

Energetický metabolismus endotelové buňky

(Energetic metabolism of endothelial cell)

Adéla Prokopcová

Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 8. 4. 2019

Přijat: 28. 5. 2019

Dostupný online: 11. 6. 2019

Klíčová slova:

Aerobní glykolýza

Endotelová buňka

Metabolismus

Keywords:

Aerobic glycolysis

Endothelial cell

Metabolism

SOUHRN

Endotelové buňky tvoří aktivní výstelku cévního systému, jsou metabolicky velmi aktivní a mají vysoké energetické požadavky. Hlavním zdrojem energie je glukóza spotřebovávaná anaerobní glykolýzou. Ostatní zdroje jsou využívány k tvorbě metabolických intermediátů potřebných v klidovém stavu k udržení buněčné struktury a k signalizaci, v aktivovaném stavu k cévní proliferaci. V klidovém stavu nejsou endotelové buňky příliš citlivé k hypoxii. Pokud jsou však endotelie současně vystaveny nedostatku glukózy a dodávka energetických substrátů a kyslíku není včas obnovena, dochází po čase k energetickému kolapsu a nekróze buňky.

© 2019, ČKS.

ABSTRACT

Endothelial cells form an active lining of vascular system. They have a very active metabolism and so they have high demand for energy. The main source of energy is glucose that is utilized by anaerobic glycolysis. Other sources are used to produce metabolic intermediates needed for the maintenance of cell structure and for signalization in resting state, and for vascular proliferation in active state. Resting endothelial cells are not very sensitive to hypoxia. A lack of glucose and coincident hypoxia lead after some time (if their supply is not restored in time) to energetic collapse and cellular necrosis.

Úvod

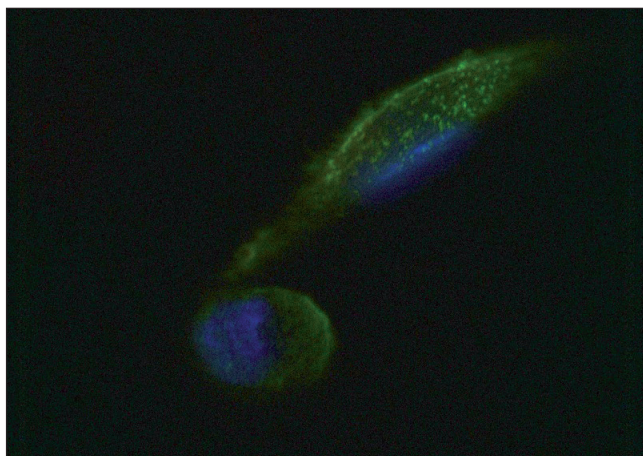
Civilizační choroby mají velkou morbiditu a mortalitu, počty nemocných se v celosvětovém měřítku stále zvyšují. Klíčovou roli ve většině těchto onemocnění hrají endotelové buňky. Buněčný metabolismus je zkoumán již přes sto let, teprve v posledních letech se však dozvídáme více o metabolismu endotelových buněk. S postupujícím poznáním zjišťujeme, že metabolismus endotelových buněk je velmi plastický, různé metabolické cesty jsou klíčovými regulátory mnoha endoteliálních funkcí, a ovlivňují tak například angiogenezi ve fyziologických i patologických situacích, zánět či bariérové funkce, mají esenciální úlohu při rozvoji aterosklerózy, komplikací diabetes mellitus či v chování nádorů.¹ Snadné fungování metabolických cest je umožněno intracelulární kompartmentalizací, která zajišťuje jednoduchý přesun metabolických intermediátů mezi enzymy jednotlivých cest.² Je pravděpodobné, že právě metabolické cesty budou v budoucnu terapeutickými cíli ovlivnění endoteliální dysfunkce. V tomto souhrn-

ném článku předkládáme základní poznatky o endotelových buňkách a jejich energetickém metabolismu, zvláště za klidových podmínek.

Charakteristika endotelové buňky

Endotelové buňky tvoří jednovrstevnou výstelku cév, která odděluje intravaskulární prostor a intersticiu. Poprvé se o nich zmínil Friedrich Daniel von Recklinghausen již v 19. století.³ S přibývajícím poznatky o endoteliích již neuvažujeme jen jako o pasivní výstelce cév, ale jako o souboru buněk, které zajišťují komunikaci a výměnu všech potřebných látek mezi intra- a extraluminálním prostorem a mají i mnoho dalších funkcí, jimiž ovlivňují mnohem více než jen oběhový systém. Tyto funkce mohou endotelové buňky zajistit díky tomu, že jsou dynamické a metabolicky velmi aktivní.⁴

Cévní systém se začíná formovat již od třetího týdne embryonálního vývoje. Společným základem pro endote-



Obr. 1 – Lidské endotelové buňky z pupečnickových cév (HUVEC) stimulované tumor nekrotizujícím faktorem alfa (TNF α), s vysoce exprimovanými adhezivními molekulami vaskulárních buněk (VCAM-1); jádra modře, VCAM-1 zeleně; barveno 4',6-diamidin-2-fenyloindolem (DAPI), Alexa Fluor, konfokální mikroskop, foto autorky.

lové a hematopoetické buňky je hemangioblast z mezenchymálních buněk, ty vznikají ze splachnického mezodermy.^{4,5} Endotelové buňky tak mají mnoho společného s mezenchymálními buňkami i s buňkami hladkého svalu, ve které mohou i během života dediferencovat.⁶

Endotelová buňka v klidovém stavu je polygonální, velmi plochá, buněčné jádro prominuje do lumina cévy, její podélná osa je orientována ve směru toku krve. Tloušťka jedné buňky je pouhých 5 μm , délka 25–50 μm , šířka 10–15 μm , objem jedné endotelie činí odhadem 2×10^{-12} l, celkem jich v lidském těle najdeme asi $1\text{--}6 \times 10^{13}$.^{7,8} Celková plocha endotelu dospělého člověka je odhadována na 1–6 m^2 , v některých pramenech je však uváděna i plocha podstatně rozsáhlejší, až 500–1 000 m^2 . Celková hmotnost všech endotelií v lidském organismu činí přibližně 1 kg.^{5,7}

Endotelové buňky najdeme v těle v mnoha „fenotypech“. Odlišnosti nacházíme nejen ve tvaru buněk a jejich vnitřních strukturách, včetně převažujících metabolických cest, ale hlavně v expresi receptorů na buněčném povrchu. Tyto rozdíly jsou podmíněny prostředím, ve kterém se daná buňka nachází.^{2,5} Na různých místech vaskulárního stromu se tak můžeme setkat s různými reakcemi endotelu na stejný podnět právě podle toho, jaké molekuly buňky na svém povrchu exprimují, jaké zrovna převažují metabolické cesty. Tohoto jevu si musíme být vědomi při extrapolování závěrů experimentů z buněčných kultur jednotlivých endotelových podtypů na všechny endotelie, ve výsledku se totiž můžeme setkat se zcela protichůdnými závěry.

Endotelové buňky mají za bazálních podmínek velmi málo mitochondrií, ty tvoří méně než 2–12 % celkového objemu buňky.⁹ Zdá se, že endotelie je nevyužívají primárně k energetickému metabolismu, podstatně větší roli hrají v buněčné signalizaci a zajišťování metabolických intermediátů (obr. 1).^{10–12}

Funkce endotelových buněk

Základní funkce endotelové buňky jsou známy. Endotel tvoří v klidovém stavu netrombogenní výstelku cév, zajišťuje transport mezi lumen a intersticiem, podílí se

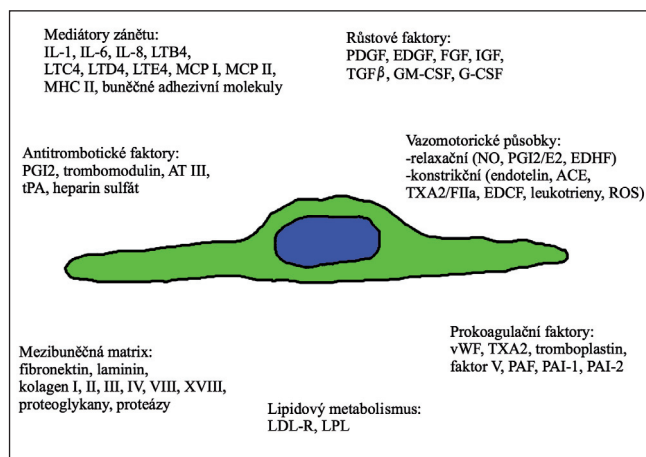
na vaskulárním tonu a toku krve, na regulaci trombózy a trombolýzy, na aktivaci destiček, produkuje extracelulární matrix, hraje však také klíčovou roli v angiogenezi a hojení ran. Fyzikálním stimulem či biologicky aktivním mediátorem (mezi nejznámější patří trombin, histamin, lipopolysacharid, růstové faktory a další) může dojít k aktivaci endotelie, která následně syntetizuje mnoho dalších aktivních mediátorů, které působí parakrinně i endokrinně. Vedou například k vazokonstrikci, k aktivaci destiček, k trombóze nebo expresi adhezivních molekul. Endotelová výstelka se tak rázem dostane do stavu trombotického, prokoagulačního a proliferativního.⁴

Endotelová buňka se vzhledem ke svým funkcím v určitých situacích podílí na mnoha patologických stavech. Svým rozsahem nejzávažnější je ateroskleróza, dále se jedná o arteriální hypertenzi, trombotické stavy, komplikace diabetu, primární plicní hypertenzi, septické stavy a šířeji i zánětlivé syndromy, vaskulopatie nebo metastatický rozsev. Endotelová dysfunkce v užším smyslu slova vzniká při nerovnováze vazodilatačně a vazokonstrikčně působících látek. Vazodilatačně působí pouze jedna z několika reaktivních forem kyslíku, které endotelová buňka produkuje, oxid dusnatý, ostatní formy (peroxid vodíku, superoxid, hydroxylové radikály, peroxynitrit a další) většinou vedou k oxidačnímu stresu, k oxidačnímu poškození buněčných struktur a k inaktivaci oxidu dusnatého, mohou se však podílet i na fyziologických dějích (superoxid při redoxní signalizaci).^{13,14}

V posledních letech se ukazuje, že endotelové buňky mají nezastupitelnou úlohu v angiogenezi, ať už za fyziologických či patologických podmínek. Po stimulaci růstovými faktory (vaskulární endoteliální růstový faktor, VEGF) se buňka téměř okamžitě dostane do stavu, kdy je schopná proliferovat a migrovat, dochází k pučení cév (sprouting) a následně tvorbě plně funkční cévy. Tento angiogenní zvrát je provázen i zvrátem metabolickým (obr. 2).²

Energetický metabolismus endotelové buňky v klidovém stavu

Endotelové buňky vydávají v klidovém stavu nejvíce energie na zajištění správné funkce kontraktilních proteinů



Obr. 2 – Základní produkty endotelové buňky, které se týkají fyziologie a patofyziologie cév. Podle Sumpio et al. 2002.⁴

(téměř 28 % spotřebované ATP), dále k syntéze proteinů (23 %), velkou část ATP spotřebují i ATPázy transportující různé ionty (11 % je spotřebováno v endoplazmatickém retikulu k transportu vápenatých iontů, 6 % v lysosomech k transportu protonů, Na^+/K^+ ATPáza spotřebuje pouhých 5 %).⁸ Předpokládá se, že zbylá spotřebovaná energie je využita k syntéze RNA, DNA a fosforylaci spojené se signalizační funkcí. Endotelová buňka je i v klidovém stavu velmi aktivní, navíc však musí být schopna při své aktivaci rychle zareagovat na vnější signály a mnohonásobně zvýšit proteosyntézu a s ní spojenou narůstající spotřebu energie.

Za fyziologických podmínek má endotelová buňka k dispozici dostatek glukózy i kyslíku z krve, proto by se zdálo energeticky nejvýhodnější, aby k pokrytí svých potřeb utilizovala glukózu aerobní fosforylací. Kupodivu tomu tak není. Krebsův cyklus využívá endotelová buňka ke spotřebování pouze asi 0,04 % glukózy. Téměř 99 % je jí utilizováno anaerobně za vzniku laktátu a nejméně tři čtvrtiny získané energie pocházejí z anaerobní glykolýzy, 1 % glukózy se spotřebuje přímo hexózamonomofosfátovým cyklem.^{8,15} Vzhledem k tomu, že je převážná většina energie získána i za přítomnosti kyslíku anaerobní glykolýzou, hovoří někteří autoři o „aerobní glykolýze“.^{16,17} Při zhoršení dostupnosti kyslíku již nedochází k dalšímu navýšení produkce laktátu, protože jeho produkce je maximalizována již bazálně, je popisován nízký Pasteurův efekt, a podobně jako u nádorových buněk pozorujeme Crabtree efekt, kdy glukóza inhibuje respiraci v mitochondriích, a tím snižuje i spotřebu kyslíku.^{15,18} Spotřeba glukózy k výrobě stejného množství ATP je při anaerobní glykolýze podstatně vyšší než při glykolýze oxidativní. Jedním z důvodů využívání anaerobní glykolýzy je nejspíše fakt, že ATP je tak získána podstatně rychleji než při aerobní glykolýze.¹⁹ Jedna endotelová buňka v klidovém stavu spotřebuje za den asi 0,9 ng glukózy k výrobě 1×10^{11} mmol ATP, s poločasem ATP 8 s.^{8,20} „Aerobní glykolýzu“ můžeme jindy pozorovat u proliferyjících buněk nebo u erytrocytů. Erytrocyty však na rozdíl od endotelových buněk nemají mitochondrie, a tak oxidativní metabolismus ani nemohou využít. Kyslík je tedy v těle transportován krevním řečištěm, aniž by byl výrazně spotřebováván.

Energetické substráty endotelových buněk

Glukóza je, jak již bylo zmíněno výše, hlavním zdrojem energie endotelové buňky. Její transport do buňky není závislý na inzulinu, je umožněn hlavně transportéry GLUT-1, které jsou stereospecifické, jejich funkce nespoteřovává energii ani na lumenální, ani na ablumenální membráně.^{21,22} Na ablumenální straně buňky je však těchto transportérů čtyřikrát více, prostup glukózy ke tkáním je tak zjednodušen.²³ Neplatí to ovšem v celém krevním řečišti, na pulmonálních endotelových buňkách zřejmě transportéry GLUT zcela chybějí a tyto buňky, které mají i nižší potřebu glukózy, vystačí s difúzí.²⁴

Aminokyseliny mohou být dalším energetickým substrátem endotelií. Jejich transport je umožněn několika specifickými transportními systémy (transportéry pro aminokyseliny se záporným, kladným nebo neutrálním elektrickým nábojem, se sírou v postranním řetězci apod.).

Některé z těchto transportérů jsou Na^+ dependentní a jiné nikoli.⁵ Rozložení těchto transportérů není symetrické, což je důležité hlavně ve funkci hematoencefalické bariéry a v retinální vaskulatuře.²⁵ Na ablumenální membráně se vyskytují hlavně vysoce afinní Na^+ dependentní přenašeče. Transport kyselých aminokyselin (L-aspartátu a L-glutamátu) je přes lumenální membránu endotelií v mozku omezen, což umožní asi dvacetkrát rychlejší odsun L-glutamátu, než je jeho přísun, a to pravděpodobně facilituje odtok excitačních neurotransmiterů.²⁶ Rozložení transportních systémů na buněčné membráně je ovlivněno nejen gradientem sodných iontů, ale i elektrickým nábojem a koncentrací aminokyselin na obou pólech buňky. V prostředí, kde tyto přirozené gradienty chybějí, se změní i rozložení transportérů na membráně. Změna koncentrace některé z aminokyselin tak může ovlivnit funkci několika dalších transportních systémů.²⁷ Například ochrana mozku před zvýšenou koncentrací aminokyselin je umožněna vyšší koncentrací oxoprolinu, což vede ke změnám transportních systémů, které umožní lepší odsun aminokyselin z mozku do krve.^{28,29} Opačným příkladem je stimulace exprese transportérů při nedostatku aminokyselin v okolí buňky.³⁰

Mastrné kyseliny tvoří minoritní zdroj energie endotelové buňky (méně než 5 % celkové produkce ATP). Zajišťují však dostatek aspartátu a deoxyribonukleotidů k syntéze DNA, podílejí se na redoxní homeostáze, ovlivňují buněčnou permeabilitu a složení lipidů v buněčné membráně.^{11,31,32} Při inhibici oxidace mastrných kyselin je znemožněna angiogeneze (je pozastaveno pučení cév, migrace buněk však zůstává normální).¹¹ Endotelové buňky nejsou pouze konzumenty mastrných kyselin, mohou je též syntetizovat *de novo*. V případě, že je syntáza mastrných kyselin blokována, je postižena nejen angiogeneze a buněčná permeabilita, ale i endoteliální syntéza oxidu dusnatého (eNOS), která musí pro svou správnou funkci projít palmitoylací.³³

Energetický metabolismus endotelií při hypoxii

Endotelové buňky nejsou většinou díky svému energetickému metabolismu k hypoxii příliš citlivé. „Aerobní glykolýza“ umožňuje, že i při nízké koncentraci kyslíku je produkce ATP endotelovou buňkou po dlouhou dobu stabilní a produkce laktátu se nezvyšuje.^{16,17} Při prodloužené hypoxii dojde k nárůstu spotřeby glukózy i ke zvýšení produkce laktátu. K facilitaci transportu glukózy buňka zvýší expresi mRNA a následně i proteinu pro erytroidní/mozkový transportér, tak je umožněna její lepší intracelulární dostupnost.³⁴ Hypoxie začíná mít na endotelové buňky vliv v případě nedostatečné nabídky glukózy.²¹ Tehdy dojde ke snížení množství tepla, které buňka vyprodukuje, sníží se tedy celkový energetický obrát, hodnota ATP však zůstává stejná – endotelová buňka je schopná hibernovat.^{8,35}

V extrémním případě, kdy v pokusech v kulturačním médiu glukóza zcela chybí, dojde k aktivaci AMP-aktivované kinázy (AMPK). Stejný účinek má na buňky přidání aktivátoru 5-aminoimidazol-4-karboxamid-ribozidu (AICAR). Dojde ke snížení aktivity acetyl-koenzym A karboxylázy a následně malonyl-koenzymu A. Ten funguje jako

inhibitor karnitin-palmitoyl transferázy 1. Důsledkem této kaskády je, že při absenci glukózy (za přítomnosti karnitinu) dochází ke zvýšení transportu i oxidace mastných kyselin s dlouhým řetězcem, které pocházejí z intra- i extracelulárních triacylglycerolů.³⁶ Betaoxidací si tak buňka za těchto podmínek zajistí až 40 % produkovaného ATP.³⁵ Pozoruhodné je, že při inzulínové rezistenci, kdy dochází ke zvýšené esterifikaci mastných kyselin, aktivaci protein kinázy C (PKC) a zvýšení oxidačního stresu, je aktivace AMPK nízká. V případě hypoxie, hypoglykemie, ale i v důsledku cvičení, podáním metforminu či AICAR dochází ke zvýšení aktivace AMPK, a tím ke zvrácení výše popsaných negativních dějů, dojde ke zlepšení inzulínové signalizace.³⁷

Přestože inzulín neovlivňuje v lidských endotelových buňkách metabolismus glukózy, nestimuluje syntézu glykogenu (a tedy ani nemění jeho obsah v buňkách, toto je ovlivněno pouze zvýšenou nabídkou glukózy), ani neovlivňuje uvolňování laktátu, jsou inzulínové receptory na povrchu endotelií přítomny. Zajišťují zřejmě transport inzulínu dalším tkáním a podílejí se na aktivaci či zvýšení exprese eNOS a na vazodilataci.³⁸ Endotelové buňky jsou v dlouhodobém měřítku ovlivněny hypoglykemií, která vede k inzulínové rezistenci a v konečném důsledku i ke snížení indukce eNOS.¹⁸

Dalším zdrojem energie může být kromě glukózy a mastných kyselin s dlouhým řetězcem (palmitát) i laktát a aminokyseliny.¹⁷ Endotelie v koronárních arteriích využívají glutamin dokonce jako svůj hlavní zdroj energie.¹⁵ Při nedostatku jiných energetických substrátů využívá endotelová buňka vlastní zásoby fosfokreatinu jako tzv. energetický pufr.³⁹ Množství a druh zdrojů energie má vliv i na proteosyntézu buněk. Při nedostatku glutaminu (představme si například stresovou reakci při vyčerpání energetických zásob organismu) tak například dochází k vyšší produkci adhezivních molekul na povrchu endotelových buněk.⁴⁰ V opačném případě, při hyperglykémii, byla v buněčných kulturách pozorována zvýšená produkce glutaminu, který inhibuje syntézu NO, čímž dojde ke snížení vazodilatace.⁴¹

Shrme-li výše zmíněná fakta, zjistíme, že endotelová buňka v běžných podmínkách odolná vůči hypoxii se při absenci kyslíku náhle stává citlivou k nedostatku glukózy, protože svou energetickou potřebu nemůže zajistit oxidací alternativních substrátů. Nejprve dojde k navýšení exprese transportérů GLUT-1, a tím k ulehčení influxu glukózy. Dále buňka sníží své energetické požadavky, spotřebovává endogenní zásoby fosfokreatinu, nicméně po jeho utilizaci dojde i přes veškerou snahu ke snížení hodnoty ATP. Následně se sníží funkce ATPáz, které zajišťují buněčnou integritu. Dojde k alteraci buněčných membrán, disociaci cytoskeletu, otevření tight junctions a zvýšení permeability endotelové výstelky nejen pro makromolekuly, k inhibici proteosyntézy, edému mitochondrií a praskání lysosomů.^{42,43} Všechny tyto děje jsou však i po několika hodinách plně reverzibilní, pokud se obnoví zásobené kyslíkem i energetickými substráty. V opačném případě samozřejmě dojde k odumření buněk s veškerými vyplývajícími důsledky.⁸ Tento scénář platí v buněčných kulturách a při úplné ischemii. Pokud je však dodávka kyslíku a živin *in vivo* pouze významně snížena a zároveň dojde ke stimulaci endotelií VEGF, endotelie

se aktivují. Dochází k jejich morfologickému i metabolickému přesmyku, kdy jsou aktivovány metabolické cesty, při kterých vznikají stavební kameny nových buněk. Endotelie jsou pak schopné migrovat a proliferovat, tvoří cévní pupeny, které se postupně prodlužují a tunelizují, a zajistí tak nakonec obnovení krevního zásobení v hypoperfundované tkáni.^{44,45}

Závěry

Metabolismus endotelových buněk je za klidových fyziologických podmínek málo závislý na hypoxii, většinu energie získávají endotelie anaerobní glykolýzou. Mluvíme o tzv. aerobní glykolýze. Transport glukózy intracelulárně není závislý na inzulínu. Alternativním zdrojem energie jsou mastné kyseliny a aminokyseliny. Tyto další zdroje jsou v klidovém stavu metabolizovány spíše za účelem získání metabolických intermediátů potřebných k udržení struktury buňky a k buněčné signalizaci. Po vyčerpání intracelulárních energetických rezerv za hypoxických podmínek udržují endotelové buňky svůj energetický obrat zvláště navýšením betaoxidace mastných kyselin. Při současné hypoxii se stává buněčný metabolismus neudržitelný, v krátké době dochází ke strukturálním změnám. V případě, že není možno energetické zdroje a dodávku kyslíku obnovit, dochází k nekróze endotelových buněk

Prohlášení autorky o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Žádné.

Literatura

1. Theodorou K, Boon RA. Endothelial Cell Metabolism in Atherosclerosis. *Front Cell Dev Biol* 2018; <https://doi.org/10.3389/fcell.2018.00082>
2. Eelen G, de Zeeuw P, Treos P, et al. Endothelial Cell Metabolism. *Physiol Rev* 2018;98:3–58.
3. von Recklinghausen F. Eine Method, mikroskopische Höhle und solide Gebilde voneinander zu unterscheiden. *Virchow Arch* 1860;19:451.
4. Sumpio BE, Riley JT, Dardik A. Molecules in focus; Cells in focus: endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34:1508–1512.
5. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, et al. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. *Blood* 1998;91:3527–3561.
6. Arciniegas E, Ponce L, Hartt Y, et al. Intimal Thickening Involves Transdifferentiation of Embryonic Endothelial Cells. *Anat Rec* 2000;258:47–57.
7. Štvrtinová V, Ferenčík M, Hulín I, et al. Cievy endotel ako operátor prenosu informácií medzi kardiovaskulárnym a imunitným systémom. *Bratisl lek Listy* 1998;99:5–19.
8. Culic O, Gruwel ML, Schrader J. Energy turnover of vascular endothelial cells. *Am J Physiol, Cell Physiology* 1997;273:C205–C213.
9. Oldendorf WH, Cornford ME, Brown WJ. The Large Apparent Work Capability of the Blood-brain Barrier: a study of the Mitochondrial Content of Capillary Endothelial Cells in Brain and Other Tissues of the Rat. *Ann Neurol* 1977;1:409–417.
10. Quintero M, Colombo SL, Godfrey A, Moncada S. Mitochondria as Signaling Organelles in the Vascular Endothelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:5379–5384.

11. Schoors S, Bruning U, Missiaen R, et al. Fatty Acid Carbon Is Essential for dNTP Synthesis in Endothelial Cells. *Nature* 2015;520:192–197.
12. Huang H, Vandekeere S, Kalucka J, et al. Role of Glutamine and Interlinked Asparagine Metabolism in Vessel Formation. *EMBO J* 2017;36:2334–2352.
13. Li JM, Shah AM. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol* 2004;287:R1014–R1030.
14. Ding H, Aljofan M, Triggler CR. Oxidative Stress and Increased eNOS and NADPH Oxidase Expression in Mouse Microvessel Endothelial Cells. *J Cell Physiol* 2007;212:682–689.
15. Krutzfeldt A, Spahr R, Mertens S, et al. Metabolism of exogenous substrates by coronary endothelial cells in culture. *J Mol Cell Cardiol* 1990;22:1393–1404.
16. Mertens S, Noll T, Spahr R, et al. Energetic response of coronary endothelial cells to hypoxia. *Am J Physiol* 1990;258:H689–H694.
17. Peters K, Kamp G, Berz A, et al. Changes in Human Endothelial Cell Energy Metabolic Capacities during in vitro Cultivation. The Role of „Aerobic Glycolysis“ and Proliferation. *Cell Physiol Biochem* 2009;24:483–492.
18. Sweet IR, Gilbert M, Maloney E, et al. Endothelial inflammation induced by excess glucose is associated with cytosolic glucose-6-phosphate but not increased mitochondrial respiration. *Diabetologia* 2009;52:921–931.
19. Cantelmo AR, Brajic A, Carmeliet P. Endothelial Metabolism Driving Angiogenesis: Emerging Concepts and Principles. *Cancer J* 2015;21:244–249.
20. Carrera-Rotllan J, Estrada-Garcia L. Age-dependent changes and interrelations of number of cells and biochemical parameters (glucose, triglycerides, TBARS, calcium, phosphorus) in cultured human vein endothelial cells. *Mech Ageing Dev* 1998;103:13–26.
21. Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L. Regulation of Amino Acid and Glucose Transporters in Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Physiol Rev* 2003;83:183–252.
22. Lee WJ, Peterson DR, Sukowski EJ, et al. Glucose transport by isolated plasma membranes of the bovine blood-brain barrier. *Am J Physiol Cell Physiol* 1997;272:C1552–C1557.
23. Simpson IA, Vannucci SJ, DeJoseph MR, et al. Glucose transporter asymmetries in the bovine blood-brain barrier. *J Biol Chem* 2001;276:12725–12729.
24. Simmons RA, Flozak AS, Ogata ES. Glucose regulates GLUT-1 function and expression in fetal rat lung and muscle in vitro. *Endocrinology* 1993;132:2312–2318.
25. Betz AL, Goldstein GW. Transport of hexoses, potassium and neutral amino acids into capillaries isolated from bovine retina. *Exp Eye Res* 1980;30:593–605.
26. Hutchinson ET, Eisenberg HM, Haber B. High-affinity transport of glutamate in rat brain microvessels. *Exp Neurol* 1985;87:260–269.
27. Hughes CCW, Lantos PL. Uptake of leucine and alanine by 299 cultured cerebral capillary endothelial cells. *Brain Res* 1989;480:126–132.
28. Lee WJ, Hawkins RA, Peterson DR, et al. Role of oxoproline in the regulation of neutral amino acid transport across the blood-brain barrier. *J Biol Chem* 1996;271:19129–19133.
29. Sanchez del Pino MM, Hawkins RA, Peterson DR. Neutral amino acid transport by the blood-brain barrier: membrane vesicle studies. *J Biol Chem* 1992;267:25951–25957.
30. Franchi-Gazzola R, Visigalli R, Bussolati O, et al. Adaptive increase of amino acid transport system requires ERK1/2 activation. *J Biol Chem* 1999;274:28922–28928.
31. Patella F, Schug ZT, Persi E, et al. Proteomics-based Metabolic Modeling Reveals that Fatty Acid Oxidation (FAO) Controls Endothelial Cell (EC) Permeability. *Mol Cell Proteomics* 2015;14:621–634.
32. Glatzel DK, Koeberle A, Pein H, et al. Acetyl-CoA Carboxylase 1 Regulates Endothelial Cell Migration by Shifting the Phospholipid Composition. *J Lipid Res* 2018;59:298–311.
33. Wei X, Schneider JG, Shenouda SM, et al. De Novo Lipogenesis Maintains Vascular Homeostasis through Endothelial Nitric-oxide Synthase (eNOS) Palmitoylation. *J Biol Chem* 2011;286:2933–2945.
34. Loike JD, Cao L, Brett J, et al. Hypoxia induces glucose transporter expression in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 1992;263:C326–C333.
35. Dagher Z, Ruderman N, Tornheim K, et al. Acute Regulation of Fatty Acid Oxidation and AMP-Activated Protein Kinase in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Circ Res* 2001;88:1276–1282.
36. Culic O, Decking UKM, Schrader J. Metabolic adaptation of endothelial cells to substrate deprivation. *Am J Physiol Cell Physiol* 1999;276:C1061–C1068.
37. Ruderman N. B., Cacicedo J. M., Itani S., et al. Malonyl-CoA and AMP-activated protein kinase (AMPK): possible links between insulin resistance in muscle and early endothelial cell damage in diabetes. *Biochem Soc Trans* 2003;31:202–206.
38. Artwohl M, Brunmair B, Fürnsinn C, et al. Insulin does not regulate glucose transport and metabolism in human endothelium. *Eur J Clin Invest* 2007;37:643–650.
39. Decking UKM, Alves Ch, Wallimann T, et al. Functional aspects of creatine kinase isoenzymes in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;281:C320–C328.
40. Hsu CS, Chou SY, Liang SJ, et al. Effect of physiological levels of glutamine on ICAM-1 expression in endothelial cells activated by preeclamptic plasma. *J Reprod Med* 2006;51:193–198.
41. Yuan W, Zhang J, Li S, et al. Amine Metabolomics of Hyperglycemic Endothelial Cells Using Capillary LC-MS with Isobaric Tagging. *J Proteome Res* 2011;10:5242–5250.
42. Watanabe H, Kuhne W, Spahr R, et al. Macromolecule permeability of coronary and aortic endothelial monolayers under energy depletion. *Am J Physiol* 1991;260(4 pt 2):H1344–H1352.
43. Fan Y, Wu DZ, Gong YQ, et al. Effects of calyculin on the impairment of barrier function induced by hypoxia in human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 2003;481:33–40.
44. Bierhansl L, Conradi L-C, Treps L, et al. Central Role of Metabolism in Endothelial Cell Function and Vascular Disease. *Physiology* 2017;32:126–140.
45. Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, et al. Transcriptional Regulation of Vascular Endothelial Cell Responses to Hypoxia by HIF-1. *Blood* 2005;105:659–669.