

Chemické reakce v metabolismu

Náplň podkapitoly

1. Nejvýznamnější chemické reakce v metabolismu
2. Základy regulace metabolických drah

Nejvýznamnější chemické reakce v metabolismu

Metabolické dráhy lidského organismu tvoří **rozsáhlou síť** propojených reakcí, které často sdílejí **společné meziprodukty**. Chemické přeměny jednotlivých látek obvykle třídíme podle určitého obecného mechanismu společného pro všechny látky podstupující danou reakci. Například u **dekarboxylace** se jedná o **odštěpení CO₂ z karboxylové skupiny**, přičemž substrátem mohou být různé **karboxylové kyseliny**.

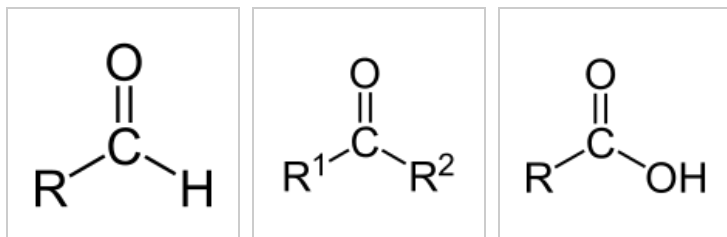
Alkoholy, karbonylové sloučeniny a karboxylové kyseliny

Alkoholy, karbonylové sloučeniny a karboxylové kyseliny patří mezi významné substráty mnoha reakcí metabolických drah organismů.

Alkoholy obsahují funkční skupinu **–OH**. Podle počtu OH skupin v molekule mohou být alkoholy *jedno-*, *dvou-* nebo *vícesytné*. Dále podle toho, na jaký atom uhlíku se –OH skupina váže, rozlišujeme *primární*, *sekundární* a *terciární* alkoholy.

Primární	$R-CH-OH$
Sekundární	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ C-H \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} OH$
Terciární	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ R_2 \\ \diagup \\ R_3 \end{array} OH$

Aldehydy s **ketony** tvoří skupinu **karbonylových** sloučenin. Funkční skupinou aldehydů je skupina **–CHO**, u ketonů **–C=O**. Z této skupiny látek jsou pravděpodobně nejvýznamnějšími substráty reakcí **karboxylové kyseliny, charakterizované přítomností funkční skupiny –COOH, a jejich deriváty**.



aldehydová skupina

ketonová skupina

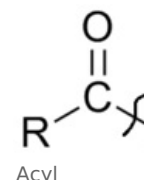
karboxylová skupina

Významné reakce alkoholů, aldehydů a karboxylových kyselin

1. Tvorba aniontů a acylů odvozených od karboxylových kyselin
2. Dehydrogenace a hydrogenace (oxidace a redukce)
3. Esterifikace

Tvorba aniontů a acylů odvozených od karboxylových kyselin

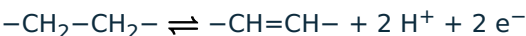
Karboxylová skupina je schopna **disociace**, přičemž míru disociace pro jednotlivé kyseliny udává **disociační konstanta**. Karboxylové kyseliny patří mezi kyseliny **slabé**, což znamená, že jejich disociace je jen parciální. Z kyseliny tak vzniká **anion** (skupina **–COO[–]**). Po odštěpení celé –OH skupiny z karboxylové skupiny vzniká její **acyl**.



Dehydrogenace a hydrogenace (oxidace a redukce)

Během chemické reakce, **dehydrogenace**, dochází k **odstranění –H z molekuly**. Získaný vodík, můžeme následně využít při **tvorbě protonového gradientu v mitochondriích** a k **zisku energie** (ATP). **Vnesení vodíku** do molekuly se nazývá **hydrogenace**. V organismu se dehydrogenace a hydrogenace vyskytují například v těchto pochodech:

Oxidace jednoduchých vazeb na vazby dvojné



Tyto reakce se vyskytují například v **Krebsově cyklu**, při **β-oxidaci mastných kyselin** či **desaturačních reakcích**, které mají za cíl syntézu nenasycených MK.

Vzájemné přeměny alkoholů, aldehydů / ketonů a karboxylových kyselin

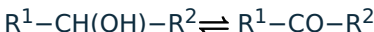
Alkoholy, karbonylové sloučeniny a karboxylové kyseliny **tvorí řadu** vzájemně se lišící stupněm oxidace / redukce.

Obecné schéma jejich vzájemné přeměny je následující (směrem ke karbonylové sloučenině a karboxylové kyselině probíhá oxidace, směrem opačným redukce):

- **Primární alkohol ⇌ aldehyd ⇌ karboxylová kyselina**



- **Sekundární alkohol ⇌ keton**



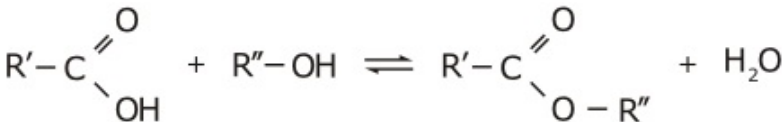
- **Terciární alkohol**

„Mírná“ oxidace neprobíhá (lze oxidovat až za současného štěpení uhlíkového řetězce).

Jako příklad oxidace nám může posloužit vznik **dihydroxyacetonfosfátu** (DHA-P) z **glycerol-3-fosfátu** (kofaktorem je **FAD**), přes který vstupuje glycerol dle aktuálních potřeb organismu do glykolýzy či do glukoneogeneze.

Esterifikace

Esterifikace je reakce **karboxylové kyseliny s alkoholem**, při které vzniká **ester** a **voda**:



Nejvýznamnější karboxylové kyseliny, jejich anionty a acyly

Nasycené monokarboxylové kyseliny

C	Systematický název	Triviální název	Latinský název	Acyl	Anion
1	metanová	mravenčí	<i>ac. formicum</i>	formyl	formiát
2	etanová	octová	<i>ac. aceticum</i>	acetyl	acetát
3	propanová	propionová	<i>ac. propionicum</i>	propionyl	propionát
4	butanová	máselná	<i>ac. butyricum</i>	butyryl	butyrát
5	pentanová	valérová	<i>ac. valericum</i>	valeryl	valerát
12	dodekanová	laurová	<i>ac. lauricum</i>	lauryl	laurát
16	hexadekanová	palmitová	<i>ac. palmiticum</i>	palmitoyl	palmitát
18	oktadekanová	stearová	<i>ac. stearicum</i>	stearoyl	stearát

Nasycené dikarboxylové kyseliny

C	Systematický název	Triviální název	Latinský název	Acyl	Anion
2	etandiová	štavelová	<i>ac. oxalicum</i>	oxalyl	oxalát
3	propandiová	malonová	<i>ac. malonicum</i>	malonyl	malonát
4	butandiová	jantarová	<i>ac. succinicum</i>	sukcinyl	sukcinát
5	pentandiová	glutarová	<i>ac. glutaricum</i>	glutaryl	glutarát
6	hexandiová	adipová	<i>ac. adipicum</i>	adipoyl	adipát

Nenasycené monokarboxylové kyseliny

C	Systematický název	Triviální název	Latinský název	Acyl	Anion
18:1	<i>cis</i> -oktadec-9-enová	olejová	<i>ac. oleicum</i>	oleoyl	oleát
18:2 (ω-6)	<i>cis, cis</i> -oktadeka-9,12-dienová	linolová	<i>ac. linoleicum</i>	linoloyl	linolát
18:3 (ω-3)	<i>cis, cis, cis</i> -oktadeka-9,12,15-trienová	linolenová	<i>ac. linolenicum</i>	linolenoyl	linolenát
20:4 (ω-6)	<i>cis, cis, cis, cis</i> -eikosa-5,8,11,14-tetraenová	arachidonová	<i>ac. arachidonicum</i>	arachidonoyl	arachidonát

Nenasycené dikarboxylové kyseliny

C	Systematický název	Triviální název	Latinský název	Acyl	Anion
4	<i>cis</i> -butendiová	maleinová	<i>ac. maleicum</i>	maleinyl	maleinát
4	<i>trans</i> -butendiová	fumarová	<i>ac. fumaricum</i>	fumaroyl	fumarát

Deriváty karboxylových kyselin

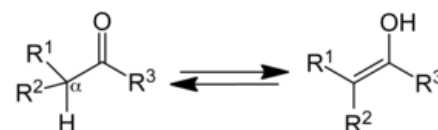
C	Systematický název	Triviální název	Latinský název	Acyl	Anion
3	2-oxopropanová	pyrohroznová	<i>ac. pyruvicum</i>	pyruvyl	pyruvát
3	2-hydroxypropanová	mléčná	<i>ac. lacticum</i>	laktolyl	laktát
4	3-oxobutanová	acetoctová		acetoacetyl	acetoacetát
4	3-hydroxybutanová	β-hydroxymásečná			β-hydroxybutyrát
4	2-hydroxybutandiová	jablečná	<i>ac. malicum</i>	maloyl	malát
4	2-oxobutandiová	oxaloctová			oxalacetát
5	2-oxopentandiová	α-ketoglutarová		α-ketoglutaryl	α-ketoglutarát
6	2-hydroxypropan-1,2,3-trikarboxylová	citrónová	<i>ac. citricum</i>		citrát

Hydroxykyseliny a ketokyseliny

Hydroxykyseliny kromě skupiny –COOH obsahují i –OH skupinu nahrazující jeden –H. **Ketokyseliny** čili **oxokyseliny** obsahují v molekule kromě skupiny –COOH i skupinu =O nahrazující jeden –H. Jejich vzájemná přeměna je v metabolických drahách relativně běžná.

Jako příklad poslouží v metabolismu relativně častá **keto-enol tautomerie**. Dochází při ní k přeměně dvou forem organických sloučenin:

- *ketoforma* (či také *oxoforma*) obsahuje dvojnou vazbou vázaný kyslík jako skupinu =O,
- *enolforma*, která obsahuje dvojnou vazbu mezi uhlíky a na jeden z nich se váže –OH skupina (tj. obsahuje strukturu R¹–CH=C(OH)–R²).



Vzájemná přeměna obou forem představuje **migraci atomu vodíku** či protonu, provázenou **prohozením jednoduché vazby** a k ní přiléhající **vazby dvojné**.

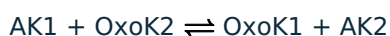
Aminokyseliny a oxokyseliny

Aminokyseliny a oxokyseliny představují **substituční deriváty karboxylových kyselin**. Aminokyseliny obsahují v molekule kromě –COOH skupiny i skupinu –NH₂, oxokyseliny skupinu =O. Jejich vzájemné přeměny jsou v organismu časté, dochází při nich např. k **záměně –NH₂ skupiny za skupinu =O** a naopak.

K těmto přeměnám dochází především při dvou dějích:

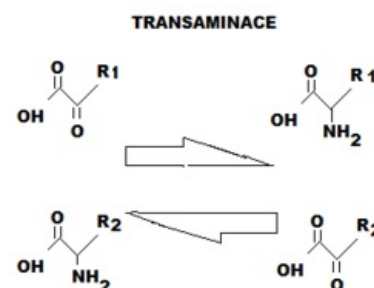
Transaminace

Při této reakci je aminokyselina donorem –NH₂ skupiny pro oxokyselinu. Z příslušné oxokyseliny vzniká aminokyselina a původní aminokyselina se stává oxokyselinou:



Oxidační deaminace

Jedná se o vznik oxokyseliny z aminokyseliny **odstraněním –NH₂ skupiny**, jež se uvolňuje jako **amoniak (NH₃)**. Oxidační deaminace patří k významným reakcím, skrze které zahajují aminokyseliny proces svého **odbourávání**. V lidském těle probíhají zejména v **játrech** a uvolněný amoniak se odbourává při **syntéze močoviny**. Uvedenou reakci katalyzuje především glutamátdehydrogenáza.



Dekarboxylace a karboxylace

Při **dekarboxylaci** dochází k **odstranění karboxylové skupiny**, která se uvolní v podobě molekuly CO_2 a je nahrazena protonem. Jsou významné např. pro

- přeměny aminokyselin na **biogenní aminy** (např. při syntéze mnoha neurotransmiterů),
- dehydrogenace 2-ketokyselin – pyruvátdehydrogenázová reakce a dvě reakce Krebsova cyklu.

Karboxylace je reakce opačná, dochází při ní k **vnesení $-\text{COOH}$ skupiny** do molekuly. Vyskytuje se například při

- syntéze mastných kyselin,
- glukoneogenezi.

Základy regulace metabolických drah

Regulační reakce konkrétní metabolické dráhy je obvykle lokalizována na jejím začátku – typicky to bývá **první ireverzibilní krok**. Důvodem je **omezit plýtvání** zdrojů a zbytečnou produkci meziproduktů, k níž by docházelo, kdyby se dráha zastavila až uprostřed, nikoli na svém začátku.

Regulační enzym bývá přítomný v nízké koncentraci, která ho limituje. Jedná se o **allosterický enzym** pracující na principu „všechno, nebo nic“. Pro regulaci je výhodné, když existuje jakýsi **koncentrační limit**, nad kterým se reakce nastartuje a rychle dosáhne maximální rychlosti, a naopak pod nímž reakce téměř neprobíhá.

V regulaci metabolických drah se uplatňuje **princip zpětné vazby (feedback)**. Jde o zpětné ovlivnění průběhu reakce z vytvořených meziproduktů nebo konečným produktem. Rozlišujeme dva druhy zpětné vazby:

- negativní zpětní vazba,
- pozitivní zpětní vazba.

Negativní zpětná vazba

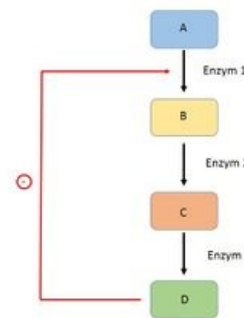
Vede k sledu reakcí, při které se systém vrací k původní hodnotě. To je zdrojem stability systému, který se neustále zpětně vrací k hodnotě set pointu, nastavené hodnoty. Negativní zpětná vazba je proto součástí většiny drah.

Například enzym ALA-syntáza I (regulační enzym syntézy hemu lokalizovaný v játrech), který je přes negativní feedback zpětně inhibován produktem celé dráhy – hemem.

Pozitivní zpětná vazba

Vede k sledu reakcí, které ji ještě více **prohloubí**. Hrozí ovšem riziko vzniku **bludného kruhu** (*circulus vitiosus*). Každé další zvětšení odchylky její zvětšování ještě urychluje, až nakonec nestabilita systému způsobí jeho kolaps.

Například oxytocin. Jde o hormon produkováný v jádrech hypotalamu, který (kromě jiného) vyvolává kontrakce hladké svaloviny dělohy a umožňuje tím průběh porodu. Každá kontrakce prostřednictvím aktivace mechanoreceptorů děložní stěny působí jako stimul pro další sekreci oxytocinu. Jeho efekt tak neustále narůstá až do doby, kdy jsou dítě a následně i placenta porozeny a tlak na děložní stěnu opět klesne.



Negativní zpětná vazba

Regulační krok ovlivňuje

Změna absolutní koncentrace enzymu (množství enzymu)

Ovlivňuje se proces transkripce a translace, a to indukce (aktivace) nebo represe (inhibice) exprese genu kódujícího daný enzym. Příkladem je **substrátová indukce**, kdy přítomnost substrátu indukuje syntézu enzymu.

Modulace aktivity již existujícího enzymu (aktivita enzymu)

- přítomnost aktivátorů / inhibitorů,
- kovalentní modifikace molekuly enzymu (fosforylace / defosforylace, tvorba aktivních enzymů z proenzymů, ...).

Zdroj

- SVAČINA, Štěpán. *Poruchy metabolismu a výživy*. 1. vydání. Praha : Galén, 2010. 505 s. ISBN 978-80-7262-676-2.
- MATOUŠ, Bohuslav, et al. *Základy lékařské chemie a biochemie*. 1. vydání. Praha : Galén, 2010. 540 s. ISBN 978-80-7262-702-8.
- MURRAY, Robert Kincaid, David A BENDER a Kathleen M BOTHAM, et al. *Harperova ilustrovaná biochemie*. 5. vydání. Praha : Galén, 2012. 730 s. ISBN 978-80-7262-907-7.
- LEDVINA, Miroslav, et al. *Biochemie pro studující medicíny*. 2. vydání. Praha : Karolinum, 2009. 548 s. ISBN 978-80-246-1414-4.
- VELÍŠEK, Jan a Jana HAJŠLOVÁ. *Chemie potravin*. 2. 3. vydání. Tábor : OSSIS, 2009. ISBN 978-80-86659-17-6.