

# Metabolismus sacharidů

Glykolýza, glukoneogeneze, syntéza a odbourávání glykogenu

Principy regulace metabolismu sacharidů

Diabetes mellitus

© Biochemický ústav LF MU 2018 (JG, HP, ET)

# Sacharidy

- Hlavní živina lidského organismu
- Denní příjem sacharidů činí 55–60 % z celkového energetického příjmu
- Hlavním zdrojem sacharidů je...

# Využitelné sacharidy

- Polysacharidy
  - škrob (těstoviny, rýže, pudinky, brambory,...)
- Oligosacharidy
  - sacharóza (sladká jídla, sladké nápoje, ... )
  - laktóza (mléko, mléčné výrobky, ...)
  - maltóza (pivo, slad..)
- Monosacharidy
  - glukóza (ovoce..)
  - fruktóza (med, ovoce..)
  - galaktóza (mléko, mléčné výrobky,...)

# Nevyužitelné sacharidy

- Polysacharidy

celulóza (ovoce, zelenina)



VLÁKNINA

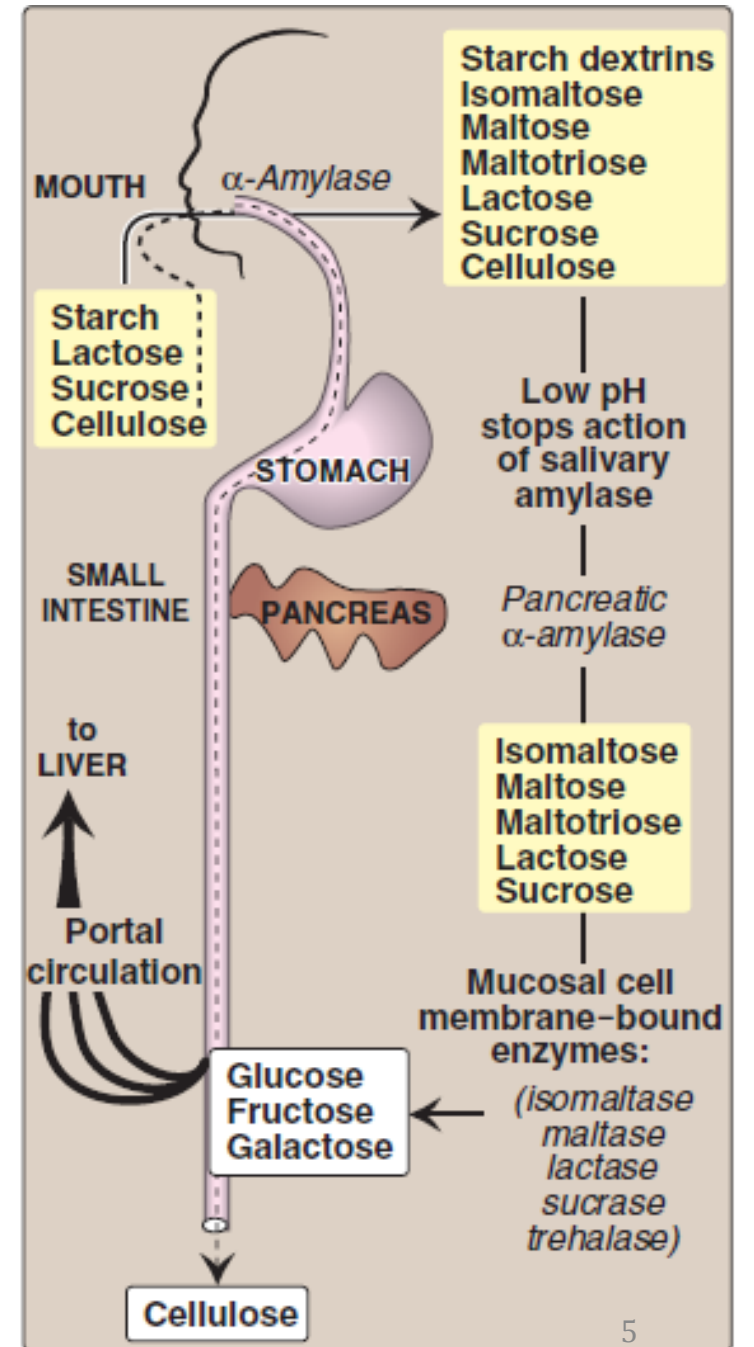
# Obsah škrobu v potravinách

Potravina	Škrob (%)*
Pudinkový prášek	80
Mouka pšeničná	75
Rýže	75
Těstoviny	70
Rohlík	60
Luštěniny	60
Chléb	50
Celozrnné pečivo	40
Brambory	15
Banán	15

\* Průměrné hodnoty

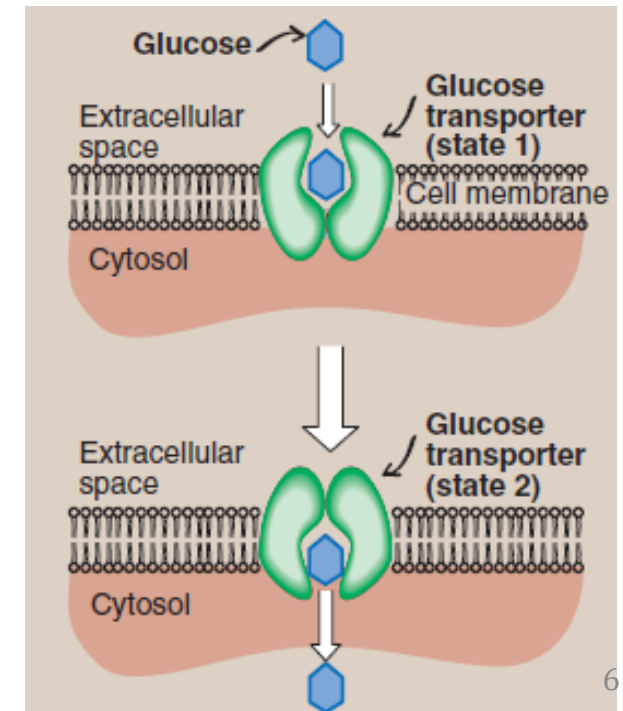
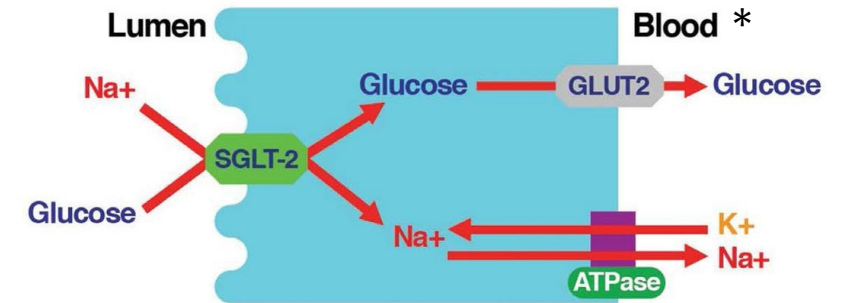
# Trávení sacharidů

- Ústa
  - Slinná  $\alpha$ -amyláza
  - $\alpha$  (1→4) glykosidová vazba
    - Produktem jsou:
      - Dextriny = kratší jednotky škrobu
      - Isomaltóza
      - Maltóza
      - Maltotrióza
      - Laktóza
      - Sacharóza
      - Celulóza
- Tenké střevo
  - Pankreatická  $\alpha$ -amyláza
    - Konečné produkty
      - Isomaltóza
      - Maltóza
      - Maltotrióza
      - Laktóza
      - Sacharóza
  - Disacharidázy (kartáčkový lem enterocytů)
    - Isomaltáza } Glukóza
    - Maltáza } Fruktóza
    - Laktáza } Galaktóza
    - Sacharáza }
    - Treláza }
- Žaludek
  - Trávení je přerušeno díky nízkému pH
    - Vzniklé monosacharidy jsou vstřebány do enterocytu
    - Z enterocytu jsou transportovány do portální žíly
    - Portální žilou jsou transportovány do jater



# Vstřebávání sacharidů

- Z lumen střeva do enterocytu
  - Sekundární aktivní transport
    - **SGLT 1** ... sodium dependent glucose transporter
      - Kotransport se sodíkem
      - Čerpá glukózu proti koncentračnímu spádu (vyžaduje energii)
      - Glukóza a galaktóza
  - Usnadněná difúze
    - **GLUT 5** ... glucose transporter
      - Usnadněná difuze přes membránu
      - Probíhá po koncentračním spádu
        - Nevyžaduje energii
      - Fruktóza
- Z enterocytu do portální žíly
  - Usnadněná difuze
    - **GLUT 2**

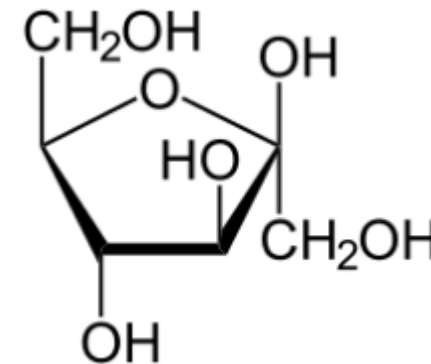
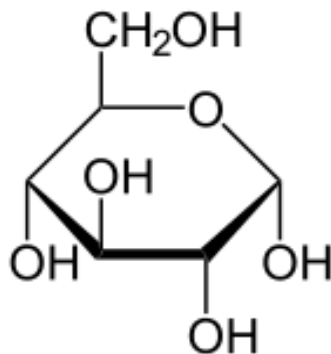
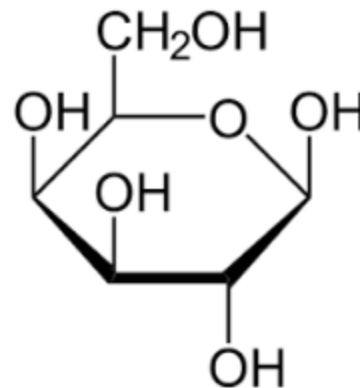


Proč tělo  
nedokáže  
využít  
celulózu jako  
zdroj  
energie?



# Nejvýznamnějším sacharidem v metabolismu je:

- Glukóza
- Fruktóza
- Galaktóza





# Základní rysy metabolismu glukózy

- ✓ Glukóza je jedna z hlavních živin pro většinu buněk
- ✓ Je nepostradatelná pro erytrocyty a CNS
- ✓ Je nezbytná i pro syntézu derivátů:
  - ✓ Glukosamin
  - ✓ Glukuronová kyselina
  - ✓ Galaktóza
  - ✓ Glykoproteiny
  - ✓ Proteoglykany

# Glukóza v krvi

Resorpční fáze (inzulín)

Postresorpční fáze, hladovění (glukagon)

3,9–5,5 mmol/l

Hladina glukózy v krvi

Sacharidy z  
potravy

Glykogenolýza  
(játra)

Glukoneogeneze  
(játra, ledviny)

# Přeměny glukózy v buňkách a jejich význam

Metabolická dráha	Význam
Glykolýza	zisk energie, přeměna acetylCoA na mastné kyseliny
Glukoneogeneze	doplnění glukosy při nedostatku
Syntéza glykogenu	tvorba zásob glukosy
Glykogenolýza	doplnění glukosy při nedostatku
Pentosový cyklus	zdroj pentos, zdroj NADPH
Syntéza derivátů	glykoproteiny, proteoglykany, konjugace kys. glukuronovou

# Játra – metabolicky nejvýznamnější orgán v těle

## Játra a sacharidy

- ❖ zásobování ostatních tkání glukózou
- ❖ metabolismus glukózy:
  - degradace glukózy
  - vznik energie
  - tvorba prekurzorů pro syntézu různých molekul



- ❖ syntéza glykogenu v játrech  
glykogen  $\Rightarrow$  zásoba glukózy

- ❖ syntéza glukózy v játrech  
glukoneogeneze  $\Rightarrow$  doplňování hladiny glukózy v krvi

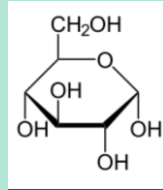
# Glykolýza

## Hlavní rysy glykolýzy

- Hlavní metabolická dráha pro metabolismus glukózy
- Lokalizace:  
cytoplasma
- Význam:
  - ✓ produkce energie ve formě ATP
  - ✓ produkce intermediátů pro ostatní metabolické dráhy
  - ✓ zahrnuje metabolismus galaktózy a fruktózy
- Typy:
  - ✓ za aerobních podmínek: aerobní glykolýza
  - ✓ za anaerobních podmínek: anaerobní glykolýza

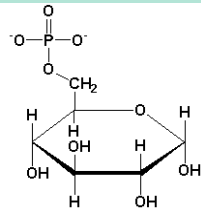
# Glykolýza

Glukóza



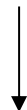
↓ Fosforylace

Glukóza-6-fosfát



Pyruvát

Anaerobní podmínky

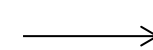


Laktát

Aerobní podmínky



AcetylCoA

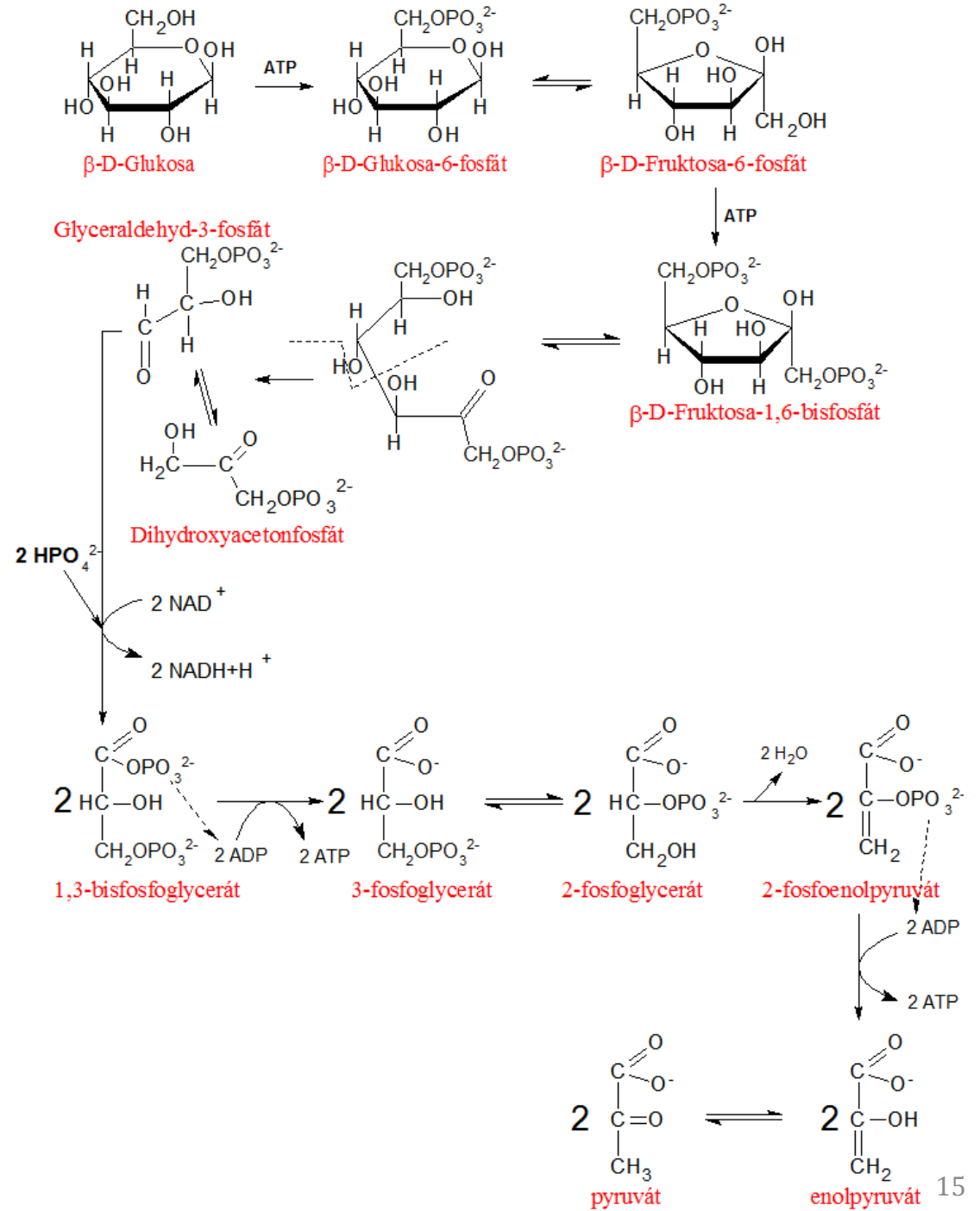


Citrátový cyklus

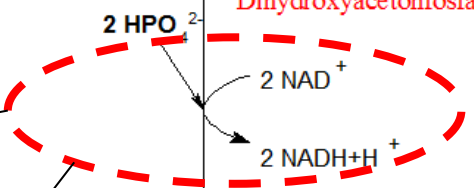
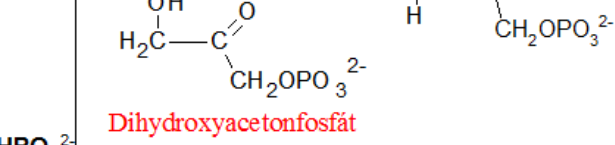
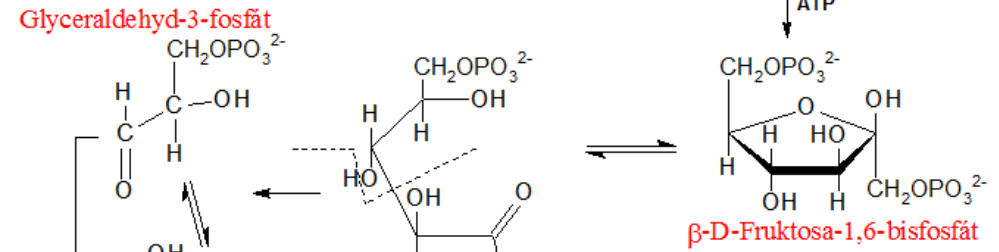
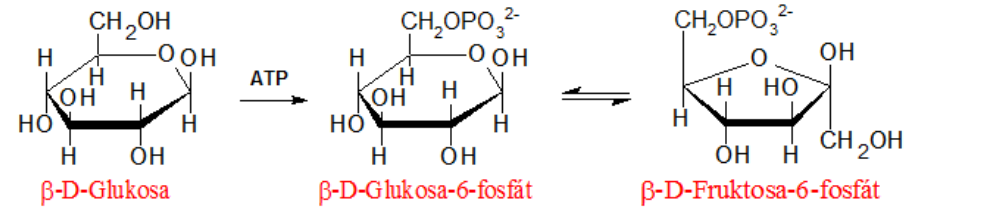
# Glykolýza

## ❖ 3 fáze glykolýzy

- Zachycení glc v buňce a destabilizace fosforylací
- Štěpení bis-fosfátu na dvě triózy
- Oxidativní fáze – získání energie

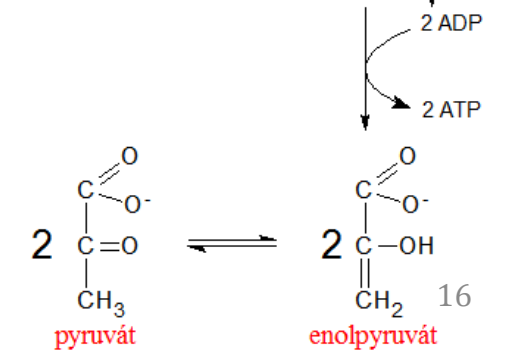
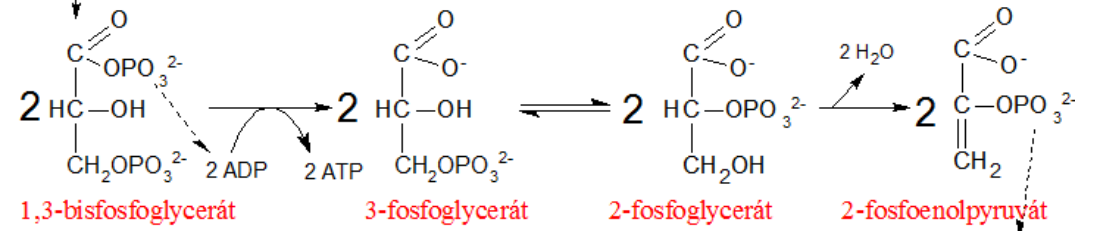


# Aerobní a anaerobní glykolýza



Aerobní podmínky  
reoxidace v DŘ

Anaerobní podmínky  
reoxidace s laktátem



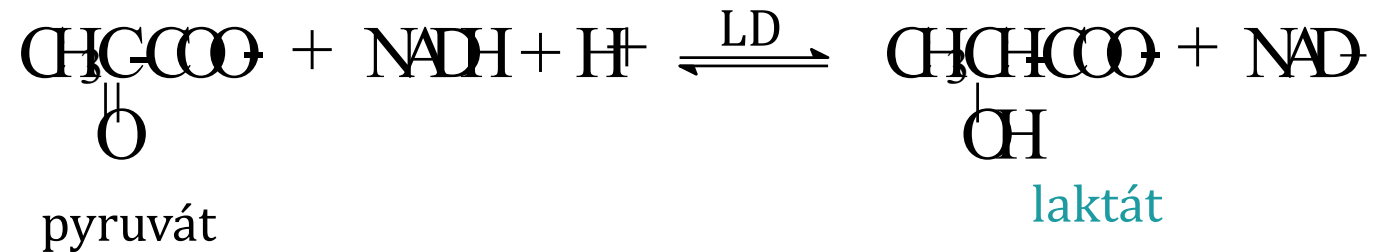


# Anaerobní glykolýza

## ➤ Anaerobní podmínky:

NADH nemůže být reoxidováno v respiračním řetězci

## Vznik laktátu:



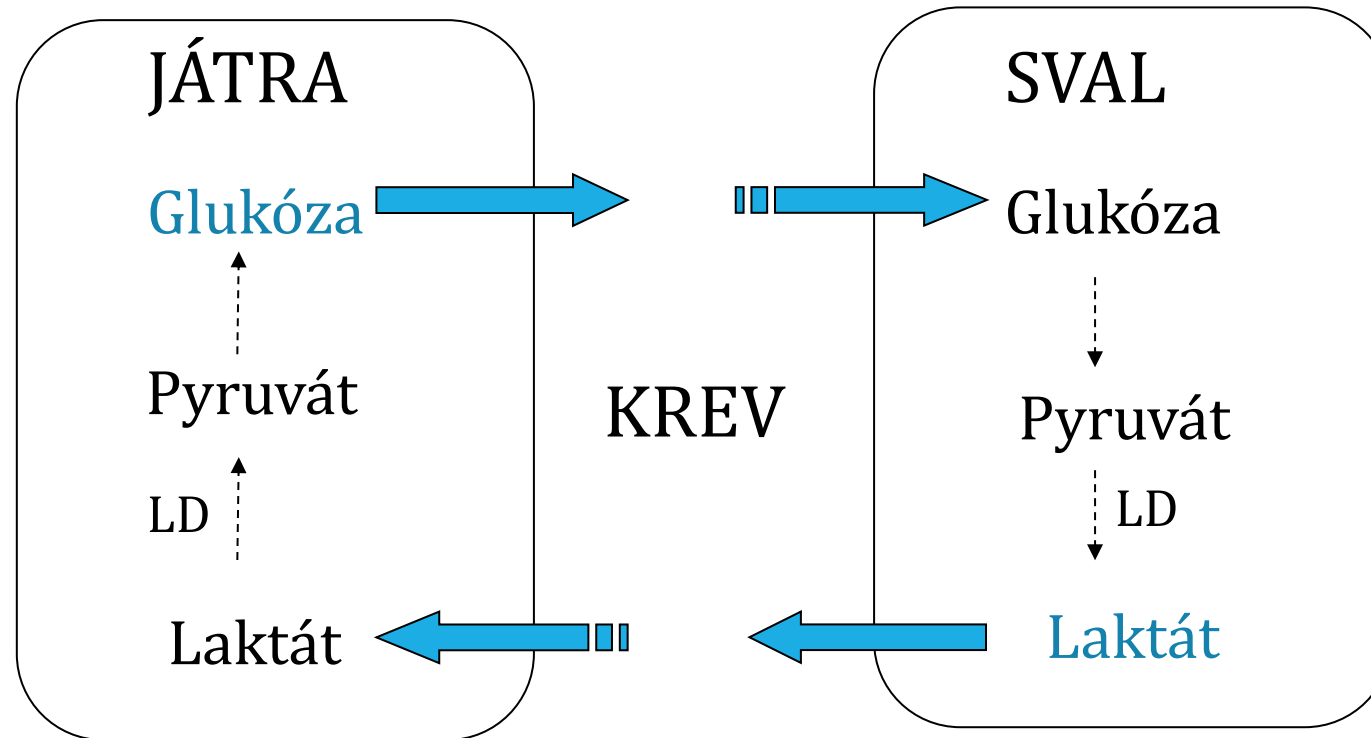
NADH je **reoxidováno** v reakci katalyzované **LD**

## Coriho cyklus

Laktát z periferních tkání putuje do jater – zde je reoxidován na pyruvát

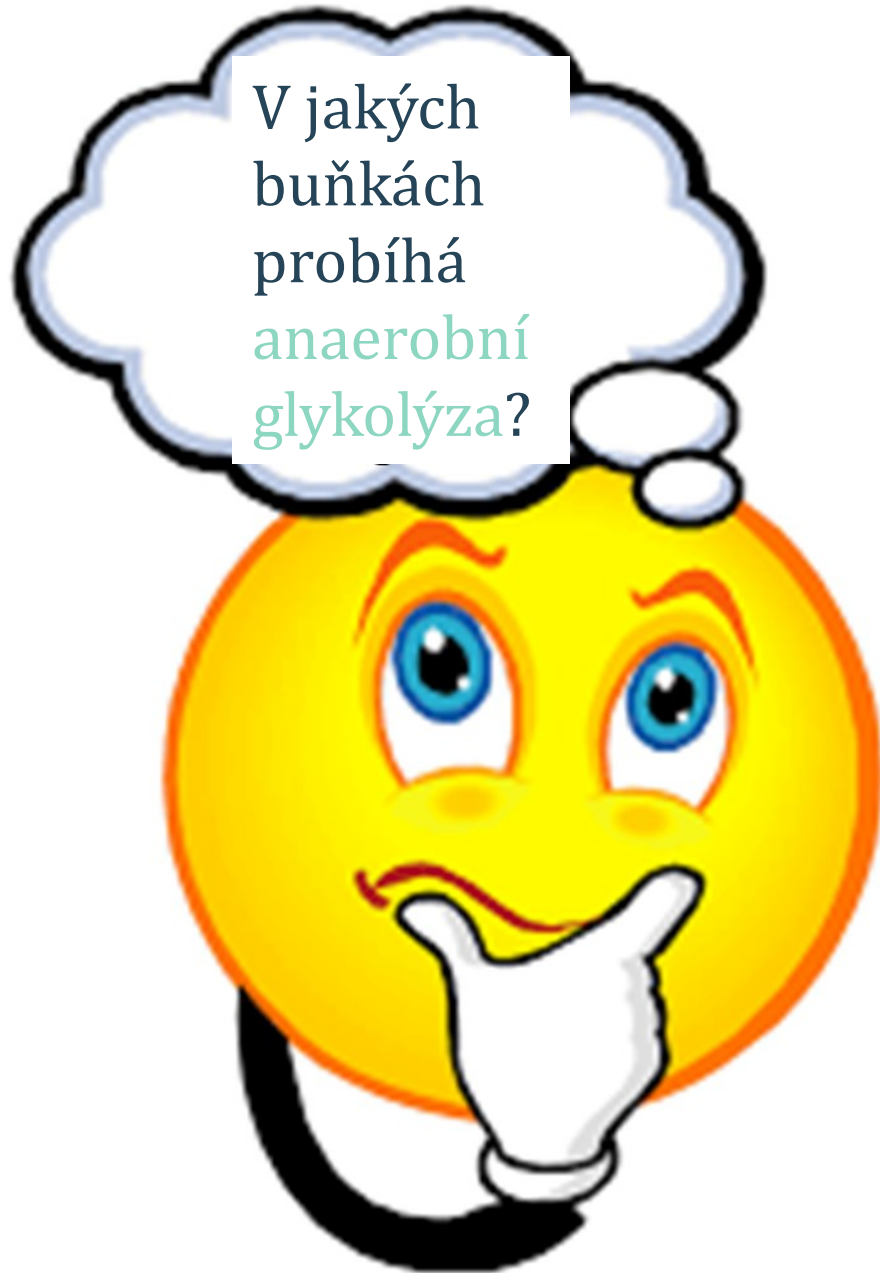
# Coriho cyklus

Odstraňování laktátu z tkání do jater, kde se využívá pro tvorbu glukózy



- Uhlíkatý skelet glukózy může být na základě cirkulace mezi svalem a játry opakovaně využit pro částečnou produkci energie
- Pracující sval – svalový glykogen je hlavním zdrojem glukózy
- Coriho cyklus tak představuje možnost, jak využít glukózu získanou štěpením svalového glykogenu pro jiné tkáně (přestože ve svalech není glukóza-6-fosfatáza a svaly nemohou uvolňovat glukózu přímo do krve)

V jakých  
buňkách  
probíhá  
anaerobní  
glykolýza?



- V buňkách, které postrádají mitochondrie
  - Erytrocyty, leukocyty
- V buňkách při nedostatečném přísunu kyslíku
  - hypoxie
- V intenzivně pracujícím svalu
  - bílá svalová vlákna
    - intenzivní svalová činnost → akumulace laktátu → pokles intracelulárního pH → svalová bolest

# Aerobní glykolýza

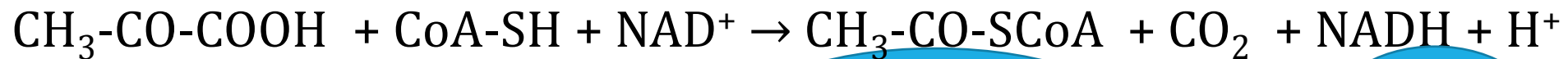
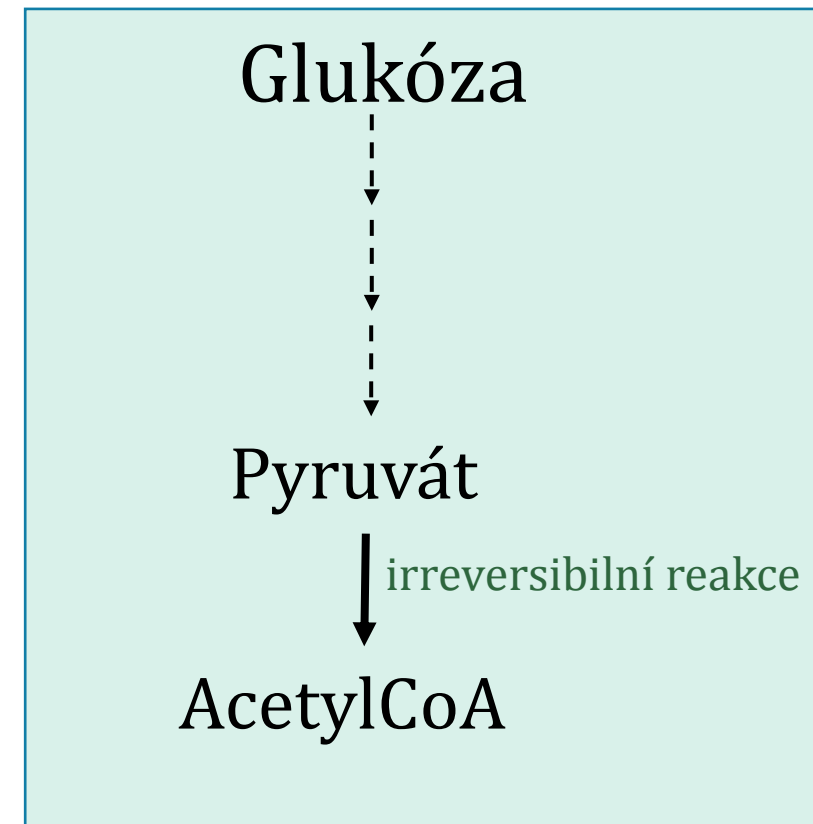
**NADH** je reoxidováno v respiračním řetězci (mitochondrie)



## Pyruvát se mění na AcetylCoA

- ✓ Oxidativní dekarboxylace pyruvátu
  - ✓ **pyruvátdehydrogenáza**
- ✓ Lokalizace
  - ✓ **mitochondrie** (matrix)
- ✓ Multienzymový komplex: 3 enzymy a 5 kofaktorů

kofaktory: thiamindifosfát, lipoová kyselina, HSCoA, FAD, NAD<sup>+</sup>



Citrátový cyklus  
Respirační řetězec

ATP

Respirační  
řetězec

ATP

## Energetická bilance anaerobní glykolýzy:

Glukóza



Pyruvát → Laktát

**2 ATP**

## Energetická bilance aerobní glykolýzy:

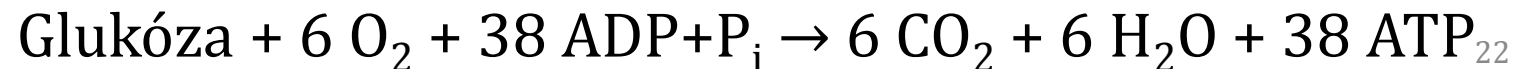
Glukóza



Pyruvát → AcetylCoA ⇌ citrátový cyklus ⇌ NADH ⇌ DŘ

**38 ATP**

**Sumárně aerobní glykolýza:**



# Průběh glykolýzy v kosterním svalu

Dostatečný přívod  $O_2$

Mírná práce (klid)

Aerobní glykolýza

Vytrvalostní běh

červená svalová vlákna

Nedostatečný přívod  $O_2$

Intenzivní práce

Anaerobní glykolýza

Práce na kyslíkový dluh

Vznik laktátu

laktát →do krve→do jater →pyruvát

Sprint

bílá svalová vlákna

# Souhrn glykolýzy

## Aerobní glykolýza

- Dostatečný přísuvod kyslíku
- Význam:  
    produkce energie
- Produkt:

AcetylCoA



38 ATP

## Anaerobní glykolýza

- Nedostatečný přísuvod kyslíku
- Význam:  
    produkce energie ve specifických případech:
  - ✓ tkáně za hypoxie
  - ✓ buňky nemající mitochondrie (erytrocyty, leukocyty,..)
  - ✓ při potřebě šetřit laktát pro glukoneogenezi
- Produkt:

Laktát



2 ATP



# Regulace glykolýzy

## ○ Fosfofruktokináza

### Allosterické efekty

- Aktivace: AMP  
Fruktóza-2,6-bisfosfát
- Inhibice: ATP  
citrát

### Hormonální ovlivnění

- Aktivace: Inzulín (po jídle)
- Inhibice: Glukagon (hladovění)

## ○ Pyruvátkináza

### Allosterický efektor:

- Aktivace: Fruktóza-1,6-bisP

### Hormonální ovlivnění

- Inhibice: Glukagon

# Glukoneogeneze

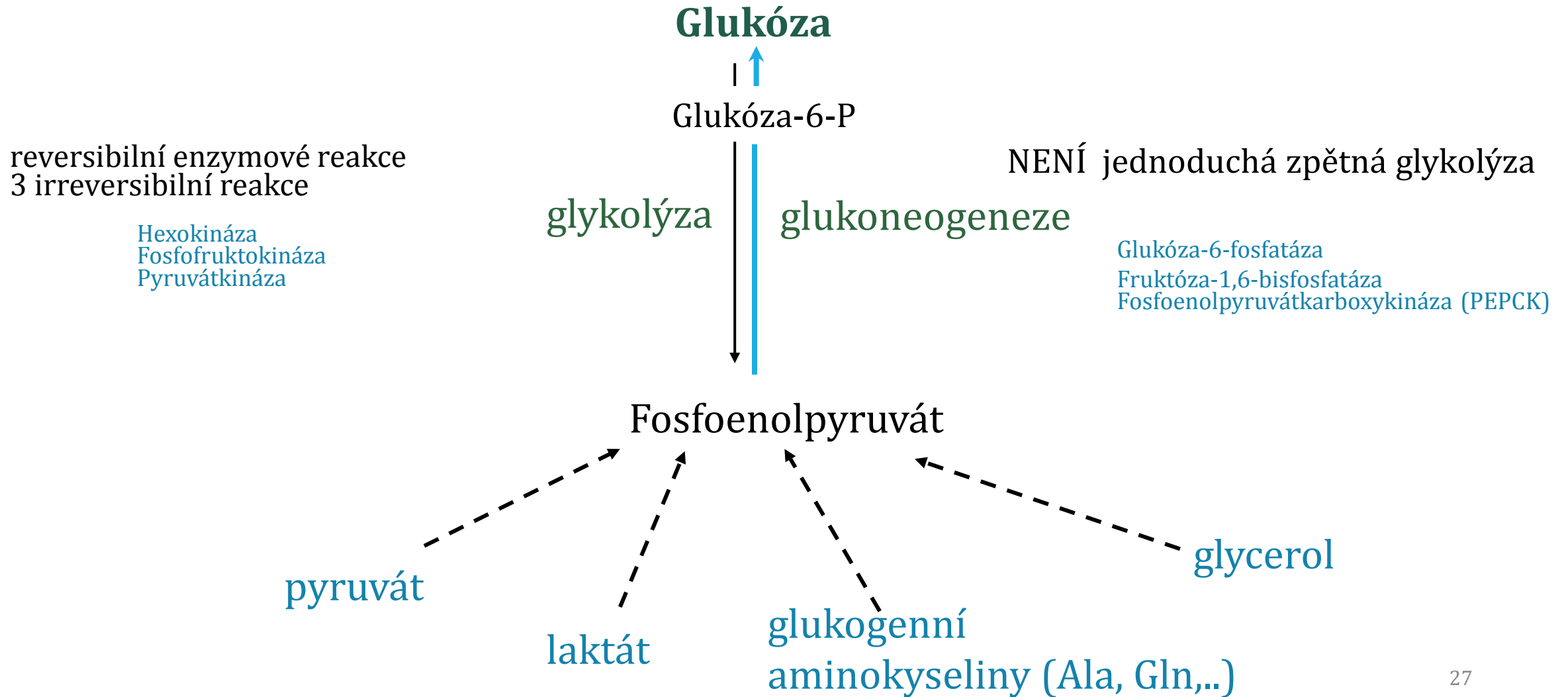
Syntéza glukózy *de novo*

- Tkáňová lokalizace:
  - Játra
  - Ledviny
- Kompartment buňky:
  - Cytoplasma
- Substráty pro syntézu:
  - Laktát/Pyruvát
  - Glukogenní aminokyseliny
  - Glycerol

} Nesacharidové sloučeniny
- Význam:
  - syntéza glukózy během hladovění

# Glukoneogeneze

3 nevratné reakce glykolýzy jsou nahrazeny jinými reakcemi (enzymy)



# Původ substrátů pro glukoneogenezi

- Pyruvát

- transaminace alaninu (ALT)
- dehydrogenace laktátu (LD)

- Laktát

- vznik v tkáních
- transport krví do jater

$\text{laktát} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{pyruvát} + \text{NADH} + \text{H}^+ \dots\dots(\text{Coriho cyklus})$

- Glycerol

- vznik v adipocytech štěpením triacylglycerolů (TAG)
- transport krví do jater

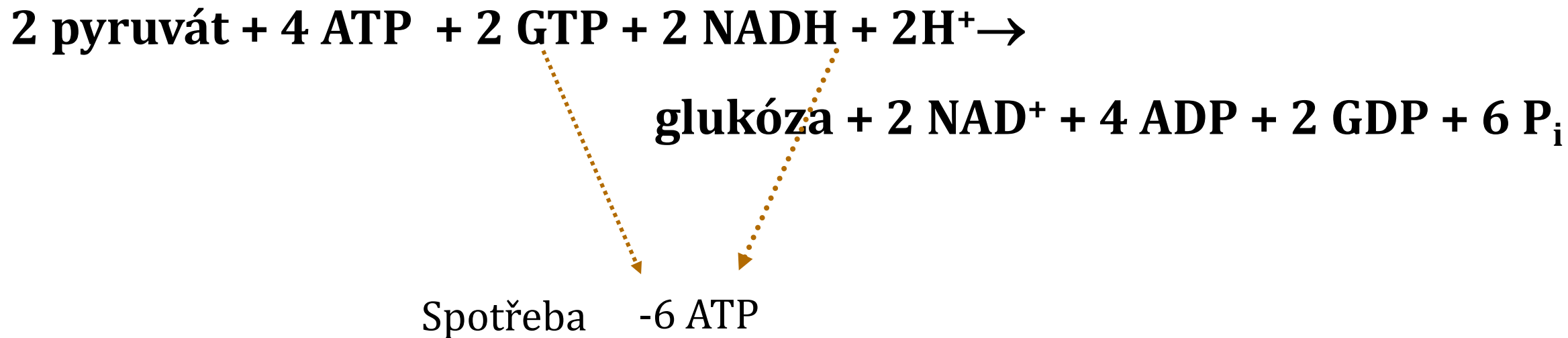
- Glukogenní AK

- tvorba pyruvátu nebo meziproduktů citrátového cyklu (tvorba oxalacetátu)

**!!!! AcetylCoA není substrátem pro glukoneogenezi!!!!**

- Mastné kyseliny nemohou být přeměněny na glukózu (u živočichů)

# Bilanční sumární rovnice glukoneogeneze



Glukoneogeneze je energeticky náročný pochod

Zdrojem energie je hlavně  $\beta$ -oxidace MK.

Vysoký výdej energie na glukoneogenezi vysvětluje efektivitu nízkosacharidových diet.

# Nízkosacharidové diety

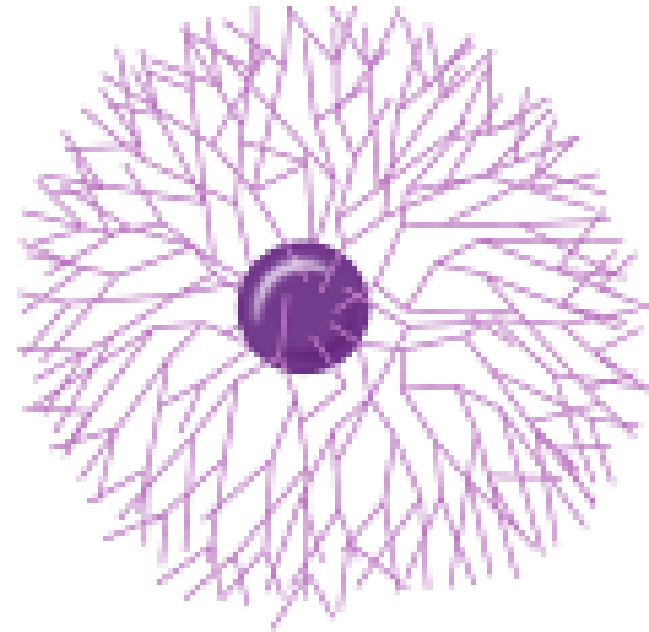
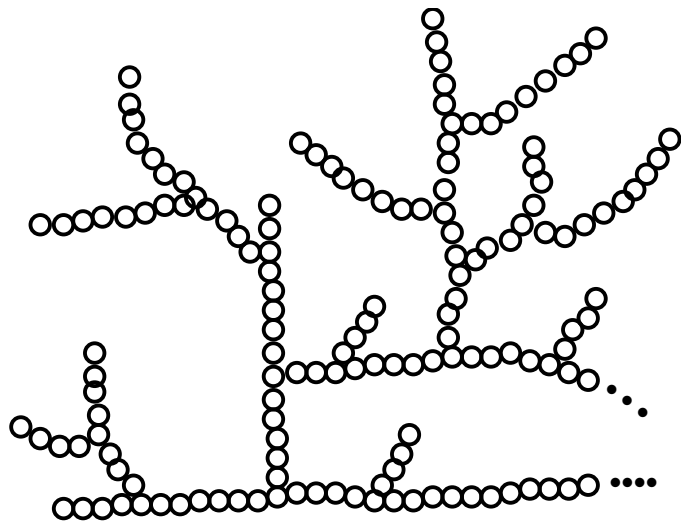
- Diety založené na sníženém příjmu sacharidů a zvýšeném příjmu proteinů (Atkonsonova, low-carb dieta)
- Při čistě proteinovém jídle zvýšená hladina aminokyselin stimuluje v pankreatu uvolnění glukagonu, který zvyšuje vychytání AK játry a glukoneogenezi z nich (glukóza chybí)
- Je stimulováno i uvolnění inzulínu, avšak ne v takové míře jako po jídle s vysokým obsahem sacharidů
- Hladina inzulínu je dostatečná na to, aby byly AK vychytány svaalem a byla zahájena proteosyntéza, avšak glukoneogeneze v játrech není inhibována
- Pod vlivem glukagonu také dochází k mobilizaci zásob, zejména uvolnění mastných kyselin z adipocytů. V játrech se za těchto podmínek mohou tvořit i ketonové látky, jejich hladina v krvi stoupá a jsou tkáněmi využívány jako zdroj energie.
- Jejich nadbytek je při zvýšeném množství vylučován močí

# Glykogen

- Zásobní forma glukózy v buňkách
  - Játra
  - Sval
- Zdroj energie
  - Možnost rychlého uvolnění
- Degradace, pokud hladina glukózy klesne pod určitou hodnotu v krvi
- Syntéza a odbourání glykogenu probíhá v cytozolu řady buněk

# Způsob uložení glykogenu

- Glykogen se ukládá v cytoplazmatických granulích buněk
- Enzymy odbourávání a syntézy se váží na povrchu granulí



Granule glykogenu

- Molekuly glykogenu mají hmotnost  $M_r \sim 10^8$
- Glykogenolýza není opakem syntézy



# Zásoby glukózy v těle

- Játro:

- ~ 5–10 % hmotnosti jater  
(po jídle)

Tkáň*	% hmotnosti tkáně	Hmotnost tkáně (kg)	Hmotnost glukosy (g)
Játro	5,0	1,8	90 (glykogen)
Sval	0,1	35	245 (glykogen)

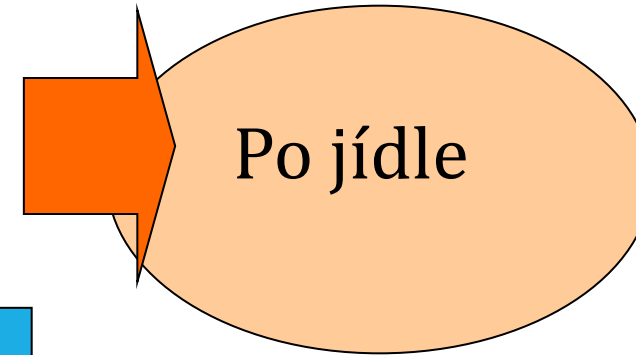
- Sval:

- ~ 1–2% hmotnosti svalu  
(degradace při svalové činnosti nebo stresu)

\* Zásoby glukosy v těle (70 kg muž)

# Syntéza glykogenu

- Po jídle
- Aktivace insulinem



- vznik lineárního řetězce s  $\alpha$ -1,4-glykosidovými vazbami (Glykogensynthasa)
- větvení ( $\alpha$ -1,6-glykosidová vazba) (Větvící enzym)



Glykogen

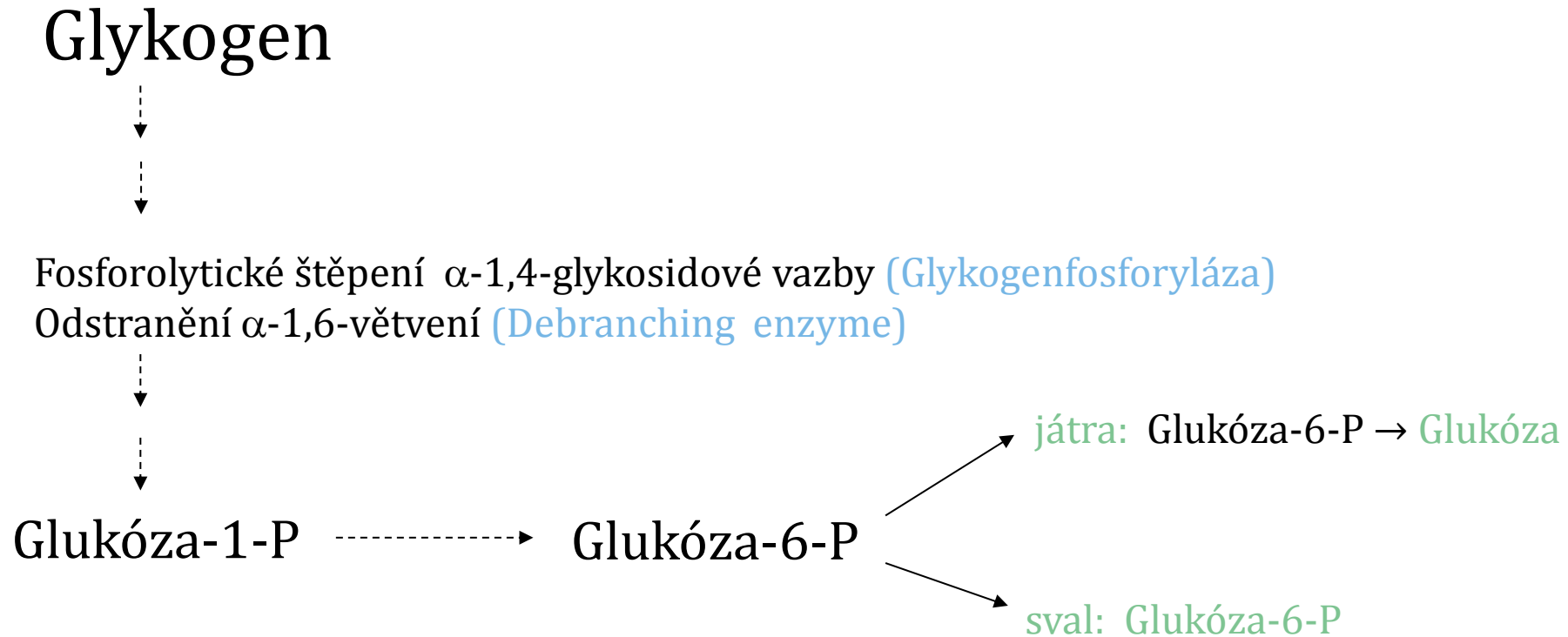
# Odbourání glykogenu

- Hladovění
  - Játra
- Svalová činnost
  - Sval
- Stres
  - Játra, sval
- Aktivace
  - Glukagon
  - Adrenalin
- Fosforolytické štěpení  $\alpha$ -1,4 glykosidových vazeb enzymem glykogenfosforylázou

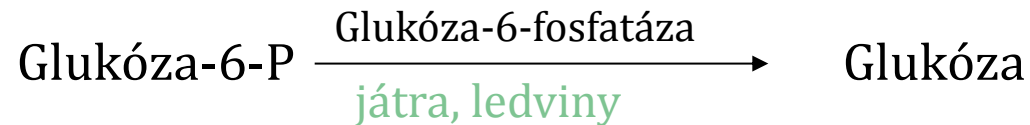


Glukózové jednotky  $\xrightarrow{\text{fosforolýza}}$  Odbourání glykogenu

# Odbourání glykogenu v játrech a ve svalu



## Přeměny glukóza-6-P



Enzym glukóza-6-fosfatáza je pouze v játrech a ledvinách, **nenachází se ve svalech.**

# Význam degradace glykogenu játra vs. sval

Glukóza v krvi je doplňována pouze štěpením **jaterního glykogenu**, nikoliv štěpením svalového glykogenu.

Štěpení **svalového glykogenu** poskytuje **glukózu-6-P**, která je dále metabolizována přímo v **buňce** (glykolýzou).

# Hormonální regulace

## Syntéza glykogenu

- Stimulace inzulínem
- Inhibice glukagonem

## Odbourání glykogenu

- Játra
  - Stimulace glukagonem, adrenalinem (hladovění, stres)
- Sval
  - Stimulace adrenalinem (svalová práce, stres)

# Hormonální regulace metabolismu glukózy

## INZULÍN

↓ Snižuje glukózu v krvi

↑ Stimulace glykolýzy

× Inhibice glukoneogeneze

↑ Zvyšuje syntézu glykogenu

*Anabolické účinky*

## GLUKAGON

↑ Zvyšuje glukózu v krvi

↑ Stimuluje glukoneogenezi

↑ Zvyšuje odbourání jaterního glykogenu

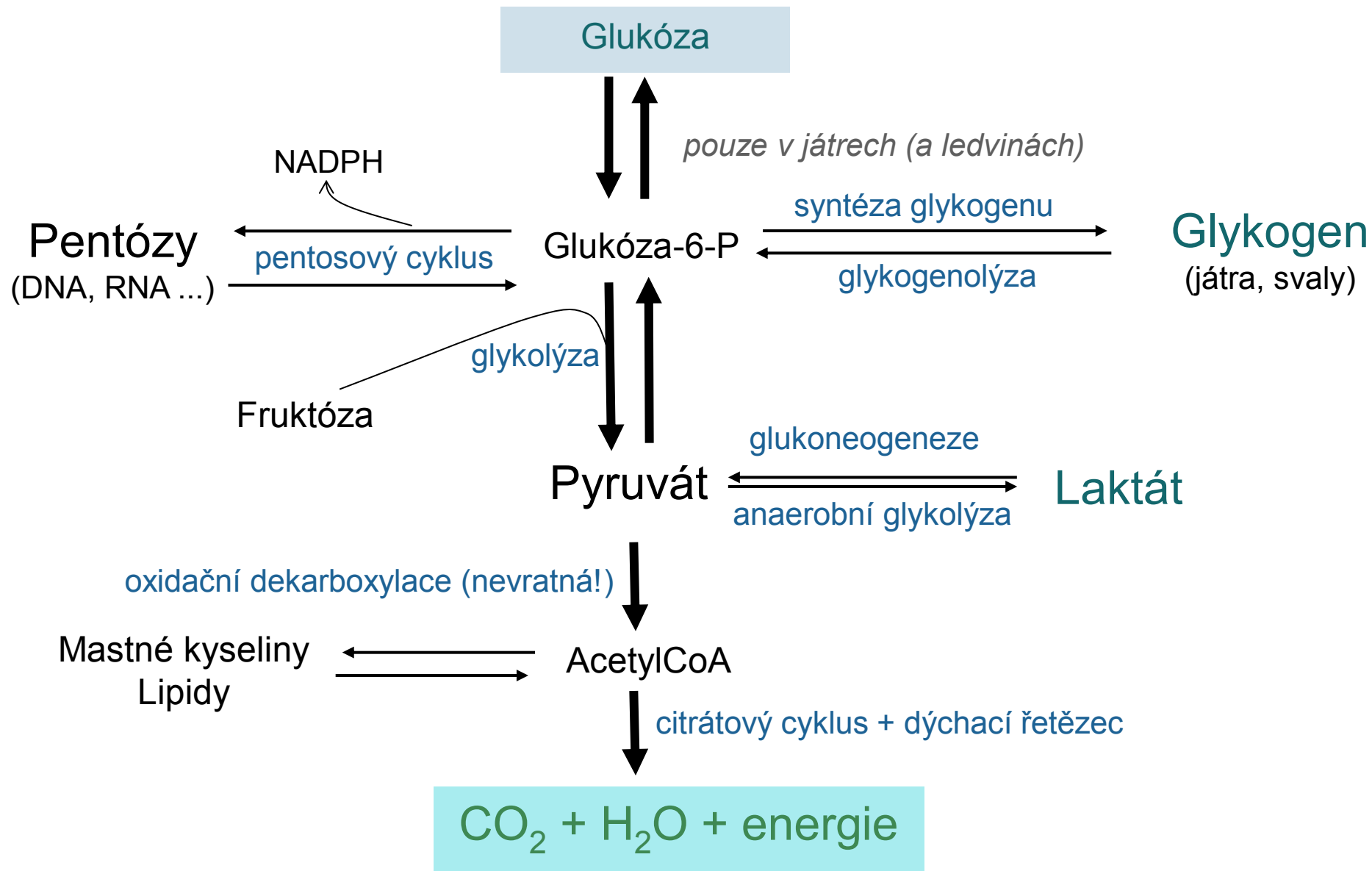
„Stresové“ hormony:

Adrenalin (zvyšuje odbourání glykogenu)

Kortizol (zvyšuje glukoneogenezi z AK)

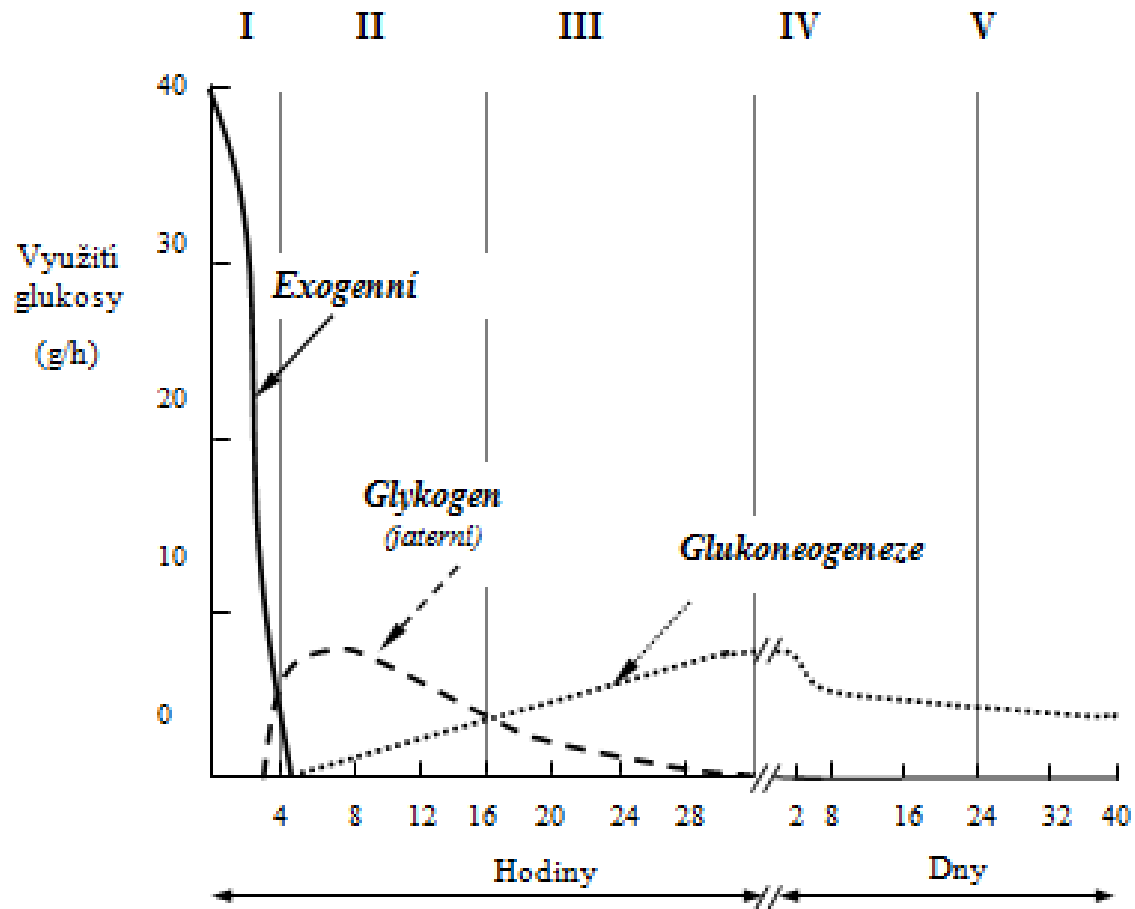
} ↑ glykémii

# Schéma metabolických drah glukózy





# Zdroje glukózy v různých fázích metabolismu



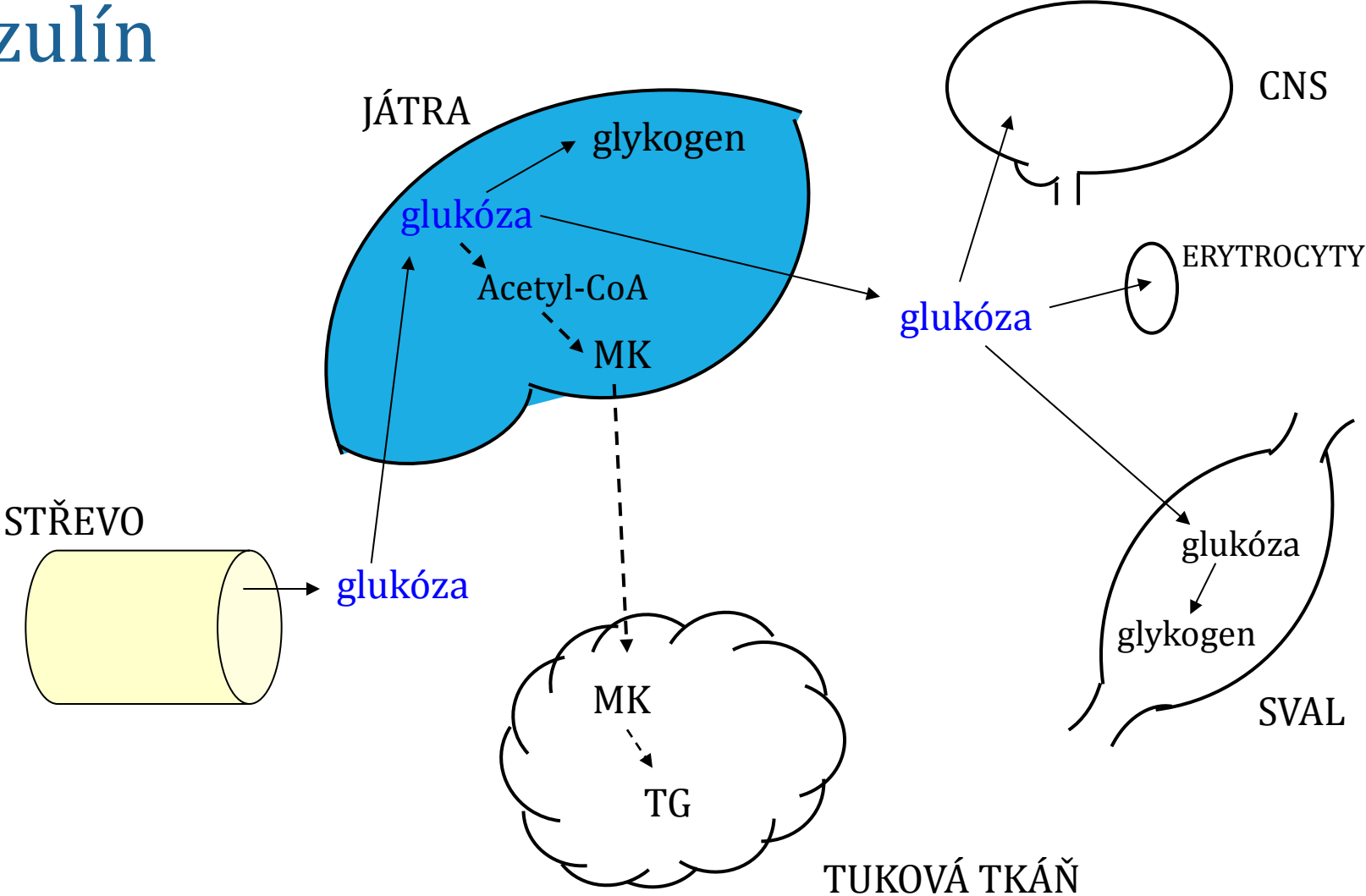
Při popisu metabolismu se rozlišují dva základní metabolické stavy nazvané absorpční (resorpční) fáze a postabsorpční (postresorpční) fáze.

Absorpční fáze trvá přibližně 4 hodiny a zahrnuje dobu jídla a po ní. Pokud po této době nesníme další jídlo, metabolismus přechází do postabsorpční fáze. Typický stav postabsorpční fáze je stav v průběhu a po nočním lačnění.

Je-li přísun potravy zastaven déle než 12–14 hodin, přechází metabolismus do fáze hladovění (krátkodobého hladovění od desítek hodin až po několik dní, dlouhodobého hladovění více než dva až tři týdny). Časové údaje jednotlivých fází jsou orientační, závisí na množství přijaté potravy, velikosti energetických zásob a dalších faktorech.

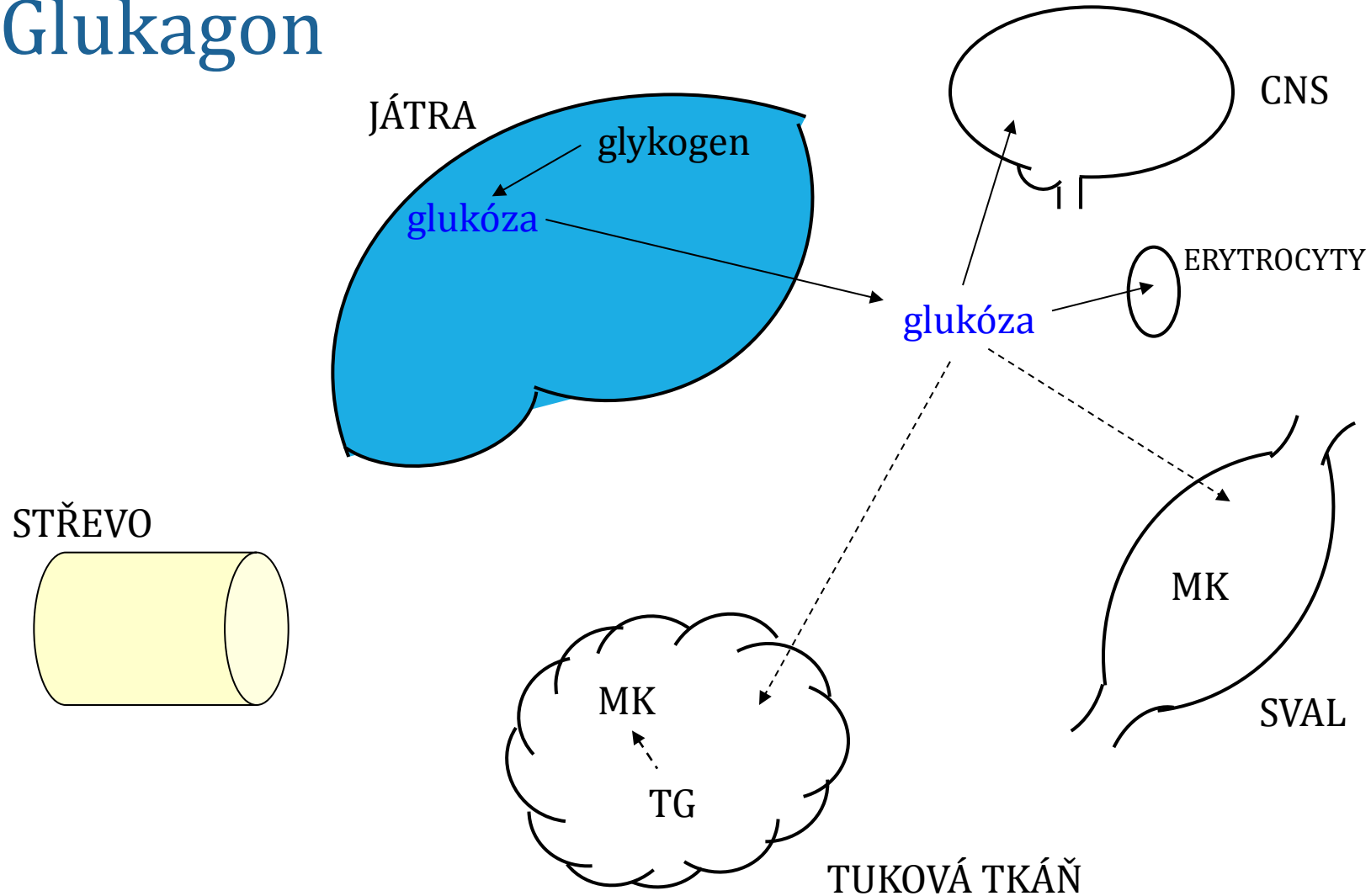
# Metabolismus glukózy po jídle

## Inzulín



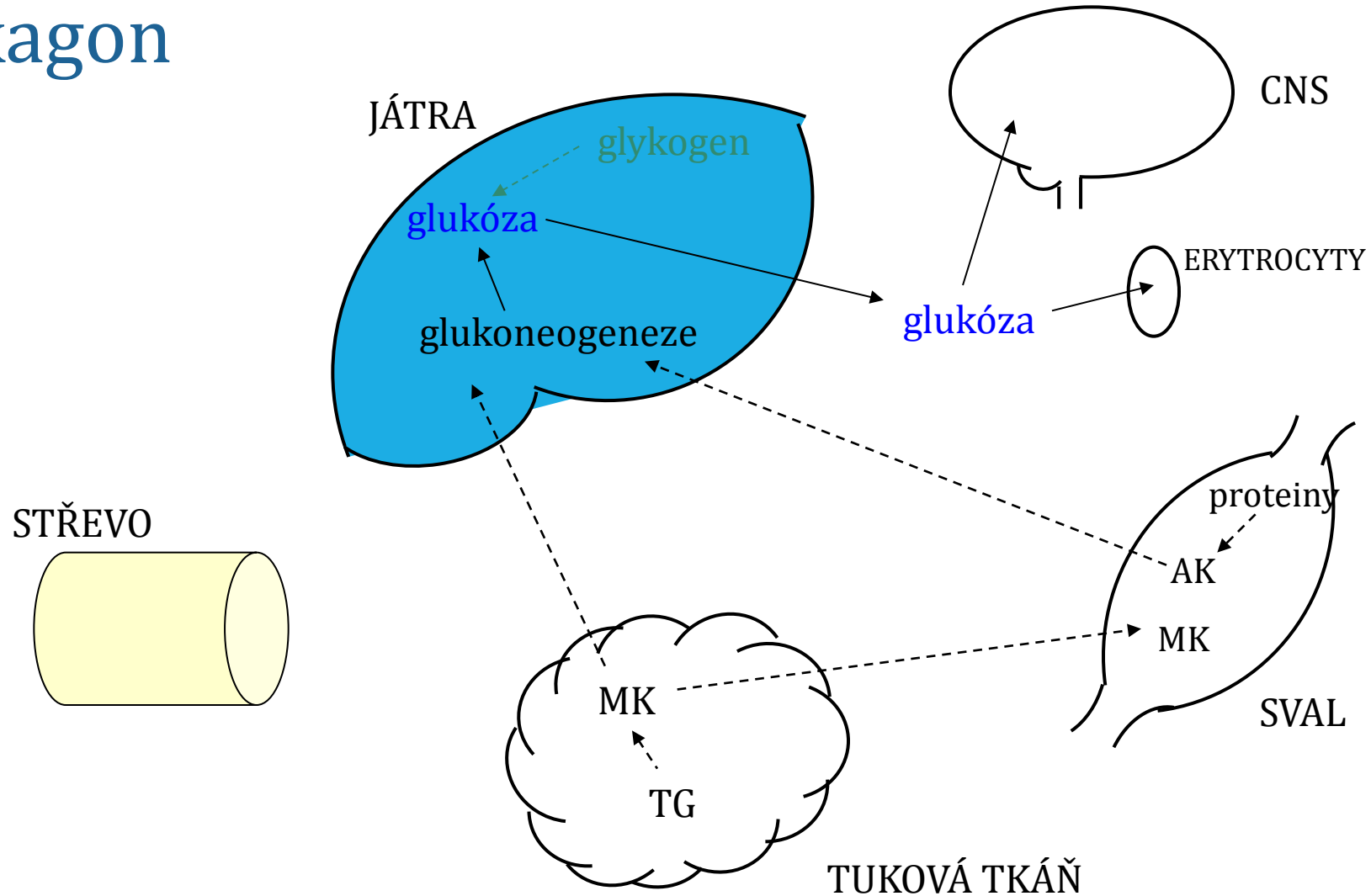
# Metabolismus glukózy v postresorpční fázi

## Glukagon



# Metabolismus glukózy při hladovění

## Glukagon



# Patologické stavy při poruše metabolismu sacharidů

## Diabetes mellitus

### Jiné poruchy v metabolismu sacharidů

(např. deficit enzymů – disacharidáz)

# Diabetes mellitus (DM)

**Nejčastější porucha sacharidového metabolismu**

**NEDOSTATEK INZULÍNU**



**Absolutní nedostatek**

nedostatečná produkce  
inzulínu

(destrukce  $\beta$ -buněk pankreatu)

**Relativní nedostatek**

porucha působení inzulínu v periferních  
tkáních

**„Inzulinová resistance“**



**Glukóza nevstupuje do svalových buněk a adipocytů**

**GLUT 4 je inzulin dependentní**

# DM – inzulín a glukagon

## Nedostatek inzulínu

- ✓ absolutní nebo relativní nedostatek inzulínu
- ✓ snížený transport glukózy do buněk přes GLUT 4 (svaly, tuková tkáň)

} Hyperglykemie

## Nadbytek glukagonu

- ✓ zvýšená degradace glykogenu v játrech
- ✓ zvýšená glukoneogeneze
- ✓ zvýšená lipolýza v tukové tkáni

} Hyperglykemie

- ⇒ zvýšené uvolnění MK do krve
- ⇒ zvýšená  $\beta$ -oxidace MK v játrech
- ⇒ zvýšená produkce acetylCoA
- ⇒ kapacita CC je převýšena vzhledem k nedostatku oxalacetátu
- ⇒ syntéza ketolátek → zvýšené uvolnění ketolátek do krve

} Ketoacidóza

# Klasifikace DM

Znak	DM 1. typu	DM 2. typu
Prevalence	~ 15–20 % diabetiků	~ 80–85 % diabetiků
Dřívější označení	Inzulin-dependentní	Non-inzulin dependentní
Příčina	Autoimunitní destrukce $\beta$ -buněk	Inzulinová resistance (a/nebo porucha sekrece insulínu)
Nedostatek inzulinu	<b>Absolutní</b>	<b>Relativní</b>
Koncentrace inzulinu	Nízká nebo nulová	Normální, často i zvýšená
Nástup choroby	Dětství, mládí	Obvykle po 40. roce
Nástup choroby	Akutní	Postupný
Tělesná stavba	Astenický typ	Často obézní



# Biochemický náález u DM

- Krev
  - Hyperglykemie (chronická hyperglykemie)
  - Ketoacidóza
- Moč
  - Glukosurie
  - Ketonurie

## Klinické příznaky u DM

- ✓ Polyurie
- ✓ Polydipsie (pocit žízně)
- ✓ Metabolický syndrom
- ✓ Obezita
- ✓ Dyslipidemie
- ✓ Hypertenze (DM 2. typu)

# Diagnostika DM

- FPG (Fasting Plasma Glucose)
  - Stanovení hladiny glukózy nalačno
- oGTT (orální glukózový toleranční test)

# Diagnostika diabetu

**Diabetes je potvrzen, jestliže glykemie přesáhne:**

- Při náhodném stanovení glukózy v plasmě  **$\geq 11,1$  mmol/l** společně s kombinací klinických symptomů
- FPG  **$\geq 7$  mmol/l**
- Při oGTT koncentrace glukózy  **$\geq 11,1$  mmol/l**

Fyziologická hodnota glykemie      FPG 3,9–5,5 mmol/l

## Stanovení glukózy

- Glukometry (kapilární krev)
- Diagnostické proužky (kapilární krev)
- Biochemické analyzátory (plazma)

# Orální glukózový toleranční test (oGTT)

## Prediabetes:

- FPG 5,6–7 mmol/l
  - ✓ ověření účinnosti regulace sacharidového metabolismu pomocí funkčního testu (oGTT)

## Postup oGTT:

Po nočním lačnění (10–14 hodin) je vyšetřovanému odebrána krev.

Pak se podá 75 g glukózy v 300 ml čaje a odebere se krev za 2 hodiny po vypití čaje a stanoví se glykemie.

Hodnotí se glykemie po 2 hodinách po podání glukózy.

Glukosová tolerance	Glykemie 2 hodiny po zátěži
Normální (vyloučení DM)	< 7,8 mmol/l
Porušená glukózová tolerance	7,8–11 mmol/l
Diabetes mellitus	> 11,1 mmol/l

# Další stanovení u DM

## Glykovaný hemoglobin

- vzniká neenzymovou reakcí mezi hemoglobinem a glukózou v krvi
- hladina glykovaného hemoglobinu odráží koncentraci glukózy v krvi během celé doby života erytrocytů
- využívá se k posouzení účinnosti úspěšnosti léčby/kompenzace diabetu v období 4–8 týdnů před vyšetřením

Srovnej:

Glykemie vs. glykovaný hemoglobin

# Jiné poruchy v metabolismu sacharidů

(Př. deficience disacharidáz)

## Nedostatek laktázy = Laktózová intolerance

- při nedostatku laktázy je laktóza fermentována bakteriemi
- produkce plynů ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{CH}_4$ ,  $\text{H}_2$ )
- symptomy laktózové intolerance:
  - ✓ nadýmání
  - ✓ diarrhoea
  - ✓ křeče
  - ✓ bolesti břicha



# Metabolismus fruktózy

- Zdroj fruktózy:
  - Sacharóza
  - HFCS-High-Fructose Corn Syrup
- Štěpení sacharózy:
  - Tenké střevo
- Přeměny fruktózy:
  - Játra

## Fruktóza

↓  
Nezávisle na inzulínu

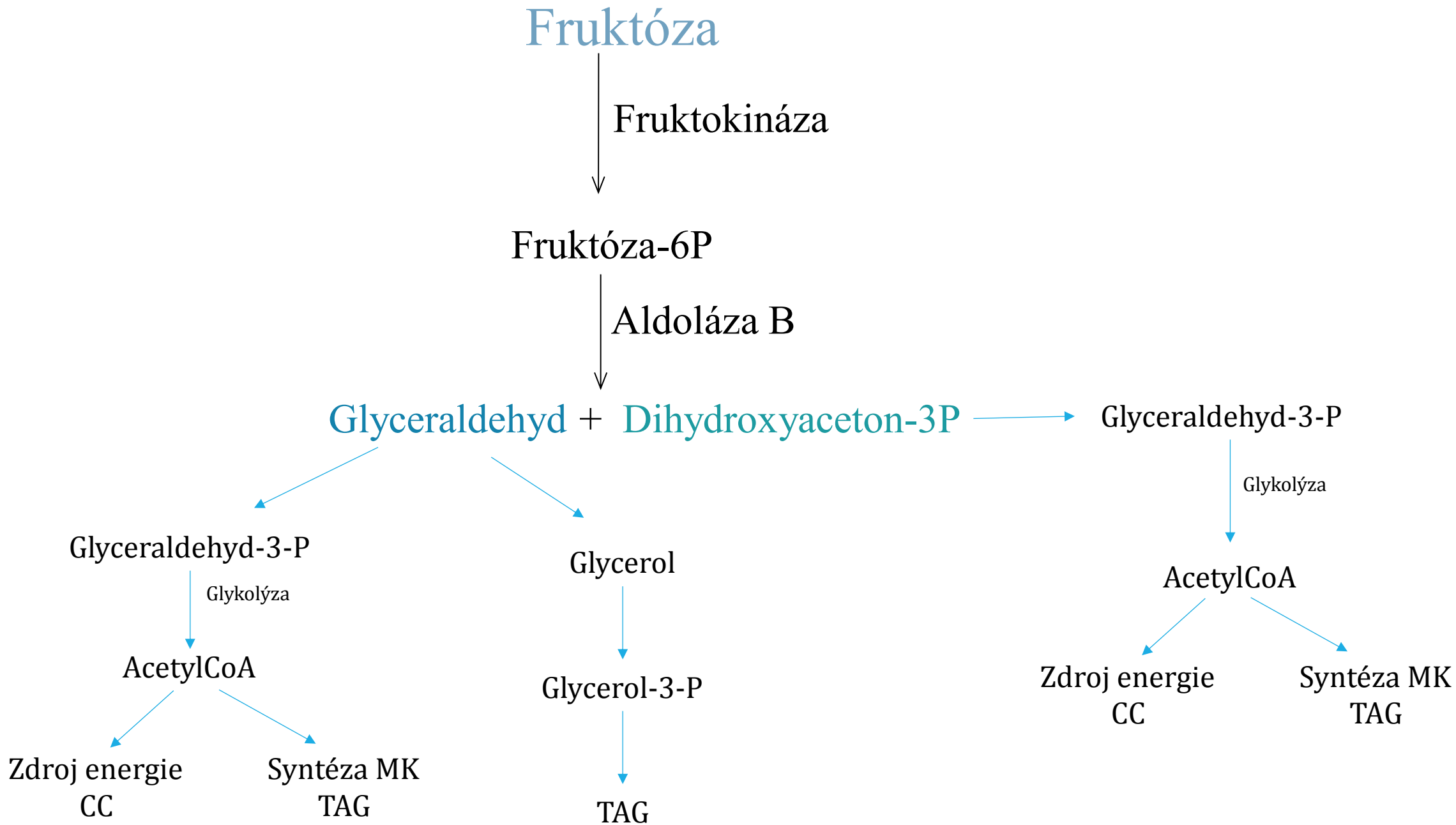
Fruktóza-1-fosfát



*Glykolýza*

Fruktóza -----> „Rychlý“ zdroj energie

Slazení fruktózou v současné době není doporučováno





# Metabolismus galaktózy

- Zdroj galaktózy:  
Laktóza
- Štěpení laktózy:  
Tenké střevo
- Přeměny galaktózy:  
Játra

Galaktóza

Galaktóza je rychle metabolizována a zapojena do glykolytické dráhy

Aktivovaná glukóza  
(UDP-glukóza)



*Metabolismus glukózy*

Galaktóza

- Glykoproteiny
- Glykolipidy
- Laktóza

# Pentózový cyklus

- Tkáňová lokalizace:

většina tkání (játra, tuková tkáň, erytrocyty,..)

- Kompartment buňky:

cytoplasma

- Význam:

- zdroj **NADPH** (redukční syntézy, redukce glutathionu)
- zdroj **ribóza-5-P** (nukleové kyseliny, nukleotidy)

# Pentózový cyklus

