

Buněčný metabolismus

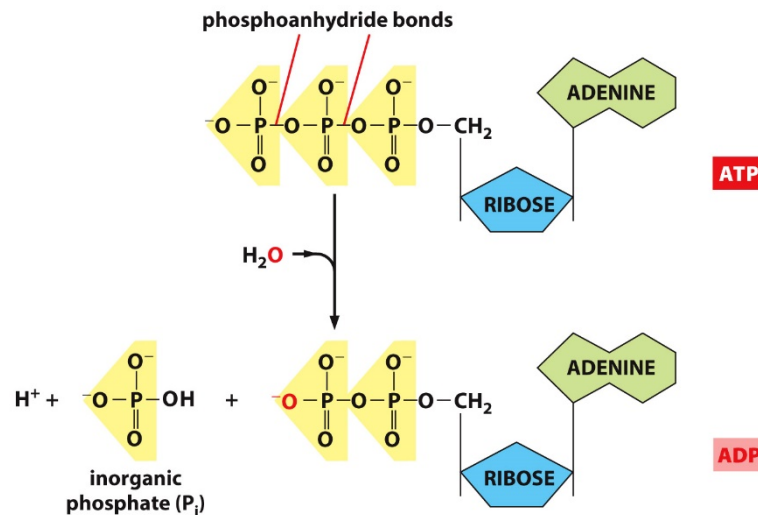
J. Vondráček

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;

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)

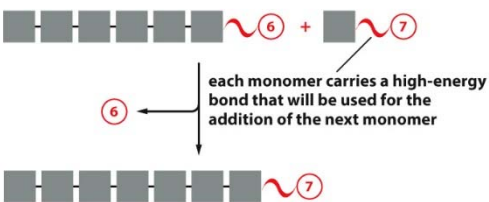


Figure 2-44 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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

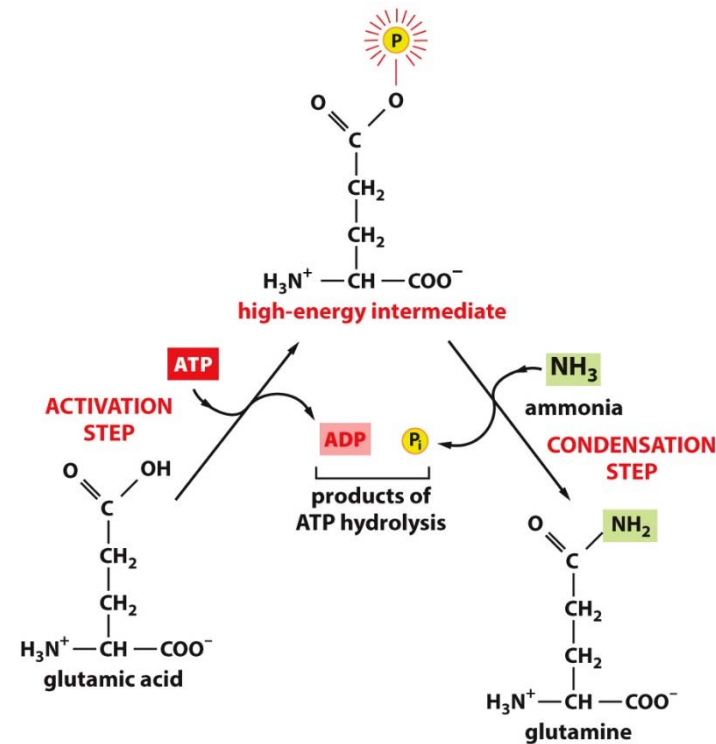
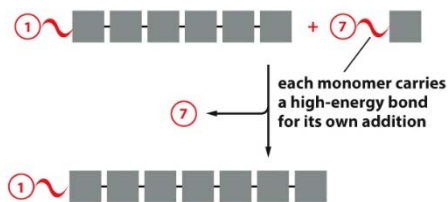
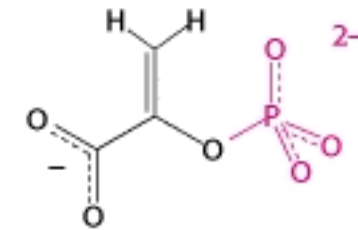


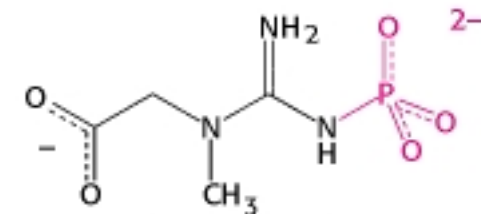
Figure 2-35b Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Makroergické sloučeniny

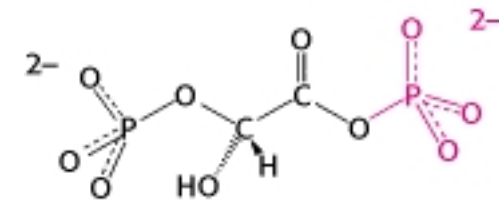
- další typy nukleosid trifosfátů jsou méně univerzální a používají se pro specializované reakce – **UTP** – aktivace sacharidů před vstupem do metabolických drah; **GTP** - zdroj energie při translaci;
- **enolfosfáty** obsahují skupinu **-OH**, jež se estericky váže na fosfát. **fosfoenolpyruvát** - makroergická sloučeninou s ΔG (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;



Phosphoenolpyruvate



Creatine phosphate



1,3-Bisphosphoglycerate

Přenašeče elektronů – NADH, NADPH

- sloučeniny podílející se na redoxních reakcích, součást spřažených 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⁺) a nikotinamidadenin dinukleotid (NAD⁺);**

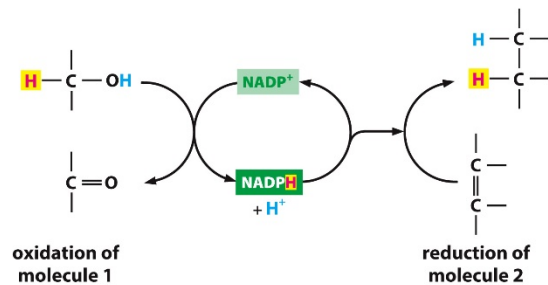


Figure 2-36a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

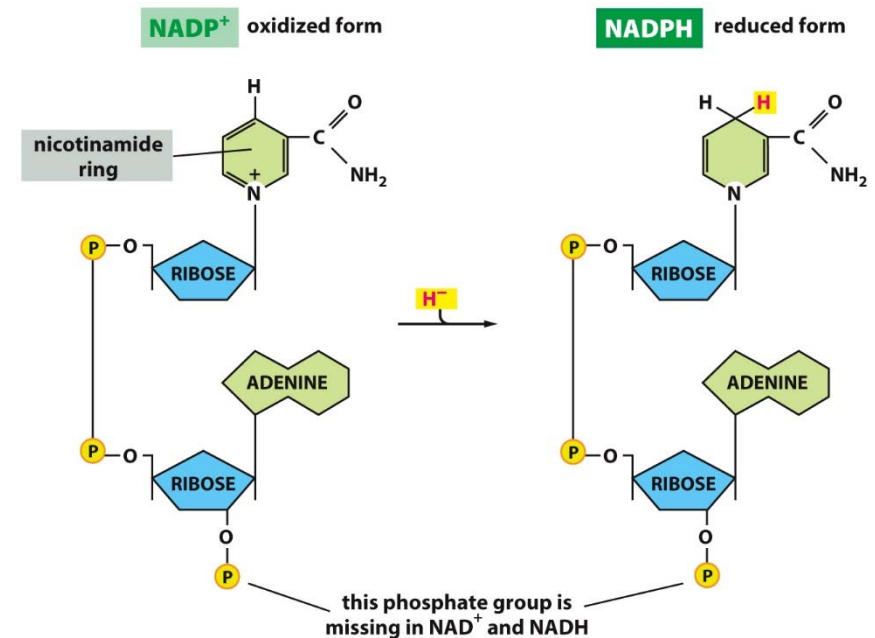
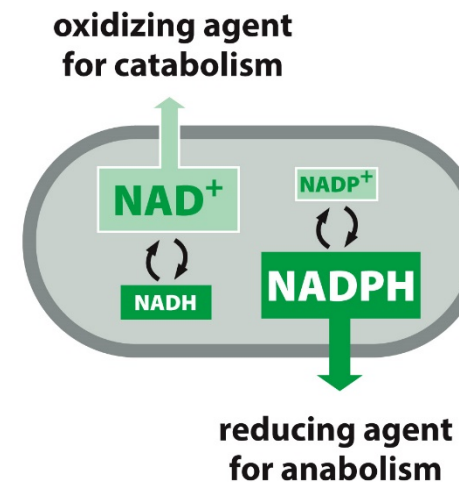


Figure 2-36c Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Přenašeče elektronů – NADH, NADPH

- ▶ nikotinamidadeninukleotidfosfát (NADP^+) a nikotinamidadeninukleotid (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 NAD^+/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 (β -oxidace), biosyntéza lipidů – přenos 2 uhlíků (acetyl);

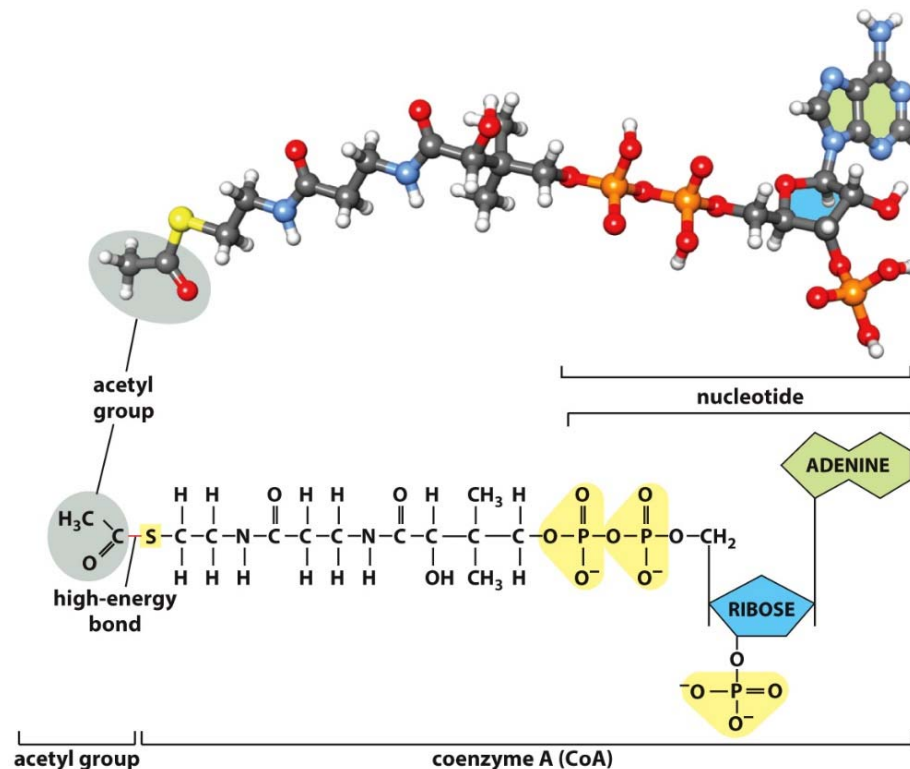


Figure 2-38 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Další typy přenašečů

- ▶ **flavinadenindinukleotid (FAD⁺)** – koenzym, který je jako prostetická skupina součástí flavoproteinů;
- ▶ redukovaná forma FADH₂ 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 ₂	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)

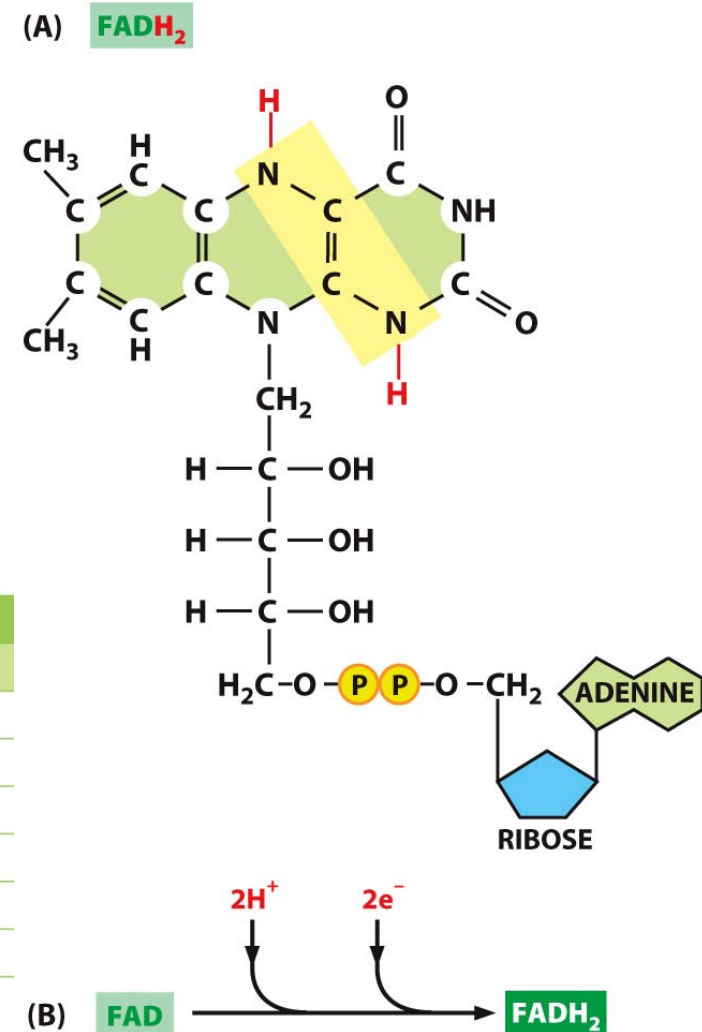


Figure 2-39 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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 CO₂ a acetyl-CoA – posléze vzniká CO₂ a H₂O;
- ▶ jen výjimečně – např. ve svalech (málo kyslíku) NADH a pyruvát zůstávají v cytosolu – tvorba laktátu a NAD⁺ (udržuje glykolýzu v anaerobních podmínkách);

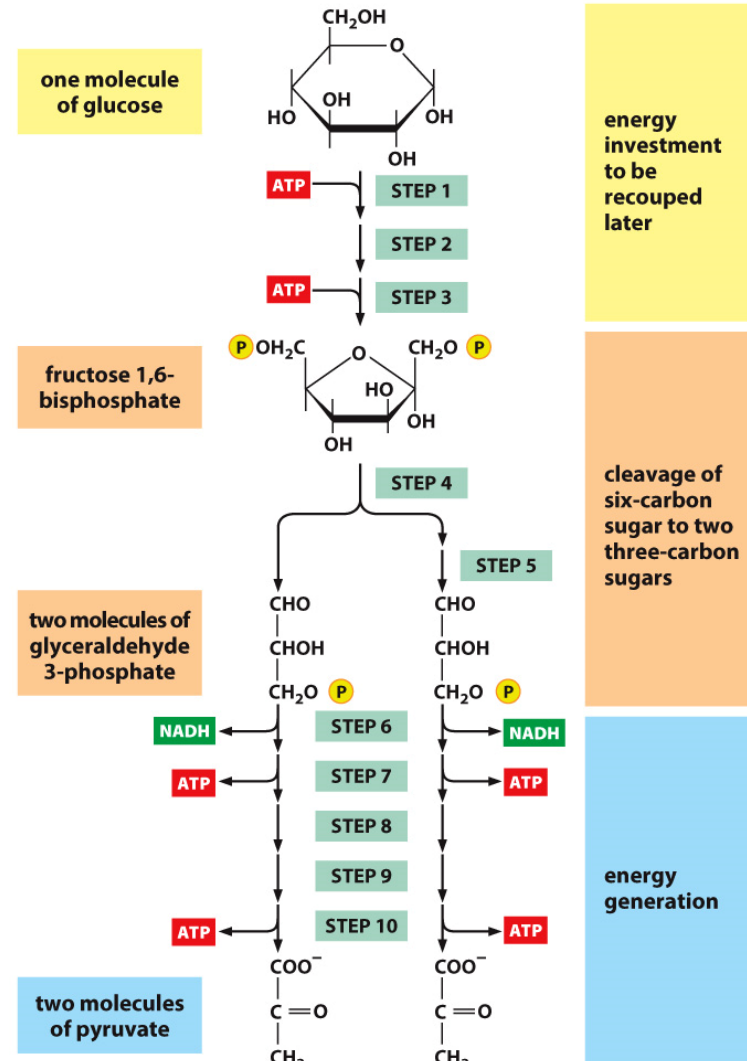


Figure 2-46 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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**;

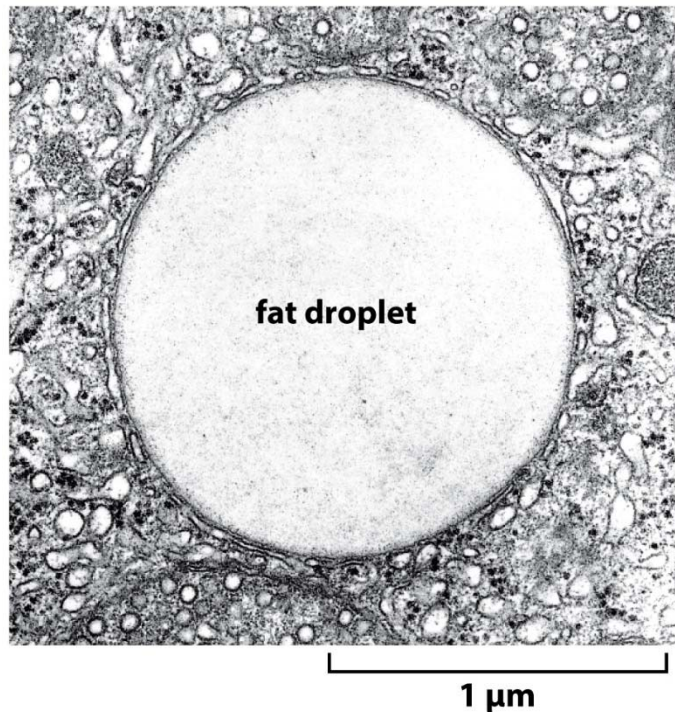


Figure 2-56a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

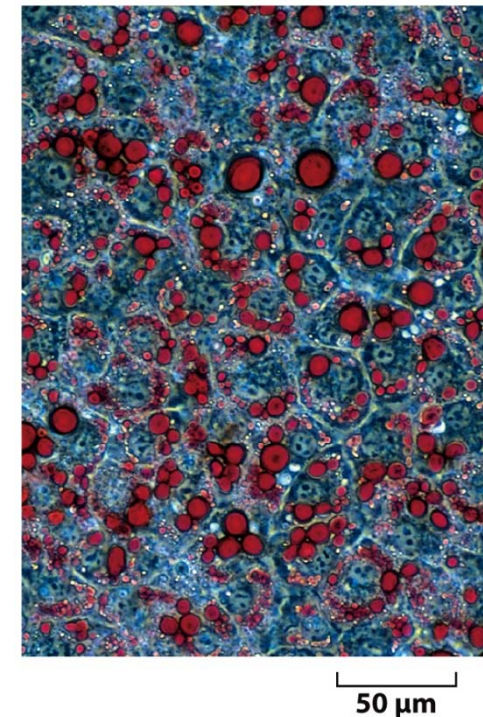


Figure 2-51d Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Uchovávání energie

- ▶ **krátkodobé uchovávání energie** – ve formě **glykogenu**; ten je přítomen ve formě granulí, zejména v buňkách zapojených do metabolismu (hepatocyty) nebo 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

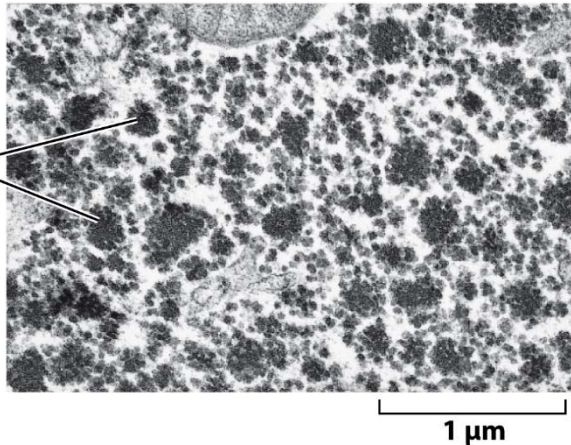


Figure 2-51b Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

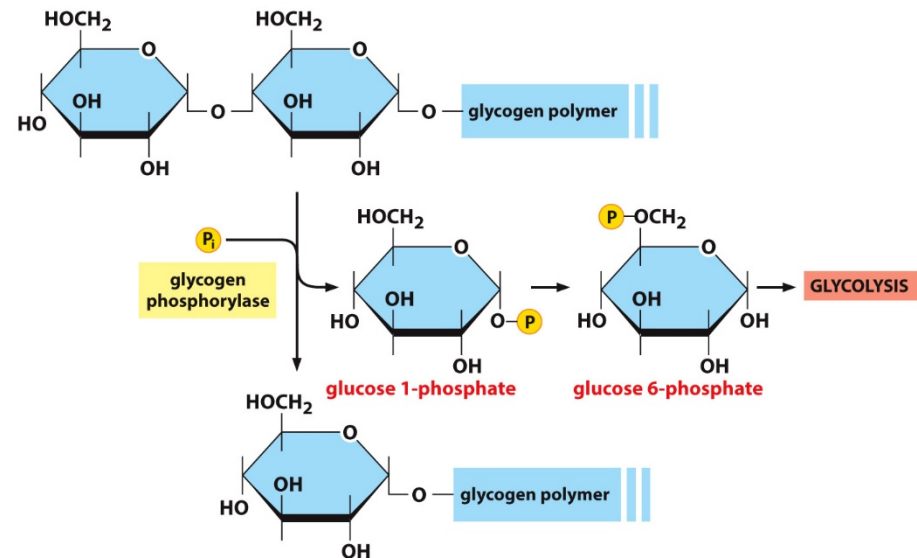


Figure 2-52 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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);

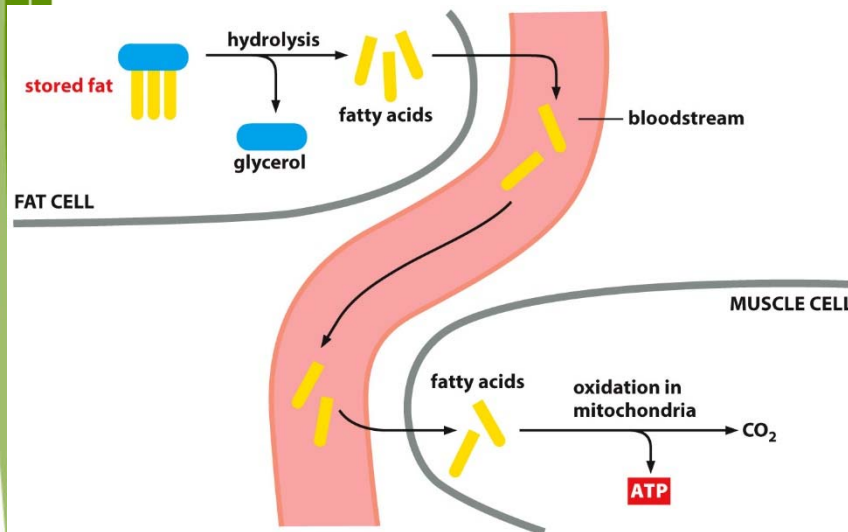


Figure 2-54 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

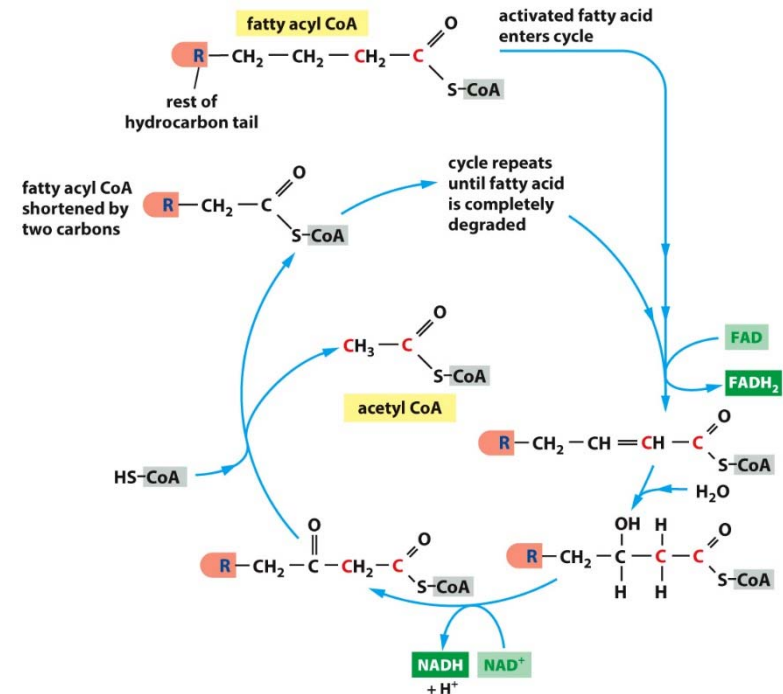


Figure 2-56c Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Konečný cíl mastných kyselin i cukrů - mitochondrie

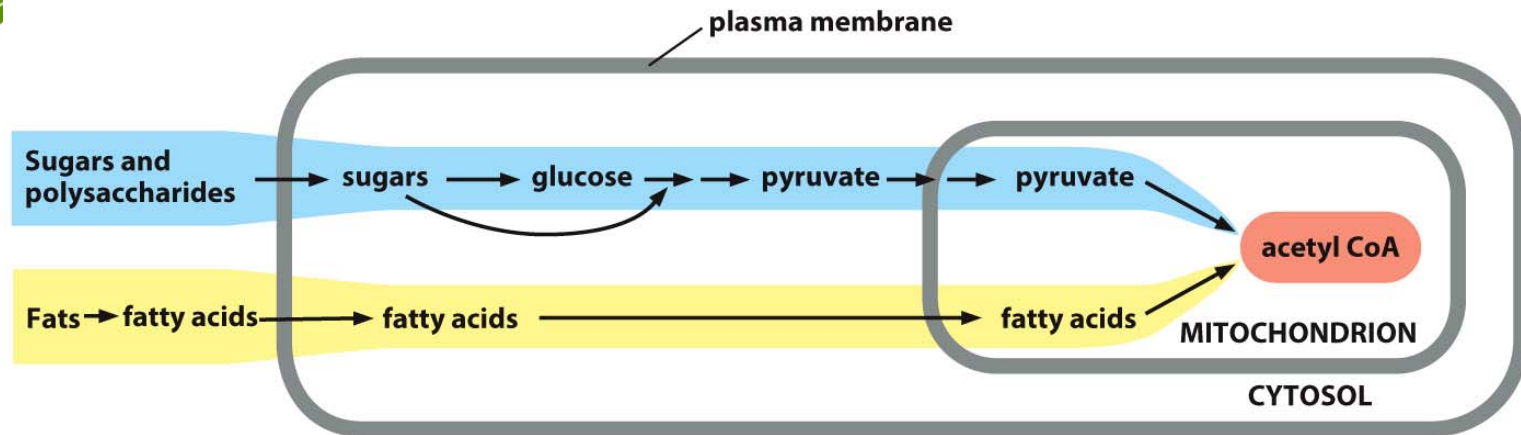


Figure 2-55 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

- ▶ transport pyruvátu do mitochondrií – pyruvát dehydrogenáza – tvorba **acetyl-CoA** (1x), **NADH** (1x) a CO_2 ;
- ▶ mastné kyseliny – 1 cyklus β -oxidace produkuje **acetyl-CoA** (1x), **NADH** (1x) a **FADH₂** (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 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)

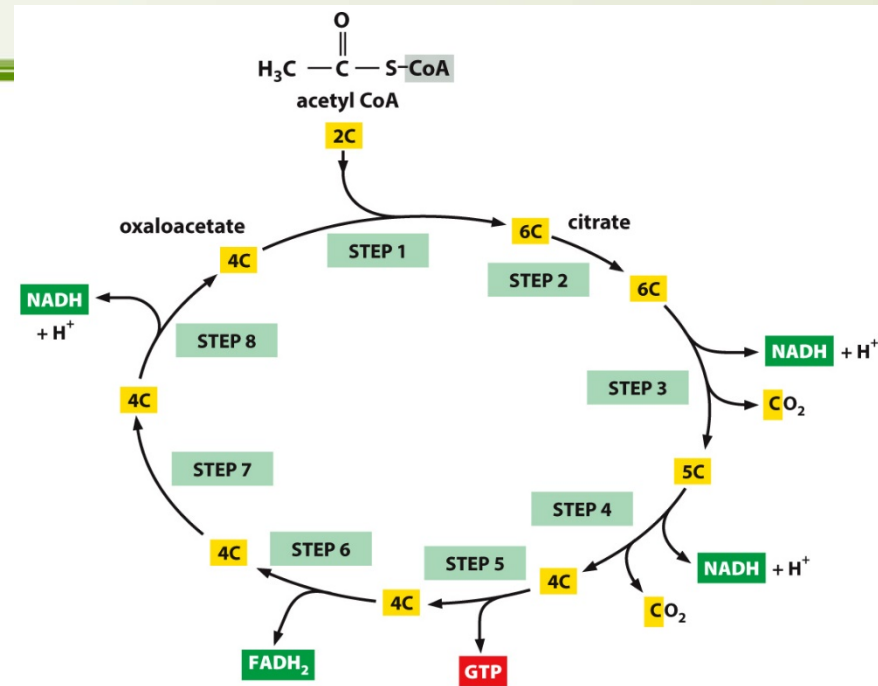


Net result in mitochondrion



Krebsův cyklus a dýchací řetězec

- produkuje 3 typy energeticky významných molekul:
- **NADH (3x)**, **FADH₂** (1x) a **GTP** (1x);
- GTP reaguje s ADP za tvorby **ATP** (1x);
- elektrony v NADH a FADH₂ – 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 FADH₂ MOLECULE, AND RELEASES TWO MOLECULES OF CO₂

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

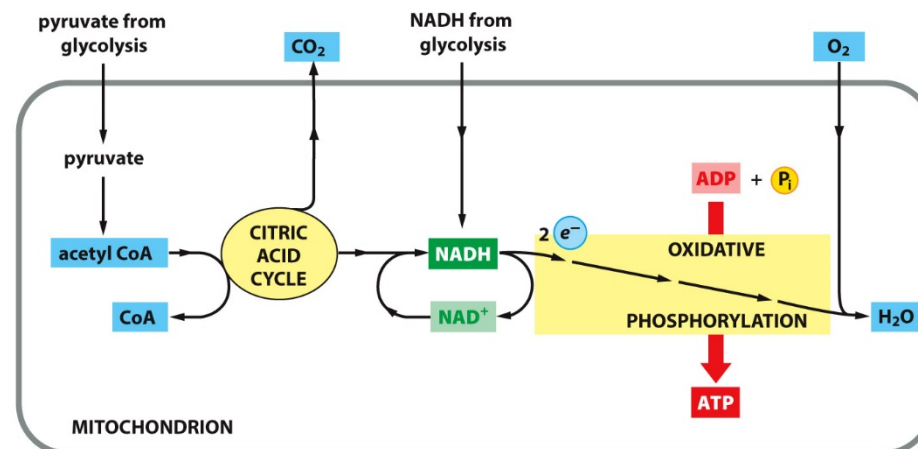


Figure 2-61 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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;

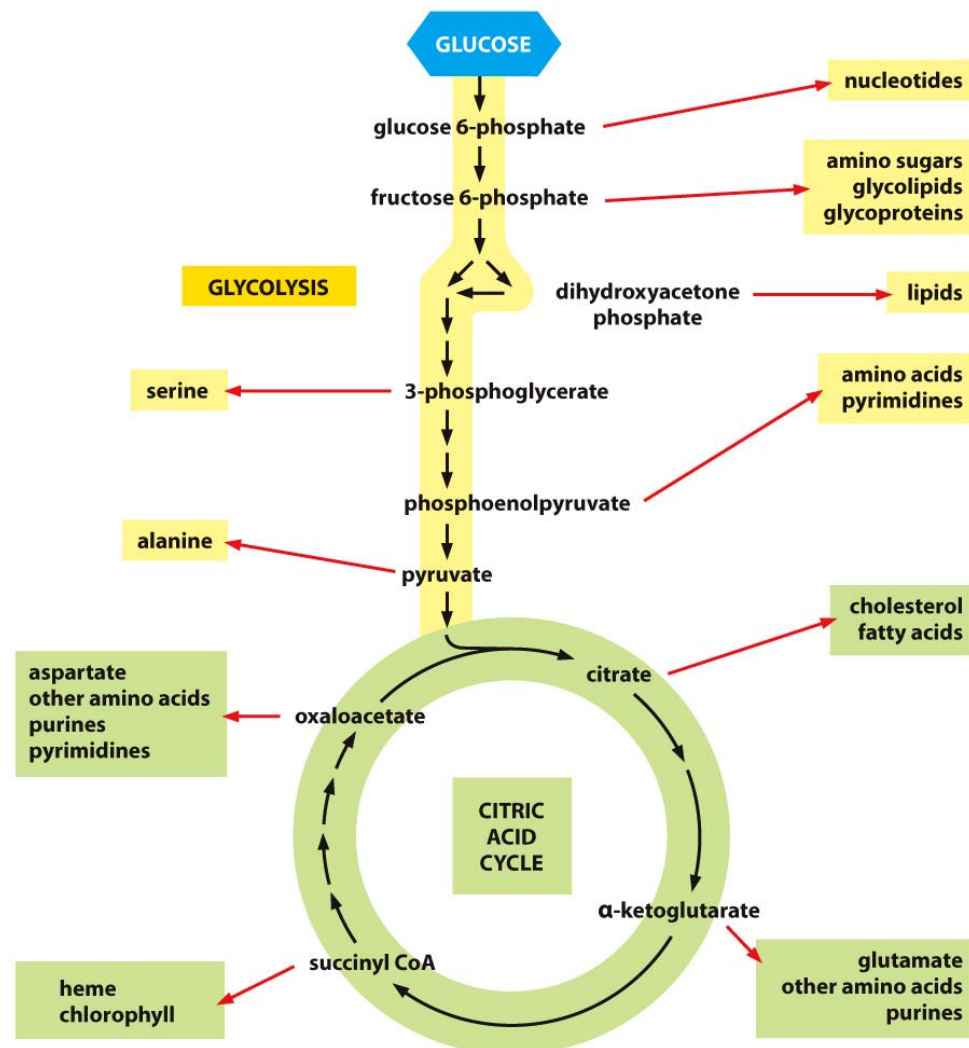
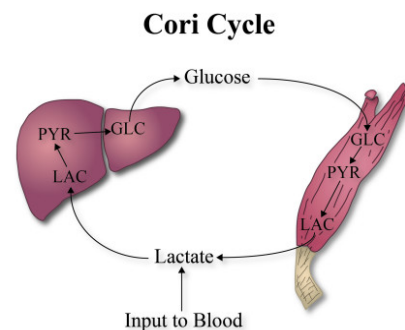
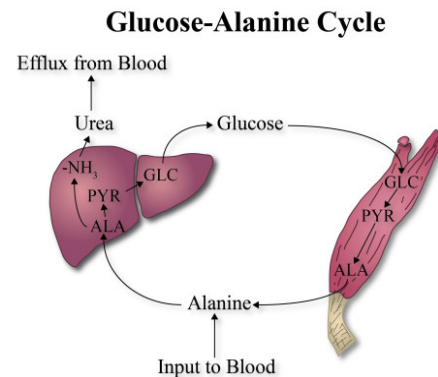


Figure 2-59 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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

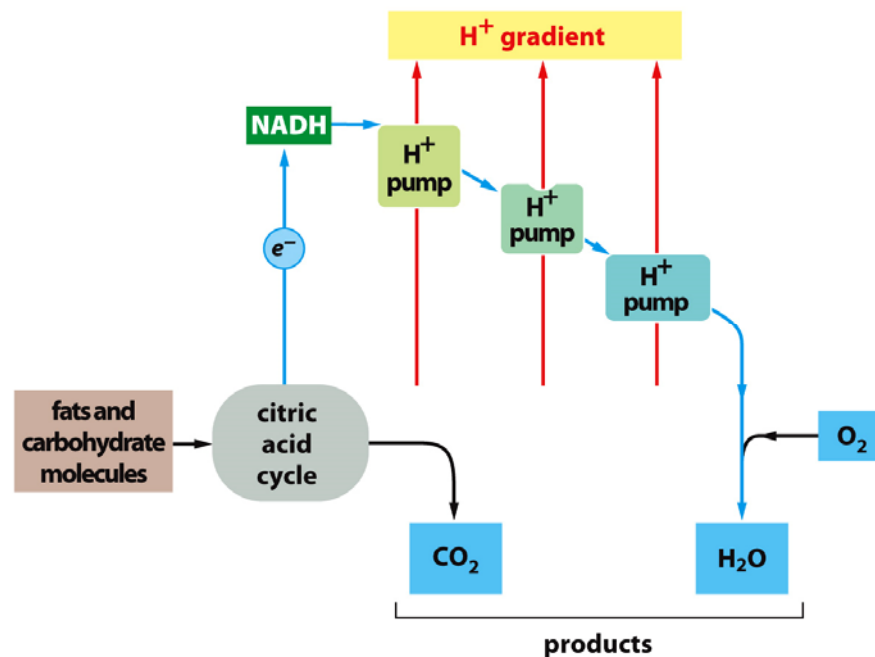


Figure 14-4a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

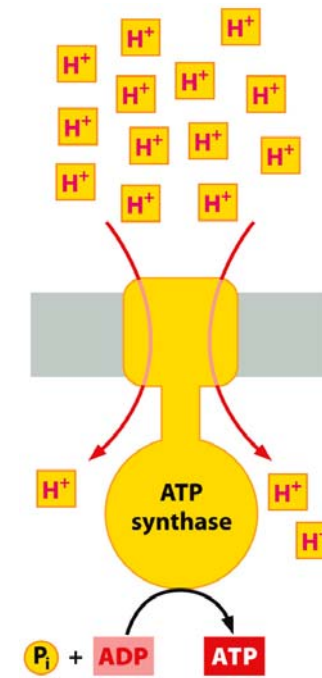


Figure 14-3 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Struktura mitochondrií

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

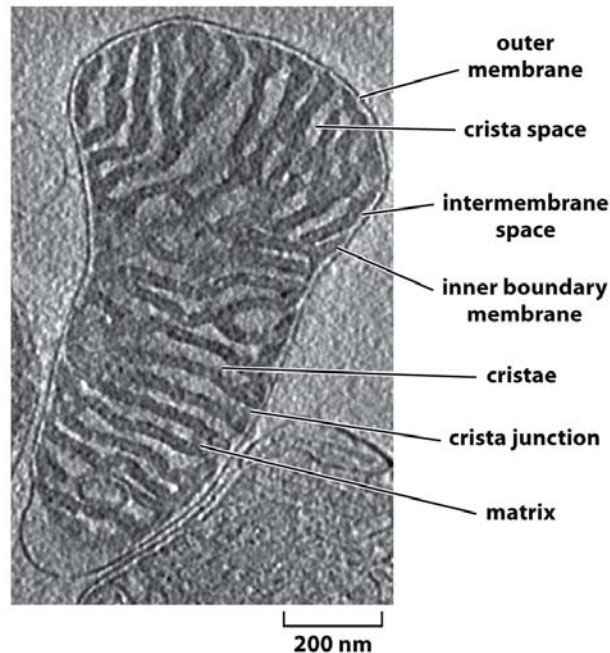


Figure 14-8a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

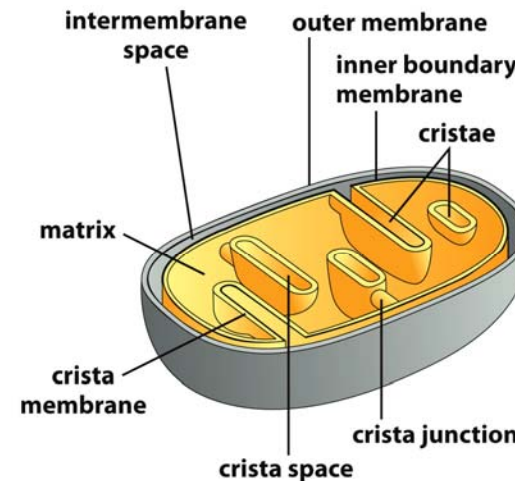


Figure 14-8c Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Funkční kompartmentalizace mitochondrií

- ◆ **vnitřní mitochondriální membrána** se dělí na funkčně odlišné oblasti:
 - **hraniční (boundary) membrána** – import proteinů, inserce 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;

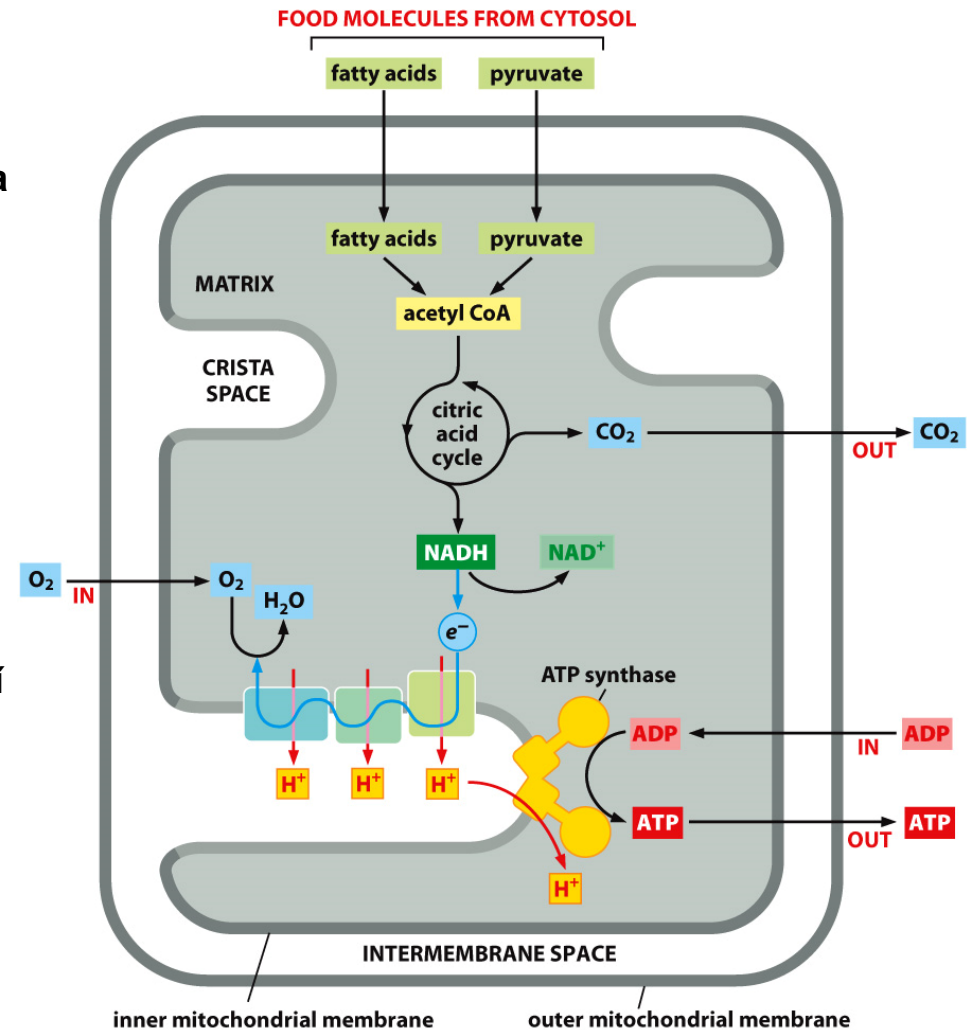


Figure 14-10 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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)

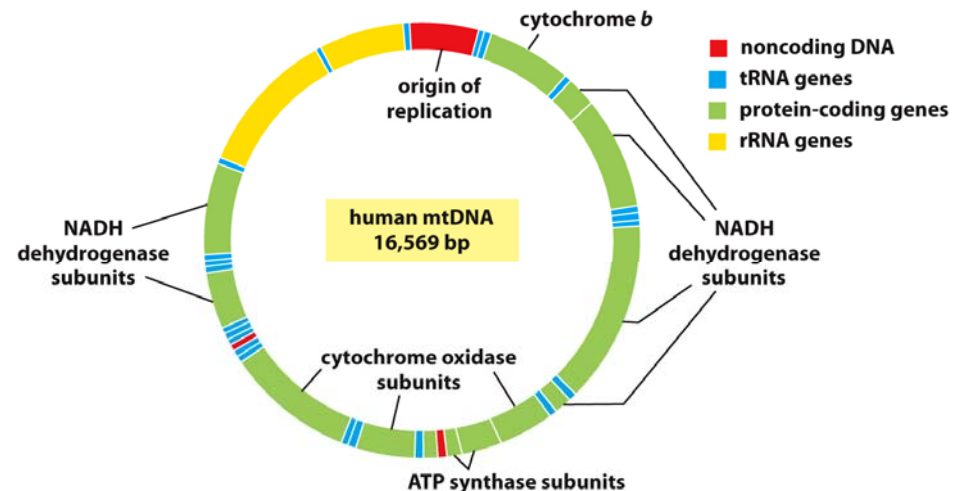


Figure 14-65 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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;

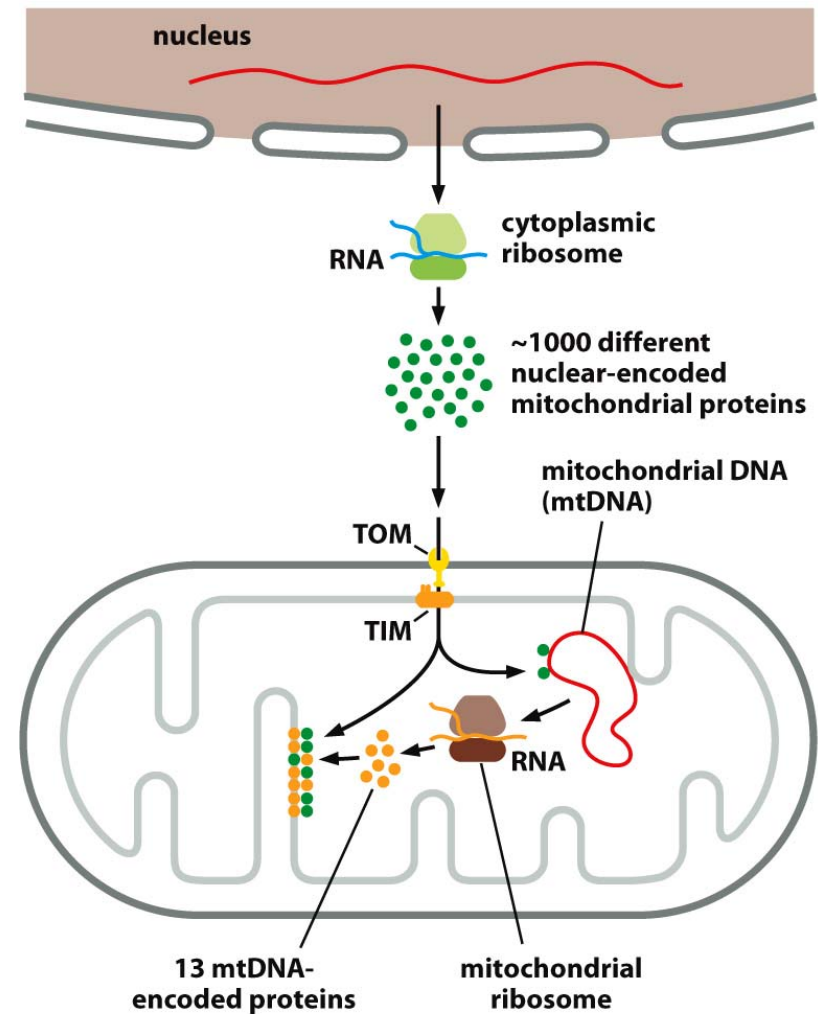


Figure 14-61 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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;

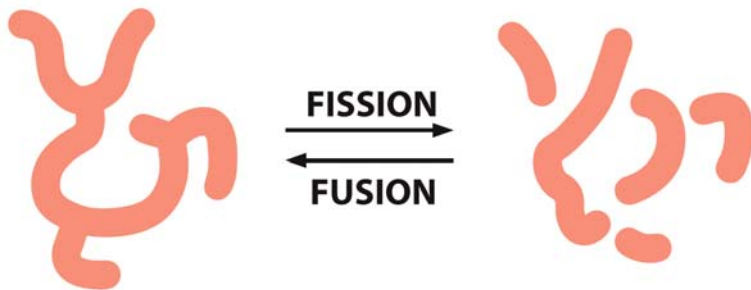


Figure 14-62b Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

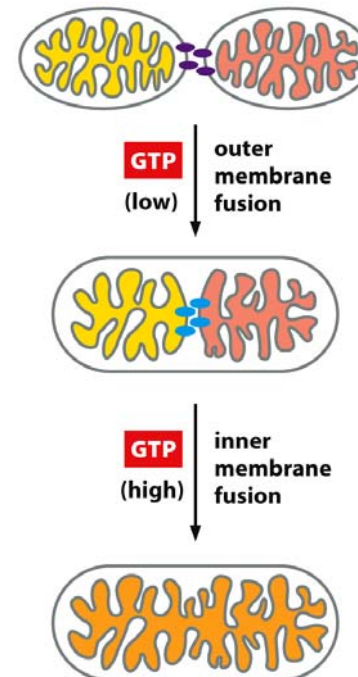


Figure 14-64 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

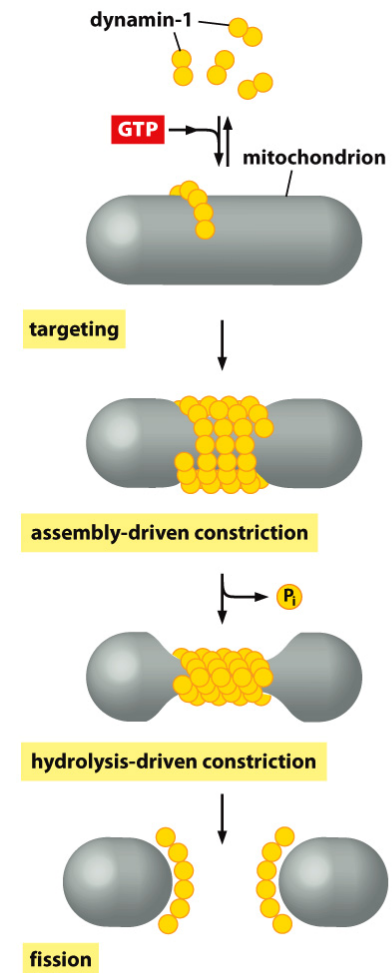
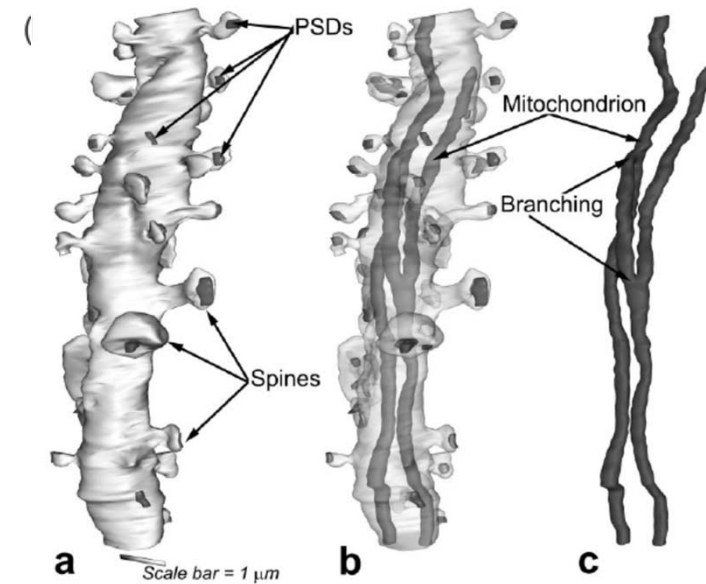
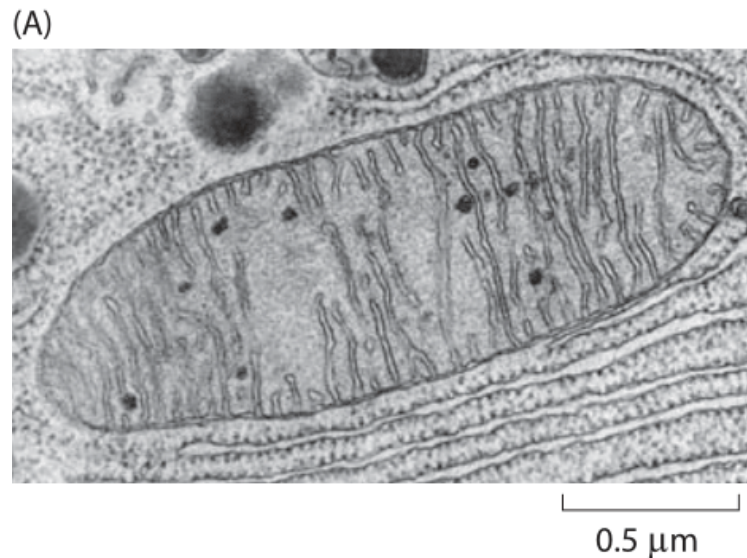


Figure 14-63 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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;

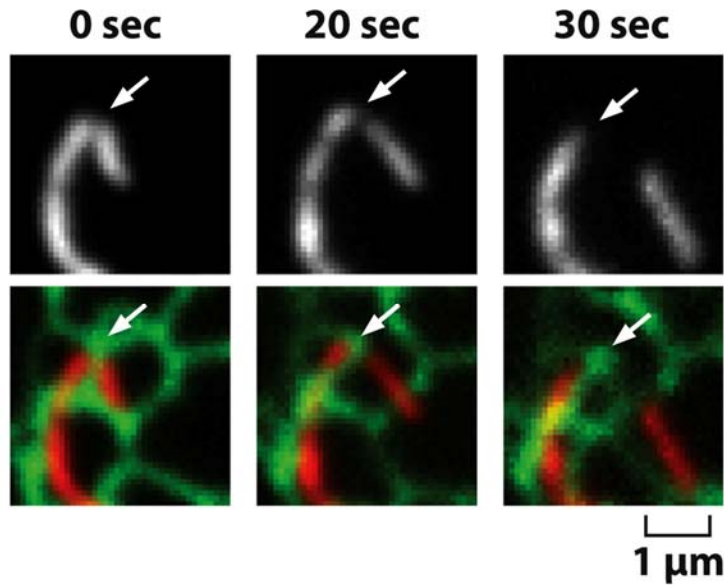


Figure 14-7a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

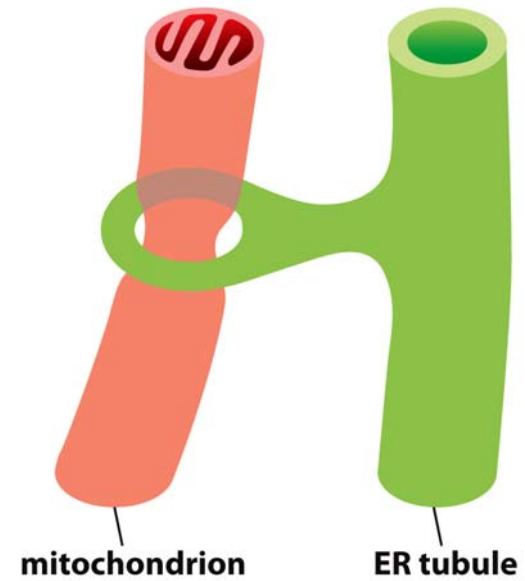


Figure 14-7b Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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 NAD^+ využitého pro tvorbu 1,3-bisfosfoglycerátu v glykolýze; vnitřní mitochondriální membrána nepropustná pro vznikající NADH – prostřednictvím malých molekul jsou elektrony přeneseny na NAD^+ v matrix;
- mitochondrie mohou poskytovat **citrát** – např. syntéza acetyl CoA – syntéza mastných kyselin a sterolů pro stavbu buněčných membrán;
- **močovinový cyklus** – přeměna 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 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_2O , vzniká **elektrochemický gradient** pohánějící tvorbu **ATP** – oxidativní fosforylaci;

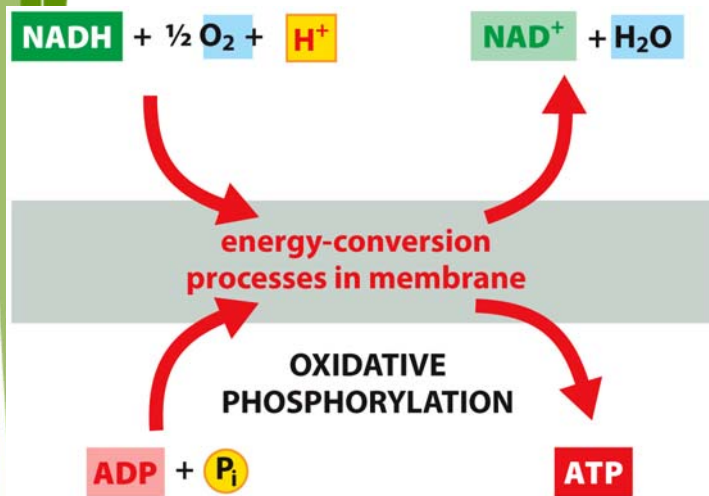


Figure 14-12 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

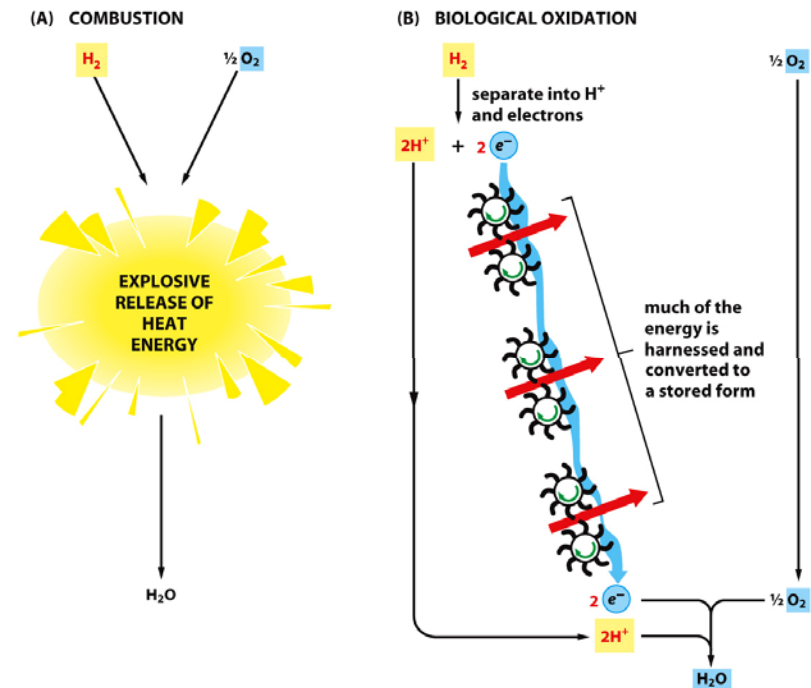


Figure 14-13 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Přenos elektronů z NADH (a FADH₂) 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 FADH₂) – nefunguje jako protonová pumpa, pouze předává elektrony z FADH₂

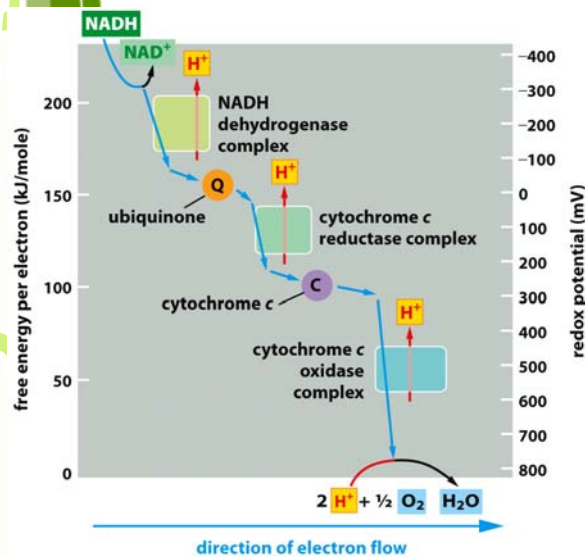


Figure 14-19 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

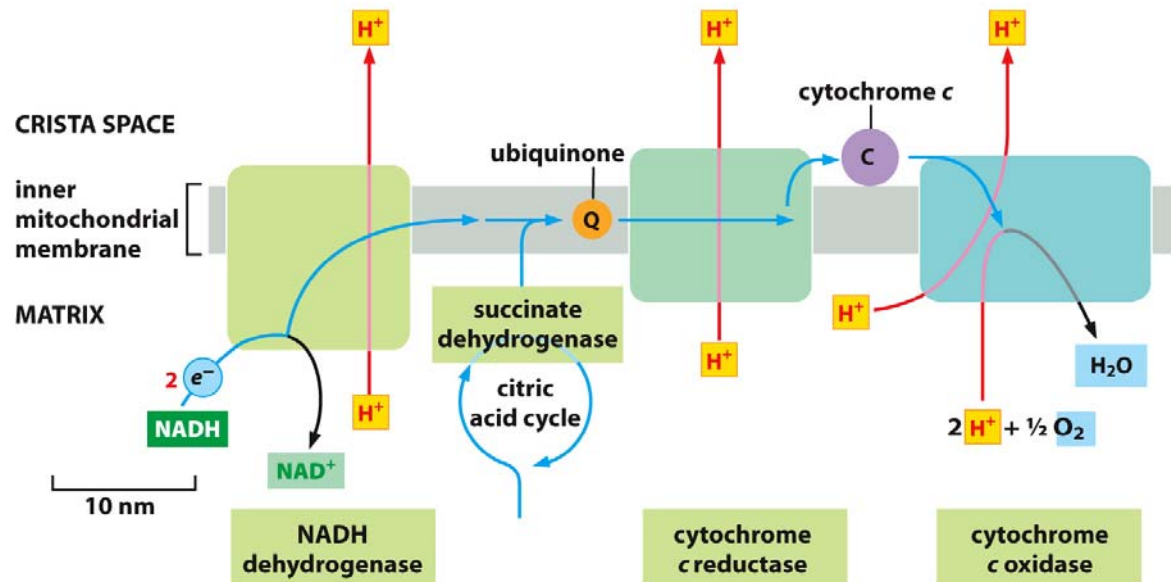


Figure 14-18 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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);

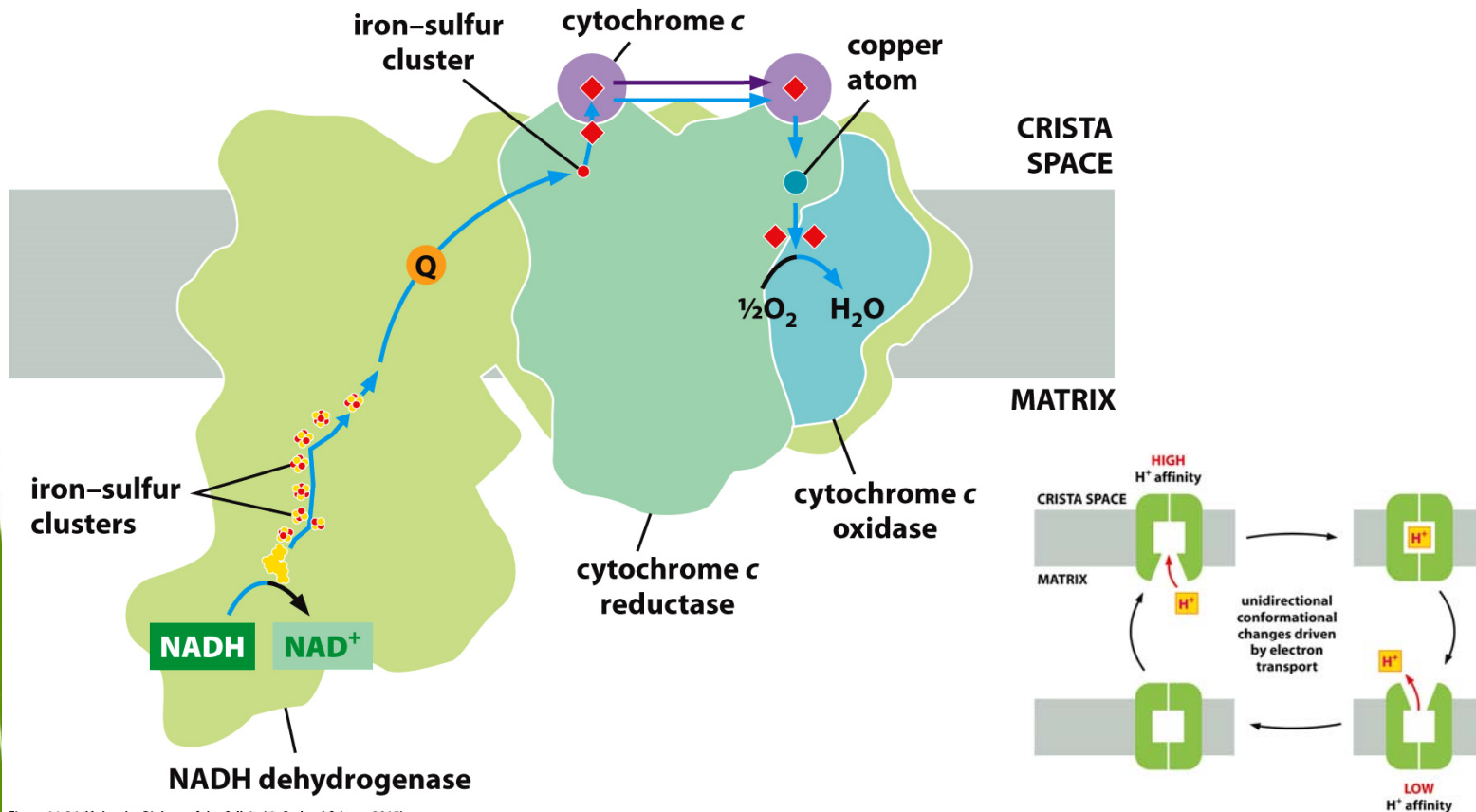


Figure 14-26 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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**:

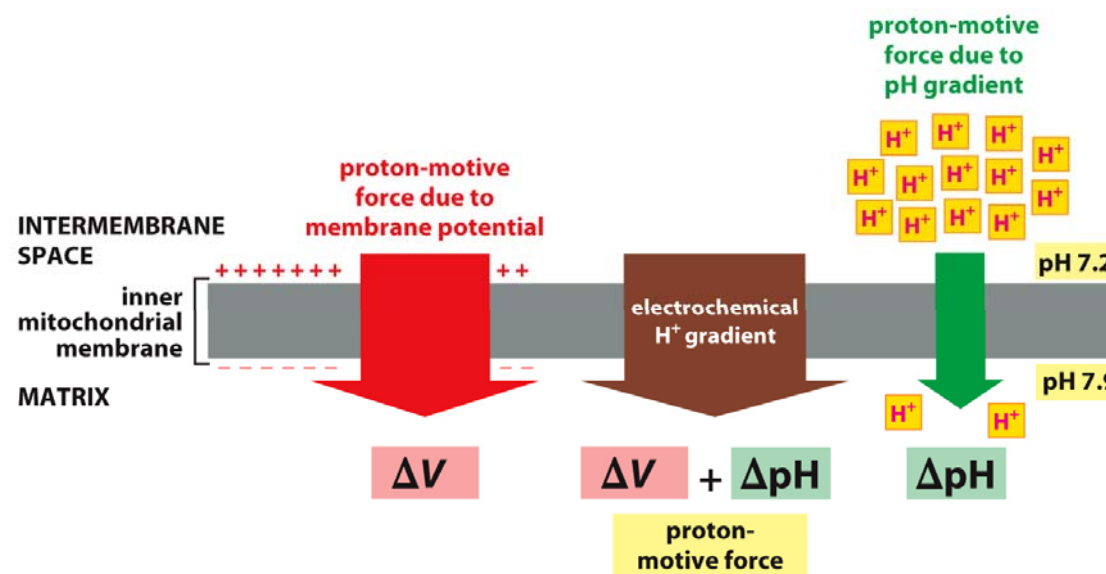


Figure 14-14 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

- ▶ **elektrochemický gradient respirující mitochondrie ~ 180 mV** – ΔV cca 150 mV, pH gradient 0,5 - 0,6 jednotek pH (ΔpH 1 pH – 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

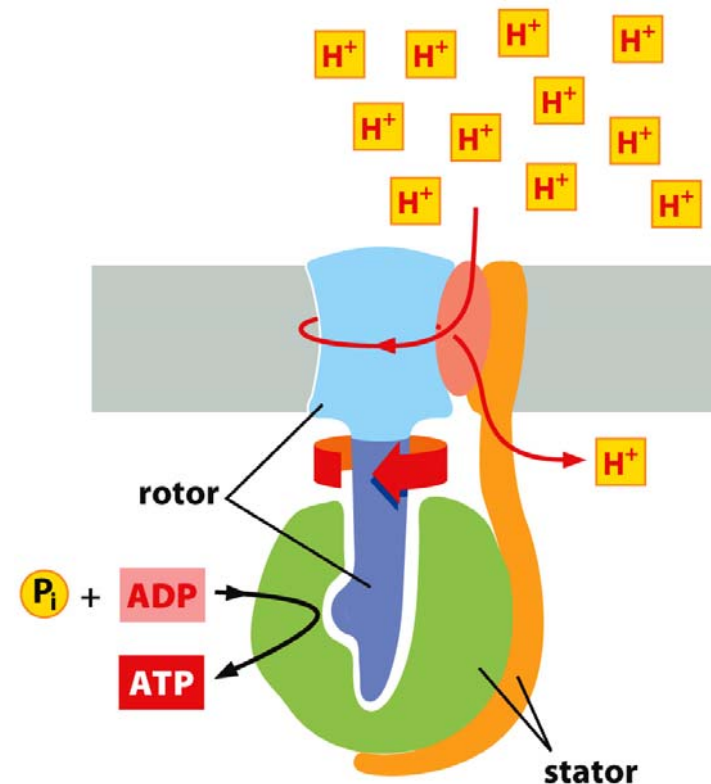


Figure 14-30a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

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);

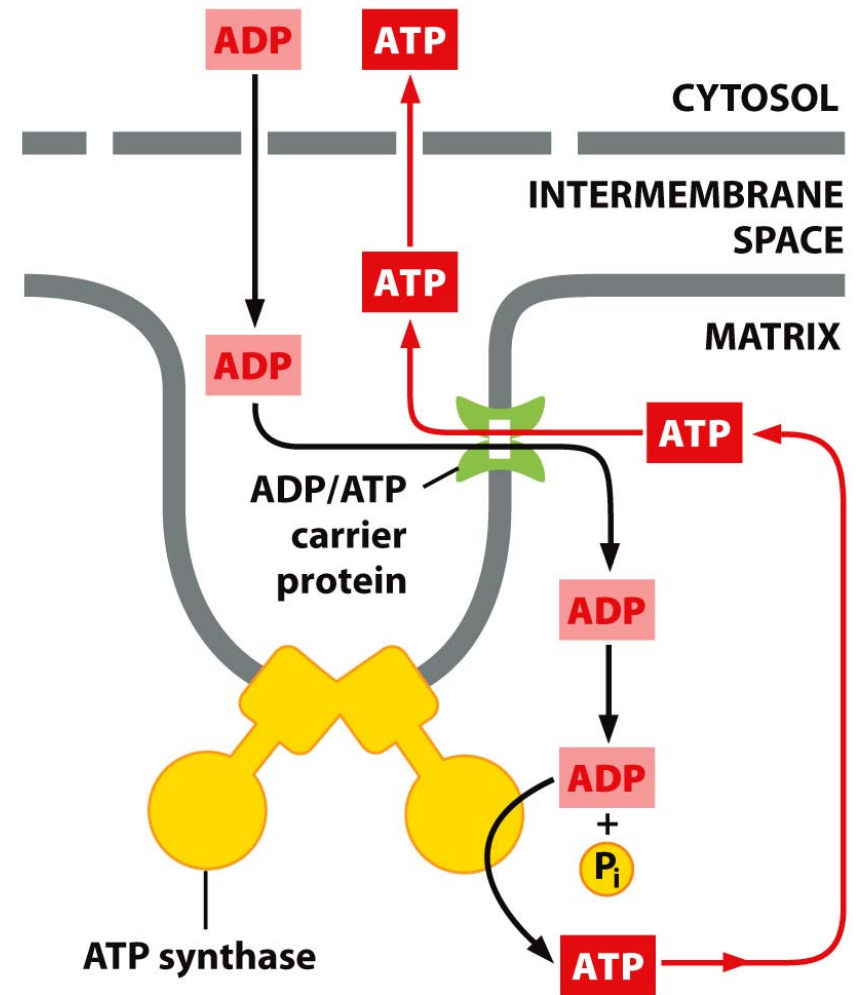


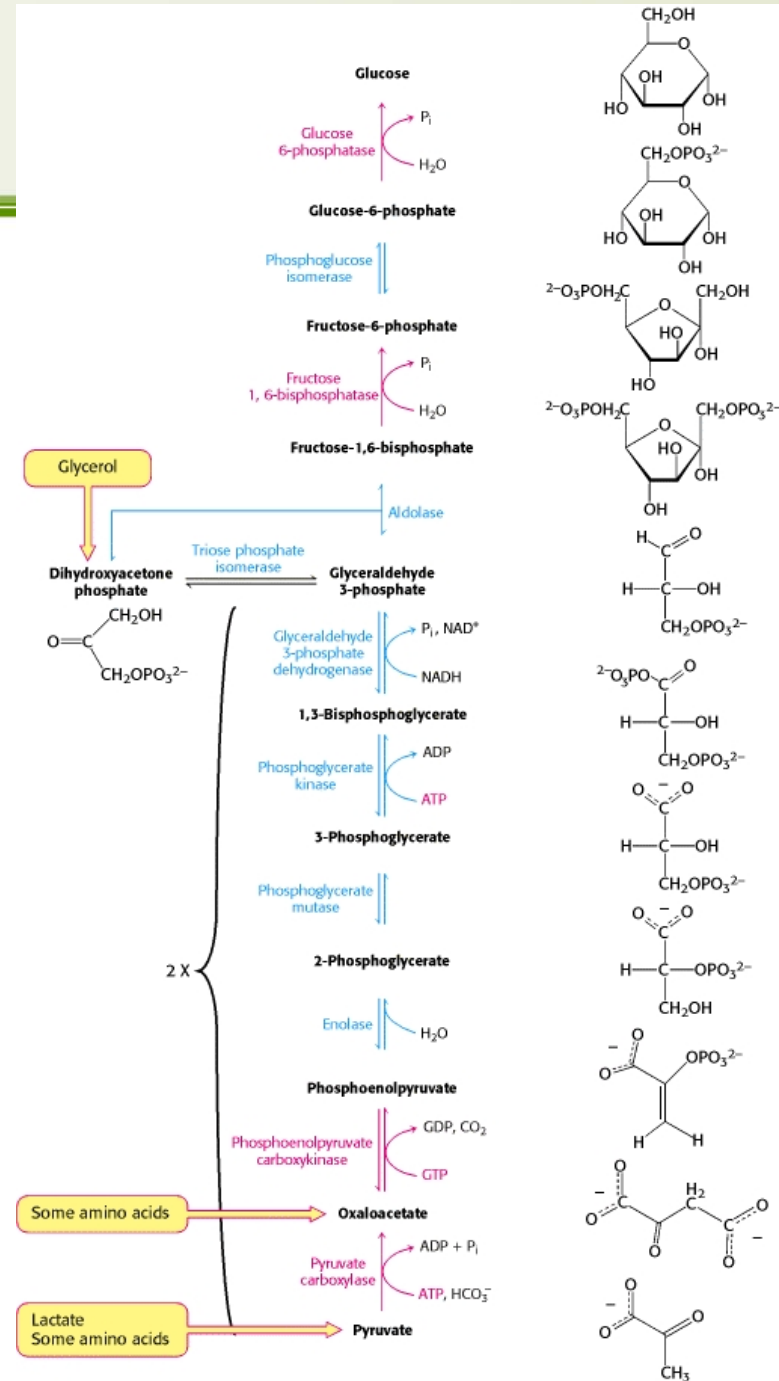
Figure 14-34a Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Další dráhy energetického metabolismu

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

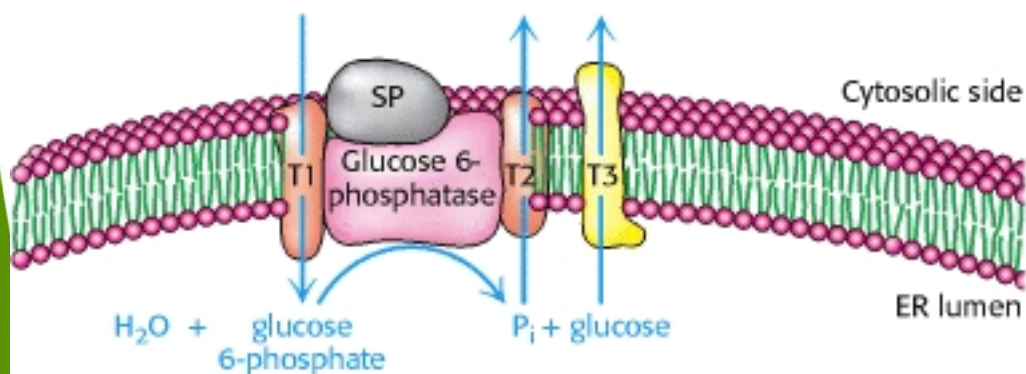
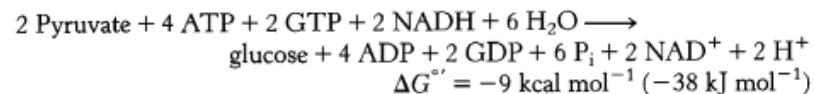
Glukoneogeneze

- ▶ 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;

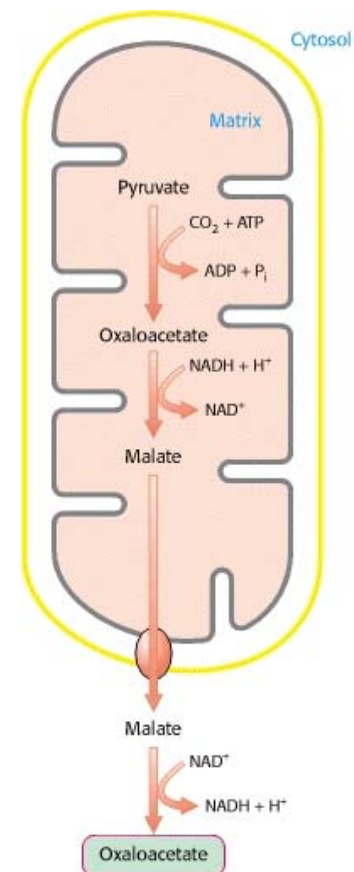


Glukoneogeneze

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

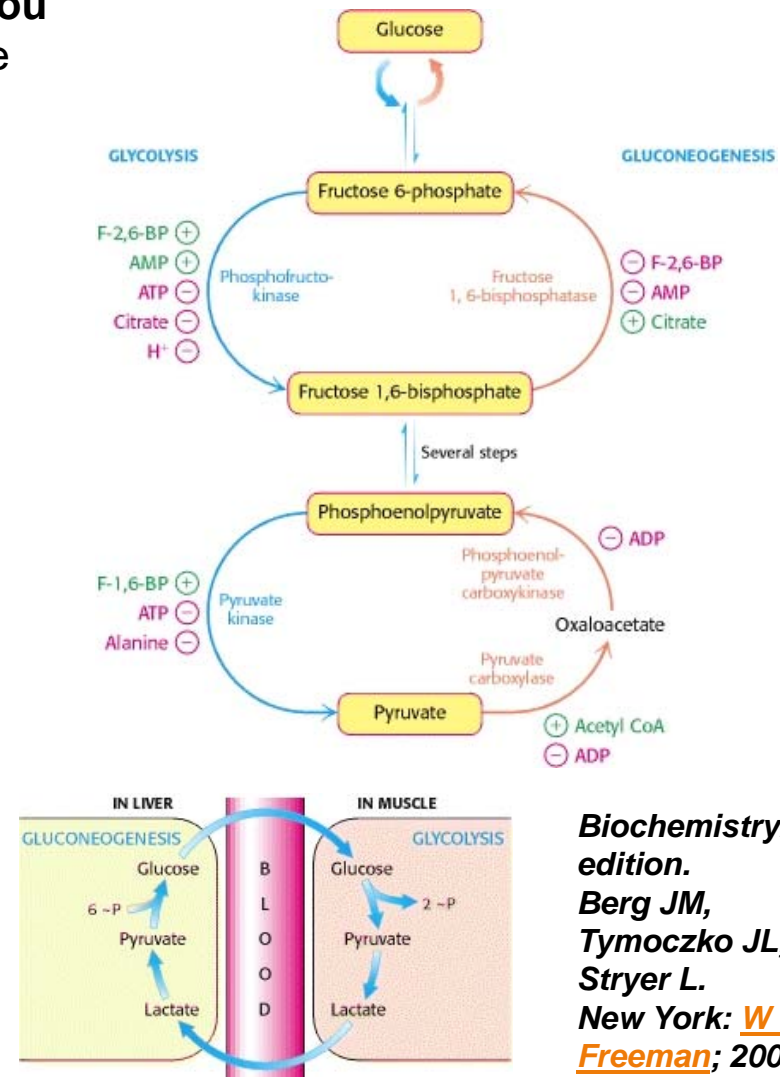
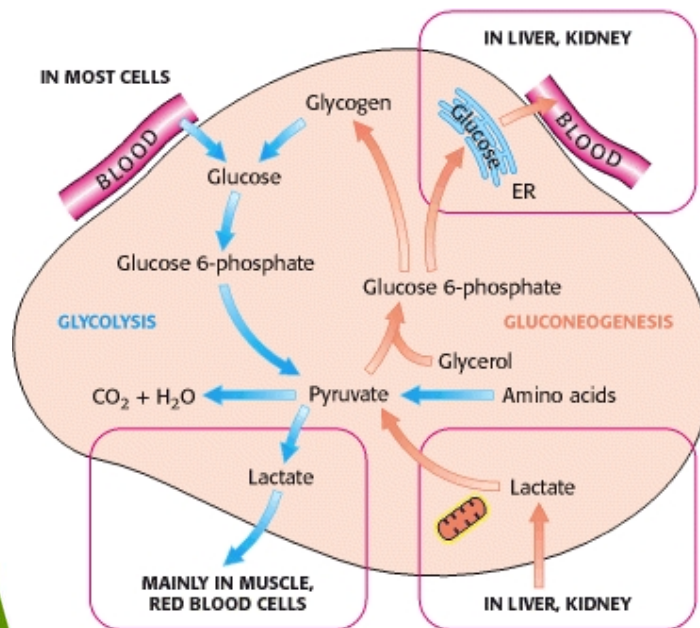


Biochemistry. 5th edition.
 Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L.
 New York: **W H Freeman**; 2002.



Glukoneogeneze

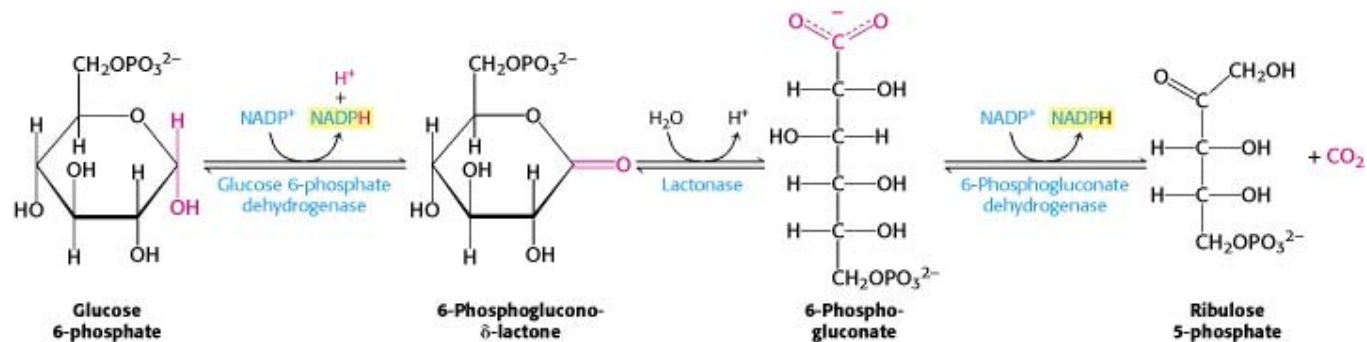
- **glukoneogeneze a glykolýza jsou koordinovány** – v rámci buňky je aktivní jen jedna dráha;
- kontrola aktivity specifických enzymů;
- koncentrace laktátu (a dalších prekurzorů) a glukózy;



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

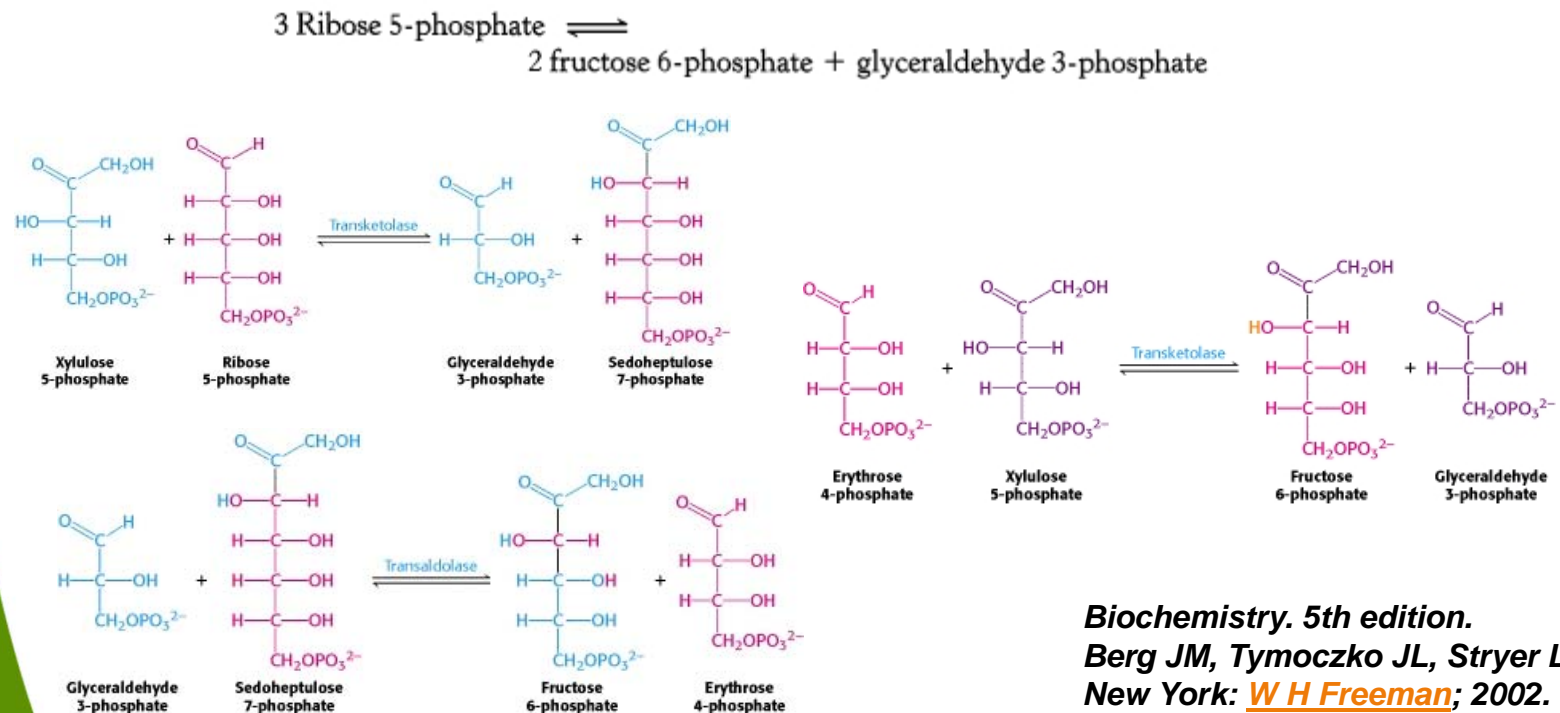
Pentózový cyklus

- ▶ buňky udržují nízký poměr $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ – redukce substrátů – anabolické reakce;
- ▶ zdrojem NADPH je glukózo-6-fosfát - pentózový cyklus (hexózomonofosfátová odbočka);
- ▶ 1. fáze – oxidační reakce (vznik NADPH) a 2. neoxidační fáze – přeměny cukrů (zdroj pro syntézu nukleotidů) a tvorba meziproductů glykolýzy;
- ▶ 1. fáze – oxidační reakce - na 1 molekulu G6P vznikají dvě NADPH



Pentózový cyklus

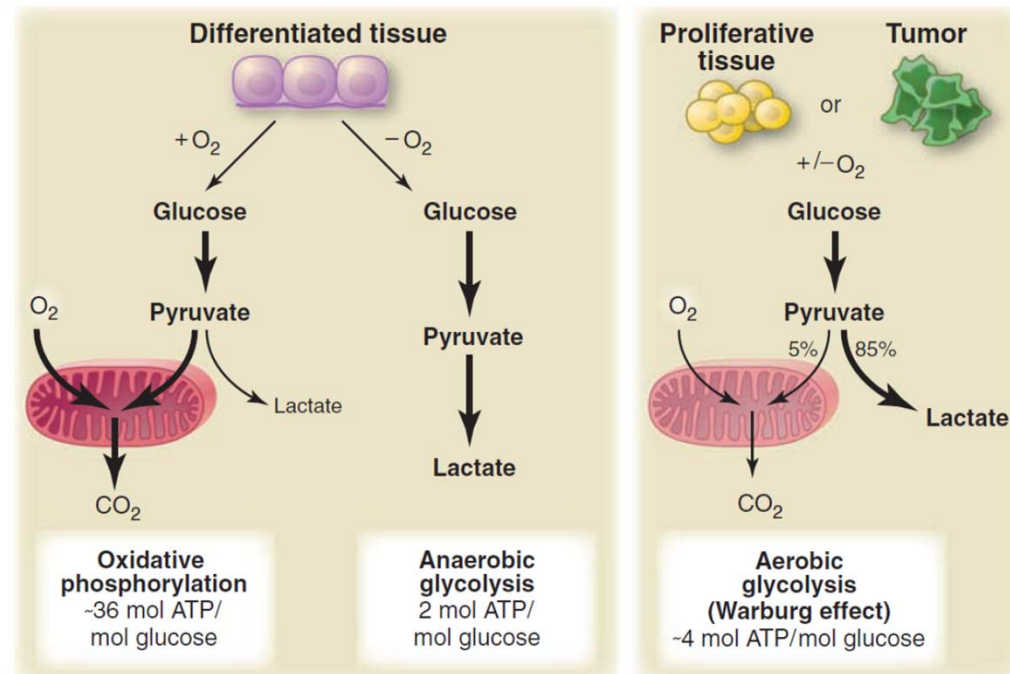
- vzniklý **ribulózo-5-fosfát** – zdroj pro **syntézu nukleových kyselin**;
- ale buňka produkuje velké množství tohoto meziproduktu (potřebuje velké množství NADPH);
- působením transketoláz a transaldoláz vznikají meziprodukty glykolýzy, které jsou dále využity v glykolýze – **fruktózo-6-fosfát** a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



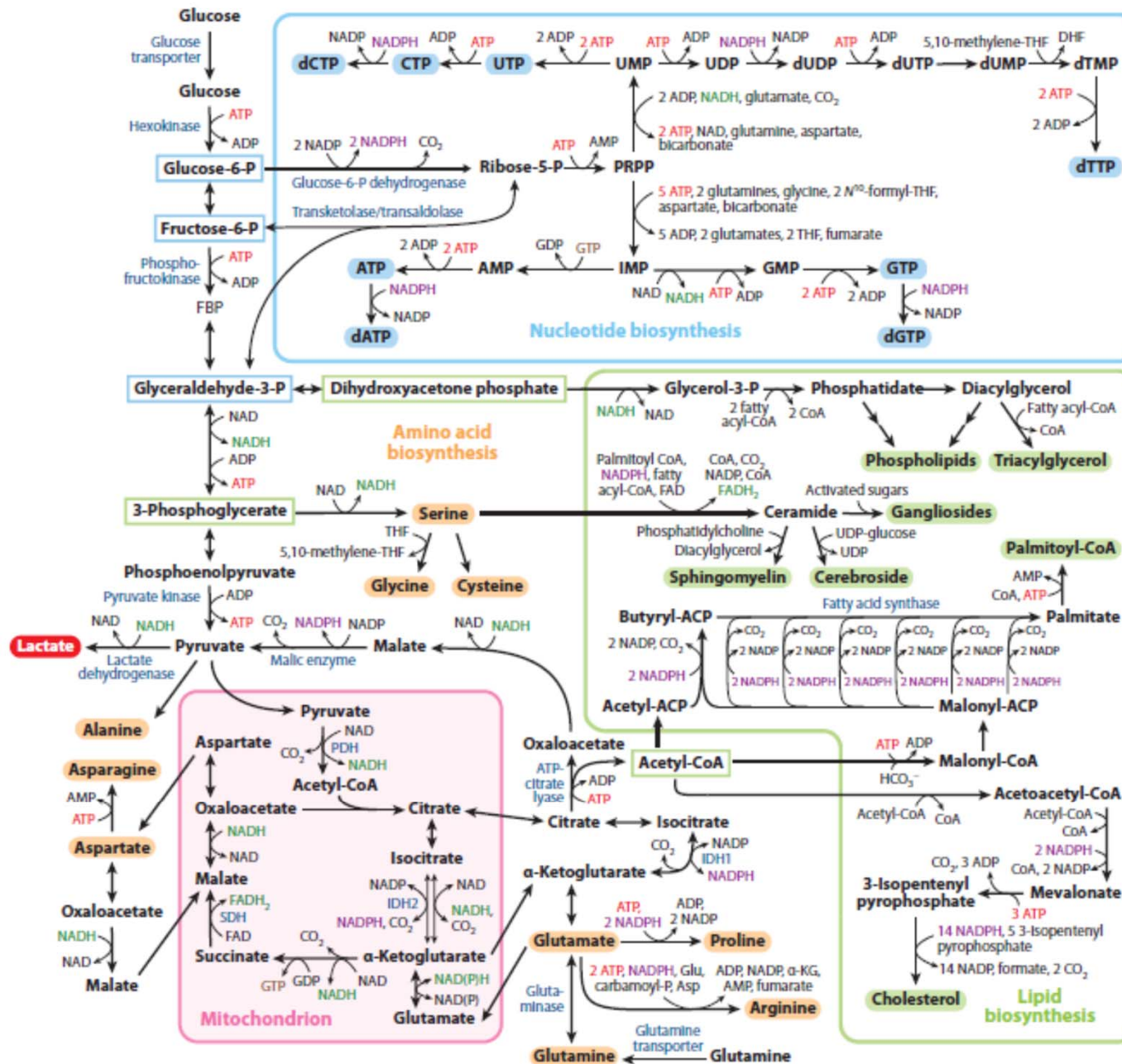
Biochemistry. 5th edition.
 Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L.
 New York: **W H Freeman**; 2002.

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;

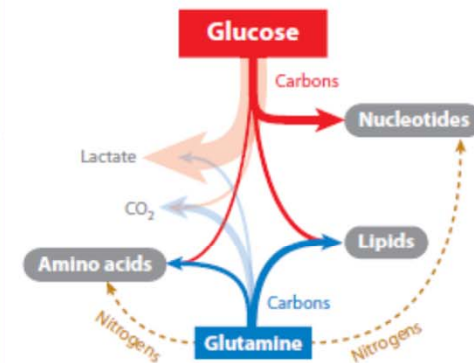


Figure 3

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

K zamyšlení

- ▶ buňky využívají sloučeniny s vysokoenergetickými vazbami jako systém pro přenos energie – makroergní sloučeniny;
- ▶ stejně tak jsou pro buňky důležité sloučeniny umožňující přenos redukčních ekvivalentů – oxidační a redukční reakce;
- ▶ tyto reakce probíhají jako spřažené reakce;
- ▶ základní energetický metabolismus – glykolýza (cytoplazma) a Krebsův cyklus + oxidativní fosforylace (mitochondrie);
- ▶ tuky a cukry jsou základní energetické substráty – glykogen a tuky umožňují krátkodobé a dlouhodobé skladování energie (glykog. granule a tukové kapénky) – všechny energetické substráty jsou nakonec zpracovávány v mitochondriích;
- ▶ mitochondrie – základní orgány energetického metabolismu s vysokou dynamikou; funkční kompartmentalizace mitochondrií;
- ▶ spolupráce buněk různých orgánů na energetickém metabolismu;
- ▶ glukoneogeneze a pentózový cyklus; meziprodukty reakcí energetického metabolismu jsou zároveň substráty pro syntézu dalších biomolekul – buňky dynamicky mění metabolismus – př. aerobní glykolýza;