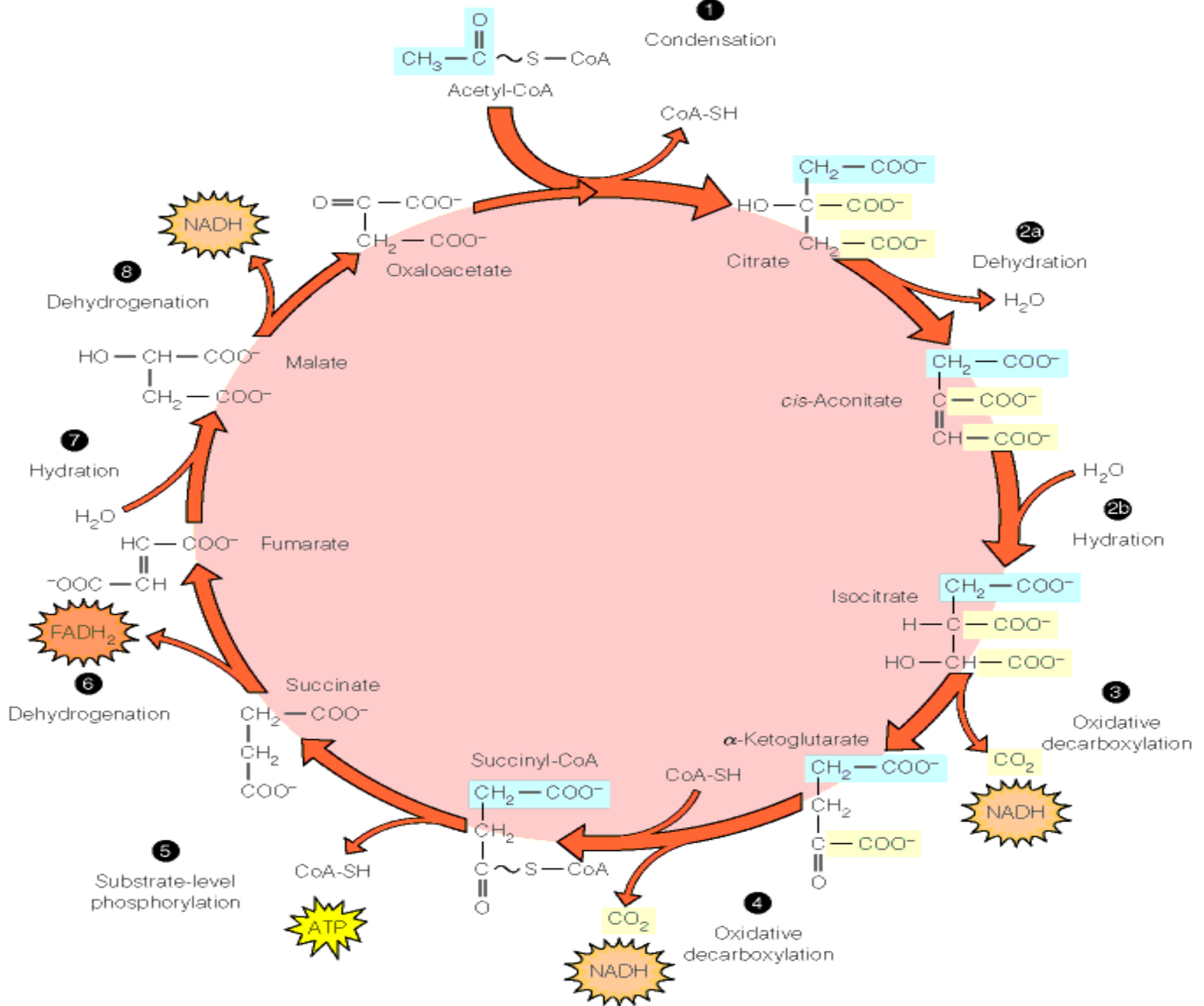


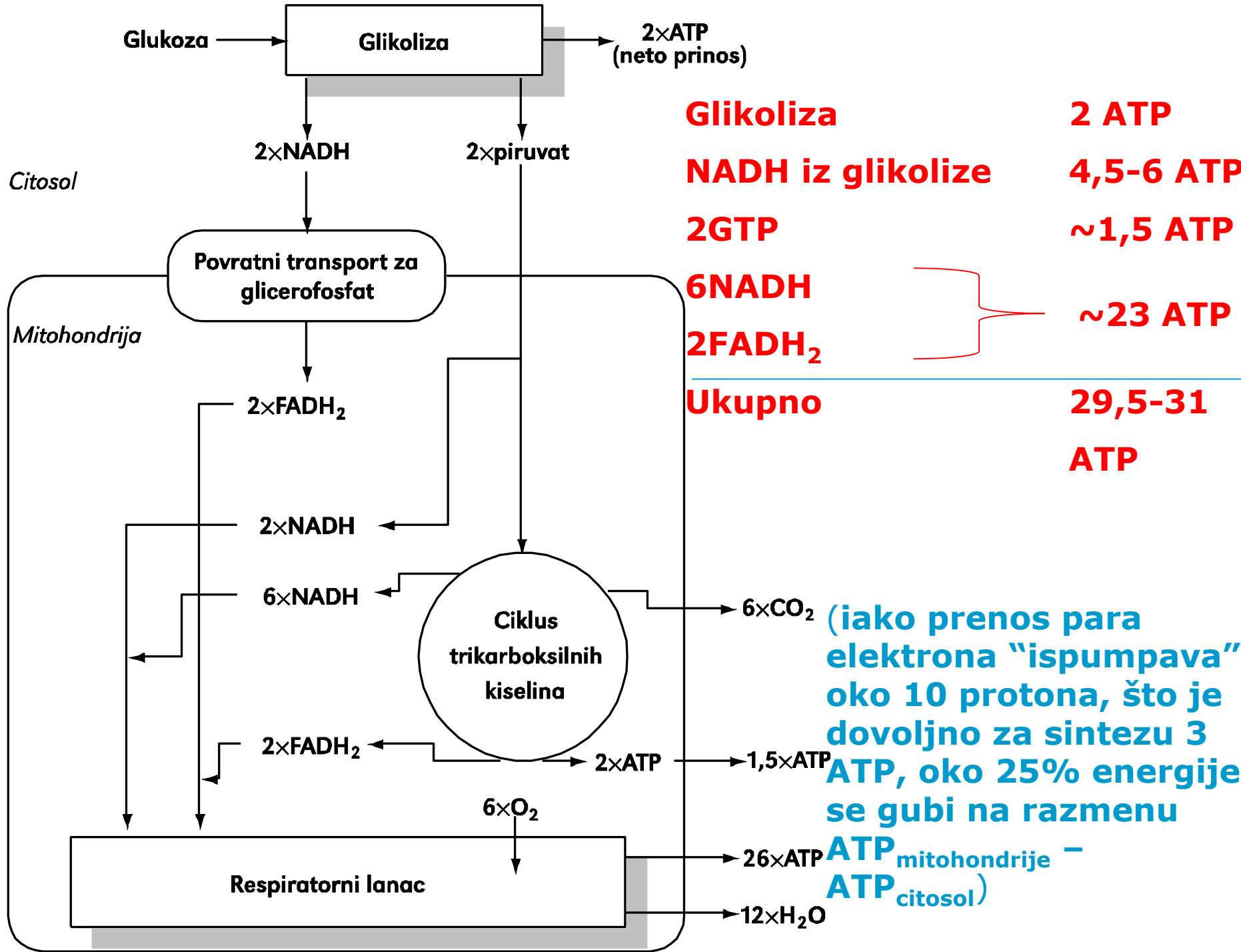
**CIKLUS TRIKARBOKSILNIH  
KISELINA  
regulacija**

# Ciklus trikarboksilnih kiselina

- Amfibolički metabolički put u celini smešten u mitohondrijama.
- Najvažniji put za oksidaciju acetil-CoA, koji je supstrat za ovaj ciklus.
- Nastali redukcionni ekvivalenti su najvažniji izvor elektrona za lanac prenosilaca elektrona.
- U fosforilaciji na nivou supstrata nastaje GTP.
- Niz međuproizvoda su početna jedinjenja u sintezi aminokiselina, hema ili steroida.



<b>Reakcija</b>	<b>Enzim</b>	<b><math>\Delta G^{0'}</math>, kJ mol<sup>-1</sup></b>
<b>Acetil-CoA + oksaloacetat + H<sub>2</sub>O → citrat + CoA</b>	<b><i>Citrat sintaza</i></b>	<b>-32</b>
<b>Citrat ↔ cis-akonitat ↔ izocitrat</b>	<b><i>Akonitaza</i></b>	<b>6,3</b>
<b>Izocitrat + NAD<sup>+</sup> → α-ketoglutarat + CO<sub>2</sub> + NADH+H<sup>+</sup></b>	<b><i>Izocitrat dehidrogenaza</i></b>	<b>-20,9</b>
<b>α-Ketoglutarat + NAD<sup>+</sup> + CoA → sukcinil-CoA + CO<sub>2</sub> + NADH+H<sup>+</sup></b>	<b><i>α-Ketoglutarat dehidrogenazni kompleks</i></b>	<b>-33</b>
<b>Sukcinil-CoA + Pi + GDP → sukcinat + GTP + CoA</b>	<b><i>Sukcinat tiokinaza</i></b>	<b>-2,9</b>
<b>Sukcinat + FAD → fumarat + FADH<sub>2</sub></b>	<b><i>Sukcinat dehidrogenaza</i></b>	<b>0,0</b>
<b>Fumarat + H<sub>2</sub>O → L-Malat</b>	<b><i>Fumaraza</i></b>	<b>-3,7</b>
<b>L-Malat + NAD<sup>+</sup> → oksalacetat + NADH+H<sup>+</sup></b>	<b><i>Malat dehidrogenaza</i></b>	<b>29,7</b>



# Regulacija Krebs-ovog ciklusa

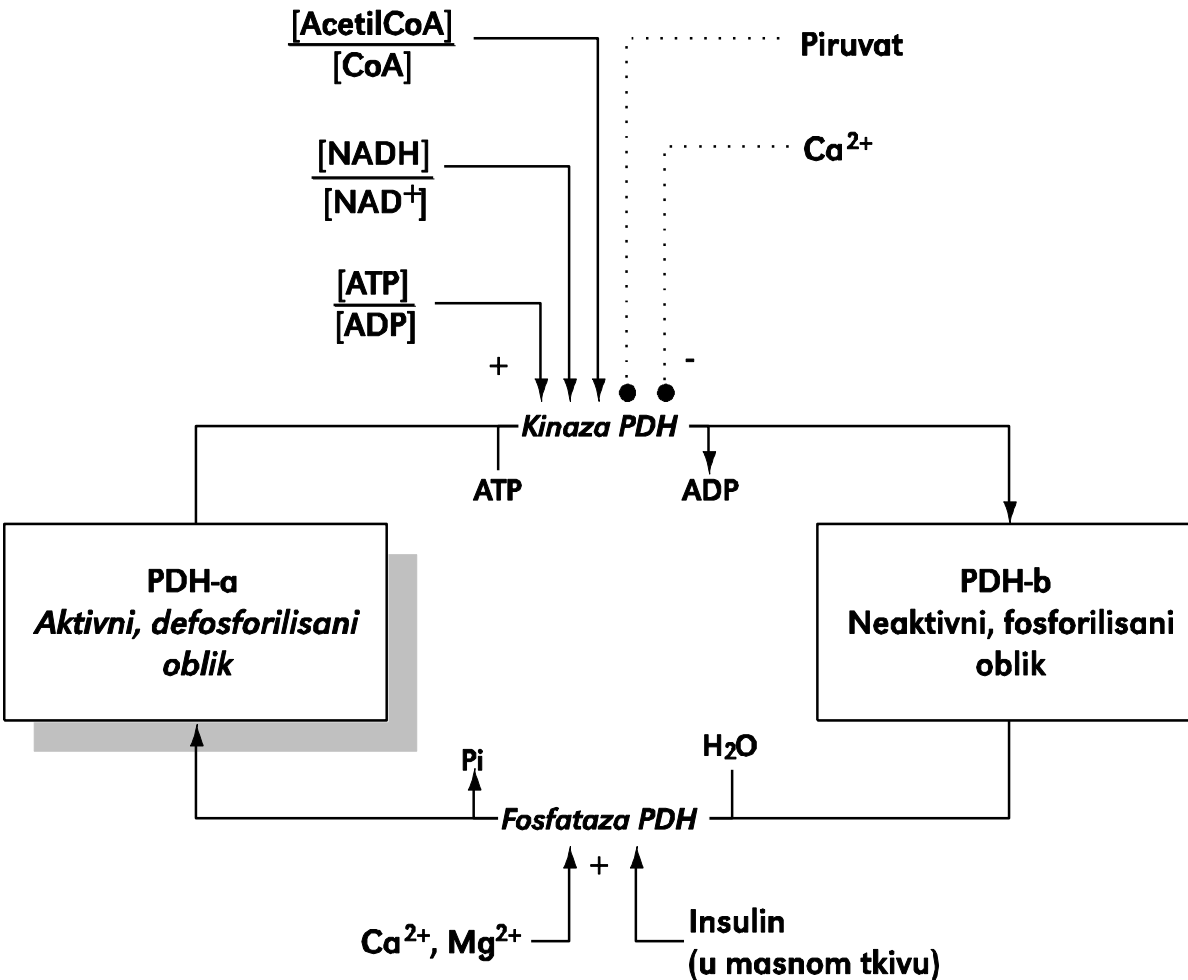
Pošto je Krebsov ciklus put u kojem se oslobađa energija, ali i put čiji međuproizvodi mogu ući u biosintetske puteve, regulacija je kompleksna:

1. Kontrola dostupnosti supstrata (acetil-CoA, oksalacetata, citrata)
2. Količina  $\text{NAD}^+$  (prevashodno odnos  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$ )
3. Kontrola aktivnosti ključnih enzima ciklusa

# Kontrola dostupnosti supstrata

1. Acetil-CoA (aktivnost PDH ili brzina transporta masnih kiselina iz citosola u mitosol)
2. Oksalacetat (piruvat karboksilaza, fosfoenolpiruvat karboksikinaza, malic enzim, reakcije aminokiselina)
3. Citrat (aktivnost citrat sintaze zavisi od dostupnosti supstrata - acetil-CoA i oksalacetata)

# Acetil -CoA



**Nastaje u reakciji:**

**-PDH**

**-β-oksidacija  
masnih kiselina**

**-Ketonska tela**

**-Amino kiseline**

**Acetil-CoA je i:**

**- Alosterički efektor  
piruvat kinaze**

**+ Alosterički efektor  
piruvat karboksilaze**



# Regulacija brzina kojom se iz piruvata stvara acetil-CoA zavisi od brzine kojom se energija u ćeliji troši

- *Alosterička regulacija*

## Inhibitori

ATP

Acetil-CoA

NADH<sup>+</sup>

- *Kovalentna regulacija*

## Inaktivacija

Fosforilacija

NADH<sup>+</sup>

Acetil-CoA

## Aktivatori

AMP

Koenzim A

NAD

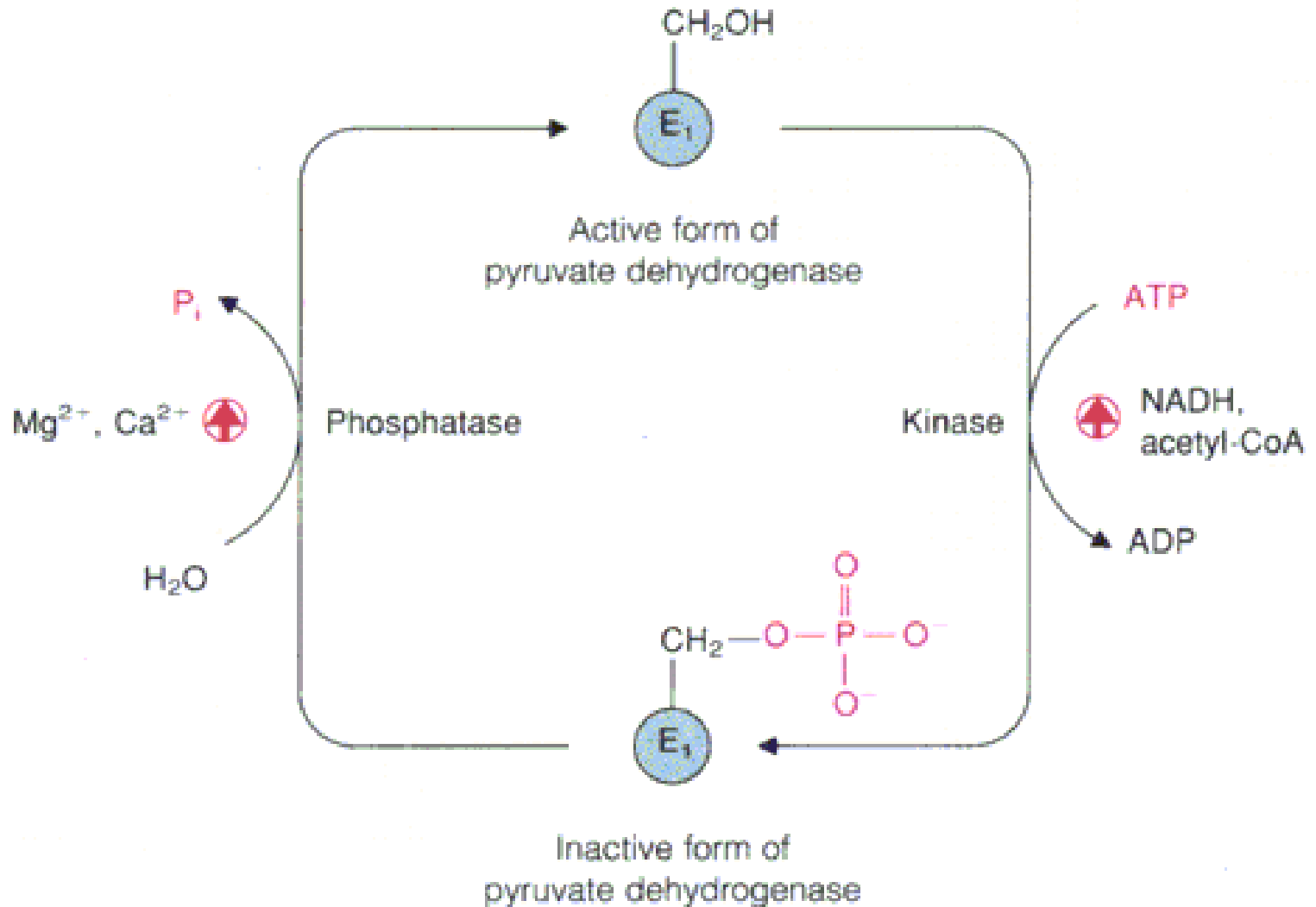
## Aktivacija

Defosforilacija

Ca<sup>2+</sup>

Mg<sup>2+</sup> (ADP)

# PDH-kovalentna modifikacija

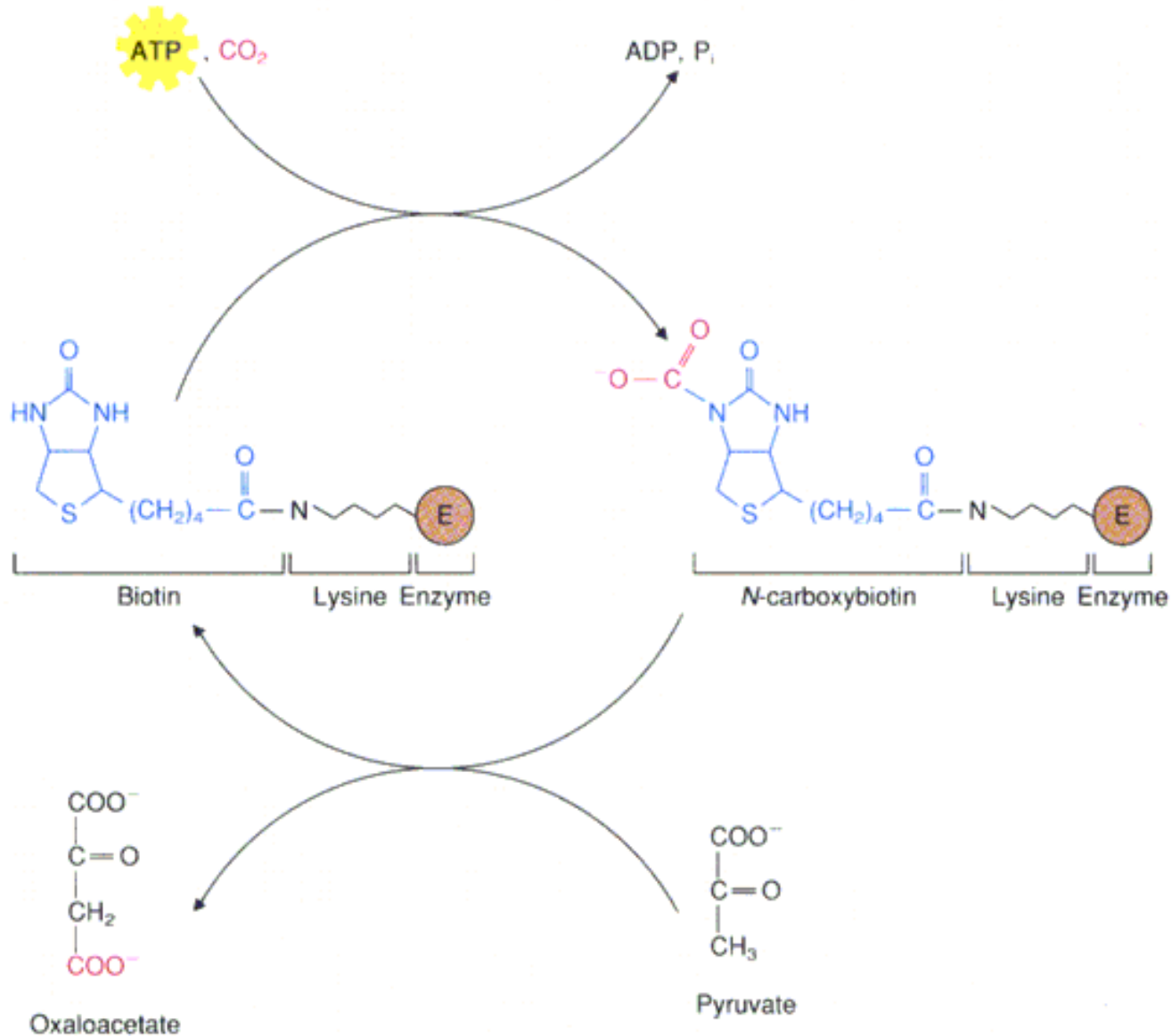


# Oksalacetat

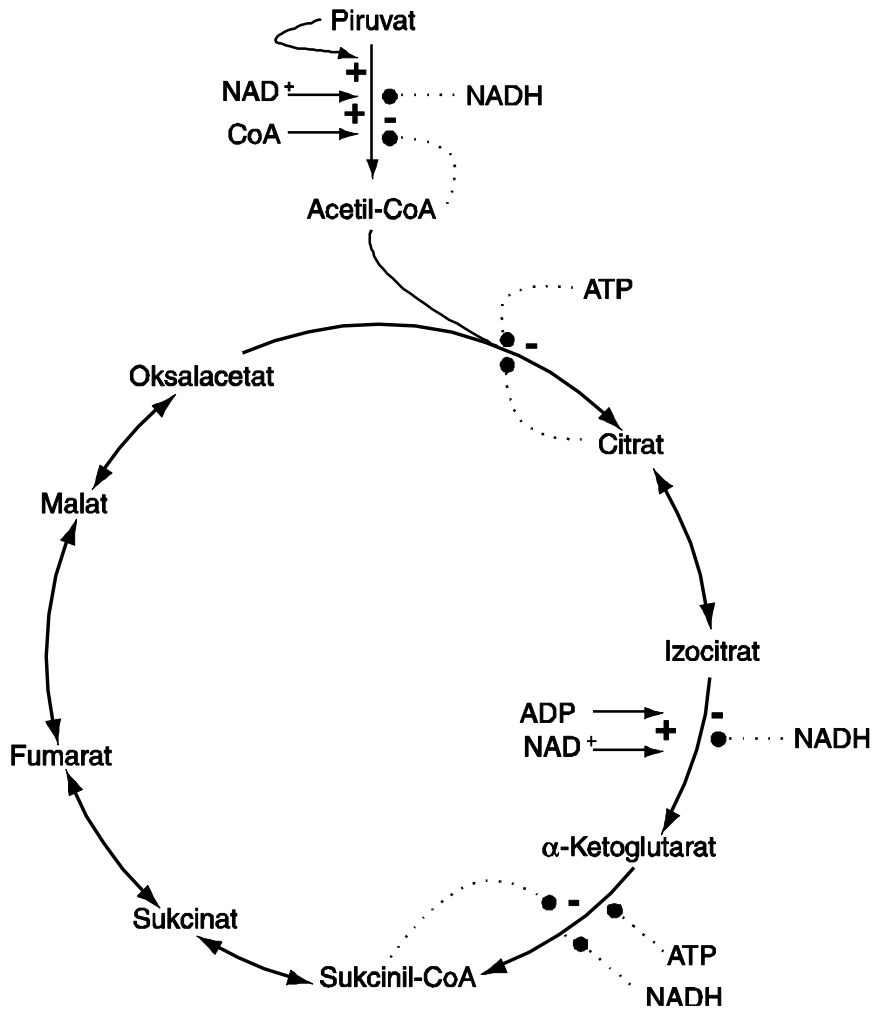
Nastaje u reakcijama koje katališu:

- Piruvat karboksilaza
- Fosfoenolpiruvat karboksikinaza
- Transaminacijom aspartata

# Piruvat karboksilaza



# Regulacija ciklusa TCA



**1. Količina raspoloživog supstrata** (aktivnost PDH ili brzina transporta masnih kiselina iz citosola u mitosol)

**2. Količina NAD<sup>+</sup>** (odnos NADH/NAD<sup>+</sup>), koji često zavisi od pO<sub>2</sub>, i količina ADP i P<sub>i</sub>

**3. Citrat sintaza**

**4. Izocitrat dehidrogenaza**

**5.  $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenazni kompleks**

# Dostupnost citrata

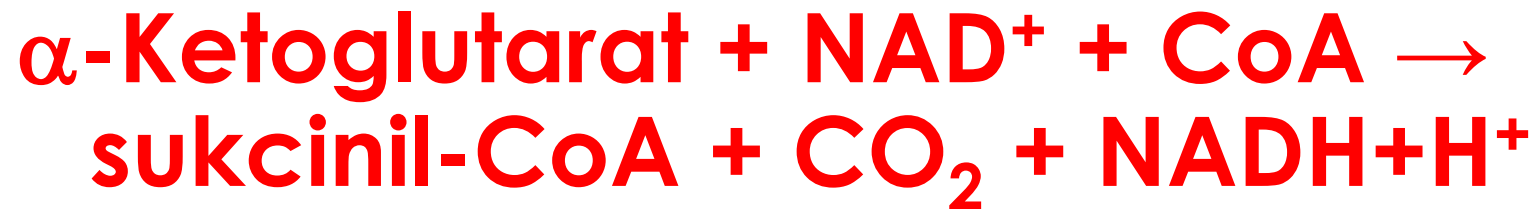


Ovu reakciju, koja je u hemijskom smislu *aldol kondenzacija*, katališe *citrata sintaza*.

Aktivnost ovog enzima je određena dostupnošću supstrata – acetil- CoA i oksalacetata.

# $\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenazni kompleks

Drugu od dve dekarboksilacije u ciklusu trikarboksilnih kiselina katališe  *$\alpha$ -ketoglutarat dehidrogenazni kompleks*, pri čemu od  $\alpha$ -ketoglutarata nastaje *sukcinil-CoA*:



Inhibiraju je sukcinil-CoA i **NADH**.

# Izocitrat dehidrogenaza

Oksidativnu dekarboksilaciju izocitrata u  $\alpha$ -ketoglutarat katališe *izocitrat dehidrogenaza*:



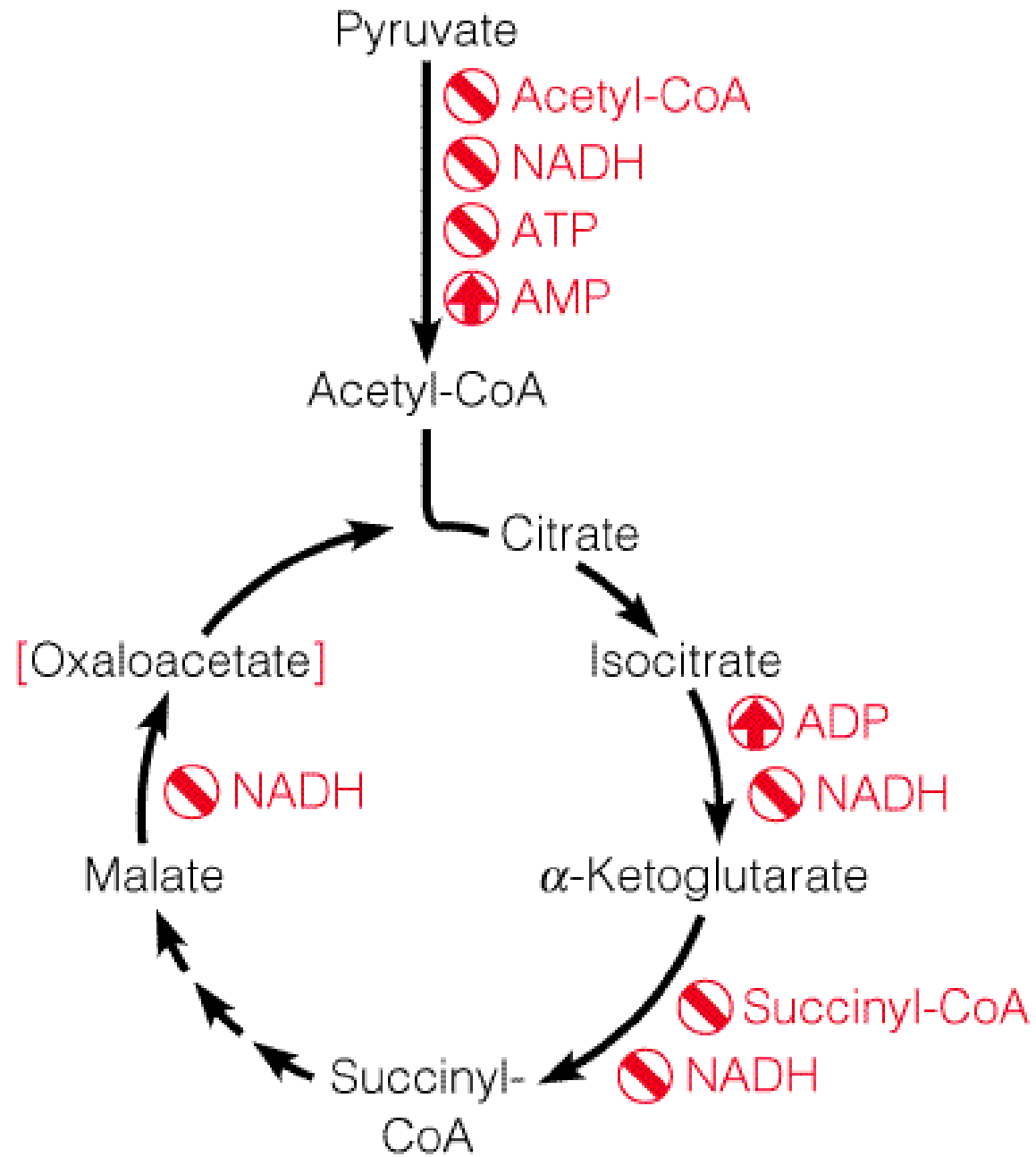
## Alosterička regulacija

Aktivira je ADP, inhibira NADH (dok  $\text{NAD}^+$  obezbeđuje regulaciju na nivou supstrata).

## Kovalentna regulacija

Fosforilacija jednog ostatka serina na molekulu enzima sprečava vezivanje izocitrata i inhibira reakciju





Zbirno, odvijanje Kребsovog ciklusa zavisi od:

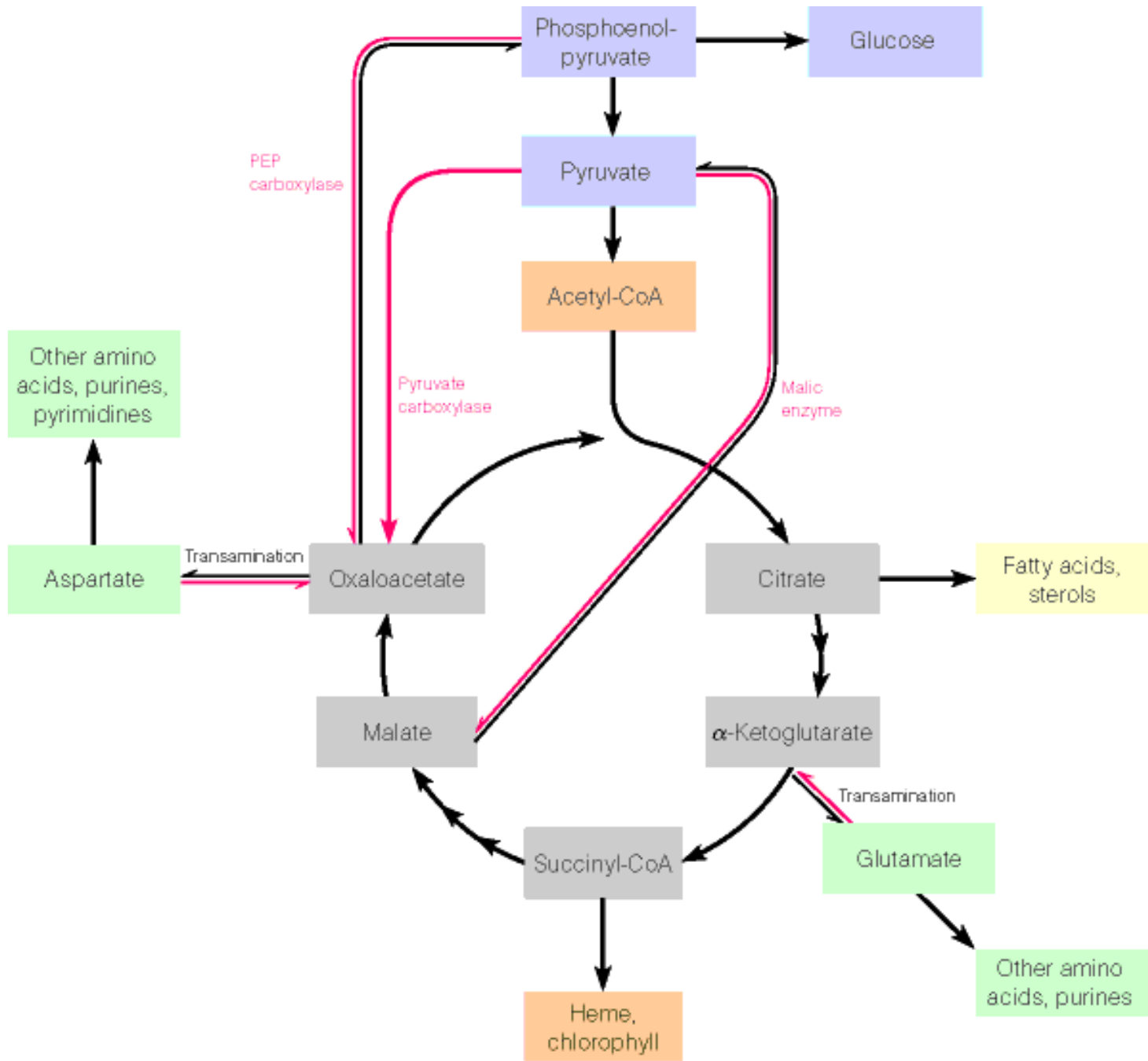
- Redoks stanja ćelije (pad protoka kroz respiratorni lanac usled pada unutarmitohondrijalnog  $\text{NAD}^+$ )-  
NAJVAŽNIJI REGULATOR
- Energetskog statusa ćelije (alosterička aktivacija izocitrat dehidrogenaze ADP-om)
- Dostupnosti jedinjenja bogatih energijom (acetil-CoA, sukcinil-CoA)

# Anaplerotski putevi

Međuproizvodi Krebsovog ciklusa su uključeni u mnoge druge metaboličke puteve u ćeliji:

- Metabolizam amino kiselina
- Glukoneogeneza
- Metabolizam masnih kiselina

Tako će količina međuproizvoda Krebsovog ciklusa zavisiti od metaboličkih potreba ćelije. **Anaplerotski putevi** obezbeđuju da koncentracija međuproizvoda Krebsovog ciklusa unutar mitohondrija bude uglavnom konstantna.

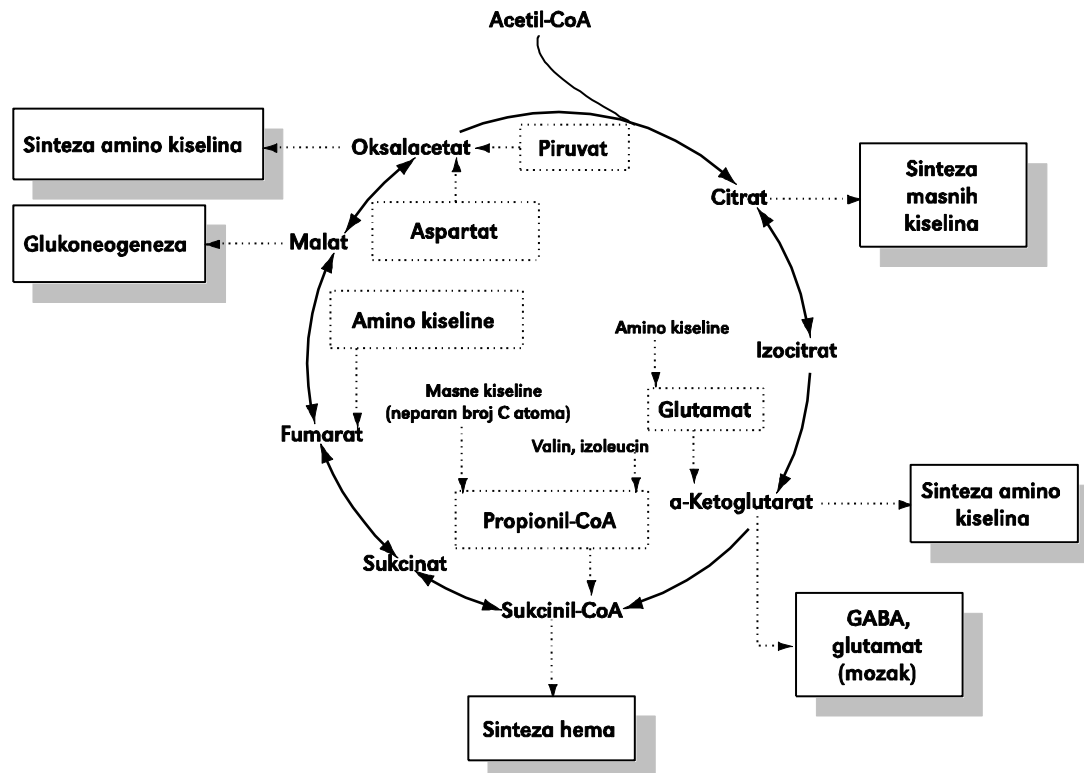


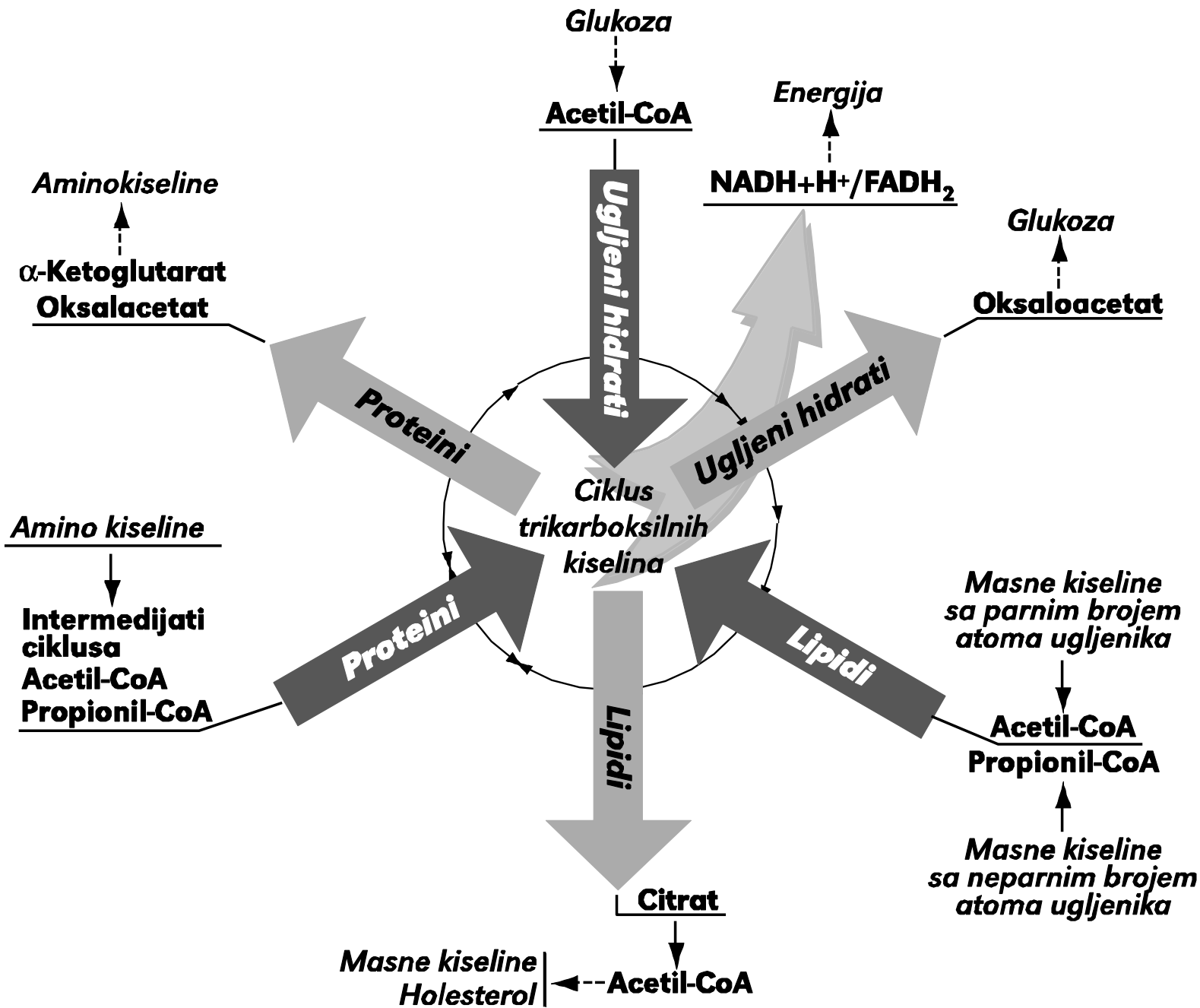
# Međuproizvodi koji se nadoknađuju anaplerotskim reakcijama

- **Oksalacetat** – aktivnošću fosfoenolpiruvat karboksikinaze i piruvat karboksilaze, transaminacijom aspartata,
- **Malat** – iz piruvata
- **$\alpha$ -ketoglutarat** – transaminacijom glutamata

Povećanje koncentracije jednog međuproizvoda će imati za krajnju posledicu povećanje koncentracije ostalih međuproizvoda.

# Izlazak međuproizvoda iz ciklusa zahteva njihovo nadoknađivanje





**Krebsov ciklus je amfibolički metabolički put u celini smešten u mitohondrijama**

**Supstrat za ovaj ciklus je acetil CoA; najveći deo nastaje oksidativnom dekarboksilacijom piruvata nastalog u glikolizi pod dejstvom PDH kompleksa**

**Nastali redukcionni ekvivalenti najvažniji izvor elektrona za lanac prenosilaca elektrona**

**Potpunom oksidacijom 1 molekula glukoze u glikolizi, Krebsovom ciklusu i lancu prenosilaca elektrona dobija se 29,5-31 ATP, zavisno od toga kojim sistemom povratnog transporta se redukcionni ekvivalenti prebacuju iz citosola u mitohondrije.**



Odvijanje Krebsovog ciklusa zavisi od:

- Odnosa  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  unutar mitohondrija
- Parcijalnog pritiska  $\text{O}_2$
- Energetskog statusa ćelije (alosterička aktivacija izocitrat dehidrogenaze ADP-om)
- Dostupnosti jedinjenja bogatih energijom (acetil-CoA, sukcinil-CoA)

Niz međuproizvoda ovog ciklusa su početna jedinjenja u sintezi aminokiselina, hema ili steroida.

**Anaplerotski putevi** obezbeđuju da, uprkos uključivanju u druge puteve, koncentracija međuproizvoda **Krebsovog ciklusa** unutar mitohondrija bude uglavnom konstantna.

# HEKSOZO-MONOFOSFATNI PUT

(pentozofosfatni put)

Pored kataboličkog puta u kome se glikoliza razgrađuje sa namenom da se proizvodi energija u obliku ATP-a u ćeliji postoji nekoliko drugih metaboličkih puteva kojima se transformišu šećeri.

Od posebnog značaja u životinjskim ćelijama je *pentozofosfatni put*, koji je u osnovi skretanje glukoze 6-P iz glikolize u niz hemijskih preobražaja s tim da su krajnji rezultat tih preobražaja opet glikolitički intermedijati; u toku konverzija dolazi do redukcije  $\text{NADP}^+$  u  $\text{NADPH}$ .

# 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.



Osnovna uloga ovog citosolnog metaboličkog puta je **stvaranje NADPH**, davaoca vodonika i elektrona u **reduktivnim biosintetskim reakcijama**, te je pentozo-fosfatni put od posebnog značaja u tkivima gde postoji obimna sinteza masnih kiselina i holesterola: **jetra, mlečna žlezda u laktaciji, kora nadbubrežne žlezde i masno tkivo.**

Pored toga, u pentozofosfatnom putu nastaju i **pentoze**, C5 šećeri, koji su neophodni za **sintezu ATP-a, CoA, NAD, FAD, RNK i DNK.** Pentozofosfatni put je i metabolički put kojim su omogućena **uzajamna pretvaranja C3, C4, C6 i C7.**

# Pentozofosfatni put se odvija u dve faze

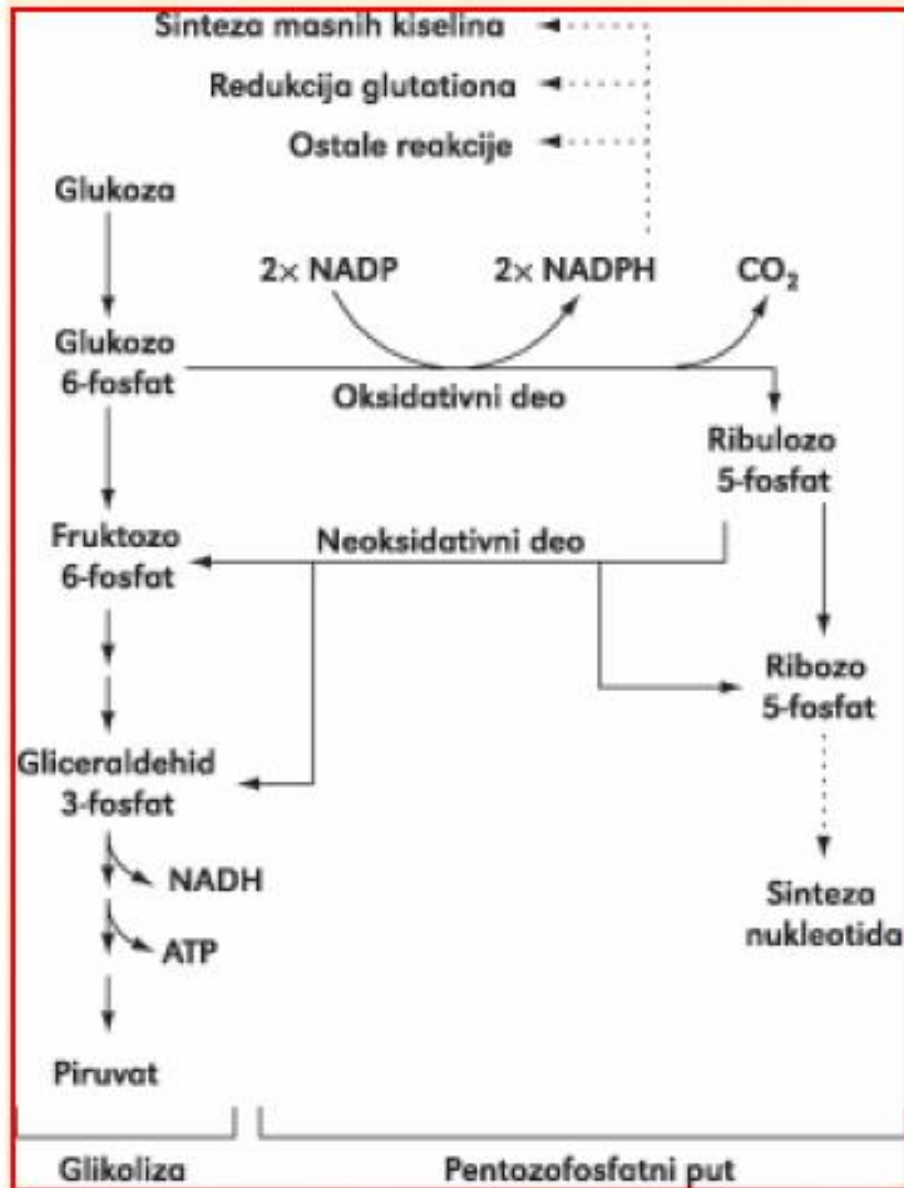
- Alternativni put metabolizma glukoze koji **nema značajniju ulogu u energetsom metabolizmu.**
- Supstrat je **glukoza-6-fosfat.**
- Osnovni značaj:
- Stvaranje prekursora za procese biosinteze i to **redukovanog NADP+** (neophodan za reduktivne biosinteze - npr masnih kiselina, holesterola, redukcije glutationa)
- **Stvaranje riboza** (neophodnih za sintezu RNK i DNK).

# Pentozo-monofosfatni put (heksozo-monofosfatni šant)

Odvija se kroz dve faze

- **Oksidativna faza**
  - 3 reakcije
  - Oksidacija i dekarboksilacija glukoze 6-fosfata u ribulozo 5-fosfat
  - Koenzim NADP<sup>+</sup> se redukuje u NADPH+H<sup>+</sup>
  - Ako postoji potreba za ribozom put se završava ovom fazom
- **Neoksidativna faza**
  - Odvija se ako ne postoji potreba ćelije za ribozom već samo za NADPH
  - Pregradnja pentozna
  - Nastaju intermedijeri glikolize - fruktozo 6-fosfat i gliceraldehid 3-fosfat.





Dve faze: **oksidativna** i **neoksidativna**.

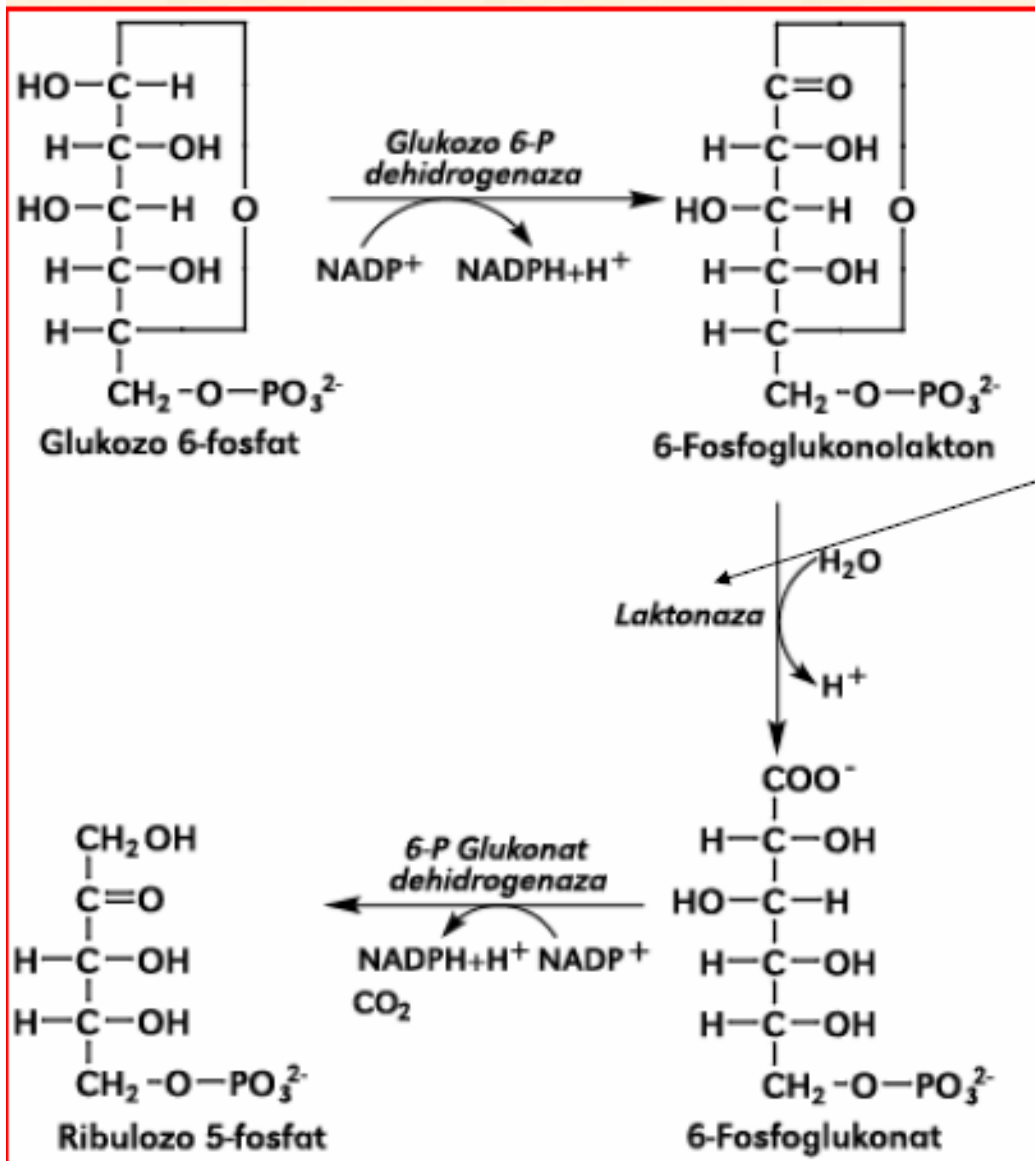
Oksidativna faza (**ireverzibilna**): 3 reakcije u kojima dolazi do oksidacije i dekarboksilacije glukoze 6-fosfata u **ribulozo-5-fosfat**.

Koenzim obe oksidoredukcije je **NADP+** koji se redukuje u **NADPH+H+**.

Stvoreni **ribulozo-5-fosfat** se izomerizuje u **ribozo 5-fosfat** koji se može ugraditi u odgovarajuće molekule.

Ukoliko ne postoji potreba za ribozom, stvoreni C5 šećeri ulaze u **neoksidativnu, reverzibilnu, fazu**. U ovoj fazi dolazi do pregradnje pentoza i dobijaju se intermedijeri glikolize, **fruktozo-6-fosfat** i **gliceraldehid-3-fosfat**.

# U oksidativnoj fazi pentozofosfatnog puta stvara se NADPH+H+



Ubrzava otvaranje prstena

Ravnoteža je pomerenka stvaranju NADPH+H<sup>+</sup>  
 $NADPH+H^+ / NADP = 50 (100)/1$

2 NADPH+H<sup>+</sup> po molu glukoze

## Kontrola:

NADPH je snažan inhibitor glukoze-6 fosfat DH.

Pošto se NADPH reoksiduje u nekom drugom metaboličkom putu, enzim je ponovo aktivan.

Glavni put reoksidacije NADPH je sinteza masnih kiselina

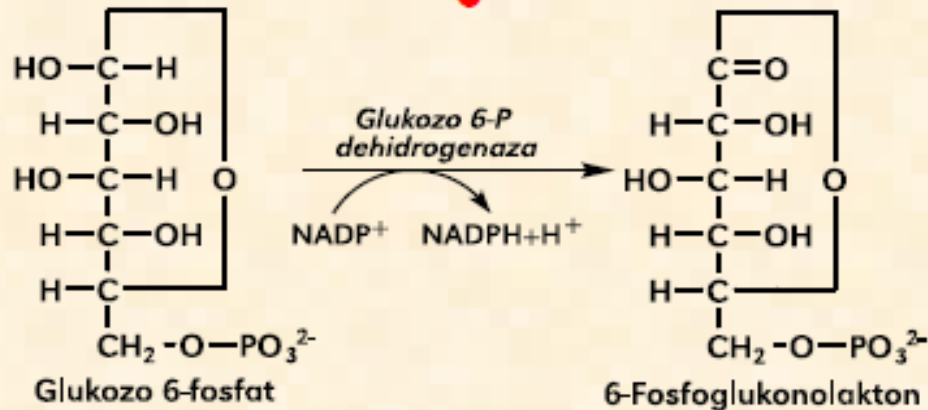
U jetri je sinteza enzima glukoze-6 fosfat DH indukovana visokim odnosom insulin/glukagon

Najveća koncentracija glukoze-6 fosfat DH je u fagocitima.

## Distribucija metaboličkog puta:

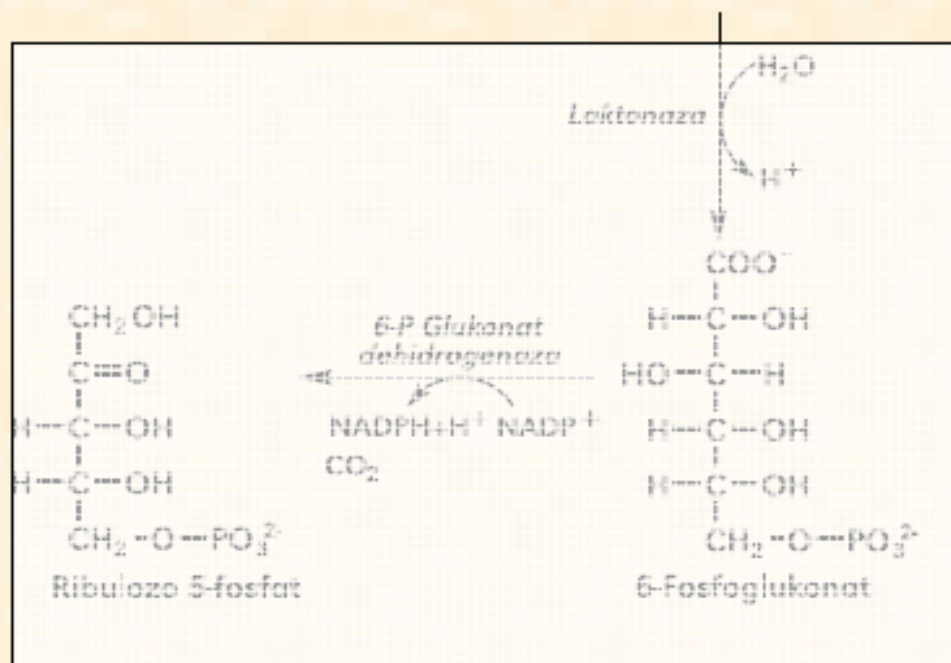
1. eritrociti (glutathion)
2. jetra, mlečna žlezda, testisi, adrenalni korteks

# Način odvijanja heksozo-monofosfatnog puta određen je metaboličkim potrebama ćelije



Reakcije oksidacije glukoze-6-fosfata i 6-fosfo-glukonata su reakcije ovog puta u koje su pod fiziološkim uslovima **ireverzibilne**.

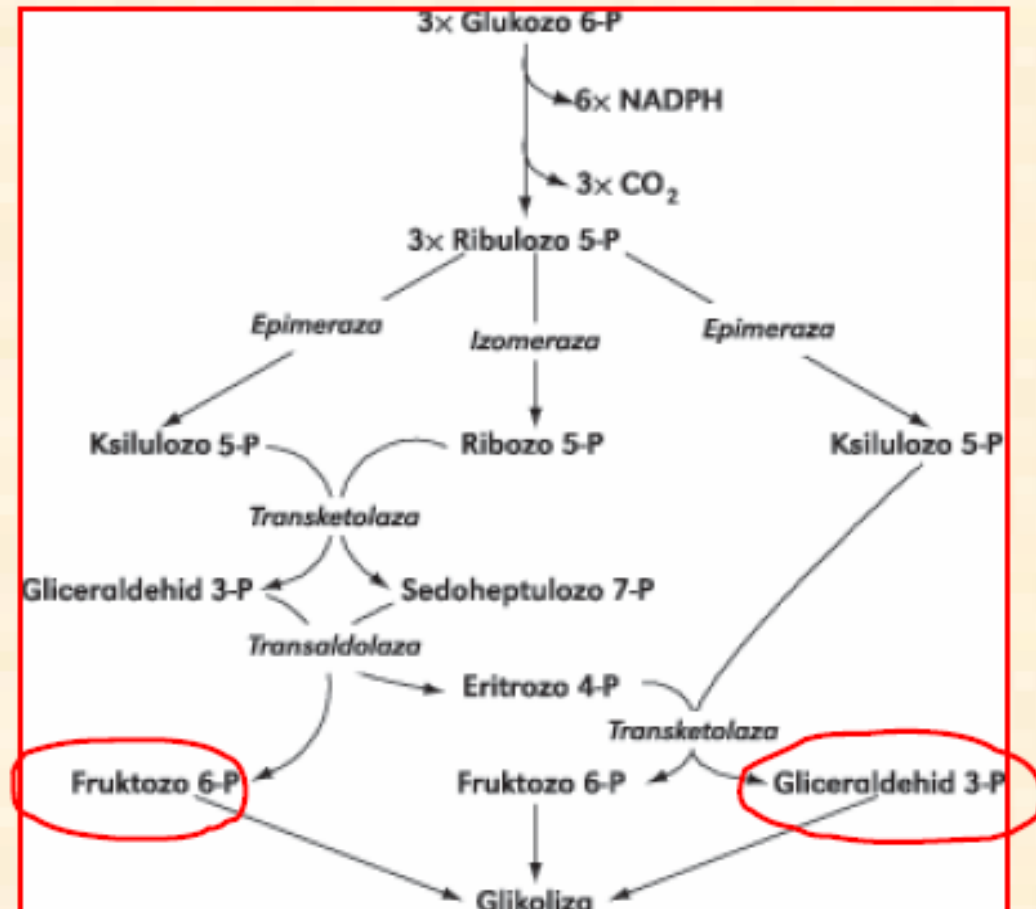
Koncentracija glukoze-6-fosfata u citoplazmi je dovoljna za zasićenje enzima.



Odnos  $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$  je u zdravoj ćeliji oko **0,01**. Stoga brzina celog puta zavisi od **brzine oksidacije  $\text{NADPH}+\text{H}^+$  u  $\text{NADP}^+$** , odnosno, indirektno, od **brzine procesa reduktivnih biosinteza**.

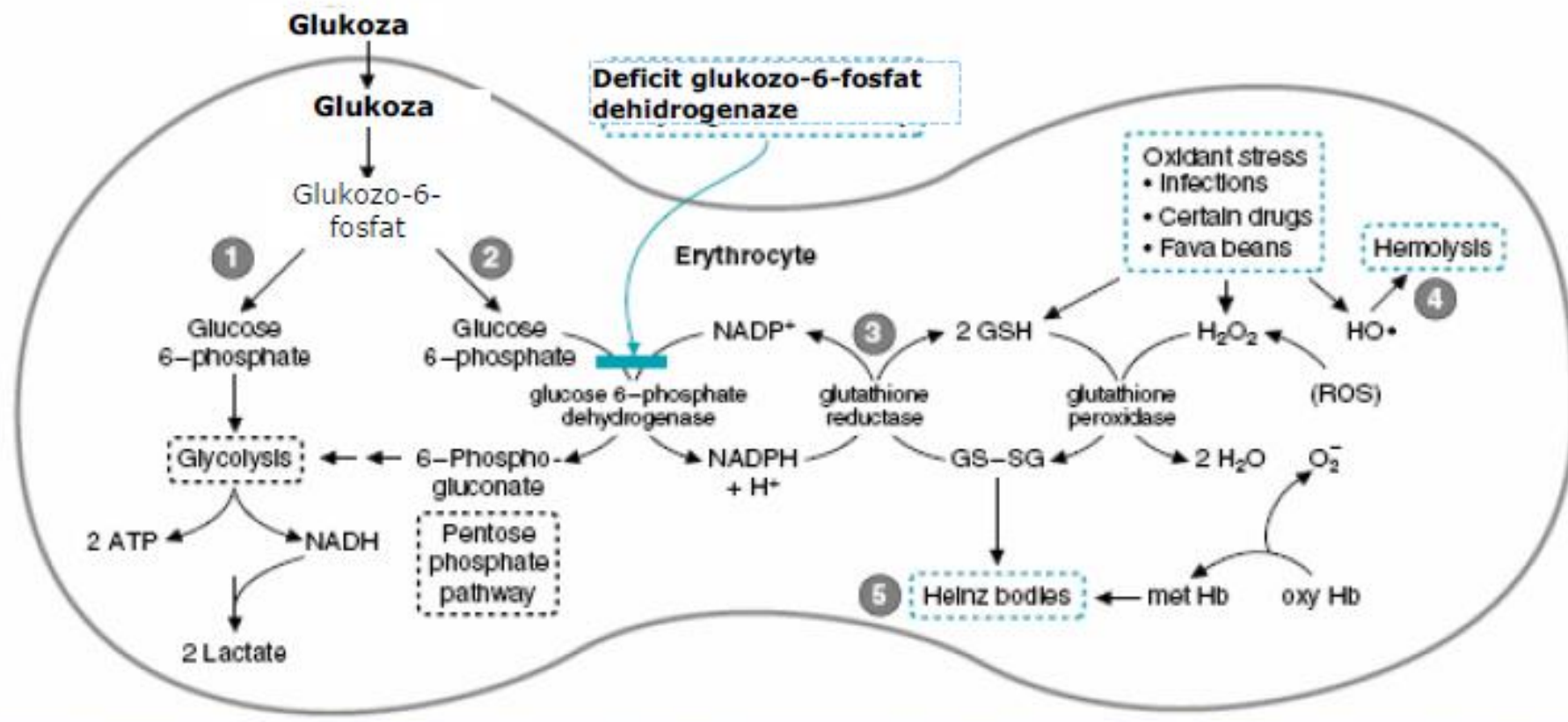
Stoga je i brzina odvijanja ovog metaboličkog puta najveća u masnom tkivu i jetri. U uslovima povećanih potreba ćelije za  $\text{NADPH}$  (fagocitoza, oksidativni stres) ovaj metabolički put se intenzivira.

- Brzina celog puta zavisi od **odnosa NADP/NADPH+H<sup>+</sup>** (u zdravoj ćeliji je ovaj odnos oko 0,01), odnosno od brzine procesa reduktivnih sinteza.
- Brzina ovog metaboličkog puta je stoga najveća u masnom tkivu i jetri.
- Za potpuno odvijanje puta su potrebna 3 molekula pentozofosfata (2 za prvu a 1 za drugu transketolaciju)



Mogućnost stvaranja ribozo 5 P iz intermedijera glikolize čini sintezu nukleotida u značajnoj meri nezavisnom od metaboličkog obrta NADPH

# Eritrociti osoba sa nedostatkom glukozo 6-fosfat dehidrogenaze su podložni oksidativnom stresu



# PUTEVI ZA KOJE JE NEOPHODAN NADPH

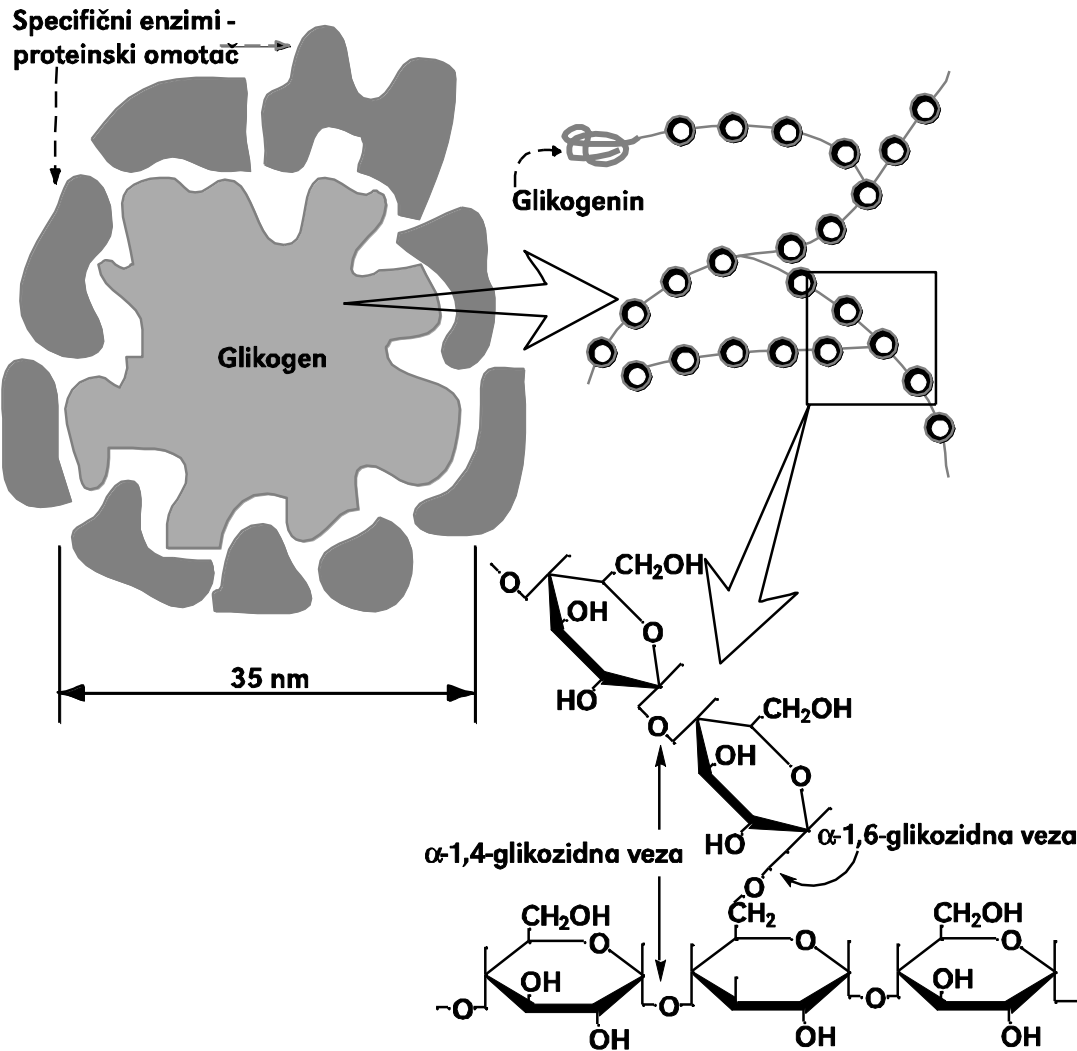
- **Detoksikacija**
  - Redukcija oksidovanog glutationa
  - Citohrom P450 monooksigenaza
  - Detoksikacija
- **Reduktivne biosinteze**
  - Sinteza MK
  - Elongacija MK
  - Sinteza holesterola
  - Sinteza neurotransmitera
  - Sinteza nukleotida
  - Sinteza superoksida

# SINTEZA I RAZGRADNJA GLIKOGENA



- Glikogen je homopolimer glukoze, oblik u kojem se ugljeni hidrati čuvaju u životinja. Čuvanjem glukoze u obliku glikogena omogućeno je da se velike količine glukoze deponuju u ćeliji, a da se pritom ne poveća unutarćelijski osmotski pritisak.
- Prisutan je u većini tipova ćelija.
- Sastoji se od glukoznih jedinica međusobno povezanih  $\alpha$ -1,4 glikozidnom vezama, sa  $\alpha$ -1,6 grananjima koja se javljaju na otprilike svakih 8 do 10 glukoznih jedinica.
- Najveći deo glikogena je uskladišten u jetri i skeletnim mišićima.

# Struktura glikogena

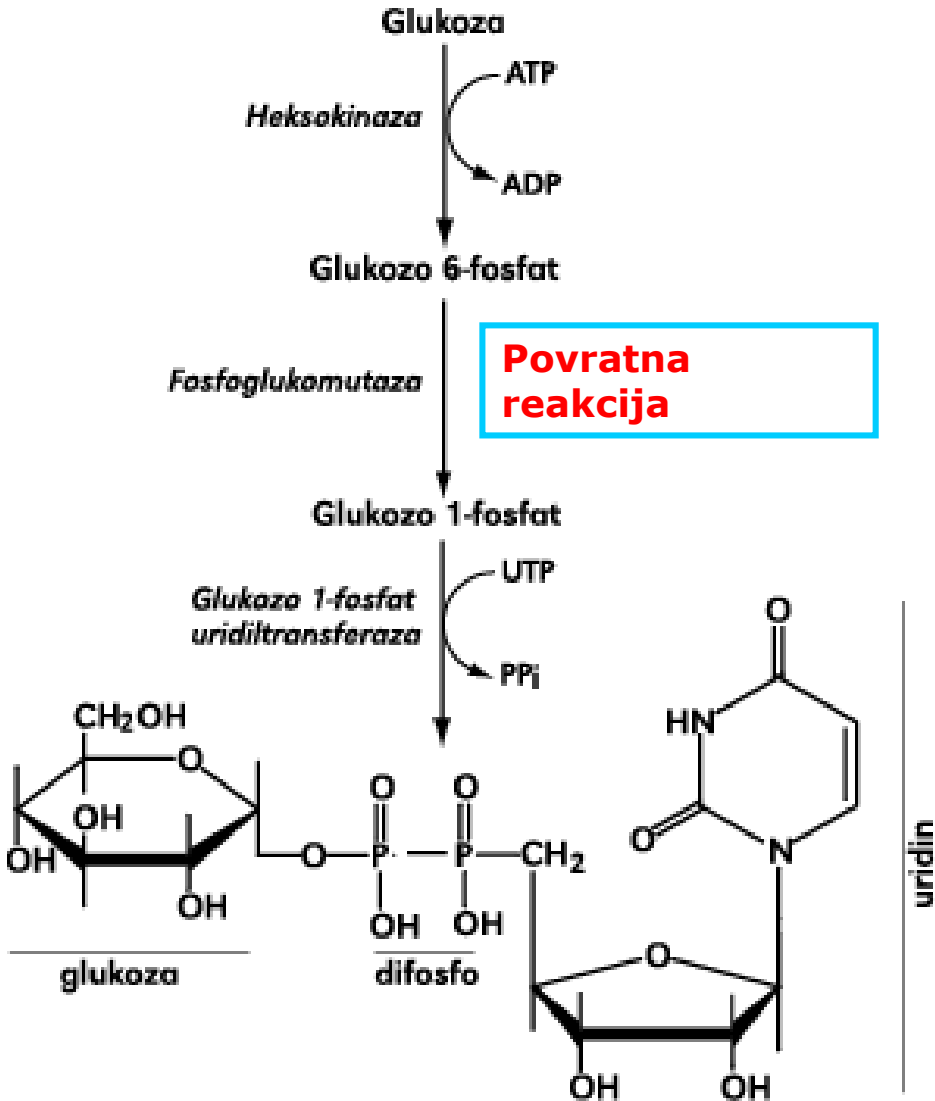


Glikogen se sastoji od glukoznih jedinica međusobno povezanih 1,4 i 1,6 glikozidnom vezama.

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



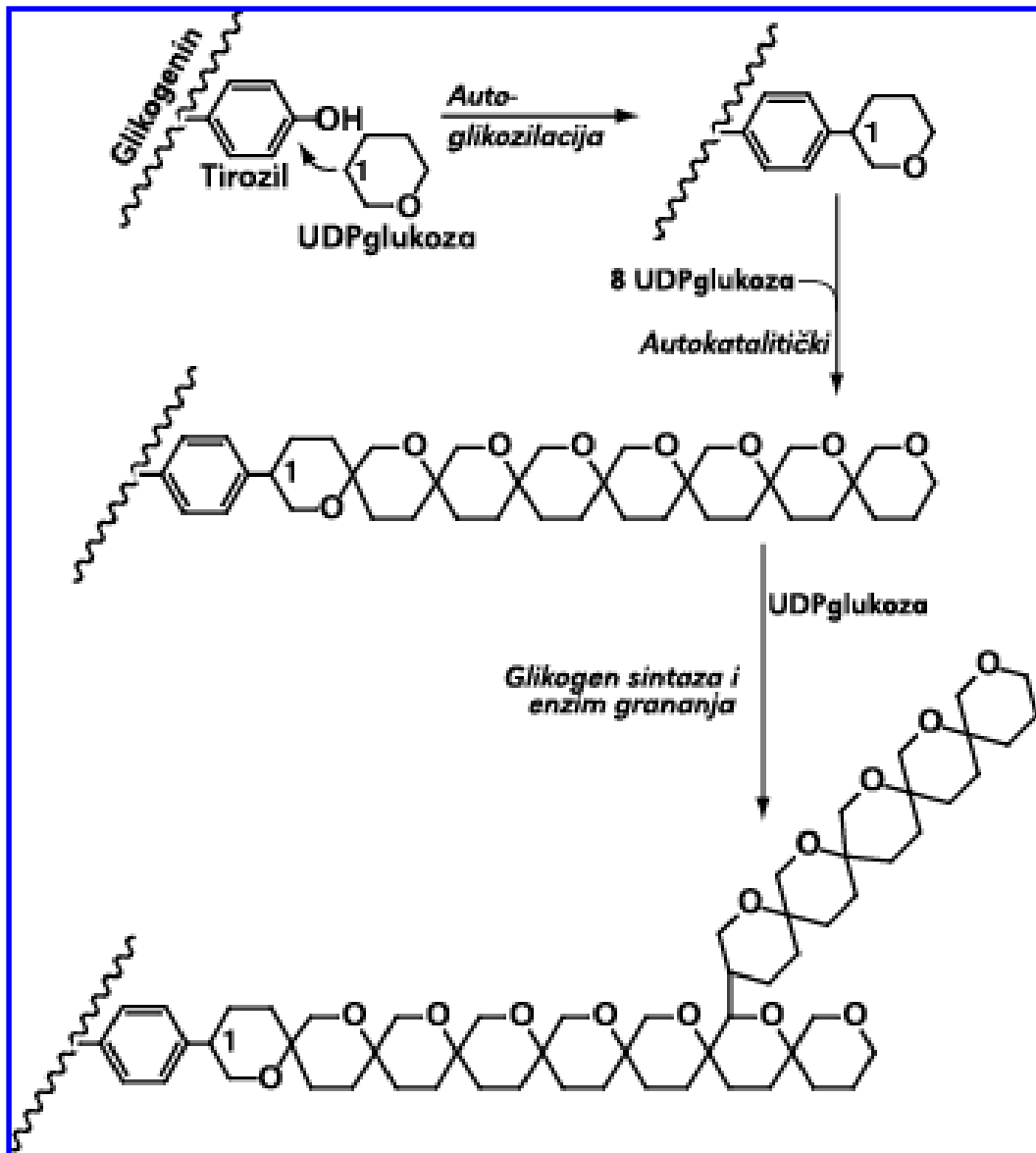
Sinteza glikogena je proces koji zahteva energiju.

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

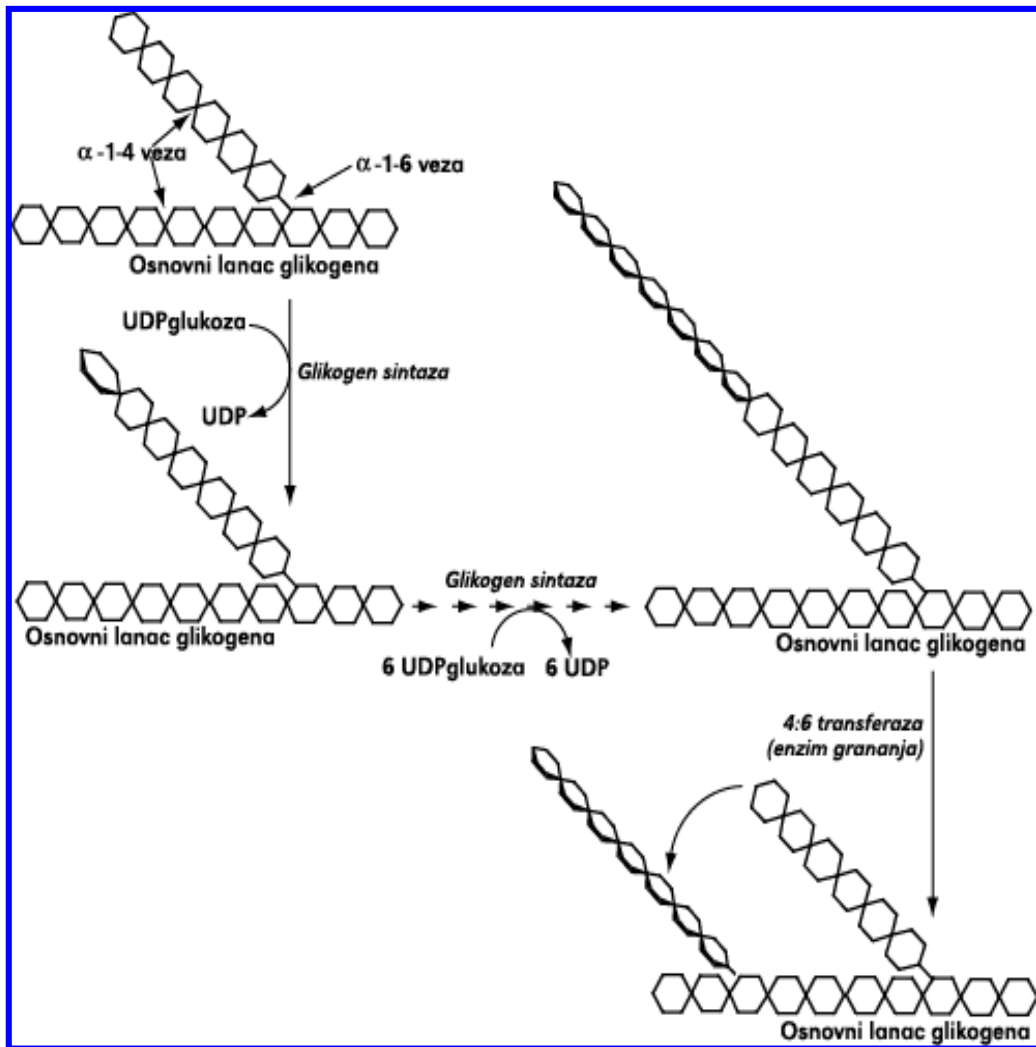


**Glikogen sintaza** katališe prenos glikozilnog dela UDP-glukoze na polisaharidni niz u molekulu glikogena, pri čemu se uspostavlja glikozidna veza između C1 aktivisanog šećera i C4 glikozilne grupe na rastućem lancu glikogena.

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.

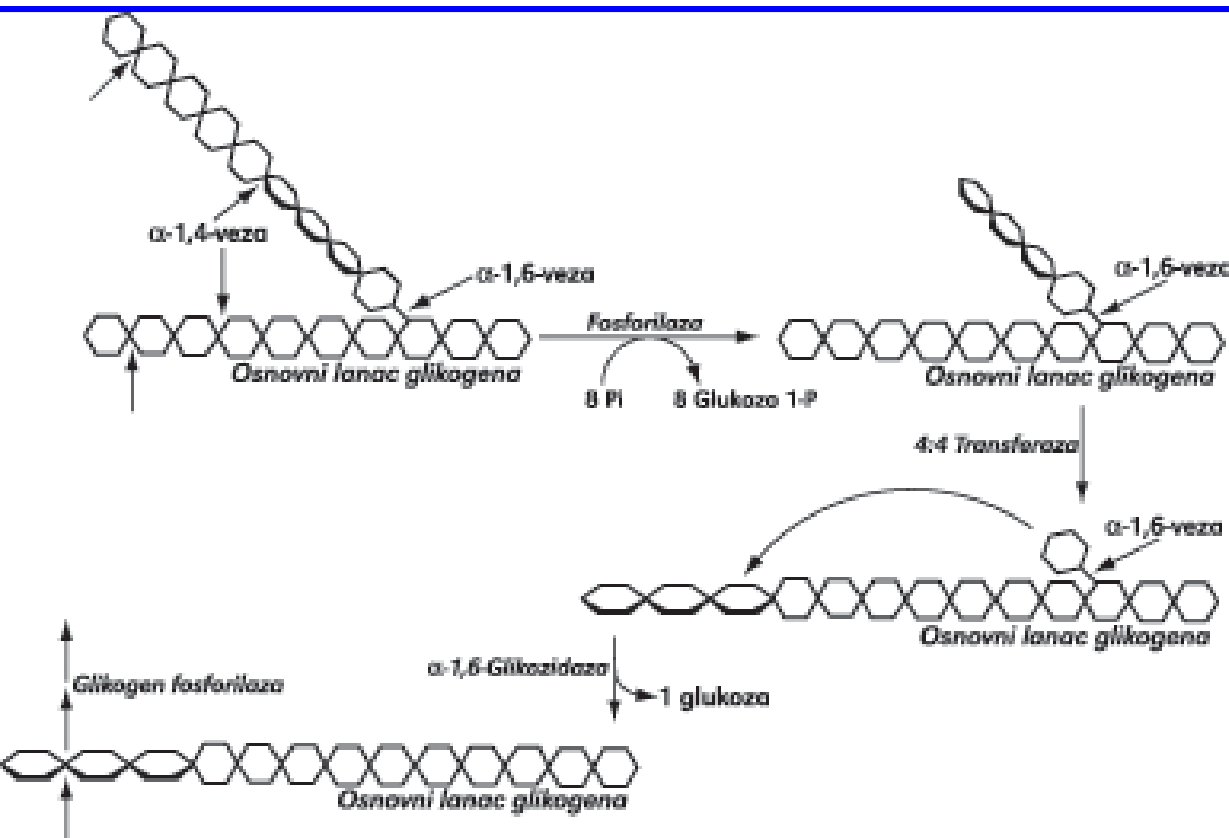
- Sinteza glikogena je moguća i u slučaju nedostatka postojećeg molekula glikogena kao tzv. početnice, zahvaljujući proteinu **glikogeninu**. Ovaj protein, koji čine 332 amino kiseline, ima osobinu da za  **tirozil ostatak** (tačnije, njegovu fenolnu grupu) veže **glukoze** preko C1 veze (**autoglikozilacija**), pri čemu je davalac glukoze UDP-glukoza.
- Zatim sledi autokatalitičko vezivanje novih 8 glikozilnih jedinica. Nakon dodavanja ovog polisaharidnog niza, glikogen sintaza može prepoznati ovu celinu kao početnicu, koja je supstrat za ovaj enzim.
- Glikogen sintaza je aktivna samo ako je vezana za glikogenin - u trenutku kada izgubi kontakt sa ovim proteinom (koji se nalazi u jezgri čestice glikogena), enzim prestaje da ispoljava katalitičko dejstvo.



Kada se u nizu nađe **11 ili više** glukoznih ostataka, jedan oligomer dužine 6-8 ostataka se prenosi sa neredukujućeg kraja lanca i vezuje  $\alpha$ -1,6 vezom za jedan od glukoznih ostataka u prvobitnom lancu.

Ova grananja nastaju dejstvom "**enzima grananja**" amilo-(1,4—1,6)transglikozilaza (sinonim: glikozil 4:6 transferaza), koji raskida  $\alpha$ -1,4 vezu na jednom mestu i dovodi do formiranja  $\alpha$ -1,6 veze, čime nastaje nova bočna grana u glikogenskom lancu. Tako se dobija veoma razgranat molekul, u kojem se na svakih 10-12 jedinica odvaja nova grana.

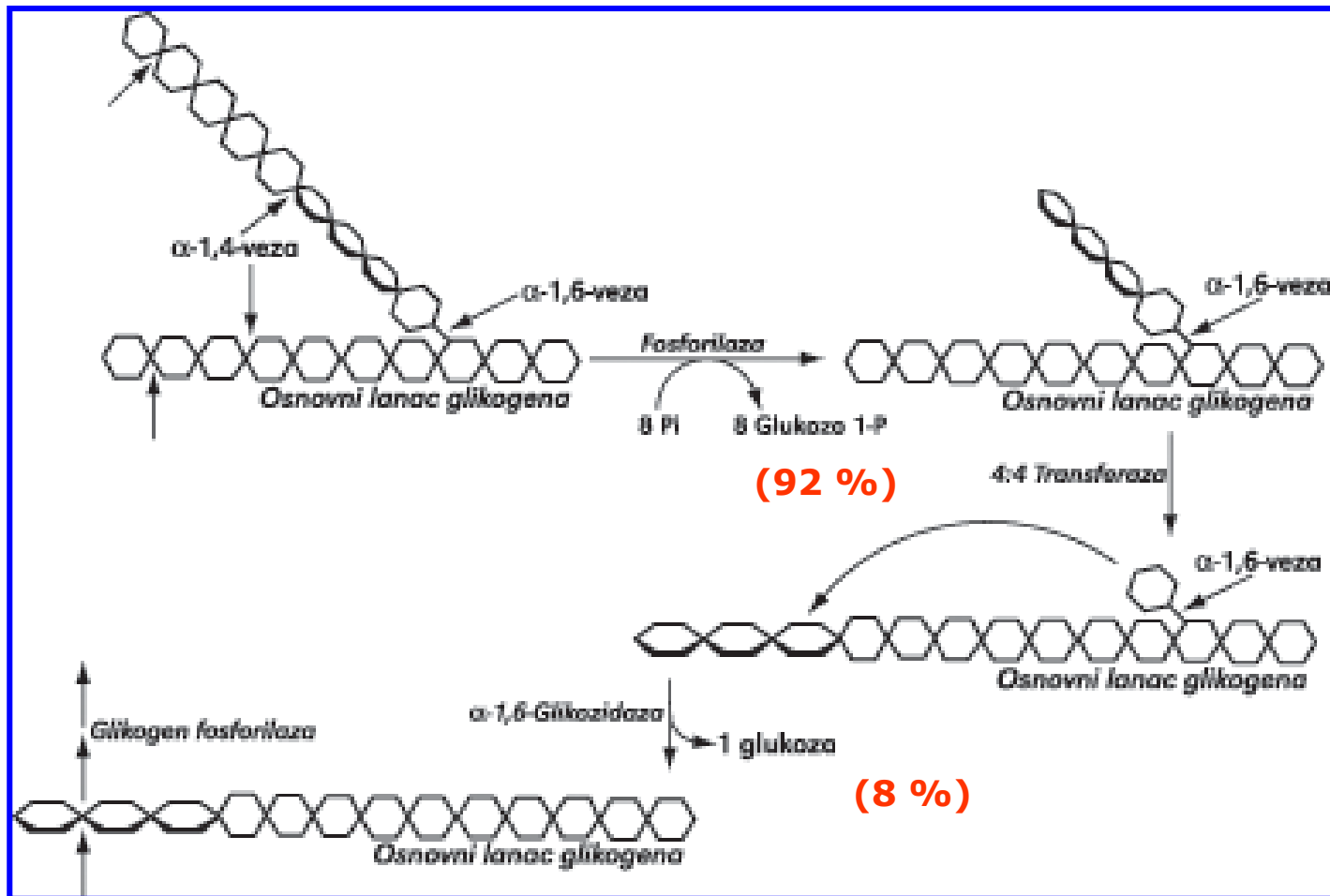
# Razgradnja glikogena



**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.

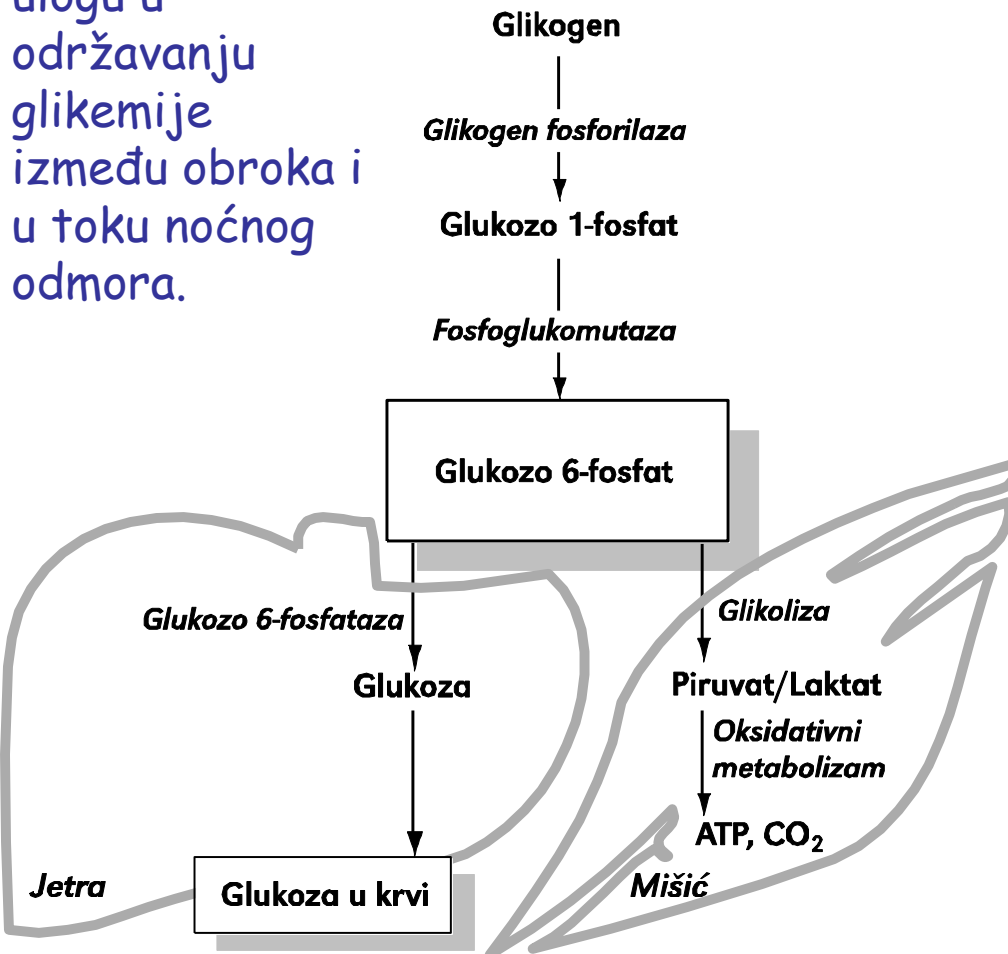


Četiri glukozne jedinice neposredno uz mesto grananja uklanjaju se dejstvom enzima odgranjavanja (enzima kresanja), koji deluje i kao glikozil 4:4 transferaza i kao  $\alpha$ -1,6 glukozidaza.



# Uloga glikogena jetre i mišića

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

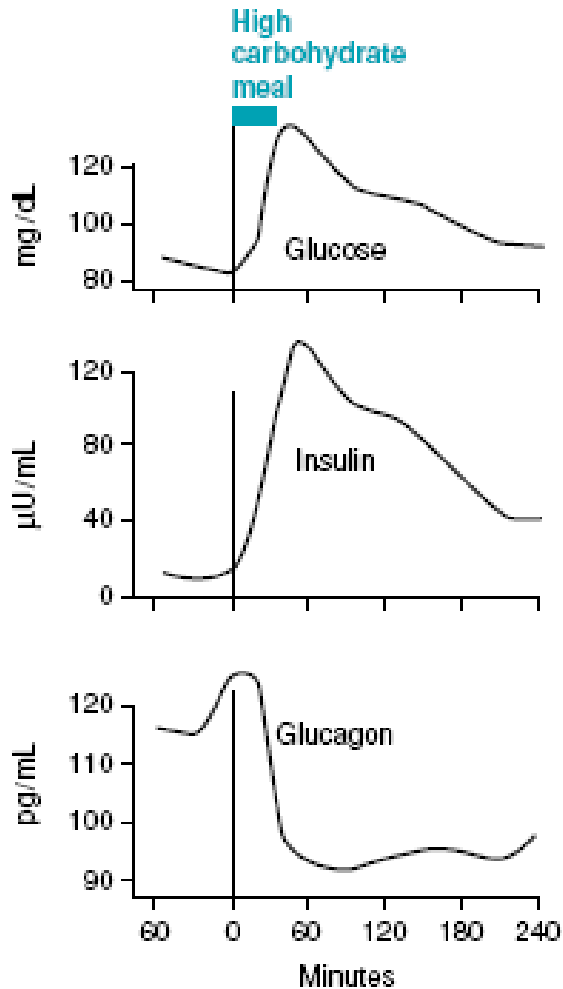


Glikogen koji se nalazi u mišićima ne može da se koristi za povišenje glikemije jer mišići ne sadrže **glukoza-6-fosfatazu**. Time je onemogućena defosforilacija glukoza-6-fosfata u ćeliji, i glukoza ne može da pređe u cirkulaciju. Međutim, glikogen iz mišića može da učestvuje u regulaciji glikemije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

# Čuvanje glukoze u obliku glikogena je energetski efikasno

- Za ugradnju jednog molekula glukoze 6 fosfata u molekul glikogena se utroši jedna visoko energetska veza
- Energetski prinos pri razgradnji glikogena je visok: preko 90% molekula glukoze je već fosforilisano pa se ATP troši samo za fosforilaciju preostalih 10%

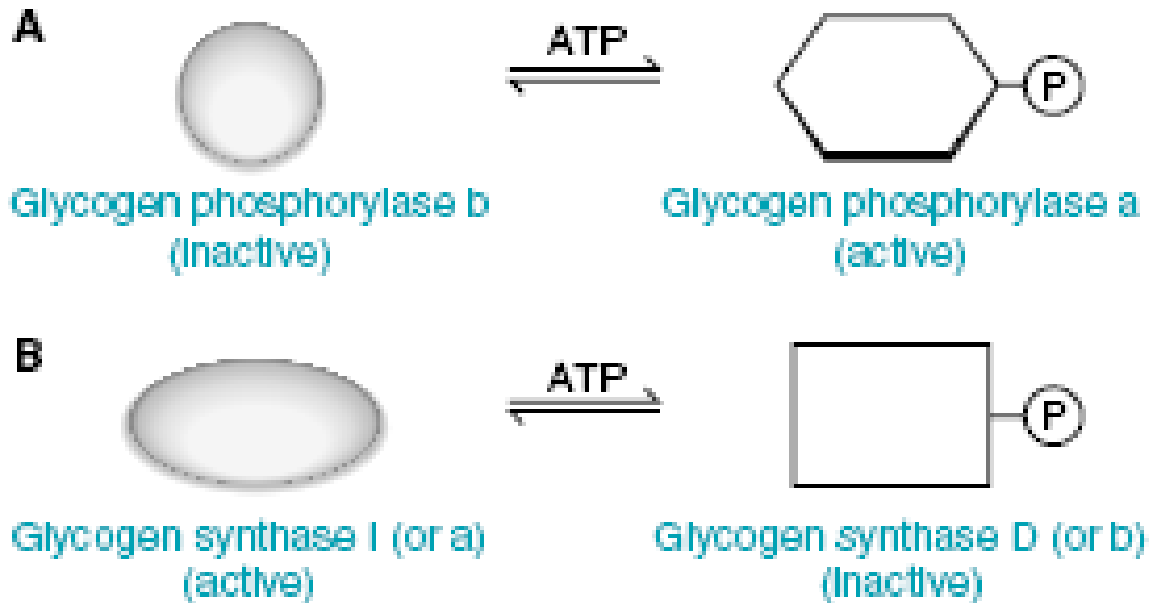
# Regulacija sinteze i razgradnje glikogena



Vreme neuzimanja hrane	Sadržaj glikogena ( $\mu\text{mol/g}$ jetre)	Brzina glikogenolize ( $\mu\text{mol/kg-min}$ )
0	300	-
2	260	4,3
4	216	4,3
24	42	1,7
64	16	0,3

Glikogen se u jetri sintetiše kada je nivo glukoze u krvi visok, a razgrađuje kako pada njena koncentracija u krvi.

# Enzimi koji regulišu metabolizam glikogena

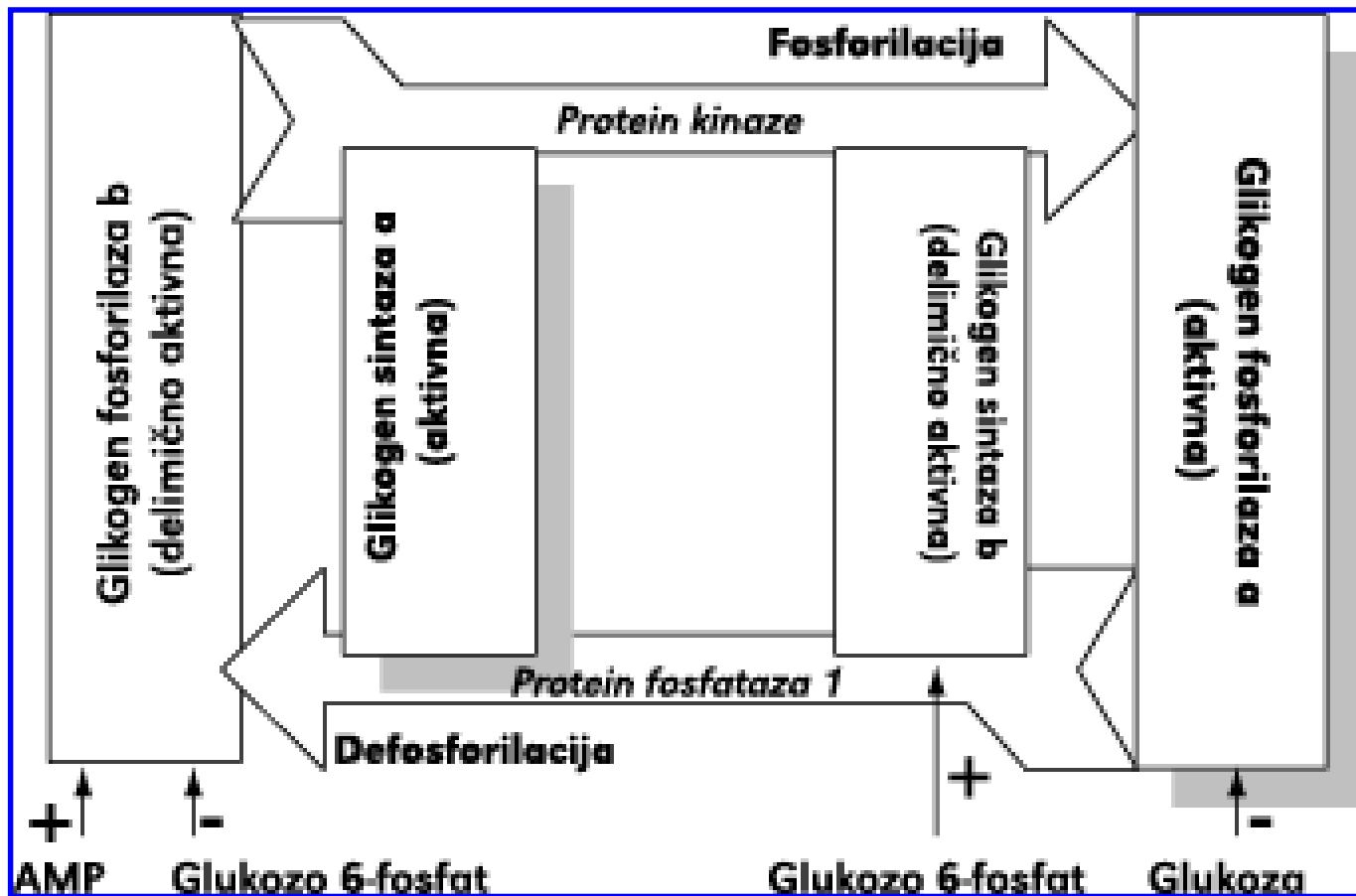


Aktivnost ključnih enzima sinteze i razgradnje glikogena je recipročno regulisana, **kovalentnom modifikacijom** (fosforilacija/defosforilacija) i **alosteričkim efektorima**

Glikogen sintaza i glikogen fosforilaza su regulisani kovalentnom modifikacijom (fosforilacija/defosforilacija)

**Hormoni** (insulin, glukagon) utiču na metabolizam glikogena u jetri **menjajući stanje fosforilacije glikogen fosforilaze i glikogen sintaze**. Tako npr.  $\uparrow$  glukagona i  $\downarrow$  insulina (gladovanje) aktivira cAMP zavisnu fosforilacionu kaskadu, i aktivaciji fosforilaze i inaktivaciji sintaze

Kontrola metabolizma glikogena ostvarena je usklađenom fosforilacijom/defosforilacijom dva ključna enzima u metabolizmu glikogena - glikogen fosforilaze i glikogen sintaze. Proteinski lanci i jednog i drugog enzima sadrže serin, čija hidroksilna grupa može biti fosforilisana (dejstvom odgovarajuće protein kinaze); u pitanju je modifikacija koja je povratna - protein fosfataza katališe defosforilaciju ovih grupa i enzim se vraća u prvobitno, nefosforilisano stanje.



Protein kinaze istovremenom fosforilacijom sintaze i fosforilaze pospešuju razgradnju molekula glikogena (aktivisana fosforilaza, deaktivisana sintaza), dok defosforilacija ovih enzima usmerava metabolizam u pravcu sinteze glikogena (deaktivisana fosforilaza, aktivisana sintaza).

Procesi fosforilacije/defosforilacije su regulisani hormonima.

- Aktivisanje fosforilaze glikogena i povećanje razgradnje glikogena glukagonom i adrenalinom (epinefrinom) ostvaruje se preko receptora na ćelijskoj membrani.
- Nakon vezivanja hormona za receptor dolazi do aktivacije sistema drugostepenog glasnika, **cAMP-a**. Ciklični AMP alosterički aktivira **protein kinazu A**, koja fosforiliše i na taj način **aktivira kinazu fosforilaze**. Ovaj enzim dovodi do **fosforilacije glikogen fosforilaze**, čime ona prelazi u aktivan oblik i ubrzava razgradnju glikogena.
- Istovremeno sa fosforilacijom fosforilaze, **fosforiliše** se i na taj način **inaktivira glikogen sintaza**.
- **Rezultat** dejstva glikogenolitičkih hormona, glukagona i kateholamina (adrenalin, noradrenalin), je **zaustavljanje sinteze** glikogena (inhibicija glikogen sintaze) uz **ubrzavanje razgradnje** glikogena (aktivacija glikogen fosforilaze), čime se postiže brz i efikasan porast glikemije.

# Efekti hormona na metabolizam glikogena u jetri

- **Insulin** - najvažniji regulator metabolizma glikogena u jetri (aktivacija **fosfataza**, aktivacija fosfodiesteraze)
- **Glukagon** - aktivira fosforilacionu kaskadu (aktivacija **fosforilaze** b u fosforilazu a, inhibicija sintaze različitih kinazama, inaktivacija fosfataza)
- **Koncentracija glukoze u krvi** (alosterički efektor koji inhibira fosforilazu a)
- **Kateholamini**



# Alosterna modifikacija u metabolizmu glikogena

- Glukoza alosterno inhibira aktivnost glikogen fosforilaze u jetri (vezuje se za a formu što olakšava defosforilaciju enzima)
- Glukoza 6 fosfat stimuliše sintezu glikogena aktiviranjem glikogen sintaze b i protein fosfataze 1; u mišićima, glukoza 6 fosfat inhibira glikogen fosforilazu
- AMP stimuliše razgradnju glikogena u mišićima i ekstrahepatičnim tkivima tako što se vezuje za neaktivni oblik glikogen fosforilaze i prevodi je u aktivan oblik

# Regulacija metabolizma glikogena u jetri

Stanje	Regulatori	Odgovor u tkivu
Između obroka	Krv: <b>Glukagon</b> ↑ <b>Insulin</b> ↓ Tkivo: cAMP ↑	<b>Razgradnja glikogena</b> ↑ <b>Sinteza glikogena</b> ↓
Obrok bogat ugljenim hidratima	Krv: <b>Glukagon</b> ↓ <b>Insulin</b> ↑ <b>Glukoza</b> ↑ Tkivo: cAMP ↓ Glukoza ↑	<b>Razgradnja glikogena</b> ↓ <b>Sinteza glikogena</b> ↑
Fizička aktivnost i stres	Krv: <b>Adrenalin</b> ↑ Tkivo: cAMP ↑ Ca <sup>2+</sup> -calmodulin ↑	<b>Razgradnja glikogena</b> ↑ <b>Sinteza glikogena</b> ↓

# Regulacija metabolizma glikogena u skeletnim mišićima

*U skeletnim mišićima, glikogen obezbeđuje glukozo 6-fosfat za sintezu ATP-a u procesu glukolize. Glikogen fosforilaza u mišiću je stimulisana tokom fizičke aktivnosti usled povećanja koncentracije adenozin monofosfata (**AMP**), **alosteričkog aktivatora** ovog enzima, i takođe usled fosforilacije enzima. Fosforilaciju stimuliše **kalcijum** koji se oslobađa u procesu mišićne kontrakcije, kao i efekti hormona “bega ili odbrane” adrenalina.*

*Sinteza glikogena je aktivna u mišićima u periodu mirovanja u uslovima kada poraste koncentracija insulina u krvi nakon unosa ugljenih hidrata.*

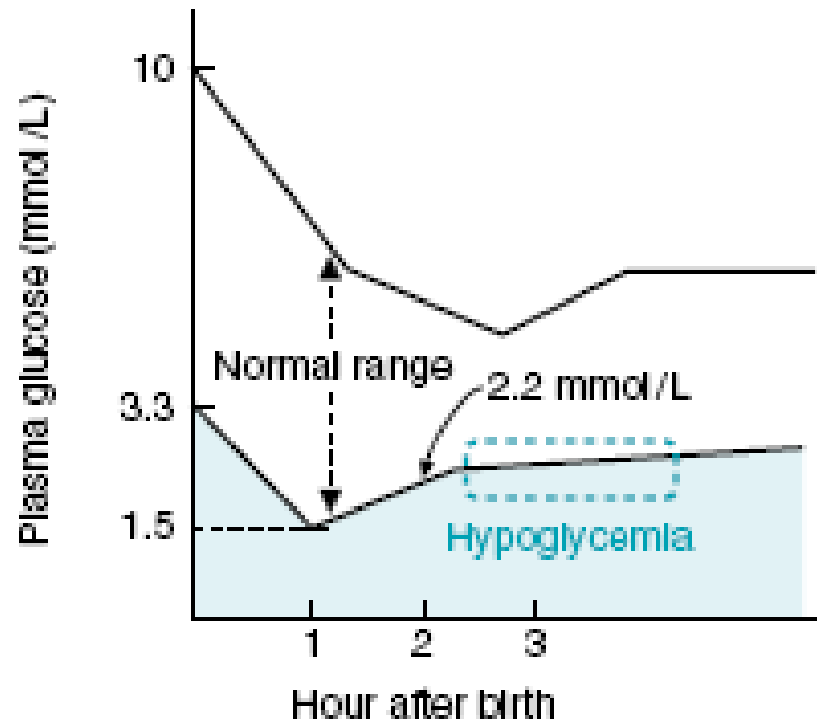
# Regulacija metabolizma glikogena u skeletnim mišićima

Između obroka (mirovanje)	Krv: Insulin ↓	Sinteza glikogena ↓ Transport glukoze ↓
Obrok bogat ugljenim hidratima (mirovanje)	Krv: Insulin ↑	Sinteza glikogena ↑ Transport glukoze ↑
Fizička aktivnost	Krv: Epinefrine ↑ Tkivo: AMP ↑ Ca <sup>2+</sup> -calmodulin ↑ cAMP ↑	Sinteza glikogena ↓ Razgradnja glikogena ↑ Glikoliza ↑

# Uloga glikogena kod novorođenčeta

Novorođenče mora veoma brzo da se prilagodi na intermitentno dopremanje hranljivih materija.

Kada se odveže pupčana vrpca, prekida se dopremanje glukoze iz majčine cirkulacije. Kombinovanim delovanjem adrenalina i glukagona na rezerve glikogena u jetri, nivo glukoze u krvi novorođenčeta se brzo vraća u na normalne vrednosti



# GLIKOGENOZE

- **GLIKOGENOZE** - Bolesti, koje nastaju zbog poremećaja enzima, koji učestvuju u sintezi i razgradnji glikogena.
- Ukupno je poznato 10 tipova glikogenoza, koje se prema kliničkim manifestacijama dijele na:
  1. **Jetreni tip:** Von Girkeova, Korijeva, Andersonova i Hersova bolest;
  2. **Mišićni tip:** McArdlerova i Taurieva bolest;
  3. **Generalizovani tip:** Pompeova bolest.
- Postoji i „0 tip“ glikogenoze – nedostatak ***glikogen sintaze*** – nema nakupljanja glikogena u ćelijama.

Tip' glikogenoze	Deficit enzima	Eponim	Osnovni simptomi
Tip 1(a-d)	1a: glukoza-6-fosfataza 1b, 1c, 1d: glukoza-6-fosfat-translokaza	von Gierkeova bolest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoglikemija</li> <li>• Hepatomegalija i bolest jetre</li> <li>• Laktatna acidoza</li> <li>• Zaostajanje u rastu</li> </ul>
Tip 2	alfa-1,4-glukozidaza (lizosomska alfa-glukozidaza)	Pompeova bolest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mišična slabost</li> <li>• Smrt do dobi od otprilike 2 godine (juvenilni oblik)</li> </ul>
Tip 3	amilo-1,6-glukozidaza (debrancher enzim)	Corieva bolest ili Forbeova bolest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatomegalija</li> <li>• Hipoglikemija u gladovanju</li> <li>• Miopatija</li> </ul>
Tip 4	amilo-1,4-1,6-transglukozidaza (brancher enzim)	Andersenova bolest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaostajanje u rastu</li> <li>• <b>Ciroza</b> i smrt do dobi od otprilike 5 godina</li> </ul>
Tip 5	mišična fosforilaza	McArdleova bolest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grčevi kod vježbanja</li> <li>• <b>Rabdomioliza</b></li> <li>• Zatajenje bubrega zbog <b>mioglobinurije</b></li> </ul>

Tip 6	jetrena fosforilaza	Hersova bolest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatomegalija</li> <li>• Hipoglikemija</li> </ul>
Tip 7	fosfofruktokinaza fosfoglicerat kinaza fosfoglicerat mutaza	Taruieva bolest	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mišični grčevi i slabost (ponekad rabdomioliza) kod vježbanja</li> <li>• Hemolitička anemija</li> </ul>
Tip 8	Prije se smatralo posebnim stanjem, danas se klasificira kao tip 6.		
Tip 9(a-c)	fosforilaza-beta-kinaza, PHKA2	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatomegalija</li> <li>• Hiperlipidemija</li> <li>• Usporen motorički razvoj</li> <li>• Zaostajanje u rastu</li> </ul>
Tip 10	Prije se smatralo posebnim stanjem, danas se klasificira kao tip 6.		
Tip 11	GLUT2	Fanconi-Bickelov sindrom	
Tip 0	glikogen sintaza	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoglikemija kod gladovanja</li> <li>• Povremeni mišični grčevi</li> </ul>