



Univerza v Novem mestu
Fakulteta za *zdravstvene vede*

Biokemija

Nevenka Kregar Velikonja





Univerza v Novem mestu
Fakulteta za zdravstvene vede

Nevenka Kregar Velikonja

Biokemija

Učbenik za študente visokošolskih strokovnih študijskih programov na področju zdravstva

Novo mesto, 2023

Biologija je najmogočnejša tehnologija, kar jih je bilo kdaj ustvarjenih.

DNA je programska oprema,
beljakovine so strojna oprema,
celice so tovarne.

Arvind Gupta



<i>Avtor</i>	dr. Nevenka Kregar Velikonja
<i>Naslov publikacije</i>	BIOKEMIJA Učbenik za študente visokošolskih strokovnih študijskih programov na področju zdravstva
<i>Izdaja</i>	Elektronska izdaja
<i>Izdajatelj</i>	Univerza v Novem mestu Fakulteta za zdravstvene vede
<i>Založnik</i>	Založba Univerze v Novem mestu
<i>Strokovna recenzija</i>	prof. dr. Vita Dolžan
<i>Ilustracija na naslovnici</i>	Maja Kregar
<i>Tehnična ureditev</i>	Brigita Jugovič
<i>Dostopno na</i>	https://www.zalozba-unm.si/index.php/press/catalog/book/44
<i>Cena</i>	Brezplačna publikacija
<i>Izdano</i>	Novo mesto, 2023

Katalogni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
[COBISS.SI-ID 140091907](https://nuk.ub.uni-lj.si/COBISS.SI-ID/140091907)
 ISBN 978-961-6770-61-3 (PDF)



To delo je ponujeno pod licenco Creative Commons Priznanje avtorstva - Deljenje pod enakimi pogoji 4.0 Mednarodna licenca. / This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Share like 4.0 International License.

PREDGOVOR

Učbenik Biokemija za študente visokošolskih strokovnih študijskih programov na področju zdravstva je namenjen študentom zdravstvene nege, fizioterapije in drugih poklicev v zdravstvu in zajema temeljne vsebine, ki so potrebne za razumevanje presnove v človeškem organizmu. Razumevanje biokemije je pomembno za razumevanje fizioloških procesov v telesu, prehranskih potreb posameznika, farmakologije in številnih drugih vsebin, s katerimi se študenti zdravstvenih ved srečujejo med študijem. Za študente zdravstvenih ved ni pričakovano, da poznajo vse molekule in encime, ki so vpleteni v predstavljene metabolne poti, prav pa je, da poznajo glavne molekule, ki so pomembni gradniki našega telesa in njihovo zgradbo, razumejo principe presnove gradnikov našega telesa in osnove energijskega metabolizma ter tako pridobijo osnovo za razumevanje naštetega.

Biokemija je veda o sestavi in procesih v živih bitjih. Na kratko lahko rečemo, da je biokemija kemija celice. Za študij biokemije je nujno poznavanje osnov biologije celice in kemije. Ker znanje biologije in kemije, pridobljeno v srednji šoli, pogosto že zbledi, sta uvodni poglavji namenjeni zgradbi celice in osnovni razlagi kemijskih pojmov, ki so pomembni za razumevanje zgradbe spojin in molekul, ki gradijo naše celice.

Učbenik je bogato opremljen s slikami, saj le te omogočajo lažje razumevanje snovi. Slike so avtorske ali pa so pridobljene s spletnih strani, ki dovoljujejo njihovo nadaljnjo uporabo. Vsebine posameznih poglavij so obogatene s temami za razmislek in s primeri iz klinične biokemije in fiziologije za lažje povezovanje teorije in prakse. Ob koncu vsakega poglavja so vprašanja za utrjevanje snovi, ki bodo študentom tudi v pomoč pri pripravi na izpit. Pri poglobljenem študiju si študenti lahko pomagata tudi z literaturo, po kateri je povzeta vsebina učbenika.

Dr. Nevenka Kregar Velikonja

KAZALO VSEBINE

I DEL: UVOD V BIOKEMIJO	1
1 ZNAČILNOSTI ŽIVEGA IN KEMIJSKA ZGRADBA ŽIVEGA SVETA	1
1.1 Kemijska zgradba živega sveta	2
1.2 Povezovanje elementov v spojine	2
1.3 Kemijska sestava organskih molekul	4
1.3.1 Pomen šibkih vezi v biomolekulah	5
2 ZGRADBA CELICE	8
2.1 Celična zgradba človeškega organizma	11
3 VODA IN URAVNAVANJE pH	14
3.1 Vloga vode v bioloških sistemih	14
3.2 Reverzibilna disociacija vode in reakcije vode v celici	15
3.3 Pufrski sistemi	16
II DEL: ZGRADBA IN FUNKCIJA BIOMOLEKUL	18
4 AMINOKISLINE, PEPTIDI, PROTEINI	18
4.1 Aminokisline	18
4.2 Proteini	20
4.2.1 Štiri ravni proteinske strukture	20
4.2.2 Funkcije proteinov	21
4.3 Peptidi	22
4.4 Encimi	22
4.4.1 Katalitične lastnosti encimov	23
5 OGLJIKOVI HIDRATI	28
5.1 Monosaharidi	29
5.1.1 Ciklični monosaharidi	31
5.1.2 Derivati monosaharidov	31
5.2 Disaharidi	32
5.3 Polisaharidi	33
5.3.1 Rezervni polisaharidi	33
5.3.2 Strukturni polisaharidi	35
5.3.3 Strukturni peptidoglikani	36
5.4 Glikoproteini in proteoglikani	36
6 LIPIDI	38
6.1 Maščobne kisline	38
6.2 Estrski nepolarni lipidi	40
6.2.1 Triacilgliceroli	40
6.2.2 Voski	41
6.3 Estrski polarni lipidi	41
6.3.1 Glicerofosfolipidi (fosfolipidi)	41
6.3.2 Sfingolipidi	42
6.4 Neestrski lipidi	43
6.4.1 Steroidi	43
6.5 Drugi biološko dejavni lipidi	44
6.5.1 Eikozanoidi	44
6.5.2 Vitamini, topni v lipidih	45
6.6 Biološke membrane	45
6.6.1 Lipidi v bioloških membranah	45
6.6.2 Proteini v bioloških membranah	46

6.6.3	Transport prek membrane.....	47
6.6.4	Prenos sporočil prek celične membrane	49
7	NUKLEINSKE KISLINE IN NUKLEOTIDI	54
7.1	Nukleotidi.....	54
7.2	Nukleinske kisline.....	55
7.2.1	Struktura DNA.....	57
7.2.2	Struktura RNA	59
7.3	Podvajanje ali replikacija – biosinteza DNA	61
7.4	Napake in poškodbe DNA in njihovo popravljanje	62
7.5	Prepisovanje ali transkripcija – biosinteza RNA.....	63
7.5.1	Izražanje genov in postranlacijske spremembe RNA.....	63
7.6	Prevajanje ali translacija – biosinteza proteinov	64
III	DEL: METABOLIZEM ALI PRESNOVA	68
8	TEMELJI CELIČNEGA METABOLIZMA	68
8.1	ATP kot glavni prenašalec energije v metabolnih reakcijah.....	72
9	METABOLIZEM OGLJIKOVIH HIDRATOV	75
9.1	Razgradnja ogljikovih hidratov	76
9.1.1	Glikoliza	77
9.1.2	Aerobna razgradnja piruvata	77
9.1.3	Cikel citronske kisline ali Krebsov cikel.....	78
9.1.4	Oksidativna fosforilacija	79
9.1.5	Anaerobni metabolizem piruvata – vrenje ali fermentacija	81
9.1.6	Energija ATP kot produkt razgradnje ogljikovih hidratov.....	82
9.2	Biosinteza ogljikovih hidratov	83
9.2.1	Glukoneogeneza	83
9.2.2	Sinteza glikogena.....	84
9.2.3	Sinteza disaharidov	84
9.3	Uravnavanje metabolizma ogljikovih hidratov	84
10	METABOLIZEM LIPIDOV	87
10.1	β -oksidacija maščobnih kislin.....	89
10.2	Biosinteza maščobnih kislin.....	90
10.3	Holesterol.....	90
10.4	Transport lipidov po krvi	92
11	METABOLIZEM AMINOKISLIN IN DRUGIH DUŠIKOVIH SPOJIN	96
11.1	Biosinteza aminokislin.....	96
11.2	Razgradnja aminokislin.....	97
11.3	Cikel sečnine (uree).....	98
11.4	Druge dušikove spojine.....	98
12	VITAMINI, MINERALI IN DRUGE ESENCIALNE HRANILNE SNOVI IN NJIHOVA VLOGA V METABOLIZMU	100
12.1	Vitamini	100
12.1.1	Vitamini kot antioksidanti	101
12.2	Minerali.....	102
12.3	Esencialne aminokisline.....	102
12.4	Esencialne maščobne kisline.....	102
13	POVEZOVANJE METABOLNIH POTI NA RAVNI ORGANIZMA	104
13.1	Metabolne posebnosti organov	105
13.2	Nadzor metabolizma in odziv na stresne razmere.....	106
IV	DEL: BIOKEMIJSKE DIAGNOSTIČNE PREISKAVE	110
14	PREISKAVE V KLINIČNEM DIAGNOSTIČNEM LABORATORIJU	110

14.1 Biološki vzorci	110
14.2 Predanalitski dejavniki, ki lahko vplivajo na rezultat preiskave	111
14.3 Analitska faza - biokemijski laboratorij	113
14.4 Interpretacija diagnostičnih preiskav	113
STVARNO KAZALO	118

KAZALO SLIK

<i>Slika 1:</i> Preprostost in kompleksnost živega - ravni organiziranosti zgradbe celic in organizmov (primer rastline)	1
<i>Slika 2:</i> Periodni sistem elementov	2
<i>Slika 3:</i> Nekateri pomembnejše funkcionalne skupine v biomolekulah in vezi, s katerimi sepovezujejo. R označuje radikal, t.j. preostanek molekule s prostim elektronom, s katerim se povezuje funkcionalna skupina.	4
<i>Slika 4:</i> Nastanek disulfida (a), estra (b) in etra (c).....	5
<i>Slika 5:</i> Primeri makromolekul: DNA (a), protein - mioglobin (b), polisaharid - glikogen (c)	6
<i>Slika 6:</i> Osnovna zgradba živalske celice	9
<i>Slika 7:</i> Različne vrste celic v človekovem telesu - različna oblika je povezana z različnimi funkcijami	11
<i>Slika 8:</i> Shematski prikaz molekule vode (a) in povezovanja molekul vode z vodikovimi vezmi (b).....	15
<i>Slika 9:</i> pH lestvica in pH vrednosti nekaterih raztopin.....	16
<i>Slika 10:</i> Zgradba aminokisline.....	19
<i>Slika 11:</i> Izomeri aminokisline alanin, ki sta zrcalni sliki druga druge.....	19
<i>Slika 12:</i> Kemijska formula aminokisline (a) in oblika iona dvojčka (b).....	19
<i>Slika 13:</i> Tvorba dipeptida s peptidno vezjo	20
<i>Slika 14:</i> Aktivacijska energija	23
<i>Slika 15:</i> Potek encimske reakcije.....	24
<i>Slika 16:</i> Vezava substrata na encim in načini delovanja inhibitorjev (E = encim, S = substrat, I = inhibitor)	25
<i>Slika 17:</i> Najpreprostejša monosaharida sta triozi D-gliceraldehid - aldoza (a) in dihidroksiaceton - ketoza (b). 29	
<i>Slika 18:</i> D-aldoze, ki imajo od tri do šest ogljikovih atomov	30
<i>Slika 19:</i> D-ketoze, ki imajo od tri do šest ogljikovih atomov	30
<i>Slika 20:</i> Anomere cikličnih monosaharidov riboze, glukoze in fruktoze	31
<i>Slika 21:</i> Najpogostejši disaharidi.....	32
<i>Slika 22:</i> Amiloza (a) in amilopektin (b). Struktura obeh polimerov (c). Škrobna zrna v rastlinskih celicah (elektronski mikroskop)(d).....	34
<i>Slika 23:</i> Molekula glikogena z vezanim glikogeninom	34
<i>Slika 24:</i> Proteoglikani v hrustančni medceličnini	36
<i>Slika 25:</i> Zgradba maščobnih kislin: primer kemijske zgradbe nasičene in nenasičene maščobne kisline (a) in model palmitinske in linolenske kisline, ki vsebuje tri dvojne vezi (b)	39
<i>Slika 26:</i> Primer cis in trans oblike maščobne kisline z 18 ogljikovimi atomi in eno dvojno vezjo	39
<i>Slika 27:</i> Triacilglicerol.....	40
<i>Slika 28:</i> Glicerofosfolipid	41
<i>Slika 29:</i> Sfingolipid	42
<i>Slika 30:</i> Molekula izoprena (2-metil-buta-1,3-dien).....	43
<i>Slika 31:</i> Molekula holesterola.....	43
<i>Slika 32:</i> Arahidonska kislina je izhodna spojina za sintezo različnih skupin eikozanoidov – prikazana je izhodna spojina za sintezo prostaglandinov	44
<i>Slika 33:</i> Tvorba lipidnih dvoslojev (a), micelov (b) in veziklov (c). (P-polarne glave, U-nepolarni repi).....	46
<i>Slika 34:</i> Celična membrana - model tekočega mozaika.....	47
<i>Slika 35:</i> Načini transporta prek celične membrane: preprosta difuzija (a), pospešena difuzija prek proteinskega kanalčka (b), pospešena difuzija s proteinskim prenašalcem (c) in aktivni transport (d).....	48
<i>Slika 36:</i> Sekundarni aktivni transport glukoze, ki je sklopljen s koncentracijskim gradientom Na ⁺ ionov, ki ga ustvarja Na ⁺ /K ⁺ ATP-aza (primarni aktivni transport)	48
<i>Slika 37:</i> Zgradba nukleotidov	55
<i>Slika 38:</i> Povezovanje nukleotidov s 5',3'-fosfodiesteresko vezjo.....	56
<i>Slika 39:</i> Struktura DNA molekule: atomski model (a) in shematski prikaz povezovanja nukleotidov (b).....	57
<i>Slika 40:</i> Struktura zvitja DNA molekule v kromosomih	58

<i>Slika 41:</i> Sekundarna struktura molekule tRNA	59
<i>Slika 42:</i> Prikaz podobnosti strukture rRNA molekul pri evolucijsko oddaljenih vrstah.....	60
<i>Slika 43:</i> Semikonzervativno podvajanje DNA molekule.....	61
<i>Slika 44:</i> Struktura evkariontskega gena in prikaz izražanja genske informacije	64
<i>Slika 45:</i> Genetski kod	65
<i>Slika 46:</i> Prikaz podaljševanja polipeptidne verige v procesu translacije	66
<i>Slika 47:</i> Shema glavnih metabolnih poti v evkariontski celici	69
<i>Slika 48:</i> Katabolizem in anabolizem.....	69
<i>Slika 49:</i> Stopnje katabolizma in anabolizma	71
<i>Slika 50:</i> ATP molekula kot prenašalec energije	72
<i>Slika 51:</i> Glavne metabolne poti v metabolizmu ogljikovih hidratov	76
<i>Slika 52:</i> Shema glikolize.....	77
<i>Slika 53:</i> Oksidativna dekarboksilacija piruvata do acetil-CoA in cikel citronske kisline.....	79
<i>Slika 54:</i> Oksidativna fosforilacija.....	80
<i>Slika 55:</i> ATP sintaza.....	80
<i>Slika 56:</i> Mlečnokislinsko vrenje.....	82
<i>Slika 57:</i> Razgradnja lipidov (lipoliza) v maščobni celici.....	88
<i>Slika 58:</i> Holesterol (a) in holesterolni ester (b)	91
<i>Slika 59:</i> Lipoproteinski delec	92
<i>Slika 60:</i> Endocitoza LDL delcev	93
<i>Slika 61:</i> Sintezne poti aminokislin.....	97
<i>Slika 62:</i> Molekula sečnine	98
<i>Slika 63:</i> Molekula hema in njegovega razgradnega produkta bilirubina	99
<i>Slika 64:</i> Corijev cikel.....	106
<i>Slika 65:</i> Prekrivanje razporeditve rezultatov diagnostične preiskave pri zdravi in bolni populaciji.....	114

KAZALO TABEL

<i>Tabela 1:</i> Celična zgradba telesa glede na število in maso posameznih vrst celic.....	12
<i>Tabela 2:</i> Primerjava značilnosti pasivnega in aktivnega transporta prek celične membrane	49
<i>Tabela 3:</i> Primerjava strukturnih značilnosti DNA in RNA	57
<i>Tabela 4:</i> Primerjava katabolizma in anabolizma	71
<i>Tabela 5:</i> Stopnje aerobne razgradnje glukoze	76
<i>Tabela 6:</i> Izkoristek energije pri popolni oksidaciji glukoze	83
<i>Tabela 7:</i> Izkoristek energije pri popolni oksidaciji palmitata.....	89
<i>Tabela 8:</i> Primerjava sestave lipoproteinskih delcev	93

I DEL: UVOD V BIOKEMIJO

1 ZNAČILNOSTI ŽIVEGA IN KEMIJSKA ZGRADBA ŽIVEGA SVETA

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Kaj je biokemija
- Kaj so značilnosti živega
- Ravni organiziranosti živega organizma
- Kemijsko zgradbo živega sveta
- Kako se elementi povezujejo v spojine
- Pomembnejše funkcionalne skupine v bioloških molekulah
- Osnovne skupine bioloških molekul in polimerno sestavo bioloških makromolekul

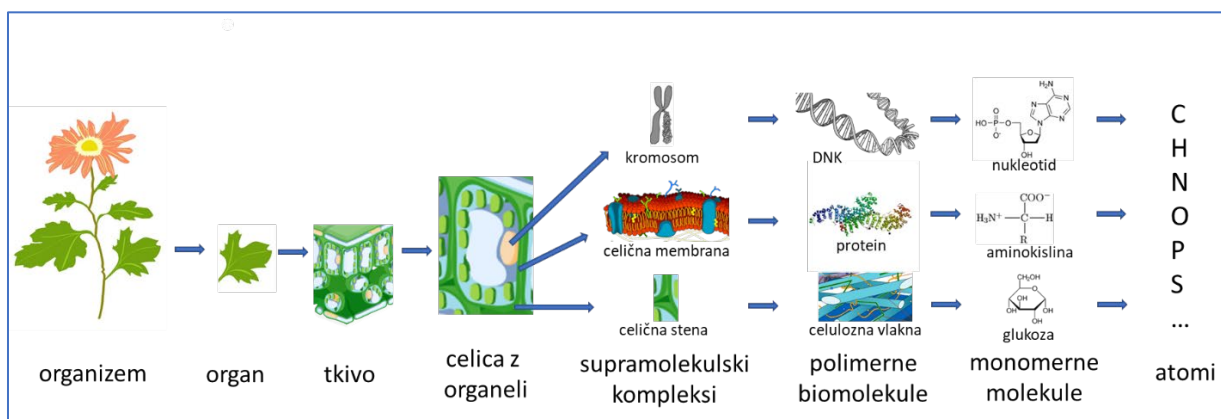
Biokemija je veda o sestavi in procesih v živih bitjih. **Življenje** je pojav, ki se izraža s sposobnostjo presnavljanja, rasti in razmnoževanja.

Za živa bitja je značilno naslednje:

- kompleksna sestava in visoka stopnja organiziranosti,
- vsak del ima posebno funkcijo,
- živa bitja črpajo energijo iz okolice in jo pretvarjajo, vršijo presnovo,
- imajo sposobnost razmnoževanja.

Za živa bitja veljajo **vse našete lastnosti hkrati**, zato po tej definiciji npr. virusov ne uvrščamo med živa bitja, saj se niso sposobni samostojno razmnoževati in pretvarjati energije.

Slika 1: Preprostost in kompleksnost živega - ravni organiziranosti zgradbe celic in organizmov (primer rastline)



Vir: Lastni vir.

Za živo naravo so značilne **biomolekule**, za katere je značilno naslednje:

- kompleksnost in mnogokrat velika molekulska masa,
- sestavlja jih le nekaj vrst osnovnih gradnikov (npr. nukleotidi, aminokislina),

- osnovni gradniki biomolekul so v vsej živi naravi enaki,
- gradniki imajo lahko več različnih funkcij,
- biomolekule so sestavljene iz malega števila elementov (predvsem H, C, O, N, pogosto tudi P in S; drugi redkeje), ki pa so med seboj povezani v zelo različne strukture.

Slika 1 prikazuje sestavo hierarhijo sestave rastlinskega organizma. Če bi za izhodišče vzeli katerikoli evkariontski večcelični organizem (rastlino, glivo ali žival), bi lahko prikazali enako hierarhijo struktur. Na ravni atomske strukture in monomernih molekul so vsi enaki, tudi zgradba biomolekul je podobna, čeprav so te že specifične za posamezne organizme oz. skupine organizmov. Na višjih organizacijskih nivojih pa prihaja do velikih razlik na ravni celične strukture, strukture tkiv, organov in organizmov.

1.1 Kemijska zgradba živega sveta

V bioloških sistemih so zastopani le nekateri kemijski elementi:

- H, C, N, O, P, S: **makroelementi**, so nujno potrebni vsem organizmom in so najbolj zastopani v živi naravi,
- Na, Mg, Cl, K, Ca, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, J: **mikroelementi**, ki so zastopani v manjši količini, vendar so verjetno nujno potrebni vsem organizmom,
- B, F, Al, Si, V, Cr, Ga, As, Se, Br, Mo, Cd, W: **mikroelementi**, ki so nujno potrebni le nekaterim organizmom.

V primerjavi s celotnim periodnim sistemom elementov, ti predstavljajo le manjši del elementov.

Deleži posameznih elementov v organizmu

V telesu človeka predstavlja kisik približno 61,4 % celotne mase, ogljik 22,9 %, vodik 10 %, dušik 2,6 %, vsi ostali elementi pa še 3,1 %.

Ogljik in vodik sta osnovna gradbena elementa biomolekul oz. organskih molekul.

Med ostalimi elementi prevladujeta kalcij in fosfor kot pomembna gradnika kosti.

Razmisli: Kaj prispeva k tako visokemu masnemu deležu kisika v telesu človeka?

1.2 Povezovanje elementov v spojine

Atomsko sestavo elementa razberemo iz njegovega položaja v periodnem sistemu elementov (slika 2).

Slika 2: Periodni sistem elementov

skupina →	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
↓ perioda																		
1	1 H																	2 He
2	3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
3	11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
4	19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
5	37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
6	55 Cs	56 Ba		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
7	87 Fr	88 Ra		104 Rf	105 Db	106 Sg	107 Bh	108 Hs	109 Mt	110 Ds	111 Rg	112 Cn	113 Nh	114 Fl	115 Mc	116 Lv	117 Ts	118 Og
				57 La	58 Ce	59 Pr	60 Nd	61 Pm	62 Sm	63 Eu	64 Gd	65 Tb	66 Dy	67 Ho	68 Er	69 Tm	70 Yb	71 Lu
				89 Ac	90 Th	91 Pa	92 U	93 Np	94 Pu	95 Am	96 Cm	97 Bk	98 Cf	99 Es	100 Fm	101 Md	102 No	103 Lr

Kategorije elementov periodnega sistema:

- alkalijske kovine
- zemljoalkalijske kovine
- prehodne kovine
- lantanoidi
- aktinoidi
- šibke kovine
- polkovine
- nekovine
- nekovine – halogeni
- žlahtni plini

Vir: Povzeto po: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Periodic_table.svg

Perioda (zaporedna vodoravna vrstica) nam pove število elektronskih lupin, skupina (navpični stolpci) pa število elektronov v zunanji lupini. Vsak element ima svoje vrstno število, ki nam pove število protonov v jedru. Masno število je seštevek protonov in nevtronov v jedru in je zaokrožen približek mase jedra atoma izražen v enotah atomske mase. Enota atomske mase je Dalton (Da), ki predstavlja maso jedra vodika.

Molekule predstavljajo energijsko najstabilnejše stanje za atome (izjema so žlahtni plini). Atomi se povezujejo v molekule tako, da imajo vsi partnerski atomi po 8 elektronov v zunanji lupini.

Strukturo molekul vzdržujejo **kemijske vezi**. Pomembne so naslednje kemijske vezi:

- **Kovalentna vez:** Kovalentna vez je kemijska vez, ki nastane med dvema atomoma nekovin, ko dva atoma tvorita enega ali več skupnih elektronskih parov, kar atoma poveže v molekulo. Skupni elektronski par v formuli zapišemo s črtico, ki ponazarja kovalentno vez. S tvorbo skupnih elektronskih parov oba atoma 'napolnita' zunanjo lupino in tako dosežeta stabilnejše stanje. Kovalentna vez lahko nastane med istovrstnimi atomi (npr. v molekuli kisika med atomoma kisika (O_2) ali v ogljikovodikih med atomi ogljika) ali med raznovrstnimi atomi (npr. med vodikom in kisikom v molekuli vode (H_2O) ali med atomi vodika in kisika v ogljikovodikih). Ob tvorbi kovalentne vezi med istovrstnimi atomi, jedra teh atomov enako močno privlačijo skupni elektronski par, zato je vez nepolarna. Ob tvorbi kovalentne vezi med različnimi atomi pride do premika elektronov proti težjemu jedru, ker naboj ni simetrično razporejen. Tako vez imenujemo polarna kovalentna vez.
- **Ionska vez:** Ionska vez nastane med atomi kovin in atomi nekovin, ko atomi kovin oddajo svoje zunanje elektrone atomom nekovin. Atomi kovin postanejo takrat pozitivno nabiti ioni (kationi), atomi nekovin pa negativno nabiti (anioni). Kationi in anioni se med seboj privlačijo, saj imajo nasprotno naboje. Privlačno silo med ioni imenujemo ionska vez.

Primer ionske vezi je vez med natrijem in klorom v natrijevem kloridu. Natrij ima v zunanji lupini le en elektron, ki ga odda kloru. Ta ima v zunanji lupini 7 elektronov in ko sprejme še en elektron je njegova zunanja lupina polna. Nastaneta pozitivno nabit natrijev ion (Na) in negativno nabit kloridni ion (Cl^-) s polnimi zunanjimi lupinami.

- **Šibke medmolekulske vezi in interakcije:**
 - **Vodikova vez:** se tvori med vodikom, ki je vezan s kovalentno vezjo na atom kisika, dušika ali fluora in temi elementi v drugi molekuli. Tako se vodikove vezi tvorijo med molekulami vode ali med nekaterimi funkcionalnimi skupinami v organskih molekulah.
 - **Hidrofobne interakcije:** nastajajo med nepolarnimi molekulami ali nepolarnimi deli molekul v nepolarnem mediju (npr. v vodnem okolju). Molekule vode težijo k interakcijam z vodikovimi vezmi, kar povzroči, da se nepolarne molekule agregirajo in ločijo od vode.
 - **Van der Waalsove interakcije:** So šibke privlačne sile med molekulami, ki jih povzroča neenakomerna razporeditev in gibanje elektronov v atomih molekul.

Spojine, v katere se povezujejo atomi, delimo na anorganske in organske:

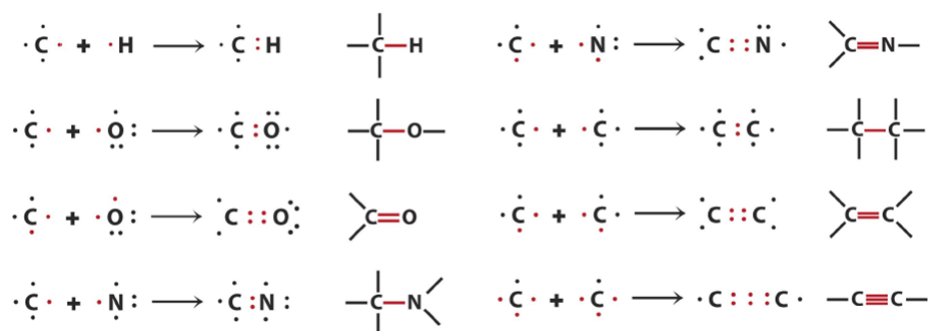
Anorganska spojina je snov, ki ne vsebuje hkrati ogljika in vodika. Veliko anorganskih spojin vsebuje vodikove atome, kot sta voda (H_2O) in klorovodikova kislina (HCl). Nasprotno pa le peščica anorganskih spojin vsebuje ogljikove atome. Ogljikov dioksid (CO_2) je eden teh redkih primerov. Številne anorganske spojine so bistvene za življenje: **voda, soli, kisline in baze** sodelujejo v metabolnih reakcijah in pomembno oblikujejo fiziološke pogoje v organizmu.

Organska spojina je snov, ki vsebuje tako ogljik kot vodik, zato jih imenujemo tudi ogljikovodiki. Organske spojine se sintetizirajo živih organizmih, tudi v celicah človeškega organizma. Zanje so značilne kovalentne vezi med atomi ogljika, vodika in nekaterimi drugimi elementi. Ogljik in vodik sta drugi in tretji najpogostejši element v telesu. Organske spojine in njihov metabolizem predstavljajo temelj biokemije.

1.3 Kemijska sestava organskih molekul

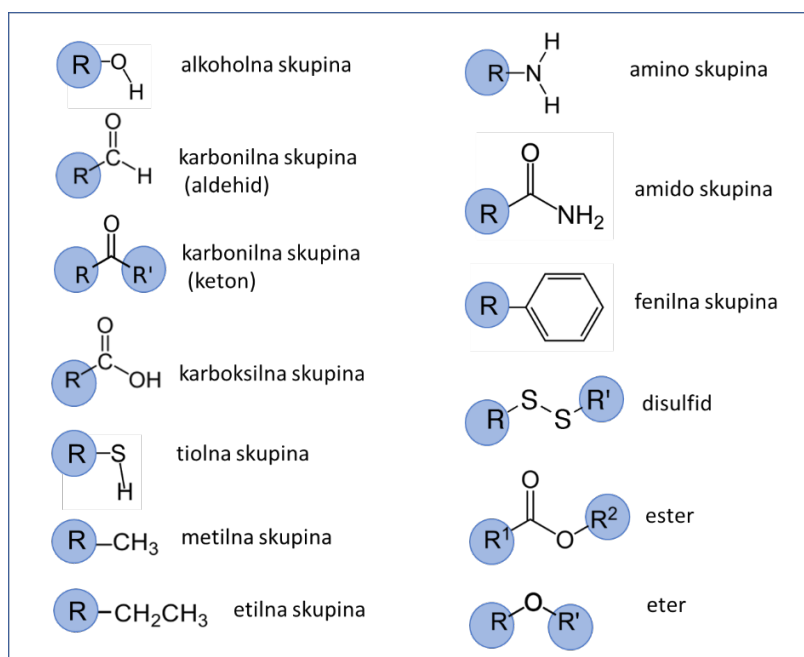
Osnovno strukturo organskih molekul predstavlja ogljikovo ogrodje. Najpogostejše vezi v organskih molekulah so **kovalentne vezi**.

Ogljik, ki je osnovni element biomolekul, lahko tvori 4 kovalentne vezi z drugimi atomi. Ogljik je z drugimi atomi ogljika ali z drugimi makroelementi lahko povezan z enojnimi ali dvojnimi vezmi. Nekaj primerov je prikazanih spodaj. Trojna kovalentna vez med atomoma ogljika je redka in je ne najdemo v biomolekulah.



Lastnosti molekul so odvisne od njihove kemijske zgradbe. Nekateri značilni dele molekul oz. povezave med atomi, ki so pogosto zastopane v organskih molekulah in so tudi pomembne za njihovo funkcijo, imenujemo **funkcionalne skupine** (slika 3).

Slika 3: Nekateri pomembnejše funkcionalne skupine v biomolekulah in vezi, s katerimi se povezujejo. R označuje radikal, t.j. preostanek molekule s prostim elektronom, s katerim se povezuje funkcionalna skupina.

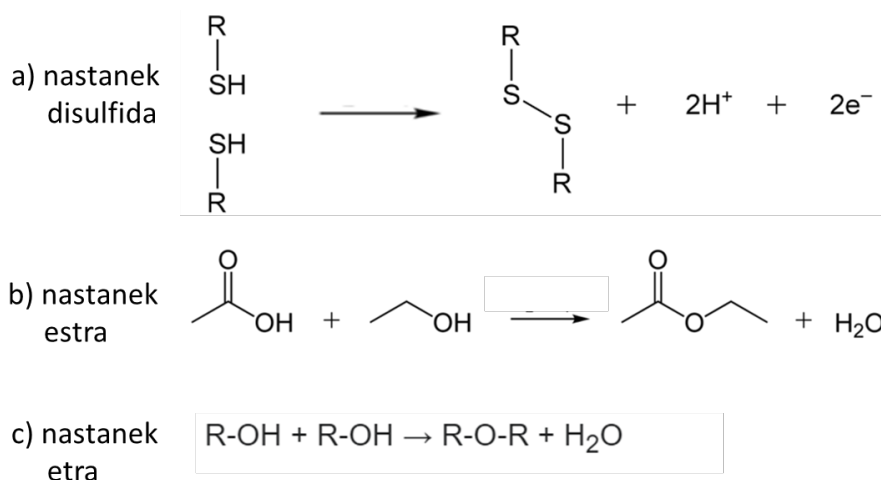


Vir: Lastni vir.

Nekatere funkcionalne skupine nastanejo z reakcijo med dvema funkcionalnima skupinama (slika 4):

- disulfid nastane s povezovanjem dveh tiolnih skupin;
- ester je kemijska spojina, ki nastane ob reakciji alkohola in karboksilne kisline;
- eter lahko nastane na več načinov, npr. z reakcijo med dvema alkoholnima skupinama.

Slika 4: Nastanek disulfida (a), estra (b) in etra (c)



Vir: Povzeto po:

a) <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Disulfide-bond.png>

b) <https://zh.wikipedia.org/wiki/File:Ester-from-acid-and-alcohol-2D-skeletal.png>

c) <https://sl.wikipedia.org/wiki/Eter>

1.3.1 Pomen šibkih vezi v biomolekulah

Šibke vezi so pomembne za obliko biomolekul, ta pa je pomembna za njihovo funkcijo:

- omogočajo interakcije znotraj biomolekul in med njimi,
- omogočajo prepoznavanje med biomolekulami (komplementarnost),
- so ključnega pomena za funkcijo biomolekul in vzdrževanje strukturne integritete (**nativno stanje**),
- porušenje šibkih vezi ima za posledico izgubo strukture in posledično funkcije biomolekule (denaturacija).

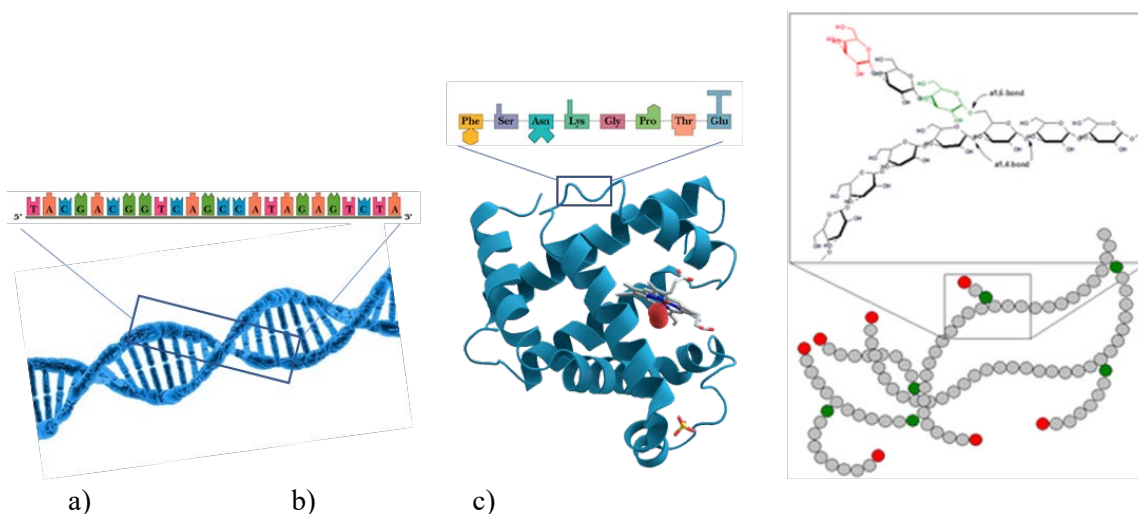
Nekatere biomolekule so zelo velike in so sestavljene iz velikega števila manjših enot (**monomerov**) - takim strukturam pravimo **polimeri** in jih uvrščamo med **makromolekule** (slika 5).

Povezovanje monomernih enot v polimere imenujemo **kondenzacija**, razgradnjo polimerov pa **cepitev**. Za izgradnjo biomolekul je potrebna energija, pri razgradnji v manjše in manj kompleksne molekule pa se lahko energija sprošča, zato lahko služijo kot vir energije za druge procese v celicah.

Osnovne skupine bioloških makromolekul so:

- **proteini ali beljakovine** (so polimeri aminokislin),
- **ogljikovi hidrati ali sladkorji (monosaharidi, disaharidi in polisaharidi)** (polimeri monosaharidov) in kompleksni ogljikovi hidrati (poelg sladkorne vsebujejo še sesladkorne komponente),
- **nukleinske kisline** (so polimeri nukleotidov),
- **lipidi** (gradniki maščob so maščobne kisline in glicerol, pri različnih lipidih so lahko zastopani tudi drugi gradniki).

Slika 5: Primeri makromolekul: DNA (a), protein - mioglobin (b), polisaharid - glikogen (c)



Vir:

a) <https://pixabay.com/illustrations/dna-biology-science-dna-helix-163710/>

b) <https://en.wikipedia.org/wiki/Protein#/media/File:Myoglobin.png>

c) <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c3/Glycogen.svg>

Vprašanja za ponavljanje

1. Naštej ravni organizacije živega organizma.
2. V periodnem sistemu (poišči ga v srednješolskem učbeniku ali na spletu) poišči naštete makroelemente in mikroelemente. Kemijskim simbolom pripiši imena in molekulska masa.

simbol	ime	molekulska masa	simbol	ime	molekulska masa
H			Zn		
C			I		
N			B		
O			F		
S			Al		
P			Si		
Na			V		
Mg			Cr		
Cl			Ga		
K			As		
Ca			Se		
Mn			Br		
Fe			Mo		
Co			Cd		
Ni			Cu		

3. Naštej 6 najpogostejših kemijskih elementov v bioloških sistemih (z imeni in kemijskimi simboli)

4. Naštej osnovne značilnosti kemijskih vezi v molekulah
 - ionska vez
 - kovalentna vez
 - šibke medmolekulske vezi
5. Naštej tri primere šibkih medmolekulskih vezi in razloži pomen šibkih vezi v biomolekulah
6. Nariši strukturne formule naslednjih funkcionalnih skupin organskih molekul:
 - karbonilna skupina
 - karboksilna skupina
 - fenilna skupina
 - amino skupina
 - metilna skupina
 - hidroksilna skupina
 - keto skupina
7. Katere lastnosti veljajo za kovalentno vez?
 - a. kovalentna vez je vez med atomi žlahtnih plinov
 - b. kovalentne vezi najdemo v kristalih soli
 - c. kovalentne vezi nastajajo med atomi nekovin
 - d. kovalentne vezi so značilne za polarne molekule, v nepolarnih pa jih ne najdemo
 - e. kovalentne vezi so najpogostejše vezi v organskih molekulah
 - f. za kovalentne vezi je značilno, da atomi oddajo proste elektrone v zunanji lupini in tako dobijo pozitiven naboj
8. Biološke makromolekule so polimeri, sestavljeni iz osnovnih gradnikov, ki so:

Polimer	Monomer
protein	
nukleinska kislina	
polisaharid	

2 ZGRADBA CELICE

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Zgradbo živalske celice
- Sestavo in funkcijo celičnih organelov, celične membrane in citoskeleta
- Pestrost celic v organizmu

Celica je osnovna enota živega. Vse celice, enako kot to velja za živa bitja, rastejo, pretvarjajo energijo, zaznavajo okolico in se nanjo odzivajo, in se razmnožujejo. Vse celice so obdane s celično membrano, ki ločuje celico od njene okolice. Vse celice (z izjemo zrelih eritrocitov in trombocitov) vsebujejo DNA, ki je nosilka dednega zapisa in vsebuje informacije za sintezo RNA in proteinov.

Glede na celično zgradbo ločimo:

- celice prokariontov (bakterije in arheobakterije),
- celice evkariontov (živali, rastline, glive, protozoji).

Celice prokariontov so velike 1-10 μm . Večinoma so obdane s celično steno (izjema so npr. mikoplazme, ki so znotrajcelični prokariontski paraziti). Celična stena daje celicam prokariontov obliko: tipične oblike so koki, bacili, spirili. Vsebujejo DNA, vendar ta ni shranjena v jedru. Krožni kromosom se nahaja prosto v citoplazmi. Citoplazma vsebuje nekatere znotrajcelične vključke, makromolekule so povezane v supramolekulske strukture, ni pa celičnih organelov.

Različne vrste prokarionskih organizmov imajo zelo različne metabolne sposobnosti in poseljujejo neverjetno različna življenjska okolja: od vročih vrelcev, do slanih morij, pa tudi žive organizme.

Celice evkariontov imajo kompleksno celično zgradbo. Za vse je značilno, da imajo celično jedro in celične organele. Med evkariontske organizme sodijo glive, rastline in živali. Med celicami gliv, rastlin in živali obstajajo nekatere pomembne strukturne razlike.

Tipična evkariontska celica je velika 10 - 100 μm . Obdana je s **celično membrano ali plazmalemo**. Notranjost celice ali **citoplazma** vsebuje **celične organele** in **citosol**. Pomemben element citosola je **citoskelet**, ki daje celicam obliko.

Celice si običajno predstavljamo kot zelo statične tvorbe, vendar pa je citoplazma v stalnem gibanju. Tudi citoskelet, ki ga tvorijo filament, sestavljeni iz različnih fibrilarnih molekul, se neprestano izgraja in razpada.

Celični organeli so z membrano obdane strukture v katerih potekajo kemijski procesi ločeno od citosola. Strukturiranost celične notranjosti na organele omogoča vzporedno odvijanje kompleksnih biokemičnih procesov v celicah. V živalski celici so prisotni naslednji celični organeli (slika 6):

- jedro,
- endoplazemski retikulum,
- ribosomi,
- golgijev aparat,
- lizosomi,
- peroksisomi,
- vakuole.

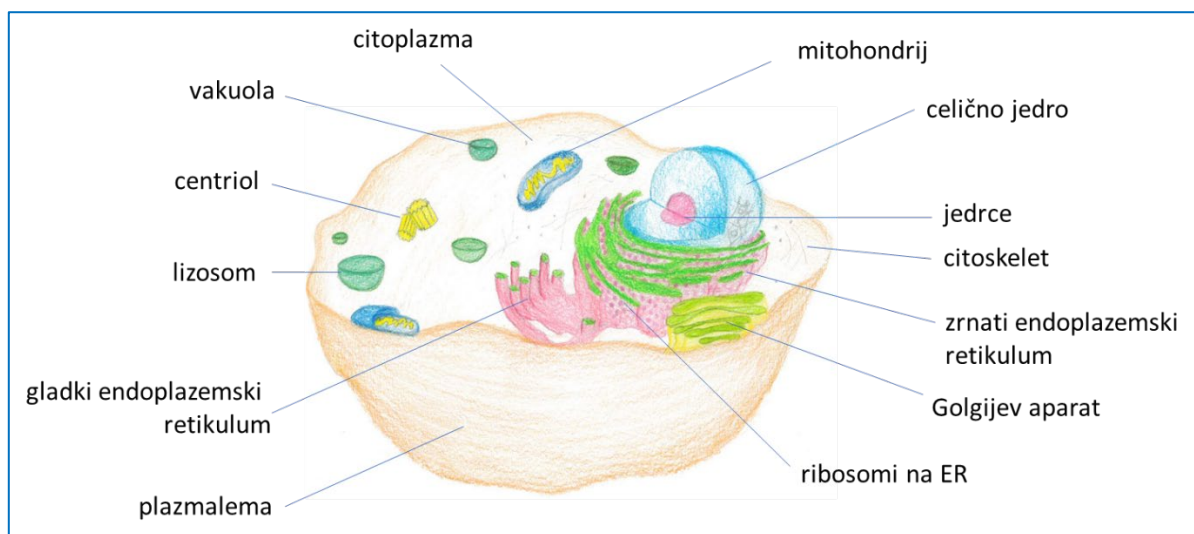
Celice prokariotov in evkariotov imajo zelo različno zgradbo in tudi način presnove ter razmnoževanja celic. Celice evkariotov so večinoma aerobne in se razmnožujejo z mitozo. Celice prokariotov so večinoma anaerobne in se razmnožujejo s cepitvijo.

Različna zgradba celic pri različnih organizmih

Tudi celice živali, rastlin in gliv se razlikujejo. Pri rastlinah in glivah celice obdaja še celična stena (ki je pri rastlinah iz celuloze, pri glivah iz hitina); živalske celice nimajo celične stene. V rastlinskih celicah so prisotni tudi nekateri organeli, ki jih pri drugih celicah ni: kloroplasti, glioksisomi.

Razmisli: Kako je različnost zgradbe celic pomembna za razvoj zdravil proti patogenim mikroorganizmom npr. proti bakterijam ali glivam kvasovkam?

Slika 6: Osnovna zgradba živalske celice



Vir: Lastni vir.

Celična membrana ali **plazmalema** razmejuje celično notranjost in okolico. Osnovna zgradba celične membrane je fosfolipidni dvosloj z vključenimi proteini. Na zunanji strani plazmaleme so na membranske proteine vezane sladkorne komponente, ki tvorijo celični plašč ali glikokaliks. Celična membrana je pomembna za:

- vzdrževanje oblike celic,
- transport ionov in molekul med zunajceličnim in znotrajceličnim prostorom,
- prepoznavanje in sprejemanje signalov iz okolice, kar omogočajo receptorske molekule, ki so vgrajene v membrano,
- povezovanje med sosednjimi celicami,
- pripenjanje citoskeleta, ki je zasidran na posebna mesta na celični membrani,
- premikanje celic, ki ga omogočajo posebno oblikovane strukture celične membrane (npr. migetalke, bički).

Celično jedro je glavni organel evkariotske celice in vsebuje DNA molekule, ki v povezavi s proteini sestavljajo kromosome. Jedro je nosilec genetske informacije v kateri so zapisane vse značilnosti živega organizma. Nekateri pomembnejši procesi, ki potekajo v jedru so:

- sinteza DNA,
- popravljanje DNA,
- sinteza RNA,
- sestavljanje ribosomskih podenot.

Notranjost jedra je imenujemo **nukleoplazma**. V jedru je vidno jedrce (nukleolus), ki ga sestavljajo podenote ribosomov in ribosomalna RNA.

Jedrna ovojnica ločuje nukleoplazmo od citoplazme. Sestavljata jo dve mebrani: **notranja** jedrna membrana in **zunanja** membrana, ki je povezana z zrnatim endoplazemskim retikulomom. Med membranama je **perinuklearni prostor**. V jedrnem ovoju kompleksi proteinov tvorijo **jedrne pore**, ki omogočajo izmenjavo snovi med nukleoplazmo in citoplazmo.

Endoplazemski retikulum (ER) je razvejan sistem membran. Ločimo dve vrsti ER:

- **Zrnati endoplazemski retikulum**, ki je z ribosomi prekrit membranski sistem v obliki cisteren. Obdaja jedro in se razpreda po celici. V njem poteka sinteza in glikozilacija membranskih proteinov, proteinov za organele in topnih proteinov za sekrecijo. V zrnatem endoplazemskem retikulumu se proteini tudi zvijajo v ustrezno obliko.
- **Gladki endoplazemski retikulum** je membranski sistem cevaste oblike. V njem poteka sinteza lipidov (za organele, transport in membrane) in nekatere specifične funkcije celic: npr. sinteza steroidnih hormonov v celicah nadledvične žleze in reakcije pomembne za razstrupljanje (npr. razgradnja alkohola in telesu tujih snovi, npr. zdravil) v jetrnih celicah. V številnih celicah je gladki endoplazemski retikulum skladišče Ca^{2+} ionov in sodeluje v odzivu celic na zunajcelične dražljaje (npr. v mišičnih celicah).

Golgijev aparat je sistem sploščenih membranskih cistern. Golgijev aparat sprejema vezikle s polipeptidi, lipidi in polisaharidi iz ER. V njem poteka glikozilacija in modifikacija proteinov (nastajajo glikoproteini) in lipidov (nastajajo glikolipidi). Ti se v golgijevem aparatu pripravijo za pošiljanje v druge dele celice. Iz golgijevega aparata se odcepljajo vezikli - **endosomi**, ki potujejo do drugih organelov v celici, sekrecijski vezikli in lizosomi.

Lizosomi so z enojno membrano obdani mehurčki, ki vsebuje encime za razgradnjo (npr. hidrolaze). Zadolženi so za razgradnjo makromolekul (proteinov, ogljikovih hidratov, lipidov, nukleinskih kislin), delcev, ki pridejo v celico z endocitozo in iztrošenih organelov.

Peroxisomi so majhni organeli in vsebujejo encime, ki sodelujejo v številnih oksidacijskih reakcijah, npr. za razgradnjo lipidov, razgradnjo vodikovega peroksida (H_2O_2) in nekaterih drugih toksičnih molekul.

Mitohondriji so energetski centri celice, kjer nastane večina ATP v celici. V njih poteka aerobno celično dihanje. Poleg tega potekajo v mitohondrijih še številni drugi procesi, pomembni za celico, npr. metabolizem aminokislin, oksidacija maščobnih kislin (β -oksidacija), del sinteze uree, del sinteze hema ter sinteza mitohondrijske DNA in nekaterih proteinov.

Mitohondriji so obdani z dvojno membrano: **zunanja** mitohondrijska membrana je gladka, **notranja** pa je močno nagubana in tvori različne uviške. Na notranji membrani poteka oksidativna fosforilacija (zaključne reakcije celičnega dihanja). V notranjosti je **mitohondrijski matriks**, v katerem med drugim potekajo reakcije cikla citronske kisline.

Ribosomi so makromolekulski kompleksi, sestavljeni iz ribosomalne RNA in proteinov. Udeleženi so pri sintezi proteinov. Vezani so na zrnati endoplazemski retikulum ali so prosti v citosolu. Nahajajo se tudi v matriksu mitohondrija in v jedru.

Citosol je citoplazma brez celičnih organelov. V citosolu so raztopljeni vodotopni proteini, encimi, hranila, majhne molekule in soli. V citosolu potekajo številni metabolni procesi, npr. sinteza proteinov

na prostih ribosomih, zvijanje proteinov, metabolizem aminokislin, metabolizem ogljikovih hidratov, kompleksnih lipidov in nukleotidov ter sinteza maščobnih kislin.

Citoskelet je sistem filamentov (aktinskih filamentov, intermediarnih filamentov in mikrotubulov), ki predstavljajo notranji skelet celice. Daje oporo plazmalemi in organelom, sodeluje pri celičnih stikih in omogoča premikanje celic.

Eksosomi – raznoliki celični vezikli

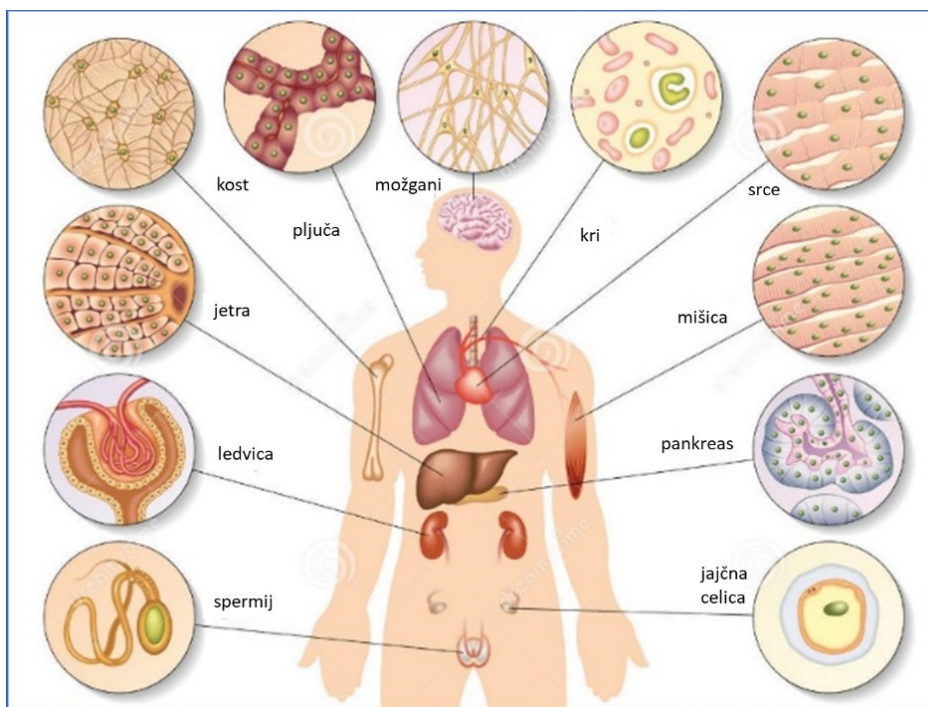
Eksosomi so majhni vezikli s premerom ~30 do ~200 nm, obdani z enojno membrano, ki jih celica izloči. Vsebujejo izbrane proteine, lipide, nukleinske kisline ter glikoproteine in glikolipide. Eksosomi nastajajo v celicah z brstenjem endosomov ali plazmaleme. Ko so eksosomi sproščeni, imajo zelo raznolike naloge, kot npr. preoblikovanje zunajceličnega matriksa ter prenos signalov in molekul v druge celice. Ta pot medceličnega prometa veziklov ima pomembno vlogo pri številnih fizioloških procesih. Pomembni so za ustrezen razvoj celic, imunost in tkivno homeostazo; povezani so z razvojem raka in nevrodegenerativnih bolezni. Ugotavljajo tudi, da virusi lahko prevzamejo poti biogeneze eksosomov tako za sestavljanje kužnih delcev, kot za vzpostavljanje permisivnosti gostitelja. Na podlagi teh in drugih lastnosti eksosome razvijajo kot terapevtska sredstva za različne bolezni (Petgel in Gould, 2019). Eksosome proizvaja večina celic v telesu, za terapevtske namene pa uporabljajo predvsem eksosome mezenhimskega matičnega celic. Eksosomi vplivajo na viabilnost celic, imajo protivnetne, imunomodulatorne in druge terapevtske učinke ter spodbujajo neoangiogenezo in celično proliferacijo (Muthu idr., 2021).

Razmisli: Ali bi imeli eksosomi različnih celic enak terapevtski učinek?

2.1 Celična zgradba človeškega organizma

Telo odraslega človeka gradi približno 3×10^{13} celic.

Slika 7: Različne vrste celic v človekovem telesu - različna oblika je povezana z različnimi funkcijami



Vir: <https://www.dreamstime.com/royalty-free-stock-photos-human-body-cells-image25962548>

Vse celice nastanejo iz zigote (oplojene jajčne celice) s celičnimi delitvami, in (če zanemarimo novo nastale mutacije v celicah) imajo enak dedni zapis. Tekom razvoja osebk pa prihaja do diferenciacije celic, ki prevzemajo različne funkcije v telesu (slika 7). Kot bo natančneje razloženo v naslednjih poglavjih, je diferenciacija celic odvisna od različnega izražanja genov v različnih vrstah celic.

Celice z enako nalogo se povezujejo v tkiva. Različna tkiva, ki gradijo organe, se dopolnjujejo v funkcijah in omogočajo delovanje organov in organizma kot celote.

Tabela 1: Celična zgradba telesa glede na število in maso posameznih vrst celic

<i>Število posameznih vrst celic v telesu (delež)</i>	<i>Vrste celic</i>	<i>Masa posameznih vrst celic v telesu pri odraslem s 70 kg</i>
0,001 %	mišične celice	20 kg
0,2 %	maščobne celice (adipociti)	13 kg
84 %	eritrociti	3 kg
15,8 %	druge celice:	10 kg
4,9 %	- trombociti	
2,5%	- endotelijske celice žil	
1,5 %	- limfociti	
0,8 %	- hepatociti	
0,6 %	- nevroni in glia celice	
0,5 %	- epidermalne celice	
0,1 %	- dermalni fibroblasti	

Vir: Sender, R., Fuchs, S. & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. PLoS biology, 14(8), e1002533.

Kaj poleg celic še sestavlja človeški organizem?

Če v zgornji tabeli seštejemo mase posameznih vrst celic, zmanjka še 24 kg do polne mase 70 kilogramskega človeka. To je masa medceličnine. **Medceličnina** je v vseh tkivih, največ pa je v vezivnih tkivih. K tej masi prispevajo medcelična tekočina, tekočine posebnih predelov (perikardialna tekočina, plevralna tekočina, cerebrospinalna tekočina), kostna medceličnina, hrustančna medceličnina in krvna plazma.

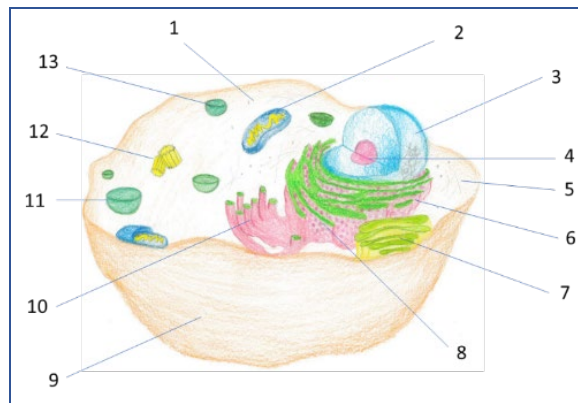
V sestavi človeškega organizma imajo pomemben delež tudi **mikroorganizmi**. V naših organizmih 'sobiva' veliko različnih mikroorganizmov. Število prokariotskih celic presega število naših celic v organizmu. Sender idr. (2016) ocenjujejo število mikroorganizmov pri odraslem človeku na $3,8 \times 10^{13}$, njihova skupna masa pa naj bi bila cca. 0,2 kg.

Razmisli: Različne bakterije proizvajajo različne snovi. Kako to lahko vpliva na metabolizem človeka?

Vprašanja za ponavljanje

1. Razvrsti organizacijske/strukturne ravni po hierarhiji od najnižje do navišje:
 - a. organ
 - b. atom
 - c. organel
 - d. molekula
 - e. celica
 - f. tkivo
 - g. organizem

2. Poimenuj označene organele in celične strukture v evkariontski celici:



3. Kateri procesi potekajo v mitohondriju?

- popravljanje jedrne DNA
- sinteza ATP
- celično dihanje
- sinteza membran

4. V zrnatem endoplazemskem retikulumu poteka:

- sinteza RNA
- sinteza proteinov
- celično dihanje
- razgradnja lipidov
- zvijanje proteinov za organele in transport
- sinteza lipidov za organele in transport

5. Kateri procesi potekajo v Golgijevem aparatu?

- glikozilacija in modifikacija oligosahraidnega dela proteinov (glikoproteini)
- prepis DNA v RNA
- sortiranje proteinov za vgradnjo v organele, v plazmalemo ali za sekrecijo iz celice
- sinteza ATP

6. Kateri procesi potekajo v jedru?

- sinteza ATP
- oksidacija ogljikovih hidratov
- popravljanje DNA
- sinteza RNA
- zvijanje proteinov
- sinteza DNA

7. Kaj velja za ribosome?

- sestavljani iz RNA in proteinov
- sestavljani so iz lipidov in proteinov
- udeleženi pri sintezi proteinov
- vezani so na ZER ali prosto v citosolu (tudi matriks mitohondrija in jedro)

8. Kako razumeš pomen razmejitve citoplazme na različne organele?

9. Kje v celici oz. v katerem organelu potekajo naslednje biokemijske reakcije:

- biosinteza proteinov
- razgradnja vodikovega peroksida
- podvajanje DNA
- hidroliza delca, ki pride v celico z endocitozo
- sinteza ATP

10. Kaj je prednost večceličnega organizma?

3 VODA IN URAVNAVANJE pH

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Pomembnost vode v bioloških sistemih
- Kemijske in fizikalne lastnosti vode, ki so pomembne za delovanje bioloških sistemov
- Reverzibilno disociacijo vode kot osnovno reakcijo vode v celici
- Pojme hidrofobnost, hidrofilnost in amfifilnost
- Osnove delovanja puferskih sistemov

3.1 Vloga vode v bioloških sistemih

Voda (H_2O) je anorganska spojina, ki je nujno potrebna za obstoj vseh živih bitij. Čeprav ima zelo preprosto zgradbo, so njene fizikalne in kemijske lastnosti pomembne za številne biološke procese. V organizmu človeka voda predstavlja 70 % telesne mase. To je tudi razlog za visok masni delež elementa kisik v organizmu (naloge za razmislek v poglavju 1). Voda je medij za skoraj vse metabolične reakcije v organizmu.

V bioloških sistemih voda nastopa kot:

- topilo,
- reaktant,
- produkt.

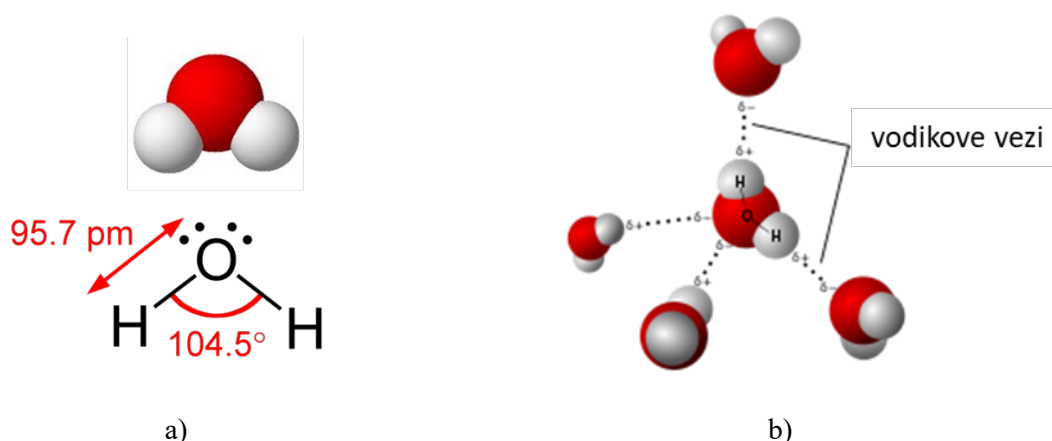
Njena pomembna vloga je tudi uravnavanje temperature in pH v celici in v tkivnih tekočinah. Ker ima veliko toplotno kapaciteto, lahko absorbira velike količine toplote, ki se sprošča pri biokemijskih reakcijah – pravimo, da ima vlogo temperaturnega pufra. Poleg tega raztaplja snovi, ki uravnavajo koncentracijo vodikovih ionov in s tem pH in s tem omogoča delovanje puferskih sistemov.

V molekuli vode vodikova atoma s kisikom tvorita kovalentni vezi. Skupna elektronska para sta pomaknjena proti jedru kisikovega atoma, zato so vezi polarne. Ker zaradi razporeditve vezi molekula vode ni simetrična v vseh ravninah, je to polarna molekula (slika 8a).

Zaradi velike elektronegativnosti kisikovega atoma vodikovi protoni tvorijo šibke medmolekulske vezi s prostimi elektronskimi pari kisika v drugih molekulah vode – to so **vodikove vezi** (slika 8b). Vodikove vezi so odgovorne za stabilizacijo vode v tekočem stanju in posledično za številne lastnosti vode, ki so pomembne za življenje:

- V primerjavi s podobnimi molekulami (binarnimi spojinami vodika z drugimi elementi) ima voda **visoko tališče** in **visoko vrelišče** – zaradi tega je v temperaturnem območju, ki je pomembno za življenjske procese, v tekočem stanju. Tako lahko predstavlja medij, v katerem poteka večina metabolnih procesov.
- Velika **viskoznost**.
- Urejenost molekul vode v ledu: led ima zaradi take strukture manjšo gostoto kot voda in zato **led plava na vodi**.
- Velika **toplotna kapaciteta** (velika talilna in izparilna toplota; velika specifična toplota).
- Velika **površinska napetost**.
- **Nizka električna prevodnost** (ta se poveča ob dodatku soli/drugih ionov).

Slika 8: Shematski prikaz molekule vode (a) in povezovanja molekul vode z vodikovimi vezmi (b)



Vir: Povzeto po:

a) https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Water_molecule.svg in

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:3D_model_hydrogen_bonds_in_water.svg

b) <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Water-dimensions-from-Greenwood%26Earnshaw-2D.png>

Viri vode v organizmu

Pri živalih so z uporabo izotopov ugotavljali, katere molekule prispevajo k nastajanju vode v organizmu in v kakšnem deležu. Voda (H_2O) namreč nastaja v telesu v različnih reakcijah in tako kisik in vodik v molekulah vode izhajata iz pitne vode, atmosferskega kisika (O_2) in hrane. Ti viri prispevajo 56 % (pitna voda), 30 % (atmosferski kisik) oziroma 15 % (hrana) h količini kisika v telesni vodi. Pitna voda in hrana sta bili odgovorni za 71 % oziroma 29 % vodika v telesni vodi. Ugotovili so, da se v živalskih organizmih polovica vode zamenja v 3 do 6 dneh (Podlesak idr., 2008)

Razmisli: V katerem procesu se kisik vgrajuje v molekule vode? Odgovor boš našel v poglavju 9.1.4.

Hidrofilnost in hidrofobnost sta pojma, ki opisujeta ali je neka snov topna v vodi:

- **voda je dobro topilo** za **hidrofilne snovi** → soli (ioni) in polarne molekule (sladkorji, kisline, baze, plini (CO_2 , O_2)),
- v vodi se ne topijo **hidrofobne snovi** → maščobe – nepolarne molekule,
- **amfipatične ali amfifilne spojine** – imajo polarne in nepolarne skupine (mila, fosfolipidi, žolčne kisline, nekateri proteini), zato se topijo v vodi pa tudi v nepolarnih spojinah. Z uporabo amfifilnih snovi lahko dosežemo topnost vode in nepolarnih snovi.

3.2 Reverzibilna disociacija vode in reakcije vode v celici

Voda nastopa v številnih reakcijah v celici, osnovna reakcija pa je **reverzibilna disociacija ali ionizacija molekule vode**, v kateri nastajata oksonijev (hidronijev) ion (H_3O^+) in hidroksilni ion (OH^-).

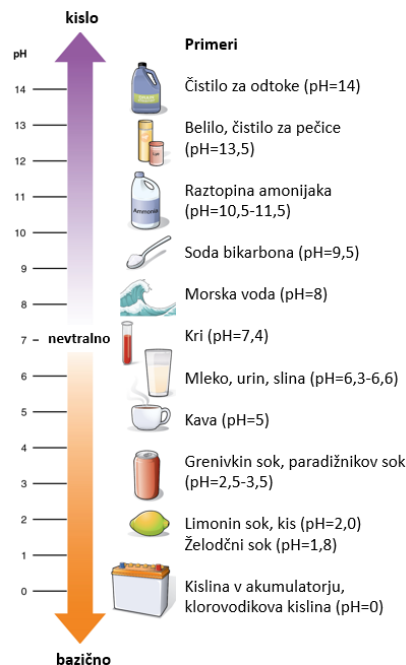


Voda zaradi ionizacije lahko deluje kot kislina ali baza:

- **kislina** – snov, ki v vodni raztopini odda proton,
- **baza** – snov, ki v vodni raztopini sprejme proton.

Kislost oz. bazičnost raztopine opišemo z vrednostjo pH. **Vrednost pH** nam pove, koliko je v raztopini vodikovih ionov. Definiran je kot negativni desetiški logaritem koncentracije vodikovih ionov. Več kot je prostih vodikovih ionov, bolj je raztopina kislina (nižja pH vrednost) (slika 9).

Slika 9: pH lestvica in pH vrednosti nekaterih raztopin



Vir: Povzeto po:

https://cnx.org/contents/FPtK1z mh@8.108:5ORVCb_A@4/Inorganic-Compounds-Essential-

3.3 Puferski sistemi

Koncentracija vodikovih ionov znotrajceličnih in zunajceličnih tekočin mora biti konstantna oziroma se lahko spreminja le znotraj ozkega koncentracijskega območja. Že sprememba pH krvne plazme za 0,2 pH enote lahko povzroči poškodbe organizma ali celo smrt. Konstanten pH omogoča, da so kisle in bazične biološke molekule v ustreznem ionskem stanju, v katerem pravilno delujejo. To je zelo pomembno za delovanje encimov, ki so običajno zelo občutljivi na spremembe pH.

Tesne tekočine v različnih predelih telesa imajo različen pH – v želodcu je zelo kisel pH (pH 1,2 – 3,0). Encimi, ki jih želodčna sluznica izloča, imajo optimalno delovanje v tem pH območju. Ko vsebina želodca vstopi v dvanajstnik, kjer se pH poviša, se želodčni encimi inaktivirajo.

Pufri so snovi, ki **preprečujejo hitre spremembe pH**, ki bi sicer nastale ob dodatku kislin ali baz. So zmesi **šibkih kislin in njim konjugiranih baz** ali **šibkih baz in njim konjugiranih kislin**. Nevtralizacija dodatka hidronijevih ionov - H_3O^+ (ob dodatku kisline) ali hidroksilnih ionov - OH^- (ob dodatku baze) nastane tako, da se spremeni razmerje med koncentracijami kisline in njeje konjugirane baze oz. baze in njeje konjugirane kisline. Pufri so najbolj učinkoviti v območju, kjer sta koncentraciji kisline in baze enaki.

Kri ohranja konstanten pH, ker vsebuje različne biološke molekule, ki delujejo tako, da nevtralizirajo dodano kislino ali bazo. Stalen pH krvi in drugih bioloških tekočin ohranjajo predvsem:

- bikarbonatni pufer (konjugirani par ogljikova kislina – bikarbonat),
- fosfatni pufer (konjugirani par hidrogen fosfat – dihidrogen fosfat),
- proteinski pufri.

Puferski sistemi v krvi so predvsem: bikarbonatni pufer, plazemski proteini in hemoglobin.

V urinu je za uravnavanje pH odgovoren predvsem fosfatni pufer.

Normalen pH krvne plazme in tkivnih tekočin je v območju 7,35 – 7,45. Izven tega območja prihaja do negativnih vplivov na delovanje celic oz. organizma. Odstopanja poimenujemo:

- **acidoza** – zakisanje telesnih tekočin; pH pod 7,35;
- **alkaloza** – pH telesnih tekočin nad 7,45.

Bikarbonatni pufer

Glavni puferski sistem v krvi in drugih izvenceličnih tekočinah je konjugirani par ogljikova kislina-bikarbonat ($\text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$). Za koncentracijo ogljikove kisline v krvi je pomembna koncentracija CO_2 v krvi. CO_2 se iz krvi izloča v pljučih. Zaradi motenj v metabolizmu ali dihanju lahko pride do spremembe pH krvi.

Bolniki s kronično ledvično boleznijo so izpostavljeni kronični in napredujoči metabolni acidozi (znižanju pH krvi). Ledvice so osrednjega pomena pri uravnavanju številnih fizioloških funkcij, kot so odstranjevanje presnovnih odpadkov in toksinov, vzdrževanje ravnovesja elektrolitov in tekočin ter nadzor homeostaze pH. Poleg tega ledvice sodelujejo pri sistemski glukoneogenezi in pri proizvodnji oziroma aktivaciji hormonov. pH pogoji hkrati vplivajo na vse te funkcije. Zdrave ledvice pravilno usklajujejo vrsto fizioloških odzivov ob akutnih in kroničnih motnjah acidobaznega ravnovesja. Ledvične bolezni zmanjšano sposobnost prilagajanja takšnim izzivom (Imenez Silva in Mohebbi, 2022).

Razmisli: Pri hiperventilaciji (preveč intenzivnem dihanju) se koncentracija CO_2 v krvi zmanjša. Posledica je zmanjšana koncentracija ogljikove kisline. Kaj se zgodi s pH krvi?

Vprašanja za ponavljanje

1. Katere so lastnosti vode
 - a. lahko deluje kot kislina in baza
 - b. ima visoko tališče
 - c. ima nizko vrelišče
 - d. ima nizko električno prevodnost
 - e. je dobro topilo za soli
 - f. molekule vode so polarne a navzven nevtralne
 - g. molekule vodeso nepolarne
 - h. v vodi so dobro tople organske makromolekule, ki lahko tvorijo vodikove vezi
2. Kateri fiziološki pojav poimenujemo s pojmom:
 - a. acidoza _____
 - b. alkaloza _____
3. Nariši molekulo vode in kako se molekule vode med sabo povezujejo s šibkimi vezmi. Označi in poimenuj:
 - a. vezi v molekuli vode (med atomi O in H).
 - b. vezi med molekulami vode.
4. Kaj je značilno za
 - a. hidrofilne molekule
 - b. hidrofobne molekule
 - c. amfifilne molekule
5. Kateri je glavni puferski sistem v krvi in drugih izvenceličnih tekočinah?
6. Zakaj ima dihanje (npr. frekvenca dihanja) pomemben vpliv na vzdrževanje pH krvi?

II DEL: ZGRADBA IN FUNKCIJA BIOMOLEKUL

4 AMINOKISLINE, PEPTIDI, PROTEINI

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Aminokisline, njihovo zgradbo in biokemične značilnosti
- Peptidno vez med aminokislinami
- Primarno, sekundarno, terciarno in kvartarno strukturo proteinov
- Enostavne in konjugirane proteine
- Funkcije, ki jih proteini opravljajo v celicah
- Peptide in njihove funkcije
- Encime in njihove katalitične lastnosti
- Inhibitorje encimske aktivnosti

Proteini ali beljakovine so **polimeri aminokislin** in imajo zelo pestro sestavo in zato tudi veliko različnih struktur in funkcij. Sestavljeni so iz nabora 20 različnih aminokislin.

Glede na število aminokislin v verigi uporabimo različno poimenovanje molekul. Z izrazom **peptidi** poimenujemo krajše polimere aminokislin. Oligomere aminokislin, ki vsebujejo 2–10 aminokislin, poimenujemo glede na število aminokislin (dipeptid, tripeptid, tertapeptid, pentapeptid itd.). **Poliipeptidi** so polimeri 10–100 aminokislin, večje molekule pa imenujemo **proteini**.

Strukturo proteina določa zaporedje aminokislin, le to pa je določeno z genskim zapisom (to bo podrobneje razloženo v poglavju 7.6). Značilno zaporedje aminokislin določa tudi natančno zvijte proteinske molekule in njeno tridimenzionalno strukturo, ki je pomembna za opravljanje njene biokemijske vloge.

Raznovrstnost proteinov

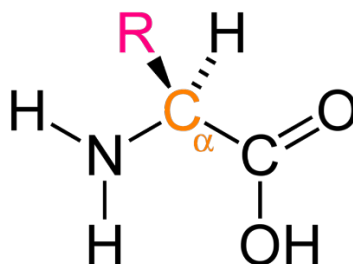
Proteini se kot skupina molekul odlikujejo z izjemno funkcijsko raznovrstnostjo. Sodelujejo pri krčenju mišic, so elementi citoskeleta in dajejo oporo celicam, omogočajo skladiščenje transport nekaterih drugih molekul, itd. Med proteine sodijo npr. protitelesa, encimi, nekateri hormoni in številne druge molekule.

Razmisli: Kaj omogoča tako izjemno pestrost proteinov? Koliko različnih molekul lahko dobimo že z zaporedjem petih aminokislin?

4.1 Aminokisline

Z izrazom aminokislina poimenujemo organsko molekulo, ki ima vsaj eno **karboksilno skupino** ($-\text{COOH}$) in eno **aminsko skupino** ($-\text{NH}_2$). Ti dve skupini sta vezani na centralni ogljikov atom (α -ogljik), zato jih pogosto imenujemo tudi α -aminokisline. Na centralni ogljikov atom sta poleg karboksilne in aminske skupine vezana še vodik in **stranska veriga** - označujemo jo z R (radikal) (slika 10).

Slika 10: Zgradba aminokisline

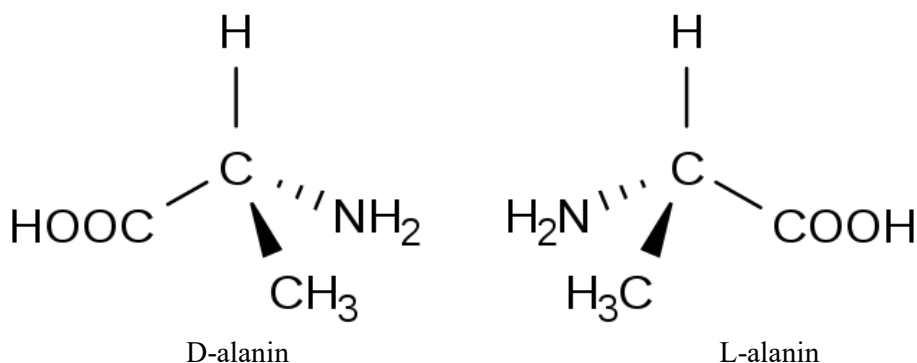


Vir: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alpha-amino-acid-general-2D-stereo.png>

Najmanjša aminokislina je glicin, pri kateri je stranska veriga vodik.

Ostale aminokisline pa imajo zaradi tetraedrične razporeditve skupin, vezanih na α -ogljik lahko dve zrcalno enaki obliki, ki ju imenujemo stereoizomeri ali enantiomeri oz. L- in D-aminokislini (slika 11). V proteine se kot gradbene enote vgrajujejo samo L-izomeri.

Slika 11: Izomeri aminokisline alanin, ki sta zrcalni sliki druga druge

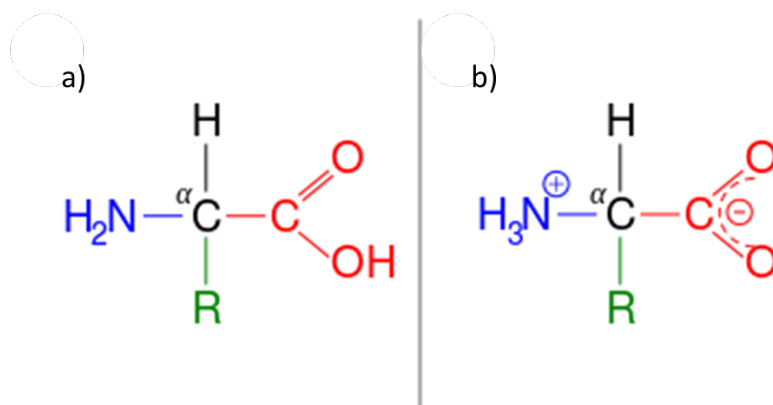


Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Op_isomer.svg

Poznamo več sto različnih aminokislin, ki so prisotne v rastlinskih in živalskih celicah, vendar je le 20 aminokislin takih, ki gradijo proteine.

Vse **aminokisline so topne v vodi** in netopne v organskih topilih. V vodni raztopini pri fiziološkem pH (okoli 7,4) so v dipolarni ionski obliki, kar pomeni, da so istočasno pozitivno in negativno nabite. Taki obliki pravimo ion dvojček ali **zwitterion** (slika 12).

Slika 12: Kemijska formula aminokisline (a) in oblika iona dvojčka (b)



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amino_acid_zwitterions.svg

Glede na stransko verigo (R) aminokisline delimo na tri večje skupine:

- **Aminokisline z nepolarnimi stranskimi verigami:** glicin, alanin, valin, leucin, izolevcin, prolin, fenilalanin, metionin, in triptofan.
Te stranske verige dajejo aminokislinam hidrofoben značaj, zato jih v proteinih najdemo v njihovi notranjosti, ki ni v stiku z vodnim okoljem.
- **Aminokisline s polarnimi stranskimi verigami, ki so pri fiziološkem pH nenabite:** serin, cistein, treonin, tirozin, asparagin in glutamin.
Te aminokislini imajo v stranski verigi prisoten heteroatom (N, O ali S), ki s svojim elektronskim parom lahko tvori vodikove vezi z molekulami vode ali drugimi molekulami. Zelo pomembna aminokislina v tej skupini je aminokislina cistein, ki ima v svoji stranski verigi tiolno skupino (-SH). Med -SH skupinama dveh aminokislin v strukturi proteina se lahko tvori kovalentna vez in tako nastane disulfidni mostiček (-S-S-), ki ima izredno velik pomen pri stabilizaciji tridimenzionalne strukture proteinov. Aminokisline iz te skupine proteinov so hidrofilne in večinoma prisotne na površini proteinov.
- **Aminokisline s polarnimi stranskimi verigami, ki so pri fiziološkem pH nabite:** aspartat, glutamat, histidin, lizin, arginin.
Te aminokisline imajo stranske verige z bazičnimi ali kislimi lastnostmi. Tudi te aminokisline imajo hidrofilni značaj in so pretežno na površini proteinov in v stiku z vodnim okoljem.

Esencialne aminokisline

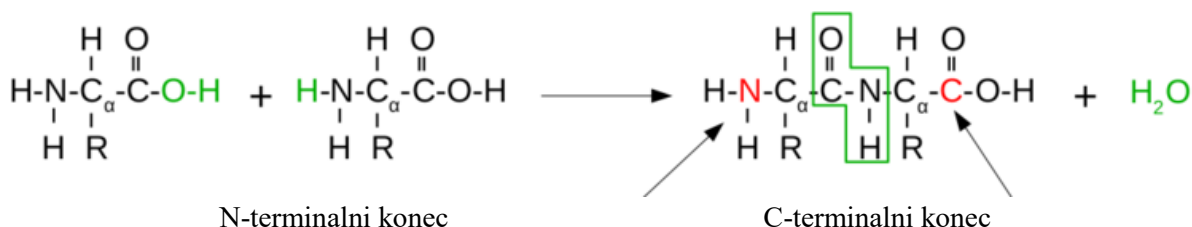
Nekatere aminokisline lahko proizvedejo naše celice (**neesencialne aminokisline**), medtem ko nekatere lahko dobimo samo z vnosom hrane, saj naš metabolizem nima encimov za njihovo sintezo (**esencialne aminokisline**). Nekatere aminokisline, ki jih lahko proizvede zdrav organizem, primanjkuje pa jih v obdobju hitre rasti, ob hudem fiziološkem stresu, pri boleznih jeter in ledvic, opredeljujemo kot **pogojno esencialne**. Arginin je aminokislina, ki jo lahko proizvajajo naše celice v odrasli dobi, pri otrocih pa je potreben vnos s hrano.

Razmisli: Zakaj je vnos beljakovinske hrane pomemben zlasti v fazi rasti?

4.2 Proteini

Aminokisline se v proteine povezujejo s **peptidnimi vezmi**, ki se tvorijo med karboksilno skupino ene aminokisline in amsko skupino druge aminokisline (slika 13). Pri tvorbi peptidne vezi se odcepi voda. Vsaka polipeptidna veriga ima tako dva različna konca: amski konec (**N-terminalni konec**) in karboksilni konec (**C-terminalni konec**). Zaporedje aminokislin v peptidu ali beljakovini vedno zapisujemo od N-terminalnega konca proti C-terminalnemu koncu.

Slika 13: Tvorba dipeptida s peptidno vezjo



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:01_liaison_peptidique_extremities_C_N_terminales.png

4.2.1 Štiri ravni proteinske strukture

Funkcionalna aktivnost proteina v razmerah v celici je zelo odvisna od njegove tridimenzionalne strukture, ki jo imenujemo **nativna konformacija**.

Zgradbo (strukturo) proteinov opisujemo na štirih ravneh:

- **Primarna struktura** je določena z zaporedjem aminokislinskih ostankov, ki so v proteinu povezani s peptidno vezjo. Zaporedje aminokislin je določeno z zaporedjem nukleotidov v mRNA, ki je prepis kodirajočih zaporedij gena v molekuli DNA. Primarna struktura je osnova za vse nadaljnje strukturne ravni.
- **Sekundarna struktura** je značilno zvitje krajših predelov primarnega zaporedja, ki vsebujejo ponavljajoče elemente (npr. α -vijačnica in β -struktura). Za oblikovanje sekundarnih struktur so pomembne predvsem vodikove vezi.
- **Terciarna struktura** je urejanje elementov sekundarnih struktur v tridimenzionalno zvitje proteinske molekule. Pri zvijanju proteinov so zelo pomembne šibke vezi (vodikove vezi, hidrofobne interakcije, van der Valsove sile).
- **Kvartarna struktura** je prisotna pri proteinih, ki so sestavljeni iz več polipeptidnih verig. Te so sestavljeni iz več podenot, ki sestavljajo funkcionalen protein. Podenote so lahko enake (homomultimerni protein) ali različne (heteromultimerni protein). Primer slednjega je hemoglobin, ki je sestavljen iz dveh α in dveh β podenot.

Enostavni proteini so zgrajeni samo iz aminokislinske verige. Poleg aminokislinske verige ima lahko protein še dodatno komponento, t.i. prostetično skupino, ki je pomembna za njegovo biološko delovanje. Take proteine imenujemo **konjugirani proteini**. Primer je hemoglobin, ki ima prostetično skupino hem, na katero se veže železo.

Na osnovi oblike in topnosti delimo proteine na fibrilarne in globularne.

- **Fibrilarni proteini** so v vodi netopni proteini in so temelj strukturne čvrstosti celic in organizmov (npr. kolagen, keratin, elastin, miozin).
- **Globularni proteini** so kroglaste oblike in imajo pomembno vlogo pri transportu, imunski zaščiti, katalizi in številnih drugih procesih. Večinoma so topni v vodi in so raztopljeni v bioloških tekočinah.

4.2.2 Funkcije proteinov

Zaporedje aminokislinskih ostankov v proteinih določa njihovo velikost, obliko in tudi biološko aktivnost.

Glavne skupine proteinov glede na njihovo biološko vlogo so:

- **Encimi**, ki pospešujejo potek kemijskih reakcij in jih zato imenujemo tudi biološki katalizatorji. Primeri encimov so:
 - DNA polimeraza, ki je pomembna pri podvajanju DNA;
 - prebavni encim tripsin, ki katalizira hidrolizo proteinov;
 - transaminaza, ki katalizira prenos aminske skupine pri sintezi aminokislin ...
- **Strukturni proteini**, ki so v celici in organizmih namenjeni mehanski opori, kot npr.:
 - proteini citoskeleta, ki tvorijo v celicah aktinske filamente, mikrotubule in intermediarne filamente;
 - kolagen, ki daje čvrstost koži, kitam, hrustancu;
 - keratin, ki je glavna proteinska komponenta las in nohtov.
- **Obrambni proteini** so molekule, ki služijo za obrambo organizma. Protitelesa, ki so proteini iz skupine imunoglobulinov, se selektivno vežejo na tujke (npr. bakterije, viruse) in omogočijo reakcijo organizma, ki izniči škodljiv učinek mikrobov na organizem.
- **Transportni proteini** omogočajo transport nekaterih manjših ali netopnih molekul po krvi ali preko celične membrane. Med transportne proteine sodijo:
 - hemoglobin, ki omogoča transport kisika po krvi;
 - lipoproteini, ki omogočajo transport netopnih molekul, kot je holesterol.

- **Skladiščni proteini** zagotavljajo vezavo in skladiščenje snovi, ki so potrebne za potek procesov v organizmu, kot npr.:
 - feritin, ki omogoča skladišče mikroelementa železa;
 - gluten, ki je v semenih rastlin zaloga aminokislin, ki so potrebne za kalitev.
- **Regulatorni proteini** so sposobni uravnavati celične in fiziološke procese. Taki proteini so nekateri hormoni, ki uravnavajo procese na ravni organizma. Signale hormonov znotraj celice prenašajo proteinske kinaze in G-proteini. Velika množica proteinov so transkripcijski dejavniki in rastni faktorji, ki imajo pomembno vlogo pri izražanju genov in uravnavanju celične delitve. Njihova vloga je pogosto še slabo raziskana.
- **Receptorski proteini** so vgrajeni v membrane in posredujejo pri prenosu živčnih impulzov in hormonskem signaliziranju.
- **Gibalni proteini in proteini, ki omogočajo krčenje mišic.** Aktin in miozin sta proteina, ki omogočata krčenje mišic. Tudi gibanje mišic (ki so prisotne npr. na epiteliju zgornjih dihal) in bička pri spermiju omogočajo proteini.

4.3 Peptidi

Krajše polimere aminokislin, ki vsebujejo manj kot 100 aminokislinskih ostankov, imenujemo peptidi. Krajše peptide, ki vsebujejo od 2 do 10 spojenih aminokislin, poimenujemo s predpono, ki odraža število aminokislinskih ostankov (di-, tri-, tetra-, penta-, heksa-, hepta-, okta-, nona-, in deka-peptid). Daljše peptide imenujemo polipeptidi.

V metabolizmu organizma imajo pomembno vlogo nekateri kratki oligopeptidi:

- *Glutation*: tripeptid, ki je pomemben pri uravnavanju oksidoreduktivnih reakcij in za odstranjevanje prostih radikalov v celici.
- *Oksitocin in vazopresin*: hormona hipofize, ki sta nonapeptida. Imata ciklično obliko, ki je posledica tvorbe disulfidne vezi med dvema cisteinoma v strukturi teh dveh hormonov.
- *Inzulin*: hormon, sestavljen iz 51 aminokislin.
- *Enkefalini*: peptidi v centralnem živčevju, ki so pomembni za uravnavanje bolečine.
- *Aspartam*: dipeptid, ki se uporablja kot sladilo s precej nižjo kalorično vrednostjo kot običajni sladkor (saharoza).

Tridimenzionalna struktura proteinov

Zvijanje proteinov mora privedi do natančno določene tridimenzionalne strukture, ki omogoča njegovo biološko aktivnost. Da zvijanje poteka pravilno, omogočajo posebni proteini **šaperoni**. Ti delujejo tako, da se vežejo na razvito ali delno zvito polipeptidno verigo in preprečijo interakcije med deli verige, ki bi lahko vodile do neustrezne tridimenzionalne zgradbe. Zlasti so pomembni za zaščito hidrofobnih nepolarnih predelov med sintezo proteina.

Nekateri šaperoni za konformacijske spremembe potrebujejo energijo ATP, drugi so od ATP neodvisni (Sušec, Bersch in Schanda, 2021).

Razmisli: Kaj vse omogoča tako izjemno pestrost proteinov? Koliko različnih molekul lahko dobimo že z zaporedjem treh aminokislin? Koliko različnih zaporedij lahko dobimo v verigi 100 aminokislin?

4.4 Encimi

Encime pogosto imenujemo **biološki katalizatorji**. Njihova vloga je pospeševanje biokemijskih reakcij v celicah. Brez njih večina reakcij v celicah ne bi mogla potekati.

Vsi encimi imajo naslednje lastnosti:

- Povečajo hitrost reakcije tako, da zmanjšajo energijsko bariero (t.j. aktivacijsko energijo).

- Med reakcijo se ne porabijo in se trajno ne spremenijo.
- Ne vplivajo na ravnotežje reakcije, ampak le na hitrost, s katero ravnotežje dosežemo.

Večina encimov so **globularni proteini**.

Nekateri encimi potrebujejo za svoje delovanje poleg proteinskega dela še drugo komponento, ki jo imenujemo **kofaktor**, ki je lahko:

- organska spojina – **koencim** (v tej vlogi pogosto nastopajo vitamini),
- kovinski ion (npr. Zn^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+}).

Tako sestavljen encim, ki je biološko aktiven, imenujemo **holoencim**; samo proteinski del takega encima pa **apoencim**.

Encime prepoznamo po tem, da imajo v imenu končnico -aza. Običajno poimenujemo encim tako, da imenu reaktanta dodamo končnico -aza. Npr.: encim celulaza katalizira hidrolizo celuloze, da dobimo glukozo. DNA polimeraza katalizira polimerizacijo nukleotidov pri sintezi DNA. Laktat-dehidrogenaza katalizira pretvorbo laktata v piruvat. Nekatera starejša imena encimov imajo tudi drugačne končnice (npr. tripsin in pepsin).

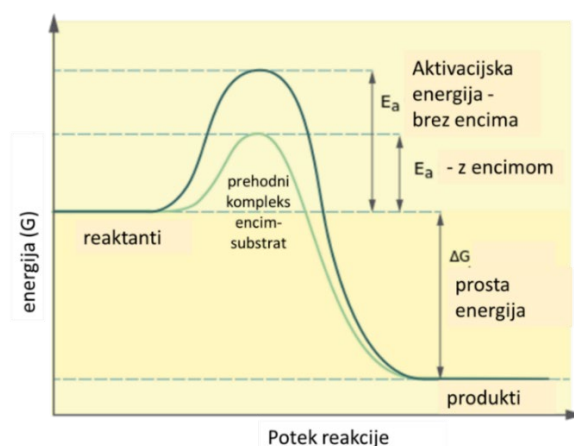
Vse znane encime lahko razvrstimo v šest skupin glede na reakcije, ki jih katalizirajo:

1. **Oksidoreduktaze:** katalizirajo reakcije, v katerih pride do prenosa elektronov.
2. **Transferaze:** katalizirajo reakcije, v katerih pride do prenosa funkcionalnih skupin iz ene molekule na drugo.
3. **Hidrolaze:** katalizirajo reakcije, v katerih pride do razcepa vezi s hidrolizo.
4. **Liaze:** katalizirajo reakcije, v katerih pride do nastanka dvojnih vezi z odvzemom skupin ali adicija skupin na dvojne vezi.
5. **Izomeraze:** katalizirajo reakcije, v katerih pride do pretvorbe enega izomera v drugega s prenosom skupin znotraj molekule.
6. **Ligaze:** katalizirajo s hidrolizo ATP sklopljen nastanek vezi C-C, C-S, C-O ali C-N.

4.4.1 Katalitične lastnosti encimov

Da kemijska reakcija poteče, morajo molekule reaktantov doseči aktivacijsko energijo. **Aktivacijska energija** je tista količina energije, ki jo morajo imeti molekule reaktantov, da se lahko pretvorijo v produkte.

Slika 14: Aktivacijska energija



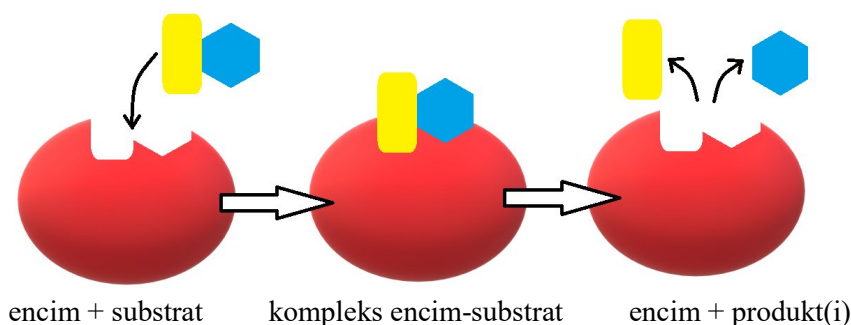
Vir: Povzeto po:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Effect_of_enzyme_on_activation_energy.svg

Aktivacijsko energijo molekule dobijo z medsebojnimi trki, vendar pri 37°C le majhen delež molekul dobi dovolj energije, da reakcija poteče. Če dodamo katalizator, pa je za potek reakcije potrebna nižja aktivacijska energija (slika 14). Encimi delujejo kot biološki katalizatorji. Tako reakcije v organizmu lahko potekajo več milijonkrat hitreje kot bi brez njihove prisotnosti. Encimi so zelo specifični in večinoma katalizirajo pretvorbo enega substrata oz. eno biokemično reakcijo. S tem je omogočena kontrola poteka reakcij v celicah in uravnavanje metabolizma.

Encimi večinoma delujejo tako, da tvorijo **prehodni kompleks encim-substrat** in stabilizirajo prehodno stanje (slika 15).

Slika 15: Potek encimske reakcije



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Enzymes_Lock_and_Key.png

Vezava encima s substratom je reverzibilna in kako hitro bo reakcija potekla, je odvisno od:

- koncentracije substrata in
- koncentracije encima.

Encimi so občutljivi tudi na spremembe v okolju, npr. na spremembe **pH** in **temperature**.

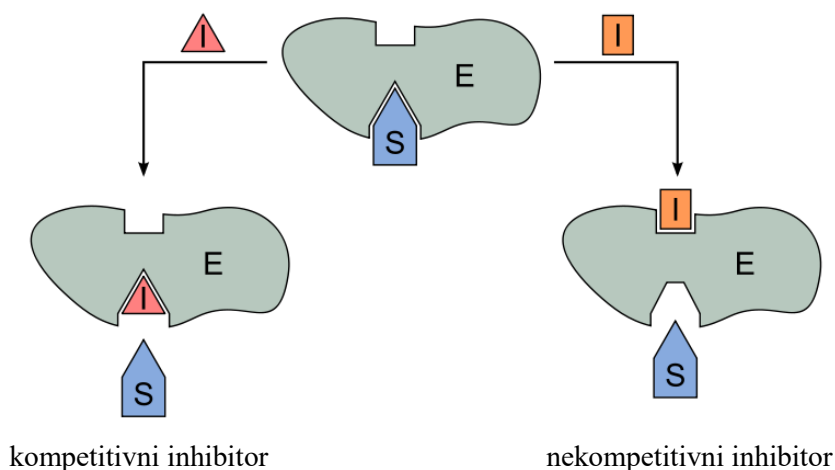
- Večina encimov najbolje deluje pri neki optimalni vrednosti pH. Za večino encimov je ta v območju od 6 do 8. Za nekatere encime, ki delujejo v specifičnih okoljih pa je optimalni pH lahko tudi drugačen. Tako ima pepsin, ki deluje v želodcu, kjer je zelo nizek pH, optimum delovanja pri pH 1,8.
- Encimi so zelo občutljivi na spremembo temperature. Pri nižjih temperaturah hitrost reakcije narašča sorazmerno z naraščanjem temperature, dokler encim ne denaturira in postane zato manj aktiven. Pri večini encimov se začne proces denaturacije v območju med 50°C in 60°C.

Substrat je običajno veliko manjša molekula od encima in se veže na posebno področje na encimu, t. i. **aktivno mesto** (slika 15). Aktivno mesto je specifično. Oblika aktivnega mesta ustreza obliki substrata oz. je njegov odtis. To pomeni, da v aktivno mesto lahko 'prilega' le majhno število molekul ali celo samo ena. Vezava substrata v aktivno mesto je posledica tvorbe različnih nekovalentnih interakcij (hidrofobne interakcije, ionske vezi, vodikove vezi).

Posebna skupina encimov so **alosterični encimi**. Na delovanje teh encimov poleg že navedenih dejavnikov vpliva tudi vezava drugih molekul, ki jih imenujemo **efektorji ali modulatorji** (slika 16). Ti lahko delujejo kot **aktivatorji** (pospešujejo delovanje encima oz. omogočijo ustrezno obliko aktivnega mesta, na katerega se lahko veže substrat) ali **inhibitorji**. Po načinu delovanja inhibitorje ločimo na reverzibilne in ireverzibilne. **Ireverzibilni inhibitor** se veže na encim z močnimi vezmi in permanentno inaktivira encim (tako delujejo nekateri bojni strupi).

Pri **reverzibilni inhibiciji** se inhibitor veže na encim, vendar lahko kompleks razpade. Ko je inhibitor vezan na encim, je ta neaktiven. Reverzibilne inhibitorje razvrstimo v tri skupine: kompetitivni, nekompetitivni in akompetitivni. **Kompetitivni inhibitor** je navadno zelo podoben substratu in z njim 'tekmuje' za vezavno mesto. Kadar je vezan inhibitor, se substrat ne more vezati in encim ni aktiven. **Nekompetitivni inhibitorji** se ne vežejo aktivno mesto ampak na drugo mesto na encimu. Ob vezavi nekompetitivnega inhibitorja na encim se konformacija aktivnega mesta spremeni tako, da se substrat ne more vezati. **Akompetitivni inhibitor** deluje podobno kot nekompetitivni, vendar se veže na kompleks encim-substrat in ne na prosti encim.

Slika 16: Vezava substrata na encim in načini delovanja inhibitorjev (E = encim, S = substrat, I = inhibitor)



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Binding_sites_enzyme_inhibitors.svg

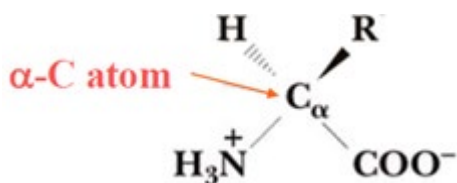
Inhibicija delovanja encimov kot terapevtski pristop

Inhibitorji encimov proteaz se lahko uporabljajo tudi kot zdravila za številne bolezni npr. za Alzheimerjevo bolezen, AIDS, COVID-19. Proteaza je encim, ki specifično cepi peptidno vez v nekem zaporedju aminokislin. Pogosto je delovanje encima proteaze potrebno, da iz neaktivnega proteina nastane aktivni. Proteaza HIV cepi na novo sintetizirane virusne proteine na ustreznih mestih in tako nastanejo zreli proteini kužnega viriona HIV. Brez pravilnega delovanja tega encima nastali delci virusa niso kužni. Če torej encim proteazo inhibiramo, ne morejo nastajati novi virusni delci. Podoben pristop so preskušali tudi za zdravljenje okužb s SARS-CoV-2 (Abhinand idr., 2020).

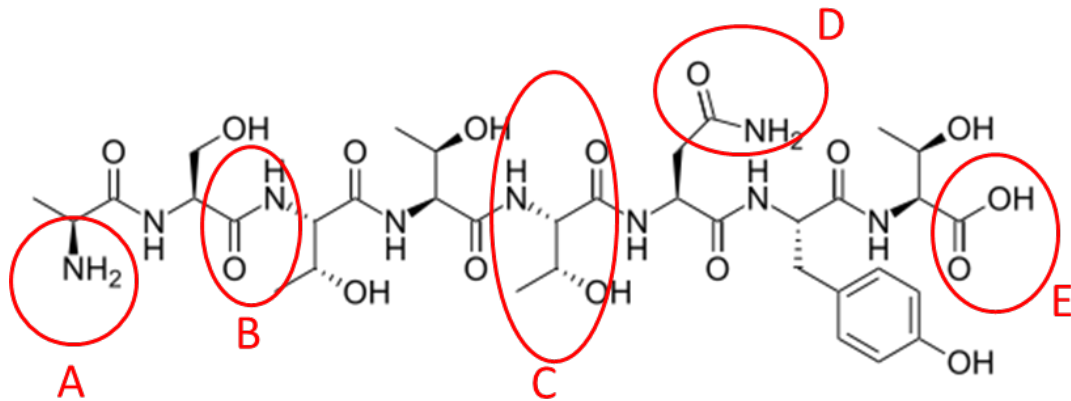
Razmisli: V literaturi ali na spletu poišči primer zdravila, ki deluje kot proteazni inhibitor.

Vprašanja za ponavljanje

1. Označi funkcionalne skupine aminokisline



2. Esencialne aminokisline so
 - a. aminokisline, ki jih najdemo samo v hrani rastlinskega izvora
 - b. aminokisline, ki jih najdemo samo v hrani živalskega izvora
 - c. aminokisline, ki jih naše celice ne morejo same proizvesti in jih moramo v telo vnesti s hrano
 - d. aminokisline, ki imajo specifičen vonj in jih lahko uporabljamo kot esenco v parfumi
3. Katere značilne dele peptida označujejo posamezne črke (A – E):



- 1) karboksi terminalni konec
- 2) stranska veriga
- 3) aminokislinski ostanek
- 4) amino terminalni konec
- 5) peptidna vez

Koliko aminokislinskih ostankov je povezanih v zgornjem peptidu? Poimenuj peptid glede na število vgrajenih aminokislin.

4. Nariši aminokislino v obliki iona dvojčka (zwitteriona).
5. Za aminokisline velja:
 - a. poznamo več sto različnih aminokislin
 - b. v proteinih najdemo 20 aminokislin
 - c. aminokisline so topne v organskih topilih
 - d. oblika iona dvojčka (zwitterion) je prisotna, če so aminokislinev raztopini s skrajno nizkim ph
 - e. aminokisline se razlikujejo po stranskih verigah, ki imajo lahko hidrofilen ali hidrofoben značaj
6. Definiraj pojme in navedi primer:
 - nativna konformacija
 - primarna struktura proteina
 - sekundarne strukture polipeptidne verige
 - terciarna struktura proteina
 - kvartarna struktura proteina
 - konjugirani protein
 - fibrilarni protein
 - globularni protein
7. Navedi vsaj pet primerov bioloških vlog proteinov in navedi primere proteinov, ki opravljajo te naloge.
8. Navedi vsaj dva primera peptidov s pomembno vlogo v metabolizmu.

9. Kaj velja za encime?

- a. so pretežno globularni proteini
- b. pogosto vsebujejo kofaktor, ki je neproteinski del encima
- c. encimi delujejo tako, da pospešijo reakcijo na način, da zmanjšajo aktivacijsko energijo
- d. njihovo delovanje je neodvisno od pH in temperature
- e. ko se substrat veže na aktivno mesto encima, pride med njima do tvorbe kovalentne vezi
- f. ko reakcija poteče, je encim konformacijsko spremenjen in nima več katalitičnega delovanja

10. Kaj velja za koencime?

- a. uravnavajo sintezo encimov
- b. so neproteinske molekule, ki sodelujejo v encimskih reakcijah
- c. v vlogi koencimov pogosto nastopajo vitamini
- d. so zaloga energije za encimske reakcije

11. Razloži delovanje kompetitivnega in nekompetitivnega inhibitorja encima

5 OGLJIKOVI HIDRATI

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Glavne skupine ogljikovih hidratov in njihovo kemijsko zgradbo
- Glavne predstavnike posameznih skupin in njihovo vlogo v metabolizmu človeka in pri drugih organizmih
- Enostavne sladkorje: aldoze in ketoze in njihovo neciklično in ciklično obliko
- Disaharide in O-glikozidne vezi, ki povezujejo monomerne enote
- Polisaharide in njihovo strukturno in založno funkcijo
- Glikoproteine in proteoglikane

Ogljikovi hidrati so zelo raznolika skupina organskih molekul, nekatere najbolj poznane so: glukoza, fruktoza, saharoza, škrob in celuloza.

Ogljikove hidrate najdemo v vseh oblikah življenja in imajo več različnih funkcij:

- pomembni so v energijskem metabolizmu kot metabolično gorivo (npr. glukoza in fruktoza) oziroma kot zaloga energije pri rastlinah (škrob) in živalih (glikogen),
- so gradbene molekule (gradijo celične stene rastlinskih in bakterijskih celic, pojavljajo se tudi v živalskih vezivnih tkivih),
- so sestavine nukleinskih kislin (riboza je gradnik nukleotidov v RNA, deoksiriboza pa je gradnik nukleotidov v DNA),
- s proteini in lipidi tvorijo glikoproteine in glikolipide, ki delujejo kot označevalci na površini celice pri prepoznavanju drugih molekul.

Ogljikove hidrate delimo glede na število monomernih enot v strukturi na:

- monosaharide,
- disaharide,
- polisaharide.

Ogljikovi hidrati v prehrani

Ogljikovi hidrati so osrednjega pomena za prehrano in jih najdemo v najrazličnejših naravnih in predelanih živilih. Škrob je polisaharid in ga je veliko v žitih (pšenica, koruza, riž), krompirju in predelani hrani iz žitne moke, kot so kruh, pica ali testenine. Disaharidi se v človeški prehrani pojavljajo predvsem kot namizni sladkor (saharoza, ki jo pridobivamo iz sladkornega trsa ali sladkorne pese) in laktoza (v mleku in mlečnih izdelkih). Monosaharida glukoza in fruktoza sta naravno prisotna v medu, številnem sadju in nekateri zelenjavi.

Celuloza in drugi polisaharidi, ki jih najdemo v celičnih stenah rastlin, so sestavine netopnih prehranskih vlaknin. Čeprav jih človek ne prebavi, celuloza in netopne prehranske vlaknine na splošno pomagajo vzdrževati zdrav prebavni sistem in preprečujejo razvoj diabetesa tipa 2, raka in srčno žilnih bolezni. Zaradi netopnosti in viskoznosti omogočajo ustrezno strukturo vsebine prebavnega trakta, nekateri pa predstavljajo hranila za bakterije v mikrobioti debelega črevesa, ki jih presnovijo v kratkoverižne maščobne kisline (Lattimer in Haub, 2010, str. 1266–1289).

Razmisli: Tako škrob kot celuloza sta polisaharida, sestavljena iz monomerov glukoze. Kaj je razlog, da je za človeka škrob prebavljiv, celuloza pa ne?

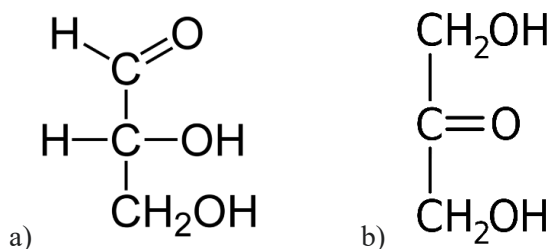
5.1 Monosaharidi

Monosaharidi so najenostavnejši ogljikovi hidrati. Po kemijski zgradbi so **polivalentni alkoholi** (imajo več hidroksilnih skupin) z vsaj eno karbnilno (aldehidno ali ketonsko) skupino. Značilno je, da jih v razmerju 1:2:1 gradijo atomi ogljika, vodika in kisika. Za večino naravnih monosaharidov velja naslednje:

- imajo od 3 do 7 ogljikovih atomov,
- imajo eno karbnilno skupino (aldehidno ali keto),
- na vsakem ogljikovem atomu (razen na tistem s karbnilno skupino) je vezana hidroksilna skupina.

Monosaharide z aldehidno skupino imenujemo **aldoze**, tiste s keto skupino pa **ketoze** (slika 17). Glede na število ogljikovih atomov jih imenujemo trioze, tetroze, pentoze, heksoze in heptoze.

Slika 17: Najpreprostejša monosaharida sta triozi D-gliceraldehid - aldoza (a) in dihidroksiacetone - ketoza (b)



Vir: a) <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:D-glyceraldehyde-2D-Fischer.png>

b) https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dihydroxyacetone_Fischer.svg
<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>

Gliceraldehid je najpreprostejša aldoza. Pri gliceraldehidu opazimo, da zaradi asimetrične tetraedrične razporeditve funkcionalnih skupin okrog drugega ogljikovega atoma lahko nastopa v dveh zrcalno simetričnih oblikah: **stereoizomerah** ali **enantiomerah** (D-gliceraldehid in L-gliceraldehid). Takemu ogljikovemu atomu pravimo **kiralni center**. Po dogovoru se oznaki L in D nanašata na prostorsko razporeditev funkcionalnih skupin ob kiralnem ogljiku, ki je najbolj oddaljen od aldehidne skupine. V naravi prevladujejo D-oblike monosaharidov.

Pri aldozah z večjim številom ogljikovih atomov je na vsakem naslednjem atomu hidroksilna skupina lahko razporejena na dva načina. Tako je pri aldozah z vsakim večjim številom ogljikovih atomov v molekuli dvakrat več možnih razporeditev funkcionalnih skupin (slika 18) v primerjavi s ketozami (slika 19). Monosaharidi na slikah so prikazani s t.i. Fisherjevimi projekcijskimi formulami.

Med aldozami so najpogostejši sladkorji, ki jih bomo srečevali v naslednjih poglavjih:

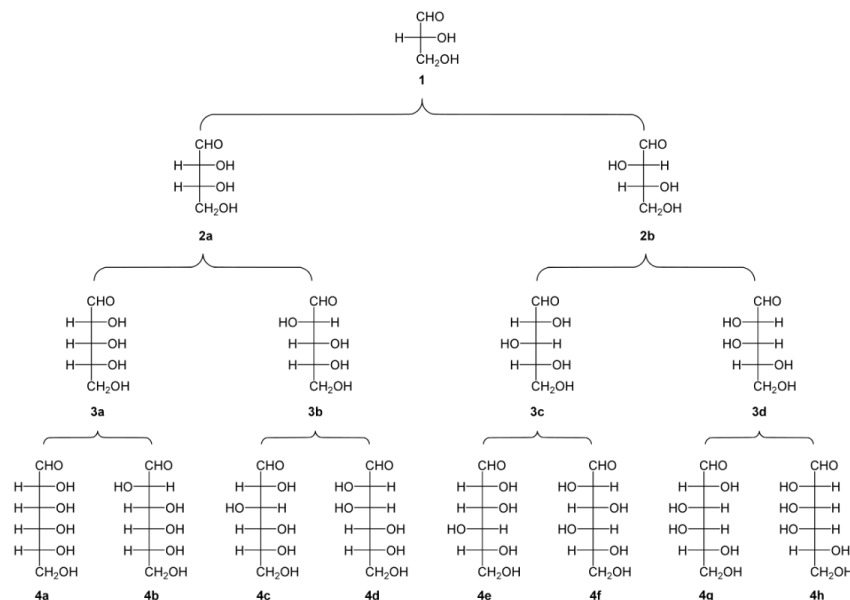
- **riboza**: gradnik molekul RNA,
- **glukoza**: glavni substrat energijskega metabolizma, gradnik disaharidov in polisaharidov,
- **manoza**: pogost gradnik oligosaharidov, ki gradijo glikoproteine in glikolipide,
- **galaktoza**: skupaj z glukozo gradi disaharid laktozo.

Pri **dihidroksiacetonu**, ki je najpreprostejša ketoza, pa lahko opazimo simetrijo molekule, zato nima stereoizomer. V družini ketoz (slika 19) se stereoizomere pojavijo šele pri tetrozah.

Med ketozami najpogosteje srečamo **fruktozo**, ki poleg glukoze nastopa v disaharidu saharoza. Tudi fruktoza je pomemben substrat energijskega metabolizma.

Sliki 17 in 18 prikazujeta monosaharide s 3-6 C-atomi, vendar poznamo tudi monosaharide z več C-atomi. Med ketohepsozami je pomembna **D-sedoheptuloza**, ki ima vlogo pri blaženju vnetnih procesov in jo najdemo v številnem sadju in zelenjavi (npr. v korenčku, figah, mango ...) (Nagy in Haschemi, 2015).

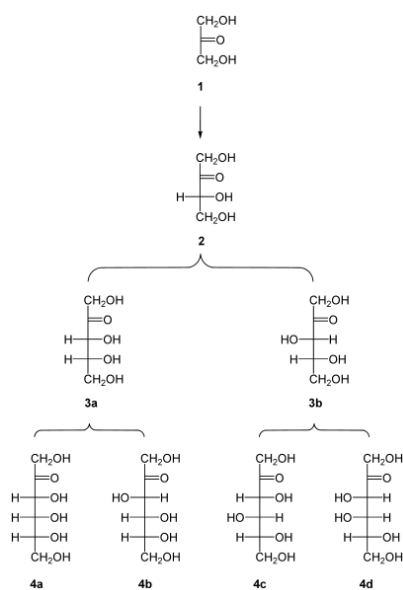
Slika 18: D-aldoze, ki imajo od tri do šest ogljikovih atomov



Legenda: (1) D-gliceraldehid; (2a) D-eritroza; (2b) D-treozna; (3a) D-riboza; (3b) D-arabinoza; (3c) D-ksiluloza; (3d) D-liksoza; (4a) D-alloza; (4b) D-altroza; (4c) D-glukoza; (4d) D-manoza; (4e) D-guloza; (4f) D-idoza; (4g) D-galaktoza; (4h) D-taloza

Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Family_tree_aldoses.svg

Slika 19: D-ketoze, ki imajo od tri do šest ogljikovih atomov



Legenda: (1) dihidroksiaceton; (2) D-eritruuloza; (3a) D-ribuloza; (3b) D-ksiluloza ; (4a) D-psikoza; (4b) D-fruktoza; (4c) D-sorboza; (4d) D-tagatoza

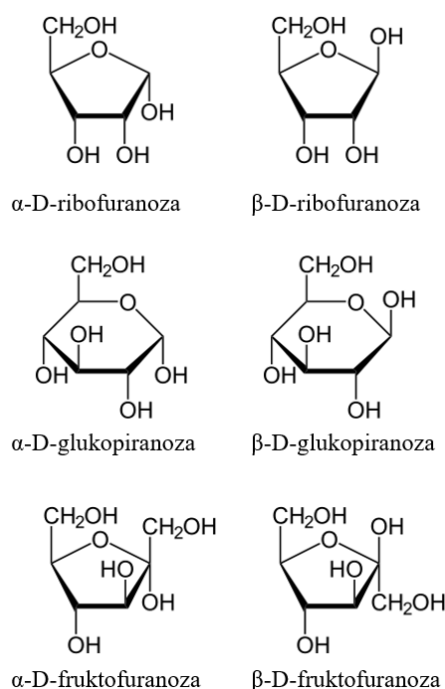
Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Family_tree_of_d-ketoses.svg

5.1.1 Ciklični monosaharidi

Monosaharidi s 5 in več C-atomi so v vodni raztopini večinoma v ciklični obliki. Obroč nastane z vezavo med karbonilno skupino in hidroksilno skupino na drugem koncu molekule. Iz **aldoze nastane t.i. hemiacetal**, iz **ketoze pa hemiketal**. Kot je prikazano na sliki 20, nastanejo molekule s 5-členskimi obročem (furanose) ali 6-členskimi obročem (piranose), in tak zapis monosaharidov najpogosteje srečujemo v literaturi. Pri ciklizaciji spet lahko nastaneta dve stereoizomeri: če je hidroksilna skupina zadnjega C-atoma pod ravnino obroča je to α -konfiguracija, če je nad ravnino obroča, pa β -konfiguracija (slika 20). Obliki imenujemo **anomera** in lahko prehajata ena v drugo v procesu, ki ga imenujemo **mutarotacija**. V raztopini D-glukoze se molekula nahaja v treh oblikah in sicer v ravnotežnem razmerju 33 % α -anomera, 66 % β -anomera in 1 % aciklične oblike.

Različne anomere glukoze gradijo različne polisaharide.

Slika 20: Anomere cikličnih monosaharidov riboze, glukoze in fruktoze



Vir: Povzeto po: <https://commons.wikimedia.org/>

5.1.2 Derivati monosaharidov

Funkcionalne skupine v molekulah monosaharidov omogočajo njihovo vstopanje v številne biokemijske reakcije. V nadaljevanju je naštetih nekaj primerov biološko pomembnih derivatov monosaharidov, ki jih bomo srečali v naslednjih poglavjih.

- **Deoksisladkorji** nastajajo z redukcijo ene od hidroksilnih skupin:
 - D-2-deoksiriboza, ki je gradnik DNA, nastaja z redukcijo iz D-riboze.
- **Sladkorni alkoholi** nastajajo z redukcijo aldehydne skupine:
 - D-sorbitol, sladkorni alkohol, ki ga uporabljamo kot sladilo, dobimo z redukcijo D-glukoze.
- **Sladkorni estri**:
 - Glukoza-6-fosfat (Glc-6-P) je aktivirana oblika glukoze, ki vstopa v reakcije energijskega metabolizma.
 - Estrska vez povezuje sladkor in fosfatno skupino v vseh nukleotidih, tudi v molekuli ATP.

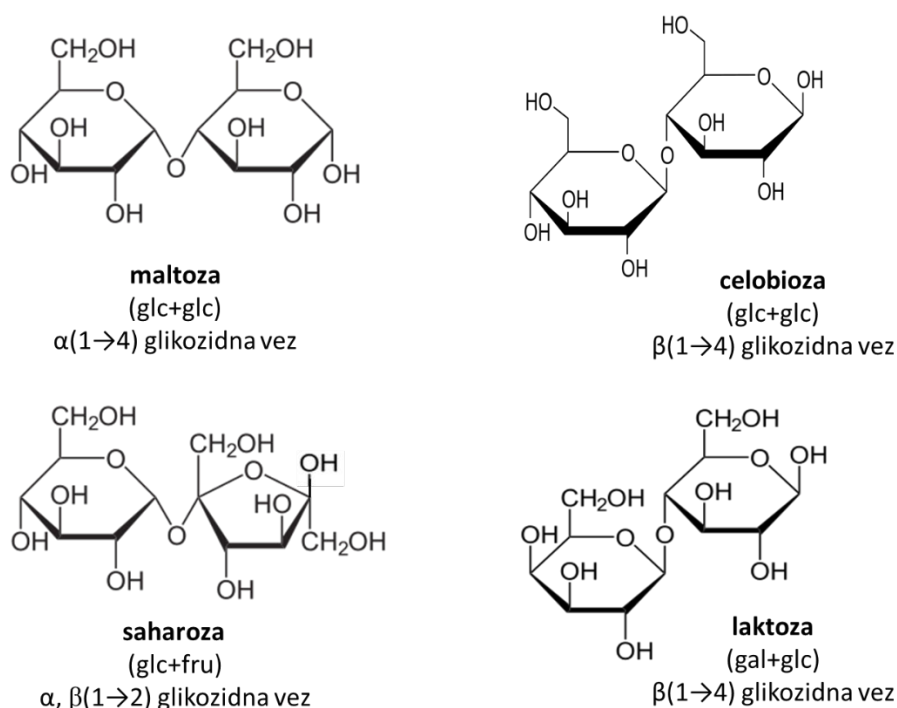
- **Aminosladkorji** nastanejo z zamenjavo ene hidroksilne skupine z aaminsko skupino:
 - β -D-glukozamin in njegovo derivati so strukturne komponente bakterijske celične stene.
 - β -D-galaktozamin je gradnik hitina, polisaharida v oklepu insektov in rakov, najdemo ga tudi hondroitinsulfatu, ki gradi hrustančno medceličnino.
- **Glikozidi** nastajajo z reakcijo med hidroksilno skupino ogljikovega hidrata z drugo molekulo, ki ima hidroksilno skupino (alkohol). Tako nastane **O-glikozidna vez**. Če v vlogi alkohola nastopa drug monosaharid (ti so po definiciji polivalentni alkoholi), nastane **disaharid**. O-glikozidne vezi povezujejo monosaharidne enote v disaharide, oligosaharide in polisaharide, ki so opisani v naslednjih poglavjih.

5.2 Disaharidi

Disaharid nastane s tvorbo O-glikozidne vezi med dvema monosaharidoma in sicer med hidroksilno skupino prve molekule na ogljikovem atomu C1 in hidroksilno skupino druge molekule na ogljikovem atomu C4 (v molekulah maltoze, celobioze, laktoze), C1 (v molekuli trehaloze) ali C2 (v molekuli saharoze). Ker lahko pride do povezovanja različnih anomer, lahko nastanejo različne konfiguracije disaharida. Slika 21 prikazuje nekatere najpogostejše disaharide:

- **maltoza**: je disaharid glukoze, kjer je prva molekula v obliki α -anomere. Ker se tvori vez med hidroksilnima skupinama v α -konfiguraciji (pod ravnino obroča), nastane $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozidna vez. Ko se anomerni ogljikov atom veže v glikozidno vez, se obroč ne more več odpreti (ne more poteci mutarotacija).
- **celobioza**: je prav tako disaharid glukoze, v katerega vstopa prva molekula v obliki β -anomere. Nastane $\beta(1\rightarrow4)$ glikozidna vez. Celobioza je strukturna enota celuloze.
- **saharoza**: imenujemo jo tudi trsni sladkor ali namizni sladkor. Je disaharid glukoze in fruktoze, ki sta povezani z $\alpha, \beta(1\rightarrow2)$ glikozidno vezjo.
- **laktoza**: imenujemo jo tudi mlečni sladkor, ker je prisotna samo v mleku in mlečnih izdelkih. Sestavljena je iz monosaharidov galaktoze in glukoze, povezanih z $\beta(1\rightarrow4)$ glikozidno vezjo.

Slika 21: Najpogostejši disaharidi



Vir: Povzeto po: <https://commons.wikimedia.org/>

Laktozna intoleranca

Laktozna intoleranca je stanje, ki nastane zaradi slabšega prebavljanja laktoze. Večina otrok in dojenčkov ima v prebavnem traktu velike količine encima laktaze (β -galaktozidaze). Pri velikem deležu odraslih pa sposobnost celic črevesne sluznice za proizvodnjo tega encima upada in zato laktozo, ki se v tankem črevesu ne prebavi, razgrajujejo bakterije. Pri tem nastajajo plini in organske kisline, ki povzročajo prebavne težave, kot so napihnjenost, slabost, krči in diareja.

Da proizvajalci živil v mlečnih izdelkih zmanjšajo vsebnost laktoze, jim najpogosteje dodajajo encim β -galaktozidazo, ki ga pripravijo iz kvasovke *Saccharomyces lactis*.

Razmisli: Na voljo so tudi tablete β -galaktozidaze. Ali je primerneje, da jih oseba z laktozno intoleranco zaužije pred obrokom ali po obroku, ki vsebuje mlečne izdelke?

5.3 Polisaharidi

Monosaharidi se lahko povezujejo v dolge nerazvejane (linearne) ali razvejane polimerne molekule z različnimi biološkimi funkcijami. Lastnosti polisaharidnih molekul določajo:

- vrsta monomernih enot,
- zaporedje monomernih ostankov (če je v strukturi vezanih več različnih vrst monosaharidov),
- tip **glikozidne vezi**, ki povezuje enote,
- dolžina verige,
- stopnja razvejanosti.

Konec polisaharidne verige s prosto hidroksilno skupino na C4 je nereducirajoči konec. Konec polisaharidne verige s prosto anomerno hidroksilno skupino na C1 je reducirajoči konec.

V nerazvejanih (linearnih) polisaharidih so monosaharidne enote povezane z C1-C4 glikozidno vezjo. Polisaharidi so lahko tudi razvejani. Razvejitve tvorijo C1-C6 glikozidne vezi.

Homopolisaharidi so zgrajeni iz ene same vrste monosaharidov, medtem ko vsebujejo **heteropolisaharidi** dve ali več vrst monosaharidnih enot. Izraz **oligosaharidi** uporabljamo za verige manjšega števila monosaharidov. Oligosaharidi so pomembni zlasti kot strukturni elementi glikoproteinov in glikolipidov.

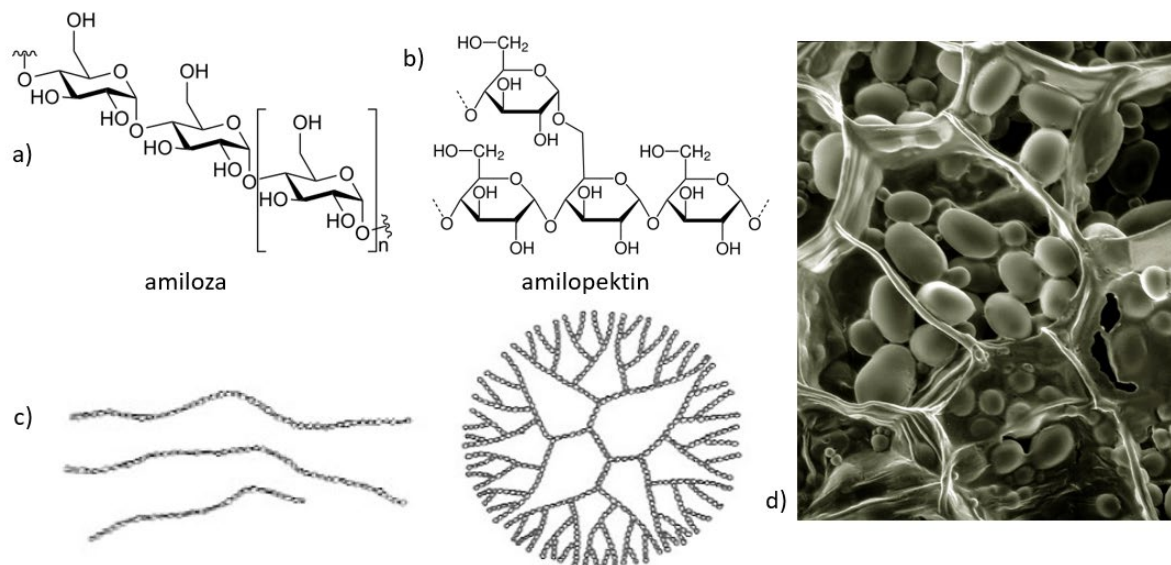
Polisaharidi so mešanica polimerov z različnimi dolžinami. Najpogosteje so sestavljeni iz enot glukoze in njenih derivatov. Pomembni so zlasti kot strukturni elementi ali kot zaloga energije. Za strukturno in energijsko vrednost sama velikost polisaharidov ni pomembna.

5.3.1 Rezervni polisaharidi

Škrob je polimer, v katerem rastline kopičijo energijsko molekulo glukozo, ki nastaja pri fotosintezi. Pri živalih ima vlogo skladiščenega presežka glukoze (krvnega sladkorja) **glikogen**. Oba polisaharida imata veliko hidroksilnih skupin in se z vodikovimi vezmi povezujeta z molekulami vode. Vsak gram glikogena je v jetrih in mišicah hidratiziran z dvema gramoma vode.

V škrobu sta prisotna dva polimera glukoze: amiloza in amilopektin (slika 22). Amiloza je nerazvejana veriga D-glukoz, povezanih z $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozidno vezjo, ki ima molekulsko maso od nekaj tisoč do pol milijona Da (slika 22a). Ker je linearna molekula, ima samo en nereducirajoči in en reducirajoči konec. Amilopektin pa je razvejan polisaharid, ki ima glavno verigo zgrajeno enako kot amiloza, nanjo pa se z $\alpha(1\rightarrow6)$ glikozidnimi vezmi pripenjajo stranske verige (slika 22b). Razvejitve so približno na vsakem petindvajsetem glukoznem ostanku. Zaradi razvejanosti ima amilopektin en reducirajoči konec in številne nereducirajoče konce. Povprečna molekulska masa amilopektina je 1 milijon Da.

Slika 22: Amiloza (a) in amilopektin (b). Struktura obeh polimerov (c). Škrobna zrna v rastlinskih celicah (elektronski mikroskop)(d)



Vir:

a) https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amylose_3Dprojection.svg

b) https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amylopektin_Haworth.svg

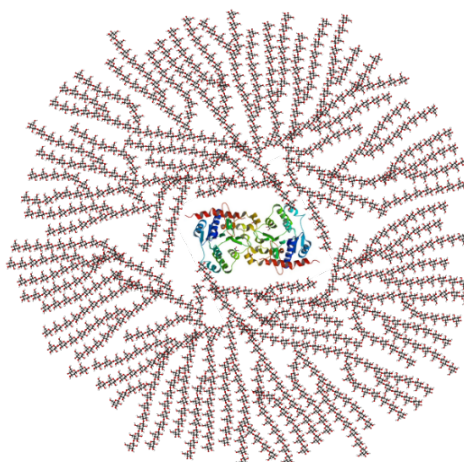
c) <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amylose-amylopectin.gif>

d) https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Potato_starch.jpg

Glikogen (slika 23) je močno razvejan polimer, ki je po strukturi zelo podoben amilopektinu, le da ima več razvejitvenih mest. Ta so približno na vsakih 10 glukoznih ostankov v glavni verigi. Je zelo velika molekula in vsebuje lahko do 30.000 glukoznih enot, molekulska masa znaša več milijonov Da.

V strukturi glikogena je kovalentno vezan protein glikogenin, ki ima katalitično vlogo pri sintezi glikogena skupaj z encimom glikogen sintazo. Glikogen kot založna oblika glukoze predstavlja do 10 % mase jeter in 1–2 % mase mišic. Razgrajuje ga encim glikogen fosforilaza, ki odceplja enote glikogena na nereducirajočih koncih. Zaradi številnih nereducirajočih koncev se lahko iz molekul glikogena hitro sprosti velika količina molekul glukoze, kadar je to potrebno.

Slika 23: Molekula glikogena z vezanim glikogeninom



Vir: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a9/Glycogen_structure.jpg

Uravnavanje glukoze v krvi

Raven glukoze v krvi uravnava hormona trebušne slinavke inzulin in glukagon. Ko se raven glukoze v krvi poveča (npr. zaradi zaužitih ogljikovih hidratov) trebušna slinavka proizvede hormon inzulin, ki da jetrnim celicam signal za sintezo glikogena. Ko je raven krvnega sladkorja prenizka, trebušna slinavka proizvede hormon glukagon, ki da jetrnim celicam signal za razgradnjo glikogena.

Razmisli: Sladkorni bolniki uravnavaajo krvni sladkor z dodajanjem inzulina. Kaj ta inzulin povzroči v telesu?

5.3.2 Strukturni polisaharidi

Strukturni polisaharidi, kot so celuloza, hitin in mukopolisaharidi se deloma sintetizirajo v notranjosti celice, dokončno pa se sestavijo izven celice, kjer gradijo celično steno, zunanji skelet ali medceličnino.

Celuloza gradi celične stene rastlin. Je glavna strukturna komponenta lesa in rastlinskih vlaken. Celuloza je nerazvejani polimer glukoze, pri katerem so D-glukozne enote povezane z $\beta(1\rightarrow4)$ glikozidno vezjo. Povprečna molekula celuloze ima 10.000 do 15.000 glukoznih ostankov. Polimeri glukoze se nalagajo v snope vzporednih verig, ki jih imenujemo vlakna, ta pa v mreže. Te strukture stabilizirajo medmolekulske vodikove vezi. Celuloza za človeka ni prebavljiva. Prežvekovalci (npr. govedo, ovce) pa lahko izkoristijo celulozo kot hranilo, saj del njihovega prebavnega trakta (vamp) vsebuje bakterije, ki izločajo celulaze.

Pektin je polimer β -D-galakturonske kisline, povezane z $\alpha(1\rightarrow4)$ vezmi, in je tudi pomembna polisaharidna komponenta celičnih sten.

Hitin tvori zaščitni oklep členonožcev, najdemo pa ga tudi v celičnih stenah gliv in nekaterih alg. Osnovna enota hitina je derivat glukoze N-acetilglukozamin, ki je povezan z $\beta(1\rightarrow4)$ glikozidnimi vezmi. Podobno kot celuloza so nerazvejane molekule hitina naložene v snope in povezane z medmolekulskimi vodikovimi vezmi. Tudi hitin je za človeka neprebavljiv.

Pri človeku so kot strukturni polisaharidi pomembni **mukopolisaharidi**. Najpogostejša je **hialuronska kislina**, ki je heteropolimer N-acetilglukozamina in D-glukuronske kisline, ki se izmenično povezujeta z povezani z $\beta(1\rightarrow4)$ in $\beta(1\rightarrow3)$ glikozidno vezjo. Hialuronska kislina deluje kot mazivo v sinovialni tekočini sklepov in je sestavina medceličnine vezivnih tkiv.

Drug pomemben polisaharid zunajceličnega matriksa je **hondroitin sulfat**, ki je heteropolimer N-acetilglukozamin sulfata in D-glukuronske kisline, ki se izmenično povezujeta z povezani z $\beta(1\rightarrow3)$ in $\beta(1\rightarrow4)$ glikozidno vezjo.

Hialuronska kislina

Hialuronska kislina se v zadnjem obdobju pogosto uporablja za blaženje težav bolnikov z osteoartritisom (obrabo sklepnega hrustanca). Ker poveča viskoznost sklepne tekočine, omogoča manjše trenje na poškodovanih sklepnih površinah. Posledično se ublažijo vnetni procesi v sklepu in s tem zmanjšajo bolečine in otekline sklepov. Hialuronska kislina je tudi hranilo za hondrocite, ki do neke mere še vedno lahko obnovijo poškodovano medceličnino, če so v ugodnem okolju, bogatem s hranili. (Cooper idr., 2017, str. 1287–1296).

Razmisli: Hialuronska kislina se za zdravljenje osteoartritisa aplicira intraartikularno z injiciranjem v sklepno tekočino. Ali meniš, da so učinki takega zdravljenja dolgotrajni?

5.3.3 Strukturni peptidoglikani

V nekaterih polisaharidih so molekule zamrežene s peptidi in tvorijo t.i. **peptidoglikane**, ki so komponenta celičnih sten bakterij. Polisaharidne komponente celične stene so zgrajene predvsem iz heteropolimerov N-acetilglukozamina in N-acetilmuraminske kisline. Kratki peptidi, ki povezujejo enote, so pri različnih bakterijah različni.

5.4 Glikoproteini in proteoglikani

Glikoproteini so proteini, ki imajo kovalentno vezan ogljikov hidrat. Sodelujejo pri mnogih bioloških procesih: npr. pri prepoznavanju celic, imunskem odgovoru in strjevanju krvi. Ugotovljeno je, da se pri maligni transformaciji celic spremeni sestava oligosaharidnega dela glikoproteinov, zato te celice ne prepoznajo sporočila celic iz okolice, da bi nehale rasti. Sladkorni del glikoproteina predstavlja **razvejan oligosaharid**, ki vsebuje do 15 monosaharidnih enot – najpogostejše so zastopane manozna, galaktoza, fruktoza, nekateri aminosladkorji in glukoza.

Krvne skupine ABO

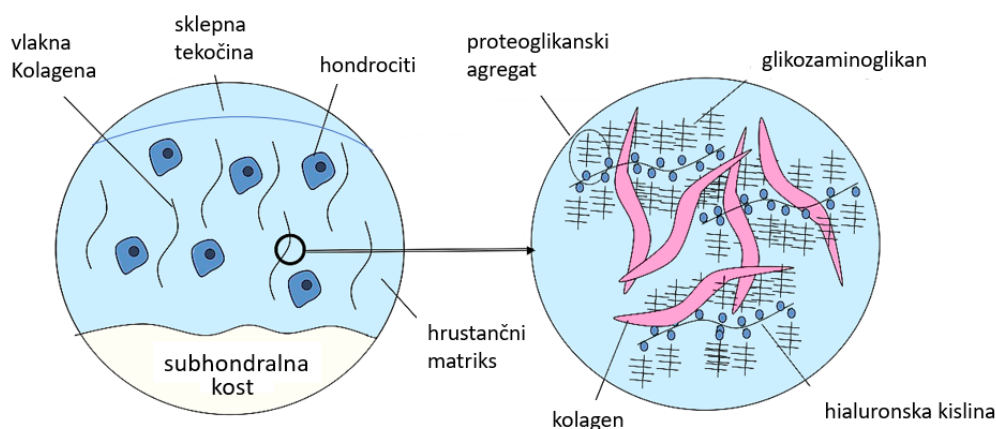
Krvne skupine ABO pri človeku se razlikujejo zaradi različne zgradbe glikoproteinov na membrani eritrocitov, ki se razlikujejo v sestavi oligosaharidnega dela.

Razmisli: Kje v celici poteka glikozilacija proteinov? Kako pridejo ti gradniki na svoje mesto na celični membrani?

Proteoglikani so zelo pogost gradnik medceličnine večine tkiv in organov. V matriksu hrustančnega tkiva so prevladujoča komponenta (slika 24). Proteoglikan, ki je glavna komponenta hrustančnega matriksa, je agrekan. Agrekan prispeva k bistvenim strukturnim in biofizikalnim lastnostim hrustančnega tkiva, kot je sposobnost upora tlačnim silam. Deloma je to posledica visokega negativnega naboja verig glikozaminoglikanov (GAG), ki privlačijo ione in vodo. V vezivnem tkivu (npr. v žilni steni) pa je najbolj pogost proteoglikan verzikan.

Po definiciji so proteoglikani sestavljeni iz jedrnega proteina, na katerega je kovalentno vezana ena ali več glikozaminoglikanskih verig. Sami GAG so nerazvejani, pogosto dolgi polisaharidi s ponavljajočo se strukturo disaharidov (Cooper idr., 2017).

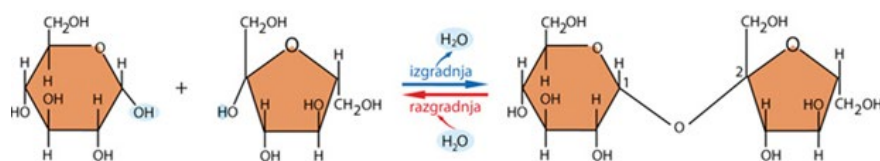
Slika 24: Proteoglikani v hrustančni medceličnini



Vir: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glycosaminoglycans.png>

Vprašanja za ponavljanje

- Pojasni izraze in navedi primer takega ogljikovega hidrata:
 - monosaharidi
 - disaharidi
 - oligosaharidi
 - polisaharidi
 - aldoze
 - ketoze
 - trioze
 - tetroze
 - pentoze
 - heksoze
 - hemiacetal oz. piranoza
 - hemiketal oz. furanoza
- Monosaharidi so poimenovani po številu:
 - atomov dušika
 - atomov kisika
 - hidroksilnih skupin
 - atomov ogljika
 - monosaharidnih enot, ki se lahko povežejo v polimer
- Poimenuj ogljikove hidrate na sliki in vez, ki nastane med monosaharidoma



- Navedi vlogo naslednjih za človeka pomembnejših ogljikovih hidratov in njihovo zgradbo. Kateri se sintetizirajo v človeških celicah?

Ogljikov hidrat	Osnovna zgradba	Vloga	Sinteza v celicah človeka
Primer: glukoza	Monosaharid, heksoza, aldoza	Substrat energijskega metabolizma	DA
riboza			
saharoza			
laktoza			
glikogen			
škrob			
glikozaminoglikani			

- Zakaj je glikogen primerna molekula za zalogo glukoze, ki je lahko pri povečanih potrebah organizma po energiji hitro dostopna celicam za razgradnjo?
- Katere biokemijske lastnosti proteoglikanov so pomembne za biofizikalne lastnosti vezivnih tkiv? Razloži vlogo proteoglikana agrekana v hrustančnem tkivu sklepnega hrustanca in medvretenčnih ploščic.
- Na katere komponente celične membrane so vezani polisaharidi na celični membrani?

6 LIPIDI

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Glavne skupine lipidov in njihovo kemijsko zgradbo
- Glavne predstavnike posameznih skupin in njihovo vlogo v metabolizmu človeka in pri drugih organizmih
- Maščobne kisline
- Triacilglicerole
- Glicerofosfolipide in sfingolipide
- Steroide in ostale lipide
- Vlogo lipidov pri zgradbi bioloških membran in transport preko bioloških membran

Lipidi so hidrofobne molekule. Zaradi te lastnosti so bolj topni v nepolarnih topilih kot v vodi. Podobno, kot velja za ostale skupin organskih molekul, je tudi zgradba lipidov zelo pestra. Najpogostejša sestavina lipidov so maščobne kisline, te tvorijo nepolarne maščobe ter polarne glicerofosfolipide in sfingolipide. V maščobah, glicerofosfolipidih in sfingolipidih maščobne kisline tvorijo estrsko vez z glicerolom oz. sfingozinom, zato jim pravimo tudi estrski lipidi. Posebna skupina lipidov, ki v strukturi nima maščobnih kislin, ampak je zanje značilen sistem obročev, so steroidi.

Pestrost struktur je tudi pri lipidih povezana z raznovrstnostjo bioloških funkcij:

- **nepolarni lipidi (maščobe)** so predvsem namenjeni shranjevanju energije,
- **glicerofosfolipidi in sfingolipidi** se zaradi svoje amfifilne zgradbe v vodnem okolju urejajo v micle in dvosloje in tvorijo osnovno strukturo bioloških membran,
- glavni predstavnik **steroidov** je holesterol, ki je pomemben gradnik bioloških membran, hkrati pa je izhodna spojina za steroidne hormone (estrogen, testosteron), žolčne kisline in vitamin D,
- med lipide prištevamo tudi nekatere pigmente (karoten, retinal), encimske kofaktorje (vitamin K), signalne molekule (prostaglandini), prenašalci elektronov (ubikinon).

Ker so lipidi nepolarni, jih iz celic za analize ekstrahiramo z uporabo nepolarnih topil, kot so heksan, metanol in dietileter.

6.1 Maščobne kisline

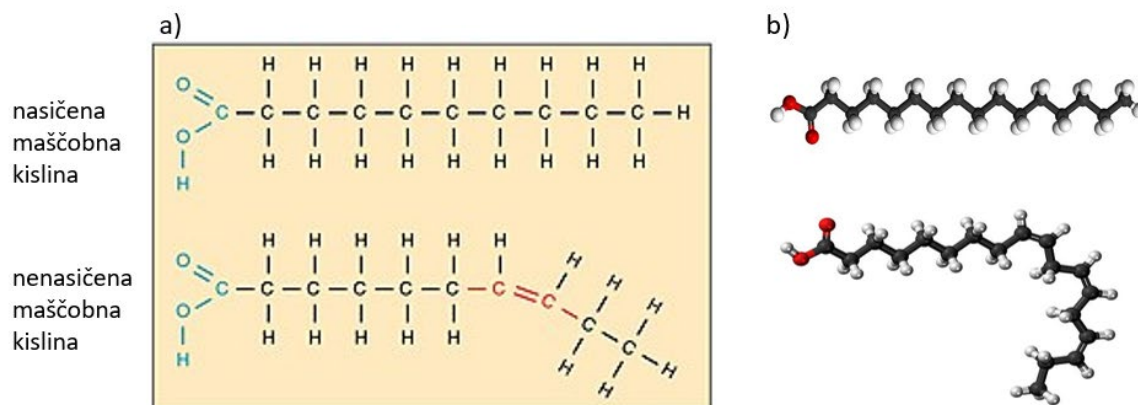
Maščobne kisline so organske molekule s **polarno karboksilno skupino (-COOH)**, ki je vezana na nerazvejano **ogljikovodikovo verigo**. Ogljikovodikova veriga je nepolarne in ima hidrofoben značaj. Ker je en konec molekule polaren, drug pa nepolaren, ima molekula **amfifilne** lastnosti.

Glede na lastnosti vezi v ogljikovodikovi verigi ločimo (slika 25):

- **nasičene** maščobne kisline, ki imajo med ogljikovimi atomi samo enojne kovalentne vezi in
- **nenasičene** maščobne kisline, ki imajo med ogljikovimi atomi tudi dvojne kovalentne vezi. **Mononenasičene** maščobne kisline imajo eno dvojno vez, **polinenasičene** pa vsaj dve dvojni vezi.

Nasičene maščobne kisline so nereaktivne. Pri nenasičenih pa lahko na mestu dvojne vezi pride do reakcije. Spontana reakcija nenasičenih maščobnih kislin s kisikom je avtooksidacija. Pri tem nastanejo kompleksni produkti (npr. aldehidi in kisline), ki dajo maščobi rumeno barvo in neprijeten vonj.

Slika 25: Zgradba maščobnih kislin: primer kemijske zgradbe nasičene in nenasičene maščobne kisline (a) in model palmitinske in linolenske kisline, ki vsebuje tri dvojne vezi (b)



Vir:

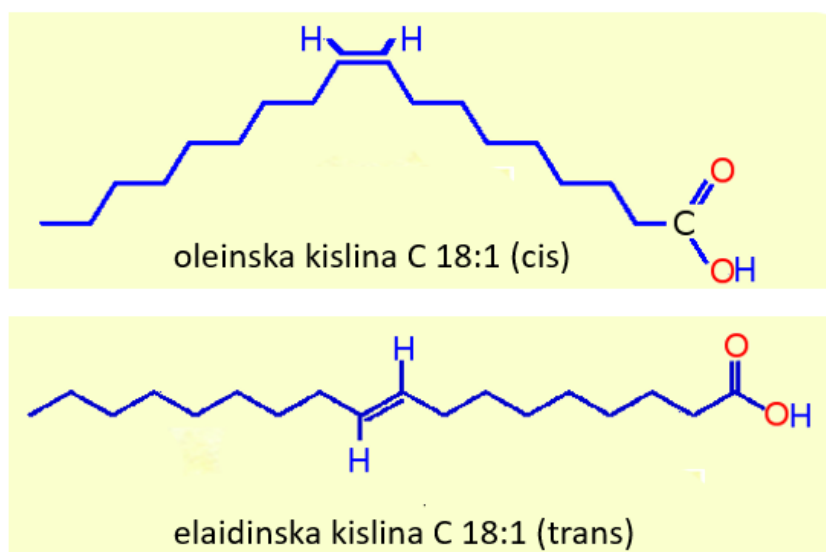
a) https://commons.wikimedia.org/wiki/File:221_Fatty_Acids_Shapes-01.jpg

b) https://commons.wikimedia.org/wiki/File:%C3%81cidos_grasos_saturado_y_poliinsaturado.jpg

Glede na razporeditev atomov okrog dvojne vezi ima molekula lahko dve različni obliki (slika 26):

- **cis konfiguracija:** vodikova atoma na sosednjih ogljikih, med katerima je dvojna vez, sta na isti strani verige, zato se veriga zapogne
- **trans konfiguracija:** vodikova atoma na sosednjih ogljikih, med katerima je dvojna vez, sta na nasprotnih straneh verige, zato je veriga ravna

Slika 26: Primer cis in trans oblike maščobne kisline z 18 ogljikovimi atomi in eno dvojno vezjo



Vir: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:CisTransAcidiGrassi.png>

Za večino naravnih maščobnih kislin velja naslednje:

- vsebujejo med 12 in 24 ogljikovih atomov,
- imajo sodo število ogljikovih atomov,
- ogljikovodikova veriga je nerazvejana,
- konfiguracija ob dvojni vezi je skoraj vedno cis,
- mononenasičene maščobne kisline imajo dvojno vez med ogljikoma 9 in 10,
- pri polinenasičenih maščobnih kislinah (to pomeni, da imajo več kot eno dvojno vez) so le te razporejene tako, da sta med njimi vsaj dve enojni vezi.

Osnovna biološka vloga maščobnih kislin je, da so metabolično gorivo v celicah.

Esencialne maščobne kisline

Ugotovljeno je bilo, da uživanje polinenasičenih maščobnih kislin preprečuje razvoj ateroskleroze, srčno žilnih bolezni, raka in nekaterih drugih bolezni. To zlasti velja za omega-3 maščobne kisline. Oznaka omega-3 se nanaša na položaj dvojne vezi, ki se nahaja tri ogljikove atome od zadnjega ogljika (položaj ω) v verigi.

Teh maščobnih kislin človeški organizem ne more proizvesti in jih moramo dobiti s hrano. To so esencialne maščobne kisline (linolna, linolenska in arahidonska ter nekatere druge – esencialnih maščobnih kislin naj bi bilo 23). Največjo vsebnost $\omega 3$ maščobnih kislin najdemo v ribah severnih morij. Tudi ribe ne proizvajajo teh maščobnih kislin same, pač pa jih dobijo s planktonom.

Bogat vir posameznih nenasičenih maščobnih kislin so nekatere rastline, ki jih poznamo kot zdravilne rastline, začimbnice ali zelenjavo: npr. koriander, različni žajblji, črna kumina, oljna ogrščica, različne križnice (zelje), peteršilj, paprika ... (Cholewski, Tomczykowa in Tomczyk, 2018).

Razmisli: Na trgu so dostopna tudi jajca z večjo vsebnostjo $\omega 3$ maščobnih kislin. Kako jih pridobivajo?

6.2 Estrski nepolarni lipidi

6.2.1 Triacilgliceroli

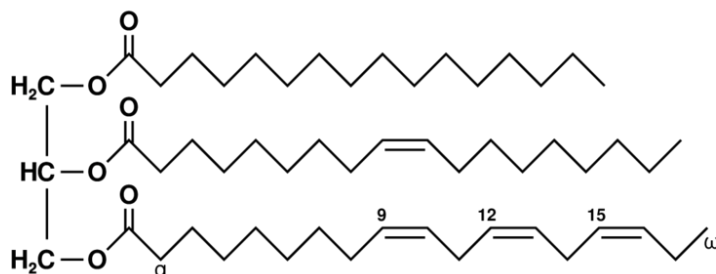
Triacilgliceroli so zaloga maščobnih kislin, ki predstavljajo metabolično gorivo za celice.

Osnovna molekula je glicerol, spojina s tremi hidroksilnimi skupinami (-OH), na katerega so z estrskimi vezmi vezane maščobne kisline (slika 27). Enostavni triacilgliceroli imajo tri enake maščobne kisline, v naravi pa prevladujejo mešani triacilgliceroli z dvema ali tremi različnimi maščobnimi kislinami. Polarne skupine (hidroksilne in karboksilne) so v triacilglicerolih povezane z estrsko vezjo, zato so triacilgliceroli nepolarne, hidrofobne molekule.

Triacilgliceroli, ki vsebujejo pretežno nasičene maščobne kisline, so pri sobni temperaturi v trdnem agregatnem stanju in jih imenujemo **maščobe**. Taki so večinoma triacilgliceroli živalskega izvora.

Triacilgliceroli, ki vsebujejo pretežno nenasičene maščobne kisline, so pri sobni temperaturi v tekočem agregatnem stanju in jih imenujemo **olja**. Taki so večinoma triacilgliceroli rastlinskega izvora.

Slika 27: Triacilglicerol



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Fat_triglyceride_shorthand_formula.PNG?uselang=sl

Triacilgliceroli imajo dve osnovni biološki vlogi: so vir energije in služijo kot toplotna izolacija organizmov. Shranjujejo se v obliki maščobnih kapljic v citosolu rastlinskih in živalskih celic.

Adipociti so živalske celice, specializirane za skladiščenje maščob. Skoraj celotno prostornino adipocita napolnjujejo maščobne kapljice. Ko celice potrebujejo metabolično gorivo, encimi **lipaze** v adipocitih katalizirajo sproščanje maščobnih kislin, ki se po krvi prenesejo v druga tkiva, kjer se nadalje razgradijo in vstopajo v energijski metabolizem. Adipociti v podkožju nas varujejo pred preveliko izgubo toplote pri nizkih temperaturah.

Lipidi, še posebej triacilgliceroli oz. maščobe, so pri živalih zaloga hranilnih snovi, t.i. »metabolna goriva«, podobno kot škrob pri rastlinah. Maščobe so za pridobivanje energijsko bogatih molekul ATP učinkovitejše, saj so manj oksidirane kot ogljikovi hidrati ali proteini. Pri sežigu 1 g maščobe se sprostí približno 2x več energije (okoli 36 kJ) kot pri sežigu enake mase ogljikovih hidratov (le okoli 16 kJ).

Ker so maščobe nepolarne, se v adipocitih (celice maščobnega tkiva) skladiščijo brez vode (glikogen npr. veže še dodatno vodo - se hidratizira). Pri fizioloških pogojih zato dajo maščobe veliko več »metabolne energije« kot enaka količina hidratiziranega glikogena.

6.2.2 Voski

Voski so estri maščobne kisline in dolgoverižnega alkohola. Tudi te snovi imajo izrazito nepolaren in hidrofoben značaj, zato je njihova biološka vloga predvsem zaščitna. Služijo kot prevleka rastlinskih listov, za oljenje kože, hidrofobna prevleka na perju vodnih ptic in podobno. Čebelji vosek, ki ga čebele proizvajajo za gradnjo satja, ima uporabno vrednost tudi v industriji, kozmetiki in medicini.

6.3 Estrski polarni lipidi

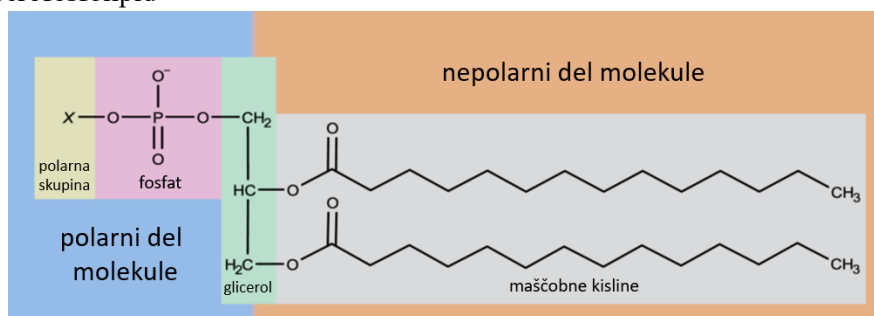
Polarni lipidi so po kemični zgradbi sicer podobni triacilglicerolom, vendar imajo zaradi svojih amfifilnih lastnosti povsem drugačno biološko vlogo. Nahajajo se skoraj izključno v bioloških membranah.

6.3.1 Glicerofosfolipidi (fosfolipidi)

Osnovna molekula v skupini glicerofosfolipidov je diacilglicerol fosfat, ki ga imenujemo tudi **fosfatidna kislina**.

Na prvi dve hidroksilni skupini glicerola sta zaestreni maščobni kislini. Te so lahko različnih dolžin, nasičene ali nenasičene. Tvorijo nepolarni rep molekule. Na tretjo hidroksilno skupino glicerola je zaestrena fosfatna skupina, na katero so lahko vezane še različne polarne molekule. Ta del molekule tvori polarno glavo (slika 28).

Slika 28: Glicerofosfolipid



Vir: Povzeto po: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Amphiphilie_eines_Phospholipids.png

Z vezavo različnih polarnih molekul na fosfatno skupino dobimo še druge glicerofosfolipide, kot npr.:

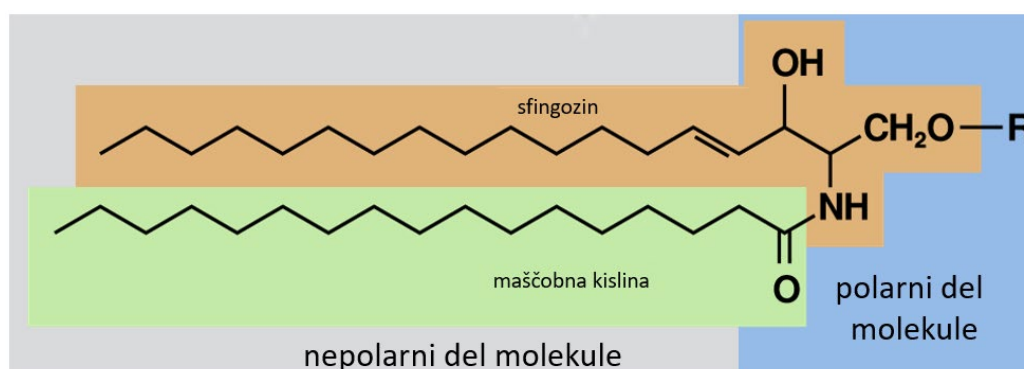
- fosfatidiletanolamin (nastane z vezavo etanolamina),
- fosfatidilholin (nastane z vezavo holina),
- fosfatidilserin (nastane z vezavo serina),
- fosfatidilinozitol (nastane z vezavo inozitola).

6.3.2 Sfingolipidi

Osnovna molekula sfingolipidov je aminoalkohol **sfingozin**, na katerega je z amidno vezjo vezana maščobna kislina (slika 29). Med sfingolipide sodijo:

- **ceramidi**: na hidroksilno skupino C1 ni dodatnih molekul ($R = H$),
- **sfingomielini**: so edini sfingolipidi, ki vsebujejo fosfor ($R = \text{fosfoholin}$),
- **glikosfingolipidi**: na hidroksilno skupino C1 sfingozina so pri glikosfingolipidih vezani monosaharidi ali oligosaharidi. V to skupino sodijo cerebrozidi ($R = \text{monosaharid}$, npr. glukoza) ali gangliozi ($R = \text{oligosaharid}$). To skupino včasih obravnavamo kot ločeno kategorijo polarnih lipidov in jo imenujemo **glikolipidi**.

Slika 29: Sfingolipid



Vir: Povzeto po: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sphingolipid.png?uselang=sl>

Ceramidi - mladosten videz kože

Gotovo ste naleteli na oglase za kozmetične izdelke s ceramidi.

Ceramidi so heterogena in kompleksna skupina sfingolipidov, ki se v visokih koncentracijah nahajajo v celičnih membranah. Nekoč je veljalo, da imajo ceramid in drugi sfingolipidi v celični membrani le strukturno vlogo, sedaj pa velja, da imajo tudi signalno funkcijo: uravnavajo celično diferenciacijo, proliferacijo ter programirano celično smrt.

Povezavo med kožnimi boleznimi in spremembami v lipidni sestavi kože, zlasti v zvezi s ceramidi, je težko dokazati zaradi številnih vključenih spremenljivk. Vendar so pri večini kožnih bolezni, ki imajo zmanjšano pregradno funkcijo, ugotovili zmanjšanje skupne vsebnosti ceramidov in razlike v vzorcu ceramidov. Zato naj bi formulacije, ki vsebujejo lipide in zlasti ceramide, enake tistim v koži, lahko izboljšale stanje kože. (Coderch, López, de la Maza in Parra, 2003).

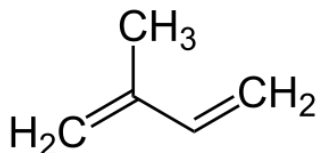
Razmisli: Pogosto slišimo tudi za kozmetične izdelke z liposomi. Liposomi so kroglice lipidnega dvosloja, ki lahko v svoji notranjosti ali v samem lipidnem dvosloju tvorijo druge molekule. Nekatere raziskave ugotavljajo, da so liposomi primerni tudi za učinkovito aplikacijo ceramidov (Vovesná, Zhigunov, Balouch in Zbytovská, 2021).

Na sliki 33 si oglej, kakšna je zgradba liposoma. Ali meniš, da je sam podatek, da krema vsebuje liposome, zadosten?

6.4 Neestrski lipidi

Vsi neestrski lipidi so derivati izoprena (slika 30). Ogrodje molekule izoprena predstavlja pet ogljikovih atomov.

Slika 30: Molekula izoprena (2-metil-buta-1,3-dien)



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Isoprene_Structural_Formulae_V.1.svg

Terpeni so polimeri izoprena in njihovi derivati. V to skupino spadajo molekule z raznolikimi biološkimi funkcijami. So hormoni, koencimi, pri rastlinah te molekule pogosto dajejo barvo in vonj.

Glede na število enot izoprena (C5) v molekuli jih imenujemo:

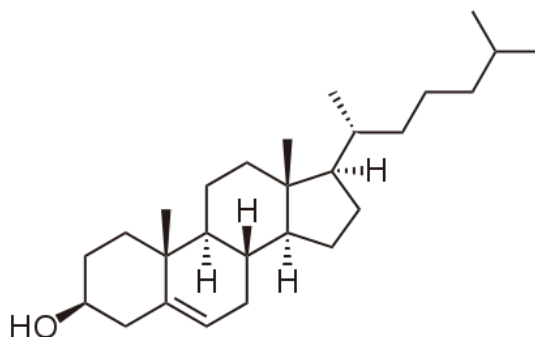
- monoterpeni (2 x C5),
- seskviterpeni (3 x C5),
- diterpeni (4 x C5) – fitol,
- triterpeni (6 x C5) – steroidi,
- tetraterpeni (8 x C5) – karotenoidi,
- politerpeni – koencim Q (prenašalec elektronov v energijskem metabolizmu), vitamin K1, vitamin K2.

6.4.1 Steroidi

Zaradi pomembne vloge v metabolizmu človeka so steroidi ena najbolj raziskanih skupin lipidov. Vsi imajo značilen sistem kondenziranih obročev. Med seboj se razlikujejo po položaju dvojnih vezi, stranski verigi, ter številu in vrsti funkcionalnih skupin.

Holesterol je najbolj poznan steroid (slika 31). Čeprav je zgradba holesterola povsem drugačna od polarnih estrskih lipidov, pa je tudi zanj značilna polarna glava in obsežno nepolarno območje obročev in je prav tako amfifilna molekula.

Slika 31: Molekula holesterola



Vir: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cholesterol.svg?uselang=sl>

Človek dobi približno tretjino dnevnih potreb holesterola s hrano, večina pa se ga sintetizira v jetrih. Veliko holesterola najdemo v plazemskih lipoproteinih, ki so zadolženi za transport holesterola do perifernih tkiv in v jetra. Holesterol je v metabolizmu pomemben zlasti kot:

- gradnik bioloških membran,
- izhodna spojina v sintezi steroidnih hormonov,
- izhodna spojina v sintezi žolčnih kislin,
- izhodna spojina v sintezi vitamina D.

Holesterol je značilen za živali, pri rastlinah ga ni. V rastlinah pa so prisotni fitosteroli, pri katerih ugotavljamo pozitivne učinke tudi na zdravje ljudi (uporabljajo se npr. za obvladovanje povečane koncentracije holesterola).

6.5 Drugi biološko dejavni lipidi

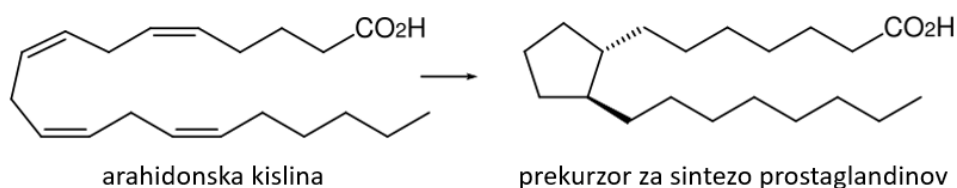
V predhodnih poglavjih so navedeni številni lipidi s pomembnimi biološkimi funkcijami. Med lipide sodijo še številne pomembne molekule, ki so večinoma derivati maščobnih kislin ali terpenov. Številne od teh molekul imajo pomembno vlogo v metabolizmu in v fizioloških procesih. Med najpomembnejše sodijo eikozanoidi, feromoni, in razni derivati terpenov, med drugim prenašalec elektronov koencim Q (ubikinon) in v lipidih topni vitamini.

6.5.1 Eikozanoidi

Eikozanoidi so skupina molekul, ki delujejo kot parakrini hormoni in nastanejo iz arahidonske kisline, ki je prisotna v membranskih lipidih. Arahidonska kislina je esencialna polinenasičena maščobna kislina, ki ima štiri dvojne vezi (slika 32).

Za razliko od pravih hormonov, ki jih izločajo žleze in se prenašajo do tarčnih tkiv po krvi, eikozanoidi vplivajo na celico, v kateri se sintetizirajo in na nekaj celic v okolici (avtokrino in parakrino delovanje) – delujejo torej v istem okolju, kjer se proizvajajo.

Slika 32: Arahidonska kislina je izhodna spojina za sintezo različnih skupin eikozanoidov – prikazana je izhodna spojina za sintezo prostaglandinov



Vir: Povzeto po: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6d/Arachidonic_acid_to_Prostaglandin_acid.svg?uselang=sl

Poznamo naslednje glavne skupine eikozanoidov:

- **Prostaglandini:** Prostaglandini imajo značilen petčlenski obroč. Prvič so jih izolirali iz prostate (odtod ime), danes pa vemo, da jih najdemo v vseh tkivih sesalcev. Te spojine izzovejo različne biološke učinke pri številnih fizioloških in patoloških procesih. Imajo vpliv na budnost, telesno temperaturo, vnetni odziv in občutenje bolečine. Nekatera zdravila, ki delujejo na zmanjšanje temperature, vnetnega odziva in bolečino, delujejo tako, da zavirajo sintezo prostaglandinov. Tako delujejo nesteroidna protivnetna zdravila, npr. aspirin in ibuprofen.

- **Prostaciklini:** So skupina prostaglandinov, ki predvsem zavira aktivacijo trombocitov in s tem preprečuje nastanek trombocitnega čepa, ki je vključen v primarno hemostazo (del nastajanja krvnih strdkov). Je tudi učinkovit vazodilatator.
- **Tromboksani:** Te molekule imajo značilen šestčlenski obroč. Prvič so jih izolirali iz trombocitov in imajo vlogo pri pospeševanju strjevanja krvi.
- **Levkotrieni:** Ime imajo po levkocitih, kjer so našli prve levkotriene. So linearne molekule s konjugiranimi dvojnimi vezmi. Delujejo na krčenje gladkih mišic, zlasti v pljučih. Astmatični napadi in alergijske reakcije so lahko posledica prekomerne sinteze levkotrienov.

Zakaj nas ponoči srbi?

Srbenje se pri mnogih sistemskih in dermatoloških boleznih ponoči poslabša, posledično bolniki poročajo o bistveno zmanjšani kakovosti življenja in motnjah spanja. Osnovni mehanizmi, odgovorni za nočno srbenje še vedno niso docela pojasnjeni. Nočni pruritus je najverjetneje povezan s cirkadianim ritmom sinteze prostaglandinov kot mediatorjev srbenja in motnjami teh ritmov. Ugotovljeno je, da se sinteza številnih prostaglandinov poveča v nočnih urah. Dnevne spremembe v fiziologiji kože, kot je temperatura, lahko prav tako prispevajo k pojavu srbenja (Patel, Ishiui in Yosipovitch, 2007).

Razmisli: Regulacija fizioloških procesov je zapleten proces, ki ga raziskujemo po delčkih. Razumevanje procesov je zaradi njihove prepletenosti težavno.

6.5.2 Vitamini, topni v lipidih

Vitamini, topni v lipidih, so derivati izoprena. Med najpomembnejše uvrščamo naslednje vitamine:

- **vitamin A** ali retinol ima pomembno vlogo pri absorpciji svetlobe,
- **vitamin D** nastopa v več oblikah. Nastala iz holesterola s pomočjo UV svetlobe in ima vlogo pri uravnavanju metabolizma kalcija in fosforja,
- **vitamin E** ali α -tokoferol je aromatski obroč z dolgo ogljikovodikovo verigo. Je antioksidant, ki preprečuje oksidativne poškodbe celičnih membran,
- **vitamin K** vsebuje dva obroča in dolgo verigo ogljikovodikov. Uravnava strjevanje krvi in nastajanje kosti.

6.6 Biološke membrane

Vsako celico obdaja celična membrana ali plazmalema. Pri evkariontskih celicah so v celicah prisotni tudi celični organeli, ki so prav tako obdani z membrano, ki je podobna plazemski. Biološke membrane so kompleksne strukture, kjer so v lipidnem dvosloju vpete številni proteini, nanje pa so pogosto vezani še ogljikovi hidrati. Biološke membrane ščitijo celice in omogočajo **specializacijo**, tako da ločujejo med seboj dele celic, v katerih potekajo različni metaboli procesi. Poleg tega, da ločujejo in omejujejo celice in organele, pa se preko membran vrši tudi **izmenjava snovi** in **prenos informacij** med celico in okoljem.

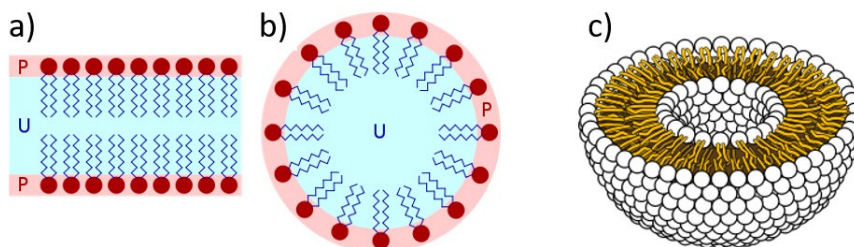
Pogosto na membranah potekajo **encimske reakcije**. Membrane so specializirane za specifične procese, ki se odvijajo v posameznem organelu, npr. membrana mitohondrija vsebuje komplekse proteinov, ki delujejo kot sistem za prenos energije in omogoča nastajanje energijsko bogate spojine ATP. Prek proteinov v membrani se **celice povezujejo** med seboj, na citosolni strani pa se na membrano **pripenja citoskelet**.

6.6.1 Lipidi v bioloških membranah

Osnovna zgradba vseh bioloških membran je **lipidni dvosloj**. Struktura bioloških membran temelji na **amfifilnih** značilnostih polarnih lipidov (glicerofosfolipidov in sfingolipidov), ki se v vodnem okolju uredijo tako, da so polarne glave v stiku z vodnim okoljem, nepolarne repi pa so obrnjeni drug proti drugemu.

drugemu (slika 33). Tako nastanejo lipidni dvosloji in miceli, ki so enoslojne kroglaste strukture. Lipidni dvosloji se lahko zviijejo v kroglasto obliko in tako tvorijo vezikle (liposome).

Slika 33: Tvorba lipidnih dvoslojev (a), micelov (b) in veziklov (c). (P-polarne glave, U-nepolarni repi)



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lipid_bilayer_and_micelle_svg.png

Za biološke membrane je značilno, da so lipidne molekule v lipidnem dvosloju gibljive. To lastnost imenujemo **fluidnost** membrane. Raziskave so pokazale, da razporeditev različnih lipidnih molekul v celični membrani ni naključna. Nekateri lipidi so pogostejši na notranji strani, nekateri pa na zunanji celične membrane. To označujemo kot **asimetričnost** membrane.

Skozi membrano lahko prehajajo manjše nepolarne molekule (npr. CO₂ in ogljikovodiki), ni pa prepustna za večje polarne molekule. To lastnost označujemo kot **prepustnost** membrane.

Pomembna lipidna komponenta bioloških membran je tudi **holesterol**. Holesterolna molekula je manj gibljiva kot ostali lipidi, zato **zmanjša fluidnost** membran. V različnih membranah je različno zastopan. V mitohondrijski membrani ga je komaj 3 %, v plazmalem pa do 38 %. V membranah rastlinskih celic holesterola ni.

Fluidnost membrane je odvisna od več dejavnikov: poveča se pri višji temperaturi, zmanjša pa se z večjim deležem vsebnosti holesterola in nasičenih maščobnih kislin.

6.6.2 Proteini v bioloških membranah

Poleg lipidnega dvosloja, ki daje osnovno strukturo biološkim membranam, membrane sestavljajo še številni proteini, ki omogočajo komunikacijo in prehajanje snovi prek membrane in drugo raznovrstno aktivnost bioloških membran kot različni receptorji, encimi, proteinski kanali, črpalke in pore.

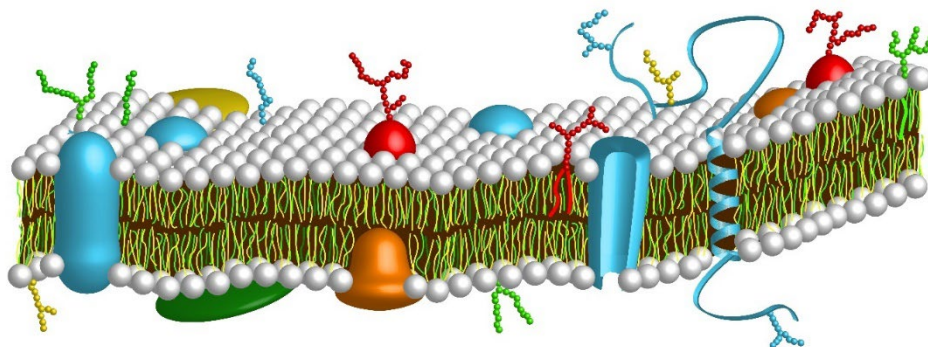
Membranske proteine delimo na dve osnovni skupini:

- Površinski ali **periferni proteini**, so le rahlo vezani na površino membrane in jih zlahka odstranimo s membran (npr. z raztopino soli). So relativno polarni in dobro topni.
- **Integralni proteini** so potopljeni v notranjost lipidnega dvosloja in lahko segajo skozi celotno debelino membrane. Del proteina, ki sega v lipidni dvosloj, je nepolaren, zato te proteine lahko odstranimo iz membrane le z raztopinami detergentov. Tisti integralni proteini, ki segajo skozi celotno debelino membrane, pogosto delujejo kot transportni proteini in omogočajo prehajanje drugih molekul skozi membrane.

Zaradi fluidnosti membrane se skupaj z lipidi v membrani premikajo tudi proteini. Zaradi lateralnega gibanja lipidov in proteinov se neprestano spreminjajo. Tako lahko različni proteini prihajajo v stik in te interakcije so pomembne za nekatere procese sporočanja in prehajanja snovi preko membrane, v katerih sodeluje več proteinskih molekul. Model, ki ponazarja gibljivost molekul v celični membrani je **model tekočega mozaika** (slika 34). Čeprav je slika statični prikaz, se molekule v membrani neprestano premikajo.

Nekateri predeli membrane imajo bolj stabilno strukturo, v katerih prevladujejo nasičeni fosfolipidi, sfingomielin in holesterol v katere je vključen nabor proteinov, ki so skupaj udeleženi pri določenem procesu. Ta področja imenujemo **lipidni rafti**, saj kot čolni plavajo v bolj fluidnih področjih bioloških membran. Ta področja imajo pomembno vlogo pri prenosu signalov ter pri endo- in eksocitozi. Lahko predstavljajo tudi vstopno točko za viruse in druge patogene.

Slika 34: Celična membrana - model tekočega mozaika.



Vir: <https://www.shutterstock.com/image-illustration/part-cell-membrane-cytoplasm-double-layer-510367048>

6.6.3 Transport prek membrane

Živa celica mora biti stalno preskrbljena s hranilnimi snovmi, odpadni produkti metabolizma pa se morajo odstranjevati iz celice. Prav tako izmenjava snovi poteka tudi preko membran celičnih organelov. Glede na lastnosti molekul in njihovo koncentracijo na obeh straneh celične membrane transport prek membran poteka na različne načine (slika 35).

Pasivni transport: poteka v smeri koncentracijskega gradienta (od večje k manjši koncentraciji) in brez uporabe energije. Lahko poteka s prenašalci ali prosto preko lipidnega dvosloja:

- Majhne nepolarne molekule (npr. CO_2 , O_2 , N_2 in krajši ogljikovodiki) lahko prosto prehajajo preko celične membrane v smeri koncentracijskega gradienta. V manjši meri lahko prek lipidnega dvosloja prehajajo tudi manjše polarne molekule (npr. voda, urea). Temu načinu transporta pravimo **enostavna difuzija**.
- Polarne molekule in ioni ne morejo prehajati preko bioloških membran. Prehodnost membran za te molekule omogočajo proteini, ki tvorijo v membrani pore ali delujejo kot prenašalci. Proteini omogočajo prehajanje snovi v smeri koncentracijskega gradienta snovem, ki težje prehajajo skozi lipidni dvosloj, zato temu načinu transporta pravimo **olajšana difuzija**.
- Proteinski prenašalci pogosto delujejo tako, da prenašajo hkrati dve različni molekuli – temu pravimo **kotransport**. Če tak transport poteka v isti smeri, mu pravimo simport, če poteka v nasprotnih smereh, pa antiport (na sliki 36 lahko vidimo simport glukoze in Na^+).
- Posebno vrsto difuzije, pri kateri skozi membrano prehaja topilo (voda) imenujemo **osmoza**. Osmoza je torej difuzija vode iz področij, kjer je koncentracija topljencev manjša, v področja z večjo koncentracijo topljencev. Membranske kanalčke, ki omogočajo olajšano prehajanje molekul vode skozi biološke membrane, imenujemo **akvaporini**.

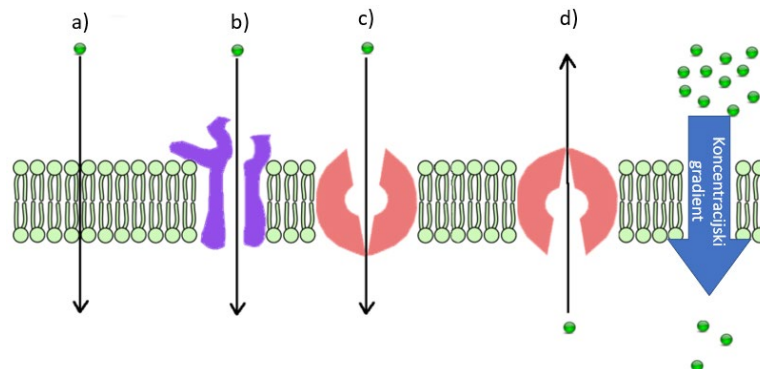
Aktivni transport: poteka v nasprotni smeri koncentracijskega gradienta (od manjše proti večji koncentraciji), pri čemer se porablja energija ATP. Pri tem vedno sodelujejo proteinski kanalčki, ki omogočajo aktivno črpanje snovi na eno stran membrane.

- Črpanje ionov: prek membrane vsake žive celice obstaja koncentracijski gradient ionov, ki je potreben za številne procese v celici, npr. za transportne procese in za vzdržnost celične

membrane, ki je pomembna za prenašanje sporočil. Primer takega transportnega sistema je aktivni transport Na^+ in K^+ ionov z Na^+/K^+ črpalko (**Na^+/K^+ ATP-aza**), ki je v plazemski membrani skoraj vsake živalske celice (slika 36). Evkariontske celice namreč vzdržujejo v svoji notranjosti koncentraciji teh ionov, ki se razlikujeta od zunanje koncentracije. Koncentracija Na^+ ionov je višja v zunajceličnem prostoru, medtem ko je koncentracija K^+ višja v celicah. Na^+/K^+ ATP-aza je encim, ki katalizira hidrolizo ATP. Sproščena energija omogoči transport treh ionov Na^+ iz celice in dveh ionov K^+ v celico. To je primer **primarnega aktivnega transporta**, saj se pri tem neposredno porablja energija.

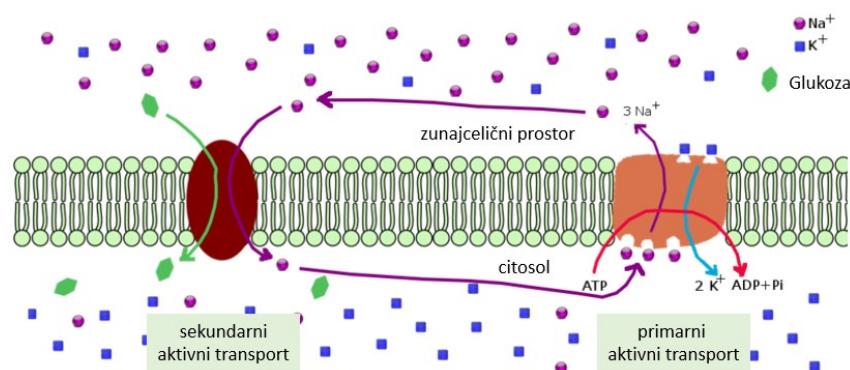
- Tako nastali gradient ionov poganja nekatere prenašalne proteine za snovi, ki se transportirajo prek membrane v smeri višje koncentracije. Tak primer je kotransport glukoze in Na^+ v celice črevesne sluznice. Takemu transportu pravimo **sekundarni aktivni transport**.
- Energija ATP se porablja tudi pri transportu z vezikli (**endocitoza in eksocitoza**). Z endocitozo vstopajo v celico večje molekule ali delci (npr. proteini, bakterije, virusi). Ko celica sprejema trdne delce, temu pravimo fagocitoza, če sprejema tekočino, pa pinocitoza. Pri tem se membrana uviha in nastane membranski mehurček, ki se odcepi od membrane in vstopi v celico. Eksocitoza je proces, s katerim celica izloči odpadne snovi, presnovne produkte (npr. sestavine medceličnine) ter različne signalne molekule (npr. izločanje živčnih prenašalcev v sinapsah živčnih celic. Nastajanje vezikla oz. spajanje vezikla s celično membrano je kompleksen proces, v katerem so udeleženi lipidni rafti.

Slika 35: Načini transporta prek celične membrane: preprosta difuzija (a), pospešena difuzija prek proteinskega kanalčka (b), pospešena difuzija s proteinskim prenašalcem (c) in aktivni transport (d)



Vir: Povzeto po: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MembraneTransport.png>

Slika 36: Sekundarni aktivni transport glukoze, ki je sklopljen s koncentracijskim gradientom Na^+ ionov, ki ga ustvarja Na^+/K^+ ATP-aza (primarni aktivni transport)



Vir: Povzeto po: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SecondaryActiveTransport.png>

Transport glukoze prek celične membrane

Glukoza je primarni vir energije za večino celic in pomemben substrat za številne biokemične reakcije. Ker glukozo potrebuje vsaka celica v telesu, so za vsako celico potrebni tudi prenašalci glukoze. Posledično vse celice izražajo te pomembne proteine na svoji površini. V zadnjih letih je razvoj v genetiki osvetlil vrste in fiziologijo različnih prenašalcev glukoze, od katerih obstajata dve glavni vrsti – (a) prenašalci, ki delujejo kot kotransporterji natrija in glukoze, pri čemer gre za **sekundarni aktivni transport** in (b) prenašalci glukoze s **pospešeno difuzijo** (glukoza transferaze) – ki jih lahko razdelimo na veliko več podrazredov. Prenašalci se razlikujejo glede na specifičnost substrata, zastopanost v tkivih in način uravnavanja. Na njihovo prepustnost pogosto vpliva inzulin. (Navale in Paranjape, 2016, str. 5–9).

Razmisli: Zakaj je za transport glukoze iz prebavljene hrane v celice črevesne sluznice potrebno aktivno črpanje molekul (sekundarni aktivni transport), medtem ko ima večina drugih celic v svoji membrani prenašalce za pospešeno difuzijo glukoze?

Tabela 2: Primerjava značilnosti pasivnega in aktivnega transporta prek celične membrane

Značilnost	Pasivni transport	Aktivni transport
Smer transporta	V smeri koncentracijskega gradienta: od nižje koncentracije proti višji koncentraciji	V smeri proti koncentracijskemu gradientu: od višje koncentracije proti nižji koncentraciji
Poraba energije	Proces je termodinamsko ugoden, zato poteka brez porabe energije	Za transport je potrebna energija ATP
Sodelovanje membranskih proteinov	Transport poteka s pomočjo membranskih proteinov (prenašalcev in por) ali prosto prek lipidnega dvosloj	Transport poteka vedno s pomočjo membranskih proteinov (prenašalcev in proteinov, ki so vključeni v proces endocitoze in eksocitoze)
Vrste transporta	Preprosta difuzija Pospešena difuzija Osmoza	Primarni aktivni transport Sekundarni aktivni transport Endocitoza (fagocitoza in pinocitoza) Eksocitoza

Vir: Lastni vir.

6.6.4 Prenos sporočil prek celične membrane

Številne biološke aktivnosti celice so natančno usklajene z okoljem. To je zlasti pomembno za usklajeno delovanje celic v posameznih tkivih in organih v kompleksnih večceličnih organizmih. Informacije, ki uravnavajo delovanje celic, prinašajo signalne molekule, ki jih izločajo različne celice v telesu in se razširjajo po telesu. Taka informacija se mora prenesti preko celične membrane in nato v celici sproži odgovor na signal iz okolja. Odgovor na signal je npr. sinteza encima ali drugega genskega produkta, ki omogoča neko metabolno pot, delitev celice ali diferenciacijo celice.

Signalne molekule so raznolike. Lahko je to molekula plina ali pa kompleksna biomolekula.

Glede na oddaljenost celic, ki proizvajajo signalne molekule in celic, ki se nanje odzivajo, ločimo različne tipe sporočanja:

- **parakrino ali avtokrino sporočanje** je sporočanje znotraj tkiva, ko celica deluje le na celice v svoji bližini oz. s svojimi izločki uravnava lastno delovanje. Primer takih sporočevalcev so prostaglandini in drugi eikozanoidi, ki so derivati maščobnih kislin (poglavje 6.5.1),

- **endokrino sporočanje** je način sporočanja, ko signalne molekule potujejo preko krvnega obtoka do tarčne celice. To so hormoni, ki jih proizvajajo žleze z notranjim izločanjem. Glede na kemijsko zgradbo razvrščamo hormone na derivate aminokislin, peptide, proteine in steroide.

Tarčne celice imajo receptorje samo za nekatere signalne molekule.

Receptorji za signalne molekule so glede na lokacijo:

- Znotrajcelični receptorji (v citoplazmi ali jedru). To so receptorji, na katere se vežejo npr. steroidni hormoni ki delujejo kot transkripcijski faktorji in sprožijo prepisovanje nekaterih genov, ali dušikov oksid, ki lokalno širi krvne žile.
- Membranski receptorji, na katere se vežejo npr. nevrotransmiterji, peptidni hormoni in rastni faktorji.

Le redke signalne molekule lahko neposredno vstopajo v celico in se tam vežejo na nukleinske kisline in proteine. Tako npr. delujejo steroidni hormoni, ki so nepolarni in lahko preidejo celično membrano. Ostali hormoni so polarni in/ali nabiti in ne morejo prehajati celične membrane tarčnih celic, ampak sprožijo prenos signala z vezavo na receptorje na membrani tarčne celice. Signalna molekula torej ne vstopi sama v celico, ampak povzroči nastanek kemičnega sporočila, ki povzroči spremembe v celici.

Membranske receptorje glede na način prenosa signala preko celične membrane delimo na:

- ionotropne (ionski kanalčki),
- metabotropne (receptorji povezani s proteinov G),
- receptorje, povezane z encimom (lastna encimska aktivnost ali povezava z drugimi encimi).

Pri prenosu informacije sodelujejo še **sekundarni znotrajcelični obveščevalci**, npr. cAMP, cGMP, Ca^{2+} in drugi. Primer takega sporočanja je prikazan na sliki 57 v poglavju 10.

Zdravila in druge snovi, ki lahko vplivajo na celično komuniciranje

Motnje v delovanju celičnih procesov so pogosto povezane z napačno informacijo, ki jo celica prejme kot navodilo za svoje delovanje. Zato se številni laboratoriji ukvarjajo z razvojem zdravil, ki preprečijo prenos napačne informacije. Ti pristopi se osredotočajo na naslednje ravni prenosa sporočil:

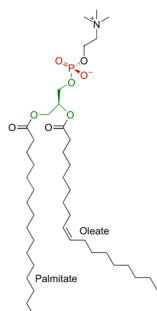
- delovanje na ravni prepisovanja DNA in prevajanja v proteine,
- vezava na receptorske proteine,
- delovanje na prenos signala znotraj celice.

Tudi nekatera šibka poživila (kofein, tein in teobromin), ki so v kavi, čaju in čokoladi, delujejo tako, da inhibirajo encim, ki katalizira razgradnjo cAMP. Tako se delovanje adrenalina in ostalih hormonov podaljša.

Razmisli: Pri navedenih primerih razmisli o različnih načinih vplivanja na prenos informacije: preprečevanje prenosa informacije in podaljševanje učinka informacije.

Vprašanja za ponavljanje

- Kaj so:
 - maščobne kisline
 - nasičene maščobne kisline
 - nenasičene maščobne kisline
- Nenasičene maščobne kisline imajo dvojno vez med _____ atomi
- Navedi primer in funkcijo molekule iz naslednjih skupin lipidov
 - triacilgliceroli
 - fosfolipidi
 - sfolingolipidi
 - glikosfolingolipidi
 - steroidi
 - terpeni
 - prostaglandini
- Na shemi molekule fosfolipida označite njen polarni in nepolarni del



- Kateri vitamini so politerpenski derivati (derivati izoprena)?
- Ali trditev drži?

Lipidi niso pomembni v prehrani človeka	DA	NE
Lipidi so pomembni v prehrani človeka zaradi njihove velike energijske vrednosti	DA	NE
Lipidi so pomembni v prehrani človeka kot vir vodotopnih vitaminov	DA	NE
Lipidi so pomembni v telesu kot zaloga lipidotopnih proteinov	DA	NE
Lipidi so gradniki bioloških membran	DA	NE
Holesterol je lipidna molekula	DA	NE

- Označite pravilne trditve:
 - maščobne kisline najdemo v oljih in naravnih maščobah
 - nasičene maščobne kisline vsebujejo dvojne vezi
 - nenasičene maščobne kisline vsebujejo dvojne vezi
- V bioloških membranah so prisotni:

triacilgliceroli	DA	NE
fosfolipidi	DA	NE
proteini	DA	NE
levkociti	DA	NE
holesterol	DA	NE
DNA	DA	NE

- Razloži model tekočega mozaika in glavne strukturne značilnosti celične membrane.

10. Biološke membrane so:

Sestavljene iz trigliceridov	DA	NE
Simetrične	DA	NE
Sestavljene pretežno iz fosfolipidov in proteinov	DA	NE
Polpropustne	DA	NE
V bioloških membranah so prisotni specifični prenašalci za snovi, ki sicer ne bi prehajale skozi biološke membran	DA	NE
Holesterol je pomemben gradnik bioloških membran	DA	NE

11. Med lipidi v bioloških membranah je največji delež:

- a. fosfolipidov
- b. maščobnih kislin,
- c. levkotrienov
- d. prostaglandinov
- e. triacilglicerolov
- f. terpenov

12. Derivati holesterola so:

- a. žolčne kisline
- b. eikozanoidi
- c. maščobne kisline
- d. steroidni hormoni
- e. vitamin D

13. Razloži razliko med aktivnim in pasivnim transportom prek celične membrane (naštej tri glavne razlike).

14. Kaj so akvaporini?

15. Razloži sekundarni aktivni transport glukoze.

16. S katerimi molekulami si celice 'pošiljajo sporočila'? Opiši načine prenosa informacij prek celične membrane.

17. Navedi primere signalnih molekul. Ali vse signalne molekule vstopajo v celico?

18. Kje se nahajajo receptorji za signalne molekule?

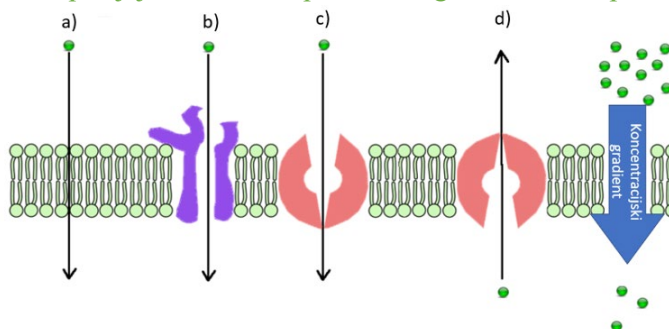
19. Ali držijo naslednje trditve v zvezi s celičnim sporočanjem?

- a. signalne molekule nikoli ne vstopajo v celico
- b. vse signalne molekule so velike kompleksne polarne molekule
- c. signalne molekule, ki so polarne, se vežejo na receptorje na celični membrani
- d. po vezavi signalne molekule na receptor na celični membrani to povzroči nastanek sekundarnih sporočevalnih molekul v celici
- e. signalne molekule nikoli niso nepolarne, saj niso topne v vodi in ne morejo potovati po krvi

20. Najpomembnejši dejavnik, ki omogoča difuzijo skozi izbirno prepustne celične membrane, je

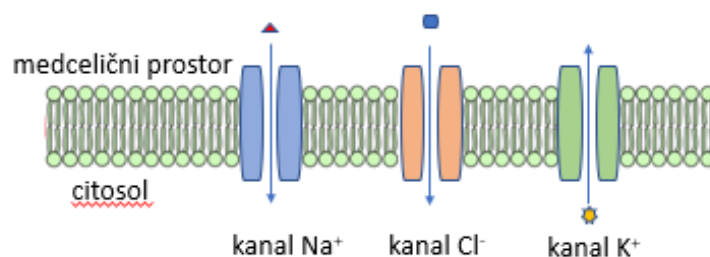
- a. temperatura
- b. polarnost snovi
- c. površina membrane
- d. razlika v koncentracijskem gradientu

21. Shema prikazuje načine transporta snovi skozi membrano. Poimenuj posamezne vrste transporta! Naštete so nekatere značilnosti teh načinov prenosa snovi. V razpredelnici označi, kateri odgovori pravilno opisujejo značilnosti posameznega načina transporta?



	a)	b)	c)	d)
vrsta transporta				
transport poteka le v smeri koncentracijskega gradienta				
omogoča prehajanje plinov, kot sta kisik in ogljikov dioksid				
za spremembo oblike membranskega proteina je potreben ATP				
snovi, ki prehajajo na prikazani način, so ioni ali majhne in polarne molekule				
ta način transporta je preprosta difuzija				
ta način transporta je aktivni transport				

22. Slika prikazuje del celične membrane z ionskimi kanalčki za kalijeve (K^+), natrijeve (Na^+) in kloridne (Cl^-) ione. Skoznje poteka v smeri puščic pospešena difuzija navedenih ionov. Kakšna bi bila čez nekaj časa koncentracija kalijevih, natrijevih in kloridnih ionov zunaj in znotraj celice, če bi bili kanalčki ves čas odprti?



- Koncentracija ionov K^+ bi bila večja v zunanosti celice, koncentraciji ionov Na^+ in Cl^- pa večji v citosolu.
- Koncentracija ionov K^+ bi bila večja v citosolu, koncentraciji ionov Na^+ in Cl^- pa bi bili večji v medceličnem prostoru.
- Koncentracije vseh treh ionov bi bile na obeh straneh membrane enake.
- Tega ne moremo vedeti, ker kationi in anioni skozi kanalčke potujejo z različno hitrostjo.

7 NUKLEINSKE KISLINE IN NUKLEOTIDI

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Vrste nukleinskih kislin in njihovo kemijsko zgradbo
- Derivate nukleotidov in njihovo vlogo
- Vlogo DNA in različnih vrst RNA
- Podvajanje (replikacija) DNA in značilnosti tega procesa, ki so pomembne za ohranjanje in prenos genetskih informacij
- Proces prepisovanja (transkripcije), s katerim se informacije iz DNA prepišejo v RNA
- Proces prevajanja (translacije) v katerem se informacija iz RNA prevede v zaporedje aminokislin v proteinu
- Genski kod
- Strukturo kromosomov
- Mutacije

Nukleinske kisline so biološke molekule, ki so pomembne zlasti zaradi svoje vloge pri ohranjanju, prenašanju in izražanju genetske informacije. Nukleinske kisline so polimeri nukleotidov. Različni nukleotidi se vgrajujejo v DNA in RNA molekule.

DNA molekula ima samo en namen: ohranjanje in prenos dedne informacije.

RNA molekul je več vrst in opravljajo različne specifične vloge pri izražanju dedne informacije. Vse te molekule imajo temeljno vlogo pri prenosu biološke informacije od gena do izražanja biološke funkcije, ki večinoma poteka v smeri: DNA → RNA → proteini → zgradba in delovanje celice.

V sklop nukleinskih kislin sodijo tudi **derivati nukleotidov**, ki imajo pomembno vlogo v energijskem metabolizmu (npr. ATP) in imajo številne druge fiziološke funkcije.

7.1 Nukleotidi

Nukleotid je **osnovna gradbena enota nukleinskih kislin**. Posamezen nukleotid je sestavljen iz treh enot (slika 37):

- **dušikova baza**: purinska baza, ki ima dva obroča, ali pirimidinska baza, ki ima en obroč (obroči so heterociklični in jih gradijo atomi ogljika in dušika),
- **ogljikov hidrat pentoza**: riboza ali deoksiriboza,
- ena, dve ali tri **fosfatne skupine**.

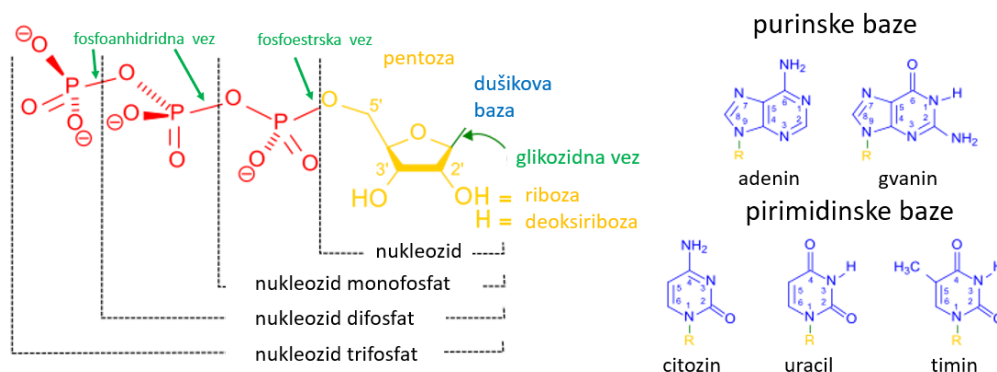
Nukleotid nastane, ko se na pentozo v nukleozidu z estrsko vezjo veže fosfatna skupina.

Tako nastale nukleotide poimenujemo z naslednjimi imeni, pogosteje pa uporabljamo tričrkovne ali enočrkovne okrajšave, ki označujejo dušikovo bazo v nukleotidu:

- citidin monofosfat (CMP; C),
- uridin monofosfat (UMP; U),
- timidin monofosfat (TMP; T),
- adenzin monofosfat (AMP; A),
- gvanozin monofosfat (GMP; G).

Nukleotidi pa nimajo vloge le kot gradniki nukleinskih kislin, ampak imajo še nekatere druge pomembne biološke funkcije.

Slika 37: Zgradba nukleotidov



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nucleotides_1.svg

S povezavo dušikove baze in riboze z glikozidno vezjo nastane spojina, imenovana **nukleozid**. Glede na dušikovo bazo nukleozide poimenujemo s končnico -idin, če vsebujejo pirimidinsko bazo (citidin, uridin, timidin), oz. s končnico -ozin, če vsebujejo purinsko bazo (adenozin, gvanozin).

Če se na nukleozid monofosfate vežejo še dodatne fosfatne skupine, dobimo nukleozid difosfate in **nukleozid trifosfate** (npr. adenzin difosfat (ADP) in adenzin trifosfat (ATP)).

Fosfatne skupine povezujejo fosfoanhidridne vezi, ki so energijsko bogate. Nukleotidi zato služijo kot prenašalci energije v energijskem metabolizmu (poglavje 8):

- ATP je glavni prenašalec energije v celici,
- GTP je udeležen v sintezi proteinov,
- CTP je udeležen v sintezi lipidov,
- UTP je udeležen v sintezi ogljikovih hidratov.

Nukleotidi so tudi sestavine pomembnih kofaktorjev, kot npr. **koencim A** (CoA), flavinadenin dinukleotidi (FAD) in nikotinamadenin dinukleotida (NAD^+ in NADP^+), ki imajo prav tako pomembno vlogo kot prenašalci elektronov v energijskem metabolizmu.

V metabolizmu imata pomembno vlogo tudi ciklična nukleotida **cAMP** in **cGMP**, ki sta signalni molekuli in sodelujeta pri celičnem sporočanju (poglavje 6.6.4).

7.2 Nukleinske kisline

Poznamo dve vrsti nukleinskih kislin:

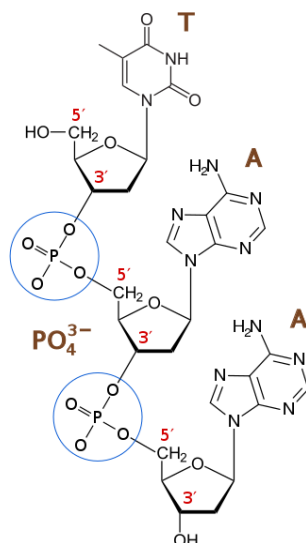
- **deoksiribonukleinske kisline – DNA;**
- **ribonukleinske kisline – RNA.**

Uporabljamo tudi kratici DNK in RNK, kar izvira iz slovenskega poimenovanja (kislina = acid).

Nukleotidi v nukleinskih kislinah so povezani s fosfatnimi skupinami tako, da se fosfatna skupina enega nukleotida poveže z -OH skupino pentoze drugega nukleotida: nastane **5',3'-fosfodieterska vez**. S temi vezmi se tvori ogrodje nukleinskih kislin v katerem se izmenjujeta pentoza (riboza oz. deoksiriboza) in fosfatna skupina (slika 38). To ogrodje je nespremenljivi del nukleinskih kislin in ima pomembno strukturno vlogo.

Nukleotidi, ki se vgrajujejo v molekule DNA, vsebujejo deoksiriboza, tisti, ki se vgrajujejo v RNA molekule, pa ribozo.

© 2011 Blackwell Publishing Ltd *Journal of Internal Medicine* 270: 101–110



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Phosphodiester_Bond_Diagram.svg

Na to ogrodcje so z N-glikozidnimi vezmi vezane dušikove baze. Nukleotidi v molekuli DNA vsebujejo baze A, G, C in T, v molekuli RNA pa A, G, C in U. Zaporedje nukleotidov, ki vsebujejo štiri različne baze, nosi genetsko sporočilo.

Pomembna značilnost kovalentnega ogrodja nukleinskih kislin je **usmerjenost**. Na enem koncu verige je prosta 5' -hidroksilna skupina, na drugem pa 3'-hidroksilna skupina. Zaporedja nukleotidov vedno zapisujemo od 5' konca proti 3' koncu. Zaporedje na sliki 38 bi torej zapisali 5'-TAA-3'.

DNA je izjemno dolga molekula, v katero je povezanih več milijonov baznih parov. Velikost in zaporedje nukleotidov v DNA je točno določeno in značilno za posamezno vrsto organizma. V evkariontskih celicah so v celičnem jedru dolge linearne molekule DNA povezane z proteini **histoni** in tvorijo **kromatin**, ki se ob celični delitvi skondenzira v **kromosome**. V jedru človeške diploidne celice je 46 molekul DNA (vsaka molekula med celično delitvijo tvori en kromosom), ki skupaj vsebujejo 6×10^9 baznih parov in predstavljajo približno 1 % mase celice. Po več kopij manjše krožne molekule DNA pa se nahaja tudi v mitohondrijih.

RNA molekule so v celicah številčno veliko bolj zastopane. Predstavljajo kar 5-10 % celotne mase celice. Poznamo tri osnovne vrste RNA molekul:

- Ribosomalna RNA (rRNA) sestavlja ribosome, delce, ki smo jih že opisali kot organele, na katerih poteka sinteza proteinov.
- Informacijska RNA (mRNA – angl. messenger RNA) je prepis zaporedja posameznega gena v jedrni DNK, ki nosi sporočilo o zaporedju aminokislin za sintezo določene beljakovine na ribosomih.
- Prenašalna RNA (tRNA – angl. transfer RNA) je majhna nukleinska kislina, ki se z estrsko vezjo poveže z določeno aminokislino in jo prinese na mesto sinteze proteina.

Fosfatne skupine v ogrodju nukleinske kisline so negativno nabite. Zaradi ionske narave fosfatnih skupin in polarne narave sladkorja, je ogrodje nukleinskih kislin hidrofilno. Nasprotno pa je variabilni del strukture, ki ga predstavljajo purinske in pirimidinske baze, hidrofoben. Razlike v polarnosti med ogrođjem in bazami so pomembne za **zvitje nukleinskih kislin v tridimenzionalne strukture**. Te strukture dodatno stabilizirajo vodikove vezi. Pri DNA molekuli je tipična struktura dvojna vijačnica, pri RNA molekulah pa so tridimenzionalne strukture bolj raznolike.

Tabela 3: Primerjava strukturnih značilnosti DNA in RNA

Strukturna značilnost	DNA	RNA
pentoza v nukleotidih	deoksiriboza	riboza
nukleotidi	A, G, C, T	A, G, C, U
tridimenzionalno zvitje	dvojna vijačnica	raznolika tridimenzionalna struktura

Vir: Lastni vir

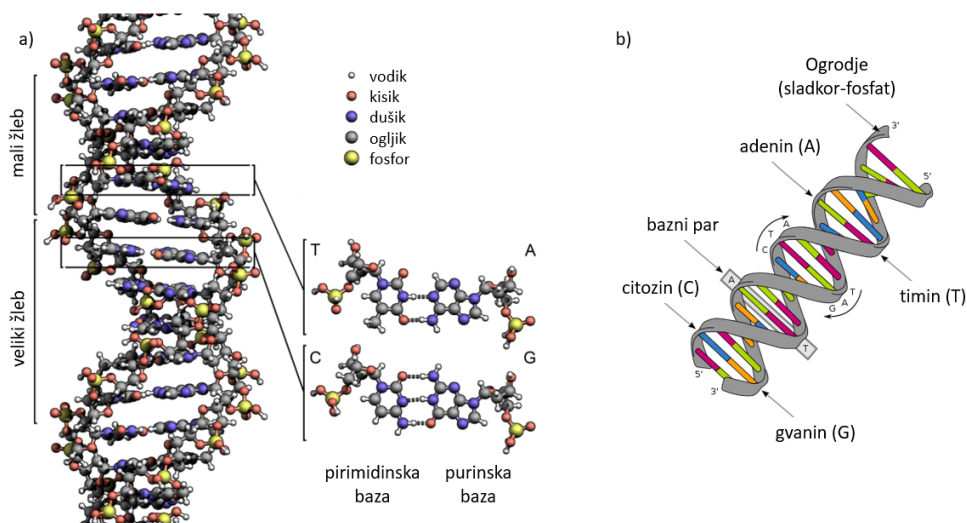
7.2.1 Struktura DNA

Watson in Crick sta sredi prejšnjega stoletja razvila model DNA, ki je omogočil razumevanje molekulskih mehanizmov **shranjevanja in prenosa dedne informacije**. Mehanizem temelji na strukturni značilnosti DNA: obliki **dvojne vijačnice** iz dveh polideoksiribonukleotidnih verig, ki nastane s povezovanjem komplementarnih baz (slika 39).

Strukturne značilnosti dvojne vijačnice so naslednje:

- V komplementarnem paru vedno nastopata po ena pirimidinska in ena purinska baza, kar omogoča enak razmak med ogrodji polinukleotidnih verig: para **komplementarnih** dušikovih baz sta **A-T** in **G-C**.
- Komplementarni verigi sta oviti okoli skupne osi, tako da vzdolž natančno urejene dvojne vijačnice potekata mali in veliki žleb.
- V polarnem vodnem okolju se nepolarne dušikove baze skrijejo v notranjost strukture.
- Interakcije med dušikovimi bazami stabilizirajo strukturo dvojne vijačnice:
 - med komplementarnimi bazami se tvorijo vodikove vezi. V paru A-T se tvorita dve vodikovi vezi, v paru G-C pa tri vodikove vezi.
 - Med nepolarnimi obroči baz nastajajo tudi Van der Waalove in hidrofobne interakcije, zaradi katerih so baze naložene ena na drugo kot stopnice v krožnem stopnišču.
- Komplementarni verigi sta antiparalelni. To pomeni, da zaporedji fosfodiestrskih povezav v njunih ogrodjih potekata v nasprotnih smereh.

Slika 39: Struktura DNA molekule: atomski model (a) in shematski prikaz povezovanja nukleotidov (b)



Vir:

a) https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4c/DNA_Structure%2BKey%2BLabelled.png

b) https://commons.wikimedia.org/wiki/File:DNA_structure_and_bases_color_FR.svg

Komplementarno parjenje baz je najpomembnejša lastnost DNA, ki je osnova ohranjanja in prenašanja dedne informacije. Če molekulo DNA izpostavimo povišani temperaturi, kislinam, bazam ali organskim topilom, pride do **denaturacije DNA** oz. do ločevanja komplementarnih verig. Če denaturacijo povzročimo s segrevanjem, se proces imenuje taljenje. Če raztopino DNA počasi ohlajamo, pride do **ponovnega prileganja** komplementarnih verig ali **renaturacije**. Proces je torej reverzibilen.

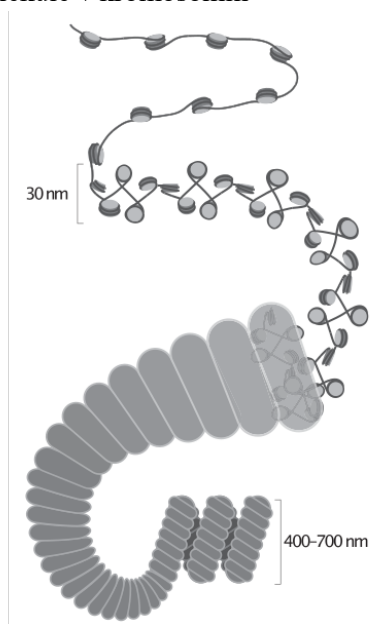
Razumevanje strukture dvojne vijačnice je bil prvi korak v razumevanju molekularnih zakonitosti prenosa in izražanja dedne informacije. Nadaljnje raziskave so odkrивale mehanizme:

- Kako se informacija, vgrajena v DNA, prenaša iz ene generacije celic v naslednjo – to pojasnjuje proces **podvajanja ali replikacije DNA**, v katerem nastajajo kopije DNA molekule.
- Kako se zapis v DNA (zaporedje baz) izrazi kot proteini, ki omogočajo delovanje in zgradbo celice – to pojasnjujeta **proces prepisovanja ali transkripcije DNA** v molekule RNA, ter proces **prevajanja ali translacije mRNA**, v katerem nastajajo proteini.

Podobno kot pri proteinih imamo tudi pri DNA več **strukturnih ravni**:

- primarna struktura: zaporedje nukleotidov,
- sekundarna struktura: dvojna vijačnica,
- terciarna struktura: cirkularna (krožna) oblika DNA z dodatnimi zvitji, ki je značilna za viruse, bakterije, kloroplaste in mitohondrije,
- kvartarna struktura: tvorba nadmolekulskih kompleksov s proteini. Genomska DNA v evkariontskih celicah s proteini tvori kromosome.

Slika 40: Struktura zvitja DNA molekule v kromosomih



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:The_hierarchical_folding_model_of_chromosome_condensation.svg

DNA zapis človeške celice vsebuje skoraj 3 milijarde baznih parov. Iztegnjen DNA zapis posamezne človeške celice bi meril približno 2 metra. Jedro povprečne celice ima premer 5 μm . Iz razmerja teh podatkov je razumljivo, da so molekule DNA v jedru močno zvite v tridimenzionalne strukture. Kompleksi DNA s proteini omogočajo urejeno zvitje molekule. Nukleoproteinske komplekse v jedru evkariontskih celic imenujemo **kromatin**.

DNA evkariontov je navita na histone (teh je 8 različnih proteinov) in druge proteine. V oktameru so 4 različni histonski proteini, vsak po 2-krat, nukleosomi pa povezuje peti histonski protein H1. Osnovna struktura navitja, v katerem je molekula DNA v dolžini 145–147 baznih parov dvakrat ovita okrog histonskega jedra, je **nukleosom**. Ker so kromosomi različno dolgi, je tudi število nukleosomov sorazmerno z dolžino posamezne DNA molekule. Tipičen kromosom ima okrog milijon nukleosomov, ki so nanizani kot kroglice na vrvi. V času celične delitve se nukleosomi spiralno zvijajo in tvorijo zanke in se tesno pakirajo v **kromosome**.

Kromosom je kompleks nukleinske kisline in proteinov, v katerem je ena molekula DNA urejena v navitja okrog proteinov in navita v spiralne, tesno zložene strukture (slika 40).

Število kromosomov v celicah je pri različnih vrstah različno. **Pri človeku je v jedru diploidne celice 46 (23 parov) kromosomov.**

7.2.2 Struktura RNA

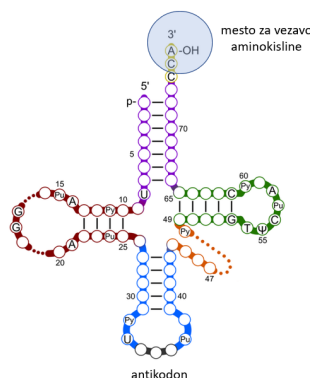
Tako kot DNA, so tudi molekule RNA nerazvejani polimeri nukleotidov. V primarni strukturi se RNA od DNA razlikuje po sestavi nukleotidov, ki vsebujejo sladkor ribozo, med dušikovimi bazami pa ne najdemo timina (T), temveč uracil (U).

RNA molekule so vedno prepisi DNA molekul – torej so izražena dedna informacija. Poznamo več vrst RNA molekul. Najpogostejše so rRNA, mRNA in tRNA, poleg njih pa so v celicah še številne manjše molekule RNA, ki imajo lahko katalitično vlogo pri izrezovanju intronov (ribocimi) ali pa uravnavajo izražanje mRNA. mRNA nosi zapis za sintezo proteinov, zato ji pravimo kodirajoča RNA, tRNA in rRNA pa sta nekodirajoči in predstavljata že končne produkte izraženih genov.

RNA molekule imajo za razliko od DNA le enojno polinukleotidno verigo. Sekundarna struktura molekul RNA je raznolika. Glede na zaporedje nukleotidov lahko tudi med posameznimi komplementarnimi odseki pride do parjenja baz in tvorbe krajših odsekov dvojne vijačnice, med katerimi so nesparjeni deli, ki tvorijo zanke in izbokline. Dobro je poznana natančna tridimenzionalna struktura molekul rRNA in tRNA, medtem ko je tridimenzionalna struktura mRNA zaradi njene kratke življenjske dobe slabše poznana.

Molekule tRNA so krajše molekule, ki vsebujejo med 74 in 93 nukleotidov v verigi (slika 41). Pogosto vsebujejo tudi nekatere modificirane nukleotide. Njihova sekundarna struktura ima obliko deteljice. Najpomembnejši sta domeni na nasprotnih koncih tridimenzionalne strukture molekul, ki sta odgovorni za vezavo aminokisline (3'-konec) in za vezavo na molekulo mRNA (antikodon).

Slika 41: Sekundarna struktura molekule tRNA

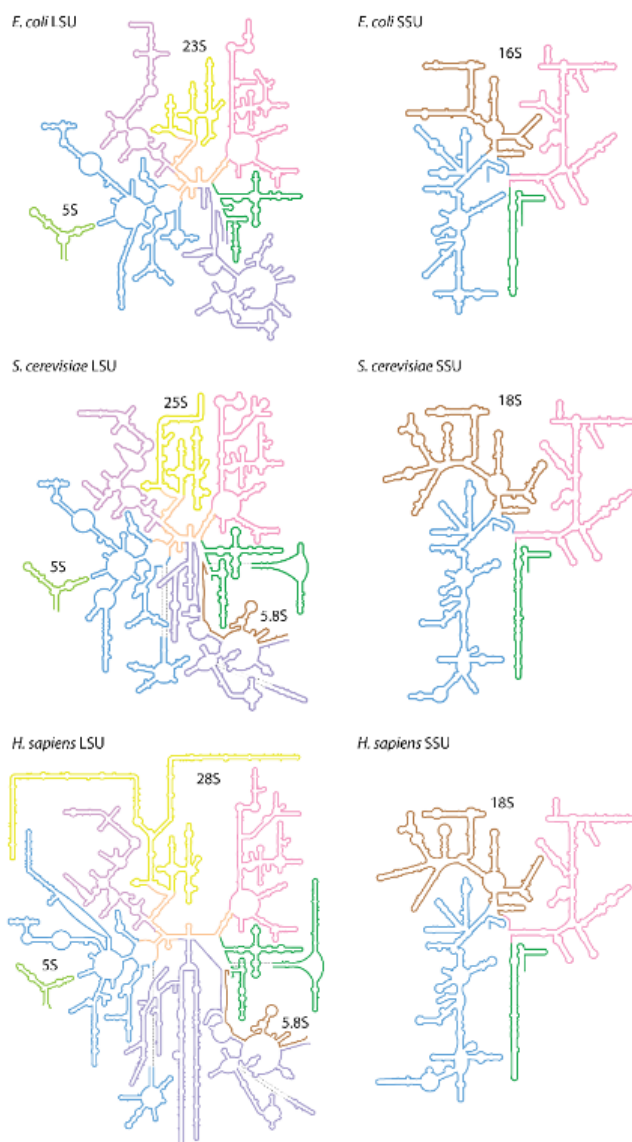


Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:The_tRNA_cloverleaf_general-rus.png

Molekule rRNA so gradniki ribosomov in imajo tako kot molekule tRNA natančno določeno tridimenzionalno strukturo. rRNA ima encimsko funkcijo, saj katalizira sintezo proteinov v ribosomih. Ribosomske RNA se prepíšejo iz ribosomske DNA (rDNA). rRNA se nato vežejo na ribosomske proteine, s katerimi tvorijo majhne in velike ribosomske podenote. Ribosomska RNA je v večini celic prevladujoča oblika RNA; predstavlja približno 80 % celične RNA. Ribosomi so glede na maso sestavljeni iz približno 60 % rRNA in 40 % ribosomskih proteinov.

Struktura molekul rRNA se je skozi evolucijo malo spreminjala, zato so pri različnih vrstah zelo podobne (slika 42). To je razlog, da so rRNA zaporedja primerna za raziskave filogenetske sorodnosti organizmov. V ribosomih evkariontov, tudi pri človeku, mala podenota ribosomov vsebuje eno samo majhno rRNA (~1800 nukleotidov), medtem ko velika ribosomska podenota vsebuje dve majhni rRNA in eno veliko rRNA molekulo (skupna dolžina ~5000 nukleotidov). Evkariontska rRNA gradi strukturo ribosoma v interakciji z več kot 70 ribosomskimi proteini.

Slika 42: Prikaz podobnosti strukture rRNA molekul pri evolucijsko oddaljenih vrstah



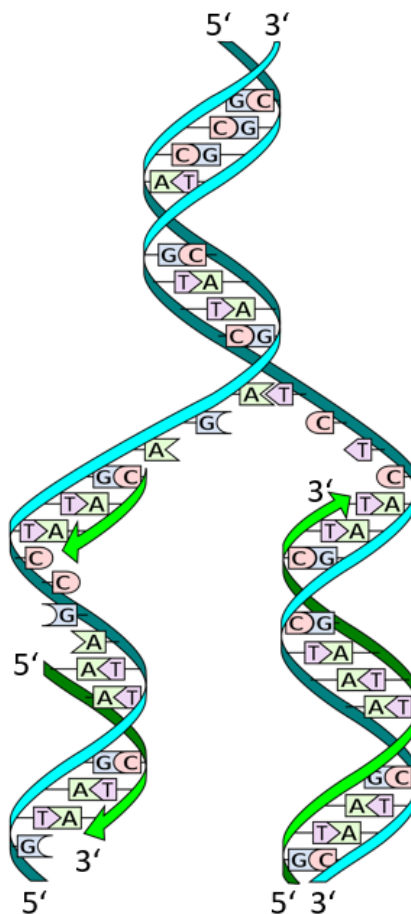
Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:T_thermophilus_S_cerevisiae_H_sapiens.png

7.3 Podvajanje ali replikacija – biosinteza DNA

Podvajanju DNA pravimo semikonzervativna replikacija, saj poteka tako, da se dvojna vijačnica DNA razklene, ob vsaki od starševskih verig pa se sintetizira komplementarna hčerinska veriga s pripenjanjem komplementarnih nukleotidov. Tako nastaneta dve popolnoma enaki molekuli DNA (slika 43).

Podvajanje DNA se začne na točno določenih mestih, ki jim pravimo origo ali začetek replikacije. Od tam se replikacijski mehurček širi v obe smeri v obliki podvojevalnih ali replikacijskih vilic. Pri podvajanju DNA sodeluje več encimov, pripenjanje novih nukleotidov v novo nastajajoči komplementarni verigi pa omogoča encim **DNA polimeraza**. Vse znane DNA polimeraze katalizirajo **podvajanje verige nukleotidov v smeri 5' → 3'**. Zaradi tega na eni verigi podvajanje poteka zvezno (vodilna veriga), na drugi (sledilna veriga) pa v obliki krajših fragmentov (t.i. **Okazakijski fragmenti**), ki se kasneje kovalentno povežejo in tvorijo enotno hčerinsko verigo.

Slika 43: Semikonzervativno podvajanje DNA molekule



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Unwound_DNA_Duplex.png

Eukariotski kromosomi imajo na svojih koncih **telomere**, ki jih sestavljajo ponavljajoča se nekodirajoča zaporedja, ki naj bi predstavljala zaščito koncev linearne DNA molekule. Dolžina telomer se ob vsaki celični delitvi nekoliko skrajša, kar je povezano s staranjem celic. Podaljševanje teh koncev DNA katalizira encim **telomeraza**. Ta encim v svoji strukturi vsebuje molekulo RNA, ki služi kot matrica za dodajanje ustreznih nukleotidov v telomerni DNA. Telomernazna aktivnost je povezana z uravnavanjem celične delitve in staranjem celic, na drugi strani pa je povečana telomernazna aktivnost prisotna pri rakavih celicah.

7.4 Napake in poškodbe DNA in njihovo popravljanje

Zaradi različnih znotrajceličnih ali okoljskih dejavnikov DNA lahko prihaja do sprememb v strukturi molekulo DNA. Tudi DNA polimeraza lahko v DNA fazi podvajanja naredi napako in v verigo vgradi napačen nukleotid. Spremembe zaporedja baz v DNA imenujemo **mutacije**.

Večina mutacij je za celice škodljiva, zlasti če vplivajo na kodirajoča zaporedja genoma; nekatere so lahko celo smrtonosne. Zato ima celica sisteme za popravljanje DNA, kot tudi za preprečevanje podvajanja poškodovane DNA in ščitijo pred nastajanjem mutacij in njihovim prenosom na hčerinske celice.

Glede na vzrok poškodbe razvrščamo mutacije na:

- **Spontane mutacije:** Te mutacije so tiste spremembe, ki nastanejo med običajnimi genetskimi in metaboličnimi procesi v celici. Nastopajo naključno, brez posebnega zunanje vzroka. Večina mutacij vodi do nezaželenih sprememb v genih. Občasno pa so spontane spremembe ugodne, ker organizmu dajejo prednost v procesu naravnega izbora.
- **Inducirane mutacije** Organizmi so pogosto izpostavljeni dejavnikom iz okolja, ki povzročajo mutacije. Tem dejavnikom pravimo mutageni. Med pogoste mutagene sodijo:
 - ionizirajoče sevanje (kozmični žarki, radioaktivna sevanja),
 - ultravijolična svetloba,
 - nekatere kemikalije (analogi dušikovih baz; kemikalije, ki kemično spremenijo funkcionalne skupine na dušikovih bazah; interkalirajoča sredstva, ki se vrinejo med dušikove baze v DNA),
 - biološki dejavniki (npr. nekatere bakterije ali sevi virusa HPV).

Glede na vrsto /obseg spremembe v dednem materialu, ločimo naslednje tipe mutacij:

- **Genske mutacije:** Genske mutacije so spremembe zaporedja nukleotidov nekega gena. Posledica takih mutacij je spremenjen protein, ki ga kodira mutirani gen. Poznamo 3 tipe točkovnih mutacij, ki lahko nastanejo pri podvajanju ali zaradi mutagenega dejavnika:
 - zamenjava enega baznega para z drugim (točkovna mutacija),
 - vrinjenje enega ali več baznih parov (insercija) in
 - izločitev enega ali več baznih parov (delecija).

Tihe mutacije so tiste, pri katerih zamenjava nukleotida ali druga sprememba v strukturi DNA nima posledic za strukturo proteina.

- **Strukturne kromosomske mutacije (aberracije):** To so mutacije, pri katerih pride do spremembe strukture celega kromosoma. Lahko povzročajo hude telesne ali duševne motnje ali pa so celo smrtne.
 - delecija - manjka segment določenega kromosoma (sindrom mačjega krika),
 - duplikacija - podvojitev dela kromosoma,
 - inverzija - zamenjava smeri dela kromosoma,
 - translokacija - premestitev dela kromosoma na drug kromosom.
- **Številčne kromosomske oz. genomske mutacije:** To so spremembe v številu kromosomov. Pogosto nastanejo med mejozo, vendar se lahko pojavijo tudi pri mitozii.
 - evploidija: sprememba števila kromosomskih garnitur - npr. triploidija, kjer so v celici tri garniture (3n) kromosomov.
 - anevploidija: povečano ali zmanjšano število posameznih kromosomov v celicah. Razlikujemo trisomije in monosomije. Za trisomije je značilno, da ima organizem v celicah en kromosom več, do tega pride zaradi nerazdvajanja enega od bivalentov. Pri človeku je najpogostejša trisomija 21. kromosoma ali Downov sindrom. Monosomija

kromosoma X ali Turnerjev sindrom je edina z življenjem združljiva monosomija. Pri spolnih kromosomih so možne tudi polisomije.

7.5 Prepisovanje ali transkripcija – biosinteza RNA

Vsi organizmi sintetizirajo RNA molekule na osnovi zapisa v DNA (slika 44). Sintetizirana RNA je komplementarna matrični molekuli DNA, zato procesu pravimo **prepisovanje ali transkripcija**.

Encim, ki katalizira sintezo komplementarne verige RNA je **RNA polimeraza**. Pri evkariontskih celicah poznamo tri vrste RNA polimeraz, ki so zadolžene za prepisovanje različnih vrst RNA molekul. Tudi RNA polimeraze katalizirajo podaljševanje polinukleotidne verige v smeri **5' → 3'**.

Proces prepisovanja ima tri faze:

- **Iniciacija:** RNA polimeraza prepozna promotorsko regijo. Promotorske regije so mesta na DNA molekuli, kjer vezava transkripcijskih dejavnikov omogoči razprtje dvojne vijačnice DNA verige in pritegne encim RNA polimerazo. in pride do DNA. RNA polimeraza ob matrični verigi prične sintezo RNA z dodajanjem komplementarnih ribonukleotidov. Pri tvorbi iniciacijskega kompleksa lahko sodelujejo različni dejavniki (t.i. transkripcijski faktorji), ki usmerjajo RNA polimerazo na ustrezne promotorje.
- **Elongacija:** RNA polimeraza se pomika po matrični DNA in dodaja komplementarne ribonukleotide, tako da se nova molekula (prepis) RNA podaljšuje v smeri 5' → 3'. Nastaja kratek prehodni hibrid DNA-RNA.
- **Terminacija:** konec sinteze RNA določajo posebna zaporedja na DNA, na katera se lahko vežejo tudi terminacijski dejavniki, ki zaustavijo aktivnost RNA polimeraze. Kompleks razpade, od molekule DNA se loči molekula RNA in DNA molekula se zapre. Prepis genske informacije v obliki molekule RNA je tako pripravljen, da informacijo posreduje na ustrezno mesto v celici.

Strup zelene mušnice alfa-amanitin zavira sintezo RNA

Uživanje gob je postalo vse bolj priljubljeno, med drugim tudi zaradi njihovih prehranskih in zdravilnih lastnosti. To je zaradi neprepoznavanja strupenih gob povečalo tveganje za zastrupitve. Smrtni primeri so večinoma posledica zastrupitve z zeleno mušnico (*Amanita phalloides*). Med amatoksini so najbolj raziskani toksini α - in β -amanitini. Značilnost teh spojin je hepatotoksičnost, ki povzroči hepatocelularno odpoved v treh dneh po zaužitju. Toksični mehanizmi delovanja vključujejo predvsem inhibicijo RNA polimeraze II in nastajanje oksidativnega stresa, kar vodi do apoptoze ali nekroze jetrnih celic, odvisno od zaužitih odmerkov. Trenutno ni mednarodnega soglasja glede obvladovanja zastrupitev s to gobo. Protistrupi z antioksidativnimi lastnostmi ostajajo najučinkovitejši terapevtiki, kar kaže na prevladujočo vlogo oksidativnega stresa v patofiziologiji. (Le Daré, Ferron in Gicquel, 2021). Pri hujših oblikah zastrupitve z zeleno mušnico pa življenje rešujejo s presaditvijo jeter.

Razmisli: Nekatere molekule – v opisanem primeru amanitin – imajo več mehanizmov delovanja.

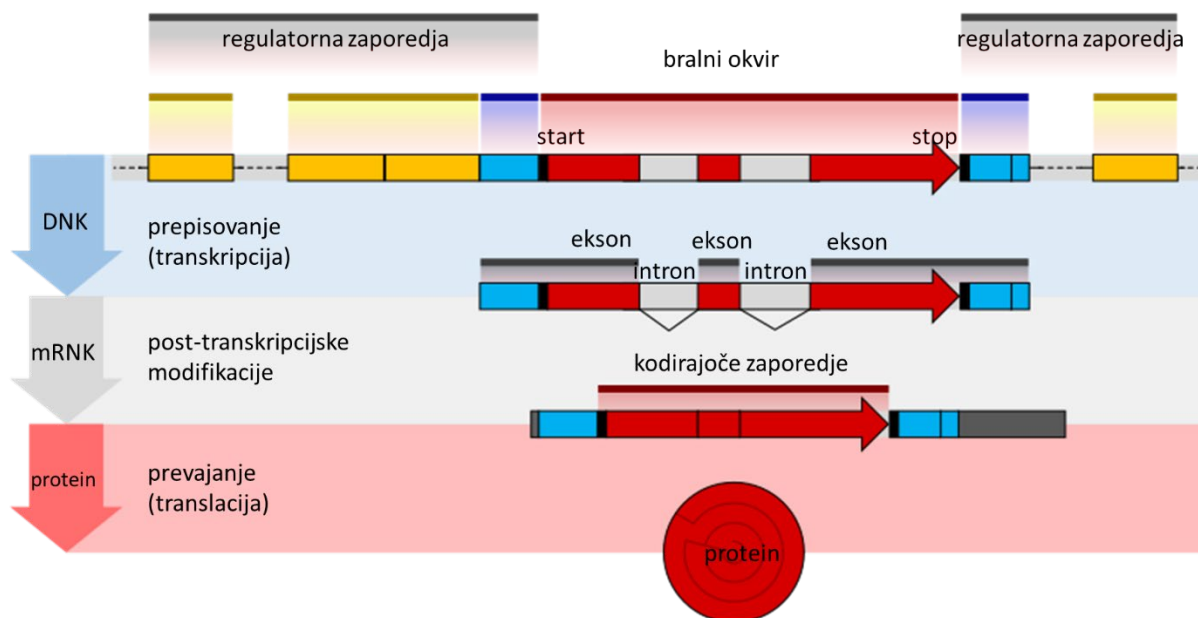
7.5.1 Izražanje genov in postranslacijske spremembe RNA

Prepis RNA ima vlogo, da omogoči izražanje dedne informacije. Osnovno enoto dedne informacije, ki nosi zapis za funkcionalni produkt imenujemo **gen**. Funkcionalni produkt gena je lahko protein, ki se sintetizira na osnovi mRNA, ali pa so to druge vrste RNA molekul (npr. tRNA, rRNA).

Le del molekule DNA nosi neposredno informacijo za funkcionalni produkt. Večinoma so geni sestavljeni iz eksonov (kodirajoča zaporedja) in intronov (nekodirajoča zaporedja). Eksoni so zaporedja, ki prispevajo informacijo za funkcionalni produkt, medtem ko se morajo introni izrezati v procesu post-translacijskih modifikacij (slika 44).

Za uravnavanje izražanja gena so pomembna zlasti tista regulatorna zaporedja na DNA molekuli, ki se nahajajo pred ali za bralnim okvirjem.

Slika 44: Struktura evkariontskega gena in prikaz izražanja genske informacije



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gene_structure_eukaryote_2_unannotated.svg

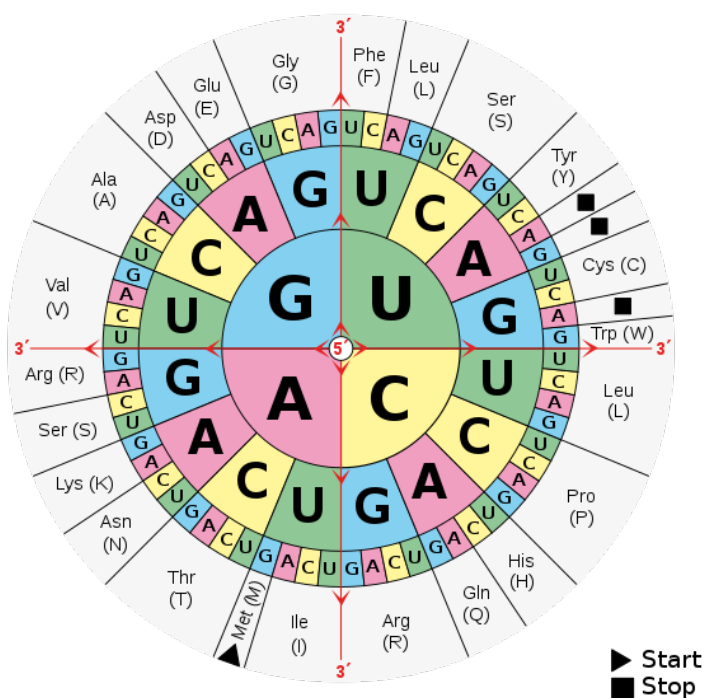
7.6 Prevajanje ali translacija – biosinteza proteinov

Prevajanje ali translacija je proces, pri katerem ribosomi v citoplazmi ali na endoplazemskem retikulumu sintetizirajo proteini na osnovi zapisa v mRNA, ki je nastala kot prepis DNA v celičnem jedru. Celoten proces se imenuje izražanje genov. Proces poteka tudi na ribosomih v mitohondrijih.

Proces prevajanja mRNA poteka na ribosomu, pri čemer nastane specifična aminokislinska veriga ali polipeptid. V procesu prevajanja (translacije) se 4-črkovni jezik RNA (sestavljajo jo 4 različne baze) prevede v 20-črkovni jezik proteinskih molekul (sestavljajo jih 20 različnih aminokislin). **Genetski kod** določa prevod posamezne RNA v zaporedje aminokislin (slika 45). Kodon je zaporedje treh nukleotidov na molekuli mRNA, ki določajo eno aminokislino. Na sliki je prikazano kateri kodoni določajo posamezno aminokislino. Za genetski kod je značilno naslednje:

- Genetski kod je enak v pri vseh organizmih, z izjemo nekaterih prokariontov, kloroplastov in mitohondrijev – pravimo, da je genetski kod **univerzalen**.
- Vsak kodon določa natanko eno aminokislino oz. je stop kodon – pravimo, da je genetski kod **nedvoumen**.
- Kodon GCC npr. določa aminokislino alanin. Isto aminokislino določajo tudi kodoni GCA, GCU in GCG. Ker isto aminokislino lahko določa več različnih kodonov, pravimo, da je genetski kod **degeneriran oz. redundanten**.

Slika 45: Genetski kod



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aminoacids_table.svg

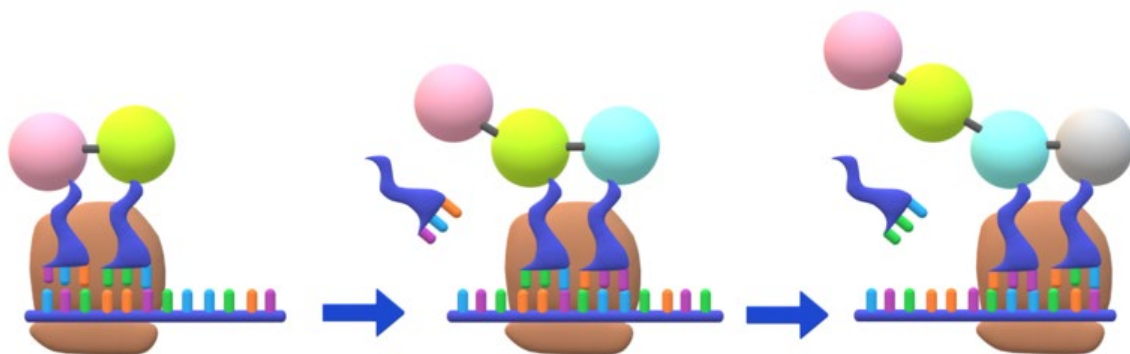
Prevajanje ali translacija poteka v treh fazah:

- **Začetek ali iniciacija:** Mala podenoota ribosoma prepozna začetni kodon na 5' koncu molekule mRNA. Obe ribosomski podenoti se povežeta in kompleks omogoči vezavo prve tRNA molekule, ki nosi aminokislino, ki bo postala N-terminalni konec polipeptidne verige. Translacija se torej začne s kodonom za iniciacijo sinteze RNA ali začetnim kodonom. Najpogostejši začetni kodon je AUG, ki kodira aminokislino metionin ali formilmetionin (v bakterijah, mitohondrijih in plastidih). Samo začetni kodon ne zadostuje za začetek procesa prevajanja, pomembna so tudi bližnja regulatorna zaporedja, na katera se vežejo iniciacijski dejavniki.
- **Podaljševanje ali elongacija:** v kompleksu ribosom-mRNA se lahko hkrati vežeta dve molekuli tRNA. Molekula tRNA z antikodonskim mestom specifično prepozna kodon na molekuli RNA. Med aminokislinama, ki sta pripeti na tRNA molekuli, pa se tvori peptidna vez. Nastanek peptidne vezi katalizira ribocim, ki je del RNA v veliki podenoti ribosoma. Ribosom se kodon za kodonom pomika proti 3' koncu mRNA molekule. Pri tem nastaja veriga aminokislin (slika 46). Pri podaljševanju verige sodelujejo tudi proteini, imenovani elongacijski faktorji.
- **Zaključek ali terminacija:** Ko je dosežen stop kodon, ribosom sprosti polipeptid. Stop kodoni so trije: UAG, UGA in UAA. Stop kodoni se imenujejo tudi »zaključni« ali »nesmiselni« kodoni. Označujejo sproščanje nastajajočega polipeptida iz ribosoma, ker nobena tRNA nima antikodonov, komplementarnih tem stop signalom, kar omogoča, da se na ribosom veže faktor sproščanja in se sinteza polipeptidne verige zaključi.

Ribosomi, na katerih poteka sinteza proteinov, se nahajajo prosto v citoplazmi ali pa so nameščeni na zrnatem endoplazemskem retikulumu.

Razmisli: Na katerih ribosomih v večji meri poteka sinteza membranskih proteinov?

Slika 46: Prikaz podaljševanja polipeptidne verige v procesu translacije



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Protein_Synthesis_Elongation.png

Vprašanja za ponavljanje

1. Opiši osnovno zgradbo nukleotida
2. Opiši glavne razlike med nukleotidi, ki gradijo molekulo DNA in nukleotidi, ki gradijo molekulo RNA
3. Pojasni pojme:
 - replikacija
 - transkripcija
 - translacija
4. Naštej dušikove baze, ki nastopajo v nukleotidih in poimenuj ustrezne nukleotide v RNA in DNA

dušikova baza	nukleotid, gradnik DNA	nukleotid, gradnik RNA	št. vodikovih vezi, ki jih tvori

5. Kateri nukleotidi imajo vlogo kot prenašalci energije v celici?
6. Kateri nukleotidi imajo pomembno vlogo pri celičnem sporočanju?
7. Kateri nukleotidi imajo vlogo kofaktorjev encimov?
8. Opiši povezovanje nukleotidov v molekuli DNA? Katere vezi stabilizirajo strukturo?
9. Naštej vrste nukleinskih kislin in opredeli njihovo vlogo
10. Kateri nukleotidi se povezujejo v molekuli DNA?
11. Napiši komplementarno zaporedje nukleotidov v DNA molekuli DNA:

5'-A A C T T G A G A T C C C G G A T T -3'

12. Kako se molekula RNA razlikuje od DNA?
13. Pojasni izraze
 - kromatin
 - kromosom
 - semikonzervativno podvajanje

14. Kromosomi so vidni s svetlobnim mikroskopom
- ob celični delitvi
 - v interfazi
 - v metafazi
 - ko se DNA podvaja
 - ko se DNADNA prepisuje
15. Kaj je gen?
16. Kakšen je kariotip človeka (moškega /ženske)?
17. Kaj je mutacija?
18. Kaj je genski kod?
19. Opiši proces translacije in faze v procesu translacije
20. Opredeli porabo energije pri sintezi proteinov.
21. Opiši pomen sinteze proteinov na zrnatem endoplazemskem retikulumu.
22. Opiši primer uravnavanja genske aktivnosti – uravnavanje prepisovanja gena.
23. mRNA: (izberi pravilne trditve)
- je prvi prepis DNA v evkariontski celici
 - je sestavni del ribosomov
 - prenaša aminokisline
 - prenaša genetske informacije iz citoplazme v jedro
 - prenaša genetske informacije iz jedra v citoplazmo
24. Proces biosinteze proteinov v celici imenujemo:
- podvajanje (replikacija)
 - prevajanje (translacija)
 - prepisovanje (transkripcija)
 - nobeno od navedenega
25. Kaj je transkripcija? Kaj pri tem nastaja in kje v celici poteka?
26. Predstavlja si protein, ki se izloča iz celice z eksocitozo. V katerem vrstnem redu so udeleženi celični organeli oziroma strukture pri prepisovanju genov, sintezi proteina in njegovem izločanju iz celice? Izberite pravilni odgovor.
- ribosom, jedro, Golgijev aparat, plazmalema
 - jedro, ribosom, Golgijev aparat, lizosom, plazmalema
 - jedro, ribosom, zrnati endoplazemski retikel, Golgijev aparat, plazmalema
 - jedro, gladki endoplazemski retikel, ribosom, Golgijev aparat, plazmalema
27. Sinteza proteinov v celici poteka:
- na ribosomih
 - v jedru
 - na gladkem endoplazemskem retikulumu
 - na zrnatem endoplazemskem retikulumu
 - v mitohondrijih
28. Nukleinske kisline so v celici v:
- lizosomih
 - jedru
 - ribosomih
 - mitohondrijih
 - plazmalemi

III DEL: METABOLIZEM ALI PRESNOVA

8 TEMELJI CELIČNEGA METABOLIZMA

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Procese razgradnje in izgradnje snovi v celicah
- Kako organizem /celice pridobijo energijo za svoje delovanje
- Kako poteka izgradnja organizmu lastnih snovi
- Kako je uskladiščena energija v molekuli ATP
- Kako celice usklajujejo metabolne procese

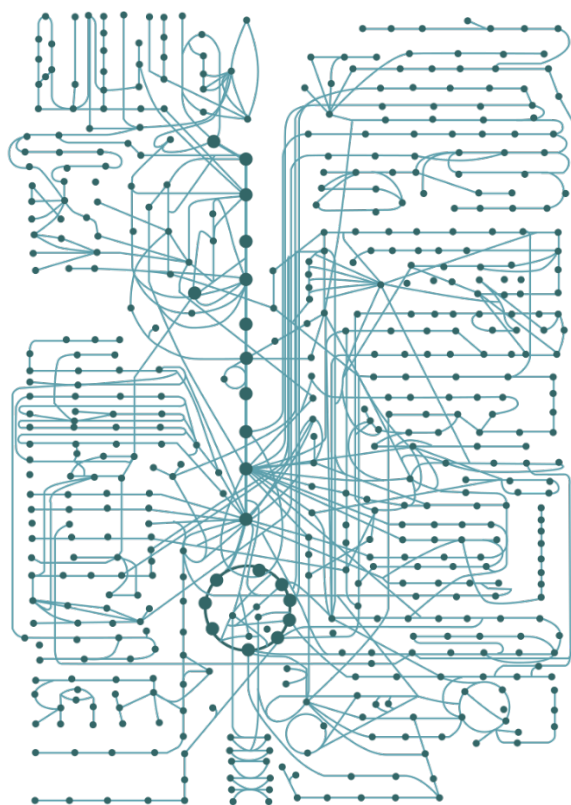
Metabolizem ali presnova je skupek kemičnih in fizikalnih procesov, v katerih organizem razgrajuje ali izgrajuje snovi. Pomemben del presnove so procesi pridobivanja energije. Metabolni procesi torej omogočajo organizmu pretvorbo snovi in energije. Energija je celicam potrebna za številne procese: za biosintezo, za aktiven transport snovi preko membrane, za krčenje mišic ... Za posredovanje energije med različnimi metabolnimi procesi je najpomembnejša molekula ATP.

Pri presnovi imajo bistven pomen encimi, ki katalizirajo kemijske reakcije. Posamezne encimsko katalizirane reakcije pogosto sestavljajo sosledje pretvorb določene snovi; takšno sosledje reakcij imenujemo **metabolna pot**.

Slika 47 prikazuje glavne metabolne poti v celici. Debelejše pike prikazujejo metabolno pot razgradnje glukoze (ki je glavni vir energije za celice), s katero se na različnih mestih povezujejo tudi poti metabolizma maščob, aminokislin in drugih organskih spojin. Metabolizem je torej zelo prepleten in številni intermediati predstavljajo križišča metabolnih poti. Po kateri poti poteka nadaljnja presnova takega intermediata, je odvisno od količine izhodnih spojin in produktov reakcij, prisotnosti encimov in številnih **regulatornih mehanizmov**, ki usmerjajo celični metabolizem. Ti regulatorni mehanizmi skrbijo za to, da se zaloge v organizmu ne izčrpajo in ne kopičijo v prevelikih količinah.

Metabolne poti so lahko linearne (npr. glikoliza), razvejane (npr. biosinteza aminokislin), ciklične (npr. cikel citronske kisline) ali spiralne (npr. β -oksidacija maščobnih kislin), ki bodo prikazane v naslednjih poglavjih.

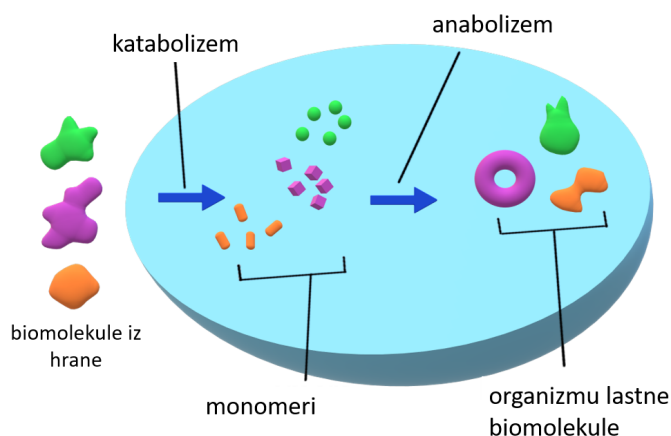
Slika 47: Shema glavnih metabolnih poti v evkarionski celici



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Metabolism_diagram.svg

Metabolizem delimo v dva procesa: razgradnjo organskih molekul ali **katabolizem** ter njihovo izgradnjo ali **anabolizem** (sliki 48, 49). Nekatere metabolne poti so vključene v procese razgradnje in izgradnje. Tem metabolnim potem pravimo amfibolne poti.

Slika 48: Katabolizem in anabolizem



Vir: Povzeto po: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=98628923>;
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Anabolism_and_Catabolism.png

Katabolizem je ime za metabolne poti, v katerih se kompleksne organske spojine, npr. maščobe, ogljikovi hidrati in proteini, razgradijo do enostavnih molekul, kot so laktat, piruvat, CO_2 , etanol, H_2O in NH_3 . Za katabolne procese so značilne reakcije oksidacije, pri katerih se energija sprošča. Sproščena energija se zbere v molekulah ATP, in tako uskladiščena se lahko porablja za druge procese v celici. V

katabolnih procesih se sprošča energija iz hrane oz. iz molekul, ki predstavljajo založno obliko metaboličnih goriv v organizmu (npr. glikogen kot vir glukoze, maščobe kot vir maščobnih kislin).

Zelo različne organske spojine se razgradijo do majhnega števila osnovnih gradnikov in intermediatov, zato pravimo, da so katabolne poti konvergentne. Produkti razgradnje metaboličnih goriv v energijski metabolizem vstopajo prek acetil-CoA ali drugih intermediatov cikla citronske kisline.

Katabolizem delimo v grobem na tri faze:

1. Prva faza je razgradnja makromolekul (npr. iz hranih) do osnovnih gradnikov. V teh stopnji gre za razcep polisaharidov na posamezne monosaharide, proteinov na posamezne aminokisline in maščob na maščobne kisline in glicerol.
2. V drugi fazi se osnovni gradniki (monosaharidi, aminokisline, maščobne kisline) razgradijo prek intermediatov do acetil-CoA. Energija, ki se sprosti, se shrani v obliki NADH FADH₂ in nekaj ATP.
3. V tretji fazi acetil-CoA vstopa v cikel citronske kisline, kjer nastaja CO₂, GTP, ter reducirani koencimi NADH in FADH₂. Reducirani koencimi oddajajo svoje elektrone, ki se prenesejo prek kompleksov dihalne verige na molekulski kisik, pri čemer nastaja voda. Sproščena energija v procesu prenosa elektronov pa se porabi za sintezo ATP v procesu, ki ga imenujemo **oksidativna fosforilacija**. V tej fazi nastane največ ATP v celici.

Reducirani koencimi NADH, NADPH in FADH₂ imajo pomembno vlogo v energijskem metabolizmu, saj iz oksidacijskih reakcij prenašajo elektrone v dihalno verigo. Regeneracija teh koencimov (njihova oksidacija v NAD⁺, NADP⁺ in FAD) je nujna za potek katabolnih reakcij.

Za zadnjo fazo katabolizma je potreben kisik. Le ob prisotnosti kisika lahko torej poteka t. i. **aerobni metabolizem**. Če kisika ni, pa proces oksidativne fosforilacije ne more potekati in govorimo o t. i. **anaerobnem metabolizmu** (slika 51). V tem primeru katabolni proces vodi do fermentacije (vrenja), pri čemer nastajajo produkti, kot so laktat (mlečna kislina), etanol ali drugi produkti.

Proces razgradnje ne poteče vedno do konca (skozi vse tri faze), ampak je potek odvisen od energijskega stanja celice, ki hkrati odloča o smeri metaboličnega pretoka. Gradniki in intermediati, ki nastanejo v prvih dveh fazah katabolizma, lahko vstopajo v anabolne reakcije za biosintezo organizmu lastnih biomolekul. Na primer: ko smo fizično aktivni in je poraba energije velika, poteka intenziven katabolizem glukoze do CO₂ in vode; ko mišične celice počivajo in je potrebno malo energije, pa ta razgradnja poteka počasi in se glukoza lahko shranjuje v obliki glikogena.

Anabolizem ali biosinteza je ime za metabolne poti, v katerih iz manjših gradnikov (izhodnih ali prekursorskih molekul) nastajajo večje in kompleksne biološke molekule. Primeri anaboličnih procesov so: sinteza proteinov iz posameznih aminokislin, sinteza glukoze iz piruvata, sinteza nukleinskih kislin iz posameznih nukleotidov ... Za te procese so značilne reakcije redukcije in porabljanje energije. Anabolnim reakcijam potrebno energijo zagotovijo molekule ATP, NADH in NADPH, ki shranjujejo energijo, sproščeno v procesih katabolizma.

Pri anabolizmu se iz majhnega števila osnovnih gradnikov in intermediatov izgradijo številne različne biomolekule. Zato pravimo, da so anabolne poti divergentne.

Tudi anabolizem podobno delimo na tri faze:

1. V *prvi fazi* gre za sintezo intermediatov iz preprostih molekul oz. prekursorjev (CO₂, H₂O, NH₃ ...).
2. V *drugi fazi* se iz intermediatov (acetil-CoA, oksaloacetat, piruvat, laktat ...) izgrajujejo osnovni gradniki (sladkorji, aminokisline, maščobne kisline, nukleotidi).
3. V *tretji fazi* s polimerizacijo osnovnih gradnikov nastanejo kompleksne biomolekule.

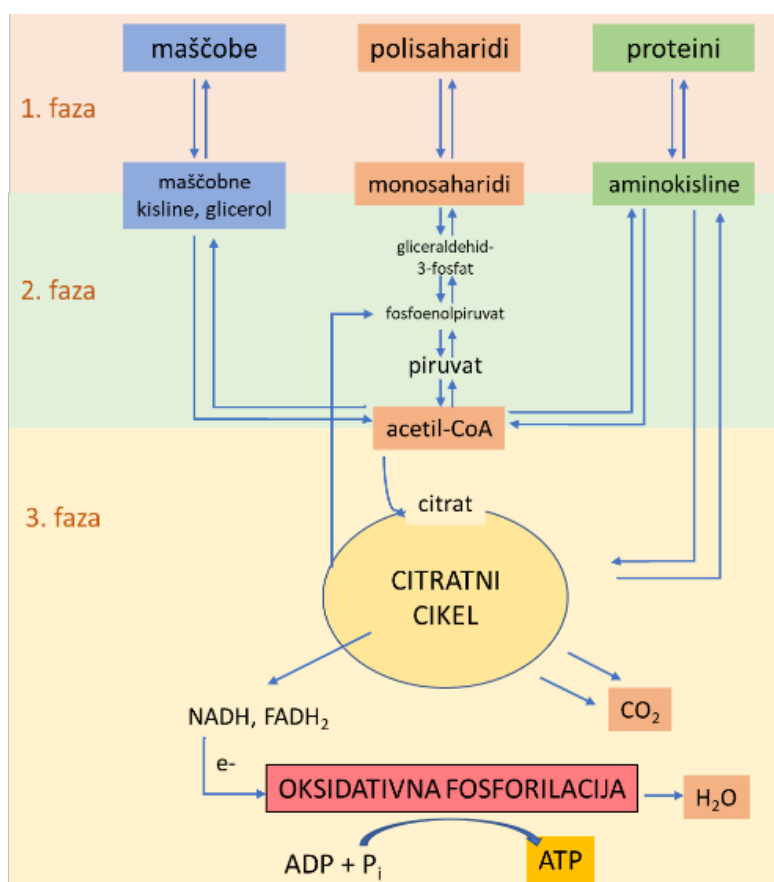
Na prvi pogled se zdi, da anabolne poti predstavljajo enake reakcije kot pri katabolnih poteh, le da potekajo v obratni smeri od katabolnih, vendar to ne drži povsem. Metabolične poti katabolizma in anabolizma so si podobne, toda niso identične. Pogosto se razlikujejo v tistih stopnjah, kjer pride do nastajanja ali porabljanja energije. Lahko so tudi ločene prostorsko: potekajo lahko v različnih organelih v celici ali v različnih tkivih in organih. Vse to omogoča, da so lahko katabolne in anabolne poti ločeno uravnavane.

Tabela 4: Primerjava katabolizma in anabolizma

Lastnost	Katabolizem	Anabolizem
Osnovni opis procesa:	Razgradnja bioloških molekul	Sinteza (izgradnja) bioloških molekul
Primer:	Razgradnja molekul iz hranil	Izgradnje organizmu lastnih molekul
Prevladujoči tip reakcij:	Reakcije oksidacije	Reakcije redukcije
Sodelovanje koencimov:	Nastajajo reducirani koencimi NADH, NADPH in FADH ₂	Porabljajo se reducirani koencimi NADH, NADPH in FADH ₂
Pretvorba energije:	Sproščanje kemijske energije in nastanek ATP	Porabljanje kemijske energije in poraba ATP
Razvejanost metabolnih poti:	Konvergentne poti	Divergentne poti

Vir: Povzeto po: Boyer (2005), str. 369.

Slika 49: Stopnje katabolizma in anabolizma



Vir: Lastni vir. Povzeto po Boyer, str. 371.

Heterotrofi in avtotrofi

Glede na metabolične razlike med organizmi živa bitja delimo na dve glavni skupini: heterotrofe in avtotrofe. Avtotrofi uporabljajo atmosferski ogljikov dioksid (CO_2) kot edini vir ogljika, iz katerega izgrajujejo kompleksne organske molekule. V skupino avtotrofov sodijo predvsem fotosintetske bakterije in rastline, ki za biosintezo uporabljajo sončno energijo. Avtotrofi so zato 'samooskrbni' organizmi.

Heterotrofi pa dobijo energijo z razgradnjo kompleksnih organskih spojin kot so ogljikovi hidrati in maščobe. Te energijsko bogate organske spojine heterotrofi dobijo s hrano (hranijo s z drugimi organizmi). V skupino heterotrofov spada večina bakterij in živali, tudi človek. Heterotrofi so torej odvisni od avtotrofov, ki te spojine sintetizirajo, zato so na začetku prehranske verige vedno avtotrofi. (Boyer, 2005)

Razmisli: kateri del metabolizma se najbolj razlikuje med heterotrofi in avtotrofi? Katabolizem ali anabolizem? Katera faza tega procesa?

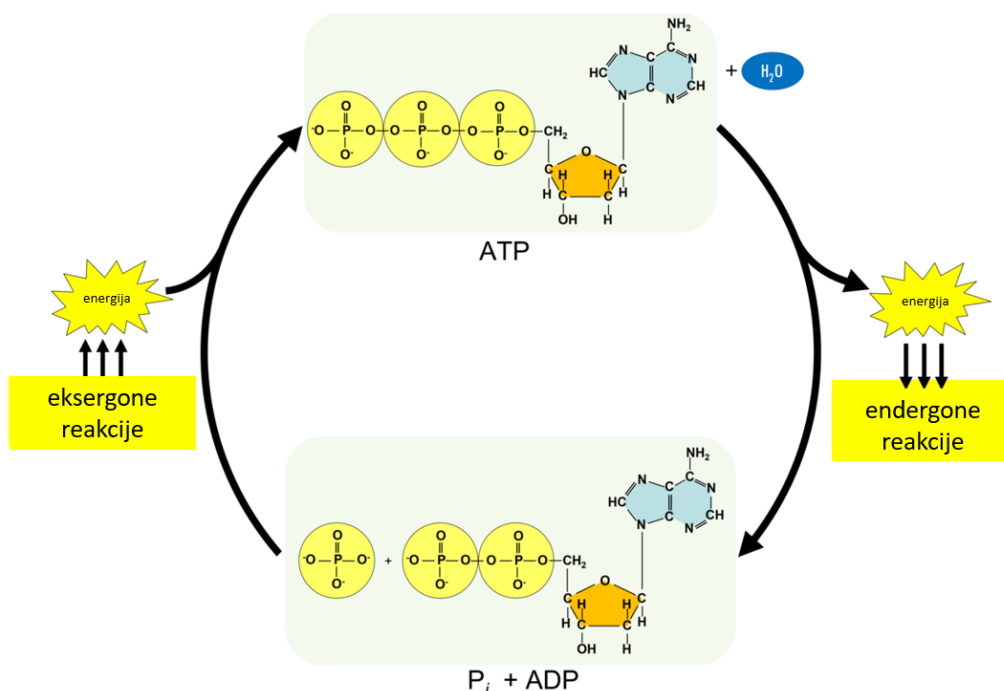
8.1 ATP kot glavni prenašalec energije v metabolnih reakcijah

ATP je glavni prenašalec energije v metabolnih reakcijah. Energijo v metabolnih reakcijah lahko prenašajo tudi drugi nukleozid trifosfati in nekatere druge energijsko bogate fosforilirane biološke molekule (npr. fosfokreatin).

Recikliranje ATP, ki se dogaja v metabolizmu, najbolje ponazorimo z reakcijo prenosa fosforilne skupine (slika 50). Energijski cikel ATP je torej mehanizem, ki energijsko povezuje reakcije katabolizma in anabolizma.

Med zaporedno vezanimi fosfatnimi skupinami v molekuli ATP so **fosfoanhidridne vezi**, ki imajo v fizioloških razmerah velik potencial, da se razcepijo, pri čemer se sprosti energija, ki se lahko uporabi za opravljanje koristnega dela.

Slika 50: ATP molekula kot prenašalec energije



Vir: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=110637383ir>

Termodinamične lastnosti reakcije $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$ v vodni raztopini v fizioloških razmerah namreč spodbujajo potek reakcij v smeri večje koncentracije produktov. Nestabilnost fosfoanhidridne vezi je posledica kemičnih lastnosti molekule, med drugim odboja med negativno nabitimi fosfatnimi skupinami. Ko se fosfoanhidridna vez pretrga, se odboj med negativnimi naboji zmanjša, zato je produkt stabilnejši.

V biokemijskih reakcijah se fosforilna skupina pogosto prenese na molekulo substrata, ki ga tako aktivira, ali pa sproščena energija omogoči potek neke reakcije.

Tako na primer nastane molekula glukoza-6-fosfat, ki tako aktivirana lahko vstopa v proces razgradnje ali pa sinteze glikogena (poglavje 9.2.2).

Vprašanja za ponavljanje

1. Pojasni pojme:
 - katabolizem
 - anabolizem
 - metabolična pot
 - amfibolične poti
2. Primerjaj katabolizem in anabolizem
3. Katera molekula je glavni vir energije za celice?
4. Katera molekula je glavni prenašalec energije v celicah?
5. Izberi pravilne trditve glede katabolizma:
 - a) reakcije v 3. stopnji metabolizma so skupne za vse molekule metaboličnih goriv
 - b) v 3. stopnji katabolizma poteka hidroliza proteinov, škroba in triacilglicerolov do ustreznih monomernih enot
 - c) večina ATP nastane v tretji stopnji metabolizma
 - d) v prvih dveh stopnjah katabolizma se sproščena energija ne more pretvoriti v energijo ATP
6. Kateri od naštetih izrazov se nanašajo na anabolizem?
 - a. redukcijske reakcije
 - b. poraba energije
 - c. sproščanje energije
 - d. konvergentnost reakcij
 - e. divergentnost reakcij
 - f. biosinteza
 - g. hidroliza ATP
 - h. oksidacijske reakcije
 - i. nastanek ATP
 - j. razgradnja
7. Primerjaj katabolizem in anabolizem

	katabolizem	anabolizem
slovenski izraz		
energija ATP		
substrati		
produkti		
primeri reakcij		

8. Poimenuj vezi v molekuli ATP
- med fosfatnimi skupinami
 - med ribozo in fosfatno skupino
 - med adeninom in ribozo
9. Koliko fosfoanhidridnih vezi je prisotnih v molekuli
- ATP
 - ADP
 - AMP
 - glukoza 1-fosfat
10. Primerjaj aerobni in anaerobni metabolizem.
11. Označi, ali navedeni proces spada med katabolne ali med anabolne procese:

Metabolni proces	Katabolni proces	Anabolni proces
celično dihanje		
sinteza glukoze		
glikoliza		
podvajanje DNA		
alkoholno vrenje		
oksidacija maščobnih kislin		
sinteza mRNA		
cikel citronske kisline		

9 METABOLIZEM OGLJIKOVIH HIDRATOV

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Procese razgradnje glukoze in drugih ogljikovih hidratov ter povezavo z energijskim metabolizmom
- Vstop ogljikovih hidratov iz hrane v metabolizem
- Metabolizem piruvata v aerobnih in anaerobnih razmerah
- Biosintezo disaharidov, oligosaharidov in polisaharidov
- Dejavnike, ki vplivajo na usmerjanje metabolizma ogljikovih hidratov

V večina živih organizmov dobiva energijo pri oksidativni razgradnji glukoze in drugih ogljikovih hidratov.

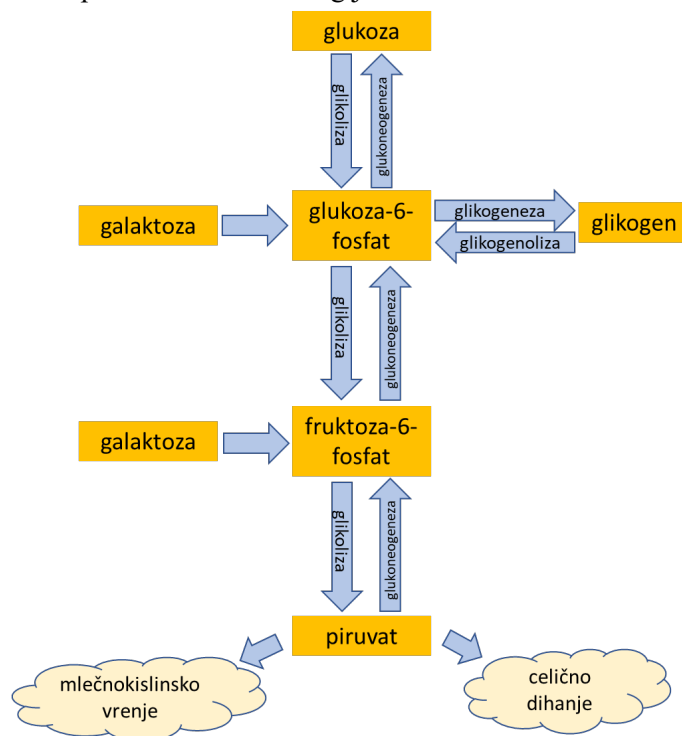
Človek s hrano zaužije različne ogljikove hidrate (predvsem disaharide in kompleksne ogljikove hidrate), ki se v procesu prebave razgradijo v enostavne monomere (monosaharide): glukozo, fruktozo, manozo in galaktozo. Pri razgradnji škroba in disaharidov sodelujejo encimi v prebavnem traktu. Amilaza je encim (hidrolaza), ki polisaharid škrob razgrajuje do enostavnih sladkorjev. Pri človeku se razgradnja škroba začne v ustih, kjer deluje α -amilaza. Ta naključno cepi glikozidne vezi (razen zunanjih in tistih blizu razvejitvenih mest). V želodcu se zaradi kislosti njena aktivnost ustavi, dotlej pa se je polisaharid razcepil do kratkih oligosaharidnih fragmentov, dolgih manj kot 8 monosaharidnih ostankov. Trebušna slinavka proizvaja α -amilazo, ki je podobna tisti iz sline in v tankem črevesu razgradi preostale oligosaharide do mešanice disaharida maltoze, trisaharida maltotrioze in oligosaharidov. Slednje razgradijo različni encimi iz črevesne sluznice do monosaharidov.

Po resorpciji v črevesju se monosaharidi preko portalne vene transportirajo v jetra, kjer se vsi neglukozni monosaharidi (fruktoza, galaktoza) prav tako pretvorijo v glukozo. Glukoza (krvni sladkor) se porazdeli do celic v tkivih, kjer se razgradi ali shrani kot glikogen.

Presnova ogljikovih hidratov je celota biokemičnih procesov, ki so potrebni za sintezo, razgradnjo in medsebojno pretvorbo ogljikovih hidratov v živih organizmih. Najpomembnejši so (slika 51):

- Najpomembnejša metabolna pot glukoze je razgradnja glukoze do piruvata – **glikoliza**. Piruvat je pomembno križišče metabolizma, predvsem pa je pomemben zaradi povezave z energijskim metabolizmom.
- **Fosfoglukonatna pot (pentozafosfatna pot)** je oksidativna pretvorba glukoze v pentoza ribozo-5-fosfat, pri čemer nastaja tudi reducirani koencim NADPH. Ribozo-5-fosfat je pomemben gradnik za sintezo nukleotidov.
- Presežek glukoze glede na potrebe metabolizma po energiji se shranjuje pri človeku kot **glikogen** (ta nastaja v procesu **glikogeneza**). Ko so zaloge glikogena popolneje, se višek glukoze pretvori v maščobe, ki se shranijo v maščobnem tkivu. Pri rastlinah je založna molekula, v katero se shranjuje presežek glukoze, škrob.
- Če organizem potrebuje energijo, se ta sprosti iz zalog z razgradnjo glikogena (proces **glikogenoliza**) ali pa se glukoza tvori s sintezo iz piruvata ali laktata v procesu **glukoneogeneza**.
- Glukoza in drugi monosaharidi lahko služijo tudi kot substrat za sintezo strukturnih polisaharidov (npr. proteoglikani in glikoproteini v medceličnini pri živalih in celuloza pri rastlinah) in disaharidov (npr. laktoza pri živalih in saharoza pri rastlinah).

Slika 51: Glavne metabolne poti v metabolizmu ogljikovih hidratov



Vir: Lastni vir.

9.1 Razgradnja ogljikovih hidratov

V tem poglavju bomo obravnavali osnovno pot razgradnje ogljikovih hidratov. Metabolizem pa ima tudi številne alternativne metabolne poti in 'obvoze', v katerih nastajajo drugi intermediati oz. molekule, potrebne za delovanje celic.

Aerobna razgradnja glukoze poteka v petih stopnjah, ki so povzete v tabeli 5 in natančneje opisane v naslednjih poglavjih.

Tabela 5: Stopnje aerobne razgradnje glukoze

Proces	Substrat	Produkti	Mesto v celici, kjer proces poteka
glukoliza	glukoza	piruvat ATP NADH	citoplazma
sinteza acetil-CoA	Piruvat CoA NAD ⁺	CO ₂ acetil-CoA NADH	mitohondrijski matriks
cikel citronske kisline	acetil-CoA NAD ⁺ FAD ADP	CO ₂ NADH FADH ₂ ATP	mitohondrijski matriks
prenos elektronov	NADH FADH ₂ O ₂	NAD ⁺ + H ⁺ FAD + H ⁺ H ₂ O	notranja mitohondrijska membrana
kemiozmotska sinteza ATP	ADP + Pi	ATP	notranja mitohondrijska membrana

Vir: Lastni vir.

9.1.1 Glikoliza

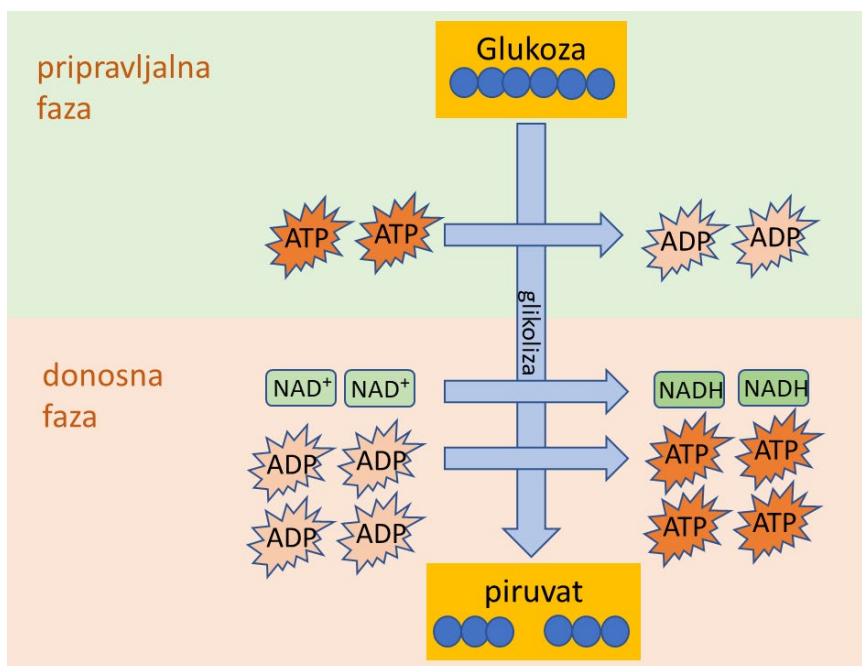
Poglavitna pot metabolizma ogljikovih hidratov je glikoliza. Izhodiščni substrat glikolize je glukoza ali druga heksoza, ta pa se v več stopjah oksidativno razcepi v dve molekuli piruvata.

Energija, ki se sprosti med tem procesom, se shrani kot ATP in NADH. V nekaterih tkivih in organizmih je glikoliza edina pot proizvodnje energije. Ta metabolna pot je skupna tako anaerobnemu kot aerobnemu metabolizmu.

Glikolizno pot sestavlja deset encimsko kataliziranih reakcij, razdeljenih v dve fazi (slika 52). V prvi fazi je potrebna razgradnja dveh molekul ATP. Namen teh prvih petih reakcij je **aktivacija vstopajoče glukoze** in priprava na razcep, zato jih imenujemo 'pripravljalna faza'. Med drugo fazo se kemična energija iz intermediatov prenese na ATP in NADH. To so oksidacijske reakcije, ki jim pravimo tudi 'donosna faza' ali 'izplačilna faza'. Vložek energije v pripravljalni fazi se povrne in nastaneta še dve dodatni molekuli ATP. Poleg tega nastaneta dve molekuli reduciranega koencima NADH. Iz ogljikovega skeleta glukoze nastaneta dve molekuli piruvata, ki lahko vstopata v nadaljnje faze energijskega metabolizma.

Vse reakcije glikolize potekajo v citosolu. Glikoliza je uravnavana na različnih stopnjah procesa s povratno regulacijo in z regulacijo encimske aktivnosti. Povratna regulacija zagotavlja, da telo molekul piruvata ne proizvaja prekomerno. V primeru presežka piruvata pa lahko ta vstopa v sintezo maščobnih kislin.

Slika 52: Shema glikolize



Vir: Lastni vir.

9.1.2 Aerobna razgradnja piruvata

V aerobnem metabolizmu piruvat vstopa v mitohondrij. Skozi zunanjo mitohondrijsko membrano prehaja skozi pore z enostavno difuzijo. Skozi notranjo membrano pa se prenaša s pomočjo piruvat translokaze, ki po antiportnem sistemu izmenjuje piruvat in hidroksilni ion, kar prispeva k uravnoteženju električnega naboja na obeh straneh notranje mitohondrijske membrane.

V oksidativnem procesu razgradnje piruvata nastane acetil-CoA, pri tem se odcepi CO_2 in nastane reduciran koencim NADH. Kompleksna razgradnja se odvija na multiencimskem kompleksu piruvat dehidrogenazi (slika 53).

Acetil-CoA, ki nastaja v mitohondrijskem matriksu vstopa v cikel citronske kisline, kjer poteka nadaljnja oksidativna razgradnja.

Beriberi in encim piruvat dehidrogenaza

Piruvat dehidrogenaza je kompleksen encim, ki potrebuje za svoje delovanje številne komponente. Koencim tega encimskega kompleksa je tudi vitamin tiamin. Če v prehrani primanjkuje tiamina, se pojavi bolezen beriberi, ki prizadane predvsem živčevje in srce. Največkrat se pojavi v deželah, kjer je glavno živilo riž, saj beli riž ne vsebuje skoraj nič tiamina. V ZDA je obvezna uporaba s taminom obogatene moke. (Boyer, 2005)

Razmisli: V literaturi poišči, katera živila vsebujejo tiamin?

9.1.3 Cikel citronske kisline ali Krebsov cikel

Cikel citronske kisline (CAC) – znan tudi kot **Krebsov cikel** ali **citratni cikel** – je serija kemičnih reakcij za sprostitve shranjene energije z oksidacijo acetil-CoA, ki nastane z oksidativno razgradnjo iz ogljikovih hidratov, maščob in proteinov. Acetil-CoA v cikel citronske kisline vstopa tako, da se veže z oksaloacetatom, pri čemer nastaja citronska kislina ali citrat – od tod ime cikel citronske kisline. Citronska kislina je trikarboksilna kislina, ki jo pogosto imenujemo citrat, saj pri biološkem pH prevladuje ionizirana oblika. V seriji reakcij cikla citronske kisline se odcepita dve molekuli CO_2 , tako spet nastaja oksaloacetat, ki vstopa v nov cikel. Energija, ki se sprošča v oksidativnih reakcijah se porabi za nastanek reduciranih koencimov NADH in FADH_2 . Ti so substrat za nadaljnje reakcije energijskega metabolizma. NADH in FADH_2 , ki nastaneta v ciklu citronske kisline, oddata elektrone kompleksom dihalne verige, kar omogoča pridobivanje ATP po poti oksidativne fosforilacije. Končni rezultat teh dveh tesno povezanih poti je oksidacija hranil za proizvodnjo uporabne kemične energije v obliki ATP.

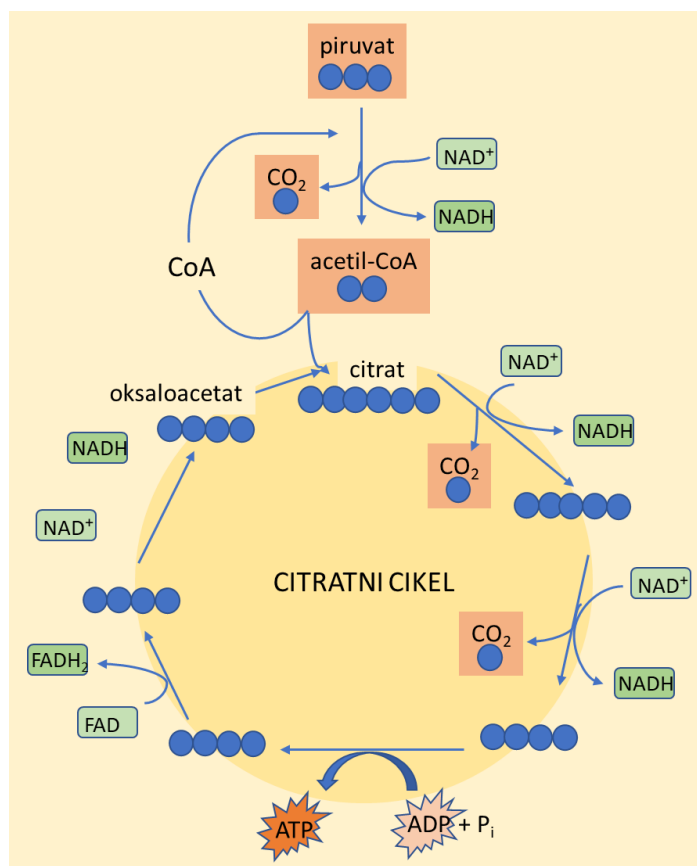
Če povzamemo reakcije pri ciklu citronske kisline (slika 53):

- V cikel vstopa acetil-CoA, dva ogljika atoma pa zapustita cikel v obliki CO_2 .
- Tri molekule NAD^+ se reducirajo do NADH.
- Ena molekula FAD se reducira do FADH_2 .
- Tvorijo se ena fosfoanhidridna vez pri čemer iz ADP nastane molekula ATP.

Poleg tega cikel zagotavlja prekursorje določenih aminokislin. Čeprav je označen kot »cikel«, ni nujno, da metaboliti sledijo samo eni določen poti; poznanih je več alternativnih segmentov cikla citronske kisline.

V evkariontskih celicah reakcije cikla citronske kisline potekajo večinoma v matriksu mitohondrija. Le en encim, sukcinat dehidrogenaza, se nahaja na notranji mitohondrijski membrani in je hkrati tudi drugi kompleks dihalne verige.

Slika 53: Oksidativna dekarboksilacija piruvata do acetil-CoA in cikel citronske kisline



Vir: Lastni vir.

9.1.4 Oksidativna fosforilacija

Oksidativna fosforilacija ali s transportom elektronov povezana fosforilacija je končni del presnovne poti oksidacije hranil, pri čemer se sproščena kemična energija uporabi za proizvodnjo **adenozin trifosfata (ATP)** (slika 54). Pri evkariontih se to dogaja znotraj mitohondrijev. Ta pot je zelo razširjena, ker sprosti več energije v primerjavi z alternativnimi procesi fermentacije, kot je anaerobna glikoliza. Oksidativna fosforilacija je sklop dveh tesno povezanih procesov: verige prenosa elektronov in kemiosmotske sinteze ATP. Oba procesa potekata na notranji mitohondrijski membrani.

V oksidativno fosforilacijo vstopajo:

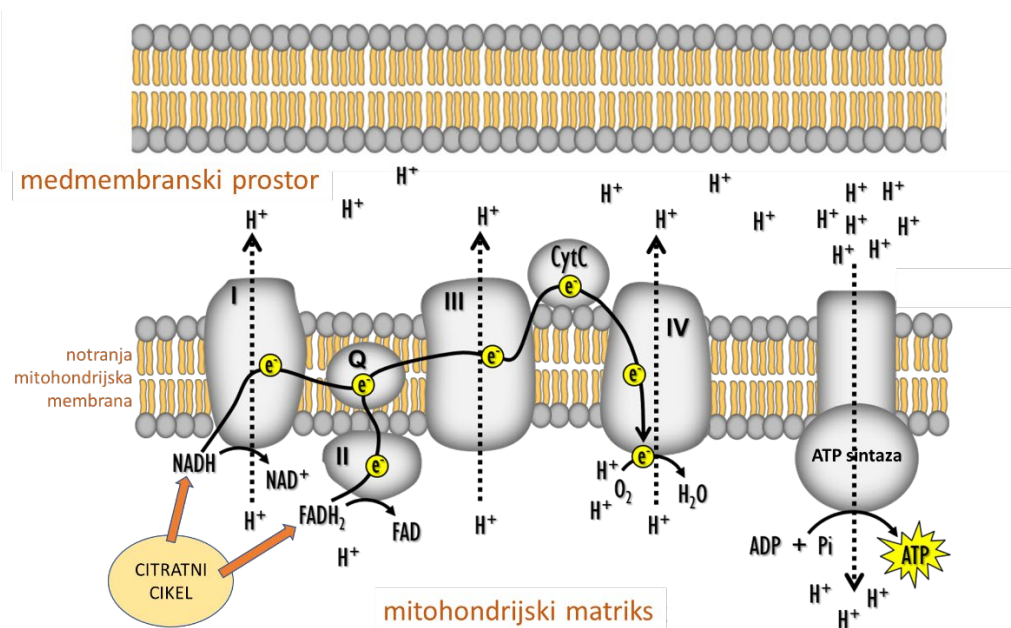
- reducirani koencimi NADH in FADH₂, ki so nastali v ciklu citronske kisline in predhodnih stopnjah razgradnje hranil (npr. v glikolizi, pri pretvorbi piruvata v acetil-CoA, v naslednjih poglavjih bo prikazan nastanek teh koencimov pri oksidaciji maščobnih kislin). Ti koencimi prinašajo elektrone v verigo prenosa elektronov.
- kisik (O₂) kot končni sprejemnik elektronov. Med oksidativno fosforilacijo se elektroni prenesejo od donorjev elektronov (reduciranih koencimov) preko serije redoks reakcij do kisika, pri čemer nastane voda kot končni produkt oksidacije.

Pri evkariontih te redoks reakcije katalizira niz proteinskih kompleksov na notranji membrani celičnih mitohondrijev. Te povezane nize proteinov imenujemo transportna veriga elektronov. Pri evkariontih je v transport elektronov vključenih pet glavnih proteinskih kompleksov (slika 54).

Energija, ki se sprošča ob tem prenosu elektronov po transportni verigi, se uporablja za transport protonov skozi notranjo mitohondrijsko membrano. To ustvarja potencialno energijo v obliki gradienta

pH in električnega potenciala prek notranje mitohondrijske membrane. Ta zaloga energije se izkoristi, ko protoni tečejo nazaj čez membrano vzdolž gradienta potencialne energije skozi velik encim, imenovan ATP sintaza (slika 55). Proces imenujemo kemiosmoza. ATP sintaza uporablja energijo elektrokemičnega gradienta za pretvorbo adenozin difosfata (ADP) v adenozin trifosfat v reakciji fosforilacije. Reakcijo poganja pretok protonov, ki povzroča konformacijske spremembe z rotacijo dela encima.

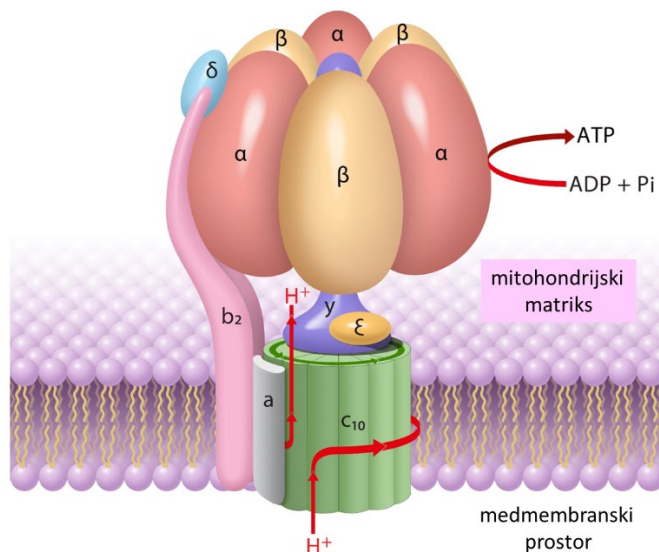
Slika 54: Oksidativna fosforilacija



Vir: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=110374915>

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Oxidative_phosphorylation.png

Slika 55: ATP sintaza



Vir: <https://www.shutterstock.com/image-illustration/components-atp-synthase-rotary-motor-2031844781>

Oksidativni stres in nastajanje prostih radikalov

Oksidativni stres v celici ima dve plati:

- preveč oksidanta ima lahko za posledico poškodbo biomolekul – oksidativni distres,
- hkrati pa je prisotnost oksidantov nujna za potek redoks reakcij v celicah – to imenujemo oksidativni eustres.

Čeprav je oksidativna fosforilacija vitalni del presnove, se ob tem sproščajo reaktivne kisikove spojine, kot sta superoksid in vodikov peroksid, ki vodita do nastajanja prostih radikalov, poškodujejo celice in prispevajo k boleznim ter staranju.

Ker je uravnavanje oksidantov v celici zelo pomembno, le-ti, zlasti pa H_2O_2 in molekularni kisik delujeta tudi kot sekundarna sporočevalca in vplivata na sintezo encimov, ki sodelujejo v redoks reakcijah.

Encimi, ki sodelujejo v tej presnovni poti so tudi tarča številnih zdravil in strupov, ki zavirajo njihovo delovanje (Sies, Berndt in Jones, 2017) .

Razmisli: Katere snovi so pomembne za nevtralizacijo prostih radikalov?

Glavni namen energijskega metabolizma je vzdrževanje stalne koncentracije ATP v celicah, da je ta na razpolago za metabolne procese. Oksidativna fosforilacija je uravnavana predvsem s koncentracijo ADP v celicah. Če ADP-ja ni, da bi se fosforilirala, se reakcije upočasnijo in upočasnijo se tudi pretok elektronov. Če je ADP-ja veliko, pomeni, da se je moralo pred tem porabiti veliko ATP. Povečana koncentracija ADP sproži aktivacijo encimov za razgradnjo hranil in sintezo ATP.

Razklopitev transporta elektronov in sinteze ATP v rjavem maščevju

V rjavem maščevju, ki ga najdemo pri novorojenčkih (in drugih sesalskih mladičih) ter pri živalih, ki hibernirajo, pri oksidativni fosforilaciji ne nastaja ATP. Oksidacija in transport elektronov potekata kot v drugih celicah, prav tako se porablja kisik. Vendar pa se nastali gradient protonov ne porablja za sintezo ATP, pač pa se protoni vračajo v mitohondrijski matriks prek kanalčka termogenin. Energija se pri tem sprošča kot toplota (Boyer, 2005).

Razmisli: 2,4 dinitrofenol je kemikalija, ki razklopi prenos elektronov in fosforilacijo ATP. Pred 2. svetovno vojno so ga uporabljali kot učinkovito sredstvo za hujšanje, kasneje pa prepovedali njegovo uporabo zaradi toksičnosti. Zakaj so imele osebe, ki so uporabljale to sredstvo, težave s potenjem in povišano telesno temperaturo?

9.1.5 Anaerobni metabolizem piruvata – vrenje ali fermentacija

Produkt glikolize piruvat predstavlja pomembno metabolično križišče. Pri aerobnem metabolizmu vstopa piruvat v razgradnjo z oksidativno dekarboksilacijo do acetil-CoA. Pri anaerobnem metabolizmu pa se piruvat pri ljudeh presnovi v laktat, zato metabolno pot imenujemo **mlečnokislinsko vrenje** (slika 56).

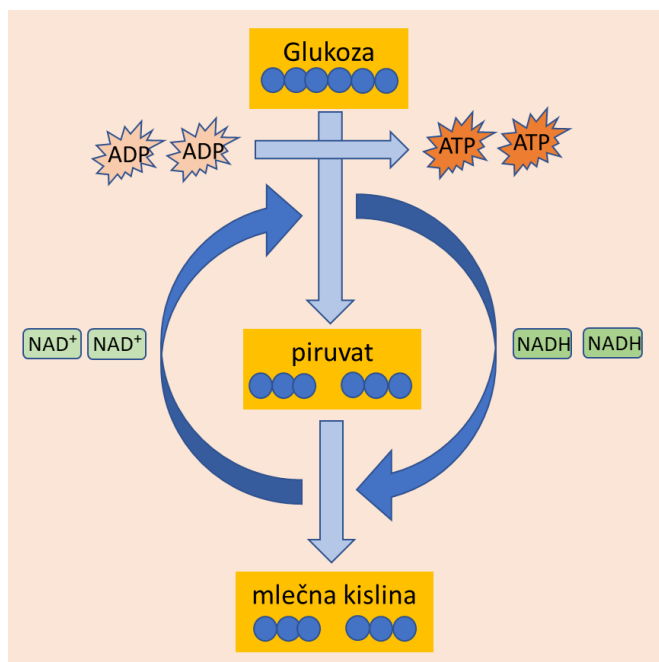
To poteka, kadar so na voljo omejene količine kisika. Anaerobna glikoliza je učinkovita pot le za proizvodnjo energije med kratko, intenzivno vadbo. Sistem anaerobne glikolize (mlečna kislina) prevladuje v obdobju največjega napora. V tem obdobju se proizvedeta 2 molekuli ATP na molekulo glukoze, kar predstavlja le približno 5 % energetskega potenciala glukoze (ta pri aerobnem metabolizmu znaša 38 molekul ATP). Hitrost nastajanja ATP pa je pri mlečnokislinskem vrenju približno 100-krat večja od hitrosti oksidativne fosforilacije, zato je ta proces pomemben za hitro obnovo porabljenega ATP.

Ko v mišičnih celicah ni dovolj kisika za nadaljnjo oksidacijo piruvata in NADH, proizvedenega v glikolizi, se NAD^+ regenerira iz NADH z redukcijo piruvata v laktat. Laktat se pretvori v piruvat z encimom laktat dehidrogenaza. Reakcija je termodinamsko ugodna, zato za njen potek ni potrebna

poraba energije. Nastajanje laktata v mišicah je posledica pomanjkanja kisika, zato temu stanju pravimo tudi »**kisikov dolg**«.

Mlečno kislino ali laktat, ki nastaja kot rezultat anaerobne pretvorbe piruvata zlasti v mišičnih celicah, lahko jetrne celice pretvorijo nazaj v glukozo, kot gorivo pa ga lahko ob prisotnosti kisika porablja tudi srčna mišica.

Slika 56: Mlečnokislinsko vrenje



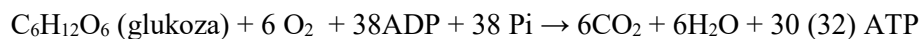
Vir: Lastni vir.

Anaerobni metabolizem je značilen za večino prokariotov in kvasovke. Anaerobna glikoliza naj bi bila primarno sredstvo za proizvodnjo energije v organizmih v začetnem obdobju evolucije živega, preden je bila koncentracija kisika v ozračju visoka in bi tako predstavljala starejšo obliko proizvodnje energije v celicah.

Mlečnokislinske bakterije podobno kot človeške celice razgrajujejo glukozo v procesu mlečnokislinske fermentacije. Kvasovke in drugi anaerobni mikroorganizmi pa pretvarjajo glukozo v etanol in CO₂. Pretvorba piruvata pri alkoholnem vrenju poteka v dveh stopnjah. Med prvo reakcijo se sprošča ogljikov dioksid, v drugi reakciji pa se NADH oksidira v NAD⁺.

9.1.6 Energija ATP kot produkt razgradnje ogljikovih hidratov

Reakcijo popolne oksidacije molekule glukoze zapišemo tako:



V posameznih fazah razgradnega procesa pa se sproščena energija skladišči v reduciranih koencimih NADH in FADH₂, ki so ključni za prenos te energije v proces oksidativne fosforilacije.

Vstop ene molekule NADH, ki nastane v ciklu citronske kisline ali pri oksidaciji piruvata (oba procesa potekata v mitohondrijskem matriksu) v oksidativno fosforilacijo omogoči nastanek 2,5 molekul ATP, vstop FADH₂ pa nastanek 1,5 molekul ATP.

Starejši viri navajajo, da vstop ene molekule NADH v oksidativno fosforilacijo omogoči nastanek treh molekul ATP, vstop $FADH_2$ pa nastanek dveh molekul ATP, vendar novejša raziskava kaže, da je izplen manjši (Ahmad, Wolberg in Kahwaji, 2022).

Molekule NADH, ki nastanejo v procesu glikolize v citoplazmi, se morajo prenesti v mitohondrij, da lahko vstopajo v proces oksidativne fosforilacije. To omogočajo prenašalni sistemi. Glicerol-3-fosfatni transportni sistem, ki omogoča ta prenos v skeletnih mišicah in živčevju, prenese elektrone na drugi kompleks v verigi za transport elektronov in nadaljnji prenos elektronov omogoči nastanek dveh molekul ATP. V srčni mišici in jetrih pa imamo malat-aspartatni prenašalni sistem, ki prenese elektrone iz molekule NADH na začetek dihalne verige in tako omogoči nastanek 2,5 molekul ATP.

V procesu glikolize in ciklu citronske kisline tudi nastanejo molekule ATP kot produkt fosforilacije na ravni substrata.

Da povzamemo energijsko bilanco celičnega dihanja, moramo sešteti energijsko bogate molekule, ki nastajajo v vseh fazah razgradnje glukoze, kar prikazuje tabela 6:

Tabela 6: Izkoristek energije pri popolni oksidaciji glukoze

Metabolična stopnja	NADH	$FADH_2$	ATP, ki nastane s fosforilacijo na ravni substrata	ATP, ki nastane zaradi vstopa koencimov v oksidativno fosforilacijo
glikoliza	2	0	2 ATP	3 (2 x 1,5) oz. 5 (2 x 2,5) ATP
oksidacija piruvata	2	0		5 (2 x 2,5) ATP
cikel citronske kisline	6	2	2 ATP/GTP	18 (6 x 2,5+2 x 1,5) ATP
Skupaj			30 oz. 32 ATP	

Vir: Lastni vir

V primerjavi z anaerobnim vrenjem, kjer v procesu glikolize nastajata le dve molekuli ATP, ima torej celično dihanje veliko boljši izplen energije, ki se lahko v obliki ATP uporabi v drugih procesih v celici.

9.2 Biosinteza ogljikovih hidratov

V prejšnjih poglavjih smo spoznali, da so številne celice pri pridobivanju energije odvisne od ogljikovih hidratov. Možgani v povprečju porabijo 100 g glukoze dnevno in potrebujejo njen stalen dotok. Med obroki ali med postom se koncentracija glukoze v krvi zniža, zato jo organizem sprost iz zaloga glikogena v jetrih oziroma jo proizvede iz drugih biomolekul prek intermediatov. Glikogen, ki je skladiščen v mišicah, se porabi za potrebe metabolizma mišic in se ne sprošča v kri. Zaloge glikogena v telesu zadostujejo le za 12–24 ur.

9.2.1 Glukoneogeneza

Proces sinteze glukoze imenujemo glukoneogeneza. Sinteza glukoze se začne s piruvatom ali laktatom. Navidezno je proces obraten od glikolize, vendar pa nekatere reakcije potekajo prek drugih intermediatov. Laktat, ki nastaja pri anaerobnem metabolizmu v mišičnih celicah se po krvi prenese v jetra, kjer iz laktata v procesu glukoneogeneze nastaja glukoza.

Glukoneogeneza je anabolni proces, pri katerem se porablja energija. Za sintezo ene molekule glukoze potrebujemo 2 piruvata, energijo šestih fosfoanhidridnih vezi (4 ATP in 2 GTP) in redukcijski potencial dveh molekul NADH.

9.2.2 Sinteza glikogena

Presežek glukoze pri ljudeh in živalih se skladišči kot polisaharid glikogen. Za vstop molekul glukoze v biosintezo glikogena je potrebna aktivacija glukoze z molekuljo UTP – nastane **UDP-glukoza** (za razliko od glikolize, kjer je aktivacija glukoze potekla s fosforilno skupino in nastane fosfat glukoze). Encim, ki pripenja enote glukoze v molekuljo glikogena je glikogen sintaza.

Glikogen pretežno nastaja v jetrih in mišicah, kjer pa ima različno vlogo. Glikogen v jetrih je skladišče glukoze za cel organizem, medtem ko se glikogen v mišicah razgrajuje zato, da lahko mišice proizvajajo ATP, ki je potreben za njihovo krčenje.

Pri skladiščenju ene molekule glukoze v molekuli glikogena se porabi energija ene fosfoanhidridne vezi, zato je to ekonomičen proces shranjevanja glukoze, saj pri oksidaciji ene molekule glukoze nastane do 30-32 molekul ATP – ko to zahtevajo potrebe metabolizma.

9.2.3 Sinteza disaharidov

Najpomembnejši disaharid, ki se sintetizira pri človeku je laktoza. Disaharid **laktoza** se po porodu aktivno sintetizira v mlečnih žlezah, ki proizvajajo encimski sistem laktoza sintaza. Laktoza nastane s povezavo aktivirane galaktoze (UDP-galaktoza) in glukoze.

9.3 Uravnavanje metabolizma ogljikovih hidratov

Metabolizem ogljikovih hidratov je uravnavan tako, da zagotavlja stalno koncentracijo ATP. To je doseženo z nadzorom aktivnosti številnih encimov, med njimi:

- *Glikogen-fosforilaze in glikogen-sintaze* – ta dva encima uravnavata sintezo in razgradnjo glikogena. Modulatorji kot npr. glukoza-6-fosfat in AMP uravnavajo njuno delovanje tako, da nista istočasno aktivna.
- *Heksokinaze* – ta encim uravnava vstop proste glukoze v glikolizo, saj katalizira nastanek glukoza-6-fosfata. Encim inhibira prav njegov produkt glukoza-6-fosfat, kar je primer negativne povratne zanke.
- *Fosfofruktokinaze* – ta encim inhibirata ATP, ki se lahko veže kot modulator, in citrat, ki nastaja v ciklu citronske kisline. Pri povečani (zadostni) koncentraciji citrata se torej glikoliza upočasni.
- *Piruvat kinaze* – ATP inhibira piruvat kinazo in tako upočasni nastanek piruvata.
- *Piruvat karboksilaze* – piruvat karboksilaza je pomemben regulatorni encim glukoneogeneze.

Vprašanja za ponavljanje

1. Katera je osrednja molekula v metabolizmu ogljikovih hidratov in vir energije za celico?
2. Opiši prebavo ogljikovih hidratov.
3. Naštej tri vire glukoze/metabolne procese s katerimi metabolizem človeka zagotavlja stalno zadostno koncentracijo glukoze v krvi
4. Naštej stopnje popolne oksidacije glukoze
5. Opiši proces glikolize in produkte, ki pri tem nastajajo
6. Opiši metabolizem piruvata:
 - a. V anaerobnih pogojih,
 - b. V aerobnih pogojih.
7. Kaj je 'kisikov dolg'?

8. Celično dihanje: faze in produkti

faza	produkti	kje v celici poteka

9. Napiši reakcijo popolne oksidacije glukoze in pojasni kako pri tem nastane ATP

10. Primerjaj mlečnokislinsko vrenja in celično dihanje (anaerobni in aerobni metabolizem glukoze) z vidika

- substratov metabolne poti
- produktov metabolne poti,
- potrebe po kisiku,
- mesta v celici, kjer proces poteka in
- energijskega izkoristka reakcije

11. Glukoneogeneza

substrat metabolne poti je/so: _____

produkt metabolne poti je/so: _____

V reakciji se energija: _____

12. Glikogeneza:

substrat metabolne poti je/so: _____

produkt metabolne poti je/so: _____

V reakciji se energija: _____

13. Boisinteza laktoze:

substrat metabolne poti je/so: _____

produkt metabolne poti je/so: _____

V reakciji se energija: _____

14. Katere od navedenih trditev v zvezi s celičnim dihanjem so pravilne?

- elektronski prenašalci, ki sodelujejo v elektronski verigi, so v citosolu
- končni akceptor elektronov je kisik
- med prenosom elektronov se protoni črpajo iz mitohondrijskega matriksa v medmembranski prostor
- pri celičnem dihanju vse faze razgradnje glukoze potekajo v mitohondiju
- CO₂ vstopa v reakcije celičnega dihanja
- ATP sintaza je encimski kompleks na notranji mitohondrijski membrani

15. Sklopi reakcij v celičnem dihanju so: glikoliza, sinteza acetil-CoA iz piruvata, cikel citronske kisline, transport elektronov in kemiozmotska sinteza ATP. V katerih sklopih reakcij nastaja CO₂?

- glikoliza
- sinteza acetil-CoA iz piruvata
- cikel citronske kisline
- transport elektronov
- kemiozmotska sinteza ATP

16. Sklopi reakcij v celičnem dihanju so: glikoliza, sinteza acetil-CoA iz piruvata, cikel citronske kisline, transport elektronov in kemiozmotska sinteza ATP. V katerih sklopih reakcij nastaja ATP?
- a. glikoliza
 - b. sinteza acetil-CoA iz piruvata
 - c. cikel citronske kisline
 - d. transport elektronov
 - e. kemiozmotska sinteza ATP
17. Katera trditev, ki primerja vrenje in celično dihanje, je pravilna?
- a. Pri vrenju se sprosti več energije kakor pri aerobnem celičnem dihanju.
 - b. Vrenje poteka v citosolu, procesi aerobnega celičnega dihanja pa v citoplazmi in mitohondriju.
 - c. Vrenje poteka brez encimov, aerobno celično dihanje pa katalizirajo encimi.
 - d. Pri celičnem dihanju nastaja ATP, pri vrenju pa ne.

10 METABOLIZEM LIPIDOV

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Prebavo maščob in metabolizem triacilglicerolov iz hrane
- Procese razgradnje maščobnih kislin – β -oksidacijo
- Povezanost razgradnje maščobnih kislin z energijskim metabolizmom
- Biosintezo maščobnih kislin
- Biosintezo holesterola
- Transport maščob po telesu z lipoproteinskimi kompleksi
- Dejavnike, ki vplivajo na usmerjanje metabolizma ogljikovih hidratov

Maščobe obravnavamo predvsem kot zalogo metabolne energije. Čeprav je glukoza pomemben vir energije, ljudje in druge živali nismo sposobni skladiščiti velikih količin tega ogljikovega hidrata. Založna oblika glukoze pri človeku je polisaharid glikogen, vendar zaloge glikogena pri povprečni odrasli osebi zadoščajo le za 12 – 15 ur. Glikogen je torej kratkoročna zaloga energije, kot dolgoročno zalogo energije pa organizmi uporabljajo uskladiščene maščobe. Raziskave so pokazale, da jetra, ledvica in skeletne mišice pridobijo približno polovico energije za delovanje iz razgradnje maščob, srčna mišica pa do 96 %. Maščobe lahko postanejo tudi prevladujoč vir energije. To je zlasti značilno pri stradalajočih ali pri bolnikih z nezdravljeno sladkorno boleznijo.

Kot metabolno gorivo so uporabne zlasti maščobne kisline. Uskladiščene so v obliki triacilglicerolov. Maščobne kisline so močno reducirane, zato dajejo na enoto mase več energije ATP kot ogljikovi hidrati. Dodatna prednost maščob kot oblike založne energije je v načinu njihovega skladiščenja. Medtem ko se glukoza skladišči v obliki hidrofilnega glikogena, so maščobe nepolarne in hidrofobne. Na vsak gram uskladiščenega glikogena je vezano 2-3 grame vode, maščobe pa se skladiščijo v obliki maščobnih kapljic, ki ne vežejo vode in ne povzročajo ozmotskega pritiska.

Da se maščobne kisline lahko razgradijo in uporabijo kot vir energije, se morajo najprej sprostiti iz triacilglicerolov in prenesti v mitohondrije tkiv, ki jih uporabljajo. Razgradnja maščobnih kislin poteka v procesu β -oksidacije, ki se odvija v mitohondrijih. V β -oksidaciji se od maščobne kisline odcepljajo molekule acetil-CoA, ki vstopajo v nadaljnjo razgradnjo v cikel citronske kisline in oksidativno fosforilacijo – enako kot acetil-CoA, ki nastaja pri razgradnji glukoze.

Kadar količina goriv presega energijske potrebe, poteka sinteza maščobnih kislin, ki se povežejo s triacilglicerolom in uskladiščijo v maščevju (v adipocitih). Sinteza maščobnih kislin poteka v citosolu in je tako prostorsko ločena od procesa β -oksidacije.

Pomembna lipidna molekula je tudi holesterol. Tudi za njegovo sintezo je pomemben prekursor acetil-CoA. Holesterol sam pa je izhodna spojina oz. prekursor za številne druge pomembne molekule.

Zaradi nepolarnega značaja lipidnih molekul, le ti niso topni v vodni okolju kot so kri in tkivne tekočine. Zato transport lipidov po krvi poteka s pomočjo proteinov.

Ko maščobe zaužijemo s hrano, se njihova **prebava** začne šele v tankem črevesu. Žolčne kisline, ki se sprostitjo iz žolčnika, razpršijo maščobe na manjše kapljice. Tako postanejo maščobe bolj dostopne za encime, kot je **pankreasna lipaza**. Ta encim cepi estrsko vez med maščobno kislino in glicerolom. Tako

nastanejo mešani miceli glicerola, maščobnih kislin, monoacilglicerolov in diacilglicerolov, v katere se vključijo tudi molekule holesterola in produkti prebave membranskih lipidov ter v maščobah topni vitamini.

Taki miceli se absorbirajo v celice črevesne sluznice, kjer pride do ponovne sinteze triacilglicerolov. Da se lahko sprostijo v krvni obtok, se novo nastali triacilgliceroli, holesterol in fosfolipidi iz hrane povežejo v molekulske agregate imenovane lipoproteini. **Lipoproteini**, katerih naloga je prenos triacilglicerolov iz hrane, se imenujejo **hilomikroni**.

Triacilgliceroli, ki nastanejo v jetrih, se za transport vključijo v druge plazemske lipoproteine, ki jih imenujemo lipoproteini z zelo nizko gostoto (**VLDL**).

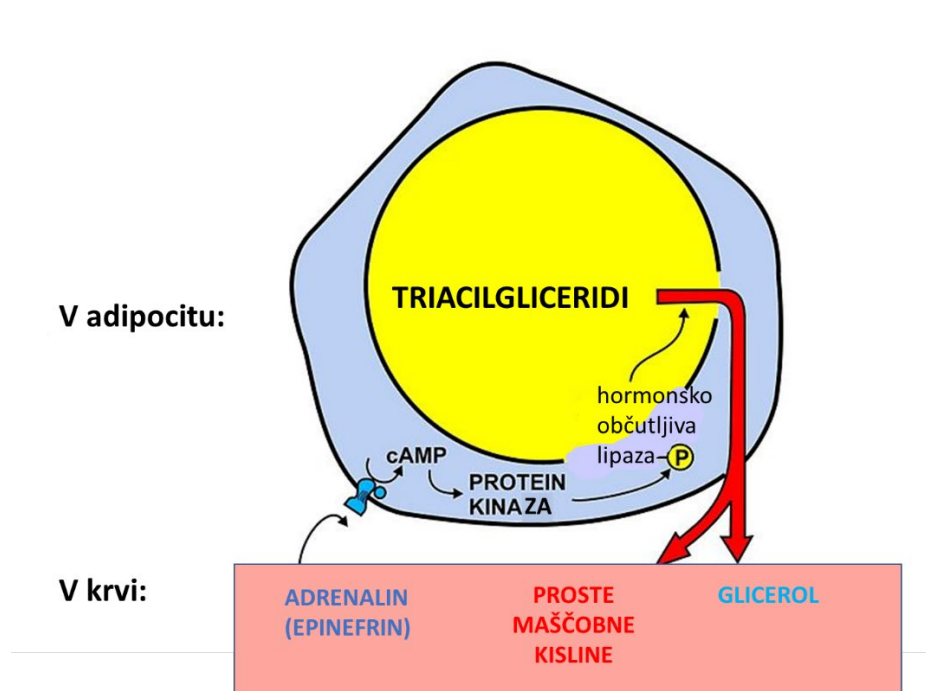
Hilomikroni in VLDL se po krvi prenesejo do perifernih tkiv, npr. mišičnega in maščobnega tkiva.

Na stenah kapilar je encim lipoprotein-lipaza, ki iz triacilglicerolov v lipoproteinih odceplja maščobne kisline, ki preidejo v celice in se uporabijo v energijskem metabolizmu (v mišicah) ali za skladiščenje (v maščobnem tkivu).

Sproščanje maščobnih kislin iz zalog uravnava hormona adrenalin in glukagon, ki se sprostita v krvni obtok ob potrebi po povečanju koncentracije glukoze v krvi. Molekule hormonov se vežejo na receptorje na površini maščobnih celic in preko znotrajceličnega sekundarnega obveščevalca cAMP aktivirajo hidrolizo triacilglicerolov in sproščanje maščobnih kislin (slika 57).

Tako nastale maščobne kisline se, vezane na serumski albumin, ki omogoča transport nepolarnih maščobnih kislin v vodnem okolju, po krvi prenesejo do mišičnega tkiva. Preko membrane preidejo v citosol, kjer se aktivirajo, da lahko vstopijo v proces β -oksidacije. Aktivacija maščobnih kislin poteka z vezavo koencima A, pri čemer se porablja energija ATP.

Slika 57: Razgradnja lipidov (lipoliza) v maščobni celici



Vir: Povzeto po: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Metabolism1.jpg>

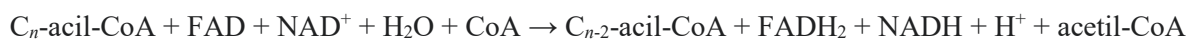
10.1 β -oksidacija maščobnih kislin

β -oksidacija je katabolni proces, pri katerem se molekule maščobnih kislin razgradijo v mitohondrijih, da nastanejo acetyl-CoA, ki vstopi v cikel citronske kisline, ter NADH in $FADH_2$, ki so koencimi, ki se uporabljajo v transportni verigi elektronov. Metabolna pot je dobila ime po tem, ker je beta (drugi) ogljik maščobne kisline podvržen oksidaciji v karbonylni skupino.

V proces β -oksidacije torej lahko vstopajo aktivirane maščobne kisline v obliki acil-CoA. Molekule acil-CoA brez težav prehajajo preko zunanje mitohondrijske membrane, za prehod notranje membrane pa se veže z molekulo karnitina, ki lahko prehaja skozi specifični kanalček v notranji mitohondrijski membrani. V mitohondrijskem matriksu se acil-karnitin razcepi. Karnitin se vrne v medmembranski prostor, acilna veriga pa se ponovno poveže s koencimom A. Hitrost vezave na karnitin določa hitrost vstopa maščobnih kislin v mitohondrij in s tem tudi hitrost β -oksidacije.

β -oksidacija je spiralna metabolna pot, v kateri se v vsakem ciklu v zaporedju štirih reakcij acilna veriga skrajša za dva ogljikova atoma, sproščena energija pa se uskladišči v eni molekuli $FADH_2$ in eni molekuli NADH.

Skupna reakcija za en cikel beta oksidacije je:



Če v reakcijo vstopa palmitinska kislina, ki ima acilno verigo s 16 ogljikovimi atomi, je za popolno razgradnjo potrebnih 7 obratov β -oksidacija in vsak zahteva vstop FAD, NAD^+ , H_2O in CoA.



Če podobno kot pri razgradnji glukoze izračunamo energijsko bilanco popolne oksidacije palmitata, lahko ugotovimo, da pri tem dobimo 106 ATP (tabela 7).

Tabela 7: Izkoristek energije pri popolni oksidaciji palmitata

Metabolična stopnja	NADH	$FADH_2$	ATP, ki nastane s fosforilacijo na ravni substrata	ATP, ki nastane zaradi vstopa koencimov v oksidativno fosforilacijo
Aktivacija s CoA	0	0	- 2 ATP	0
β -oksidacija	7	7	0	22,5 ($7 \times 2,5 + 7 \times 1,5$) ATP
cikel citronske kisline	24	8	8 ATP/GTP	77,5 ($24 \times 2,5 + 8 \times 1,5$) ATP
Skupaj			106 ATP	

Vir: Lastni vir

Palmitat je primer nasičene maščobne kisline s sodim številom ogljikovih atomov. V razgradnjo pa vstopajo tudi nenasičene maščobne kisline in maščobne kisline z lihim številom ogljikovih atomov. V primeru razgradnje nenasičenih maščobnih kislin (te so skoraj vedno v cis konfiguraciji) so potrebne dodatne encimske reakcije, ki omogočijo pretvorbo cis konfiguracije v trans konfiguracijo. Če v razgradnjo vstopajo maščobne kisline z lihim številom ogljikovih atomov, pa v zadnjem ciklu β -oksidacije nastane acil-CoA s tremi ogljikovimi atomi - propionil-CoA, ki se presnovi v suksinil-CoA, ki je en od intermediatov cikla citronske kisline.

Ketonska telesca

V normalnih razmerah, ko je v organizmu ustrezno razmerje med razgradnjo ogljikovih hidratov in maščobnih kislin, se razgradnja acetil-CoA, ki nastaja v procesu β -oksidacije, nadaljuje v ciklu citronske kisline. Pri postu, stradanju, nezdravljeni sladkorni bolezni, ali prehrani z malo ogljikovimi hidrati pa v jetrih nastajajo velike količine acetil-CoA. Vstop acetil-CoA v cikel citronske kisline je v takih razmerah moten, zato se presežni acetil-CoA usmeri v nastajanje ketonskih teles: acetoacetat, D- β -hidroksibutirat in aceton. Ketonska telesca nastajajo predvsem v jetrih, s krvjo pa se porazdelijo po telesu, kjer jih celice nekaterih tkiv uporabljajo kot gorivo. Posamezniki s povečano koncentracijo ketonskih teles so v stanju ketoze, saj sta acetoacetat in D- β -hidroksibutirat razmeroma močni kislini, ki povzročita znižanje pH krvi ali acidozo. (Boyer, 2005)

Razmisli: Ketonske diete oz. diete z visoko vsebnostjo maščob se pogosto poslužujejo posamezniki, ki želijo shujšati. Kako bi svetovali osebi, ki se odloči za tako dieto? Katere parametre metabolizma naj spremlja?

10.2 Biosinteza maščobnih kislin

Maščobne kisline se sintetizirajo iz acetil-CoA v citosolu; vse reakcije, v katerih acetil-CoA nastaja, pa potekajo v mitohondrijskem matriksu.

Acetil-CoA ne more prehajati notranje mitohondrijske membrane, pač pa lahko prek membrane v citosol s pomočjo specifičnega membranskega proteina translokaze prehaja citrat, ki je prvi intermediat cikla citronske kisline. Če torej zaradi zmanjšanih potreb po energiji pride v mitohondriju do kopičenja intermediatov cikla citronske kisline, se presežek citrata prenese v citosol. V citosolu citrat razpade na oksaloacetat, ki se vrne v mitohondrij, in acetil-CoA, ki vstopa v sintezo maščobnih kislin.

Vsaka molekula acetil-CoA se pred vstopom v biosintezo maščobnih kislin aktivira tako, da nastane malonil-CoA. Pri tem se porabi energija ene fosfoanhidridne vezi v molekuli ATP. Encim acetil-CoA-karboksilaza, ki katalizira to reakcijo, potrebuje za svoje delovanje vitamin biotin.



Za pripenjanje dveh ogljikovih atomov v acilno verigo je potrebna še energija dveh reduciranih molekul NADPH⁺.

Neto reakcija sinteze palmitata je torej:



Energijski vložek za sintezo ene molekule palmitata (C17) torej znaša 7 ATP in 14 NADPH.

10.3 Holesterol

Laično holesterol (slika 58) najpogosteje povezujemo s tveganjem za srčnožilne bolezni. Povečane koncentracije holesterola v serumu, ki so povezane z motnjami v metabolizmu holesterola ali v njegovem prenosu po krvi in privzemu v tkiva, so res povezane s tveganjem za razvoj bolezni srca in ožilja, vendar je holesterol nujen za življenje živali. Holesterol ima več pomembnih vlog:

- je pomembna komponenta membran, ki vpliva na njihovo fluidnost;
- je izhodna spojina za sintezo:

- **steroidnih hormonov:** v to skupino sodijo progesteron (ki je izhodišče za sintezo vseh ostalih steroidnih hormonov), glukokortikoidi (kortizol), mineralokortikoidi (aldosteron), androgeni (testosteron) in estrogeni (estradiol, estron),
- **žolčnih kislin** (holat in glikoholat sta dve od najbolj običajnih soli žolčnih kislin),
- **vitamina D.**

Holesterol lahko z maščobnimi kislinami tvori **holesterolne estre** (slika 58b), ki so bolj hidrofobní od holesterola in zato imajo še manjšo topnost.

Holesterol v telo vnašamo s hrano in sicer z lipidi živalskega izvora, pomembna pa je tudi telesu lastna sinteza holesterola.

Žolčni kamni

Žolčne kamne večinoma povezujemo z metabolizmom holesterola, vendar poznamo več vrst žolčnih kamnov:

- holesterolni kamni: v primeru, da jetra proizvajajo preveč holesterola, del molekul ostane v netopni obliki, ki se začnejo združevati in tvoriti delce bele barve;
- pigmentni kamni: to so rjave ali črne strukture iz kalcijevih soli bilirubina, fosfatov, karbonatov in drugih anionov;
- mešani žolčni kamni.

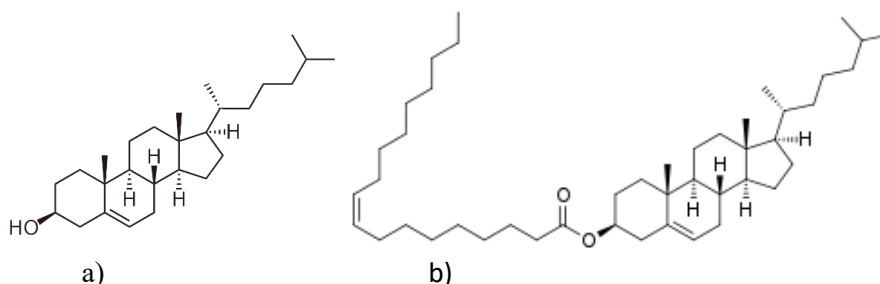
Žolčni kamni so trdi kemični delci, ki nastanejo in se najpogosteje razvijejo v žolčniku. Nastanek žolčnih kamnov se začne zaradi zastoja žolča ali okužbe, njihova velikost pa se poveča za skoraj 3 mm na leto in hitro doseže nekaj centimetrov v premeru. Žolčne kamne odkrijejo pri skoraj 95 % bolnikov z vnetjem žolčnika. Kemične sestavine žolčnih kamnov so zapletene in se razlikujejo od kamna do kamna, odvisno od prehranjevalnih navad bolnikov, njihove geografske regije in številnih drugih dejavnikov (Singh idr., 2020).

Razmisli: Na spletu poišči informacijo o načinih odstranjevanja žolčnih kamnov.

Sintezo holesterola lahko razdelimo v štiri stopnje:

1. *stopnja:* tri molekule acetil-CoA se povežejo v mevalonat, molekulo s šestimi ogljikovimi atomi,
2. *stopnja:* nastane molekula izoprena, intermediat s petimi ogljikovimi atomi,
3. *stopnja:* sinteza skvalena, molekule s 30 ogljikovimi atomi, ki nastane s kondenzacijo molekul izoprena,
4. *stopnja:* ciklizacija ogljikovodikove verige skvalena in nastanek holesterola.

Slika 58: Holesterol (a) in holesterolni ester (b)



Vir: a) <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cholesterol.svg>,

b) https://en.wikipedia.org/wiki/Cholesteryl_ester#/media/File:Cholesterol_oleate.svg

Holesterol je v vodi zelo slabo topen, zato podobno kot velja za triacilglicerole, tudi njegov transport po krvi omogočajo lipoproteini.

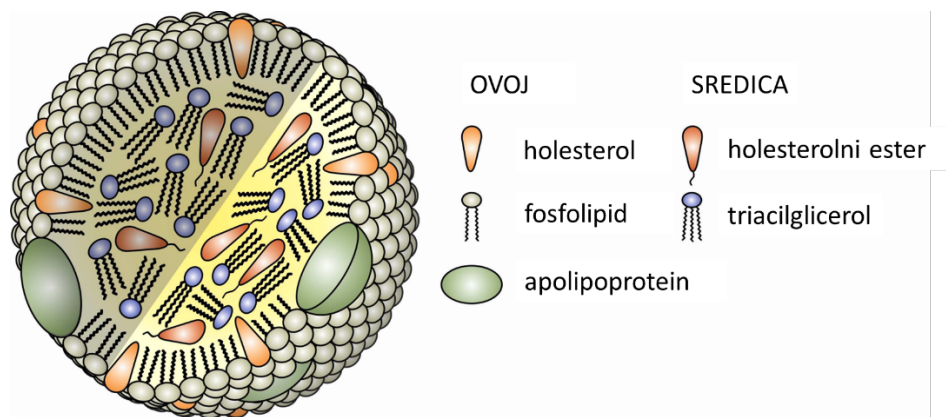
10.4 Transport lipidov po krvi

Zaradi nepolarnega in hidrofobnega značaja so lipidi zelo slabo topni v vodi. Nepolarni lipidi se po krvi prenašajo v obliki **lipoproteinskih delcev** (slika 59). Ti so zlasti pomembni za transport triacilglicerolov, holesterola in holesterolnih estrov.

Lipoproteinski delci so serumski delci, sestavljeni iz različnih proteinov, imenovanih apolipoproteini, in različnih kombinacij triacilglicerolov, fosfolipidov, holesterola in holesterolnih estrov. Glede na sestavo razdelimo lipoproteine v štiri glavne skupine: **hilomikroni**, **lipoproteini zelo majhne gostote (VLDL)**, **lipoproteini majhne gostote (LDL)** in **lipoproteini velike gostote (HDL)**.

Prvi dve skupini (hilomikroni in VLDL) smo že spoznali v poglavju 10, kjer je opisana njihova vloga pri transportu triacilglicerolov iz prebavil in jeter po telesu.

Slika 59: Lipoproteinski delec



Vir: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aufbau_eines_Lipoproteins.jpg

Hilomikroni so lipoproteini z najmanjšo gostoto, sestavljeni iz do 99 % lipidov, večinoma triacilglicerolov. Lahko si jih predstavljamo kot kapljice maščob, obdane s plastjo fosfolipidnih molekul in proteinov. V črevesju se sestavijo iz produktov prebave lipidov, se absorbirajo in prek limfe pripotujejo v kri. S krvjo potujejo do perifernih tkiv, kjer lipoprotein-lipaze na stenah kapilar iz triacilglicerolov sprostijo maščobne kisline. Tako se razgradi večina triacilglicerolov in iz hilomikrona nastane hilomikronski ostanek, ki je bogat s holesterolom in ga iz krvi privzamejo jetrne celice.

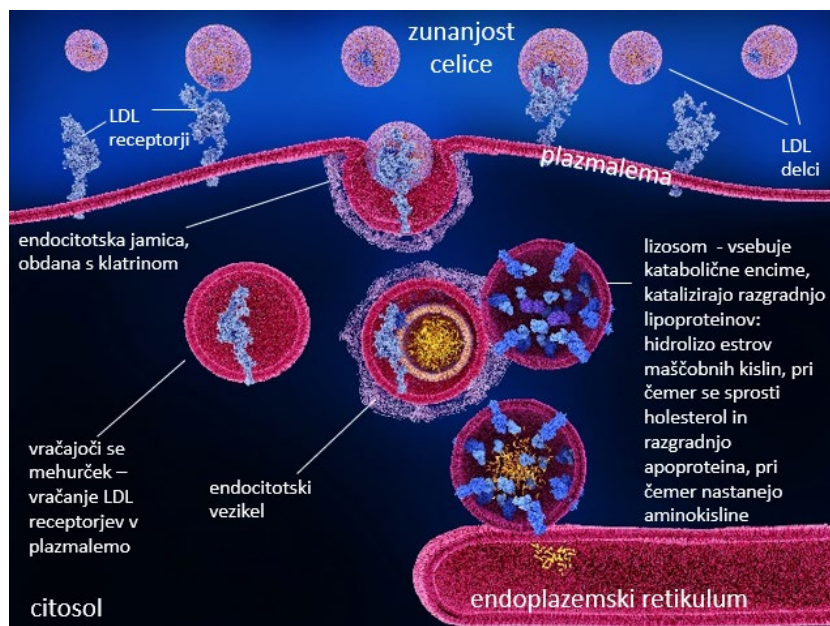
Lipoproteini zelo majhne gostote (VLDL) nastanejo v jetrih iz triacilglicerolov, ki se tam sintetizirajo, ter iz holesterola, holesterolnih estrov, fosfolipidov in ustreznih apolipoproteinov. Sintetizirane lipide prenašajo do maščevja in drugih perifernih tkiv, kjer se skladiščijo ali uporabljajo kot vir energije. Maščobe se iz VLDL delcev sproščajo enako kot iz hilomikronov, pri čemer nastajajo lipoproteini majhne gostote (LDL).

Lipoproteini majhne gostote (LDL), ki so v krvi nastali iz VLDL, so glavni prenašalci holesterola po krvi in prenašajo holesterol in holesterolne ester iz jeter do perifernih tkiv. Celice perifernih tkiv prevzamejo LDL delec (in z njim holesterol in njegove estre) **z receptorsko posredovano endocitozo LDL** (slika 60). Nastali endocitotski mehurček se v notranjosti celice združi z organeli lizosomi. Lizosomski encimi katalizirajo hidrolizo estrov maščobnih kislin ter holesterolnih estrov. Sprosti se prosti holesterol, ki se vgradi v membrane ali vstopa v druge metabolne reakcije.

Lipoproteini velike gostote (HDL) imajo največji delež proteinov med vsemi lipoproteini, zato je tudi njihova gostota največja. V nasprotju z LDL delci HDL prenašajo holesterol od perifernih tkiv do jeter.

HDL se sintetizirajo v jetrih v nepopolni obliki in po sintezi vsebujejo le malo lipidov. Ko potujejo po krvnem obtoku, zberejo presežni holesterol iz perifernih tkiv ter ga prenesejo v jetra. Velika koncentracija HDL holesterola ščiti pred pojavom srčnožilnih obolenj. Če so v krvi povišane vrednosti LDL delcev, se holesterol nalaga v arterijskih oblogah, kar vodi v aterosklerozo.

Slika 60: Endocitoza LDL delcev



Vir: <https://www.shutterstock.com/image-illustration/cholesterol-uptake-into-cell-after-binding-2068068425>

Tabela 8: Primerjava sestave lipoproteinskih delcev

	<i>hilomikroni</i>	<i>VLDL</i>	<i>LDL</i>	<i>HDL</i>
Gostota (g/ml)	< 0.95	0.95–1.006	1.006–1.063	1.063–1.21
premer (nm)	100–1000	30–90	20–25	10–20
sestava (%–utežni odstotki)				
<i>proteini</i>	2	10	25	55
<i>lipidi</i>	98	90	75	45
lipidne komponente				
<i>holesterol in holesterolni estri</i>	4	20	45	17
<i>fosfolipidi</i>	9	20	20	24
<i>triacilgliceroli</i>	85	50	10	4

Vir: Boyer, str. 515.

Čeprav je holesterol nujen za normalno celično rast in metabolizem, je potencialno nevarna molekula, zato se mora presežek holesterola odstranjevati iz telesa. Preveč holesterola v krvi in tkivih vodi do

njegovega kopičenja, ki je predvsem nevarno zaradi nastajanja zožitev na arterijah – **ateroskleroze**. Zaradi zožitev arterij pride do motenj v pretoku krvi in delovanju srca.

Celice privzamejo holesterol in njegove estre iz krvnega obtoka z receptorsko posredovano endocitozo LDL delcev (slika 60). Holesterol v celicah se lahko:

- vključi v celične membrane,
- skladišči v celici v obliki holesterolnih estrov,
- vstopi v biosintetske procese.

Ker je tveganje za nastanek ateroskleroze povezano z višjo koncentracijo LDL delcev, se je zanje prijelo ime 'slab holesterol'. V primeru okvare gena za LDL receptorje, je moten privzem LDL delcev v celice in pride do povečane serumske koncentracije LDL, ki se pojavlja pri več družinskih članih. Dedno obliko te metabolne motne imenujemo **družinska hiperholesterolemija**.

Nasprotno so pri povečanih koncentracijah HDL delcev v serumu ugotovili obratno sorazmerje s pojavom koronarnih obolenj, zato te delce laično imenujemo 'dober holesterol'.

Zdravljenje povišanih vrednosti LDL s statini deluje predvsem na manjšanje koncentracije LDL delcev v serumu, vendar pa novejša raziskave ugotavljajo, da bodo pri preprečevanju ateroskleroze učinkovitejša nova zdravila, ki vplivajo na metabolizem HDL delcev.

'Dober holesterol'

Debelost je patološko stanje, ki ga povzroča energijsko neravnovesje, ki zaradi prekomernega vnosa kalorij vodi v povečanje telesne mase in presnovne motnje, za katere so značilni vnetje maščobnega tkiva in hiperglikemična stanja. V skladu s temi opažanji vse več dokazov vzročno povezuje vnetne procese v tkivih z razvojem debelosti in zapleti, ki izhajajo iz te patologije, kot so tudi srčnožilne, nevrolške, respiratorne in presnovne bolezni, rak, sepsa in ter motnje prirojene in adaptivne imunosti. Dobro je znano, da ima lipoprotein visoke gostote (HDL) protivnetne in antioksidativne lastnosti, različne študije pa so poudarile nastajajočo vlogo HDL pri moduliranju imunske funkcije. V Italiji so odkrili naravno različico apolipoproteina A, ki gradi HDL delce, za katerega so ugotovili, da imajo nosilci te mutacije nizke ravni HDL holesterola brez povečane ateroskleroze. To različico so poimenovali ApoA-IMilano. Terapevtska učinkovitost sintetičnega HDL (sHDL), ki vsebuje rekombinantno obliko apoA-IMilano (sHDL-apoA-IM), je bila dokazana pri številnih študijah na živalih, vendar še vedno potrebuje klinično preskušanje. Ena od glavnih omejitev uporabe rekombinantnih proteinov v kliničnih študijah so izjemo veliki stroški proizvodnje in čiščenja rekombinantnih proteinov. Poleg tega so različne študije pokazale, da bi lahko sHDL-apoA-IM pozitivno vplival na druge bolezni, ki so povezane z vnetnimi procesi. Te raziskave bodo morda predstavljale novo izhodišče za »terapije na osnovi sHDL-apoA-IM« pri kroničnih degenerativnih boleznih (Parolini, 2019).

Razmisli: Ali je izraz 'slab holesterol' za delce LDL primeren? Resnica je, da sta obe vrsti lipoproteinskih delcev nujni za naš metabolizem. Razmerje med LDL in HDL je ključno za uravnotežen metabolizem holesterola, ti delci pa imajo tudi druge funkcije v metabolizmu.

Vprašanja za ponavljanje

1. Naštej tri vire maščobnih kislin za metabolne procese.
2. Opiši prebavo maščob in encime, ki pri tem sodelujejo.
3. Proces razgradnje maščobnih kislin imenujemo: _____
Substrat metabolne poti je: _____
Produkt metabolne poti je: _____
Proces poteka v: _____
V procesu se energija _____
4. Opiši reakcijo oksidacije palmitata (C16) in njen energijski izplen.
5. Zakaj so maščobe najprimernejša založna oblika energije za dolgotrajno skladiščenje? Primerjaj s skladiščenjem ogljikovih hidratov.
6. Kaj so ketonska telesa in kdaj nastajajo?
7. Kako in kje poteka sinteza maščobnih kislin?
8. Opiši glavne stopnje biosinteze holesterola.
9. Kakšno vlogo imajo v lipoproteinih fosfolipidi?
10. Navedi, za katere izmed lipoproteinov veljajo naslednje trditve (izbiraj med hilomikroni, VLDL, LDL in HDL)
 - ima največjo gostoto med lipoproteini:
 - vsebuje največ triacilglicerolov:
 - iz njega nastanejo delci LDL
 - vstopa v celice z endocitozo
 - iz obtoka odstranjuje holesterol
 - prenaša največji delež holesterola in holesterolnih estrov
 - ima najmanjšo gostoto
11. Katere izmed navedenih spojin lahko povežemo s sintezo holesterola?
 - a. skvalen,
 - b. beta-oksidacija
 - c. palmitat
 - d. karnitin
 - e. izopren
 - f. hilomikroni
 - g. glukoza

11 METABOLIZEM AMINOKISLIN IN DRUGIH DUŠIKOVIH SPOJIN

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Dušikov cikel v naravi
- Vgradnjo dušika v organske spojine
- Sinteza aminokislin - esencialne in neesencialne aminokisline
- Razgradnja aminokislin
- Odstranjevanje dušika: sinteza sečnine
- Sinteza drugih dušikovitih spojin

Dušik je poleg ogljika, kisika in vodika četrti najpogostejši element v organskih spojinah. Je pomemben element v molekularni zgradbi aminokislin in proteinov, porfirinov, purinov in pirimidinov, kateholaminov (adrenalin), vitaminov in nekaterih drugih dušikovitih spojin.

Molekularni dušik (N_2) je plin, ki predstavlja 79 % atmosfere, vendar v taki obliki za večino organizmov ni dostopen. Le modrozelenke alge in nekatere bakterije so sposobne pretvorbe molekularnega dušika v oblike, ki so uporabne tudi za ostale organizme. Pretvorbo dušika v amonijev (NH_4^+) in nitratni ion (NO_3^-) imenujemo nitrifikacija. Nekaterne bakterije pa so sposobne tudi denitrifikacije – sproščanja N_2 iz nitratov in vrnitve tega plina nazaj v atmosfero. Temu kroženju dušikovitih atomov med atmosfero in biosfero pravimo **dušikov cikel**.

Živalski organizmi so sposobni v metabolizmu uporabiti amonijske ione (NH_4^+), ki so produkt metabolizma bakterij in rastlin.

Velike količine amonijskih ionov so za celice toksične, zato se morajo odstranjevati iz celic. Pri presnovi amonijaka ima osnovno vlogo vezava amonijskega iona z α -ketoglutaratom (intermediat cikla citronske kisline), ki se tako pretvori v aminokislino **glutamat**.

Glutamin nadalje vstopa v dve glavni metabolni poti:

- posreduje amino skupino v procesu transaminacije za sintezo drugih aminokislin,
- vstopa v cikel uree, v katerem nastaja sečnina, ki se izloča v kri prek ledvične filtracije v urin in iz telesa.

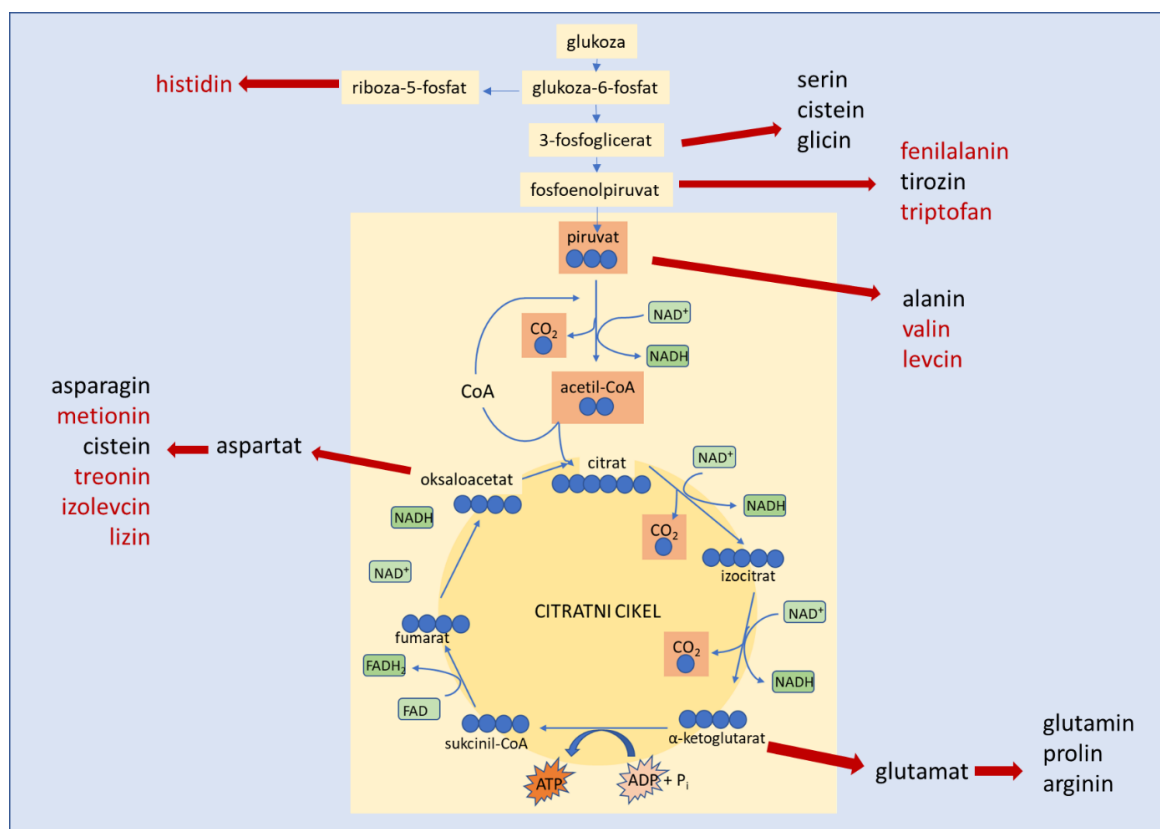
11.1 Biosinteza aminokislin

Proteine gradi 20 aminokislin, ki jim pravimo proteinogene aminokisline. Vsi živi organizmi so sposobni sinteze vsaj nekaterih aminokislin. Človek in živali lahko sintetizirajo 11 aminokislin (**neesencialne aminokisline**). Preostalih 9 moramo zaužiti s hrano, zato jih imenujemo **esencialne aminokisline**. Za človeka so vir esencialnih aminokislin proteini iz rastlinske hrane ali proteini živali, ki uživajo rastlinsko hrano.

Ogljikovo ogrodje pri vseh aminokislinah, ki jih sintetiziramo sami, izvira iz intermediatov glikolize in cikla citronske kisline. Amino skupino pa večinoma prejmejo iz **glutamata**.

Slika 61 prikazuje izhodiščne spojine za sintezo aminokislin, ki so intermedii glikolize in cikla citronske kisline. Rdeče so označene esencialne aminokisline. Za sintezo teh aminokislin človeške in živalske celice nimajo ustreznih encimov.

Slika 61: Sintezne poti aminokislin



Vir: Lastni vir.

11.2 Razgradnja aminokislin

Razgradnja aminokislin se od razgradnje ogljikovih hidratov in maščobnih kislin razlikuje v tem, da se mora najprej iz ogljikovega ogrodja odstraniti aminska skupina.

V večini primerov aminokislina ne predstavljajo pomembnega metaboličnega goriva, v nekaterih razmerah pa tudi aminokislina služijo kot pomemben vir metabolične energije:

- Ko zaužijemo proteinsko hrano v večji količini, kot znašajo potrebe po sintezi proteinov in drugih molekul. Aminokislin ne moremo skladiščiti, zato se presežek razgradi.
- Ko se sprostijo aminokislina v procesu razgradnje lastnih proteinov.
- V času stradanja ali pri nezdravljeni sladkorni bolezni se proteini razgrajujejo in sproščene aminokislina se porabijo za energijski metabolizem. Ob stradanju ali izčrpanju zalog glikogena ogljikovo ogrodje aminokislin predstavlja pomembno izhodno spojino za sintezo novih molekul glukoze (glukoneogenezo).

Pomembne stopnje v procesu razgradnje aminokislin so torej:

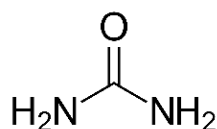
- **Transaminacija:** aminska skupina se prenese na α -ketoglutarat – tako nastane aminokislina glutamat.
- **Razgradnja ogljikovega ogrodja:**
 - nekatere aminokislina se razgradijo do acetil-CoA, iz katerega lahko nastajajo ketonska telesca, zato jih imenujemo **ketogene aminokislina**;
 - nekatere aminokislina se razgradijo do intermediatov cikla citronske kisline in tako vstopajo v energijski metabolizem ali v sintezo glukoze, zato jih imenujemo **glukogene aminokislina**.
- Odstranitev amonijevega iona v **ciklu sečnine**.

11.3 Cikel sečnine (uree)

Cikel sečnine je niz petih reakcij, pri katerih se kot stranski produkt odceplja sečnina (slika 62). Del cikla poteka v mitohondriju, večji del pa v citoplazmi. Za sintezo ene molekule sečnine, v katero sta vezani dve amino skupini, je potrebna cepitev štirih fosfoanhidridnih vezi. Odstranitev dušika iz telesa torej potrebuje vložek energije.

Cikel sečnine pri sesalcih poteka v celicah jeter.

Slika 62: Molekula sečnine



Vir: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Harnstoff.svg>

11.4 Druge dušikove spojine

Aminokisline so tudi izhodne spojine za sintezo drugih molekul, ki vsebujejo dušik:

- porfirinov (hem – slika 63a),
- biogenih aminov (npr. histamin, serotonin, dopamin, noradrenalin, adrenalin),
- purinskih in pirimidinskih nukleotidov, ki so sestavni deli DNA, RNA, ter koencimov FAD, NAD⁺, NADP⁺ in nekaterih drugih koencimov (glej poglavje 7.1).

Izhodni spojini za sintezo hema sta aminokislina glicin in suksinil-CoA, ki je eden od intermediatov cikla citronske kisline.

Hem in njegovi razgradni produkti nam dajejo barvo

Kot primer pomembne dušikove spojine v našem organizmu bomo podrobneje opisali hem (slika 63). Hem najpogosteje omenjamo kot sestavni del hemoglobina, vendar je kofaktor pri več proteinih: npr. tudi pri mioglobinu in encimu katalazi. Molekula hema je porfirinski obroč, v katerem je vezan atom železa. Hem, ki je vezan na hemoglobin, se sintetizira v retikulocitih – celicah, ki predstavljajo stopnjo v dozorevanju eritrocitov. Intenzivna sinteza hema pa poteka tudi v celicah, ki se intenzivno delijo, saj je tam potreben kot kofaktor nekaterih encimov in kot del kompleksov dihalne verige. Povečano sintezo in izločanje hema so ugotovili pri številnih oblikah raka, kar je povezano s povečanimi potrebami zaradi celičnih delitev (Fiorito idr., 2021).

Hemoglobin se nahaja v eritrocitih in jih obarva **rdeče**. Življenjska doba eritrocitov je približno 120 dni. Starajoče eritrocite organizem razgradi v vranici. Po razgradnji eritrocitov razpade tudi hem, pri čemer nastane bilirubin. Bilirubin se v jetrih pretvori v vodotopno obliko (konjugirani bilirubin) in se z žolčem izloči v črevo. Pri razgradnji hemoglobina se sprosti železo, ki se lahko ponovno porabi v sintezi.

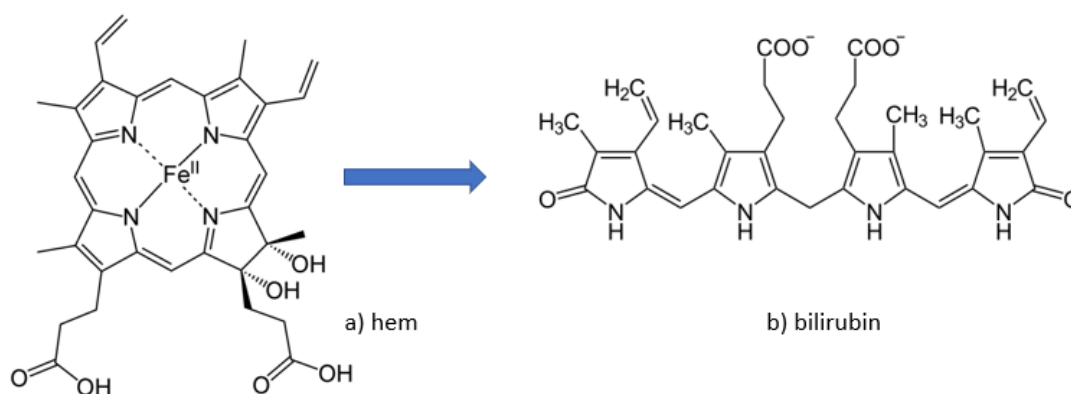
V črevesu encimi bakterij katalizirajo pretvorbo bilirubina v urobilinogen, ki je sicer brezbarven, nekaj ubrobilinogena pa se oksidira v urobiline, ki dajejo blatu **rjava** barvo.

Če je pretvorba bilirubina v jetrih okvarjena, se ta kopiči v serumu in mu daje intenzivno **rumeno** barvo (ikterični serum). V takem stanju se rumeno obarva tudi koža in očesna beločnica.

Del konjugiranega bilirubina se izloči prek urina in daje urinu značilno rumeno barvo.

Razmisli: Kako je spreminjanje barve modrice povezano z razgradnjo hemoglobina?

Slika 63: Molekula hema in njegovega razgradnega produkta bilirubina



Vir:

a) https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Heme_d.png

b) <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bilirubin.svg>

Vprašanja za ponavljanje

- Opređeli pojme:
 - dušikov cikel
 - esencialne in neesencialne aminokisline
 - ketogene in glukogene aminokisline
 - purini in pirimidini
 - hem in bilirubin
- Kako vstopa amonijev ion v organske spojine (v anabole procese)?
- Prenos amino skupine na druge aminokisline imenujemo _____
- Kako poteka prebava proteinov? Kateri encimi pri tem sodelujejo, v katerem delu prebavil in kakšni produkti razgradnje nastanejo?
- Proces, v katerem izločamo dušik iz telesa?
 - metabolna pot se imenuje _____
 - substrat metabolne poti je _____
 - produkt metabolne poti je _____
 - proces poteka v _____
 - v reakciji se energija _____
- Aminokisline so izhodne spojine za sintezo
 - hema
 - peptidov
 - škroba
 - nekaterih hormonov
 - purinov in pirimidinov
 - fosfolipidov
- Izberite pravilne trditve:
 - aminska skupina aminokislin se pri razgradnji akumulira v jetrnih celicah
 - aminska skupina aminokislin se pri razgradnji aminokislin vgradi v molekulo sečnine
 - sinteza sečnine se vrši v vseh celicah našega telesa
 - ogljikovodikov skelet nekaterih aminokislin se lahko pretvori v ketonska telesca
 - ogljikovodikov skelet nekaterih aminokislin se lahko pretvori v glukozo
 - sinteza sečnine poteka v samo v mitohondrijih

12 VITAMINI, MINERALI IN DRUGE ESENCIALNE HRANILNE SNOVI IN NJHOVA VLOGA V METABOLIZMU

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Esencialne hranilne snovi
- Vire esencialnih snovi za človeka
- Vlogo esencialnih snovi v metabolizmu
- Nekatere posledice pomanjkanja esencialnih snovi

Esencialne hranilne snovi so tiste hranilne snovi, ki so organizmu nujne potrebne, saj jih ta ne more ustvariti sam. V prejšnjih poglavjih smo že spoznali esencialne aminokisline, esencialne maščobne kisline, nekatere vitamine in minerale. Te snovi (ali njihove prekurzorje) moramo v telo vnašati s hrano, saj metabolizem celic ne omogoča njihove sinteze.

12.1 Vitamini

Vitamini so organske spojine, ki jih organizem potrebuje za opravljanje osnovnih življenjskih funkcij in sodelujejo v številnih telesnih procesih. Številni vitamini so sestavni deli encimov (**koencim**), ti pa nadzirajo in uravnavajo vse presnovne (metabolne) procese.

Vitaminov (z redkimi izjemami) celice ne morejo sintetizirati same, zato jih uvrščamo med esencialne hranilne snovi. V hrani so prisotni v končni obliki ali kot provitamini. V manjših količinah pa celice lahko sintetizirajo vitamina D in K ter biotin.

Vitamine označujemo s črkami po abecednem redu (A, B, C ...), nekatere tudi s številkami (B₁, B₂, B₁₂ ipd.).

Glede na topnost jih delimo na dve skupini:

- v vodi topni vitamini (skupina B, C),
- v maščobah topni vitamini (A, D, E, K).

V primeru nezadostnega vnosa vitaminov s hrano se najprej začnejo prazniti naše zaloge. Zaloge nakopičenih vitaminov v telesu so pri različnih vitaminih različne. V telesu se bolj kopičijo lipidotopni vitamini, zato se v povprečju hitreje izčrpajo zaloge vodotopnih vitaminov. Ko telo izčrpa zaloge, se količina vitaminov v krvi zmanjša. Stanje pomanjkanja vitaminov v telesu imenujemo **hipovitaminoza**. Prva svarilna znamenja so običajno utrujenost, zbitost in slabša zbranost.

Če vnosa vitaminov ne povečamo, se pojavijo prvi klinični znaki, ki so pogosto neizraziti, vendar lahko že ogrožajo zdravje. Klinični znaki pomanjkanja nekaterih vitaminov so:

- pomanjkanje vitamina K – zmanjšanje sposobnosti strjevanja krvi,
- pomanjkanje vitamina D – kosti postanejo krhkejše,
- pomanjkanje vitamina C – oslABLJena odpornost pred okužbami in upočasnjeno celjenje ran.

Avitaminoza je bolezen, ki nastane zaradi dolgotrajnega pomanjkanja posameznega vitamina. Npr.:

- hudo pomanjkanje **B₁₂** – **slabokrvnost** (perniciozna anemija),
- hudo pomanjkanje vitamina **C** – **skorbut**,
- hudo pomanjkanje **B₁** – **beri beri**,
- hudo pomanjkanje vitamina **D** – **rahitis** v otroški dobi in **ostoporoza** v odrasli dobi.

Hipervitaminoza pa pomeni preveč vitaminov v telesu. Prevelika količina v vodi topnih vitaminov (razen vitamina B6) ne prinaša tveganja za hipervitaminozo. Ti vitamini so topni in se hitro presnavljajo in izločijo z urinom, zato v telesu ostajajo le kratek čas. Do hipervitaminoze lahko pride predvsem pri vitaminih, ki se topijo v maščobah, zlasti pri vitaminih A in D.

Vitamini skupine B

V skupino vitaminov B uvrščamo vitamine, ki so po svoji kemijski strukturi različni, vsi pa so v vodi topni.

Primer vitamina iz skupine B je nikotinamid oz. njegov analog **niacin – vitamin B3**, ki je potreben za sintezo koencima NAD^+ . V začetku 20. stoletja je bila v ruralnih predelih na jugu ZDA razširjena bolezen pelagra (znaki te so diareja, dermatitis in demenca), ki je bila posledica pomanjkanja vnosa vitamina B3 ter triptofana s hrano. V prehrani v teh predelih je prevladovala koruza, v kateri je prisoten nikotinamid v modificirani obliki, ki se ne more absorbirati v prebavilih in uporabiti za sintezo NAD^+ . Indijanska plemena na tem področju niso imela težav s pelagro, ker so koruzo namakali v apneni vodi (raztopino $\text{Ca}(\text{OH})_2$), bazičen pH pa povzroči pretvorbo v nikotinamid, ki se lahko absorbira.

Danes je v razvitem svetu pelagra izjemno redka, v nerazvitih predelih Afrike in Azije pa je njena pojavnost visoka (npr. 5-35% v državah kot so Angola, Malavi, Tanzanija ali Indija) in še vedno predstavlja resen javnozdravstveni problem. Ker je v razvitem svetu redka, je pogosto dolgo neprepoznana. Lahko se pojavi kot posledica imunosupresivne terapije, neustrezne absorpcije v prebavilih, pri anoreksiji ali pri kronični bolezni jeter (Hoľubiec idr., 2021).

Razmisli: Način predelave in priprave hrane je pomemben, saj lahko s tem hrana pridobi ali izgubi hranilne lastnosti.

12.1.1 Vitamini kot antioksidanti

Z izrazom antioksidant poimenujemo v najširšem pomenu snovi, ki preprečujejo oksidacijo neke druge snovi tudi takrat, ko je koncentracija le-te precej večja od koncentracije antioksidanta.

Vitamini v vlogi antioksidantov, to so zlasti vitamini A, C in E, delujejo kot lovilci prostih radikalov. Po reakciji z radikali se pretvorijo v stabilnejše in manj škodljive radikale, ki jih telo izloči. Največkrat se antioksidanti potem, ko opravijo svoje delo, izrabijo. Nekateri (npr. vitamin C in vitamin E) pa se obnovijo in ponovno vključijo v antioksidativne procese.

Prosti radikali

Da razumemo vlogo antioksidanta, moramo razumeti, kaj so prosti radikali.

Prosti radikal je vsak atom, molekula ali vsak delec, ki ima samo en neodvisen elektron v eni ali več orbitalah. Tak samotarski elektron se imenuje neparni. Prosti radikali ponavadi nastanejo molekula pridobi ali izgubi en sam elektron. Prosti radikali so visoko reaktivni in nestabilni (primeri: vodikov atom peroksid, kisikova molekula semikvinon). Takšne reakcije potekajo nenadzorovano, mimo encimskih sistemov in so za celico škodljive. Poškodujejo celične lipide, proteine in nukleinske kisline, posledice pa so lahko različna obolenja (Boyer, 2005).

Razmisli: Prosti radikali nastajajo največ kot posledica sevanj ali v oksidativnih procesih v celici. V katerem procesu v celici nastaja največ prostih radikalov?

Nastajanje prostih radikalov lahko povzročijo tudi strupi. Poglej primer amanitina v poglavju 7.5.

12.2 Minerali

Minerali so anorganske snovi. Telo samo ne more tvoriti mineralov, nekatere pa lahko skladišči ali črpa iz svojih zalog. Za človeka je esencialnih okoli 20 mineralov, ki smo jih našli v poglavju 1 kot mikroelemente. Pomembni so za delovanje vseh telesnih organov in procesov. V prehrani jih potrebujemo v malih količinah, vendar pomanjkanje le enega lahko povzroči hudo bolezen.

Minerali imajo v organizmu številne pomembne vloge:

- **kovinski ioni** (npr. Mg, Mn, Fe, Co, Cu, Ni, Mo, Zn) so kofaktorji nekaterih encimov;
- **kalcij, fosfor in magnezij** so glavna anorganska sestavina kosti;
- **natrij, klor in kalij** se v organizmu v glavnem nahajajo kot elektroliti;
- **žveplo** se v glavnem nahaja v aminokislinah.

Fibromialgija in prehrana

Fibromialgija je kompleksna kronična bolezen, pri kateri običajno ne najdemo vzroka bolečinam. Pri bolnikih s fibromialgijo so značilne globoke in razširjene bolečine, težave s spanjem, kognitivne motnje, utrujenost in drugi funkcionalni simptomi. Neravnovesje hranilnih sestavin, vključno z bistvenimi kovinskimi ioni in vitamini, bi lahko igralo ključno vlogo pri razvoju fibromialgije. Znano je, da so bolečine v mišicah lahko povezane s pomanjkanjem nekaterih aminokislin, magnezija, selena, vitaminov B in D, pa tudi s škodljivimi učinki težkih kovin, kot so živo srebro, kadmij in svinec.

Pri bolnikih s fibromialgijo in drugimi oblikami kronične bolečine so ugotovili v serumu visoke koncentracije glutamata in aspartata ter nizke ravni hranil, kot so vitamin D, polinenasičene maščobne kisline omega-3, vitamin B12, magnezij, cink, feritin, selen in folna kislina (Björklund idr., 2018; Elma, Brain in Dong, 2022).

Razmisli: Pogosto so vzroki bolezní nepojasneni. Nekatere bolezni (tudi fibromialgijo) lahko zdravimo le simptomatsko. Glede na navedeno razmisli, ali lahko z ustrezno prehrano in vnosom hranil vplivamo na klinično izražanje simptomov pri bolnikih s fibromialgijo?

12.3 Esencialne aminokisline

Človek in živali lahko sintetizirajo 11 izmed 20 proteinogenih aminokislin, od teh le 9 v vseh življenjskih obdobjih. Aminokisline histidin, izolevcin, levcin, lizin, metionin, fenilalanin, treonin, triptofan, valin so za človeka esencialne. Te aminokisline, ki jih ne moremo sintetizirati sami, zaužijemo s hrano. Za človeka so vir teh aminokislin proteini iz rastlinske hrane in proteini živali, ki uživajo rastlinsko hrano.

Pomanjkanje triptofana smo že omenili v povezavi s pelagro (poglavje 12.1).

12.4 Esencialne maščobne kisline

Esencialne maščobne kisline so večkrat nenasičene maščobne kisline, ki so nujno potrebne za normalno delovanje človeškega organizma in jih telo ne more proizvesti samo, zato jih moramo zaužiti s hrano. Ko so jih leta 1923 odkrili kot pomembna hranila, so jih sprva poimenovali vitamin F.

Poznamo dve skupini esencialnih maščobnih kislin, in sicer **omega-3 maščobne kisline** in **omega-6 maščobne kisline**. Med prvimi je najpomembnejša linolenska, med drugimi pa linolna kislina. Zgradba maščobnih kislin je opisana v poglavju 6.1.

Z omega-3 nenasičenimi maščobnimi kislinami so bogate morske ribe in školjke, ki se prehranjujejo s planktonom, omega-6 pa najdemo predvsem v oljih suhozemnih rastlin, kot so koruzno, sončnično olje, olje repne ogrščice.

V organizmu opravljajo esencialne maščobne kisline številne vloge:

- so gradniki membranskih lipidov,
- iz njih se preko arahidonske kisline sintetizirajo eikozanoidi (prostaglandini, levkotrieni in tromboksani),
- so izhodne molekule za sintezo nekaterih drugih molekul.

Vprašanja za ponavljanje

1. Razloži pojme

- esencialna snov
- vitamin
- mineral
- antioksidant
- koencim
- omega 3

2. Kaj je glavna vloga vitaminov?

3. Vitamini - kje jih dobimo in kakšne so lahko posledice zaradi pomanjkanja?

4. Razloži vlogo vitaminov kot antioksidantov.

5. Lipidotopni vitamini so:

- a. vitamin A
- b. vitamini skupine B
- c. vitamin C
- d. vitamin D
- e. vitamin E
- f. vitamin K

6. Ime vitamina C je:

- a. askorbinska kislina
- b. kobalamin
- c. retinal
- d. acetilsalicilna kislina
- e. riboflavin

7. Izberi pravilne trditve:

- a. lipidotopni vitamini se izločajo iz telesa z urinom
- b. prekomerno uživanje vodotopnih proteinov je škodljivo za organizem
- c. vodotopni vitamini se praviloma ne shranjujejo v organizmu, lipidotopni pa se
- d. nekatere lipidotopne vitamine lahko telo sintetizira

8. Mikroelementi: kateri so pomembni za človeka in kakšna njihova vloga?

9. Izberi, katere so esencialne snovi:

- a. glukoza
- b. arahidonska kislina
- c. aminokislina fenilalanin
- d. holesterol
- e. fruktoza
- f. magnezij
- g. vitamin E

13 POVEZOVANJE METABOLNIH POTI NA RAVNI ORGANIZMA

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Pregled glavnih metabolnih procesov in kje v celici se odvijajo
- Metabolne posebnosti organov in povezovanje metabolizma na ravni organizma
- Osnovne prilagoditve metabolizma v stresnih razmerah

Pri obravnavi posameznih metabolnih poti smo izpostavili, kje v celici (oz. v katerem organelu) se odvijajo. V poglavju o celični zgradbi organizma je bilo poudarjeno, da so celice v različnih tkivih strukturno in funkcijsko različne. S tem je povezano tudi dejstvo, da v posameznem tipu celic ne potekajo vse metabolne poti. **Celice se morajo tudi prilagajati na razmere okolja**, in tako v isti celici v različnih razmerah potekajo različne metabolne poti. Mnogokrat celice enega tkiva uporabljajo metabolične produkte drugih tkiv. Biokemijske reakcije v celicah so uravnavane tako, da se prilagajajo energetskim in metabolnim potrebam. Usklajevanje in koordinacija metabolnih procesov je nujno za delovanje večceličnih organizmov, kjer specializirane celice, organizirane v tkiva in organe, opravljajo specifične naloge (za katere so potrebne **specifične metabolne poti**), potrebne za delovanje celotnega organizma. Da metabolna pot lahko poteka, mora torej celica izdelati encime, ki so potrebni za posamezne korake pretvorbe molekul. Vsi metabolni procesi v različnih tkivih in organih pa sestavljajo **celoten metabolni sistem** organizma.

Osnovne metabolne poti, ki smo jih natančneje opisali v predhodnih poglavjih, so:

- **Glikoliza:** v procesu glikolize nastane iz ogljikovih hidratov piruvat, ki ob prisotnosti kisika lahko vstopi v aerobni metabolizem. V odsotnosti kisika pa se piruvat reducira v laktat, pri čemer pride do pretvorbe reducirane koencima NADH v NAD⁺. Velika prednost glikolize je v tem, da omogoča pridobivanje tudi v anaerobnih razmerah. Glikoliza **poteka v citosolu vseh celic**. Encimi, ki sodelujejo pri glikolizi, so v velikih koncentracijah prisotni zlasti v citoplazmi celic možganov in mišičnih celic.
- **Glukoneogeneza:** je proces, ki omogoča pretvorbo nekaterih spojin s tremi ogljikovimi atomi (piruvat, laktat, glicerol in nekatere aminokisline) v glukozo. Proces poteka **v citosolu celic in sicer predvsem v jetrih**.
- **Fosfoglukonatna (pentozafosfatna) pot:** v tem metabolnem procesu se glukosa oksidira do riboza-5 fosfata. Encimi te metabolne poti so **v citosolu celic jeter in maščevja**. NADPH, ki nastaja pri tej reakciji, se porablja za potrebe biosinteze maščobnih kislin, za delovanje antioksidantov in detoksifikacijo škodljivih snovi.
- **β-oksidacija:** je proces razgradnje maščobnih kislin iz prehranskih ali skladiščenih maščob do acetil-CoA. Encimi, vključeni v proces β-oksidacije, so prisotni **v mitohondrijih celic skeletnih mišic, jeter, srca in maščevja**.
- **Sinteza maščobnih kislin:** poteka **v citosolu jeter in maščevja** in je tako na ravni celice prostorsko ločen od procesa razgradnje maščobnih kislin.
- **Razgradnja aminokislin:** aminokisline, ki niso potrebne za sintezo proteinov ali drugih snovi, ki vsebujejo dušik, se razgradijo do ogljikovega ogrodja, ki lahko vstopi v energijski metabolizem. Aminske skupine se pri tem odstranijo iz molekul in se najprej zberejo v obliki glutamata, nato pa se v ciklu sečnine pretvorijo v sečnino. Cikel sečnine poteka **v celicah jeter, delno v citosolu, delno v mitohondrijih**.

- **Sinteza aminokislin** (neesencialnih): poteka prek intermediatov cikla citronske kisline ali glikolize z vključevanjem amino skupine v strukturo molekule v procesu transaminacije z glutamatom. Donoraminske skupine za nastanek nekaterih aminokislin je tudi glutamin.
- **Cikel citronske kisline** (Krebsov cikel ali citratni cikel): v to metabolno pot vstopa acetyl-CoA iz razgradnje piruvata, ki nastane pri razgradnji ogljikovih hidratov, ali iz razgradnje maščobnih kislin. Pri oksidaciji nastajajo reducirani koencimi NADH in FAD⁺, ki vstopajo v oksidativno fosforilacijo. V cikel se prek drugih intermediatov vključujejo tudi razgradni produkti aminokislin ali drugih organskih spojin. Prav tako so intermediati cikla izhodiščne spojine za različne anabole poti. Cikel citronske kisline poteka v **mitohondrijih** (v mitohondrijskem matriksu).
- **Prenos elektronov in oksidativna fosforilacija**: je proces, ki omogoča ponovno oksidacijo koencimov NADH in FADH₂, ki nastajajo v ciklu citronske kisline in glikolizi ter sintezo ATP. Proces se odvija **na notranji mitohondrijski membrani**.

Že v osnovnem poglavju o metabolizmu smo prikazali, kako so metabolne poti ogljikovih hidratov, proteinov in lipidov medsebojno povezane (slika 49) in kako lahko celice prek intermediatov, ki so skupni različnim metabolnim potem (npr. acetyl-CoA, piruvat, oksaloacetat, glukoza-6-fosfat) pretvarjajo organske spojine glede na metabolne potrebe organizma. Tako na primer višek glukoze celice lahko pretvorijo v lipide, ob pomanjkanju ogljikovih hidratov pa lahko v energijski metabolizem vključijo presnovne produkte lipidov in aminokislin.

13.1 Metabolne posebnosti organov

Specifične biokemijske vloge posameznih organov določajo encimi, ki se sintetizirajo v celicah teh organov. Substrati, ki vstopajo v metabolne poti, pogosto potujejo do teh organov po krvnem obtoku. Tako se po krvi prenašajo glukoza, maščobne kisline in drugi lipidi, aminokisline in kisik, pa tudi hormoni, ki kot celični sporočevalci usmerjajo metabolizem posameznih celic. S krvjo se tudi odstranjujejo odpadni produkti metabolizma, npr. sečnina in CO₂.

Ko govorimo o biokemiji posameznih organov, se ta prepleta s področjem fiziologije, saj fiziološke spremembe in spremembe v okolju vplivajo na metabolične odnose med organi.

Možgani: možganske celice so energijsko zelo potratne, saj njihov metabolizem predstavlja kar 20 % energijskih zahtev celotnega organizma. Dnevno porabijo 100–120g glukoze in porabijo 15–20 % celotne količine kisika.

Možganske celice stalno potrebujejo **glukozo**. Potrebe po glukozni so v stanju budnosti enake kot med spanjem. Ker možganske celice ne skladiščijo glikogena, je potreben stalen dotok glukoze po krvi. V razmerah pomanjkanja glukoze (pri stradanju) lahko **uporabljajo tudi ketonska telesa**, ki nastanejo v jetrih iz acetyl-CoA.

Skeletne mišice: celice skeletnih mišic lahko **kot vir energije uporabljajo različne molekule** – glukozo, maščobne kisline in včasih tudi aminokisline. Mišične celice lahko **skladiščijo glukozo v obliki glikogena**. Energijske potrebe mišic se zelo spreminjajo glede na njihovo aktivnost. V mirovanju energijo pridobivajo predvsem z razgradnjo maščobnih kislin, med intenzivnim mišičnim delom pa predvsem razgrajujejo glukozo.

Ob zmerni aktivnosti mišice porabijo do **30 % celotne količine kisika**. Ob intenzivnejši mišični aktivnosti pa količina dovedenega kisika ne zadošča več in pri **anaerobnem metabolizmu** nastajajo večje količine laktata (kisikov dolg).

Pri intenzivnem kratkem naporu celice kot vir energije uporabijo **energijo fosfokreatina**, pri čemer se fosfatna skupina prenese na ADP. V reakciji, ki jo katalizira encim kreatin kinaza, nastane kreatin in ATP. Zaloga fosfokreatina v mišicah zadošča za manj kot minuto mišičnega dela.

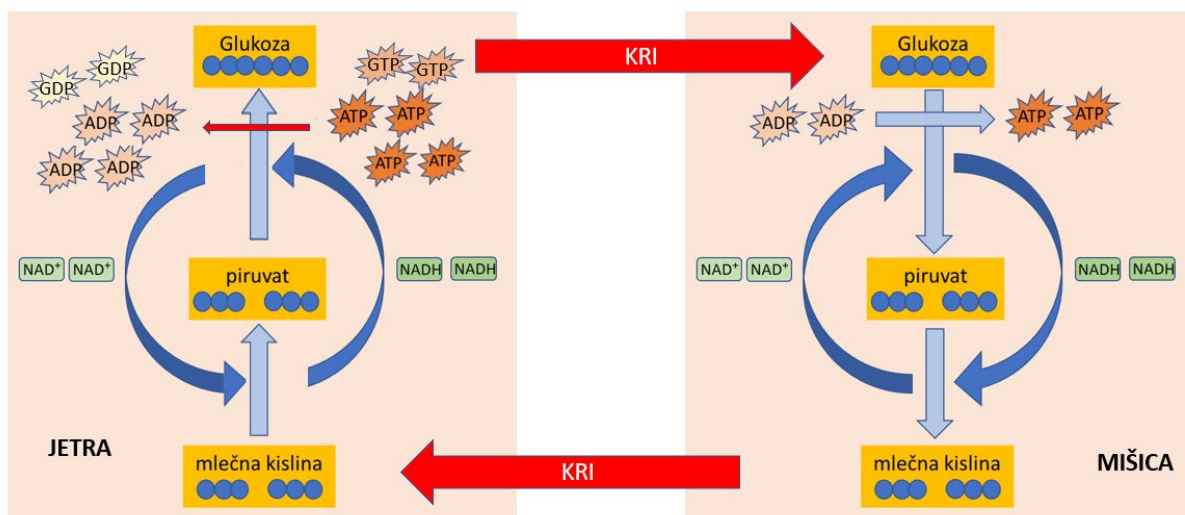
Srčna mišica: za razliko od skeletnih mišic ne skladišči skoraj nič glikogena. Glavni vir energije za srčno mišico so **maščobne kisline**, ki se razgrajujejo v **aerobnem metabolizmu**. Pri večjih energijskih potrebah pa kot vir energije celice srčne mišičnine **lahko uporabljajo tudi glukozo, laktat, piruvat in ketonska telesca**, za kar je nujno potreben **kisik**.

Jetra: medtem ko je pri v prej naštetih tkivih poudarek na razgradnih (katabolnih) procesih, so jetra pomembna tako pri razgradnjah kot v **biosintezah**. Sintetizirajo maščobne kisline, aminokisline, glukozo, ketonska telesca, proteine in lipoproteine, ki iz jeter po krvi potujejo do drugih organov. Encimi v jetrnih celicah omogočajo **razgradnjo različnih goriv**: glukoze, laktata, maščobnih kislin in aminokislin. Jetra vsebujejo encime, ki omogočajo **sintezo glikogena** in zato imajo pomembno vlogo pri uravnavanju glukoze v krvi. V jetrnih celicah poteka tudi **presnova številnih odpadnih snovi**: ob razgradnji aminokislin odvečne aminoskupine pretvarjajo v sečnino, razgrajujejo odpadni hemoglobin, ipd.

Maščobno tkivo: celice maščobnega tkiva – adipociti – vsebujejo **zalogo triacilglicerolov**. Tako je maščobno tkivo najpomembnejši organ za **dolgoročno skladiščenje goriv**. Pri povprečnem človeku maščobno tkivo predstavlja 50 % do 75 % energijskih zalog organizma, ki ob zmerni aktivnosti zadoščajo za mesec ali dva. Razgradnjo skladiščenih triacilglicerolov katalizira encim lipaza, ki je odvisna od delovanja hormonov. Sproščene maščobne kisline vezane na albumin po krvi potujejo do mišic in drugih tkiv.

Metabolične poti različnih organov se lahko povežane. Tipičen primer tako povezanih metabolnih poti je **Corijev cikel**, ki povezuje **anaerobno glikolizo v mišicah** in **glukoneogenezo v jetrih**. Pot glukoneogeneze je navidezno podobna glikolizi, vendar poteka v obratni smeri prek različnih intermediatov in tudi zahteva energijo šestih fosfoanhidridnih vezi (slika 64).

Slika 64: Corijev cikel



13.2 Nadzor metabolizma in odziv na stresne razmere

Upravljanje metabolizma je kompleksen proces, v katerega so vključeni številni regulatorni dejavniki. Metabolične aktivnosti uravnavajo kemični sporočevalci. Vsak kemični sporočevalec deluje samo na tiste celice, ki imajo ustrezne receptorje in pri teh celicah sproži specifičen biološki učinek.

Nazoren prikaz uravnavanja metabolizma prek celičnih sporočevalcev so **hormoni**, ki **uravnavajo energijski metabolizem: inzulin, glukagon in adrenalin**.

Biokemijski učinki teh hormonov se dopolnjujejo na način, da se zadovoljujejo potrebe različnih tkiv po gorivih, hkrati pa se uravnava raven glukoze v krvi.

Inzulin je polipeptidni hormon, ki ga izločajo β -celice trebušne slinavke. Deluje kot sporočevalec sitega stanja in skrbi, da raven glukoze v krvi ne naraste preveč. Delovanje inzulina na različne celice je različno, glavni biokemijski učinki pa so:

- pospešen prenos glukoze v mišične celice in v maščobne celice;
- stimulacija sinteze glikogena v jetrih in mišicah;
- inhibicija hidrolize triacilglicerolov v mišičnih celicah;
- stimulacija sinteze triacilglicerolov v jetrih in maščobnem tkivu;
- stimulacija glikolize v jetrih.

Glukagon je polipeptidni hormon, ki ga izločajo α -celice trebušne slinavke. V nasprotju z inzulinom deluje kot sporočevalec stradanja in skrbi, da se raven glukoze v krvi ne zniža preveč. Njegov tarčni organ so jetra in glavni biokemijski učinki so:

- stimulacija razgradnje glikogena v jetrih;
- stimulacija procesa glukoneogeneze v jetrih;
- sproščanje maščobnih kislin iz maščobnih zalog v maščevju.

Adrenalin (epinefrin) je kateholamin, derivat aminokisline tirozin, ki ga proizvaja sredica nadledvične žleze kot odziv na metabolični stres. Imenujemo ga tudi hormon 'boja in bega'. Vezava adrenalina na receptorje celic vpliva na metabolizem ogljikovih hidratov in maščobnih kislin:

- v mišičnih celicah aktivira lipazo, ki sprošča maščobne kisline iz triacilglicerolov;
- v mišičnih celicah stimulira sproščanje glukoze iz glikogena;
- inhibira izločanje inzulina in stimulira izločanje glukagona v trebušni slinavki;
- v maščobnem tkivu stimulira od hormonov odvisno lipazo in s tem sproščanje maščobnih kislin v krvni obtok (slika 57).

Metabolizem se spreminja glede na vnos hrane in sproščanje navedenih hormonov. Pri **običajni preskrbi s hrano** imata vlogo pri recipročnem uravnavanju metabolizma predvsem inzulin in glukagon. Po običajnem obroku, ki vsebuje ogljikove hidrate se v telesu dogaja naslednje:

- po obroku se poveča koncentracija glukoze v krvi;
- povečana koncentracija glukoze stimulira izločanje inzulina v trebušni slinavki;
- povečana koncentracija inzulina stimulira privzemanje glukoze v celice jeter in sintezo glikogena v jetrih celicah;
- stimulirana je sinteza maščobnih kislin v jetrih celicah in pospešeno skladiščenje triacilglicerolov, ki se prenašajo s pomočjo VLDL do maščobnega tkiva;
- presežna glukoza se v mišicah skladišči v obliki glikogena.

Ko **nekaj ur po obroku** koncentracija krvne glukoze upade, sledijo naslednji procesi:

- izločanje inzulina se zmanjša, poveča pa se izločanje glukagona;
- razgrajuje se glikogen v jetrih, in sproščena glukoza omogoča ohranjanje koncentracije glukoze v krvi;
- ker ni inhibicije z inzulinom, se aktivira delovanje lipaze v maščobnih celicah in se maščobne kisline sproščajo v kri;
- zaradi zmanjšane privzema glukoze v celice jeter, mišic in adipocitov se upočasni proces glikolize;
- glukoza, ki nastaja v jetrih, se sprošča v krvni obtok in zagotavlja energijske potrebe možganov.

V primeru, da nekaj dni ni vnosa hrane, pa se metabolizem temu prilagodi. **Ob stradanju ali postu** se dogaja naslednje:

- zaloge uskladiščenega glikogena v jetrih se izčrpajo v 12 do 18 urah;
- ko koncentracija glukoze upade, celice večine tkiv (skeletne mišice, srčna mišica, jetra) uporabljajo kot gorivo maščobne kisline. Povečana razgradnja maščobnih kislin v kombinaciji s povečano stopnjo glukoneogeneze privede do nastajanja ketonskih teles, kar vodi v stanje ketoze;
- možgani kot gorivo potrebujejo glukozo. Ker jetra ne morejo s procesom glukoneogeneze zadostiti celotnim potrebam možganov po glukozni in se zelo poveča koncentracija ketonskih teles v krvi, možganske celice začnejo uporabljati ketonska telesa za pridobivanje energije. Po nekaj tednih posta možgani pridobijo do dve tretjini energijskih potreb iz ketonskih teles;
- v času posta prihaja tudi do razgradnje proteinov, ki pa zelo niha. Velika razgradnja proteinov je tretji dan posta, ko se razgradi okrog 150 g proteinov/dan. Ko metabolizem preide na razgradnjo maščobnih kislin in uporabo ketonskih teles, se razgradnja proteinov zmanjša. Telesna aktivnost v začetnem obdobju postenja varuje pred preveliko razgradnjo mišičnih proteinov.

Uravnavanje vnosa hrane

Debelost je stanje, ki je posledica prekomernega skladiščenja triacilglicerolov v maščevju. Klinično je definirana kot stanje, pri katerem je indeks telesne mase (ITM) 20 % nad optimalnim t.j. nad 30. Indeks telesne mase dobimo tako, da telesno maso posameznika (v kg) delimo s kvadratom njegove višine (v metrih).

Debelost ni le posledica prekomernega hranjenja. Leta 1995 so raziskovalci odkrili nov protein, ki je povezan z uravnavanjem debelosti. To je protein **leptin**, ki deluje kot hormon, ki uravnava telesno maso z zaznavanjem količine skladiščenih maščob. Pri miškah z okvarjenim genom za leptin, se ta hormon ne sintetizira in miške neprestano jedo, saj ni signala za prenehanje hranjenja. Tudi pri ljudeh so raziskovalci ugotovili neposredno povezanost med koncentracijo leptina in indeksom telesne mase. Seveda pri uravnavanju potrebe po vnosu hrane in posledično telesne mase sodelujejo še številne druge signalne molekule.

Koncentracija leptina v serumu se spreminja s cirkadianim ritmom –koncentracija leptina je najnižja zjutraj, najvišja pa zvečer. Z vnosom hrane je povratno regulirana koncentracija leptina v serumu. Raziskovalci ugotavljajo, da ima način prehranjevanja, ki omejuje vnos hrane na največ 10-urno obdobje podnevi, pozitivne učinke pri presnovnih motnjah, kot sta debelost in sladkorna bolezen. Ritem vnosa hrane in vzporedne spremembe ravni hranil v serumu so prav tako pomembni signali za cirkadiani ritem, zlasti v tkivih, ki sodelujejo pri uravnavanju presnove. Ker imata stanje presnove in cirkadiana ura velik vpliv na imunske funkcije, so z raziskavami potrdili, da ima časovno omejeno prehranjevanje vpliva na sistemski vnetni potencial. Med drugim so ugotovili pozitivne učinke časovno omejenega prehranjevanja na avtoimunske vnetje sklepov, zmanjšalo se je izražanje vnetnih mediatorjev in okrepljeno delovanje perifernih levkocitov. Časovno omejeno prehranjevanje bi lahko služilo kot učinkovito komplementarno orodje pri terapiji avtoinflamatornih procesov (Ella idr., 2022).

Razmisli: Z raziskavami genoma in mutacij smo ugotovili povezavo med številnimi molekulami in kliničnimi stanji. Vendar to ni sistem, na katerega ne bi mogli vplivati. Z aktivnostjo, načinom prehranjevanja in drugimi elementi življenjskega sloga lahko vplivamo na regulatorne mehanizme v telesu, prek katerih lahko vplivamo na metabolne poti in posledično na klinična stanja. Cirkadiani ritem je zelo pomembno povezan s številnimi regulatornimi mehanizmi, vendar ga s sodobnim načinom življenja pogosto rušimo. Vsak sistem potrebuje red – tudi naš organizem.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo (**diabetes**) so metabolni procesi podobni kot v stanju stradanja. Čeprav je glukoze v krvnem obtoku dovolj (oz. preveč), je celice ne morejo uporabiti, ker je premalo inzulina (diabetes tipa I) oziroma so celice nanj premalo odzivne (diabetes tipa II). Metabolični procesi se prilagodijo tako, da celice kot gorivo uporabljajo triacilglicerole. Kot posledica povečanega metabolizma maščobnih kislin, se tudi pri sladkornih bolnikih poveča metabolizem ketonskih teles in lahko pride do stanja ketoze.

Vprašanja za ponavljanje

1. Opiši po dva biokemijska učinka za vsakega od navedenih hormonov:

- inzulin
- glukagon
- adrenalin

2. Katera dva metabolna procesa povezuje Corijev cikel?

3. Označi, v katerih organih potekajo naslednji procesi:

V katerih organih poteka:	jetra	možgani	srce	skeletna mišica	maščevje
glikoliza					
β -oksidacijamaščobnih kislin					
sinteza triacilglicerolov					
sinteza glikogena					
pretvorba laktata v glukozo					

4. Kateri je najhitreje dostopen vir energije za mišične celice

- a. triacilgliceroli
- b. maščobne kisline
- c. glukoza
- d. glikogen
- e. fosfokreatin

5. Primerjaj vire energije za telo v normalnem stanju in v stanju stradanja. Kako se metabolizem prilagodi stanju stradanja?

6. Razloži, zakaj se pri diabetesu poveča uporaba maščob kot goriv za energijski metabolizem kljub zadostnemu vnosu ogljikovih hidratov s hrano?

IV. DEL: BIOKEMIJSKE DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

14 PREISKAVE V KLINIČNEM DIAGNOSTIČNEM LABORATORIJU

V TEM POGLAVJU BOMO SPOZNALI

- Kaj je klinična biokemija
- Najpogostejše biološke vzorce za biokemične preiskave
- Variabilnost bioloških vzorcev
- Referenčno območje laboratorijskih preiskav
- Specifičnost in občutljivost diagnostičnih metod
- Potek diagnostične preiskave
- Pomembnejše predanalitske dejavnike, ki lahko vplivajo na rezultat diagnostične preiskave
- Analitsko fazo in osnovne zahteve za organiziranost biokemičnega diagnostičnega laboratorija

Klinična biokemija je del klinične diagnostične dejavnosti, kjer se z analizo bioloških vzorcev (telesnih tekočin, tkiv, celic) pridobiva podatke o metabolizmu posameznika. Stanje metabolitov spremljamo z različnimi preiskavami, ki vključujejo fizikalne, kemijske, biokemijske, imunokemijske in molekularno-biološke metode.

Namen diagnostične preiskave je ugotoviti tiste spremembe (kvalitativne, kvantitativne, funkcijske), ki so povezane s prepoznavo bolezni.

Diagnostična preiskava je torej niz postopkov, ki jih je potrebno izvesti, da dobimo želeno informacijo o vsebnosti analita v vzorcu. To zajema postopke pred izvedbo same analize od priprave bolnika do transporta vzorca v laboratorij (**predanalitska faza**), laboratorijskih postopkov (**analitska faza**) in sporočanja in interpretacije rezultatov preiskave (**poanalitska faza**).

Dejavniki, ki lahko vplivajo na rezultate laboratorijskih preiskav so glede na faze diagnostične preiskave opredeljeni kot predanalitski, analitski, poanalitski.

14.1 Biološki vzorci

Biološki vzorec (biološki material) je del biološkega sistema (npr. človeka), ki ga preučujemo z namenom pridobiti podatke za postavitev diagnoze, zdravljenje, preprečevanje bolezni ali oceno zdravstvenega stanja preiskovanca.

V laboratorijski diagnostiki najpogosteje uporabljamo naslednje vzorce:

- kri (venska, arterijska, kapilarna, serum, plazma),
- urin (sveži, naključni, dnevni ...),
- blato,
- punktati telesnih votlin (plevralne, abdominalne, perikardialne...),
- likvor, znoj, tkiva, kostni mozeg, brisi, lasje

Pri rokovanju z biološkimi vzorci je pomembno, da je delo **aseptično**, saj s takim načinom dela ščitimo vzorec, sebe in okolico. Vsak biološki vzorec je potencialno kužen.

Variabilnost bioloških vzorcev je dejavnik, ki pomembno vpliva na interpretacijo diagnostičnih preiskav.

- **Variabilnost med posamezniki** je pri nekaterih analitih majhna, pri drugih pa zelo velika. Manjša kot je variabilnost med posamezniki, manjše je referenčno območje in večjo vrednost ima diagnostična ocena glede na referenčno vrednost. Pomembno je, da pri ugotavljanju variabilnosti med posamezniki vzorce pridobivamo v čim bolj enakih pogojih (čas jemanja vzorca, prehrana, položaj telesa ...).
- **Variabilnost pri posamezniku** je posledica dejstva, da se vrednost metabolitov spreminja glede na različne dejavnike (prehrana, stres, telesni napor, ipd.). Zelo pomemben pa je tudi kronobiološki vpliv, saj se koncentracija nekaterih metabolitov v bioloških vzorcih spreminja s starostjo. Številni metabolični procesi se spreminjajo glede na dnevne, sezonske in druge biološke cikle (npr. menstrualni cikel). Tako poznamo pri nekaterih metabolitih t.i. cirkadiane ritme, kot npr:
 - **Železo (Fe)** ima najvišjo serumsko koncentracijo med 14. in 18. uro in najnižjo med 2. in 4. uro;
 - **Kalij (K)** ima najvišjo serumsko koncentracijo med 14. in 16. uro in najnižjo med 23. in 1. uro;
 - **Fosfor (P)** ima najvišjo serumsko koncentracijo med 2. in 4. uro in najnižjo med 8. in 12. uro.

14.2 Predanalitski dejavniki, ki lahko vplivajo na rezultat preiskave

Osnovni postopki predanalitske faze so:

- priprava preiskovanca na odvzem vzorca (informacije o prehrani, položaj pri odvzemu, infuzija ...);
- priprava materiala za odvzem vzorca (priprava pribora, izbor epruvet, označevanje epruvet);
- odvzem vzorca (identifikacija bolnika, čas in vrsta odvzema – vena, kapilara, arterija, izbira pravega antikoagulanta);
- dokumentiranje odvzema (laboratorijsko naročilo, črtne kode, stopnja nujnosti analize);
- shranjevanje vzorca do transporta v laboratorij (čas, zaščita pred svetlobo, temperatura shranjevanja);
- transport biološkega vzorca do laboratorija (čas, zaščita pred svetlobo, temperatura transporta).

Predanalitske dejavnike, ki vplivajo na diagnostično preiskavo, delimo na naslednje sklope:

- dolgotrajne ali nespremenljive biološke značilnosti:
 - genetski dejavniki, kot so spol, rasa, podedovane mutacije ipd.;
 - dejavniki, povezani z življenjskim ciklom (novorojenčki, puberteta, odrasla doba...), stopnjo razvoja ali reprodukcijskim ciklom;
 - način prehrane, splošni življenjski pogoji;
 - ciklične spremembe (menstrualni cikel, letni čas);
 - navade (kajenje, alkoholizem, droge);
- kratkotrajni ali spremenljivi biološki dejavniki:
 - metabolne: stradanje, stres, telesni napor, ipd.;
 - hemodinamske: položaj telesa;
 - dnevni ritem;
 - poškodbe celic ipd.;
- metodološki dejavniki:
 - postopek odvzema krvi;
 - vrsta krvi: arterijska, venska, kapilara;
 - pribor: igla, vrsta epruvete, antikoagulant in drugi dodatki v epruveti;

- dostava vzorca v laboratorij: zaščita, temperatura, trajanje;
- koagulacija vzorca: čas, temperatura, snovi, ki vplivajo na koagulacijo;
- ločevanje celic od plazme: moč centrifugiranja, čas, temperatura;
- shranjevanje vzorca: konzervansi, temperatura, trajanje;
- priprava vzorca za analizo;
- ostali dejavniki:
 - hemoliza;
 - nekatera klinična stanja;
 - zdravila;
 - drugi diagnostični postopki;
- hospitalizacija.

Ker je zelo težko predpisati natančne postopke za izvedbo in nadzor vseh dejavnikov, ki lahko vplivajo na izvajanje predanalitskih postopkov, številne napake oz. neustrezni izidi diagnostičnih preiskav izhajajo iz neustrezno izvedenih postopkov v predanalitski fazi.

Nekatere pogostejše napake pri odvzemu vzorcev krvi so:

- Pri samem odvzemu je več dejavnikov, ki lahko vplivajo na kakovost vzorca: nepopolno osušeno vbodno mesto po razkuževanju; predolgo nameščena žilna preveza; neustrezen vrstni red epruvet za odvzem krvi; premočno mešanje (stresanje) epruvet; razkuževanje z alkoholom pri vzorcih, namenjenih za določitev etanola, ipd.
- Transport vzorcev do laboratorija mora izveden biti v najkrajšem možnem času, saj metabolični procesi v krvi potekajo tudi po odvzemu in lahko vplivajo na spremembo koncentracij določenih analitov. Pri biokemičnih preiskavah morata biti plazma oz. serum ločena od celic najkasneje v dveh urah po odvzemu, zato morajo vzorci prispeti v laboratorij čim hitreje. Epruvete z gelom, ki loči celice od seruma, omogočajo daljši čas transporta. Pri plinski analizi, ki je urgentna preiskava, morajo biti vzorci analizirani v roku 15 minut po odvzemu.
- Pri transportu je potrebno upoštevati temperaturno obstojnost analitov. Večina analitov je obstojna na sobni temperaturi. Za posamezne analite pa veljajo posebni pogoji transporta. Takšne vzorce je do laboratorija potrebno transportirati na hladnem (4°C) ali toplem (37°C).
- Epruvete je po odvzemu potrebno takoj premešati, jih postaviti v pokončen položaj in jih tako tudi prenašati do laboratorija. Če vzorec ni dovolj premešan, se antikoagulant ne porazdeli enakomerno po vzorcu in dobimo koaguliran ali delno koaguliran vzorec. V takem primeru lahko nastanejo mikrostrdki, ki jih ne opazimo, predstavljajo pa nevarnost za zamašitev analizatorjev.
- Transport mora biti nežen, da se izognemo hemolizi (hemoliziran vzorec je neprimeren za določanje koncentracije kalija, AST, LDH).
- Premalo vzorca: pomeni napačno razmerje med količino odvzete krvi in koncentracijo antikoagulanta, ki je v epruveti.
- Nepravilno odvzet vzorec: napačna izbira antikoagulanta, neprimeren čas odvzema glede na naročene preiskave, odvzem na mestu, kjer teče infuzija.

Stabilnost analitov

Pogosta težava v kliničnih laboratorijih je ohranjanje stabilnosti analitov v predanalitski fazi. Zato je stabilnost analitov predmet številnih raziskav in validacij procesov v predanalitski fazi. V povezavi s stabilnostjo molekul raziskovalcem največji izziv glede na število objavljenih raziskav, predstavljajo naslednji analiti: alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza, kalij, triglicerid, alkalna fosfataza, kreatinin, skupni holesterol, albumin, laktat dehidrogenaza, natrij, kalcij, γ -glutamilttransferaza, skupni bilirubin, sečnina, kreatin kinaza, anorganski fosfat, skupne proteine, sečna kislina, amilaza, klorid, HDL, magnezij, glukoza, C-reaktivni protein, bikarbonat, feritin, železo, lipaza, transferin, kobalamin, kortizol, folat, prosti tiroksin in TSH. Časi, v katerem se lahko zagotovijo stabilni rezultati testa se lahko spreminjajo od 2 ur do enega tedna glede na vrsto vzorcev in/ali vrsto epruвет za zbiranje krvi in temperaturo. Zato je validacija postopkov v predanalitski fazi pomembna za zagotavljanje verodostojnosti biokemijske diagnostike (Hedayati idr., 2020).

Razmisli: Ali lahko prisotnost bakterij v vzorcu vpliva na rezultat biokemične preiskave? Zakaj?

14.3 Analitska faza - biokemijski laboratorij

Biokemijski klinični laboratorij zagotavlja izvajanje diagnostičnih preiskav, ki omogočajo spremljanje metabolitov v različnih bioloških vzorcih. Zaradi hitrega napredka tehnologije ter vse večjega razumevanja vzrokov bolezni in znanja o značilnostih metabolizma, ki so povezani z vzroki bolezni, je nujno, da biokemijski laboratorij stalno uvaja nove diagnostične preiskave. Hkrati je nujno, da vsak diagnostični laboratorij skrbi za zagotavljanje kakovosti izvedenih diagnostičnih preiskav in verodostojnost pridobljenih rezultatov preiskav.

Kakovost dela diagnostičnih laboratorijev preverjajo akreditacijski organi, ki podeljujejo certifikate kakovosti. V **akreditacijskem postopku** se preverja vrsta zahtev, ki jih mora laboratorij izpolnjevati, med drugim kompetentnost vodstva in zaposlenih, opis delovnih postopkov, beleženje delovnih postopkov, varnost pri delu, ipd.

Pomemben element zagotavljanja kakovosti dela v laboratoriju je **zagotavljanje varnosti**: varnost bolnikov, obiskovalcev, zaposlenih in okolja. Varnost bolnikov mora biti zagotovljena predvsem v smislu, da so vzorci bolnika sledljivi in da se prepreči zamenjava rezultatov. Obiskovalci in zaposleni morajo biti zaščiteni pred potencialno škodljivimi reagenti in morajo poznati nevarnosti prenosa okužb (zlasti HIV in hepatitisa) prek bioloških vzorcev.

14.4 Interpretacija diagnostičnih preiskav

Rezultat laboratorijske preiskave pomaga zdravniku pri postavitvi diagnoze in kliničnih odločitvah.

Za nekatere metabolite je določeno **referenčno območje**, ki označuje normalne vrednosti preiskovanega metabolita in pomaga pri interpretaciji rezultatov preiskave. Referenčna območja so v večini primerov izračunana tako, da zajemajo 95 % rezultatov meritev pri normalno zdravi populaciji. V tem primeru referenčno območje izračunamo tako, da določimo srednjo vrednost meritev pri zdravi populaciji in izračunamo meje referenčnega območja tako, da od srednje vrednosti odštejemo oz. prištejemo dve standardni deviaciji (SD).

Pri bolnih osebah je območje meritev analita (če je le ta diagnostično pomemben pri določeni bolezni) izven referenčnega območja tega analita, lahko pa prihaja tudi do prekrivanja z območjem meritev analita pri zdravih osebah (slika 65). Diagnostična vrednost preiskave je odvisna od tega, koliko se območje meritev pri zdravi in bolni populaciji razlikuje oz. prekriva. Običajno je v primeru prekrivanja

določena **mejna vrednost**, pri kateri je najmanj lažno pozitivnih in lažno negativnih vzorcev in omogoča optimalno razmerje med klinično občutljivostjo in klinično specifičnostjo.

Klinično občutljivost in klinično specifičnost lahko izračunamo z naslednjimi formulami:

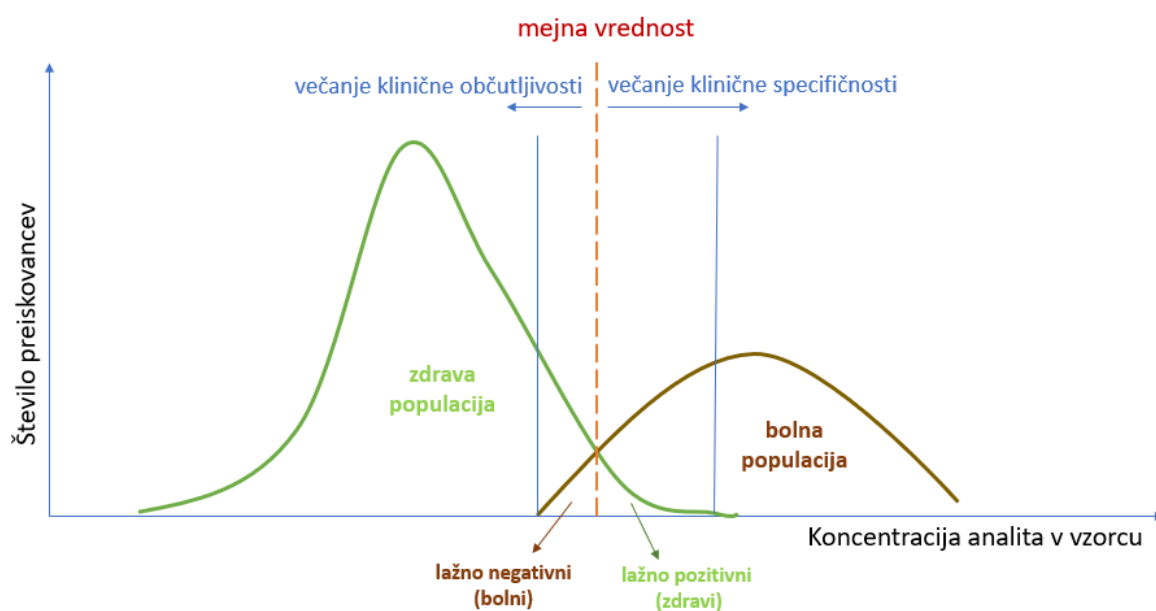
$$\text{klinična občutljivost (\%)} = \frac{\text{število pravilno pozitivnih rezultatov}}{(\text{število pravilno pozitivnih rezultatov} + \text{število lažno negativnih rezultatov})} \times 100$$

$$\text{klinična specifičnost (\%)} = \frac{\text{število pravilno negativnih rezultatov}}{(\text{število pravilno negativnih rezultatov} + \text{število lažno pozitivnih rezultatov})} \times 100$$

Preprosteje povedano je **klinična občutljivost** razmerje med bolniki, ki jih potrdimo z rezultatom diagnostične preiskave in vsemi bolnimi. Večja kot je občutljivost, več bolnikov bomo potrdili s to preiskavo.

Klinična specifičnost pa je razmerje med tistimi, ki jih z diagnostično preiskavo opredelimo kot zdrave in vsemi zdravimi. Večja kot je specifičnost, manj lažno pozitivnih rezultatov nam da preiskava.

Slika 65: Prekrivanje razporeditve rezultatov diagnostične preiskave pri zdravi in bolni populaciji



Vir: Lastni vir.

Vprašanja za ponavljanje

1. Razloži pojme:

- vzorec
- diagnostična preiskava
- referenčno območje preiskave
- variabilnost bioloških vzorcev
- klinična specifičnost
- klinična občutljivost
- lažno pozitiven rezultat
- lažno negativen rezultat
- predanalitski dejavniki
- akreditacija laboratorija

2. Izberi pravilne trditve:

- a. predanalitska faza je najpomembnejša faza diagnostične preiskave
- b. vse faze diagnostične preiskave so enako pomembne za zagotavljanje ustreznega rezultata preiskave
- c. akreditacijski postopki so obvezni za vse ustanove, ki so vpletene v vse faze diagnostične preiskave
- d. akreditacijski postopki so obvezni za laboratorije, ki izvajajo analitsko fazo diagnostične preiskave
- e. z ustrezno izvedbo postopkov v predanalitski fazi preprečimo spremembe v biološkem vzorcu
- f. z ustrezno izvedbo postopkov v predanalitski fazi preprečimo variabilnost med biološkimi vzorci

3. Če je rezultat diagnostične preiskave izven referenčnega območja, to pomeni da (izberi najustrežnejši odgovor):

- a. je oseba bolna
- b. je potrebno primerjati rezultat preiskave s predhodnimi rezultati pri tem bolniku
- c. obstaja tveganje, da je oseba bolna in je potrebno rezultat preiskave ponoviti
- d. oseba sodi med 5% oseb, ki so zdrave, čeprav je rezultat preiskave izven referenčnega območja
- e. je potrebno rezultat preiskave interpretirati v kontekstu drugih preiskav in klinične slike pacienta

LITERATURA

Temeljna literatura:

1. Alberts, B. (2010). Essential Cell Biology. New York, London: Garland Science.
2. Bajrović, F. (ur.). (2014). Temelji patofiziologije s fiziologijo za študente zdravstvenih ved. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo.
3. Boyer, R. (2005). Temelji biokemije. Ljubljana: Študentska založba.
4. Furlan, D. (2006). Vzorci – od bolnika do laboratorija. Splošna bolnišnica Novo mesto, diagnostični laboratorij.
5. Lehninger, A. L. (2017). Principles of Biochemistry, 7th edition. New York: W. H. Freeman and Company.
6. Milisav, I. (2010). Izbrane teme iz biokemije za zdravstvene fakultete. Ljubljana: Zdravstvena fakulteta.
7. Sertić, J. (2008). Klinička kemija i molekularna dijagnostika. Zagreb: Medicinska naklada.
8. Voet, D. in Voet, J. G. (1995). Biochemistry, 2nd edition. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons, inc.

Literatura za prikaz primerov:

1. Abhinand, C. S., Nair, A. S., Krishnamurthy, A. idr. (2022). Potential Protease Inhibitors and Their Combinations to Block SARS-CoV-2. Journal of Biomolecular Structure & Dynamics, 40(2), 903–917. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1819881>
2. Ahmad, M., Wolberg, A. in Kahwaji, C. I. (2022). Biochemistry, Electron Transport Chain. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Pridobljeno s <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526105/>
3. Bjørklund, G., Dadar, M. in Chirumbolo, S. (2018). Fibromyalgia and Nutrition: Therapeutic Possibilities?. Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie, 103, 531–538. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.056>
4. Boyer, R. (2005). Temelji biokemije. Ljubljana: Študentska založba.
5. Cholewski, M., Tomczykowa, M. in Tomczyk, M. (2018). A Comprehensive Review of Chemistry, Sources and Bioavailability of Omega-3 Fatty Acids. Nutrients, 10(11), 1662. <https://doi.org/10.3390/nu10111662>
6. Cooper, C., Rannou, F., Richette, P. idr. (2017). Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. Arthritis Care Res, 69(9), 1287–1296. <https://doi.org/10.1002/acr.23204>
7. Ella, K., Südy, Á. R., Búr, Z. idr. (2022). Time Restricted Feeding Modifies Leukocyte Responsiveness and Improves Inflammation Outcome. Frontiers in Immunology, 13, 924541. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.924541>
8. Elma, Ö., Brain, K. in Dong, H. J. (2022). The Importance of Nutrition as a Lifestyle Factor in Chronic Pain Management: A Narrative Review. Journal of Clinical Medicine, 11(19), 5950. <https://doi.org/10.3390/jcm11195950>
9. Fiorito, V., Allocco, A. L., Petrillo, S. idr. (2021). The Heme Synthesis-Export System Regulates the Tricarboxylic Acid Cycle Flux and Oxidative Phosphorylation. Cell Reports, 35(11), 109252. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109252>
10. Hedayati, M., Razavi, S. A., Boroomand, S. idr. (2020). The Impact of Pre-Analytical Variations on Biochemical Analytes Stability: A Systematic Review. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 34(12), e23551. <https://doi.org/10.1002/jcla.23551>

11. Hołubiec, P., Leończyk, M., Staszewski, F. idr. (2021). Pathophysiology and Clinical Management of Pellagra - a Review. *Folia Medica Cracoviensia*, 61(3), 125–137. <https://doi.org/10.24425/fmc.2021.138956>
12. Imenez Silva, P. H. in Mohebbi, N. (2022). Kidney Metabolism and Acid-Base Control: Back to the Basics. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 474(8), 919–934. <https://doi.org/10.1007/s00424-022-02696-6>
13. Lattimer, J. M. in Haub, M. D. (2010). Effects of Dietary Fiber and its Components on Metabolic Health. *Nutrients*, 2(12), 1266–1289. <https://doi.org/10.3390/nu2121266>
14. Le Daré, B., Ferron, P. J. in Gicquel, T. (2021). Toxic Effects of Amanitins: Repurposing Toxicities toward New Therapeutics. *Toxins*, 13(6), 417. <https://doi.org/10.3390/toxins13060417>
15. Muthu, S., Bapat, A., Jain, R. idr. (2021). Exosomal Therapy-a New Frontier in Regenerative Medicine. *Stem Cell Investigation*, 8, 7. <https://doi.org/10.21037/sci-2020-037>
16. Nagy, C. in Haschemi, A. (2015). Time and Demand are Two Critical Dimensions of Immunometabolism: The Process of Macrophage Activation and the Pentose Phosphate Pathway. *Frontiers in immunology*, 6, 164. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00164>
17. Navale, A. M. in Paranjape, A. N. (2016). Glucose Transporters: Physiological and Pathological Roles. *Biophysical Reviews*, 8(1), 5–9. <https://doi.org/10.1007/s12551-015-0186-2>
18. Parolini, C. (2020). A Compendium of the Biological Effects of Apolipoprotein A-IMilano. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 372(1), 54–62. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.261719>
19. Patel, T., Ishiuj, Y. in Yosipovitch, G. (2007). Nocturnal Itch: Why do we Itch at Night?. *Acta Dermato-Venereologica*, 87(4), 295–298. <https://doi.org/10.2340/00015555-0280>
20. Pegtel, D. M. in Gould, S. J. (2019). Exosomes. *Annual Review of Biochemistry*, 88(1), 487–514.
21. Podlesak, D. W., Torregrossa, A. M., Ehleringer, J. R. idr. (2008). Turnover of Oxygen and Hydrogen Isotopes in the Body Water, CO₂, Hair, and Enamel of a Small Mammal. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 72(1), 19–35.
22. Sender, R., Fuchs, S. in Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
23. Sies, H., Berndt, C. in Jones, D. P. (2017). Oxidative Stress. *Annual Review of Biochemistry*, 86(1), 715–748.
24. Singh, V. K., Jaswal, B. S., Sharma, J. idr. (2020). Analysis of Stones Formed in the Human Gall Bladder and Kidney using Advanced Spectroscopic Techniques. *Biophysical Reviews*, 12(3), 647–668. <https://doi.org/10.1007/s12551-020-00697-2>
25. Sućec, I., Bersch, B. in Schanda, P. (2021). How do Chaperones Bind (Partly) Unfolded Client Proteins?. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 762005. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.762005>

STVARNO KAZALO

- acidoza, 28
adenozin trifosfat. *Glejte* ATP
adipociti, 111
adrenalin, 68, 133
agrekan, 50
aktivni transport, 65, 66
akvaporini, 65
alkaloza, 28
amfilne spojine, 26
amfilnost, 26, 53, 57, 62
amilopektin, 47
amiloza, 47
aminokisline, 15, 20, 21, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 38, 67, 72, 74, 84, 85, 88, 90, 100, 121, 122, 128, 131, 132
 esencialne aminokisline, 32, 121, 122, 126
 sinteza, 121
anabolizem, 89, 90, 91, 92
analiti, 139, 140
aneuploidija, 82
anorganska spojina, 13
antioksidanti, 127
ATP, 20, 34, 35, 45, 57, 62, 65, 66, 72, 73, 88, 90, 91, 92, 93, 98, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 113, 114, 131, 132
baza, 27
beljakovine. *Glejte* proteini
bilirubin, 115, 124, 125
biološke membrane, 57, 62, 63
 model tekočega mozaika, 64
biološki vzorci, 137, 138, 140
biomolekule, 10, 11, 15, 90, 91
cAMP, 67, 68, 73, 111
celični organeli, 18
celobioza, 46
ceramidi, 58, 59
cikel citronske kisline, 88, 90, 98, 100, 101, 106, 110, 112, 113, 114, 131
cikel sečnine, 123, 131
citoskelet, 18, 62
citratni cikel. *Glejte* cikel citronske kisline
Corijev cikel, 132
diagnostična preiskava, 140
diferenciacija, 22
difuzija, 64, 65, 66
diagnostične preiskave, 137
disaharidi, 15, 41, 45, 46, 96, 107
DNA, 2, 15, 18, 19, 20, 33, 35, 41, 45, 68, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 123
 struktura, 76
 strukturne ravni, 77
dušikov cikel, 121
eikozanoidi, 61
eksocitoza, 65
encimi, 21, 27, 29, 33, 35, 37, 57, 63, 67, 88, 96, 104, 117, 124, 131, 132
 aktivacijska energija, 35
 aktivatorji, 37
 inhibitorji, 37
 kompleks encim-substrat, 36, 37
endocitoza, 65
energija, 10, 18, 34, 35, 36, 88, 90, 92, 96, 97, 102, 107, 132
ester, 45, 57, 118
evkarionti, 18, 19, 78, 79
evploidija, 82
fagocitoza, 65, 67
fosfoglukonatna pot, 96, 130
fosfokreatin, 132
fruktoza, 43, 96
funkcionalne skupine, 10, 13, 14, 82
galaktoza, 43, 50, 96, 107
gen, 82, 83
genetski kod, 84, 85
glikogen, 15, 41, 47, 48, 49, 57, 90, 93, 96, 97, 106, 107, 110, 122, 131, 132, 133, 134
glikolipidi, 21, 41, 42
glikoliza, 88, 96, 98, 99, 101, 104, 105, 106, 107, 121, 122, 130, 131, 133, 134, 135
glikoproteini, 21, 41, 42, 50
glikosfingolipidi, 58
glukoneogeneza, 107, 130
glukoza, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 58, 64, 65, 66, 88, 90, 93, 96, 97, 98, 99, 104, 105, 106, 107, 110, 111, 113, 122, 123, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 140
glutamat, 121, 128, 131
HDL, 116, 117, 118, 119, 140
hem, 20, 123, 125
hialuronska kislina, 49
hidrofilnost, 26, 110
hidrofobnost, 25, 26, 33, 37, 53, 56, 76, 110
hidroksilni ion, 26, 100
hilomikroni, 111, 116, 117
histoni, 74

holesterol, 60, 61, 110, 114, 115, 116, 118
 sinteza, 115
 holesterolni estri, 115
 hondroitin sulfat, 50
 katabolizem, 89, 90, 91, 92
 kemijske vezi, 12
 fosfoanhidridna vez, 93, 107, 114
 fosfodieterska vez, 73
 hidrofobne interakcije, 12
 ionska vez, 12
 kovalentna vez, 12, 13, 53
 O-glikozidna vez, 45
 šibke vezi, 12, 14, 15
 Van der Waalsove interakcije, 12
 vodikova vez, 12
 ketonska telesca, 114
 kiralni center, 42
 kisikov dolg, 105, 132
 kislina, 27
 klinična biokemija, 137
 klinična občutljivost testa, 141
 klinična specifičnost testa, 141
 koencim, 35, 60, 61, 73, 96, 100, 126
 koencim A, 111
 kofaktor, 35, 123, 128
 Krebsov cikel. *Glejte* • cikel citronske kisline
 kromatin, 74, 78
 kromosom, 78
 laktat, 35, 97, 105, 107, 132
 laktoza, 41, 46, 97, 107
 Laktozna intoleranca, 46
 LDL, 116, 117, 118, 119
 levkotrieni, 62
 lipaza, 111, 132, 140
 lipidi, 15, 20, 41, 53, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 115,
 116, 117, 131
 funkcija, 53
 lipidni rafti, 64, 65
 lipoproteini, 111, 116, 117
 makroelementi, 11, 13
 maltoza, 46
 manoza, 42, 43, 50
 maščobne kisline, 20, 21, 53, 55, 56, 57, 61, 63,
 67, 88, 90, 99, 101, 110, 111, 112, 113, 114,
 117, 122, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134,
 135
 esencialne, 56, 128
 nasičene, 53, 55, 56, 57, 113
 nenasičene, 53, 55, 56, 57, 113, 128
 omega-3, 56, 128, 129
 metabolizem, 88, 89, 96, 98, 107, 134
 metabolizem aminokislin, 121
 metabolizem lipidov, 110
 metabolizem ogljikovih hidratov, 96
 mikroelementi, 11, 128
 minerali, 128
 mitohondrij, 20, 84, 101
 monosaharidi, 15, 41, 42, 43, 44, 47, 58, 90, 96,
 97
 ciklični, 44
 derivati, 45
 mRNA, 33, 74, 78, 79, 83, 84, 85
 mukopolisaharidi, 49
 mutacije, 22, 81, 82, 118, 138
 mutarotacija, 44
 Na⁺/K⁺ ATP-aza, 65, 66
 nukleinske kisline, 15, 21, 67, 72, 73, 75, 78,
 127
 nukleotidi, 15, 21, 33, 35, 41, 72, 73, 74, 76, 77,
 78, 79, 80, 81, 82, 84, 90, 96, 123
 ogljikovi hidrati, 15, 41, 42, 57, 62, 89, 92, 110
 funkcija, 41
 razgradnja, 98
 Okazakijevi fragmenti, 80
 oksidativna fosforilacija, 20, 90, 101, 102, 104,
 131
 oksonijev ion, 26
 organska spojina, 13
 osmoza, 64
 pasivni transport, 64, 66
 peptidna vez, 32
 peptidoglikani, 50
 periodni sistem, 11
 pH, 6, 25, 27, 28, 31, 32, 36, 100, 102, 114, 127
 pinocitoza, 65, 67
 piruvat, 96, 98, 100, 107, 108
 podvajanje DNA, 77, 80
 polimeri, 15, 29, 60, 72, 78
 polisaharidi, 15, 20, 41, 44, 45, 47, 49, 50
 prepisovanje DNA, 67, 68, 72, 77, 82, 83
 presnova, 10
 prevajanje RNA, 68, 72, 77, 84, 85
 prokarionti, 18, 19, 84, 105
 prostaciklini, 62
 prostaglandini, 61
 proteini, 15, 19, 20, 21, 26, 28, 29, 32, 33, 34,
 35, 38, 41, 50, 57, 62, 63, 64, 65, 72, 74, 77,
 78, 79, 84, 85, 89, 117, 121, 122, 128
 biološka vloga, 33, 57
 fibrilarni, 33
 globularni, 33
 membranski, 63
 nativna konformacija, 33, 39
 struktura, 33
 proteoglikani, 50, 51
 pufri, 27
 receptorji, 67
 referenčno območje, 138, 140
 replikacija DNA. *Glejte* podvajanje DNA
 ribosomi, 21, 79, 85

riboza, 41, 42, 43, 72, 73, 76, 130
 RNA, 18, 20, 21, 41, 42, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 85, 123
 rRNA, 74, 78, 79, 83
 saharoza, 34, 41, 43, 46, 97
 sečnina, 121, 123, 131, 140
 sfingomielini, 58
 sfingozin, 58
 signalne molekule, 67
 stereoizomere, 42
 steroidi, 60
 škrob, 41, 47
 terpeni, 60
 translacija RNA. *Glejte* prevajanje RNA
 triacilgliceroli, 56, 57, 111, 118
 tRNA, 74, 78, 79, 83, 85
 tromboksani, 62
 verzikan, 50
 virus, 10
 viskoznost, 25, 50
 vitamini, 35, 61, 62, 111, 126, 127, 128
 VLDL, 111, 116, 117, 134
 voda, 25
 vodikova vez, 12, 25, 26, 32, 33, 37, 47, 49, 75, 76
 vrenje, 104, 105
 zwitterion, 31
 Železo, 138
 β-oksidacija, 20, 88, 110, 111, 112, 113, 114, 130