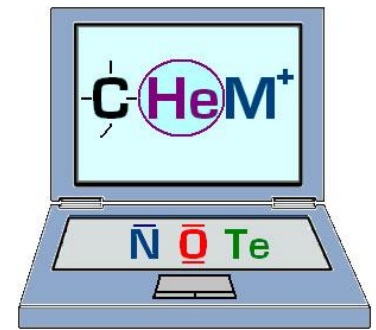
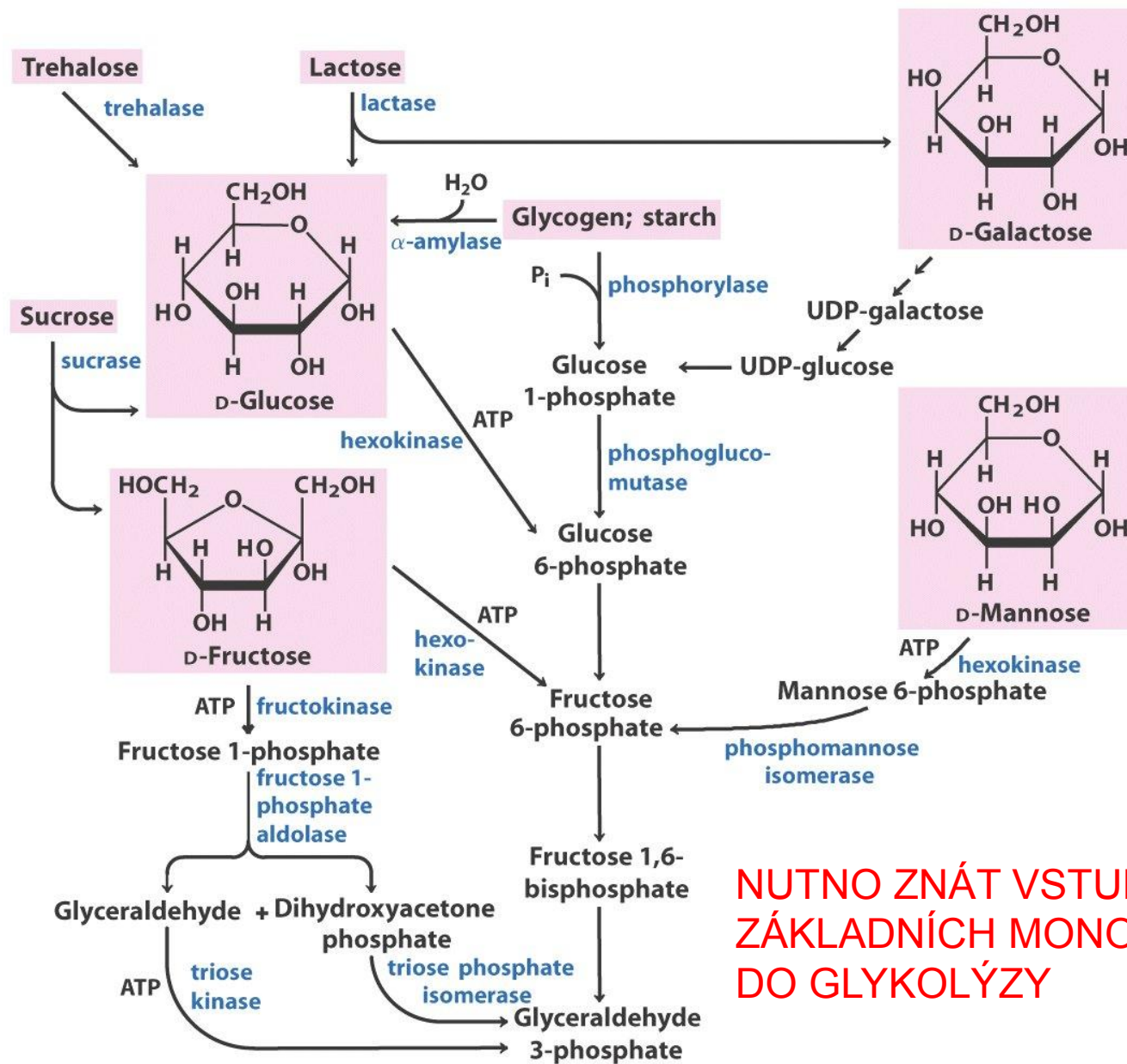




Evropský sociální fond
Praha & EU: Investujeme do vaší budoucnosti



Metabolismus sacharidů II



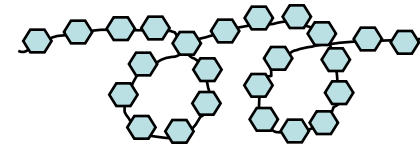
**NUTNO ZNÁT VSTUP TĚCHTO
ZÁKLADNÍCH MONOSACHARIDŮ
DO GLYKOLÝZY**

Glykogen

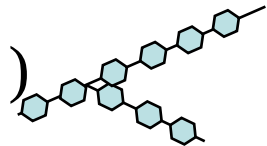
- glukosa – hlavní zdroj energie pro metabolismus
- zásobní polysacharidy umožňují vyšším organismům bránit se případnému nedostatku glukosy
- u rostlin škrob, u živočichů glykogen
- glykogen je zdrojem glukosy zejména v játrech, v kosterních svalech je taky, ale odtamtud se vznikající glu-6-P nedostane, protože buňky svalu nemají glu-6-fosfatasu
- 75% denně odbourané glukosy je spotřebováno MOZKEM, zbytek spotřebují erythrocyty, kosterní svaly a srdeční sval
- 10% hmotnosti jater tvoří glykogen, ve svalech tvoří glykogen daleko méně % hmotnosti, ale zas hmotnost svalů je o tolik větší než jater, že ve svalech je asi 2x víc glykogenu než v játrech
- Kdyby tolik glukosy rozpuštěno v krvi – koncentrace by byla 0,4 M, což by ovlivňovalo osmotické vlastnosti, je-li uložena jako glykogen, je koncentrace stejného množství 0,01μM
- větvení každých 8-12 glukos - silné větvení znamená výhodu rychlého uvolnění glukosy z mnoha konců
- Proč nevyužívá organismus radši běžnější lipidy?
 - není to proces tak rychlý
 - lipidy nelze zpracovat anaerobně
 - živočichové neumějí zpracovat acetylCoA na prekursory glukosy (pyruvát)

Nejdůležitější homopolysacharidy *glukosy*

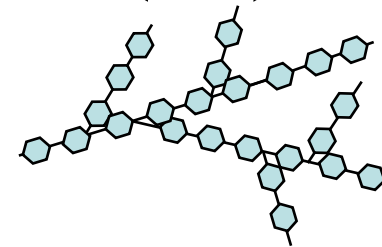
škrob amylosa - nevětvená α (1-4)



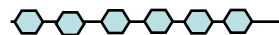
amylopektin - větvený α (1-4) + α (1-6)



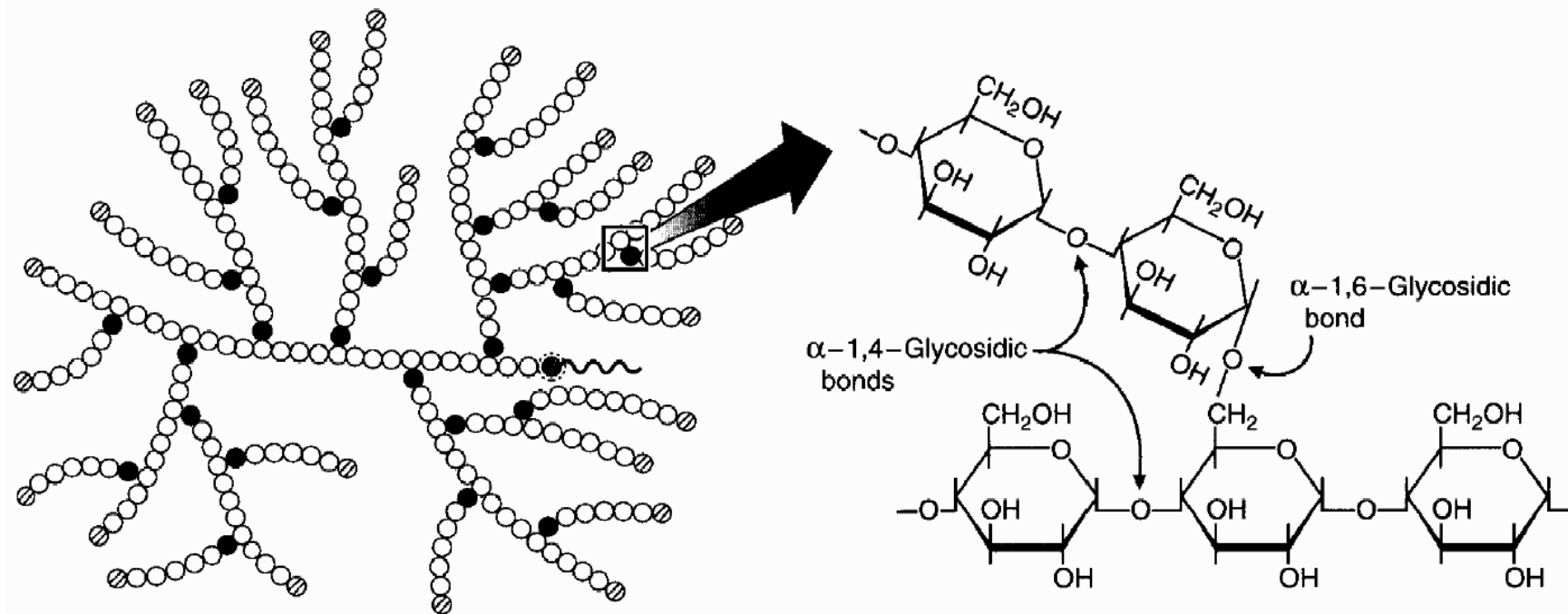
glykogen podobný amylopektinu častější větvení
větvený α (1-4) + α (1-6)



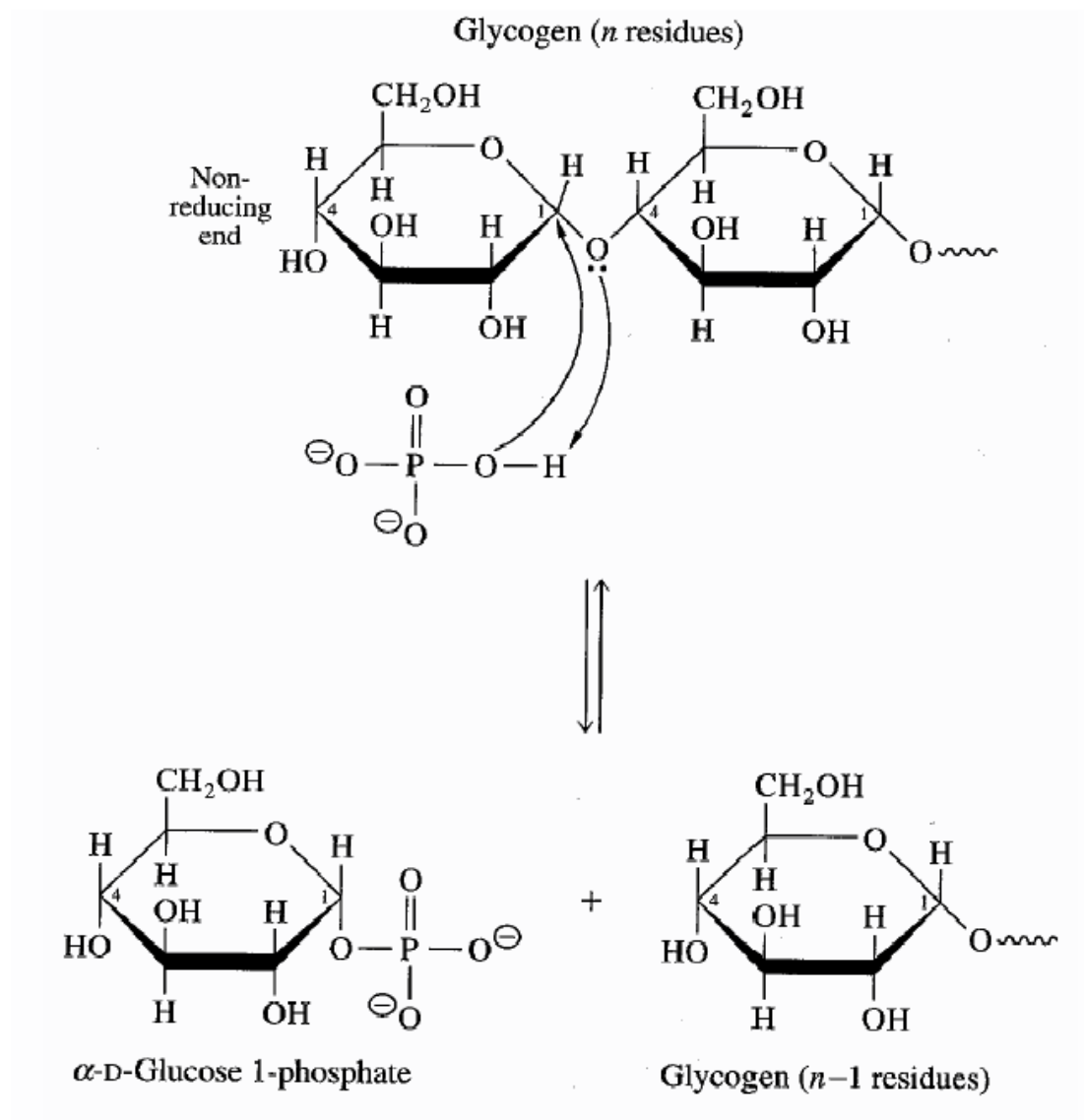
celulosa nevětvená β (1-4)



Glykogen

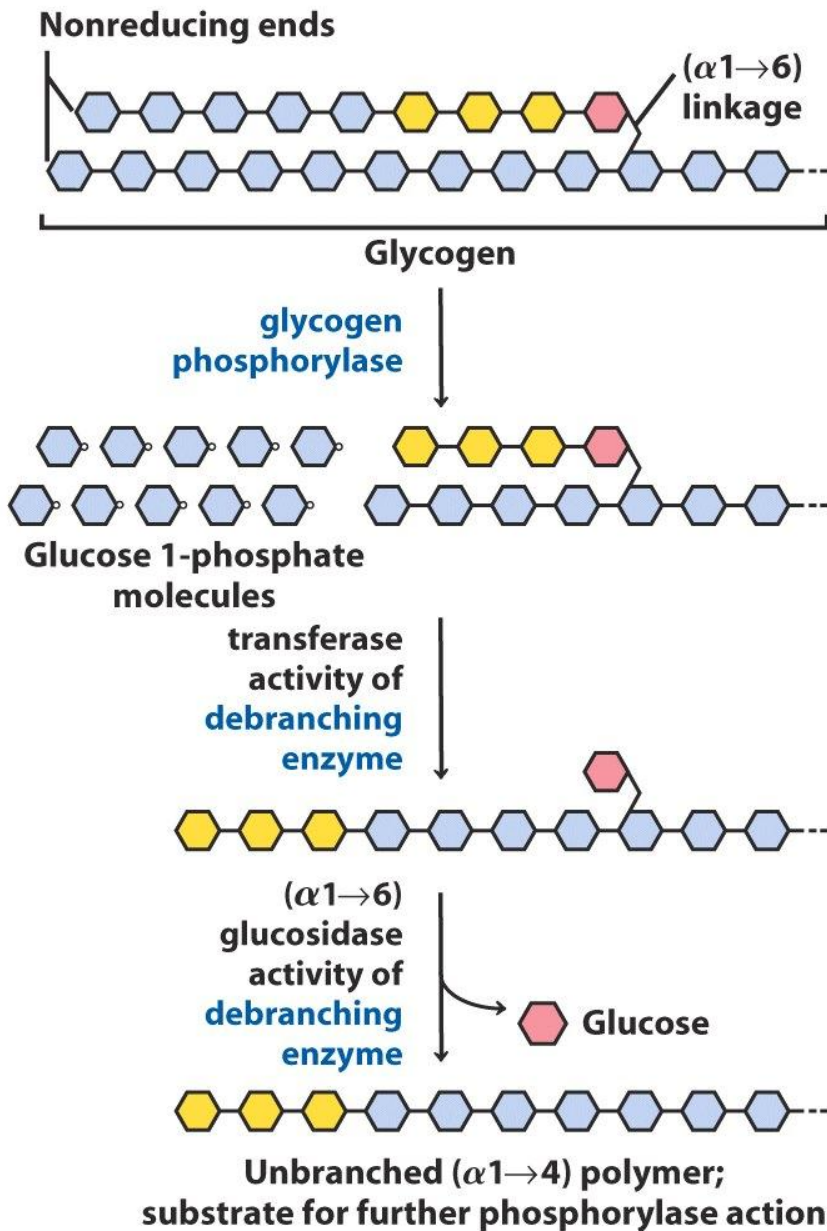


Proč je glykogen využíván jako zdroj energie?



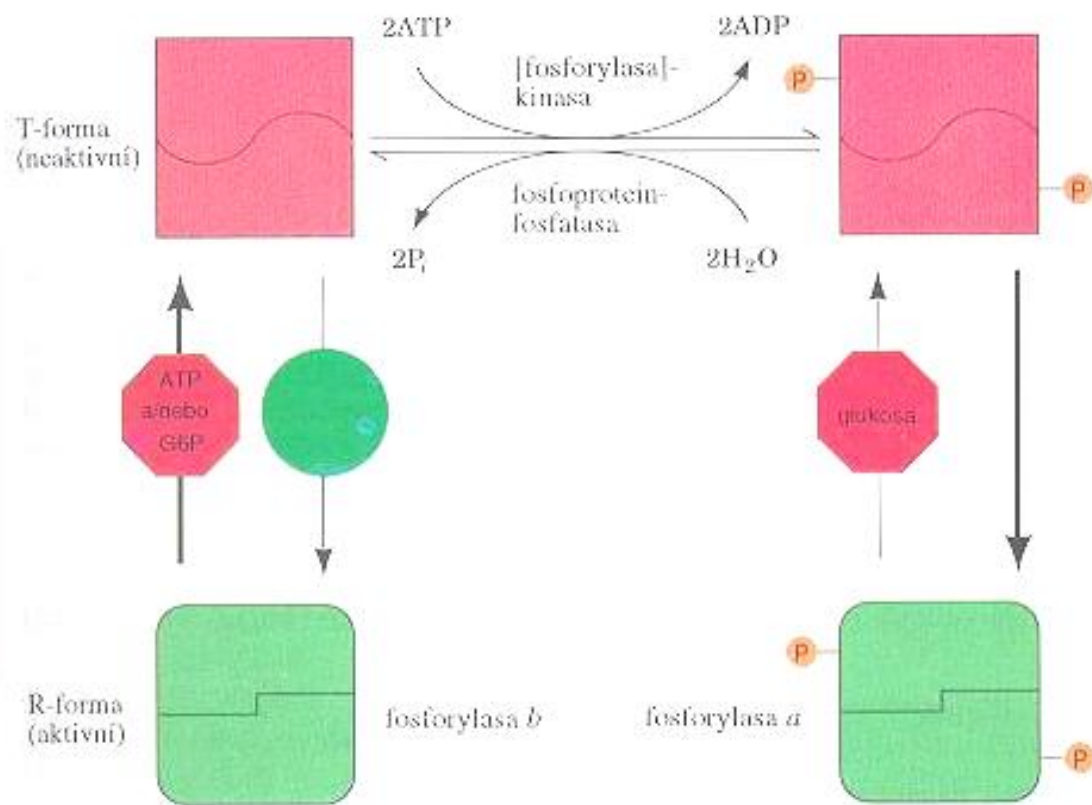
Glykogenolysa

- rozklad glykogenu – 3 enzymy
- **Glykogenfosforylasa** – fosforolyticky odštěpuje glukosové zbytky z alfa1,4-vazeb - vzniká glukosa-1-fosfát.
 - je to výhodné, protože je to bez spotřeby ATP a je to rovnou aktivovaná molekula, neumí to z alfa 1,6 vazeb
 - umí odštěpit GLU jen 5 a více GLU jednotek od místa větvení
 - kofaktorem je pyridoxalfosfát (B6)
- **Fosfoglukomutasa** - převede glukosu-1-fosfát na glukosa-6-fosfát
 - vzniklý glu-6-P ve svalu může glykolýzou sloužit jako zdroj E pro kontrakce
- **Amylo-1,6-glukosidasa** - „debranching enzyme“ neboli glukán transferasa je enzym který umí rozdělit glukosy spojené alfa 1,6 vazbami (též nazýván linearizační nebo odvětvující enzym)
 - má dvě aktivity, glukotransferasovou a glukosidasovou
 - protože to není fosforolytická lýze, vznikající glukosa nemá fosfát
 - teoreticky tato vzniklá glukosa může být např. ze svalových buněk uvolněna do krve - hexokinasy jí ale rychle nafosforylují, takže stejně neunikne ☺
 - daleko nižší maximální reakční rychlost než má glykogenfosforylasa – jeden z důvodů, proč sval vydrží maximální zátěž jen chvíli (do odbourání všech volných konců glykogenfosforylasou, než musí nastoupit glukán transferasa)
- Glukosa-6-fosfatasa jen v játrech, ledvinách a střevech – jen tyto orgány mohou využít štěpení glykogenu na udržování konc. glukosy v krvi



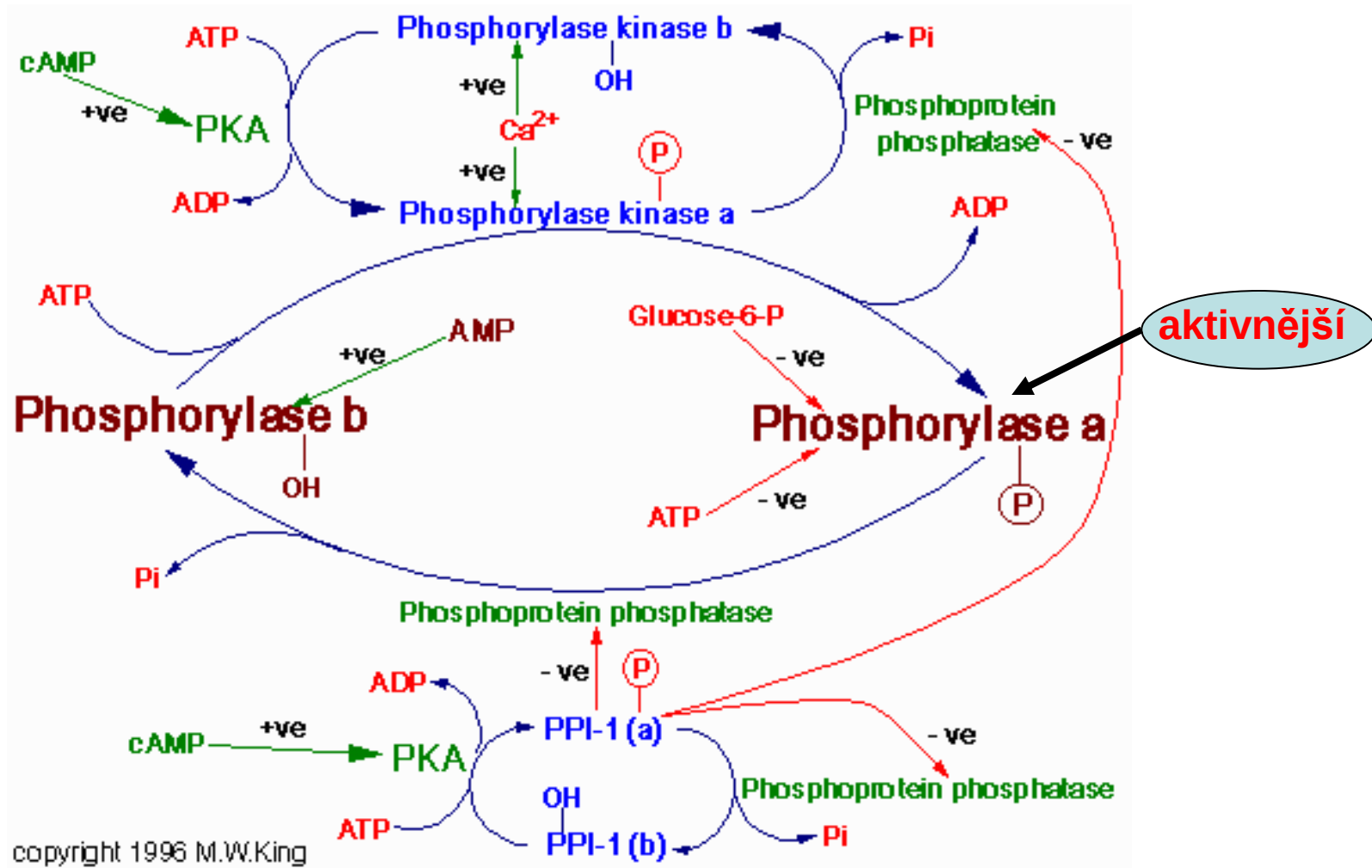
Regulace glykogenolysy

- za fyziologických podmínek je rozklad glykogenu exergonickou reakcí s ΔG cca -8 kJ/mol
- jako skoro vždy odlišné biosyntetické a degradační dráhy glykogenu
 - aby bylo v obou směrech energeticky výhodné
 - možnost nezávislá regulace
- McArdleova choroba – křeče při svalové námaze; genetická porucha, chybějící fosforylasová aktivita – neschopnost štěpit glykogen; nicméně hladina glykogenu ve svalech je normální
- koval. modifikace glykogensynthasy a glykogenfosforylasy pod hormonální kontrolou
- allosterická regulace (ATP, Glu-6-P, AMP, Glu)
 - glykogen fosforylasa je homodimerní, T a R stav
 - schopna vázat glykogen jen v R stavu
 - R stav povzbuzován AMP, blokován ATP a glu-6-P
- dále regulován fosforylací (zas glukagon, cAMP, kinasa....)
- zesílení efektorového signálu pomocí cyklické kaskády



Řízení aktivity glykogenfosforylasy. Enzym se může vyskytovat v enzymově inaktivní konformaci T (*nahoře*) nebo v katalycky aktivní formě R (*dole*). Konformace fosforylasy *b* je allostericky regulována efekty, např. AMP, ATP a Glc-6-P, a za fyziologických podmínek se nalézá většinou ve stavu T. Naproti tomu modifikovaná forma enzymu, fosforylaza *a*, nereaguje na zmíněné efekty a pokud není hladina glukosy vysoká, nalézá se ve stavu R. Za obvyklých fyziologických podmínek je v podstatě enzymová aktivita glykogenfosforylasy určována rychlostí její modifikace a demodifikace. Povšimněte si, že pouze T-forma enzymu je fosforylována a defosforylována, takže navázání efektoru ovlivňuje rychlost tohoto pochodu modifikace a demodifikace.

Regulace glykogenolysy



PPI-1 phosphoprotein phosphatase inhibitor 1

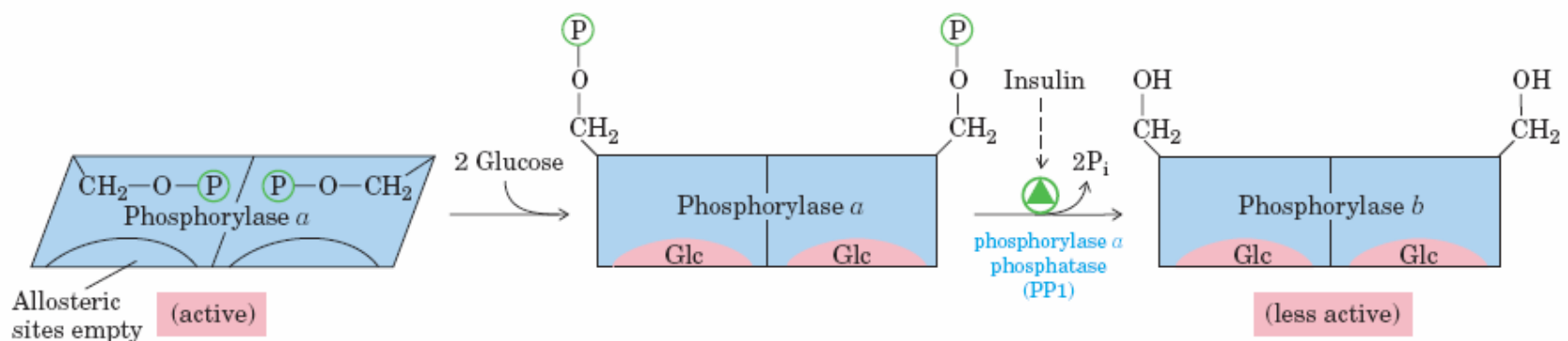
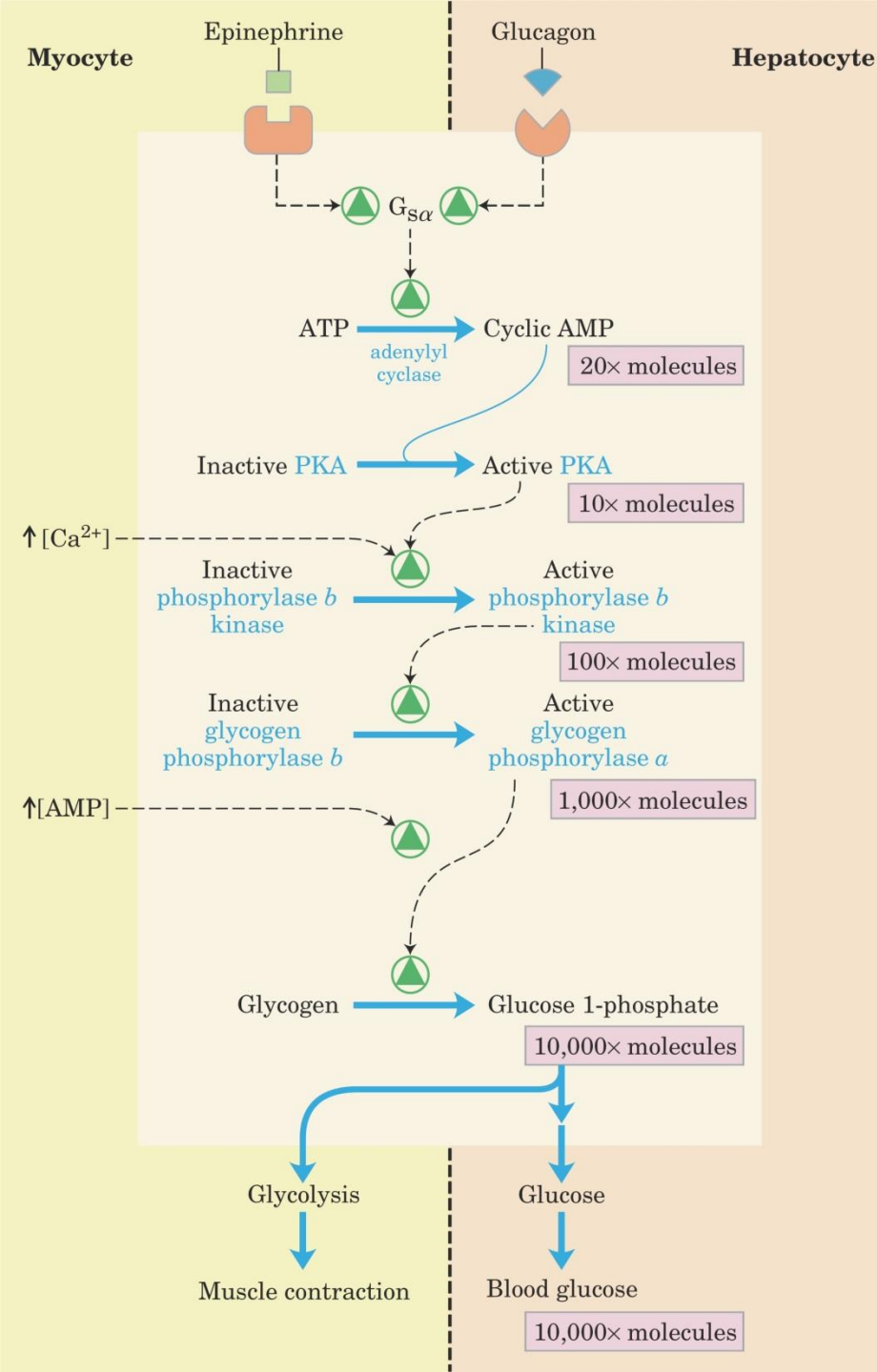


FIGURE 15-26 Glycogen phosphorylase of liver as a glucose sensor. Glucose binding to an allosteric site of the phosphorylase *a* isozyme of liver induces a conformational change that exposes its phosphorylated Ser residues to the action of phosphorylase *a* phosphatase 1 (PP1).

This phosphatase converts phosphorylase *a* to phosphorylase *b*, sharply reducing the activity of phosphorylase and slowing glycogen breakdown in response to high blood glucose. Insulin also acts indirectly to stimulate PP1 and slow glycogen breakdown.

Zesílení efektorového signálu - kaskáda

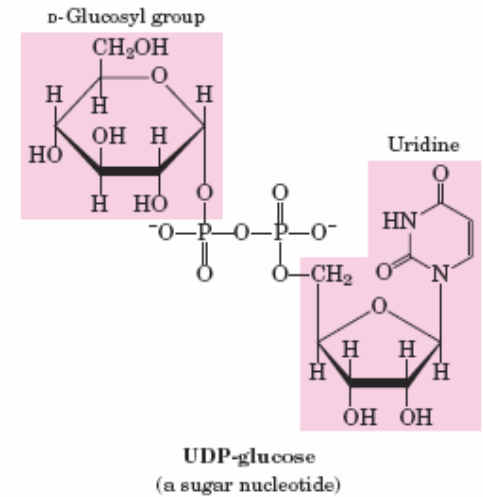
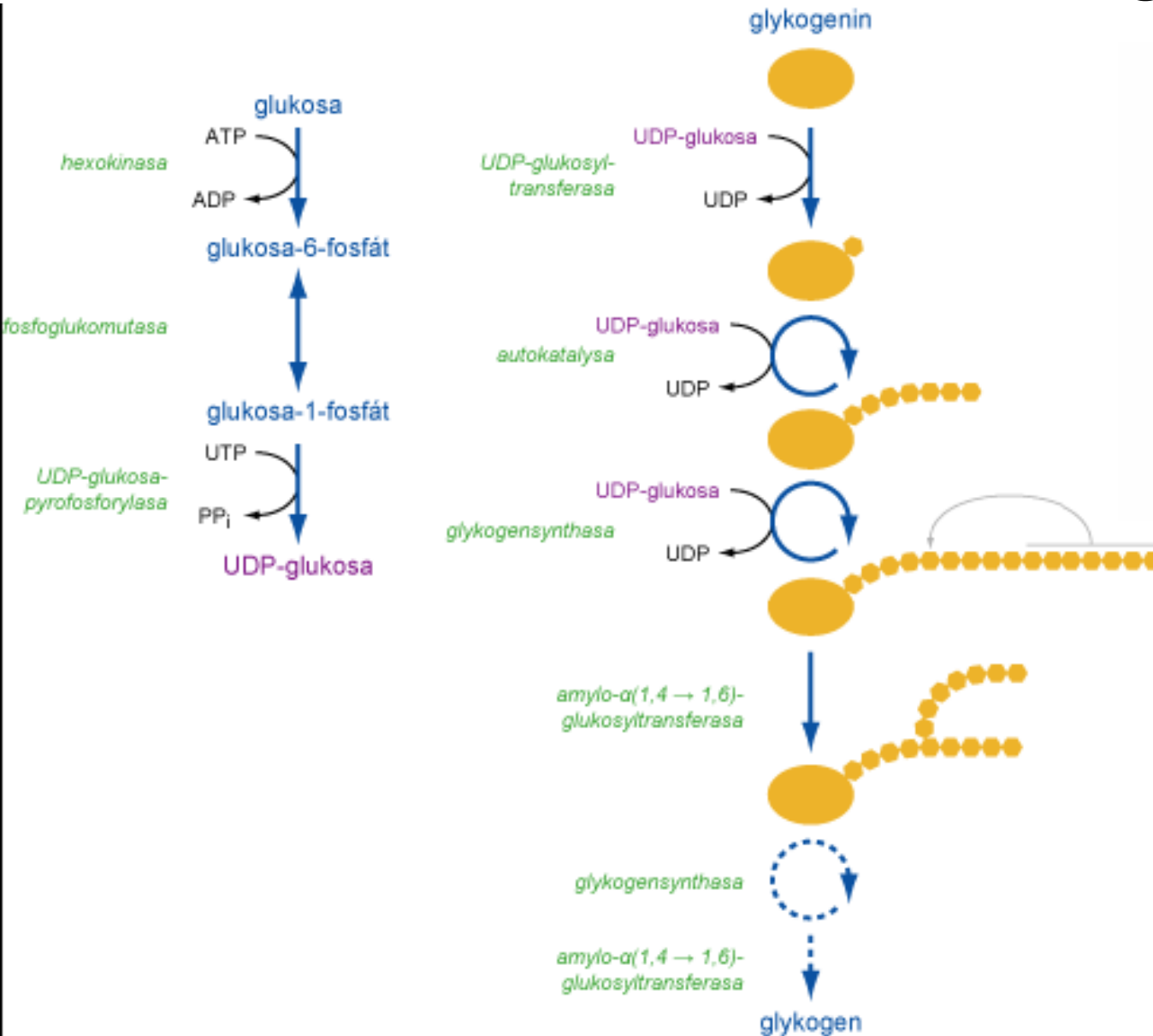
NUTNO UMĚT FUNKCI KASKÁDY



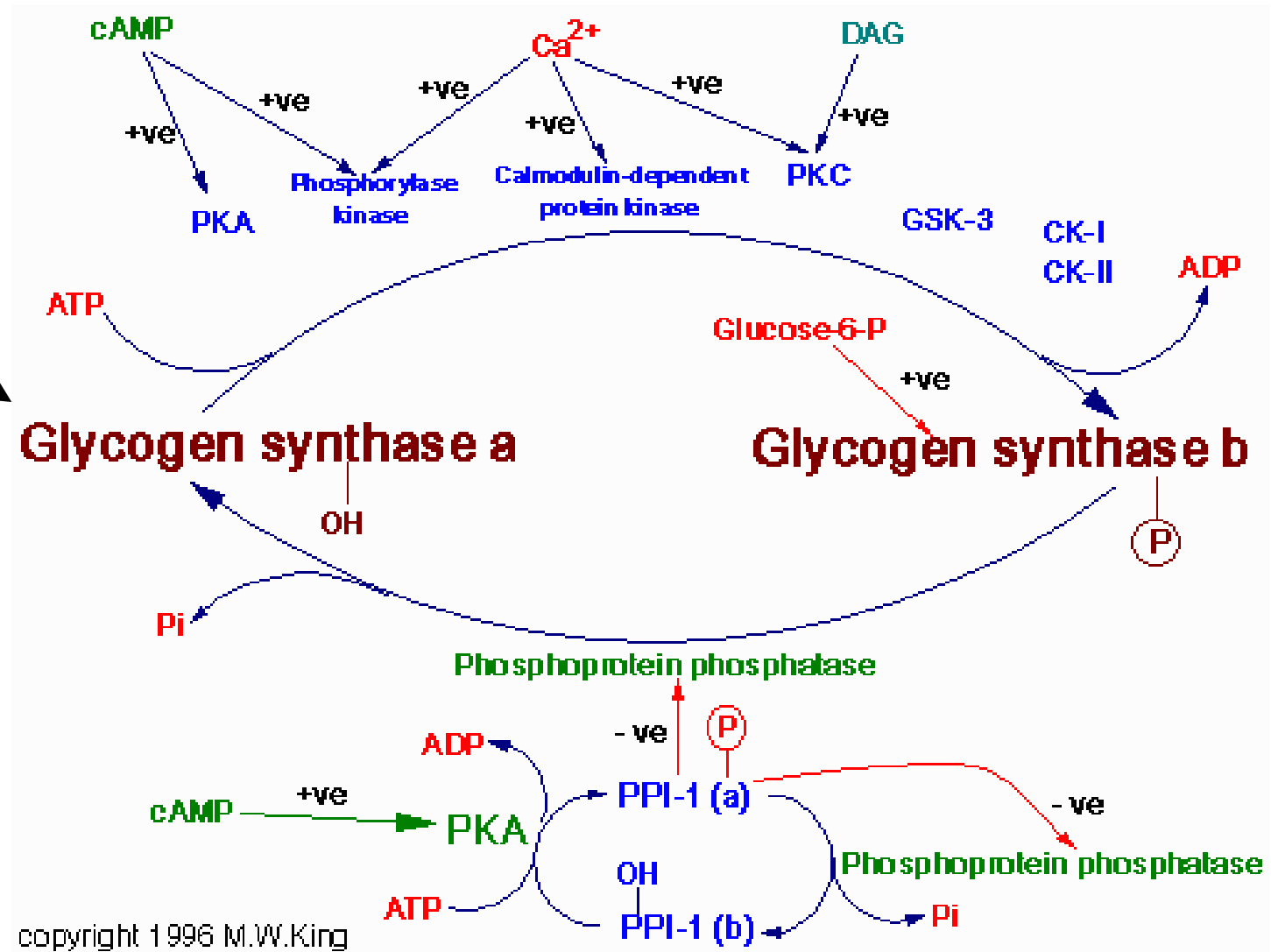
Syntéza glykogenu

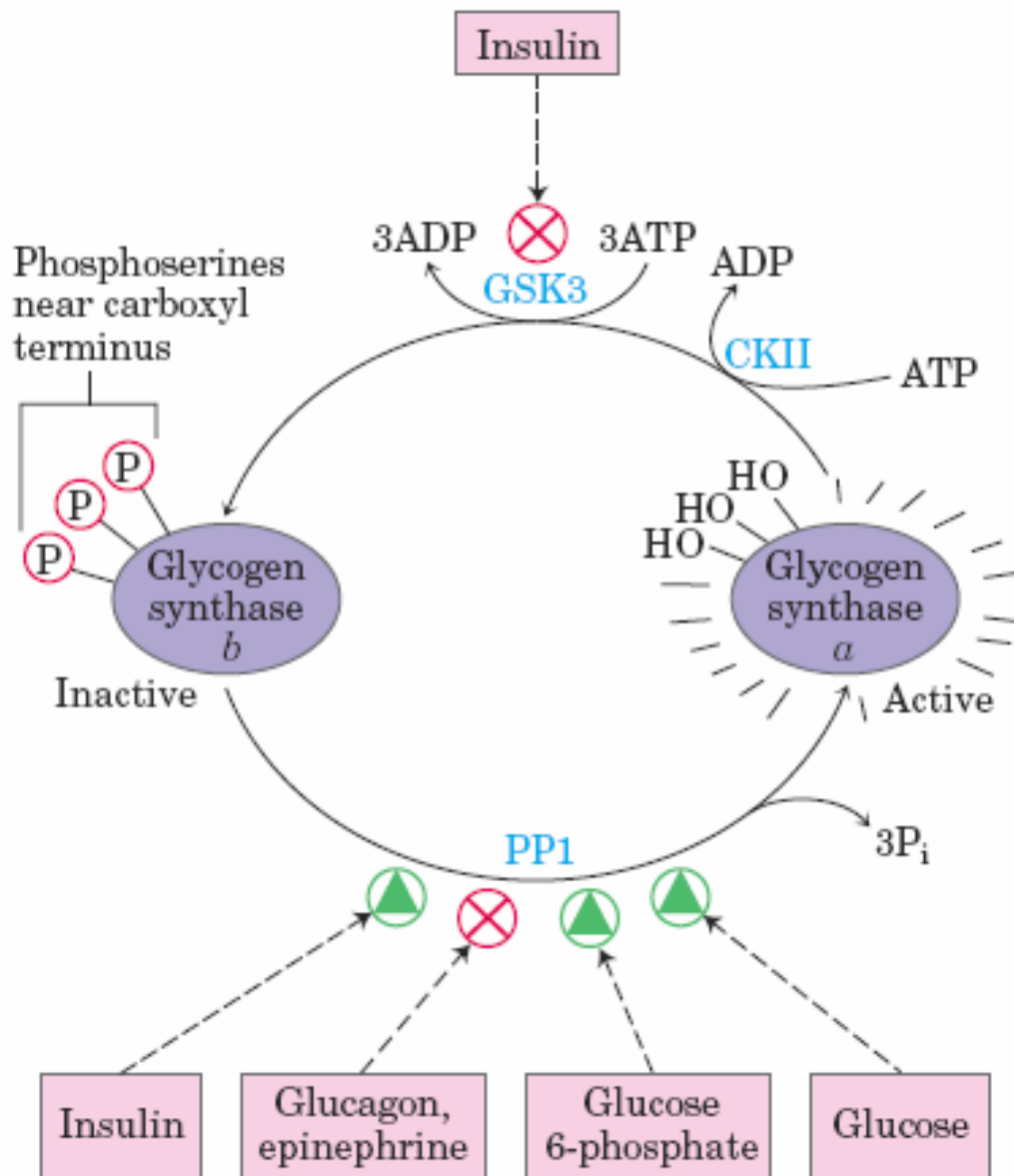
- skoro ve všech tkáních, ale preferenčně v játrech a kosterních svalech
- přímá přeměna Glu-1-P na glykogen je energeticky nevýhodná
- příprava glukosy pomocí UDP glukosa pyrofosforylasa
- **UDP-glukosadifosforylasa**
 - $UTP + \text{Glu-1-P} \Rightarrow \text{UDP-Glu} + \text{PP} \dots$ reakce běží kvůli $\text{PP} \Rightarrow 2\text{P}$
- **glykogensynthasa**
 - spojuje neredukující konec glykogenu a UDP glukosu
 - neumí spojit dvě samotné GLU, potřebuje první molekulu, na kterou se napojují další UDP glukosy - protein glykogenin (OH na Tyr)
- **amylo-(1,4-1,6)-transglykosylasa** - „branching enzyme“, tvoří alfa-1,6- vazby (nazýván též větvicí enzym)
 - každý přenášený segment z řetězce minimálně 11 zbytků dlouhého, nové místo větvení minimálně 4 GLU od jiného místa větvení

Syntesa glikogenu



Regulace syntesy glykogenu





GSK3 – kinasa, fosforylující glykogensynthasu

CKII – kasein kinasa, její kinasová aktivita musí předcházet GSK3 (priming)

PP1 – fosfoprotein fosfatasa

Regulation of Liver and Muscle Glycogen Stores

State	Regulators	Responses
	Liver	
Fasting	Blood: Glucagon ↑; Insulin ↓ Tissues: cAMP ↑	Glycogen degradation ↑; Glycogen synthesis ↓
Carbohydrate meal	Blood: Glucagon ↓; Insulin ↑, glucose ↑ Tissues: cAMP ↓, glucose ↑	Glycogen degradation ↓; Glycogen synthesis ↑
Exercise and stress	Blood: Epinephrine ↑ Tissues: cAMP ↑ Ca^{2+} - calmodulin ↑	Glycogen degradation ↑ Glycogen synthesis ↓
	Muscle	
Fasting (rest)	Blood: Insulin ↓	Glucose transport ↓; Glycogen synthesis ↓
Carbohydrate meal (rest)	Blood: Insulin ↑	Glucose transport ↑; Glycogen synthesis ↑
Exercise	Blood: Epinephrine ↑ Tissues: AMP ↑, Ca^{2+} - calmodulin ↑	Glycogen synthesis ↓ Glycogen degradation ↑, Glycolysis ↑

Pentosový cyklus



- Pentosový cyklus = fosfoglukonátová dráha = hexosa monofosfátová dráha
- funkce
 - výroba NADPH
 - výroba ribosy-5-fosfátu → syntéza nukleotidů
 - zpracování pentos na intermediáty glykolysy/glukoneogenese

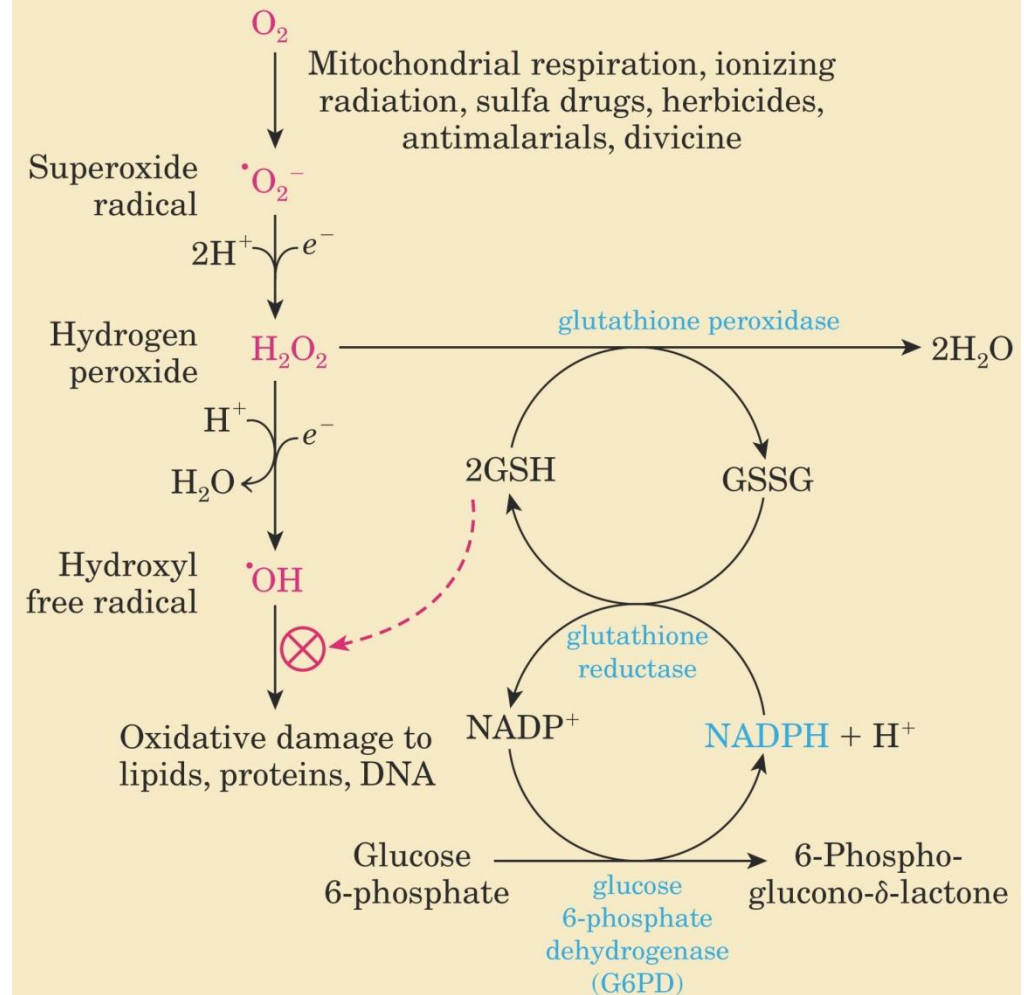
Pentosový cyklus

Lokalisace

- játra
- tuková tkáň
- erythrocyty
- varlata
- mléčné žlázy
- štítná žláza
- kůra nadledvinek

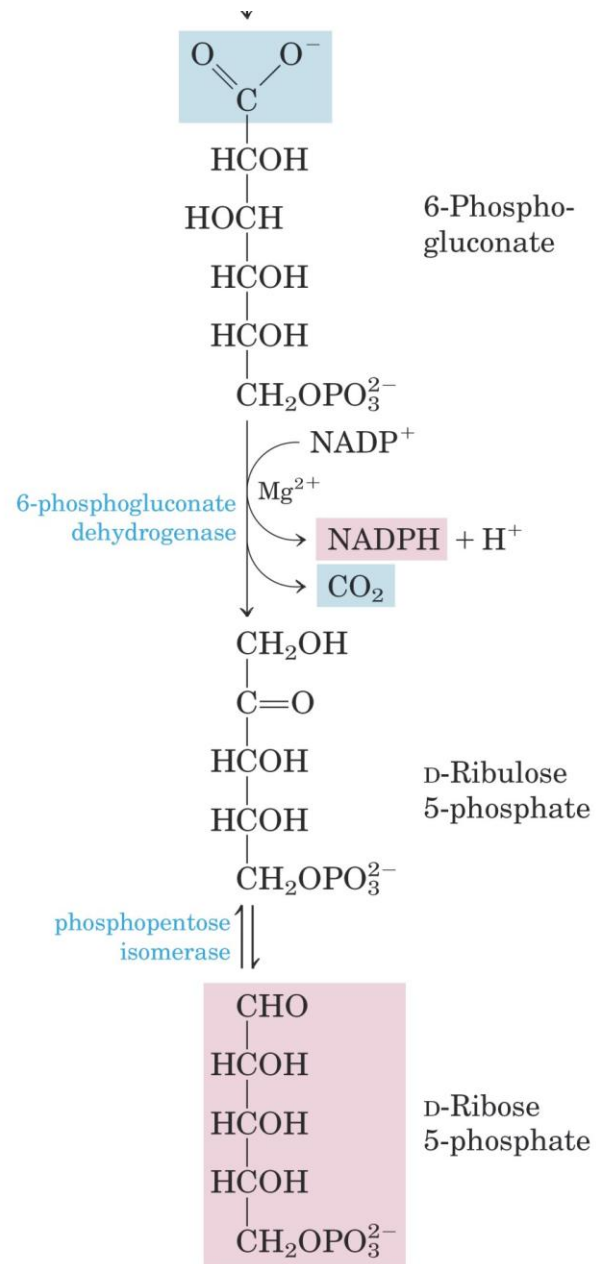
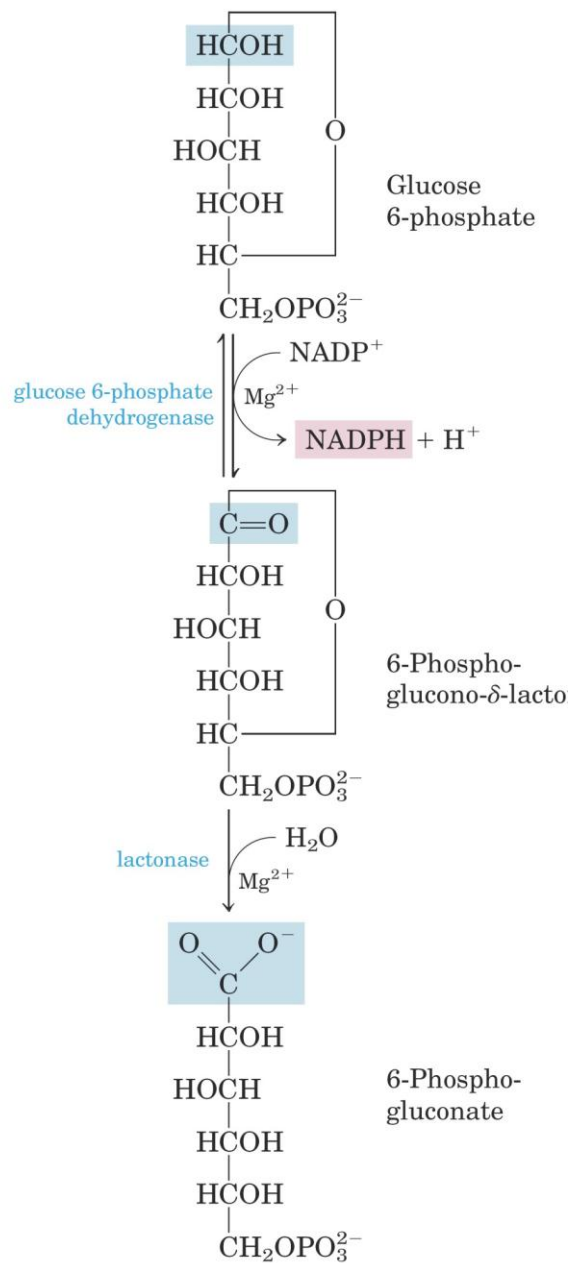
Kde je potřeba NADPH

- syntéza MK
- syntéza cholesterolu
- syntéza steroidů
- syntéza AK, neurotransmiterů
- kontrola oxidativního stresu



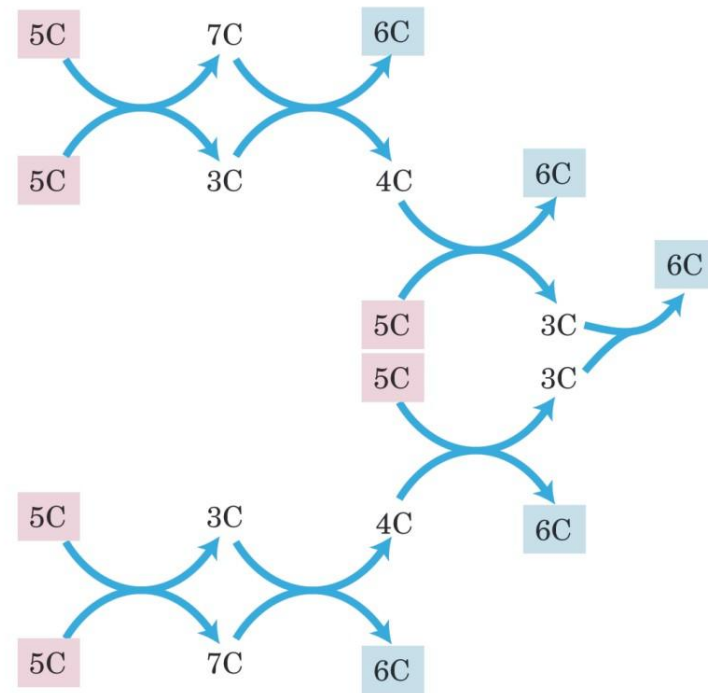
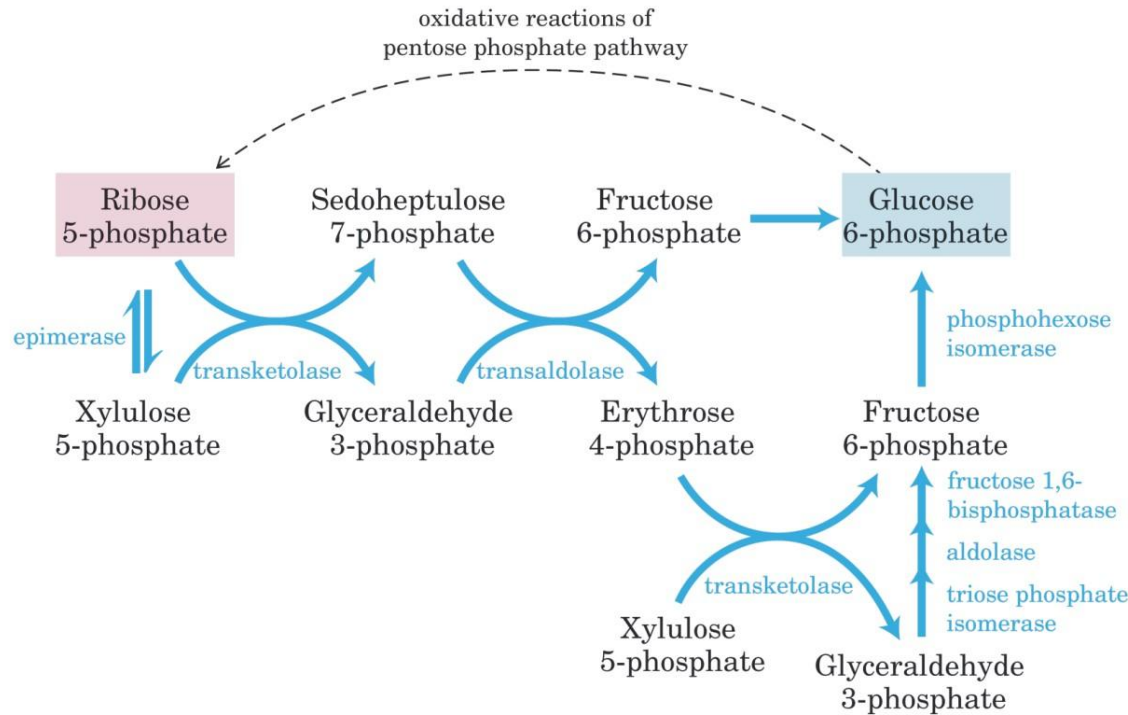
2 fáze pentosového cyklu

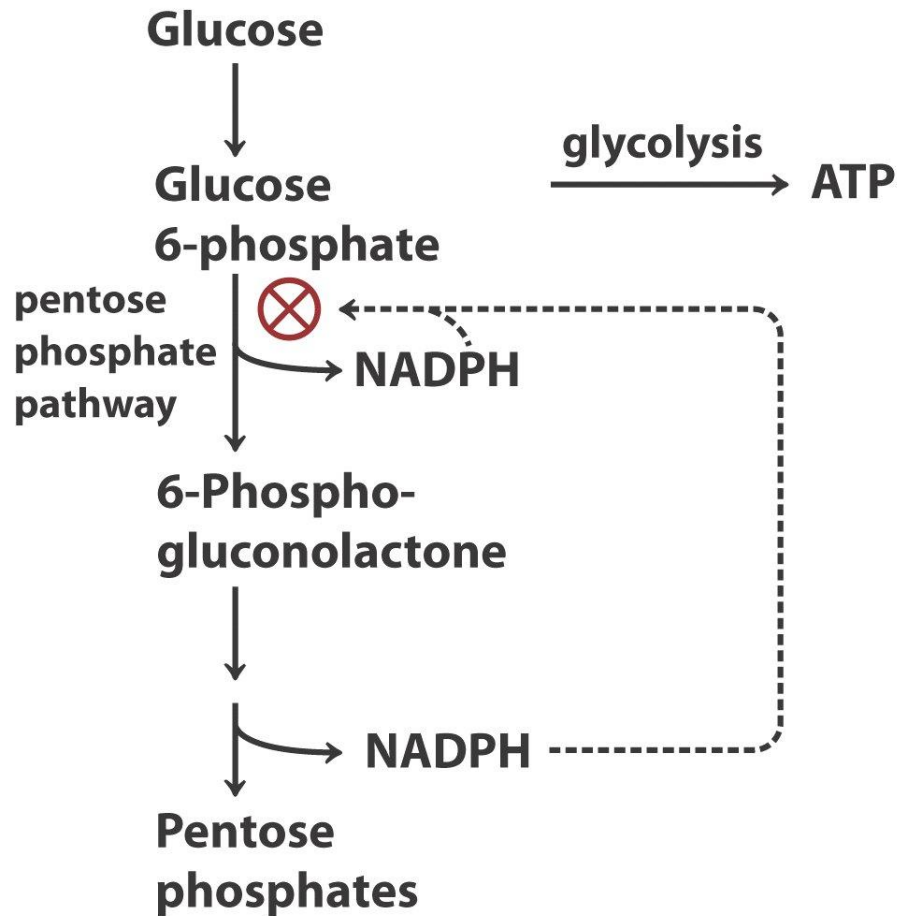
- oxidativní fáze - přeměna glukosa-6-fosfátu na ribulosa-5-fosfát a vznik dvou molekul NADPH
 - 1. oxidace glukosa-6-fosfátu za vzniku 6-fosfoglukonolaktonu a NADPH
 - glukosa-6-fosfátdehydrogenasa (oxidoreduktasa)
 - 2. hydrolysa 6-fosfoglukonolaktonu za vzniku 6-fosfoglukonátu
 - 6-fosfoglukonolaktonasa (hydrolasa)
 - 3. oxidativní dekarboxylace 6-fosfoglukonátu za vzniku ribulosa-5-fosfátu a druhé molekuly NADPH
 - 6-fosfoglukonátdehydrogenasa (oxidoreduktasa)
- neoxidativní regenerační fáze - přeměna ribulosa-5-fosfátu na ribosa-5-fosfát (cca 75 %) nebo xylulosa-5-fosfát a pak zpět na glukosa-6-fosfát
 - 1. přeměna ribulosa-5-fosfátu na ribosa-5-fosfát
 - ribulosa-5-fosfátepimerasa (isomerasa)
 - 2. reakce katalysované transketolasami a transaldolasami – přeměny trios, pentos a hexos



Neoxidační recyklační fáze pentosového cyklu

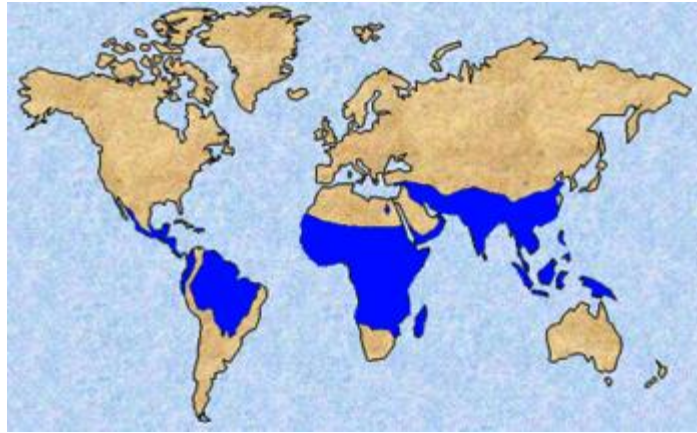
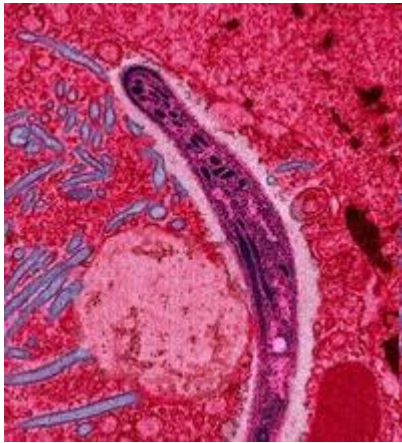
- ve tkáních, které potřebují převážně NADPH se pentosafosfáty převádějí zpět na glukosa-6-fosfát





Osud glukosy-6-P v závislosti na potřebách buňky (koncentrace NADP^+ v cytosolu)

Biosyntesa – rychlá konverze NADPH na NADP^+ - koncentrace NADP^+ stoupá –
allosterická stimulace G6PD – zvýšený tok glukosy-6-P pentosovým cyklem



Favismus – lýze erythrocytů -> žloutenka, selhání ledvin

Glukosa-6-P dehydrogenasa – geneticky podmíněná
deficience – cca 400 milionů lidí na světě

Geografie deficience vs. Malárie

Plasmodium falciparum

Primaquine - antimalarikum