

Hur celler får energi från föda (Alberts kap. 13)

Introduktion

Celler omvandlar energi från olika källor till ett fåtal former som är användbara som "energivaluta" i dess metabolism. Alla celler, från bakterie till mukelceller hos en elefant, har vissa gemensamma energivalutor som används. Den viktigaste är ATP. När en cell syntetiserar ATP, är det alltså fråga om att den omvandlar energin från en annan form till en form (ATP) som kan användas av en mängd olika enzymer. Denna omvandling sker ofta i flera mindre steg, för att så effektivt som möjligt utnyttja energin och minimera förlusterna, och därmed få över så mycket energi som möjligt till ATP. För att få en reaktion att gå åt ett håll måste man emellertid acceptera energiförluster.

Bildningen av ATP kan ske genom två olika typer av mekanismer. Den ena (som behandlas i kapitel 13) kallas substratnivåfosforylering. I denna sker ATP-bildningen genom en direkt reaktion mellan det ämnet som lämnar energin, och ADP som tar upp energi genom att koppla ytterligare en fosfatgrupp till sig och bilda ATP. Ett konkret exempel från glykolysen visas i figur 13-5. Det andra sättet, elektrontransportfosforylering, är genom en protongradient (som nästan alltid skapas genom en elektrontransportkedja) som sedan driver ett ATP-syntetiserande enzym. Detta senare steg behandlas i kap. 14. I det senare fallet är alltså inte det energidonerande ämnet i kontakt med det ATP-syntetiserande steget. När elektrontransporten är driven av kemisk energi kallas ATP-bildningen också oxidativ fosforylering. Det finns också en kort text om detta i Madigan, avsnitt 5.9 (sid. 117-118).

Energiomvandlingar sker oftast genom olika redoxreaktioner. Vid en redoxreaktion har man ett ämne som fungerar som elektrondonator (och alltså oxideras) och ett annat som fungerar som elektronacceptor (och därmed reduceras).

Några termer som man ofta ser i dessa sammanhang, och som kommer att komma igen senare under kursen är följande parvisa indelningar:

<i>Typ av energikälla</i>	Kemotrof = kemisk energi	Fototrof = ljusenergi
<i>Elektrondonator</i>	Organotrof = organiskt ämne	Litotrof = oorganiskt ämne
<i>Kolkälla (för syntes av cellmaterial)</i>	Heterotrof = organiska ämnen	Autotrof = koldioxid

Man kan sätta ihop flera av dessa termer i ett ord, en kemolitoautotrof är alltså en organism som använder kemisk energi, har ett oorganiskt ämne som elektrondonator och fixerar koldioxid för att skaffa sig cellmaterial. Biologstudenter (och också universitetslektorer) är kemoorganoheterotrofer.

Kapitel 13 i Alberts behandlar grundläggande mekanismer för hur kemoorganotrofer omvandlar energi med hjälp av substratnivåfosforylering. De organiska ämnen som de använder sig av kan vara av många olika slag. I fig. 13-2 ges en översikt av de olika stegen i energimetabolismen i en (djur)cell. Även om läroböcker i cellbiologi behandlar vad som händer inne i cellen, är det värt att notera att de organiska ämnen som organismen använder sig av i naturen oftast finns som polymerer, som först måste sönderdelas till enkla byggstenar, monomerer, innan de kan tas in i cellen och användas vidare. Detta visas i "Stage 1" i figuren. Detta kan ske genom särskilda organ, som hos oss, där nedbrytningen sker, eller genom att komplexa föreningar tas in i en vakuol, typ lysosom, eller att en encellig organism skickar ut extracellulära enzymer. Det är också värt att notera att

när en bok som handlar om cellbiologi skriver om celler så är det med djurceller i fokus. Man kan ofta utgå från att om inget sägs så är det en djurcell som avses. Om boken behandlar växt- eller bakterieceller så brukar detta anges särskilt.

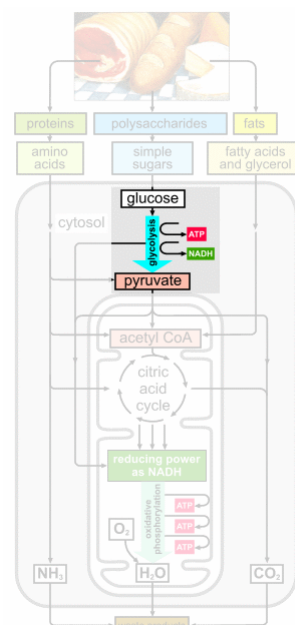
Kapitel 13 behandlar i huvudsak de tre stegen, glykolys (när socker bryts ned till pyruvat), bildning av acetyl-Coenzym A (kallas vanligen acetyl-CoA, och bildas från pyruvat eller fettsyror) och citronsyracykeln (där acetyl-CoA bryts ned till koldioxid). Aminosyror från proteiner kan också användas, men tas inte upp speciellt, eftersom de, som visas av pilar i fig. 13-2, kan gå in på flera olika ställen i ovanstående processer, beroende på vilken aminosyra det är. En del av den energi som frigörs i dessa steg överförs till ATP (och GTP) och redoxbärarna NADH och FADH₂. I celler som kan respirera, dvs utföra elektrontransportfosforylering, kan de två senare redoxbärarna avge sina elektroner (och oxideras tillbaka till NAD⁺), varvid den energi som frigörs driver en ytterligare ATP-bildning i den oxidativa fosforyleringen. Celler med respiration får ut den största delen av sin ATP från denna, även om substratnivåfosforyleringen också bidrar.

Glykolysen

Glykolysen finns hos nästan alla organismer. Den sker alltid i cytosolen. Glykolysen innebär att en sockerart, vanligen glukos, bryts ned till två stycken pyruvat. Figur 13-3 visar en sammanfattning av de tio steg som ingår. Dessa kan indelas i tre faser:

1. Den första, där energi faktiskt förbrukas, genom att två ATP används för att fosforylera sockermolekylen. Detta har åtminstone två syften, dels hålls glukosmolekylen kvar inne i cellen när den fosforylerats, dels underlättas den fortsatta nedbrytningen. Det bildas fruktos-1,6-bisfosfat.
2. I andra fasen spjälkas fruktos-1,6-bisfosfat till två trekol föreningar, glyceraldehyd-3-fosfat.
3. I tredje fasen, när glyceraldehyd-3-fosfat omvandlas till pyruvat, kommer energiutvinningen. Detta leder till bildning av två ATP och en NADH från varje glyceraldehyd-3-fosfat.

Nettovinsten blir alltså 2 ATP och 2 NADH per glukosmolekyl. Det är bara en mindre del av energin i glukosmolekylen som lagrats i ATP-syntes. Det finns mer energi i de bildade NADH-molekylerna, och fortfarande finns det mesta av energin kvar i pyruvatmolekylerna. Pyruvaten kan sedan användas vidare. Den kan oxideras till acetyl-CoA, och gå in i citronsyracykeln för att driva ytterligare ATP-syntes, eller den kan användas i en av många olika jäsningsprocesser.



Glykolysens plats i energimetabolismen (från fig 13-2)

Jäsningar

Om cellen av någon anledning inte kan använda elektrontransport (för att dess elektron-acceptor, t.ex. syre, tagit slut eller att organismen helt saknar förmåga att respirera), så måste den klara sig genom att använda enbart substratnivåfosforylering, vanligen den som sker i glykolysen. Detta ger endast 2 ATP per glukos om cellen använder glykolysen, men andra jäsningsprocesser som baseras på omvandling av andra ämnen kan ge något annat utbyte, men sällan mer än omkring 3 ATP per omsatt molekyl. Detta kan jämföras med 30 eller fler ATP per glukosmolekyl som fås om elektrontransport också kan användas.

Om elektrontransportkedjan inte kan användas, ställs cellen inför ett problem, nämligen

att förrådet av NAD^+ tar slut eftersom det inte återbildas genom att NADH oxideras i elektrontransportkedjan. NADH måste alltså oxideras via andra vägar, och två vanliga sätt visas i fig. 13-4. Det finns, som vi ska se senare hos mikroorganismer, många olika reaktionsvägar som kan användas för att lösa detta problem. Detta kallas för jäsning eller fermentering. Observera att produktionen av laktat eller etanol som visas i figur 13-4 inte ger ytterligare energi utöver vad som bildats i glykolysen, utan bara gör det möjligt att få till baka NAD^+ . Detta är nödvändigt för att kunna fortsätta att köra glykolysen. Cellen har ju bara ett begränsat förråd av NAD^+/NADH , och om allt reduceras till NADH kan inte glykolysen fortsätta, varvid också glykolysens ATP-bildning också avstannar. Hos celler som enbart försörjer sitt energibehov genom jäsning, brukar citronsyrcykeln stängas av, eftersom den bildar stora mängder NADH .

Det kan verka konstigt att många organismer kan leva på den lilla ATP-mängd som jäsningen ger, men faktum är att i syrefria miljöer finns det gott om jäsande mikroorganismer. I en syremiljö, där det finns möjlighet till syrerespitation, är jäsning däremot ovanlig (även om det finns undantag, t.ex. mjölksyrabakterier).

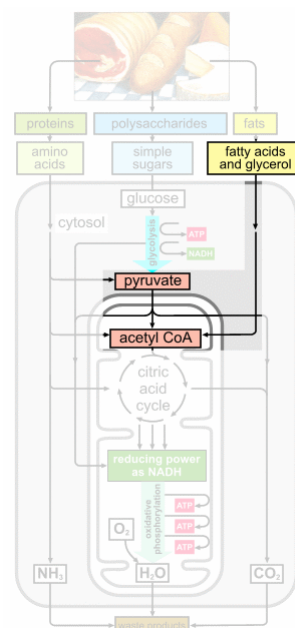
Ett avsnitt om glykolysen, med fokus på att pyruvatet används i jäsningar, finns också i Madigan, avsnitt 5.10 (sid. 118-120).

Bildning av acetyl-CoA

Om organismen har elektrontransportkedja kommer pyruvatet att omsättas vidare. Det första steget i den processen är omvandlingen av pyruvatet till acetyl-CoA. Detta sker med hjälp av ett stort enzymkomplex som kallas pyruvatdehydrogenas. Pyruvatet oxideras och det bildas en koldioxid, en NADH och en acetyl-CoA. Coenzym A kommer inte att förbrukas i de fortsatta reaktionerna utan är bara en bärarmolekyl. Det som sedan omsätts för att få ut energi är de två kolatomerna i acetylgruppen i acetyl-CoA.

Acetyl-CoA kan också bildas genom oxidation av fettsyror. Detta visas i figur 13-9. Oxidationen leder till att fettsyran kortas med två kolatomer i varje varv. Dessa hamnas som en acetylgrupp i acetyl-CoA. Dessutom bildas NADH och FADH_2 . Anledningen att cellen använder en annan redoxbärare än NADH i ett av stegen är att FADH har en något högre redoxpotential än NADH . Betydelsen av detta diskuteras mer i kapitel 14. Notera att när fettsyror bryts ned så bildas många reducerade redoxbärare (NADH och FADH_2) utan att det finns någon möjlighet att oxidera tillbaka dessa annat än med hjälp av elektrontransportkedjan. Fettsyror är alltså inte en bra föda för jäsande organismer.

Bildningen av acetyl-CoA, både från pyruvat och från fettsyror sker i mitokondrien hos eukaryoter, och i cytoplasman hos bakterier (som ju inte har mitokondrier).



Acetyl-CoA-bildningens plats i energimetabolismen (från fig 13-2)

Citronsyrcykeln

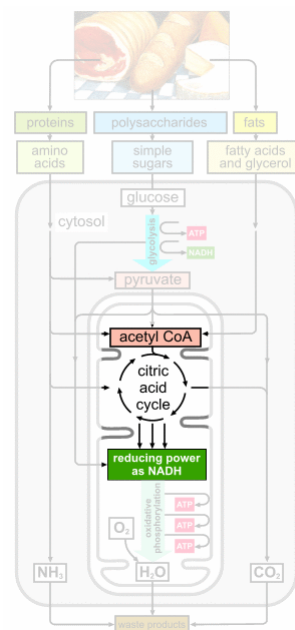
Det acetyl-CoA som bildas kommer huvudsakligen att gå in i citronsyrcykeln. Denna sker i mitokondrien hos eukaryoter, och i cytoplasman hos bakterier. Där lämnas acetylgruppen till en fyrcolförening, oxalacetat, som därmed omvandlas till en sexkolförening, citrat. I de fortsatta reaktionerna fram till att oxalacetat har återbildats har två kolatomer spjälkats av som koldioxid. De tre kolatomer som ingick i pyruvatet har alltså nu alla blivit koldioxid, en vid

omvandlingen till acetyl-CoA och de två andra i citronsyracykeln. I panel 13-2 kan man se att det inte är de kolatomer som tillfördes som en acetylgrupp som avgår som koldioxid, och man kan också se att syret i koldioxiden kommer från de organiska molekylerna som omsätts, inte från syrgas (O₂). Detta innebär alltså att citronsyracykeln i sig inte kräver att syrgas finns närvarande. Däremot kräver den att det finns en fungerande elektrontransportkedja. Denna behövs för att det NADH och FADH₂ som bildas ska kunna återoxideras till NAD⁺ och FAD.

Den koldioxid som bildas är en avskrädesprodukt som cellen vill göra sig av med. Vinsten med citronsyracykeln är istället den NADH och FADH₂ som bildas. Dessa går vidare till elektrontransportkedjan och leder till där till en ATP-bildning. Dessutom sker det en substratnivåfosforylering i steg 5 i citronsyracykeln. Där bildas det vanligen GTP (guanositrifosfat), men hos vissa organismer bildas det ATP istället. De organismer som bildar GTP kan sedan överföra energin i denna till ATP genom reaktionen $ADP + GTP \rightarrow ATP + GDP$.

Läs gärna sidan 442-443, som handlar om hur Hans Adolf Krebs på trettioalet letade sig fram till att det fanns en citronsyracykel (eller Krebscykeln som den också kallas). Det ger en bra bild av hur man resonerar sig fram och hur man kan lägga upp försök för att testa sina hypoteser.

Citronsyracykeln behandlas också kortfattat i avsnitt 5.13 i Madigan (sid. 127).



Citronsyracykelns plats i energimetabolismen (från fig 13-2)

Upplagsnäring

Alla organismer behöver kunna lagra näring, eftersom tillförseln aldrig är jämn i naturen. Denna lagring sker inte i form av ATP eller NADH. Dessa är verktyg i den omedelbara energimetabolismen i cellen, och deras koncentrationer varierar inte mycket, även om cellens aktivitet kan variera enormt. Det som istället varierar är ATP-produktionen, som cellen styr så att den om möjligt balanseras med ATP-förbrukningen. Det som lagras är därför sådant som kan användas för ATP-produktion, dvs socker, fettsyror, eller proteiner. Mängden upplagsnäring varierar starkt efter miljöförhållandena hos de flesta organismer. Det är därför olämpligt att t.ex. lagra glukos i löst form, eftersom det skulle leda till stora osmotiska effekter när halten varierar. En genomgående egenskap hos upplagsnäringar är därför att de är osmotiskt inaktiva, genom att antingen vara polymerer eller vara så hydrofoba att de skiljer ut sig från vattenfasen. Socker lagras som polysackarider, t.ex. stärkelse eller glykogen, aminosyror som proteiner och fetter som fett droppar. Dessutom bör de vara relativt lätta att utnyttja den dag de behövs. Många organismer har flera typer av upplagsnäring. Människan har t.ex. glykogen för snabba energibehov, och fett för långsammare utnyttjande.

Koppling mellan olika delar av energimetabolismen och cellens övriga processer

De olika delarna i energimetabolismen påverkar varandra, vilket visas i figur 13-17. Tänk efter vad som händer om elektronacceptorn (syre) i elektrontransportkedjan (som kallas oxidativ fosforylering i figuren) inte längre finns tillgängligt. Om inte elektroner avlägsnas från högra sidan av elektrontransportkedjan, så kan inte nya elektroner tillföras från NADH, eftersom elektrontransportkedjan blir fylld med elektroner. Detta innebär att det NADH som bildas inte kan lämna sina elektroner och oxideras tillbaka till NAD⁺. Detta i sin tur gör att

citronsyrcykeln avstannar, eftersom den kräver NAD^+ . Det gör också att det NADH som kommer från glykolysen inte heller kan lämna sina elektroner och oxideras tillbaka till NAD^+ . Detta leder till att organismen måste använda sitt pyruvat till jäsning för att åtminstone kunna köra glykolysen. Observera att syre inte används i varken glykolysen eller citronsyrcykeln, utan att frånvaro av syre (eller annan elektronacceptor) istället leder till problem därför att NADH inte kan återoxideras. Hos celler som kan både respirera och jäsa finns det oftast en reglering som stänger av citronsyrcykeln vid jäsning för att förhindra en ytterligare NADH -bildning. Detta sker ofta genom att enzymet för steg 4 hämmas.

Olika reaktionskedjor i cellen påverkar varandra, och citronsyrcykeln och glykolysen har intermediärer som är viktiga också i andra processer i cellen, bl. a. för biosyntes. En översikt av detta ges i fig. 13-23. En del av de mellanprodukter som bildas här kommer alltså att användas för annat än energimetabolism. När detta sker för ämnen som ingår i citronsyrcykeln så leder det till att det blir färre molekyler oxalacetat som bildas i slutet av cykeln, vilket skulle leda till att färre acetylgrupper kan bindas in och starta en ny cykel. Cellen har löst det genom att det finns reservvägar som kan syntetisera extra oxalacetat vid behov.

Fred Sörensson, 2006