

---

# Buněčný metabolismus

## Metabolismus glukosy

---

# Metabolismus (látková přeměna)

Živý organismus vyžaduje neustálý přísun energie a tvorbu a obnovu stavebního materiálu.

**Metabolismus** - pochody, při kterých živý organismus využívá a produkuje energii.

Souhrn všech reakcí, probíhajících v organismu.

# Úloha metabolismu

- zajištění energie (**děje katabolické = rozkladné**)
- syntéza molekul (**děje anabolické = skladné**)
- oba typy dějů jsou na sobě **závislé** ---  
**Energetické spřažení**

# Rozdělení organismů podle metabolismu

- **podle zdroje energie:**

fototrofy (využívají sluneční energii, např. zelené rostliny)

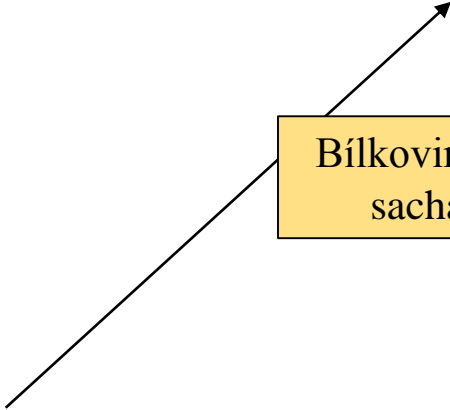
chemotrofy (oxidace živin)

- **podle zdroje stavebního materiálu:**

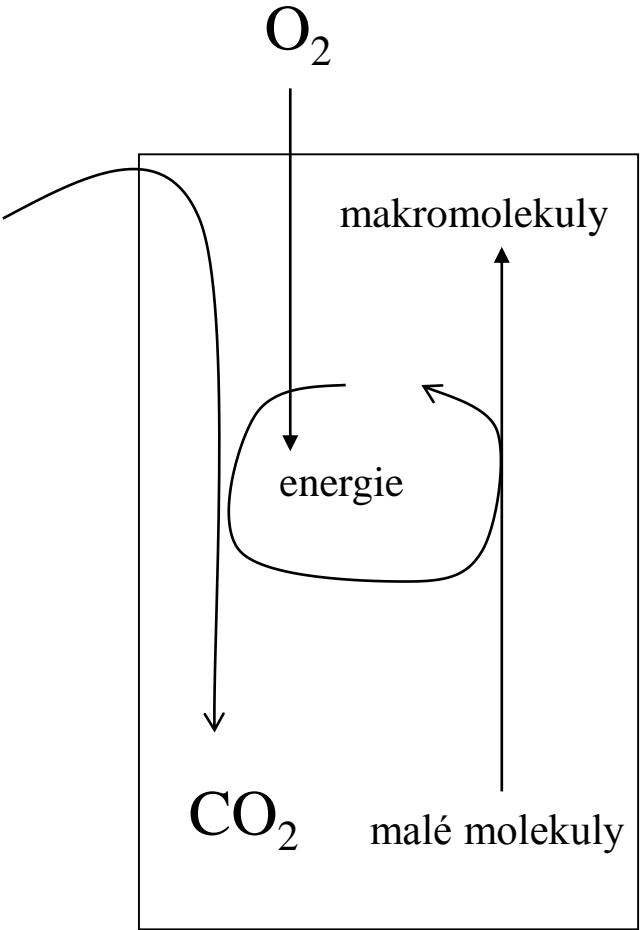
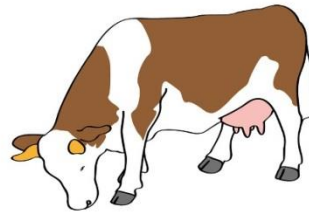
autotrofy (samoživné - syntetizují látky z anorg.zdrojů,  
např. sírné, nitrifikační bakterie)

heterotrofy (využívají org.látky)

# Metabolismus člověka



Bílkoviny, tuky,  
sacharidy



i-creative.cz

# Organismy jako otevřené systémy

- trvale přijímají živiny s **vysokou entalpií** (= energií) a nízkou **entropií** (= složitá a uspořádaná struktura)
- živiny přeměňují na odpadní produkty s nízkou enthalpií a vysokou entropií (= jednoduché struktury)
- **Gibbsova energie** uvolněná při těchto procesech udržuje v běhu biochemické pochody a zajišťuje vysoce organizovanou buněčnou strukturu
- část energie se přemění na využitelnou formu, část na teplo

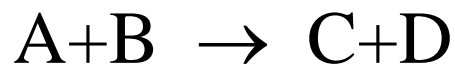
# Energie při chemických reakcích

Gibbsova volná energie ( $\Delta G$ )

maximální množství užitečné energie, která může být při reakci získána za konst. tlaku a teploty

Při přeměně živin na odpadní látky se uvolňuje **Gibbsova energie**, která udržuje v běhu biochemické pochody a zajišťuje vysoce organizovanou buněčnou strukturu. Bohužel není možné využít veškerou uvolněnou energii – její část se vždy přemění na nevyužitelnou formu = **teplo**.

**Gibbsovu energii ( $\Delta G$ )** můžeme definovat jako **maximální množství užitečné energie, která může být při reakci získána za konstantního tlaku a teploty**. Pro reakci  $A + B \rightarrow C + D$  ji lze matematicky vyjádřit:



$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b}$$

# Biochemické pochody

$$\Delta G^{\circ} \quad (\text{pH} = 7, 0 \quad 25 \text{ }^{\circ}\text{C})$$

- Ustálený stav (dynamická rovnováha).
- Reakce na sebe navazují, produkt jedné reakce je substrátem reakce navazující.
- Koncentrace neodpovídají standardním.

S ohledem na Gibbsovu energii můžeme v organismu rozlišit dva různé druhy dějů:

- a) děje **exergonické**
- b) děje **endergonické**

**Endergonické děje** ( $\Delta G > 0$ ) mohou probíhat jen ve **spřažení** s reakcemi exergonickými ( $\Delta G < 0$ ). K přenosu energie z jednoho procesu k jinému probíhá pomocí **energeticky bohatých molekul** – nejčastěji bývá využíváno **ATP** (energie, uvolněná při určitém procesu, je přenášena pomocí **fosforylové skupiny**  $-\text{PO}_3^{2-}$  na jiné látky).





Endergonické reakce mohou probíhat jen ve **spřažení** s reakcemi exergonickými

Přenos energie z jednoho procesu k jinému probíhá pomocí energeticky bohatých molekul.

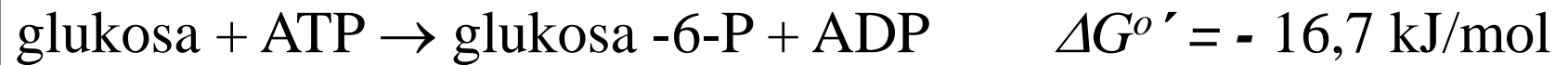
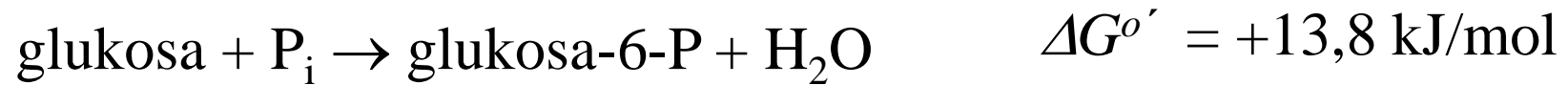
**Nejčastěji je využito ATP.**

Při spřažení dochází k přenosu **fosforylové skupiny  $-\text{PO}_3^{2-}$**  na jiné látky

# Principy spřažení

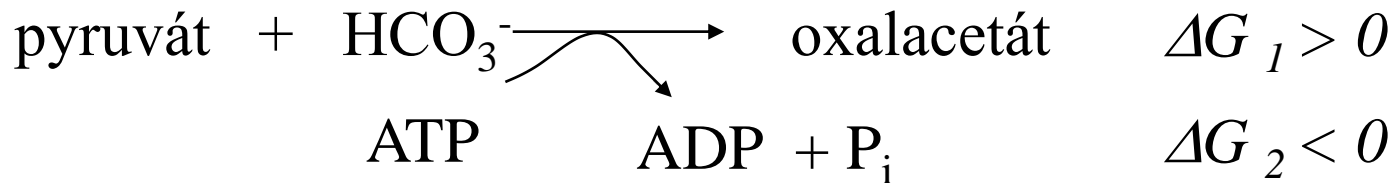
Příklad 1:

Tvorba glukosa-6-fosfátu

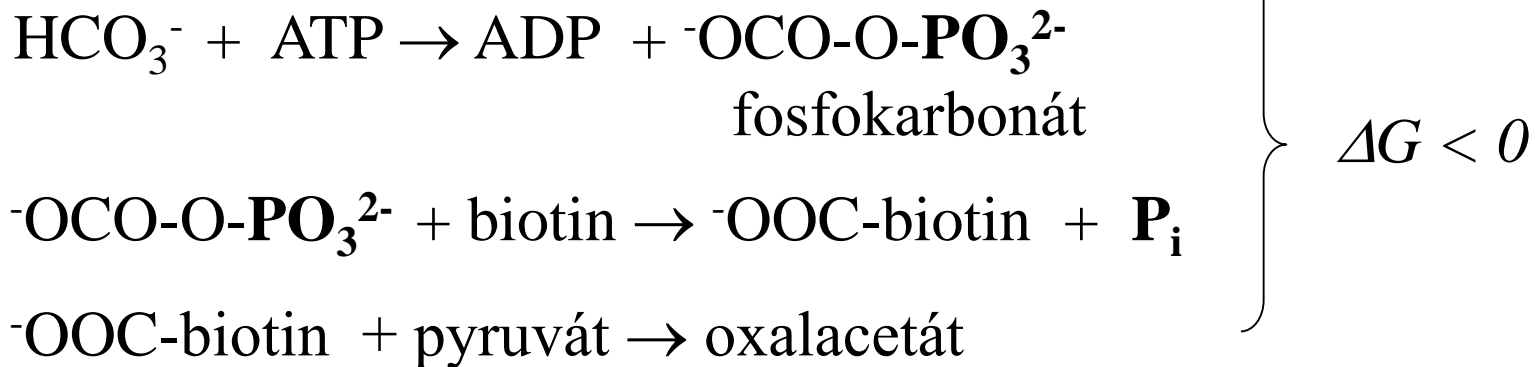


**-PO<sub>3</sub><sup>2-</sup> je pomocí enzymu kinasy přenášen z ATP na glukosu.**

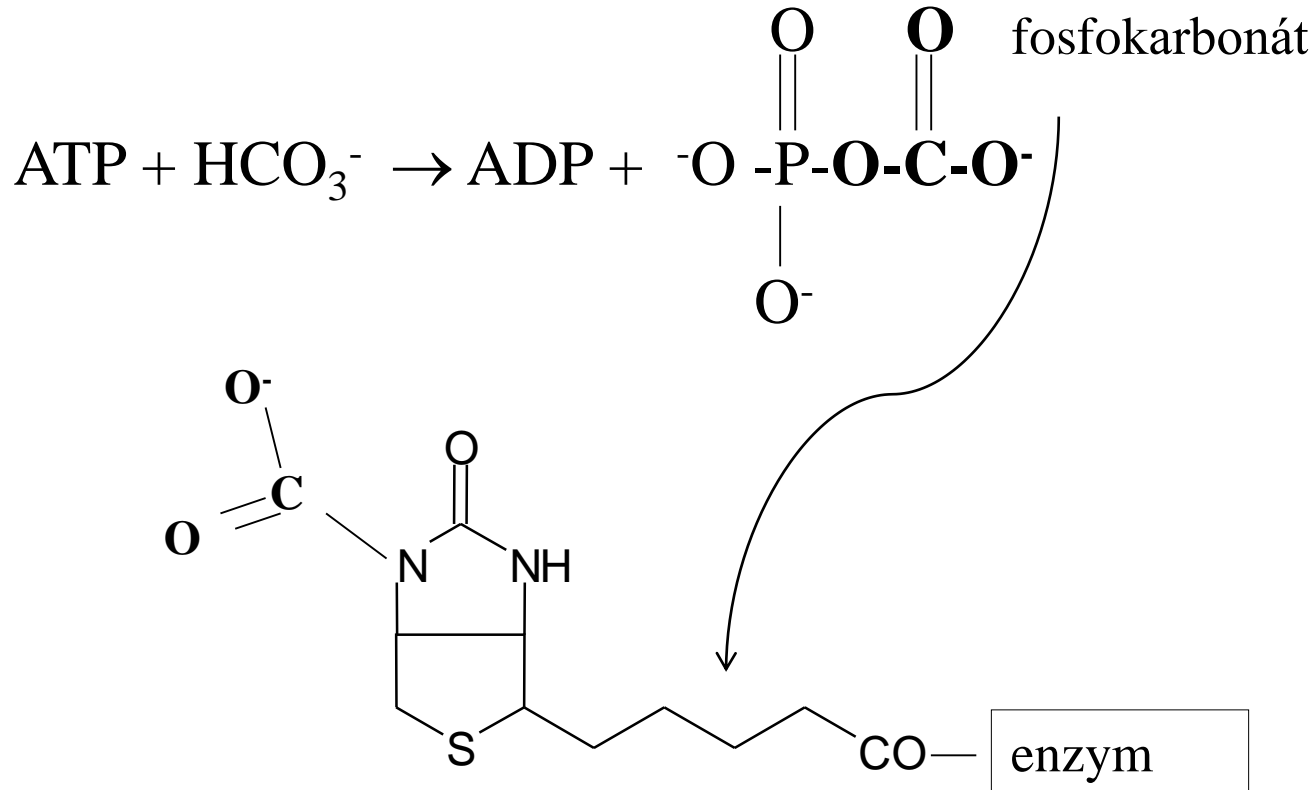
## Příklad 2: Karboxylace pyruvátu



### Dílčí reakce:



## Karboxylace biotinu podrobněji



**Karboxylátový anion se aktivuje navázáním  $\text{P}_i$  a pomocí biotinu navázaného na enzymu se přenáší na pyruvát**

---

**Pojem „vysokoenergetická sloučenina“  
(též „energeticky bohatá sloučenina“  
„makroergní sloučenina“ )**

Sloučenina, která hydrolytickým štěpením své vazby poskytne přibližně stejnou nebo větší energii než je

$\Delta G^{0'}$  pro hydrolýzu ATP

Nejčastěji se jedná o funkční deriváty kys. fosforečné

## Vysokoenergetické fosfátové sloučeniny

obsahují zbytek kys. fosforečné navázaný nejčastěji:

- anhydridovou,
- amidovou,
- enolesterovou vazbou.

**(estery kys.fosforečné nejsou makroergní sloučeniny)**

## Universální fosfátová vysokoenergetická sloučenina je ATP

Poskytuje energii v reakcích:



reakce musí být enzymově katalyzované

Obdobně poskytují energii i GTP, UTP a CTP

## Další energeticky bohaté fosfátové sloučeniny

Sloučenina	$\Delta G^0$ (kJ/mol)	typ sloučeniny
fosfoenolpyruvát	-62	enolester
karbamoylfosfát	-52	smíšený anhydrid
1,3-bisfosfoglycerát	-50	smíšený anhydrid
fosfokreatin	-43	amid

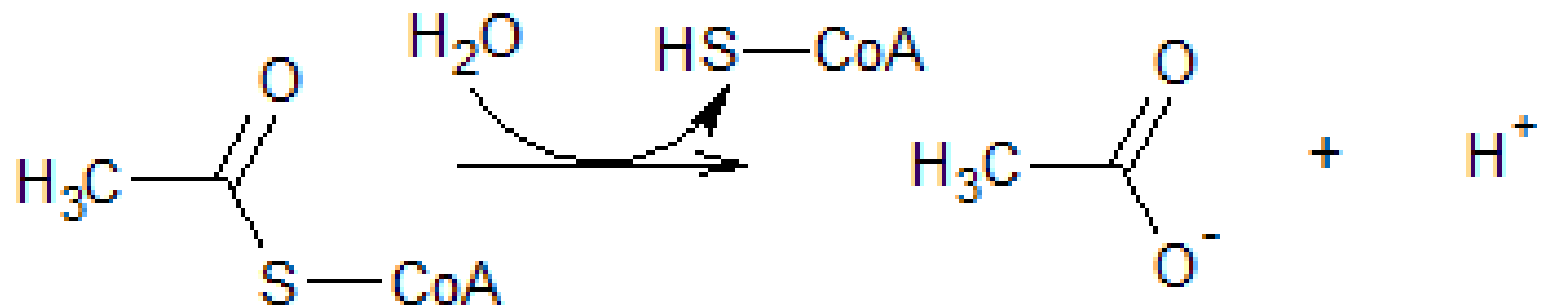
Tyto látky vznikají v průběhu metabolismu.

Jejich reakcí s **ADP** může vznikat **ATP = substrátová fosforylace**



## Energeticky bohaté sloučeniny mohou být i thioestery

(např. acylová skupina vázaná na koenzym A)



$$\Delta G^0 = -31,0 \text{ kJ/mol}$$

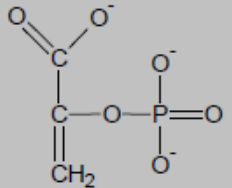
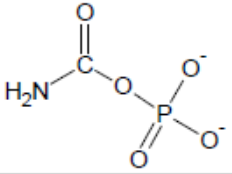
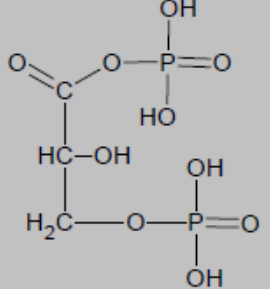
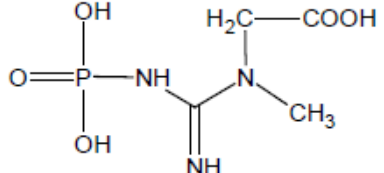
# Jak se metabolismem získávají vysoko-energetické sloučeniny ?

## „spalování živin“

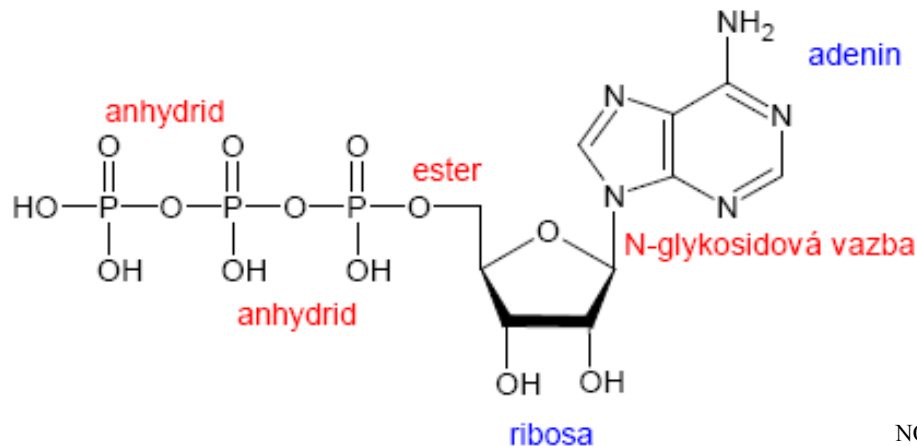
- živiny v potravě (lipidy a sacharidy, částečně proteiny) obsahují atomy uhlíku s nízkým oxidačním stupněm
- jsou postupně **dehydrogenovány** na různé intermediáty, které v dekarboxylačních reakcích odštěpují  $\text{CO}_2$
- **elektrony a H atomy** jsou přenášeny na oxidačně redukční kofaktory (**NADH, FADH<sub>2</sub>**) a transportovány do dýchacího řetězce

# Makroergní sloučeniny

Tabulka 1 - Makroergní sloučeniny

Sloučenina	$\Delta G^\circ$ [kJ/mol]	Typ sloučeniny	Děj
<p><b>Fosfoenolpyruvát</b></p> 	- 62	enolester	glykolýza
<p><b>Karbamoylfosfát</b></p> 	- 52	smíšený anhydrid	metabolismus močoviny
<p><b>1,3-bisfosfoglycerát</b></p> 	- 50	smíšený anhydrid	glykolýza
<p><b>kreatinfosfát</b></p> 	- 43	amid	metabolismus ve svalové tkáni

NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 75.



NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 75.

Výše uvedené makroergní sloučeniny v metabolismu vznikají **spalováním živin**. Živiny obsažené v potravě lze rozdělit na lipidy, sacharidy a proteiny. Tyto látky obsahují uhlík s **nízkým oxidačním stupněm**. Hlavní reakcí při spalování živin je **oxidace**, která probíhá formou **dehydrogenace**.

Postupnou dehydrogenací vznikají různé intermediáty, uvolňuje se CO<sub>2</sub>, elektrony a vodíky (protony). Vodíky spolu s elektrony jsou přenášeny na oxidačně-redukční kofaktory a transportovány do dýchacího řetězce.

- 
- energie uvolněná jejich reoxidací je použita k tvorbě ATP

• v průběhu odbourání živin mohou také přímo vznikat vysokoenergetické sloučeniny, které poskytují ATP následnou **substrátovou fosforylací**

# Tvorba ATP v buňce

- **Převážná část tvorby ATP v buňce**

## **aerobní fosforylace**

= přímá reakce mezi fosfátem a ADP

**ADP + P<sub>i</sub> → ATP** katalyzovaná ATP-synthasou

- probíhá ve *spřažení* s respiračním řetězcem
- je využita energie získaná oxidací NADH a FADH<sub>2</sub>

---

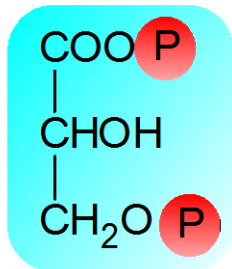
- **Další možnosti vzniku ATP**

přenos  $-\text{PO}_3^{2-}$  z energeticky bohaté sloučeniny na ADP

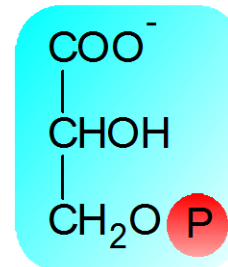
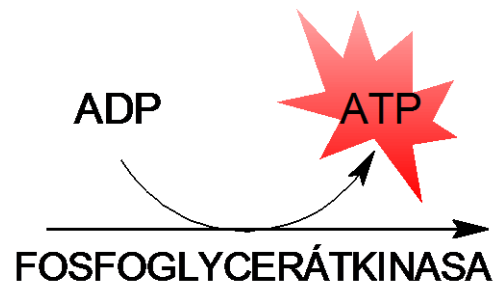
(substrátová fosforylace)

# Příklady substrátové fosforylace:

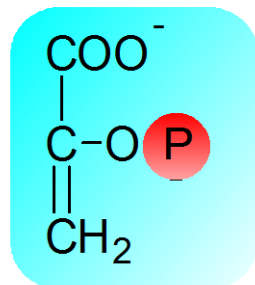
## Reakce glykolýzy:



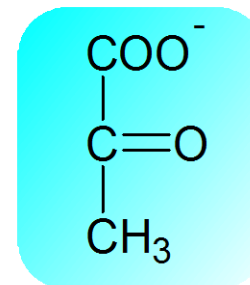
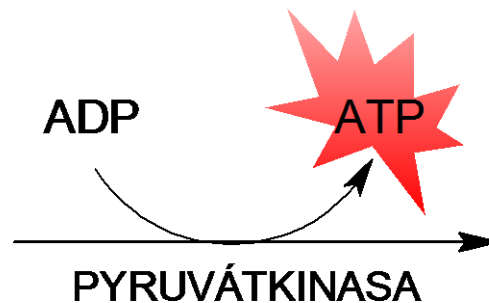
1,3-bisfosfoglycerát



3-fosfoglycerát



fosfoenolpyruvát

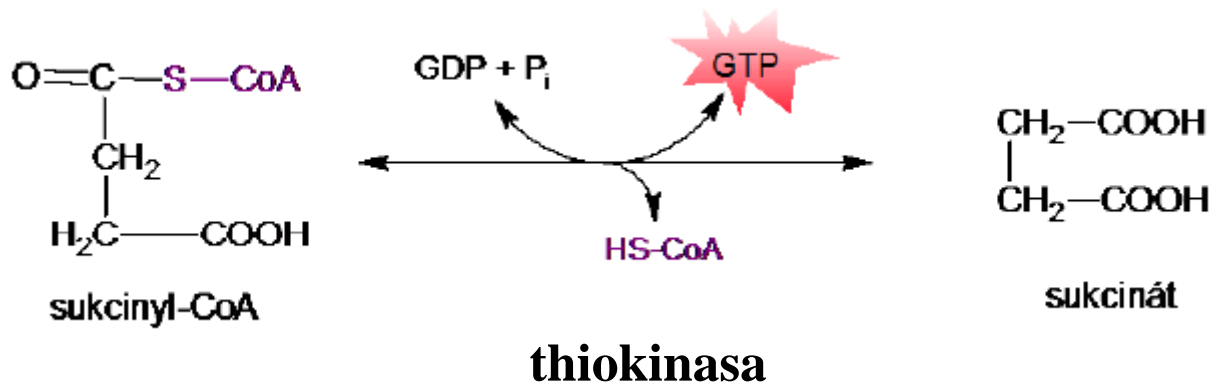


pyruvát

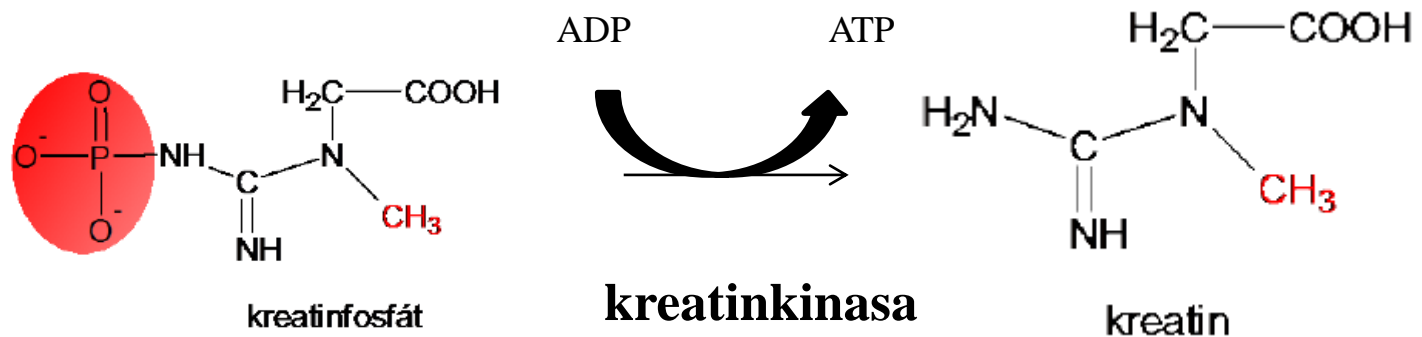
NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 84-85.



# Citrátový cyklus



## Sval:



NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 153, 234.

# ATP v buňkách

- Životnost ATP v buňce cca 2 min
- Musí být stále doplňováno
- Okamžitý obsah ATP v těle je asi 100 g, denně je však produkováno 60-70 kg

- **Adenylátkinasa** udržuje rovnováhu mezi ATP, ADP a AMP



- Ve zdravé buňce poměr  $[ATP]/[ADP] = 5-200$

Energetický náboj buňky:

$$= \frac{[ATP] + \frac{1}{2}[ADP]}{[ATP] + [ADP] + [AMP]}$$

**jakmile klesne k nule, buňka zaniká**

---

## **Metabolismus je regulován na několika úrovních**

- regulace aktivity enzymů (allosterické vlivy, inhibice produktem, dostupnost substrátu)
- kovalentní modifikace enzymů (fosforylace)
- regulace syntézy enzymů
- kompartmentace a orgánová specializace
- hormonální regulace

# Různé metabolické dráhy jsou ovlivňovány stavem organismu

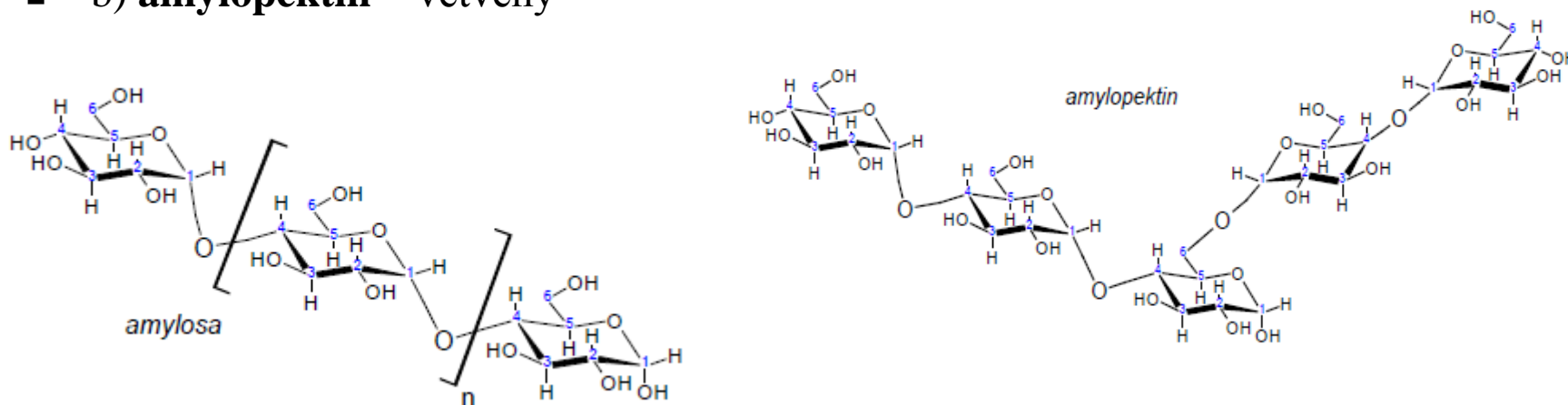
- stav po jídle x hladovění
- klidový stav x silná fyzická zátěž
- klidový stav x stres
- fyziologický stav x nemoc

# Metabolismus sacharidů 1

## Metabolismus glukosy v buňkách

# Zdroje glukosy v potravě

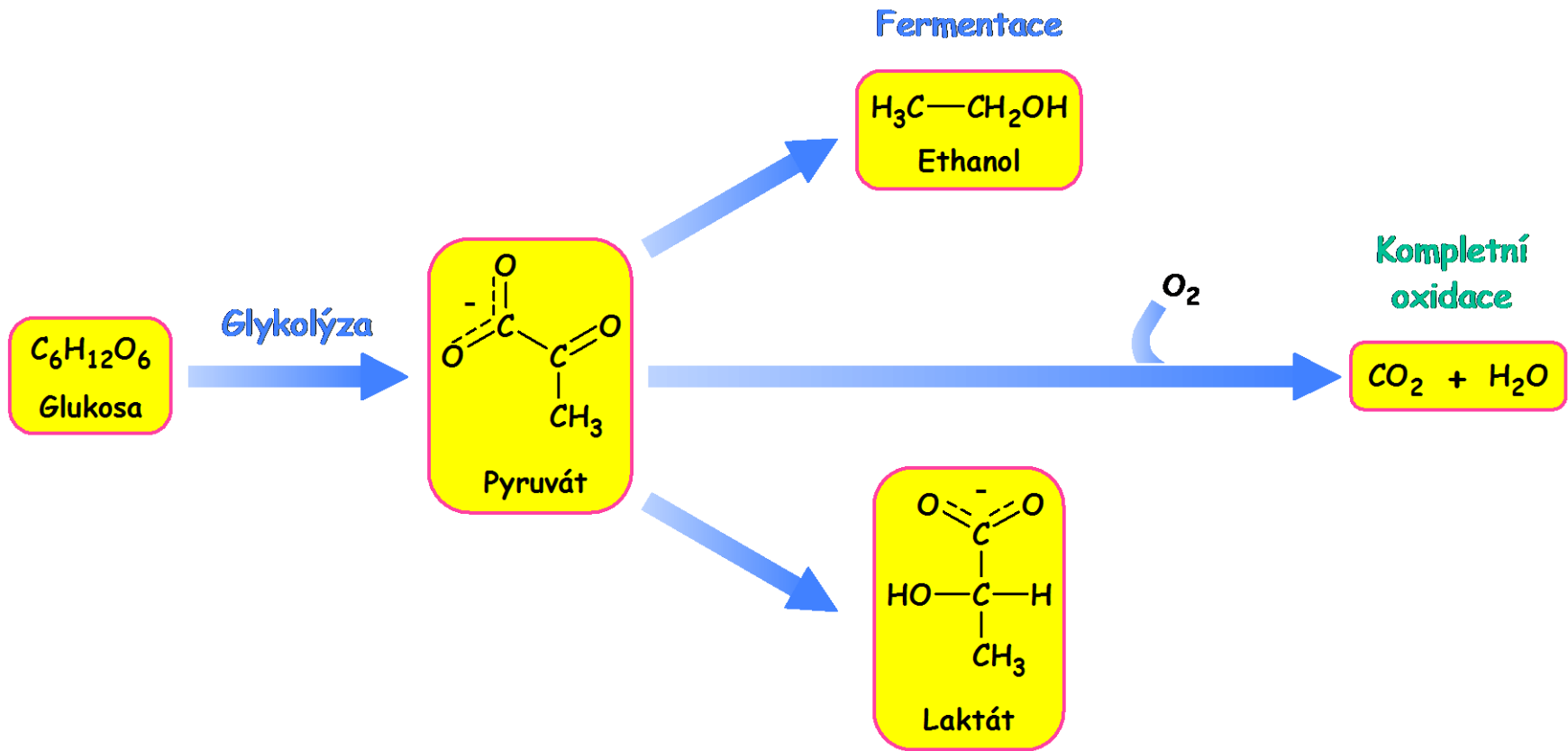
- **Glukosa** může být z potravy přijímána:
  - a) **volná**
  - b) **chemicky vázaná**
- **Volnou glukosu** získáváme např. z hroznů (glukosa = **hroznový cukr**) a jiného ovoce (resp. ovocných šťáv) a z medu.
- Chemicky vázaná může být glukosa v **polysacharidech** a v **disacharidech**.
- **Hlavním zdrojem glukosy v potravě je škrob**. Jedná se o polysacharid tvořený glukosovými podjednotkami. Rozlišujeme jeho dvě části:
  - a) **amylosu** = nevětvená
  - b) **amylopektin** = větvený



NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 76.

- Kromě své struktury se tyto dvě části liší i svým **biologickým efektem**. Tuto odlišnost popisuje veličina zvaná **glykemický index**. Glykemický index souvisí s tím, **jakou rychlostí dochází k nárůstu krevní glukosy** – čím nižší je tento index, tím je daná potravina „**lepší**“ (glukosa se z ní uvolňuje pomaleji, což se projeví v menších nárocích na slinivku a na produkci insulínu).
- Zdroje škrobu jsou např. **brambory** (v naší stravě hlavní zdroj), dále pečivo, rýže, těstoviny, kukuřice ad. Významným zdrojem škrobu jsou též **luštěniny**, které mají tu výhodu, že obsahují hodně nevětvené amylosy (z té se glukosa odštěpuje pomaleji) a tudíž mají **nízký glykemický index**.
- **Dalšími zdroji glukosy kromě polysacharidů jsou disacharidy:**
  - a) sacharosa
  - b) laktosa
  - c) maltosa
- Z potravy je možné dále přijímat **volnou fruktosu**.

# Katabolické dráhy glukosy





# Vstup glukosy do buněk

Molekuly glukosy jsou výrazně polární, nemohou difundovat hydrofobní lipidovou dvojvrstvou membrány (vodíkové můstky mezi OH skupinami a vodou)

## **glukosové transportéry**

- transmembránové bílkoviny usnadňující transport glukosy do buněk

- typ GLUT (1-14)\* nebo SGLT\*\*

\* *glucose transporter*

\*\* *sodium-coupled glucose transporter*

---

## **GLUT 1-GLUT 14, shodné rysy:**

~ 500 AK, 12 transmembránových helixů

mechanismus:

usnadněná difuze přes membránu (probíhá  
po koncentračním spádu, nevyžaduje energii)

---

# Proč tolik typů transportérů?

- liší se afinitou ke glukose
- mohou být různým způsobem regulovány
- vyskytují se v různých tkáních

# Glukosové transportéry typu GLUT

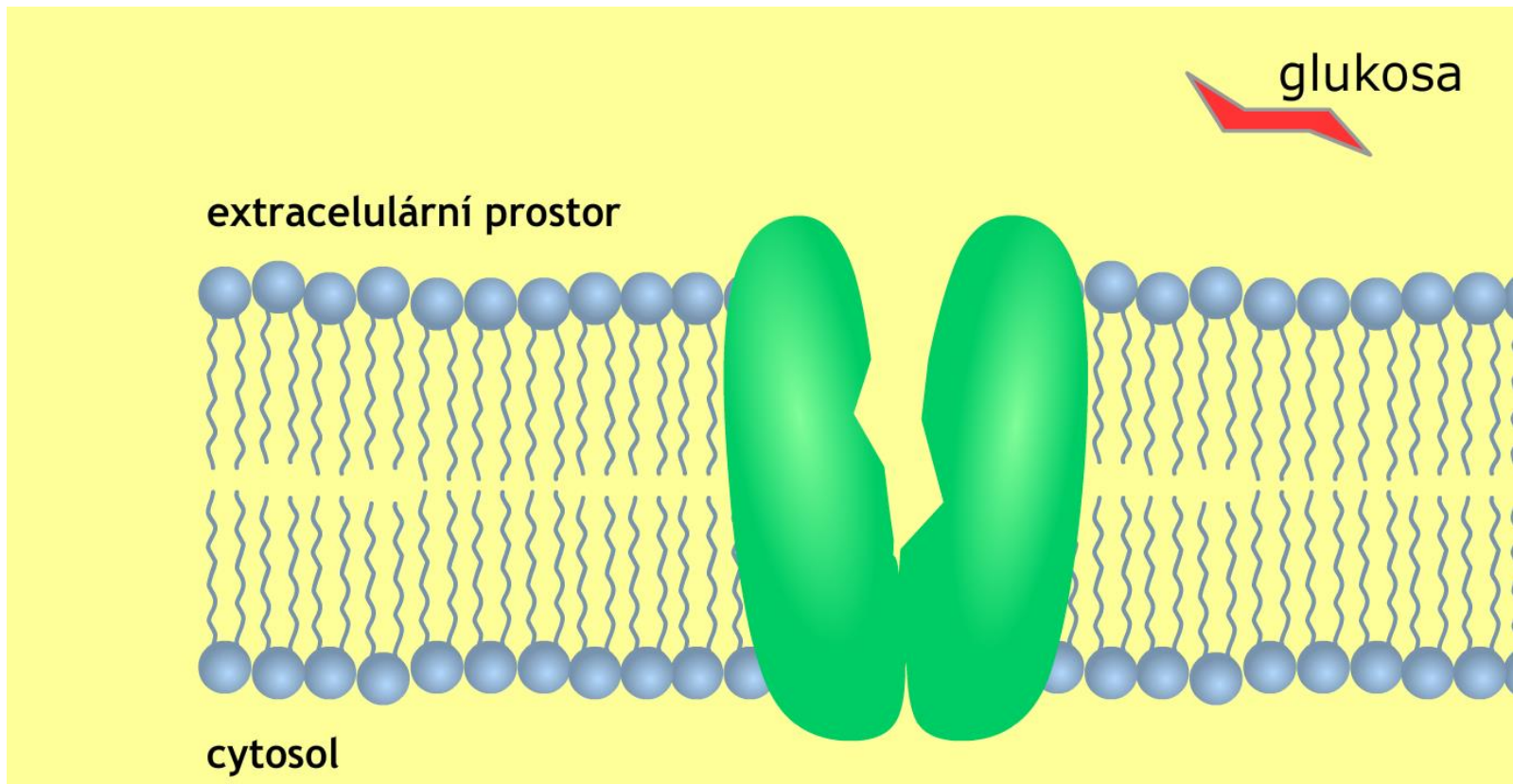
Tabulka 2 - Charakteristika transporterů typu GLUT

Typ	Charakteristika
GLUT 1	Nacházejí se ve většině buněk (např. erytrocyty, svalové buňky za klidových podmínek, krevní cévy v mozku i jinde, atd.)
GLUT 2	Nacházejí se v játrech, $\beta$ -buňkách pankreatu a ledvinách
GLUT 3	Nacházejí se v nervových buňkách, placentě i jinde
GLUT 4	Výskyt <b>pouze ve svalech a adipocytech</b> , závislé na <b>inzulinu</b>
GLUT 5	Zajišťují <b>transport fruktosy</b> , např. v tenkém střevě
GLUT 7	Zajišťují intercelulární transport v játrech

NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 77.

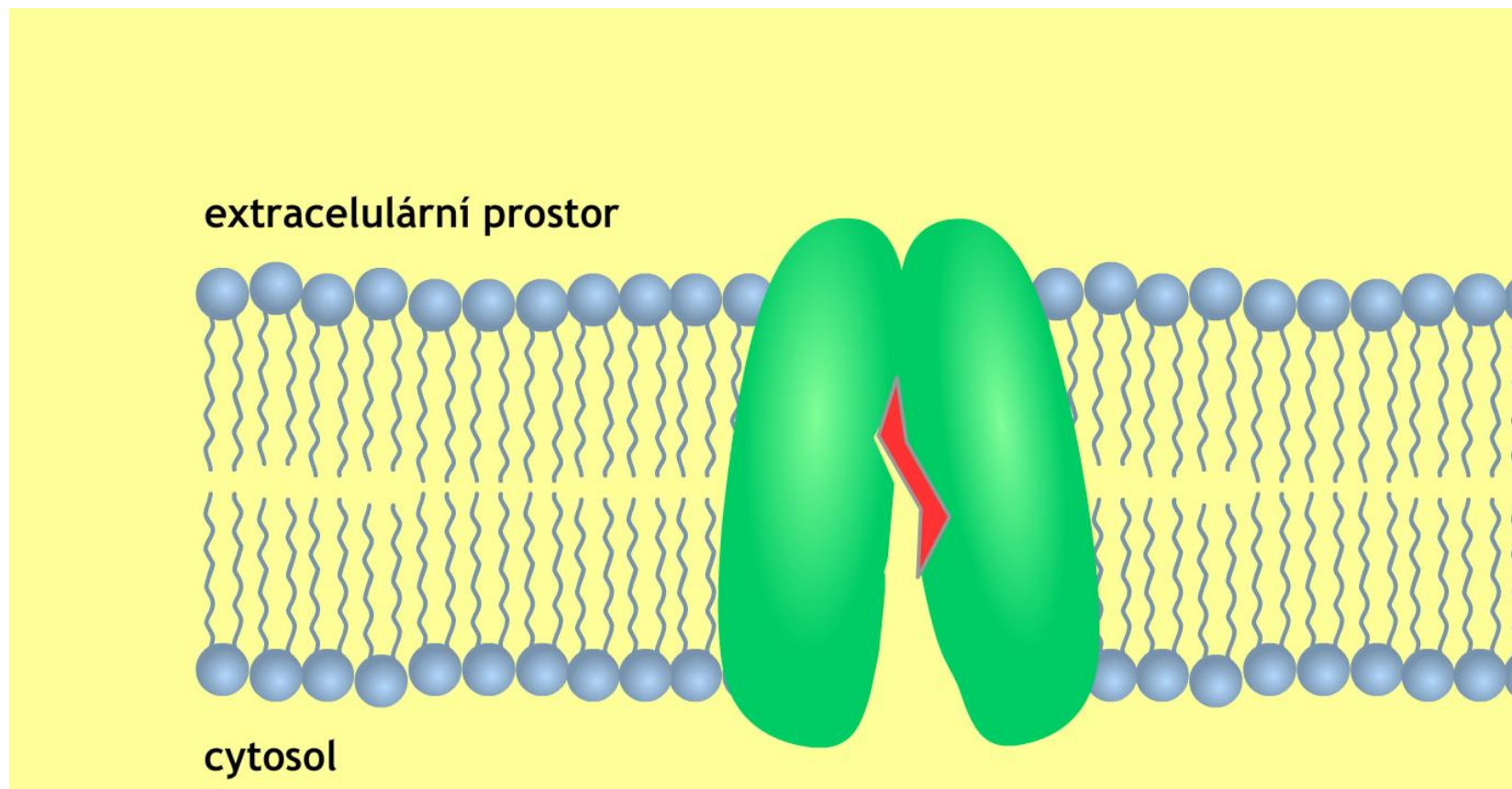
Seminaře/TEST

# Transport glukosy pomocí GLUT

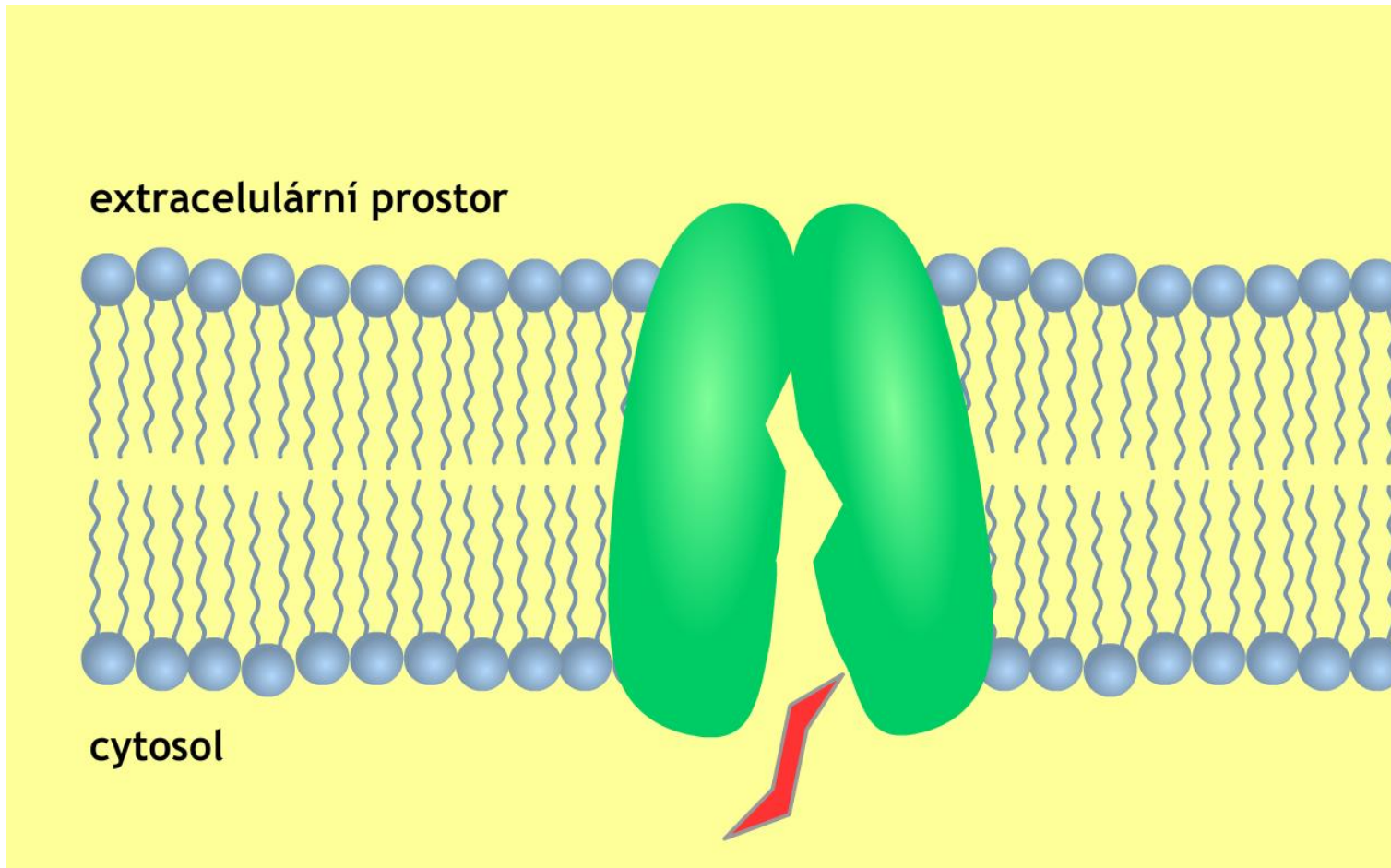


## Mechanismus usnadněné difuze

NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 78

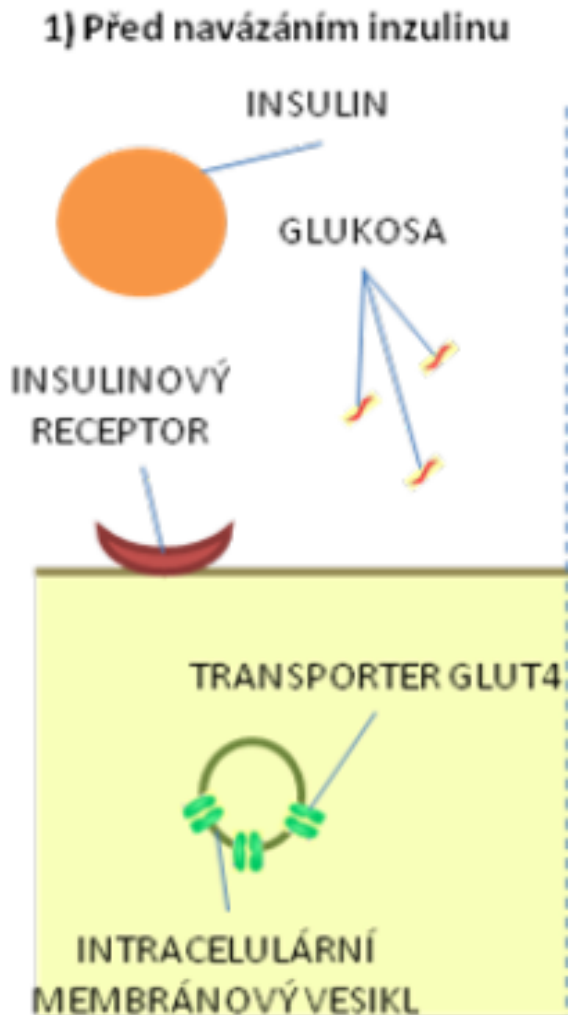


NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 78



NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 78

# Receptory typu GLUT 4 jsou regulovány insulinem



Intracelulární membránové vezikuly se „spícími“ glukosovými transportéry.

Pokud insulin není navázán na receptory, glukosa do buňky nemůže vstoupit.

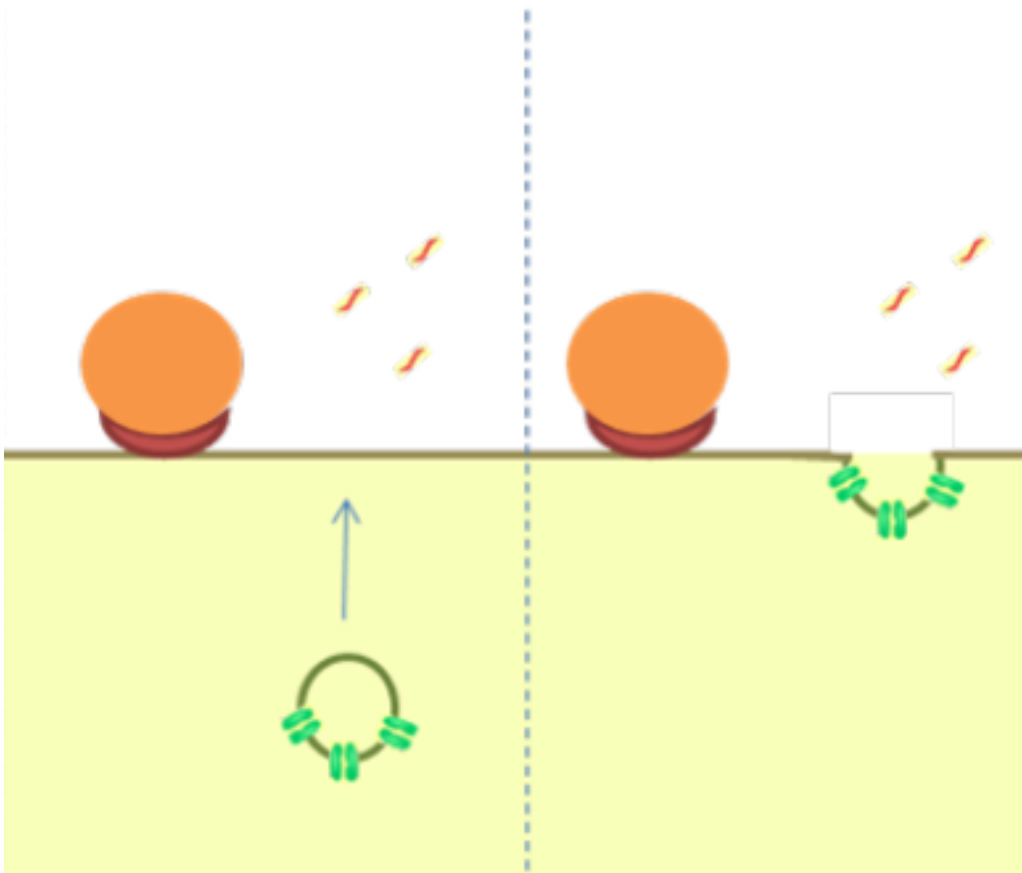
NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 78



# Navázání insulínu na receptor

2) Navázání insulínu

3) Exocytóza transportérů

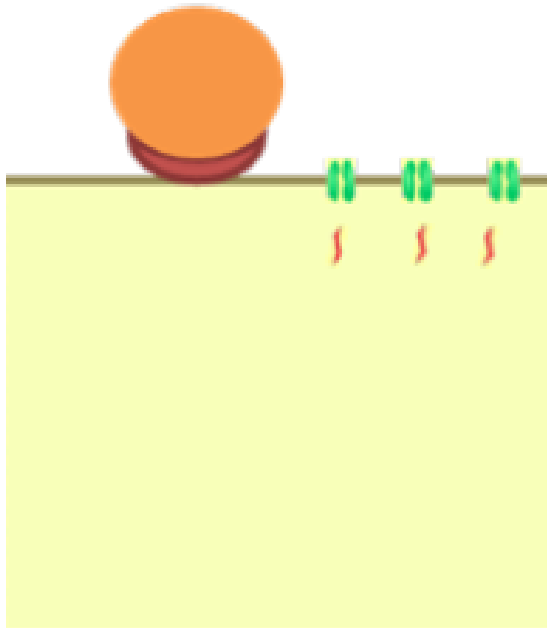


Po navázání insulínu na receptor se váčky s transportéry pohybují k membráně

NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 78

# Transport glukosy do buňky

## 4) Vnik glukosy do buňky

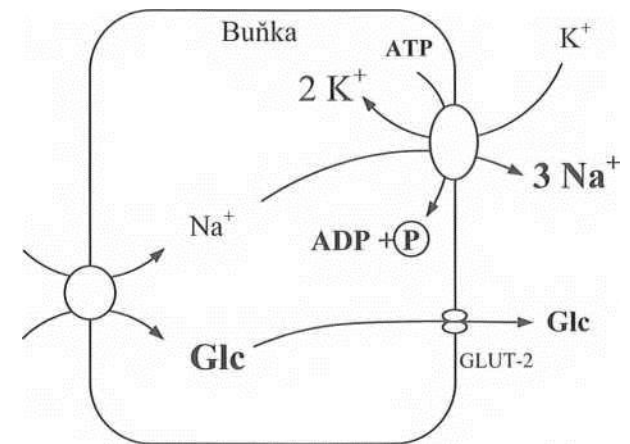


Glukosové transportéry penetrují do membrány, transport glukosy do buňky může začít.

NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 78

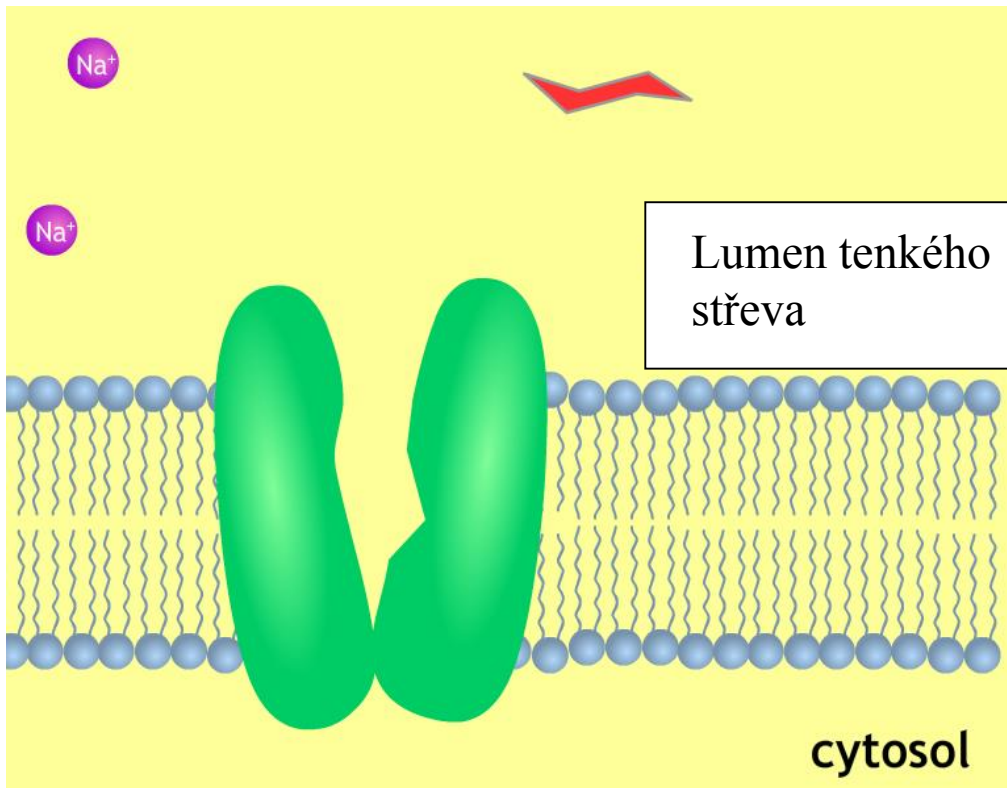
# Transport glukosy do buněk střevní sliznice a ledviných tubulů (SGLT)

- Mechanismus: kotransport Glc se sodíkem  
**sekundární aktivní transport**



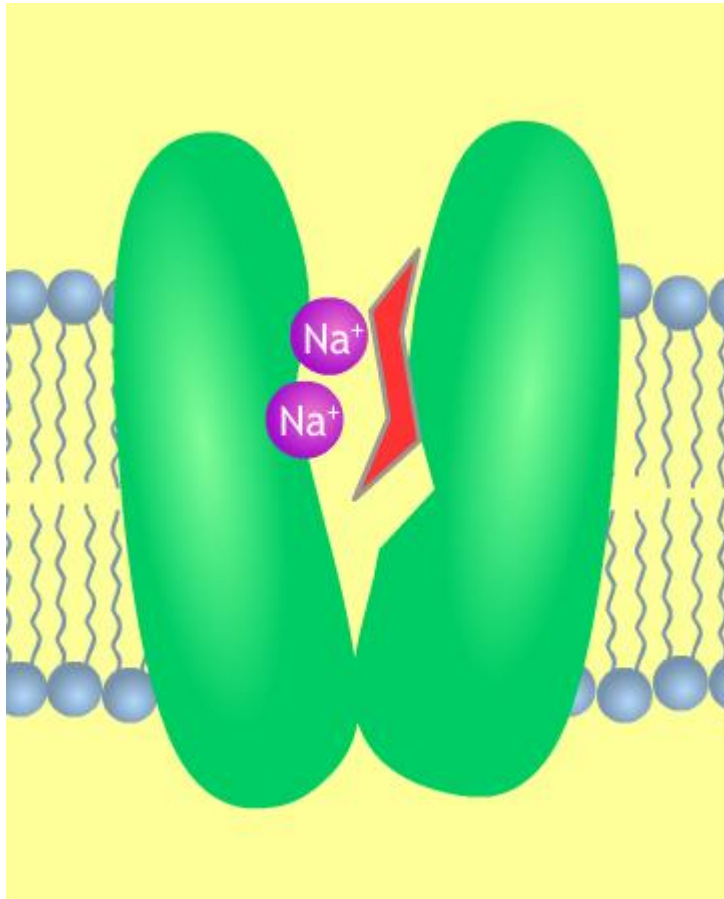
- na dvě specifická místa transportéru se navazuje glukosa a Na<sup>+</sup>
- jejich transport probíhá současně (bez spotřeby energie)
- Na<sup>+</sup> je následně z buňky čerpán ATPasou (spotřeba ATP)
- glukosa je následně transportována z buňky pomocí GLUT2

# Mechanismus kotransportu glukosy s $\text{Na}^+$



Membrána slizniční buňky tenkého střeva (enterocytu)

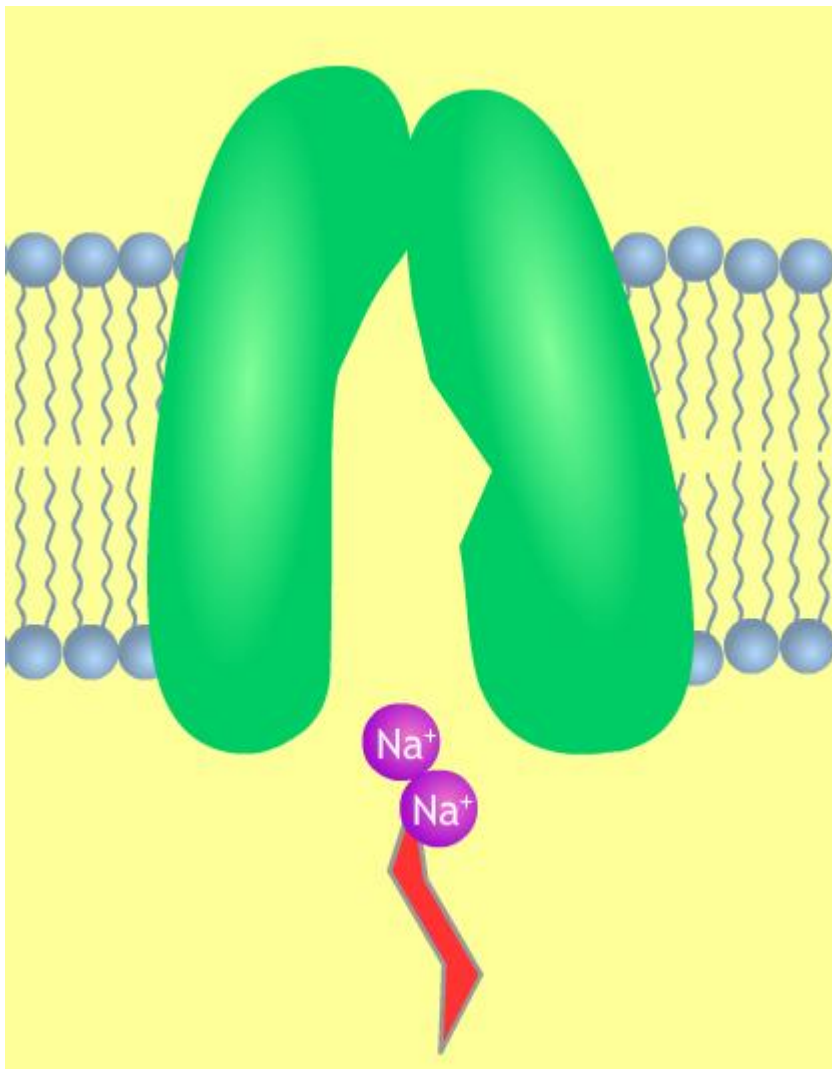
NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 79



Po navázání  $\text{Na}^+$  i glukosy mění transportér konformaci a glukosa i  $\text{Na}^+$  vstupují do buňky

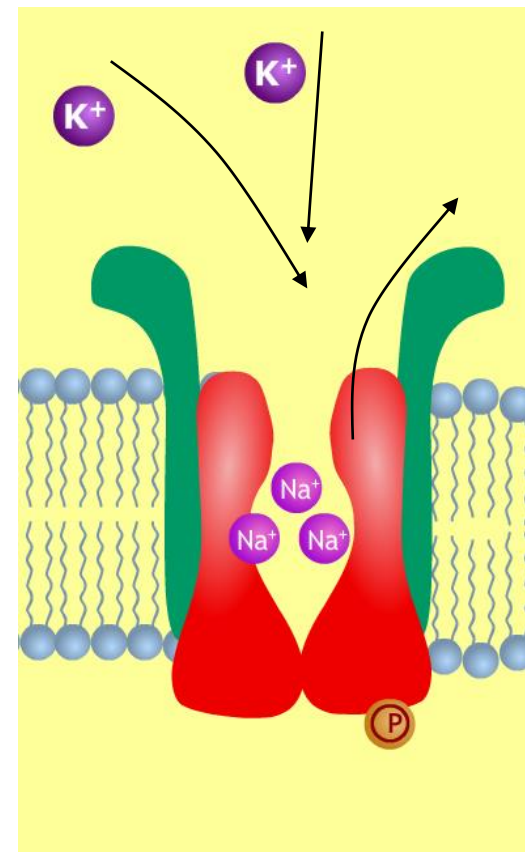
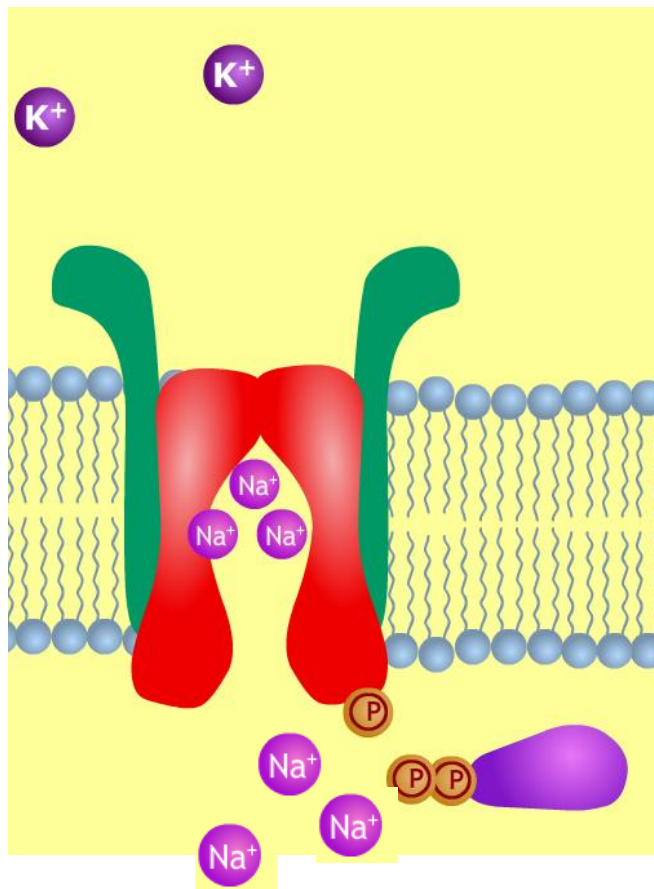
NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 79

# Na<sup>+</sup> i glukosa byly transportovány do buňky



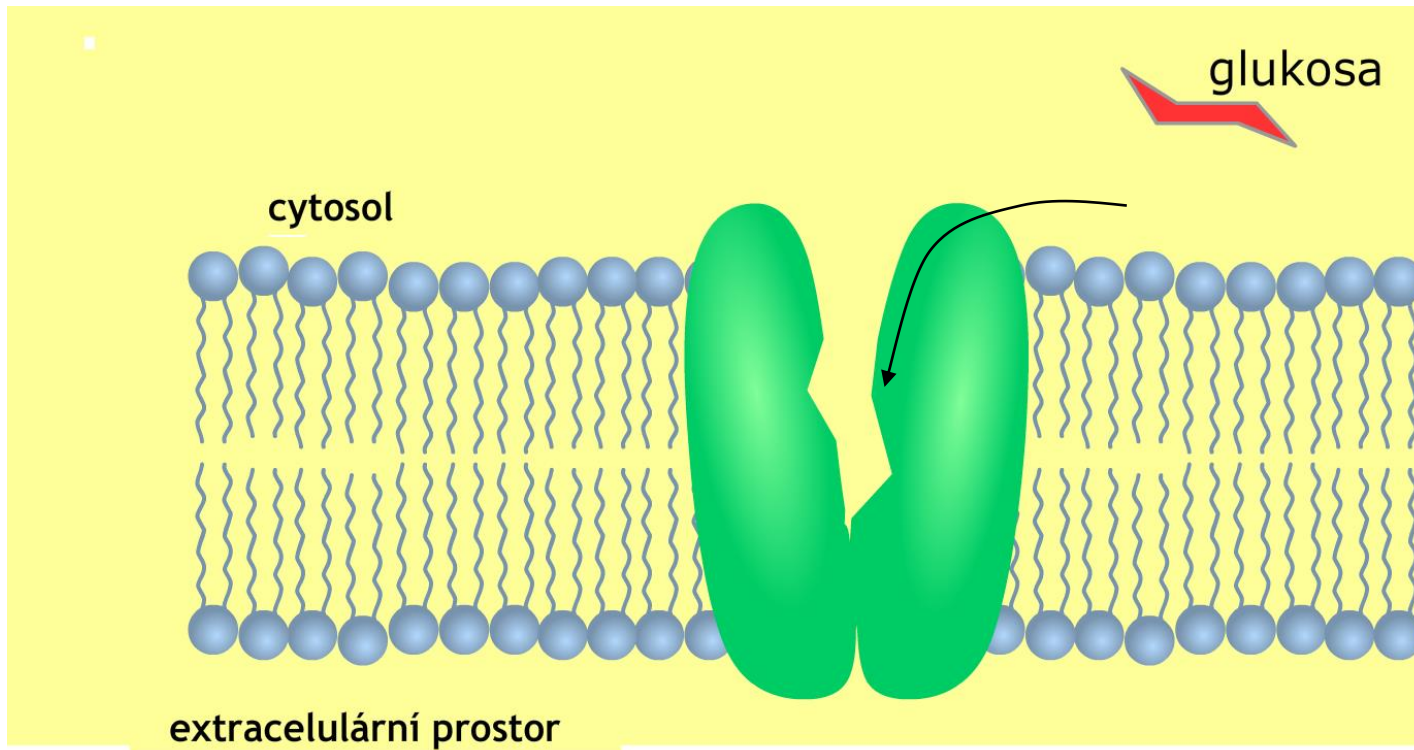
NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 79

Na opačném pólu buňky (serozní strana) je  $\text{Na}^+$  pomocí  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasy transportováno ven z buňky (aktivní transport)



NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 69

glukosa je na serozní straně enterocytu transportována z buňky ven pomocí GLUT-2 (pasivní transport)

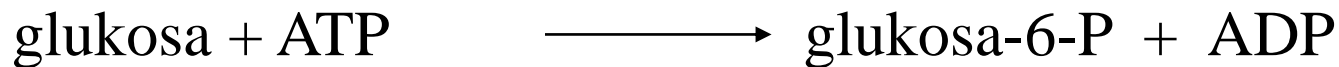


NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 79



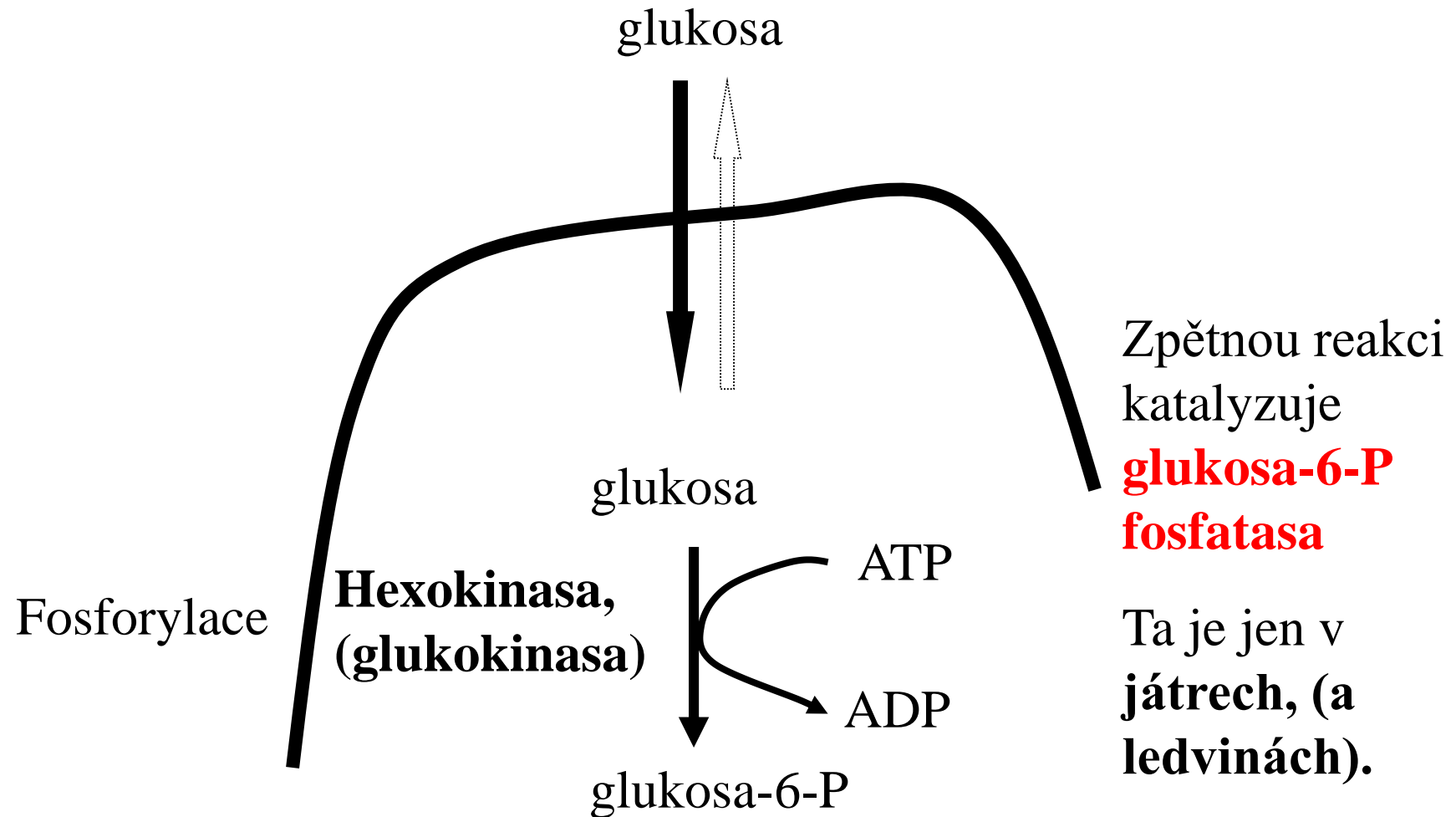
# Metabolismus glukosy v buňkách

**Tvorba glukosa-6-fosfátu po vstupu glukosy do buňky:**



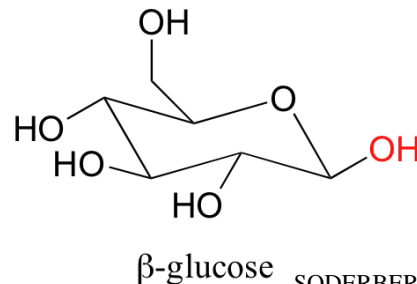
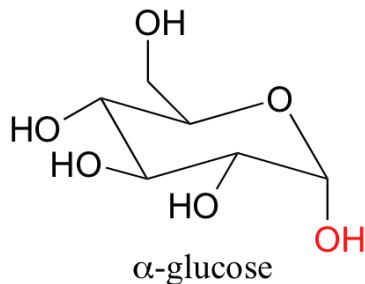
**Enzymy hexokinasa nebo glukokinasa**

# Význam tvorby glukosa-6-P pro další metabolismus glukosy



## Důsledek:

- Přeměna glukosy na Glc-6-P v buňce umožňuje další přísun glukosy po koncentračním spádu
- Jednou fosforylovaná glukosa již z buněk nemůže ven (past na glukosu)
- Pouze játra (a ledviny) mohou přeměnit Glc-6-P zpět na glukosu a tu vyslat zpět do krve



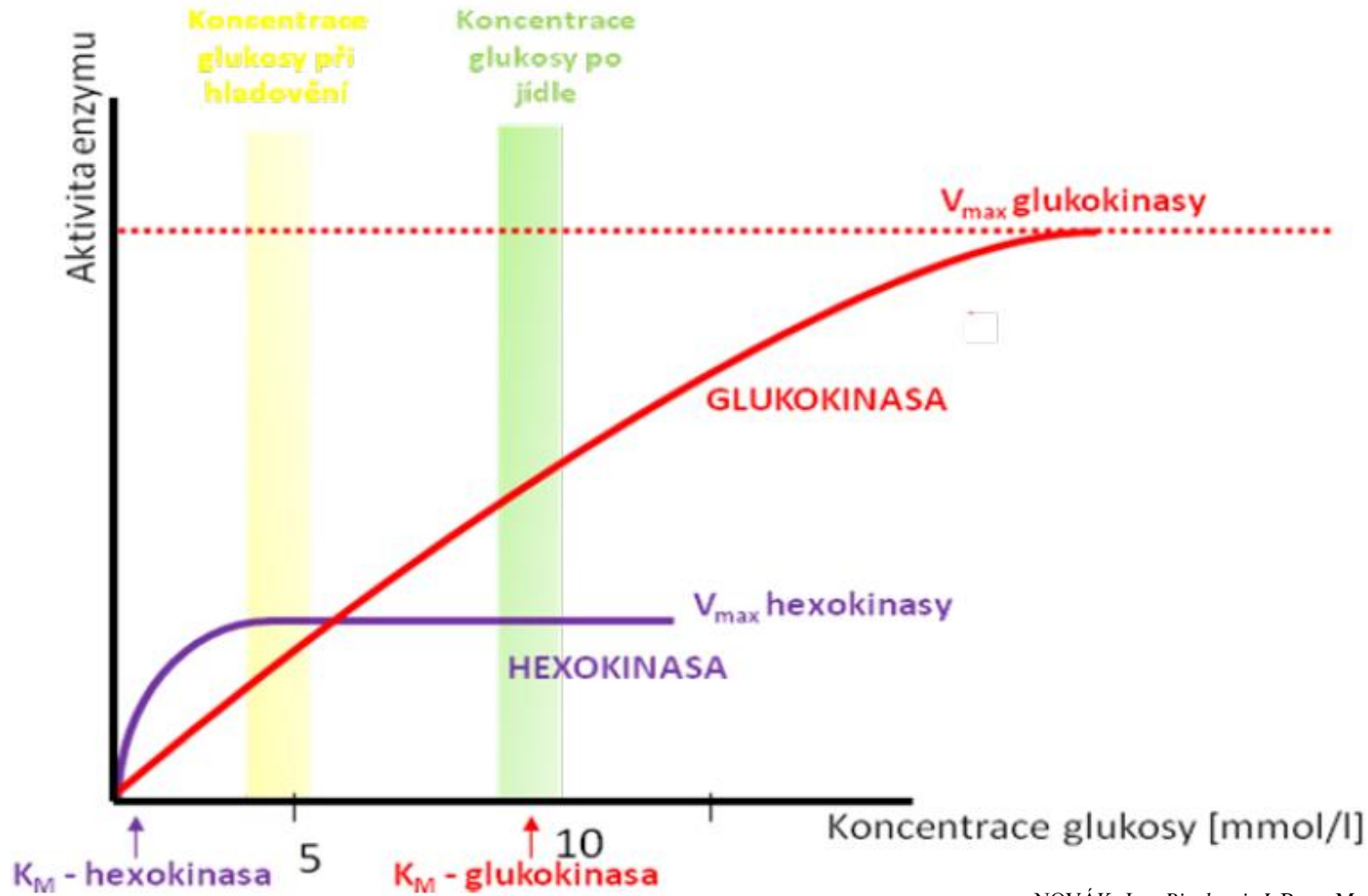
SODERBERG, Tim. *ChemWiki: The Dynamic Chemistry E-textbook*. Dostupné z: [http://chemwiki.ucdavis.edu/Organic\\_Chemistry/Organic\\_Chemistry\\_With\\_a\\_Biological\\_Emphasis/Chapter\\_\\_3%3A\\_Conformations\\_and\\_Stereochemistry/Section\\_3.2%3A\\_Conformations\\_of\\_cyclic\\_organic\\_molecules](http://chemwiki.ucdavis.edu/Organic_Chemistry/Organic_Chemistry_With_a_Biological_Emphasis/Chapter__3%3A_Conformations_and_Stereochemistry/Section_3.2%3A_Conformations_of_cyclic_organic_molecules)

# GLUKOKINASA X HEXOKINASA

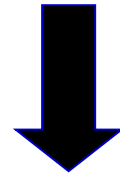
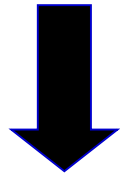
Charakteristika	Hexokinasa	Glukokinasa
Výskyt	mnoho tkání	játra, pankreas
Specifita	široká (hexosy)	úzká (glukosa)
Inhibice	glc-6-P	není inhibována
afinita ke glukose	vysoká	nízká
Indukovatelnost	není	insulinem
$K_M$ (mmol/l)	0,1	10

NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 79

# Koncentrace glukosy a rychlost fosforylace glukokinasou a hexokinasou



NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 81



- fosforylace **glukokinasou** v **játrech** probíhá při dostatečném přísunu glukosy do jater (po jídle)
- při nižších koncentracích působí hexokinasa

- fosforylace v buňkách jiných než jaterních (hexokinasa) probíhá, jen tehdy, má-li glukosa být metabolizována

# Role glukokinasy v pankreatu

glukokináza v  $\beta$ - buňkách pankreatu je **senzorem hladiny glukosy v krvi**

Při zvýšené hladině glukosy v krvi, vstupuje glukosa do buněk pankreatu (GLUT2) a je fosforylována glukokinasou

Další **metabolismus glukosy zprostředkuje uvolnění insulinu z  $\beta$ -buněk**

# Přeměny Glc-6P v buňce a jejich význam

<b>Pochod</b>	<b>Význam</b>
glykolýza	zisk energie, přeměna acetylCoA na mastné kyseliny
syntéza glykogenu	tvorba zásob glukosy
pentosový cyklus	zdroj pentos, zdroj NADPH
syntéza derivátů	syntéza glykoproteinů, proteoglykanů



# Glykolýza

*Glykos (cukr) lysis (štěpení)*

- Význam: získání energie, tvorba dalších látek, zahrnuje i metabolismus galaktosy a fruktosy
- Probíhá prakticky ve všech buňkách
- Lokalizace: cytoplasma
- Vratné, enzymově katalyzované reakce
- Tři reakce jsou nevratné

## *Aerobní glykolýza*

za přítomnosti kyslíku,  
pyruvát se přeměňuje  
na acetylCoA

## *Anaerobní glykolýza*

při nedostatku kyslíku,  
pyruvát se mění na  
laktát

# Schematický průběh glykolýzy

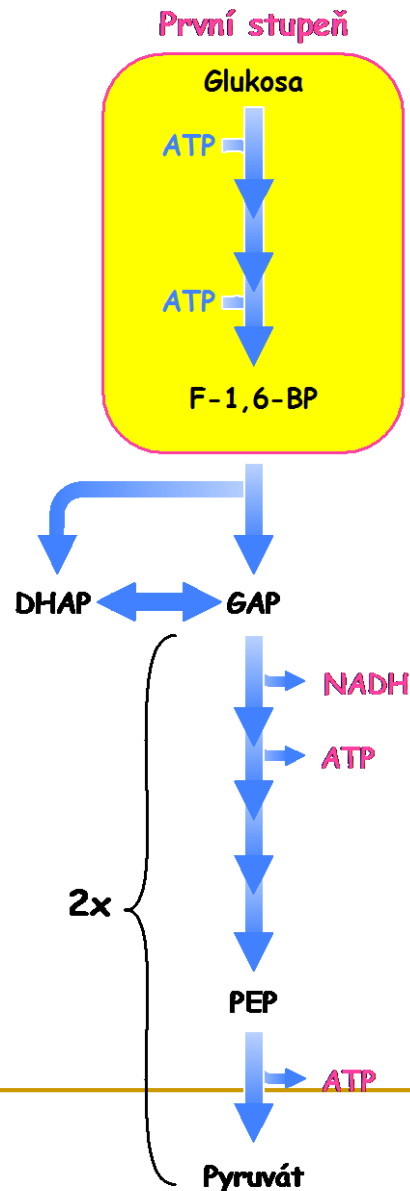
U eukaryot probíhá glykolýza ve třech stupních v cytoplasmě:

- Převedení glukosy na fruktosa-1,6-bisfosfát (F-1,6-bisP)
- Štěpení F-1,6-bisP na dvě triosy
- Tvorba ATP při oxidaci tříuhlíkatých sloučenin na pyruvát.

V prvním stupni probíhají fosforylace,

v druhém štěpení hexosy na dvě vzájemně převoditelné triosy

a v třetím, při oxidaci tříuhlíkatých fragmentů na pyruvát, se tvoří ATP.

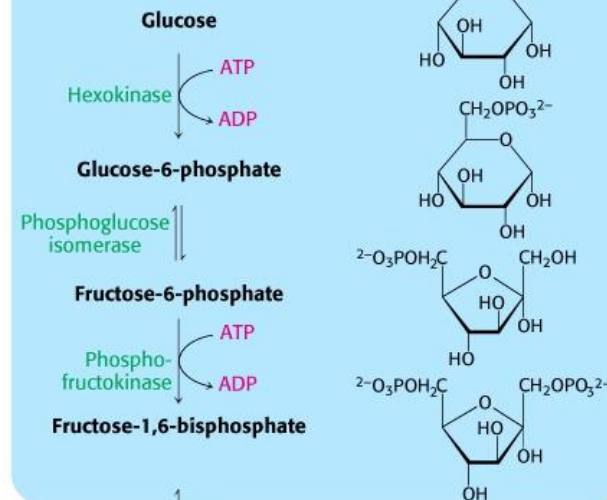


# Glykolýza

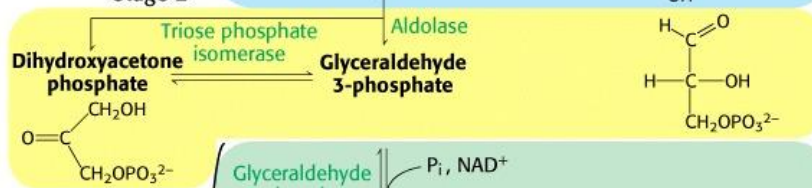
## test

Struktury  
Jména  
Enzymy  
Kofaktory

Stage 1

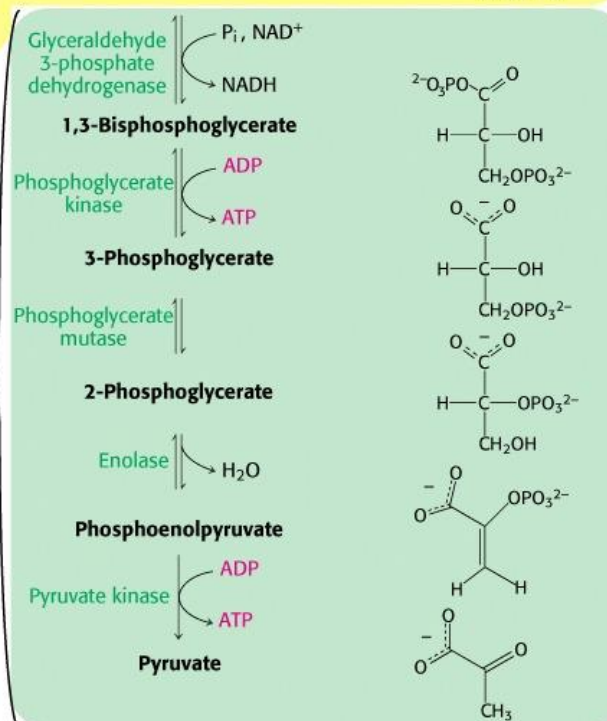


Stage 2



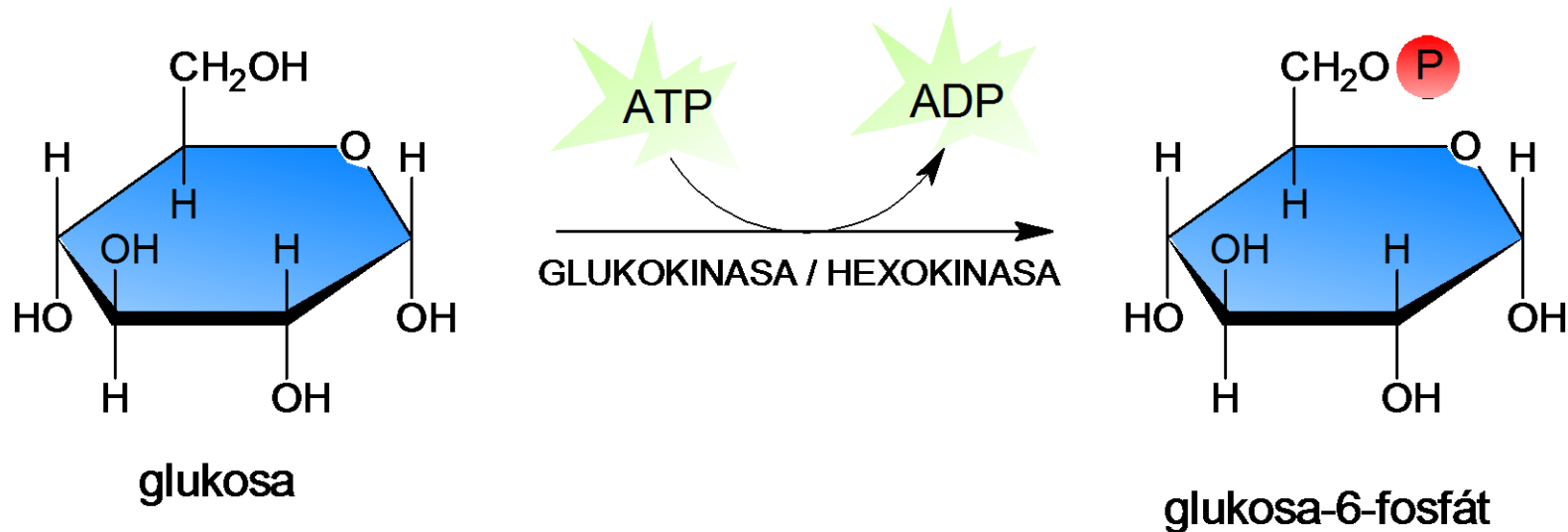
Stage 3

2 X



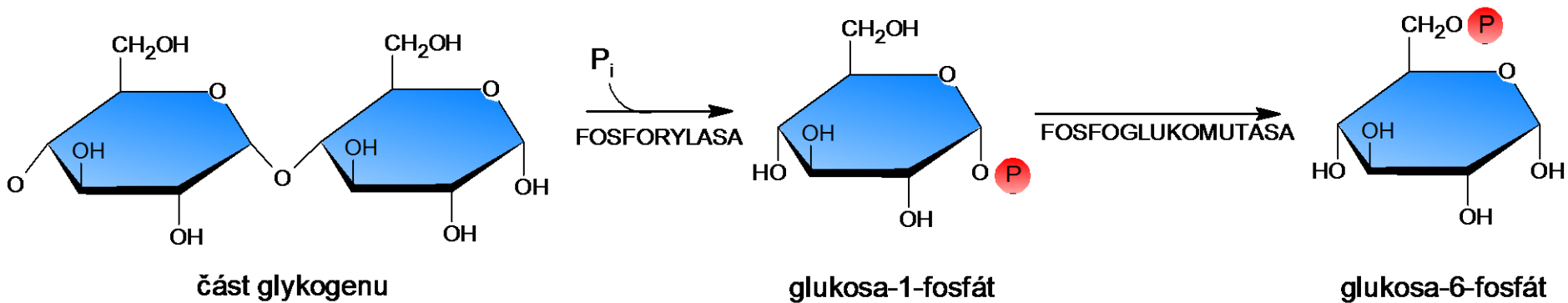
# Reakce glykolýzy

## 1. Vznik Glc-6-P: fosforylací

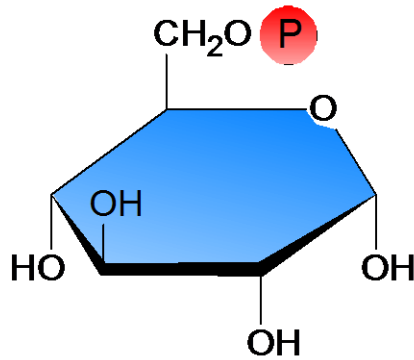


NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 82.

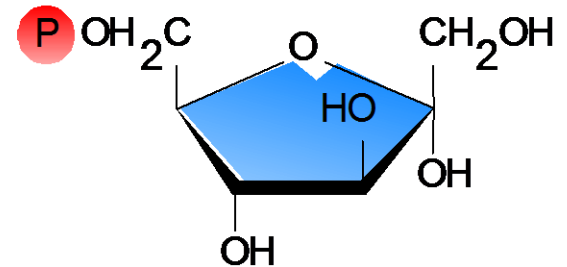
# 1. Vznik Glc-6-P: štěpením glykogenu (bez spotřeby ATP)



## 2. Izomerizace glukosa-6-P

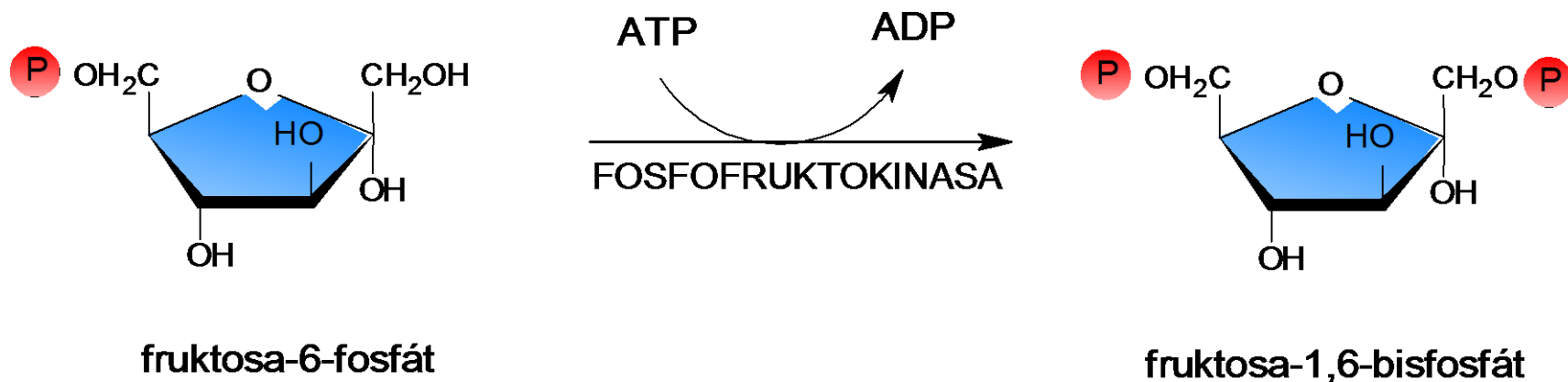


glukosa-6-fosfát



fruktosa-6-fosfát

### 3. Vznik fruktosa-1,6-bisfosfátu



**Rychlost reakce je určující pro rychlost celé glykolýzy**

## Principy regulace fosfofruktokinasy

- **allosterická** inhibice ATP a citrátem
- **allosterická** aktivace AMP, ADP a v játrech fruktoso-2,6-bisfosfátem\*

(\*Fru-2,6-bisP vzniká pod hormonální kontrolou)



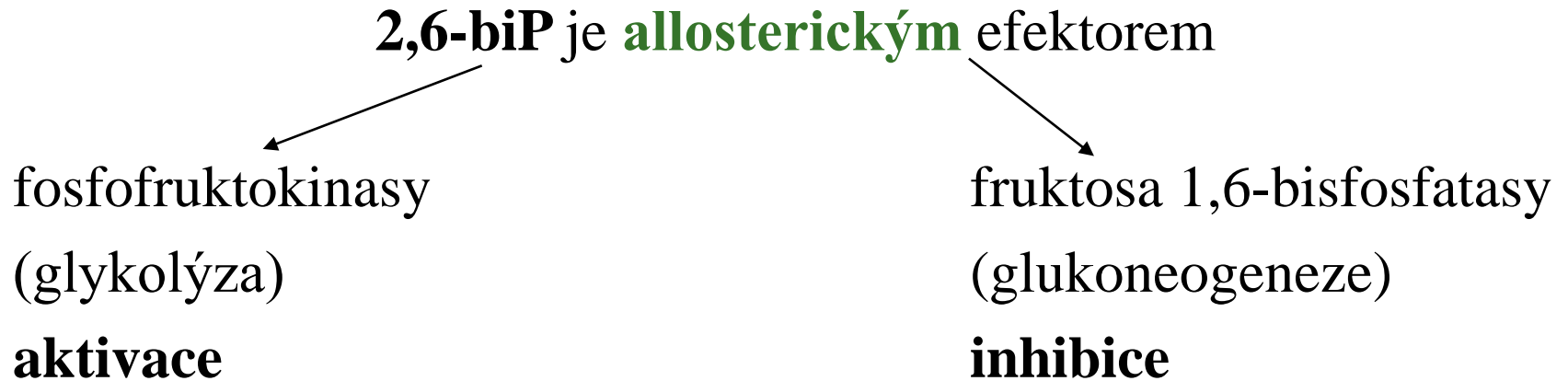
Co jsou to allosterické enzymy ?



## Vlastnosti enzymů, které limitují rychlost reakce

- nejpomalejší enzym dráhy
- pracuje při  $V_{\max}$  (jediná možnost, jak zvýšit rychlost reakce je přidat více enzymu – ne více substrátu). Rychlost reakce je nezávislá na  $[S]$ .
- reakce je ireversibilní (aby reakce proběhla v opačném směru, je třeba působení jiného enzymu). Ostatní enzymy dráhy mohou být reversibilní.

# Regulační efekt fruktosa-2,6-biP při glykolýze a glukoneogenezi v játrech

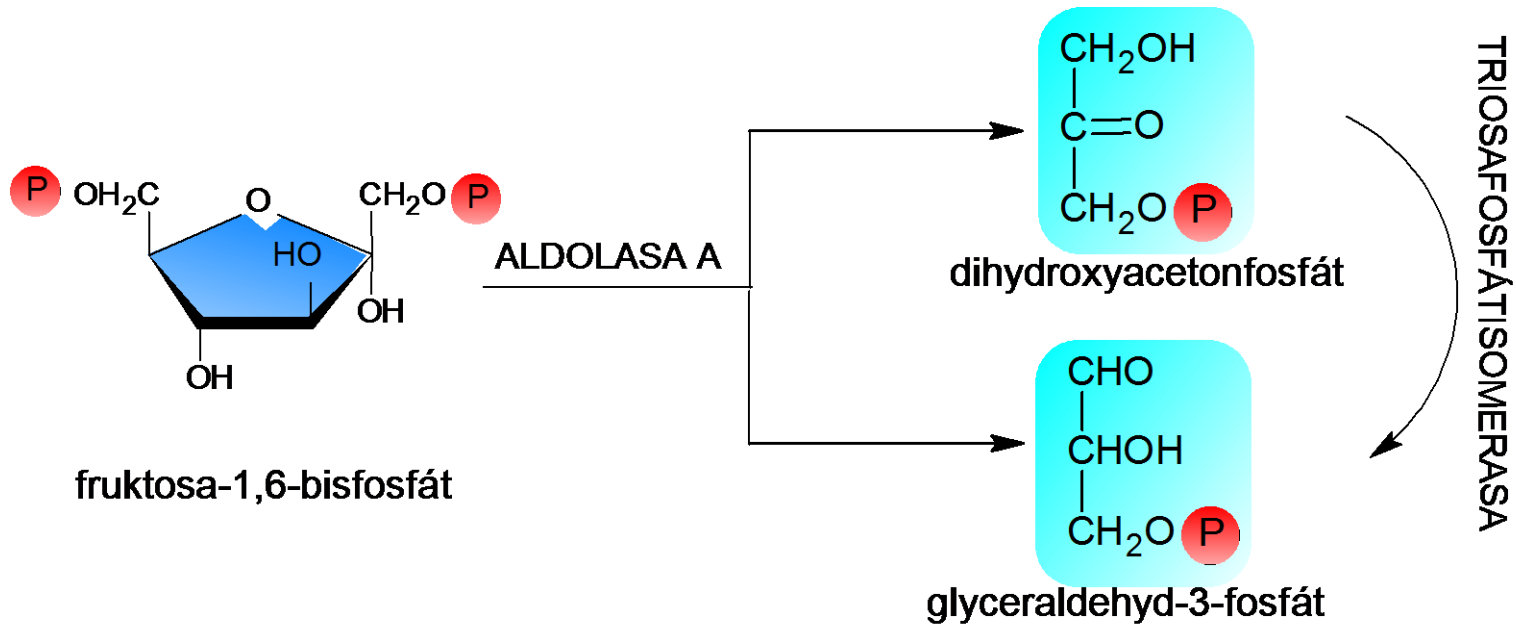


## Tvorba fruktosa-2,6-biP

↑ stimulace fruktosa-6P

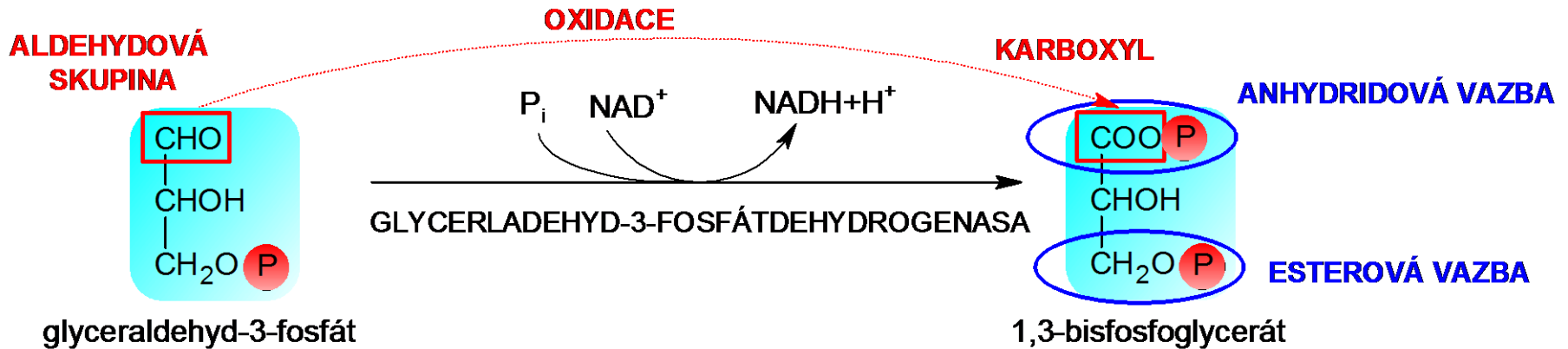
↓ inhibice glukagon

## 4. Vznik triosa-fosfátů

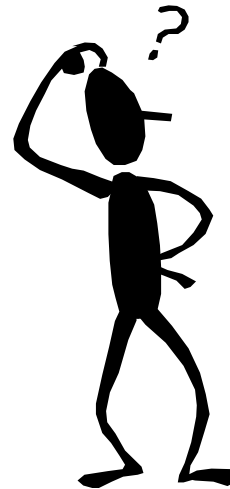


**aldolasa** (reakce je opakem aldolové kondenzace)

## 5. Oxidace a fosforylace glyceraldehyd-3-P

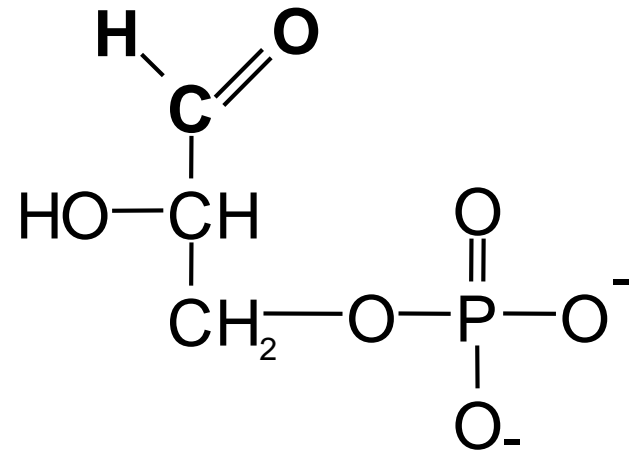


Všimněte si, že do reakce vstupuje  $P_i$  nikoliv ATP !!!!

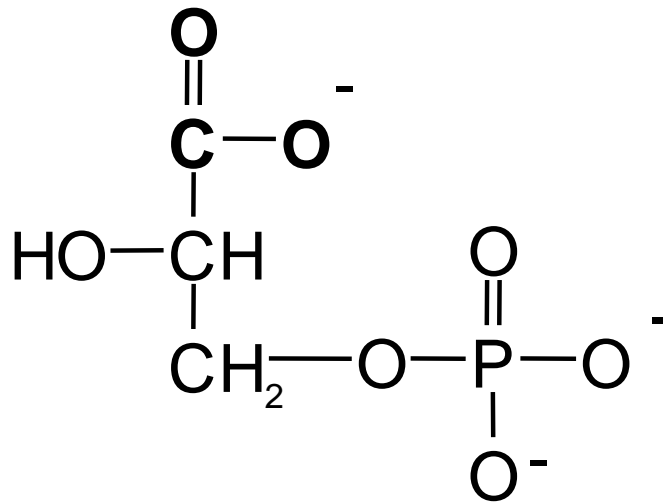


# Srovnejte:

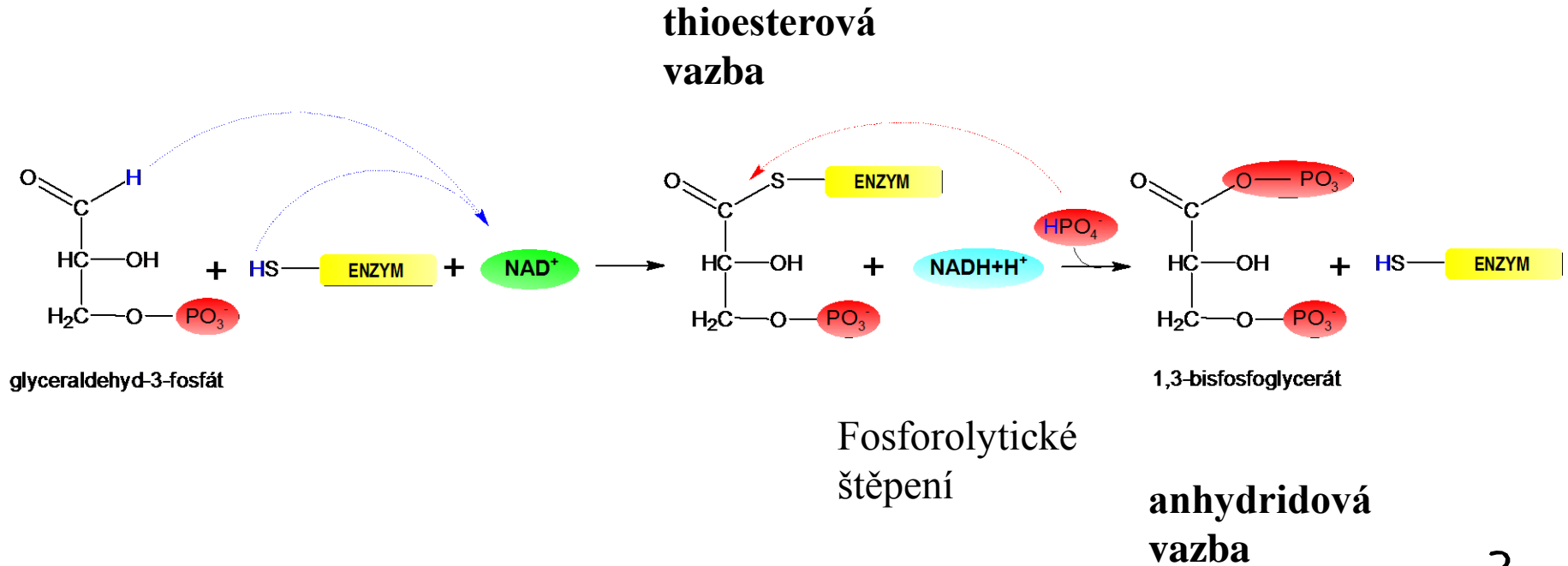
glyceraldehyd-3-fosfát



3-fosfoglycerát



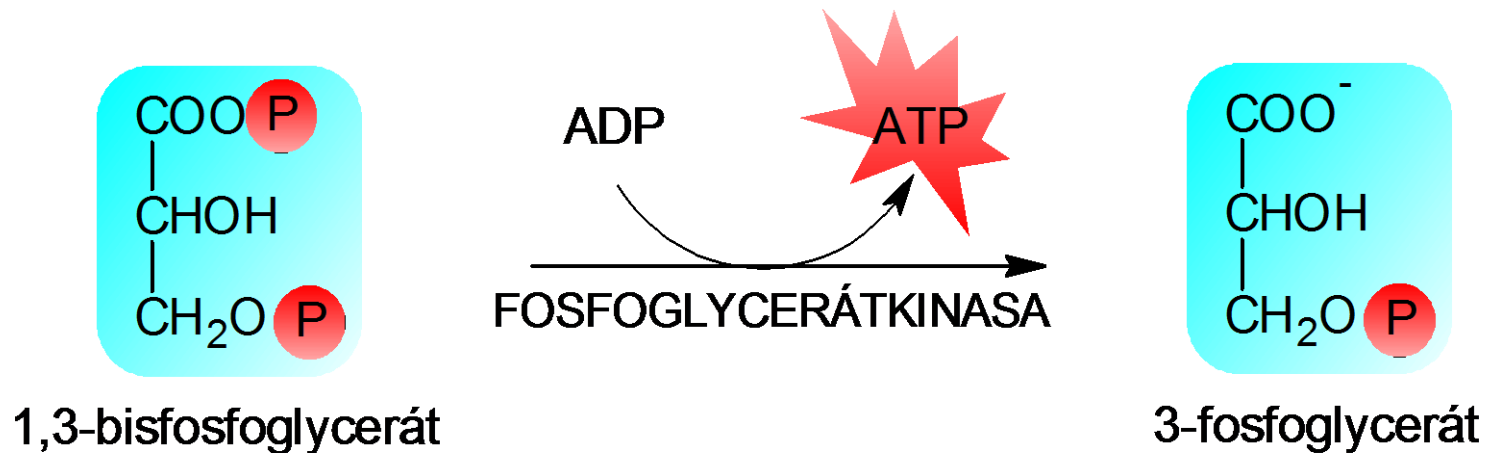
# Mechanismus oxidace a fosforylace glycerinaldehyd-3-P



**v reakci se spotřebovává NAD<sup>+</sup>, vzniká NADH**



## 6. Tvorba 3-fosfoglycerátu a ATP



### Tvorba ATP na principu substrátové fosforylace:

1,3 BPG je vysokoenergetická sloučenina (smíšený anhydrid), energie uvolňující se při přenosu  $\text{PO}_3^{2-}$  je využita k syntéze ATP

# Vznik 2,3-bisfosfoglycerátu - vedlejší cesta v erythrocytech

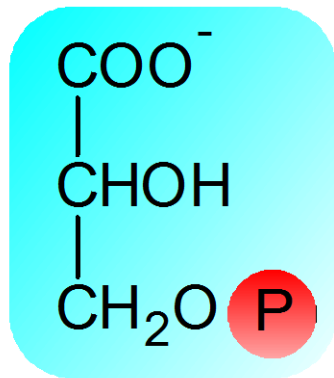


Vazba na Hb,  
význam pro  
uvolnění O<sub>2</sub>

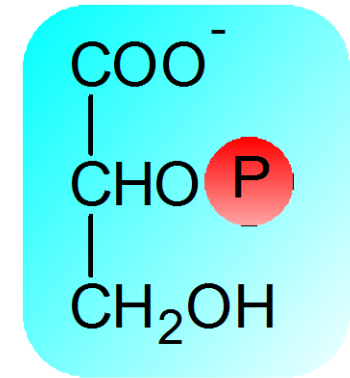
Při této reakci se na  
rozdíl od glykolýzy  
(viz. reakce 6)  
nezíská ATP



## 7. Tvorba 2-fosfoglycerátu

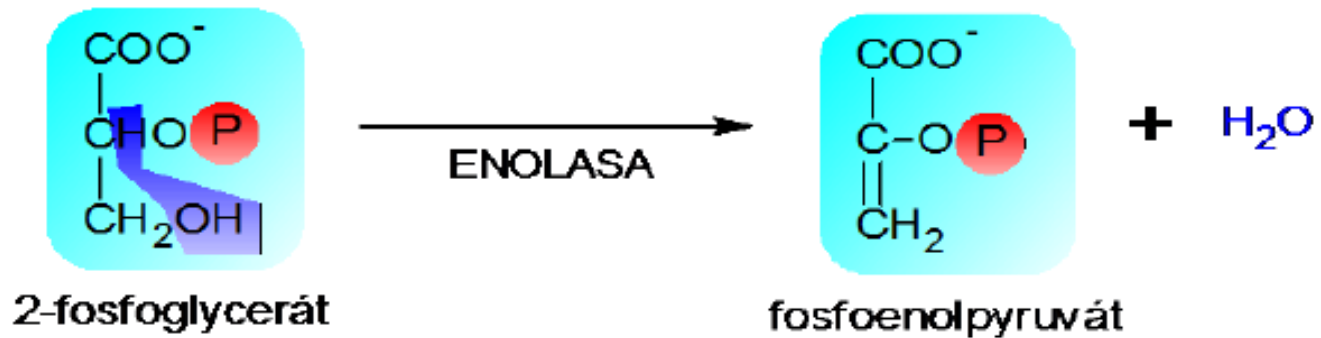


3-fosfoglycerát



2-fosfoglycerát

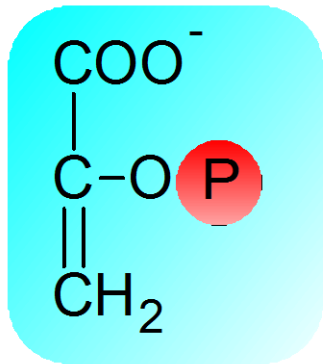
## 8. tvorba fosfoenolpyruvátu



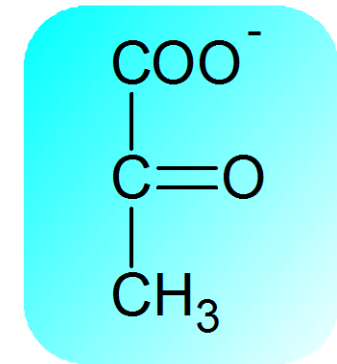
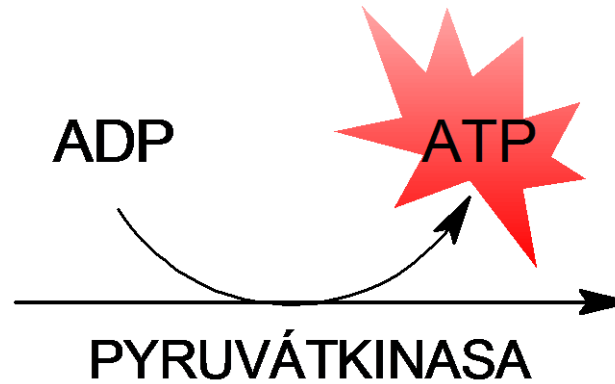
### enolasa

(inhibice F<sup>-</sup> - zástava glykolysy při odběru vzorku krve)

## 9. Vznik pyruvátu



fosfoenolpyruvát



pyruvát

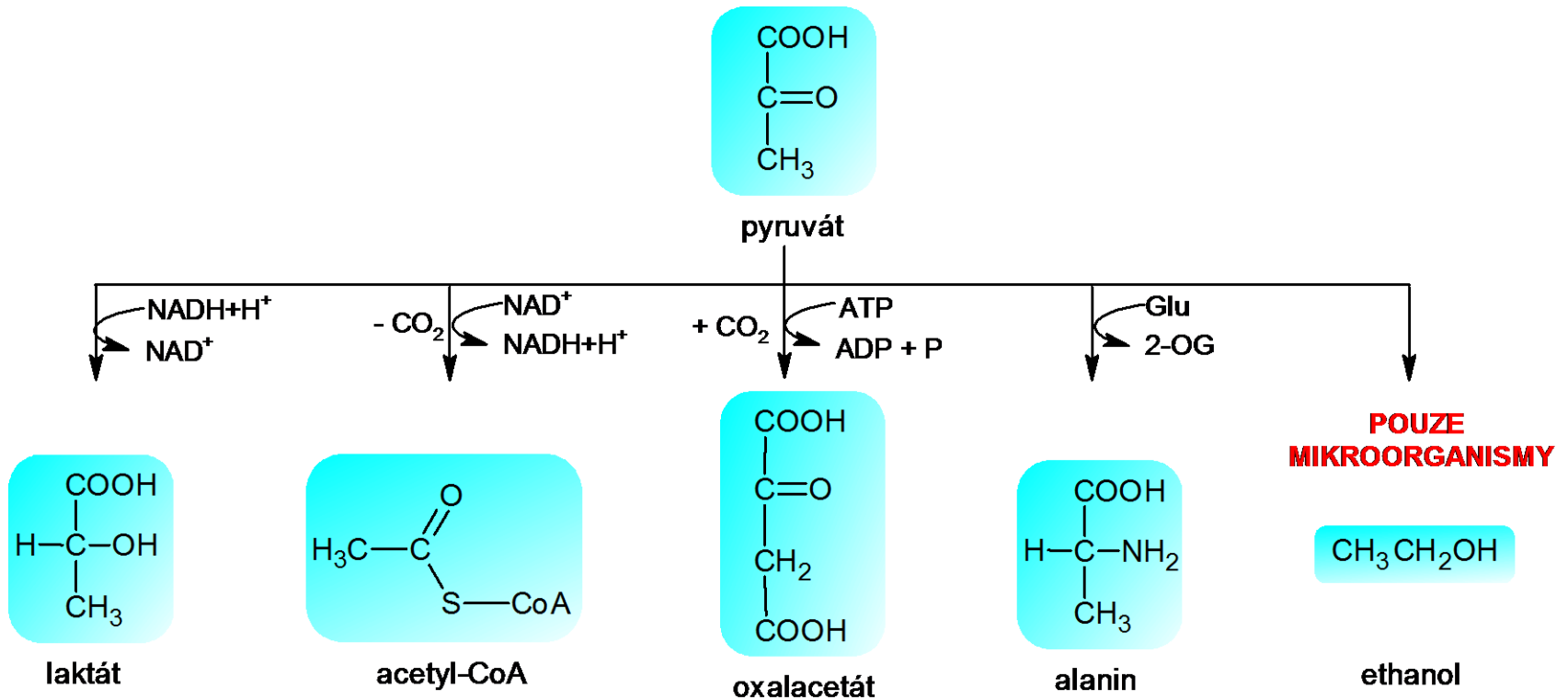
### Pyruvátkinasa

aktivace fruktosa-1,6-bisP

hormonálně regulována  
glukagonem (inaktivace)

(substrátová fosforylace)

# Přeměny pyruvátu



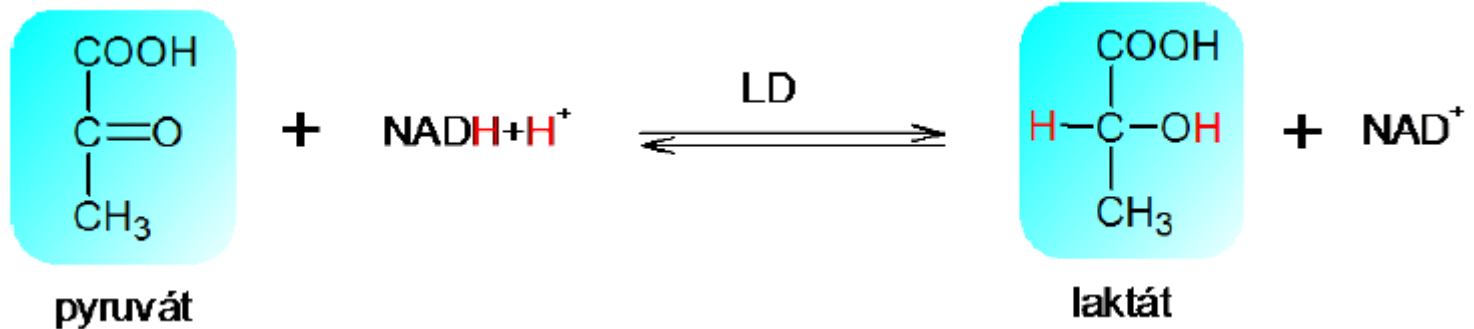
TEST/DOPLNIT  
ENZYMŮ

NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 85.

# Přeměny pyruvátu

- 1) Při **anaerobní glykolýze** je pyruvát redukován na **laktát**.<sup>5</sup>
- 2) Při **aerobní glykolýze** (za přístupu vzduchu) následuje **oxidativní dekarboxylace pyruvátu**, který se tak přeměňuje na **acetyl-CoA**.
- 3) **Karboxylací** pyruvátu (jedna z **anaplerotických reakcí citrátového cyklu**) za spotřeby energie vzniká **oxalacetát**, který může být využit v různých drahách (přeměna na aspartát, CC ad.)
- 4) Transaminací pyruvátu získáme **alanin** – reakce se účastní glutamátu (Glu) a vzniká při ní 2-oxoglutarát (2-OG).
- 5) Další možností odbourání pyruvátu je **alkoholové** mikroorganismy. V této reakci vzniká **ethanol**.

## Tvorba laktátu - anaerobní glykolýza



Význam:

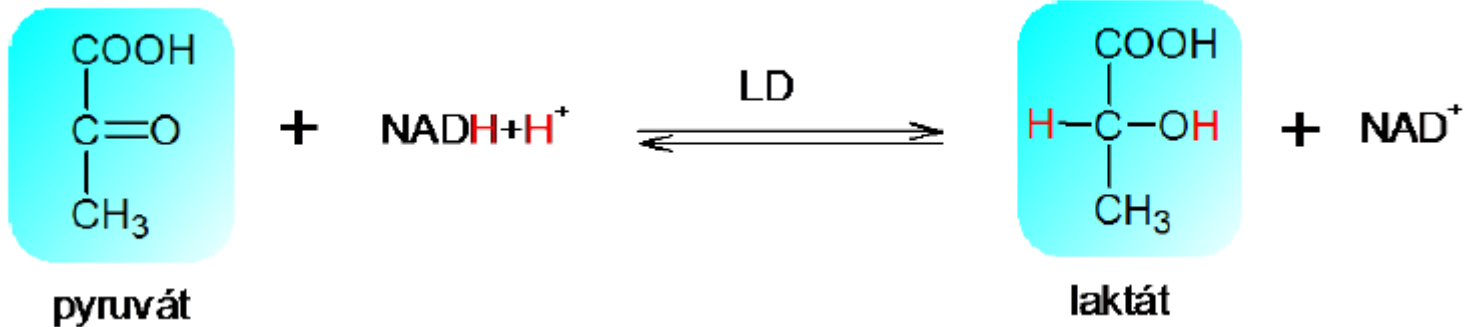
Regenerace  $\text{NAD}^+$  spotřebovaného při tvorbě 2,3-bisP-glycerátu

není-li dostatek  $\text{NAD}^+$ , nemohou další molekuly glukosy vstupovat do glykolýzy



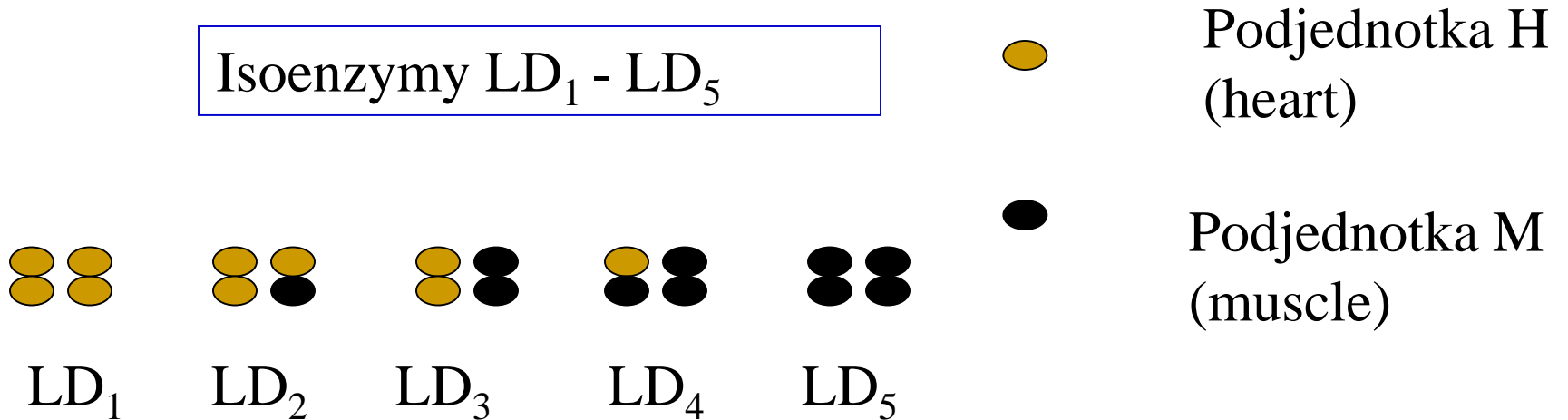
NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 86.

# Laktátdehydrogenasa (LD)



Katalyzuje reakci v obou směrech

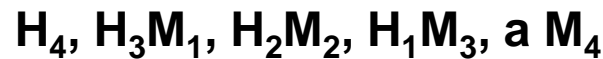
Isoenzymy LD<sub>1</sub> - LD<sub>5</sub>



# Isoenzymové formy laktátdehydrogenasy

Laktátdehydrogenasa katalyzuje vzájemný převod laktát – pyruvát.

- LDH je tetramer dvou typů 35 kD podjednotek.
- **H (heart)** typ převažuje v srdečním svalu a **M (muscle)** v kontraktilním svalstvu a játrech.
- Podjednotky asociují tak, že vytvářejí pět typů tetramerů:



- $H_4$  isoenzym má vyšší afinitu k substrátu než  $M_4$ , který je allostericky inhibován vysokou hladinou pyruvátu.
  - $H_4$  oxiduje laktát na pyruvát, který využívá srdeční sval za aerobních podmínek. Srdeční sval je vždy aerobní!
  - $M_4$  funguje opačně – převádí pyruvát na laktát což je v souladu s glykolýzou za anaerobních podmínek. Ostatní isoenzymy mají vlastnosti mezi těmito dvěma krajními.
-



# Tvorba laktátu

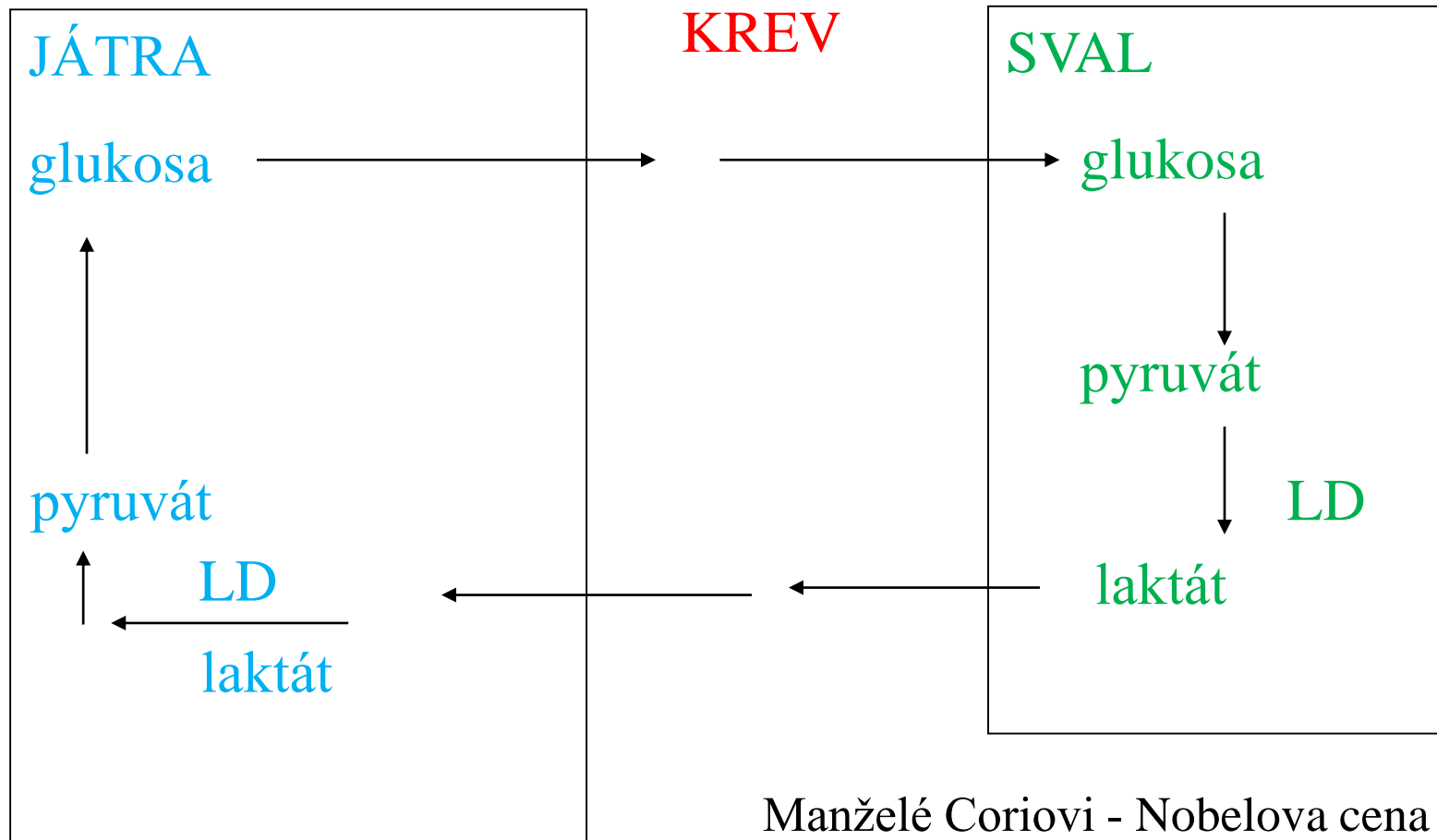
průměrně 1,3 mol/den (muž 70 kg)

- krátkodobě v intenzivně pracujícím svalu  $\approx 14\%$
- v erythrocytech (nemají mitochondrie)  $\approx 25\%$
- kůže  $\approx 25\%$
- mozek  $\approx 14\%$
- v buňkách střevní sliznice  $\approx 8\%$

Koncentrace laktátu v krvi:  $\approx 1$  mmol/l

**změny při intenzivní svalové práci (až 30 mmol/l)**

# Coriho cyklus – odstraňování laktátu ze tkání do jater a využití pro glukoneogenezi



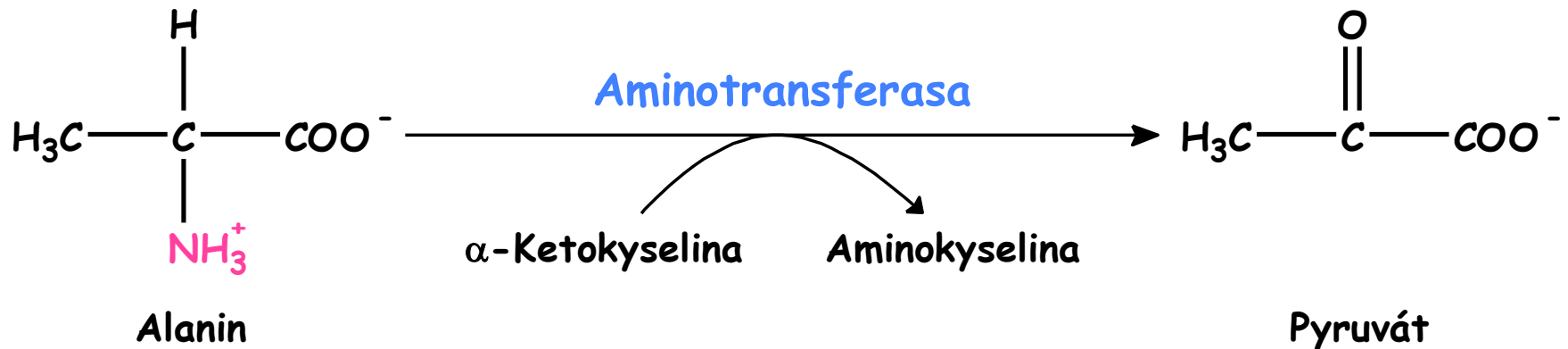
---

# Coriho cyklus

- Laktát a alanin tvořící se v kontraktilním svalstvu jsou zdrojem energie pro jiné orgány.
  - Tvořící se pyruvát ve svalech při intenzivním cvičení se nestačí odbourat aerobně a pokračování glykolýzy závisí na dostupnosti  $\text{NAD}^+$ . Tvoří se laktát.
  - Laktát je transportován krví do jater a zde je resyntetizována glukoneogenezí glukosa, která putuje do svalů.
  - Alanin je druhým zdrojem uhlíku pro syntézu glukosy. Ve svalech je tvořen transaminací z pyruvátu, v játrech probíhá opačný proces. Alanin tak pomáhá udržovat rovnováhu dusíku v organismu.
  - Erythrocyty postrádají mitochondrie a proto nemohou oxidovat kompletně glukosu.
-

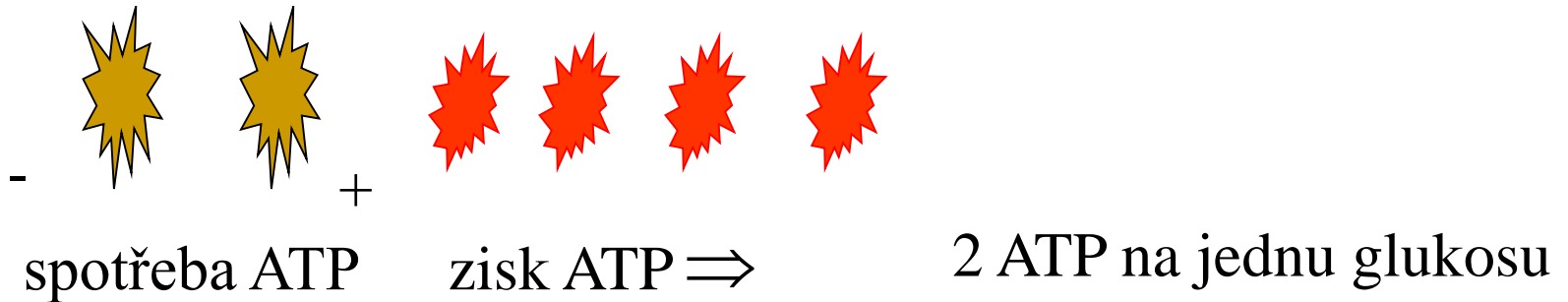
# Aminotransferasová reakce alanin – pyruvát

Koenzymem je pyridoxal-5-fosfát (PALP).



# Energetický zisk glykolýzy

## 1. přímý zisk ATP-substrátovou fosforylací



**Tento zisk platí pro aerobní i anaerobní děj.**

**U anaerobní glykolýzy je jediným ziskem ATP.**

## 2. další zisk ATP při aerobní glykolýze:

- reoxidace NADH z reakce 5 (glyceraldehyd-P → 1,3-bisP-glycerát) :  
přenos pomocí „člunků“ do dýchacího řetězce - zisk 2x 2-3 ATP

- přeměna pyruvátu na acetylCoA (2 NADH) 2x3 ATP

- přeměna acetylCoA v citrátovém cyklu 2x12 ATP

# Celková bilance aerobní glykolýzy

Aerobní glykolýza po pyruvát:

Reakce	Zisk ATP
glukosa $\rightarrow$ 2 pyruvát (substrátová f.)	2
2 NADH $\rightarrow$ 2NAD <sup>+</sup>	4-6*

*\* záleží na typu člunku (viz přednáška Resp.řetězec)*

Další přeměny pyruvátu:

Reakce	Zisk ATP
2 pyruvát $\rightarrow$ 2 acetylCoA + 2 NADH	6*
2 acetyl CoA $\rightarrow$ 2 CO <sub>2</sub> + 6 NADH + 2 FADH <sub>2</sub>	2x 12
<b>Celkový maximální zisk glykolýzy</b>	<b>36-38 ATP</b>

*\* (2x NADH do resp.ř.)*

## Bilance anaerobní glykolýzy

Anaerobní glykolýza po pyruvát:

Reakce	Zisk ATP
glukosa $\rightarrow$ 2 x pyruvát (substrátová f.)	2
2 NADH $\rightarrow$ 2NAD <sup>+</sup>	0

Tvorba a spotřeba NADH při **anaerobní glykolýze**

Reakce	Zisk/ ztráta NADH
2 glyceraldehyd-P $\rightarrow$ 2 1,3-bisP-glycerát	+2
2 pyruvát $\rightarrow$ 2 laktát	- 2
celkem	0



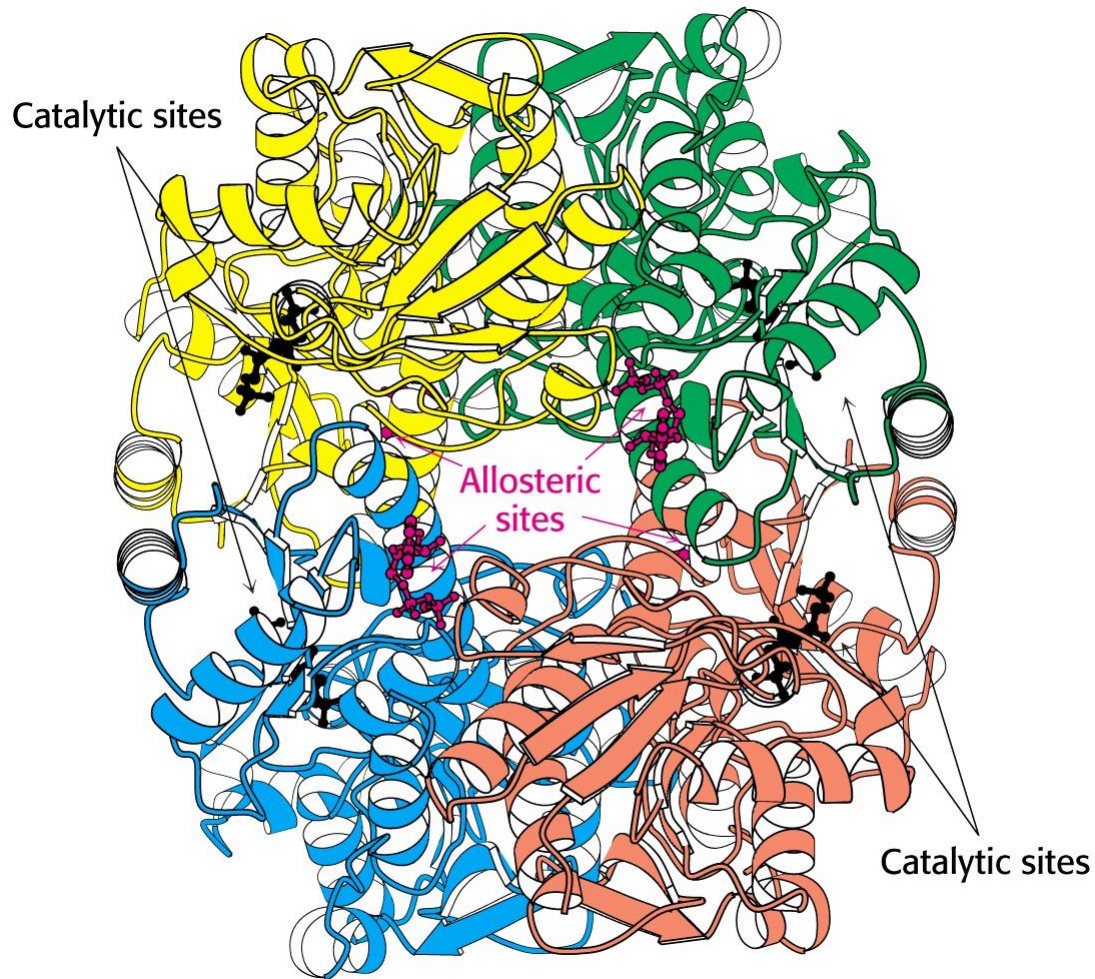
- **Při anaerobní glykolýze je čistý výtěžek energie 2 ATP ze substrátové fosforylace**
- je to jen malý podíl z energie uchované v molekule glukosy
- má však význam při dějích, **kdy**
  - přísun kyslíku je omezen
  - tkáň nemá k dispozici mitochondrie (ercs, leukocyty, ..)
  - je třeba, aby laktát se ušetřil pro glukoneogenezi

# Kontrolní mechanismy glykolýzy

- Kontrola glykolýzy je důležitá z těchto dvou důvodů:
  1. Tvoří se ATP rozkladem glukosy na pyruvát
  2. Tvoří se stavební jednotky k syntéze, např. mastných kyselin.
- V metabolických drahách jsou vhodným místem kontroly enzymy katalyzující prakticky ireversibilní reakce.
- Glykolýza:
  - hexokinasa
  - fosfofruktokinasa
  - pyruvátkinasa

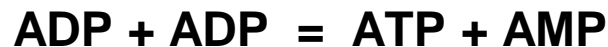
# Fosfofruktokinasa – klíčový enzym regulace savčí glykolýzy

Jaterní enzym je 340 kDa homotetramer obsahující katalytická a allosterická místa.

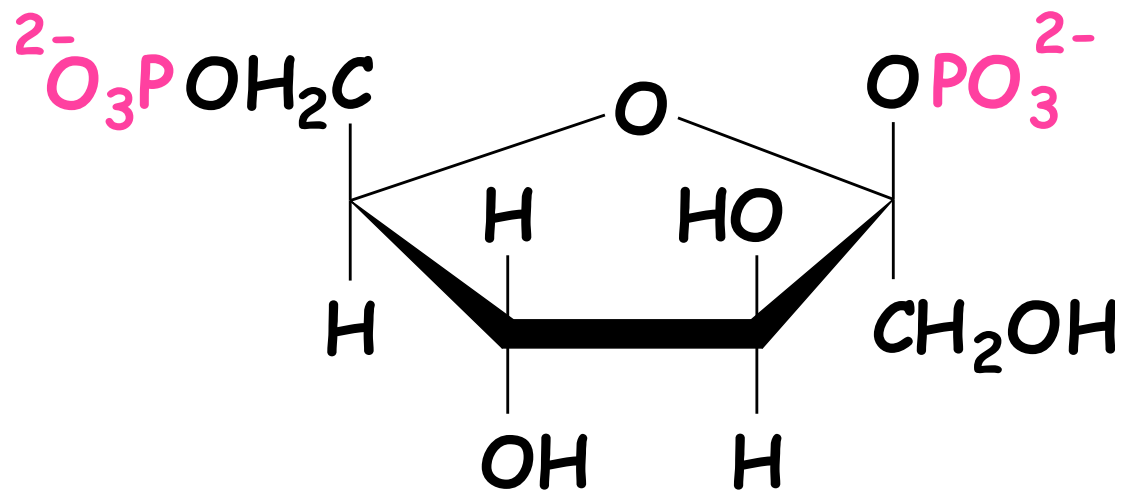


# Inhibice a aktivace fosfofruktokinasy

- ATP je allosterický inhibitor; AMP ruší inhibiční účinek ATP. Aktivita enzymu roste, když poměr ATP / AMP klesá.
- Proč AMP a ne ADP ? Při rychlém úbytku ATP se vznikající ADP rychle přeměňuje adenylátkinasou.

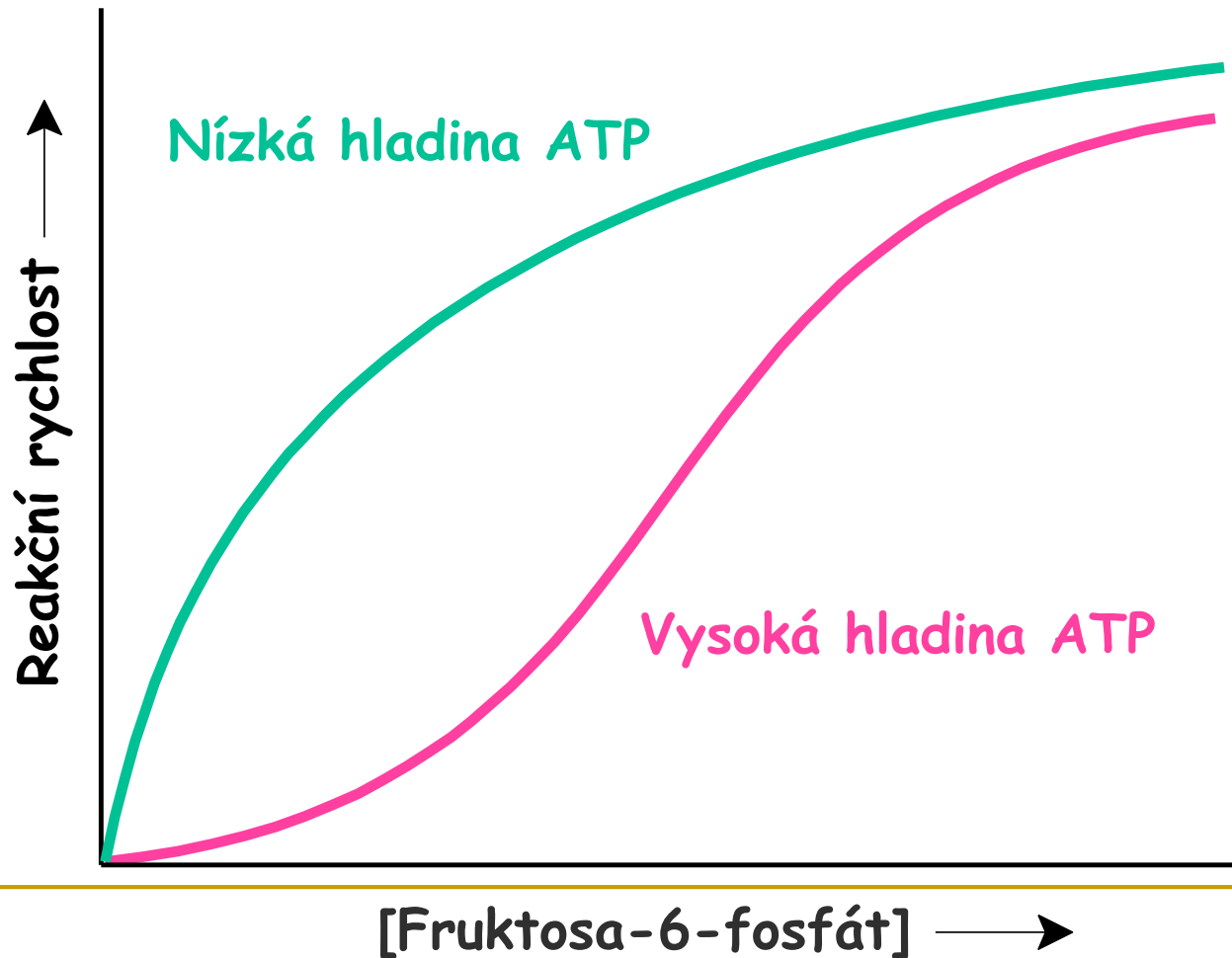


- Malé změny v koncentraci ATP vedou k velkým změnám koncentrace AMP a tím ke zvýšení citlivosti regulace fosfofruktokinasy.
- Fosfofruktokinasa je také inhibována snížením pH. Je to prevence tvorby nadbytku laktátu.
- Fosfofruktokinasa je inhibována citrátem. Nadbytek citrátu je znamením nadbytku biosyntetických prekurzorů. Není nutné odbourávat další glukosu.
- Aktivátorem fosfofruktokinasy je **fruktosa-2,6-bisfosfát** (F-2,6-bP). Aktivuje enzym tím, že zvyšuje jeho afinitu pro substrát.  
F-2,6-bP je allosterický aktivátor, který posouvá tetramerní enzym ze stavu T do stavu R.



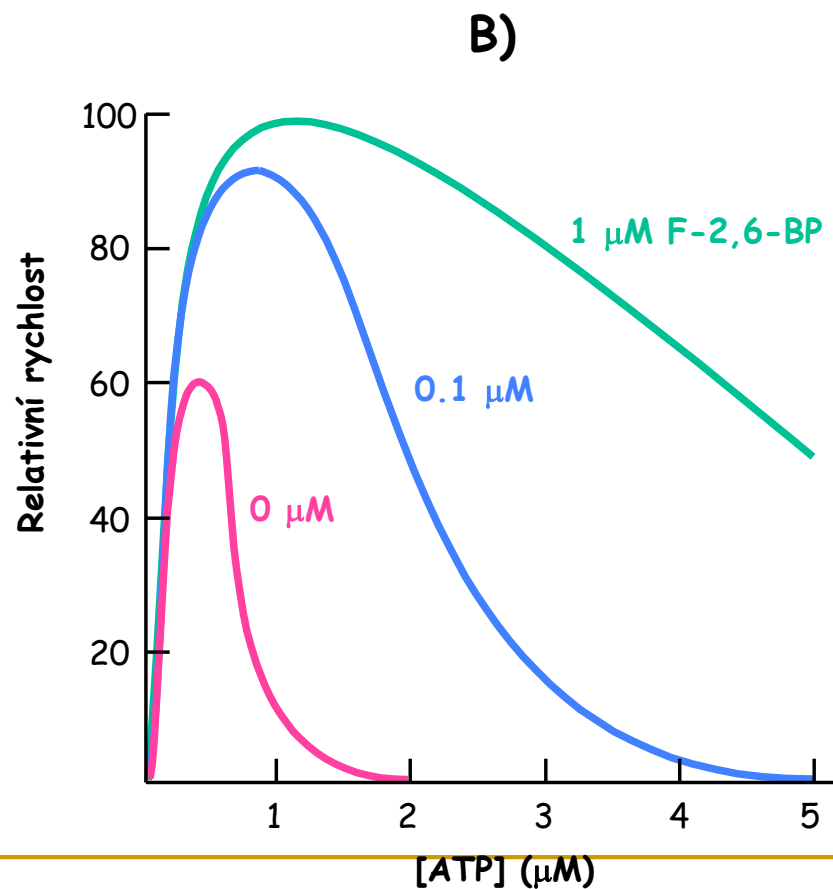
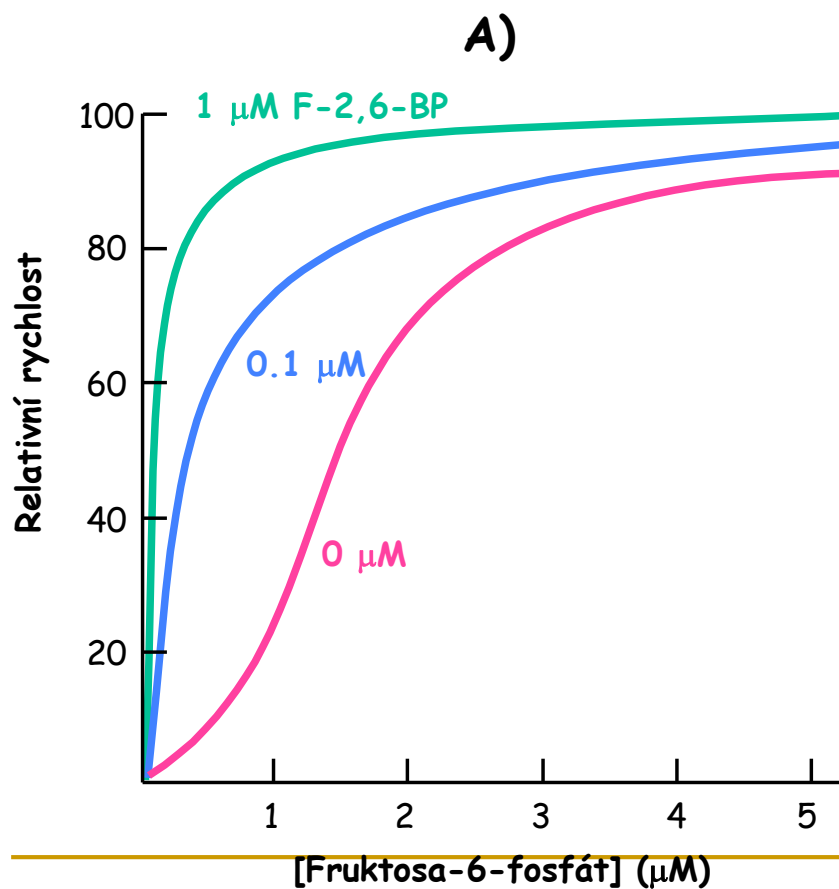
Fruktosa-2,6-bisfosfát  
(F-2,6-BP)

# Allosterická inhibice fosfofruktokinasy ATP



A) Aktivace fosfofruktokinasy fruktosa-2,6-bisfosfátem

B) ATP jako substrát, nadbytek inhibuje, přidání F-2,6-bP ruší inhibiční účinek ATP



# Kontrola hladiny F-2,6-BP

- Fruktosa-2,6-bisfosfát se tvoří za katalýzy fosfofruktokinasou 2 (PFK2) a je hydrolyzována fruktosabisfosfátasou 2 (FBPasa2), což je bifunkční enzym. Existuje v pěti isoenzymových formách. Forma L převažuje v játrech a forma M ve svalech. Forma L se podílí na udržování homeostázy krevní glukosy.
- **Při vysoké hladině glukosy** v krvi (insulin) se současně zvyšuje hladina fruktosa-6-fosfátu v játrech, což vede ke zvýšené tvorbě F-2,6-BP a tím ke zvýšení aktivity fosfofruktokinasy.
- Jaké kontrolní mechanismy fungují v játrech ve vztahu PFK2 a FBPasy2 ?
- Aktivity PFK2 a FBPasy2 jsou recipročně kontrolovány fosforylací Ser zbytku.
- **Při nízké hladině glukosy** (signalizuje glukagon přes proteinkinasovou kaskádu s cAMP) dojde k fosforylaci bifunkčního enzymu proteinkinasou A, což má za následek aktivaci FBPasy2 a inhibici PFK2. Snižuje se hladina F-2,6-BP a zpomaluje se glykolýza.
- **Při vysoké hladině glukosy**, ztrácí bifunkční enzym fosfát, aktivuje se PFK2 a inhibuje FBPasa2, zvyšuje se hladina fruktosa-2,6-bisfosfátu a zrychluje glykolýza.



# Úloha hexokinasy při regulaci glykolýzy

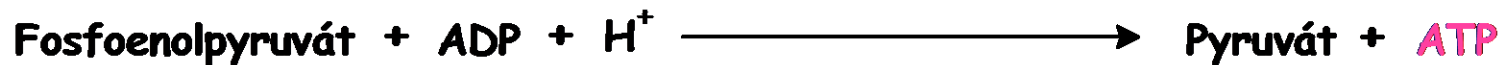
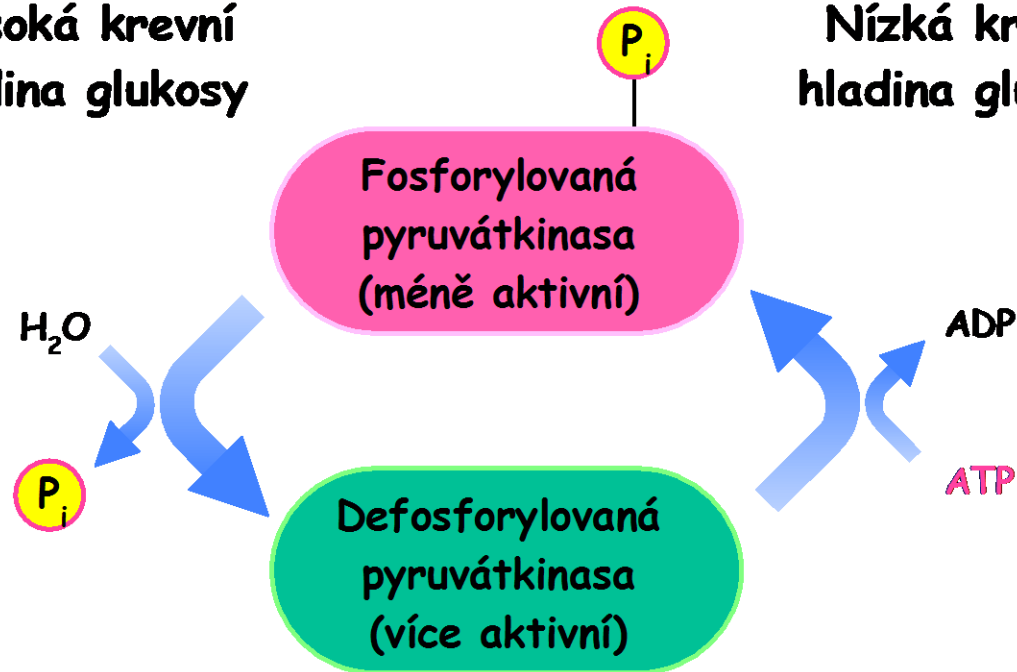
- Hexokinasa je inhibována produktem – glukosa-6-fosfátem.
- Inhibice fosfofruktokinasy vede také k inhibici hexokinasy.
- Když je fosfofruktokinasa inaktivní, roste hladina fruktosa-6-fosfátu a tím i glukosa-6-fosfátu.
- V játrech je glukokinasa, která fosforyluje glukosu při vysokých koncentracích (glukokinasa je 60 x méně afinní ke glukose). Proto je rolí glukokinasy spíše fosforylovat glukosu pro tvorbu glykogenu a mastných kyselin.
- Dalším důvodem proč je klíčovým enzymem regulace glykolýzy fosfofruktokinasa a ne hexokinasa je, že glukosa-6-fosfát není pouze meziproduktem glykolýzy. Může přecházet na glykogen nebo se katabolizovat v pentosafosfátové dráze.

# Úloha pyruvátkinasy při regulaci glykolýzy.

Regulace pyruvátkinasy a regulace prostřednictvím F-2,6-BP brání při nízké hladině spotřebu glukosy játry ve prospěch mozku.

Vysoká krevní  
hladina glukosy

Nízká krevní  
hladina glukosy



Fruktosa-1,6-bisfosfát

+

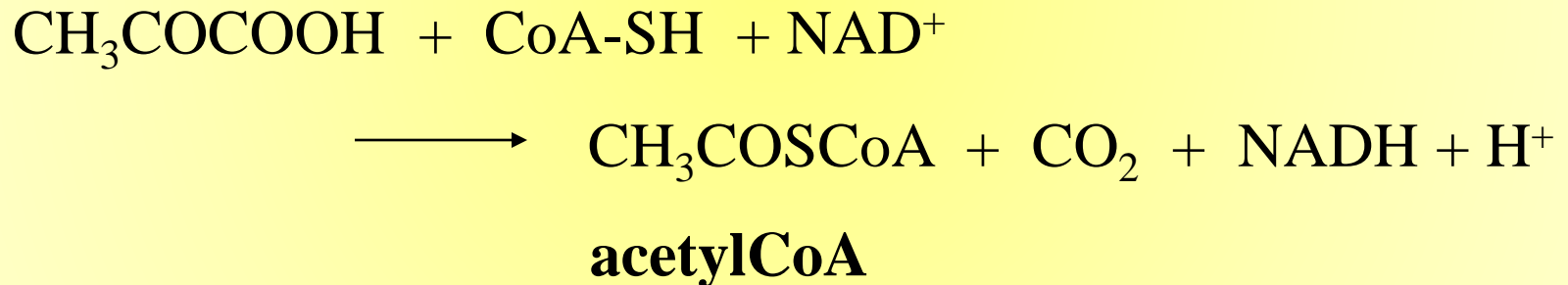
-  
ATP  
Alanin

# Oxidační dekarboxylace pyruvátu

- pyruvátdehydrogenasový komplex
- přeměna pyruvátu na acetylCoA

matrix  
mitochondrie

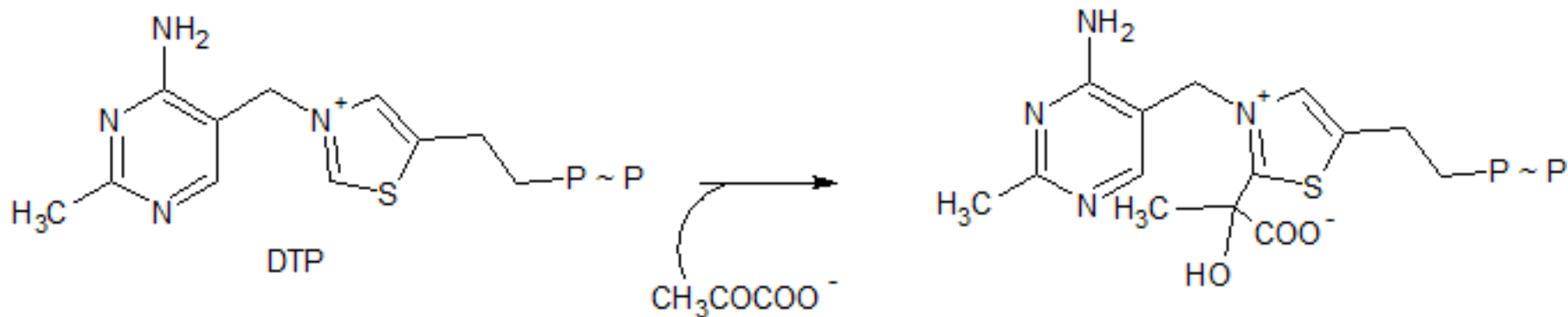
## Sumární rovnice:



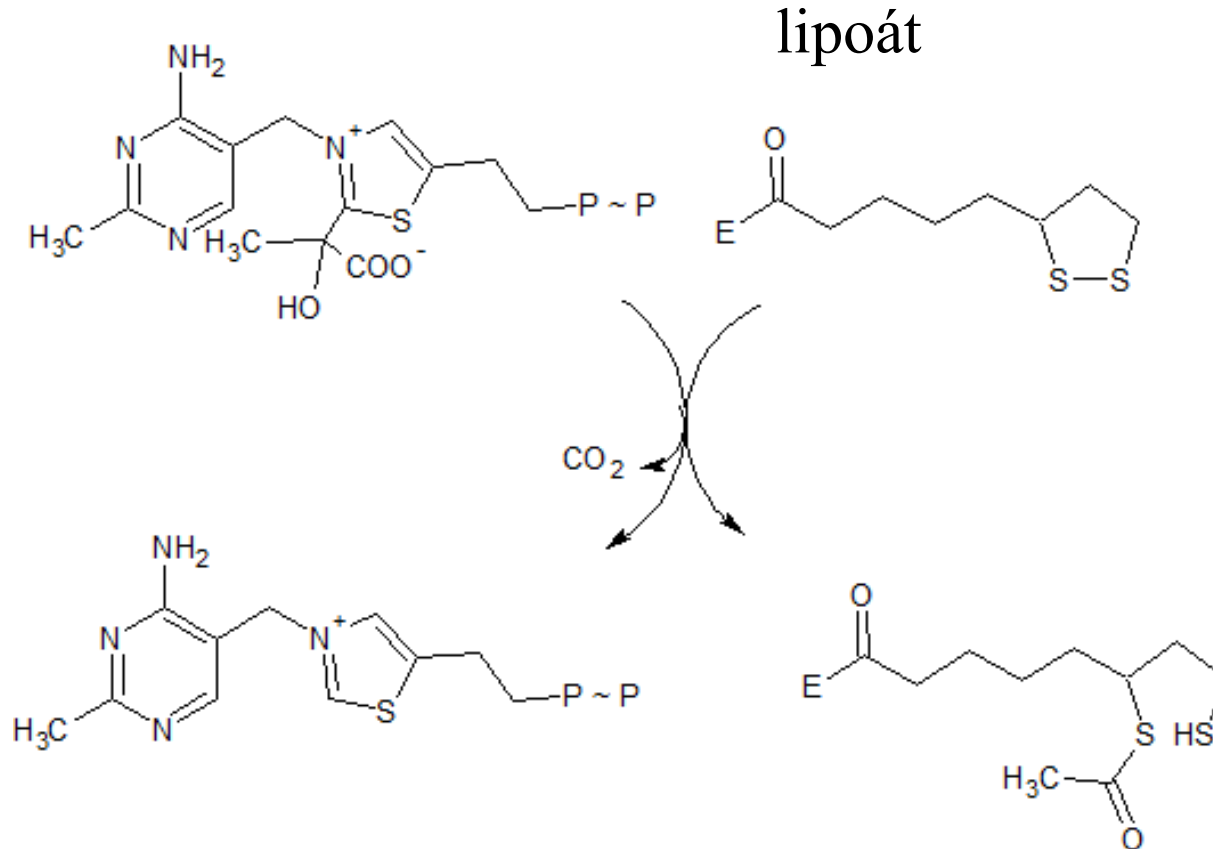
**kofaktory: thiamindifosfát, lipoamid, CoA, FAD, NAD<sup>+</sup>**

# Dílčí reakce

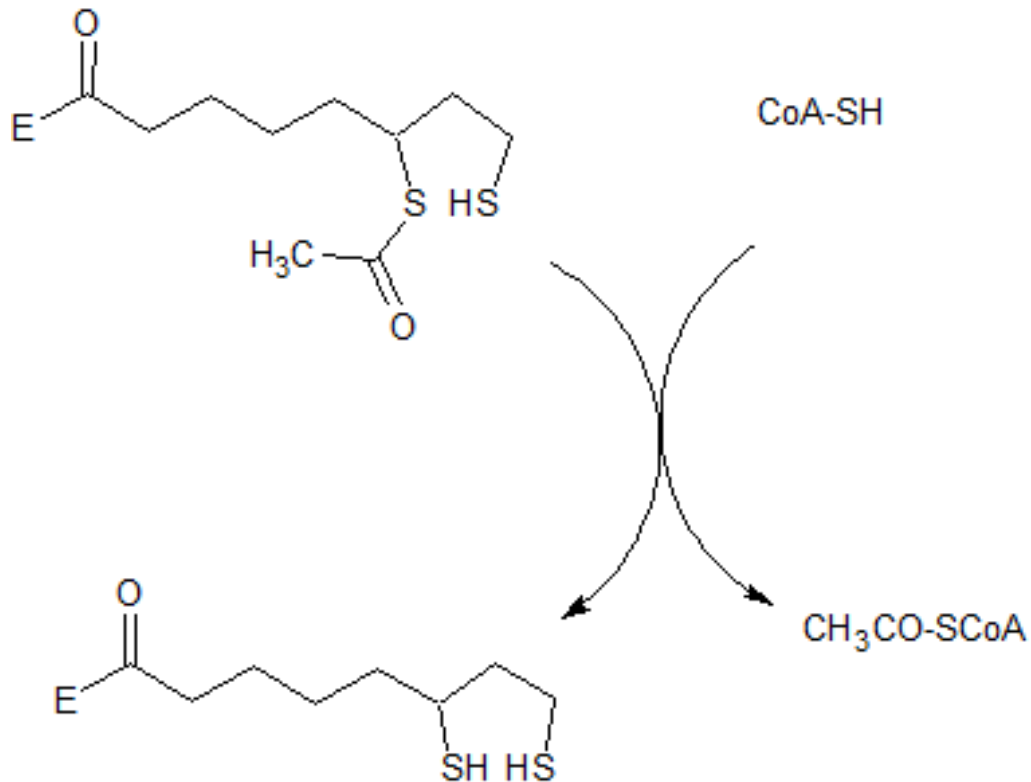
## 1. vazba pyruvátu na thiamindifosfát



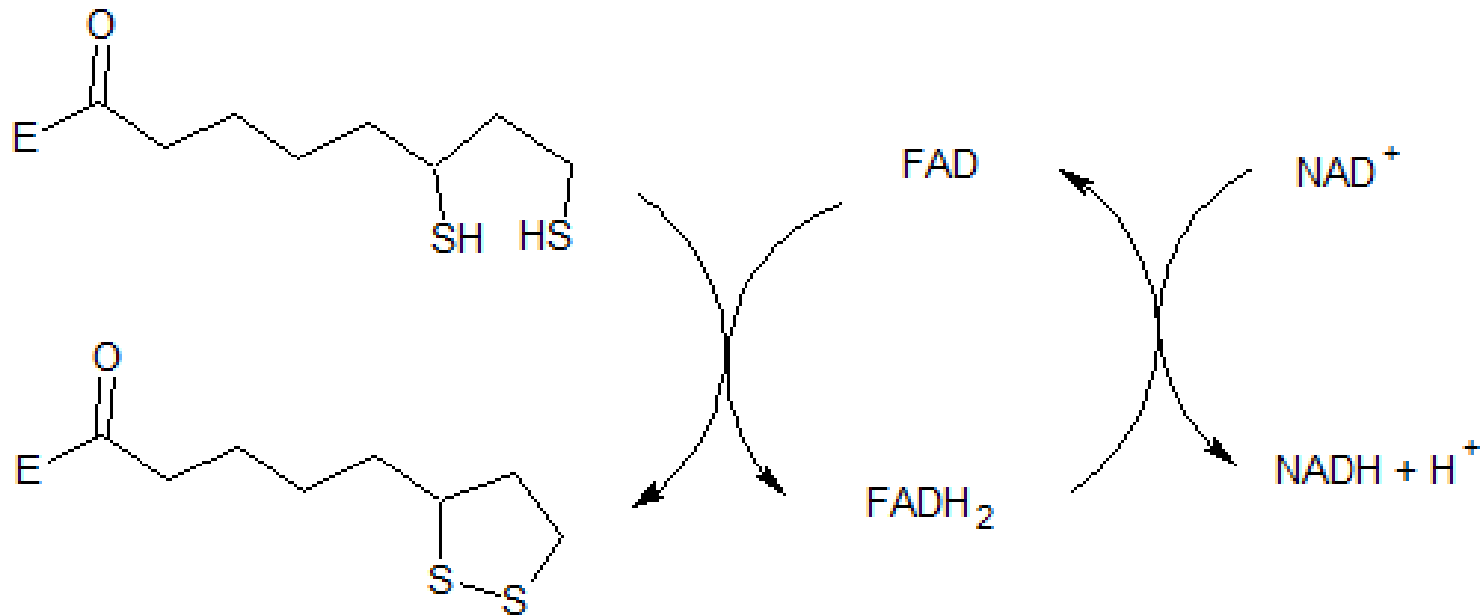
## 2. dekarboxylace a přenos acetylu na lipoát



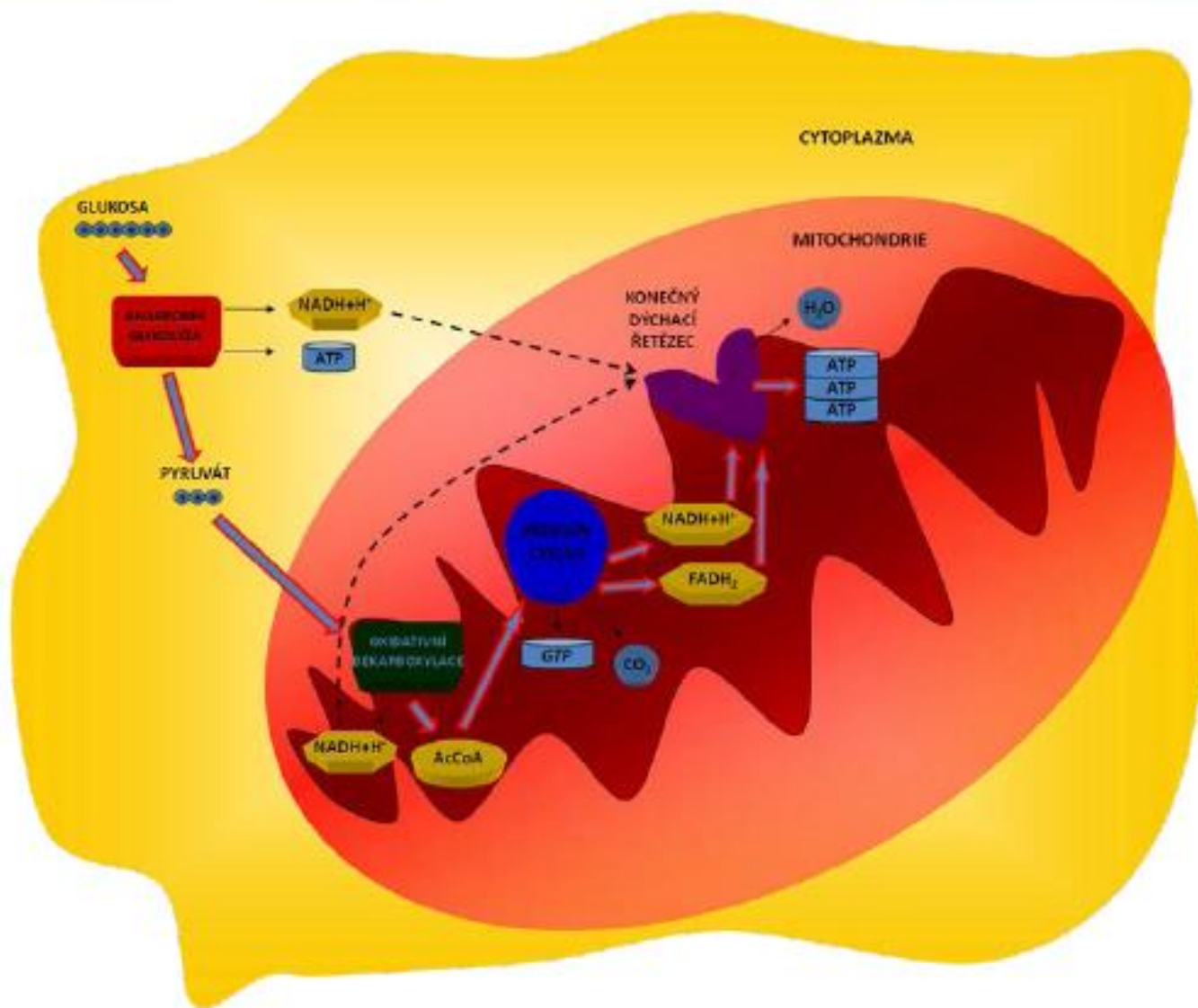
### 3. přenos acetylu na koenzymA



## 4. reoxidace lipoátu, přenos vodíku přes FAD na NAD<sup>+</sup>



**kofaktory: thiamindifosfát, lipoamid, CoA, FAD, NAD<sup>+</sup>**



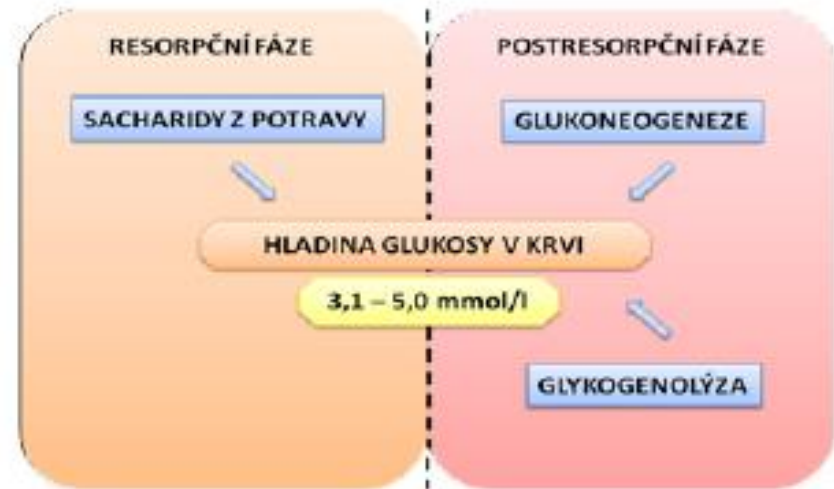
Obrázek 2 - Rozmístění jednotlivých dějů katabolismu glukosy

NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 90 .



# Glukoneogeneze

- Glukosa **není esenciální látkou**. Lidské tělo si ji umí samo vyrobit pomocí sledu reakcí, které nazýváme **glukoneogeneze** (dále **GNG**).
- GNG je jedním z faktorů, které v **postresorpční fázi** (= fázi hladovění) zajišťují **udržení hladiny glukosy** v krvi ve fyziologickém rozmezí **3,1 - 5,0 mmol/l**. Spolu s ní k tomu slouží **glykogenolýza** (hlavní faktor v postresorpční fázi) a **příjem sacharidů potravou** (hlavní faktor v **resorpční fázi** – fázi po jídle).



Tabulka 7 - Hormony ovlivňující metabolismus glukosy

Hormon	Zdroj	Účinek na hladinu glukosy v krvi
INSULIN	β-buňky pankreatu	↓
GLUKAGON	α-buňky pankreatu	↑
ADRENALIN	dřeň nadledvin	↑
KORTISOL	kůra nadledvin	↑

- Metabolismus glukosy – a tím i její množství v krvi – ovlivňují hormony. Především se jedná o **insulin, glukagon, adrenalin (hormon okamžitého stresu) a kortisol (hormon dlouhodobého stresu)**. Základní informace o jednotlivých hormonech uvádá tabulka.
- **Glukoneogeneze probíhá v játrech (v malé míře i v ledvinách)**, konkrétně v cytosolu buněk.
- Glukosa je syntetizovaná z jednodušších necukerných látek:
  - laktát
  - pyruvát
  - glukogenní AK
  - glycerol

**Resorpční fáze**

**Postresorpční fáze,  
hladovění**

3,1-5,0 mmol/l

**Hladina glukosy v krvi**

Sacharidy z potravy

Glykogenolýza (játra)

Glukoneogeneze (játra,  
*ledviny*)

## Hlavní hormony v metabolismu glukosy

<b>Hormon</b>	<b>Zdroj</b>	<b>Účinek na hladinu glukosy v krvi</b>
<b>Insulin</b>	$\beta$ -buňky pankreatu	↓
<b>Glukagon</b>	$\alpha$ -buňky pankreatu	↑
<b>Adrenalin</b>	dřeň nadledvin	↑
<b>Kortisol</b>	kůra nadledvin	↑

# Odlišné reakce GNG a glykolýzy

- Pro syntézu glukosy jsou užívány enzymy a reakce glykolýzy - avšak ne všechny, protože 3 reakce glykolýzy jsou nevratné a je potřeba je nahradit.
- Jedná se o reakce:
  - 1) glukosa + ATP → glukosa-6-fosfát + ADP
  - 2) fruktosa-6-fosfát + ATP → fruktosa-1,6-bisfosfát + ADP
  - 3) fosfoenolpyruvát + ADP → pyruvát + ATP
- Uvedené reakce nemohou probíhat na druhou stranu z jednoduchého důvodu - při opačné reakci se v ani jednom z případů neuvolní dostatečné množství energie, aby vznikly uvedené produkty - např. kdyby reakce 1 měla probíhat pozpátku, jednalo by se o substrátovou fosforylaci (vznikalo by ATP), ale průběh reakce není možný, neboť štěpení glukosa-6-fosfátu neposkytne dostatečné množství energie, potřebné k syntéze ATP.

# Glukoneogeneze - syntéza glukosy *de novo*

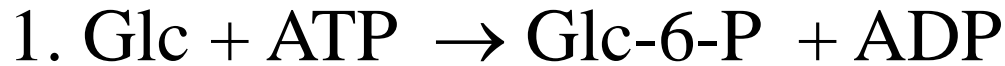
- Orgán: játra (ledviny)
- Lokalizace: cytoplasma buněk
- Zdroj pro syntézu: necukerné látky

**(laktát, pyruvát, glukogenní aminokyseliny, glycerol)**

- Reakce: Jsou využity enzymy glykolýzy, pouze 3 nevratné reakce jsou nahrazeny jinými

# Nevratné reakce glykolýzy (kinasové reakce)

- Aktuální  $\Delta G$  tvorby pyruvátu z glukosy je  $-84$  kJ/mol.
- Tři kroky jsou kritické (ireversibilní):



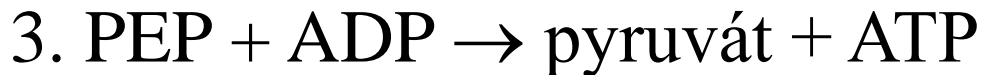
Hexokinasa ( $\Delta G = -33$  kJ/mol)

(nahrazena jiným enzymem)



Fosfofruktokinasa ( $\Delta G = -22$  kJ/mol)

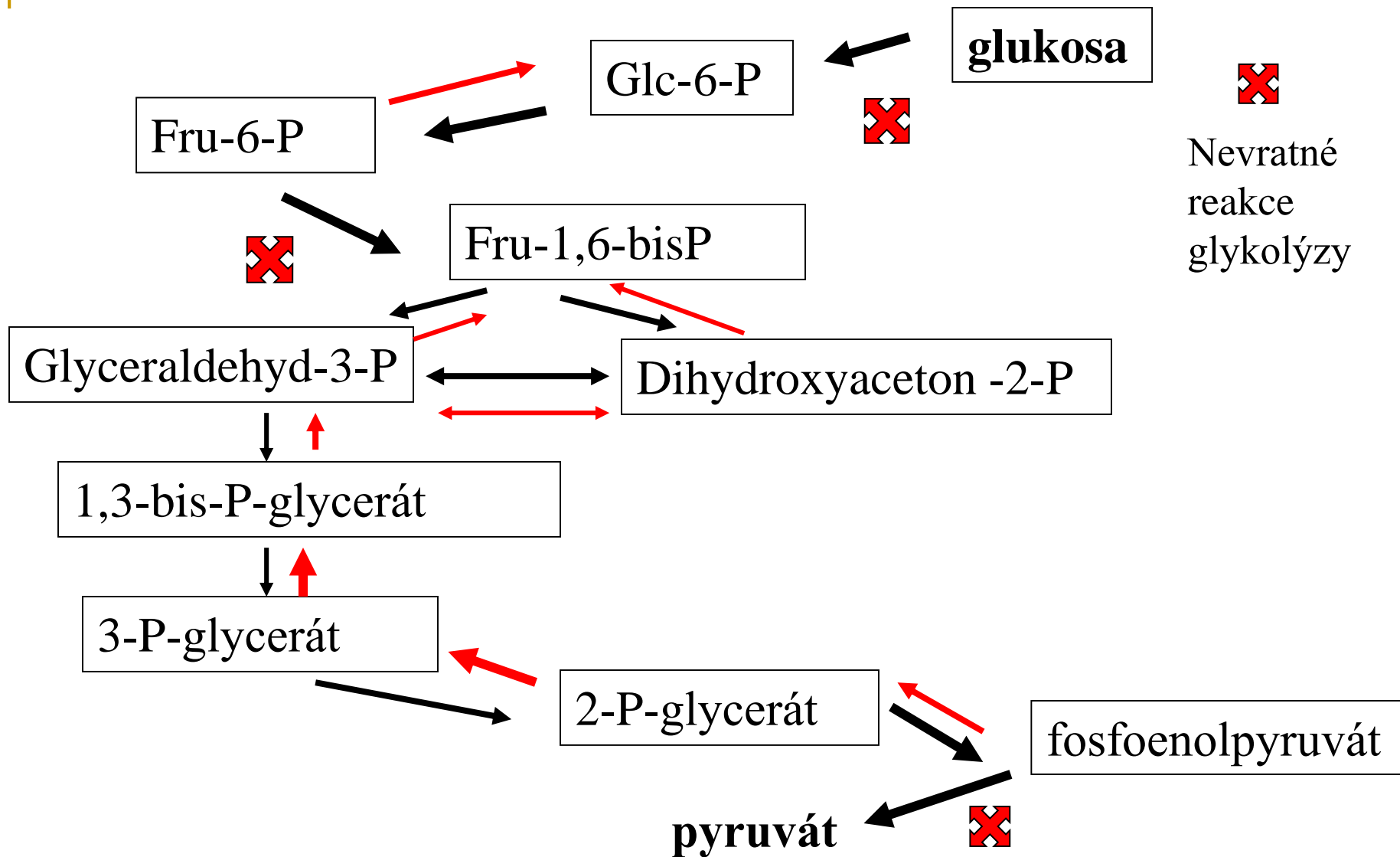
(nahrazena jiným enzymem)



Pyruvátkinasa ( $\Delta G = -17$  kJ/mol)

(nahrazena „obchvatem“)

# Glykolýza x glukoneogeneze

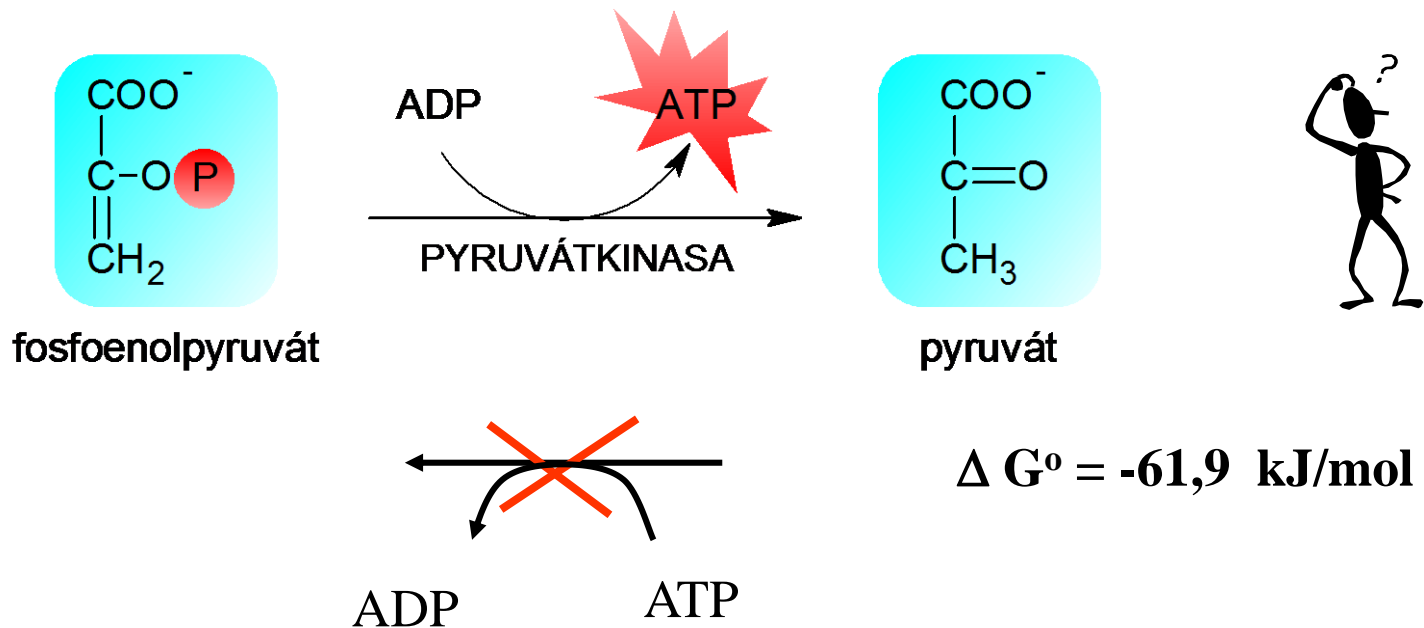




# Zvláštní reakce glukoneogeneze

## 1. Syntéza fosfoenolpyruvátu

proč neprobíhá jako zvrát této reakce?



Ani štěpení ATP neposkytne pro zpětnou reakci dost energie

# Vznik fosfoenolpyruvátu je rozložen do dvou stupňů:

## 1. vznik oxalacetátu karboxylací pyruvátu \*

lokalizace: mitochondrie jater a ledvin

enzym: pyruvátkarboxylasa

energie: spotřeba **1 ATP**

## 2. přeměna oxalacetátu na fosfoenolpyruvát

lokalizace: cytoplazma (i mitochondrie)

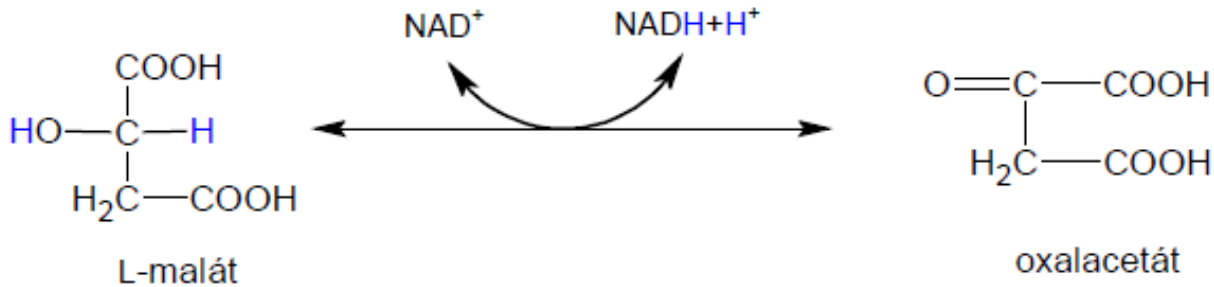
enzym: fosfoenolpyruvátkarboxykinasa

energie: spotřeba **1 GTP**

\*Pozn.: Karboxylace pyruvátu je také anaplerotickou reakcí citrátového cyklu

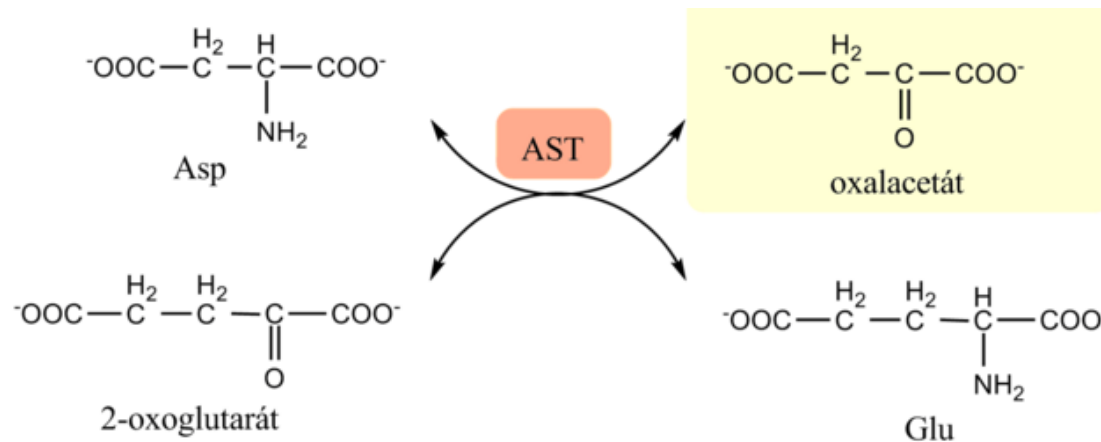
# Jiné cesty tvorby oxalacetátu v mitochondriích

- dehydrogenace malátu (citr.cyklus)



NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 236.

- transaminace aspartátu



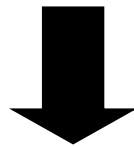
WikiSkripta: Aminotransferázy [online]. [cit. 2014-07-17]. Dostupné z: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Aminotransfer%C3%A1zy>

---

Oxalacetát vzniká v matrix mitochondrie. Jeho dekarboxylace probíhá částečně v cytoplasmě:

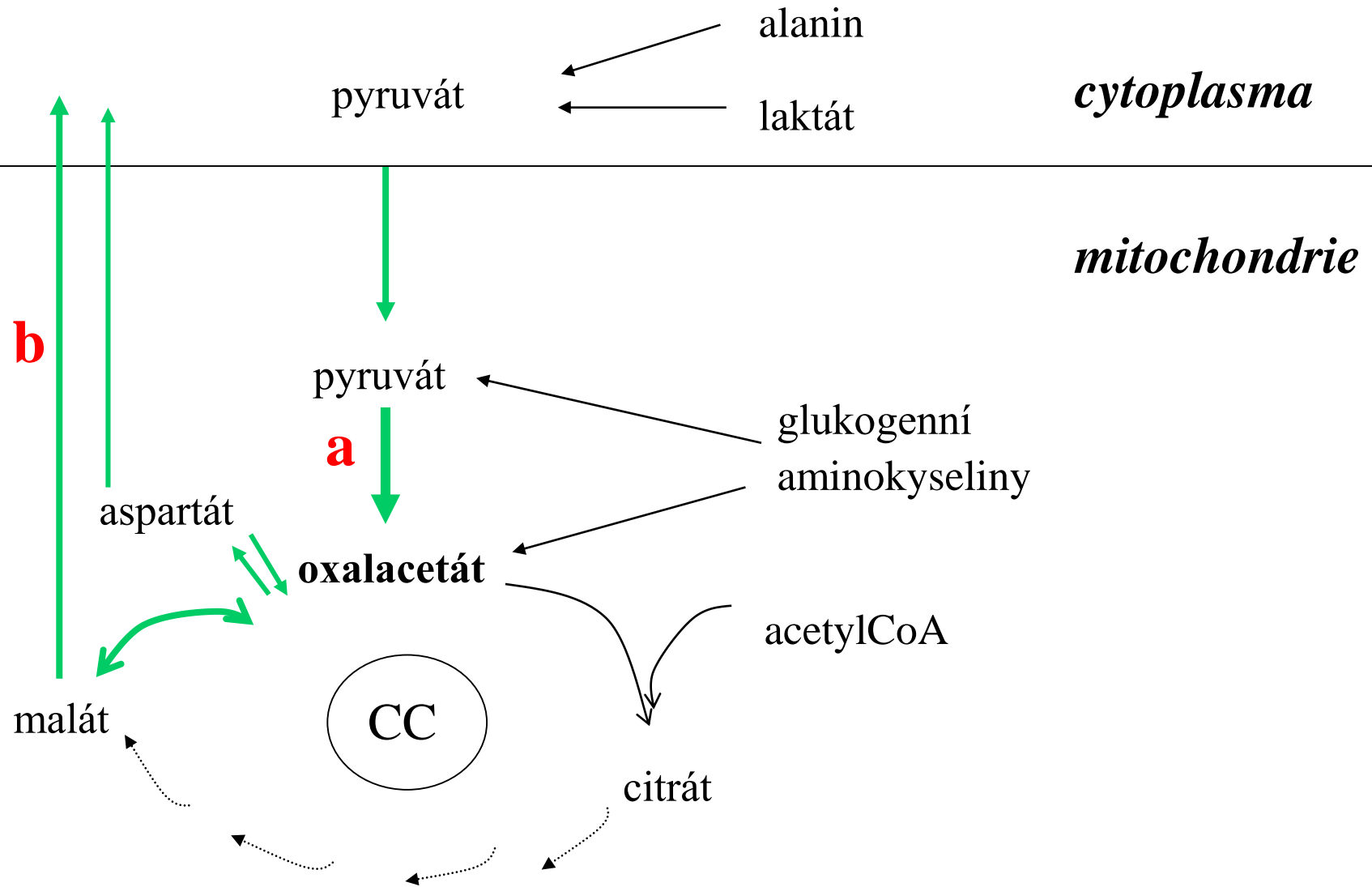
**Mitochondriální membrána není  
prostupná pro oxalacetát.**

**Jak se oxalacetát dostane z mitochondrie  
do cytoplasmy?**



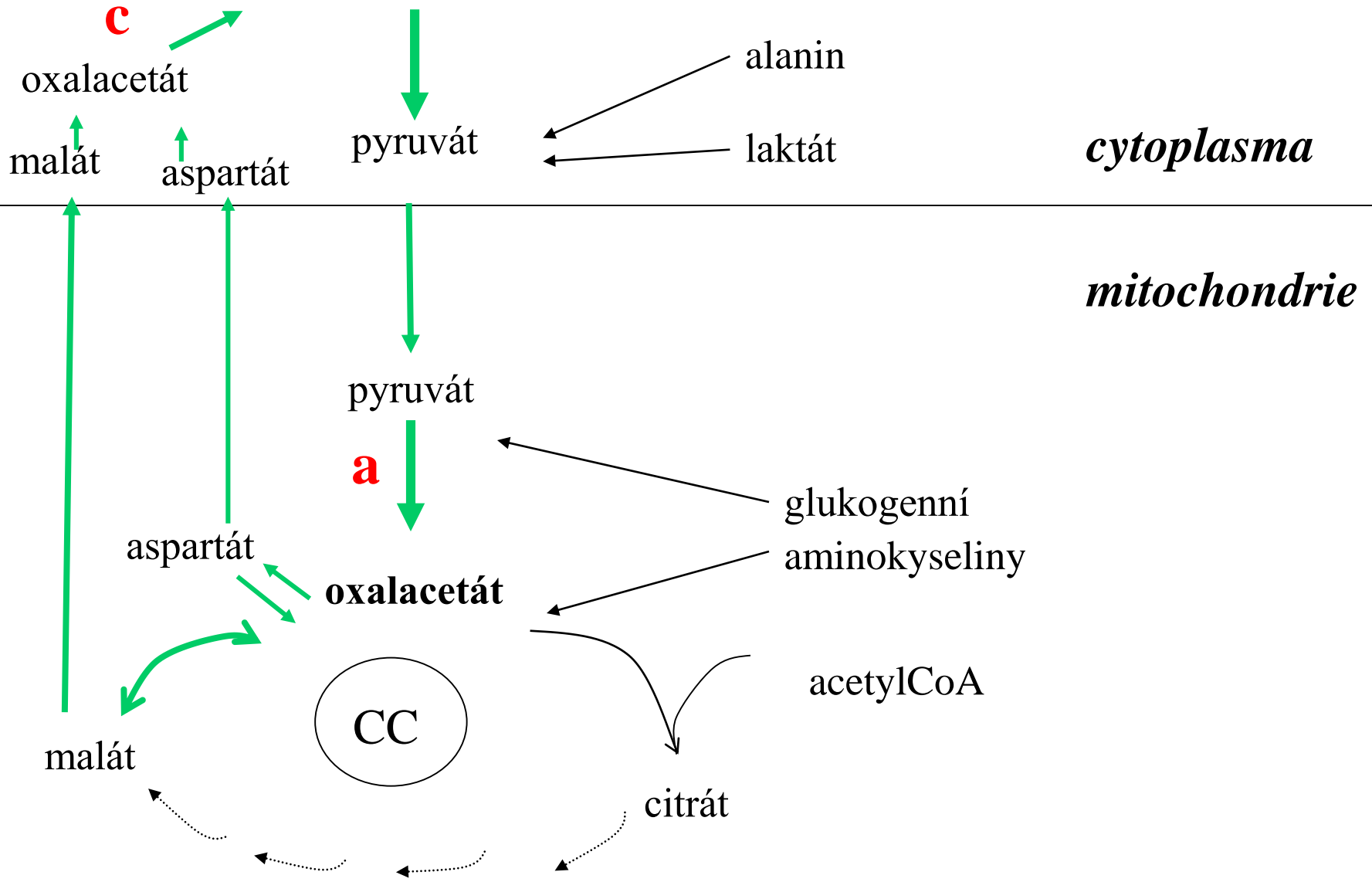
Je transportován ve formě malátu nebo aspartátu.

# Syntéza a transport oxalacetátu



# Syntéza fosfoenolpyruvátu

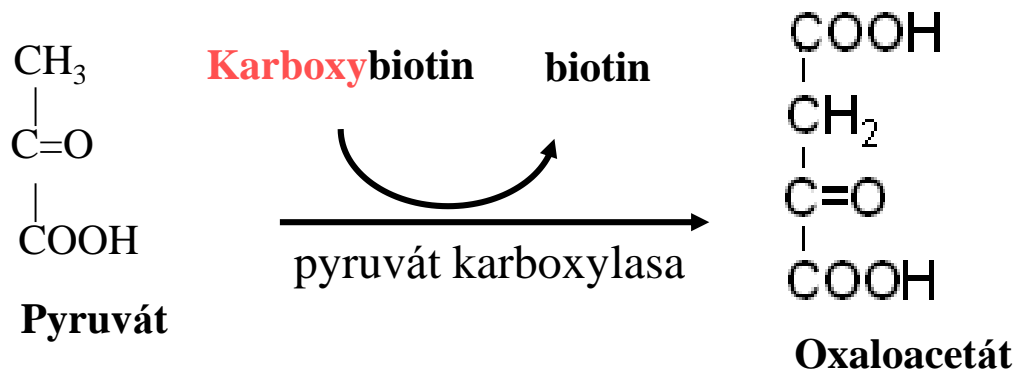
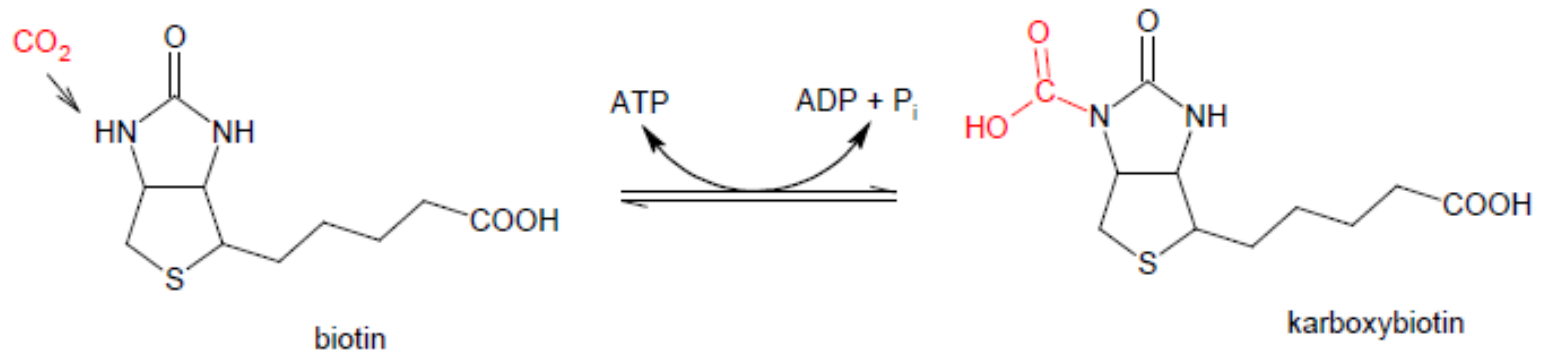
fosfoenolpyruvát



# 1. Přeměna pyruvátu na fosfoenolpyruvát (podrobněji) **a**

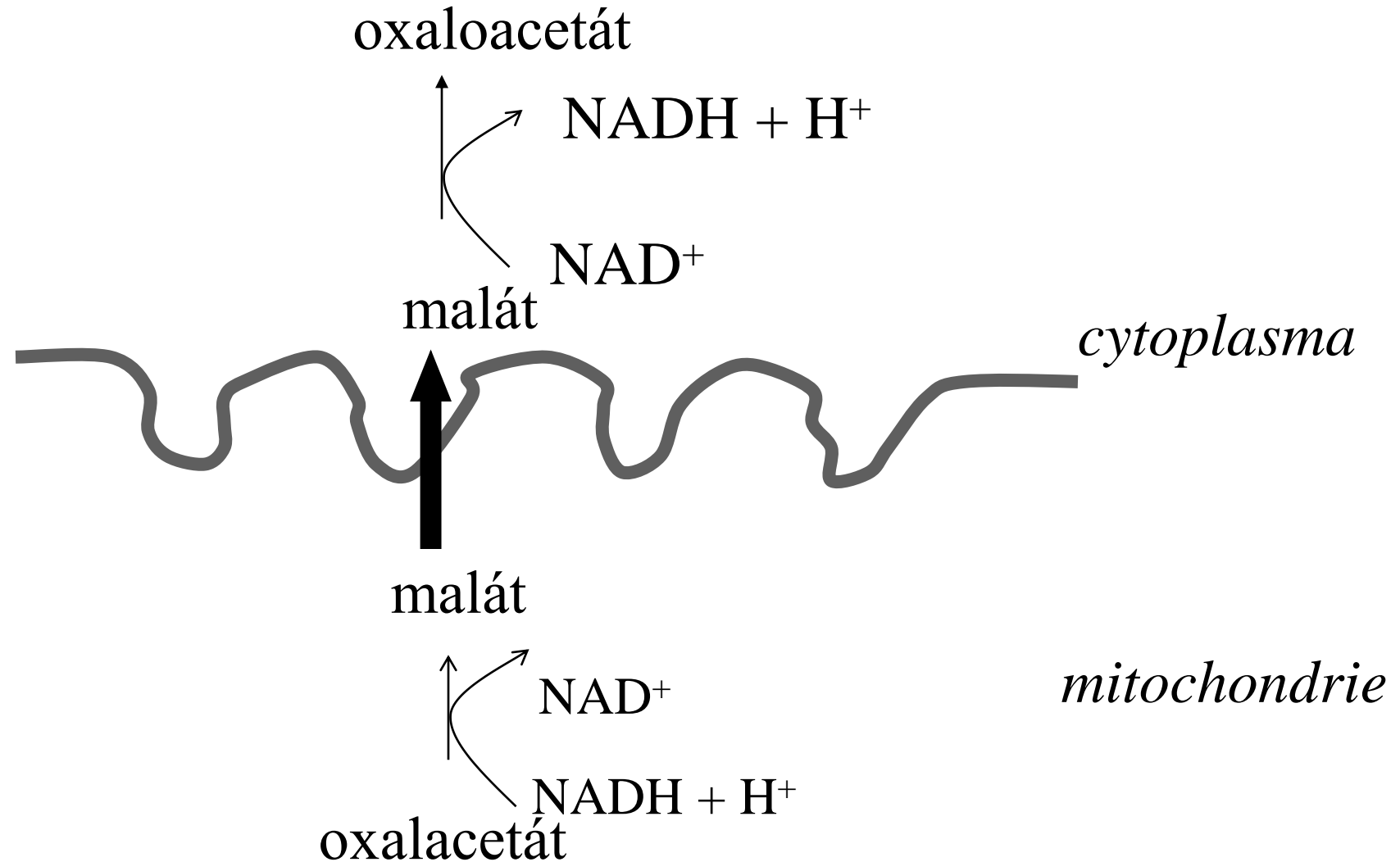
## • Karboxylace pyruvátu (matrix mitochondrie)

(viz též předn. v 3. týdnu)



NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 37.

- Transport oxalacetátu do cytoplasmy ve formě malátu **b**





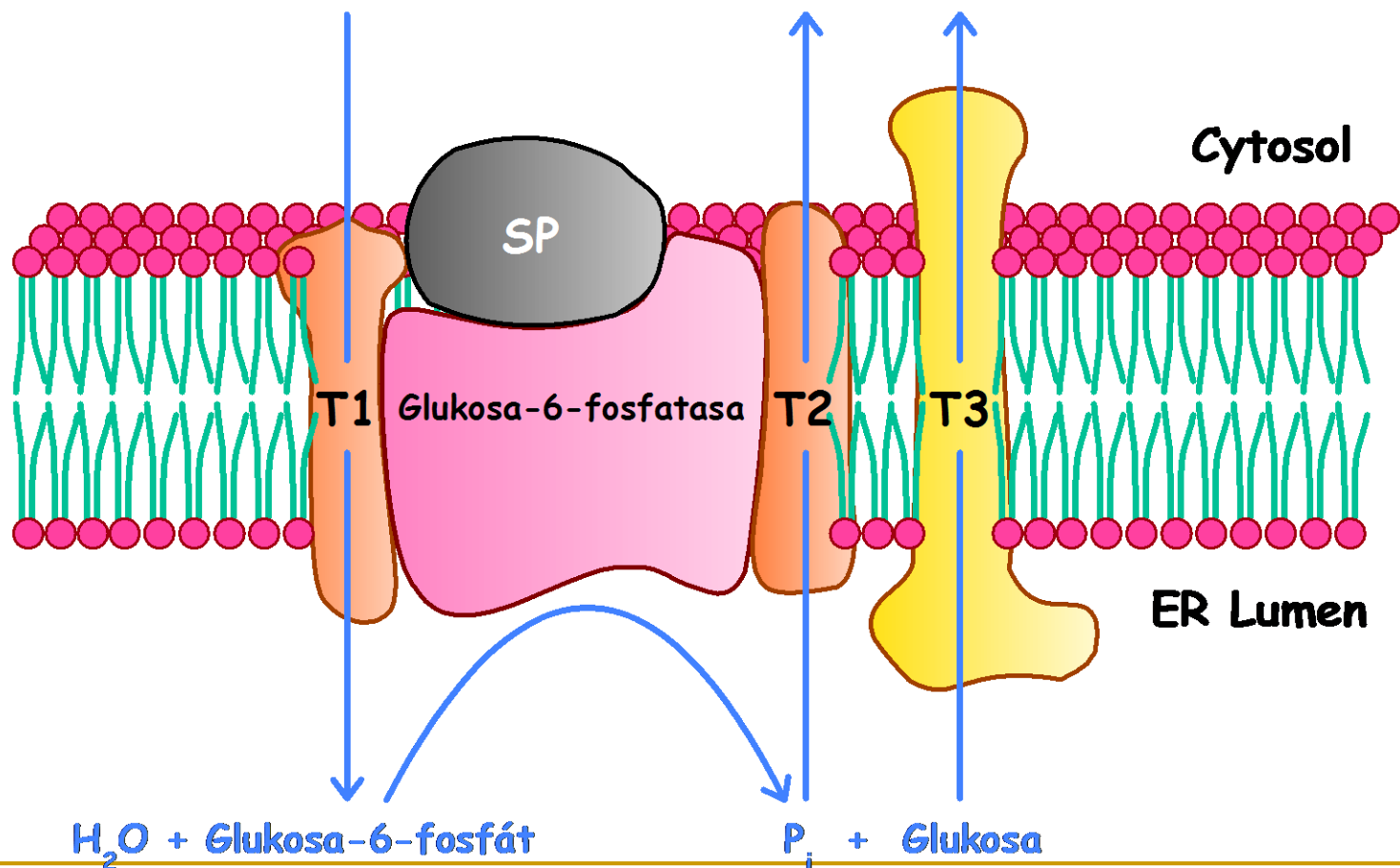
---

- **Transport oxalacetátu do cytoplasmy ve formě aspartátu**

(\*viz přenáška Dýchací řetězec – aspartát/malátový člunek).

## Tvorba volné glukosy v dutinkách endoplasmatického retikula (ER) působením glukosa-6-fosfatasy

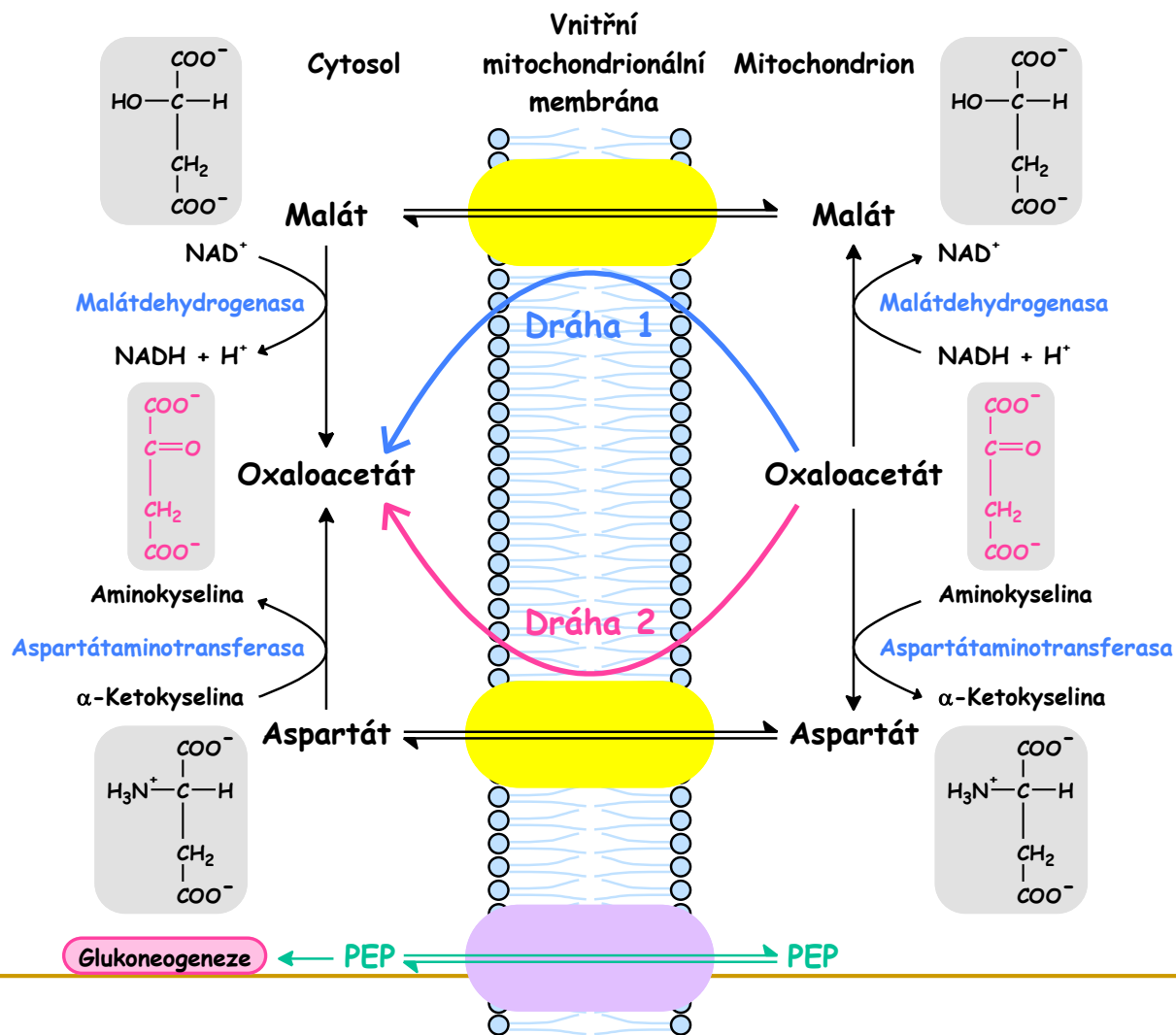
T1 transportuje G-6-P do ER, T2 a T3 transportují  $P_i$  a glukosu zpět do cytosolu. Glukosa-6-fosfatasa je stabilizována  $Ca^{2+}$ -vazebným proteinem (SP)



# Dráhy transportu oxaloacetátu

Malát - aspartátový člunek (shuttle). Srdeční sval a játra.

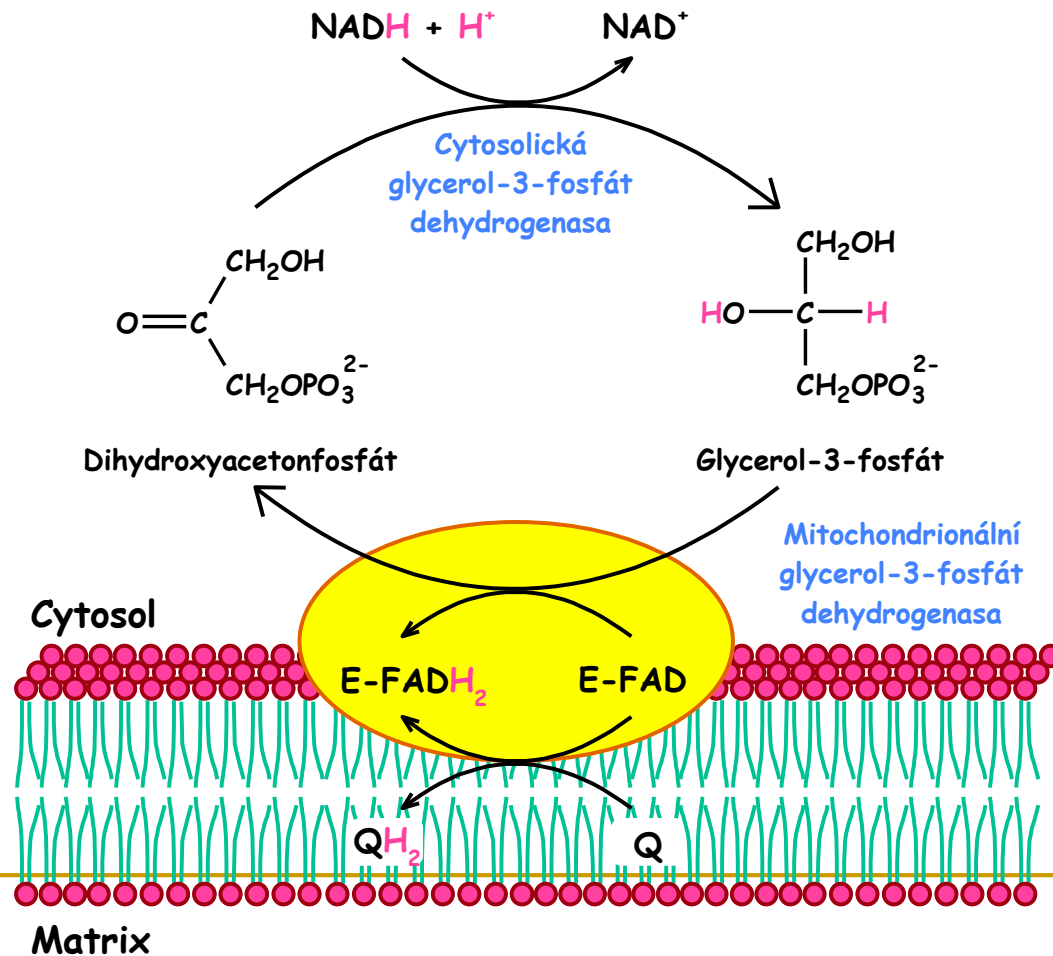
Univerzální člunek - směr toku elektronů závisí na  $\text{NADH} / \text{NAD}^+$



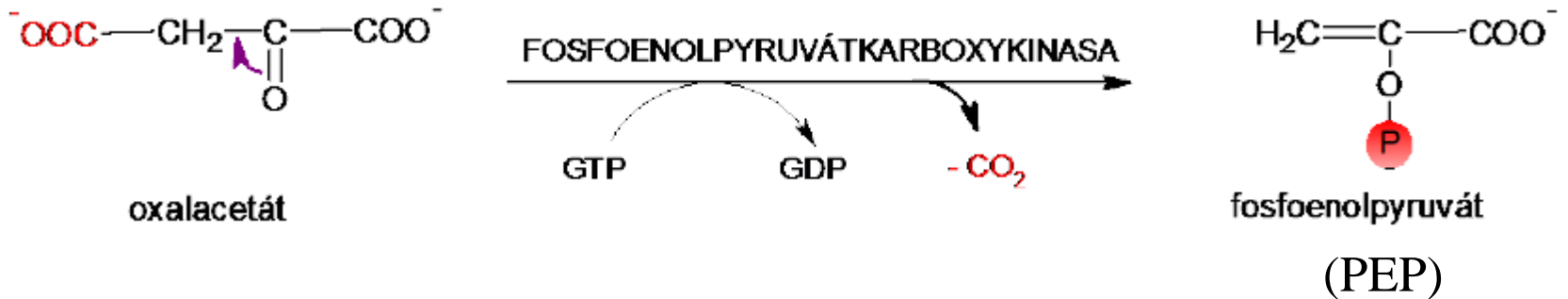
## Glycerol-3-fosfátový člunek – reoxidace NADH z glykolýzy za aerobních podmínek.

Typické pro intenzivně pracující sval.

Enzym je cytosolární glycerol-3-fosfátdehydrogenasa. Akceptorem elektronů FAD. Elektrony se transportují proti NADH koncentračnímu gradientu.



- dekarboxylace oxalacetátu **C**

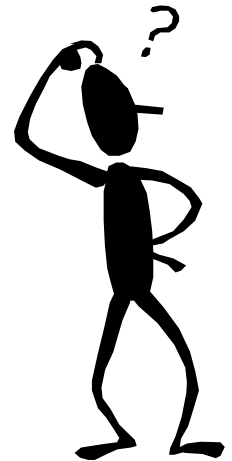


vstupuje do vratných reakcí glykolýzy

## Syntéza fosfoenolpyruvátu z pyruvátu nebo laktátu vyžaduje spotřebu 2 ATP

Spřažení karboxylace a následné dekarboxylace umožňuje průběh reakce, která je jinak energeticky nevýhodná.

(viz též syntéza mastných kyselin)



Proč je při glukoneogenezi upřednostněna karboxylace pyruvátu před dekarboxylací ?

Organismus je pod vlivem glukagonu

Z tukové tkáně se uvolňují mastné kyseliny

V játrech probíhá jejich  $\beta$ -oxidace

V játrech je dostatek acetyl-CoA



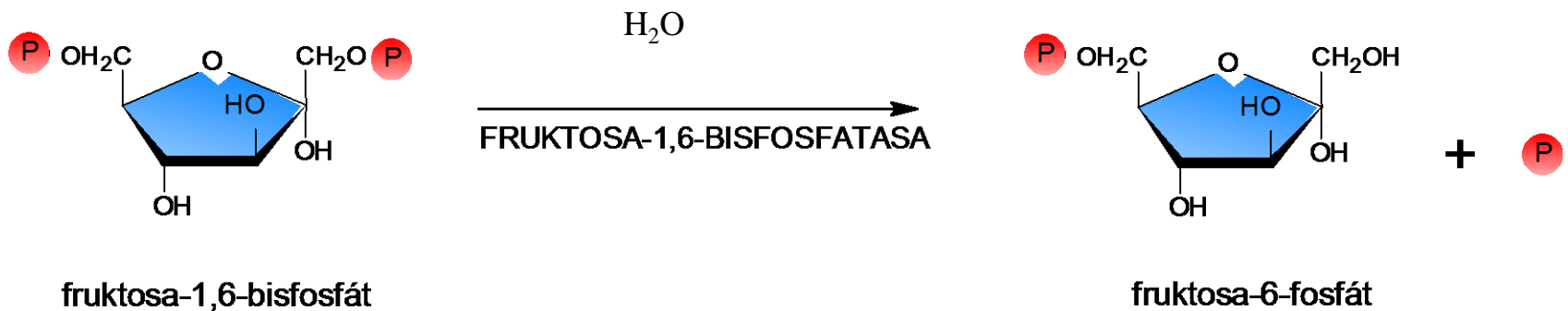
Acetyl-CoA: inhibuje pyruvátdehydrogenasu  
aktivuje pyruvátkarboxylasu



# Druhá zvláštní reakce glukoneogeneze

## 2. Defosforylace fruktosa-1,6-bisfosfátu

hydrolytické štěpení



Fruktosa-1,6-bisfosfatasa

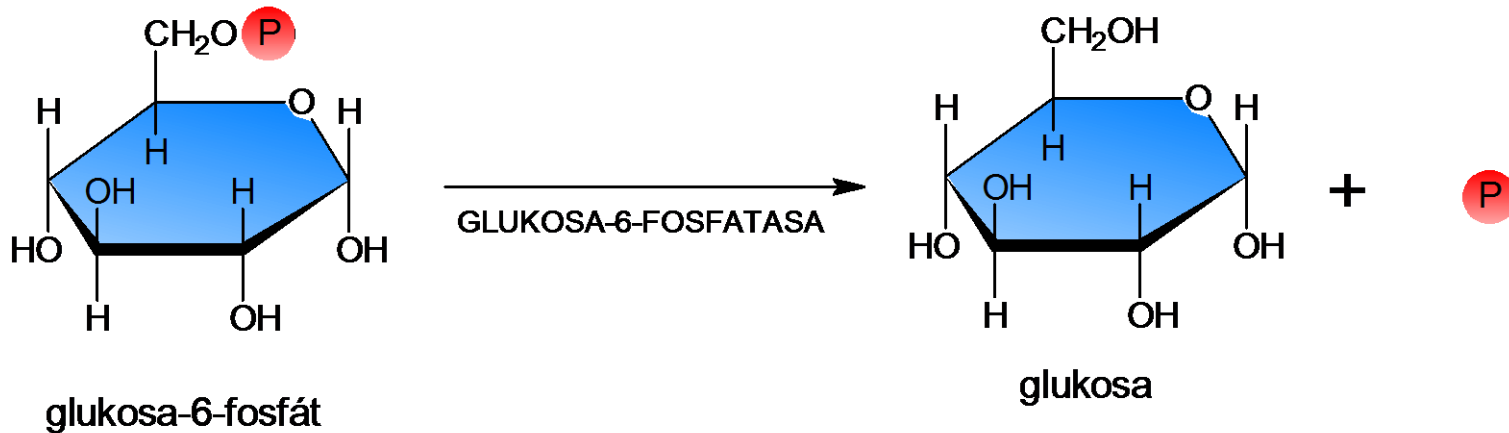
Allosterická inhibice AMP,  
aktivace ATP

Inhibice fruktosa-2,6-bisfosfátem  
(jeho hladinu snižuje glukagon)



# Třetí zvláštní reakce glukoneogeneze

## 3. Defosforylace glukosa-6-P



↓

Je obsažena jen v játrech a (v ledvinách)  
**není ve svalu !**

Enzym je  
lokalizován  
v ER

# Energetické nároky glukoneogenese

reakce	ATP/glukosa
2 pyruvát → 2 oxalacetát	-2
2 oxalacetát → 2 fosfoenolpyruvát	-2 (GTP)
2 3-fosfoglycerát → 2 1,3-bisfosfoglycerát	-2
	<hr/>
	<b>-6 ATP/glukosa</b>

Zdrojem energie je hlavně  $\beta$ -oxidace MK

# Sumární rovnice glukoneogeneze



Spotřeba: -6 ATP

# Substráty pro glukoneogenezi - původ

## Laktát

vznik ve tkáních, transport krví do jater

$\text{laktát} + \text{NAD}^+ \rightarrow \text{pyruvát} + \text{NADH} + \text{H}^+$   
(cytoplasma)

(Coriho cyklus)

## Glycerol

- vznik v adipocytech při štěpení triacylglycerolů
- transport krví do jater
- játra (cytoplasma):



Jaká je spotřeba energie na syntézu 1 mol glukosy z glycerolu?



## Glukogenní aminokyseliny

metabolismem poskytují pyruvát nebo meziprodukty citrátového cyklu, které poskytují oxalacetát

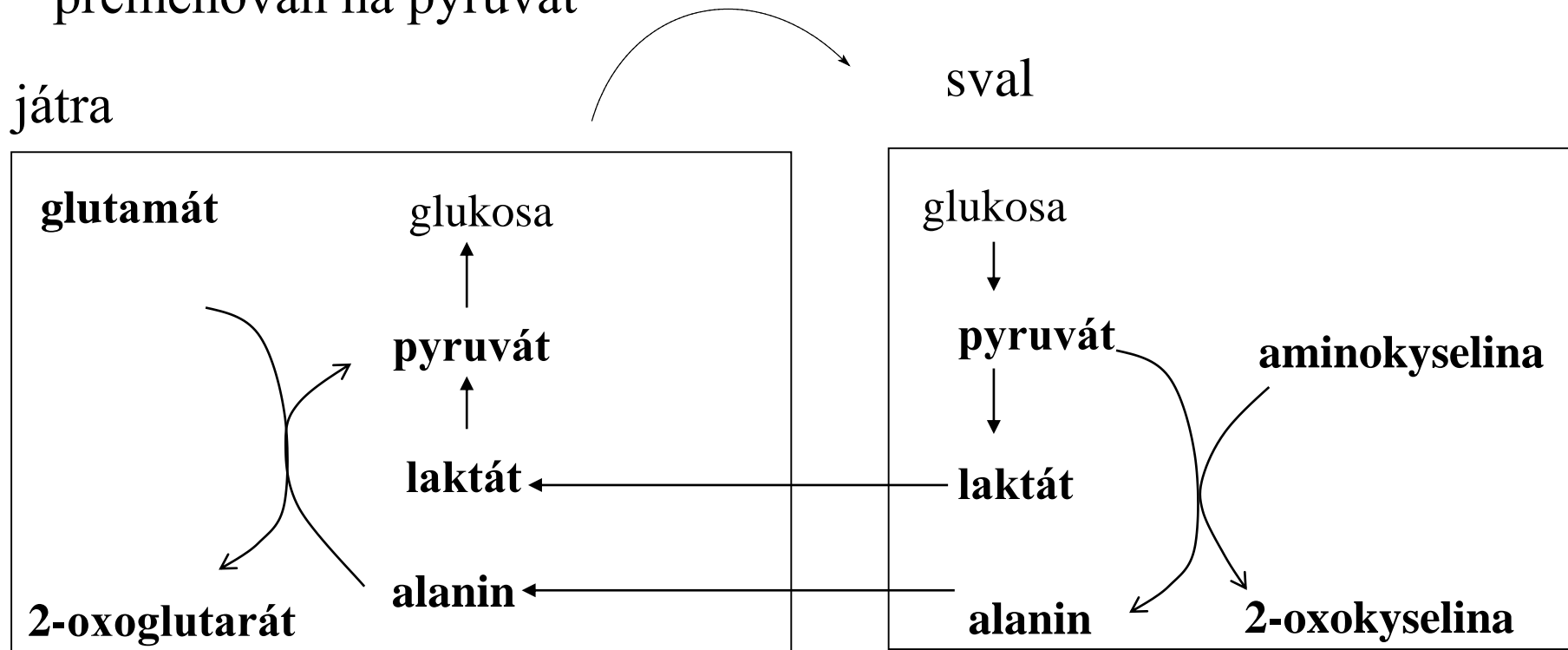
Acetyl CoA - není přímým zdrojem zdrojem pro glukoneogenezi !!!

je odbourán v CC cyklu na  $\text{CO}_2$

**u živočichů nejsou mastné kyseliny přeměňovány na glukosu**

# Nejvýznamnější glukogenní aminokyselinou je alanin

Je v případě potřeby uvolňován ze svalů, kde vzniká transaminací pyruvátu, je transportován do jater a transaminací opět přeměňován na pyruvát



## Glukoneogeneze z laktátu i glycerolu vyžaduje $\text{NAD}^+$

za některých metabolických podmínek může být poměr  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$  vysoký – glukoneogeneze neprobíhá

poměr  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$  zvyšuje např. metabolismus ethanolu (alkoholdehydrogenasa) a proto příjem alkoholu může snižovat glukoneogenezi  $\Rightarrow$  hypoglykemie u alkoholiků



# Hlavní rysy regulace glukoneogeneze

Dostupnost substrátů.

Ovlivnění nevratných reakcí allostericky a hormony.

Allosterické vlivy jsou rychlé (působí bezprostředně)

Hormony mohou působit

- buď přímým účinkem druhého posla aktivačně či inhibičně (rychle)
- nebo ovlivněním syntézy indukcí a represí (pomalu – hodiny až dny)

## Účinky aktivátorů a inhibitorů na enzymy glykolýzy a glukoneogeneze

Enzym	Aktivátor	Inhibitor
Hexokinasa		Glukosa-6-fosfát
Fosfofruktokinasa	5' AMP, fruktosa-6-fosfát, fruktosa-2,6-bisfosfát	Citrát, ATP, glukagon
Pyruvátkinasa	fruktosa-1,6-bisfosfát, insulin	ATP, alanin, glukagon, noradrenalin
Pyruvátdehydrogenasa	CoA, NAD <sup>+</sup> , insulin, ADP, pyruvát	acetylCoA, NADH, ATP
Pyruvátkarboxylasa	acetylCoA	ADP
Fosfoenolpyruvát karboxykinasa	Glukagon ?	

## Účinky hormonů expresi enzymů glykolýzy a glukoneogeneze

<b>Enzym</b>	<b>Induktor</b>	<b>Represor</b>
Glukokinasa	Insulin	Glukagon
Fosfofruktokinasa	Insulin	Glukagon
Pyruvátkinasa	Insulin	Glukagon
Pyruvátkarboxylasa	Glukokortikoidy Glukagon Adrenalin	Insulin
Fosfoenolpyruvát karboxykinasa	Glukokortikoidy Glukagon Adrenalin	Insulin
Glukosa-6-fosfatasa	Glukokortikoidy Glukagon Adrenalin	Insulin

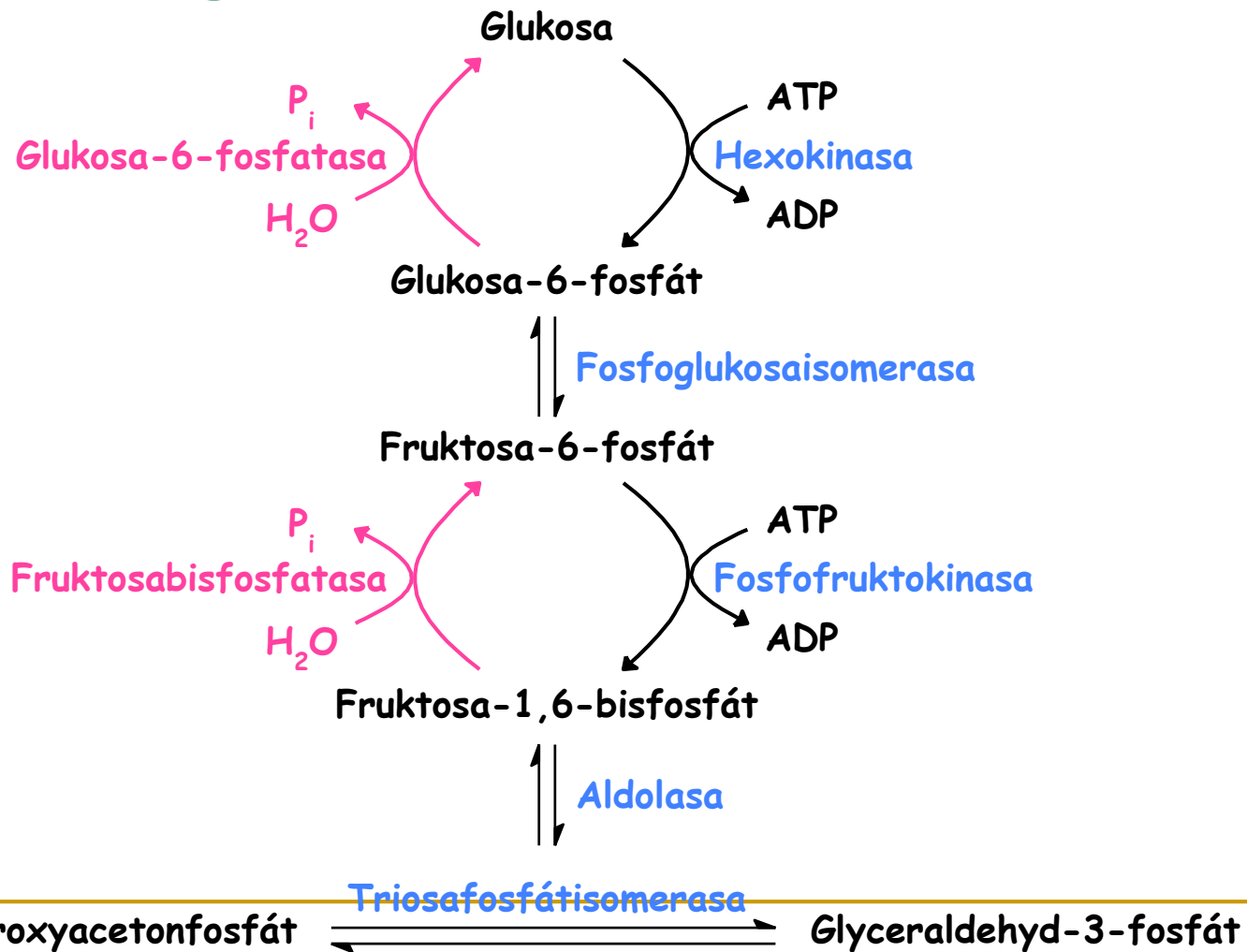
# Glukoneogeneze v ledvinách

Ledviny mohou produkovat glukosu glukoneogenezí.

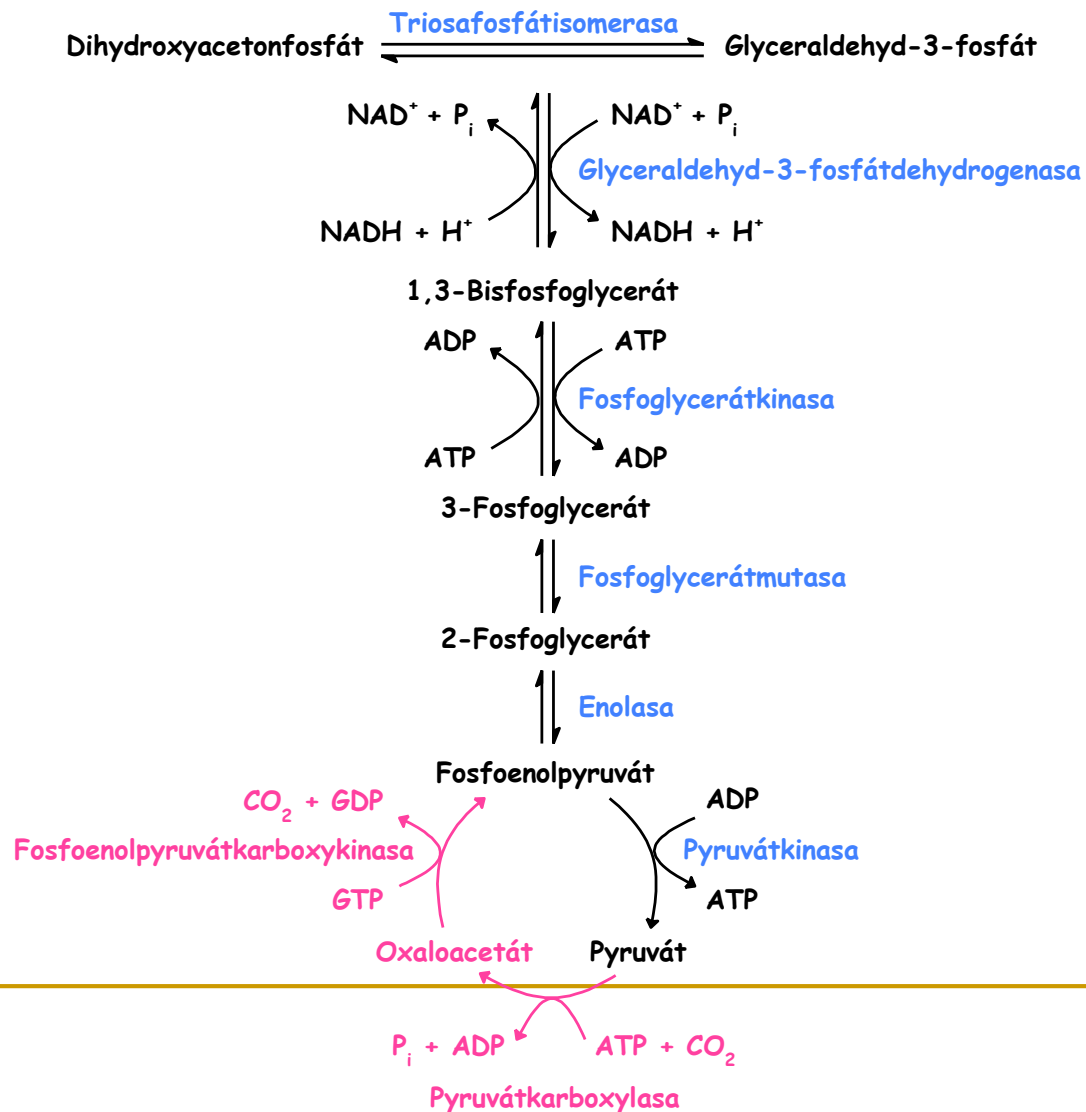
Mohou ji i uvolňovat do krevního oběhu – v postresorpční fázi nebo při hladovění, též při acidosách

Substráty hlavně laktát, glycerol a glutamin

# Srovnání glykolýzy a glukoneogeneze I.



# Srovnání glykolýzy a glukoneogeneze II.



# Glykogen

## - syntéza a odbourání

## Zásoby glykogenu

- Syntéza a odbourání glykogenu probíhá ve většině buněk, největší rozsah je v játrech a svalech.
- Glykogen je zásobou glukosy v buňkách, která je velmi rychle dostupná
- Ve svalech – hmotnost glykogenu cca 1(-2)% hmotnosti svalu, odbourání při těžké svalové práci nebo stresu
- V játrech: cca 5(-10) % hmotnosti jater po jídle, odbourání při poklesu hladiny glukosy v krvi

cca 0,1% hmotnosti jater po 24 hodinách hladovění



Tvorba glykogenu umožní uchování velkého počtu molekul glukosy v buňce, aniž by vzniklo hyperosmotické prostředí

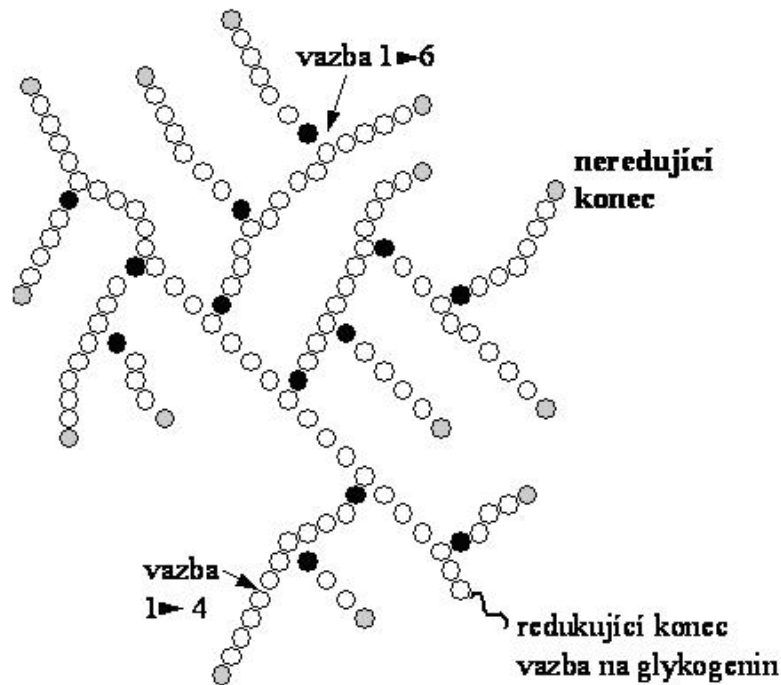


# Lokalizace glykogenolýzy a syntézy glykogenu

Glykogen se ukládá v cytoplazmatických granulích buněk.

Enzymy odbourávání a syntézy se váží na povrchu granulí.

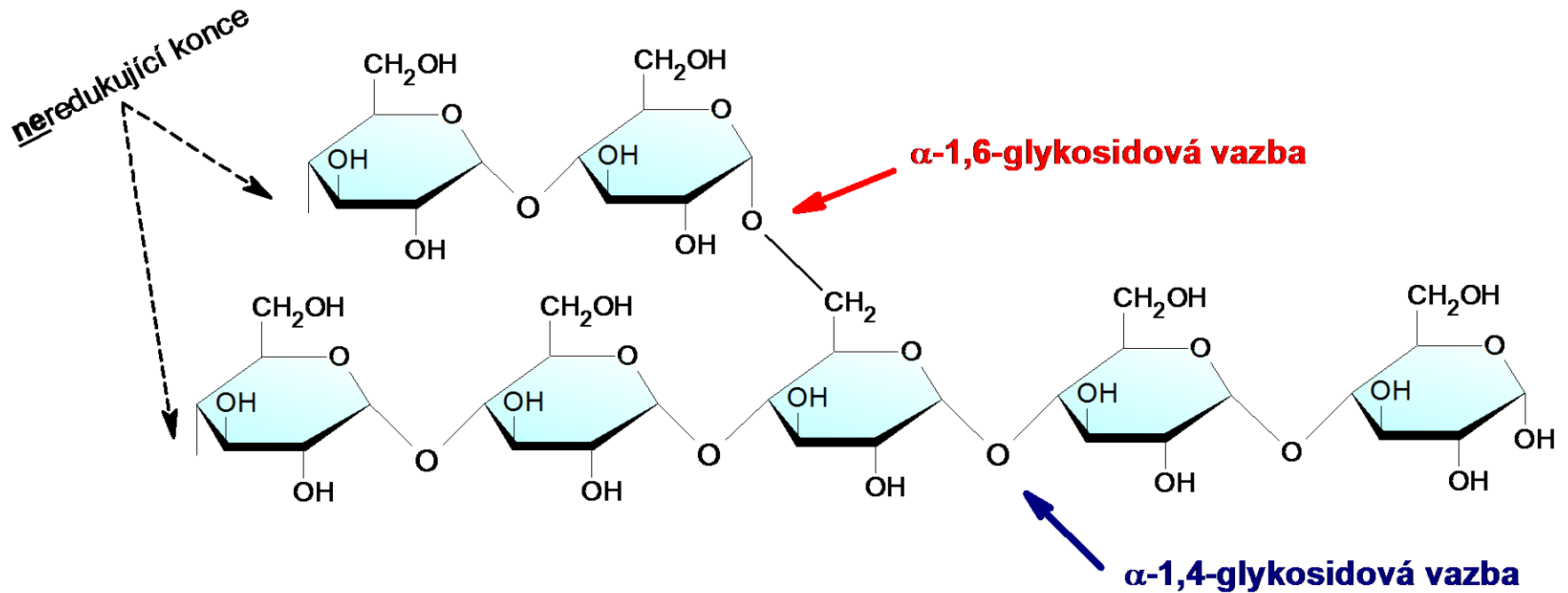
**Glykogenolýza není opakem syntézy.**



Molekuly glykogenu  
mají hmotnost  $M_r \sim 10^8$

Články a informace z různých oblastí lékařství: Tvorba glykogenu. [online]. 20.6.2006 [cit. 2014-07-18].  
Dostupné z: <http://www.biology.estranky.cz/clanky/biochemie/tvorba-glykogenu.html>

# Typy vazeb v glykogenu

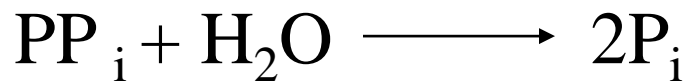
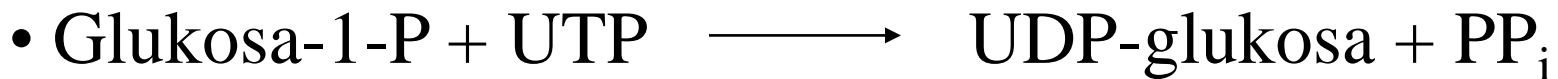
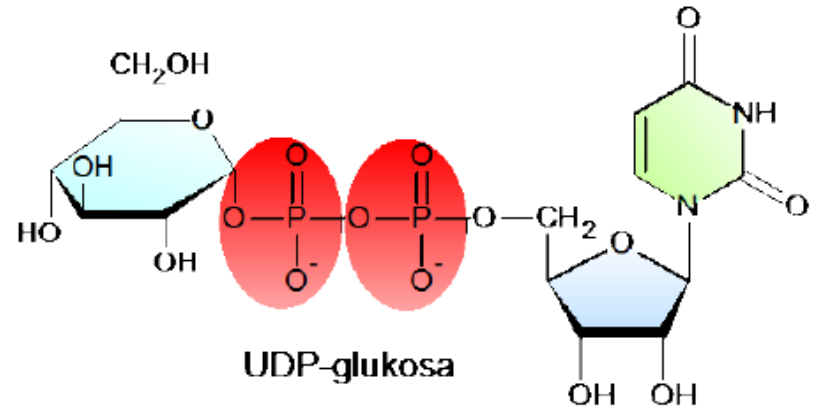


# Syntéza glykogenu (glykogeneze)

Probíhá po jídle, aktivace insulinem

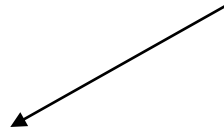
1. aktivace glukosy na UDP-glukosu
2. přenos aktivovaných molekul k 4-konci již existujícího primeru nebo řetězce glykogenu
3. vznik  $\alpha$  -1,4 glykosidové vazby
4. větvení

# 1. Syntéza UDP-glukosy

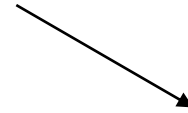


NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 100.

## 2. Pro syntézu glykogenu je potřebný primer



Fragment  
glykogenu



Specifický protein, pokud  
glykogen je zcela vyčerpán  
(**glykogenin**)

Autoglykosylace na  
serinovém zbytku

### 3. vznik $\alpha$ -1,4 glykosidových vazeb

- Iniclace - navázání glukosy na primer  $\alpha$  -1,4 glykosidovou vazbou (**glykogensyntasa**)
- Elongace - vznik lineárních řetězců s  $\alpha$ -1,4 vazbou (**glykogensynthasa**)



## 4. Větvení

(větvicí enzym)

5-8 koncových glukosových zbytků na neredukujícím konci je přeneseno a navázáno 1,6 vazbou



Další elongace glykogensyntasou na neredukujících koncích



Další větvení větvicím enzymem



## Význam větvení:

- zvýšení rozpustnosti glykogenu
- zvýšení počtu neredukujících konců  
⇒ zrychlení syntézy (a odbourání)

# Odbourání glykogenu (fosforolýza)

Probíhá při hladovění (játra), svalové práci (sval) nebo stresu (játra i sval).

1. Fosforolytické štěpení  $\alpha$ -1,4 glykosidových vazeb (**fosforylasa**)
2. Odstranění  $\alpha$ -1,6 větvení (**odvětvovací enzym**)

Srovnejte:

**Hydrolýza x fosforolýza**

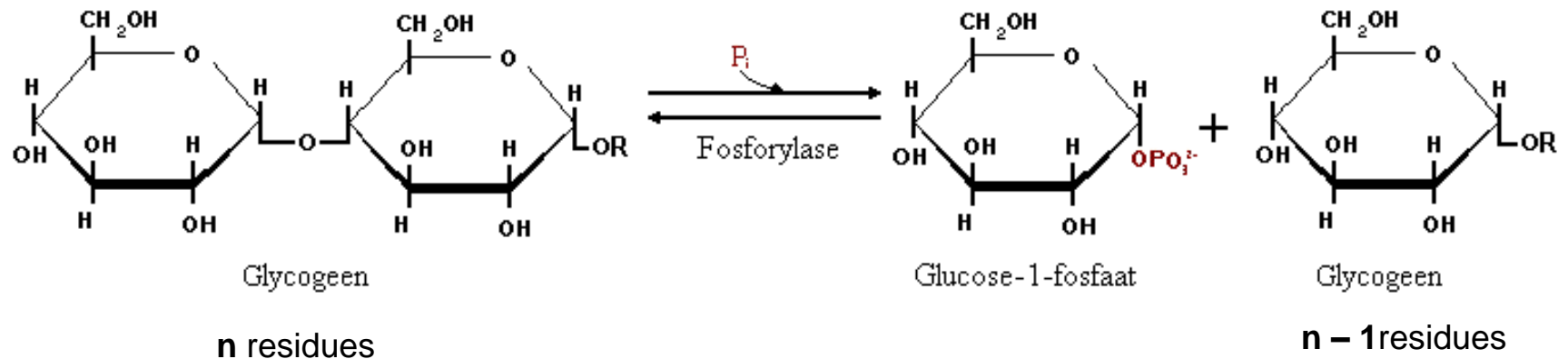


# 1. Fosforylasa

Fosforolytické štěpení  $\alpha$ -1,4 glykosidových vazeb od neredukujících konců



štěpení probíhá do fáze „limitního dextrinu“ (obvykle 4 glukosové jednotky před  $\alpha$ -1,6 vazbou)

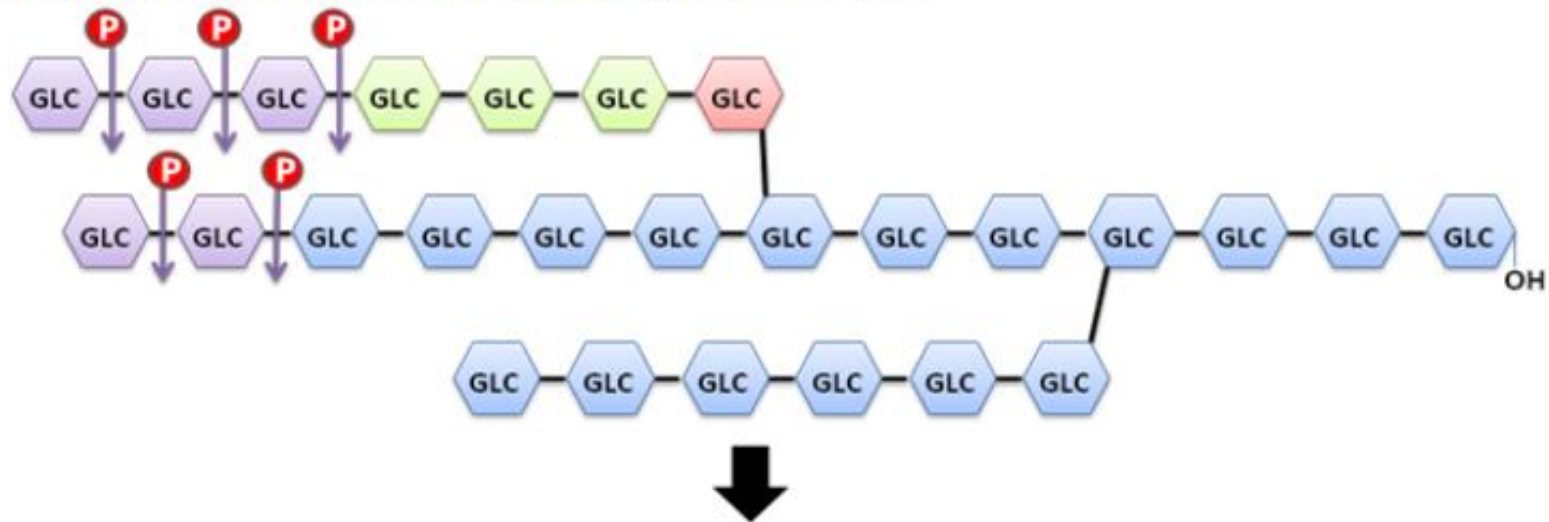


Rob's web: *Glycogeen metabolisme* [online]. [cit. 2014-07-18]. Dostupné z: <http://www.robkalmeyier.nl/voedingsleer/metabolisme/glycogeenmetabolisme/>

# Odbourání glykogenu

Účinek fosforylasy vede ke vzniku limitních dextrinů :

1) Fosforylase zkracuje řetězce štěpení  $\alpha$ -1,4-glykosidovch vazeb



## 2. Odvětovací enzym

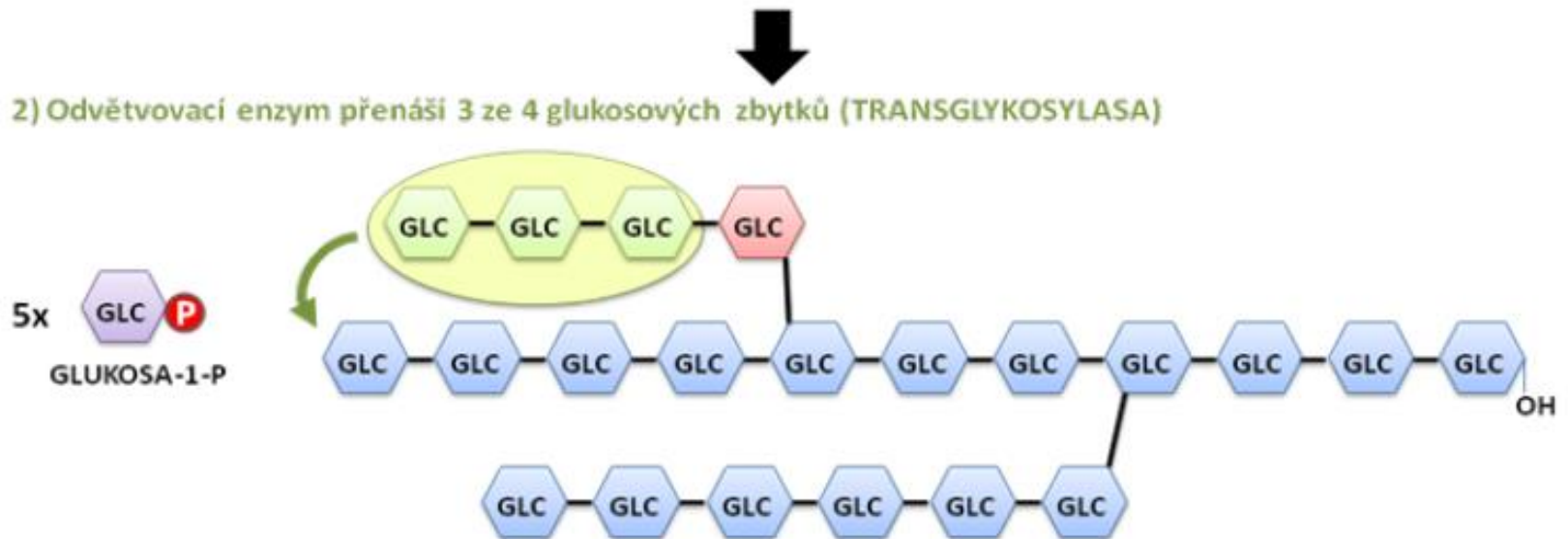
**transferasová aktivita:** enzym přenáší 3 ze 4 zbývajících glukos na řetězci vázaném  $\alpha$ -1,6 vazbou na neredukující konec jiného řetězce

**glukosidasová aktivita:** odštěpí glukosu vázanou  $\alpha$ -1,6 vazbou

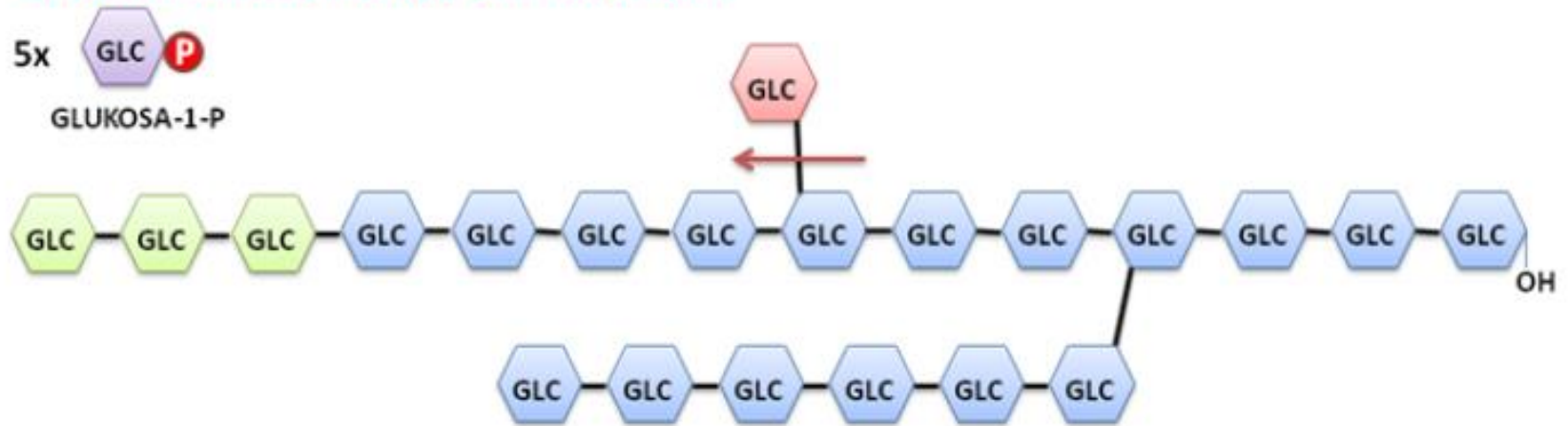
**(uvolní se volná glukosa ! Ne Glc-1-P)**

# Účinek odvětovacího enzymu

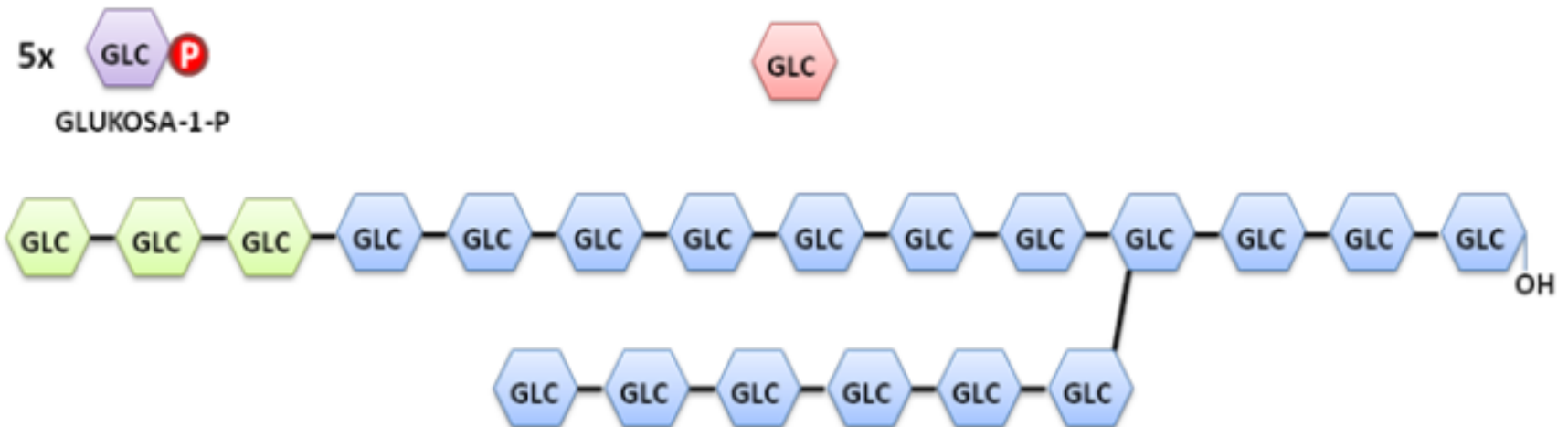
Následuje účinek fosforylasy



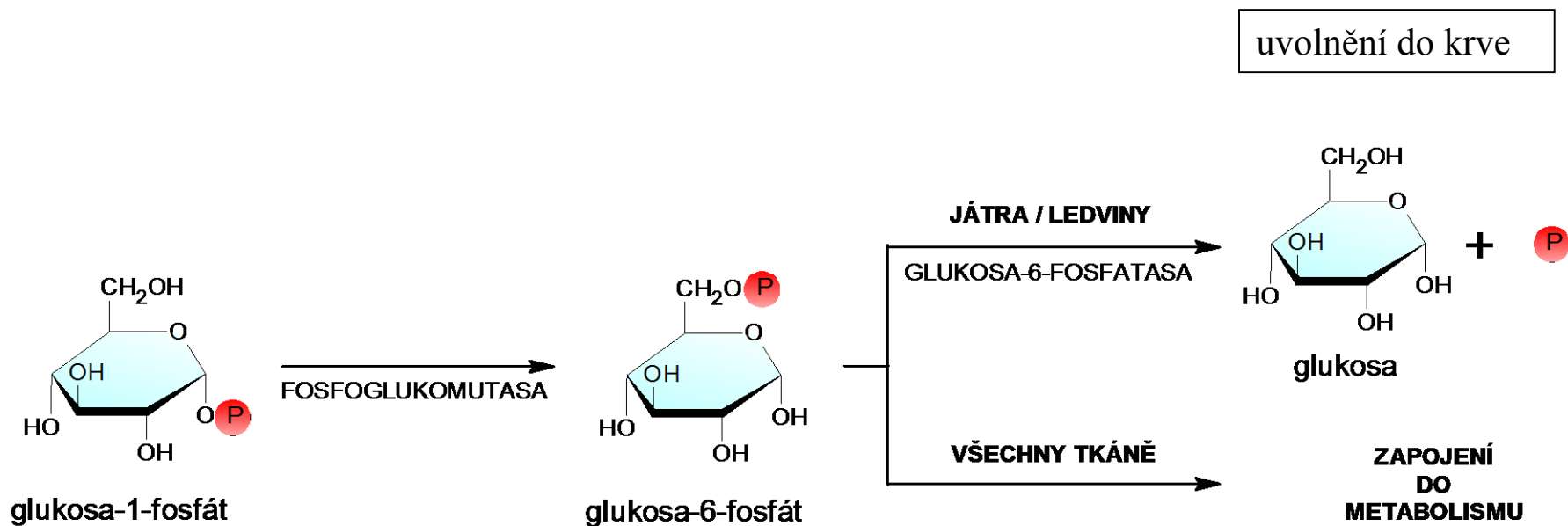
### 3) Odvětovací enzym odštěpí poslední glukosu



### 4) Výsledek odstranění jedné větve



# Další osud glukosa-1-fosfátu vzniklého z glykogenu





## Využití glukosa-6-P

Glukosa-6-P nemůže přecházet přes cytoplazmatickou membránu, přestup je možný jen pro glukosu

Enzym glukosa-6-fosfatasa je jen v játrech (ledvinách) – ne ve svalu.



Hladina glukosy v krvi může být doplňována jen štěpením jaterního glykogenu

Štěpením glykogenu ve svalu a dalších buňkách je získán glukosa-6-P, který může být metabolizován jen uvnitř buňky (glykolýza)

## Lysosomální degradace glykogenu

lysosomální kyselá glukosidasa (pH optimum 4)

- odbourává  $\alpha$ 1,4 vazby od neredukujícího konce
- uvolňuje se glukosa

odbourání 1-3 % buněčného glykogenu

# Regulace metabolismu glykogenu

Allosterická regulace



Glykogensyntasa

X

glykogenfosforylasa



Hormonální kontrola

## Hormony ovlivňující syntézu a odbourání glykogenu

Hormon	syntéza	odbourání
Insulin	↑	↓
Glukagon	↓	↑
Adrenalin	↓	↑

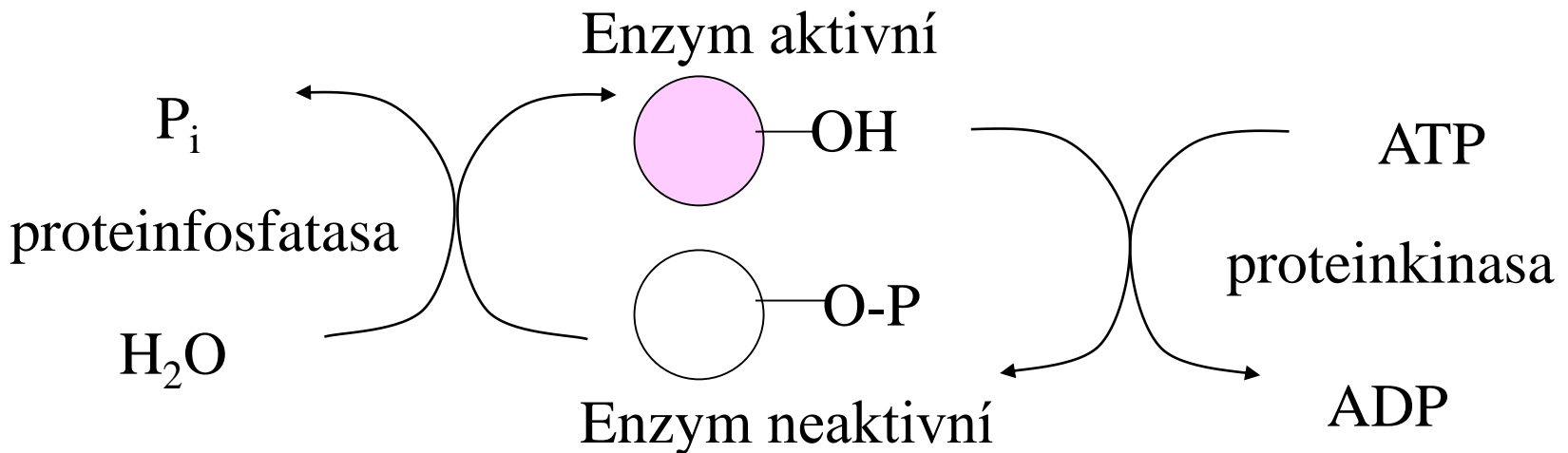
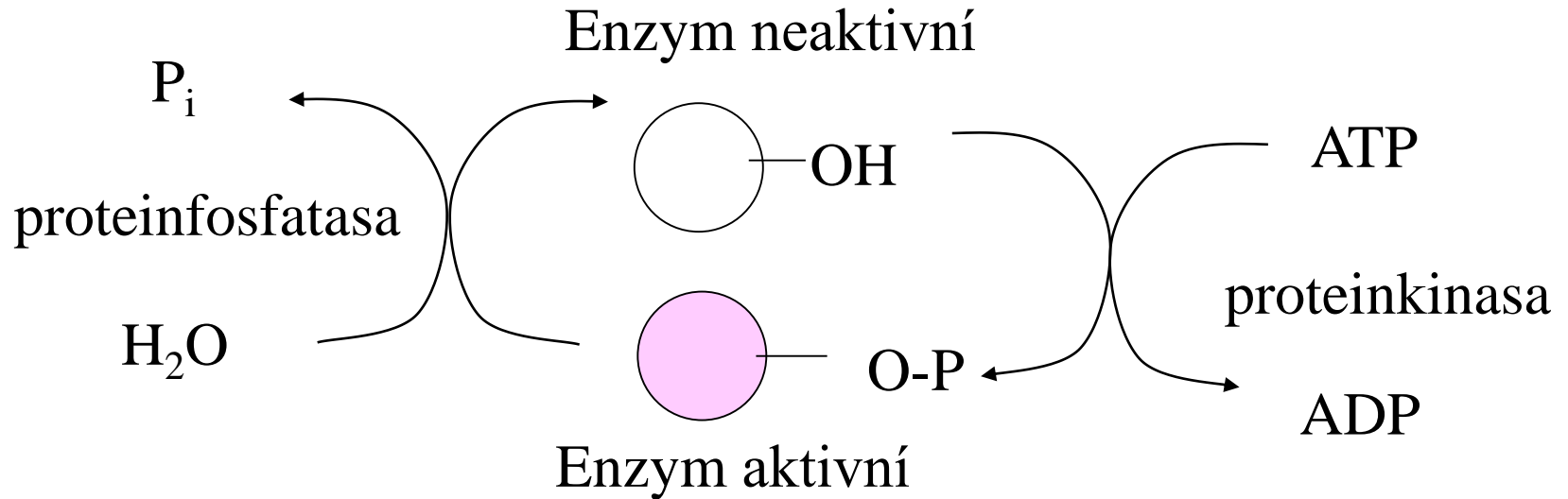
**Hormony působí prostřednictvím svých „druhých poslů“.**

---

## **Fosforylace a defosforylace proteinů hraje významnou roli při regulaci metabolismu glykogenu**

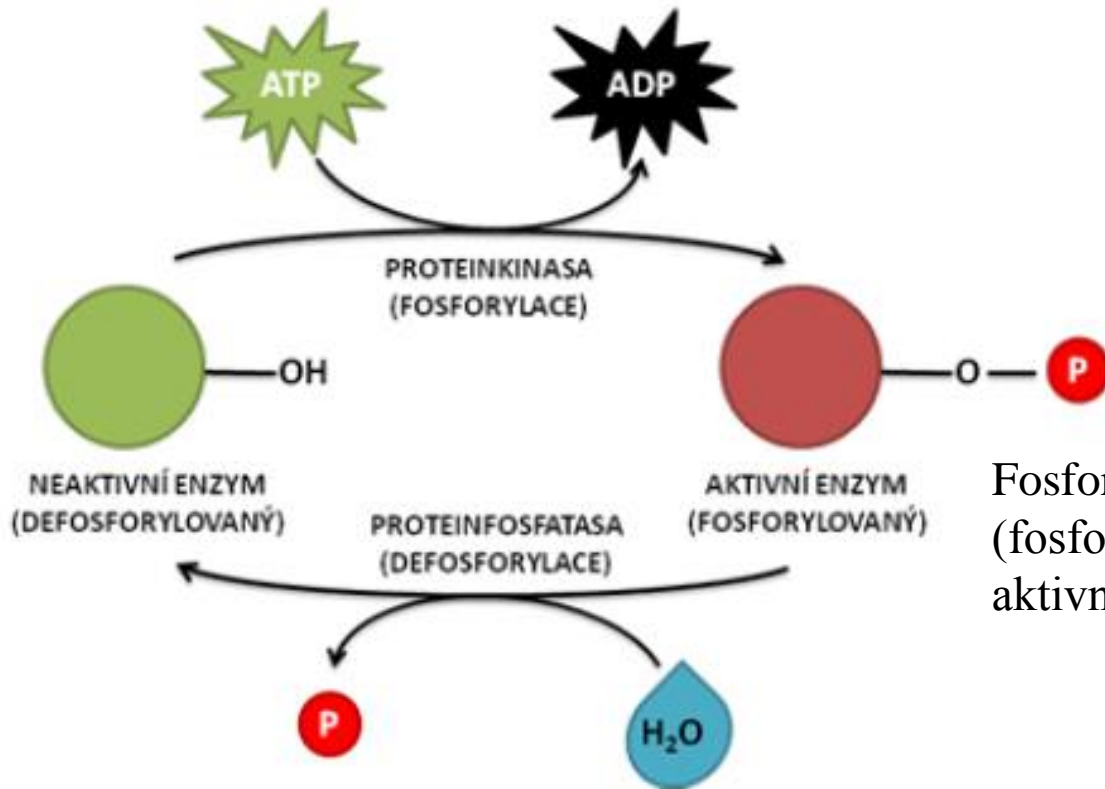
- fosforylace prostřednictvím kinas a ATP
- defosforylace prostřednictvím fosfatas

# Obecné příklady změn aktivity vyvolaných fosforylací a defosforylací



# Aktivace a inaktivace glykogenfosforylasy

Fosforylase b  
(nefosforylovaná  
forma - málo  
aktivní)



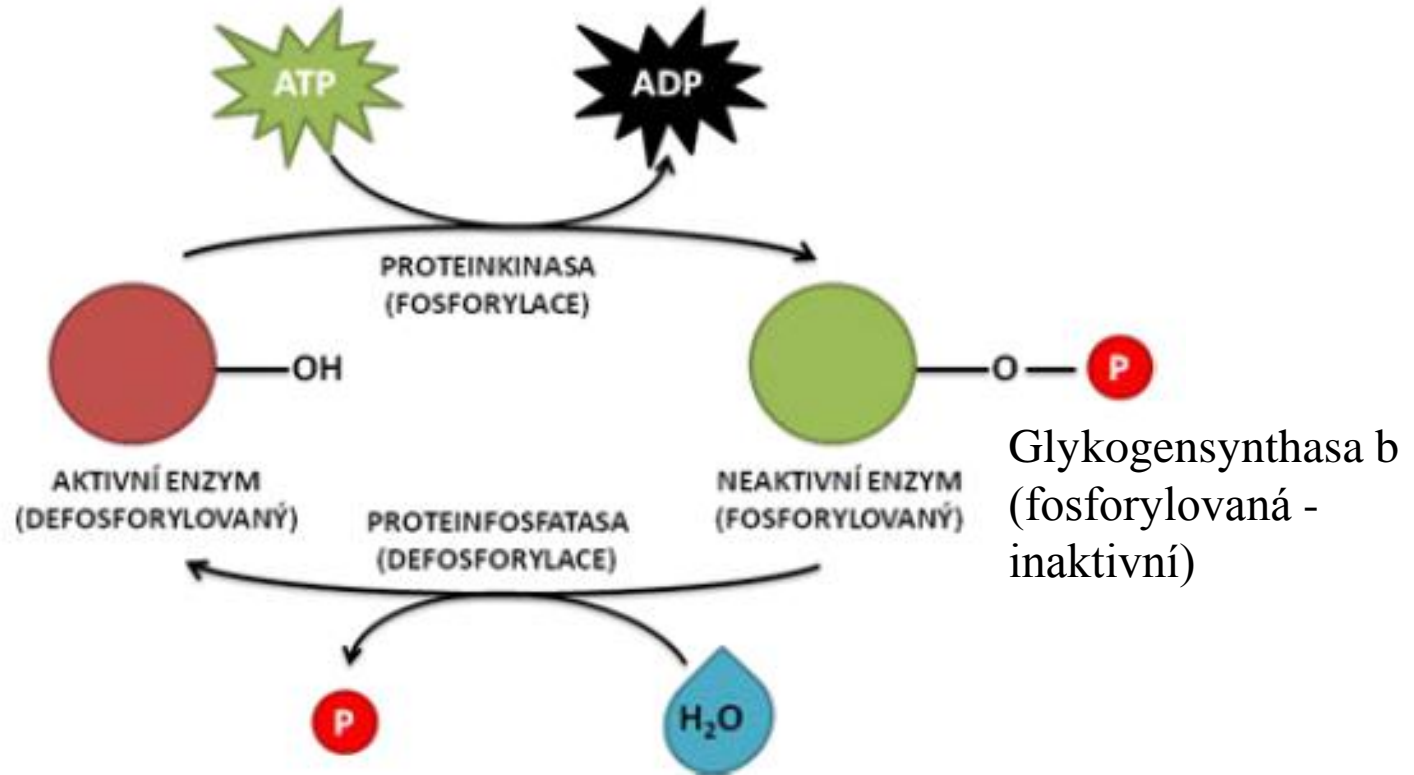
Fosforylase a  
(fosforylovaná forma -  
aktivní)

Obrázek 3 - Aktivace fosforylací

## Fosforylase v játrech a svalu se liší

NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 105.

# Aktivace a inaktivace glykogensynthasy



Glykogensynthasa a (defosforylovaná - aktivní)

Glykogensynthasa b (fosforylovaná - inaktivní)

Obrázek 4 - Deaktivace fosforylací



# Odbourání glykogenu

vliv hormonů:

allosterická regulace

**Játra:**

glukagon (cAMP),

adrenalin (cAMP, Ca<sup>2+</sup> kalmodulin)

**Sval:**

adrenalin (cAMP) při stresu

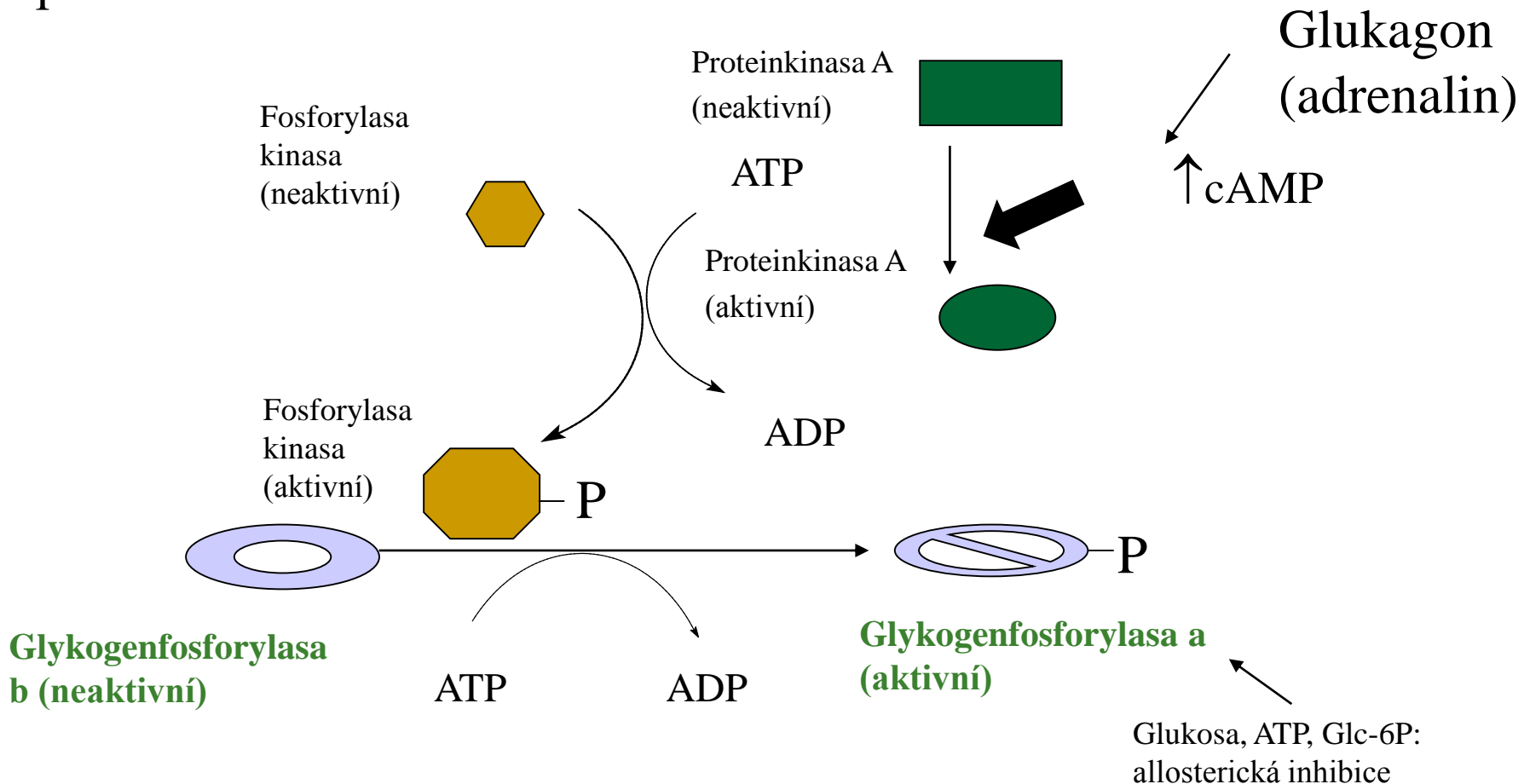
↑ Ca<sup>2+</sup> během  
svalové kontrakce

Ne účinek glukagonu !

AMP

# Aktivace fosforylasy probíhá stupňovitě

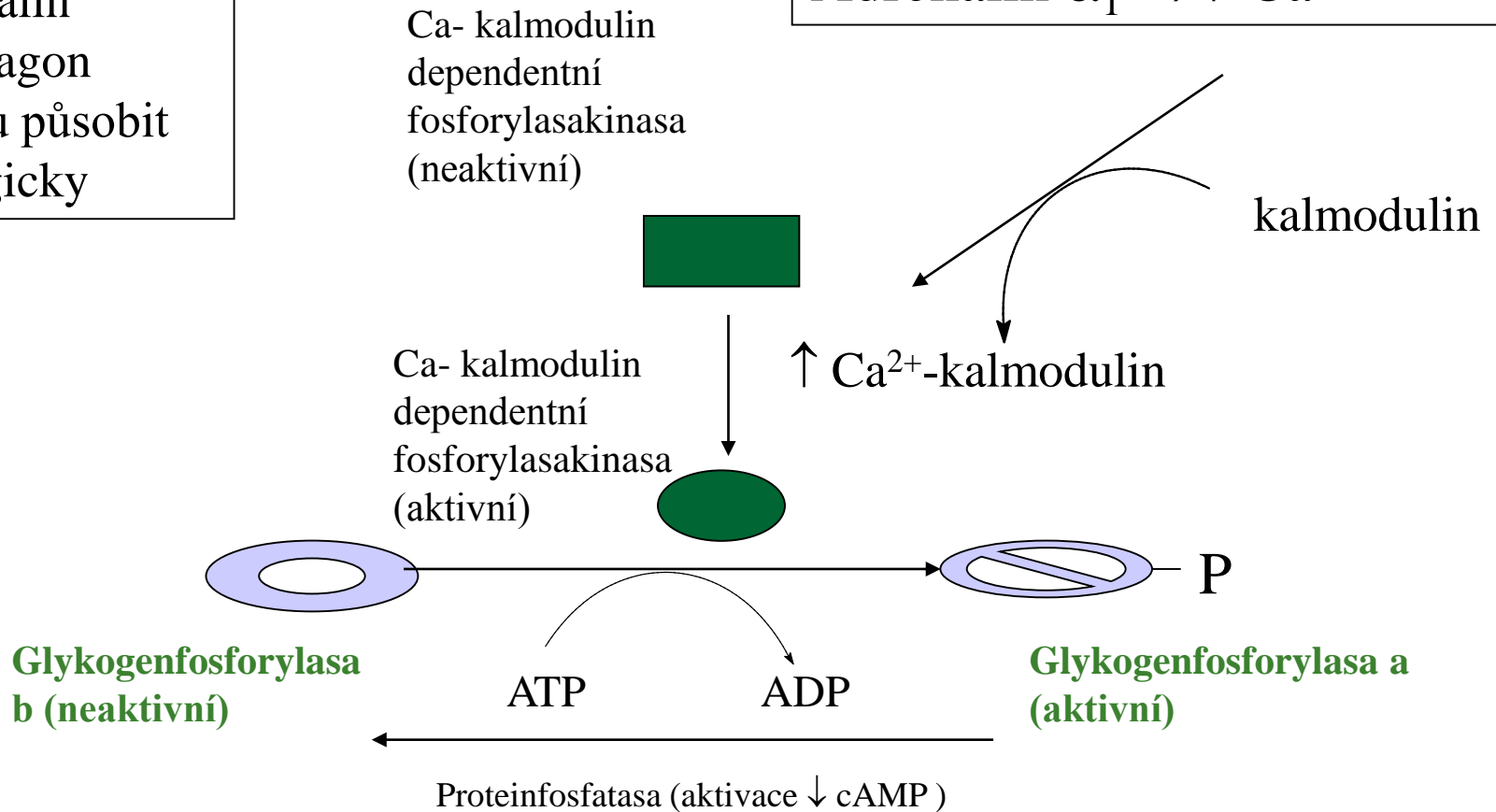
Játra – aktivace glykogenfosforylasy glukagonem a adrenalinem zprostředkovaná cAMP



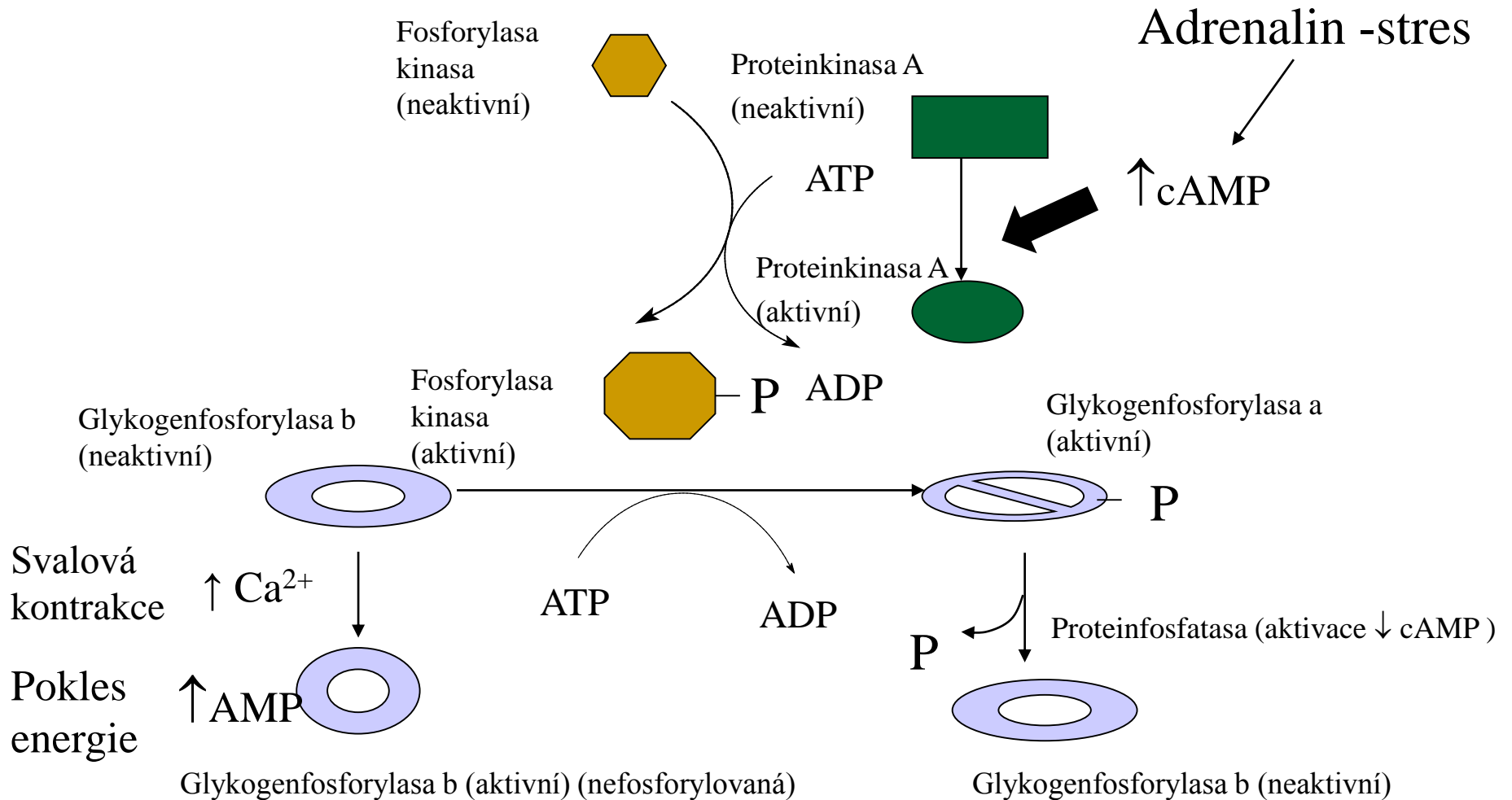
# Játra – aktivace glykogen fosforylasy adrenalinem zprostředkovaná intracelulárním zvýšením $\text{Ca}^{2+}$

Adrenalin a glukagon mohou působit synergicky

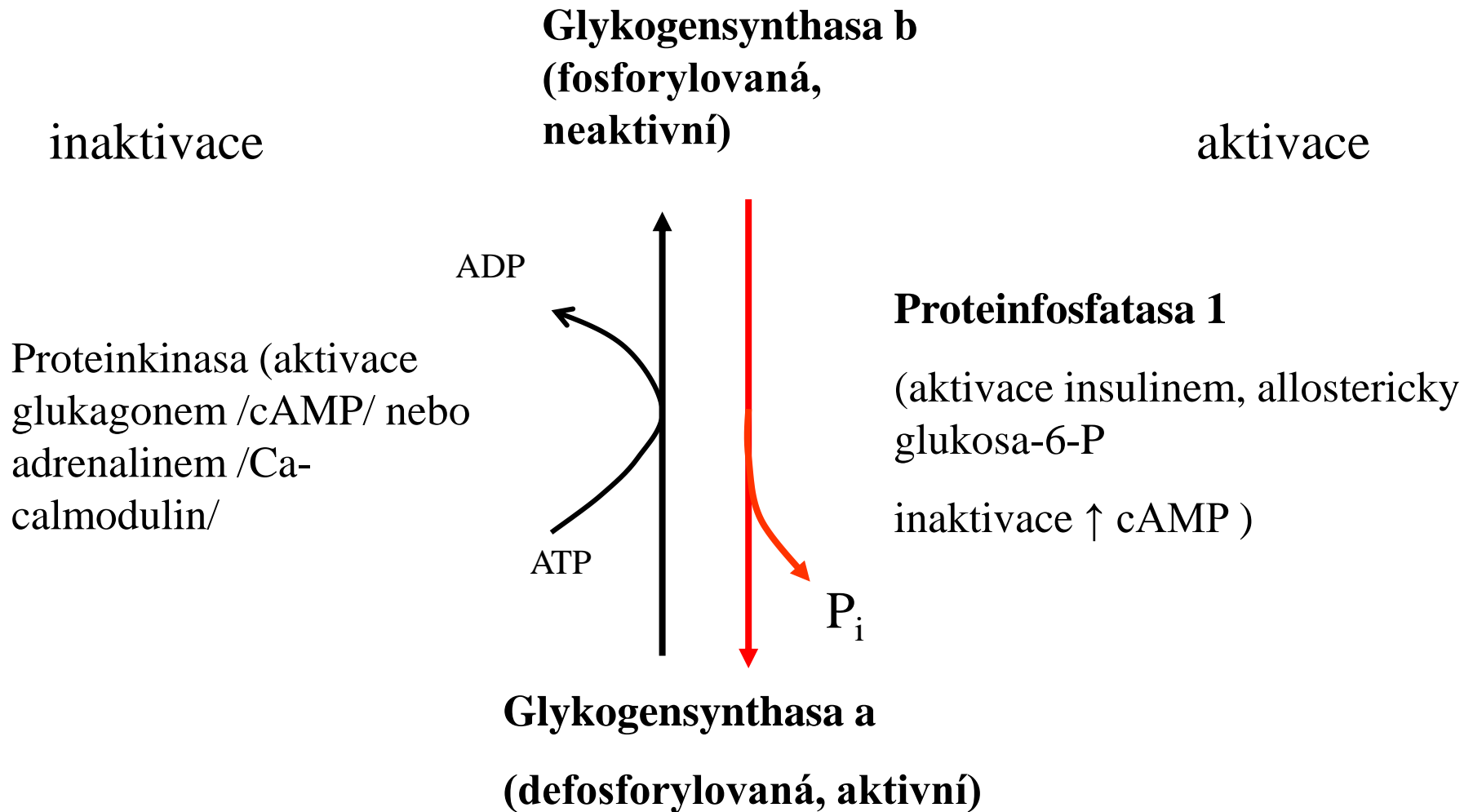
Adrenalin  $\alpha_1 \Rightarrow \uparrow \text{Ca}^{2+}$



# Sval – aktivace glykogenfosforylasy adrenalinem, $\text{Ca}^{2+}$ a AMP



# Aktivace a inaktivace glykogensynthasy v játrech



---

Kontrola glykogensynthasy ve svalu je komplexnější a je regulována i obsahem glykogenu.

Glykogen funguje jako zpětný inhibitor syntézy

# Glykogenózy

Enzymy, které hrají roli v metabolismu glykogenu, jsou velmi často nějakým způsobem poškozené – většinou se jedná o **vrozené deficience enzymů**. Tyto deficience se projevují různými způsoby – záleží na tom, o který konkrétní enzym se jedná a také na tom, o kterou jeho konkrétní izoformu se jedná (poruchy tedy mohou být *tkáňově specifické* – např. izoforma ve svalích bude poškozena a metabolismus glykogenu ve svalu bude narušen, ale izoforma v játrech bude v pořádku, tudíž metabolismus glykogenu v nich bude probíhat normálně).

Tabulka 12 - Glykogenózy

Typ	Enzymový defekt	Orgán	Charakteristika
0	glykogensynthasa	játra	hypoglykemie; <b>fatální</b>
I	glc-6-fosfatasa	játra, ledviny	zvětšená játra, ledviny; hypoglykemie buňky jsou přeplněny glykogenem
II	lyzozomální $\alpha$ -glukosidasa	srdce, svaly	<b>hromadění glykogenu v lysozomech; fatální</b>
III	odvětovací enzym	játra, svaly, srdce	hromadění charakteristicky větveného polysacharidu
IV	větvící enzym	játra	<b>hromadění nevětveného polysacharidu; fatální</b>
V	svalová glykogenfosforylasa	sval	vysoký obsah glykogenu ve svalu, snížená schopnost tělesné námahy
VI	jaterní glykogenfosforylasa	játra	vysoký obsah glykogenu v játrech, sklon k hypoglykemii
VII	fosfofruktokinasa	srdce, svaly	vysoký obsah glykogenu ve svalu, snížená schopnost tělesné námahy (jako typ V)

# Glykogenózy – poruchy enzymů

Vrozené deficience enzymů. Poněvadž v různých tkáních mohou být různé izoenzymy, mohou být poruchy tkáňově specifické. (F – fatální)

Typ	Enzymový defekt	Orgán	Charakteristika
0	Glykogensythasa	Játra	Hypoglykemie <b>F</b>
I	Glc-6-fosfatasa	Játra, ledviny	Zvětšená játra, ledviny. Hypoglykemie. Buňky jsou přeplněné glykogenem
II	Lysosom. $\alpha$ -glukosidasa	Svaly, srdce	Hromadění glykogenu v lyzosomech <b>F</b>
III	Odvětovací enzym	Játra, svaly, srdce	Hromadění charakt. větveného polysach.
IV	Větvící enzym	Játra	Hromadění nevětveného polysacharidu <b>F</b>
V	Svalová fosforylasa	Sval	Vys. obsah glykogenu ve svalu, snížená schopnost těl. námahy
VI	Jaterní fosforylasa	Játra	Vys. obsah. glykogenu v játrech, sklon k hypoglykemiím
VII	fosfofruktokinasa	svaly, ercs	Jako typ V



## Příklady glykogenóz

### **Von Gierkeho choroba (glykogenosa typu I)**

Nejběžnější z glykogenóz

Deficit glukosa-6-fosfatasy nebo transportéru pro glukosa-6-P

Důsledky:

- hypoglykemie při krátkém hladovění
- laktacidemie
- (hyperlipidemie, hyperurikemie)

# Pompeho choroba (glykogenosa typu II)

Absence  $\alpha$ -1,4-glukosidasy v lysosomech

Akumulace glykogenu v lysosomech

Ztráta funkce lysosomů

Poškození svalů, glykogen se hromadí i v cytoplazmě svaloviny → svalová slabost

Postihuje zejména svaly respiračního systému a srdce

Typ Ia – u kojenců (smrtelná)

Typ II b – u starších dětí a dospělých, zkracuje život

---

## McArdlova choroba (typ V)

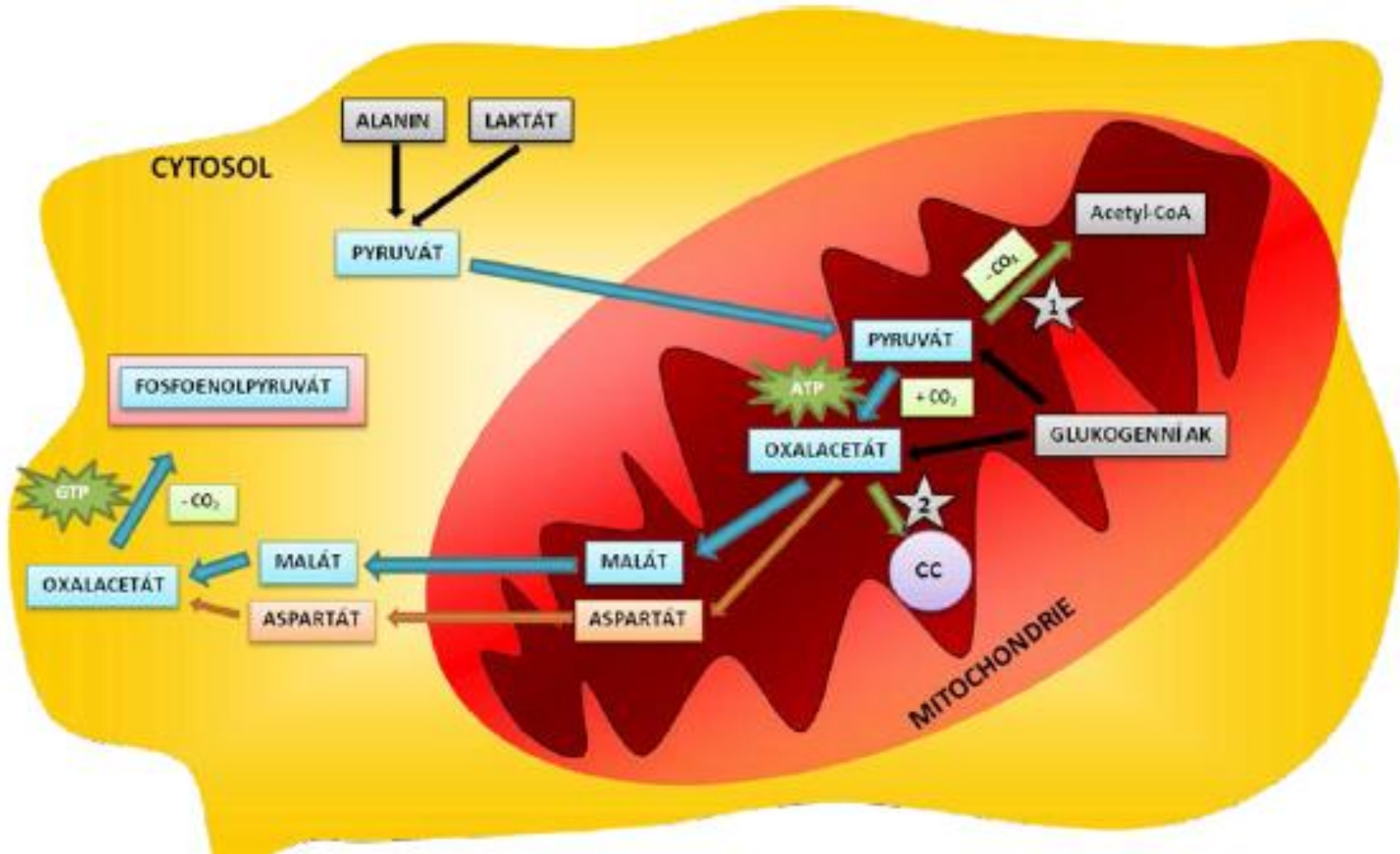
Absence svalové fosforylasy

Zásoby glykogenu nejsou dostupné pro produkci energie

Sval není schopen vykonávat trvalejší práci

Sval je snadno poškozen (myoglobin v krvi)

# Lokalizace jednotlivých dějů vzniku fosfoenolpyruvátu:



NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 95.

# Pentosofosfátová dráha

- **A) Úvod**
- Doposud popisované děje se týkaly metabolismus glukosy, avšak pouze těch jeho částí, při kterých **buňka získávala energii**. Pentosofosfátová dráha je rovněž jednou z **metabolických drah glukosy**, avšak nevede k zisku energie.
- **Probíhá** ve velkém rozsahu v **játrech, tukové tkáni** (až 50% metabolismus glukosy), **erythrocytech** (velmi významný zdroj NADPH+H<sup>+</sup>), **štítné žláze, laktující mléčné žláze** a dalších tkáních. Obecně lze říci, že probíhá v tkáních, v **nichž probíhají redukční syntézy**. V ostatních tkáních jsou využívány jen určité části této dráhy.
- Co se týče buněčné lokalizace, probíhá pentosofosfátová dráha v **cytosolu**.
- **Pentosofosfátová dráha:**
  - je významným **zdrojem NADPH+H<sup>+</sup>**, který je využíván k redukčním syntézám, redukci glutathionu a dále pak oxygenasami se smíšenou funkcí
  - je zdrojem **ribosa-5-fosfátu**, který slouží k **syntéze NK a nukleotidů**
  - umožňuje **zapojení pentos** přijatých potravou do metabolismu (např. přímou přeměnou na nukleotidy, nebo jejich přeměnou na hexosy).
- Jak bylo řečeno v úvodu, **není tato dráha zdrojem energie**, navíc **energii přímo nespotřebává**.
- Můžeme rozlišit dvě části pentosofosfátové dráhy:
  - **oxidační část**, ve které probíhají **nevratné reakce**
  - **regenerační (neoxidační) část**, která se skládá z **vratných reakcí**

# Pentosový cyklus

## Tkáňová lokalizace:

ve velkém rozsahu játra, tuková tkáň (až 50% metab. glukosy), erytrocyty, štítná žláza, laktující mléčná žláza ad.

(obecně tkáně, kde probíhají redukční syntézy)

## Buněčná lokalizace: cytoplasma

---

## Význam pentosového cyklu

- zdroj NADPH (redukční syntézy, oxygenasy se smíšenou funkcí, redukce glutathionu)
- zdroj ribosa-5-P (nukleové kyseliny, nukleotidy)
- zapojení pentos přijatých potravou do metabolismu

**Neslouží k zisku energie**

---

# Dvě části pentosového cyklu

oxidační část

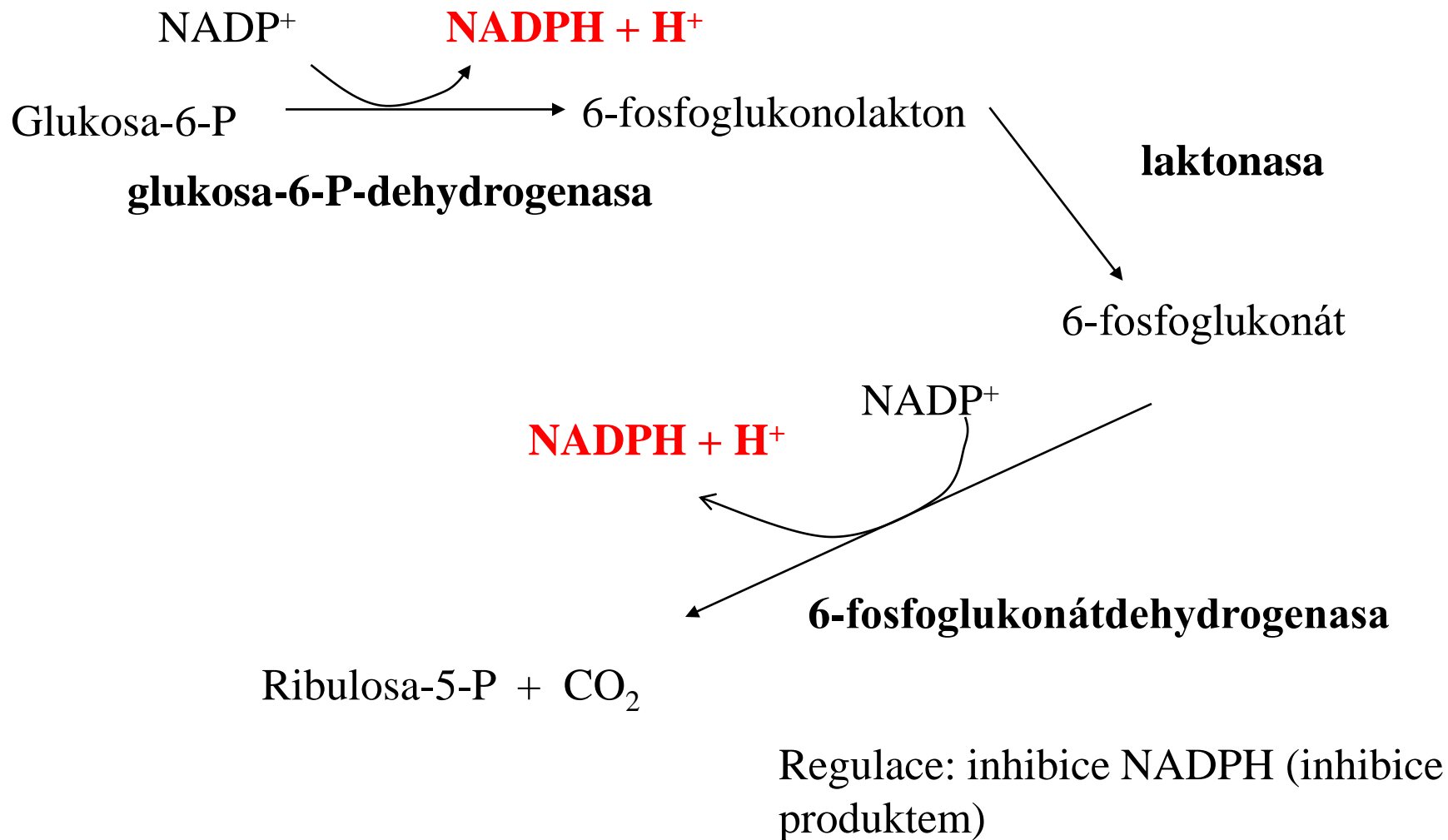
**nevratné reakce**

neoxidační část (regenerační)

**vratné reakce**

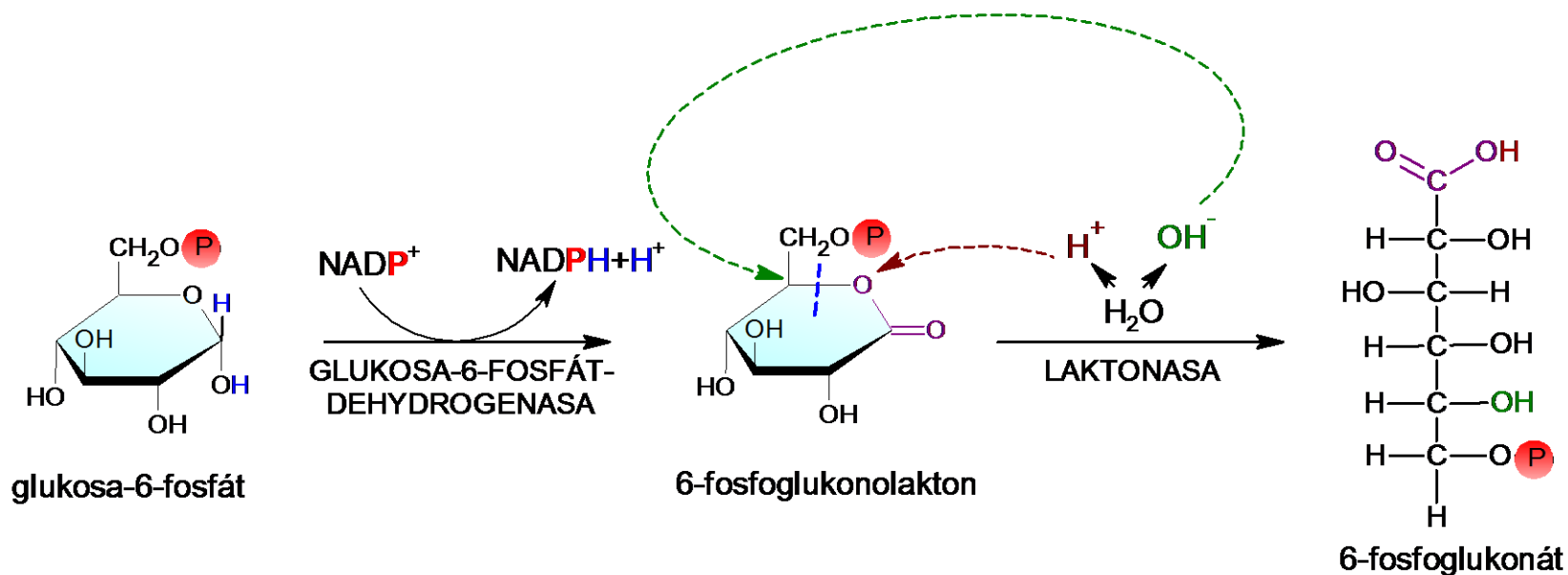


# Oxidační část pentosového cyklu

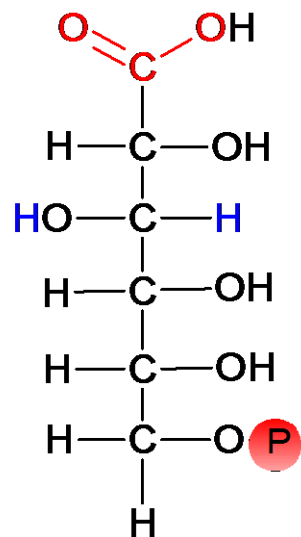


# Oxidační část pentosového cyklu (podrobněji)

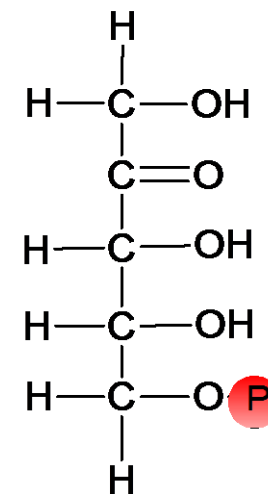
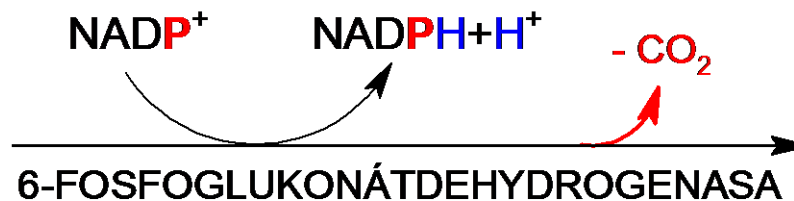
## – vznik 6-fosfoglukonátu



## Oxidační část pentosového cyklu (podrobněji) – přeměna 6-fosfoglukonátu



6-fosfoglukonát



ribulosa-5-fosfát

**Získem oxidační větve pentosového cyklu jsou 2 moly NADPH a pentosa fosfát**

# Regenerační fáze pentosového cyklu

(pokud pentosy nejsou využity pro syntézu nukleotidů)

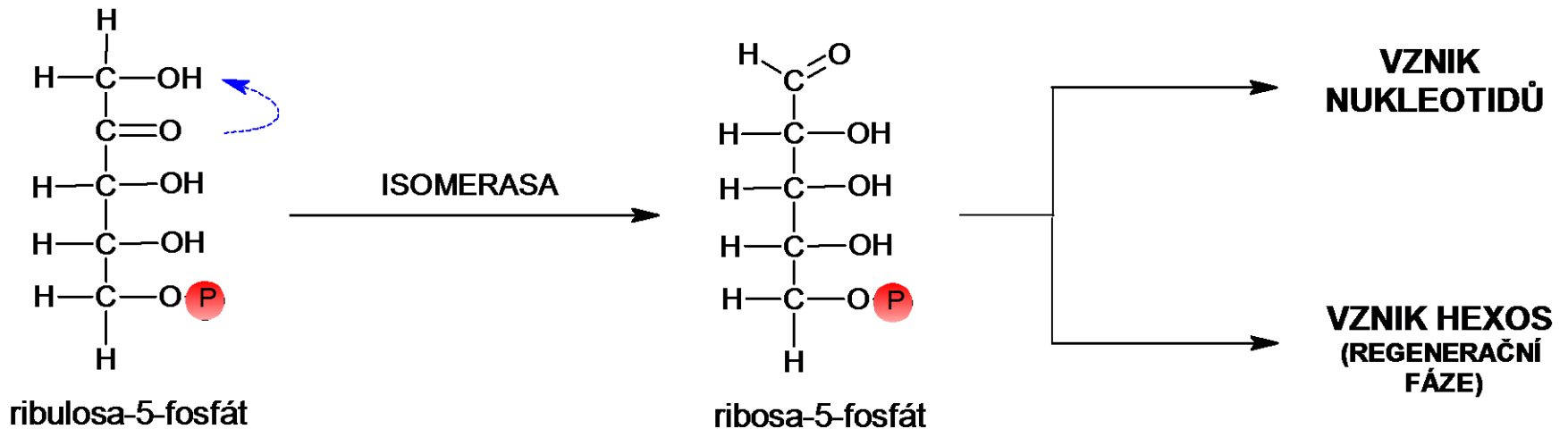
souhrnná rovnice:

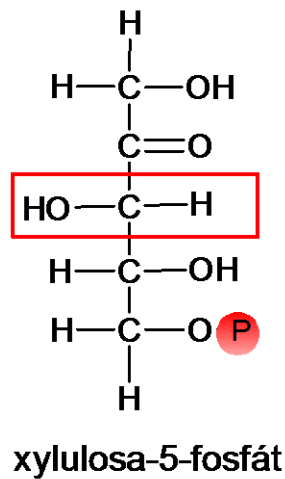
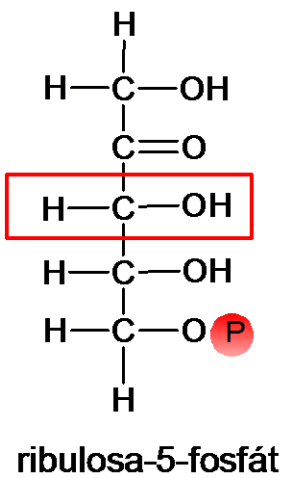


Proč regenerace ?

Některé buňky potřebují mnoho NADPH. Při jeho produkci vzniká velké množství pentos, které buňka nepotřebuje.

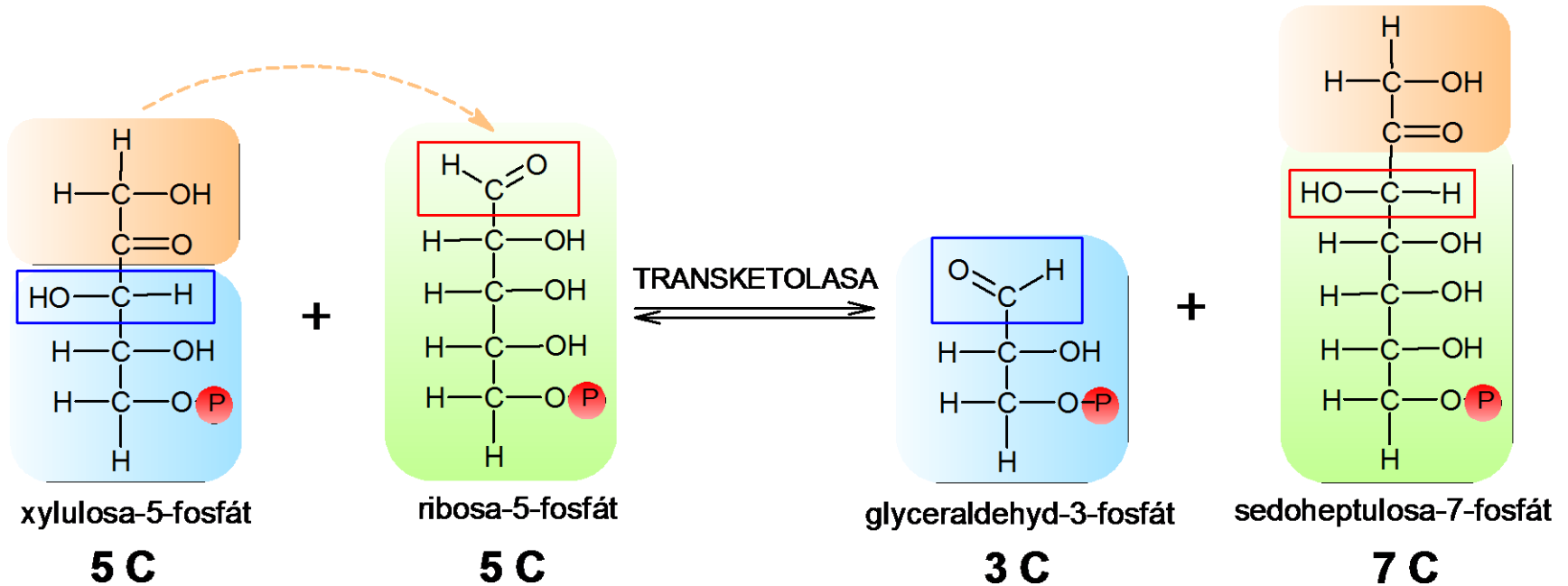
# Enzymy v regenerační fázi pentosového cyklu





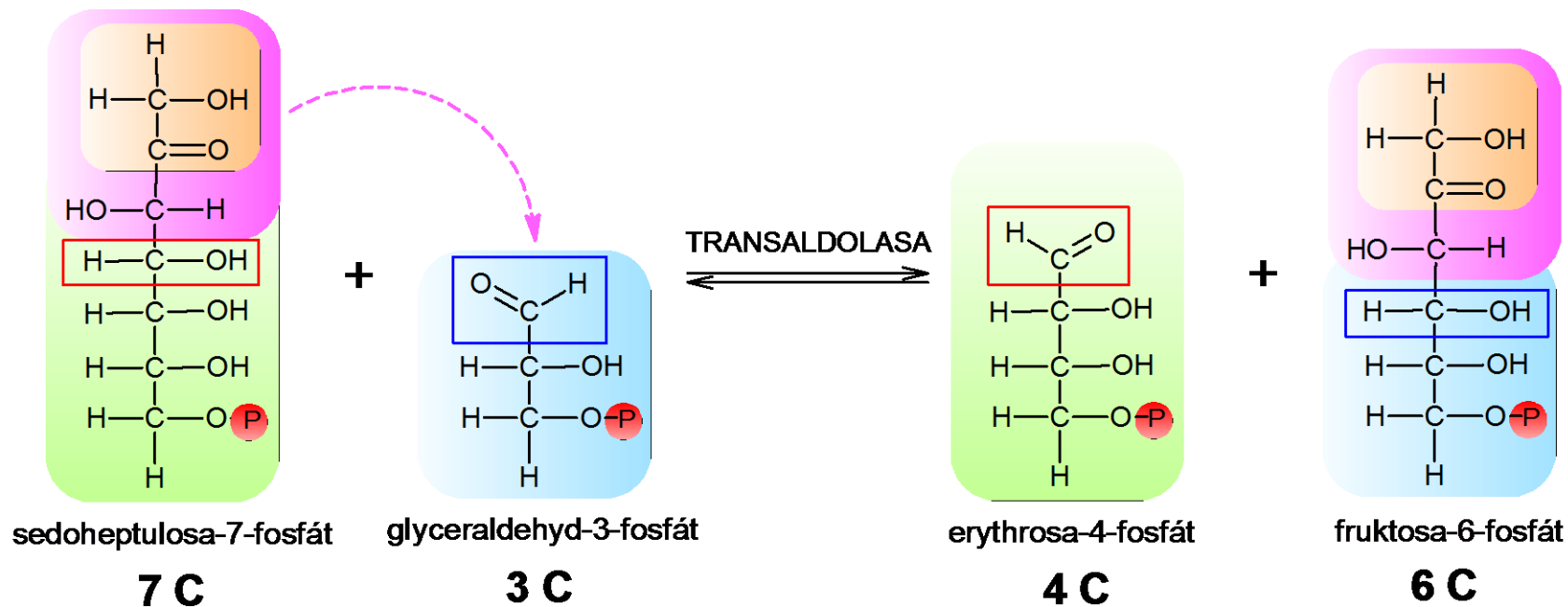
**VZNIK HEXOS  
(REGENERAČNÍ  
FÁZE)**

# Transketolasa - přenáší dvouuhlíkatý zbytek



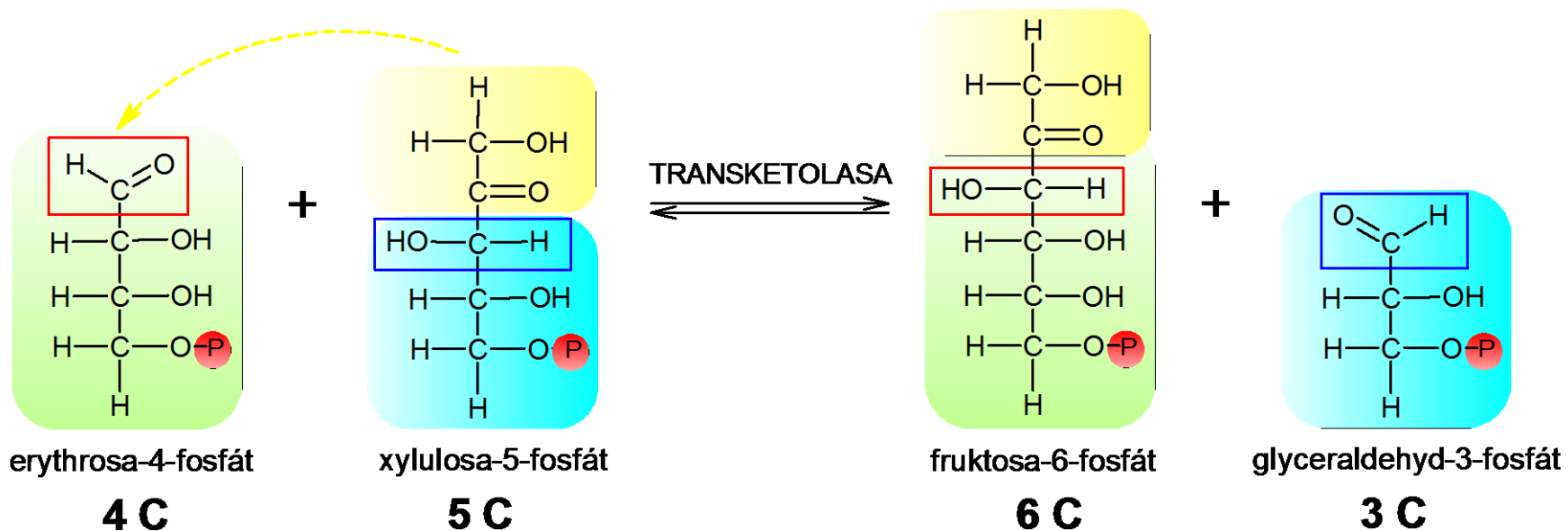
**Kofaktor: thiamindifosfát**

# Transaldolasa - přenáší tříuhlíkatý zbytek

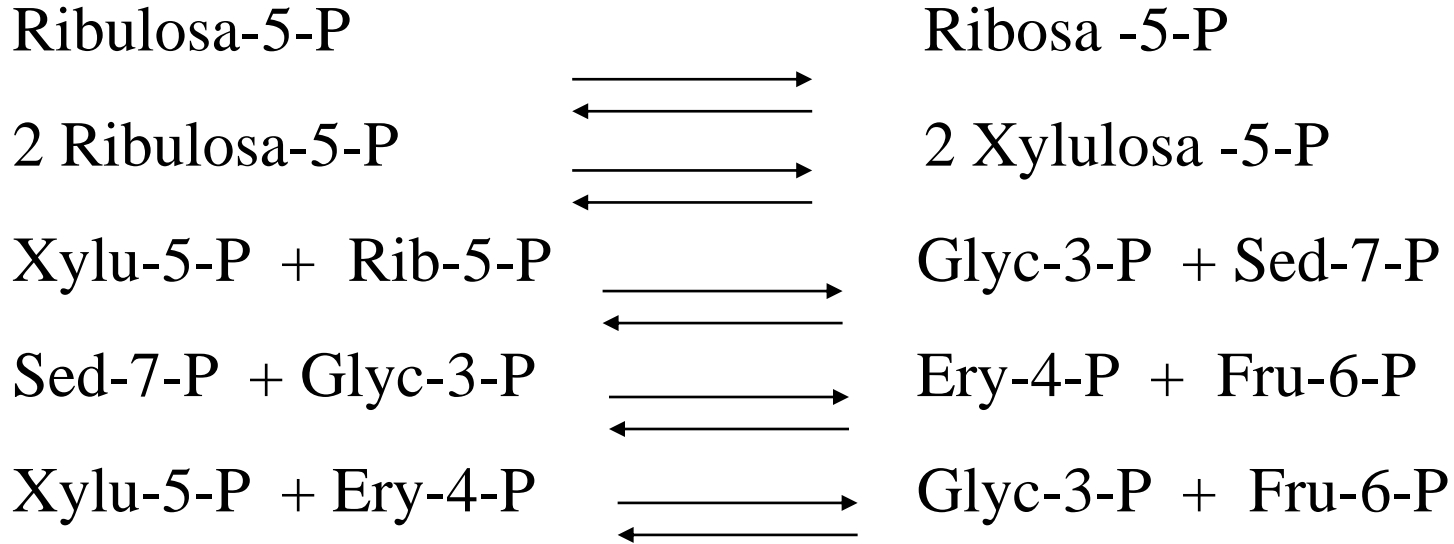




# Transketolasa - přenáší dvouuhlíkatý zbytek



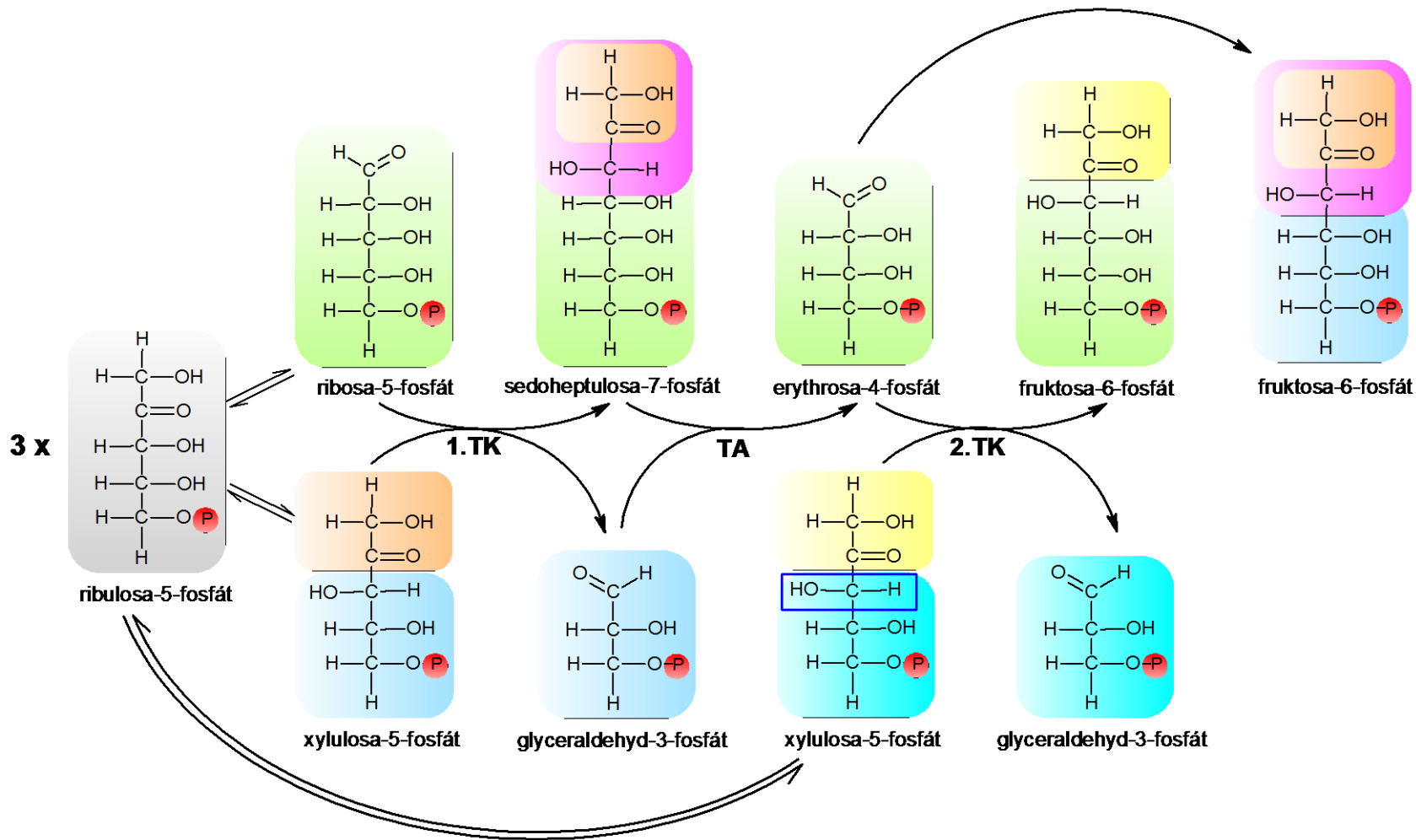
## Souhrnná bilance pentosového cyklu



3 x 5C



3C + 2 x 6C



Ke schématu: 1.TK = 1. transketolasová reakce; TA = transaldolasa; 2.TK = 2. transketolasová reakce

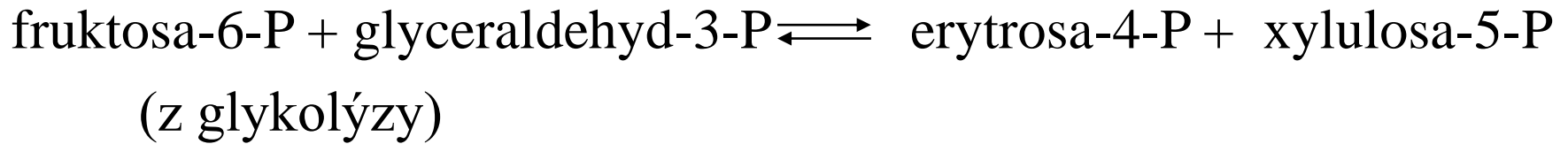
# Tvorba ribosafosfátu z meziproduktů glykolýzy

Reakce regenerační fáze pentosového cyklu jsou vratné.

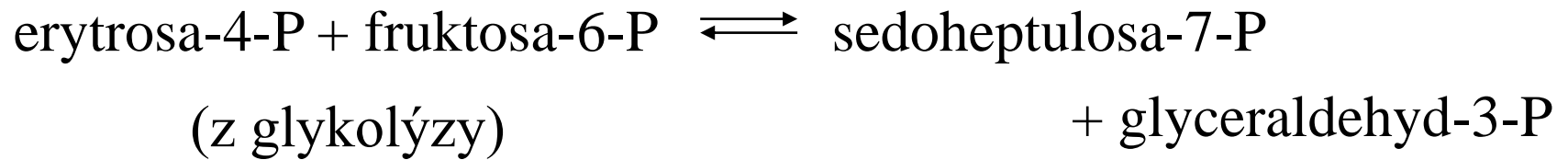
To umožňuje produkovat pentosy v buňce i v situacích, kdy není potřebné NADPH, pouhým zvratem reakcí regenerační fáze, z meziproduktů glykolýzy.



## **Transketolasová reakce v opačném směru**



## **Transaldolasová reakce v opačném směru**



## **Další transketolasová reakce v opačném směru**



## Regulace pentosového cyklu

- rychlost závisí na úvodních nevratných reakcích oxidační fáze
- dostupnost substrátu (NADP<sup>+</sup>), inhibice produktem
- indukce enzymů insulinem

## Potřeby buňky určují směr reakcí pentosového cyklu

Potřeba buňky	Směr dráhy
pouze NADPH	Oxidativní větev produkuje NADPH, regenerační fáze konvertuje pentosy na Glc-6-P
NADPH + ribosa-5-P	Oxidativní větev produkuje NADPH a ribuloso-5-P, isomerasa ji přeměňuje na ribosu
pouze ribosa-5-P	Probíhá konverze fruktosa-6-P a glyceraldehydu-5-P na ribosa-5-P
NADPH a pyruvát	Oxidativní větev produkuje NADPH, regenerační fáze přeměňuje ribulosa-5-P na fruktosa-6-P a glyceraldehyd-3-P, glykolýza produkuje pyruvát

## Reakce vyžadující NADPH

- redukce oxidovaného glutathionu
- monooxygenázové reakce s cytP450
- redukční syntézy:
  - syntéza mastných kyselin
  - elongace mastných kyselin
  - syntéza cholesterolu
  - syntéza nukleotidů



# NADH x NADPH / srovnání

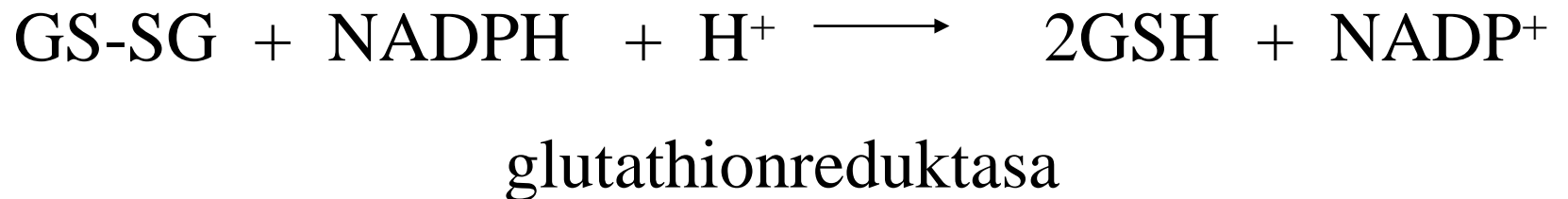
Charakteristika	NADH	NADPH
vznik	převážně při dehydrogenaci substrátů v katabolických dějích	při dehydrogenaci substrátů v reakcích jiných než katabolických
využití	převážně dýchací řetězec*	redukční syntézy a detoxikační reakce V dých. řetězci nemůže být oxidován
Forma převažující v buňce	NAD <sup>+</sup>	NADH

\* Transhydrogenasa v mitochondriální membráně může katalyzovat přenos H z NADH na NADP<sup>+</sup>

# Význam pentosového cyklu pro erythrocyty

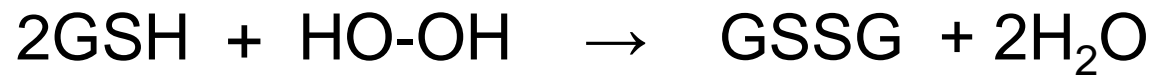
Pentosový cyklus je jediným zdrojem NADPH pro erc

NADPH je potřebný na regeneraci glutathionu



# Oxidovaný glutathion vzniká při odbourávání peroxidu vodíku a organických peroxidů v erytrocytu

glutathionperoxidasa



Hromadění peroxidů v buňce vyvolává hemolýzu

# Deficit glukosa-6-P dehydrogenasy v erytrocytech

vrozená choroba

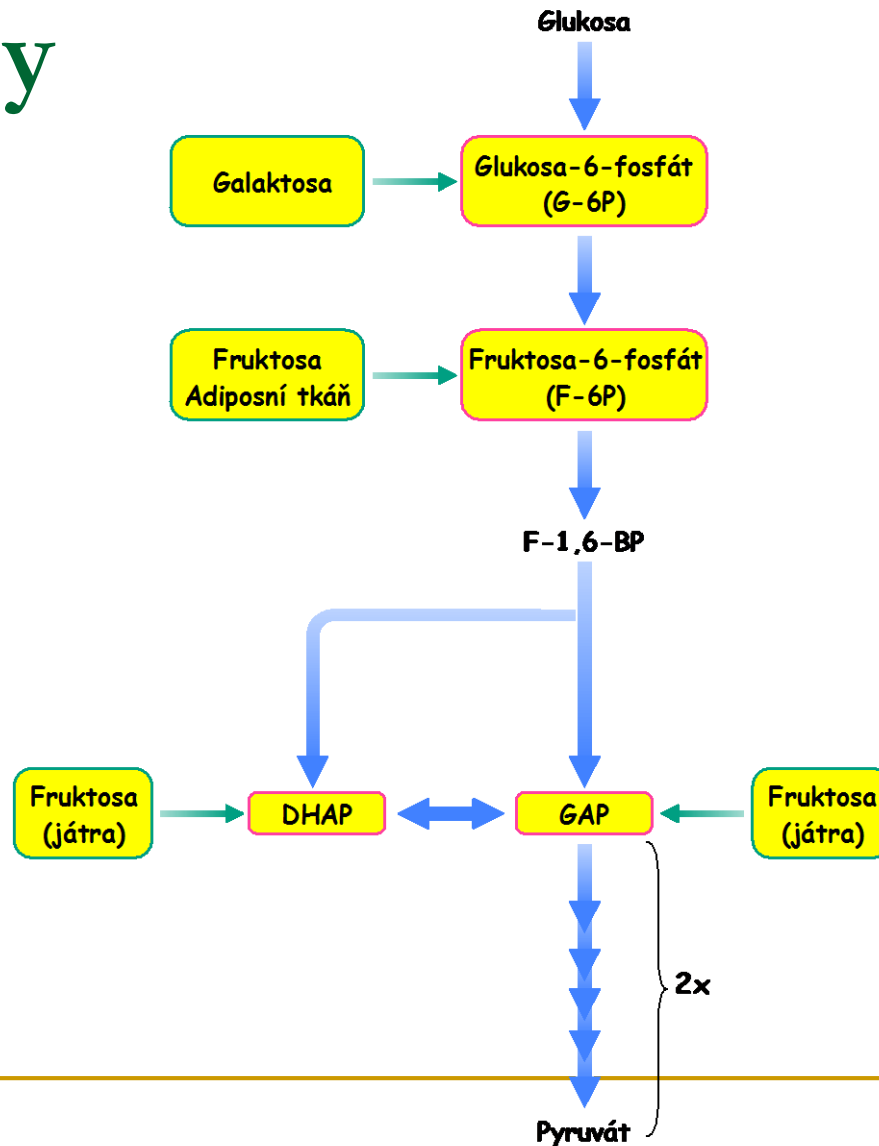
způsobena bodovými mutacemi genu v chromosomu X u některých populací (až 400 různých mutací)

až 200 milionů jedinců

erytrocyty mají nedostatek redukováného glutathionu

choroba je často bezpříznaková a projeví se episodami hemolytické anemie po infekci, při užití některých léků nebo favových bobů (*Vicia fava*)

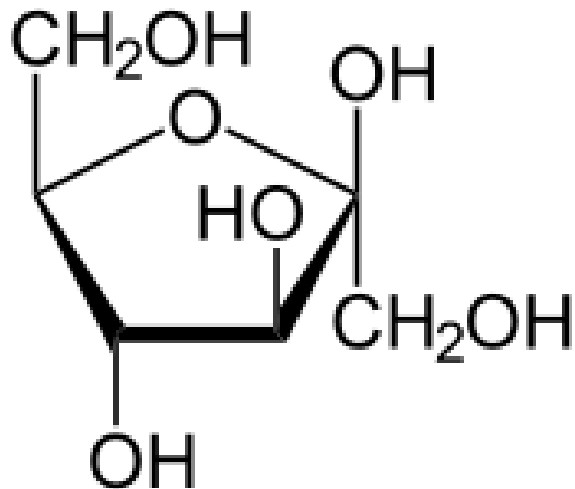
# Vstup galaktosy a fruktosy do glykolýzy



# Metabolismus fruktosy

Zdroj fruktosy: sacharosa z potravy, ovoce, med

Odhadovaný příjem 7 g a více (\*USA až 37 g)



Vstup do buněk: GLUT V

\* Kukuřičný sirup jako sladidlo

Wikipedie: Fruktóza. [online]. 17.4.2014 [cit. 2014-07-18]. Dostupné z:  
<http://cs.wikipedia.org/wiki/Frukt%C3%B3za#mediaviewer/Soubor:Beta-D-Fructofuranose.svg>

## Fruktosa a glukosa - srovnání

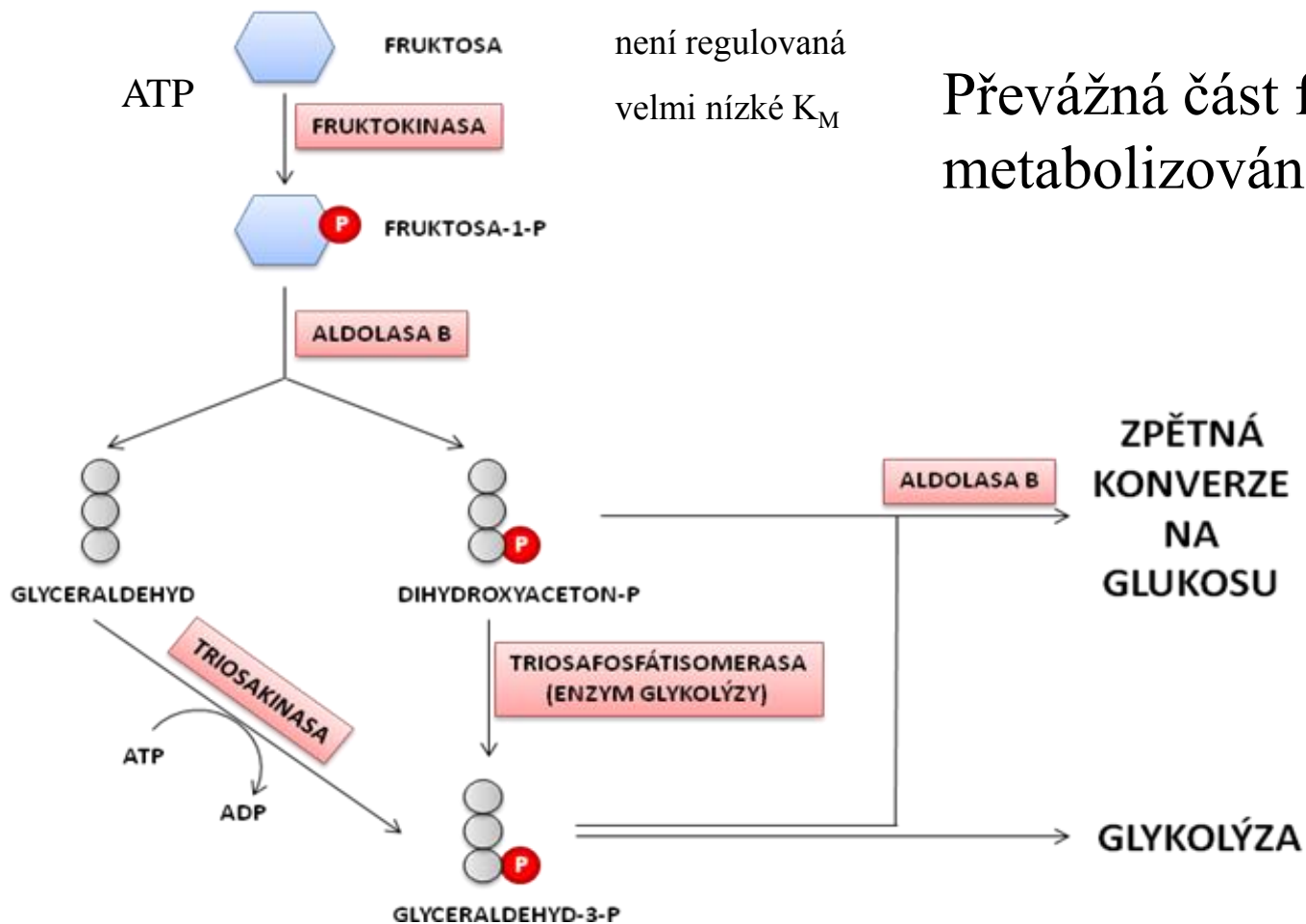
	<b>Glukosa</b>	<b>Fruktosa</b>
Resorpce ve střevě	rychlejší	pomalejší
Metabolismus	pomalejší	rychlejší
Poločas v krvi	43 min	18 min
Místo metabolismu	většina tkání	hlavně játra, ledviny, enterocyty
$K_M$ pro hexokinasu	0,1 mmol/l	3 mmol/l
$K_M$ pro fruktokinasu	-	0,5 mmol/l

## Zásadní rozdíly mezi metabolismem glukosy a fruktosy

- Fruktosa je metabolizována hlavně v **játrech**, enzymem **fruktokinasou**
- Hexokinasu působí jen při vysoké koncentraci fruktosy
- Játra metabolizují rychleji fruktosu než glukosu
- Fruktosa **sama nevyvolává** uvolnění insulinu
- Avšak příjem fruktosy může vyvolat následné zvýšení hladiny insulinu v důsledku přeměny fruktosy na glukosu



# Metabolismus fruktosy



Převážná část fruktosy je metabolizována v játrech

## Aldolasa A a aldolasa B

- jsou isoenzymy (je známa i aldolasa C)
- aldolasa A : glykolýza (štěpení Fru-1,6-bisP)
- aldolasa B: štěpení fruktosa-1-P

glukoneogenese (syntéza Fru-1,6-bisP)

## Fruktokinasa a aldolasa B (játra):

metabolismus obchází regulované enzymy

⇒ rychlé odbourání

😊 fruktosa je rychlý, na insulinu nezávislý zdroj energie

☹️ rychlé odbourávání fruktosy vede k vysokému poměru  $\text{NADH} \gg \text{NAD}^+$ , jako důsledek vzniká laktát

☹️ rychlý metabolismus fruktosy odčerpává  $\text{P}_i \Rightarrow$  klesá tvorba ATP

☹️ vysoký příjem fruktosy vede ke zvýšené tvorbě mastných kyselin a následně ke zvýšení produkce triacylglycerolů

---

Dříve se fruktosa doporučovala diabetikům jako neškodné sladidlo

Současná doporučení:

malá množství fruktosy v ovoci je neškodné

slazení fruktosou nebo jiný vyšší příjem fruktosy (např. formou infuze) – **není doporučeno**

# Poruchy metabolismu fruktosy

## Chybění fruktokinasy

- **esenciální fruktosurie**

Fruktosa se hromadí v krvi a vylučuje do moči

Dieta bez fruktosy

Diagnostika: pozitivní redukční zkouška v moči

průkaz glukosy specifickým testem negativní

## Chybění aldolasy B

- hereditární fruktosová intolerance (autosomálně recesivní choroba)

Fruktosa-1-P se hromadí v buňkách → hypoglykemie

### **Proč hypoglykemie?**

Fru-1-P inhibuje glykogenolýzu a glukoneogenezi

Úprava dietou bez fruktosy a sacharosy

## Pozdní komplikace diabetu

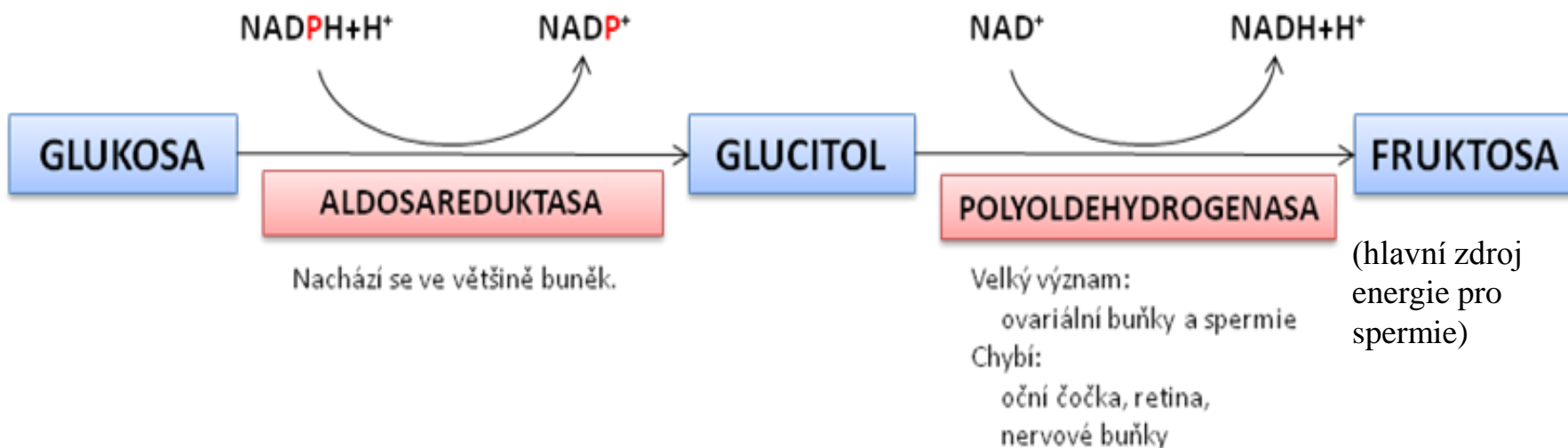
- při diabetické hyperglykémii vstupuje glukosa do buněk, které pro její vstup nevyžadují insulin
- tvoří se D-glucitol, který nemůže z buňky unikat
- aktivita polyoldehydrogenasy v některých buňkách je malá (retina, čočka, nervová b.)
- D-glucitol se hromadí



Zvýšený osmotický tlak vyvolává poruchy buněk (diabetická katarakta, retinopatie, neuropatie)

# Polyolová metabolická dráha

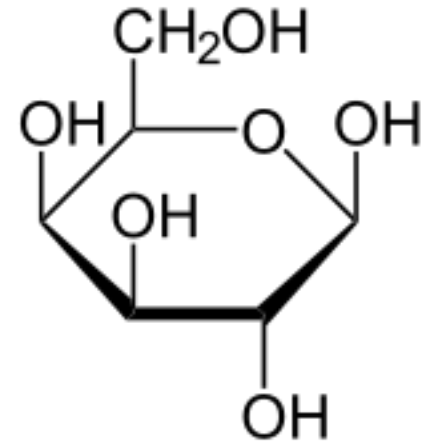
- přeměna glukosy na glucitol a fruktosu





# Metabolismus galaktosy

zdroj: laktosa (mléko\*)



Wikipedie: Galaktóza. [online]. 10.2.2014 [cit. 2014-07-18]. Dostupné z: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Galakt%C3%B3za>

- přeměna v játrech na glukosu

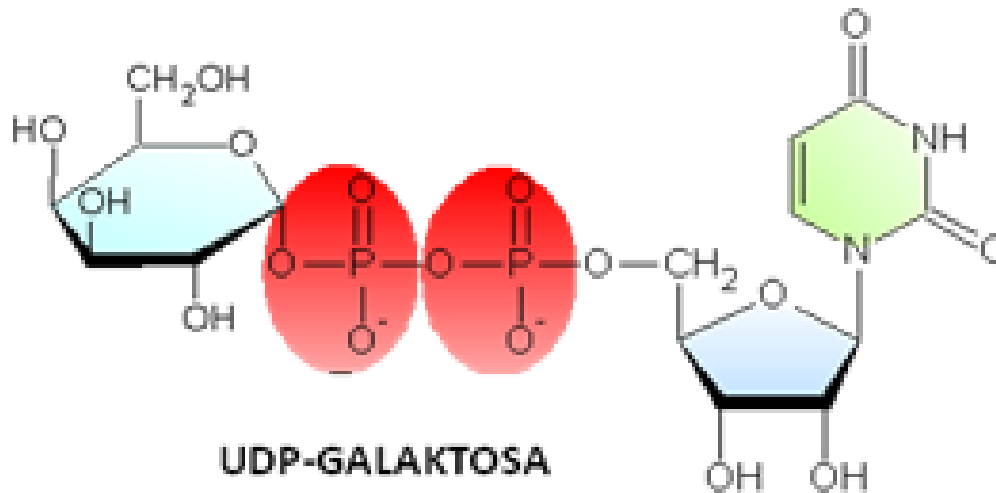
epimerace

aby mohla proběhnout, je třeba galaktosu aktivovat:

**galaktosa-1-P** → **UDP-galaktosa**

\* Ostatní mléčné výrobky (kefíry, tvaroh, sýry) laktosu téměř neobsahují

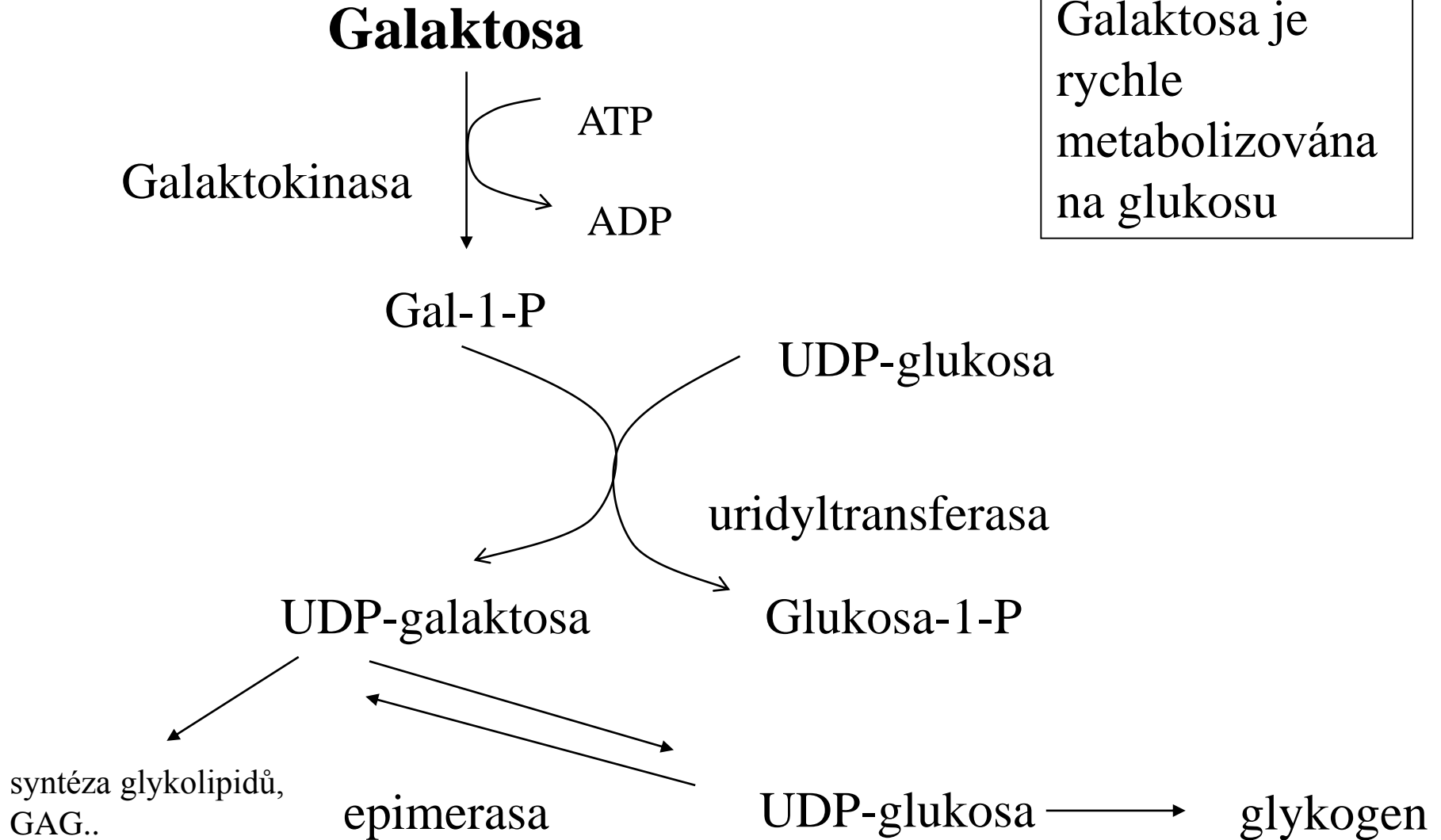
# UDP-galaktosa (aktivní forma galaktosy)



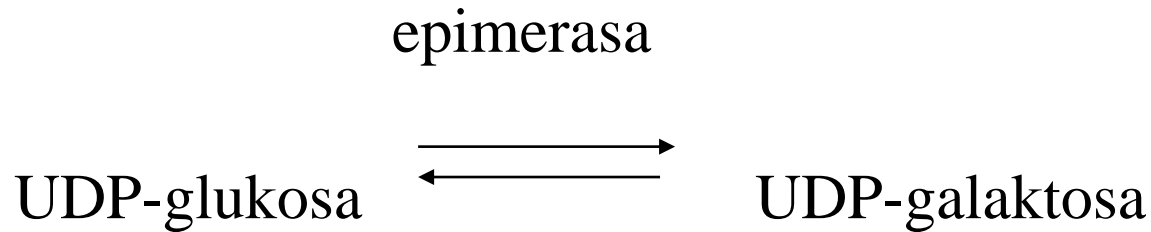
nevzniká přímou reakcí s UTP, nýbrž reakcí s UDP-glukosou

# Metabolismus galaktosy

Galaktosa je rychle metabolizována na glukosu



# Izomerace glukosy na galaktosu



**reakce je vratná, může být využita i k  
produkcí glukosy**

## Význam galaktosy

syntéza laktosy

syntéza glykolipidů, proteoglykanů a glykoproteinů

### **Galaktosemie**

nejčastěji nedostatek uridyltransferasy

akumulace galaktosy a galaktosa-6-P

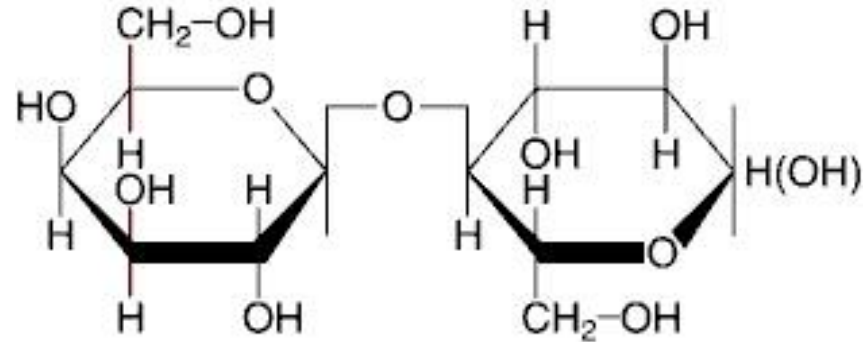
interference s metabolismem fosfátů a glukosy,

nebezpečné pro novorozence

konverze galaktosy na galaktitol v oku - katarakta

# Biosyntéza laktosy

specifická pro mléčnou žlázu



Lecyklopædia: Laktosa. [online]. [cit. 2014-07-18]. Dostupné z:  
<http://leccos.com/index.php/clanky/laktosa>

UDP-galaktosa

glukosa

Laktosasyntasa

Laktosa (galaktosyl-1,4-glukosa)

Laktosasyntasa je komplex dvou proteinů:

- galaktosyltransferasa (přítomná v mnoha tkáních)
- $\alpha$ -laktalbumin (přítomný v mléčné žláze jen při laktaci, syntéza je stimulována prolaktinem)

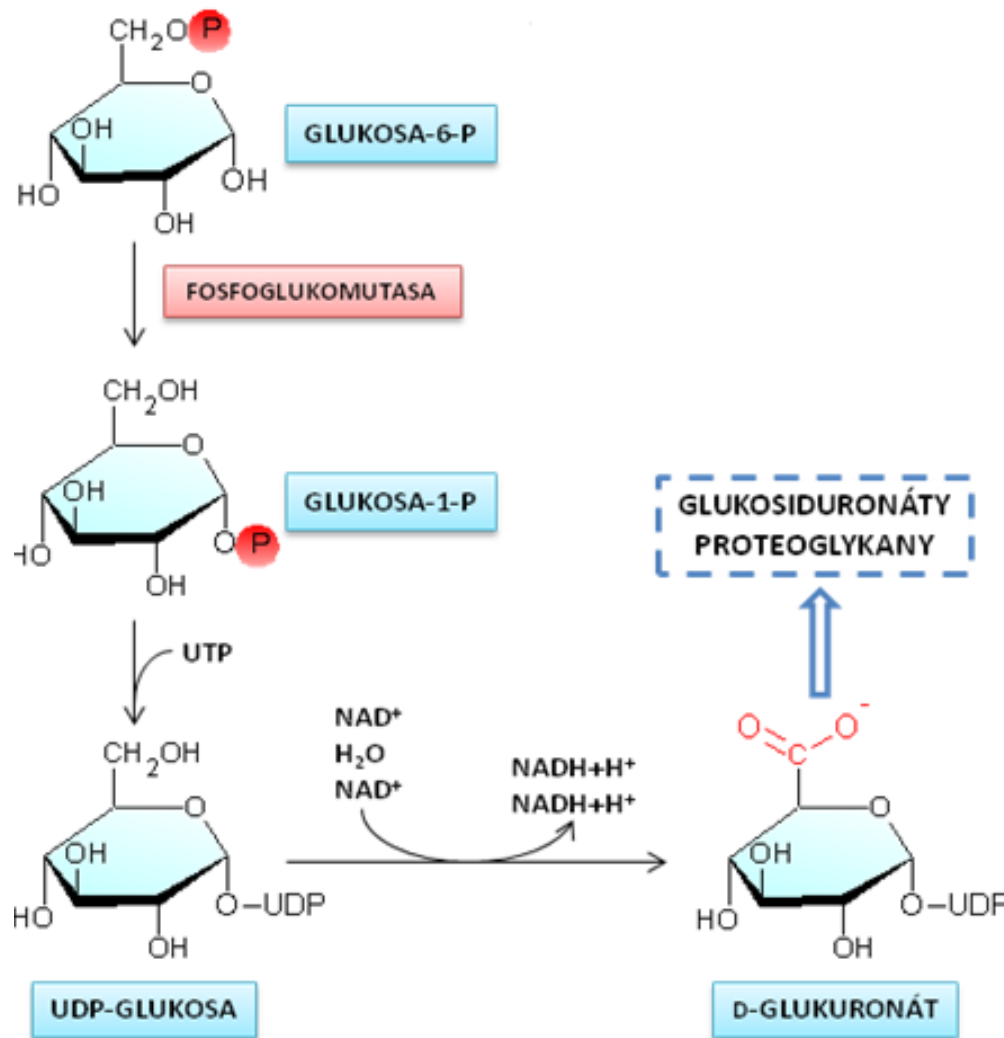
---

## Metabolismus galaktosy v jiných buňkách

**jen galaktosyltransferasa** (za nepřítomnosti laktalbuminu)

- přenáší galaktosu z UDP na N-acetylglukosamin
- syntetizuje N-acetylaktosamin
- ten je komponentou glykoproteinů

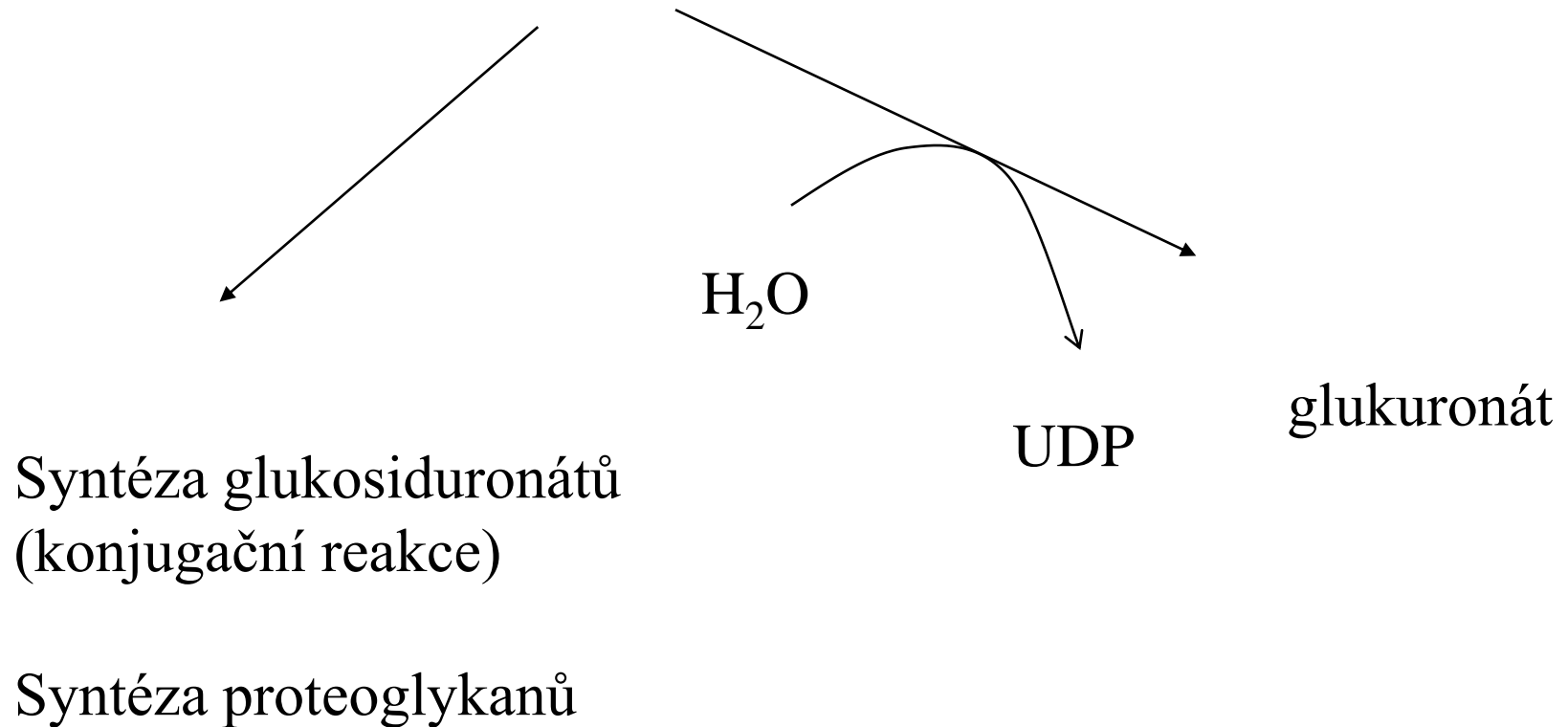
# Biosyntéza UDP-glukuronátu



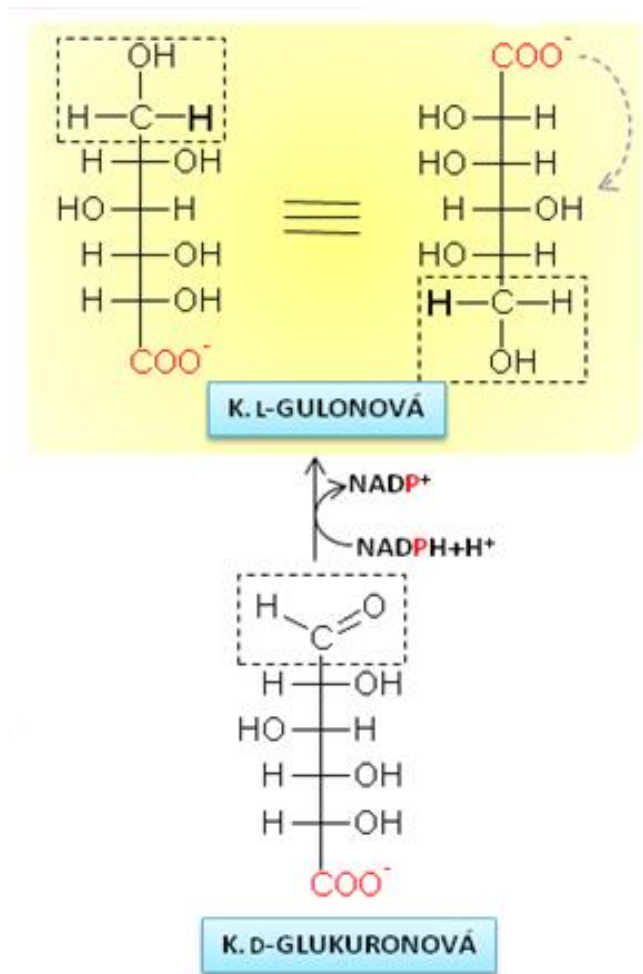
NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 122.



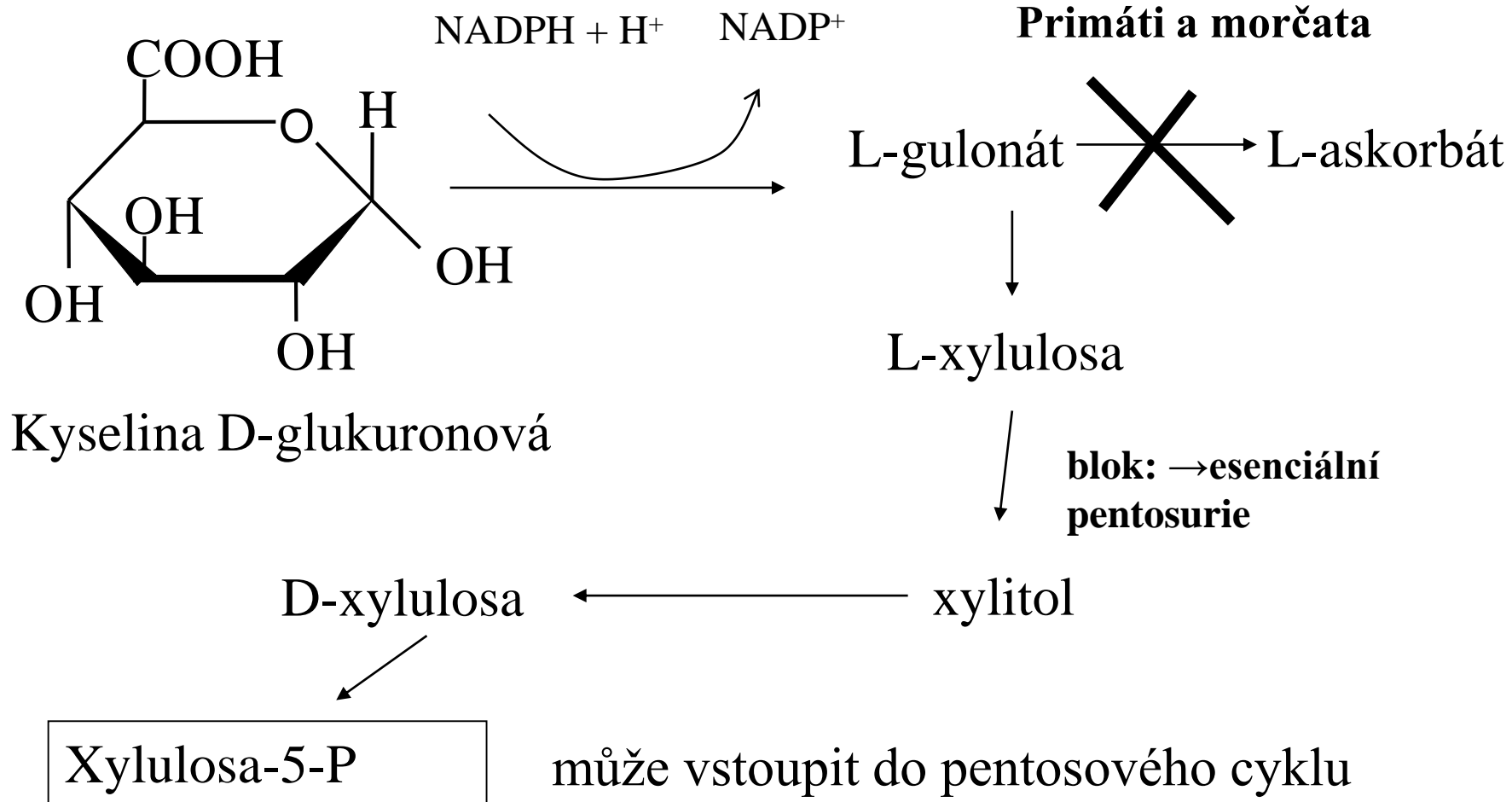
# Využití UDPGlcUA



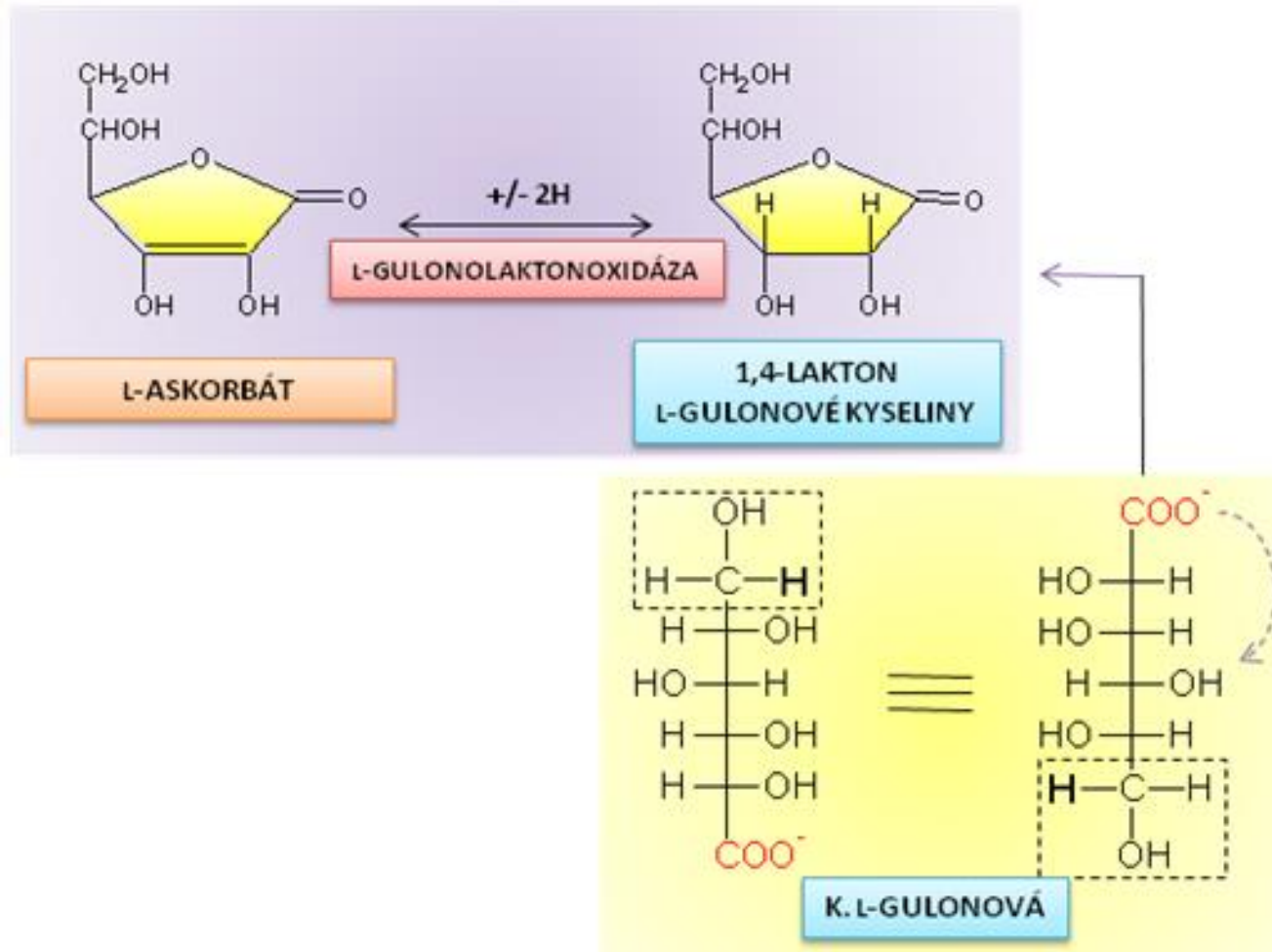
# Odbourání D-glukuronové kyseliny



# Odbourání D-glukuronové kyseliny



# Syntéza L-askorbátu



# L-gulonolaktonoxidáza

je neaktivní u primátů, a tedy i u člověka, ale též u ryb a ptáků.  
Aktivní u většiny obratlovců

Je to výsledek ztrátové mutace (vlivem volných radikálů či virové infekce?) u předchůdce podřádu *Anthropoidea* asi před 25 milióny lety

A co morče?

Genom morčete obsahuje jiné pozůstatky genu pro gulonolaktonoxidázu. Fungovat tento gen přestal přibližně před 20 miliony let – morče tedy přišlo k své závislosti na vitamínu C jindy a jinak než my.

Kyselinu askorbovou potřebují i rostliny.

# Historie vitamínu C

- 1754 – James Lind vydal knihu *A Treatise on Scurvy*, v níž navrhl citrony jako prevenci proti kurdějím.
- 1761 – Východoindická společnost doporučila používat na svých lodích citrony a pomeranče.
- 1795 – Bylo zavedeno preventivní podávání citronové šťávy na lodích anglického válečného námořnictva
- 1911 – Kazimir Funk přišel s hypotézou, že příčinou některých závažných chorob může být nedostatek určitých nezbytných stopových látek – vitamínů – ve výživě. Prvními nemocemi, jejichž příčina byla hledána v avitaminóze, byly xeroftalmie (šeroslepost), beri-beri a kurděje; hypotetické vitamíny byly označeny A, B a C.
- 1928 – Albert von Szent-Györgyi izoloval kyselinu askorbovou z papriky (Nobelovu cenu za to dostal r. 1937.)
- 1933 – Tadeus Reichstein vyřešil chemickou syntézu kyseliny L-askorbové
- 1957 – J. J. Burns objasnil biochemickou příčinu, proč člověk, opice a morče (na rozdíl od řady jiných obratlovců) nejsou schopni syntetizovat vitamin C.

Dle VESMÍR 80, září 2001 **497**

# Kyselina askorbová je významný antioxidant

- Nejvyšší koncentrace polymorfonukleáry, nadledviny, také v oční čočce.
- Kyselina askorbová je důležitou složkou mnoha oxidačně-redukčních reakcí
- Redox potenciál +0,08 V, může oxidovat O<sub>2</sub>, cytochromy a,c ad.
- V některých funkcích ji mohou nahradit jiné antioxidanty, v jiných je patrně nezastupitelná.
- Je nezbytným kofaktorem při syntéze kolagenu (hydroxylace prolinu)
- Bez této posttranslační modifikace jsou molekuly kolagenu nestabilní a nejsou schopny vytvářet správné vyšší struktury. Nedostatek vitamínu C se tak projeví na kvalitě všech tkání – postiženy jsou bazální membrány, stěny cév, vazy, kosti aj.