



mezioborová integrace výuky zaměřená na rostlinnou biochemii a fytopatologii

CZ.1.07/2.2.00/28.0171

Obecný metabolismus

Savčí energetický metabolismus (2).

Prof. RNDr. Pavel Peč, CSc.

Katedra biochemie, Přírodovědecká fakulta UP v Olomouci

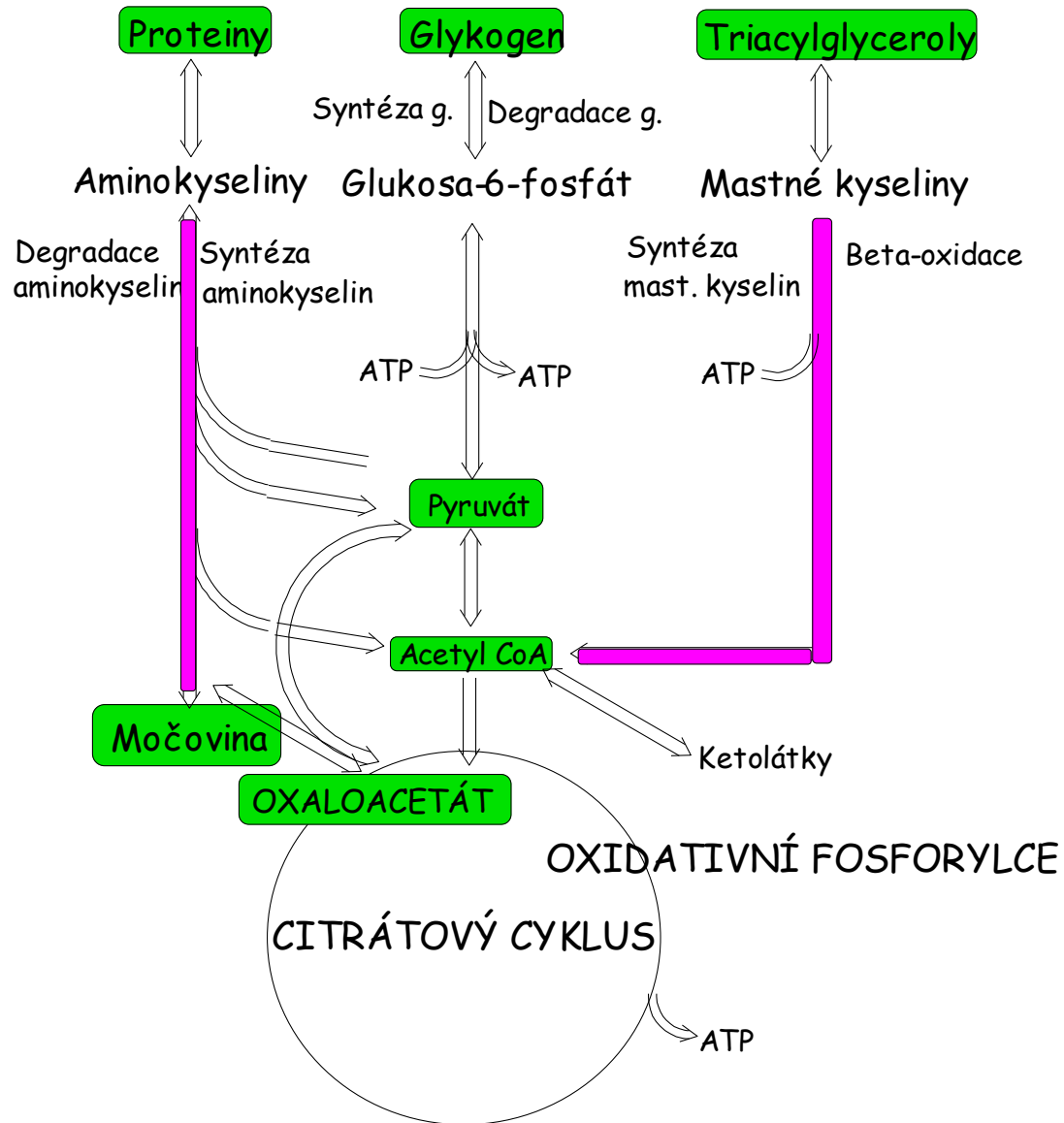


INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Osnova

- Mozek.
- Svaly.
- Adiposní tkáň.
- Játra.
- Ledviny.
- Meziorgánové metabolické dráhy.

Hlavní metabolické dráhy energetického metabolismu savců.

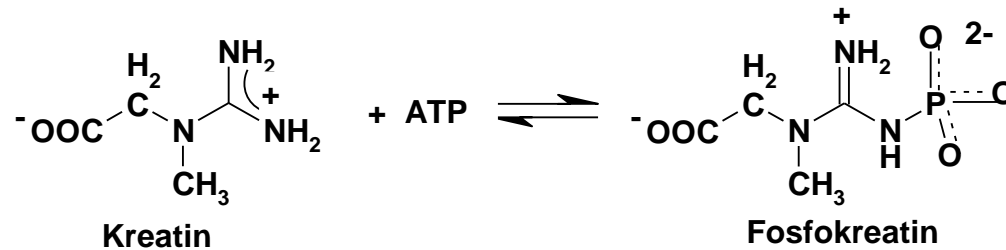


Mozek a svaly.

- **Mozek** je charakterizován vysokou respirační rychlostí. Zaujímá 2 % celkové hmotnosti, ale spotřebovává 20 % tělesného kyslíku. Většina energie se využívá na tvorbu membránového potenciálu ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$)-ATPasou pro přenos nervových impulzů.
- Primárním zdrojem energie je glukosa. Při dlouhodobějším hladovění přepíná mozek na ketolátky (acetoacetát a hydroxybutyrát). Mozek musí být zásobován glukosou (cca 5 mM) – mozkové buňky obsahují velmi málo glykogenu.
- **Svaly** – hlavním zdrojem energie jsou glukosa (z glykogenu), mastné kyseliny a ketolátky. Svaly obsahují asi 2 % své hmotnosti glykogen. Svaly neexportují glukosu. I když syntetizují glykogen, nepodílí se na glukoneogenezi (neobsahují potřebné enzymy).
- Svalová kontrakce je poháněna ATP – fungují aerobně i anaerobně. Hlavním zdrojem ATP je respirace. Odpočívající svalstvo využívá 30% kyslíku spotřebovaného tělem. Náhle zvýšená potřeba ATP se odebírá z fosfokreatinu.

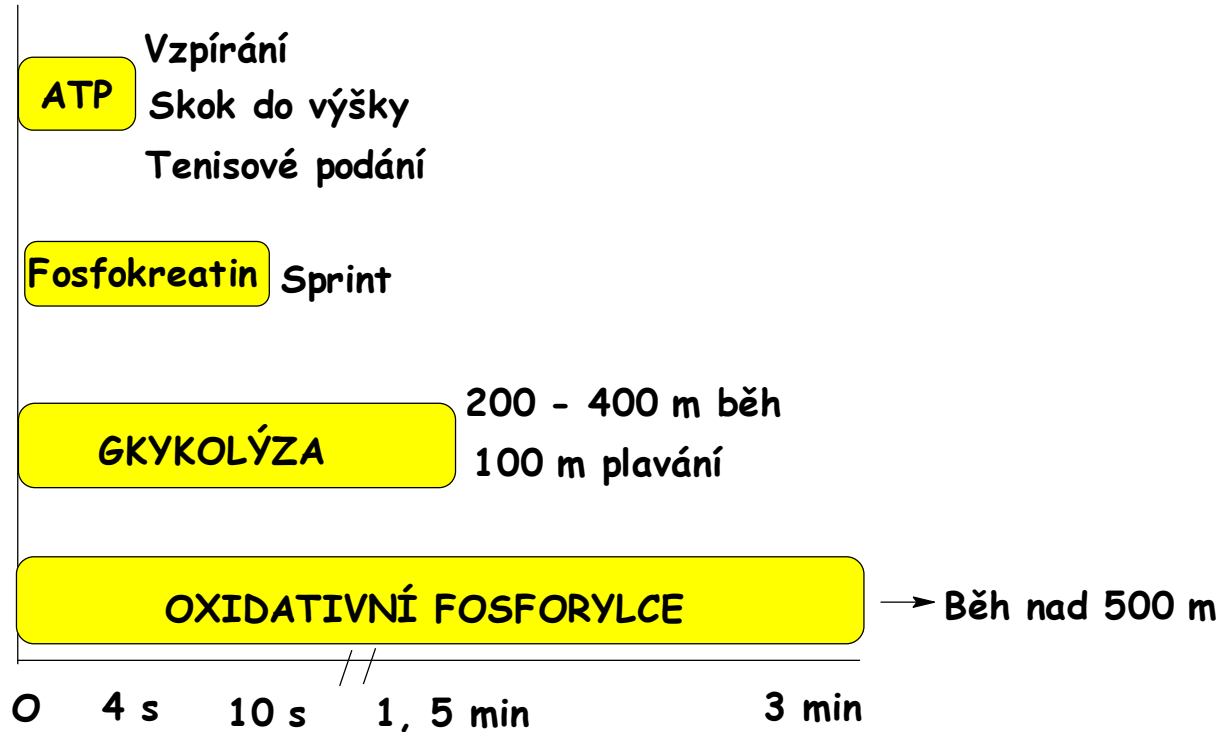
Mozek a svaly.

- Při zvýšené svalové námaze je fosfokreatinová zásoba vyčerpána během několika sekund. Nastupuje glykolýza, která je rychlejší než respirace. Po zhruba 20 sekundách je sval paralyzován nízkým pH (laktát). To je prevence úplného vyčerpání ATP !! Následuje nutně respirace.
- Fosfokreatin + ADP \leftrightarrow kreatin + ATP (katalyzuje kreatinkinasa, EC 2.3.7.2).



Zdroje ATP během sportovních aktivit.

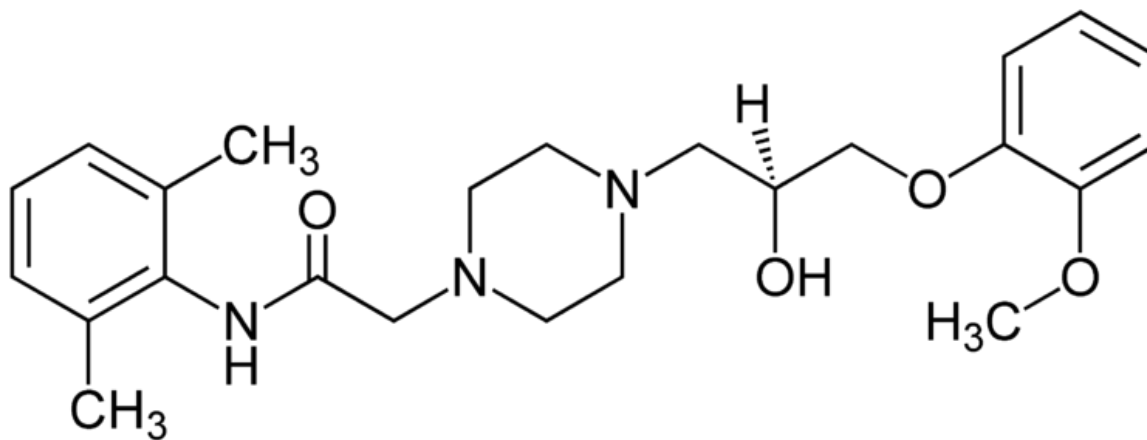
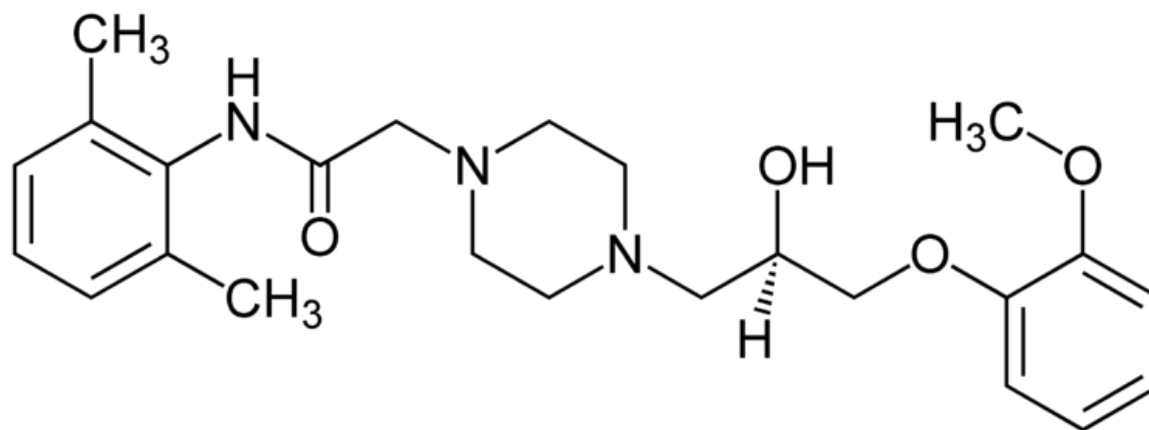
ANAEROBNÍ SYSTÉM AEROBNÍ SYSTÉM



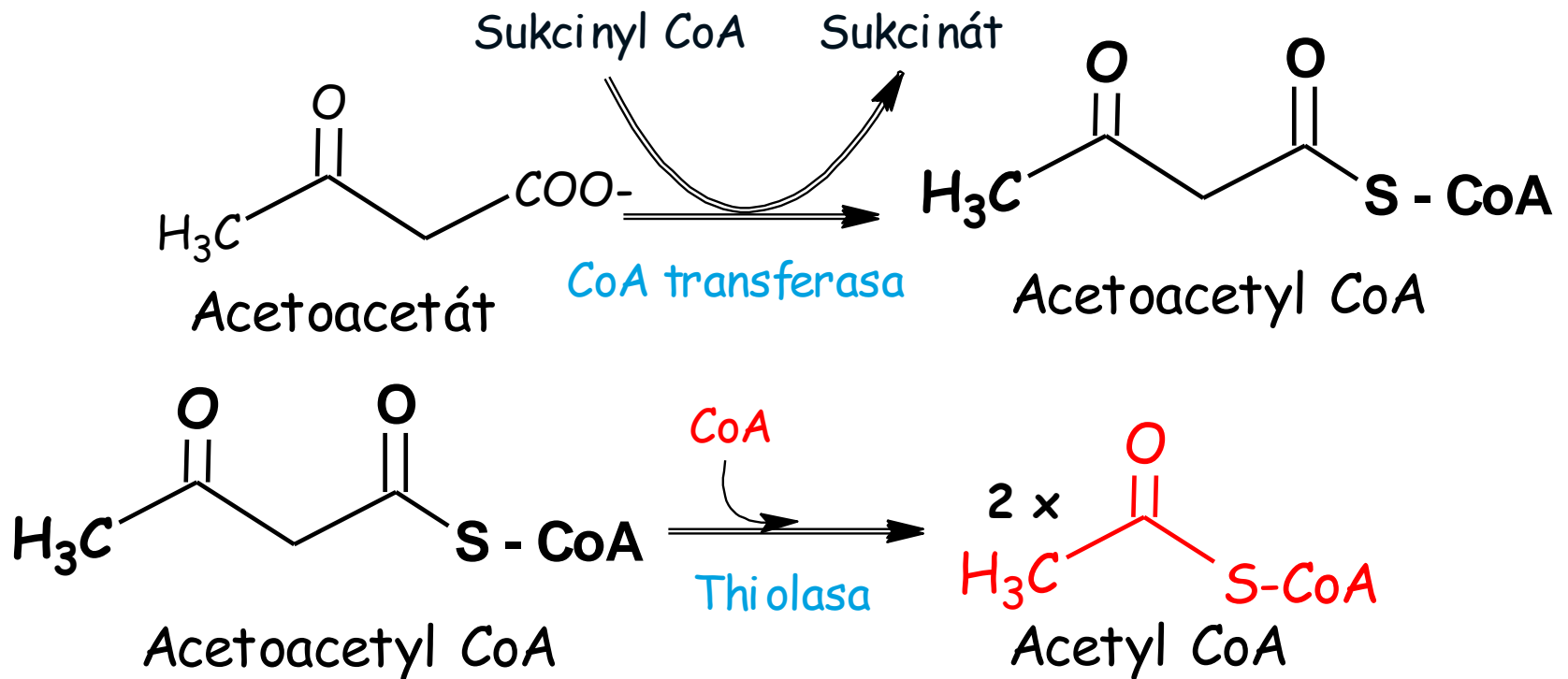
Srdce jako sval

- Srdce pracuje kontinuálně !!! Srdeční sval je založen na aerobním metabolismu. Buňky srdečního svalu obsahují vysoké množství mitochondrií (40% cytoplasmy).
- Srdce metabolizuje mastné kyseliny, **ketolátky**, glukosu, pyruvát a laktát.
- Mastné kyseliny využívá srdce při odpočinku, během zvýšené námahy glukosu (z glykogenu, kterého je omezené množství)
- Atherosklerosa – angina pectoris – nedostatečný přísun kyslíku.
- Chemoterapeutikum RANOLAZIN – inhibuje oxidaci mastných kyselin, aby mohlo srdce více spotřebovávat glukosu, což je proces s menší spotřebou kyslíku k produkci stejného množství ATP.

Ranolazin, racemát 1:1, (*R*) forma (nahoře) a (*S*) forma.
(derivát piperazinu, Angina pectoris)



Vstup ketolátetek do citrátového cyklu (mozek po několikadenním hladovění). Přenos CoA na acetoacetát.



Adiposní tkáň (hnědá tuková tkáň)

- Funkcí adiposní tkáně je skladovat a uvolňovat mastné kyseliny.
- Adiposní tkáň 70 kg muže tvoří 15 kg tuku, což reprezentuje 590 000 kJ energie. Zásoba energie na tři měsíce.
- Při potřebě energie dochází v adipocytech k hydrolýze triacylglycerolů na mastné kyseliny a glycerol působením na hormony citlivými lipasami.
- Pokud je přítomen glycerol-3-fosfát dochází k esterifikaci tvořených mastných kyselin na triacylglyceroly. Pokud je ho nedostatek dochází k uvolňování mastných kyselin do krevního oběhu.
- Mobilizace mastných kyselin závisí na přítomnosti glycerol-3-fosfátu, který je produktem odbourávání glukosy.
- Dva signály: nedostatek glukosy a přítomnost hormonů (adrenalin, glukagon) vede k uvolnění mastných kyselin.

Játra (hepatocyty).

- Centrální orgán „čistírna“. Játra zaujímají 2- 4% tělesné hmotnosti. Udržují potřebné hladiny cirkulujících energetických sloučenin pro mozek, svaly a další tkáně.
- Všechny potraviny absorbované trávicím traktem, **kromě mastných kyselin**, putují hlavním krevním řečištěm do jater.
- Jednou z nejdůležitějších funkcí jater je udržovat (pufrovat) hladinu krevní glukosy. Játra odnímají z krve 2/3 glukosy a všechny ostatní monosacharidy. Zbytek (1/3) je ponechán pro ostatní tkáně.
- Po jídle, kdy se zvedne hladina glukosy v krvi na cca 6 mM/L, převádí játra glukosu na glukosa-6-fosfát glukokinasou (jaterní isoenzym hexokinasy).

Játra (hepatocyty).

- Glukokinasa má nižší afinitu ke glukose než hexokinasa a je inhibována produktem - glukosa-6-fosfátem (hexokinasa ne !!).
- **Glukokinasa vykazuje sigmoidní kinetiku ačkoliv je to monomer !!**
- Kompetitivním inhibítorem glukokinasy je fruktosa-6-fosfát (meziprodukt glykolýzy). Enzym fosfoglukosaisomerasa převádí fruktosa-6-fosfát na glukosa-6-fosfát a naopak !! Prakticky je tedy glukokinasa inhibována produktem !
- **Inhibici obchází fruktosa-1-fosfát, jaterní intermediát odbourávání fruktosy !**

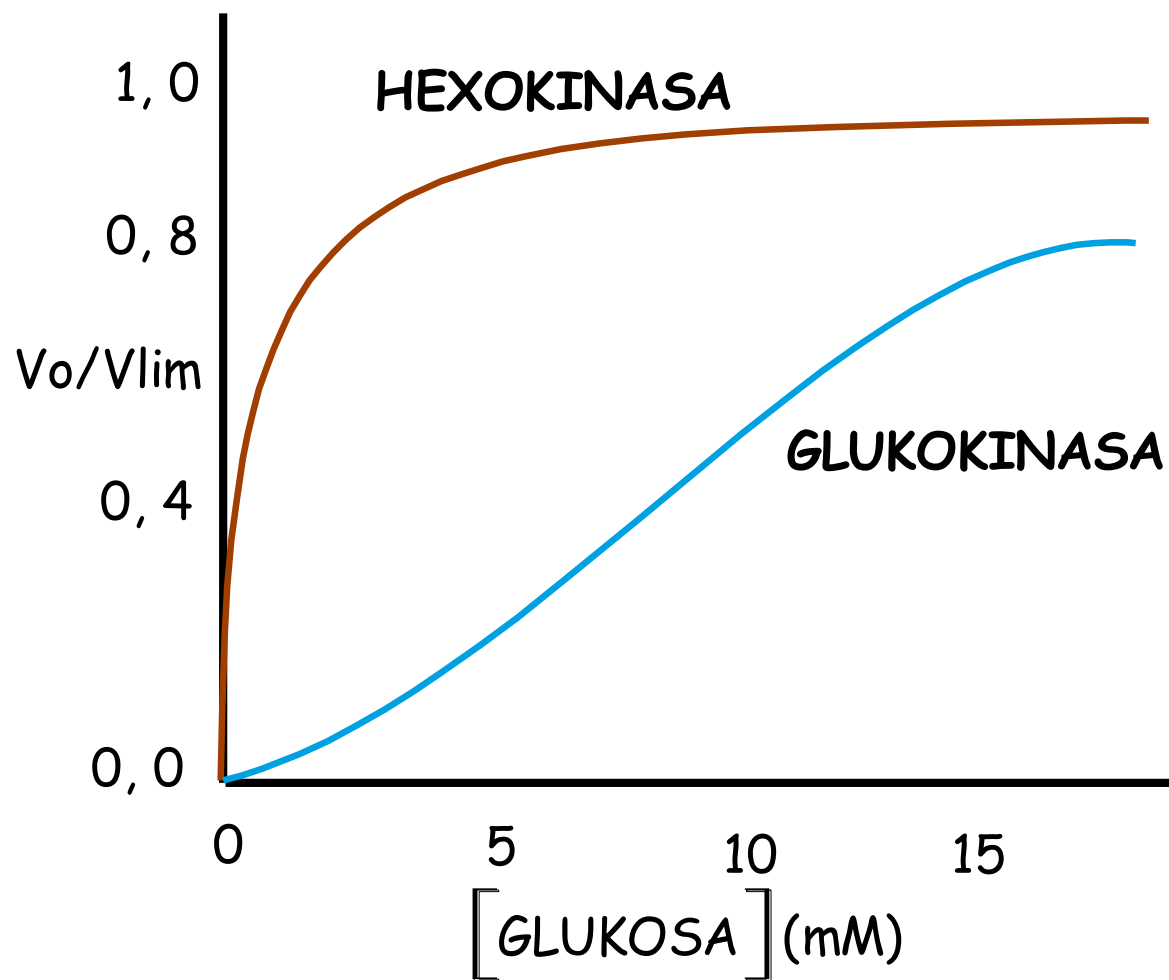
Důsledky nadměrné konzumace fruktosy.

- Obsah fruktosy v jedné čokoládové tyčince je přibližně 25 g, v jednom litru kokakoly 50 g.
- Převážná část fruktosy přiváděná portálním oběhem do jater je v nich využita pro syntézu triglyceridů. Rozdíly v utilizaci glukosy a fruktosy v játrech s rozdílnou aktivitou jaterních enzymů glukokinasy a fruktokinasy, zapojených do jejich přeměny.
- Růst obezity - aktivuje syntézu a ukládání tuků v tukových tkáních.
- Fruktosa nestimuluje přirozené vytváření inzulínu.
- Nadměrné množství fruktosy blokuje negativní zpětnou vazbu která dává mozku signál o dostatku energetického příjmu a tedy zastavení další konzumace.
- Nové sladidlo zvané vysokofruktosový kukuřičný sirup (HFCS - High-Fructose Corn Syrup). Vyrábí se enzymovou izomerizací z kukuřičného škrobu.

Fruktokinasa (játra).

- Obejití regulace přes hexokinasu:
- **Fruktokinasa:**
- $\text{Fruktosa} + \text{ATP} = \text{fruktosa-1-fosfát} + \text{ADP}$
- **Fruktosa-1-fosfátaldolasa:**
- $\text{Fruktosa-1-fosfát} = \text{glyceraldehyd} + \text{dihydroxyacetonfosfát}$
- **Triosakinasa:**
- $\text{Glyceraldehyd} + \text{ATP} = \text{glyceraldehyd-3-fosfát} + \text{ADP}$
- Fruktosa se může také fosforylovat hexokinasou - fruktosa-6-fosfát.
- **Afinita hexokinasy ke glukose je 20x vyšší než ke fruktose !!!**

Relativní enzymové aktivity hexokinasy a glukokinasy při fyziologickém (5 mM) a nad 5 mM (např. diabetes) rozsahu glukosy v krvi.



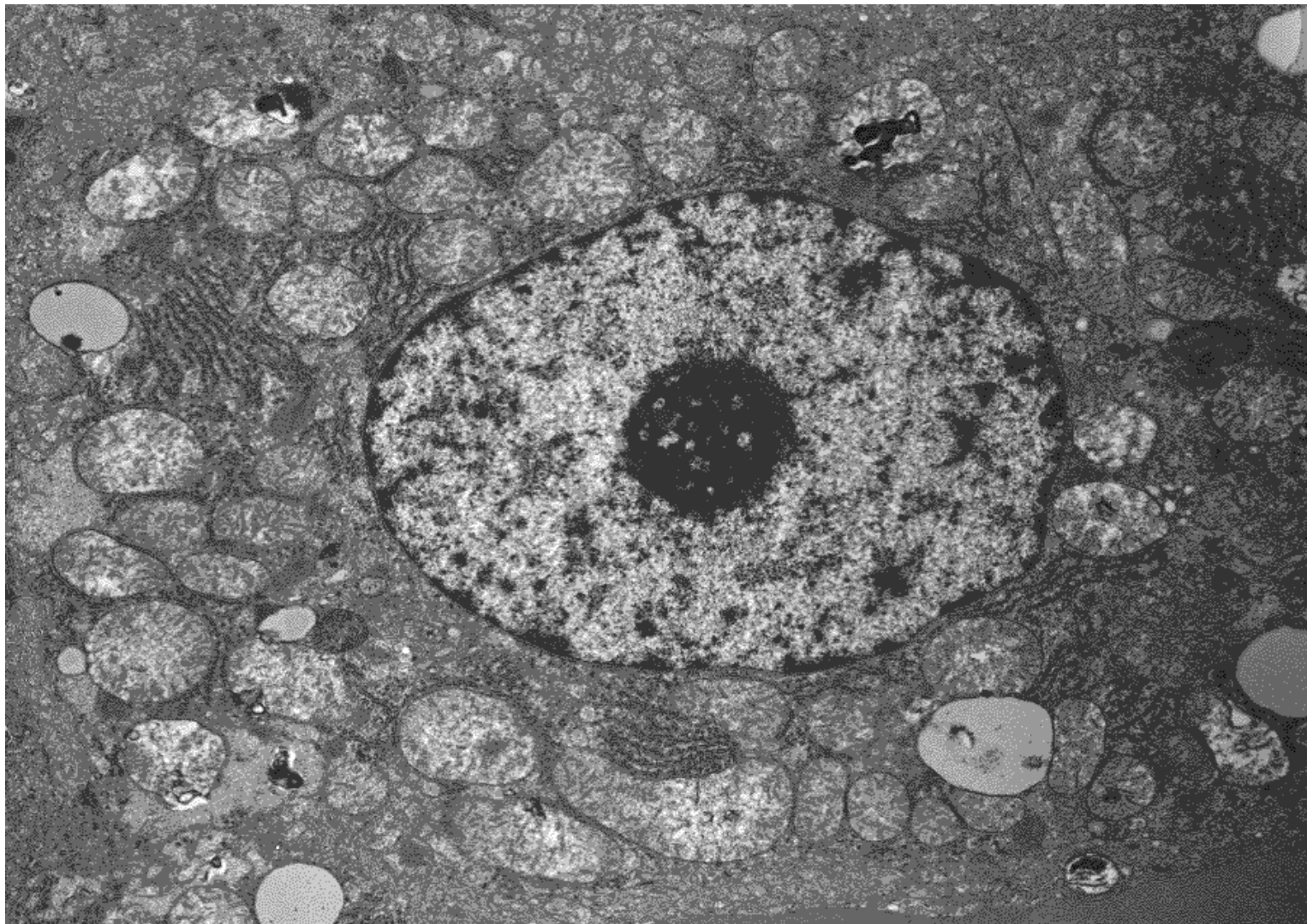
Játra (hepatocyty).

- Většina glukosa-6-fosfátu je využita k syntéze glykogenu - v játrech se skladuje asi 1 700 kJ. Zbylá glukosa-6-fosfát je metabolizována na acetyl-CoA a ten je použit k syntéze mastných kyselin, cholesterolu a žlučových kyselin.
- Další glukosa-6-fosfát se využije k produkci NADPH **pentosafosfátovou dráhou**. NADPH se využije k redukčním reakcím při biosyntézách.
- Játra produkují glukosu za účelem saturace krve - štěpením glykogenu a glukoneogenezí.
- Hlavními prekurzory glukoneogeneze jsou laktát a alanin (ze svalů), glycerol z adiposní tkáně a glukogenní aminokyseliny z potravy. Které aminokyseliny jsou deaminovány ve svalech ?
- Glukogenní aminokyseliny: 14 AMK, 4 gluko i ketogenní (Ile, Phe, Tyr a Trp), 2 (Lys, Leu) čistě ketogenní.

Hepatocyt – jaterní buňka – nositel řady metabolických procesů.

- **Hepatocyty**, jaterní buňky, jsou základem jaterní tkáně a jsou zodpovědné za většinu metabolických pochodů probíhajících v játrech. Hepatocyty jsou polyedrické, 25-30 μm velké buňky se světlým jádrem a výraznými jadérky. Při velkém zatížení jater se mohou vyskytovat i vícejaderné buňky.
- V cytoplasmě se nachází množství mitochondrií, rozvinutý Golgiho komplex i endoplasmatické retikulum, lysosomy, peroxisomy a inkluze glykogenu, lipidové kapénky, granula ferritinu a proteinová granula.

Hepatocyt – jaterní buňka – nositel řady metabolických procesů.



Funkce hepatocytů

- Hepatocyty zajišťují veškeré funkce jater, probíhá v nich:
- syntéza a posttranslační úpravy proteinů
 - albuminy
 - koagulační faktory
 - lipoproteiny
 - syntéza cholesterolu a žlučových kyselin
 - syntéza triacylglycerolů (tuků)
 - glykogeneze (syntéza glykogenu)
- glykogenolýza (odbourávání glykogenu)
- glukoneogeneze (syntéza glukosy z necukerných prekurzorů)
- detoxikace organismu
 - degradace lipoproteinů
 - degradace inzulínu
 - degradace steroidů
 - deaminace aminokyselin
 - detoxikace amoniaku - tvorba močoviny
 - odbourávání xenobiotik, léčiv, jedů.

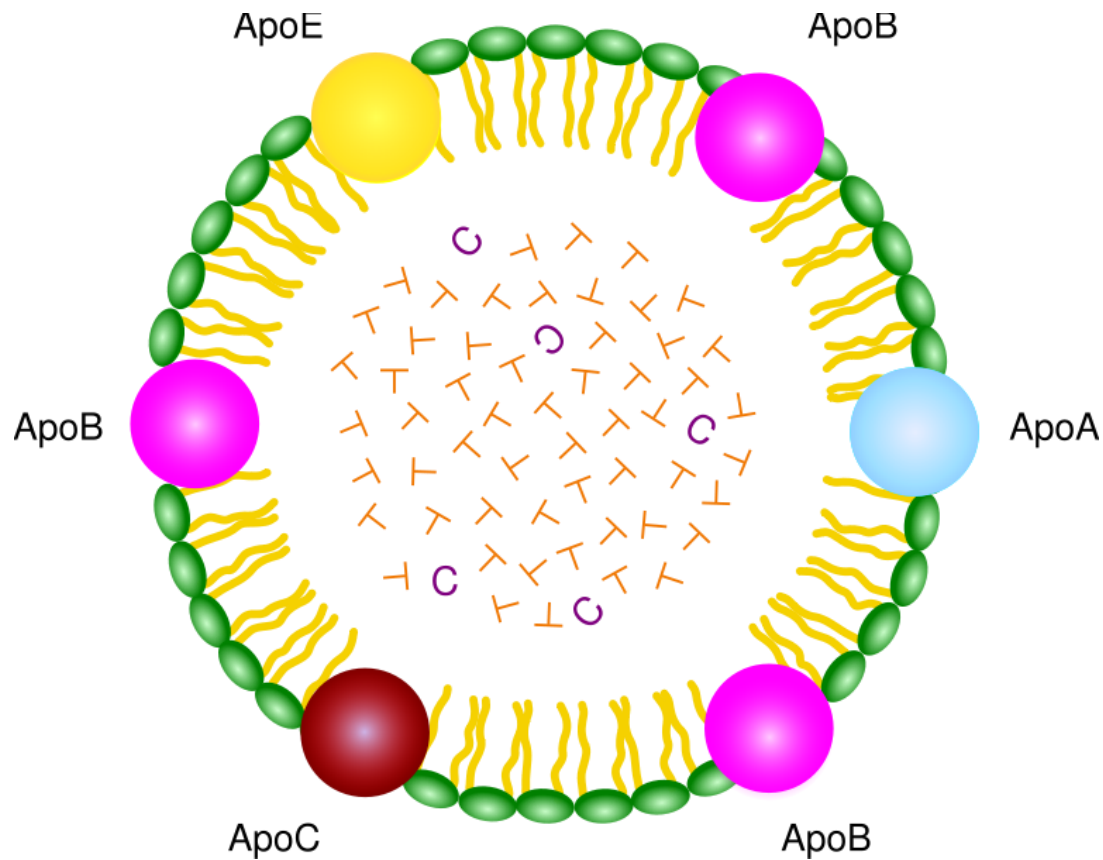
Játra syntetizují a odbourávají triacylglyceroly. Aminokyseliny jako zdroj energie

- Při vyšší potřebě energie, odbourávají se mastné kyseliny na acetyl CoA a posléze se tvoří ketolátky. Ketolátky se vylučují do periferních tkání. **Játra nemají enzym 3-ketoacyl CoAtransferasu, který je nutný pro využití ketolátek jako zdroj energie.**
- Při vysoké potřebě energie jsou zdrojem energie pro játra spíše mastné kyseliny než glukosa.
- Při nízké potřebě energie jsou mastné kyseliny esterifikovány do triacylglycerolů a přes krevní řečiště vnášeny ve formě VLDL do adiposních tkání. **Very-low-density lipoprotein (VLDL)** jsou jedním z lipoproteinů. VLDL transportují endogenní triacylglyceridy, fosfolipidy, cholesterol a jeho estery.
- Ostatní lipoproteiny: (**chylomikrony, low-density-lipoprotein, LDL, intermediate-density lipoprotein, IDL, high-density lipoprotein, HDL**).

Lipoproteiny.

- Jejich názvy jsou historicky odvozené od metody jejich analýzy - ultracentrifugace v gradientu hustoty. Podle této metody se rozlišuje 5 tříd lipoproteinů:
- **CH** - chylomikrony - částice tvořené v buňkách střevní sliznice (v enterocytech) z lipidů přijatých potravou.
- **VLDL** - lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low density lipoproteins) - tvořeny v játrech.
- **IDL** - lipoproteiny o střední hustotě (intermediate density lipoproteins) - vznikají v krevním oběhu z VLDL.
- **LDL „zlý“** - lipoproteiny o nízké hustotě (low density lipoproteins) - transportují cholesterol z jater do periferních tkání, aterogenní faktor.
- **HDL „hodný“** - lipoproteiny o vysoké hustotě (high density lipoproteins) - transportují cholesterol z periferie do jater. Dále se rozlišují podtřídy HDL2 a HDL3.
- Normální poměr LDL : HDL = 3 : 1.

Chylomikron. ApoE atd. = apolipoproteiny (apoproteiny),
T = triacylglyceroly, C = cholesterol, zelené = fosfolipidy.



Játra syntetizují a odbourávají triacylglyceroly. Aminokyseliny jako zdroj energie

- Co je rozhodující pro metabolismus mastných kyselin v játrech ??
- Mastné kyseliny vstupují do matrix mitochondrie jen ve spojení s karnitinem. **Rozhodující enzym acylkarnitintransferasa I je inhibován malonyl-CoA. V situaci, kdy je dostatek malonyl-CoA jsou mastné kyseliny transportovány do adiposních tkání a tam převáděny na triacylglyceroly.**
- **Aminokyseliny**
- V játrech se aminokyseliny odbourávají na různé meziprodukty, které jsou dále metabolizovány na H_2O a CO_2 .
- Aminokyseliny jsou odbourávány buď, za situace, kdy je jich dostatek, nebo ve stavu hladovění organismu (glukoneogeneze).

Játra syntetizují a odbourávají triacylglyceroly. Aminokyseliny jako zdroj energie

- Co je rozhodující pro to, aby aminokyseliny byly přednostně využity k syntéze proteinů a ne k odbourání ?
- Michaelisova konstanta K_m pro aminoacyl-tRNA je nižší než u enzymů nutných k degradaci. Proto jsou přednostně syntetizovány peptidy a proteiny. Degradace probíhá až při vyšších hladinách aminokyselin.
- Prvním krokem je odstranění dusíku (močovina, denně játra produkují 20 až 30 g). Zbylé α -ketokyseliny jsou použity ke glukoneogenezi nebo syntéze mastných kyselin.
- Poznámka : **Játra nedokáží odstranit dusík z větvených aminokyselin (Leu, Ile a Val)**. Transaminace probíhá jen ve svalech, adiposních tkáních, ledvinách a mozku. ! Pokuste se vysvětlit. Má to nějakou výhodu nebo nevýhodu pro svalstvo ? Játra neobsahují aminotransferasu, která odstraňuje dusík z větvených aminokyselin.

Játra syntetizují a odbourávají triacylglyceroly. Aminokyseliny jako zdroj energie

- Z čeho získávají játra energii pro vlastní metabolismus ?
- Hlavním zdrojem energie jsou α -ketokyseliny získané degradací aminokyselin.
- Hlavní rolí glykolýzy v játrech je tvorba stavebních jednotek pro biosyntézu.
- **Pozor: Játra nemohou využít acetoacetát jako zdroj energie. (mají pouze nepatrně potřebné transferasy). Ketolátky jsou transportovány do mozku a svalstva.**

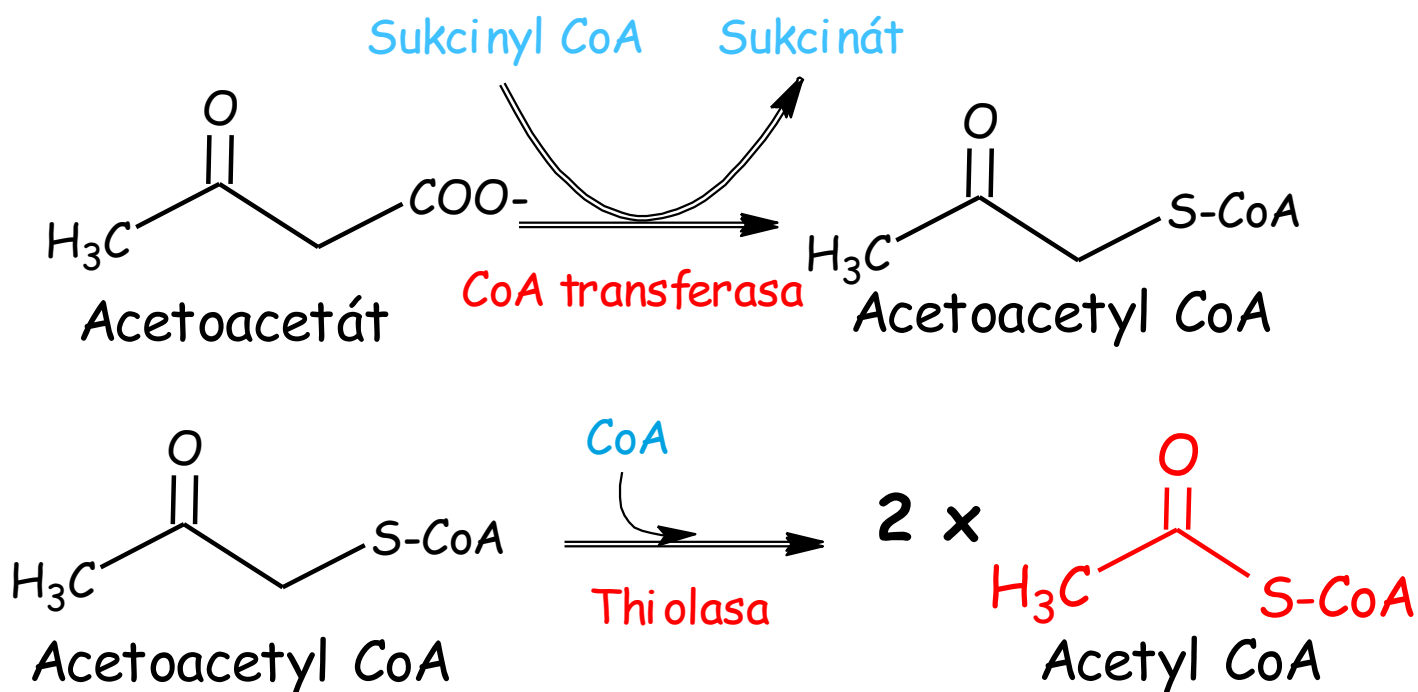
Energie v době hladovění organismu.

- Ketolátky jsou ekvivalentem mastných kyselin, které prostupují mozkovou bariérou. Šetří se glukosa - na rozdíl od prvního dne hladovění (120 g glukosy), se spotřebuje jen 40g.
- Odbourává se méně svalových proteinů na rozdíl od prvního dne hladovění.
- Odbourává se pouze 20 g svalstva denně, na rozdíl od prvního dne hladovění, kdy to je 120 g.
- Přežití závisí na množství skladovaných triacylglycerolů !!!
(Hubení budou brzy studení).
- Co se stane po vyčerpání triacylglycerolů ?
- Jediným zdrojem energie jsou proteiny. Jejich odbourávání se zrychluje a smrt nastává po ztrátě funkce srdce, jater nebo ledvin.

Energetický metabolismus během hladovění.

• Spotřeba a tvorba energie	Množství tvořené nebo spotřebované za 24 hod (gramy)	
	3. den	40. den
• Energie využitá mozkiem		
• Glukosa	100	40
• Ketolátky	50	100
• Ostatní využití glukosy	50	50
• Zisk energie		
• Lipolýza adiposní tkáň	180	180
• Degradace svalových proteinů	75	20
• Tvorba energie játry		
• Glukosa	150	80
• Ketolátky	150	150

Vstup ketolátů do citrátového cyklu (mozek po několikadenním hladovění). Přenos CoA na acetoacetát.



Funkce ledvin.

- Funkcí ledvin je filtrace močoviny a dalších odpadních látek z krve při zadržení glukosy a dalších důležitých metabolitů.
- Ledviny udržují stálé pH krve regenerací krevních pufrů (bikarbonátový) a vylučováním H^+ s kojugovanými bázemi nadbytečných metabolických kyselin jako jsou acetoacetát a 3-hydroxybutyrát (ketolátky). Protony jsou také vylučovány jako NH_4^+ (amoniak z Glu a Gln). Uhlíkatý skelet po Glu a Gln se využije při glukoneogenezi pro tvorbu glukosy.
- Ledviny jsou jediným orgánem vedle jater, kde probíhá glukoneogeneze. Během hladovění tvoří ledviny více jako 50% tělesné potřeby glukosy.

Meziorgánové metabolické dráhy.

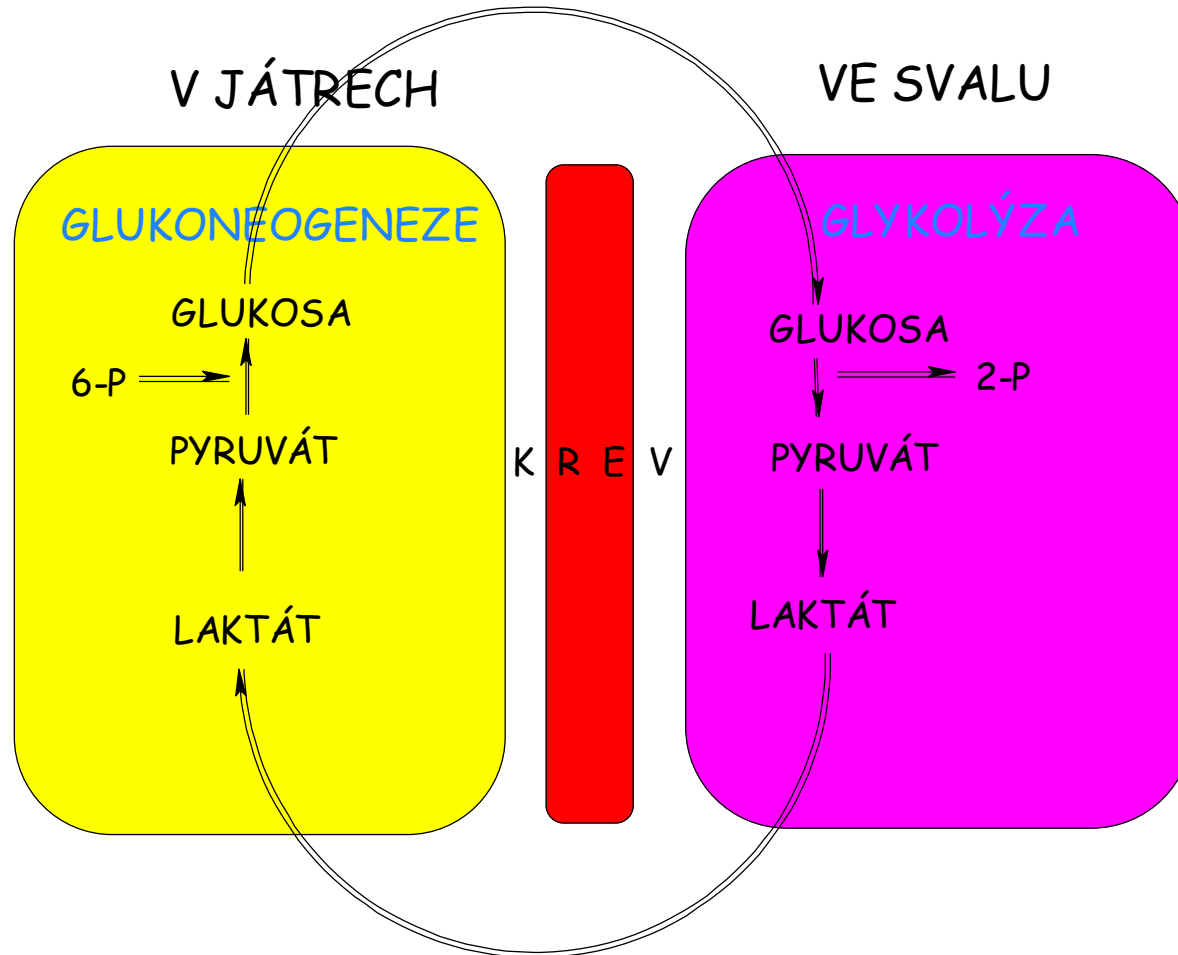
- **Coriho cyklus**
- Glykolýzou (anaerobně) se ve svalech vytváří laktát. Laktát je transportován krví do jater, kde se oxiduje na pyruvát laktátdehydrogenasou a posléze je převeden na glukosu glukoneogenezí a ta je transportována do svalů.
- ATP spotřebované při Coriho cyklu je regenerováno oxidativní fosforylací.
- **Glukosa-alaninový cyklus.**
- Podobně jako v Coriho cyklu putuje alanin namísto laktátu. Ve svalech fungují aminotransferasy využívající spíše pyruvát než 2-oxoglutarát nebo oxaloacetát. Produkt, alanin, přechází krví do jater, kde je transaminován zpět na pyruvát a ten využit při glukoneogenezi na tvorbu glukosy. Přenesená aminoskupina, buď jako amoniak nebo Asp, slouží ke tvorbě močoviny.

Meziorgánové metabolické dráhy.

- Tento cyklus je mechanismem přenosu dusíku ze svalů do jater.
- Tímto způsobem, **oklikou**, slouží svaly (bez glukoneogeneze) k zásobení ostatních orgánů glukosou. Vysvětlete !

Cyklus Coriových (Carl a Gerti Cori, nar. 1896 Praha;
1947 Nobelova cena za lékařství a fyziologii.)

CORIHO CYKLUS



Energetické zdroje pro svalovou práci.

Zdroj energie	Maximální rychl. produkce ATP (mmol/s)	Celkové množství ~ P (mmol)
• Svalový ATP		223
• Kreatinfosfát	73, 3	446
• Převod sval. glykogenu		
• na laktát	39, 1	6 700
•až na CO_2	16, 7	84 000
• Převod jaterního glykogenu		
• na CO_2	6, 2	19 000
• Převod mast. kys. z adiposních		
• Tkání na CO_2	6, 7	4 000 000

Schéma metabolických vztahů mezi mozkiem, adiposní tkání, svaly, játry a ledvinami.

