

Vznik acetylkoenzymu A

Acetylkoenzym A je významná molekula, která se podílí na mnoha biologických procesech v buňce. Chemicky se jedná o thioester (sloučenina ve tvaru R-CO-S-R', obecně v biochemii se jedná o nejznámější thioester), na jedné straně koenzym-A, na druhé pak kyselina octová.

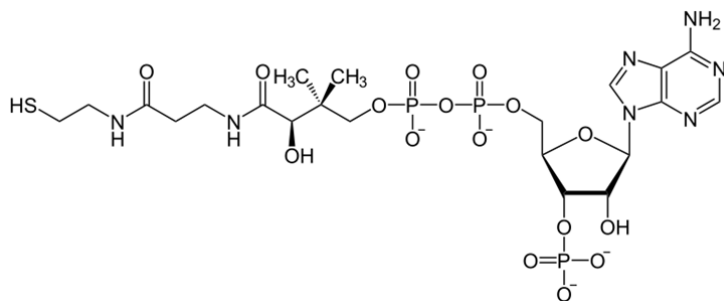
V organismech vzniká v řadě procesů, především pak v druhém kroku aerobní buněčné respirace v mitochondriích – tam molekuly pyruvátu, vznikající při glykolýze, procházejí oxidativní dekarboxylací. Dále pak vzniká oxidací mastných kyselin (beta-oxidací).

Oxidace mastných kyselin

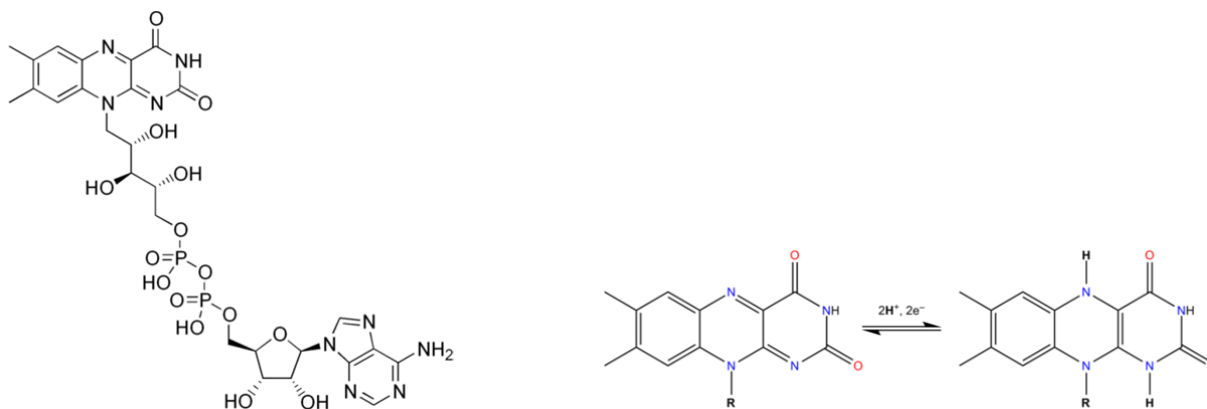
Při beta-oxidaci mastných kyselin (= kde řetězec je delší než 8 uhlíků; beta znamená, že dochází k oxidaci na druhém uhlíku) dochází k postupné oxidaci mastných kyselin až na Acetyl-CoA (který dále postupuje do citrátového cyklu). Velmi minoritní alternativou k beta-oxidaci je omega-oxidace, kde ale Acetyl-CoA nevzniká (a nedochází k ní v mitochondriích, ale ve specifických buňkách jater a ledvin). Na rozdíl od oxidace pyruvátu, která je závislá jen na třech enzymech (resp. na jediném enzymatickém komplexu), pro funkci beta-oxidace je důležitá funkce minimálně 25 enzymů – s tím je pak spojena řada onemocnění, kdy jeden nebo více z těchto enzymů nefunguje korektně. Většina buněk v těle savců dokáže oxidovat mastné kyseliny beta-oxidací (ne ale všechny, například část tkáně nadledvin, "adrenal medulla").

Pro funkci beta-oxidace jsou důležité především tyto molekuly:

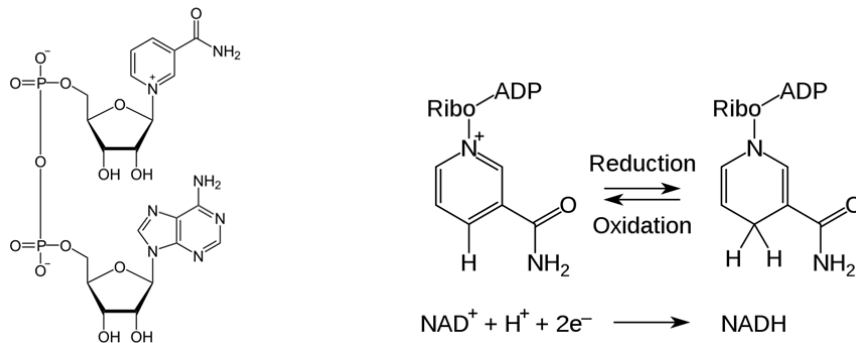
Koenzym-A, kde je zde důležitá především nukleofilní –SH skupina:



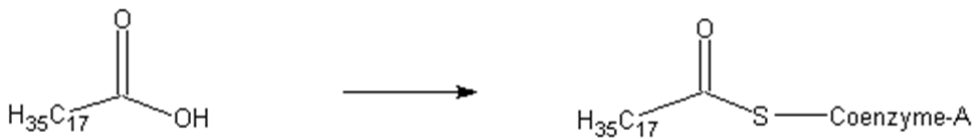
Molekula *FAD/FADH2* funguje jako oxidačně/redukční činidlo, slouží k přenosu dvou atomů vodíku (funguje podobně jako při katalytické hydrogenaci alkenů):



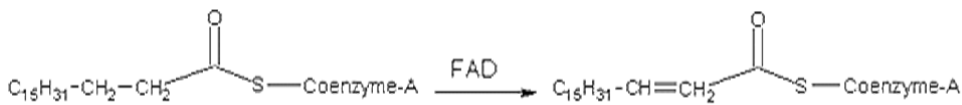
Třetí významnou molekulou je NAD⁺/NADH, která funguje podobně jako FAD/FADH₂:



Na mastné kyselině nejprve dojde k substituci hydroxylové skupiny enzymem acyl-CoA-synthetasou za ~S-CoA na sloučeninu acyl-CoA a tato sloučenina vstupuje do procesu beta-oxidace:



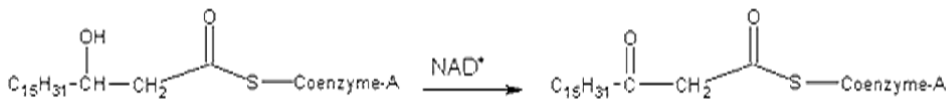
Funkce Koenzymu-A spočívá především v tom, že přenáší navázané molekuly mezi enzymy. Vlastní odbourávání začíná dehydrogenací v poloze beta – mezi druhým a třetím uhlíkem vznikne dvojná vazba. Poté dojde k redukci molekuly FAD na FADH₂. Vzniká hexa-2-enoylCoA:



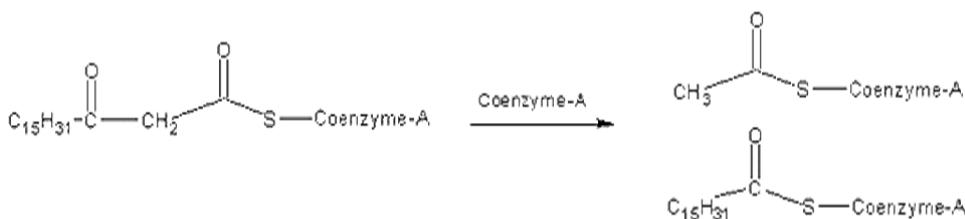
Následuje adice vody na nově vzniklou dvojnou vazbu, vzniká beta-hydroxy-* (3-hydroxyhexanoylCoA):



Poté dochází k dehydrogenaci nově navázané hydroxylové skupiny (redukce molekuly NAD⁺ na NADH):



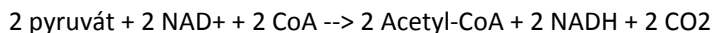
Za účasti koenzymu A (revezní aldolová reakce) se od sloučeniny odštěpí acetyl-CoA a nově vzniklá oxosloučenina acyl-CoA (s o dva uhlíky kratším zbytkem) opakuje cyklus, dokud je co štěpit.



Pokud do reakce vstupuje mastná kyselina se sudým počtem uhlíků, na konci zbydou jen dva acetyl-CoA. Pokud ale reakce začíná s mastou kyselinou s lichým počtem uhlíků, beta-oxidace končí s propionyl-CoA a acetyl-CoA. Propionyl-CoA se poté složitým postupem konvertuje na succinyl-CoA, který dál již pokračuje do citrátového cyklu.

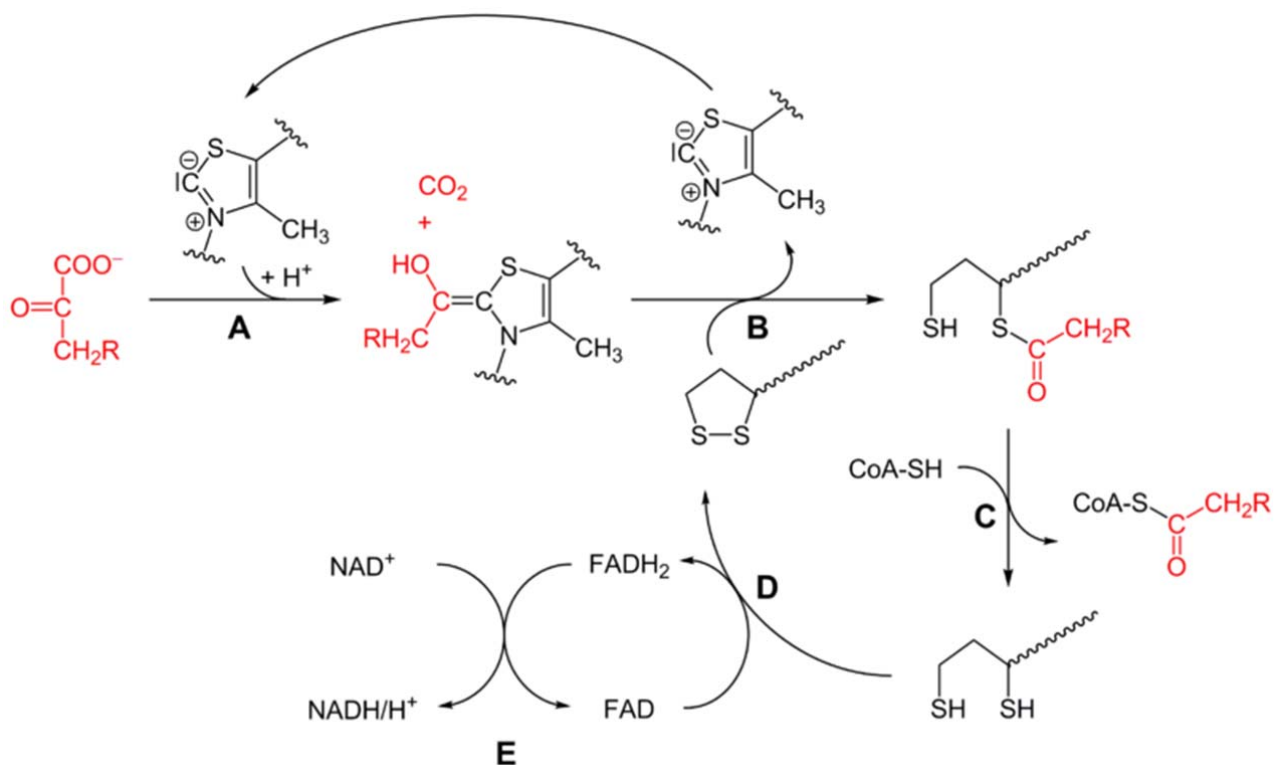
Oxidace pyruvátu

Sumární zápis ireverzibilní reakce ($\Delta G^{\circ} = -39 \text{ kJ}$) vzniku Acetyl-CoA oxidací pyruvátu je:



Reakce je katalyzována multienzymatickým komplexem PDC (Pyruvate dehydrogenase complex), který obsahuje několik kopií každého ze tří různých enzymů E1 - E3. U eukaryot se nachází v mitochondriálním matrixu (uvnitř vnitřní membrány mitochondrií).

V prvním kroce (A) se pyruvát naváže na thiamindifosfát v enzymu E1 a dojde k odštěpení karboxylové skupiny v podobě oxidu uhličitého, který difunduje ven z buňky. V druhém kroku (B) je meziprodukt předán enzymu E2 a (stále pomocí enzymu E1) dojde k oxidaci hydroxyskupiny na oxoskupinu za současné redukce lipoátu na dihydrolipoát. Zároveň se vyváže thiamindifosfát. V třetí fázi (C) je pomocí enzymu E3 přenesen acetyl z dihydrolipoátu na koenzym A (který buňka vytváří z vitamínu B5, kyseliny pantothenové), čímž vzniká acetylkoenzym A. Další kroky slouží k regeneraci enzymu – ve čtvrtém kroku se reoxiduje dihydrolipoát na lipoát za současné redukce disulfidového můstku. V pátém kroku se elektrony přenesou na FAD (za vzniku FADH_2) a z něj na NAD^+ (za vzniku volného NADH).



Podrobnější schéma oxidace pyruvátu:

