

Regulace jednotlivých metabolických drah (FBLT)

Regulace dýchacího řetězce a aerobní fosforylace

1. Dostupnost O_2 , který je finálním akceptorem elektronů
2. Poměr $NADH/NAD^+$ a $FADH_2/FAD$
3. Dostupnost ADP pro syntézu ATP
4. UCP (uncoupling proteins – odpřahovače dýchacího řetězce od aerobní fosforylace → snížení protonového gradientu)

Regulace Krebsova cyklu

Regulační enzymy Krebsova cyklu

- Citrátsyntáza
- Isocitrátdehydrogenáza – hlavní regulační enzym
- α -ketoglutarátdehydrogenáza

Regulační faktory Krebsova cyklu

1. Poměr $NADH/NAD^+$ a $FADH_2/FAD$ – **respirační kontrola**

Hromadí-li se $NADH$ a $FADH_2$, zvýší se ich poměr, dojde k inhibici isocitrátdehydrogenázy a α -ketoglutarátdehydrogenázy.

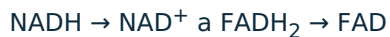
2. Poměr $ATP/(ADP \text{ a } AMP)$ – **energetická kontrola**

Je-li dostatek energie (ATP), inhibuje se isocitrátdehydrogenáza a α -ketoglutarátdehydrogenáza – ATP je jejich inhibítoem, ADP a AMP jsou aktivátory.

3. Dostupnost substrátů Krebsova cyklu – **substrátová kontrola**

Substrátová kontrola leží na úrovni citrátsyntázy, která produkuje tolik citrátu, kolik jí dodáme oxaloacetátu a acetyl-CoA.

Aktivita Krebsova cyklu souvisí s dostupností O_2 . Ačkoli žádná z reakcí v cyklu nevyžaduje O_2 , je důležitý pro dýchací řetězec. Tam slouží jako finální akceptor elektronů. V respiračním řetězci se reoxidují:



Jestliže buňka postrádá O_2 , klesá koncentrace NAD^+ a FAD a následně se sníží i aktivita Krebsova cyklu.

Regulace oxidační dekarboxylace pyruvátu

Interkonverze pyruvátdehydrogenázového komplexu (PDH)

Jedná se o hlavní regulační mechanismus. Fosforylace snižuje aktivitu komplexu, defosforylace zvyšuje. Inzulin prostřednictvím defosforylace aktivuje komplex.

Kompetitivní inhibice produkty

Acetyl-CoA a zvýšený poměr $NADH/NAD^+$ způsobují inhibici.

Regulace glykolýzy

Regulační body glykolýzy

Jsou to enzymy katalyzující nevratné exergonní reakce.

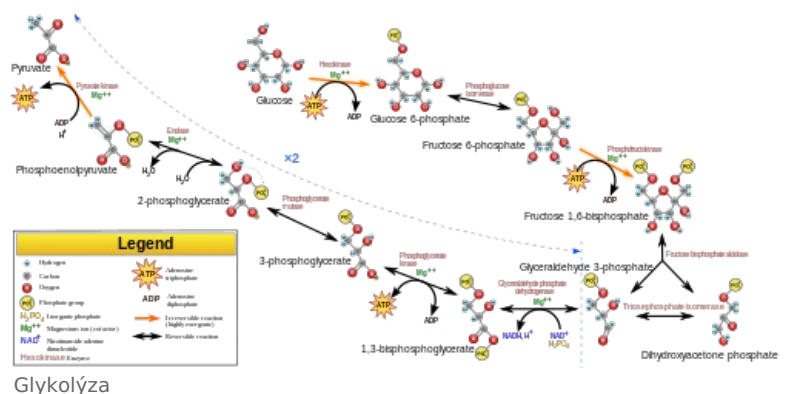
1. Hexokináza/glukokináza.
2. 6-fosfofrukto-1-kináza (PFK-1) – hlavní allosterický regulační enzym.
3. Pyruvátkináza.

6-fosfofrukto-1-kináza (PFK-1)

Fosfofruktokináza je hlavním regulačním bodem glykolýzy.

- Zvýšení poměru ATP/AMP vede k **inhibici** glykolýzy.

Glykolýza je děj směřující k tvorbě ATP. ATP je substrátem a souběžně i allosterickým inhibítoem a proto při jeho nadbytku se zastaví spotřeba glukózy. AMP se chová jako aktivátor enzymu.



- Citrát inhibuje glykolýzu.

Při oxidaci mastných kyselin, vzniklý acetyl-CoA inhibuje PDH. Vznikající pyruvát směřuje do karboxylace na oxalacetát. Je-li současně dostatek acetyl-CoA i oxalacetátu, syntetizuje se citrát, který se hromadí před enzymem isocitrátdehydrogenázou. Citrát uniká do cytoplazmy, kde blokuje regulační enzym glykolýzy. Signalizuje, že v mitochondrii je dostatek substrátů Krebsova cyklu, a tudíž není zapotřebí tvořit další.

Fruktóza-2,6-bisfosfát (Fru-2,6-P)

- Fruktóza-2,6-bisfosfát, aktivátor glykolýzy, funguje jako prodloužená ruka inzulínu – jeho koncentrace se zvyšuje, pokud je poměr inzulín / glukagon zvýšený.
- Vzniká z fruktóza-6-P reakcí katalyzovanou 6-fosfofruktokinázou-2 (PFK-2).

Glykolýzu aktivuje inzulín a inhibují ji kontraregulační hormony

- Vzestup poměru inzulín / glukagon snižuje intracelulární koncentraci cAMP. Tím nastává převaha defosforylačních dějů.
- Pokles poměru a působení dalších kontraregulačních hormonů vyvolá vzestup koncentrace cAMP – převažují fosforylační děje. 6-fosfofrukto-1-kináza je aktivní v defosforylované formě.

Inhibice kyselým pH

- 6-fosfofrukto-1-kináza je inhibována protony.
- Jak pyruvát, tak laktát jsou poměrně silné kyseliny. Proto jejich zvýšené koncentrace vedou skrze protony k inhibici regulačního enzymu.

Zbylé enzymy mají menší význam. Hexokinázu jednak inhibuje její produkt – Glc-6-P, jednak ji aktivuje inzulín. Pyruvátkinázu reguluje kovalentní modifikace pod vlivem poměru inzulín / glukagon.

Regulační enzym	Aktivace	Inhibice
Hexokináza	Inzulín	Glukóza-6-fosfát
Glukokináza	Inzulín, fruktóza-1-fosfát (játra)	Fruktóza-6-fosfát
6-fosfofrukto-1-kináza (hlavní regulační enzym)	Snížení poměru ATP / AMP, fruktóza-2,6-bisfosfát (zvýšen při zvýšení poměru inzulín / glukagon), inzulín	Zvýšení poměru ATP / AMP, citrát, kyselé pH
Pyruvátkináza	Inzulín, fruktóza-1,6-bisfosfát	Glukagon

Regulace glukoneogeneze

Glukoneogeneze je metabolická dráha, která se aktivuje během hladovění nebo za patologických stavů – stres v důsledku infekce, polytraumata...

Regulační enzymy glukoneogeneze

- Pyruvátkarboxyláza
aktivuje ji acetyl-CoA pocházející například z β -oxidace mastných kyselin.

- Fosfoenolpyruvátkarboxykináza, 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. Inzulín ji naopak inhibuje.

Regulační enzym	Aktivace	Inhibice
Pyruvátkarboxyláza	Acetyl-Co A Kortizol, glukagon (indukce)	Inzulín (represe)
Fosfoenolpyruvátkarboxykináza	Kortizol, glukagon (indukce)	Inzulín (represe)
Fruktóza-1,6-bisfosfatáza	Kortizol, glukagon (indukce)	Snížení poměru ATP / AMP Fruktóza-2,6-bisfosfát (zvýšen při zvýšení poměru inzulín / glukagon), inzulín (represe)
Glukóza-6-fosfatáza	Kortizol, glukagon (indukce)	Inzulín (represe)

Regulace metabolismu glykogenu

Regulace syntézy glykogenu

Hlavním regulačním enzymem je **glykogensyntáza**. Její aktivita je regulována pomocí fosforylace. Ve fosforylované formě je inaktivní. Pokud je defosforylována, aktivuje se. Fosforylaci ovlivňuje poměr inzulín / glukagon (např. skrze intracelulární koncentraci cAMP). Zvýšení poměru aktivuje syntézu glykogenu (inzulín je anabolický hormon). Snížení poměru či katecholaminy ji naopak inhibují.

Regulace degradace glykogenu

Hlavním regulačním enzymem glykogenolýzy je **glykogenfosforyláza**. Fosforyláza je aktivní fosforylovaná. Aktivovaná fosforyláza se označuje jako *fosforyláza a*, neaktivní fosforylázu (nemá navázanou fosfátovou skupinu) nazýváme *fosforyláza b*. Fosforylaci glykogenfosforylázy katalyzuje enzym fosforyláza-kináza. Defosforylaci naopak katalyzují proteinfosfatázy. Glykogenolýzu aktivují kontraregulační hormony: glukagon, katecholaminy a glukokortikoidy (např. kortizol), inzulín ji oproti tomu inhibuje.

Ve svalových buňkách je regulace glykogenolýzy spojena i se změnou koncentrace Ca^{2+} iontů. Zvýšení intracelulární koncentrace vyústí v aktivaci fosforyláza-kinázy a glykogenfosforylázy – **aktivace glykogenolýzy**. Prostředníky jejich účinku jsou jednak vazebná bílkovina kalmodulin, jednak kalmodulin-dependentní proteinkinázy.

Regulační enzym	Aktivace	Inhibice
Glykogenfosforyláza (glykogenolýza)	Glukagon, adrenalin (fosforylace), snížení poměru ATP / AMP Ca^{2+} (ve svalu)	Zvýšení poměru ATP / AMP, inzulín
Glykogensyntáza (syntéza glykogenu)	Inzulín (indukce)	Glukagon, adrenalin (fosforylace)

Regulace pentózového cyklu

Pentózový cyklus je regulován na úrovni dostupnosti koenzymu **NADP⁺**. Není-li vznikající redukovaná forma (NADPH) odčerpávána a reoxidována v jiných metabolických procesech, dochází k inhibici reakcí, které vyžadují oxidovanou formu tohoto koenzymu – katalyzuje glukóza-6-fosfátdehydrogenáza a 6-fosfoglukonátdehydrogenáza. Syntézu klíčových enzymů rovněž indukuje inzulín.

Regulace lipolýzy

Regulační enzym lipolýzy, **hormon-senzitivní lipáza**, je pod důslednou hormonální kontrolou. Její aktivitu podněcuje fosforylace její molekuly. Inzulín jako anabolický hormon vyvolává její inhibici, kontraregulační hormony (glukagon, katecholaminy) či hormony štítné žlázy ji naopak aktivují.

Regulace beta-oxidace

Regulace β -oxidace probíhá na úrovni vstupu mastných kyselin do mitochondrie – neboli na úrovni karnitinového přenašeče, přesněji na úrovni **karnitinacyltransferázy I (CAT I)**. Tento enzym je inhibován meziproduktem tvorby mastných kyselin – malonyl~CoA. Hovoříme o tzv. cross regulaci, jež brání současnému průběhu syntézy i degradace MK. Inzulín β -oxidaci inhibuje, kontraregulační hormony naopak aktivují.

Regulace ketogeneze

Regulace ketogeneze probíhá na čtyřech stupních:

- 1) **Hormon-senzitivní lipáza - lipolýza v tukové tkáni**
- 2) **Karnitinacyltransferáza I - vstup mastných kyselin do mitochondrie, kde proběhne jejich β -oxidace**
- 3) **Směřování AcCoA z β -oxidace do ketogeneze a ne do Krebsova cyklu**
- 4) **Mitochondriální HMG-CoA-syntáza**

Vysoká hladina ketolátů v krvi signalizuje přítomnost velkého množství AcCoA. Jejím následkem je inhibice lipolýzy.

Regulace syntézy mastných kyselin

Syntéza mastných kyselin probíhá za situace, kdy tělo disponuje dostatkem substrátů i dostatkem energie. Klíčovou regulační roli hraje AcCoA-karboxyláza:

- 1) **Inzulín aktivuje karboxylázu, glukagon a adrenalin ji naopak inhibují (skrze fosforylaci)**
- 2) **Citrát ji aktivuje - znak dostatku stavebních jednotek a energie**
- 3) **Palmitoyl-CoA (obecně acyl-CoA) inhibuje karboxylázu - feedback inhibice**
- 4) **AMP ji inhibuje**

Regulace močovinového cyklu

Karbamoylfosfátsyntetáza I, hlavní regulační enzym ornitinového cyklu, je aktivována prostřednictvím N-acetylglutamátu, který vzniká reakcí AcCoA a glutamátu katalyzovanou N-acetylglutamátsyntetázou. Její aktivitu zvyšuje aminokyselina arginin. Transkripce enzymů močovinového cyklu se zvyšuje u vysokoproteinové diety či u narůstajícího proteokatabolismu (např. za hladovění), tedy ve stavech zvýšené nabídky aminokyselin. Protože močovinový cyklus patří mezi protonproduktivní reakce, nastává jeho útlum při poklesu pH – acidóze.

Regulace syntézy hemu

Aktivitu ALA-syntázy, hlavního regulačního enzymu tvorby hemu, inhibuje konečný produkt celé dráhy – hem (negativní zpětná vazba).