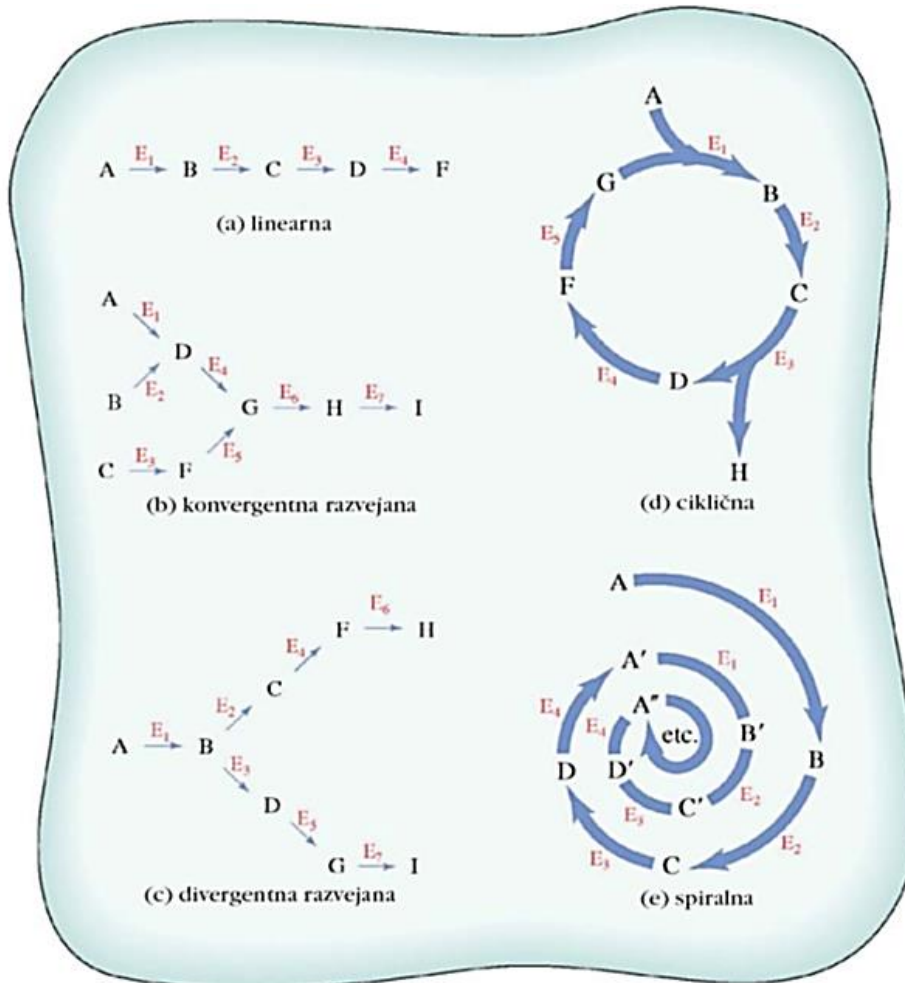


Celični metabolizem

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

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

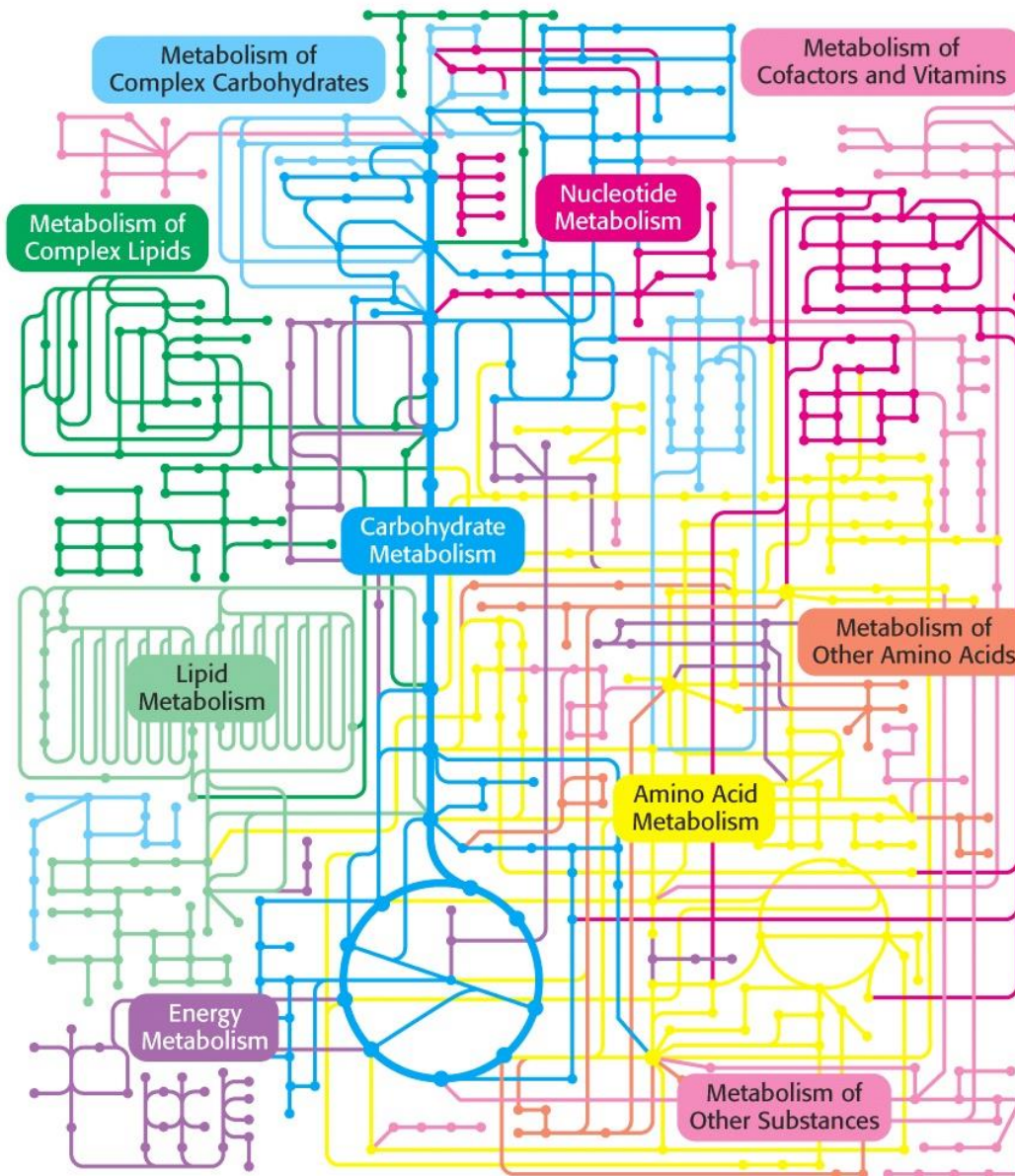


Metabolne poti imajo lahko različne *oblike*.

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

E encimi

Metabolne poti v celici



Celični metabolizem

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

Metabolne reakcije v celici potekajo po različnih metabolnih poteh.

Osnovna dela metabolizma sta:

Katabolizem

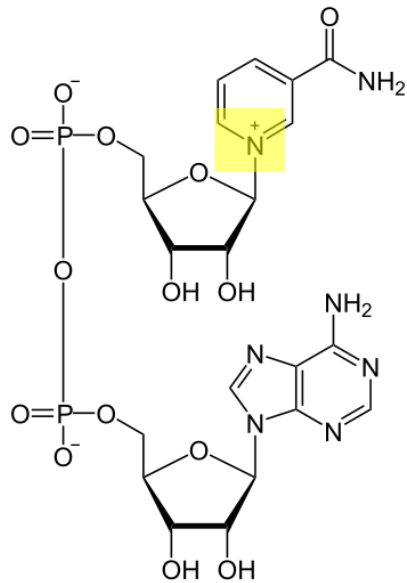
Je razgradnja bioloških molekul. Kemijski proces kot celota je oksidacija, pri kateri nastanejo reducirani koencimi, kot so NADH, NADPH, FADH₂. Sproščanje kemijske energije (eksergonski proces) in nastanek ATP iz ADP. Konvergentne poti.

Anabolizem

Je sinteza bioloških molekul. Kemijski proces kot celota je redukcija, pri kateri nastanejo oksidirani koencimi NAD⁺, NADP⁺, FAD. Poraba energije (endergonski proces) in poraba ATP. Divergentne poti.

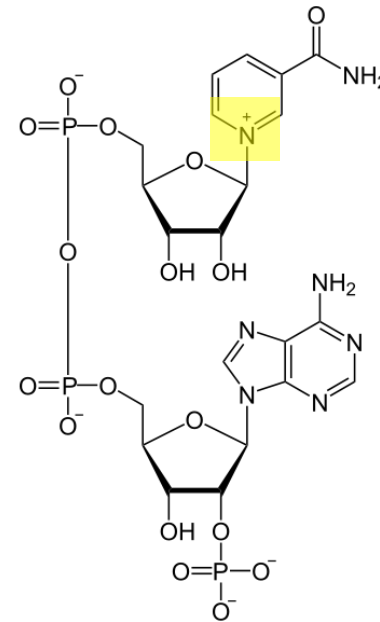
Koencimi

Večino koencimov ljudje sintetiziramo iz prekurzorjev, ki jih moramo zaužiti s hrano – **vitaminov**. Nekaj primerov pogostejših koencimov ter njihovih prekurzorjev:



NAD⁺

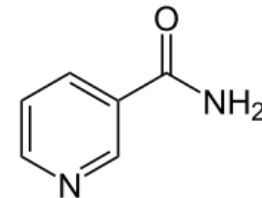
(nikotinamid adenine dinukleotid)



NADP⁺

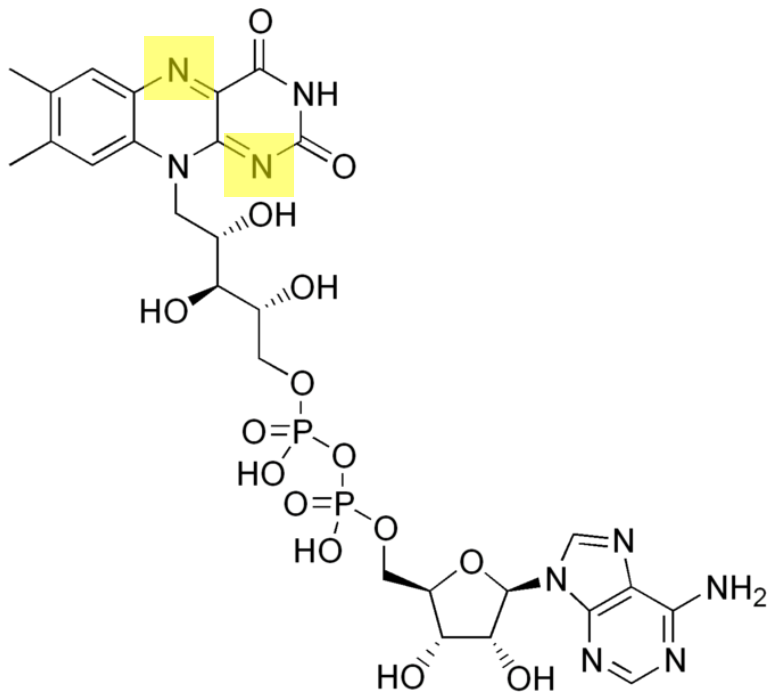
(nikotinamid adenine dinukleotid fosfat)

Sodelujeta v redoks reakcijah – NAD⁺ pretežno v katabolnih, NADP⁺ pretežno v anabolnih. Sintetizirata se iz **niacina** (nikotinamid).



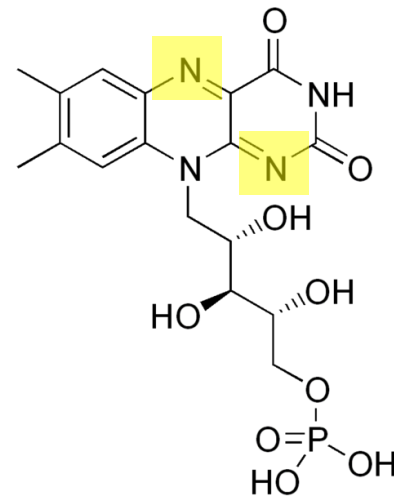
Koencimi

Večino koencimov ljudje sintetiziramo iz prekurzorjev, ki jih moramo zaužiti s hrano – **vitaminov**. Nekaj primerov pogostejših koencimov ter njihovih prekurzorjev:



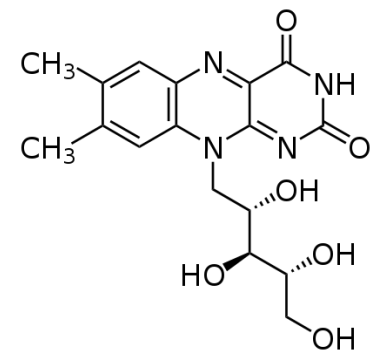
FAD

(flavin adenine dinukleotid)



FMN

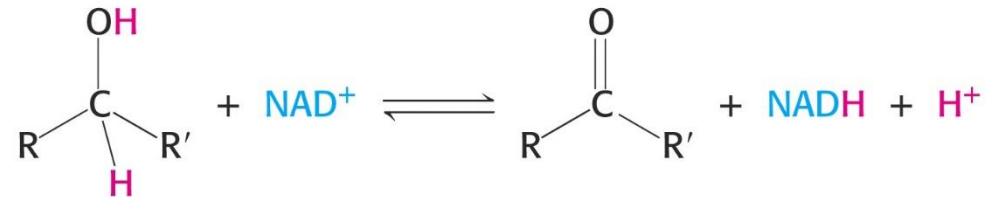
(flavin mononukleotid)



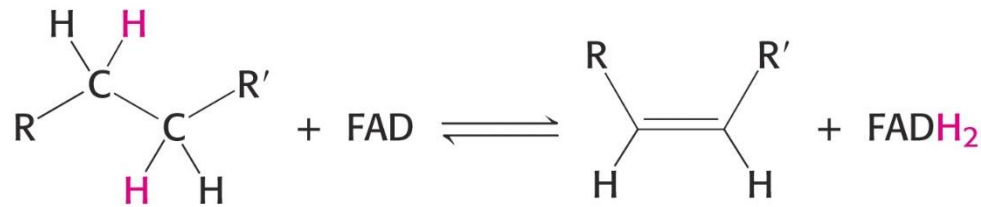
Sodelujeta v reakcijah oksidacije. Sintetizirata se iz **riboflavina** (vitamin B₂).

Koencimi

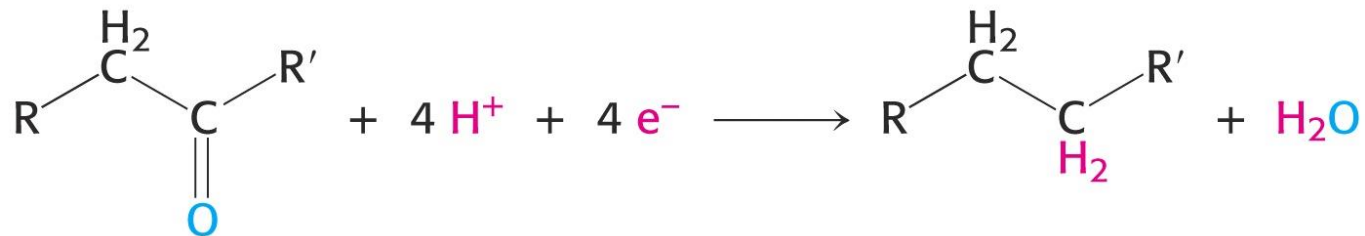
NAD sodeluje v katabolnih reakcijah oksidacije:



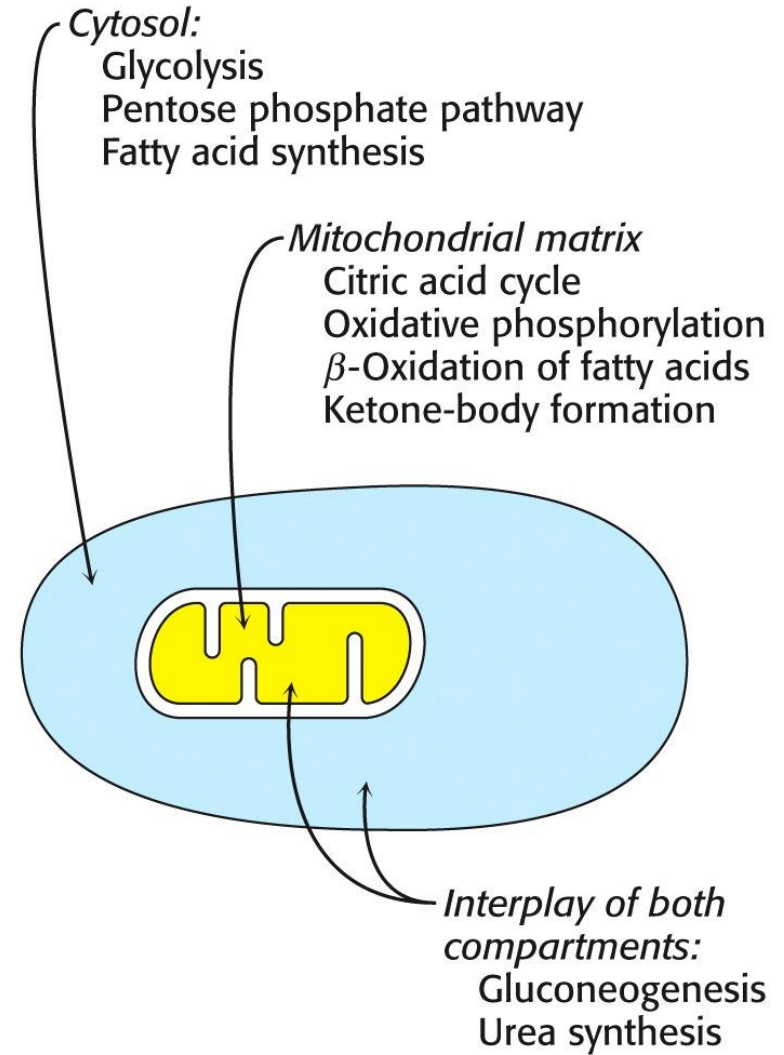
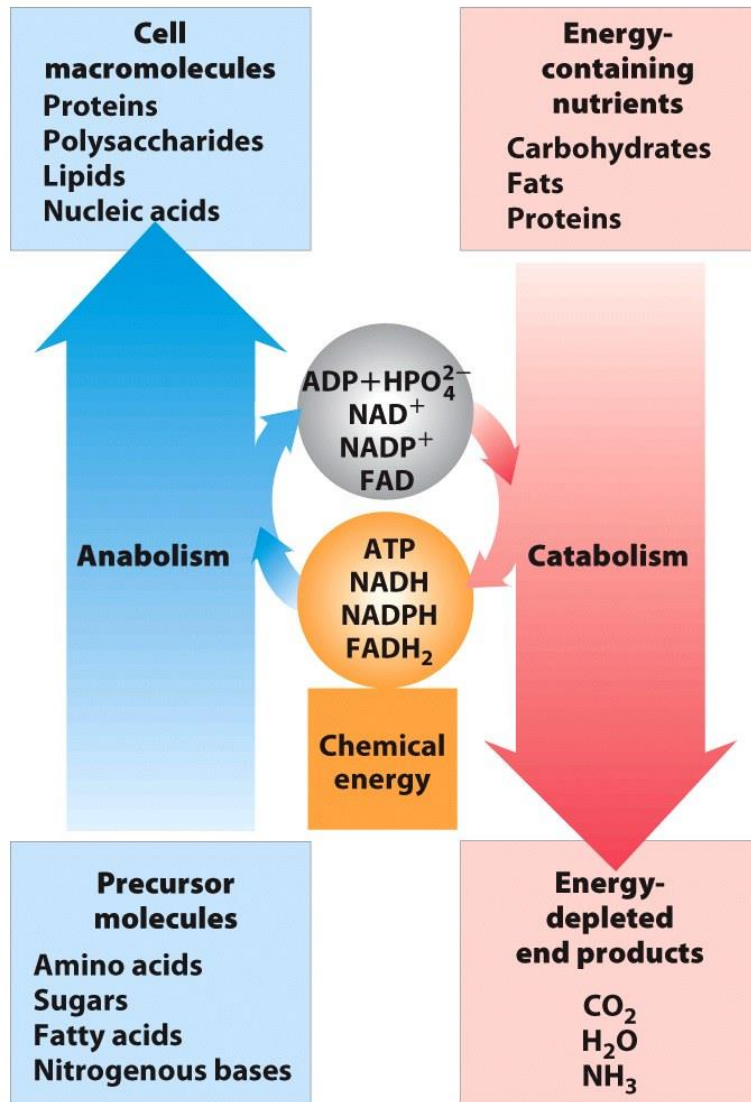
FAD sodeluje v reakcijah eliminacije/adicije:



NADP sodeluje v reduktivnih biosinteznihih reakcijah :



Celični metabolizem

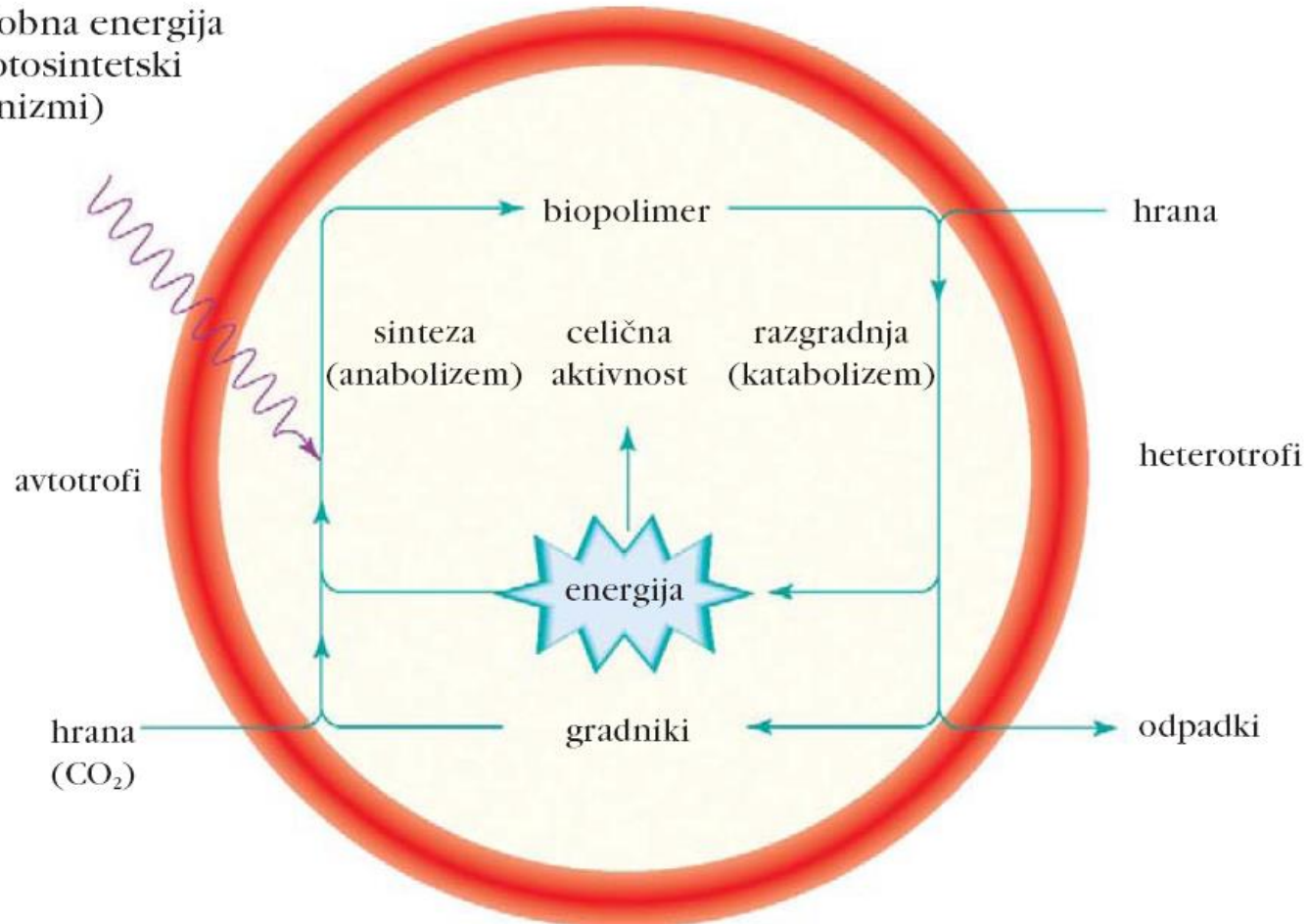


V evkariontih je metabolizem kompartmentaliziran.

Celični metabolizem

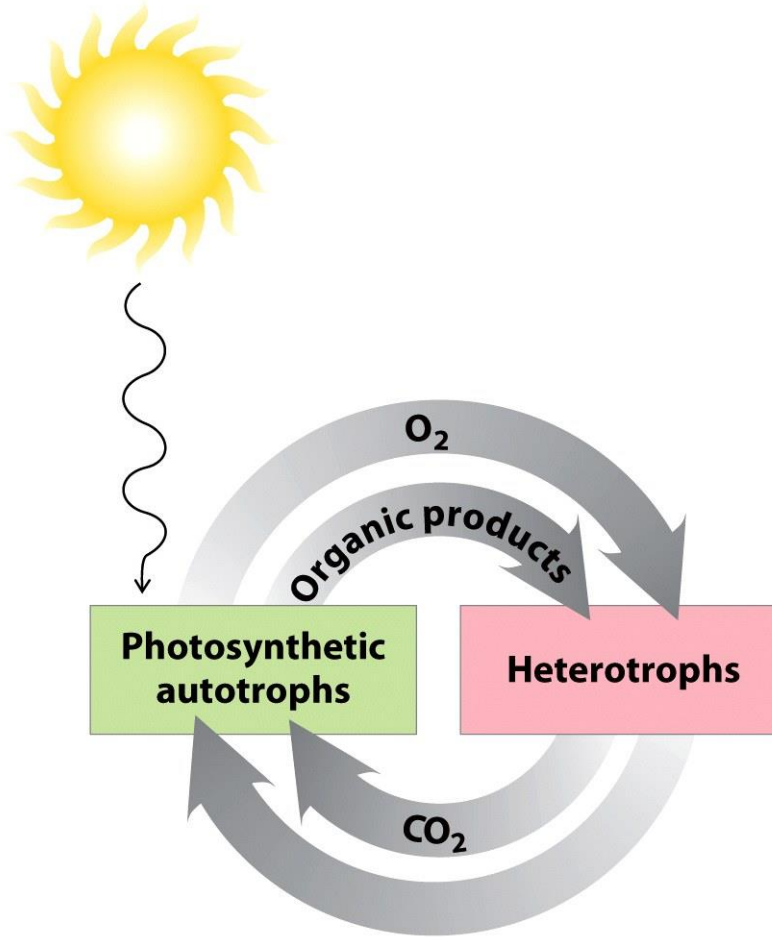
Glede na oskrbo z energijo razdelimo organizme na dva velika razreda – **avtotrofe** in **heterotrofe**. Skupini uporabljata različne vire energije, procesi razgradnje biopolimerov pa so pri obojih podobni. Heterotrofe dalje razdelimo na **aerobne** in **anaerobne**.

svetlobna energija
(le fotosintetski
organizmi)

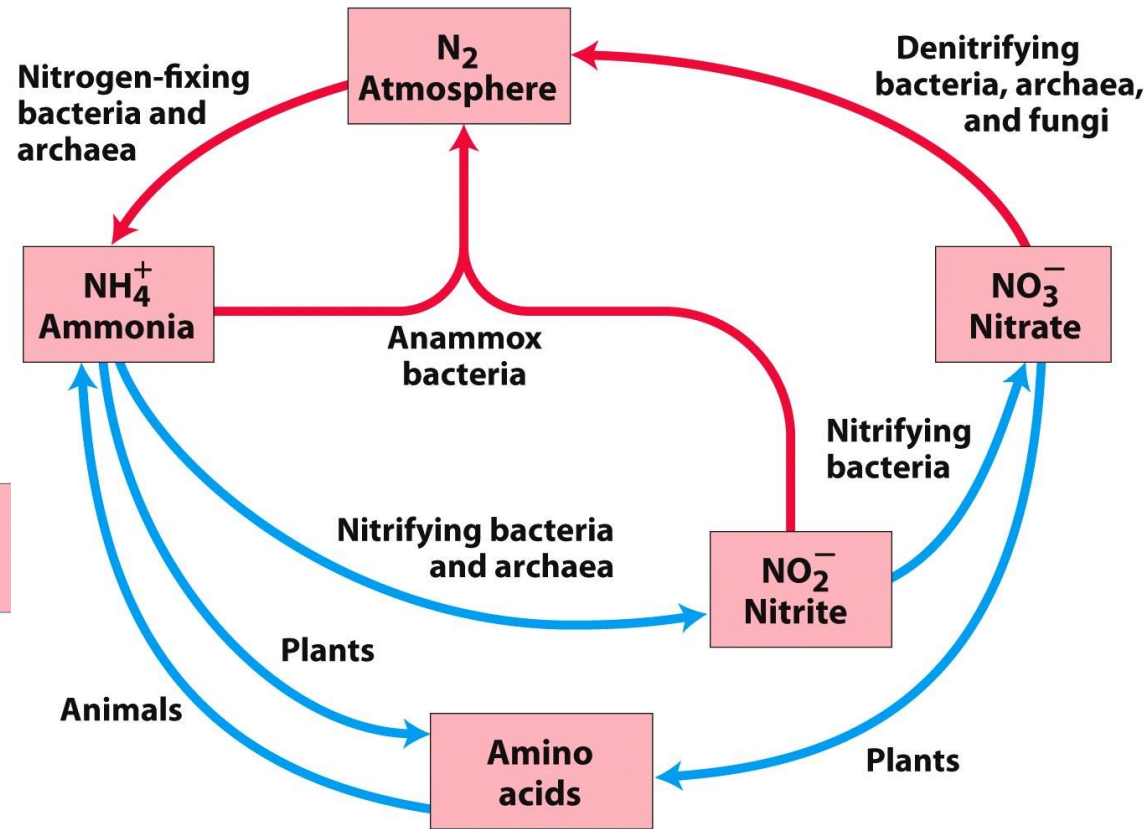


Kroženje snovi v naravi

Kroženje CO₂ in O₂



Kroženje dušika

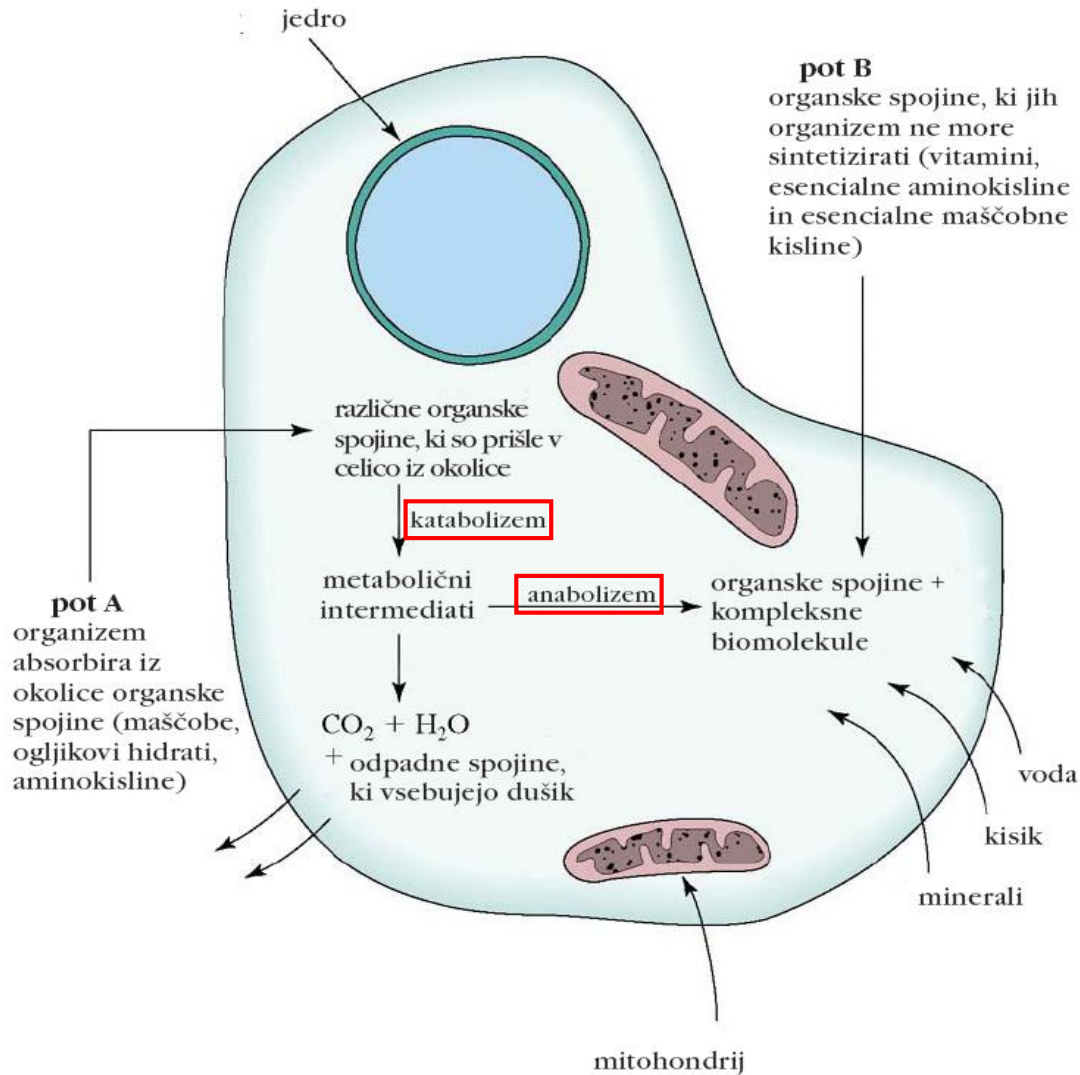


Part II figure 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Part II figure 2
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

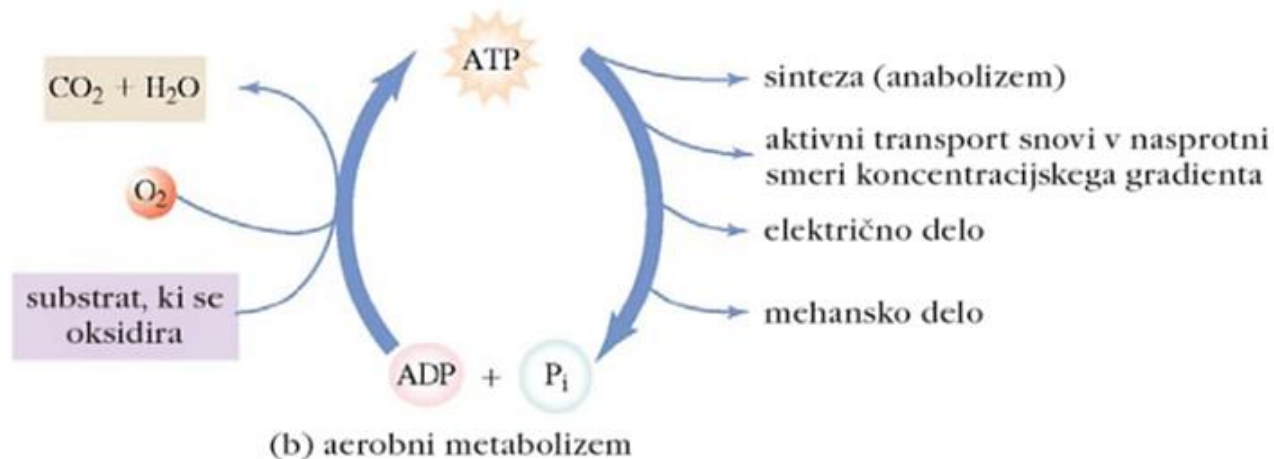
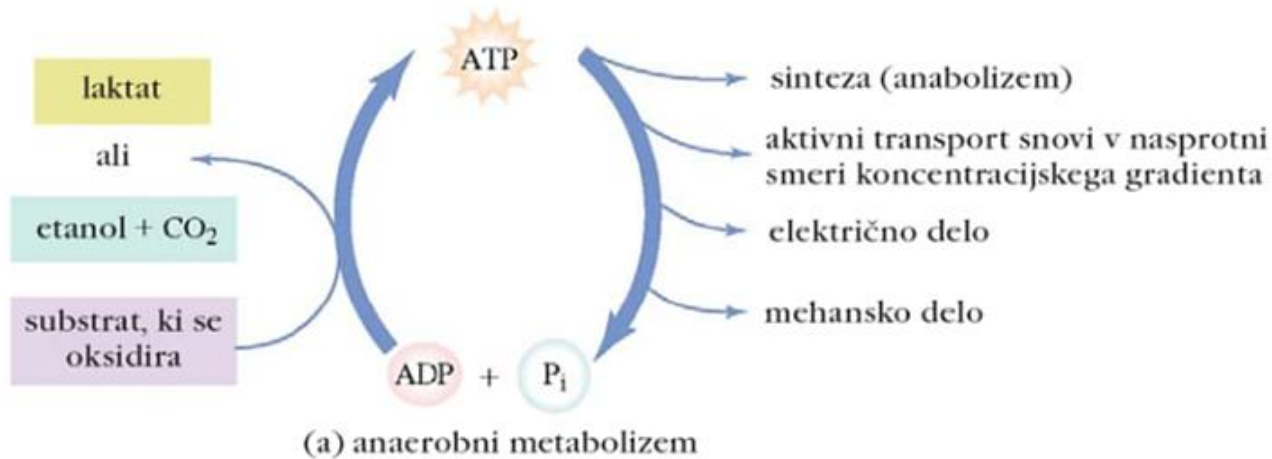
Celični metabolizem

Metabolični procesi v celicah heterotrofov



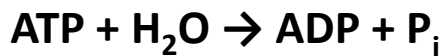
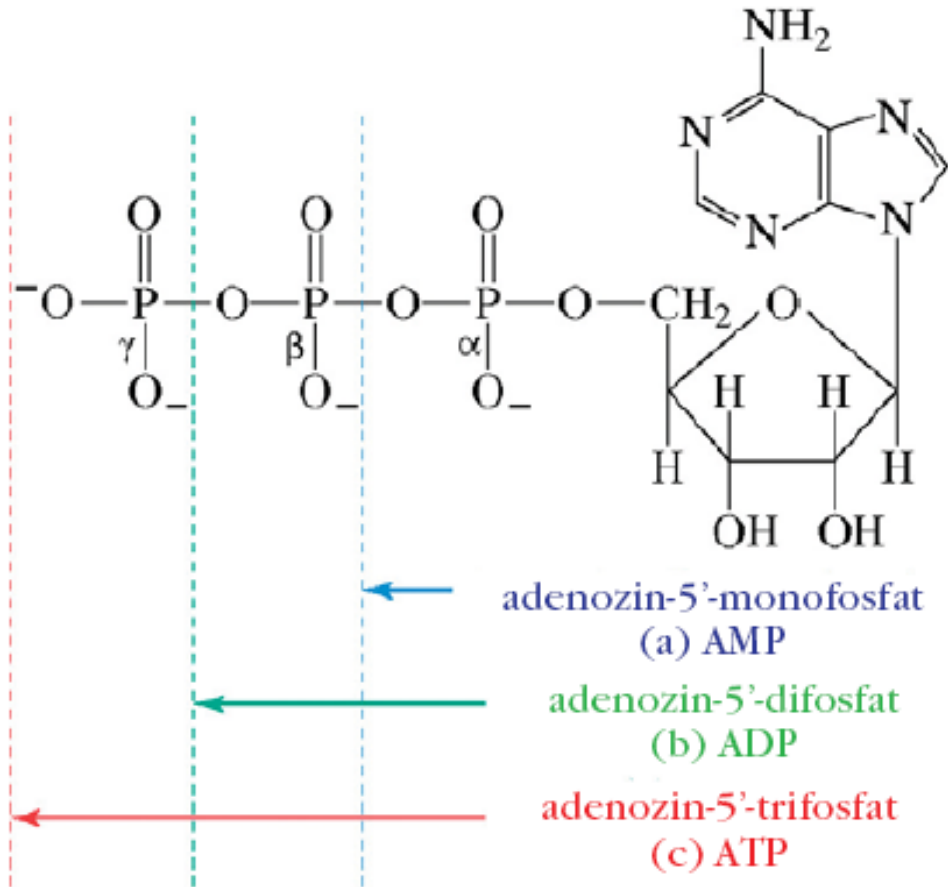
Energijski cikel ATP

Katabolizem in anabolizem sta povezana preko energijskega cikla ATP, ki je odvisen od tega ali poteka aerobnih ali anaerobnih pogojev.

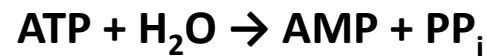
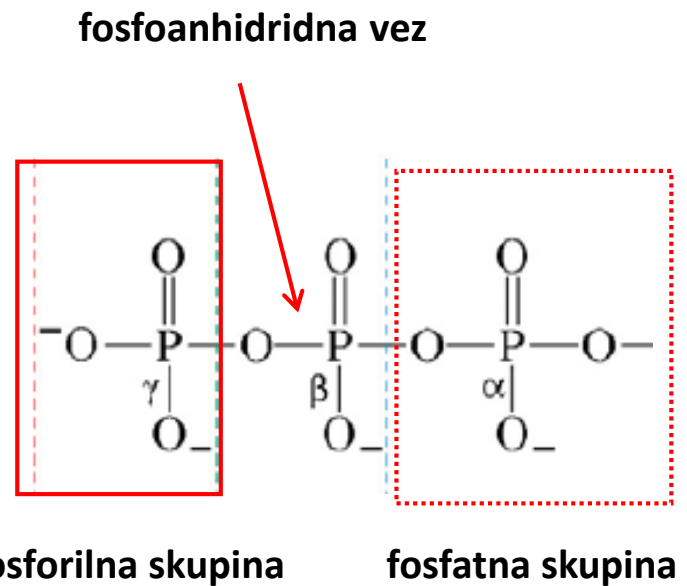


ATP

Pri oksidaciji organskih molekul se sprošča energija.

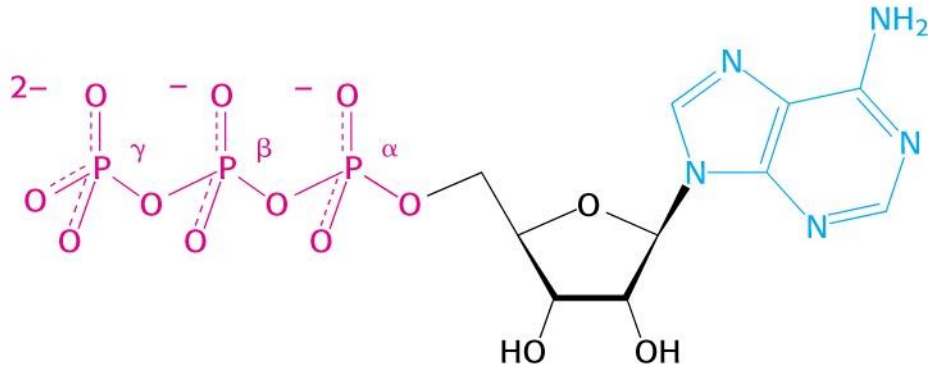


$$\Delta G^\circ = -30.5 \text{ kJ/mol } (-7.3 \text{ kcal/mol})$$

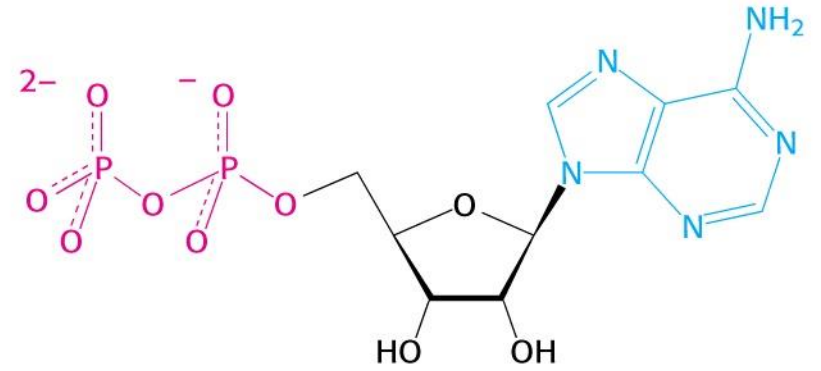


$$\Delta G^\circ = -45.6 \text{ kJ/mol } (-10.9 \text{ kcal/mol})$$

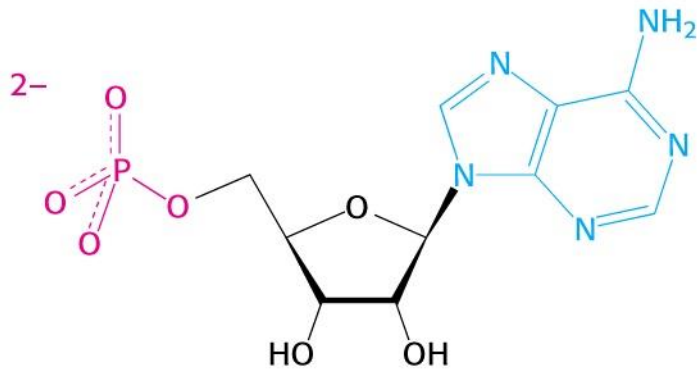
ATP



Adenosine triphosphate (ATP)



Adenosine diphosphate (ADP)



Adenosine monophosphate (AMP)

Motion
Active transport
Biosyntheses
Signal amplification

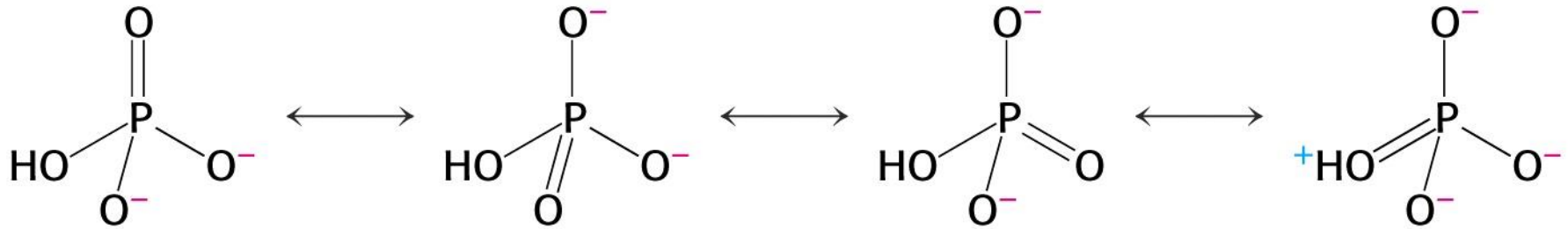
ATP

ADP

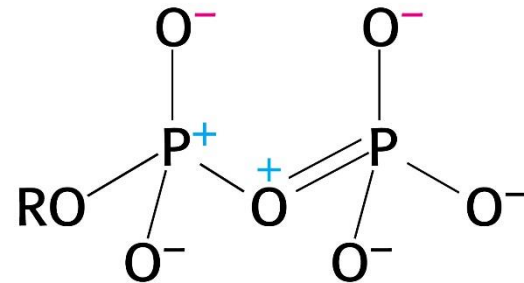
Oxidation of fuel
molecules
or
Photosynthesis

ATP

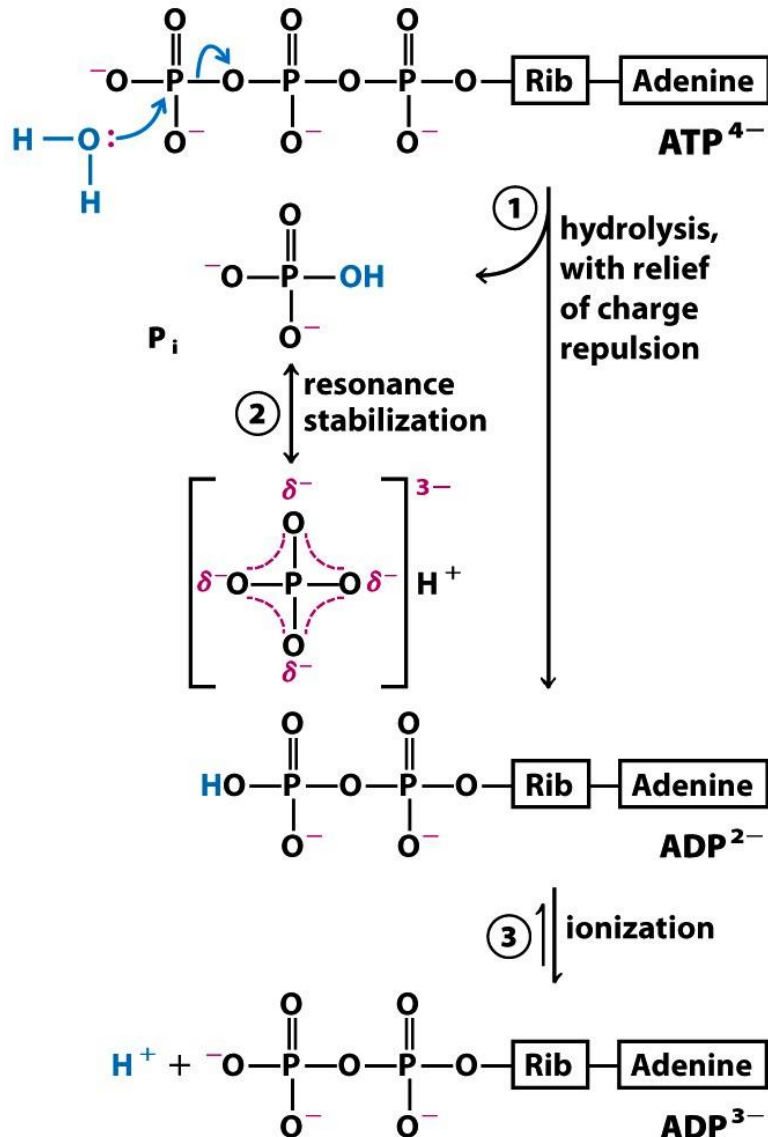
Fosfatna skupina se lahko nahaja v več resonančnih oblikah s približno enako energijo.



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 ΔG :

1. Elektrostatski odboj
2. Resonančna stabilizacija
3. Hidratacija



Figure 13-11

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

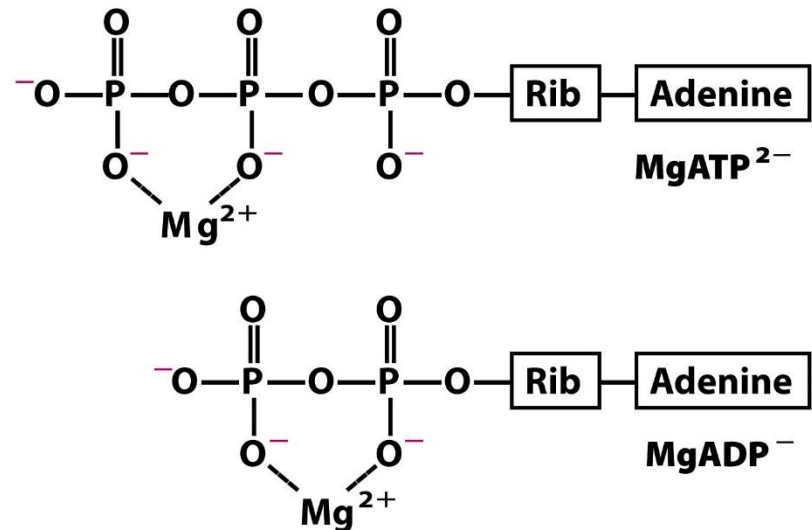
© 2008 W.H. Freeman and Company

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 fosfatno skupino na substrat (in ga s tem aktivira).

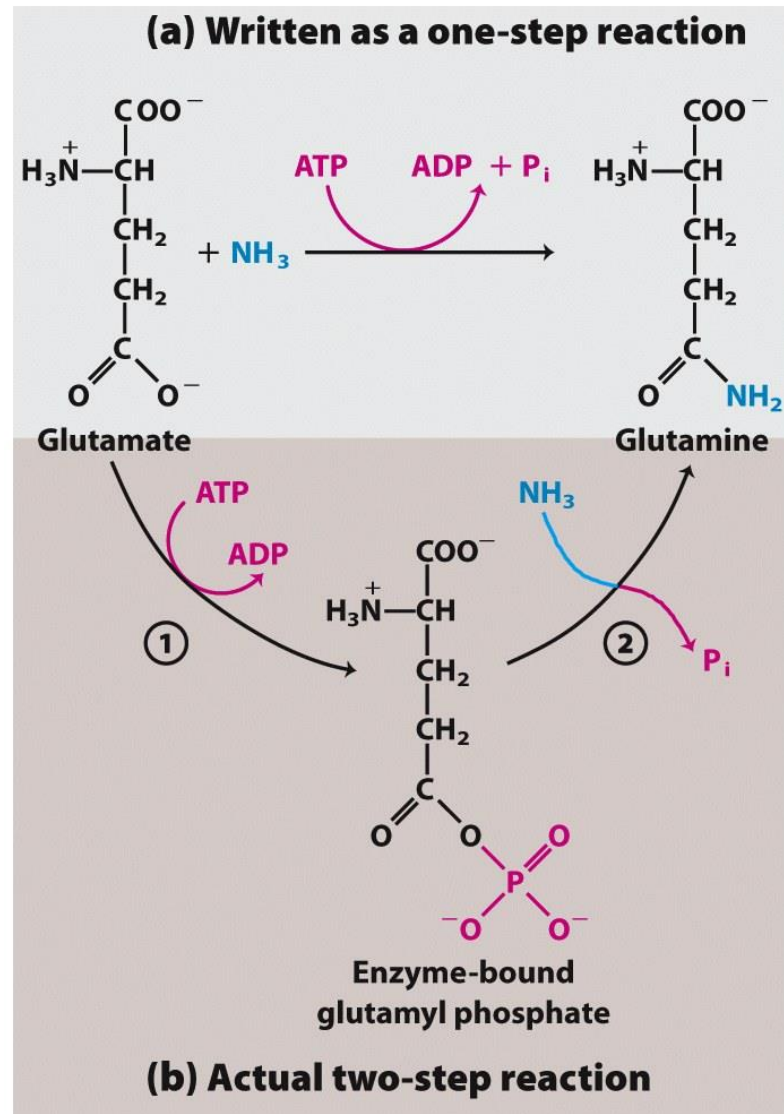


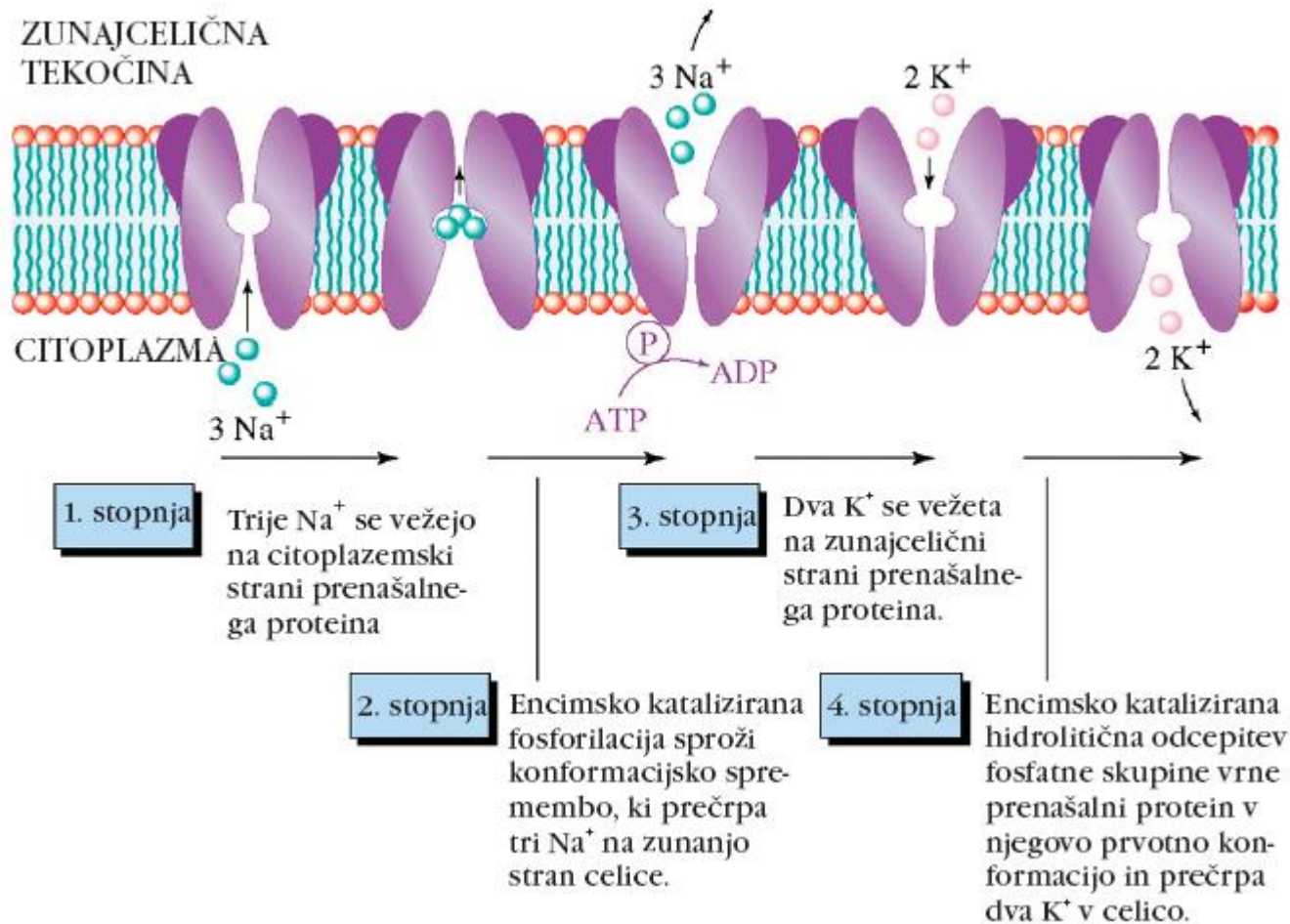
Figure 13-18

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

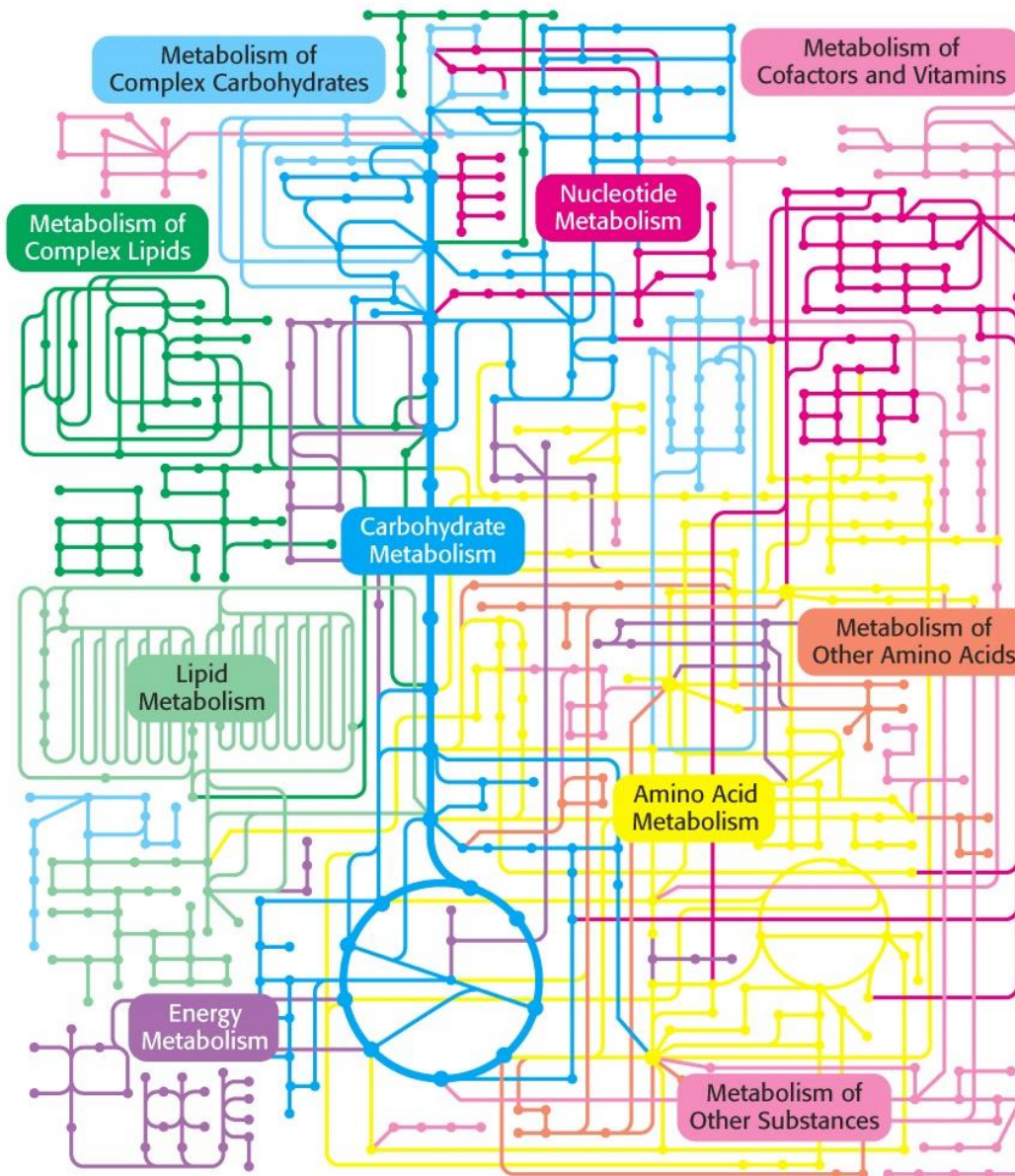
© 2008 W. H. Freeman and Company

ATP

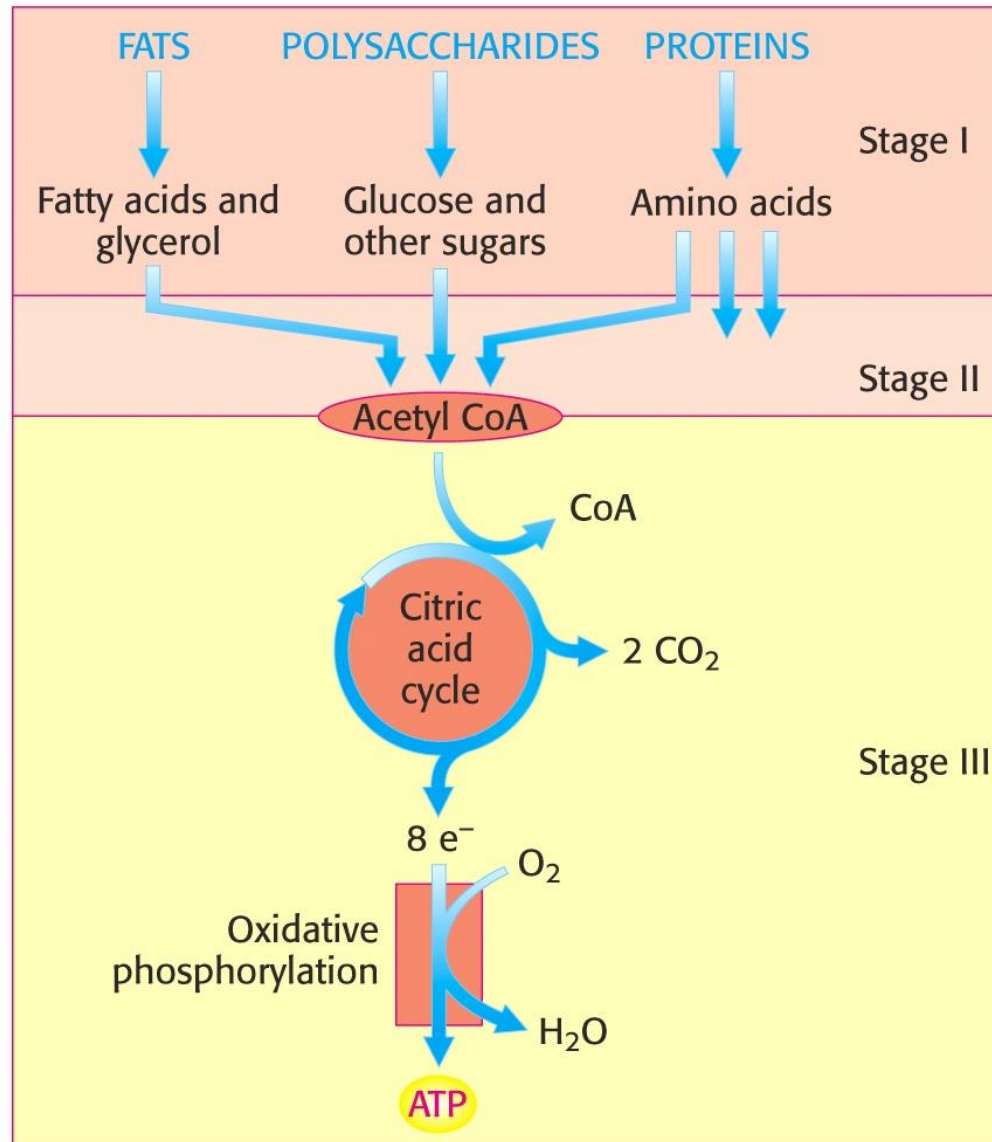
Mehansko gibanje (konformacijske spremembe) se lahko vrši tudi preko prenosa fosfatne skupine:



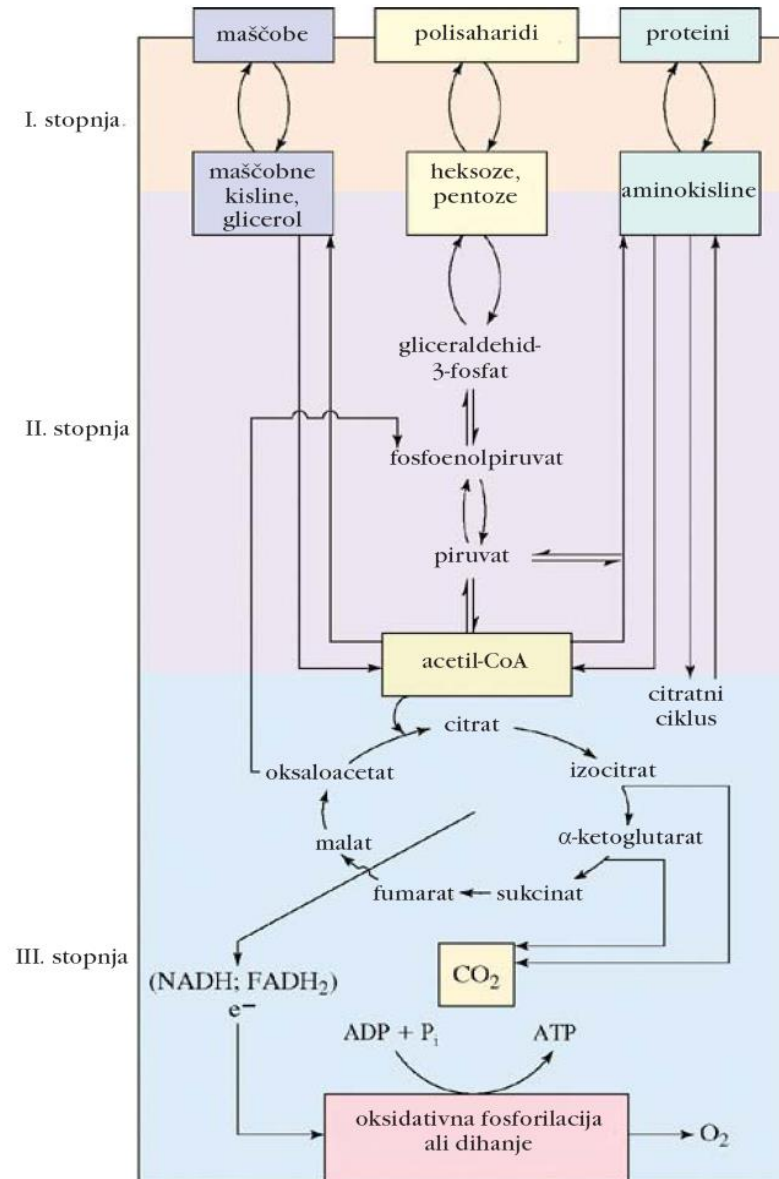
Metabolne poti v celici



Shema celičnega katabolizma

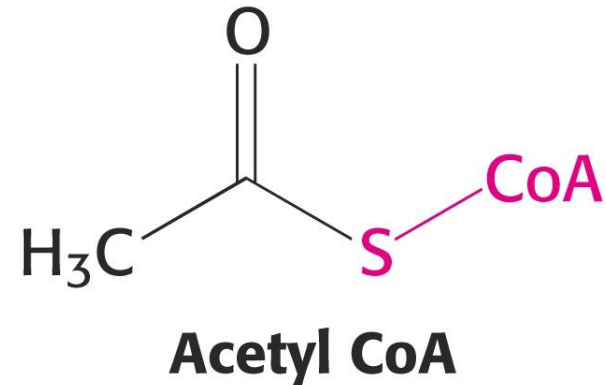
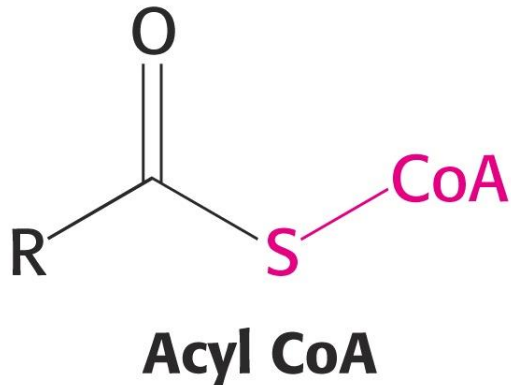
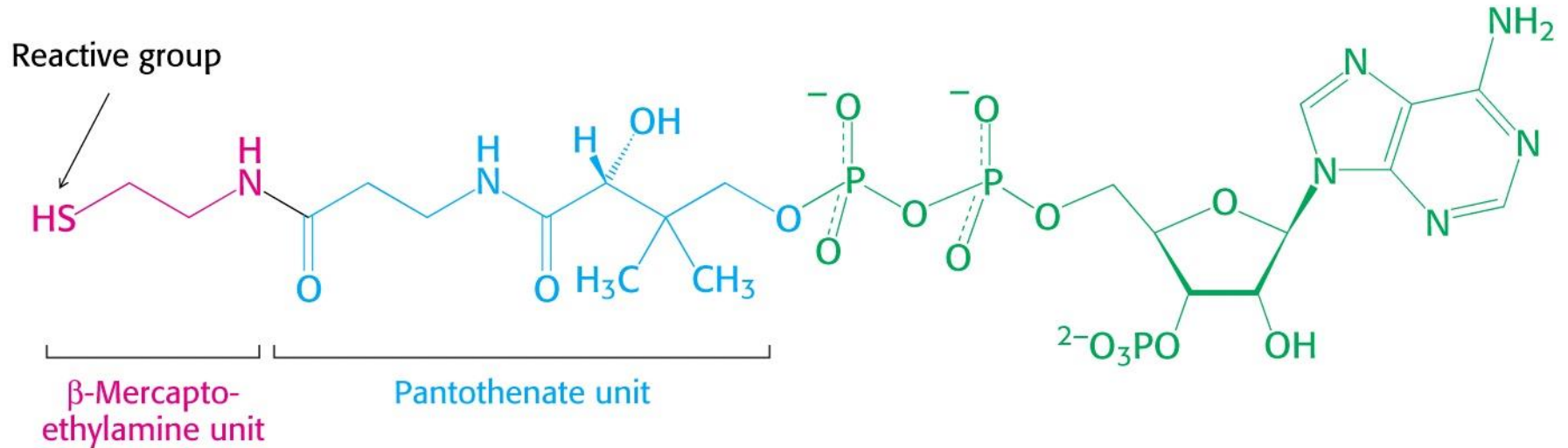


Shema celičnega metabolizma



Acetil-CoA

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



Acetyl-CoA

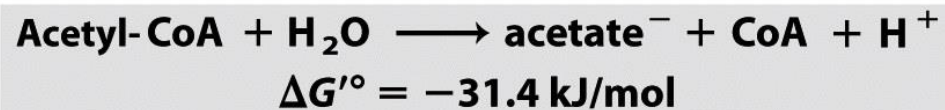
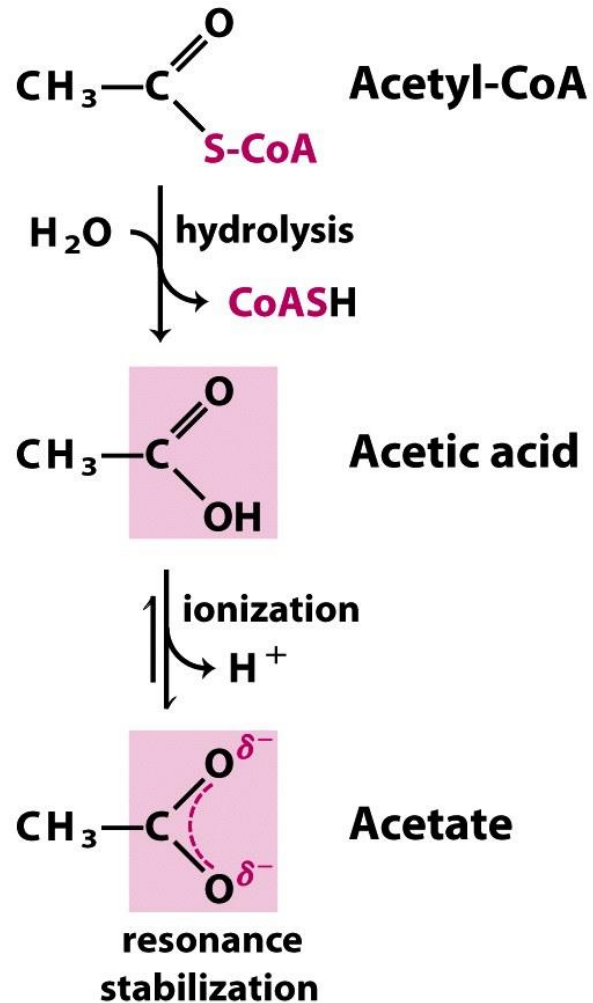


Figure 13-16
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Tioestri

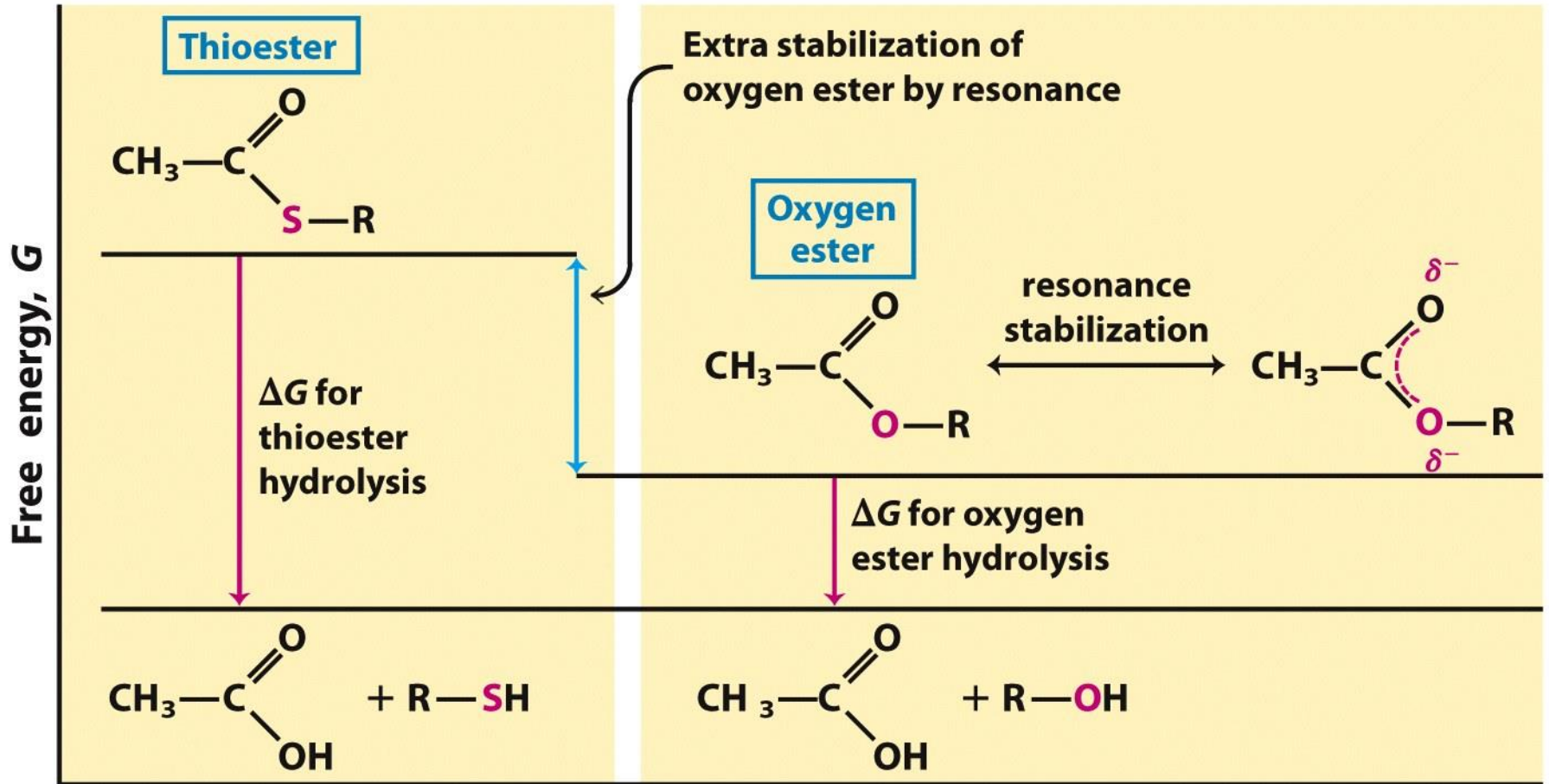


Figure 13-17

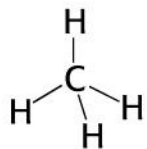
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

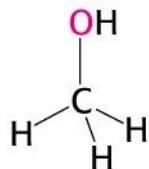
Oksidacija substratov

Pri oksidaciji organskih molekul se sprošča energija.

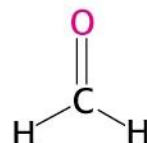
most energy \longrightarrow least energy



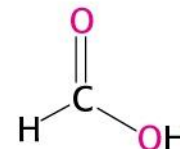
Methane



Methanol



Formaldehyde



Formic acid



Carbon dioxide

$\Delta G^\circ_{\text{oxidation}}$
(kcal mol⁻¹)

-196

-168

-125

-68

0

$\Delta G^\circ_{\text{oxidation}}$
(kJ mol⁻¹)

-820

-703

-523


-285

0

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>ΔG° (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	najnižji



Energijsko bogate molekule

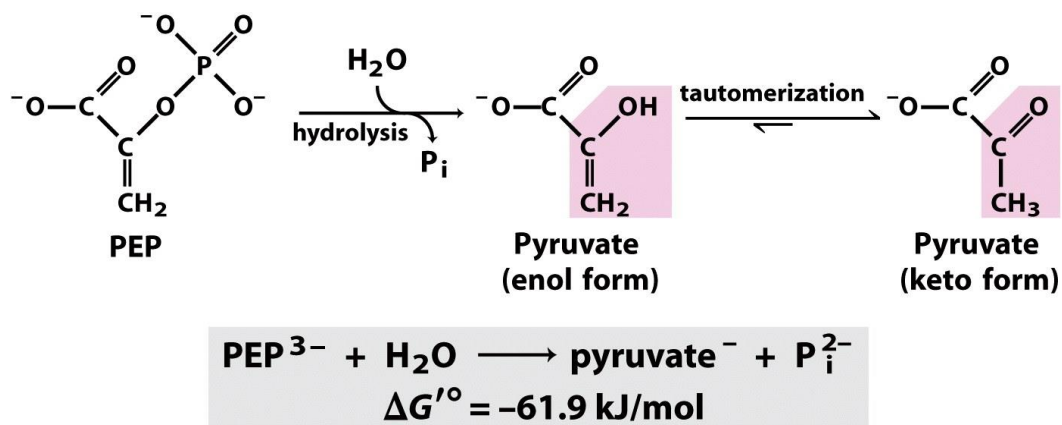


Figure 13-13
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

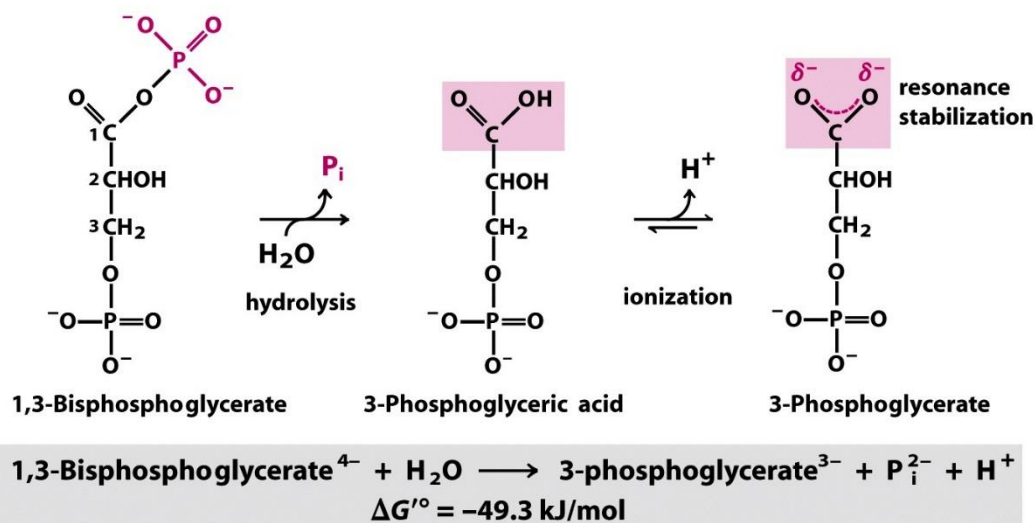


Figure 13-14
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Energijsko bogate molekule

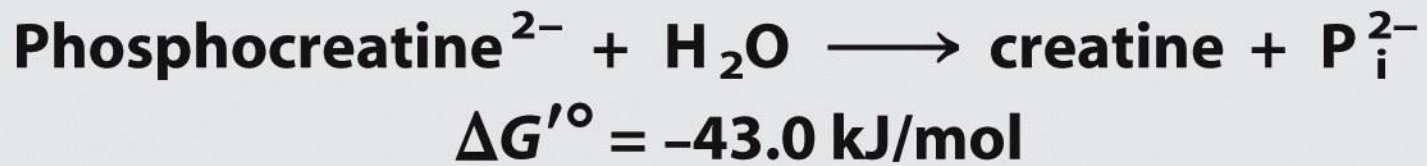
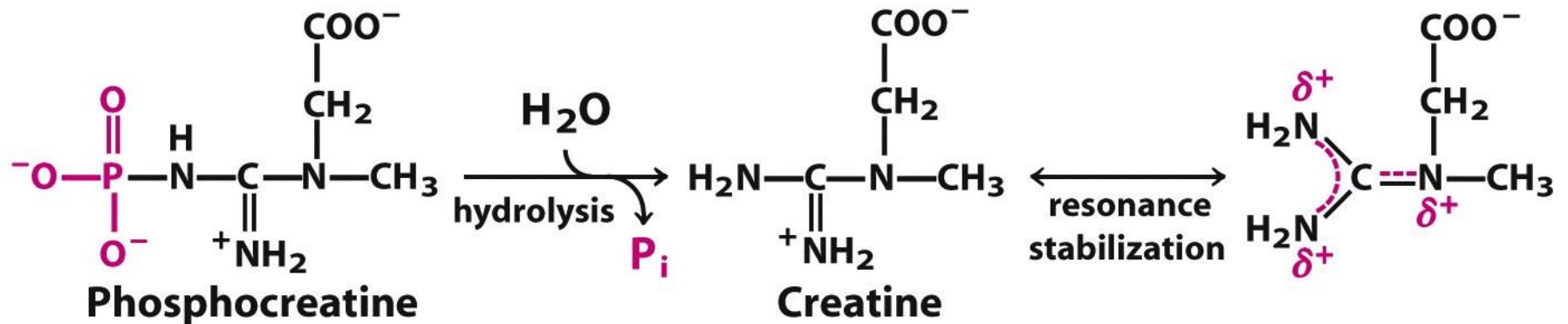


Figure 13-15

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Energijsko bogate molekule

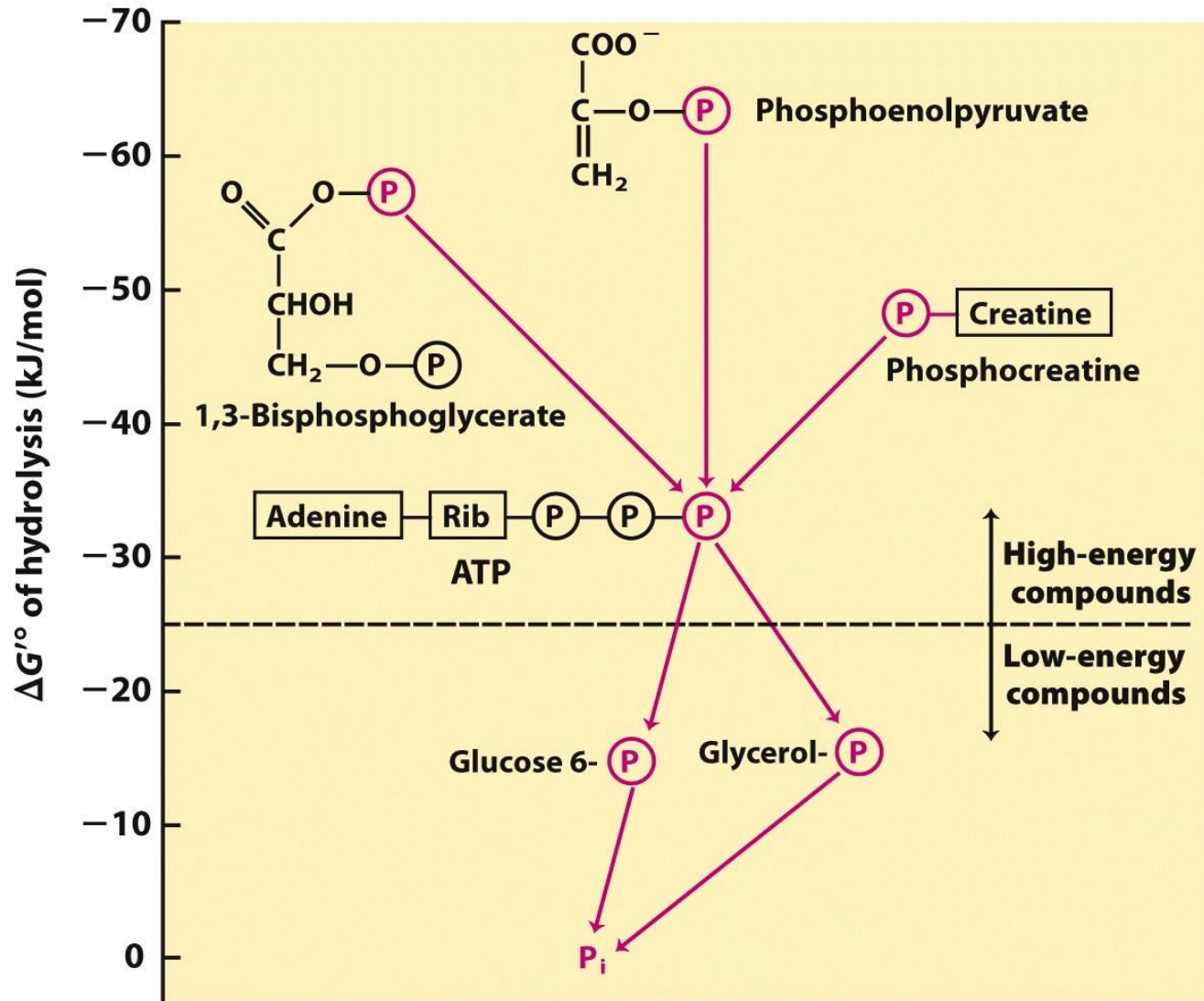
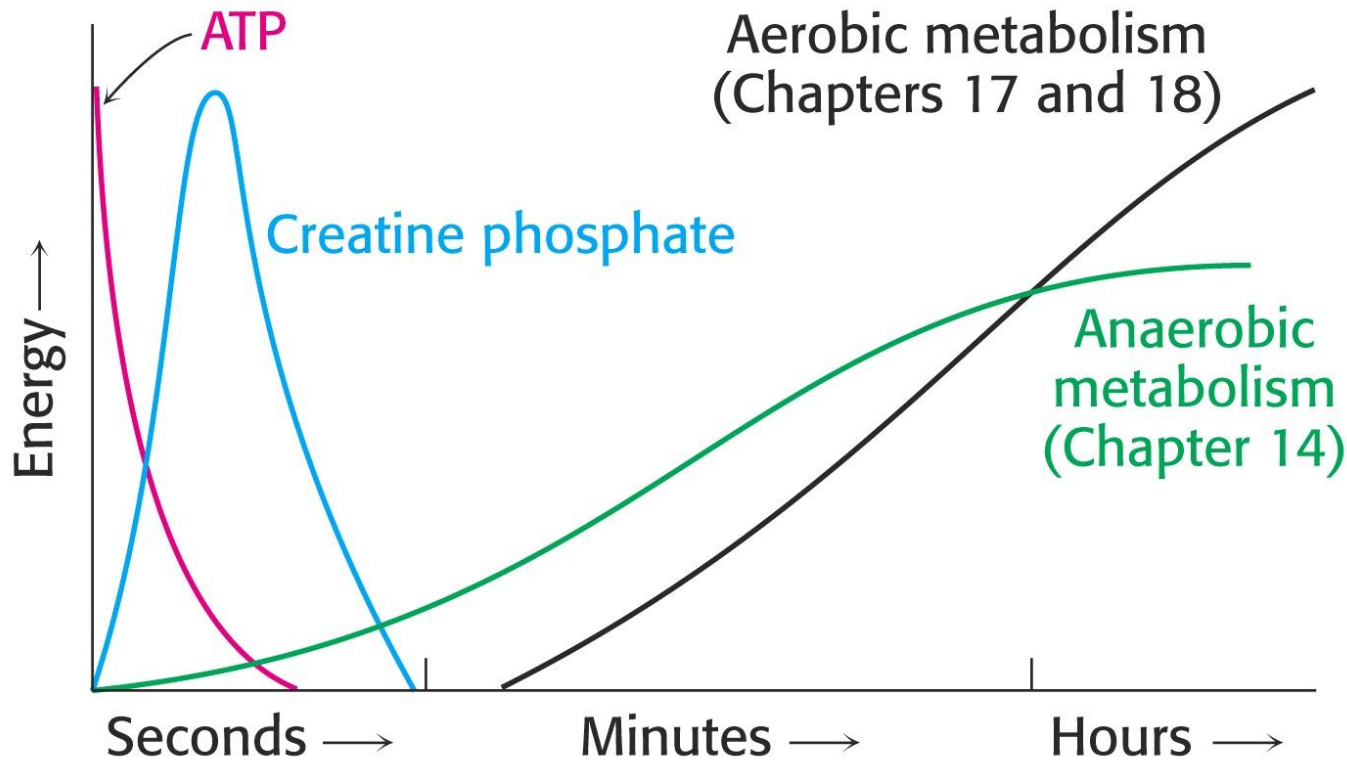


Figure 13-19
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Poraba energije v mišični celici



V mišici:

[ATP] = 4 mM
[ADP] = 0.013 mM
[kreatinP] = 25 mM
[kreatin] = 13 mM

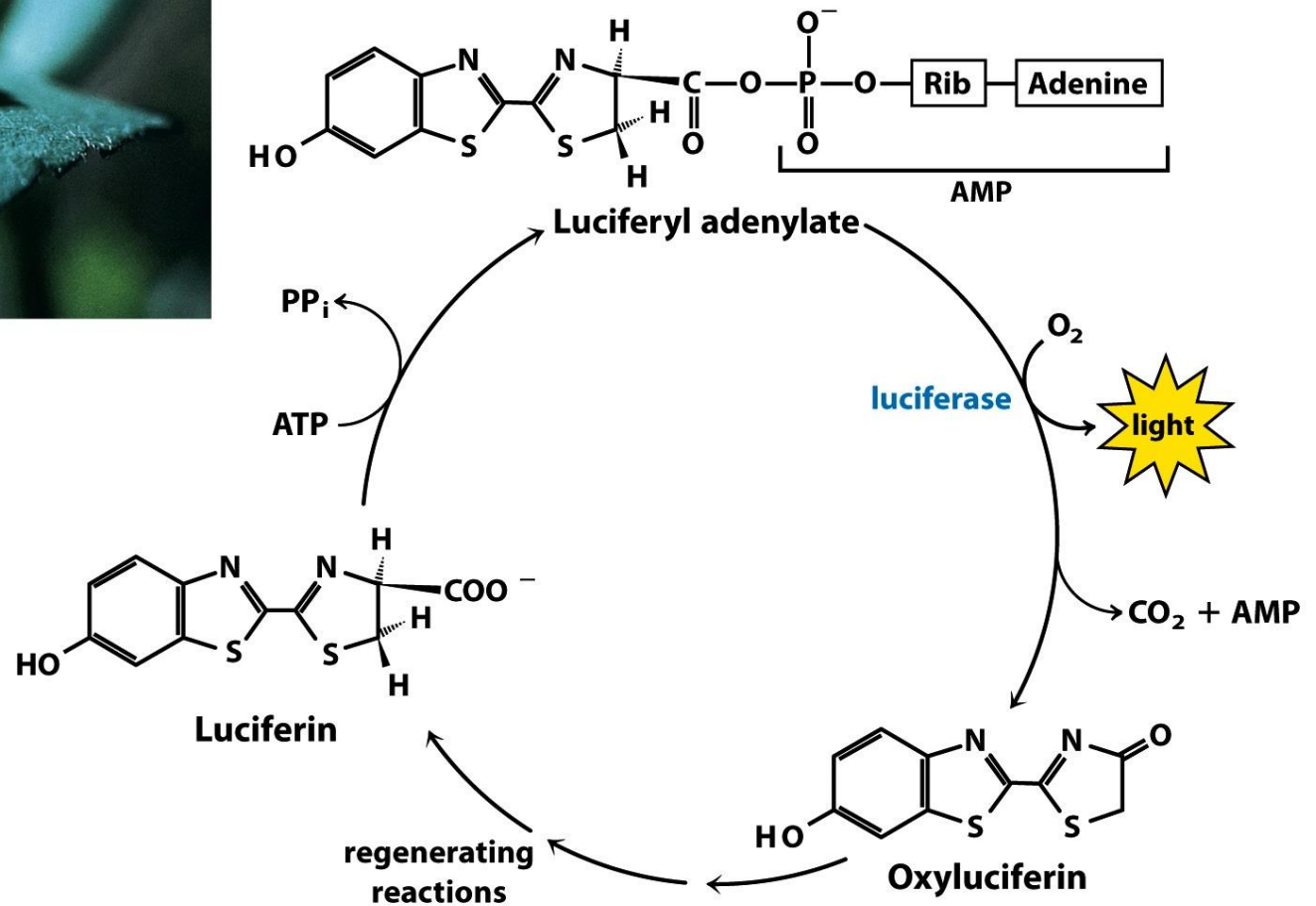
ATP-ja je za manj kot 1 s intenzivnega delovanja mišic, kreatin-fosfata za nekaj sekund (4 s teka na 100 m).

Fosforilna skupina se s kreatinfosfata prenese na ADP.

Bioluminiscenca kresničk

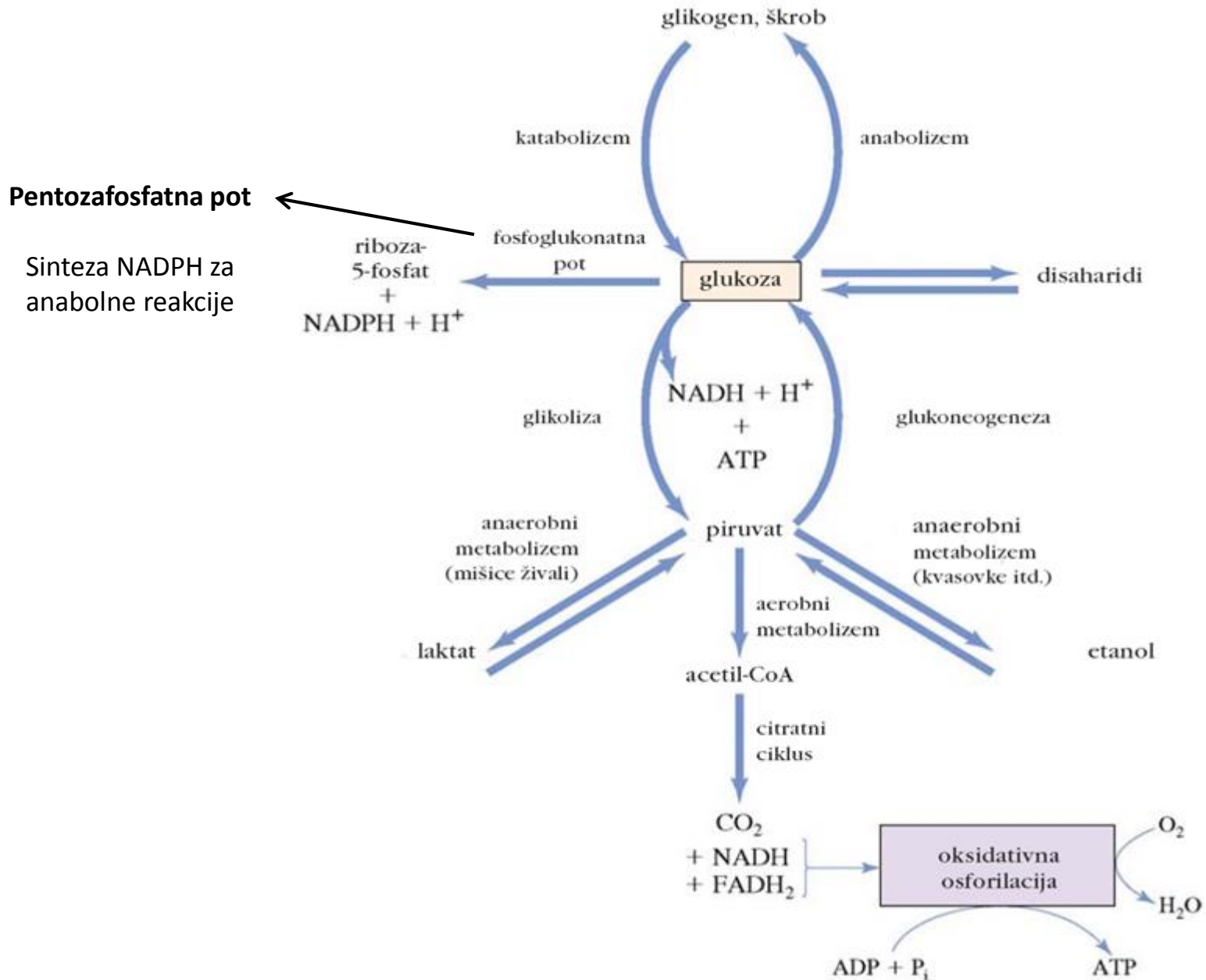


Box 13-1 figure 1a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

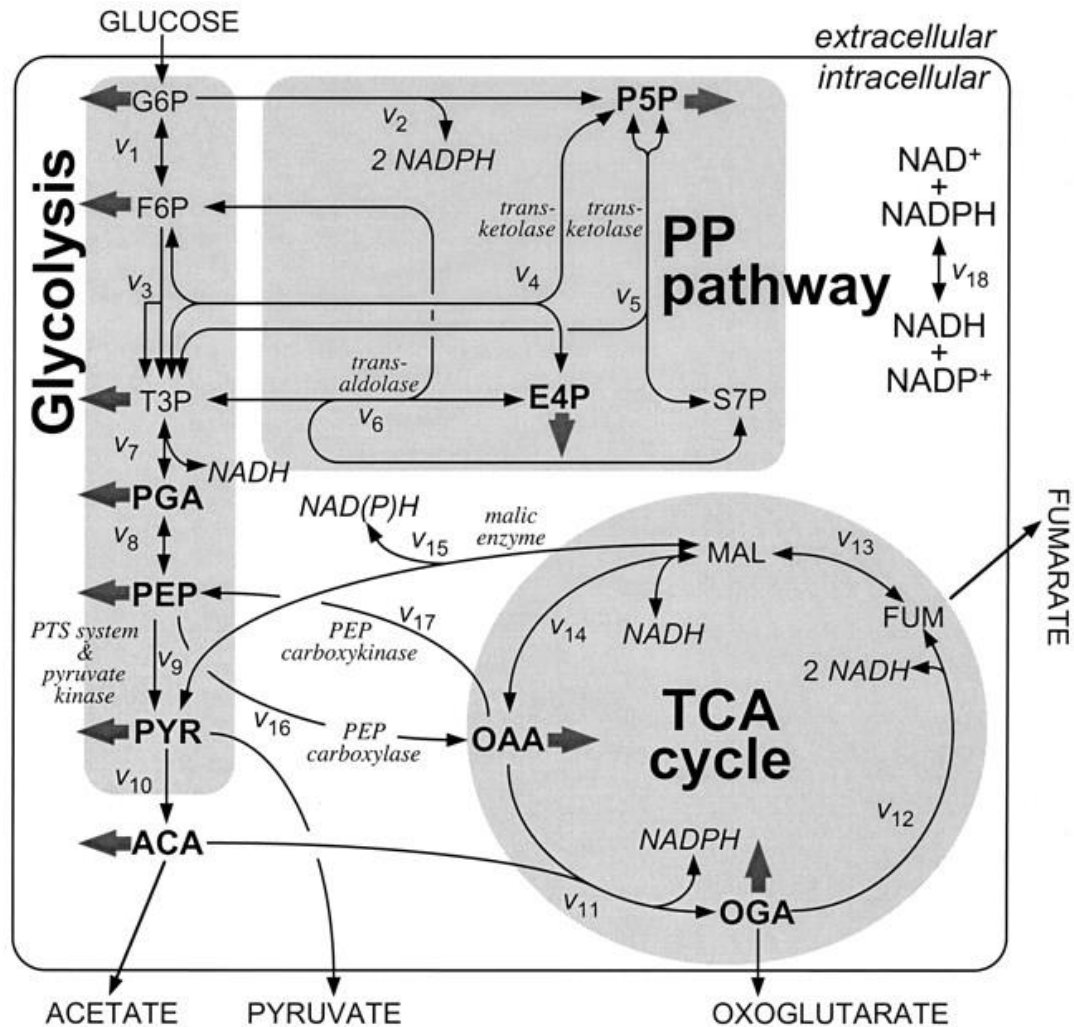


Box 13-1 figure 1b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Metabolizam ugljikovih hidratov



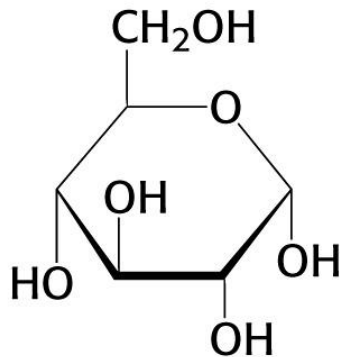
Metabolizem ogljikovih hidratov v *E. coli*



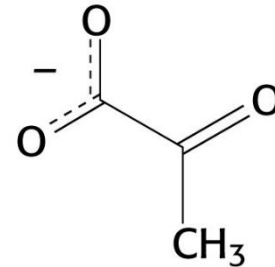
Glikoliza

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

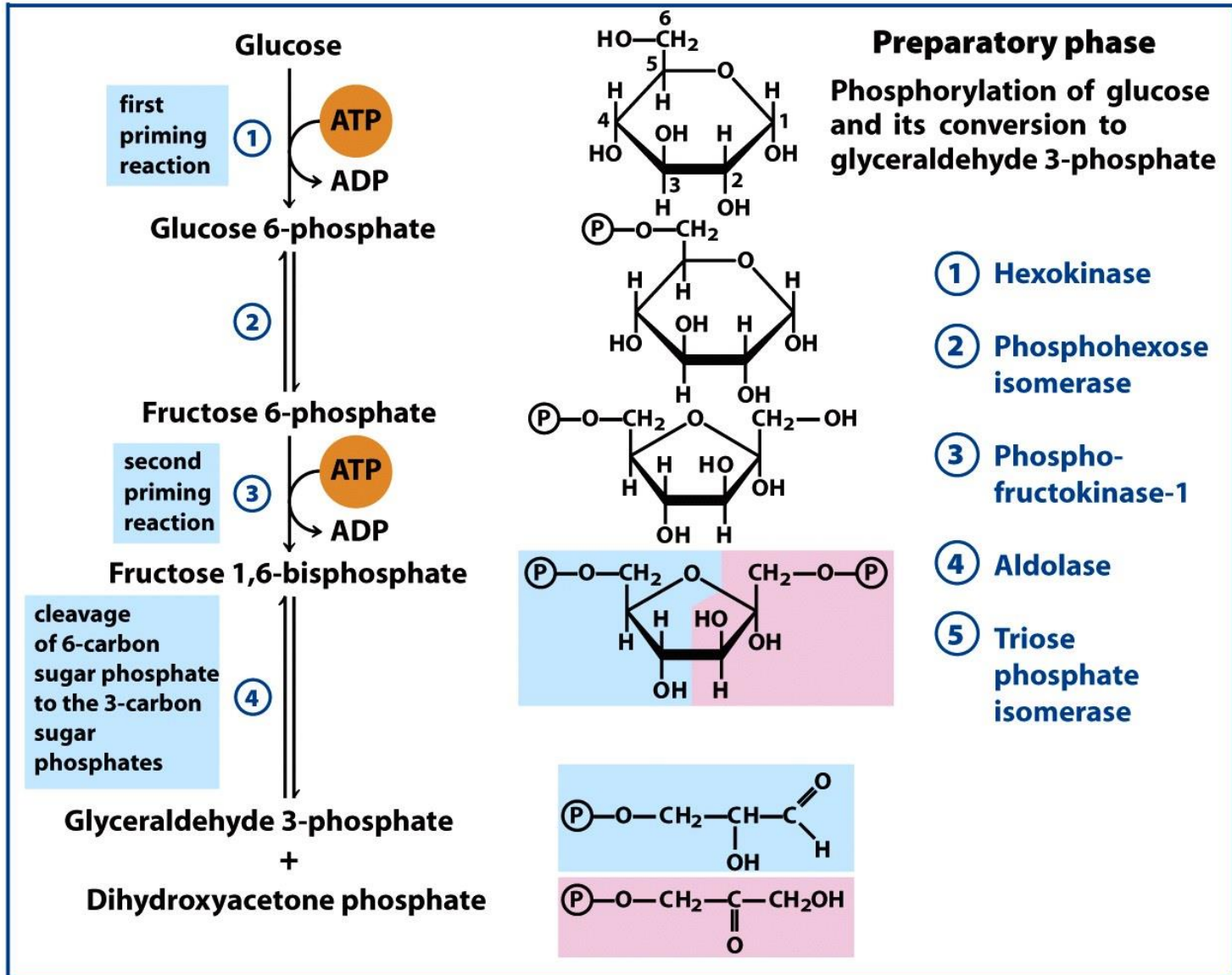


Figure 14-2a

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Glikoliza

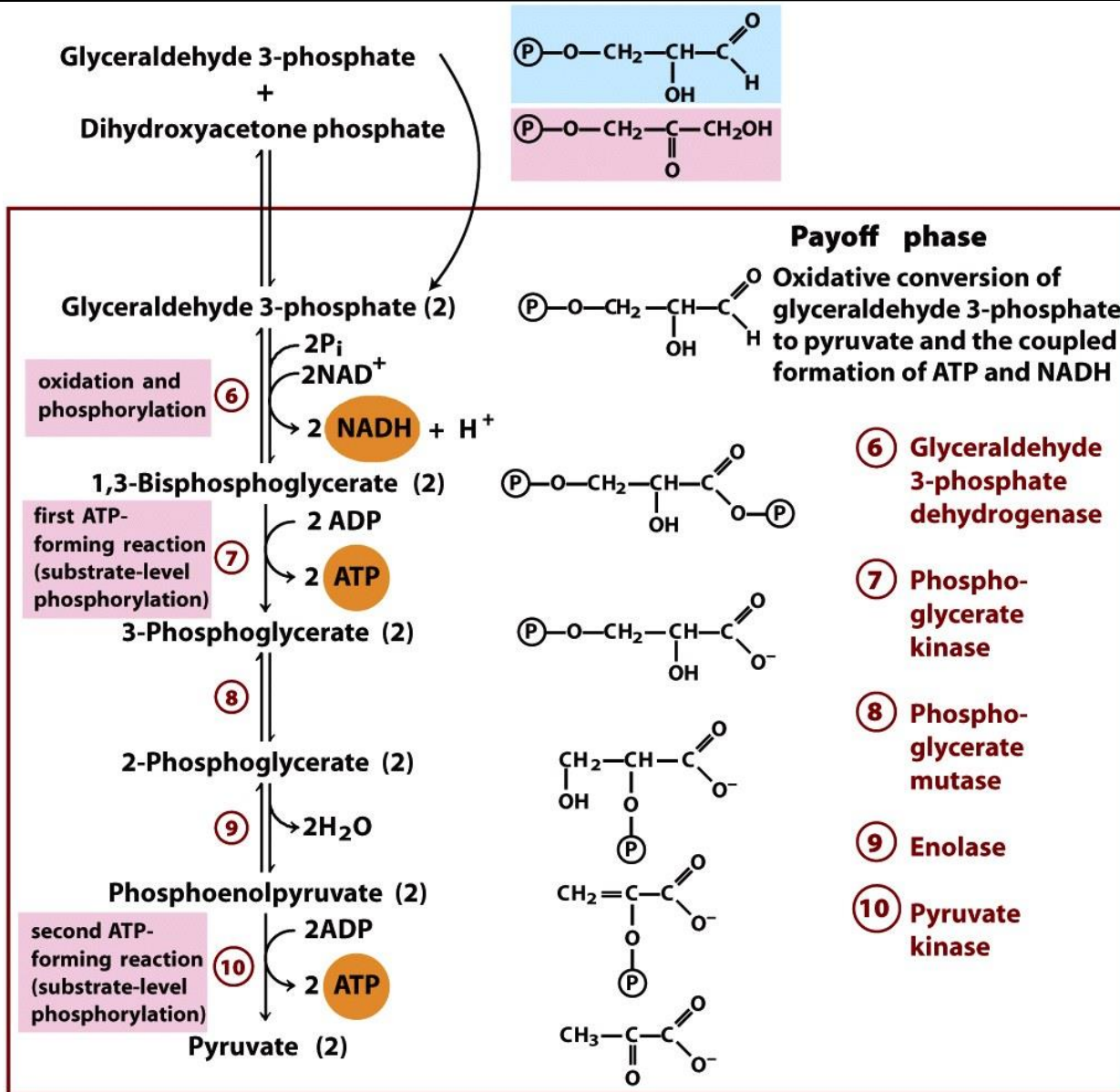


Figure 14-2b

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 ^a	vrsta reakcije ^b
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 ₂ O	enolaza	4
10	fosfoenolpiruvat + ADP → piruvat + ATP	piruvat-kinaza	2

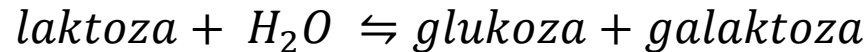
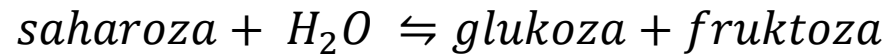
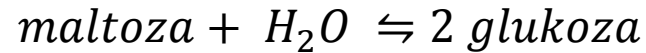
^a Navedena so trivialna imena encimov.

^b 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

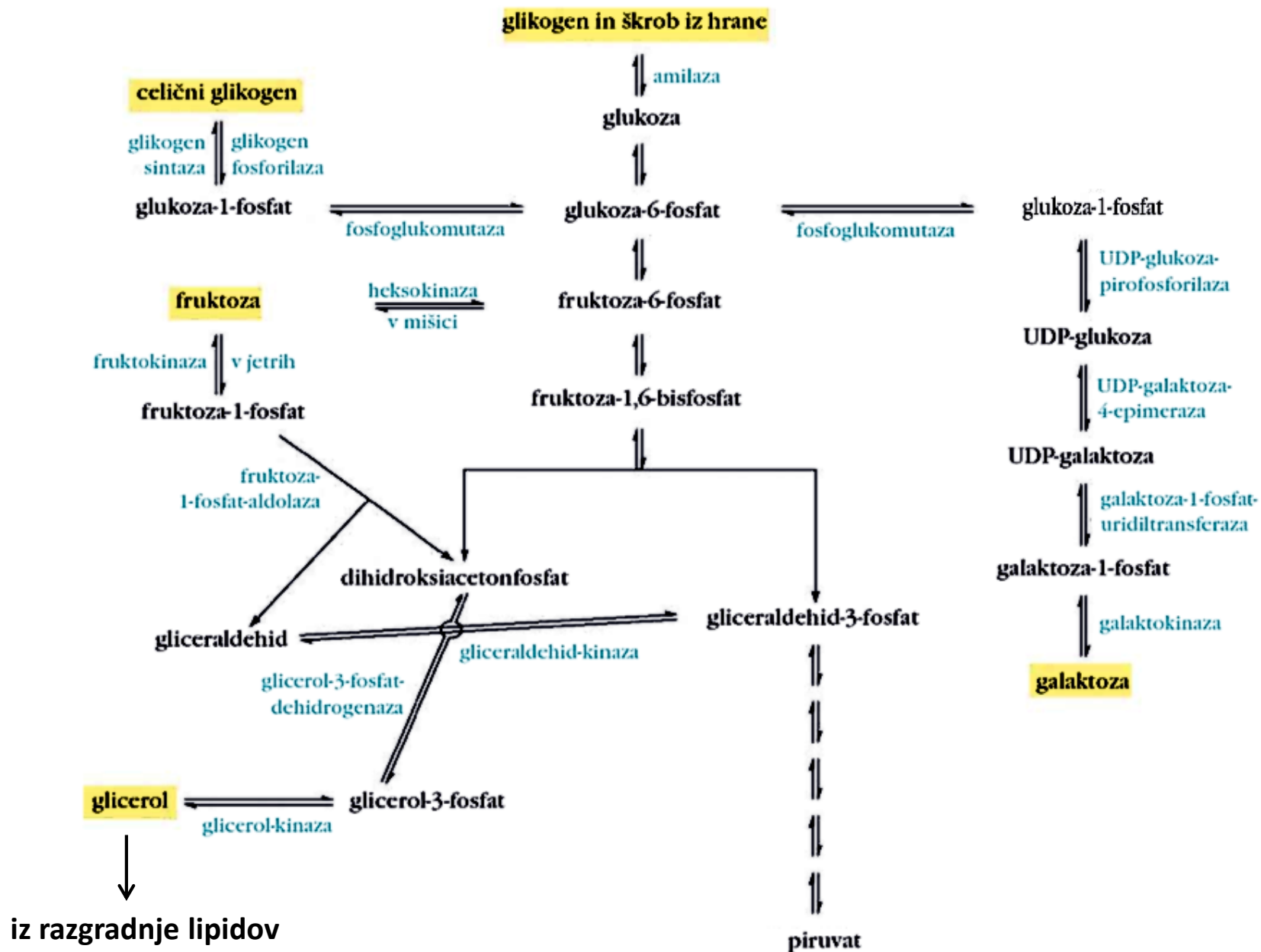
Drugi monosaharidi in oligo/polisaharidi vstopajo v glikolizo na način, da se predhodno pretvorijo v enega od intermediatov glikolize.

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



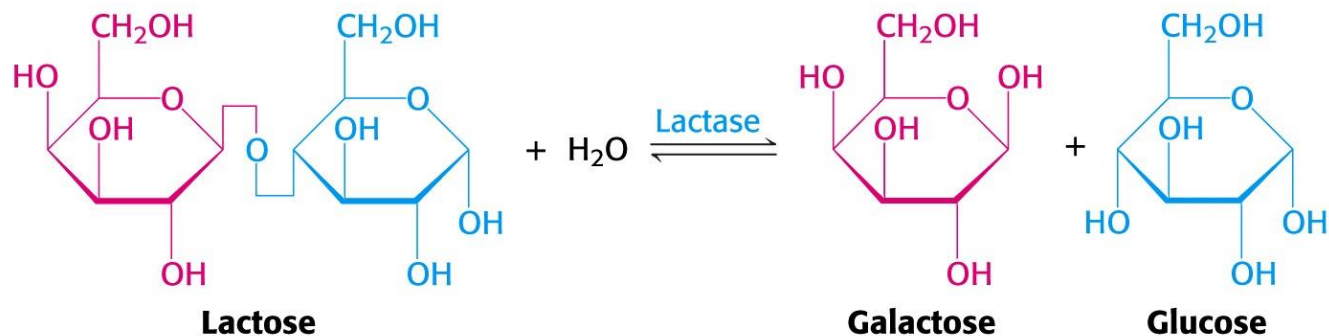
Najpomembnejša prehranska polisaharida sta **glikogen** in **škrob**.

Glikoliza



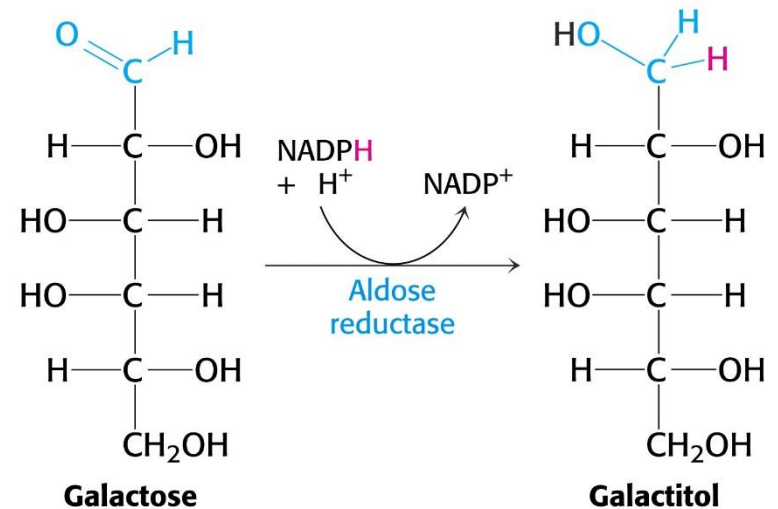
Napake v metabolizmu ogljikovih hidratov

Koncentracija laktaze pri otrocih je visoka, z odraščanjem 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**.



Napake v metabolizmu ogljikovih hidratov

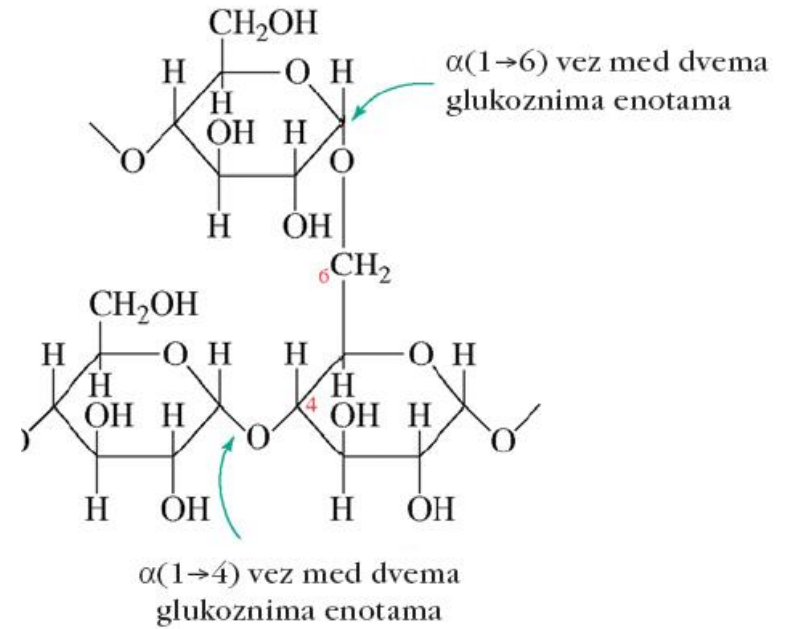
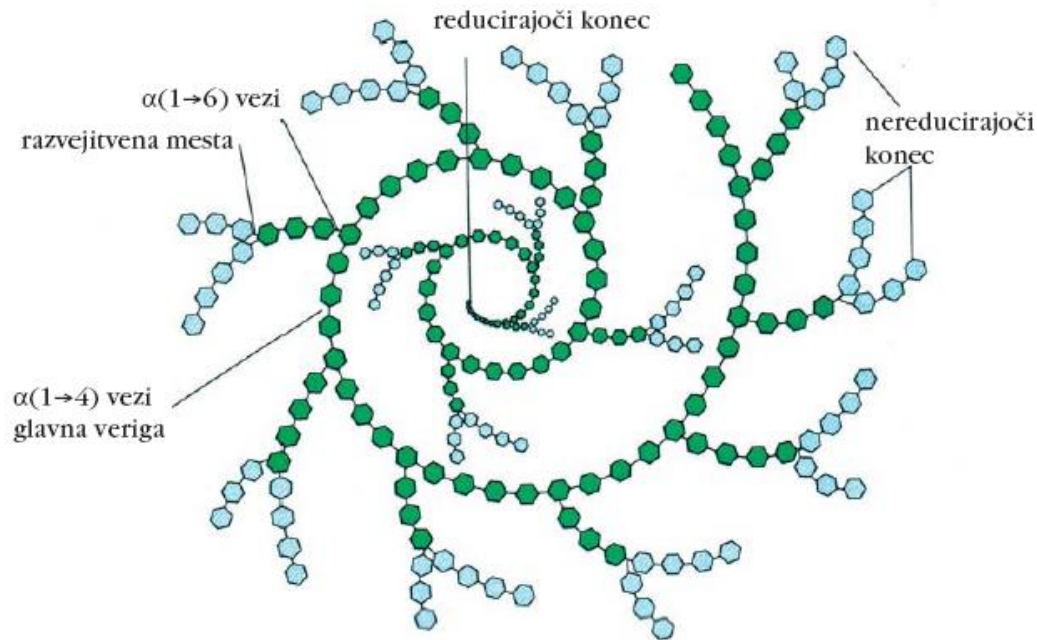
Redkejša bolezen, povezana z metabolizmom galaktoze je **galaktozemija**, ki je najpogosteje posledica dednega pomanjkanja encima galaktoza-1-fosfat uridiltransferaze. Pri teh pacientih se kljub opuščanju galaktoze iz hrane pojavijo okvare živčnega sistema in katarakta (siva mrena). Do katarakte pride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



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

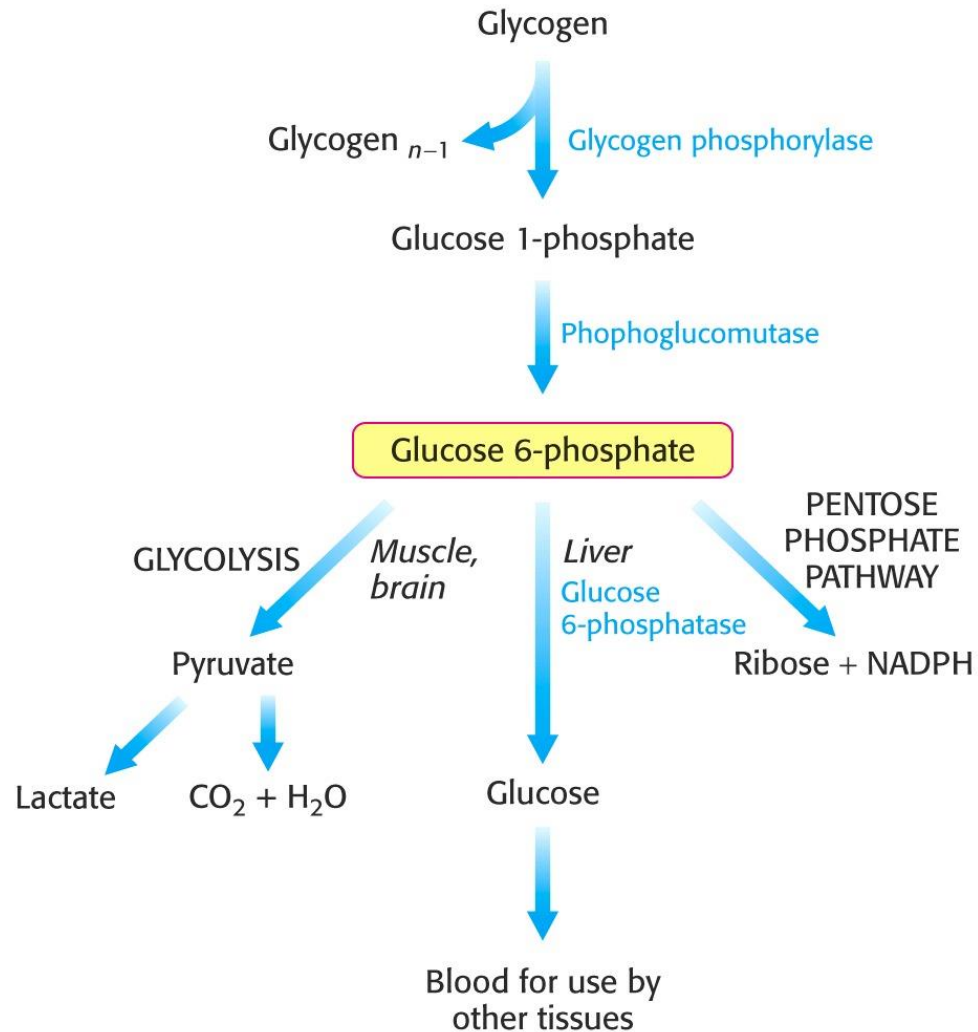
Sproščanje glukoze iz glikogena

Struktura glikogena:



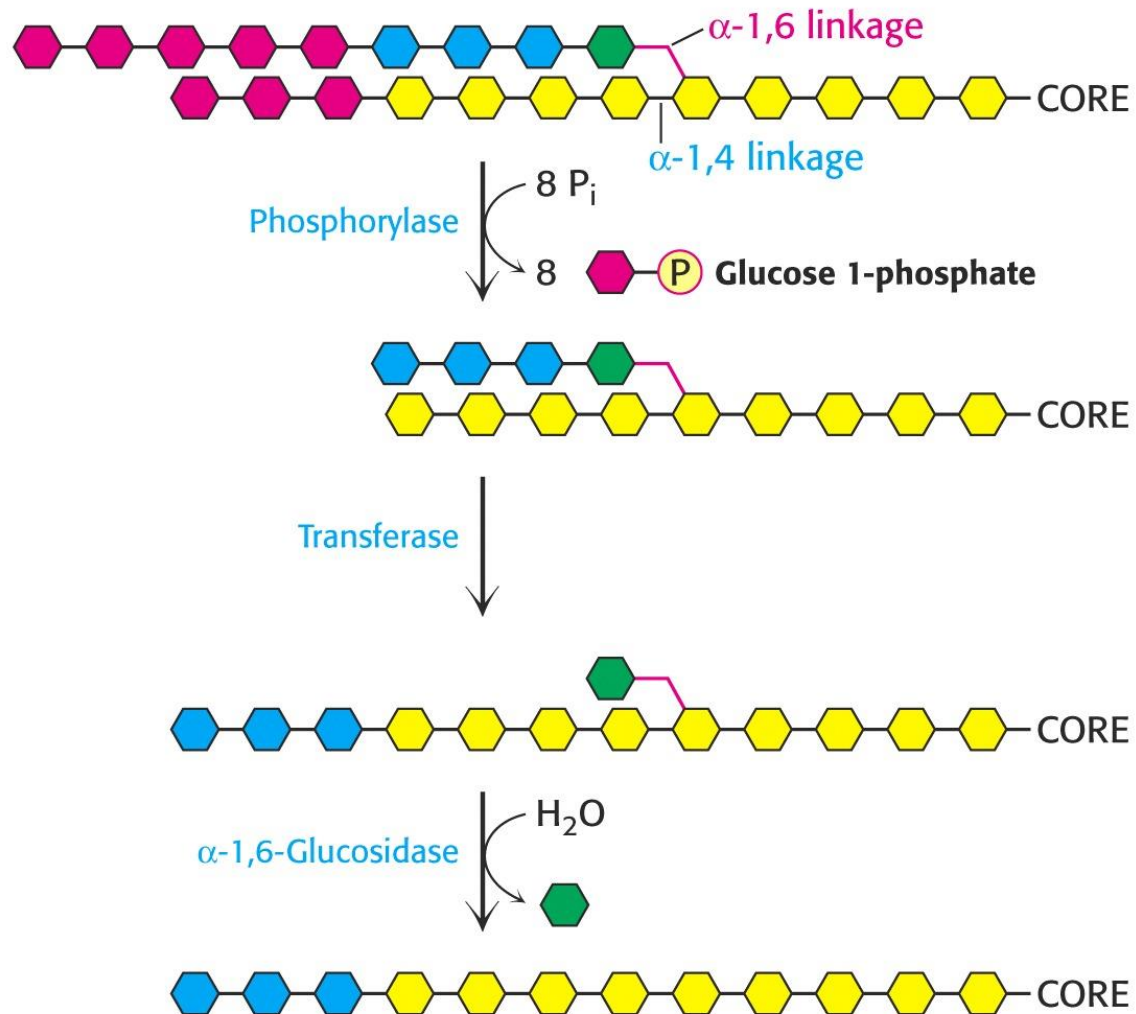
Sproščanje glukoze iz glikogena

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:

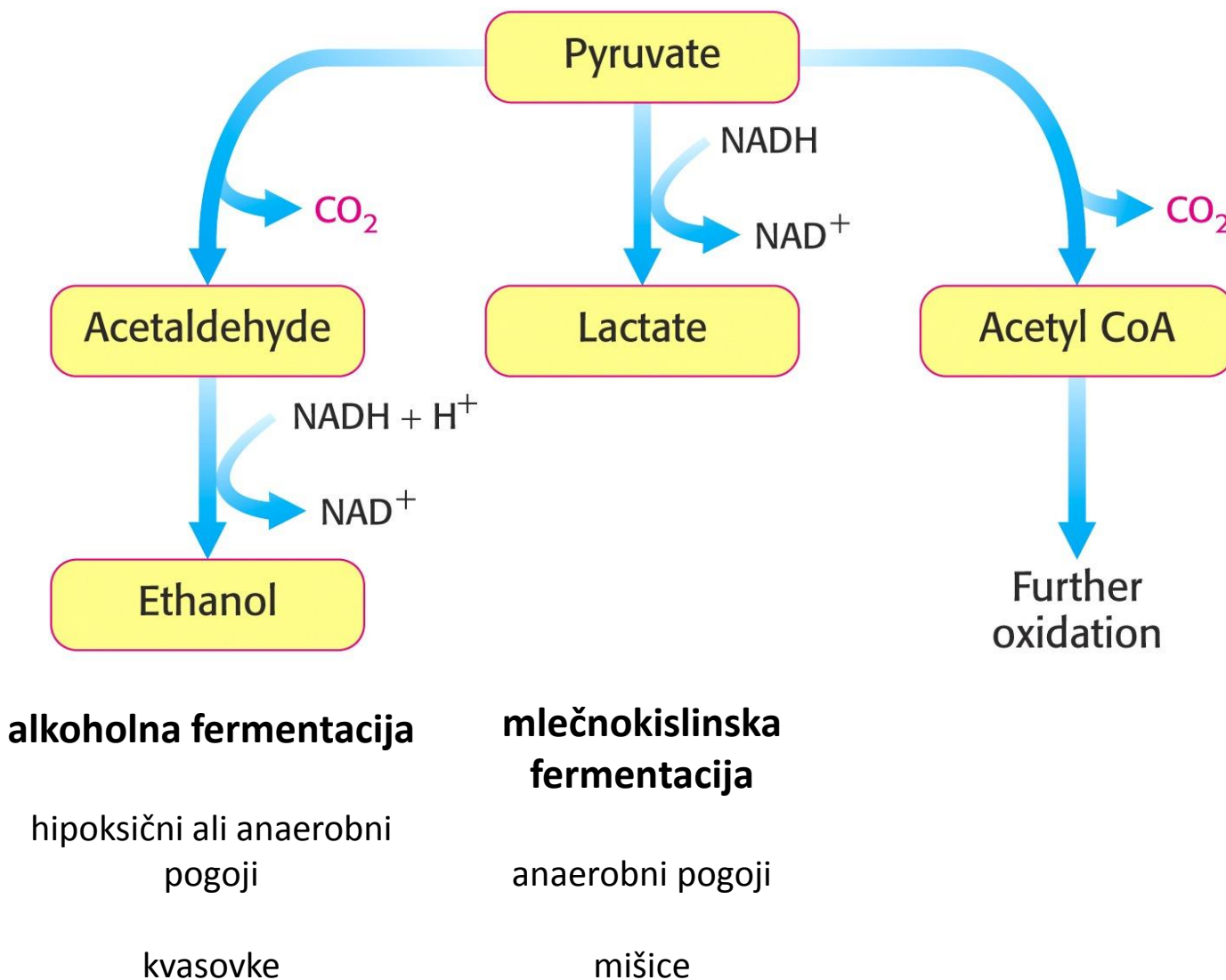


Sproščanje glukoze iz glikogena

Za razgradnjo molekul glikogena je potrebno koordinirano delovanje treh encimov.

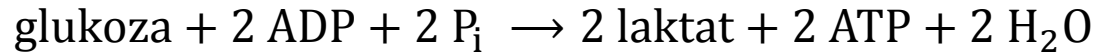


Usoda piruvata

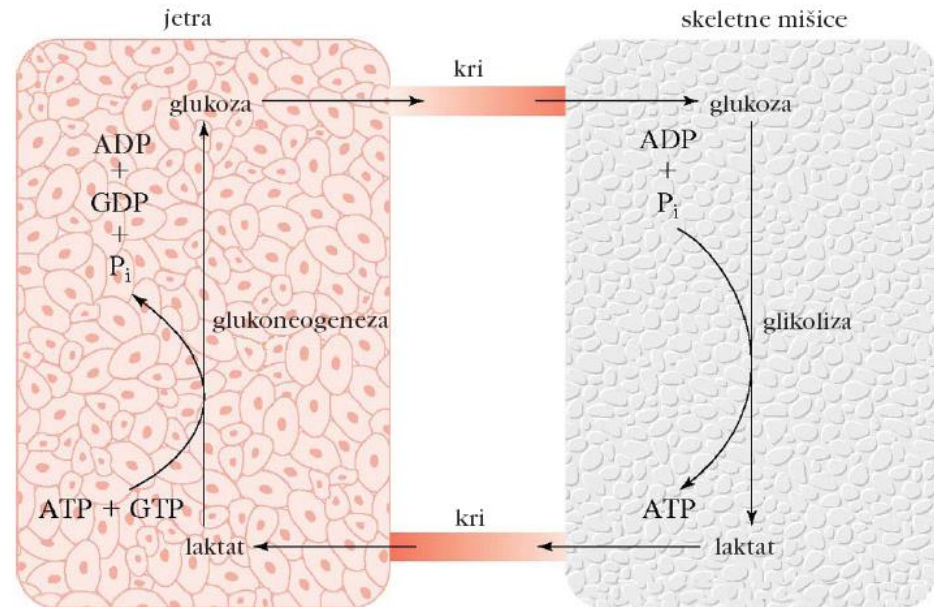
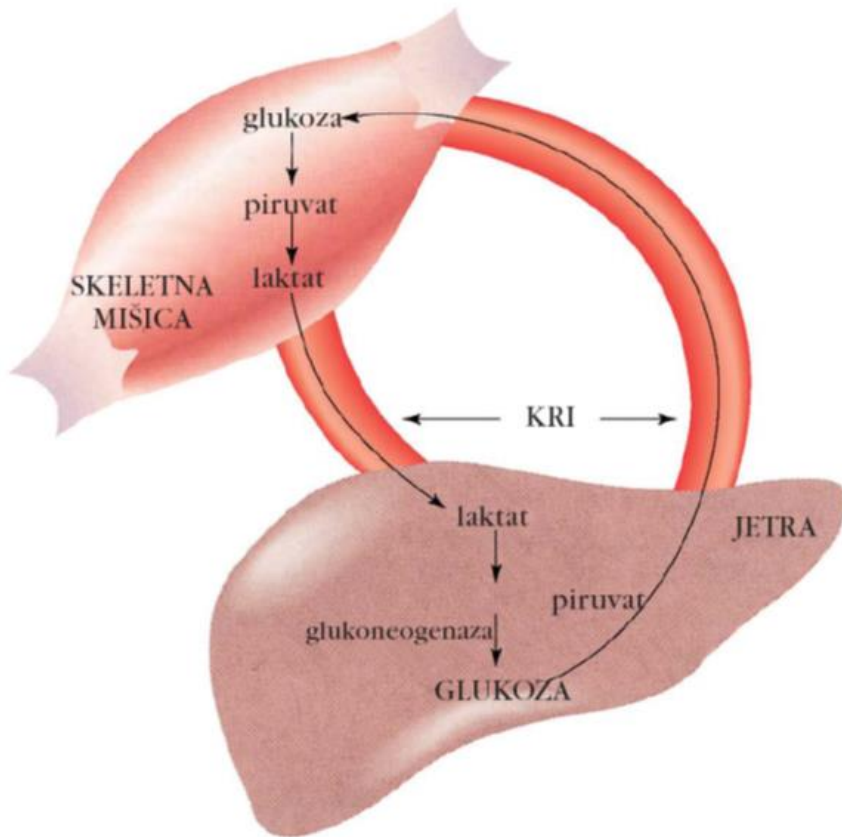


Mlečnokislinska fermentacija

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

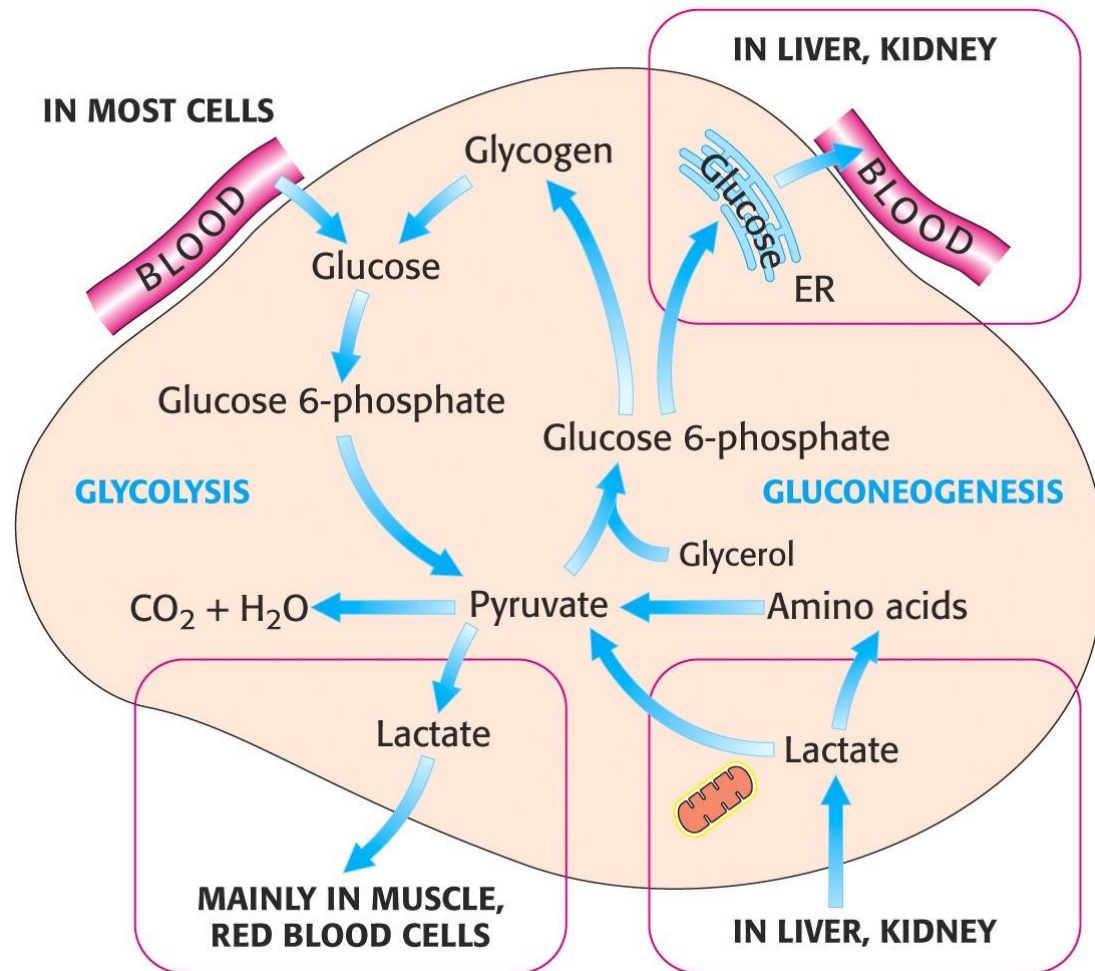
spojina	vsebnost v mišici (mikromoli na gram mišice)		
	pri mirovanju	15 sekund po vadbi	30 minut po vadbi
glikogen	88	58	70
laktat	1,1 (1,1) ^b	30,5 (1,2)	6,5 (1,3)
fosfokreatin	17,1	3,7	18,8
ATP	4,6	3,4	4,0
H ⁺ (pH)	7,1	6,3	7,0

^a 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.

[] ^b 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).

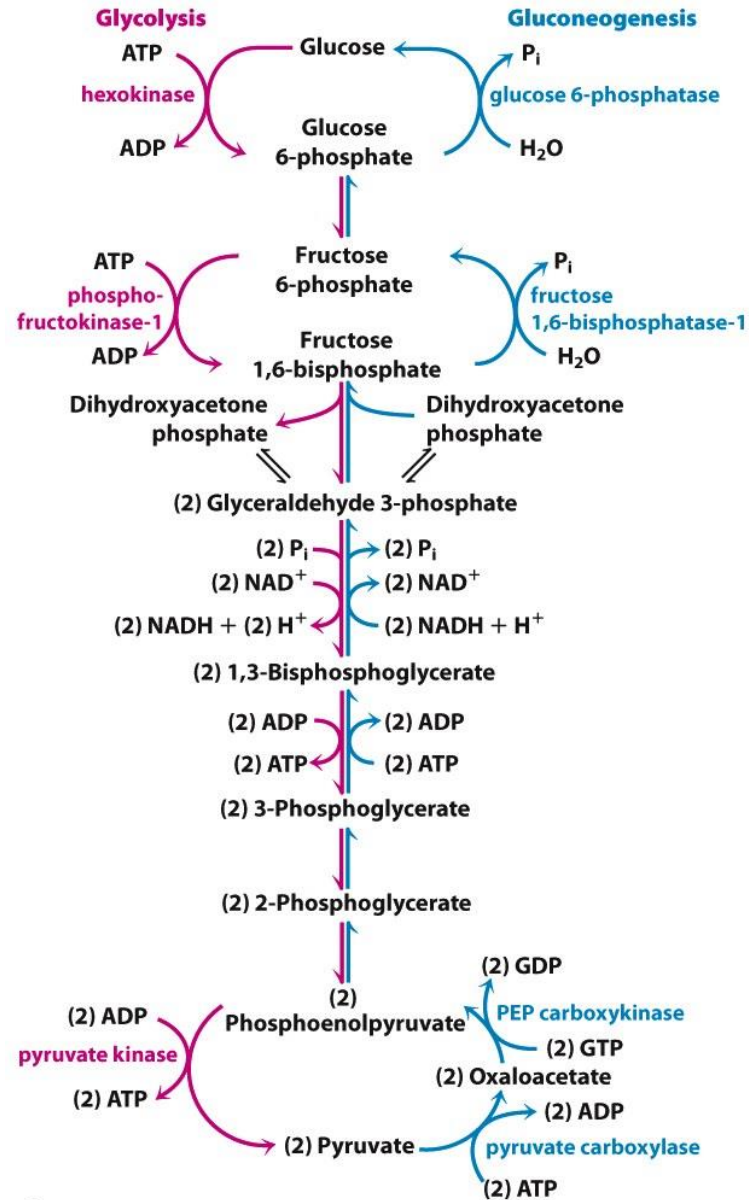


Figure 14-16

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.

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

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.

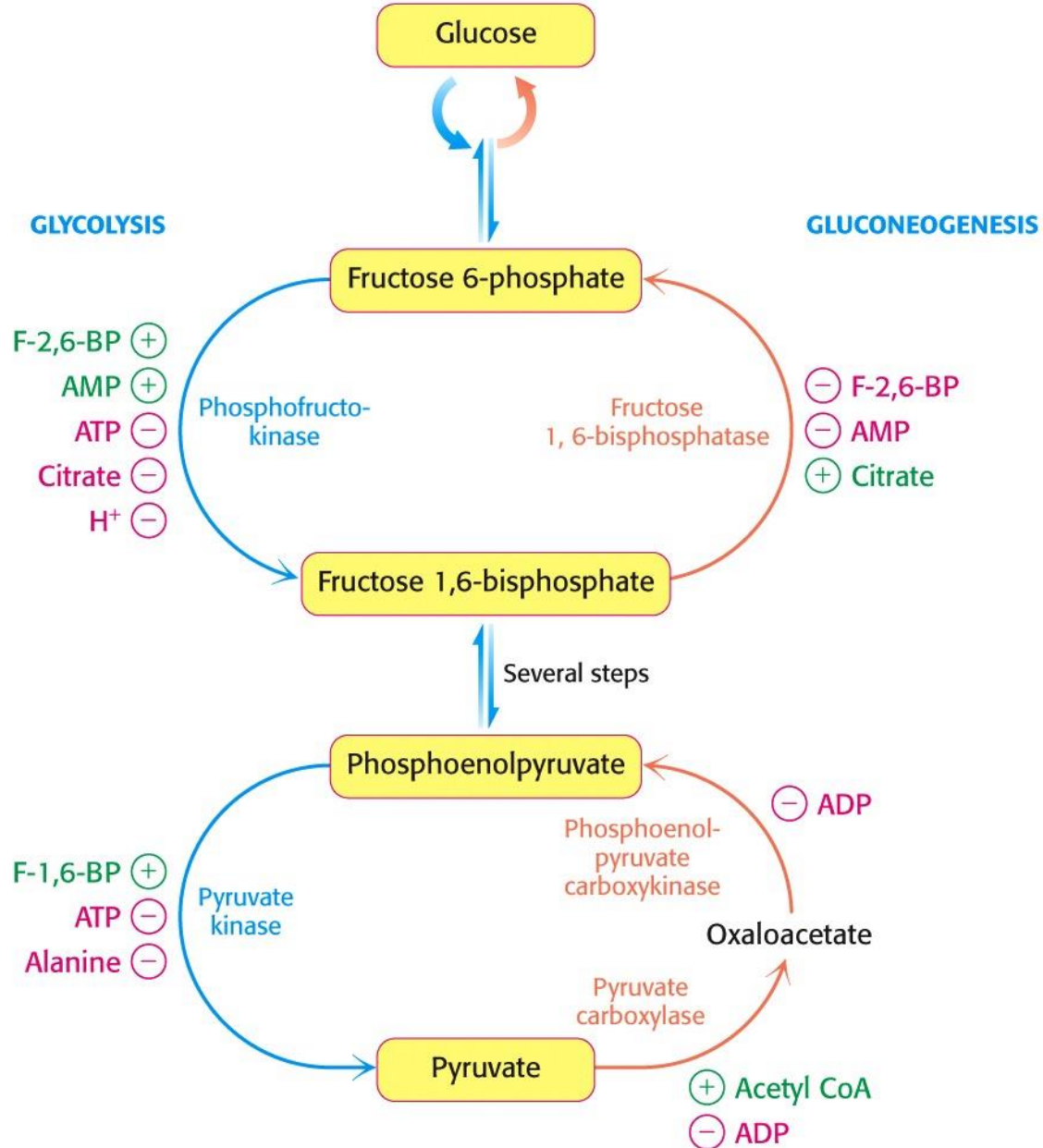
*These amino acids are also ketogenic (see Fig. 18-21).

Table 14-4

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

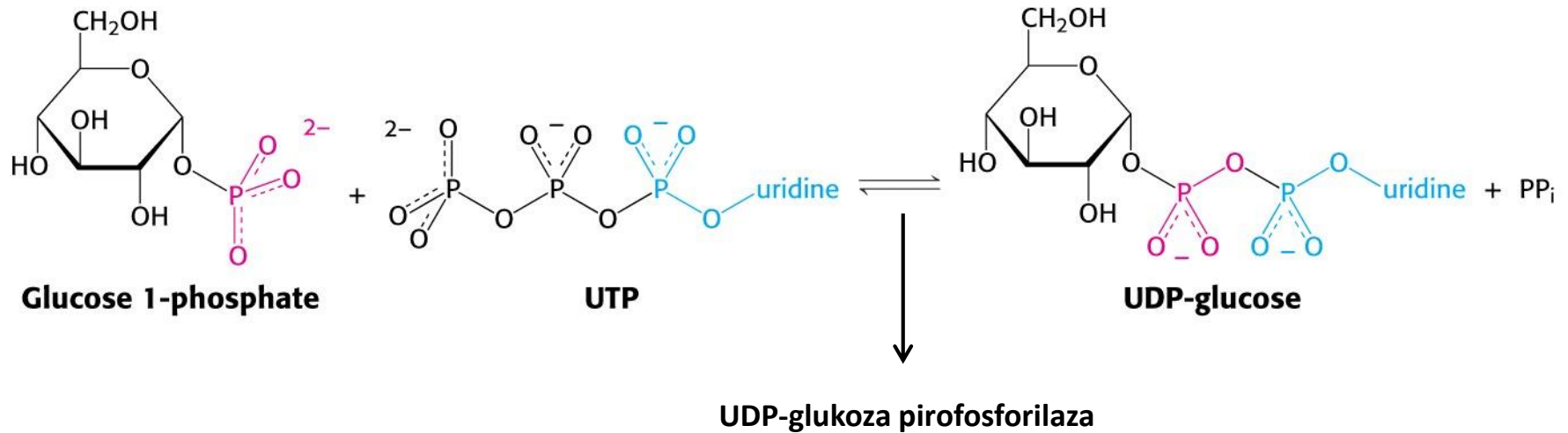
© 2008 W. H. Freeman and Company

Regulacija glikolize in glukoneogeneze



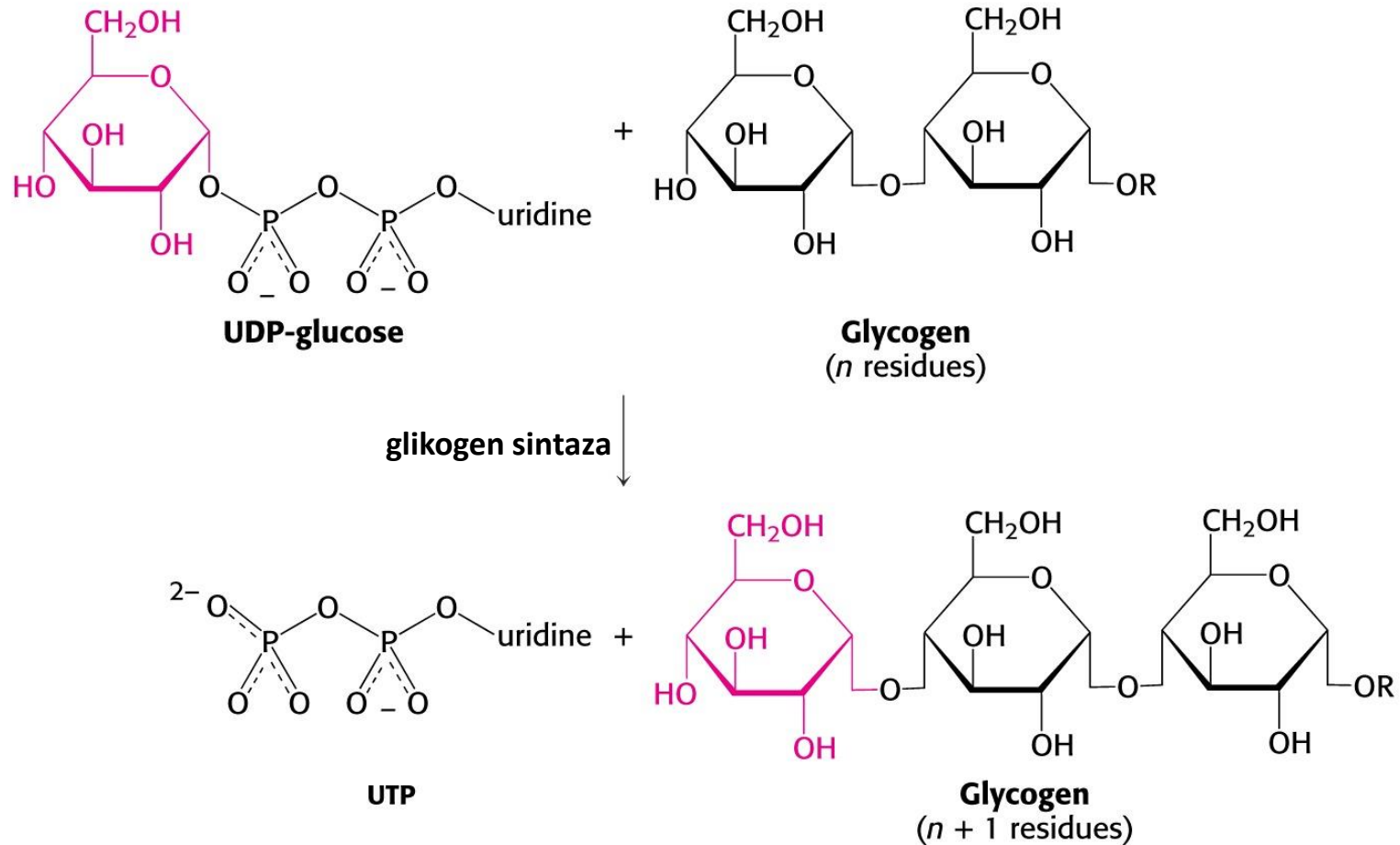
Sinteza glikogena

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



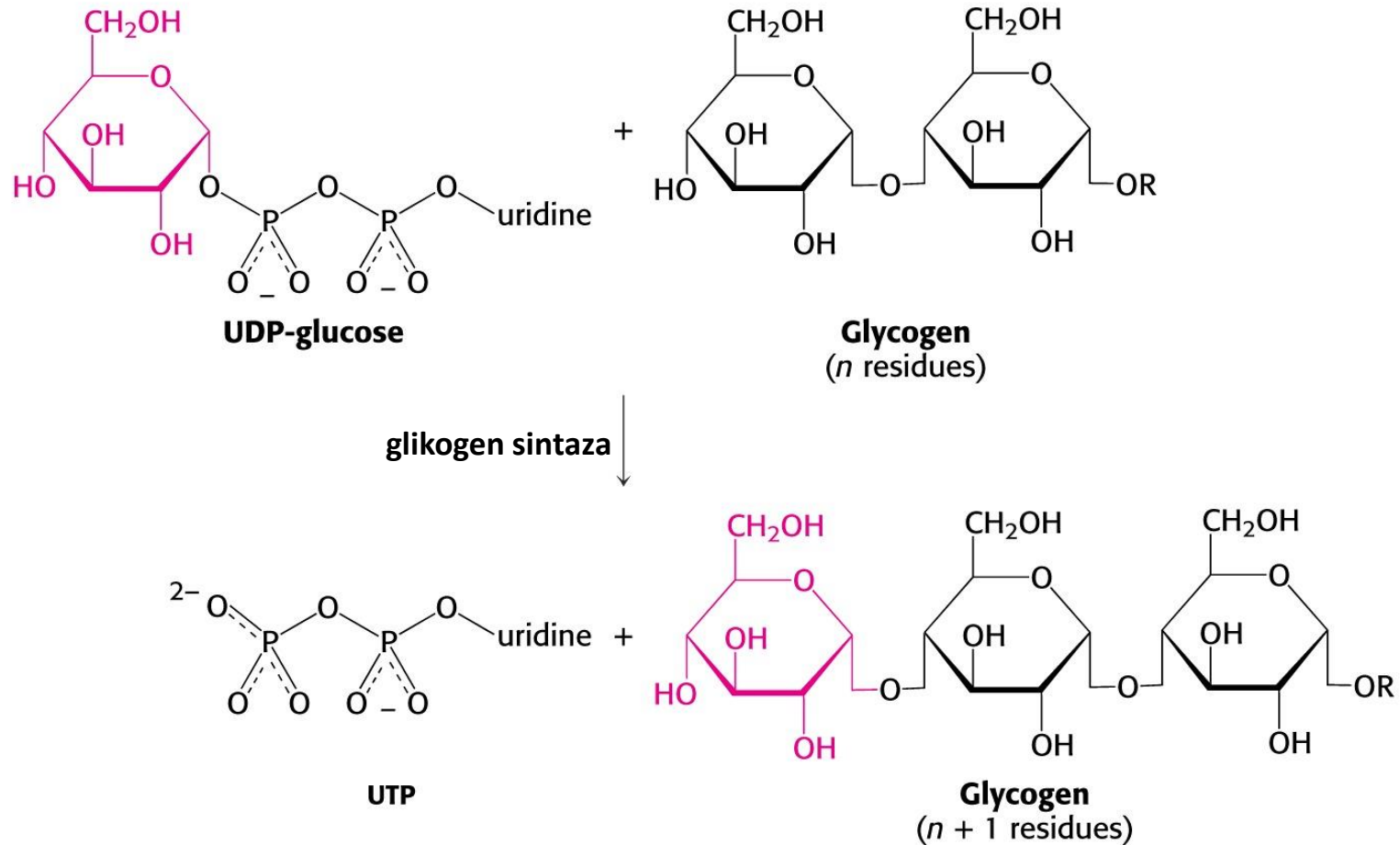
Sinteza glikogena

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



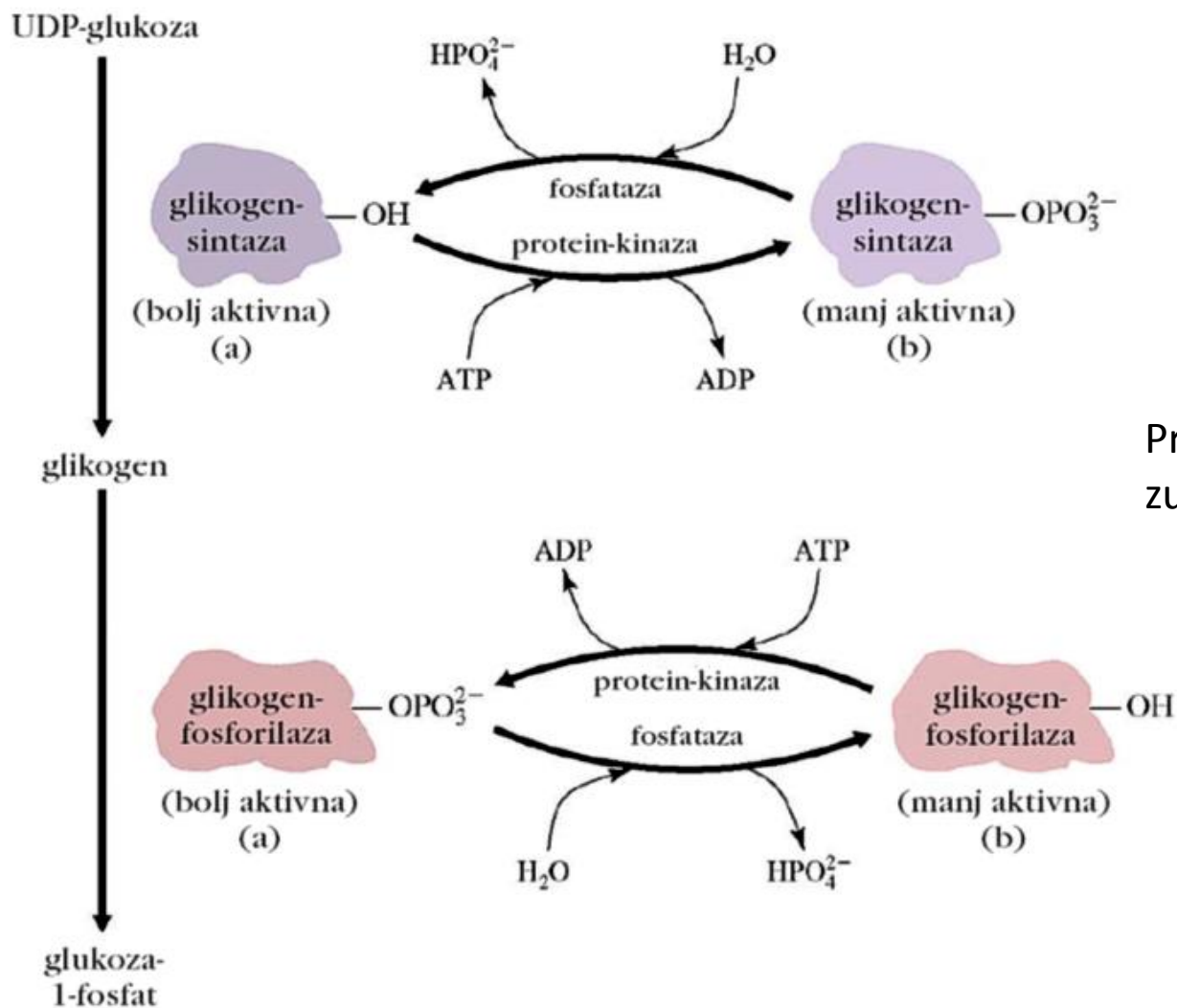
Sinteza glikogena

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 aktivira zunanji signal (hormon).

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

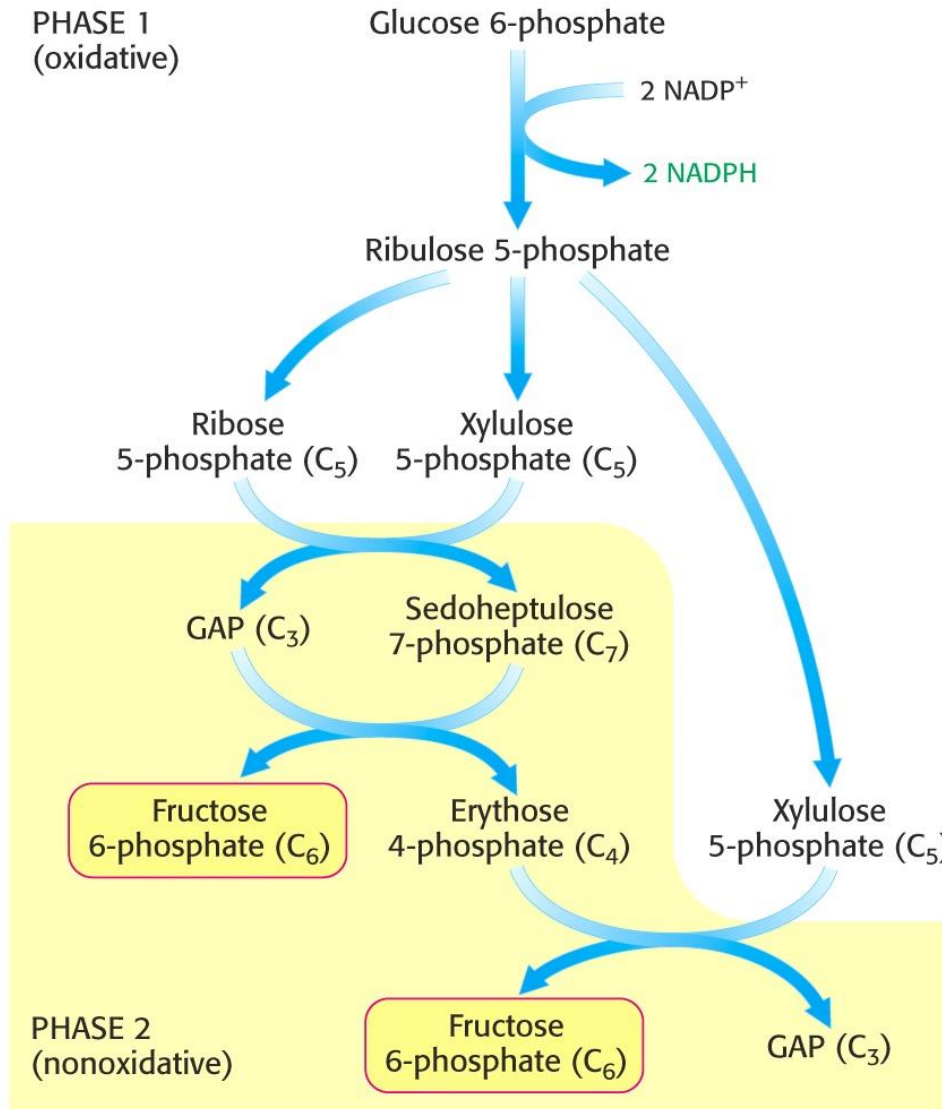
Detoxification

Reduction of oxidized glutathione

Cytochrome P450 monooxygenases

Pentozafosfatna pot

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

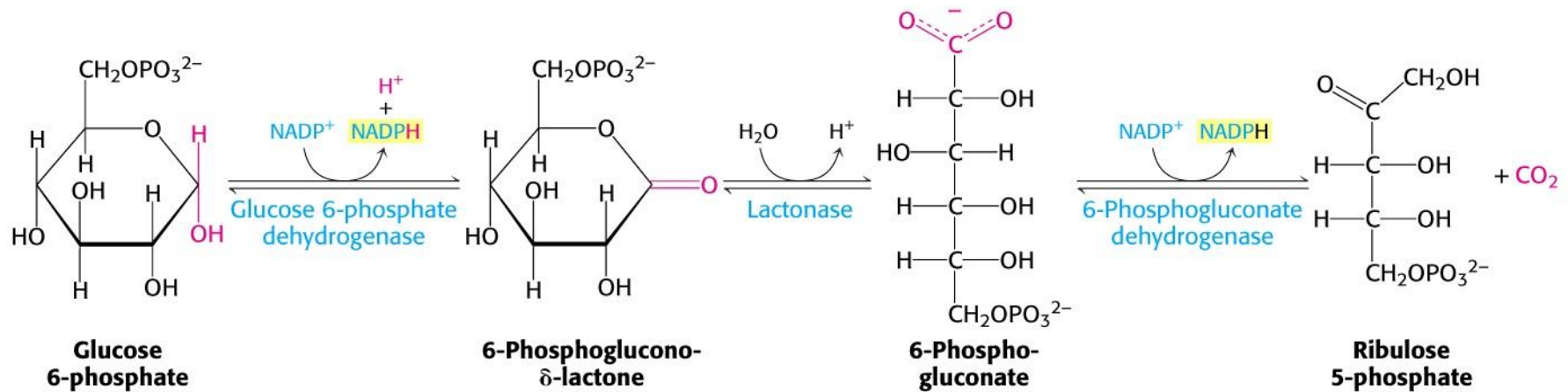


Faza 1 – tvorba NADPH

Faza 2 – pretvorba C₅ sladkorja v C₆ in C₃ 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:

