

# OSNOVI ENZIMOLOGIJE

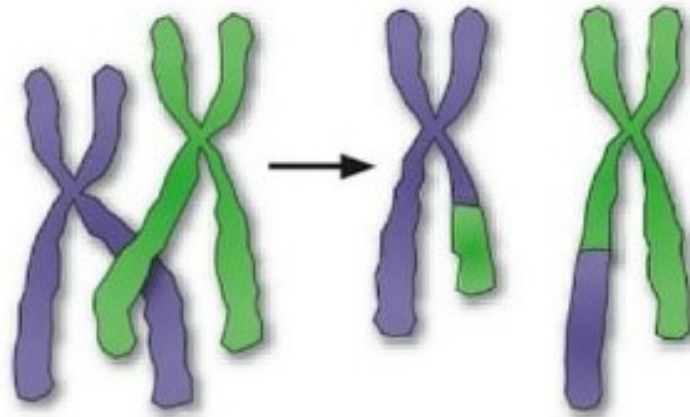
DIO 2

# KOFAKTORI

- U kofaktore ubrajamo koenzime i prostetične grupe. Koenzimi se lako, a prostetične grupe teško odvajaju dijalizom od proteinskog dijela enzima. Danas se prostetičnom grupom nazivaju takve grupe (molekuli ili joni) koje se hemijski mijenjaju, a koenzimima grupe odnosno jedinjenja, koja se ne mijenjaju u enzimskim reakcijama. Većina koenzima sadrži u svojoj strukturi fosfornu kiselinu a neki sadrže i vitamine, pa ih nazivamo i derivatima vitamina. Prema vrsti enzima u čiji sastav ulaze, sve koenzime dijelimo na:
  - koenzime oksidoreduktaza;
  - koenzime transferaza;
  - koenzime za prenos C1 jedinica;
  - koenzime za prenos C2 jedinica i
  - koenzime liaza, izomeraza i ligaza.

# POJAM IZOENZIMA

Gene duplication



# POJAM IZOENZIMA

- Ista hemijska reakcija (isti supstrat, isti proizvod)
- Ali
- Različita lokacija u genu;
- Različita sekvenca AK (primarna struktura)
- Različita tercijarna struktura (konformacija)
- Različita fiziko-hemijska svojstva ( $K_m$ ,  $V_{max}$ , optimalna temperatura, optimalan pH i sl.)

# KLINIČKI VAŽNI ENZIMI

## Dijagnostički značaj enzimske analize

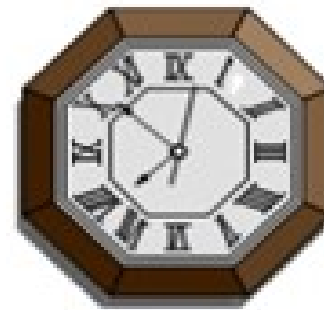
- **Detekcija enzimske deficijencije u ćeliji**
  - Urođene greške metabolizma
  - Stečene deficijencije
    - Kod deficijencije vitamina
    - Kod trovanja (trovanje organofosfatnim jedinjenjima holinesteraza)
- **Detekcija oštećenja tkiva merenjem ekstracelularnih enzima u raznim telesnim tečnostima**
  - Serum, plazma, urin, likvor itd

Enzimi su plazmatski markeri oštećenog tkiva

## Molekularna masa dijagnostički važnih enzima, kDa

|  |         |
|--|---------|
| • Lipaza                               | 48 000  |
| • Amilaza                              | 50 000  |
| • Kreatin kinaza (CK)                  | 80 000  |
| • Aspartat-aminotransferaza (AST)      | 90 000  |
| • Alanin-aminotransferaza (ALT)        | 180 000 |
| • Kisela fosfataza (ACP)               | 100 000 |
| • Laktat-dehidrogenaza (LD)            | 140 000 |
| • Alkalna-fosfataza (ALP)              | 140 000 |
| • $\gamma$ -Glutamil transferaza (GGT) | 300 000 |

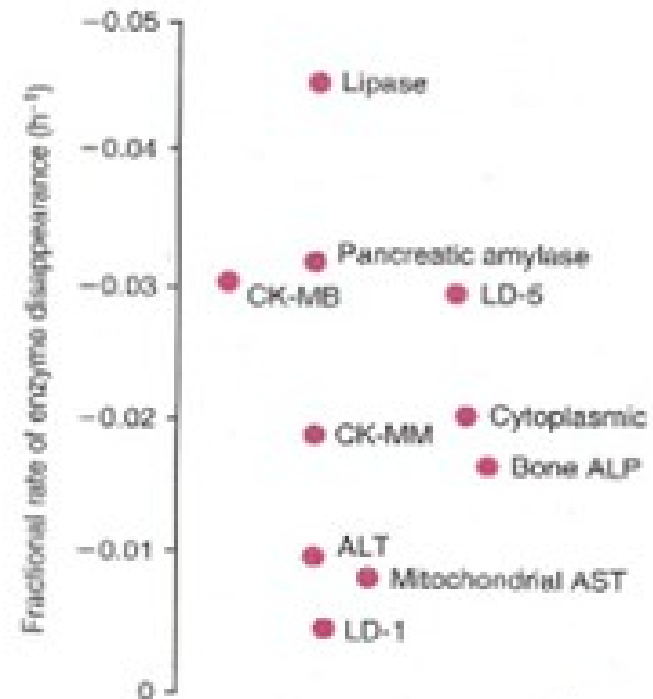
## Poluživot enzima



- Poluživot enzima varira:
- Od nekoliko sata do nekoliko dana
- Prosečno  $t_{1/2}$  od 6 do 48 sati

$$K_d = 2,303 \log \frac{2}{t_{1/2}} = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Frakciona brzina uklanjanja (u satima)  
za najvažnije enzime u serumu





# 1. Određivanje organo specifičnih enzima

## Enzimi kao tkivni markeri

|            | Serum | Eritrociti | Jetra | Srce   | Mišić  |
|------------|-------|------------|-------|--------|--------|
| <b>AST</b> | 1     | x15        | x7000 | x8000  | x5000  |
| <b>ALT</b> | 1     | x7         | x3000 | x400   | x300   |
| <b>LD</b>  | 1     | x300       | x1500 | x1000  | x700   |
| <b>CK</b>  | 1     | <1         | <10   | x10000 | x50000 |

Osetljivost

Specifičnost

**Enzimski profil**

### 3. Enzimski profili

Određivanje nekoliko enzima (enzimski profil) i posmatranje relativne enzimске aktivnosti, izračunavanje određenih koeficijenata

#### Mišića i srca

CK

AST

LDH

ALD

GP

#### Jetre

ALT

AST

ALP

GGT

5NT

CHE

AST/ALT

#### Pankreasa

Amilaza

Lipaza

Tripsin

Himotripsin

Elastaza-1

#### Kosti

ALP

AcP

# Amilaza ( $\alpha$ -1,4 glukano-4 glukano hidrolaza, EC 3.2.1.1)

Pripada klasi **hidrolaza**, katalizuje hidrolizu **1,4  $\alpha$ -glikozidnih veza** u polisaharidima.

Ona je **kalcijum**-metaloenzim (kalcijum neophodan za funkcionalni integritet), a puna aktivnost u prirustvu **Cl<sup>-</sup>**.

Molekularna masa: 55-60 hiljada

Prolazi glomerularnu membranu. **JEDINI ENZIM SERUMA KOJI SE NORMALNO NALAZI U URINU!**

Nalazi se u brojnim tkivima i organima, prije svega u **PANKREASU (40%)** i **PLJUVAČNIM ŽLIJEZDAMA (60%)**. Vrlo mala aktivnost nađena u testisima, ovarijumima, jajovodima, suzama i mlijeku. Neki tumori pluća i ovarijuma mogu lučiti male količine amilaze. Nema aktivnosti u jetri.

# Amilaza ( $\alpha$ -1,4 glukano-4 glukano hidrolaza, EC 3.2.1.1)

Enzim u **serumu i urinu** je porijeklom iz:

**PLJUVAČKE** i **PANKREASA.**

Enzim u **urinu** je porijeklom iz plazme, a ascit i pleuralna tečnost mogu sadržati amilazu usljed prisustva tumora ili u sklopu pankreatitisa.

Govorimo o dva prava **izoenzima**:

**P** – pankreasna amilaza

**S** – salivarna amilaza

Optimum pH: 6,9-7,0.

**Najznačajniji je marker akutnog pankreatitisa!**

# Akutni pankreatitis

## Uzroci:

1. **Alkoholizam**
2. **Žučni kamenci**
3. **Hiperlipidemija**
4. **Hiperkalcemija**
5. **Ishemija**
6. **Ostali**



- povećanje aktivnosti posle 2 - 12 s
- maksimum posle 12 - 72 sata
- vraćanje na normalu posle 3 - 4 da

**Aktivnost povećana u serumu 4 - 6**

- nije u korelaciji sa težinom oboljenja, ali veće ukazuju na ovo oboljenje; u 20 % slučajeva aktivnost enzima normalna

**Aktivnost amilaze u urinu bolji nego**

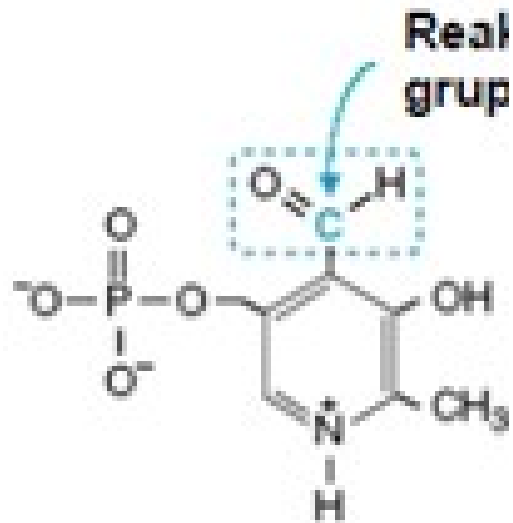
# Aminotransferaze

**Aspartat aminotransferaza **AST****

(ranije: glutamat oksalacetat transferaza GOT)

**Alanin aminotransferaza **ALT****

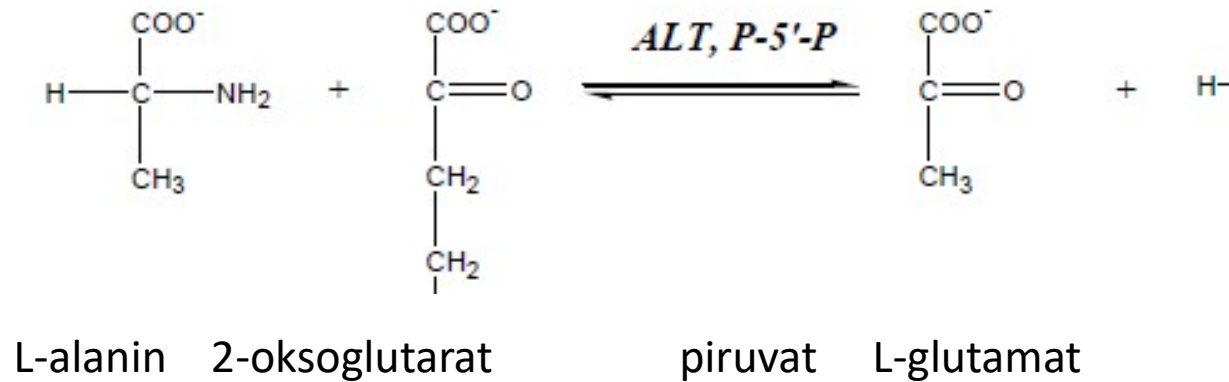
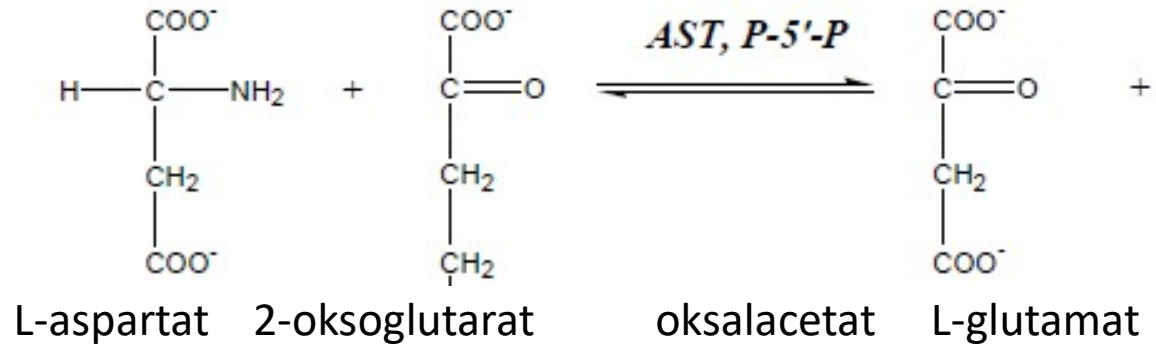
(ranije: glutamat piruvat transaminaza GPT)



Koenzim transaminaza je  
piridoksal fosfat (PLP)

# Aminotransferaze

AST i ALT katalizuju sljedeće biohemijske reakcije:



# Aminotransferaze

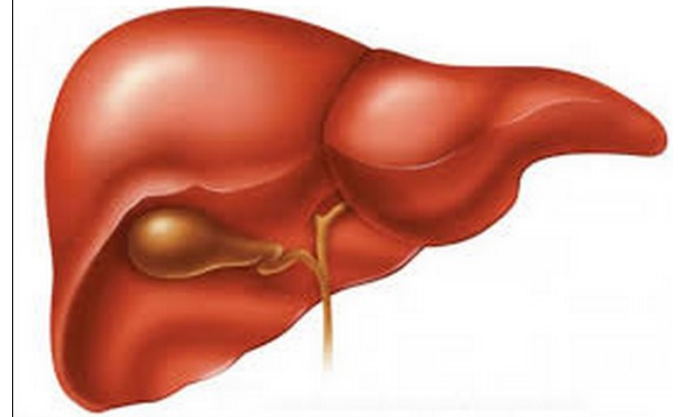
**AST i ALT su normalno prisutne u:**

- plazmi
- žuči
- cerebrospinalnoj tečnosti
- pljuvački

**Nema ih u urinu, sem ako postoji lezija bubrega.**

**Povećanje aktivnosti AST i ALT postoje usljed:**

- ✓ Oštećenja jetre
- ✓ Infektivne mononukleoze
- ✓ Akutnog infarkta miokarda
- ✓ Primjene nekih lijekova (statini!)



**ALT – samo u citosolu**

**AST – i citosolna i mitohondrijalna**



# ALT i AST

De – Ritisov koeficijent =  $\frac{ALT}{AST}$

AST (=GOT)



ALT (=GPT)



Normalno: <1

>1 = manje oštećenje hepatocita; obično reverzibilne promjene

<1 = veće oštećenje hepatocita; obično ireverzibilne promjene; oslobađanje mtAST

**Visoka aktivnost AST u srčanom mišiću => AIM = visok porast aktivnosti AST**

Porast: 6-8h

Pik: 18-48h

Normalizacija: 4-5 dana

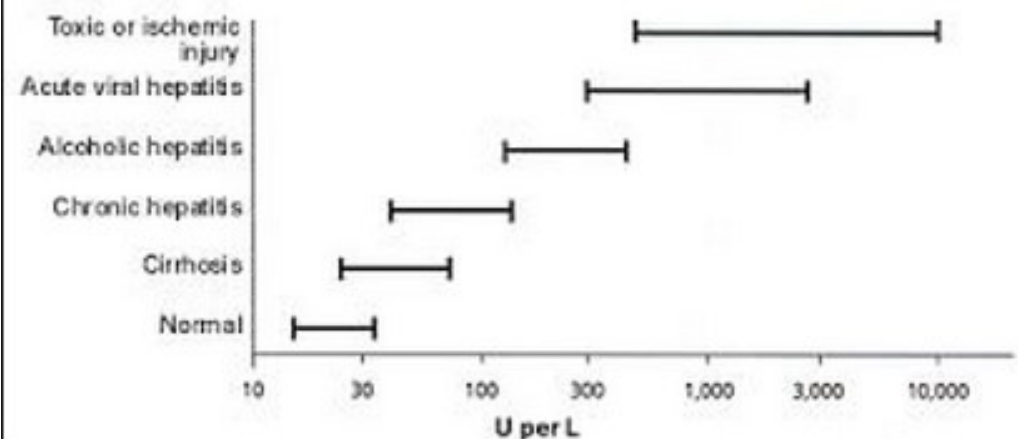
# AST

Aktivnost AST (ponekad i ALT) u serumu će biti povećana usljed:

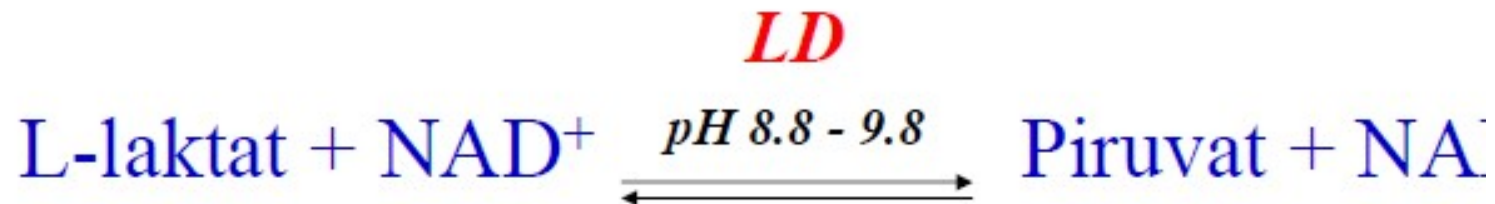
- nekih oboljenja mišića (npr. dermatomiozitis)
- plućnoj tromboemboliji
- akutnom pankreatitisu
- gangreni
- hemolitičkim bolestima
- „crush,, povredama mišića

Izoenzimi AST-a se mogu razdvojiti:

- elektroforezom
- imunohemijskim metodama
- hromatografijom
- diferencijalno – kinetičkim metodama



# Laktat dehidrogenaza (LDH)



2 tipa subjedinica: **M** (ili A) i **H** (ili B) či, struktura određena lokusima na hromozom 12.

5 izoenzima

LDH-1 (HHHH; H<sub>4</sub>)

LDH-2 (HHHM; H<sub>3</sub>M)

LDH-3 (HHMM; H<sub>2</sub>M<sub>2</sub>)

LDH-4 (HHMM; H<sub>2</sub>M<sub>2</sub>)

LDH je prisutna u svim ćelijama, i to u citosolu!

# Laktat dehidrogenaza (LDH)

Različita je distribucija izoenzima u

- Srčani mišić
  - Bubrezi
  - Eritrociti
  - Jetra
  - Skeletni mišići
  - Endokrine žlezde, slezina,  
pluća, limfni čvorovi,  
trombociti
- LDH -1
- LDH -2
- LDH -4
- LDH -5
- LDH .

# Laktat dehidrogenaza (LDH)

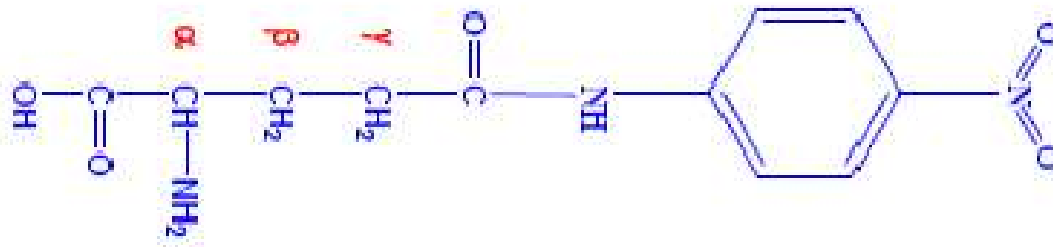
LDH nije tkivno specifičan enzim - ukupna aktivnost je povećana u velikom broju oboljenja.

Aktivnost **umereno** povećana :

- miokarditis
- srčana insuficijencija sa kongestijom jetre
- težak šok i anoksija
- hemoliza - profil promena izoenzima kao kod AIM
- megaloblastna anemija (50 puta u odnosu na gornju nor
- bolesti jetre
- bolesti bubrega

# Gama glutamil transferaza (GGT)

Katalizuje transfer  **$\gamma$  glutamil grupe** (sa peptida i jedinjenja koja ovu grupu sadrže) na neki akceptor. Djeluje samo na peptide i peptidima slična jedinjenja koja sadrže terminalni glutamil ostatak vezan za preostali dio jedinjenja preko terminalne  $\gamma$  – karboksilne grupe.



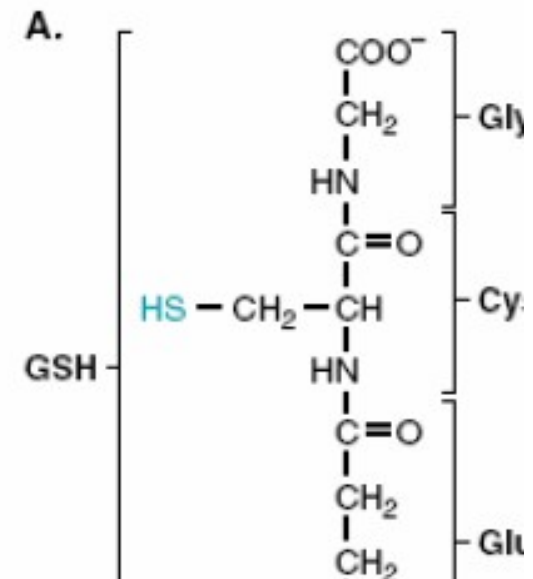
# Gama glutamil transferaza (GGT)

**GGT je prisutna u:**

- serumu
- svim ćelijama (osim mišića)

**Veća frakcija enzima je locirana u membranama, a manje frakcija se nalazi u citosolu!**

**GGT može učestvovati u nekim aspektima metabolizma glutationa!**



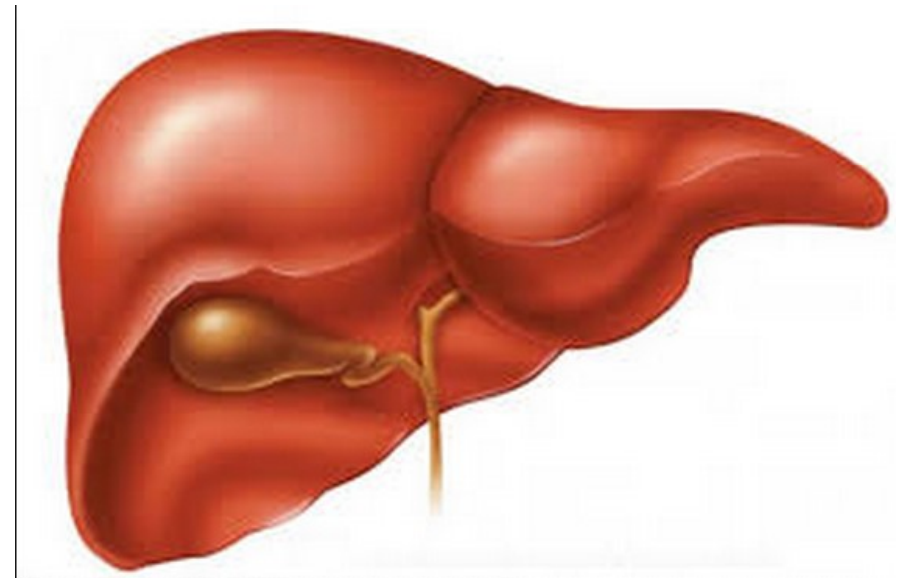
# GGT

- GGT u serumu je primarno porijeklom iz hepatobilijarnog sistema.
- Najviši porast aktivnosti u slučajevima:
  - Intrahepatične holestaze
  - Ekstrahepatične holestaze
  - Primarnih i sekundarnih tumora
  
  - Senzitivnija od ALP i transaminaza u detekciji opstruktivne žutice!

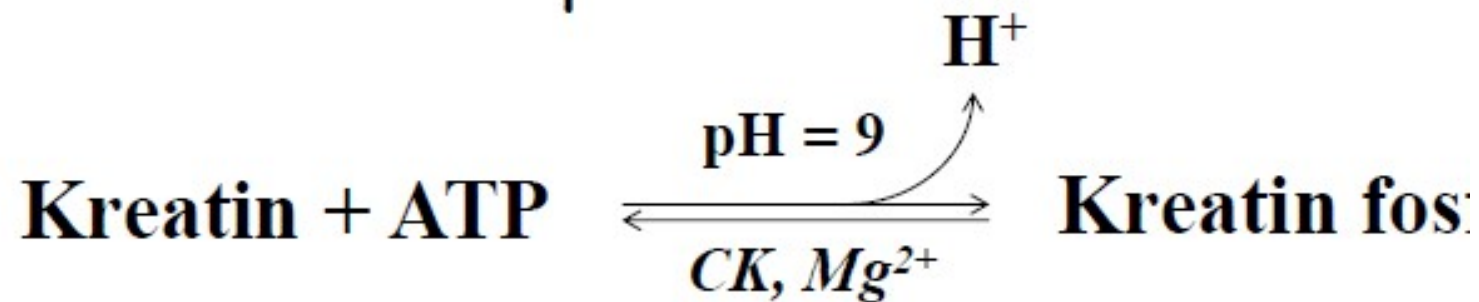


# GGT

- Umjereni porast u slučajevima:
  - Infektivnog hepatitisa
  - Masne jetre
  - Intoksikacije lijekovima
  - ALKOHOLIZAM
  - Alkoholna ciroza ...
  - Akutni pankreatitis
  - Karcinomi pankreasa
  - Tumori prostate...



# Kreatin kinaza (CK)



Dimer građen od dvije subjedinice:

**B** (brain) i **M** (muscle)

Prema tome, ima **3 izoenzima**:

**BB** (CK-1) **MB** (CK-2) **MM** (CK-3)

Izoenzimi su označeni na osnovu elektroforetske pokretljivosti (CK-1, CK-2 i CK-3), tako da forma koja se kreće najbrže ka anodi ima najmanji broj.

Otkriven je i **četvrti izoenzim MiMi** – između spoljašnje i unutrašnje membrane mitohondija u miokardu i skeletnim mišićima.

# Kreatin kinaza (CK)

- Najviša aktivnost nađena u:

- Poprečno – prugastim mišićima
- Srcu
- Mozgu

Aktivnost u jetri je praktično nemjerljiva.

Prema tome, aktivnost CK će biti povećana u oboljenjima:

- Skeletnih mišića (miš. distrofija; virusni miozitis, polimiozitis i sl.)
- Srca (AIM, miokarditis, perikarditis i sl.)
- CNS-a (Reyeov sy, trauma glave, SAH, i sl.)
- Štitaste žljezde ( hipotireoidizam – povećanje od 5x do 50x)

# CK – akutni infarkt miokarda

- **Najznačajnije povećanje aktivnosti CK.**
- **Aktivnost se povećava 3 - 8 sati** (6 sati najčešće) od nastanka bola u grudima
- **Maksimum** posle **10 - 24 sata** (20 sati i
- **Normalizacija** nivoa posle **3 - 4 dana** (c

Poluživot CK-2 - 12.5 sati tako da je određivanje prvih 48 sati od sumnje na infarkt.

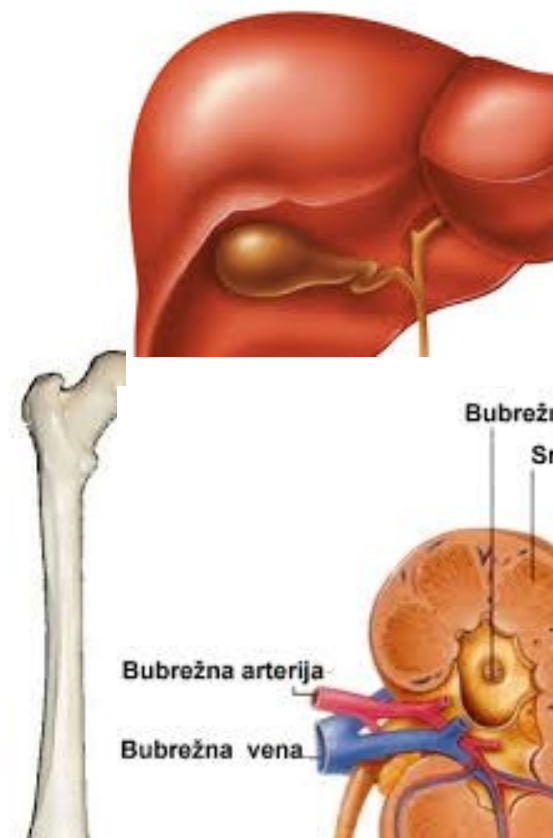
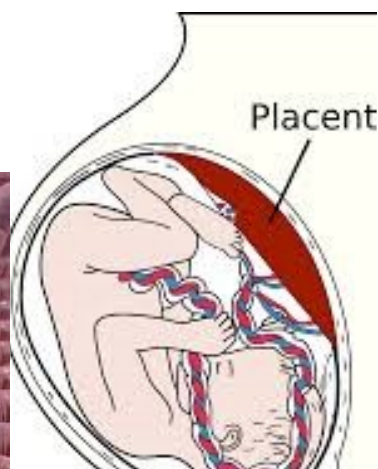
Određivanje je značajno za **ranu dijagnozu**

## CK – akutni infarkt miokarda

- Aktivnost CK iznad 160 U/L (određ NAC akt. metodom) i CK-2 koji pr ukupne aktivnosti ukazuju da posto, sumnja na infarkt miokarda.
- Kod ostalih oboljenja koja povećavaju al CK-2 (zapaljenja mišića, neurohirurške i abdominalne operacije, oboljenja tireoide, koronarne angiografije, kateterizacije itd

# Alkalna fosfataza (ALP)

- Katalizuje alkalnu hidrolizu estarske veze fosforne kiseline na velikom broju prirodnih i vještačkih supstrata.
- Nalazi se u svim ćelijama u tijelu, posebno **na ili u membranama**.
- Visoku aktivnost ALP pokazuje u:
  - intestinalnom epitelu
  - kanalima bubrega
  - kostima (osteoblasti)
  - jetri
  - placenti



# Alkalna fosfataza (ALP)

- Govorimo o **5 izoenzima** alkalne fosfataze:

- Tkivno nespecifični (bubrezi, jetra, kosti...)
- Placentalni
- Placentalni slični
- Intestinalni
- Tumorski

Iako metabolička funkcija nije u potpunosti poznata, izgleda da je enzim povezan sa:

- transportom lipida u crijevima
- procesom kalcifikacije u kostima

# Alkalna fosfataza (ALP)

$Mg^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  - aktivatori

$Zn^{2+}$  - ulazi u sastav enzima

~~Detekcija je odlučujuća odlog ALP~~

Enzim u **serumu** je porijeklom iz:

- **Jetre** (uglavnom)
- **Kostiju** (do ½ aktivnosti)
- **Crijeva** (vrlo mala aktivnost)

Enzim u **urinu** je porijeklom iz bubrežnog tkiva (ali nije dio serumskog enzima koji se filtrira)



# Alkalna fosfataza – klinički značaj

- Fiziološki uslovi u kojima je povećana aktivnost ALP:
  - Intenzivan rast dugih kostiju (djeca)
  - Zarastanje preloma dugih kostiju
  - Trudnoća (posebno posljednji trimestar)



# Alkalna fosfataza – klinički značaj

Mjerenje aktivnosti ALP ima za cilj detekciju 2 grupe oboljenja:

- Oboljenja jetre i žučnih puteva (holestaza!)
- Oboljenja kostiju povezana sa osteoblastnom aktivnosti

- Holestaza

- Odgovor jetre na holestazu je indukcija sinteze ALP!
  - Intrahepatička holestaza (npr. invazija Ca)
  - Ekstrahepatička holestaza (npr. karcinom glave pankreasa)

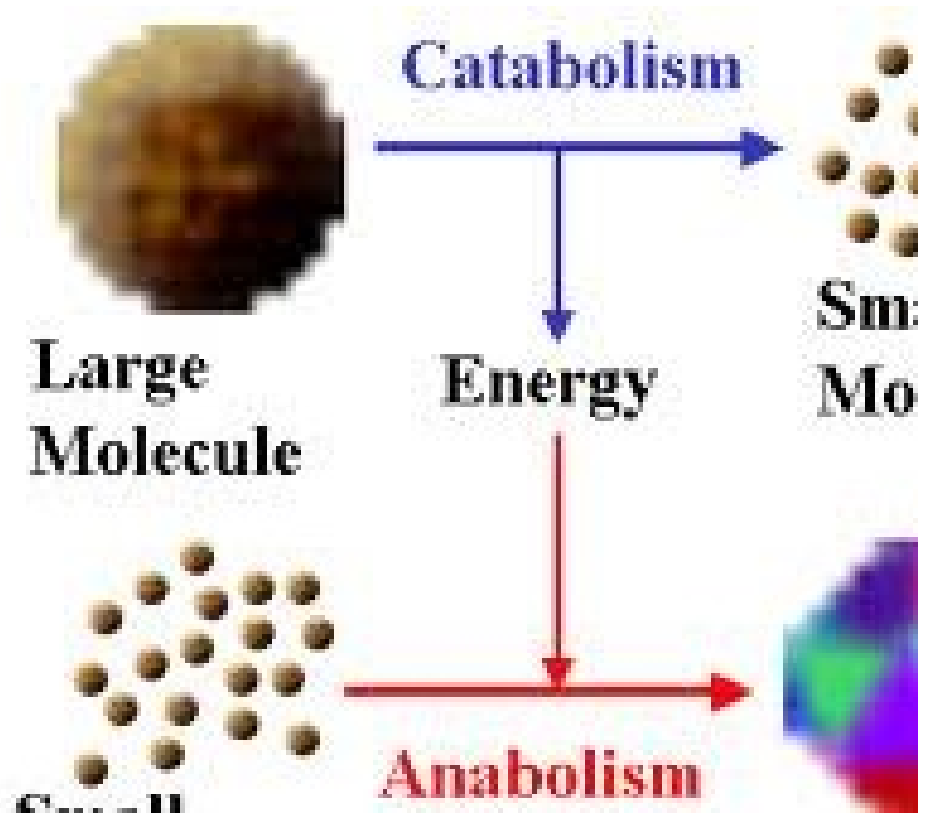
# Alkalna fosfataza – klinički značaj

- Bolesti kostiju
  - Pagetova bolest
  - Rahitis
  - Osteomalacija
  - Osteogeni tumori kos
  - Primarni i sekundarni hiperPTH

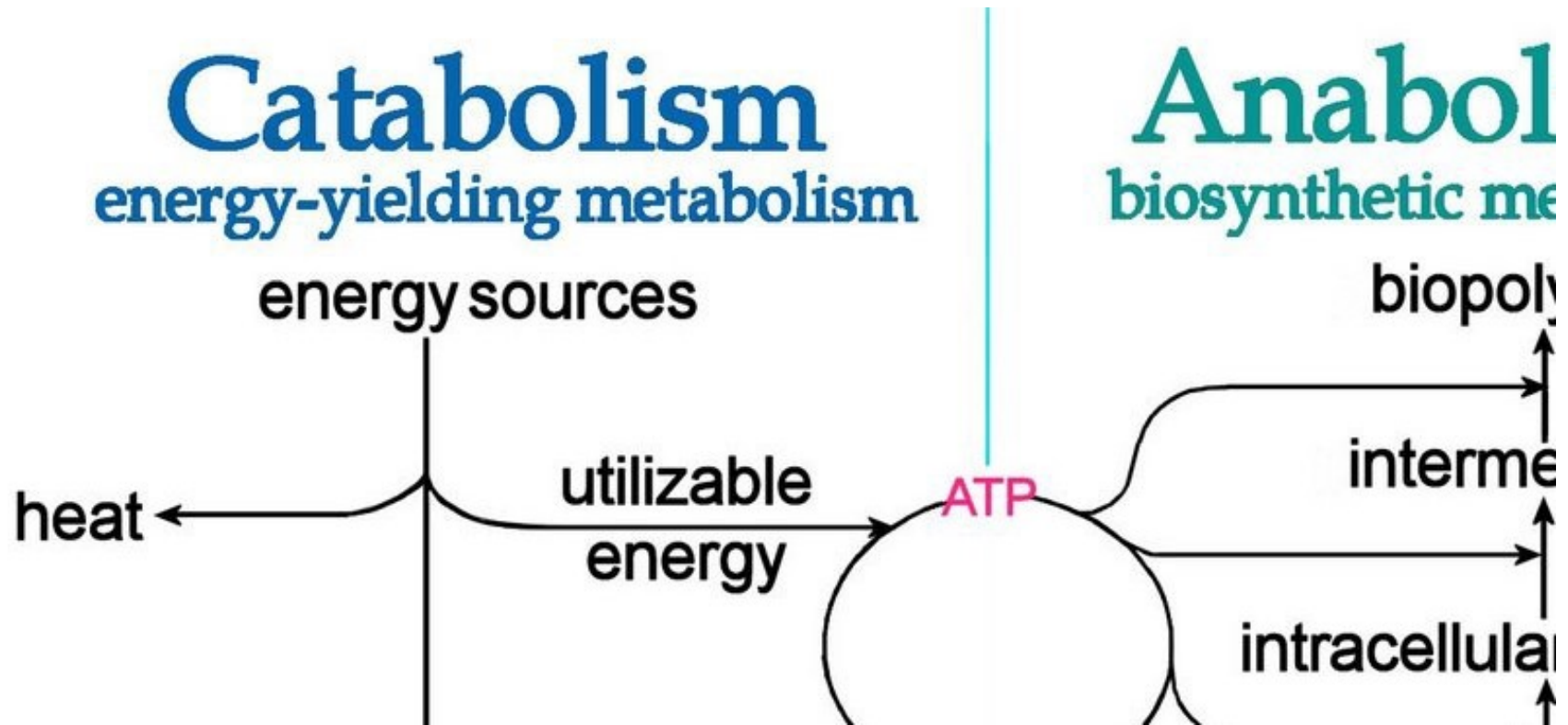


# OSNOVI METABOLIZMA HRANLJIVIH MATERIJA

# KATABOLIZAM. ANABOLIZAM

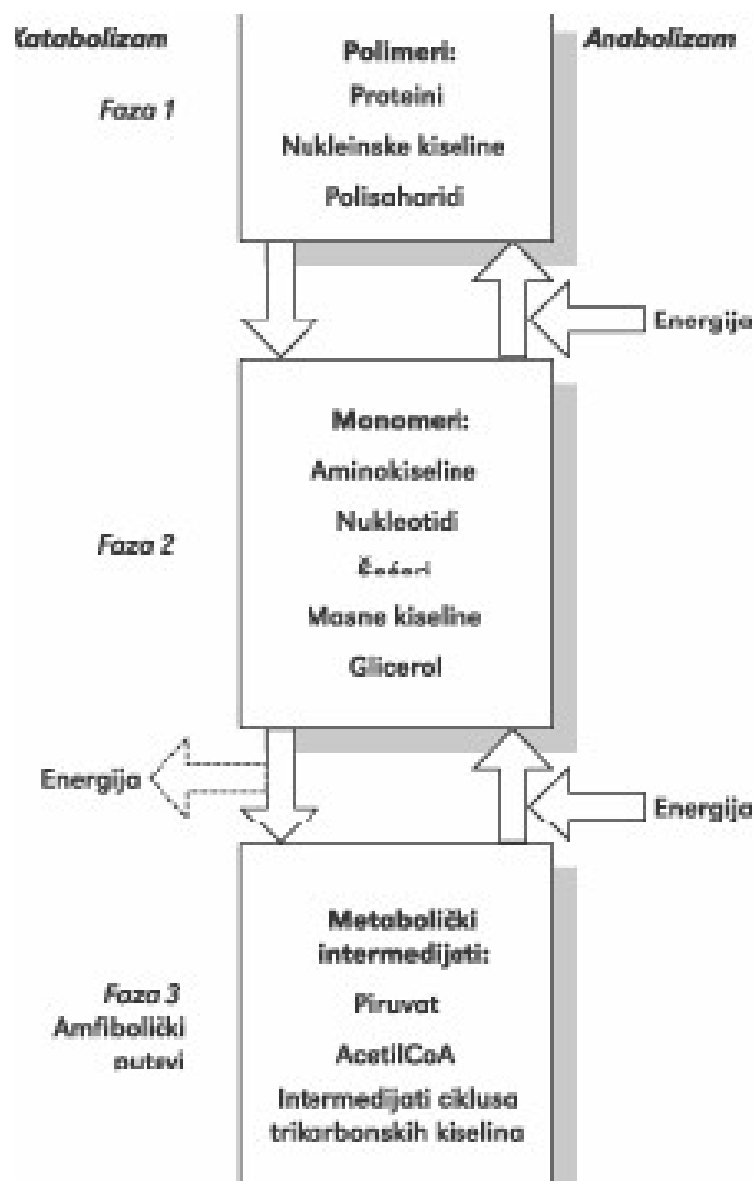


# KATABOLIZAM. ANABOLIZAM



# UNOS MATERIJA U ORGANIZAM

# 3 FAZE METABOLIČKIH PUTEVA



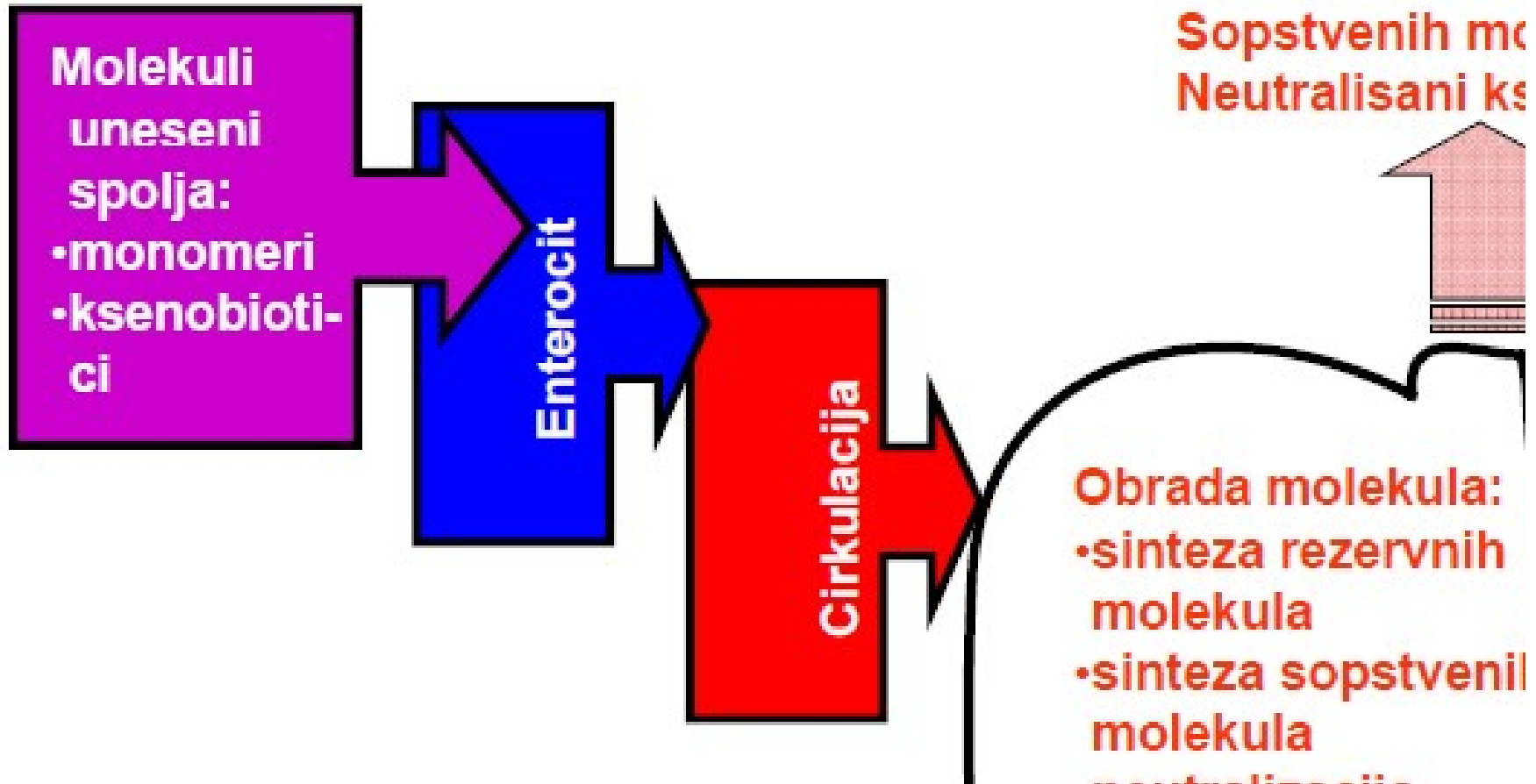
**FAZA 1** - razgradnja molekula unetih hranom i jednostavnije sastavne molekule

**FAZA 2** - dalja razgradnja do dvo- i trougljeničnih ostataka

**FAZA 3** - oksidacija do  $H_2O$  i  $CO_2$

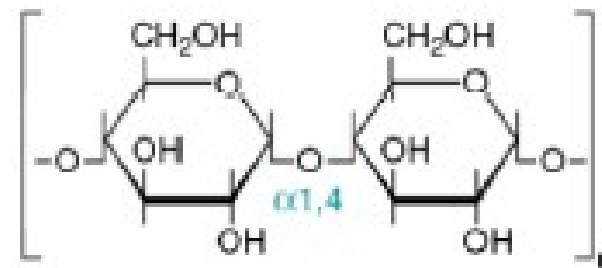


# Unos materija u organizam



# Unos materija u organizam - ugljeni h

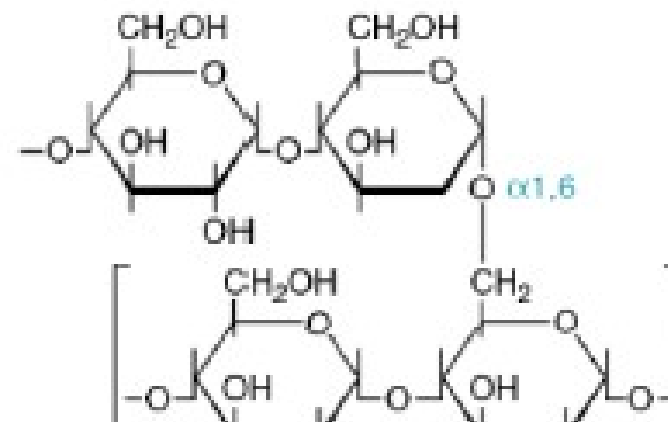
- Najzastupljenije hranljive materije u ishrani (skrob, saharoza, laktoza)
- Varenje ugljenih hidrata podrazumeva hidrolizu glikozidnih veza kojima su povezani molekuli monosaharida



Amiloza



Galak



Glukoza

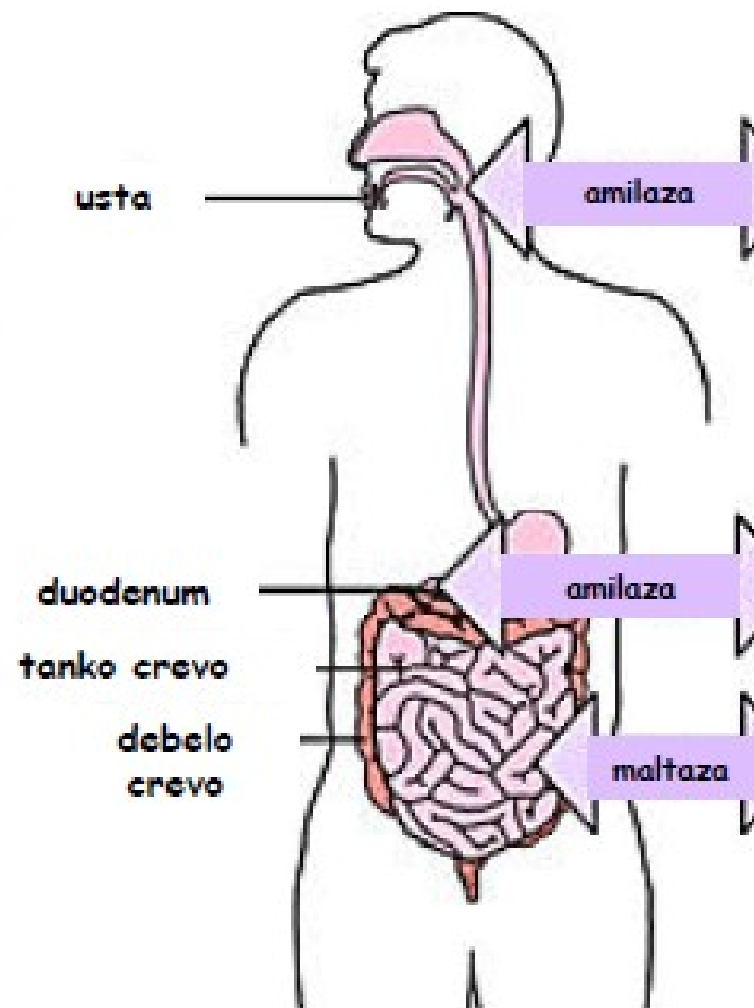
Varenje UH započinje u **usnoj duplji** (pljuvačna  **$\alpha$ -amilaza**)

Pod dejstvom **pankreasne amilaze** skrob se razlaže do **graničnih dekstrina, maltoze i maltotrioze**

Dalja razgradnja se odvija pod dejstvom **disaharidaza** vezanih za površinu membrane mikrovila ćelija tankog creva.

Monosaharidi dobijeni dejstvom ovih hidrolaza se prenose u ćelije epitela tankog creva  $\text{Na}^+$ -zavisnim aktivnom transportom i olakšanom difuzijom

Ne postoje enzimi za varenje

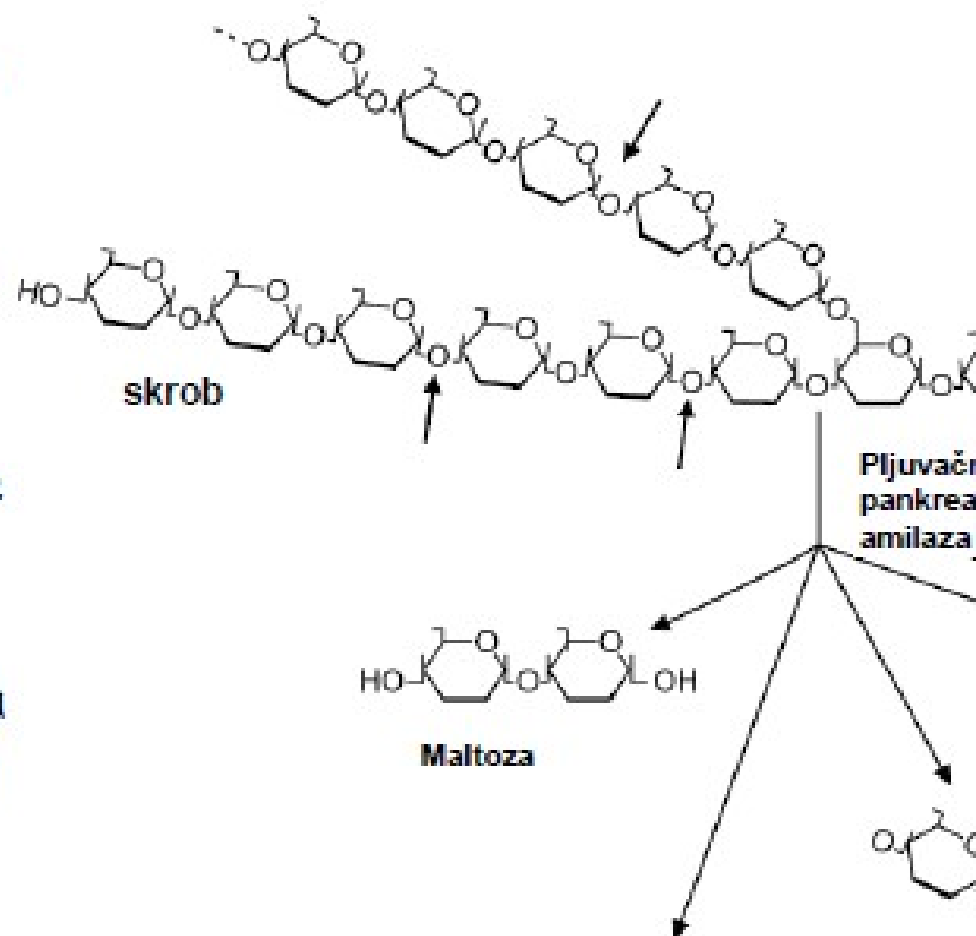


# Dejstvo amilaze

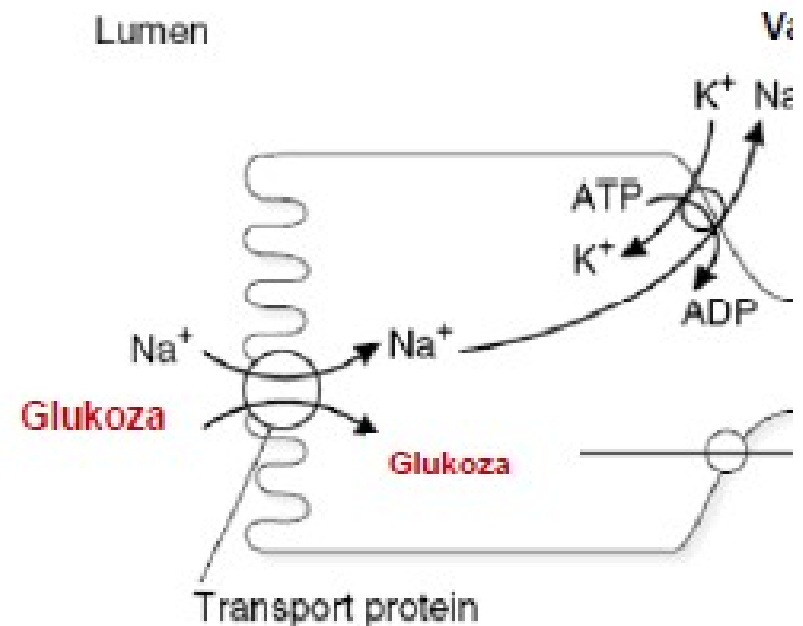
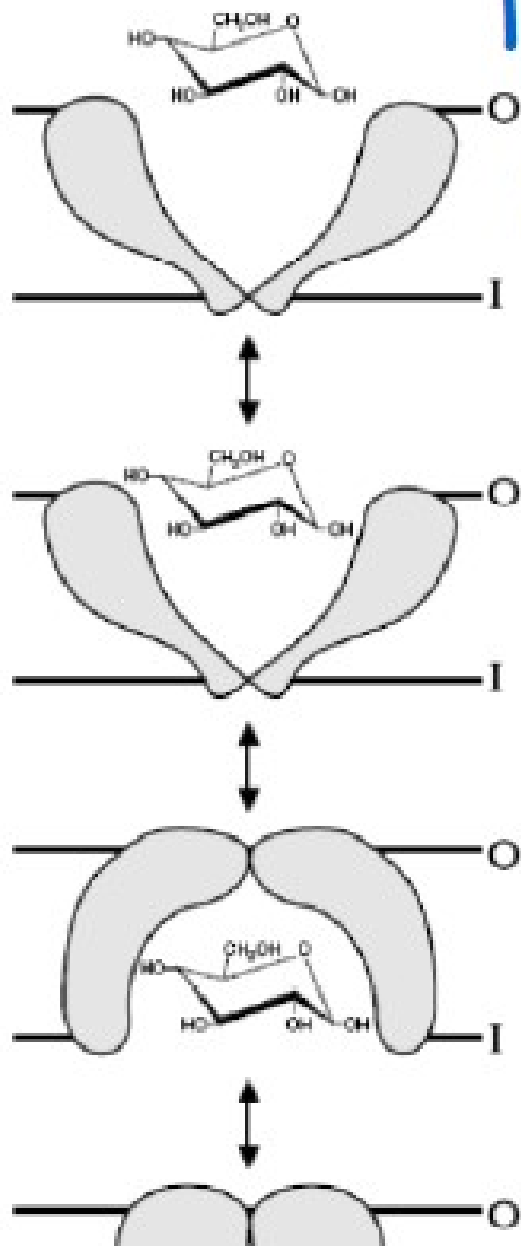
**$\alpha$ -amilaza** je endoglukozidaza (katališe hidrolizu unutrašnjih  **$\alpha$ -1,4** veza između glukoznih ostataka u lancu polisaharida, čime nastaju  **$\alpha$ -dekstrini**).

Amilazu iz pljuvačke inaktiviraju HCL u želucu.

Pankreasna amilaza nastavlja hidrolizu skroba i glikogena do oligosaharida (graničnih dekstrina), maltoze i maltotrioze. Amilaza ne

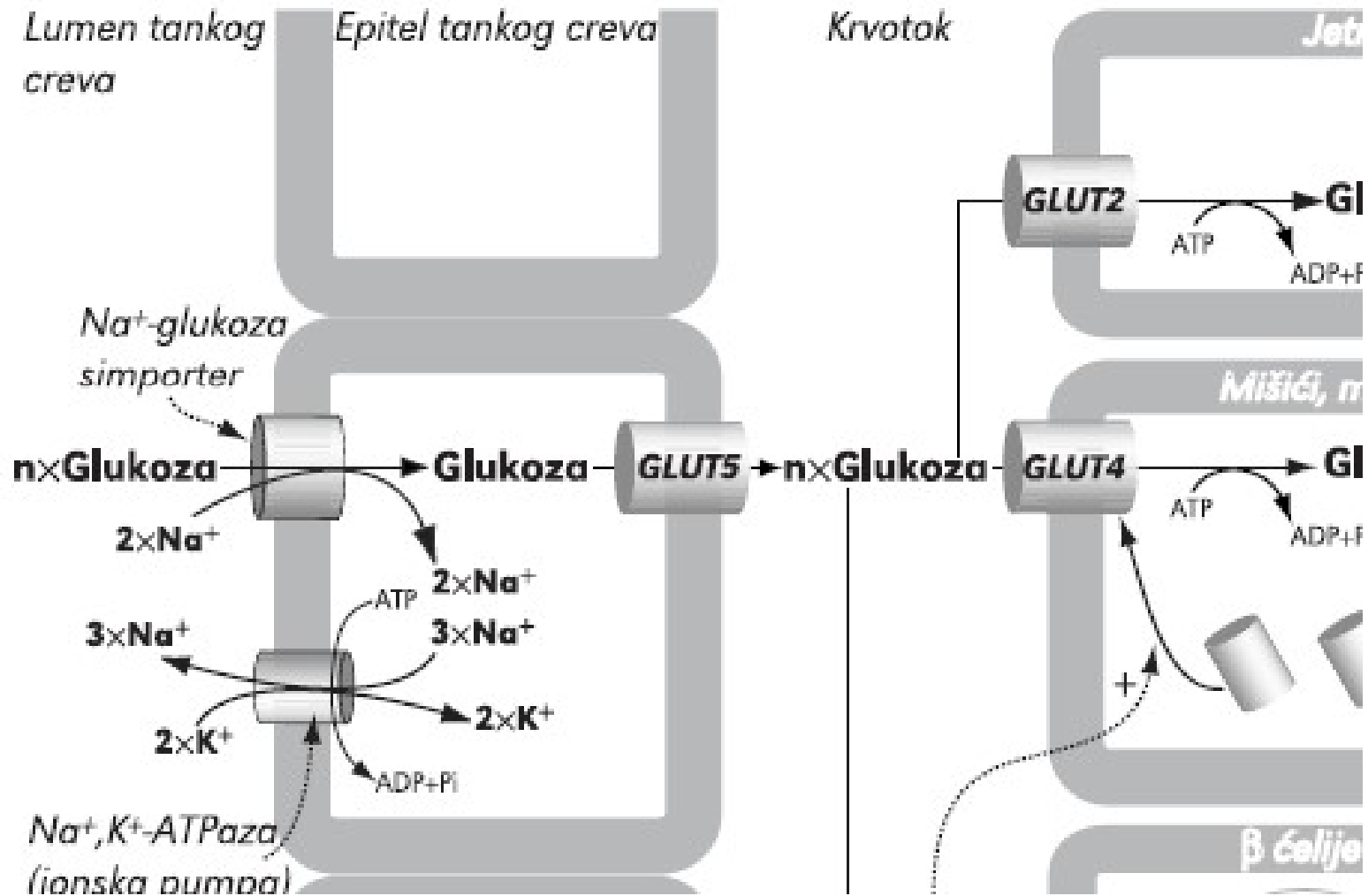


# Transport glukoze



Jon  $\text{Na}^+$  se vezuje za transportni p... luminalnoj membrani, čime obe... vezivanje glukoze. Nakon konfo... promene, sa proteina se u unuti... oslobađaju  $\text{Na}^+$  i glukoza i on se... originalnu konformaciju.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ... bazolateralnoj membrani obezbe... održavanje niske konc.  $\text{Na}^+$  u ćel...

# Transportni proteini za glukozu (GLU)



| <b>Transporter</b> | <b>Distribucija u tkivima</b>   | <b>Komentar</b>   |
|--------------------|---|---|
| <b>GLUT 1</b>      | Eritrociti<br>Krvno-moždana barijera (i barijere prema placenti, oku i testisu)           | Prisutan u ćelima eritrocita i barijerama, gdje imaju ulogu barijera<br>Visok afinitet                    |
| <b>GLUT 2</b>      | Jetra<br>Bubreg<br>$\beta$ -ćelije pankreasa<br>Serozna strana ćelija intestinalne mukoze | Veliki kapacitet<br>Visok afinitet<br>U pankreasu deluje kao seosni transporter glukoze                   |
| <b>GLUT 3</b>      | Mozak (neuroni)   | Visok afinitet  |
| <b>GLUT 4</b>      | Masno tkivo<br>Skeletni mišići<br>Srčani mišić  | Zavisni od insulina<br>Njegovom prisustvom njegova koncentracija se povećava seosno<br>na površini ćelija |

**ENERGIJA**



# Oksidativna fosforilac

- U eukariota u mitohondrijama
- Odigrava se redukcija  $O_2$  do  $H_2O$

# Oksidativna fosforilacija

Peter Mitchell (1961)

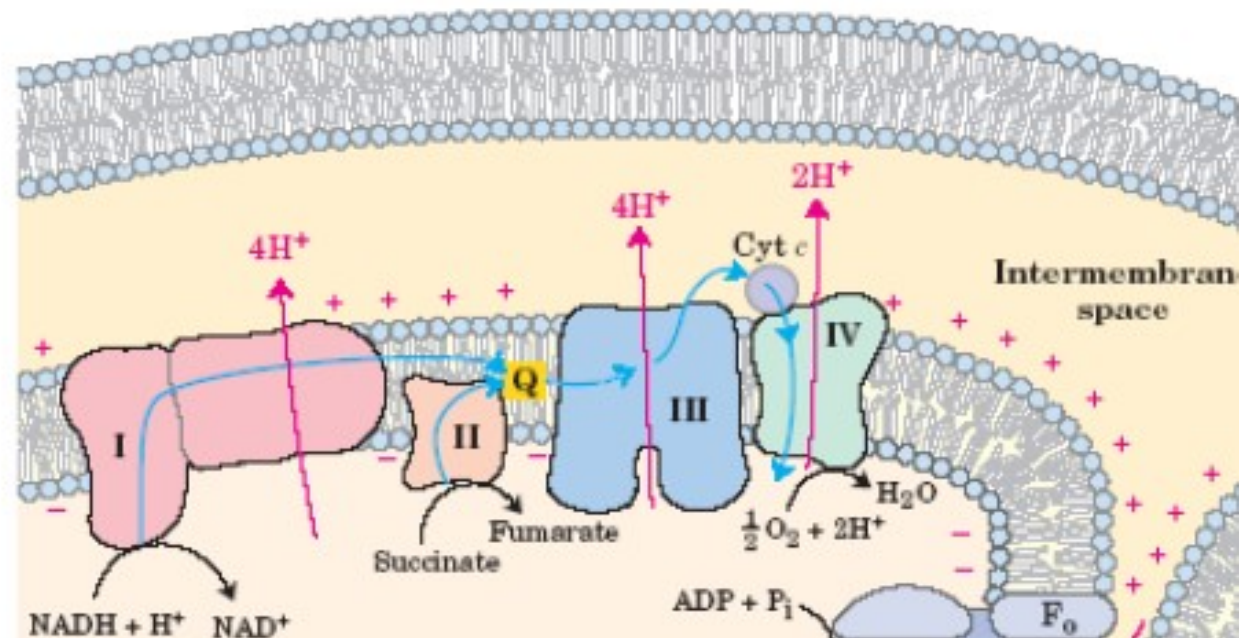
- hemiosmotska teorija -

Transmembranska razlika u koncentraciji  
protona rezervoar za dobijanje energije

Dobijanje ATP-a u procesu oksidativne fosforilacije podi  
učesće:

- davaoca elektrona (NADH ili  $\text{FADH}_2$ ),
- primaoca elektrona ( $\text{O}_2$ ), kao i
- unutrašnju membranu mitohondrija koja je nepropusna
- sve komponente lanca prenosilaca elektrona i
- ATP sintazu.

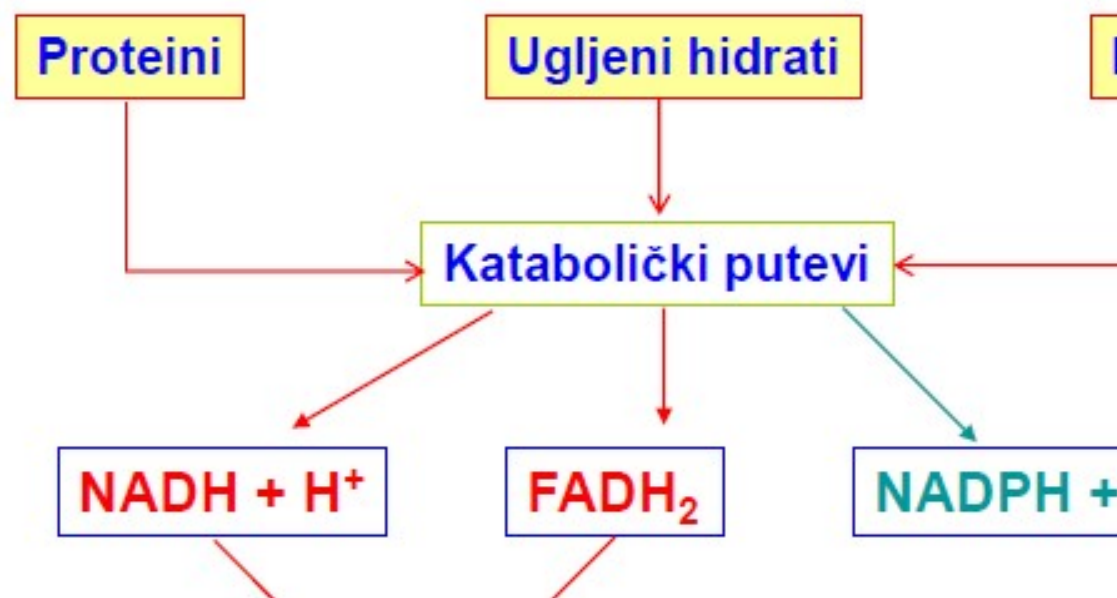
Oksidativna fosforilacija je regulisana stepenom iskorišć



# OKSIDATIVNA FOSFORILACIJA

Reakcije transfera elektrona u mitohondri,

**Dehidrogenaze** sakupljaju elektrone iz kataboličkih prenose do univerzalnih akceptora elektrona NAD<sup>+</sup>, FMN ili FAD.



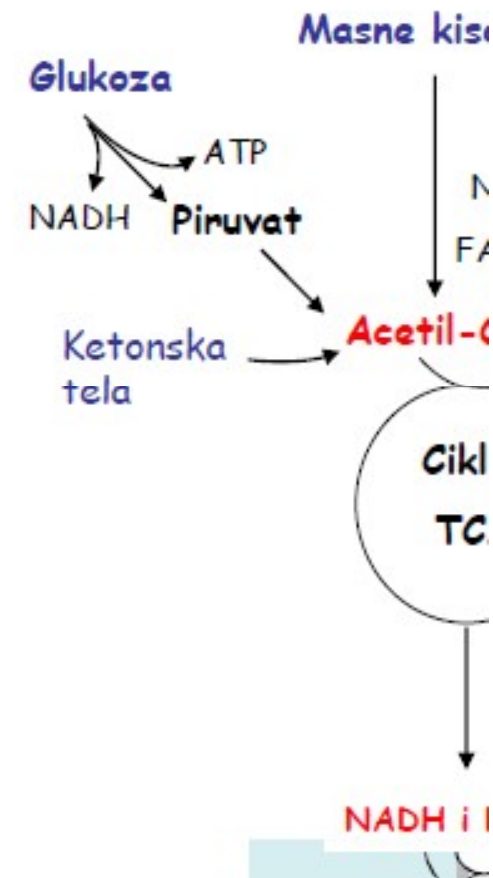


# Redukcioni ekvivalenti ulc respiratorni lanac na dva r

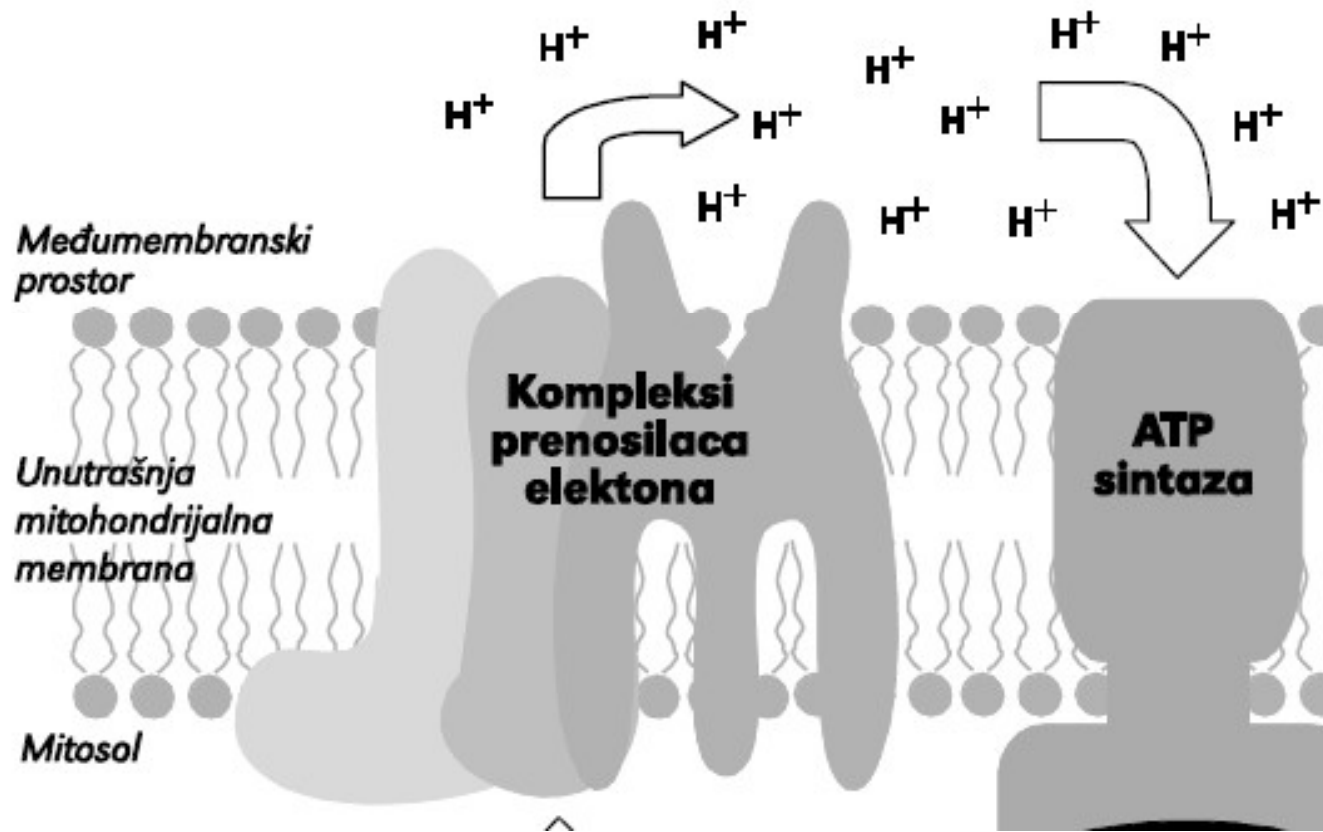
Redukcioni ekvivalenti za oksidativnu fosforilaciju potiču najvećim delom iz **ugljenih hidrata i lipida**, (manjim delom iz aminokiselina).

**Centralno mesto prenosa redukcionih ekvivalenata na dehidrogenaze** - njihove koenzime - je **Krebsov ciklus** trikarboksilnih kiselina.

**Acetil-CoA**, proizvod metabolizma glukoze, masnih kiselina i nekih AK, jedinstveni je proizvod razgradnje hranljivih materija i iz njega se u osnovi izdvajaju

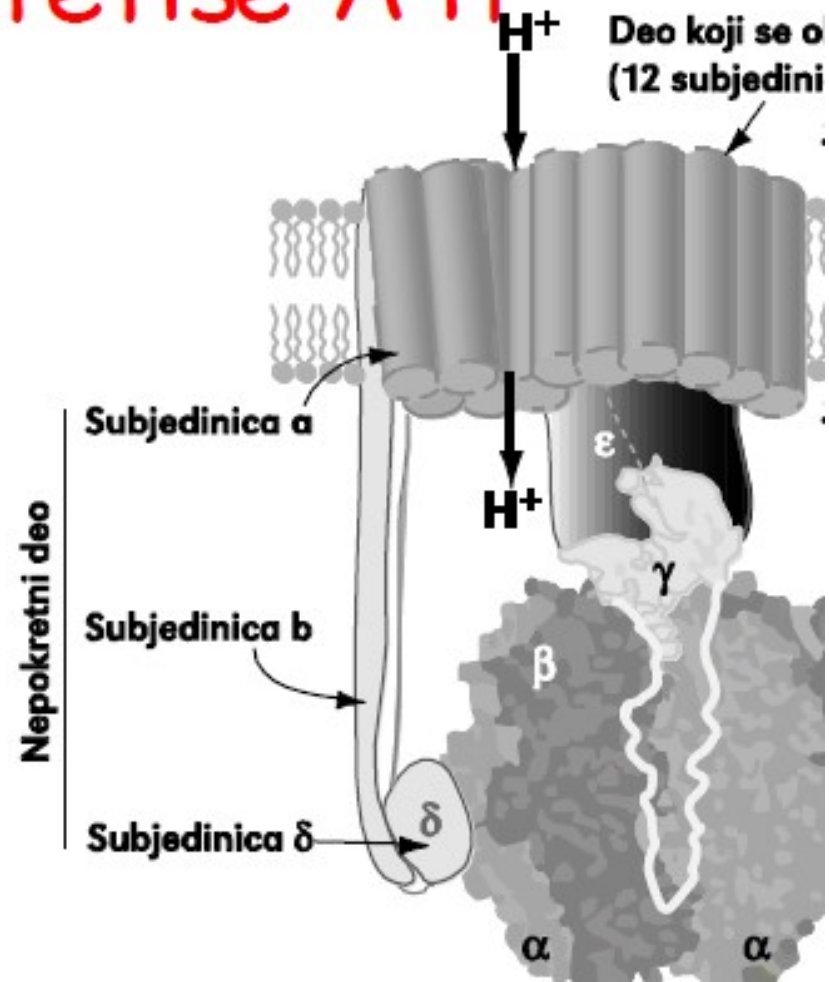


# Translokaciju protona vrše kom respiratornog lanca, a sintezu AT sintaza

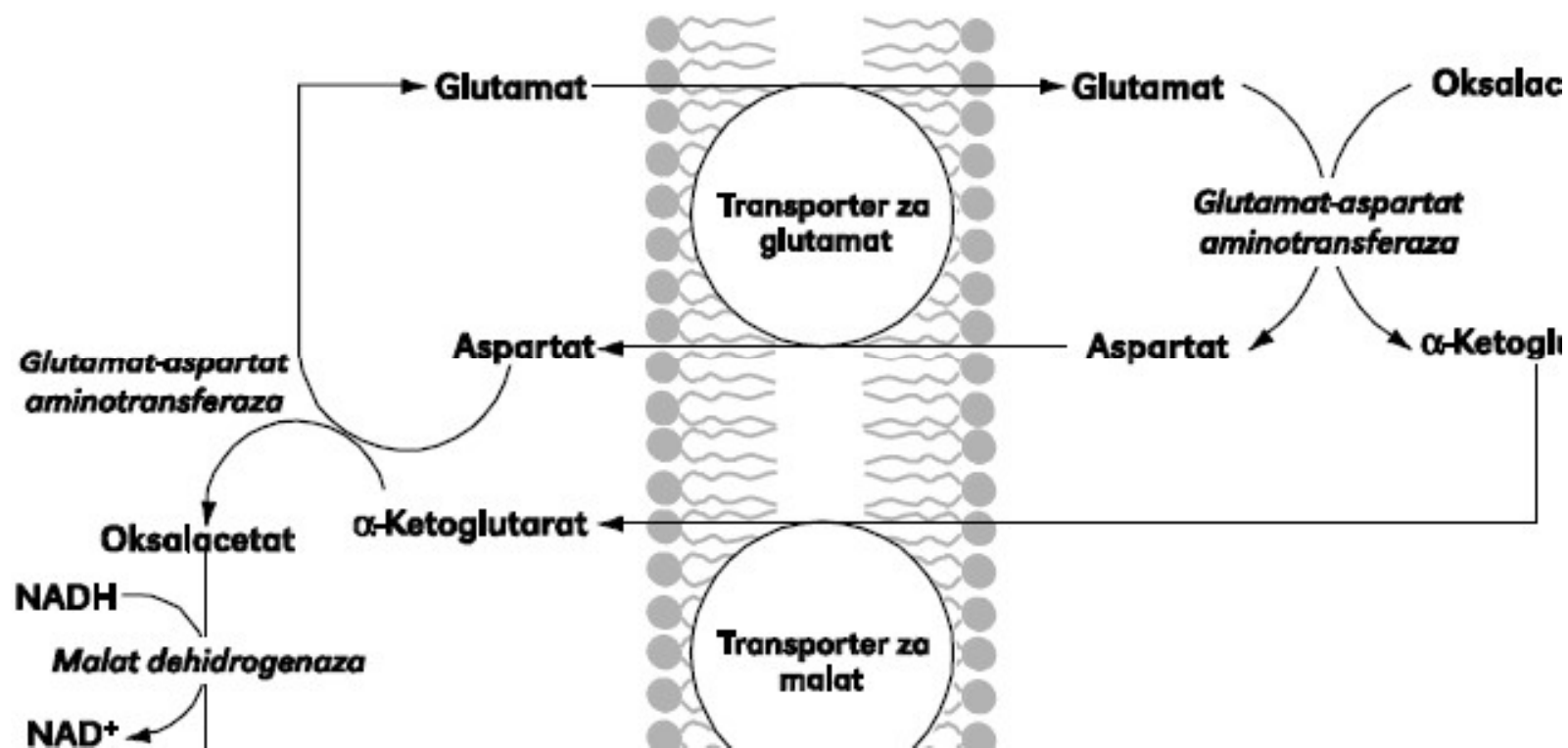


# $F_0F_1$ ATP sintaza je enzim koji sintetiše ATP

$F_0F_1$  kompleks, ATP sintaza, sačinjena je od pet vrsta proteina ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$  i  $\epsilon$ ), koji čine čvor i peteljku; čvor i peteljka zajedno čine  $F_1$ , čiji je sastav  $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$ . Uz to se nalazi osnova,  $F_0$ , ugrađena u unutrašnju

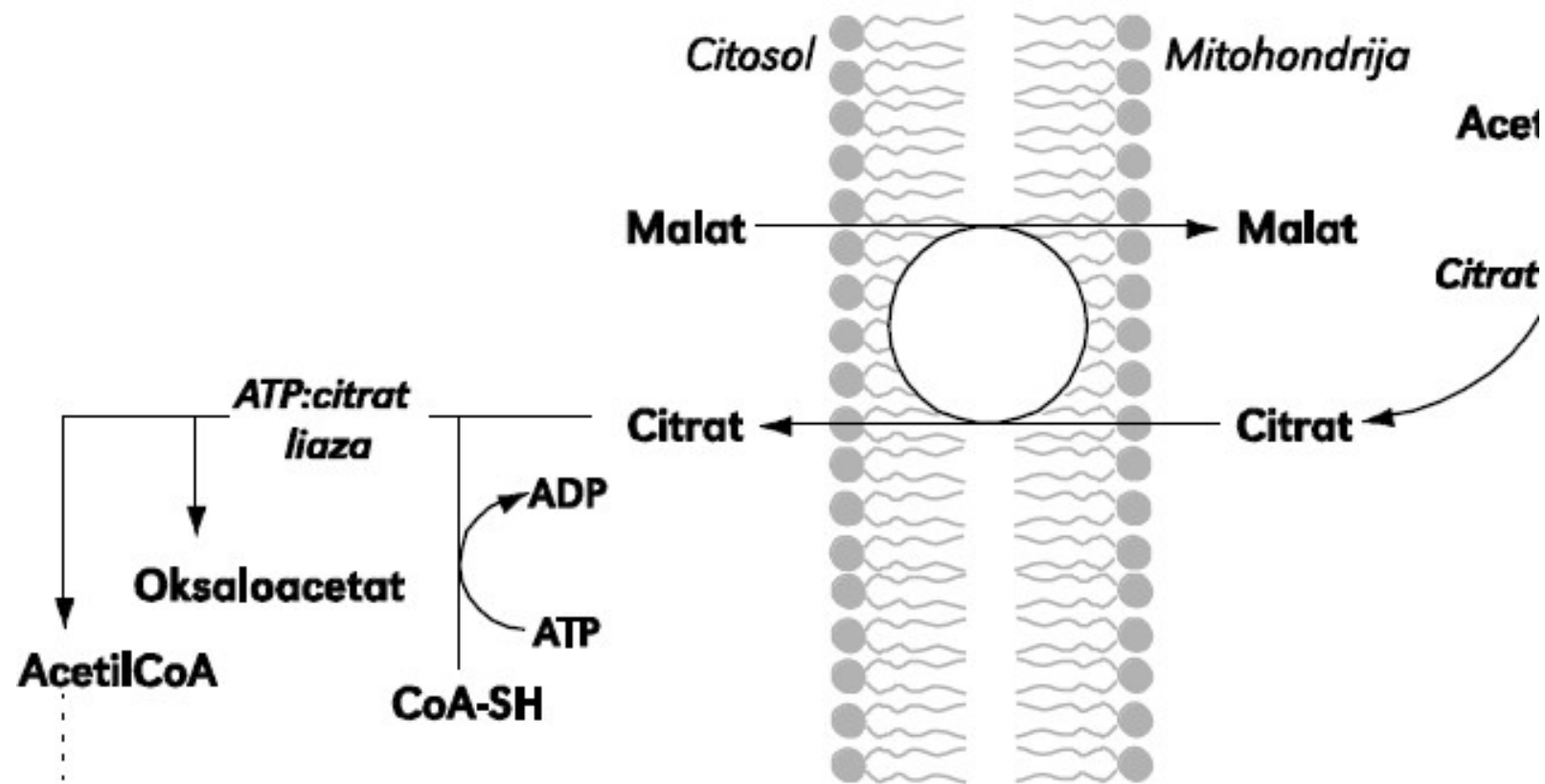


# Malat-aspartat sistem povrat transporta

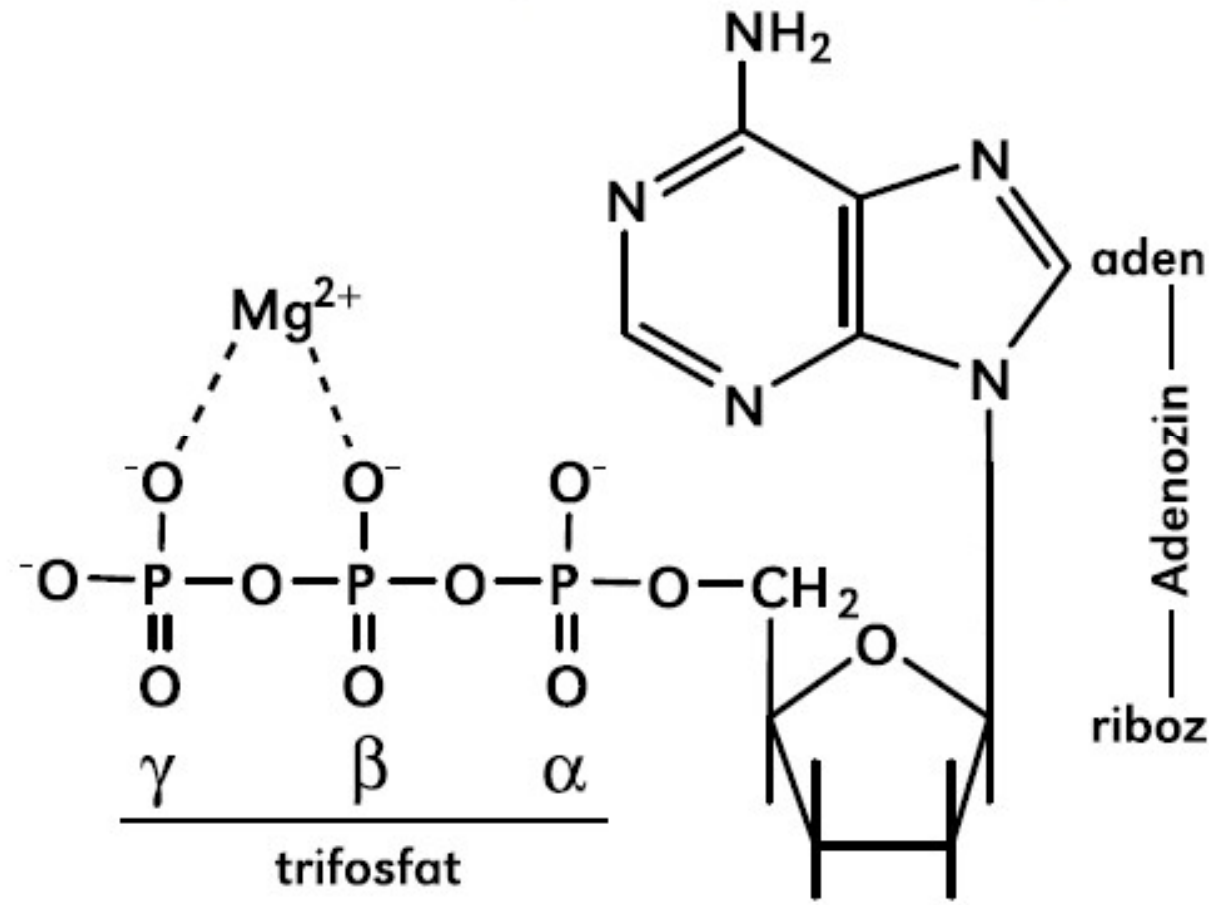




# Citratni sistem

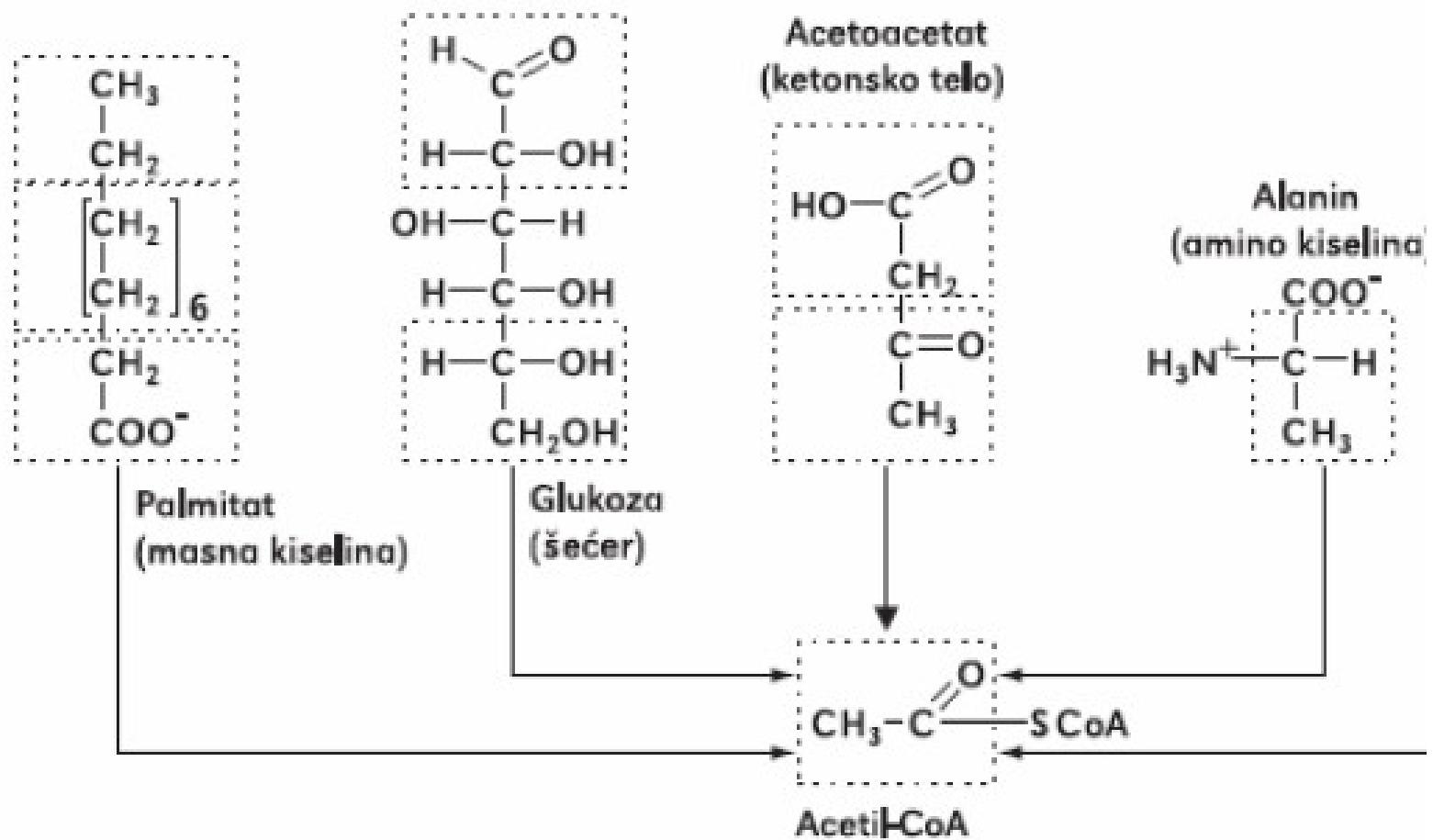


# ATP u kompleksu sa $Mg^{2+}$

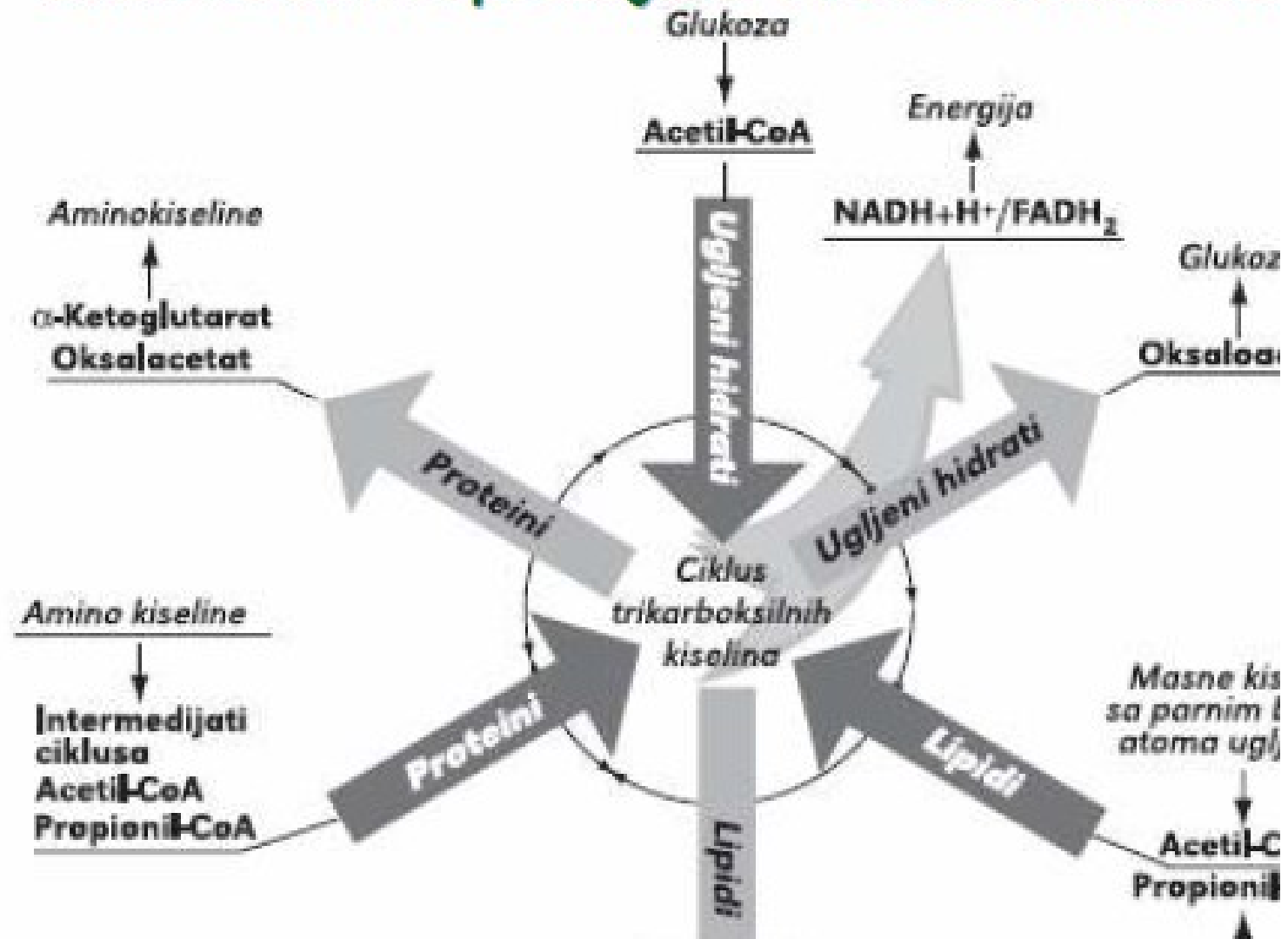


# KREBSOV CIKLUS

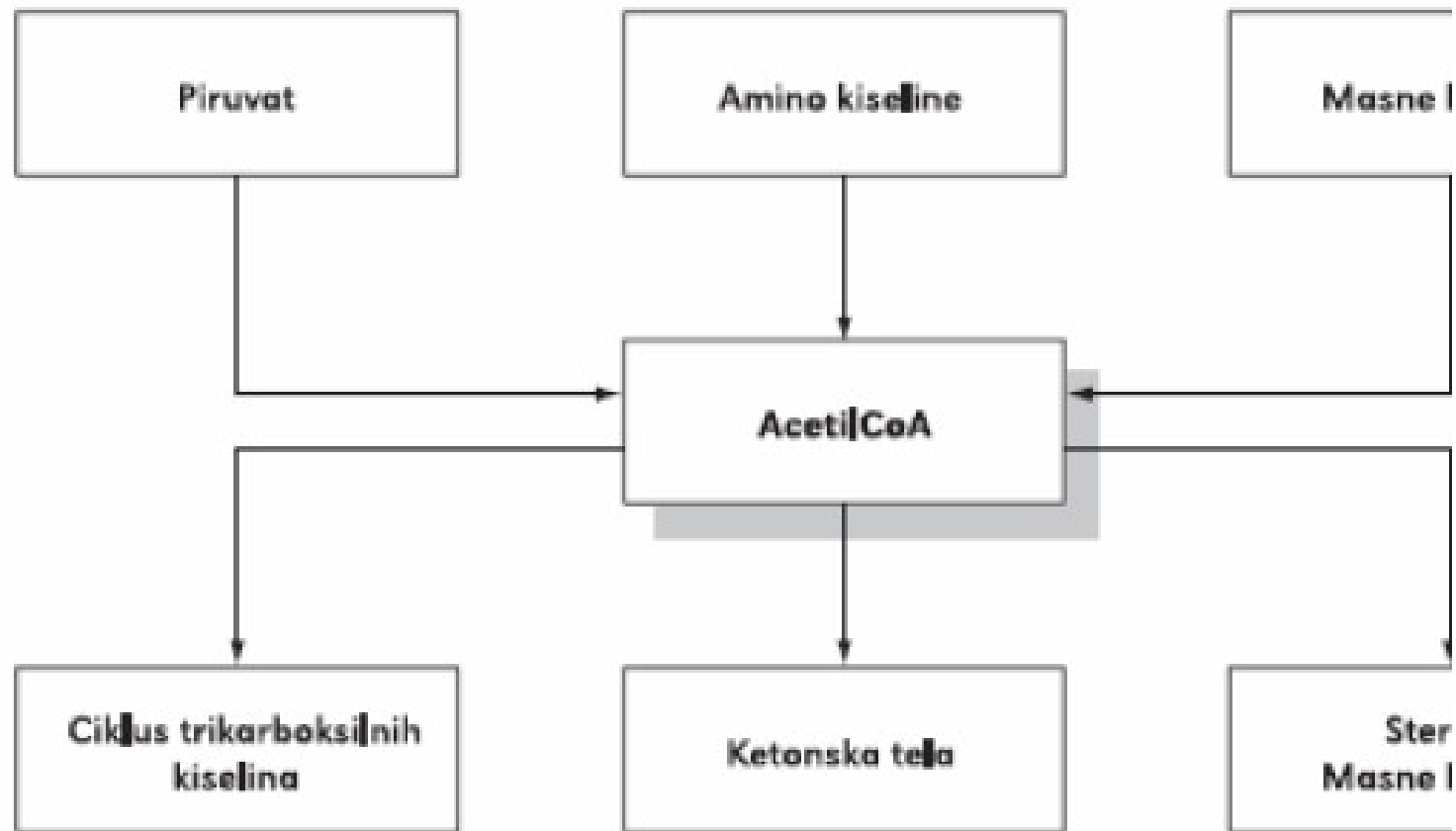
# Izvori acetil-CoA



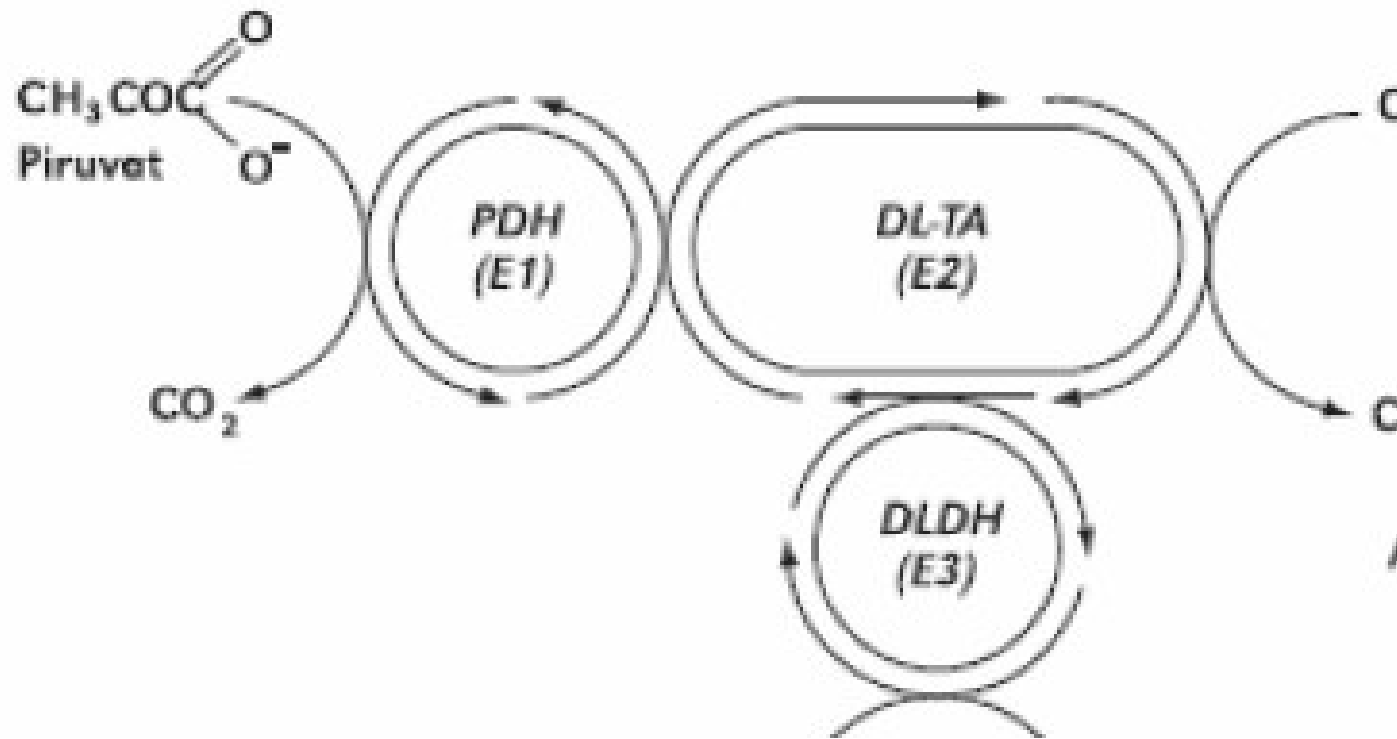
# Centralno mesto u metabolizmu- katabolizam : anabilizam otpočinje u Krebsovom ciklu

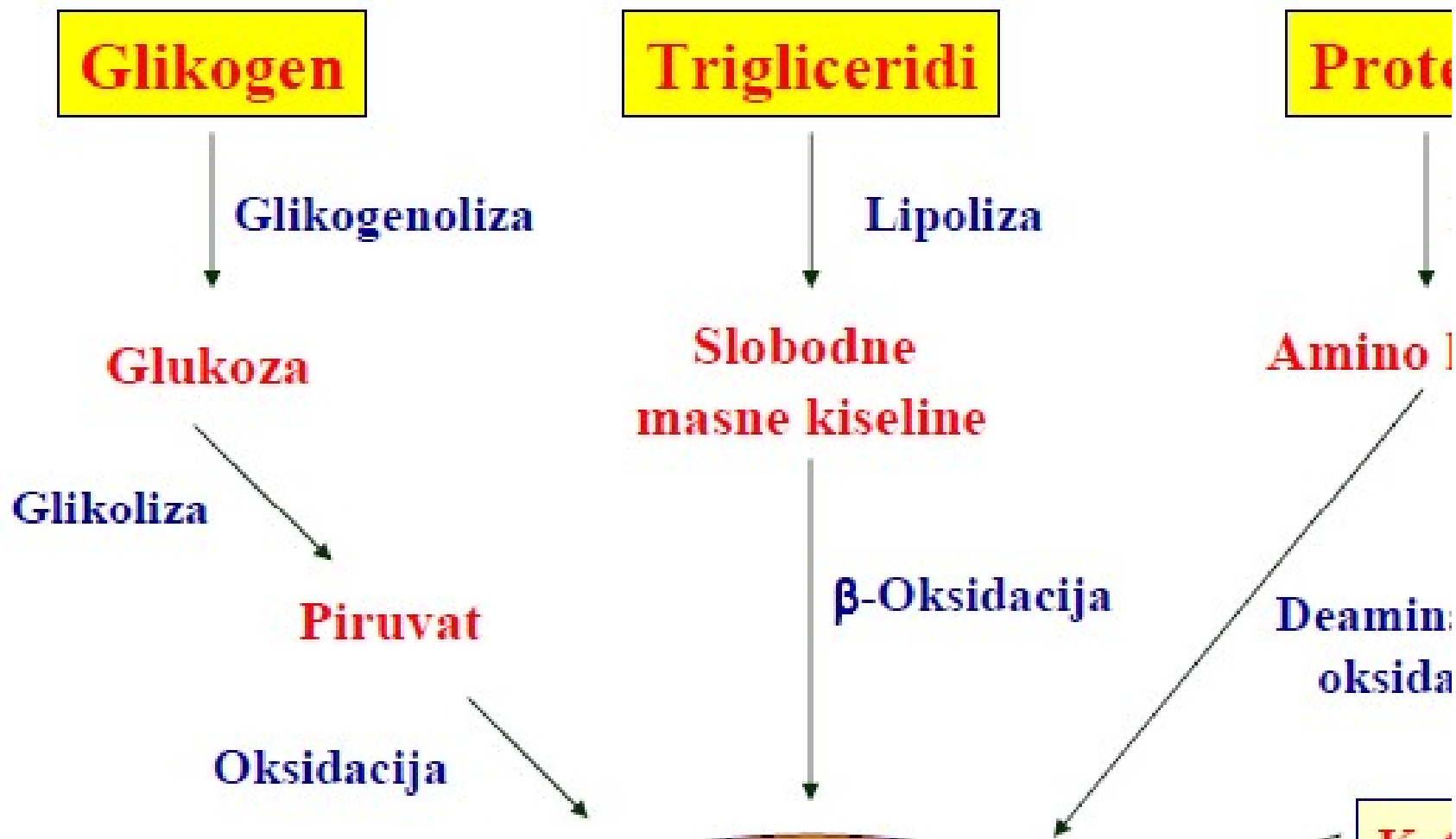


## Metaboličko poreklo i sudbine acetil.

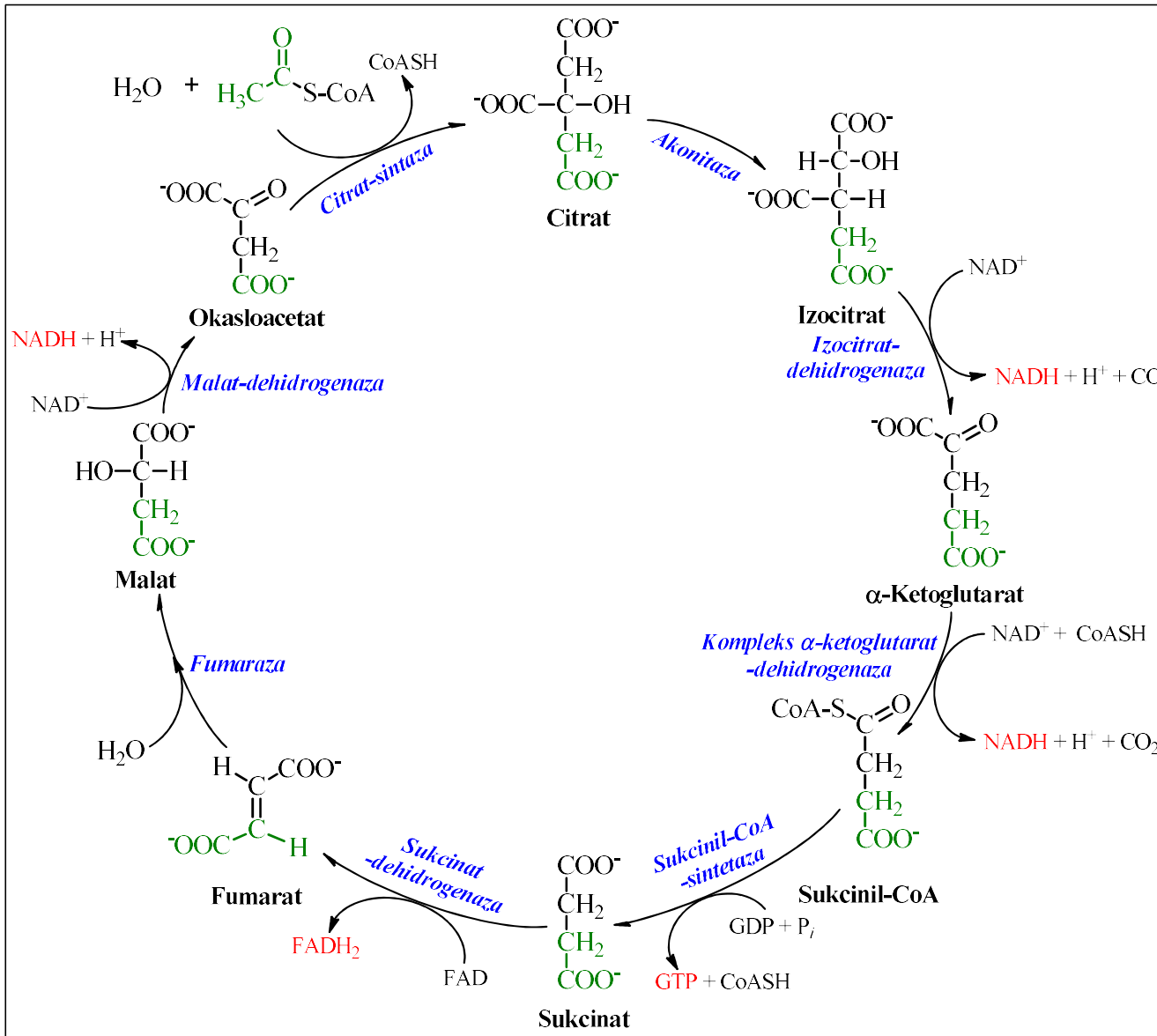


# PDH









# METABOLIZAM UGLJENIH HIDRATA

# Metabolički putevi u koje uključena glukoza

Najznačajniji metabolički putevi  
glukoze (u odnosu na količinu  
glukoze koja u njih ulazi) u  
većini ćelija su:

## Glikoliza

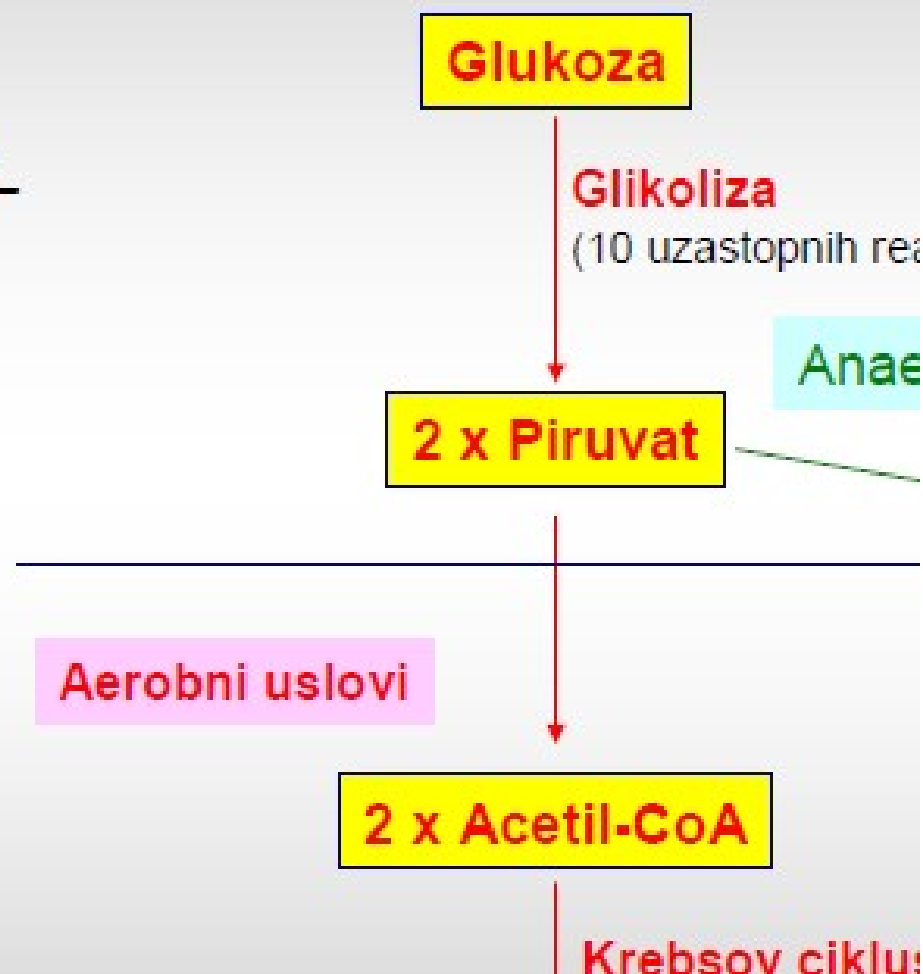
- Sinteza glikogena
- Pentozofosfatni put

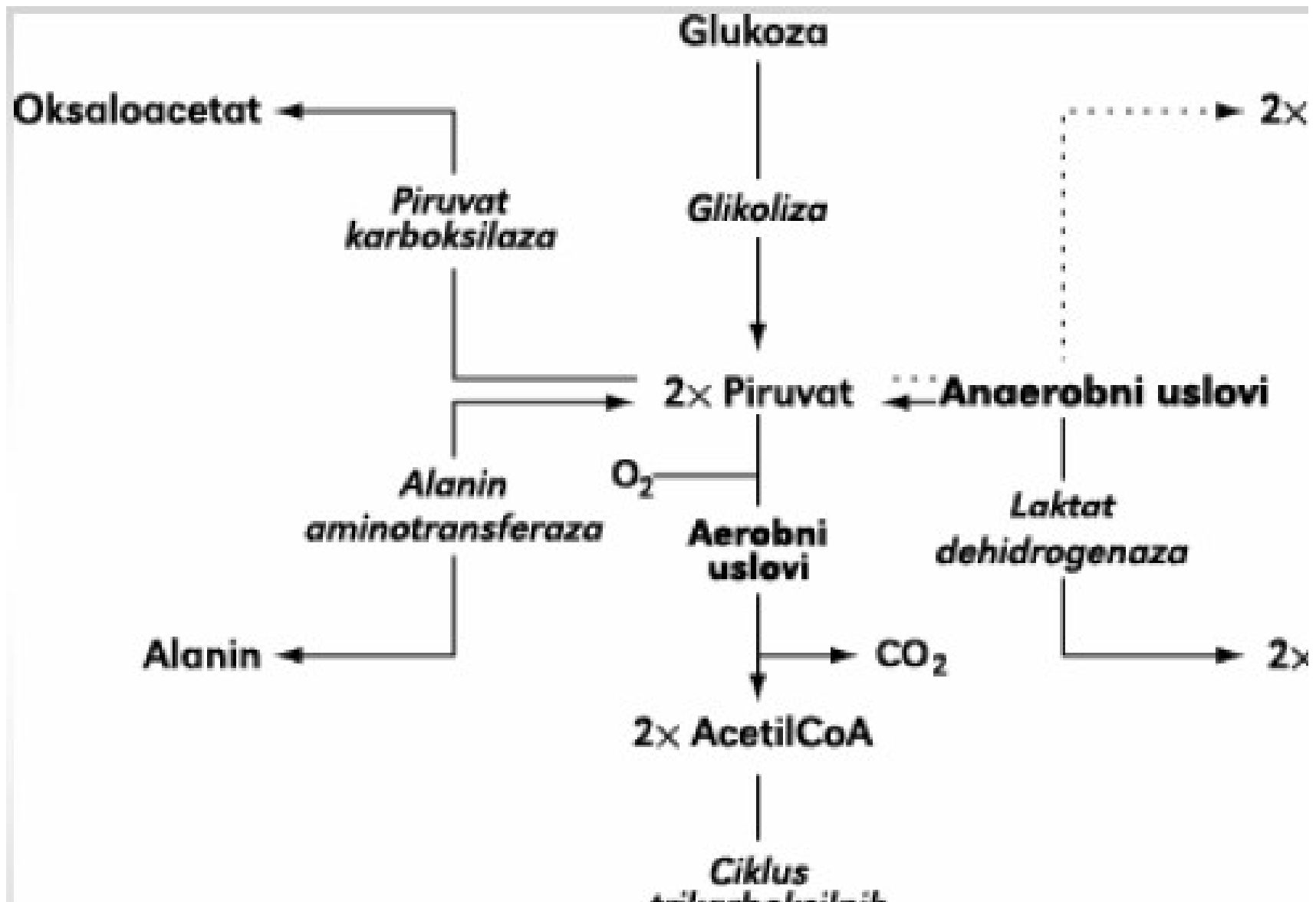
Drugi putevi uključuju sintezu  
glukuronske kiseline,



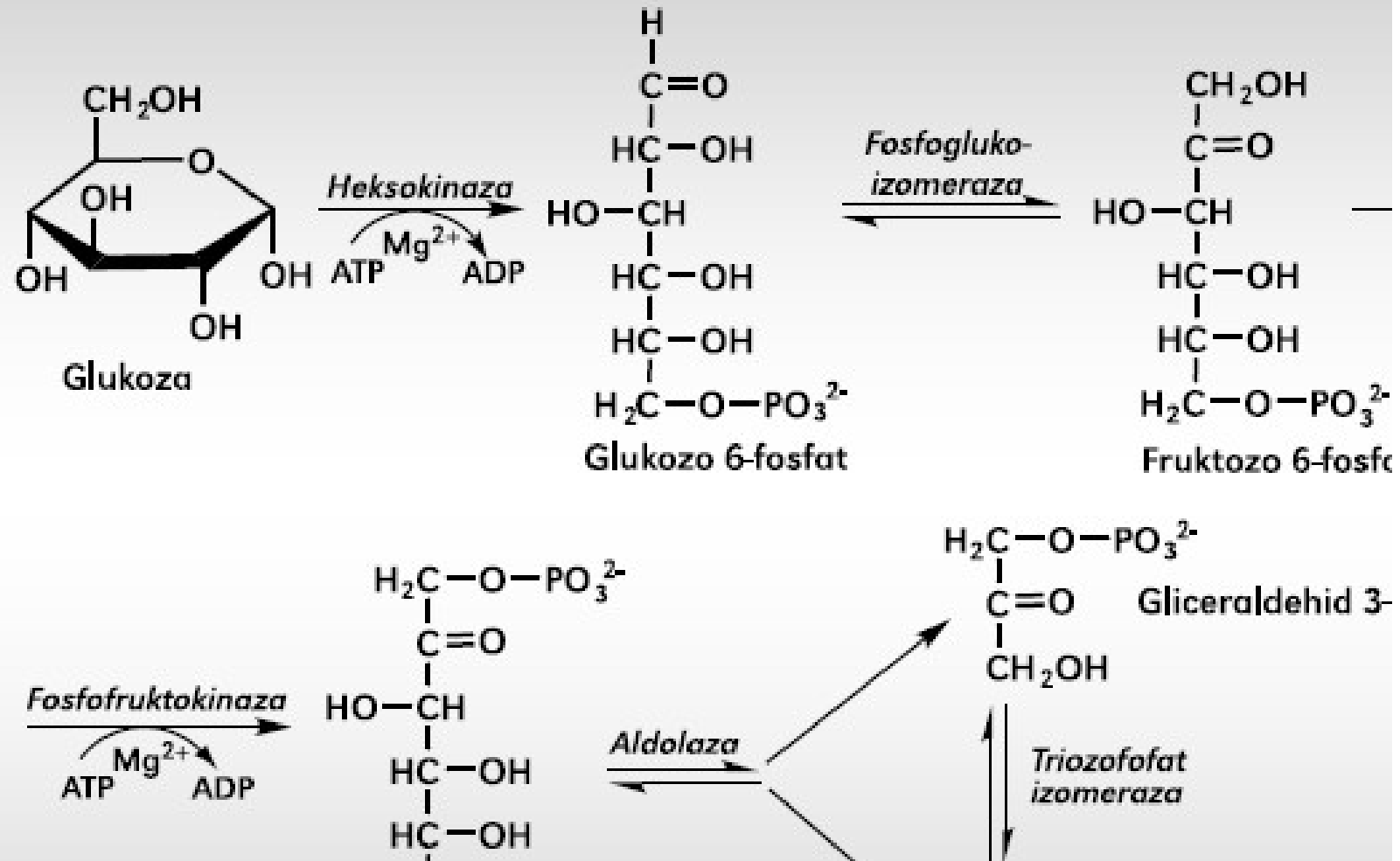
## Glikoliza

- Jedan od glavnih puteva za sintezu ATP-a u ćelijama
- Prisutna je u svim ćelijama
- Odvija se u citosolu
- Može se odvijati i u aerobnim i u anaerobnim uslovima

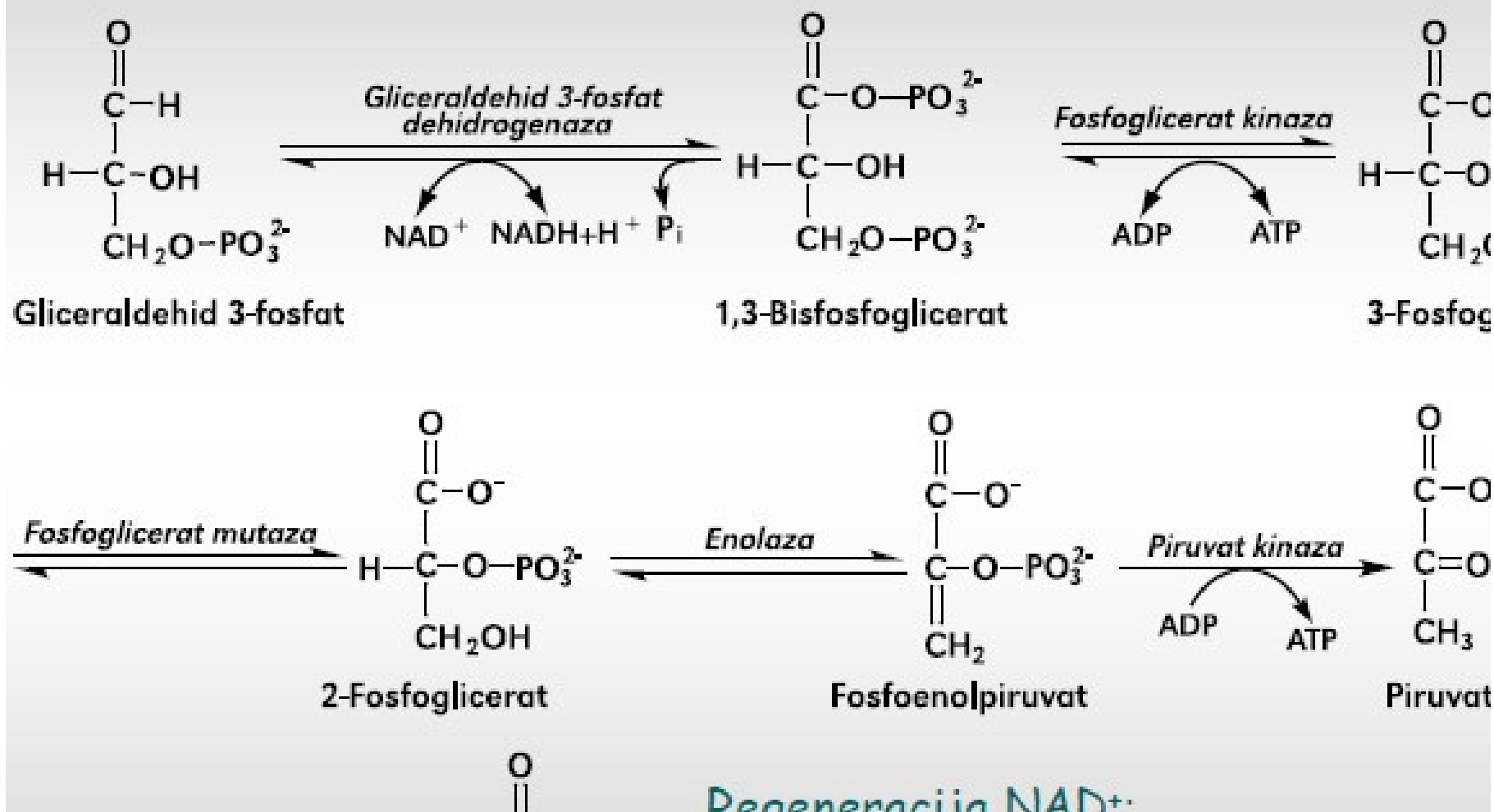




# Pripremna faza - svođenje na gliceraldehid

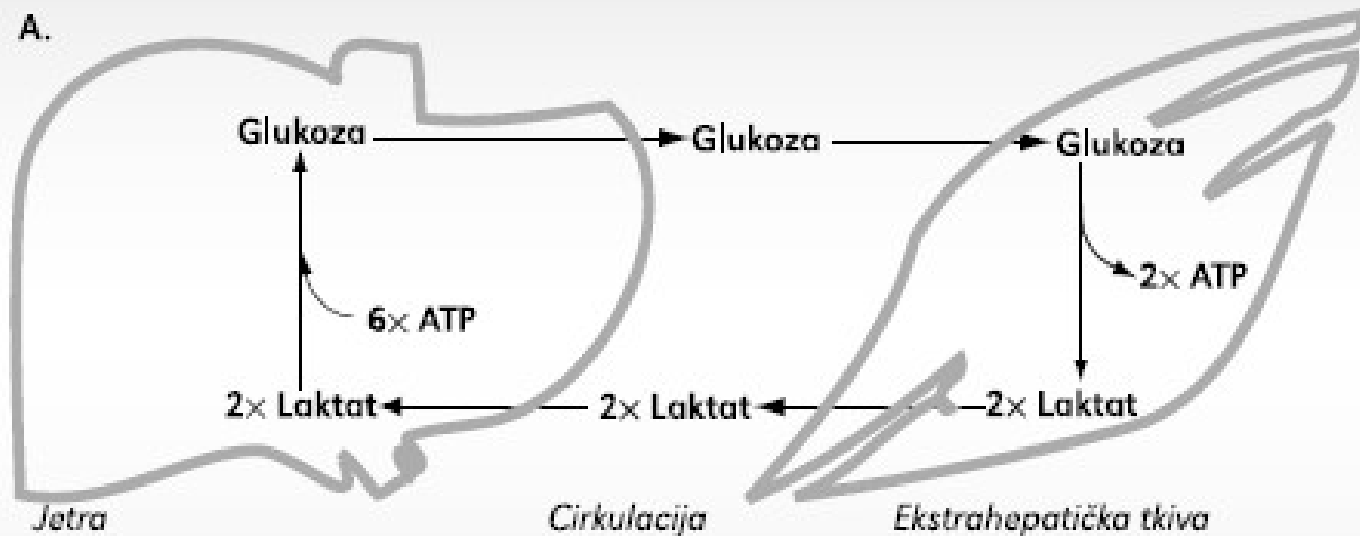


# Faza dobijanja energije - oksidativna fosforilacija na nivou supstrata



# Sudbina laktata

Laktat oslobođen u glikolizi prihvataju ćelije drugih tkiva (srčani i skeletni mišić) gde se oksiduje ponovo u piruvat. Piruvat je prekursor u glukoneogenezi.



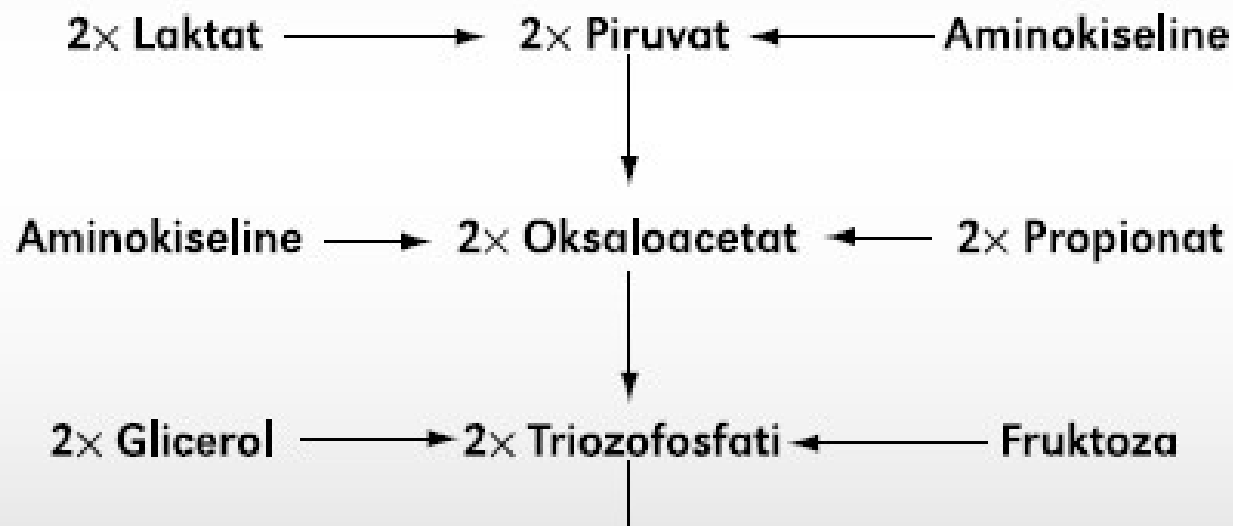
U ostalim tkivima laktat se oksiduje u piruvat, koji se dalje oksiduje u TCA. Iako je laktat dehidrogenazna reakcija termodinamički povoljnija od nastajanja laktata, ukoliko se NADH brzo oksiduje u procesu oksidacije



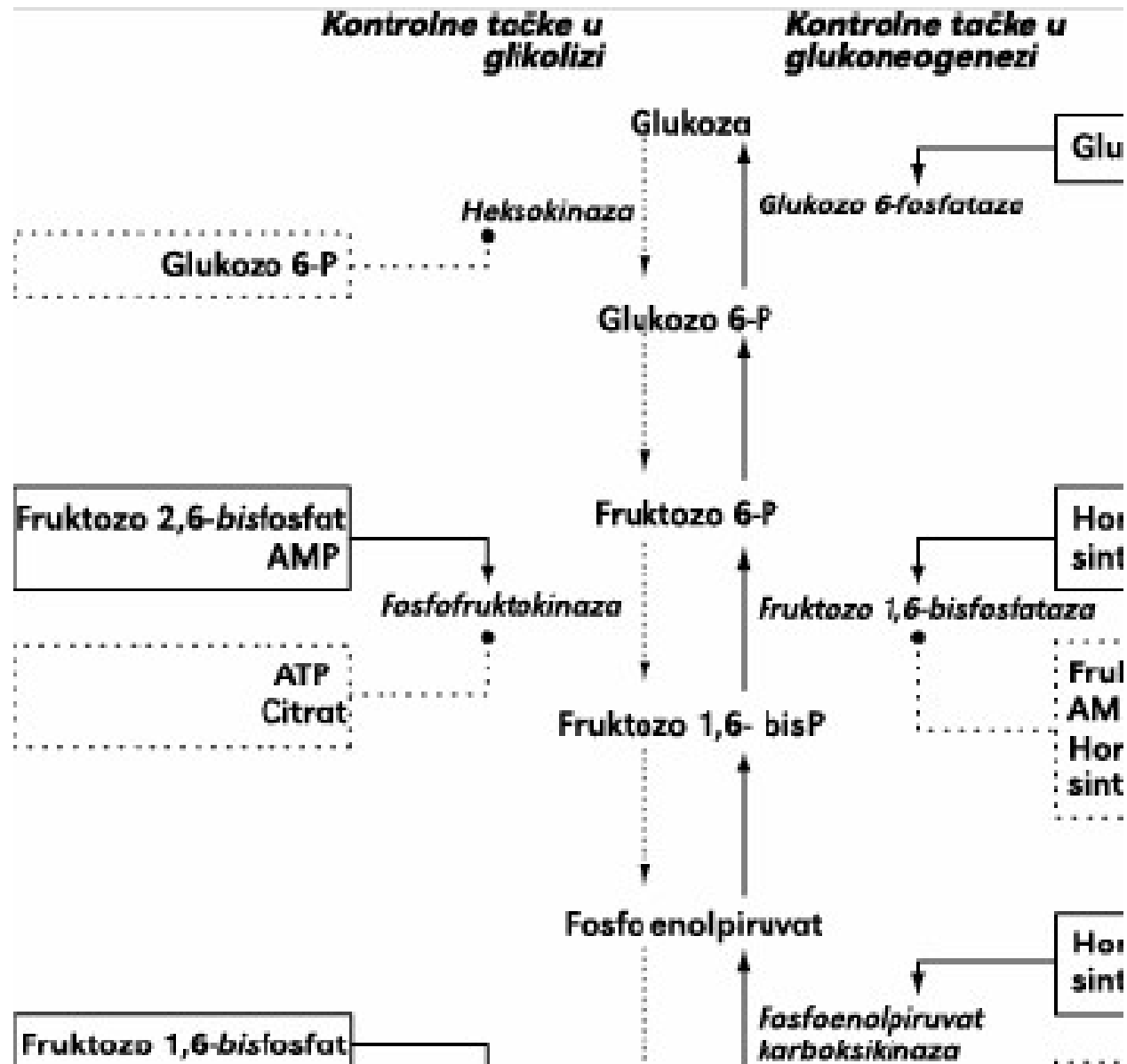
# Glukoneogeneza

*U periodu između obroka, dolazi do sinteze glukoze iz neugljenohidričnih prekursora da bi se održao nivo glukoze u krvi. Ovaj proces je označen kao **glukoneogeneza**.*

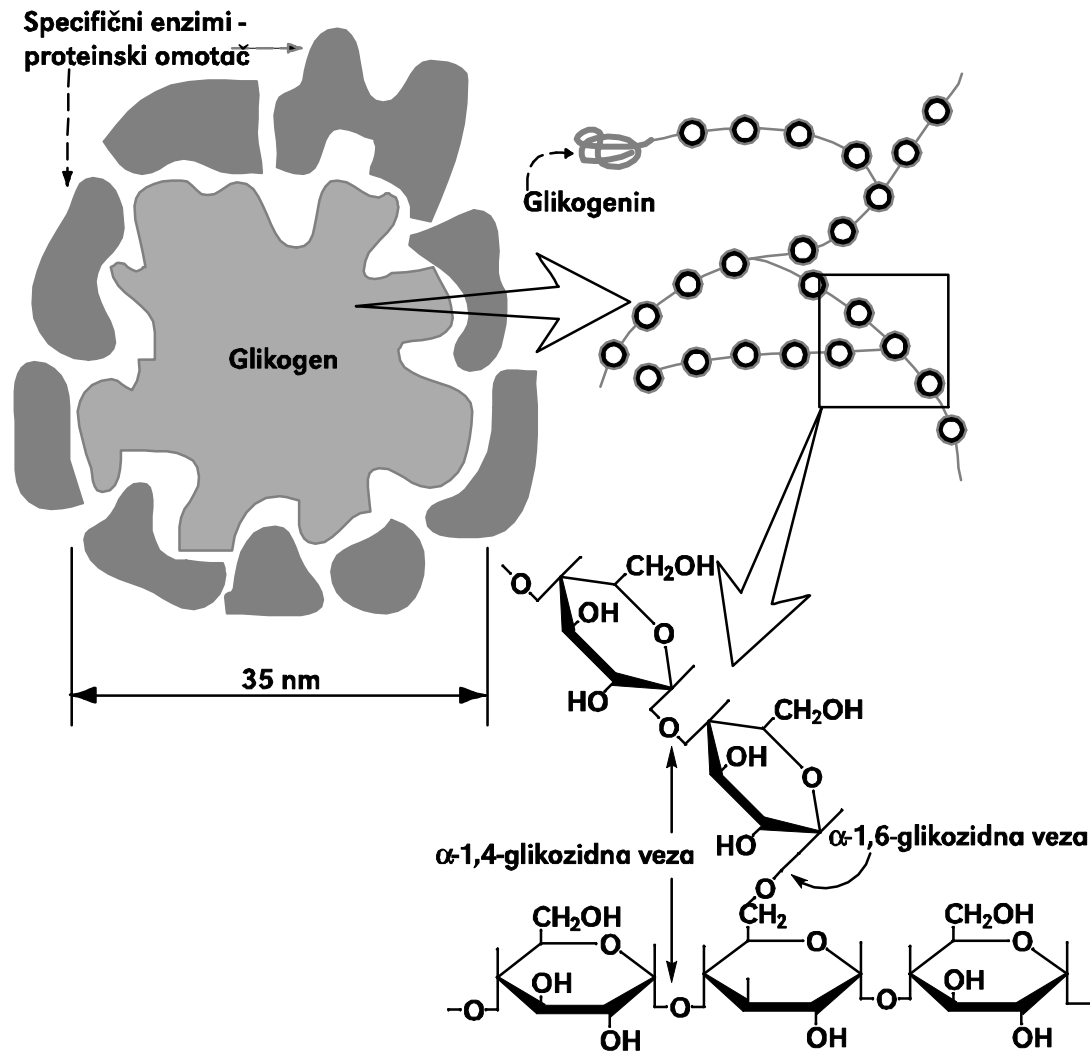
*Glukoneogeneza, koja se odvija prevashodno u jetri, je metabolički proces sinteze glukoze iz supstanci koje nisu ugljenih hidrati.*



*Kod ljudi, ne mogu svi prekursori glukoneogeneze. Na primjer, **glicerol, propionat, i aminokiseline, poput alanina,** ne mogu biti pretvoreni u glukozu.*



# Struktura glikogena

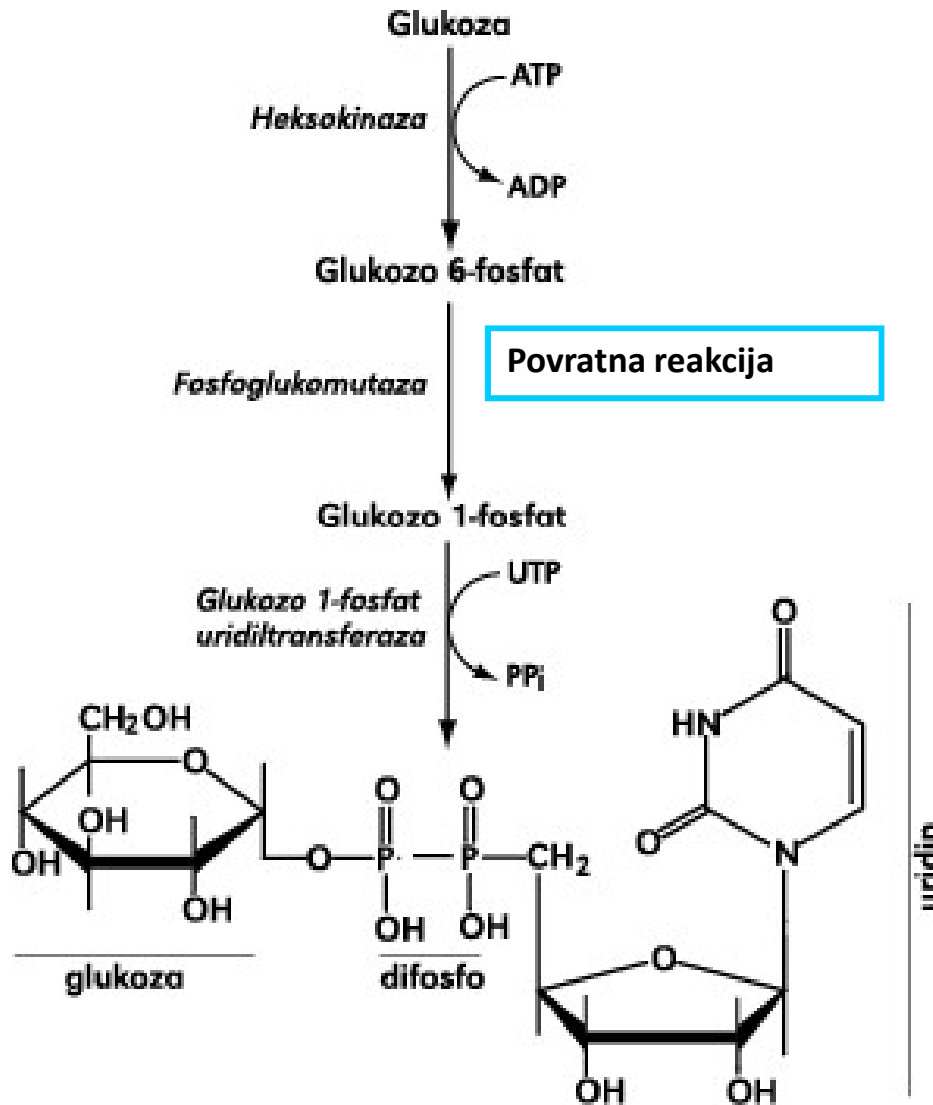


Glikogen se sastoji od glukoznih jedinica međusobno povezanih 1,4 i 1,6 glikozidnom vezama.

Razgranata struktura omogućava veoma brzu razgradnju i sintezu pošto enzimi mogu delovati istovremeno na više lanaca sa puno neredukujućih krajeva.

U tkivima, glikogen je prisutan u obliku čestica koje sačinjava polimer veoma velike molekulske mase ( $10^7$ - $10^8$ ). Enzimi odgovorni za procese sinteze i razgradnje, kao i neki od regulatornih enzima, nalaze se na površini čestica glikogena

# Sinteza UDP-glukoze



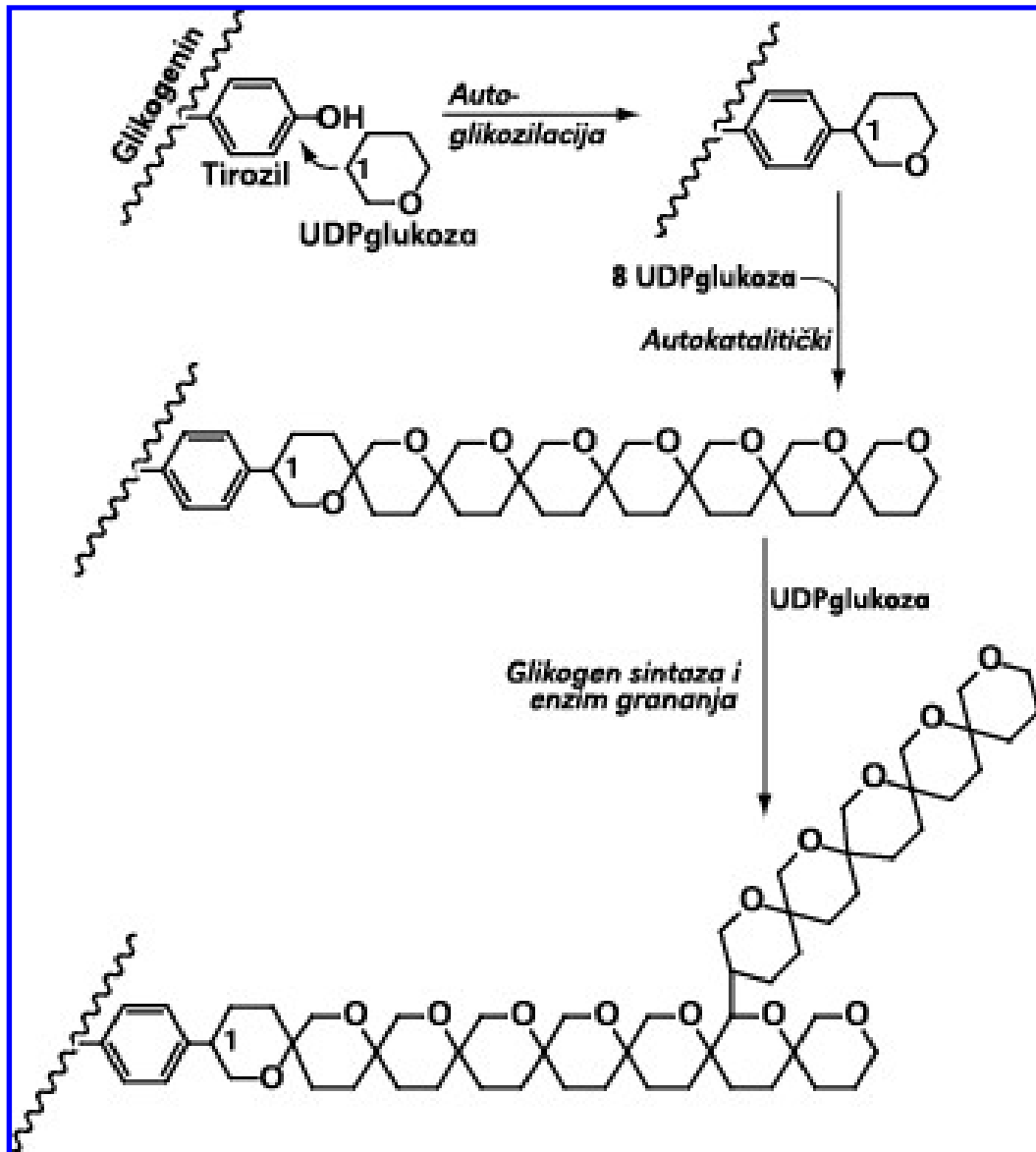
Sinteza glikogena je proces koji zahteva energiju.

Glikogen se sintetiše iz glukoze, koja se mora prevesti u tzv. aktivirani oblik glukoze, uridin difosfat glukoze (**UDP-glukoze**).

Aktivisani oblik glukoze neophodan je u sintezi glikogena, glikolipida i glikoproteina. Reakciju katališe **glukoza-1-fosfat uridiltransferaza**.

U ovoj reakciji se oslobađa pirofosfat, koji hidrolizuje na dva neorganska fosfata pod dejstvom pirofosfataze.

# Sinteza glikogena



**Glikogen sintaza** katališe prenos glikozilnog dela UDP-glukoze na polisaharidni niz u molekulu glikogena, pri čemu se uspostavlja glikozidna veza između C1 aktivisanog šećera i C4 glikozilne grupe na rastućem lancu glikogena.

Glikogen sintaza katališe dodavanje glukoznih ostataka na polisaharidni niz koji sadrži više od 4 glukozne jedinice.

Za sintezu glikogena neophodna tzv. **početnica**. Najčešće je ova početnica postojeći molekul glikogena, jer pod fiziološkim uslovima gotovo nikada ne dolazi do potpune razgradnje glikogena.

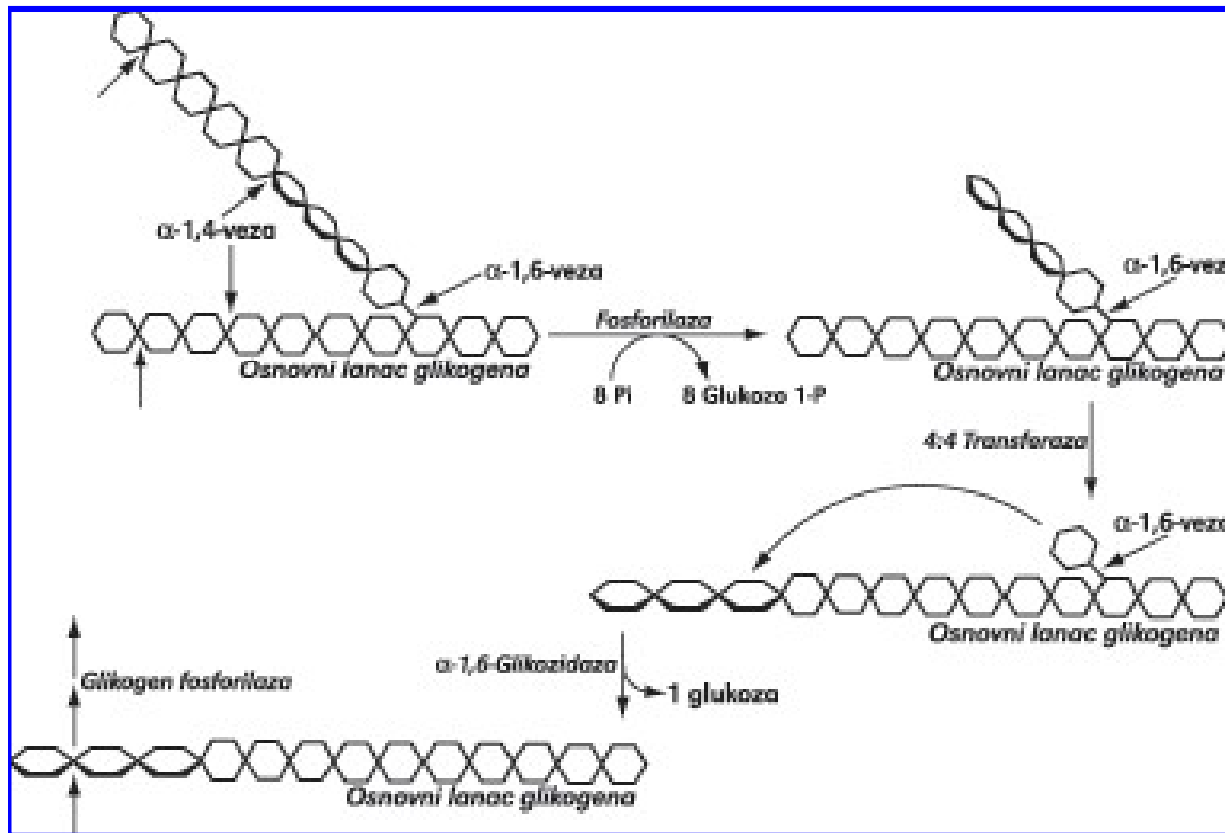
# Razgradnja glikogena

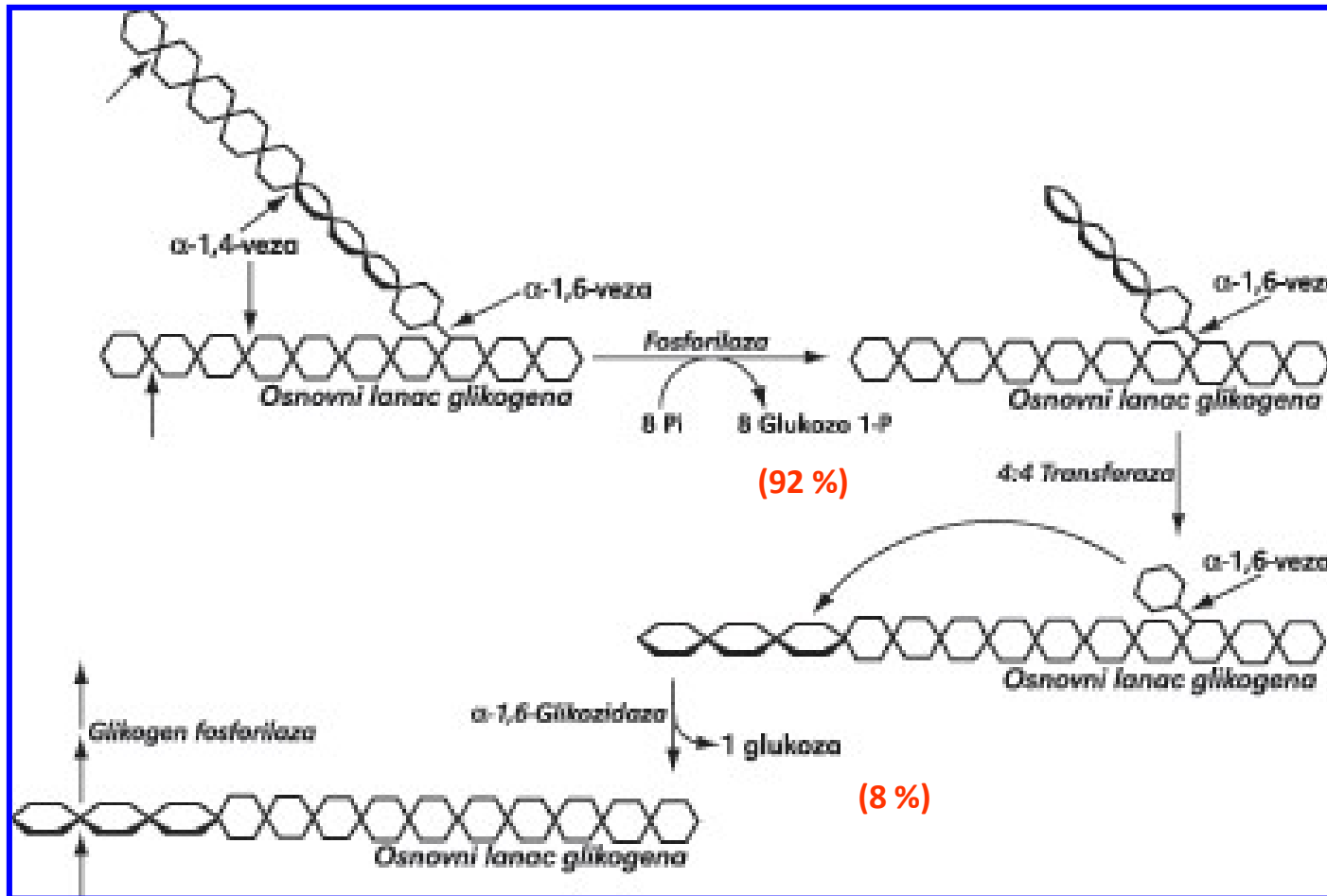
## Glikogen fosforilaza

katališe fosforolitičko odvajanje glukoznih ostataka sa neredukujućih krajeva molekula glikogena i nastaje glukozo-1-fosfat, pri čemu fosfatna grupa potiče iz neorganskog fosfata (a ne iz ATP-a).

Nastali glukozo-1-fosfat se zatim u **fosfoglukomutaznoj reakciji** prevodi u glukozo-6-fosfat.

U jetri, dejstvom **glukozo-6-fosfataze**, glukozo-6-fosfat hidrolizuje na slobodnu glukozu (koja izlazi iz ćelije i prelazi u krv) i fosfat.

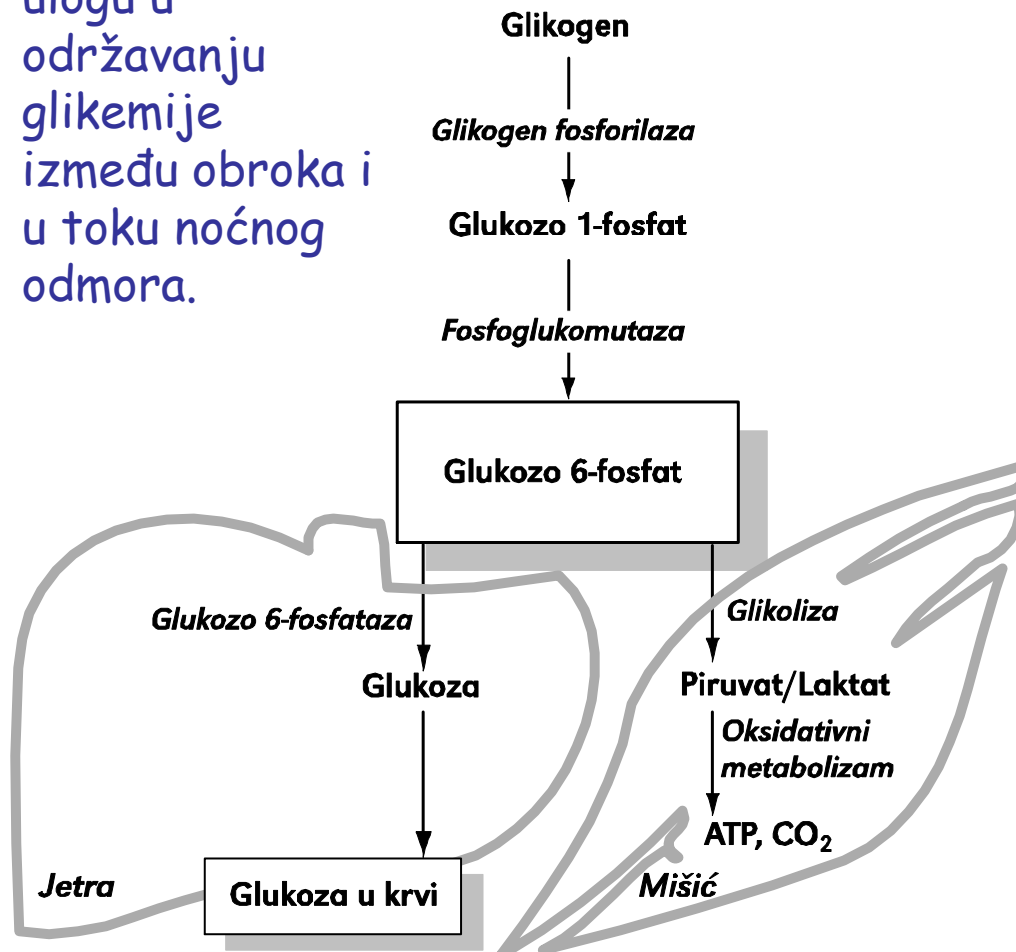




Četiri glukozne jedinice neposredno uz mesto grananja uklanjaju se dejstvom enzima odgranjavanja (enzima kresanja), koji deluje i kao glikozil 4:4 transferaza i kao  $\alpha$ -1,6 glukozidaza.

# Uloga glikogena jetre i mišića

Glikogen jetre ima pufersku ulogu u održavanju glikemije između obroka i u toku noćnog odmora.

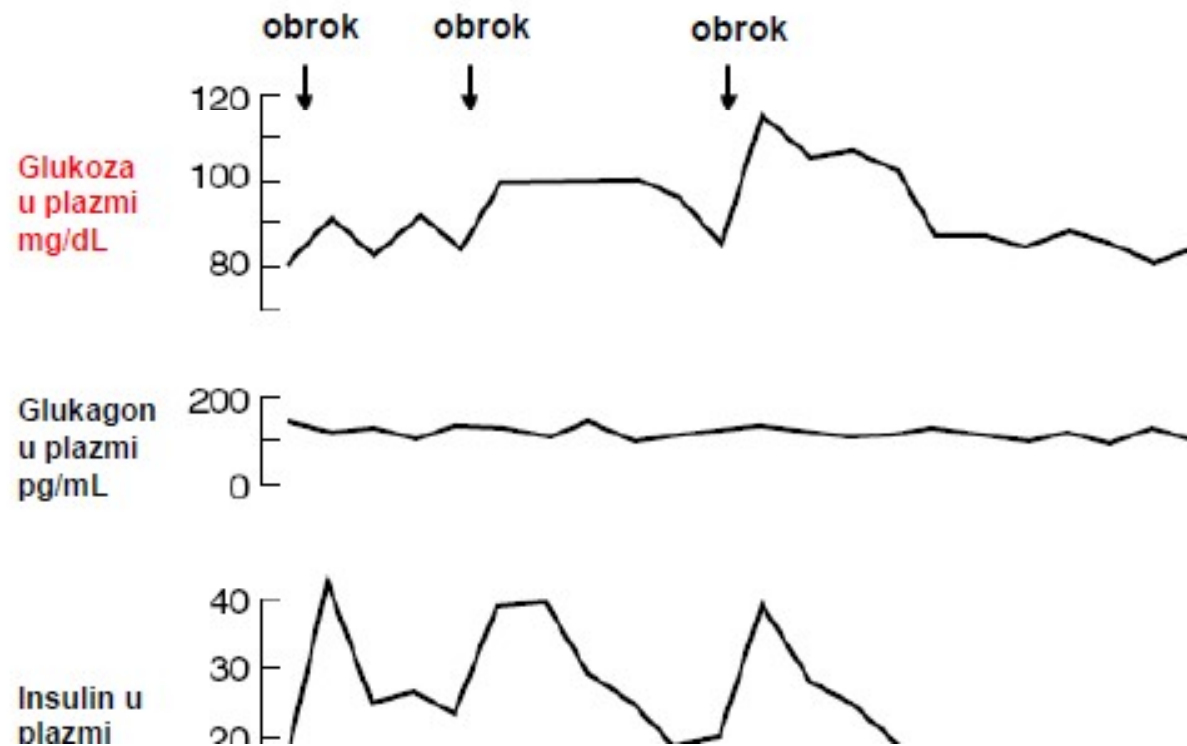


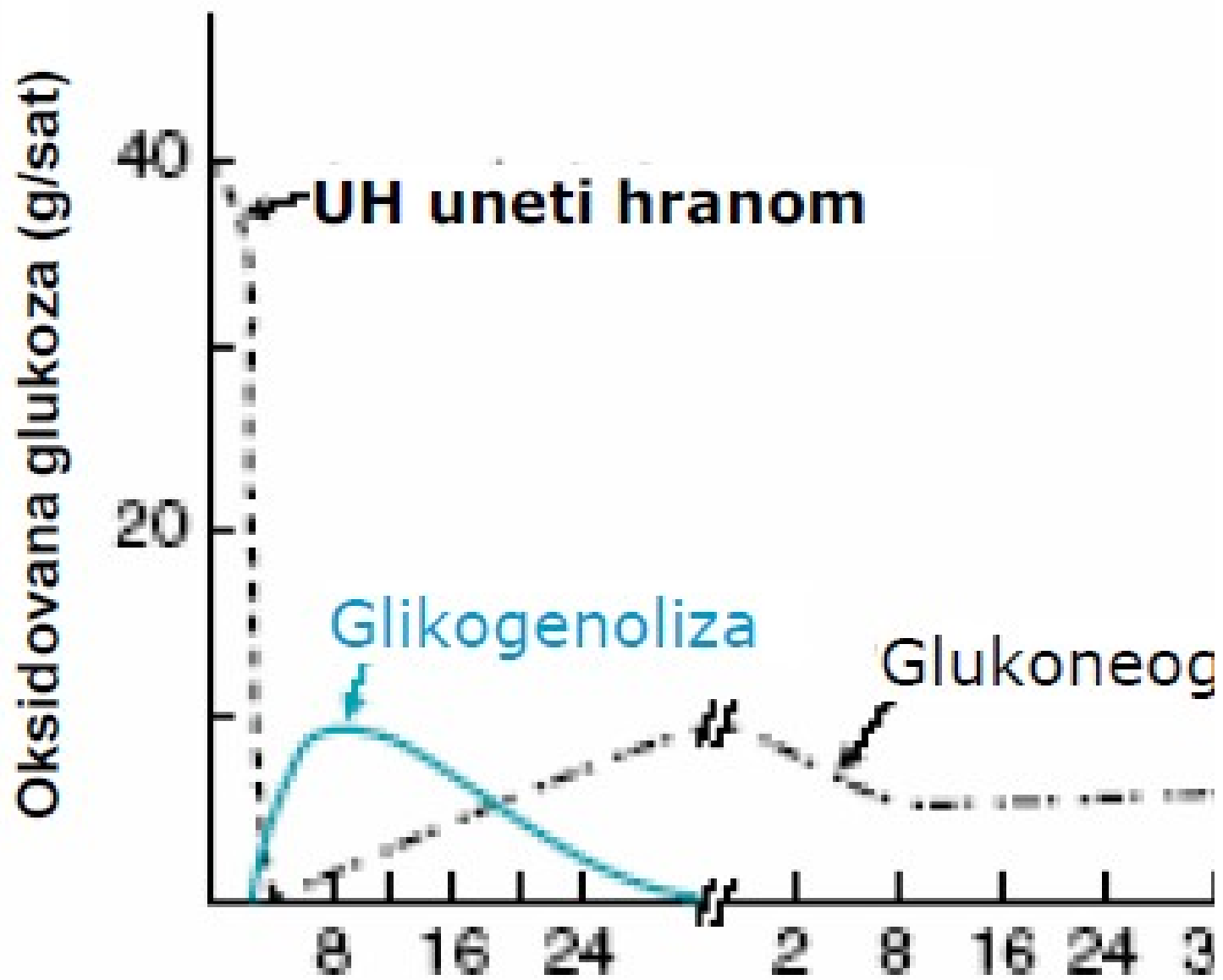
Glikogen koji se nalazi u mišićima ne može da se koristi za povišenje glikemije jer mišići ne sadrže **glukoza-6-fosfatazu**. Time je onemogućena defosforilacija glukoza-6-fosfata u ćeliji, i glukoza ne može da pređe u cirkulaciju. Međutim, glikogen iz mišića može da učestvuje u regulaciji glikemije indirektno, preko laktata koji se oslobađa iz mišića i jedan je od supstrata za glukoneogenezu u jetri (Korijev ciklus). Takođe, obzirom na veliki kapacitet mišića za sintezu glikogena, višak glukoze u krvi može veoma brzo da se deponuje u mišićnom glikogenu, čime dolazi do snižavanja koncentracije glukoze u krvi.



# GLIKEMIJA 3,5 – 5,5 mmol/L

Nivoi glukoze i hormona u krvi u pe  
nakon mešovito<sup>g</sup> obroka





- INSULIN
- GLUKAGON, ADRENALIN, HORMON RASTA, TIREOIDNI HORMONI, KORTIZOL

- $< 3,5$  HIPOGLIKEMIJA
- $< 2,2$  HIPOGLIKEMIJA U UŽEM SMISLU RIJEČI
- $> 5,5$  HIPERGLIKEMIJA