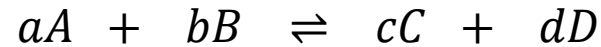


# Bioenergetika

---

Za žive organizme veljajo zakoni termodinamike. Živi organizmi lahko energijo pretvarjajo iz ene oblike v drugo, ne morejo pa je ustvariti ali izničiti. Sposobno so sprejeti uporabno energijo iz okolja in odvečno vrniti v okolje v obliki toplote. Pri procesu pretvarjanja energije povečujejo entropijo (vesolja).

Za splošno kemijsko reakcijo:



velja, da bo potekala spontano do vzpostavitve ravnotežja, ki je določeno z ravnotežno konstanto.

Mera za spontanost je Gibbsova prosta energija:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

$$\Delta G < 0 \quad \text{spontan proces}$$

$$\Delta G = 0 \quad \text{sistem v ravnotežju}$$

$$\Delta G > 0 \quad \text{nespontan proces}$$

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln K$$

$$\Delta G = 0 \quad \Rightarrow \quad \Delta G^0 = -RT \ln K = -RT \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

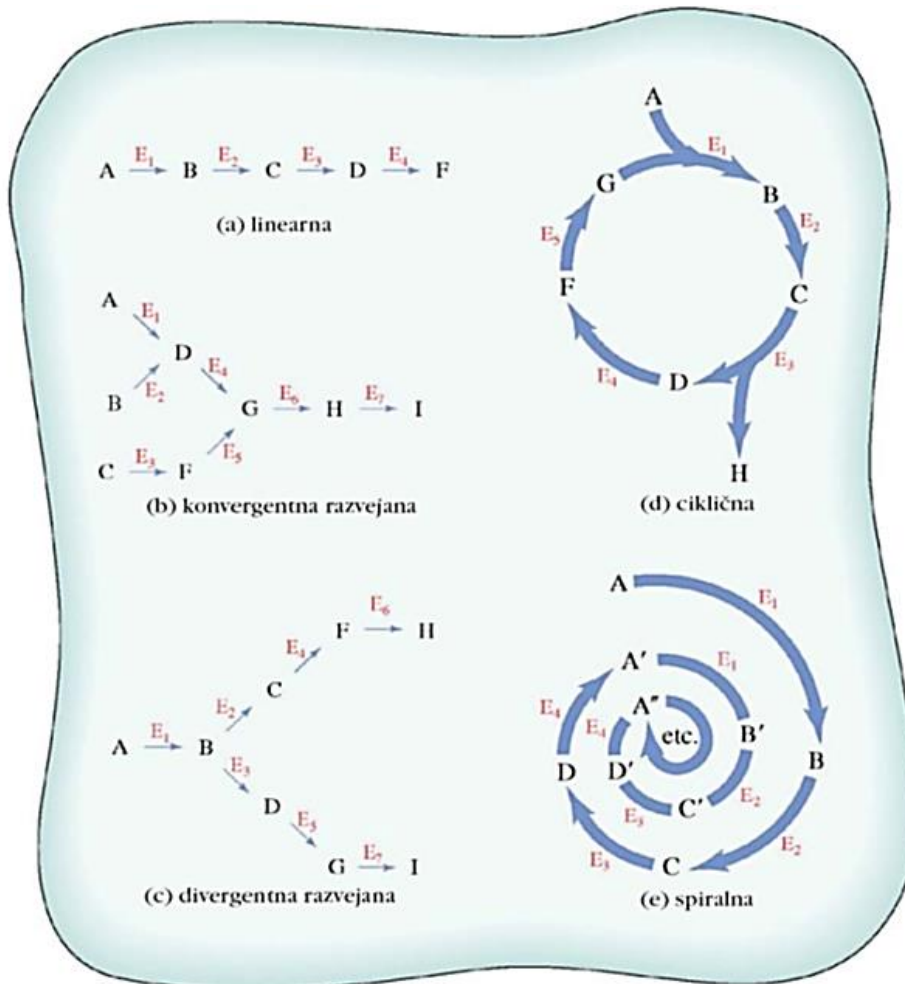
Zgornje zveze uporabljamo za preračunavanje energije reakcij iz ravnotežnih konstant in obratno.

V celicah je položaj ravnotežja kemijskih reakcij odvisen od lokalnih koncentracij reaktantov in produktov.

# Celični metabolizem

**Metabolizem** so procesi pridobivanja, shranjevanja, pretvorbe in uporabe energije.

**Metabolične reakcije** v celici potekajo po različnih **metaboličnih poteh** = zaporedjih reakcij, ki potekajo z nekim namenom.



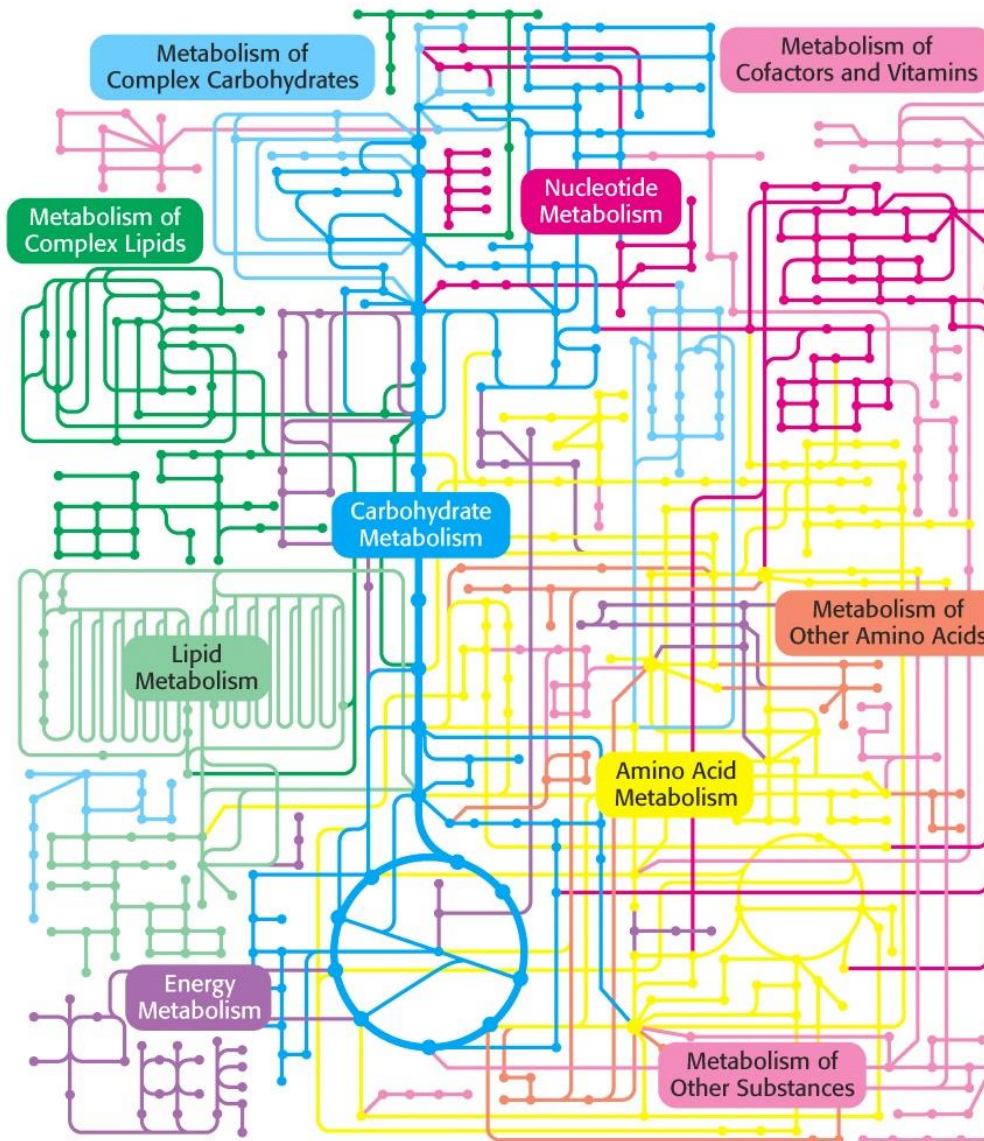
Metabolične poti imajo lahko različne *oblike*.

A, B, C, D, .... **metaboliti** – vmesni produkti metabolnih poti

E .... encimi

# Metabolične poti v človeški celici

Metabolične reakcije v celici potekajo po različnih metaboličnih poteh.



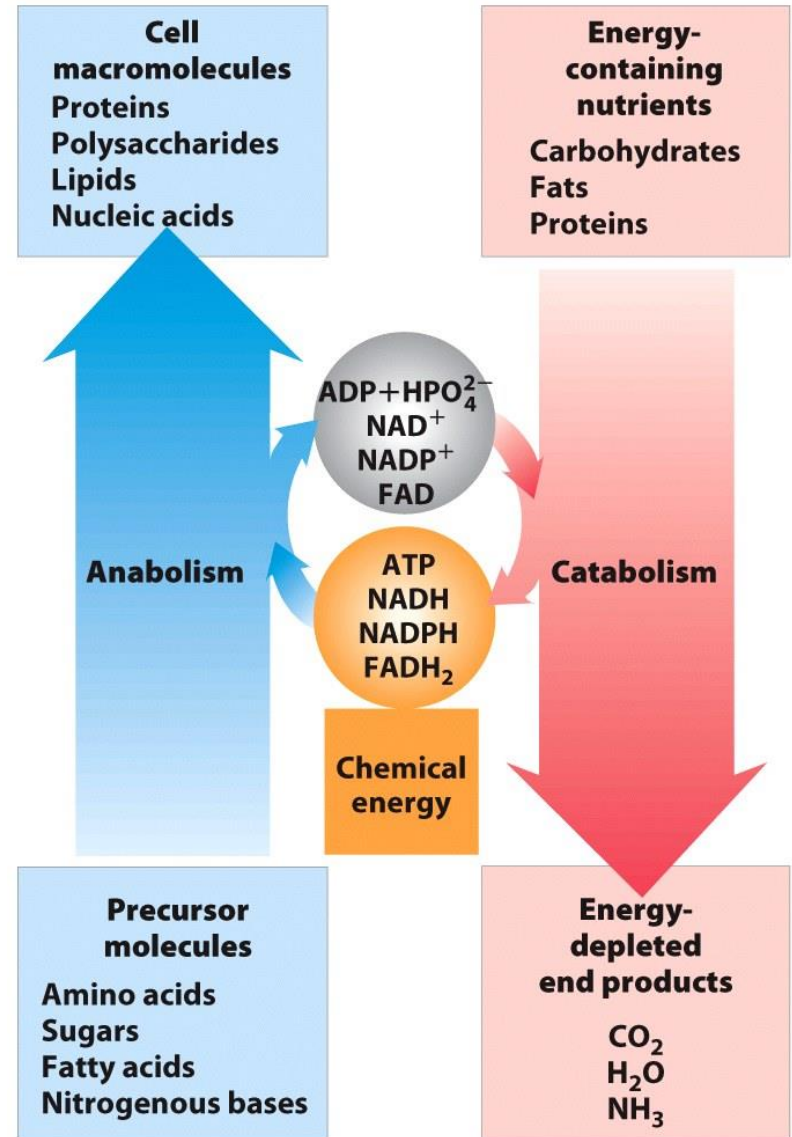
# Celični metabolizem

Osnovna dela metabolizma sta:

**Katabolizem** - razgradnja bioloških molekul. Kemijski proces v celoti je oksidacija. Nastanejo reducirani koencimi (NADH, NADPH, FADH<sub>2</sub>). Nastaja ATP. Kemijska energija se sprošča.

**Anabolizem** - sinteza bioloških molekul. Kemijski proces v celoti je redukcija. Nastanejo oksidirani koencimi (NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup>, FAD). ATP in kemijska energija se porabljata.

Katabolizem in anabolizem sta med seboj povezana preko „*energijskega cikla ATP*“.



Part II figure 3

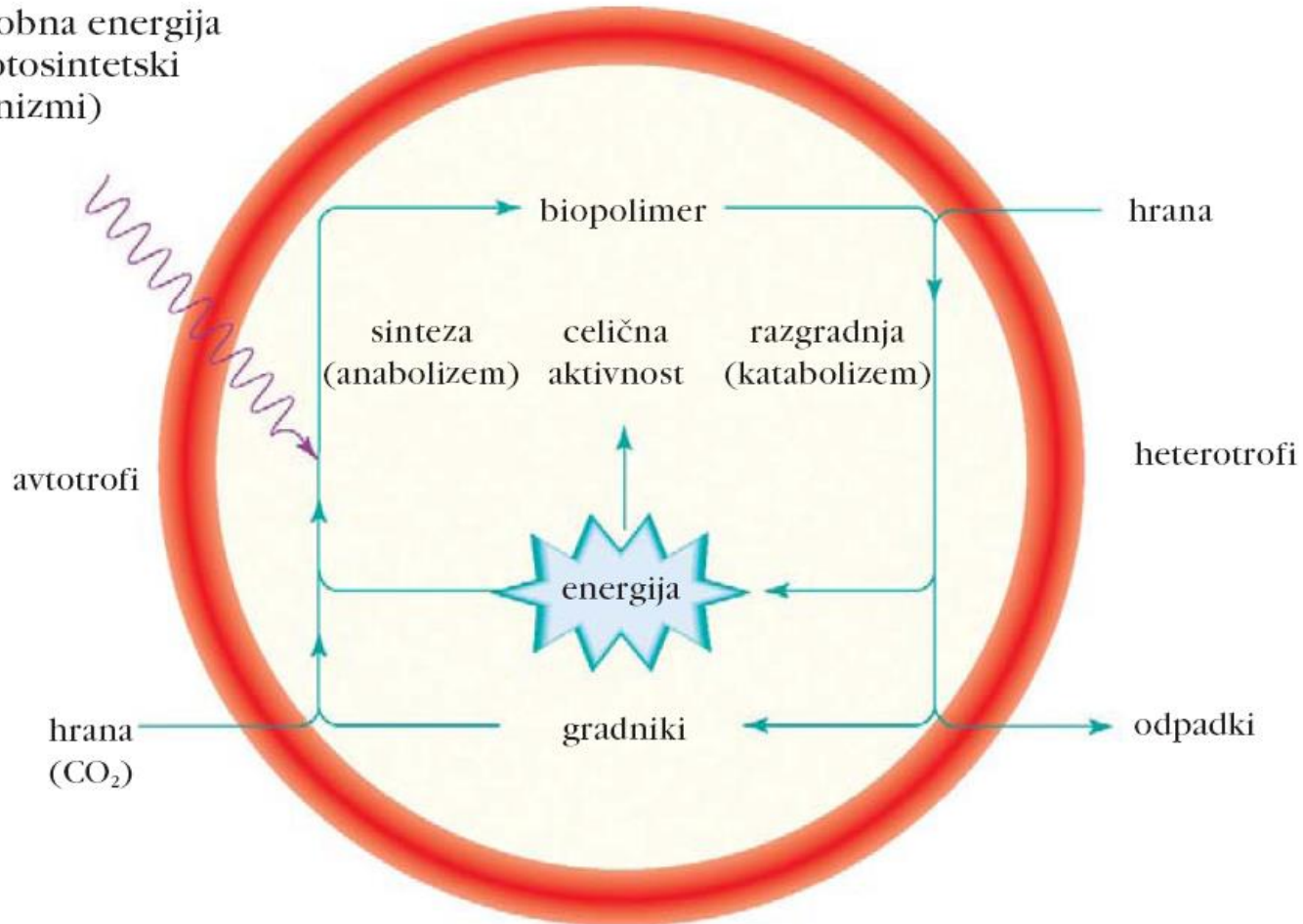
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

# Celični metabolizem

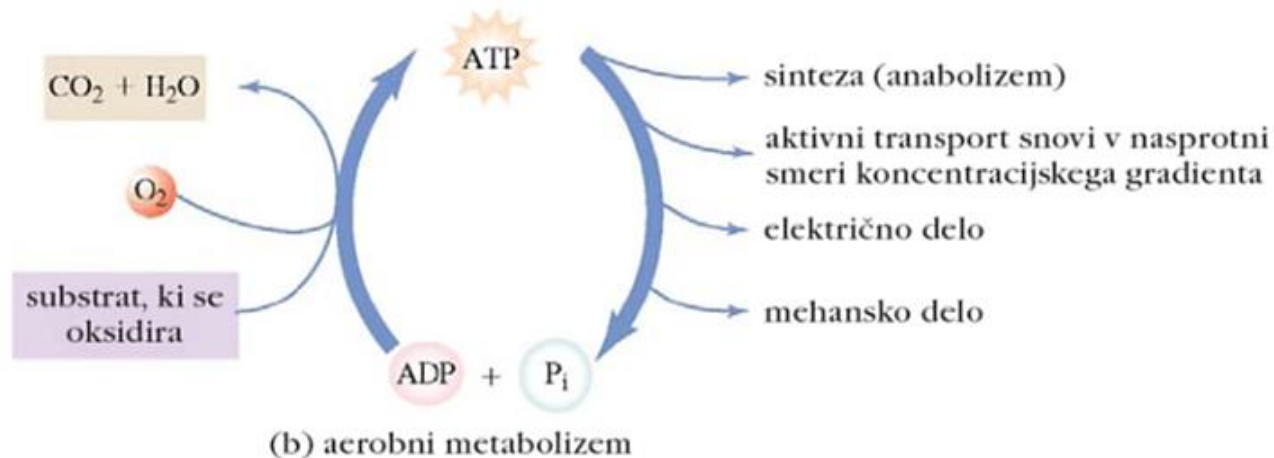
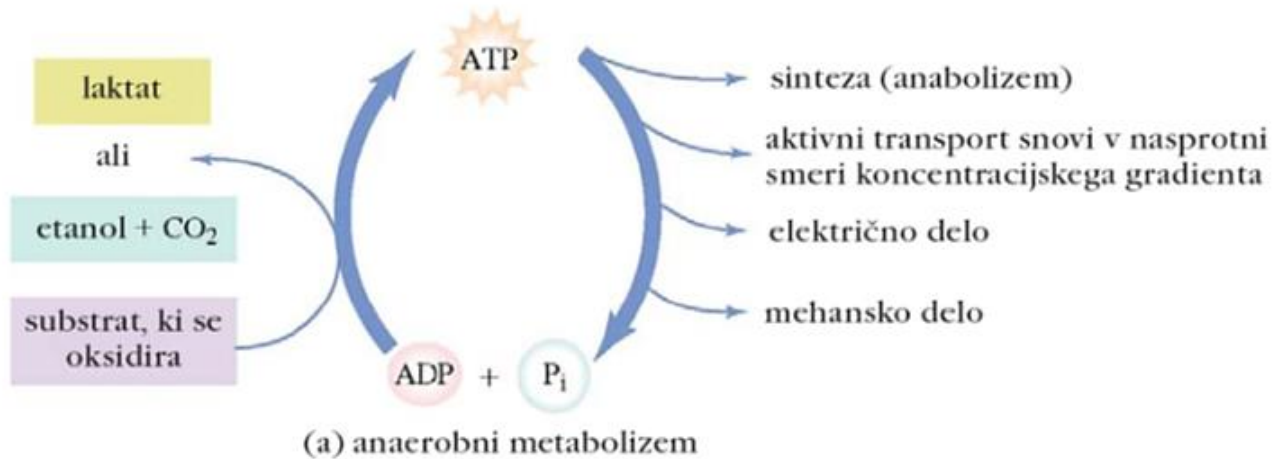
Glede na oskrbo z energijo razdelimo organizme na dva velika razreda – **avtotrofe** in **heterotrofe**. Skupini uporabljata različne vire energije, procesi razgradnje biopolimerov pa so pri obojih podobni. Heterotrofe dalje razdelimo na **aerobne** in **anaerobne**.

svetlobna energija  
(le fotosintetski  
organizmi)



# Celični metabolizem

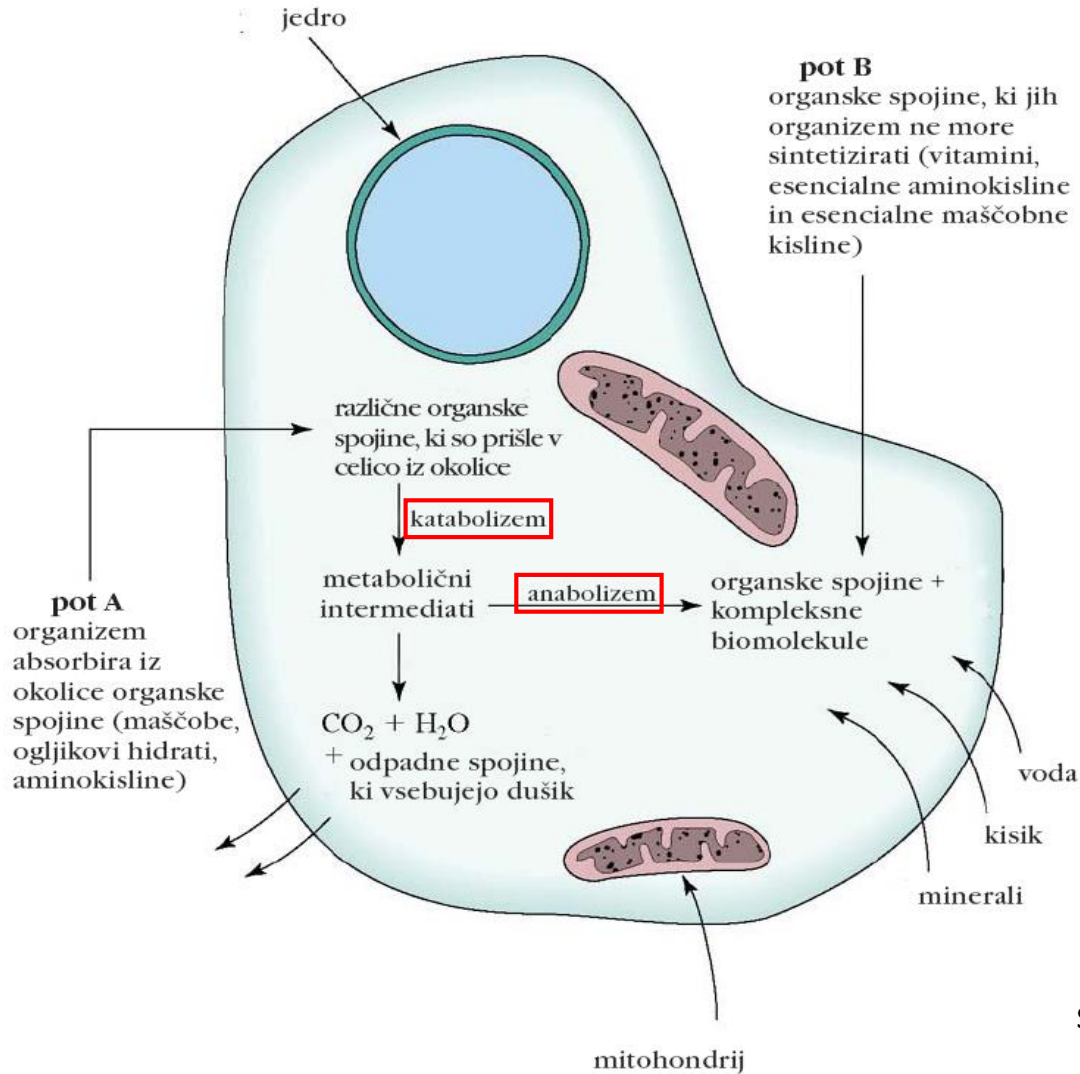
Pri aerobnem metabolizmu se substrati oksidirajo do  $\text{CO}_2$ , pri anaerobnem pa do etanola (alkoholna fermentacija) ali laktata (mlečnokislinska fermentacija).





# Celični metabolizem

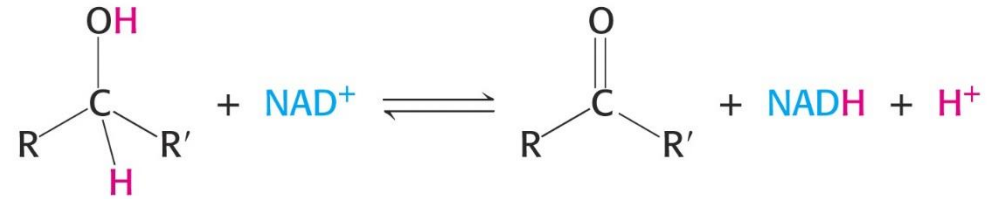
Vnos za življenje pomembnih molekul v celice.



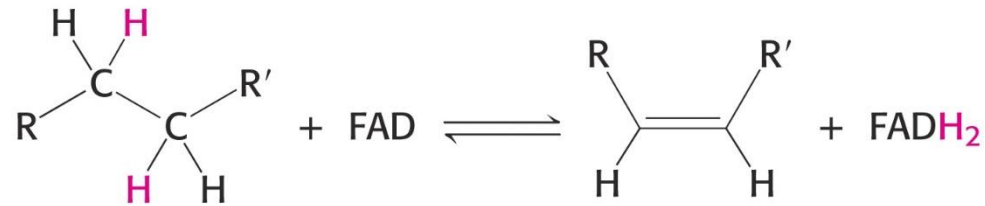
Celice ne morejo same sintetizirati vseh molekul, ki jih potrebujejo.

# Koencimi

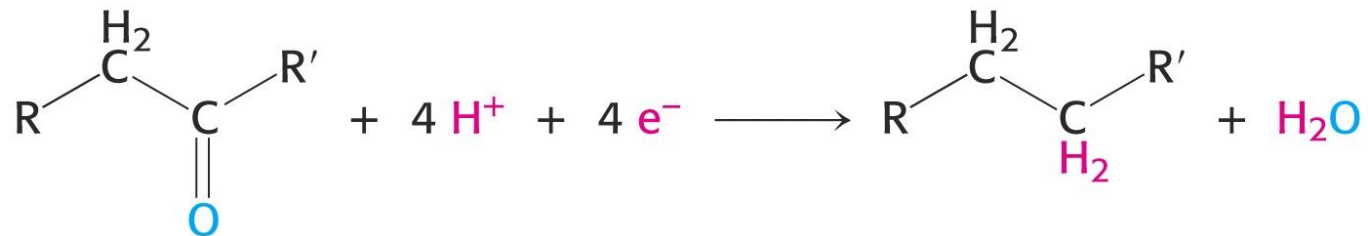
NAD sodeluje v katabolnih reakcijah oksidacije:



FAD sodeluje v reakcijah eliminacije/adicije:



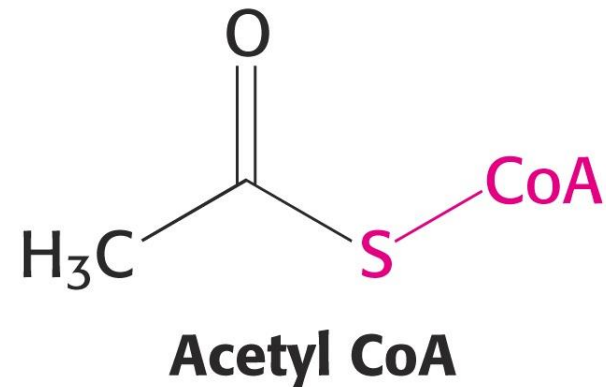
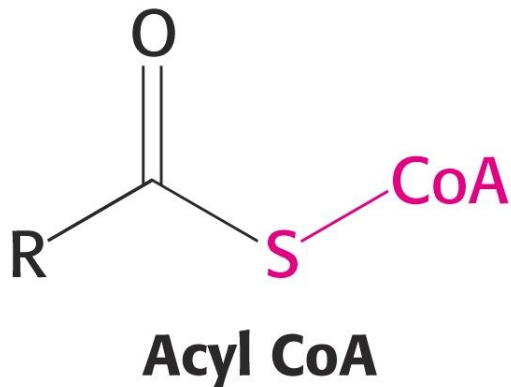
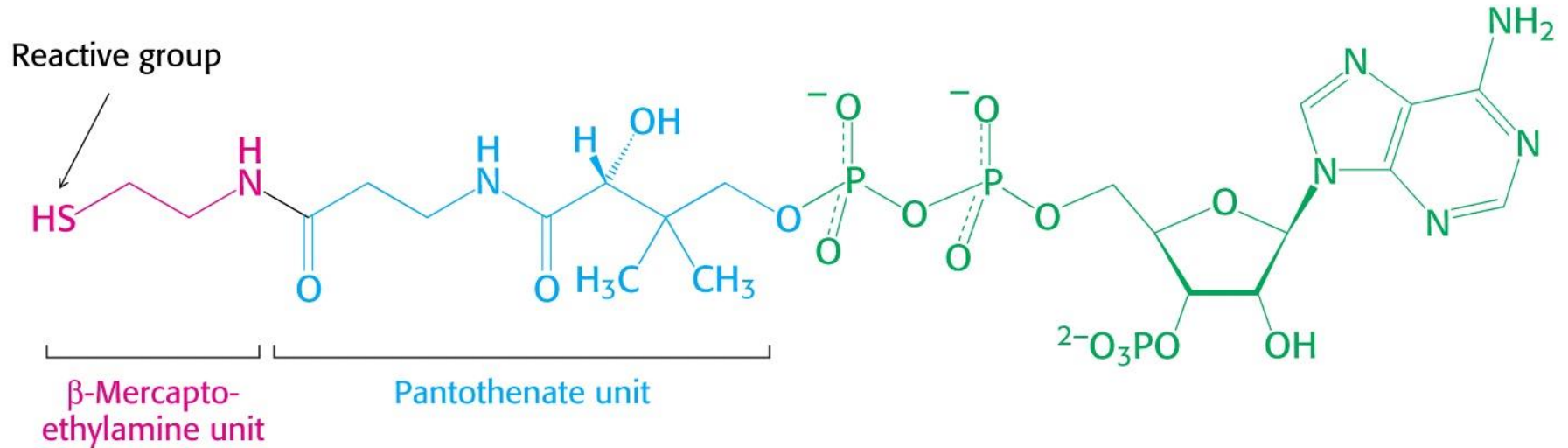
NADP sodeluje v reduktivnih biosinteznih reakcijah :





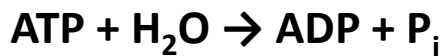
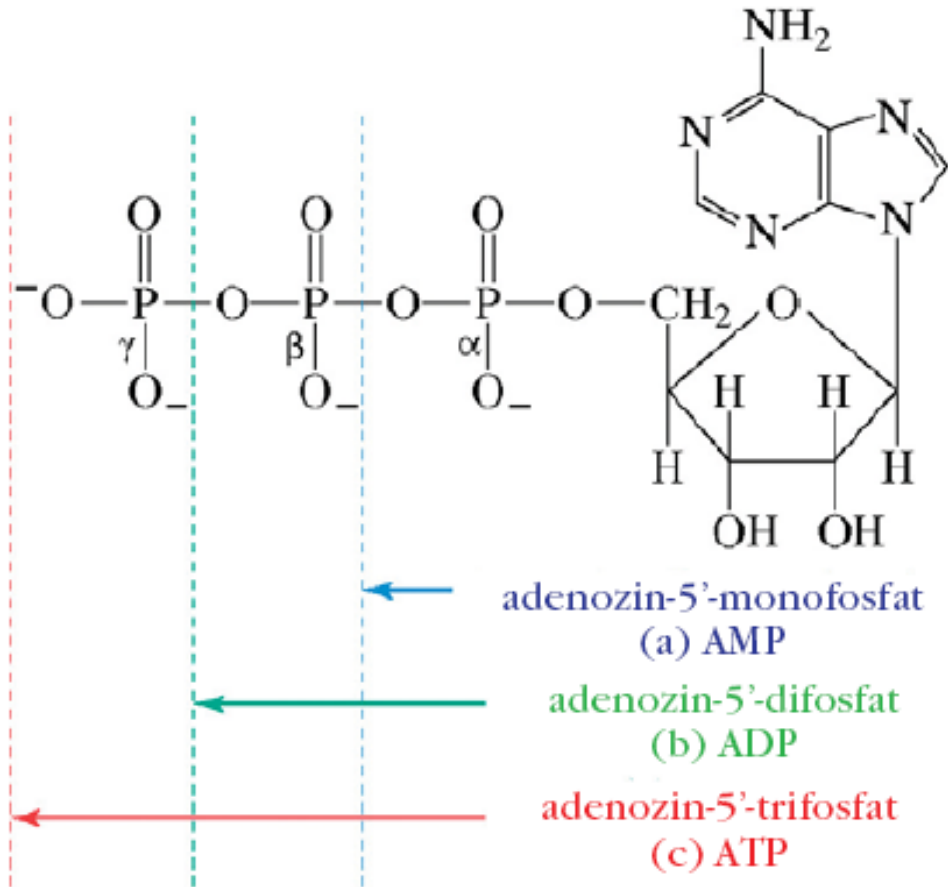
# Koencimi

Koencim A deluje kot prenašalec vmesnih produktov v razgradnji maščobnih kislin in glukoze. Za njegovo biosintezo je potreben pantotenat (vitamin B5).



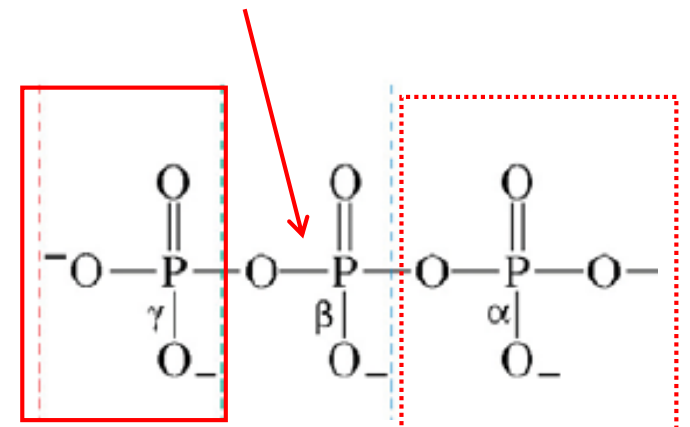
# ATP

Pri oksidaciji organskih molekul se sprošča energija.



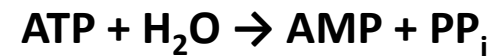
$$\Delta G^0 = -30.5 \text{ kJ/mol } (-7.3 \text{ kcal/mol})$$

fosfoanhidridna vez



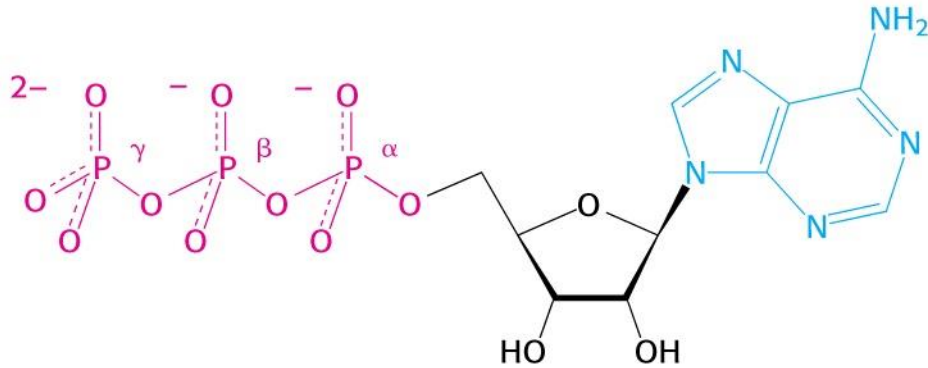
fosforilna skupina

fosfatna skupina

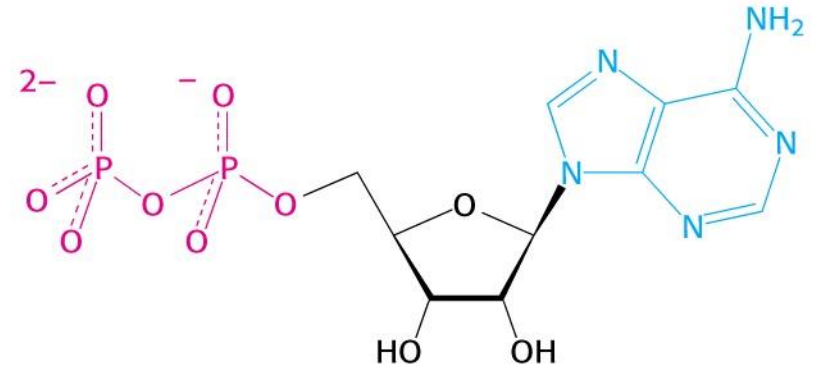


$$\Delta G^0 = -45.6 \text{ kJ/mol } (-10.9 \text{ kcal/mol})$$

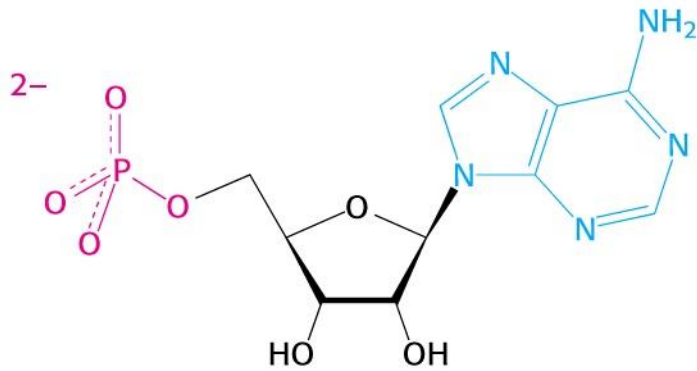
# ATP



**Adenosine triphosphate (ATP)**



**Adenosine diphosphate (ADP)**



**Adenosine monophosphate (AMP)**

Motion  
Active transport  
Biosyntheses  
Signal amplification

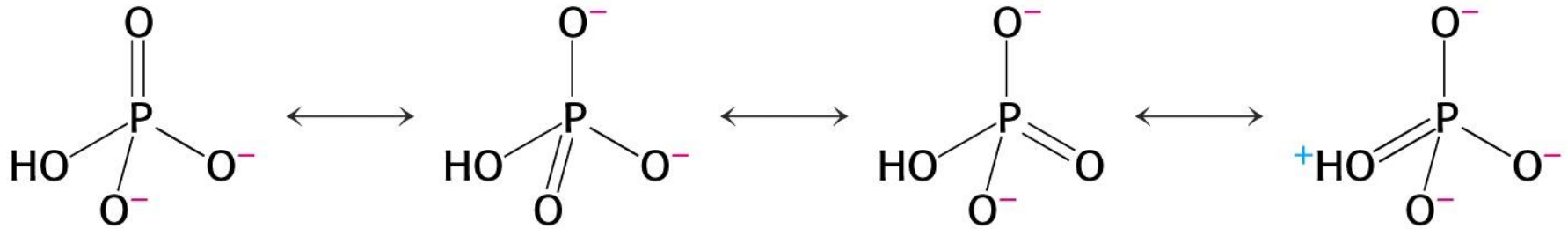
ATP

ADP

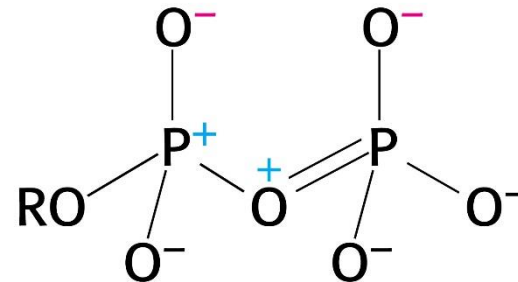
Oxidation of fuel  
molecules  
or  
Photosynthesis

# ATP

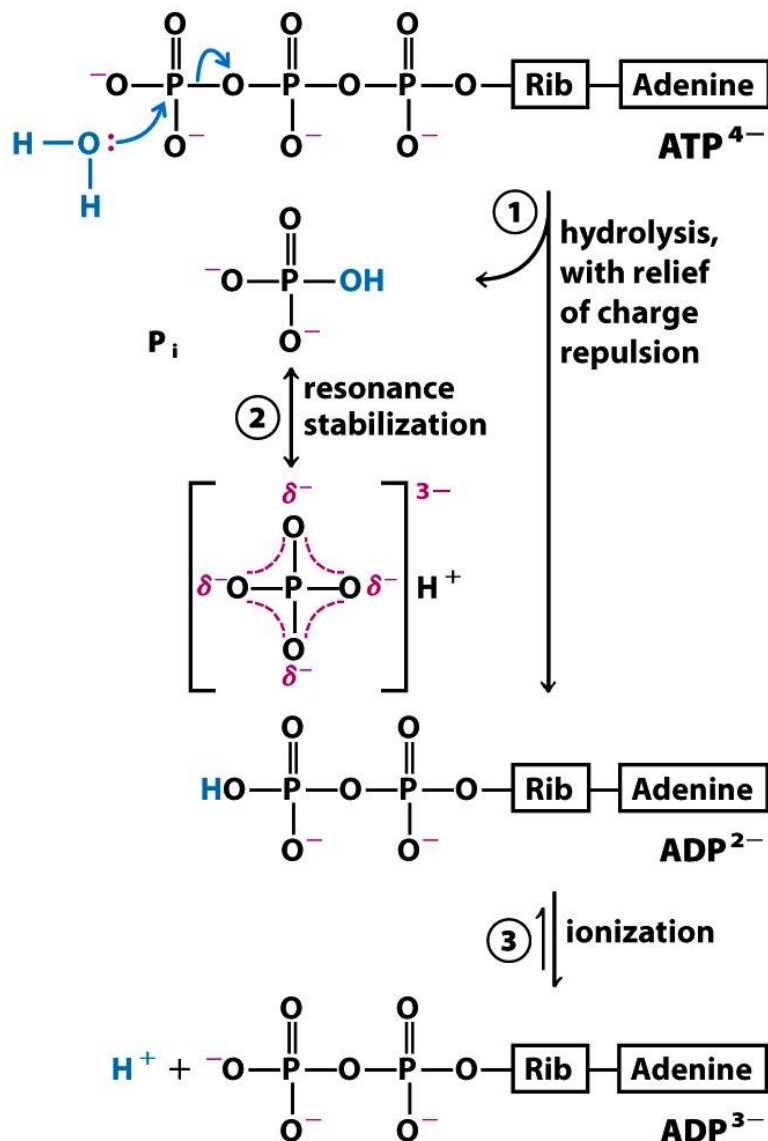
Fosfatna skupina se lahko nahaja v več resonančnih oblikah s približno enako energijo.



V oligofosfatih, povezanih s fosfoanhidridno vezjo, se število ugodnih resonančnih oblik zmanjša, ker strukture z dvema sosednjima pozitivnima nabojema niso stabilne.



# Hidroliza ATP



*Trije faktorji, ki vplivajo na  $\Delta G$ :*

1. Elektrostatski odboj
2. Resonančna stabilizacija
3. Hidratacija



**Figure 13-11**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

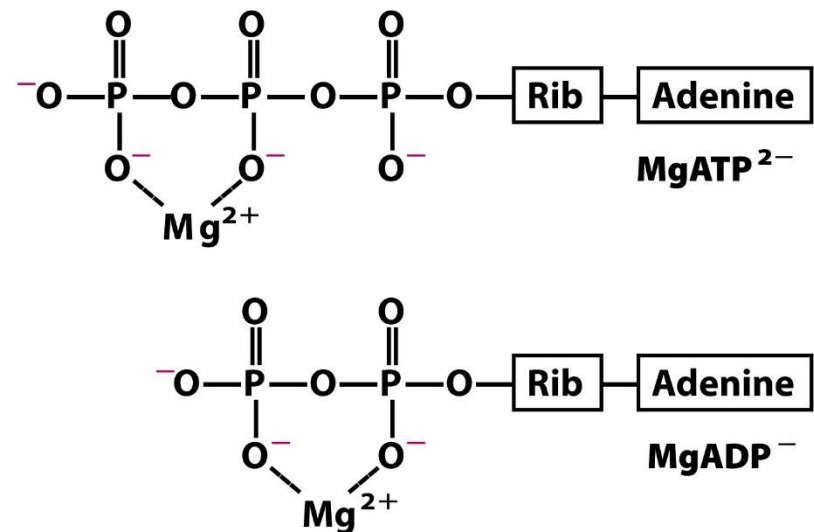
© 2008 W.H. Freeman and Company

# Prenos energije z molekule ATP

Energija iz molekule ATP se lahko izkoristi na dva načina:

- Z direktno hidrolizo fosfoanhidridne vezi (poleg ATP tudi GTP):
  - Mehansko gibanje – premikanje ribosoma, krčenje mišic, encimi, ki razvijajo DNA
  - Konformacijske spremembe nekaterih regulatornih proteinov
- S prenosom fosforilne skupine na substrat (trajen/prehoden).

Večina ATP in ADP v citosolu celic, torej tisti, ki vstopa v reakcije, je v obliki kompleksa z  $Mg^{2+}$ .





# ATP

Pri encimsko kataliziranih kemijskih reakcijah, ki za potek reakcije potrebujejo hidrolizo ATP, slednji deluje tako, da prehodno prenese fosforilno skupino na substrat (in ga s tem aktivira).

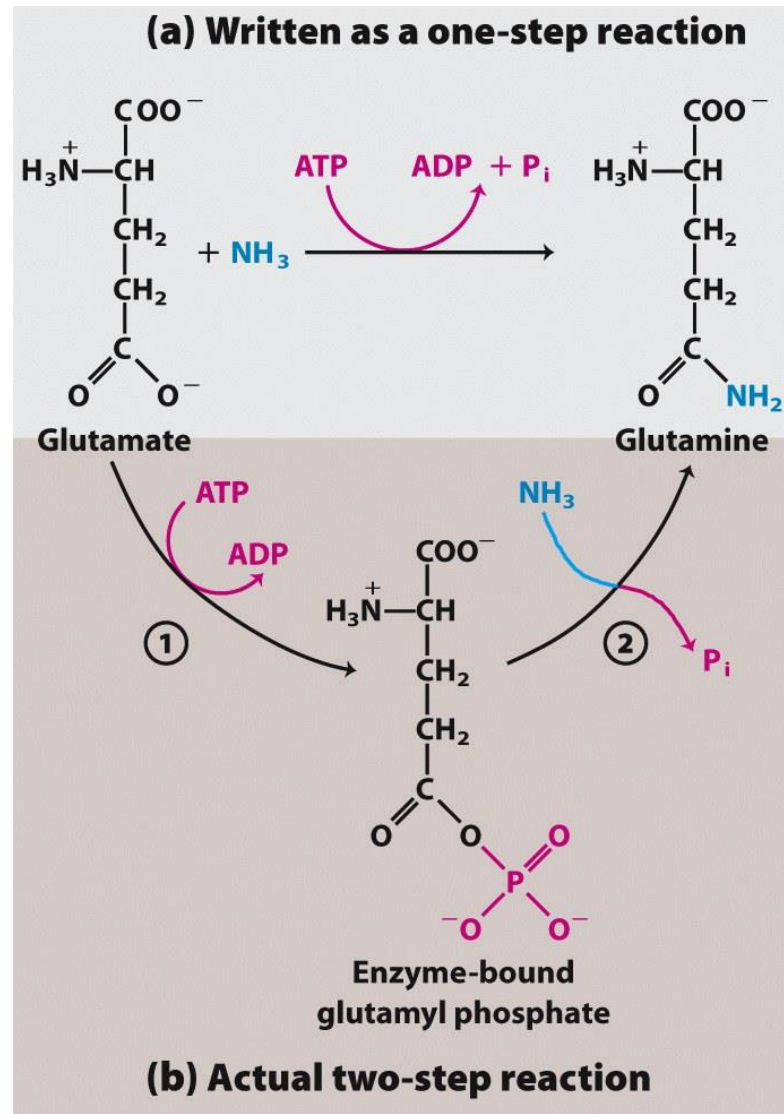


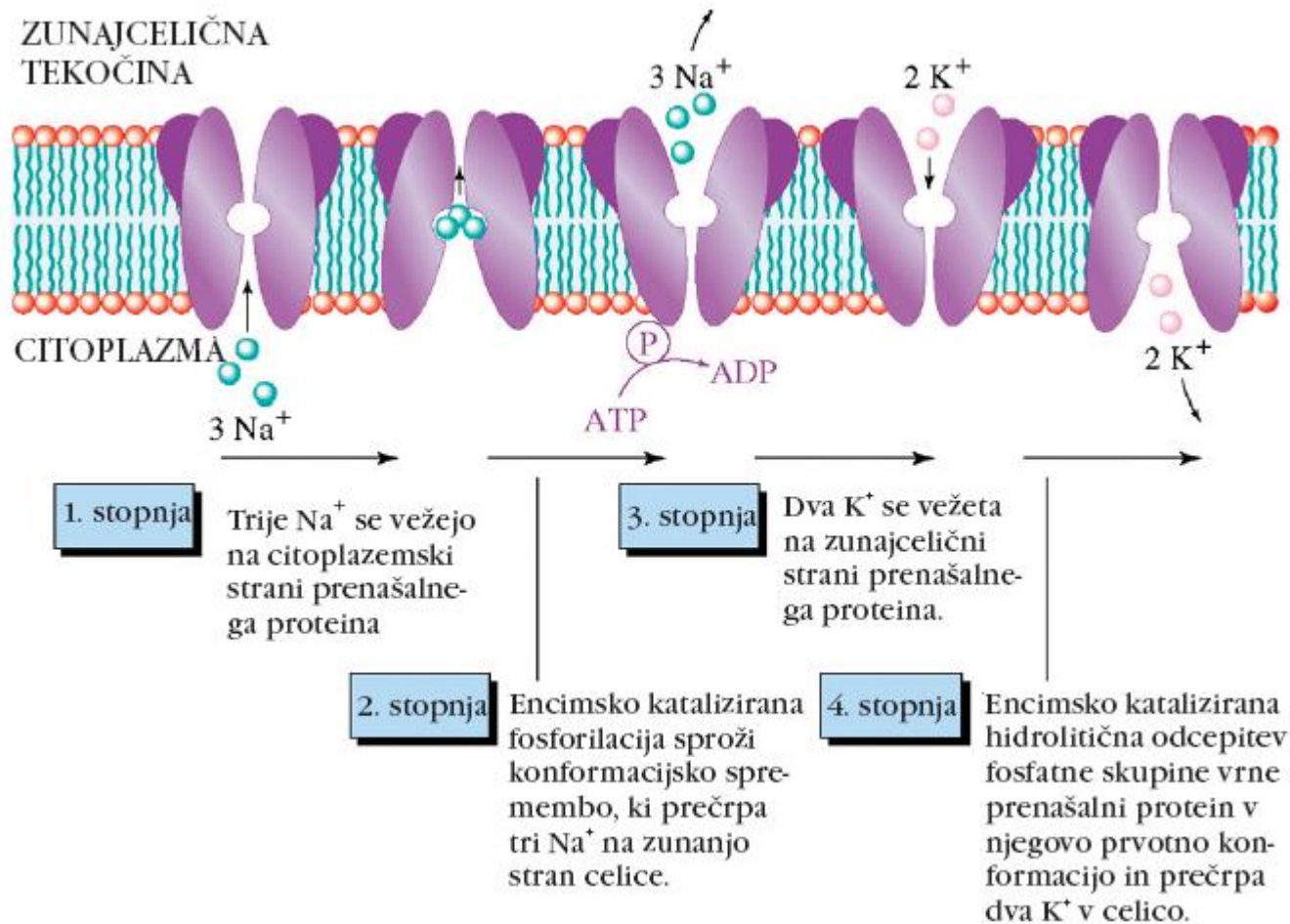
Figure 13-18

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company


# ATP

Mehansko gibanje (konformacijske spremembe) se lahko vrši tudi preko prenosa fosforilne skupine:



# Energijsko bogate molekule

ATP ni edina energijsko bogata fosforilirana molekula v celici. Tudi večina ostalih deluje po principu prenosa fosfatne skupine. Glede na količino energije, ki se sprosti ob hidrolizi, govorimo o ustrezno *visokem potencialu za prenos fosforilne skupine*.

<u>fosforilirane spojine</u>	<u><math>\Delta G^{\circ}</math> (kJ/mol)a</u>	<u>potencial prenosa fosforilne skupine</u>
fosfoenolpiruvat	- 61,9	najvišji
1,3-bisfosfoglicerat	- 49,3	
fosfokreatin	- 43,0	
ATP	- 30,5	
ADP	- 30,5	
glukoza-1-fosfat	- 20,9	
glukoza-6-fosfat	- 13,8	
glicerol-1-fosfat	- 9,2	

# Energijsko bogate molekule

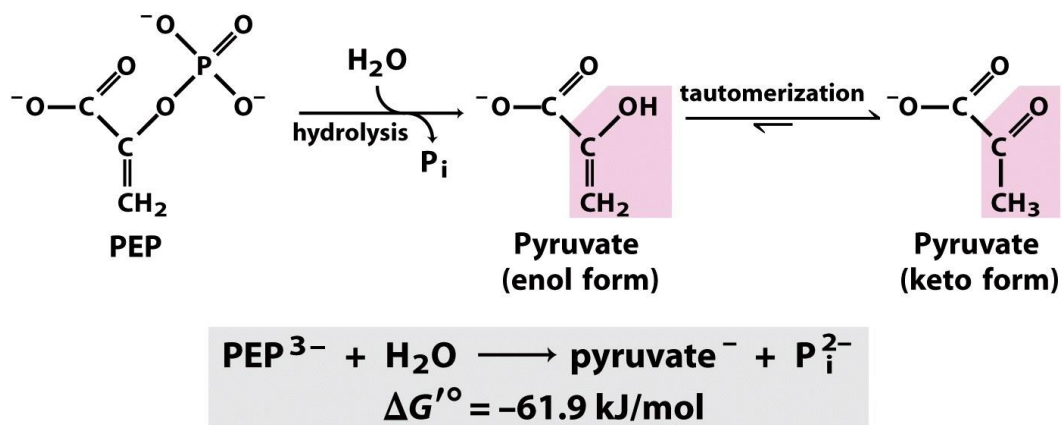


Figure 13-13  
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

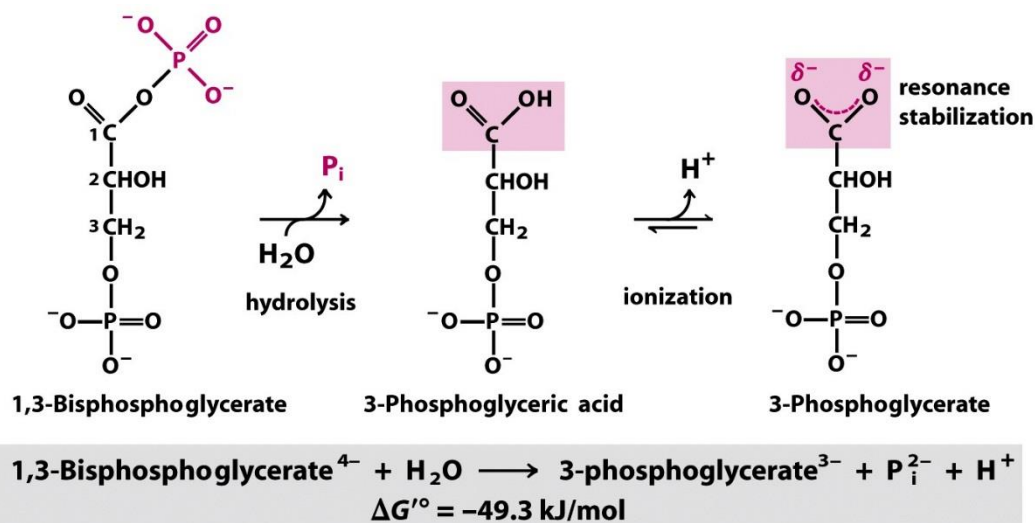


Figure 13-14  
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

# Energijsko bogate molekule

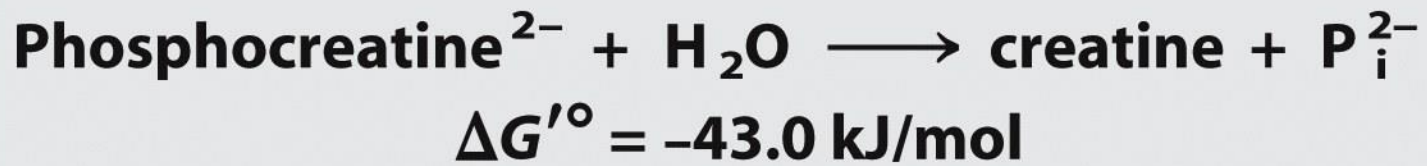
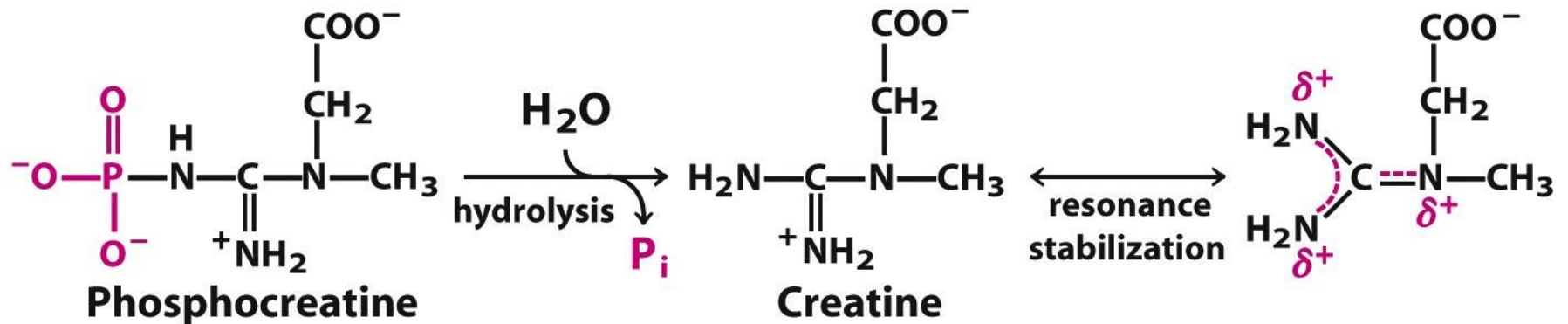


Figure 13-15

*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

# Energijsko bogate molekule

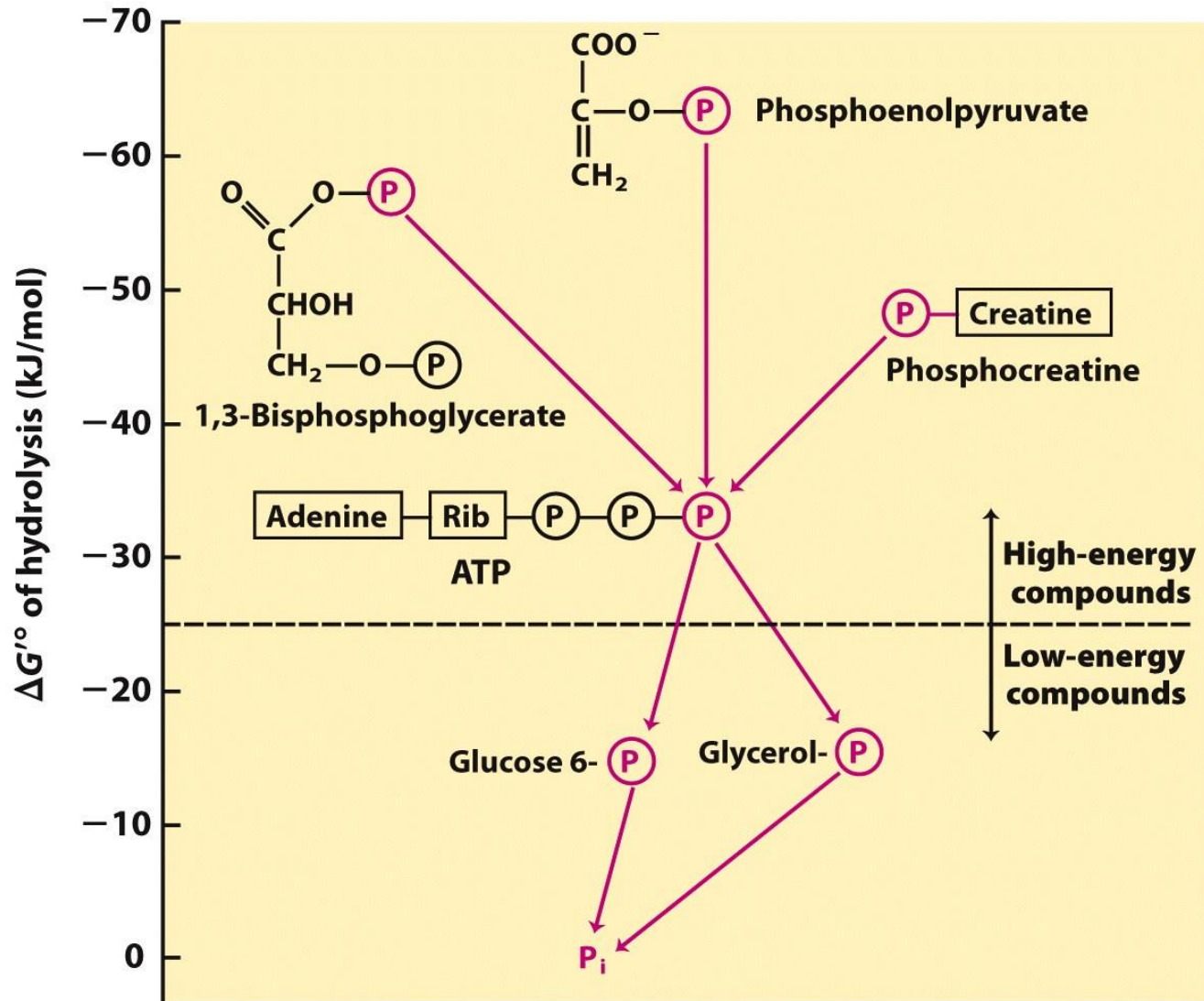
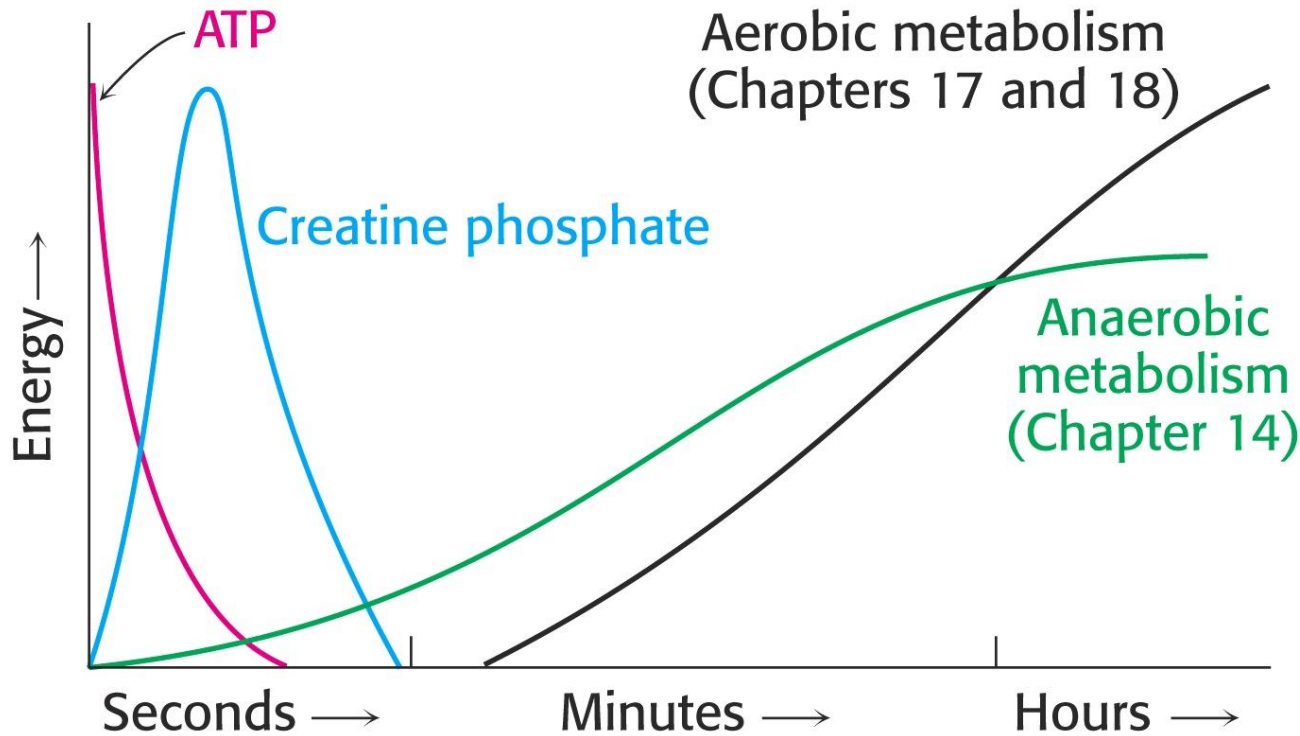


Figure 13-19  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company



# Poraba energije v mišični celici



V mišici:

[ATP] = 4 mM

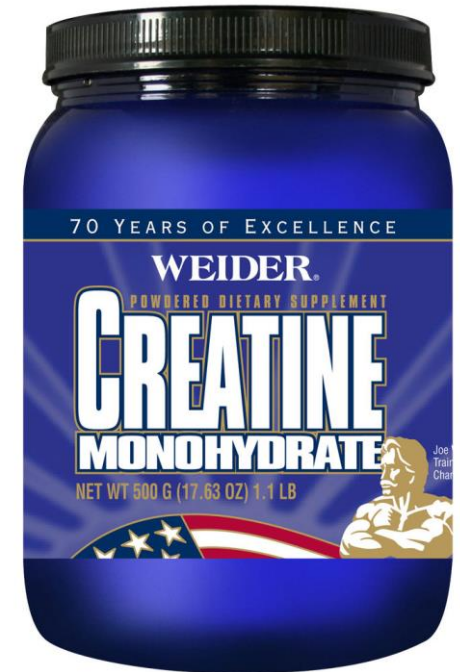
[ADP] = 0.013 mM

[kreatinP] = 25 mM

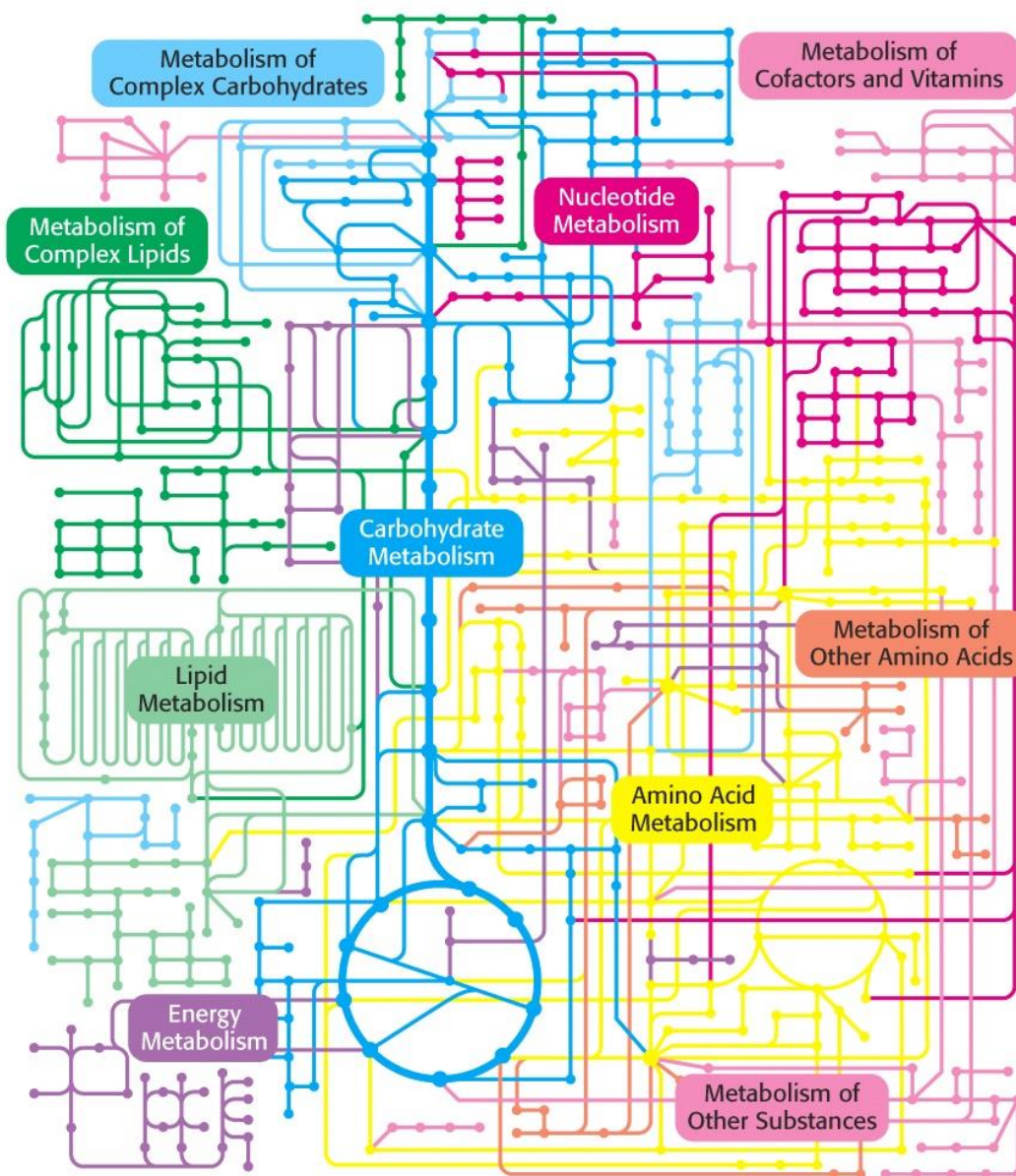
[kreatin] = 13 mM

ATP-ja je za manj kot 1 s intenzivnega delovanja mišic, kreatin-fosfata za nekaj sekund (4 s teka na 100 m).

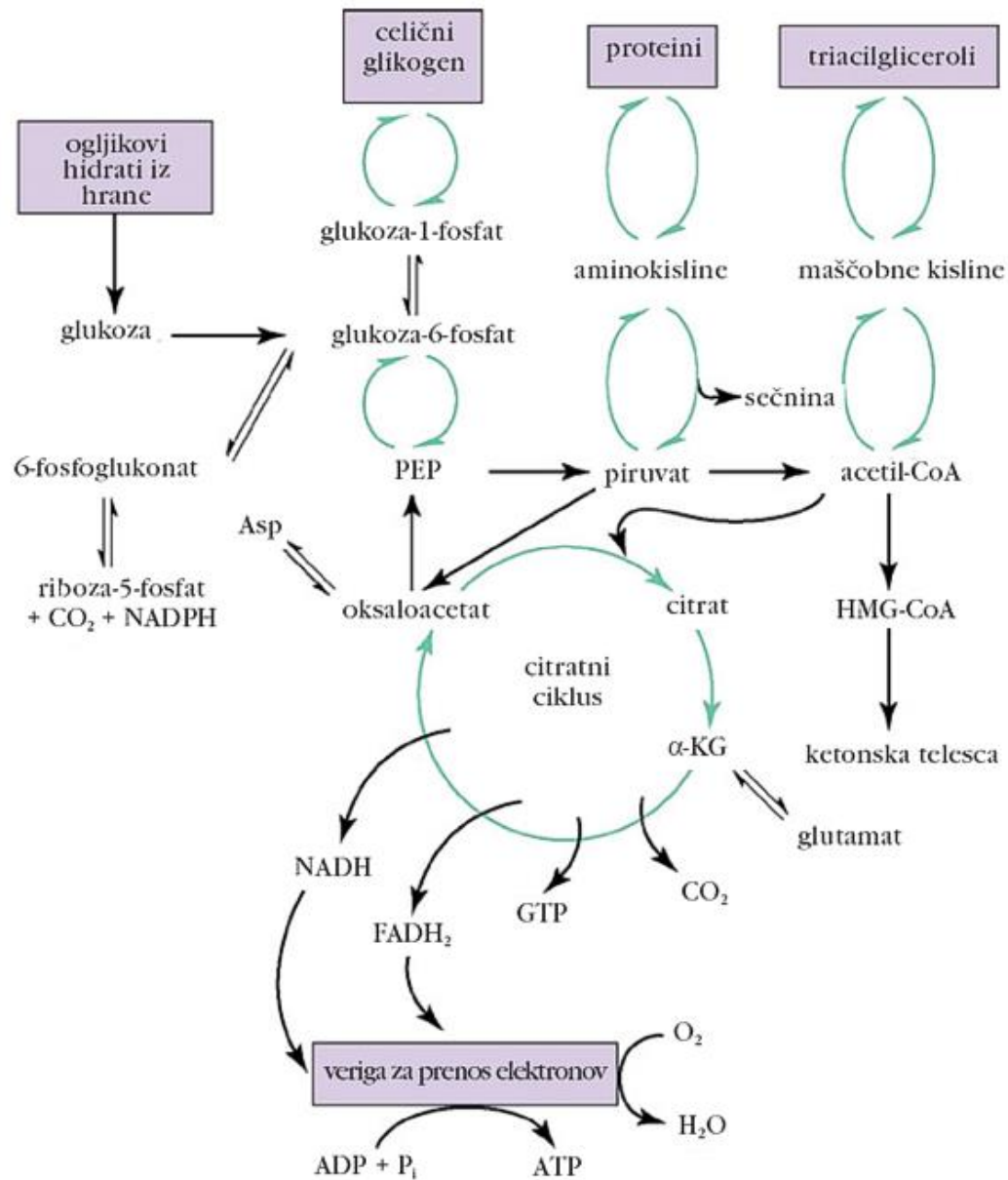
Fosforilna skupina se s kreatinfosfata prenese na ADP.



# Metabolične poti v človeški celici

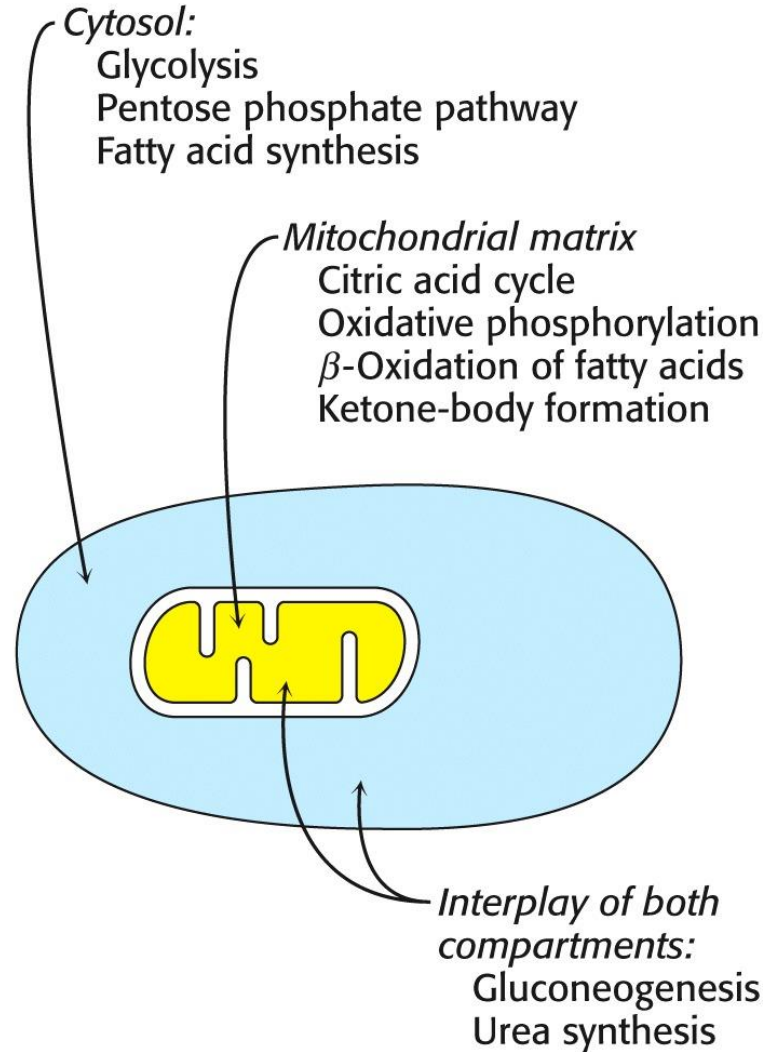


# Shema celičnega metabolizma

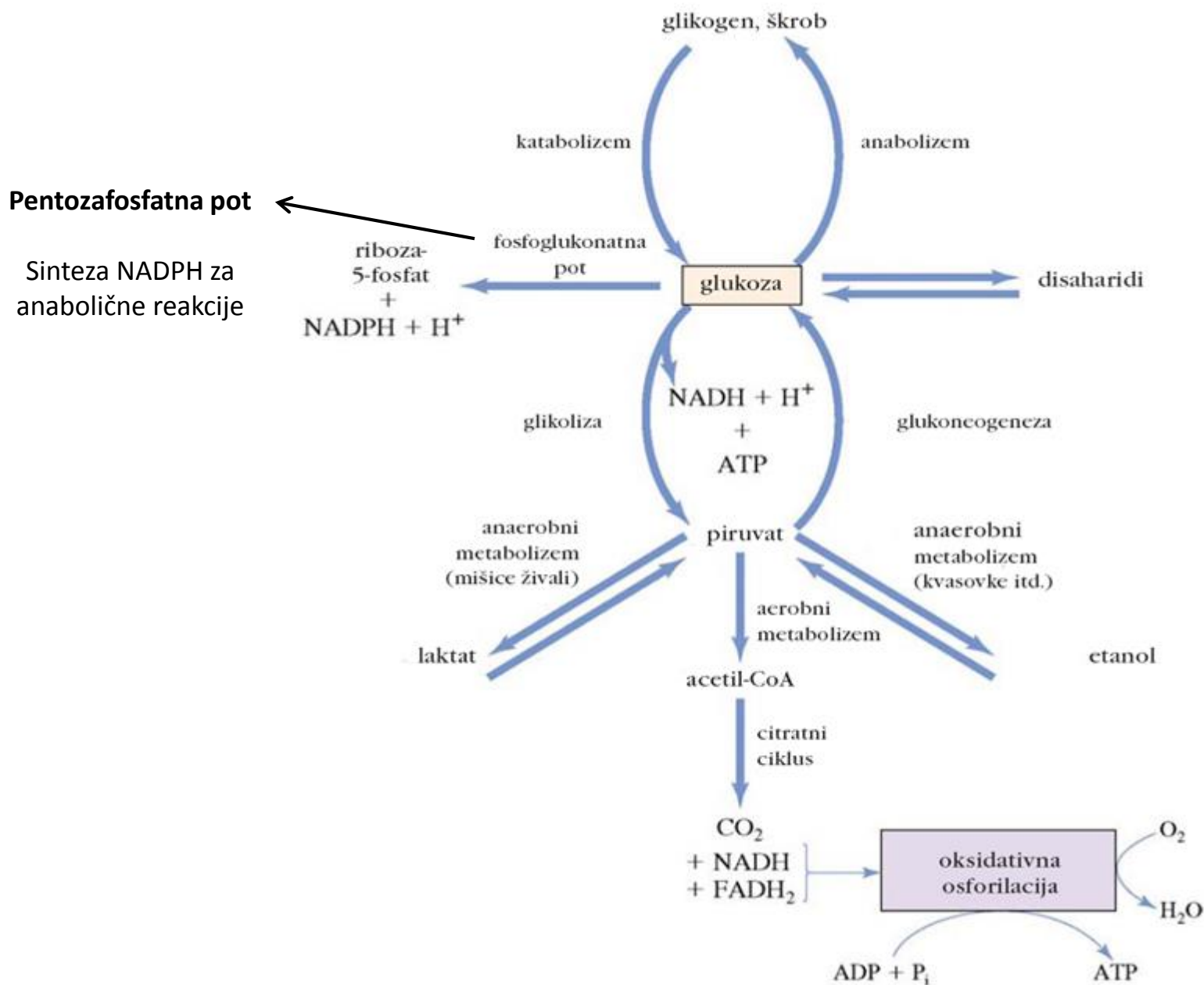


# Celični metabolizem

V evkariontskih celicah je metabolizem kompartmentaliziran.



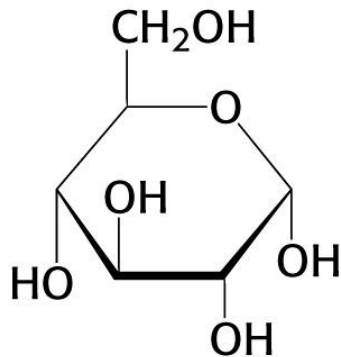
# Metabolizem ogljikovih hidratov pri človeku



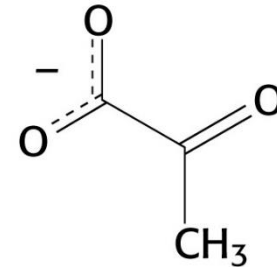
# Glikoliza

Glikoliza je metabolična pot pretvorbe **glukoze** v **piruvat**. Je najbolj univerzalen metaboličen proces, ki poteka v skoraj vseh celicah na enak način.

Neto reakcija glikolize:



**Glucose**



**Pyruvate**



# Glikoliza

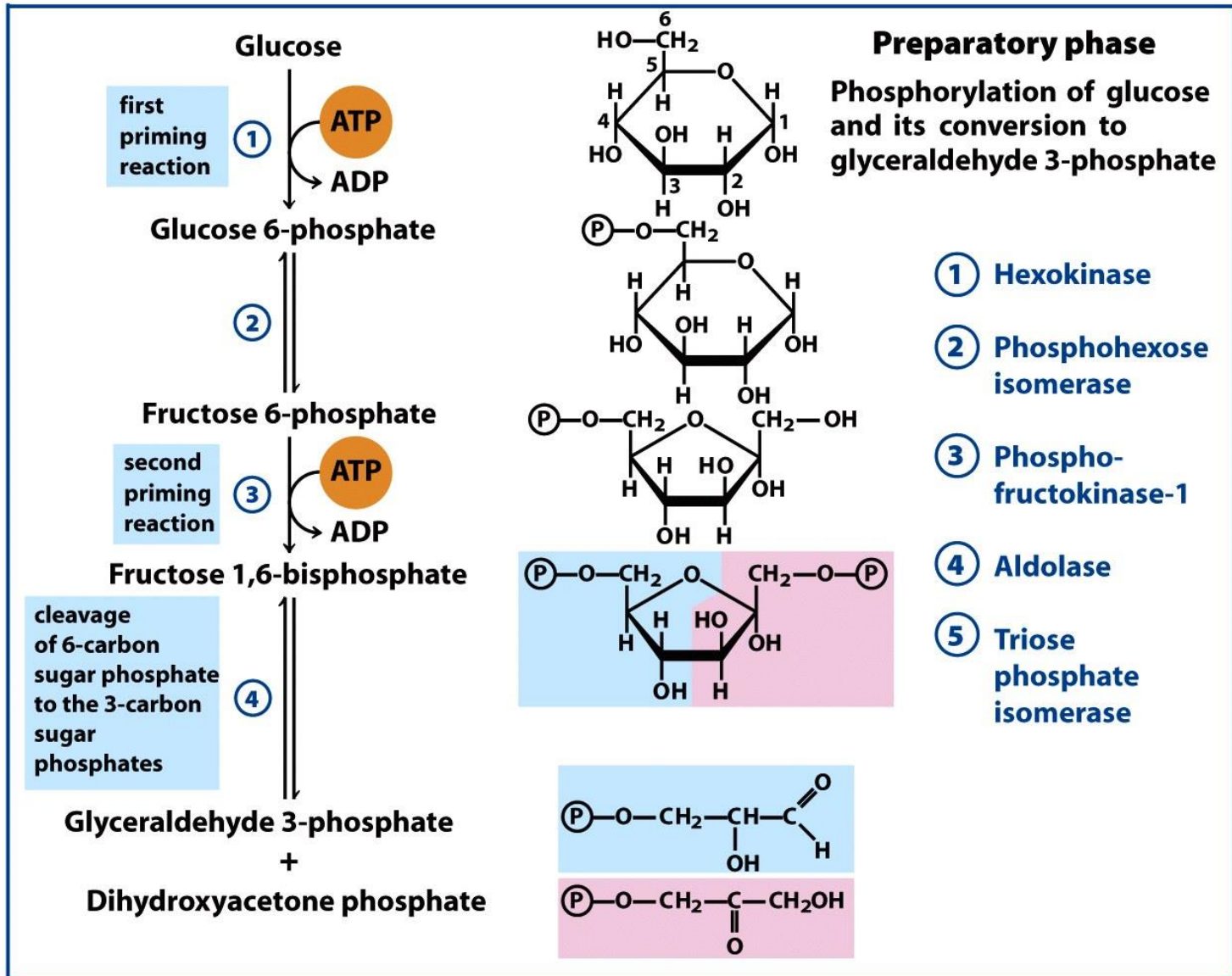


Figure 14-2a

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

# Glikoliza

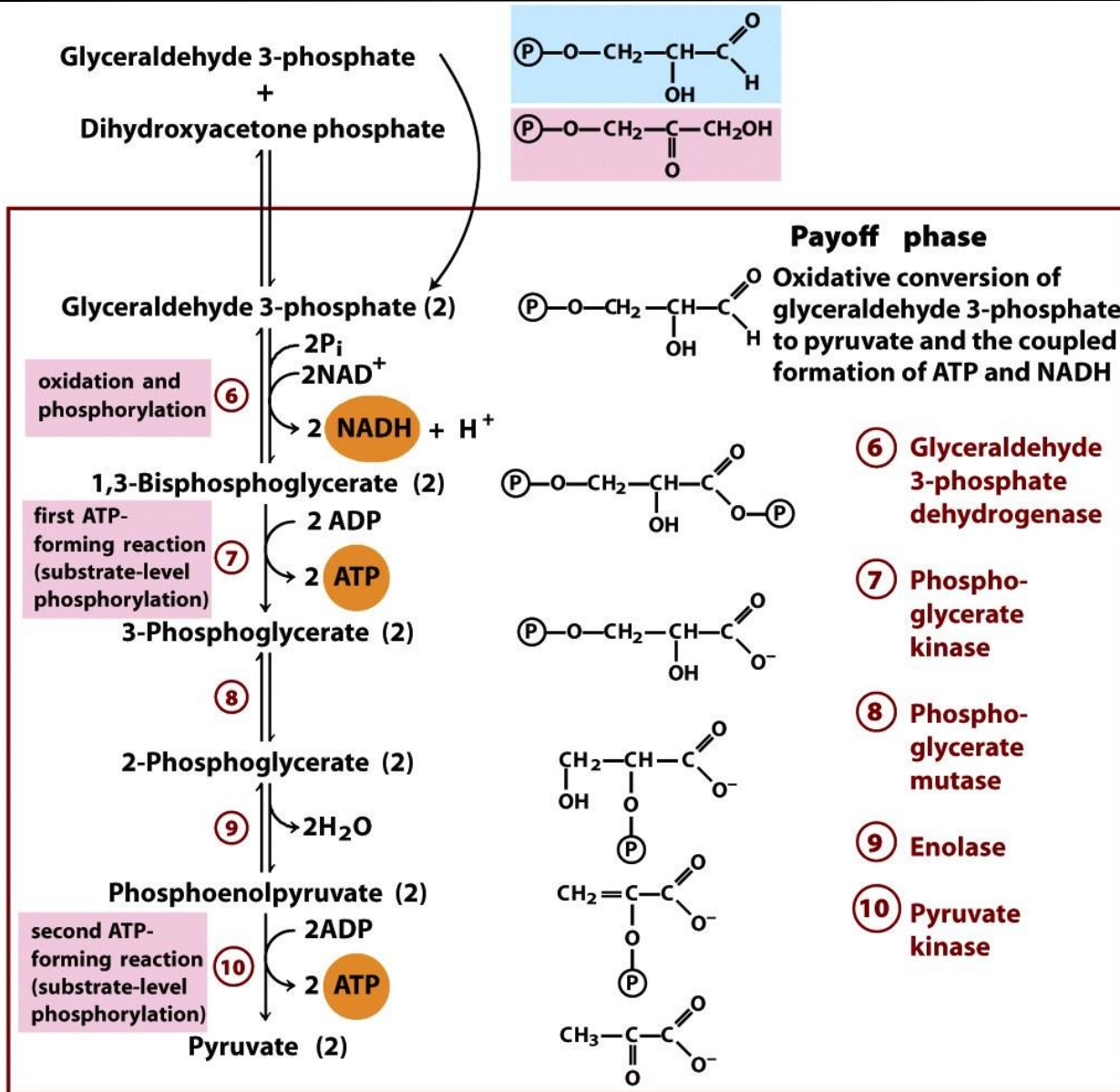


Figure 14-2b

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

# Glikoliza

Reakcije glikolize z imeni običajnih encimov in vrsto reakcij

št. reakcije	reakcija	encim <sup>a</sup>	vrsta reakcije <sup>b</sup>
1	glukoza+ATP → glukoza-6-fosfat + ADP	heksokinaza	2
2	glukoza-6-fosfat ⇌ fruktoza-6-fosfat	fosfoglukoizomeraza	5
3	fruktoza-6-fosfat + ATP → fruktoza-1,6-bisfosfat + ADP	fosfofruktokinaza	2
4	fruktoza-1,6-bisfosfat ⇌ dihidroksiacetofosfat+gliceraldehid-3-fosfat	aldolaza	4
5	dihidroksiacetofosfat - gliceraldehid-3-fosfat	triozafosfat-izomeraza	5
6	gliceraldehid-3-fosfat+Pi+NAD+ ⇌ 1,3-bisfosfoglicerat+NADH+H+	gliceraldehid-3-fosfat-izomeraza	1,2
7	1,3-bisfosfoglicerat + ADP ⇌ 3-fosfoglicerat + ATP	fosfoglicerat-kinaza	2
8	3-fosfoglicerat ⇌ 2-fosfoglicerat	fosfoglicerat-mutaza	5
9	2-fosfoglicerat ⇌ fosfoenolpiruvat + H <sub>2</sub> O	enolaza	4
10	fosfoenolpiruvat + ADP → piruvat + ATP	piruvat-kinaza	2

<sup>a</sup> Navedena so trivialna imena encimov.

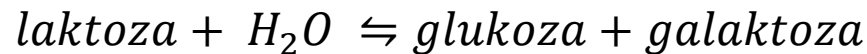
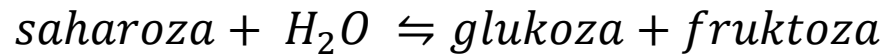
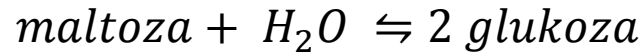
<sup>b</sup> Vrsta reakcije:(1) oksidoredukcija, (2) prenos skupin, (3) hidroliza, (4) nehidrolitična cepitev, (5) izomerizacija in premestitev in (6) nastanek vezi z uporabo energije ATP.

# Glikoliza

---

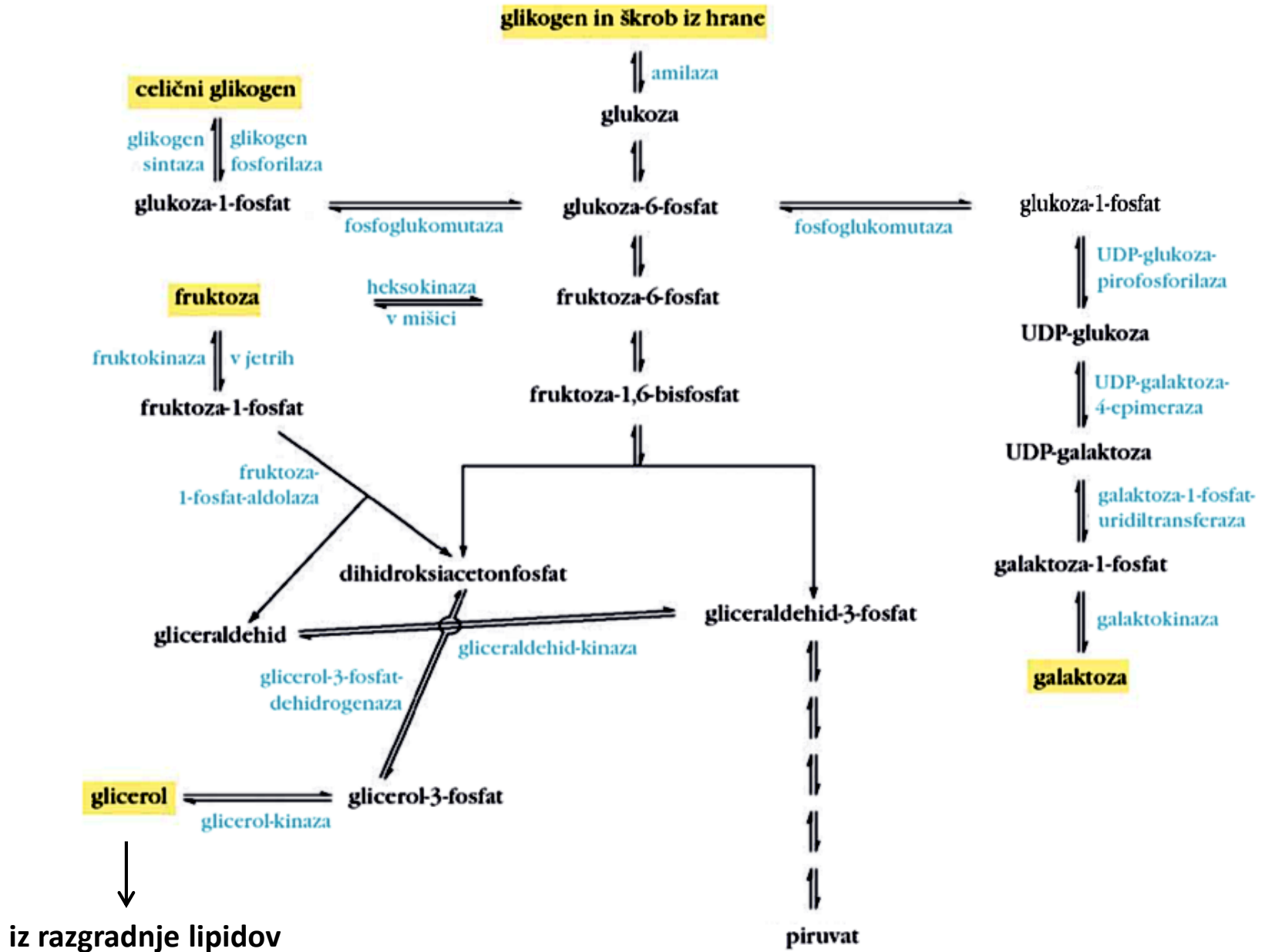
Drugi monosaharidi in oligo/polisaharidi vstopajo v glikolizo na način, da se predhodno pretvorijo v enega od intermediatov glikolize.

Disaharidi se v črevesju hidrolizirajo v monosaharide, ki se nato prenesejo v kri:



Najpomembnejša prehranska polisaharida sta **glikogen** in **škrob**. V prebavnem traktu se razgradita na glukozo, ki se absorbira.

# Glikoliza



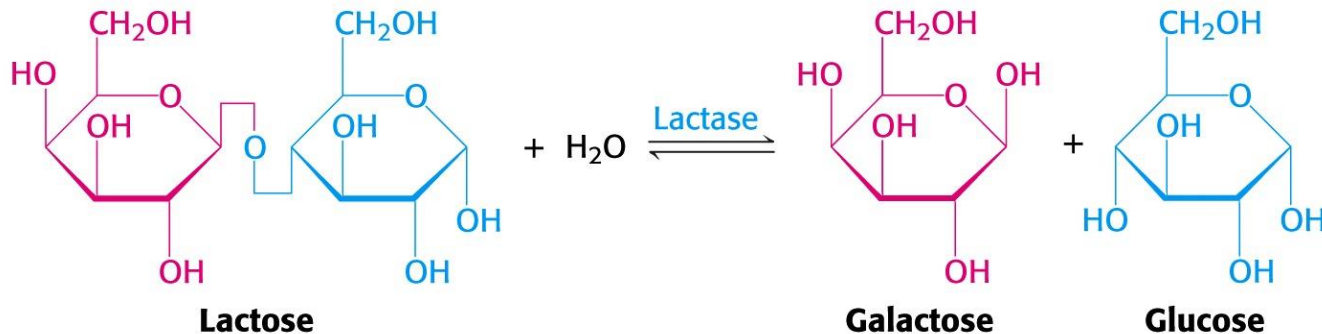
# Napake v metabolizmu ogljikovih hidratov

Koncentracija laktaze pri otrocih je visoka, z odrasčanjem pa se zniža na okoli 5 do 10% tiste ob rojstvu. Pri določenem deležu populacije se koncentracija zniža do te mere, da se laktoza v črevesju več ne prebavi (cepi) dovolj učinkovito. Presežna laktoza je hrana za bakterije, ki jo prebavijo do mlečne kisline, ob tem pa generirajo metan in vodik, ki povzročata prebavne motnje. Stanju pravimo **laktozna intoleranca**.

WHY MUST LACTOSE  
INTOLERANCE HAPPEN  
TO GOOD PEOPLE?



gogomoth!





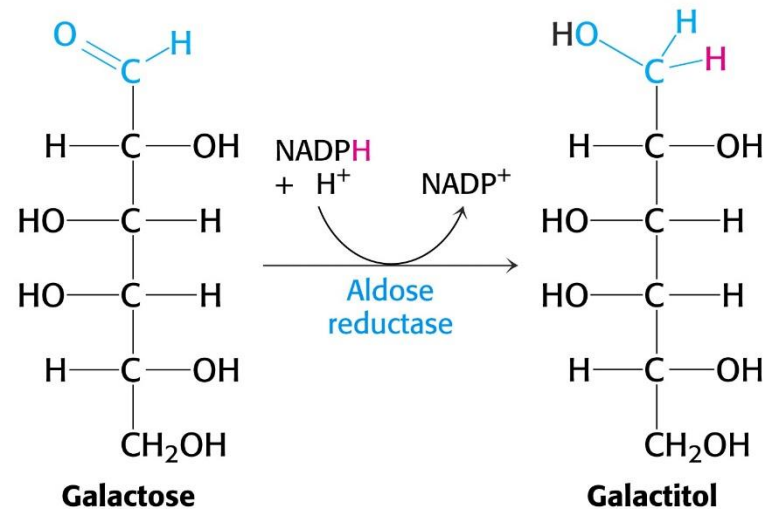
# Napake v metabolizmu ogljikovih hidratov

## Worldwide prevalence of lactose intolerance in recent populations (schematic)



# Napake v metabolizmu ogljikovih hidratov

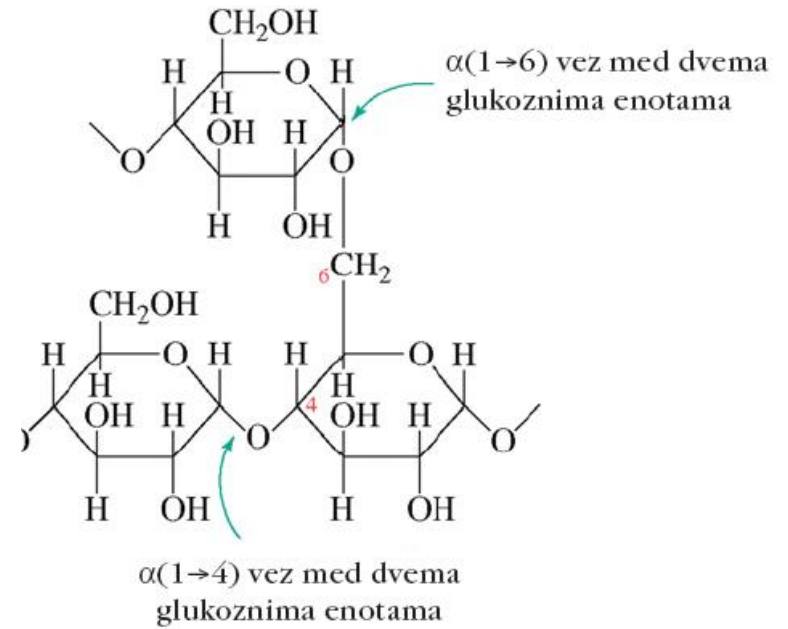
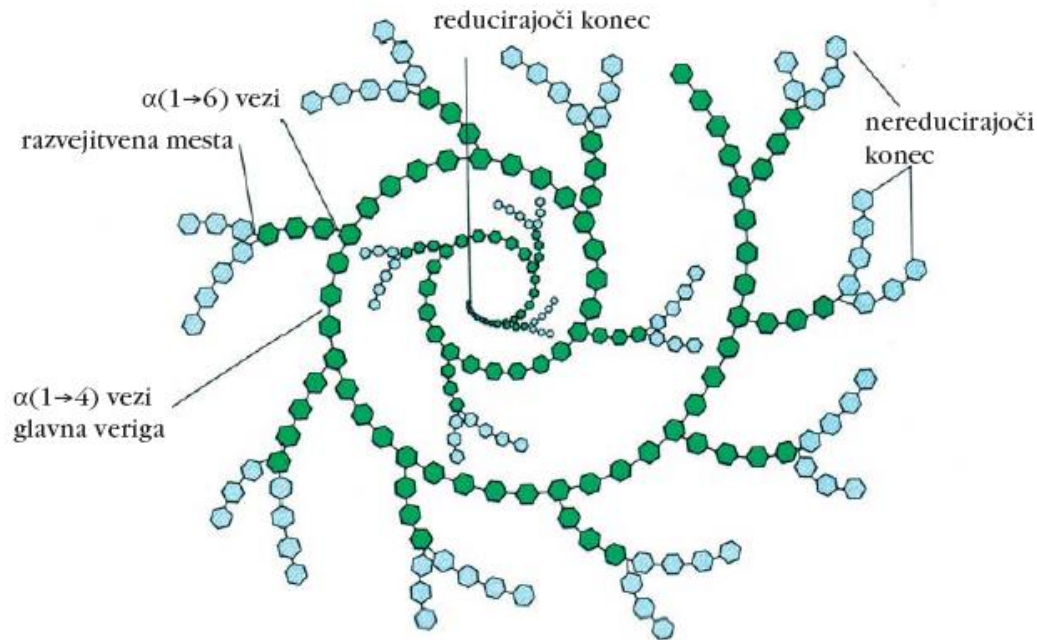
Redkejša bolezen, povezana z metabolizmom galaktoze je **galaktozemija**, ki je najpogosteje posledica dednega pomanjkanja encima galaktoza-1-fosfat uridiltransferaze. Pri teh pacientih se kljub opuščanju galaktoze iz hrane pojavijo okvare živčnega sistema in katarakta (siva mrena). Do katarakte pride zaradi nabiranja osmotsko aktivnega galaktitola v leči, ki pritegne veliko vode.



<http://vision.ucsf.edu/hortonlab/ResearchProgram%20Pics/kid%20with%20cataract.jpg>

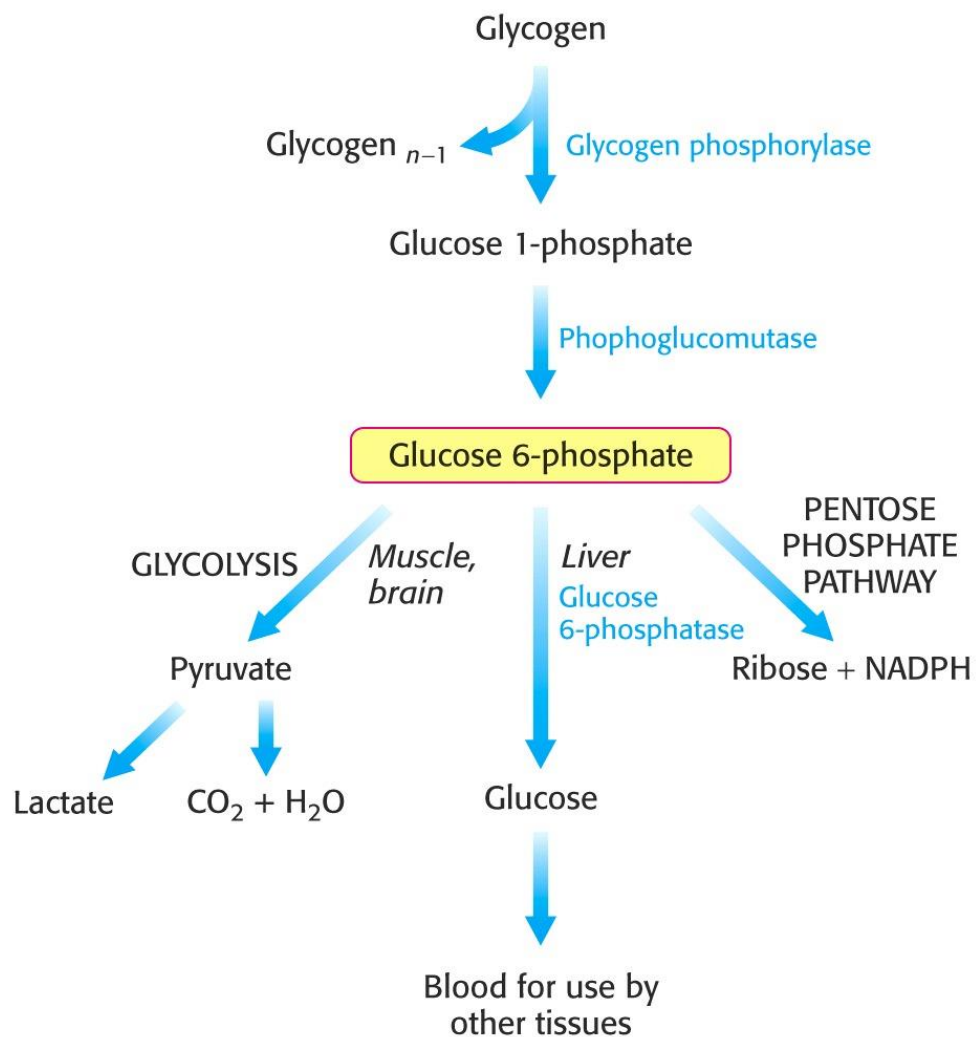
# Sproščanje glukoze iz glikogena

Struktura glikogena:



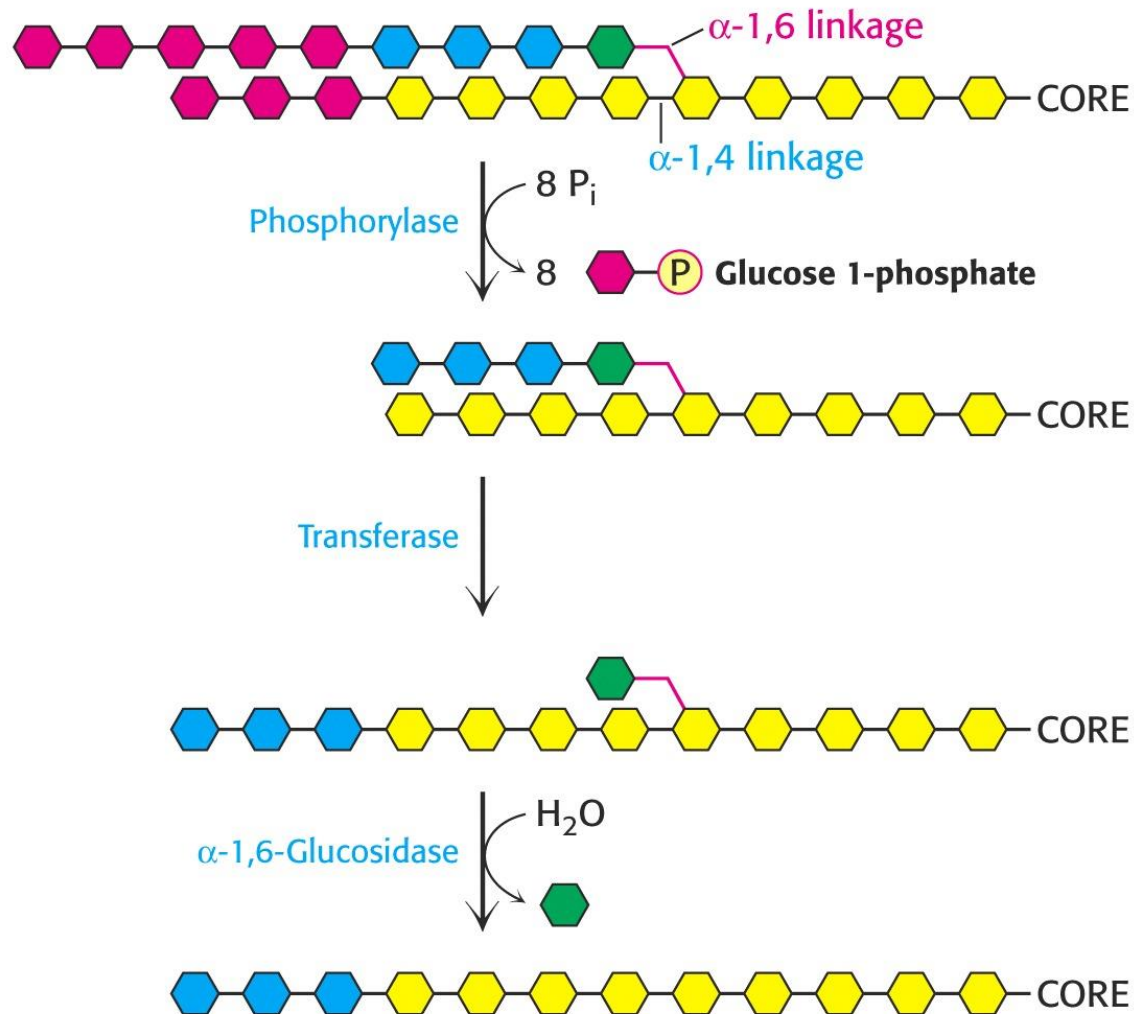
# Sproščanje glukoze iz glikogena

Glikogen se shranjuje v jetrih in po potrebi sprošča v kri. Nekaj lastne zaloge glikogena imajo tudi mišične celice. Shema sproščanja glukoze iz glikogena v jetrih:

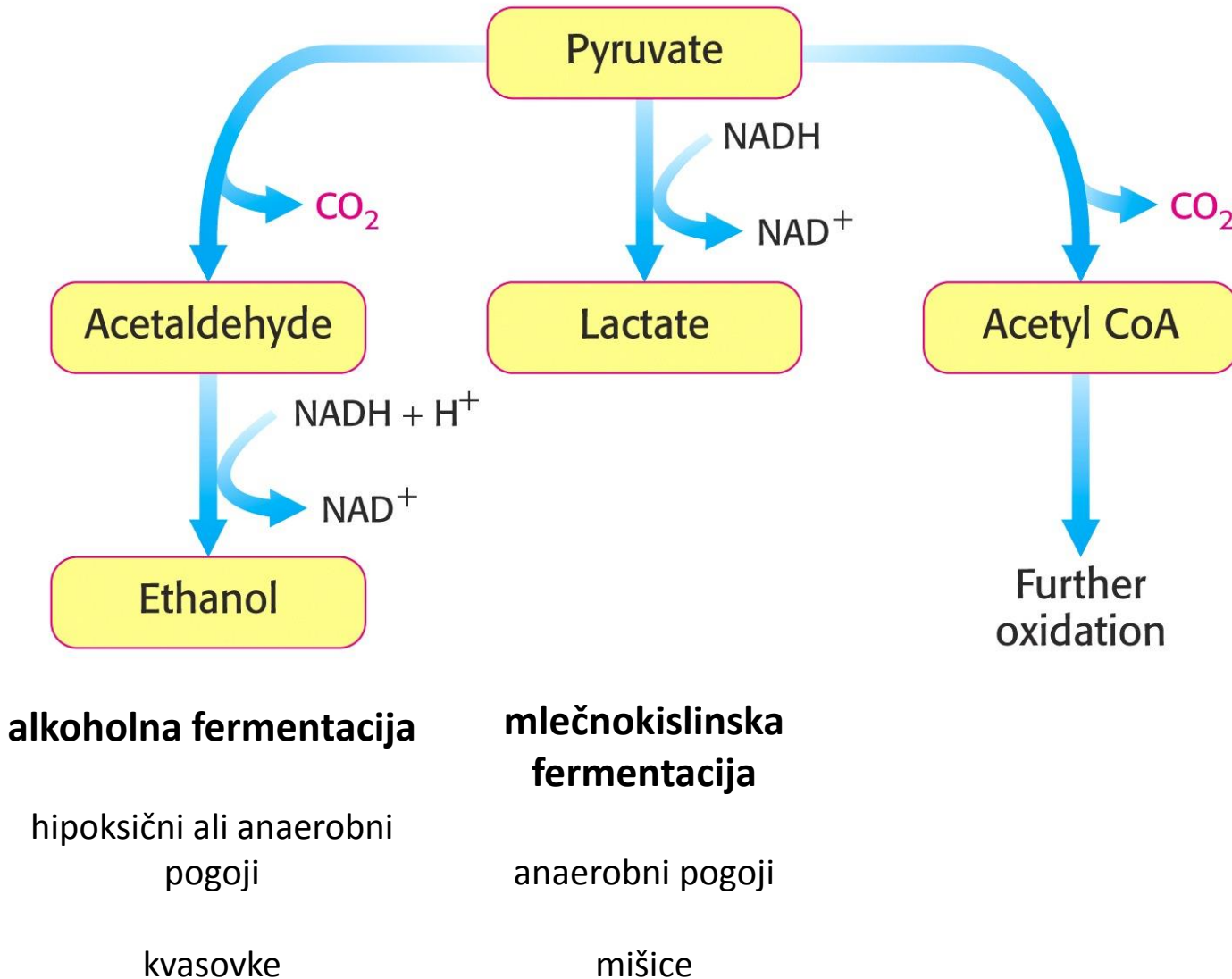


# Sproščanje glukoze iz glikogena

Za razgradnjo molekul glikogena je potrebno koordinirano delovanje treh encimov.



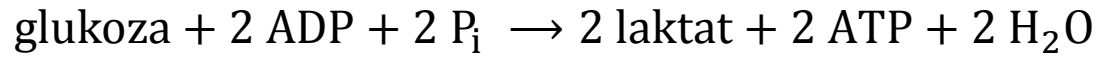
# Usoda piruvata



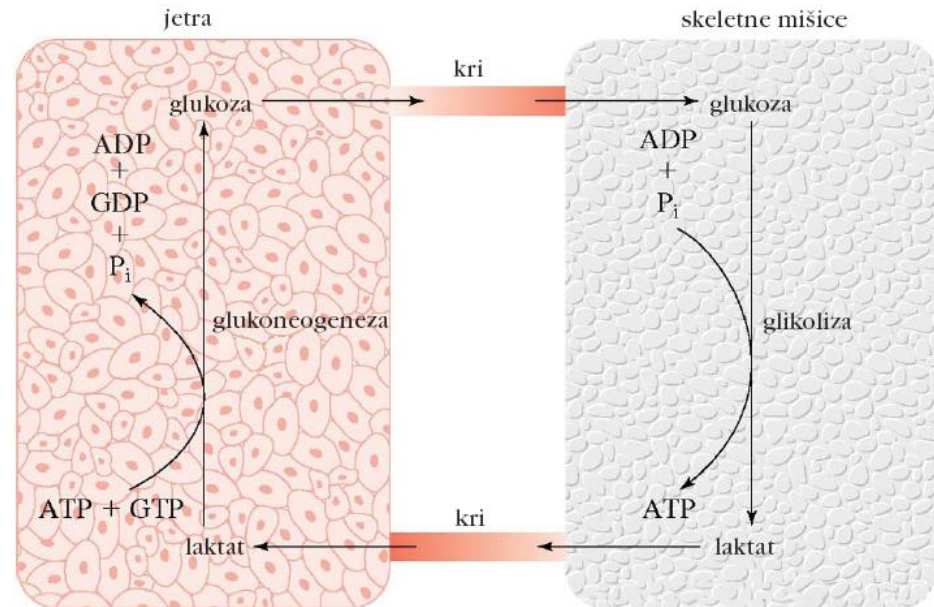
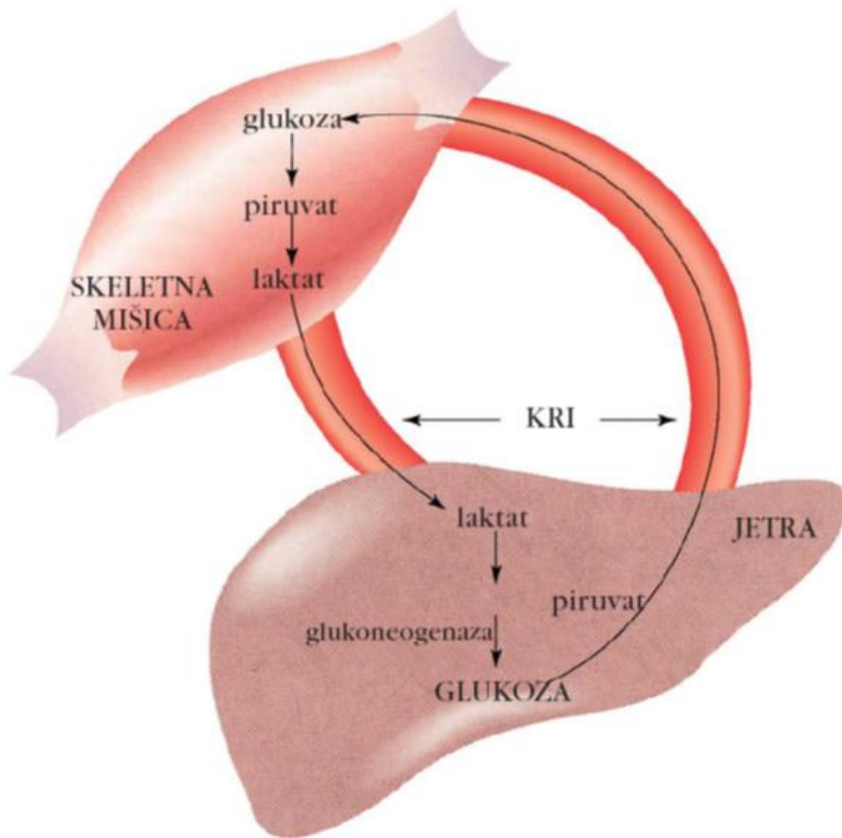


# Mlečnokislinska fermentacija

Poteka v mišicah pri intenzivnem delu, ko nastanejo anaerobni pogoji. Neto reakcija je



Nastali laktat se prenese v jetra, kjer se iz njega sintetizira glukoza v procesu **glukoneogeneze**. Temu procesu pravimo **Corijev cikel**.





# Mlečnokislinska fermentacija

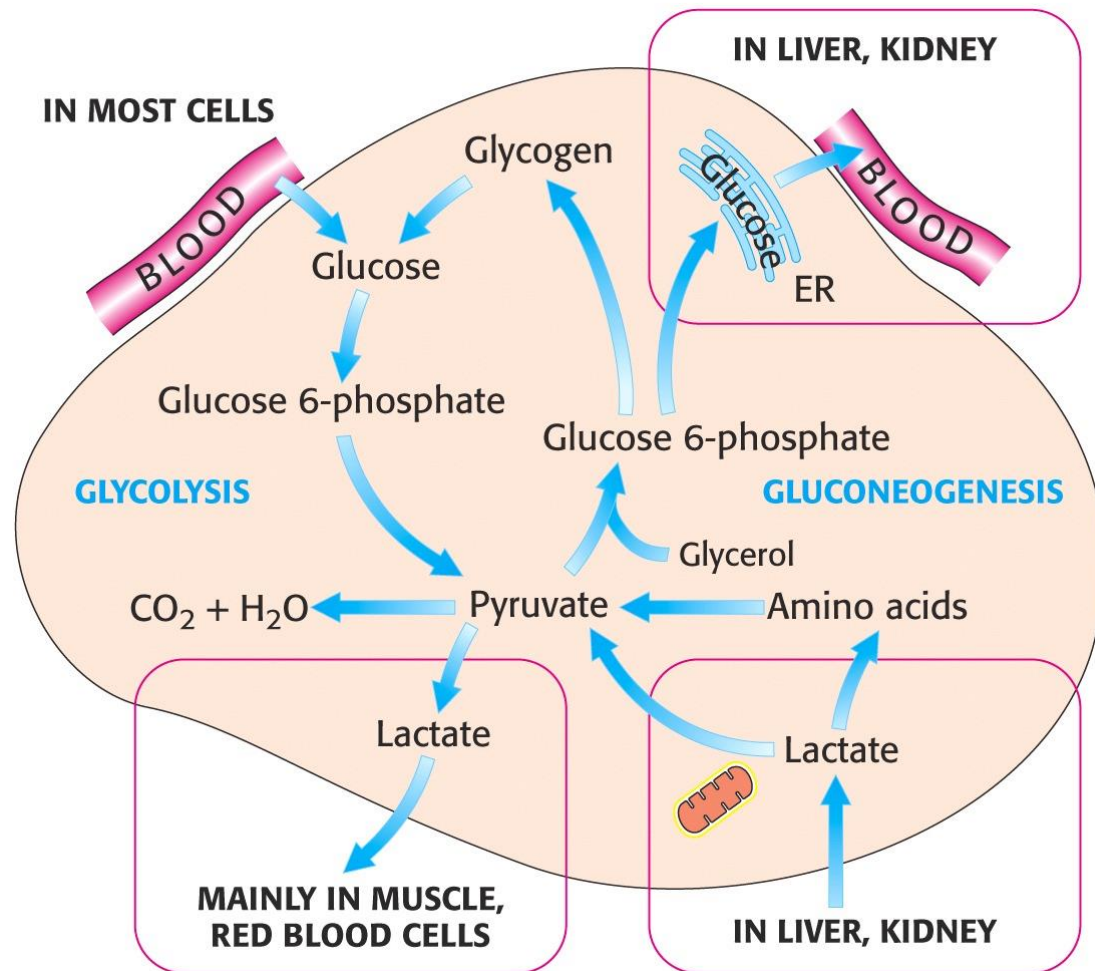
spojina	vsebnost v mišici (mikromoli na gram mišice)		
	pri mirovanju	15 sekund po vadbi	30 minut po vadbi
glikogen	88	58	70
laktat	1,1 (1,1) <sup>b</sup>	30,5 (1,2)	6,5 (1,3)
fosfokreatin	17,1	3,7	18,8
ATP	4,6	3,4	4,0
H <sup>+</sup> (pH)	7,1	6,3	7,0

<sup>a</sup> Vadba je obsegala tri enominutna obdobja hitrega teka z enominutnimi prekinitvami za počitek. Prirejeno po *Biochemistry for Medical Sciences* by E. Newsholme and A. Leech (1983), John Wiley & Sons, Chichester, UK.

[ ] <sup>b</sup> Označuje koncentracije laktata pri maratonicih.

# Glukoneogeneza

Glukoneogeneza je univerzalna metabolična pot biosinteze glukoze iz manjših prekursorjev. Pri človeku so glavno mesto glukoneogeneze jetra. Proces poteka kooperativno z glikolizo.



# Glukoneogeneza

Glukoneogeneza ni le obratna pot glikolize, temveč uporablja nekatere druge encime (tiste, ki katalizirajo enosmerne reakcije).

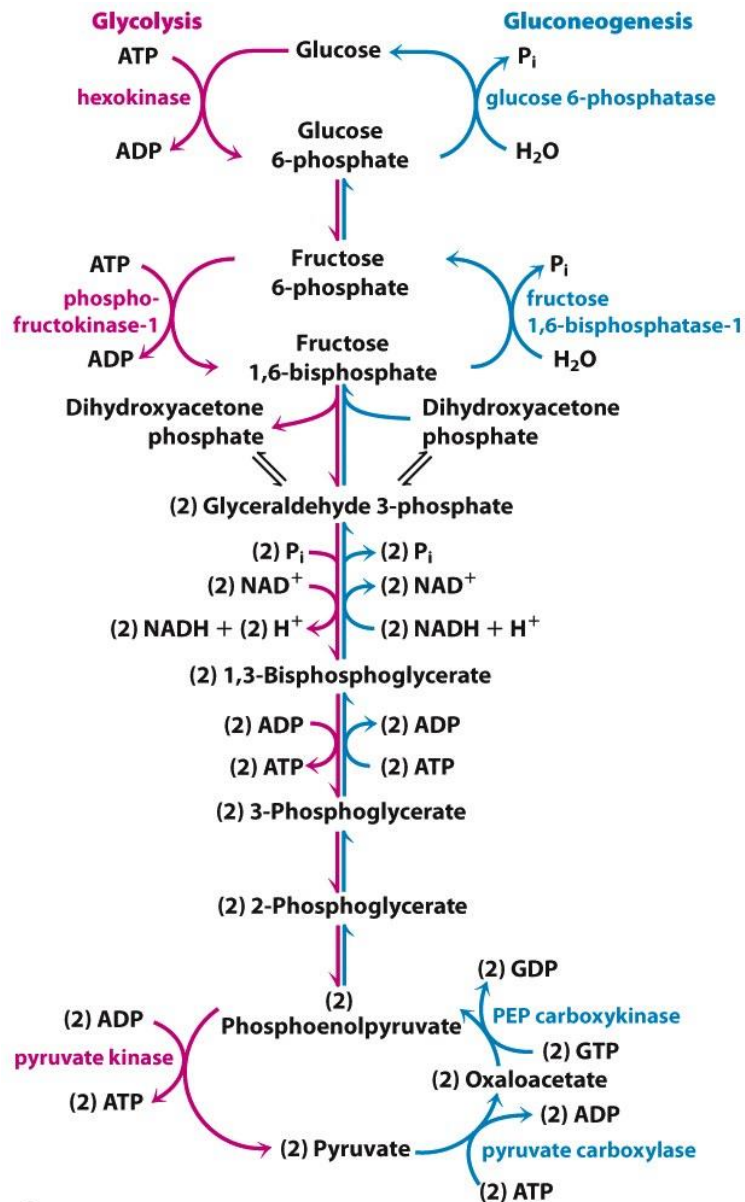


Figure 14-16

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

# Glukoneogeneza

V glukozo se preko glukoneogeneze lahko pretvarjajo tudi nekatere aminokisljine. Imenujemo jih **glukogene** aminokisljine. V proces vstopajo na različnih mestih.

<b>TABLE 14-4</b>		<b>Glucogenic Amino Acids, Grouped by Site of Entry</b>	
<b>Pyruvate</b>		<b>Succinyl-CoA</b>	
<b>Alanine</b>		<b>Isoleucine*</b>	
<b>Cysteine</b>		<b>Methionine</b>	
<b>Glycine</b>		<b>Threonine</b>	
<b>Serine</b>		<b>Valine</b>	
<b>Threonine</b>		<b>Fumarate</b>	
<b>Tryptophan*</b>		<b>Phenylalanine*</b>	
<b><math>\alpha</math>-Ketoglutarate</b>		<b>Tyrosine*</b>	
<b>Arginine</b>		<b>Oxaloacetate</b>	
<b>Glutamate</b>		<b>Asparagine</b>	
<b>Glutamine</b>		<b>Aspartate</b>	
<b>Histidine</b>			
<b>Proline</b>			

**Note:** All these amino acids are precursors of blood glucose or liver glycogen, because they can be converted to pyruvate or citric acid cycle intermediates. Of the 20 common amino acids, only leucine and lysine are unable to furnish carbon for net glucose synthesis.

\*These amino acids are also ketogenic (see Fig. 18-21).

Table 14-4

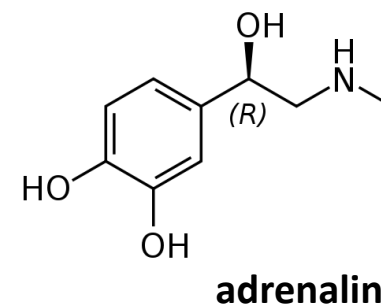
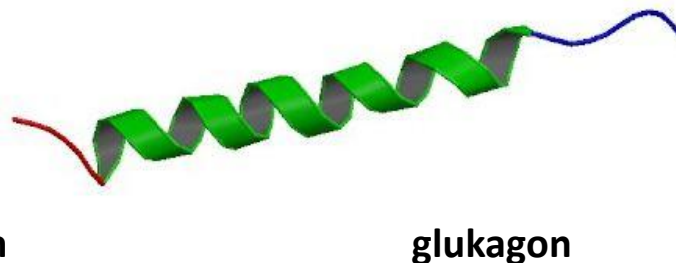
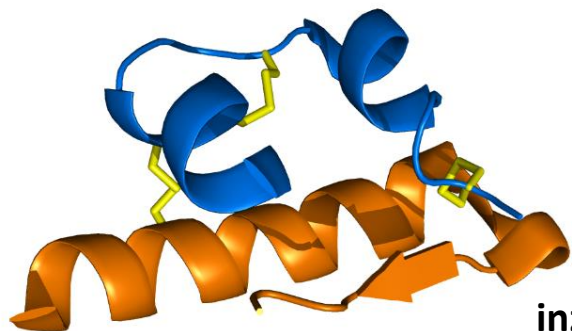
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

# Regulacija metabolizma

Metabolizem ogljikovih hidratov in drugih goriv je uravnavan z lokalnimi koncentracijami metabolitov ter globalno v celotnem telesu s tremi hormoni:

<u>hormon</u>	<u>biokemijsko delovanje: povečanje ali stimulacija</u>	<u>biokemijsko delovanje: zmanjšanje ali inhibicija</u>
inzulin	prenos glukoze v mišice in maščobno tkivo glikoliza v jetrih sinteza glikogena sinteza triacilglicerolov	glukoneogeneza hidroliza triacilglicerolov razgradnja glikogena koncentracija krvne glukoze
glukagon	koncentracija cikličnega AMP v jetrih in maščobnem tkivu razgradnja glikogena glukoneogeneza v jetrih koncentracija krvne glukoze	sinteza glikogena glikoliza
adrenalin	koncentracija cikličnega AMP v skeletni mišici hidroliza triacilglicerolov razgradnja glikogena koncentracija krvne glukoze	sinteza glikogena



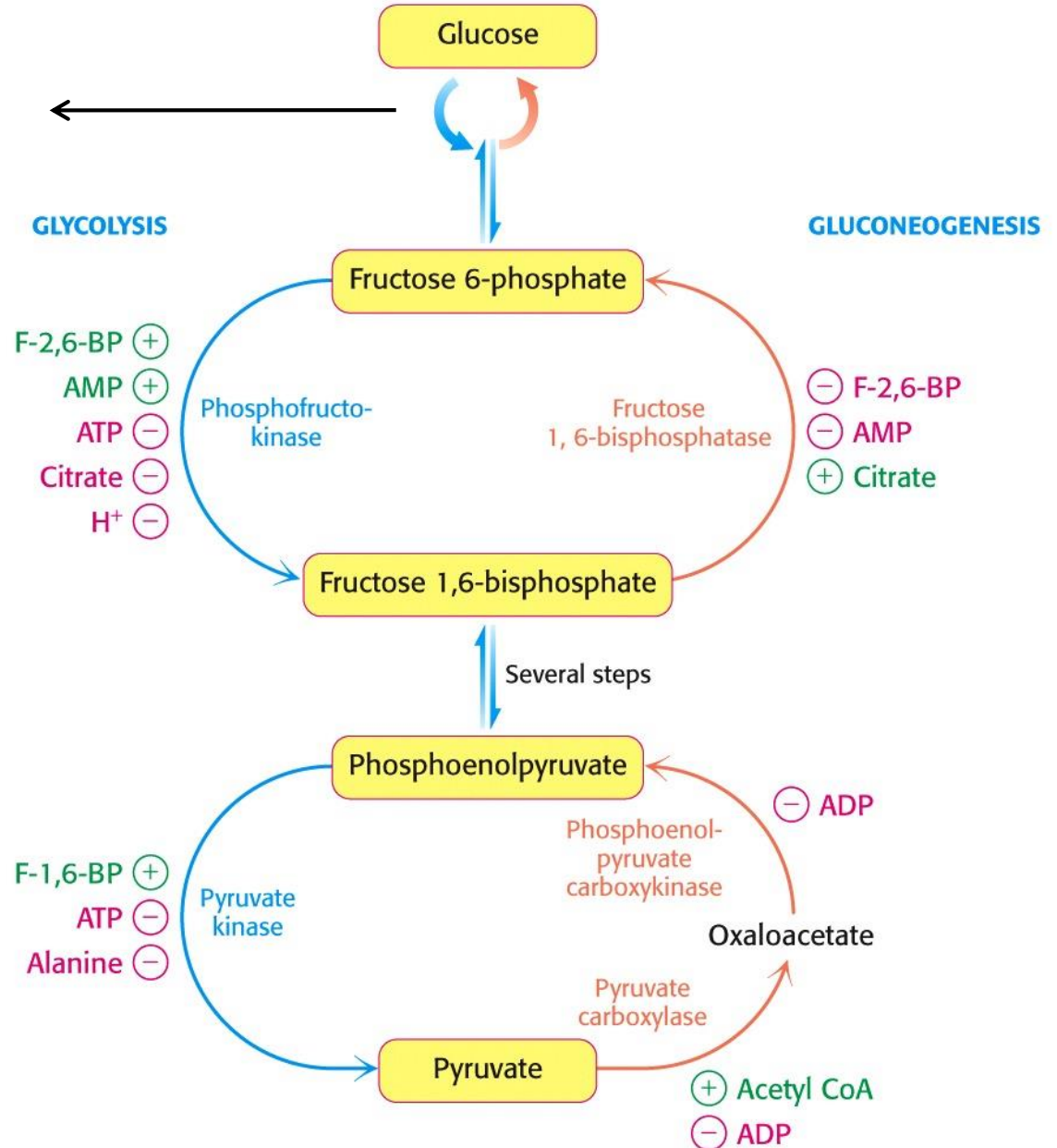
# Regulacija glikolize in glukoneogeneze

**heksokinaza** je regulirana z negativno povratno zvezo (G6P)

**F-2,6-BP** – alosteričen regulator, katerega nastanek zavira glukagon

**citrat** – signalizira zalogo metaboličnih intermediatov (citretni cikel)

**alanin** – signalizira zalogo energije





# Signaliziranje preko receptorjev

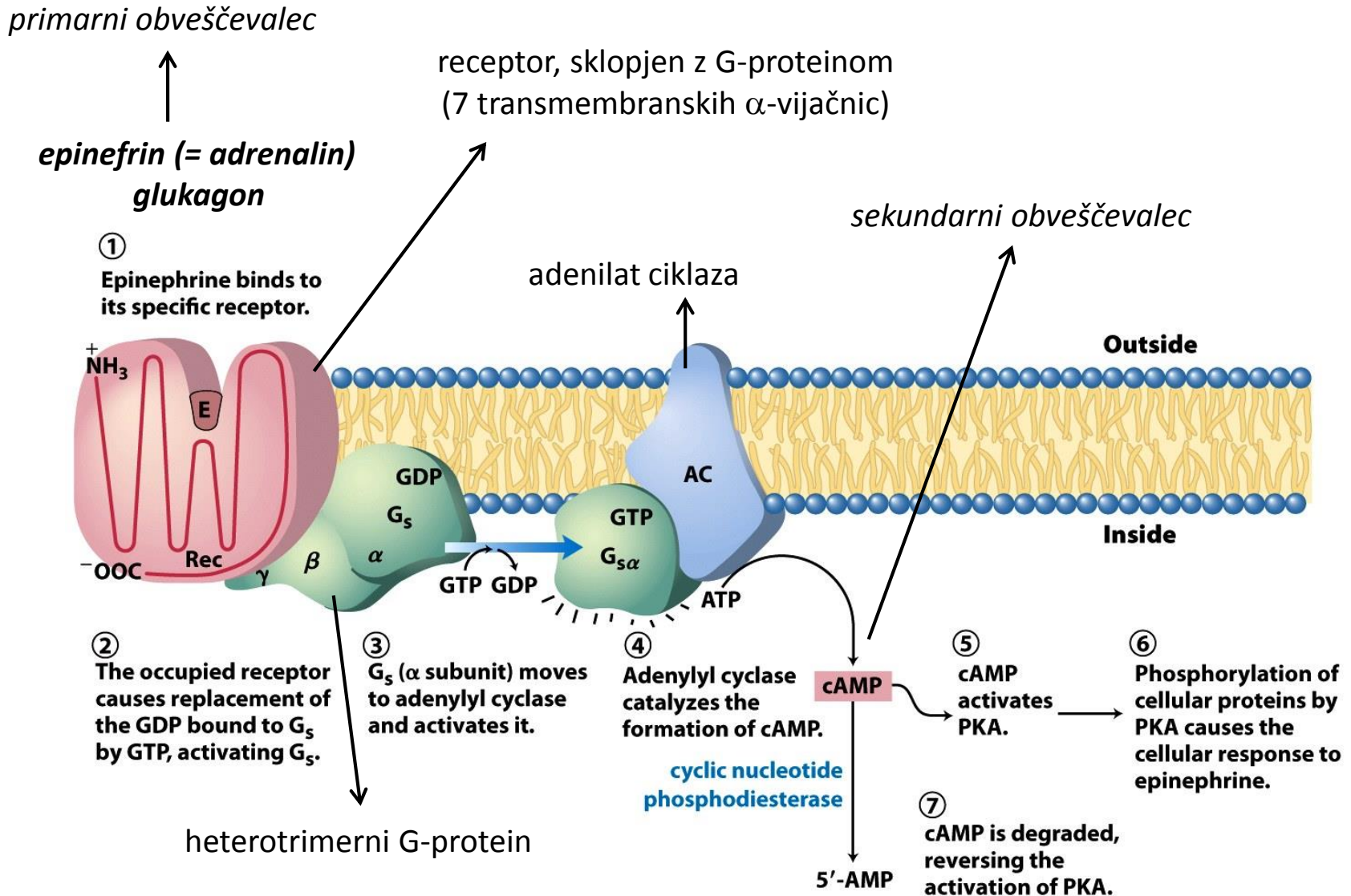


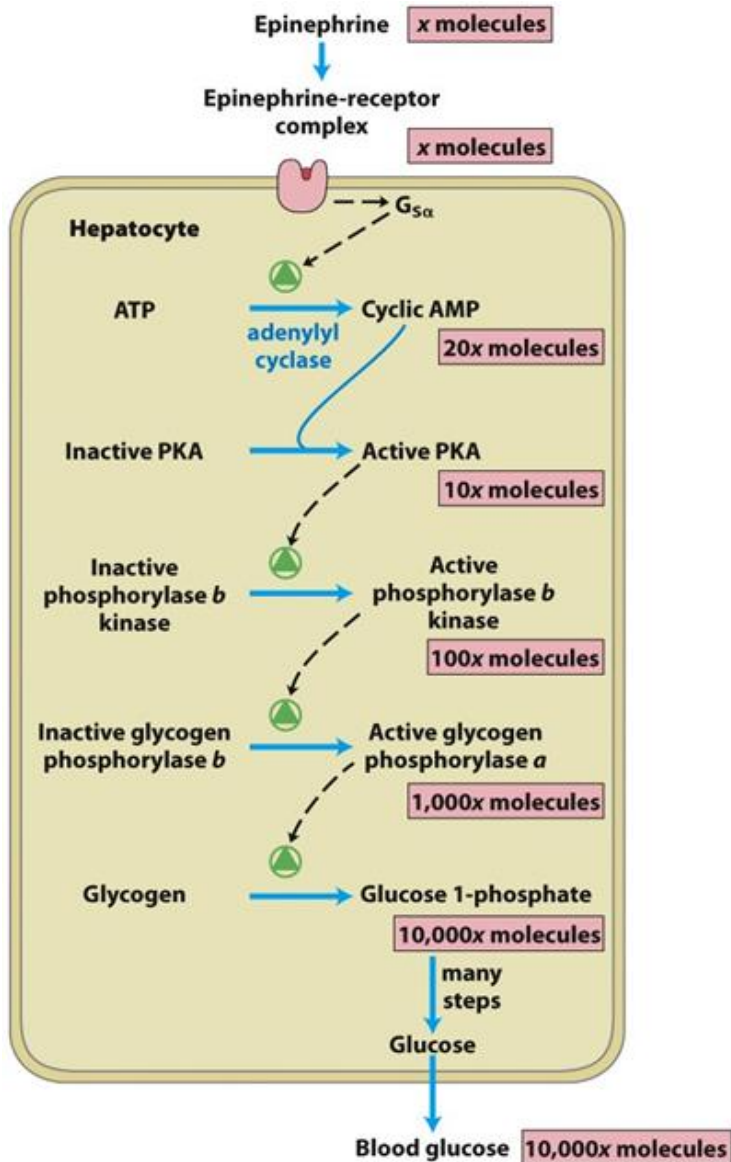
Figure 12-4a

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company



# Signaliziranje preko receptorjev



**Figure 12-7**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Epinefrin/glukagon sprožita kaskado, v kateri se signal močno ojača. Preko cAMP delujejo tudi številne druge signalne molekule.

TABLE 12-3	Some Signals That Use cAMP as Second Messenger
	Corticotropin (ACTH)
	Corticotropin-releasing hormone (CRH)
	Dopamine [D <sub>1</sub> , D <sub>2</sub> ]
	Epinephrine ( $\beta$ -adrenergic)
	Follicle-stimulating hormone (FSH)
	Glucagon
	Histamine [H <sub>2</sub> ]
	Luteinizing hormone (LH)
	Melanocyte-stimulating hormone (MSH)
	Odorants (many)
	Parathyroid hormone
	Prostaglandins E <sub>1</sub> , E <sub>2</sub> (PGE <sub>1</sub> , PGE <sub>2</sub> )
	Serotonin [5-HT-1a, 5-HT-2]
	Somatostatin
	Tastants (sweet, bitter)
	Thyroid-stimulating hormone (TSH)

**Note:** Receptor subtypes in square brackets. Subtypes may have different transduction mechanisms. For example, serotonin is detected in some tissues by receptor subtypes 5-HT-1a and 5-HT-1b, which act through adenylyl cyclase and cAMP, and in other tissues by receptor subtype 5-HT-1c, acting through the phospholipase C-IP<sub>3</sub> mechanism (see Table 12-4).

Table 12-3  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

# Signaliziranje preko receptorjev

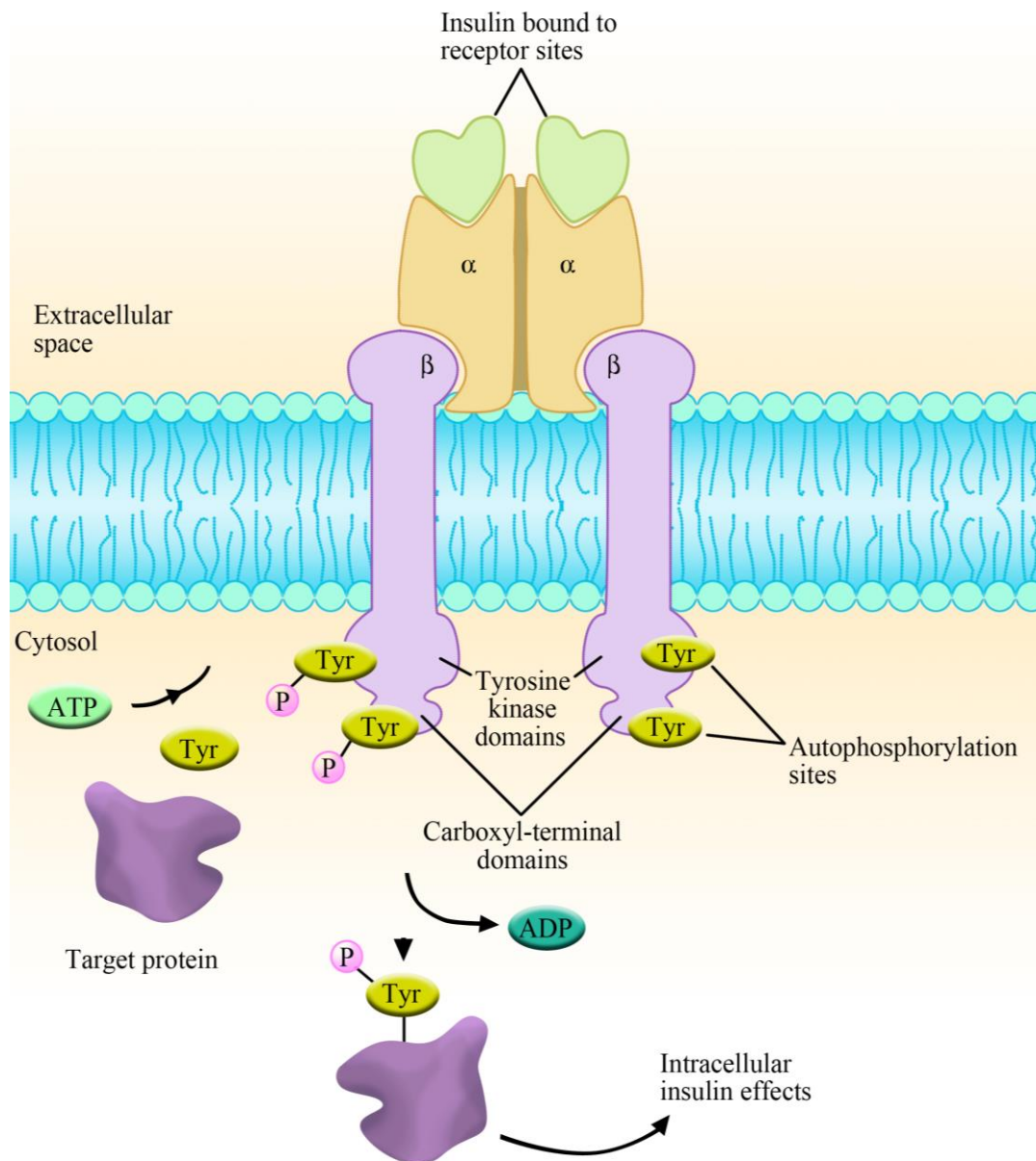
Receptor za inzulin spada v družino receptorskih tirozinskih kinaz.

Ob vezavi liganda pride do dimerizacije receptorja in njegove aktivacije z avtofosforilacijo.

Aktiviran receptor deluje na druge proteine tako, da jih fosforilira in s tem spremeni njihovo aktivnost.

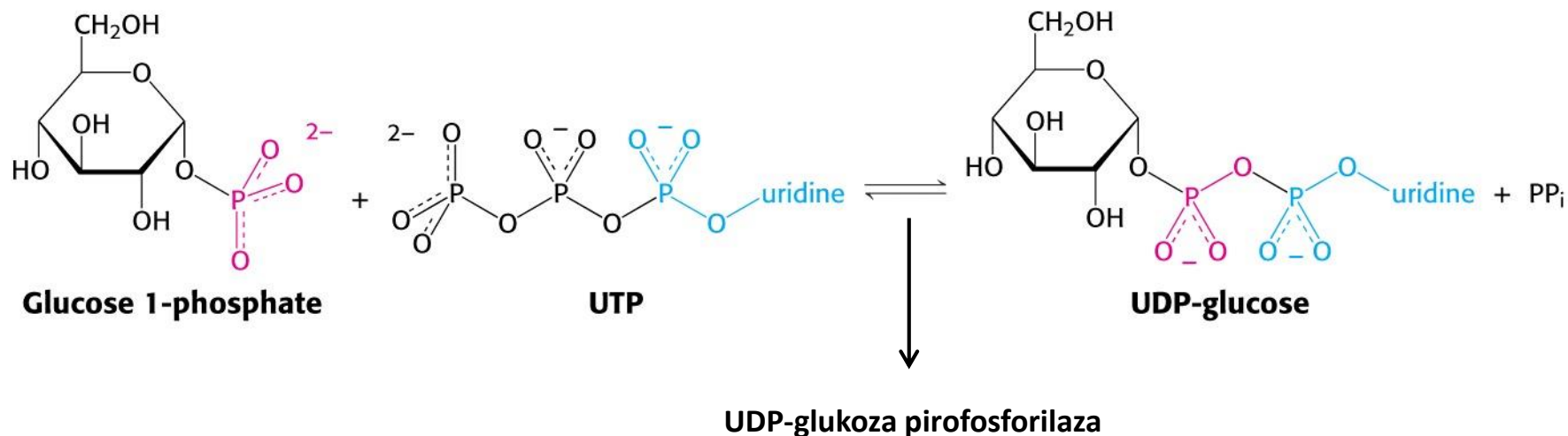
Inzulin sproži vnos glukoze v celico in sintezo glikogena (v jetrih, mišicah) ali maščobnih kislin (v adipocitih).

Tudi inzulin deluje preko kaskade znotrajceličnih dogodkov.



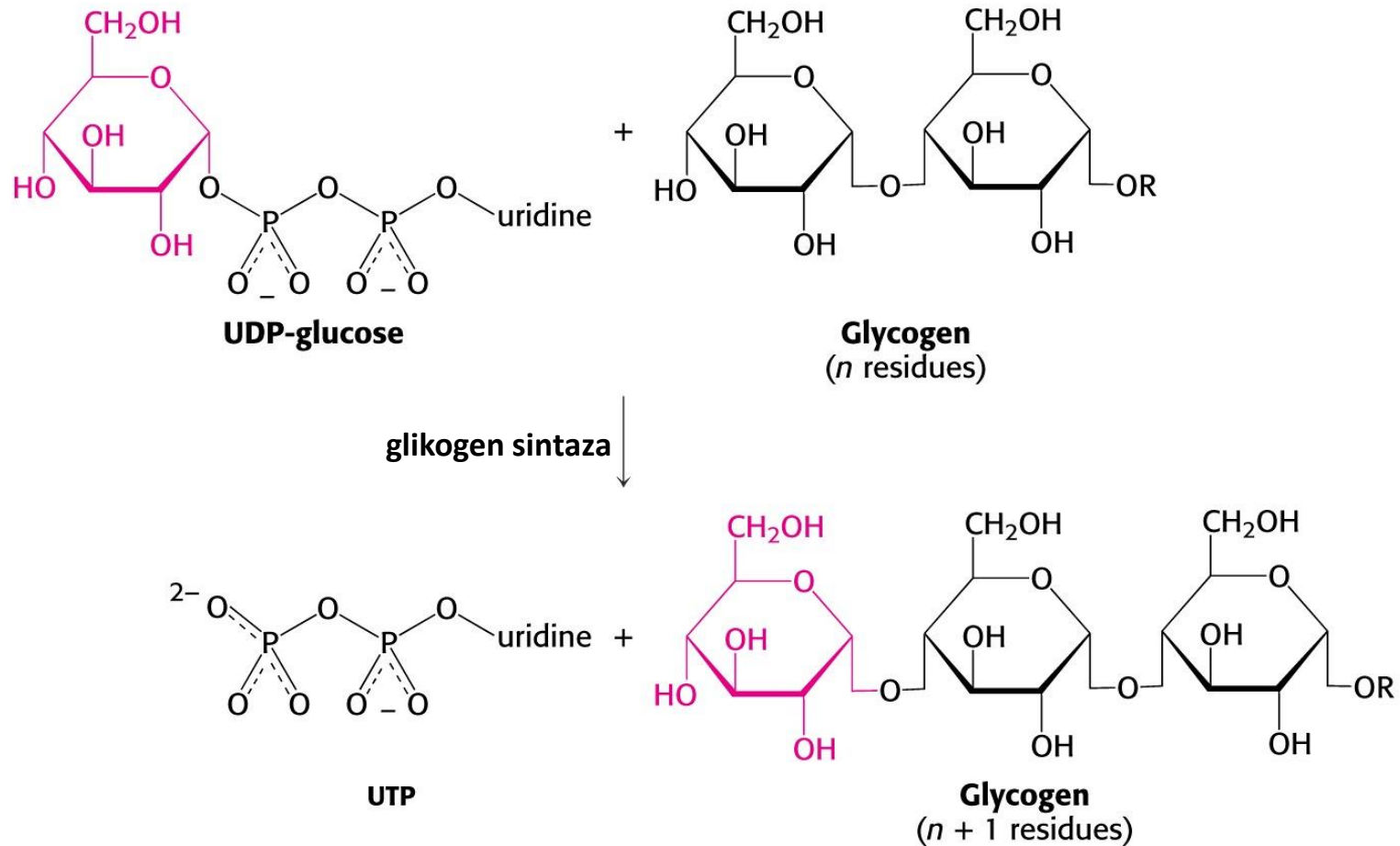
# Sinteza glikogena

Sinteza glikogena poteka po drugačni metabolični poti kot njena razgradnja. Glukoza se v glikogen dodaja v aktivirani obliki UDP-glukoze.



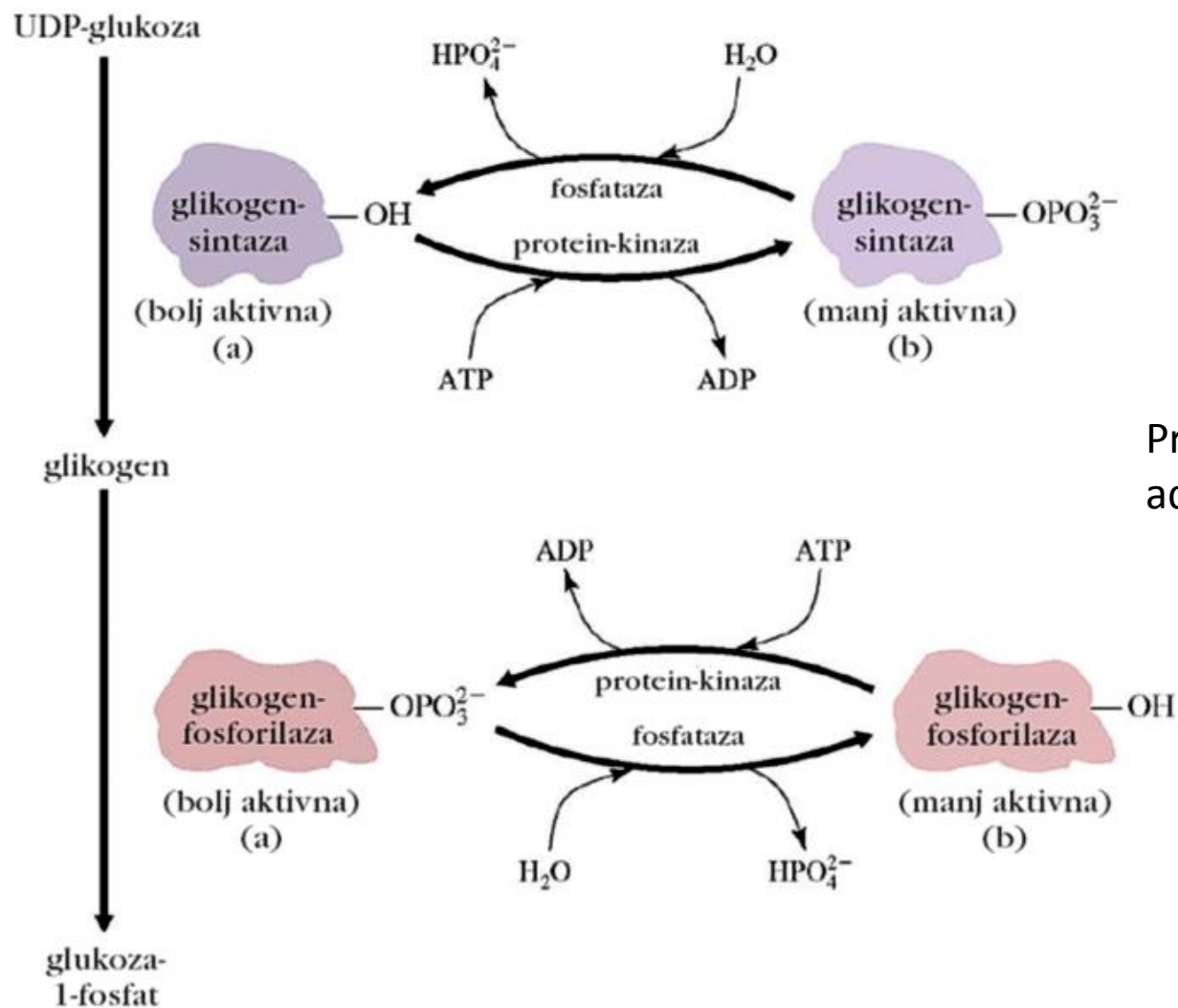
# Sinteza glikogena

Sinteza glikogena poteka po drugačni metabolični poti kot njena razgradnja. Glukoza se v glikogen dodaja v aktivirani obliki UDP-glukoze.



# Regulacija sinteze in razgradnje glikogena

Razmerje med hitrostjo sinteze in razgradnje glikogena je v celicah regulirano preko regulacije ključnih encimov v obeh procesih – glikogen sintaze in glikogen fosforilaze.



Protein kinazo aktivirata adrenalin in glukagon.

# Pentozafosfatna pot

Pentozafosfatna (fosfoglukonatna) pot je pot oksidacije glukoze, pri kateri nastane NADPH.

## **TABLE 20.2** Pathways requiring **NADPH**

### **Synthesis**

Fatty acid biosynthesis

Cholesterol biosynthesis

Neurotransmitter biosynthesis

Nucleotide biosynthesis

### **Detoxification**

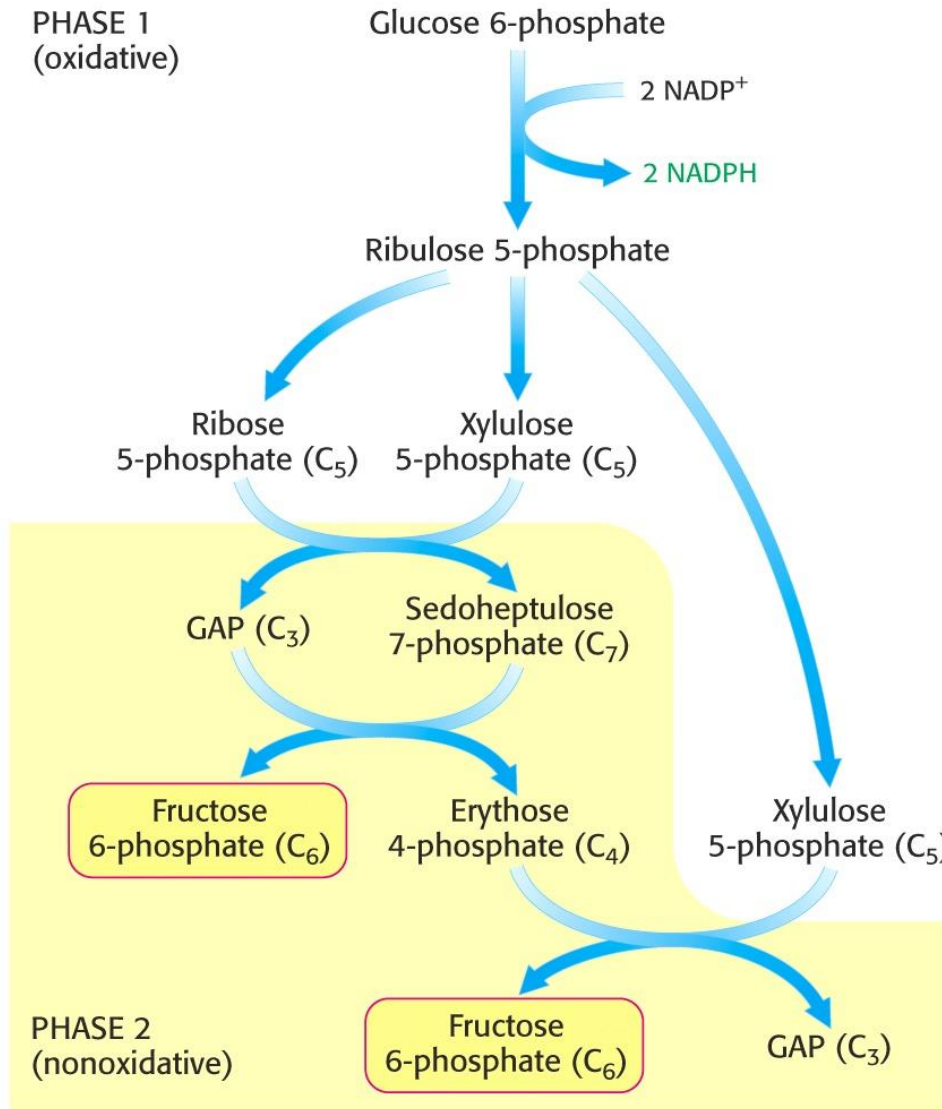
Reduction of oxidized glutathione

Cytochrome P450 monooxygenases



# Pentozafosfatna pot

Pentozafosfatna (fosfoglukonatna) pot je pot oksidacije glukoze, pri kateri nastane NADPH.



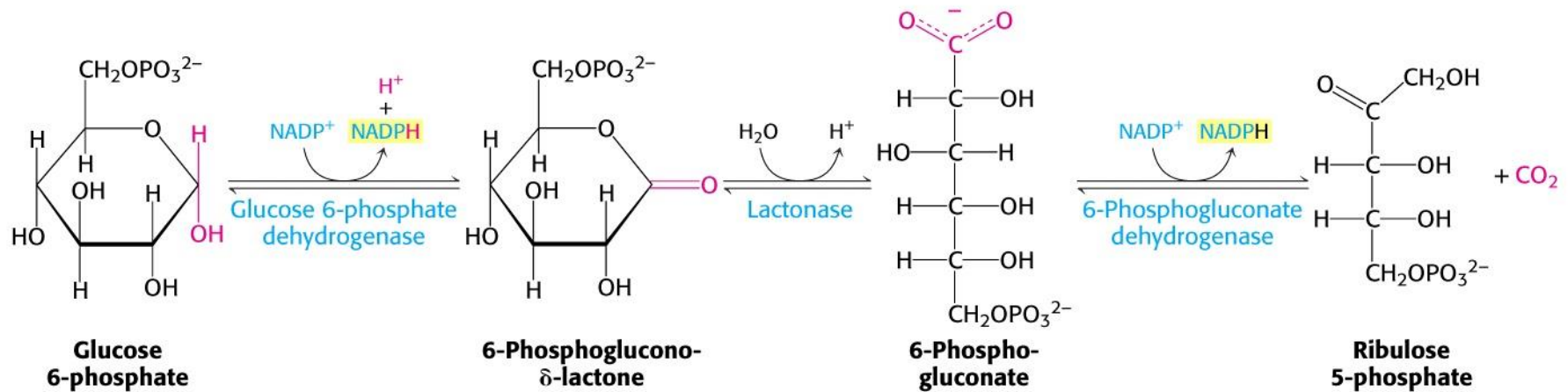
Faza 1 – tvorba NADPH

Faza 2 – pretvorba C<sub>5</sub> sladkorja v C<sub>6</sub> in C<sub>3</sub> intermediate, ki se lahko vrnejo v glikolizo.



# Pentozafosfatna pot

V oksidativni fazi nastaneta 2 molekuli NADPH.



V neoksidativni fazi encimi transketolaze in transaldolaze katalizirajo pretvorbo C5 sladkorja v C6 in C3 sladkorje z neto reakcijo:

