

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

PREDDIPLOMSKI SUDIJ BIOLOGIJE



SEMINARSKI RAD:

UTJECAJ RAZVOJA I STANIČNE GRAĐE NA METABOLIZAM

MENTOR: doc. Zoran Tadić

IZRADILA: Jelena Živković

DATUM: 18. rujna 2008.

SADRŽAJ

1. UVOD

2. PRIRODA TROŠKOVA ŽIVOTA

3. STANIČNE MEMBRANE

4. PROMJENE TROŠKOVA ŽIVOTA TIJEKOM RAZVOJA

5. MODIFIKACIJE TROŠKOVA ŽIVOTA

6. ZAKLJUČAK

7. LITERATURA

1. UVOD

Mjeriti stopu metabolizma životinja podrazumijeva kvantificirati njihove troškove života. Stopa metabolizma najčešće mjerena je bazalna/ standardna stopa metabolizma koja se odnosi na životinje koje miruju u temperaturno neutralnom okolišu. Kod endoterma bazalna stopa metabolizma je promjena energije pri normalnoj tjelesnoj temperaturi, dok kod ektoterma temperatura pri kojoj se mjeri standardna stopa metabolizma mora biti označena i određena. Bazalna stopa metabolizma je u određenoj mjeri artifičijalno konstruirana i ne uključuje troškove rasta, ishrane, probavljanja hrane ni aktivnosti, što su sve normalni procesi slobodno živućih životinja. Kod endoterma ne uključuje ni termoregulaciju.

Iako može varirati između različitih vrsta, standardna stopa metabolizma kod kralješnjaka je iznenađujuće predvidljiva te zahtijeva samo poznavanje mase tijela i filogenetske grupe kojoj vrsta pripada. Unatoč ovih matematičkih odrednica, odrednice mehaničke prirode standardne stope metabolizma nisu poznate.

2. PRIRODA TROŠKOVA ŽIVOTA

STOPE METABOLIZMA

U devetnaestom stoljeću pretpostavljalo se da je stopa metabolizma proporcionalna površini tijela kod sisavaca. Ranije ovog stoljeća, *August Krogh* predložio je da je stopa bazalnog metabolizma povezana sa funkcionalnom aktivnosti njihove mase tijela i da bi alometrički eksponent 'n' trebao biti empirijski određen. Takvi alometrički eksponenti vjerojatno su općeniti za višestanične životinje i iako su poznati preko više od pola stoljeća, još uvijek nije generalno dogovoreno da im je vrijednost približno 0,75.

Vjerojatno najbolje objašnjenje dao je *Hemmingsen* koji je predložio da postoji tendencija za povećanjem metaboličke aktivnosti proporcionalno masi tijela, kako vrste mijenjaju veličinu tijekom evolucije. Ipak geometrija struktura značila je da se površina mijenja samo sa dvije trećine veličine ($n = 0.67$) što je dovelo do konflikta. Činjenica da su eksponenti većinom u vrijednosti od 0.75 znači da su limitacije površine približno tri puta jače od tendencija bazalne stope metabolizma da se poveća proporcionalno sa masom. *Hemmingsen* je dao znamenit primjer : kada bi nosorog imao istu masno – specifičnu stopu metabolizma kao i miš, površinska temperatura koja je potrebna kako bi se riješio topline proizvedene bazalnom stopom metabolizma, trebala bi biti jednaka temperaturi vode koja vrije.

Matematička determinacija stope metabolizma ne znači nužno i fiziološku determinaciju. Moguća uzročno - posljedična veza je obrnuta; intenzitet metabolizma vrste u kombinaciji sa drugim faktorima utječe na veličinu koju će organizam dostići u odraslom obliku. Kod sisavaca, masno - specifična stopa metabolizma mijenja se relativno malo tijekom razvoja.

Kao što je predložio da je stopa metabolizma povezana sa masom *Krogh* je također prepoznao da je oksidativna energija tkiva veća u toplokrvnih nego u hladnokrvnih životinja. Iako imaju iste alometričke eksponente, standardna stopa metabolizma sisavaca i ptica je četiri do deset puta one ektotermnih životinja iste veličine i tjelesne temperature.

Bazalna stopa metabolizma (BSM) predstavlja troškove života u mirovanju, ali uz zadržavanje termodinamičkih, neuravnoteženih stanja života. Troškovi života tijekom normalnih aktivnosti prezentirani su preko stope metabolizma okoline i dnevne ekspanzije energije. Nagy je pokazao da je stopa metabolizma okoline sisavaca, ptica i iguana alometrički povezana sa masom tijela. Njegova zadnja istraživanja dala su $n = 0.72$ za sisavce. Činjenica da standardna stopa metabolizma i stopa metabolizma okoline imaju približno iste eksponente znači da je standardna stopa metabolizma relativno konstantna frakcija stope okoline neovisno o veličini vrste. Uspoređujući alometričke jednadžbe za stopu metabolizma okoline i standardnu stopu metabolizma može se zaključiti da je u prosjeku ekspanzija stope metabolizma okoline sisavaca oko tri do četiri puta njihove standardne stope metabolizma, dok je za vrapčarke i ostale ptice ona dva do tri puta njihove standardne stope metabolizma.

Veza između bazalne stope metabolizma i dnevne ekspanzije energije analizirana je između sisavaca i ptica ispitivanjem da li postoji korelacija između razlika *log* bazalne stope metabolizma i *log* dnevne ekspanzije energije koje su dobivene iz njihovih alometričkih jednadžbi. Znanstvenici su otkrili kako su varijacije veće za sisavce nego za ptice te su pronašli snažniju statističku vezu između bazalne stope metabolizma i dnevne ekspanzije energije za sisavce, ali ne i za ptice. I bazalna stopa metabolizma i dnevna ekspanzija energije su bili snažno alometrički povezani sa masom tijela i kod ptica i kod sisavaca.

Iako su stopa metabolizma okoline i dnevna ekspanzija energije veći od bazalne stope metabolizma oni ne predstavljaju maksimalnu stopu metabolizma koja može opstati aerobno, poznatije kao $V_{O_2 \max}$. Taylor i suradnici mjerili su $V_{O_2 \max}$ većeg broja divljih i domaćih životinja koje su varirale u veličini te su tako dobili eksponent u vrijednosti od 0.85. Viši eksponent za $V_{O_2 \max}$ uspoređen sa bazalnom stopom metabolizma i stopom metabolizma okoline sisavaca znači da su manji sisavci aktivni bliže njihovom maksimalnom aerobnom kapacitetu nego što su veći sisavci tijekom njihovih normalnih dnevnih aktivnosti. Manji sisavci općenito imaju viši masno – specifični $V_{O_2 \max}$. Za danu masu tijela često postoji značajna varijacija u $V_{O_2 \max}$ kod sisavaca. Taylor i suradnici usporedili su kisik i supstratne puteve korištene kao gorivo u dvije vrste slične veličine (pas i koza), koje su se dvostruko razlikovale u njihovim $V_{O_2 \max}$. Unatoč tome te dvije vrste pokazale su gotovo identične uzorke supstrata kada su oni bili relativno eksprimirani njihovom $V_{O_2 \max}$. To upućuje na određenu formu konstantne stehiometrije povezane sa potpunom metaboličkom aktivnošću.

Bazalna stopa metabolizma pokazala se kao odgovarajući parametar za uspoređivanje troškova života različitih vrsta tj. kao relativno značajna proporcija (25-40%) stope metabolizma slobodno živućih individua. Iako bazalna stopa metabolizma nije kvantitativno ista kao troškovi života čini se kako su funkcionalno povezani.

KOMPOZICIJA BSM-a NA STANIČNOJ RAZINI

Iako bazalna stopa metabolizma značajno varira, intrigantno otkriće je da je postotak različitih procesa relativno konstantan neovisno o stvarnom nivou bazalne stope metabolizma. To je povezano sa činjenicom da mnogi fiziološki procesi imaju isti eksponent kao i bazalna stopa metabolizma.

Stopa metabolizma čitavog organizma, kao što je bazalna stopa metabolizma, suma je stopa metabolizama individualnih tkiva. Tijekom bazalne stope metabolizma, većina metaboličkih aktivnosti povezana je sa unutrašnjim organima (kao što su jetra, bubrezi, srce i mozak). Njihov doprinos bazalnoj stopi metabolizma produkt je njihove veličine i metaboličkog intenziteta. Dio promjene u eksponentu bazalne stope metabolizma povezan je sa promjenama u relativnoj veličini tkiva.

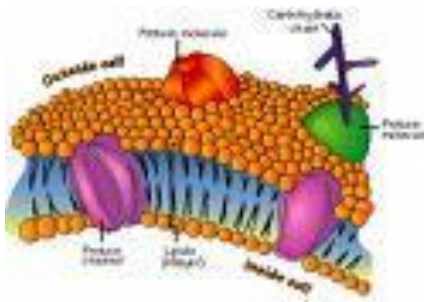
Iako stopa staničnog metabolizma varira sa veličinom tijela, sastav tkiva (voda, proteini, kalij i natrij) relativno je konstantan u sisavaca različitih veličina.

U stanicama energija može biti pohranjena u tri oblika : a) kao fosfatne komponente velike energije , b) kao transmembranski ionski gradijent , i c) kao metabolički supstrati. Svaka stanica mora proizvesti vlastiti ATP. Kako se većina ATP-a dobiva aerobnim metabolizmom, količina mitohondrijske unutrašnje membrane može se koristiti kao indikator ukupne stanične stope metabolizma. To se ne odnosi na anaerobnu produkciju ATP-a, gdje svaka stanica koja proizvodi ATP anaerobno može ili sama stvarati produkt (npr. laktat) ili ga transportirati do druge stanice na daljnje procesiranje.

Unatoč velikoj razlici u standardnoj stopi metabolizma između endoterma i ektoterma postotak stope metabolizma je vrlo sličan. Na primjer, natrijeva pumpa koristi isti postotak metabolizma tkiva i kod sisavaca i kod gmazova. Taj udio javlja se slično i kod riba, vodozemaca te jetre ptica.

Usporedba alometrije različitih procesa koji čine bazalnu stopu metabolizma kod sisavaca, zajedno sa limitiranim komparativnim podacima za razliku između endoterma i ektoterma, snažno sugerira da je metabolizam serija povezanih procesa, tj. kada se jave varijacije unutar bazalne stope metabolizma, to nije rezultat promjene jednog procesa već svih ukupnih procesa. Takvo saznanje sugerira da postoji faktor koji ima velik utjecaj (direktan ili indirektan) na sve te procese. Takvih faktora, koji se smatraju pacemakerima, može biti više od jednog. Membrane, točnije količina i kompozicija membranskog dvosloja, mogle bi i biti takvi pacemakeri za metabolizam.

3. STANIČNE MEMBRANE



KOMPOZICIJA MEMBRANA

Istraživanjima na sisavcima i gmazovima primjećeno je kako tkiva sa visokom masno –specifičnom stopom metabolizma imaju membrane koje su više polinezasićene dok ona koja su manje metabolički aktivna imaju membrane koje su više mononezasićene. Isto tako znanstvenici su zaključili kako sa povećanjem veličine tijela kod sisavaca dolazi do relativnog smanjivanja polinezasićenih te povećanja u mononezasićenim fosfolipidima.

Kako je membranska kompozicija regulirana?

Biološke membrane često sadrže stotine molekularnih vrsta fosfolipida. Postalo je jasno da je membranski dvosloj reguliran homeostatski kako bi se zadržalo relativno konstantno fiziološko stanje. Takva regulacija nazvana je homeoviskozna adaptacija. Genom determinira karakteristike različitih enzima koji imaju samoregulacijski mehanizam za zadržavanje odgovarajućih fizioloških karakteristika membranskog dvosloja. Genetički determinirane karakteristike tih enzima nisu samo uključene u homeoviskoznu adaptaciju nego su i mehanizam koji utječe na staničnu metaboličku aktivnost. Moguće je da takve enzimatske karakteristike imaju utjecaj i na konačnu veličinu tijela vrsta. Pokazalo se da na membransku kompoziciju imaju utjecaj i drugi uvjeti kao što su neonatalni razvoj, starenje te stres koji je kontroliran kateholaminima.

4. PROMJENE TROŠKOVA ŽIVOTA TIJEKOM RAZVOJA

Troškovi života tijekom ontogenije različitih vrsta produciraju različite uzorke korištenja energije. Istraživanja staničnih mehanizama primarno su se fokusirala na sisavce i sintezu proteina te aktivni transport. Kod sisavaca, masno – specifična stopa metabolizma je konstantna od fertilizacije do stvaranja morule. Masno – specifična stopa metabolizma varira između organa tako da jetra ima dva puta veću stopu od većine ostalih organa. Povećanje stope metabolizma često slijedi nakon rođenja.

RANI RAZVOJ

Sinteza proteina je značajan, ali varijabilan doprinositelj bazalnoj stopi metabolizma tijekom razvoja. Za vrijeme formiranja blastocite, sinteza proteina čini 28 % stope metabolizma dok ju tretman ouabainom drastično reducira. Tijekom fetalnog razvoja, sinteza proteina mogla bi predstavljati konstantan udio stope metabolizma. U istom razdoblju koncentracije aktivnog transporta povećavaju se u skeletnim i srčanom mišiću što sugerira povećano korištenje energije.

Postnatalan vrh stope metabolizma povezan je sa povećanjem koncentracije natrijevih pumpi u skeletnim mišićima, srcu i mozgu tijekom prvih dva tjedna nakon rođenja. Ove koncentracije su ili zadržane ili smanjene tijekom sazrijevanja.

Za vrijeme razvoja mijenjaju se i aktivnosti vezane uz membranske procese zajedno sa prirodnim membranskim lipidima. Isto tako, javljaju se i promjene u molekularnoj aktivnosti proteina. Promjene u molekularnoj aktivnosti aktivnih transportera također doprinose promjeni potrebe za energijom tijekom ontogenije.

STARIJA DOB

U starijoj dobi bazalna stopa metabolizma se smanjuje. Rezultati istraživanja na miševima pokazuju da je smanjena stopa metabolizma povezana sa smanjenim korištenjem ATP-a. Proces u kojima se koristi ATP, a smanjuju se sa starenjem, uključuju sintezu proteina i natrijeve pumpe. Sinteza proteina čini 15-16 % bazalne stope metabolizma u odrasloj dobi.

5. MODIFIKACIJE TROŠKOVA ŽIVOTA

METABOLIČKA DEPRESIJA

Hrana, voda i kisik su esencijalne potrebe za normalne životne procese većine životinja. Neke životinje mogu tolerirati vrijeme u kojem su ove iste potrebe limitirane, smanjujući troškove života. Često su takvi uvjeti povezani sa niskim temperaturama. Kod ektotherma niske temperature će smanjiti stopu metabolizma dok će neke endotermne životinje napustiti homeotermiju.

Hipoksija i anoksija ne moraju nužno biti esencijalni za pojavu depresije stope metabolizma. Kao primjer se navode vrste žaba i puževa koje mogu smanjiti stopu metabolizma do 80 % tijekom nedostatka hrane ili vode uz potpunu dostupnost kisika. Otkriveno je da se tijekom metaboličke depresije intracelularna koncentracija ATP-a te stanična energija zadržavaju na normalnoj razini. Sinteza proteina je relativno više smanjena za razliku od aktivnosti natrijeve pumpe.

Tijekom depresije stope metabolizma kod puževa čitav metabolizam se smanji za 84 %; tkivna stopa metabolizma smanji se za 50% dok za vrijeme smanjivanja parcijalnog tlaka kisika i pH hemolimfe dolazi do određenog stupnja dehidracije.

Kod štakora je zanimljivo kako nedostatak hrane ne uzrokuje promjenu u intracelularnom ATP-u eritrocita dok niža koncentracija intracelularnog natrija dovodi do smanjivanja aktivnog kao i pasivnog toka iona.



TIROIDNI HORMONI

Tiroidni hormoni poznati su kao modulatori metaboličke aktivnosti kod kralješnjaka. Zanimljivo je da je promjena u membranskoj kompoziciji koja je inducirana tiroidnim hormonima, također povezana sa povećanim V_{max} mnogih mitohondrijskih membranskih transportera bez promjene u njihovom broju. To implicira kako tiroidni hormoni rezultiraju u povećanju njihove molekularne aktivnosti.

METABOLIČKI SINDROM

Tijekom zadnjih deset godina postalo je očito kako su ljudski uvjeti pretilosti, hipertenzije i hiperinzulinemije dio sindroma (nazvanog metabolički sindrom), koji uključuje otpornost na inzulin i povezan je sa prehranom.

Otpornost na inzulin povezana je sa smanjenjem omega-3 PUFA (kiselinski sadržaj fosfolipida) sadržajem skeletnih mišića kod štakora i ljudi. Njihova prisutnost u prehrani smanjuje otpornost na inzulin te rezultira u povećanoj stopi metabolizma kod štakora i ljudi.

EVOLUCIJA ENDOTERMIJE

Važan događaj u evoluciji kralješnjaka bila je evolucija homeotermne endotermije kod sisavaca i ptica.

Ova evolucijska promjena sastoji se od dva odvojena aspekta : evolucije živčanog regulatornog sistema koji povisuje toplinu tijekom zime te evolucije endotermije.

Ako se stanična metabolička aktivnost sastoji od serija povezanih procesa, onda povećana metabolička stopa ne dopušta samo zadržavanje homeotermije nego je povezana i sa većim aerobnim kapacitetom te bržim stopama rasta i kraćim generacijskim vremenom kao i većim potrebama za hranom. Svaki od tih efekata imat će vlastite varijacije ekoloških i evolucijskih prednosti te nedostataka po kojima će se odvijati i prirodna selekcija.

6. ZAKLJUČAK

Već je dugo poznato da postoji veza između metaboličkog intenziteta i dužine života. Različite teorije su se pojavile, uključujući i onu koja predlaže da je stopa starenja determinirana stopom slobodne radikalne produkcije. Kako samo nezasićene masne kiseline produciraju lipidne perokside, specifična kompozicija membrana važno je determinativno svojstvo dužine života različitih vrsta. Membrane bi tako bile važniji determinativni faktor maksimalne dužine života od staničnih antioksidansa, koji su iznenađujuće niskih koncentracija kod vrsta koje dugo žive.

Ako bi ovaj prijedlog bio točan, tada bi membranske kompozicije djelovale ne samo kao pacemakeri za metabolizam već i kao važna poveznica između života i njegova trajanja.

Kako je metabolizam jedan od važnijih aspekata funkcioniranja organizama znanstvenici i dalje istražuju utjecaje različitih tvari i staničnih struktura koji svojim djelovanjem utječu na metabolizam i rast životinja i ljudi te je samo pitanje vremena koliko će se novih determinacijskih faktora pojaviti.

LITERATURA

1. Hulbert AJ. ; The Evolution of energy metabolism in mammals, Cambridge, UK, 1980.
2. Withers PC. ; Comparative Animal Physiology, Sydney, 1992.
3. Internet