

OSNOVI ENZIMOLOGIJE

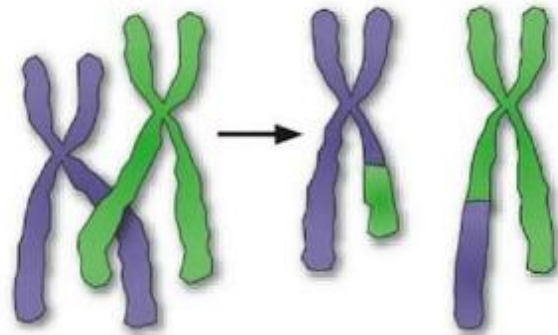
DIO 2

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



Isoenzymes

Varied amino acid sequence

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
• γ -Glutamil transferaza (GGT)	300 000

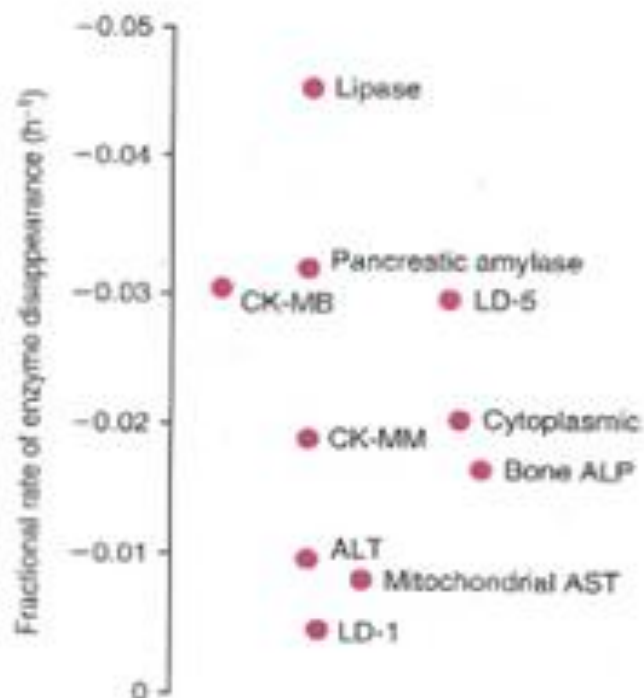
Poluživot enzima



- 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
AST	1	x15	x7000	x8000	x5000
ALT	1	x7	x3000	x400	x300
LD	1	x300	x1500	x1000	x700
CK	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 (α -1,4 glukano-4 glukano hidrolaza, EC 3.2.1.1)

Pripada klasi **hidrolaza**, katalizuje hidrolizu **1,4 α -glikozidnih veza** u polisaharidima.

Ona je **kalcijum**-metaloenzim (kalcijum neophodan za funkcionalni integritet), a puna aktivnost u prisustvu **Cl⁻**.

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 (α -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 sati
- maksimum posle 12 - 72 sata
- vraćanje na normalu posle 3 - 4 dana

Aktivnost povećana u serumu 4 - 6 puta

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

Aktivnost amilaze u urinu bolji pokazatelj

- češće povećana, veće povećanje, duže povećana.

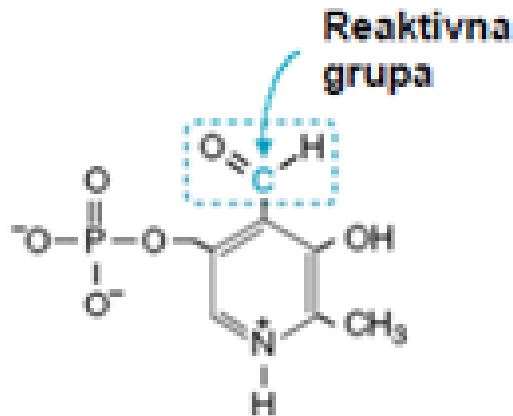
Aminotransferaze

Aspartat aminotransferaza **AST**

(ranije: glutamat oksalacetat transferaza GOT)

Alanin aminotransferaza **ALT**

(ranije: glutamat piruvat transaminaza GPT)

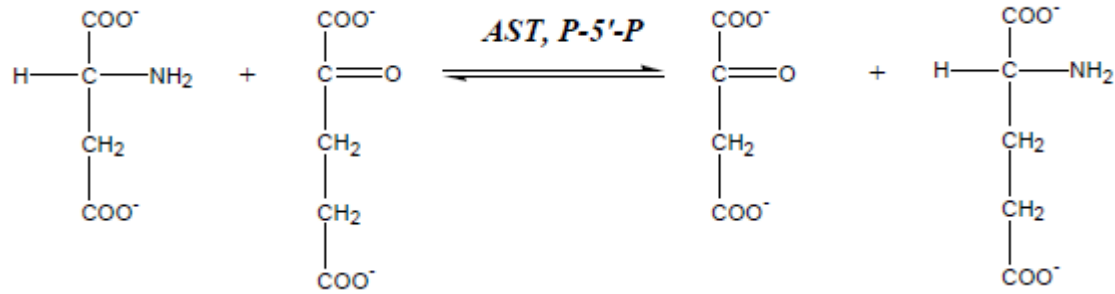


Piridoksal fosfat (PLP)

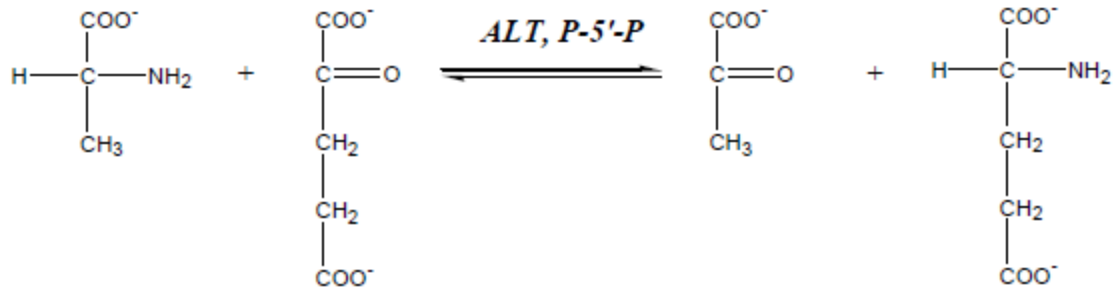
Koenzim transaminaza je piridoksal fosfat (PLP)

Aminotransferaze

AST i ALT katalizuju sljedeće biohemijske reakcije:



L-aspartat 2-oksoglutarat oksalacetat L-glutamat



L-alanin 2-oksoglutarat piruvat L-glutamat



Aminotransferaze

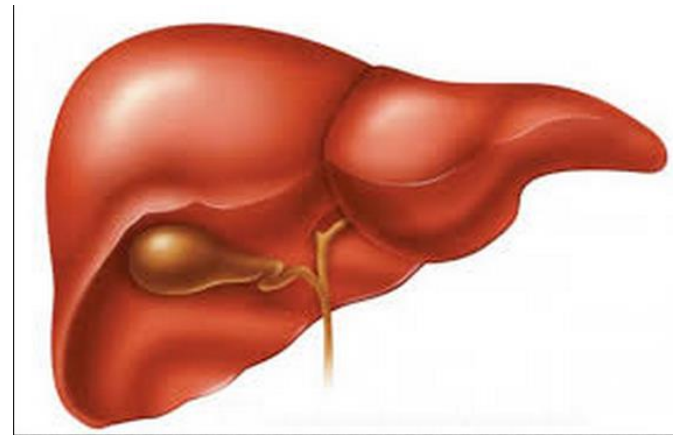
AST i ALT su normalno prisutne u:

- 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

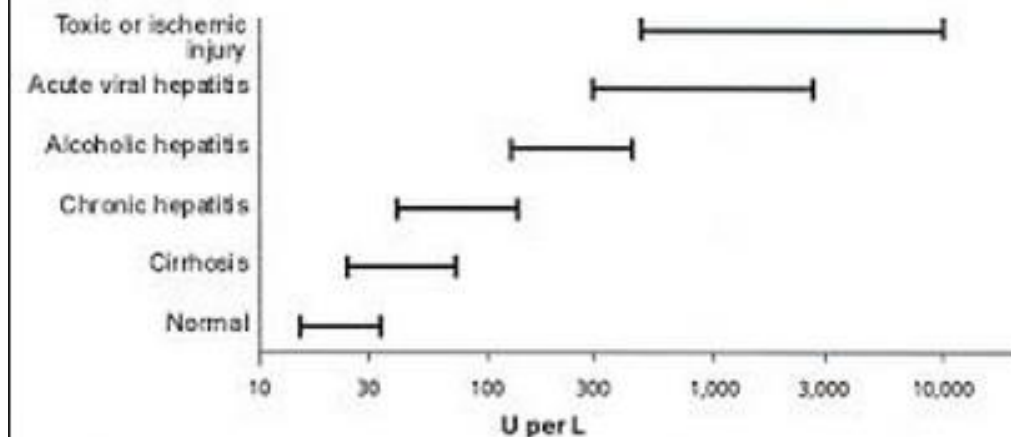
AST

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

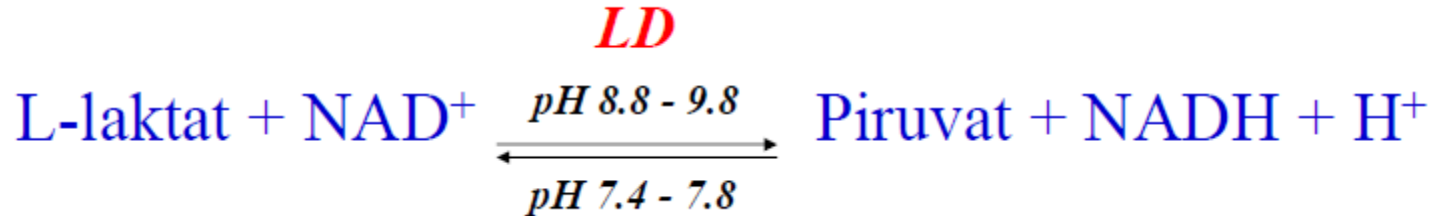
- nekih oboljenja mišića (npr. dermatomiozitis)
- plućnoj tromboemboliji
- akutnom pankreatitisu
- gangreni
- hemolitičkim bolestima
- „crush,, povredama mišića

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) čija je struktura određena lokusima na hromozomima 11 i 12.

5 izoenzima

LDH-1 (HHHH; H_4)

LDH-2 (HHHM; H_3M)

LDH-3 (HHMM; H_2M_2)

LDH-4 (HMMM; HM_3)

LDH-5 (MMMM; M_4)

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

Laktat dehidrogenaza (LDH)

Različita je distribucija izoenzima u tkivima:

- Srčani mišić
 - Bubrezi
 - Eritrociti
- } LDH -1
LDH -2
- Jetra
 - Skeletni mišići
- } LDH -4
LDH -5
- Endokrine žlezde, slezina,
pluća, limfni čvorovi,
trombociti,
negravidni uterus
- } LDH -3

Laktat dehidrogenaza (LDH)

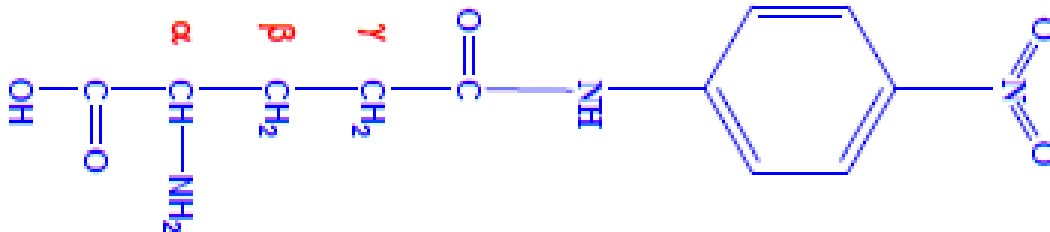
LDH nije tkivno specifičan enzim - ukupna aktivnost u serumu je povećana u velikom broju oboljenja.

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 norm. vrednost)
- bolesti jetre
- bolesti bubrega
- maligne bolesti
- progresivna mišićna distrofija (LD-5)
- plućna embolija (LD -3)

Gama glutamil transferaza (GGT)

Katalizuje transfer **γ 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 γ – karboksilne grupe.



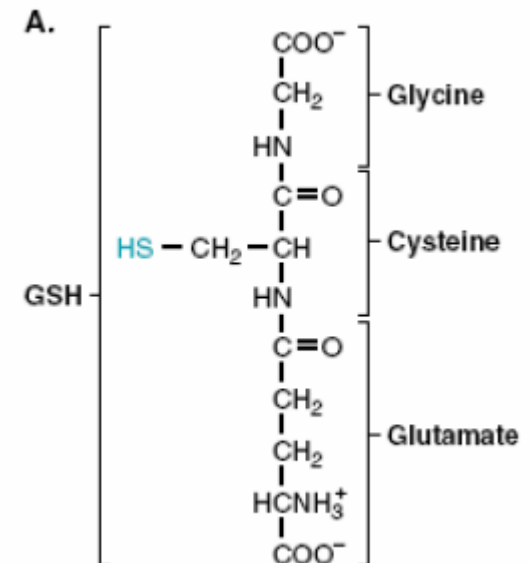
Gama glutamil transferaza (GGT)

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!



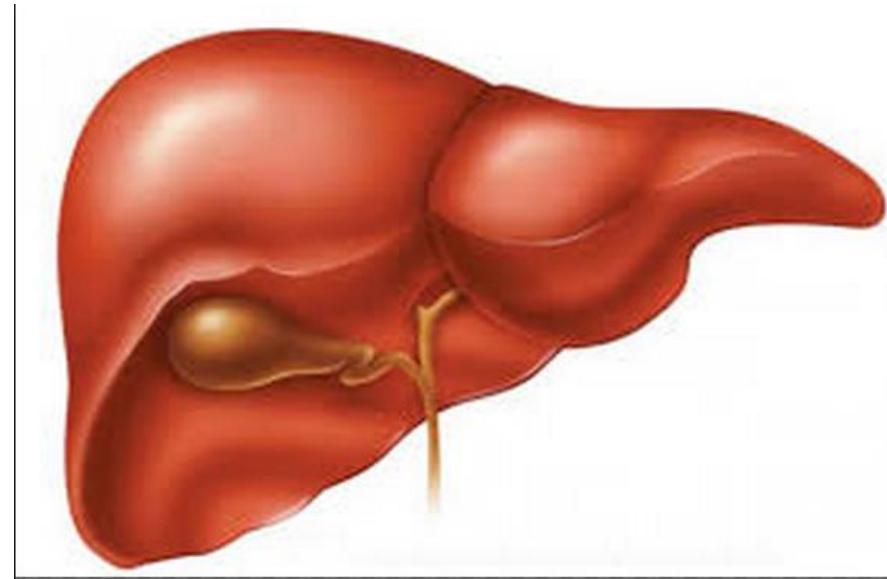
GGT

- GGT u serumu je primarno porijeklom iz hepatobilijarnog sistema.
- Najviši porast aktivnosti u slučajevima:
 - Intrahepatične holestaze
 - Ekstrahepatične holestaze
 - Primarnih i sekundarnih tumora

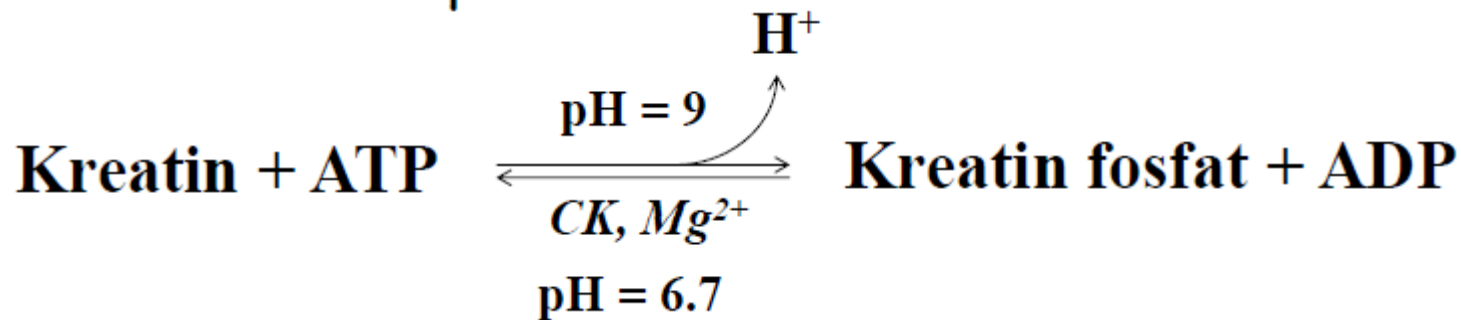
 - Senzitivnija od ALP i transaminaza u detekciji opstruktivne žutice!

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 žlezde (hipotireoidizam – povećanje od 5x do 50x)

CK – akutni infarkt miokarda

- **Najznačajnije povećanje aktivnosti CK-2**
- **Aktivnost se povećava 3 - 8 sati** (6 sati najčešće) od nastanka bola u grudima
- **Maksimum** posle **10 - 24 sata** (20 sati najčešće)
- **Normalizacija** nivoa posle **3 - 4 dana** (obično 4)

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

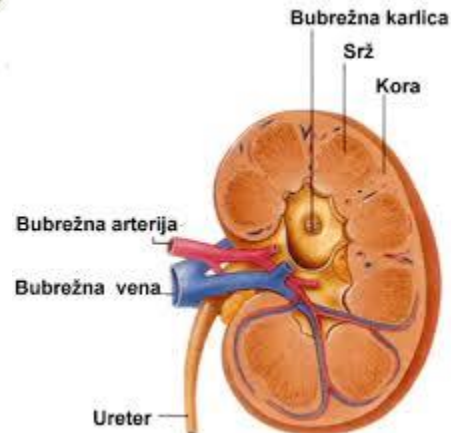
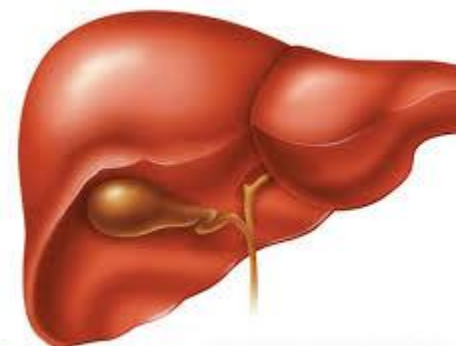
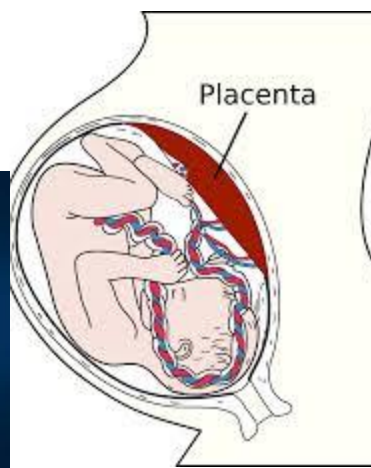
Određivanje je značajno za **ranu dijagnozu infarkta**, utvrđivanje njegove **veličine** i posebno u **ranoj detekciji re-infarkta**.

CK – akutni infarkt miokarda

- Aktivnost CK iznad 160 U/L (određena CK-NAC akt. metodom) i CK-2 koji prelazi 6% ukupne aktivnosti ukazuju da postoji sumnja na infarkt miokarda.
- Kod ostalih oboljenja koja povećavaju aktivnost CK-2 (zapaljenja mišića, neurohirurške i abdominalne operacije, oboljenja tireoideje, nakon koronarne angiografije, kateterizacije itd.) aktivnost CK-2 može biti povećana ali ne prelazi 6 % ukupne aktivnosti CK.

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

Potreban je adekvatan odnos Mg^{2+}/Zn^{2+}

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 osteoplastnom aktivnosti

- Holestaza

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

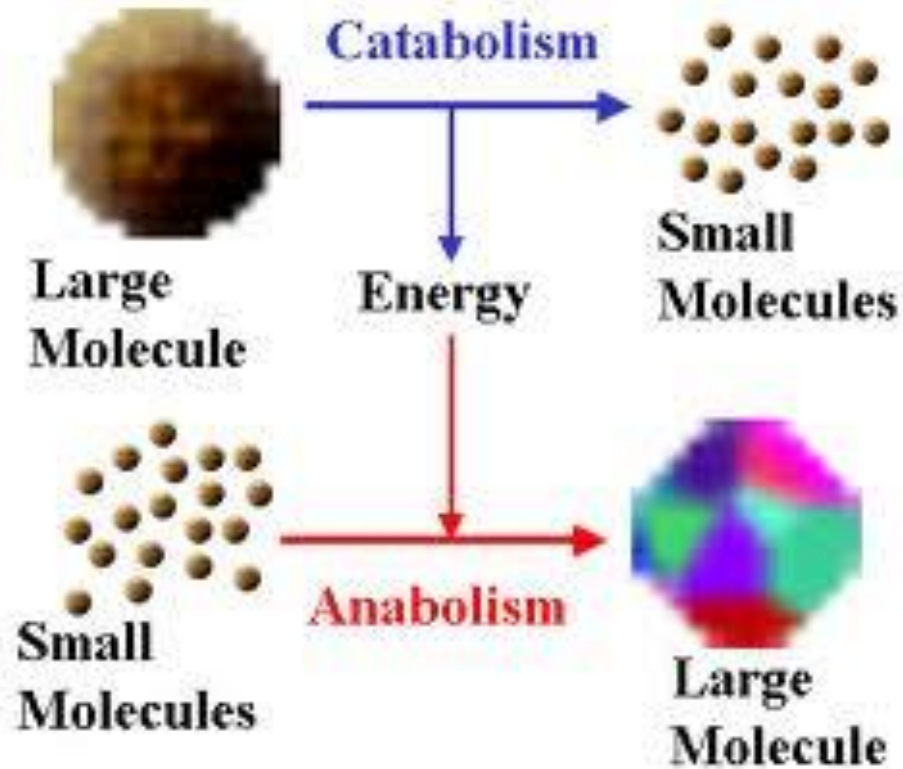
Alkalna fosfataza – klinički značaj

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

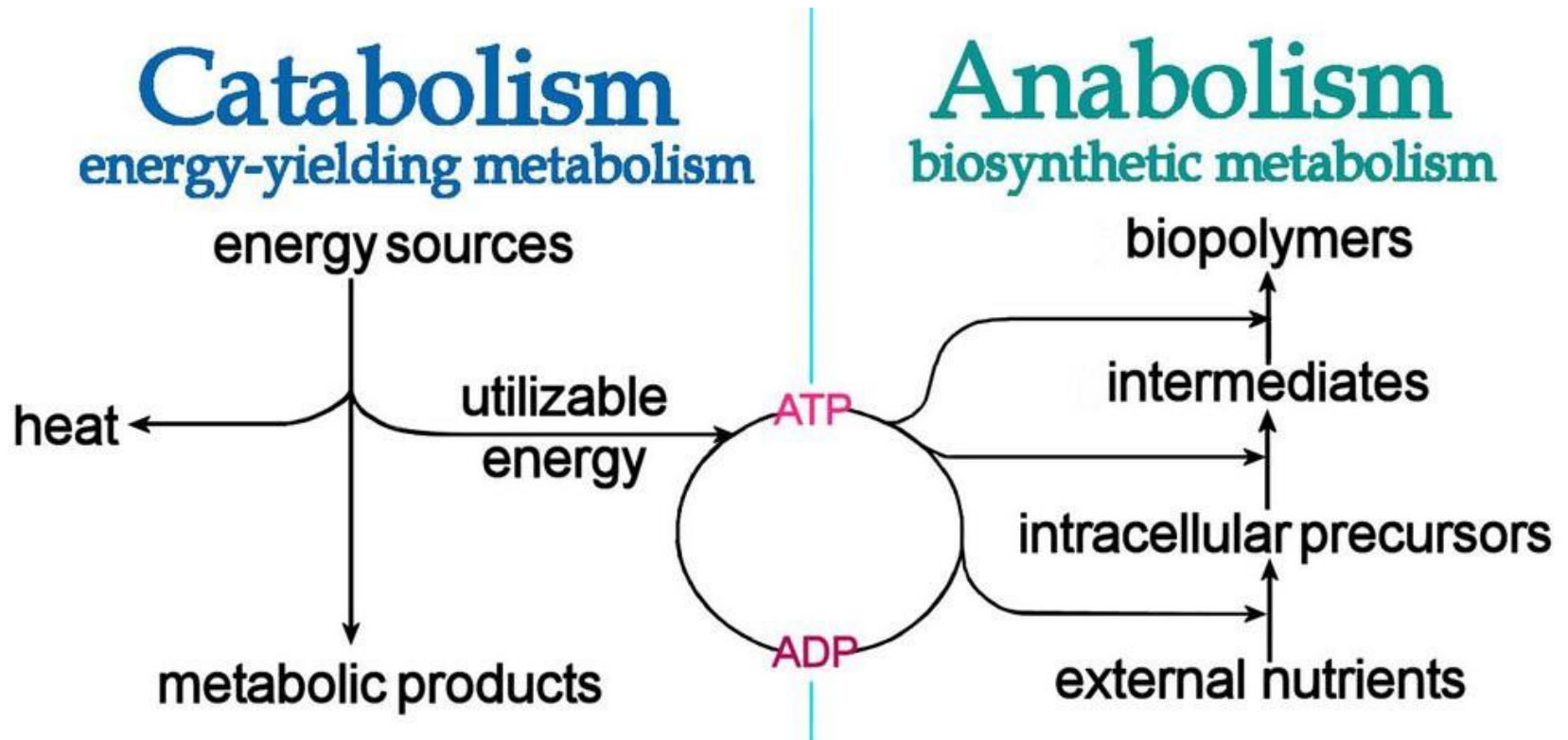


OSNOVI METABOLIZMA HRANLJIVIH MATERIJA

KATABOLIZAM. ANABOLIZAM

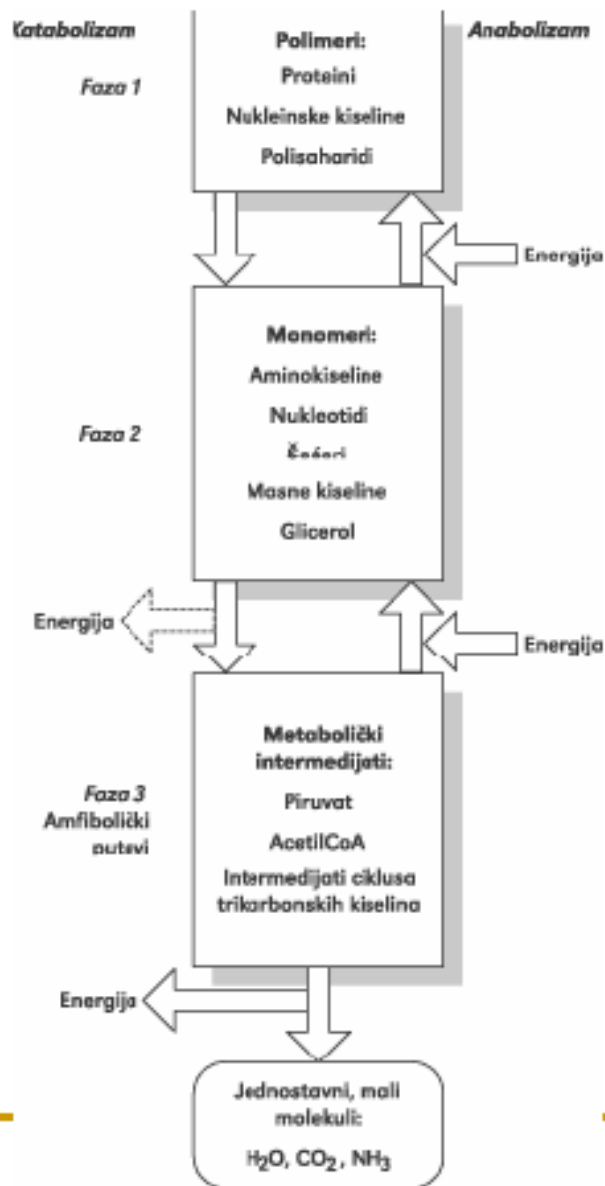


KATABOLIZAM. ANABOLIZAM



UNOS MATERIJA U ORGANIZAM

3 FAZE METABOLIČKIH PUTEVA

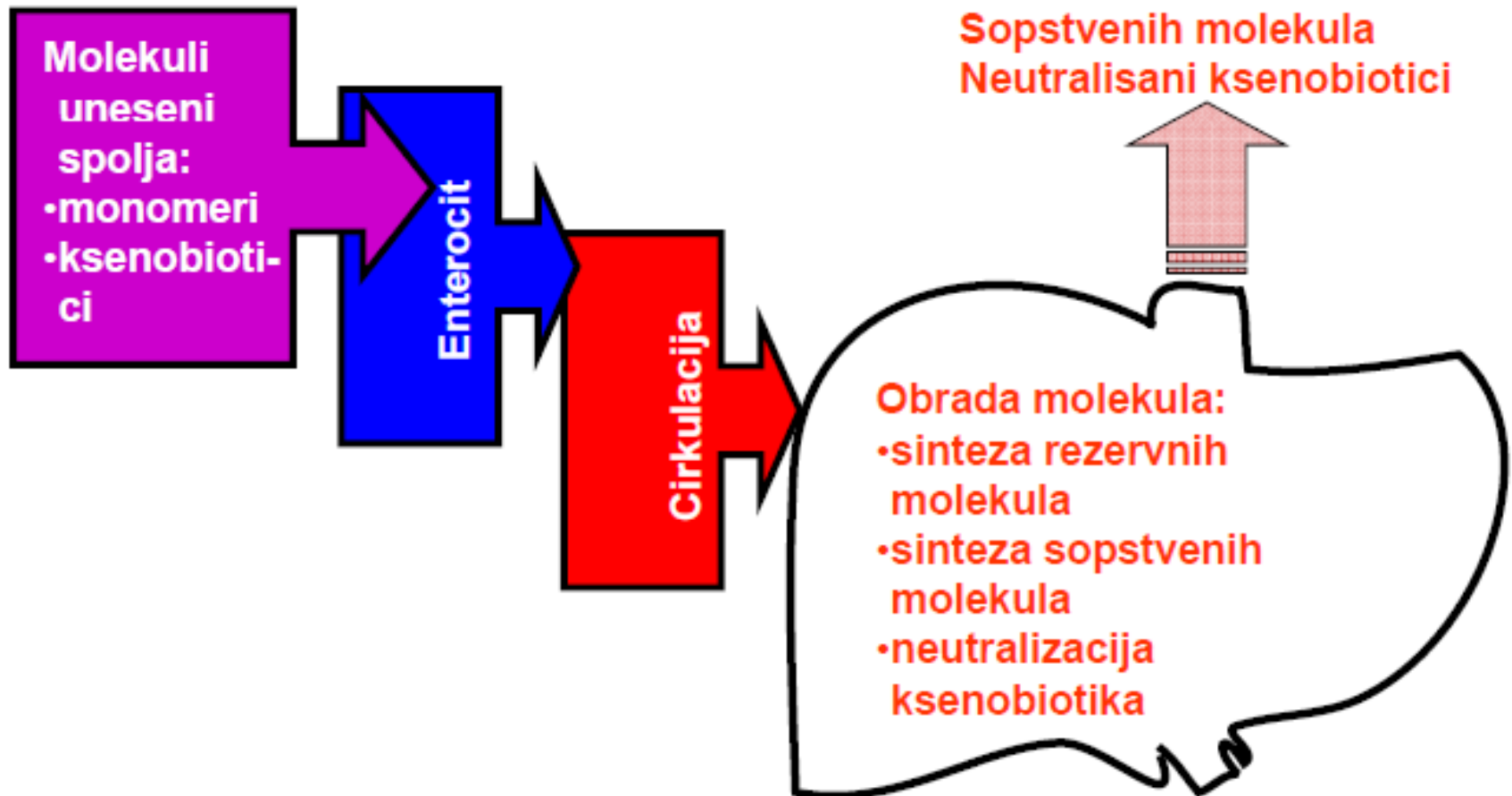


FAZA 1 - razgradnja molekula unetih hranom na jednostavnije sastavne molekule

FAZA 2 - dalja razgradnja do dvo- i trougljeničnih ostataka

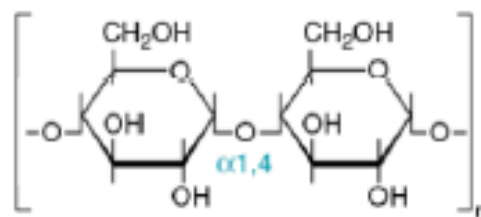
FAZA 3 - oksidacija do H_2O i CO_2

Unos materija u organizam

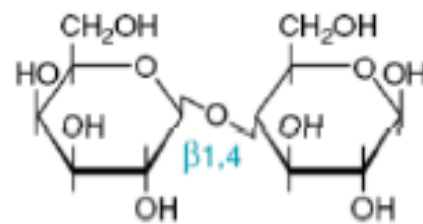


Unos materija u organizam - ugljeni hidrati

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



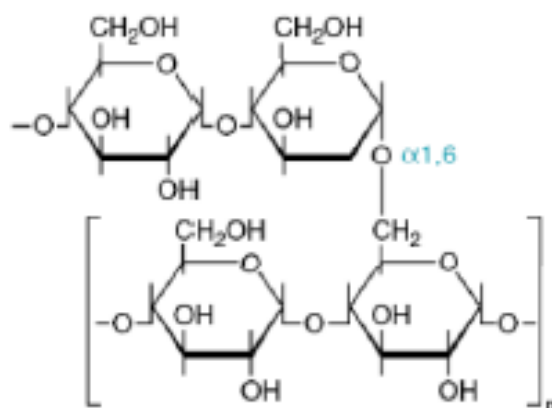
Amiloza



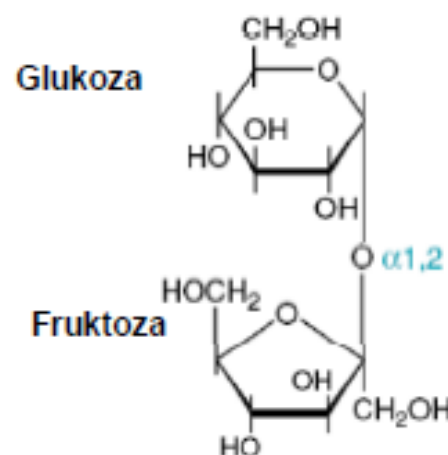
Galaktoza

Glukoza

Laktoza



Amilopektin



Glukoza

Fruktioza

Saharoza

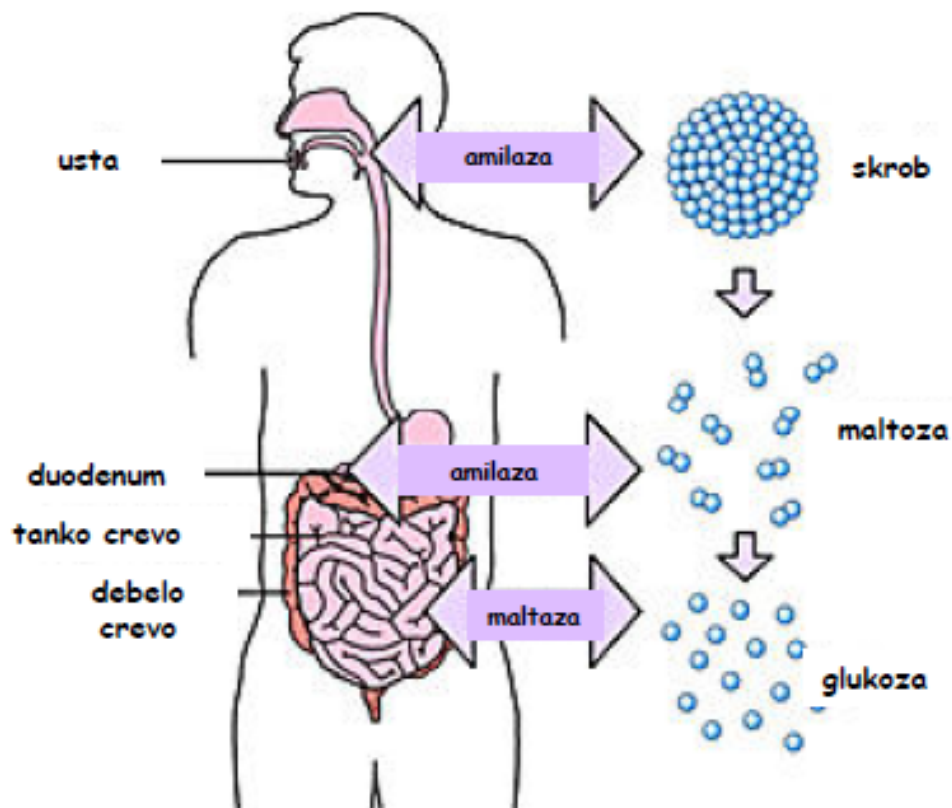
Varenje UH započinje u **usnoj duplji** (pljuvačna α -amilaza)

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 Na^+ -zavisnim aktivnom transportom i olakšanom difuzijom

Ne postoje enzimi za varenje polisaharida u dijetnim vlaknima. Delimično ih razgrađuju bakterije u debelom crevu, pri čemu nastaju gasovi.

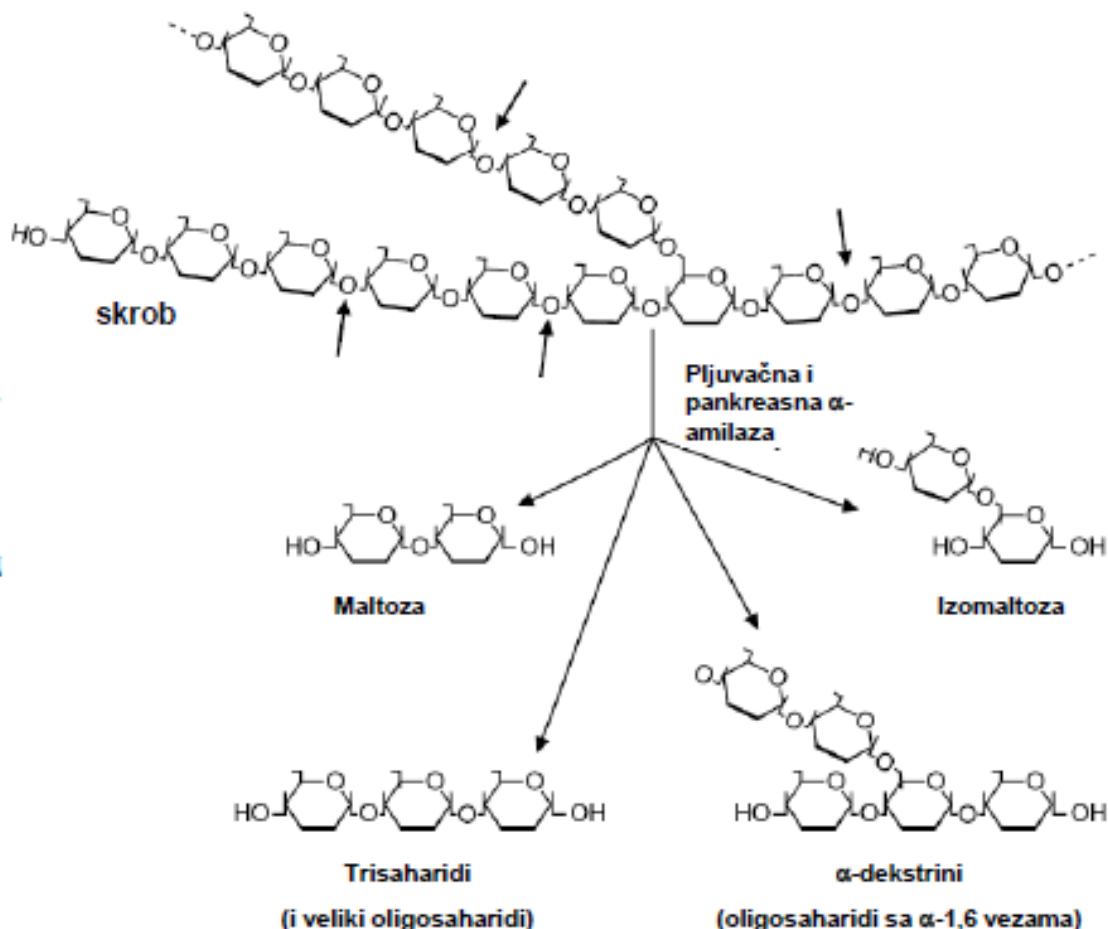


Dejstvo amilaze

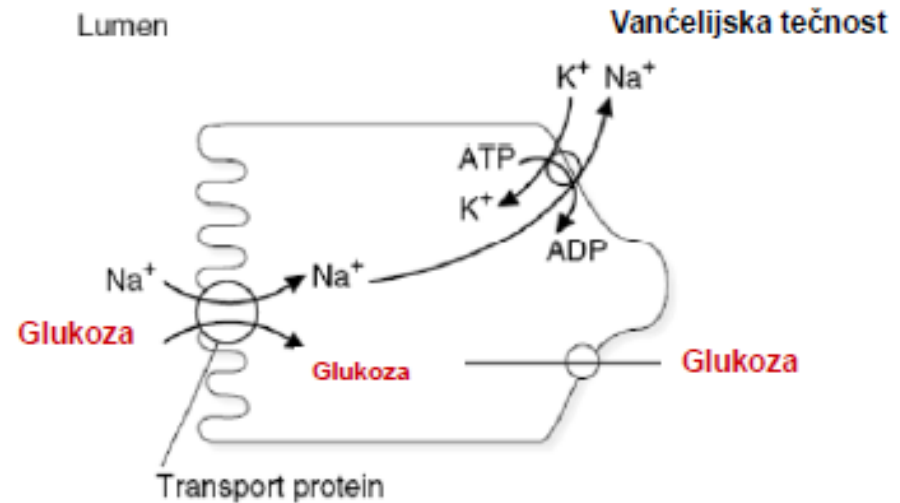
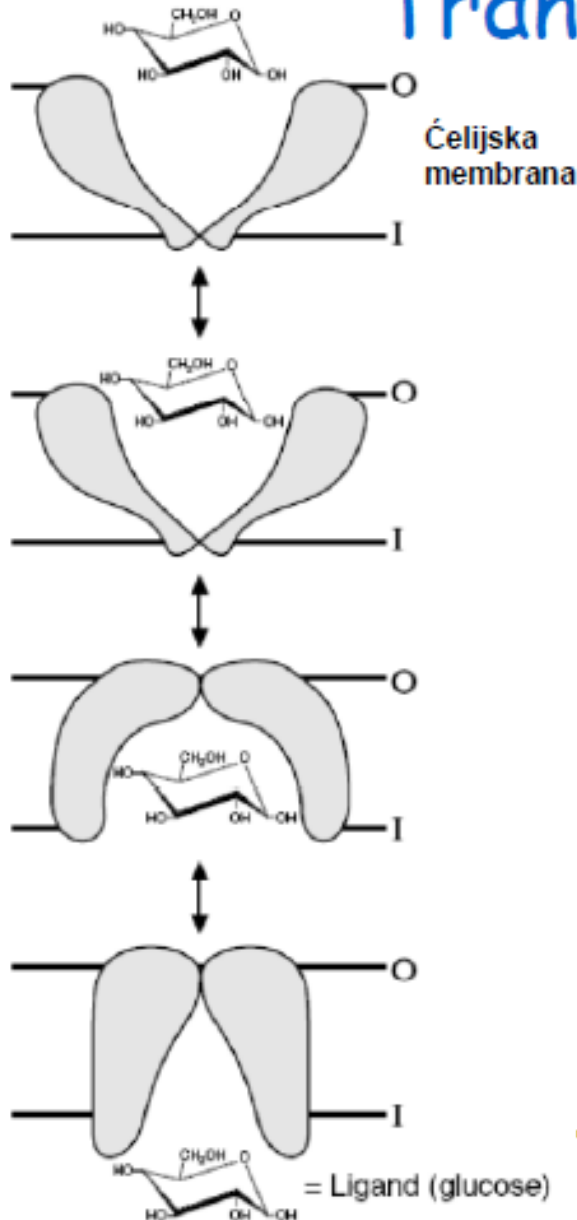
α -amilaza je endoglukozidaza (katališe hidrolizu unutrašnjih **α -1,4** veza između glukoznih ostataka u lancu polisaharida, čime nastaju **α -dekstrini**).

Amilazu iz pljuvačke inaktivira HCL u želucu.

Pankreasna amilaza nastavlja hidrolizu skroba i glikogena do oligosaharida (graničnih dekstrina), maltoze i maltotrioze. Amilaza **ne deluje** na **α -1,6** veze, već raskidanje takvih veza unutar disaharida katališe **izomaltaza**.



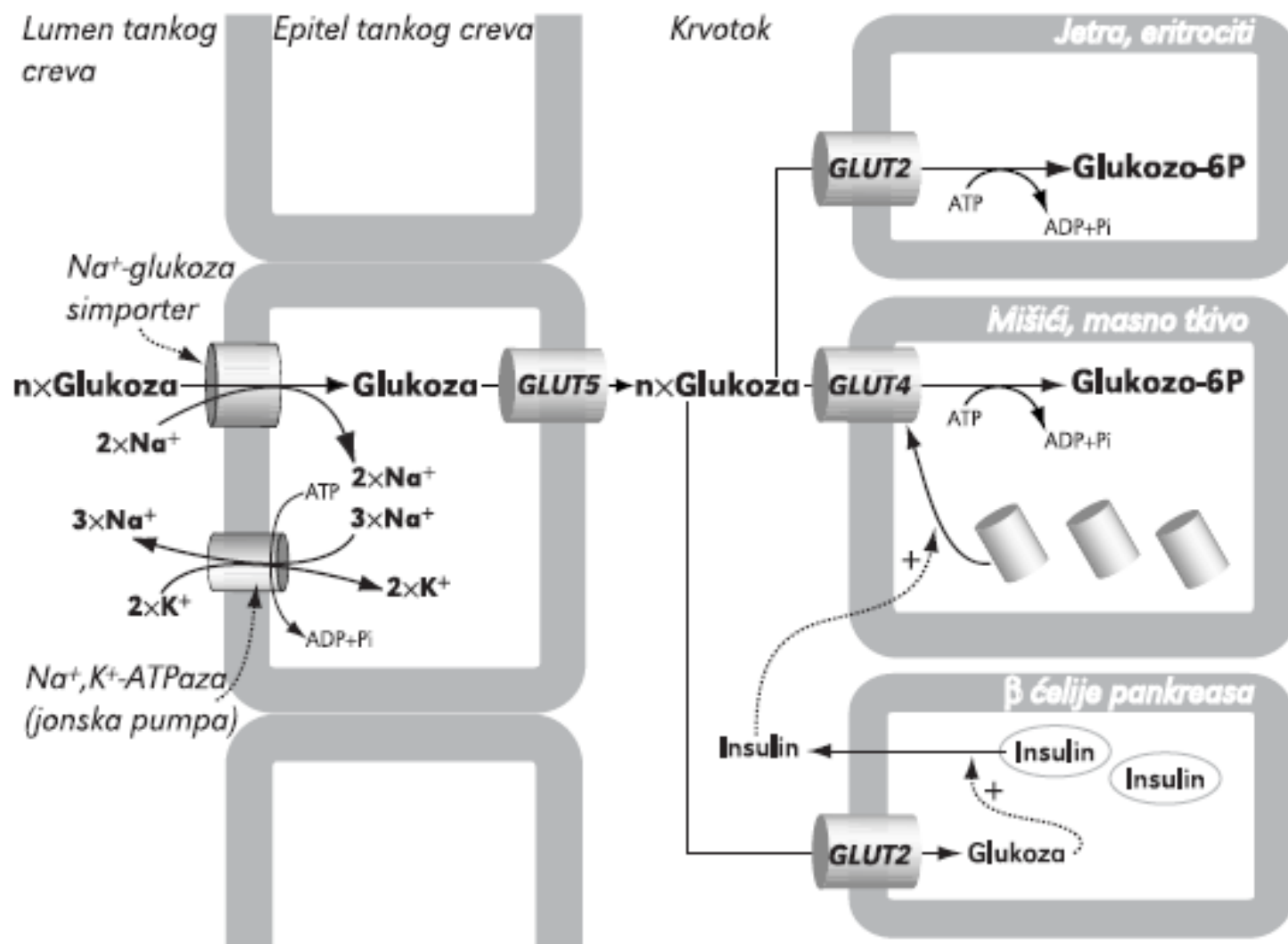
Transport glukoze



Jon Na⁺ se vezuje za transportni protein sa u luminalnoj membrani, čime obezbeđuje vezivanje glukoze. Nakon konformacione promene, sa proteina se u unutrašnjost ćelije oslobađaju Na i glukoza i on se vraća u originalnu konformaciju. Na,K-ATPaza u bazolateralnoj membrani obezbeđuje održavanje niske konc. Na u ćeliji.

Shodno tome, glukoza se kreće nasuprot gradijentu koncentracije iz lumena u ćeliju koristeći isti nosački protein kao Na. Glukoza potom prelazi u vančelijsku tečnost olakšanom difuzijom uz pomoć transportnog proteina.

Transportni proteini za glukozu (GLUT)



Transporter	Distribucija u tkivima	Komentar
GLUT 1	Eritrociti Krvno-moždana barijera (i barijere prema placenti, oku i testisu)	Prisutan u ćelijama koje imaju ulogu barijere Visok afinitet
GLUT 2	Jetra Bubreg β -ćelije pankreasa Serozna strana ćelija intestinalne mukoze	Veliki kapacitet, mali afinitet U pankreasu može da deluje kao senzor za glukozu
GLUT 3	Mozak (neuroni)	Visok afinitet
GLUT 4	Masno tkivo Skeletni mišići Srčani mišić	Zavisi od insulina (u njegovom prisustvu povećava se broj GLUT 4 na površini ćelije) Visok afinitet
GLUT 5	Intestinalni epitel spermatozoa	Transporter prevashodno za fruktozu

ENERGIJA

Oksidativna fosforilacija

- U eukariota u mitohondrijama
- Odigrava se redukcija O_2 do H_2O
- Donori elektrona su $NADH$ i $FADH_2$

Oksidativna fosforilacija

Peter Mitchell (1961)

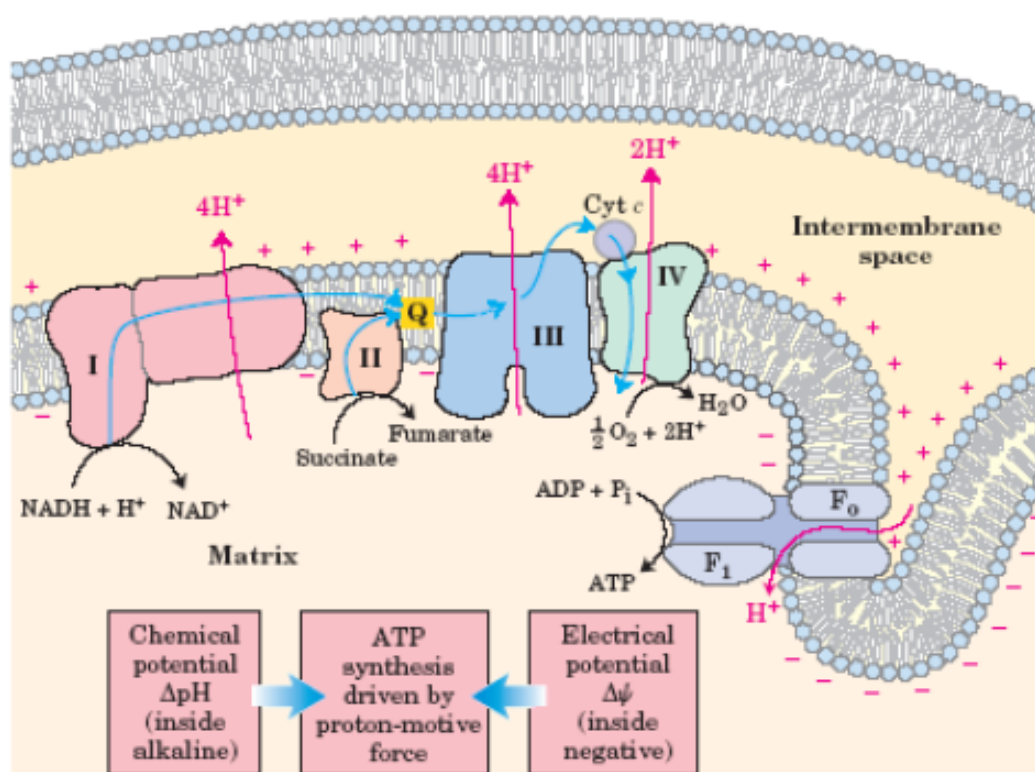
- hemiosmotska teorija -

Transmembranska razlika u **koncentraciji protona** rezervoar **za dobijanje energije** iz bioloških oksidacija

Dobijanje ATP-a u procesu oksidativne fosforilacije podrazumeva učešće:

- davaoca elektrona (NADH ili FADH_2),
- primaoca elektrona (O_2), kao i
- unutrašnju membranu mitohondrija koja je nepropusna za protone,
- sve komponente lanca prenosilaca elektrona i
- ATP sintazu.

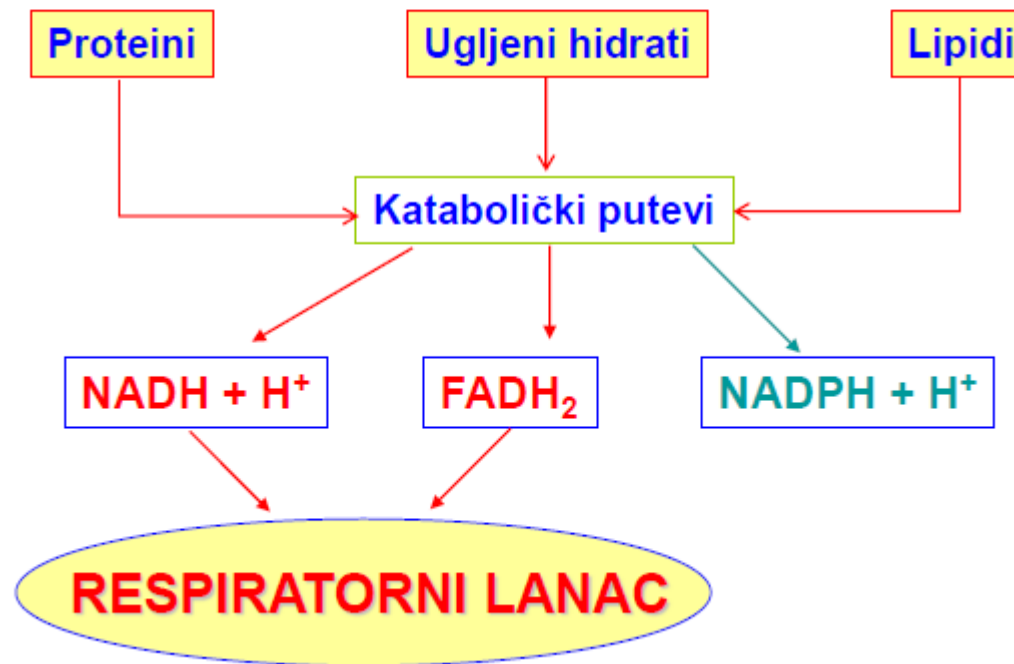
Oksidativna fosforilacija je regulisana stepenom iskorišćavanja ATP-a



OKSIDATIVNA FOSFORILACIJA

Reakcije transfera elektrona u mitohondrijama

Dehidrogenaze sakupljaju elektrone iz kataboličkih puteva i prenose do univerzalnih akceptora elektrona NAD^+ , NADP^+ , FMN ili FAD.

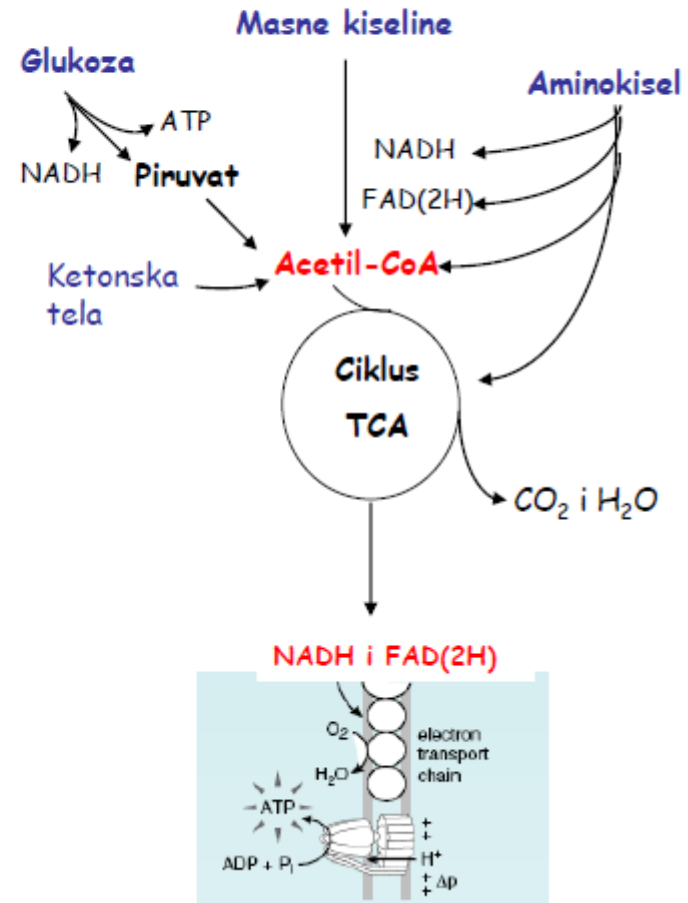


Redukcioni ekvivalenti ulaze u respiratorni lanac na dva mesta

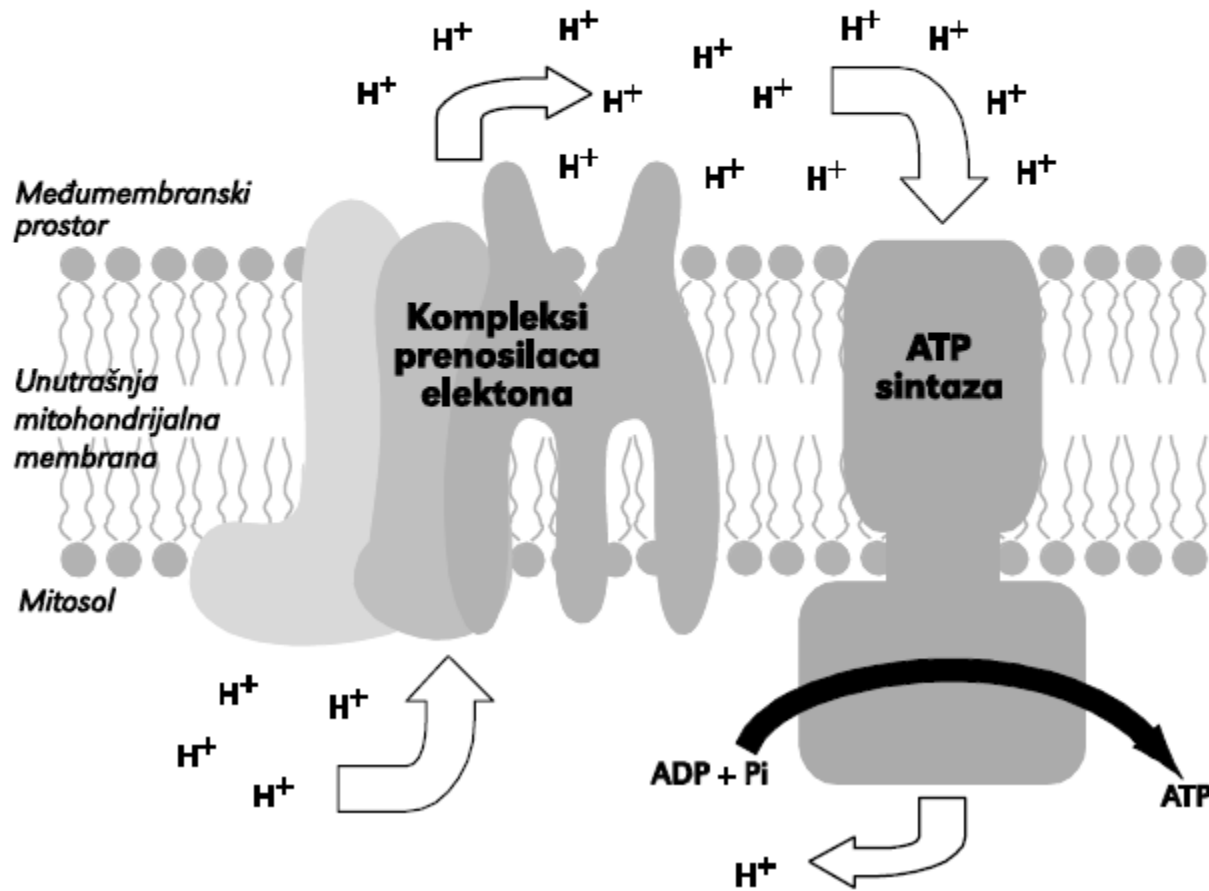
Redukcioni ekvivalenti za oksidativnu fosforilaciju potiču najvećim delom iz **ugljenih hidrata i lipida**, (manjim delom iz aminokiselina).

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 redukcioni ekvivalenti čijim se kasnijim prenosom na kiseonik oslobađa energija koju ćelija može da zahvati i iskoristi.

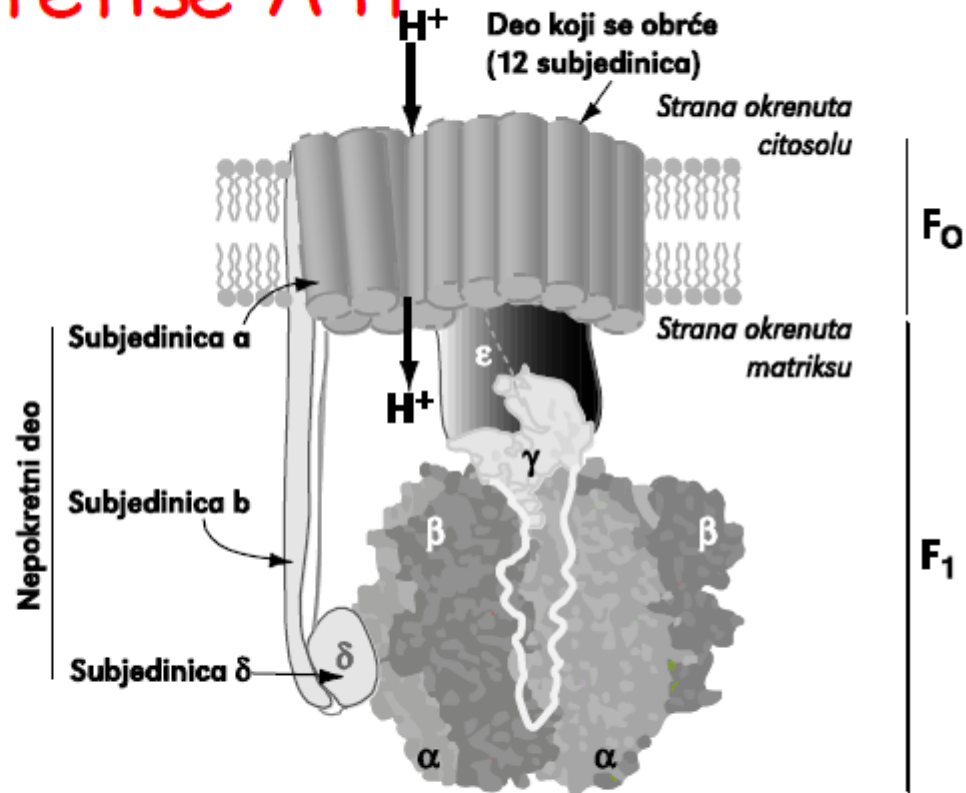


Translokaciju protona vrše kompleksi respiratornog lanca, a sintezu ATP-a ATP sintaza



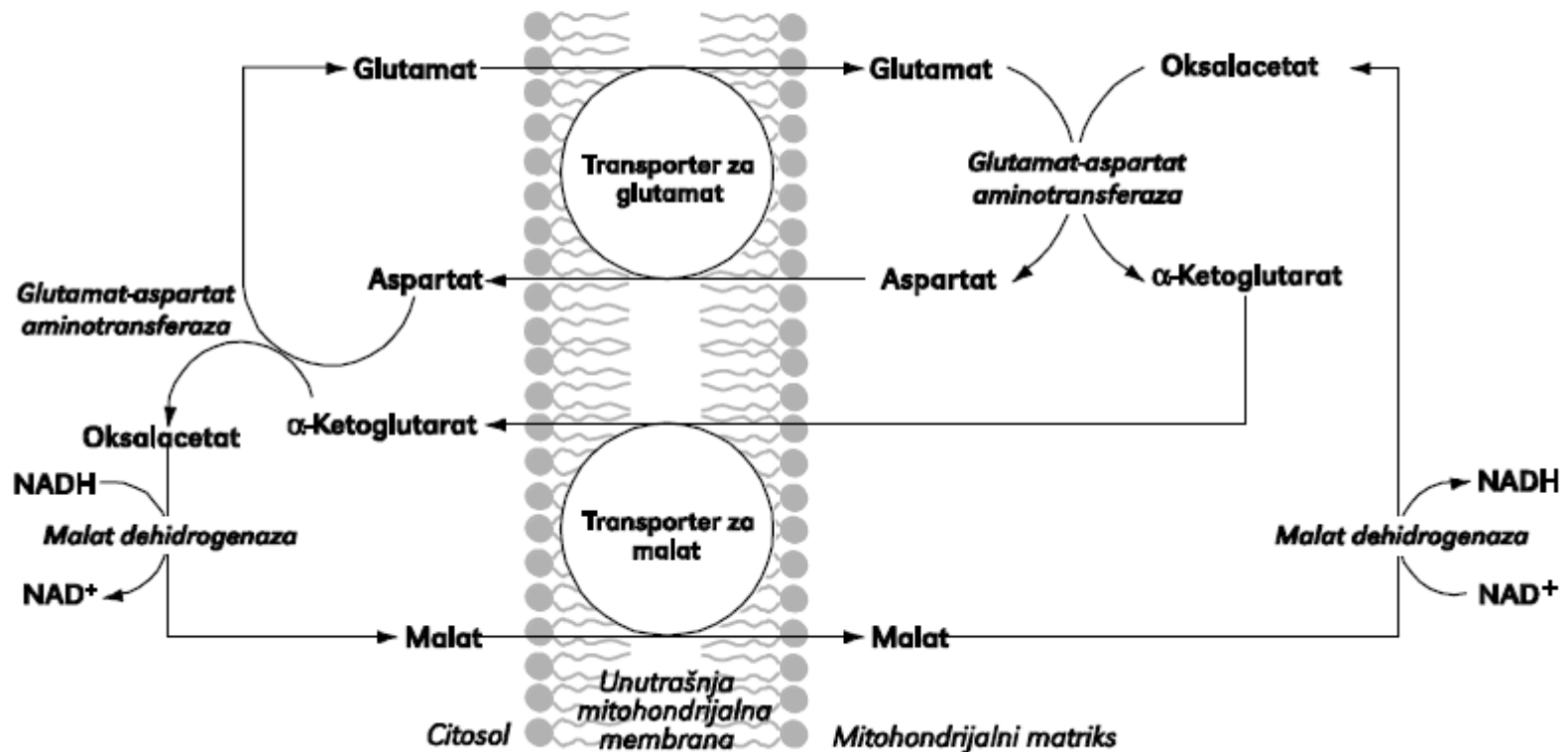
F_0F_1 ATP sintaza je enzim koji sintetiše ATP

F_0F_1 kompleks, ATP sintaza, sačinjena je od pet vrsta proteina ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$ i ϵ), 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 membranu mitohondrija

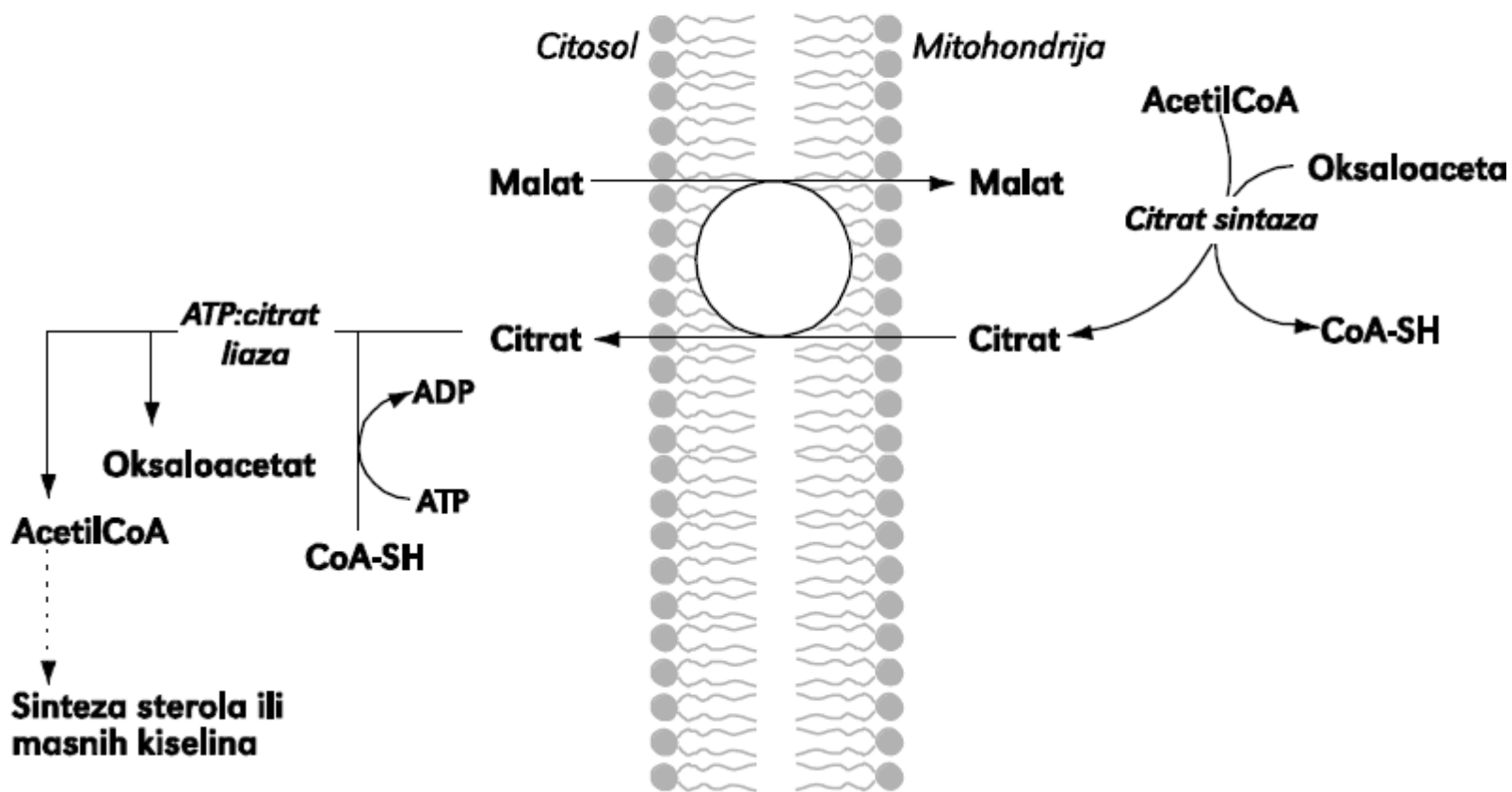


U osnovi ATP sintaze nalazi se kanal kroz koji prolaze protoni. Prolazak protona daje energiju za obrtanje osnove koje se prenosi na peteljku i menja konformaciju proteina u čvoru.

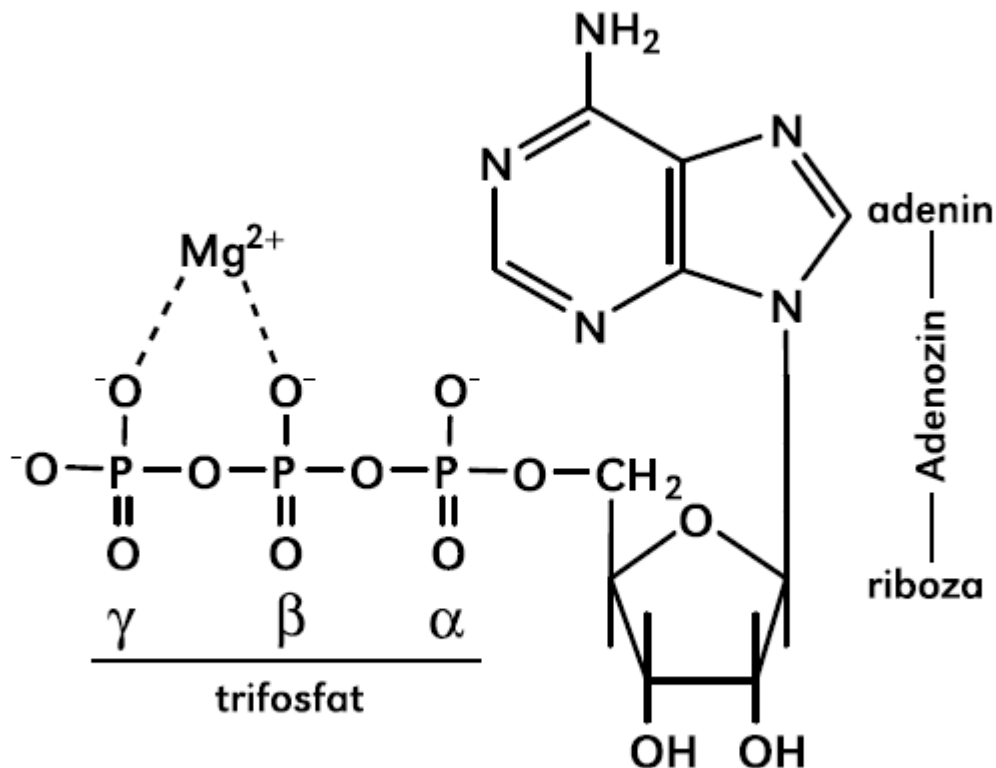
Malat-aspartat sistem povratnog transporta



Citratni sistem



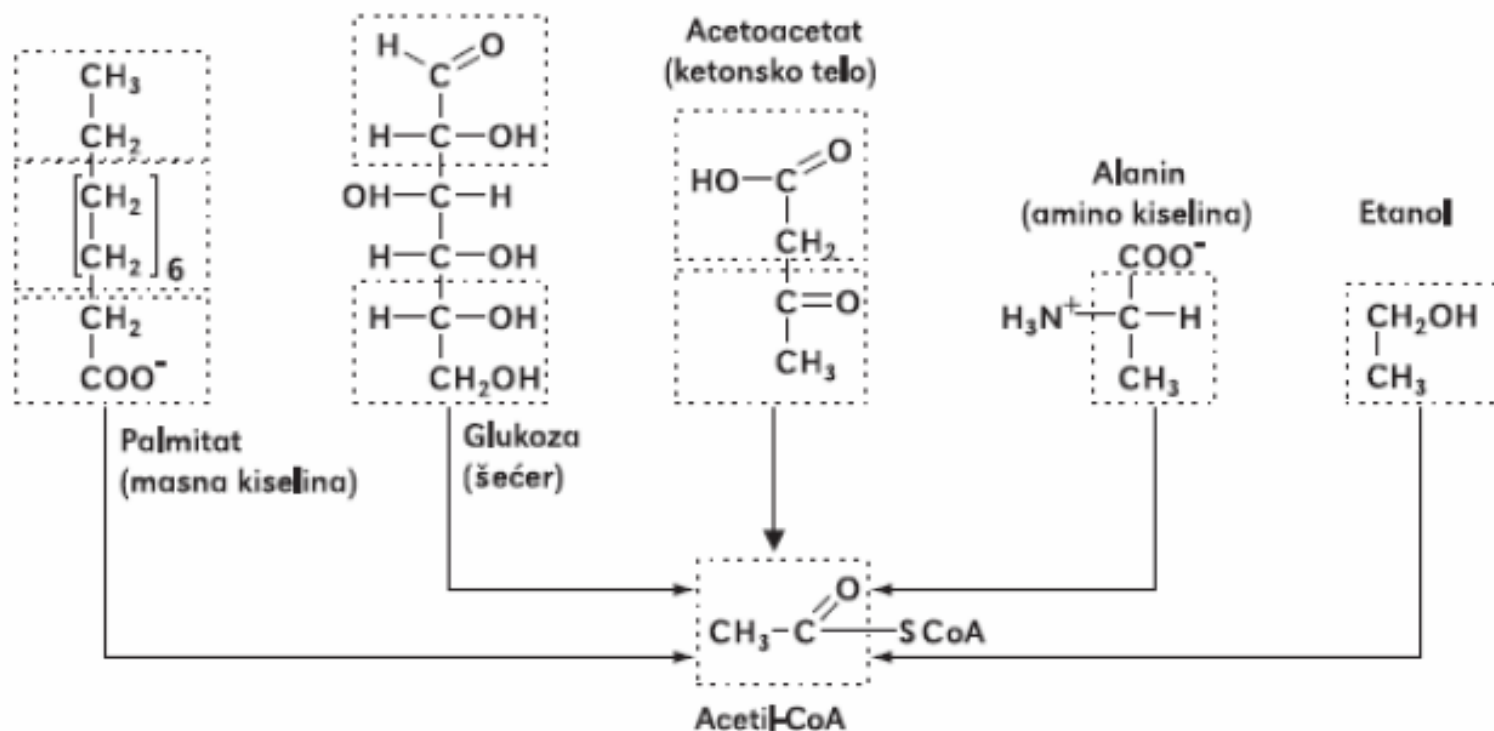
ATP u kompleksu sa Mg^{2+}



ATP je univerzalni energetska "novac" u ćeliji. Hemijska energija sadržana u njegovim visokoenergetskim vezama može se prevesti u druge oblike energije.

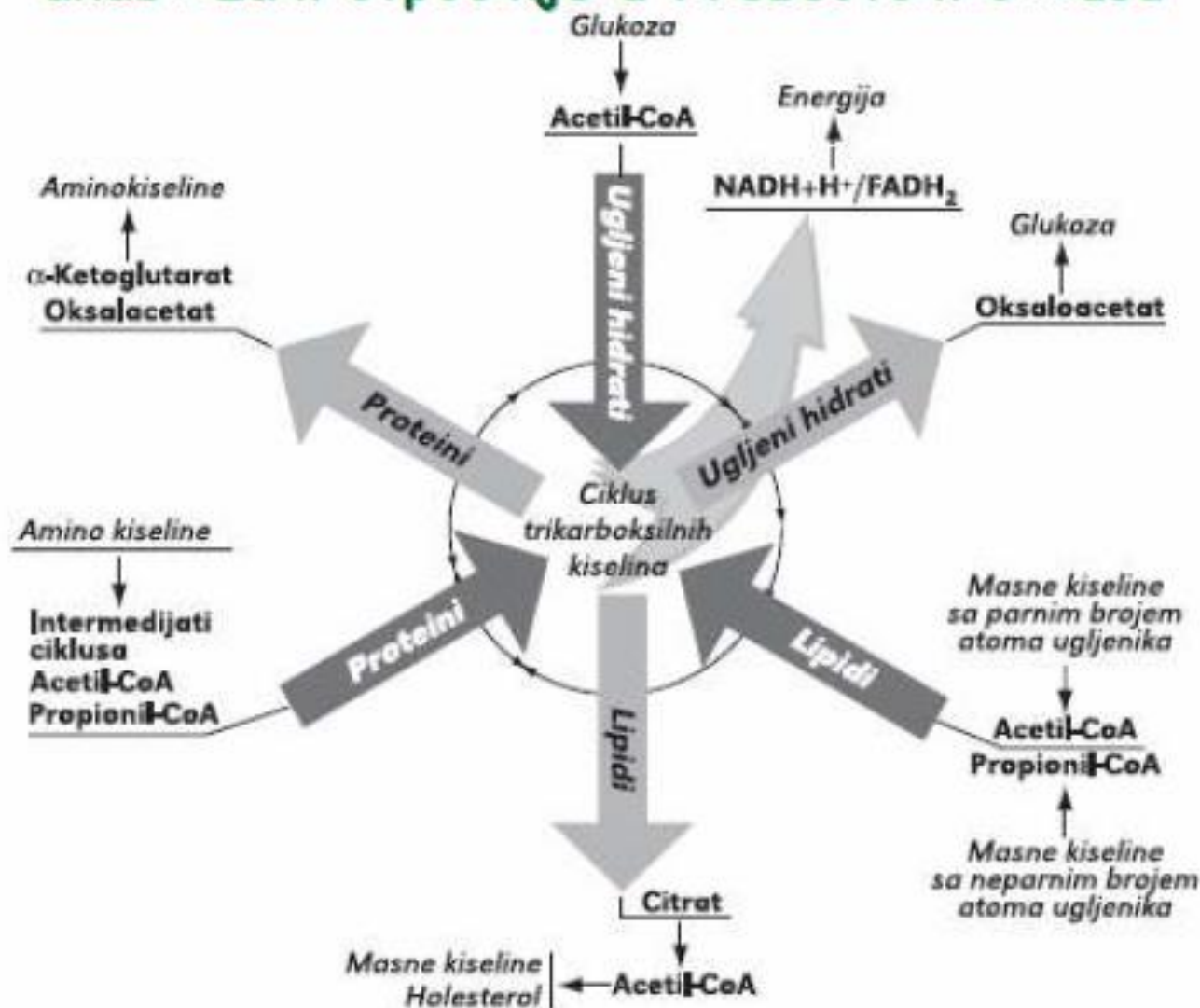
KREBSOV CIKLUS

Izvori acetil-CoA

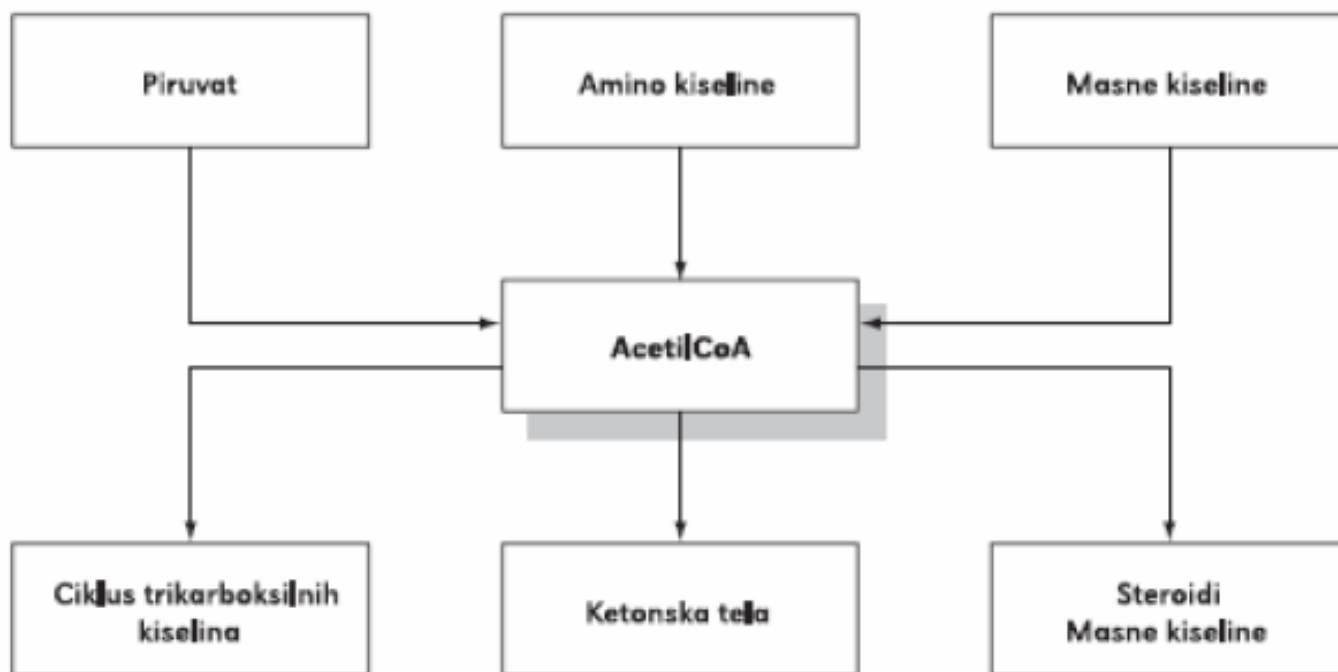


Acetil-CoA nastaje u katabolizmu **masnih i amino kiselina**, ali daleko je najvažniji izvor acetil CoA **piruvat koji nastaje u glikolizi**.
Oko **2/3 NADH i FADH₂** nastalih u oksidaciji hranljivih materija potiče od oksidacije acetil CoA.

Centralno mesto u metabolizmu- katabolizam završava a anabilizam otpočinje u Krebsovom ciklusu

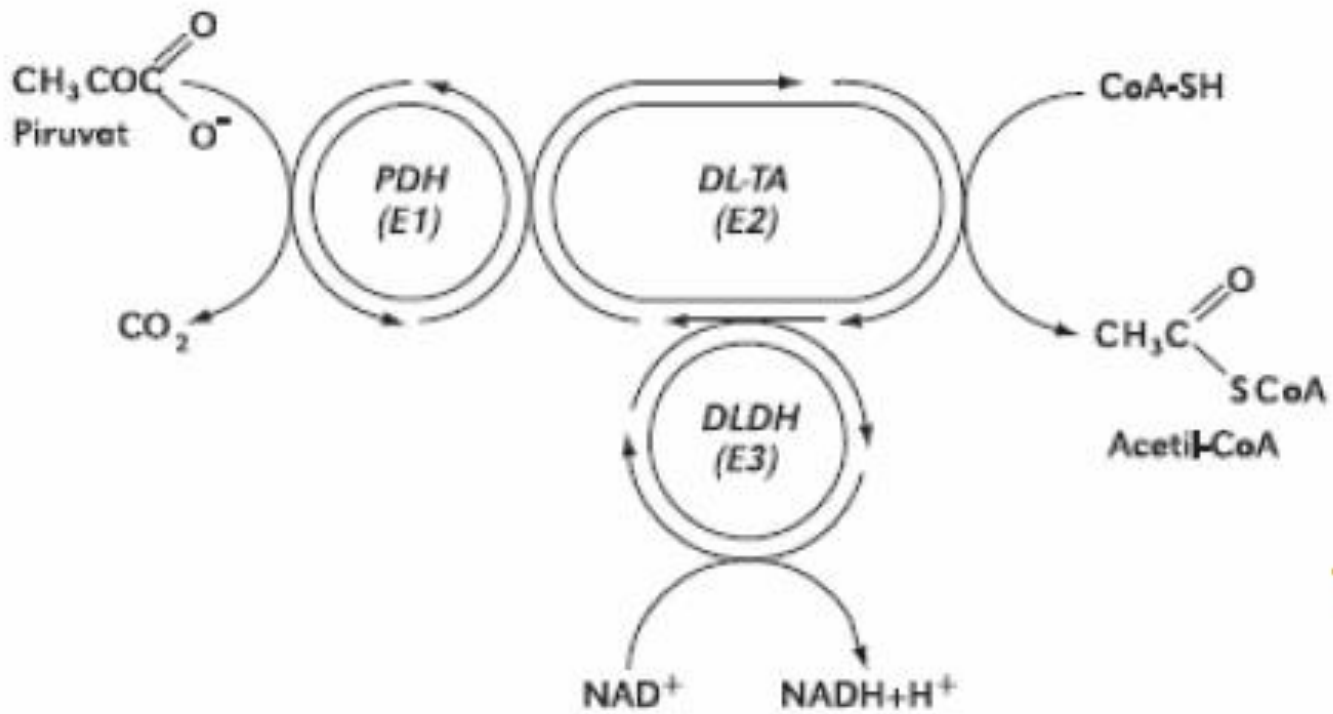


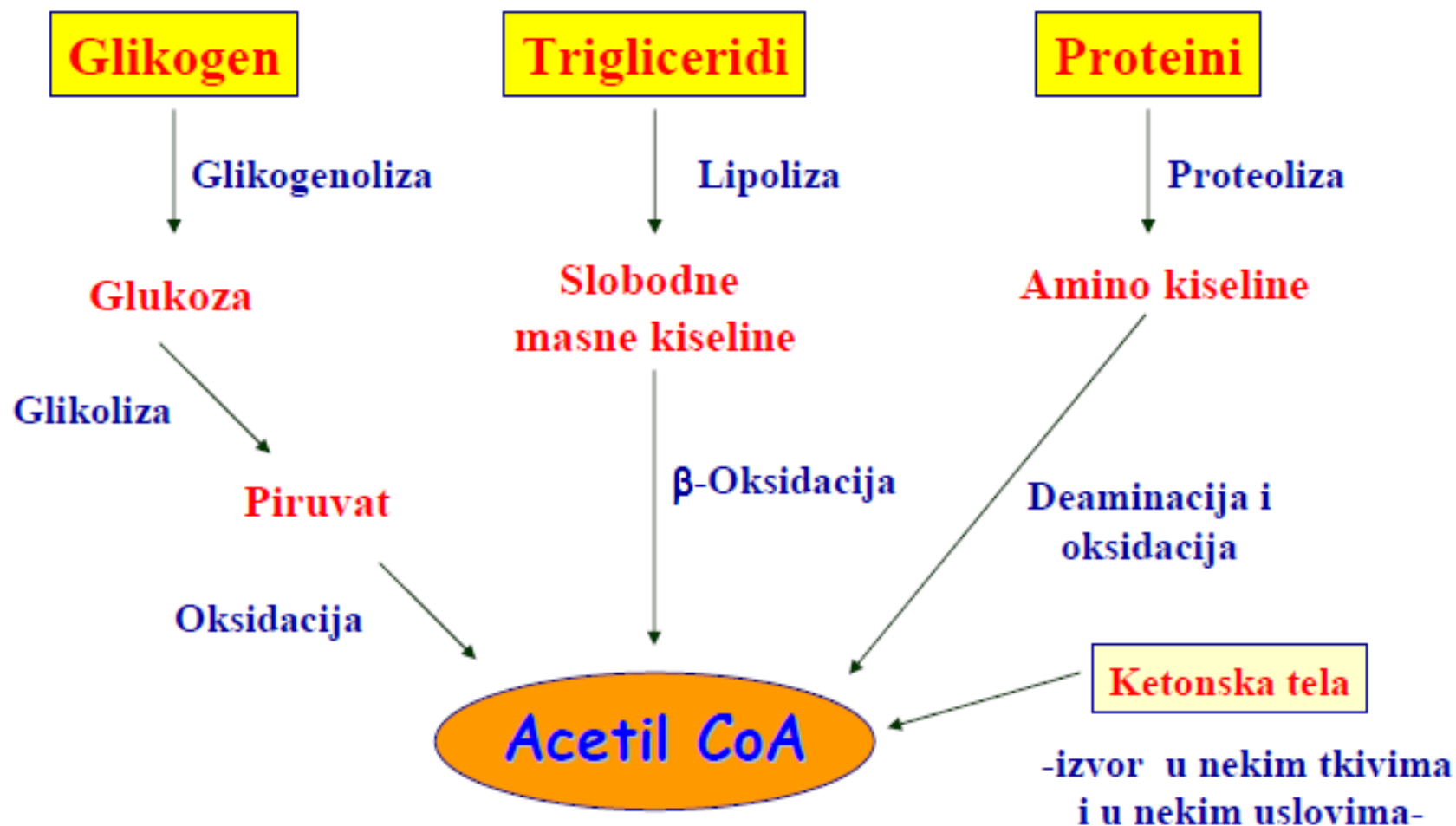
Metaboličko poreklo i sudbine acetil-CoA

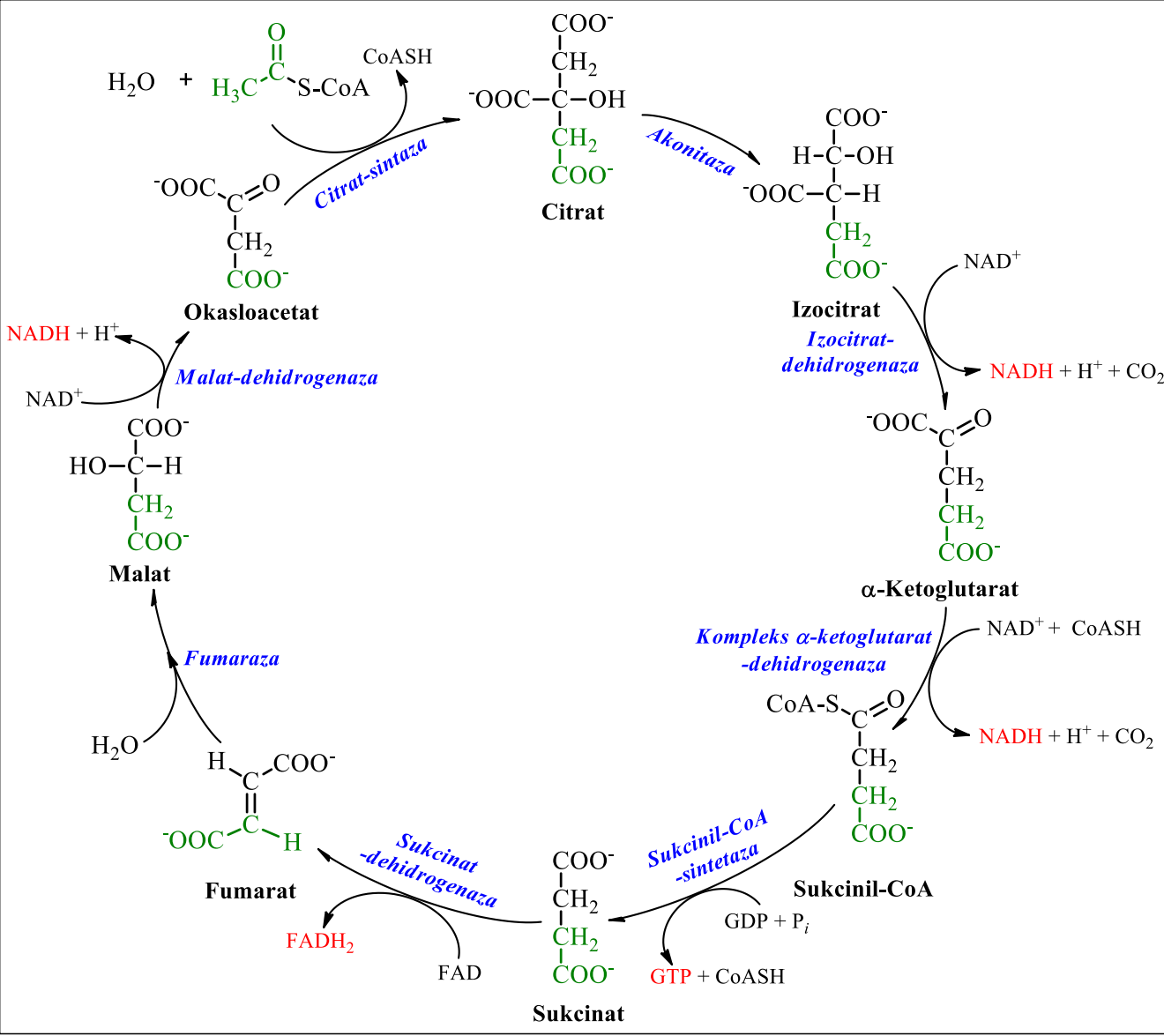


Acetil CoA može biti i **prekursor u sintezi masnih kiselina, steroida i ketonskih tela**. Za sintezu steroida i masnih kiselina acetil-CoA mora da bude prenesen iz mitohondrija (gde nastaje) u citosol

PDH







METABOLIZAM UGLJENIH HIDRATA

Metabolički putevi u koje je uključena glukoza

Najznačajniji metabolički putevi

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

Glikoliza

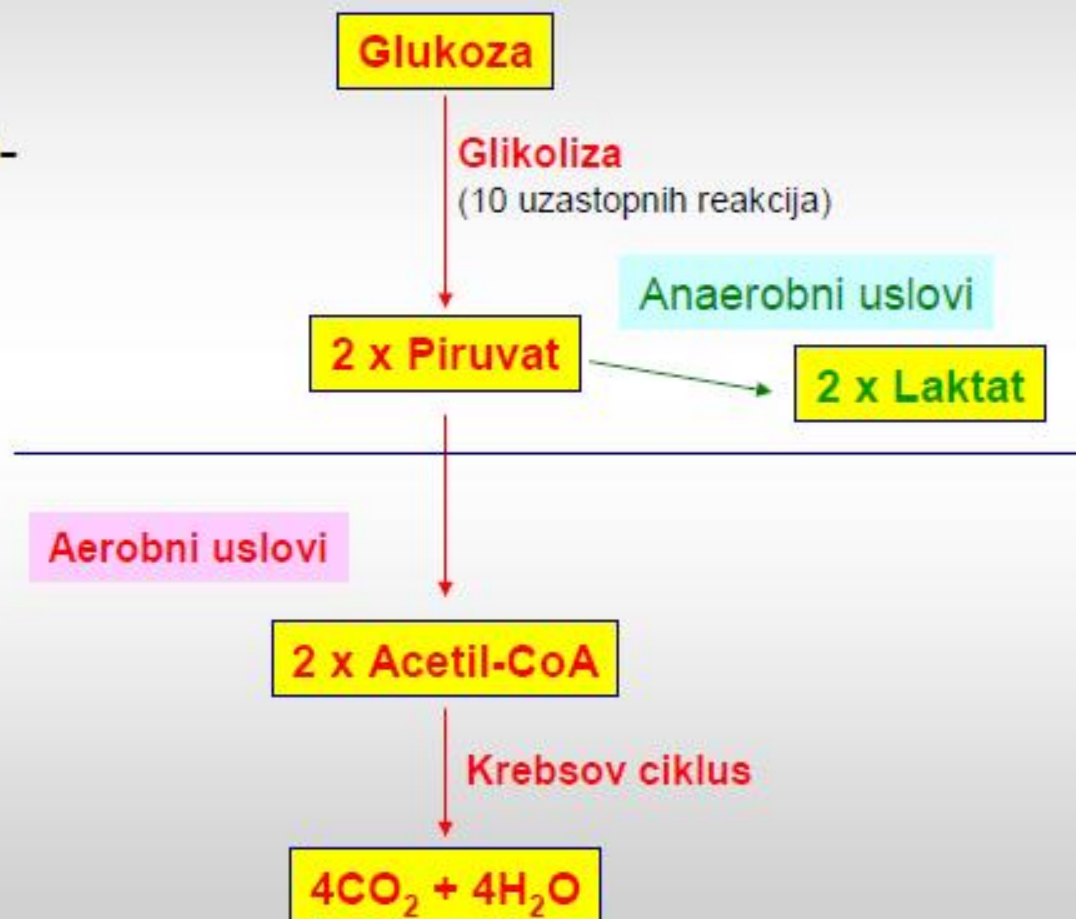
- **Sinteza glikogena**
- **Pentozofosfatni put**

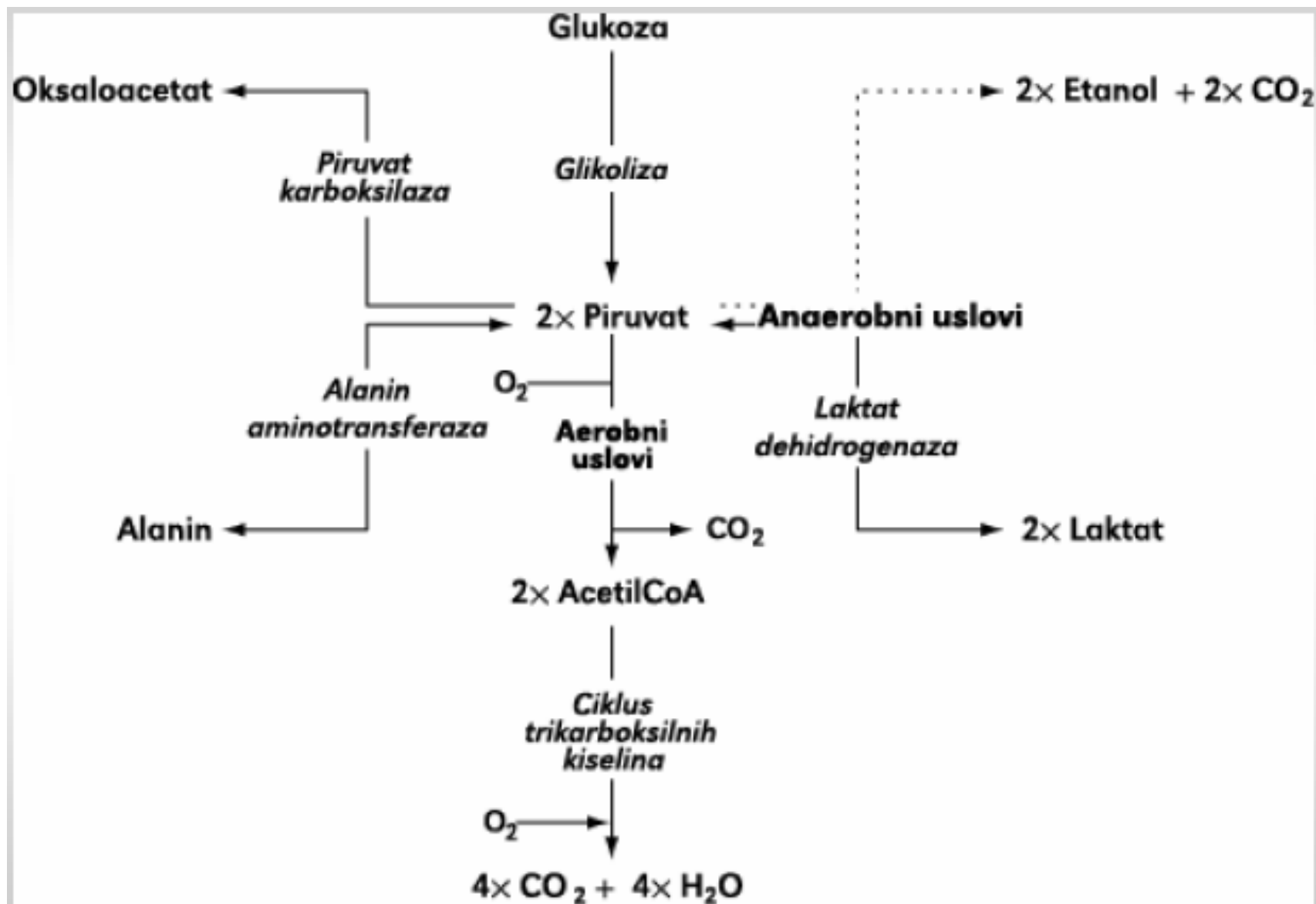
Drugi putevi uključuju sintezu glukuronske kiseline, aminošećera, složenih ugljenih hidrata.



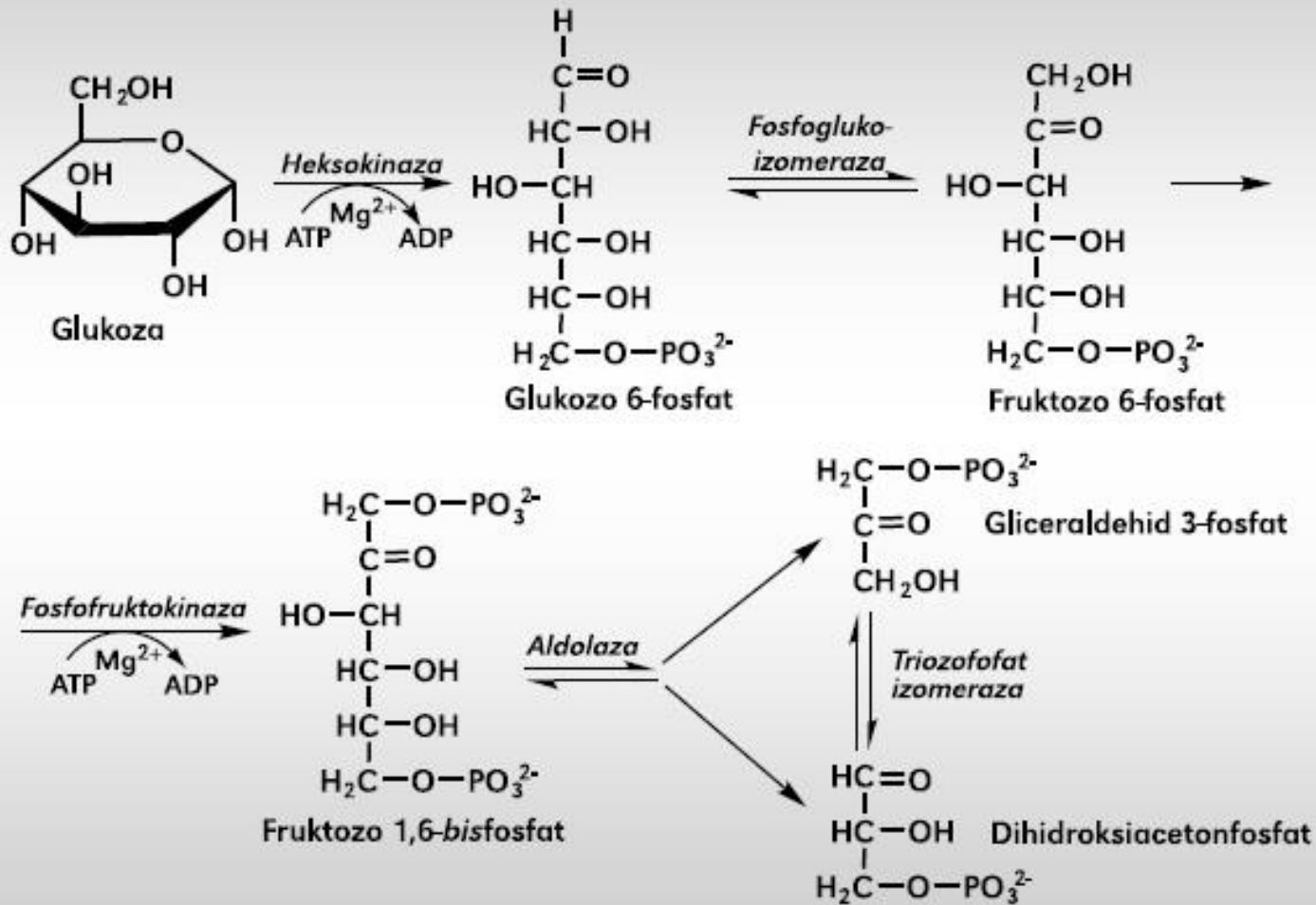
Glikoliza

- 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

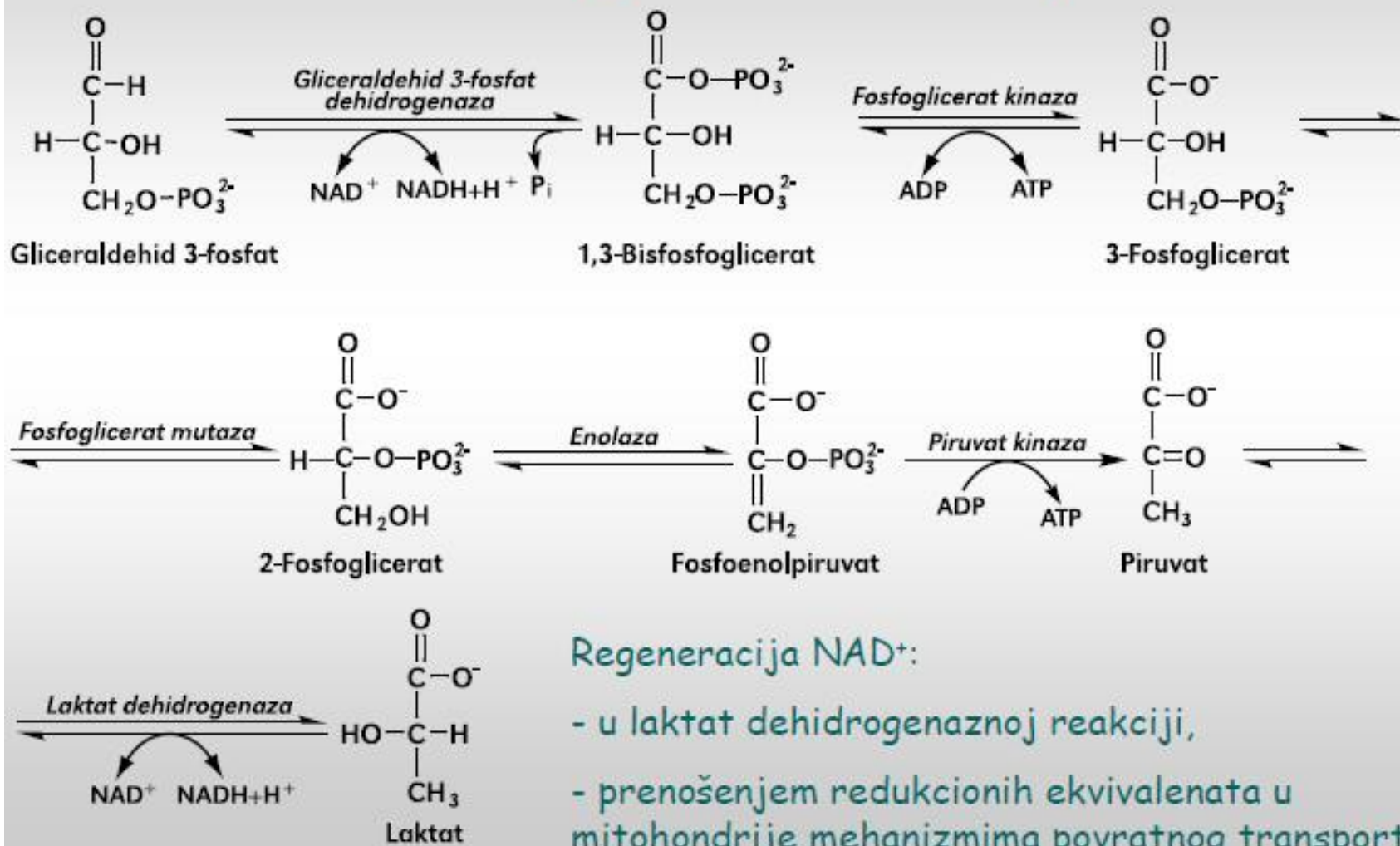




Pripremna faza - svođenje na gliceraldehid 3 fosfat

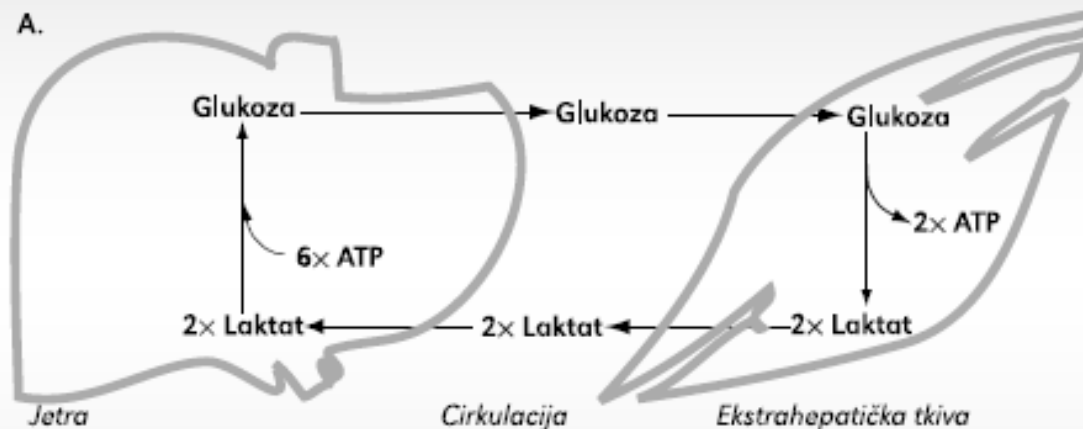


Faza dobijanja energije - oksidacija i fosforilacija na nivou supstrata



Sudbina laktata

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



U ostalim tkivima laktat se oksiduje u piruvat, koji se dalje oksiduje u ciklusu TCA. Iako je laktat dehidrogenazna reakcija termodinamički povoljna u smeru nastajanja laktata, ukoliko se NADH brzo oksiduje u procesu oksidativne fosforilacije, ili koristi u procesu glukoneogeneze, smer reakcije se menja:

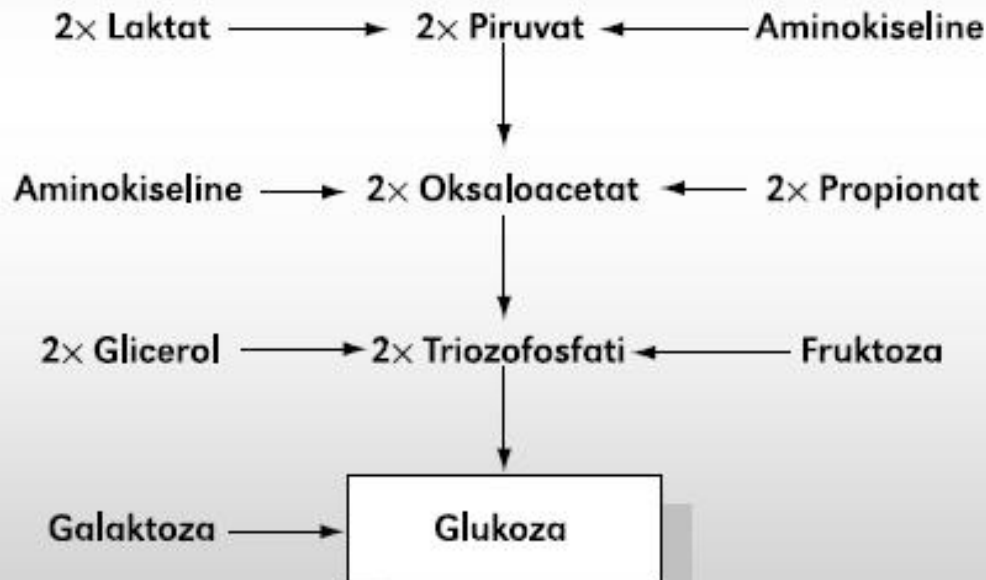


Srčani mišić, npr. može da iskoristi laktat oslobođen iz drugih tkiva, za dobijanje energije.

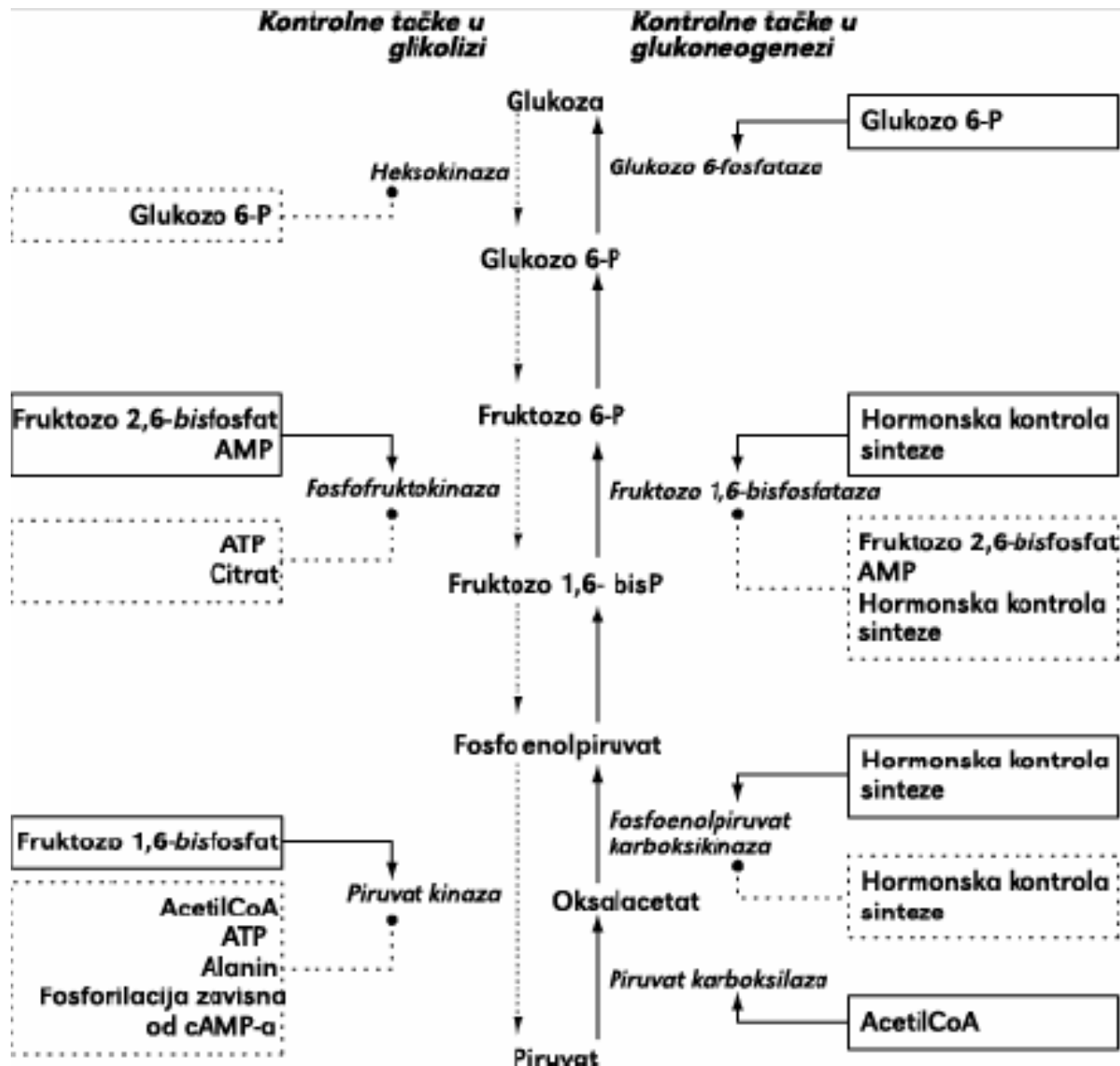
Glukoneogeneza

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

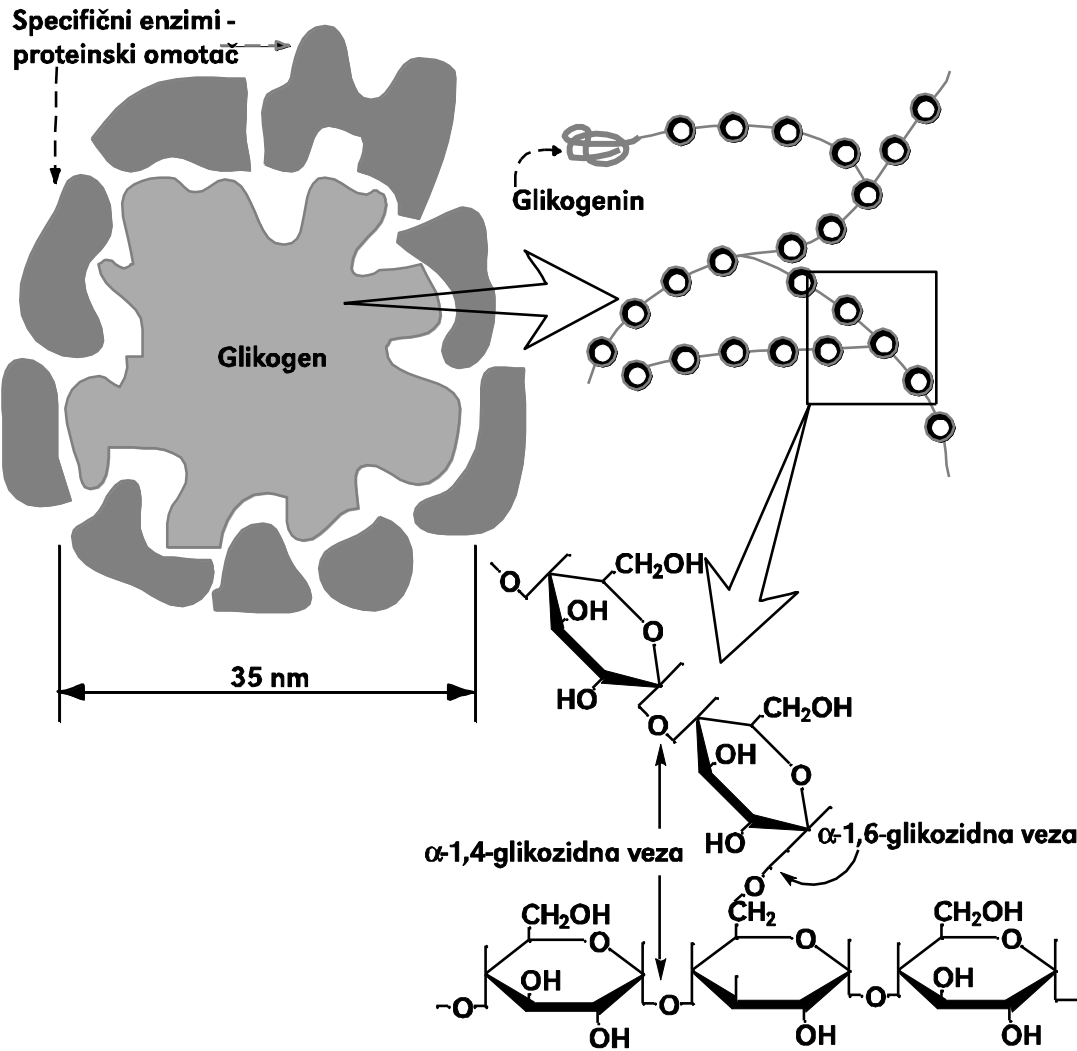
Glukoneogeneza, koja se odvija prevashodno u jetri, je metabolički put za sintezu glukoze iz supstanci koje nisu ugljenih hidrati.



Kod ljudi, najvažniji prekursori u procesu glukoneogeneze su **laktat**, **glicerol**, **propionat** i **amino kiseline**, posebno **alanin**.



Struktura glikogena

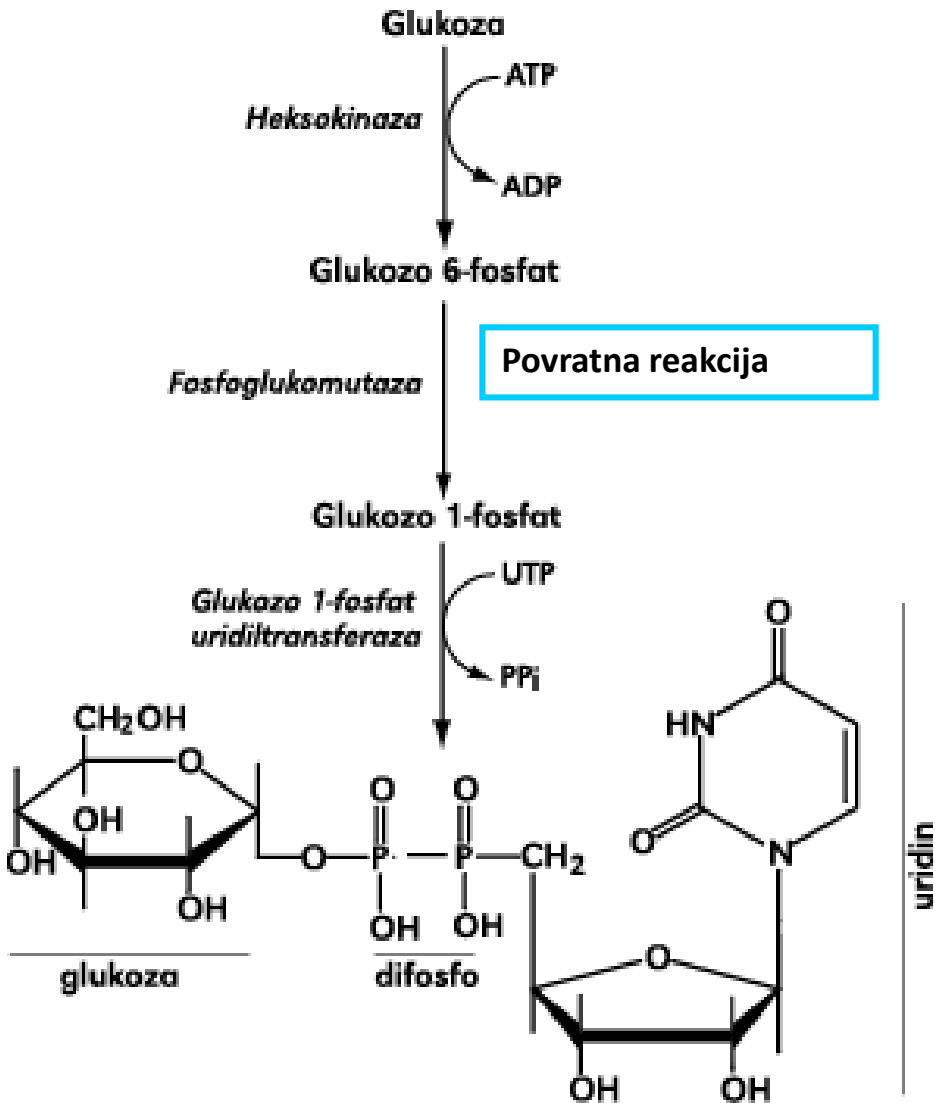


Glikogen se sastoji od glukoznih jedinica međusobno povezanih 1,4 i 1,6 glikozidnom vezama.

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



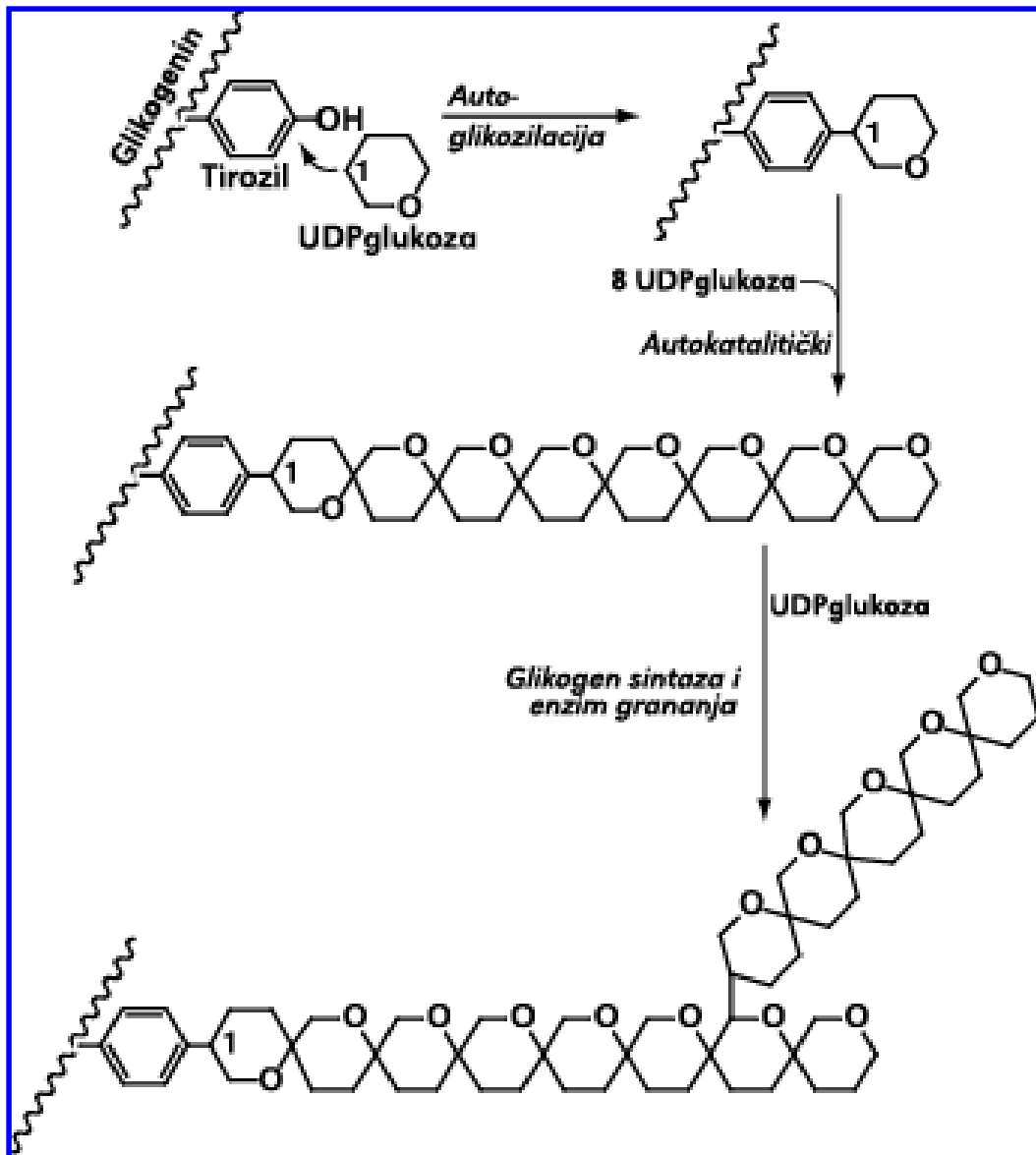
Sinteza glikogena je proces koji zahteva energiju.

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

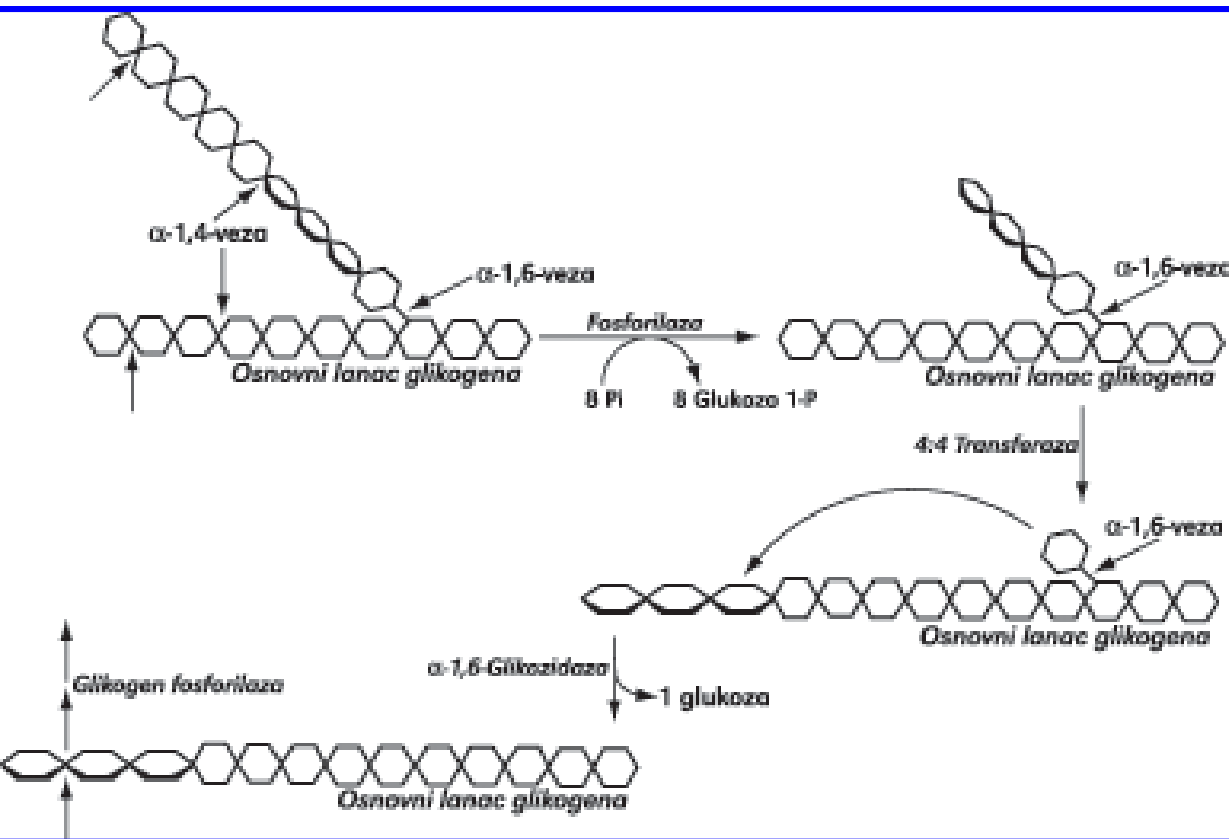


Glikogen sintaza katališe prenos glikozilnog dela UDP-glukoze na polisaharidni niz u molekulu glikogena, pri čemu se uspostavlja glikozidna veza između C1 aktivisanog šećera i C4 glikozilne grupe na rastućem lancu glikogena.

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.

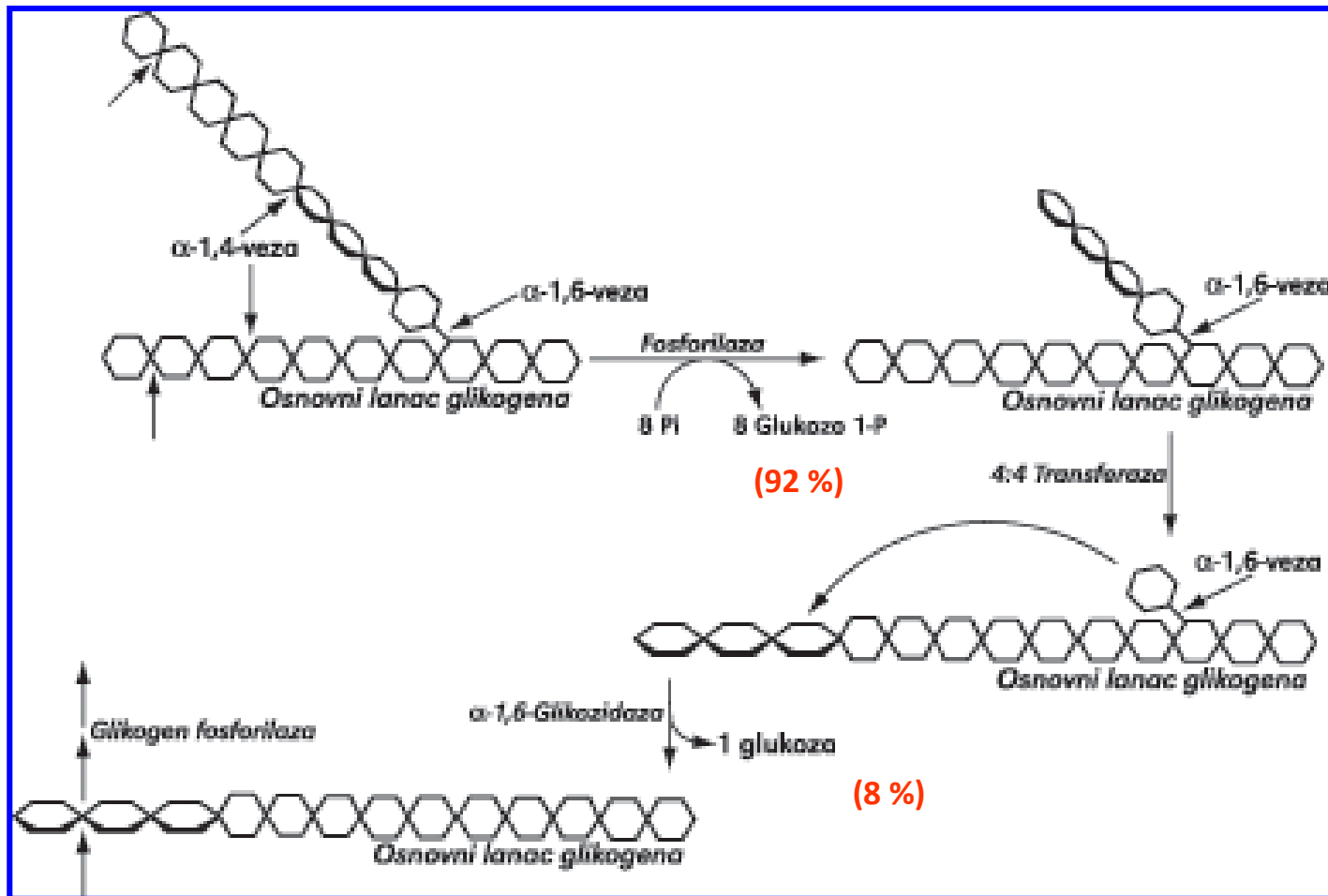
Razgradnja glikogena



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.

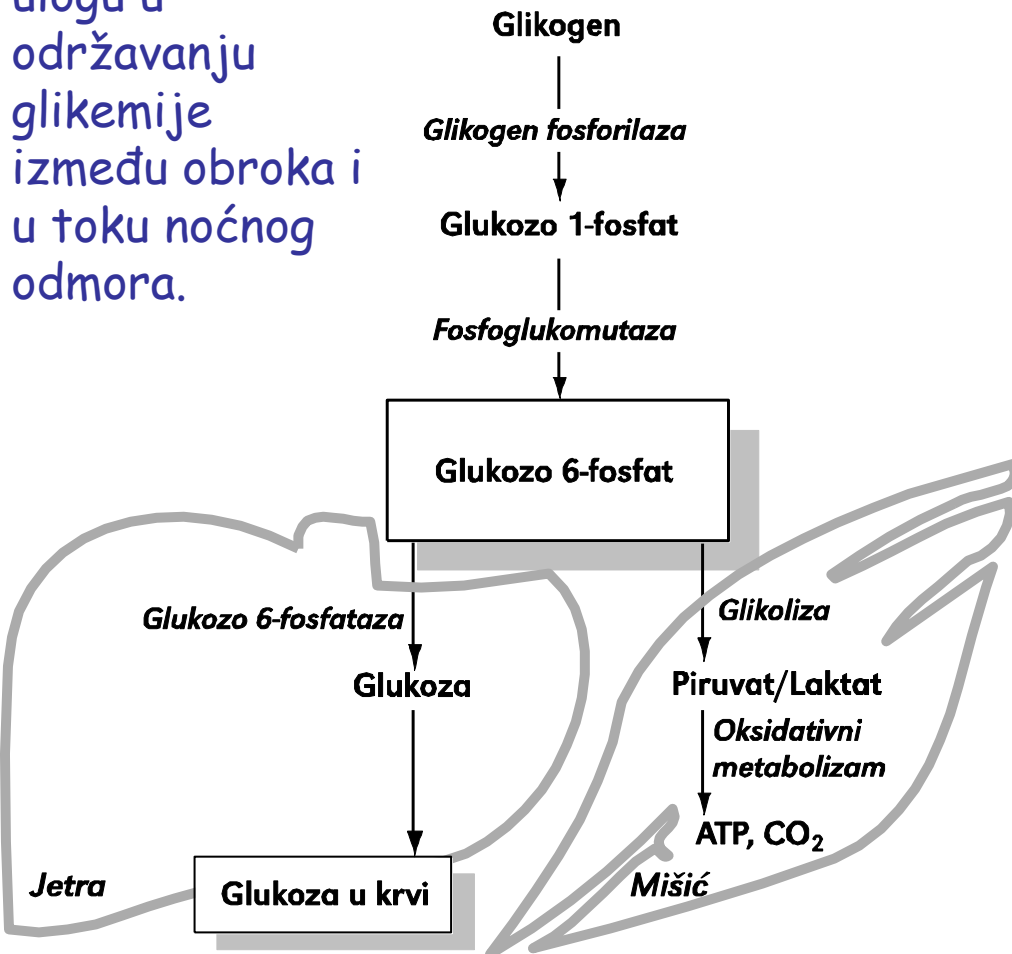
U jetri, dejstvom **glukozo-6-fosfataze**, glukozo-6-fosfat hidrolizuje na slobodnu glukozu (koja izlazi iz ćelije i prelazi u krv) i fosfat.



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

Uloga glikogena jetre i mišića

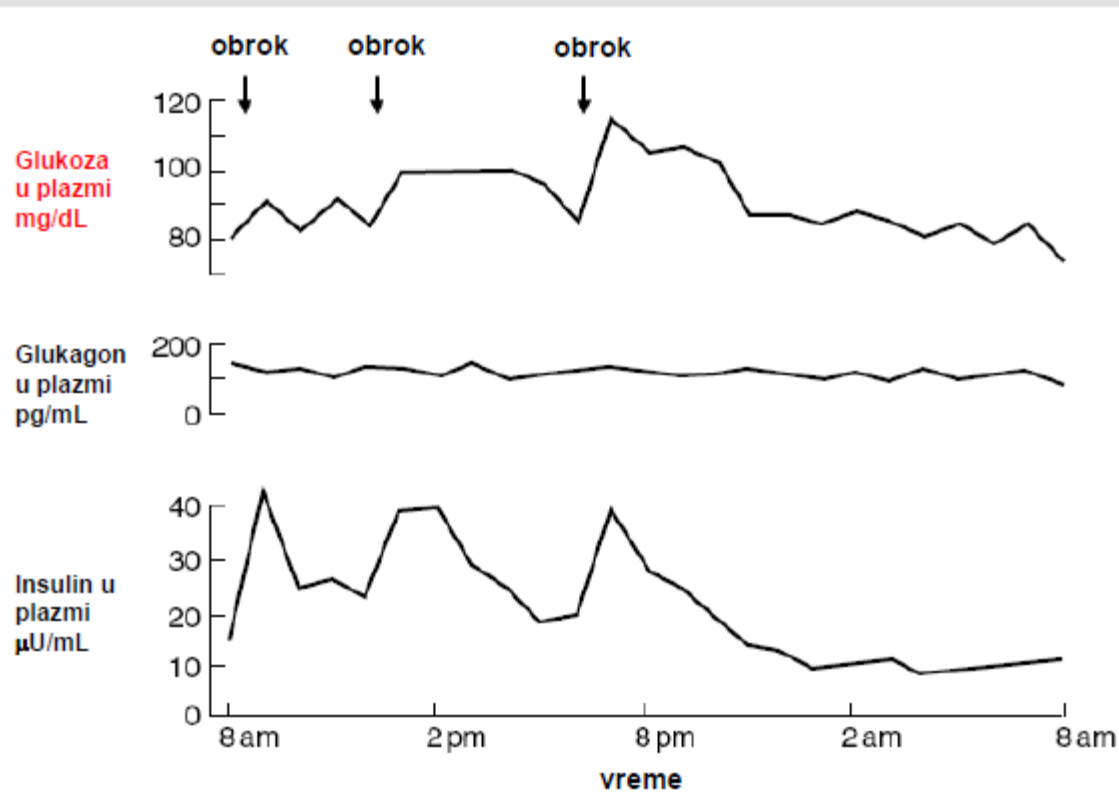
Glikogen jetre ima pufersku ulogu u održavanju glikemije između obroka i u toku noćnog odmora.

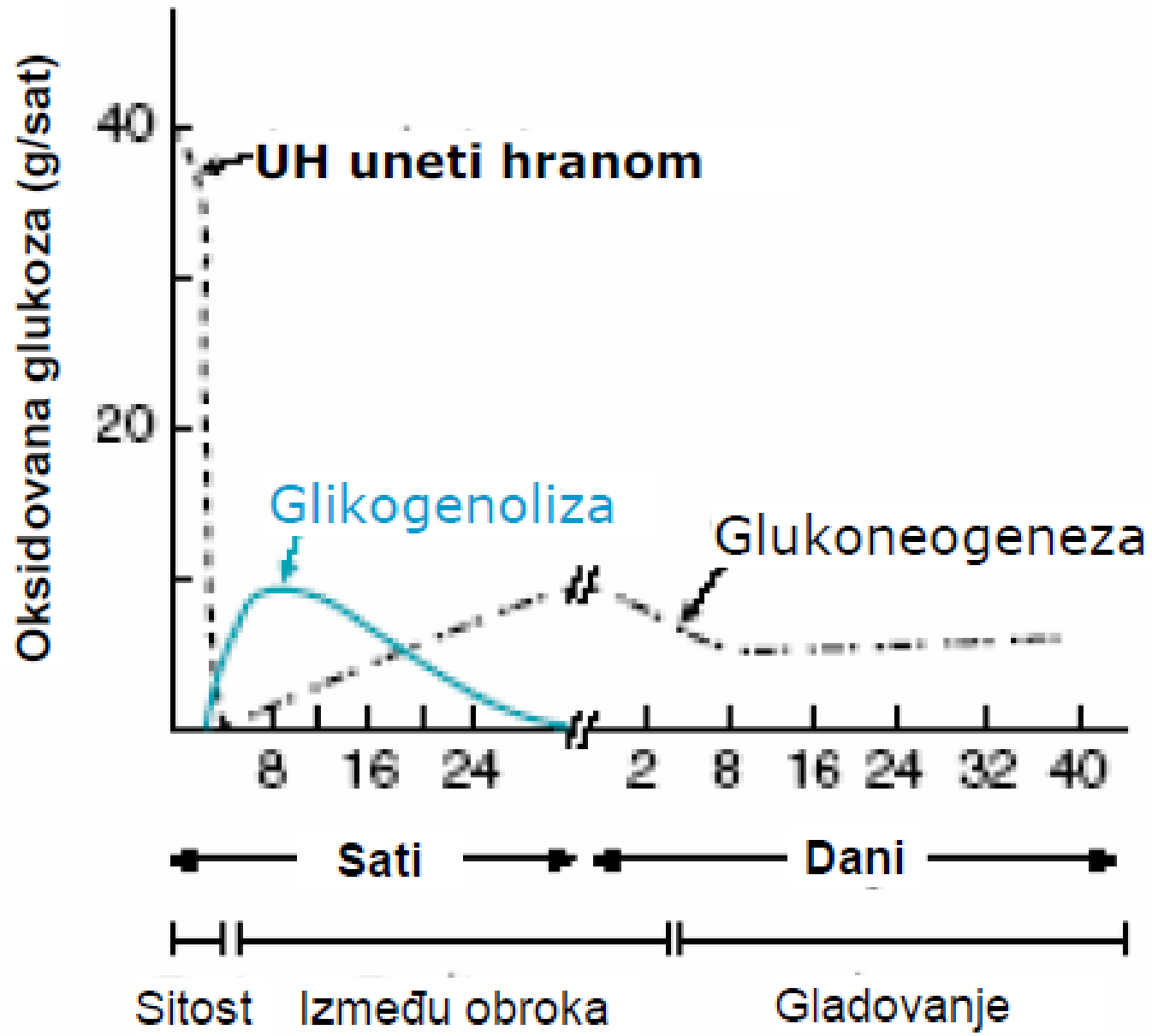


Glikogen koji se nalazi u mišićima ne može da se koristi za povišenje glikemije jer mišići ne sadrže **glukoza-6-fosfatazu**. Time je onemogućena defosforilacija glukoza-6-fosfata u ćeliji, i glukoza ne može da pređe u cirkulaciju. Međutim, glikogen iz mišića može da učestvuje u regulaciji glikemije 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 periodu nakon mešovitog obroka





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

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