

KATABOLIZAM UGLJENIH HIDRATA

20.02.2018.

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.

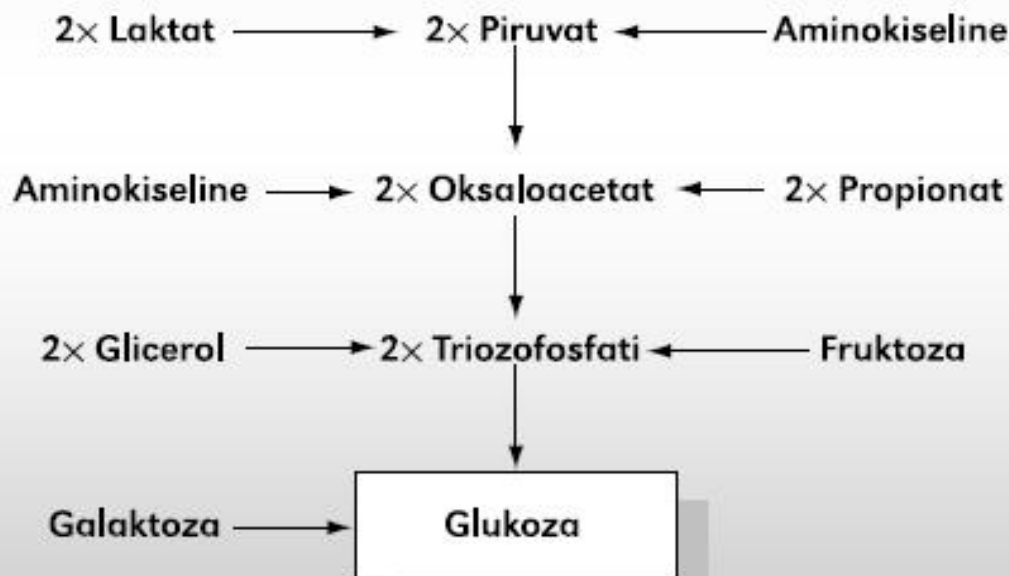
Glukoneogeneza

- 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

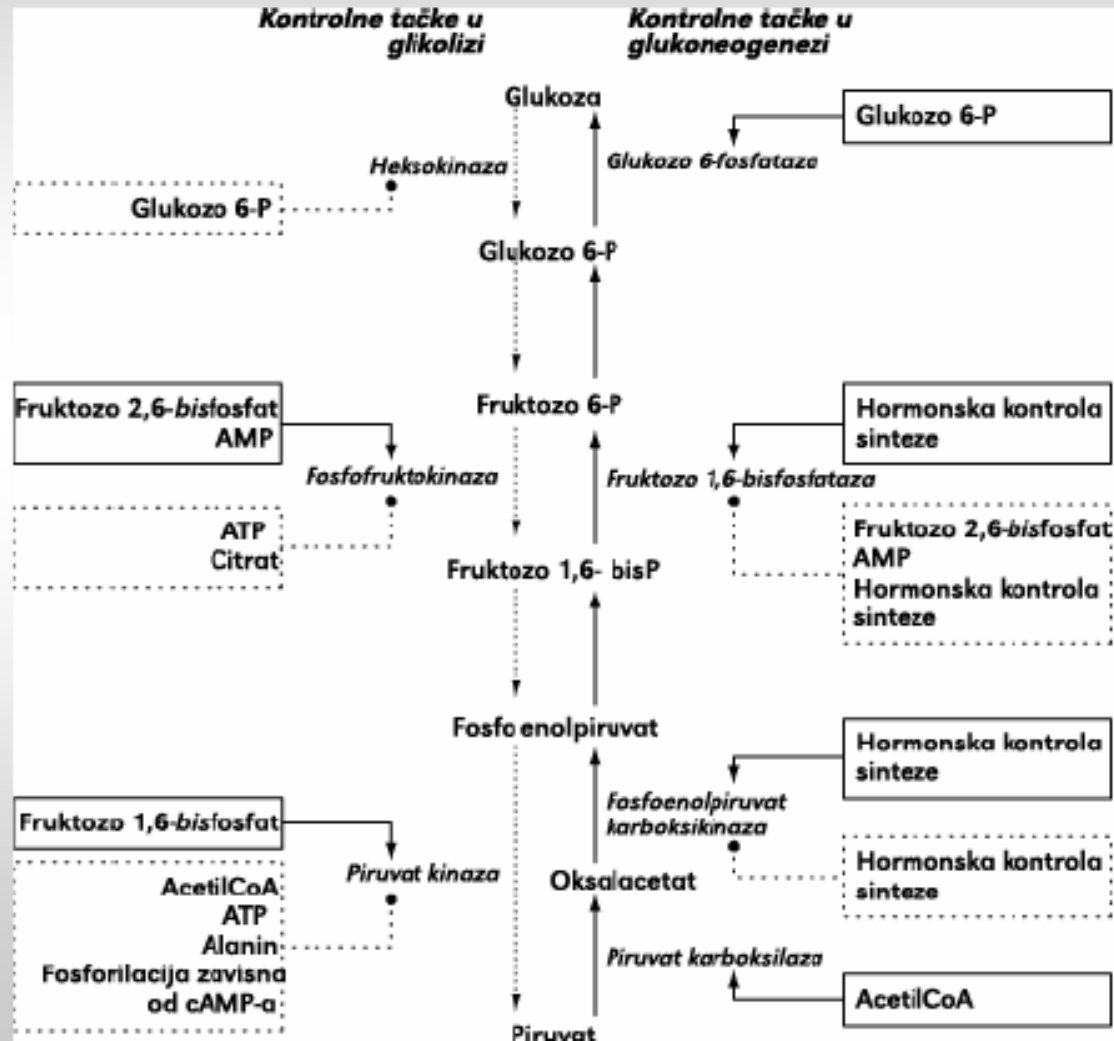
*U periodu između obroka, dolazi do sinteze glukoze iz neugljenohidratnih prekursora da bi se održao nivo glukoze u krvi. Ovaj proces je označen kao **glukoneogeneza**.*

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

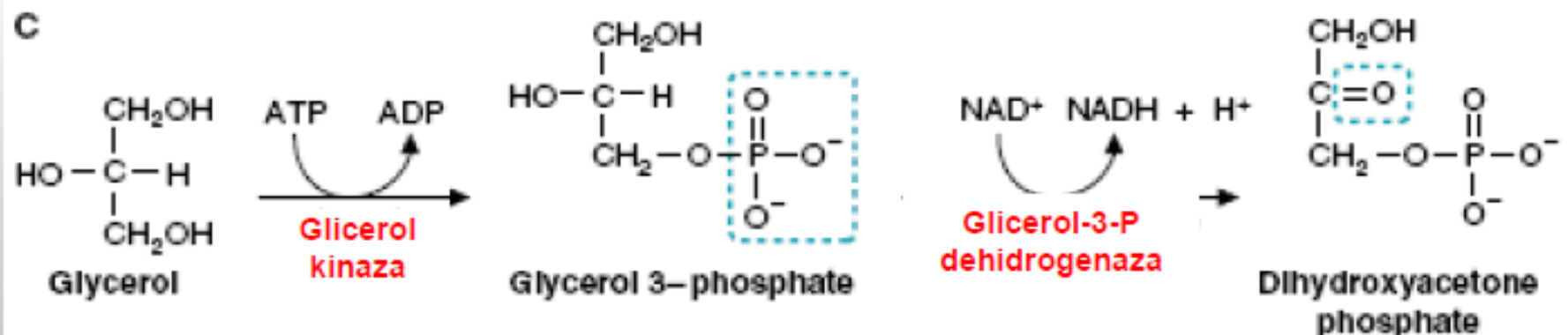
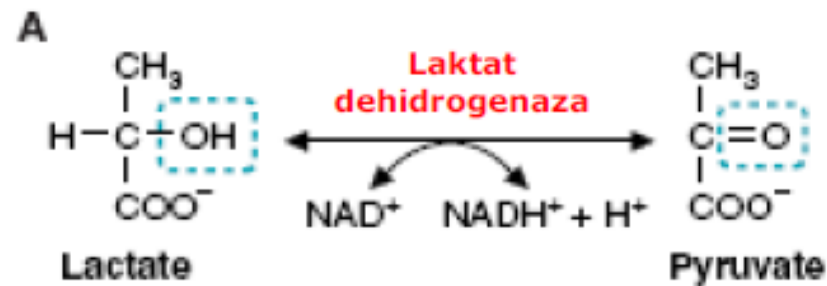


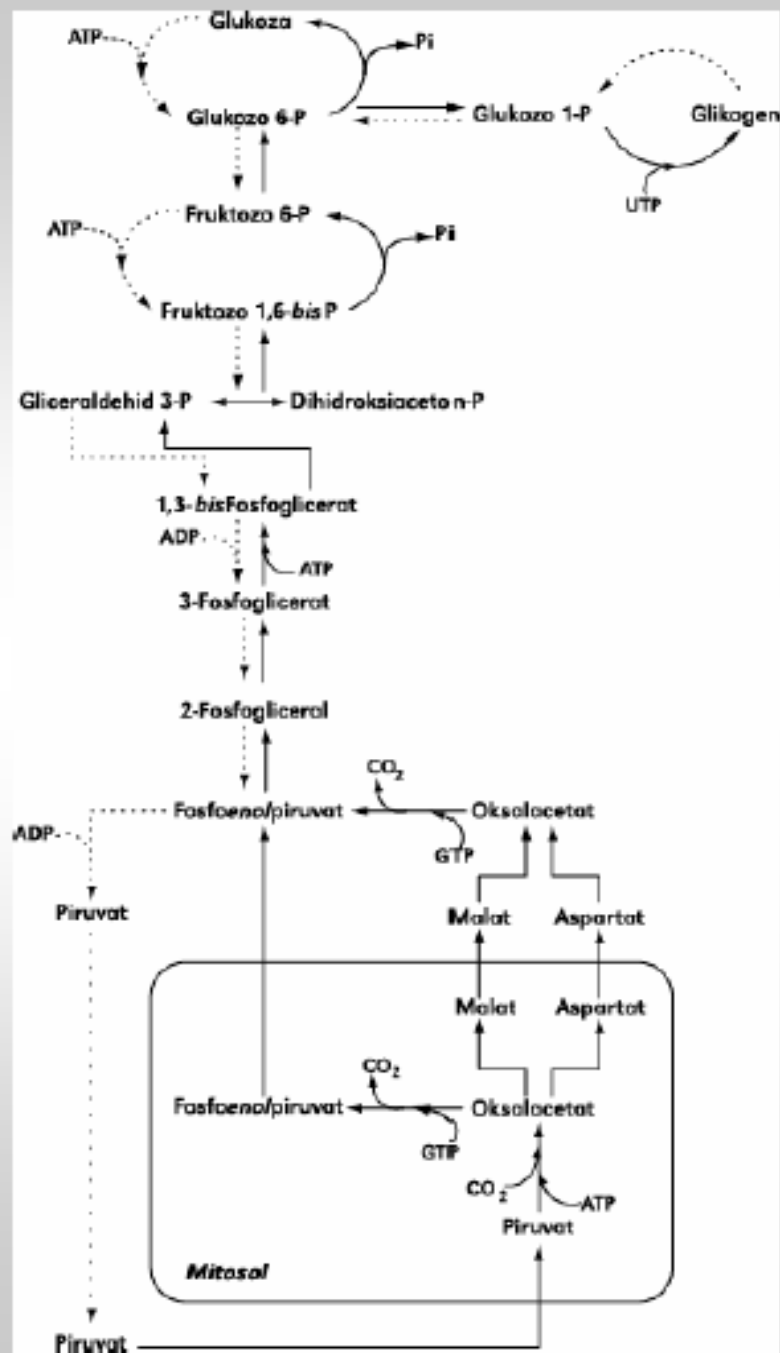
*Kod ljudi, najvažniji prekursori u procesu glukoneogeneze su **laktat**, **glicerol**, **propionat** i **amino kiseline**, posebno **alanin**.*

Glukoneogeneza nije obrnuta glikoliza



Poreklo prekursora glukoneogeneze



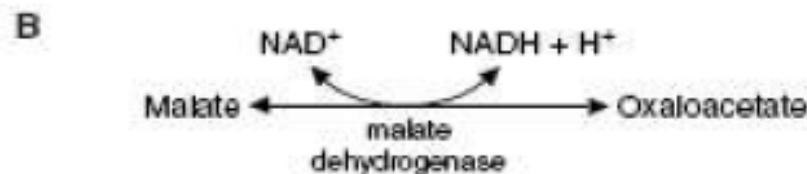
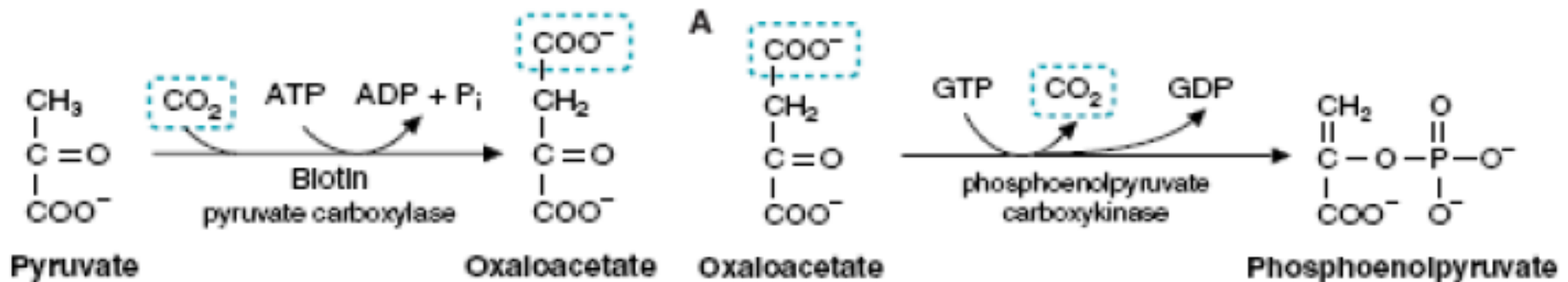


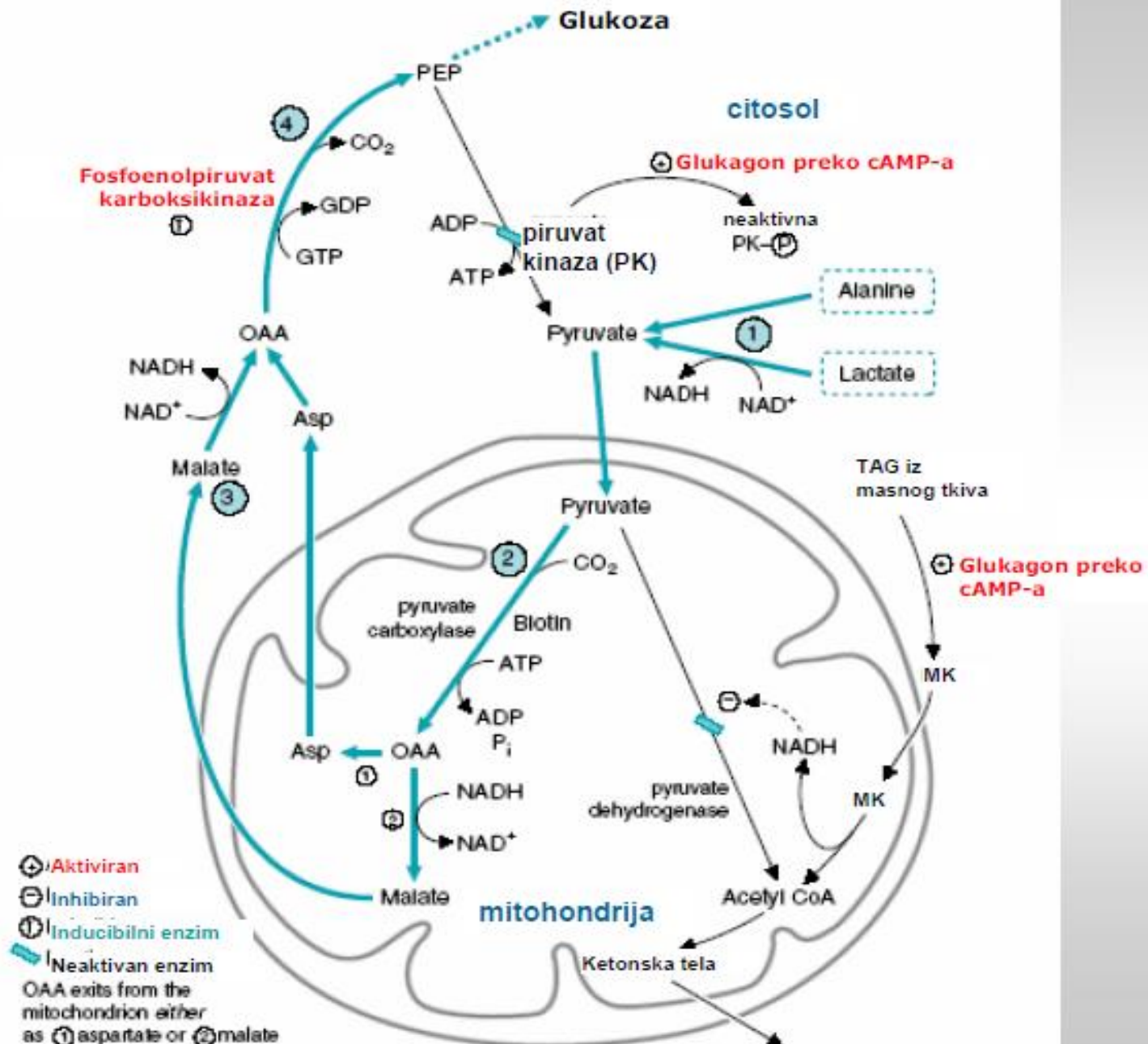
Ako su izuzmu tri regulatorne reakcije, reakcije glukoneogeneze su iste kao reakcije glukolize, ali suprotnog smera.

Reakcije specifične za glukoneogenezu katališu:

1. Piruvat karboksilaza i fosfoenolpiruvat karboksikinaza (citosolna i mitohondrijalna)
2. Fruktozo-1,6-bosfosfataza
3. Glukoza-6-fosfataza

Dobijanje fosfoenolpiruvata iz prekursora glukoneogeneze





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

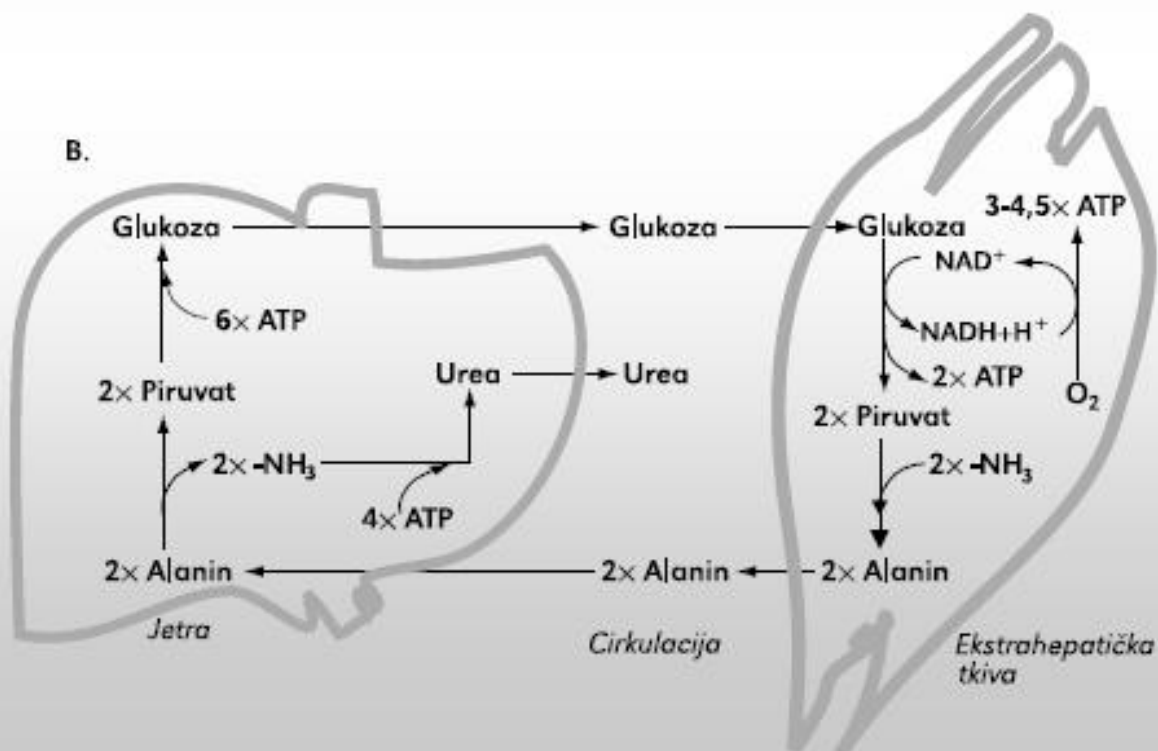
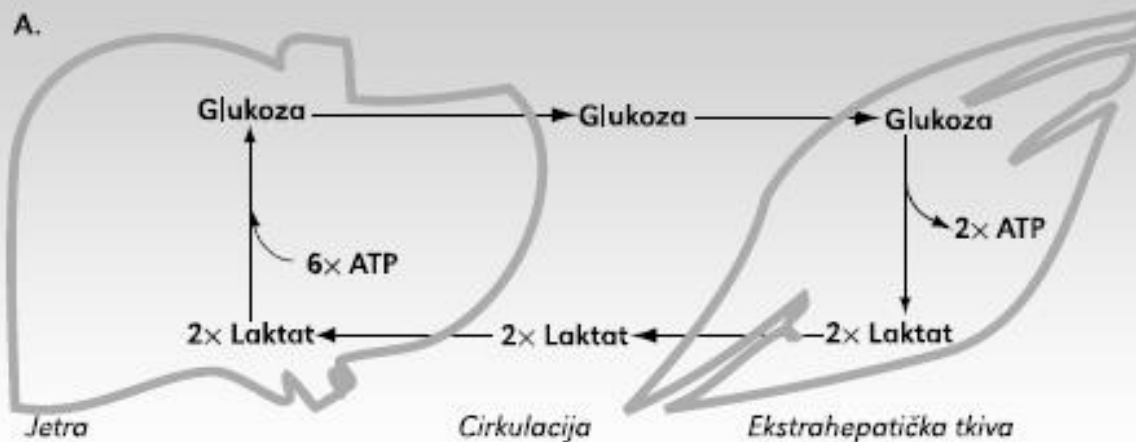


I ostale reakcije glikolize koje su nepovratne pod unutarćelijskim uslovima (fosforilacija glukoze i fosforilacija fruktozo-6-fosfata), u glukoneogenezi se odvijaju

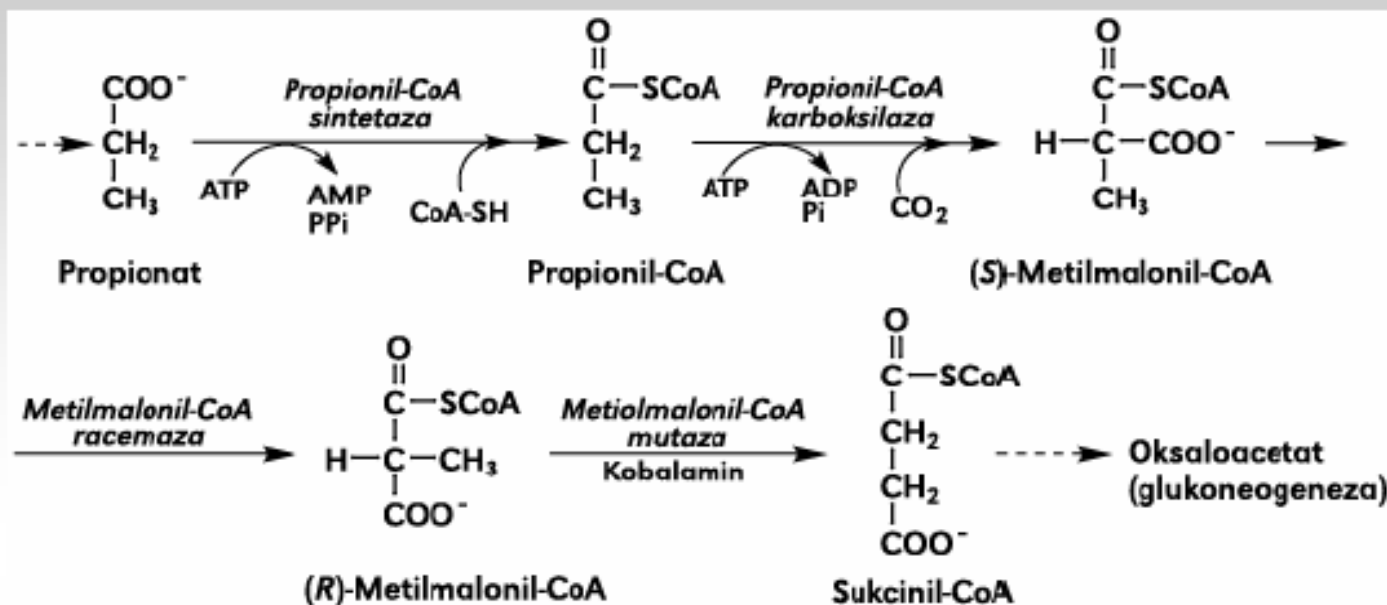
na potpuno različit način i pod uticajem različitih enzima (**glukozo-6-fosfataza; glukozo-6-bisfosfataza**).

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.

Cori-jev i alaninski ciklus



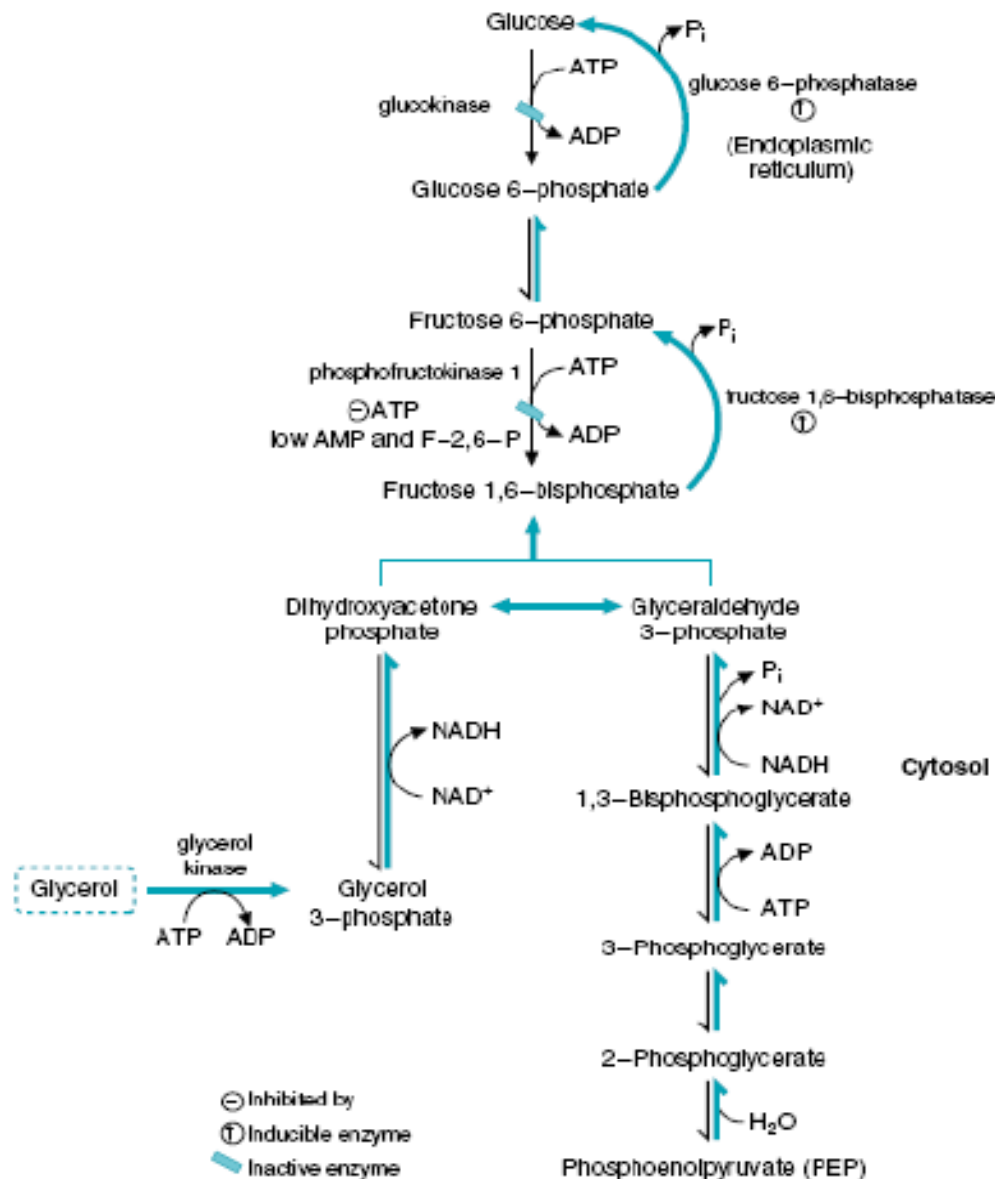
Sukcinil CoA kao prekursor glukoneogeneze



Masne kiseline koje imaju neparan broj C atoma, ili imaju metil grupe kao bočne grane, katabolizmom daju **propionil-CoA**. Iz ovog jedinjenja nastaje **sukcinil-CoA**, intermedijat ciklusa trikarboksilnih kiselina, koji daje **oksalacetat**, međuproizvod u procesu glukoneogeneze.

Glicerol oslobođen hidrolizom triacilglicerola može takođe biti značajan prekursor glukoneogeneze. Dejstvom enzima **glicerol kinaze**, (koji je prisutan u hepatocitima, ali ne i u masnom tkivu), nastaje **glicerol-3-fosfat**. Redukcijom glicerol-3-fosfata (enzim glicerol-3-fosfat dehidrogenaza) nastaje **dihidroksiacetonfosfat**, koji je intermedijat glukoneogeneze

Regulacija glukoneogeneze



Glukoneogeneza se odvija u uslovima pada koncentracije glukoze u krvi, produženom fizičkom aktivnošću, visoko-proteinskom ishranom i u uslovima stresa

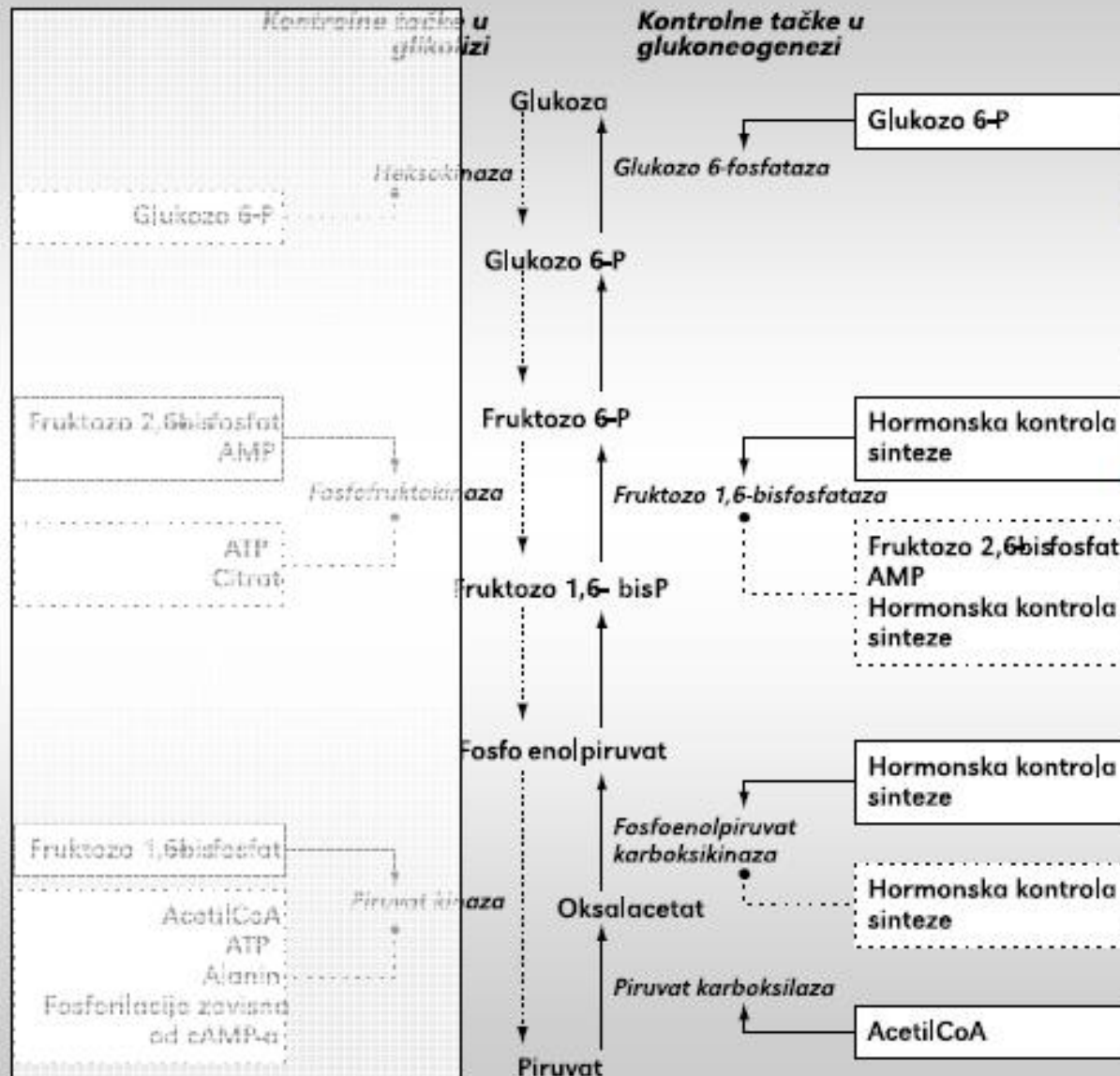
Na odvijanje procesa glukoneogeneze utiču:

1. Dostupnost supstrata

(glicerol, laktat, AK)

2. Aktivnost ključnih enzima

REGULACIJA GLUKONEOGENEZE



ENERGETSKI BILANS GLUKONEOGENEZE

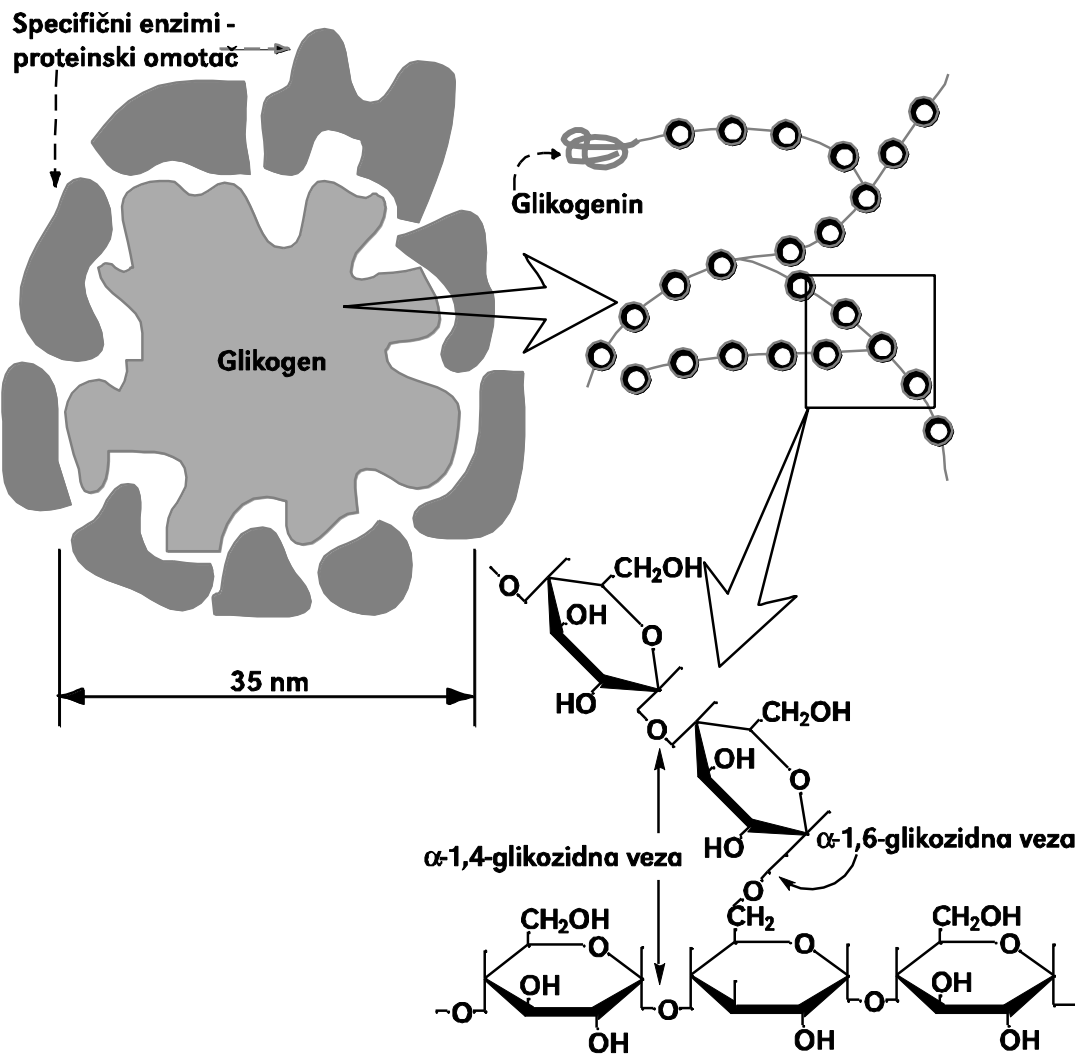
U toku glukoneogeneze, potrebno je da se utroši **6 energijom bogatih veza** da bi se sintetisao jedan molekul glukoze (2 ATP u karboksilaciji piruvata, 2 GTP u prevođenju oksalacetata u PEP i 2 ATP u fosforilaciji 3-fosfoglicerata).

U uslovima između obroka, energija za glukoneogenezu se obezbeđuje u beta-oksidaciji masnih kiselina

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 **α -1,4 glikozidnom vezama**, sa **α -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

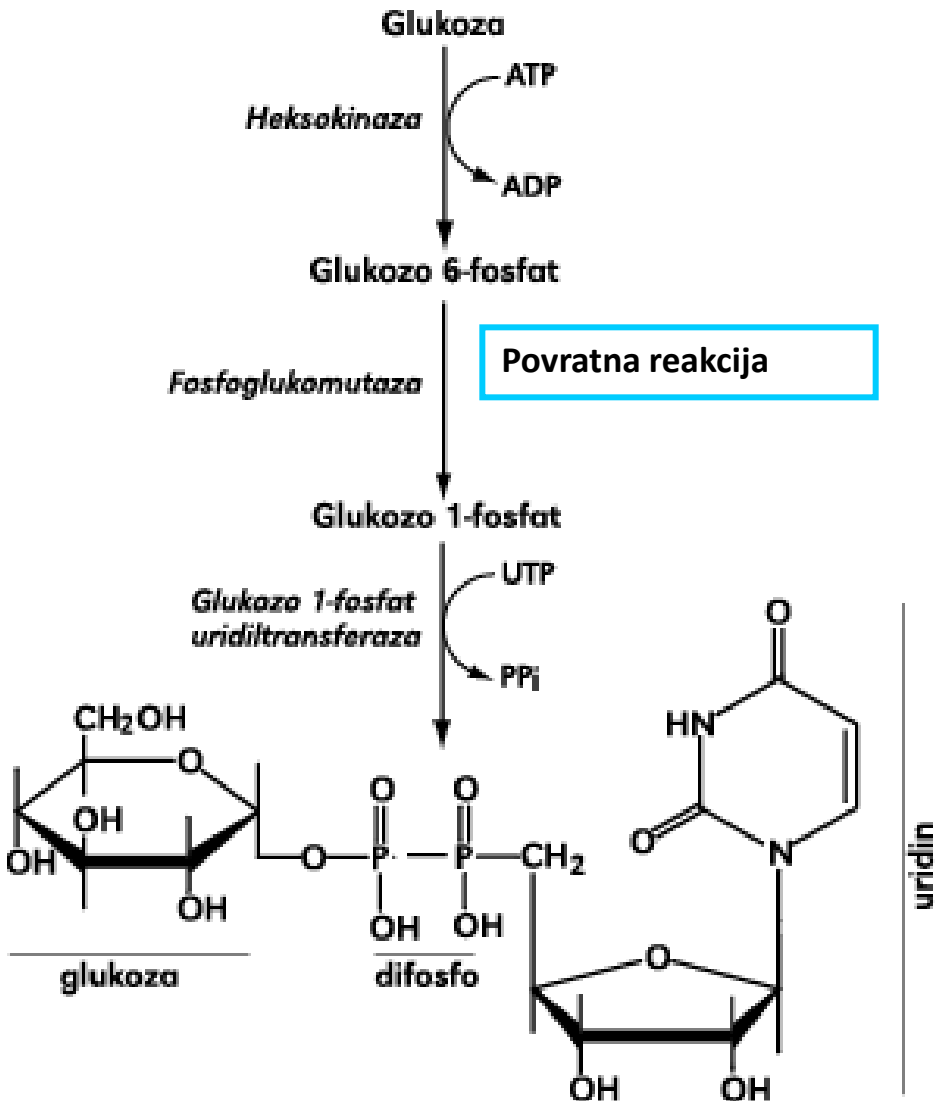


Glikogen se sastoji od glukoznih jedinica međusobno povezanih 1,4 i 1,6 glikozidnom vezama.

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



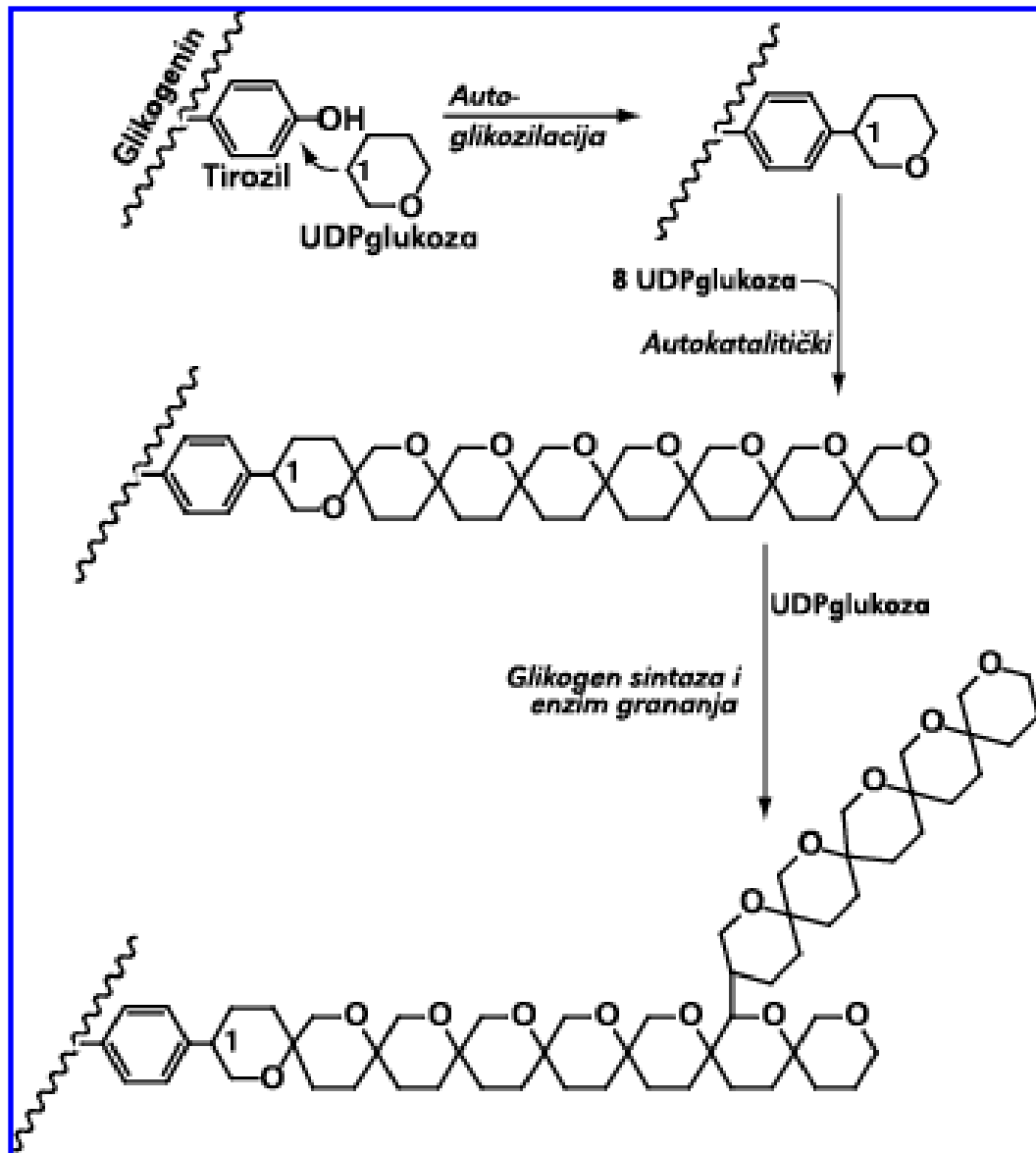
Sinteza glikogena je proces koji zahteva energiju.

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

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

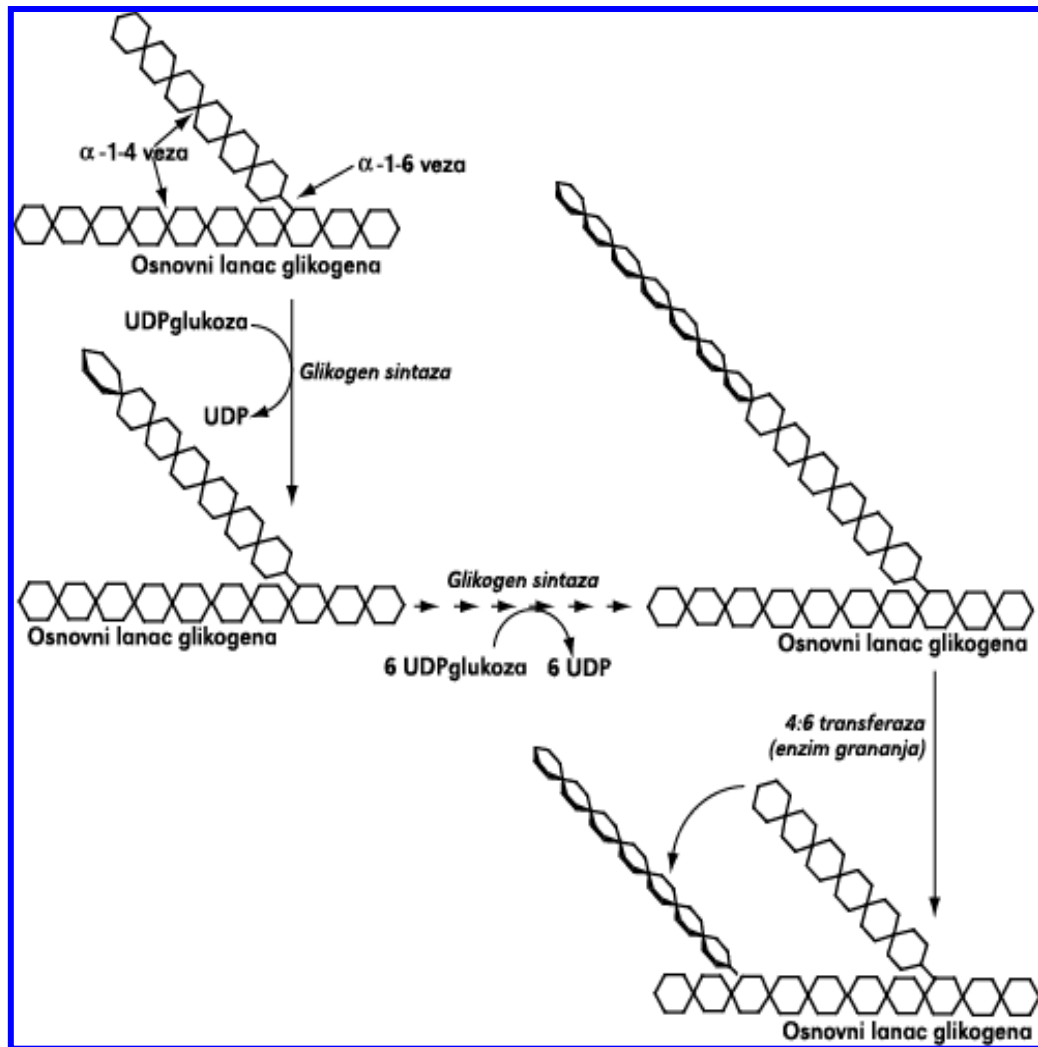


Glikogen sintaza katališe prenos glikozilnog dela UDP-glukoze na polisaharidni niz u molekulu glikogena, pri čemu se uspostavlja glikozidna veza između C1 aktivisanog šećera i C4 glikozilne grupe na rastućem lancu glikogena.

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.

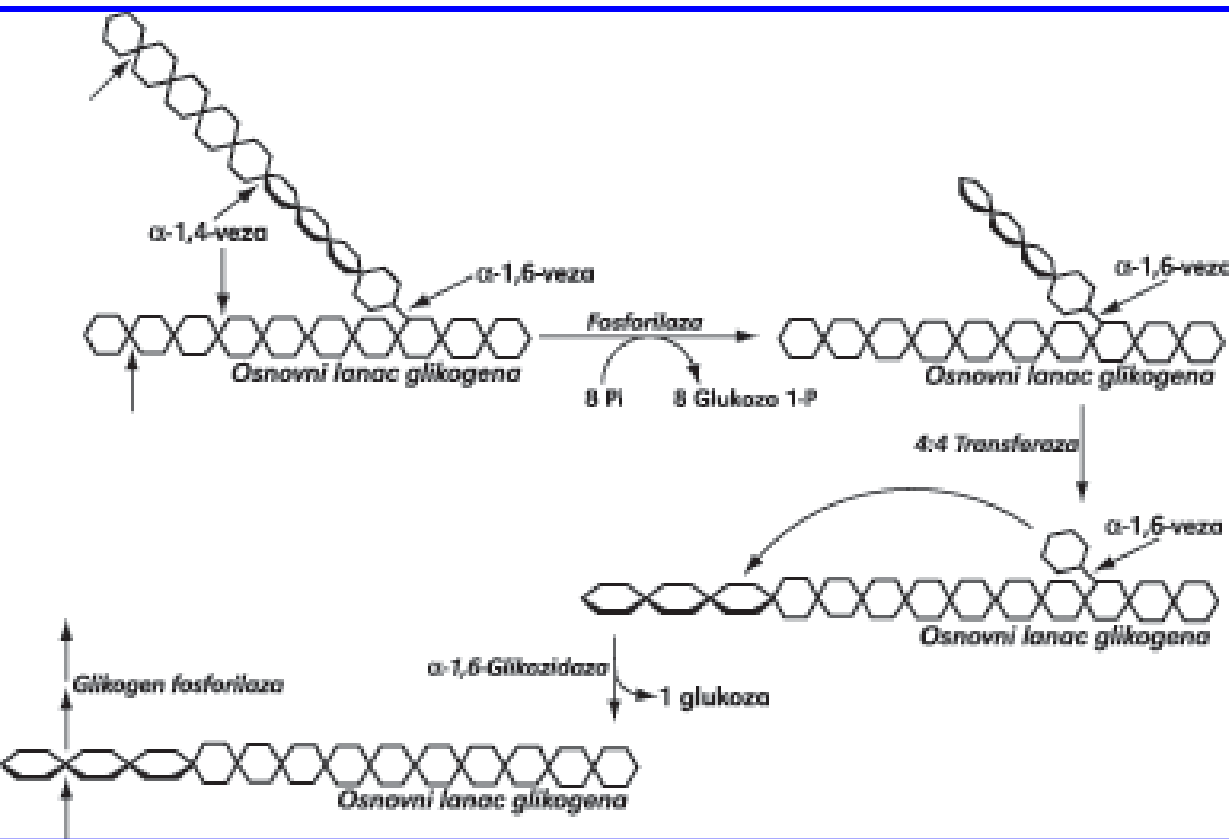
- Sinteza glikogena je moguća i u slučaju nedostatka postojećeg molekula glikogena kao tzv. početnice, zahvaljujući proteinu **glikogeninu**. Ovaj protein, koji čine 332 amino kiseline, ima osobinu da za **tirozil ostatak** (tačnije, njegovu fenolnu grupu) veže **glukozu** preko C1 veze (**autoglikozilacija**), 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 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 α -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 α -1,4 vezu na jednom mestu i dovodi do formiranja α -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.

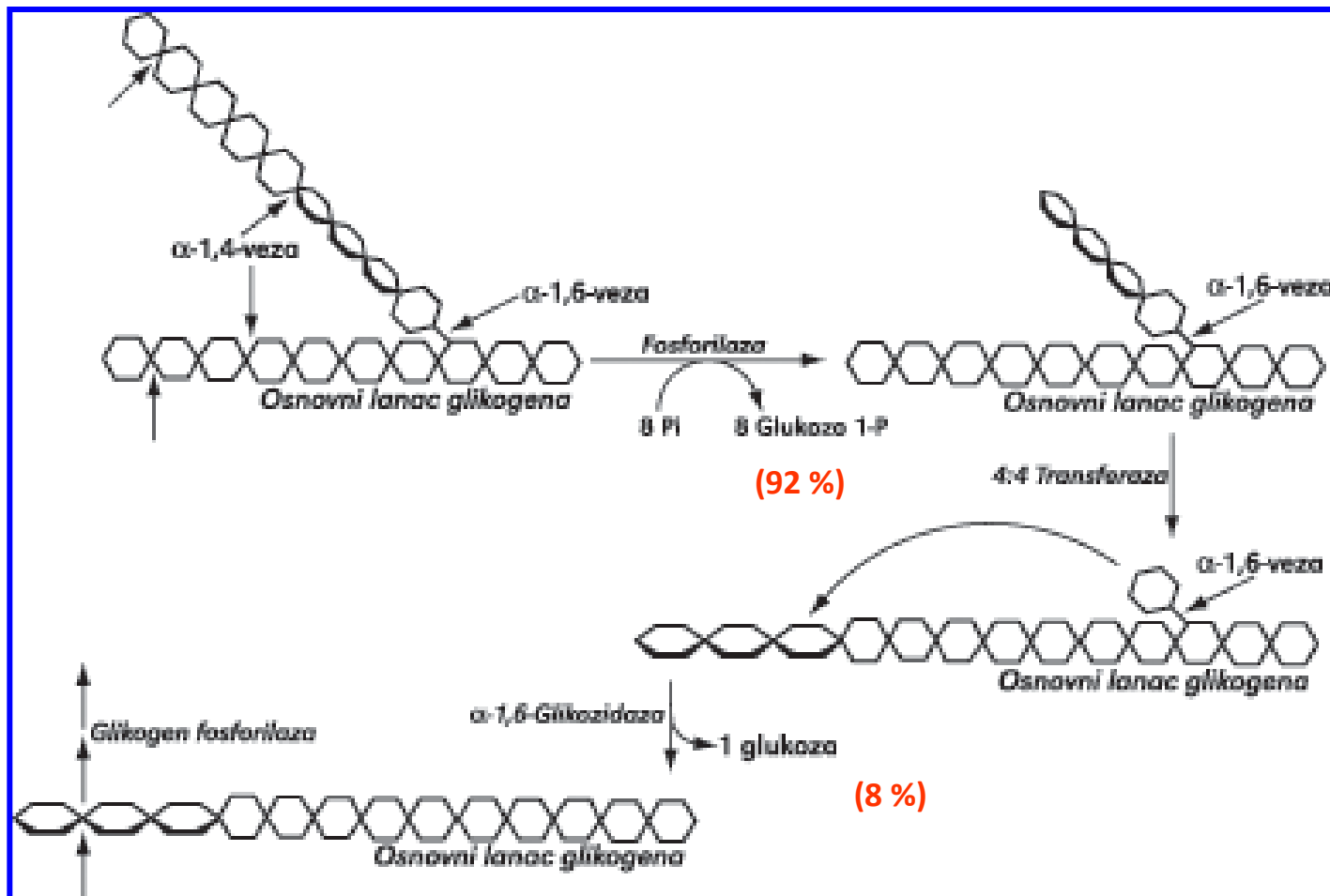
Razgradnja glikogena



Glikogen fosforilaza katališe fosforolitičko odvajanje glukoznih ostataka sa neredukujućih krajeva molekula glikogena i nastaje 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.

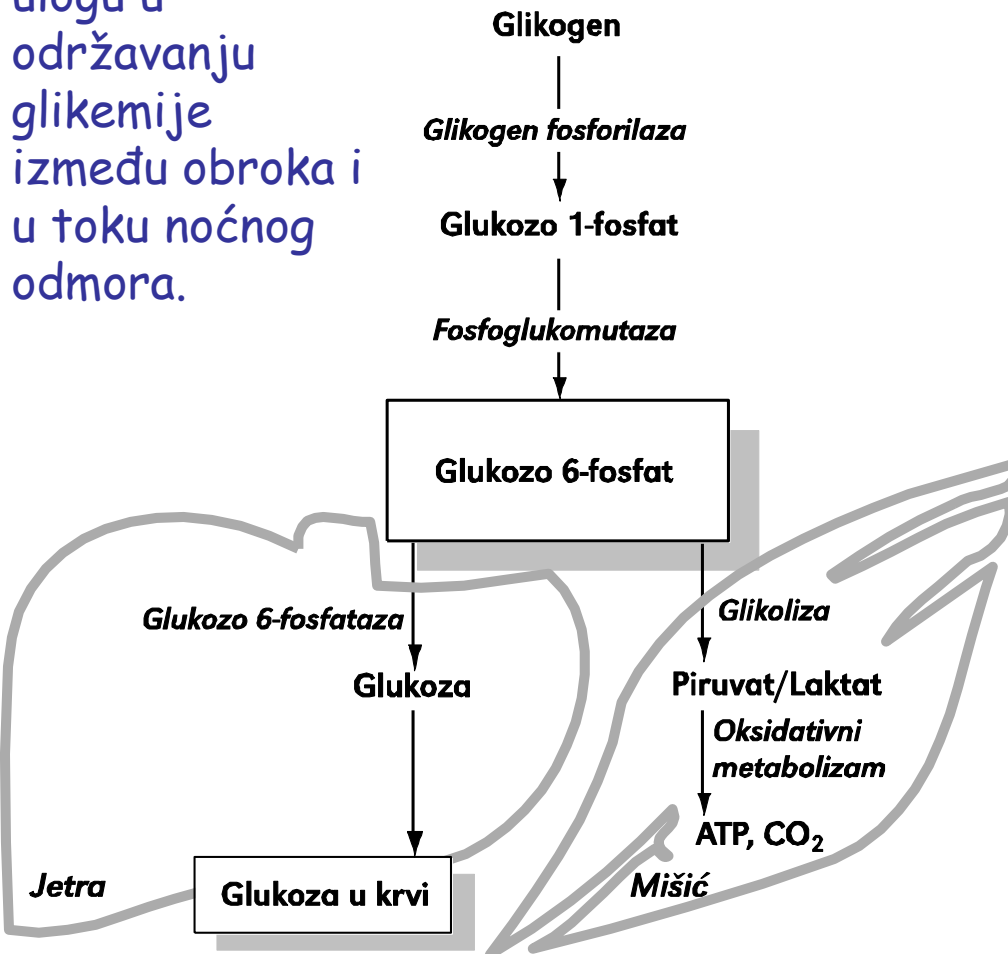
U jetri, dejstvom **glukoza-6-fosfataze**, glukoza-6-fosfat hidrolizuje na slobodnu glukozu (koja izlazi iz ćelije i prelazi u krv) i fosfat.



Četiri 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.

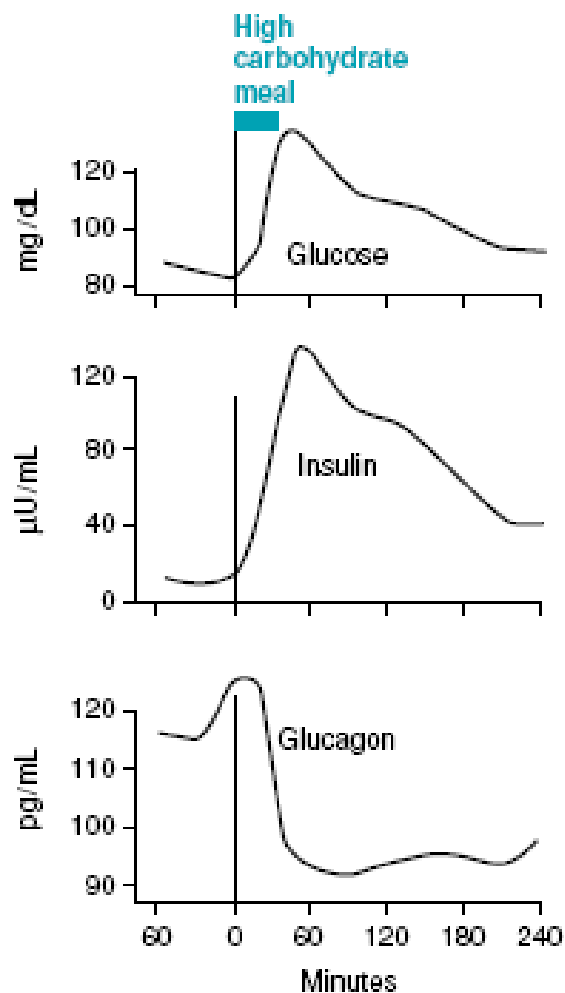


Glikogen koji se nalazi u mišićima ne može da se koristi za povišenje glikemije jer mišići ne sadrže **glukoza-6-fosfatazu**. Time je onemogućena defosforilacija glukoza-6-fosfata u ćeliji, i glukoza ne može da pređe u cirkulaciju. Međutim, glikogen iz mišića može da učestvuje u regulaciji glikemije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

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%

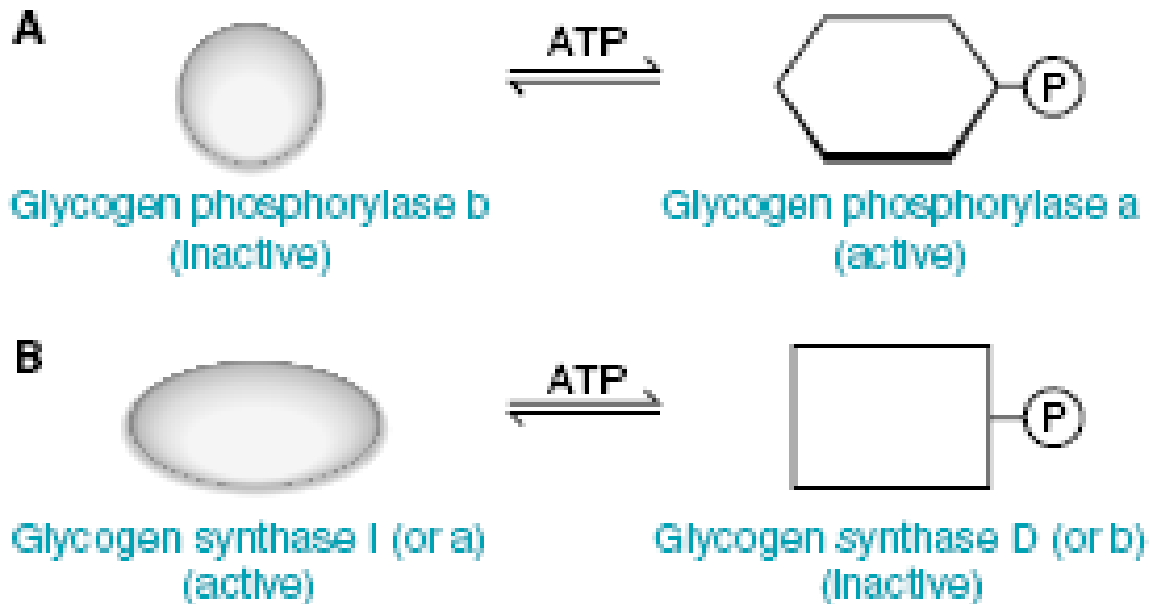
Regulacija sinteze i razgradnje glikogena



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

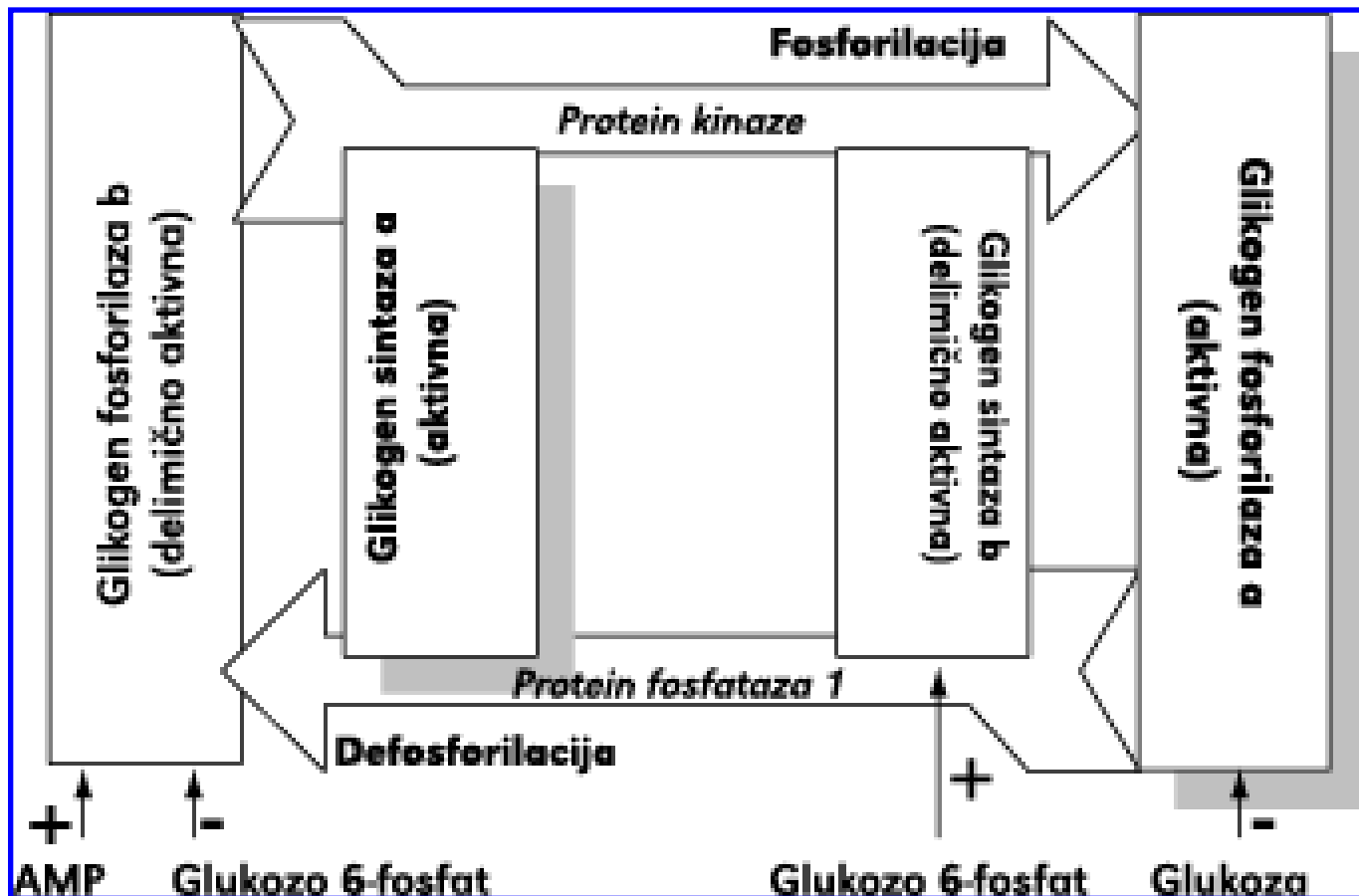


Aktivnost ključnih enzima sinteze i razgradnje glikogena je recipročno regulisana, **kovalentnom modifikacijom** (fosforilacija/defosforilacija) i **alosteričkim efektorima**

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: Glukagon ↑ Insulin ↓ Tkivo: cAMP ↑	Razgradnja glikogena ↑ Sinteza glikogena ↓
Obrok bogat ugljenim hidratima	Krv: Glukagon ↓ Insulin ↑ Glukoza ↑ Tkivo: cAMP ↓ Glukoza ↑	Razgradnja glikogena ↓ Sinteza glikogena ↑
Fizička aktivnost i stres	Krv: Adrenalin ↑ Tkivo: cAMP ↑ Ca ²⁺ -calmodulin ↑	Razgradnja glikogena ↑ Sinteza glikogena ↓

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.

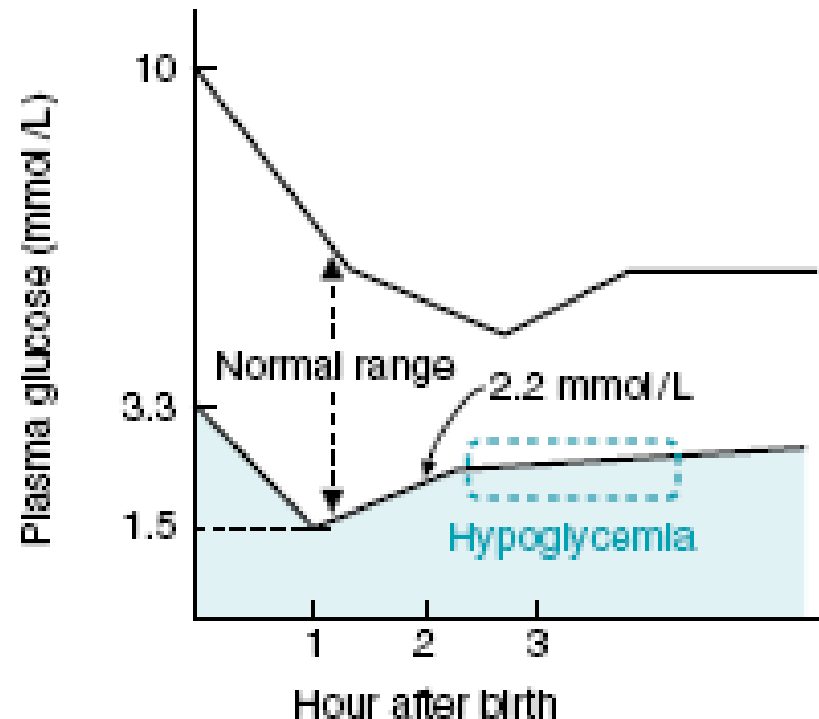
Regulacija metabolizma glikogena u skeletnim mišićima

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 ² -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 9 tipova glikogenoza, koje se prema kliničkim manifestacijama dijele na:
 1. **Jetreni tip:** Von Girkeova, Koriјеva, 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.

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 NADP^+ u 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,
aminošćera, 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.**

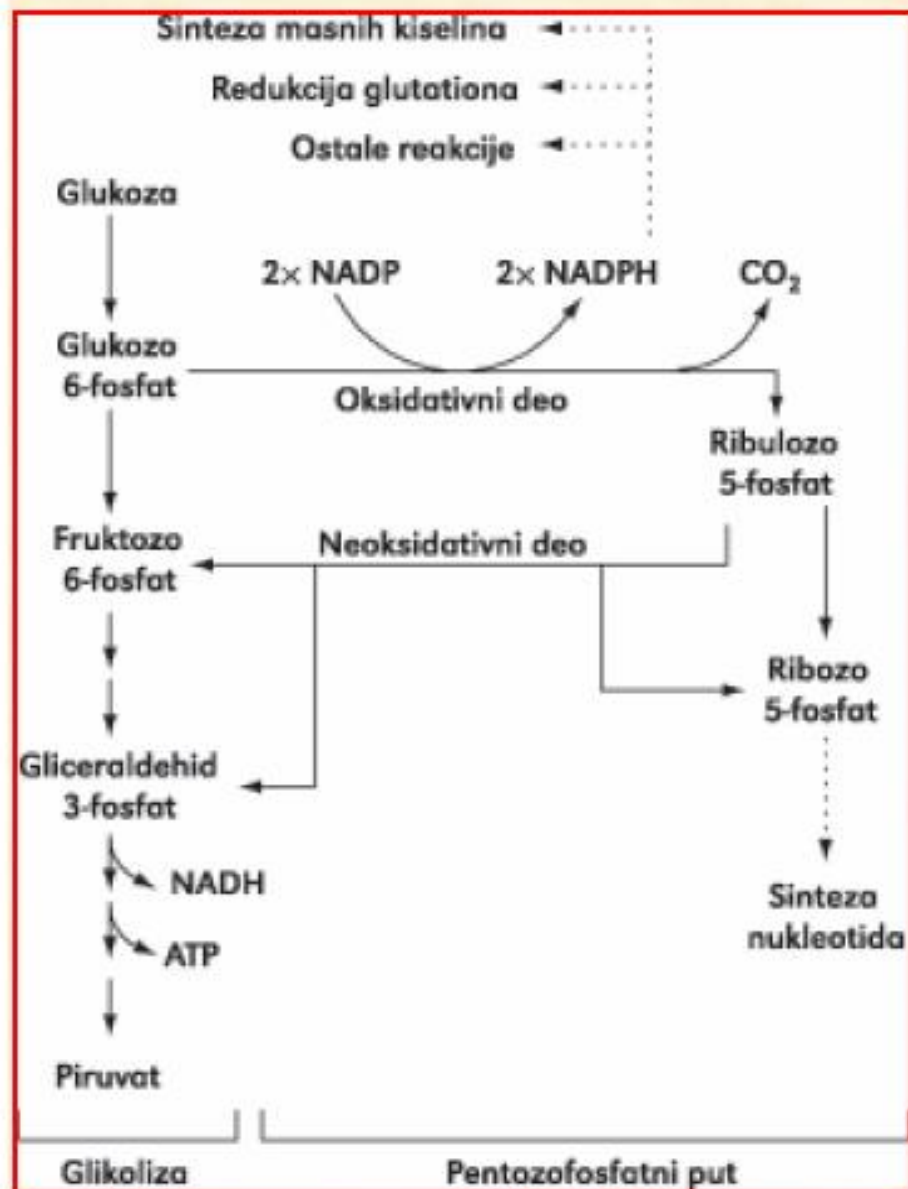
Pentozofosfatni put se odvija u dve faze

- Alternativni put metabolizma glukoze koji **nema značajniju ulogu u energetsom metabolizmu.**
- Supstrat je **glukozo-6-fosfat.**
- Osnovni značaj:
- Stvaranje prekursora za procese biosinteze i to **redukovano 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 glukozo 6-fosfata u ribulozo 5-fosfat
 - Koenzim NADP⁺ se redukuje u NADPH+H⁺
 - 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 pentoza
 - Nastaju intermedijeri glikolize - fruktozo 6-fosfat i gliceraldehid 3-fosfat.



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

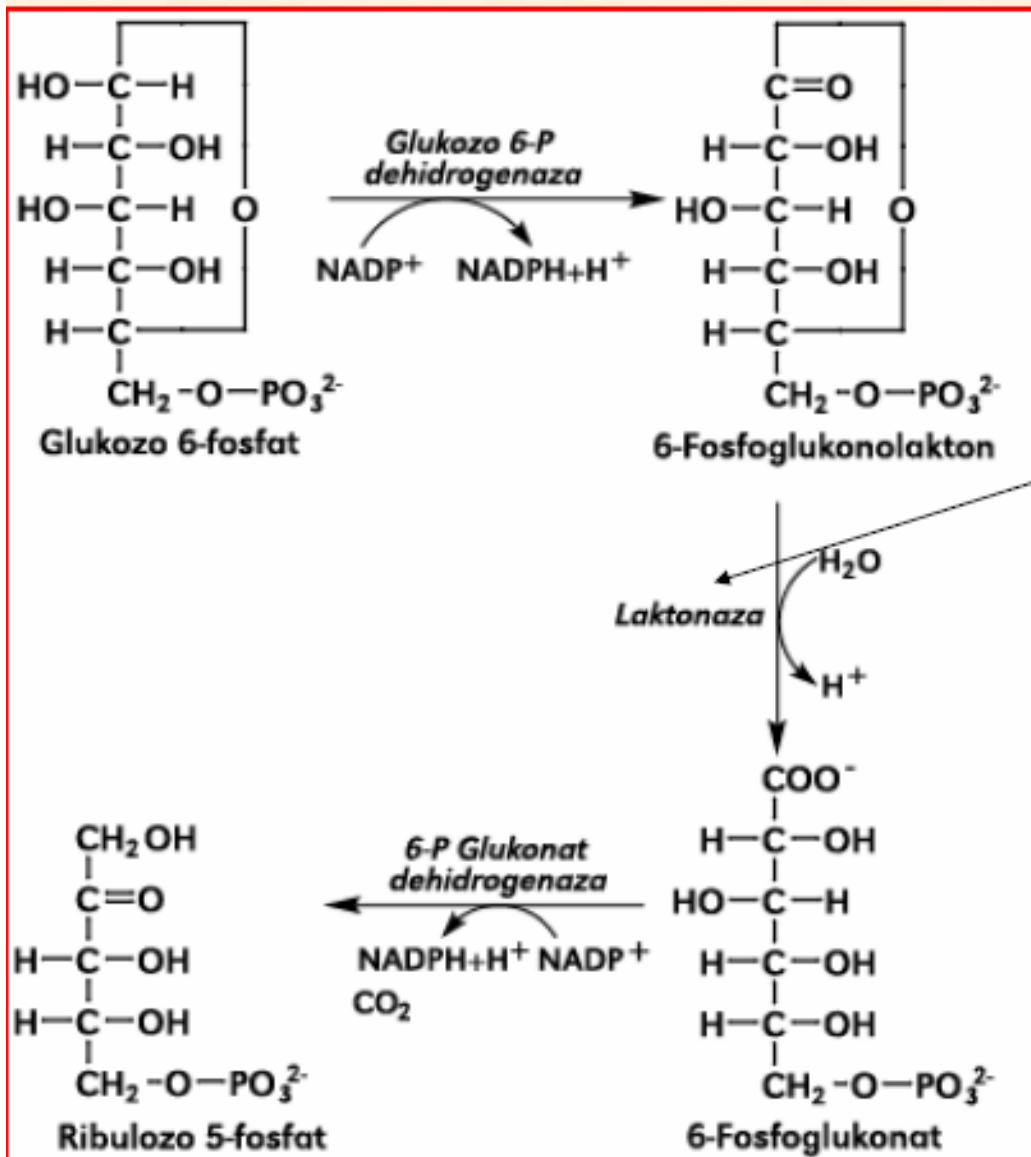
Oksidativna faza (**ireverzibilna**): 3 reakcije u kojima dolazi do oksidacije i dekarboksilacije glukoze 6-fosfata u **ribulozo-5-fosfat**.

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 **glicerinaldehid-3-fosfat**.

U oksidativnoj fazi pentozofosfatnog puta stvara se NADPH+H+



Ubrzava
otvaranje prstena

Ravnoteža je pomerenka
stvaranju NADPH+H⁺

NADPH+H⁺ / NADP = 50 (100)/1

2 NADPH+H⁺ po molu glukoze

Kontrola:

NADPH je snažan inhibitor glukozo-6 fosfat DH.

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

Glavni put reoksidacije NADPH je sinteza masnih kiselina

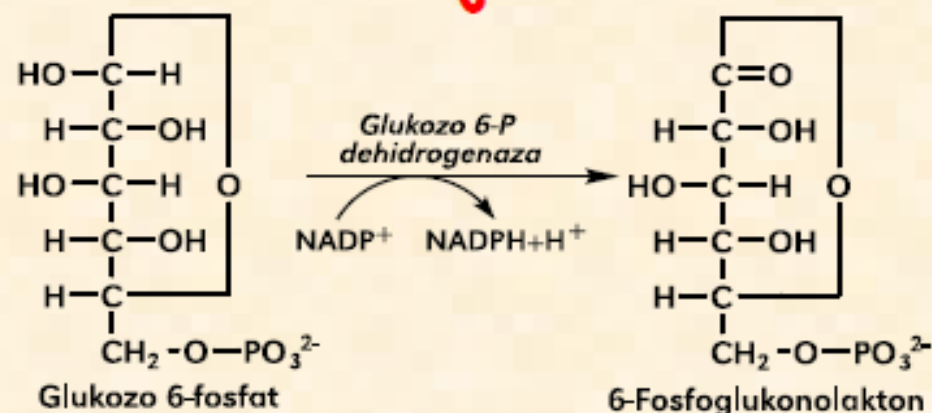
U jetri je sinteza enzima glukozo-6 fosfat DH indukovana visokim odnosom insulin/glukagon

Najveća koncentracija glukozo-6 fosfat DH je u fagocitima.

Distribucija metaboličkog puta:

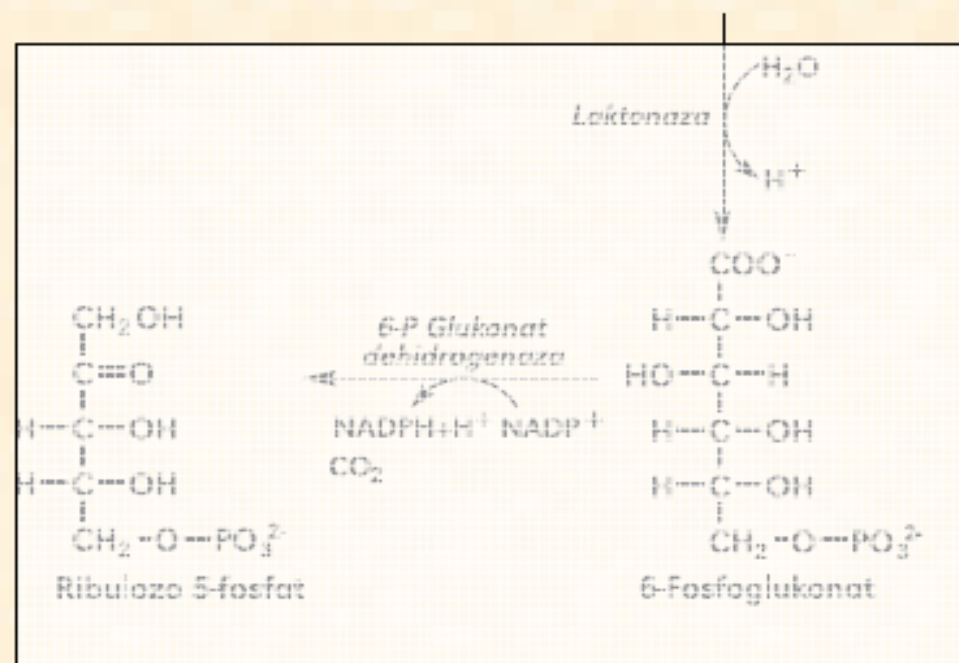
1. eritrociti (glutation)
2. jetra, mlečna žlezda, testisi, adrenalni korteks

Način odvijanja heksozo-monofosfatnog puta određen je metaboličkim potrebama ćelije



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

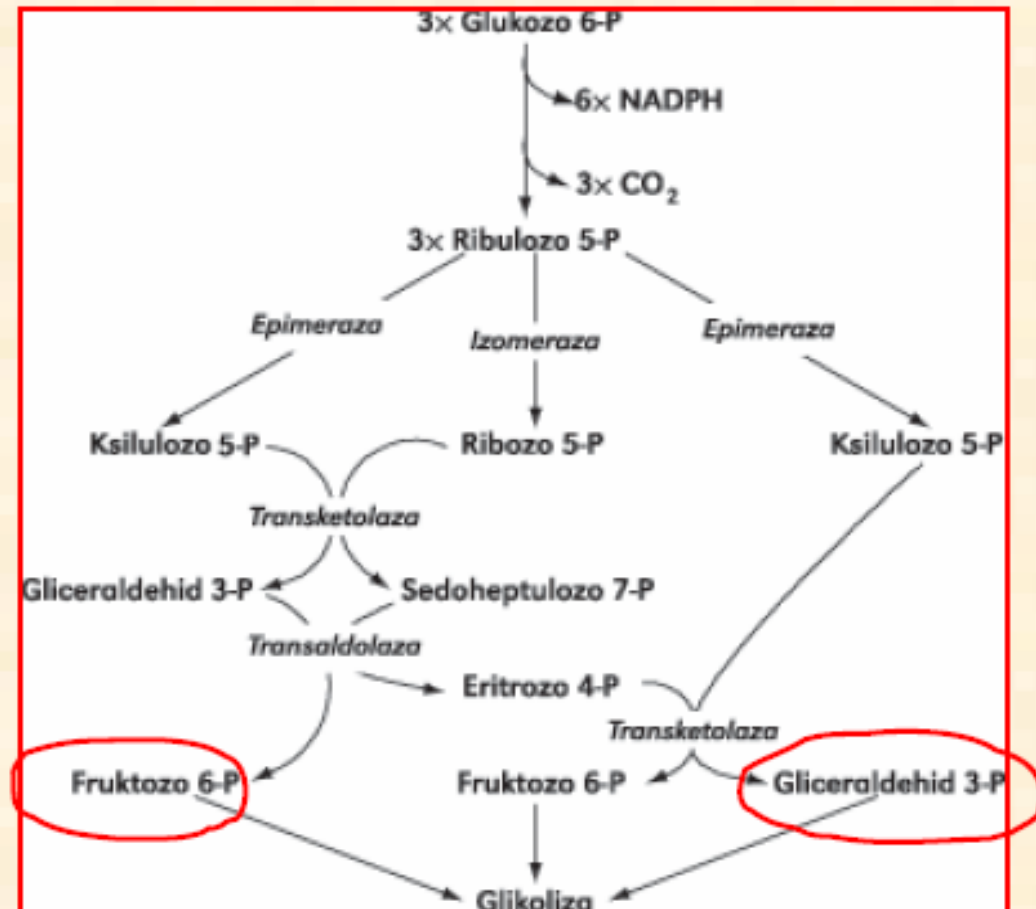
Koncentracija glukoza-6-fosfata u citoplazmi je dovoljna za zasićenje enzima.



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 NADP^+** , odnosno, indirektno, od **brzine procesa reduktivnih biosinteza**.

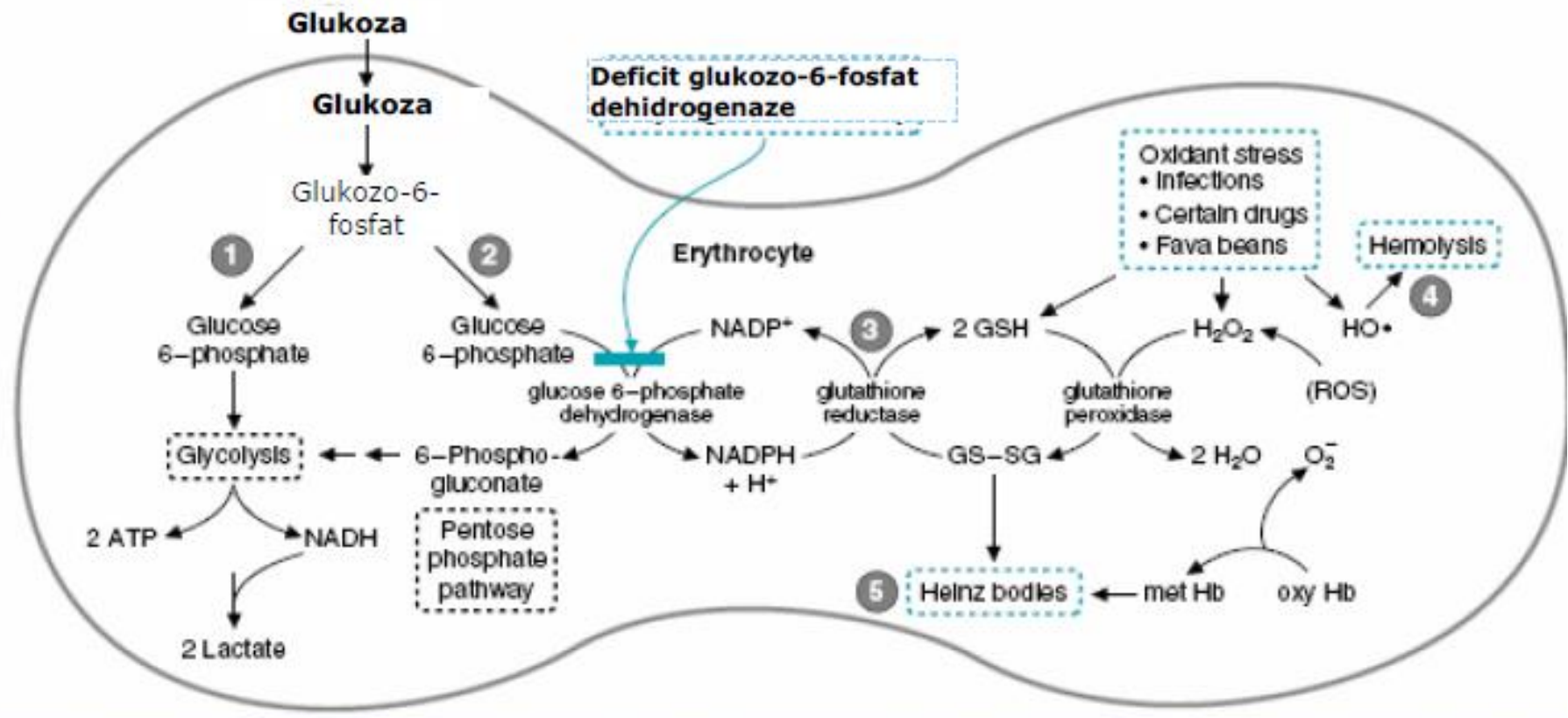
Stoga je i brzina odvijanja ovog metaboličkog puta najveća u masnom tkivu i jetri. U uslovima povećanih potreba ćelije za NADPH (fagocitoza, oksidativni stres) ovaj metabolički put se intenzivira.

- Brzina celog puta zavisi **od odnosa $\text{NADP}/\text{NADPH}+\text{H}^+$** (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

Poremećaji metabolizma ugljikohidrata

Glukoza

■ Mozak

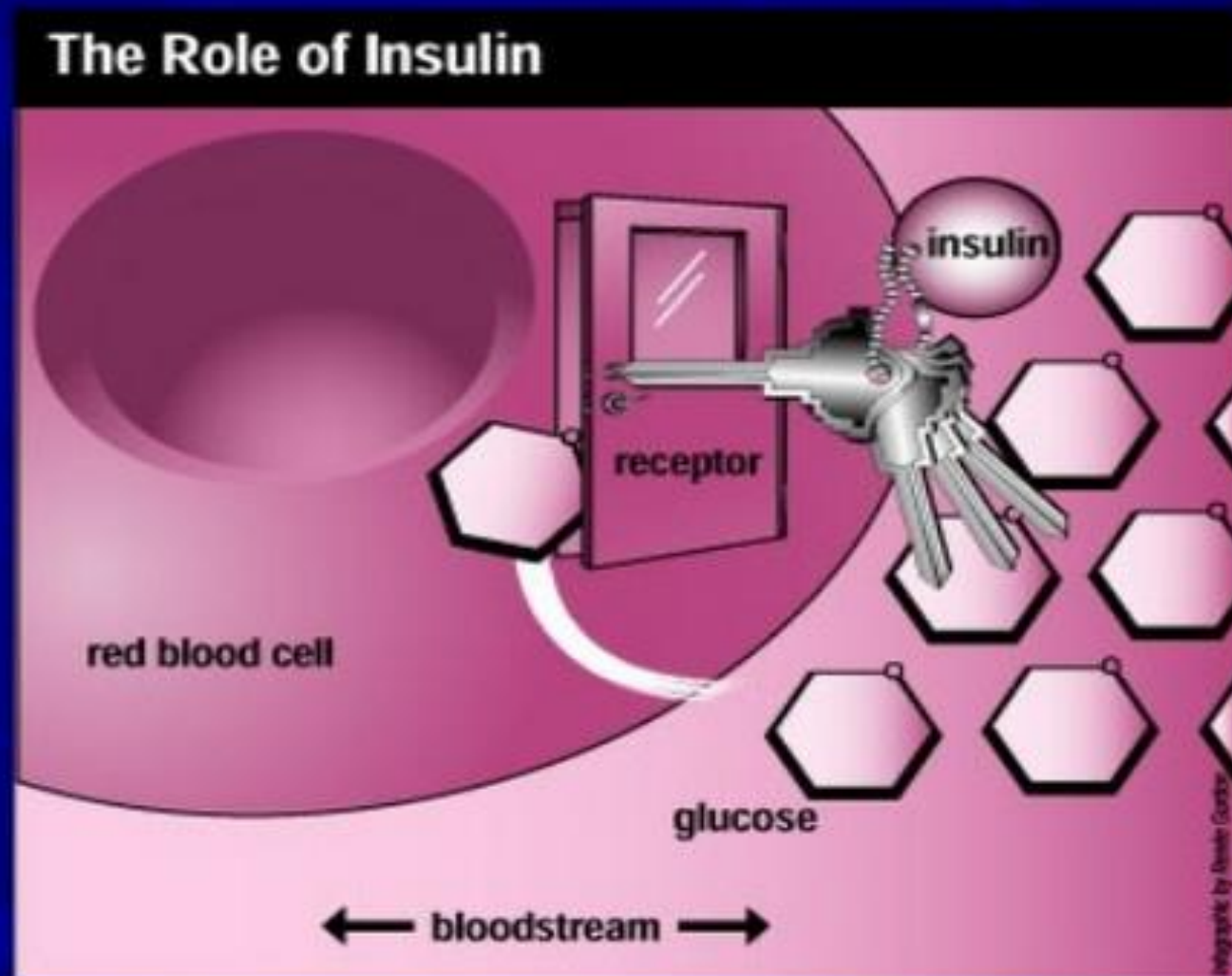
- Glukoza osnovni izvor energije
- Upotreba ~120g glukoze/d od ukupno 160-200 g/d

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

- Hiperglikemije

- Hipoglikemije

Uloga inzulina u organizmu



Djelovanje inzulina

Anaboličko djelovanje, odgovor na hiperglikemiju

■ Jetra

- Potiče glikogenezu, lipogenezu i glikolizu

■ Mišićno tkivo

- Potiče glikogenezu
- Potiče transport aminokiselina u mišiće i sintezu mišićnih bjelančevina

■ Masno tkivo

- Potiče lipoprotein lipazu što povećava unos masnih kiselina iz hilomikrona i VLDL
- Potiče sintezu preteća triglicerida

Glukagon

- **Kataboličko** djelovanje, odgovor na hipoglikemiju
- **Jetra**
 - Aktivacija razgradnje glikogena, poticanje glukoneogeneze
- **Masno tkivo**
 - Poticanje lipolize i oslobađanje masnih kiselina

- **Kateholamini** - β učinci: poticanje glikogenolize, lipolize, potiskivanje ulaska glukoze u mišiće
 - α 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 bolesi
 - sekundarna šećerna bolest
- Nenormalni produkti β -stanica

2. Inzulinska neosjetljivost

- Smanjena osjetljivost na inzulin
- Smanjeni odgovor na inzulin

1. Cirkulirajući antagonisti inzulina

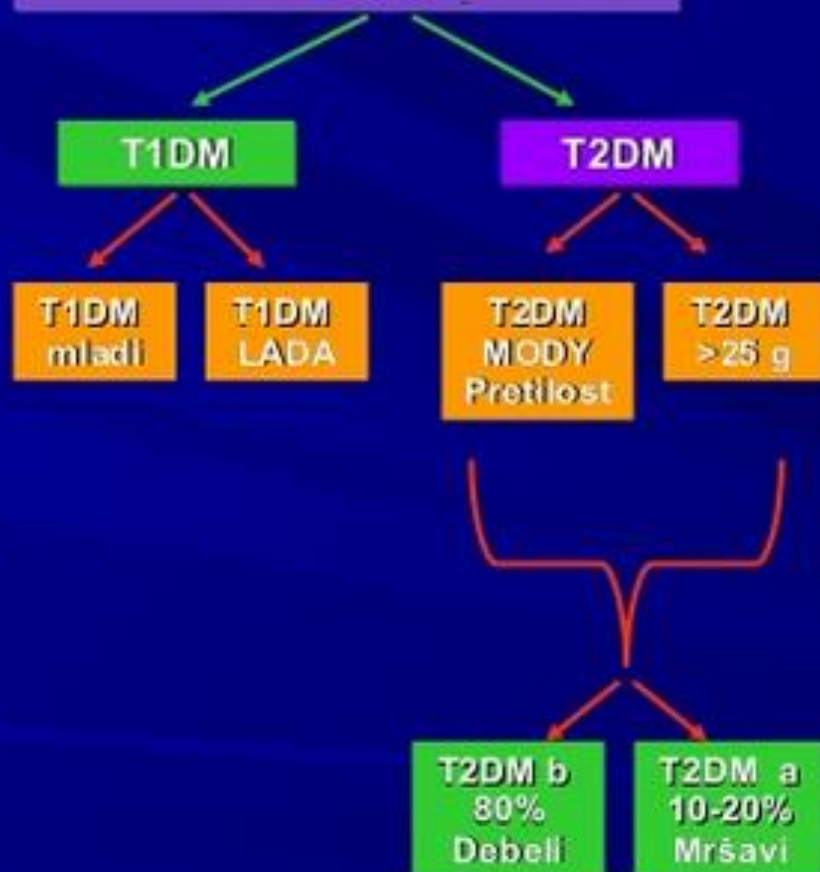
HORMONSKI ANTAGONISTI : hormon rasta
glukokortikoidi
glukagon
kateholamini

NEHORMONSKI ANTAGONISTI: protutijela na inzulin, protutijela na receptore

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

Šećerna bolest-sindrom

Primarna ili idiopatska



Sekundarna

- Kronični pankreatitis
- Ca gušterače
- Ciroza jetre
- Glikogenoze
- Tumori s proizvodnjom kontraregulacijskih hormona
 - kortizola
 - HR
 - A ili NA

Razlika T1DM i T2DM

Karakteristike	T2DM	T1DM
pojava	90% >25g	90% <25 g
nasljednost	80% nasljedna	sklonost(HLA-DR3/ DR4)
debljina	90% debeli	mršavi
Sklonost KA	U slučaju stresa	Svi - ako nema inzulina
terapija	OHA, u stresu inzulin, potom stalno inzulin	inzulin
komplikacije	jednako	jednako

Tip 1 dijabetesa:

Primarno oštećenje: odsutna ili minimalna proizvodnja inzulina



Uzrok: Uništenje β -stanica gušterače
(najčešće autoimuna porijekla)

Simptomi se javljaju kad 90% stanica više ne funkcioniра

Patogeneza šećerne bolesti tip II



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

