



*mezioborová integrace výuky zaměřená na rostlinnou biochemii a fytopatologii*

*CZ.1.07/2.2.00/28.0171*

# Obecný metabolismu. Metabolismus glukosy, glykolýza, glukoneogeneze (3).

Prof. RNDr. Pavel Peč, CSc.

Katedra biochemie, Přírodovědecká fakulta UP, Olomouc

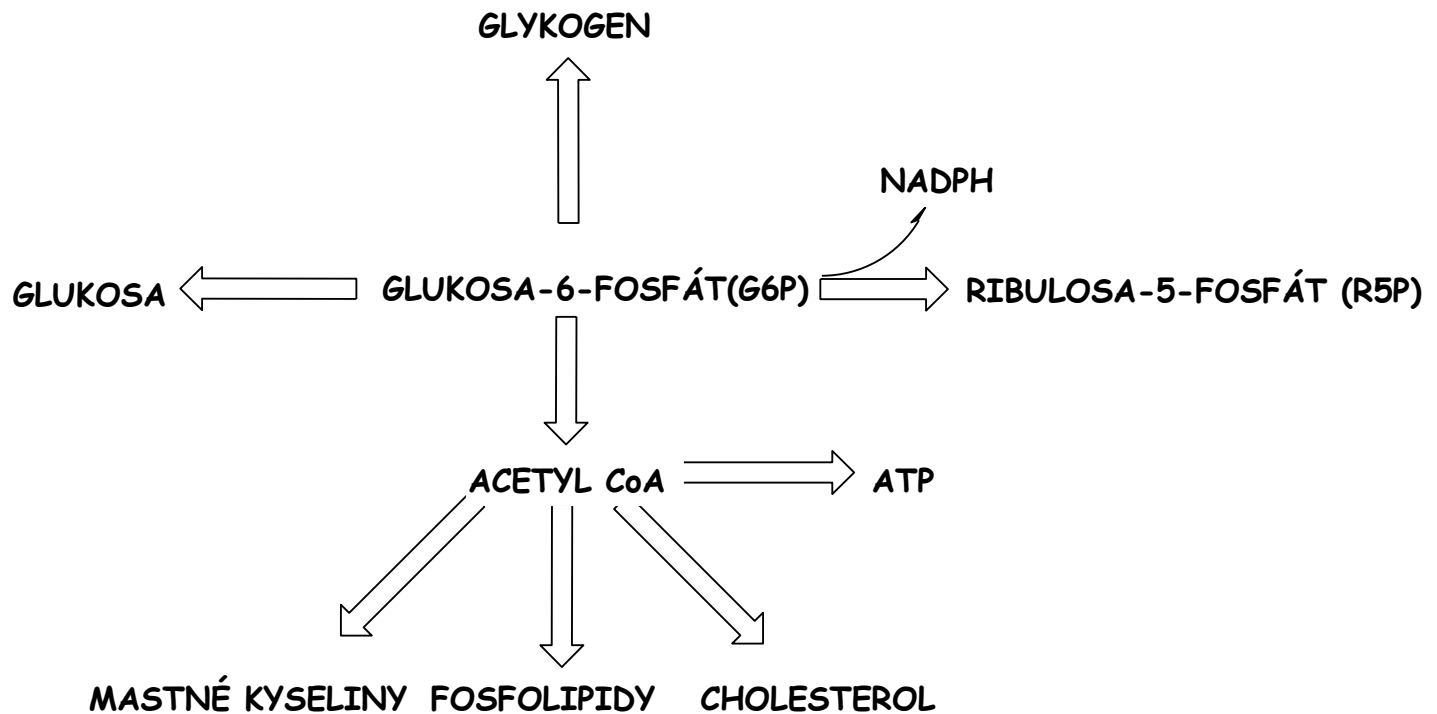


INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Metabolismus glukosy, glykolýza, glukoneogeneze.

- Glukosa-6-fosfát jako centrální sacharidový metabolit.
- Glukosové transportéry.
- Coriho cyklus a glukosa-alaninový cyklus.
- Úloha hormonů insulinu a glukagonu.
- Glykolýza - z energetického hlediska málo efektivní dráha. Proč má v metabolismu stále své nezastupitelné místo ?
- Glukoneogeneze - metabolická dráha hladovění.

# Metabolické dráhy glukosy a glukosa-6-fosfátu.



# Metabolické dráhy glukosy.

- Glukosa-6-fosfát (G6P) může být převedena na glukosu glukosa-6-fosfatasou a uvolněna do krevního oběhu. Pochod probíhá za situace, kdy hladina krevní glukosy poklesne pod 5 mM.
- Během hladovění nebo intenzivního cvičení klesající krevní glukosa působí na receptory pankreatu - vylučuje se glukagon.
- Receptory glukagonu na povrchu jaterních buněk aktivují adenylátcyklasu. Zvýšená hladina intracelulárního cAMP spouští štěpení glykogenu.
- Když je požadavek organismu na glukosu nízký, spouští se syntéza glykogenu.
- G6P může být převeden na acetylCoA přes glykolýzu a **pyruvátdehydrogenasu**. Pokud není acetylCoA zcela odbourán CC, může být využit k syntéze mastných kyselin, fosfolipidů a cholesterolu.
- G6P může být také odbourán pentosafosfátovou drahou za tvorby NADPH a pentos - potřebných k syntéze mastných kyselin a nukleotidů.

# Glukosové transportéry

- **Aktivní transport - kotransportéry**
- Transport glukosy přes apikální membránu tenkého střeva a ledvinových epitelárních buněk závisí na přítomnosti sekundárního aktivního  $\text{Na}^+$ /glukosa symportéru, SGLT-1 a SGLT-2, který zakoncentruje glukosu uvnitř buněk, s využitím energie poskytované kotransportem  $\text{Na}^+$  iontů proti elektrochemickému gradientu.
- **Pasivní transport**
- Uskutečňuje se difúzí glukosy přes buněčnou membránu
- zprostředkovanou glukosovými transportéry.
- Energeticky nezávislé.

## Glukosové transportéry-12 TM (transmembránové proteiny, 500 AMK).

GLUT	Distribuce	$K_m$	Poznámka
GLUT1	Všechny savčí tkáně.	1 mM	Základní transportní systém glukosy.
GLUT2	Játra a pankreatické $\beta$ buňky.	15-20 mM	V pankreatu reguluje hladinu insulinu.
GLUT3	Všechny savčí tkáně.	1 mM	Základní transportní systém glukosy.
GLUT4	Svaly a adipocyty	5 mM	Množství ve svalové plasmatické membráně se zvyšuje tréninkem.
GLUT5	Tenké střevo.	-	Primárně fruktosový transportér.

## Pankreatické a nadledvinkové hormony.

Zhruba 1 až 2% pankreatu činí zvláštní útvary **Langerhansovy ostrůvky**, které vylučují do krevního oběhu polypeptidové hormony. Polypeptidy jsou syntetizovány na ribosomech ve formě inaktivních prekursorů. Teprve v hrubém endoplasmatickém retikulu a Golgiho aparátu se z nich tvoří aktivní hormony. Uvolňovány jsou exocytosou.

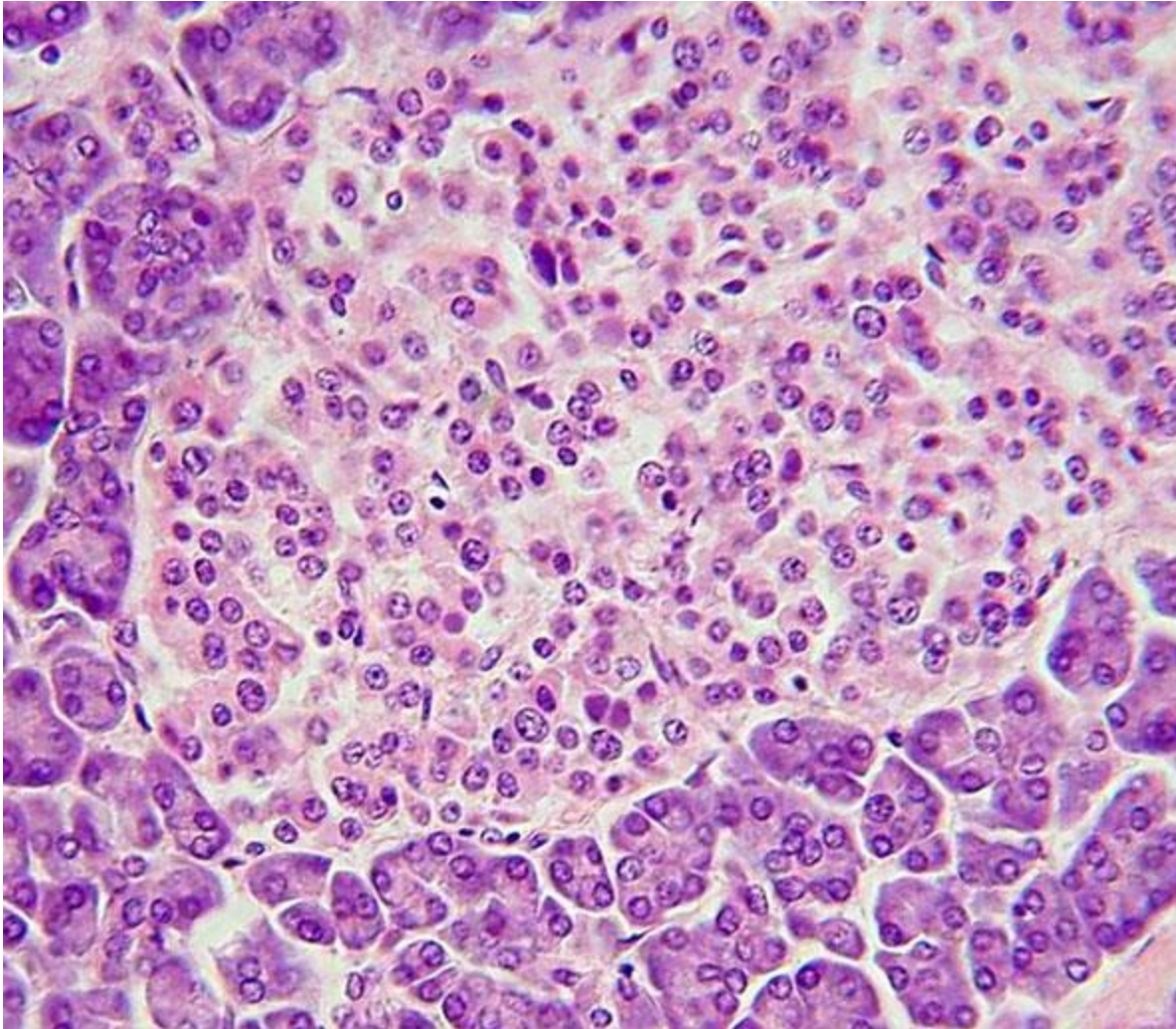
**$\beta$ (B)- Buňky uvolňují insulin (51 AMK) jako odezvu na vysokou hladinu glukosy v krvi.**

**$\alpha$ (A)-Buňky sekretují glukagon (29 AMK) jako odezvu na nízkou hladinu krevní glukosy.**

**Na rozdíl od slinivky vylučují nadledvinky hormony jako odezvu na nervový signál.**

**Nadledvinky mají dva typy tkáně: Dřeň a kůra.** Z kůry jsou uvolňovány steroidní hormony. V dřeni nadledvinek je syntetizován noradrenalin a jeho methyl derivát adrenalin. Prekurzorem je Tyr. Obecně se nazývají katecholaminy. Jsou skladovány v granulích a posléze, formou exocytosy, uvolňovány.

Langerhansovy ostrůvky pankreatu  
(barveno hematoxylinem +  $KAl(SO_4)_2$ , kontrast eosin)





# Slinivka (pankreas) je tzv. podvojná žláza, plní totiž funkci:

- Žlázy s vnější sekrecí - tvoří ji většina tkáně pankreatu, která produkuje trávicí enzymy.
- Žlázy s vnitřní sekrecí - tvoří ji asi 1 milion buněčných ostrůvků (tzv. Langerhansových ostrůvků) rozprostřených v exokrinní tkáni pankreatu, které produkují hormony, především inzulin a glukagon
- **Vnější sekrece**
- V slinivce se produkují enzymy:
- Trypsin - hydrolyticky štěpí proteiny na peptidy a aminokyseliny
- Lipasy - štěpí tuky na glycerol a mastné kyseliny
- Amylasy - hydrolyzují sacharidy až na glukosu.
- Souhrnně je nazývána směs těchto enzymů pankreatická šťáva (*succus pancreaticus*), která je odváděna systémem vývodů do dvanáctníku. Zde se setkávají s tráveninou předzpracovanou v žaludku a podílejí se na jejím dalším chemickém štěpení (trávení).

# Slinivka břišní - pankreas.

- **Vnitřní sekrece**
- Langerhansovy ostrůvky obsahují několik typů buněk:
- Alfa (A)-buňky - tvoří glukagon, hormon zvyšující hladinu sacharidů v krvi.
- Beta(B)-buňky - tvoří inzulin, hormon snižující hladinu sacharidů v krvi.
- Gama ( $\gamma$ , G) a delta ( $\delta$ , D)-buňky - tvoří somatostatin, který ovlivňuje vylučování hormonů inzulinu a glukagonu

# Regulace glykolýzy. Reakce glykolýzy.

Reakce	enzym	$\Delta G$ (kJ.mol <sup>-1</sup> )
1. Glukosa + ATP $\rightarrow$ glukosa-6-fosfát + ADP;	hexokinasa;	-33,5
2. Glukosa-6-fosfát $\leftrightarrow$ fruktosa-6-fosfát;	fosfogluk.isomer.;	- 2,5
3. Fruktosa-6-fosfát + ATP $\rightarrow$ fruktosa-1,6-bisfosfát;	fosfofruktokin.	-22,2
4. Fruktosa-1,6-bisfosfát $\leftrightarrow$ glycerald.-3-(P) + glyceron (P);	aldolasa;	-1, 3
5. Glyceron(P) $\leftrightarrow$ glycerald.-3-(P);	triosafosfátisomerasa;	+ 2,5
6. Glycerald.-3-(P) + P <sub>i</sub> + NAD <sup>+</sup> $\leftrightarrow$ 1,3-bisfosfoglycerát + NADH + H <sup>+</sup> ;	glyceraldehyd-3-fosfátdehydrogenasa;	-1, 7
7. 1,3-Bisfosfoglycerát + ADP $\leftrightarrow$ 3-fosfoglycerát + ATP;	fosfoglycerátkinasa;	+ 1, 3
8. 3-Fosfoglycerát $\leftrightarrow$ 2-fosfoglycerát;	fosfoglycerátmutasa;	+0, 8
9. 2-Fosfoglycerát $\leftrightarrow$ fosfoenolpyruvát + H <sub>2</sub> O;	enolasa;	- 3,3
10. Fosfoenolpyruvát + ADP + H <sup>+</sup> $\rightarrow$ pyruvát + ATP;	pyruvátkinasa;	-16,7

(P) = fosfát; P<sub>i</sub> = anorganický fosfát.

## Kontrola a regulace glykolýzy.

Glykolýza má dvě úlohy: odbourávání glukosy za tvorbu ATP a tvorbu stavebních jednotek pro biosyntézy (mastné kyseliny). V metabolických drahách jsou potenciálními kontrolními a regulačními enzymy ty, které katalyzují prakticky ireversibilní reakce.

V glykolýze to jsou reakce katalyzované:

- a) Hexokinasou
- b) Fosfofruktokinasou
- c) Pyruvátkinasou

Tyto tři enzymy vykazují vyšší aktivitu nebo jsou inhibovány reversibilní vazbou allosterických efektorů nebo kovalentní modifikací.

## Regulace glykolýzy ve svalech.

Primárním účelem glykolýzy ve svalech je tvorba ATP pro svalovou práci. Důležitým kontrolním poměrem je  $[ATP]/[AMP]$ .

**Fosfofruktokinasa (homotetramer, 340kD):**

Vysoká hladina ATP allostericky inhibuje enzym. ATP se váže do specifického regulačního místa odlišného od katalytického.

ATP zabraňuje vazbě substrátu fruktosa-6-fosfátu do aktivního místa a mění tak hyperbolickou vazebnou křivku na esovitou (sigmoidní). Naopak AMP enzym aktivuje.

**Aktivita enzymu se zvyšuje, když poměr  $[ATP]/[AMP]$  klesá!**

Snížení pH fosfofruktokinasovou reakci také inhibuje. To je za situace, kdy sval pracuje anaerobně. Tento efekt chrání sval před poškozením způsobeným vysokou hladinou kyselin.

## Regulace glykolýzy ve svalech.

Proč je AMP a ne ADP pozitivním regulátorem fosfofruktokinasy ?

Na rychlý úbytek ATP reaguje enzym **adenylátkinasa** katalyzující reakci:  $ADP + ADP \leftrightarrow ATP + AMP$ .

AMP je velmi citlivý regulátor. Proč ? V buňkách je konstantní adenylátový pool (hotovost) - [ATP], [ADP], [AMP].

Koncentrace ATP je vyšší než ADP a ta je vyšší než AMP.

Z to plyne, že malá změna [ATP] znamená velkou změnu ostatních dvou adenylátů, zvláště [AMP].

**Hexokinasa**, enzym prvního stupně glykolýzy je inhibována produktem glukosa-6-fosfátem. To je signálem pro buňku, že není třeba další glukosu k zisku energie a stavebních jednotek a glukosa může být uvolněna do krve. Tímto způsobem také komunikuje fosfofruktokinasa s hexokinasou.

## Regulace glykolýzy ve svalech.

Když je fosfofruktokinasa inaktivní, roste hladina glukosa-6-fosfátu a inaktivuje se i hexokinasa.

Proč je spíše fosfofruktokinasa klíčovým regulačním enzymem a ne hexokinasa ?

Produkt glukosa-6-fosfát není jen meziproduktem glykolýzy. Ve svalech může být převedena na glykogen.

Platí, že enzym katalyzující klíčovou reakci metabolické dráhy je nejdůležitějším kontrolním bodem dráhy.

**Pyruvátkinasa** je enzym katalyzující třetí ireversibilní stupeň dráhy. Produkuje ATP a pyruvát což jsou hlavní produkty, které mohou být dále oxidovány nebo použity jako stavební jednotky.

ATP allostericky inhibuje pyruvátkinasu a tím zpomaluje glykolýzu - je dostatek energie. Dalším allosterickým inhibitorem je alanin (tvoří se aminotransferasovou reakcí z pyruvátu).

Pyruvátkinasu aktivuje fruktosa-1,6-bisfosfát. Proč ?

## Regulace glykolýzy v játrech.

Metabolické dráhy a regulace hladiny glukosy v játrech je mnohem komplexnější než ve svazech. Játra udržují hladinu glukosy v krvi, skladují glukosu ve formě glykogenu, když je jí nadbytek. Dále využívají glukosu k syntéze redukovaného (NADPH) pro biosyntézy.

**Fosfofruktokinasa.** Regulace prostřednictvím ATP je stejná jako ve svazech. Nízká hodnota pH není metabolickým signálem jaterního enzymu protože pyruvát se v játrech normálně netvoří. Fosfofruktokinasa v játrech je inhibována citrátem, který je znamením dostatku stavebních jednotek. Citrát zvyšuje inhibiční účinek ATP.

Na hladinu glukosy v krvi reaguje fosfofruktokinasa přes signální molekulu, kterou je fruktosa-2,6-bisfosfát (F-2,6-bisP). (F-2,6-bisP) aktivuje fosfofruktokinasu. Zvyšující se hladina fruktosa-6-fosfátu urychluje syntézu (F-2,6-bisP).



## Regulace glykolýzy v játrech.

F-2,6-bisP zvyšuje afinitu fosfofruktokinasy k fruktosa-6-fosfátu a snižuje inhibiční efekt ATP.

Při dostatku glukosy je urychlována glykolýza.

Regulace syntézy F-2,6-bisP bude objasněna po části glukoneogeneze.

**Hexokinasa.** Kontrola obdobou kontroly ve svalech. Játra mají za úkol udržovat hladinu glukosy v krvi a k tomu slouží izozym hexokinasy **glukokinasa**, jejíž afinita ke glukose je 50x nižší.

Katalyzuje fosforylaci glukosy při vyšších koncentracích a prakticky vede k biosyntéze zásobního glykogenu. Nízká afinita glukokinasy ke glukose šetří glukosu pro mozek a svaly.

Glukokinasa je také přítomna v B buňkách Langerhansových ostrůvků pankreatu, kde je glukosa-6-fosfát signálem tvorby hormonu insulinu.

## Regulace glykolýzy v játrech.

**Pyruvátkinasa** (tetramer, 57 kD). U savců existuje řada isoenzymových forem kódovaných různými geny. Formy L převažují v játrech a M ve svazech a mozku.

Jaterní enzym vykazuje velkou shodu se svalovým. Obecně se isoformy výrazně liší možnostmi ovlivnění aktivity kovalentní modifikací.

Katalytické vlastnosti L formy, ale ne M formy jsou ovlivňovány fosforylací.

Při nízké hladině krevní glukosy dochází ke glukagonem iniciované tvorbě cAMP kaskády vedoucí k fosforylaci pyruvátkinasy a tím ke snížení aktivity.

Postup zabraňuje spotřebě glukosy játry a ta je přednostně spotřebována mozkiem a svaly.

## Reakce glukoneogeneze.

### Stupeň

### Reakce

1. Pyruvát +  $CO_2$  + ATP +  $H_2O$  → oxaloacetát + ADP +  $P_i$  +  $2H^+$
2. Oxaloacetát + GTP ↔ fosfoenolpyruvát + 2-fosfoglycerát
3. Fosfoenolpyruvát +  $H_2O$  ↔ 2-fosfoglycerát
4. 2-Fosfoglycerát ↔ 3-fosfoglycerát
5. 3-Fosfoglycerát + ATP ↔ 1,3-bisfosfoglycerát + ADP
6. 1,3-Bisfosfoglycerát + NADH +  $H^+$  ↔ glyceraldehyd-3-fosfát + NAD<sup>+</sup> +  $P_i$
7. Glyceraldehyd-3-fosfát ↔ glyceronfosfát
8. Glyceraldehyd-3-(P) + glyceronfosfát ↔ fruktosa-1,6-bisfosfát
9. Fruktosa-1,6-bisfosfát +  $H_2O$  → fruktosa-6-fosfát +  $P_i$
10. Fruktosa-6-fosfát ↔ glukosa-6-fosfát
11. Glukosa-6-fosfát +  $H_2O$  → glukosa +  $P_i$

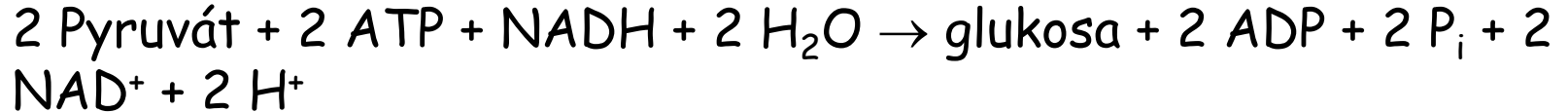
# Glukoneogeneze - spřažení exergonních reakcí s endergonními.

Stechiometrie glukoneogeneze:



$$\Delta G^\circ = - 48 \text{ kJ/mol}$$

Stechiometrie zvratu glykolýzy:



$$\Delta G^\circ = + 84 \text{ kJ/mol}$$

Glukoneogeneze spotřebuje 6 nukleosidtrifosfátů (hydrolyza) k syntéze glukosy, zatímco v glykolýze, odbouráním glukosy vzniknou jen dva ATP.

Čtyři molekuly navíc při glukoneogenezi jsou nutné pro obrácení energeticky nevýhodného procesu na výhodný (glukoneogeneze).

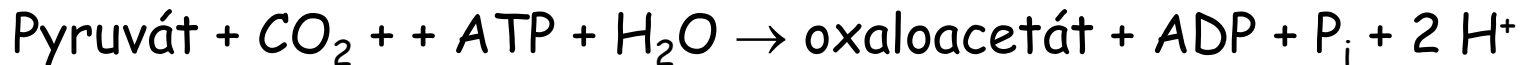
# Postup a reakce glukoneogeneze.

Glukoneogeneze není zvratem glykolýzy.

Tři kritické kroky glukoneogeneze:

Fosfoenolpyruvát je syntetizován z pyruvátu ve dvou stupních. Důvodem je nemožnost překonat zpětně energetickou bariéru pyruvát - fosfoenolpyruvát.

1. Matrix mitochondrie:

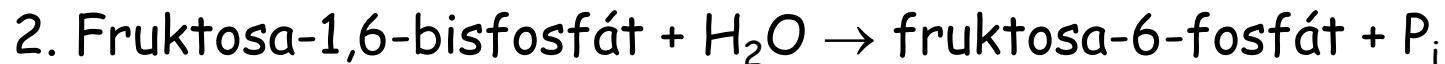


Enzym: pyruvátkarboxylasou + biotin.

Cytoplasma:



Enzym: fosfoenolpyruvátkarboxykinasa



Enzym: fruktosa-1,6-bisfosfatasa. Ireversibilní stupeň.

## Postup a reakce glukoneogeneze.

3. Glukosa-6-fosfát + H<sub>2</sub>O → glukosa + P<sub>i</sub>

Enzym: glukosa-6-fosfatasa

Tvorba volné glukosy je zajímavý kontrolní bod glukoneogeneze.

Glukoneogeneze ve většině tkání končí na stupni glukosa-6-fosfát. Důvodem je potřeba glukosa-6-fosfátu v buňce.

Proces je kontrolován dvěma způsoby:

1. Enzym glukosa-6-fosfatasa je regulován.

2. Enzym přítomen jen v orgánech, které udržují homeostázu glukosy v krvi - játra a částečně ledviny.

Koncová reakce uvolnění glukosy není v cytoplasmě. Glukosa-6-fosfát je transportována do váčků endoplasmatického retikula, kde je fosfatasa vázána na membráně a tam hydrolyzována. Pro aktivitu fosfatasy je nutný Ca<sup>2+</sup> stabilizační protein. Glukosa a P<sub>i</sub> jsou transportovány zpět do cytoplasmy.

# Glykolýza a glukoneogeneze jsou recipročně regulovány.

Obě dráhy jsou za buněčných podmínek silně exergonní a proto zde není termodynamická bariéra bránící současnému průběhu obou drah.

Pokud jsou obě dráhy' současně aktivní je výsledným efektem hydrolýza čtyř nukleosidtrifosfátů (2 ATP a 2 GTP) v jednom reakčním cyklu.

Množství a aktivity enzymů obou drah je kontrolováno tak, že obě dráhy nejsou současně aktivní.

Obecně platí, že když je potřeba energie, převládá glykolýza a když je dostatek energie převládá glukoneogeneze.

## Glykolýza a glukoneogeneze jsou recipročně regulovány.

Nejdůležitějším místem regulace je převod fruktosa-6-fosfátu na fruktosa-1,6-bisfosfát (fosfofruktokinasa).

Potřeba energie je signalizována vysokou hladinou AMP. AMP stimuluje fosfofruktokinasu a inhibuje enzym glukoneogeneze - fruktosa-1,6-bisfosfatasu. Převládá glykolýza.

Opačně, vysoká hladina ATP a citrátu indikuje vysoký energetický náboj a dostatek biosyntetických prekurzorů.

ATP a citrát inhibují fosfofruktokinasu, zatímco citrát aktivuje fruktosa-1,6-bisfosfatasu.

Proč citrát? Citrát je součástí citrátového cyklu - primární oxidace substrátů za přítomnosti kyslíku. Vysoká hladina citrátu je znamením energeticky bohatého stavu a přítomnosti prekurzorů biosyntéz.



# Glykolýza a glukoneogeneze jsou recipročně regulovány.

V játrech je významným regulačním momentem převod fosfoenolpyruvátu na pyruvát.

Glykolytický enzym pyruvátkinasa je inhibován allosterickými efektory ATP a alaninem, což je znamená, že je vysoký energetický náboj a dostatek stavebních jednotek pro biosyntézu.

Opačně pyruvátkarboxylasa (matrix mitochondrie) katalyzující první krok glukoneogeneze z pyruvátu, je inhibována ADP.

Stejně tak ADP inhibuje fosfoenopyruvátkarboxykinasu.

Pyruvátkarboxylasa je aktivována acetyl CoA, který, obdobně jako citrát, je znamením, že citrátový cyklus produkuje dostatek energie a biosyntetických prekurzorů.

Závěr: Glukoneogeneze je upřednostněna za situace, kdy je buňka bohatá na biosyntetické prekurzory a ATP.

## Energetický náboj buňky (poznámka).

- Energetický náboj buňky: angl. energy charge, veličina, vyjadřující stav energetických rezerv buňky.
- Energetický náboj buňky =  $[ATP] + \frac{1}{2} [ADP] / [ATP] + [ADP] + [AMP]$
- Faktor  $\frac{1}{2}$  pro koncentraci ADP ukazuje, že jeho štěpení na AMP poskytuje polovinu energie odpovídající štěpení ATP. Energetický náboj může teoreticky dosáhnout hodnoty 0 (adenosinfosfáty jsou přítomny pouze jako AMP) až 1 (jsou přítomny pouze jako ATP).

# Vliv hladiny krevní glukosy na rovnováhu glykolýzy a glukoneogeneze v játrech.

- Signální molekulou glykolýzy a glukoneogeneze v játrech je fruktosa-2,6-bisfosfát.
- Fruktosa-2,6-bisfosfát silně stimuluje fosfofruktokinázu (PFK) a inhibuje fruktosa-1,6-bisfosfátázu.

Při nízké hladině krevní glukosy se z fruktosa-2,6-bisfosfátu uvolňuje fosfát za tvorby fruktosa-6-fosfátu, který se neváže na PFK.

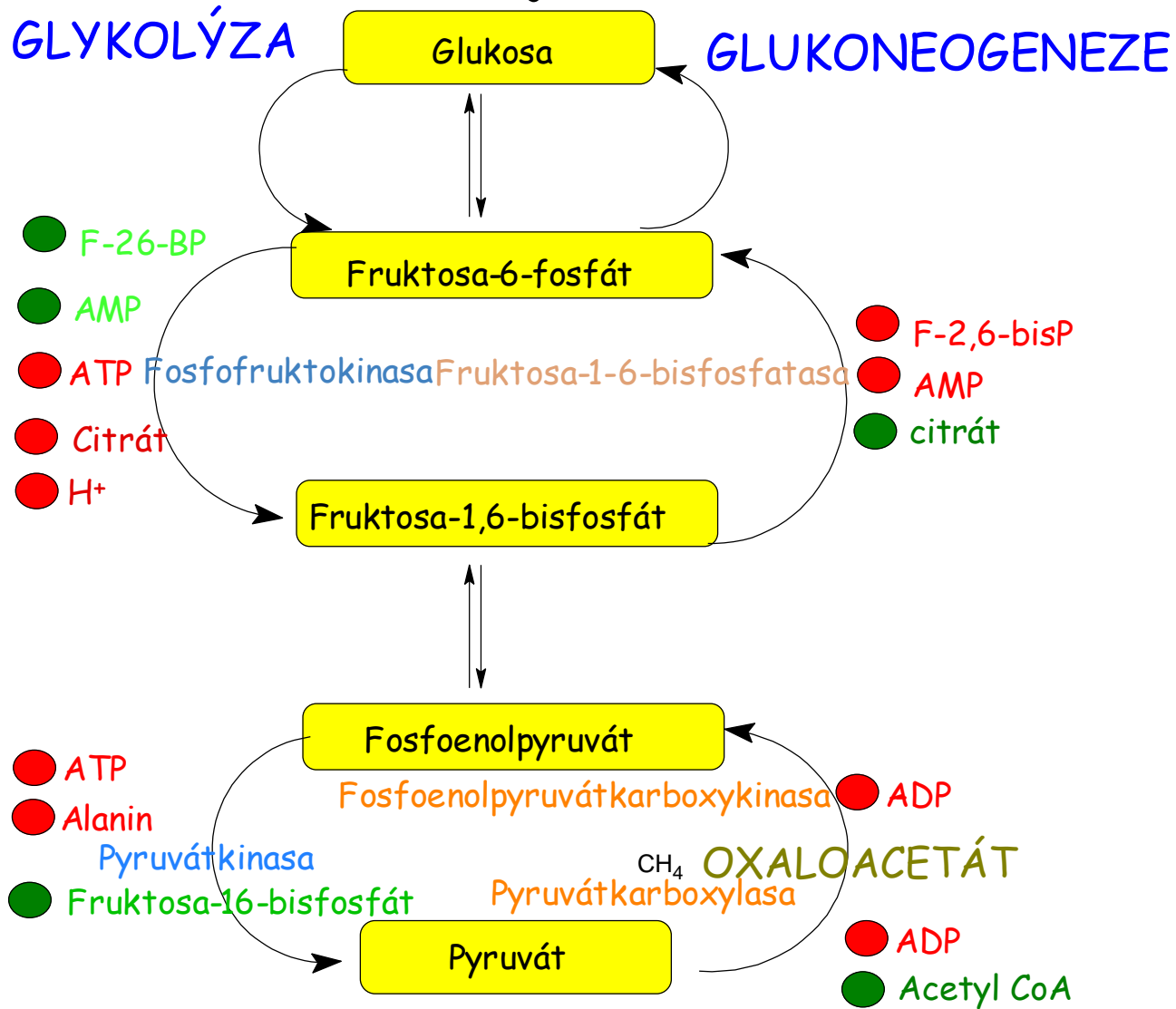
Jak je regulována hladina fruktosa-2,6-bisfosfátu ?

Hladinu regulují dva enzymy. Fruktosa-2,6-bisfosfát je tvořena enzymem fosfofruktokináza2 (PFK2).

Hydrolýza fruktosa-2,6-bisfosfátu je katalyzována enzymem fruktosabisfosfátáza2 (FBPasa2).

Oba enzymy jsou součástí jednoduchého polypeptidového 55 kD řetězce. Bifunkční enzym !!!

# Reciproká regulace glukoneogeneze a glykolýzy v játrech.



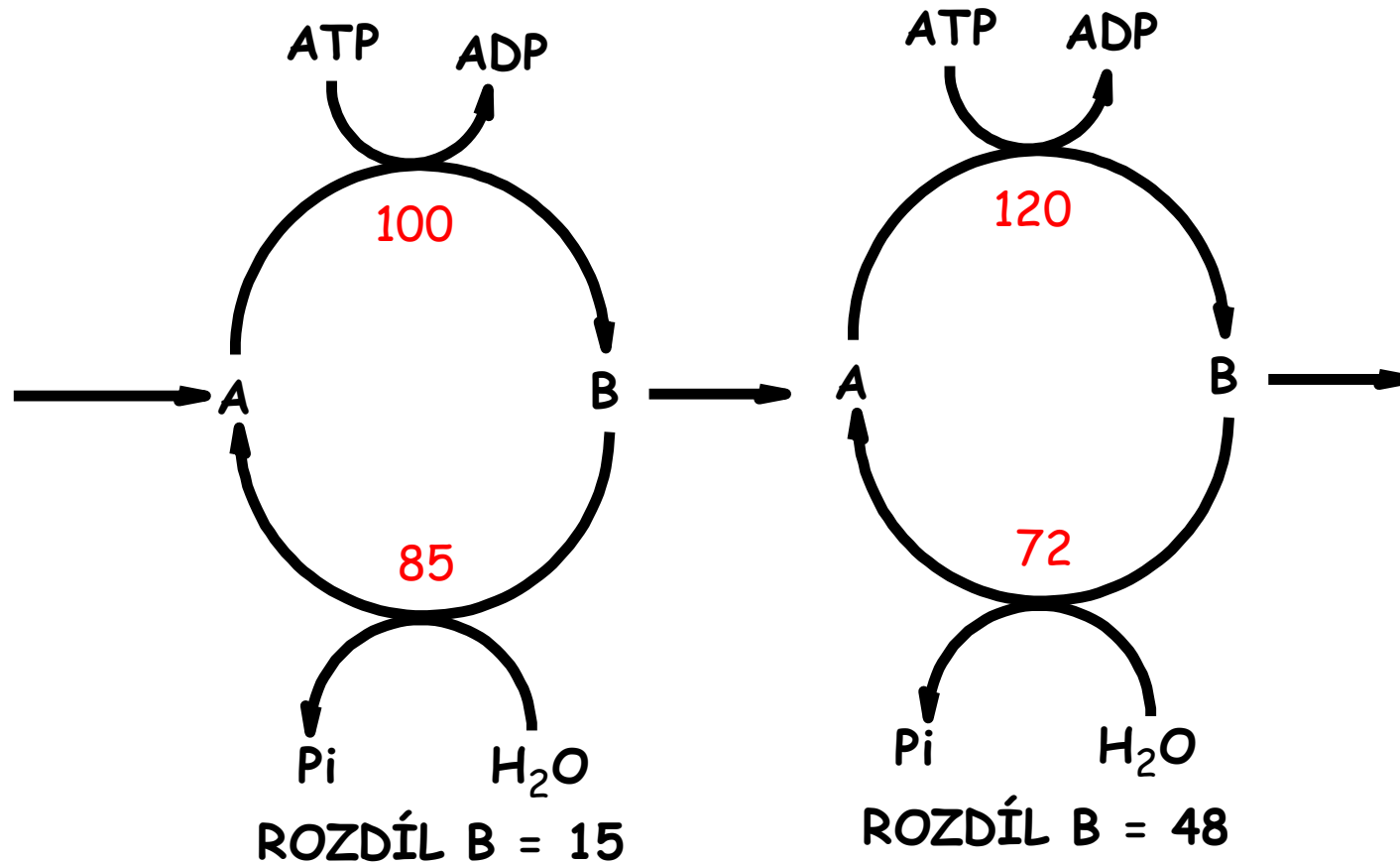
## Vliv hladiny krevní glukosy na rovnováhu glykolýzy a glukoneogeneze v játrech.

- Bifunkční enzym má krátkou *N*-terminální regulační doménu následovanou doménami - kinasovou a fosfatasovou.
- Aktivita obou enzymů je recipročně regulována fosforylací jednoho serinového hydroxyly.
- Při nedostatku glukosy (v noci) se uvolňuje hormon glukagon, který spouští cAMP signální kaskádu vedoucí k fosforylaci bifunkčního enzymu proteinkinasou A.
- Kovalentní modifikace aktivuje FBPasu2 a inhibuje PFK2 což vede ke snížení hladiny fruktosa-2,6-bisfosfátu. Převažuje glukoneogeneze. Produkovaná glukosa je nutná pro přežití mozku. Glukagon také aktivuje pyruvátkinasu.
- Opačný proces zahrnující defosforylaci bifunkčního enzymu vede ke glykolýze (je dostatek glukosy).
- Glukagon je hormon hladu a insulin dostatku glukosy.

## Substrátové cykly násobí signály a vedou ke tvorbě tepla.

- Dvojice reakcí jako je fosforylace fruktosa-6-fosfátu na fruktosa-1,6-bisfosfát a opačná reakce vedoucí zpět k fruktosa-6-fosfátu se nazývají substrátové nebo jalové cykly.
- Isotopová studia glykolýzy a glukoneogeneze ukazují, že oba cykly jdou zčásti současně. Jedná se o nedostatečnou metabolickou kontrolu.
- Existují patologické stavy jako je např. maligní hypertermie, kdy jsou obě dráhy aktivní. Výsledkem je nekontrolovaná hydrolýza ATP generující teplo.
- Nehledě na tuto skutečnost, jsou substrátové cykly z biologického hlediska zajímavé. Jednou z možností jejich uplatnění je zesílení metabolických signálů.
- Druhou možností uplatnění substrátových cyklů je tvorba tepla hydrolýzou ATP.
- Příkladem je metabolismus v křídlech čmeláka, který využívá protichůdnost glykolýzy a glukoneogeneze k zisku tepla a energie pro let.

Malá změna rychlostí dvou opačných reakcí vede k velké změně ve prospěch tvorby B.

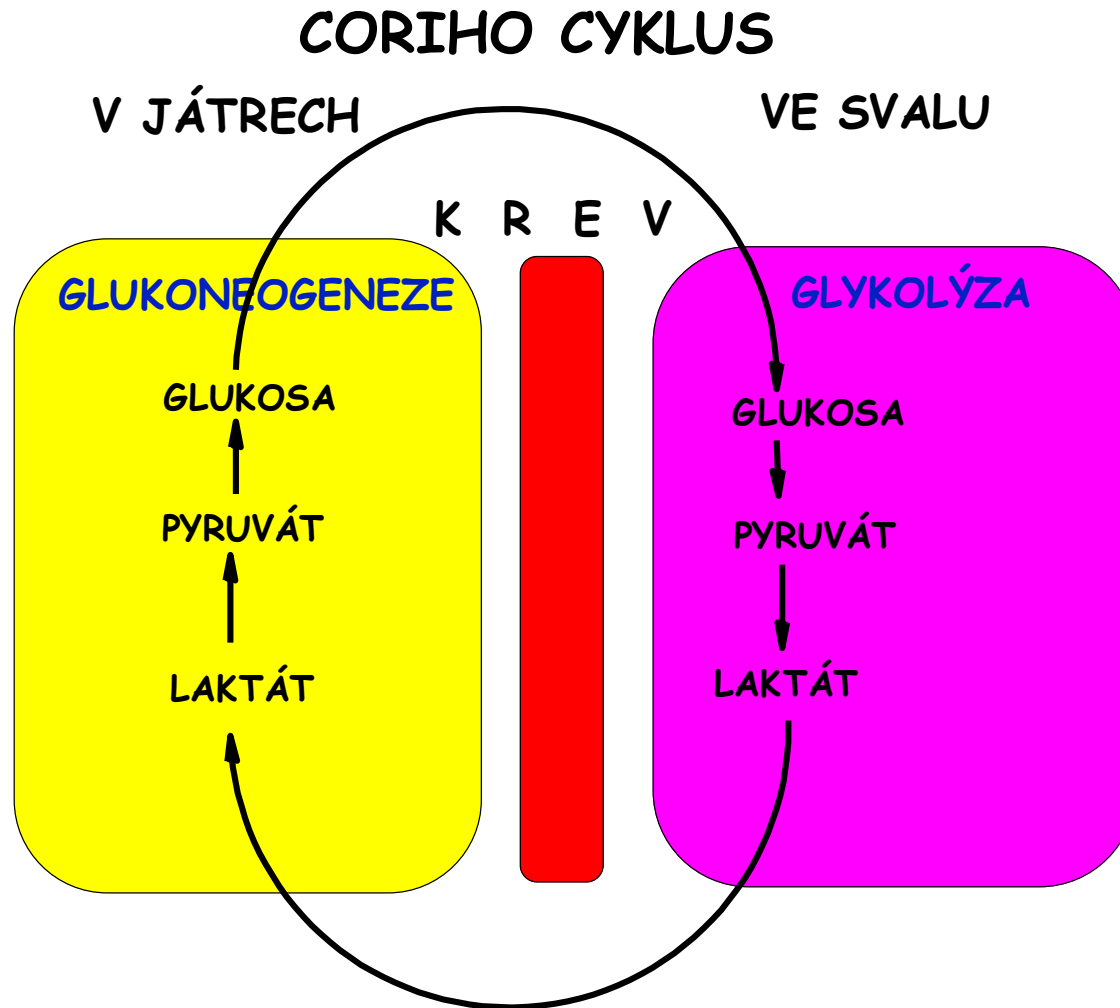


## Laktát a alanin kosterního svalstva je využit jinými orgány.

- Laktát produkováný aktivním kosterním svalstvem a erythrocyty je zdrojem energie pro jiné orgány.
- Erythrocyty nemají mitochondrie a tak nemohou kompletně oxidovat glukosu.
- Za anaerobních podmínek je svalem a erythrocyty produkován jako konečný produkt laktát (vyrovnává se redoxní rovnováha). Laktát a pyruvát ze svalů difunduje do krve a poté buď do buněk srdečního svalu, kde musí nutně nastat aerobní stav - laktát přechází na pyruvát a posléze je jako acetyl CoA metabolizován citrátovým cyklem + oxidativní fosforylace za tvorby ATP.
- Nebo do jater kde je laktát také převeden na pyruvát a poté glukoneogenezí na glukosu.
- Reakce jsou spojeny do tzv. Coriho cyklu.

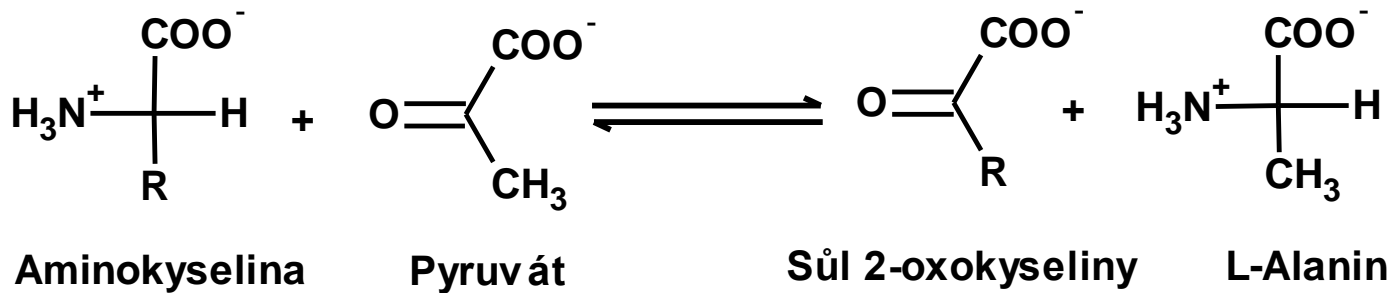


# CORIHO CYKLUS.



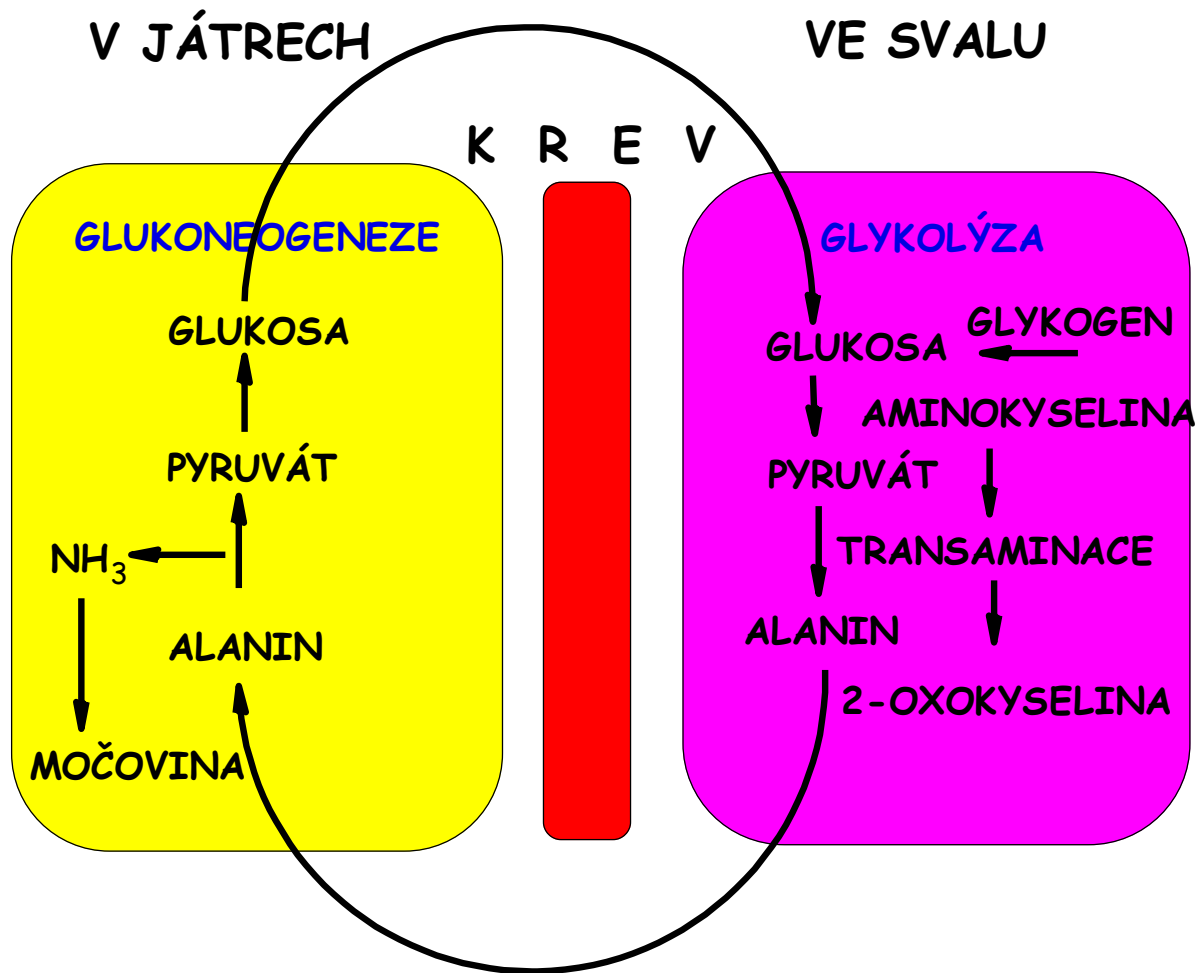
# Glukosa-alaninový cyklus.

- Glukosa - alaninový cyklus je mechanismus transportu dusíku ze svalů do jater !!
- Během hladovění je glukosa tvořená v játrech touto cestou využívána jinými tkáněmi - přerušení cyklu.
- Takto může svalový pyruvát - vzniklý odbouráváním proteinů, zásobovat glukosou jiné tkáně, které nemají glukoneogenezi.



# Glukosa alaninový cyklus.

Ze svalů putuje spíše alanin než laktát. Substrátem aminotransferasy je pyruvát, spíše než oxaloacetát nebo  $\alpha$ -oxoglutarát. V játrech  $\text{NH}_3 + \text{Asp} = \text{močovina}$ .



## Glykolýza a glukoneogeneze jsou evolučně propojeny.

- Metabolismus existuje na Zemi od pravěku. Organismy žijící v původní biosféře mohly existovat jen jako anaerobové až do doby, kdy se na Zemi objevil kyslík.
- Glykolytické enzymy se vyvíjely nezávisle spíše než duplikací genů, protože enzymy podobných vlastností nemají podobnou sekvenci aminokyselin.
- Můžeme uvažovat o vztahu glykolýzy a glukoneogeneze, když rozložíme glykolýzu na dva segmenty: metabolismus hexos (horní segment) a metabolismus trios (dolní segment).
- Enzymy horního segmentu jsou rozdílné u různých druhů, kdežto enzymy dolního segmentu jsou u všeho živého shodné (konzervativní).
- Dolní část segmentu glykolýzy je shodná s glukoneogenezí. Asi nejstarší část, která byla základem ke kterému byly ostatní části přidány.
- Horní část segmentu se může lišit v závislosti na struktuře sacharidů.