

METABOLISMUS

Přeměna látek a energií

Souhrn všech procesů probíhajících v organismu s cílem získání
a zpracování energie a stavebních látek

Veškerou využitelnou energii získávají organismy z chemických vazeb v přijímané potravě

⇒ Přesuny a transformace látek spojené s příslušnými energetickými toky

⇒ Kvantifikace energetickými jednotkami

⇒ Charakterizace posloupnostmi / řetězci látkových přeměn

Přeměna chemicky vázané energie látek je ve většině případech u organismů dvoustupňová

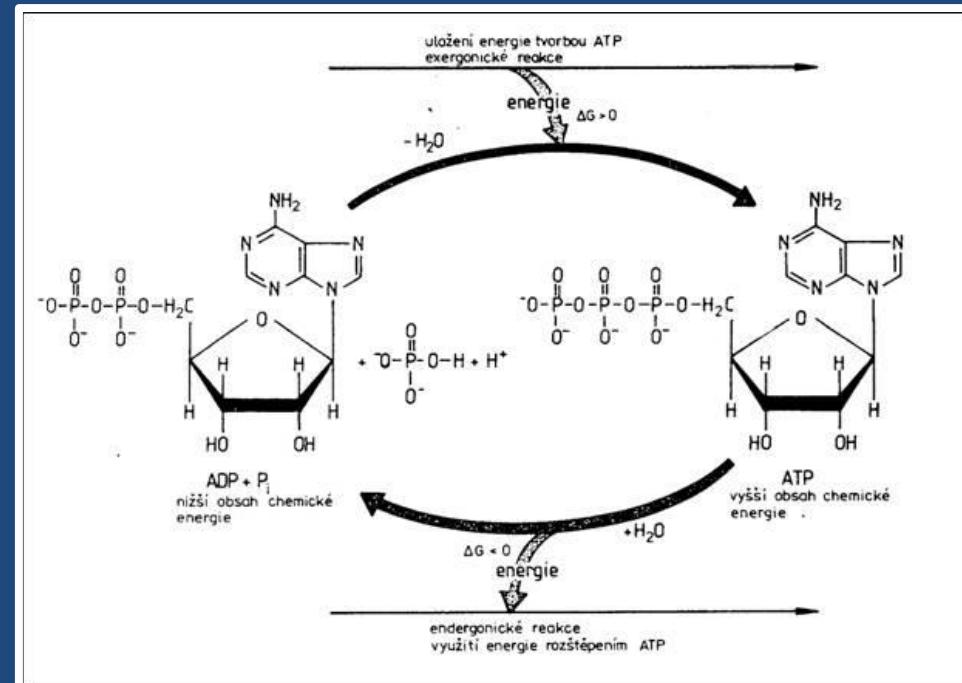
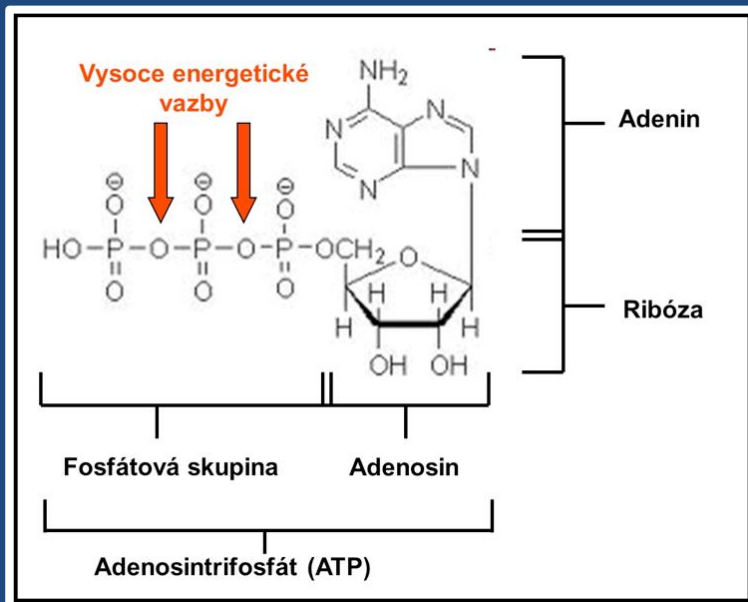
- prostředník => **ATP** – univerzální donor i akceptor energie vázané v chemické vazbě

=> uvolněná energie z chemických vazeb je uložena v ATP

=> energie uložená v ATP je z něj zpět uvolňována štěpením

(+) – univerzálnost; (-) - ztráty energie (v podobě tepla)

ATP nelze ukládat do zásoby -> nadbytečná energie je ukládána do nově syntetizovaných zásobních na energii bohatých látek

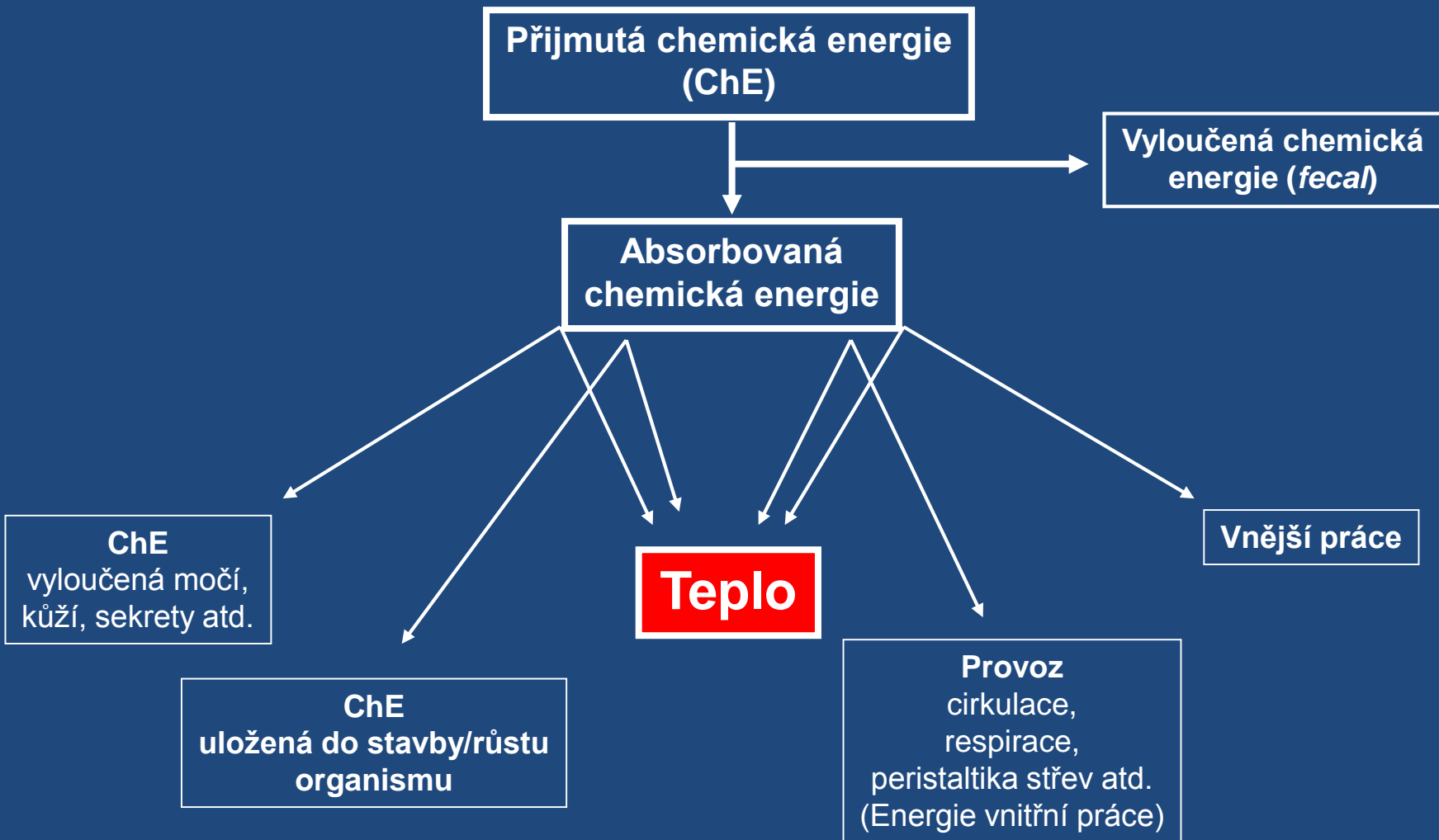


Energie ATP je využívána na:

- > Tvorba gradientů aktivním membránovým transportem (integrita buněk)
 - nejvýznamnější antiport Na^+/K^+ , export Ca^{2+}
- > Svalová kontrakce
- > Proteosyntéza
- >

(+ Produkce tepla – zbytková, ale i cíleně (endotermové, ale i někteří ektotermové))





Přeměna látek

- **Anabolické pochody** – z jednodušších látek se vytváří složitější
 - dominuje spotřeba energie
- **Katabolické pochody** – ze složitějších látek se vytváří jednoduší
 - dominuje tvorba energie

Anabolické i katabolické pochody jsou vzájemně propojeny, vznikají různé meziprodukty metabolických drah => intermediární metabolity

Intermediární metabolismus

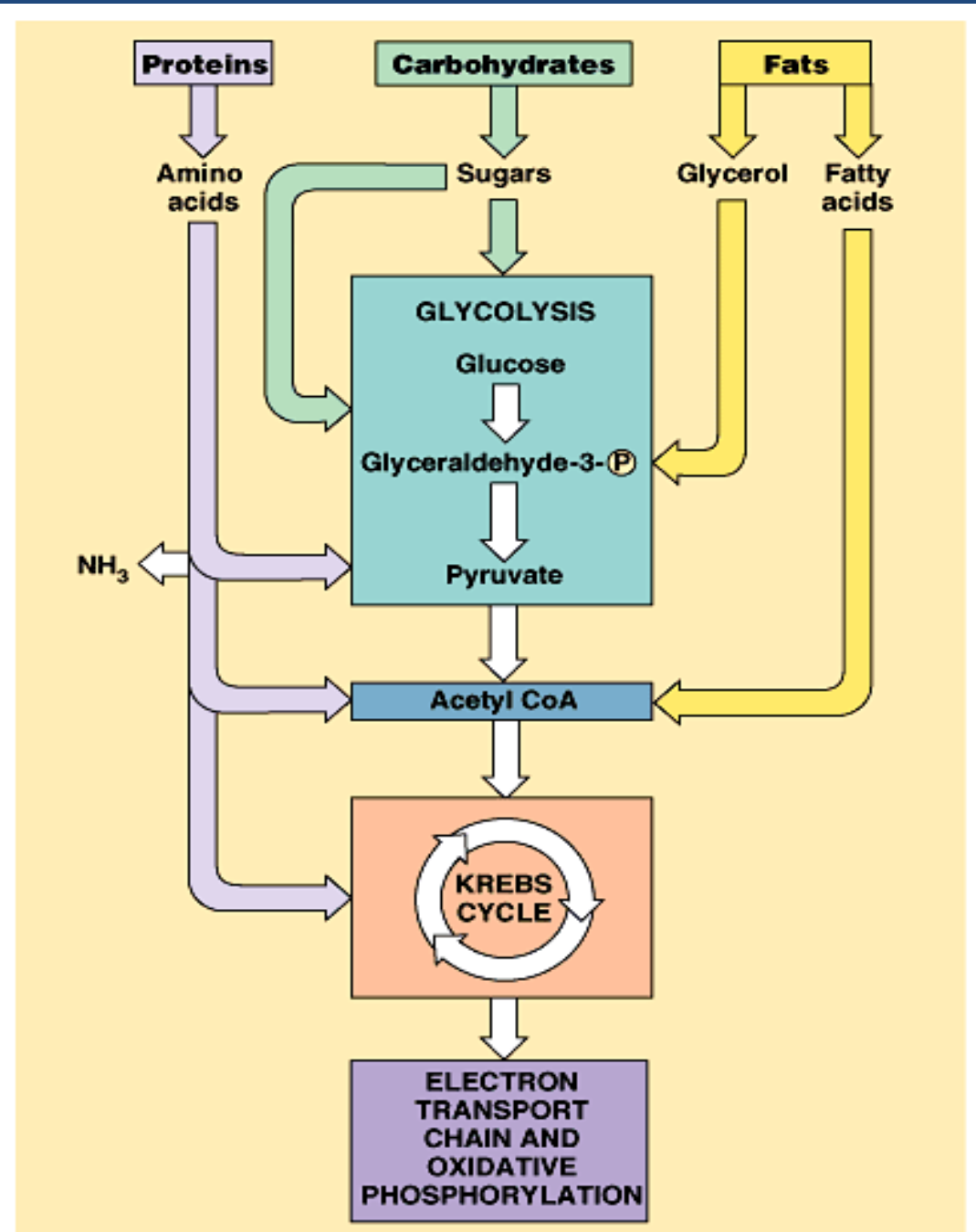
Dynamická rovnováha v přeměně látek a tvorby a výdeje energie při udržování jisté zásoby množství látek a meziproduktů (metabolická hotovost – „pool“) zajišťující celkově plynulou přeměnu látek a zisk energie.

Intermediární metabolismus

- Schema pro získání energie
- Toky chemických reakcí, ale mohou jít i opačně než je vyznačeno
- Směr toků je dle potřeby



Udržování POOLU



Anaerobní x aerobní metabolismus

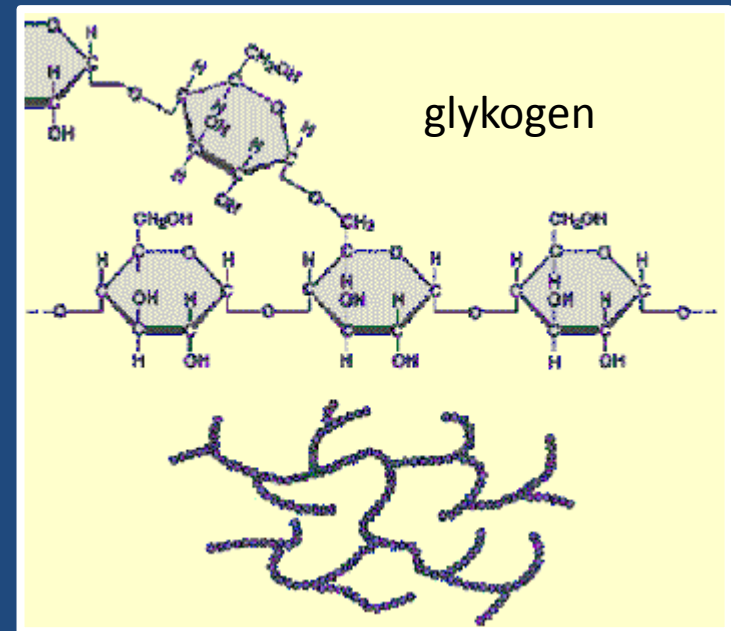
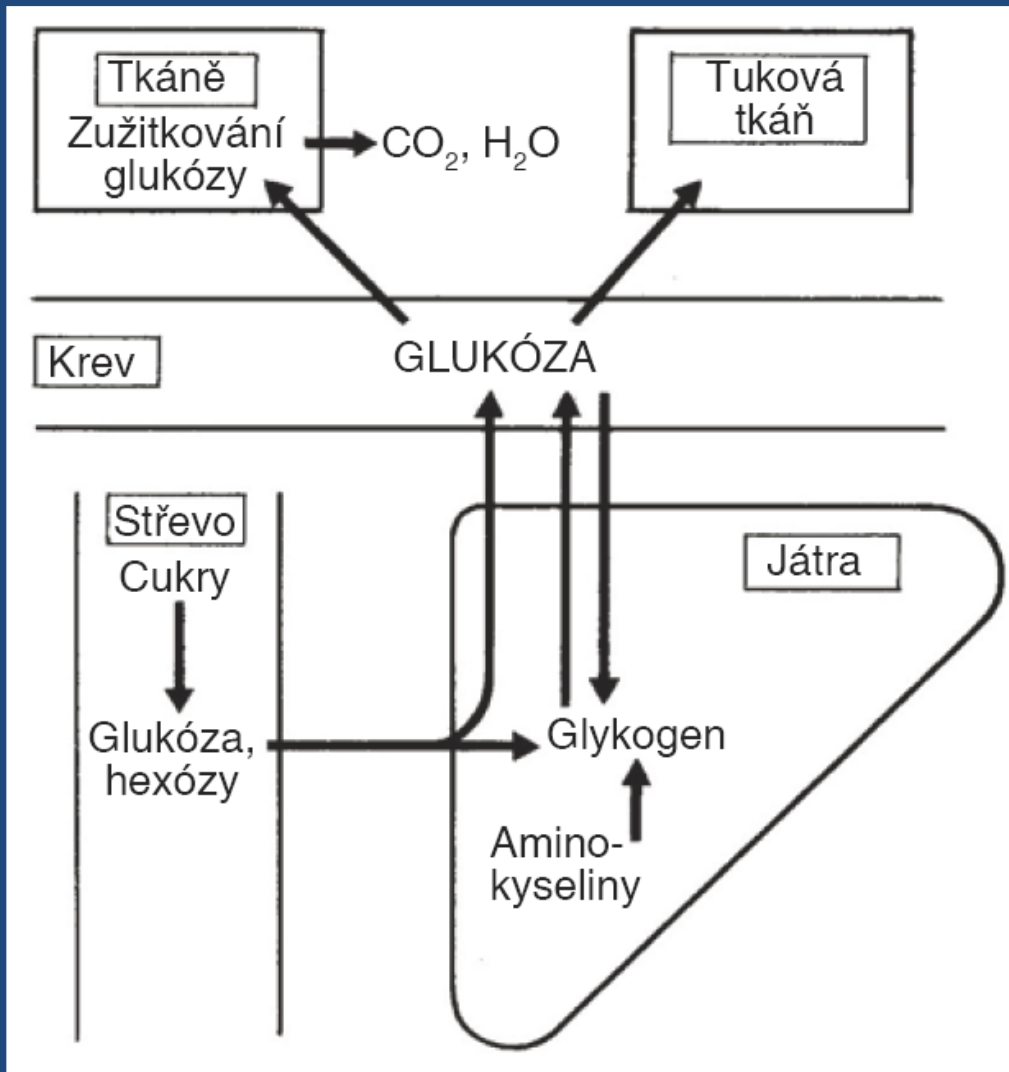
- V závislosti na dostupnosti kyslíku
- Anaerobní je považována za primitivnější a má menší energetický zisk (nižší živočichové, prostředí s nedostatkem kyslíku, někdy vázané jen na určitá vývojová stadia, u obratlovců a hlavonožců jen krátkodobě **trvalý x dočasný** anaerobní metabolismus)
- Aerobní, energeticky výhodnější



Intermediární metabolismus sacharidů

Nejběžnější sacharid – monosacharid **glukósa** (přítomná i v tělních tekutinách)

Glukósa \rightleftharpoons glykogen (zásobní polysacharid, játra 2-8%, kosterní svaly 0,5-2% hmotnosti)



Glykogenosyntéza

(tvorba glykogenu)

Glukoneogeneze

(tvorba glukósy z nesacharidových zdrojů)

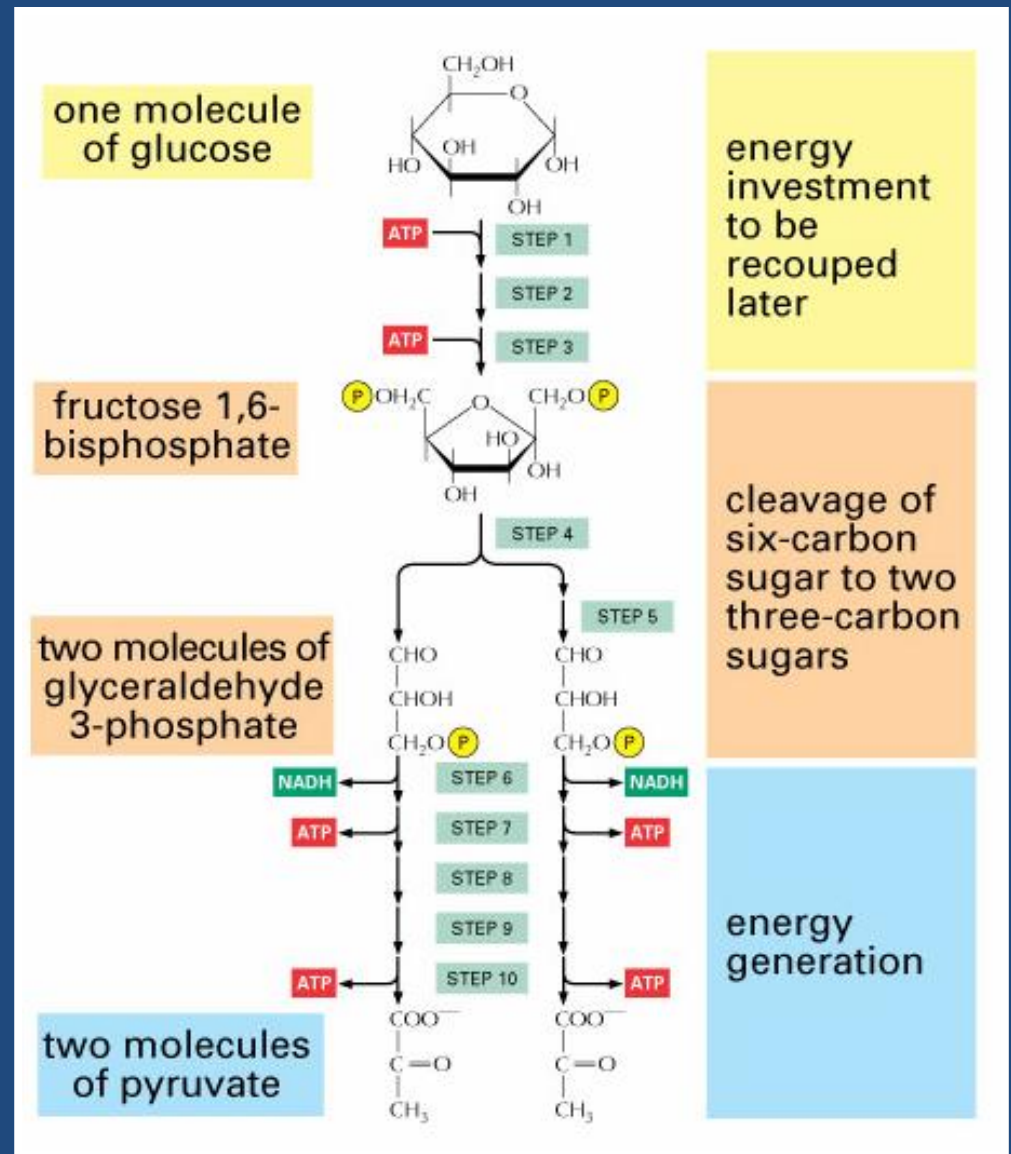
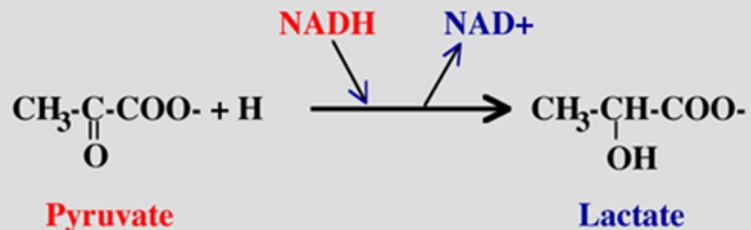
Glykémie => hypo- x hyperglykémie

(hladina krevní glukósy)

GLYKOLÝSA

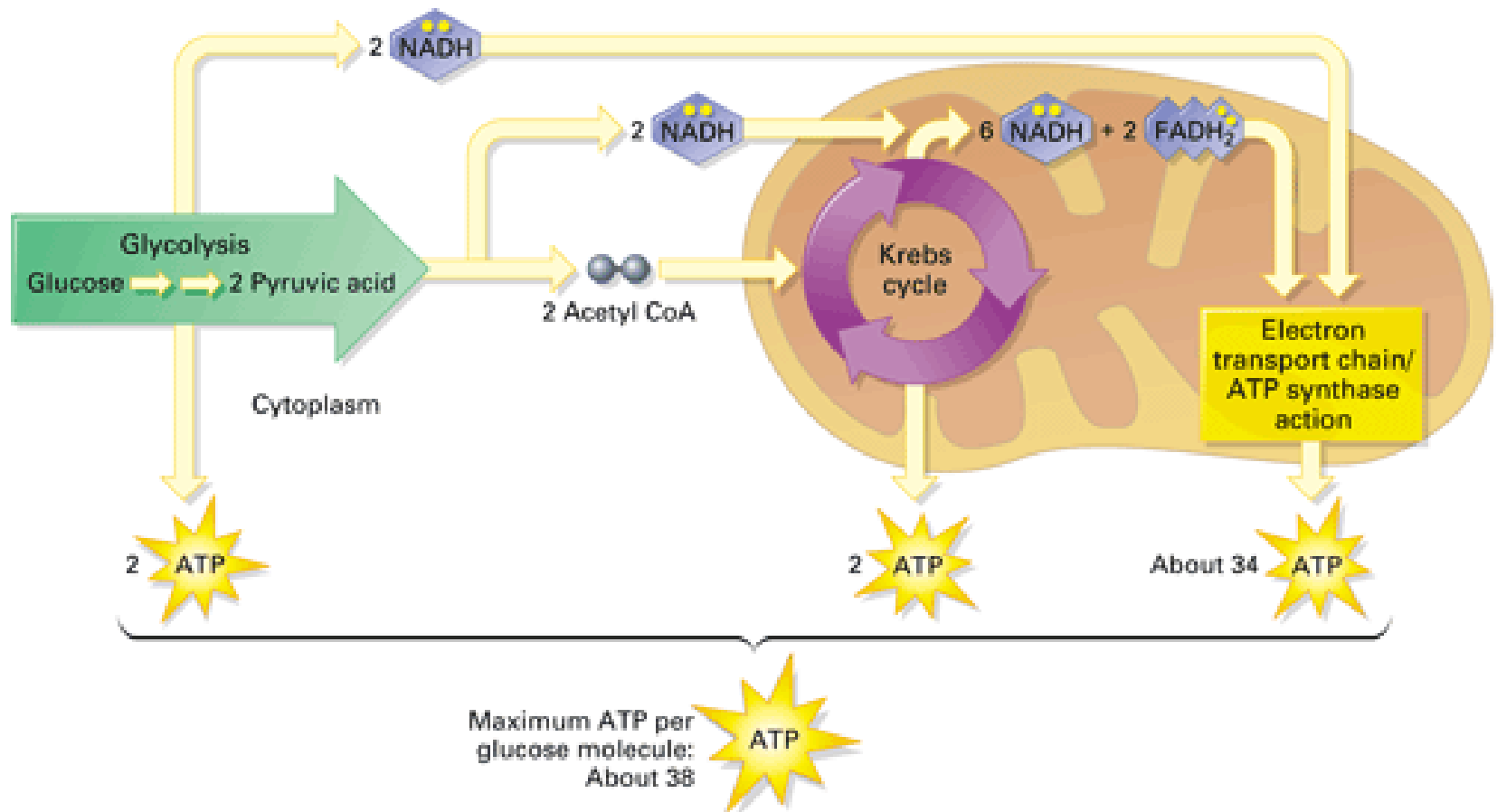
(Embden-Meyerhofova dráha)

- ❖ substrát glukósa
- ❖ produkt pyruvát (~> laktát)
(laktát inhibuje glykolýzu)
- ❖ nespotřebovává se kyslík
=> anaerobní proces
neprodukuje se CO₂

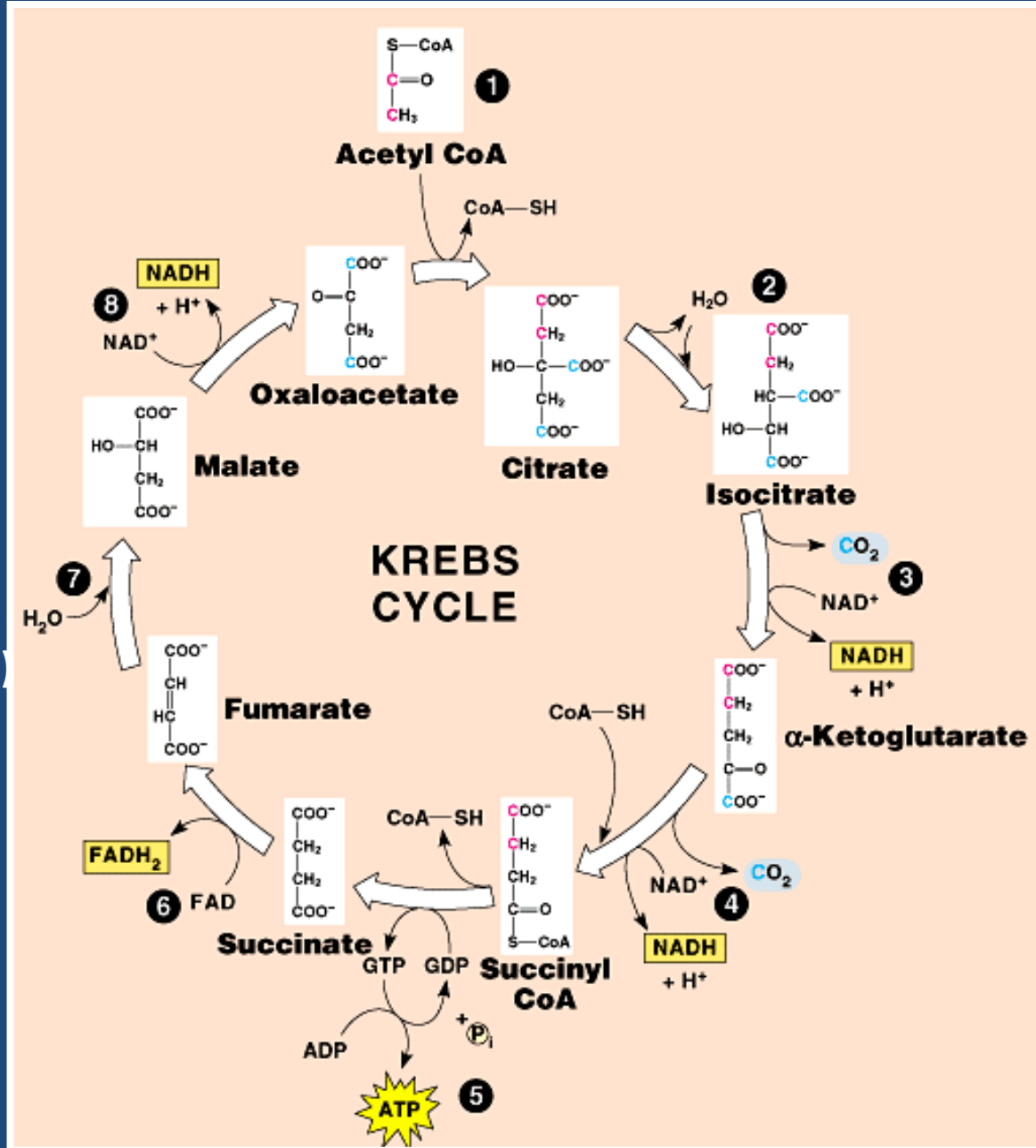
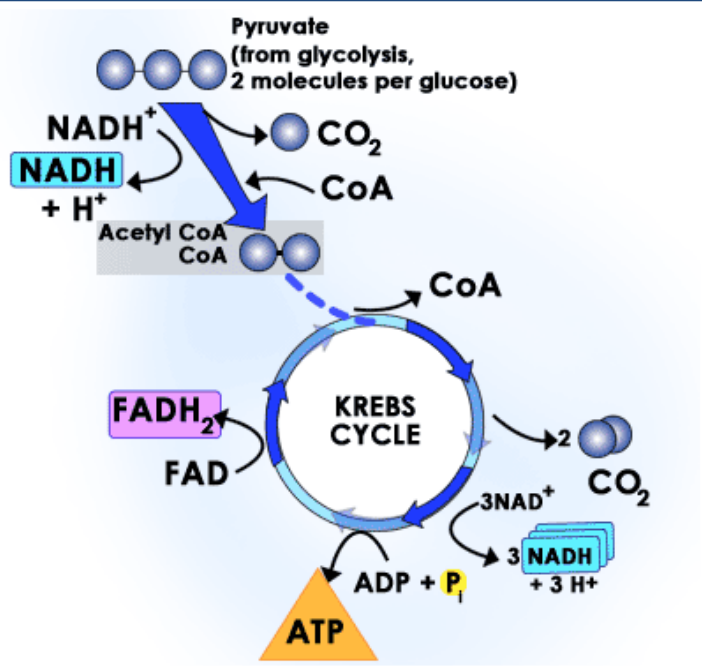


1x glukósa + 2x ATP => 2x pyruvát (laktát) + 4x ATP + 2x NADH + 2x H⁺ (-2x NADH + 2x H⁺)

Glykolýsa (+ glykogenolýsa) a dýchací řetězec (oxidativní fosforylace v mitochondriích)

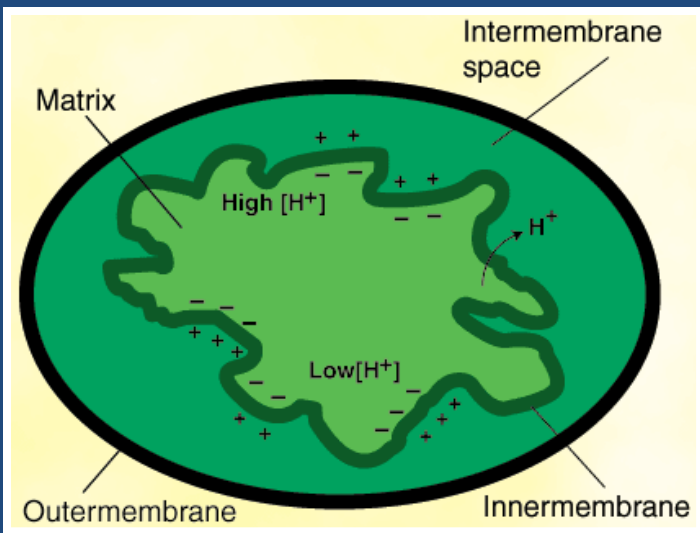


Krebsův (citrátový) cyklus

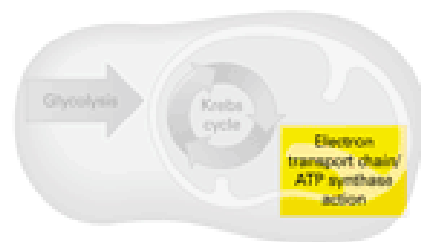


Produkce na 1x pyruvát (1/2 glukózy)

- 1x NADH + 1x CO_2
- 1x Acetyl-CoA
- 3x NADH + 1x FADH_2
- 1x ATP + 2x CO_2



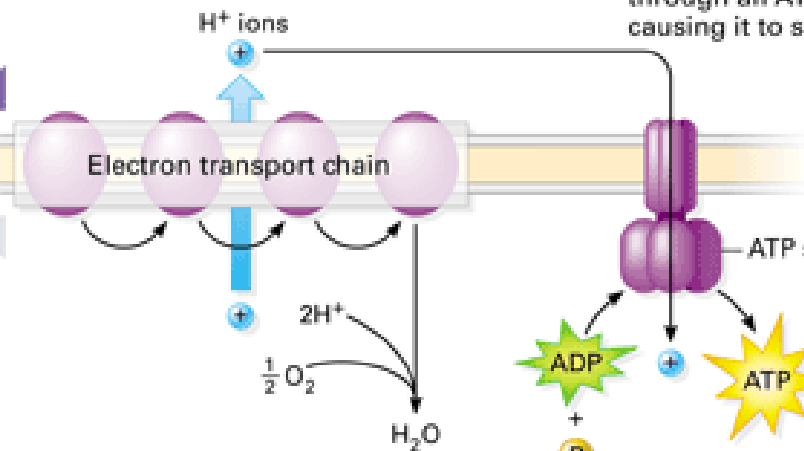
- ❖ **Krebs. cyklus** => dostatek NADH a FADH pro tvorbu protonového gradientu v mitochondriích jako pohonu ATPsyntetás



- 1** NADH transfers electrons from sugar to electron transport chain.

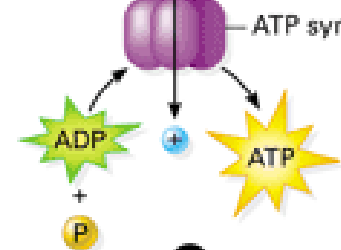


- 2** Electron transport chain releases energy that is used to pump H⁺ ions across the inner membrane.



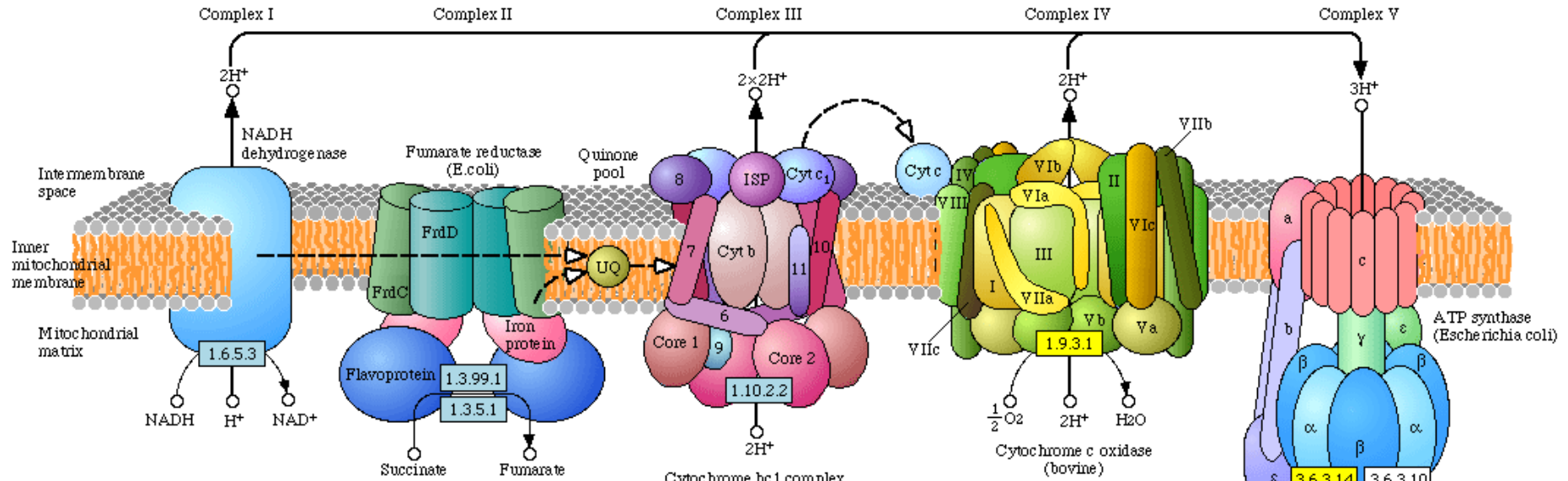
- 3** Oxygen combines with electrons and H⁺ ions, forming water.

- 4** The H⁺ ions flow back through an ATP synthase, causing it to spin.



- 5** The ATP synthase generates ATP from ADP.

OXIDATIVE PHOSPHORYLATION



Fumarate reductase (E.coli)

B/A	SdhC	SdhD	SdhA	SdhB				
			FrdA	FrdB	FrdC	FrdD		
E	SDHC	SDHD	SDHA	SDHB				

Cytochrome bc1 complex (bovine)

B/A/E	ISP	Cyt b	Cyt c1							
E				COR1	QCR2	QCR6	QCR7	QCR8	QCR9	QCR10

Cytochrome c oxidase

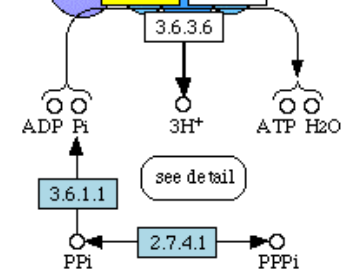
E	COX10	COX3	COX1	COX2	COX4	COX5A	COX5B	COX6A	COX6B	COX6C	COX7A	COX7B	COX7C	COX8
B/A	CyoE	CyoD	CyoC	CyoB	CyoA									
		CoxD	CoxC	CoxA	CoxB									
		QoxD	QoxC	QoxB	QoxA									

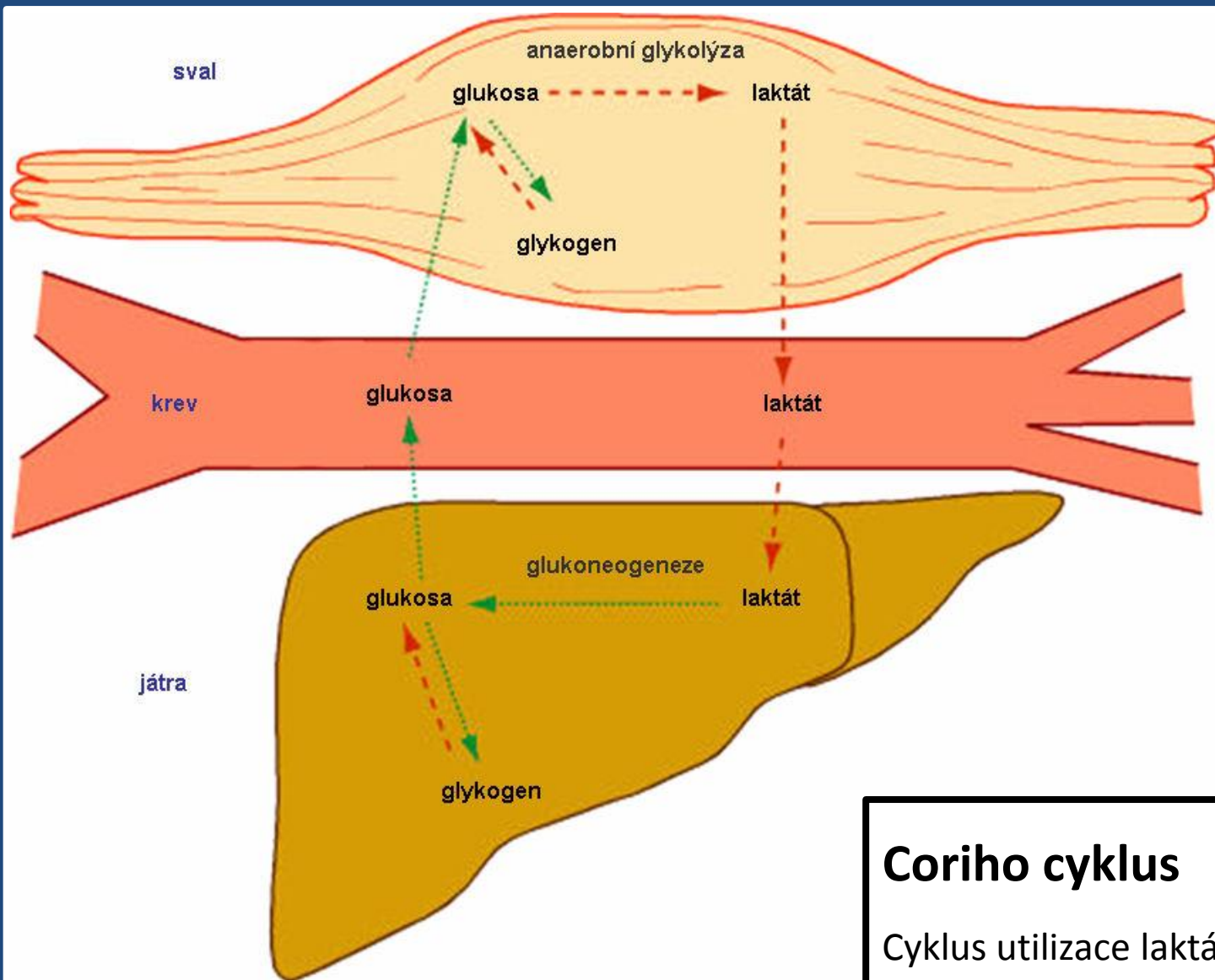
Cytochrome c oxidase, cbb3-type

B	I	II	IV	III
---	---	----	----	-----

Cytochrome bd complex

B/A	CydA	CydB
-----	------	------



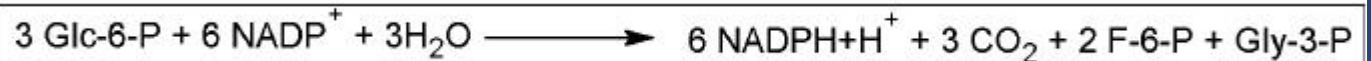
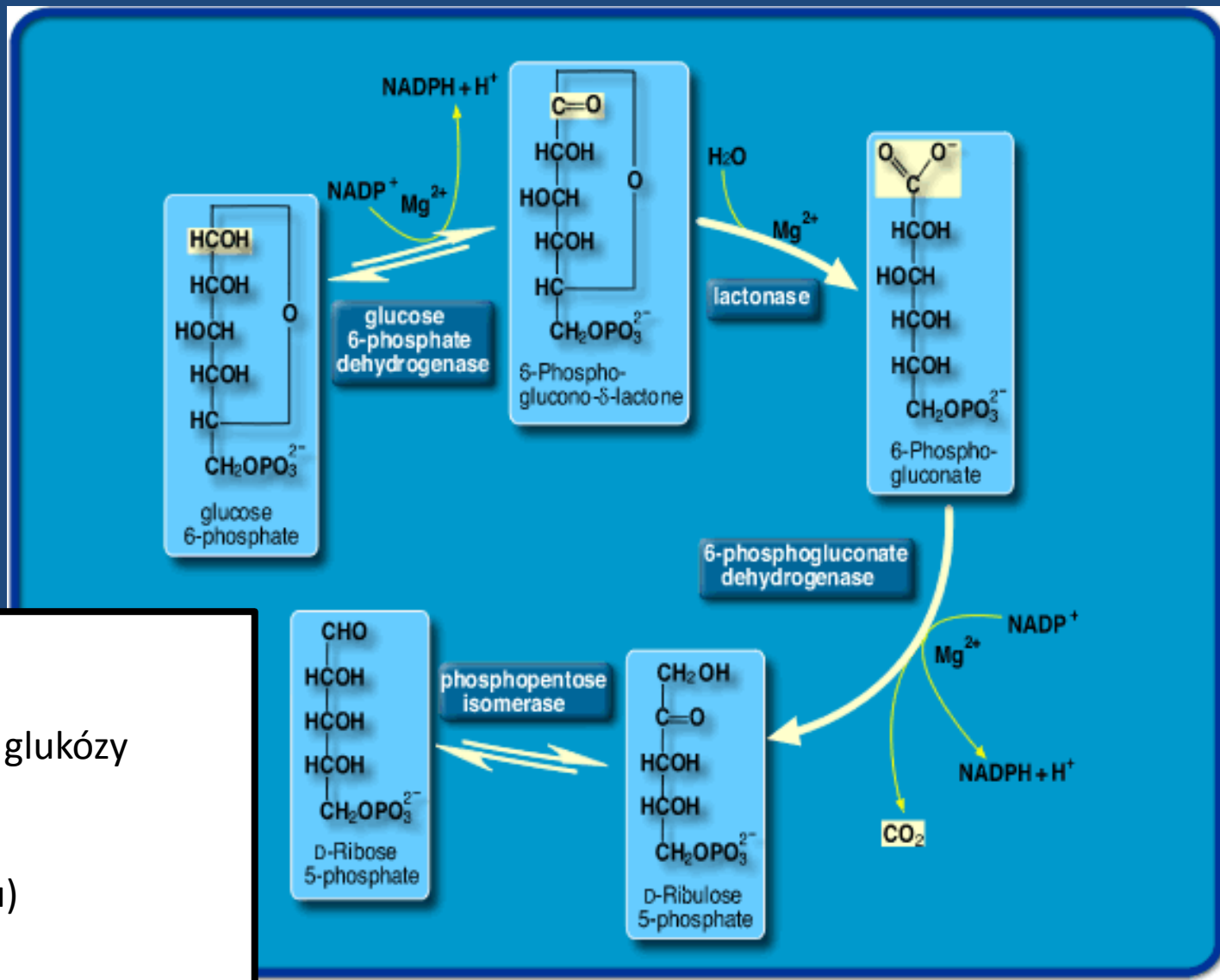


Coriho cyklus

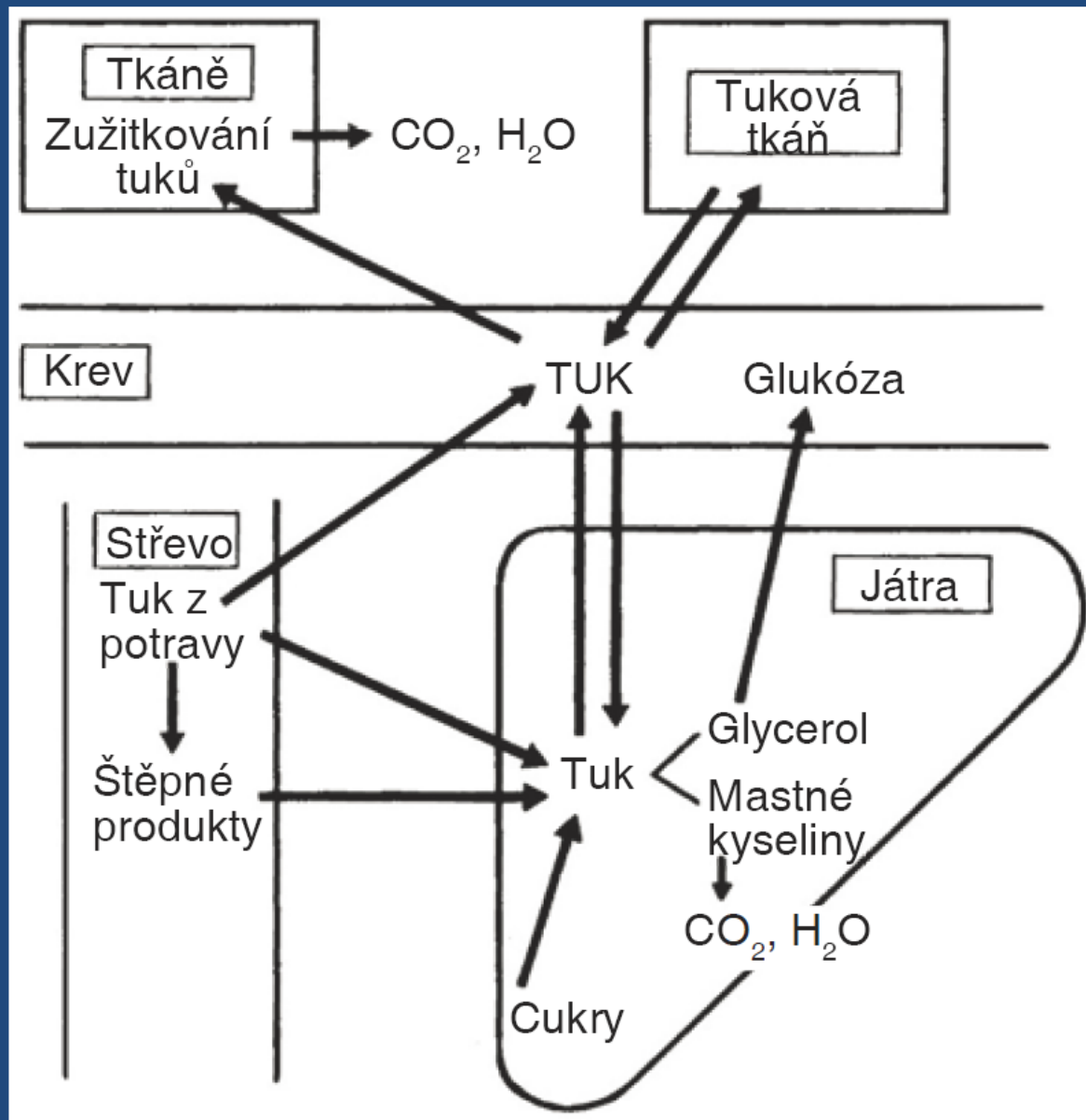
Cyklus utilizace laktátu a glukósy

Pentózový cyklus

- Alternativní cesta glukózy
- Produkce ribózy
(základ nukleotidů)
- Produkce NADPH
(kofaktory redukčních pochodů)



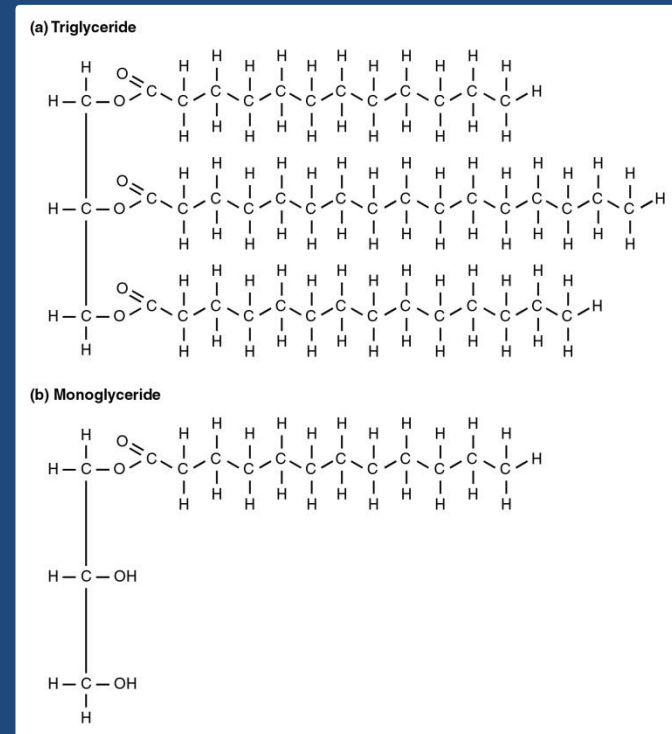
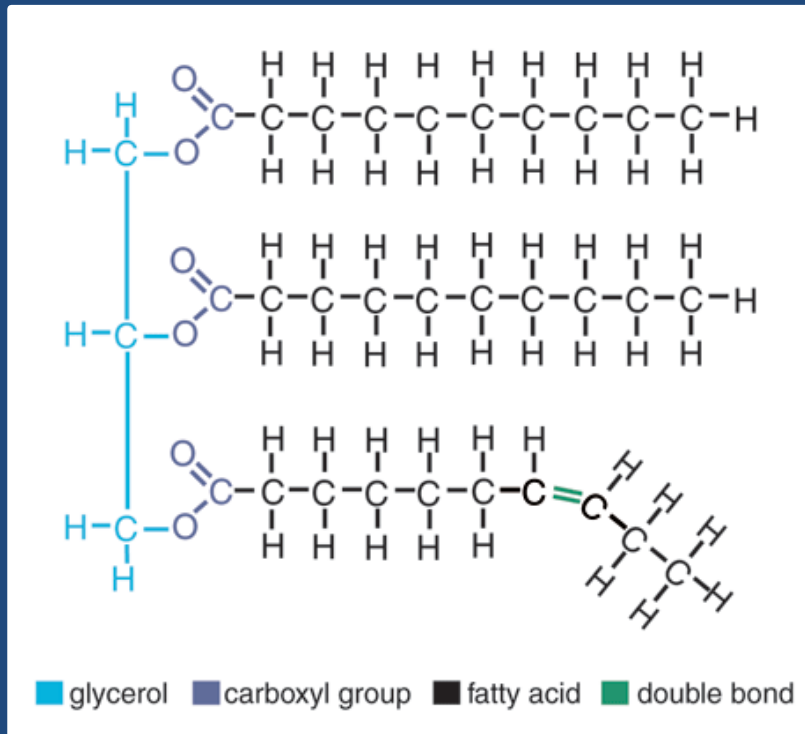
Intermediální metabolismus lipidů



Lipémie – lipidy v membránách buněk a v mezibuněčném prostoru

Přijmuté lipidy jsou:

- Komplexně oxidovány v tkáních za uvolnění energie
- Ukládají se jako neutrální triacylglyceroly (tuk) v buňkách tukové tkáně (také tuky z nadbytku sacharidů)
- V podobě fosfolipidů včleňovány do buněčných membrán



Lipidy jako substrát pro energetický metabolismus

triglyceridy

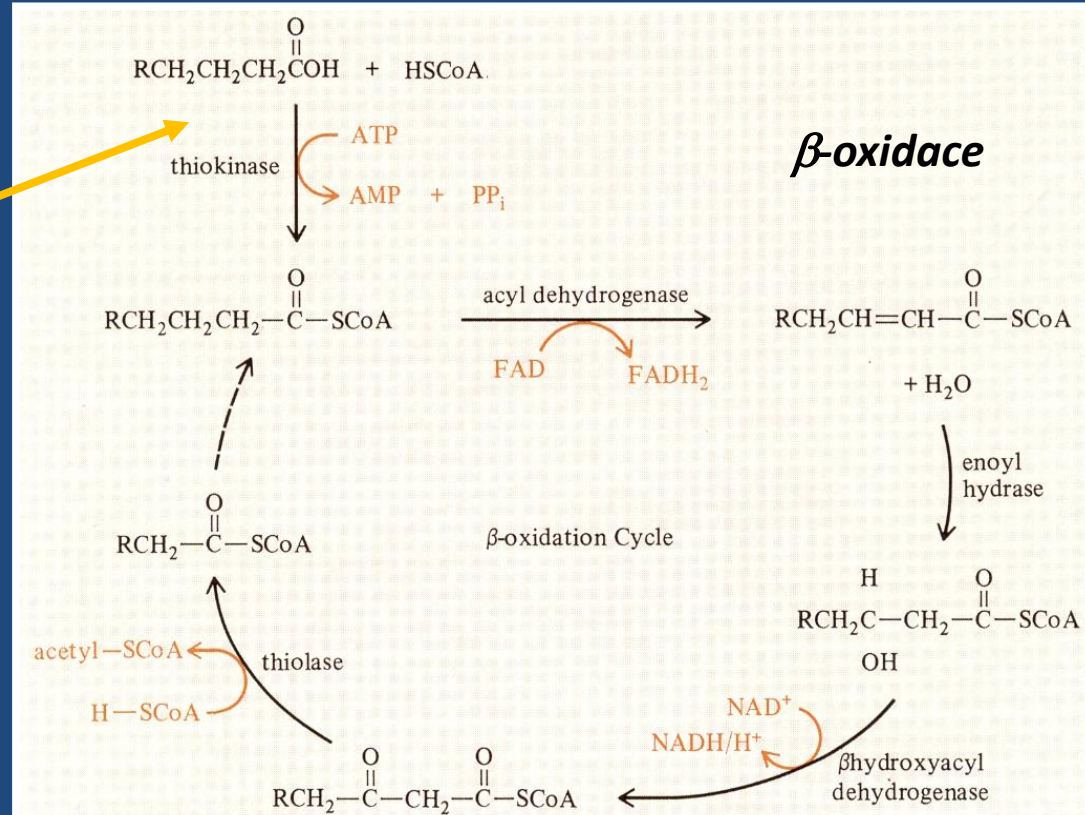
glycerol

mastné kyseliny

glykolýza

β-oxidace probíhá v mitochondriích, vazba na děje elektornového transportu na mitochondriální membráně

Opačným procesem vznikají mastné kyseliny, které jsou esterifikovány s glycerolem na lipidy (v játrech, v tukové tkáni, střevě, plicích..)



β-oxidation of Palmitic Acid (CH₂)₁₅ COOH; 7 turns of cycle

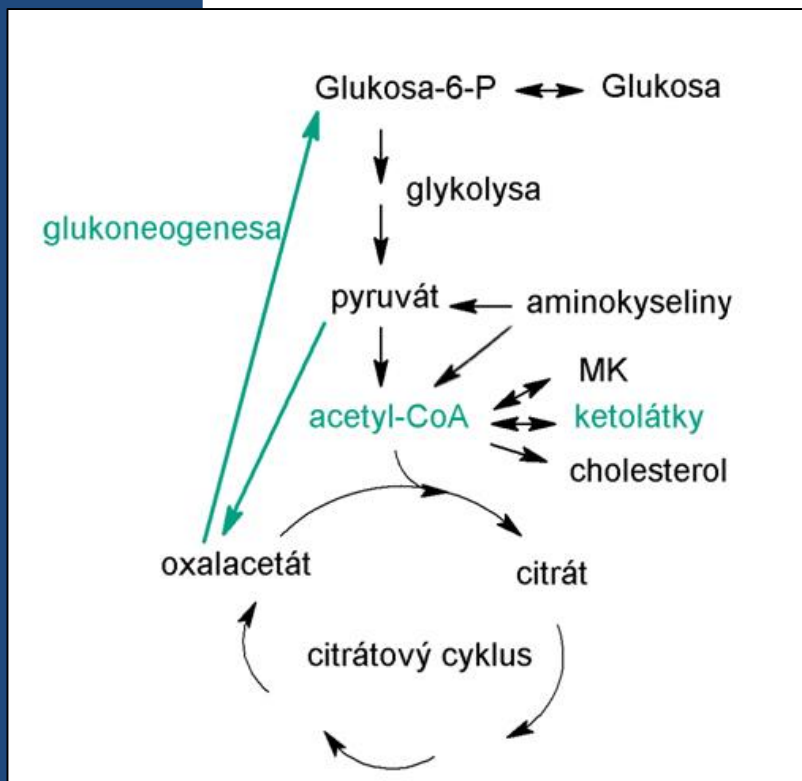
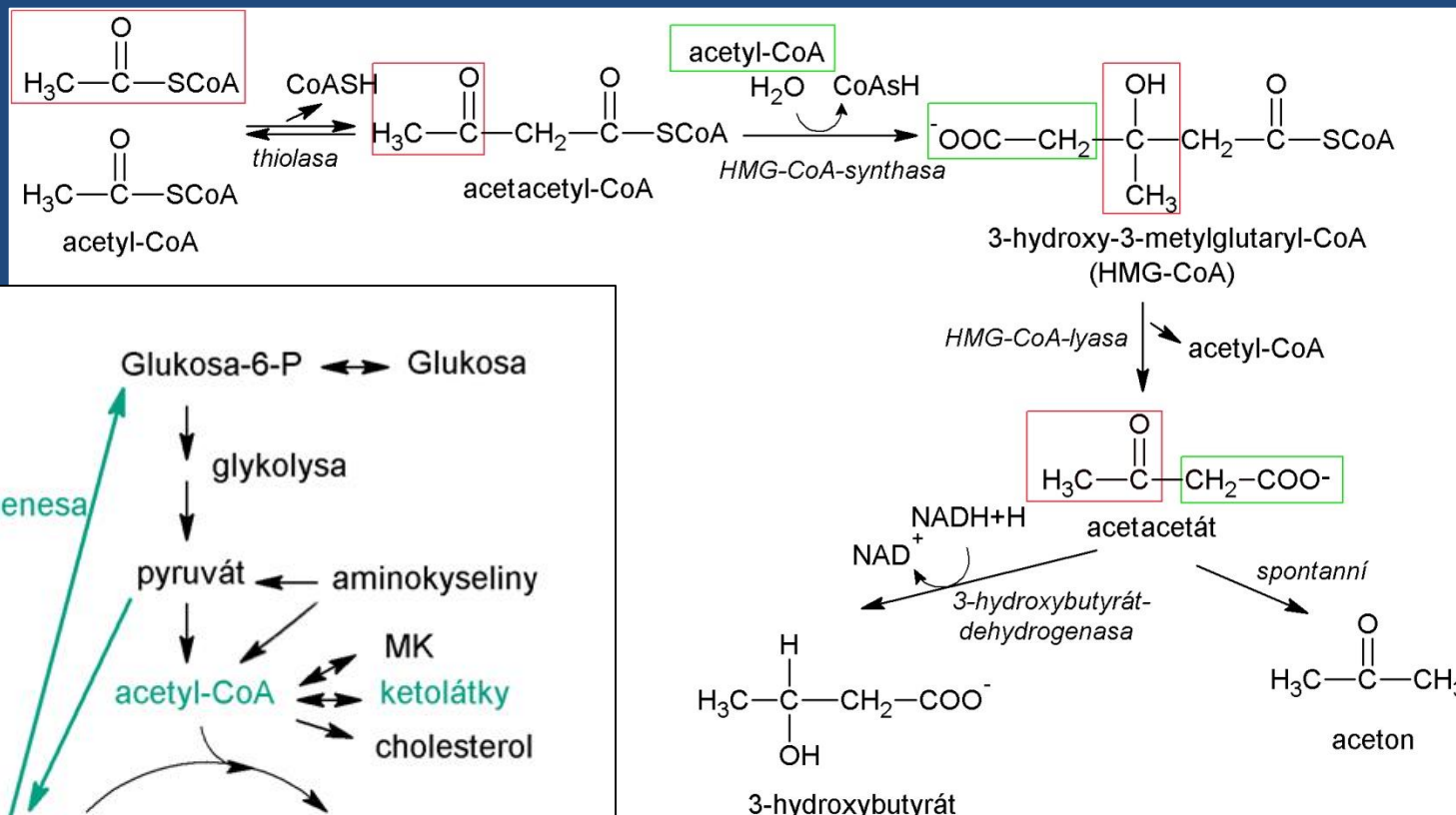
palmitic acid	----->	palmitoyl-SCoA	-1 ATP, -1 PP _i
7 FADH ₂ + 7 NADH/H ⁺ + 7 O ₂	----->	7 FAD + 7 NAD + 14 H ₂ O	+ 35 ATP
8 acetyl-SCoA + 16 O ₂	----->	16 CO ₂ + 16 H ₂ O	+ 96 ATP

			ΔG ^{o'}
palmitic acid + 23 O ₂ + 129 ADP	----->	16 CO ₂ + 16 H ₂ O + 129 ATP	-5851
palmitic acid + 23 O ₂	----->	16 CO ₂ + 16 H ₂ O	-9791

Ketóza, ketolátky – kyselina acetoctová, aceton, kyselina hydroxymáselná (3-hydroxybutyrát)

Není-li dostatek cukrů je inhibován Krebsův cyklus (odčerpáváním oxaloacetátu na syntézu glukósy), dvouuhlíkaté zbytky nejsou odčerpávány Krebs. cyklem (AcetylCoA) a tvoří ketolátky.

Vylučují se močí.

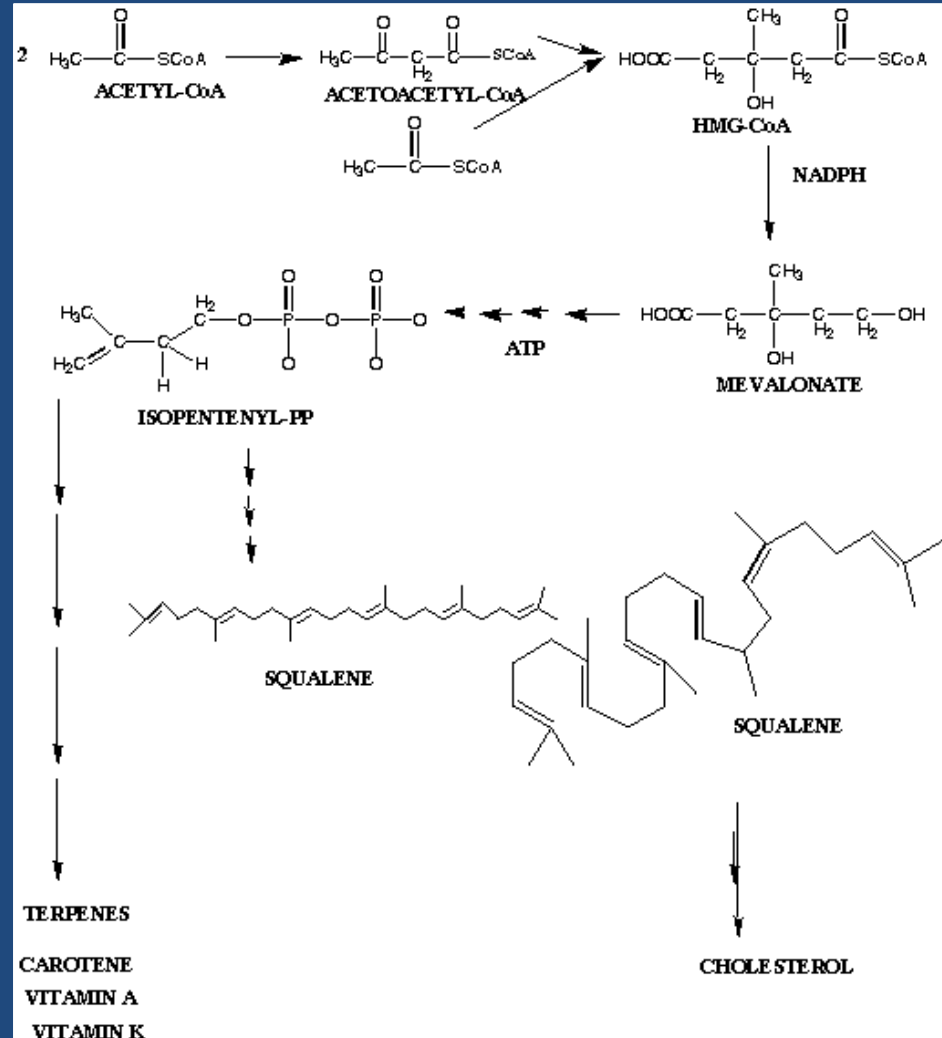


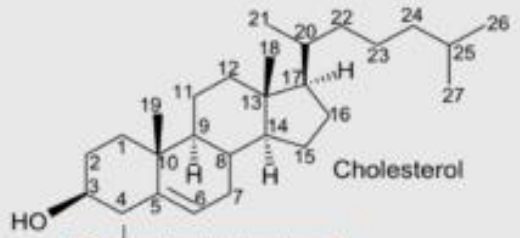
Cholesterol – prekurzor mnoha biologicky aktivních látek, zejména steroidních hormonů

- Syntéza v játrech, v sliznici tenkého střeva (v lumen bakteriemi na koprostanol), v nadledvinkách (kortikoidy), v ledvinách, v pohlavních a mléčných žlázách (steroidní hormony)

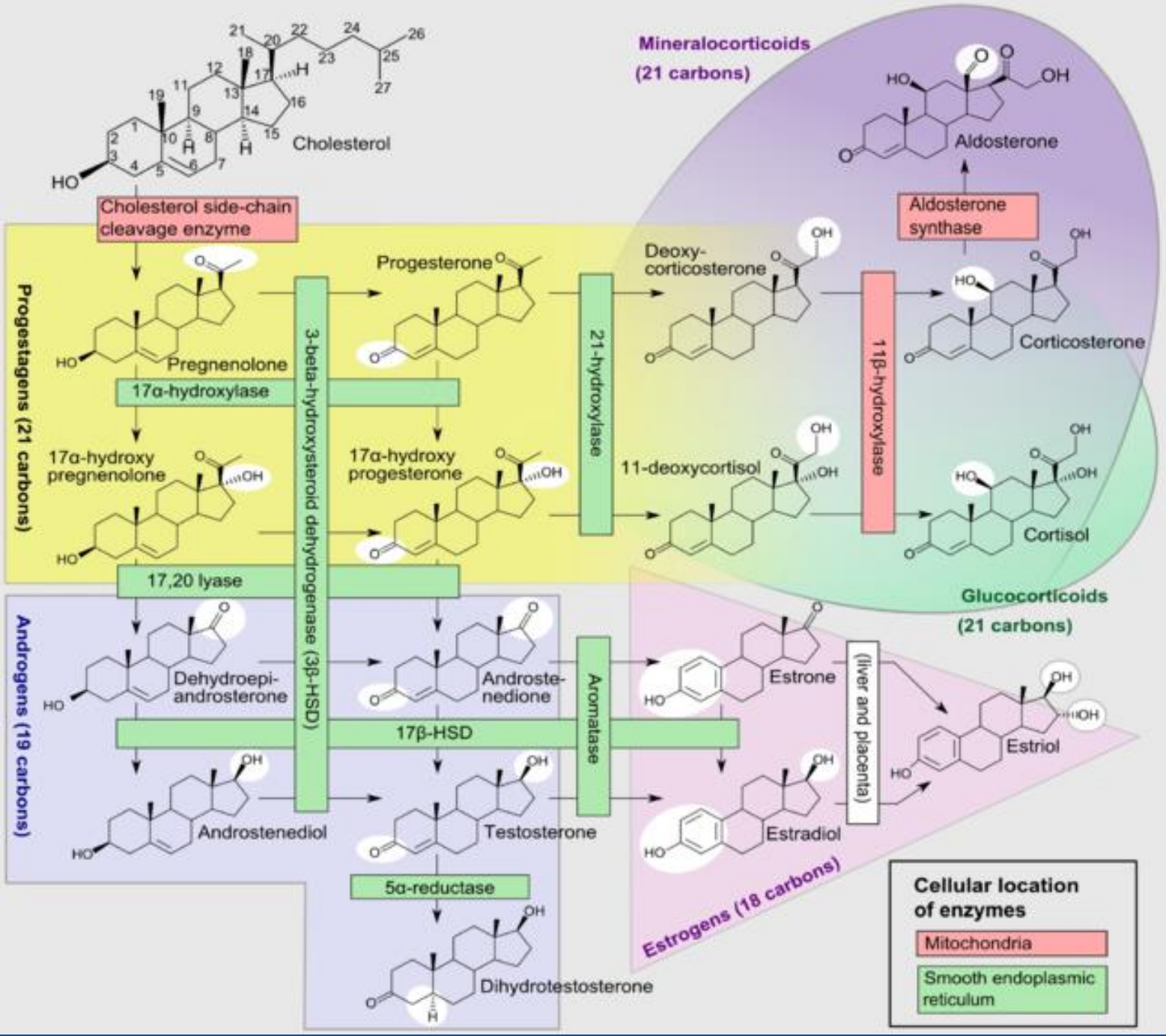
- vesměs orgány s produkcí steroidních látek.

- Přijímaný v potravě je metabolizován zejména v játrech, měněn na žlučové kyseliny
- Nedostatečný příjem zvyšuje endogenní syntézu





Cholesterol side-chain cleavage enzyme



Progestagens (21 carbons)

Mineralocorticoids (21 carbons)

Glucocorticoids (21 carbons)

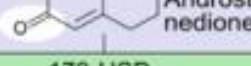
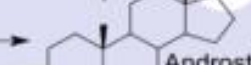
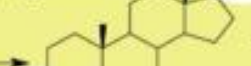
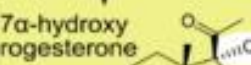
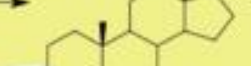
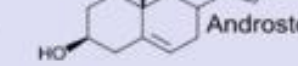
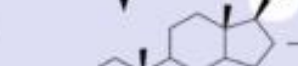
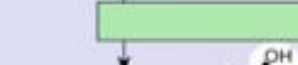
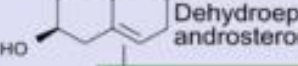
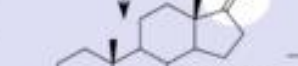
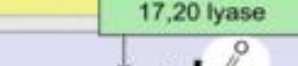
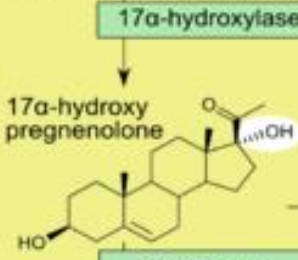
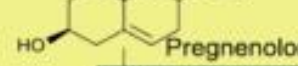
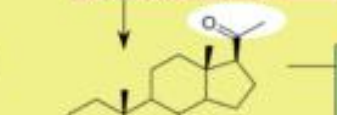
Androgens (19 carbons)

Estrogens (18 carbons)

Cellular location of enzymes

Mitochondria

Smooth endoplasmic reticulum



17 α -hydroxylase

17,20 lyase

3 β -HSD

21-hydroxylase

11 β -HSD

Aromatase

17 β -HSD

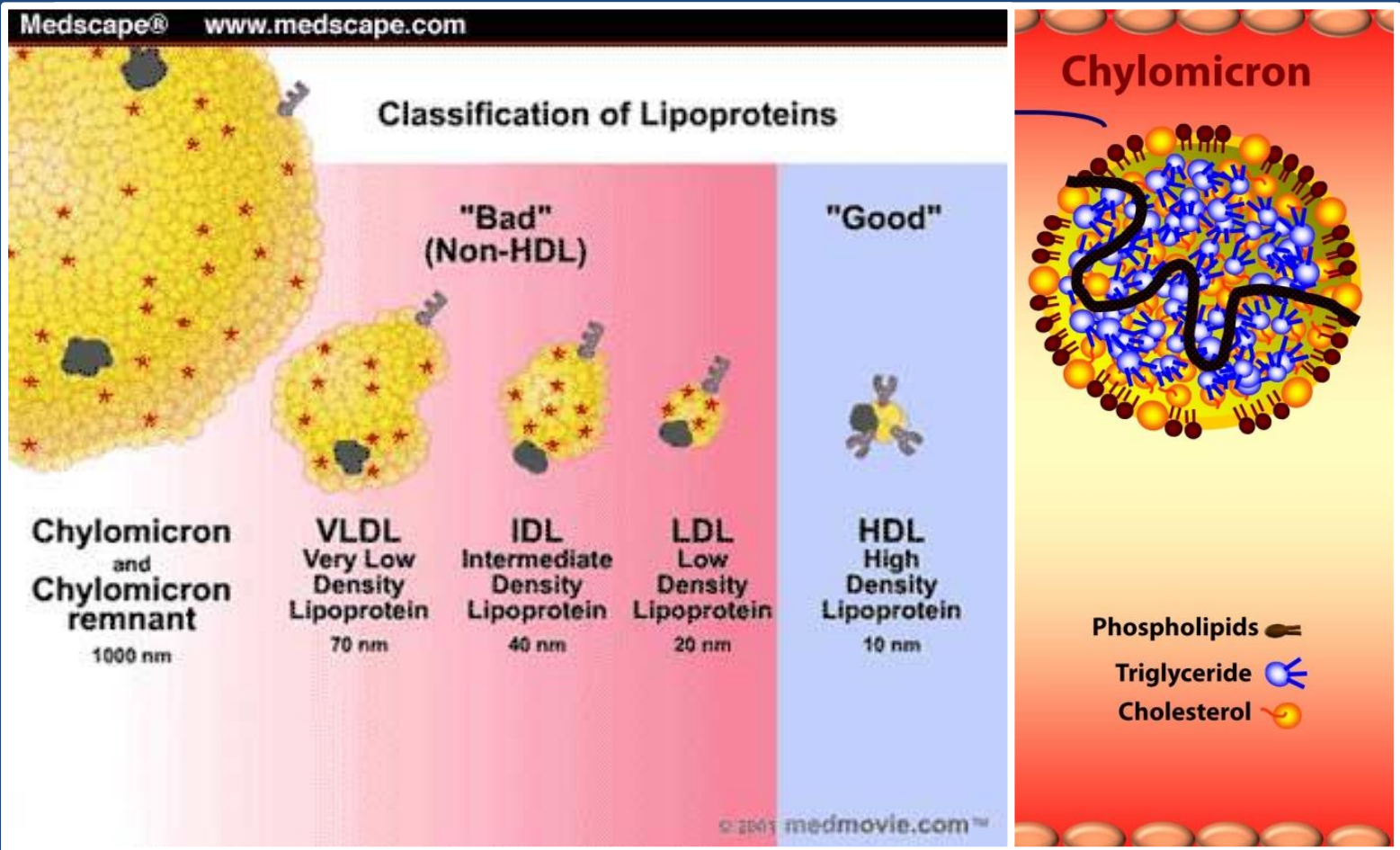
5 α -reductase

Aldosterone synthase

(liver and placenta)

Lipidy jsou obecně špatně rozpustné ve vodě, většina jich je nepolární, je potřeba přeměnit na polární struktury. Využití proteinů a organizace molekul lipidů dle polarity => lipoproteiny

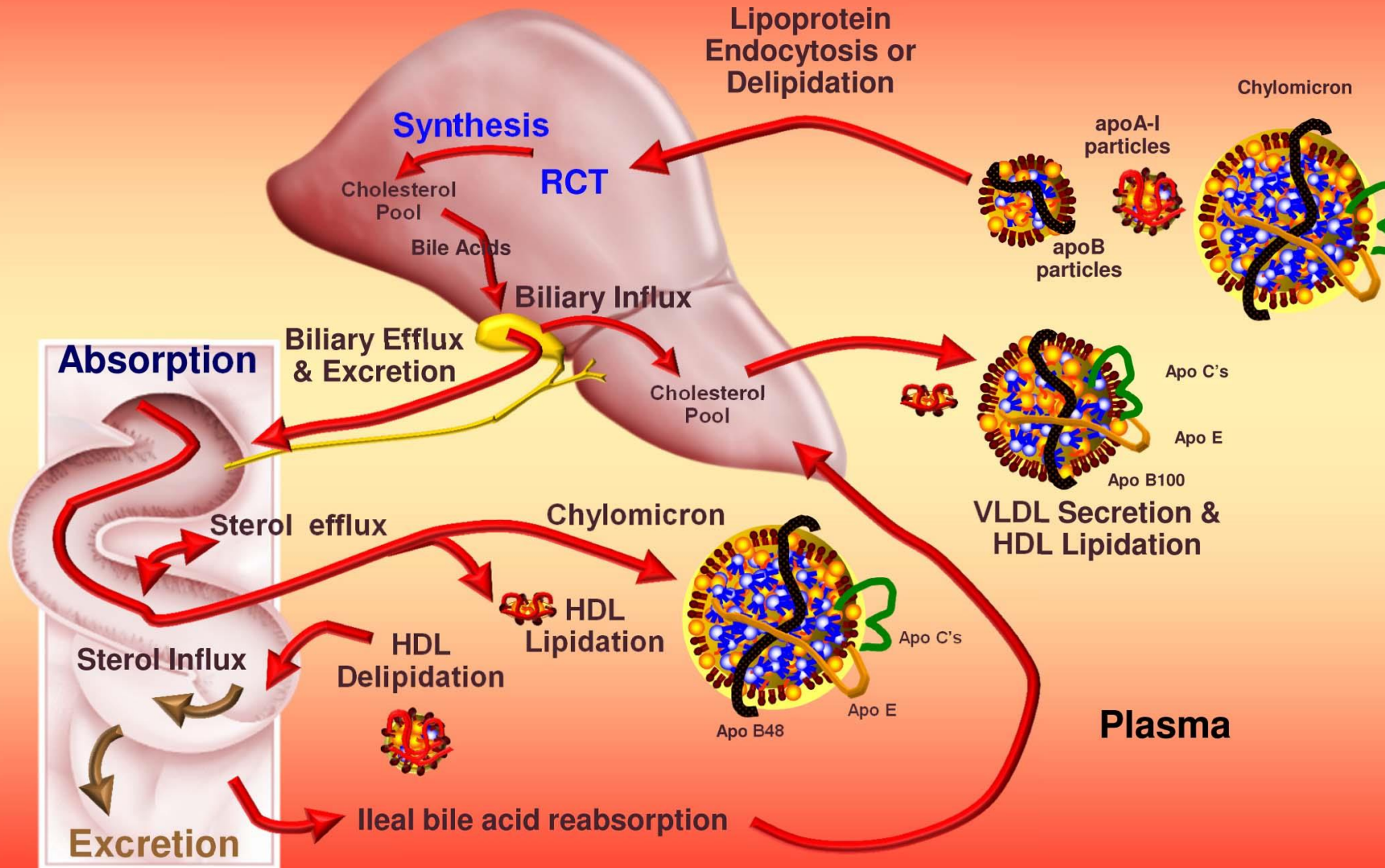
5 tříd lipoproteinů : chylomikrony, very low density lipoprotein (VLDL), intermediate DL (IDL), Low DL (LDL), high DL (HDL).



Transport lipidů a cholesterolu - souhrn

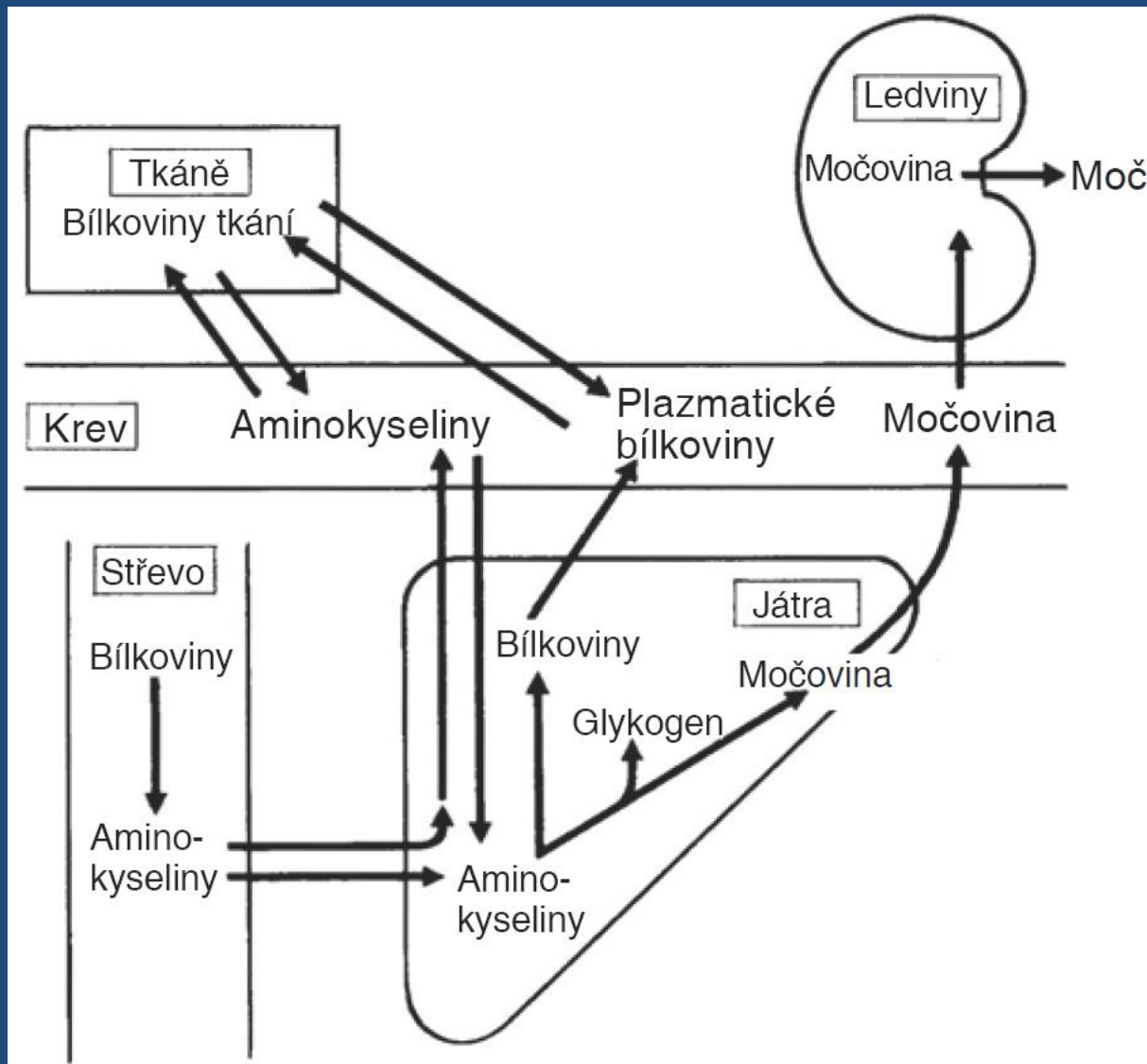
LDL – cholesterol z jater do tkání

HDL – cholesterol z tkání do jater



Intermediální metabolismus proteinů/bílkovin

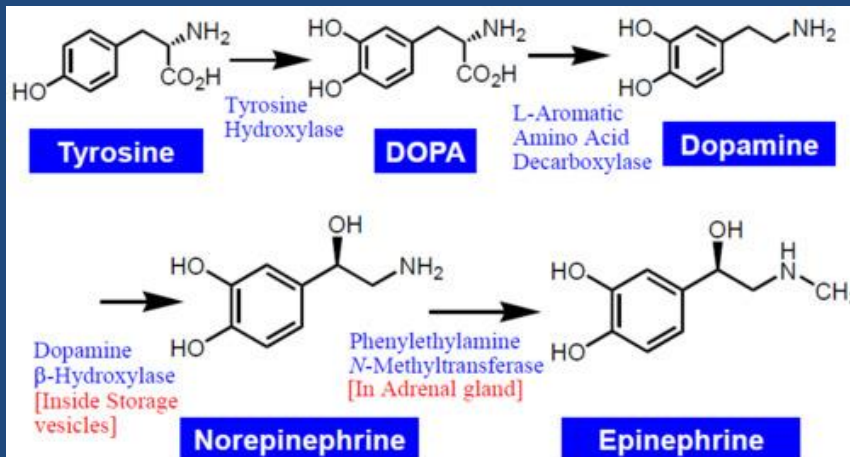
Proteiny – regulační (enzymy, transkripční faktory, kofaktory, receptory, ligandy,...),
strukturní (cytoskelet,..)...



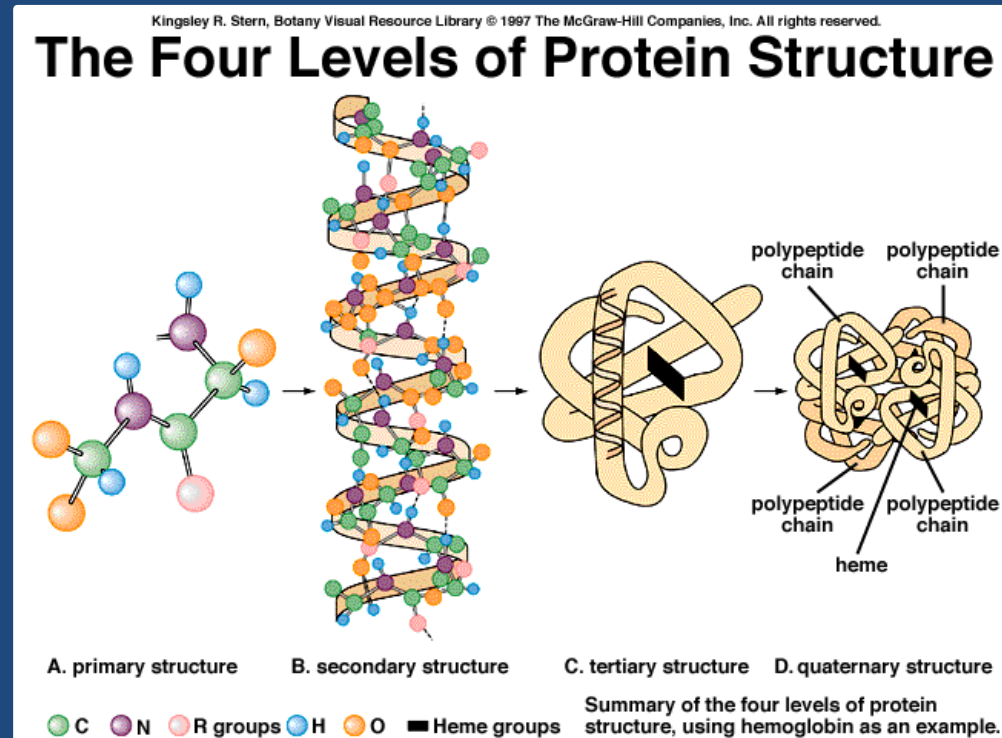
Proteiny ⇔ peptidy ⇔ aminokyseliny

Aminokyseliny

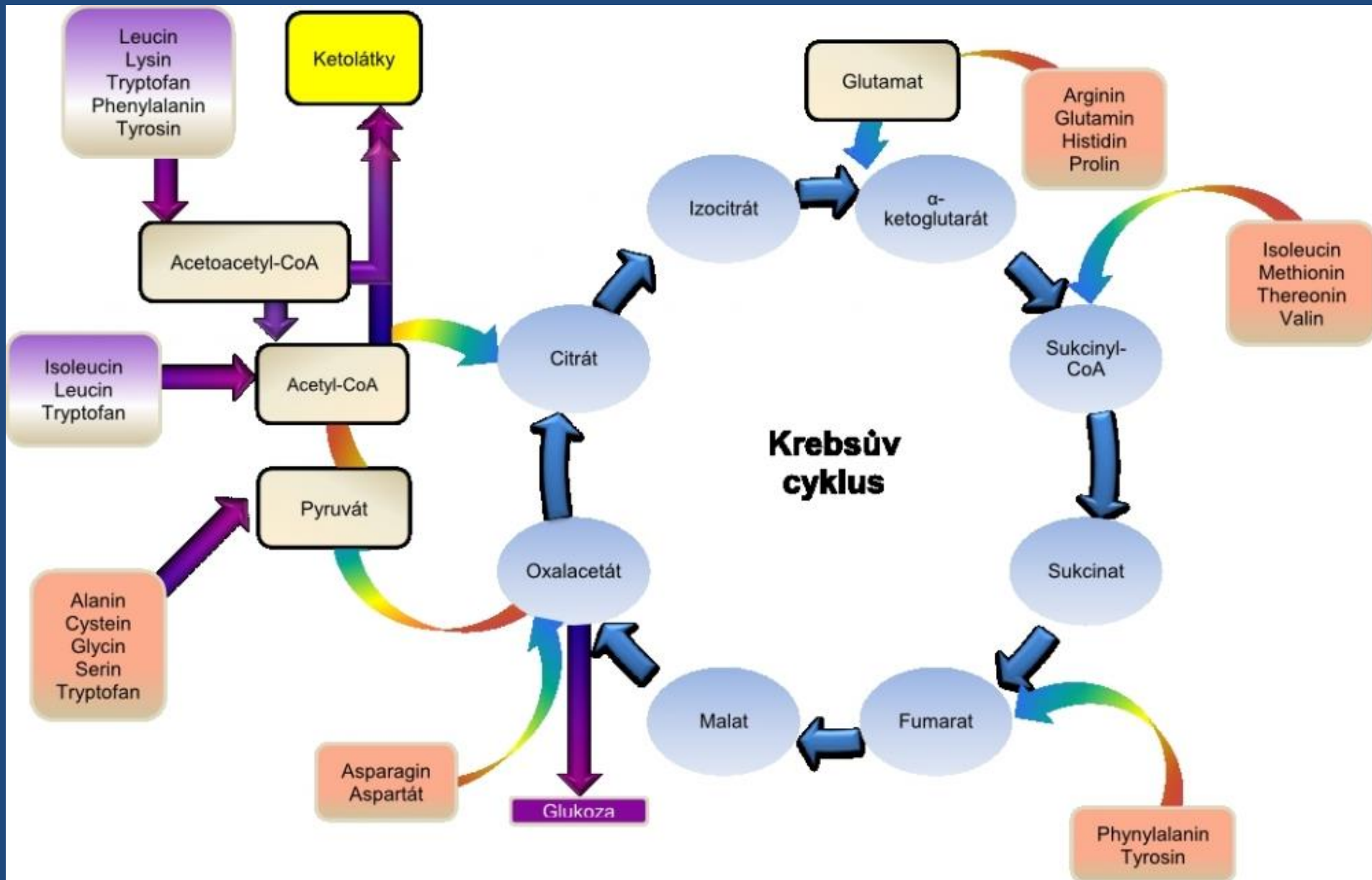
- Stavební kameny pro syntézu nových proteinů a peptidů
- Vstupují do mnohých metabolických dějů
- Katabolizují se za vzniku energie (nejvíce vstupem do Krebsova cyklu)
- Jsou prekurzory mnohých významných molekul (hormony – katecholaminy,..)
- ...



(noradrenalin → adrenalin)



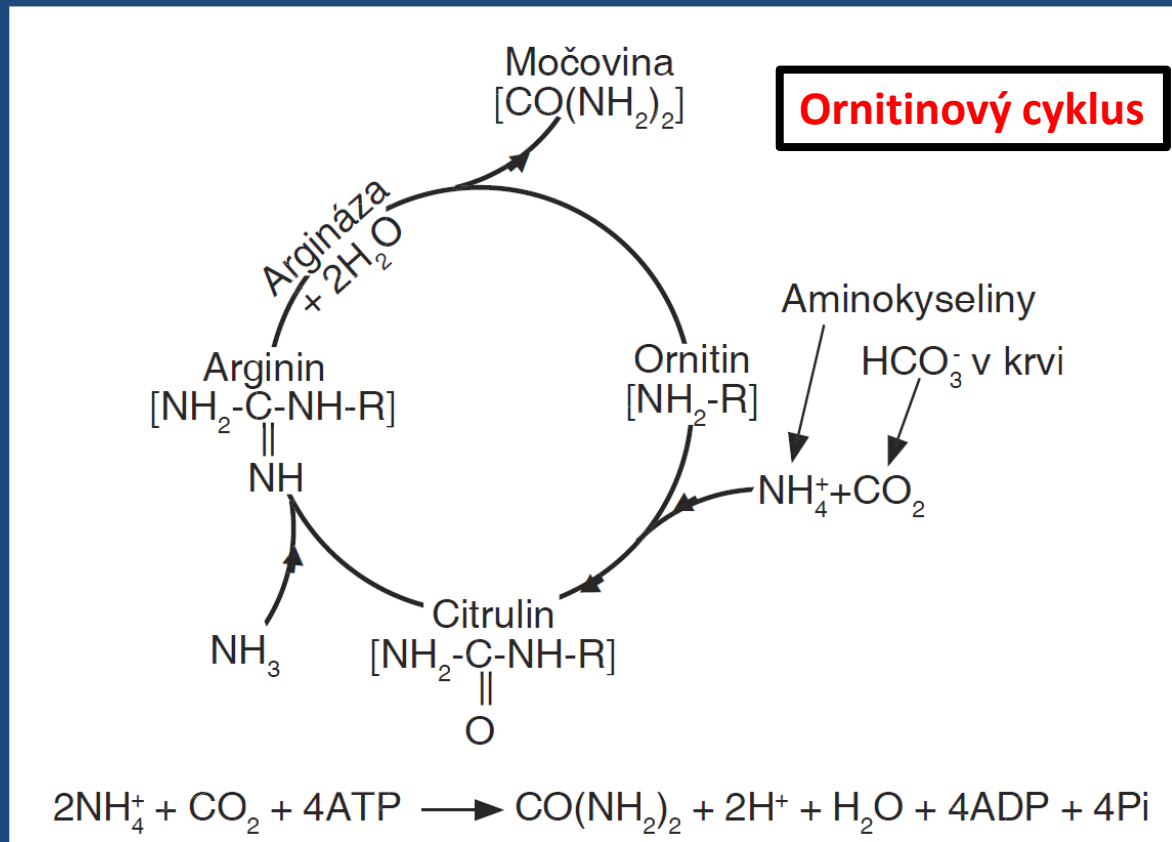
Aminokyseliny v energetickém metabolismu



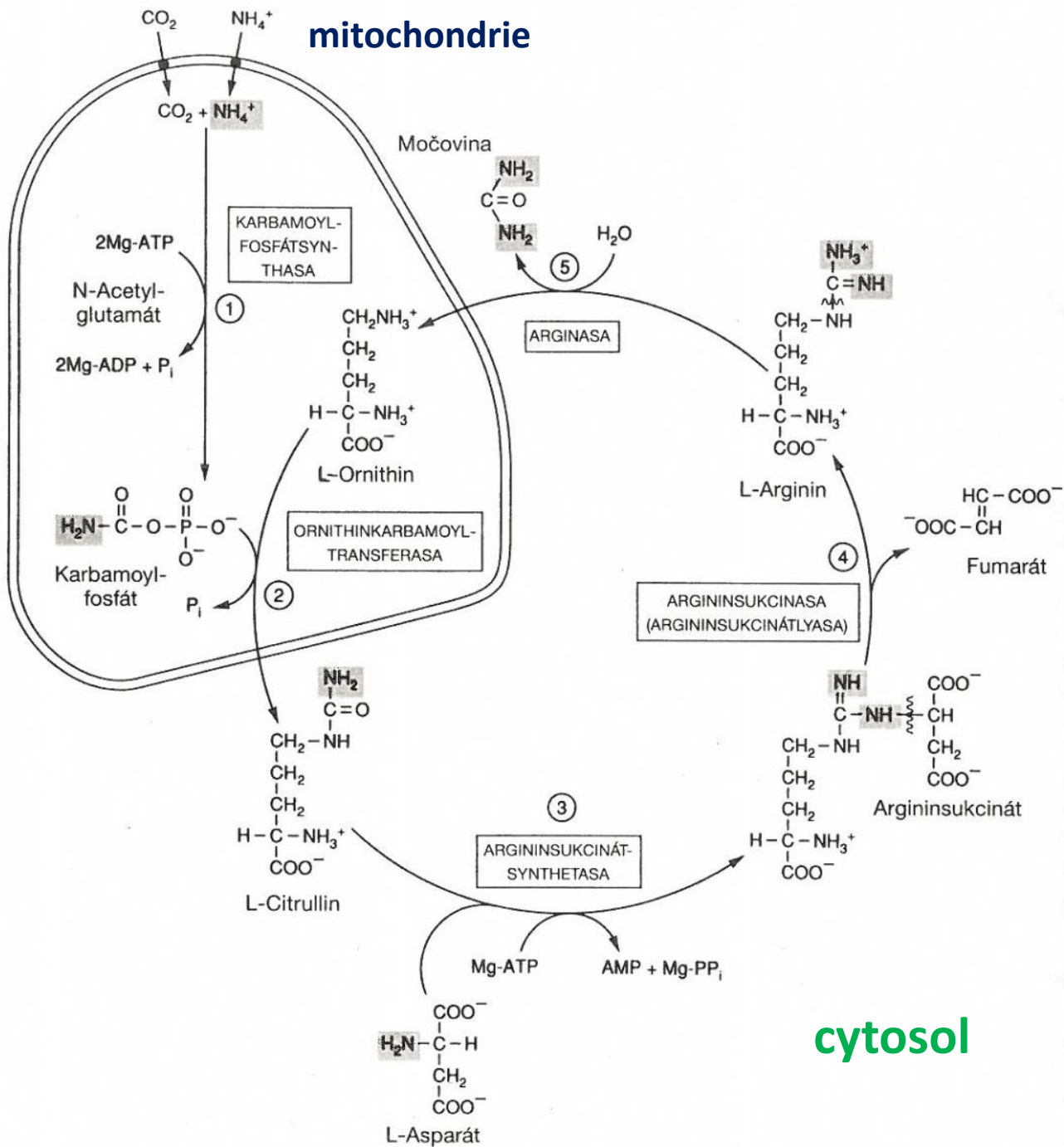
Amoniak (NH_4^+) problematicý produkt metabolismu aminokyselin

Utilizuje se

- Přeměnou na močovinu v ornitinovém cyklu (**ureotelní** živočichové - savci)
- Přeměnou na kyselinu močovou (**urikotelní** živočichové – plazi, ptáci)
- Je ředěn v nadbytku vody (**amonotelní** živočichové - ryby)
- Alternativně - syntéza glutaminu z glutamátu, glukozový-alaninový cyklus



mitochondrie



cytosol

Regulace metabolismu

- Na úrovni organismu, orgánů a tkání – centrálně – hypotalamo-hypofyzární neuroendokrinní systém, endokrinní žlázy a vegetativní nervstvo
- Na tkáňové a buněčné úrovni – endokrinní, parakrinní a autokrinní regulace (mezi regulací na orgánové, tkáňové a buněčné úrovni nejsou vždy striktní hranice/rozdíly)
- Na nitrobuněčné úrovni – nabídka produktů a substrátů, hladina látkové hotovosti, hladiny ADP/ATP,

Energetický ekvivalent

Vychází z množství uvolněné energie při spotřebě 1L kyslíku (O_2)

Q (energie v „J“) = C (termický koeficient O_2) x VO_2 (objem kyslíku v litrech)

sacharidy ~ 21 kJ; lipidy ~ 19 kJ; proteiny ~ 18 kJ, průměrně kolem 20,1 kJ / litr O_2

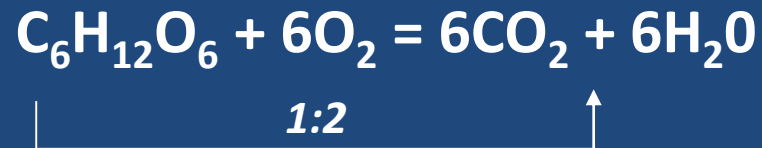
Složení spalovaných živin lze dobře odhadnout pomocí tzv.

respiračního kvocientu (RQ); $RQ = \text{vydaný } CO_2 / \text{spotřebovaný } O_2$

RQ pro sacharidy ~ 1; lipidy až ~ 0,7; proteiny ~ 0,8 (potřeba zjistit uvolněný N_2 , 1g N_2 ~ 6,25 protein)

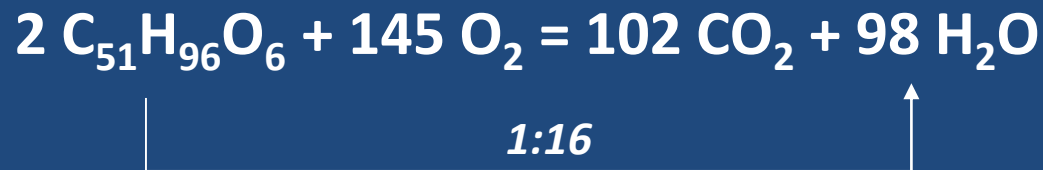
RQ (sacharidy) = 1

V sacharidech je mezi O a H stejný poměr jako ve vodě:



RQ (lipidy) ≥ 0,7

V lipidech je poměr mezi O a H nižší než ve vodě



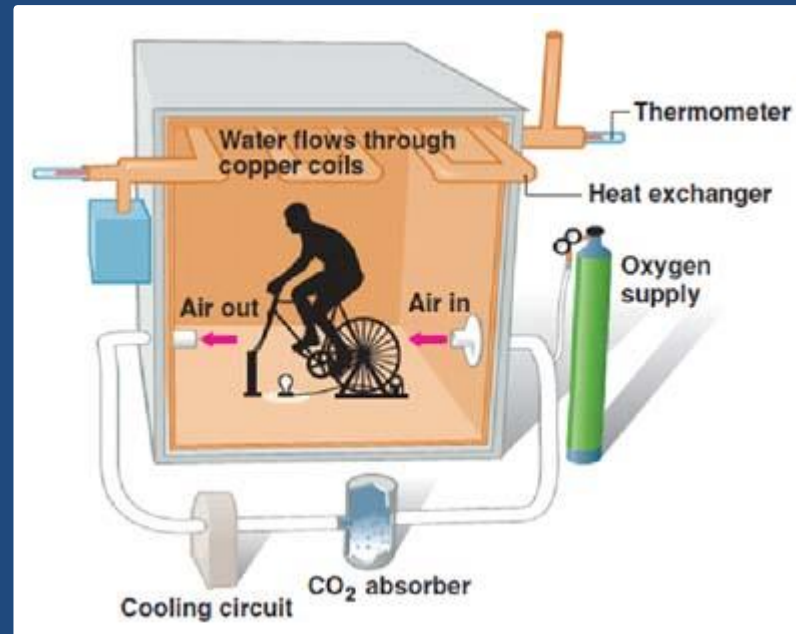
SPALNÉ TEPLŮ – množství energie uvolněné po kompletním spálení dané živiny
(vázaná energie v dané živině)

Fyzikální spalné teplo: sacharidy ~17 kJ, lipidy ~38 kJ, proteiny ~23 kJ

Fyziologické spalné teplo: sacharidy a lipidy podobně jak fyzikální, proteiny ~16,7 kJ

Přímá kalorimetrie – množství uvolňovaného tepla

Nepřímá kalorimetrie – množství spotřebovaného kyslíku
(organismy závislé na aerobních podmínkách)



Klidový metabolismus – celková intenzita metabolismu ve stacionárním stavu

- Podíl jednotlivých orgánů se různí, nejvíce srdce, ledviny, játra, mozek, celkově ale kosterní svalovina

Bazální metabolismu (homoioternní endotermové)

- V tělesném klidu (stacionární stav), v **zóně termoneutrality**, na lačno.

METABOLISMUS A VELIKOST TĚLA (hmotnost, povrch)

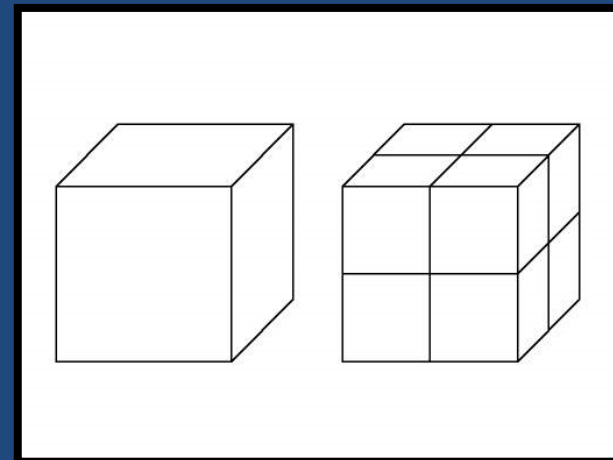
(vhodně měřeno jako spotřeba kyslíku)

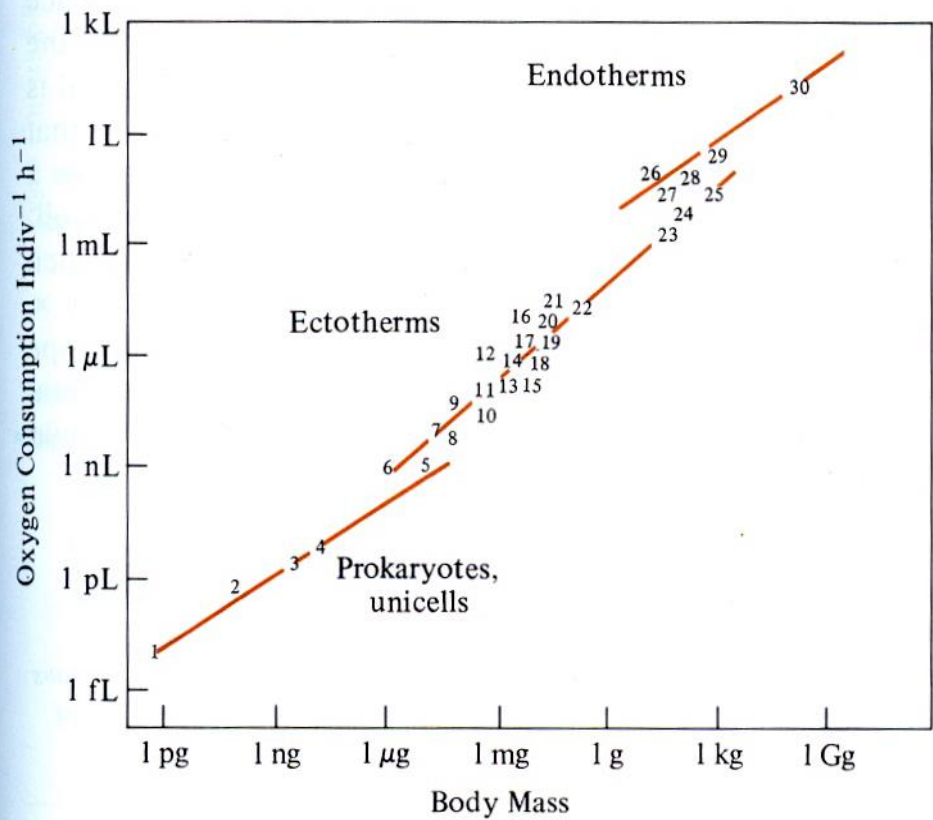
„mnohobuněční mají asi 10x větší intenzitu metabolismu jak stejně velcí jednobuněční“

jednobuněční (1m, pro krychli)
povrch – 6m^2 ($6 \times 1 \times 1$)

mnohobuněční (1m, pro krychli, 1000 buněk)
povrch – 60m^2 ($1000 \times (6 \times 0,1 \times 0,1)$)

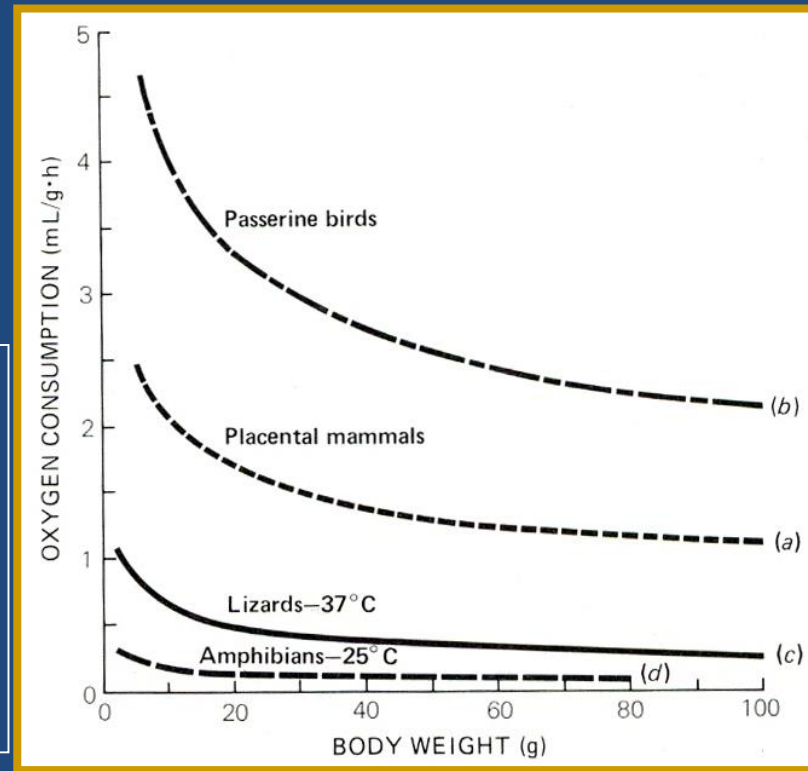
=> ~ 10x (9,8x) větší metabolismus





Celkově je intenzita metabolismu lineárně úměrná velikosti organismu relativně, však menší organismy mají intenzitu metabolismu vyšší.

Pro konstitutivně endotermní organismy jsou ~1.5 - 2g pravděpodobně mezní hmotností pro zachování homeostáze (netopýrek thajský, bělozubka nejmenší a kolibřík (*Mellisuga helenae*)).

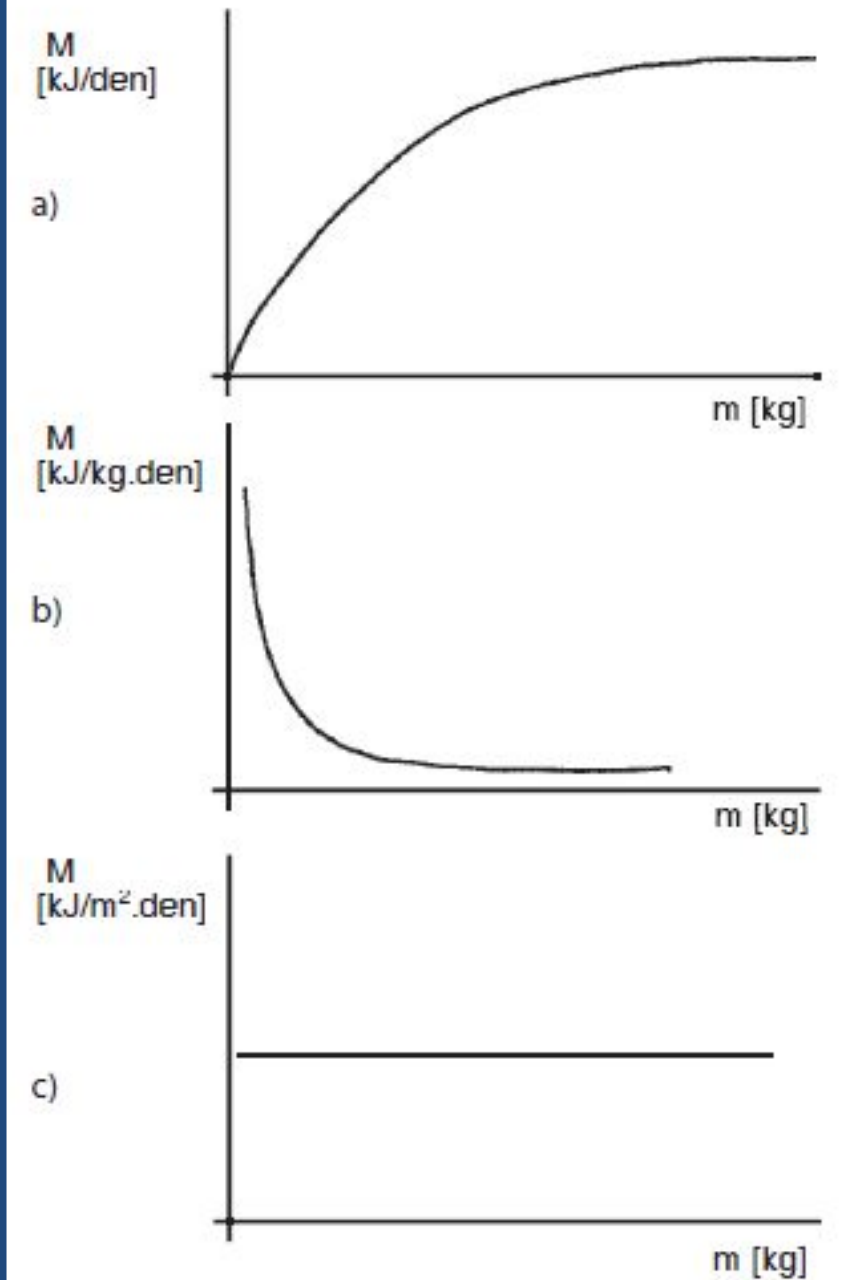


Změny v intenzitě metabolismu

a) **Celková** intenzita metabolismu roste s rostoucí hmotností

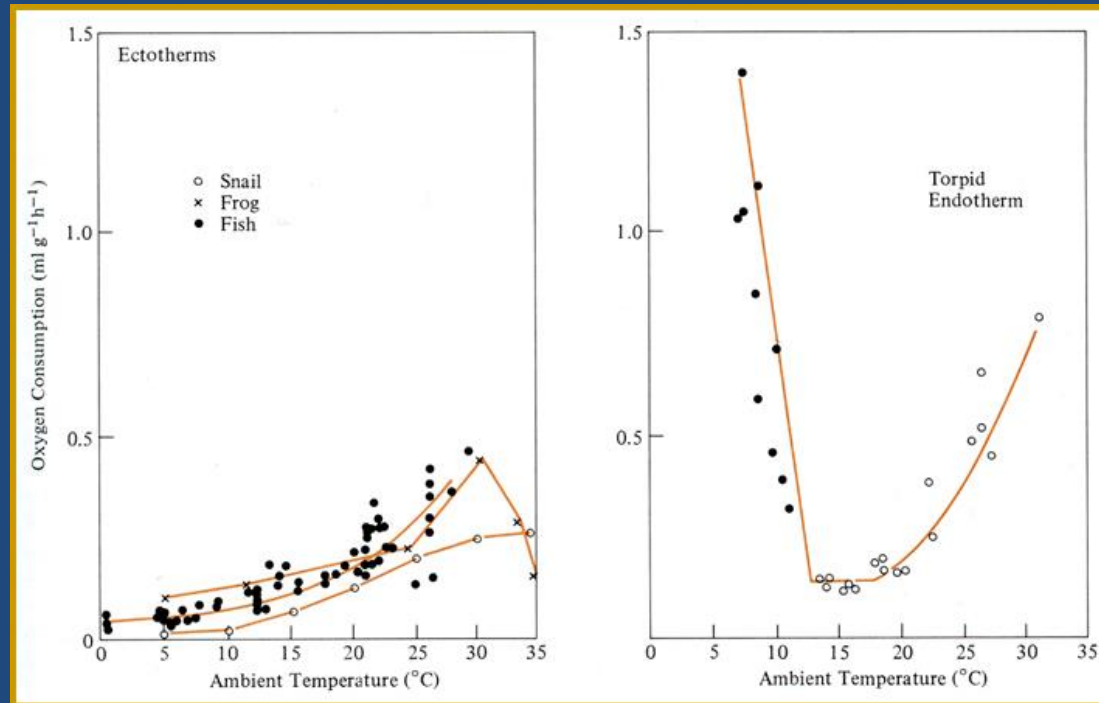
b) **Relativní** intenzita metabolismu (kJ/kg) **klesá** s rostoucí hmotností

c) **Relativní** intenzita metabolismu na plochu povrchu těla (kJ/m²) je **konstatní** i s rostoucí hmotností



REGULACE INTENZITY METABOLISMU

1) Teplota okolí



2) Specificko-dynamický účinek potravy (SDÚ)

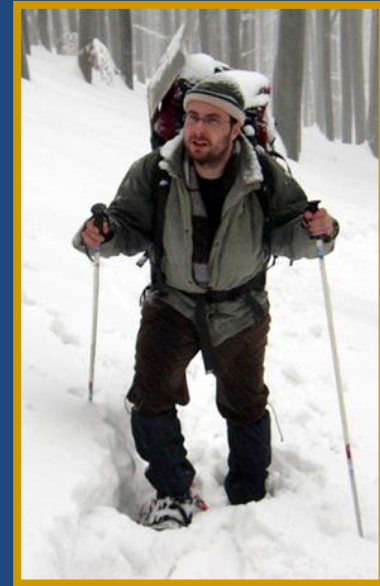
- intenzita trávicích pochodů – spotřeba energie pro syntézy, přeměny,...
- nejvíce při příjmu a metabolismu (ornithinový cyklus) proteinů

3) Fyziologické a patofyziologické faktory

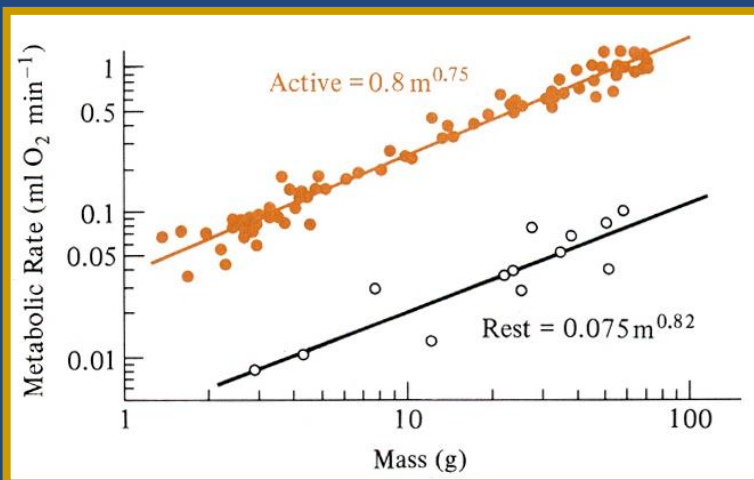
- Změny v průběhu ontogeneze, hladovění, gravidita, laktace,...

4) Svalová práce

- **savci** mají schopnost zvýšit metabolismus (spotřeba O_2 při maximální aktivitě oproti spotřebě O_2 pro bazální metabolismus) < 4 kg, ~ 8.3x; větší savci (pes, člověk, kůň) ~ 11.5x
- **ektotermové** mají schopnost zvýšit metabolismus 5 – 10x



Intenzita metabolismu u ropuchy *Bufo boreas* v klidu a v průběhu aktivity v závislosti na její velikosti



Human basal metabolic rate and metabolic rate with various forms of graded activity. Values are $J \text{ min}^{-1}$. (Data from Passmore and Durnin 1955.)

Basal	4.2
Lying at ease	6.3
Sitting at ease	6.7
Standing at ease	7.1
Walking: 1 km hr ⁻¹	8.4
Driving car	11.7
Walking: 4 km hr ⁻¹	14.2
Walking: 6 km hr ⁻¹	20.9
Cricket batting	25.1
Walking: + 15% incline/3 km hr ⁻¹	26.4
Tennis	29.7
Walking: 8 km hr ⁻¹	33.5
Rapid marching	40.6
Squash	42.7
Climbing vertical ladder	48.1
Walking in loose snow: 20 kg load	84.5
Ax work: 51 blows min ⁻¹	100.9
Carrying 60 kg upstairs	128.4