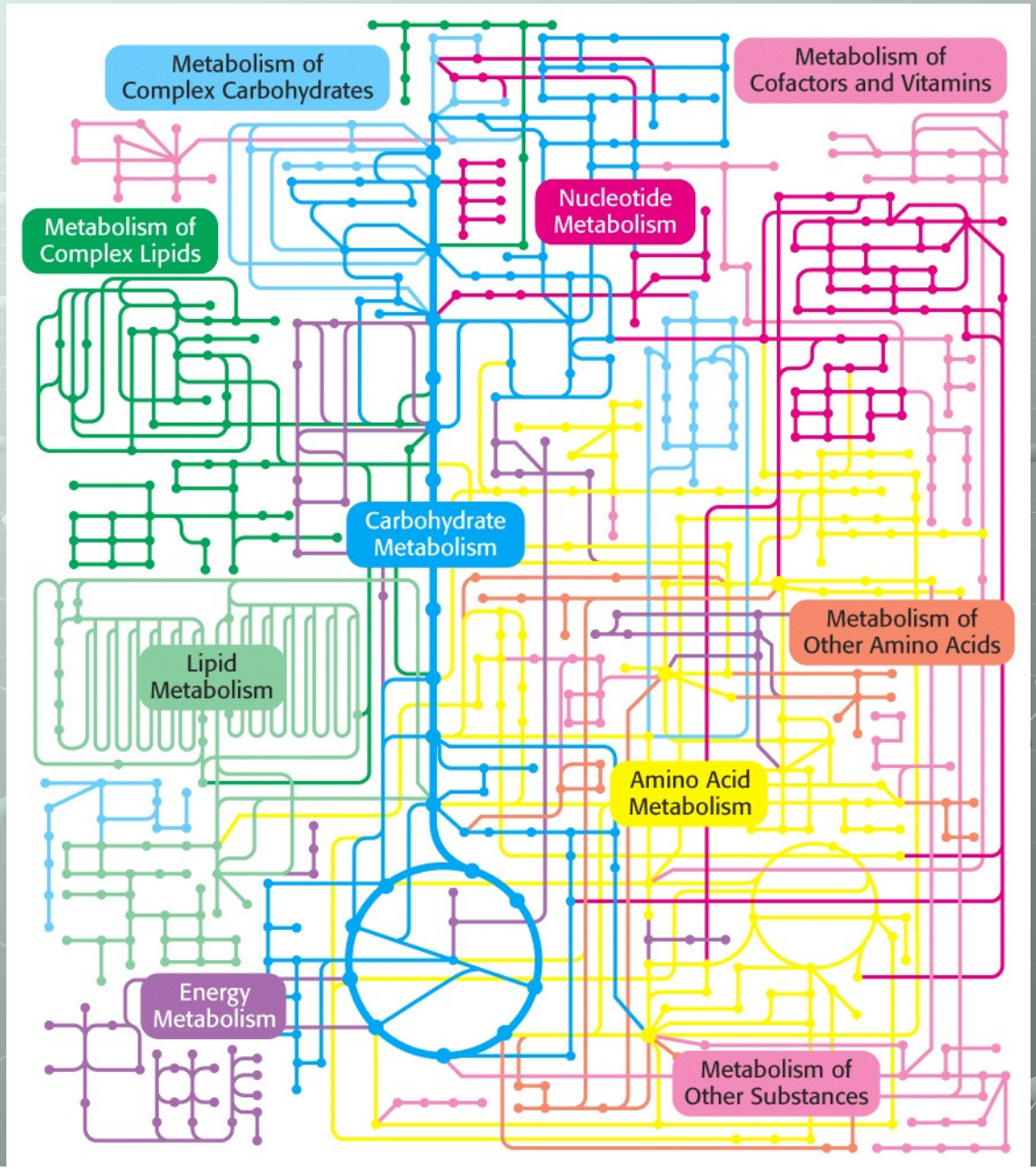
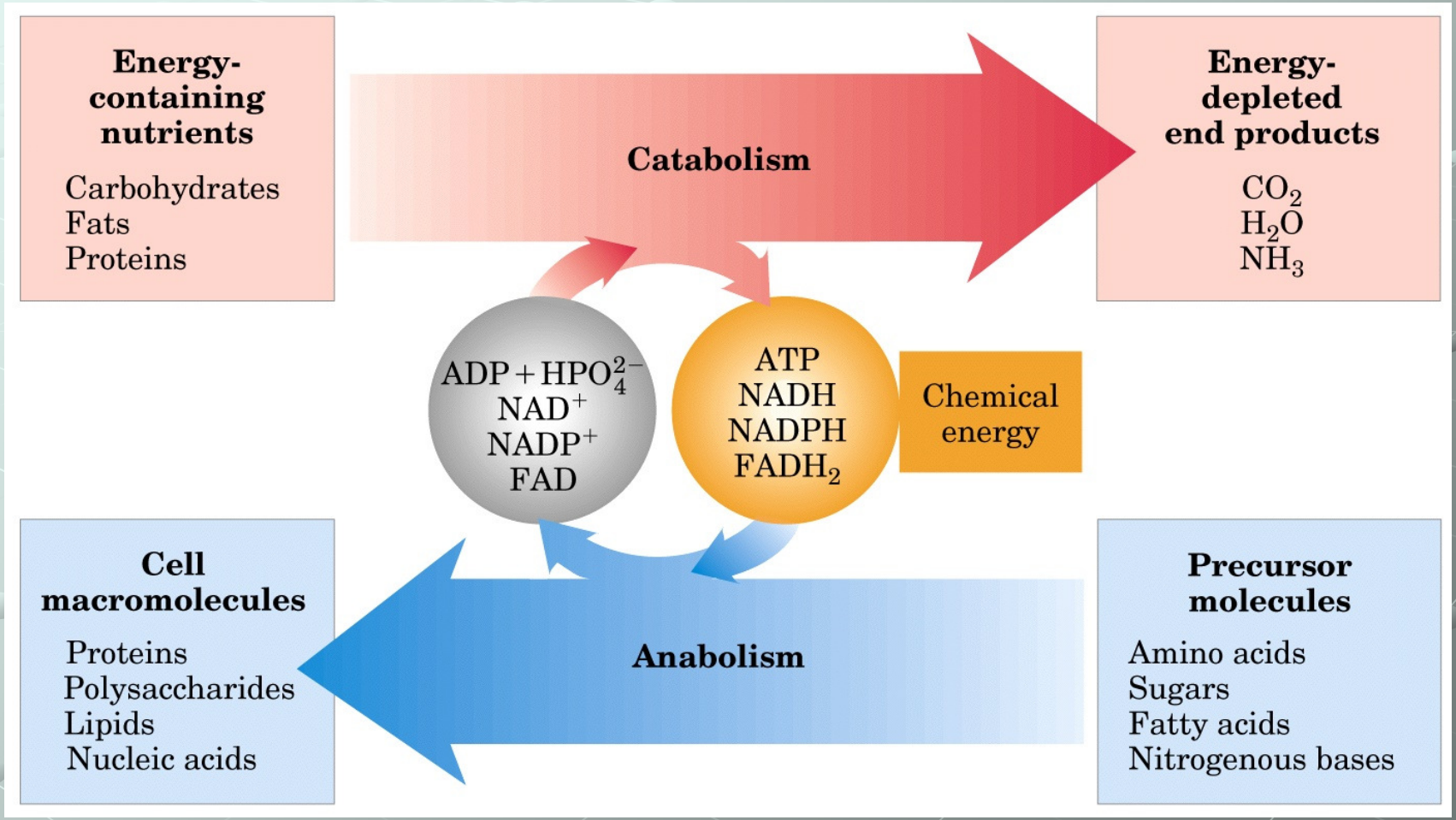
The Integration of Metabolism

พวงรัตน์ ยงวณิชย์

ปฏิกิริยาเคมีในสิ่งมีชีวิตเกิดอย่างผสมผสานกันเป็นอย่างดี แบบเครือข่าย (Network)

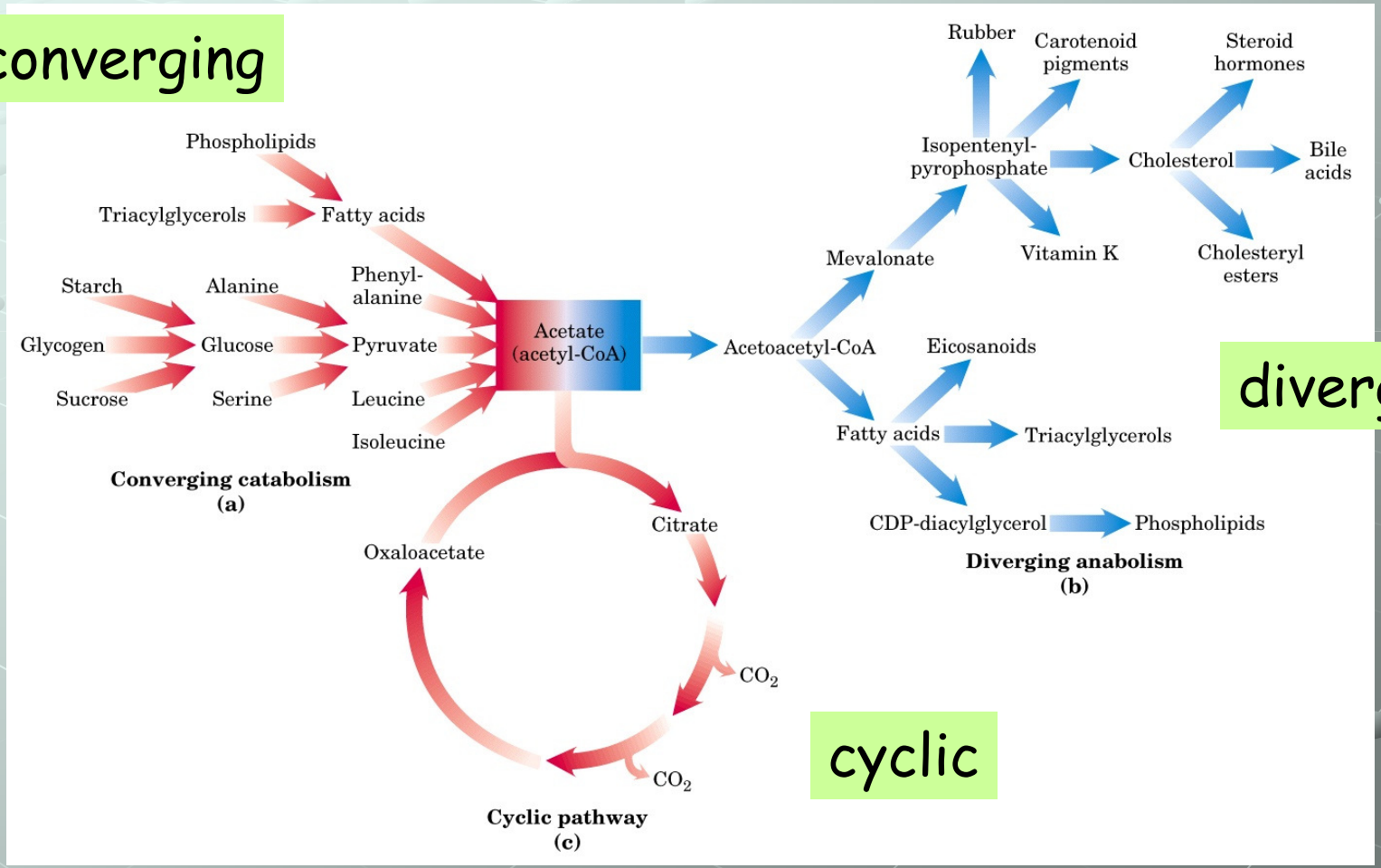


ความสัมพันธ์เชิงพลังงานระหว่างวิถี catabolism & anabolism



วิถีเมแทบอลิซึมมีทั้งแบบเป็นเส้นตรง (linear) และแบบวัฏจักร (cyclic)

converging



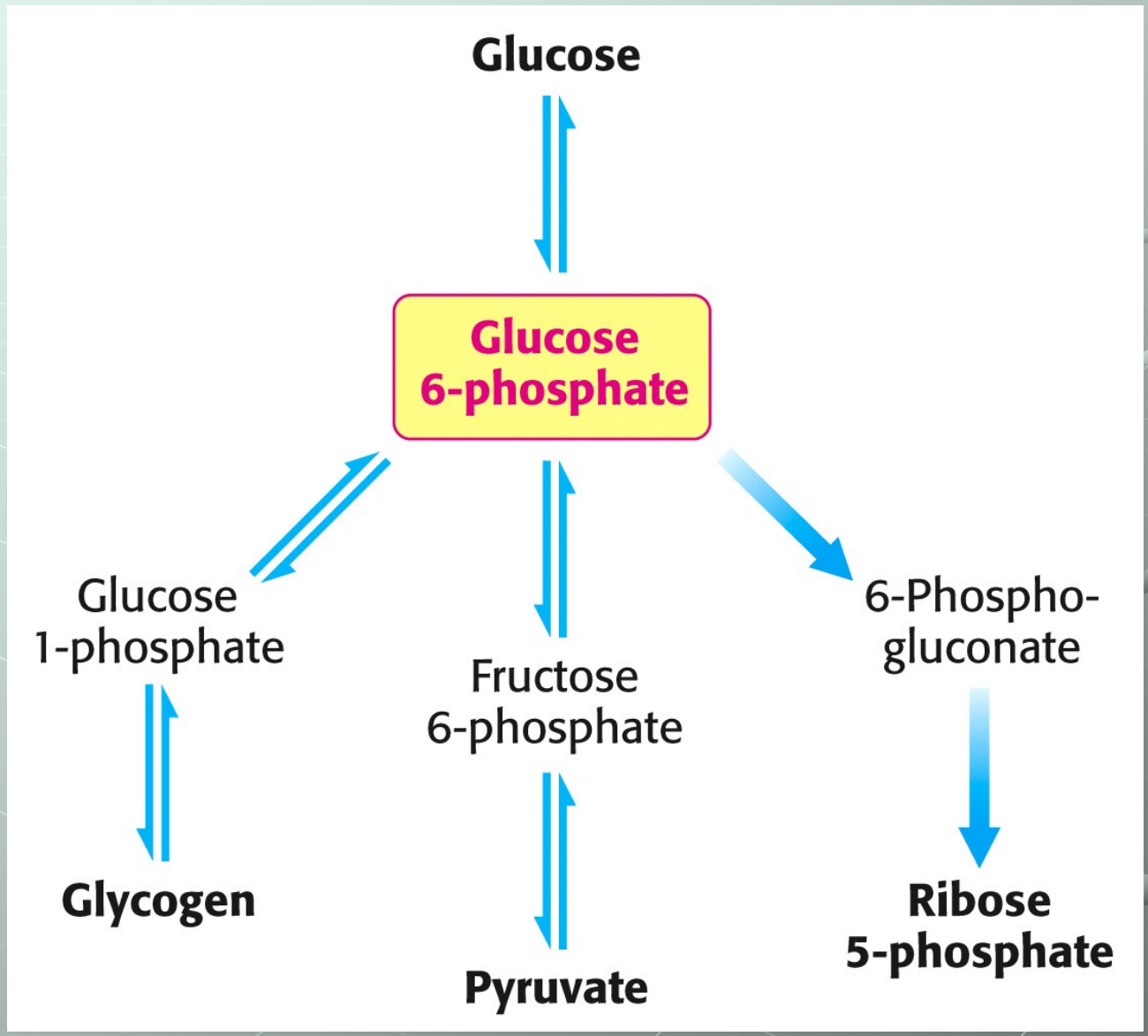
diverging

cyclic

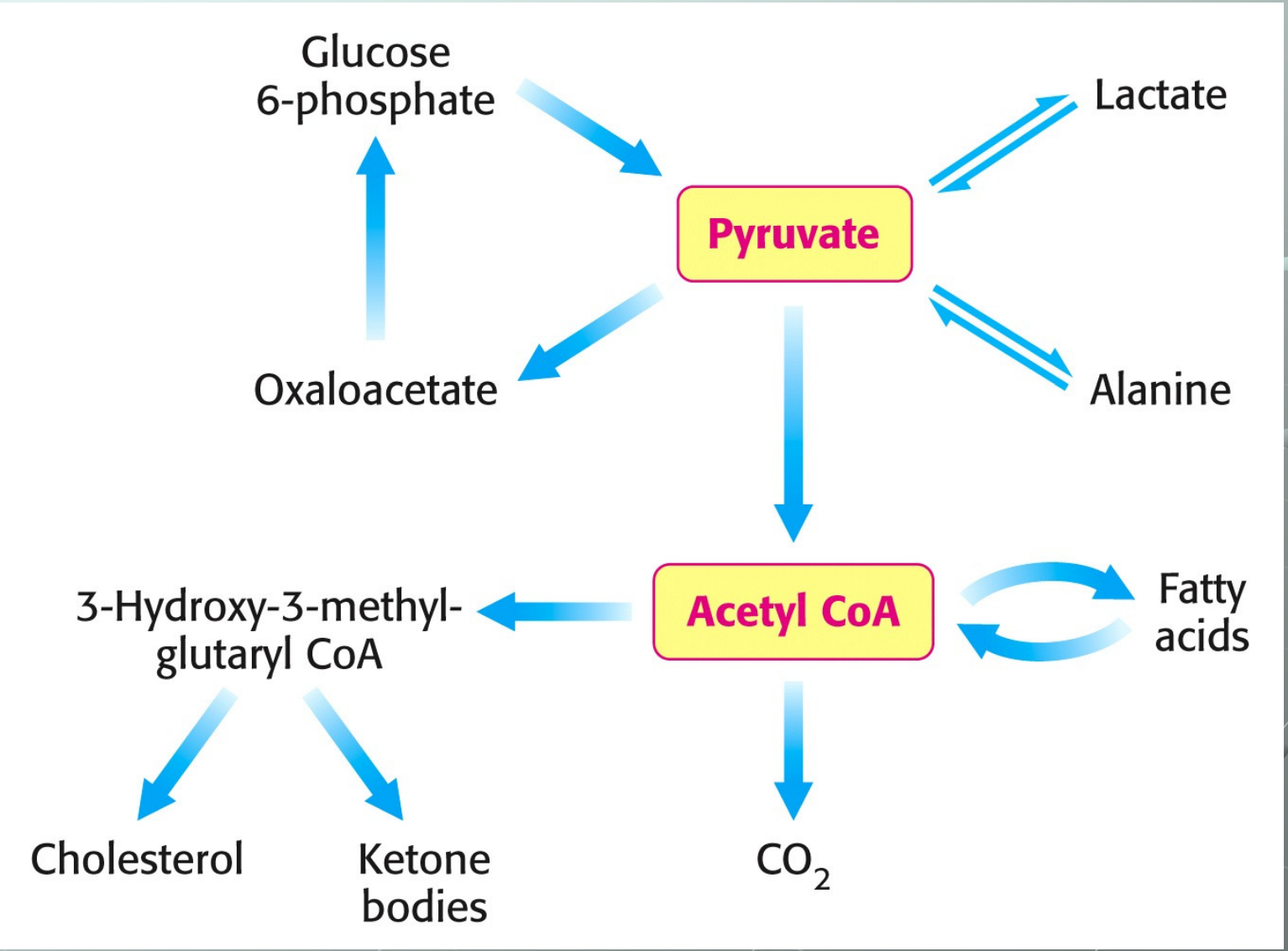
ทำอย่างไรปฏิกิริยาเครือข่ายจึงผสมผสาน?

- 3 key crossroads: G-6-P, pyruvate & acetyl coA
- การควบคุม (regulation)วิถีเมแทบอลิซึม
- ความแตกต่างในรูปแบบวิถีเมแทบอลิซึม ในอวัยวะต่างๆ (brain, muscle, adipose tissue, kidney & liver)
- การประสานการทำงานระหว่างอวัยวะต่างๆ ทั้งในยามปกติและเมื่อมีภัยอันตราย

Key junctions: I. G-6-P



II. Pyruvate & III. Acetyl CoA



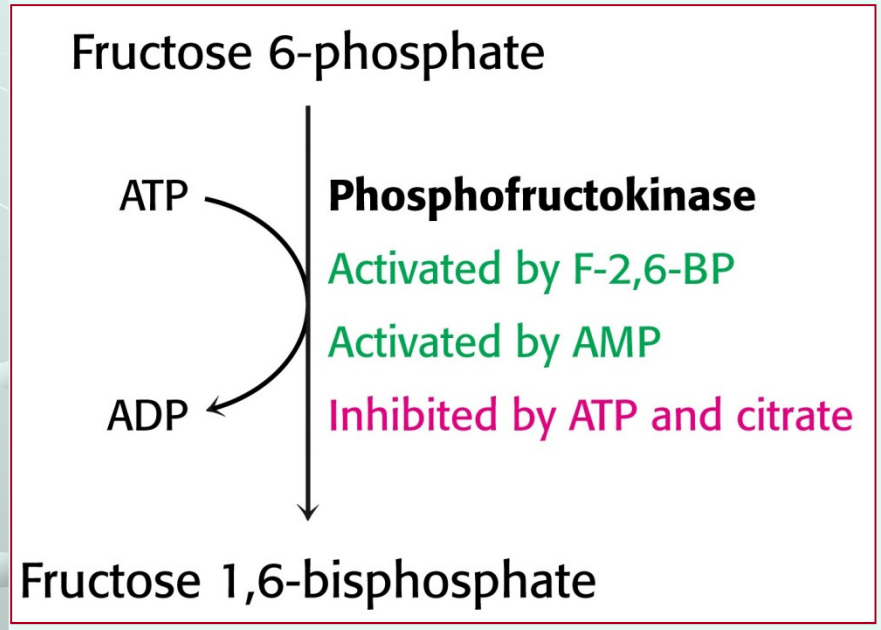
ทำอย่างไรปฏิกิริยาเครือข่ายจึงผสมผสาน?

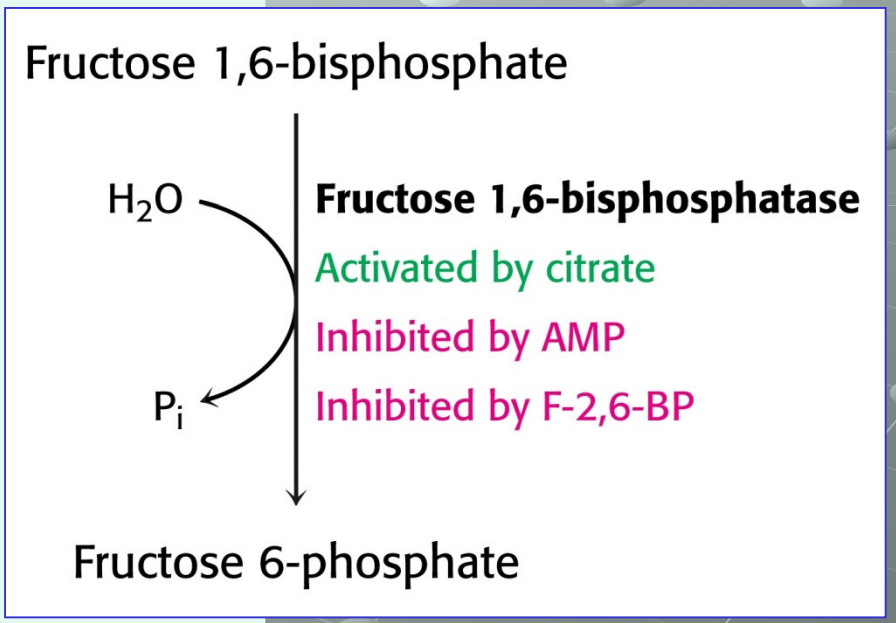
- 3 key crossroads: G-6-P, pyruvate & acetyl coA
- การควบคุม (regulation)วิถีเมแทบอลิซึม
- ความแตกต่างในรูปแบบวิถีเมแทบอลิซึม ในอวัยวะต่างๆ (brain, muscle, adipose tissue, kidney & liver)
- การประสานการทำงานระหว่างอวัยวะต่างๆ ทั้งในยามปกติและเมื่อมีภัยอันตราย

วิธีการหลักที่ใช้ควบคุมมี 5 วิธี

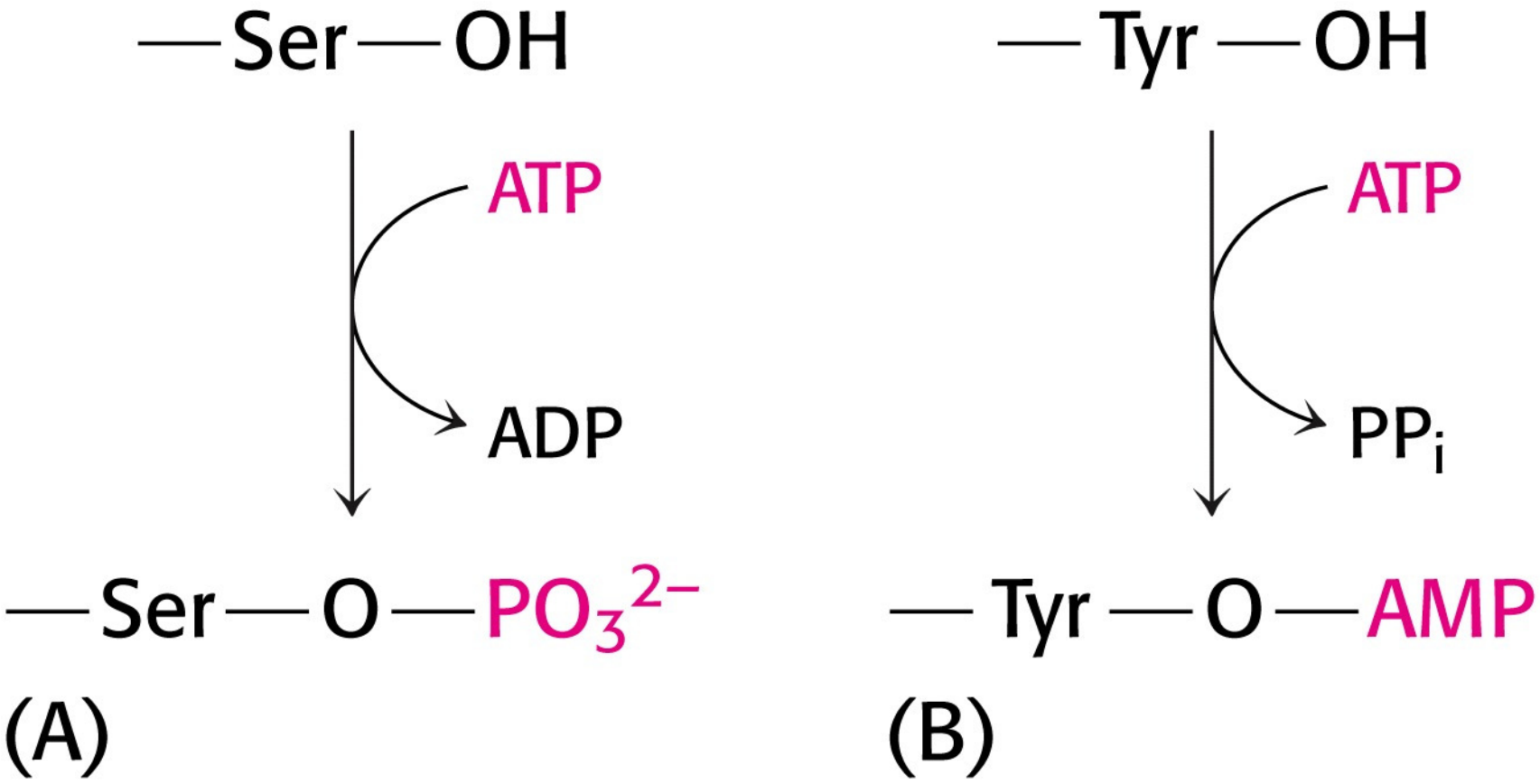
Anabolism and catabolism must be precisely coordinated

1. Allosteric interactions



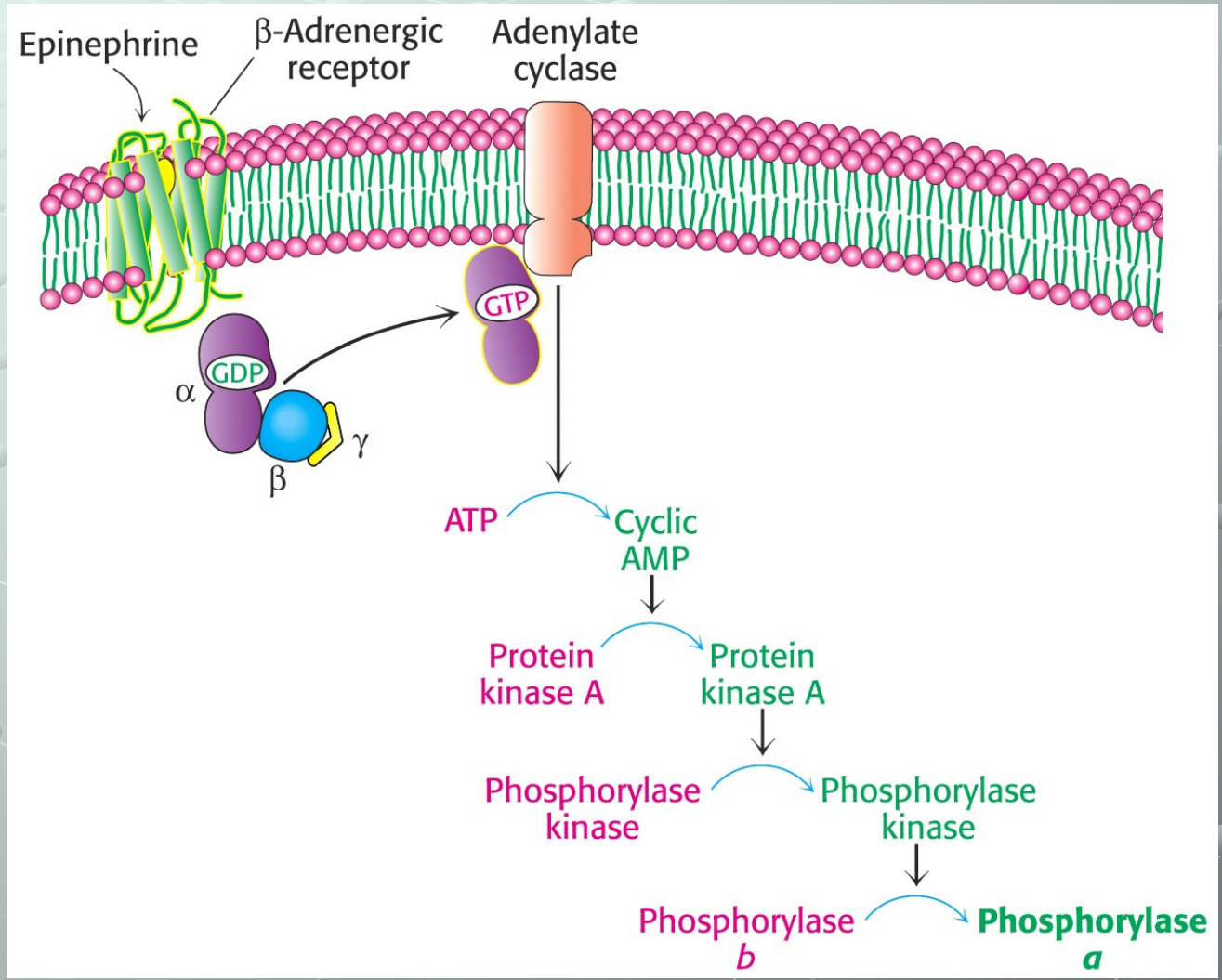


2. Covalent modification



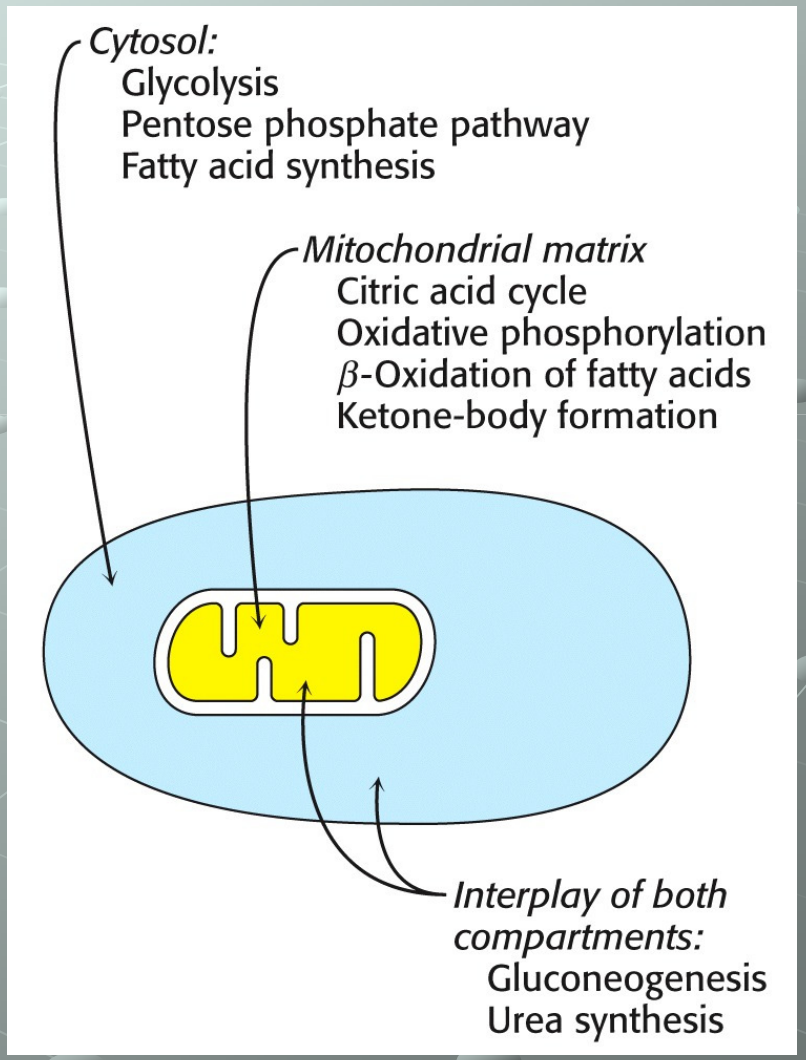
เป็นการเติมหมู่ phosphate เข้าในโมเลกุลของเอนไซม์

3. ควบคุมโดยฮอร์โมนผ่านกระบวนการ signal transduction



4.Enzyme levels : amount & activities (control at gene expression)

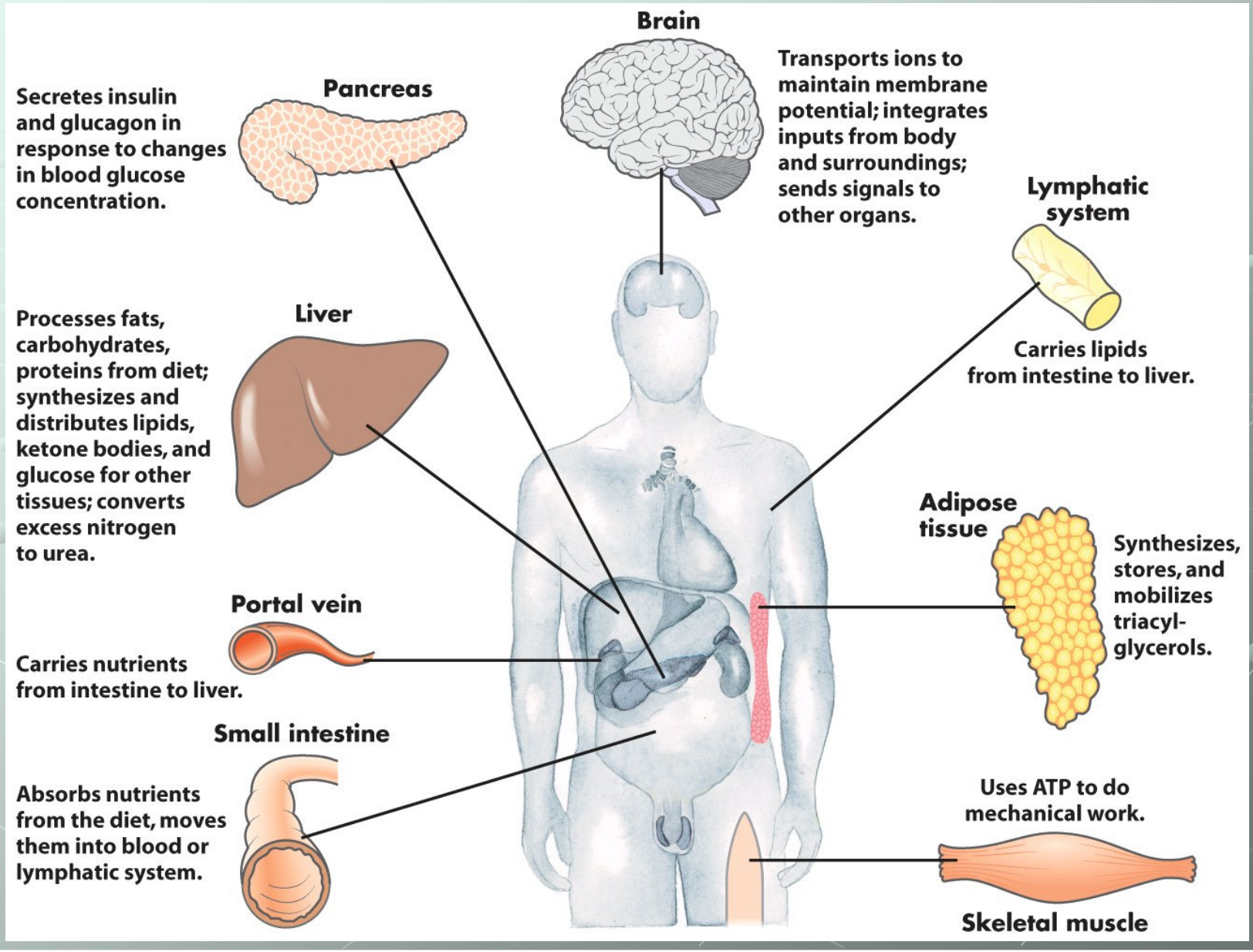
5. Compartmentalization



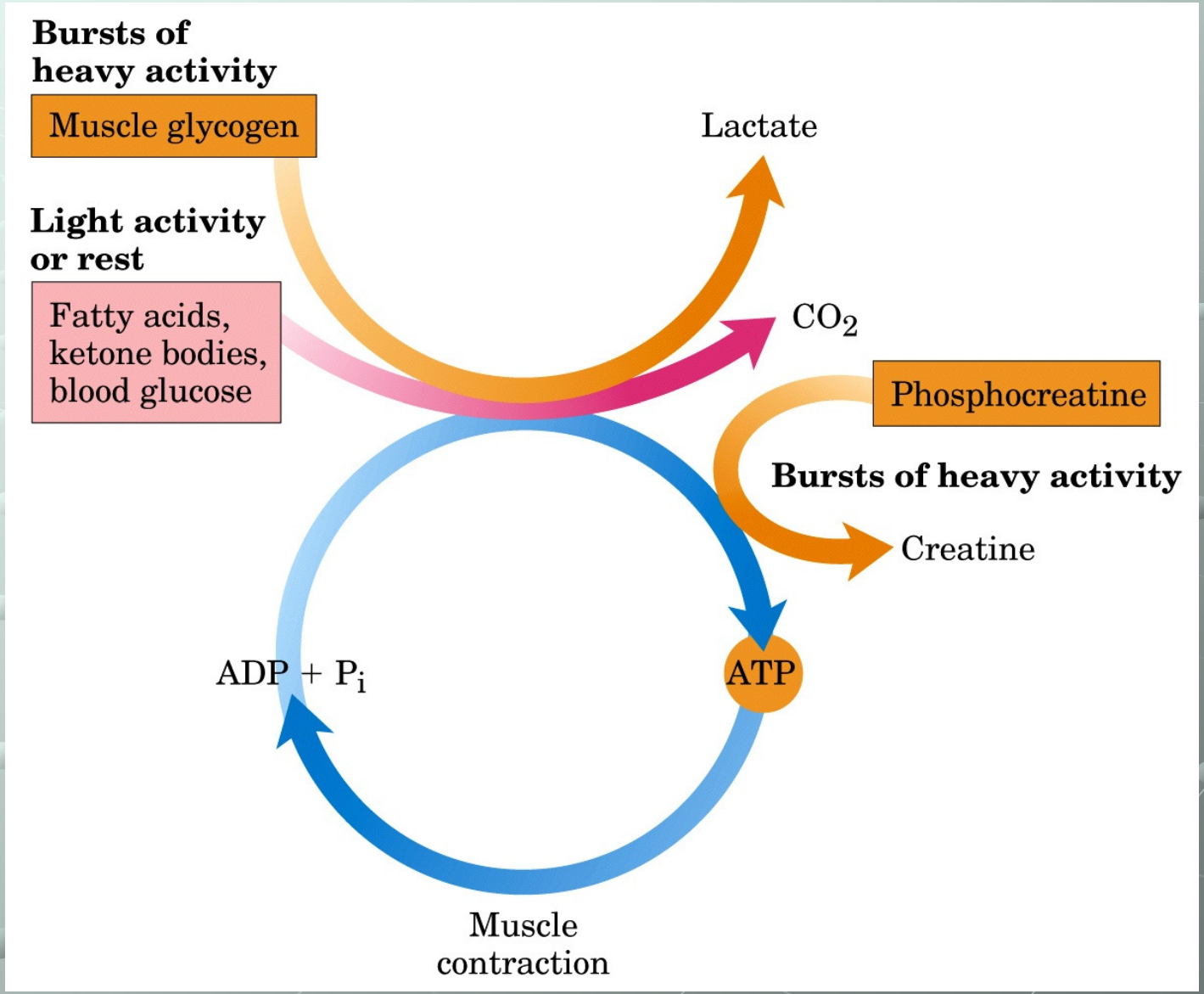
5. อวัยวะต่างๆมีหน้าที่ทางเมแทบอลิซึมเฉพาะตัวไม่เหมือนกัน

- The liver processes and distributes nutrients
- Adipose tissue stores and supplies FA
- Muscle uses ATP for mechanical work
- The brain uses energy to transmission of electrical impulses
- Blood carries O_2, metabolites & hormones

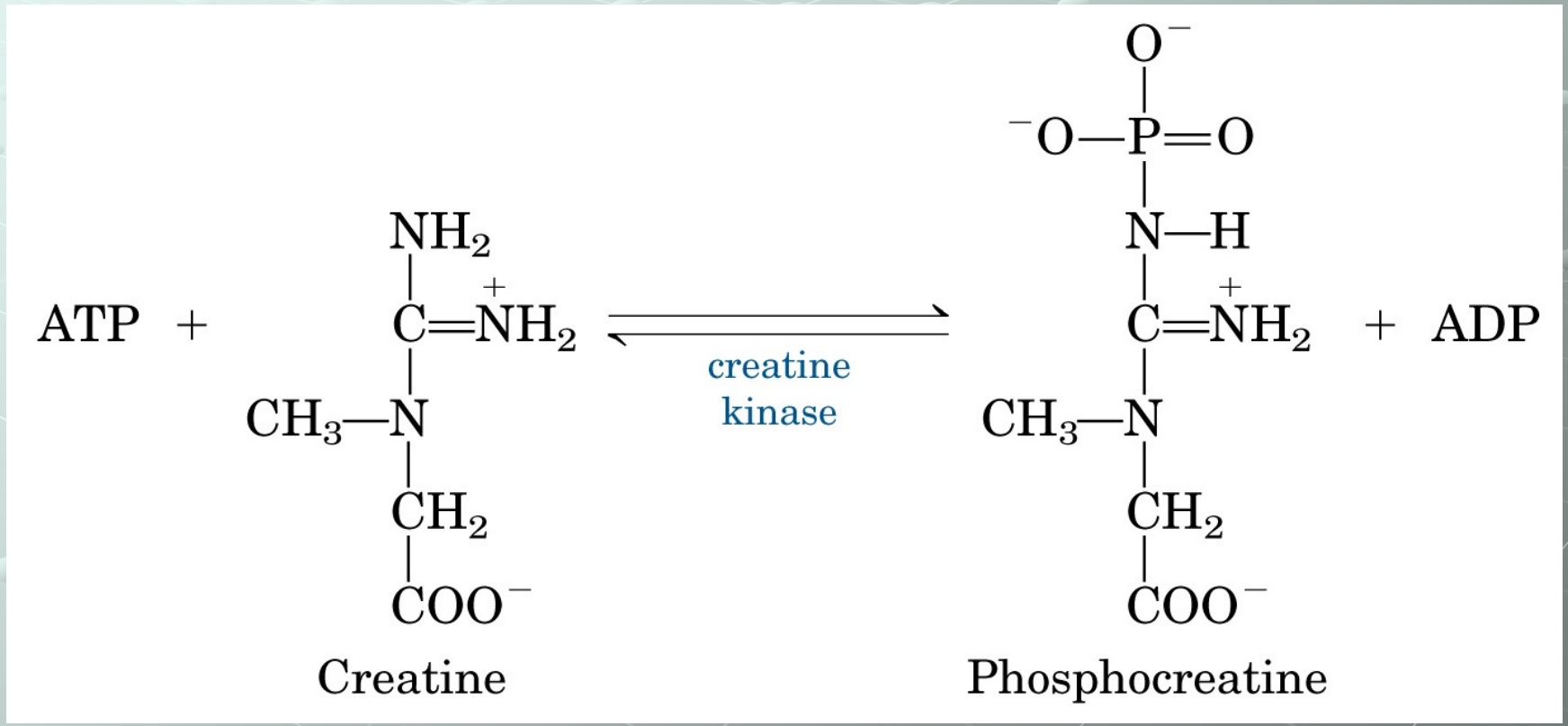
Specialized metabolic functions of tissues



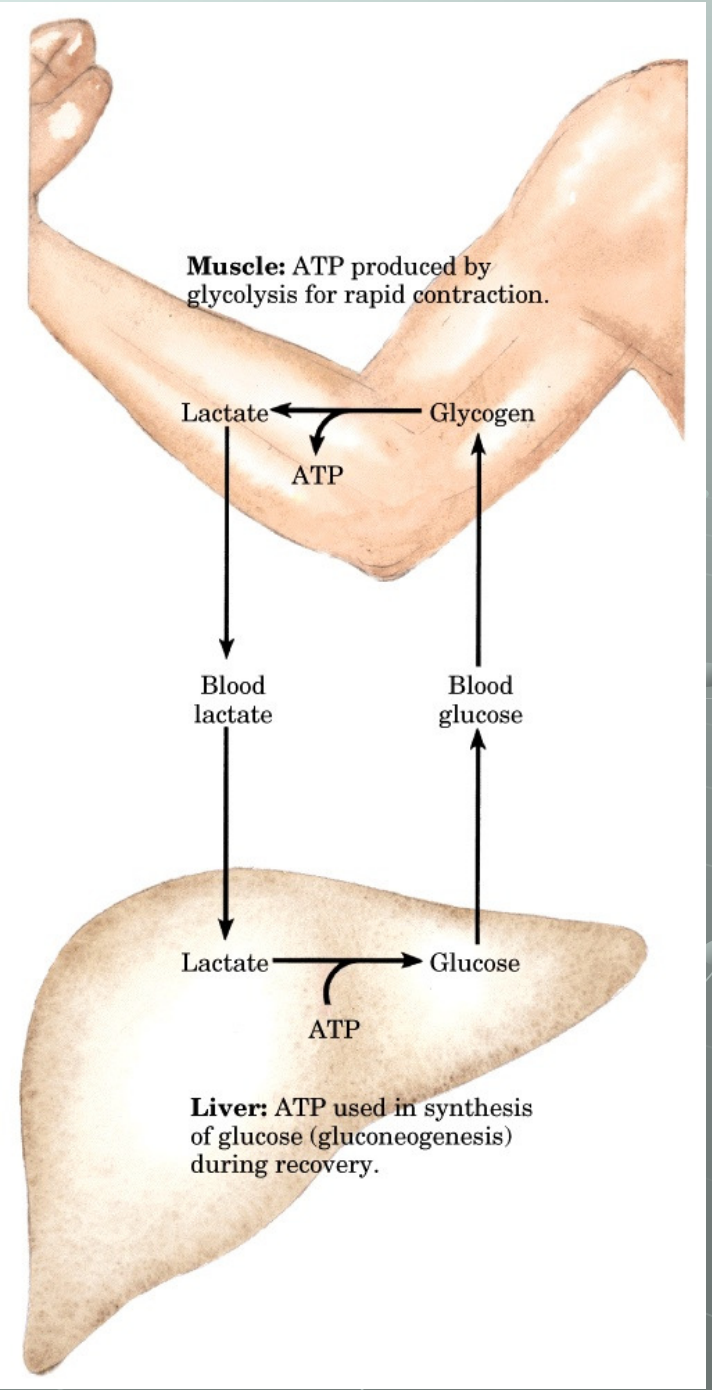
แหล่งพลังงานที่ทำให้กล้ามเนื้อหดตัว



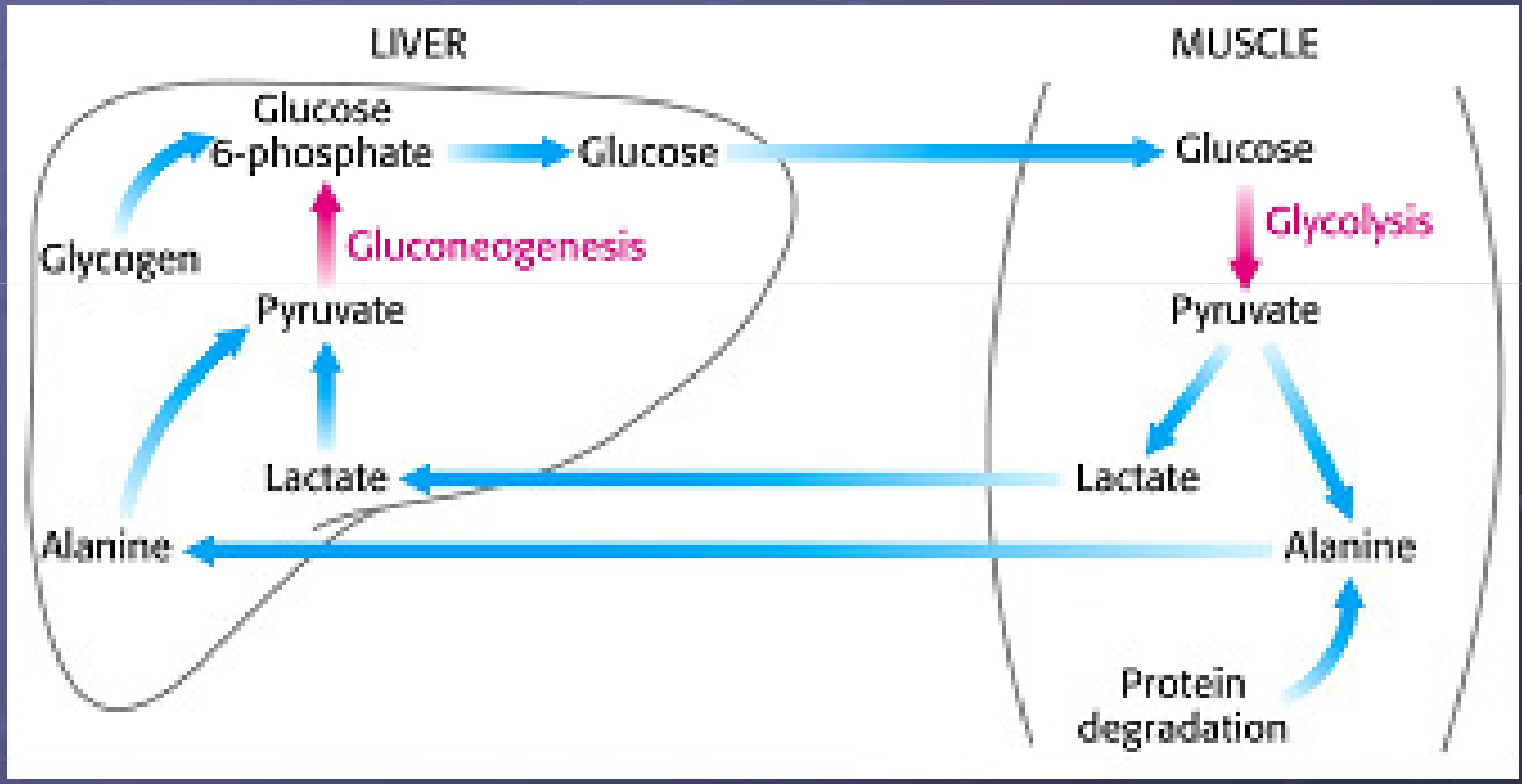
Phosphocreatine เป็นแหล่ง ATP ที่สำคัญในกล้ามเนื้อ



การทำงานร่วมกันในเชิงเมแทบอลิซึมระหว่างกล้ามเนื้อและตับเมื่อมีการใช้พลังงาน (glu-lactate-glu cycle or Cori cycle)



Integration of metabolism between liver and muscle



Glucose-Alanine Cycle / Glucose-Lactate Cycle

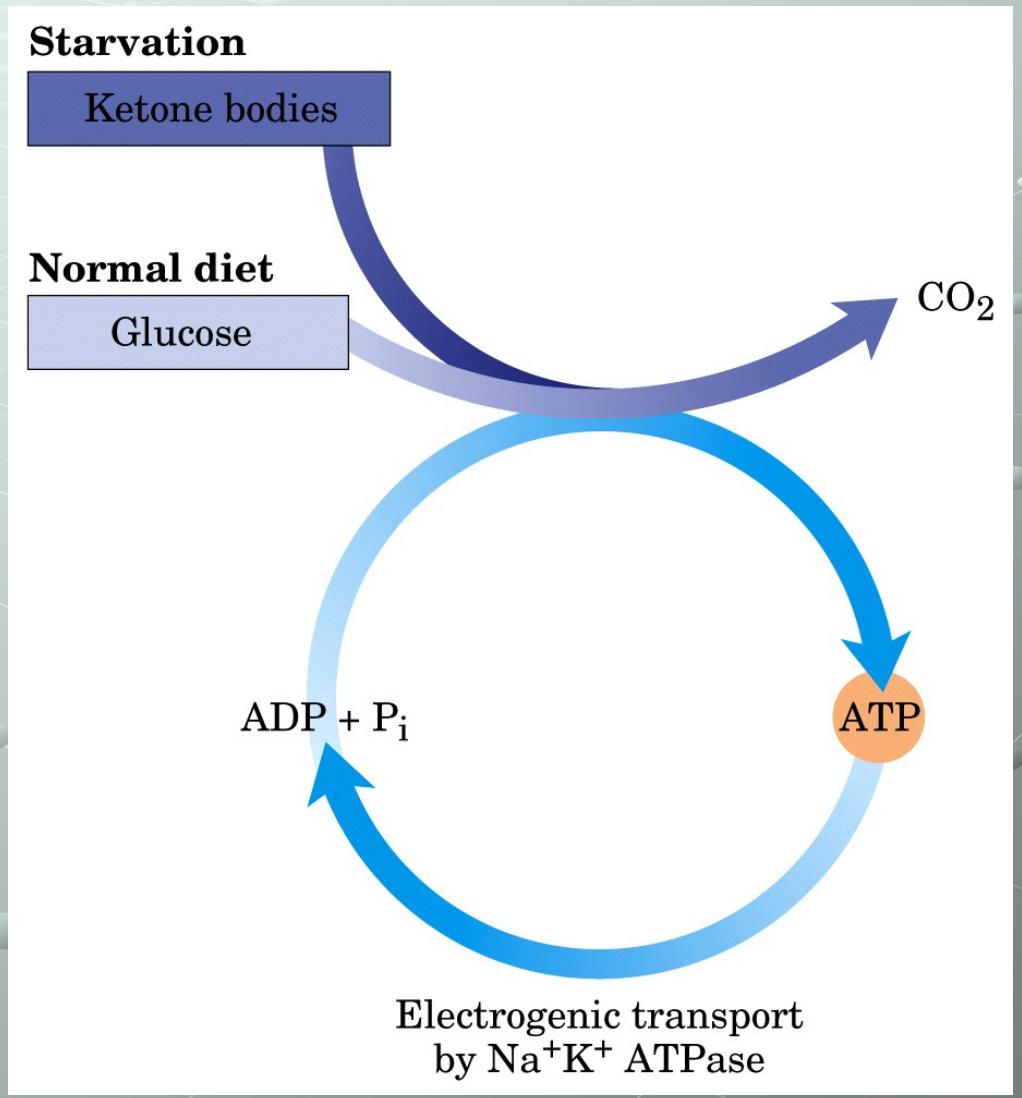
table 23–4

Available Metabolic Fuels in a Normal 70 kg Man and in an Obese 140 kg Man at the Beginning of a Fast

Type of fuel	Weight (kg)	Caloric equivalent [thousands of kcal (kJ)]	Estimated survival (months)*
Normal 70 kg man:			
Triacylglycerols (adipose tissue)	15	141 (589)	
Proteins (mainly muscle)	6	24 (100)	
Glycogen (muscle, liver)	0.225	0.90 (3.8)	
Circulating fuels (glucose, fatty acids, triacylglycerols, etc.)	0.023	0.10 (0.42)	
Total		166 (694)	3
Obese 140 kg man:			
Triacylglycerols (adipose tissue)	80	752 (3,140)	
Proteins (mainly muscle)	8	32 (134)	
Glycogen (muscle, liver)	0.23	0.92 (3.8)	
Circulating fuels	0.025	0.11 (0.46)	
Total		785 (3,280)	14

*Survival time is calculated on the assumption of a basal energy expenditure of 1,800 kcal/day.

แหล่งพลังงานในสมองขึ้นอยู่กับภาวะทางโภชนาการ

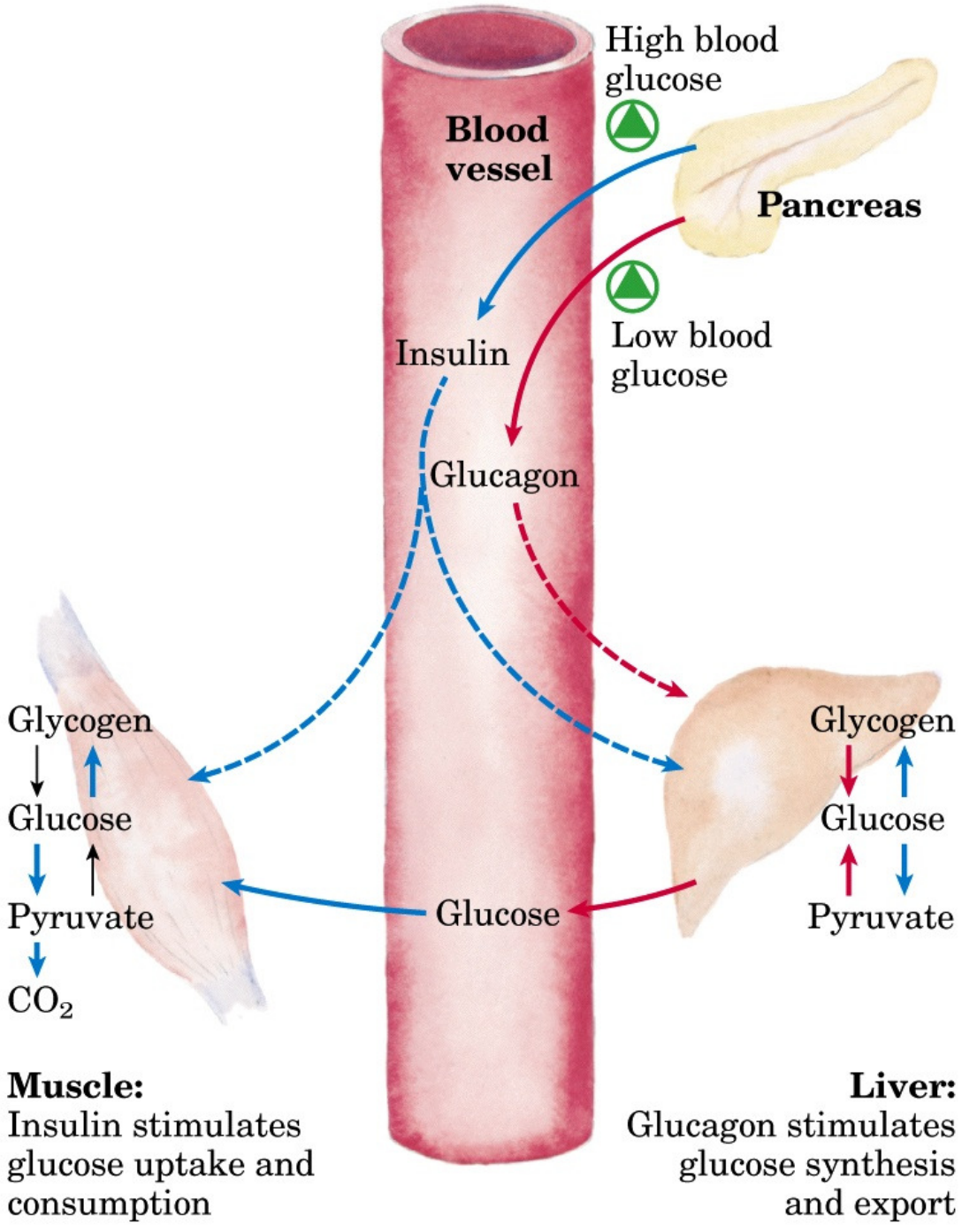


ภาวะการกินและการอดอาหารก่อให้เกด metabolic changes ในร่างกาย

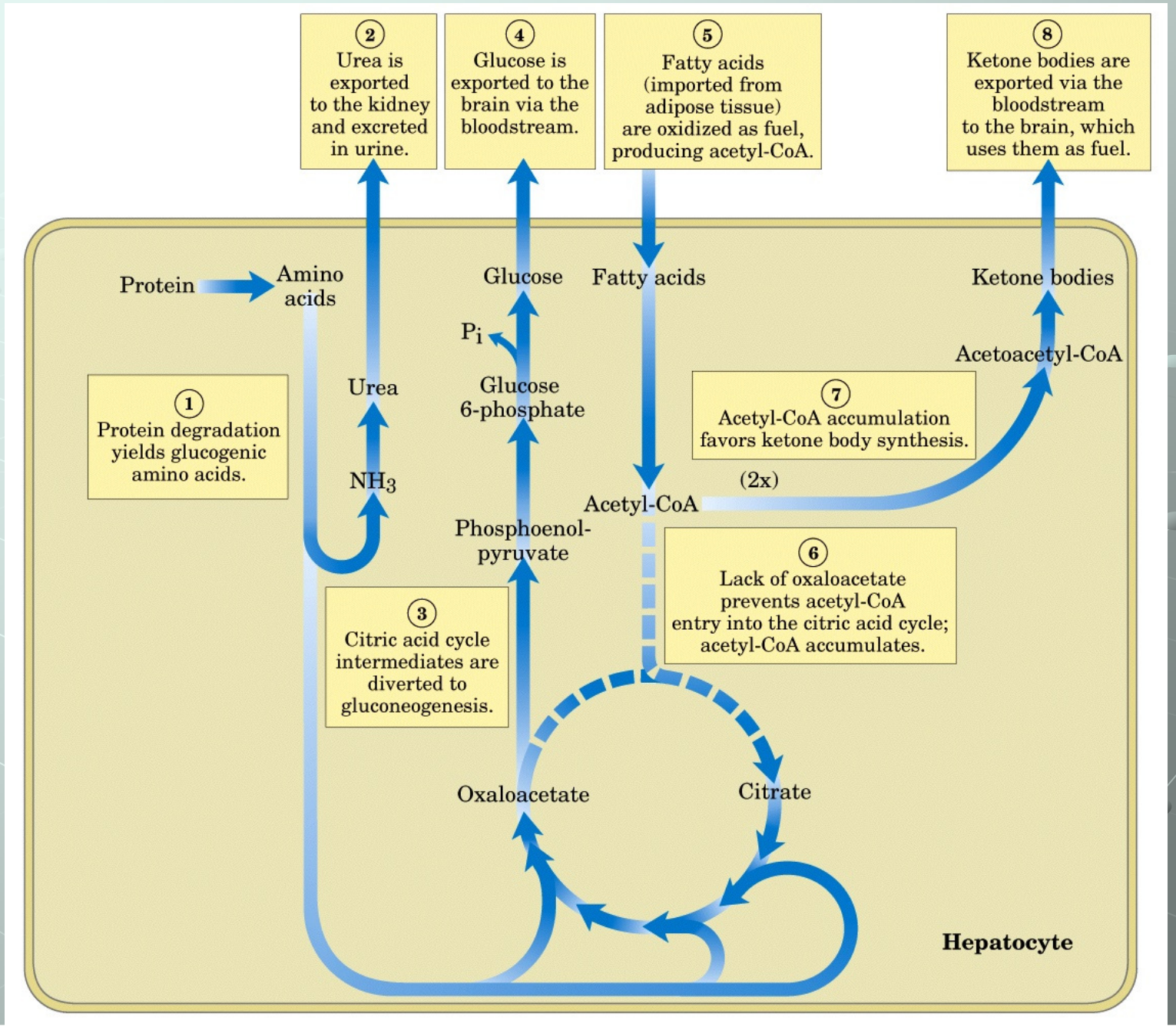
- Starved-fed cycle *has 3 stages:*
  - Postabsorptive stage, after a meal
  - Early fast during the night
  - Refed state after breakfast

  A major goal of many biochemical alterations:
  - to maintain glucose homeostasis (a constant blood glucose level)

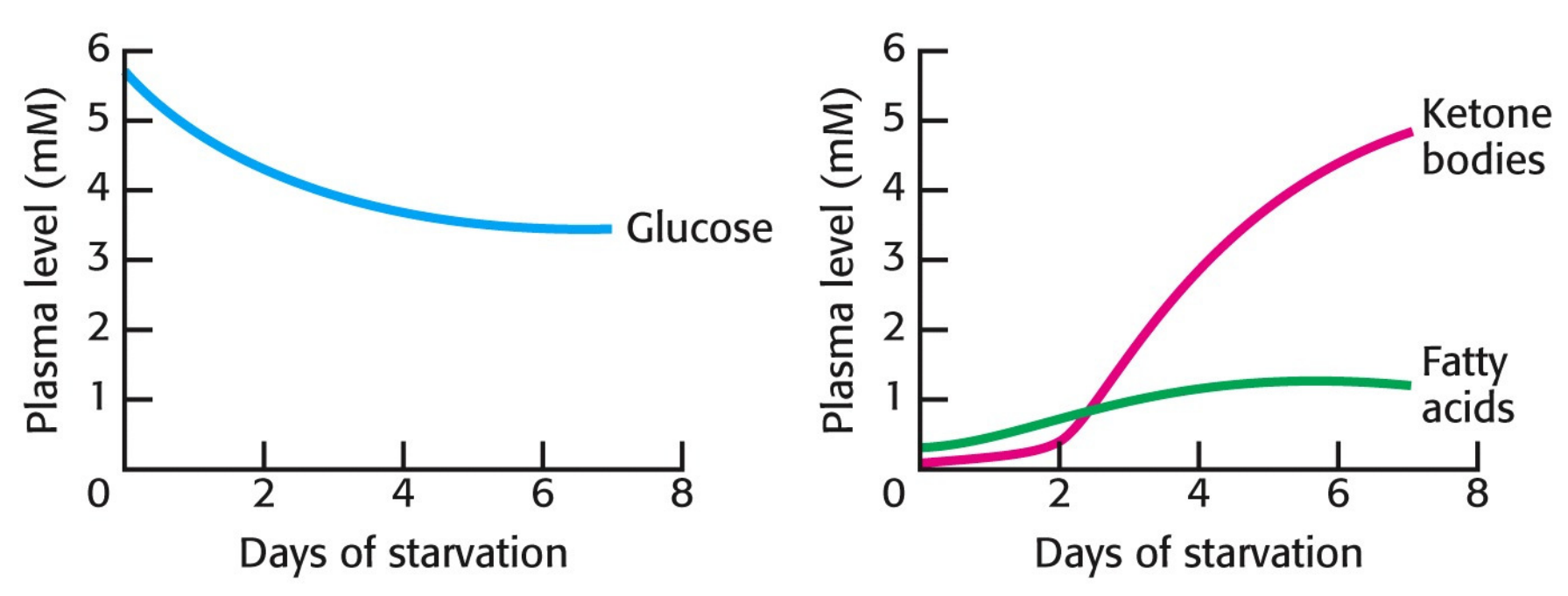
การควบคุมระดับ glucose ในเลือดโดย insulin and glucagon



Fuel metabolism in the liver during prolonged starvation



Fuel choice during starvation



การเมแทบอไลซ์สารเชื้อเพลิงเมื่ออยู่ในภาวะขาดอาหาร

TABLE 30.2 Fuel metabolism in starvation

Fuel exchanges and consumption	Amount formed or consumed in 24 hours (grams)	
	3d day	40th day
Fuel use by the brain		
Glucose	100	40
Ketone bodies	50	100
All other use of glucose	50	40
Fuel mobilization		
Adipose-tissue lipolysis	180	180
Muscle-protein degradation	75	20
Fuel output of the liver		
Glucose	150	80
Ketone bodies	150	150

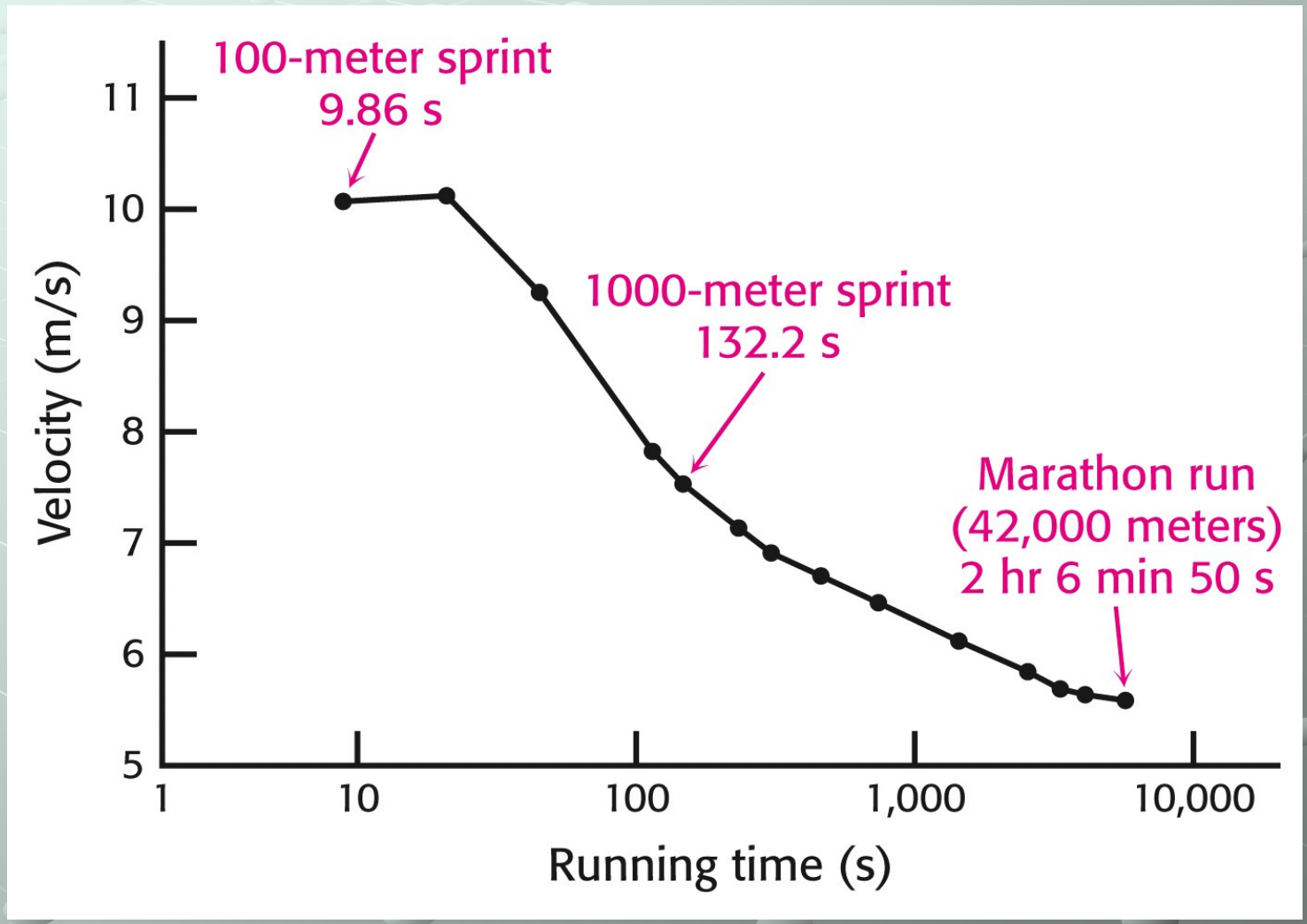
ถ้าเราออกกำลังกาย จะใช้สารอะไรเป็นแหล่งพลังงาน?

TABLE 30.3 Fuel sources for muscle contraction

Fuel source	Maximal rate of ATP production (mmol/s)	Total ~P available (mmol)
Muscle ATP		223
Creatine phosphate	73.3	446
Conversion of muscle glycogen into lactate	39.1	6,700
Conversion of muscle glycogen into CO_2	16.7	84,000
Conversion of liver glycogen into CO_2	6.2	19,000
Conversion of adipose-tissue fatty acids into CO_2	6.7	4,000,000

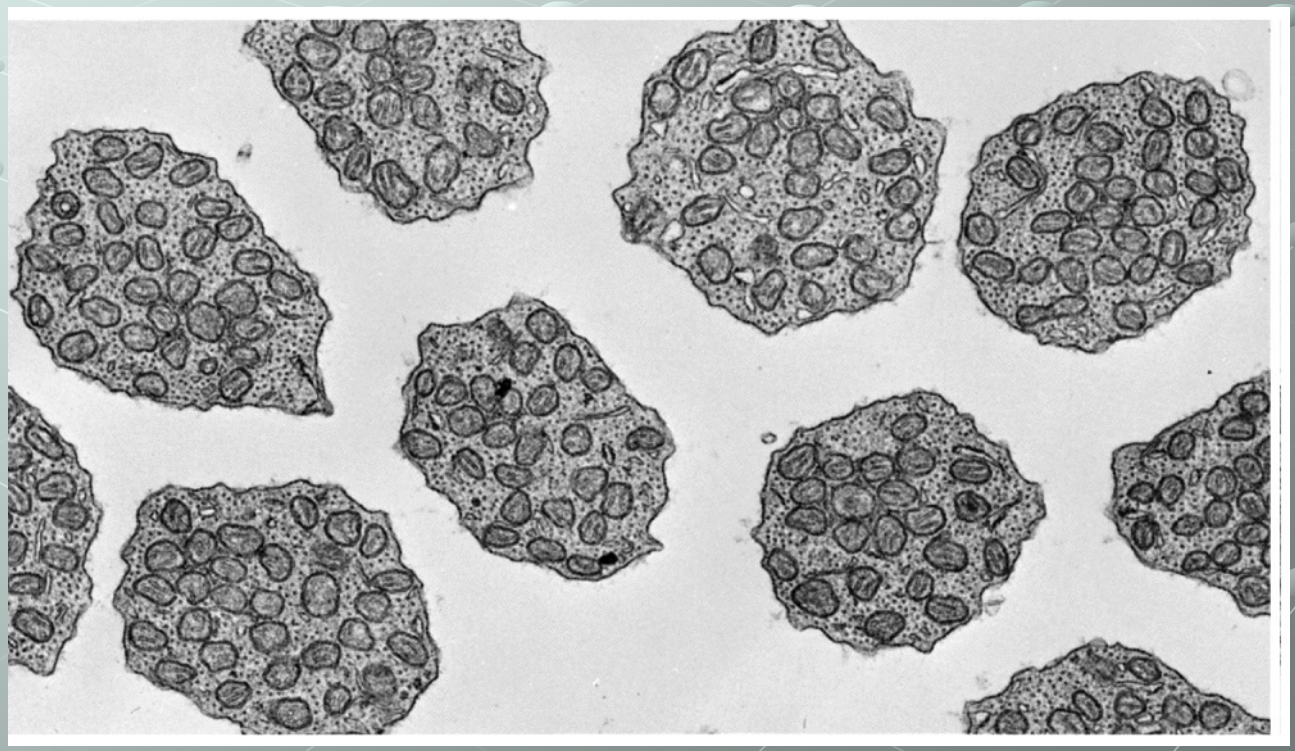
Note: Fuels stored are estimated for a 70-kg person having a muscle mass of 28 kg.
Source: After E. Hultman and R. C. Harris. In *Principles of Exercise Biochemistry*, J. R. Poortmans (Ed.). (Karger, 1988), pp. 78–119.

Fuel choice during exercise is determined by intensity & duration of activity



Learning objectives

- Metabolism consists of highly interconnected pathways
- Each organ has a unique metabolic profile
- Food intake and starvation induce metabolic changes
- Fuel choice during exercise is determined by intensity & duration

References

- Nelson & Cox, *Lehninger Principle of Biochemistry, 2000*. Ch. 23
- Berg,Tymoczko & Stryer, *Biochemistry*, 2001. Ch. 30