

Tvorba glukózy

Glukoneogeneze je proces tvorby molekul glukózy z látek nesacharidové povahy. Prekursori jsou hlavně **tří- a čtyřuhlíkaté látky** – např. laktát, pyruvát, glycerol, alanin, glycin a jiné glukogenní aminokyseliny či propionát (hlavně u přežvýkavců). Glukoneogeneze je lokalizována jak v matrix mitochondrie, tak i v cytosolu, a to převážně v jaterních buňkách, tubulárních buňkách ledvin a v enterocytech. Díky glukoneogenezi dovedeme přežít i delší hladovění, protože zásoby glykogenu jsou vyčerpány přibližně během 24 hodin hladovění. K její aktivaci ale dochází již ráno po nočním hladovění.

Proces glukoneogeneze by mohl probíhat pouhým obrácením glykolýzy. Některé reakce glykolýzy jsou ale ireverzibilní a v glukoneogenezi je třeba je obejít s použitím odlišných enzymů. Hovoříme o tzv. **bypassech 1, 2 a 3**. Tři nevratné reakce v glykolýze katalyzují tři kinázy: **pyruvátkináza, 6-fosfofrukto-1-kináza a hexokináza/glukokináza**.

Reakce glukoneogeneze

V následujícím přehledu popíšeme jednotlivé reakce glukoneogeneze:

1. Bypass 1 - přeměna pyruvátu na fosfoenolpyruvát

Prvním krokem je transport pyruvátu do matrix mitochondrie. Následuje jeho karboxylace na oxalacetát katalyzovaná **pyruvátkarboxylázou** za souběžné spotřeby ATP (kofaktorem je karboxybiotin). Oxalacetát se poté transportuje z mitochondrie do cytosolu (transaminace na Asp či redukce na malát), kde ho enzym **fosfoenolpyruvátkarboxykináza** přeměňuje na fosfoenolpyruvát (spotřebovává se GTP).

2. Reakce 3-8 jsou v podstatě obrácenou formou glykolýzy a odehrávají se v cytosolu

3. Bypass 2 - přeměna Fru-1,6-bisP na Fru-6-P

Fruktóza-1,6-bisfosfatáza hydrolyzuje Fru-1,6-bisP na Fru-6-P. Tato reakce představuje klíčový regulační krok glukoneogeneze.

4. Fru-6-P se izomerizuje na Glc-6-P

5. Bypass 3 - přeměna Glc-6-P na volnou glukózu

Glukóza-6-fosfatáza hydrolyzuje Glc-6-P na volnou glukózu – katalyzuje tedy odštěpení fosfátu. Tento enzym je vázán na membránách hladkého endoplazmatického retikula. Glc-6-P je do ER transportována pomocí enzymu translokázy. Toto oddělení do ER slouží k tomu, aby vznikající glukóza nebyla ihned zpětně fosforylována na Glc-6-P. Volná glukóza je následně vypuštěna do krve, kde může sloužit jako zdroj energie.

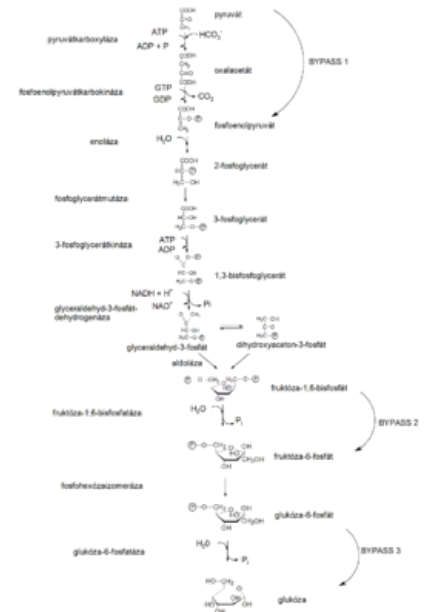


Schéma reakcí glukoneogeneze

Energetická bilance glukoneogeneze

Glukoneogeneze je energeticky náročný děj – spotřebuje šest makroergických fosfátů na jednu molekulu glukózy. Souhrnně ho můžeme vyjádřit následující rovnicí:



Substráty pro glukoneogenezi

Laktát

Laktát, jeden z hlavních zdrojů uhlíkových atomů v procesu glukoneogeneze, vzniká během **anaerobní glykolýzy** z pyruvátu reakcí katalyzovanou **laktátdehydrogenázou** (LDH). Jeho hlavními producenty jsou pracující svalové buňky a erytrocyty. Z nich se laktát uvolňuje do krevního oběhu, který ho odnese do jater, kde je přeměněn na glukózu. Glukóza se následně uvolní do krve, odkud ji mohou výše zmíněné buňky opět získat. Tímto jsme uzavřeli tzv. **Coriho cyklus**.

Pyruvát

Pyruvát může být produkován mnoha periferními tkáněmi. Na tomto místě si uvedeme popis tzv. **glukóza-alaninového cyklu**, který probíhá mezi svalovými buňkami a játry. Poté, co pyruvát vznikne ve svalových

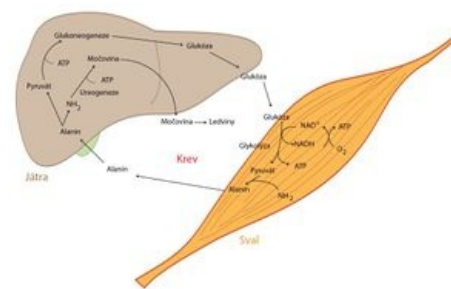
buňkách, podléhá transaminaci za vzniku alaninu. Ten se uvolňuje do krve, která jej transportuje do jater, kde se alanin transaminací zpětně přeměňuje na pyruvát, jenž se může zapojit do glukoneogeneze. Vzniklá glukóza je přenesena krví do svalů a celý cyklus se uzavírá.

Glukogenní aminokyseliny

Uhlíkaté skelety všech aminokyselin **kromě leucinu a lysinu** mohou být zdrojem uhlíkových atomů pro proces glukoneogeneze. Hlavní zastoupení přitom mají alanin a glutamin. Přesný mechanismus jejich zapojení je nad rámec tohoto výukového textu. Hlavní zdroj glukogenních aminokyselin tvoří svalové proteiny.

Glycerol

Glycerol získaný při **hydrolýze triacylglycerolů** se může použít jako substrát pro glukoneogenezi. Prvním krokem je jeho fosforylace na glycerol-3-P pomocí glycerolkinázy. Následuje jeho dehydrogenace na dihydroxyaceton-P katalyzovaná glyceraldehyd-3-fosfátdehydrogenázou, čímž vzniká meziprodukt glukoneogeneze.



Glukóza-alaninový cyklus

Energie

Energie pro glukoneogenezi se získává především z **β-oxidace mastných kyselin** – při hladovění se mastné kyseliny uvolňují ze zásobních triacylglycerolů tukové tkáně a metabolizují se v játrech.

Regulace glukoneogeneze

Glukoneogeneze je metabolická dráha, která se aktivuje především během **hladovění** nebo za **patologických stavů** (stres v důsledku infekce, polytraumata apod.).

Regulační enzymy glukoneogeneze jsou ty, jež obcházejí nevratné reakce glykolýzy:

1. **Pyruvátkarboxyláza** – aktivuje ji acetyl-CoA pocházející například z β-oxidace mastných kyselin.
2. **PEP karboxykináza, Fru-1,6-bisfosfatáza a Glc-6-fosfatáza** – regulují je stejné vlivy jako reakce glykolýzy, pouze v opačném směru. Fru-1,6-bisfosfatáza se například aktivuje pomocí citrátu, inhibiční efekt naopak vykazuje AMP či Fru-2,6-bisP.

Kromě aktivity regulačních enzymů je důležitým faktorem určujícím efektivitu glukoneogeneze i dodávka jejích substrátů, jež vznikají např. proteolýzou či lipolýzou.

Kontraregulační hormony (glukokortikoidy, glukagon či katecholaminy) glukoneogenezi zesilují, inzulin ji naopak inhibuje.