

Regulace jednotlivých metabolických drah

Regulace jednotlivých metabolických drah je realizována prostřednictvím regulačních enzymů. Metabolické dráhy probíhají v různých kompartmentech buňky. Na úrovni celého organismu jsou ovlivněny hormonálně i nervově. Mnohé jsou závislé na energetickém stavu buňky, rychlost jiných se odvíjí pouze od dostupnosti substrátu.

Syntéza ATP

Elektron transportující řetězec je primárně řízen na úrovni potřeby ATP, resp. přívodu ADP. Při nedostatku kyslíku (hypoxie) či za přítomnosti inhibitorů (např. kyanid) dochází k inhibici.

Při dostatku ATP a zároveň nadbytku redukovaných koenzymů a kyslíku může dojít k odpřažení dýchacího řetězce od tvorby ATP (uncoupling proteins – termogenin^[1]). Elektrochemický gradient protonů je tak využit k tvorbě tepla. Zároveň je ale komplex III inhibován ATP, aby nedocházelo k plýtvání energie touto cestou. Trijodthyronin či Ca^{2+} -dependentní fosforylace deaktivuje tento mechanismus inhibice, což vede ke zvýšení energetického výdeje. V hnědé tukové tkáni takto palmitát spouští termogenezi.^[2]

Ostatní katabolické dráhy jsou podřízeny dýchacímu řetězci → jsou inhibovány $\uparrow\text{ATP}$ a $\uparrow\text{NADH}+\text{H}^+/\text{NAD}^+$ a naopak.

Regulace citrátového cyklu

Reakce citrátového cyklu jsou aktivovány při $\downarrow\text{ATP}/\text{AMP}$ a inhibovány při $\uparrow\text{NADH}+\text{H}^+/\text{NAD}^+$, což podřizuje citrátový cyklus dýchacímu řetězci. Kromě toho hraje roli dostupnost substrátů: Ac-CoA a oxaloacetátu (OAA).

Hlavními regulačními enzymy jsou:

- **citrátsyntháza** – řízena dostupností Ac-CoA a OAA^[1];
- **isocitrátdehydrogenáza** a **α -ketoglutarátdehydrogenáza** – řízené poměrem ATP/AMP a $\text{NADH}+\text{H}^+/\text{NAD}^+$.

Protože citrátsyntháza je závislá na dostupnosti substrátu, je regulace přesunuta na malátdehydrogenázu (pod respirační kontrolou) a pyruvátkarboxylázu (či β -oxidaci).

Také další reakce citrátového cyklu mohou být regulovány: enzym **akonitáza** blokuje jedovatý fluoracetát, malonát inhibuje **sukcinátdehydrogenázu**.^[3]

Regulace pyruvátdehydrogenázy

Pyruvátdehydrogenáza (PDH) katalyzuje nevratnou oxidativní dekarboxylaci pyruvátu na Ac-CoA. Je:

- inhibována – $\uparrow\text{NADH}+\text{H}^+/\text{NAD}^+$, $\uparrow\text{ATP}/\text{AMP}$, aby nebylo pyruvátem plýtváno, není-li třeba vyrábět energii. Je inhibována také svým produktem, Ac-CoA, což má upřednostnit jiné zdroje energie před glukózou;
- aktivována defosforylací způsobenou insulinem po jídle;
- inhibována fosforylací – glukagon → $\uparrow\text{cAMP}$ → proteinkináza A.

Regulace glykolýzy

Hlavním regulačním prvkem glykolýzy je **6-fosfofrukto-1-kináza** (katalyzuje přeměnu Fru-6-P na Fru-1,6-PP). Ta je:

- inhibována $\uparrow\text{ATP}/\text{AMP}$;
- inhibována citrátem, což má za následek upřednostnění lipidů před glukózou;
- v játrech aktivována insulinem, inhibována glukagonem. Nedochází přímo ke kovalentní modifikaci 6-fosfofrukto-1-kinázy, defosforylací (v důsledku insulinu) je aktivována 6-fosfofrukto-2-kináza, která katalyzuje reakci: $\text{Fru-6-P} + \text{ATP} \leftrightarrow \text{ADP} + \text{Fru-2,6-PP}$, která působí jako aktivátor 6-fosfofrukto-1-kinázy. Opačný děj probíhá za přítomnosti glukagonu;
- inhibována $\downarrow\text{pH}$, což chrání buňku před zahlcením laktátem při anaerobní glykolýze, jelikož je prováděna uvolňováním H^+ ;

Druhý regulační enzym, **pyruvátkináza**, je řízena rychlostí vzniku Fru-1,6-PP a kovalentními modifikacemi.

Regulace glukoneogeneze

V regulaci glukoneogeneze se uplatňuje vliv dostupnost substrátů.^[3] Regulačními enzymy glukoneogeneze jsou enzymy obcházející nevratné reakce glykolýzy, tedy:

- **pyruvátkarboxyláza**: aktivována $\uparrow\text{Ac-CoA}$ – jedná se též o anaplerotickou reakci citrátového cyklu;

U zbylých regulačních enzymů platí, že jsou regulovány stejnými vlivy jako glykolýza, pouze opačně, a aktivovány glukagonem (kortizolem) a inhibovány insulinem.

- **PEP karboxykináza:** aktivována \uparrow NADH+H⁺/NAD⁺;
- **Fru-1,6-bisfosfatáza:** aktivována citrátem a hladováním, inhibována Fru-2,6-PP a AMP^[3];
- **Glc-6-fosfatáza**

Glukokortikoidy zesilují pozitivní vliv glukagonu na glukoneogenezi.^[3]

Regulace fosforylace glukózy

Hexokináza, která se nachází ve všech tkáních kromě jater a β -buněk pankreatu je inhibována Glc-6-P a je tedy podřízena dalším metabolickým drahám.

Insulin má za následek zabudování transportérů GLUT-4 do membrán buněk a tím umožní vstup glukózy do tkání. Glukokináza nacházející se v játrech a β -buňkách pankreatu není ovlivněna koncentrací Glc-6-P. Její aktivita je v důsledku vysoké K_m závislá na koncentraci glukózy. Je aktivována Fru-1-P (může vést ke ztučnění jater (steatóze) v důsledku nadměrné konzumace glukózy spolu s fruktózou^[2]) a inhibována Fru-6-P, což směřuje vznikající Glc-6-P spíše k syntéze glykogenu než do glykolýzy.

V buňkách jater a β -buňkách pankreatu se nacházejí přenašeče typu GLUT-2, které jsou insulin-independentní.

Regulace metabolismu glykogenu

Regulace metabolismu glykogenu je založena na kovalentních modifikacích enzymů.

Glukagon (zejména v játrech) či katecholaminy (adrenalin, zejména ve svalu) aktivují adenylátcyklázu, čímž dojde ke \uparrow cAMP. Jím aktivovaná proteinkináza-A (PKA) fosforyluje fosforyláza-kinázu a ta následně fosforylací aktivuje glykogenfosforylázu. Ta navíc může být aktivována přes CaM-kinázu v důsledku \uparrow Ca²⁺, což se projeví zvýšením odbourávání glykogenu při svalové práci. PKA také fosforylací deaktivuje glykogensyntázu.^{[1][2]}

V reakci na insulin dochází k reakcím opačným. Proteinfosfatáza-1, která defosforylací aktivuje glykogensyntázu a deaktivuje glykogenfosforylázu je aktivní při \downarrow cAMP.^[1]

Regulace lipolýzy, β -oxidace, ketogeneze

Hormon-senzitivní lipáza je aktivována glukagonem a katecholaminy (přes cAMP) a inhibována insulinem.

Rychlost β -oxidace je v první řadě závislá na rychlosti přenosu volných mastných kyselin (FFA) do mitochondrie. Tento přenos zajišťuje karnitin-acyl transferáza 1, která je inhibována malonyl-CoA (meziprodukt syntézy mastných kyselin).

Regulace ketogeneze je podřízena zejména dostupnosti substrátů a tedy předchází dvěma pochodům. Rovněž závisí na spotřebě Ac-CoA hepatocytem.

Regulace syntézy mastných kyselin

Hlavním regulačním enzymem je **Ac-CoA-karboxyláza** (Ac-CoA \rightarrow malonyl-CoA). Je:

- aktivována citrátem – za dobrého energetického stavu buňky uniká citrát z mitochondrie a aktivuje tvorbu mastných kyselin. Zároveň inhibuje glykolýzu (viz výše), což vede k využití glukózy v pentózovém cyklu a tvorbě redukováných koenzymů NADPH+H⁺, které jsou rovněž v syntéze potřeba. Kromě toho je citrát sám o sobě zdrojem Ac-CoA;
- inhibována palmitoyl-CoA – zpomaluje syntézu mastných kyselin, pokud nestíhají být esterifikována na TAG;
- aktivována insulinem, deaktivována glukagonem a katecholaminy;
- indukována je nízkotučnou, energeticky bohatou, vysokosacharidovou dietou.

Komplex syntézy mastných kyselin je regulován spíše dlouhodobě, především dietou.

Regulace syntézy TAG

Syntéza TAG závisí především na dostupnosti acyl-CoA. Tak je buď podřízena syntéze mastných kyselin, nebo jejich přívodu z oběhu.

Lipoproteinová lipáza uvolňuje v tukové tkáni mastné kyseliny z lipoproteinů, je aktivována insulinem a apoproteinem Apo-CII.^[3]

Regulace ornitinového cyklu

Regulačním enzymem ureosyntetického cyklu je **karbamoylfosfátsyntetáza II**. Je aktivována N-acetylglutamátem, který je syntetizován z glutamátu a Ac-CoA a stoupá při nadbytku glutamátu a argininu. Arginin pochází především z ledvin, kde vznikl z citrulinu, který je syntetizován při bohaté proteinové dietě v enterocytech z glutaminu.

Syntéza urey je aktivována rovněž substrátem, tedy NH_3 . Oproti tomu kyselé pH vede k její inhibici, neboť produktem je kyselina močová a docházelo by tedy k dalšímu okyselování organismu. Toto se děje přes inhibici jaterní glutaminázy. Více amoniaku je tak zabudováno **glutaminsyntetázou** do glutaminu a vyloučeno teprve v ledvinách.

Odkazy

Související články

- Regulace metabolismu na úrovni buňky
 - Regulační enzymy
 - Kompartmentace metabolických drah

Použitá literatura

- DUŠKA, František a Jan TRNKA. *Biochemie v souvislostech I. díl – základy energetického metabolismu*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2006. ISBN 80-246-1116-3.

Reference

1. MURRAY, Robert E, et al. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 26. vydání. 2003. ISBN 0-07-121766-5.
2. DUŠKA, František a Jan TRNKA. *Biochemie v souvislostech I. díl – základy energetického metabolismu*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2006. ISBN 80-246-1116-3.
3. LEDVINA, Miroslav, et al. *Biochemie pro studující medicíny*. 2. vydání. Praha : Karolinum, 2009. ISBN 978-80-246-1414-4.