

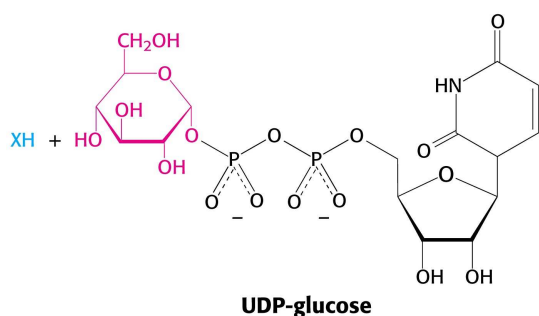
## METABOLISMUS MONOSACHARIDŮ

Metabolismus monosacharidů (zejména jejich katabolismus) je prakticky metabolismem glukosy. Ostatní monosacharidy z ní v případě potřeby vznikají, nebo jsou na ni několika reakcemi převedeny.

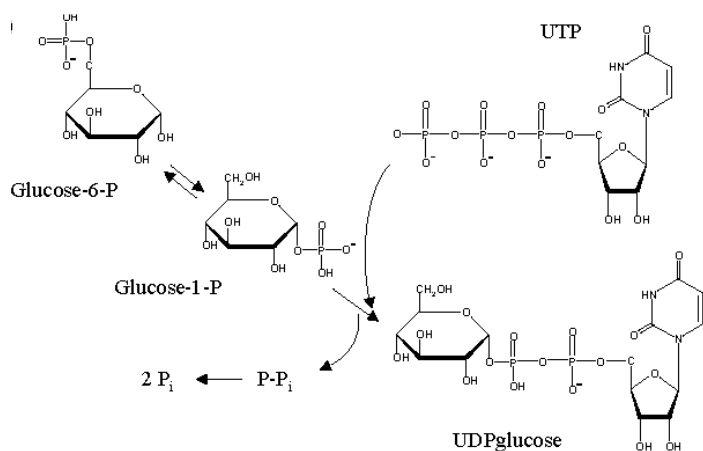
### Interkonverze monosacharidů.

Monosacharidy mohou přecházet jeden v druhý několika typy přeměn. Hlavními jsou epimerace, kdy se mění konfigurace na některém uhlíku a izomerizace za přeměny aldosy v ketosu a naopak. Poslední reakce bude prezentována dále (např. u **glykolýzy**), z epimeračních reakcí zde uvedeme vratnou přeměnu glukosy na galaktosu a naopak. Reakce spočívá v obrácení konfigurace na C4 a slouží jednak k produkci galaktosy potřebné např. k syntéze laktosy (u savců) nebo po derivatizacích k syntéze strukturních polysacharidů. Je katalysována enzymem 4-epimerázou (starší název galaktowaldenáza - Paula Walden r. 1896 popsal tento typ - Waldenův zvrát).

Reakce probíhá s aktivovanými substráty, tj. glukosa a galaktosa jsou převedeny na UDP-deriváty.

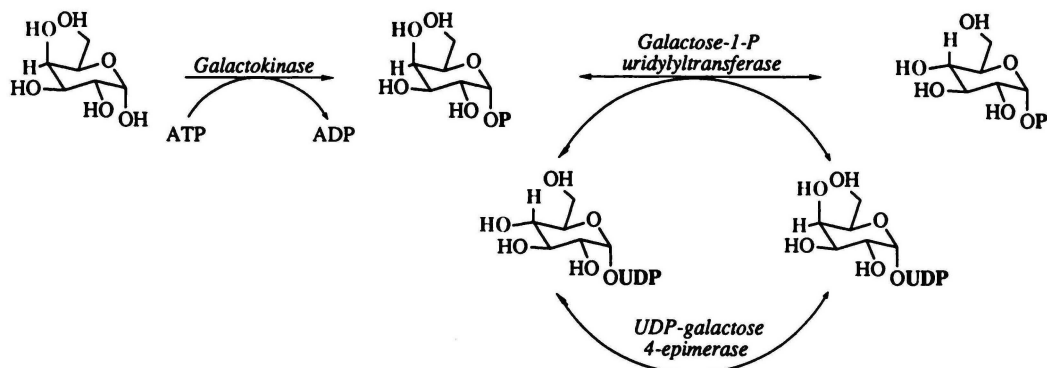


**Vzorec UDP-glukosy (aktivní glukosa), XH je obecně akceptor glukosového zbytku (červeně)**



**Vznik UDP-glukosy, analogicky vznikají i další UDP-monosacharidy (např. UDP-galaktosa)**

Vlastní přeměna je uvedena na následujícím schématu:



Galaktosa je nejprve aktivována na konto ATP, vzniká Gal-1-P, reakcí s UDP-glukosou vzniká UDP-galaktosa a glukosa, UDP-galaktosa podléhá 4-epimerázové reakci a mění se na UDP-glukosu. Reakce probíhající v tomto směru umožňuje využití laktosy z mléka. V opačném směru probíhá při laktaci a umožňuje tvorbu laktosy jako součásti mléka.

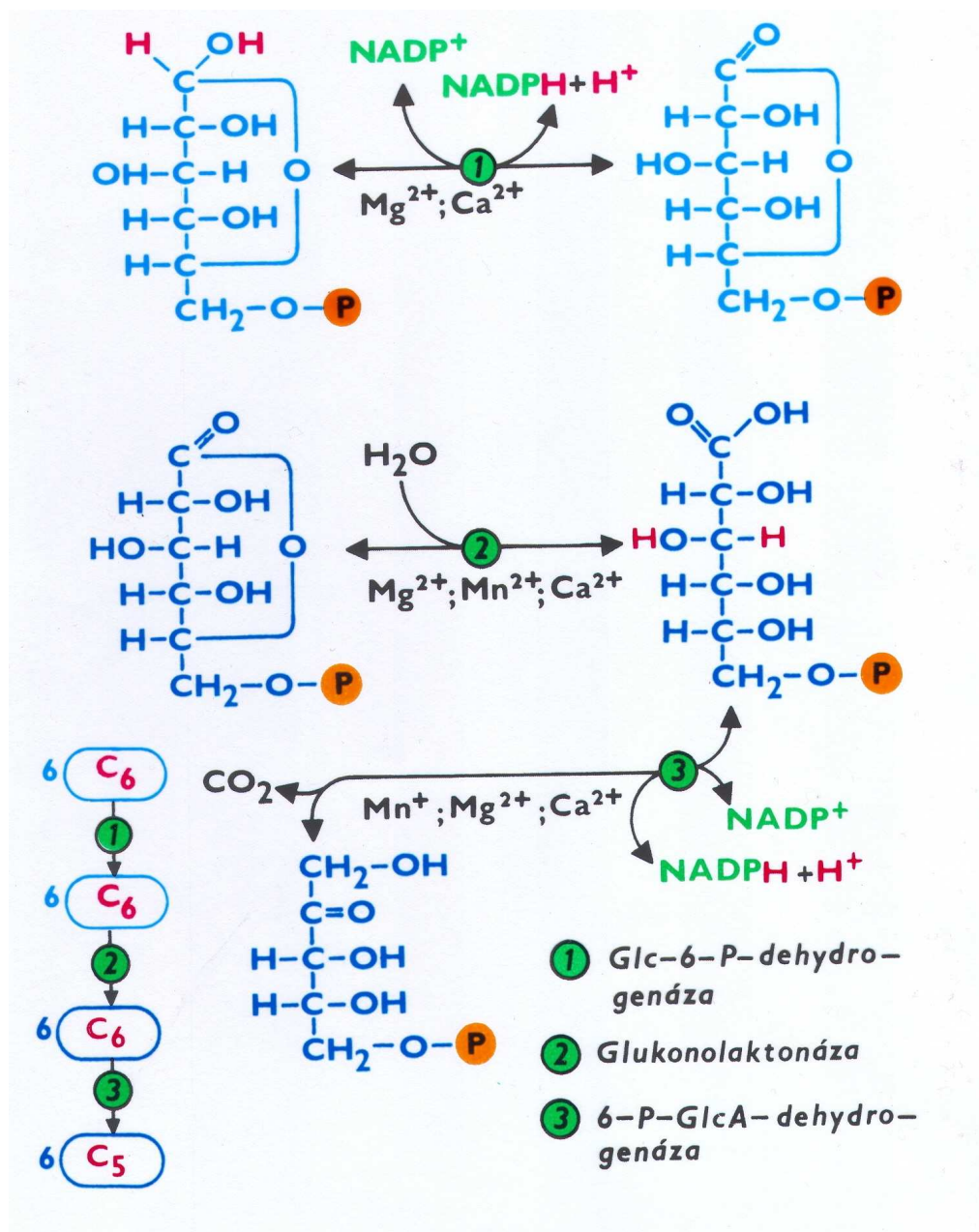
*Genetická porucha spočívající v chybějící 4-epimeráze způsobuje galaktosémii, u takto postižených jedinců je třeba upravit dietu vyloučením galaktosy (laktosy) z potravy.*

Další možnosti interkonverze monosacharidů je změna počtu uhlíků v monosacharidu spočívající v přenosu 2- a 3-uhlíkatých štěpů z jednoho monosacharidu na druhý. Přenos C2-štěpu nazýváme transketolací (enzymy transketolázy), přenos C3-štěpu transaldolací (enzymy transaldolázy; u glykolýzy si povšimneme enzymu aldolázy štěpícího hexosu na 2 triosy).

Obečními zásadami v mechanismu těchto pochodů je, že donorem štěpu je vždy ketosa (z ní vzniká aldosa o 2 či 3 uhlíky kratší), akceptorem je pak aldosa (produktem je ketosa o 2 či 3 uhlíky delší).

Konkrétně se s těmito pochody setkáme v metabolické dráze zvané pentosový cyklus (viz níže). Tam si také budeme ilustrovat možnost změny počtu uhlíků o 1 kombinací 2- a 3-uhlíkového přenosu.

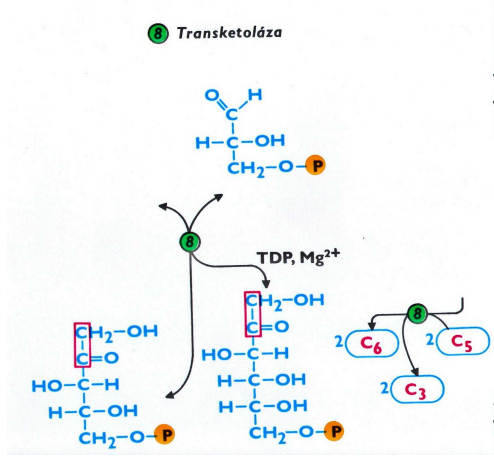
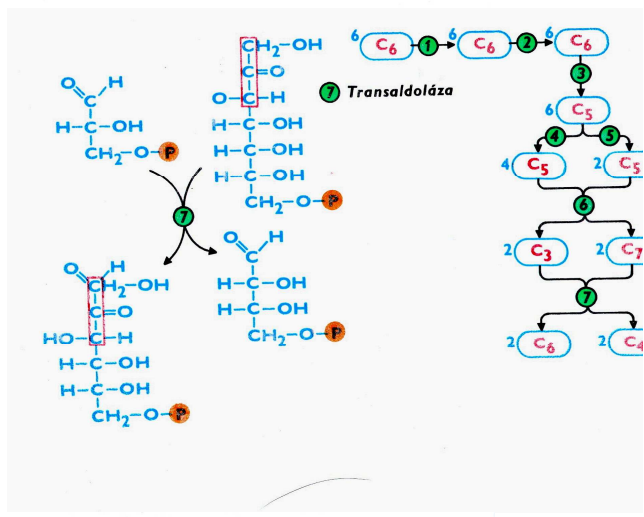
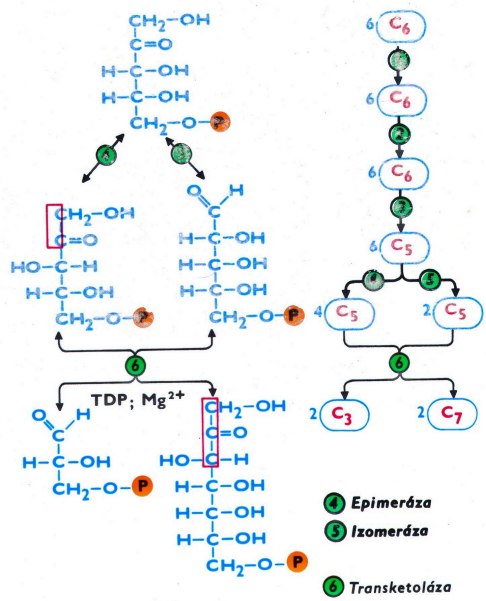
Zmenšení počtu uhlíků v monosacharidu o 1 se také dosáhne oxidačním odbouráním (dekarboxylací). Tento pochod nazývaný též přímá oxidace glukosy, je znázorněn na následujícím schématu. Výchozím metabolitem je glukosa-6-fosfát, která je dehydrogenována na 6-fosfoglukonolakton, ten poskytuje hydrolytickým otevřením kruhu 6-fosfoglukonát. Ten je dále oxidován na 3-oxo-6-fosfoglukonát, produkt však okamžitě dekarboxyluje na ribulosa-5-fosfát (Ru5-P). Důležitým faktem je, že koenzymem obou dehydrogenáz je  $\text{NADP}^+$ . To napovídá, že smysl této dráhy není katabolický a nevede primárně k získání energie. Produkovaný NADPH slouží jako donor redukčních ekvivalentů při různých metabolických pochodech, především syntézách (z nich syntéza mastných kyselin ho spotřebuje kolem 40%). Za zmínku stojí uvést podobnou reakci u mikroorganismů, plísní a hub. Substrátem je glukosa, akceptorem elektronů kyslík a vedle glukonolaktonu vzniká  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Má praktický význam např. při stanovení glukosy a produkci kys. glukonové.



### Reakční schéma přímé oxidace glukosy, vlevo dole redukováný přehled změn počtu C.

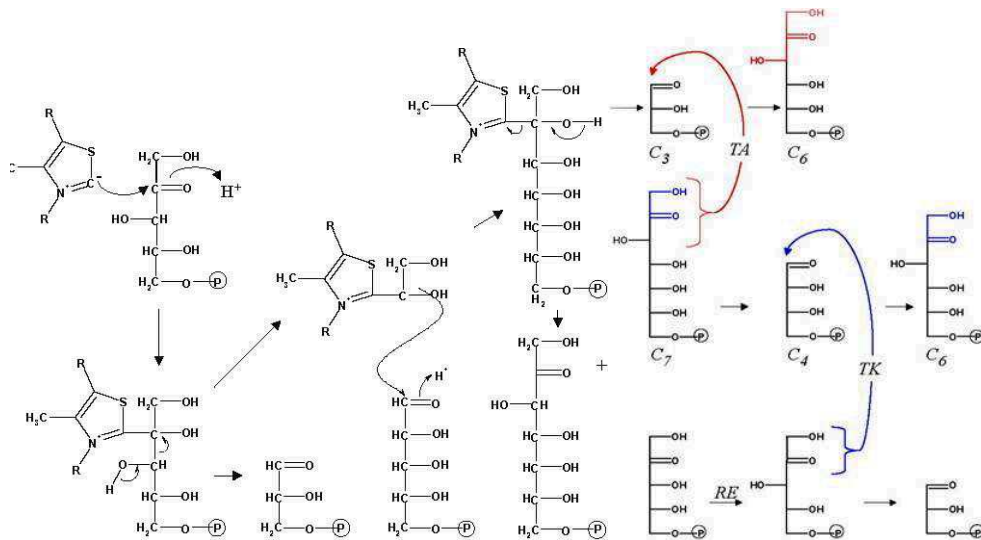
Dalším produktem tohoto pochodu je pentosa Rul-5-P. Z ní se působením isomerázy získává ribosa-5-fosfát (Rib-5-P) potřebný pro syntézu nukleotidů. Z obou těchto produktů však organismus potřebuje podstatně více NADPH, Rul-5-P tak vzniká v nadbytku. Tato disproporce se vyřeší přeměnou Rul-5-P na hexosy, které mají na rozdíl od pentos podstatně více možností využití v metabolismu (vč. uložení do zásobních látek).

Přeměna pentos na hexosy, tj. zvětšení počtu C v monosacharidu probíhá kombinací transaldolázových a transketolázových přenosů (viz výše). Tento tzv. **pentosový cyklus** navazuje na přímou oxidaci glukosy (někdy bývají oba spojovány pod tento název). Sled reakcí je následující (číslování enzymů je pokračováním schematu přímé oxidace glukosy):



Povšimněme si 3-epimerace a isomerace Rul-5-P (donor i akceptor C2 štěpu musí mít příslušnou formu – Xul-5-P a Rib-5-P). Sumárně lze spočítat, že do cyklu vstoupí 6 pentos a získá se 5 hexos, obojí představují celkem 30 uhlíků.

V obráceném směru probíhá tento pochod u fotosyntézy, kde je potřeba přeměnit hexosu Fru-1,6-bisP na pentosu Rul-1,5-bisP.



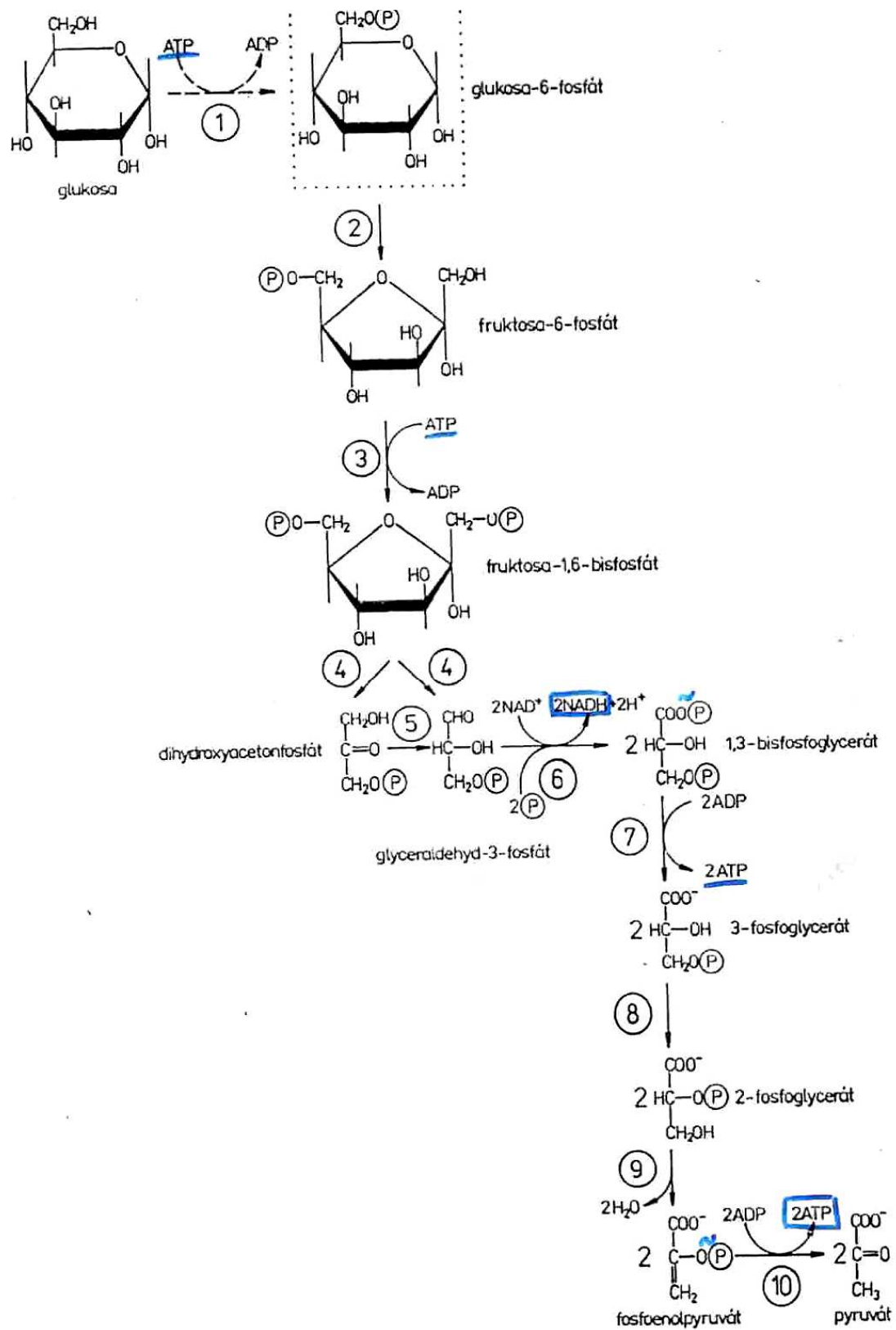
**Reakční schéma pentosového cyklu s účastí koenzymu TPP v první transketolaci.**

## Glykolýza

Glykolýza je kvantitativně nejvýznamnějším pochodem metabolismu monosacharidů. Je to významný katabolický proces sloužící k získávání energie ze sacharidových zásob. Reakční schéma glykolýzy se obvykle dělí na 2 etapy:

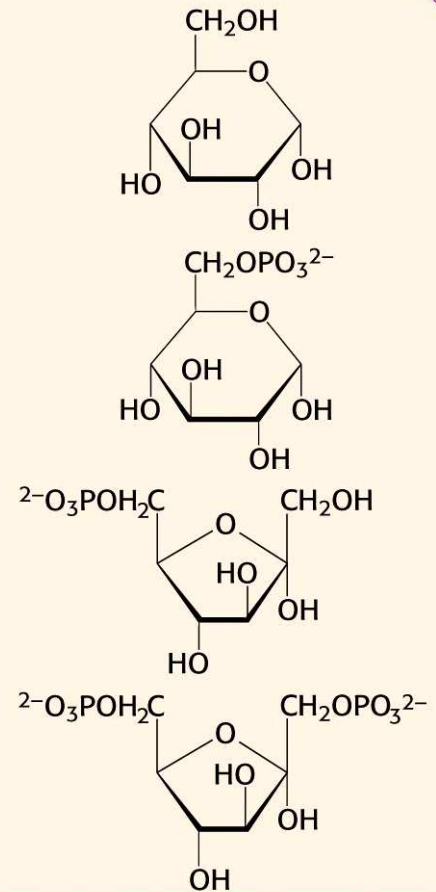
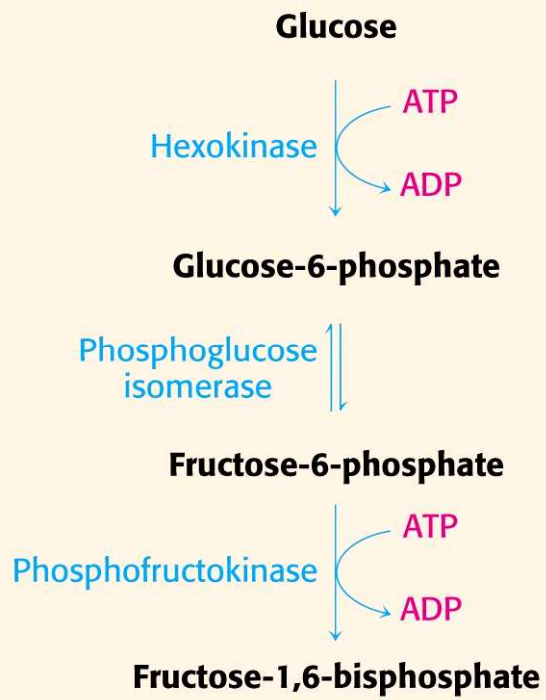
1. Tvorba fosforečných esterů hexos (zde se energie investuje pro dosažení větší efektivity reakcí)
2. Vznik triosafosfátů a jejich přeměny (doprovázeny uvolňováním energie a vznikem ATP) na koncové metabolity (podle podmínek pyruvát, laktát nebo etanol).

Sled glykolytických reakcí je dokumentován na přehledně na následujícím obrázku, detailnější rozpis jednotlivých kroků je uveden dále.



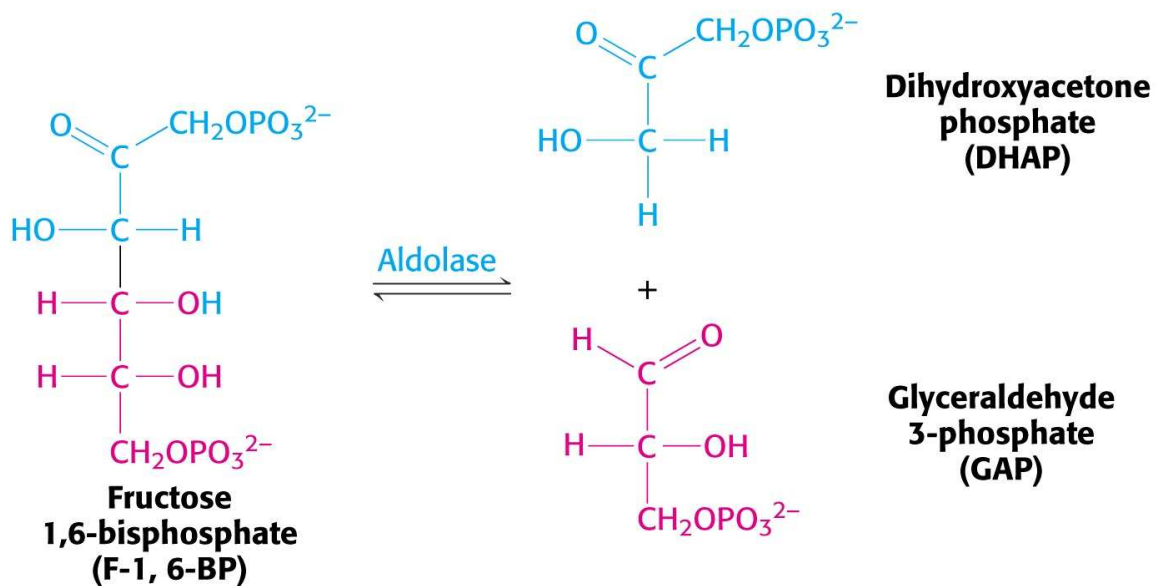
**Celkové schéma glykolýzy, základní sled přeměny glukosy na pyruvát**

## Stage 1

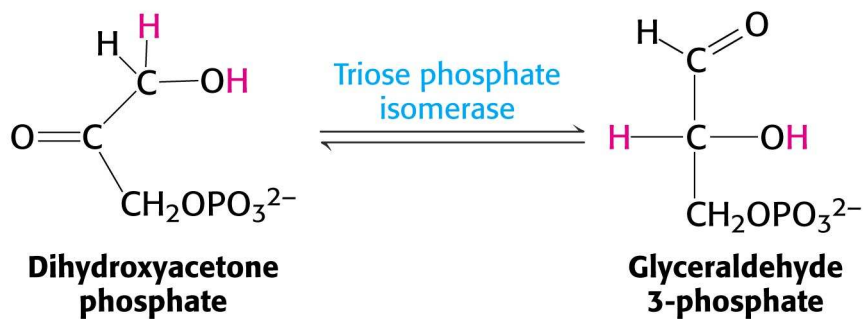


### 1. etapa glykolýzy, tvorba fosforečných esterů hexos



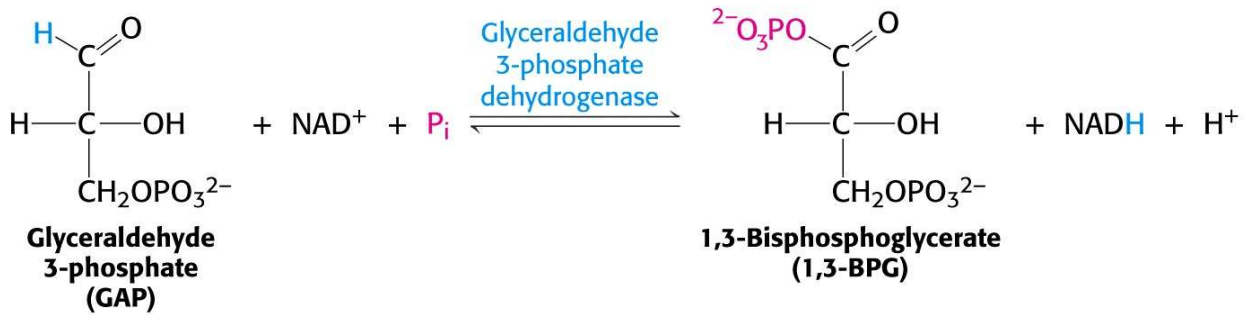


Počátek 2. etapy – vznik triosafosfátů

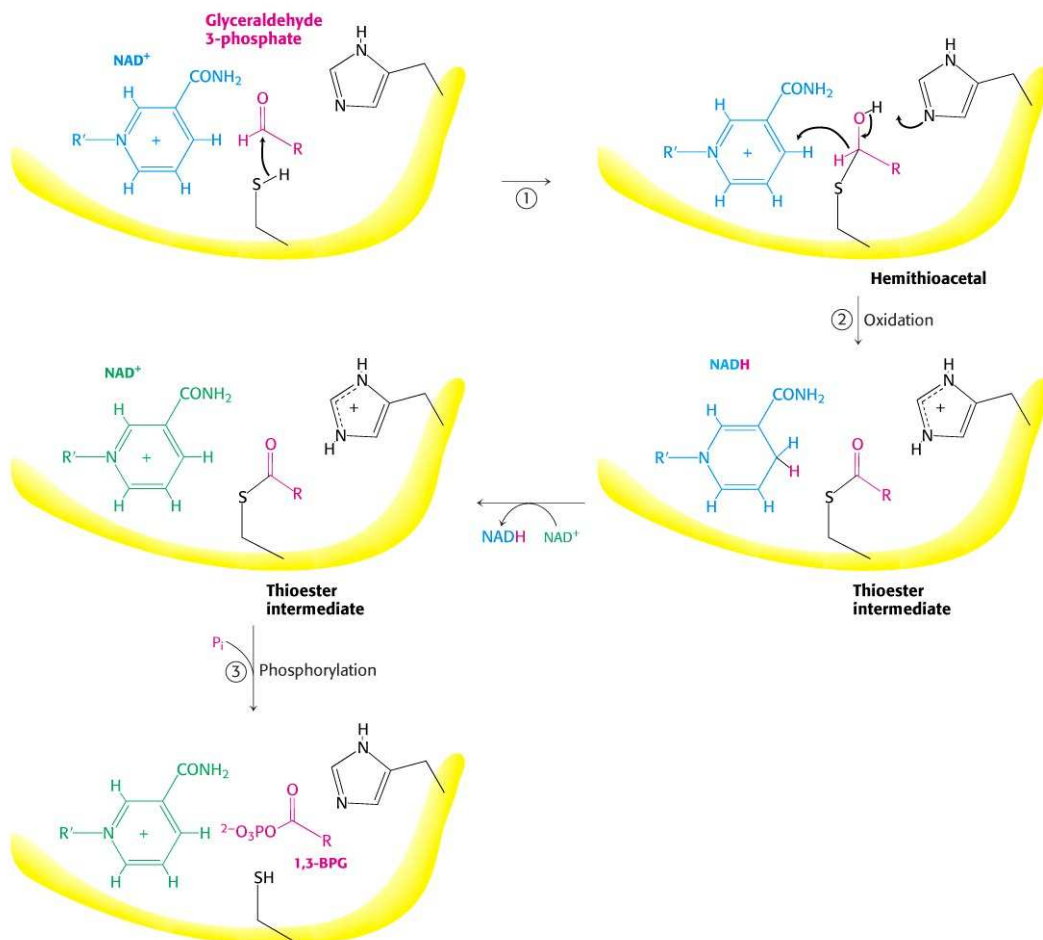


Další přeměny vychází z GA3P, je nutno přeměnit vzniklý DHAP působením TIM. V rovnovážném stavu jsou přítomna pouze 4% GA3P, TIM má vysoké číslo přeměny ( $10^5$ ).





**Oxidace GA3P a vznik makroergické sloučeniny 1,3-BPG.** Níže je uveden mechanismus reakce, který je názorným příkladem konverze chemické energie mechanismem tzv. **substrátové fosforylace**. Část  $\Delta G$  uvolněné při oxidaci se uloží ve formě vedoucí nakonec k syntéze ATP.



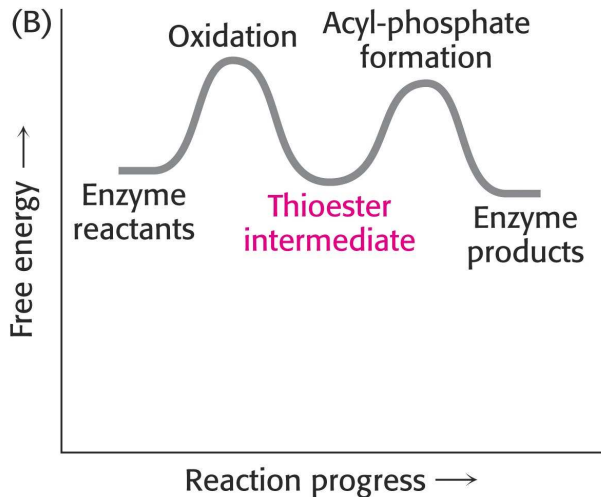
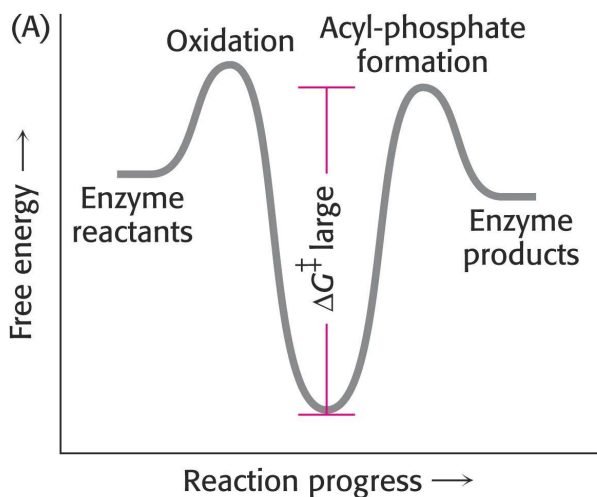
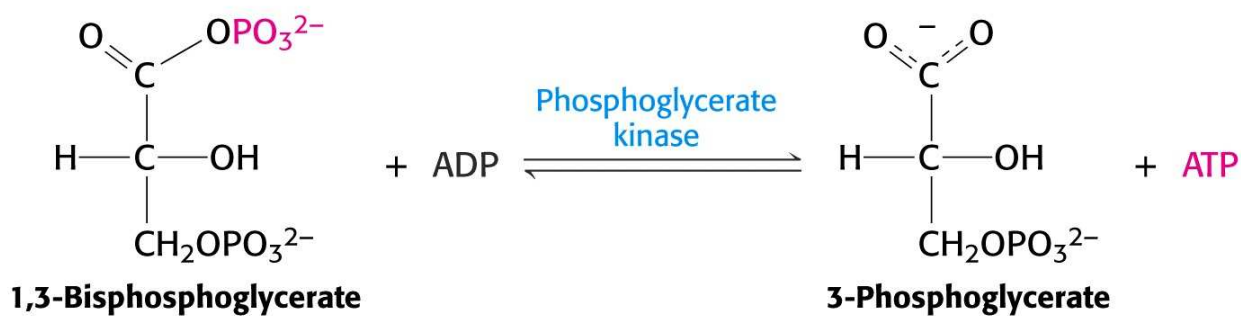
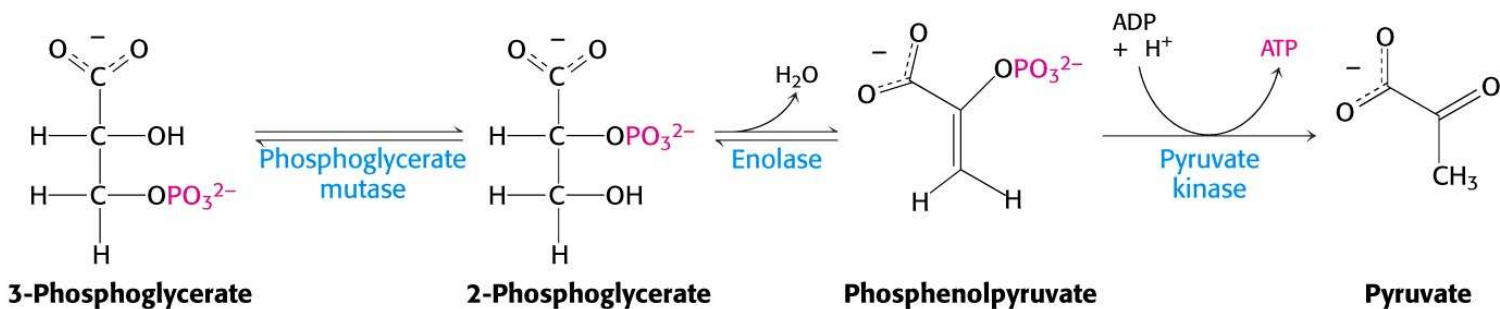


Schéma reakčních koordinát výše uvedené reakce bez a za účasti -SH skupiny.



Konverze chemické energie z formy fosforylovaného intermediátu na ATP.

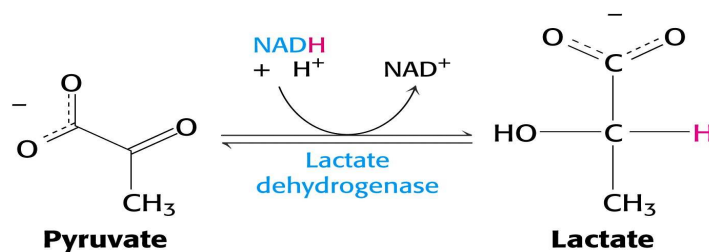


Závěrečné reakce glykolýzy. Silně exergonický přesmyk enol-formy pyruvátu na ketoformu je využit k syntéze ATP.

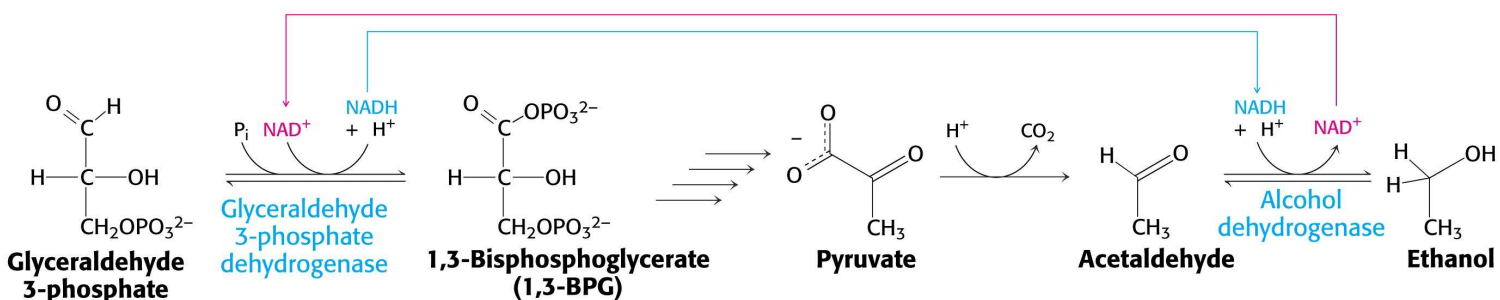
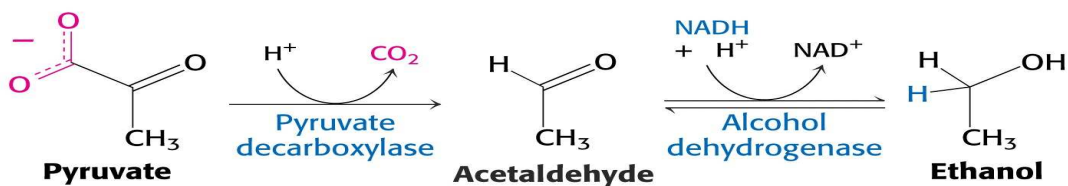
### Charakteristika a význam glykolýzy.

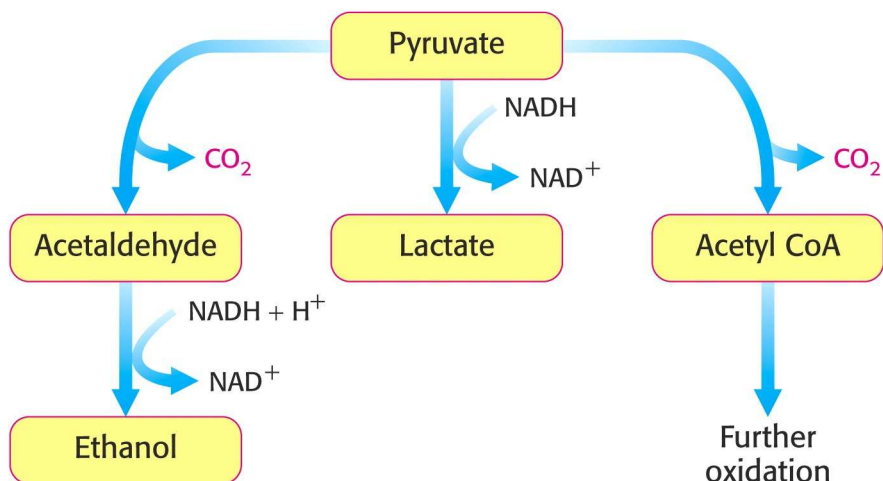
Glykolýza slouží především jako zdroj energie, její energetická bilance odpovídá formálně 2 molům ATP syntetizovaným na konto přeměny 1 molu glukózy na 2 moly pyruvátu. Další energie je skryta ve formě tohoto produktu a též 2 molů NADH produkovaného při dehydrogenaci GA3P, její uvolnění však vyžaduje účast dalších složitějších a zejména na dodávce kyslíku závislých enzymových systémů (celkem tak lze získat dalších 36 mol ATP). Výhodou glykolýzy je, že může probíhat i za anaerobních podmínek a rychlost zúčastněných reakcí může převýšit aerobní pochody až 100x. V tom případě se ovšem hromadí koncové produkty glykolýzy, problémem je také anaerobní reoxidace NADH na NAD<sup>+</sup> nutný pro zajištění GA3P dehydrogenázové reakce.

Anaerobní reoxidace NADH je realizována formou využití koncového produktu pyruvátu jako náhražky kyslíku. V reakci katalyzované laktádehydrogenázou se redukuje pyruvát na laktát.



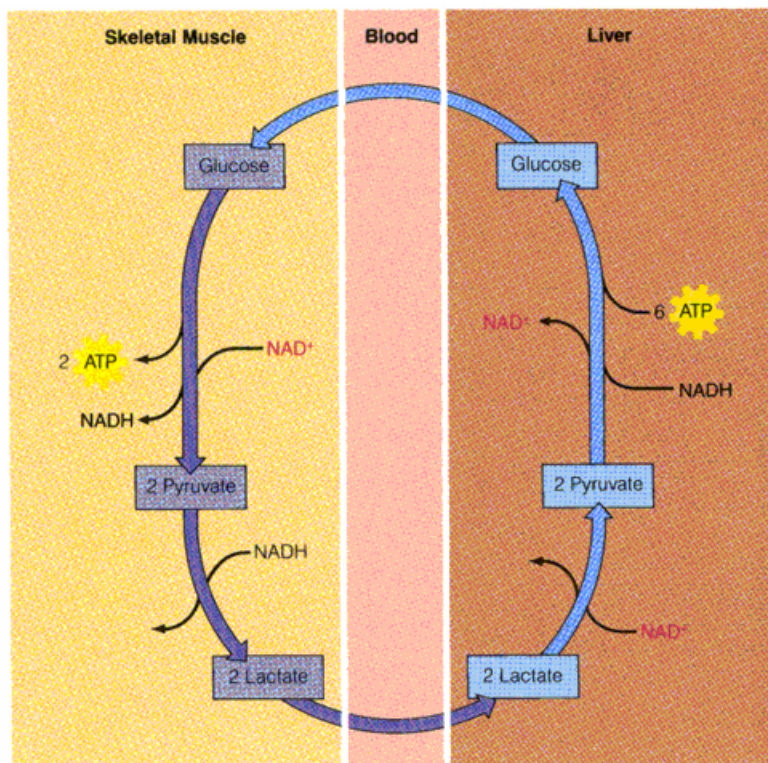
U řady mikroorganismů se laktát dále nepřeměňuje, je vylučován do prostředí a představuje koncový produkt metabolismu (bakterie mléčného kvašení). Alternativně některé mikroorganismy nejprve pyruvát dekarboxylují na acetaldehyd a pak redukují na koncový produkt etanol (alkoholové kvašení). Oba způsoby jsou příkladem fermentativního metabolismu (na rozdíl od respiračního).





### Jednoduché schéma možných přeměn pyruvátu.

Organismy, které nefermentují (např. živočichové) hromadí laktát pouze přechodně, nevyučují ho, ale ve vhodných podmínkách ho přemění zpět na pyruvát a ten pak oxidačním způsobem dekarboxylují za vzniku CH<sub>3</sub>CO.SCoA (viz dále). Typickým příkladem je intenzivní svalová práce, kdy potřeba ATP ve svalu převyší možnosti organismu dodávat dostatečné množství kyslíku (mnohé svaly ani nevyužívají aerobní mechanismy produkce ATP – bílá vlákna). Hromadící se kyselina mléčná okyseluje sval – projevem je bolest a únava. Svalové buňky laktát vylučují do krve a ta ho transportuje do jater, které ho díky dobrému zásobení kyslíkem přemění zpět na pyruvát a ten pak dále metabolisují. Při nahromadění většího množství laktátu pokračuje jeho oxidační odbourání i poté, co glykolýza snížila svoji rychlost. To se projeví intenzivním dýcháním pokračujícím po ukončení intenzivní svalové zátěže (mluvíme o „kyslíkovém dluhu“).

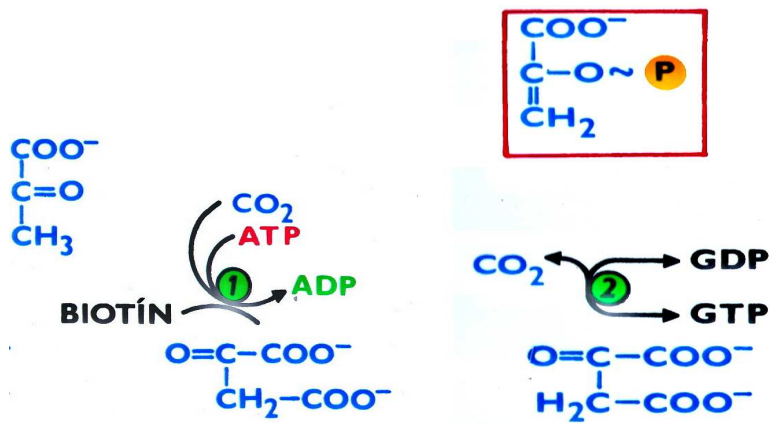


### Resyntéza glukosy a glukoneogeneza.

Laktát transportovaný do jater se zčásti (asi 30%) odbourá katabolickými oxidačními pochody za zisku energie, větší část (70%) se pak přeměňuje zpět na glukosu (tu játra jednak exportují do krevního oběhu, jednak syntesují glykogen). Cyklus přeměn a transportu metabolitů spočívající v produkci laktátu především svalovými buňkami a jeho přenosem do jater a jeho zpětná přeměna na glukosu, kterou pak svaly využívají, se nazývá **Coriho cyklus**. Přeměnu laktátu zpět na glukosu nazýváme **resyntézou glukosy**, analogický pochod syntézy glukosy z látek necukerného původu (prakticky aminokyselin) pak **glukoneogeneza**. Tento termín se často používá pro oba pochody, neboť jsou v hlavním směru stejné.

Resyntéza glukosy probíhá v podstatě zvratem glykolytických reakcí. Problematickým článkem je vznik fosfoenolpyruvátu (PEP).  $\Delta G^0$  je kolem  $66 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , přímá fosforylace na konto ATP by vyžadovala jeho příliš vysokou koncentraci. Tato reakce probíhá proto dvoustupňově, nejprve se pyruvát karboxyluje (za účasti biotinu a spotřeby ATP) na oxaloacetát. Ten pak reaguje s GTP (ITP) za současné dekarboxylace na PEP. Další pochody jsou pak již bezproblémové, kinázové reakce glykolýzy sice rovněž nejsou vratné, ale vznik nefosforylovaných hexos a nakonec glukosy probíhá efektivně (viz níže). Za pozornost stojí obrat G3P-dehydrogenázové reakce, v tomto směru se s ní setkáváme též u fotosyntézy.





Vznik PEP. 1 – pyruvátkarboxyláza, 2-PEPkarboxykináza

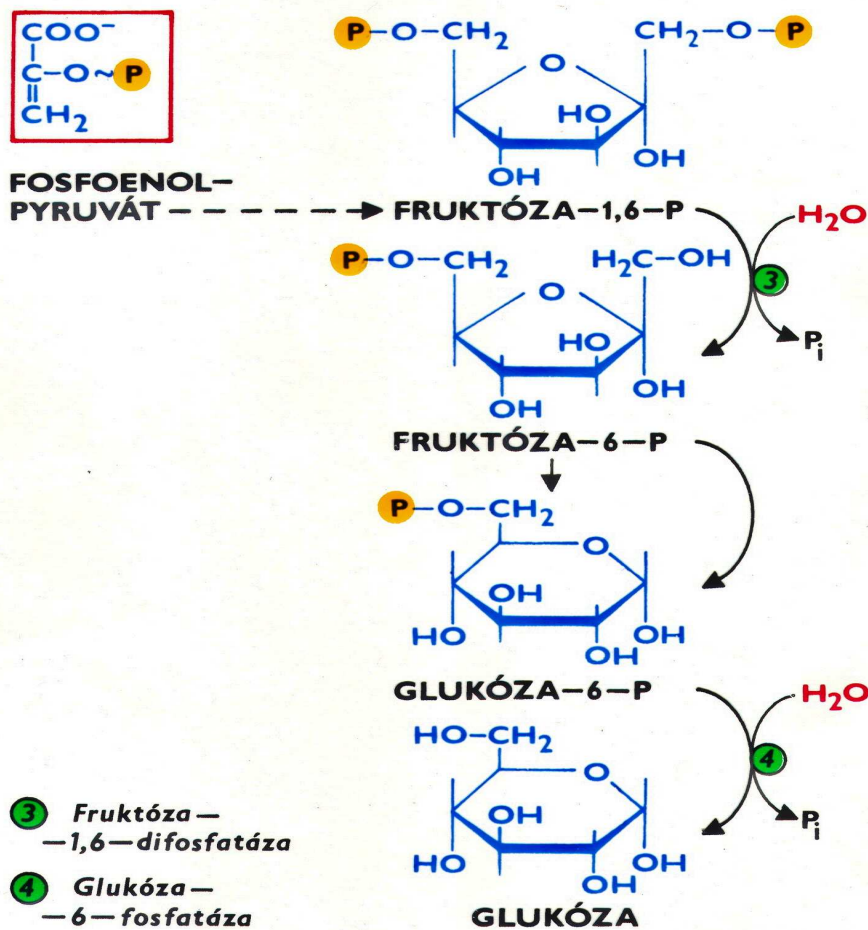


Schéma zvratu glykolýzy – syntéza glukosy.

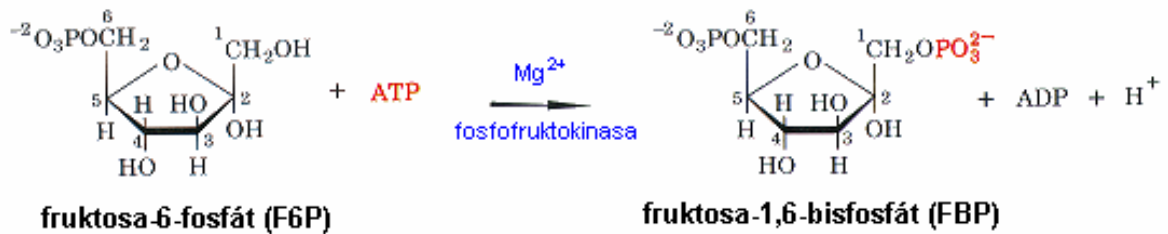
Při glukoneogenezi jsou zdrojem nejčastěji aminokyseliny - oxalacetát vznikající z Asp, pyruvát vznikající z Ala (včetně Try), další souvislosti si připomeneme v příštích lekcích.

Význam resyntézy glukosy a glukoneogeneze spočívá hlavně ve využití nadbytku látek, jež nelze využít jinak (laktát přechodně nadprodukovaný, nadbytek bílkovin v potravě). V některých případech – hladovění, stres – je nutno nahradit nedostatek glukosy její syntézou z jiných zdrojů – aminokyselin.

### Regulace glykolýzy.

Pasteur 1860 – rychlost spotřeby glukosy menší v aerobních podmínkách – **Pasteurův efekt**.

### Regulace zpětnou vazbou – ATP inhibuje fosfofruktokinasu.

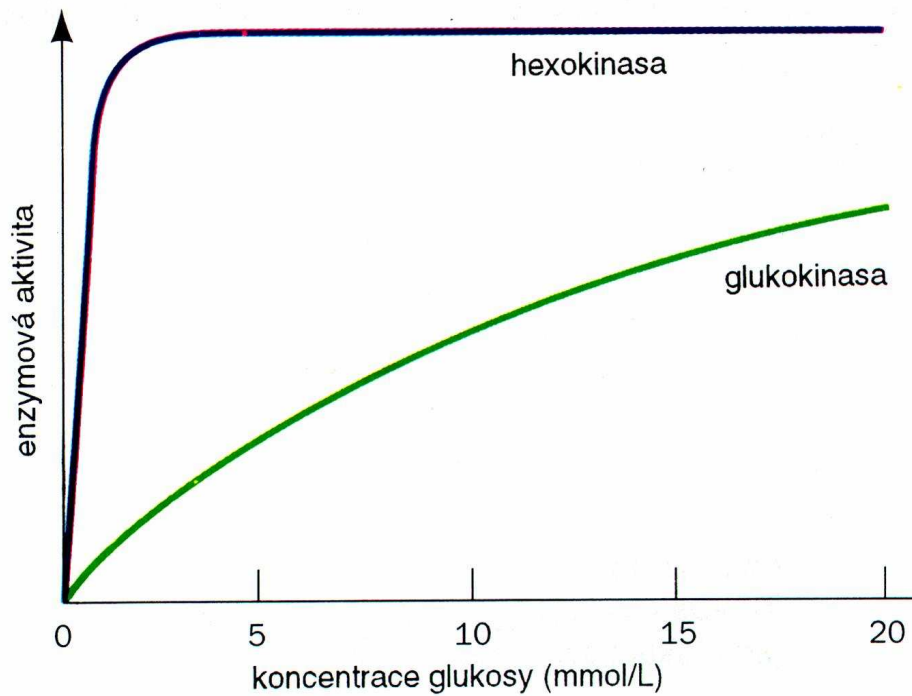


Inhibice ATP (fosforylace podjednotek tetrametru), citrátem, H<sup>+</sup>

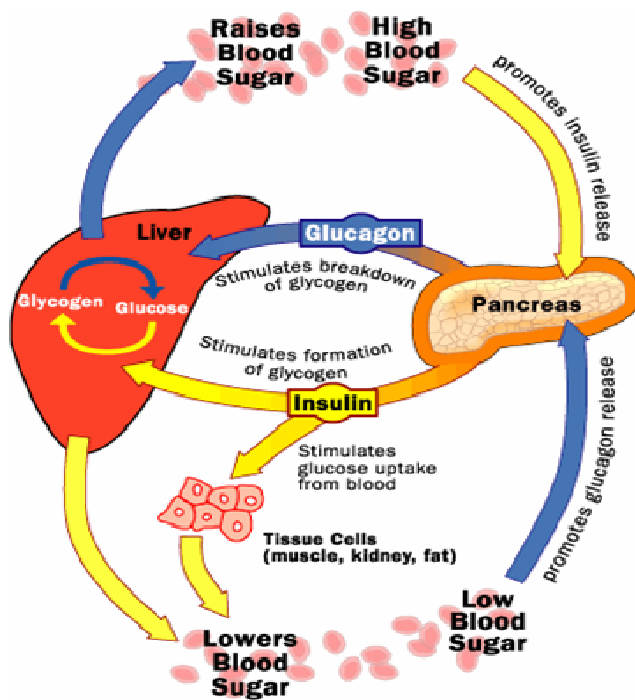
### Kinetická regulace Coriho cyklu – isoenzymy LDH

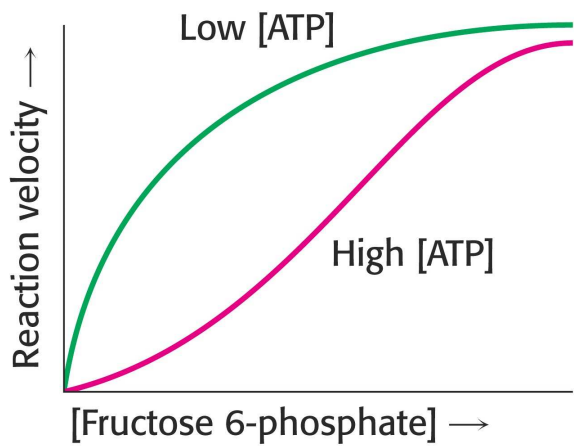


## Kinetická regulace fosforylace glukosy – hexokinasa a glukokinasa.



## Hormonální regulace





Vliv ATP na fosfofruktokinázu. Významný pochod při regulaci glykolýzy.

RESYNTÉZA GLUKOSY, GLUKONEOGENEZA.

