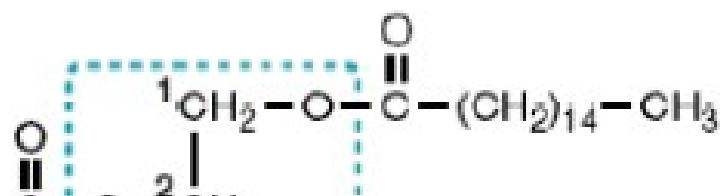


METABOLIZAM LIPIDA

Lipidi

Najzastupljenije masti u ishrani su **triacilglice** se sastoje od glicerola, čije su OH grupe esterifikovane trima masnim kiselinama. U ishrani su prisutni još i estri holesterola i fosfolipidi.

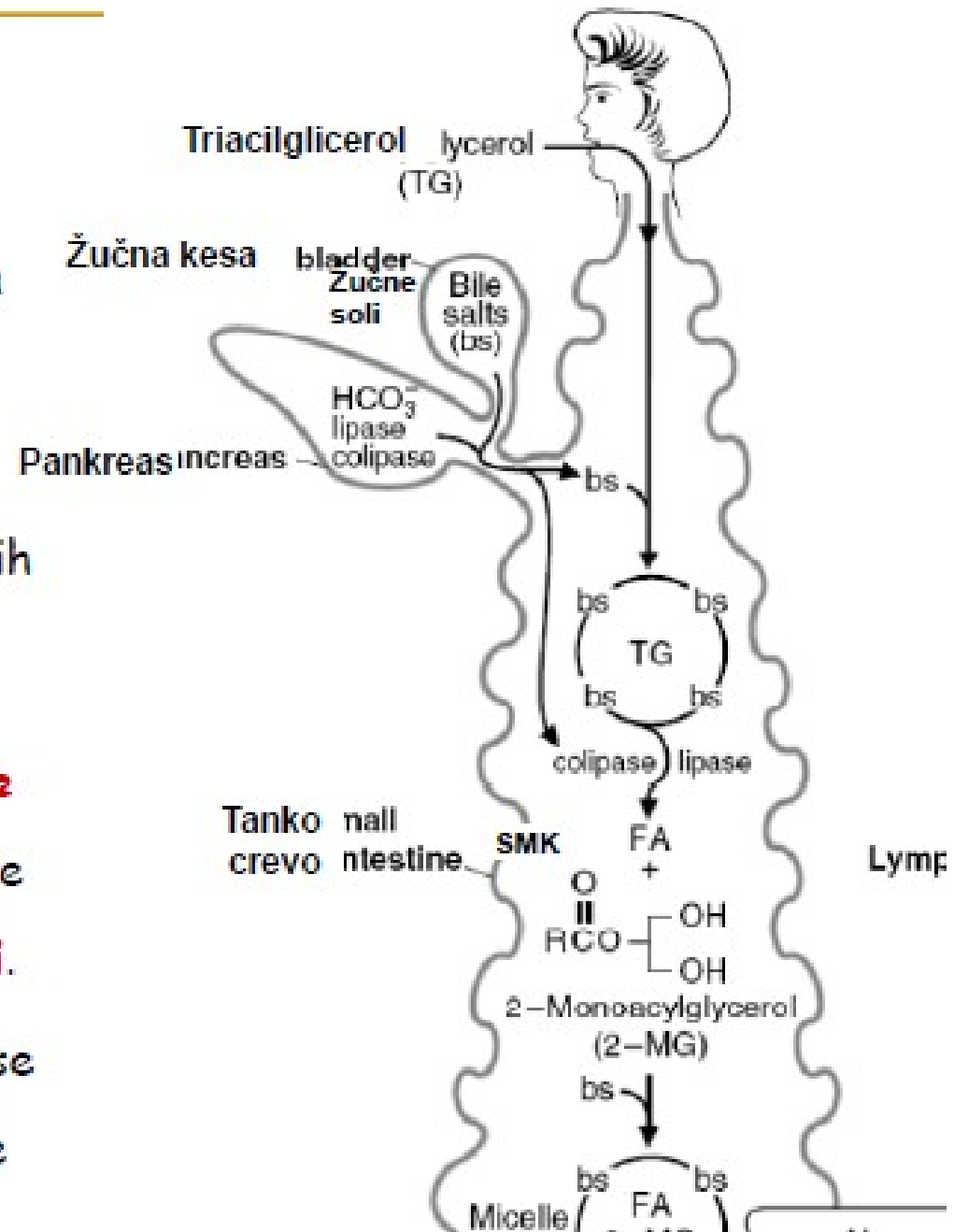


Lipidi

Varenje triacilglicerola u ustima (**lingvalna lipaza**) i želucu (**gastrična lipaza**) je beznačajno, usled slabe rastvorljivosti ovih jedinjenja.

U **tankom crevu**, uz pomoć žučnih soli dolazi do **emulgovanja** masti. Tako se povećava površina kojom su masti dostupne delovanju **pankreasne lipaze i kolipaze** koje vrše hidrolizu triacilglicerola. Hidrolizom se dobijaju **slobodne masne kiseline i 2-monoacilgliceroli**.

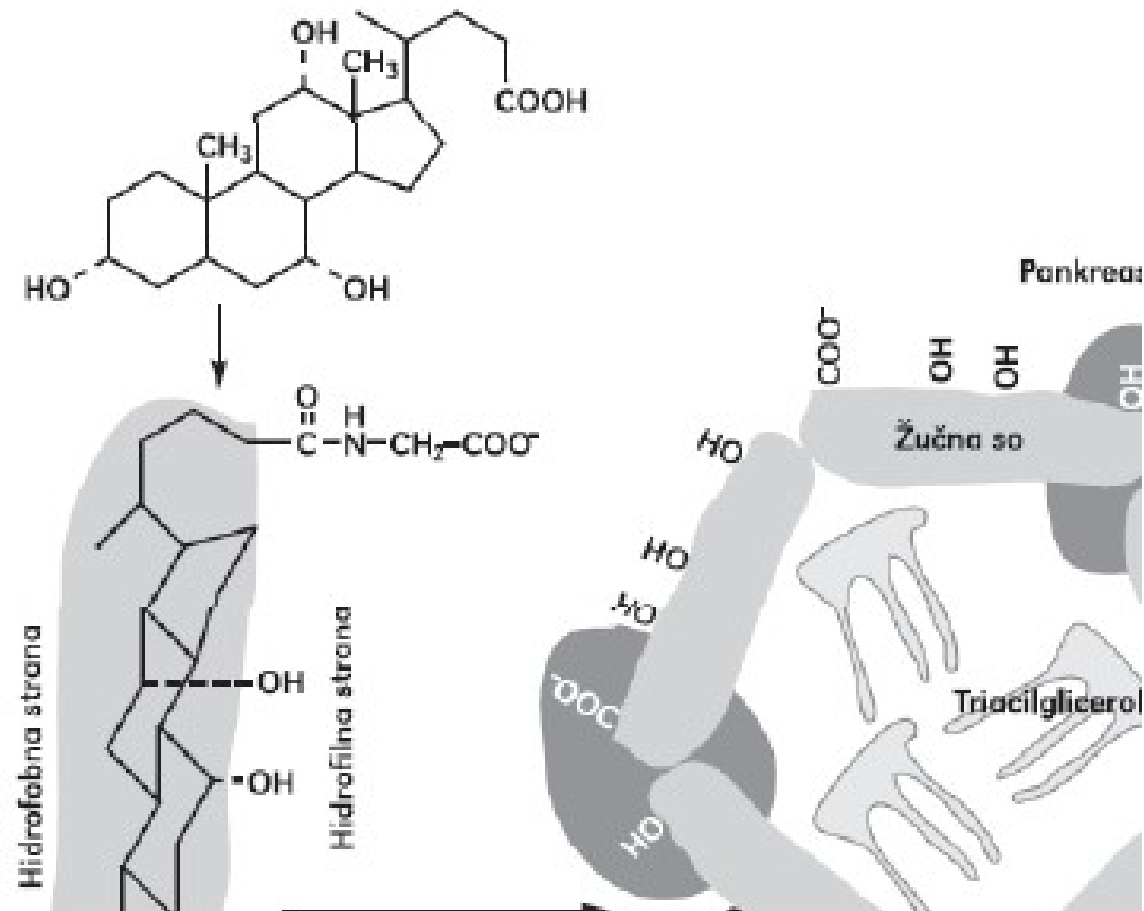
Kada delimično svarena hrana dospe do tankog creva, luči se hormon **holecistokinin**, koji daje signal **žučnoj kesi** da se kontrahuje, čime se



Delovanje žučnih soli

Žučne soli deluju kao **deterdženti**, vezuju se za globule masti koje se razbijaju u sitnije dejstvom crevne peristaltike. Na ovako **emulgovane masti**, koje imaju mnogo veću površinu u poređenju sa ne-emulgovanim, deluju enzimi pankreasa

Kontrakciju žučne kese i sekreciju enzima pankreasa stimuliše crevni hormon holecistokinin, koji



U epitelnim ćelijama tankog creva dolazi do sinteze triacilglicerola

Da bi to bilo moguće, mora doći do aktivacije MK u acil-CoA istim mehanizmom kao i kod aktivacije / otpočinjanja beta-oksidacije.

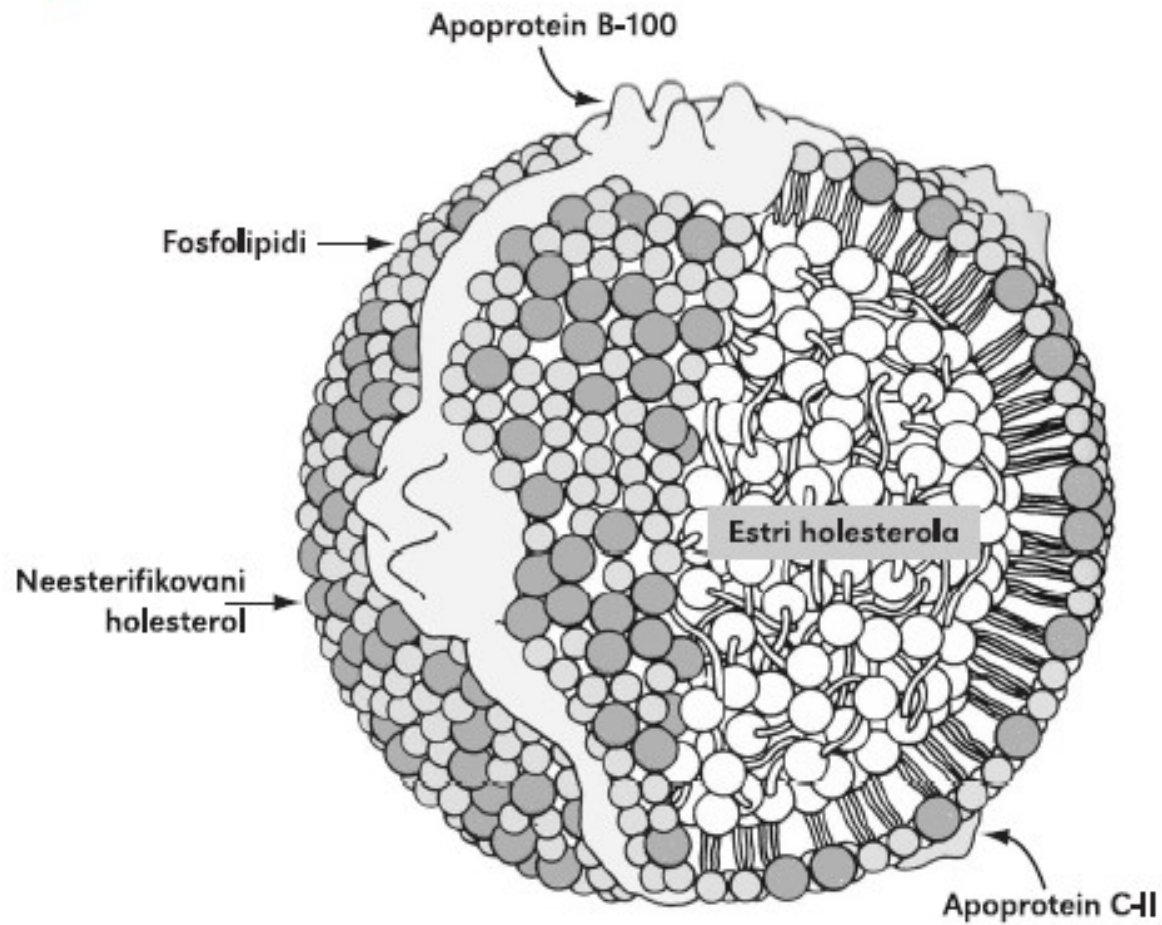
Aktivacija MK



Acil-CoA potom reaguje sa 2-monoacilglicerolom i nastaje koji reaguje sa sledećim acil CoA i nastaje triacilglicerol. sinteze triacilglicerola i epitelnim ćelijama tankog creva se onih u jetri i masnom tkivu pošto je u tankom crevu međup procesu sinteze 2-monoacilglicerol, dok je u drugim tkivima fosfatidna kiselina

Sinteza triacilglicerola

Lipoprotein



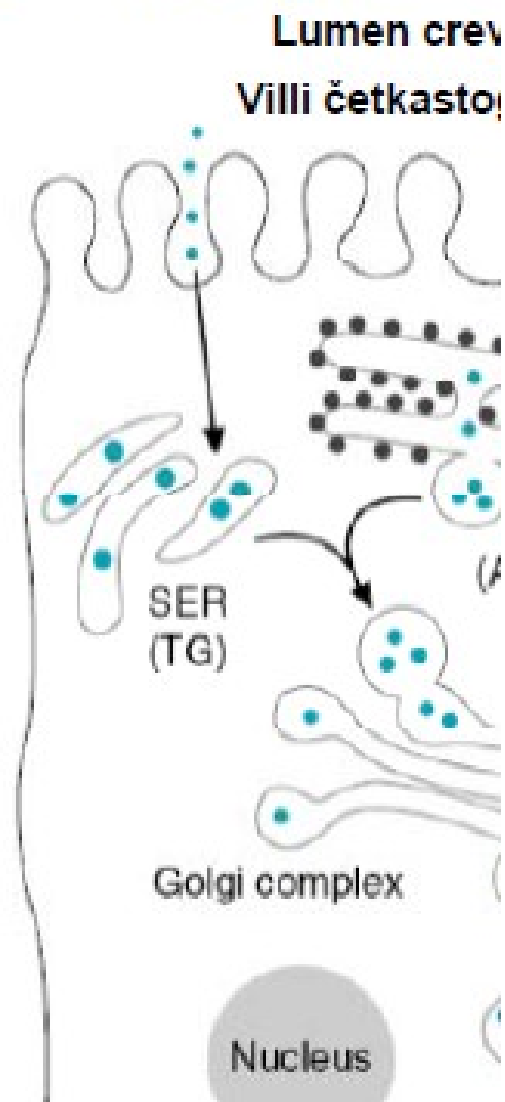
Nastajanje i sekrecija hilomikrona

Unutar epitelnih ćelija tankog creva, masne kiseline i 2-monoacilgliceroli se kondenzuju enzimskom reakcijom u glatkom endoplazmatskom retikulumu (SER) i nastaju triacilgliceroli.

Protein se sintetise u zrnastom endoplazmatskom retikulumu (RER).

Najvažniji apoprotein u hilomikronima je B-48.

Pakovanje lipoproteina se odvija i u ER i u Goldžijevom kompleksu.

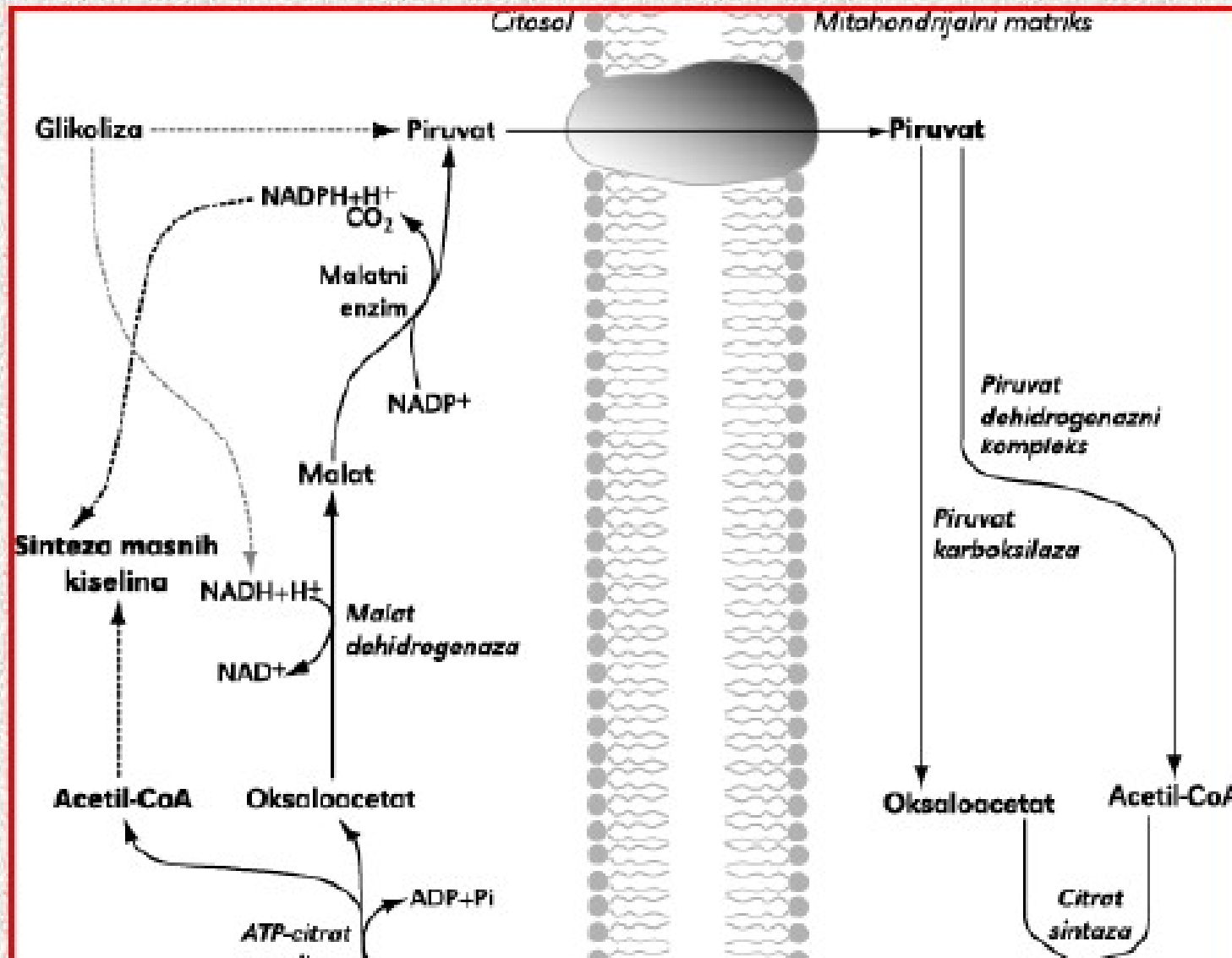


MASNE KISELINE SINTEZA I RAZGRADNJA

Acetil-CoA za sintezu masnih kiselina se dobija iz mitohondrijalnog ciklusa

- Masne kiseline se sintetisu isključivo od acetil-CoA uzastopnim dodavanjem dvougleničnih jedinica. Aktivisani karboksilni kraj lanca koji raste svaki put ne ostvari odgovarajuća dužina lanca.
- U najvećem broju slučajeva, najpre se sintetizuje *palmitat*, (16C), a od njega se dobijaju druge masne kiseline.
- Sinteza MK se odvija u citosolu
- Osnovni izvor acetil-CoA za sintezu masnih kiselina je piruvat (dobija se u reakciji PDH u mitohondriju)

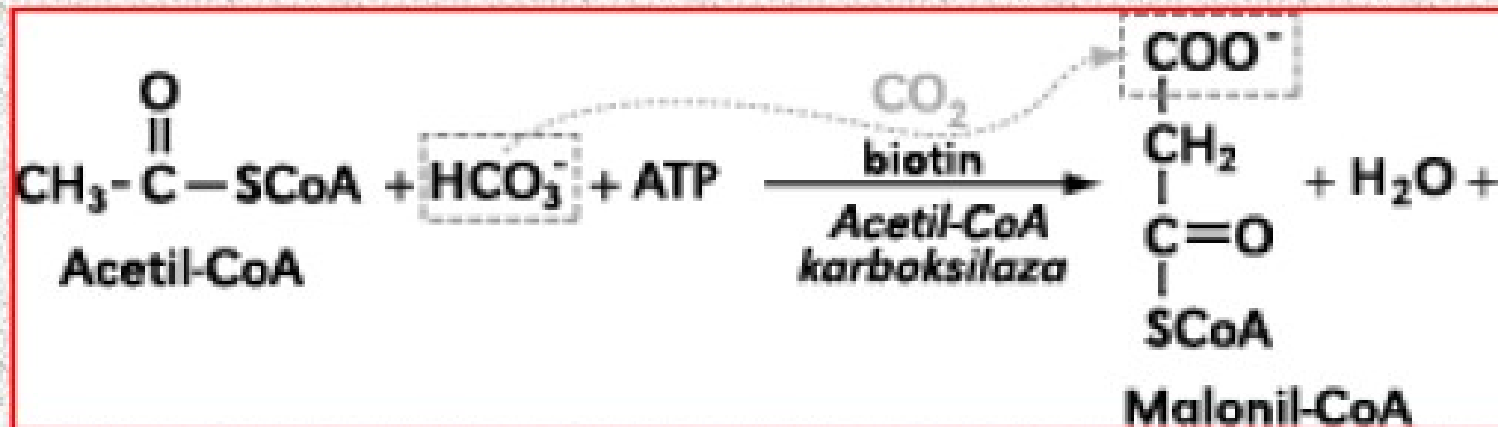
Sinteza MK



Post
izme
izme
mito
matr
U cit
enzim
citrat
i ace

Za p
8 Ac
14 N

Sinteza malonil CoA

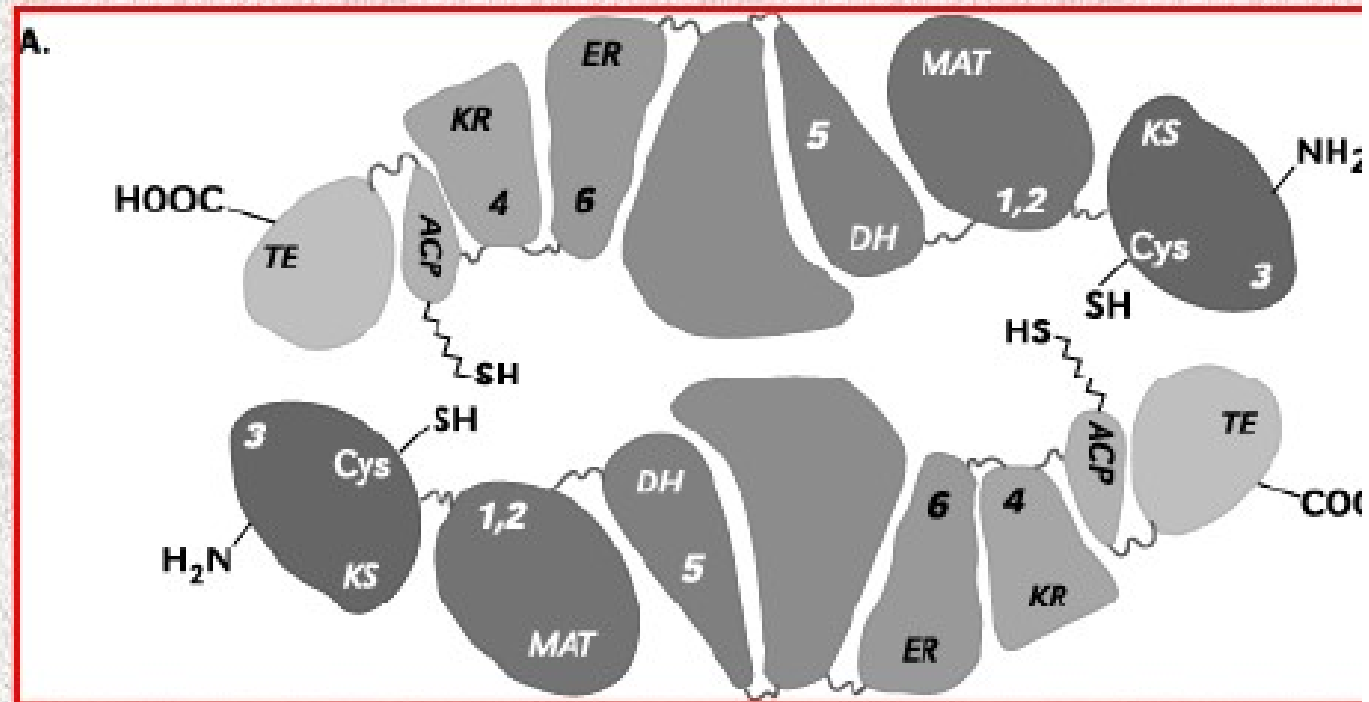


Acetil-CoA nastao u citosolu iz citrata se karboksilacijom pretvara u malonil-CoA.

Ova ireverzibilna reakcija predstavlja ključni korak u sintezi maslinastih kiselina.

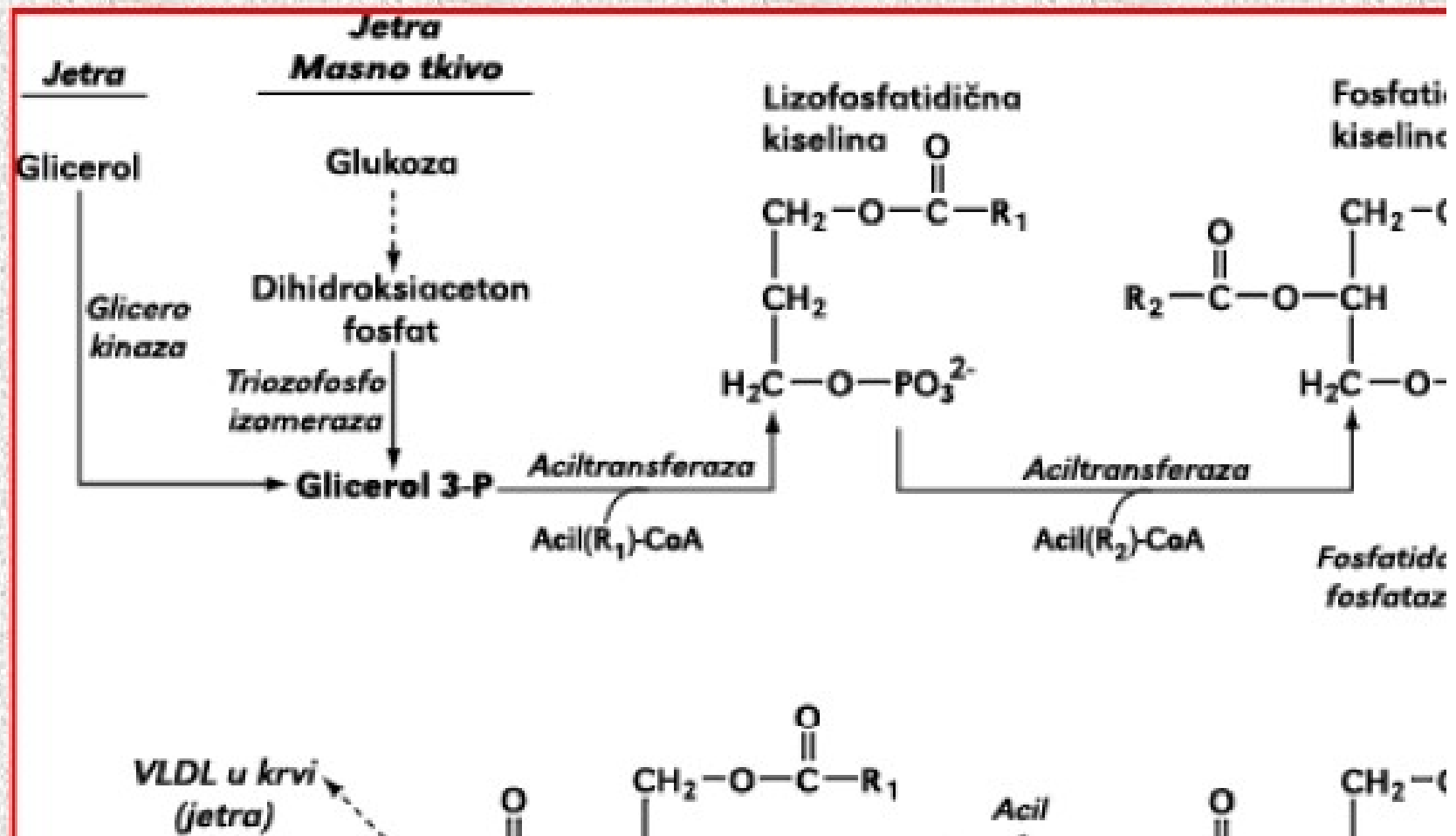
Reakcija karboksilacije acetil-CoA u malonil-CoA se odigrava

Sintaza masnih kiselina je multifunkcionalna



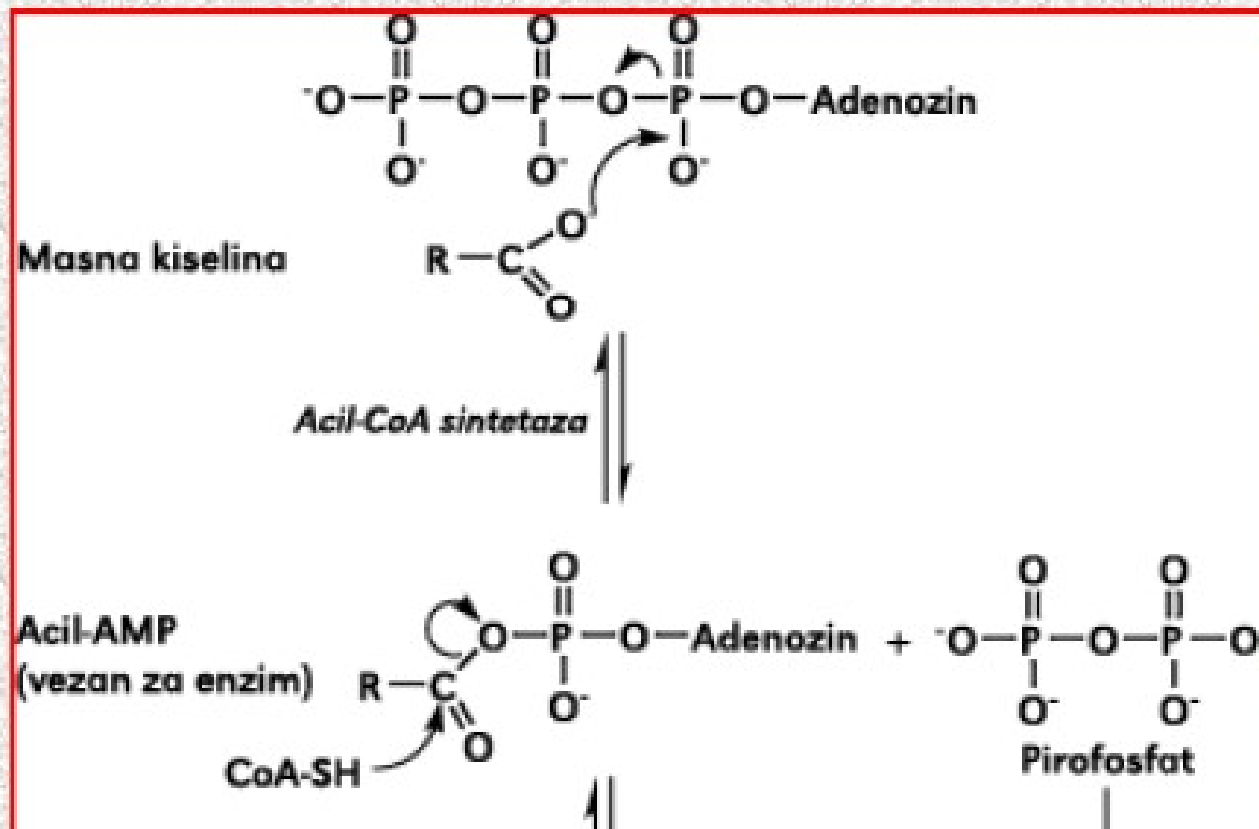
Na molekulu sintaze se nalaze sva katalitička mesta potrebna za reakcije

Triacilgliceroli se najčešće sintetišu o 3-fosfata i masnih kiselina



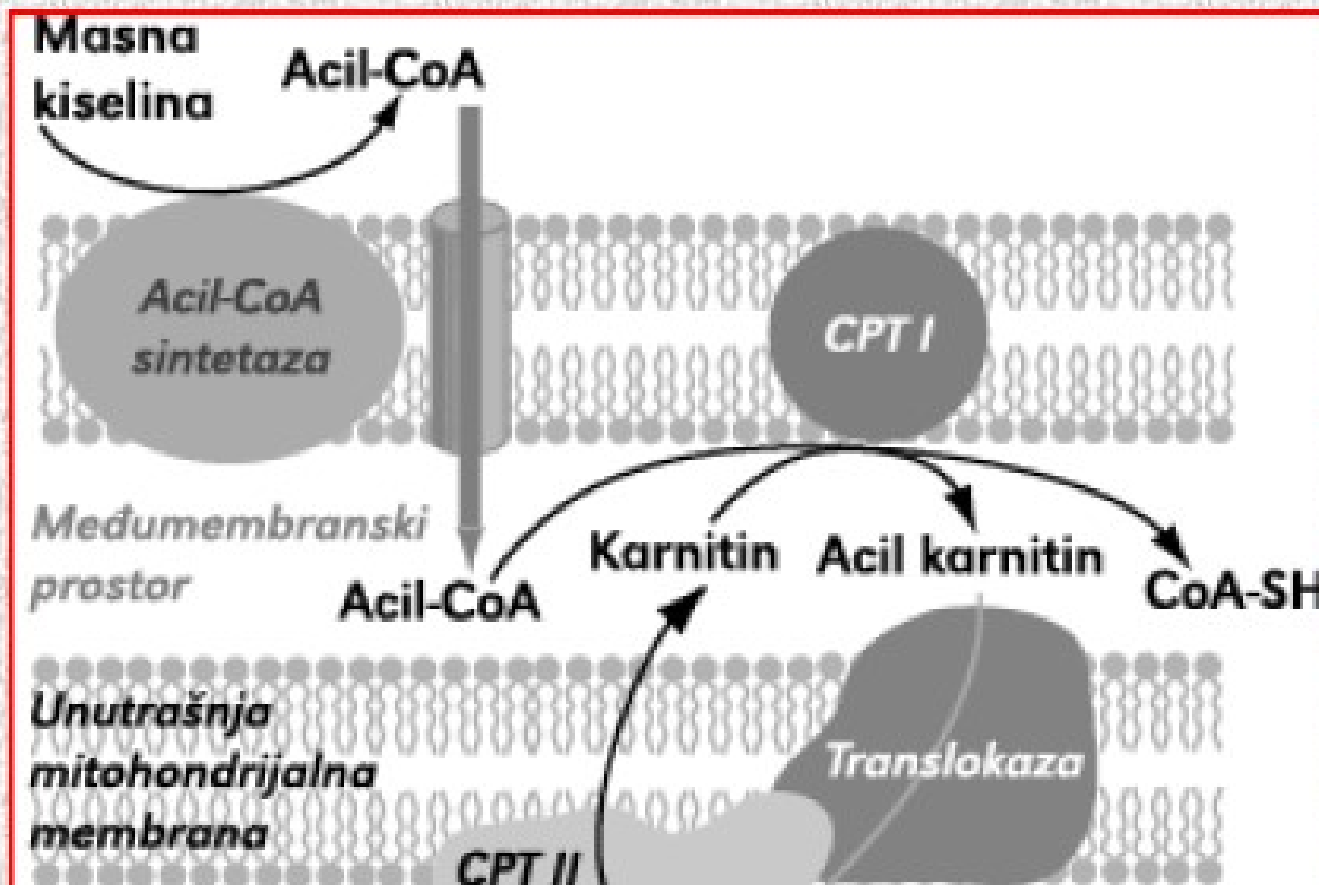
RAZGRADNJA MK

Aktivacija je prvi korak u katabolizmu masnih kiselina



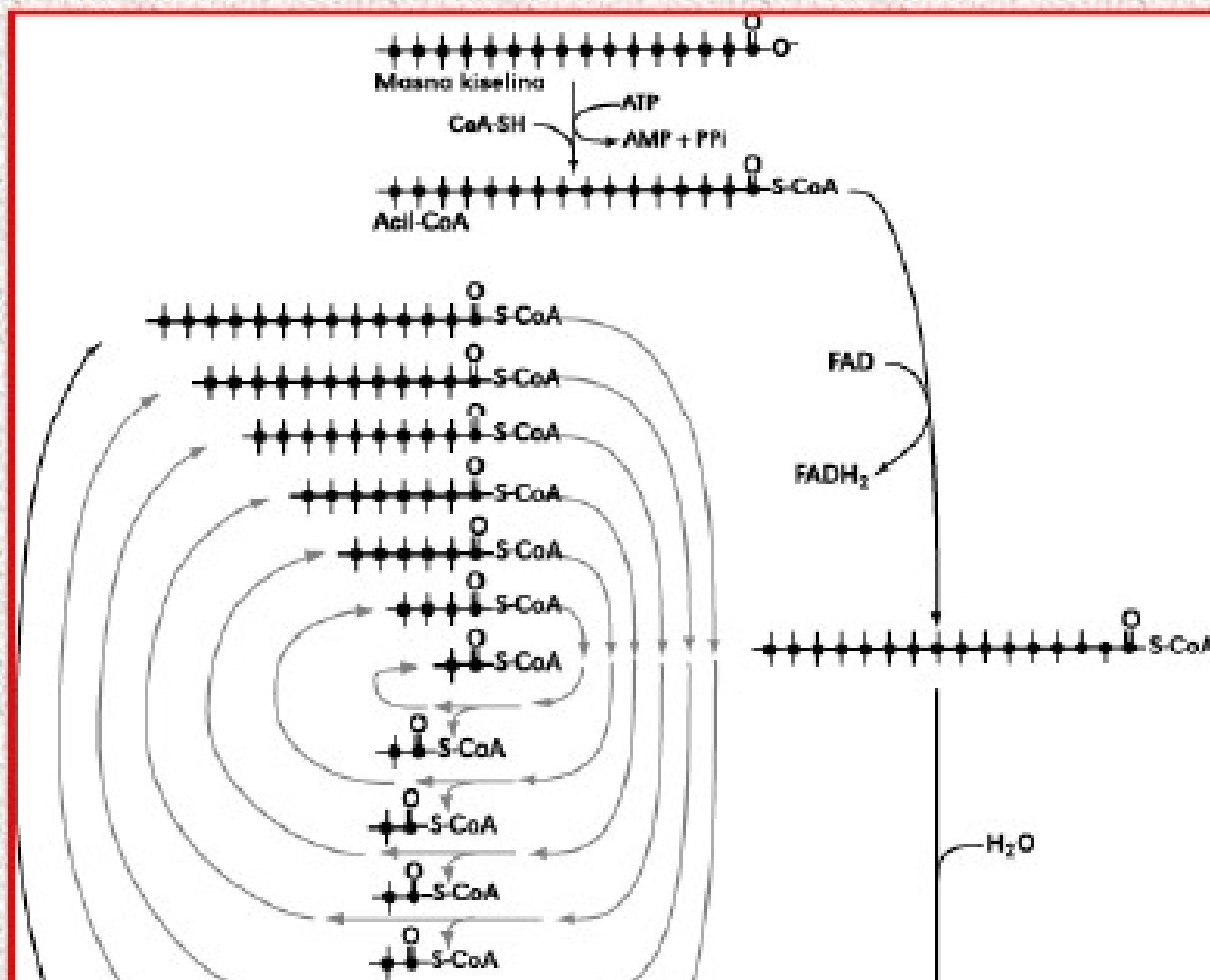
U citosolu (i u membranama endoplazmatskog retikuluma, membrani mitohondrija, na membranama peroksisoma) masnih kiselina koristi se enzim **acil-CoA sintetaza**. Nakon aktivacije masne kiseline se t...

Prenos masnih kiselina u mitohondrije karnitinski transportni mehanizam



Nastali acilkarnitin
kroz unutrašnju
membranu uz pomoć
acilkarnitin antip
translokaze, da bi
grupa prenela na
matriksu mitohondrija
delovanjem
karnitin:aciltransferaze
karnitin se vraća

β -oksidacija je postupno skraćivanje masnih kiselina za 2C acetil jeda

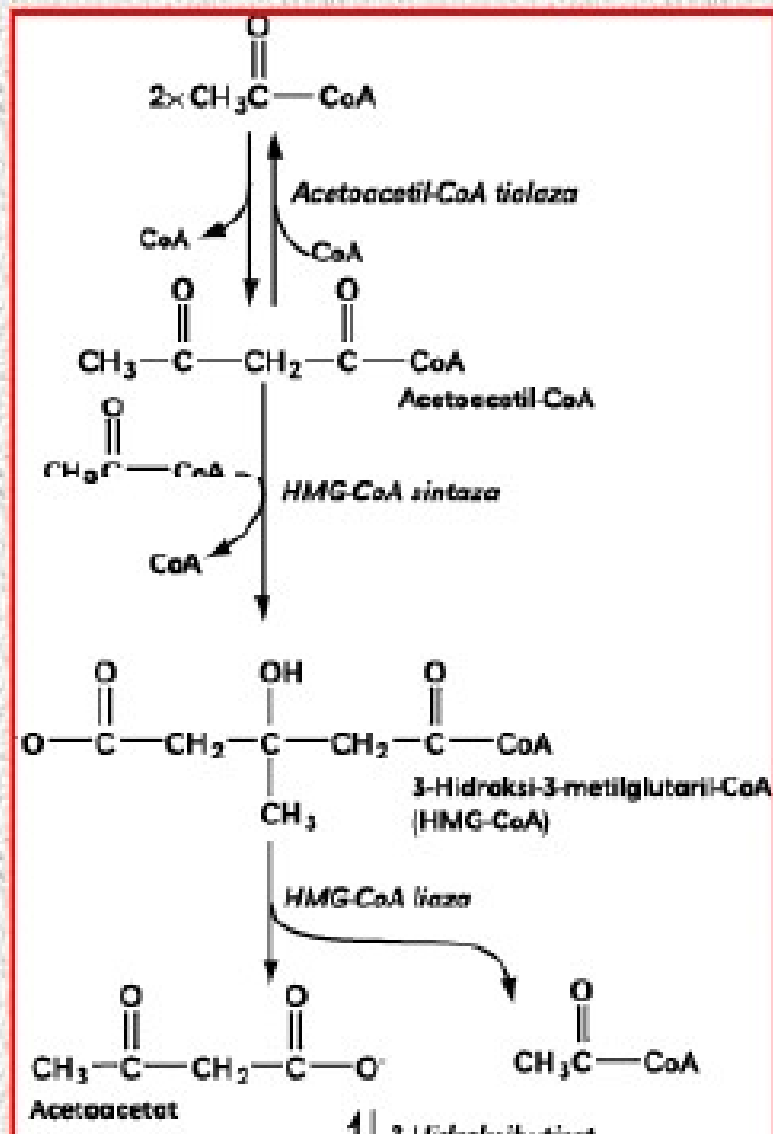


Masne kiseline razgradjuju preko oksidacije koja na β -ugljenikov

Proces β -oksidacije odvija se u matritu mitohondrija.

β -oksidacija se može predstaviti kao reakcija tokom koje masne kiseline razgrađuju u dva ugljenična i

Ketonska tela: acetoacetat, 3-hidroksibutirat i acetoacetil-CoA

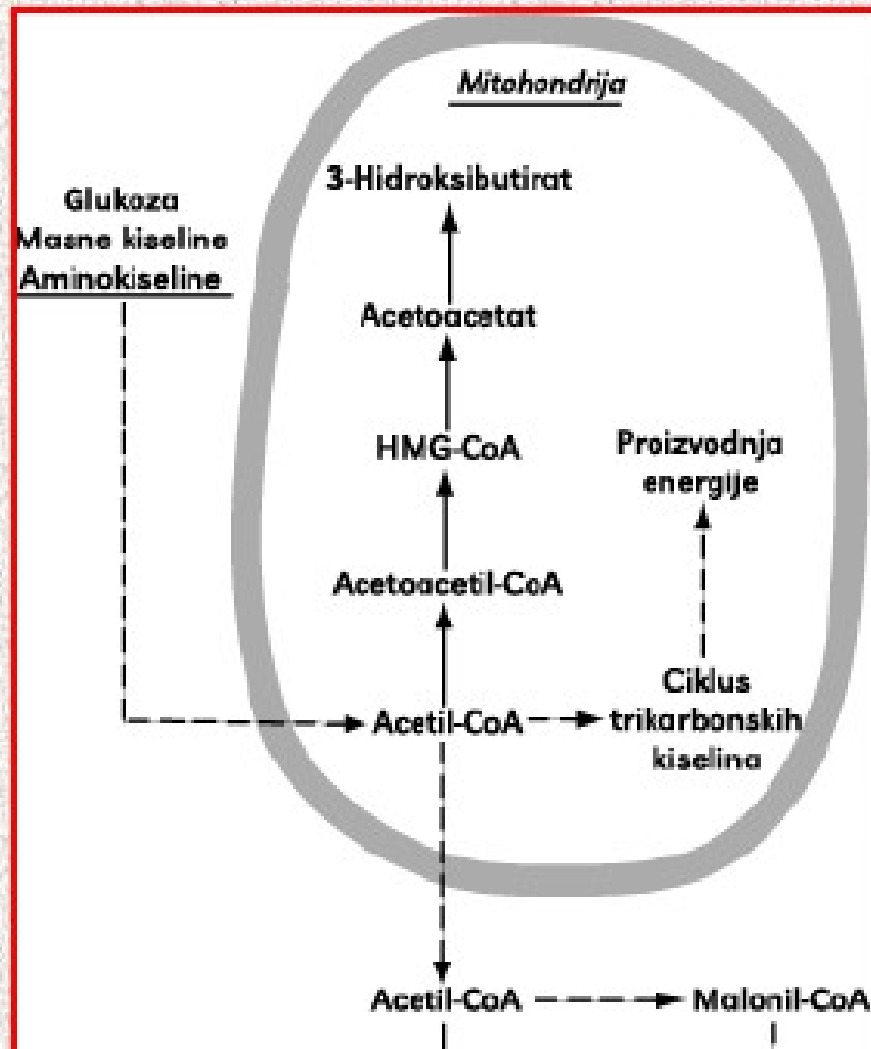


Masne kiseline se oslobode masnog tkiva u uslovima višak masnih kiselina (u gladovanju, pri ishrani bog mastima a siromašnoj ugljikohidratima). U mitohondriju sintetizuju acetoacetat i 3-hidroksibutirata.

Kontrolni enzim u sintezi ketonskih tela *unutarmitohondriju* je *3-hidroksi-3-metilglutari-CoA sintaza*, nalazi se u značajnoj količini samo u jetri.

Acetoacetat i 3-hidroksibutirat prelaze u cirkulaciju i stvaraju ketonska tela.

Ketoza se pojavljuje pri gladovanju nekim patološkim stanjima

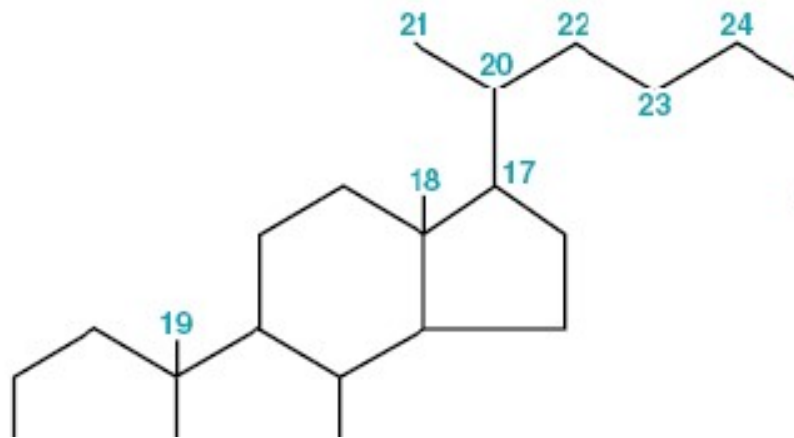


Prvi stepen regulacije u ketonskih tela je **stepen triacilglicerola** u masnom oslobađanju masnih kiselina u cirkulaciju (svi faktori koji utiču na proces mobilizacije masnog tkiva utiču i na proizvodnju ketonskih tela u jetri)

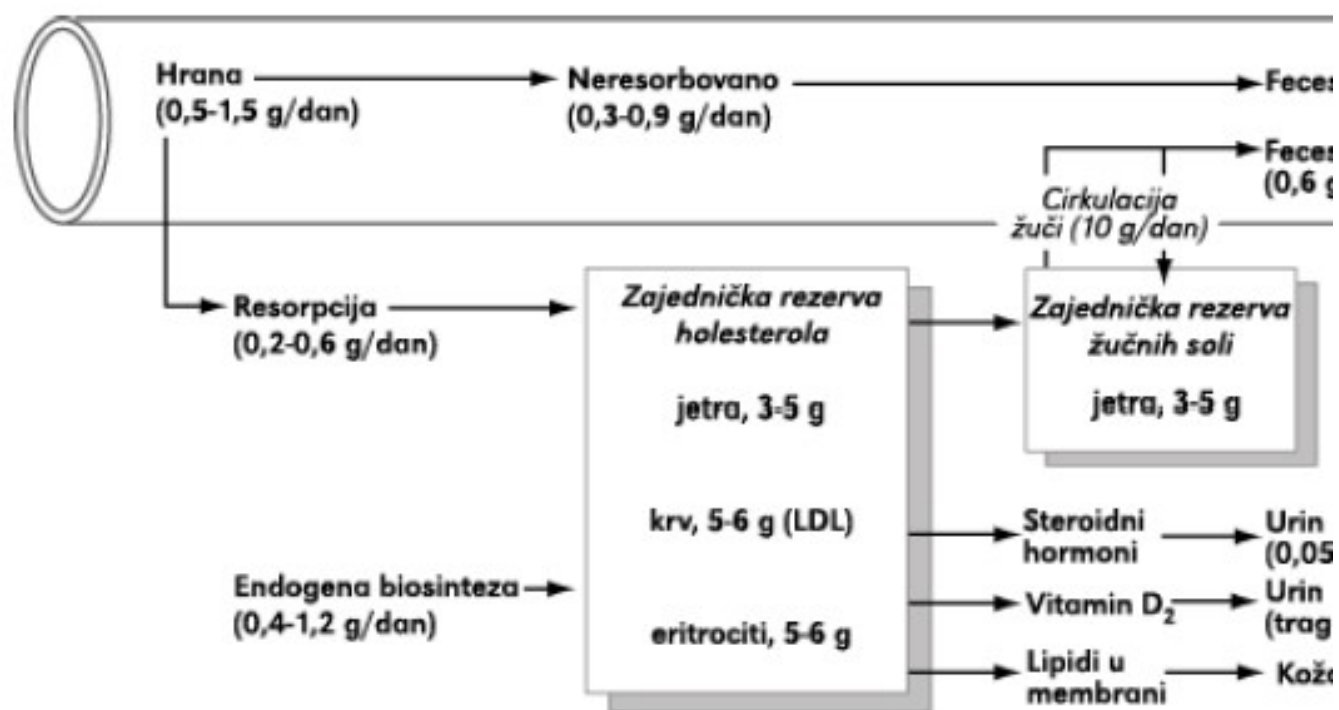
U jetri, masne kiseline mogu imati dvojaku sudbinu: može doći do esterifikacije u acilglicerol ili fosfolipide, ili do razgradnje u oksidaciju.

Ukoliko acetil-CoA ima u jetri više nego što ima raspoloživo, može doći do sinteze ketonskih tela.

HOLESTEROL

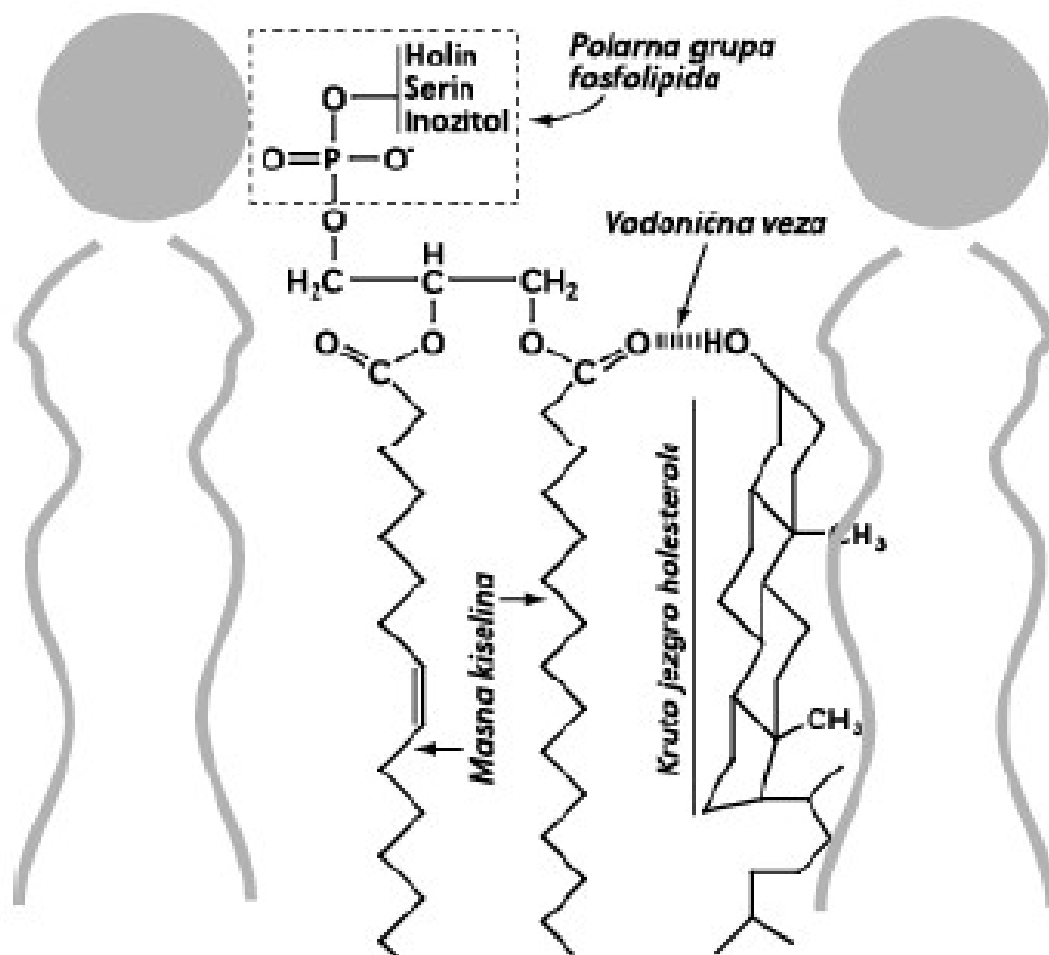


Metabolički obrt holesterola



U epitelnim ćelijama tankog creva vrši se esterifikacija holesterola un
(acil-CoA holesterol acil transferaza ACAT). Nastali estri se zajedno

Lokalizacija u membrani



Sa povećanjem holesterola u njena fluidnost smanjuje i ob

Specifičan o ćelija (npr. er zavisi od odgo stepena fluidi membrane.

Holesterol je ishodno jedinjenje za sintezu

Žučnih kiselina

Vitamina D3

Steroidnih hormona

Holesterol se sintetiše acetil-CoA u tri faze

Svih 27 C atoma u molekulu holesterola potiču iz
dela *acetyl CoA*.

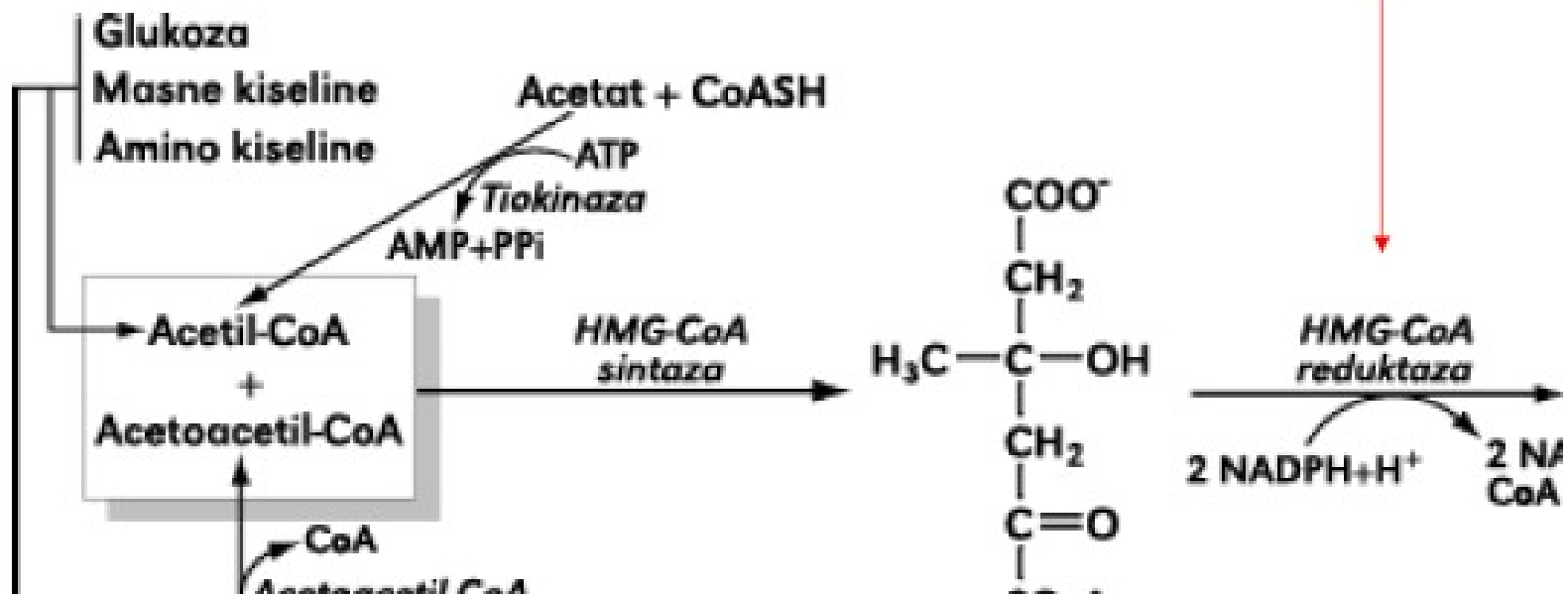
Sinteza holesterola odvija u *citosolu* i na *površini
endoplazmatskog retikuluma*, pa nastali acetil-
se prenese iz mitohondrija u citosol preko citr
transportnog sistema (citr
malat).

Sinteza holesterola se odvija u 3 faze.

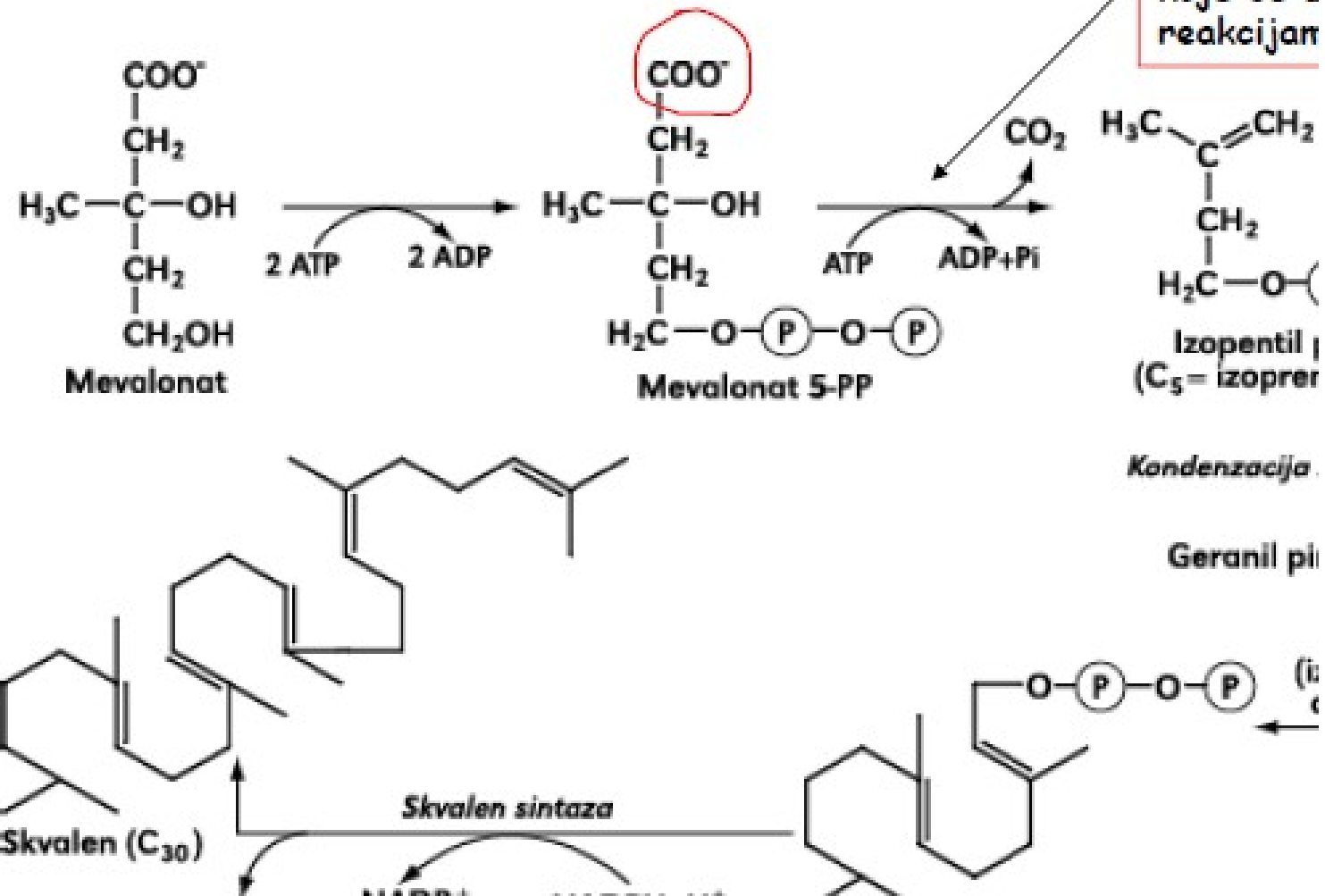
1. Kondenzacijom acetil-CoA jedinica nastaje jed
6C, *mevalonat*.
2. Mevalonat se prevodi u C_5 *izoprenske jedinice*
forfornilicene i kondenzuju se u jedinice od 2

1. Sinteza mevalonata

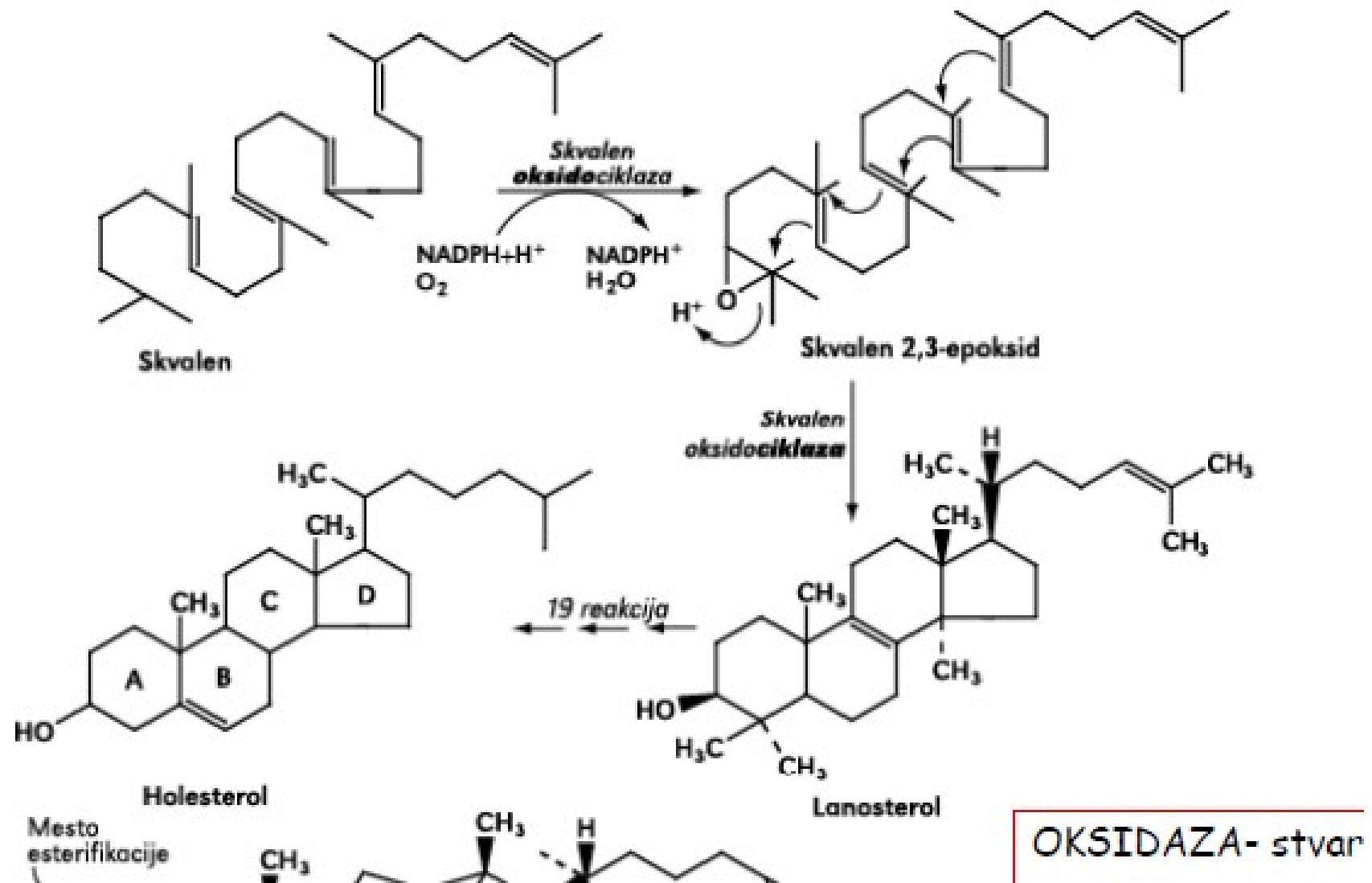
Ključni enzim u sintezi holestero



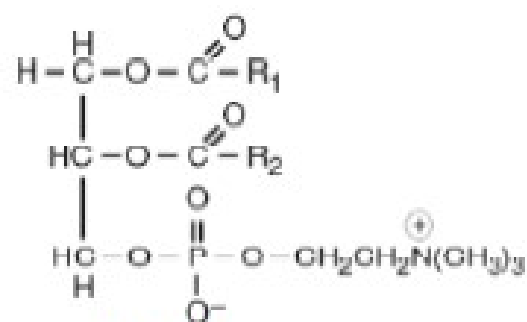
2. Sinteza skvalena



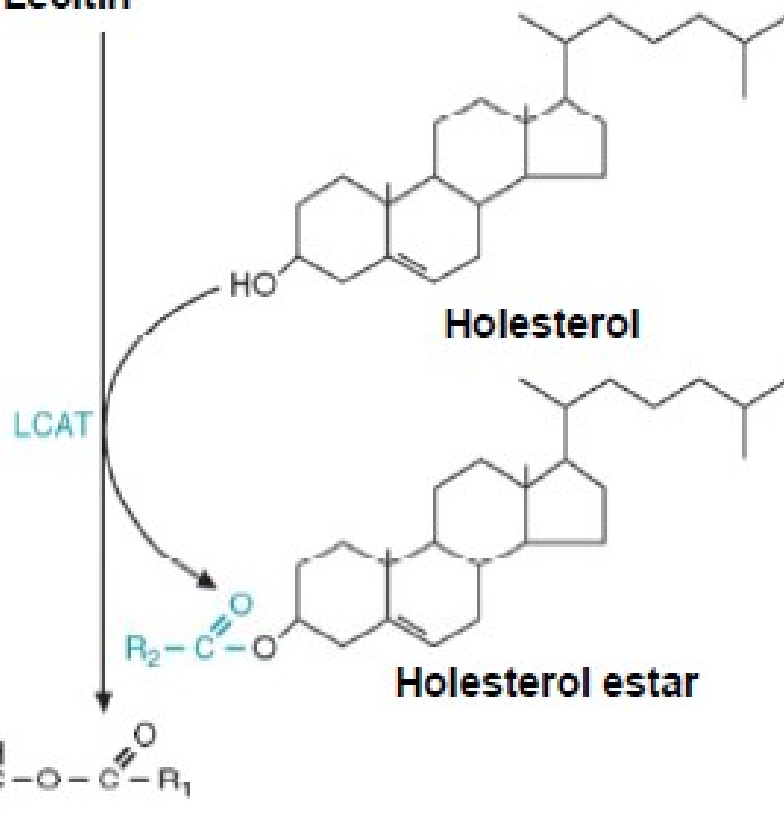
3. Prevođenje skvalena u holeste



Estri holesterola



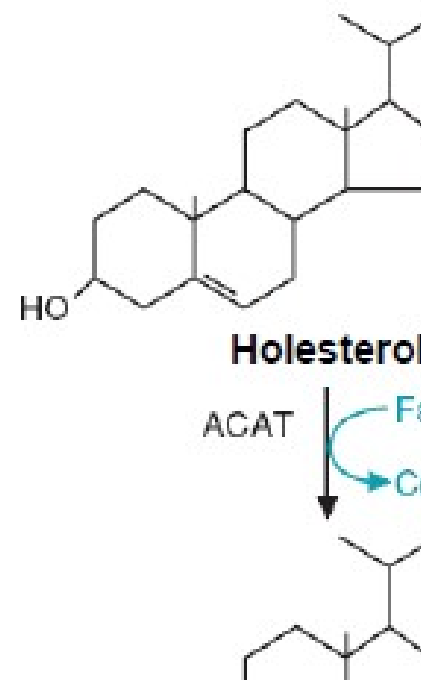
Lecitin



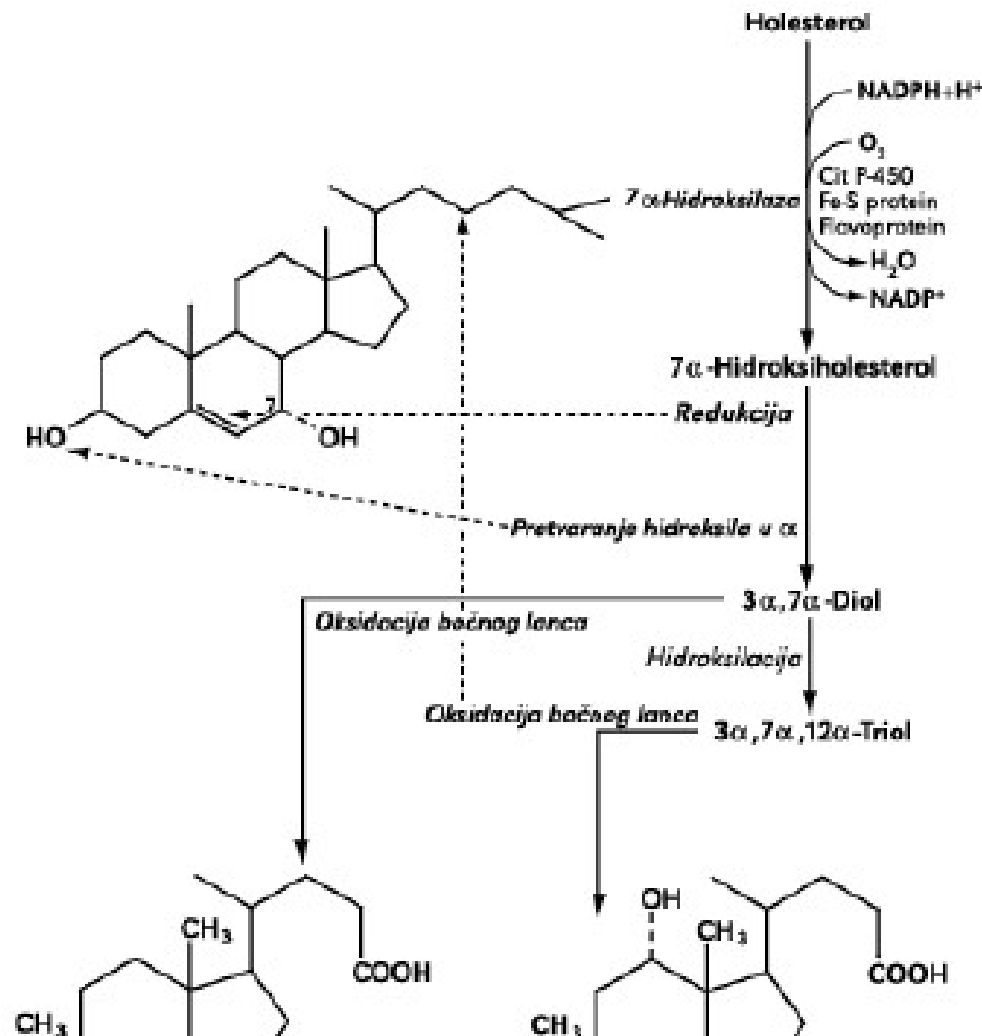
Najveći deo sintetisanog holesterola sekretuje iz jetra i oblikuje u holesterola, bilijarnog holesterola i žučnih soli.

Estri holesterola su hidrofobni i omogućavaju transport holesterola.

Esterifikacija se vrši u poljima.



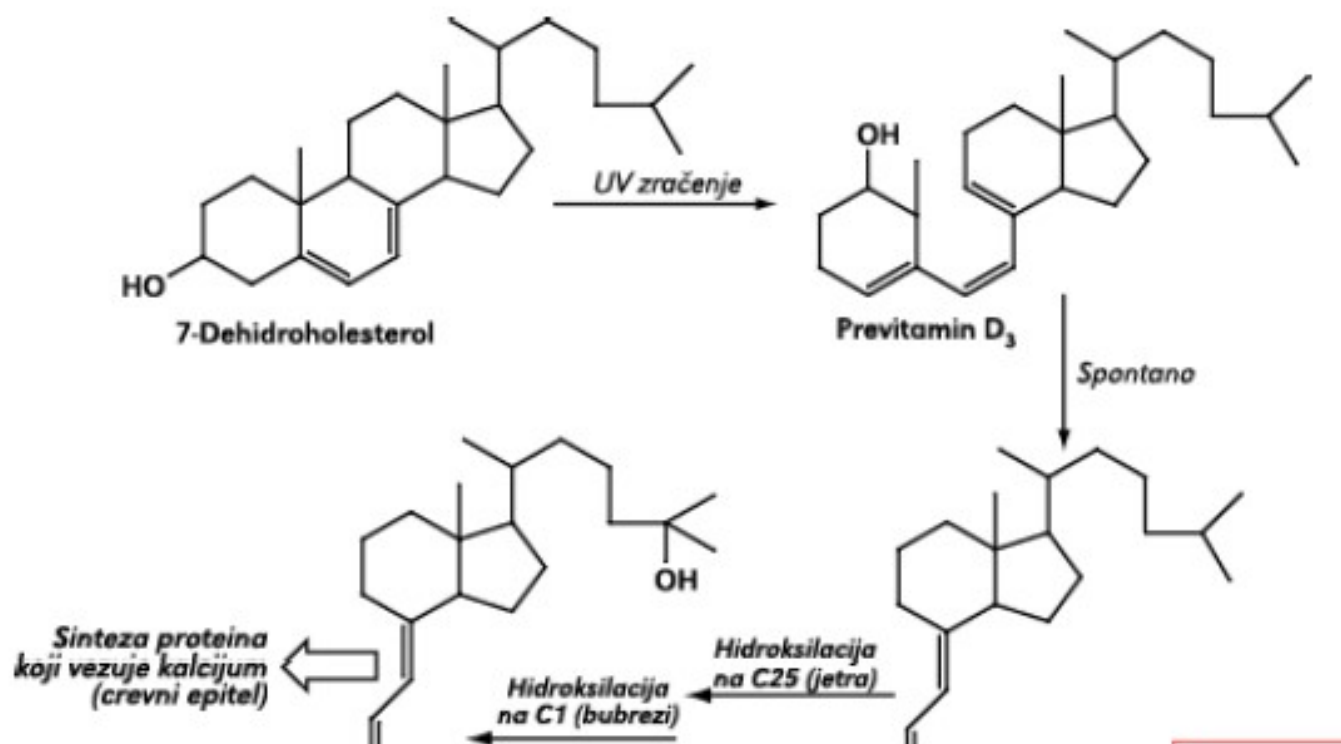
Sinteza žučnih kiselina



Primarne žučne (henoholna) nastaju u hepatocitima direktno iz holesterola.

Enzim ima kratko poluživota (nekoliko minuta) i njegova aktivnost se kontrolira aktivno: regulacijom njegove koncentracije promjenom aktivnosti sinteze ovog enzima. Ovaj enzim se ne kontrolira negativno (kontrolom samih žučnih kiselina kroz povratno inhibiranje proizvodnje) i kolesterolom (aktivno inhibira sintezu holesterola).

Holesterol i vitamin D



LIPOPROTEINI

LIPOPROTEINI

Transport hidrofobnih molekula **lipida** kroz plazmu , omogućen stvaranjem lipoproteina u kojima su oni **nekovalentno povezani sa amfipatičnim lipidima** (fosfolipdi i holesterol) i **proteinima**. Time je omogućen transport i lipida koji su uneti hranom (egzogeni) i sintetisanih u jetri (endogeni).

Proteini koji ulaze u sastav lipoproteina se nazivaju apolipoproteini. Različiti apoproteini ulaze u sastav različitih lipoproteina. Osnova funkcija apoproteina davanje hidrofilnog karaktera omotaču čestice, omogućavanje selektivnog ulaska lipoproteinskih čes

LIPOPROTEINI

Lipoproteini se **dele na klase** na osnovu specifične gustine koja zavisi od procentulanog učešća lipida odnosno proteina. Sa povećanjem sadržaja proteina povećava se i specifična gustina.

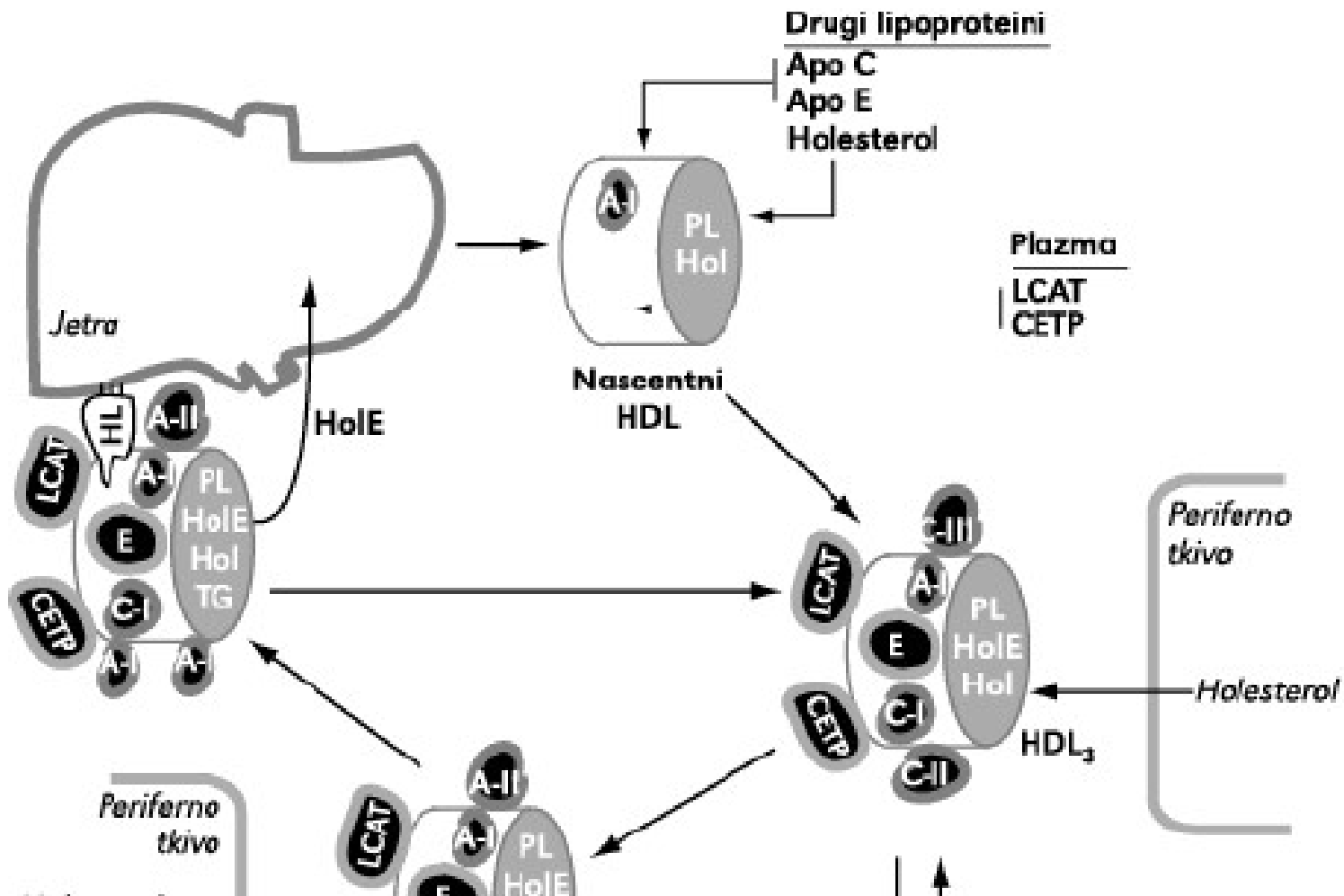
Osnovne klase lipoproteina su:

Hilomikroni

Lipoproteini veoma male gustine (VLDL)

Lipoproteini intermedijerne gustine (IDL)

SINTEZA LIPOPROTEINA



HILOMIKRONI

Hilomikroni nastaju u enterocitima. Njihov najvećine TAG resintetisani u enterocitima (iz TAG koje uneti hranom), manji deo čini holesterol (unet hrani ili sintetisan u enterocitima) i najmanji deo čine apoproteini (**apo B-48**).

Glavna uloga hilomikrona je transport egzogenih lipida iz creva u masno i mišićno tkivo.

Oni se sintetišu kao nezreli i postaju zreli tek pošto HDL dobiju ApoCII i ApoE. **ApoCII** aktivira lipoproteinsku lipazu (LPL) koja se nalazi na membrani ciljnih ćelija.

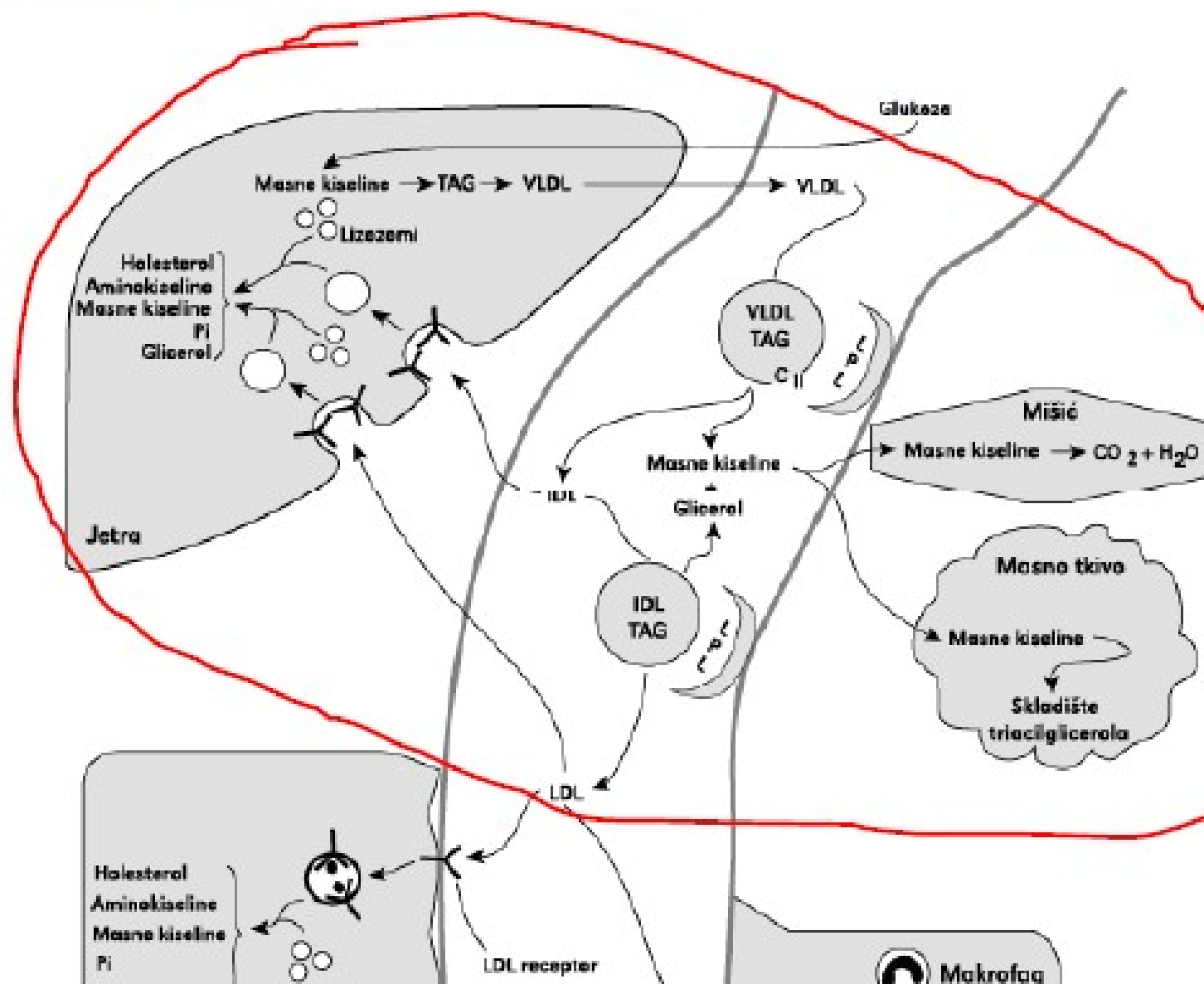
VLDL i LDL

VLDL se sintetišu u jetri. Njihov najveći deo čine sintetisani u jetri (iz glukoze), manji deo čini holofosfolipidi. Apoprotein specifičan za VLDL je **apo**

Glavna uloga VLDL je transport endogenih TAG iz periferna tkiva.

Kao i hilomikroni i oni se sintetišu kao nezreli i p... tek pošto od HDL dobiju ApoCII i ApoE. **ApoCII** lipoproteinsku lipazu (LPL) koja se nalazi na membrani endotela kapilara masnog i mišićnog tkiva dok **Apo**

VLDL i LDL



Oko polovine VLDL ne bude preuzeto u jetru, v
prevodi u IDL.

Pošto LPL hidrolizuje TAG iz VLDL-a, nastaju :
zbog toga **sadrže manje TAG**. Jedan deo ID
ApoE se vezuje za membranu hepatocita i ur
(lizosomalna razgradnja). Ukoliko IDL ostane
cirkulaciji preostali deo TAG u njima se i da
hidrolizuje pod dejstvom LPL menja se i njih
lipoproteinski sastav-ostaje samo apo B-100
deo holesterola se esterifikuje pod dejstvom
Holesterol Acil transferaze (LCAT) iz HDL.

LDL

LDL čestice se iz cirkulacije uklanjaju preuzimanjem pomoću **LDL receptora** (endocitoza) koji se nalaze na ćelijskim membranama. LDL se pomoću LDL receptora unosi u ćelije ili kao oksidovane LDL čestice učestvuje u patogenezi ateroskleroze.

LDL čestica se enzimski (lizozomi) razgrađuje na lipoproteina. Ovako oslobođeni holesterol u ćeliji

- Da se ugradi u ćelijsku membranu

HDL

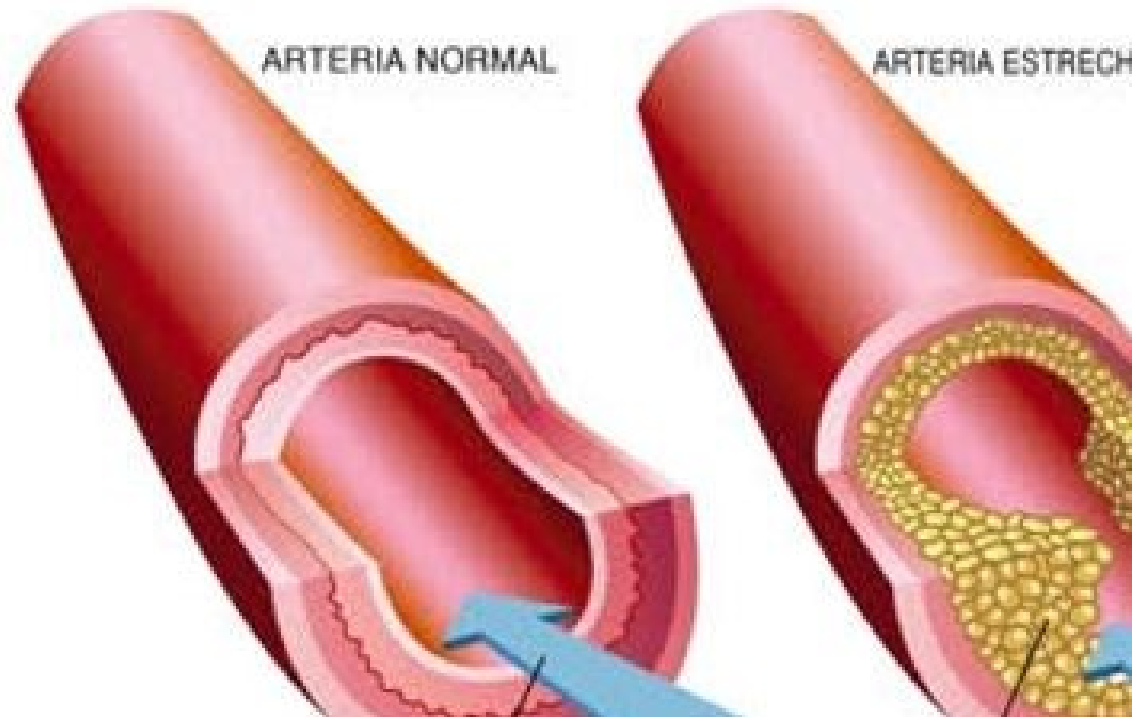
HDL se sintetizira u jetri i enterocitima. Pošto nastaju u hepatocitima, HDL čestice su male i sadrže malo lipida. U plazmi se pune lipidima i poprimaju globularni oblik. HDL koje nastaju u hepatocitima imaju sve apoproteine (apo AII, apo CI i apo CII), dok su HDL iz enterocita nekompletni (sadrže samo Apo A) i neke apolipoproteine dobijaju tek kasnije u plazmi od HDL koji su nastali u jetri.

Glavna uloga HDL je uklanjanje holesterola iz perifernih tkiva.

HDL preuzimaju holesterol iz površine ćelija perifernih tkiva kao i ostalih lipoproteinskih čestica. Pod dejstvom LCAT

ATEROSKLEROZA

ATEROSCLEROSIS



Laboratorijsko određivanje koncentracije holesterola i triglicerida

Lipidna frakcija	Referentna vrijednost
Ukupni holesterol	< 5,2 mmol/L
Trigliceridi	< 1,7 mmol/L
Ukupni fosfolipidi	2,09 – 3,59 mmol/L
Slobodne masne kiseline	0,09 – 0,60 mmol/L

Primarne hiperlipoproteinemije

Tip hiperlipoproteinemije	Osnovne karakteristike
Tip I	Povećana koncentracija hilomikrona
Tip IIa	Povećana koncentracija LDL-a, HDL normalan
Tip IIb	Povećani i holesterol i trigliceridi
Tip III	Visok IDL
Tip IV	Povišen VLDL i trigliceridi
Tip V	Povišeni hilomikroni i VLDL

Lipidni status, Fridvaldova formula, Index ateroskleroze

1. HOLESTEROL
2. TRIGLICERIDI
3. HDL
4. LDL

Fridvaldova formula:

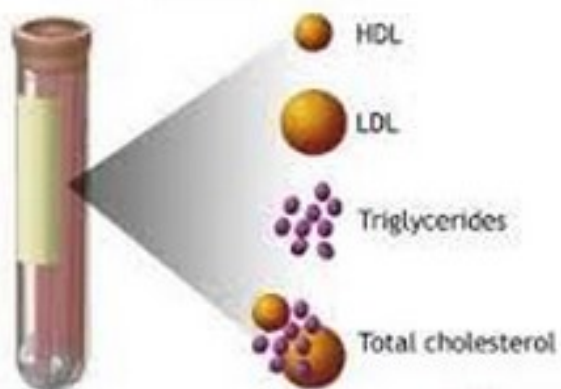
Uk. holesterol = HDL + LDL + VLDL

VLDL = TG / 2,2

LDL = Uk. holesterol – (HDL+ VLDL)

Index ateroskleroze = $\frac{\text{LDL}}{\text{HDL}}$ Normalno < 3,5

A lipoprotein profile measures the level of cholesterol in the blood



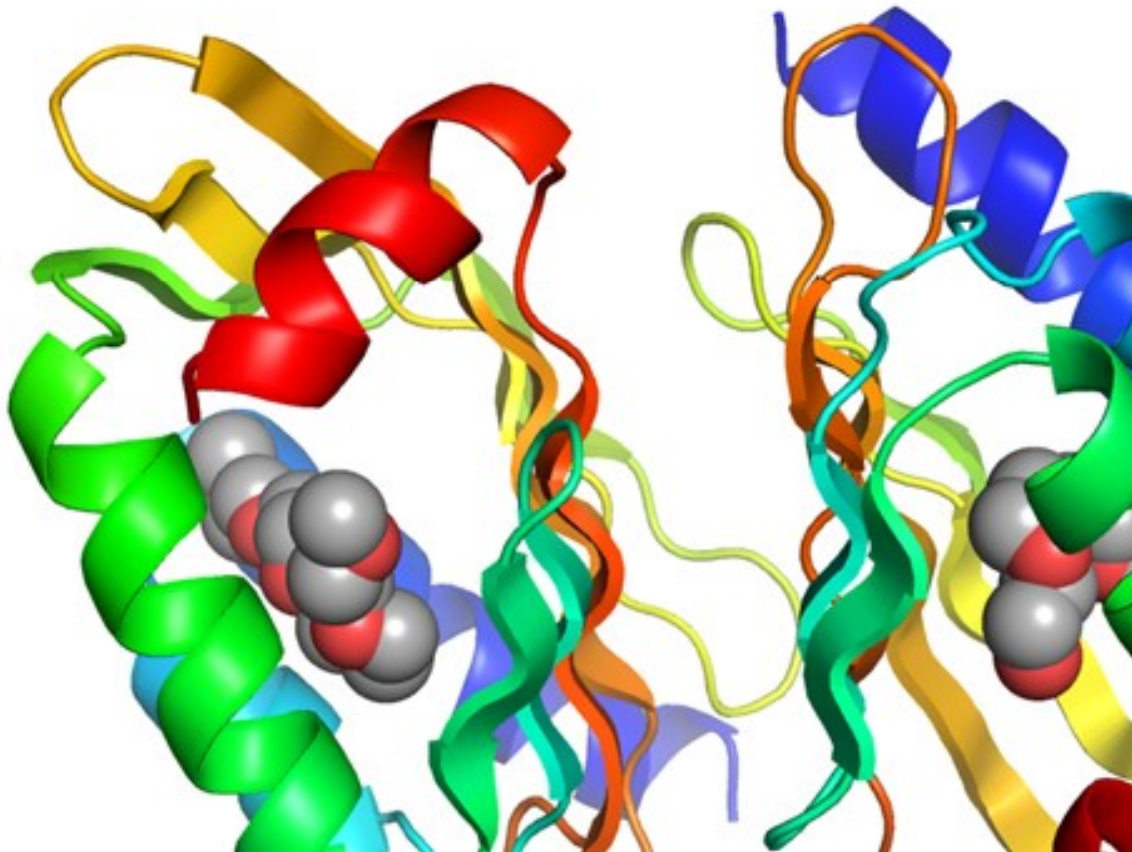
ADAM

Normalne vrijednosti Granične vrijednosti

Holesterol ukupni (mmol/L)	<5.7	5.7-6.7
LDL-C (mmol/L)	<3.9	3.9-4.9
HDL-C (mmol/L) ♂	> 1.9	0.9-1.4
HDL-C (mmol/L) ♀	> 1.7	1.2-1.7

METABOLIZAM PROTEINA

STRUKTURA PROTEINA



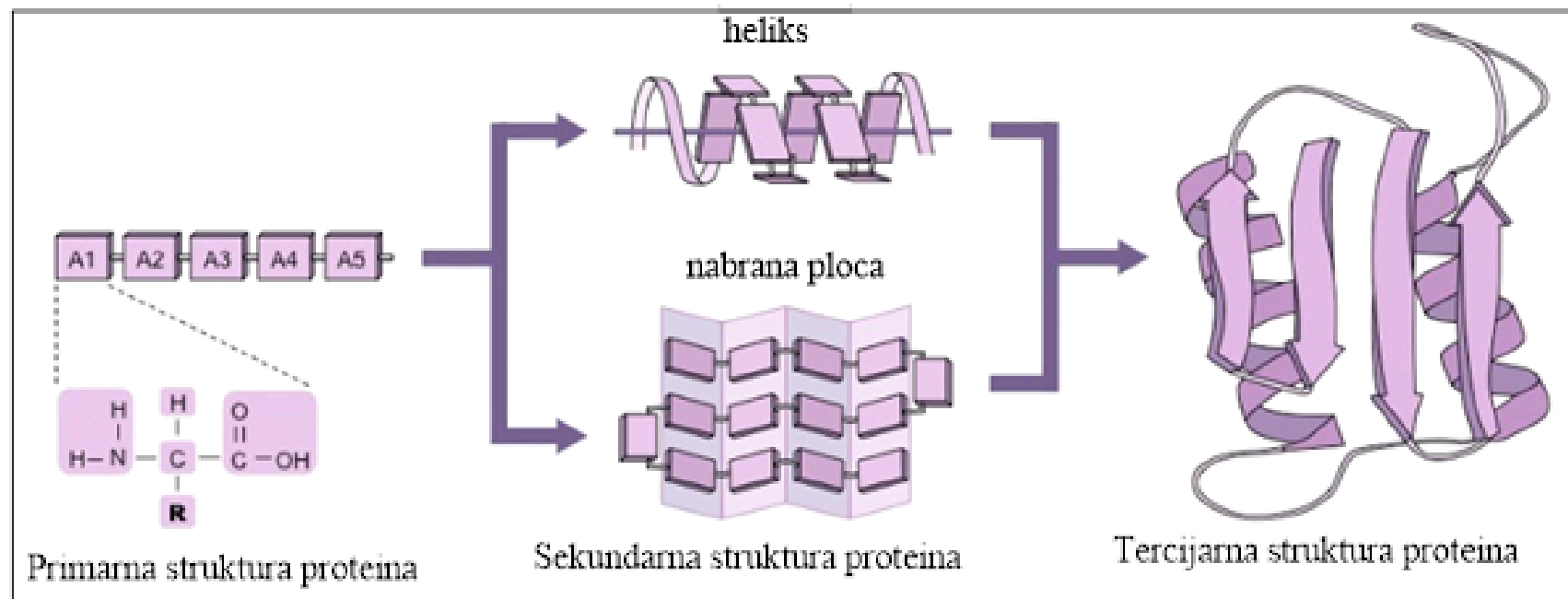
PRIMARNA

SEKUNDARNA

TERCIJARNA

KVATERNERNA

STRUKTURA PROTEINA

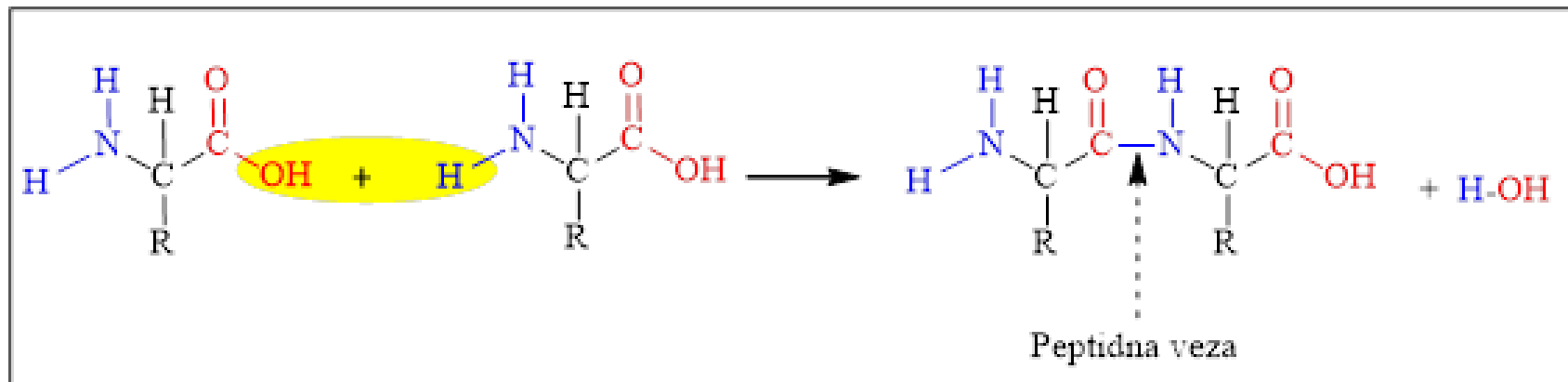
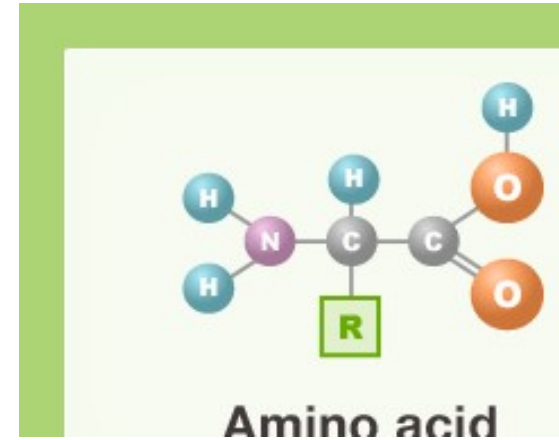
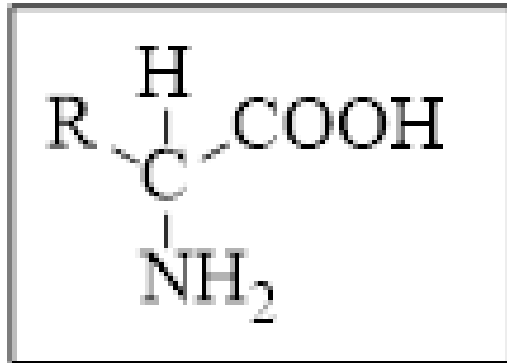


KLASIFIKACIJA PROTEINA

Uobičajena je klasifikacija proteina prema njihovim fiziološkim funkcijama na:

- ✓ strukturne proteine (npr. kolagen);
- ✓ skladišne (rezervne) proteine (npr. feritin);
- ✓ transportne proteine (npr. ceruloplazmin, transferin);
- ✓ enzime (npr. kreatin-kinaza, lipoproteinska lipaza i sl.);
- ✓ kontraktilne proteine (oni koji izazivaju mišićnu kontrakciju – aktin i miozin);
- ✓ proteine odbrane (imunoglobulini);
- ✓ proteine koagulacije, kao i
- ✓ mnoge druge vrste proteina koji vrše specifične funkcije u čitavom organizmu.

AMINOKISELINE. PEPTIDNA VEZA



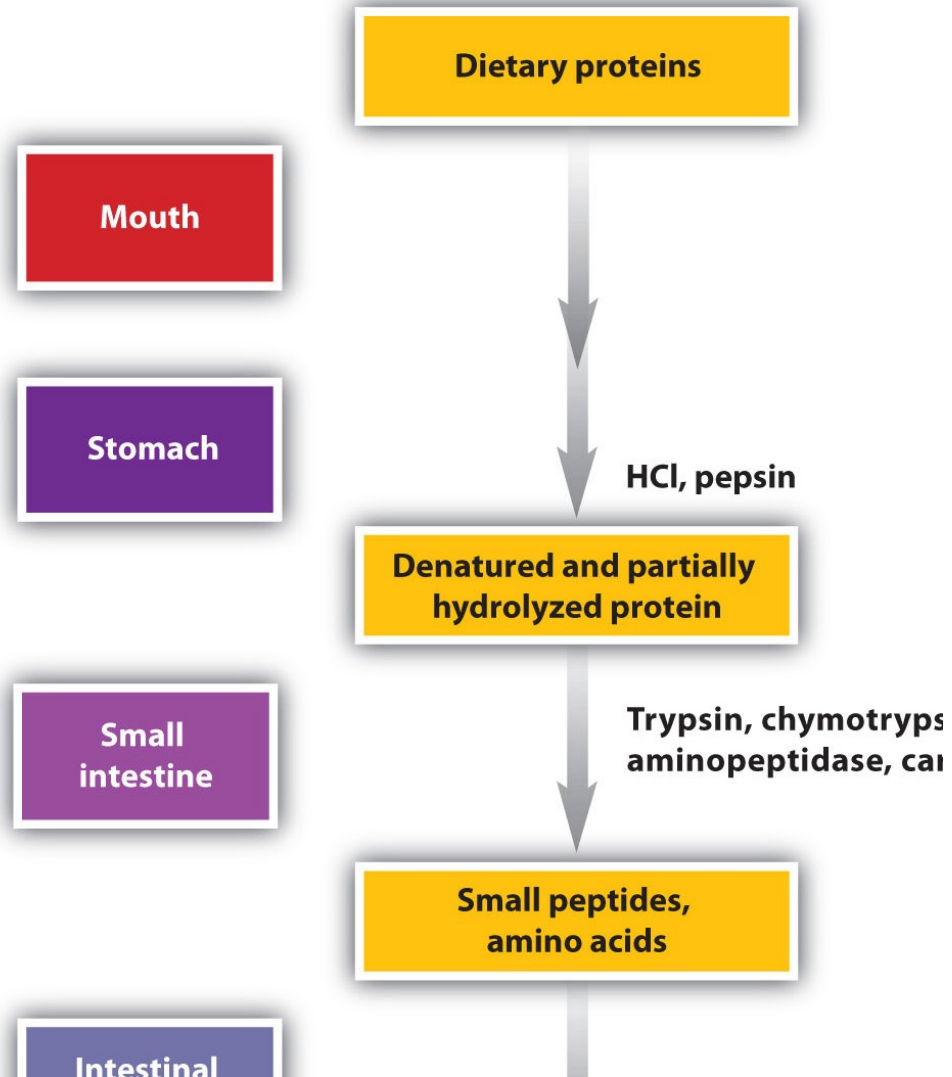
ESENCIJALNE VS. NEESENCIJALNE AMINOKISELINE

Table 21-3

**Essential and Nonessential
Amino Acids in Humans**

Essential	Nonessential
Arginine ^a	Alanine
Histidine	Asparagine
Isoleucine	Aspartic acid
Leucine	Cysteine
Lysine	Glutamic acid
Methionine	Glutamine
Phenylalanine	Glycine
Threonine	Proline
Tryptophan	Serine
Valine	Tyrosine

VARENJE PROTEINA



Protein Digestion Pathway

Mouth and Salivary Glands

(digestion doesn't happen yet)

Stomach (Gastric Phase)

Small Intestine and Pancreas

(Pancreatic Phase)

Protein

pepsin, HCl

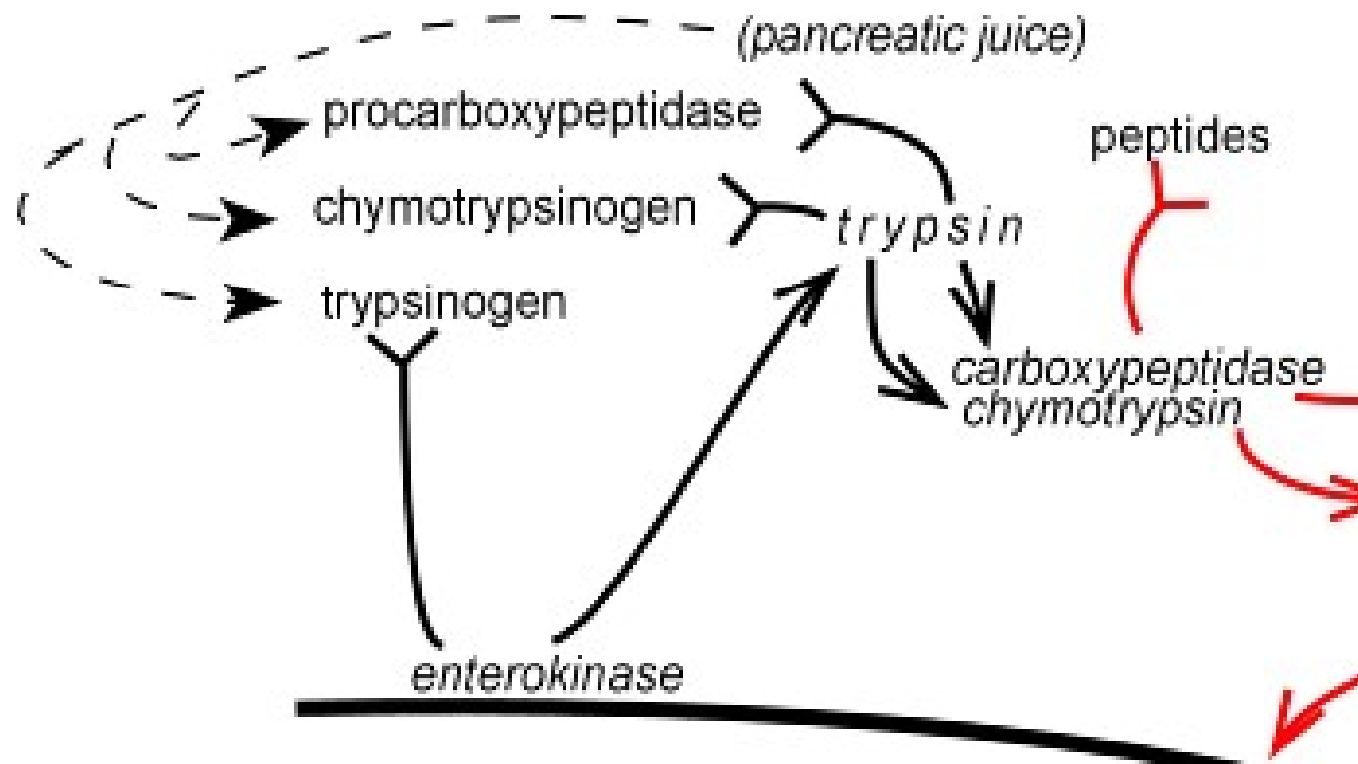
smaller polypeptides

pancreatic

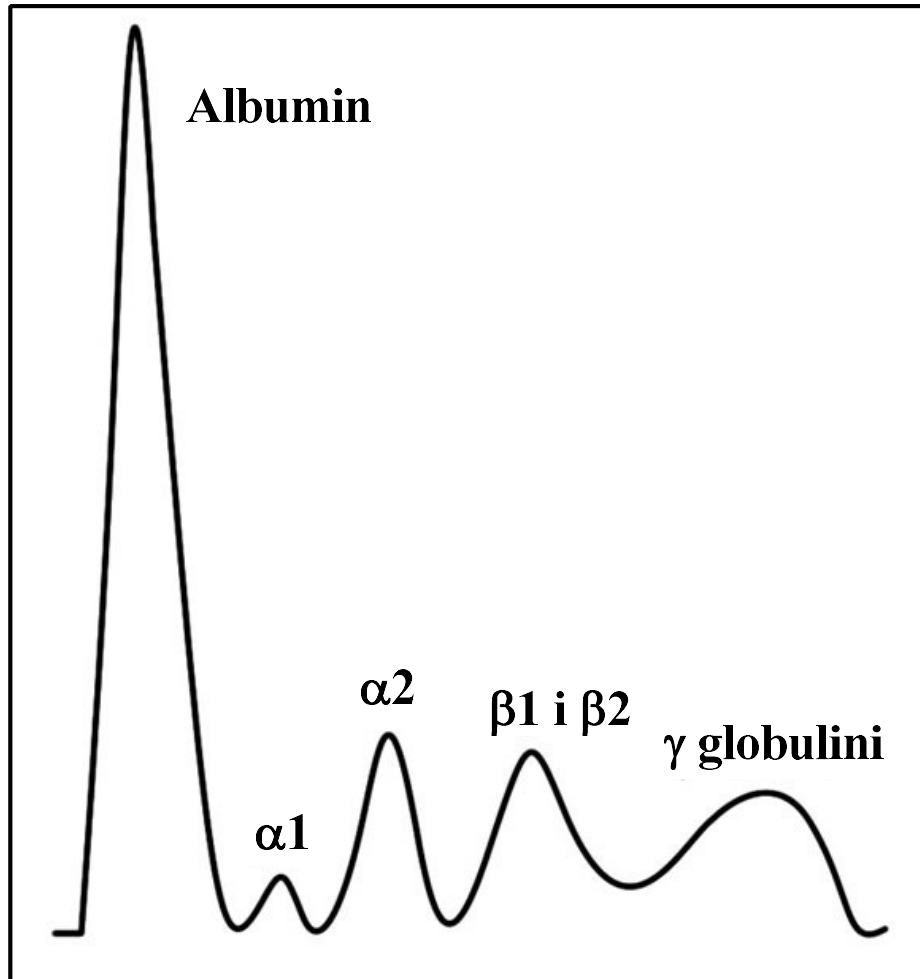
tripeptides, dipeptides

amino acids

VARENJE PROTEINA

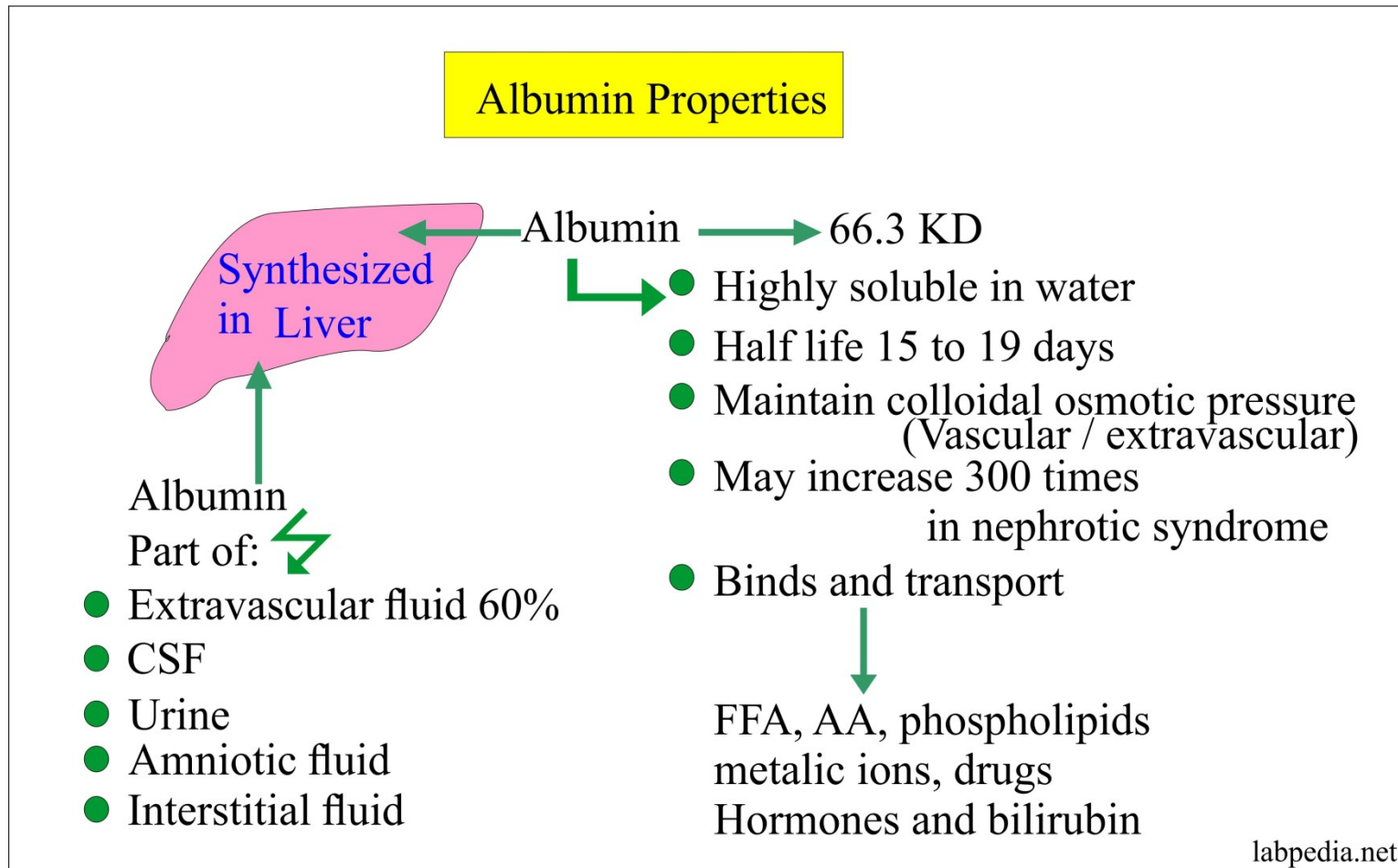


PROTEINI PLAZME



UKUPNI PROTEINI
60-80 g/L

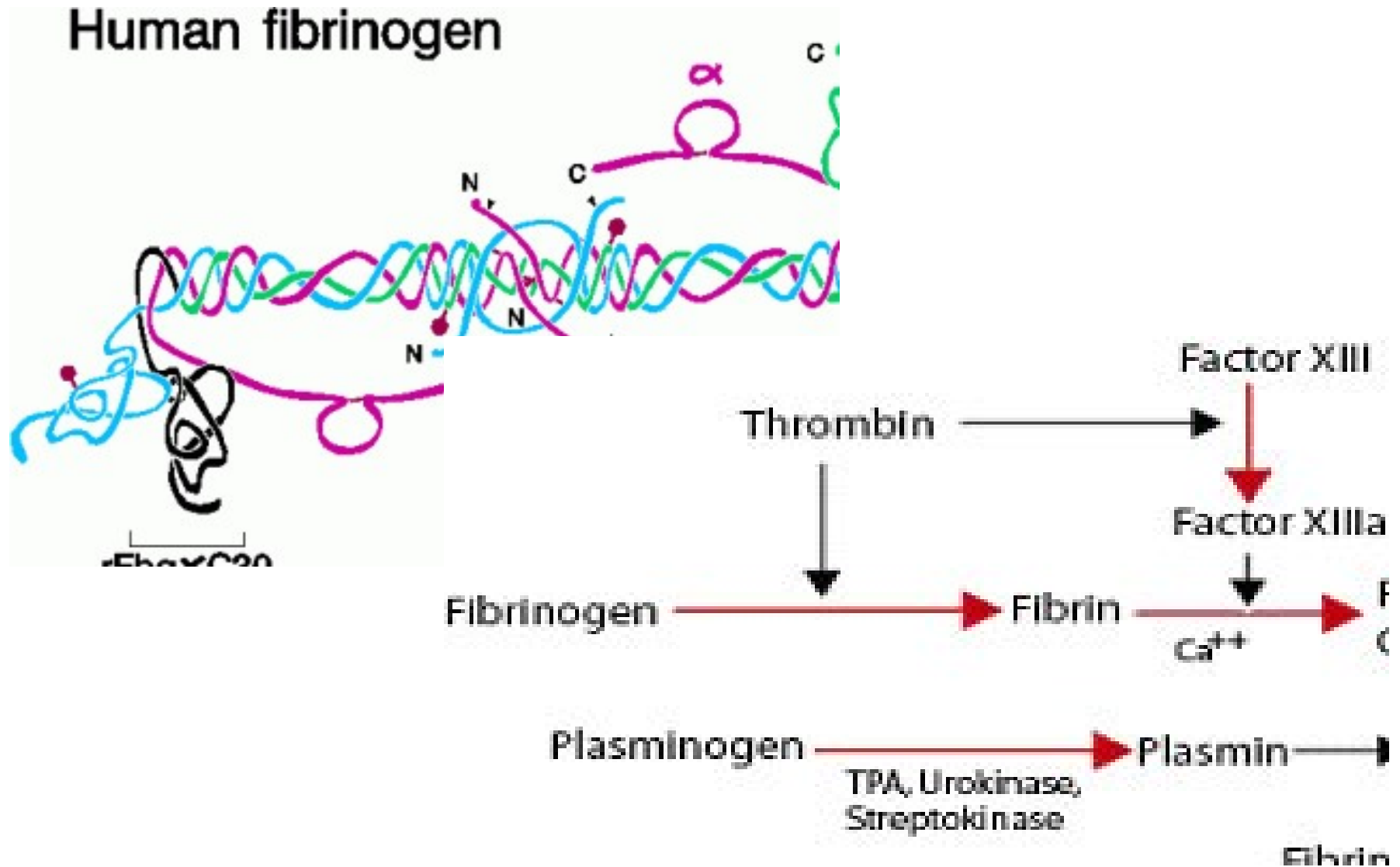
ALBUMINI



ALBUMINI

- Albumini su serumski globularni proteini, rastvorljivi u vodi. Razlikuju se od drugih krvnih proteina po tome što nisu glikozilirani. Albumini plazme su od značaja u regulaciji volumena krvi - vezuju vodu i održavaju onkotski pritisak. Istovremeno, služe i kao nosači katjona (Cu^{2+} , Na^{+} , i K^{+}), masnih kiselina, hormona, nekonjugovanog bilirubina, tiroksina i farmaceutskih preparata. Albumin se veže za receptor albumin na površini ćelije. Ovdje ćemo napomenuti da je sa kliničkog aspekta najvažnija uloga albumina u održavanju koloido-onkotskog pritiska. Molekuli albumina vežu za sebe vodu i tako sprječavaju izlazak vode iz krvnog suda. Odavde je jasno da nedostatak albumina (hipoalbuminemija), koja može nastati npr. u slučaju teškog oštećenja jetre, dovodi do izlaska tečnosti iz krvnog suda u ekstracelularni prostor, pa tako nastaju edemi (otoci). Normalno se u urinu nalaze samo mikroalbumini i to u koncentraciji do 150 mg/ 24h. Stoga je albuminurija (pojava albumina u urinu) jedan od prvih pokazatelja oštećenja funkcije bubrega.

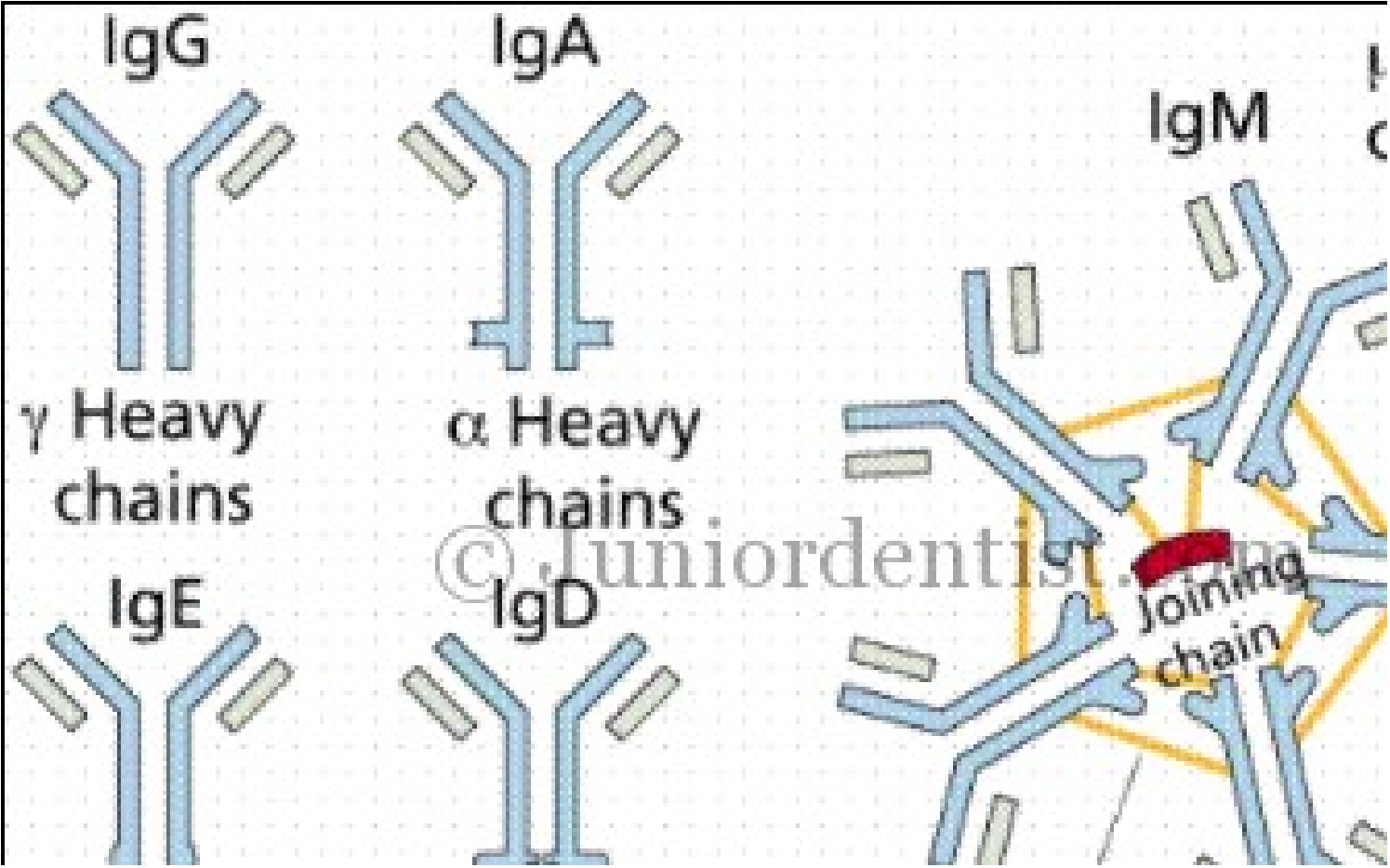
FIBRINOGEN



FIBRINOGEN

- **Fibrinogen** ili faktor koagulacije I, jeste glikoprotein koji pomaže u formiranju ugruška krvi, kao prekursor za fibrin. U svom prirodnom obliku može formirati mostove između trombocita, vezivanjem za njihove GpIIb/IIIa, površinske membranske proteine. Sintetiše se u jetri. Smatra se pozitivnim markerom akutne faze, jer igra ključnu ulogu u upalnom odgovoru, kardiovaskularnim bolestima i razvoju reumatoidnog artritisa. U navedenim stanjima, detektuju se povećane vrijednosti fibrinogena. Niske vrijednosti fibrinogena, mogu biti uzrok kongenitalnog deficita fibrinogena ili poremećaja njihove funkcije, što može dovesti do krvarenja ili tromboembolijskih komplikacija.

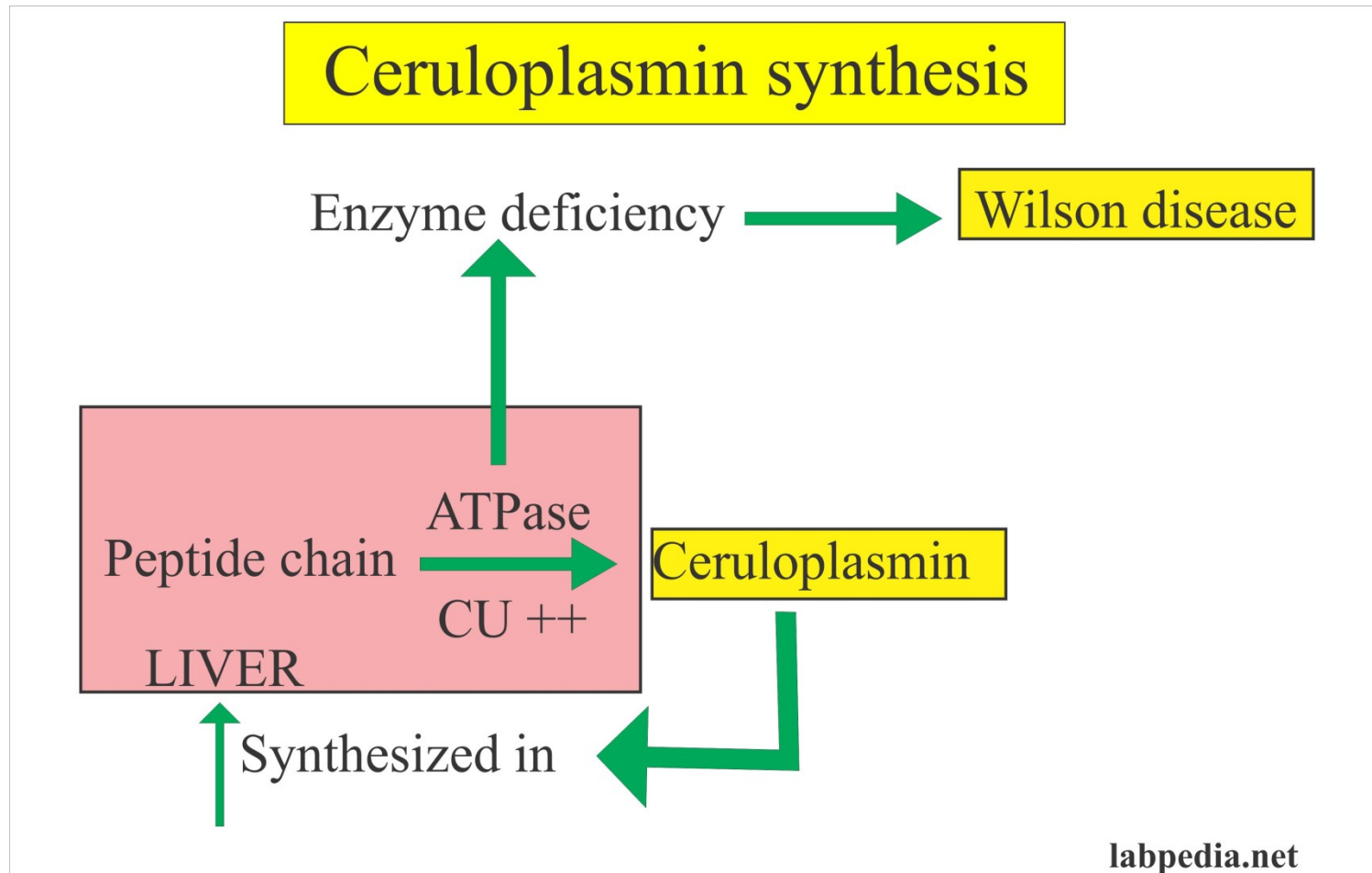
GAMA GLOBULINI (IMUNOGLOBULINI)



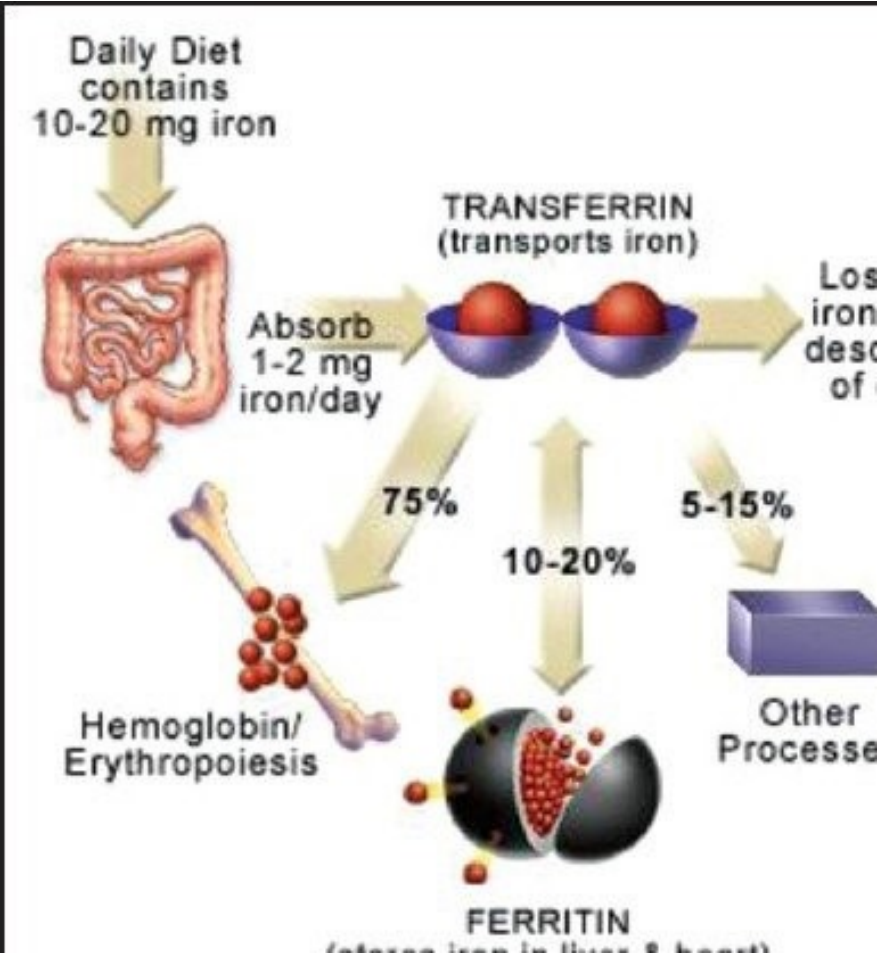
REAKTANTI AKUTNE FAZE

Positive acute-phase proteins	Negative proteins
TNF- α	Transthyri
IL-1	Retinol b
Cortisol	Transferr
Serum amyloid A	Albumin
IL-6	Iron
C-reactive protein	Zinc
Serum amyloid A	Calcium
C-reactive protein	
Haptoglobin	
α 1-Acid glycoprotein	

CERULOPLAZMIN



TRANSFERRIN



TUMOR MARKERI

CEA (karcinoembrionalni antigen) AFP (alfa – fetoprotein) Ca 19-9	Kolorektalni karcinom
PSA (Prostate Specific Antigen)	Karcinom prostate
NSE (Neuron Specifična Enolaza) Cifra 21-1	Karcinom pluća
Ca 72-4	Karcinom želuca
β 2 – mikroglobulin	Hematopoezni maligniteti (limfom, multipli mijelom)
Ca 125	Karcinom ovarijuma (jajnika)
AFP	Hepatocelularni karcinom Tumori germinativnih ćelija
β - HCG	Gestacioni tumori trofoblasta
Tireoglobulin	Karcinom štitaste žlijezde

HVALA ZA PAŽNJU