

Bp1252 Biochemie

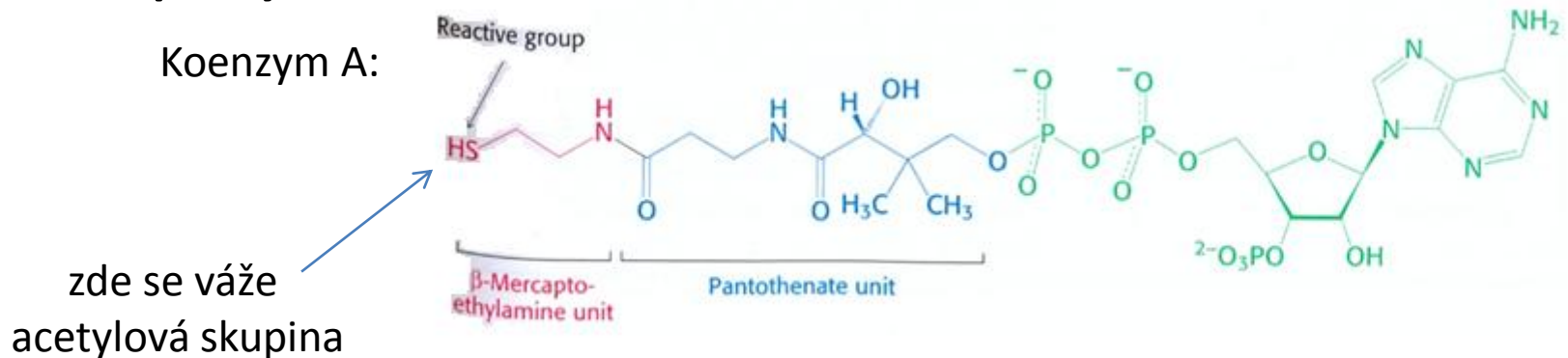
#8 Metabolismus živin

Chemické reakce probíhající v organismu

- Katabolické reakce – přeměna složitějších látek na jednoduché, jsou většinou *exergonické*.
- Anabolické reakce – syntéza složitějších látek z jednoduchých, jsou většinou *endergonické*.

Uchovávání energie – makroergické sloučeniny

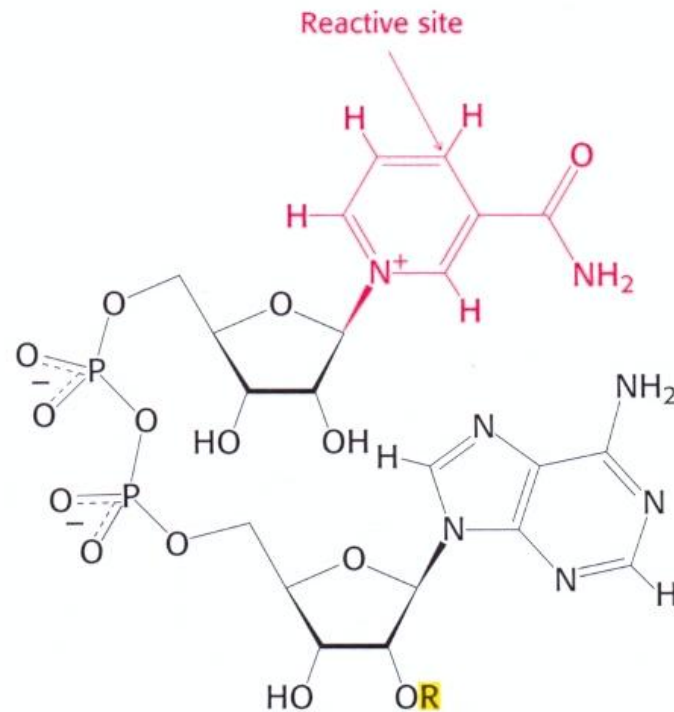
- ATP (adenosin trifosfát):
 $ATP \rightarrow ADP + P_i \quad 7,0 \text{ kcal/mol}$
- Podobně jako ATP někdy slouží i GTP (guanosin trifosfát).
- Acetylkoenzym A: hydrolýzou acetylové skupiny získáme 8,2 kcal/mol



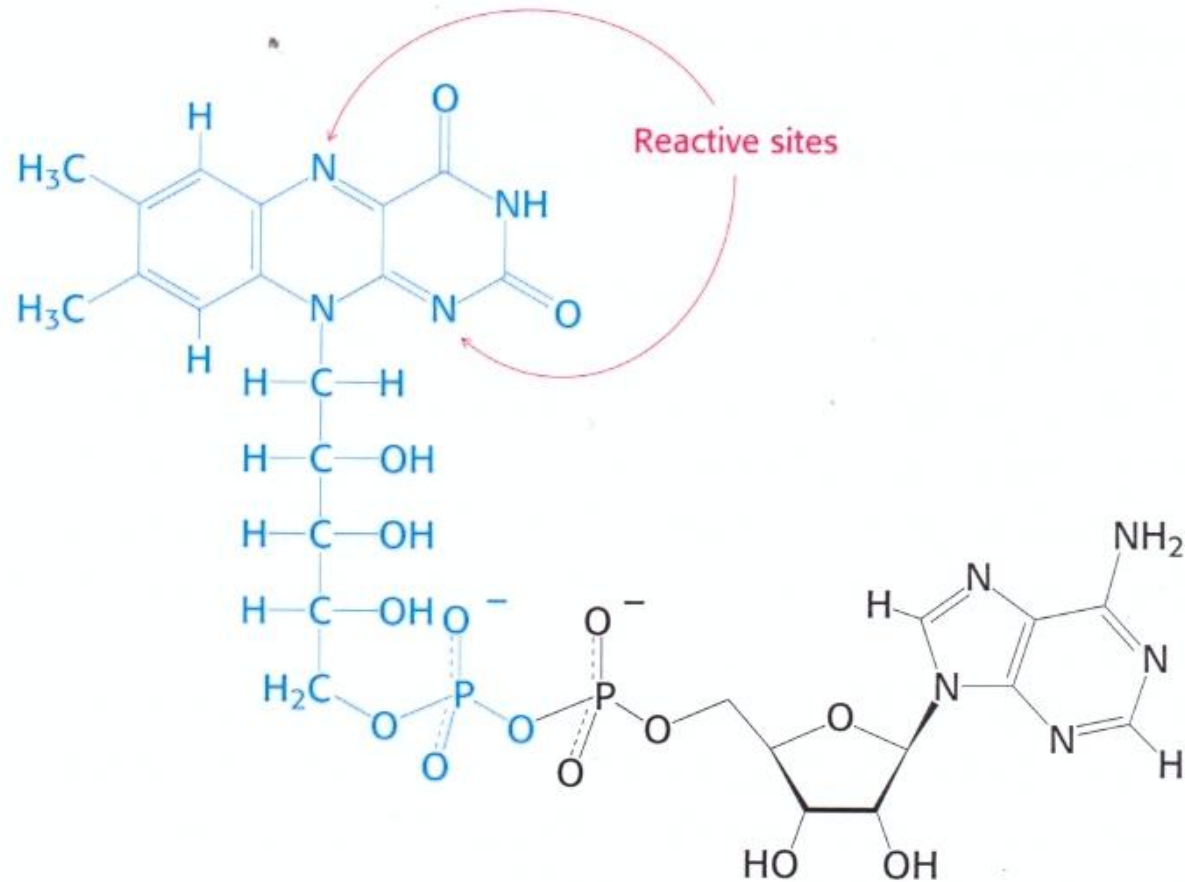
Redoxní děje

- NAD^+ (nikotinamid adenin dinukleotid)
 $\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH}$
- NADP^+ (nikotinamid adenin dinukleotid fosfát)
 $\text{NADP}^+ \rightarrow \text{NADPH}$
- FAD (flavin adenin dinukleotid)
 $\text{FAD} \rightarrow \text{FADH}_2$
- FMN (flavin mononukleotid)
 $\text{FMN} \rightarrow \text{FMNH}_2$

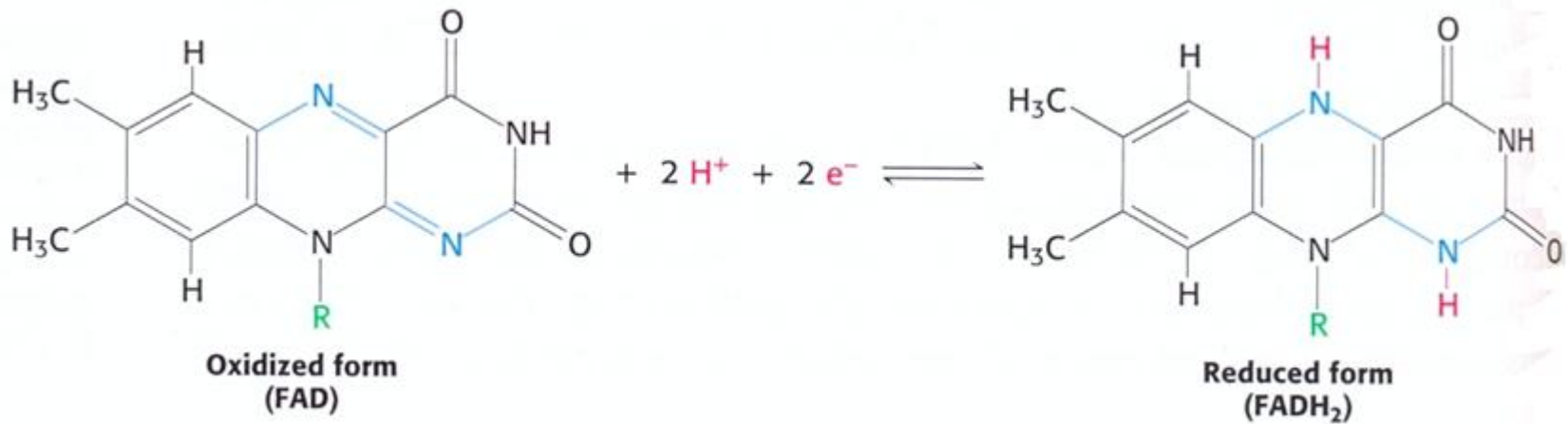
Nikotinamid adenin dinukleotid (NAD⁺)



FMN (flavin mononukleotid) a FAD (flavin adenin dinukleotid)



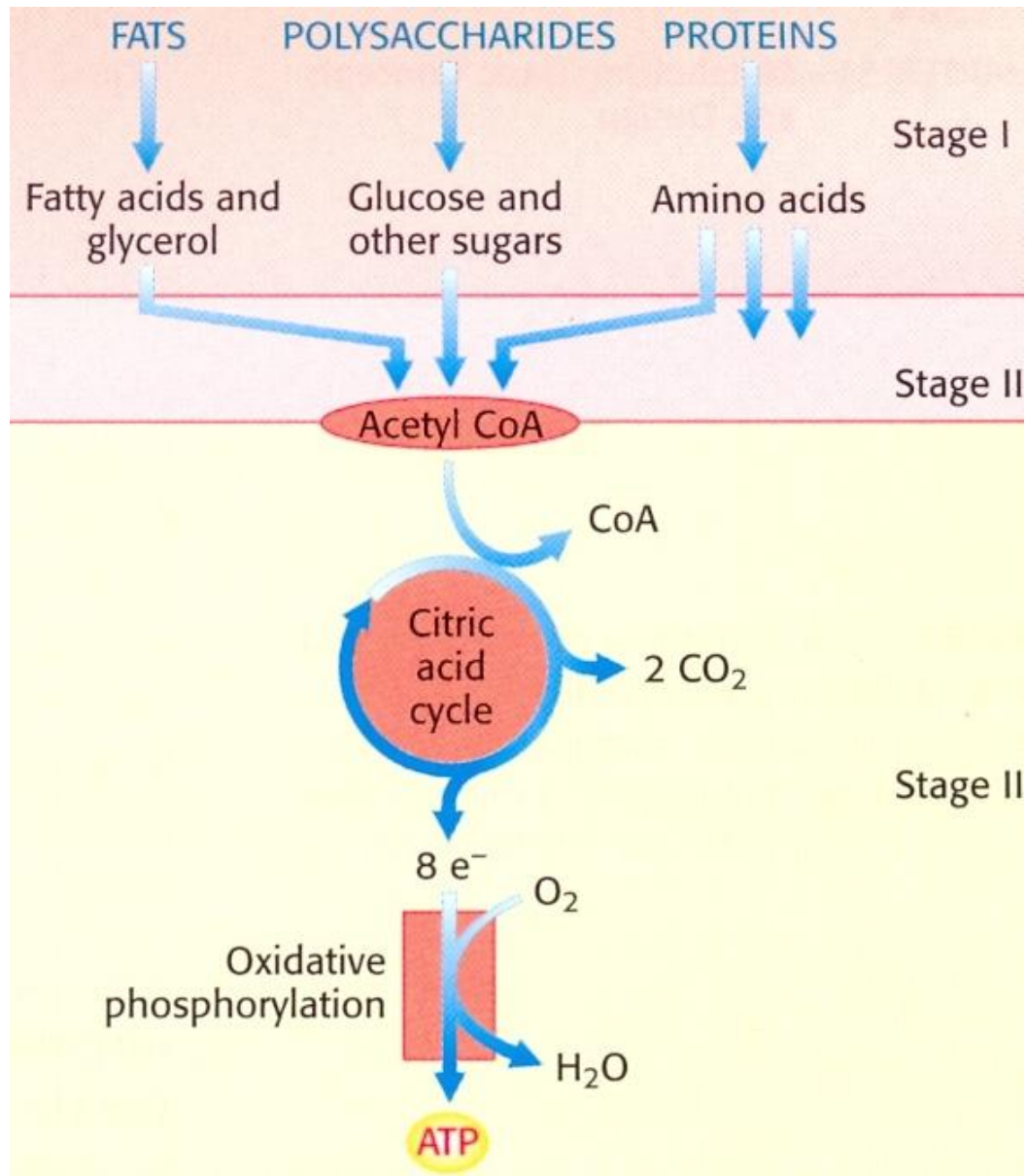
FAD a FADH₂



Tři katabolické stupně

1. Hydrolýza makromolekulárních kondenzátů (hydrolázy)
2. Degradace štěpů (monosacharidů, mast. kyselin, glycerolu a aminokyselin) na acetylkoenzym A
3. Acetylkoenzym A vstupuje do citrátového cyklu, kde se produkují donory elektronů; ty pak končí v dýchacím řetězci.

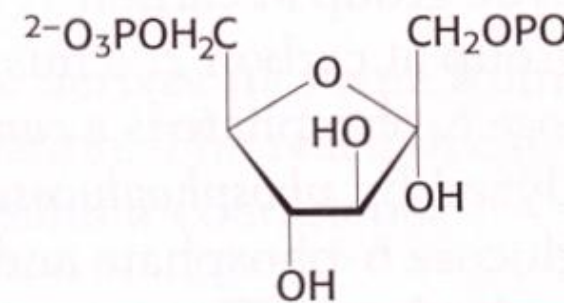
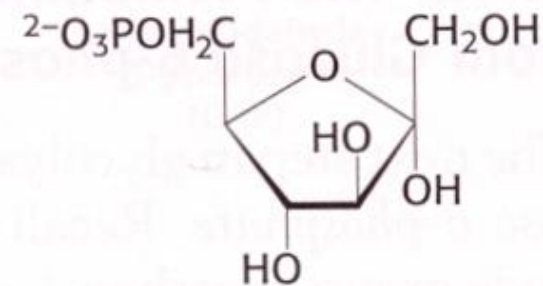
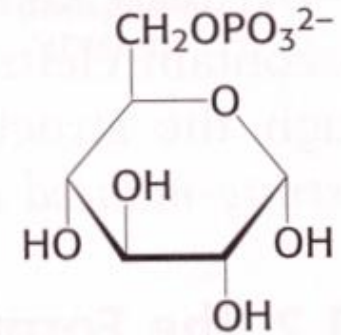
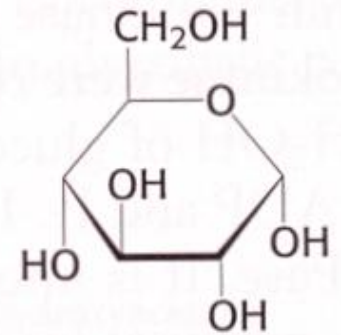
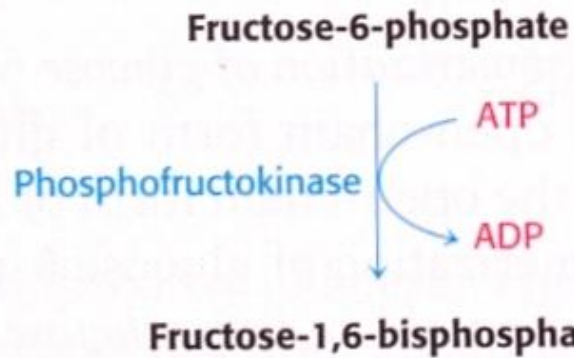
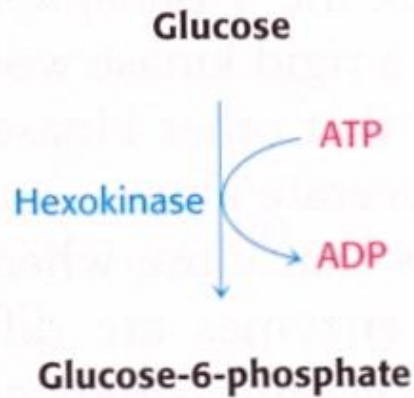
Tři katabolické stupně



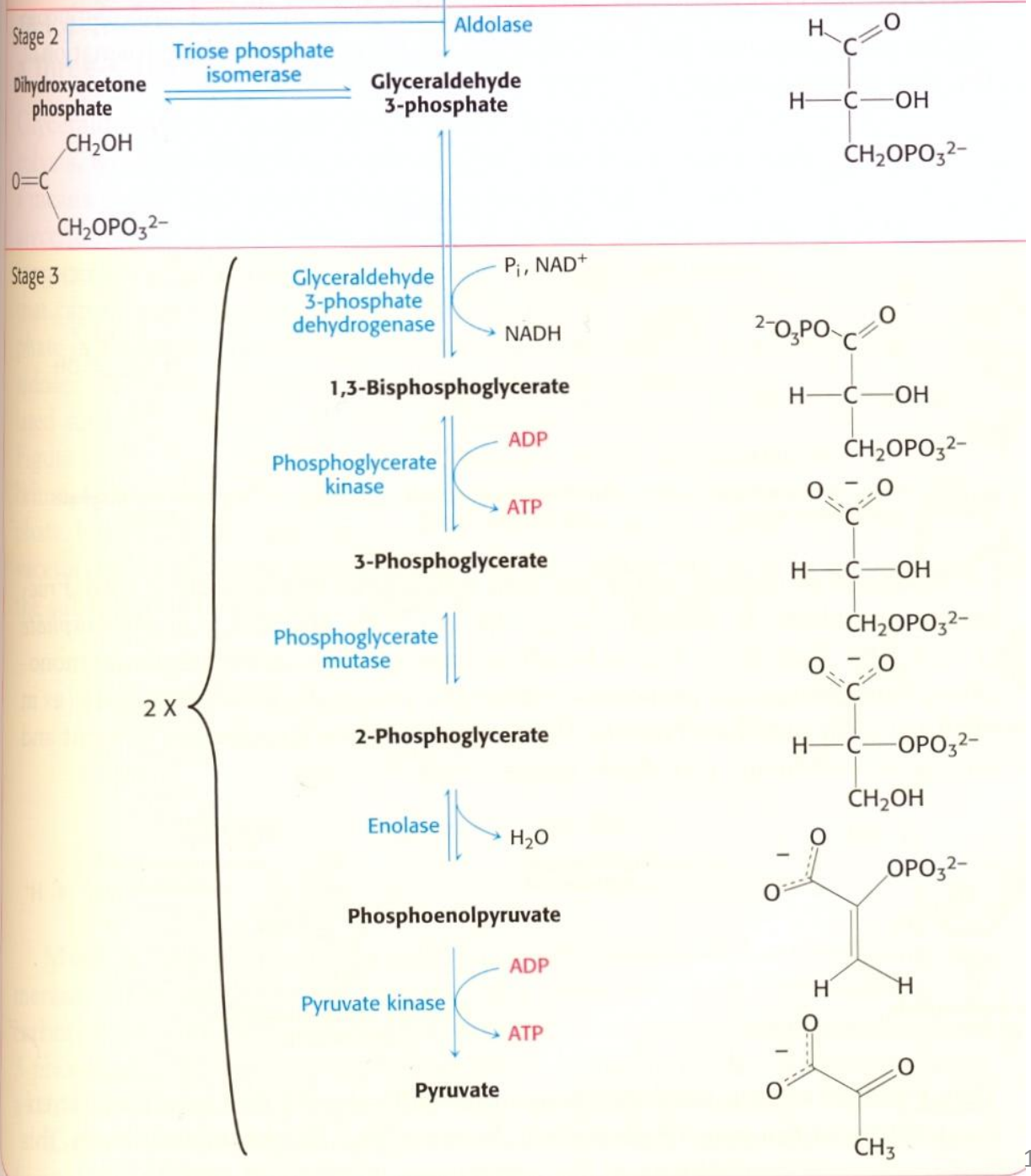
Metabolismus sacharidů

- Amylasy štěpí škrob na kratší molekuly (dextriny) a poté až na maltosu, glukosu
- Disacharidy pak štěpí disacharidasy
- Katabolický proces štěpení glukosy = glykolýza
Glykolýza probíhá v cytosolu.

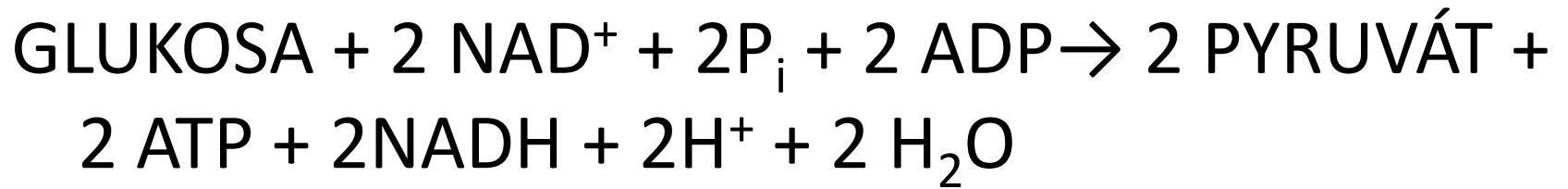
Glykolýza



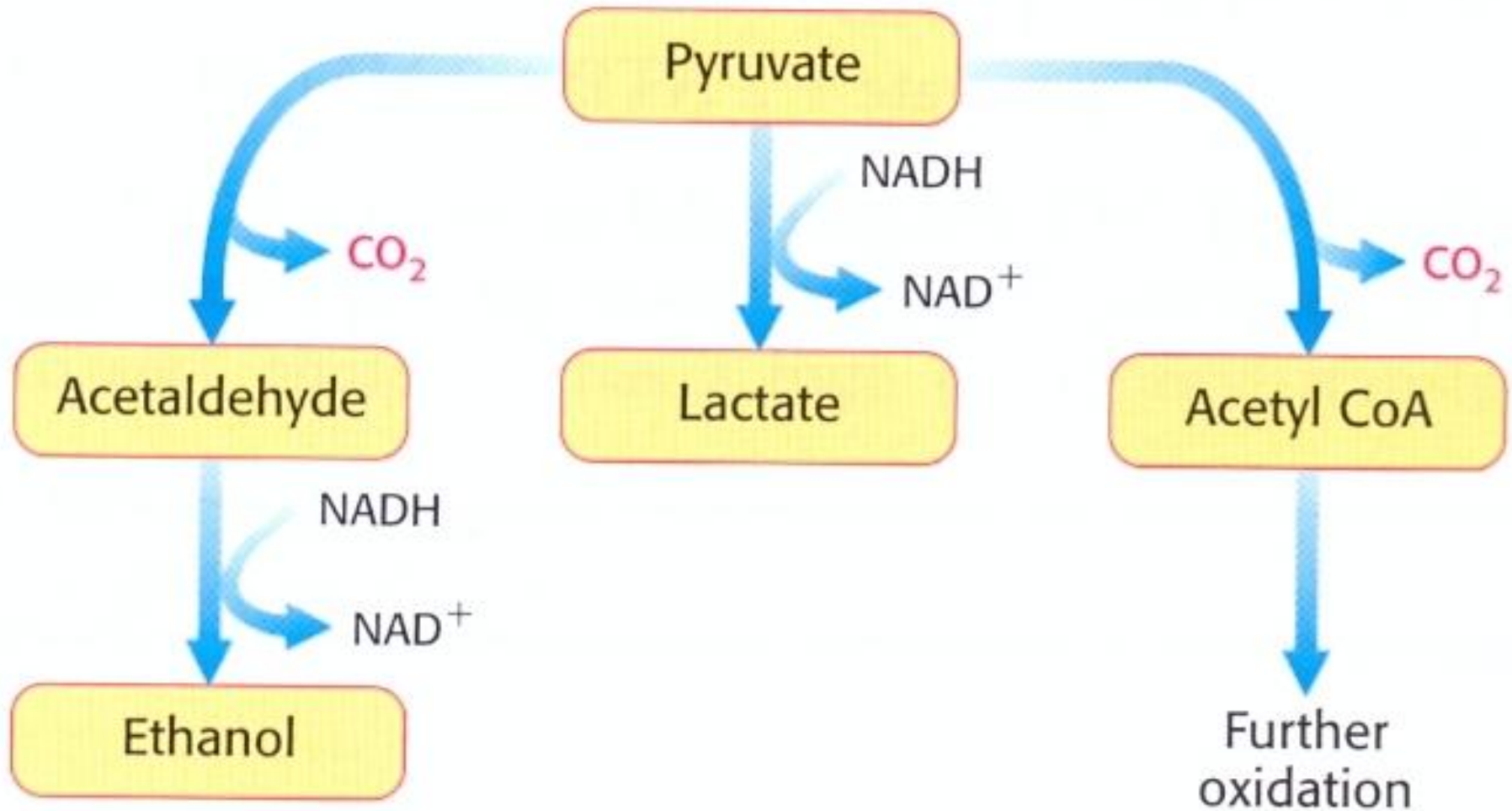
Glykolýza



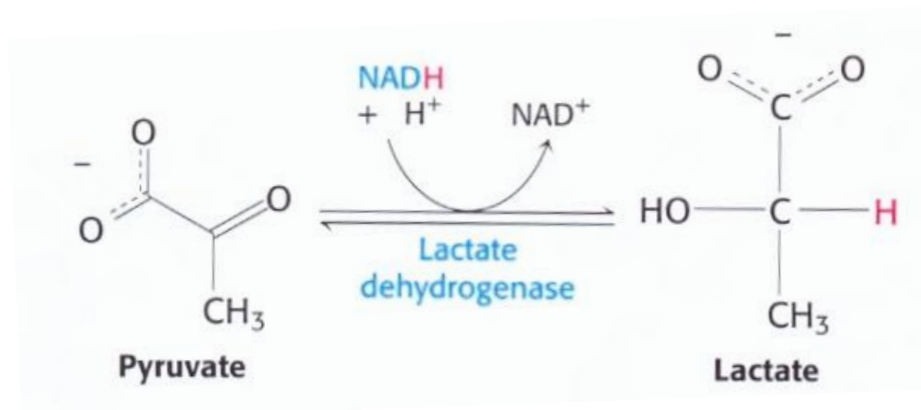
Glykolýza - bilance



Co s pyruvátém?



Anaerobní podmínky



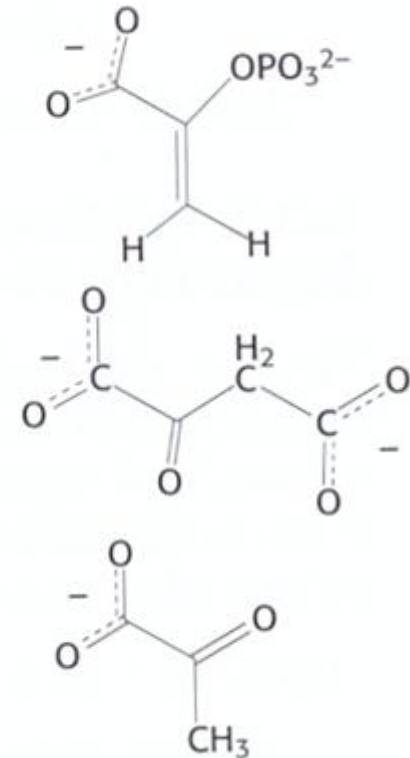
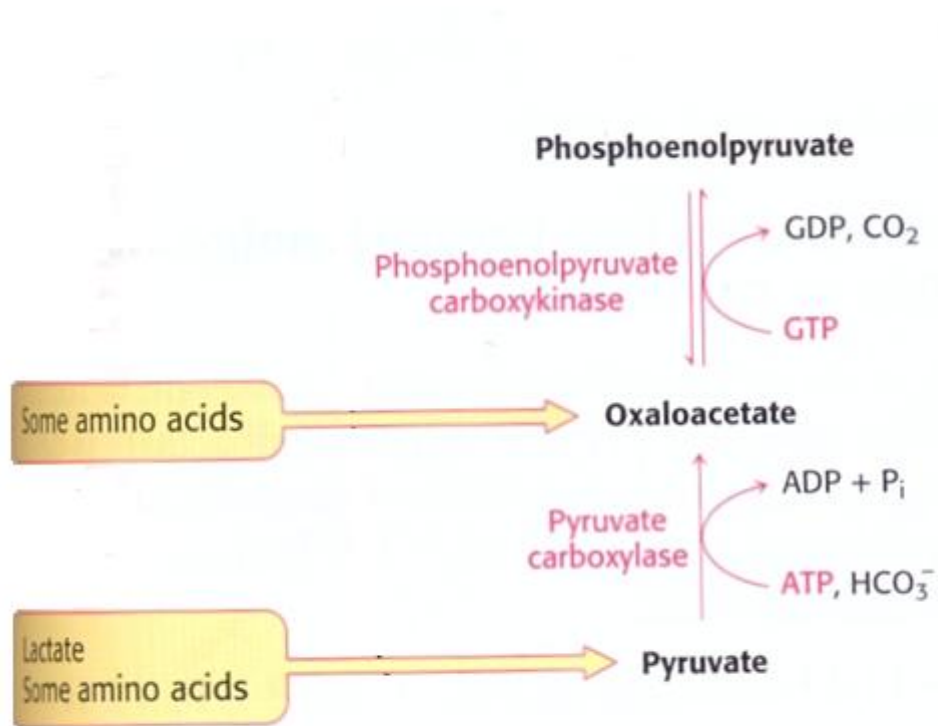
Laktát je dopravován do jater a přeměňován na pyruvát a pak na glukosu.

„Břemeno“ se tak přenáší na další orgány.

Glukoneogeneze

- Možnost syntézy glukosy z pyruvátu, laktátu, glycerolu a některých aminokyselin
- Průběh podobný jako u glykolýzy, 3 reakce je nutné obejít a probíhají jiným mechanismem:
 - fosfoenolpyruvát vzniká z pyruvátu přes oxalacetát
 - fruktosa-6-fosfát vzniká hydrolýzou z fruktosa-1,6-bisfosfátu
 - glukosa vzniká hydrolýzou glukosa-6-fosfátu
- Na 1 mol glukosy z pyruvátu je třeba 12 mol ATP

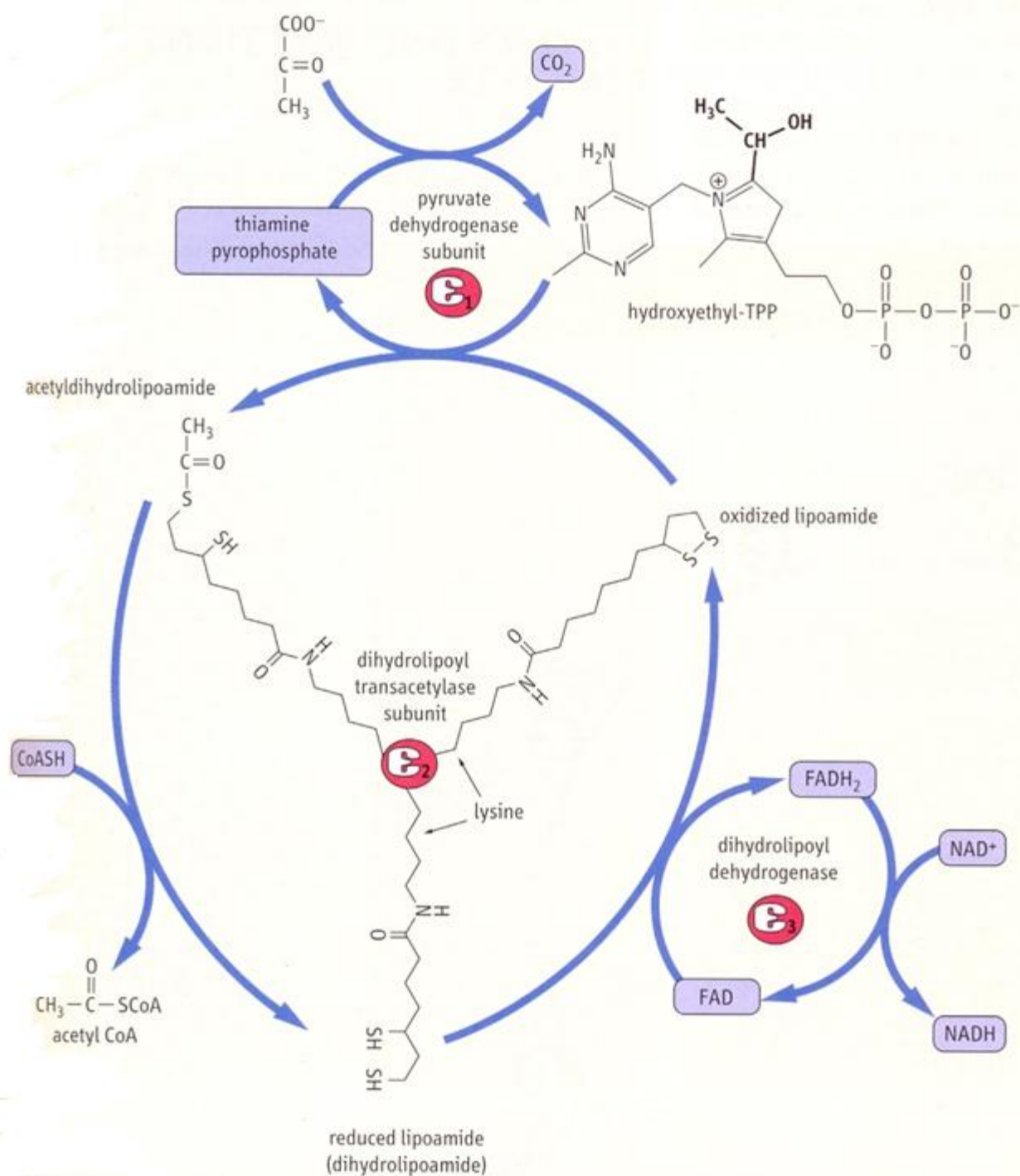
Glukoneogeneze – od pyruvátu k fosfoenolpyruvátu



Aerobní podmínky: od pyruvátu k acetylkoenzymu A

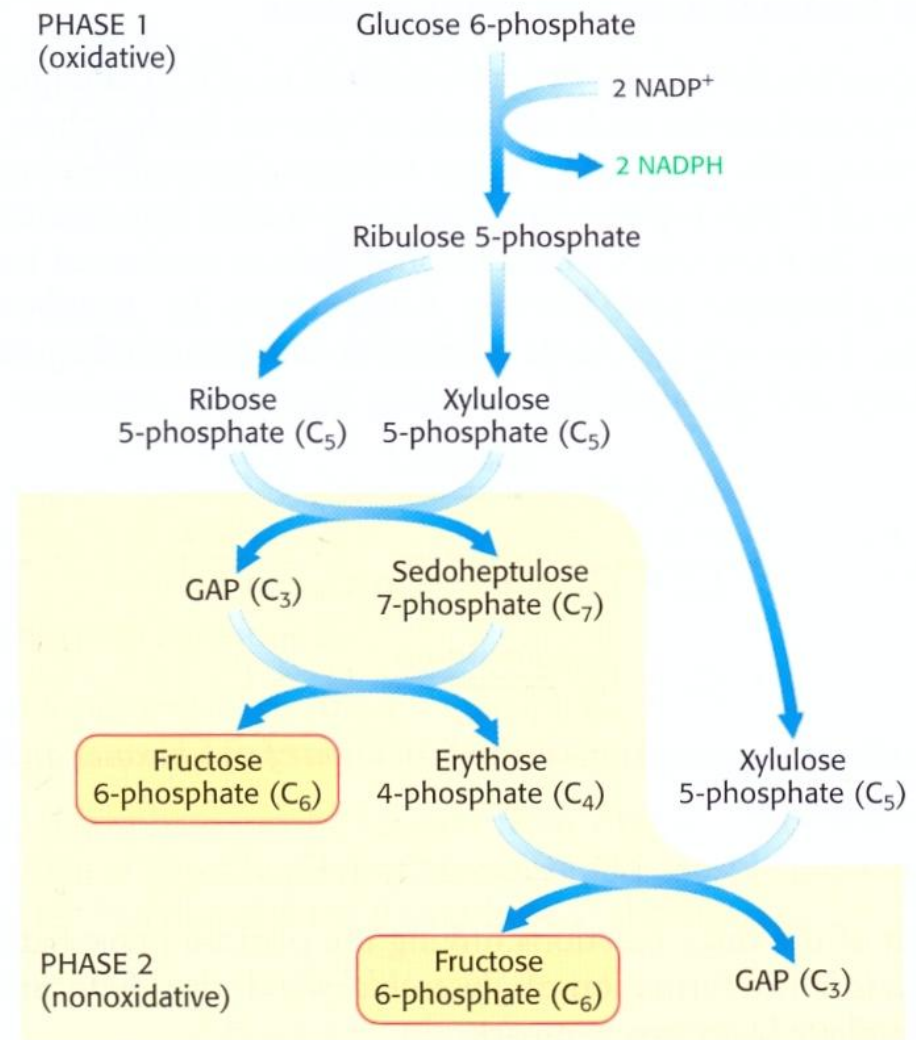
- Multienzymový komplex
 - thiaminpyrofosfát (viz vitamin B₁ [thiamin](#))
 - [kyselina lipoová](#)
 - koenzym A
 - FAD
 - NAD⁺

Tvorba acetylkoenzymu A



Pentosový cyklus

Složitý proces, ve kterém je glukosa-6-fosfát přeměňován na ribulosa-6-fosfát. Během probíhajících reakcí se získává NADPH. Vznikající pentosa může být použita pro syntézu nukleotidů nebo je převedena zpět na hexosu.



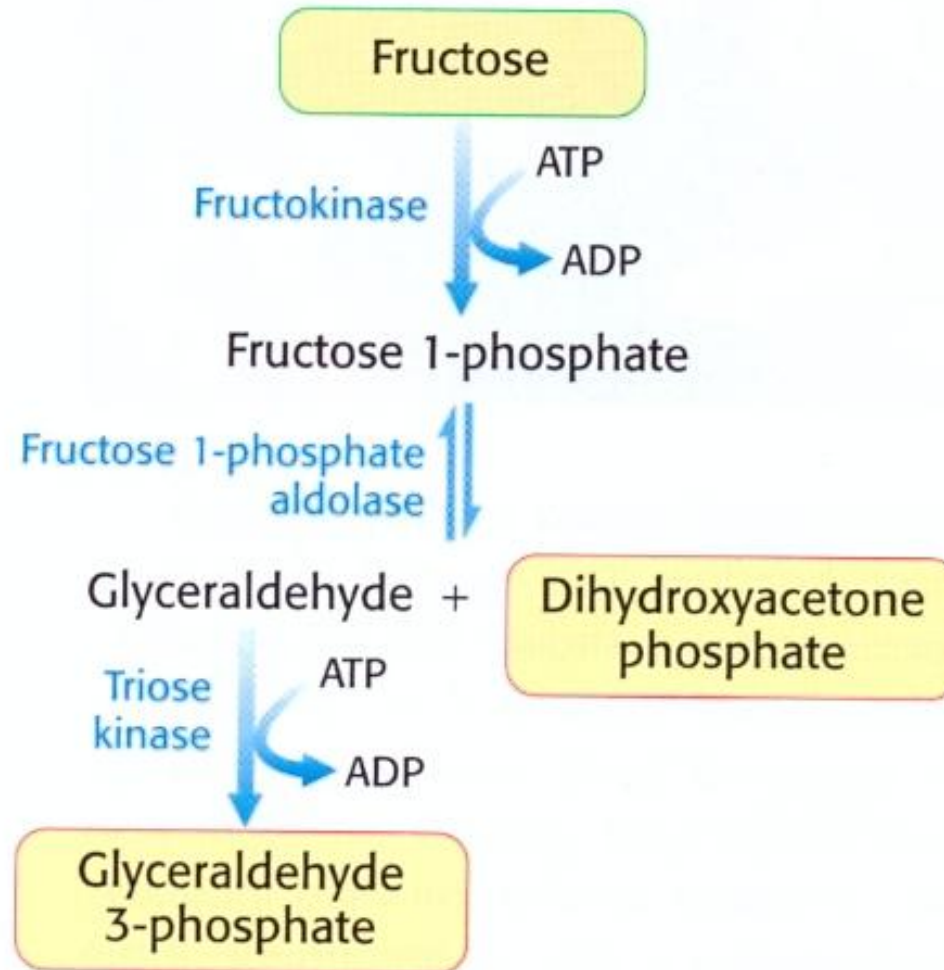
Glykogen jako zdroj glukosy

- Přebytečná glukosa se ukládá ve formě glykogenu
- Při štěpení glykogenu vzniká glukosa-1-fosfát; reakce se účastní anorganický fosfát, není spotřebováno ATP!
- Glukosa-1-fosfát pak přechází na glukosa-6-fosfát.

Metabolismus galaktosy

- Přeměňuje se na glukosa-6-fosfát
- Nezbytná přítomnost dvou enzymů
- Pokud nejsou přítomny, hromadí se galaktosa v krvi (galaktosemie) a moči (galaktosurie).

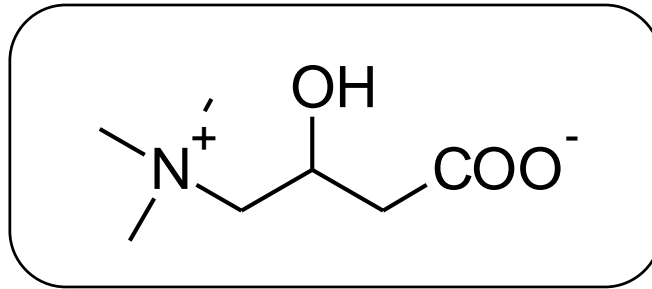
Metabolismus fruktosy



Metabolismus tuků

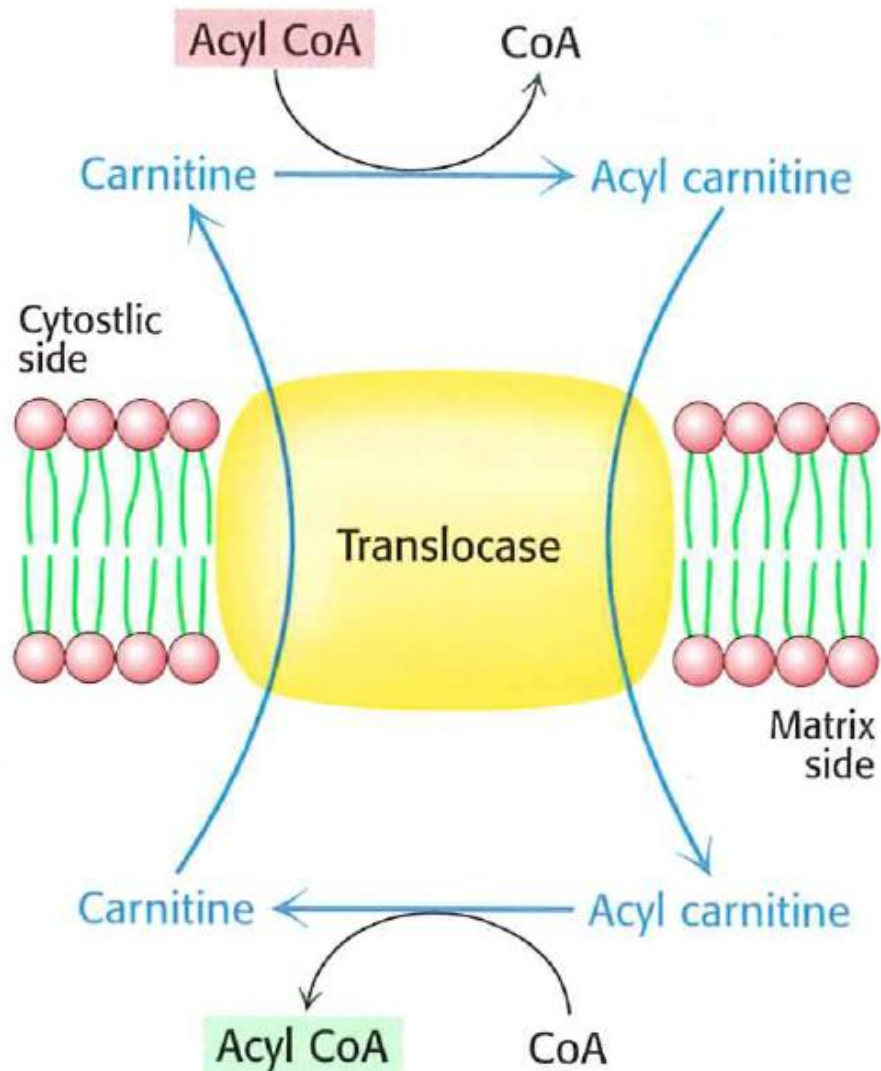
- Hydrolýza katalyzovaná lipasami
- Produkty: glycerol, mastné kyseliny, anorg. fosfát, cholin...
- Glycerol vstupuje do glykolýzy
- Mastné kyseliny se odbourávají β -oxidací v mitochondriích

L-Karnitin a jeho funkce

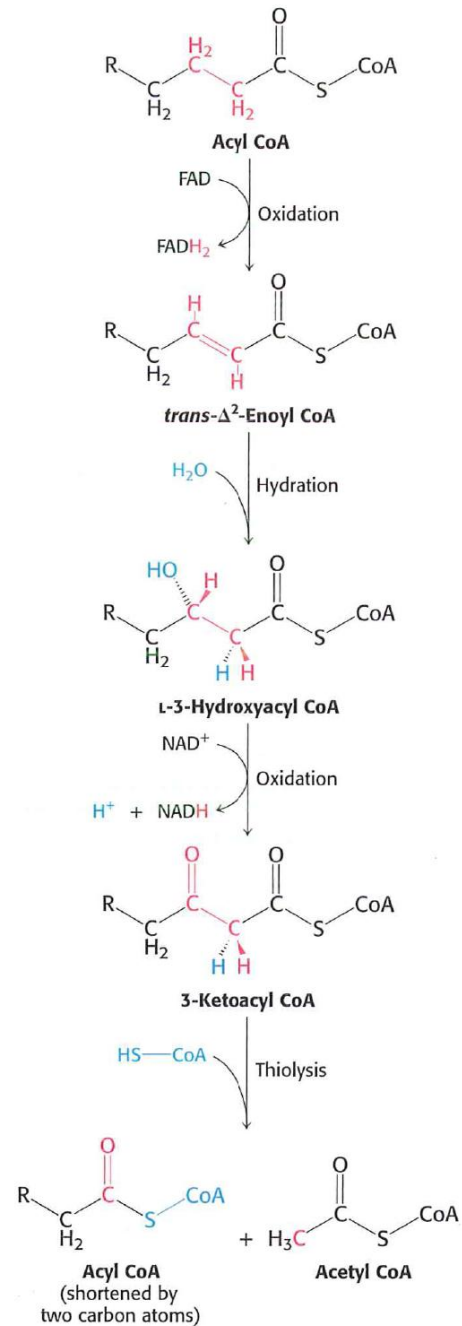


- Mastná kyselina reaguje s HS-CoA za účasti ATP za vzniku Acyl-CoA
- Ten je v rovnováze s esterem mastné kyseliny s L-karnitinem; ester prochází mitochondriální membránou
- V mitochondrii se z esteru s L-karnitinem přenese acyl opět na koenzym A.

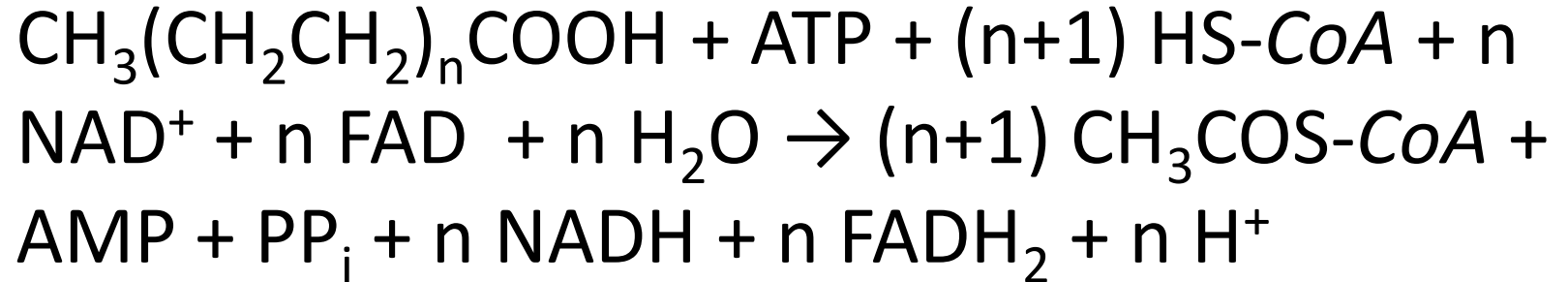
L-Karnitin a jeho funkce



β -oxidace



β -oxidace - bilance



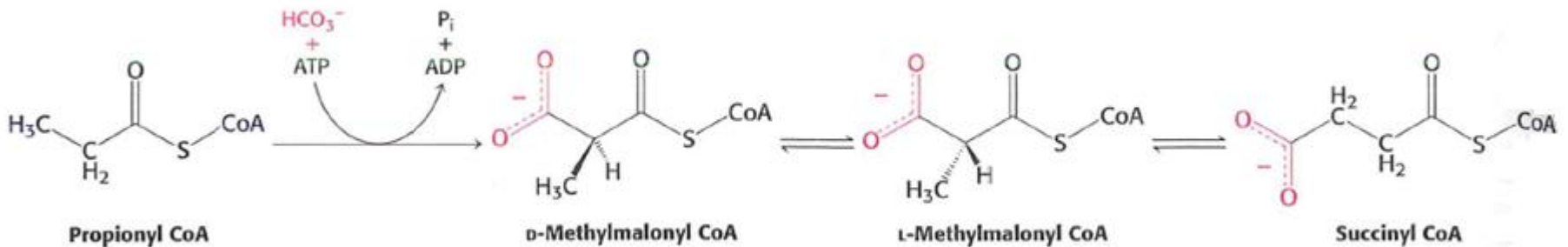
β -oxidace

- Mastné kyseliny s lichým počtem uhlíkových atomů

Produktem je propionyl-CoA, z něj vzniká karboxylací methylmalonyl-CoA a následně sukcinyl-CoA, jeho hydrolýzou pak vzniká sukcinát, který se odbourává v citrátovém cyklu.

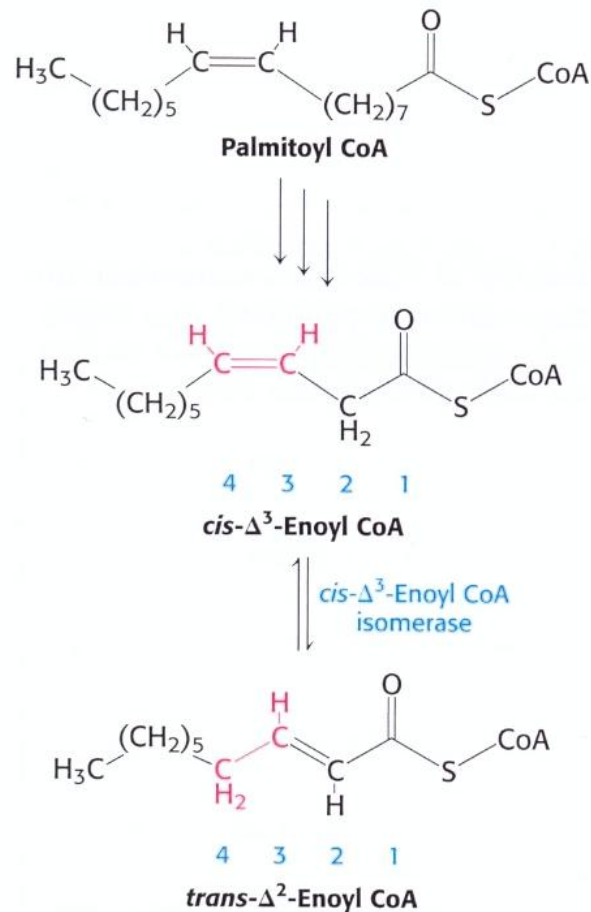
β -oxidace

- Transformace propionylkoenzymu A na sukcinylkoenzym A



β -oxidace

- Nenasycené mastné kyseliny



Syntéza tuků

- Syntéza mastných kyselin

Výchozí látkou je acetylkoenzym A

K prodloužení o 2 uhlíkové atomy je třeba 2 molekul NADPH a 1 molekuly ATP.

Nenasycené kyseliny se tvoří specifickými enzymy *destaurasami* a některé nenasycené mastné kys. jsou proto esenciální.

- Syntéza triacylglycerolů

Z glycerol-3-fosfátu a acylkoenzymu A

Metabolismus bílkovin

- Štěpení na nižší peptidy a aminokyseliny
- Proteinasy (pepsin, trypsin) štěpí na peptidy
- Peptidasy pak štěpí získané peptidy až na volné aminokyseliny.

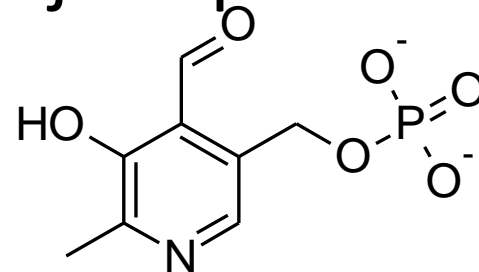
Metabolismus aminokyselin

- Transaminace

Přenos aminoskupiny aminokyseliny na 2-oxokyselinu (většinou 2-oxoglutarát).

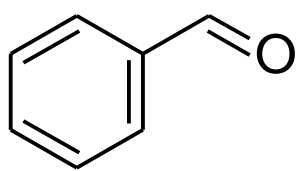
Produktem je 2-oxokyselina a kyselina glutamová.

Proces je katalyzován transaminasami obsahujícími pyridoxalfosfát jako prostetickou skupinu (z vitamínu B₆)

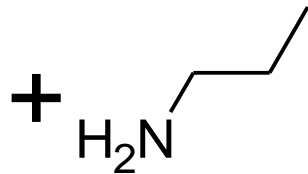


Pyridoxalfosfát

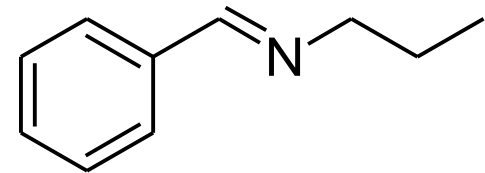
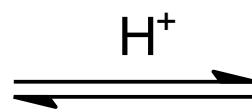
Ještě k reaktivitě karbonylových sloučenin: Schiffovy báze (iminy)



Benzaldehyd



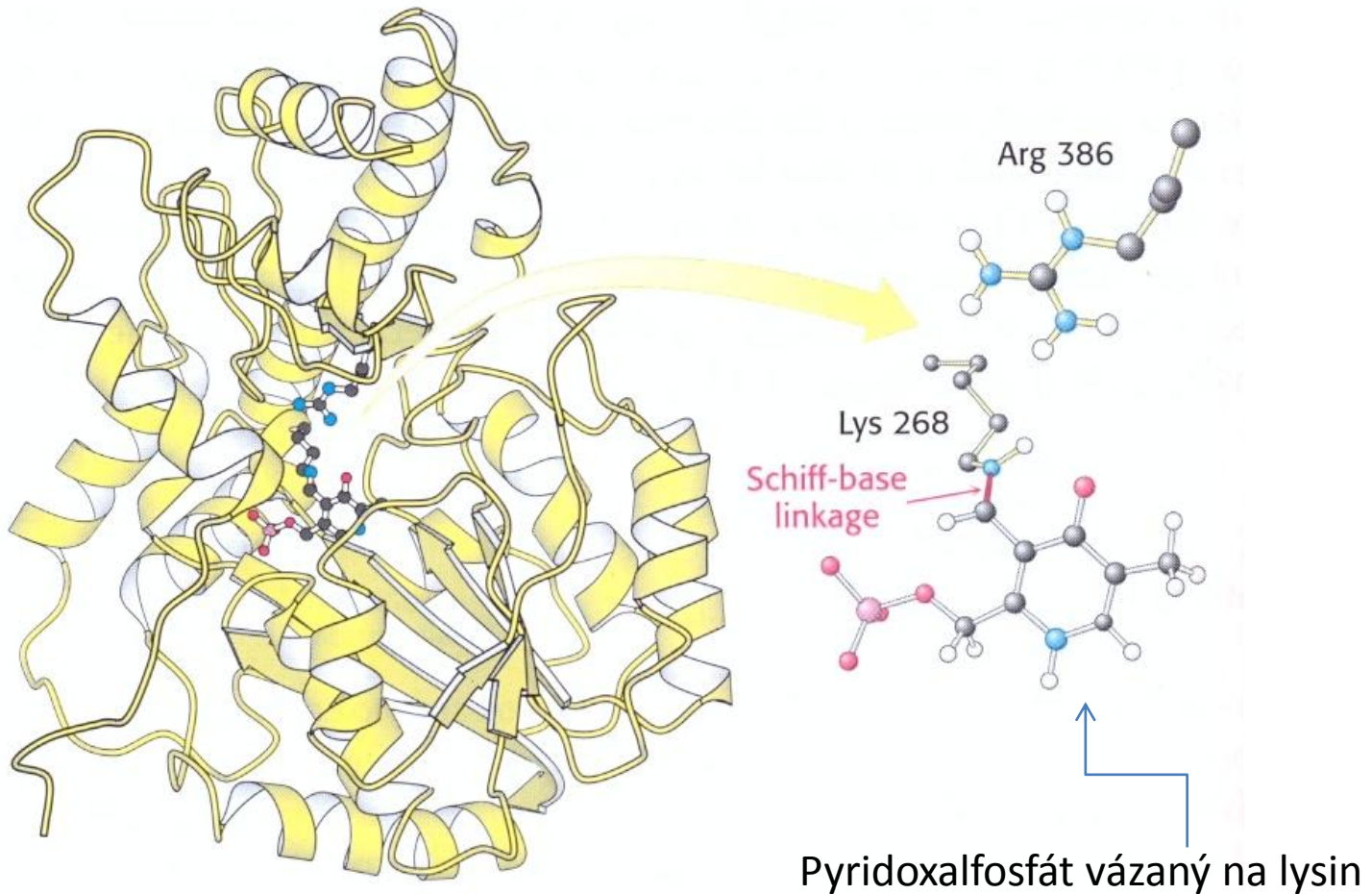
Propylamin



Schiffova báze

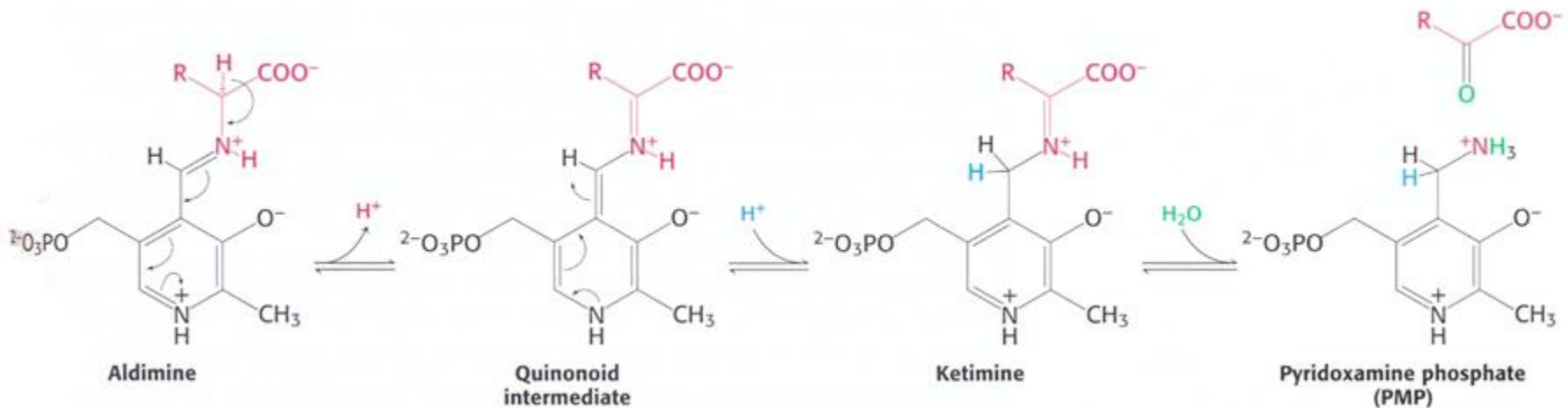
Metabolismus aminokyseliny

- Transaminace



Metabolismus aminokyselin

- Transaminace



Metabolismus aminokyselin

- Transaminace

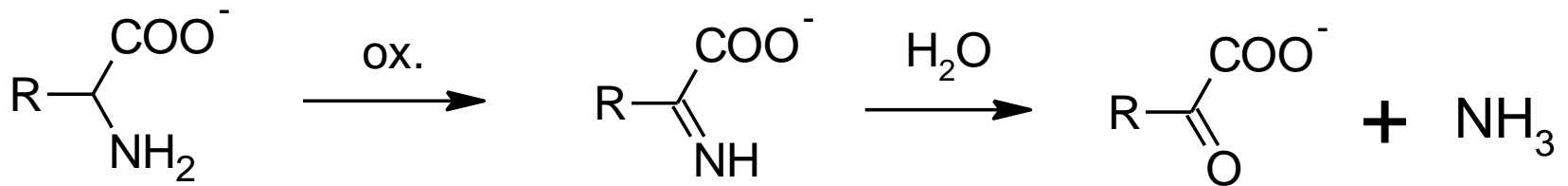
Transaminací je možné i syntetizovat aminokyseliny z odpovídajících ketokyselin.

Aminokyseliny, pro které neexistuje žádný vhodný prekurzor jsou *esenciální aminokyseliny*.

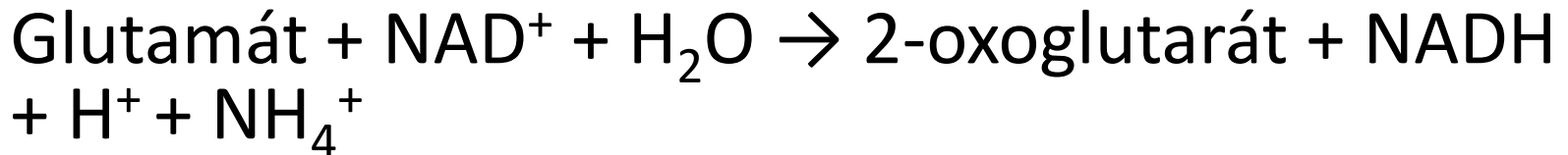
Metabolismus aminokyselin

- Deaminace

Druhá možná cesta vedoucí k 2-oxokyselinám.

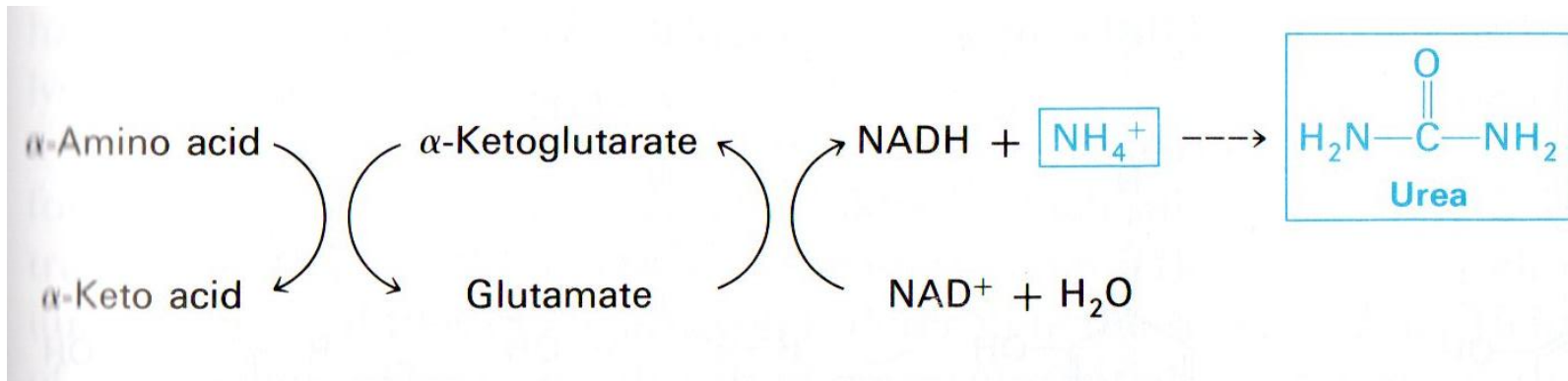


Enzym **glutamátdehydrogenasa** katalyzuje tuto reakci:



Enzym je přítomen v mitochondriích a má velký význam. Transaminací vznikající glutamát se pomocí tohoto enzymu převádí zpět na 2-oxoglutarát.

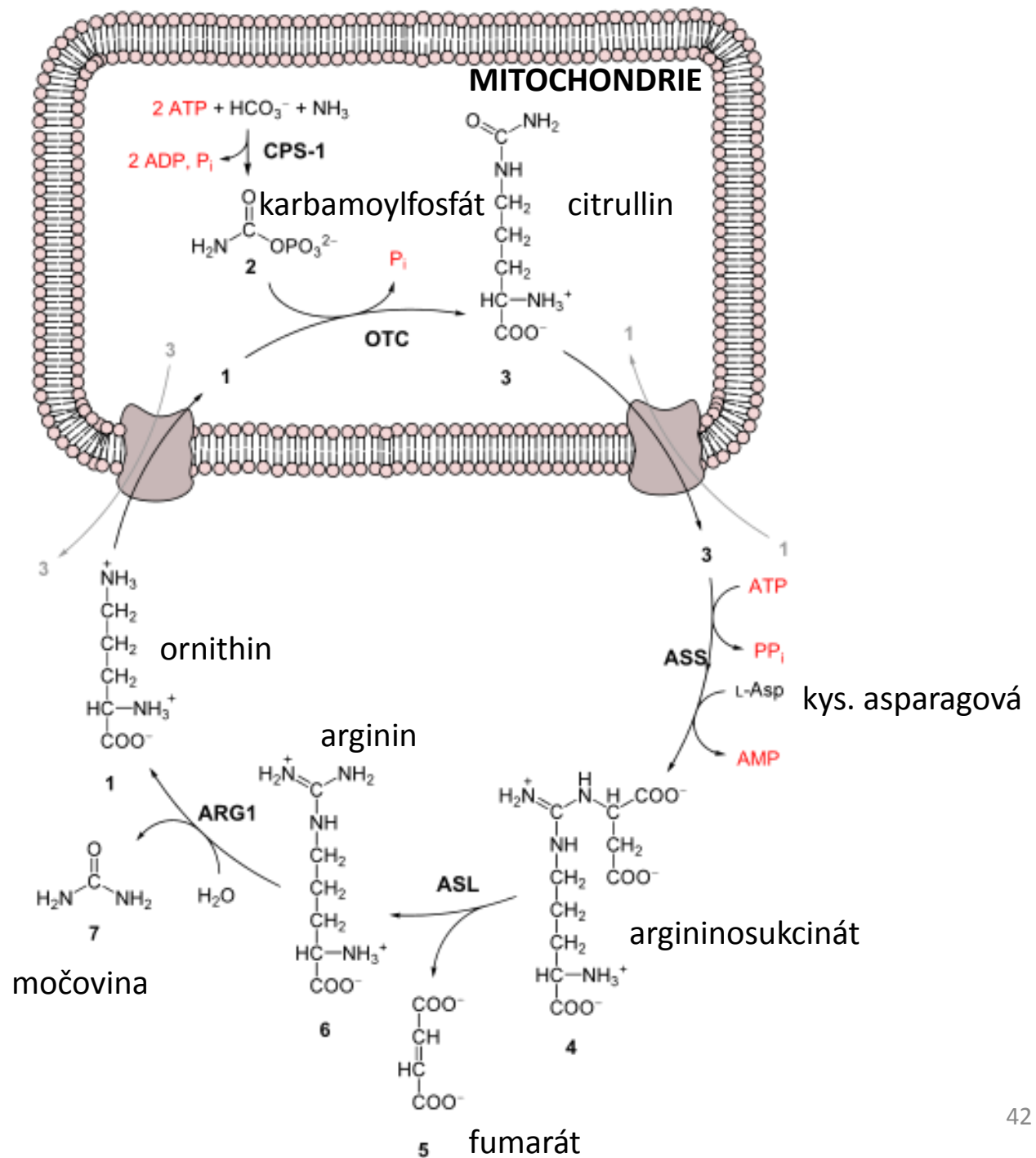
Metabolismus aminokyselin



Ornithinový (močovinový) cyklus

- Slouží k odbourání toxického amoniaku
- Endergonický proces, spotřebuje 3 mol ATP na 1 mol močoviny

Ornithinový (močovinový) cyklus



Metabolismus aminokyseliny – osud uhlíkaté kostry

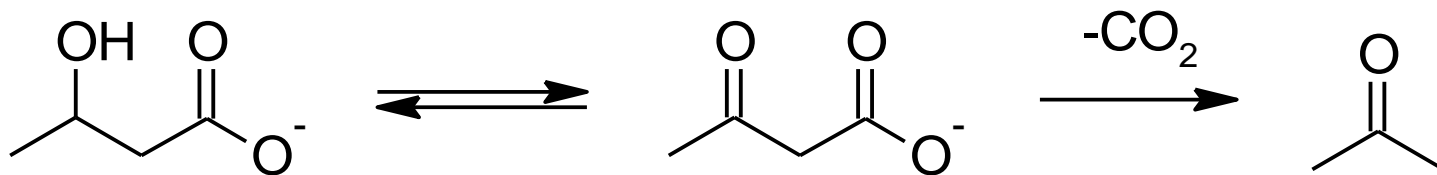
- Aminokyseliny

- ❖ glykogenní

Tvoří se z nich sukcinát, fumarát a oxaloacetát nebo pyruvát. Z nich se můžou tvořit sacharidy.

- ❖ ketogenní

Tvoří se z nich kyselina acetoctová, její redukcí vzniká 3-hydroxybutyrát, dekarboxylací pak aceton.



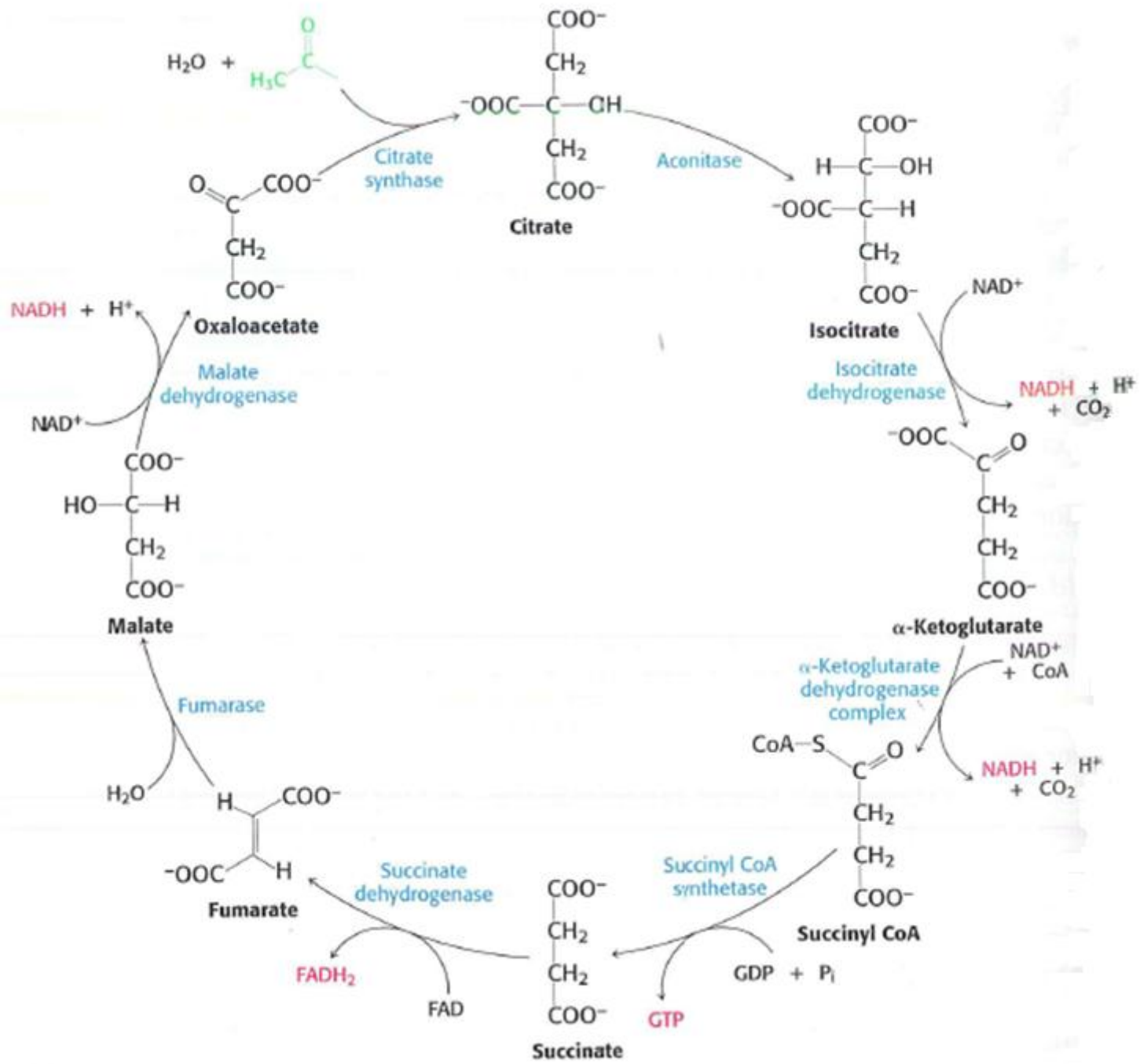
Ketonické látky

- Acetoacetát, 3-hydroxybutyrát a aceton označujeme jako *ketonické látky*.
- Acetoacetát vzniká zejména při odbourávání tuků, to je zvýšeno při hladovění a diabetes mellitus, kdy se odbourává velké množství tuku a vzniká přebytek acetylkoenzymu A.
- Dvě molekuly acetyl-CoA se spojují za vzniku acetoacetyl-CoA a z něj pak acetoacetát.

Citrátový cyklus

- Probíhá v matrix mitochondrií
- Vstupuje do něj acetylkoenzym A
- Z něj vznikají 2 molekuly CO_2
- Produkují se redukované formy koenzymů NADH a FADH_2

Citrátový cyklus



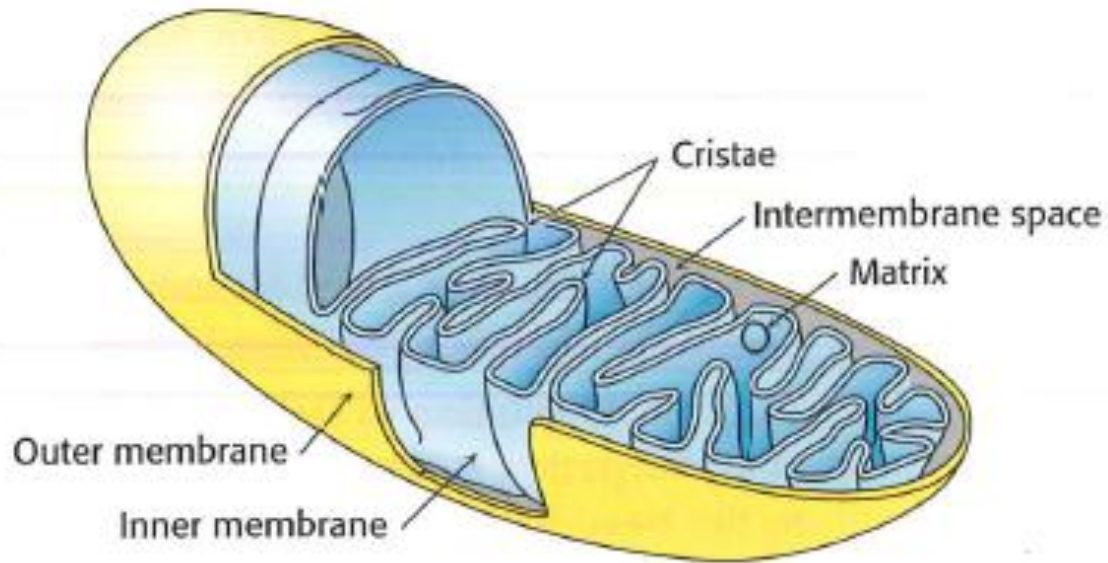
Citrátový cyklus - bilance

- Acetylkoenzym A je oxidován na 2 molekuly CO_2 ;
dále vznikají 3 molekuly NADH, 1 molekula FADH_2 a 1 molekula GTP.
- NADH a FADH_2 pak vstupují do dýchacího řetězce.
- Zde se z nich vytvoří oxidativní fosforylací 12 molekul ATP.

Dýchací řetězec

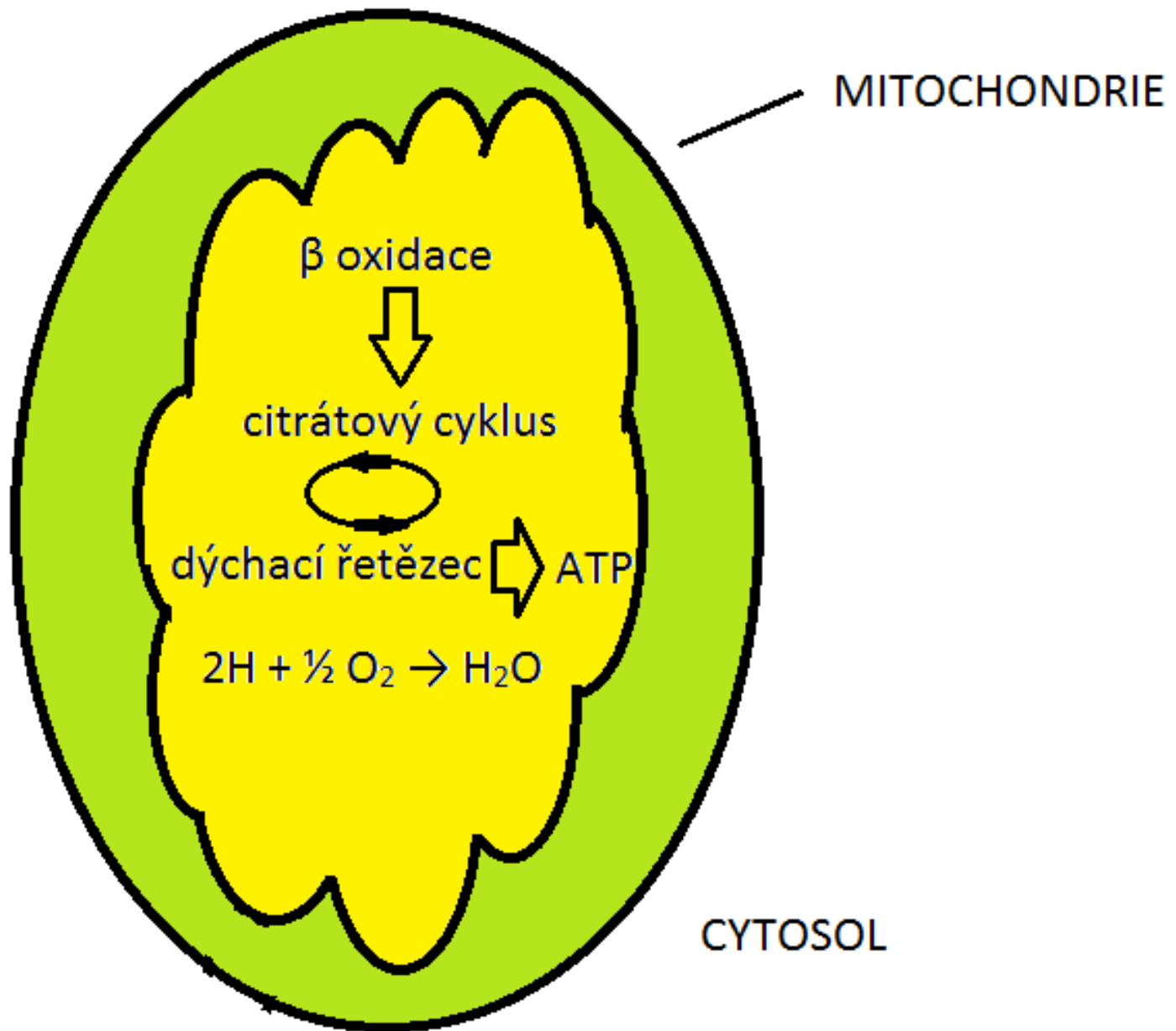
- Řetězec reakcí při nichž jsou elektrony ze substrátu přeneseny až na kyslík, ze kterého vzniká voda.
- Těmito substráty jsou NADH a FADH_2 .
- Kofaktory oxidoredukčních enzymů dýchacího řetězce jsou ve vnitřní mitochondriální membráně.

Mitochondrie



Fotografie pořízená
elektronovým mikroskopem:

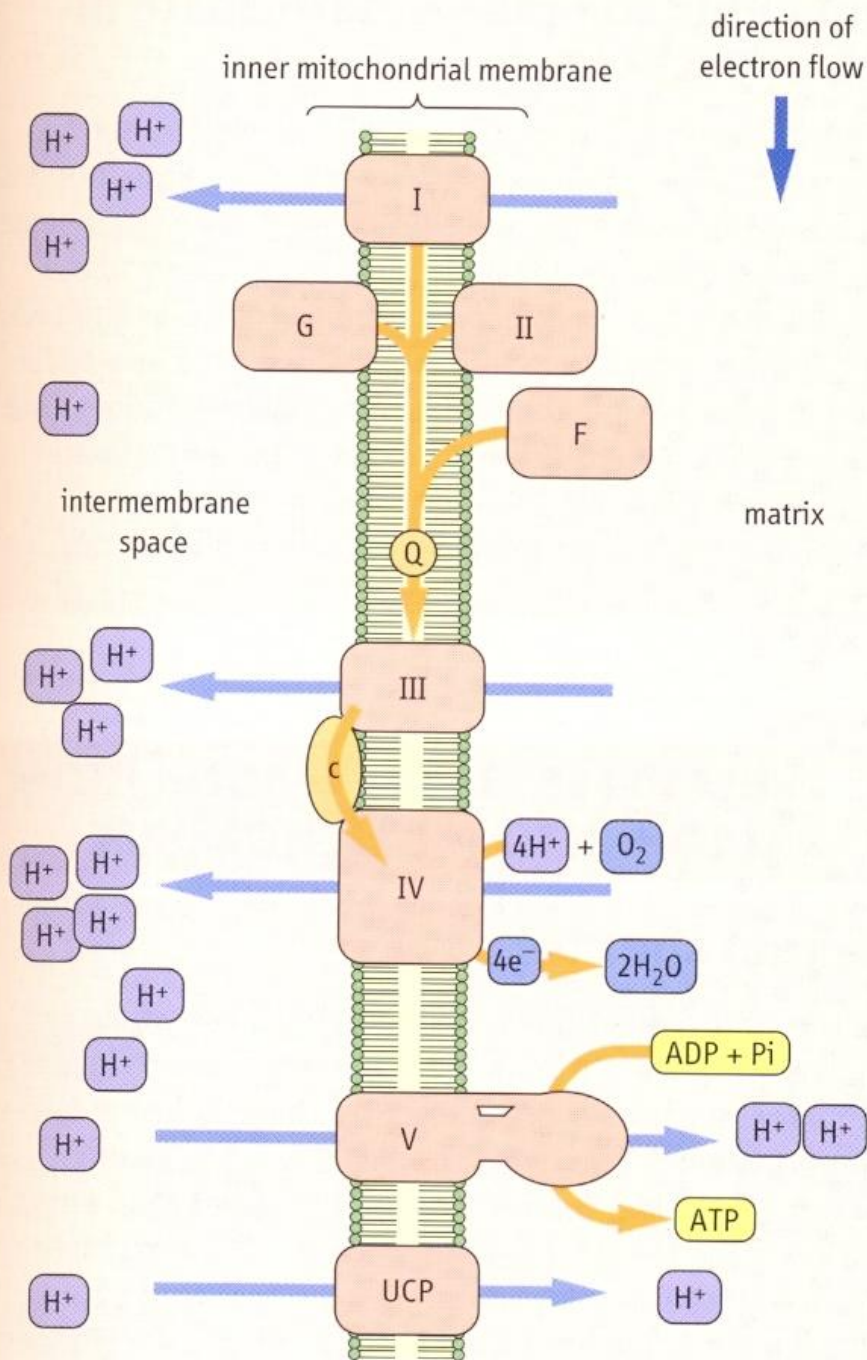




Dýchací řetězec

- Skládá se ze čtyř hlavních multiproteinových komplexů:
Komplex I až IV (viz následující snímek).
- Navazuje komplex V – ATP synthasa.
Ta využívá protonový gradient k syntéze ATP.

Dýchací řetězec



I. NADH:ubichinon-oxidoreduktasa
(flavoprotein, nehemové železo, ubichinon)

II. Sukcinát:ubichinon-oxidoreduktasa
(flavoprotein sukcinátdehydrogenasa,
nehemové železo, cytochrom b)

G Glycerol-3-fosfát dehydrogenasa

F AcylCoA dehydrogenasa

III. ubihydrochinon:cytochrom c-oxidoreduktasa
(cytochrom b a c₁, nehemové železo)

IV. Cytochrom c: O₂-oxidoreduktasa
(=cytochromoxidasa)

(cytochrom a-a₃,
protein obsahující měď)

Oxidativní
fosforylace

UCP (uncoupling protein) –
význam pro tvorbu tepla

Dýchací řetězec - flavoproteiny

- Obsahují flavinmononukleotid (FMN) nebo flavinadenin dinukleotid (FAD) jako prostetickou skupinu nebo koenzym.

Konkrétní flavoproteiny z dýchacího řetězce:

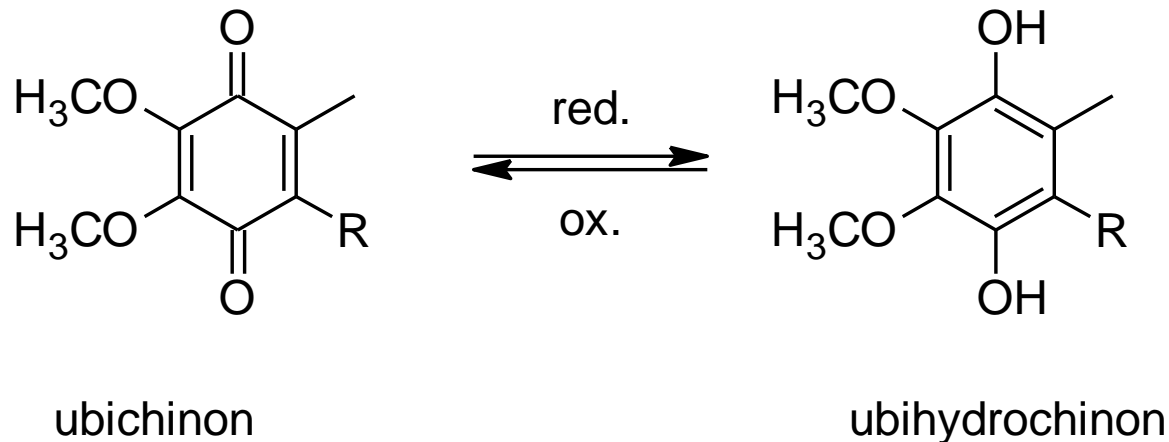
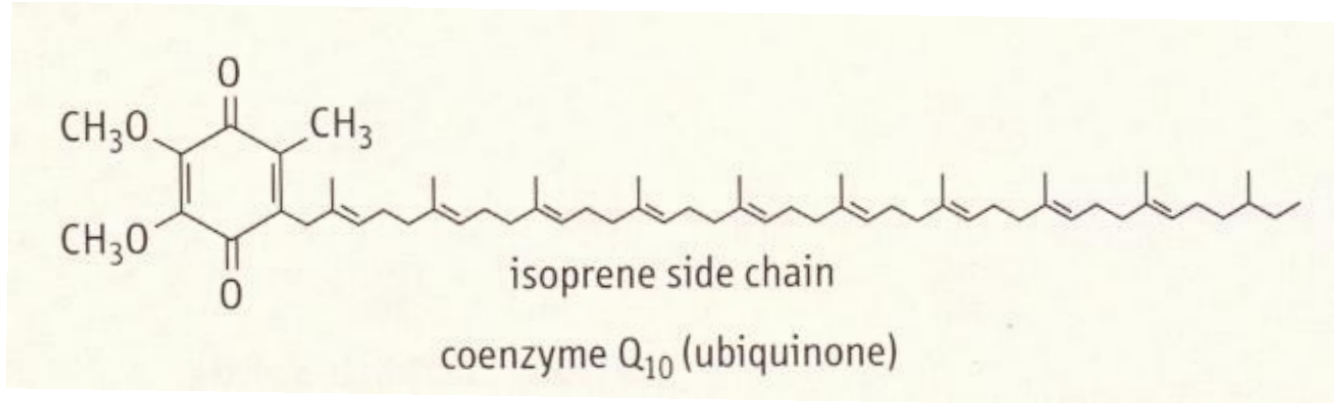
- *NADH dehydrogenasa*

Přebírá vodík od NADH a předává jej ubichinonu.

- *Sukcínátdehydrogenasa*

Flavoprotein, působí přímo bez nikotinamidových koenzymů. Enzym tvoří důležité spojení citrátového cyklu a dýchacího řetězce.

Dýchací řetězec – koenzym Q10 (ubichinon)



Mezi flavoproteiny a cytochromy je jako přenašeč elektronů vřazen **ubichinon**.

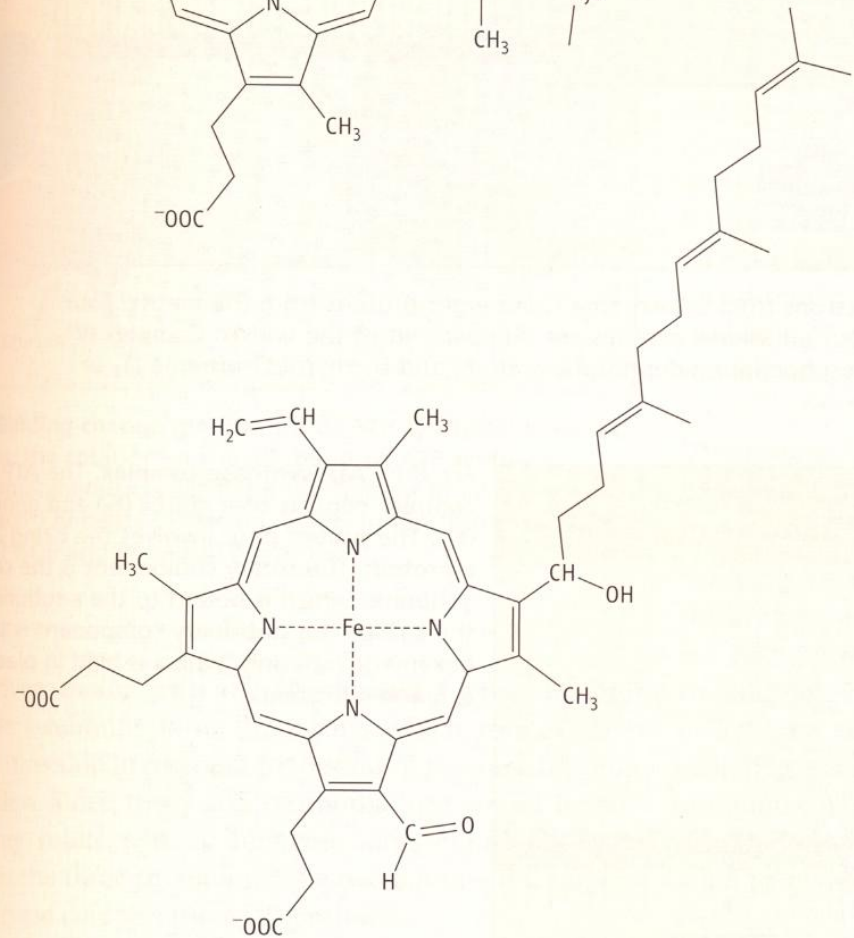
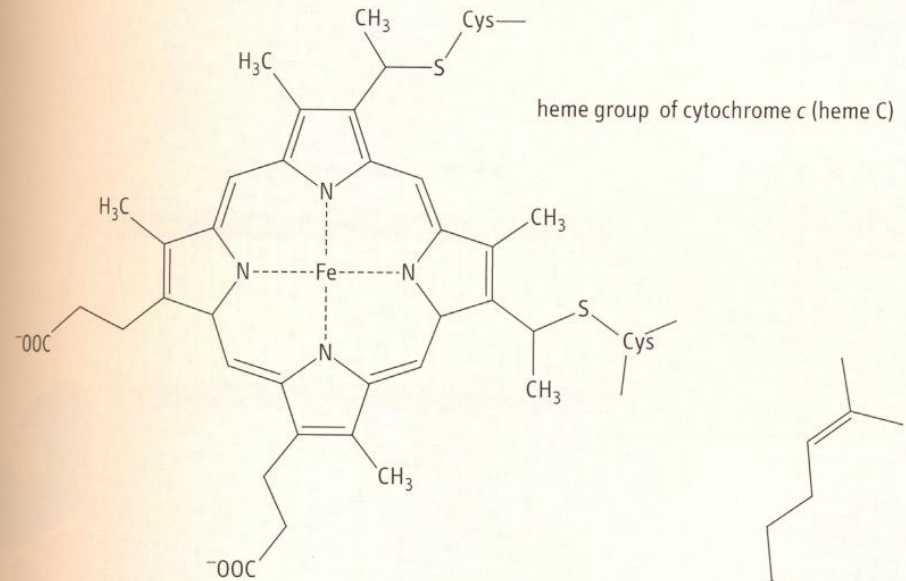
Dýchací řetězec - cytochromy

- Hemoproteiny přenášející elektrony v redoxních řetězcích
- Podle struktury a UV spekter rozlišujeme tři skupiny:
 - ❖ Cytochrom b
Úzce spojen s flavoproteiny a chinony
 - ❖ Cytochrom c
 - ❖ Cytochromy a a₃ (cytochromoxidasa)
Obsahuje atom mědi, koncová oxidasa dýchacího řetězce, reaguje s kyslíkem.

Železo vázané v hemu cytochromu c a a

V průběhu přenosu elektronů
se železo redukuje z Fe^{III} na Fe^{II}
a zpět.

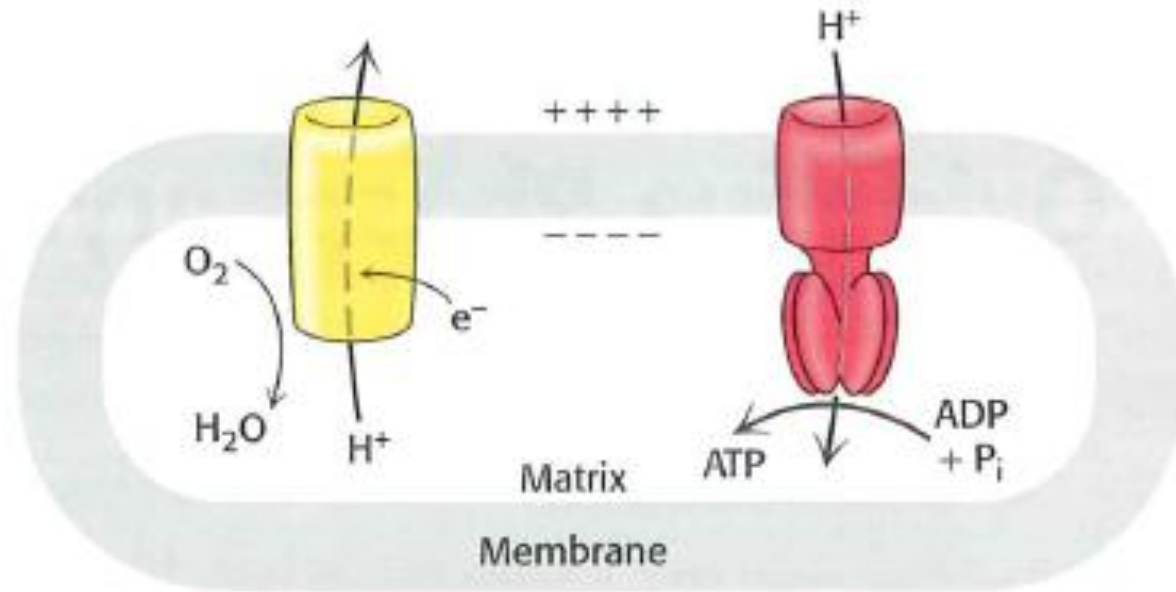
Srovnejte si s železem v
hemoglobinu a myoglobinu!!!!



Inhibitory dýchacího řetězce

- Ionty CN^- , N_3^- a oxid uhelnatý jsou inhibitory komplexu IV
- CN^- a CO se současně vážou na hemoglobin
- Působením těchto látek se tak zastavuje syntéza ATP případně i transport kyslíku hemoglobinem

Oxidativní fosforylace

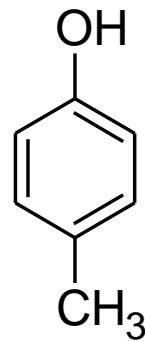
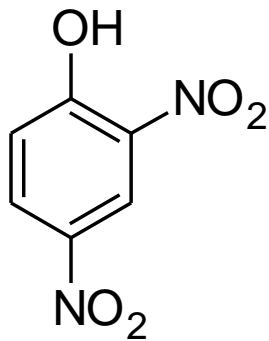


- Zpětný tok H^+ je využit ATP-synthasou ke tvorbě ATP



Rozpojovače oxidativní fosforylace

- Porušují pH gradient nezbytný pro proces oxidativní fosforylace
- Typicky jde o hydrofobní sloučeniny, které jsou slabými kyselinami nebo bázemi
- Příklad: 2,4-dinitrofenol, *p*-kresol



- Jsou to jedy.