

Integracija metabolizma

B. Mildner

Metabolizam se sastoji od niza povezanih putova

Osnovna strategija kataboličkog metabolizma je **sinteza ATP, nastajanje spojeva koji omogućavaju redukcije, te nastajanje građevnih jedinica** koje se zatim koriste u biosintetskim reakcijama.

- **ATP je univerzalna energetska valuta** i ima veliki potencijal prijenosa fosforilnih skupina što omogućava:

- kontrakciju mišića
- aktivni transport
- pojačavanje signala
- biosintetske reakcije (termodinamički nepovoljne reakcije mogu se pretvoriti u povoljne povezivanjem s hidrolizom ATP-a)

- **ATP nastaje oksidacijom molekula "goriva"** kao što su glukoza, masne kiseline i aminokiseline

Metabolizam se sastoji od niza povezanih putova

- NADPH je glavni donor elektrona u redukcijskim biosintetskim reakcijama (U većini biosintetskih reakcija produkti su jače reducirani nego reaktanti te se zbog toga troši "reduktivna snaga" kao i ATP). Većina molekula NADPH nastaje u putu pentoza fosfata.
- Biomolekule su izgrađene samo od nekoliko vrsta građevnih jedinica (Npr. acetyl-CoA je osnovna građevna jedinica u sintezi masnih kiselina, prostaglandina i kolesterola)
- Biosintetski i razgradni putovi uvijek se razlikuju (Ova razlika (podjela) omogućava kako biosintetskim tako i razgradnim putovima da se odvijaju termodinamički povoljnim reakcijama.)

Regulacija metabolizma

Protok molekula u većini metaboličkih putova određuje aktivnost enzima a ne koncentracija supstrata. Enzimi koji kataliziraju **nepovratne reakcije**, tzv. regulatorni enzimi, najvjerojatnije su kontrolne točke.

Regulatorne enzime kontroliraju:

- alosteričke modifikacije
- kovalentne modifikacije
- koncentracija i aktivnost enzima
- smještaj u različite stanične odjeljke
- metabolička specijalizacija organa

a to je rezultat različite ekspresije gena u pojedinim organima.

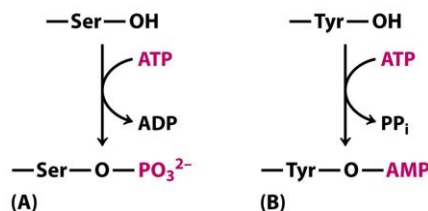


Figure 27-2
Biochemistry, Sixth Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Kovalentne modifikacije traju relativno dugo – sekundu do nekoliko minuta.

Alosteričke regulacije su kratkotrajne – traju od milisekunde do sekunde.

Regulacija metabolizma

Odjeljci stanica u kojima se odvijaju glavni metabolički putovi

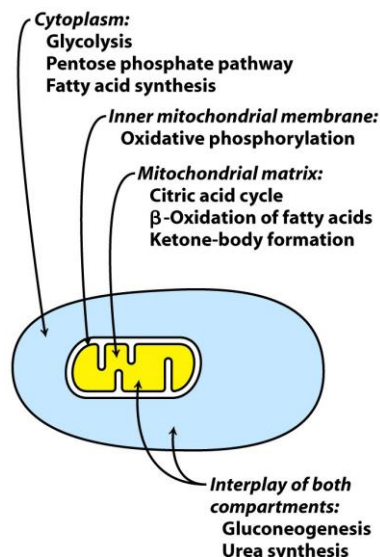


Figure 27-3
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glavni metabolički putovi imaju specifične kontrolne točke

Glikoliza:

Svrha:

- Razgradnja glukoze kako bi nastao ATP;
- nastanak građevnih jedinica od okosnice ugljikohidrata.

Kontrola:

Fosfofruktokinaza koja katalizira odlučujući korak najvažnija je kontrolna točka.

Brzinu glikolize kontrolira i potreba za ATP (ATP/AMP omjer) kao i potreba za C-atomima što signalizira koncentracija citrata.

Piruvat kinazu, koja kontrolira "izlaz" iz glikolize, stimulira fruktoza 1,6-bisfosfat a inhibira ATP. U jetrima, fosforilacijom piruvat kinaze (stimulacija glukagonom) inhibira se aktivnost enzima.

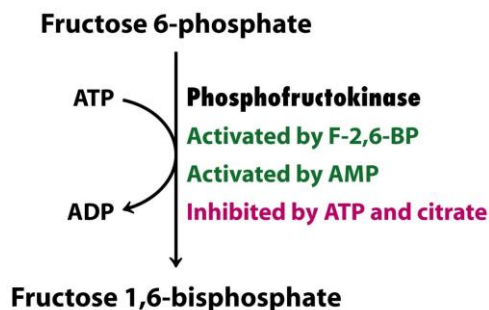


Figure 27-4
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glavni metabolički putovi imaju specifične kontrolne točke

Glukoneogeneza:

Svrha:

sinteza glukoze iz neugljikohidratnih molekula kao što su laktat, glicerol i aminokiseline. Glavni supstrat je piruvat.

Kontrola:

AMP inhibira, a citrat aktivira fruktoza-1,6-bisfosfatazu. Fruktoza-2,6-bisfosfat inhibira fruktoza-1,6-bisfosfatazu.

Glukoneogeneza i glikoliza recipročno su kontrolirani putovi.

Kada su u stanici visoke koncentracije glukoze, visoke koncentracije fruktoza-2,6-bisfosfata inhibiraju glukoneogenezu, a stimuliraju glikolizu.

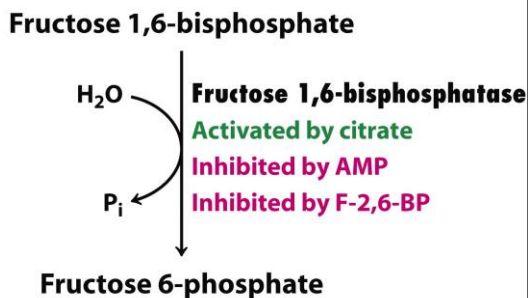


Figure 27-6
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glavni metabolički putovi imaju specifične kontrolne točke

Kontrola glikolize i glukoneogeneze

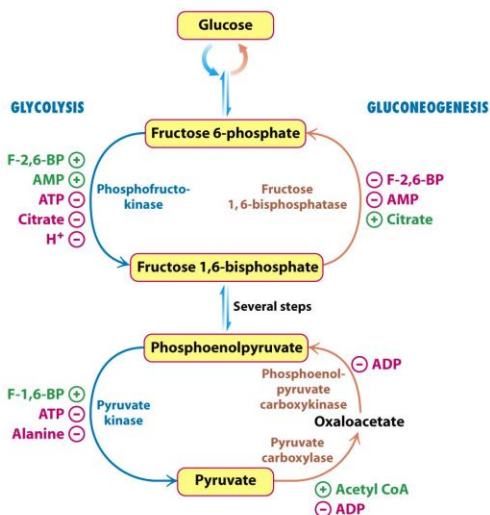


Figure 16-28
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glavni metabolički putovi imaju specifične kontrolne točke

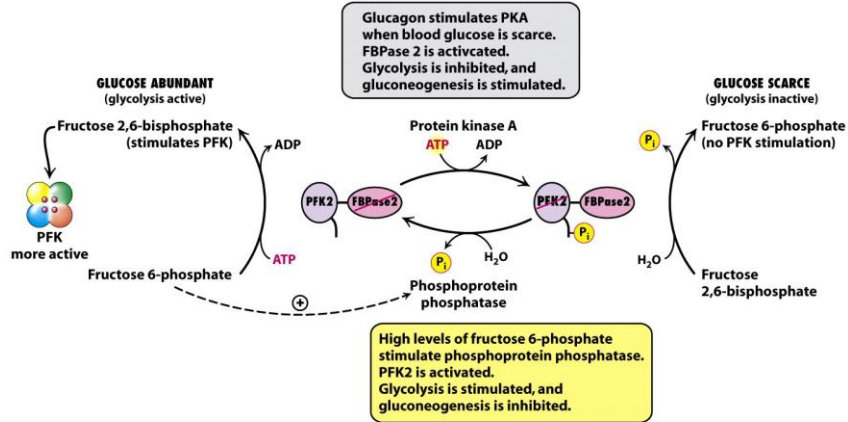


Figure 16-30
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Kontrolu glikolize i glukoneogeneze provodi glukagon.

Glavni metabolički putovi imaju specifične kontrolne točke

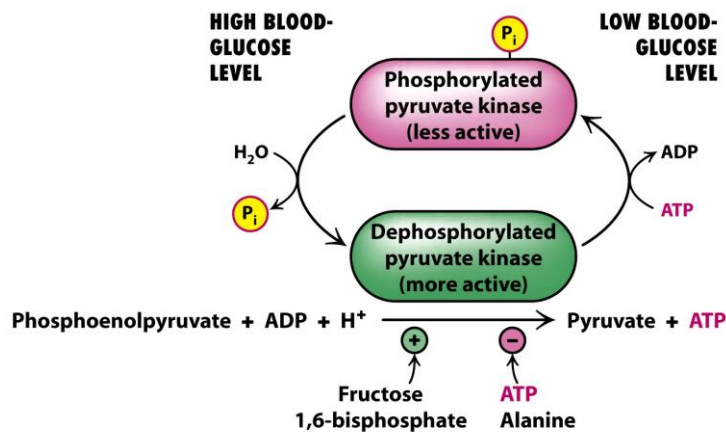


Figure 16-20
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glukagon kontrolira i piruvat kinazu.

Glavni metabolički putovi imaju specifične kontrolne točke

Citratni ciklus:

Kontrola:

Visoke koncentracije ATP smanjuju aktivnost izocitrat dehidrogenaze i α -ketodehidrogenaze

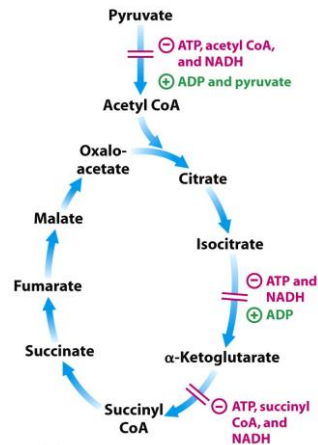


Figure 17-19
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glavni metabolički putovi imaju specifične kontrolne točke

Kompleks piruvat dehidrogenaze:

Svrha:

Nepovratno povezivanje glikolitičkog puta i citratnog ciklusa

Kontrola:

Kompleks piruvat dehidrogenaze kontroliran je mnogostrukim alosteričkim interakcijama i kovalentnim modifikacijama.

Piruvat se brzo pretvara u acetil-CoA samo ako je potreban ATP ili ako su potrebne jedinice od 2 C-atoma za sintezu lipida.

Glavni metabolički putovi imaju specifične kontrolne točke

Alosteričke regulacije kompleksa piruvat dehidrogenaze

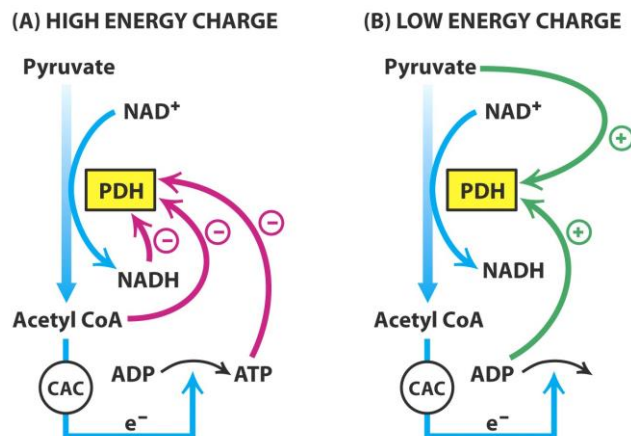


Figure 17-18
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glavni metabolički putovi imaju specifične kontrolne točke

Kontrola piruvat dehidrogenaze kovalentnim modifikacijama.

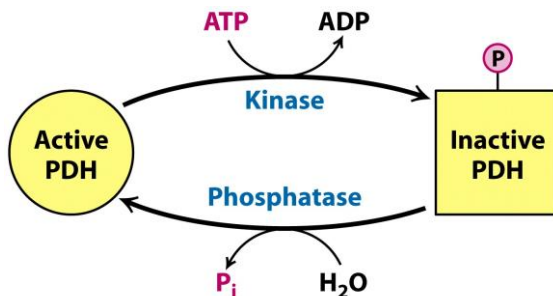


Figure 17-17
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Inzulin, hormon koji signalizira stanje sitosti, aktivira fosfatazu.

Glavni metabolički putovi imaju specifične kontrolne točke

Put pentoza fosfata

Ovaj niz reakcija ima dva stupnja. Prvi stupanj je oksidativna dekarboksilacija glukoza-6-fosfata.

Svrha:

Sinteza NADPH i riboza-5-fosfata.

Kontrola:

Koncentracija NADP^+ .

Drugi stupanj puta pentoza fosfata je reverzibilni metabolizam fosforiliranih šećera s 5 C-atoma u fosforilirane supstrate glikolize s 3 ili 6 C-atoma.

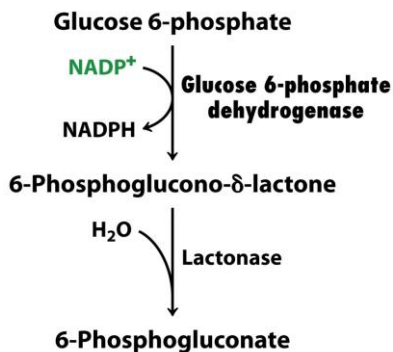


Figure 27-5
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glavni metabolički putovi imaju specifične kontrolne točke

Sinteza i razgradnja glikogena

Sinteza i razgradnja glikogena koordinirano su kontrolirane hormonima.

Fosforilaza je aktivna kada je sintaza neaktivna i obratno.

Fosforilacija i nekovalentne alosteričke interakcije kontroliraju oba enzima.

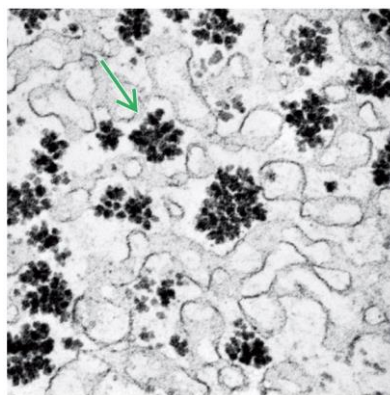


Figure 27-7
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glavni metabolički putovi imaju specifične kontrolne točke

Kontrola sinteze masnih kiselina

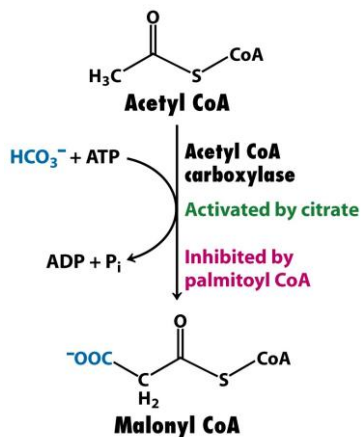


Figure 27-8
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glavni metabolički putovi imaju specifične kontrolne točke

Kontrola razgradnje masnih kiselina

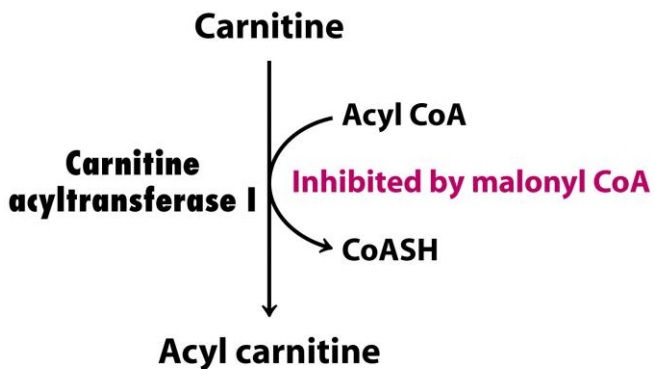


Figure 27-9
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glukoza-6-fosfat, piruvat i acetil-CoA ključna su čvorišta metabolizma

Sudbina glukoza-6-fosfata

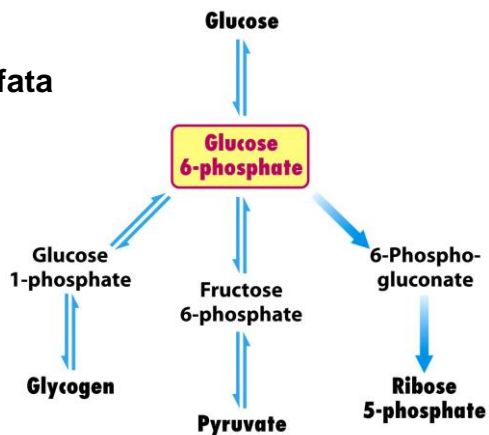


Figure 27-10
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glukoza-6-fosfat, piruvat i acetil-CoA ključna su čvorišta metabolizma

Sudbine piruvata i acetil-CoA

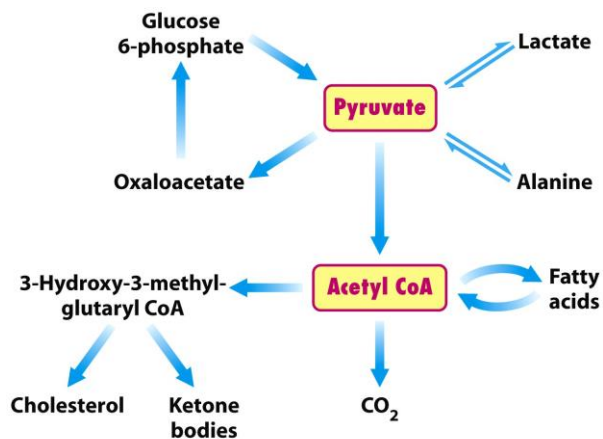


Figure 27-11
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Svaki organ ima vlastiti metabolički profil

TABLE 27.1 Fuel reserves in a typical 70-kg man

Organ	AVAILABLE ENERGY IN KILOJOULES (KCAL)		
	Glucose or glycogen	Triacylglycerols	Mobilizable proteins
Blood	250 (60)	200 (45)	0 (0)
Liver	1700 (400)	2000 (450)	1700 (400)
Brain	30 (8)	0 (0)	0 (0)
Muscle	5000 (1200)	2000 (450)	100,000 (24,000)
Adipose tissue	330 (80)	560,000 (135,000)	170 (40)

Source: After G. F. Cahill, Jr. *Clin. Endocrinol. Metab.* 5(1976):398.

Table 27-1
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Svaki organ ima vlastiti metabolički profil

Mozak

Mozak nema zaliha goriva te ovisi o kontinuiranoj dopremi glukoze koji je jedini izvor hrane. Glukoza se u mozak transportira pomoću GLUT3 transportera koji ima vrlo nisku K_M .

Masne kiseline ne koriste se kao gorivo u mozgu, ali su potrebne za sintezu membrana.

U slučaju dugotrajnog gladovanja ketonska tijela koja nastaju u jetrima djelomično zamjenjuju glukozu.

Svaki organ ima vlastiti metabolički profil

Skeletni mišići

Glavno gorivo mišića su masne kiseline, glukoza i ketonska tijela. Masne kiseline glavno su gorivo mišića, tako da metabolizam masnih kiselina pokriva 85 % energetske potrebe mišića.

Za "eksplozivne" aktivnosti mišići koriste glukozu (iz glikogena). Mišići imaju zalihe glikogena (5000 kJ) tako da se oko ¾ ukupne količine glikogena nalazi u mišićima.

U aktivnim mišićima brzina glikolize je daleko veća od brzine citratnog ciklusa i većina piruvata se reducira u laktat. Dodatno, u aktivnim skeletnim mišićima nastaje velika količina alanina transaminacijom piruvata.

Srce

Za razliku od skeletnih mišića, srce radi isključivo aerobno. Srce također nema zalihe glikogena te su gorivo ketonska tijela i laktat.

Svaki organ ima vlastiti metabolički profil

Razmjena metabolita između mišića i jetara.

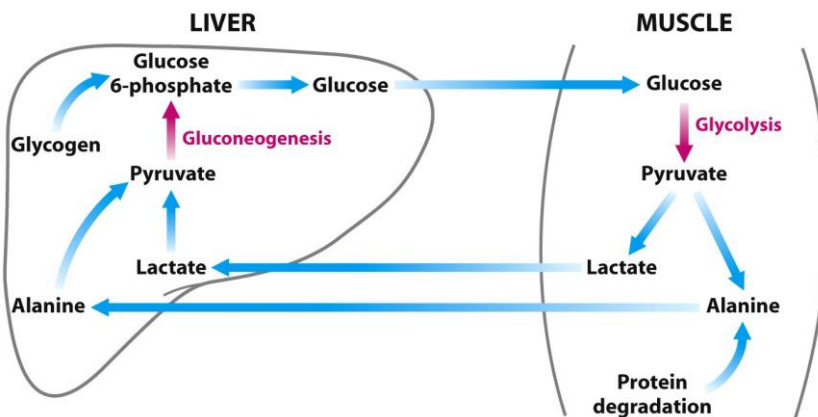


Figure 27-12
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Svaki organ ima vlastiti metabolički profil

Adiozno tkivo

Triacilgliceroli koji se čuvaju u adipoznom tkivu značajan su izvor energije.

Triacilgliceroli se iz jetara dopremaju pomoću VLDL, a iz crijeva (hrana) pomoću hilomikrona.

Za sintezu triacilglicerola koji se u adipoznom tkivu sintetiziraju, potreban je glicerol-3-fosfat odnosno kontinuirana doprema glukoze.

Ukoliko nema glukoze, masne kiseline se otpuštaju u krv.

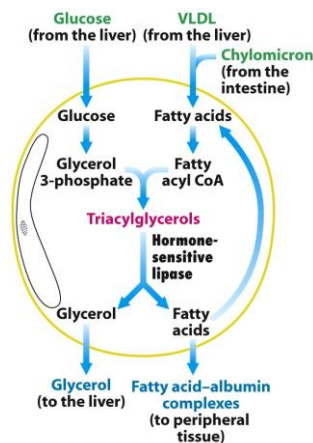


Figure 27-13
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Svaki organ ima vlastiti metabolički profil

Bubrezi

Glavna funkcija bubrega je stvaranje urina.

Bubrezi filtriraju krvnu plazmu, ali i resorbiraju sve korisne tvari iz plazme, prvenstveno vodu i glukozu.

Resorpciju glukoze provodi natrij-glukoza kotransporter za čiji je rad potreban gradijent Na^+/K^+ .

Za uspostavu gradijenta troši se mnogo energije.

Pri gladovanju, u bubrezima se intenzivno odvija glukoneogeneza, a produkt glukoneogeneze (glukoza) troši se za dobivanje energije za održavanje Na^+/K^+ gradijenta.

Svaki organ ima vlastiti metabolički profil

Jetra

Metaboličke aktivnosti jetara ključne su za stvaranje goriva koje će koristiti ostali organi: mozak, mišići itd.

Mnogi metaboliti koji se apsorbiraju u crijevima krvotokom dolaze u jetra gdje se ili metaboliziraju te krvotokom odlaze u druge organe ili se izlučuju putem žuči.

U jetra dolazi oko 2/3 glukoze iz krvi kao i svi monosaharidi koji se apsorbiraju u crijevima. Većina glukoza-6-fosfata u jetrima se pretvara u glikogen, dio u acetil-CoA koji se koristi kao preteča za sintezu masnih kiselina i kolesterola, a dio glukoza-6-fosfata koristi se putom pentozna fosfata za sintezu NADPH.

Jetra imaju središnju ulogu u regulaciji metabolizma masti. Kada ima puno goriva, jetra sintetiziraju masne kiseline koje se izlučuju kao VLDL i transportiraju se do adipocita. U adipoznom tkivu iz VLDL ponovno se sintetiziraju triacilgliceroli.

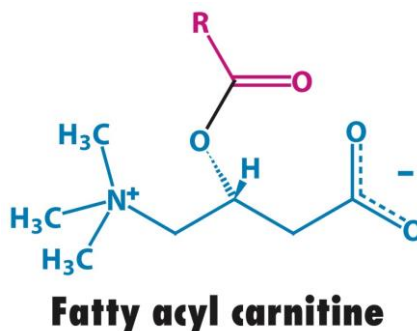
Pri gladovanju, jetra pretvara masne kiseline u ketonska tijela koja koriste mišići i mozak u gladovanju.

Kao izvor vlastite energije jetra koriste α -ketokiseline (za potrebe glukoneogeneze i sinteze masnih kiselina)

Svaki organ ima vlastiti metabolički profil

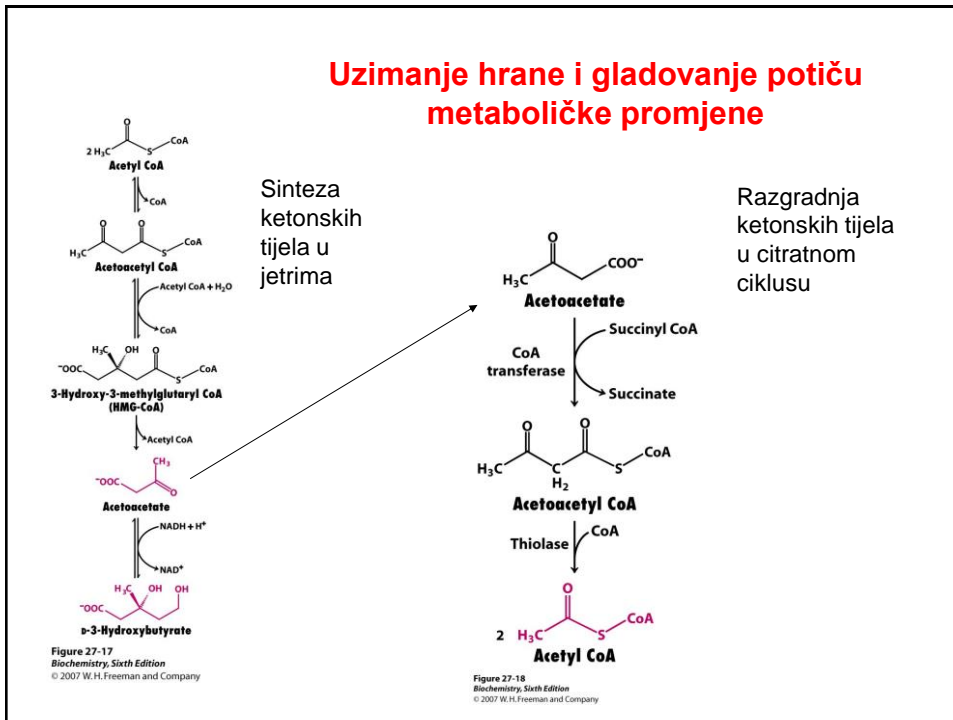
Jetra

Malonil-CoA, inhibitor sinteze acil-karnitina regulira da li će se u jetrima iz acil-CoA sintetizirati masne kiseline ili pak ketonska tijela.



Unnumbered Figure 29-769
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Uzimanje hrane i gladovanje potiču metaboličke promjene



Uzimanje hrane i gladovanje potiču metaboličke promjene

Pri gladovanju koncentracija masnih kiselina i koncentracija ketonskih tijela u krvi se povećavaju, dok se koncentracija glukoze smanjuje.

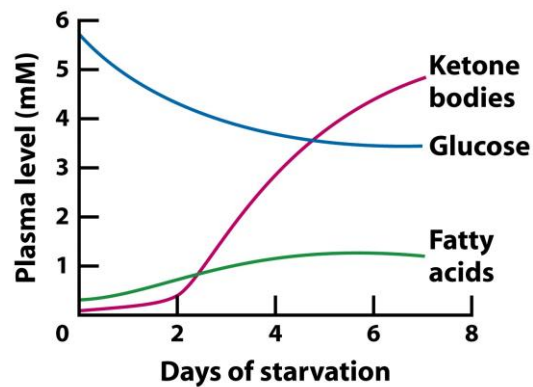


Figure 27-16
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Uzimanje hrane i gladovanje potiču metaboličke promjene

TABLE 27.2 Fuel metabolism in starvation

Fuel exchanges and consumption	AMOUNT FORMED OR CONSUMED IN 24 HOURS (GRAMS)	
	3d day	40th day
Fuel use by the brain		
Glucose	100	40
Ketone bodies	50	100
All other use of glucose	50	40
Fuel mobilization		
Adipose-tissue lipolysis	180	180
Muscle-protein degradation	75	20
Fuel output of the liver		
Glucose	150	80
Ketone bodies	150	150

Table 27-2
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Uzimanje hrane i gladovanje potiču metaboličke promjene

- **Inzulin** signalizira stanje sitosti – potiče sintezu glikogena, triacilglicerola kao i sintezu proteina.
- **Glukagon** signalizira nisku koncentraciju glukoze u krvi – stimulira razgradnju glikogena i glukoneogenezu u jetrima kao i hidrolizu triacilglicerola u adipoznom tkivu.
- Nakon obroka, porast koncentracije glukoze u krvi dovodi do povećanog izlučivanja inzulina i smanjenog izlučivanja glukagona.
- Kada se nekoliko sati nakon obroka koncentracija glukoze u krvi smanji, glukoza nastaje razgradnjom glikogena i glukoneogenezom, a masne kiseline nastaju hidrolizom triacilglicerola. Jetra i mišići tada pojačano koriste masne kiseline umjesto glukoze koje se čuva kao gorivo za mozak i za eritrocite.
- Svrha metaboličke adaptacije pri gladovanju je svesti na minimum razgradnju proteina. Pri gladovanju jetra stvara ketonska tijela iz masnih kiselina koje se nalaze u cirkulaciji (krvotoku). Nakon nekoliko dana gladovanja ketonska tijela postaju i glavna hrana mozgu.

Hormonska regulacija metabolizma

- Inzulin signalizira visoku koncentraciju glukoze u krvi, a sintetiziraju ga β -stanice gušterače. Stimulira defosforilaciju mnogih metaboličkih enzima i tako potiče pohranu goriva i sintezu proteina.
- Glukagon, polipeptidni hormon, izlučuju α -stanice gušterače kao odgovor na nisku koncentraciju glukoze u krvi. Stimulira razgradne procese tako što potiče fosforilaciju regulatornih enzima.
- Adrenalin, noradrenalin kao i kateholamini, koje izlučuju nadbubrežna žlijezda i izdanci sinaptičkih živaca kao odgovor na nisku koncentraciju glukoze u krvi, stimuliraju razgradnju glukoze uglavnom u mišićima. Isto tako inhibiraju transport glukoze u stanice mišića.

Glukagon i inzulin reguliraju količine esencijalnih metaboličkih enzima

- Inzulin stimulira ekspresiju fosfofruktokinaze, piruvat kinaze i bifunkcionalnog enzima koji fosforilira i uklanja fosfatne skupine s fruktoza-2,6-bisfosfata. (fosfofruktokinaza-2/fruktoza-2,6-bisfosfataza)
- Glukagon potiče glukoneogenezu tako što inhibira ekspresiju triju glikolitičkih enzima, a stimulira ekspresiju dvaju enzima glukoneogeneze – fosfoenolpiruvat karboksikinazu i fruktoza-1,6-bisfosfatazu.
- Transkripcijska kontrola je **MNOGO** sporija (sati, dani) nego što su to alosterička ili kovalentna kontrola.