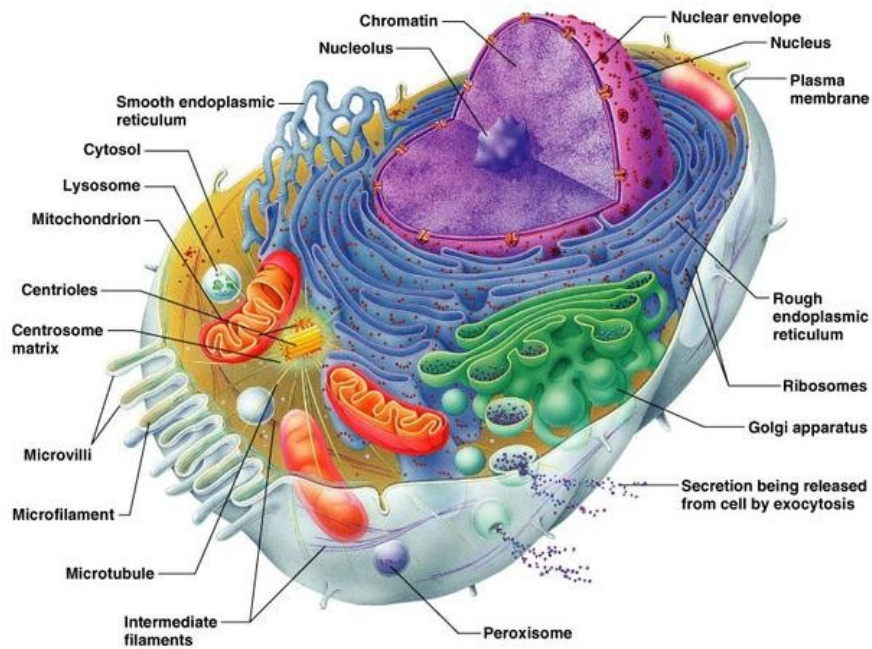


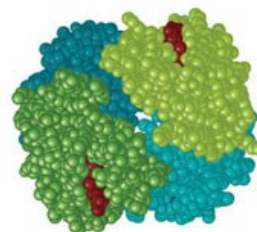
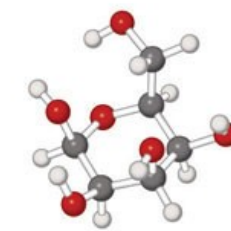
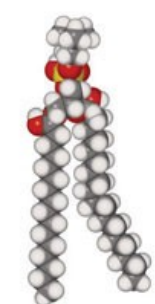
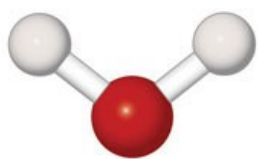
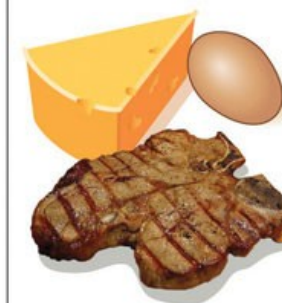
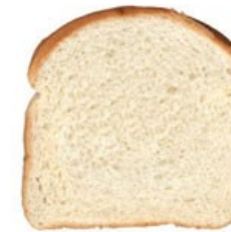


Buněčný metabolismus

©Biochemický ústav LF MU 2018 (JG, JD)

Biochemie

- Věda o chemických složkách živých buněk a o reakcích a procesech, které se tyto složky zúčastní.
- Věda o životě na molekulové úrovni.



Proteins	Carbohydrates	Lipids	Water
			
			

Metabolismus

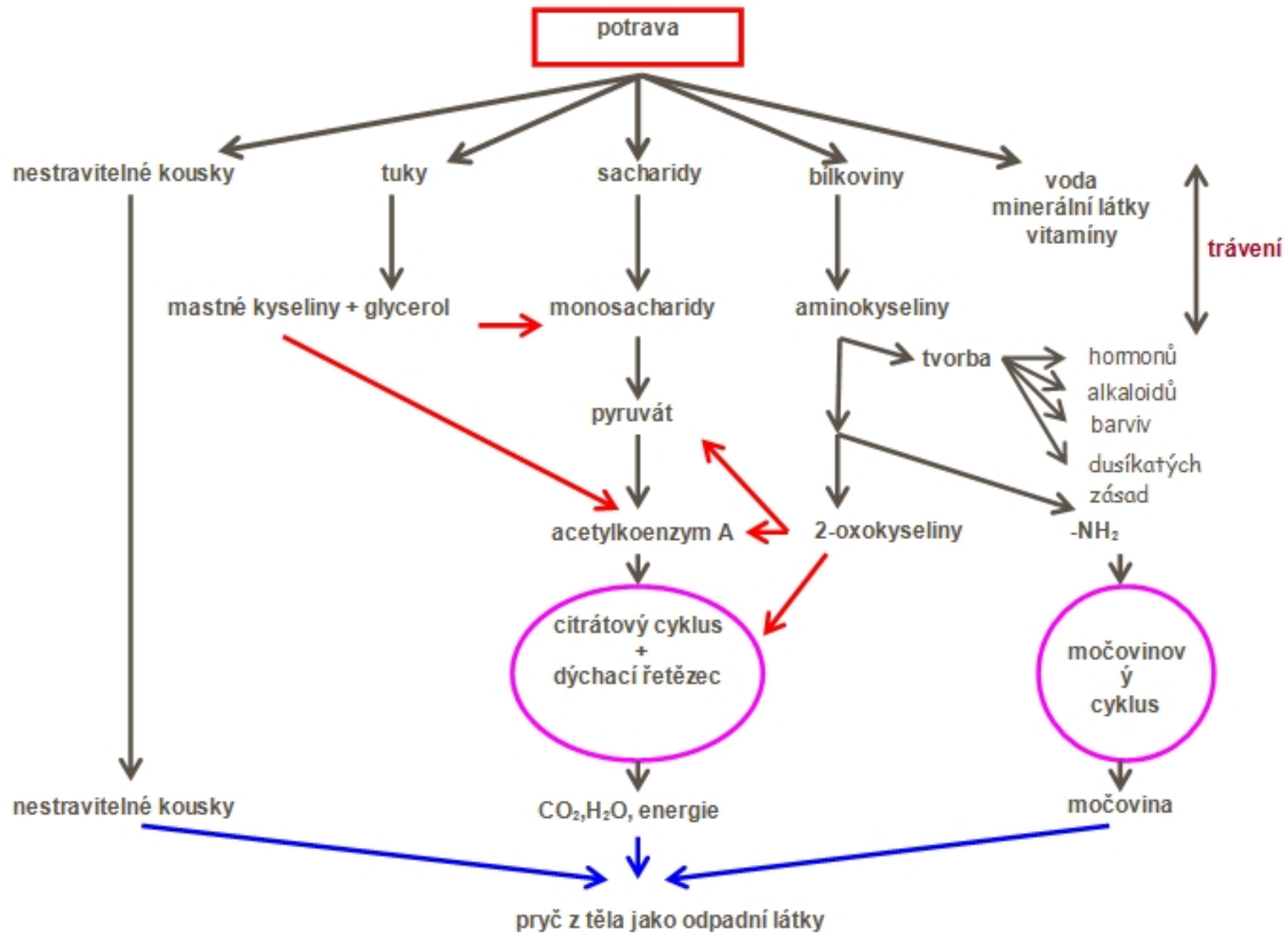
- *meta* – přes, *balló* – házím = látková výměna
- Je to soubor všech enzymových (metabolických) reakcí, při nichž živý organismus využívá a produkuje energii.
- Živý organismus vyžaduje neustálý přísun energie pro tvorbu a obnovu stavebního materiálu.

Význam metabolismu

- Zajištění energie – děje katabolické (degradační, exergonní reakce).
- Zajištění syntézy molekul – děje anabolické (syntetické, endergonní reakce).
- Katabolické a anabolické děje jsou na sobě závislé.

Metabolismus člověka

- Proč přijímáme potravu?
 - Je to zdroj energie
- Jmenujte základní živiny.
 - Bílkoviny
 - Tuky
 - Cukry
- Energie obsažená v živinách se během metabolismu přeměňuje na energii využitelnou pro buněčné procesy.
- Jak probíhá přeměna živin na energii potřebnou pro buněčné procesy?
 - Oxidace většiny živin na CO_2
 - Dehydrogenace a navázání vodíku na redukční kofaktory FAD a NAD^+
 - Reoxidace kofaktorů v dýchacím řetězci
 - Vznik ATP – využito pro anabolické pochody



Stálost vnitřního prostředí

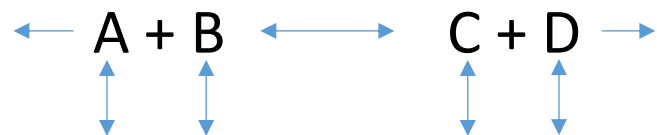
- Rovnováha mezi katabolismem a anabolismem.
- Rovnovážný stav je dán rovnovážnou konstantou K

...koncentrace produktů

...koncentrace reaktantů

$$K = \frac{\text{---}}{\text{---}}$$

- Pro živé organismy je typická nerovnováha.



- Ustálený stav = steady state je stavem s nejvyšší termodynamickou účinností a udržuje se neustálou regulací aktivity klíčových enzymů.

Živý organismus je tedy otevřený systém

- trvale přijímá živiny s vysokou entalpií (H – energie) a nízkou entropií (S – uspořádanost systému = složité struktury).
- živiny přeměňuje na odpadní produkty s nízkou enthalpií a vysokou entropií (= jednoduché struktury).
- Gibbsova energie uvolněná při těchto procesech udržuje v běhu biochemické pochody a zajišťuje vysoce organizovanou buněčnou strukturu.
- část energie se přemění na využitelnou formu, část na teplo, které je pro organismus nevyužitelné.

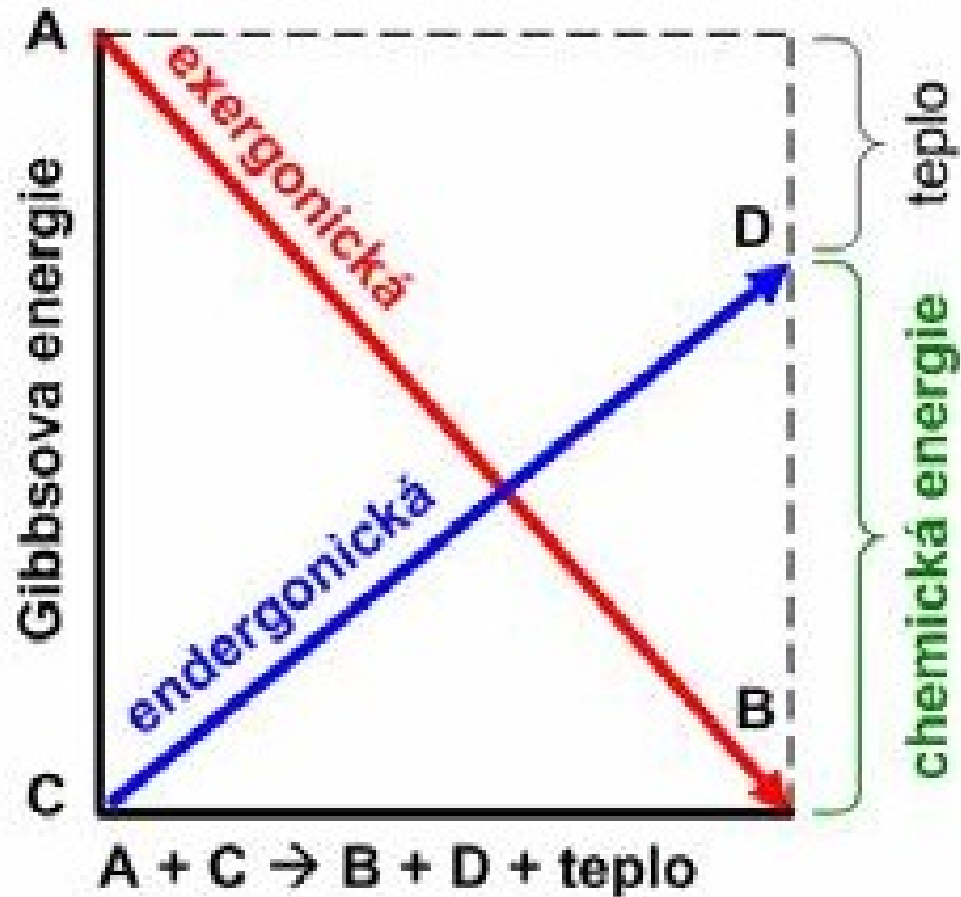
Exergonní děje

- Gibbsova energie se uvolňuje, $\Delta G < 0$.
- Uhlíkaté sloučeniny s vysokým obsahem vodíku.
- Spojené s přeměnou složitějších struktur na jednoduché produkty.
- Katabolické děje.
- Samovolné děje.

Endergonní děje

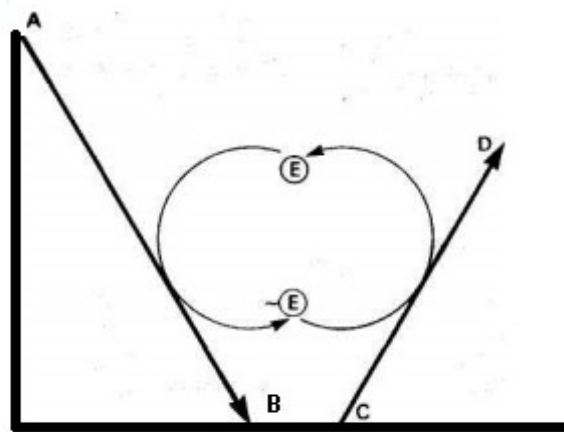
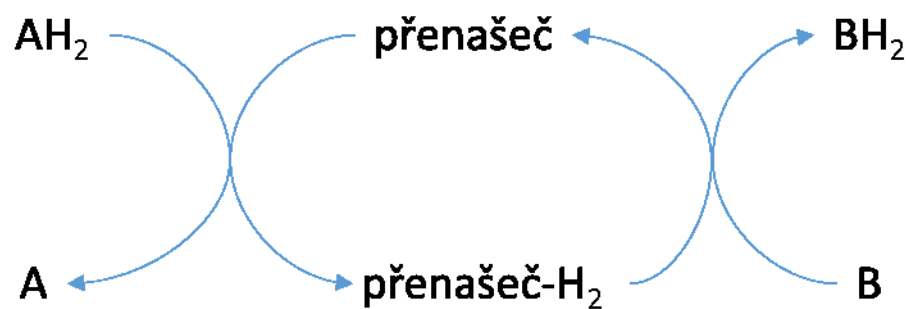
- Gibbsova energie se spotřebovává, $\Delta G > 0$.
- Jednoduché sloučeniny z nichž vznikají složitější molekuly.
- Anabolické děje.
- Mohou probíhat jedině ve spřažení s exergonickými reakcemi.

Spřažení exergonické a endergonické reakce



Přeměna látky A na látku B probíhá za uvolnění energie a je spřažena s reakcí, ve které se uvolněná energie spotřebovává k přeměně látky C na látku D.

Spřažení exergonické a endergonické reakce

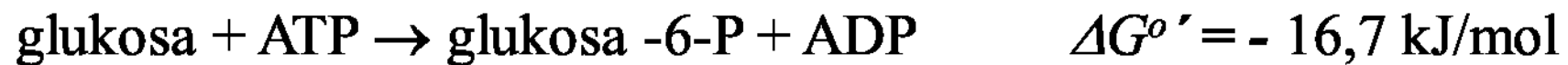
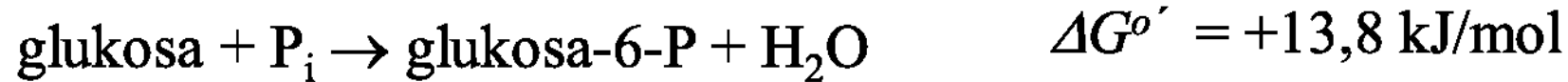


- Spřažení dehydrogenačních a hydrogenačních reakcí pomocí přenašeče

- Přenos Gibbsovy energie z exergonické na endergonickou reakci pomocí vysokoenergetického intermediátu ($\sim E$)

Spřažení za účasti vysokoenergetické sloučeniny

- Nejčastěji je jako vysokoenergetický intermediát využíváno ATP.
- Při spřažení dochází k přenosu fosforylové skupiny $-\text{PO}_3^{2-}$ na jiné látky.
- Příklad:
 - Tvorba glukóza-6-fosfátu (první rce glykolýzy)



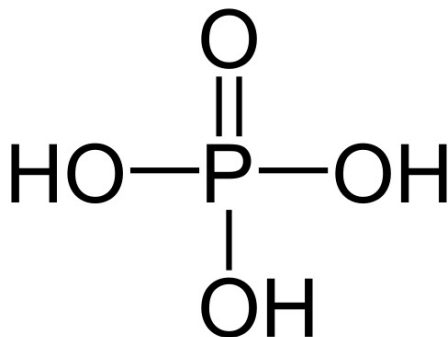
$-\text{PO}_3^{2-}$ je pomocí enzymu kinázy přenášen z ATP na glukózu.

Vysokoenergetická sloučenina = Energicky bohatá sloučenina = Makroergní sloučenina

- Sloučenina, která hydrolytickým štěpením své vazby poskytne přibližně stejnou nebo větší energii než je ΔG° pro hydrolýzu ATP.



- Nejčastěji se jedná o funkční deriváty kyseliny fosforečné H_3PO_4 .



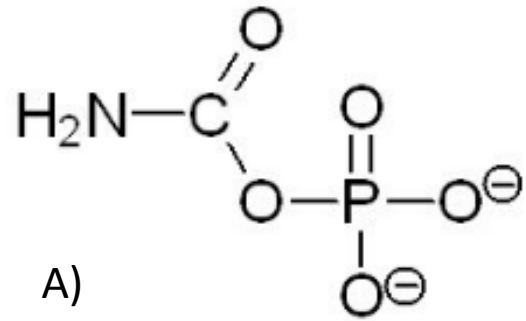
Vysokoenergetické sloučeniny

- Deriváty kyseliny fosforečné s:
 - ✓ Enolesterovou vazbou
 - ✓ Amidovou vazbou
 - ✓ Fosfoanhydridovou vazbou
- **Estery kyseliny fosforečné nejsou makroergní sloučeniny!**

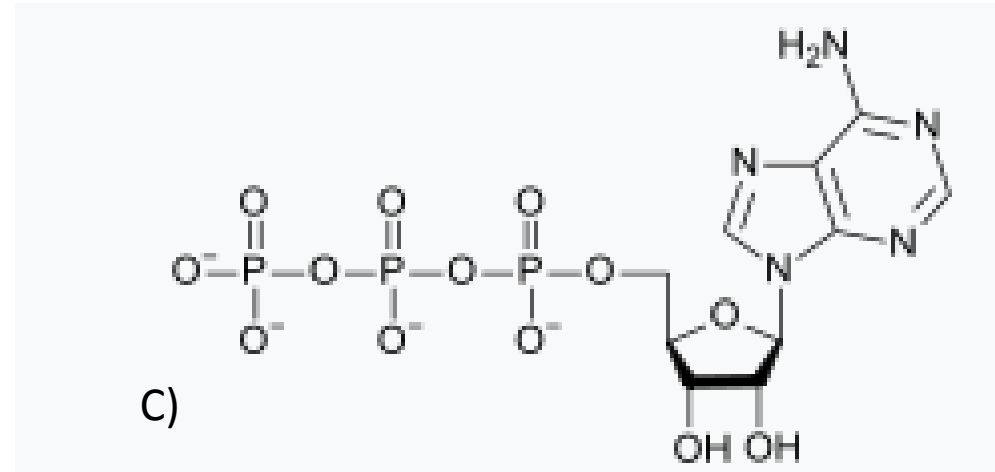
Makroergní sloučeniny

• Fosfoenolpyruvát	-61,9 kJ/mol	enolfosfát
• Karbamoylfosfát	-51,4 kJ/mol	anhydrid
• 1,3-bisfosfoglycerát	-49,3 kJ/mol	anhydrid
• Kreatinfosfát	-43,1 kJ/mol	amid
• ATP → AMP + P _{Pi}	-32,2 kJ/mol	anhydrid
• ATP → ADP + P _i	-30,5 kJ/mol	anhydrid
• Glukóza-6-fosfát	-13,8 kJ/mol	} Estery kyseliny fosforečné nejsou makroergní sloučeniny!
• Glycerol-3-fosfát	-9,2 kJ/mol	

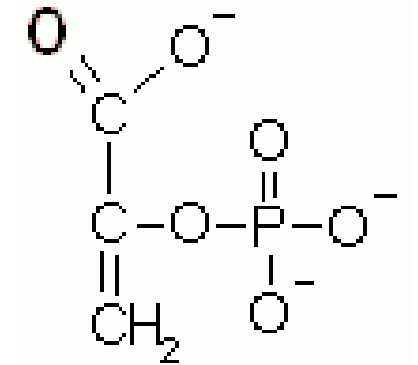
Makroergní sloučeniny vzorce



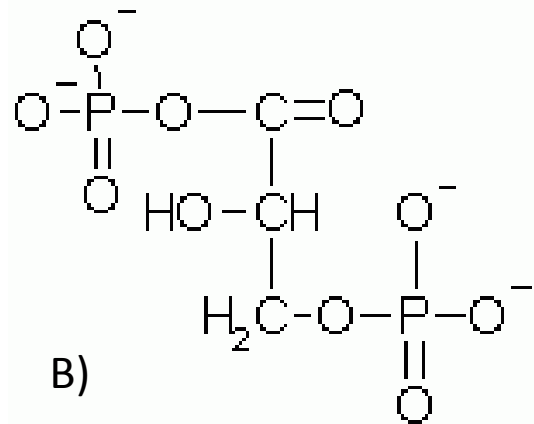
A)



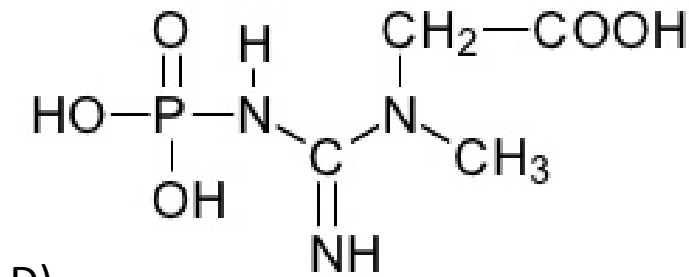
C)



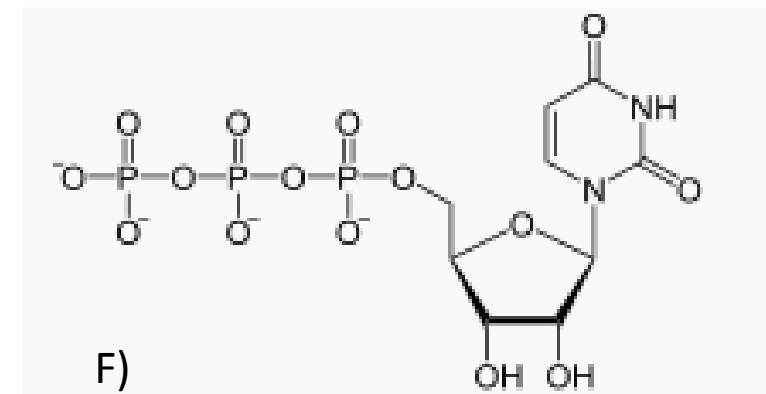
E)



B)



D)



F)

ATP v buňce

- ATP je univerzální energetické platidlo.
- Životnost ATP v buňce je přibližně 2 minuty a musí být stále doplňováno.
- Okamžitý obsah ATP v těle je asi 100 g.
- Denně je produkováno 60–70 kg.
- Adenylátkináza udržuje rovnováhu mezi ATP, ADP a AMP

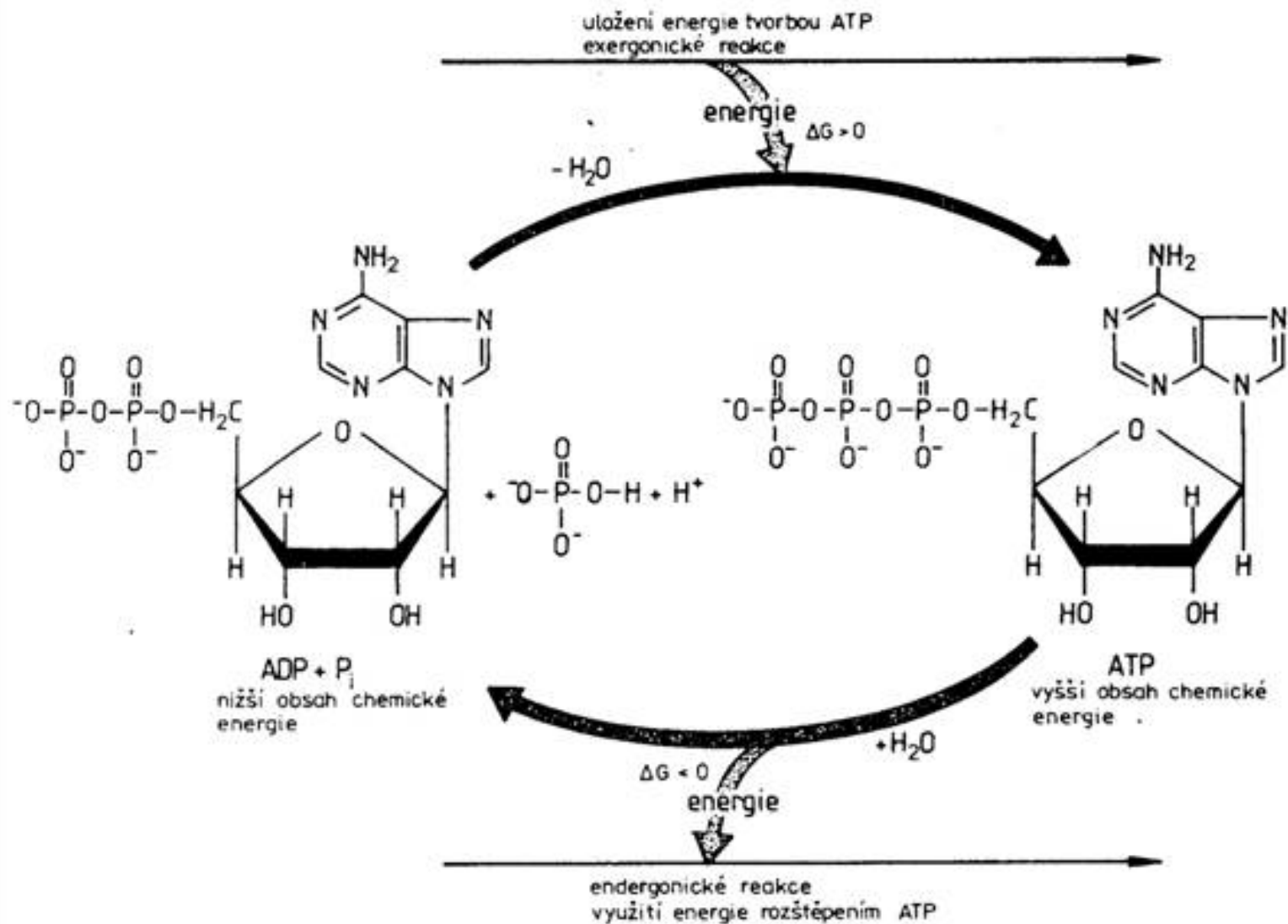


- Ve zdravé buňce poměr $[\text{ATP}]/[\text{ADP}] = 5\text{--}200$

$$\text{Energetický náboj buňky} = \frac{[\text{ATP}] + \frac{1}{2}[\text{ADP}]}{[\text{ATP}] + [\text{ADP}] + [\text{AMP}]}$$

- Energetický náboj buňky klesne k nule, buňka zaniká!

Tvorba a štěpení ATP na ADP



Regulace metabolismu

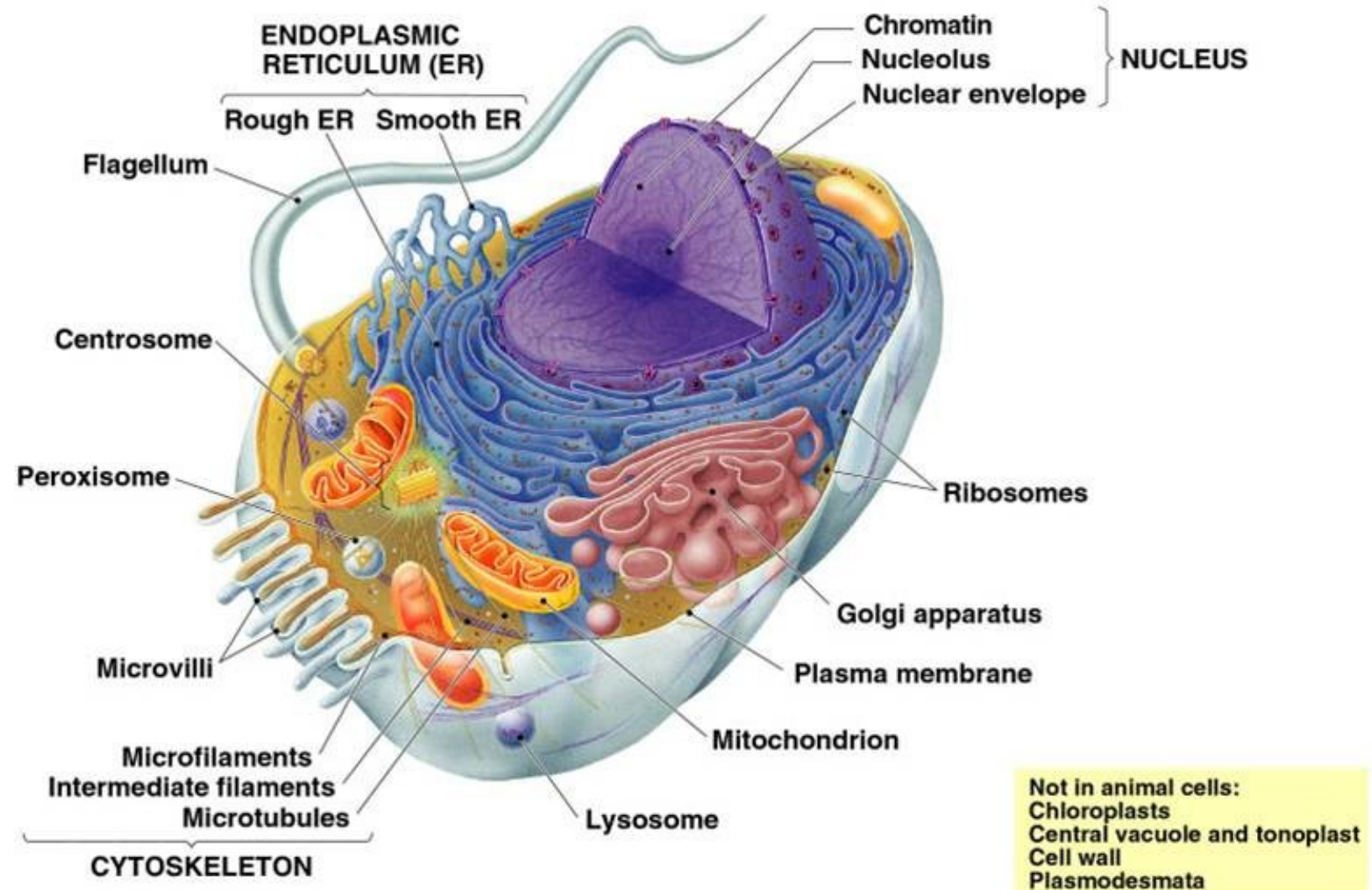
- Probíhá na několika úrovních:
 - regulace aktivity enzymů
(allosterické vlivy, inhibice produktem, dostupnost substrátu)
 - kovalentní modifikace enzymů
(fosforylace)
 - regulace množství enzymů
(proteosyntéza a degradace)
 - kompartmentace a orgánová specializace
 - hormonální regulace

Kompartimentace metabolických dějů v buňce

Kompartimentace buňky

- Je rozdělení buňky do jednotlivých samostatných oddílů.
- Umožňuje:
 - Průběh protichůdných metabolických drah (β -oxidace MK a syntéza MK)
 - Udržení vysoké lokální koncentrace komponent v kompartmentu (samovolná difúze, čím více substrátu, tím je enzym více nasycen substrátem, tím rychleji proběhne reakce)
 - Regulaci metabolických drah, které se odehrávají v různých kompartmentech (syntéza močoviny mitochondrie/cytozol)
 - Ochrana buňky před „agresivním“ obsahem kompartmentu (lysozomální enzymy)
 - Ochrana před působením nepříznivých sil okolního prostředí

Živočišná buňka

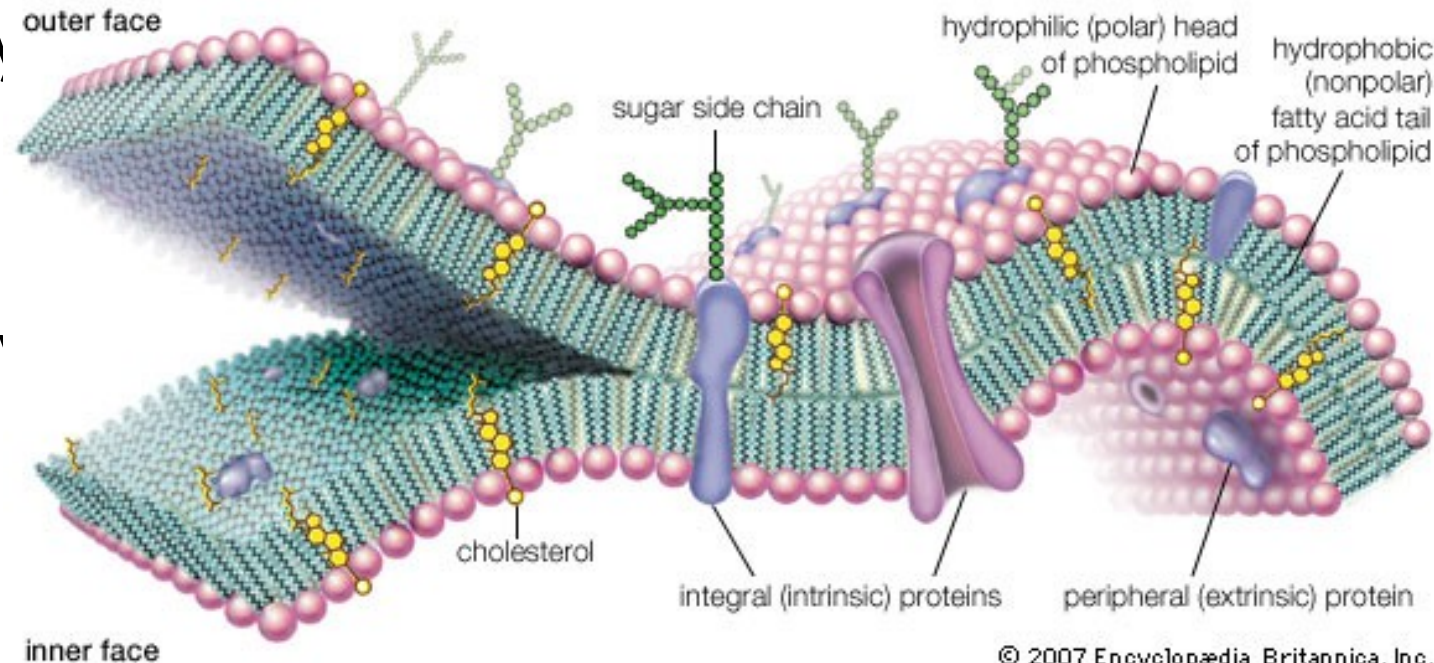


Buněčné kompartmenty

- Organely v buňce jsou obklopeny membránami, které oddělují vnitřní prostředí organely od cytosolu.
- V membránách se nachází transportní bílkoviny a receptory, které regulují obsah přicházejících a odcházejících látek a udržují tak stálé složení vnitřního prostředí organely.
- Každá organela tak má charakteristické vnitřní prostředí a je vybavena pro určité metabolické pochody.
- V různých typech buněk může být zastoupení látek v organelách různé.

Cytoplazmatická membrána

- Ohraničuje cytoplazmu od extracelulární tekutiny a okolních buněk
- Zajišťuje spojení s okolím – v
- Semipermeabilní charakter
- Složení membrány:
 - Fosfolipidová dvoj
 - Bílkoviny
 - Sacharidy
 - Cholesterol

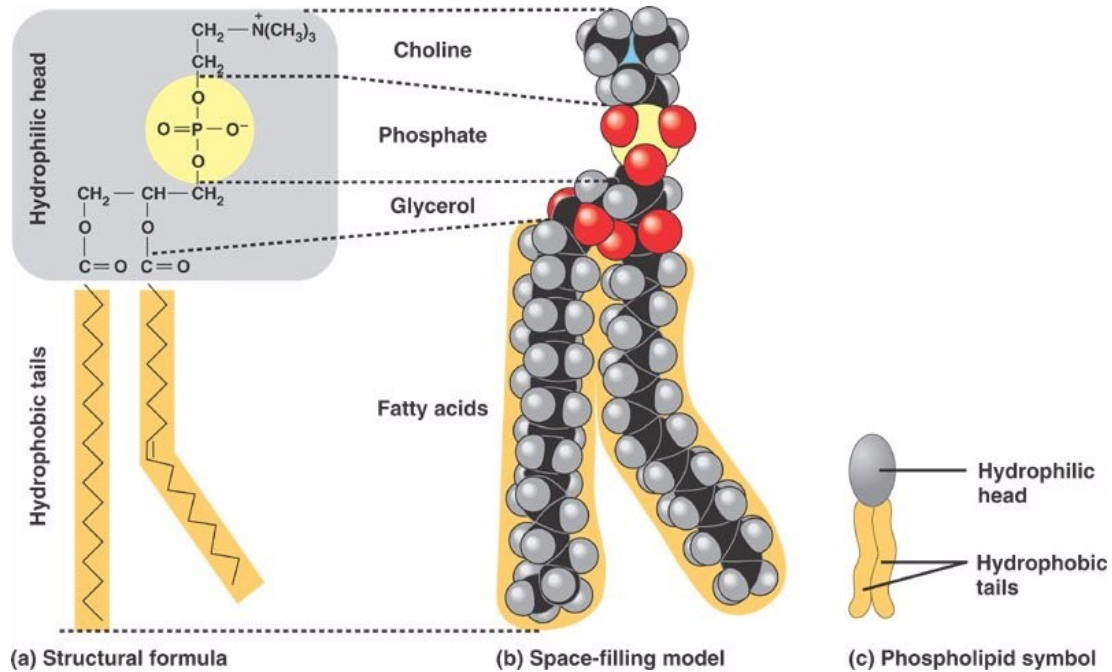


Fluidně-mozaikový model: dvojvrstva fosfolipidů, v níž jsou zabudovány membránové proteiny.

Polární „hlavy“ fosfolipidů jsou vystaveny na obou površích membrány, nepolární zbytky mastných kyselin jsou orientovány do vnitřní části membrány.

Fosfolipidy

- Charakter tenzidu (polárně/nepolární)

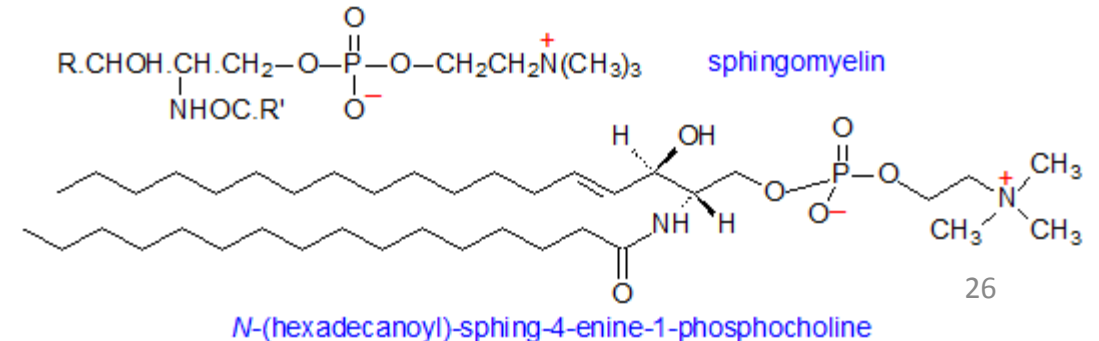


- Glycerolfosfolipidy

- Fosfatidylcholin = lecitin
- Fosfatidylserin
- Fosfatidylinositol
- Fosfatidylethanolamin

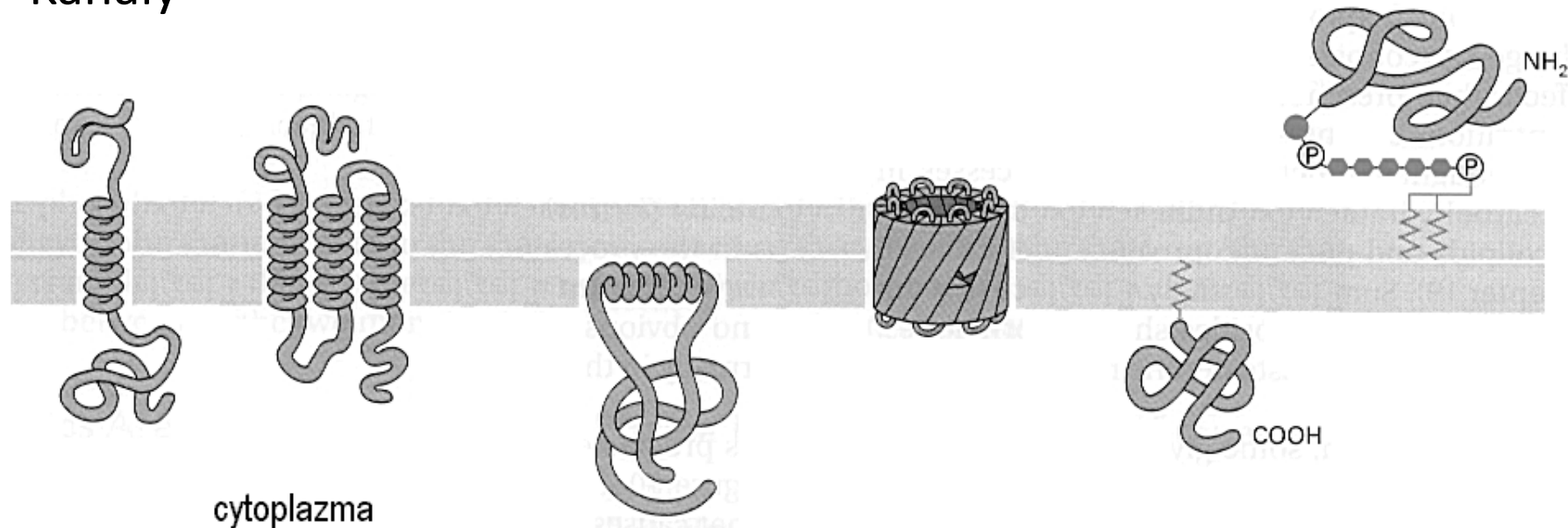
- Sfingolipidy

- Sfingomyelin



Proteiny v membránách

- Funkce membránových proteinů
 - Enzymy
 - Transportéry
 - Receptory
 - Kanály



Transport přes buněčné membrány

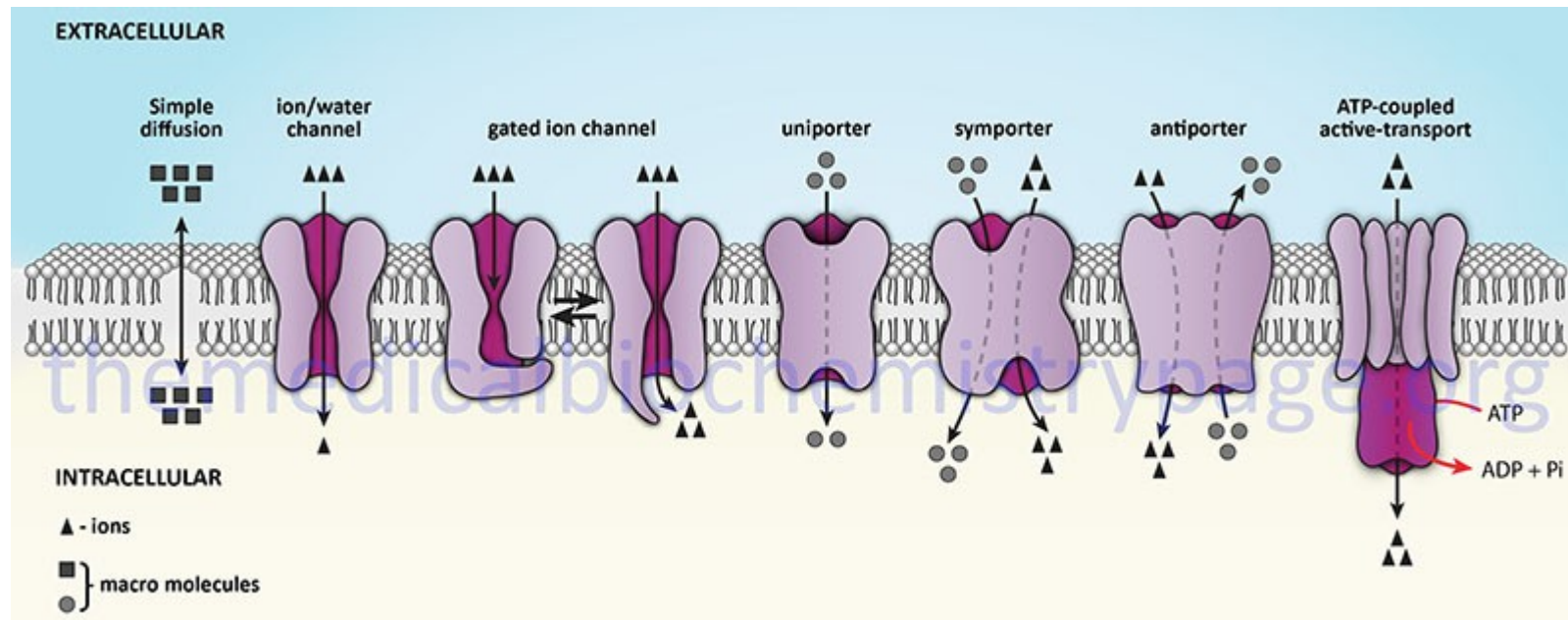
- Mechanismy transportů jsou závislé na povaze látek, které mají být přes membrány přenášeny (polární/nepolární látky)
- Transportní mechanismy:
 - Specifické
 - Nespecifické
- Dělení dle potřeby energie:
 - Pasivní
 - Aktivní

Membránový transport

I. Nespecifický transport
(prostá difuze)

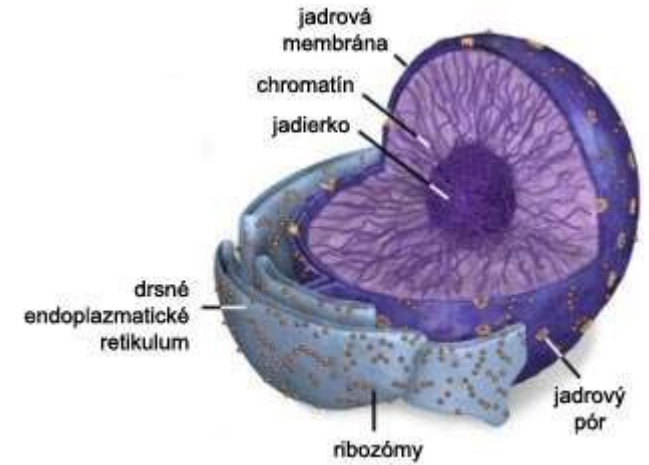
II. Přenašečový transport
(pasivní, aktivní)

III. Endocytóza
Exocytóza



Jádro

- Největší subcelulární organela.
- Obsahuje jadérko.
- Jaderný obal se skládá ze dvou membrán, v nichž jsou jaderné póry.
- Pomocí pórů se do jádra dostávají proteiny syntetizované v cytoplasmě a opačným směrem RNA a ribosomy.
- Vnější membrána navazuje na ER.
- Jádro obsahuje hlavně chromatin (DNA + bílkoviny histony).

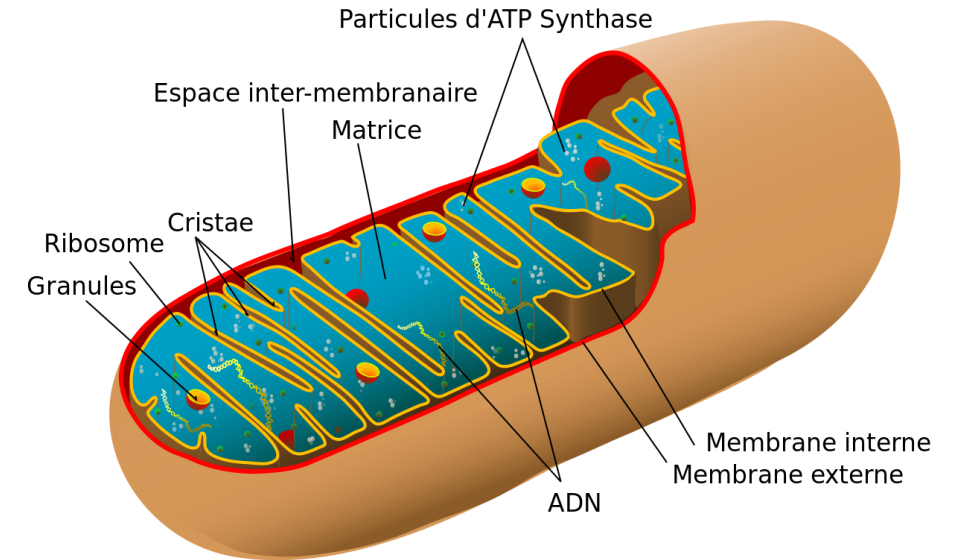


Jádro	replikace DNA, transkripce a posttranskripční úpravy mRNA a tRNA
-------	---

Jadérko	syntéza rRNA a ribosomů
---------	-------------------------

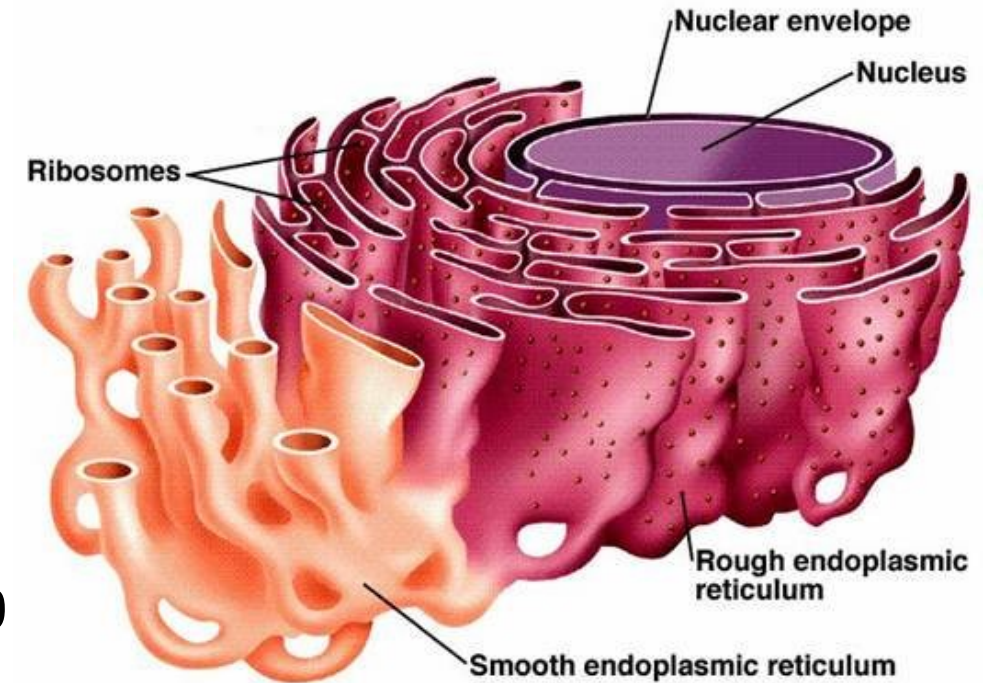
Mitochondrie

- **Vnější membrána:**
 - dobře propustná pro většinu molekul
 - obsahuje bílkovinu porin, která tvoří propustné póry
- **Vnitřní membrána:**
 - velmi nepropustná
 - obsahuje řadu bílkovinných transportérů a enzymy a kofaktory dýchacího řetězce,
 - ATP-asa syntetizující ATP
- **Matrix:**
 - citrátový cyklus
 - β -oxidace
 - replikace DNA
 - proteosyntéza (13 proteinů dýchacího řetězce a oxidační fosforylace)
 - v játrech část močovinového cyklu, některé transaminace, oxidační dekarboxylace pyruvátu ad.
- Mitochondrie se mohou dělit
- Mitochondriální DNA – cirkulární, méně než 1% buněčné DNA, celkem 37 genů, pouze 13 kóduje bílkovin



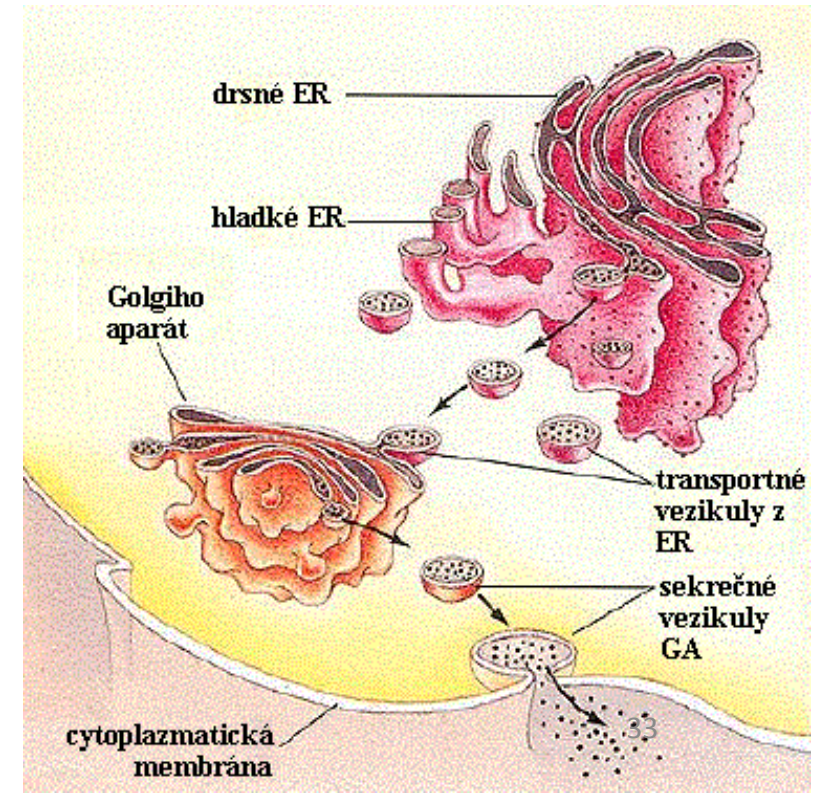
Endoplazmatické retikulum

- Síť membránových tubulů a vezikulů
- Hladké ER:
 - syntéza triacylglycerolů
 - desaturace a elongace mastných kyselin
 - metabolismus cizorodých látek pomocí P450
 - metabolismus steroidních hormonů
- Hrubé ER
 - spojené s ribosomy
 - posttranslační úprava bílkovin a jejich transport do dalších částí buňky



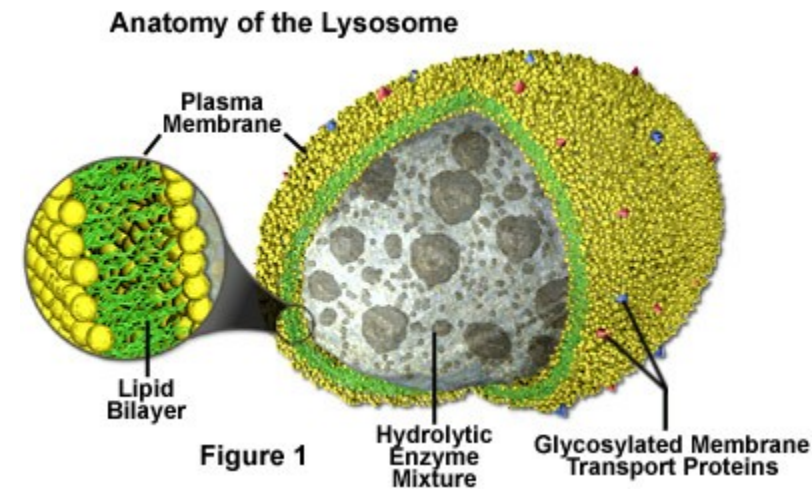
Golgiho komplex

- Membránové váčky navazující na ER
 - Cis-Golgi – přivrácené k jádru
 - Trans-Golgi – přivrácené směrem k plazmatické membráně
- Posttranslační modifikace proteinů



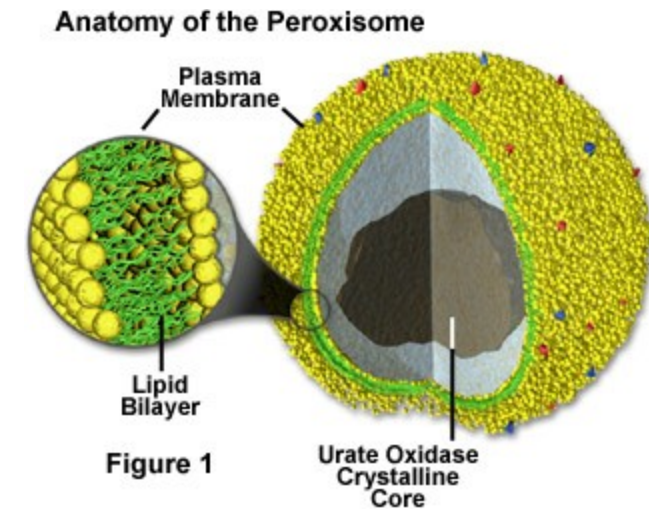
Lyzozom

- Intracelulární organely zodpovědné za buněčné trávení.
- Jednoduchá membrána zabraňuje úniku lyzozomálních enzymů do cytoplazmy.
- Rozkládá látky přijaté endocytosou, pinocytosou, fagocytosou nebo autofagií.
- Obsahují hydrolytické enzymy (nukleasy, fosfatasy, glykosidasy, esterasy, proteasy).
- Štěpí složité molekuly na jednoduché produkty, které se vrací do cytoplazmy.
- pH v lyzosomech je kolem 5,5.



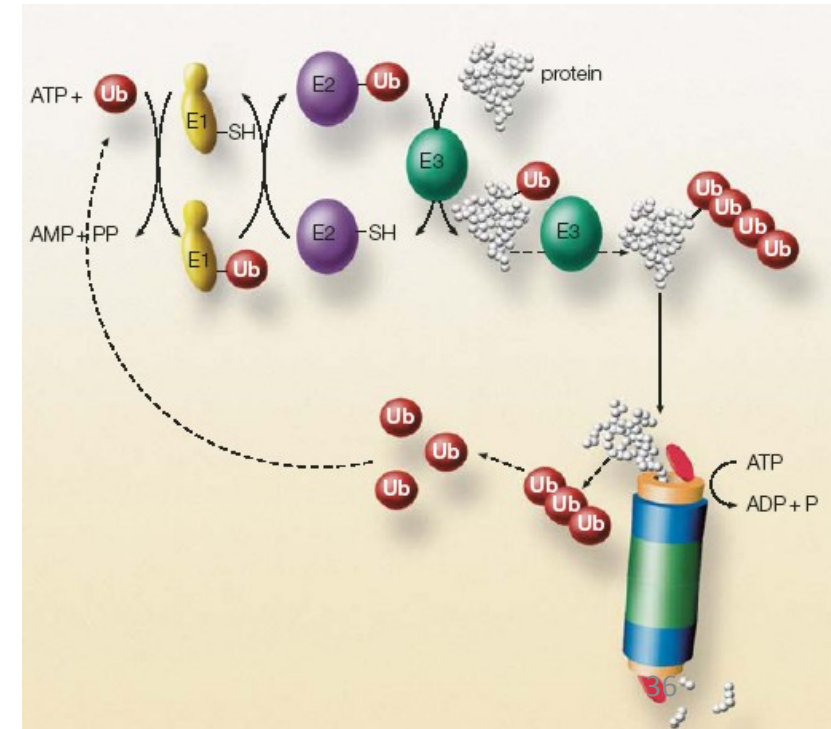
Peroxisom

- Velikostí se podobají lyzozomům, mají jednoduchou membránu.
- Využívají molekulární kyslík k oxidačním reakcím.
- Odbourávají delší mastné kyseliny (>20 C) na kratší MK.
- Metabolizují cholesterol na žlučové kyseliny.
- Syntetizují plazmalogeny.
- Při jejich metabolismu vzniká H_2O_2 , který je štěpen pomocí enzymů katalasy a peroxidasy.
- Mohou se dělit.



Proteazom

- Proteinový útvar cylindrického charakteru.
- Degradace nepotřebných nebo nefunkčních proteinů.
- Degradace probíhá pomocí proteáz, které štěpí proteiny na kratší peptidy.
- Před degradací „polibek smrti“ ubiquitinem.



Cytozol

- Největší oddíl v buňce.
- Charakter vodného gelu s mnoha rozpuštěnými látkami.
- Obsahuje celou řadu enzymů a dalších proteinů.
- V cytosolu probíhá řada chemických pochodů:
 - první kroky metabolismu molekul vstupujících do buňky
 - metabolismus glukózy
 - syntéza proteinů
 - Syntéza MK
 - Část ureosyntetického cyklu

Kompartment	Metabolické děje
Cytoplazmatická membrána	Transport, výměna látek s okolím
Cytozol	Glykolýza, syntéza MK, část glukoneogeneze, metabolismus glykogenu, část ureosyntetického cyklu, část syntézy hemu, aj.
Mitochondrie	Dýchací řetězec, β -oxidace MK, citrátový cyklus, část syntézy hemu, část ureosyntetického cyklu, syntéza ketonových látek, částečná syntéza DNA, částečná transkripce a replikace
Jádro	Transkripce, replikace nebo-li syntéza DNA, RNA
Jadérko	Syntéza a úprava rRNA
Drsné ER	Posttranslační modifikace proteinů, syntéza proteinů
Hladké ER	Syntéza fosfolipidů a TAG, část syntézy cholesterolu, syntéza steroidních hormonů, metabolismus cizorodých látek
Golgiho aparát	Zrání proteinů – modifikace proteinů (sulfatace, fosforylace, glykosylace)
Lyzozom	Enzymatické odbourávání makromolekul a buněčných organel = intracelulární trávení
Proteazom	Degradace nepotřebných, nefunkčních a nebo špatně sbalených proteinů
Peroxisom	Odbourání delších MK na kratší MK, přeměna cholesterolu na žlučové kyseliny, syntéza plazmalogenů, metabolismus peroxidu vodíku