

Základy biochemie KBC / BCH

Integrace a regulace savčího energetického metabolismu

Inovace studia biochemie prostřednictvím e-learningu

CZ.04.1.03/3.2.15.3/0407



Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem
a státním rozpočtem České republiky.



Osnova

- Metabolismus jako vysoce organizovaný a propojený systém. Katabolismus a anabolismus.
- Hlavní metabolické dráhy savců.
- Metabolismus savčího mozku, svalů, adiposní tkáně, jater a ledvin.
- Meziorgánový transport. Coriho a glukosa-alaninový cyklus.
- Hormonální regulace energetického metabolismu.
- Přenos signálů. Receptory spojené s G proteiny. Adenylátcyklasa. Receptory typu tyrosinkinasa. Protein fosfatasy. Fofionositidová dráha.
- Poruchy energetického metabolismu. Hladovění. Cukrovka.

Metabolismus jako vysoce organizovaný a propojený systém

- Základní strategií katabolických reakcí metabolismu je tvorba ATP, redukční síly (NADPH) a stavebních jednotek pro biosyntézu.
- Základní strategií anabolických reakcí metabolismu je syntéza biomakromolekul a dalších organických látek.
- **Úloha ATP:**
- Univerzální energetické platidlo, zdroj energie pro svalovou práci, aktivní transport, zesílení signálu a biosyntézy. Hydrolýza ATP vede ke změnám rovnovážného poměru produktu ku reaktantu faktorem 10^8 . Termodynamicky nevýhodné reakce mohou za součinnosti hydrolýzy ATP probíhat.
- ATP se tvoří oxidací energií bohatých molekul jako jsou glukosa, mastné kyseliny a aminokyseliny. Společným meziproduktem většiny těchto reakcí je acetyl CoA. Uhlíkové atomy acetyl CoA jsou kompletně oxidovány na CO_2 v citrátovém cyklu za současné tvorby NADH a FADH_2 . Navazuje dýchací řetězec ve kterém se převádí tyto elektrony s vysokým potenciálem až na O_2 .

- Při toku elektronů dýchacím řetězcem jsou pumpovány protony přes vnitřní mitochondriální membránu do cytosolu. Jejich zpětný tok přes F_0F_1 ATPasu do matrix mitochondrie vede k syntéze ATP.
- V glykolýze se tvoří jen dvě molekuly ATP z jedné molekuly glukosy, zatímco kompletní oxidace glukosy na CO_2 poskytuje 30 molekul ATP.
- **NADPH** je hlavním dodavatelem elektronů při redukčních biosyntézách. Většina NADPH je tvořena v pentosafosfátové dráze.
- **Biomolekuly** jsou tvořeny z malých stavebních jednotek. Tak např. acetyl CoA je prekurzorem dvouuhlíkaté jednotky při syntéze mastných kyselin, prostaglandinů a cholesterolu.

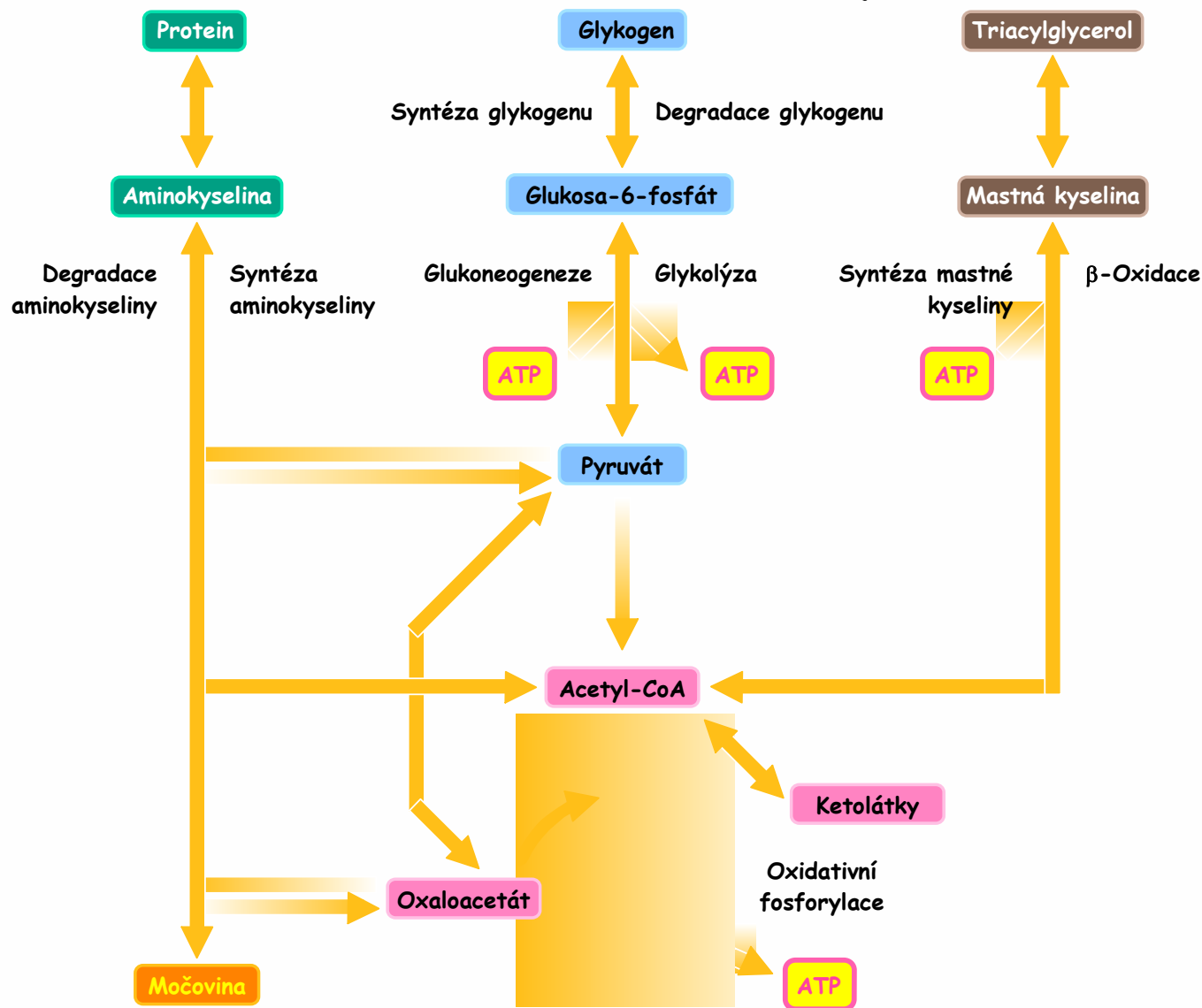
- Biosyntézy a odbourávání bývají většinou odlišné. Např. syntéza mastných kyselin se odehrává v cytosolu, zatímco degradace v matrix mitochondrie. Odlišné jsou i samotné dráhy. Oba procesy tak mohou termodynamicky výhodně probíhat současně.

Hlavní metabolické dráhy u savců

- **Glykolýza** - odbourávání glukosy na dvě molekuly pyruvátu za tvorby dvou molekul ATP.
- **Glukoneogeneze** - syntéza glukosy z necukerných prekurzorů jako je např. pyruvát. Řada reakcí je zvratem glykolýzy.
- **Odbourávání a syntéza glykogenu**. Dva protichůdné procesy katalyzované glykogenfosforylasou a glykogensynthasou jsou vzájemně regulované hormonálně kontrolovanou fosforylací a defosforylací.
- **Odbourávání a syntéza mastných kyselin**. Mastné kyseliny jsou odbourávány na dvouuhlíkaté štěpy (acetyl CoA) β oxidací. Acetyl CoA je přes malonyl CoA substrátem syntézy mastných kyselin.

- **Citrátový cyklus.** Oxidace acetyl CoA na CO_2 a H_2O za současné produkce redukovaných koenzymů jejichž reoxidace pohání syntézu ATP. Do citrátového cyklu vstupují uhlikaté kostry glukogenních aminokyselin jako meziprodukty nebo přes pyruvát, potažmo acetyl CoA, jako substrát.
- **Oxidativní fosforylace.** Probíhá ve vnitřní mitochondriální membráně jako reoxidace NADH a FADH_2 tvořených glykolýzou, β oxidací a citrátovým cyklem za tvorby ATP fosforylací ADP.
- **Odbourávání a syntéza aminokyselin.** Přebytečné aminokyseliny jsou deaminovány a aminodusík je eliminován jako močovina. Uhlíkatá kostra vstupuje do glykolýzy nebo citrátového cyklu. Neesenciální aminokyseliny jsou syntetizovány ze společných metabolitů.

Hlavní metabolické dráhy savců



- Dvě sloučeniny leží na křižovatce všech těchto metabolických drah: acetyl CoA a pyruvát.
- Všechny dráhy jsou směřovány podle potřeby ATP. Indikátorem je AMP. Řada enzymů je aktivována nebo inhibována allostericky AMP a řada dalších je regulována fosforylací AMP-dependentní proteinkinasou (AMPK).
- Jedině v některých tkáních, jako jsou játra, mohou probíhat všechny výše uvedené reakce. V dané buňce probíhá jen malá část z možných metabolických drah

Metabolismus savčího mozku, svalů, adiposních tkání, jater a ledvin

- **Mozek.**

- Mozek charakterizuje vysoká respirace. Ačkoliv mozek tvoří jen 2 % hmotnosti dospělého člověka, spotřebuje přibližně 20 % spotřeby kyslíku při odpočinku. Většina produkované energie mozkem se spotřebuje na činnost $(\text{Na}^+ - \text{K}^+) - \text{ATPasy}$ plasmatické membrány (udržování membránového potenciálu pro přenos nervového vzruchu).
- Primárním zdrojem energie pro mozek je glukosa. Při hladovění přepíná mozek na ketolátky. V mozkové tkáni je skladováno malé množství glykogenu a proto musí být stále zásobován glukosou.

- **Sval.**

- Hlavními zdroji energie pro sval jsou glukosa (z glykogenu), mastné kyseliny a ketolátky. Sval v klidu skladuje 2 % glykogenu na váhu. Triacylglyceroly jsou efektivnější skladovatelnou energií, ale pomaleji mobilizovatelnou.

- Svalový glykogen je převáděn na glukosa-6-fosfát. Svaly neexportují glukosu a nemají enzymový aparát glukoneogeneze. Sacharidový metabolismus svalů slouží jen svalům.
- Svalová kontrakce je závislá na hydrolýze ATP. Svaly v klidu spotřebovávají 30 % tělesného kyslíku. Při svalové práci se respirace zvyšuje až 25x. Hydrolýza ATP se zvyšuje ještě více. ATP je v počátcích regenerován z fosfokreatinu a ADP. Fosfokreatin je zásoba energie tvořená z ATP a kreatinu. Sval může pracovat anaerobně - glykolýza.
- Srdeční sval pracuje kontinuálně. Musí tedy být v aerobním režimu. Buňky srdečního svalu obsahují až 40 % svého cytoplasmatického objemu mitochondrie. Srdce metabolizuje mastné kyseliny, ketolátky, glukosu, pyruvát a laktát.

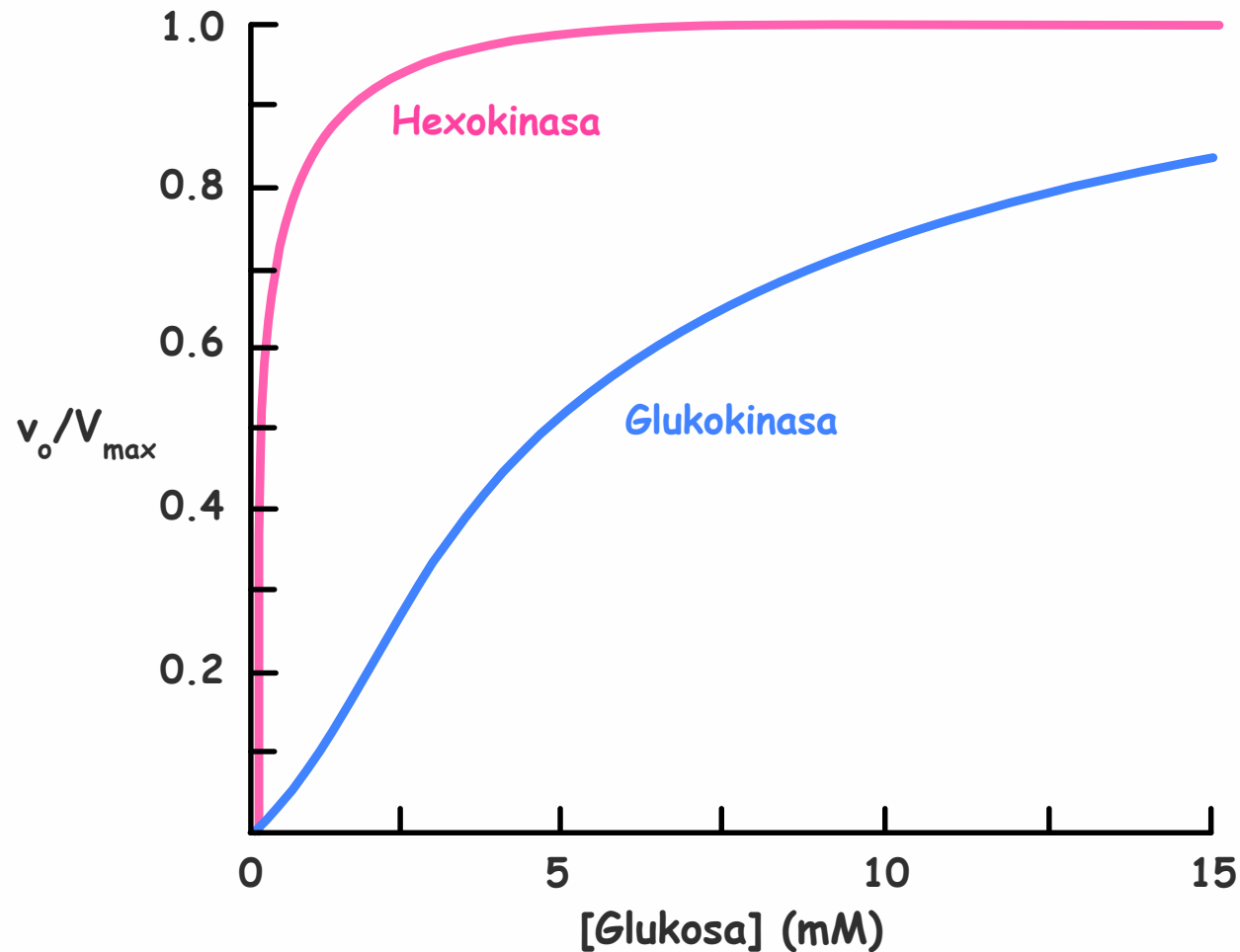
- **Adiposní tkáň**

- Funkcí adiposní tkáně je skladovat a uvolňovat mastné kyseliny. Adiposní tkáň u 70 kg muže obsahuje 15 kg tuku. Toto množství reprezentuje 590 000 kJ energie, které je schopno udržet tělo při životě 3 měsíce.
- Do adiposní tkáně vstupují mastné kyseliny z lipoproteinů. Jsou aktivovány jako acyl CoA a poté esterifikovány glycerol-3-fosfátem.
- Glycerol-3-fosfát je redukčním produktem dihydroxyacetonfosfátu (glykolytický produkt glukosy).
- V době metabolické potřeby, adipocyty hydrolyzují triacylglyceroly na mastné kyseliny a glycerol působením na hormonální kaskádu navazující lipasy.
- Za situace dostatku glycerol-3-fosfátu se tvoří triacylglyceroly. Při nedostatku glycerolu vstupují mastné kyseliny do krevního řečiště. Mobilizace mastných kyselin z části závisí na hladině glukosy.

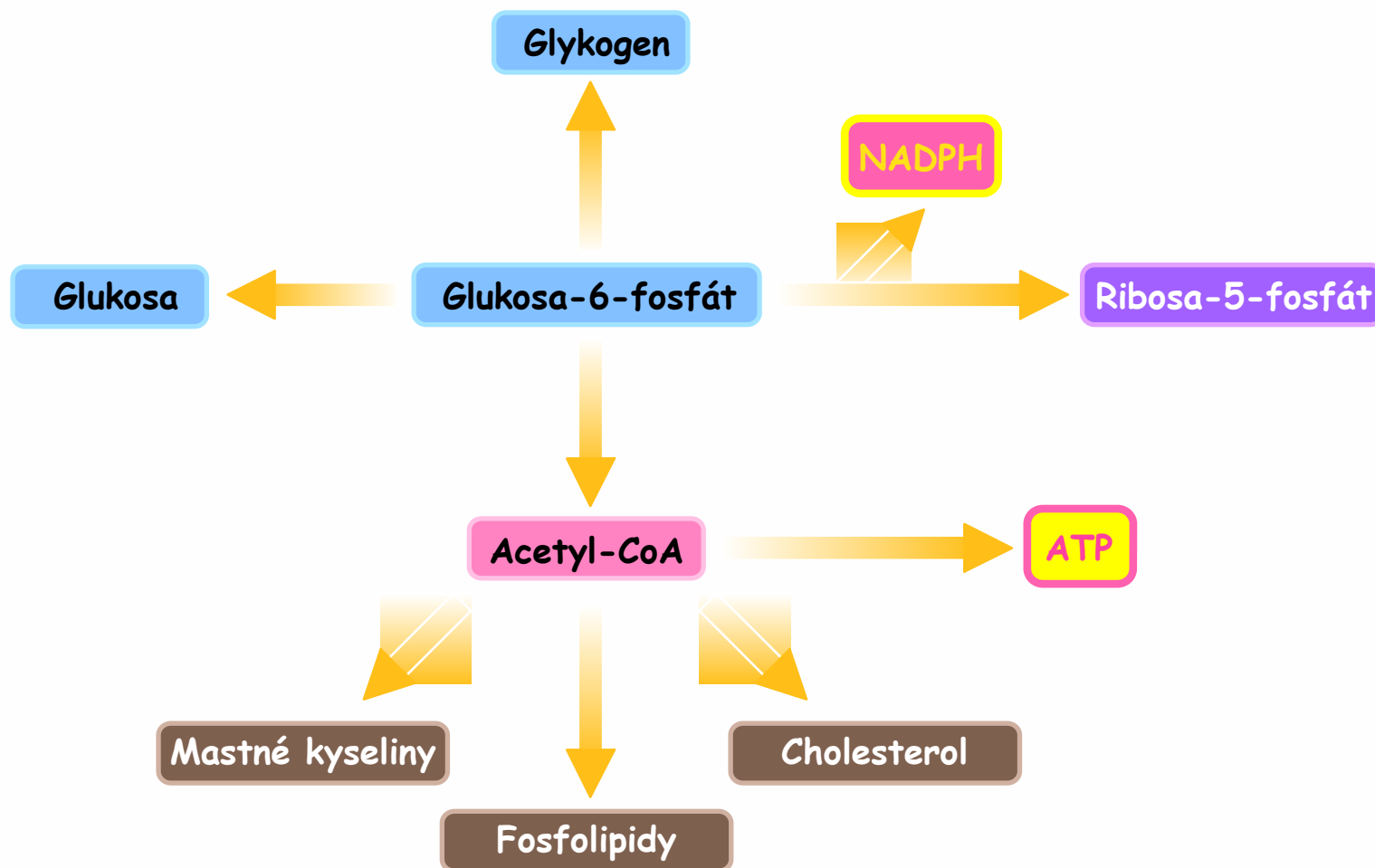
- **Játra**

- Játra jsou centrálním místem metabolismu. Udržují vyrovnané hladiny cirkulujících živin pro mozek, svaly a další tkáně.
- Všechny živiny absorbované v tenkém střevě, kromě mastných kyselin, jsou vnášeny do jater.
- Jednou z hlavních funkcí jater je udržovat vyrovnanou hladinu krevní glukosy (játra jako glukosový ústoj).
- Když se hladina krevní glukosy zvedne na koncentraci cca 6 mM, převádí játra glukosu na glukosa-6-fosfát glukokinasou.
- Glukokinasu je isoenzymem hexokinasy, má nižší afinitu ke glukose ($K_m = 5 \text{ mM}$; hexokinasa má $K_m < 0,1 \text{ mM}$). Glukokinasu vykazuje sigmoidní kinetiku i když je monomer !! Glukokinasu, na rozdíl od hexokinasy, není inhibována produktem glukosa-6-fosfátem.

Relativní enzymové aktivity hexokinasy a glukokinasy při fyziologických hladinách krevní glukosy



Glukosa-6-fosfát jako ústřední látka sacharidového metabolismu



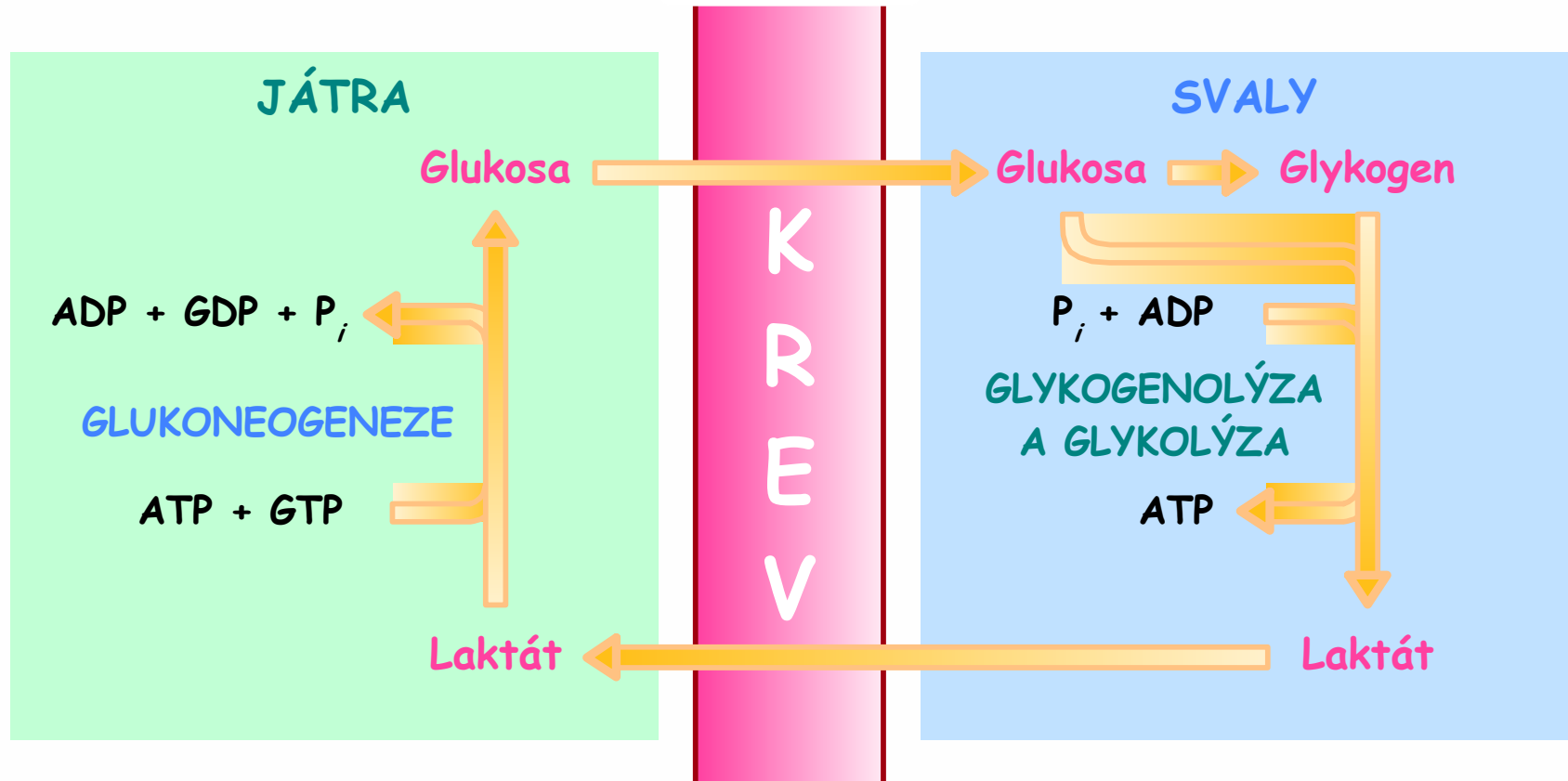
- Alternativní cestou zisku energie v játrech jsou také mastné kyseliny. Při vysoké spotřebě energie jsou mastné kyseliny degradovány na acetyl CoA a poté na ketolátky a ty exportovány do periferních tkání. Játra samotná nemohou využívat ketolátky, protože nemají 3-ketoacyl-CoA transferasu. Proto jsou zdrojem energie pro játra spíše mastné kyseliny než ketolátky.
- Při nízké energetické potřebě jsou mastné kyseliny převáděny na triacylglyceroly a formou VLDL jsou transportovány do adiposních tkání.
-
- V tomto případě meziprodukt syntézy mastných kyselin malonyl CoA inhibuje transport mastných kyselin do mitochondrie !!!

- V játrech jsou aminokyseliny odbourávány na různé meziprodukty, které jsou kompletně oxidovány na CO_2 a H_2O nebo převedeny na ketolátky.
- Během hladovění se získává energie degradací aminokyselin proteinů kosterního svalstva (Ala a Glu).
- Aminokyseliny se tak, kromě svých strukturálních a funkčních rolí, stávají energetickou rezervou.

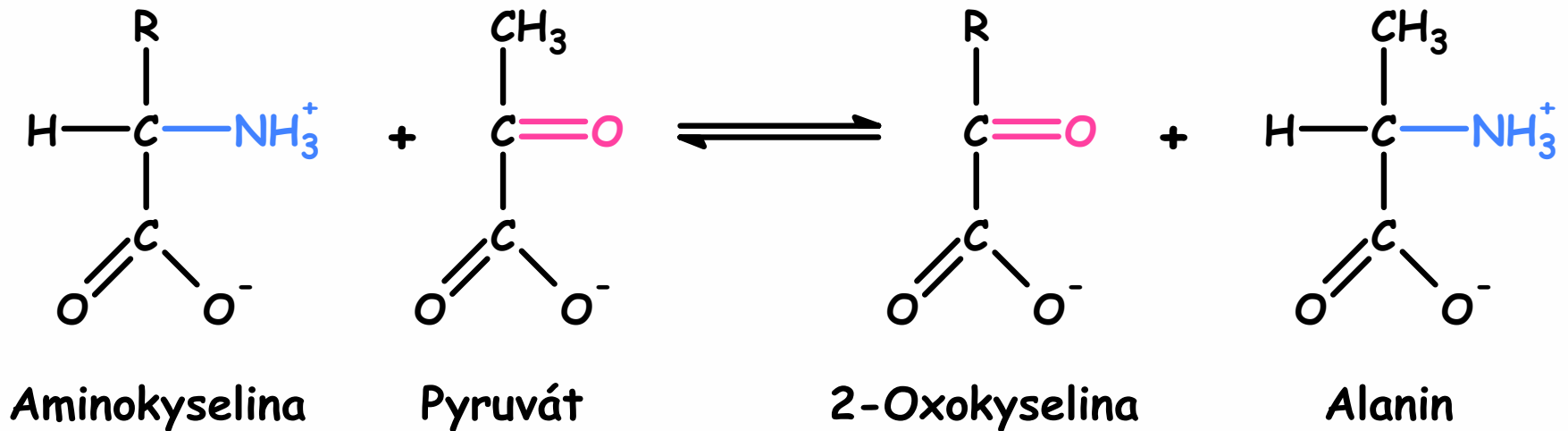
- **Ledviny.**
- Ledviny filtrují močovinu a další odpadní látky z krve při zachování důležitých metabolitů jako je glukosa.
- Ledviny udržují pH krve regenerací krevních ústojů jako je hydrogenuhličitanový a vylučováním H^+ nadbytku kyselin (acetoacetát a β -hydroxybutyrát) spolu s konjugovanými bázemi. Protony se také vylučují jako NH_4^+ s amoniakem uvolněným z Glu a Gln. Zbylá uhlíková kostra α -oxoglutarátu může být převedena na glukosu glukoneogenezí.
- Ledvinu jsou jediným orgánem, vedle jater, kde probíhá glukoneogeneze !!!
- Při hladovění poskytují ledviny více než 50 % tělesné potřeby glukosy.

Meziorgánový transport

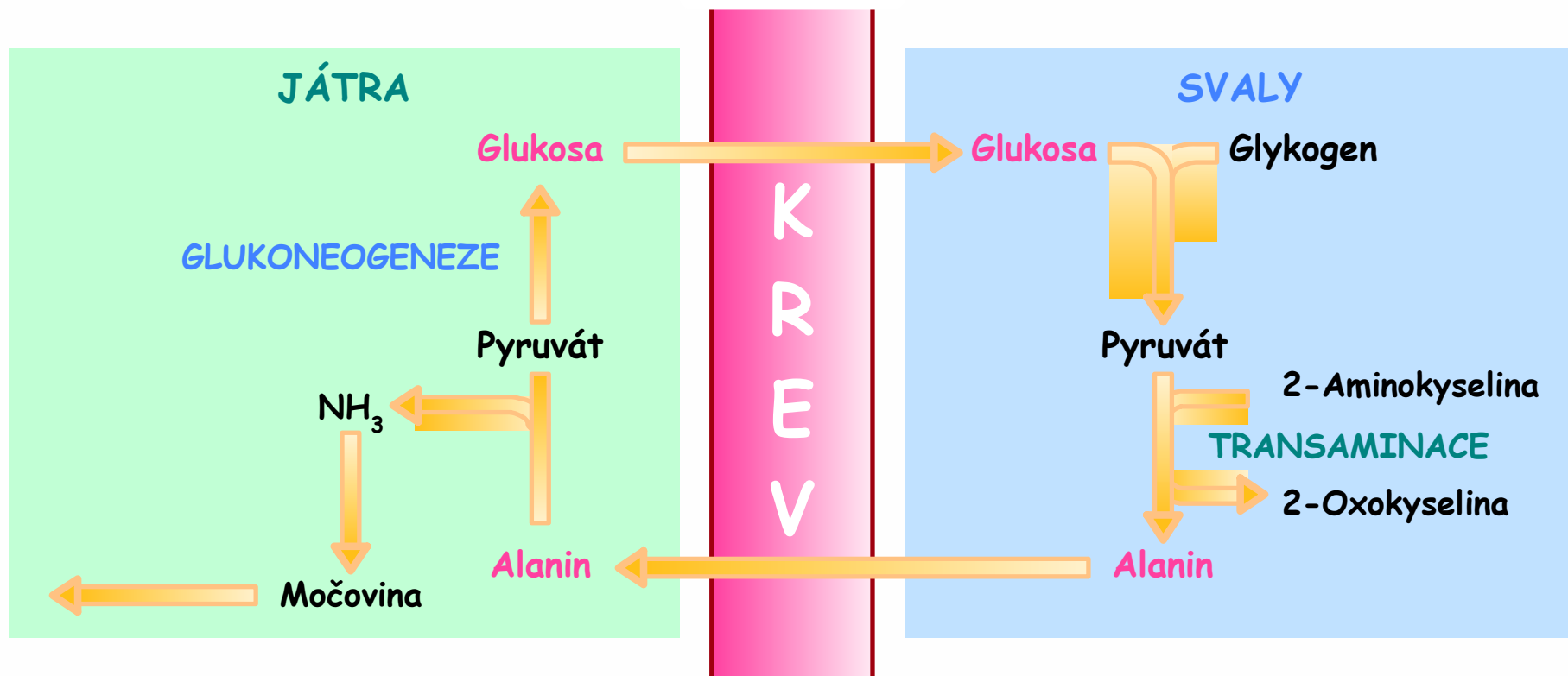
- Coriho cyklus (Carl a Gerta Cori, rodáci z Prahy)



Glukosa - alaninový cyklus. Transport dusíku ze svalů do jater.
Ve svalech je k transaminaci více využíván pyruvát než oxaloacetát.



Glukosa - alaninový cyklus



Hormonální regulace energetického metabolismu

- **Insulin.**
- Na zvýšenou hladinu glukosy v krvi reagují β buňky Langerhansových ostrůvků pankreatu produkci insulinu. Induktorem syntézy insulinu je glukokinasa.
- Insulin reguluje hladinu glukosy tak, že umožňuje vstup glukosy do svalových a adiposních buněk a inhibuje tvorbu glukosy v játrech. Insulin stimuluje růst buněk a diferenciaci zvýšenou syntézou glykogenu, proteinů a triacylglycerolů.
- Insulin stimuluje ve svalových buňkách a adipocytech glukosový transportér GLUT4.
- Insulin blokuje glukoneogenezi a glykolýzu v játrech.
- Funkci insulinu obrací glukagon a katecholaminy (adrenalin)

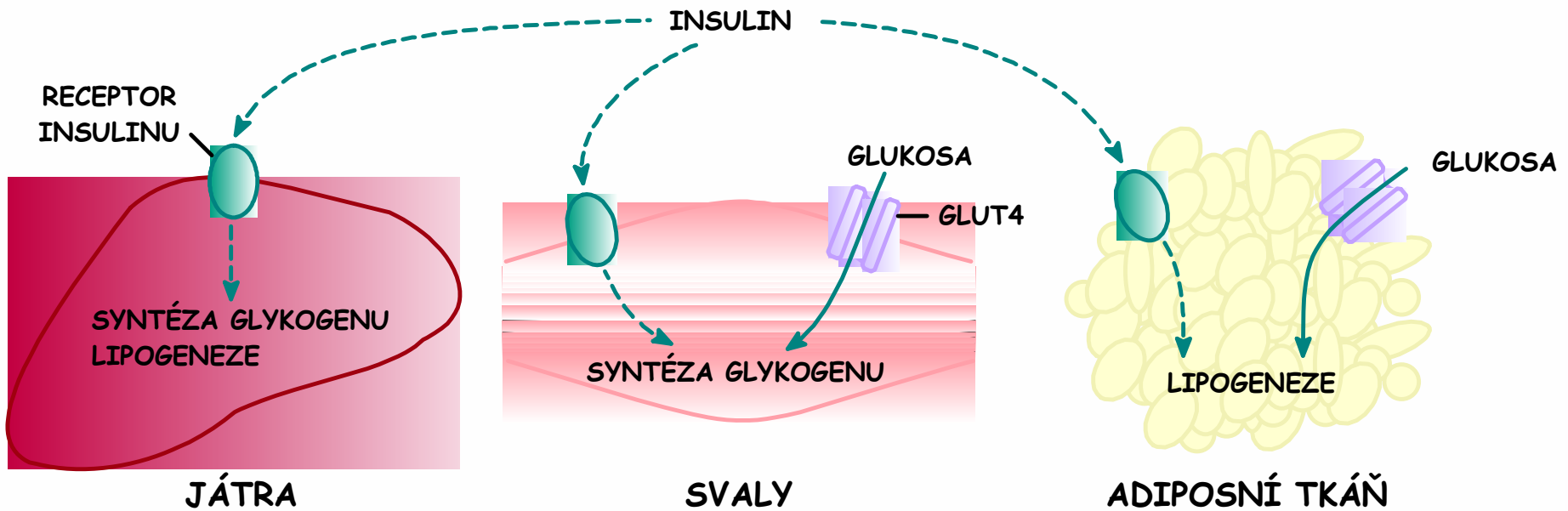
Hormonální regulace energetického metabolismu

Tkáň	Insulin	Glukagon	Epinefrin (adrenalin)
Svaly	↑ Příjem glukosy ↑ Syntéza glykogenu	Žádný efekt	↑ Glykogenolýza
Adiposní tkáň	↑ Příjem glukosy ↑ Lipogeneze ↓ Lipolýza	↑ Lipolýza	↑ Lipolýza
Játra	↑ Syntéza glykogenu ↑ Lipolýza ↓ Glukoneogeneze	↓ Syntéza glykogenu ↑ Glykogenolýza	↓ Syntéza glykogenu ↑ Glykogenolýza ↑ Glukoneogeneze

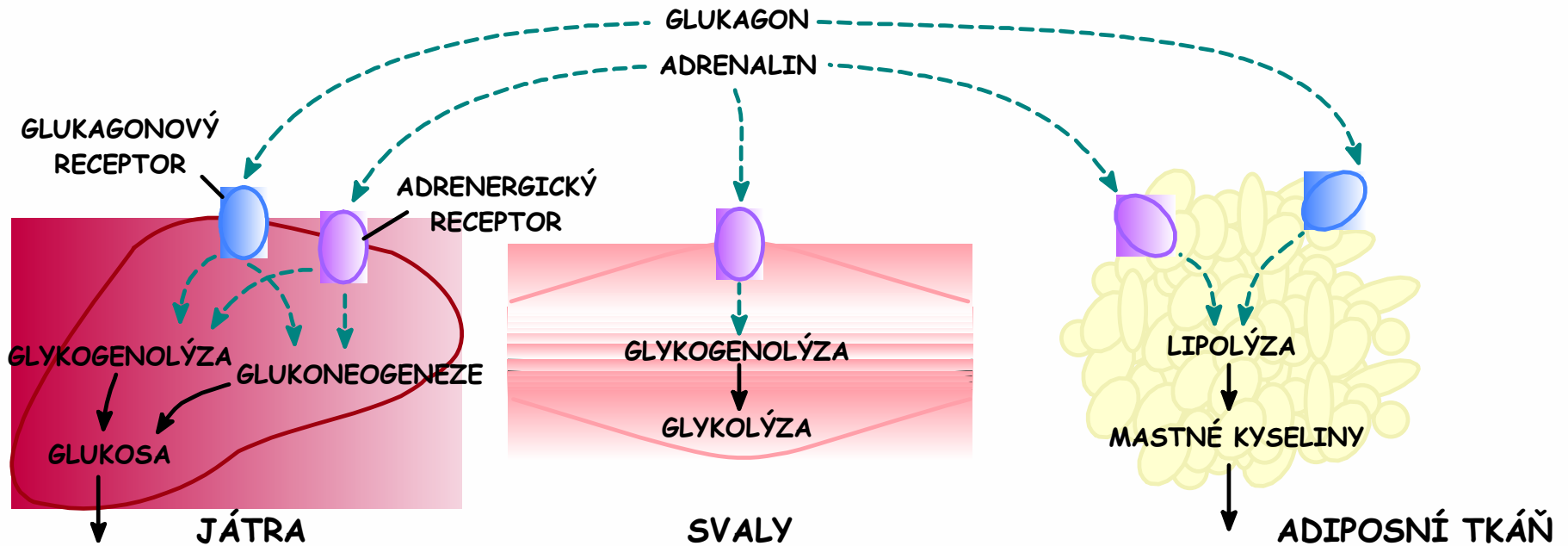
Katecholaminy

- Adrenalin a další katecholaminy mají účinek podobný glukagonu. Noradrenalin se uvolňuje při stresu.
- Dva typy receptorů:
 - β -adrenergní** - spojené s adenylátcyklsovým systémem.
 - α -adrenergní** spojené se zvýšenou intracelulární koncentrací Ca^{2+} .
- Adrenalin iniciuje vylučování glukagonu a ten stimuluje štěpení glykogenu. Vazbou na oba receptory se stimuleuje přes cAMP a Ca^{2+} štěpení glykogenu a zvýšenou koncentrací vápenatých iontů se aktivuje fosforylasakinas a aktivující glykogenfosforylasu a inaktivující glykogensynthasu.
- Vazbou adrenalinu na β -adrenergní receptory adipocytů se stimuluje také lipasa .

Hormonální kontrola energetického metabolismu ve stavu nasycení.



Hormonální kontrola energetického metabolismu při hladovění nebo stresu.



Metabolická homeostáze

- Vyrovnané metabolické dráhy se manifestují jako **metabolická homeostáze** (vyrovnaný vstup a spotřeba energie).
- **Dietní proteiny** jsou štěpeny na aminokyseliny a ty absorbovány. Tenké střevo využívá aminokyseliny k získání energie, ale většina je transportována krví do jater. Zde jsou využity k syntéze proteinů nebo, pokud jsou v nadbytku, jsou oxidovány za tvorby energie nebo převedeny na skladovatelný glykogen. Mohou být také převedeny na glukosu nebo triacylglyceroly a exportovány. Aminokyseliny nejsou skladovány.
- **Dietní sacharidy** jsou, stejně jako proteiny, v tenkém střevě štěpeny a absorbované monomery transportovány do jater. Asi třetina absorbovaných sacharidů je ihned převedena v játrech na glykogen, asi polovina na glykogen ve svazech a zbytek oxidován za tvorby energie. Nadbytek glukosy je v játrech převeden na triacylglyceroly a skladován v adipocytech. Vše stimulováno insulinem.

Metabolická homeostáze

- **Dietní mastné kyseliny** cirkulují ve formě triacylglycerolu v chylomikronech. Nejdříve lymfou poté krevním řečištěm. Nedostávají se tedy stejně jako aminokyseliny a sacharidy nejdříve do jater. Před uložením v adipocytech jsou triacylglyceroly štěpeny lipoproteinlipasami na mastné kyseliny a glycerol. Mastné kyseliny jsou absorbovány adipocyt a esterifikovány s glycerolem.

Hladovění

- Hladina krevní glukosy se udržuje konstantní (5mM) působením insulinu a glukagonu.
- Tělesná zásoba sacharidů je jednodenní.
- Po nočním hladovění dochází ke kombinovanému působení zvýšené sekrece glukagonu a snížené insulinu. Snížená hladina insulinu inhibuje příjem glukosy svaly. Svaly přepínají z glukosy na metabolismus mastných kyselin, Tento stav umožňuje, aby glukosu využily jiné tkáně jako je mozek, který nemůže využívat mastné kyseliny.
- Po dlouhodobějším hladovění je odbouráván jaterní glykogen. Zvyšuje se glukoneogeneze. Po 40 hod hladovění glukoneogeneze dodává až 96 % potřebné glukosy. Druhým orgánem, který dodává glukosu glukoneogenezí jsou ledviny.

Hladovění

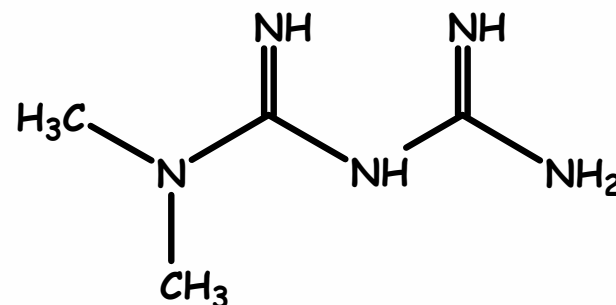
- Glukosa je během hladovění syntetizována z glycerolu a aminokyselin.
- Po několika dnech hladovění jsou v játrech syntetizovány ketolátky z acetyl CoA.
- Mozek se postupně adaptuje na ketolátky (syntéza potřebných enzymů).
- Po 3 dnech hladovění je jedna třetina potřeby energie mozku získávána z ketolátek, po 40 dnech již 70 %.

Cukrovka (Diabetes mellitus)

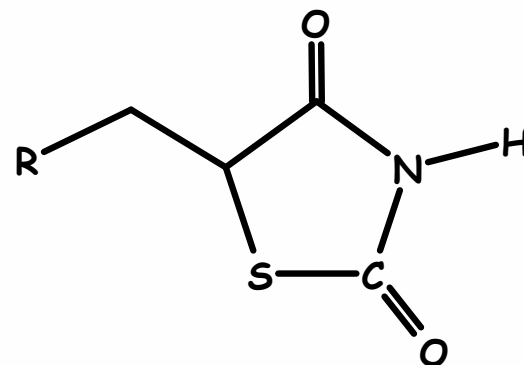
- Stimulace vstupu glukosy do buněk je narušena.
- Onemocnění charakterizované vysokou hladinou glukosy v krvi. Glukosa je také vylučována močí.
- Dochází k hydrolýze triacylglycerolů, oxidaci mastných kyselin, glukoneogenezi a tvorbě ketoláttek.
- Stav označovaný jako ketosa - vysoká hladina ketoláttek v krvi.
- Ketolátky mají kyselý charakter a proto klesá pH, ústojné systémy nestačí kompenzovat H^+ - kyselá moč.
- Vylučování H^+ močí je spojeno s vylučováním vody, NH_4^+ , Na^+ , K^+ a P_i . Dochází k dehydrataci organismu (žízeň) a snižuje se objem krve.
- Dvě hlavní formy diabetu:
 - **1.) Diabetes I. typu** - juvenilní diabetes (propuká v dětství nebo v mládí) neboli diabetes závislý na insulinu - je způsobený tím, že se ve slinivce přestal insulin vytvářet. Propuká náhle.
 - **2.) Diabetes II. typu** - diabetes dospělých (propuká nejdříve po 30. roce života) neboli diabetes nezávislý na insulinu - je vyvolán nedostatečností insulinových receptorů nebo přenosové kaskády insulinového signálu. Propuká pozvolna.

Typy diabetu

- **Diabetes I. typu**, nedostatek insulinu, defektní β buňky pankreatu. Autoimunitní onemocnění při kterém dochází k selektivnímu rozpadu β buněk pankreatu. Léčí se injekcemi insulinu a dietou.
- Typickým jevem je hyperglykemie.
- **Diabetes II. typu**, je většinou spojen s obezitou, dědičné onemocnění, jedinci mají normální hladinu insulinu, ale jejich buňky jsou rezistentní k insulinu.
- Tento typ diabetu se léčí metforminem a thiazolidindionem (TZD).



Metformin



Thiazolidindion (TZD)

Léčba diabetu II. typu

- Metformin snižuje rezistenci buněk k insulinu tím, že snižuje uvolňování glukosy z jater.
- TZD zvyšuje insulinem stimulovaný vstup glukosy do svalových buněk.
- Cílem obou látek je komplex I mitochondriálního elektronového transportu, snižuje se tvorba ATP, zvyšuje se hladina AMP. Klesá glukoneogeneze v játrech a zvyšuje se spotřeba glukosy svalovými buňkami.

Koordinace anabolických a katabolických drah

- **Allosterické regulace.** Většina metabolických drah je regulována spíše aktivitou enzymů než dostupností substrátů. Nejdůležitějšími regulačními enzymy jsou ty, které katalyzují první ireversibilní reakce metabolické dráhy. Enzymy katalyzující klíčový krok dráhy jsou obvykle allostericky regulovány. Např. fosfofruktokinasa v glykolýze nebo acetyl CoA karboxylasa při syntéze mastných kyselin.
- **Kovalentní modifikace.** Některé enzymy jsou regulovány fosforylací příslušnou kinasou nebo defosforylovány příslušnou fosfatasou. Např. degradace glykogenu je glykogenfosforylasou je aktivována fosforylací, zatímco glykogensynthasa je aktivována defosforylací.