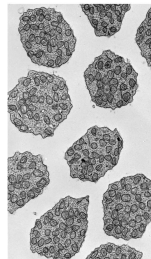
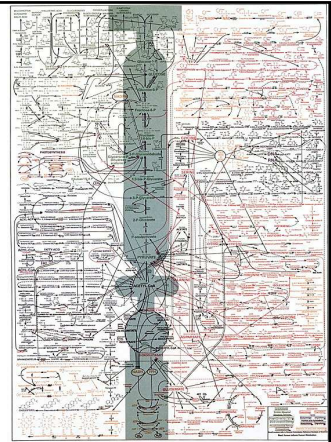


## Integracija metabolizma

Metabolički putevi koji omogućuju život izuzetno su složeni i međusobno isprepleteni



Mitochondriji u štipićima



Svi metabolički putevi moraju udovoljiti dvama uvjetima

1. individualne reakcije moraju biti **specifične**
  - mora dati željene produkte
2. skup reakcija koje čine metabolički put mora biti **termodinamički povoljan**
  - negativna promjena slobodne energije

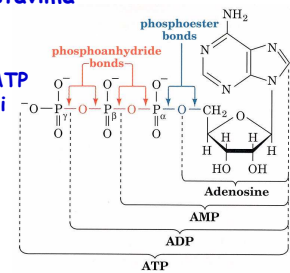
$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + RT \ln \frac{[C][D]}{[A][B]}$$

$\Delta G$  je određen **prirodom** reaktanata i njihovim **koncentracijama**.

Adenozin-trifosfat (ATP) univerzalna je valuta slobodne energije u biološkim sustavima

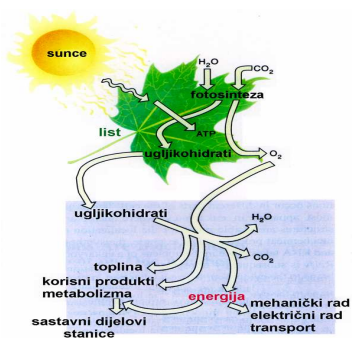
Hidroliza jedne molekule ATP mijenja omjer reaktanata i produkata u spregnutoj reakciji za  $10^8$ .

Termodinamički nepovoljne reakcije mogu se učiniti povoljnima ako se povežu s hidrolizom dovoljnog broja molekula ATP.



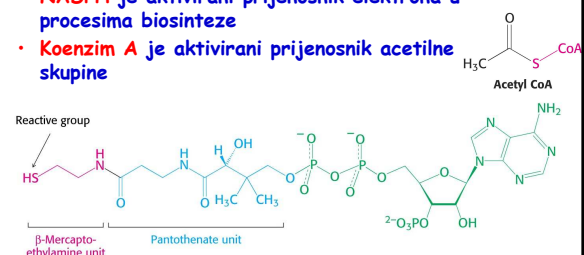
$$\Delta G^{\circ'} = -30,5 \text{ kJ}$$

Energija za stvaranje ATP oslobađa se oksidacijom hranjivih tvari (glukoze, masnih kiselina i aminokiselina)

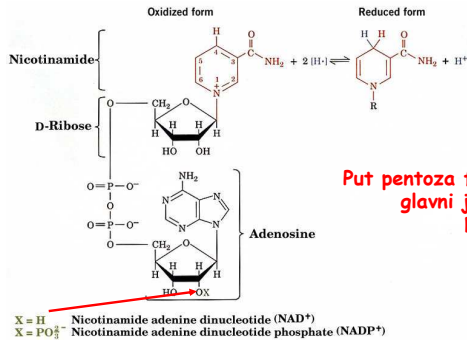


Primjena aktiviranih prijenosnika jedan je od temeljnih biokemijskih principa

- **NADH** i **FADH<sub>2</sub>** su aktivirani prijenosnici elektrona u procesu oksidacije hrane
- **NADPH** je aktivirani prijenosnik elektrona u procesima biosinteze
- **Koenzim A** je aktivirani prijenosnik acetilne skupine



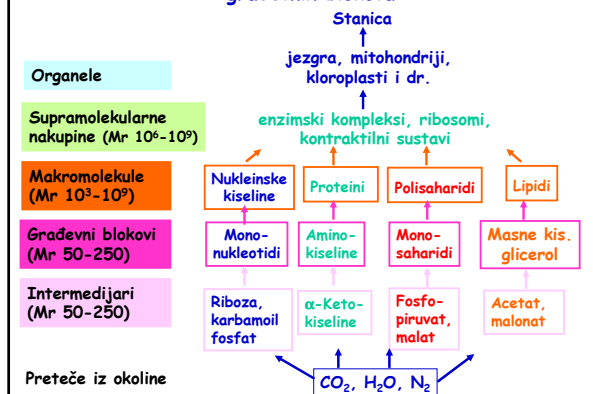
### NADPH je glavni donor elektrona za reakcije biosinteze



### Omjer koncentracija oksidiranih i reduciranih koenzima određuje smjer oksidoredukcijskih reakcija

- suma koncentracija NAD<sup>+</sup> i NADH je oko 10 μM
- omjer koncentracija NAD<sup>+</sup> : NADH je oko 500 : 1
  - potiče redukciju (primanje elektrona) NAD<sup>+</sup>
  - NAD<sup>+</sup> je idealni koenzim za reakcije oksidacije
- suma koncentracija NADP<sup>+</sup> i NADPH je oko 1 μM
- dominantan je reducirani oblik
  - potiče oksidaciju (otpuštanje elektrona) NADPH
  - NADPH je idealni koenzim za reakcije redukcije

### Biomolekule su izgrađene od razmjerno malog broja građevnih blokova

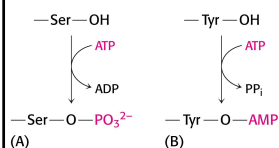


Metabolički putovi biosinteze i razgradnje uvijek se razlikuju u barem jednom koraku.

To omogućava da oba puta budu termodinamički povoljna u istim uvjetima a čini mogućom i njihovu neovisnu regulaciju

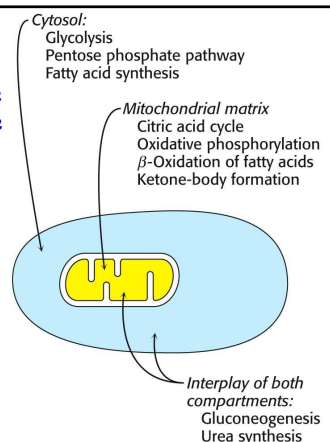
### Metabolički putovi regulirani su na tri temeljna načina:

1. Količinom raspoloživog enzima
  - regulacija genske ekspresije
2. Katalitičkom aktivnošću enzima
  - alosterička regulacija
  - regulacija reverzibilnom kovalentnom modifikacijom
3. Dostupnošću supstrata
  - kompartmentalizacija
  - metabolička specijalizacija organa



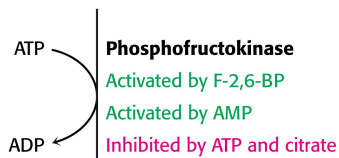
### Stanični odjeljak u kojem se nalazi može odrediti sudbinu neke molekule

Masne kiseline unose se u matriku mitohondrija i razgrađuju kada stanici treba energije. Masne kiseline u citosolu esterificiraju se i iznose iz stanice.



### Fosfofruktokinaza je ključni regulatorni enzim glikolize

Fructose 6-phosphate

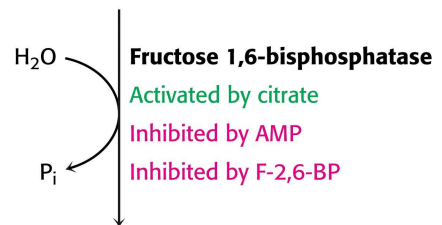


Fructose 1,6-bisphosphate

Pri niskoj razini glukoze u krvi kaskada pokrenuta glukogenom snižava razinu F-2,6-BP u jetri što usporava glikolizu i jetru upućuje na druge izvore energije.

### Glikoliza i glukoneogeneza regulirane su tako da je uvijek aktivan samo jedan od ta dva puta

Fructose 1,6-bisphosphate

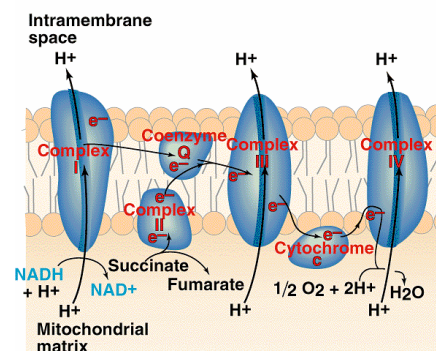


Fructose 6-phosphate

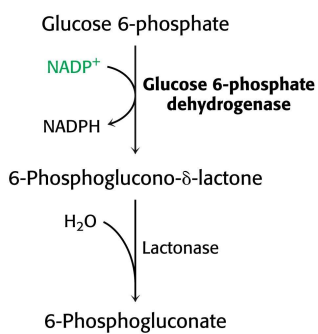
Suprotni učinci AMP, F(2,6)BP i citrata na fosfofruktokinazu i fruktoza-1,6-bisfosfatazu sprječavaju gubitak energije do kojeg bi došlo ukoliko bi glikoliza i glukoneogeneza radile istovremeno

regulator	fosfofruktokinaza	fruktoza-1,6-bisfosfataza
AMP	aktivator	inhibitor
fruktoza-2,6-bisfosfat	aktivator	inhibitor
3-fosfoglicerat	-	aktivator
citrat	inhibitor	aktivator

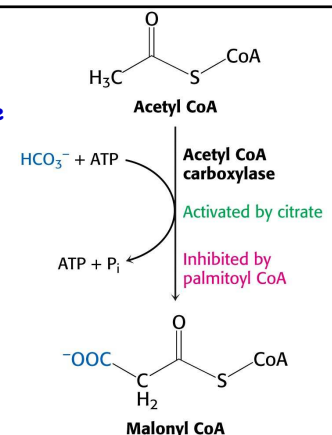
### NADH se oksidira samo kad je potrebno fosforilirati ADP



### Ulazak u oksidativni ogranak puta pentoza-fosfata reguliran je količinom raspoloživog NADP<sup>+</sup>

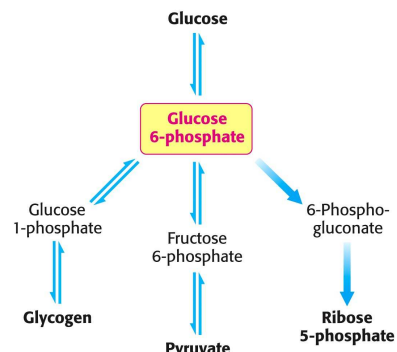


### Citrat aktivira acetil-CoA-karboksilazu koja je odlučni korak za sintezu masnih kiselina

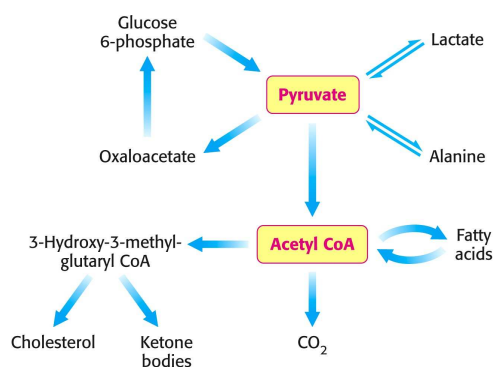


Kamo vode metabolički putevi?

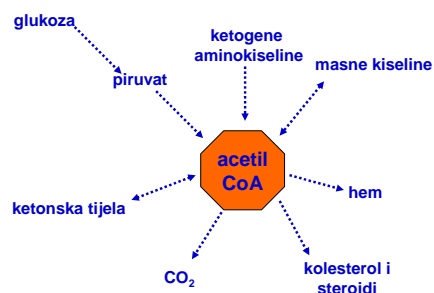
Glukoza-6-fosfat može završiti u glikogenu, piruvatu ili riboza-5-fosfatu



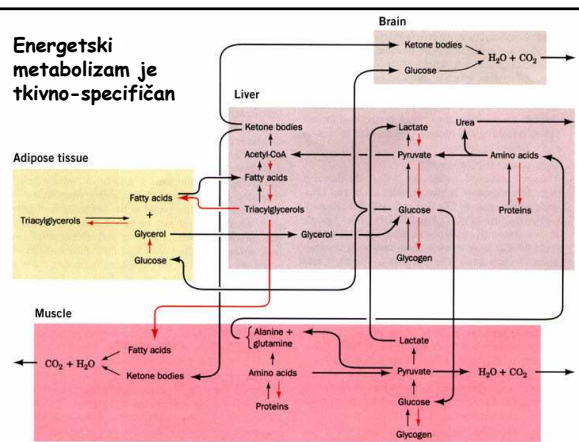
Piruvat ima četiri različite sudbine



Acetil-CoA ključni je intermedijer u reakcijama anabolizma i katabolizma



Energetski metabolizam je tkivno-specifičan



Kod životinja postoje dvije vrste masnog tkiva

- **bijelo masno tkivo**
  - služi isključivo kao spremište triglicerida
  - teorijski može zadovoljiti potrebe za energijom tijekom 40 dana
- **smeđe masno tkivo**
  - puno složenije od bijelog masnog tkiva
  - može metabolizirati trigliceride i oslobađati toplinu
  - smeđa boja potječe od velikog broja citokroma u stanici

### Bijele masne stanice (adipociti) su mjesto pohrane triacilglicerola

- najveći broj adipocita nalazi se ispod kože gdje služe i kao izolatori
  - velik broj adipocita smješten je i oko unutarnjih organa kojima pružaju mehaničku zaštitu
- bijeli adipociti gotovo su u potpunosti ispunjeni jednom kapljicom triglicerida (triacilglicerola)
- u malom volumenu citoplazme uz rub stanice smještena je jezgra i enzimi nužni za funkciju adipocita
  - enzimi glikolize i glukoneogeneze (nemaju G6P-azu)
  - enzimi za sintezu i razgradnju triacilglicerola

### Trigliceridi koje dobivamo prehranom usmjeravaju se u adipocite

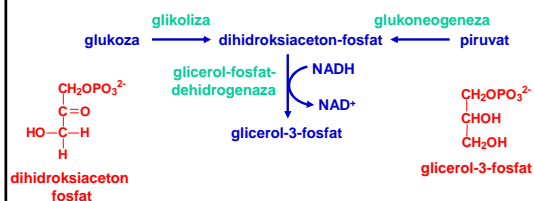
- iz probavnog trakta trigliceridi ulaze u krvotok u obliku kilomikrona
  - poluživot kilomikrona u cirkulaciji je oko 10 minuta
  - većinu triglicerida iz kilomikrona uzimaju adipociti, neki završavaju i u jetri i srčanom mišiću
- lipoprotein-lipaza na površini endotelija hidrolizira trigliceride i oslobađa masne kiseline koje ulaze u endotelialne stanice
  - endotelialne stanice masne kiseline predaju adipocitima
  - glicerol završava u jetri

### Lipoprotein-lipaza u masnom tkivu kontrolira uskladištenje triglicerida

- količina lipoprotein-lipaze odraz je nutritivnog statusa organizma
  - u gladovanju se broj molekula lipoprotein-lipaze smanjuje
  - nakon objeda dolazi do porasta lipoprotein-lipaze
- najveća količina masnih kiselina iz triglicerida pohranjuje se u masno tkivo odmah nakon objeda
- između objeda, trigliceridi su na raspolaganju i drugim tkivima
- lipoprotein-lipazu neizravno aktivira inzulin a inhibira adrenalin

### Za pohranu u adipocitima masne kiseline se ponovo esterificiraju

- za reesterifikaciju masnih kiselina nužan je glicerol-3-fosfat
  - adipociti nemaju glicerol-kinazu pa glicerol-3-P mogu dobiti jedino glikolizom ili glukoneogenezom



### Trigliceridi u adipocitima se kontinuirano hidroliziraju i ponovo esterificiraju

- u adipocitima postoje tri lipaze koje djeluju u nizu
  - triacilglicerol-lipaza
  - diacilglicerol-lipaza
  - monoacilglicerol-lipaza
- kada je glukoza na raspolaganju, masne kiseline oslobođene lipolizom ponovo se reesterificiraju
  - nedostatak glukoze u cirkulaciji rezultira oslobađanjem masnih kiselina
    - u cirkulaciji putuju vezane na albumin
    - glicerol se vraća u jetru i upućuje u glukoneogenezu

### Metabolizam triglicerida reguliran je hormonima

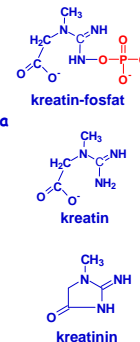
- inzulin potiče esterifikaciju masnih kiselina
  - porast inzulina kod visoke koncentracije glukoze usmjerava GLUT-4 transporter glukoze na membranu
    - glukoza ulazi u stanicu i pretvara se u glicerol-3-P
    - dolazi do reesterifikacije i pohrane masti
- triacilglicerol-lipazu aktiviraju adrenalin, noradrenalin, ACTH i glukagon
  - cAMP je drugi glasnik, dolazi do fosforilacije triacilglicerol-lipaze i njezine aktivacije
  - di- i monoacilglicerol-lipaze nisu regulirane hormonima
- hormon rasta stimulira lipolizu na duži rok tako da mijenja transkripciju pojedinih gena

Pri kontrakciji mišićnih vlakana dolazi do pretvorbe kemijske u mehaničku energiju

- tijekom fizičke aktivnosti mišić može trošiti i do 200  $\mu\text{mol}$  ATP u minuti po gramu mišića
- zalihe glikogena su oko 20  $\mu\text{mol}$  glukoze / g
  - potpunom oksidacijom daje 700  $\mu\text{mol}$  ATP
    - dostatno za 3,5 minute aktivnosti
  - razgradnjom do piruvata daje 60  $\mu\text{mol}$  ATP
    - niti za prvih 20 sec
    - glukoza u glikogenu je već fosforilirana pa je prinos glikolize 3 ATP
- nakon toga mišić koristi masne kiseline pohranjene u citoplazmi u obliku triglicerida, te glukozu iz cirkulacije

Kreatin-fosfat je dodatni rezervoar energije u mišićima

- kreatin-kinaza katalizira reverzibilnu izmjenu  $\gamma$ -fosfata ATP-a i fosfatne skupine kreatin-fosfata
  - mišić u mirovanju ima podjednake količine ATP-a i kreatin fosfata (400 mg kreatina / 100 g mišića)
- kreatin se sintetizira u jetri iz glicina, arginina i metionina
  - Arg i Met su esencijalne aminokiseline
- kreatin i kreatin-fosfat spontano prelaze u kreatinin koji se više ne može fosforilirati i izlučuje se mokraćom



Mjerenjem izlučenog kreatinina moguće je odrediti količinu mišićne mase

- dnevno se približno 2% ukupnog kreatina i kreatin-fosfata ciklizira u kreatinin i izlučuje mokraćom
  - približno 8 mg dnevno za svakih 100 g mišića
  - mjerenjem kreatinina u 24-satnom urinu moguće je odrediti mišićnu masu neke osobe
- oštećenja mišića i degenerativne bolesti (miastenija gravis) dovode do većeg izlučivanja kreatinina

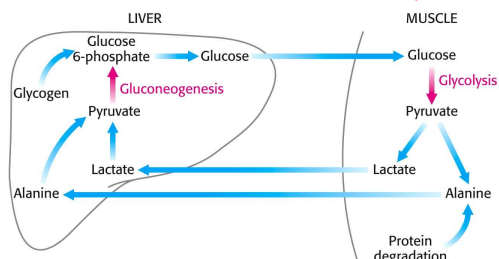
Crvene i bijele mišićne stanice metabolički su bitno različite

- boja crvenih mišićnih stanica potječe od hema u mioglobinu i citokromima**
  - sadrže velik broj mitohondrija
  - mogu u potpunosti oksidirati ugljikohidrate i masti ali troše puno kisika
- bijele mišićne stanice sadrže puno manje mitohondrija, mioglobina i citokroma**
  - sadrže puno veću količinu glikogena
  - većinu energije oslobađaju glikolizom
    - manje efikasna ali puno brža sinteza ATP-a
- ni bijele ni crvene mišićne stanice nemaju glukozu-6-fosfatazu**
  - metaboliziraju svu glukozu koja uđe u stanicu

Kontinuirana aktivnost bijelih mišićnih stanica ovisna je o Corijevom ciklusu

- trajno odvijanje glikolize u bijelim mišićnim stanicama zahtijeva regeneraciju  $\text{NAD}^+$ 
  - oksidativna fosforilacija nije dovoljno brza
- laktat-dehidrogenaza (LDH) katalizira reverzibilnu reakciju piruvat +  $\text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons$  laktat +  $\text{NAD}^+$
- postoje dva oblika laktat-dehidrogenaze
  - M (muscle) i H (heart)
  - različita kinetička svojstva
- enzim je tetrameran pa postoji 5 mogućih izoenzima
  - $M_4$ ,  $M_3H$ ,  $M_2H_2$ ,  $MH_3$  i  $H_4$
- elektroforezom možemo razdvojiti izoenzime LDH
  - biljeg oštećenja tkiva ( $H_4$  ukazuje na infarkt miokarda)

Laktat koji nastaje u mišićima tijekom intenzivne aktivnosti prenosi se krvotokom u jetru gdje se glukoneogeneza pretvara u glukozu (Corijev ciklus)



Vrlo sličan je i Alaninski ciklus kojim se alanin nastao transaminacijom aminokiselina u mišićima u jetri pretvara u piruvat i zatim u glukozu



### Jetra je središnji metabolički organ

- glukoneogeneza
- ketogeneza
- detoksifikacija u uklanjanje ksenobiotika
- sinteza proteina plazme
- proizvodnja žuči
- hidroksilacija vitamina D
- sinteza kreatina
- pirofosforilacija tiamina
- pohranjivanje željeza i nekih vitamina
- metabolizam fruktoze i galaktoze

### Glukoza u jetru ulazi tek kada su podmirene potrebe ostalih tkiva

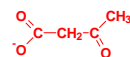
- glukoza u jetru ulazi transporterom koji nije ovisan o inzulinu
- glukokinaza ima bitno veći  $K_M$  od heksokinaze
- suvišak glukoze iz krvi pohranjuje se u jetri u obliku glikogena
- oko 30% glukoze usmjerava se u ciklus pentoza-fosfata kako bi hepatociti imali dovoljno NADPH za anaboličke procese

### Hepatociti su jedine stanice koje imaju glukoza-6-fosfatazu

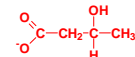
- u ostalim tkivima glukoneogeneza ide samo do G6P koji se koristi unutar stanice
  - jetra izvozi glukozu u krvotok
- laktat i alanin se u jetri glukoneogenezom vraćaju u glukozu
- **nedostatak glukoza-6-fosfataze u jetri je predispozicija za razvoj gihta**
  - suvišak glukoze koji ne može izaći iz stanica usmjerava se u ciklus pentoza-fosfata što dovodi do prekomjerne proizvodnje purina
    - katabolizam purina završava u mokraćnoj kiselini koja se nagomilava u gihtu

### Jetra je jedini organ u kojem se sintetiziraju veće količine ketonskih tijela

- do sinteze ketonskih tijela dolazi kada se stvara više acetil-CoA no što ga ciklus limunske kiseline može oksidirati
  - veća  $\beta$ -oksidacija i smanjen ciklus limunske kiseline
- nagomilavanje acetil-CoA u jetri bi potrošilo sav CoA
- ketonska tijela su u topljiva u vodi i mogu krvotokom doći do drugih tkiva
  - jetra ne može metabolizirati ketonska tijela jer nema sukcinil-CoA: 3-oksoacil-CoA-transferazu
    - prvi enzim u razgradnji ketonskih tijela



acetoacetat



3-hidroksibutirat  
( $\beta$ -hidroksibutirat)

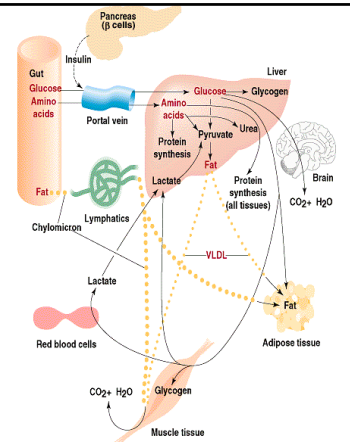
### Jetra je ključni organ za detoksifikaciju i uklanjanje ksenobiotika

- lipofilni spojevi se teško izlučuju
  - njihova topljivost se povećava konjugacijom u jetri
  - ksenobiotici: metaboliti steroida, bakterijski toksini, lijekovi, umjetna sladila, prirodni i umjetni pigmenti, itd.
- konjugacija s glukouronom
  - donor glukouronata je UDP-glukouronat koji nastaje oksidacijom UDP-glukoze
- konjugacija sa sulfatom
- hidroksilacija
  - reakcija koja obuhvaća molekularni kisik, NADPH i sustave citokroma P-450

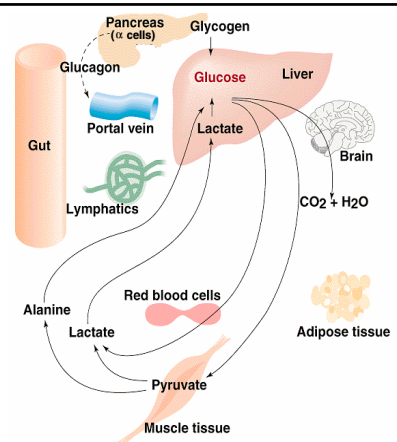
### Metabolizam mozga ovisan je o glukozi

- osnovni ciljevi metabolizma u mozgu su:
  - proizvodnja ATP-a za održanje  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  gradijenta
  - sinteza i inaktivacija neurotransmitera
  - održavanje staničnih struktura (membrane)
- osim glukoze, mozak može ATP stvarati i iz ketonskih tijela
- **ketonska tijela ne mogu biti preteče u biosintezi neurotransmitera**
- mozak nema pričuve glukoze u obliku glikogena
  - sva glukoza mora doći krvotokom
  - mozak troši 70% glukoze i 20% kisika iz krvotoka
  - jedina pričuva energije u mozgu je kreatin-fosfat

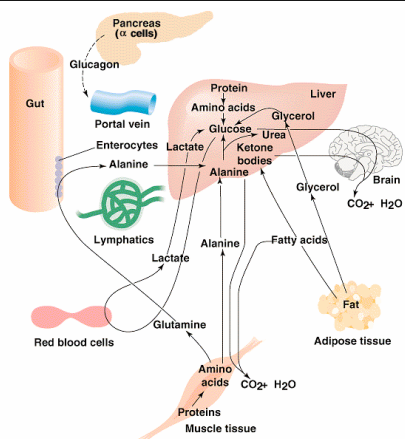
### Metabolički odnosi među tkivima u dobro uhranjenom organizmu



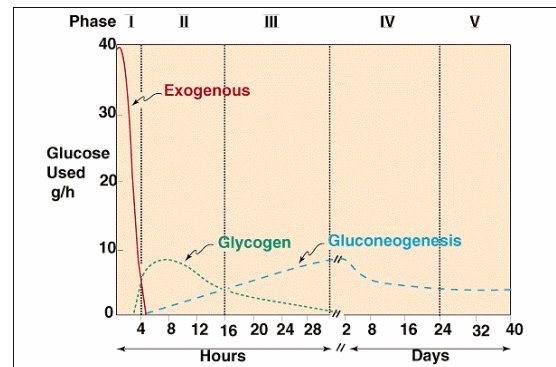
### Metabolički odnosi među tkivima između dva obroka



### Metabolički odnosi među tkivima nakon dužeg gladovanja

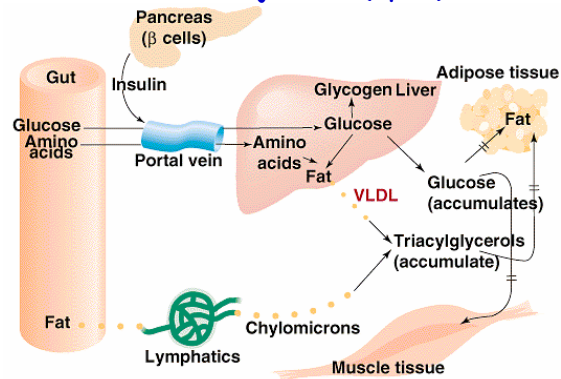


### Homeostaza glukoze



Phase	ORIGIN OF BLOOD GLUCOSE	TISSUES USING GLUCOSE	MAJOR FUEL OF BRAIN
I	Exogenous	All	Glucose
II	Glycogen Hepatic gluconeogenesis	All except liver. Muscle and adipose tissue at diminished rates	Glucose
III	Hepatic gluconeogenesis Glycogen	All except liver. Muscle and adipose tissue at rates intermediate between II and IV	Glucose
IV	Gluconeogenesis, hepatic and renal	Brain, RBCs, renal medulla. Small amount by muscle	Glucose, ketone bodies
V	Gluconeogenesis, hepatic and renal	Brain at a diminished rate, RBCs, renal medulla	Ketone bodies, glucose

### Metabolički odnosi među tkivima u staračkom dijabetesu (tip II)





**Metabolički odnosi među tkivima u juvenilnom dijabetesu (tip I)**

The diagram illustrates the metabolic relationships between various tissues in juvenile type 1 diabetes mellitus. The tissues shown are the Gut, Pancreas (α cells), Liver, Adipose tissue, and Muscle tissue.

**Key components and flows:**

- Gut:** Provides Glucose and Amino acids to the Portal vein. Fat is absorbed into Chylomicrons.
- Portal vein:** Transports Glucose and Amino acids to the Liver.
- Pancreas (α cells):** Releases Glucagon, which acts on the Liver to stimulate Glycogenolysis (conversion of Glycogen to Glucose).
- Liver:**
  - Glucose is converted to Glucose (accumulates).
  - Amino acids can be converted to Glucose or Lactate.
  - Lactate is converted to Glucose.
  - Glucose is converted to Fat.
  - Fat is converted to Ketone bodies (accumulate).
  - Ketone bodies are converted to Fatty acids (accumulate).
  - Fatty acids are converted to Triacylglycerols (accumulate).
  - Triacylglycerols are packaged into VLDL (Very Low Density Lipoprotein).
- Adipose tissue:**
  - Receives VLDL from the Liver.
  - Releases Fat (which can be converted to Fatty acids and then Triacylglycerols).
  - Stores Fat and Triacylglycerols.
- Muscle tissue:**
  - Receives Protein from the Liver.
  - Releases Alanine, which is converted to Glucose in the Liver.

The diagram highlights the accumulation of glucose, ketone bodies, fatty acids, and triacylglycerols in the liver and adipose tissue, and the release of glucagon from the pancreas, which is a key feature of juvenile type 1 diabetes mellitus.

[illegible]

Etanol se u jetri u dva koraka oksidira u acetat koji kasnije može biti vezan na CoA

$$\text{etanol} + \text{NAD}^+ \xrightarrow[\text{dehidrogenaza}]{\text{alkohol-}} \text{acetaldehid} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

$$\text{acetaldehid} + \text{NAD}^+ \xrightarrow[\text{dehidrogenaza}]{\text{acetaldehid-}} \text{acetat} + \text{NADH} + \text{H}^+$$

Nakon uzimanja veliko količine alkohola sav NAD bit će u obliku NADH što će potisnuti reakcije laktat-dehidrogenaze prema laktatu, a malat-dehidrogenaze prema malatu, dovodeći do nedostatka piruvata i oksalacetata za glukoneogenezu. Ukoliko u tom trenutku nema priliva glukoze iz probavnog trakta, može doći do teške hipoglikemije.

**Metanol je otrovan jer ga alkohol dehidrogenaza pretvara u toksični formaldehid, koji nije moguće dalje metabolizirati. Trovanje metanolom moguće je uspješno liječiti kompetitivnom inhibicijom alkohol-dehidrogenaze etanolom.**

### Metabolički odnosi među tkivima nakon uzimanja etanola

The diagram illustrates the following metabolic pathways:

- Gut:** Ethanol is absorbed and enters the **Portal vein**.
- Liver:**
  - Ethanol is converted to **Acetaldehyde** and then to **Acetate**.
  - Acetate** can be used by the **Heart (and other tissues)** for energy ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ) or by the **Brain**.
  - Acetate** is converted back to **Acetaldehyde**, which enters the **Glucose** cycle.
  - The Liver produces **Lactate** (which can be converted to **Glucose** in the Gut), **Ketone bodies**, **Triacylglycerols (accumulate)** (forming **VLDL**), and **Glycerol**.
- Brain:**
  - Receives **Acetate** and **Glycerol** for energy ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ).
- Adipose tissue:**
  - Receives **Glycerol** and releases **Fatty acids**.
- Muscle:**
  - Takes up **Glucose** and converts it to **Lactate**.
  - Lactate** is transported back to the Liver via the **Portal vein**.