakte av flere grunner, blant annet fordi fosforyleringen og elektrontransportkjeden ikke er direkte koblet, altså forholdet mellom NADH og ATP er ikke et helt tall. Man tror at NADH gir 2,5 ATP og FADH_2 gir 1,5 ATP. Dette har med hvor mye H^+ de transporterer over membranen ($\text{NADH} = 10 \text{ H}^+$) og hvor mye som må transporteres tilbake for å drive ATP syntase.

Totalt får man at 34% av den potensielle energien i glukose overføres til ATP, men den faktiske verdien kan variere noe. Resten av energien forsvinner som varme.



Ettersom det meste av ATP generert av cellulær respirasjon er grunnet oksidativ fosforylering, er estimert at ATP avhengig av en tilstrekkelig tilgang på oksygen. Elektrontransportkjeden vil stoppe opp dersom det ikke er noen oksygenatomer som kan trekke elektronene nedover kjeden, dette fører til at oksidativ fosforylering også stopper opp. Det er likevel to mekanismer en celle kan benytte for å oksidere organisk materiale og generere ATP selv uten O_2 : anaerob respirasjon og fermentering. Forskjellen mellom disse to er at elektrontransportkjeden benyttes i anaerob respirasjon, men ikke i fermentering.

Anaerob respirasjon foregår blant annet i enkelte prokaryote organismer som ikke har tilgang på oksygen. Der er sulfat-forbindelse den endelige elektronakseptoren.

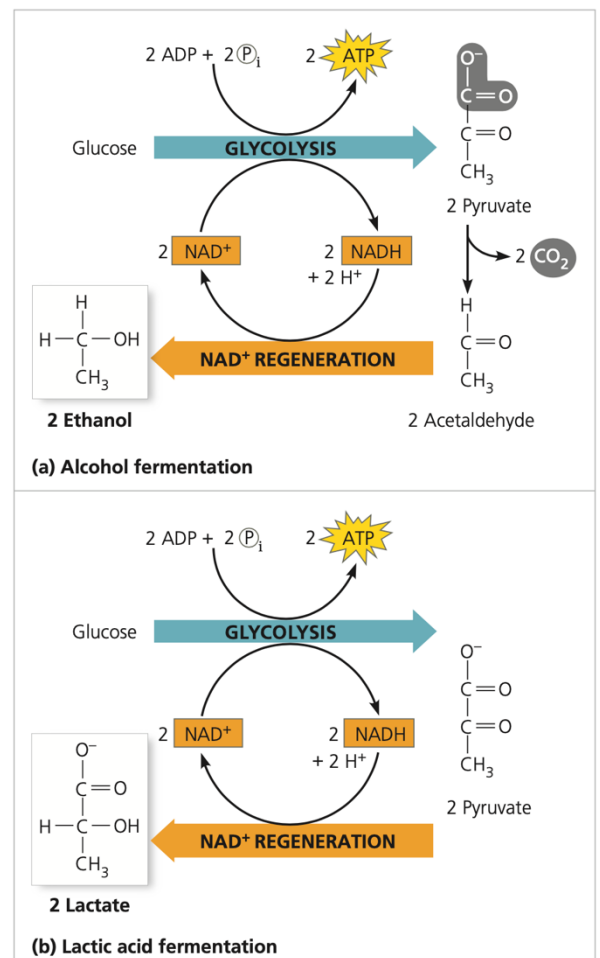
Fermentering er en måte å hente inn kjemisk energi uten å benytte O_2 eller elektrontransportkjeden. Oksidasjon trenger ikke nødvendigvis O_2 , så lenge den har en elektronakseptor. Glykolyse oksiderer et glukosemolekyl til to pyruvatmolekyler. Oksidasjonsmiddelet er NAD^+ , verken O_2 eller elektrontransportkjede er involvert. Glykolyse er en eksoterm reaksjon, og noe av energien som frigjøres kan benyttes til å lage ATP ved fosforylering av substrat, nettoutbytte er 2 ATP uten oksygen.

Som et alternativ til respiratorisk oksidering, kan man ha fermentering, en utvidelse av glykolysen som tillater en kontinuerlig generering av ATP ved fosforylering av substrat ved glykolyse. Man er avhengig av et tilstrekkelig nivå NAD^+ som kan ta imot elektroner under oksidasjonsstegene i glykolysen. Uten mekanismer for å resirkulere NAD^+ fra $NADH$, ville cellen «skrudd seg selv av» på grunn av et manglende oksideringsmiddel. Et anaerobt alternativ er å overføre elektroner fra $NADH$ til pyruvat.

Fermentering består av glykolyse og en mekanisme for å regenerere NAD^+ fra $NADH$ til pyruvat eller derivater av pyruvat. To typer fermentering er alkoholgjæring og melkesyregjæring.

I **alkoholgjæring/alkoholfermentering** blir pyruvat omformet til etanol i to steg. Første steg frigjør CO_2 fra pyruvat, som omformes til acetaldehyd. I andre steg reduseres acetaldehyd til etanol ved hjelp av $NADH$. Dette regenererer NAD^+ . Mange bakterier driver med alkoholfermentering. Gjær driver også med alkoholfermentering. Dette har man dratt nytte av i brygging, vinlaging og baking.

Under melkesyregjæring reduseres pyruvat direkte til laktat av $NADH$, uten å frigjøre karbondioksid. Dette gjøres av bestemte typer fungi og bakterier som brukes i industrien til å lage melkeprodukter.

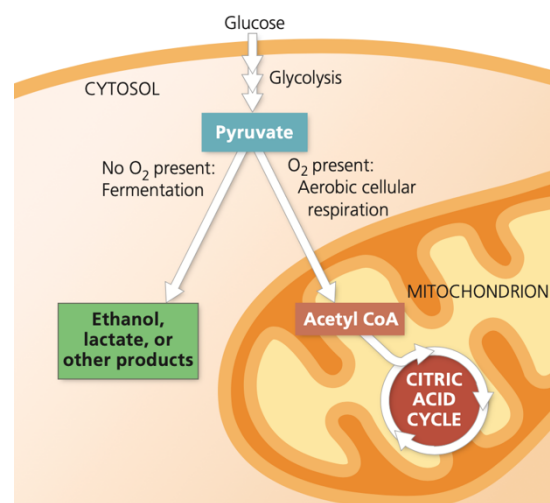


Hva med melkesyreproduksjon i mennesker? Man har to typer muskelfiberceller; røde og hvite. Rød bryter hovedsakelig glukose fullstendig ned, mens hvit produserer melkesyre fra pyruvat under glykolysen, selv under aerobe betingelser. Mye av melkesyren oksideres av røde muskelceller i nærheten, mens resten transporteres til leveren eller nyrene for å danne ny glukose.

Fermentering, anaerob respirasjon og aerob respirasjon er tre alternative måter å produsere ATP. Alle tre benytter seg av glykolysen for å oksidere glukose (og andre organiske forbindelser) til pyruvat, med en netto produksjon på 2 ATP via fosforylering av substrat. I alle tre metodene er NAD^+ oksidasjonsmiddelet som aksepterer elektroner under glykolysen.

En essensiell forskjell er hvordan NADH oksideres tilbake til NAD^+ , som er essensielt for å opprettholde glykolysen. I fermentering er den endelige elektronakseptoren et organisk molekyl, for eksempel pyruvat eller et derivat av dette. I cellulær respirasjon overføres NADH til en elektrontransportkjede som regenererer NAD^+ .

En annen viktig forskjell er mengden ATP som produseres. Fermentering gir to molekyler ATP via fosforylering av substrat. I mangelen på en elektrontransportkjede er energien lagret i pyruvat utilgjengelig. I cellulær respirasjon vil man derimot kunne bryte pyruvat helt ned i mitokondriene. Det meste av kjemisk energi fra dette overføres til elektrontransportkjeden via NADH og FADH_2 . En rekke redoksreaksjoner gjør at H^+ kan fraktes gjennom cellemembranen. Den endelige elektronakseptoren er oksygen (aerob) eller en annen elektronakseptor med høy affinitet for elektroner (anaerob). Ved hjelp av kjemosmose pumpes protonene tilbake gjennom membranen gjennom enzymet ATP syntase, som syntetiserer ATP. Cellulær respirasjon kan gi totalt 32 molekyler ATP per glukosemolekyl, 16x det man får via fermentering.



Noen organismer, kalt **obligatoriske anaerober**, driver bare med fermentering eller anaerob respirasjon. Disse organismene overlever ikke i nærvær av oksygen. Noen celler, for eksempel hjernecellene til virveldyr, kan kun drive aerob oksidasjon, og trenger oksygen for å overleve. Andre organismer, inkludert gjær og mange typer bakterier, lager nok ATP til å overleve ved hjelp av fermentering eller respirasjon. Slike organismer kalles **fakultative anaerober**.

Dietten til mennesker består i liten grad av rene glukosemolekyler. Kalorier kommer heller i form av fett, proteiner og større karbohydrater, som sukrose, andre disakkarider og stivelse. Alle disse organiske molekylene kan brukes av cellulær respirasjon for å lage ATP.

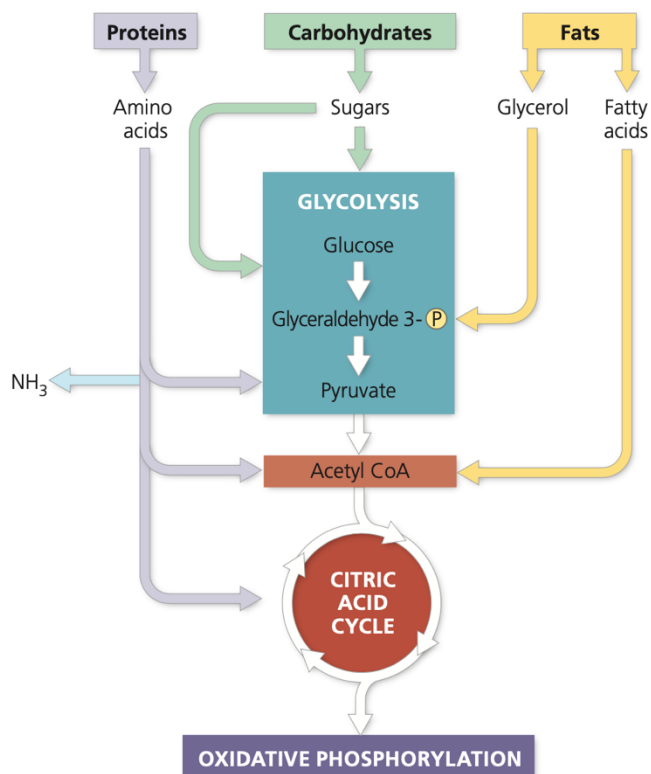
Glykolyse kan akseptere et bredt spekter av karbohydrater. Stivelse brytes ned til glukose i fordøyelsessystemet og kan brukes direkte. Glykogen kan hydrolyseres til glukose. Andre sukker kan også brukes direkte inn i glykolyzen.

Proteiner fungerer også som «drivstoff», etter at de er brutt ned til aminosyrene sine. Aminosyrer som kroppen har i overskudd konverteres, av enzymer, til

intermediater i glykolyzen og i sitronsyresyklusen. Før aminosyrer kan gå inn i glykolyzen eller sitronsyresyklusen må aminogruppen fjernes gjennom en prosess kalt *deaminering*. I dyr skilles dette produktet ut som ammoniakk (NH_3), urea eller andre avfallsstoffer.

Katabolisme kan også hente energi lagret i fett hentet fra mat eller fra fettceller i kroppen. Fett brytes ned til glyserol og fettsyrer. Glyserol kan konverteres til glyseraldehyd 3-fosfat, et intermediat i glykolyzen. Det meste fett lagres som fettsyrer. En metabolsk sekvens kalt **betaoksidasjon** bryter fettsyrene ned til to-karbonfragmenter som går inn i sitronsyresyklusen som acetyl CoA. NADH og FADH_2 lages også under betaoksidasjon, og kan gå inn i elektrontransportkjeden og generere mer ATP. Fett lagrer mye energi grunnet oppbygningen deres (hydrokarboner), sammenlignet med karbohydrater. Et gram fett oksidert via respirasjon produserer to ganger så mye ATP som et gram karbohydrat.

Celler trenger mer enn bare energi. Det er ikke alle organiske molekyler i mat som skal oksideres for å lage ATP. Mat må også gi karbonskjelettene som cellen trenger for å lage sine egne molekyler. Et eksempel er aminosyrer i proteiner. Kroppen trenger også spesifikke molekyler som ikke er på riktig form i mat. Forbindelser formet som intermediater i glykolyzen og i sitronsyresyklusen kan omdirigeres til anabolske prosesser som forløpere til syntesen av molekyler cellen trenger. For eksempel kan kroppen selv syntetisere omtrent halvparten (11) av de 20 aminosyrene kroppen trenger ved å modifisere forbindelser tatt ut av



sitronsyresyklusen. Resten (9) er essensielle aminosyrer som vi må få i oss gjennom diet. Glukose kan også lages fra pyruvat (i lever og nyrer) og fettsyrer kan lages fra acetyl CoA. Dette er anabolske prosesser som krever ATP istedenfor å generere det.

Glykolysen og sitronsyresyklusen fungerer som metabolske utvekslinger som gjør at cellene våre kan konvertere noen typer molekyler til andre etter hvert som vi trenger dem. For eksempel kan dihydroksylacetonfosfat konverteres til en av de viktigste forløperne til fett. Om vi spiser mer enn vi trenger lagres det som fett uansett om dietten vår er fettfri.

Grunnleggende prinsipper for tilbud og etterspørsel regulerer den metabolske økonomien. Det vil si at cellen ikke kaster bort energi på å lage en forbindelse den ikke trenger. Den vanligste mekanismen for kontroll er **tilbakemeldingshemming**; sluttproduktet i en reaksjonskjede gir inhiberer et enzym tidlig i kjeden slik at prosessen stopper opp. Kontroll baserer seg hovedsakelig på å regulere aktiviteten til enzymer på strategisk viktige områder i en metabolsk prosess. Et eksempel er vist i figuren til høyre. Fosfofruktokinase er et allosterisk enzym med reseptorer for spesifikke inhibitorer og aktivatorer. Den hemmes av ATP og stimuleres av AMP, som cellen får fra ADP. Når konsentrasjonen av ATP blir for høy vil man få inhibering som senker hastigheten på glykolysen. Enzymet er også sensitiv for citrat, det første produktet i sitronsyresyklusen. Om dette stoffet akkumuleres i mitokondriene, vil noe gå ut i cytosol og hemme enzymet. Dette senker reaksjonshastigheten til glykolysen og sitronsyresyklusen.

