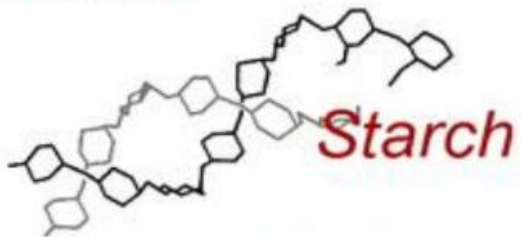


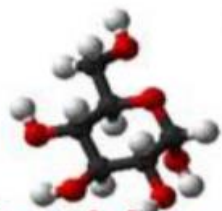
**METABOLIZAM UGLJENIH
HIDRATA
*15.02.2019.***

Glucose metabolism

Intake:

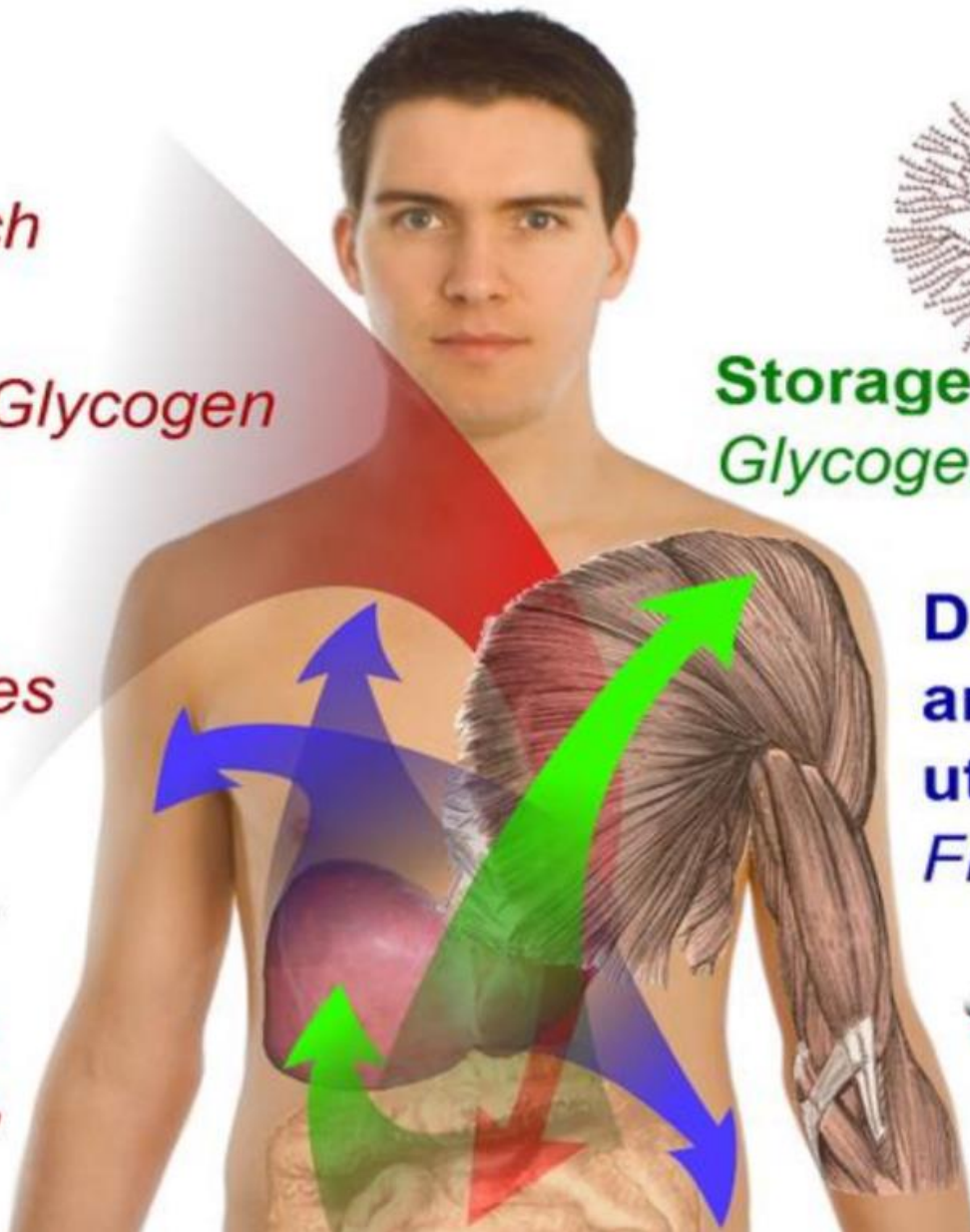
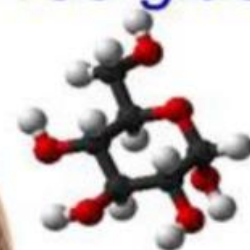


Storage:
Glycogen



Monosaccharides
(glucose, fructose, galactose)

Distribution and utilization:
Free glucose



UGLJENI HIDRATI I ISHRANA

Značaj u ishrani:

1. Energetska uloga

60% dnevnih energetske potrebe (48% od složenih u.h., a do 10% od šećera – I princip racionalne ishrane)

1. Uloga u metabolizmu masti

obezbeđuju oksalsirćetnu kiselinu čime se sprečava pojava ketonskih tela

1. "Štede proteine"

2. vlakna normalizuju peristaltiku i izlučuju toksične metabolite

3. Organoleptičke osobine hrane

PUTEVI METABOLIZMA UGLJENIH HIDRATA

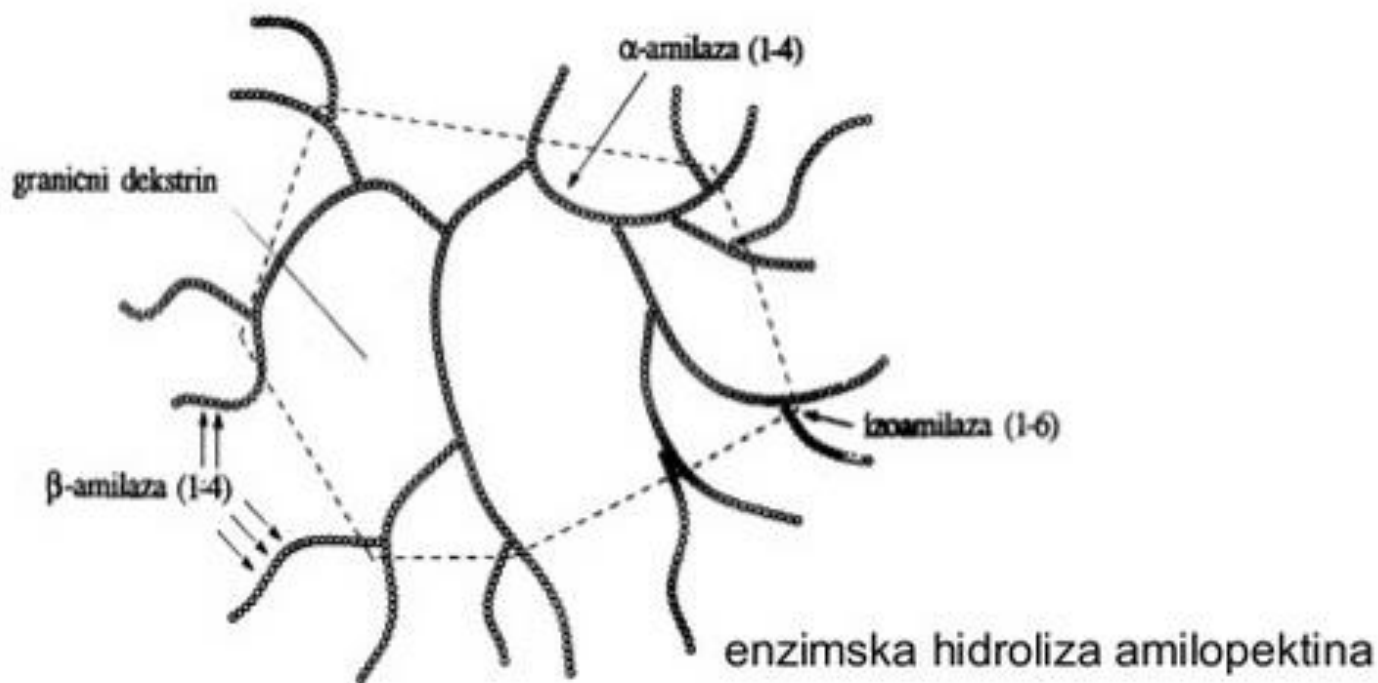
1. **glikoliza** (Embden-Meyerhof-ov put) - oksidacija glukoze do piruvata i laktata
2. **heksozo-monofosfatni šant** - alternativni put, sinteza NADPH i riboze
3. **Oksidacija piruvata u acetil-CoA** - neophodna faza pre ulaska produkata glikolize u ciklus limunske kiseline (ireverzibilna)
4. **ciklus limunske kiseline** (Krebs-ov ciklus trikarbonskih kiselina) - krajnji zajednički put oksidacije ugljenih hidrata, masti i proteina, pri čemu se acetil-CoA metaboliše do CO₂ i H
5. **respiratorni lanac** - transport H iz Krebs-ovog ciklusa do O sa kojim gradi H₂O, pri čemu se sintetiše velika količina ATP
6. **glikogenoliza** - razlaganje glikogena do glukoze (jetra) ili piruvata i laktata (mišići)
7. **glikogeneza** - sinteza glikogena iz glukoze
8. **glukoneogeneza** - nastajanje glukoze iz glikogena ili neugljeno hidratnih izvora (laktat, glicerol i aminokiseline)

DIGESTIJA UGLJENIH HIDRATA

- U ustima se delimično hidrolizuje skrob pod dejstvom ptijalina iz pluvačke - otcepljuju se dekstrini i mali polisaharidni fragmenti. Dejstvo ptijalina se prekida u kiseloj sredini želudca
- U tankom crevu se svi digestibilni ugljeni hidrati cepaju do monosaharida koji se apsorbuju
 - *α -amilaza* hidrolizuje a-1-4 glikozidne veze do glukoze
 - *izoamilaza* hidrolizuje a-1-6 glikozidne veze do glukoze
 - *invertaza* hidrolizuje saharozu do glukoze i fruktoze
 - *laktaza* hidrolizuje laktozu do glukoze i galaktoze
 - *trehalaza* hidrolizuje trehalozu do glukoze
- U debelo crevo prelaze nedigestibilni ugljeni hidrati. Oligosaharidi leguminoza: rafinoza, stahioza i verbaskoza fermentiraju pod dejstvom bakterija pri čemu se oslobađaju gasovi

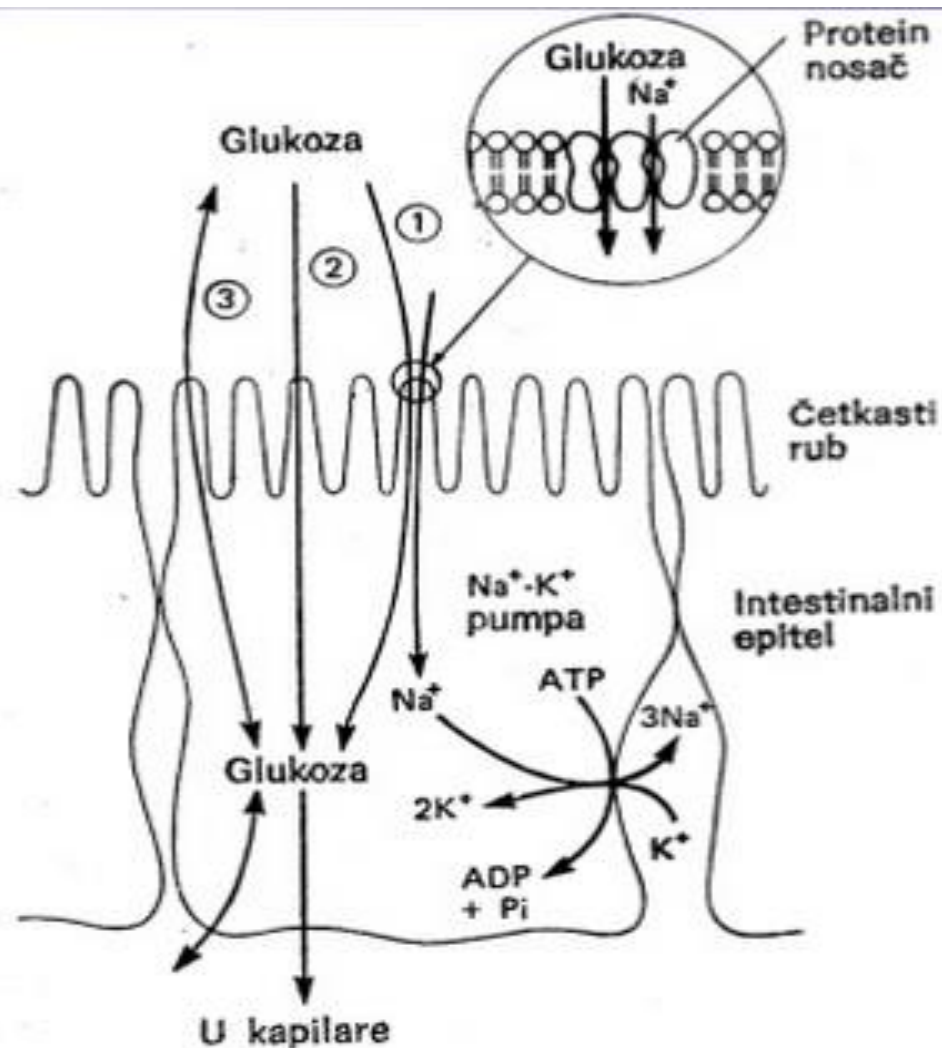
Enzimska hidroliza skroba

- β -amilaza cepa 1-4 α -glikozidne do mesta račvanja \rightarrow granični dekstrin
- α -amilaza hidrolizuje 1-4 α -glikozidne veze u unutrašnjosti dekstrina
- Izoamilaza hidrolizuje 1-6 α -glikozidne veze



APSORPCIJA UGLJENIH HIDRATA

- Monosaharidi se apsorbuju u tankom crevu:
 1. aktivnim transportom (uz utrošak energije) nasuprot koncentracionom gradijentu
 2. difuzijom u pravcu koncentracionog gradijenta
- Neophodna konfiguracija za aktivni transport:
 - na 2C atomu konfiguracija kao kod glukoze i galaktoze
 - piranozni prsten
 - 6C atoma
- - glukoza najbrže prelazi u krv (do 120g/h)

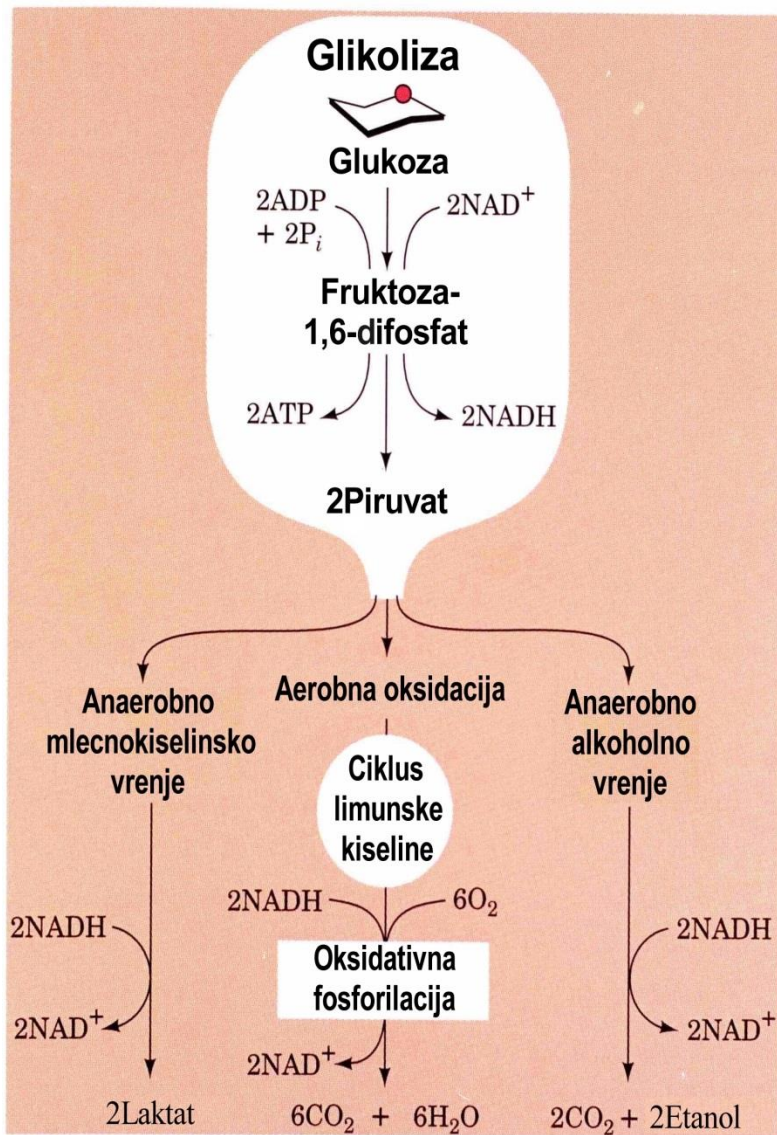


Transport glukoze kroz intestinalni epitel. Aktivni transport glukoze povezan je s Na⁺ — K⁺ pumpom, (1) ili s jednim Na⁺ nezavisnim sistemom, (2) Difuziju prikazuje (3).

- Preko portalnog venskog krvotoka apsorbovani monosaharidi prelaze u jetru
- U jetri se najveći deo galaktoze i fruktoze pretvara u glukozu koja je glavni monosaharid krvi.
 - deo glukoze se oslobađa u cirkulaciju
 - deo se konvertuje u glikogen i skladišti
 - deo se pretvara u druge supstance potrebne organizmu
 - deo se oksiduje uz oslobađanje energije
- Pik nivoa glukoze u krvi od 120-140 mg/100ml se postiže posle 60 minuta od unošenja hrane
- Glukoza iz krvi ulazi u ćelije gde daje energiju, a delom se konvertuje u glikogen u mišićnom tkivu

- Najveći deo glukoze se koristi za obezbeđivanje energije kroz trostepeni proces: glikoliza, ciklus limunske kiseline i respiratorni lanac.
- U kalorimetru 1mol glukoze sagorevanjem do CO_2 i H_2O oslobodi 2870 kJ kao toplotu.
- U tkivima deo energije se ne gubi u obliku toplote, već se akumulira u obliku visioenergetskih fosfatnih veza. Po molekulu glukoze oksidisanu do CO_2 i H_2O stvori se 38 $\sim\text{P}$ veza.
- $38 \times 36.8 \text{ kJ} = 1398 \text{ kJ/mol}$ glukoze
- 48,7% ukupne energije pri sagorevanju glukoze je akumulirano u $\sim\text{P}$ vezama

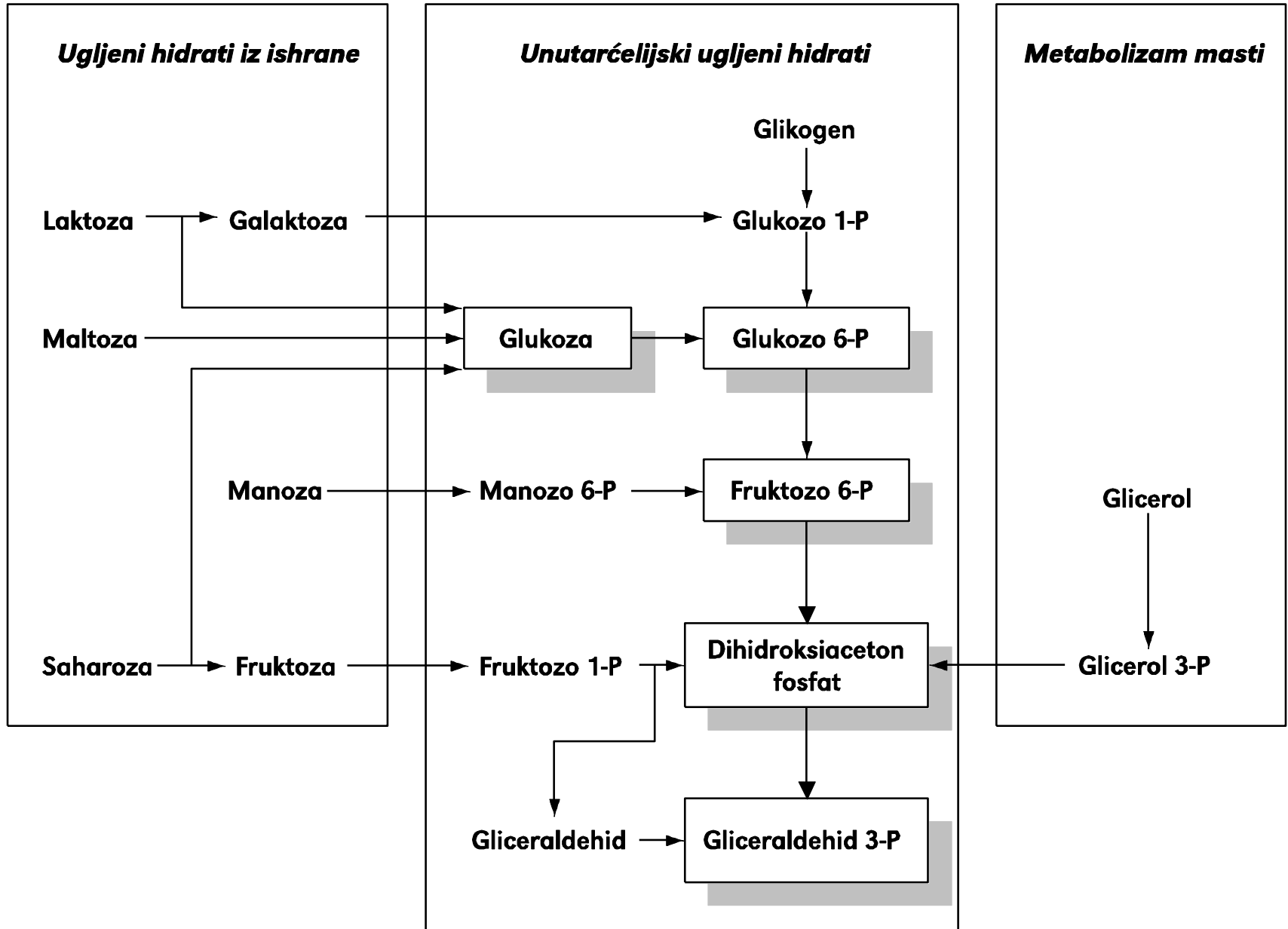
Zbirni pregled glikolize i ciklusa trikarboksilnih kiselina



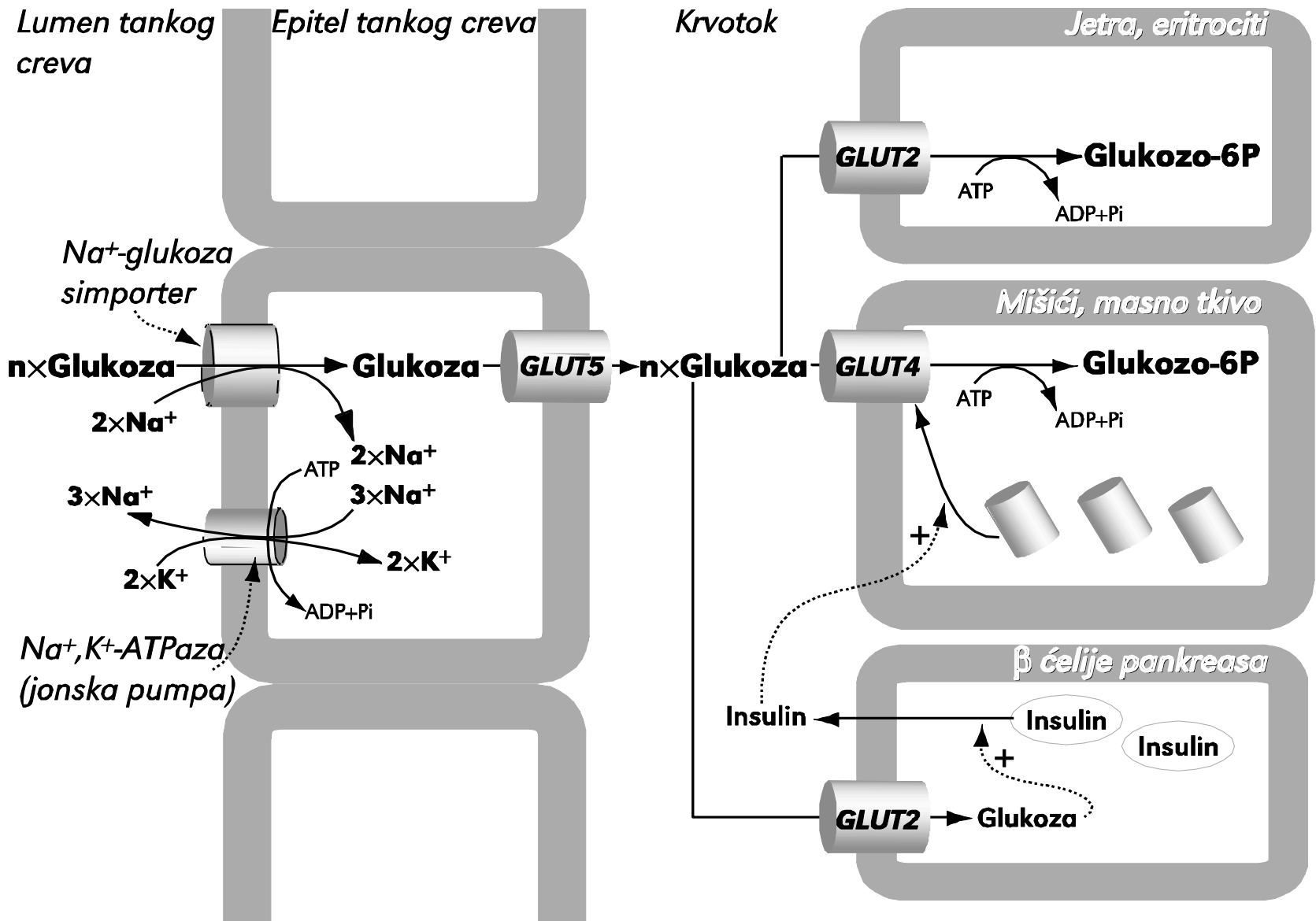
Glikoliza omogućava oksidaciju glukoze u uslovima sa ili bez O₂.

U uslovima prisustva O₂, piruvat dobijen u glikolizi se oksiduje do CO₂ u ciklusu TCA (pri čemu ATP nastaje prenosom redukcionih ekvivalenata u lancu prenosilaca elektrona i oksidativnoj fosforilaciji).

U anaerobnim uslovima (ćelije bez mitohondrija, naglo smanjenje dotoka O₂ ćelijama) piruvat se prevodi u laktat, uz reoksidaciju NADH, a ATP nastaje u procesu oksidacije na nivou supstrata.

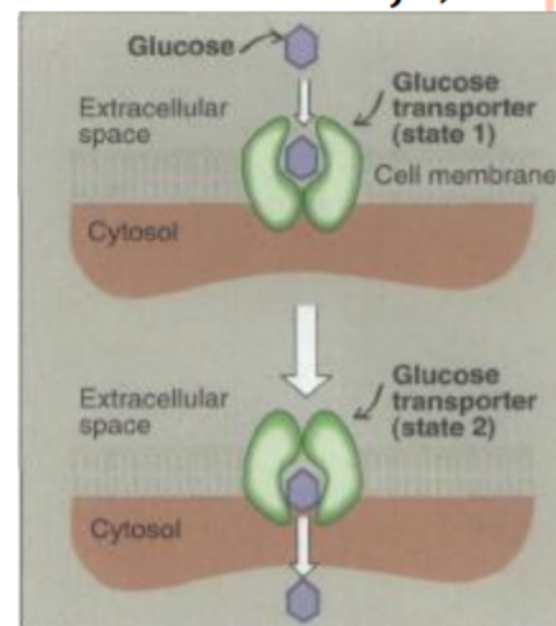


Transport glukoze u ćelije



ULAZAK GLUKOZE U ČELIJU

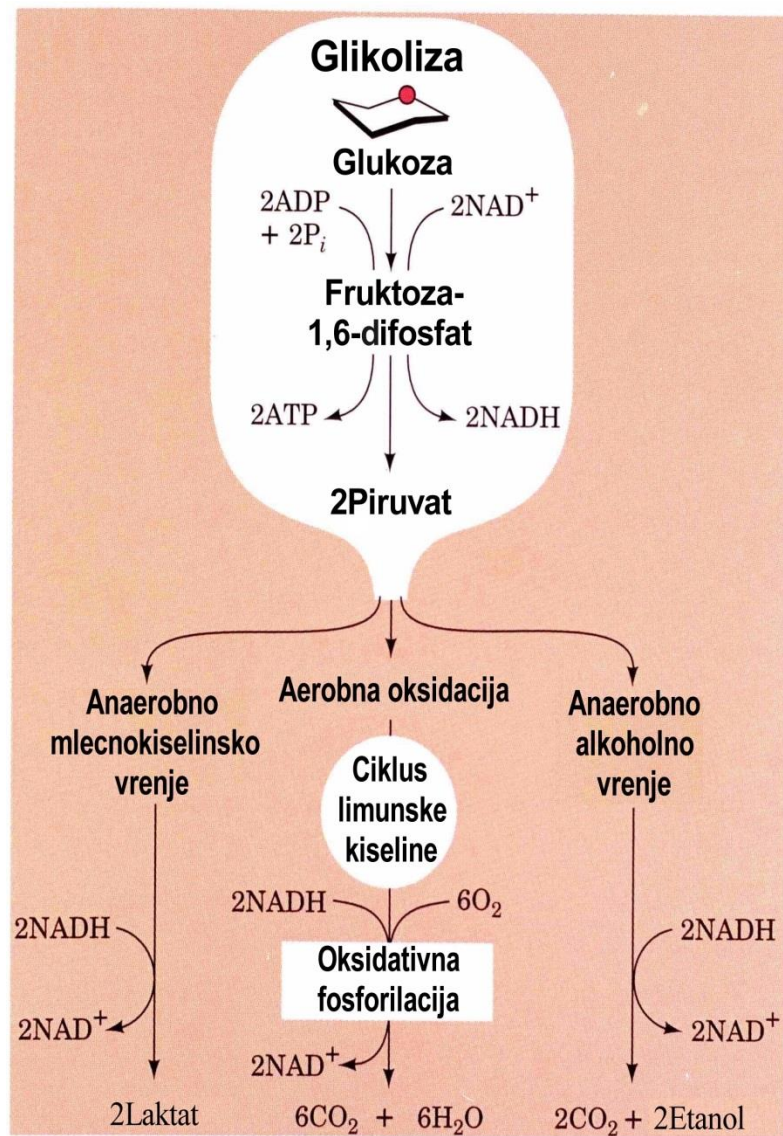
- Glukoza **ne može** direktno da difunduje u ćeliju
- Dva transportna mehanizma:
 - **Kotransport sa Na^+** - nasuprot gradijenta koncentracije, uz potrošnju E
 - **Na^+ nezavisnom olakšanom difuzijom** – proces je posredovan familijom od najmanje 14 proteina – transportera u ćelijskoj membrani
 - **Označeni su sa GLUT 1 – 14**
- Imaju **različitu distribuciju** u tkivima (GLUT 1-3 – sve ćelije, GLUT 2 – hepatociti i beta ćelije pankreasa, GLUT 4 – masno tkivo i skeletni mišići)



Tip	Tkiva	Kinetika	Tip transporta
GLUT1	Većina ćelija: eritrociti placenta, debelo crevo, bubrezi	Niska K_m (1-2 mmol/L)	Olakšana difuzija
GLUT2	Jetra, tanko crevo, bubrezi, β -ćelije pankreasa	Visoka K_m (>10 mmol/L), visoka V_{max}	Olakšana difuzija, dvosmerna
GLUT3	Većina ćelija, mozak, placenta, bubrezi	Niska K_m (1-2 mmol/L), niska V_{max} (6-7 mmol/L)	Olakšana difuzija
GLUT4	Skeletni mišići, adipociti, srce	K_m 2-10 mmol/L	Olakšana difuzija Insulin-zavisan
GLUT5	Crevo, bubrežni tubuli	Transportuje glukozu nasuprot gradijentu koncentracije	Aktivni transport, kotransport Na^+ - glukoza

GLIKOLIZA

Zbirni pregled glikolize i ciklusa trikarboksilnih kiselina



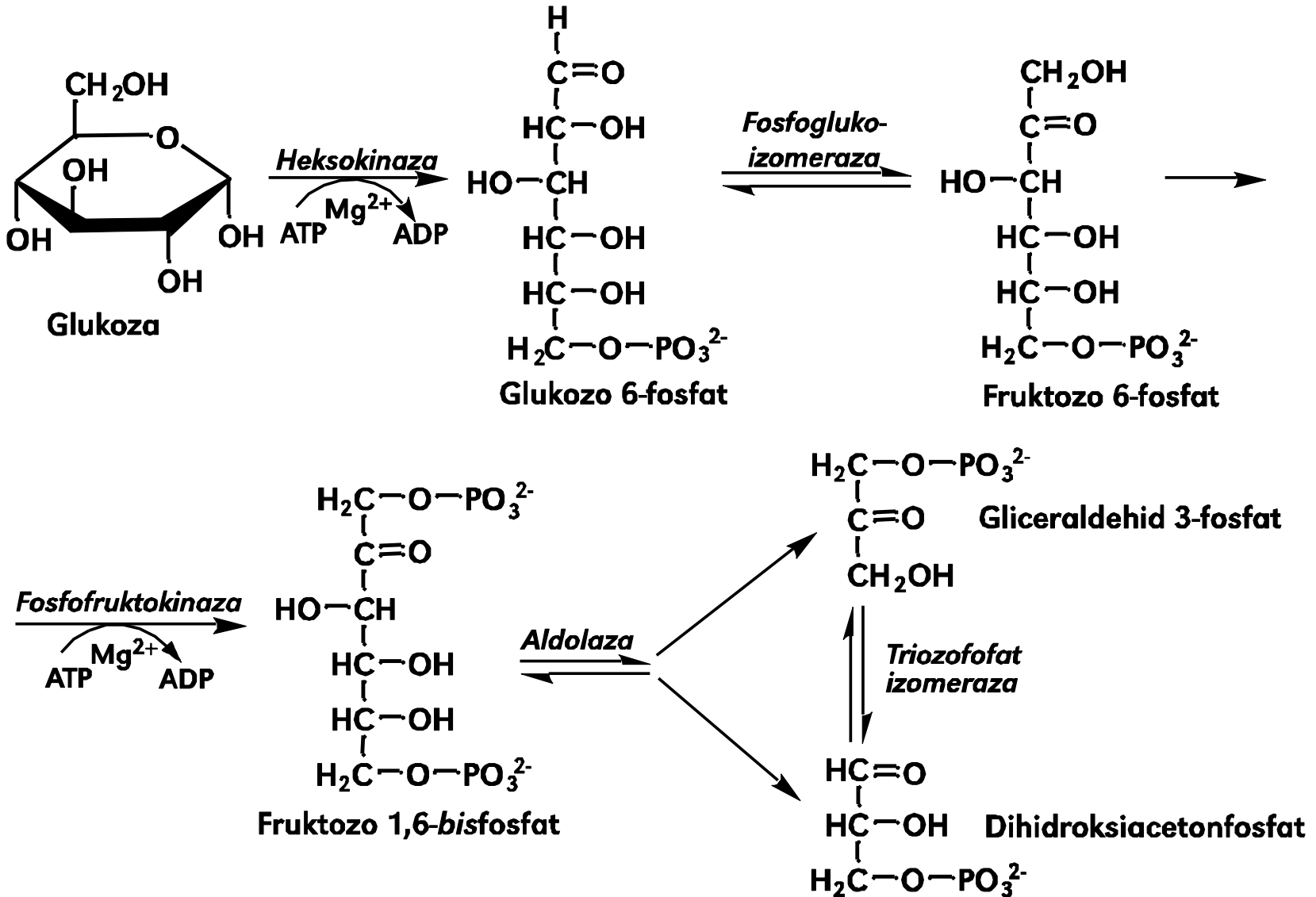
Glikoliza omogućava oksidaciju glukoze u uslovima sa ili bez O_2 .

U uslovima prisustva O_2 , piruvat dobijen u glikolizi se oksiduje do CO_2 u ciklusu TCA (pri čemu ATP nastaje prenosom redukcionih ekvivalenata u lancu prenosilaca elektrona i oksidativnoj fosforilaciji).

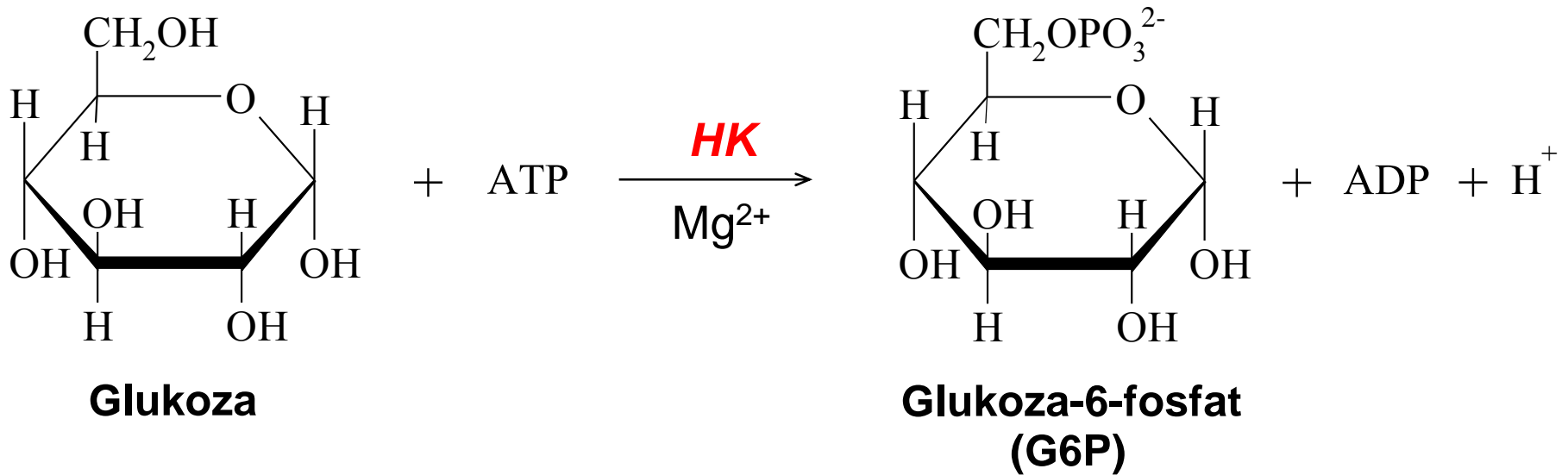
U anaerobnim uslovima (ćelije bez mitohondrija, naglo smanjenje dotoka O_2 ćelijama) piruvat se prevodi u laktat, uz reoksidaciju NADH, a ATP nastaje u procesu oksidacije na nivou supstrata.

- Glikolizu sačinjavaju 2 faze: **pripremna i faza u kojoj se dobija energija** (SVAKA FAZA TRAJE PO 5 CIKLUSA).
- Prvih pet reakcija čine **pripremnu fazu**, u kojoj nastaju **dva mola gliceraldehid-3-fosfata** iz jednog mola glukoze, uz utrošak 2 mola ATP-a.

Pripremna faza



(1) Fosforilacija D-glukoze: heksokinaza



- Utrošak prvog mola ATP
- Ireverzibilna reakcija
- Enzimi: heksokinaza, glukokinaza

Sudbine glukoze-6-fosfata

Fosforilacijom se glukoza "**zarobljava**" u ćeliji i reakcija je pod unutarćelijskim uslovima **bespovratna**.

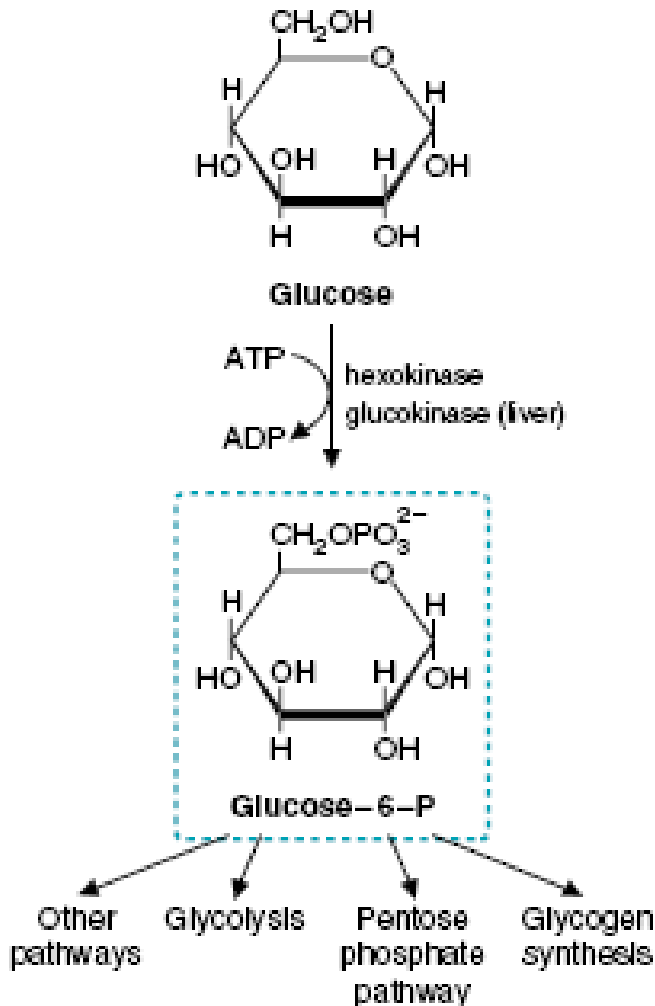
I **druge heksoze** (D-galaktoza, D-fruktoza i D-manoza), nakon fosforilacije, **mogu da uđu u pripremu fazu glikolize**.

Od glukoze-6-P se granaju metabolički putevi, jer je ovaj molekul **prekursor praktično svakog puta glukoze** :

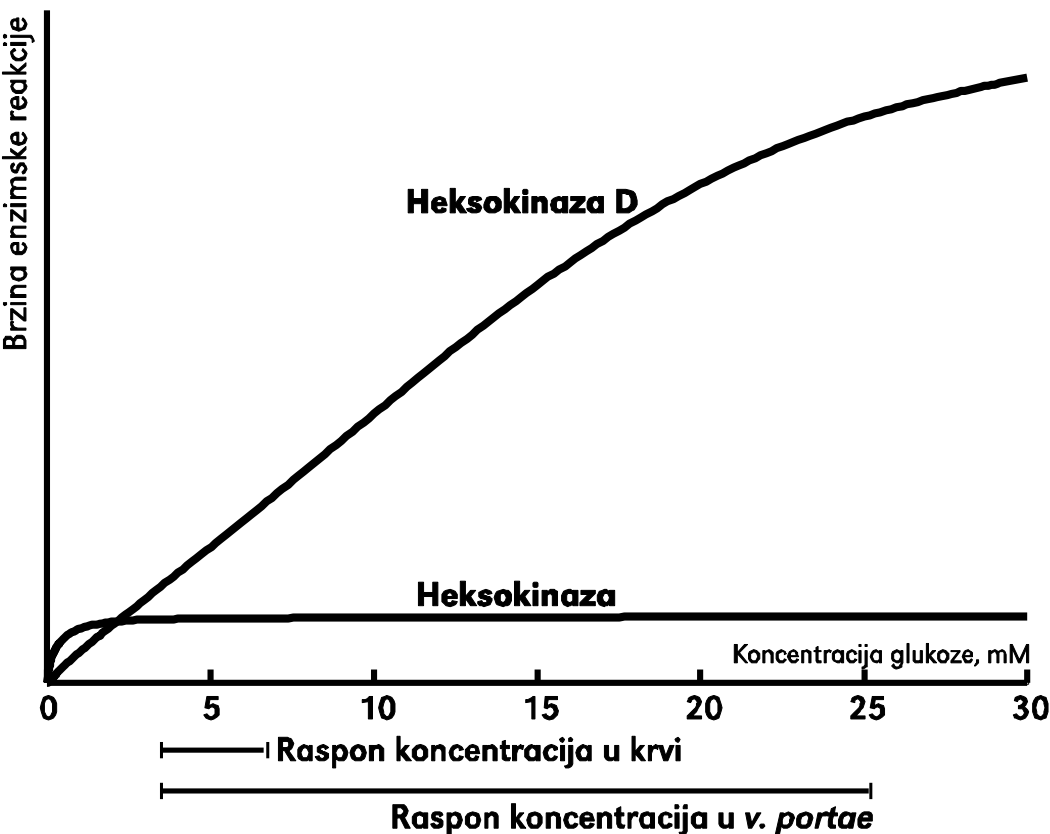
glikoliza,
pentozni put,
sinteza glikogena,
sinteza glukuronske kiseline i aminošćera.

Takođe ovaj molekul nastaje u nekim metaboličkim putevima (**razgradnja glikogena, glukoneogeneza**).

Ćelijska membrana **nepropusna** za fosforne estere šćera, samo jetra i bubrezi imaju **glc-6-fosfatazu** koja otpušta slobodnu glc u krv.



Postoji nekoliko **izoenzima** heksokinaze, koji katališu fosforilaciju glukoze. Većina ih ima visok afinitet za glukozu ($K_m < 0,1$ mmol/L), i inhibisani su proizvodom reakcije, glukozo-6-fosfatom

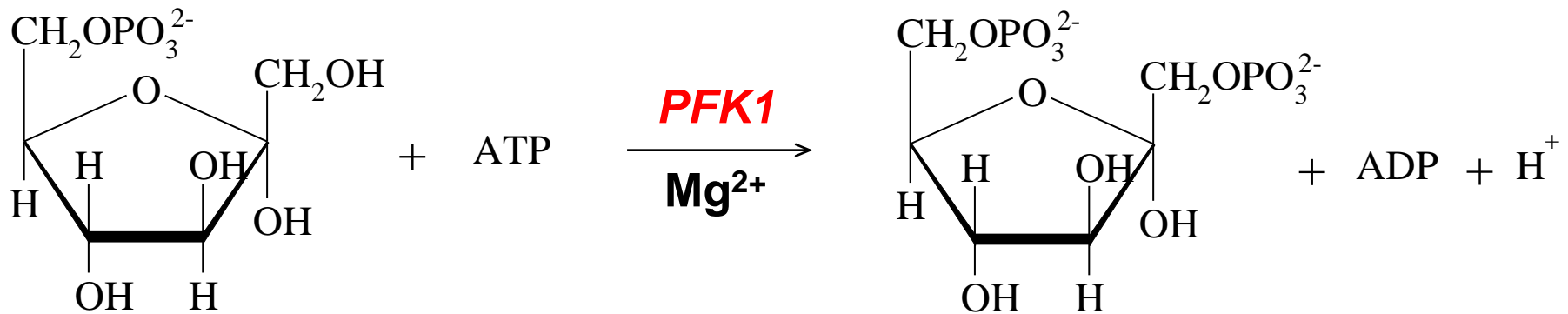


Heksokinaza D (ili tip IV, **glukokinaza**), najzastupljeniji izoenzim u hepatocitima, ima znatno manji afinitet za glukozu od drugih heksokinaza i katališe fosforilaciju heksoza u heksozo-6-fosfat.

Ovakve karakteristike različitih izoenzima heksokinaze imaju za posledicu da:

- (i) porast glikemije dovodi do povećanja brzine fosforilacije glukoze u jetri
- (ii) u tkivima u kojima su prisutni izoenzimi heksokinaze sa velikim afinitetom za supstrat, fosforilacija glukoze postoji čak i u uslovima relativno niske koncentracije glukoze u krvi, što je od velikog značaja za ćelije koje u potpunosti zavise od glukoze kao izvora energije (mozak).

(3) Fosforilacija F6P: fosfofruktokinaza

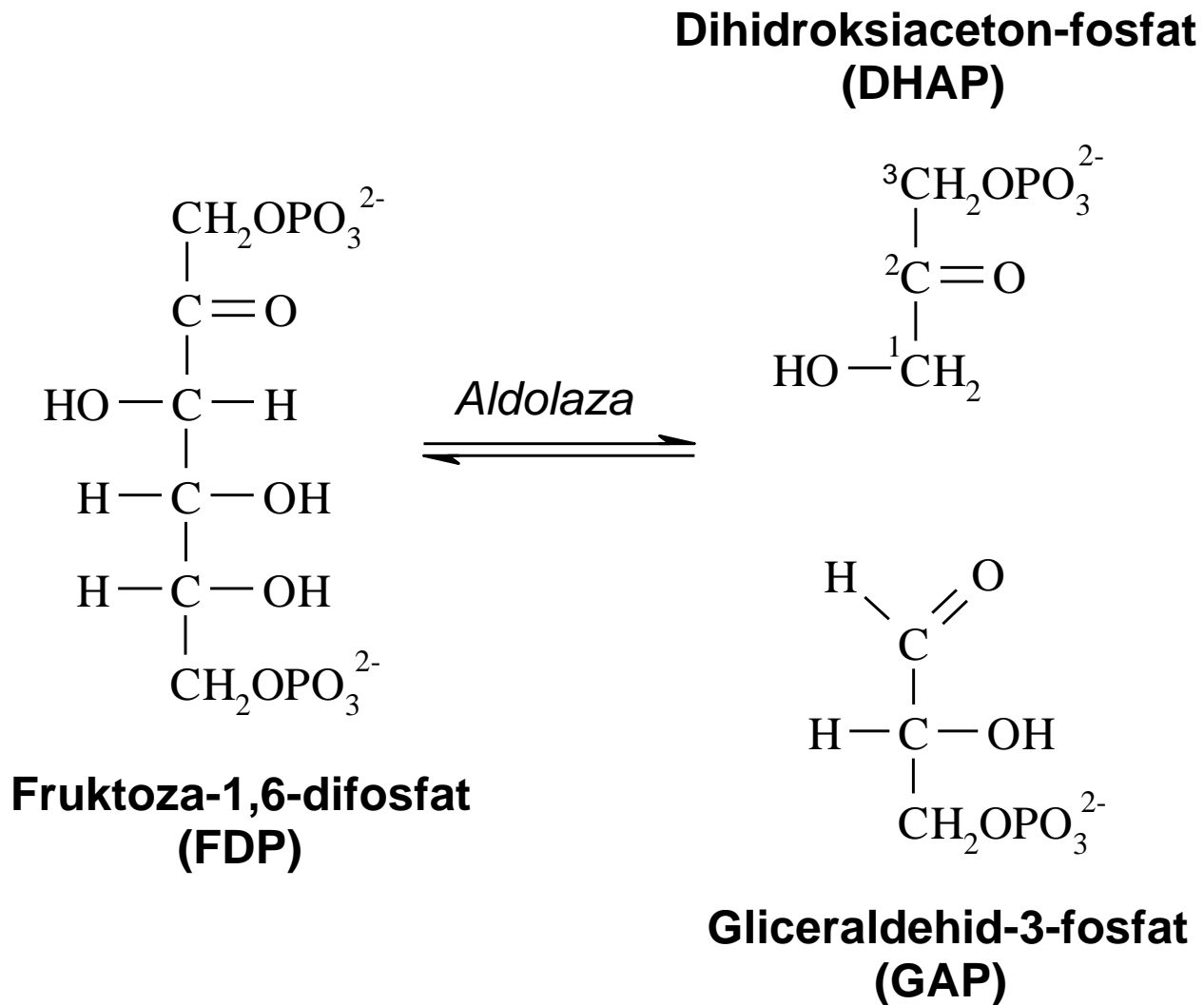


Fruktoza-6-fosfat (F6P)

Fruktoza-1,6-difosfat (FDP)

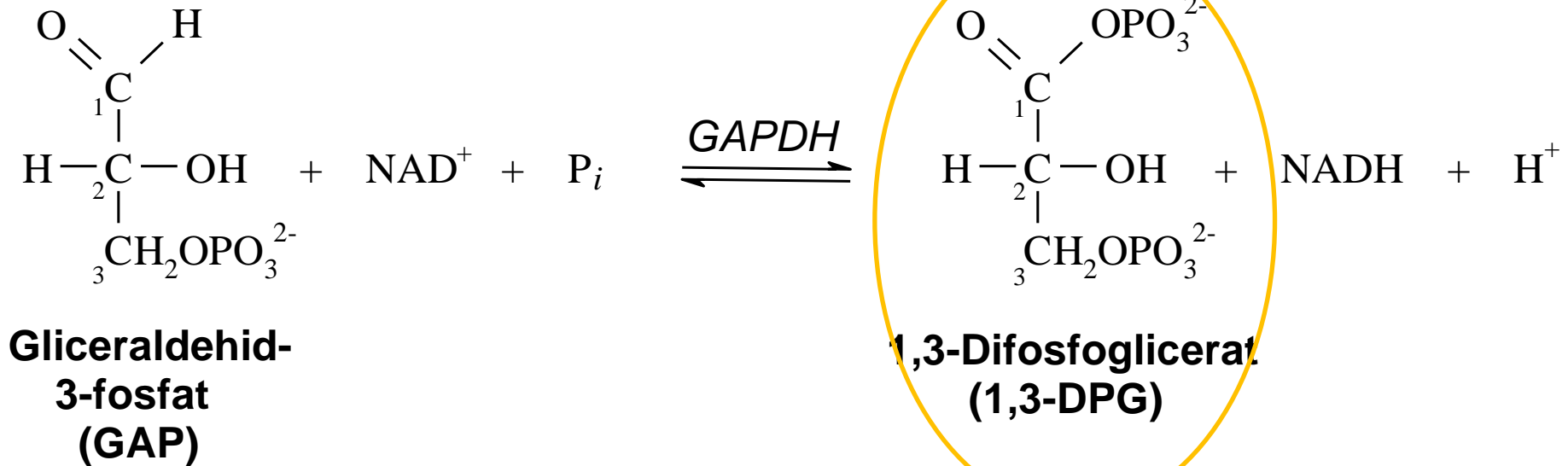
- **Fosfofruktokinaza** – glavni regulatorni enzim glikolize

(4) Cepanje FDP: aldolaza

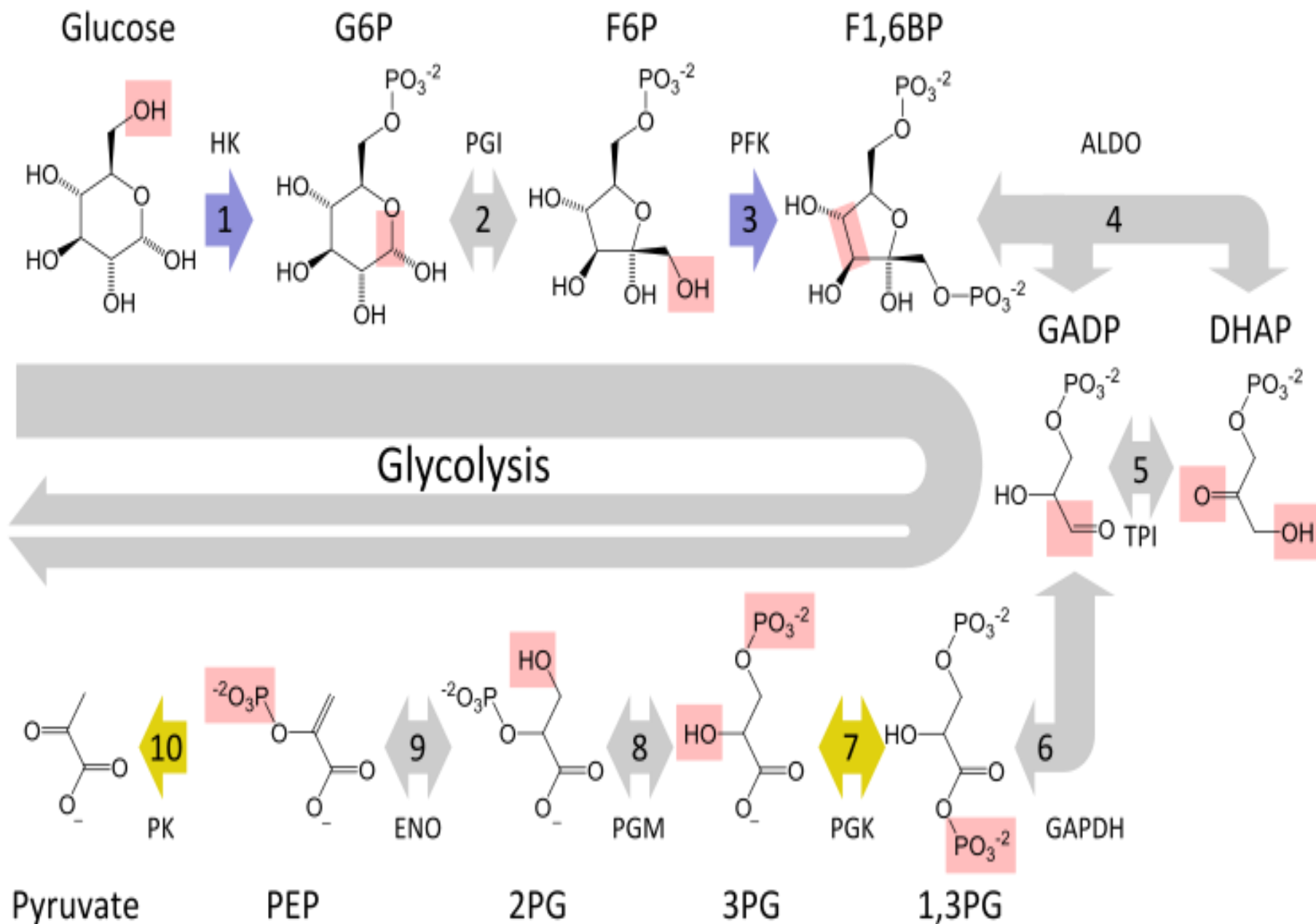


(6) Oksidacija gliceraldehid-3-fosfata: gliceraldehid-fosfat dehidrogenaza

ENERGETSKO
JEDINJENJE

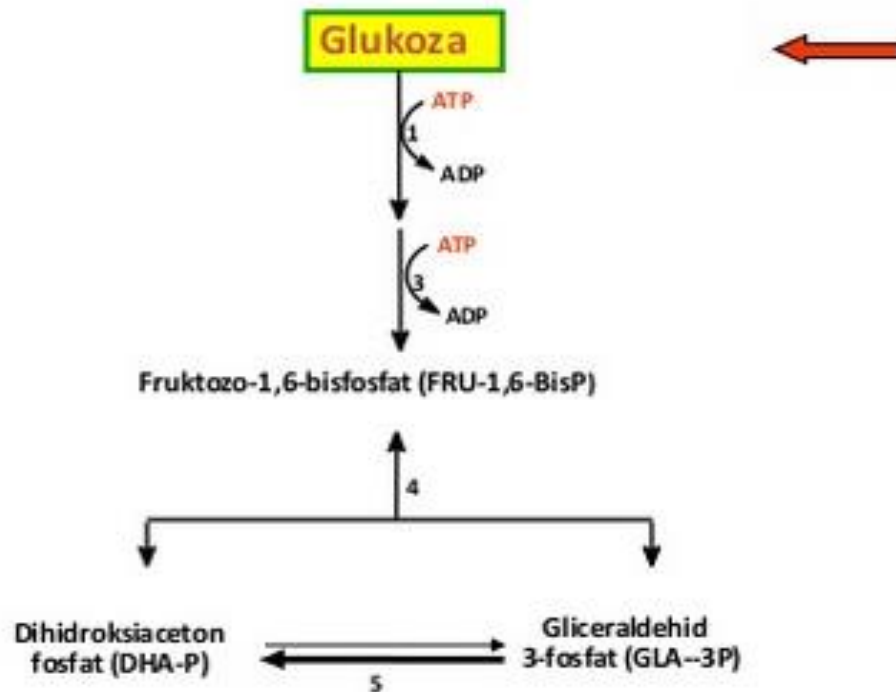


Stvaranje prvog visokoenergetskog jedinjenja, 1,3-bisfosfoglicerat, (mešoviti anhidrid karboksilne i fosforne kiseline) oksidacijom gliceraldehid-3-fosfata.



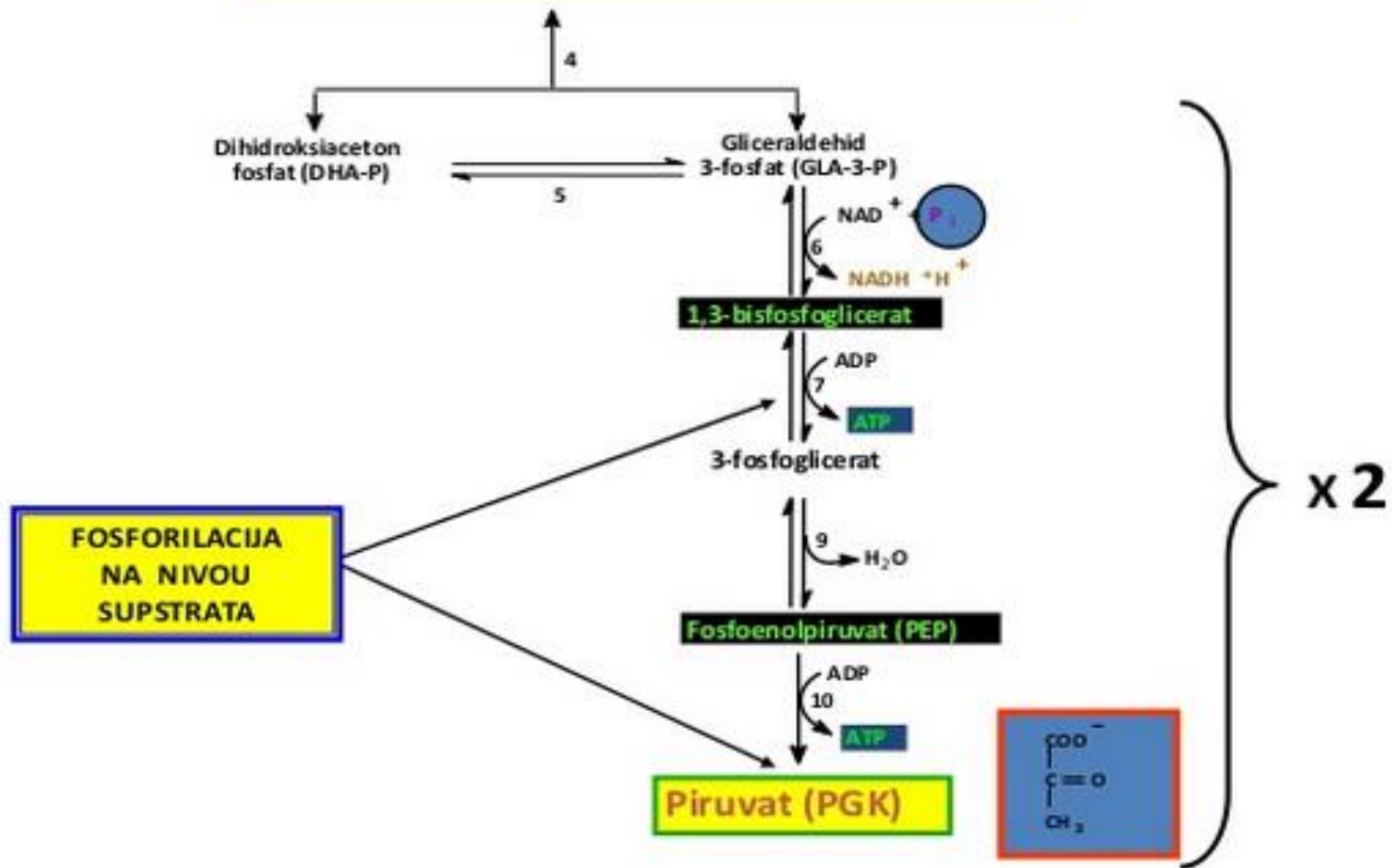
GLIKOLIZA – I faza

1



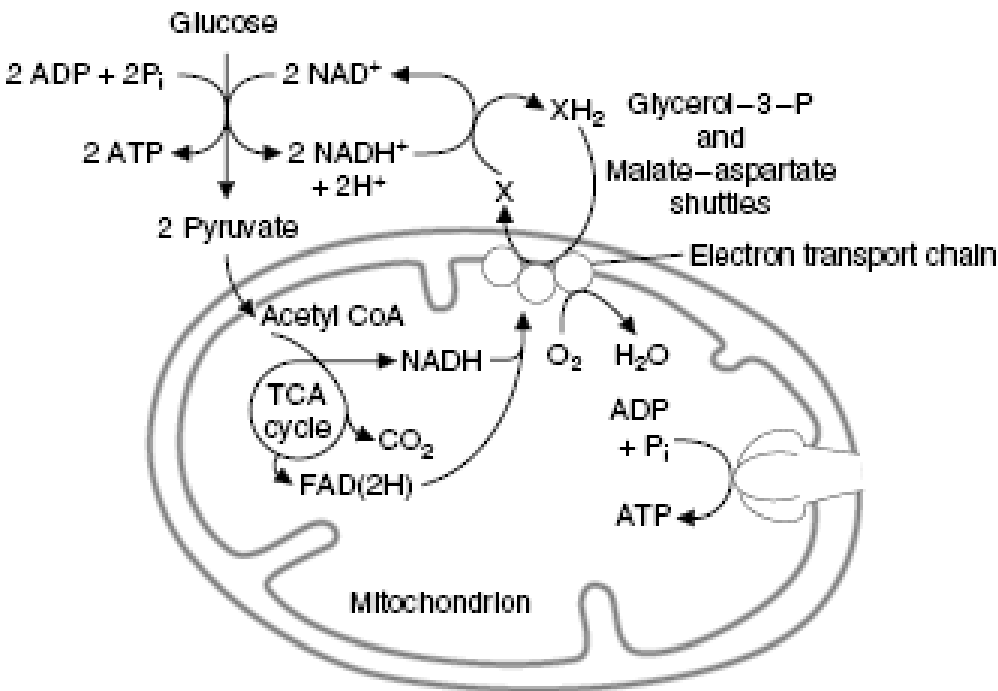
GLIKOLIZA – II faza

2



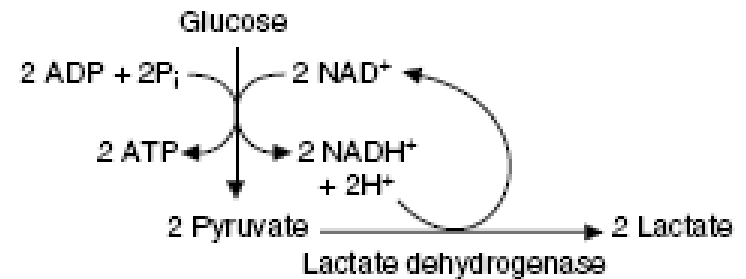
Sudbine piruvata

A. Aerobic glycolysis



Piruvat se, u aerobnim uslovima, **oksidativnom dekarboksilacijom** prevodi u **acetil-CoA**, koji ulazi u ciklus trikarboksilnih kiselina (ciklus TCA). Potpuna oksidacija glukoze do CO₂ i H₂O daje 29,5-31 molekul ATP-a po molekulu glukoze.

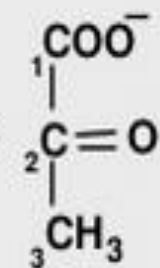
B. Anaerobic glycolysis



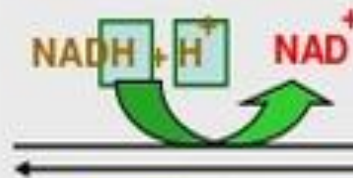
U anaerobnom uslovima, **piruvat** se redukuje u **laktat**, čime se obezbeđuje oksidacija NADH+H⁺ i dalje odvijanje glikolize

Mehanizam delovanja *Laktat dehidrogenaze*

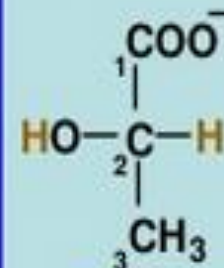
Glikoliza



Piruvat



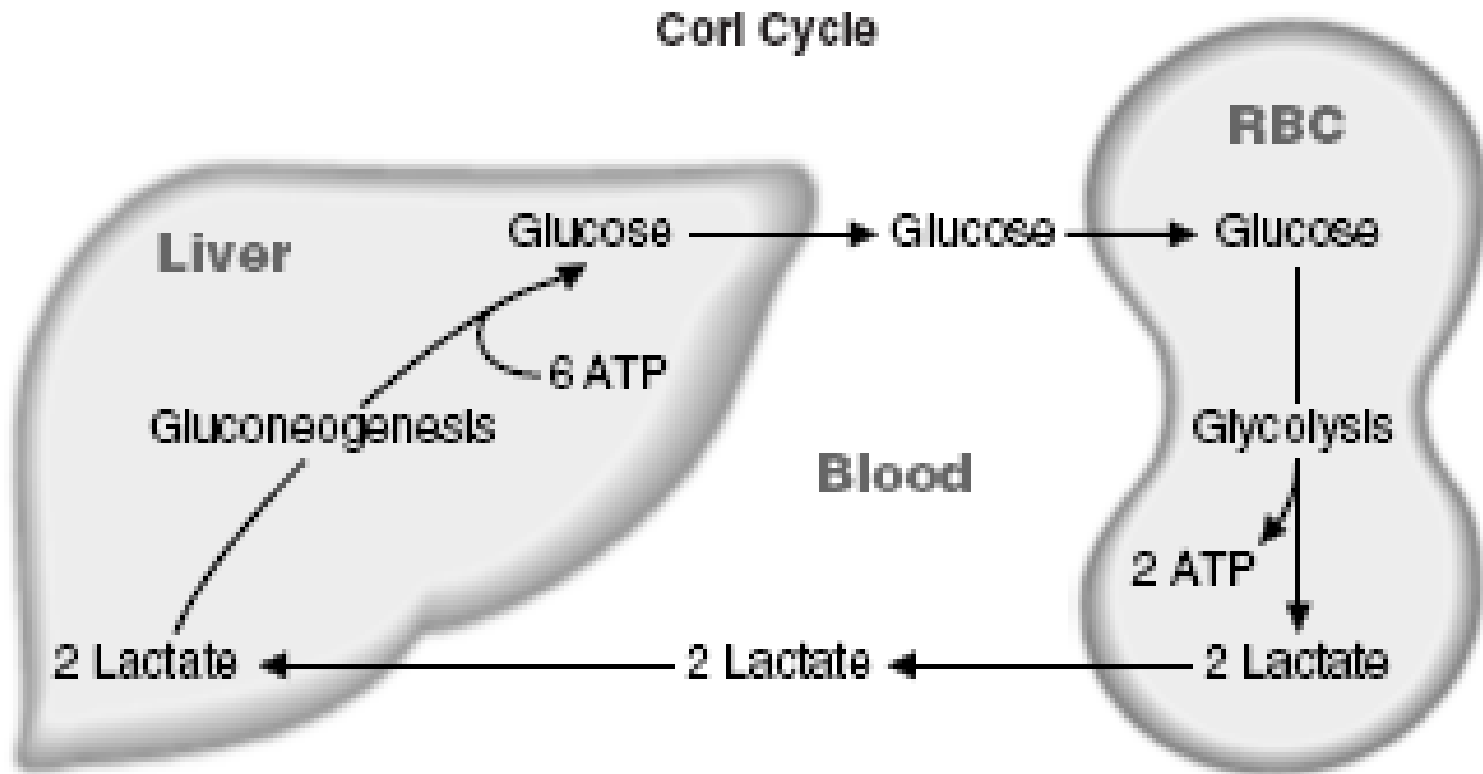
Laktat dehidrogenaza



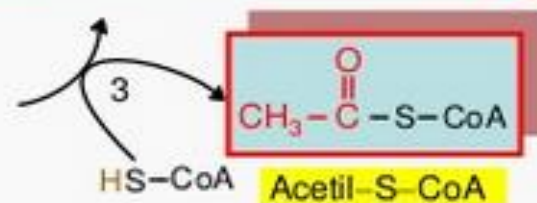
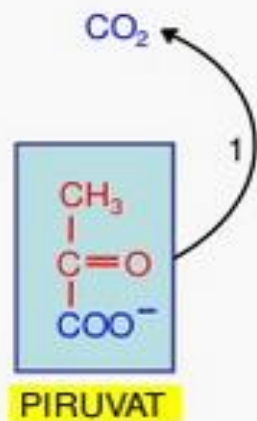
L-laktat

Sudbina laktata

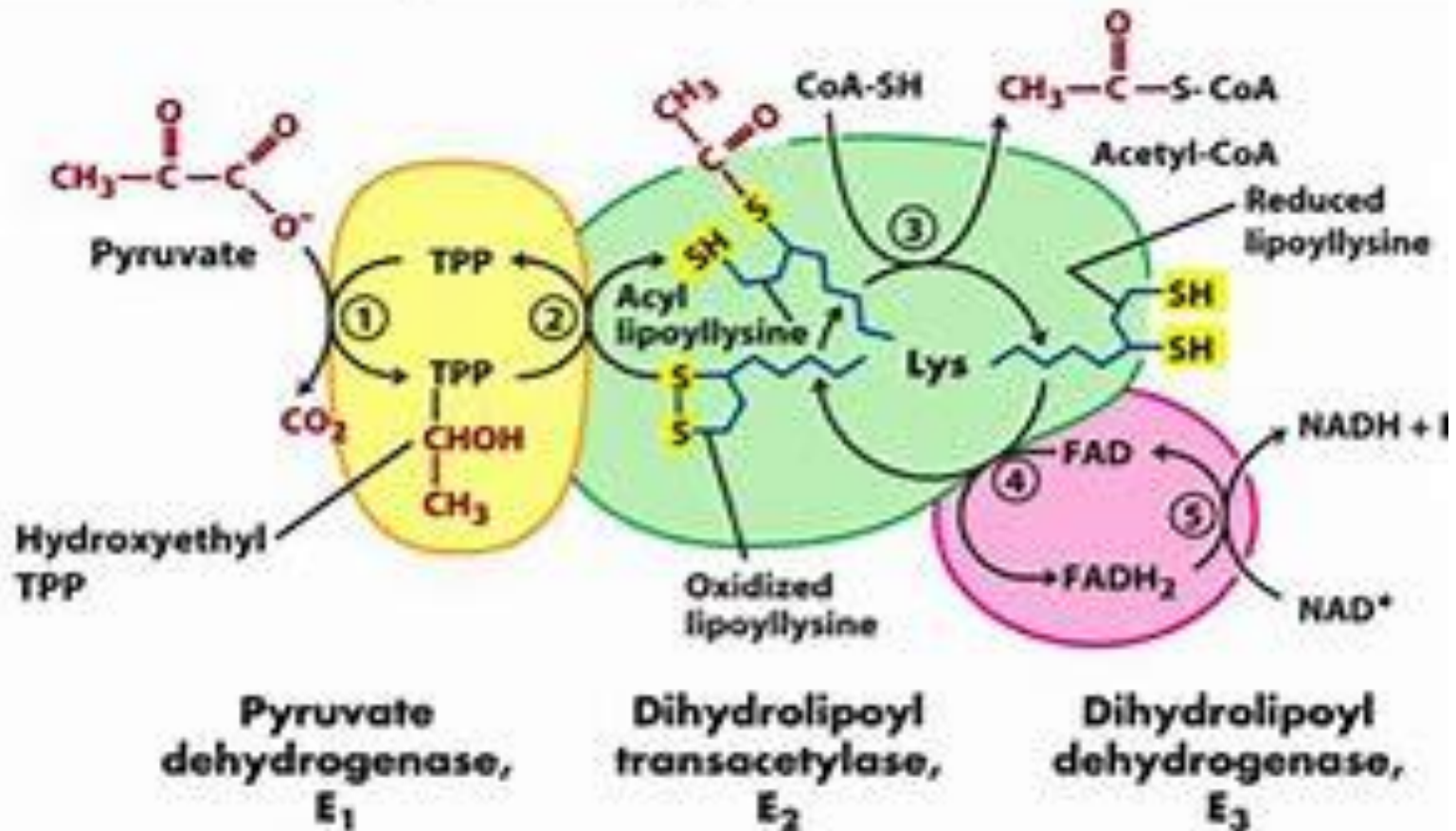
Laktat oslobođen u glikolizi prihvataju ćelije drugih tkiva (**jetra, srčani i skeletni mišić**) gde se oksiduje ponovo u **piruvat**. U **jetri**, piruvat je **prekursor u glukoneogenezi**. U ostalim tkivima, laktat se oksiduje u piruvat, koji se dalje oksiduje u ciklusu TCA.



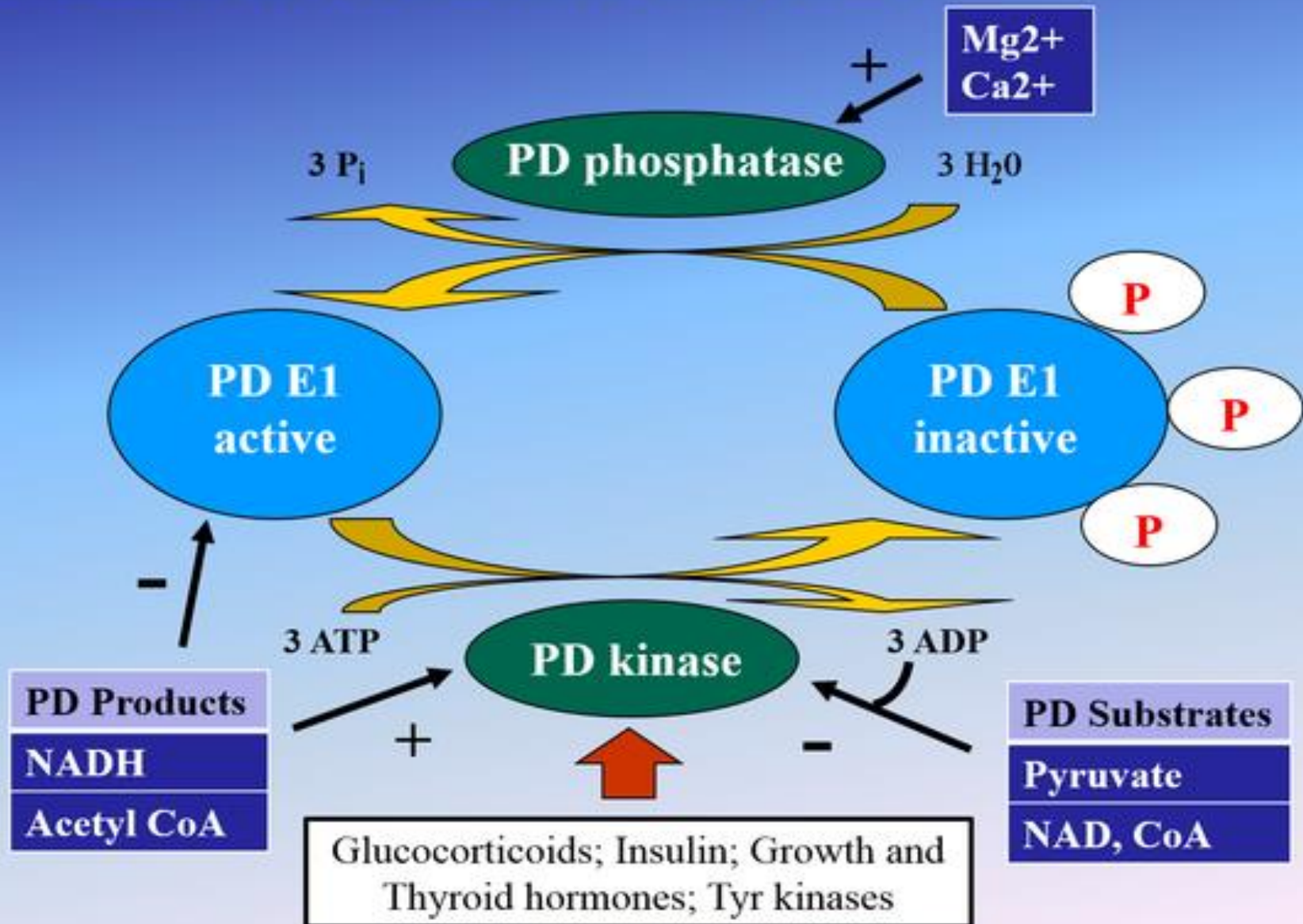
SUMA REAKCIJA OKSIDATIVNE DEKARBOKSILACIJE PIRUVATA



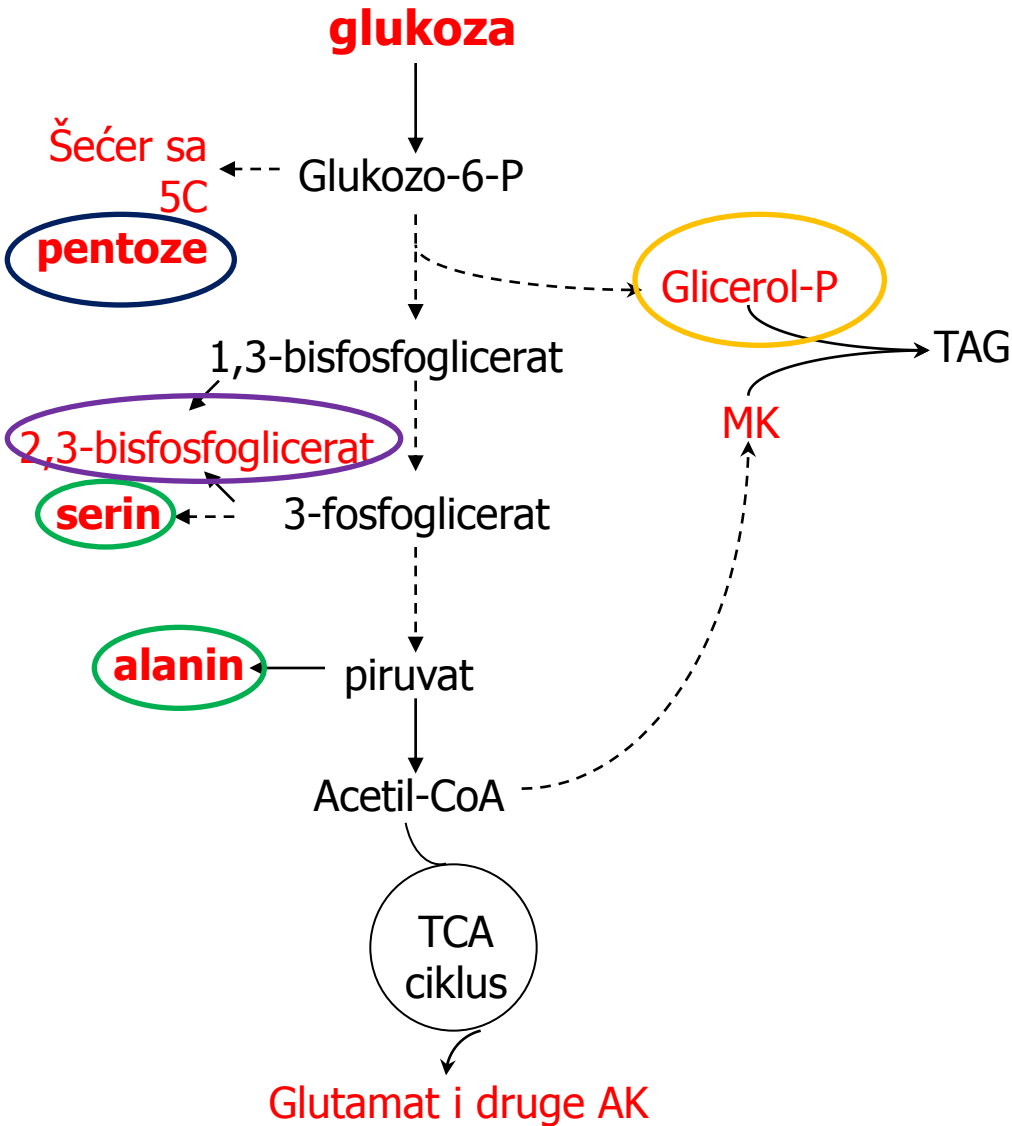
PIRUVAT DEHIDROGENAZNI KOMPLEKS



Regulation of Pyruvate Dehydrogenase



OSTALE ULOGE GLIKOLIZE



Glikoliza obezbeđuje i prekursore za neke biosintetske puteve (najviše u jetri):

- ✓ Sinteza **nukleotida**
- ✓ Ostali šećeri (npr. **UDP-glukoza, manoza, sijalinska kiselina** itd.)
- ✓ **Aminokiseline**
- ✓ **Triacilgliceroli**
- ✓ **2,3 bisfosfoglicerat**

Regulacija enzima glikolize

Enzimi **heksokinaza**, **fosfofruktokinaza 1** i **piruvat kinaza** kontrolišu brzinu metaboličkog protoka u glikolizi, jer katališu reakcije koje su pod fiziološkim uslovima nepovratne ($\Delta G < 0$), te se smatraju regulatornim enzimima glikolize.

Najvažniji regulatorni korak u glikolizi je reakcija pretvaranja fruktozo-6-fosfata u fruktozo-1,6-bisfosfat, koju katališe **fosfofruktokinaza 1** (PFK 1). Aktivnost ovog enzima uglavnom je kontrolisana alosteričkim efektorima.

Uopšteno uzevši, može se reći da brzina glikolize u ćeliji zavisi od:

- **energetskog statusa ćelije (ATP, AMP, Pi)** — kada je nivo ATP-a visok, glikoliza je inhibirana i obrnuto;
- unutrašnje sredine ćelije (**pH**);
- **dostupnosti alternativnih izvora energije** u vidu **masnih kiselina** ili **ketonskih tela** (čijom razgradnjom se dobija acetil-CoA, koji u reakciji sa oksalacetatom daje citrat) — dovoljna količina supstrata ulazi u ciklus TCA i glikoliza je inhibirana;
- **odnosa insulin/glukagon** u krvi (od koga zavisi koncentracija **fruktozo-2,6-bisfosfata**, kao i aktivnost **piruvat kinaze**);