

# Metabolizmi

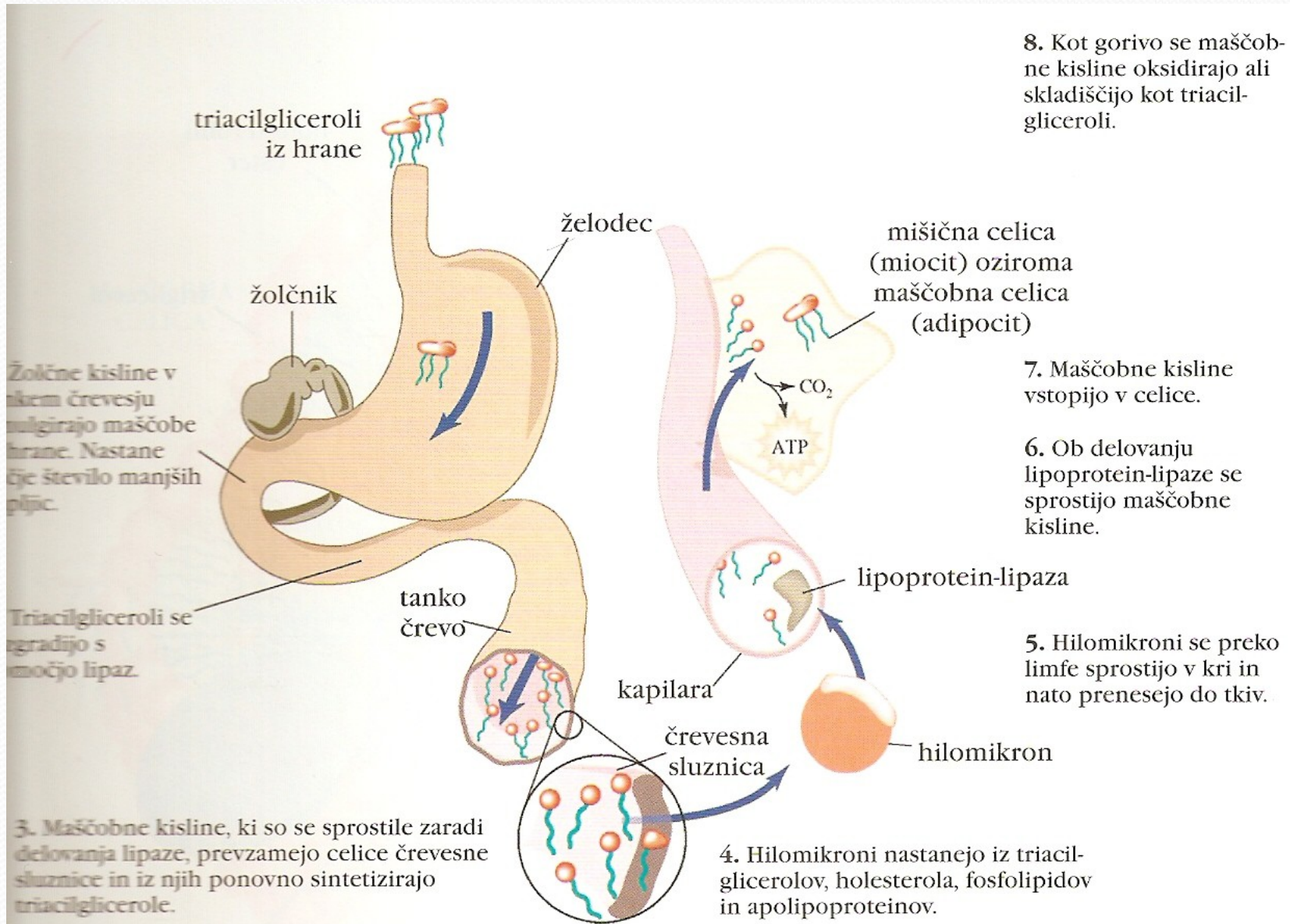
Metabolizem maščobnih kislin in lipidov

Metabolizem aminokislin in drugih dušikovih spojin

# Metabolizem triacilglicerolov

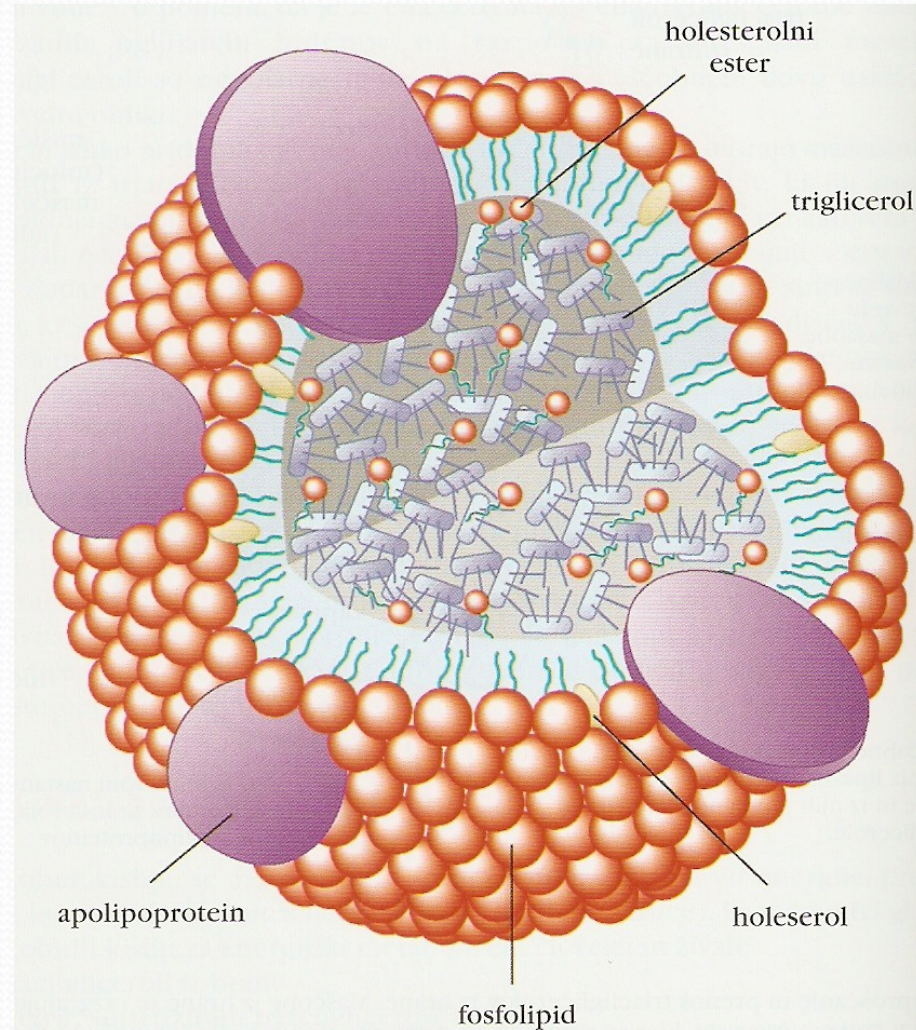
- 3 glavni viri maščobnih kislin za energijski metabolizem človeka in živali:
  - triacilgliceroli iz hrane
  - v jetrih sintetizirani triacilgliceroli
  - v maščobnih celicah (adipocitih) v obliki lipidnih kapljic uskladiščeni triacilgliceroli
- triacilgliceroli: najvišja energijska vrednost (energija v MK, le 5 % v glicerolu)

# Prebava maščob



# Prebava maščob

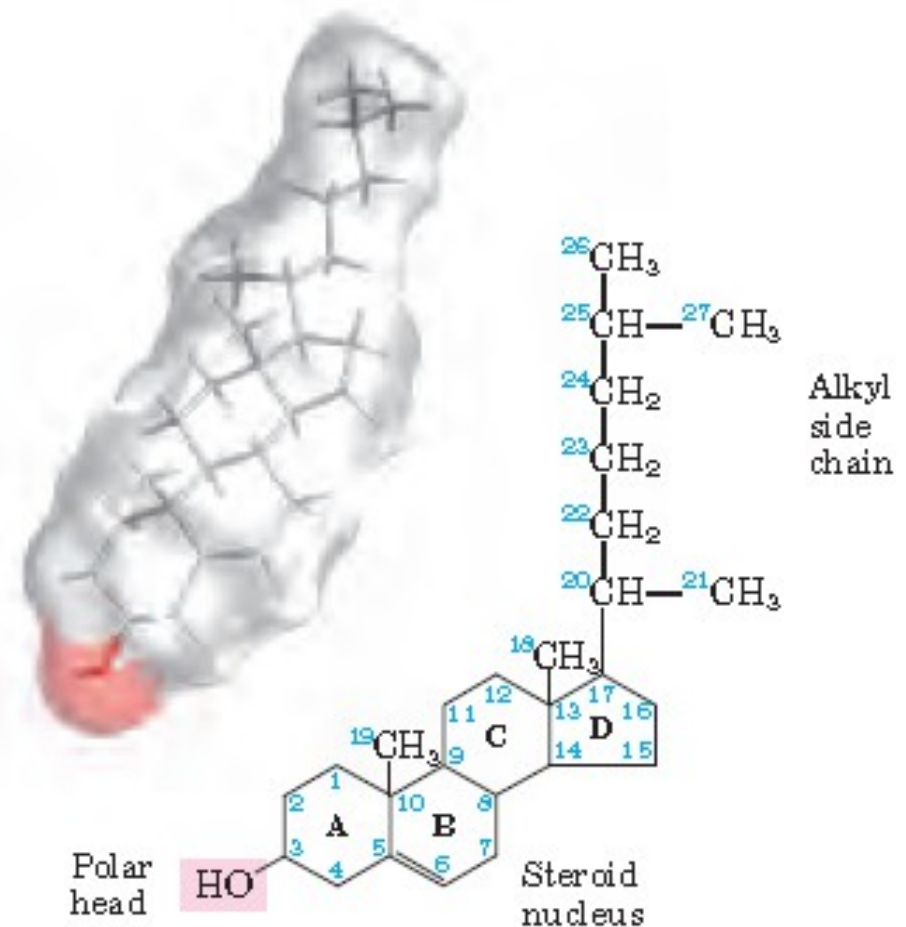
- v tankem črevesju: delovanje žolčnih kislin, ki maščobe razpršijo v kapljice
- delovanje lipaz → mešani miceli prostih MK in monoacilglicerolov
- hilomikroni – molekulski agregati triacilglicerolov s holesterolom in fosfolipidi
- v 100 ml krvi: 200 mg holesterola, 120 mg triacilglicerolov in 160 mg fosfolipidov



# Holesterol

Vloge v organizmih živali:

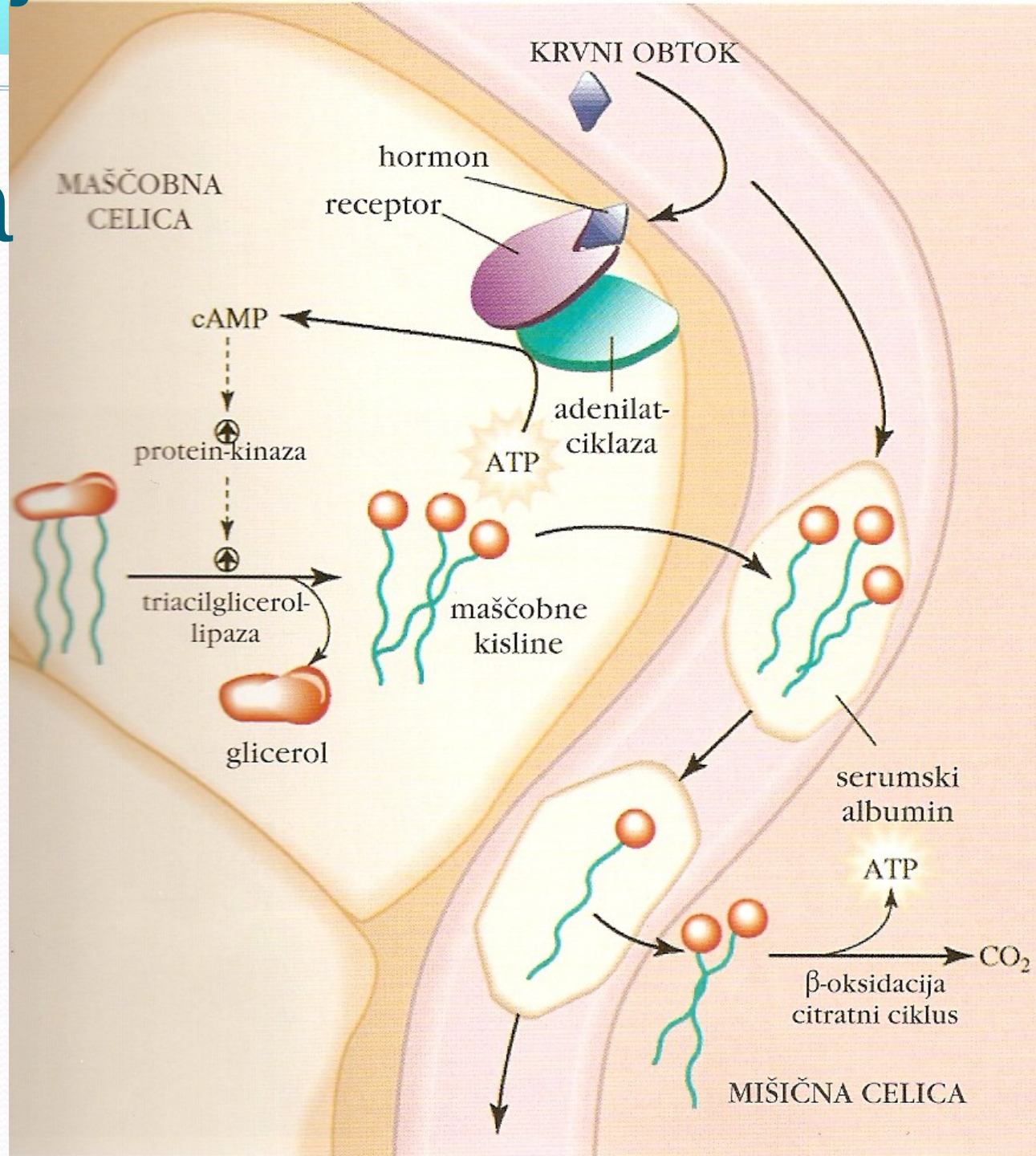
- komponenta membran, uravnava fluidnost
- Izhodna spojina večjega števila pomembnih biomolekul (steroidni hormoni, vitamin D, žolčne kisline)



- V telesu nastaja (v jetrih 800-1000 mg/dan), hkrati pa ga vnašamo s hrano
- Tvori obloge na arterijah → bolezni srca in ožilja

# e sproščanja MK iz zalog

hormona adrenalin in glukagon – sprostita se kot odgovor na potrebo po povečanju konc. glukoze v krvi. cAMP – sekundarni obveščevalec



# Katabolizem maščobnih kislin

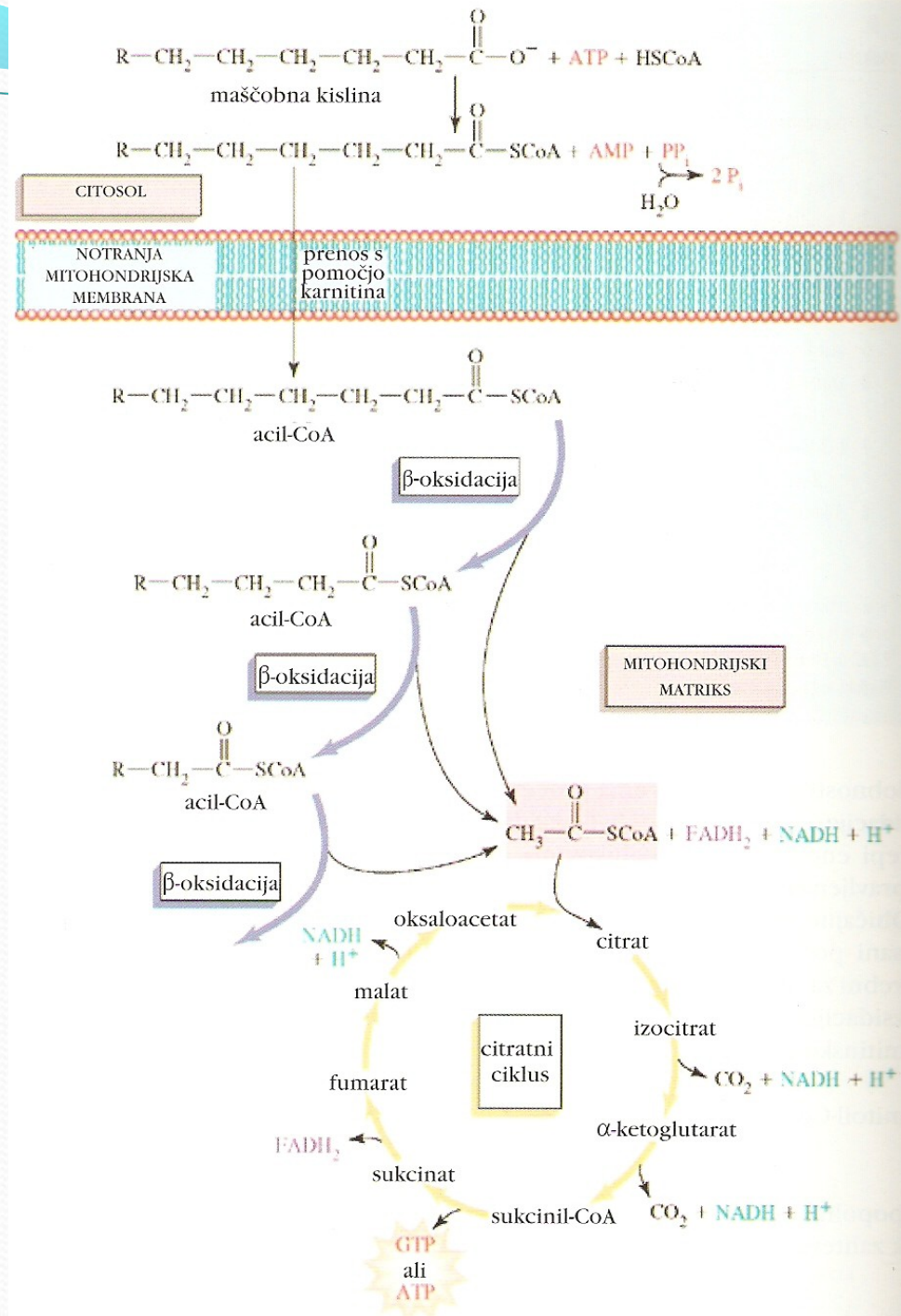
## 1. aktivacija maščobnih kislin (v citosolu)

povezava s tioestrsko vezjo s CoASH, encim acil-CoA-sintetaza:



1. vstop preko zunanje membrane mitohondrija v medmembranski prostor
2. prehod preko notranje membrane: vezava na karnitin (karnitin-aciltransferaza), kanal za prenos: encim translokaza, integralni protein v n. membrani
3. oksidacija maščobnih kislin v mitohondriju

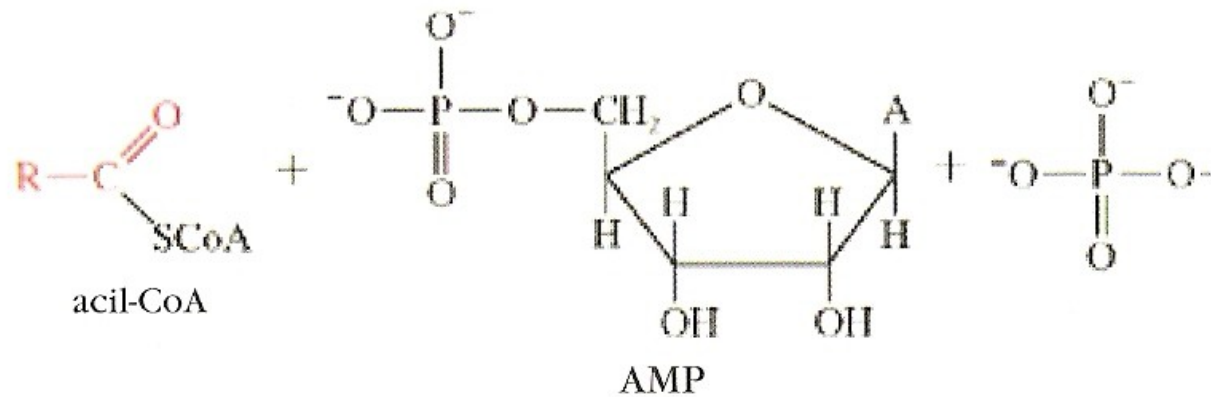
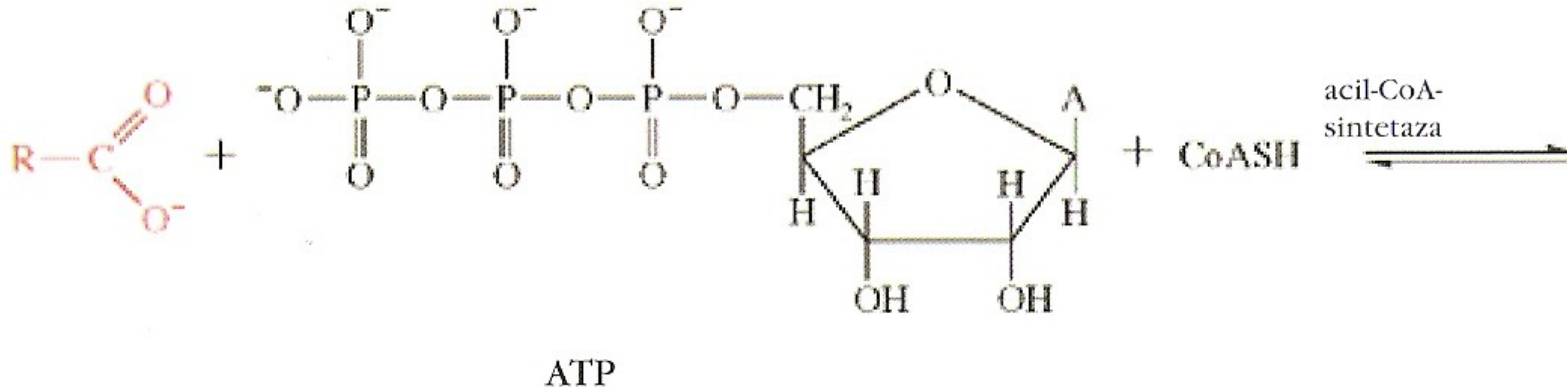
# Katabolizem maščobnih kislin





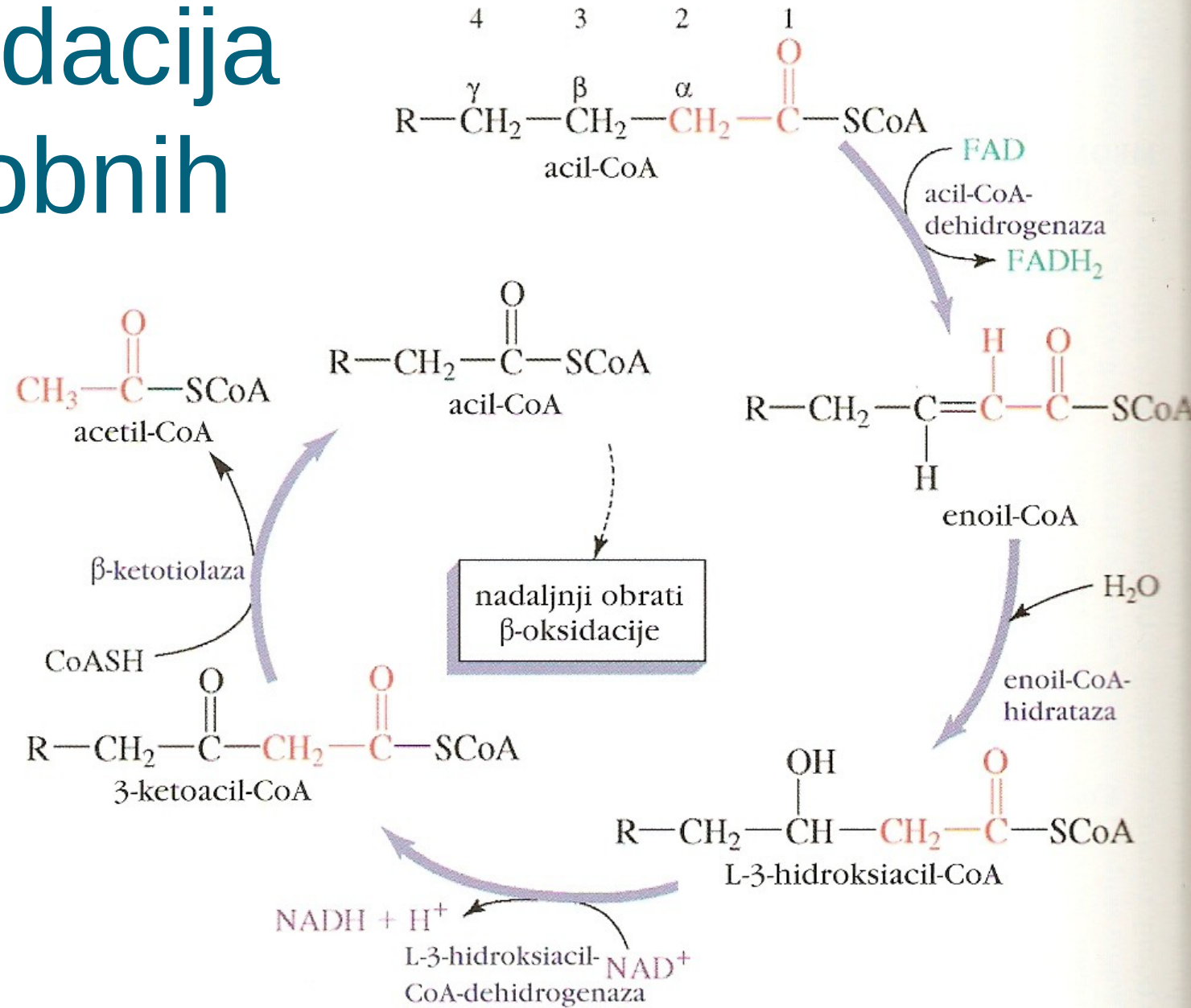
# $\beta$ -oksidacija maščobnih kislin

- 2 stopnji, neto reakcija:



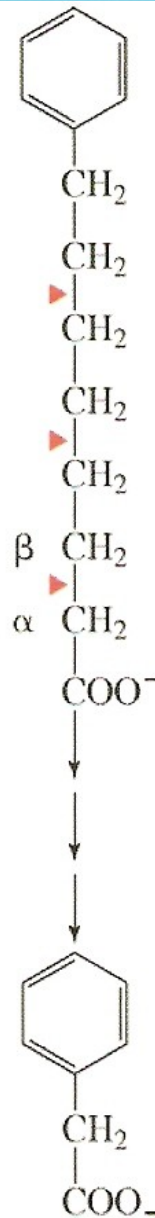
# $\beta$ -oksidacija maščobnih kislín

Spiralna pot,  
4 zaporedne  
reakcije = 1  
obrat, vsakič  
se odcepi  
acetyl-CoA

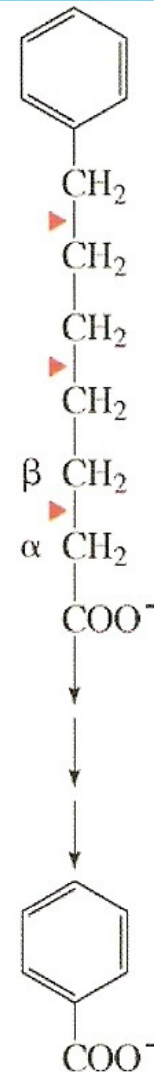


# $\beta$ -oksidacija maščobnih kislin

- končni produkti odvisni od števila ogljikovih atomov:
  - sodo število: fenilacetat
  - liho število: benzoat
- acetil-CoA v citratni cikelus



fenilacetat  
(iz verig s sodim številom  
ogljikovih atomov)

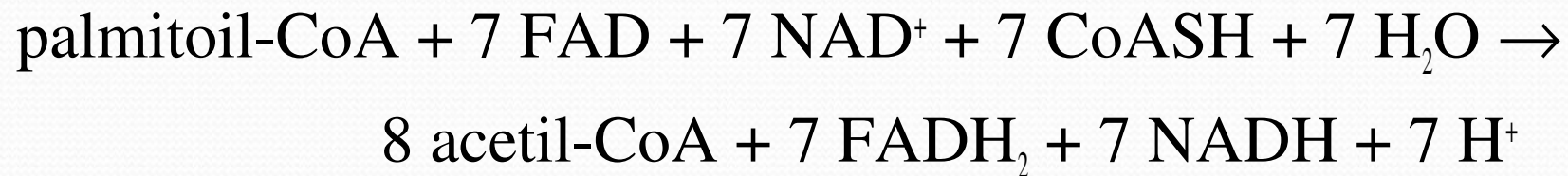


benzoat  
(iz verig z lihim številom  
ogljikovih atomov)

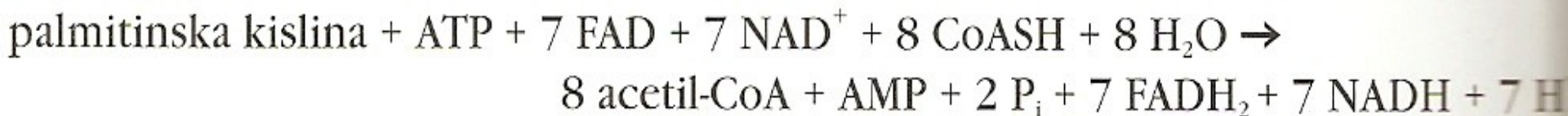
# $\beta$ -oksidacija maščobnih kislin

- primer nasičene MK s sodim številom atomov:

palmitinska kislina (16 C): potrebnih 7 obratov  $\beta$ -oksidacije



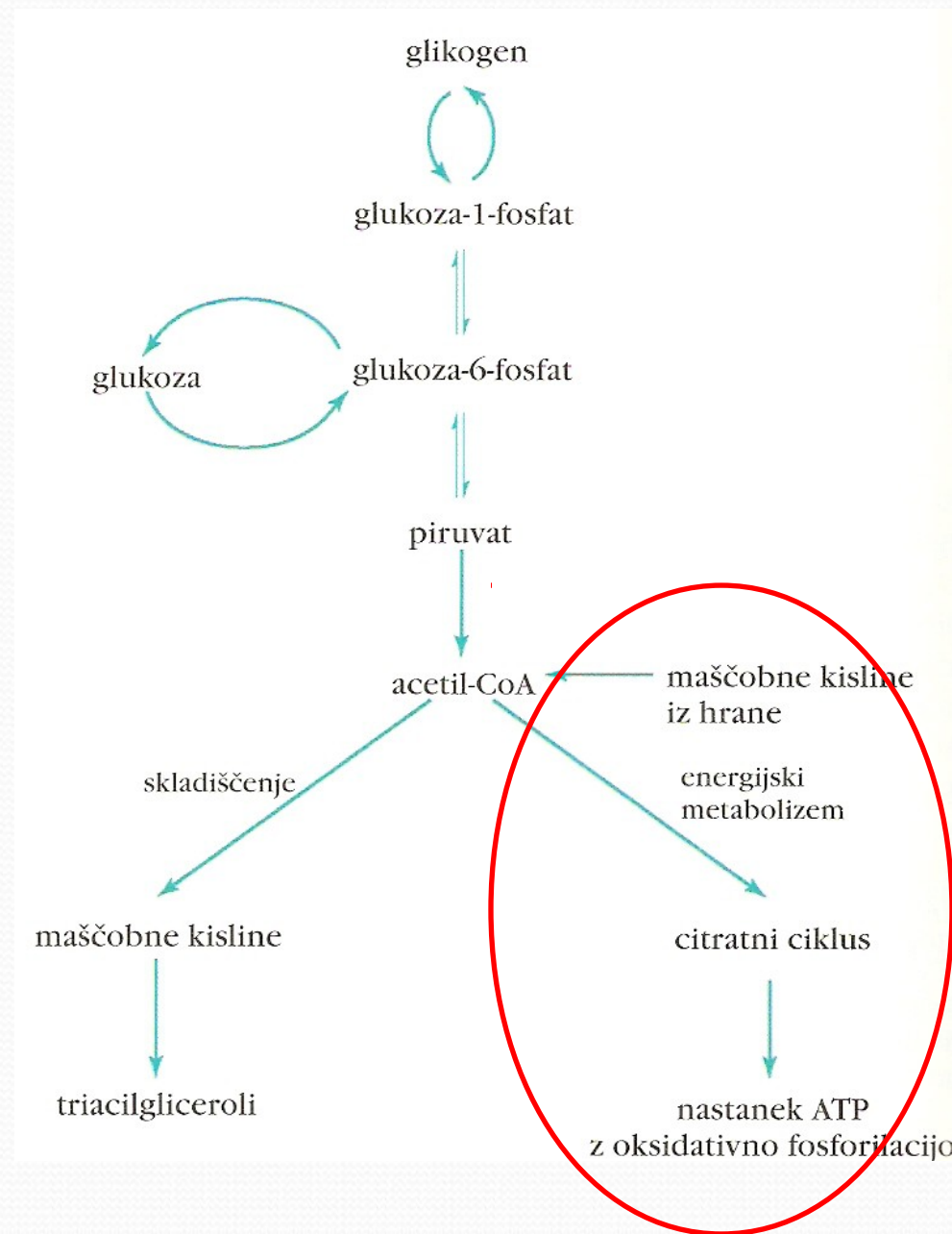
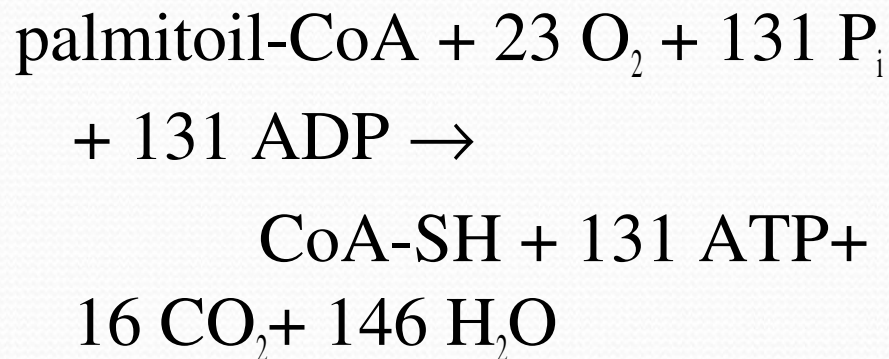
- skupni z aktivacijo MK v citosolu:



# Katabolizem maščobnih kislin

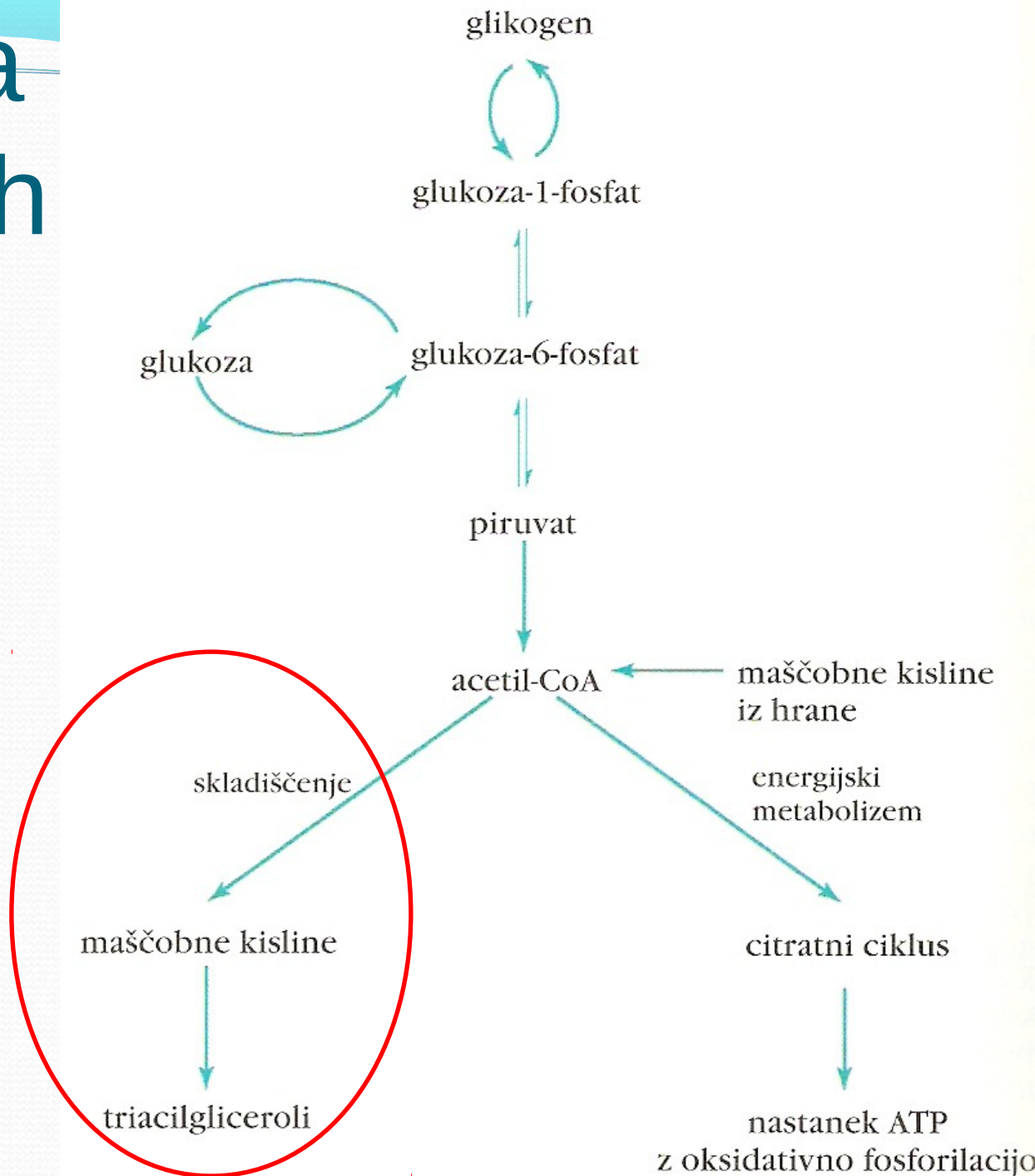
- Bilanca za palmitinsko kislino:

skupaj s citratnim ciklusom in oksidativno fosforilacijo daje **131 molov ATP/mol**:



# Biosinteza maščobnih kislin

- kadar je preveč maščobnih kislin, kot se jih potrebuje
- količina maščob, ki se lahko uskladiščijo, pri višjih živalih neomejena
- maščobe tudi iz glukoze in drugih ogljikovih hidratov



# Sinteza maščobnih kislin

## Razlike med $\beta$ -oksidacijo MK in sintezo MK

lastnosti	$\beta$ -oksidacija	biosinteza
razporeditev v celici	mitohondrijski matriks	citosol
aktivacija in označevanje intermediatov	tioestri CoA	tioestri proteinskega prenašalca acilne skupine (ACP)
encimi	štirje različni, samostojni encimi	sintaza maščobnih kislin, pri sesalcih multiencimski kompleks
procesi	fragment iz dveh ogljikovih atomov se odcepi kot acetil-CoA	podaljšanje za dva ogljikova atoma, ob uporabi malonil-CoA
velikost maščobnih kislin	razgradijo se vse velikosti	nastane samo palmitat
oksidoredukcijski kofaktorji	$\text{NAD}^+/\text{NADH}$ in $\text{FAD}/\text{FADH}_2$	$\text{NADP}^+/\text{NADPH}$

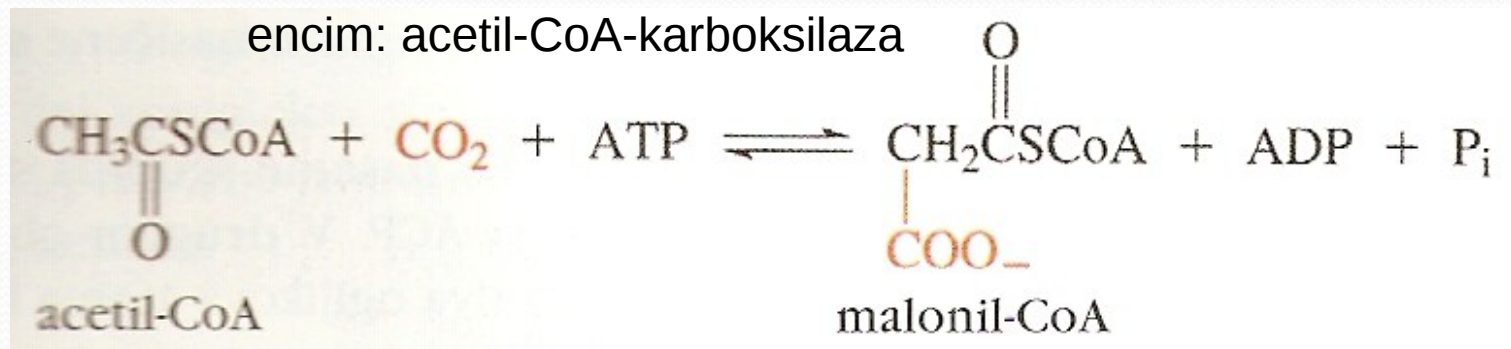
vsi encimi za sintezo MK so **v citosolu!**

**Izhodna spojina** za sintezo: 3 C atomi (**malonil-CoA**)

Pri katabolizmu MK nastaja spojina z 2 C-skupino (acetil-CoA)

# Nastanek malonil-CoA

acetil-CoA se mora aktivirati s pretvorbo do malonil-CoA

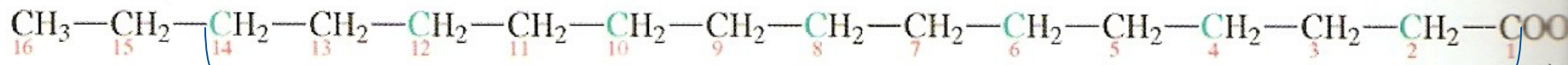


Ta reakcija odloča o hitrosti procesa biosinteze MK



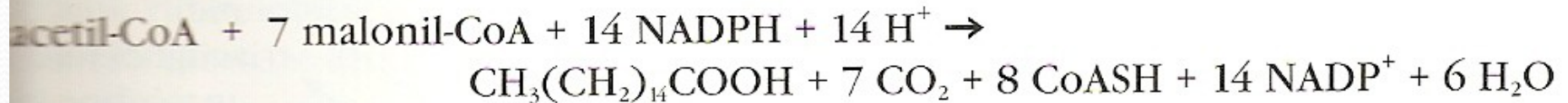
# Sinteza palmitata –končni produkt

iz acetyl-CoA



iz malonil-CoA

- Neto reakcija sinteze maščobnih kislin:



# Uravnavanje metabolizma maščobnih kislin

- $\beta$ -oksidacija in biosinteza ne smeta potekati istočasno
- veliko glukoze  $\rightarrow$  veliko citrata (stimulator acetil CoA-karboksilaze)  $\rightarrow$  nastanek malonil-CoA  $\rightarrow$  sinteza MK



inhibira  $\beta$ -oksidacijo MK

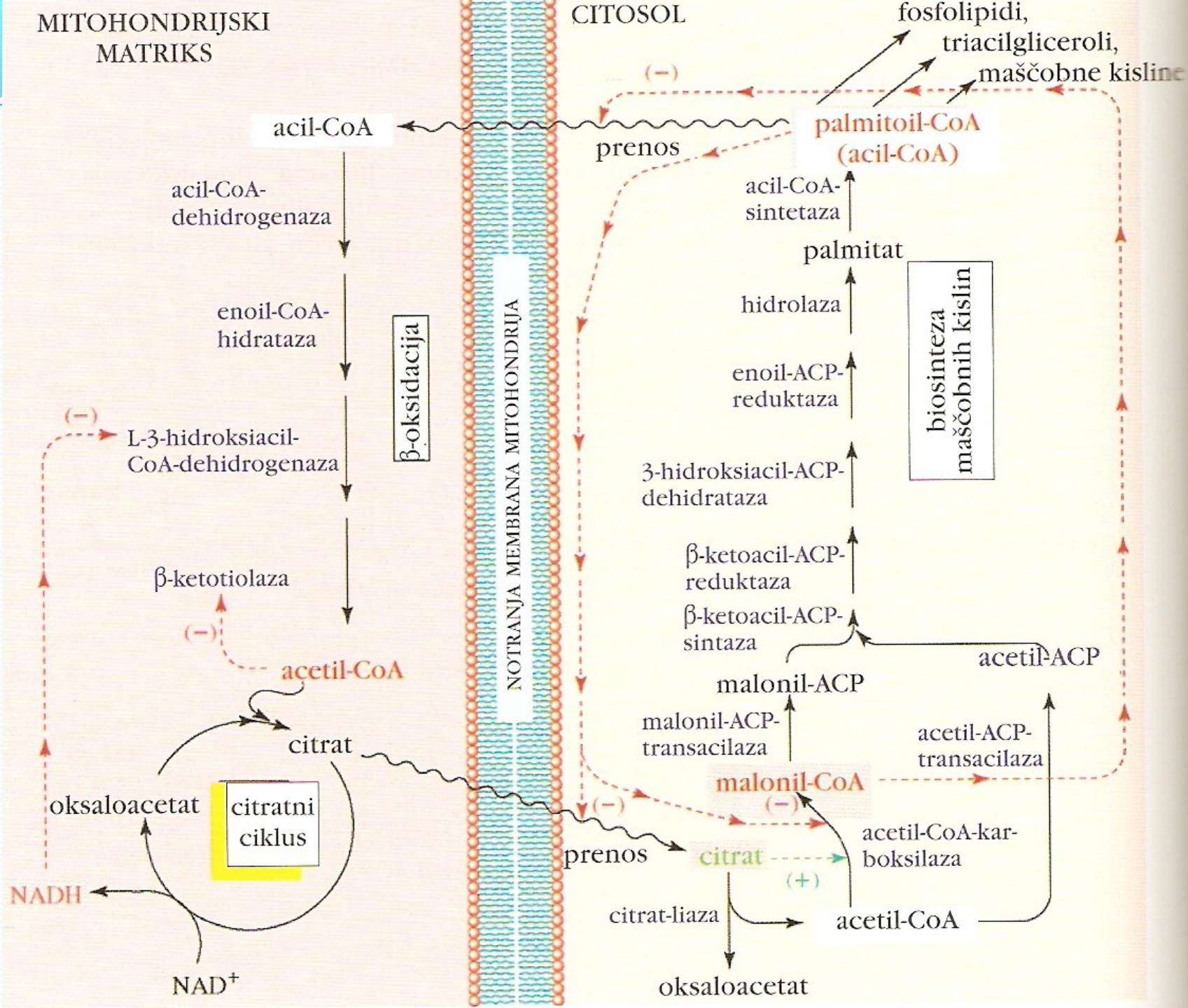
$\Rightarrow$  pri veliki koncentraciji glukoze je zavrta oksidacija in aktivirana sinteza MK

- palmitoil-CoA tudi inhibira acetil CoA-karboksilazo

$\Rightarrow$  hitrost sinteze MK uravnava končni produkt

MITOHONDRIJSKI  
MATRIKS

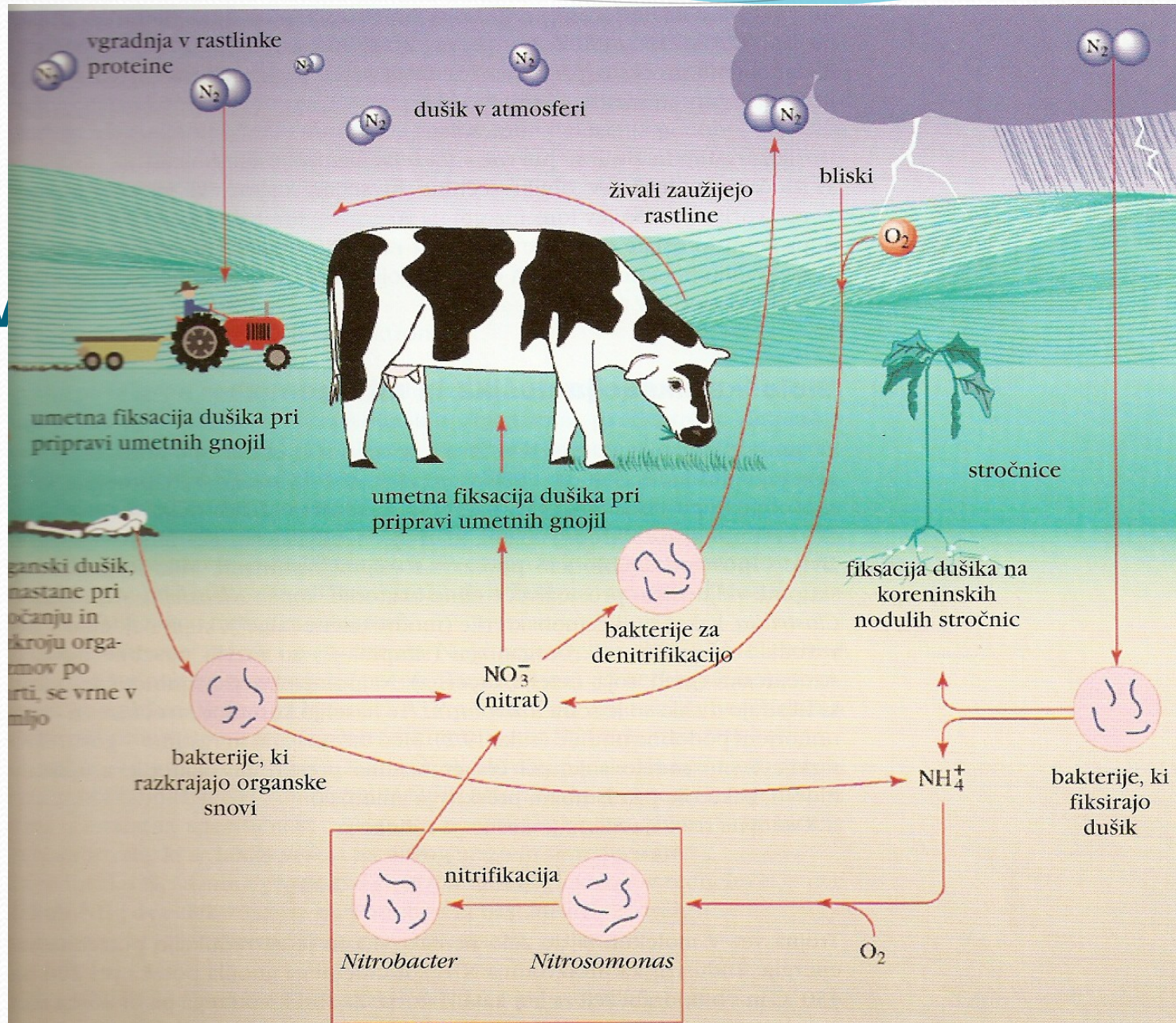
CITOSOL



# Metabolizem aminokislin in drugih dušikovih spojin

- dušik v naravi:
  - organska oblika: glavna oblika dušika v živih organizmih
    - proteini, aminokisljine
    - purini, pirimidini
    - porfirini, kateholamini, vitamini,...
  - anorganska oblika
    - širok razpon oksidacijskih stanj – od nitrata do amonijaja
    - največ kot N<sub>2</sub> (skoraj 80 % atmosfere)
- pretok dušikovih atomov med atmosfero in biosfero: dušikov cikel

# Dušikov ciklus



# Prenos dušika

- fiksacija dušika iz atmosfere:

$N_2$  v  $NH_3$ : dušik-fiksirajoče bakterije



- nesimbiotski organizmi (*Klebsiella*, *Azotobacter*, *Clostridia*)
- organizmi v simbiotski povezavi z višjimi rastlinami

Noduli na rastlinskih koreninah:  
simbioza med bakterijo *Rhizobia*  
in stročnico



# Prenos dušika

- Oksidacija amoniaka do nitritov in naprej do nitratov (nitrifikacija)



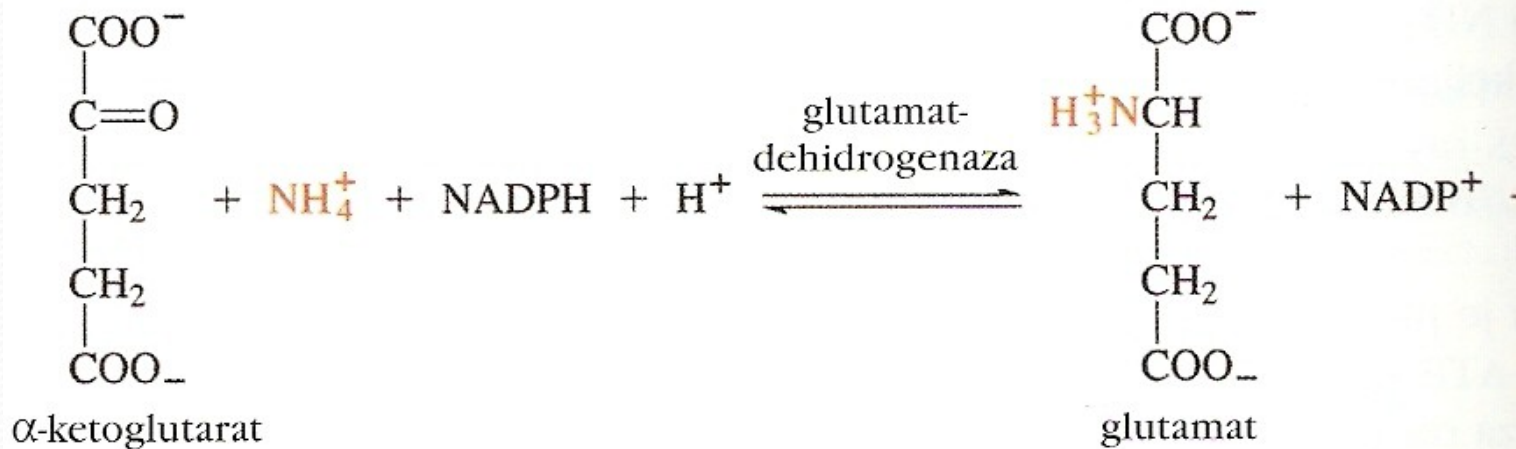
- Obratni procesi: *talne bakterije in rastline*



# Vgraditev dušika v organske molekule

- velike količine amonijevih ionov toksične!
- detoksifikacija: vgraditev v organske molekule

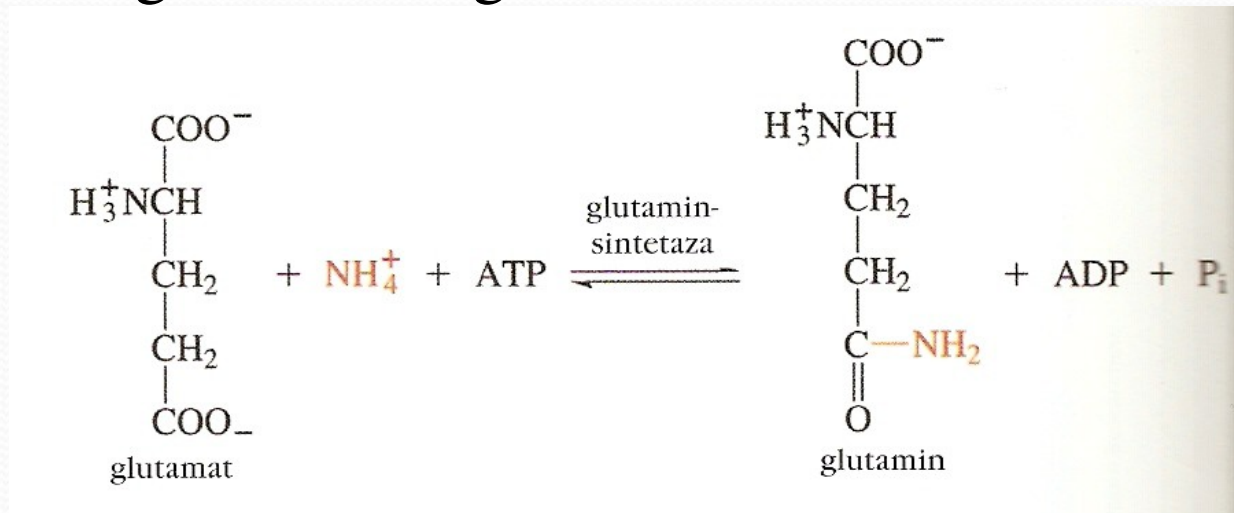
Nastanek glutamata: vsi živi organizmi





# Biosinteza aminokislin

- Pretvorba glutamata v glutamin



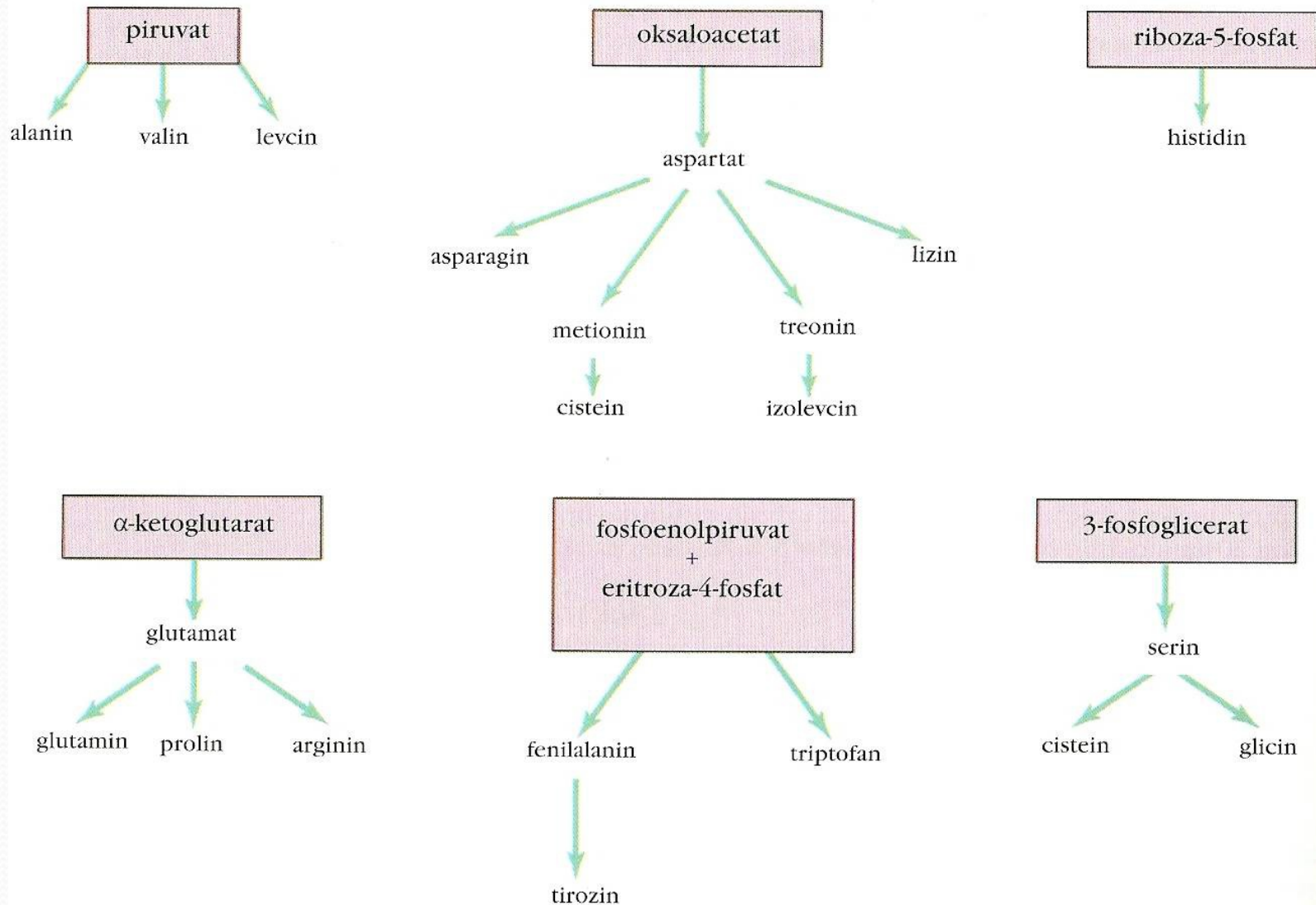
- Vsi živi organizmi sposobni sintetizirati vsaj nekatere od 20 aminokislin
- Človek in živali: 11 lahko sintetizirajo, 9 ne (esencialne AK)

# Biosinteza aminokislin

- Esencialne in neesencialne aminokisliline pri človeku

esencialne AK	neesencialne AK
histidin	alanin
izolevcin	arginin
levcin	asparagin
lizin	aspartat
metionin	cistein
fenilalanin	glutamat
treonin	glutamin
triptofan	glicin
valin	prolin
	serin
	tirozin

# Biosinteza AK pri rastlinah in bakterijah



# Razgradnja proteinov

- Razgradnja proteinov: pri človeku v želodcu – encimska hidroliza
- Glavni proteolitični encim v želodcu je pepsin – cepi peptidne vezi med aromatskimi AK (Phe, Tyr in Trp)
- Produkti razgradnje: peptidi, prehajajo v tanko črevo
- Tam razgradnja s peptidazami (tripsin, kimotripsin), aminopeptidazami in karboksipeptidazami
- Vsi encimi se sintetizirajo kot neaktivni cimogeni, ki se aktivirajo z odstranitvijo krajšega peptida
- Nastale AK se prenesejo v kri – nato gredo v glavnem v procese sinteze, le izjemoma v razgradne procese

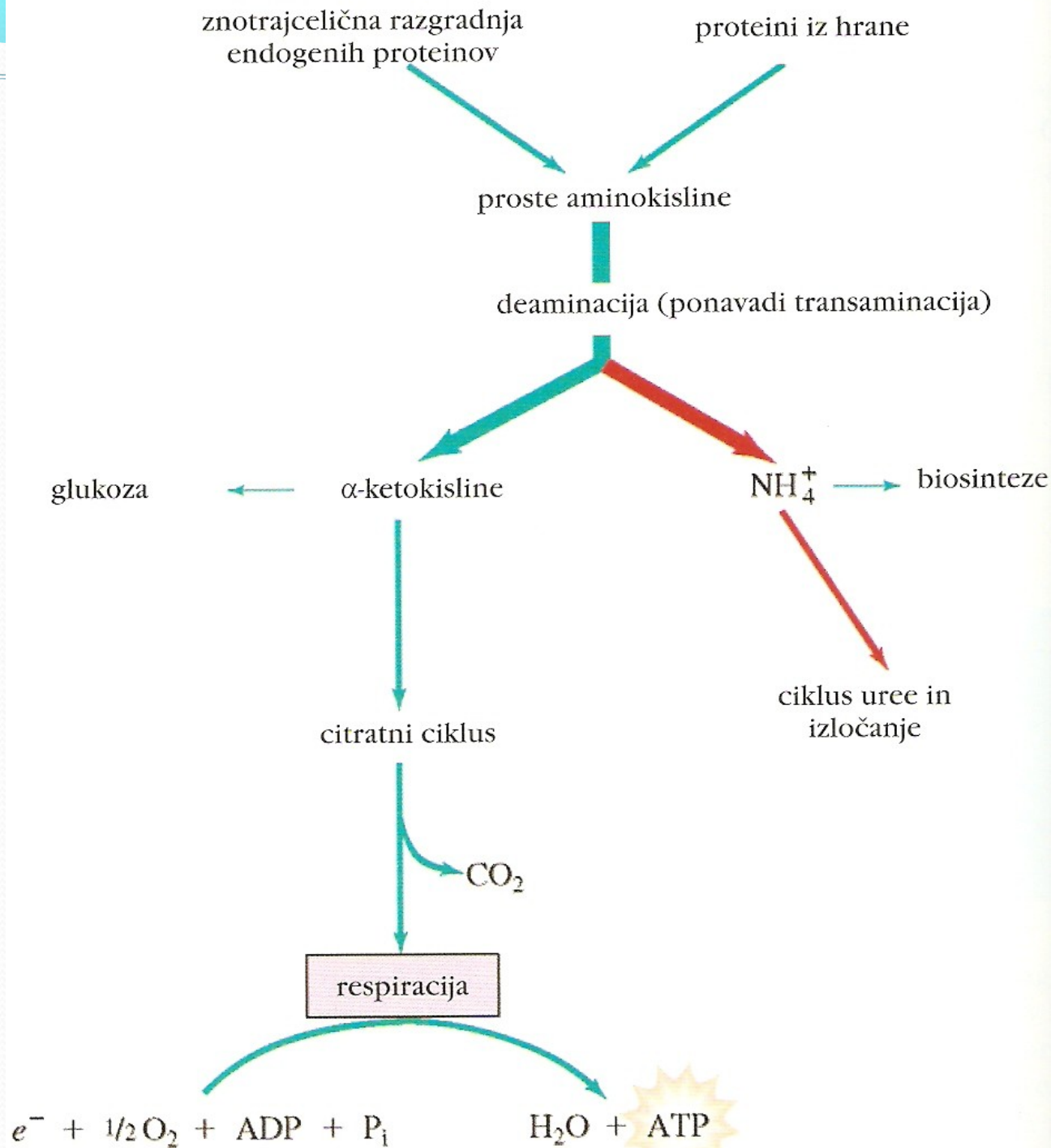
# Razgradnja aminokislin

- Razlika od razgradnje ogljikovih hidratov in maščob: odstraniti se mora aminska skupina
- V običajnih razmerah se AK ne razgrajujejo (niso pomembna goriva za celice); izjeme:
  - Če je preveč AK za sintezo proteinov in drugih molekul
  - Ko se v običajnem procesu razgradnje lastnih proteinov sprostijo AK
  - V času stradanja
  - Pri nezdravljeni sladkorni bolezni

# Razgradnja aminokislin

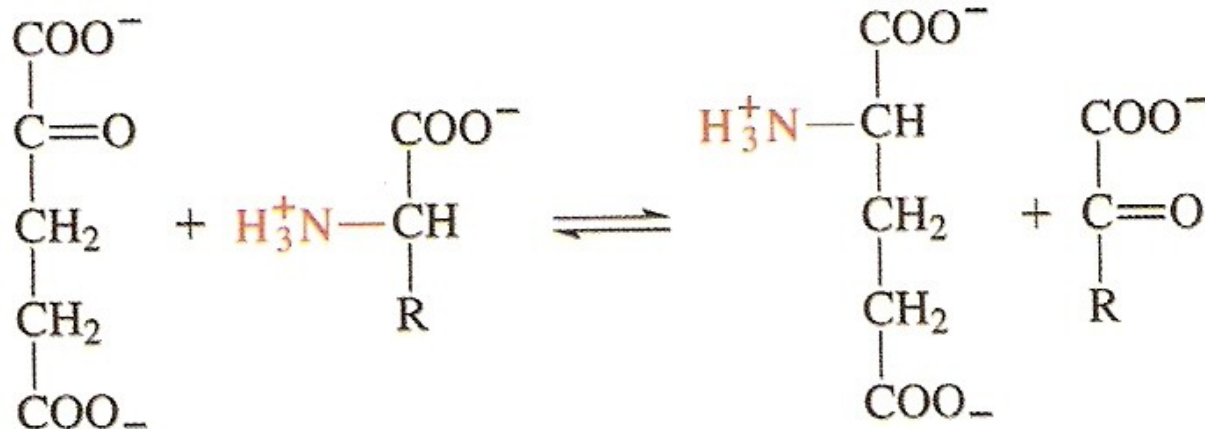
- Vsaka AK ima svojo pot razgradnje, a je osnovni princip, da se v čim manj stopnjah pretvorijo v nek osrednji intermediat.
- 1. stopnja: odstranitev aminske skupine: transaminacija in oksidativna deaminacija; aminska skupina se po odstranitvi pretvori v  $\text{NH}_4^+$ , ta pa se nadalje odstranjuje različno pri različnih organizmih
- Ogljikovo ogrodje se razgradi po osnovnih metaboličnih poteh – vstopajo kot intermedii citratnega ciklusa

# Stopnje razgradnje AK



# Transaminacija

- Začetna stopnja razgradnje večine aminokislin
- Splošno ime za encime, ki katalizirajo to reakcijo: aminotransferaza

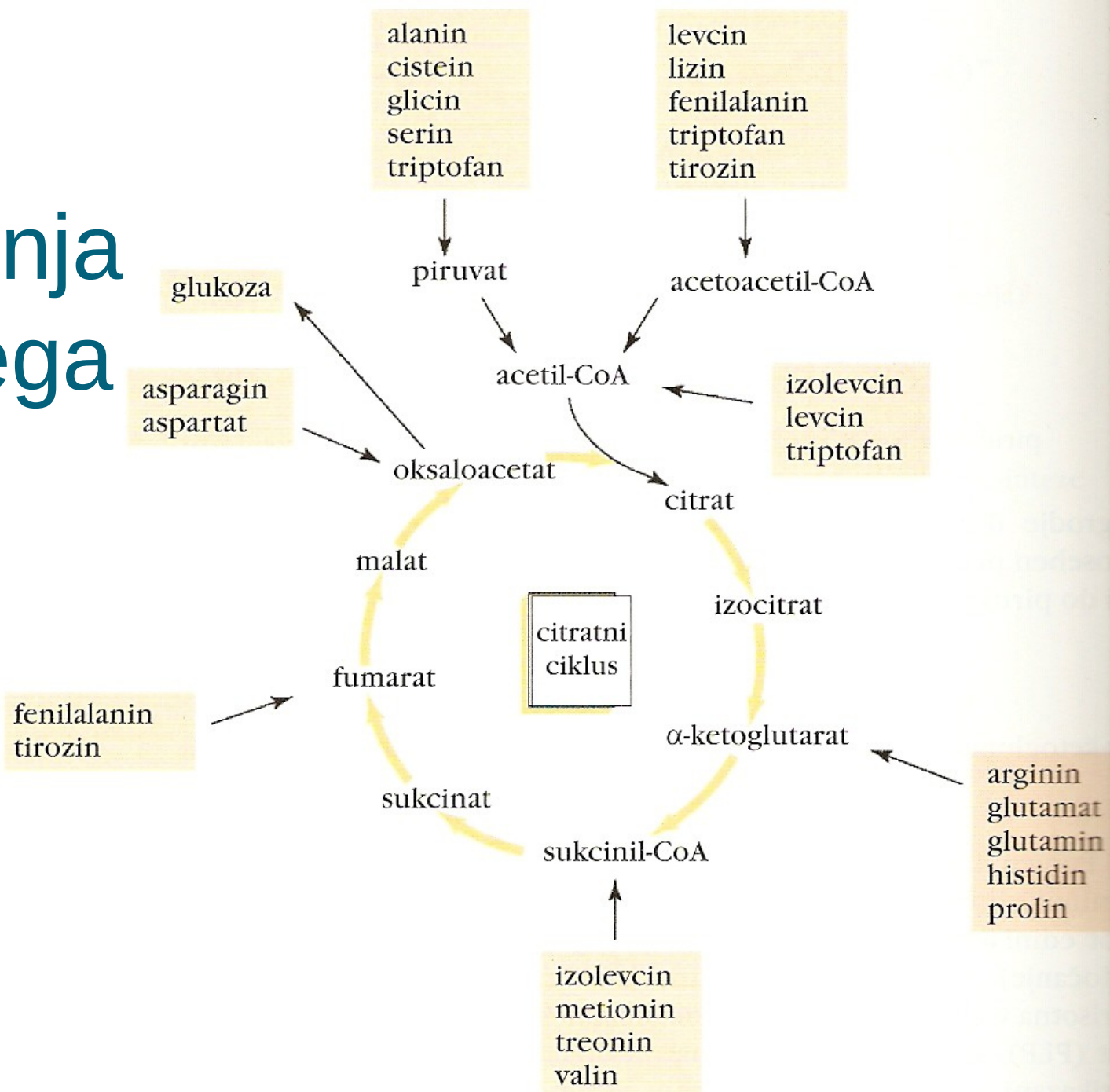


$\alpha$ -ketoglutarat + aminokislina

glutamat +  $\alpha$ -ketokislina

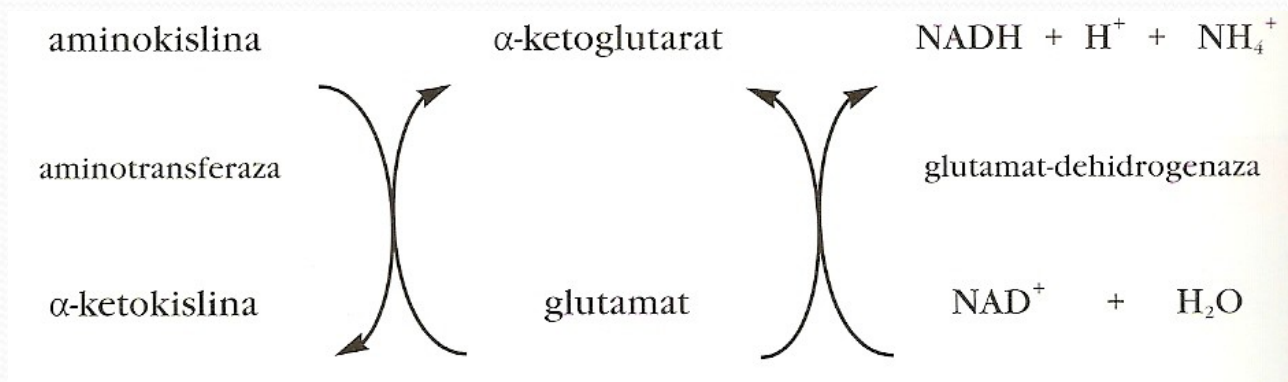


# Razgradnja ogljikovega ogrodja

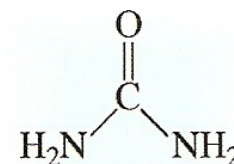


# Odstranitev $\text{NH}_4^+$

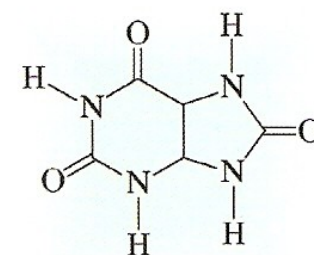
- Aminske skupine v procesu transaminacije zbrane v obliki glutamata.
- Kombinacija transaminacije in oksidativne deaminacije:



- Spojine, v obliki katerih se izloča odvečni dušik iz organizma:



sečnina



sečna kislina



amonijev ion

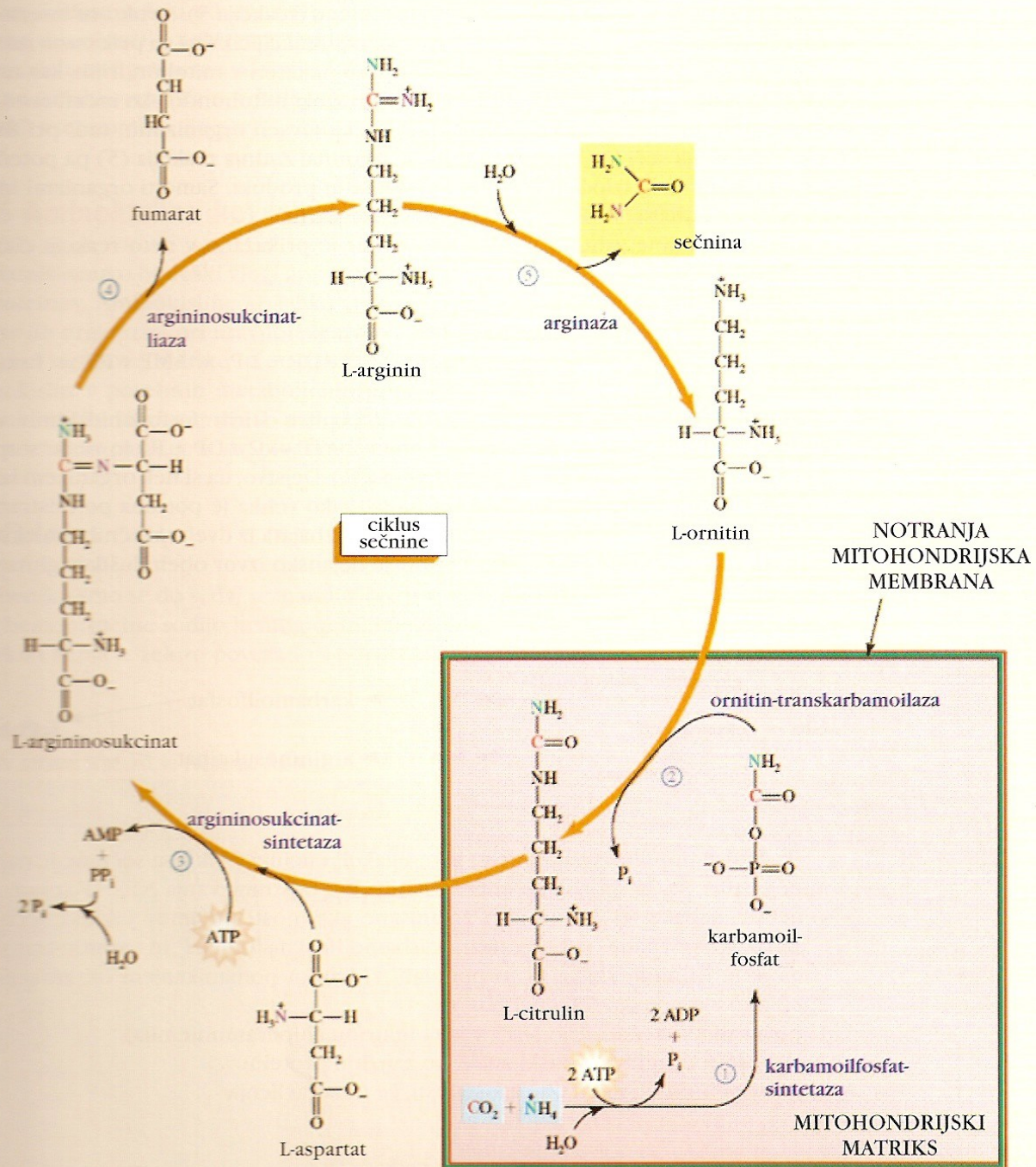
# Odstranjevanje v obliki sečnine (urea)

- Ciklus sečnine (odkril Krebs že pred citratnim ciklusom)
- Krožna pot 5 stopenj
- Sinteza sečnine zahteva vnos energije
- Neto reakcija:



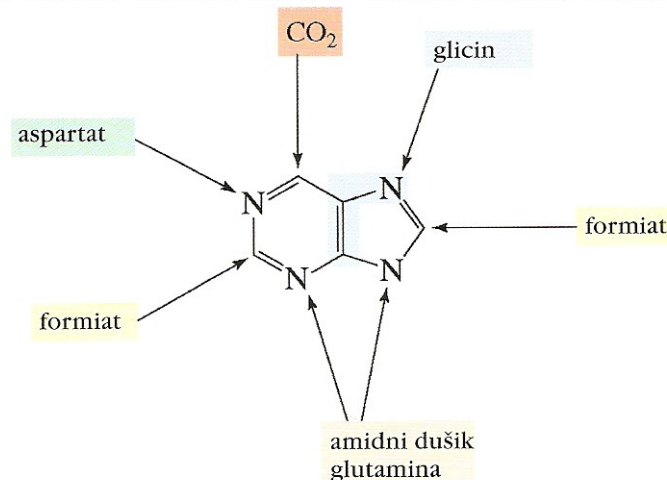
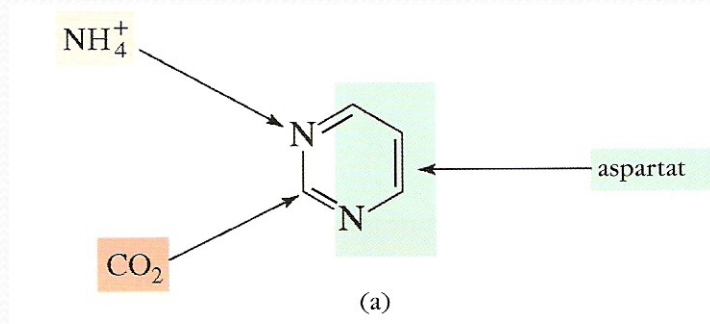
# Ciklus sečnine

CITOSOL



# Sinteza purinskih in pirimidinskih nukleotidov

- Nukleotidi gradniki DNA in RNA, sestavni deli koencimov FAD, NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup>, CoASH itd.
- Sinteza nukleotidov *de novo*: iz izhodnih spojin: najprej sinteza obroča:



- Sinteza nukleotidov z reciklažno (rešilno) potjo: pot ponovne uporabe dušikovih baz

# Pregled glavnih metaboličnih poti

