



Zachodniopomorski
Uniwersytet Technologiczny

BIOCHEMIA

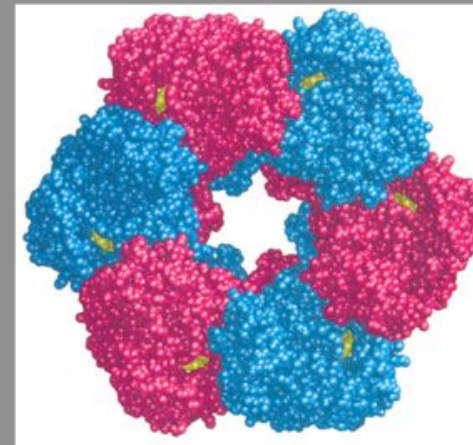
Kierunek: **Technologia Żywności**

i Żywnienie Człowieka

semestr III

Wykład 12

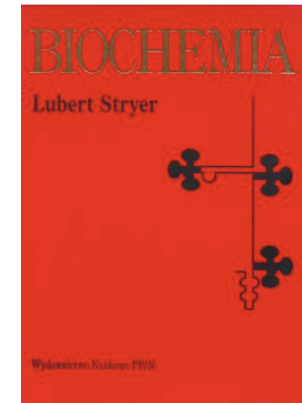
Integracja metabolizmu



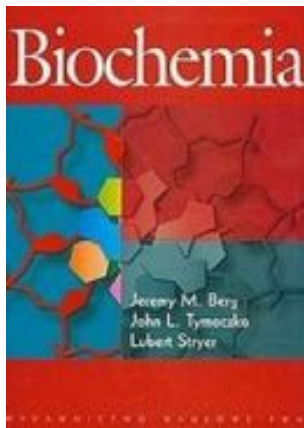
Zakres materiału BIOSYNTETA III

BIOSYNTETA ELEMENTÓW BUDULCOWYCH

30. Integracja metabolizmu



Biochemia, Autor: Lubert Stryer,
PWN Warszawa 1999



Biochemia, Autor: Jeremy Berg, Lubert Stryer,
John L. Tymoczko, PWN Warszawa 2005

BIOSYNTETA ELEMENTÓW BUDULCOWYCH

30. Integracja metabolizmu

Podsumowanie uniwersalnych elementów metabolizmu

1. **Strategia metabolizmu** sprowadza się do syntezy ATP, wytwarzania potencjału redukcyjnego i syntezy elementów budulcowych do różnego rodzaju biosyntezy.
 1. Uniwersalnym wymiennikiem energii jest **ATP**.
 2. **ATP** jest wytwarzany podczas utleniania cząsteczek takiego materiału energetycznego jak **glukoza, kwasy tłuszczowe i aminokwasy**.
 3. **Głównym donorem elektronów** w biosyntezach redukcyjnych jest **NADP**.
 4. **Biocząsteczki** są zbudowane ze stosunkowo małego zestawu elementów budulcowych.
 5. **Szlaki biosyntezy** różnią się prawie zawsze od **szlaków rozkładu**.

Podsumowanie uniwersalnych elementów metabolizmu

1. Wspólnym intermediatem większości reakcji utleniania jest **acetylo-CoA**.
2. **Jednostka** acetylowa ulega całkowitemu **utlenianiu do CO₂** w **cyklu kwasu cytrynowego** i równocześnie tworzy się **NADH** i **FADH₂**. Związki te **przenoszą elektrony** o wysokim potencjale na **łańcuch oddechowy**.
3. **Przepływ elektronów** przez ten łańcuch **do O₂** prowadzi z kolei do **pompowania elektronów** w poprzek wewnętrznej **błony mitochondrialnej**.
4. Utworzony **gradient protonowy** jest następnie wykorzystany do **syntezy ATP**.
5. **ATP** powstaje także podczas **glikolizy**, ale w ilościach znacznie mniejszych niż dzięki **fosforylacji oksydacyjnej**.
6. **Utlenianie glukozy do pirogronianu** dostarcza tylko dwóch cząsteczek ATP, natomiast **całkowite utlenienie glukozy do CO₂** daje 30 (lub 32) ATP.
7. **Glikoliza** może jednak przebiegać szybko przez krótki czas nawet w warunkach beztlenowych, w przeciwieństwie do fosforylacji oksydacyjnej wymagającej stałego dopływu O₂.

Kontrola reakcji metabolicznych

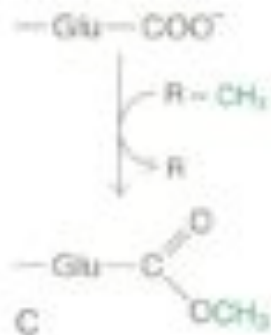
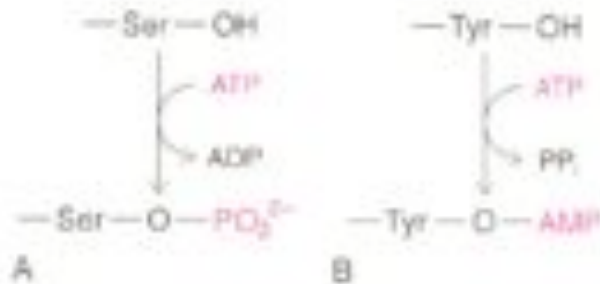
1. Zasadnicza strategia metabolizmu sprowadza się do **wytwarzania ATP**, potencjału redukcyjnego oraz elementów budulcowych niezbędnych do różnego rodzaju biosyntezy.
2. Kontrola skomplikowanej sieci reakcji, jaka jest **metabolizm**, polega na:
 - **interakcjach allosterycznych** (reakcje z udziałem enzymów),
 - odwracalnych **modyfikacjach kowalencyjnych**,
 - zmianach ilości enzymów,
 - **kompartmentacji** i wzajemnych oddziaływaniach organów o różnych funkcjach metabolicznych.

1. Interakcje allosteryczne – udział enzymów

1. W większości szlaków metabolicznych o przepływie cząsteczek decyduje przede wszystkim **ilość i aktywność niektórych enzymów**, a w mniejszym stopniu - dostępność substratów.
2. Potencjalnymi miejscami kontroli są wszystkie reakcje praktycznie nieodwracalne.
3. Szczególnie ważnym punktem kontroli jest **pierwsza reakcja nieodwracalna**, decydujący etap całego szlaku.
4. **Enzymy** katalizujące takie etapy są regulowane **allosterycznie**, czego przykładem może być fosfofruktokinaza w glikolizie lub karboksylaza acetylo-CoA w syntezie kwasów tłuszczowych.
5. Późniejsze nieodwracalne reakcje określonego szlaku mogą także podlegać kontroli. **Interakcje allosteryczne** umożliwiają enzymom szybkie wykrycie różnorodnych sygnałów i ich wykorzystanie.

2. Modyfikacja kowalencyjna

1. Niektóre **enzymy regulatorowe** podlegają oprócz interakcji allosterycznej dodatkowo kontroli przez **modyfikację kowalencyjną**.
2. Aktywność katalityczna **fosforylasy glikogenowej** jest stymulowana przez **fosforylację**, natomiast aktywność **syntazy glikogenowej** maleje wskutek **fosforylacji**.
3. Przyłączenie i usunięcie takich grup katalizują **specyficzne enzymy**.
4. **Modyfikacje kowalencyjne** kluczowych enzymów metabolizmu są końcowymi etapami kaskad wzmacniających.



Przykłady odwracalnych kowalencyjnych modyfikacji białek:

A - fosforylacja;

B - adenylacja;

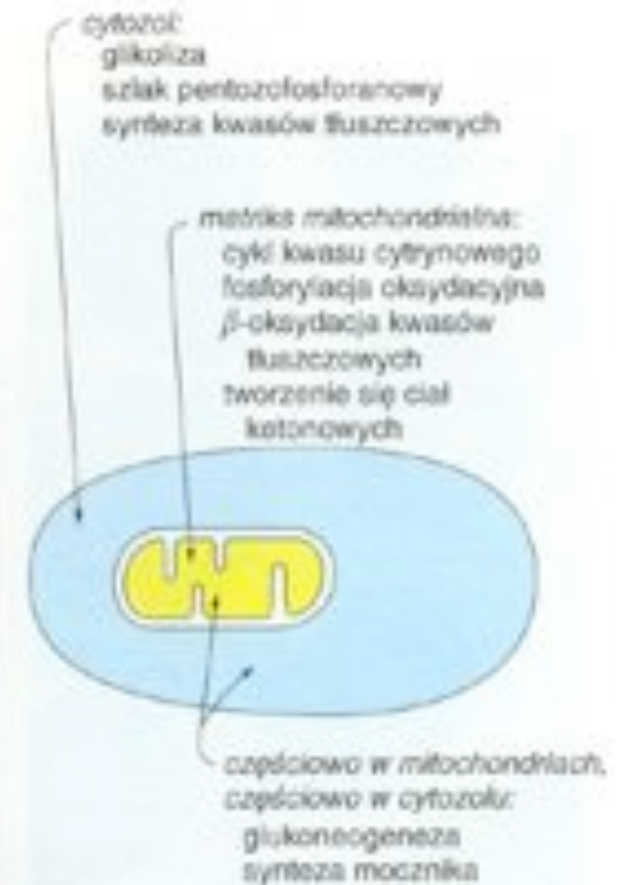
C - karboksymetylacja

3. Stężenie enzymu

1. Ilość enzymów podlega kontroli, podobnie jak ich aktywność.
2. Szybkość syntezy i rozkładu wielu **enzymów regulatorowych** zależy od czynników hormonalnych.

4. Kompartmentacja.

1. Ogólny obraz metabolizmu komórek eukariotycznych w dużym stopniu zależy od obecności **kompartamentów**.
2. Glikoliza, szlak pentozofosforanowy, synteza kwasów tłuszczowych przebiegają w **cytozolu**.
3. Utlenianie kwasów tłuszczowych, cykl kwasu cytrynowego i fosforylacja oksydacyjna zachodzą w **mitochondriach**.
4. Niektóre procesy, takie jak glukoneogeneza i synteza mocznika, zależą od punktów stycznych reakcji przebiegających w obu przedziałach komórkowych.
5. Losy niektórych cząsteczek zależą od tego, czy występują w **cytozolu** czy w **mitochondriach**, i dlatego ich przepływ przez wewnętrzną błonę mitochondrialną jest często regulowany.
6. Na przykład **kwasy tłuszczowe** przenoszone do mitochondriów ulegają szybko degradacji, w przeciwieństwie do kwasów tłuszczowych w cytozolu, które ulegają estryfikacji lub są eksportowane.



Procesy regulacji szlaków metabolicznych

1. Najważniejszym miejscem kontroli szlaku metabolicznego jest zwykle **enzym**, katalizujący kluczowy decydujący etap tego szlaku, czego przykładem może być fosfofruktokinaza w glikolizie lub karboksylaza acetylo-CoA podczas syntezy kwasów tłuszczowych.
2. **Przeciwstawne szlaki** (synteza i rozkład), takie jak glukoneogeneza i glikoliza, są przeciwstawnie regulowane, dzięki czemu zablokowaniu pierwszego z nich towarzyszy duża aktywność drugiego i na odwrót.
3. Inna para przeciwnych reakcji - **synteza i degradacja glikogenu** - jest kontrolowana w skoordynowany sposób przez sygnały hormonalne. Sygnały te, wzmocnione odpowiednią kaskadą reakcji, prowadzi do fosforylacji syntazy glikogenowej i fosforylasy.
4. Role kompartmentacji można zilustrować przeciwieństwem losu kwasów tłuszczowych w cytozolu i w mitochondriach.

Główne szlaki metaboliczne

I. Glikoliza.

1. **Glikoliza** przebiega w **cytozolu** i polega na przekształceniu glukozy w dwie cząsteczki pirogronianu z równoczesnym utworzeniem **dwóch cząsteczek ATP i dwóch NADH**.
2. Aby **glikoliza** mogła przebiegać normalnie, NAD^+ - zużyty w reakcji katalizowanej przez dehydrogenazę aldehydu 3-fosfoglicerynowego - musi być zregenerowany.
3. W **warunkach beztlenowych**, takich jakie panują w bardzo aktywnym mięśniu szkieletowym, dokonuje się to przez redukcje pirogronianu do mleczanu.
4. Innym sposobem regeneracji NAD^+ , wykorzystywanym w **warunkach tlenowych**, jest przeniesienie elektronów z NADH na O_2 za pośrednictwem łańcucha przenośników elektronów.
5. **Glikoliza** służy dwom zasadniczym celom: wytwarzaniu ATP kosztem degradacji glukozy i dostarczaniu szkieletów węglowych do różnych biosyntezy.

Kluczowym enzymem w regulacji **glikolizy** jest **fosfofruktokinaza**



Główne szlaki metaboliczne

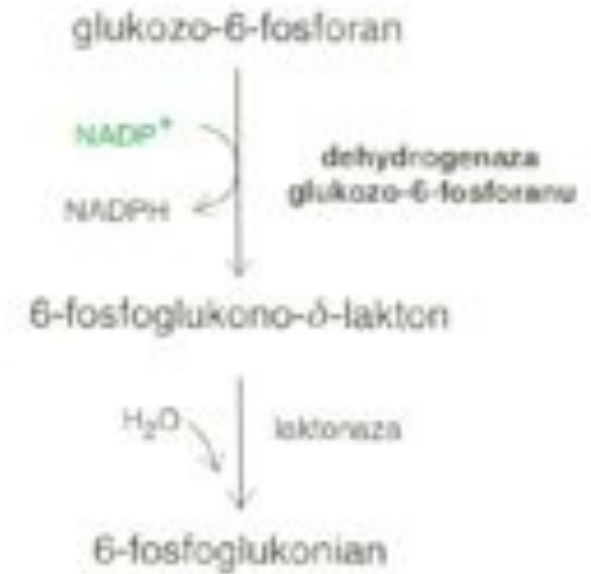
II. Cykl kwasu cytrynowego.

1. Węglowodany, aminokwasy i kwasy tłuszczowe - cząsteczki energetyczne ulegają **utlenieniu** wykorzystując wspólny szlak przebiegający wewnątrz mitochondriów.
2. Większość cząsteczek wchodzi do **cyklu kwasu cytrynowego** w postaci acetylo-CoA. Całkowite **utlenienie** jednostki acetylowej dostarcza jedną cząsteczkę GTP, trzy cząsteczki NADH i jedną FADH₂.
3. Następnie cztery pary elektronów są przekazywane przez **łańcuch oddechowy** na cząsteczkę O₂, co prowadzi do wytworzenia się gradientu protonowego w poprzek błony mitochondrialnej, który napędza syntezę dziewięciu cząsteczek ATP.
4. **NADH i FADH₂** mogą być utlenione tylko wtedy, jeśli równocześnie następuje fosforylacja ADP do ATP.
5. To ściśle sprzężenie, nazywane **kontrolą oddechową**, zapewnia taka szybkość działania cyklu kwasu cytrynowego, jaka odpowiada zapotrzebowaniu na ATP.

Główne szlaki metaboliczne

III. Szlak pentozofosforanowy.

1. Jest to seria reakcji przebiegających w **cytozolu**, której celem jest **wytwarzanie NADPH**, niezbędnego do biosyntezy redukcyjnych, oraz produkcja rybozo-5-fosforanu, potrzebnego do biosyntezy nukleotydów.
2. Podczas przekształcenia glukozy-6-fosforanu w rybozo-5-fosforan powstają dwie cząsteczki NADPH.
3. Etapem decydującym o szybkości całego szlaku jest dehydrogenacja glukozy-6-fosforanu.
4. Reakcja ta jest kontrolowana przez stężenie NADP⁺, akceptora elektronów.



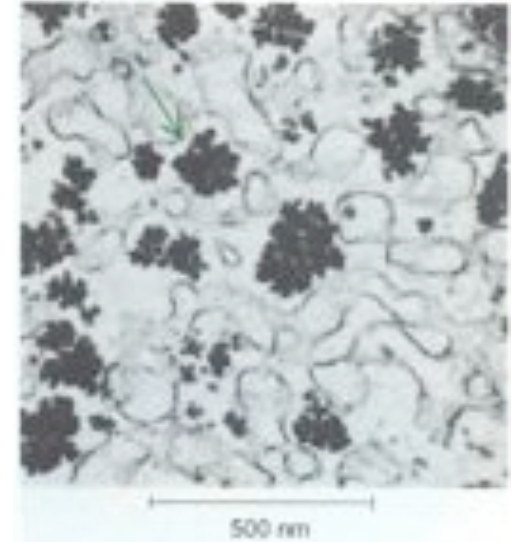
IV. Glukoneogeneza.

1. Niecukrowcowe prekursory, takie jak mleczan, glicerol lub aminokwasy mogą być przekształcone w **wątrobie i nerkach** w **glukozę**.
2. Głównym punktem wejścia substratów do tego szlaku jest **pirogonian**, który w mitochondriach ulega karboksylacji z utworzeniem **szczawiooctanu**.
3. **Szczawiooctan** jest następnie dekarboksylowany i fosforylowany w **cytozolu**, co prowadzi do fosfoenolpirogonianu.

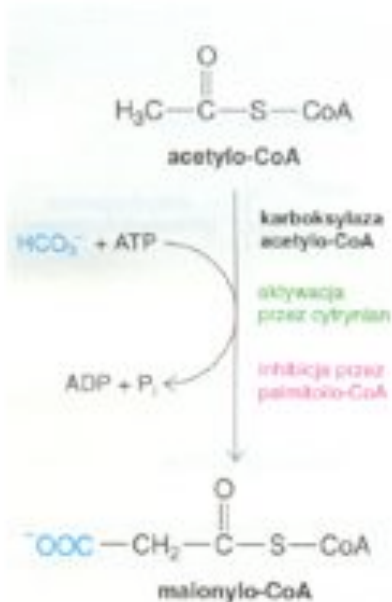
Glówne szlaki metaboliczne

V. Synteza i rozkład glikogenu.

1. **Glikogen** jest rozgałęzionym polimerem zbudowanym z reszt glukozy, który spełnia funkcje rezerwy energetycznej łatwo ulegającej uruchomieniu.
2. Aktywowanym intermediatem w jego syntezie jest **UDP-glukoza**, powstająca z glukozy-1-fosforanu i UTP. Przeniesienie reszt glukozy z UDP-glukozy na hydroksyl końcowej reszty rosnącego łańcucha polisacharydu katalizuje **syntaza glikogenowa**.
3. Rozkład glikogenu przebiega inną drogą niż jego synteza. **Fosforylaza** katalizuje fosforolityczne rozszczepienie glikogenu prowadzące do glukozy-1-fosforanu.



Glikogen w wątrobie



VI. Synteza i rozkład kwasów tłuszczowych.

1. **Synteza kwasów tłuszczowych** przebiega w **cytozolu** i odbywa się przez dołączenie dwuwęglowych jednostek do rosnącego łańcucha związanego z białkowym nośnikiem grup acylowych.
2. Aktywny intermediat, **malonylo-CoA**, powstaje w wyniku karboksylacji **acetylo-CoA**. Grupy acetylowe są przenoszone z mitochondriów do cytozolu przez czółenko cytrynianowo-jablczanowe.
3. **Cytrynian** w cytozolu stymuluje **karboksylazę acetylo-CoA**, enzym katalizujący kluczowy etap reakcji. Jeśli **ATP** i **acetylo-CoA** występują w nadmiarze, wzrasta stężenie cytrynianu, co przyspiesza szybkość syntezy kwasów tłuszczowych.

Skrzyżowania torów metabolicznych

Trzy **kluczowe skrzyżowania torów metabolicznych** związanych z: gluko-6-fosforanem, pirogronianem i acetylo-CoA.

I. Gluko-6-fosforan.

1. Glukoza wnikająca do komórki ulega szybko **fosforylacji** do gluko-6-fosforanu i dalej może być magazynowana w postaci **glikogenu**, degradowana do pirogronianu lub przekształcana w rybozo-5-fosforan.
2. **Glikogen** tworzy się, gdy jest nadmiar gluko-6-fosforanu i ATP.
3. Jeśli natomiast istnieje zapotrzebowanie na ATP i szkielety węglowe do różnych biosyntezy, to **gluko-6-fosforan** jest kierowany do szlaku glikolitycznego.



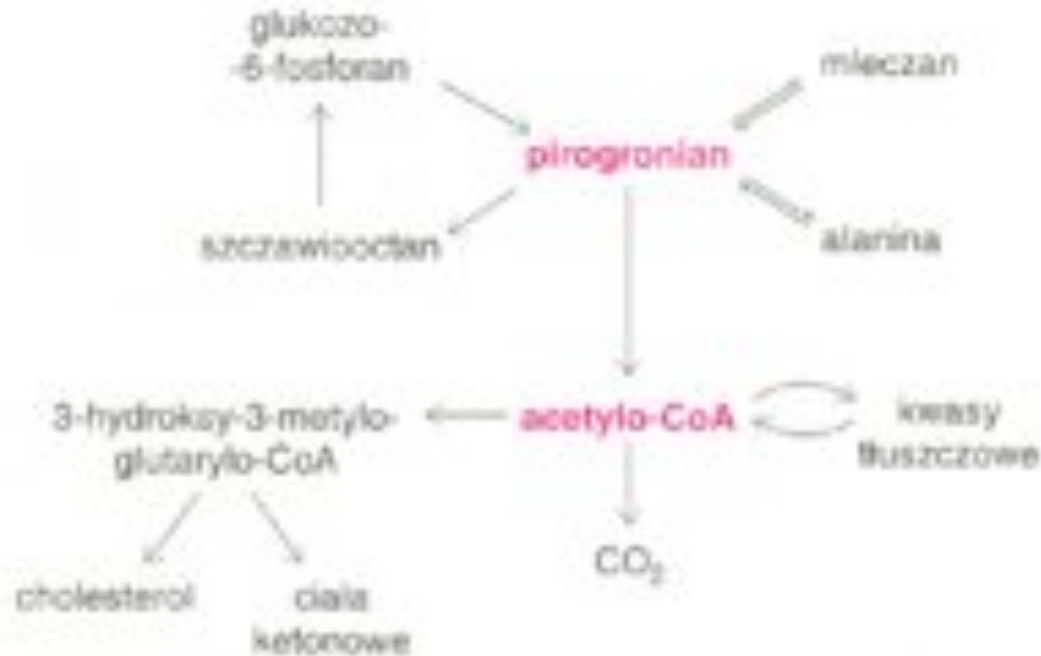
Skrzyżowania torów metabolicznych

II. Pirogronian.

1. **Pirogronian**, trójwęglowy α -ketokwas powstaje przede wszystkim z glukozy-6-fosforanu, alaniny i mleczanu (zredukowanej formy pirogronianu).
2. Łatwa redukcja **pirogronianu**, katalizowana przez **dehydrogenazę mleczanową**, służy do regeneracji NAD^+ , umożliwiając ciągły przebieg glikolizy w warunkach beztlenowych.
3. **Mleczan** tworzący się w aktywnej tkance, takiej jak kurczący się mięsień, jest następnie w wątrobie utleniany z powrotem do pirogronianu.
4. Sensem tej przemiany jest zyskanie na czasie przez pracujące mięśnie oraz przerzucenie części obciążenia metabolicznego z mięśni na wątrobę.
5. Inna łatwo odwracalna reakcja zachodząca w cytozolu jest **transaminacja pirogronianu** (α -ketokwasu) prowadząca do utworzenia **alaniny**.
6. Kilka aminokwasów może się przekształcać do pirogronianu.
7. Tak więc **transaminacja** jest ważnym połączeniem metabolizmu aminokwasów z metabolizmem węglowodanów.
8. Trzecim kierunkiem przemian pirogronianu jest jego **karboksylacja**, prowadząca do szczawiooctanu. Reakcja ta zachodzi w mitochondriach i wraz z następną przemianą szczawiooctanu w fosfoenolopirogronian stanowi obejście nieodwracalnego etapu glikolizy, dzięki czemu możliwa jest synteza glukozy z pirogronianu.
9. Czwartym kierunkiem jest ścieżka prowadząca do acetylo-CoA. Ta nieodwracalna reakcja zachodząca wewnątrz mitochondriów jest decydującą reakcją metabolizmu: kieruje ona atomy węgla cukrowców i aminokwasów do utlenienia w cyklu kwasu cytrynowego lub do syntezy lipidów.

Skrzyżowania torów metabolicznych

II. Pirogronian.



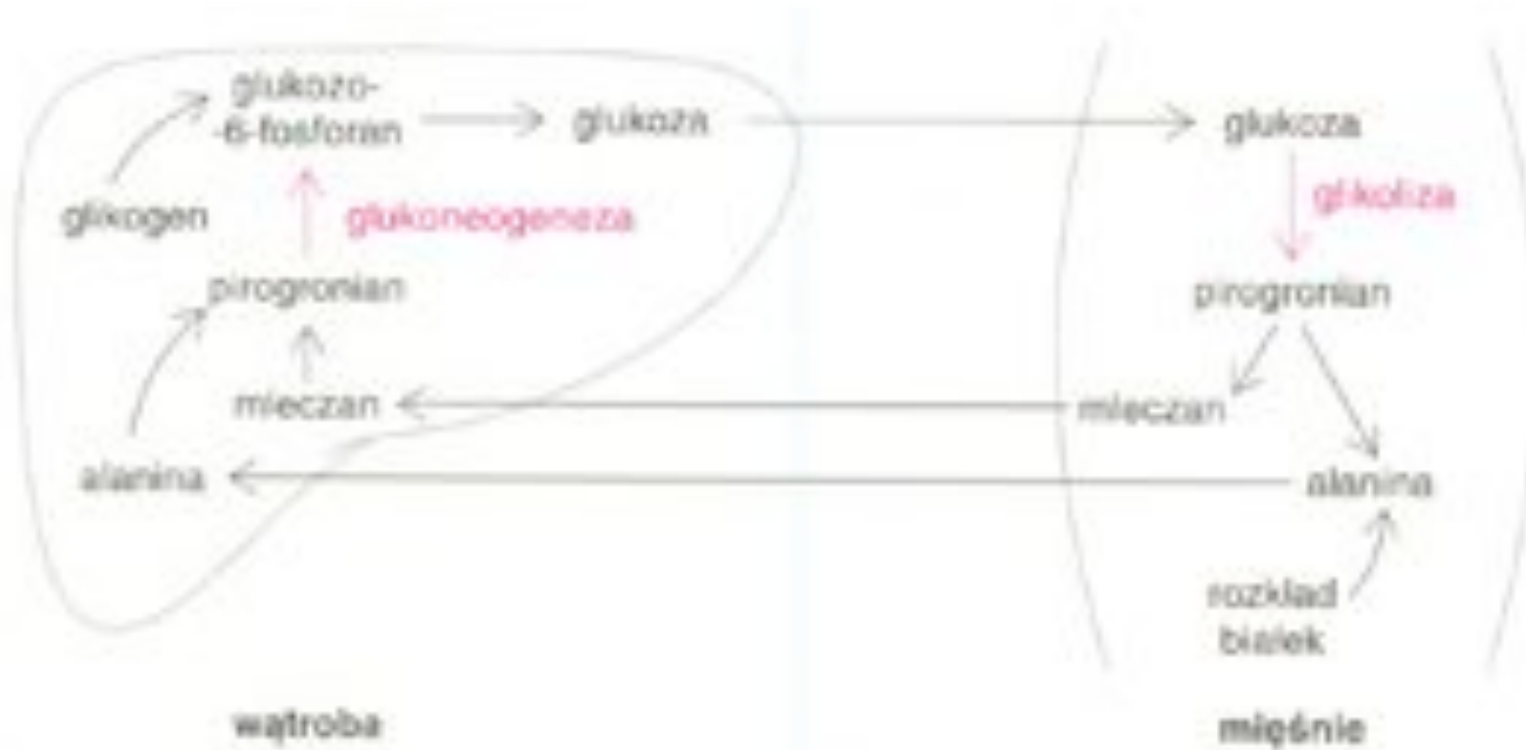
III. Acetylo-CoA.

1. Głównym źródłem tej aktywowanej dwuwęglowej jednostki jest dekarboksylacja oksydacyjna pirogronianu oraz β -oksydacja kwasów tłuszczowych.
2. Acetylo-CoA może powstawać też z keto-gennych aminokwasów.
3. **Reszta acetylowa** może ulec całkowitemu utlenieniu do CO_2 w cyklu kwasu cytrynowego, lub z trzech cząsteczek acetylo-CoA może powstać 3-hydrokso-3-metyloglutarylo-CoA, będący prekursorem cholesterolu i ciał ketonowych.
4. Trzecim głównym kierunkiem przemian acetylo-CoA jest jego eksport, w formie cytrynianu, do cytozolu, gdzie jest wykorzystywany do syntezy kwasów tłuszczowych.

Metabolizm a miejsce jego występowania....

1. Bardzo różni się obraz metabolizmu w mózgu, mięśniach, tkance tłuszczowej i w wątrobie.
2. Dla mózgu osób dobrze odżywionych jedynym paliwem jest **glukoza**, natomiast w okresie głodowania dominującym rodzajem paliwa są ciała ketonowe (acetoocetan i 3-hydroksymaślan).
3. **Mięśnie** wykorzystują jako paliwo glukozę, kwasy tłuszczowe i ciała ketonowe, a ponadto syntetyzują glikogen jako rezerwę paliwa na własne potrzeby.
4. **Tkanka tłuszczowa** jest wyspecjalizowana w syntezie, magazynowaniu i mobilizacji triacylogliceroli.
5. Funkcja wątroby polega na wspieraniu aktywności metaboliczną innych organów. Aby sprostać zapotrzebowaniu innych organów na glukozę, wątroba może w krótkim czasie zmobilizować zapasy energetyczne zgromadzone w formie glikogenu lub przeprowadzić glukoneogenezę.
6. **Wątroba** pełni też centralną rolę w regulacji metabolizmu lipidów. W warunkach dostatku materiałów energetycznych w organizmie wątroba syntetyzuje, estryfikuje i wysyła do tkanki tłuszczowej kwasy tłuszczowe w postaci lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL).
7. W okresie postu natomiast przekształca kwasy tłuszczowe w ciała ketonowe. Aktywność metaboliczna różnych organów integrują hormony.

Wymiana metabolitów – mięśnie - wątroba



Przemiany w komórkach tłuszczowych

1. **Tkanka tłuszczowa** jest wyspecjalizowana w estryfikacji kwasów tłuszczowych i ich uwalnianiu z triacylogliceroli.
2. Głównym miejszem syntezy kwasów tłuszczowych u człowieka jest **wątroba**, natomiast zasadniczym zadaniem metabolicznym tkanki tłuszczowej jest aktywacja tych kwasów i następnie przeniesienie powstałych pochodnych CoA na glicerol.



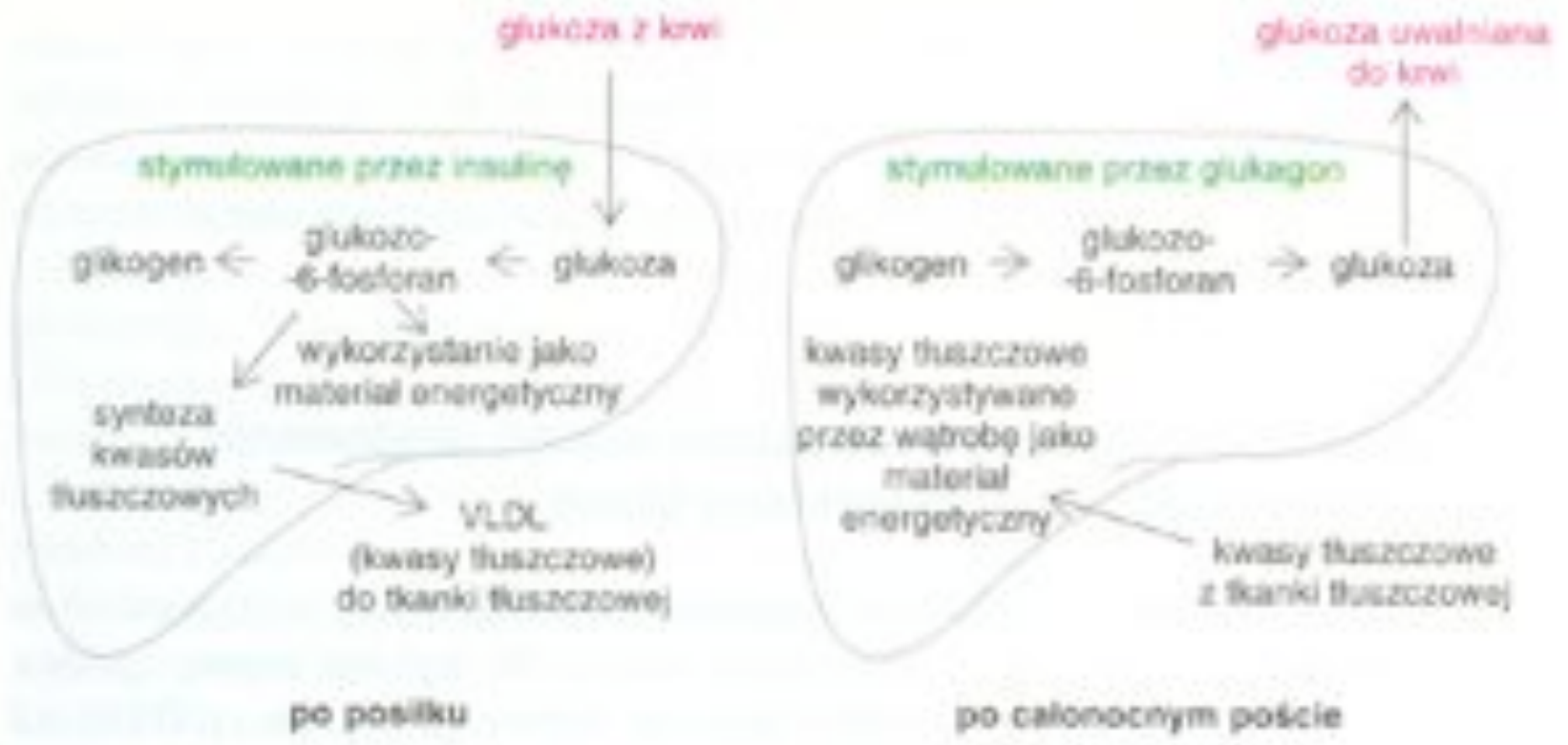
Sytość- głód

1. Stan sytości sygnalizuje **insulina** - stymuluje ona syntezę glikogenu, triacylogliceroli i białek.
2. Małe stężenie glukozy we krwi sygnalizuje natomiast glukagon; stymuluje on rozkład glikogenu i glukoneogenezę w wątrobie i hydrolizę triacylogliceroli w tkance tłuszczowej.
3. Wpływ **adrenaliny** i **noradrenaliny** na metabolizm substratów energetycznych jest podobny do efektów **glukagonu**, lecz hormony te działają raczej na mięśnie niż na wątrobę.
4. Stężenie glukozy we krwi dobrze odżywionego człowieka waha się w granicach od 80 mg/100 ml (4,4 mM) do 120 mg/100 ml (6,7 mM).
5. Zwiększenie zawartości glukozy we krwi, następujące po spożyciu posiłku, powoduje większe wydzielanie insuliny, a mniejsze - glukagonu. W rezultacie nasila się synteza glikogenu w wątrobie i w mięśniach, a ponadto zwiększone wnikanie glukozy do tkanki tłuszczowej dostarcza jej glicerolo-3-fosforanu, niezbędnego do syntezy triacylogliceroli.
6. Po kilku godzinach efekty te ulegają odwróceniu: wskutek zmniejszenia się stężenia glukozy we krwi następuje jej uwalnianie z glikogenu i synteza przez glukoneogenezę, a hydroliza triacylogliceroli prowadzi do uwalniania kwasów tłuszczowych. Wówczas wątroba i mięśnie zużywają na swoje potrzeby energetyczne kwasy tłuszczowe zamiast glukozy, ta ostatnia natomiast zostaje zachowana dla mózgu i innych tkanek, dla których jest niezbędnym substratem energetycznym.

Adaptacja metabolizmu

1. W okresie głodowania następuje odpowiednia adaptacja metabolizmu, tak by zminimalizować rozkład białek.
2. Po kilku dniach głodowania w **wątrobie** tworzą się z kwasów tłuszczowych duże ilości ciał ketonowych, uwalnianych następnie do krwi.
3. Po kilku tygodniach głodowania **ciała ketonowe** stają się głównym paliwem dla mózgu.
4. Zmniejszone w ten sposób zapotrzebowanie na glukozę obniża szybkość degradacji białek w mięśniach i dzięki temu wzrasta prawdopodobieństwo utrzymania się głodującego organizmu przy życiu.
5. Maksymalny wydatek siły potrzebny podczas intensywnych ćwiczeń zależy od selekcji odpowiednich materiałów energetycznych i integracji wykorzystania substratów.
6. 100-metrowy bieg sprinterski może dojść do skutku dzięki zapasom ATP, fosfokreatyny i glikolizie beztlenowej.
7. Natomiast dla biegu maratońskiego, procesu zdecydowanie tlenowego, potrzebne jest połączenie energii wyzwolonej z utlenienia zarówno glikogenu mięśniowego, jak i kwasów tłuszczowych pochodzących z tkanki tłuszczowej.

Regulacja stężenia glukozy przez wątrobę



Cukrzyca

1. **Cukrzyca**, najpoważniejsza **choroba metaboliczna**, jest wynikiem niedostępności **insuliny** w procesach metabolicznych oraz skutkiem nadmiaru ilości glikogenu w stosunku do potrzeb chorego.
2. Niedobór **insuliny** zaburza przenikanie glukozy do komórek oraz jej wykorzystywanie. Nadmiar **glukagonu** powoduje nasilenie tworzenia się glukozy w wątrobie.
3. Zwiększone **stężenie glukozy** we krwi prowadzi do wydalania dużych ilości glukozy w moczu oraz do mobilizacji triacylogliceroli i zwiększenia **stężeń ciał ketonowych** powyżej poziomu prawidłowego.
4. Uderzającą cechą cukrzycy jest zamiana **substratu energetycznego** z węglowodanów na tłuszcze.
5. Przyspieszone tworzenie się **ciał ketonowych** może prowadzić do kwasicy, śpiączki i śmierci, jeśli w **cukrzycy insulinozależnej** chorzy są nie leczeni.
6. **Hemoglobina A_{1c}**, koniugat utworzony w wyniku nieenzymatycznego przyłączenia glukozy do końcowej grupy aminowej, jest pożytecznym wskaźnikiem stężenia cukru we krwi w ciągu kilku tygodni.

KONIEC!!!!

Do samodzielnego uzupełnienia:

- DNA i RNA: cząsteczki dziedziczności
- Geny: replikacja i ekspresja

POWODZENIA NA EGZAMINIE