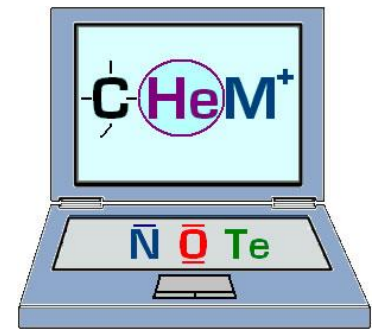




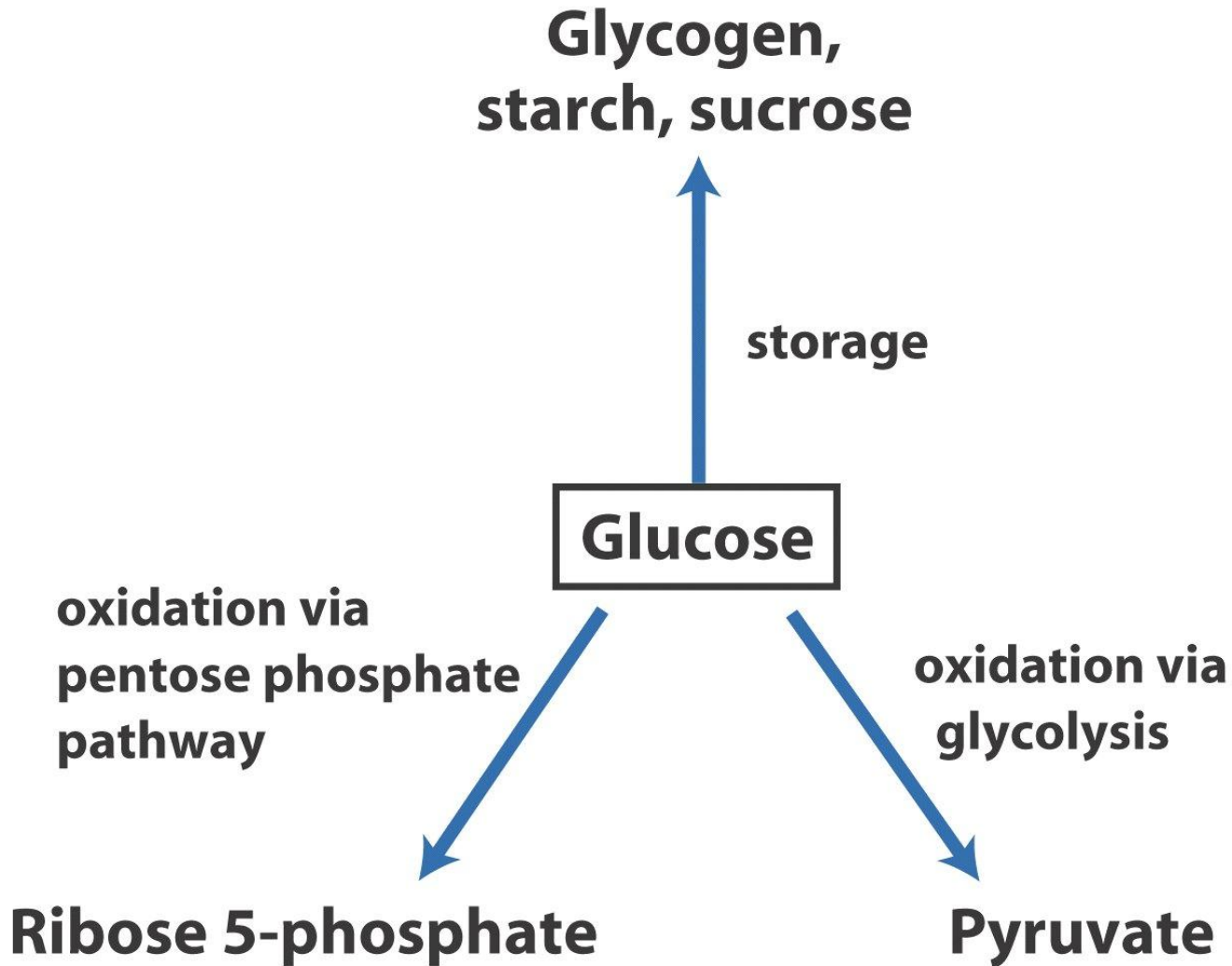
Evropský sociální fond
Praha & EU: Investujeme do vaší budoucnosti

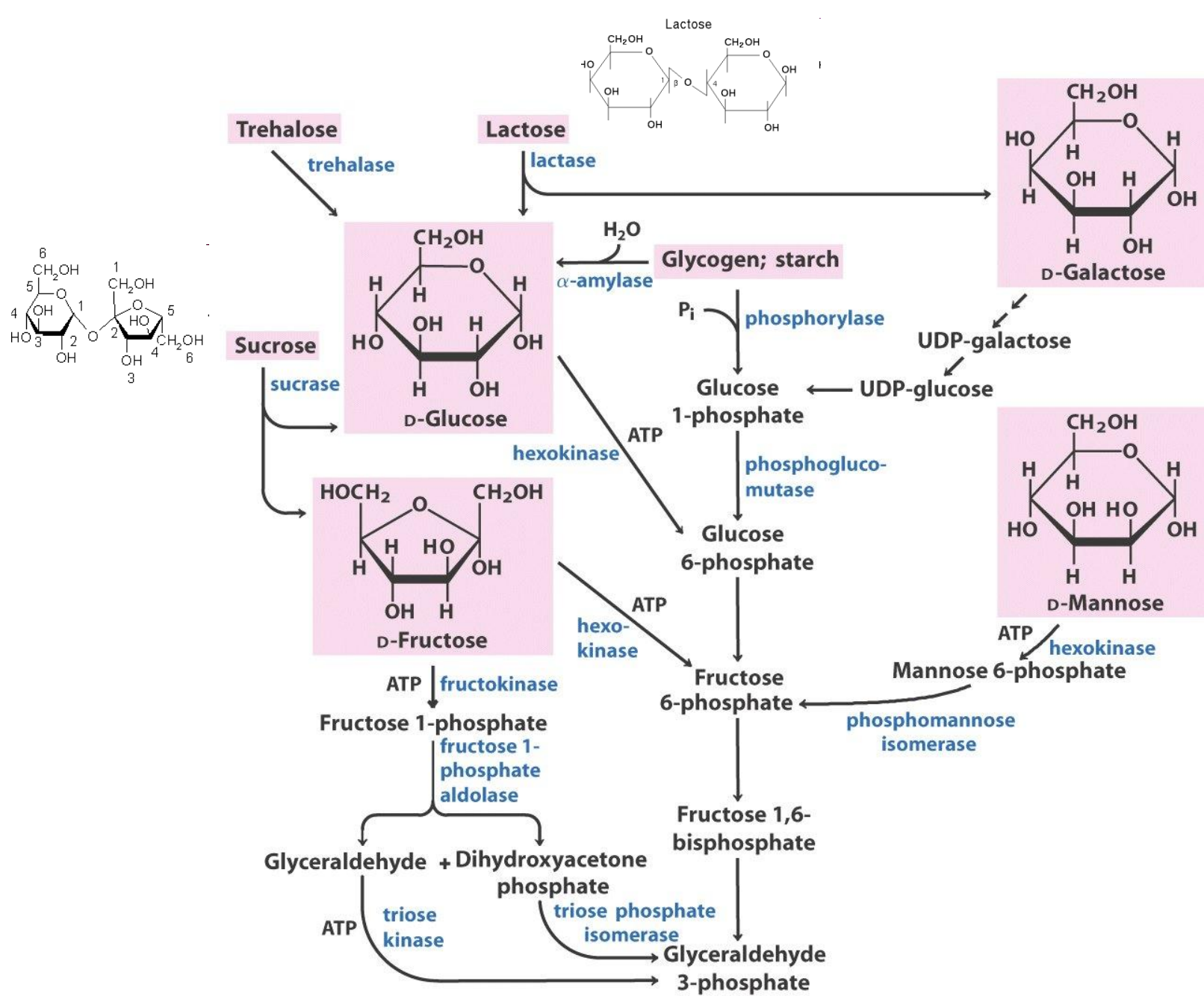


Glykolýza a neoglukogenese

- z řečtiny *glykos* – sladký, *lysis* – uvolňování
- sled metabolických reakcí od glukosy přes fruktosa-1,6-bisfosfát na pyruvát, 2 ATP
- u většiny organismů je pomocí glykolýzy pokryta podstatná část potřebné energie
- komplikovaná a citlivá regulace

Glykolýza a glukoneogeneze



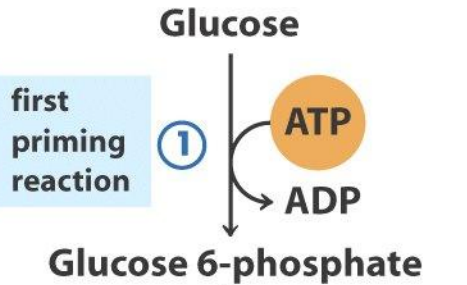


..trocha historie nikoho nezabije

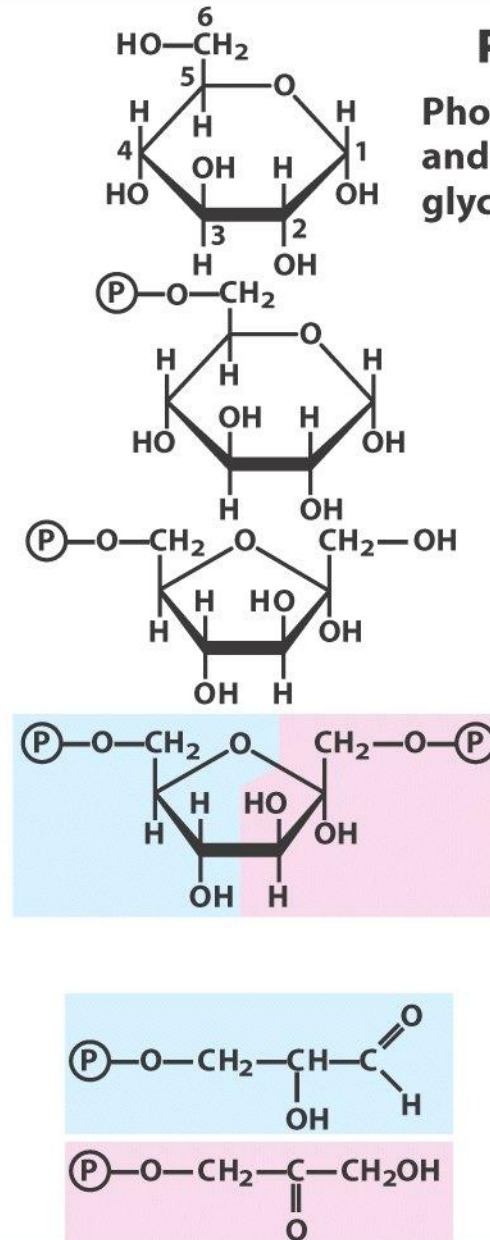
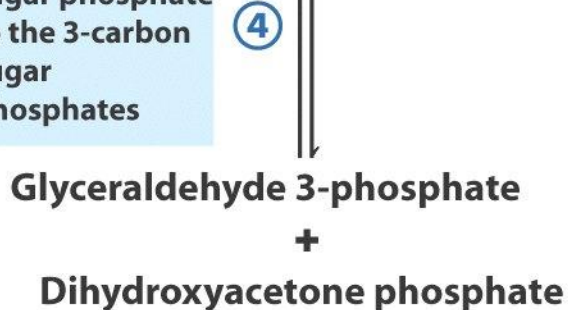
- efekt proměny glukosy na ethanol a CO_2 pomocí kvasinek znám už dlouho 😊
- vědecky zkoumáno až v 19. století
- 1854-1864 Pasteur zjistil, že kvašení je způsobeno mikroorganismy
- 1897 Buchner prokázal, že kvašení probíhá i v bezbuněčném extraktu z kvasinek
- 1940 plné objasnění glykolytické dráhy
- Embden-Meyerhof-Parnasova dráha

- glukosa přichází krví jako produkt rozkladu vyšších sacharidů nebo jejich syntézy z nesacharidových zdrojů
- do většiny buněk vstupuje GLU prostřednictvím specifického přenašeče
- glykolytické enzymy lokalizovány v cytosolu
- sumární rovnice
$$\text{D-glukosa} + 2 \text{ ATP} + 2 \text{ ADP} + 2 \text{ Pi} + 2 \text{ NAD}^+ \rightarrow 2 \text{ pyruvát} + 4 \text{ ATP} + 2 \text{ NADH} + 2 \text{ H}^+$$
- lze rozdělit do dvou fází:
 - přípravná fáze, fosforylace glukosy a její štěpení na dvě triosy
 - fáze, ve které jsou 2 molekuly glyceraldehyd-3-fosfátu přeměněny na pyruvát

(a)

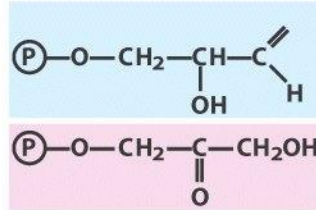


cleavage of 6-carbon sugar phosphate to the 3-carbon sugar phosphates



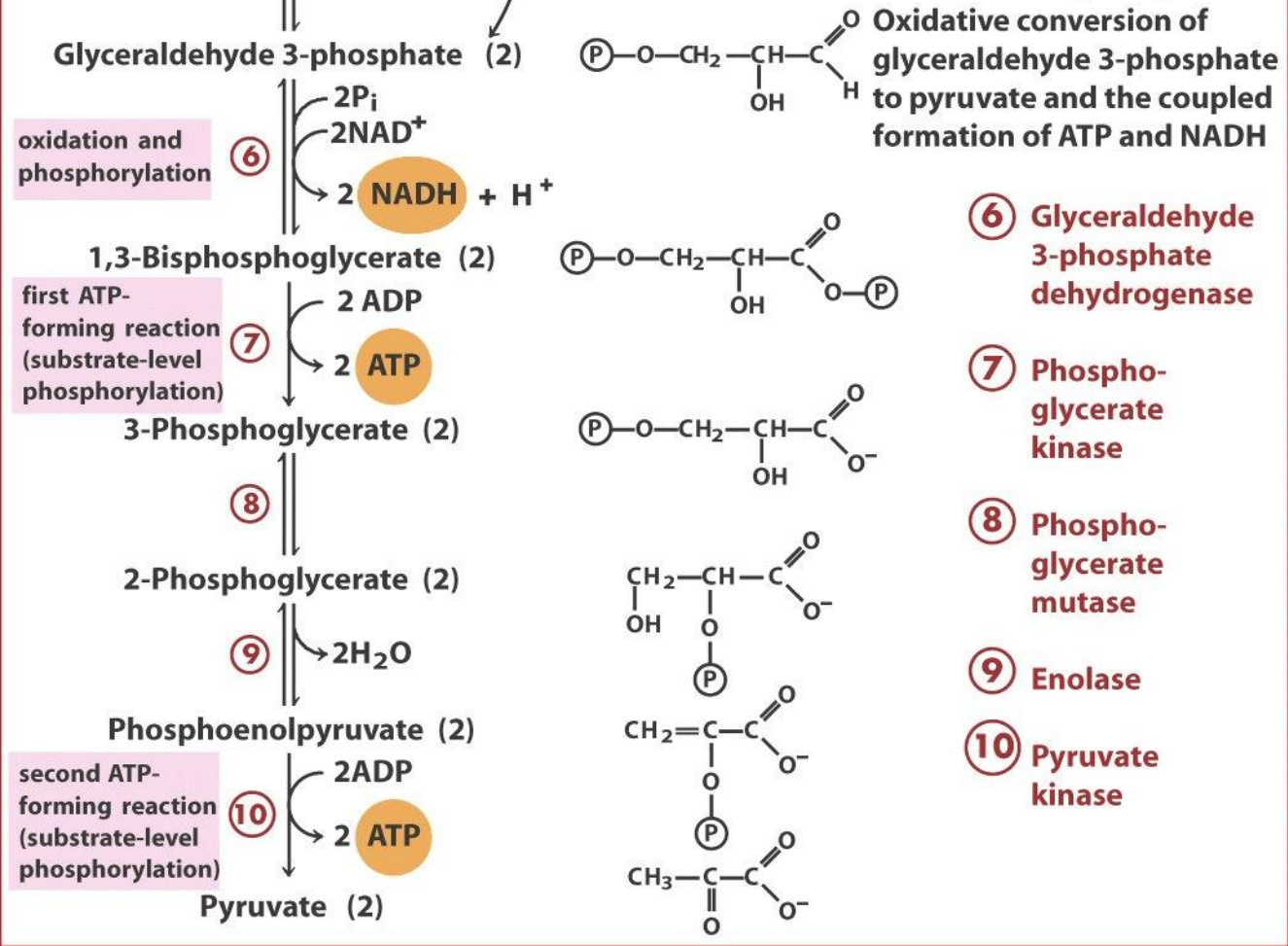
Glyceraldehyde 3-phosphate
+
Dihydroxyacetone phosphate

5



5 Triose phosphate isomerase

(b)



Energetický zisk glykolýzy + Pasteurův efekt

- -2 ATP přípravná fáze
- 2*(+2 ATP + 1 NADH)
- Σ při anaerobní glykolýze zisk jen 2 ATP/glukosu
- Σ při aerobní glykolýze (návaznost citrátového cyklu a dýchacího řetězce) 38 ATP/glukosu



• Pasteurův efekt - skutečnost, že spotřeba glukosy u fakultativně anaerobních buněk je podstatně vyšší za anaerobních podmínek než za podmínek aerobních (M. Kodíček – výkladový slovník)

Regulace glykolýzy

Reakce	Enzym	$\Delta G^{\circ'}$ kJ/mol	ΔG kJ/mol
1	hexokinasa	-20,9	-27,2
2	PGI	+2,2	-1,4
3	PFK	-17,2	-25,9
4	aldolasa	+22,8	-5,9
5	TIM	+7,9	+4,4
6 + 7	GAPDH + PGK	-16,7	-1,1
8	PGM	+4,7	-0,6
9	enolasa	-3,2	-2,4
10	PK	-23,0	-13,9

Změny Gibbsovy energie v srdečním svalu v reakcích glykolýzy

za fyziologických podmínek probíhají jen 3 reakce s velkou negativní změnou energie – regulační body celého toku

hexokinasa

- inhibitory: glukosa-6-fosfát
- aktivátory: AMP, ADP, Pi, fruktosa-6-fosfát

fosfofruktokinasa

- inhibitory: NADH, citrát, ATP
- aktivátory: fruktosa-2,6-bisfosfát

pyruvátkinasa

- inhibitory: ATP, acetyl-CoA
- aktivátory: AMP, fruktosa-2,6-bisfosfát

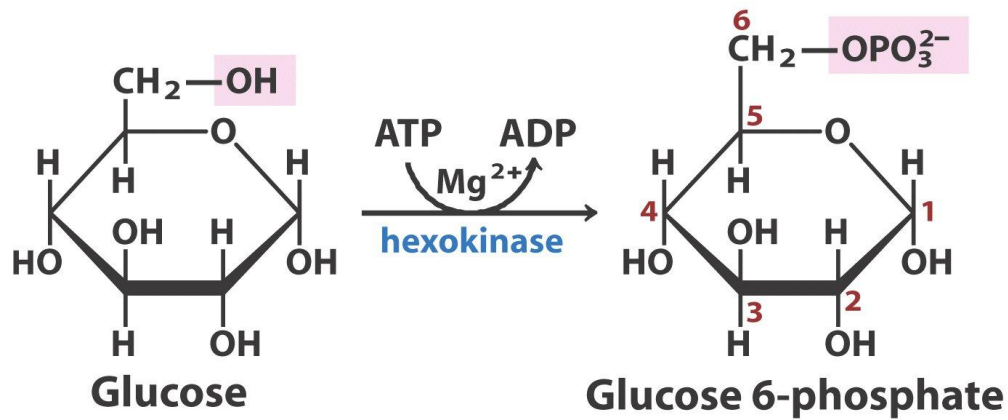
HEXOKINASA x GLUKOKINASA

hexokinasa – ve všech typech buněk, rel. nespecifický enzym (glukosa, manna, fruktosa), při fyziologické konc. GLU pracuje maximální rychlostí, je inhibována Glu-6-P

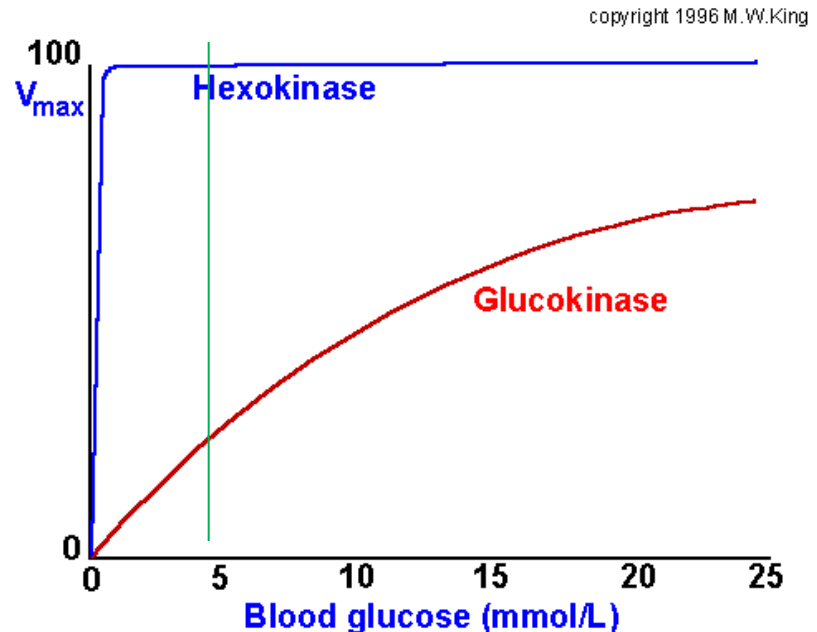
glukokinasa – jaterní a ledvinové buňky, specif. pouze pro glukosu – regulace konc. GLU v krvi, není inhibována Glu-6-P

Glu-6-P nepřechází přes membránu (GLU ano)

Fyziologická koncentrace GLU v krvi je kolem 5mM

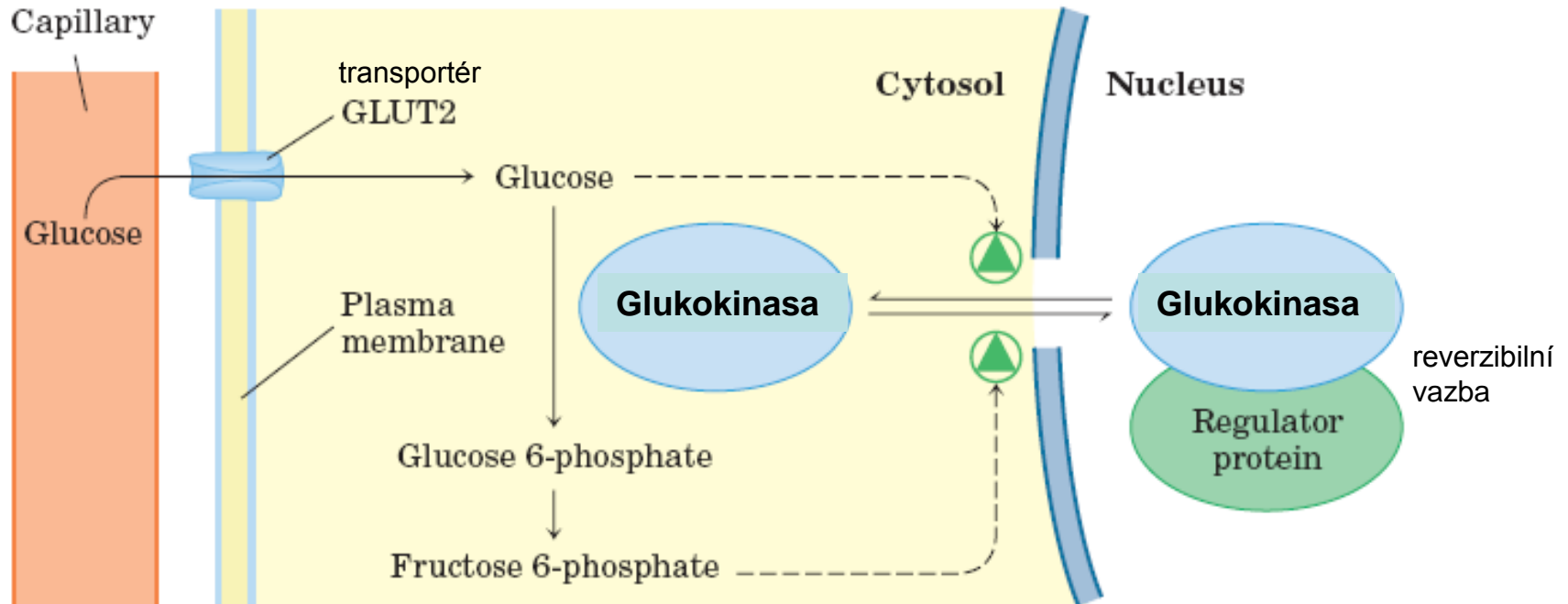


$$\Delta G'^{\circ} = -16.7 \text{ kJ/mol}$$



Glukokinasa je inhibována reversibilní vazbou regulačního proteinu. Vazbu podporuje allosterický efektor fruktosa-6-fosfát. Ve vazbě s regulačním proteinem glukokinasa nemůže vstoupit do cytosolu, kde jsou ostatní enzymy glykolýzy.

Význam – játra nekompetují s ostatními tkáněmi o glukosu při jejím nedostatku.



FOSFOFRUKTOKINASA

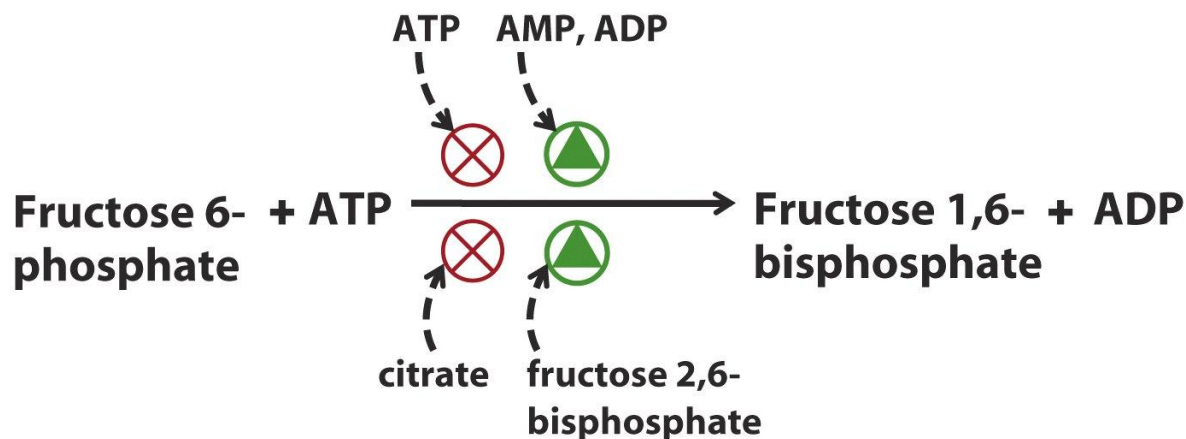
hlavní enzym regulující rychlost glykolysy

Aktivita PFK-1 roste, kdykoli je vyčerpána zásoba ATP nebo je přebytek produktů jeho štěpení (ADP a AMP)

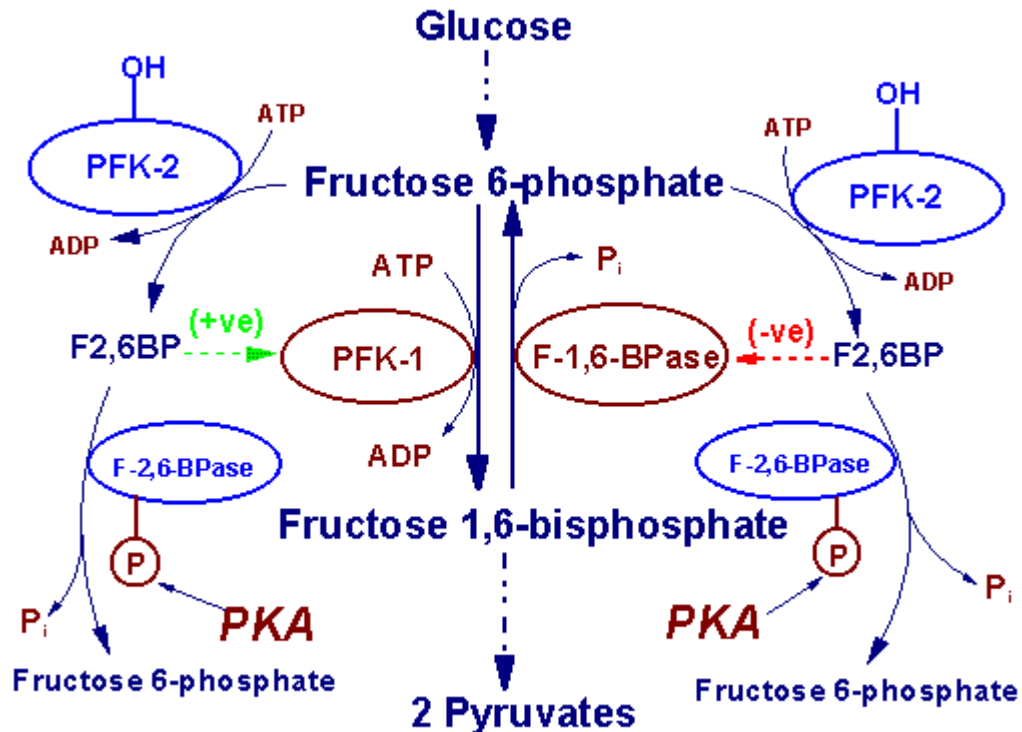
Aktivita PFK-1 je inhibována, má-li buňka nadbytek ATP a je dobře zásobována palivy jako jsou například MK.

Vysoká koncentrace citrátu zvyšuje inhibiční efekt ATP.

Nejvýznamnějším regulátorem PFK-1 je fruktosa 2,6 – bisfostát, který významně zvyšuje její aktivitu.



regulace pomocí fruktosa-2,6-bisfosfátu



copyright 1996 M.W.King

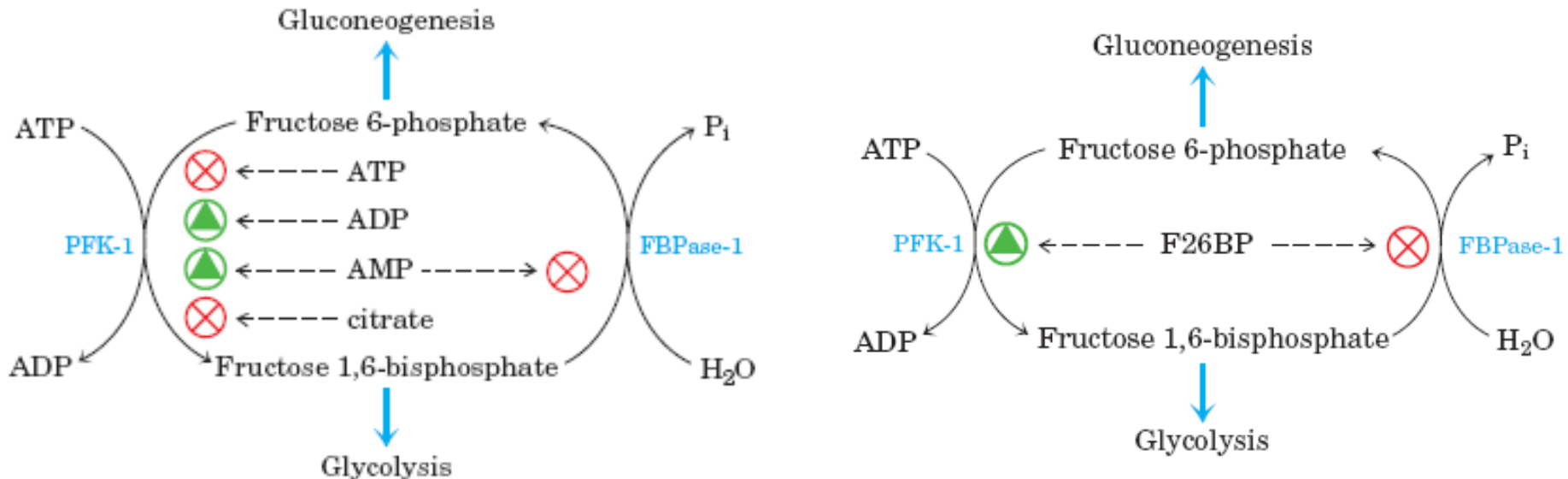
Regulation of glycolysis and gluconeogenesis by **fructose 2,6-bisphosphate (F2,6BP)**. The major sites for regulation of glycolysis and gluconeogenesis are the **phosphofruktokinase-1 (PFK-1)** and **fructose-1,6-bisphosphatase (F-1,6-BPase)** catalyzed reactions. PFK-2 is the kinase activity and F-2,6-BPase is the phosphatase activity of the bi-functional regulatory enzyme, phosphofruktokinase-2/fructose-2,6-bisphosphatase. PKA is **cAMP-dependent protein kinase** which phosphorylates PFK-2/F-2,6-BPase turning on the phosphatase activity. (+ve) and (-ve) refer to positive and negative activities, respectively.

Regulace glykolýzy a glukoneogeneze

Pokud by oba cykly probíhaly zároveň vysokou rychlostí, bylo by spotřebovááno ATP a produkováno teplo.

Regulace allosterickými i kovalentními modifikacemi.

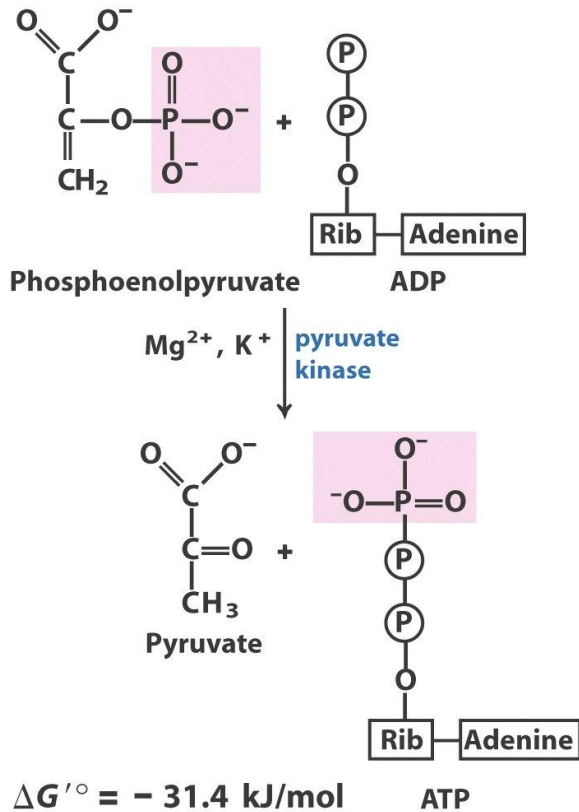
Je-li tok glukosy glykolýzou velký, tok pyruvátu ke glukose klesá. Reakce katalyzovaná FBPasou-1 je silně inhibována pomocí AMP (odpovídající enzym glykolýzy – PFK-1 je naopak aktivován AMP (a ADP) a inhibován ATP a citrátem)



PYRUVÁTKINASA

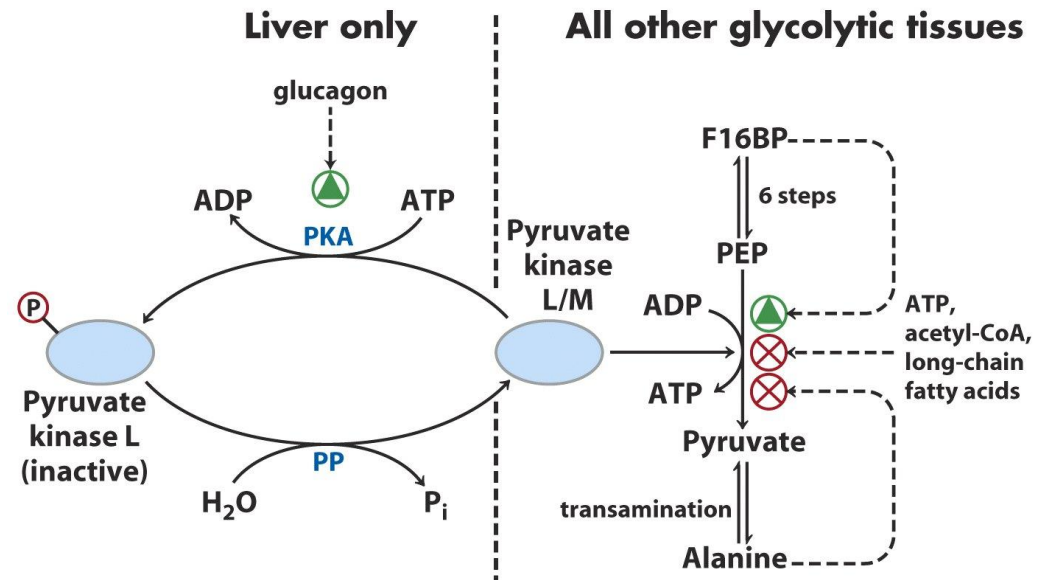
silně exergonická reakce, nevratná
regulace allosterická:

- ATP, acetyl-CoA –inhibitor
- F1,6BP – aktivátor



Pouze jaterní isoenzym podléhá regulaci fosforylací.

(Nízká koncentrace glukosy – vyplavení glukagonu – cAMP dependentní protein kinasa fosforyluje jaterní pyruvát kinasu a inaktivuje ji - snížení využívání glukosy v játrech a možnost jejího exportu do jiných tkání (mozek))



Hormonální regulace koncentrace glukosy v krvi

- glukagon, insulin, adrenalin
- **nízká konc. Glu** – pankreat uvolňuje **glukagon** → aktivace adenylátcyklasy → glukoneogenese, rozklad glykogenu
- **vysoká konc. Glu** – pankreat uvolňuje **insulin** → zvyšuje se rychlost transportu Glu do buněk (jaterní buňky – membrána volně prostupná pro Glu)

Osud pyruvátu z glykolýzy

-aneb recyklace NAD^+

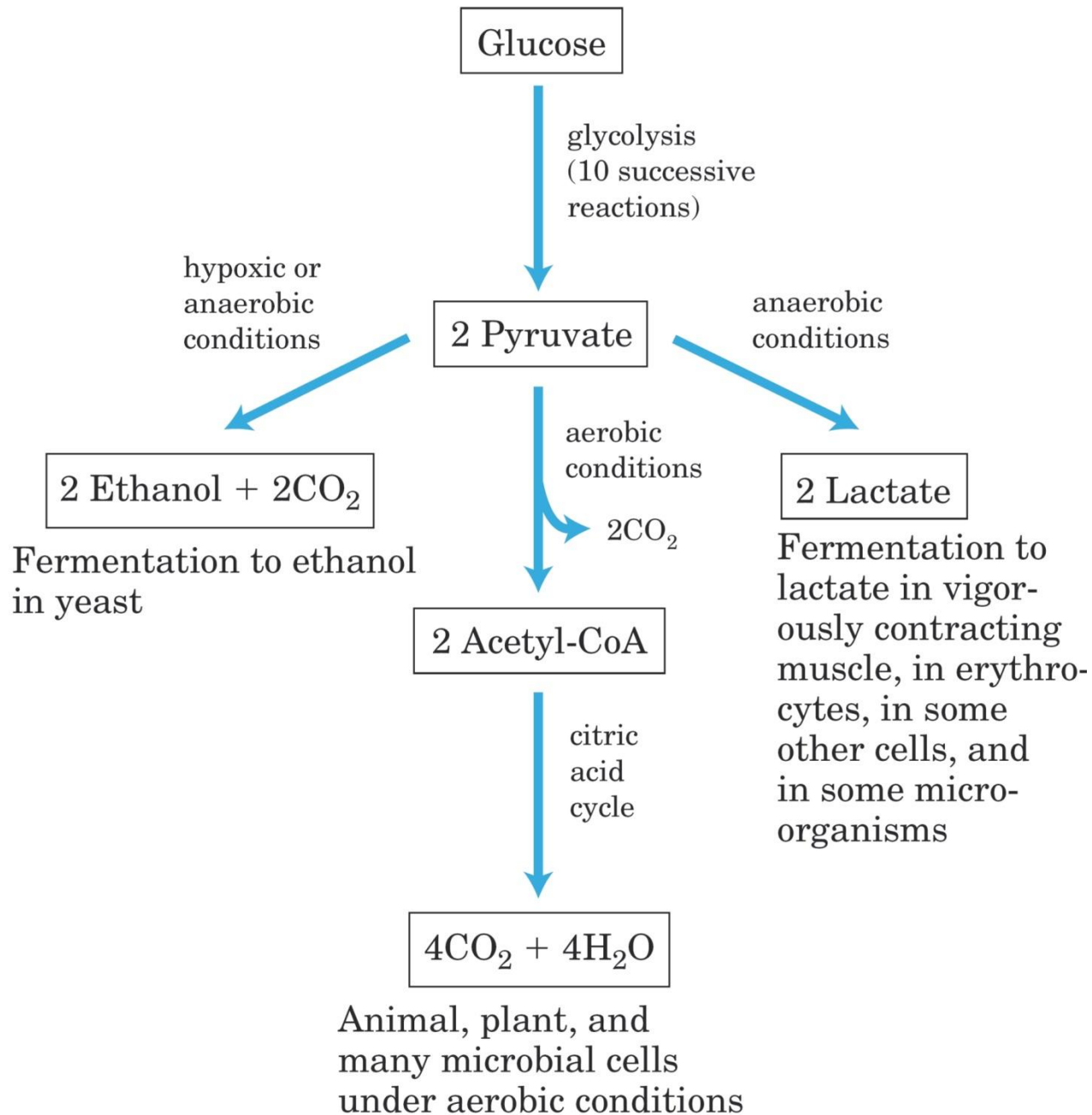
Anaerobní fermentace

-dosti marnotratné

-jen 2 ATP / 1 glukosu
(oxidační fosforylace dává
38 ATP / 1 glukosu)

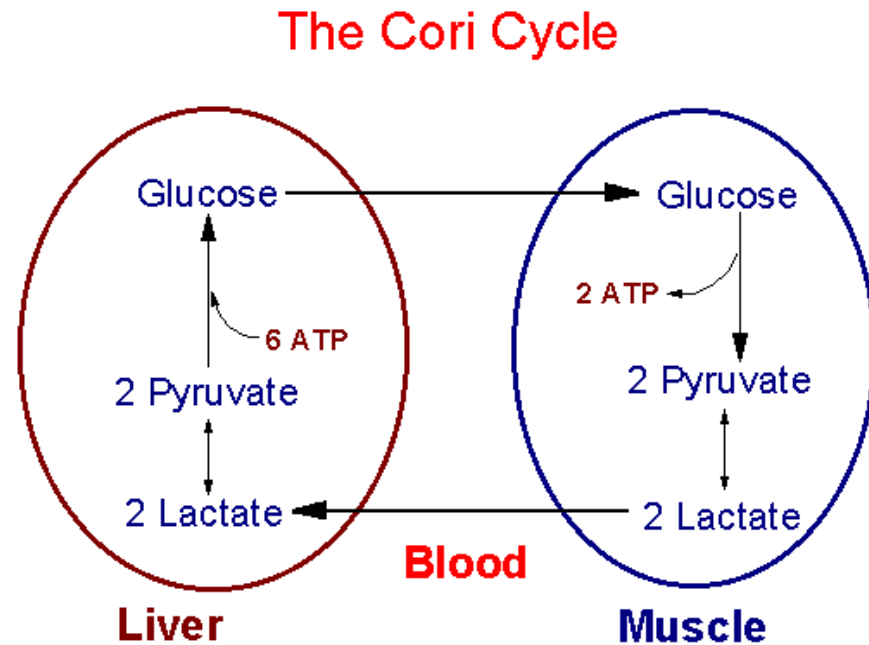
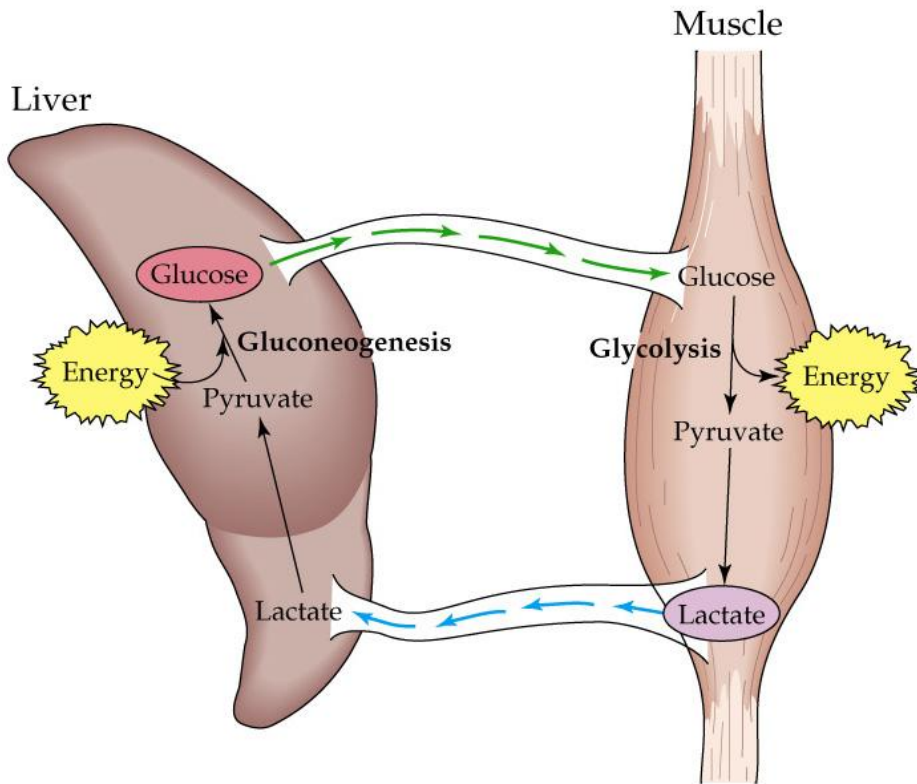
-ale až 100x rychlejší !!

-navíc vznikající laktát
regenerován v játrech



Coriho cyklus

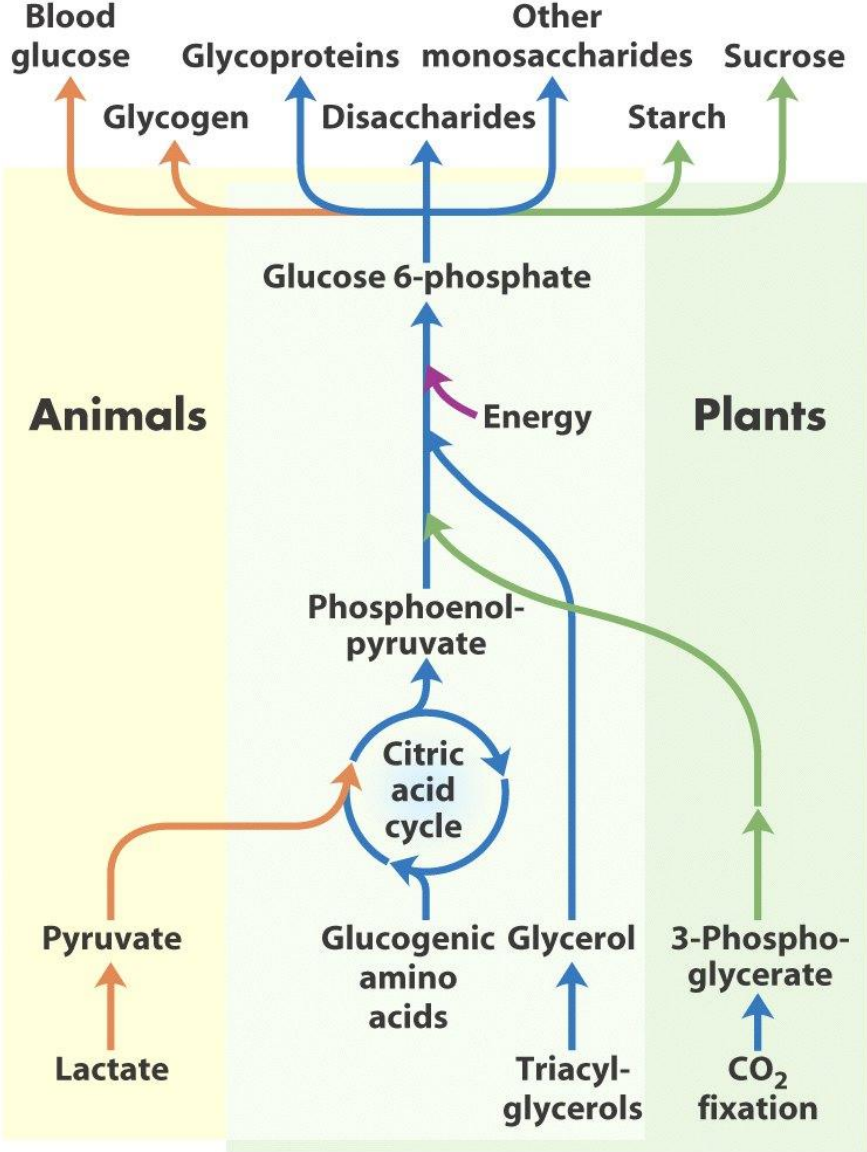
- při velké námaze vzniká ve svalech značné množství laktátu
- laktát je krví transportován do jater, kde je přeměněn na glukosu
- glukosa je krví transportována zpět do svalů

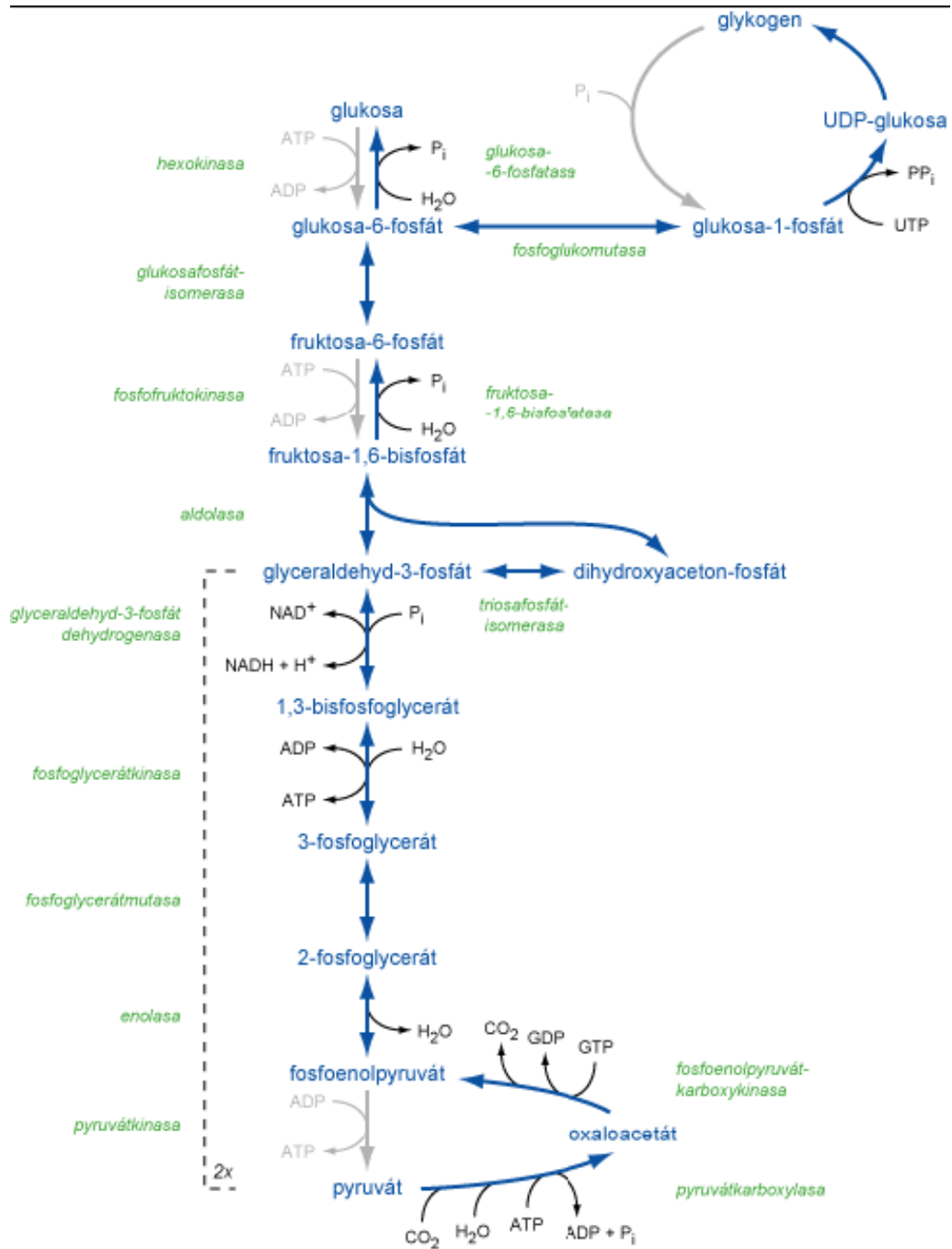


Glukoneogenese

- zpětná výstavba glukosy z prekursorů
- probíhá zejména v játrech
- za určitých podmínek (acidosa, hladovění) může probíhat i v ledvinách
- prekursory výstavby glukosy mohou být: laktát, pyruvát, glycerol a některé aminokyseliny
- z velké části jde o obrácené reakce glykolysy
- tři ireversibilní reakce glykolysy vedou jinou cestou
 - pyruvát → oxalacetát → fosfoenolpyruvát
 - fruktosa-1,6,-bisfosfát → fruktosa-6-fosfát
 - glukosa-6-fosfát → glukosa

Glukoneogenese





Prekursory Glukoneogenese

LAKTÁT – Coriho cyklus

PYRUVÁT

Pyruvát (sval) → transaminace → alanin → jaterní buňky → pyruvát → glukosa

AMINOKYSELINY

GLYCEROL

fosforylace glycerolu → glycerol-3-fosfát (glycerolkinasa)

dehydrogenace → dihydroxyacetonfosfát (glyceraldehyd-3-fosfátdehydrogenasa)

PROPIONÁT

vzniká oxidací MK s lichým počtem C

propionylCoA → sukcinylCoA

Regulace glukoneogeneze

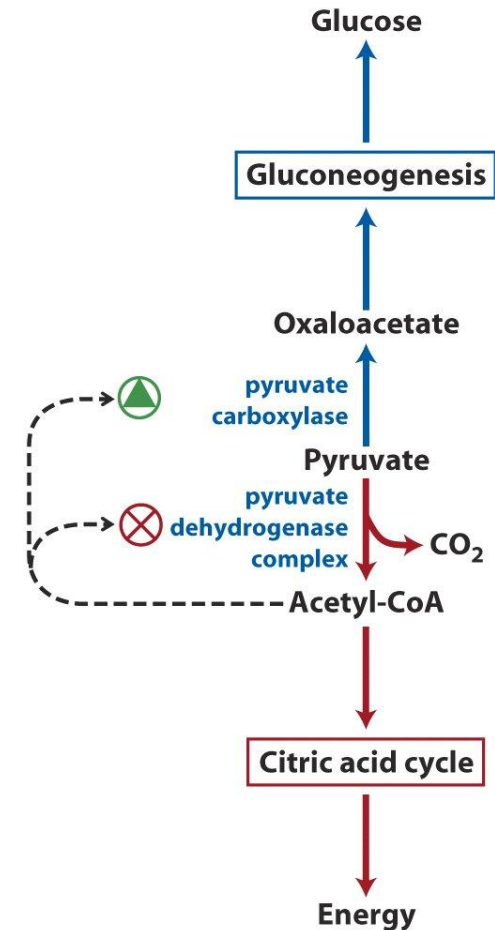
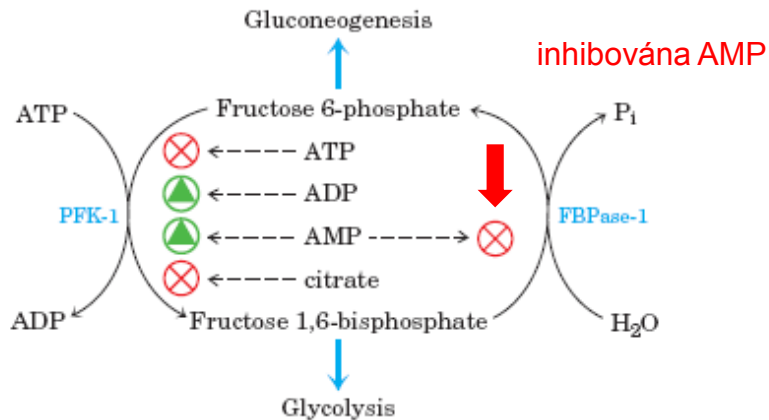
1. regulační bod: PYRUVÁT

- mastné kyseliny

dostatek → acetyl CoA – inhibice pyruvátdehydrogenasy

– aktivace pyruvátcarboxylasy (stimulace glukoneogeneze)

2. regulační bod: FBPasa 1



3. hormonální regulace

insulin – snižuje hladinu glukosy v krvi

glukagon – zvyšuje hladinu glukosy v krvi

adrenalin – potřeba energie!!!