

## Buněčný metabolismus

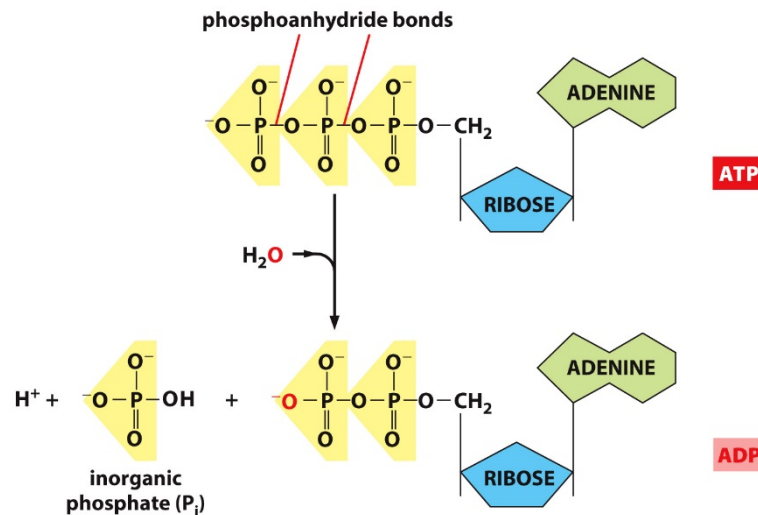
J. Vondráček

## Téma přednášky

- BUNĚČNÝ METABOLISMUS
- základní dráhy energetického metabolismu buňky a dynamická podstata jejich regulací – glykolýza, citrátový cyklus a oxidativní fosforylace, pentózový cyklus, glukoneogeneze
- mitochondriální metabolismus a jeho regulace na úrovni buňky a mitochondrií; struktura a dynamika mitochondrií;
- metabolické dráhy ve specializovaných buněčných typech a v patologii;

## Makroergické sloučeniny

- ▶ živočišná buňka potřebuje energii skladovat, přenášet a zapojovat do chemických reakcí syntetizujících potřebné sloučeniny;
- ▶ sloučeniny (meziprodukty) s vysokým obsahem energie – ta je z nich většinou uvolněna jednoduchým štěpením chemické vazby – makroergické sloučeniny ;
- ▶ nejběžnějším typem ve všech organismech – adenosintrifosfát (ATP);



# Makroergické sloučeniny

- ▶ štěpení ATP (exergonická reakce) je spřažena s dalšími energeticky nepříznivými reakcemi (endergonickými) reakcemi – fosfátový zbytek je přenášen na substrát – vzniká reakční intermediát s vyšší energií;
- ▶ př. syntéza glutaminu z kys. glutamové a amoniaku:
- ▶ ATP je základní zdroj energie pro syntézu makromolekul – cukrů, nukleových kyselin i proteinů;

HEAD POLYMERIZATION (e.g., PROTEINS, FATTY ACIDS)

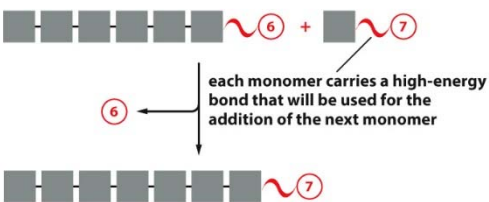


Figure 2-44 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

TAIL POLYMERIZATION (e.g., DNA, RNA, POLYSACCHARIDES)

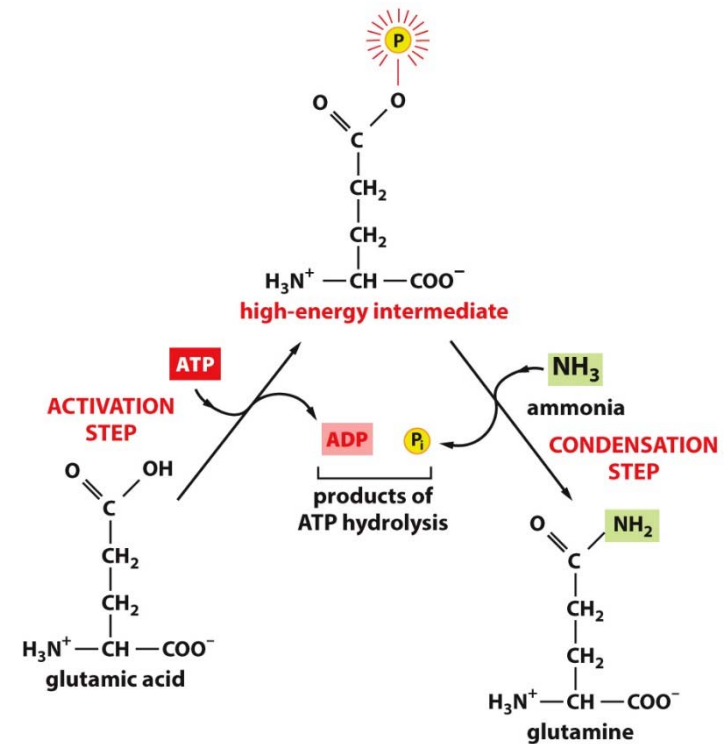
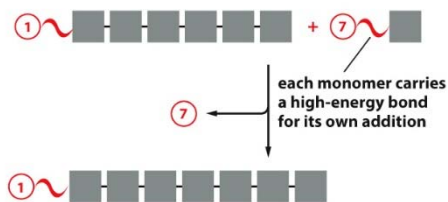


Figure 2-35b Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Makroergické sloučeniny

- ▶ další typy nukleosid trifosfátů jsou méně univerzální a používají se pro specializované reakce – **UTP** – aktivace sacharidů před vstupem do metabolických drah; **GTP** - zdroj energie při translaci;
- ▶ **enolfosfáty** obsahují skupinu **-OH**, jež se estericky váže na fosfát. **fosfoenolpyruvát** - makroergická sloučeninou s  $\Delta G$  (až  $-61,9$  kJ/mol) – hydrolýza fosfoenolpyruvátu je využita pro regeneraci ATP;
- ▶ **acylfosfáty** – 1,3-bisfosfoglycerát (meziprodukt glykolýzy);
- ▶ **fosfoguanidiny - fosfokreatin** (kreatinfosfát) - zdroj energie v kosterní svalovině;
- ▶ **nízkoenergetické fosfáty** (při štěpení uvolňují méně než 20 kJ/mol) - např. glukóza-6-fosfát, fruktóza-6-fosfát;

# Přenašeče elektronů – NADH, NADPH

- sloučeniny podílející se na redoxních reakcích, součást sprzęžených reakcí v buňce;
- při jejich redukci přijímají 2 elektrony a 1 proton – hydridový ion (naváže se na nikotinamidový kruh) – snadno je odevzdá pro redukční reakci – přenos redukčního ekvivalentu;
- nikotinamidadenin dinukleotidfosfát (NADP<sup>+</sup>) a nikotinamidadenin dinukleotid (NAD<sup>+</sup>);**

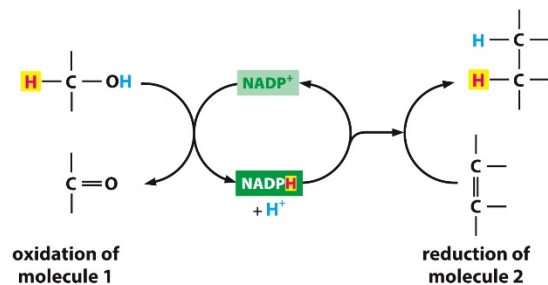


Figure 2-36a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

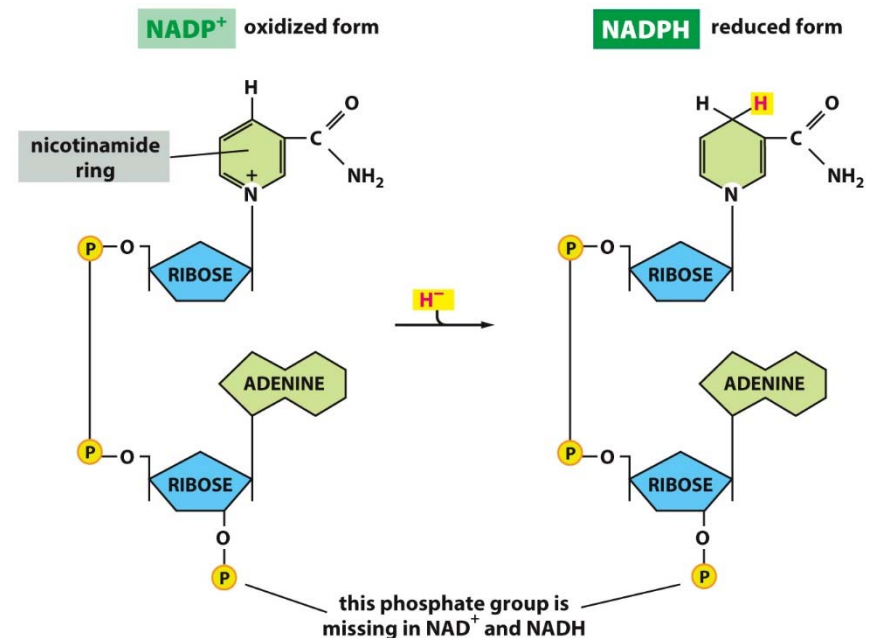
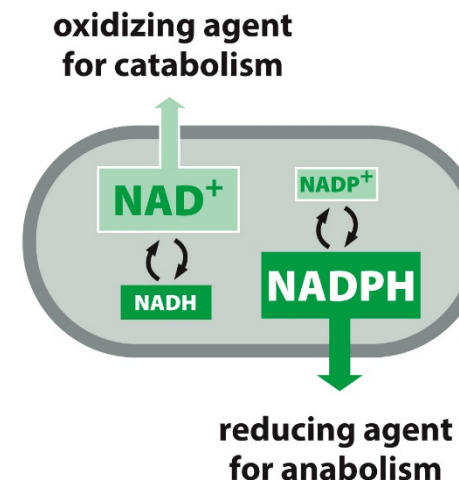


Figure 2-36c Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Přenašeče elektronů – NADH, NADPH

- ▶ nikotinamidadeninukleotidfosfát ( $\text{NADP}^+$ ) a nikotinamidadeninukleotid ( $\text{NAD}^+$ ) – odlišný tvar – to umožňuje rozdílnou vazbu těchto molekul na specifické enzymy;
- ▶ **NADPH** – kofaktor enzymů katalyzujících anabolické reakce – dodává energii pro syntézu;
- ▶ **NADH** – specifická úloha v katabolických reakcích vedoucích k oxidaci substrátu a tvorbě ATP;
- ▶ uvnitř buňky – vysoký poměr  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  a nízký poměr  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$



## Další typy přenašečů

- další typy molekul účastnících se chemických reakcí – obsahují skupinu vázanou vazbou jejíž štěpení uvolní energii nezbytnou pro další reakci;
- **acetylkoenzym A (acetyl-CoA)** – účastní se štěpení mastných kyselin ( $\beta$ -oxidace), biosyntéza lipidů – přenos 2 uhlíků (acetyl);

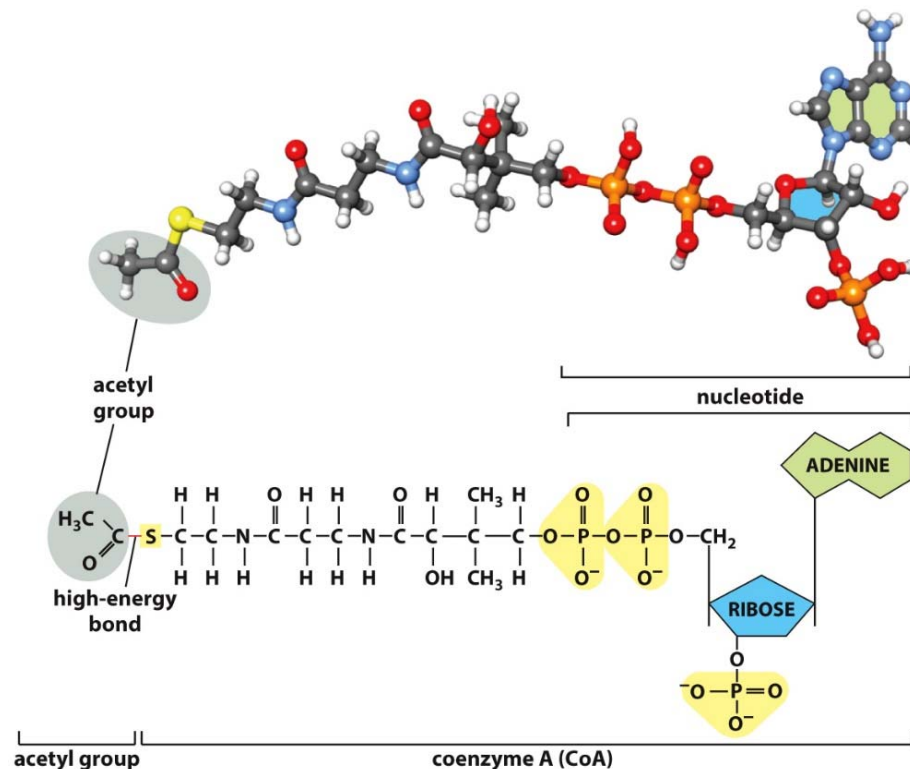


Figure 2-38 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)



## Další typy přenašečů

- ▶ **flavinadenindinukleotid (FAD<sup>+</sup>)** – koenzym, který je jako prostetická skupina součástí flavoproteinů;
- ▶ redukovaná forma FADH<sub>2</sub> vzniká v Krebsově cyklu a zapojuje se do dýchacího řetězce;

**TABLE 2-3 Some Activated Carrier Molecules Widely Used in Metabolism**

Activated carrier	Group carried in high-energy linkage
ATP	Phosphate
NADH, NADPH, FADH <sub>2</sub>	Electrons and hydrogens
Acetyl CoA	Acetyl group
Carboxylated biotin	Carboxyl group
S-Adenosylmethionine	Methyl group
Uridine diphosphate glucose	Glucose

Table 2-3 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

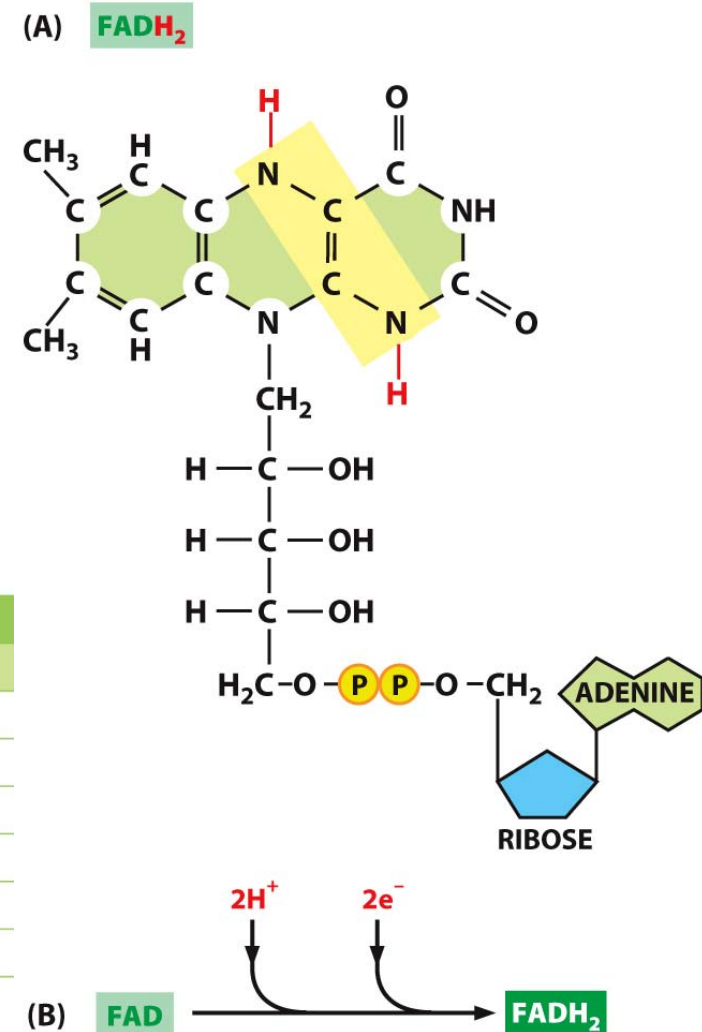


Figure 2-39 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Základní dráhy energetického metabolismu

- ▶ živočišné buňky využívají jako zdroj energie hlavně cukry a tuky, pouze v nepříznivých podmínkách další typy molekul;
- ▶ **glykolýza** – základní dráha pro syntézu **ATP (2x)**, **NADH (2x)** a **pyruvátu (2x)**;
- ▶ nevyžaduje kyslík – elektrony jsou odebírány za tvorby NADH;
- ▶ pyruvát je transportován do mitochondrií – tvorba  $\text{CO}_2$  a acetyl-CoA – posléze vzniká  $\text{CO}_2$  a  $\text{H}_2\text{O}$ ;
- ▶ jen výjimečně – např. ve svalech (málo kyslíku) NADH a pyruvát zůstávají v cytosolu – tvorba laktátu a  $\text{NAD}^+$  (udržuje glykolýzu v anaerobních podmínkách);

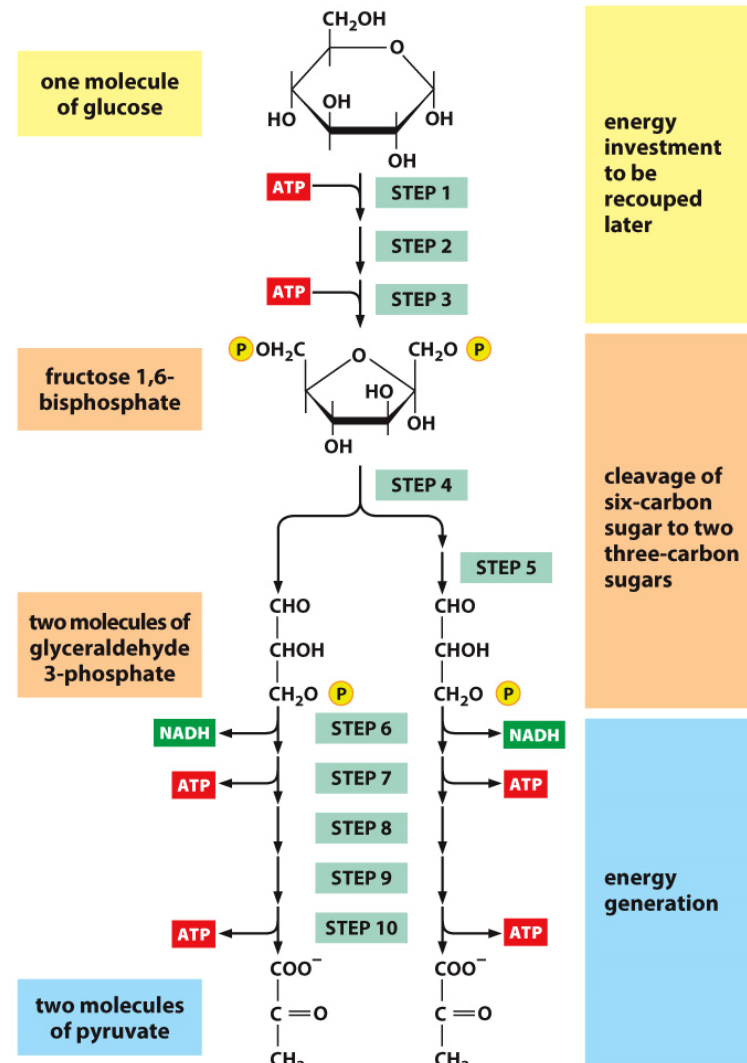


Figure 2-46 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Základní dráhy energetického metabolismu

- ▶ klíčové kroky vedoucí k syntéze ATP a tvorbě NADH;
- ▶ důležité je aby štěpení vazby poskytlo více energie než je třeba k jejich syntéze;

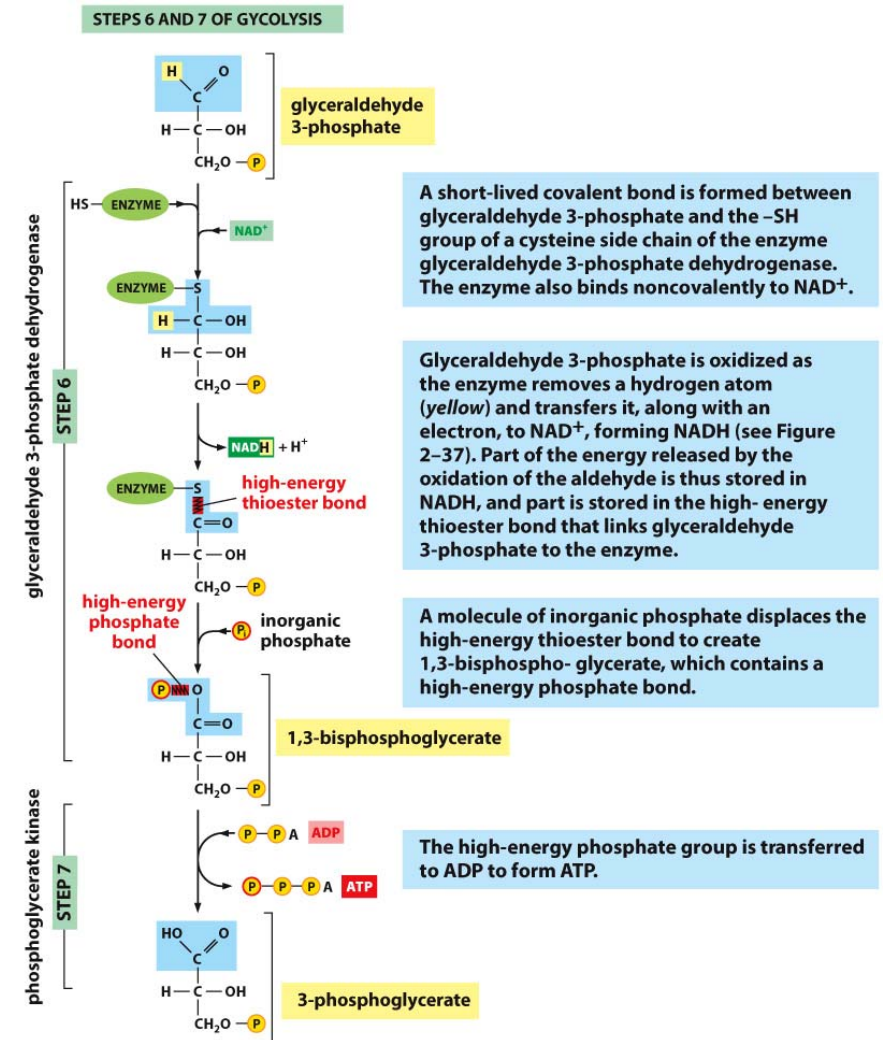


Figure 2-48a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)



## Uchování energie

- ▶ pro buňky je klíčové udržovat vysoký poměr **ATP/ADP** – vzhledem k tomu, že potravu přijímají živočichové potravu jen občas – nutnost uchování energie;
- ▶ forma **triglyceridů** – **tukové kapénky** v cytoplazmě – vznikají z ER a jsou ohraničeny jednoduchou membránou; množství a velikost závisí na metabolickém stavu buňky a typu; **dlouhodobé uchování energie**;

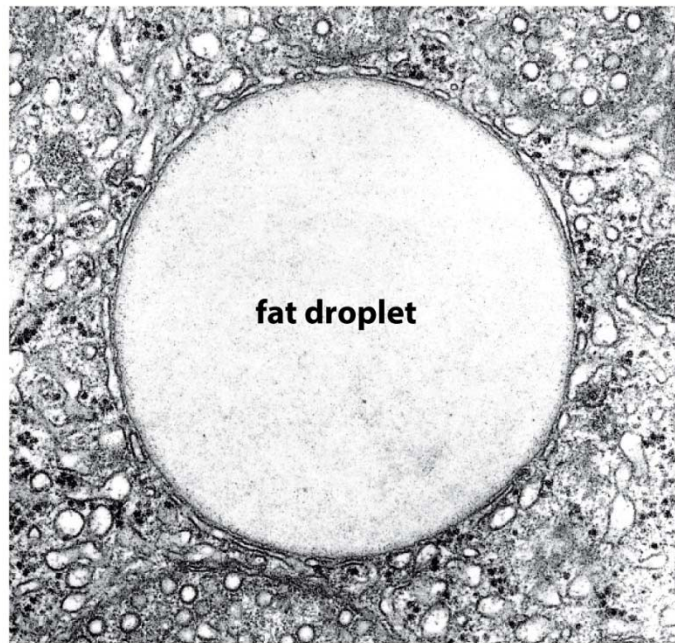


Figure 2-56a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

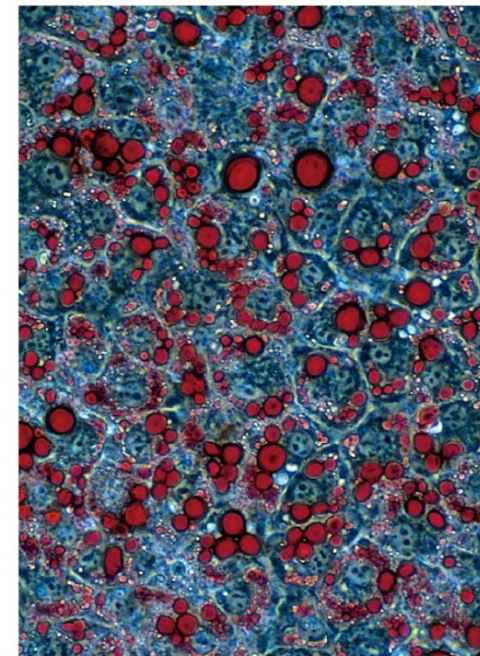


Figure 2-51d Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Uchovávání energie

- ▶ **krátkodobé uchovávání energie** – ve formě **glykogenu**; ten je přítomen ve formě granulí, zejména v buňkách zapojených do metabolismu (hepatocyty) ne spotřebovávajících velké množství energie (svaly);
- ▶ při nedostatku energie je z glykogenu syntetizován glukóza-6-fosfát;
- ▶ nevýhodný pro dlouhodobé uchovávání energie – menší obsah energie, váže velké množství vody; průměrná lidská buňka – zásoby na 1 den (triglyceridy na 1 měsíc);

large glycogen granules in the cytoplasm of a liver cell

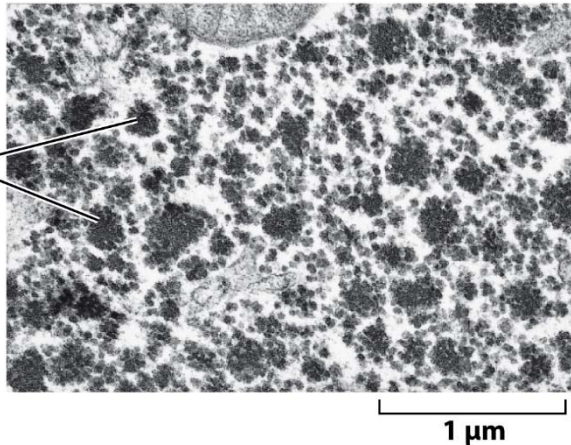


Figure 2-51b Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

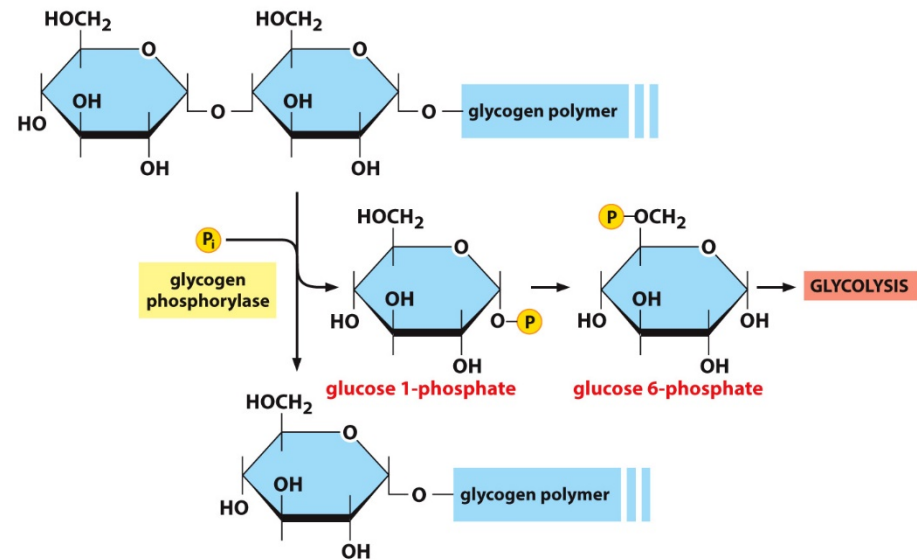


Figure 2-52 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

# Uvolnění energie z triglyceridů

- ▶ při nedostatku potravy (energie) dochází k hydrolyze triglyceridů v tuk. kapénkách nebo ve specializovaných buňkách - adipocytech – mastné kyseliny jsou transportovány do mitochondrií;
- ▶ zpracování mastných kyselin **β-oxidací pro tvorbu ATP probíhá v mitochondriích**, přestože se na metabolismu mastných kyselin podílejí i peroxizómy (ty ale převážně metabolizují velmi dlouhé mastné kyseliny, větvené mastné kyseliny, produkty metabolismu mastných kyselin – zapojení do anabolických procesů);

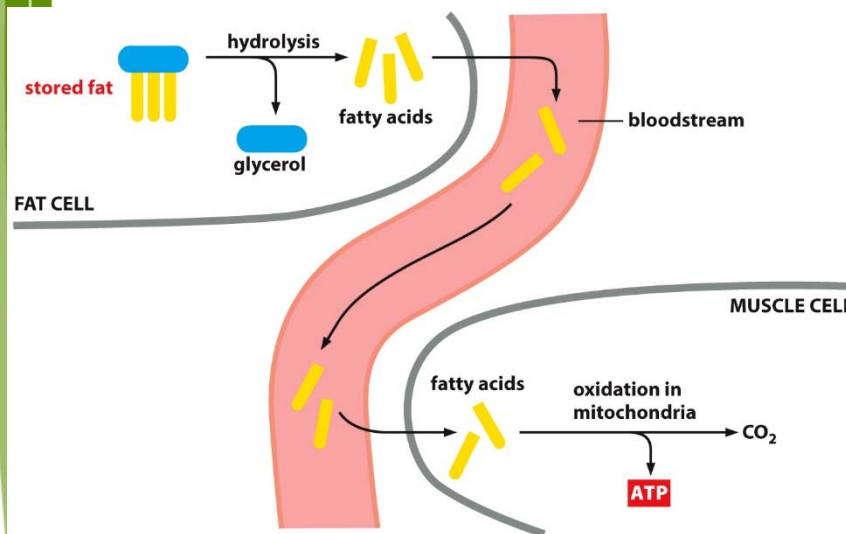


Figure 2-54 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

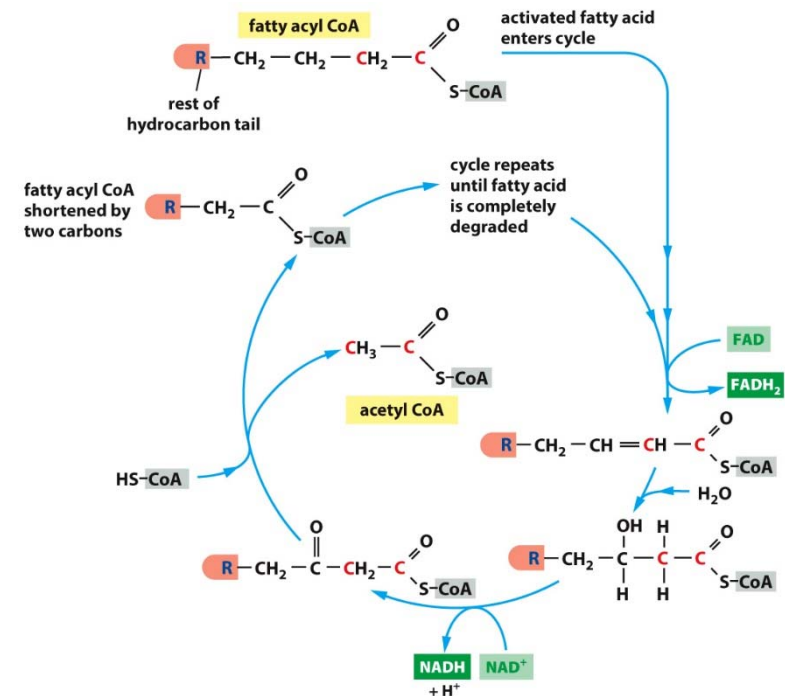


Figure 2-56c Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)



## Konečný cíl mastných kyselin i cukrů - mitochondrie

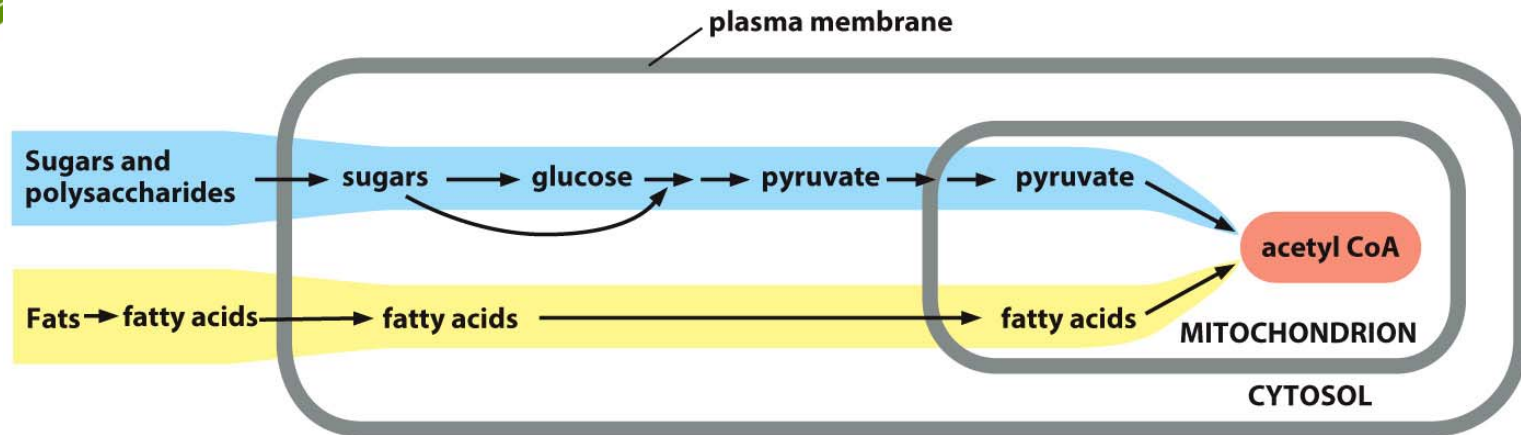


Figure 2-55 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

- ▶ transport pyruvátu do mitochondrií – pyruvát dehydrogenáza – tvorba **acetyl-CoA** (1x), **NADH** (1x) a  $\text{CO}_2$ ;
- ▶ mastné kyseliny – 1 cyklus  $\beta$ -oxidace produkuje **acetyl-CoA** (1x), **NADH** (1x) a **FADH<sub>2</sub>** (1x); + GTP
- ▶ **základní zdroj tvorby ATP – Krebsův cyklus (cyklus kyseliny citrónové) v matrix mitochondrií – zpracování acetyl-CoA;**
- ▶ reprezentuje cca 2/3 oxidací uhlíkových sloučenin v buňce; hlavním produktem je  $\text{CO}_2$  a elektrony s vysokou energií (hlavně v NADH);

## Tuky jsou energeticky mnohem bohatší substrát

**TABLE 14-1 Product Yields from the Oxidation of Sugars and Fats**

**A. Net products from oxidation of one molecule of glucose**

In cytosol (glycolysis)



In mitochondrion (pyruvate dehydrogenase and citric acid cycle)



**Net result in mitochondrion**



**B. Net products from oxidation of one molecule of palmitoyl CoA (activated form of palmitate, a fatty acid)**

In mitochondrion (fatty acid oxidation and citric acid cycle)



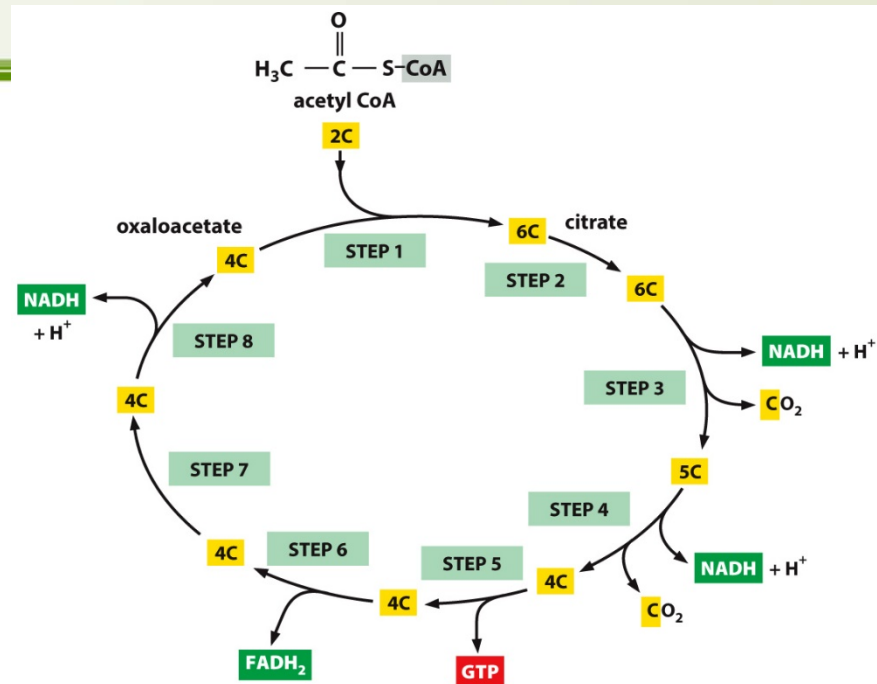
**Net result in mitochondrion**





# Krebsův cyklus a dýchací řetězec

- produkuje 3 typy energeticky významných molekul:
- **NADH (3x)**, **FADH<sub>2</sub> (1x)** a **GTP (1x)**;
- GTP reaguje s ADP za tvorby **ATP (1x)**;
- elektrony v NADH a FADH<sub>2</sub> – následně využity pro tvorbu ATP **oxidativní fosforylací**; do **dýchacího řetězce** ve vnitřní membráně mitochondrií;



**NET RESULT:** ONE TURN OF THE CYCLE PRODUCES THREE NADH, ONE GTP, AND ONE FADH<sub>2</sub> MOLECULE, AND RELEASES TWO MOLECULES OF CO<sub>2</sub>

Figure 2-57 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

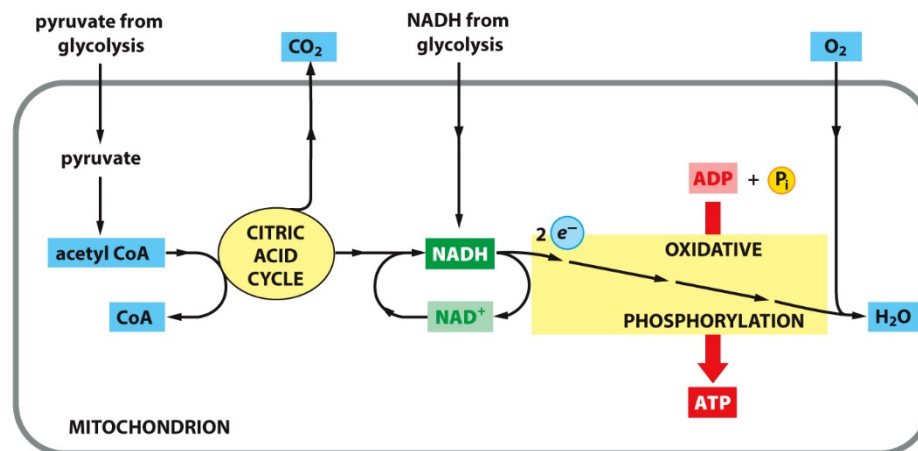


Figure 2-61 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Meziprodukty energetického metabolismu – syntéza malých molekul i buněčných makromolekul

- ▶ reakce glykolýzy a Krebsova cyklu zároveň **slouží k syntéze mastných kyselin, cukrů, nukleotidů a aminokyselin**;
- ▶ součástí syntézy a degradace těchto sloučenin jsou i reakce zahrnující přeměny molekul obsahujících N a S;

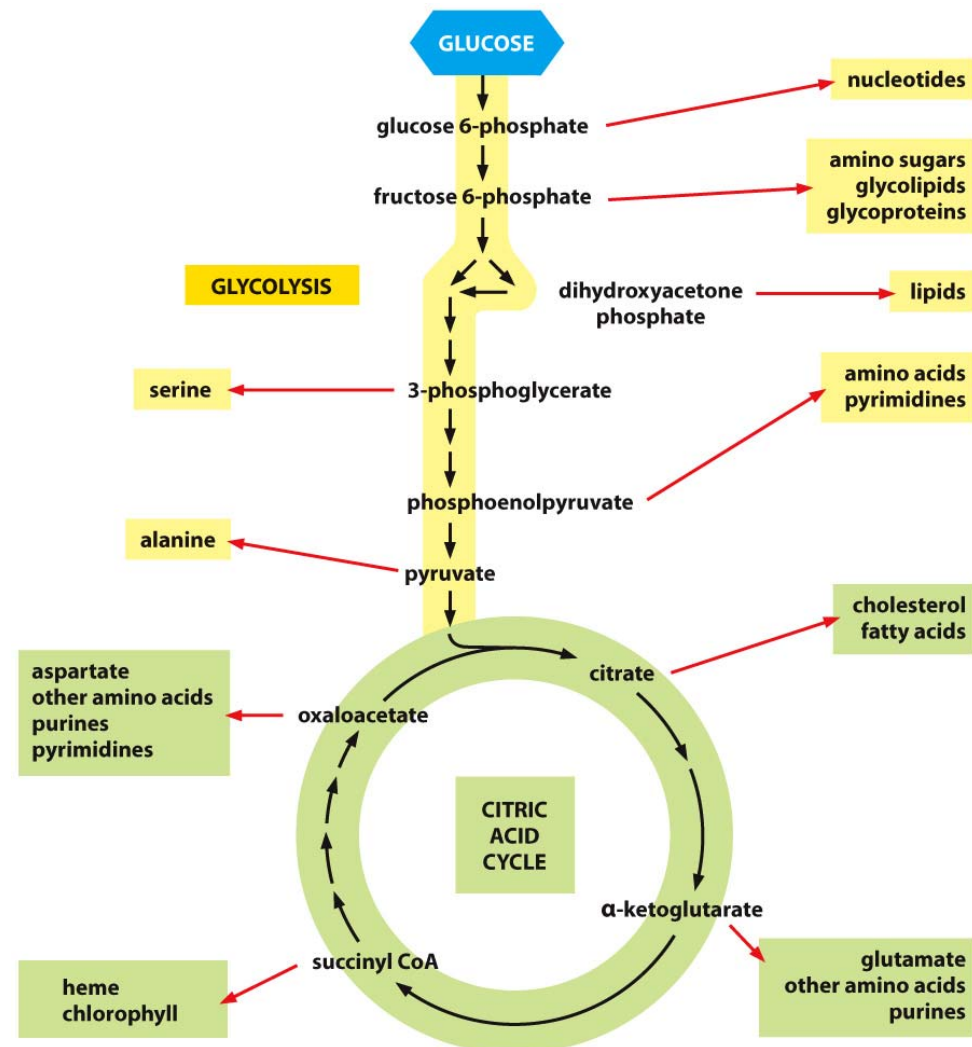
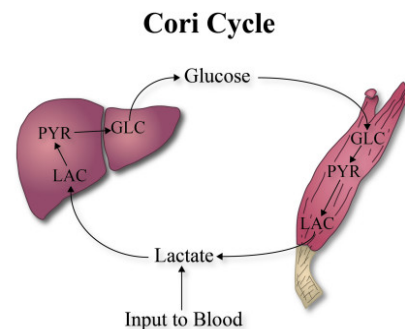
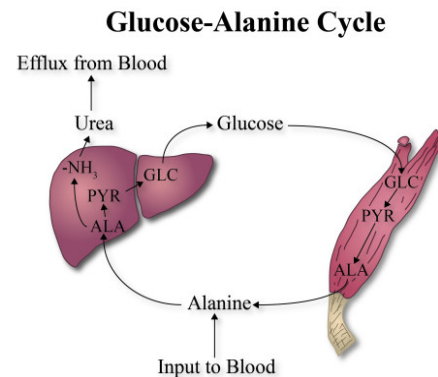


Figure 2-59 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Meziprodukty energetického metabolismu – syntéza malých molekul i buněčných makromolekul

- ▶ reakce se často odehrávají na úrovni různých buněk a tkání – příklad: Coriho cyklus, alanin-pyruvátový cyklus – spolupráce hepatocytů a svalových buněk;
- ▶ glykolýza –centrální dráha propojená se všemi úrovněmi buněčného metabolismu;



## Ústřední organela energetického metabolismu - mitochondrie

- ▶ NADH předává elektrony s vysokou energií komplexům dýchacího řetězce – finální krok je vznik  $H_2O$ ; tato energie je využita k transportu  $H^+$  protonovými pumpami - vzniklý protonový gradient pohání ATP syntázu;
- ▶ mitochondrie – **velikost, tvar i množství se liší** ~ typ buňky, intenzita metabolismu, apod.; typicky cca 20 % objemu cytoplasmy;
- ▶ jsou to vysoce dynamické organely – neustále mění tvar, dělí se fúzí, apod.; liší se pohyblivostí;

MITOCHONDRION

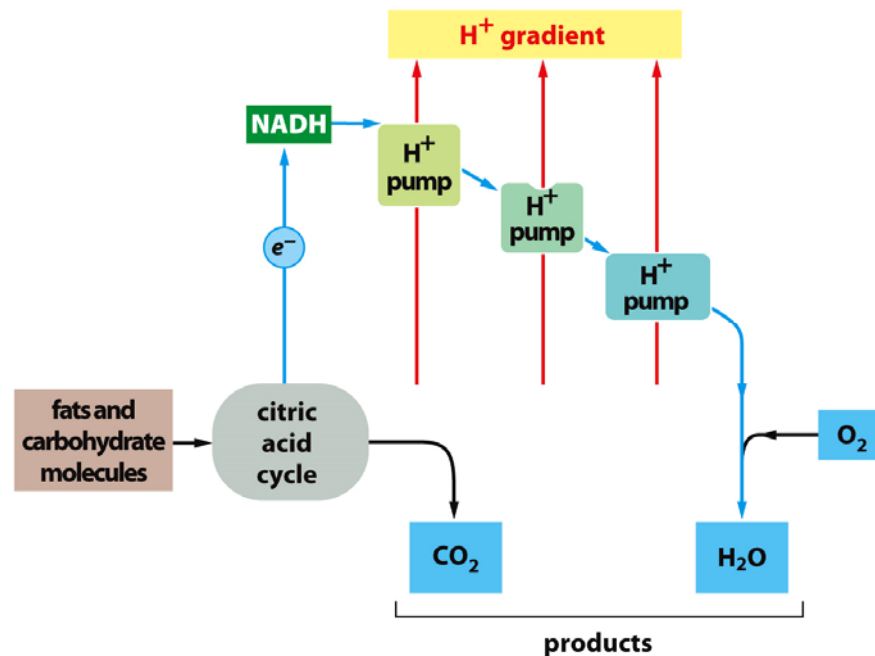


Figure 14-4a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

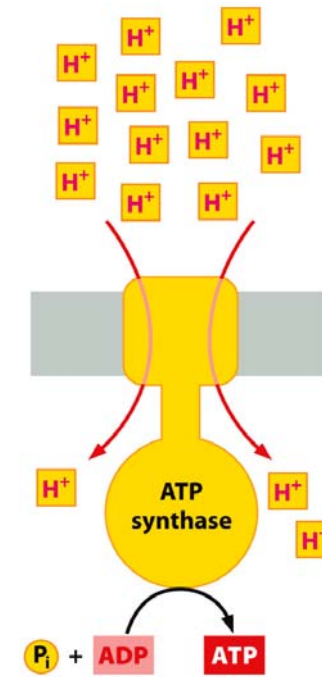


Figure 14-3 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Struktura mitochondrií

- ♦ **vnitřní mitochondriální membrána** obklopuje **matrix**, vytváří invaginace – **kristy** – obsahují proteiny vytvářející komplexy dýchacího řetězce;
- ♦ **mezimembránový prostor** je obklopen **vnější mitochondriální membránou** – permeabilní pro ionty a malé molekuly (< 5000 Da) – prostřednictvím porinů spojen mezimembránový prostor s cytoplasmou;
- ♦ výsledkem je, že **v mezimembránovém prostoru je stejné pH a intové složení jako v cytoplasmě** – **elektrochemický gradient vzniká na vnitřní mitochondriální membráně**;

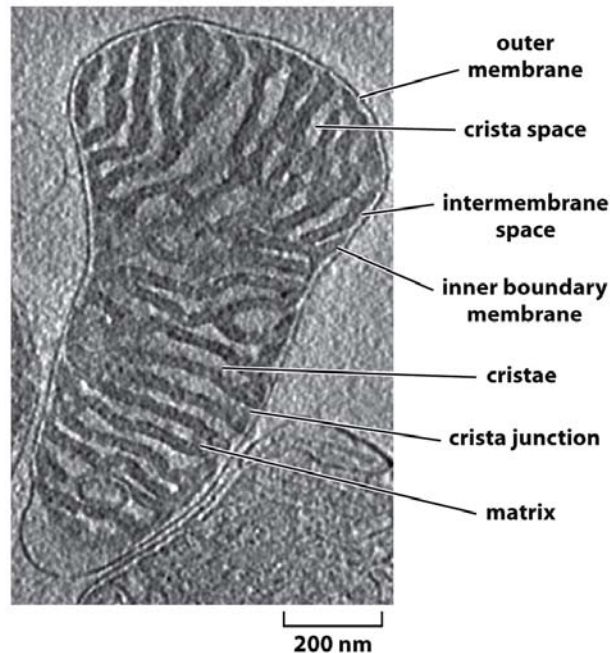


Figure 14-8a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

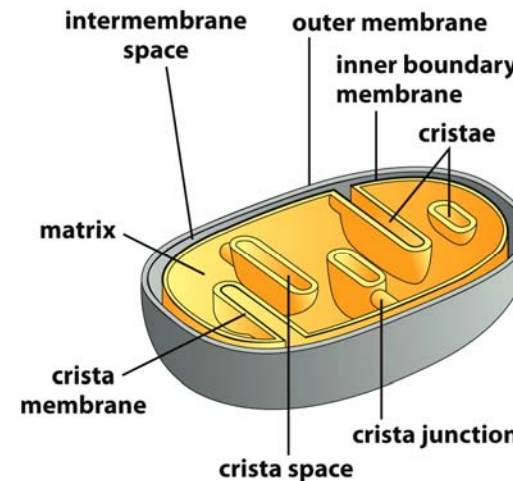


Figure 14-8c Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)



## Funkční kompartmentalizace mitochondrií

- ◆ **vnitřní mitochondriální membrána** se dělí na funkčně odlišné oblasti:
  - **hraniční (boundary) membrána** – import proteinů, inzerce membrány sestavování komplexů dýchacího řetězce;
  - **membrána krist** – obsahuje ATP syntázu a komplexy dýchacího řetězce – až 75% tvoří proteiny; **kristy zvětšují povrch dostupný pro oxidativní fosforylaci** – v kardiocytech je tak např. povrch mitochondriálních krist 20x větší než plazmatická membrána (v lidském těle cca 1 fotbalové hřiště);
  - tyto dvě oblasti jsou odděleny – **spoje krist** (cristae junctions) – speciální proteiny vytvářejí bariéru a zároveň udržují strukturu krist;

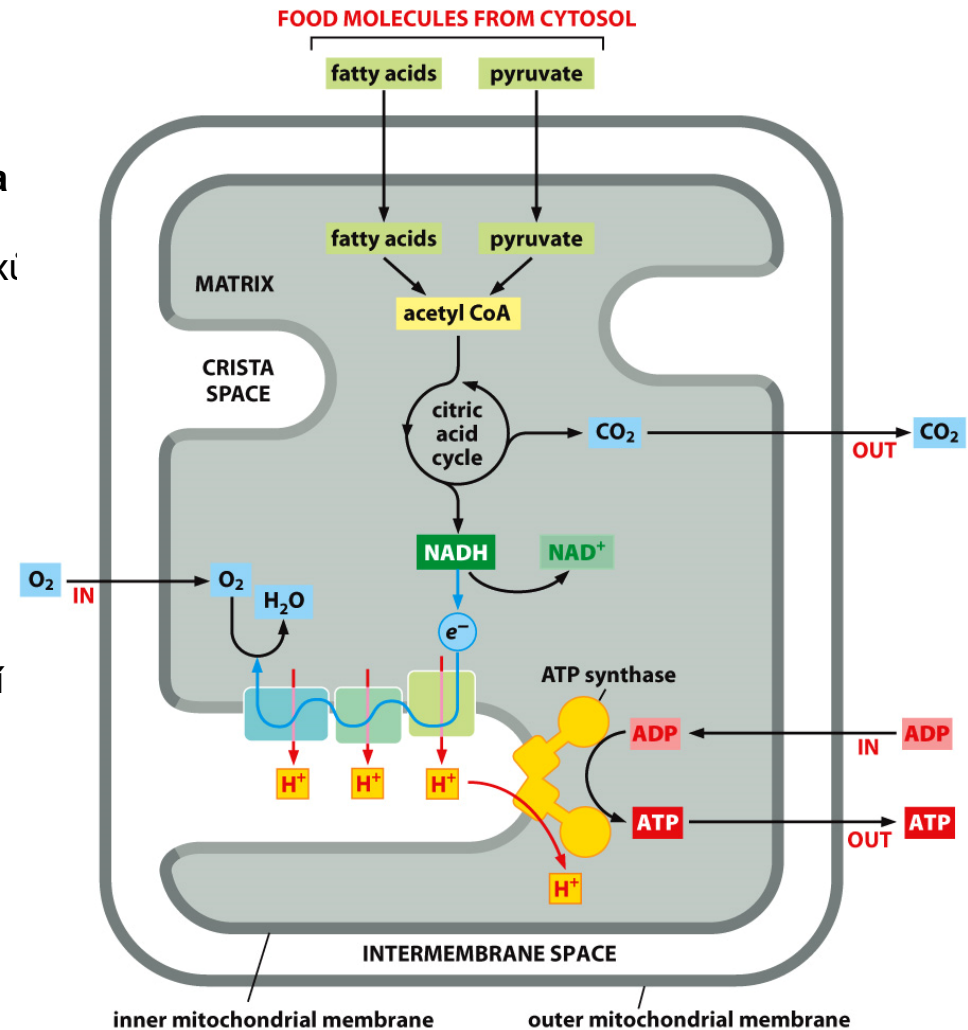


Figure 14-10 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Funkční kompartmentalizace mitochondrií

- ♦ **matrix** – Krebsův cyklus (citrátový cyklus);
- ♦ obsahuje také **mtDNA** a mitochondriální **ribozomy**; většina genů kódujících mitochondriální proteiny je na jaderné DNA;
- ♦ specifika transkripce a translace v mitochondriích - mtDNA neobsahuje téměř žádné nekódující oblasti, specifické využití kodonů, menší množství tRNA;
- ♦ mutace mtDNA – velmi závažné dědičné metabolické poruchy – přenášeny z matky na dcery; poškození (zejména oxidativní) a kumulace změn v mtDNA – souvisí se stárnutím organismu;
- ♦ proč mají mitochondrie stále ještě oddělený genom? – syntéza vysoce hydrofobních proteinů (obtížný transport), stále probíhající evoluce?

TABLE 14-3 Some Differences Between the "Universal" Code and Mitochondrial Genetic Codes\*

Codon	"Universal" code	Mitochondrial codes			
		Mammals	Invertebrates	Yeasts	Plants
UGA	STOP	<i>Trp</i>	<i>Trp</i>	<i>Trp</i>	STOP
AUA	Ile	<i>Met</i>	<i>Met</i>	<i>Met</i>	Ile
CUA	Leu	Leu	Leu	<i>Thr</i>	Leu
AGA AGG	Arg	<i>STOP</i>	<i>Ser</i>	Arg	Arg

\*Red italics indicate that the code differs from the "Universal" code.

Table 14-3 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

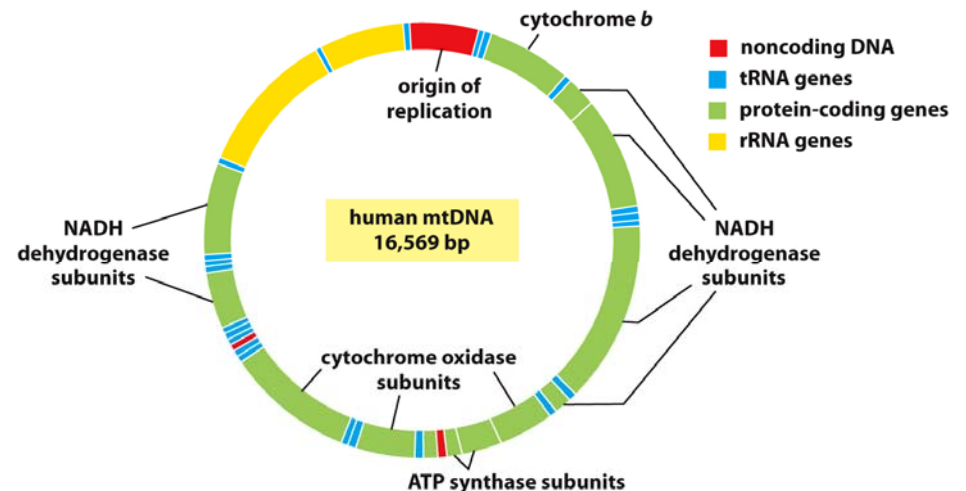


Figure 14-65 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Tvorba komplexů dýchacího řetězce

- **mtDNA** - 13 proteinů (+ 22 tRNA a 2 rRNA);
- **jaderná DNA** - většina proteinů dýchacího řetězce, proteiny regulující expresi a údržbu mtDNA a všechny proteiny mitochondriálních ribozómů;

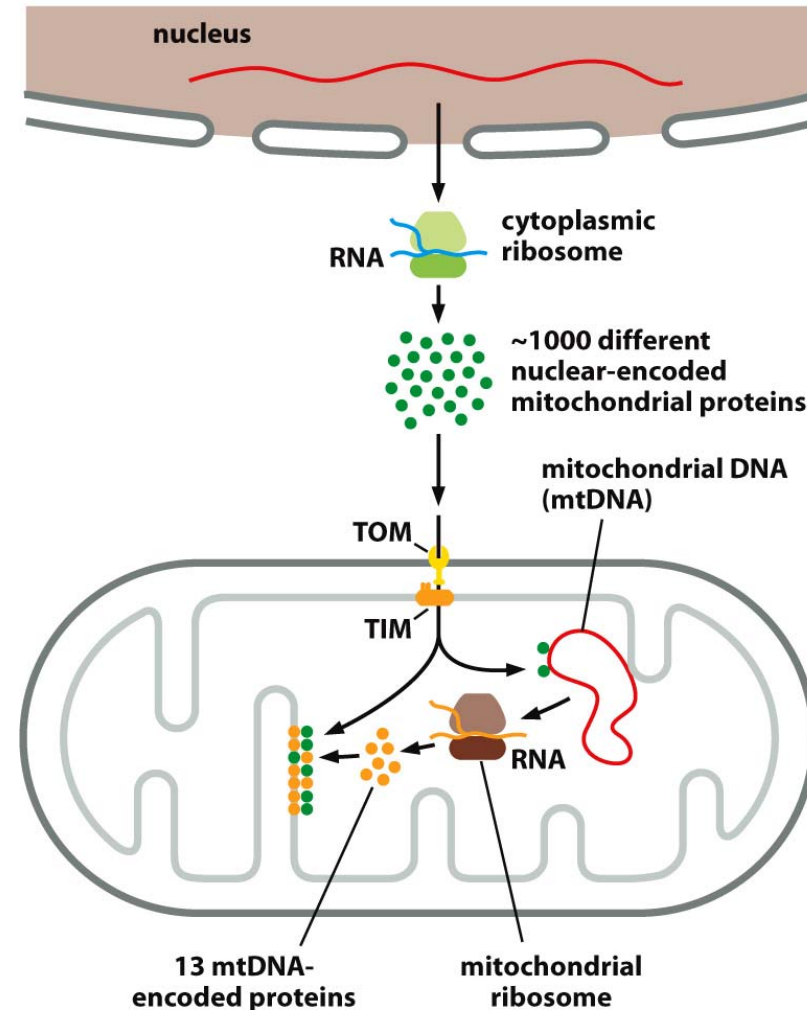


Figure 14-61 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)



## Mitochondrie – vysoce dynamické organely

- ▶ procesy dělení a fúze kontrolují tvar a pohyblivost mitochondrií v různých buňkách;
- ▶ změny souvisejí nejen s metabolismem, ale i se stárnutím mitochondrií a jejich signalizační úlohou v buňce;

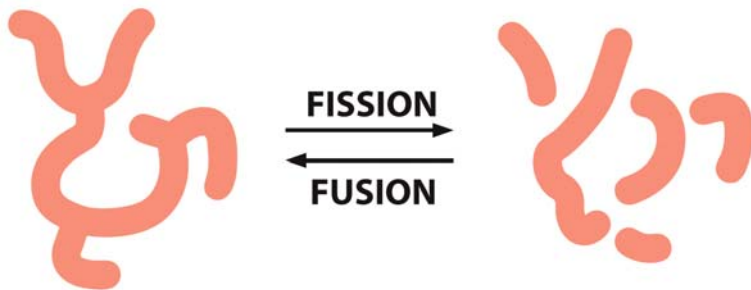


Figure 14-62b Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

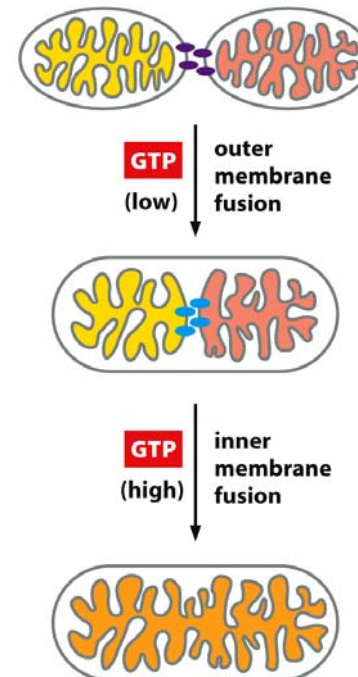


Figure 14-64 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

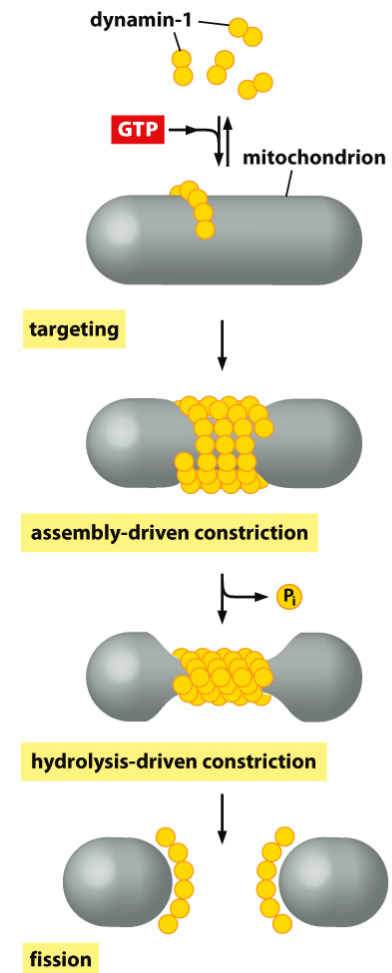
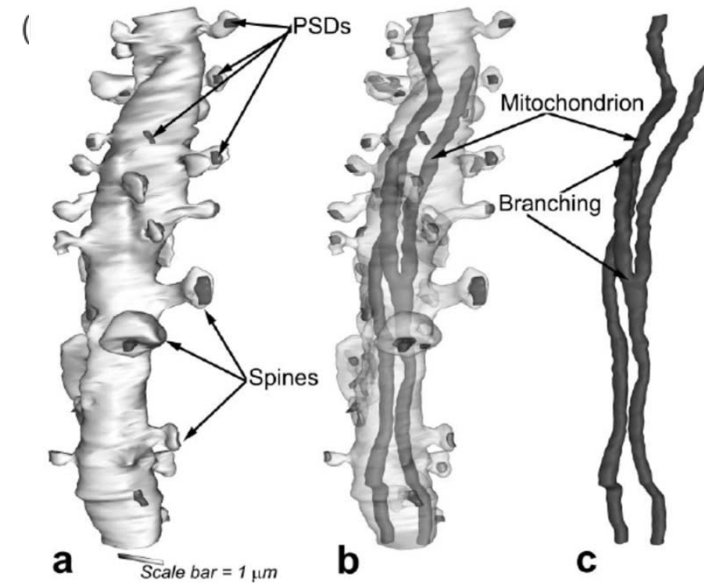


Figure 14-63 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Variabilita mitochondrií

- ▶ se dynamicky mění vlivem vnějšího prostředí (např. parciální tlak  $O_2$ , množství živin), onemocnění, ve speciálních typech buněk apod. – např. kompaktní vs. retikulární (vláknité) mitochondrie:



část dendritu nervové buňky potkana

*Milo et al., Cell Biology by the Numbers,  
New York, Garland Science, 2016*

*J. Comp. Neurology, 2005, 492:50 – 65*

## Interakce mitochondrií s ER

- ▶ mitochondrie úzce interagují s ER – **výměna lipidů mezi membránami**; kontakty ER a mitochondrií startují **procesy fúzování a dělení mitochondrií**;

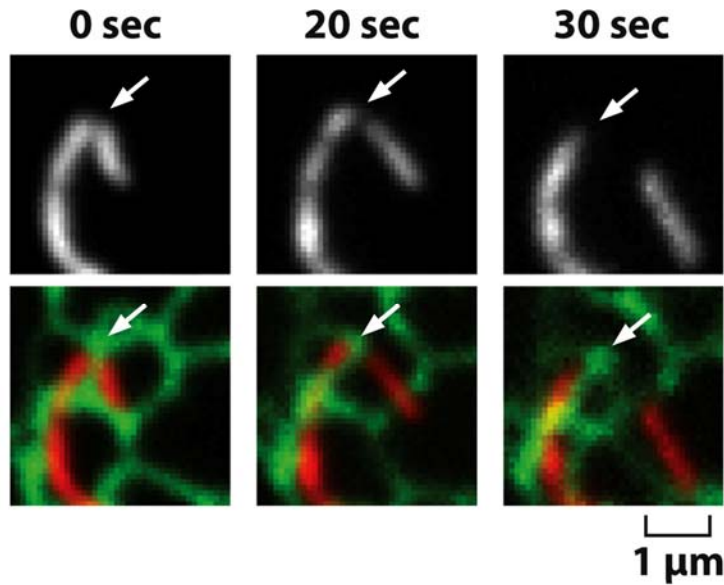


Figure 14-7a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

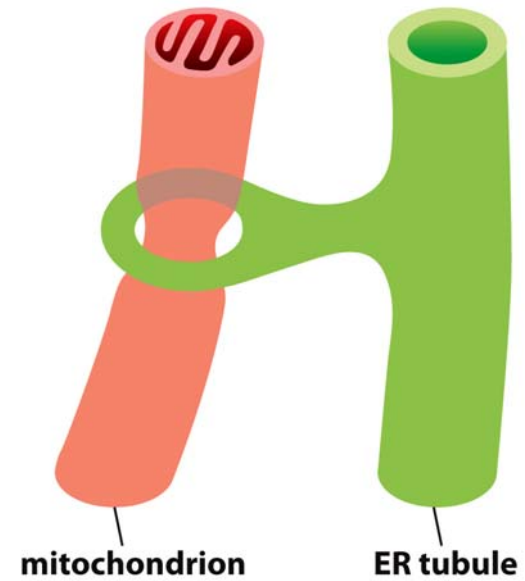


Figure 14-7b Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Esenciální role mitochondrií v buněčném metabolismu

- ▶ vedle dýchacího řetězce a Krebsova cyklu hrají mitochondrie i další významnou úlohu v buněčném metabolismu:
- **udržování redoxní rovnováhy v cytoplasmě** – regenerace  $\text{NAD}^+$  využitého pro tvorbu 1,3-bisfosfoglycerátu v glykolýze; vnitřní mitochondriální membrána nepropustná pro vznikající  $\text{NADH}$  – prostřednictvím malých molekul jsou elektrony přeneseny na  $\text{NAD}^+$  v matrix;
- mitochondrie mohou poskytovat **citrát** – např. syntéza acetyl CoA – syntéza mastných kyselin a sterolů pro stavbu buněčných membrán;
- **močovinový cyklus** – přeměna  $\text{NH}_4^+$  (vznikající při odbourávání aminokyselin) na močovinu probíhá částečně v mitochondriích;
- při hladovění jsou aminokyseliny ze štěpených proteinů transportovány do mitochondrií a tam oxidovány za vzniku ATP;
- biosyntéza hemu;
- tvorba fosfolipidů;
- přebírání  $\text{Ca}^{2+}$  z ER;
- syntéza steroidů;

## Chemiosmotická teorie

- ▶ energie vznikající metabolismem je uložena ve formě energeticky bohatých molekul, které přenášejí elektrony do dýchacího řetězce;
- ▶ sérií reakcí jejichž konečným produktem je H<sub>2</sub>O vzniká **elektrochemický gradient** pohánějící tvorbu **ATP – oxidativní fosforylaci**;

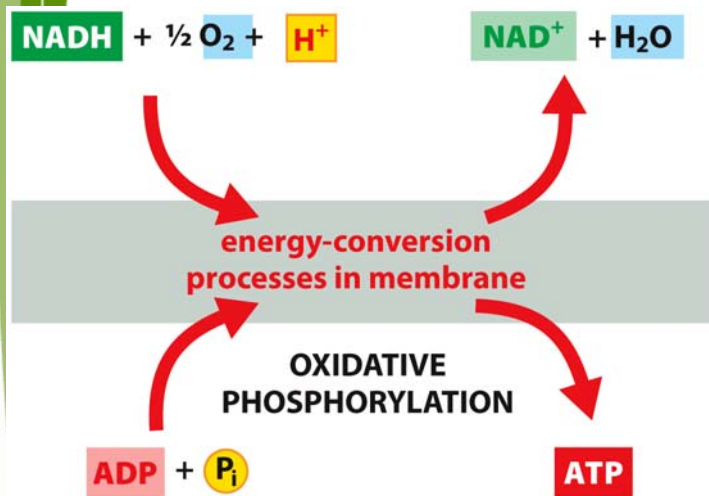


Figure 14-12 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

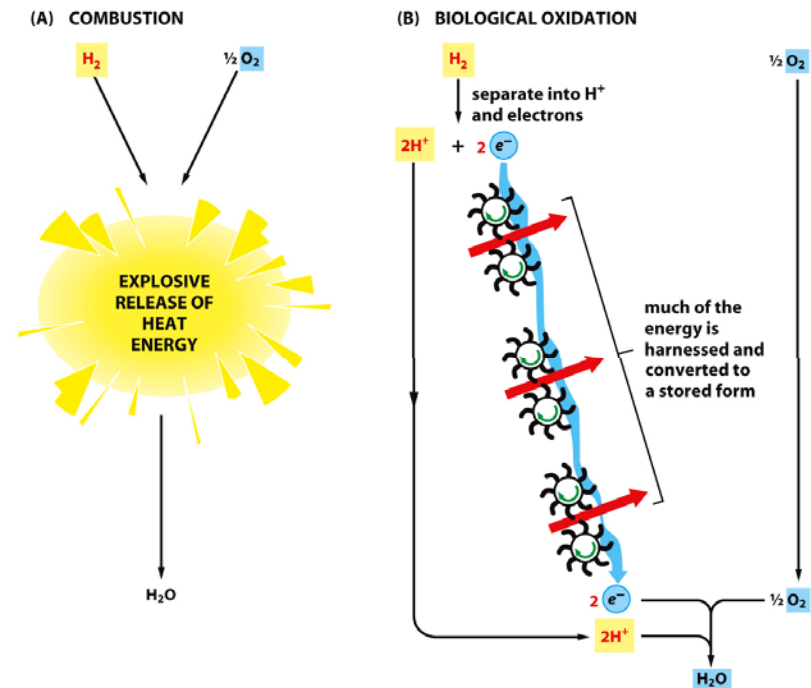


Figure 14-13 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)



## Přenos elektronů z NADH (a FADH<sub>2</sub>) na kyslík se odehrává prostřednictvím velkých enzymatických komplexů

- 3 komplexy – protonové pumpy poháněné transportem elektronů:
  - **komplex I - NADH-ubichinonreduktáza**
  - **komplex III - ubichinol-cytochrom c-reduktáza**
  - **komplex IV - cytochrom c-oxidáza**
- +
- **komplex II - sukcinát-ubichinonreduktáza** (vstup FADH<sub>2</sub>) – nefunguje jako protonová pumpa, pouze předává elektrony z FADH<sub>2</sub>

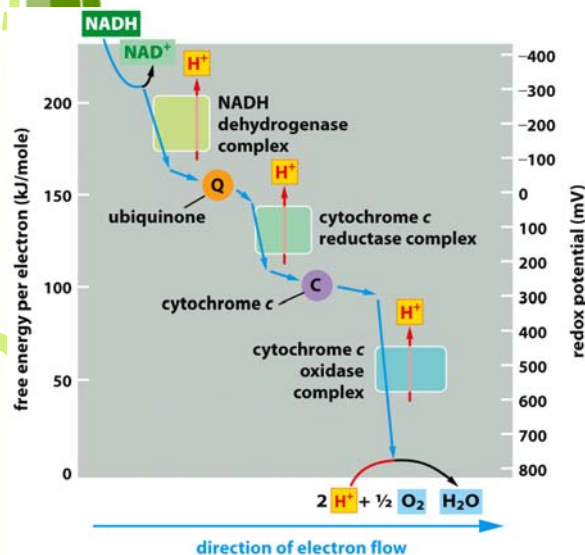


Figure 14-19 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

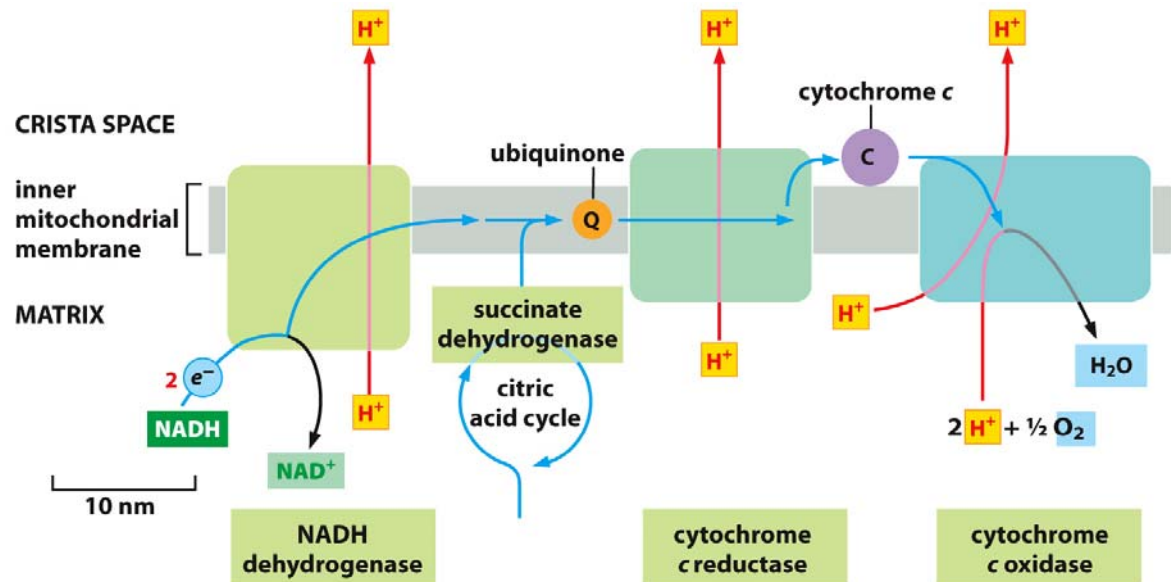


Figure 14-18 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Jednotlivé komplexy nejsou oddělené – vytvářejí tzv. superkomplex dýchacího řetězce

- ▶ jednotlivé komplexy vytvářejí superkomplex (velikost 1-2 Mda) – jeho tvorba a stabilita závisí na přítomnosti kardiolipinů (specifické fosfolipidy mitochondriálních membrán);

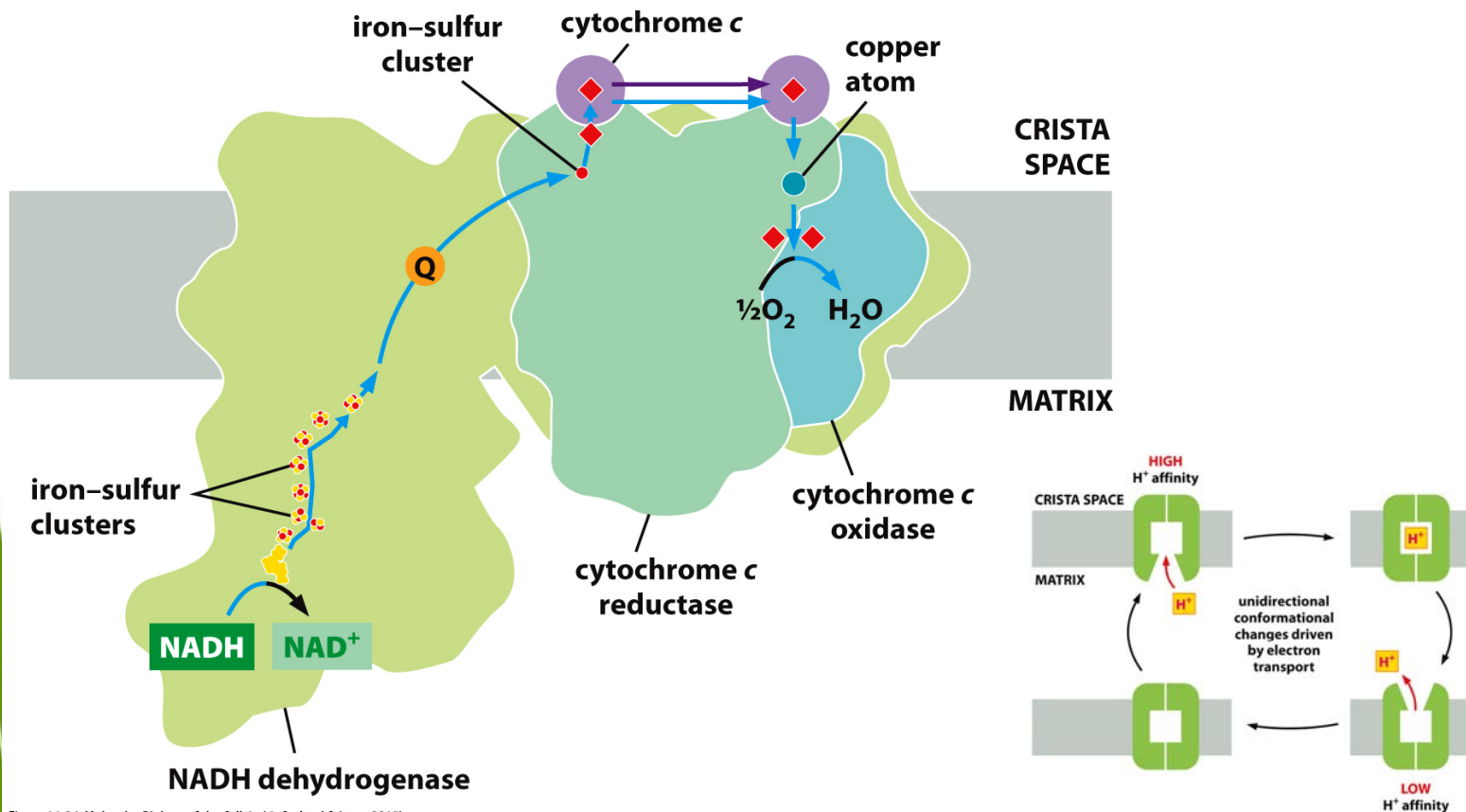


Figure 14-26 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Figure 14-28 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Energie uvolněná oxidací je uložena v podobě elektrochemického gradientu

- ▶ elektrochemický gradient – kombinuje dva typy gradientů - **pH gradient a membránový potenciál**:

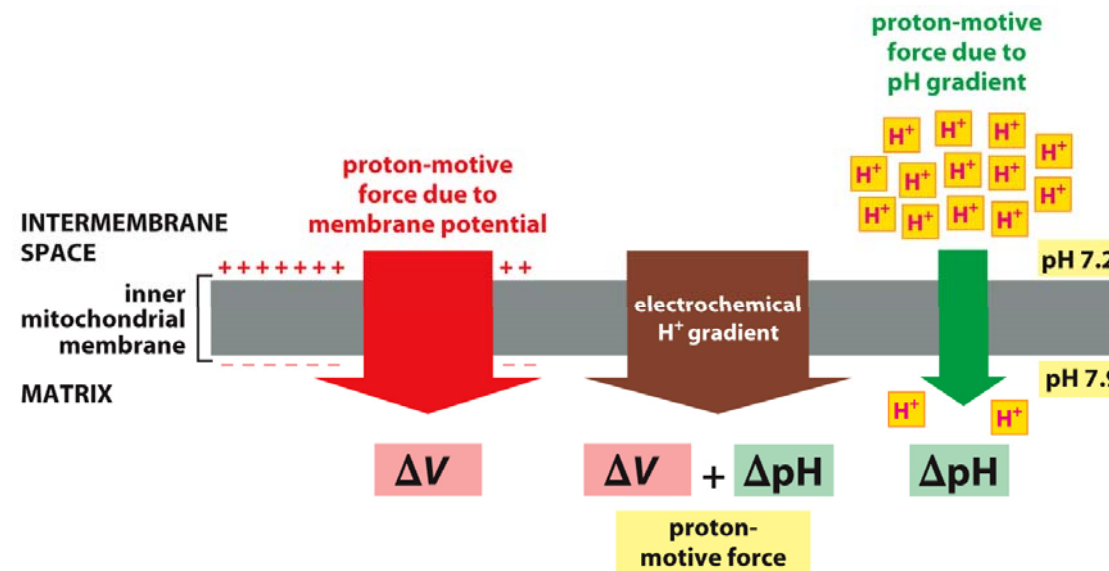


Figure 14-14 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

- ▶ **elektrochemický gradient respirující mitochondrie ~ 180 mV** –  $\Delta V$  cca 150 mV, pH gradient 0,5 - 0,6 jednotek pH ( $\Delta pH$  1pH – cca 60 mV); generuje **protonmotivní sílu**;
- ▶ gradient pohání jak syntézu ATP, tak transport přes vnitřní mit. membránu (např. proteinů matrix, dalších malých molekul);



## ATP syntáza

- ▶ proteinový komplex jehož aktivita je klíčová pro vznik energeticky bohatého substrátu – ATP;
- ▶ **glykolýza – na 1 molekulu glukózy – 2 molekuly ATP;**
- ▶ **kompletní oxidace 1 molekuly glukózy – glykolýza po oxidativní fosforylaci – cca 30 molekul ATP;**

- nanostroj – rotační katalýza:
- 23 podjednotek, 600 kDa;
- tok protonů do matrix pohání rychlostí cca 8000 ot./min;
- 1 otáčka = 3 ATP;
- 400 ATP/s

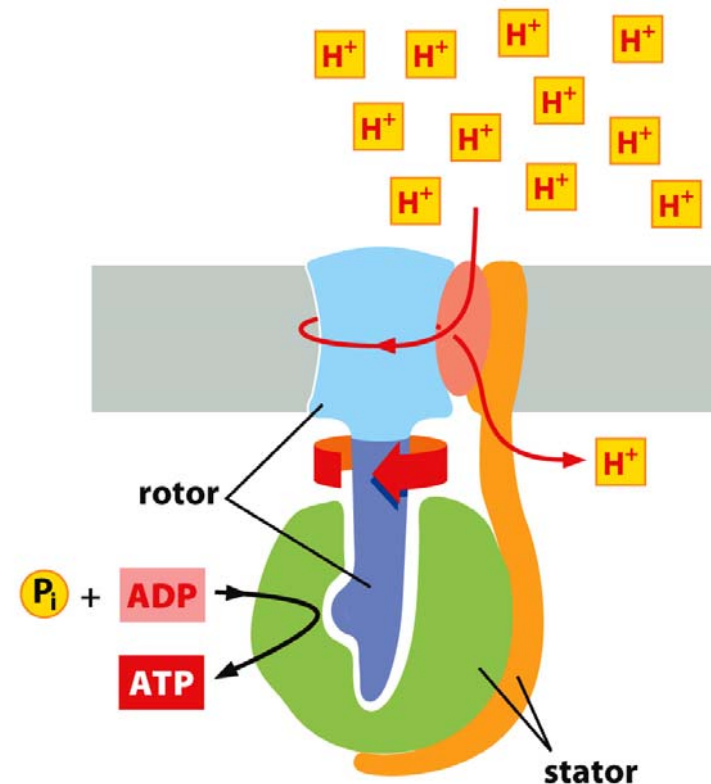


Figure 14-30a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## ADP/ATP translokáza (carrier protein)

- ▶ tvorba ATP vyžaduje rychlý transport ADP do matrix a zároveň transport vzniklého ATP do cytoplazmy;
- ▶ **ADP/ATP translokáza;**
- ▶ součást rodiny cca 20 proteinů rodiny **mitochondriálních přenašečů/transportérů** – transportují významné metabolity, vč. fosfátu pro syntézu ATP;
- ▶ součástí této rodiny je i **uncoupling protein** (thermogenin, UCP-1) – v hnědé tukové tkáni umožňuje přenos protonů za současného uvolňování tepla (bez syntézy ATP);

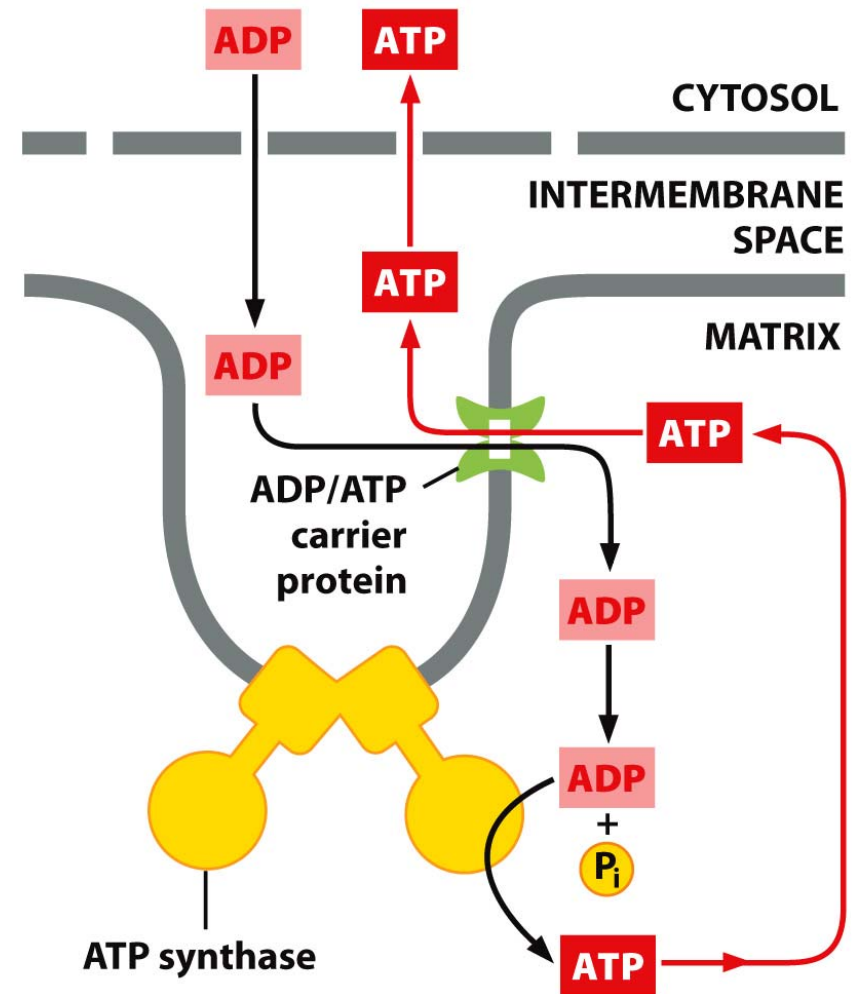


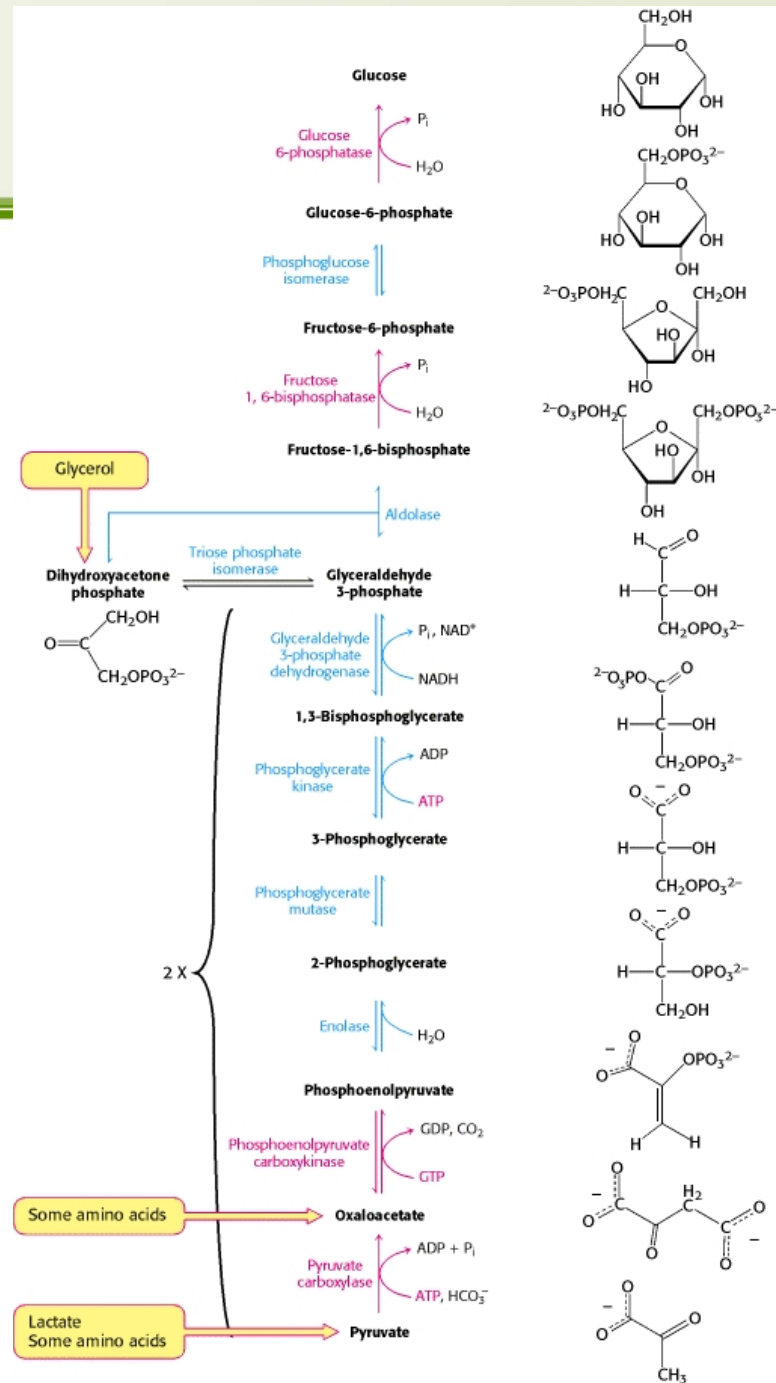
Figure 14-34a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## Další dráhy energetického metabolismu

- ▶ **glukoneogeneze** – syntéza glukózy a glykogenu;
- ▶ **pentózový cyklus**;

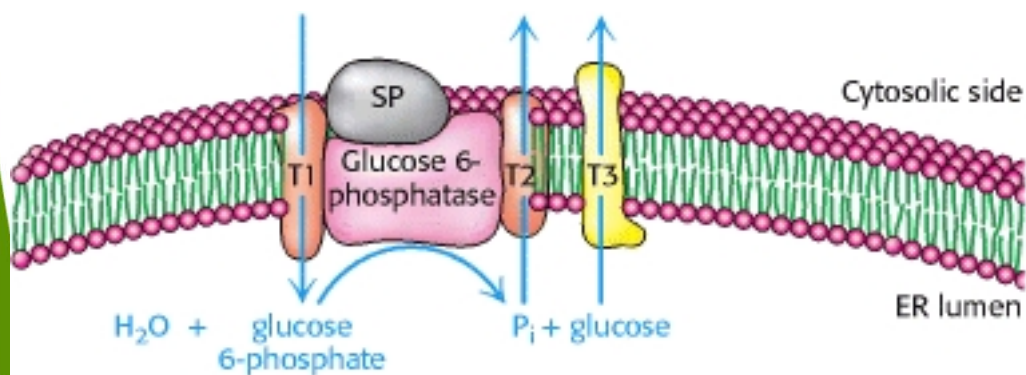
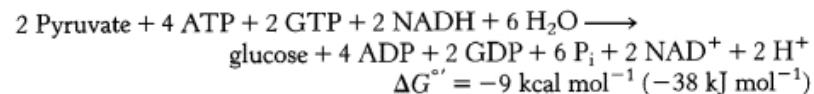
## Glukoneogeneze

- ▶ v případě energetického nadbytku, nebo dalších potřeb organismu mohou živočišné buňky syntetizovat glukózu;
- ▶ **základním substrátem je pyruvát** (jeho zdrojem může být laktát), ale stejně mohou sloužit i meziprodukty Krebsova cyklu (prostřednictvím přeměny na oxaloacetát), aminokyseliny (s výjimkou Lys a Leu) a glycerol;
- ▶ většina reakcí je opakem glykolýzy, ale glukoneogeneze není obrácená glykolýza!!!
- ▶ reakce, katalyzované glukóza-6-fosfatázou, fruktóza-1,6-bisfosfatázou, pyruvát karboxylázou a PEP karboxykinázou jsou unikátní;

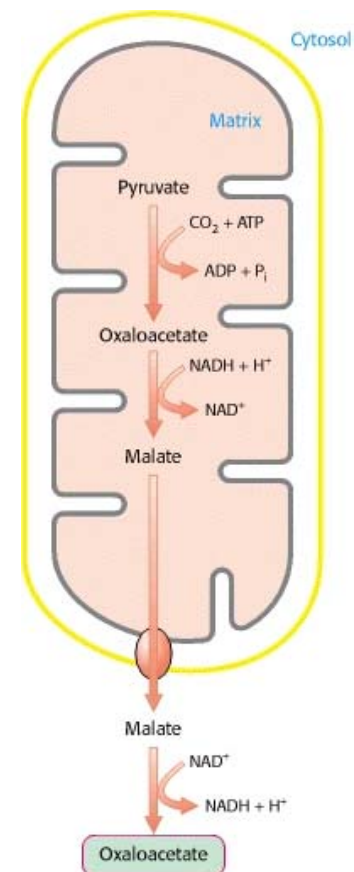


## Glukoneogeneze

- **pyruvát karboxyláza – mitochondriální protein**, ostatní reakce probíhají v cytoplasmě;
- ve většině tkání není výsledným produktem glukóza, ale glukóza-6-fosfát (zůstává v buňce);
- pokud je třeba produkovat glukózu – např. udržování hladiny v krvi – probíhá její tvorba v ER;



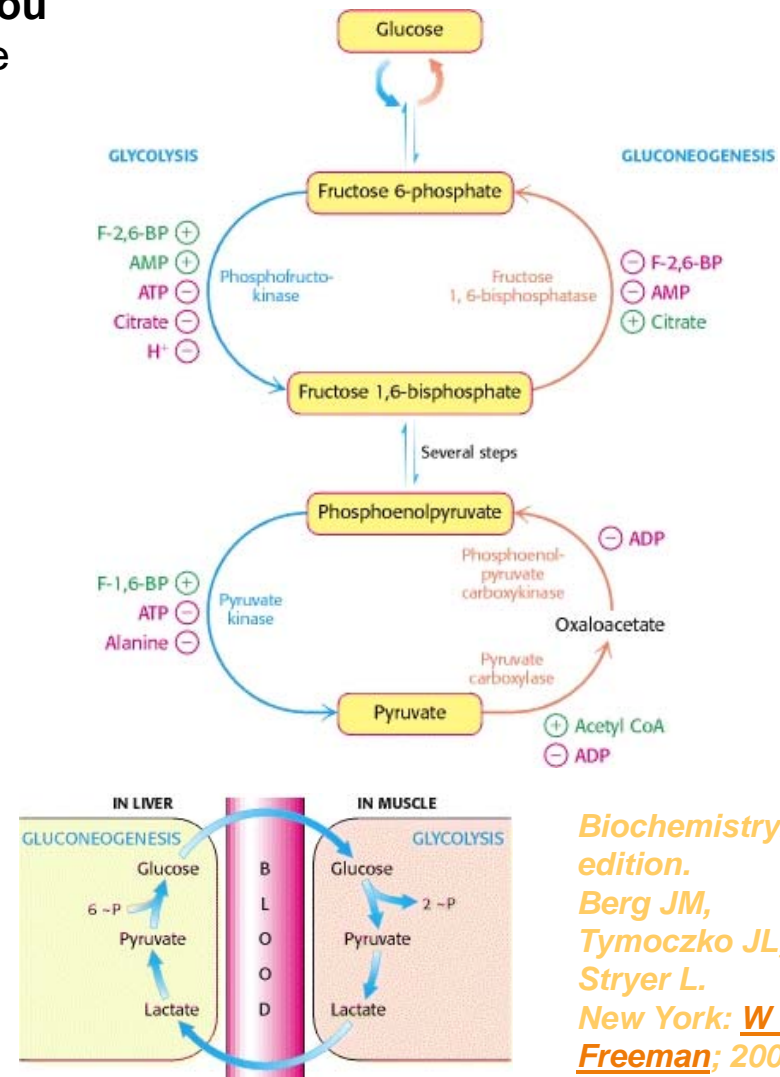
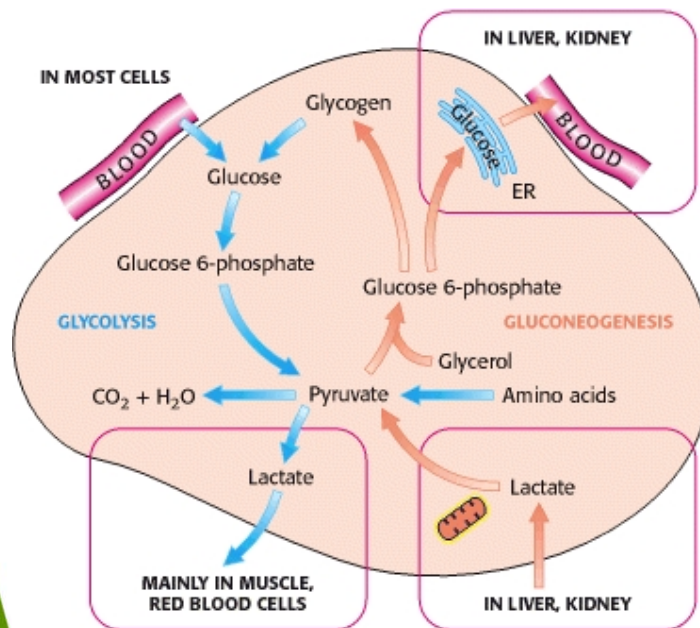
*Biochemistry. 5th edition.*  
 Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L.  
 New York: **W H Freeman**; 2002.





## Glukoneogeneze

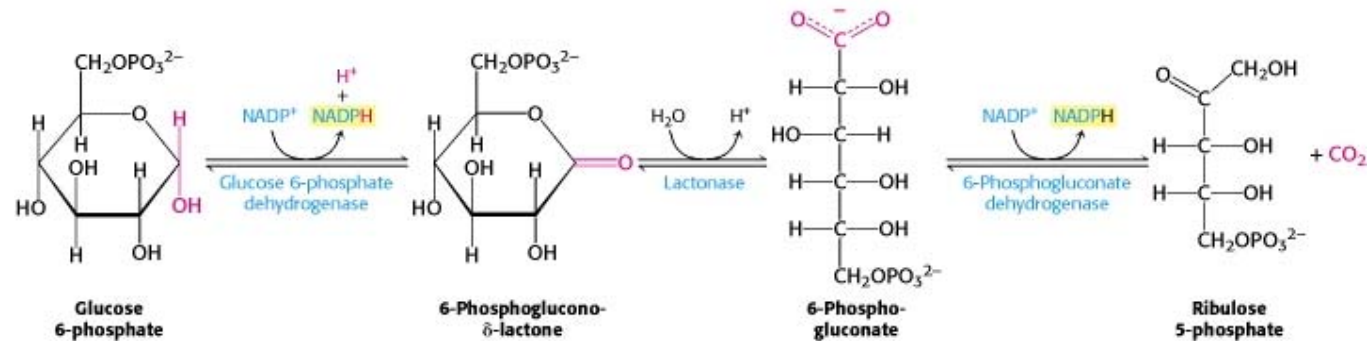
- **glukoneogeneze a glykolýza jsou koordinovány** – v rámci buňky je aktivní jen jedna dráha;
- kontrola aktivity specifických enzymů;
- koncentrace laktátu (a dalších prekurzorů) a glukózy;



*Biochemistry. 5th edition.  
Berg JM,  
Tymoczko JL,  
Stryer L.  
New York: W H  
Freeman; 2002.*

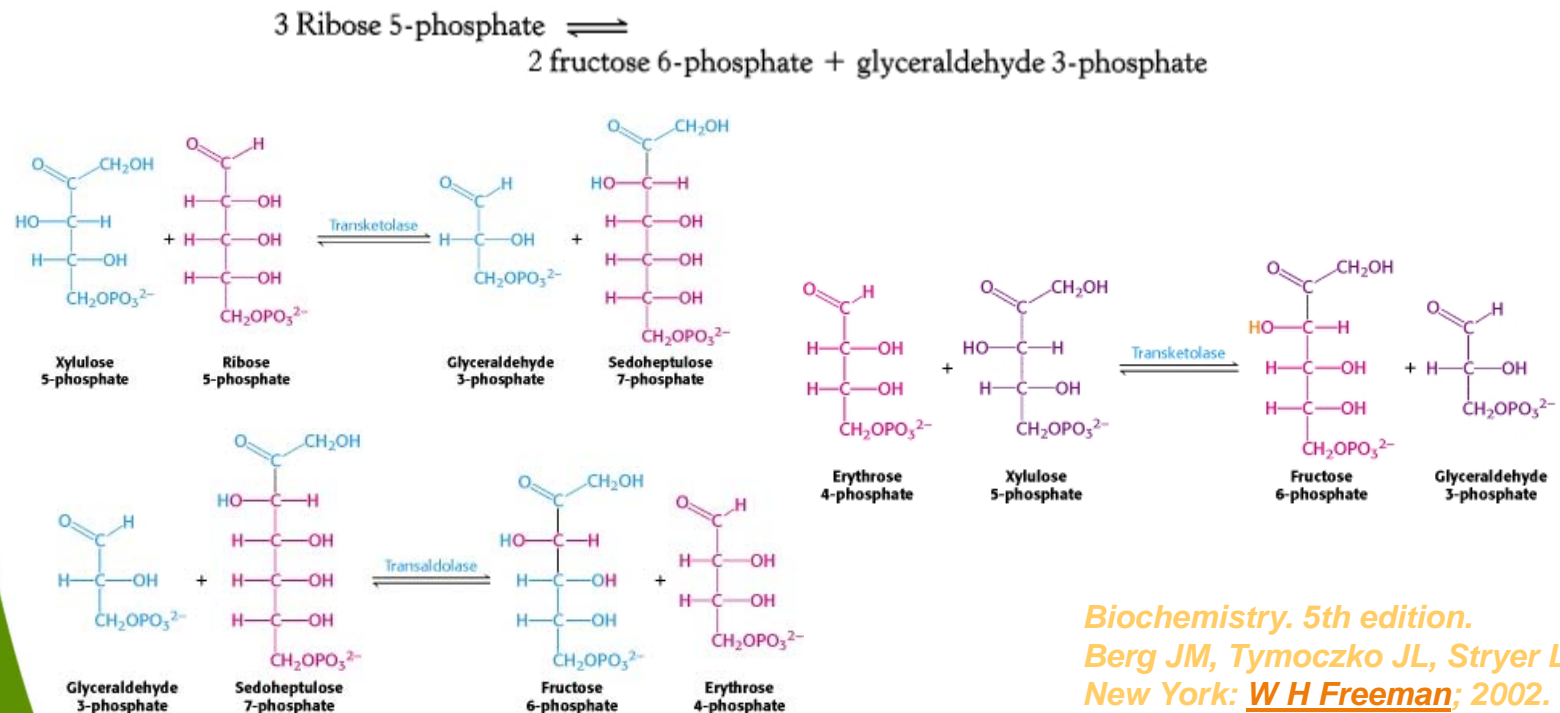
## Pentózový cyklus

- ▶ buňky udržují nízký poměr  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  – redukce substrátů – anabolické reakce;
- ▶ zdrojem  $\text{NADPH}$  je glukóza-6-fosfát - pentózový cyklus (hexózomonofosfátová odbočka);
- ▶ 1. fáze – oxidační reakce - na 1 molekulu G6P vznikají dvě  $\text{NADPH}$



## Pentózový cyklus

- vzniklý **ribulóza-5-fosfát** – zdroj pro **syntézu nukleových kyselin**;
- ale buňka produkuje velké množství tohoto meziproduktu (potřebuje velké množství NADPH);
- působením transketoláz a transaldoláz vznikají meziprodukty glykolýzy, které jsou dále využity v glykolýze – **fruktóza-6-fosfát** a **glyceraldehyd-3-fosfát**;

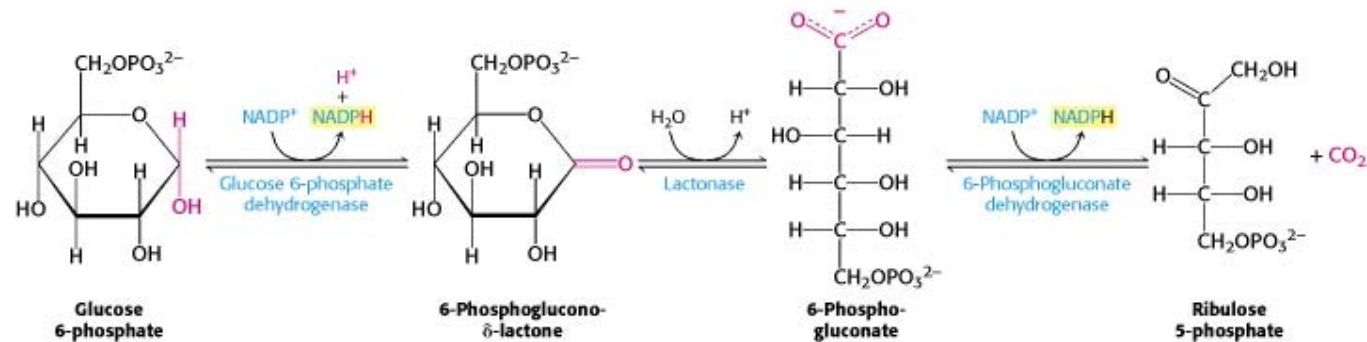


*Biochemistry. 5th edition.  
Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L.  
New York: W H Freeman; 2002.*



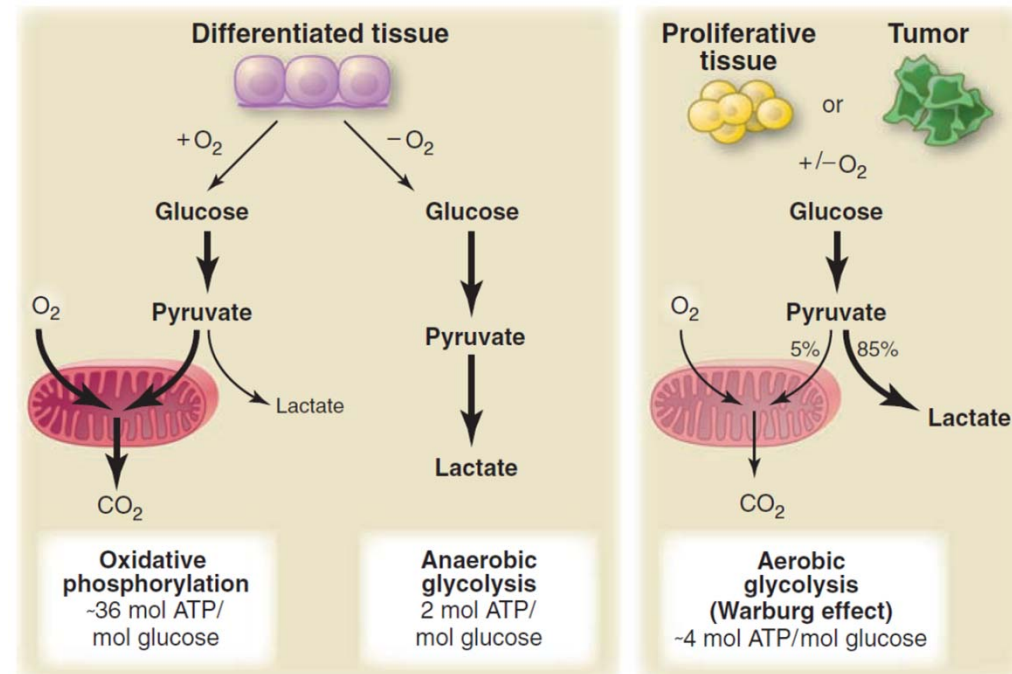
## Pentózový cyklus

- buňky udržují nízký poměr  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  – redukce substrátů – anabolické reakce;
- zdrojem  $\text{NADPH}$  je glukóza-6-fosfát - **pentózový cyklus** (hexózomonofosfátová odbočka);
- 1. fáze – oxidační reakce (vznik  $\text{NADPH}$ ) a neoxidační fáze – přeměny cukrů (zdroj pro syntézu nukleotidů) a tvorba meziproductů glykolýzy;

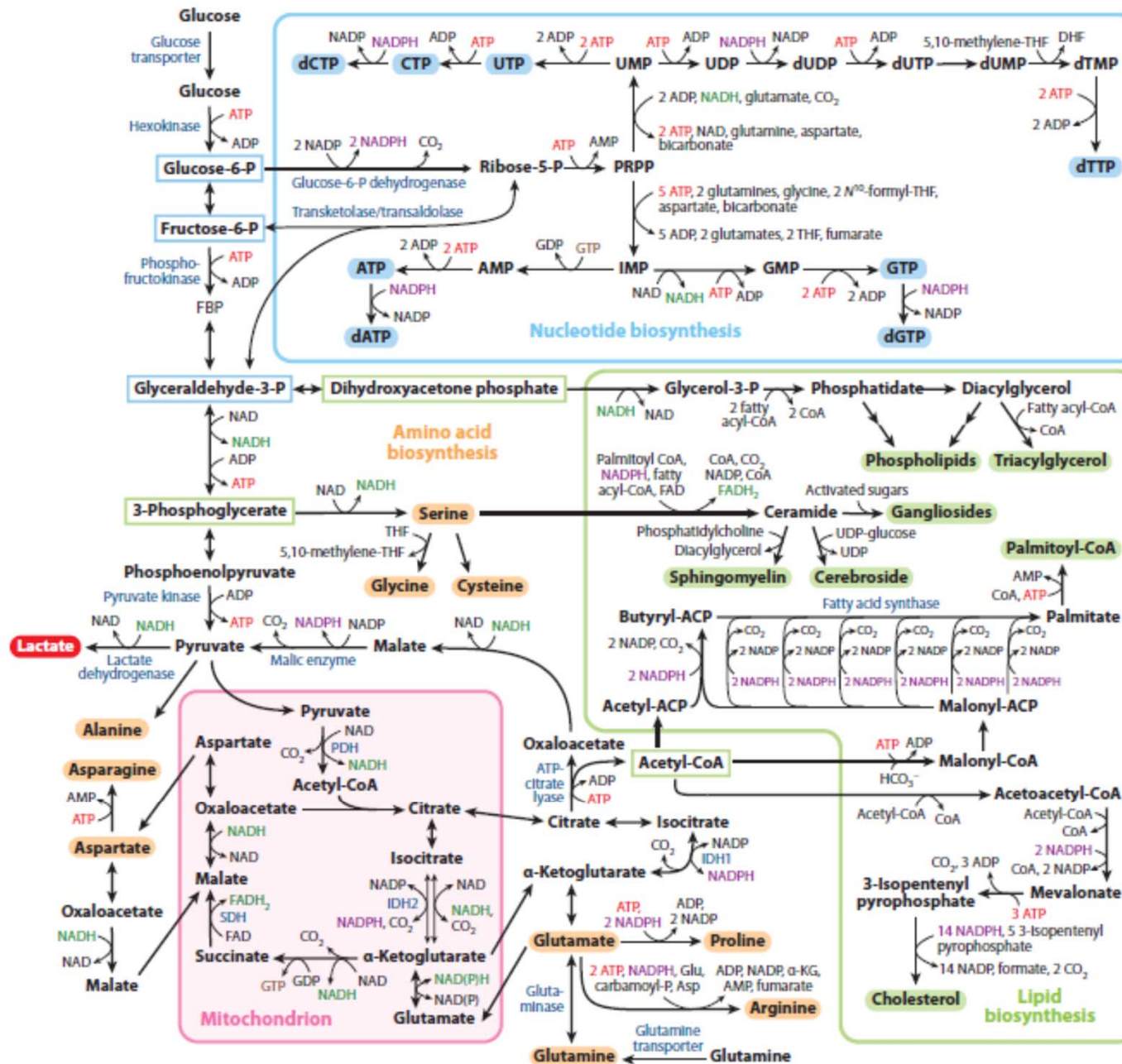


## Aerobní glykolýza

- ▶ rychle proliferující buňky vyžadují nejen energii, ale i velké množství substrátů pro anabolické reakce; přestože je **aerobní glykolýza** nevýhodná energeticky, v podmínkách dostatečného přísunu glukózy produkuje ATP dokonce rychleji než oxidativní fosforylace;
- ▶ hlavní funkcí je ale **pravděpodobně podpora syntézy buněčných makromolekul, kofaktorů apod. – komplexní přestavba buněčného metabolismu;**



# Aerobní glykolýza



- meziprodukty glykolýzy jsou významným zdrojem pro biosyntézu lipidů, nukleotidů i proteinů;

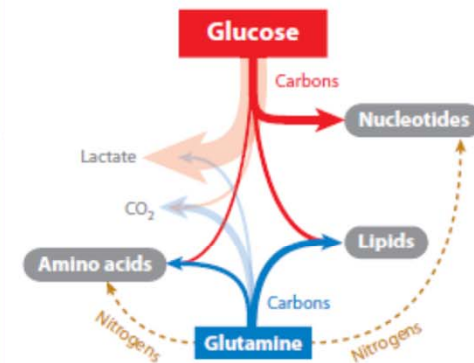


Figure 3

Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2011, 27:441-464