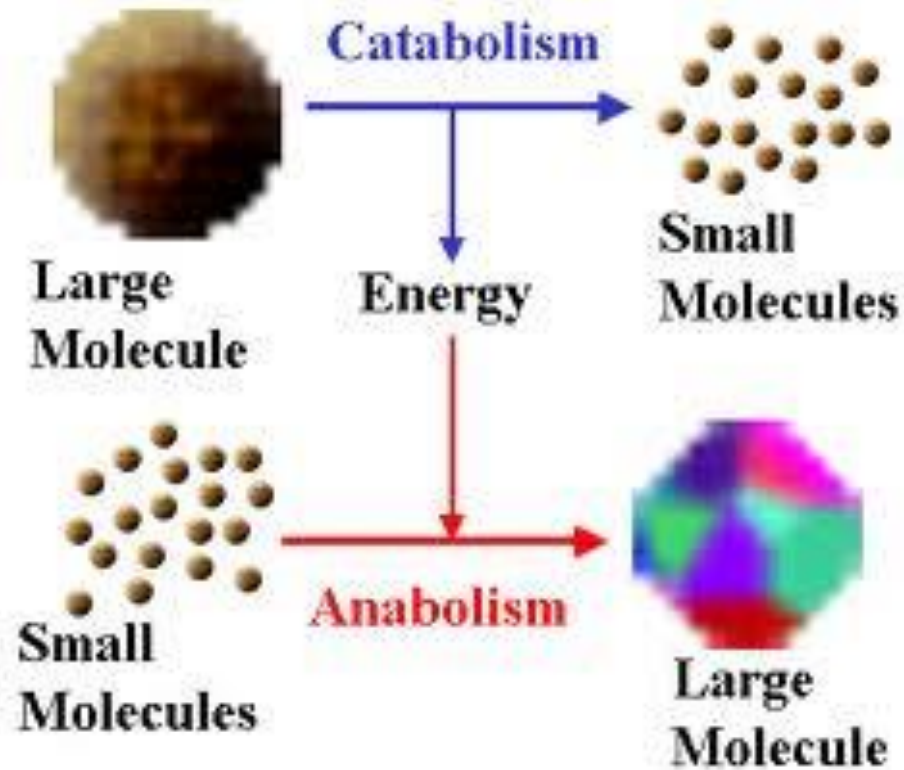
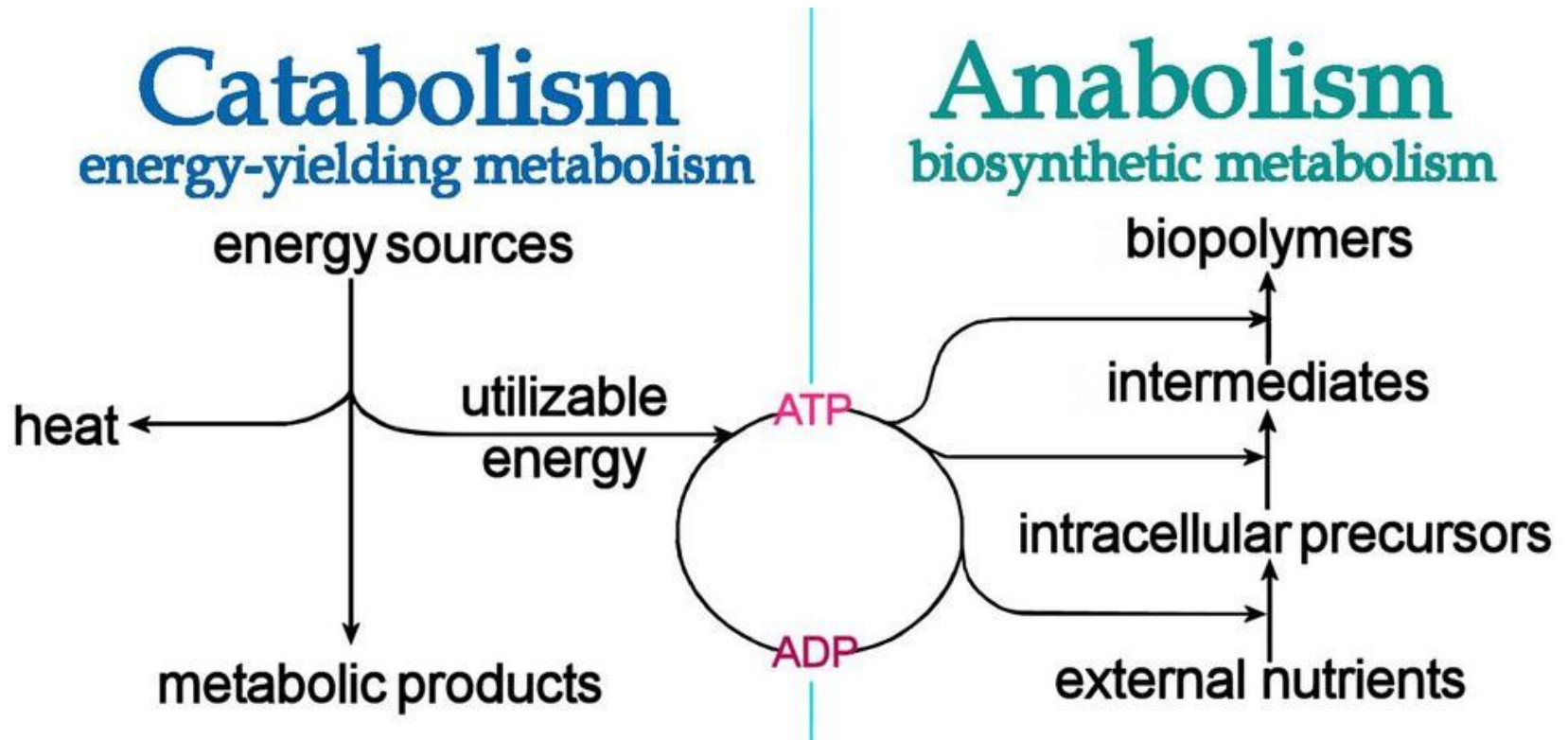


# METABOLIZAM UGLJENIH HIDRATA

# KATABOLIZAM. ANABOLIZAM



# KATABOLIZAM. ANABOLIZAM



# 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

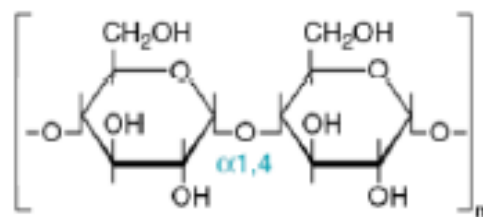
### 1. "Štede proteine"

### 2. vlakna normalizuju peristaltiku i izlučuju toksične metabolite

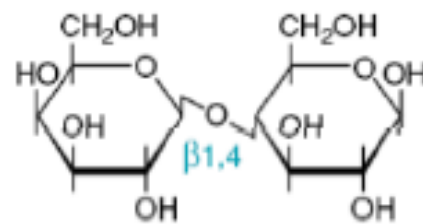
### 3. Organoleptičke osobine hrane

# 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



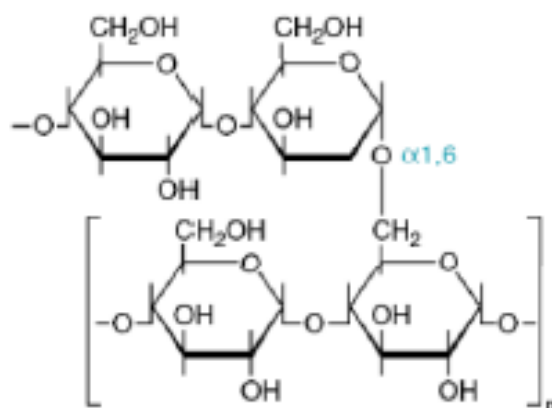
Amiloza



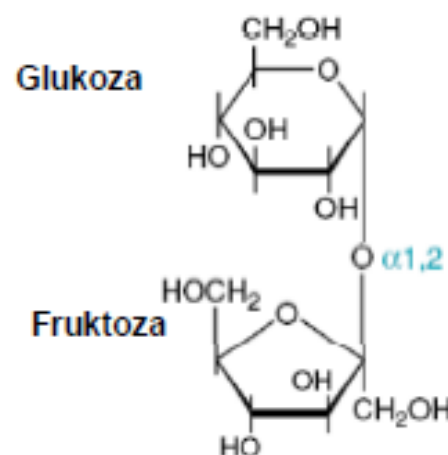
Galaktoza

Glukoza

Laktoza



Amilopektin



Glukoza

Fruktioza

Saharoza

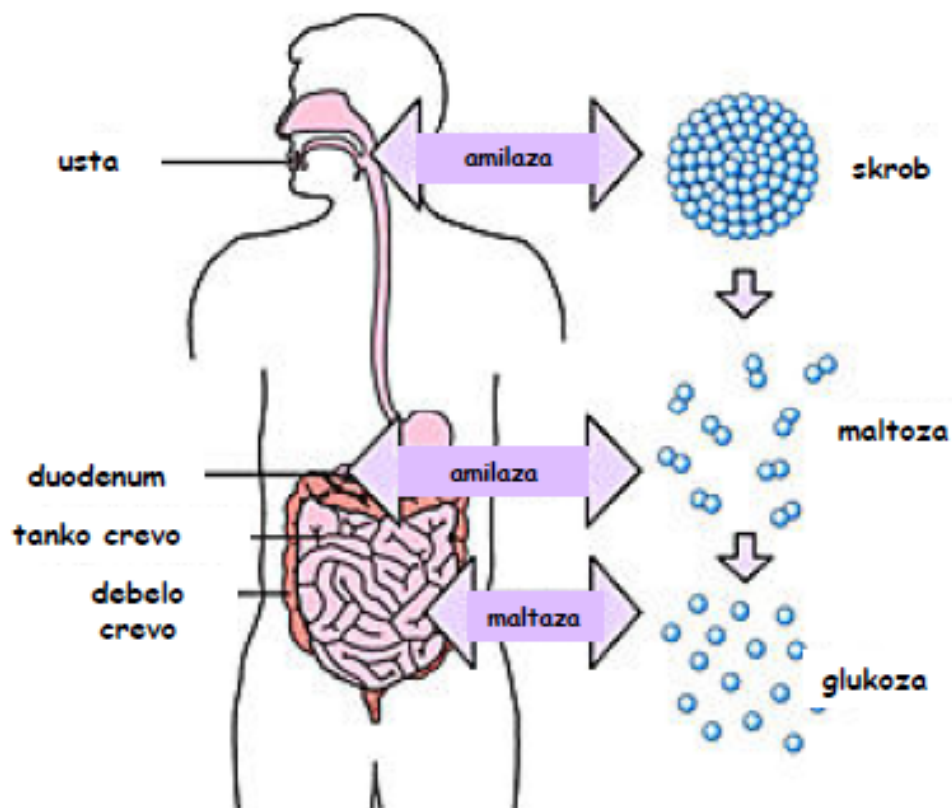
Varenje UH započinje u **usnoj duplji** (pljuvačna  $\alpha$ -amilaza)

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 polisaharida u dijetnim vlaknima. Delimično ih razgrađuju bakterije u debelom crevu, pri čemu nastaju gasovi.



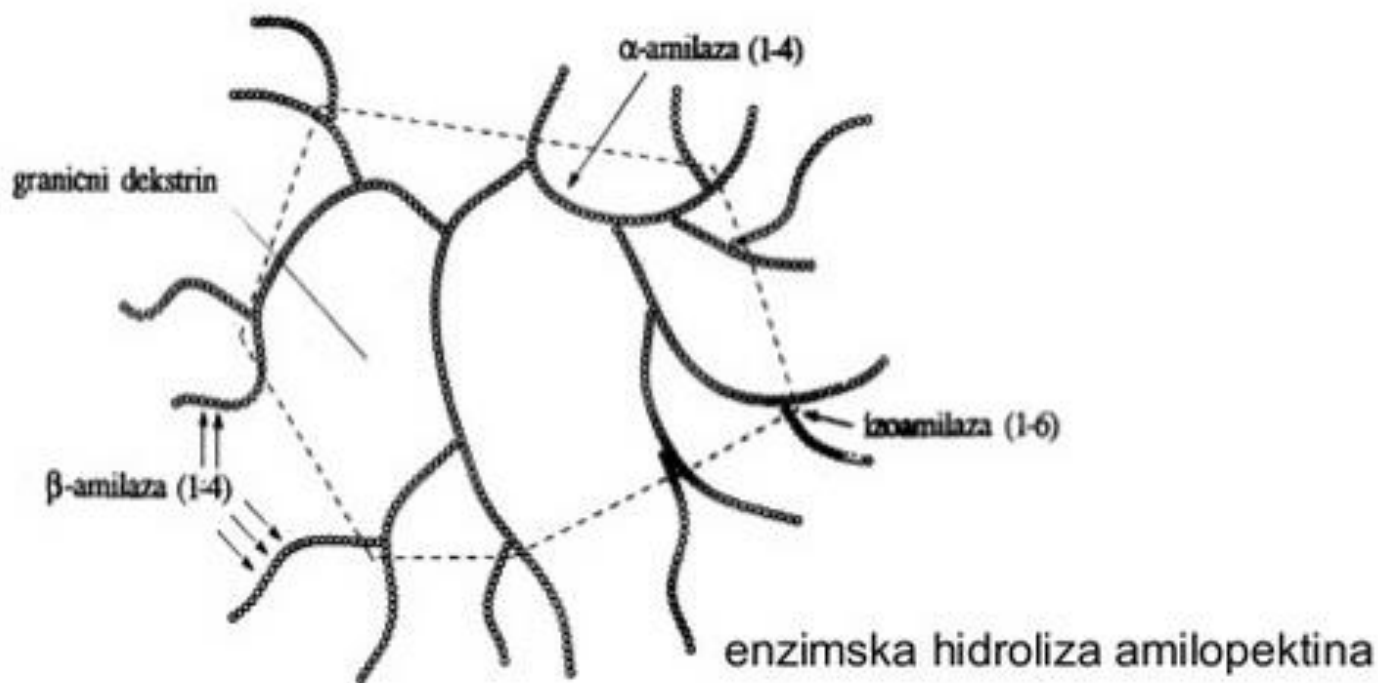
# DIGESTIJA UGLJENIH HIDRATA

- 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
  - *$\alpha$ -amilaza* hidrolizuje  $\alpha$ -1-4 glikozidne veze do glukoze
  - *izoamilaza* hidrolizuje  $\alpha$ -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



# Enzimaska hidroliza skroba

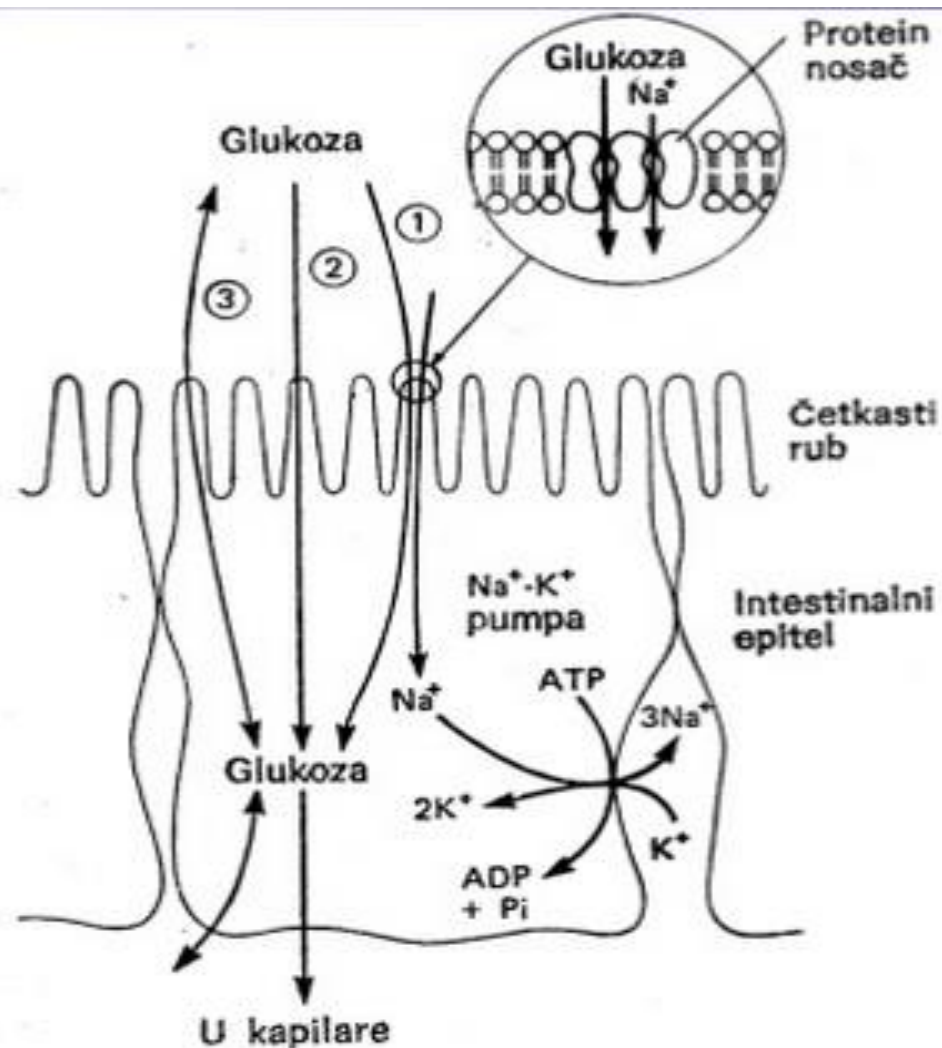
- $\beta$ -amilaza cepa 1-4  $\alpha$ -glikozidne do mesta račvanja  $\rightarrow$  granični dekstrin
- $\alpha$ -amilaza hidrolizuje 1-4  $\alpha$ -glikozidne veze u unutrašnjosti dekstrina
- Izoamilaza hidrolizuje 1-6  $\alpha$ -glikozidne veze





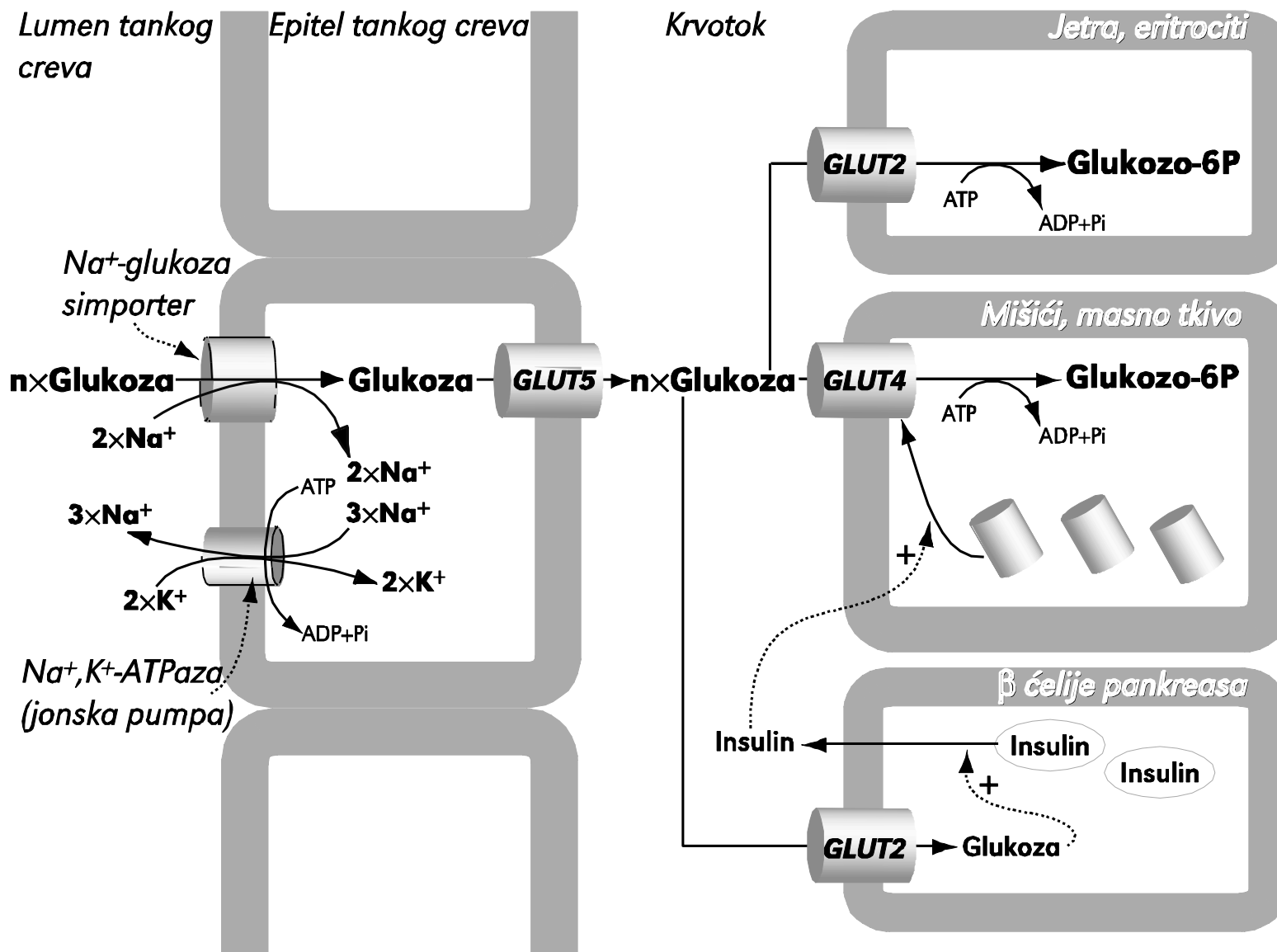
# APSORPCIJA UGLJENIH HIDRATA

- 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  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  pumpom, (1) ili s jednim  $\text{Na}^+$  nezavisnim sistemom, (2) Difuziju prikazuje (3).

# Transport glukoze u ćelije



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

- 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



# 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 CO<sub>2</sub> i H
5. **respiratorni lanac** - transport H iz Krebs-ovog ciklusa do O sa kojim gradi H<sub>2</sub>O, 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)



**Glukoza** je univerzalni izvor energije za naše ćelije. U svakoj ćeliji u ljudskom organizmu moguće je da nastane ATP u procesu glikolize, u kojem dolazi do oksidacije glukoze do piruvata.

Značaj glikolize u ukupnom raspolaganju hranljivim materijama se odnosi na dostupnost glukoze u krvi, kao i na mogućnosti da u glikolizi nastaje ATP kako u prisustvu tako i u odsustvu  $O_2$ .

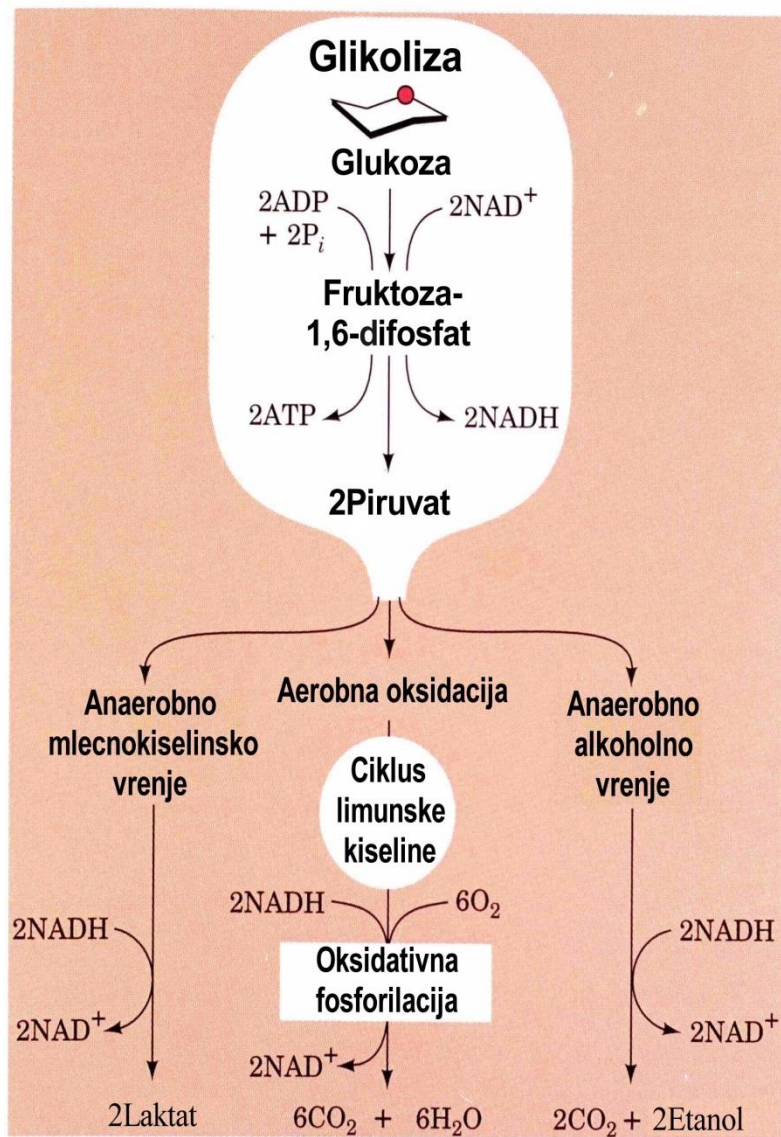
Glukoza je najzastupljeniji šećer u našoj ishrani i šećer koji cirkuliše krvlju i omogućava da sve ćelije imaju stalno dopremanje hranljivih materija. Neka tkiva, kao što je npr. mozak zavise od glukoze kao isključivog izvora energije.

- ✓ Izvori glukoze za glikolizu su **glukoza uneta hranom, dobijena razgradnjom glikogena i glukoza iz krvi.**
- ✓ UH čine više od 50% energije u našem režimu ishrane, a najzastupljenija je glukoza. Ostali monosharidi se prevode u međuproizvode glikolize a potom oksiduju.
- ✓ Glikoliza ima ulogu i u obezbeđivanju prekursora za biosintetske puteve **(sinteza MK, ribozo-5-fosfata i AK)**
- ✓ U složenom procesu oksidacije ugljenih hidrata, **glikoliza čini prvi, anaerobni deo. Drugi deo je oksidativna dekarboksilacija piruvata u acetil-CoA, a poslednji segment u nizu je oksidacija ugljenika iz acetil grupe u ciklusu trikarboksilnih kiselina (ciklus TCA).** Na taj način glikoliza je uvod u aerobnu oksidaciju ugljenih hidrata u ćeliji; krajnji primalac vodonika (oduzetog iz glukoze) je kiseonik.

- Najveći deo glukoze se koristi za obezbeđivanje energije kroz trostepeni proces: glikoliza, ciklus limunske kiseline i respiratorni lanac.
- U kalorimetru 1mol glukoze sagorevanjem do  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$  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  $\text{CO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}$  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

# GLIKOLIZA

# Zbirni pregled glikolize i ciklusa trikarboksilnih kiselina



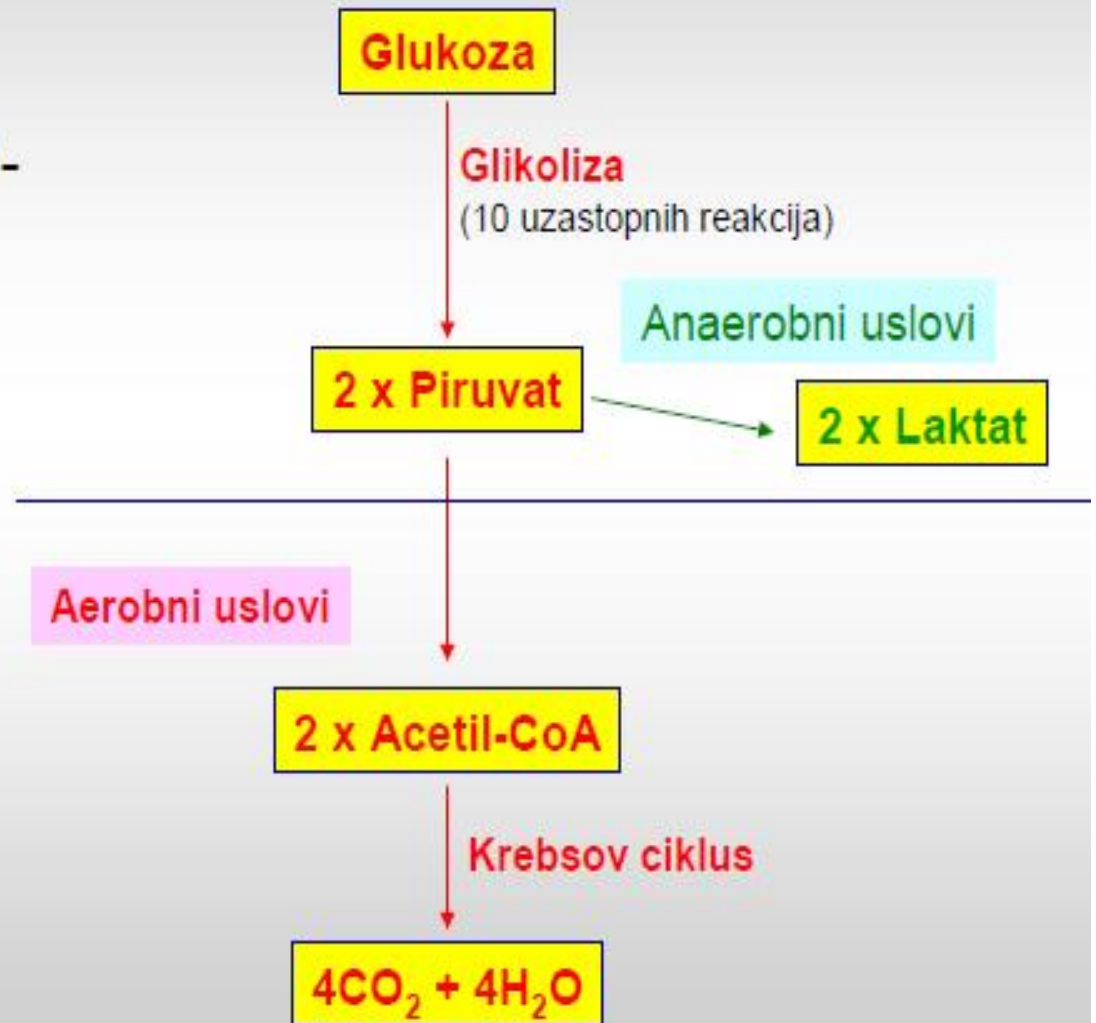
Glikoliza omogućava oksidaciju glukoze u uslovima sa ili bez O<sub>2</sub>.

U uslovima prisustva O<sub>2</sub>, piruvat dobijen u glikolizi se oksiduje do CO<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> ćelijama) piruvat se prevodi u laktat, uz reoksidaciju NADH, a ATP nastaje u procesu oksidacije na nivou supstrata.

## Glikoliza

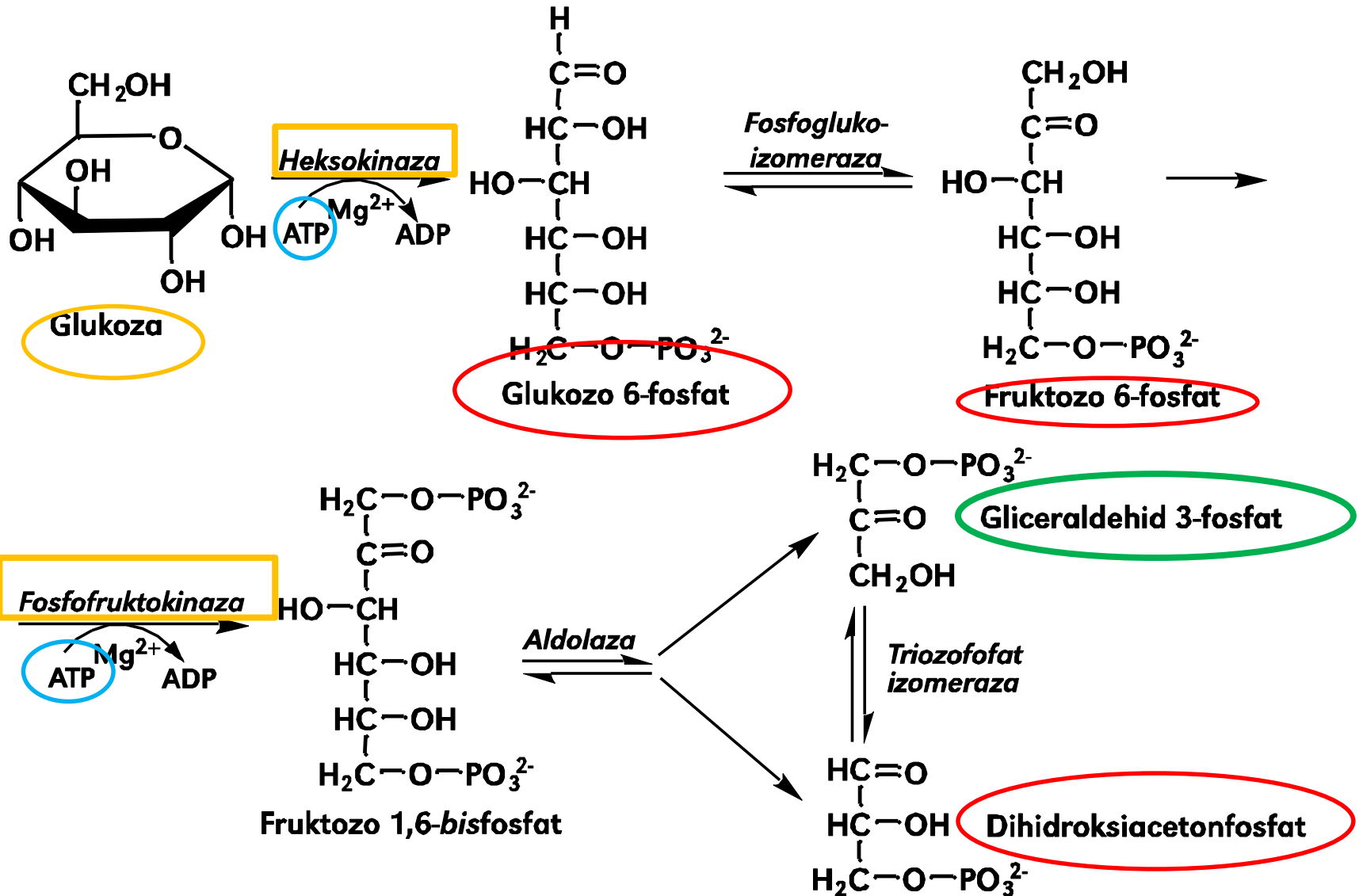
- Jedan od glavnih puteva za sintezu ATP-a u ćelijama
- Prisutna je u svim ćelijama
- Odvija se u citosolu
- Može se odvijati i u aerobnim i u anaerobnim uslovima



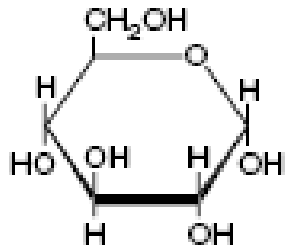


- Glikolizu sačinjavaju 2 faze: **pripremna i faza u kojoj se dobija energija** (SVAKA FAZA TRAJE PO 5 CIKLUSA).
- Prvih pet reakcija čine **pripremnu fazu**, u kojoj nastaju **dva mola gliceraldehid-3-fosfata** iz jednog mola glukoze, uz utrošak 2 mola ATP-a.

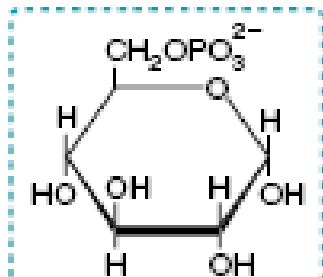
# Pripremna faza



# Sudbine glukoze-6-fosfata



Glucose



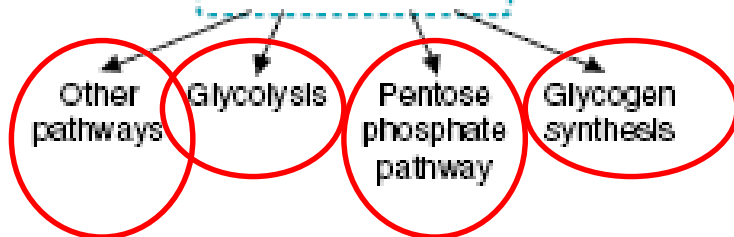
Glucose-6-P

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

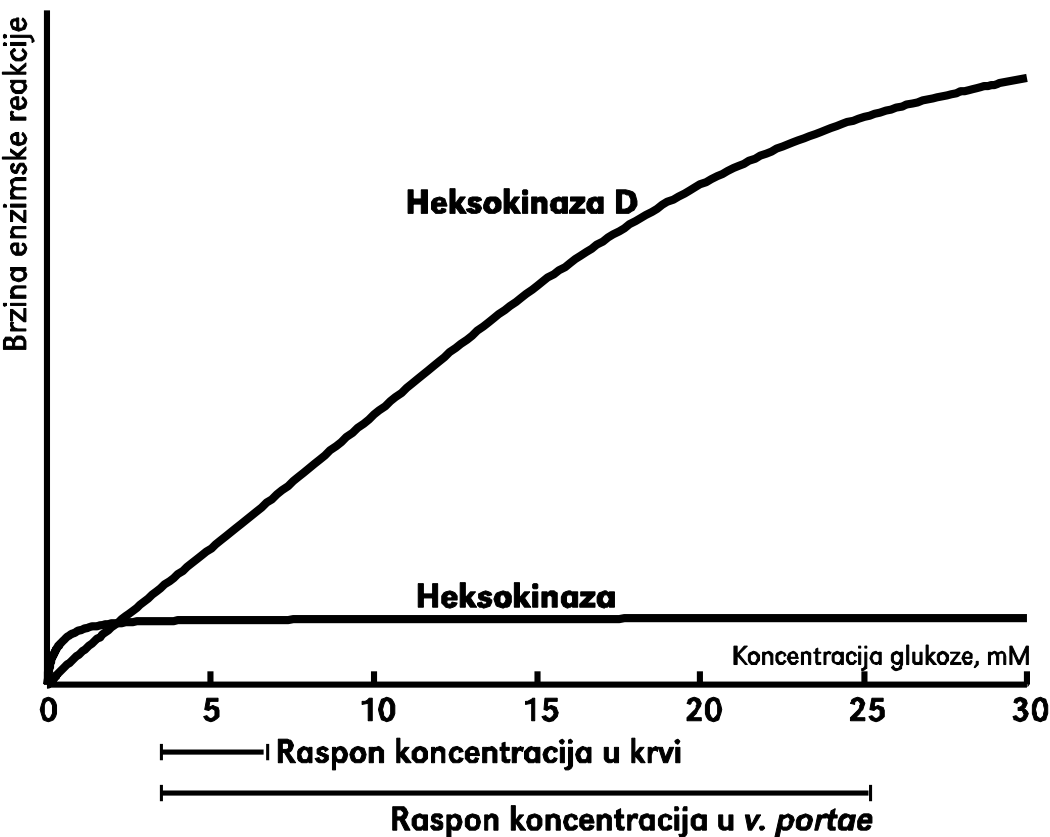
I **druge heksoze** (D-galaktoza, D-fruktoza i D-manoza), nakon fosforilacije, **mogu da uđu u pripremu fazu glikolize**.

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 estre 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

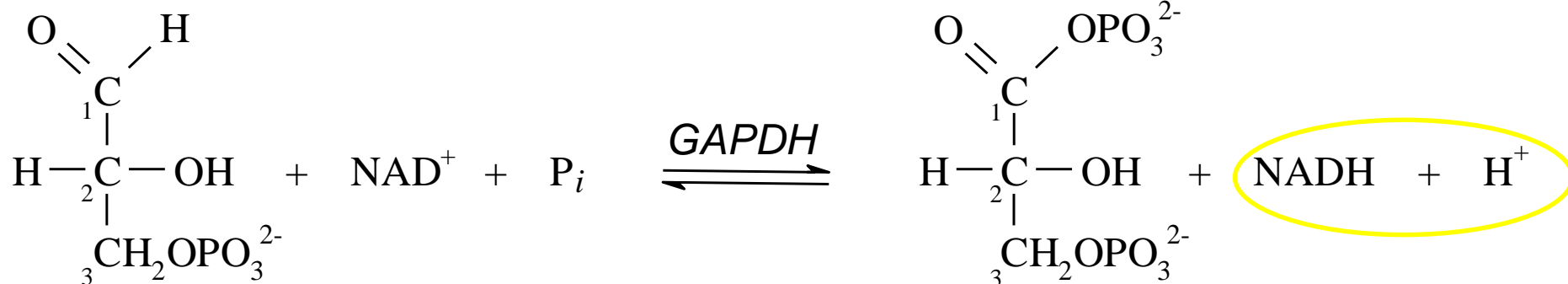


**Heksokinaza D** (ili tip IV, **glukokinaza**), najzastupljeniji izoenzim u hepatocitima, ima znatno manji afinitet za glukozu od drugih heksokinaza i katališe fosforilaciju heksoza u heksozo-6-fosfat.

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).

# Oksidacija gliceraldehid-3-fosfata – KLJUČNI DIO GLIKOLIZE

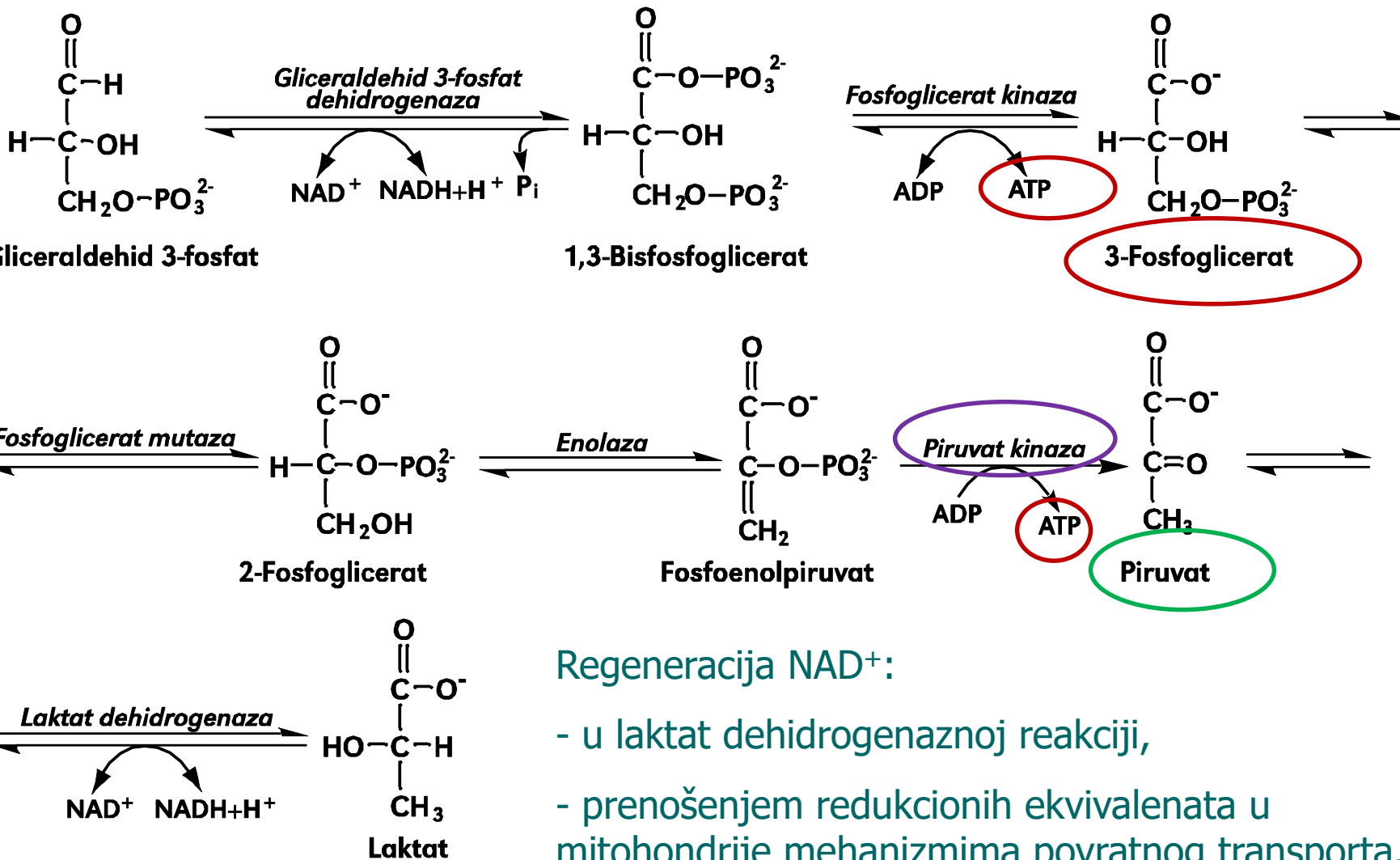


**Gliceraldehid-  
3-fosfat  
(GAP)**

**1,3-Difosfoglicerat  
(1,3-DPG)**

Stvaranje prvog visokoenergetskog jedinjenja, **1,3 bisfosfoglicerat (DPG)**. Nastaje **redukovani NADH+H** (respiratorni lanac) i mjesto odakle se glikoliza nastavlja u anaerobnim uslovima, kada redukovani NAD predaje 2 H, E *laktata dehidrogenazi*, koja *piruvat* prevodi u **LAKTAT**.

# Faza dobijanja energije - oksidacija i fosforilacija na nivou supstrata



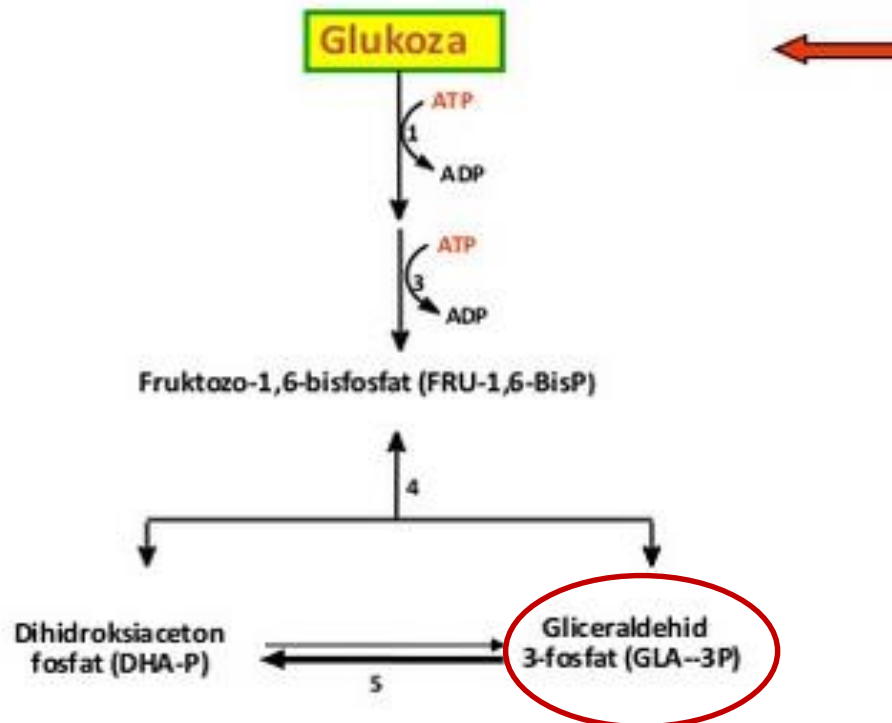
## Regeneracija NAD<sup>+</sup>:

- u laktat dehidrogenaznoj reakciji,
- prenošenjem redukcionih ekvivalenata u mitohondrije mehanizmima povratnog transporta.



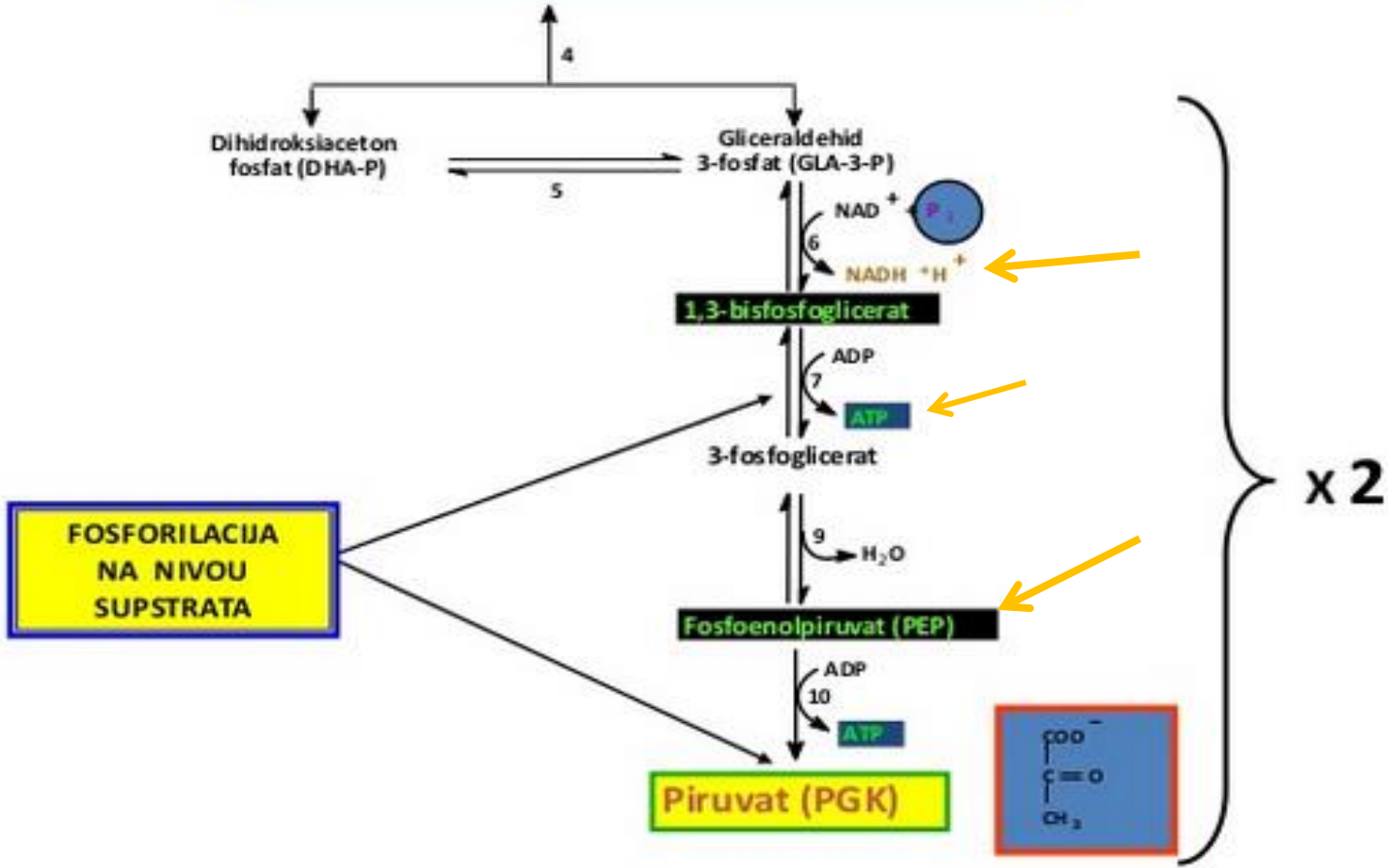
# GLIKOLIZA – I faza

1



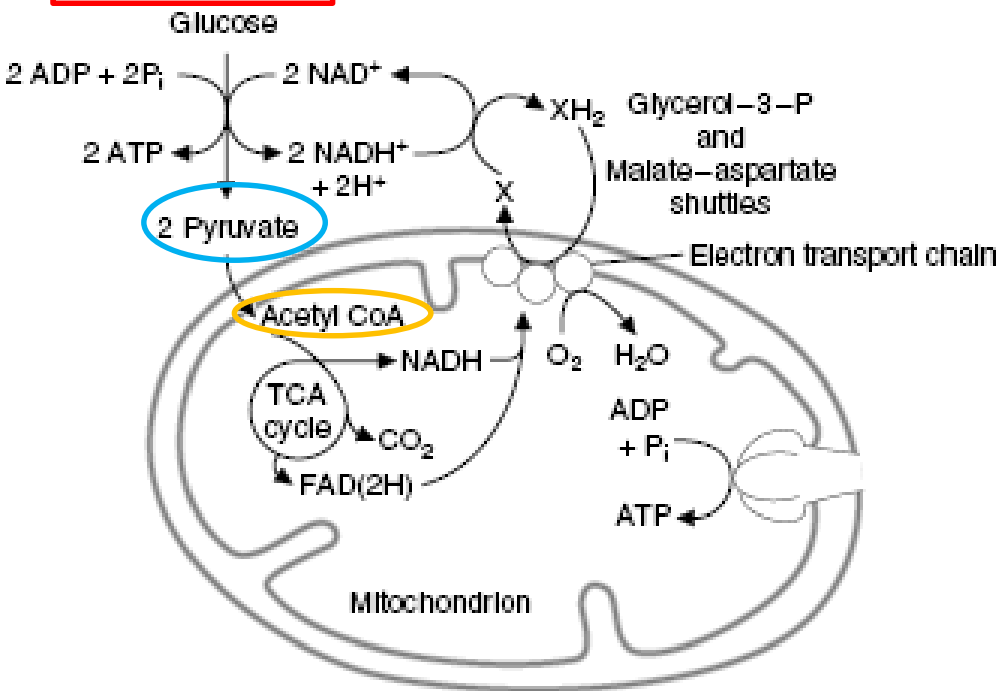
# GLIKOLIZA – II faza

2



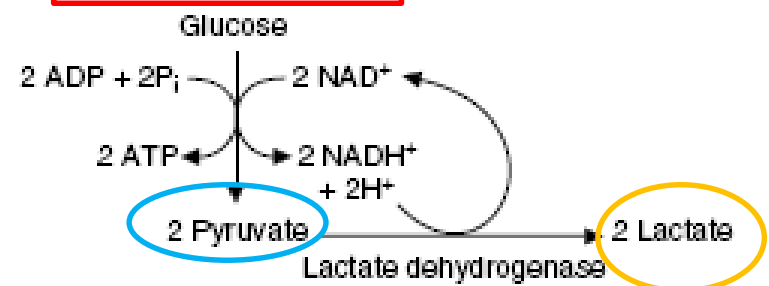
# Sudbine piruvata

## 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 CO<sub>2</sub> i H<sub>2</sub>O daje 29,5-38 molekula ATP-a po molekulu glukoze.

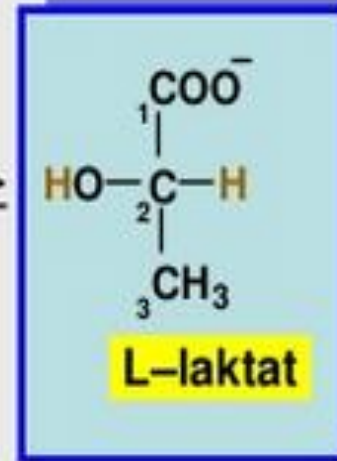
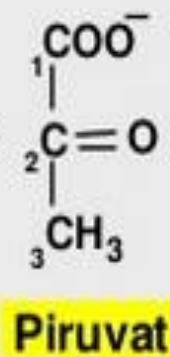
## B. Anaerobic glycolysis



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

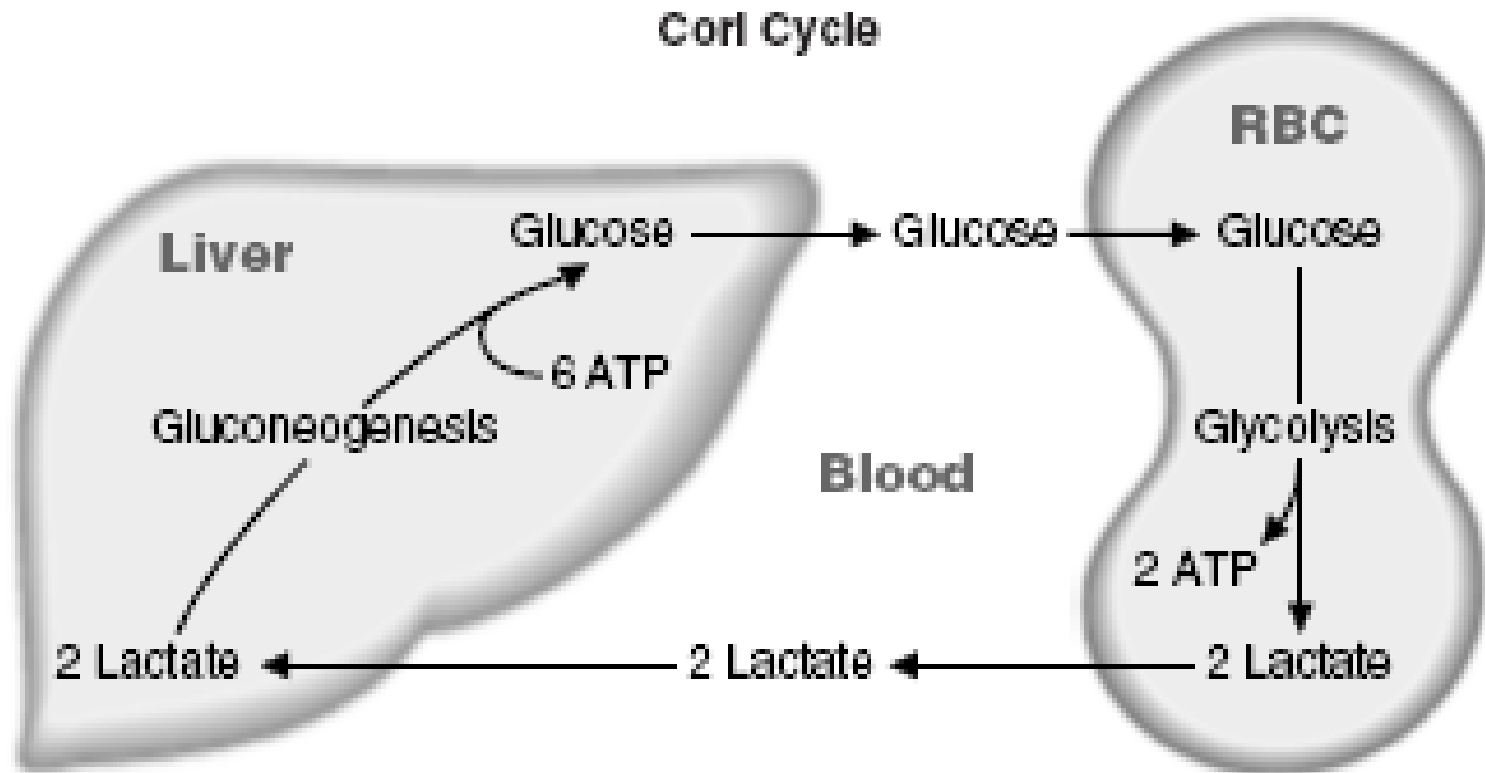
## Mehanizam delovanja *Laktat dehidrogenaze*

Glikoliza



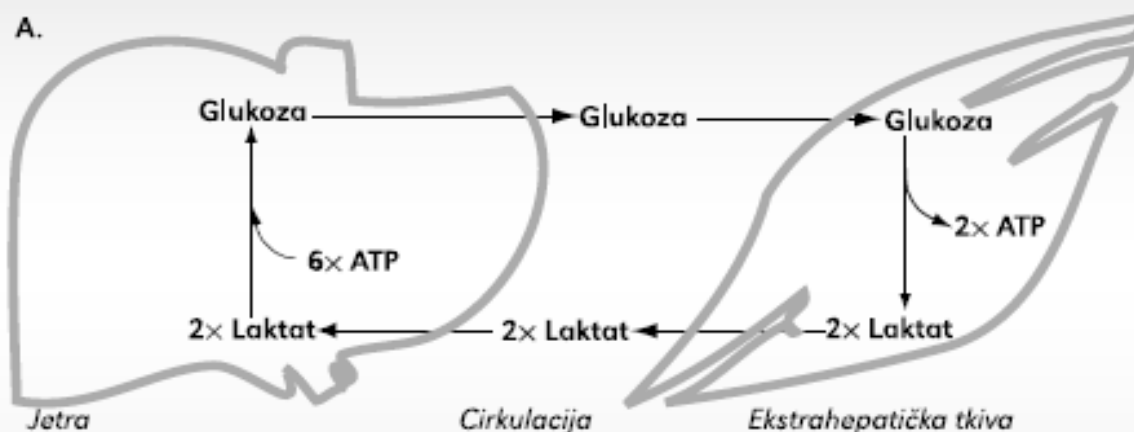
# Sudbina laktata

**Laktat** oslobođen u glikolizi, prihvataju ćelije drugih tkiva (jetra, srčani i skeletni mišić), gdje 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**.



# 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.



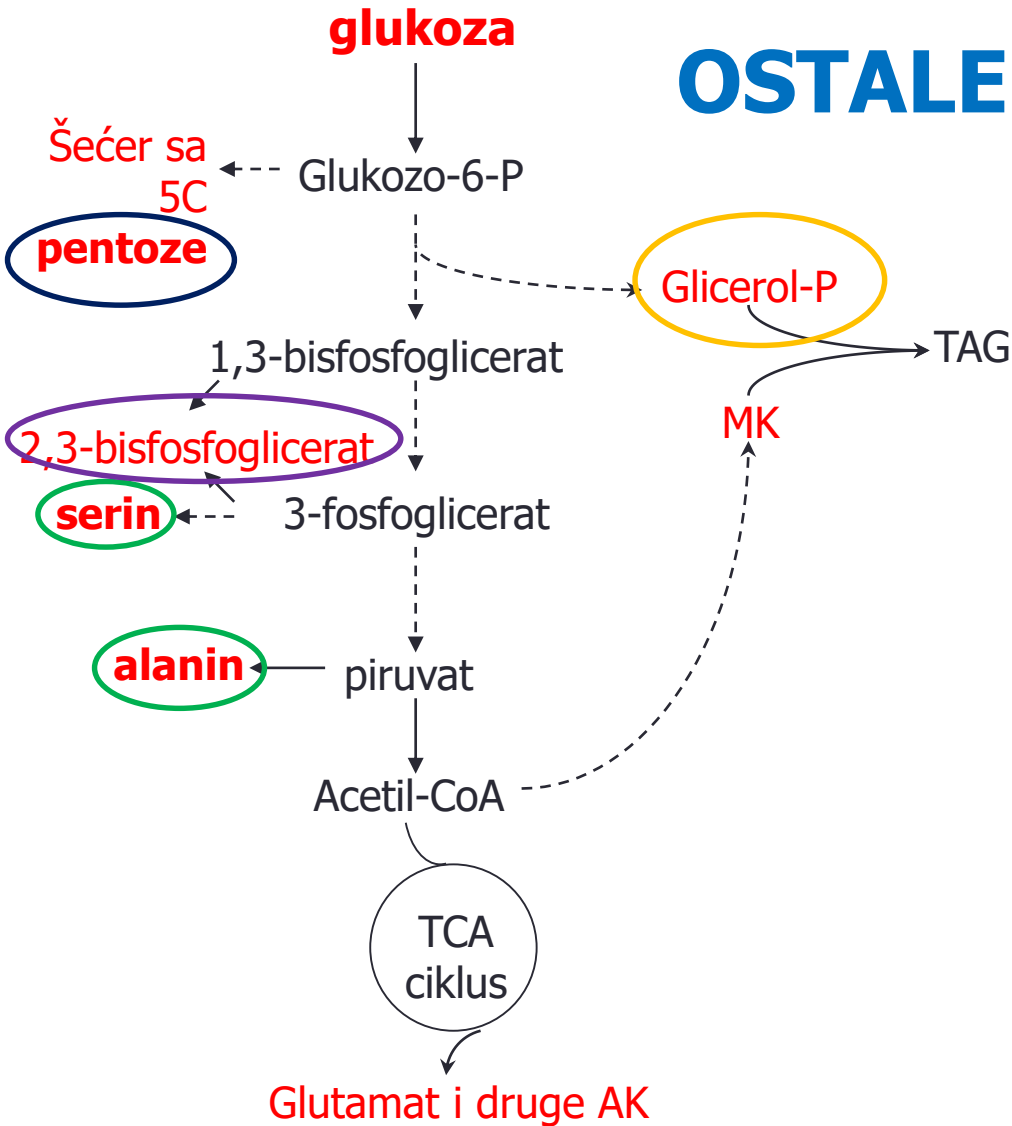
U ostalim tkivima laktat se oksiduje u piruvat, koji se dalje oksiduje u ciklusu TCA. Iako je laktat dehidrogenazna reakcija termodinamički povoljna u smeru nastajanja laktata, ukoliko se NADH brzo oksiduje u procesu oksidativne fosforilacije, ili koristi u procesu glukoneogeneze, smer reakcije se menja:



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



# OSTALE ULOGE GLIKOLIZE



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

- ✓ Sinteza **nukleotida**
- ✓ Ostali šećeri (npr. **UDP-glukoza, manoz, 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);

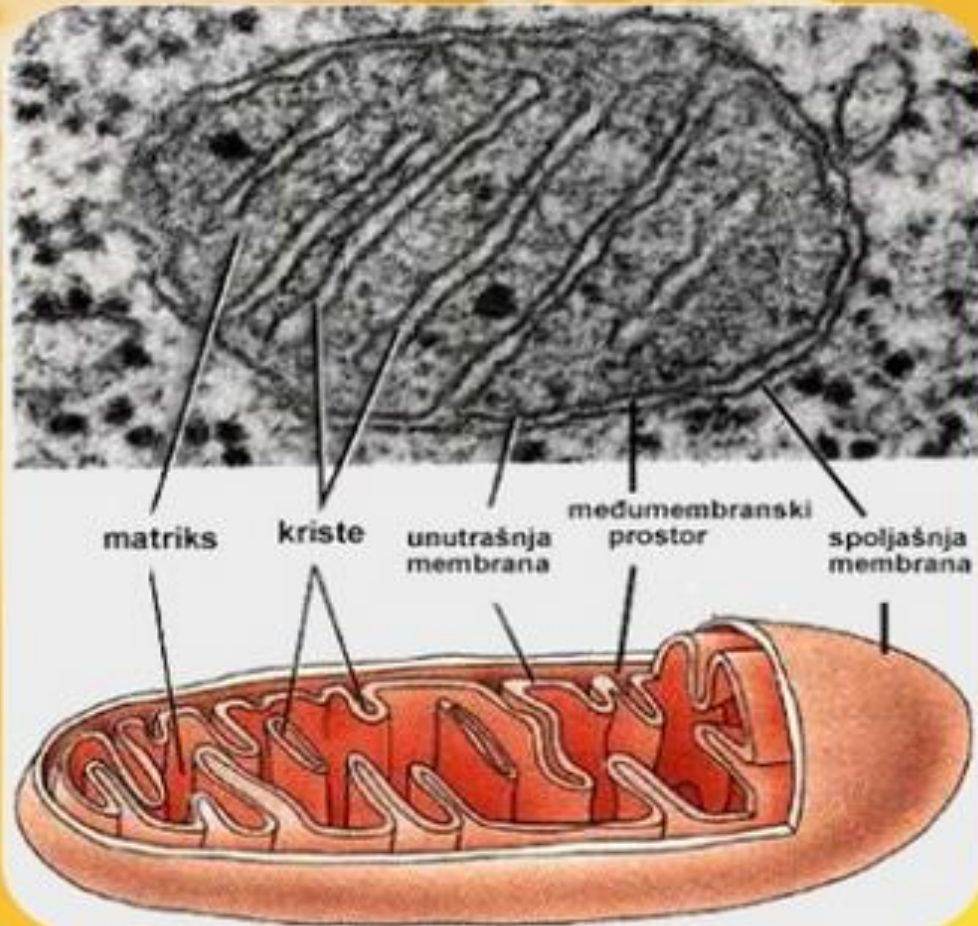
# KREBSOV CIKLUS

**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**

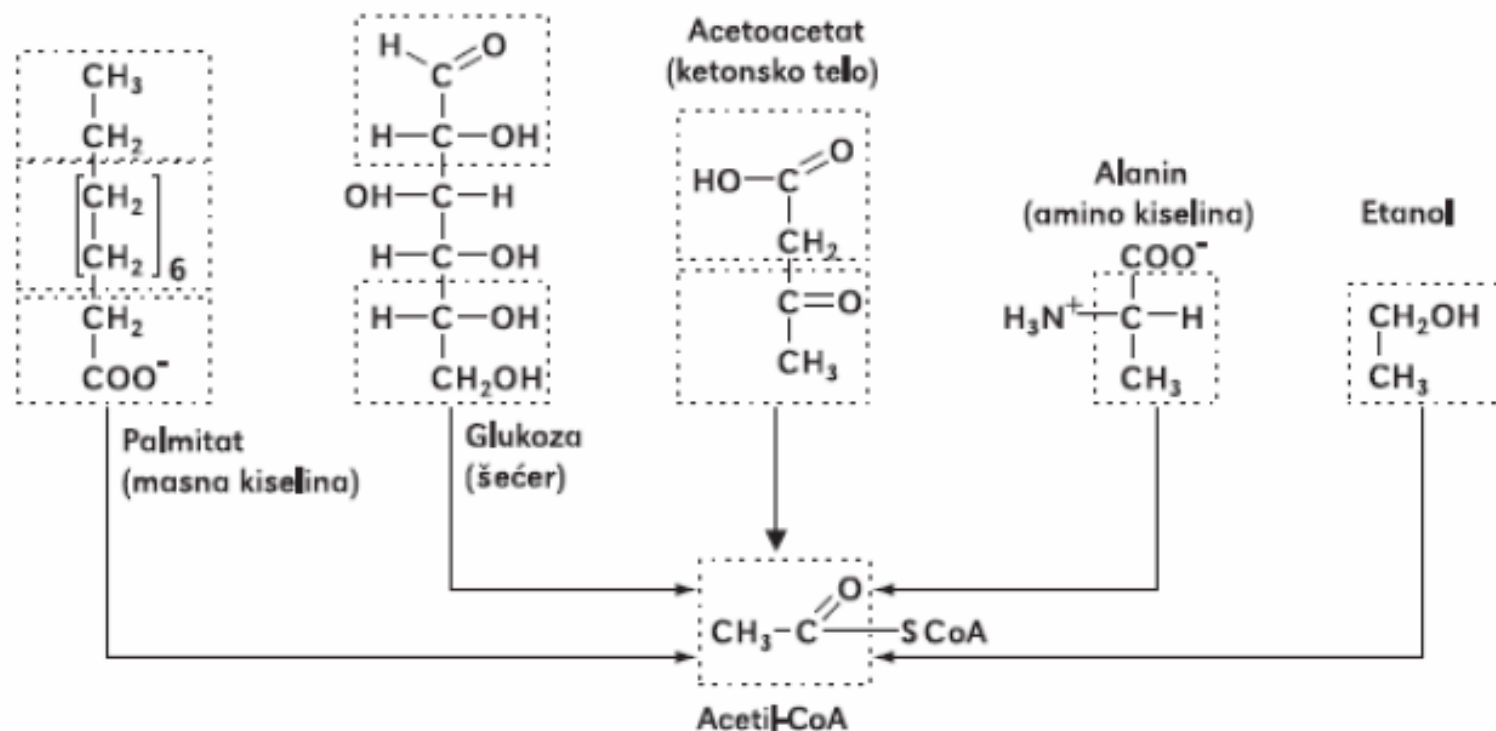
**Potpunom oksidacijom 1 molekula glukoze u glikolizi, Krebsovom ciklusu i lancu prenosilaca elektrona dobija se 29,5-38 ATP, zavisno od toga kojim sistemom povratnog transporta se redukcionni ekvivalenti prebacuju iz citosola u mitohondrije.**



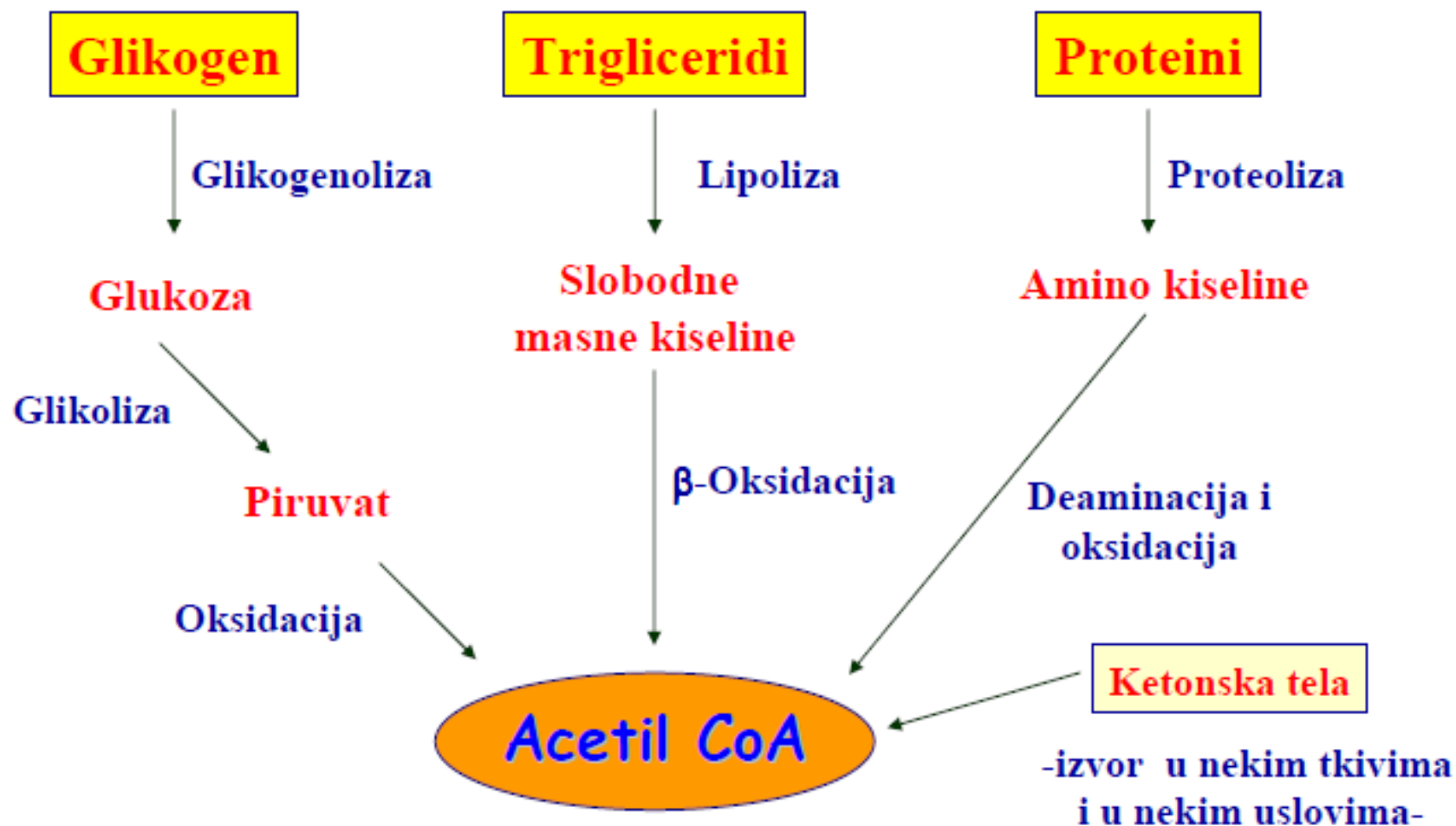
- ✓ Kod eukariota reakcije ciklusa limunske kiseline zbivaju se u unutrašnjosti (matriksu) mitohondrija
- ✓ Uvjeti: aerobni



# Izvori acetil-CoA

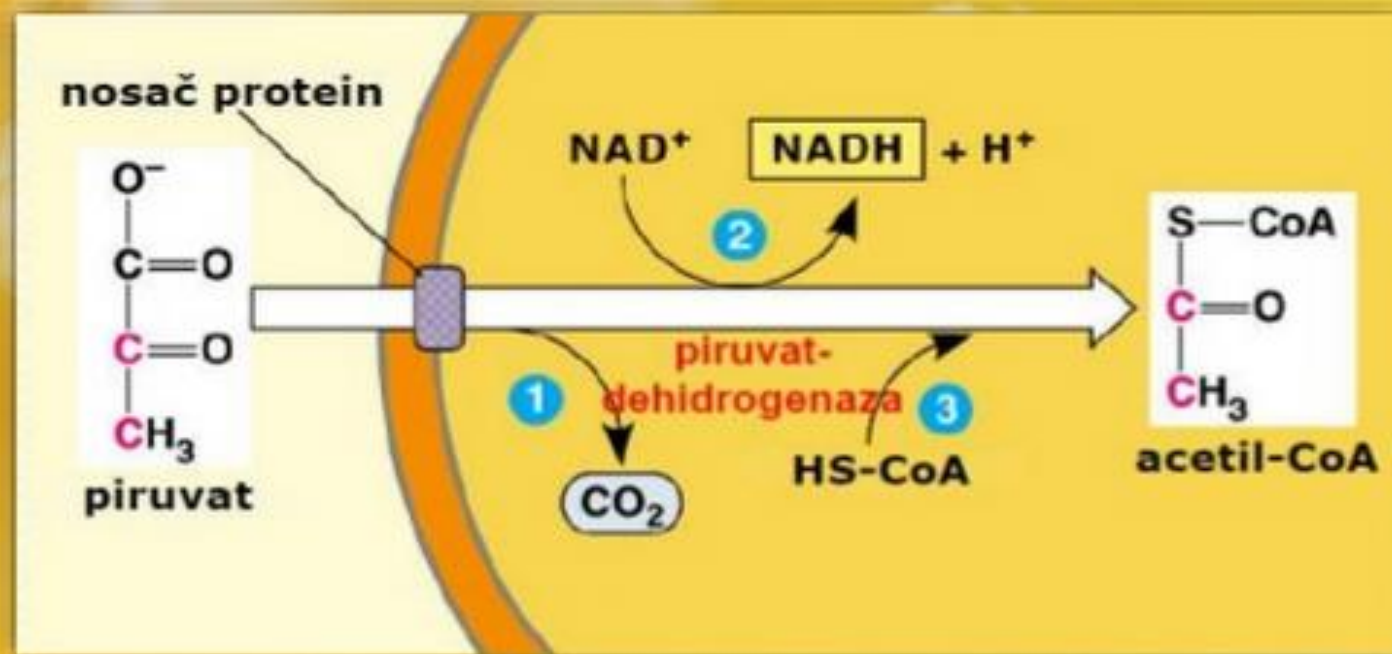


Acetil-CoA nastaje u katabolizmu **masnih i amino kiselina**, ali daleko je najvažniji izvor acetil CoA **piruvat koji nastaje u glikolizi**.  
Oko **2/3 NADH i FADH<sub>2</sub>** nastalih u oksidaciji hranljivih materija potiče od oksidacije acetil CoA.

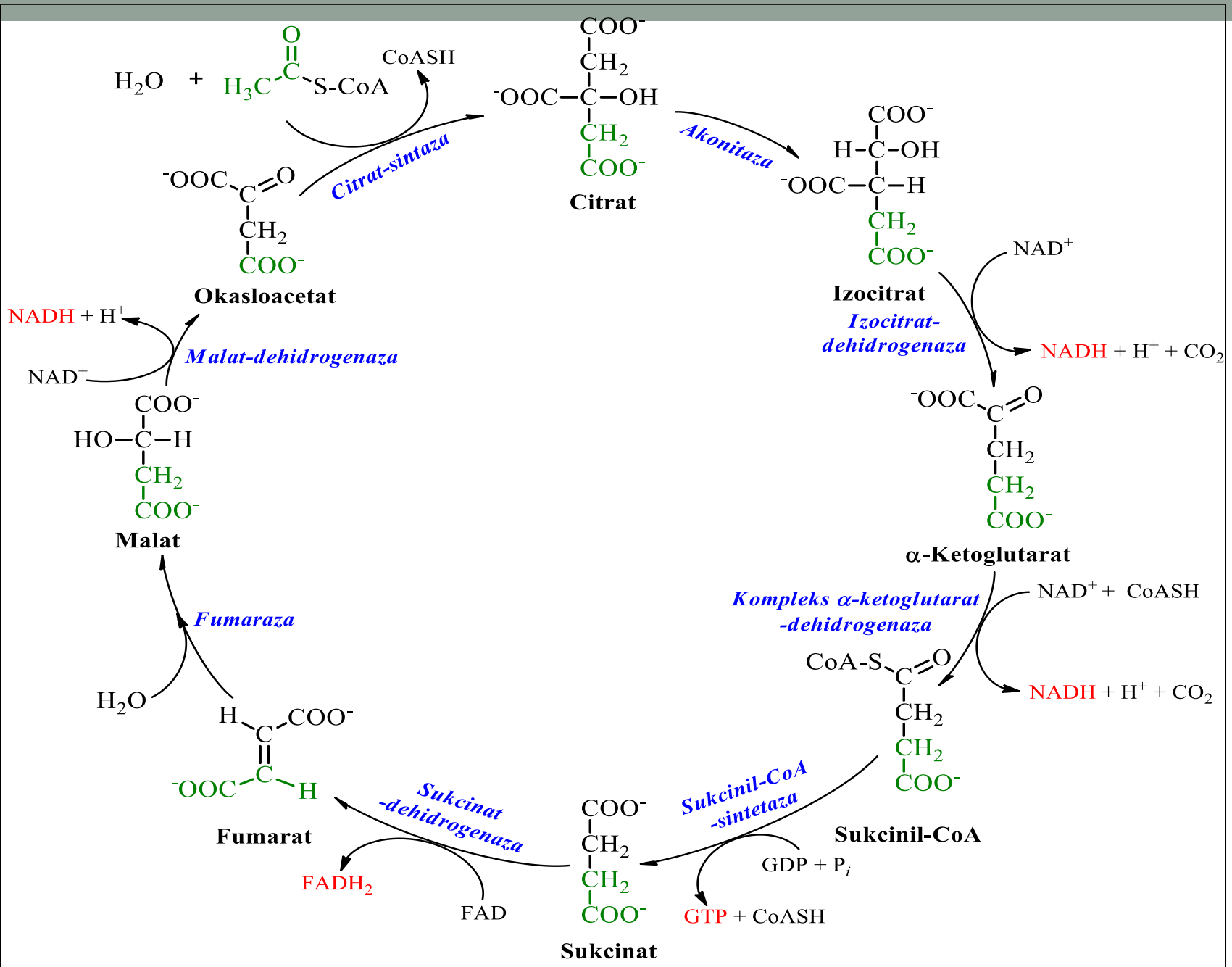


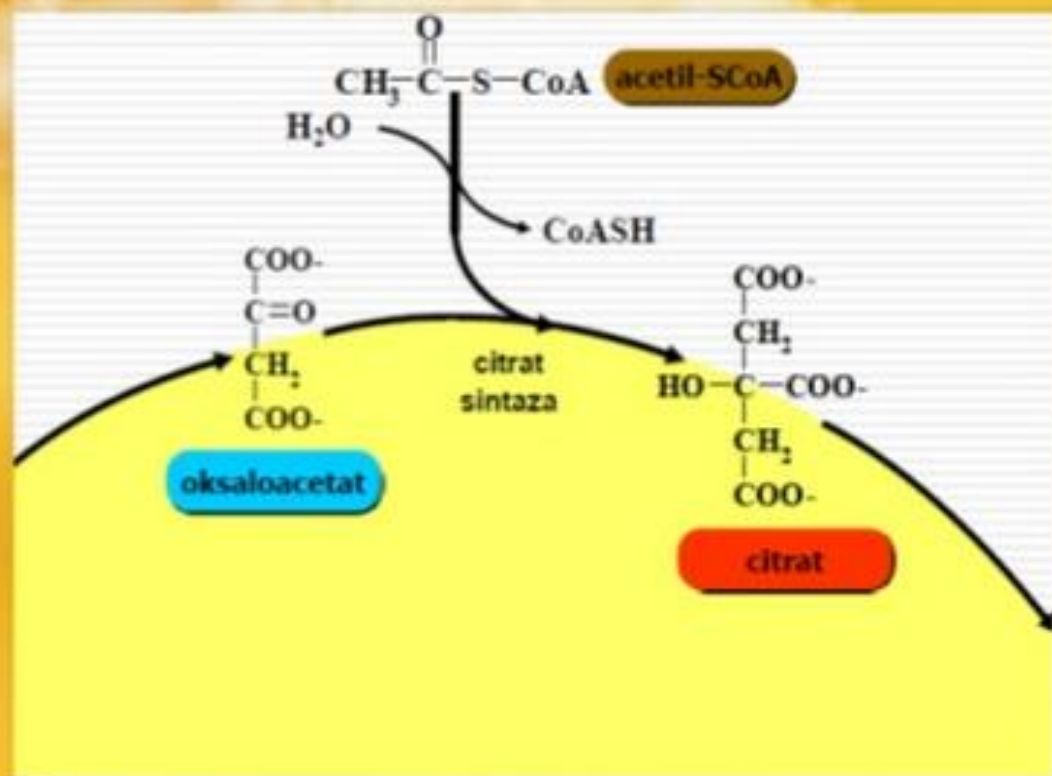


- Pri aerobnim uvjetima piruvat koji se stvara iz glukoze oksidacijskom dekarboksilacijom daje **acetil-CoA**

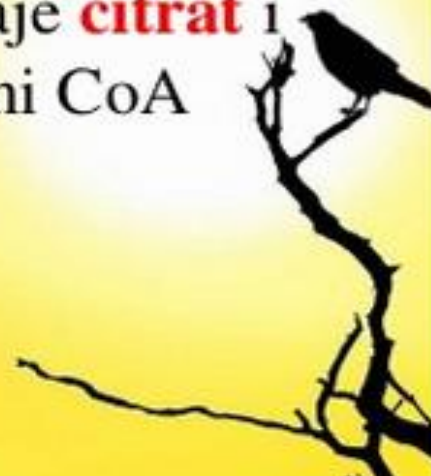




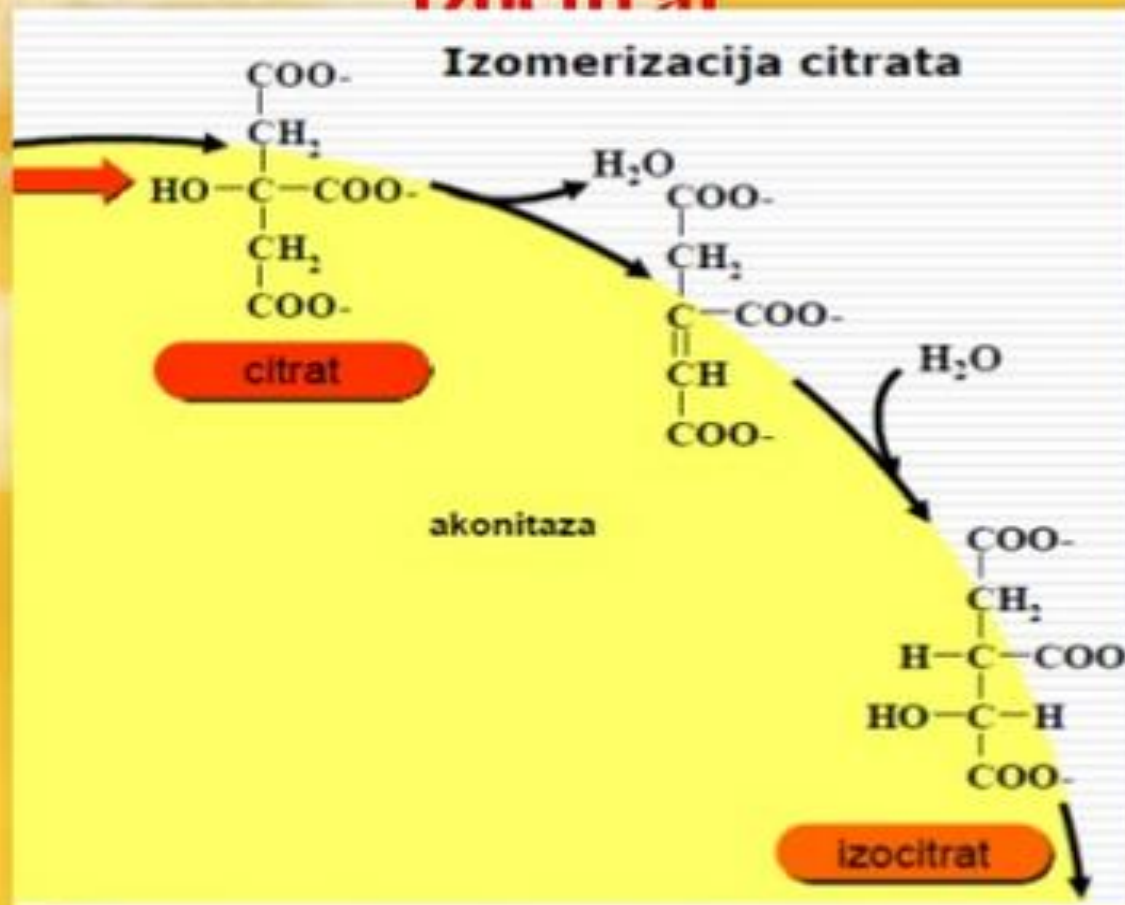




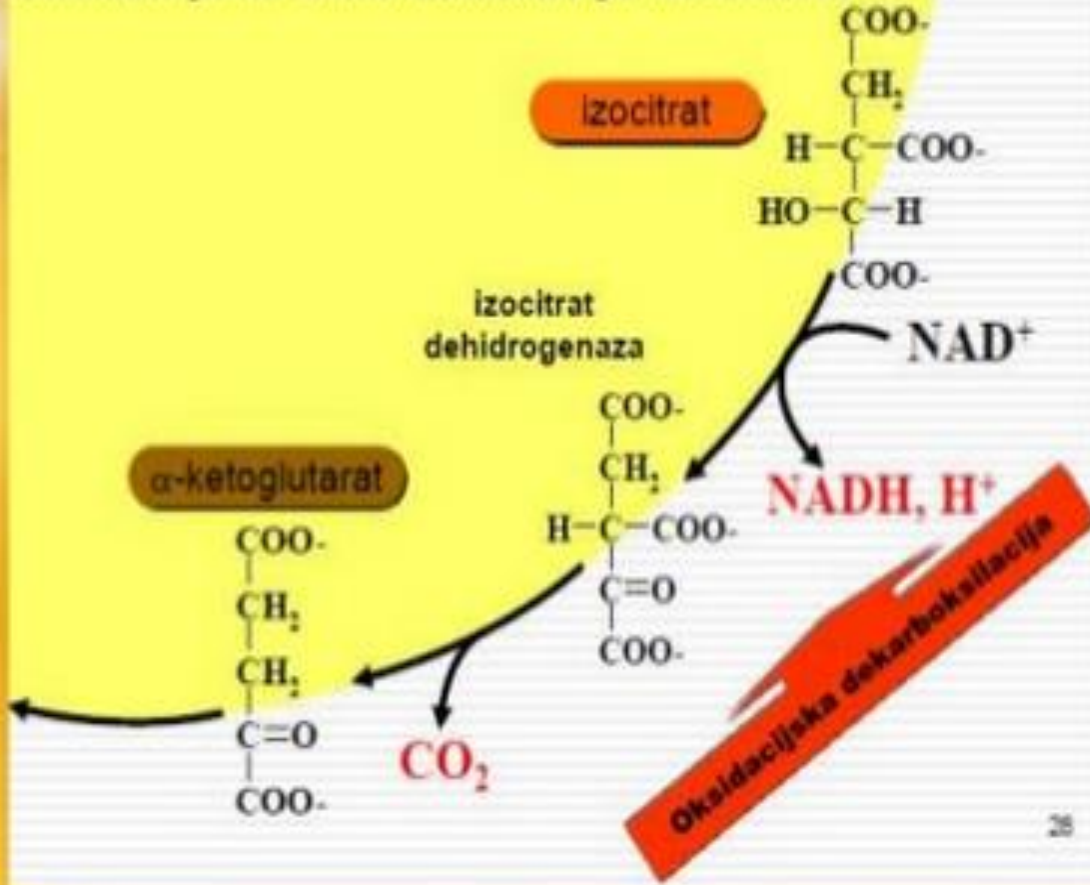
- ✓ Ciklus započinje karboksiliranim piruvatom koji tako postaje **oksaloacetat**
- ✓ Uz *citrat sintetazu* oksaloacetat s acetil-CoA daje **citrat** i slobodni CoA



✓ Uz *akonitazu* nastaje  
**izocitrat**



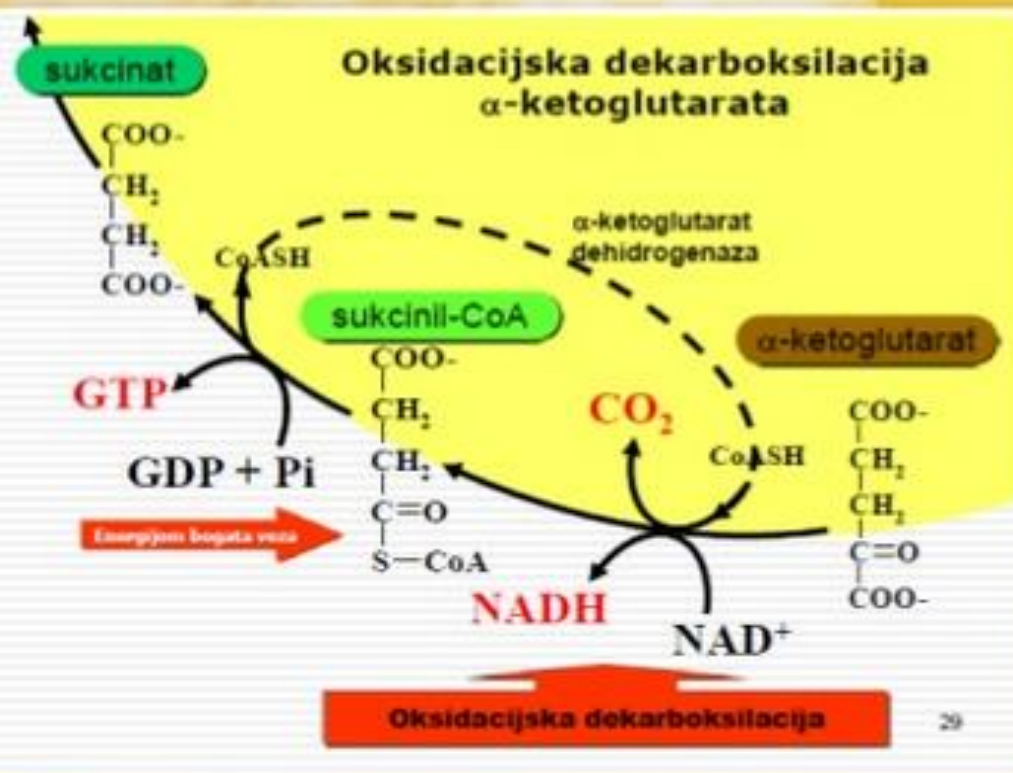
## Oksidacijska dekarboksilacija izocitrata



✓ Od njega uz *izocitrat dehidrogenazu*,  $\text{NAD}$  i dekarboksilazu nastaje **alfa-ketoglutarat**,  $\text{NADH}_2$  i slobodni ugljik dioksid







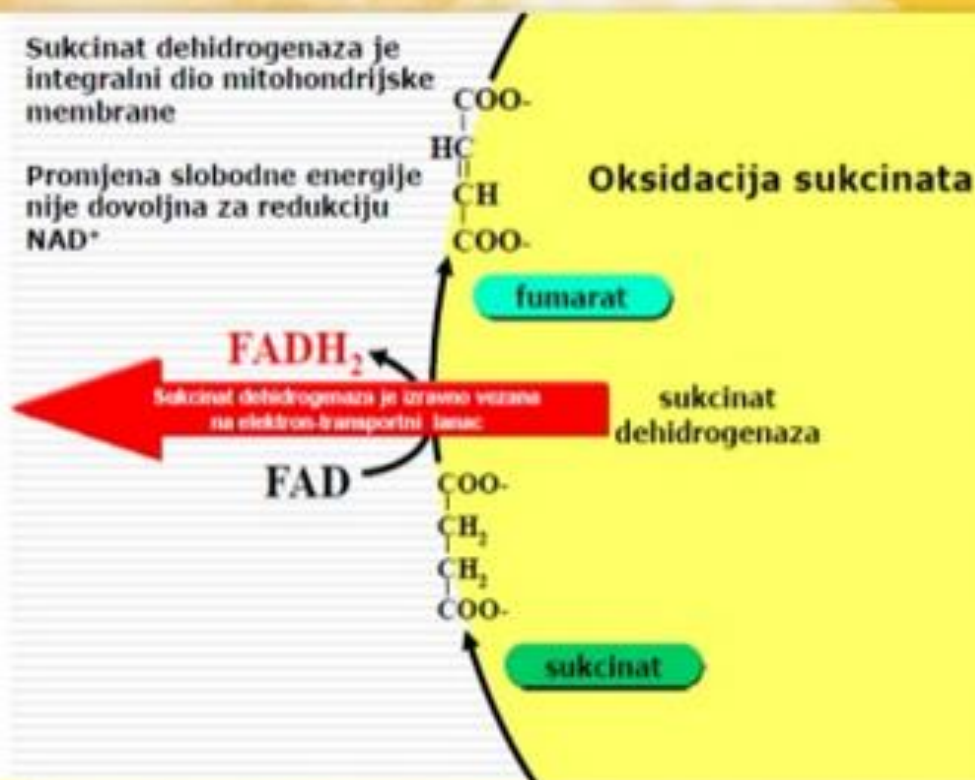
- ✓ Uz *alfa-ketoglutarat dehidrogenazu*, *NAD*, *dekarboksilazu* i *CoA* nastaje **sukcinitil-CoA**, *NADH* i ugljik dioksid
- ✓ Od sukcinil-CoA uz *GDP* i fosfat nastaje **sukcinat**



5

Sukcinat dehidrogenaza je integralni dio mitohondrijske membrane

Promjena slobodne energije nije dovoljna za redukciju  $\text{NAD}^+$



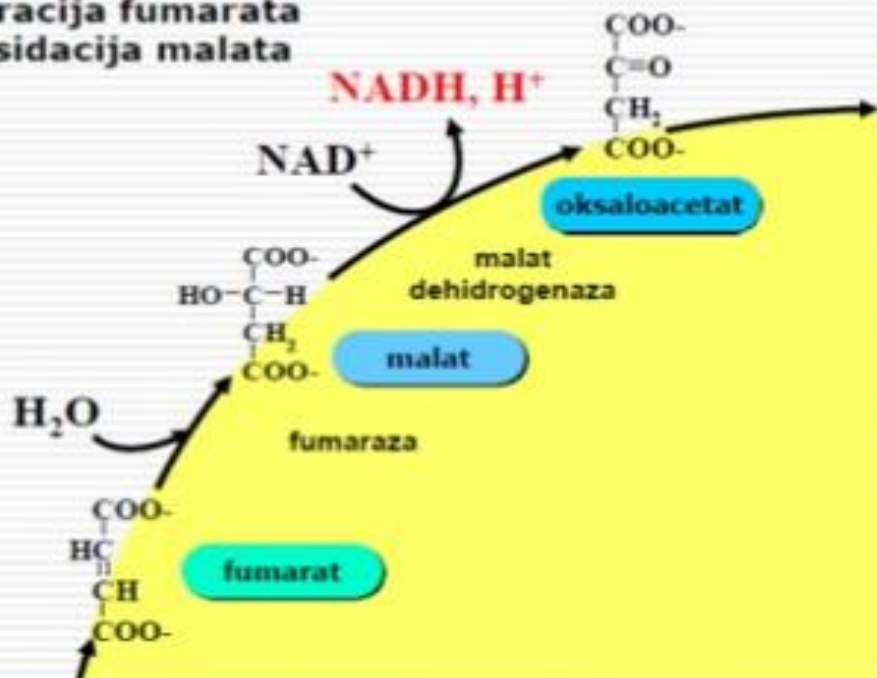
- ✓ *Sukcinat dehidrogenaza* oslobađa iz sukcinata dva vodikova iona i dva elektrona koji odlaze u lanac elektronskog transporta
- ✓ Tako od sukcinata nastaje **fumarat**





6

Hidracija fumarata  
Oksidacija malata



- ✓ Fumarat s vodom daje **malat**, a on uz *malat dehidrogenazu* i NAD daje **oksaloacetat** i  $\text{NADH}_2$
- ✓ Oksaloacetat može dalje s acetil CoA dati citrat itd.

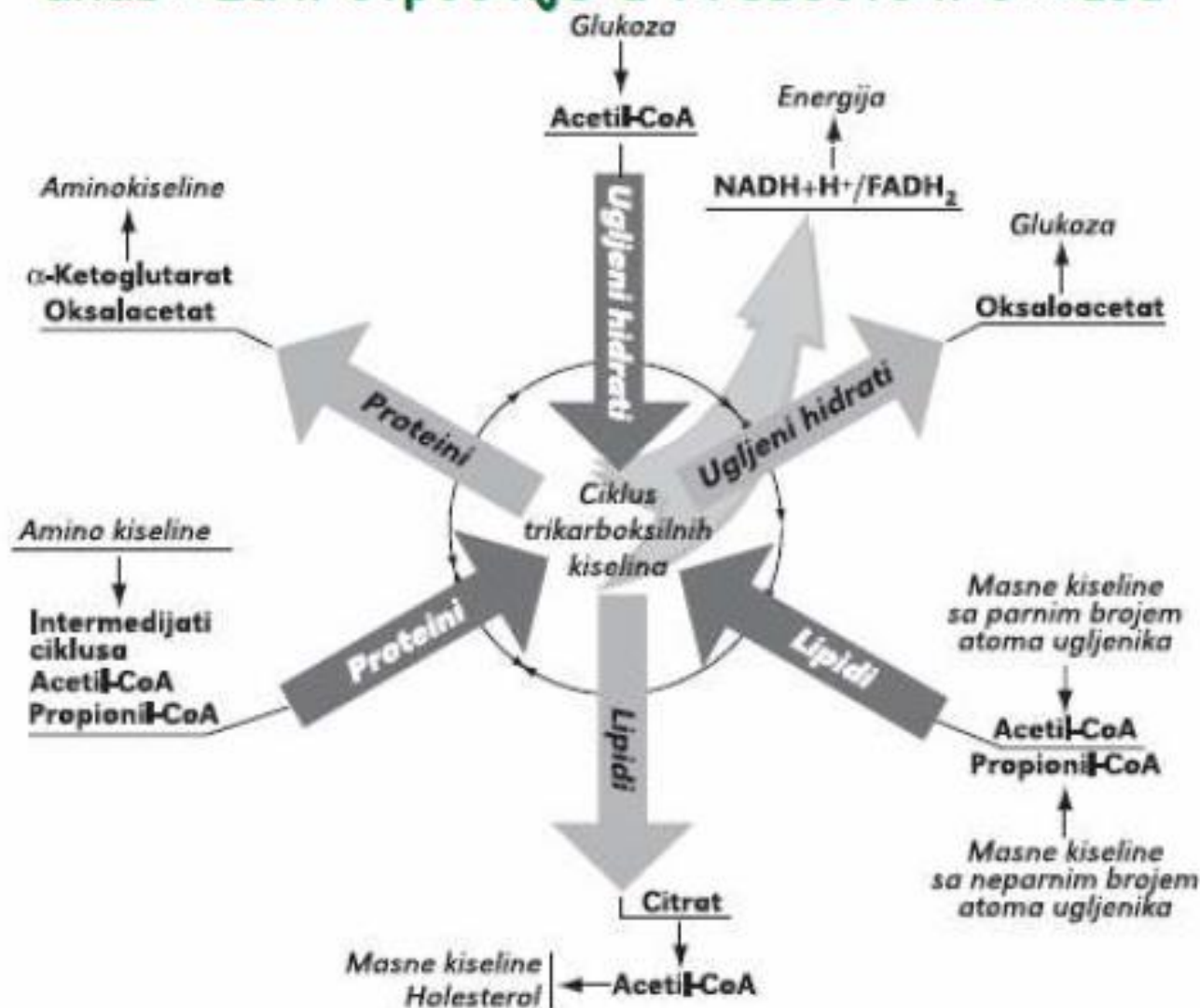


***Niz međuproizvoda ovog ciklusa su početna jedinjenja u sintezi aminokiselina, hema ili steroida.***

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

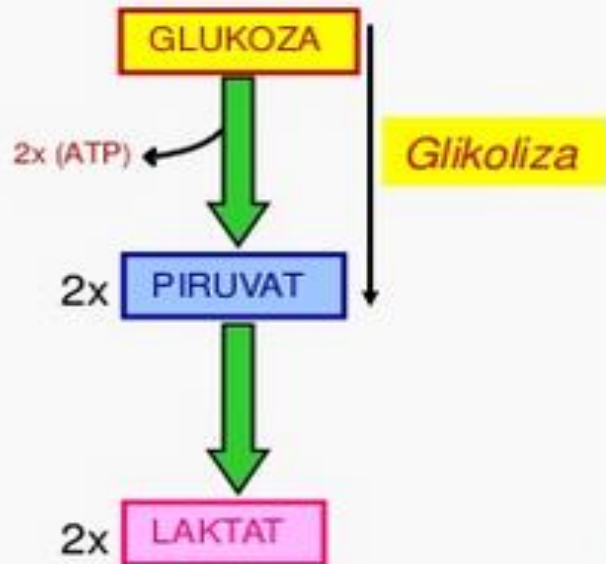


# Centralno mesto u metabolizmu- katabolizam završava a anabilizam otpočinje u Krebsovom ciklusu



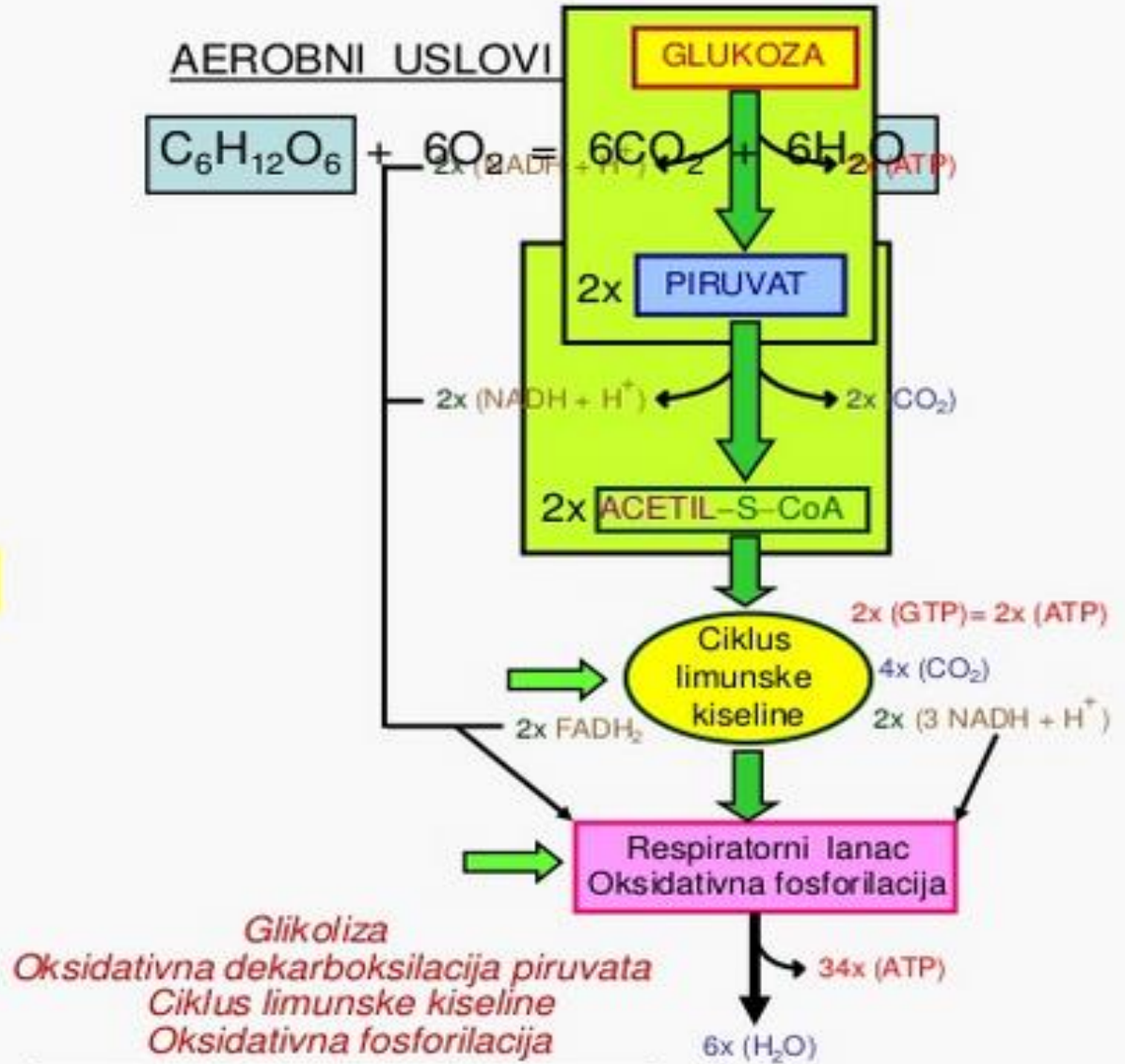
# ENERGETSKI BILANS KATABOLIZMA GLUKOZE

## ANAEROBNI USLOVI



Ukupni prinos: 2x ATP

## AEROBNI USLOVI



Ukupni prinos: 38 x ATP

# REGULACIJA CTK

- ***Ključni enzimi u regulaciji CTK su:***

1. *CITRAT SINTAZA*

2. *IZOCITRAT DEHIDROGENAZA*

3. *ALFA KETOGLUTARAT DEHIDROGENAZA*

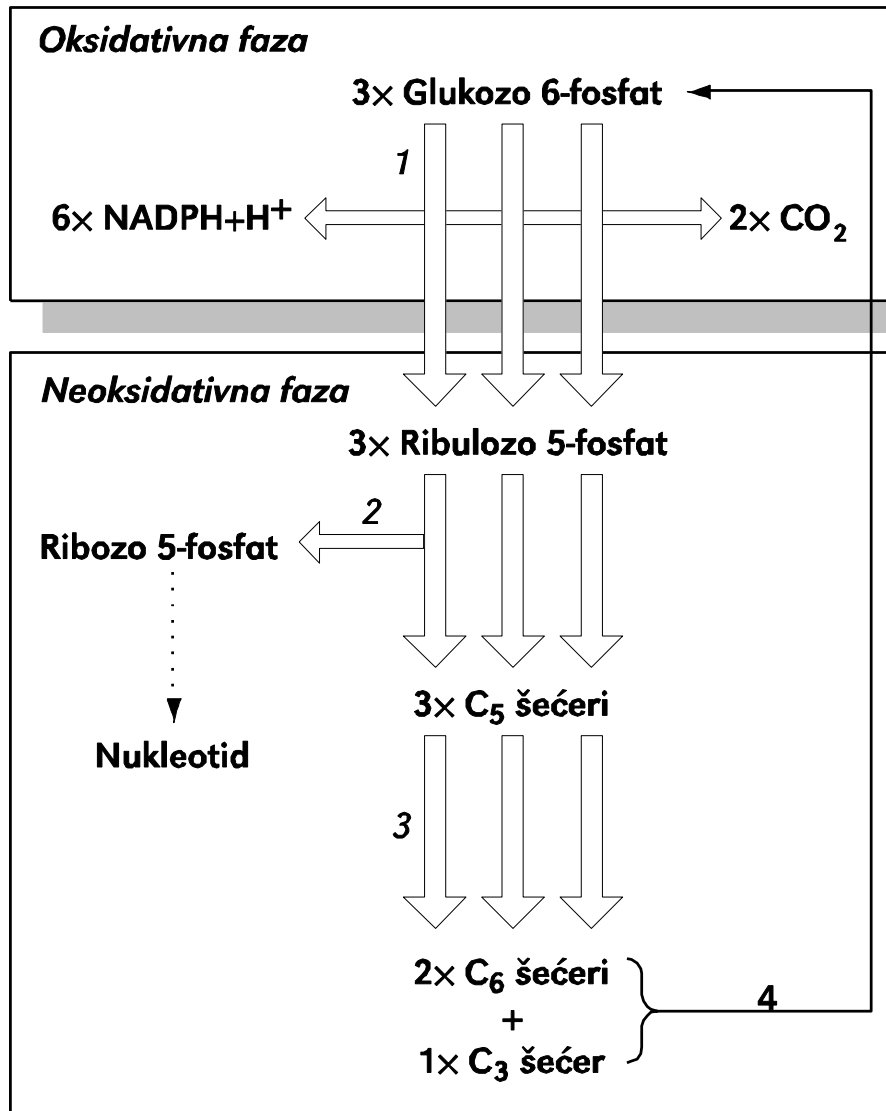
4. *MALAT DEHIDROGENAZA*

- Ovo su ***alosterni enzimi*** – produktima reakcije se aktiviraju ili inhibiraju

# ***PENTOZNI PUT***

---

# Heksozo-monofosfatni put (pentoza-fosfatni put)



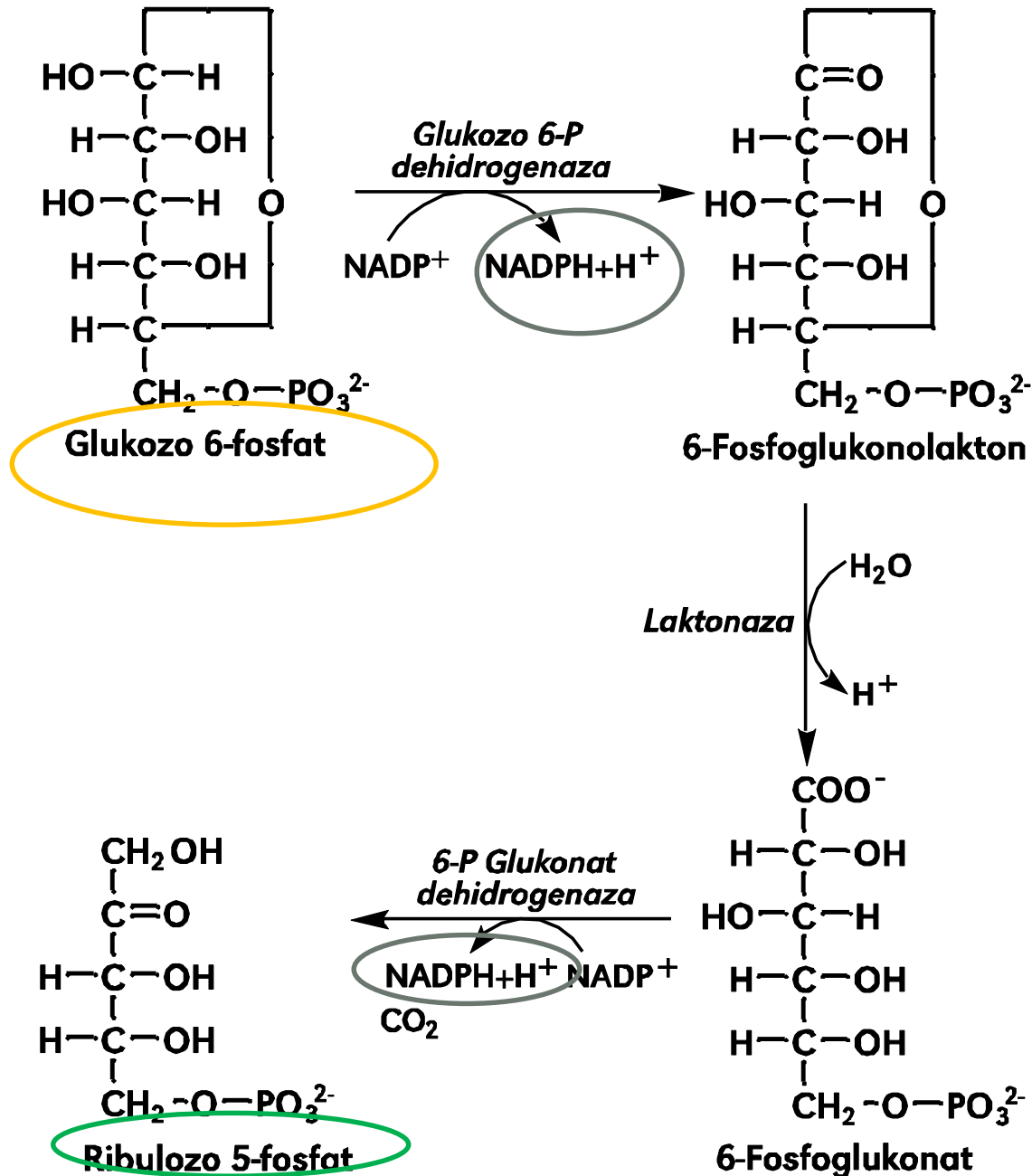
Alternativni put metabolizma glukoze koji **nema značajniju ulogu u energetske metabolizmu**.

Supstrat je **glukozo-6-fosfat**.

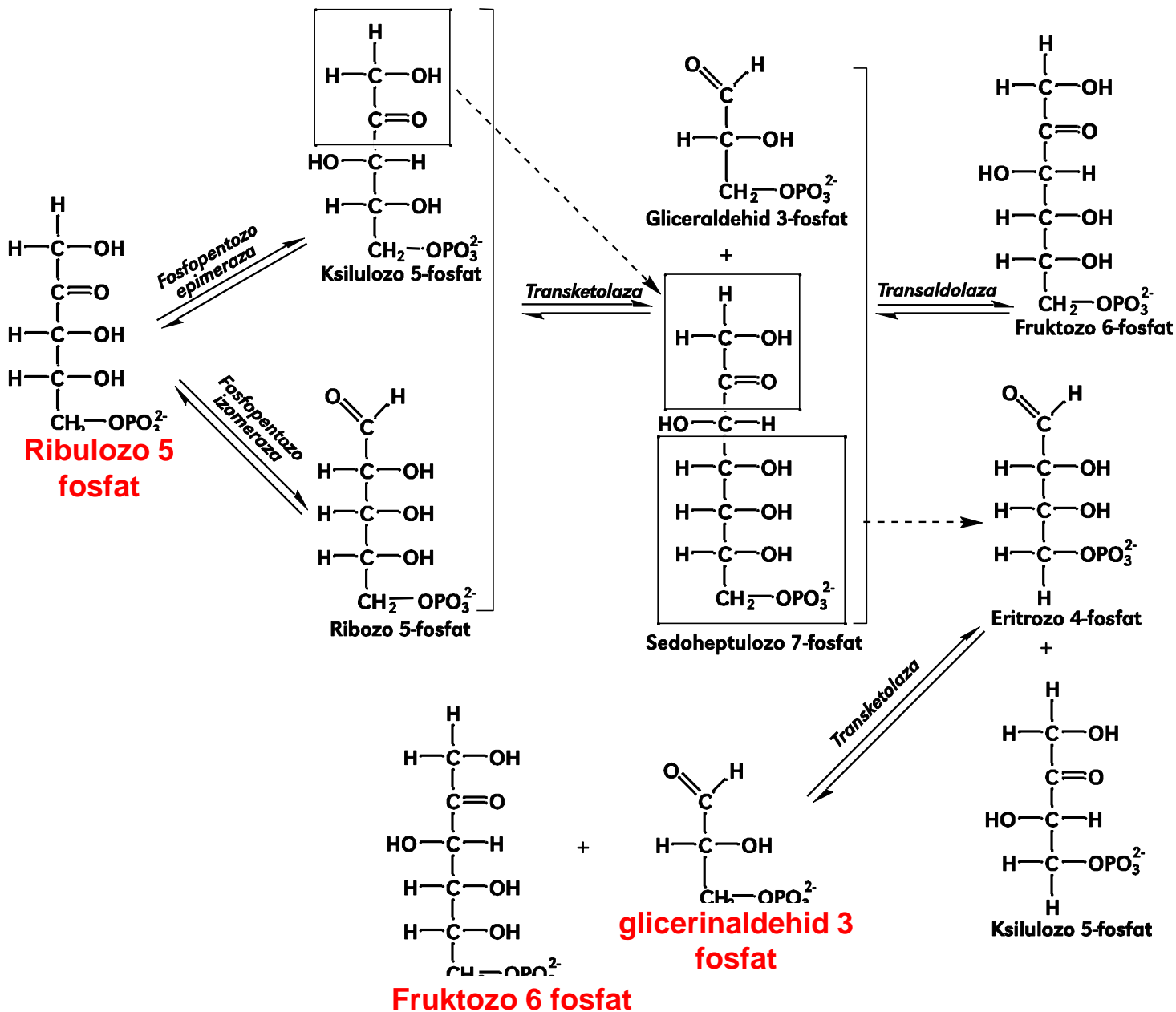
## Osnovni značaj:

1. Stvaranje prekursora za procese biosinteze i to **redukovano**  **$\text{NADPH} + \text{H}^+$**  (neophodan za reduktivne biosinteze - npr masnih kiselina, holesterola, redukcije glutaciona)
2. **Stvaranje riboza** (neophodnih za sintezu RNK i DNK),
3. **POVEZUJE METABOLIZAM MONOSAHARIDA SA RAZLIČITIM BROJEM C atoma.**

# Oksidativna faza

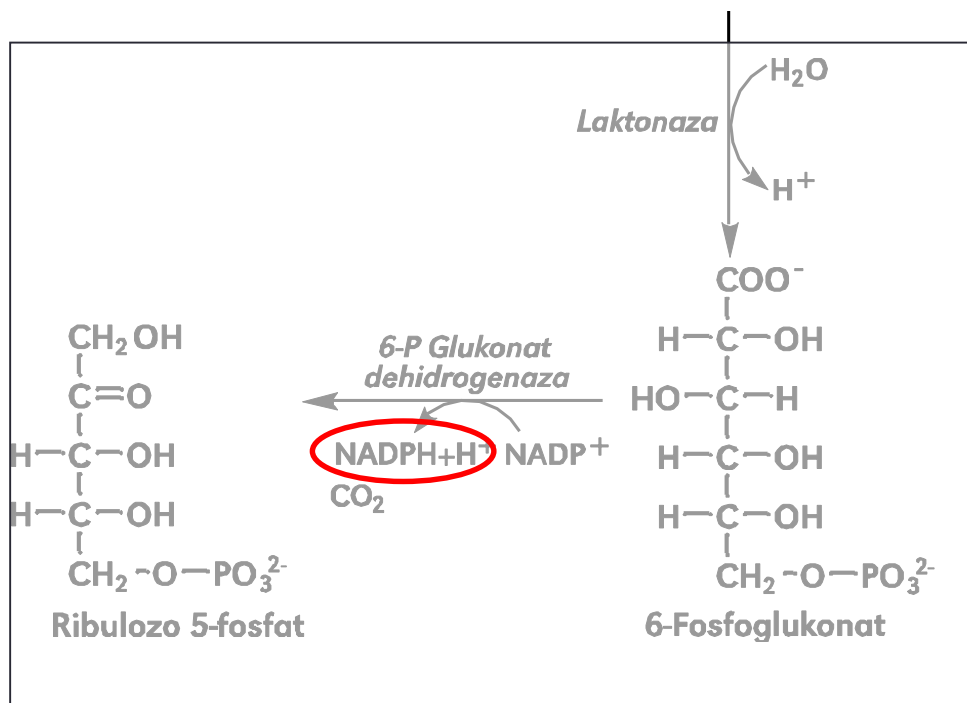
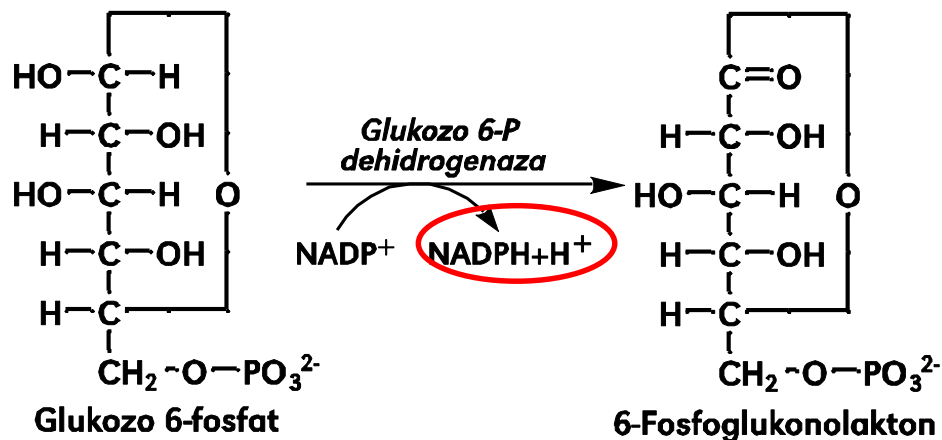


# Ne-oksidativna faza





# Kontrola heksozo-monofosfatnog puta



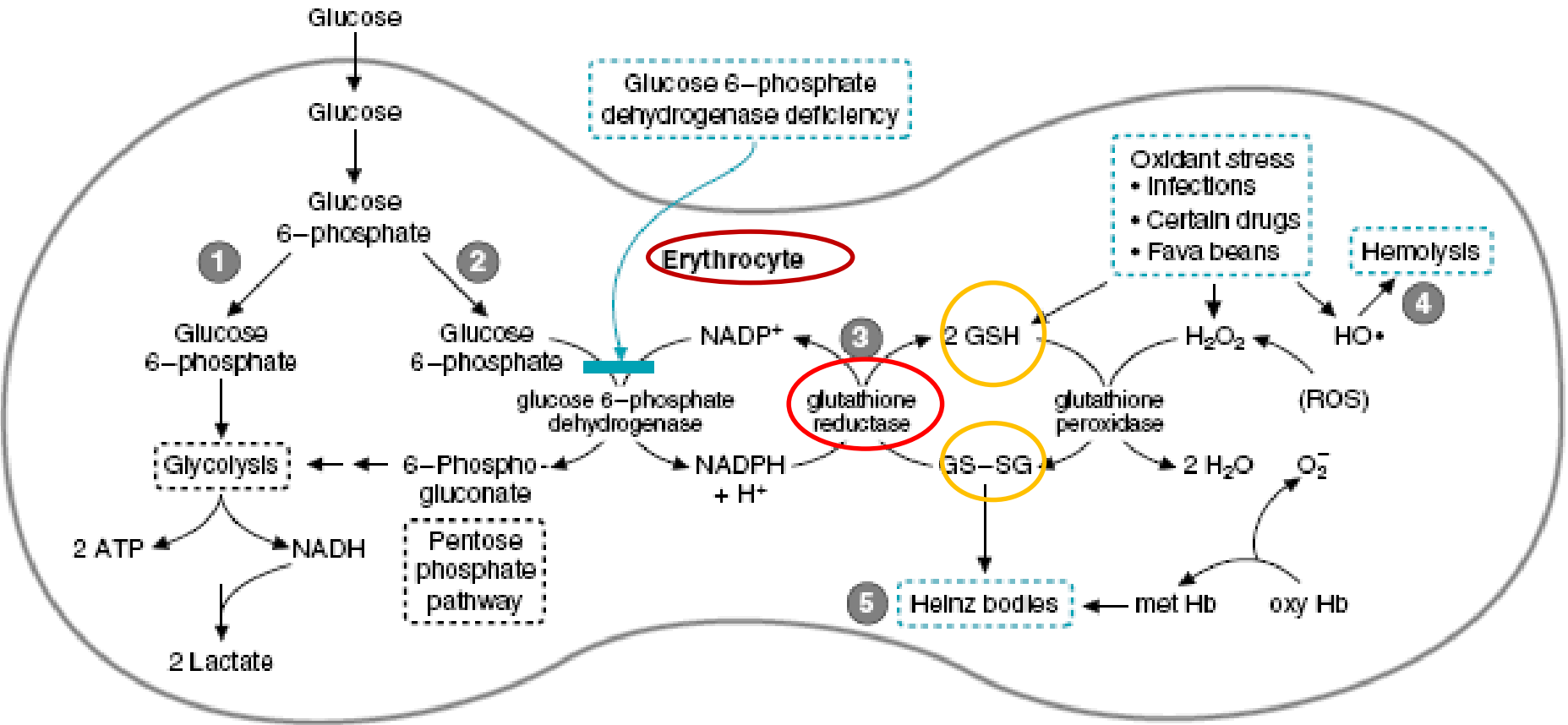
Reakcije **oksidacije glukoze-6-fosfata i 6-fosfo-glukonata** su reakcije ovog puta u koje su pod fiziološkim uslovima **ireverzibilne**.

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

Odnos **NADP+ / NADPH** je u zdravoj ćeliji oko **0,01**. Stoga brzina celog puta zavisi od **brzine oksidacije NADPH+H+ u 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 NADPH (fagocitoza, oksidativni stres) ovaj metabolički put se intenzivira.

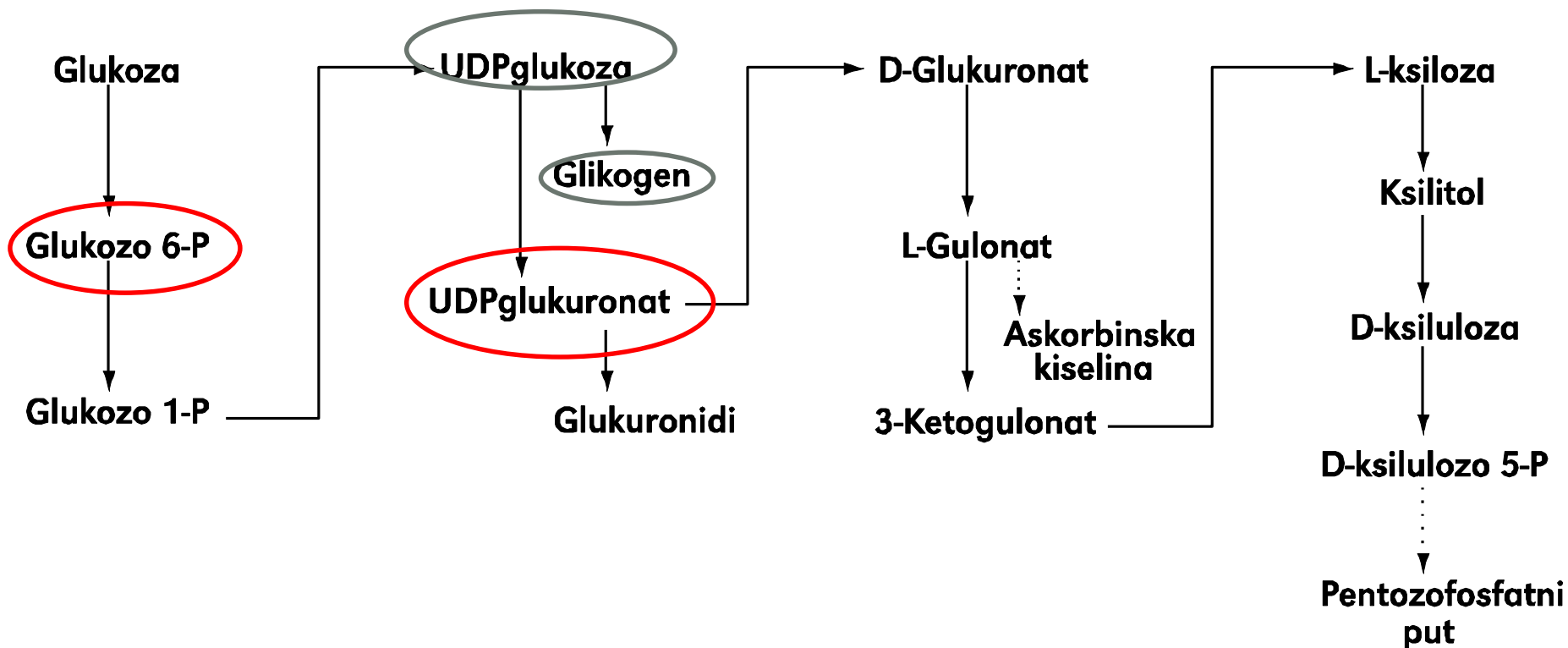
# Uloga heksozomonofosfatnog puta u dobijanju NADPH



# Uronski put

Uronski put nema energetske značaj ali ima u sintezi **GLUKURONSKE KISELINE**, potrebne za konjugaciju steroidnih hormona, bilirubina, lijekova, ksenobiotik - DETOKSIKACIJA.

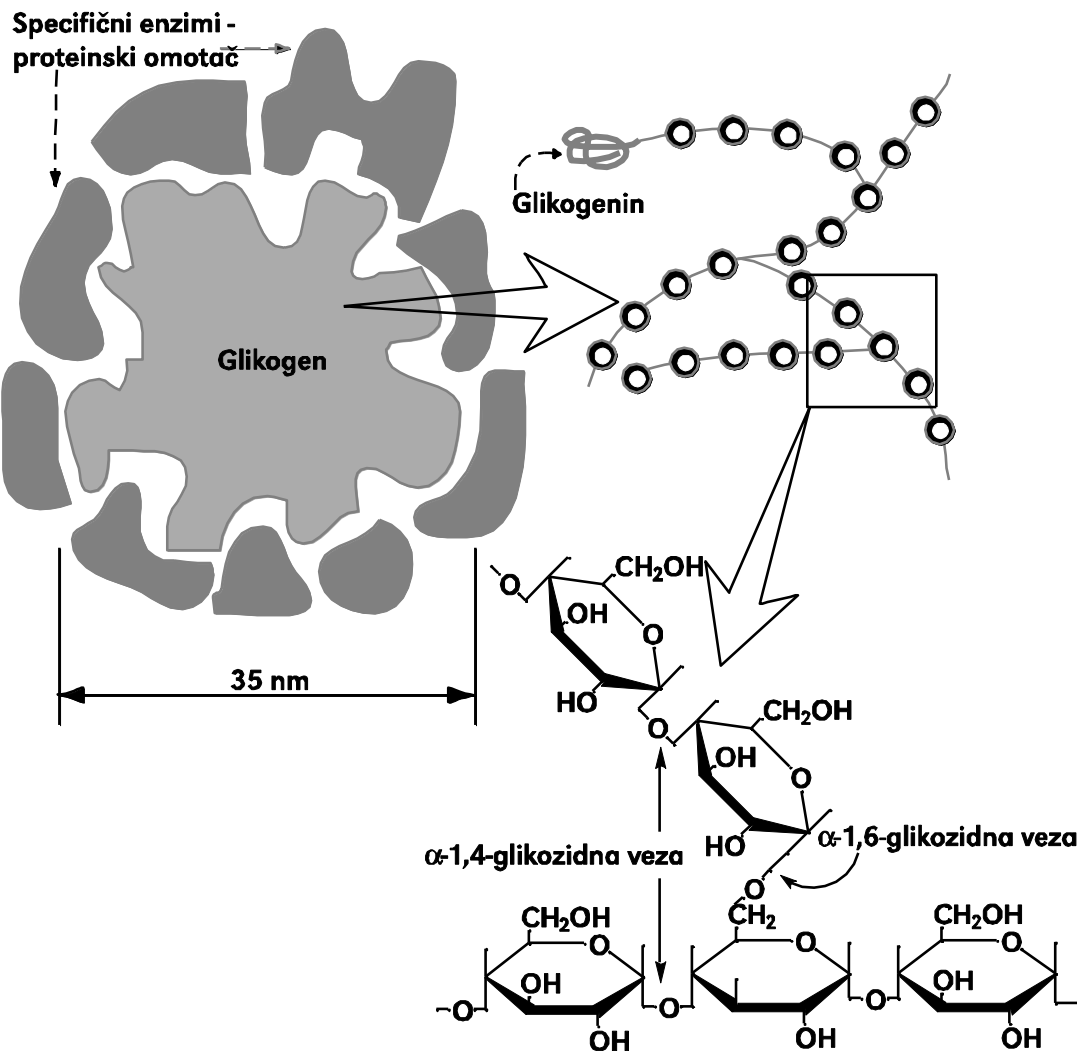
Ključni enzim **UDP-glukozodehidrogenaza**.



# *METABOLIZAM GLIKOGENA*

- Glikogen je homopolimer glukoze, oblik u kojem se ugljeni hidrati čuvaju u životinja (životinjski skrob). Čuvanjem glukoze u obliku glikogena omogućeno je da se velike količine glukoze deponuju u ćeliji, a da se pritom ne poveća intracelularni osmotski pritisak.
- Prisutan je u većini tipova ćelija.
- Sastoji se od glukoznih jedinica, međusobno povezanih  **$\alpha$ -1,4 glikozidnim vezama**, i  **$\alpha$ -1,6 glikozidnim vezama grananja**, koja se javljaju na otprilike svakih 9 do 11 glukoznih jedinica.
- Najveći dio glikogena je uskladišten u jetri i skeletnim mišićima.

# Struktura glikogena



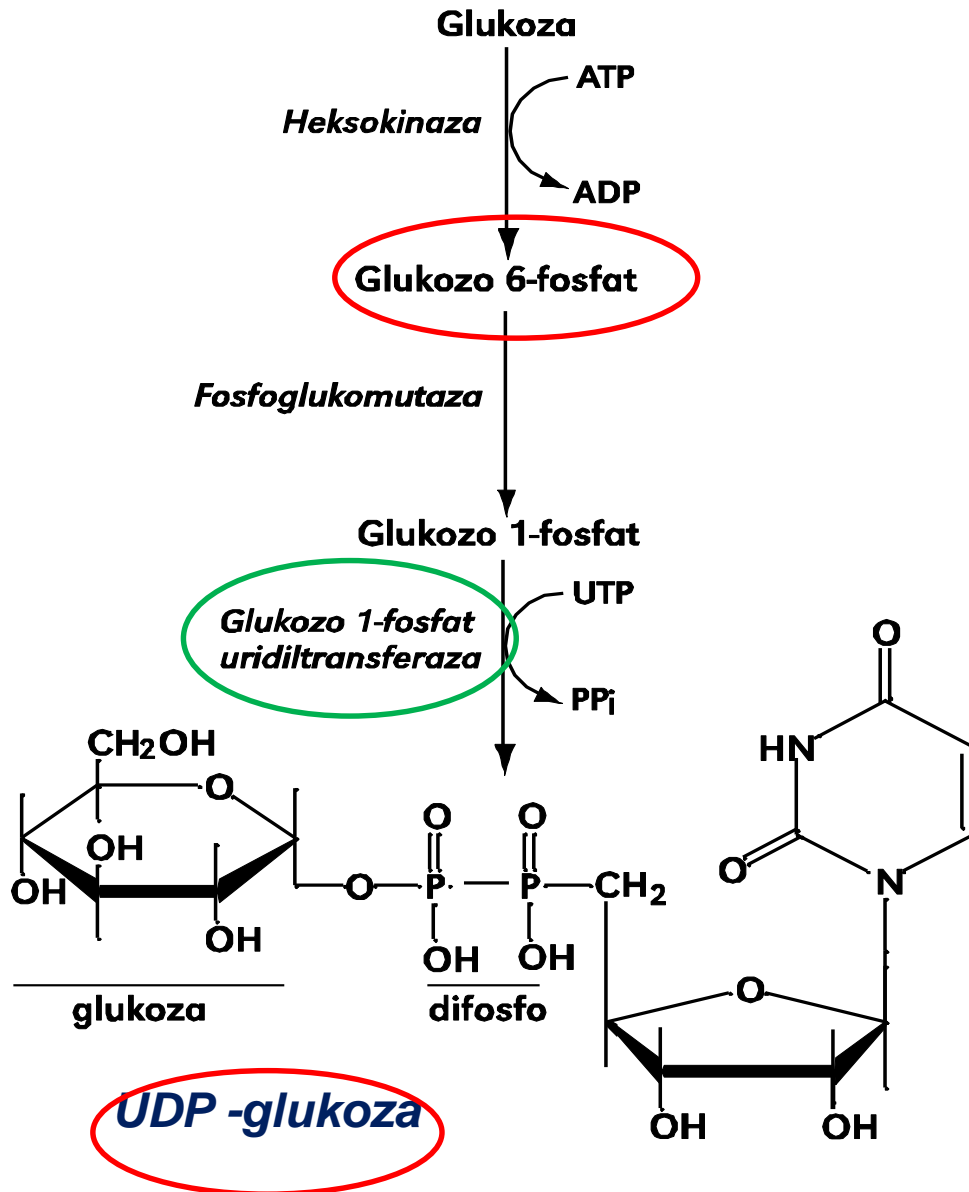
Glikogen se sastoji od glukoznih jedinica međusobno povezanih **1,4 i 1,6 glikozidnom vezama**.

**Razgranata struktura** omogućava veoma **brzu razgradnju i sintezu** pošto enzimi mogu djelovati 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**).

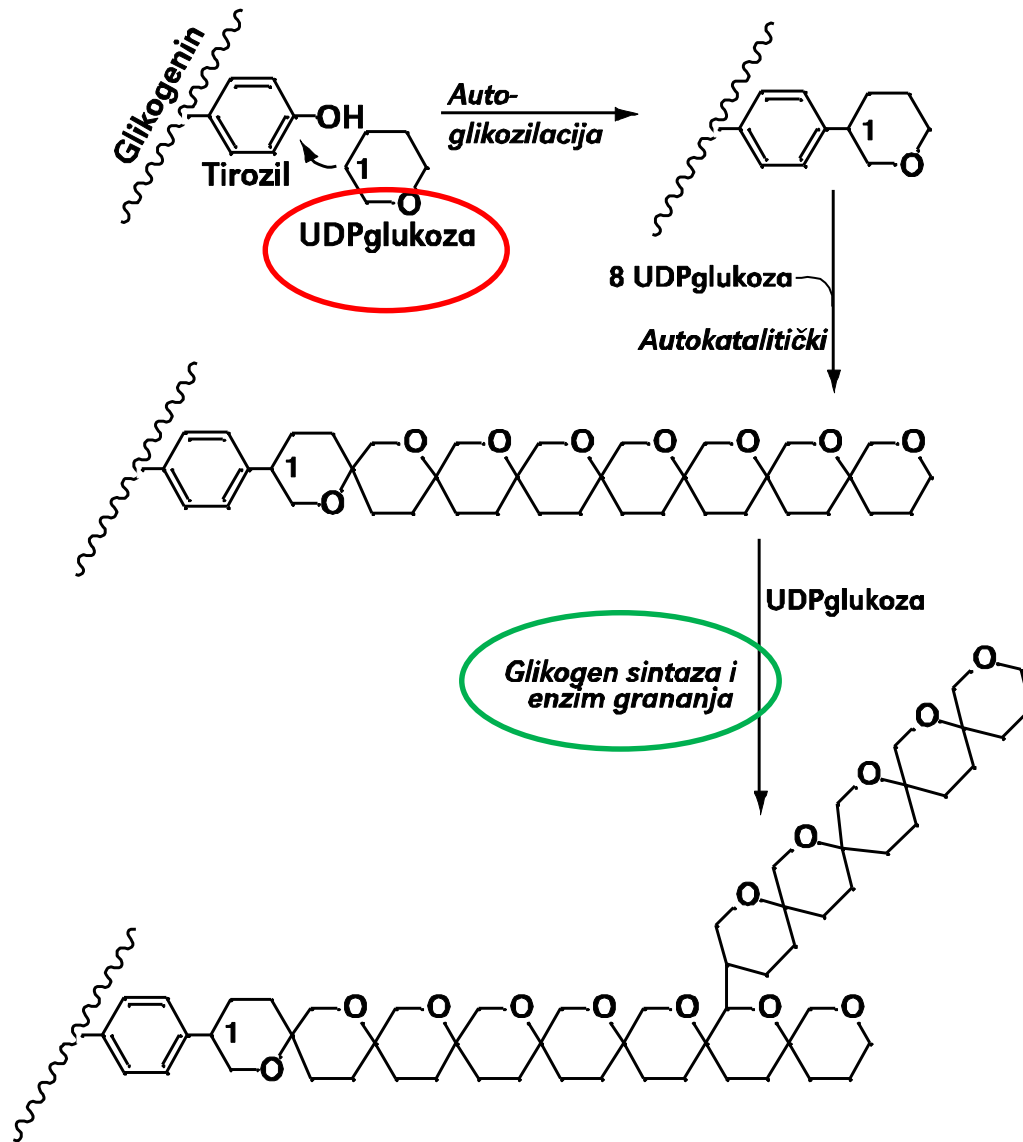
Aktivisani oblik glukoze neophodan je u sintezi glikogena, glikolipida i glikoproteina. Reakciju katališe **glukoza-1-fosfat uridiltransferaza**.

uridin

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

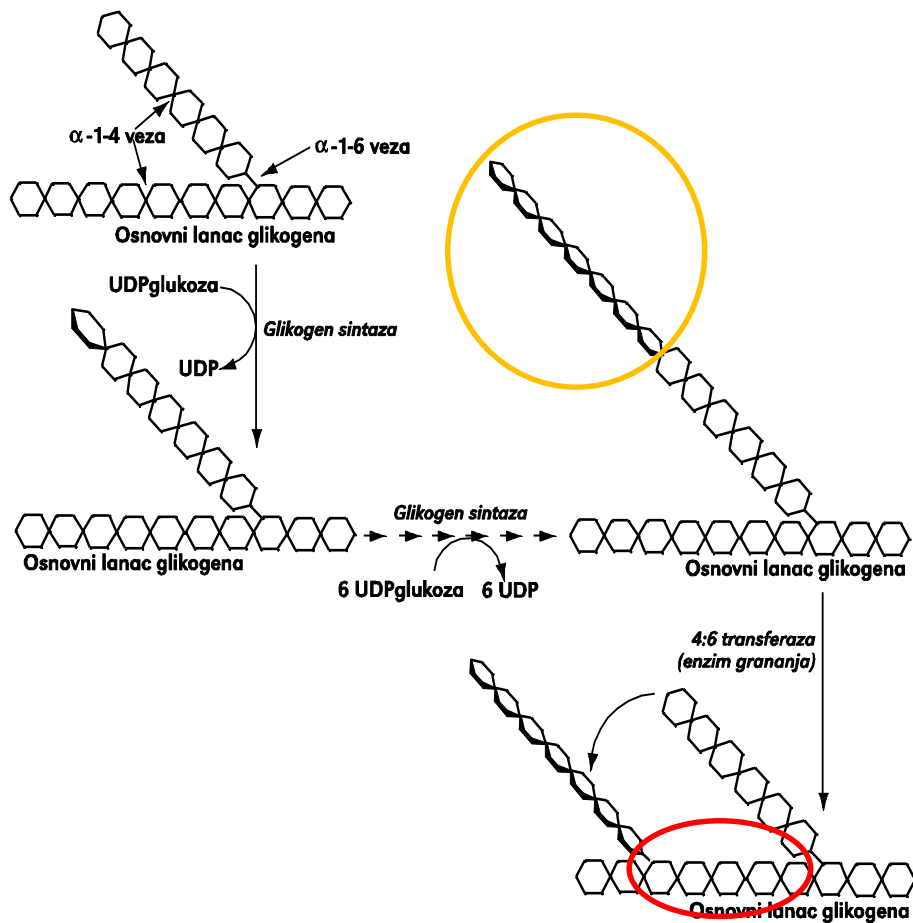


# Sinteza glikogena



**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**. To znači da je za sintezu glikogena neophodna tzv. **POČETNICA (maja)**. Najčešće je ova početnica postojeći molekul glikogena, jer pod fiziološkim uslovima gotovo nikada ne dolazi do potpune razgradnje glikogena.



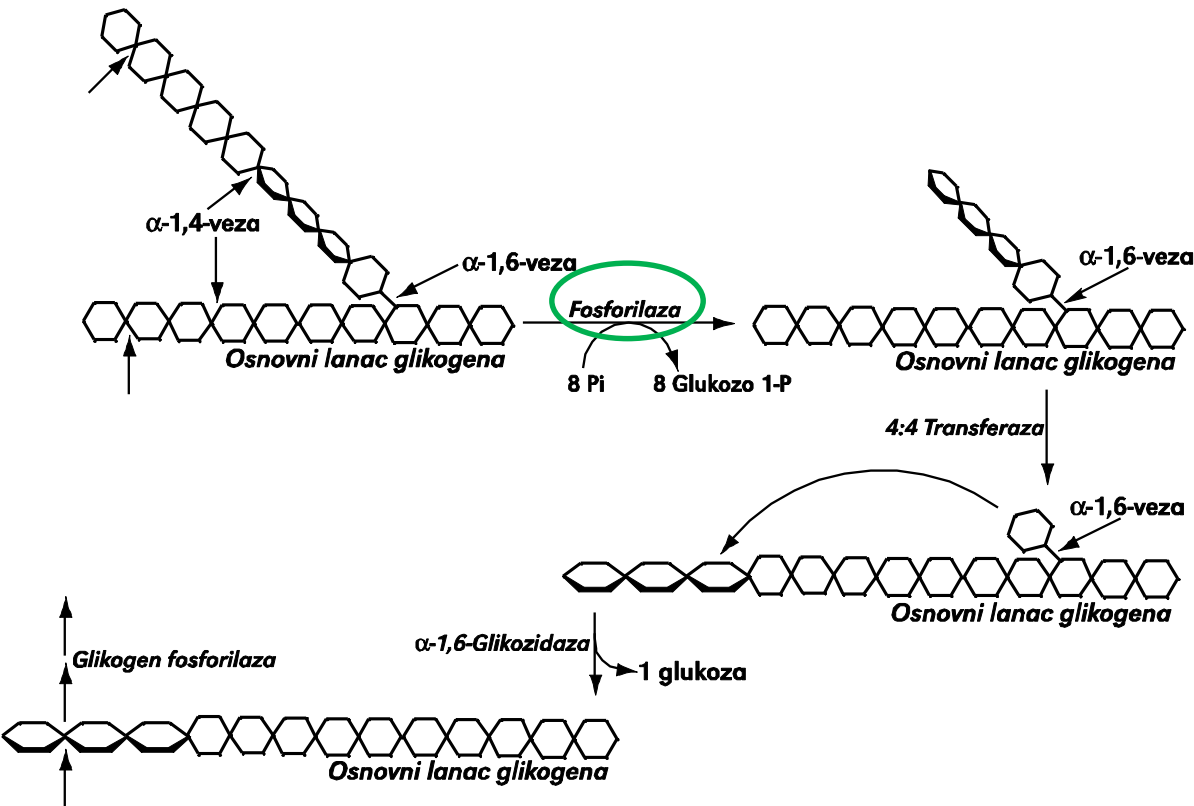
Kada se u nizu nađe 11 ili više glukoznih ostataka, jedan **oligomer dužine 6-8 ostataka** se prenosi sa neredukujućeg kraja lanca i vezuje  $\alpha$ -1,6 vezom za jedan od glukoznih ostataka u prvobitnom lancu.

Ova grananja nastaju dejstvom "enzima grananja" **amilo-(1,4—1,6) transglukozidaza** (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.

- 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 glukozu 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 jezgru čestice glikogena), enzim prestaje da ispoljava katalitičko dejstvo.

# GLIKOGENOLIZA - Razgradnja glikogena

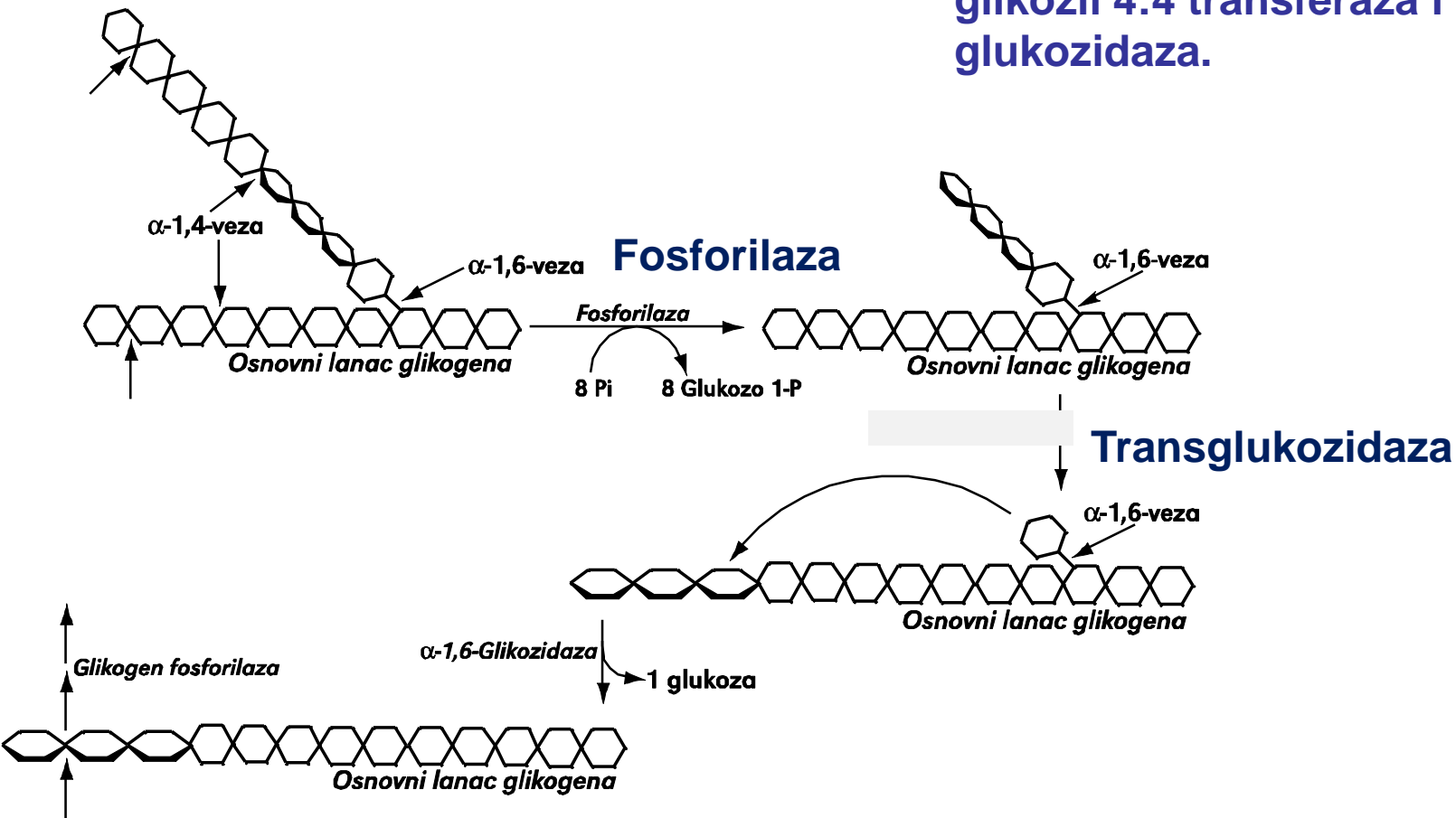


**Glikogen fosforilaza** katališe fosforolitičko odvajanje glukoznih ostataka sa neredukujućih krajeva molekula glikogena i nastaje **glukoza-1-fosfat**, pri čemu fosfatna grupa potiče iz neorganskog fosfata (a ne iz ATP-a).

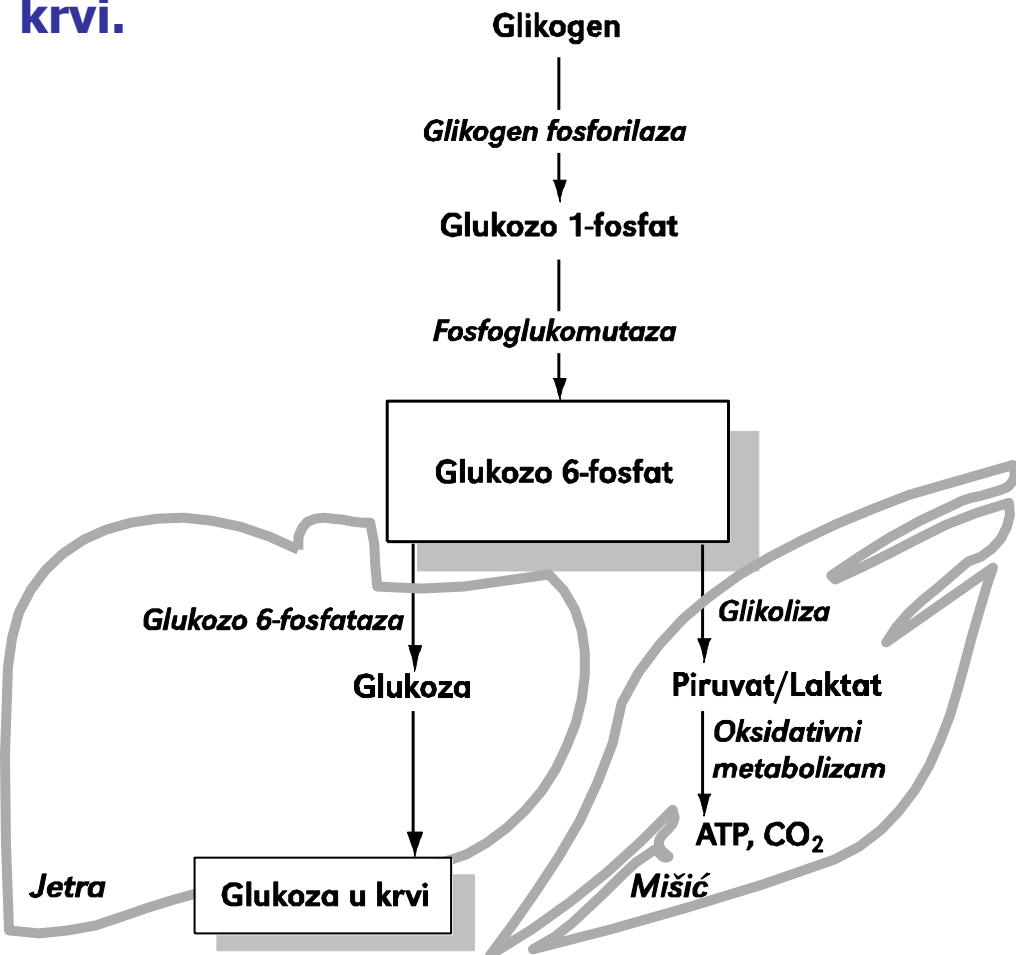
Nastali glukoza-1-fosfat se zatim u **fosfoglukomutaznoj** reakciji prevodi u **glukoza-6-fosfat**.

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

Četiri glukoze 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 glukozydaza**.

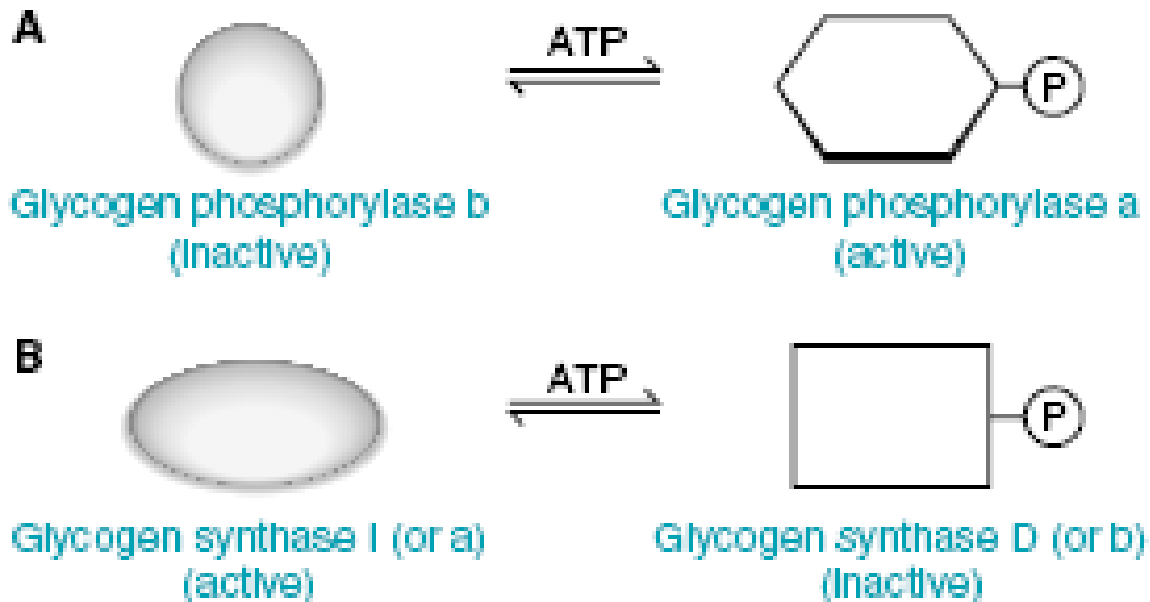


**U osnovi, glikogen jetre ima pufersku ulogu u održavanju glikemije između obroka i u toku noćnog odmora. Sadržaj glikogena u jetri obezbeđuje održavanje normoglikemije za 12-24 sati. Ova rezerva glukoze se veoma brzo stvara i razgrađuje i efikasno reaguje i na veoma male promjene u koncentraciji glukoze u krvi.**



**Glikogen koji se nalazi u mišićima ne može da se koristi za povećanje 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.

# 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.

# Efekti hormona na metabolizam glukogena u jetri

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



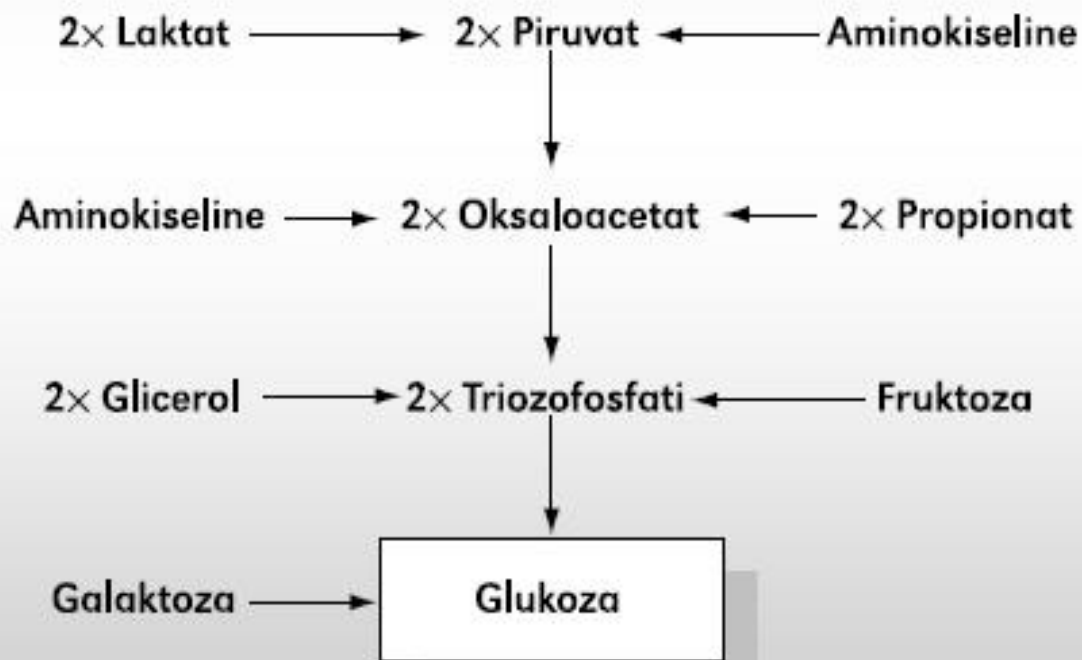
# Glukoneogeneza

- **Glukoneogeneza** podrazumeva  **sintezu glukoze iz tro- i četvorougleničnih (uglavnom neugljenohidratnih) prekursora.**
- Glukoza je nezamenljiv izvor energije za mnoge tipove ćelija (nervne ćelije, eritrocite, srž bubrega, sočivo i rožnjaču oka, testise i niz drugih tkiva), kao i jedini izvor energije za skeletne mišiće u uslovima intenzivne mišićne aktivnosti i prekursor za sintezu laktoze.
- Takođe, glukoza je neophodna za održavanje potrebnih koncentracija međuproizvoda ciklusa trikarboksilnih kiselina.
- Rezerve glukoze (glikogen u jetri, telesne tečnosti) dovoljne su približno za jedan dan potrošnje. U uslovima nedovoljnog unosa ugljenih hidrata, glukoza se, procesom glukoneogeneze,  **sintetise prvenstveno u jetri, i manjim delom u bubrezima.** U periodu između obroka, potrebno je da dođe do sinteze glukoze iz neugljenohidratnih prekursora da bi se održao nivo glukoze u krvi.

# Glukoneogeneza

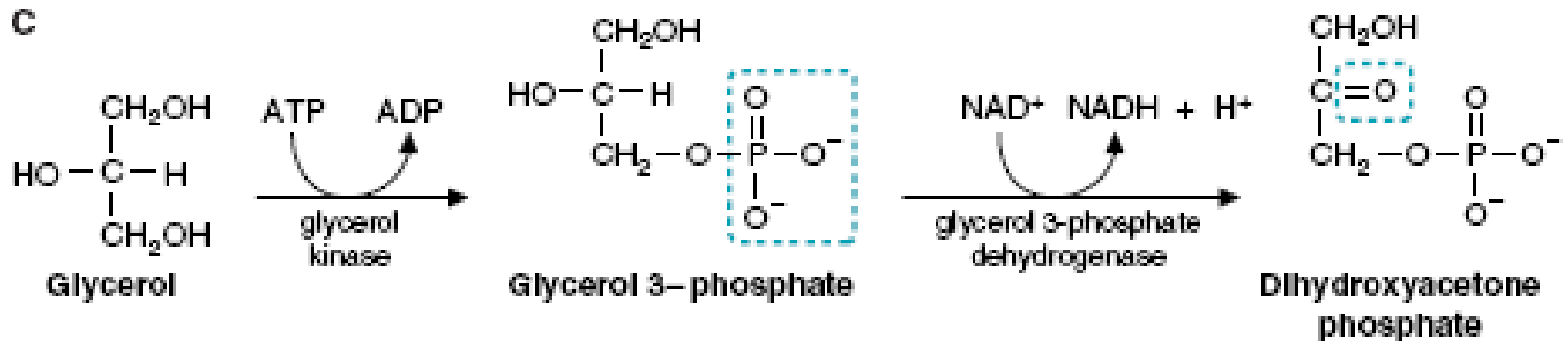
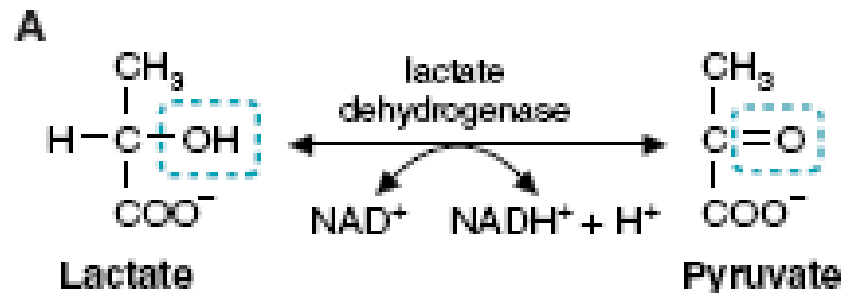
*U periodu između obroka, dolazi do sinteze glukoze iz neugljenohidratnih prekursora da bi se održao nivo glukoze u krvi. Ovaj proces je označen kao **glukoneogeneza**.*

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



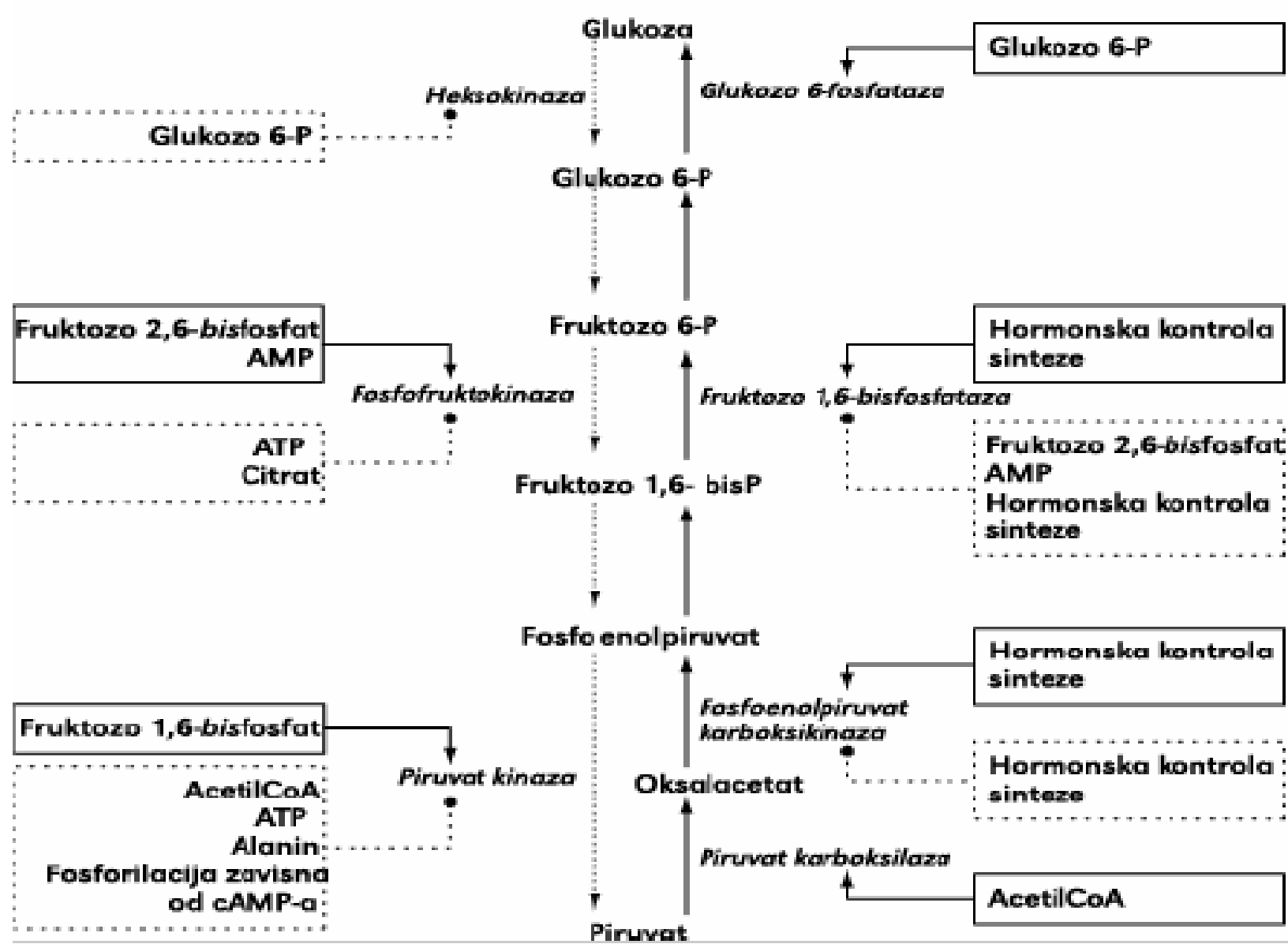
*Kod ljudi, najvažniji prekursori u procesu glukoneogeneze su **laktat**, **glicerol**, **propionat** i **amino kiseline**, posebno **alanin**.*

# Poreklo prekursora glukoneogeneze



**Kontrolne tačke u glikolizi**

**Kontrolne tačke u glukoneogenezi**



Piruvat ne može preći u fosfoenolpiruvat reakcijom koja je identična, ali suprotnog smera piruvat kinaznoj reakciji iz glikolize, jer je reakcija koju katališe piruvat kinaza nepovratna pod unutarćelijskim uslovima. U procesu glukoneogeneze, piruvat prelazi u fosfoenolpiruvat putem dve uzastopne reakcije:

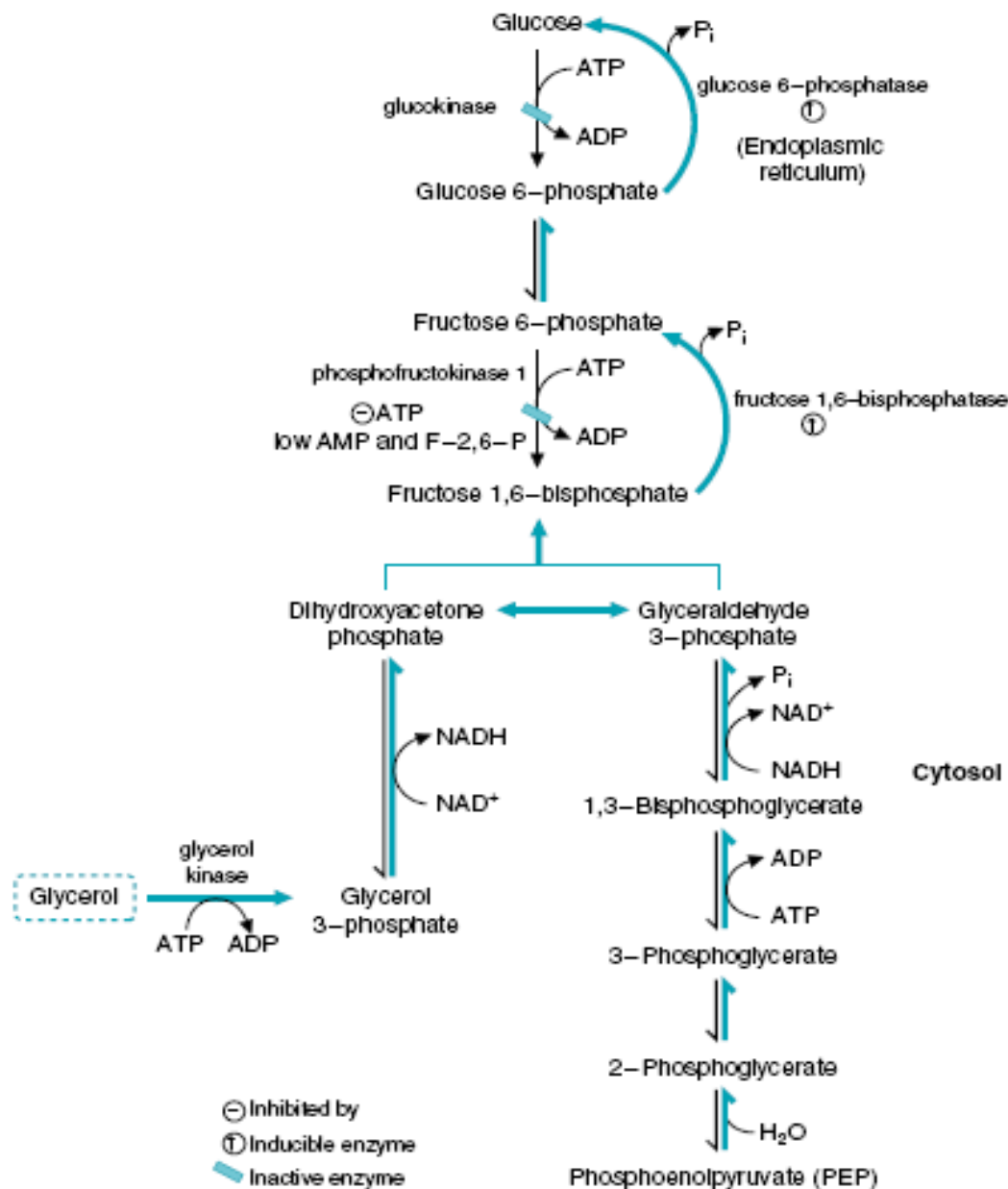
Prvu reakciju katališe enzim **piruvat karboksilaza** u prisustvu ATP-a, i **piruvat** prelazi u **oksalacetat**. Ova reakcija se odvija u unutrašnjosti mitohondrija (u mitosolu).

Kada oksalacetat iz mitosola pređe u citosol, dolazi do njegove istovremene **dekarboksilacije i fosforilacije** (enzim fosfoenolpiruvat karboksikinaza) i nastaje **fosfoenolpiruvat**. Za odvijanje ove reakcije kao izvor energije i fosfata služi GTP. Ukupna reakcija kojom se "zaobilazi" piruvat kinaza je stoga



I ostale reakcije glikolize koje su nepovratne pod unutarćelijskim uslovima (fosforilacija glukoze i fosforilacija fruktozo-6-fosfata), u glukoneogenezi se odvijaju na potpuno različit način i pod uticajem različitih enzima (**glukozo-6-fosfataza; glukozo-6-bisfosfataza**). Ujedno, ove reakcije su i mesta preko kojih su glikoliza i glukoneogeneza recipročno kontrolisane, tj. unutarćelijski uslovi koji pospešuju glikolizu istovremeno inhibiraju glukoneogenezu i obratno.

# Regulacija glukoneogeneze



1. Dostupnost supstrata

(glicerol, laktat, AK)

2. Aktivnost ključnih enzima

# ENERGETSKI BILANS GLUKONEOGENEZE

U toku glukoneogeneze, potrebno je da se utroši **6 energijom bogatih veza**, da bi se sintetisao jedan molekul glukoze (2 ATP u karboksilaciji piruvata, 2 GTP u prevođenju oksalacetata u PEP i 2 ATP u fosforilaciji 3-fosfoglicerata).

U uslovima između obroka, energija za glukoneogenezu se obezbeđuje iz beta-oksidacije masnih kiselina.

# Poremećaji metabolizma ugljikohidrata

## Glukoza

### ■ Mozak

- Glukoza osnovni izvor energije
- Upotreba ~120g glukoze/d od ukupno 160-200 g/d

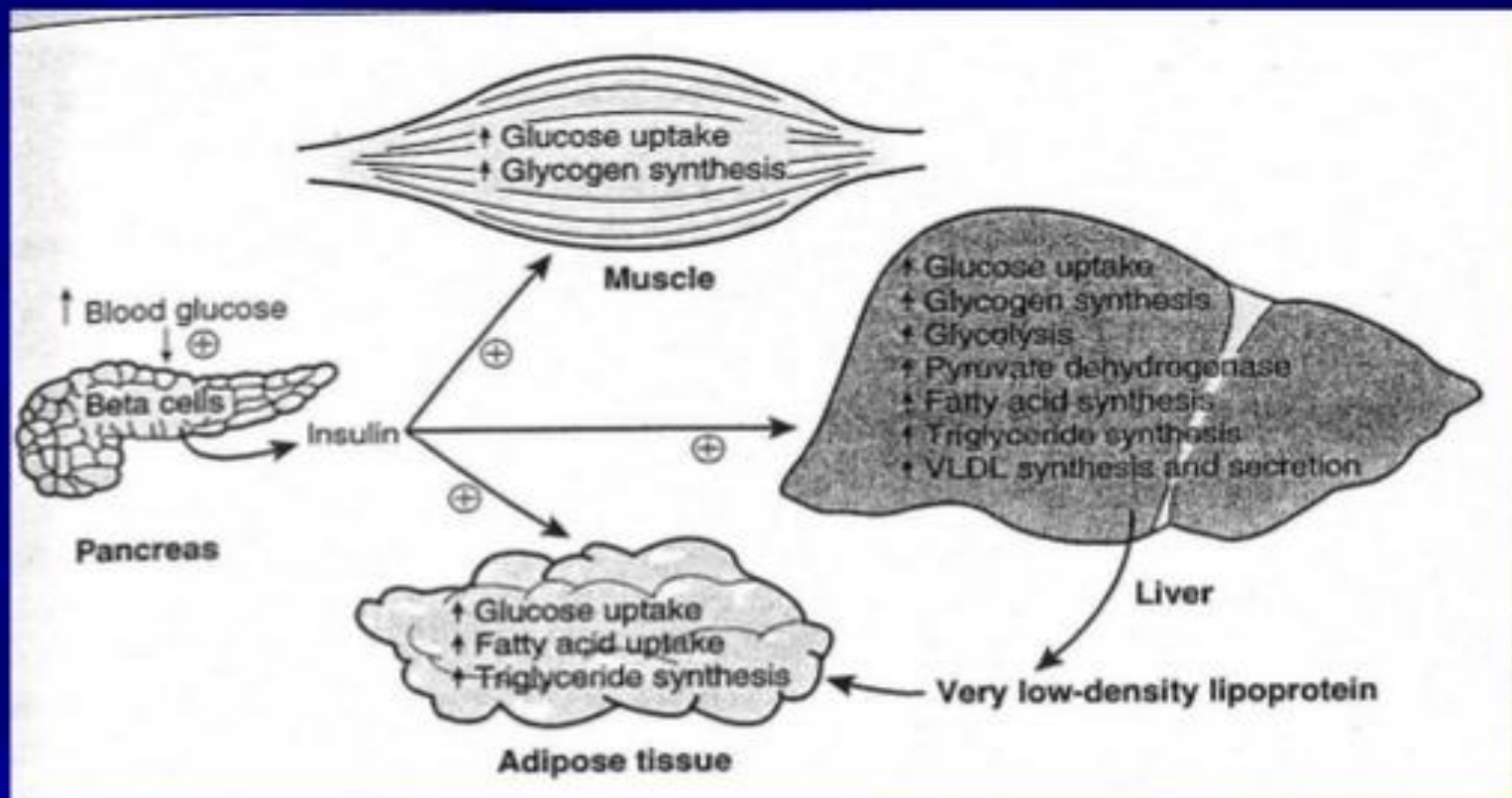


- Regulacija koncentracije glukoze u krvi je ravnoteža djelovanja inzulina i antagonista (kateholamina, glukokortikoida, glukagona i hormona rasta)

- Hiperglikemije

- Hipoglikemije

# Uloga inzulina u sniženju koncentracije glukoze u krvi



- **Kateholamini** -  $\beta$  učinci: poticanje glikogenolize, lipolize, potiskivanje ulaska glukoze u mišiće
  - $\alpha$  učinci: smanjenje lučenja inzulina
- **Hormon rasta** - smanjuje inzulinsku osjetljivost
- **Kortikosteroidi**
  - potiču lučenje i učinkovitost **glukagona** (glukoneogeneza i glikogenoliza)
  - porast mobilizacije **aminokiselina** iz perifernih tkiva (primarno skeletnih mišića)
  - **lipoliza** - porast oslobađanja masnih kiselina
  - smanjenje **utilizacije glukoze** iz perifernih tkiva (postreceptorski učinak)



# Hiperglikemije

- 1. Manjak inzulina
- 2. Inzulinska neosjetljivost

# 1. Inzulinski manjak

- Smanjeno izlučivanje inzulina
  - tip I šećerne bolesti
  - sekundarna šećerna bolest
- Nenormalni produkti  $\beta$ -stanica

## 2. Inzulinska neosjetljivost

- Smanjena osjetljivost na inzulin
- Smanjeni odgovor na inzulin

### 1. Cirkulirajući antagonisti inzulina

**HORMONSKI ANTAGONISTI :** hormon rasta  
glukokortikoidi  
glukagon  
kateholamini

**NEHORMONSKI ANTAGONISTI:** protutijela na  
inzulin, protutijela na receptore

- ### 2. Oštećenja ciljnih tkiva:
- receptorska
  - postreceptorska

# Patogeneza kroničnih komplikacija – osnovna mehanizma

## HIPERGLIKEMIJA





## HIPOGLIKEMIJA

- Kada je razina GUK  $< 2,5 \text{ mmol/l}$

Simptomi se javljaju najčešće kada je GUK  $< 3 \text{ mmol/l}$ , iako se mogu osjetiti i prije

## Simptomi hipoglikemije



- Ubrzan rad srca
- Drhtavica
- Znojenje
- Glad
- Blijeda koža
- Strah
- Vrtoglavica

## Ako razina glukoze i dalje pada...



- Neprikladno ponašanje
- Zamućen vid
- Glavobolja
- Slabost, zijevanje
  
- Poremećaj svijesti do kome

# Hipoglikemija

## ■ Izazvane hipoglikemije

- Zbog primjene izvanjskog inzulina
- Hipoglikemije izazvane alkoholom
- Postapsorpcijske reaktivne hipoglikemije

## ■ Spontane hipoglikemije

- Smanjena proizvodnja glukoze: manjak kontraregulacijskih hormona (Addison), oštećenje jetre
- Povećano iskorištavanje glukoze: inzulinom, mezodermalni tumori, kaheksija