

# Intermediární metabolismus a energetická homeostáza



Bioenergetika: úloha ATP  
 Biologické oxidace  
 Dýchací řetězec a oxidativní fosforylace  
 Krebsův cyklus  
 Přehled intermediárního metabolismu

# Bioenergetika: úloha ATP

- studuje změny energie provázející chemické reakce
  - vysvětluje proč některé reakce mohou probíhat spontánně a jiné ne
  - živé organismy (homotermní) nemohou pro zajišťování biologických procesů využívat tepelnou energii z vnějšku, ale je nutná **chemická energie**
    - volná energie ( $\Delta G$  = Gibbsova)
  - zdroji chemické energie jsou
    - potrava** (-problematika výživy)
    - tělesné zásoby** (-problematika obezity, anorexie, malnutrice)
    - a získává se z nich **metabolizmem**, tj. oxidací, sacharidů, tuků a AK proteinů (-problematika poruch metabolismu a endokrinologie)
- biologické systémy podléhají obecným zákonům termodynamiky
  - (1) celk. energie systému zůstává konstantní (= zákon zachování energie)
    - uvnitř systému se energie nemůže ztratit ani vytvořit, může však být přenesena z jedné formy na jinou (např. změna chemické energie v teplo, světlo, elektrickou či mechanickou energii)
  - (2) při samovolných procesech roste celk. entropie systému
    - entropie = míra neuspořádanosti systému

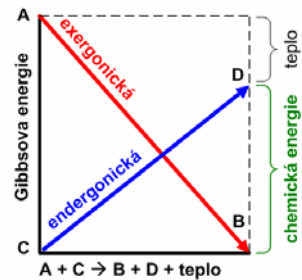


# Bioenergetika: úloha ATP

- chemické reakce z hlediska změny volné energie:
  - exergonické** = reakce probíhá samovolně za uvolnění energie ( $\Delta G$  záporné) = **katabolická**
  - endergonické** = reakce probíhá jen při dodání energie ( $\Delta G$  kladné) = anabolická
- endergonické procesy probíhají spřaženy s procesy exergonickými!!
  - běžné endergonické procesy v živých organizmech, jako např.
    - svalová kontrakce
    - syntéza látek
    - vedení nervového vzruchu
    - aktivní transport
  - jsou umožněny jedině díky spřažení s exergonickými (katabolickými, oxidačními) reakcemi
  - souhrn katabolických a anabolických reakcí = **METABOLISMUS**

## Typy "spřažení" metabolických reakcí

### 1. přeměna látek za vzniku chem. energie a tepla



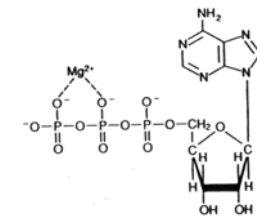
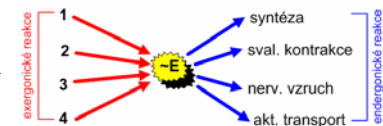
### 2. společný intermediární produkt



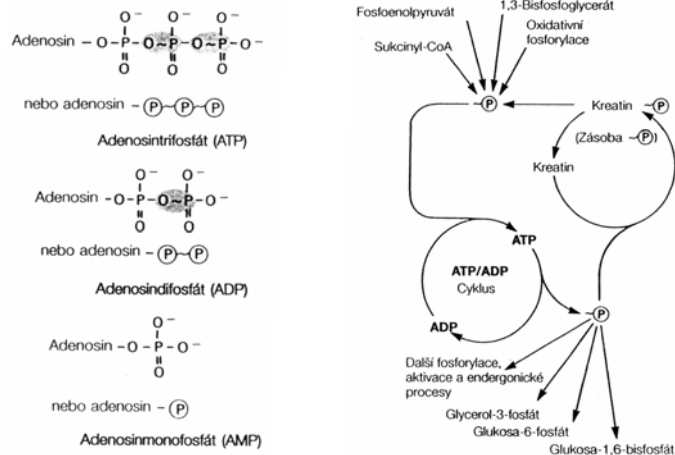
# Bioenergetika: úloha ATP

- běžné a výhodné je spřažení exo- a endergonických (tj. kata- a anabolických) reakcí **syntézou látky s vysokým obsahem energie (-E)**, která nemá strukturální vztah k A, B, C ani D (viz předchozí obr.)
- hl. vysokoenergetickým přenašečem v buňkách je **adenosintrifosfát (ATP)**
- další biologicky významné vysokoenergetické fosfáty jsou
  - kreatinfosfát
  - 1,3-bisfosfoglycerát
  - fosfoenolpyruvát, ...

### 3. tvorba univerzálního vysokoenergetického produktu

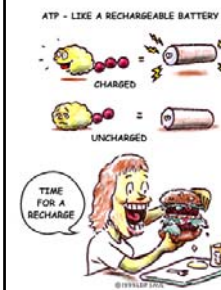


# ATP



5

# Bioenergetika: úloha ATP



- vysokoenergetické ("makroergní") fosfáty jsou zásadní pro konzervaci energie
  - fungují energetické plavidlo buňky
- hl. zdroje ATP
  - 1) oxidativní fosforylace (OXFOS)
  - 2) glykolyza
  - 3) citrátový cyklus
- v metabolismu dochází k rychlé a neustálé spotřebě a následné regeneraci ATP
  - nicméně celk. zásoba ATP je velmi malá, v metabolicky aktivních tkáních stačí jen na několik sekund

6

# Biologické oxidace

- chemicky:
  - oxidace = ztráta elektronu
  - redukce = získání elektronu
- oxidace substrátu je vždy provázena redukcí akceptoru elektronů
  - může probíhat i bez přítomnosti kyslíku
  - s kyslíkem = **respirace** = získání energie ve formě ATP řízenou oxidací vodíku kyslíkem na vodu
- enzymy účastníci se oxidací jsou oxidoreduktázy
  - oxidázy
  - hydroxyperoxidázy
  - oxygenázy
  - **dehydrogenázy**
    - vyžadují koenzymy (NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup>, FAD) jako přenašeče vodíku
    - celá řada metabolicky významných (substrátově specifických) enzymů glykolyzy, citrátového cyklu, OXFOS

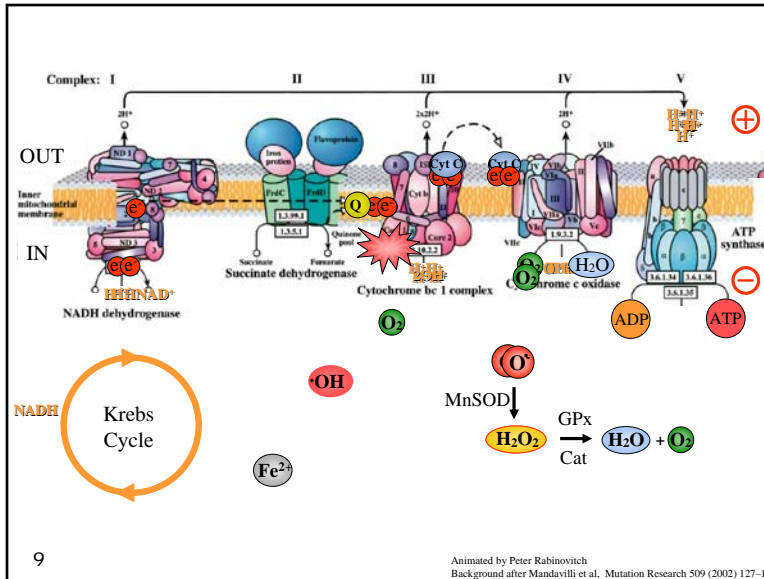
7

# Respirační řetězec a OXFOS

- mitochondrie = "elektrárna" buňky
  - zpřístupňuje většinu energie uvolněné oxidací MK, AK a sacharidů (ve formě redukčních ekvivalentů, tj. -H nebo elektrony)
- dýchací řetězec
  - systém katalyzátorů přenášejících redukční ekvivalenty ke koncové reakci s kyslíkem za vzniku vody
  - funguje jako "**protonová pumpa**"
    - vodíkové ionty jsou pumpovány vně vnitřní mitoch. membrány
    - vzniklý potenciál využívá ATP- syntáza
- oxidativní fosforylace
  - spřažení oxidace s produkcí vysokoenergetického fosfátu (ATP)
- rychlost OXFOS je regulována dostupností ADP
  - odpovídá tedy metabolickým potřebám a "neplývá" se
  - efektivita je velká – uvolní cca 68% veškeré energie obsažené v substrátech
  - zbytek se uvolní jako teplo

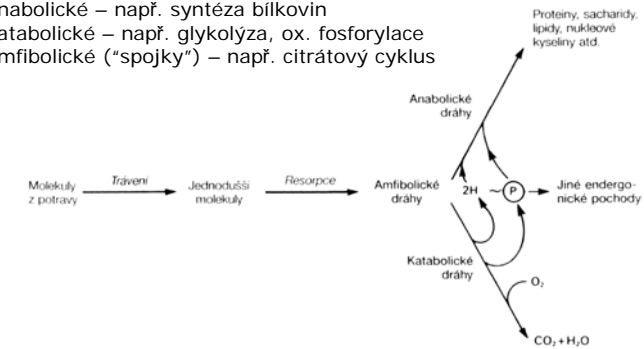


8



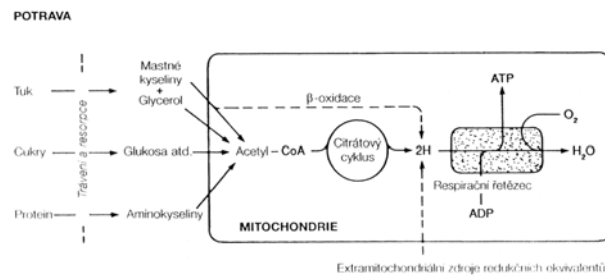
## Intermediární metabolismus

- zahrnuje osud součástí potravy po jejím natrávení a resorpci
  - jednotlivé metabolické dráhy
  - jejich vzájemné vztahy
  - mechanismy regulující průtok metabolitů drahami
- metabolické dráhy
  - anabolické – např. syntéza bílkovin
  - katabolické – např. glykolýza, ox. fosforylace
  - amfibolické (“spojky”) – např. citrátový cyklus

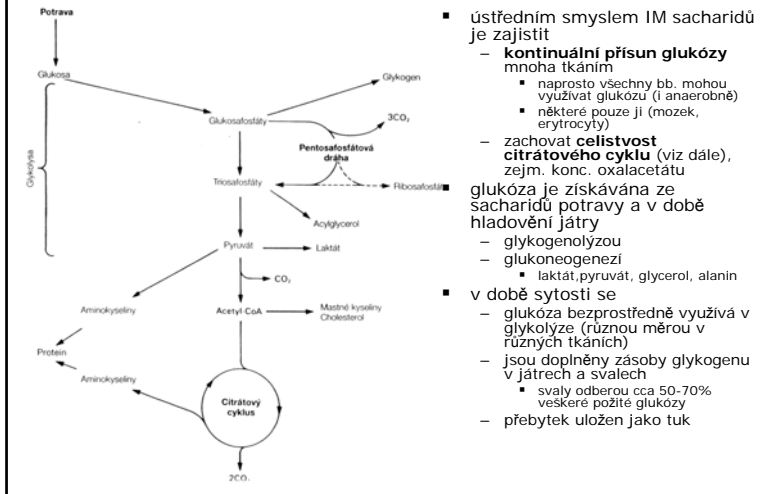


## Intermediární metabolismus (IM)

- znalost intermediárního metabolismu je důležitá pro pochopení
  - normálních metabolických situací
    - fyzická námaha, hladovění, těhotenství, laktace
  - patologického metabolismu
    - porucha výživy
    - enzymový defekt
    - abnormální sekrece hormonů
- základní **makronutrienty** potravy (tj. sacharidy, tuky a bílkoviny) jsou po trávení (tj. ve formě glukózy, mastných kyselin, glycerolu a aminokyselin) zpracovány v zákl. metabolických drahách na společný metabolický produkt **acetyl-CoA** a ten pak zoxidován v **citrátovém cyklu**

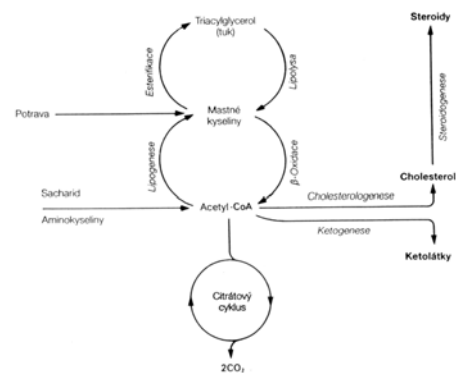


## IM – glukóza/glykogen



- ústředním smyslem IM sacharidů je zajistit
  - **kontinuální přísun glukózy** mnoha tkáním
    - naprosto všechny bb. mohou využívat glukózu (i anaerobně)
    - některé pouze ji (mozek, erytrocyty)
  - zachovat **celistvost citrátového cyklu** (viz dále), zejm. konc. oxalacetátu
- glukóza je získávána ze sacharidů potravy a v době hladovění játry
  - glykogenolýzou
  - glukoneogenezi
    - laktát, pyruvát, glycerol, alanin
- v době sytosti se
  - glukóza bezprostředně využívá v glykolýze (různou měrou v různých tkáních)
  - jsou doplňány zásoby glykogenu v játrech a svalch
    - svaly odberou cca 50-70% veškeré požitě glukózy
  - přebytek uložen jako tuk

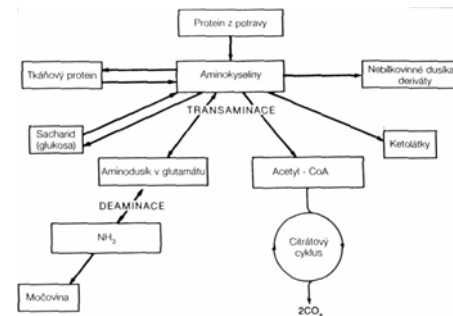
## IM – tuky/mastné kyseliny



- adipocyty a játra mohou re-esterifikovat MK (s glycerolem) na TAG, v obou tkáních je rovněž možná syntéza MK z glukózy
- tkáně s výjimkou mozku mohou utilizar MK
  - fatty acyl-CoA je transportován do mitochondrii pomocí karnitin/palmitoyltransferázy
- v játrech jsou částečně oxidovány MK metabolizovány na ketolátky

13

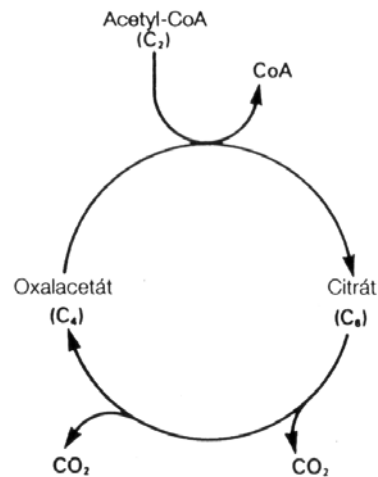
## IM – aminokyseliny/bílkoviny



- denní obrát proteinů daleko převyšuje jejich příjem
  - uvolněné AK jsou znovu využity k syntéze proteinů
  - k produkci glukózy
  - či k úplné oxidaci

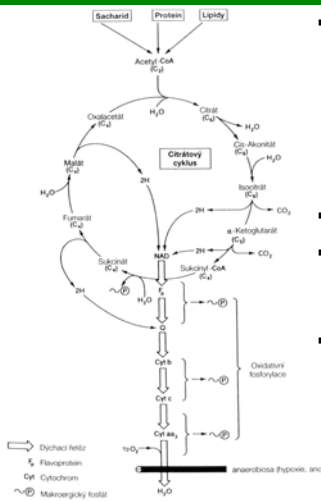
14

## Citrátový (Krebsův, TCA) cyklus

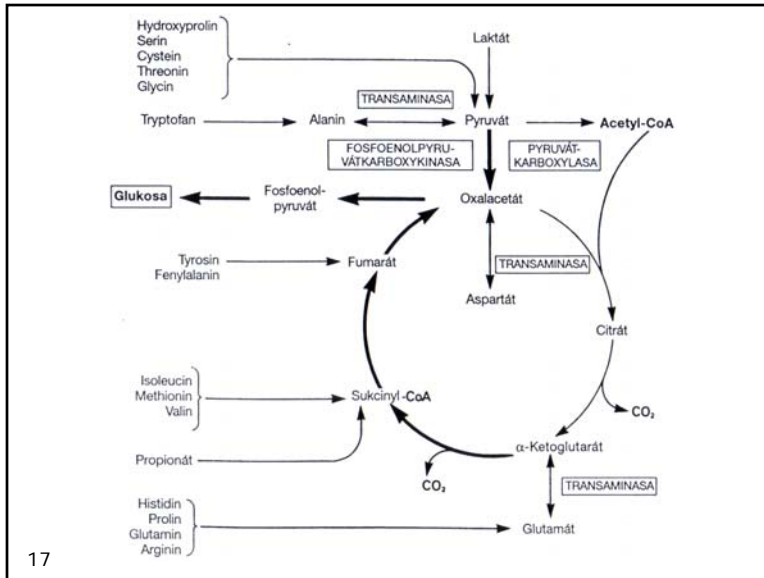


15

## Citrátový cyklus



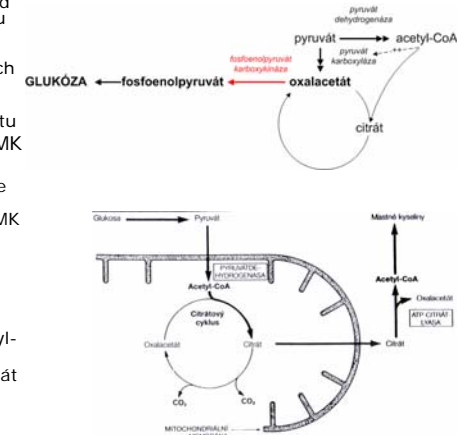
- TCAc je **amfibolicky**
  - konečná společná metabolická dráha oxidace sacharidů, MK a AK
    - metabolizovány na acetyl-CoA nebo meziproducty cyklu
  - TCAc je série reakcí v matrix mitochondrii, kterými se uskutečňuje katabolismus acetyllových zbytků a uvolňují redukční ekvivalenty jako substráty pro dýchací řetězec
    - 3 NADH a 1 FADH<sub>2</sub>
- rovněž důležitý jako východisko glukoneogenze, transaminace a desaminace AK a syntézy MK
- hl. regulačním faktorem TCAc je zřejmě koncentrace **oxalacetátu**
- dokladem nepostradatelnosti plné funkce TCA cyklu je fakt, že se v populaci nevyskytují onemocnění v důsledku enzymových poruch TCAc
  - evidentně nejsou slučitelné se životem
- pro správnou funkci TCAc jsou důležité vitaminy sk. B jako kofaktory enzymů
  - riboflavin (jako flavinadenin dinukleotid, FAD)
  - niacin (jako nikotinamid adenin dinukleotid, NAD)
  - thiamin
  - panthotenová kyselina (souč. CoA)



17

## Citrátový cyklus - poznámky

- TCAc a glukoneogeneze
  - všechny součásti cyklu od citrátu po oxalacetát jsou potenciálně glukogenní, protože mohou vést k produkci glukózy v játrech a ledvinách
  - ale pouze cestou dekarboxylace oxalacetátu
- TCAc se účastní syntézy MK
  - MK se tvoří z acetyl-CoA
  - pyruvátdehydrogenáza je mitochondriální enzym, zbytek enzymů syntézy MK v cytoplazmě → nutný transport do cytoplazmy
  - mitoch. membrána nepropustná pro acetyl-CoA, proto přeměna na citrát (násl. štěpen v cytoplazmě zpět na acetyl-CoA)
  - tedy opět nutný oxalacetát a tedy sacharidy
    - "tuky hoří v ohni sacharidů"



18

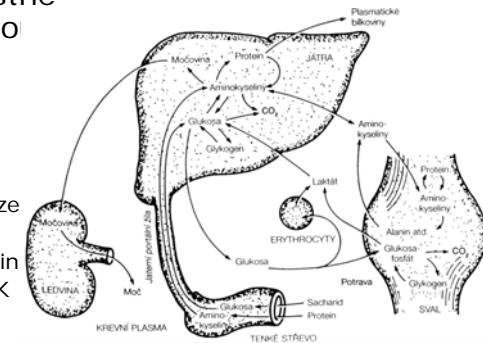
## Kompartimentalizace IM

- na subcelulární úrovni ke IM lokalizován ve 3 kompartmentech:
  - cytosolu
    - glykolýza
    - pentózový cyklus
    - syntéza MK
    - částečně glukoneogeneze
  - mitochondriích
    - matrix - citrátový cyklus, β-oxidace MK, ketogeneze, částečně glukoneogeneze
    - membrána - dýchací řetězec a OXFOS
  - endoplazmatickém retikulu
    - ribozomy – bílkoviny z AK
    - membrána – TAG z glycerolfosfátu a MK

19

## IM na úrovni organismu

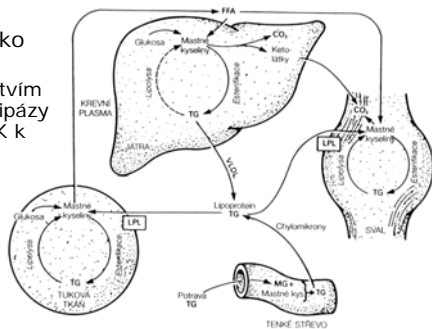
- integrujícím prvkem je krevní cirkulace
- ve vodě rozpustné látky jdou cestou portální žíly do jater
  - glykogeneze / glykogenolýza
  - lipogeneze
  - glukoneogeneze
  - ketogeneze
  - syntéza bílkovin
  - desaminace AK



20

## IM na úrovni organismu

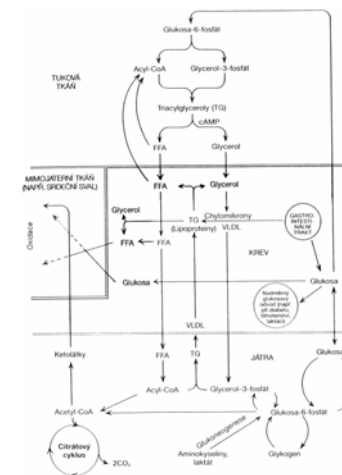
- TAG z potravy
  - chylomikrony v cirkulaci
    - lipoproteinová lipáza (LPL) perif. tkáni
  - zásoby v tuk. tkáni jako TAG
    - lipolýzou prostřednictvím hormon-senzitivní lipázy (HSL) uvolňovány MK k využití v periférii
- lipogeneze (TAG) v játrech z přebytku sacharidů a MK
  - VLDL v cirkulaci
- část přebytku MK zpracováno v ketogenezi na ketolátky



21

## IM na úrovni organismu

- přednostní využití MK a ketolátek některými tkáněmi (po oxidaci na acetyl-CoA), zejm. kosterní svaly a myokard, "šetří" glukózu pro mozek
  - acetyl-CoA blokuje pyruvátdehydrogenázu a tím aktivitu glykolýzy
- ušetřená glukóza (prostřednictvím inzulínu) naopak blokuje nadměrnou lipolýzu a mobilizaci MK v tukové tkáni = **cyklus glukózy a mastných kyselin (Randleův cyklus)**



22

## Regulace IM

- v každé metabolické dráze jsou rychlost-limitující regulační enzymy
  - faktory ovlivňující rychlost enzymově katalyzovaných reakcí
    - fyzikálně-chemické
      - teplota, pH
      - koncentrace substrátu (allosterická inhibice, aktivace)
    - hormonální
      - kovalentní modifikace enzymu (de)fosforylací
        - » cAMP-dependentní proteinkinázy, fosfatázy
        - » AMP-kináza
        - » Ca<sup>2+</sup>/kalmodulin dependentní proteinkinázy
      - syntéza hormonu *de novo*

23

## Normální metabolismus - homeostáza energie

- energetické nároky jsou určeny
  - velikostí a složením těla (lean body mass)
  - věkem
  - pohlavím
  - úrovní fyzické aktivity
- klidové energetické nároky ("bazální metabolismus") představují cca 50-70% veškerých nároků, variabilní zbytek připadá na fyzickou aktivitu a termogenezi
- energie je uvolněna oxidací sacharidů, tuků a A
- při pozitivní bilanci jsou přebytky uloženy jako zásoby formou glykogenu, tuku
- proteiny představují rovněž jistou energetickou rezervu, avšak mobilizace >40% je fatální



24

# Vzájemná přeměna živin

- ne všechny živiny jsou navzájem přeměnitelné
  - přeměna sacharidů na tuk je snadná (pyruvát → acetyl-CoA → MK), avšak obrácená reakce je nemožná
  - pouze MK s lichým počtem C jsou glukogenní (přes propionyl-CoA a glycerol (přes triosafosáty)
  - rovněž není možná kompletní konverze MK na AK

