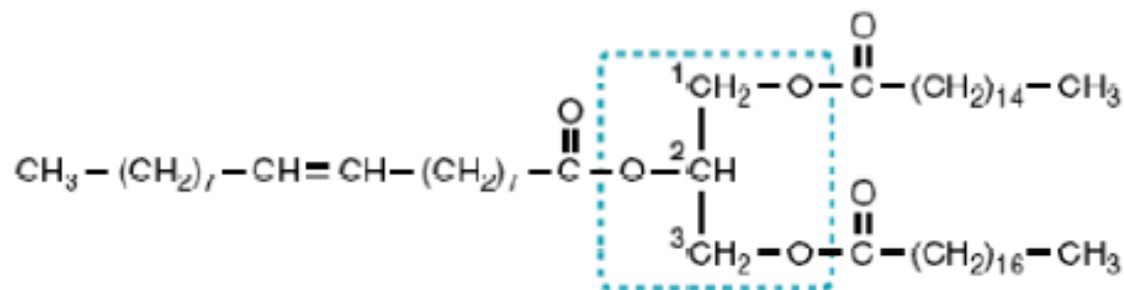


METABOLIZAM LIPIDA

Lipidi

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



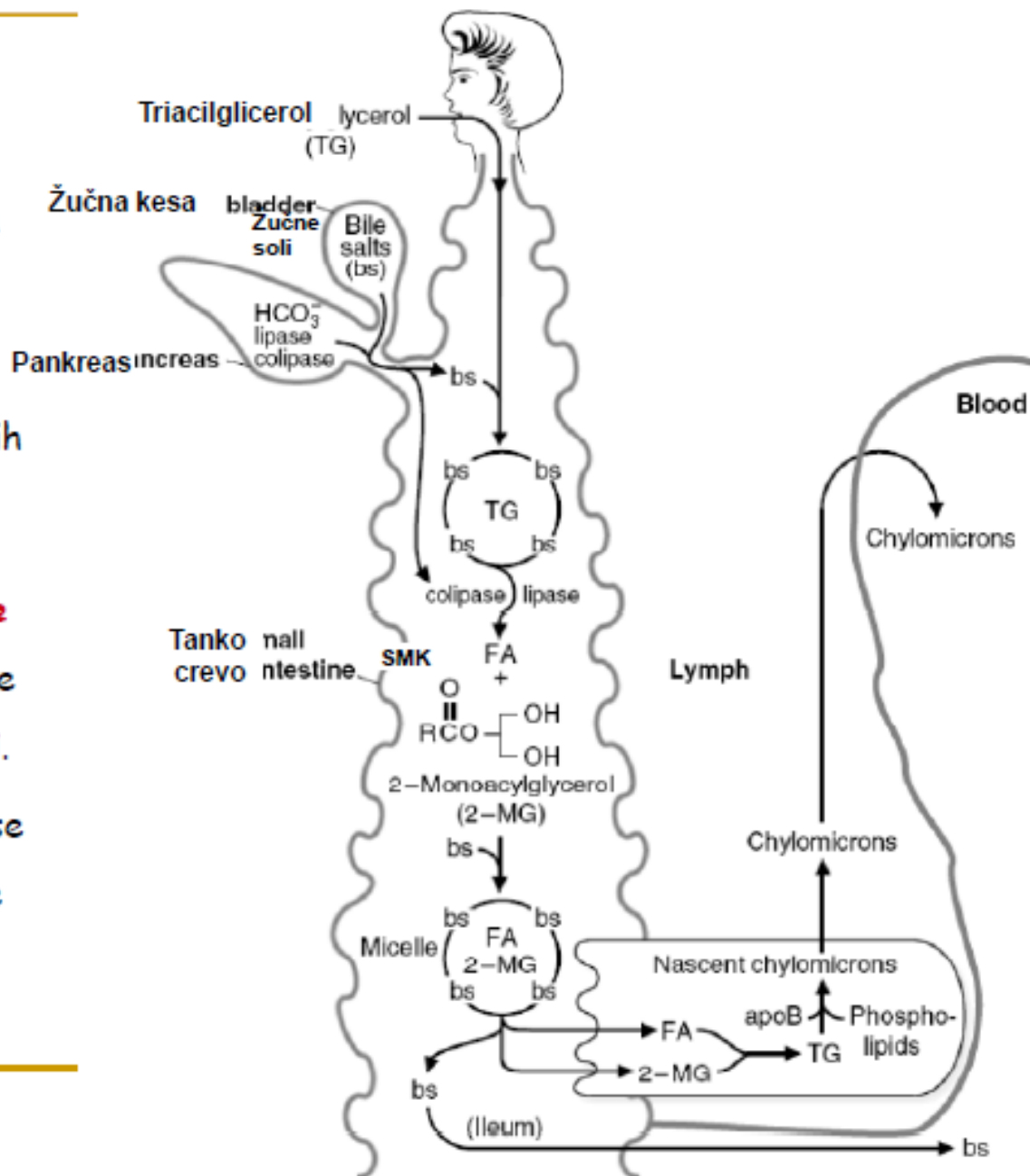
Triacilglicerol

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**.

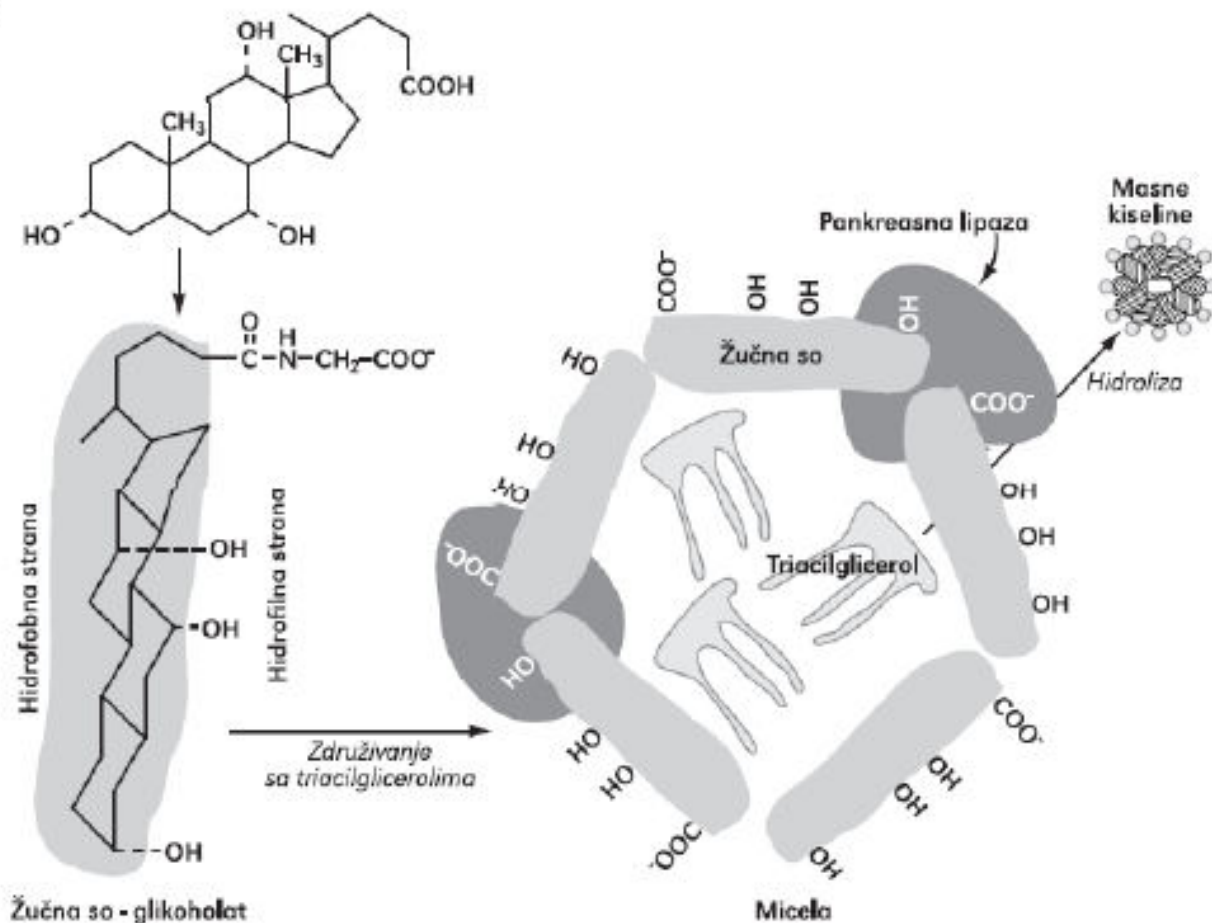
Kada delimično svarena hrana dospe do tankog creva, luči se hormon **holecistokinin**, koji daje signal **žučnoj kesi** da se kontrahuje, čime se oslobađaju soli žučnih kiselina, i **pankreasu** da otpočne sekrecija enzima varenja.



Delovanje žučnih soli

Žučne soli deluju kao **detendženti**, 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

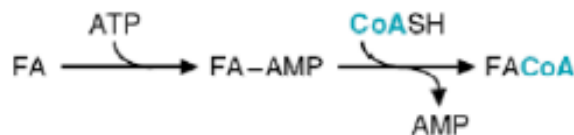
Kontrakciju žučne kese i sekreciju enzima pankreasa stimuliše crevni hormon holecistokinin, koji sekretuju ćelije tankog creva u kontaktu sa želudačnim sadržajem.



U epitelnim ćelijama tankog creva dolazi do resinteze triacilglicerola

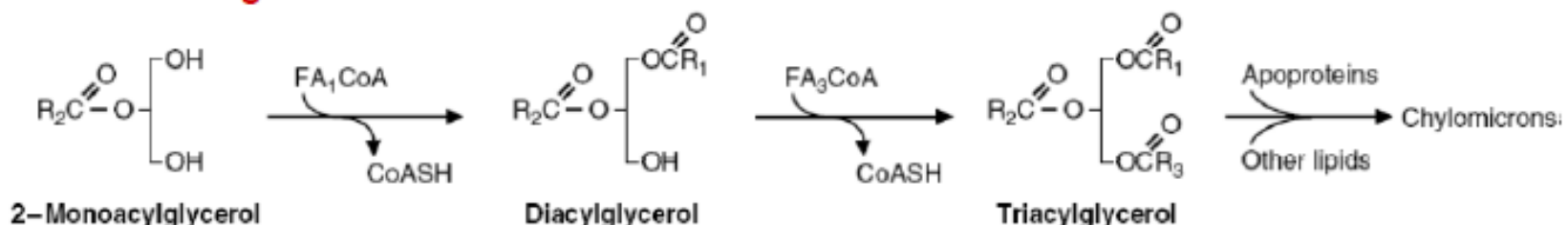
Da bi to bilo moguće, mora doći do aktivacije MK u odgovarajući acil-CoA istim mehanizmom kao i kod aktivacije MK pre otpočinjanja beta-oksidacije.

Aktivacija MK

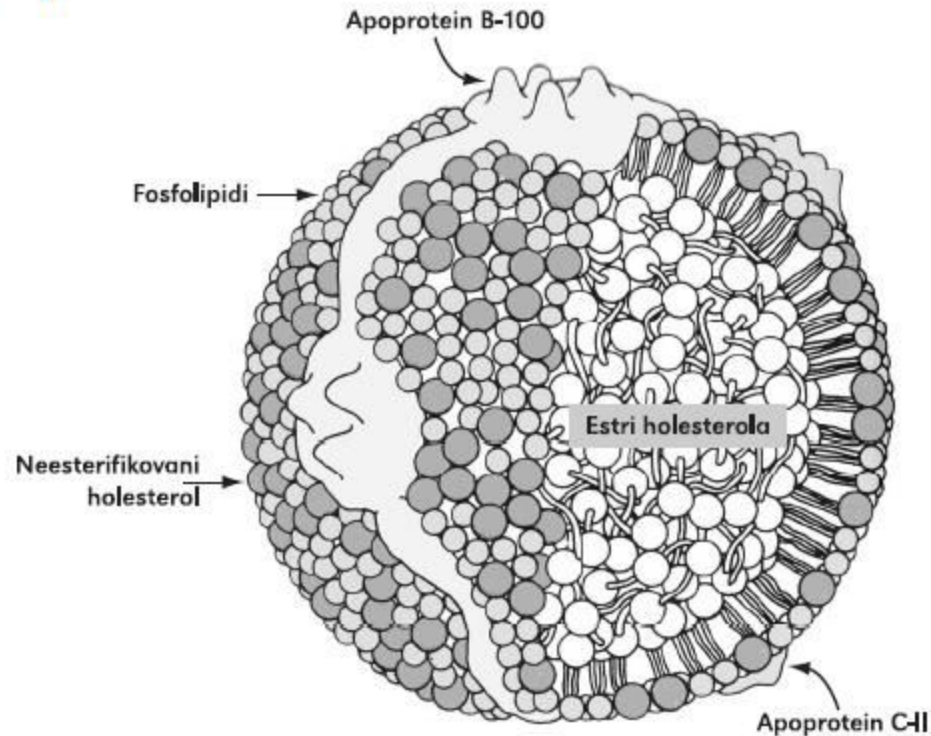


Acil-CoA potom reaguje sa 2-monoacilglicerolom i nastaje diacilglicerol, koji reaguje sa sledećim acil CoA i nastaje triacilglicerol. Reakcije sinteze triacilglicerola i epitelnim ćelijama tankog creva se razlikuju od onih u jetri i masnom tkivu pošto je u **tankom crevu međuproizvod u procesu sinteze 2-monoacilglicerol, dok je u drugim tkivima to fosfatidčna kiselina**

Sinteza triacilglicerola



Lipoprotein



Opšta struktura lipoproteina. Omotač lipoproteina čine polarne grupe fosfolipida i apolipoproteini i izvesna količina neesterifikovanog holesterola. U unutrašnjosti čestice se nalaze nerastvorni triacilgliceroli i estri holesterola

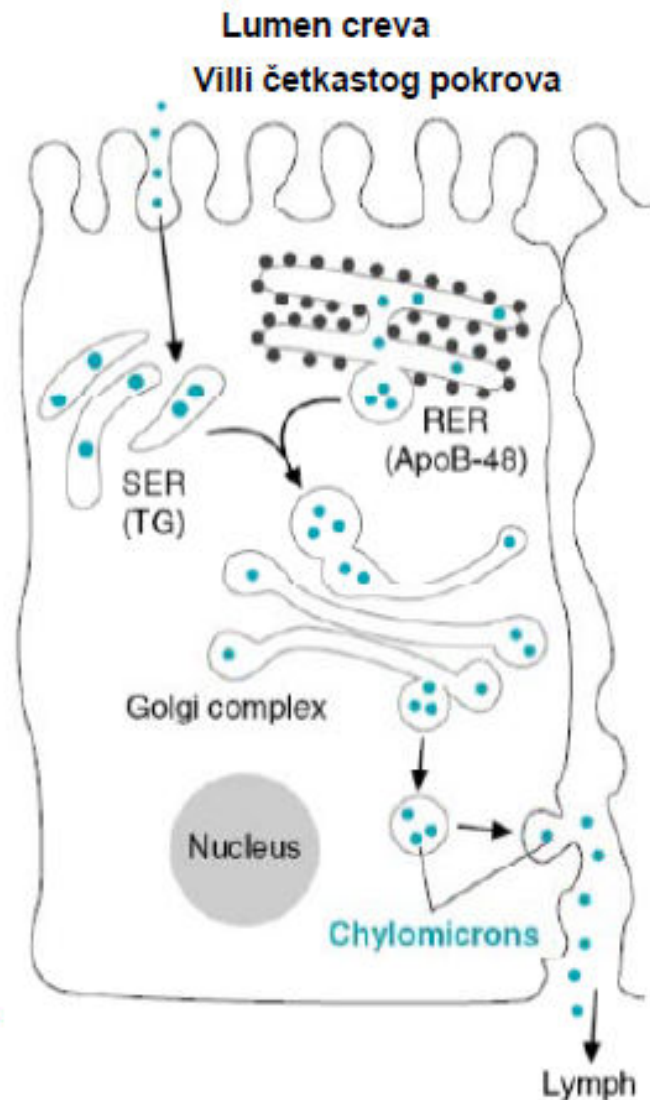
Nastajanje i sekrecija hilomikrona

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.

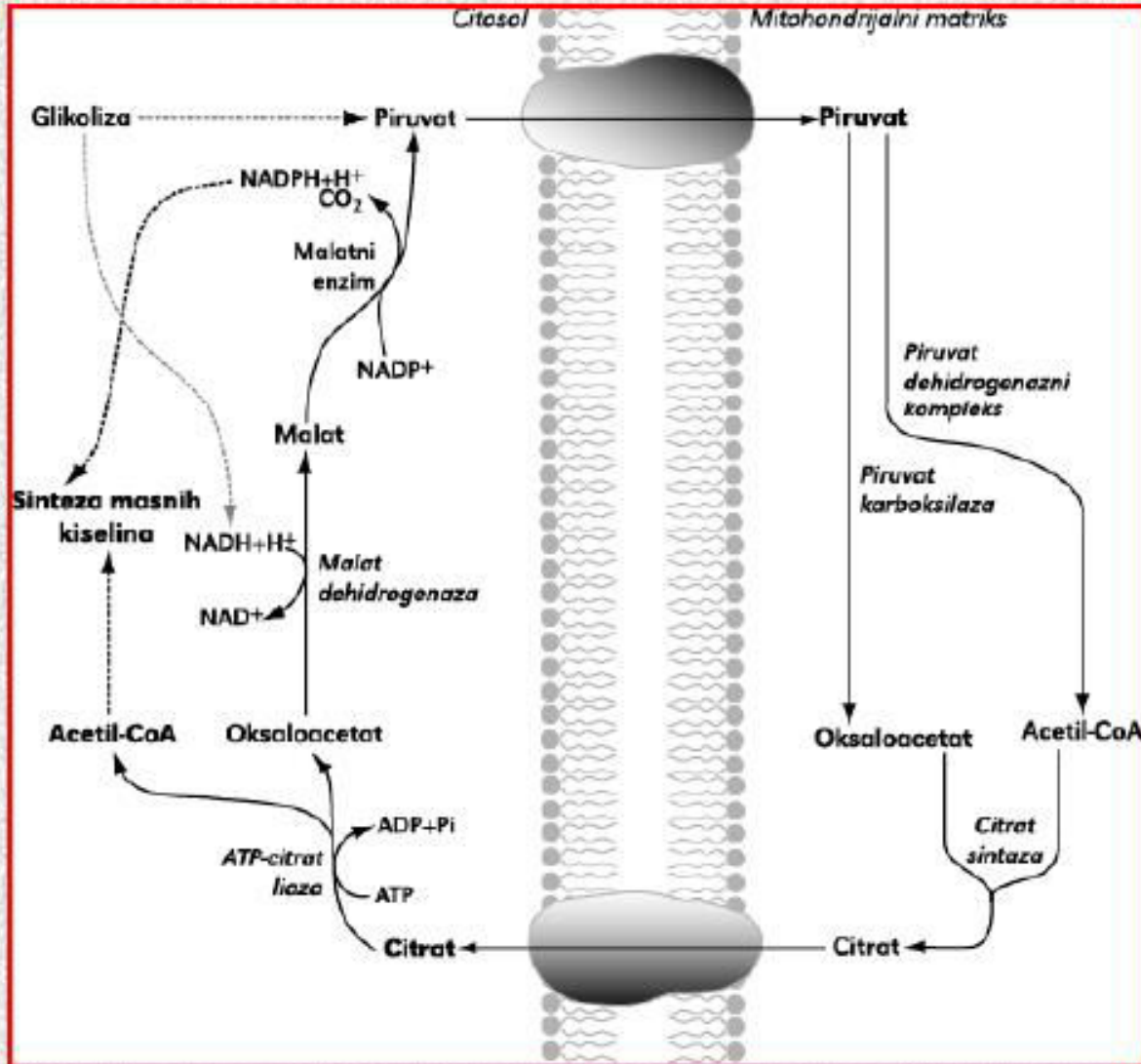


MASNE KISELINE SINTEZA I RAZGRADNJA

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

- Masne kiseline se sintetisu isključivo od acetil-CoA, uzastopnim dodavanjem dvougleničnih jedinica na aktivisani karboksilni kraj lanca koji raste sve dok se ne ostvari odgovarajuća dužina lanca.
- U najvećem broju slučajeva, najpre se sintetise *palmitat*, (16C), a od njega sa 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 mitohondrijama).
- Acetil-CoA ne može da prođe kroz mitohondrijalnu membranu, 2C jedinice za sintezu palmitata se prenose u citosol *citratnim prenosnim sistemom*.

Sinteza MK



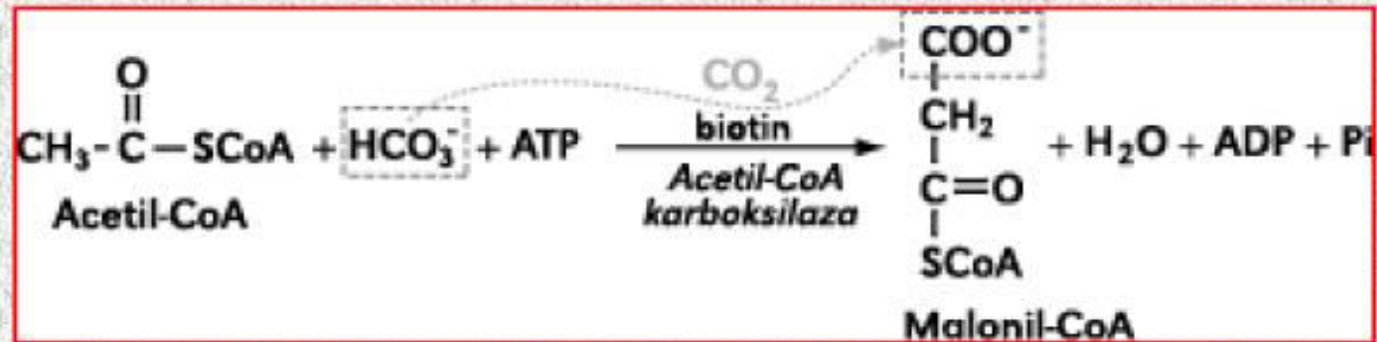
Postoji slobodna izmena citrata između mitohondrijalnog matriksa i citosola

U citosolu postoji enzim koji pretvara citrat u oksalacetat i acetil-CoA

Za palmitat:
8 Acetil CoA
14 NADH+H+



Sinteza malonil CoA



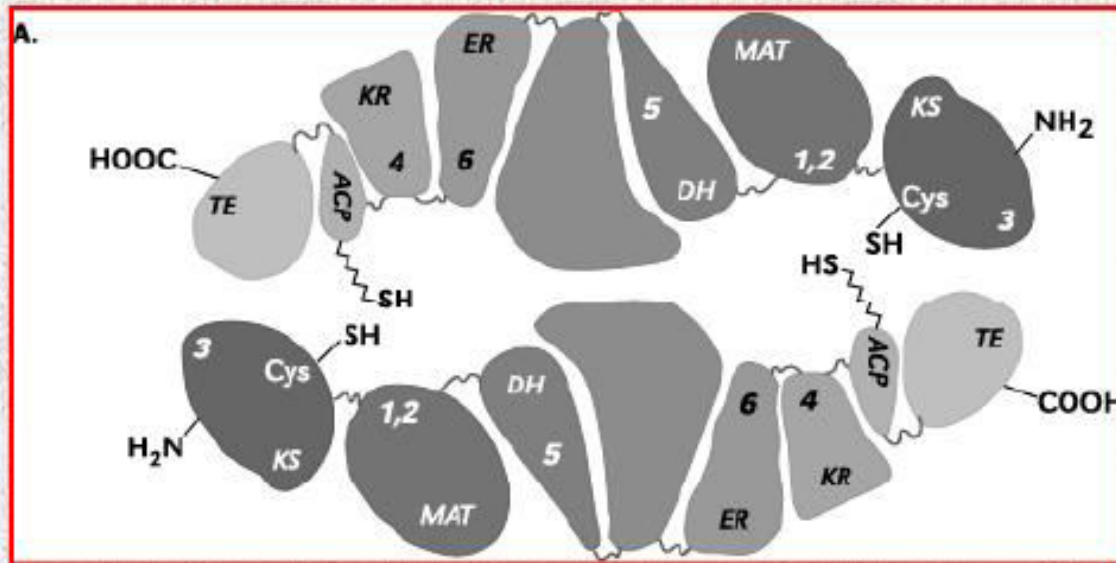
Acetil-CoA nastao u citosolu iz citrata se karboksilacijom prevodi u malonil-CoA.

Ova ireverzibilna reakcija predstavlja **ključni korak** u sintezi masnih kiselina.

Reakcija karboksilacije acetil-CoA u malonil-CoA se odigrava u dva koraka.

1. karboksilacija biotina (ATP je neophodan kao izvor energije)
2. prenos karboksilne grupe sa koenzima biotina na acetil-CoA (nastanak malonil-CoA)

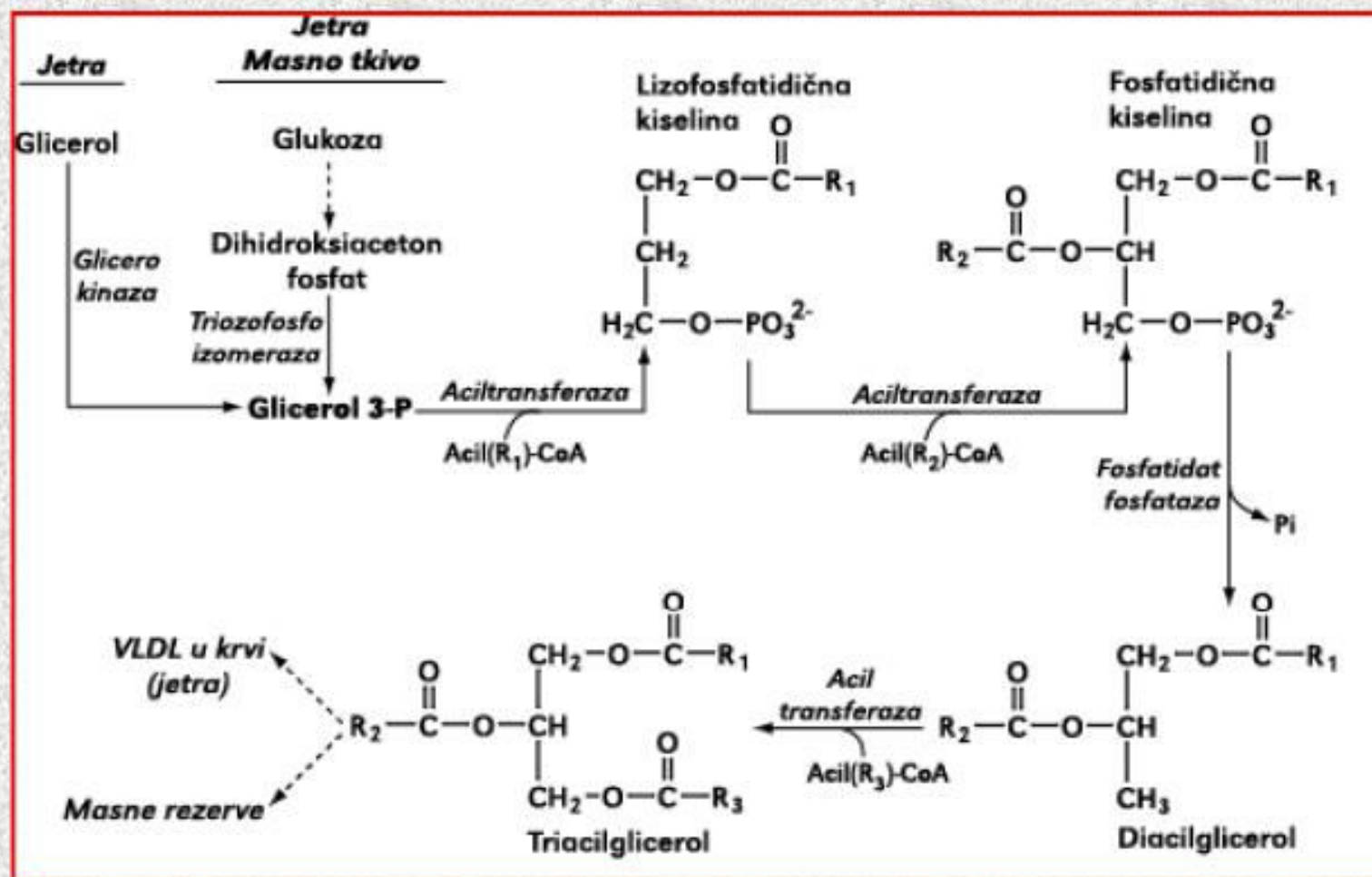
Sintaza masnih kiselina je multifunkcionalni protein



Na molekulu sintaze se nalaze sva katalitička mesta potrebna za reakcije u sintezi masnih kiselina

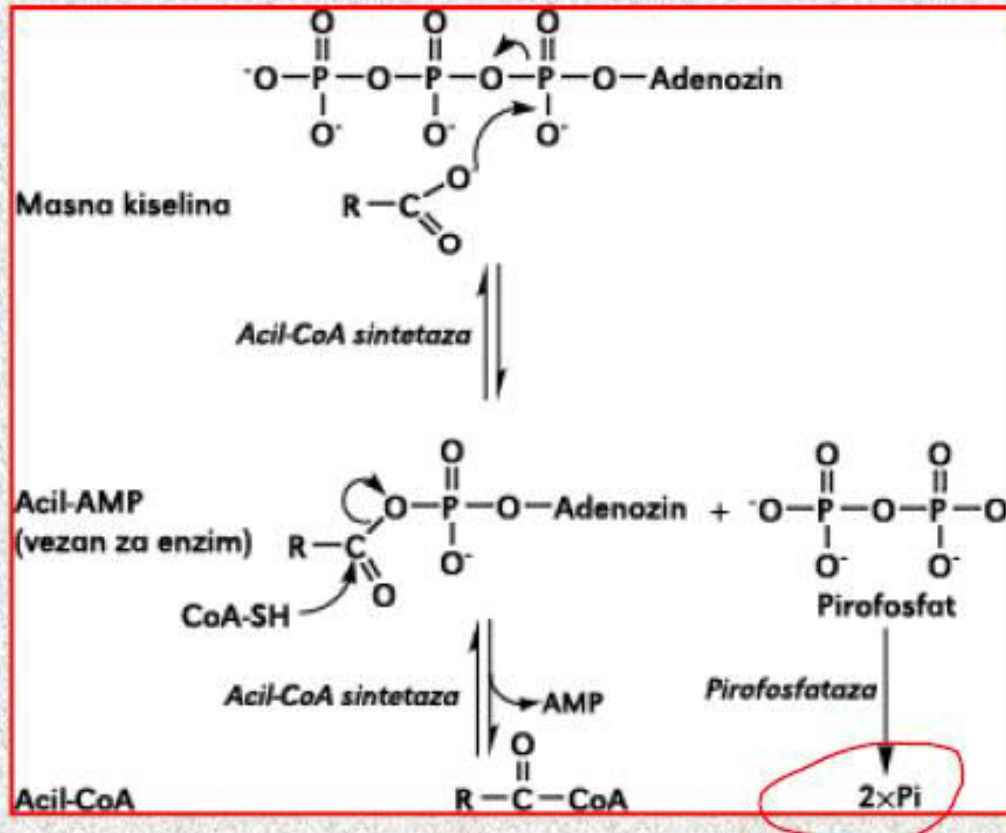
Istovremeno se sintetisju 2 molekula MK

Triacilgliceroli se najčešće sintetišu od glicerol 3-fosfata i masnih kiselina



RAZGRADNJA MK

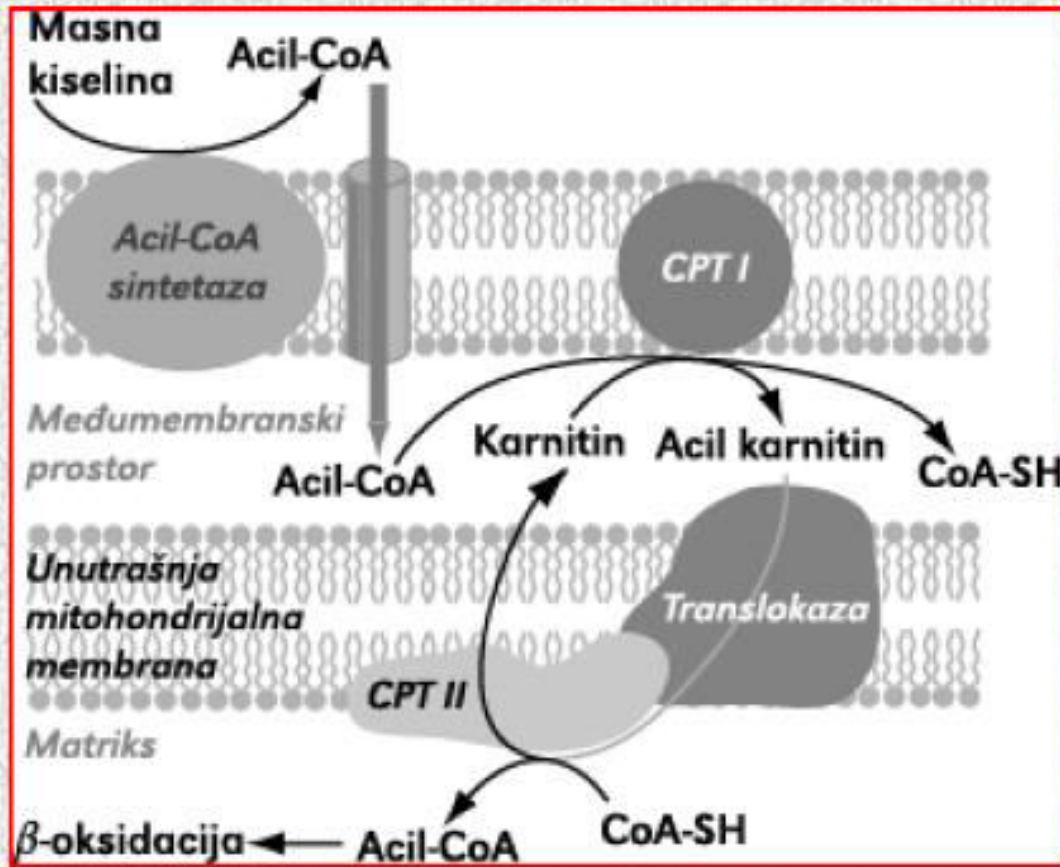
Aktivacija je prvi korak u katabolizmu masnih kiselina



U citosolu (tj. na membranama endoplazmatskog retikuluma, spoljašnjoj membrani mitohondrija i na membranama peroksizoma) aktivaciju masnih kiselina katališe enzim **acil CoA sintetaza**

Nakon aktivacije, masne kiseline se prenose u mitohondrije, u kojima se smeštene enzimi za β -oksidaciju masnih kiselina.

Prenos masnih kiselina u mitohondrije obavlja karnitinski transportni mehanizam

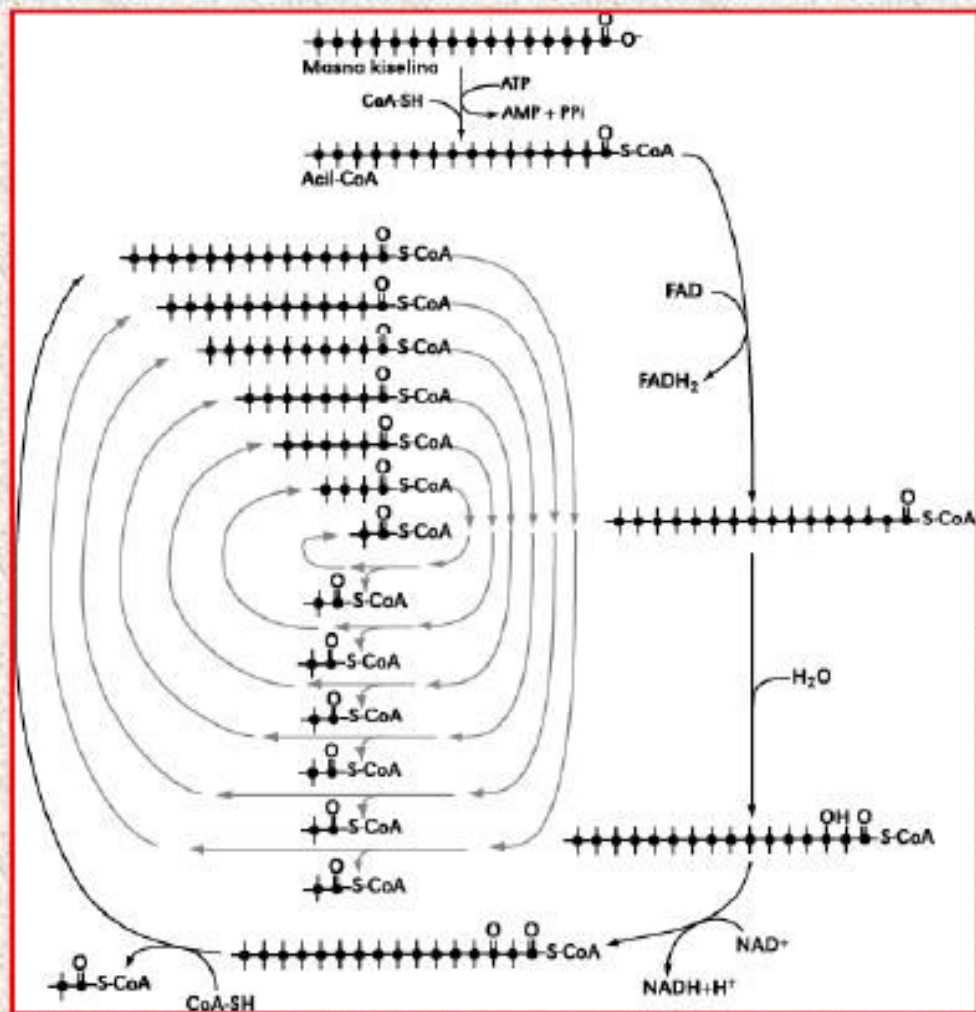


Nastali acilkarnitin se prenosi kroz unutrašnju mitohondrijalnu membranu uz pomoć karnitin-acilkarnitin antiporter *translokaze*, da bi se zatim acil grupa prenela na koenzim A u matriksu mitohondrija delovanjem

karnitin:aciltransferaze II;

karnitin se vraća u citosol i služi u prenosu sledećeg masnokiselinskog lanca

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

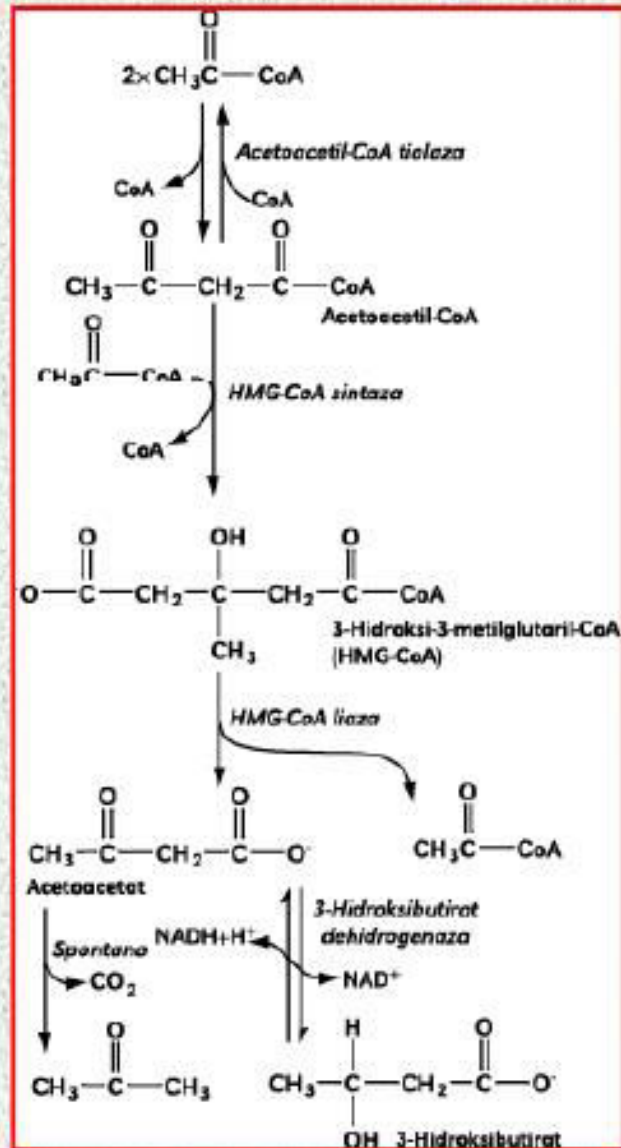


Masne kiseline se najčešće razgrađuju procesom oksidacije koji se odigrava na β -ugljenikovom atomu

Proces β -oksidacije MK odvija se u matriksu mitohondrija.

β -oksidacija se može predstaviti kao spiralni niz reakcija tokom kojih se lanac masne kiseline skraćuje za dvougleničnu jedinicu (acetil ostatak u obliku acetil-CoA) u svakom krugu.

Ketonska tela: acetoacetat, 3-hidroksibutirat i aceton

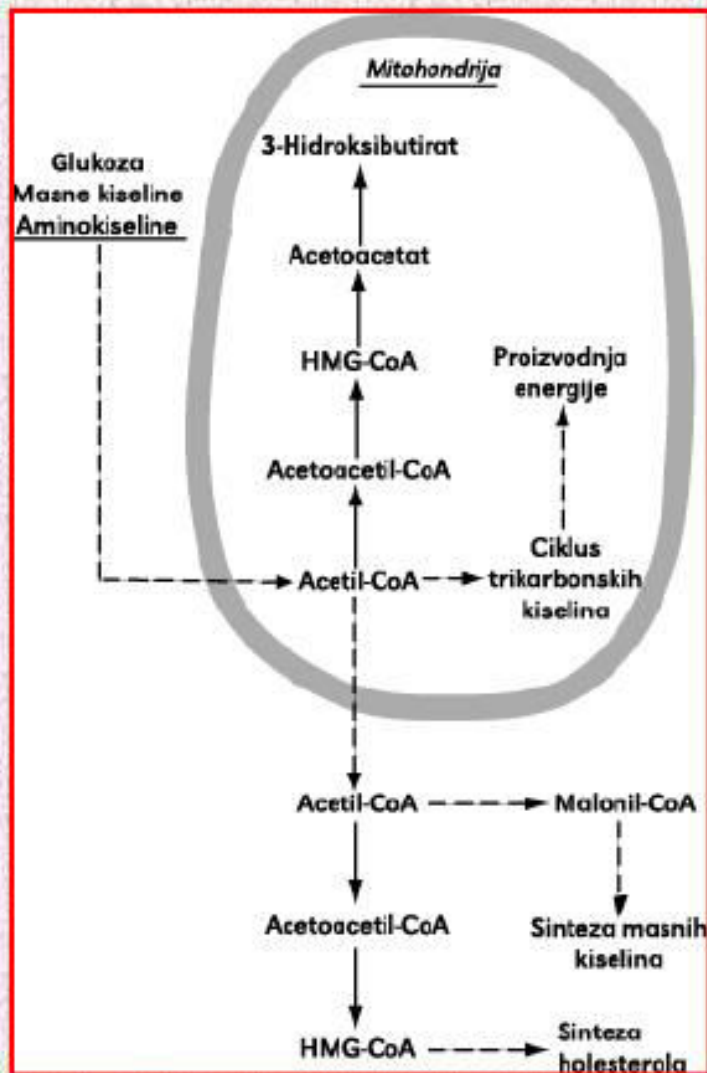


Masne kiseline se oslobađaju iz ćelija masnog tkiva u uslovima kada postoji višak masnih kiselina (u toku posta, gladovanja, pri ishrani bogatoj mastima a siromašnoj ugljenim hidratima). U mitohondrijama jetre se sintetišu acetoacetat i 3-hidroksibutirata.

Kontrolni enzim u sintezi ketonskih tela *unutarmitohondrijalna HMG-CoA sintaza*, nalazi se u značajnijoj količini samo u jetri.

Acetoacetat i 3-hidroksibutirat prelaze u cirkulaciju i stavljaju se na raspolaganje perifernim tkivima, u kojima služe za dobijanje energije.

Ketoza se pojavljuje pri gladovanju i u nekim patološkim stanjima

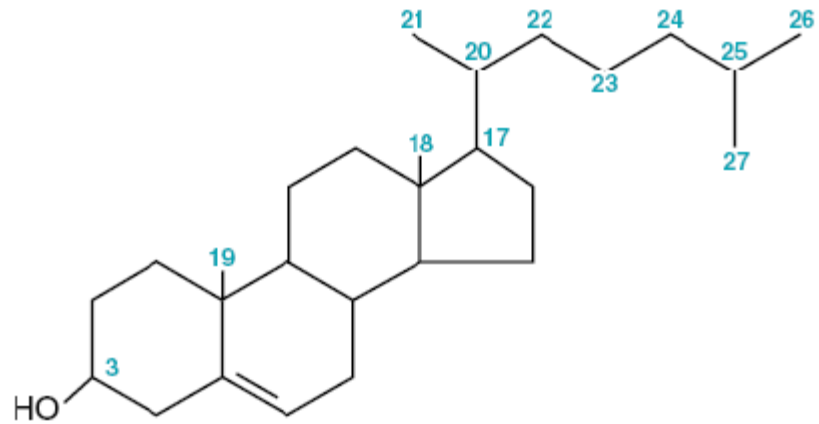


Prvi stepen regulacije u sintezi ketonskih tela je **stepen hidrolize triacilglicerola** u masnom tkivu i oslobađanje masnih kiselina u cirkulaciju (svi faktori koji utiču na proces mobilizacije masnih kiselina iz masnog tkiva utiču i na proces sinteze ketonskih tela u jetri)

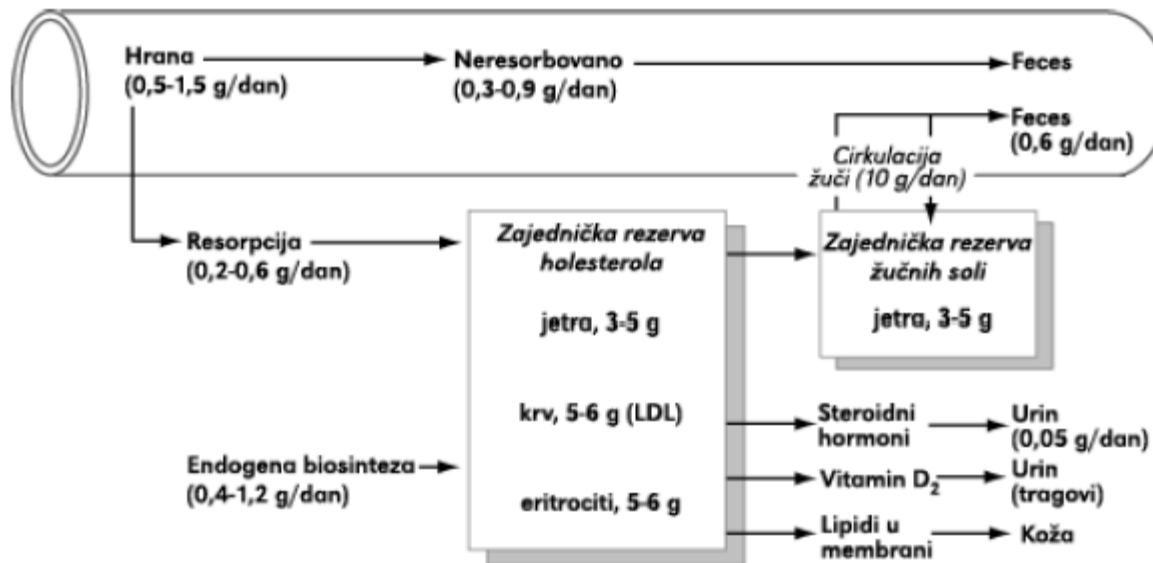
U jetri, masne kiseline mogu imati dvojaku sudbinu: može doći do njihove esterifikacije u acilglicerole i fosfolipide, ili do razgradnje putem β -oksidacije.

Ukoliko acetil-CoA ima u višku (više nego što ima raspoloživog oksalacetata, tj. više nego što može ući u ciklus trikarbonskih kiselina), metabolizam acetil-CoA će se preusmeriti ka sintezi ketonskih tela.

HOLESTEROL



Metabolički obrt holesterola

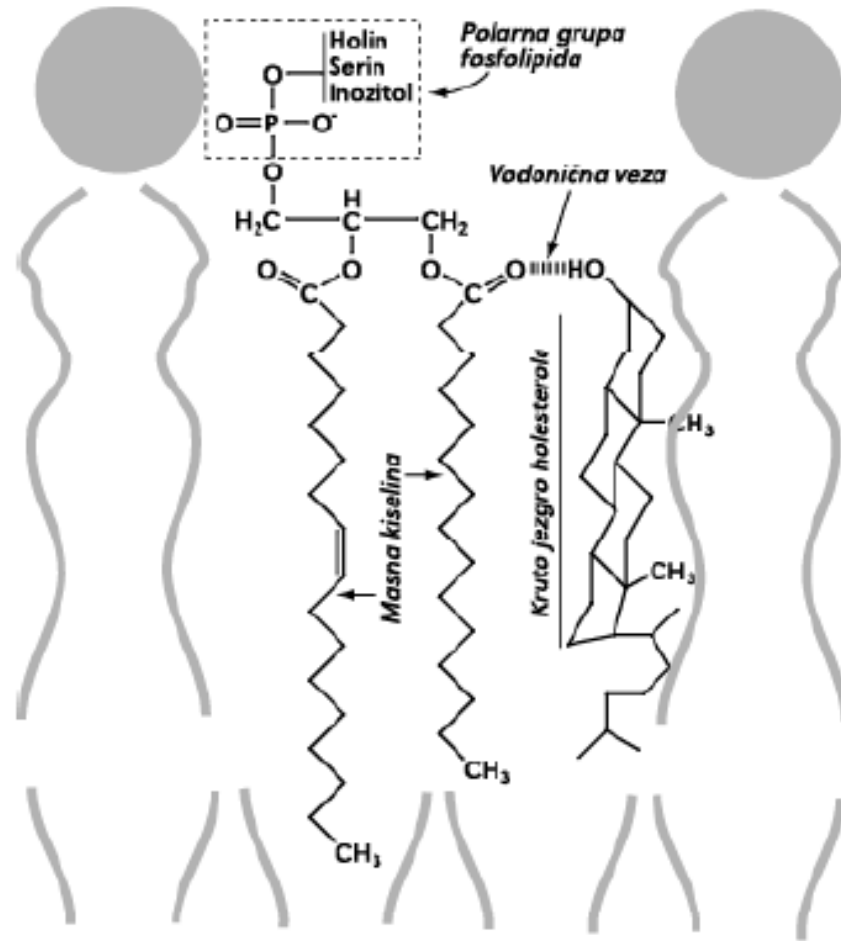


U epitelnim ćelijama tankog creva vrši se esterifikacija holesterola unetog hranom (acil-CoA holesterol acil transferaza, ACAT). Nastali estri se zajedno sa drugim lipidima i proteinima pakuju u hilomikrone.

Holesterol sintetisan u organizmu se, iz jetre u sastavu VLDL lipoproteina-(LDL) transportuje u periferna tkiva.

U plazmi se holesterol, nalazi prevashodno u sastavu lipoproteina

Lokalizacija u membrani



Sa povećanjem količine holesterola u membrani njena fluidnost se smanjuje i obrnuto.

Specifičan oblik pojedinih ćelija (npr. eritrocita) zavisi od odgovarajućeg stepena fluidnosti ćelijske membrane.

Holesterol je ishodno jedinjenje za sintezu:

Žučnih kiselina

Vitamina D3

Steroidnih hormona

Holesterol se sintetise od acetil-CoA u tri faze

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

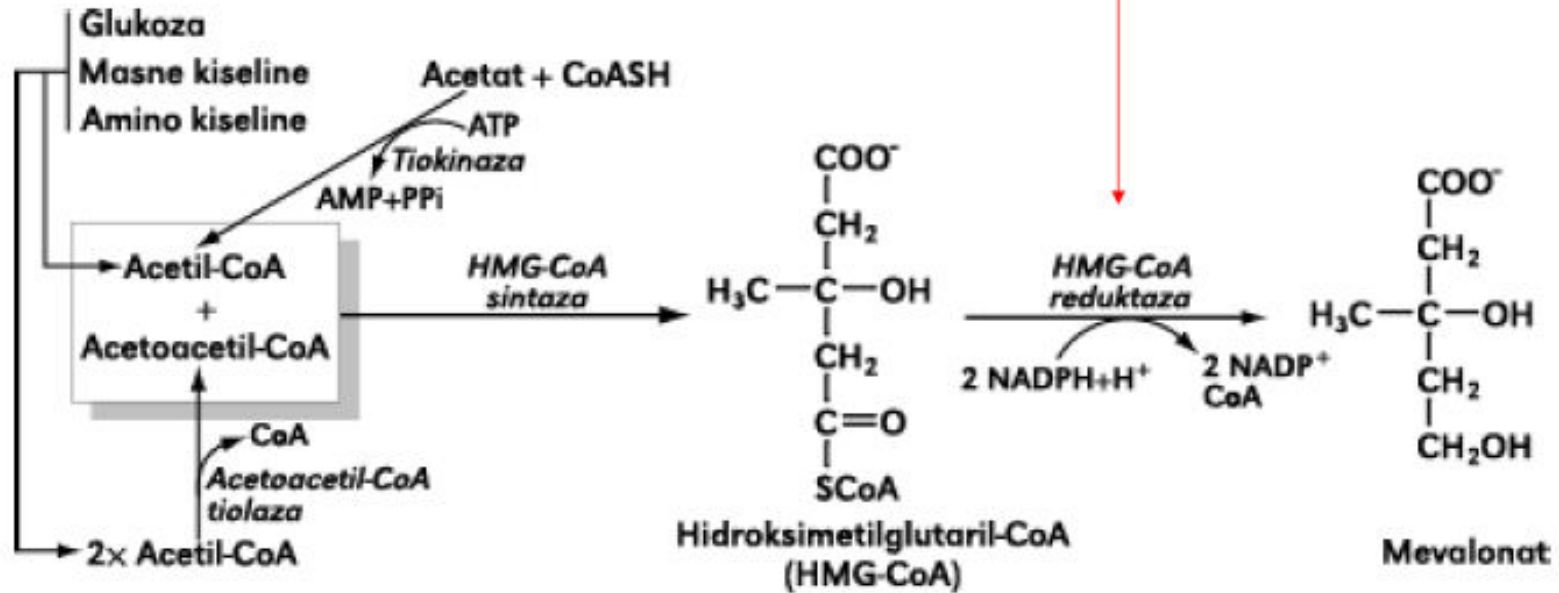
Sinteza holesterola odvija u *citosolu* i na *površini endoplazmatskog retikuluma*, pa nastali acetil-CoA mora da se prenese iz mitohondrija u citosol preko citratnog transportnog sistema (citrat/malat).

Sinteza holesterola se odvija u 3 faze.

1. Kondenzacijom acetil-CoA jedinica nastaje jedinjenje sa 6C, *mevalonat*.
2. Mevalonat se prevodi u C₅ *izoprenske jedinice* koje bivaju fosforilisane i kondenzuju se u jedinjenje od 30 C, *skvalen*.
3. Dolazi do *ciklizacije skvalena* pri čemu nastaje *lanosterol*, jedinjenje koje sadrži steroidno jezgro. Modifikacijom lanosterola dobija se holesterol.

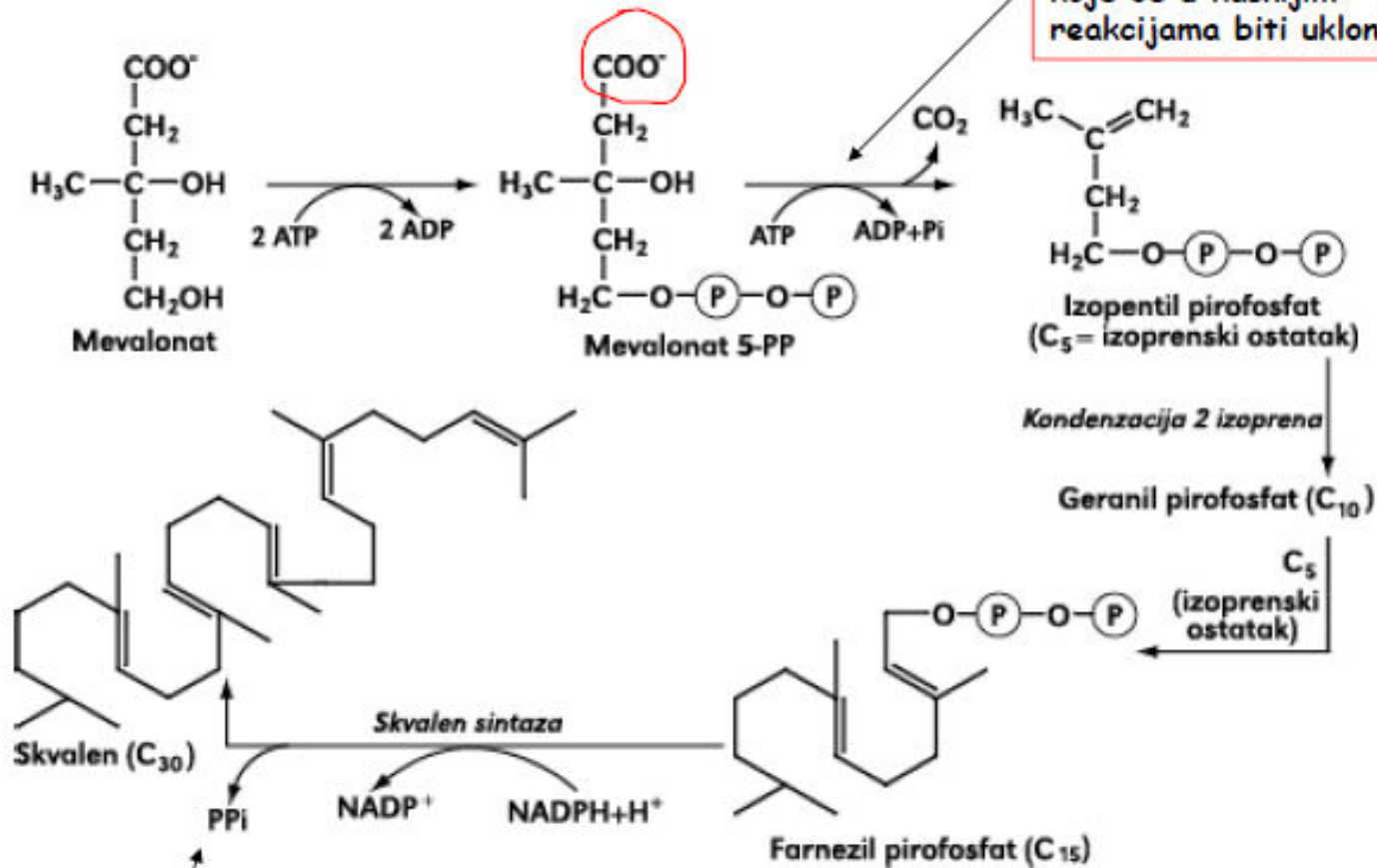
1. Sinteza mevalonata

Ključni enzim u sintezi holesterola



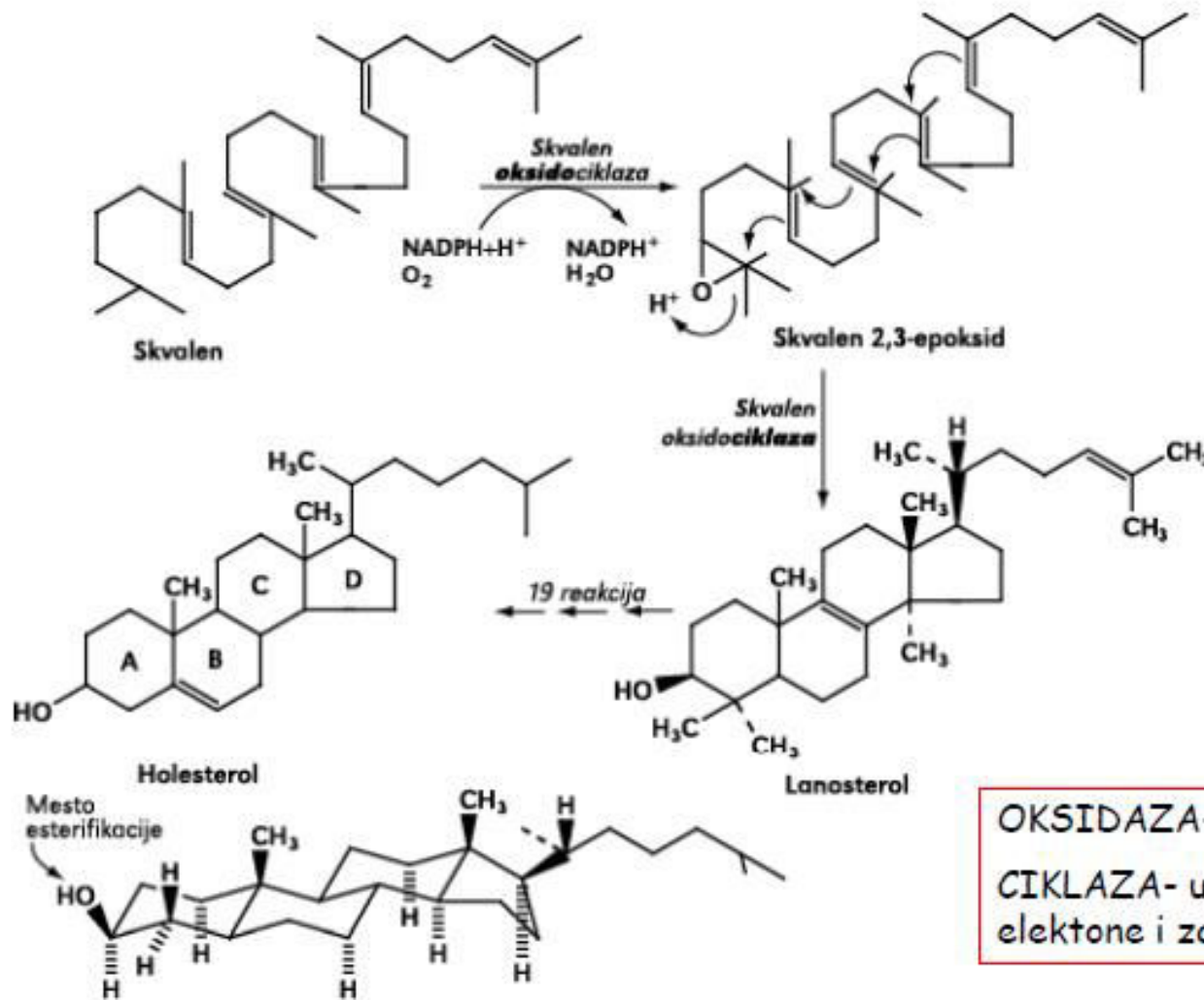
2. Sinteza skvalena

Aktivacija C5 i OH na C3, koje će u kasnijim reakcijama biti uklonjene



Izdvaja se PPI, i u daljem toku sinteze učestvuju nefosforilisana jedinjenja

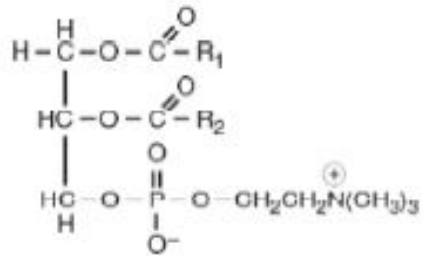
3. Prevođenje skvalena u holesterol



OKSIDAZA- stvaranje epoksida
 CIKLAZA- usklađeno premeštanje elektrone i zatvaranje prstenova

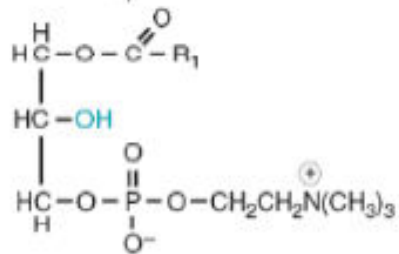
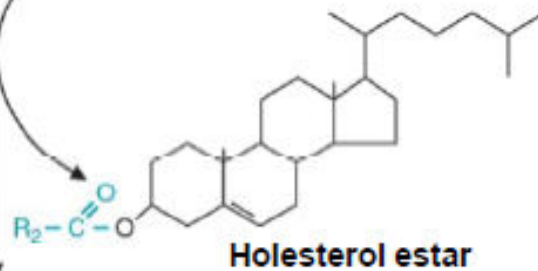
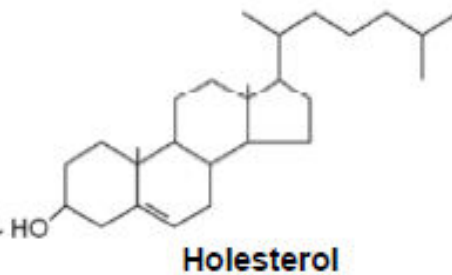
Planarna struktura jezgra holesterola

Estri holesterola



Lecitin

LCAT

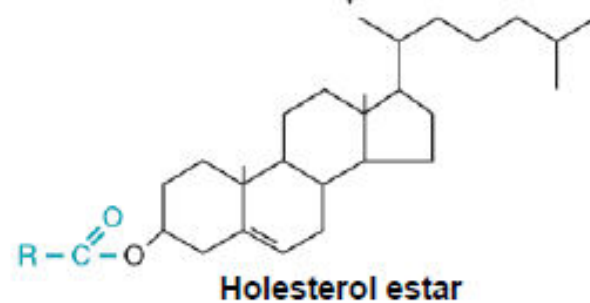
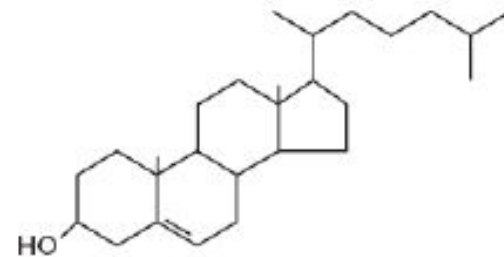


Lizolecitin

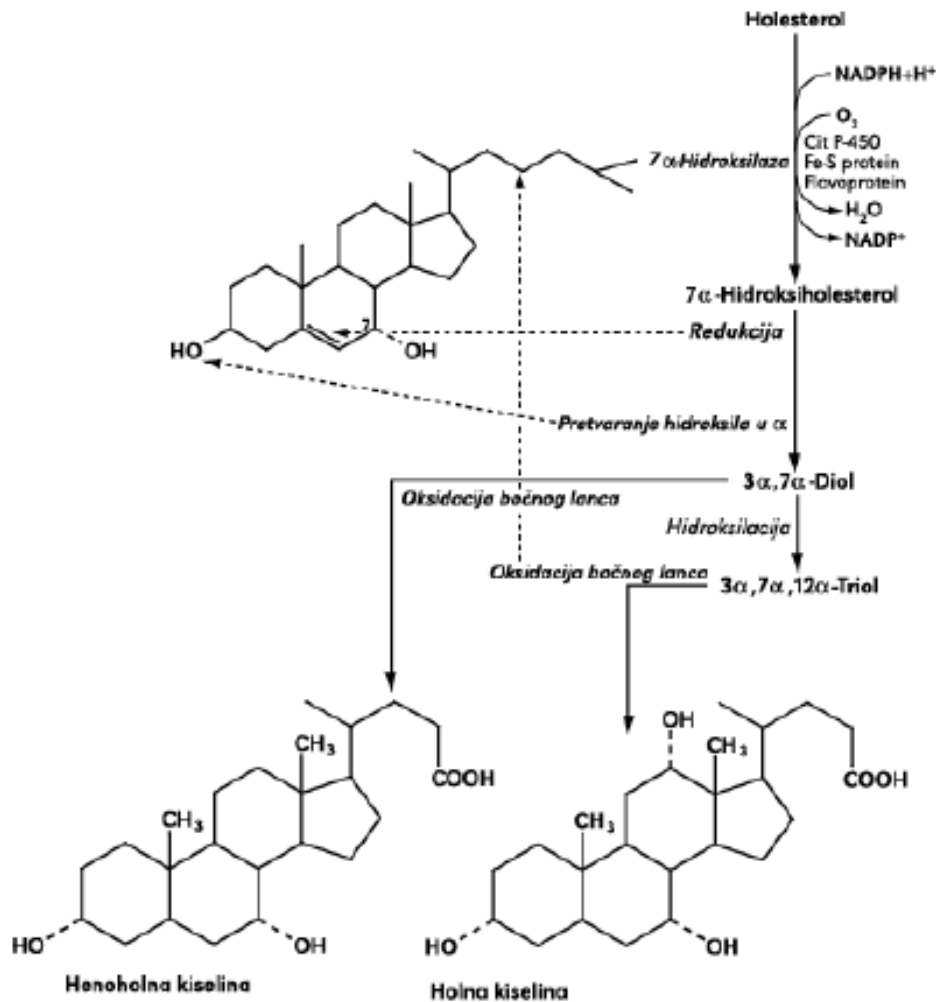
Najveći deo sintetosanog holesterola se sekretuje iz jetra i obliku estara holesterola, bilijarnog holesterola, ili žučnih soli.

Estri holesterola su hidrofobniji od samog holesterola.

Esterifikacija se vrši u položaju C3



Sinteza žučnih kiselina

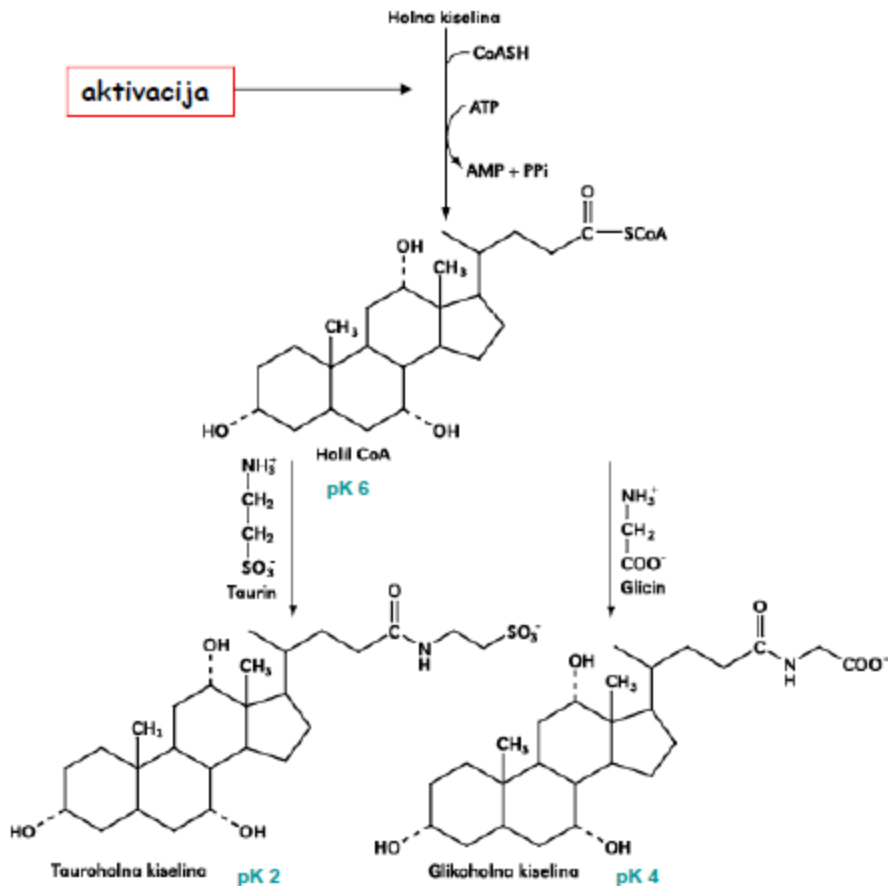


Primarne žučne kiseline (holna, henoholna) nastaju u hepatocitima direktno iz holesterola.

Enzim im akratko vreme poluživota (nekoliko sati) pa se kontrola aktivnosti vrši i regulacijom njegove sinteze. I promenom aktivnosti. Ovaj enzim se nalazi pod kontrolom samih sintetisanih žučnih kiselina koje ga povratno inhibiraju (inhibicija proizvodom) i količine holesterola (aktivacija supstratom).

Oksidacija bočnih lanaca žučnih kiselina se odvija u peroksizomima.

Žučne soli

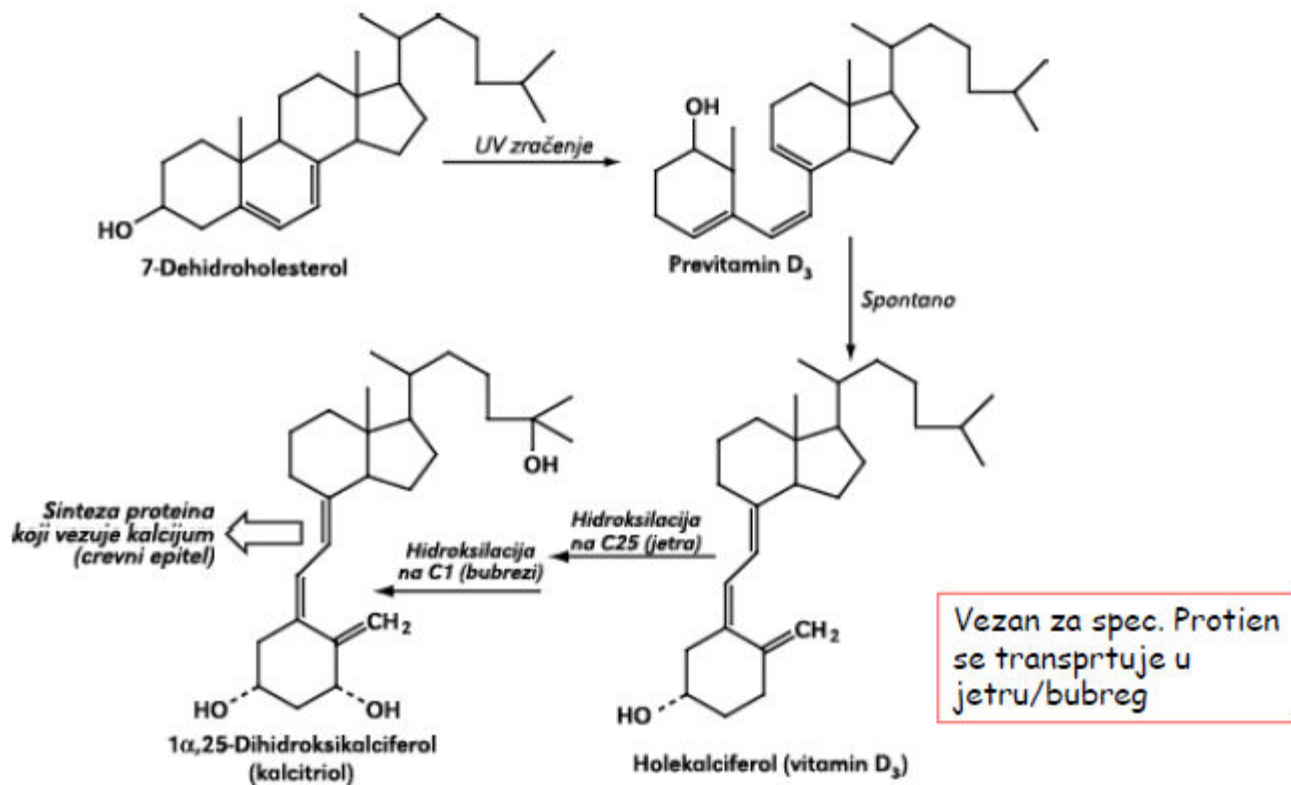


Žučne soli mogu da budu konjugovane glicinom ili/i taurinom pri čemu nastaju odgovarajuće konjugovane žučne soli.

Konjugacija snižava pK žučnih soli, što im omogućava da budu bolji deterdženti. Naime, one su u lumenu tankog creva (pH 6) sada bolje jonizovane nego što su nekonjugovane žučne soli (pK 6).

Reakcije su iste i za henoholnu kiselinu.

Holesterol i vitamin D



LIPOPROTEINI

LIPOPROTEINI

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

Proteini koji ulaze u sastav lipoproteina se nazivaju apolipoproteini. Različiti apoproteini ulaze u sastav različitih lipoproteina. Osnova funkcija apoproteina je davanje hidrofилnog karaktera omotaču čestice, omogućavanje selektivnog ulaska lipoproteinskih čestica u pojedine ćelije (vezivanjem za membranske receptore) i aktivacija/inhibicija pojedinih membranskih enzima koji vrše razgradnju lipida.

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

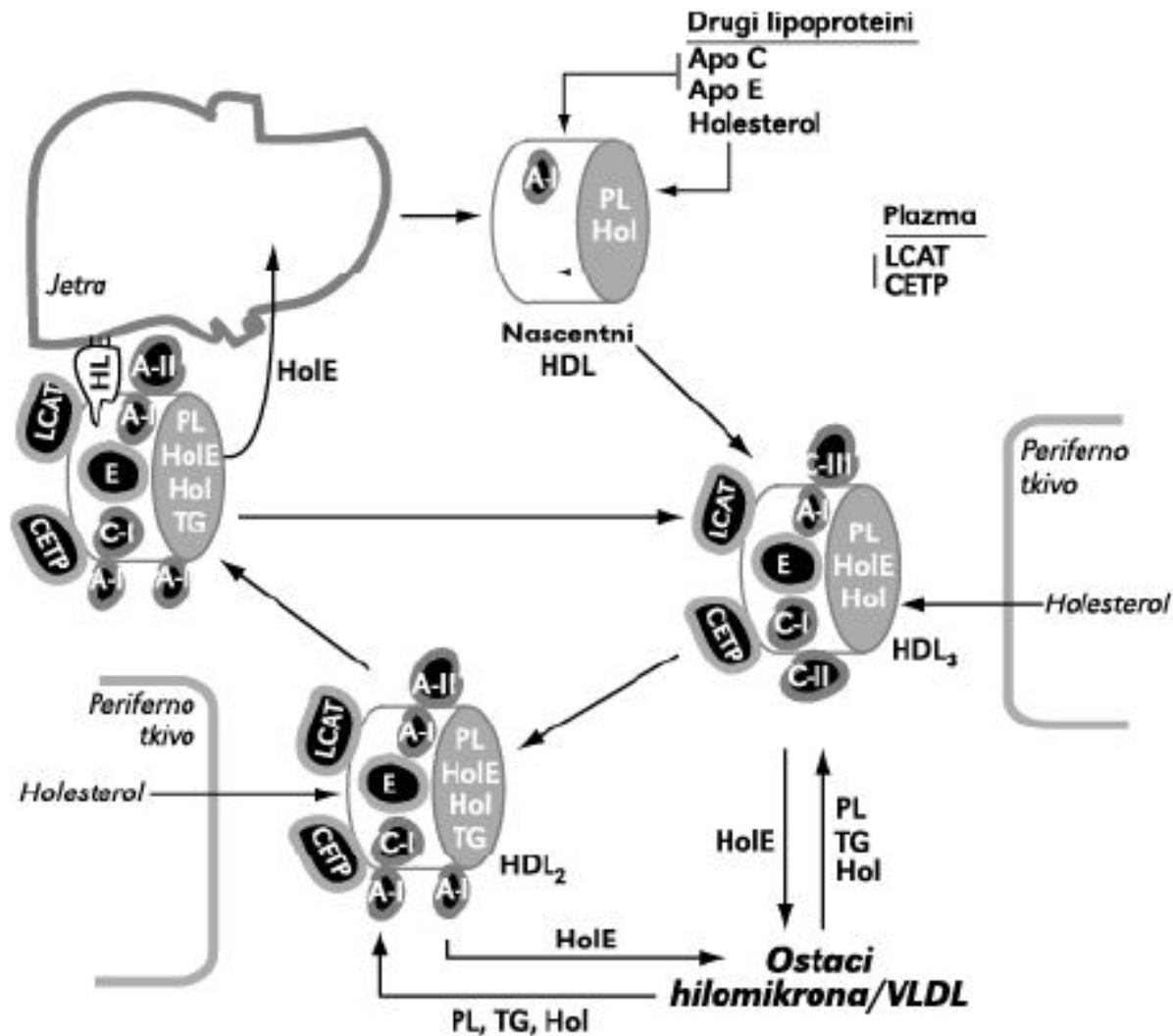
Lipoproteini veoma male gustine (VLDL)

Lipoproteini intermedijerne gustine (IDL)

Lipoproteini male gustine (LDL)

Lipoproteini velike gustine (HDL)

SINTEZA LIPOPROTEINA



HILOMIKRONI

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

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

Oni se sintetišu kao nezreli i postaju zreli tek pošto od HDL dobiju ApoCII i ApoE. **ApoCII** aktivira lipoproteinsku lipazu (LPL) koja se nalazi na membrani endotela kapilara masnog i mišićnog tkiva dok **ApoE** prepoznaje receptore na membrani hepatocita.

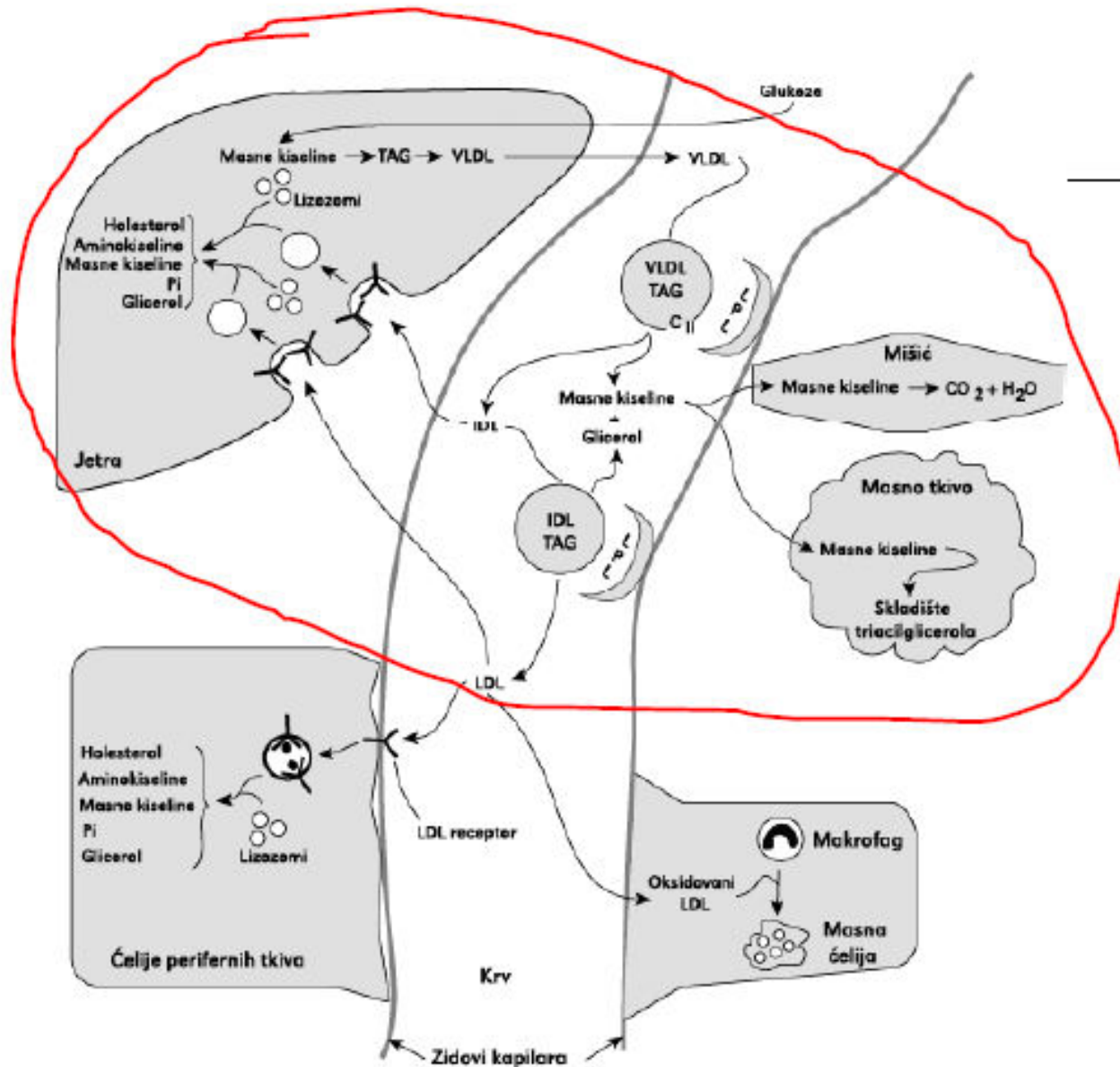
VLDL i LDL

VLDL se sintetišu u jetri. Njihov najveći deo čine TAG sintetisani u jetri (iz glukoze), manji deo čini holesterol i fosfolipidi. Apoprotein specifičan za VLDL je **apo B-100**.

Glavna uloga VLDL je transport endogenih TAG iz jetre u periferna tkiva.

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

VLDL i LDL



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

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

Na ovaj način **IDL čestice sadrže manje TAG ali više holesterol estara u odnosu na VLDL**.

LDL

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

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

- Da se ugradi u ćelijsku membranu
- Da inhibira enzim HMG CoA reduktazu
- Da aktivira enzim Acetil Holesterol Acil Transferazu (ACAT)

HDL

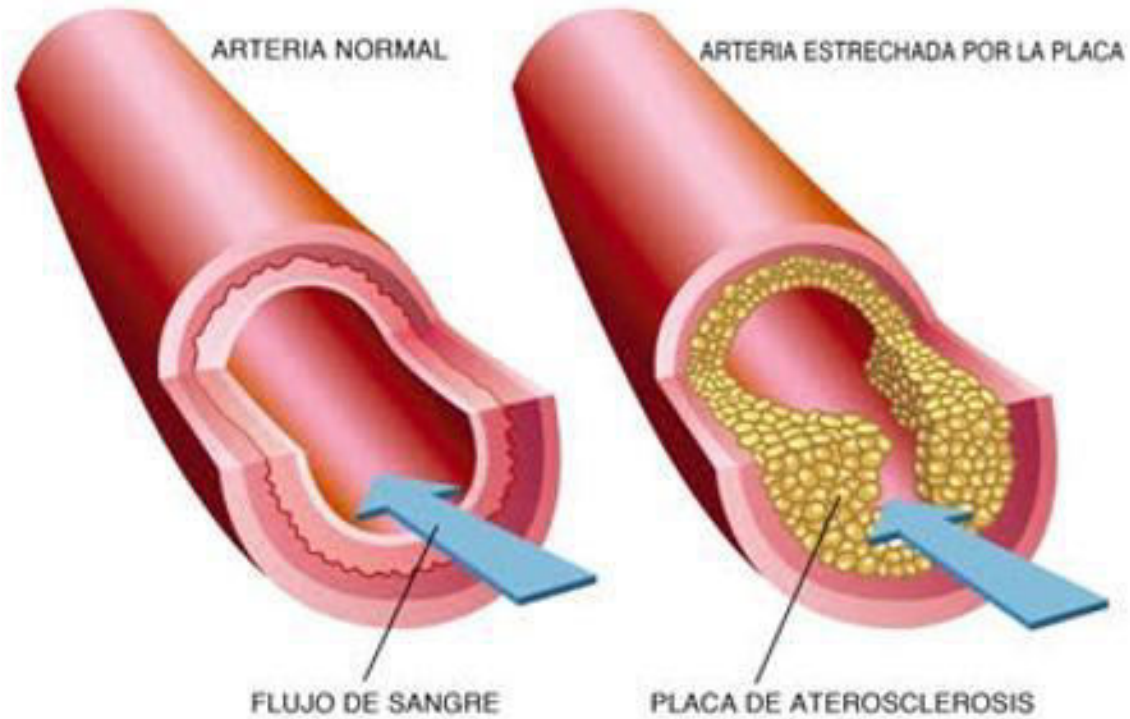
HDL se sintetizira u jetri i enterocitima. Pošto nastanu u hepatocitima, HDL čestice su male i sadrže malo lipida. U plazmi se pune lipidima i poprimaju globularni oblik. HDL čestice koje nastaju u hepatocitima imaju sve apoproteine (apo A1, apo AII, apo CI i apo CII), dok su HDL iz enterocita nekompletni (sadrže samo Apo A) i neke apolipoproteine dobijaju tek kasnije u plazmi od HDL koji su nastali u jetri.

Glavna uloga HDL uklanjanje holesterola iz perifernih tkiva.

HDL preuzimaju holesterol iz sa površine ćelija perifernih tkiva kao i ostalih lipoproteinskih čestica. Pod dejstvom **LCAT** (aktivira ga Apo AI u sastavu HDL) ovaj holesterol se esterifikuje i nastali holesterol estri se predaju VLDL česticama u zamenu za TAG koji prelaze iz VLDL u HDL (**holesterol ester transfer protein, CETP**).

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

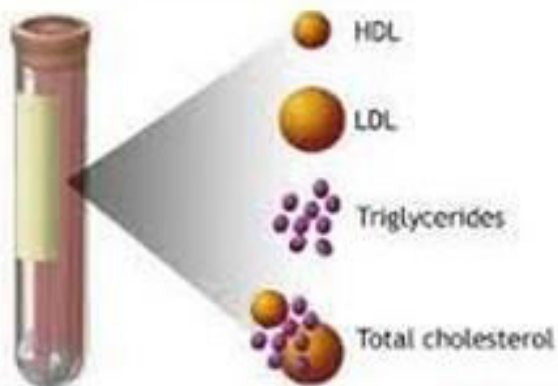
Lipidni status, Fridvaldova formula, Index ateroskleroze

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

A lipoprotein profile measures the level of cholesterol in the blood

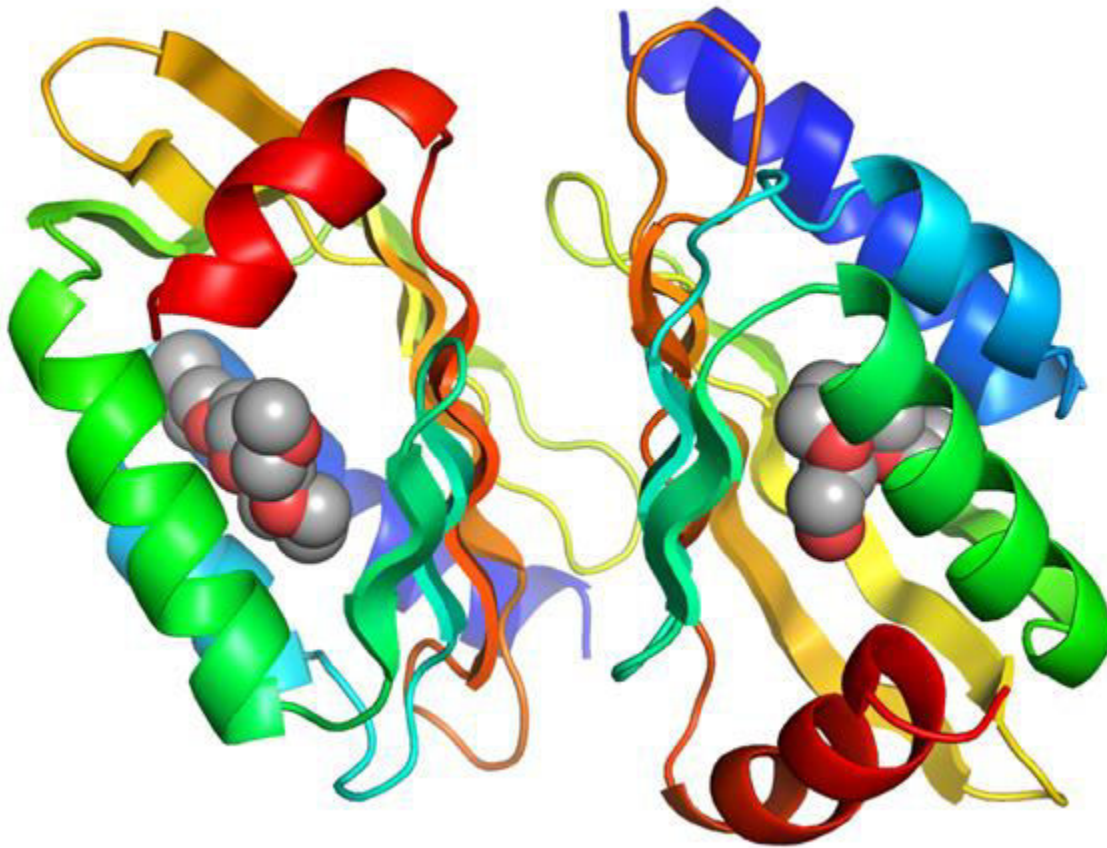


#ADAM

	Normalne vrijednosti	Granične vrijednosti	Kritične vrijednosti
Holesterol ukupni (mmol/L)	<5.7	5.7-6.7	>6.7
LDL-C (mmol/L)	<3.9	3.9-4.9	>4.9
HDL-C (mmol/L) ♂	> 1.9	0.9-1.4	< 0.9
HDL-C (mmol/L) ♀	> 1.7	1.2-1.7	< 1.2
Triacilgliceroli (mmol/L)	<1.7	1.7-2.3	>2.3

METABOLIZAM PROTEINA

STRUKTURA PROTEINA



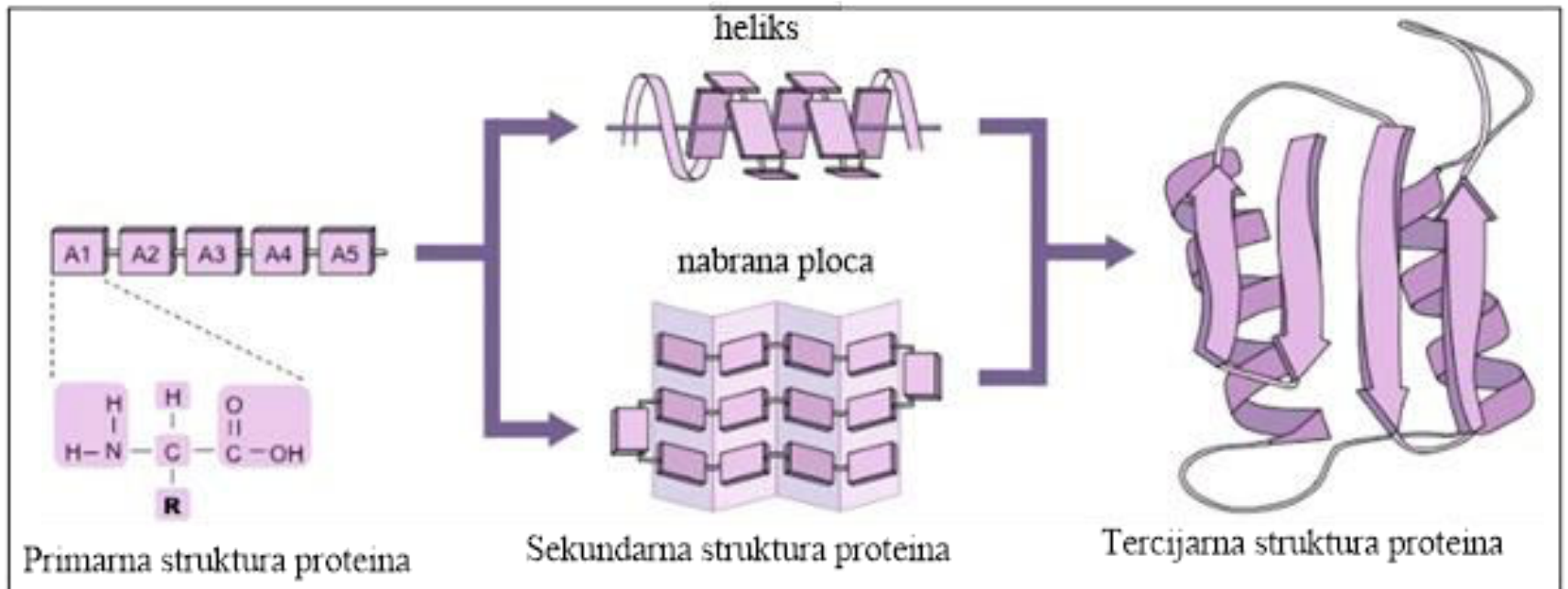
PRIMARNA

SEKUNDARNA

TERCIJARNA

KVATERNERNA

STRUKTURA PROTEINA

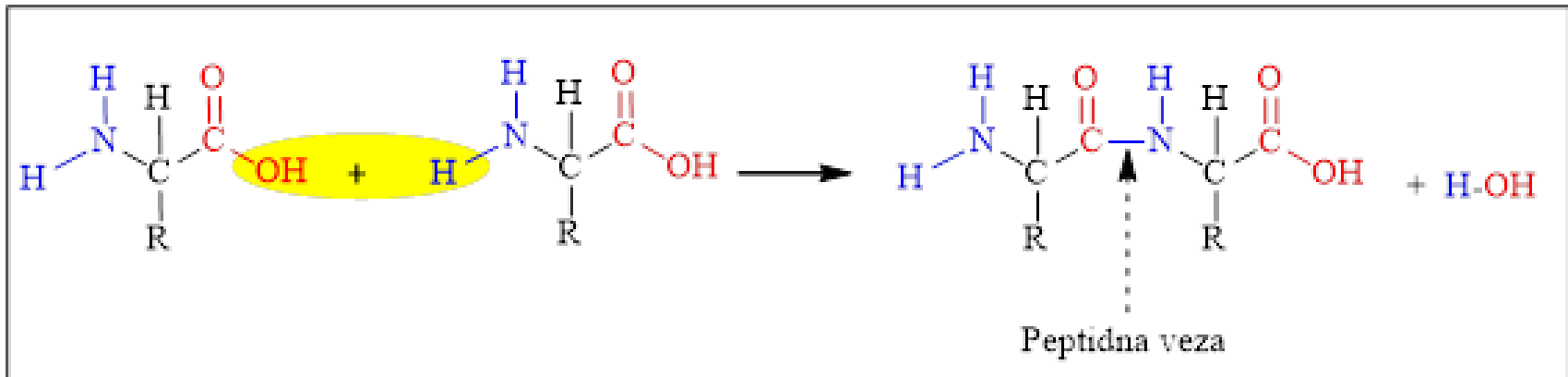
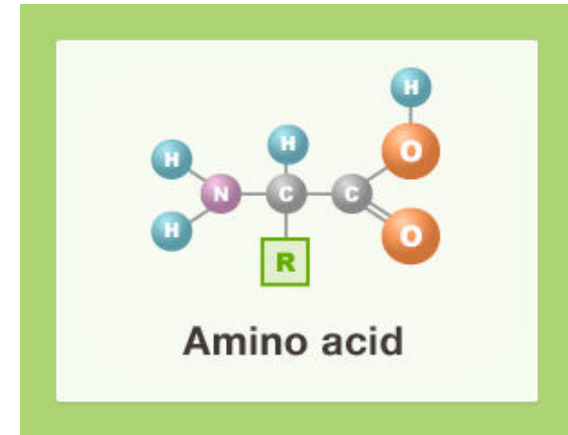
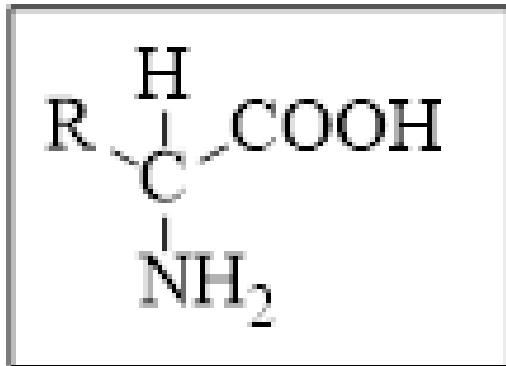


KLASIFIKACIJA PROTEINA

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

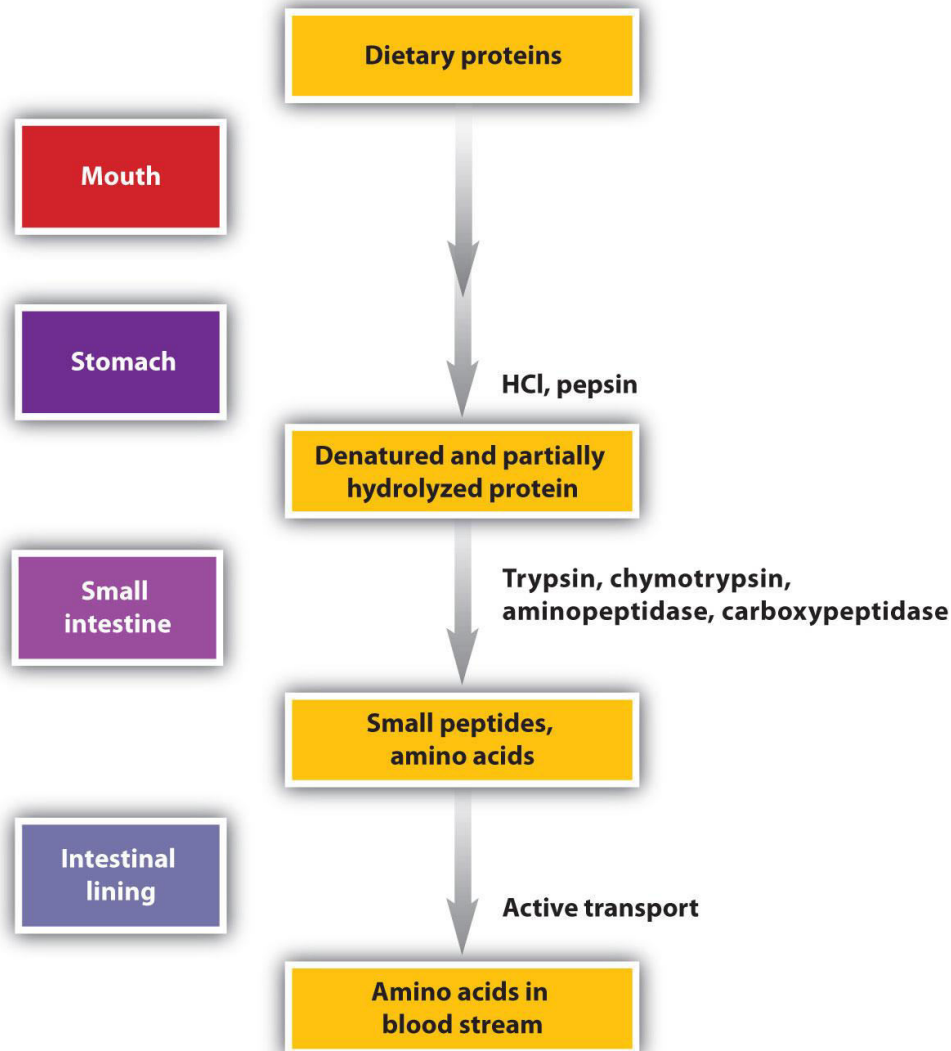
Table 21-3

**Essential and Nonessential
Amino Acids in Humans**

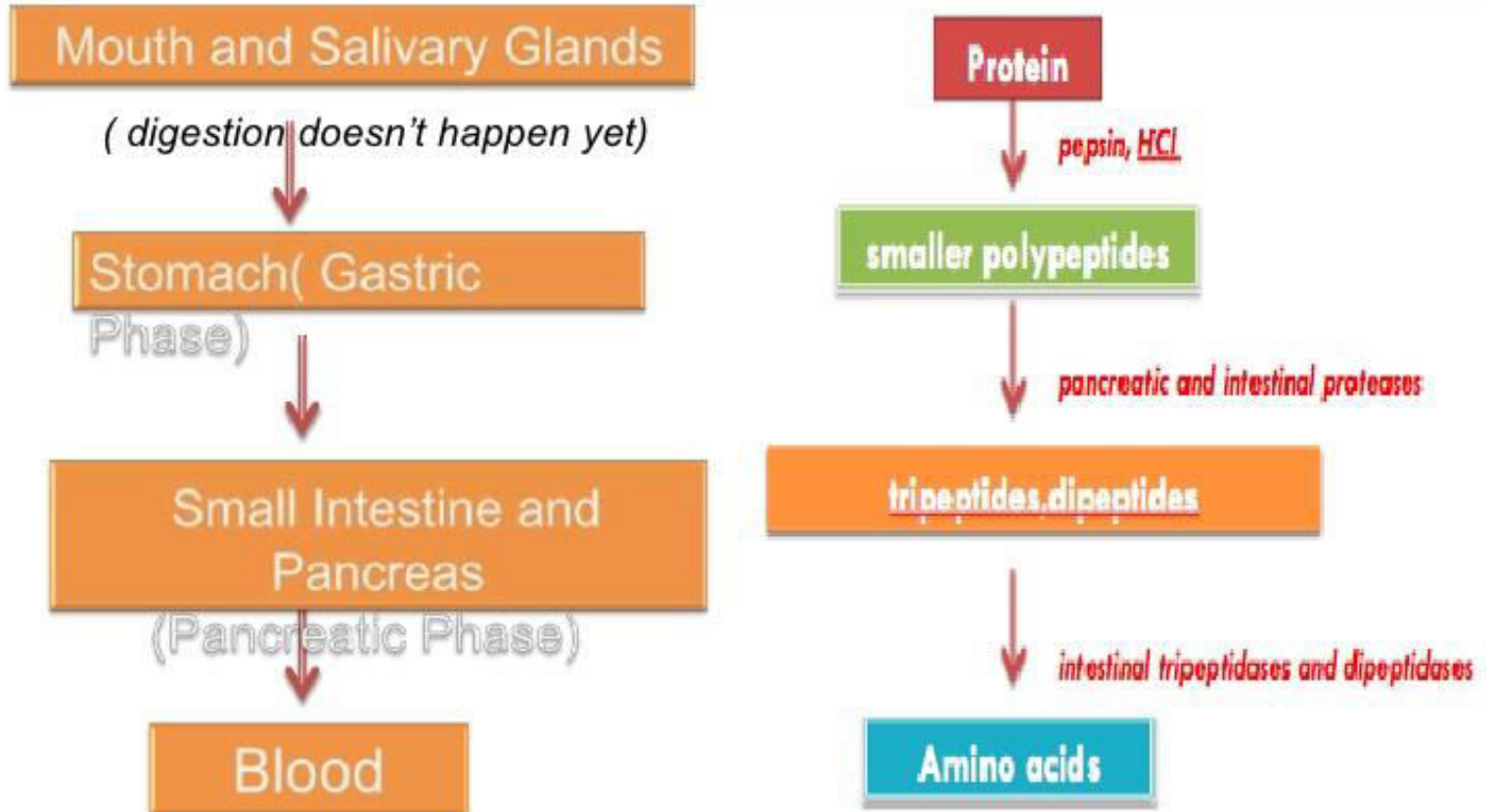
Essential	Nonessential
Arginine ^a	Alanine
Histidine	Asparagine
Isoleucine	Aspartate
Leucine	Cysteine
Lysine	Glutamate
Methionine	Glutamine
Phenylalanine	Glycine
Threonine	Proline
Tryptophan	Serine
Valine	Tyrosine

^aAlthough mammals synthesize arginine, they cleave most of it to form urea (Section 21-3A).

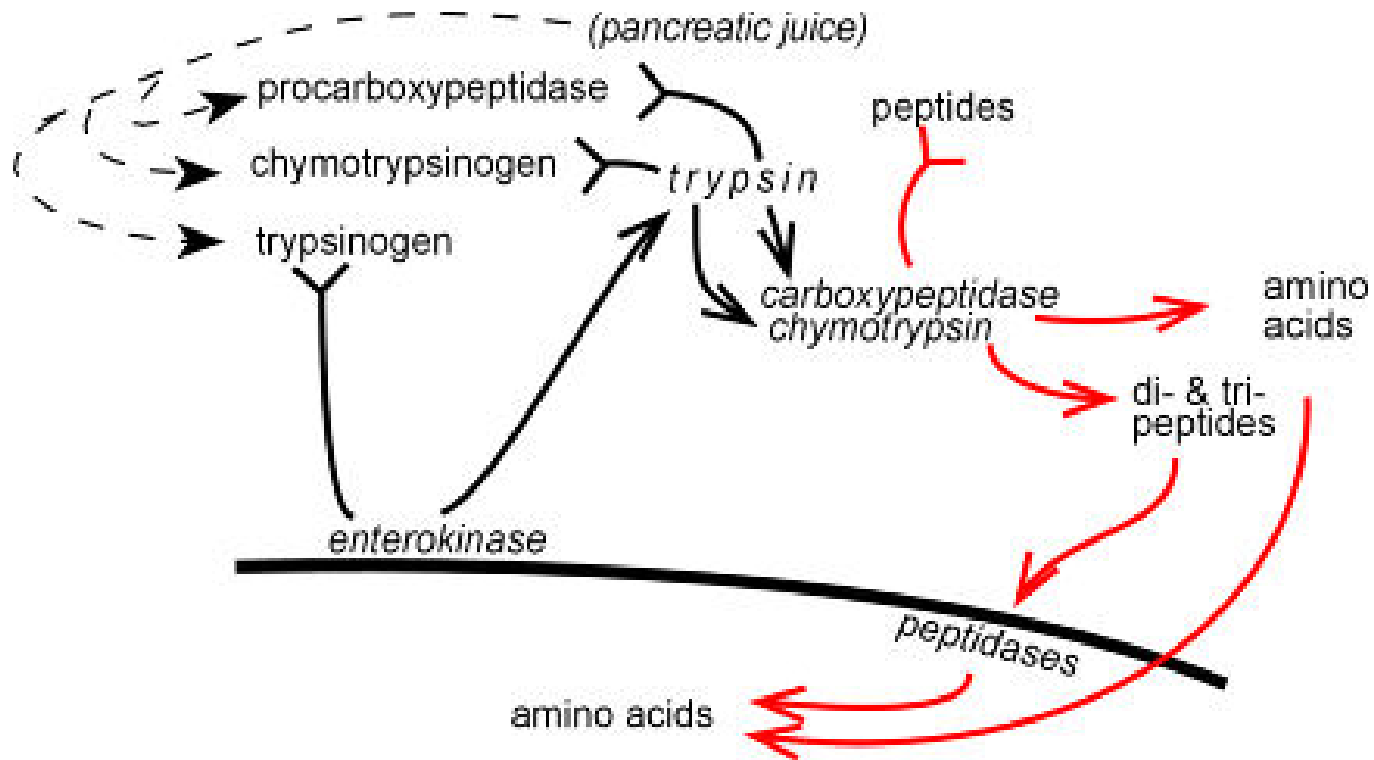
VARENJE PROTEINA



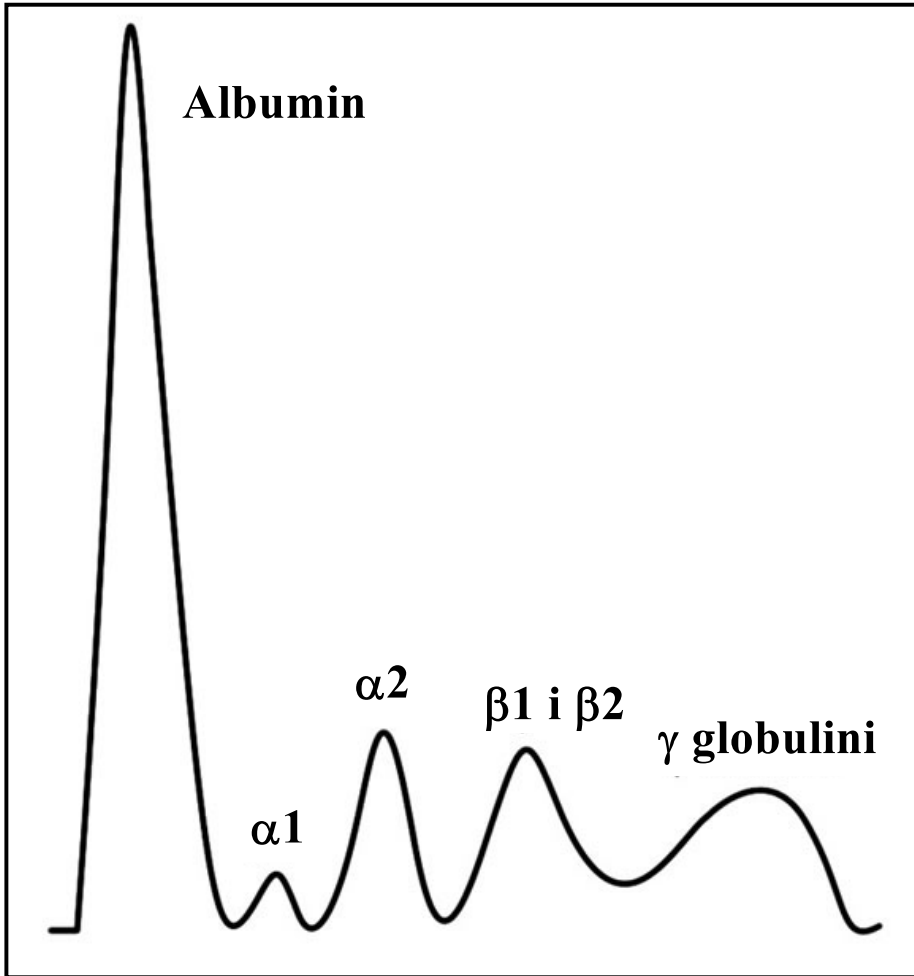
Protein Digestion Pathway



VARENJE PROTEINA



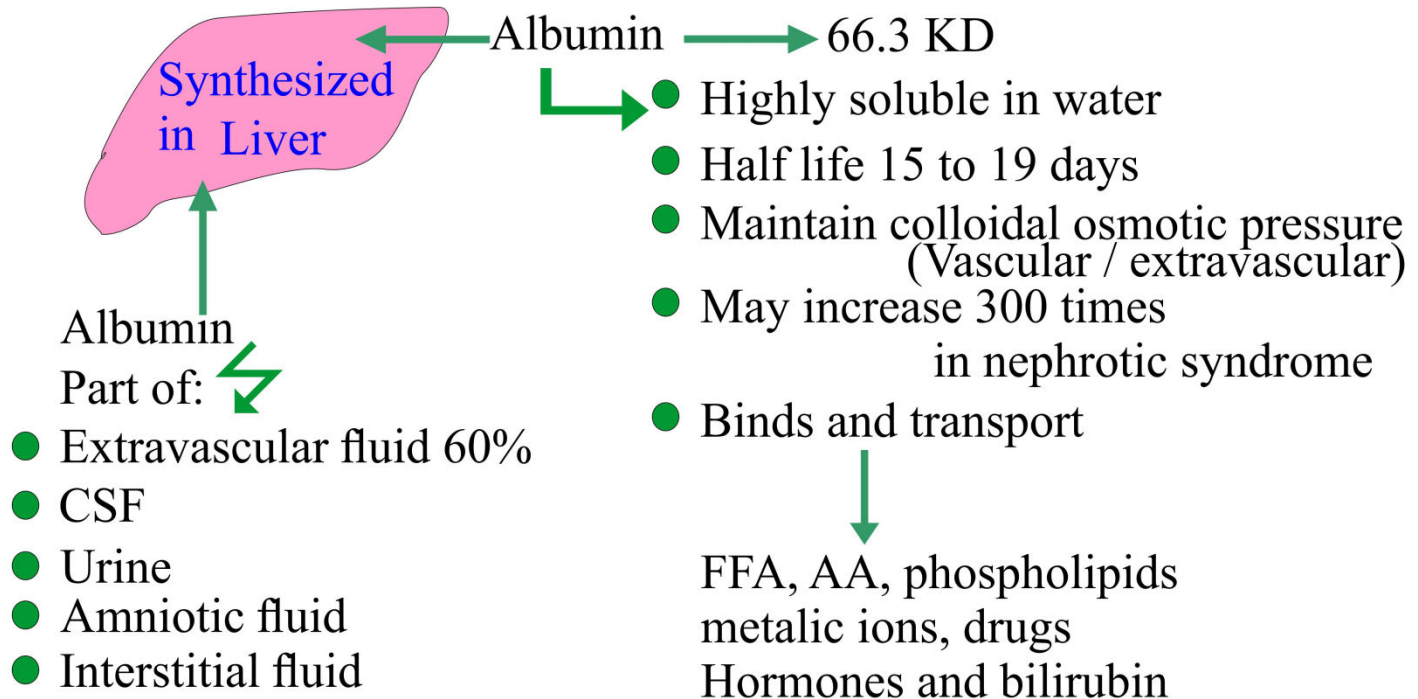
PROTEINI PLAZME



UKUPNI PROTEINI
60-80 g/L

ALBUMINI

Albumin Properties

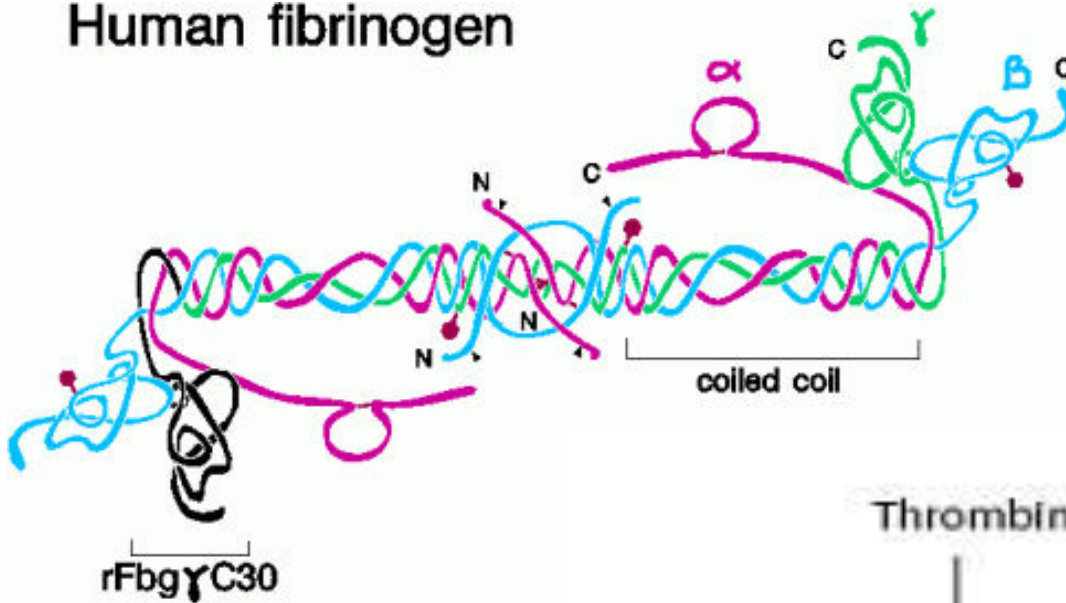


ALBUMINI

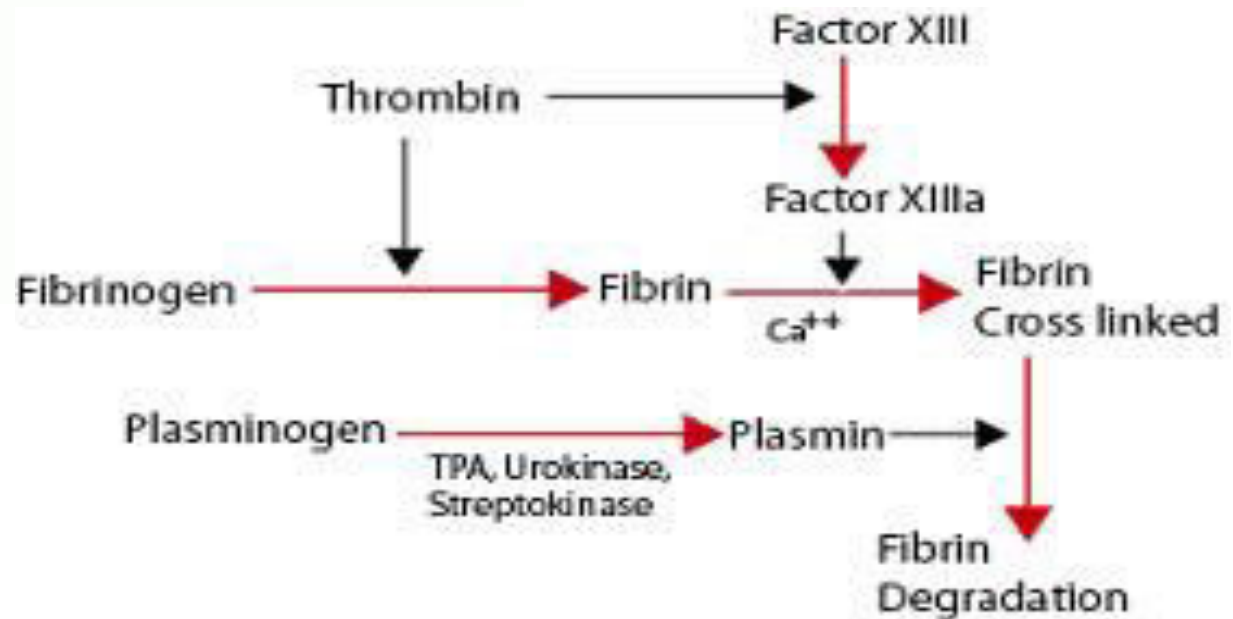
- Albumini su serumski globularni proteini, rastvorljivi u vodi. Razlikuju se od drugih krvnih proteina po tome što nisu glikozilisani. Albumini plazme su od značaja u regulaciji volumena krvi - vezuju vodu i održavaju onkotski pritisak. Istovremeno, služe i kao nosači katjona (Cu^{2+} , Na^{+} , i K^{+}), masnih kiselina, hormona, nekonjugovanog bilirubina, tiroksina i farmaceutskih preparata. Albumin se veže za receptor albondin 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

Human fibrinogen



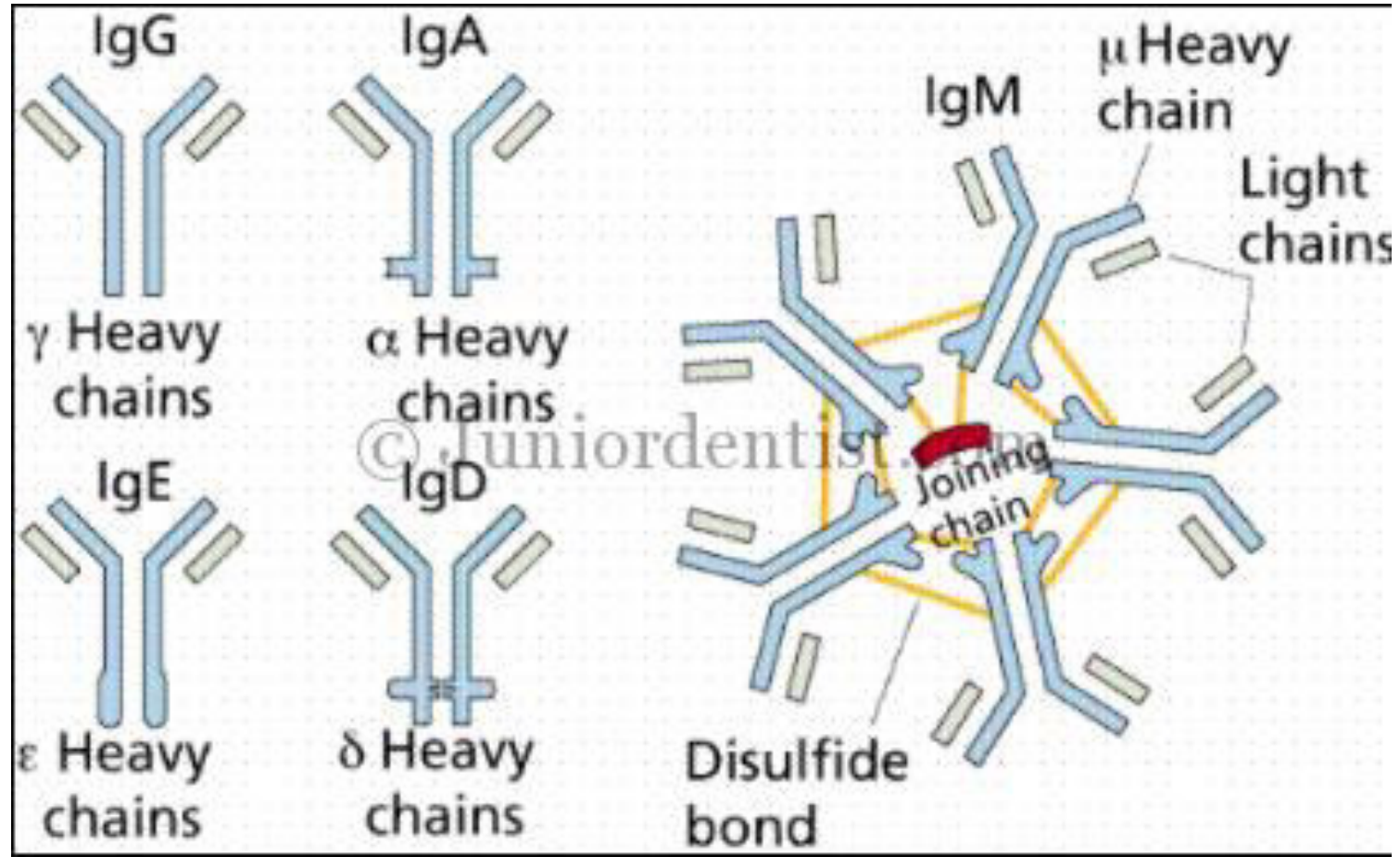
(H. Côté, adapted from R. F. Doolittle)



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

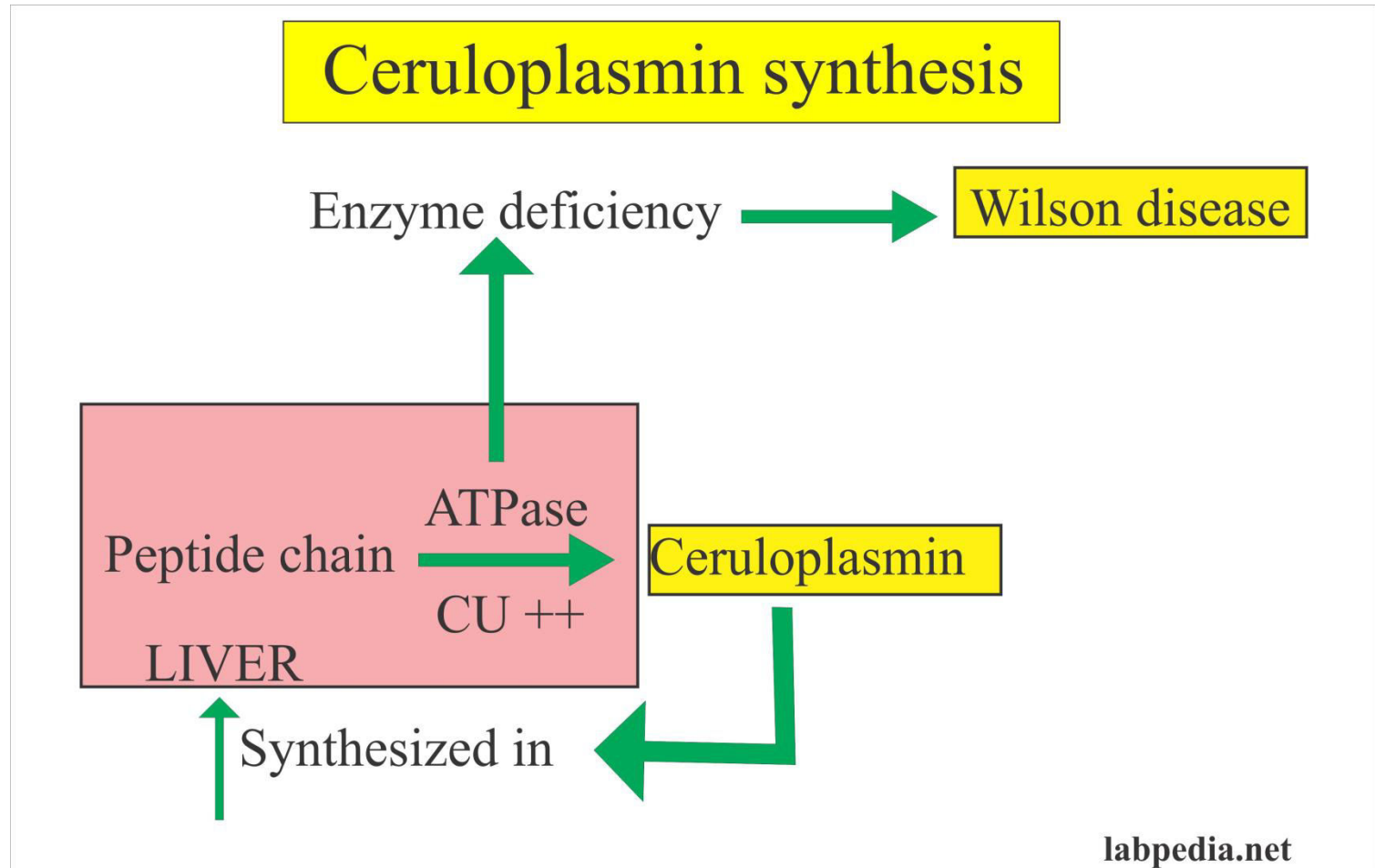
Positive acute-phase
proteins

TNF- α
IL-1
Cortisol
Serum amyloid A
IL-6
C-reactive protein
Serum amyloid A
C-reactive protein
Haptoglobin
 α 1-Acid glycoprotein
Fibrinogen
Ceruloplasmin
Copper

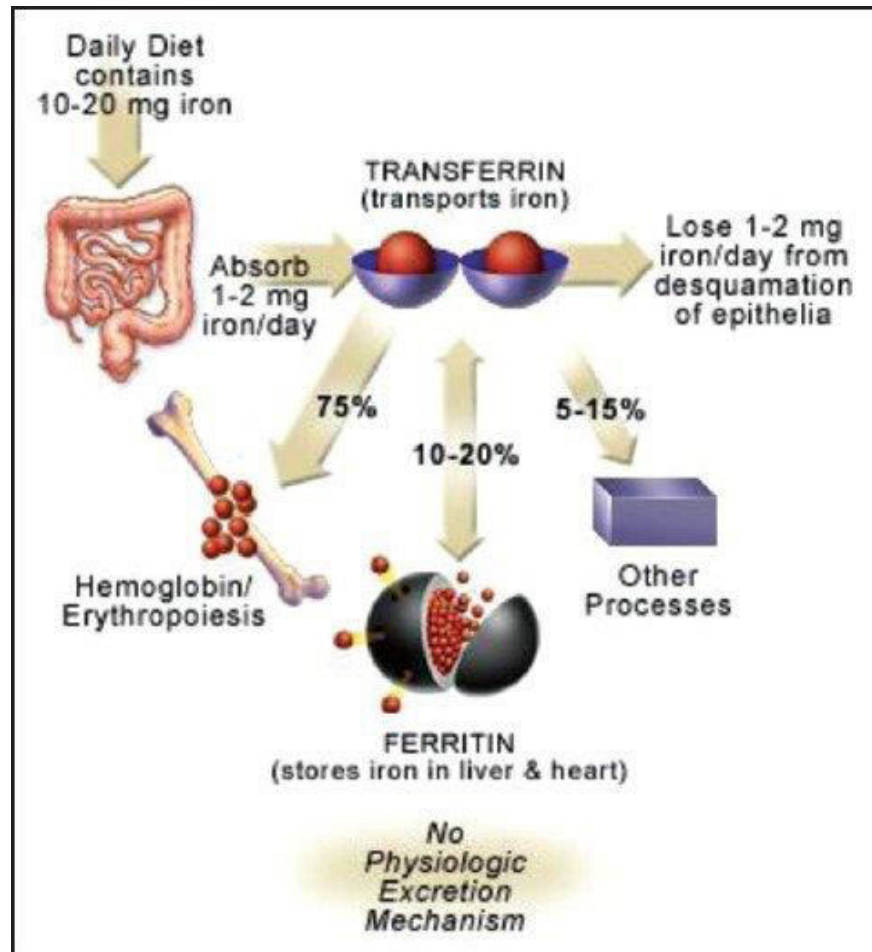
Negative acute-phase
proteins

Transthyretin
Retinol binding protein
Transferrin
Albumin
Iron
Zinc
Calcium

CERULOPLAZMIN



TRANSFERIN



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

- Gradivo za kolokvijum – završno sa ovim predavanjem!!!!
- Gradivo od predavanja 21.03.2020. godine ne dolazi za kolokvijum!!!

VODA I ELEKTROLITI

Uloga vode u organizmu

Ljudsko telo u sebi ima oko dve trećine vode.

- Voda je neophodan nutrijent i uključena je u sve funkcije tela
- Ona pomaže u transportu hranljivih materija i otpadnih proizvoda između ćelija i iz njih
- Neophodna je u toku procesa varenja, apsorpcije, za cirkulaciju krvi i procese izlučivanja iz organizma
- Važna je za rastvorljivost vitamina koji se u njoj rastvaraju

Percent of Water in Human Body



Fetus
85%



Baby at Birth
75%



Normal Adult
60%

Etc

Procenat vode u ljudskom organizmu zavisi od starosti i on se smanjuje sa godinama života

Distribucija

U srednjoj životnoj dobi

muškarac 70kg : 40L (ICT 25 L, ECT 15 L)

-intersticijalno 11.5 L

-plazma 3.5 L

žena 60kg : 30L (ICT 17.5 L, ECT 12.5 L)

deca do 10god. 70-80% T.mase

Dnevne potrebe vode za piće u litrima za normalnu hidrataciju organizma

	Prosečni uslovi	Rad na visokoj temperaturi	Trudni i laktirajuće
Žene	2,2	4,5	
Muškarci	2,9	4,5	
Deca	1,0	4,5	

RASPORED VODE U ORGANIZMU



Intersticijun
3/4



Intracelularni

Odjeljci tjelesnih tečnosti

Ekstracelularna (40%)

(Na⁺)

Ćelijska
membrana

intracelularna

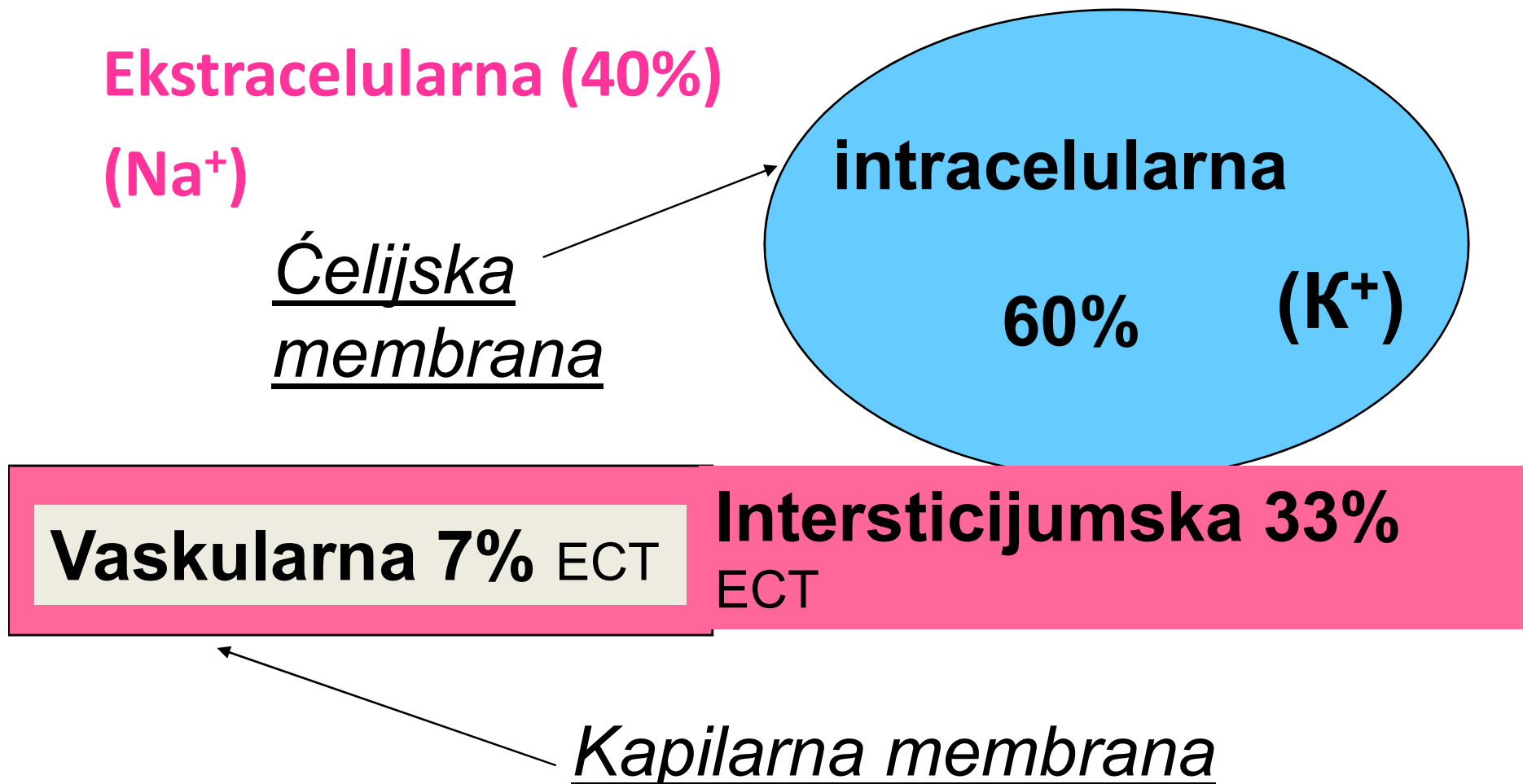
60%

(K⁺)

Vaskularna 7% ECT

Intersticijumaska 33%
ECT

Kapilarna membrana



Odjeljci tjelesnih tečnosti

Intra- i ekstracelularna tečnost se razlikuju

Prijema koncentraciji rastvorenih supstanci

*prije svega **elektrolita.***

Osmolalnost
(Osmolarnost)

OSMOLALNOST

količina **osmotski aktivnih čestica** / **kg** tjelesne
tečnosti

OSMOLARNOST

količina **osmotski aktivnih čestica** / **Litru** tjelesne
tečnosti

Osmolalnost

Osmolarnost (90%) **plazme** odredjuju joni

Natrijuma, hlora i bikarbonati

Osmolarnost **intraćelijske** tečnosti određuju

Kalijum, fosfati i proteini

Poremećaji osmolalnosti

Hiperosmolalnost (>300mOs/kg vode plazme)

- gubitak vode (dehidratacija)
- povećan unos hipertoničnih rastvora
- metabolički poremećaji

Hiposmolalnost (< 280mOs/kg vode)

- povećan unos vode

Količina

Količina vode je *homeostatska* vrednost

koja se održava *unosom i*

izlučivanjem

Unos vode

Obezbjeđuje

1.mehanizam žeđi*

Osmoreceptori u hipotalamusu
registruju *promjenu osmolarnosti ECT*

Baroreceptori u vaskularnim zidovima registruju
promjene RR.

***smanjen kod starijih**

Dnevne potrebe

Odrasle osobe srednje životne dobi

35- 40ml / kg TM; 2.4 L u umjerenoj, 3.4L u toploj klimi.

- hranom **800 ml**, pijenjem 1300ml,
- endogena voda **300ml**.

Djeca: **50-100ml/kg Tm**

Dnevni promet vode

Dnevni unos

- Voda za piće i različiti napitci (1.5 litara na dan)
- Voda iz hrane (0.9 litara na dan)
- Voda koja se stvara za vreme metabolizma hrane (0.6 litara na dan)

Dnevni gubitak vode

- Disanje (0.5 litara na dan)
- Znojenje i isparavanje (0.9 litara na dan na normalnoj spoljnoj temperaturi)
- urin (1.5 litara na dan)
- feces (0.1 litara na dan)

Raspored vode u organizmu

- Plijuvačka (oko 1 litara dnevno)
- Crevni sok (oko 2 do 2.5 litara dnevno)
- Žučni sok (oko 0.5 litara dnevno)
- Pankreasni sok (0.7 litara na dan)

7 L

ADH – glavni regulator izlučivanja vode !!!!

2. Izlučivanje vode

1. Bubrezi: 1500ml, lučenje vode i soli

2. Koža: 450ml (t^0 , vlaga, fizička aktivnost)

3. Respiratorni sistem: 350ml

4. GIT-fecesom: 100-150ml

2. Izlučivanje vode

(regulacija)

5. Hormoni

ADH ili vasopresin (antidiuretski hormon neurohipofize) stimuliše **reapsorpciju vode** u bubrezima

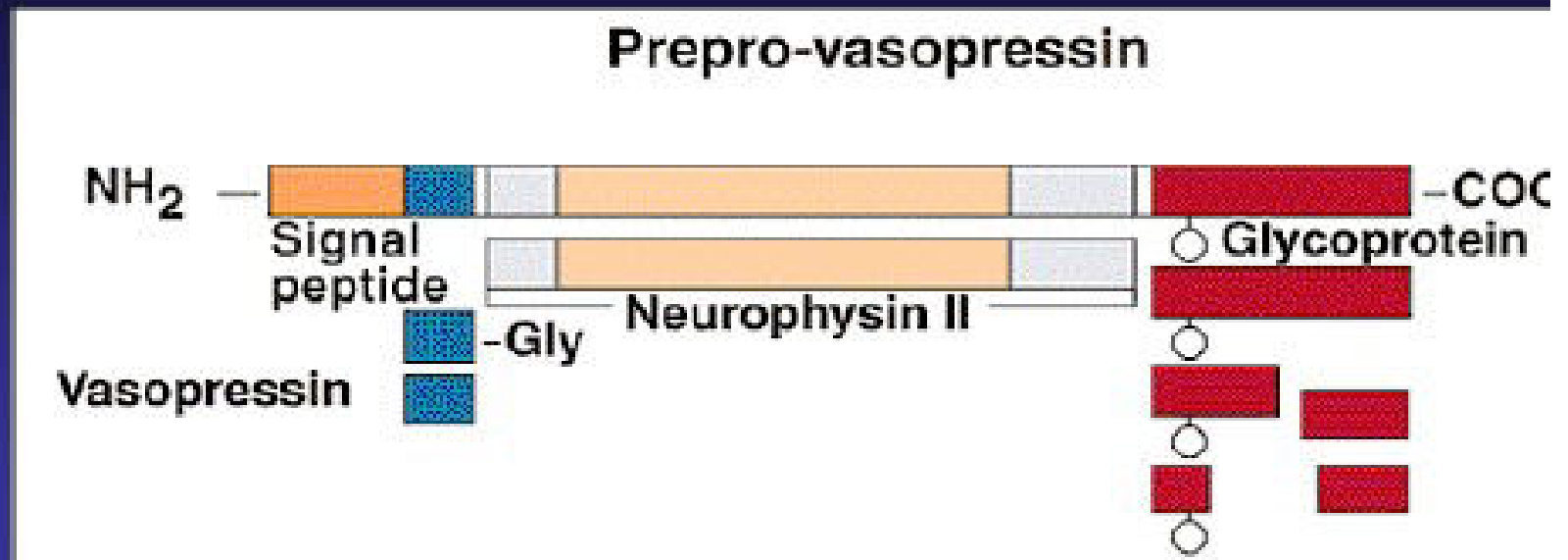
Aldosteron

Hormon kore nadbubrežne žlezde **stimuliše reapsorpciju Na** (voda osmozom prati)

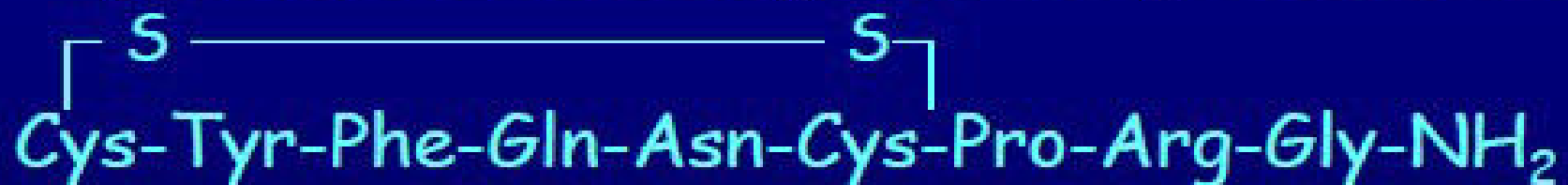
6. Lijekovi (diuretici), kafa..

ADH (**A**nti-**D**iurezni **H**ormon) hormon
neurohipofize,
stimuliše reapsorpciju vode u bubrezima.

Antidiuretični hormon (arginin-vaso



Peptid koji sadrži 9 AK, nastaje u supraopričkim paraventrikularnim jedrima hipotalamusa.

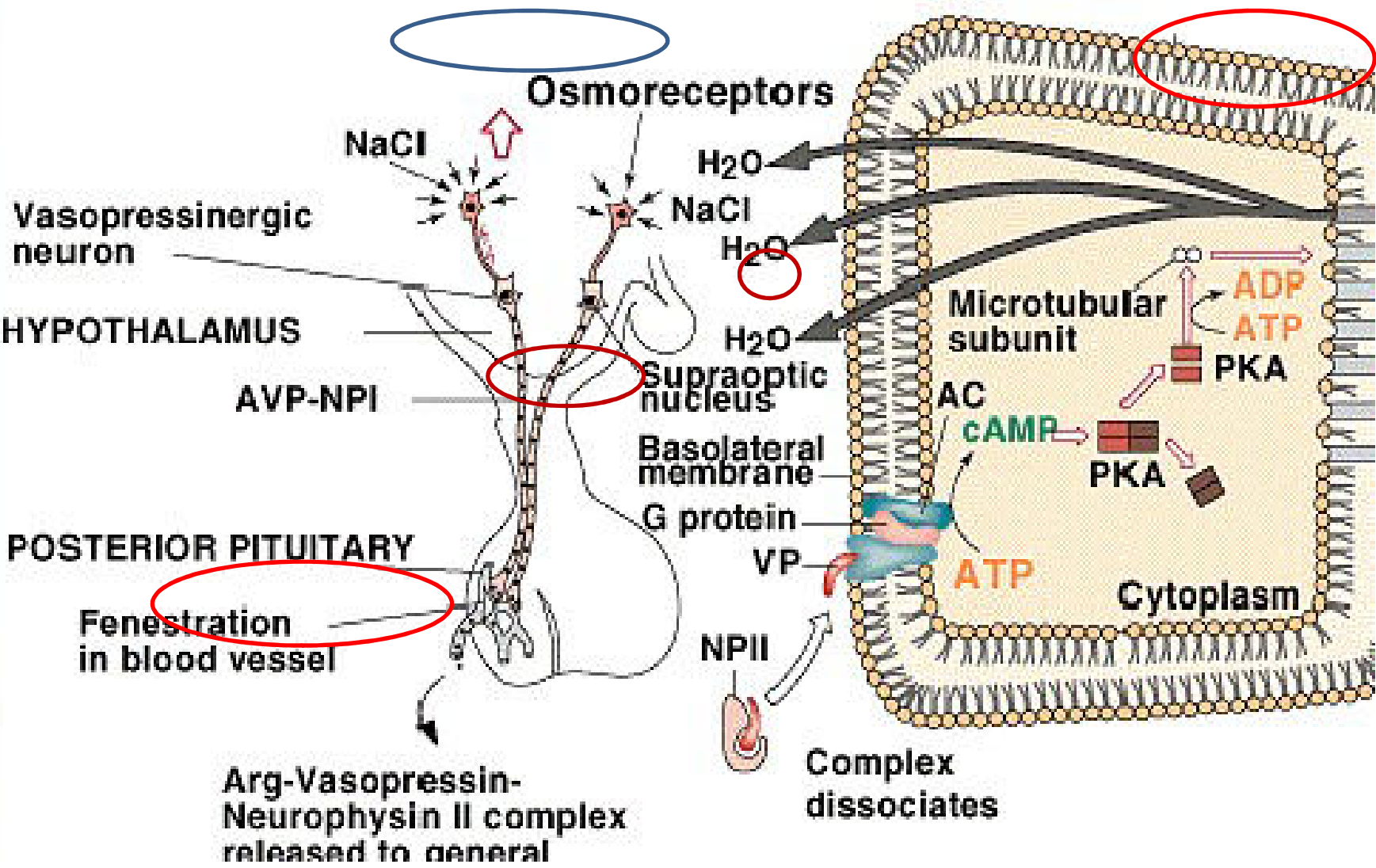


Rekluje se u sekretorne granule i nakon 12-14h

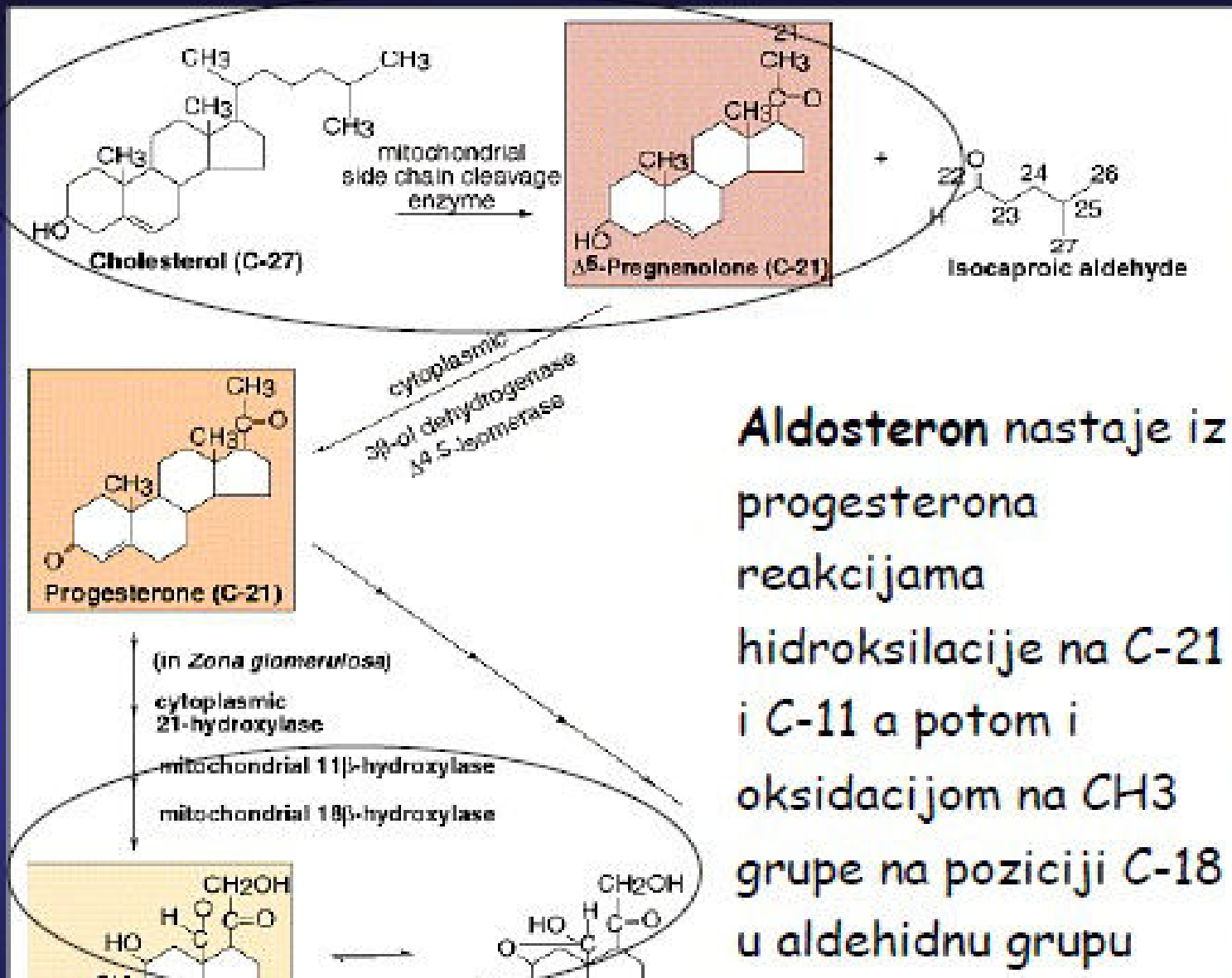
- **Vazopresin - antidiuretski hormon (ADH)**, povećava permeabilnost sabirnih i distalnih uvijenih tubula bubrega omogućavajući reapsorpciju vode. Nervni impulsi koji oslobađanje ADH nastaju pod uticajem različitih stimuli. Povećana osmolalnost plazme je primarni fiziološki stimulus. Promene osmolalnosti plazme se detektuju pomoću osmoreceptora koji se nalaze u hipotalamusu i baroreceptora u srcu i drugim delovima vaskularnog sistema. Osim što povećavaju sekreciju ADH osmoreceptori takođe uzrokuju i pojačanu žeđ.
- **Postoje dva tipa receptora za ADH** koji su označeni s:
 - **V2 se nalaze samo na površini renalnih epitelnih ćelija**. Ovaj receptor je povezan sa adenilat ciklazom i cAMP-om. cAMP i inhibitori fosfodiesteraze izazivaju iste efekte kao i ADH.
 - **Ekstrarenalni receptori za ADH su V1 tipa**. Vezivanje ADH na receptore aktivira fosfolipazu C, koja dovodi do stvaranja diaciloliceola, povećanja koncentracije intracelularnog

Efekat: resorpcija vode u distalni tubulu bubrega - vezivanje za V₂ receptore, preko cAMP-a i PKA dovodi do povećane sinteze akvaporina 2, koji gradi kanale vodu. Tako reapsorbovana voda ECT a potom u cirkulaciju

KIDNEY DISTAL TUBULE CE



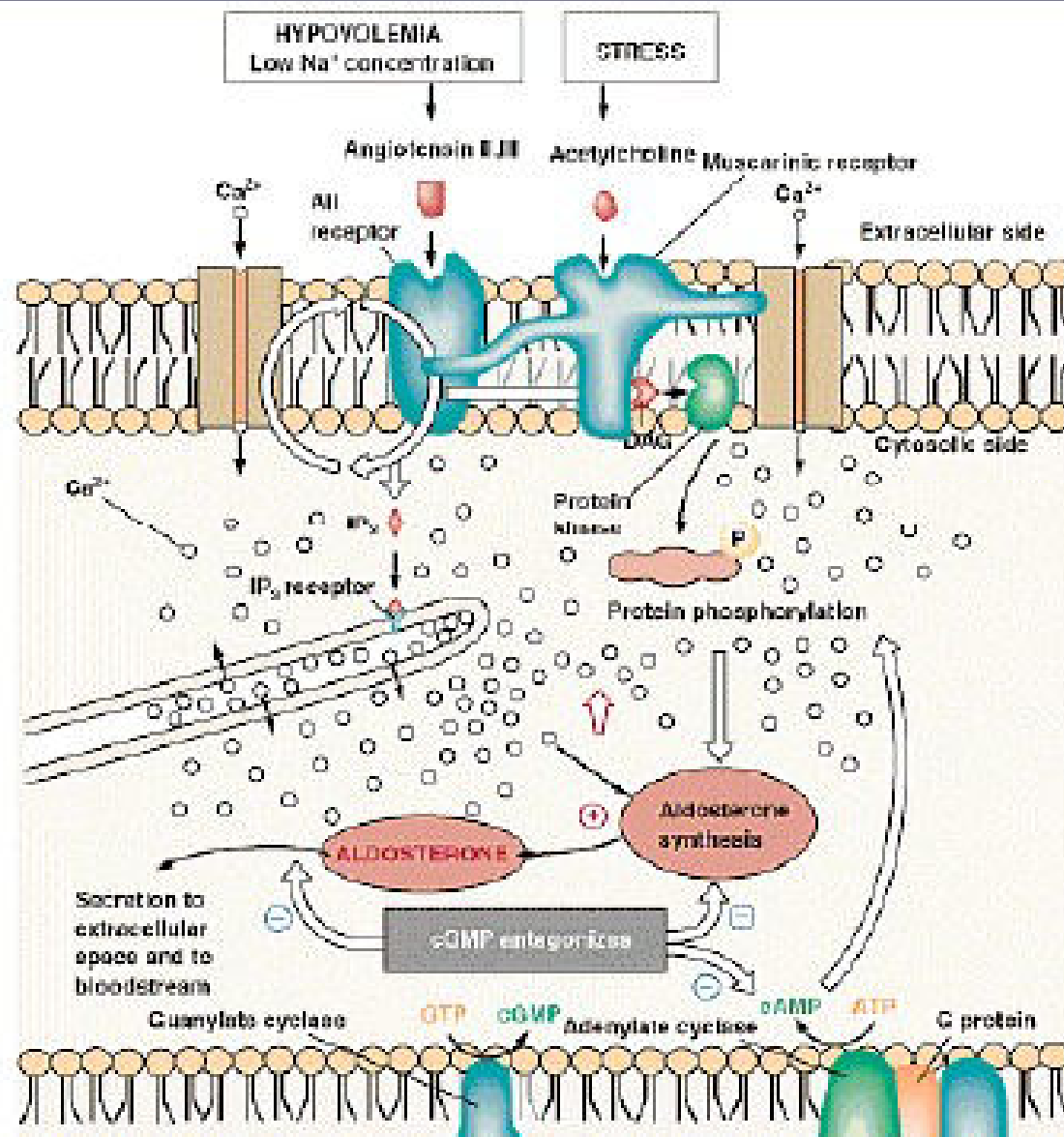
Aldosteron



Aldosteron nastaje iz progesterona reakcijama hidroksilacije na C-21 i C-11 a potom i oksidacijom na CH₃ grupe na poziciji C-18 u alhidnu grupu

Glo
za
alo
jes
ang

Aldosterone



Dejstvo
aldost
do sint
koji ut
kretan
Mg²⁺
memb

Renin - angiotenzin- aldosteron sistem

Gubitak volumena vanćelijske tečnosti

Smanjeni perfuzioni pritisak aff. Arteriola (uz glomerularne kapilare)

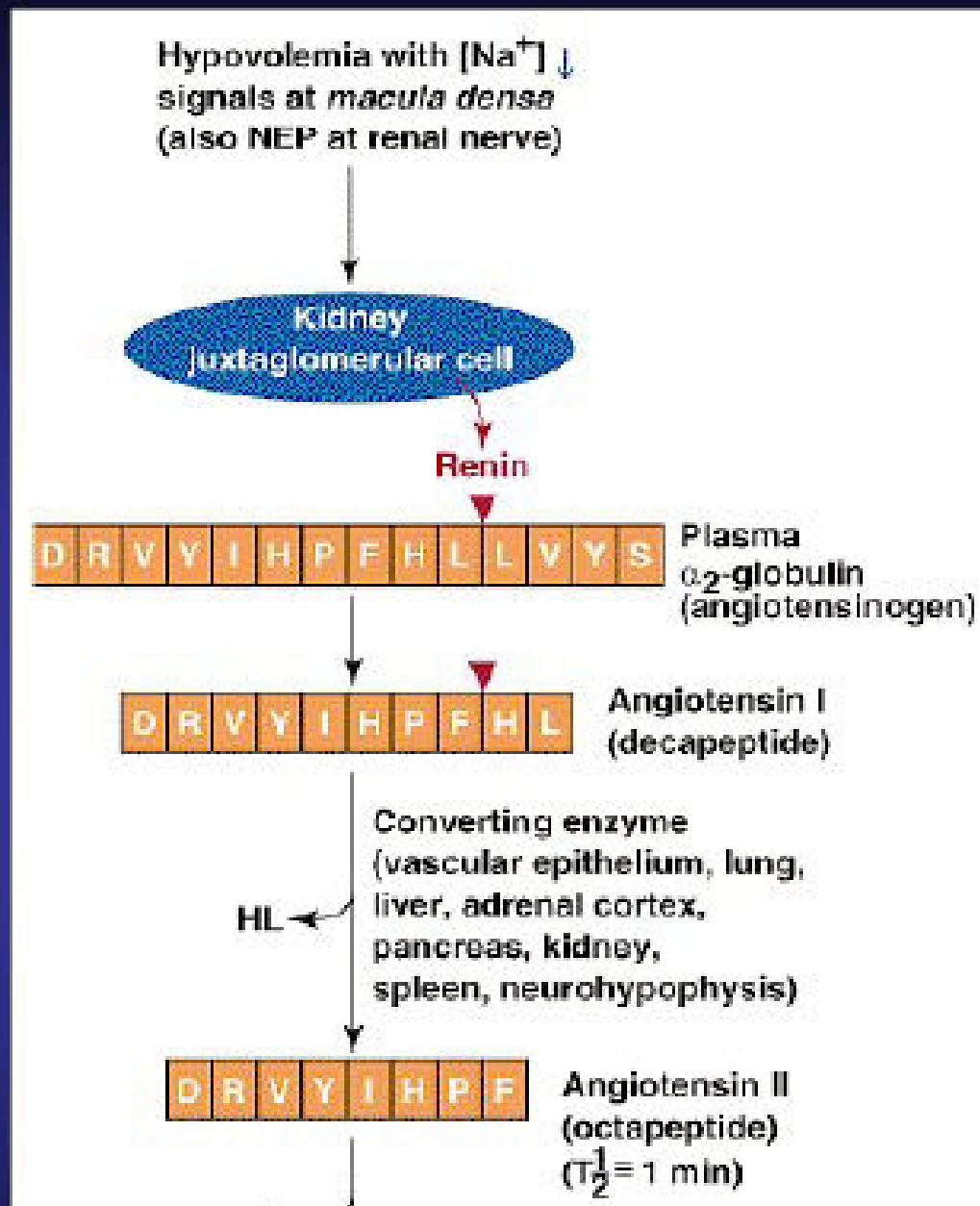
Jukstaklomerularne ćelije- **RENIN** (enzim)

Supstrat za renin je polipeptid **ANGIOTENZINOGEN** koji nastaje u jetri

Nastaje **ANGIOTENZIN I (10AK)** koji je supstrat za

ANGIOTENZIN II VRŠI KOREKCIJU VOLUMENA VANĆELIJSKE TEČNINE

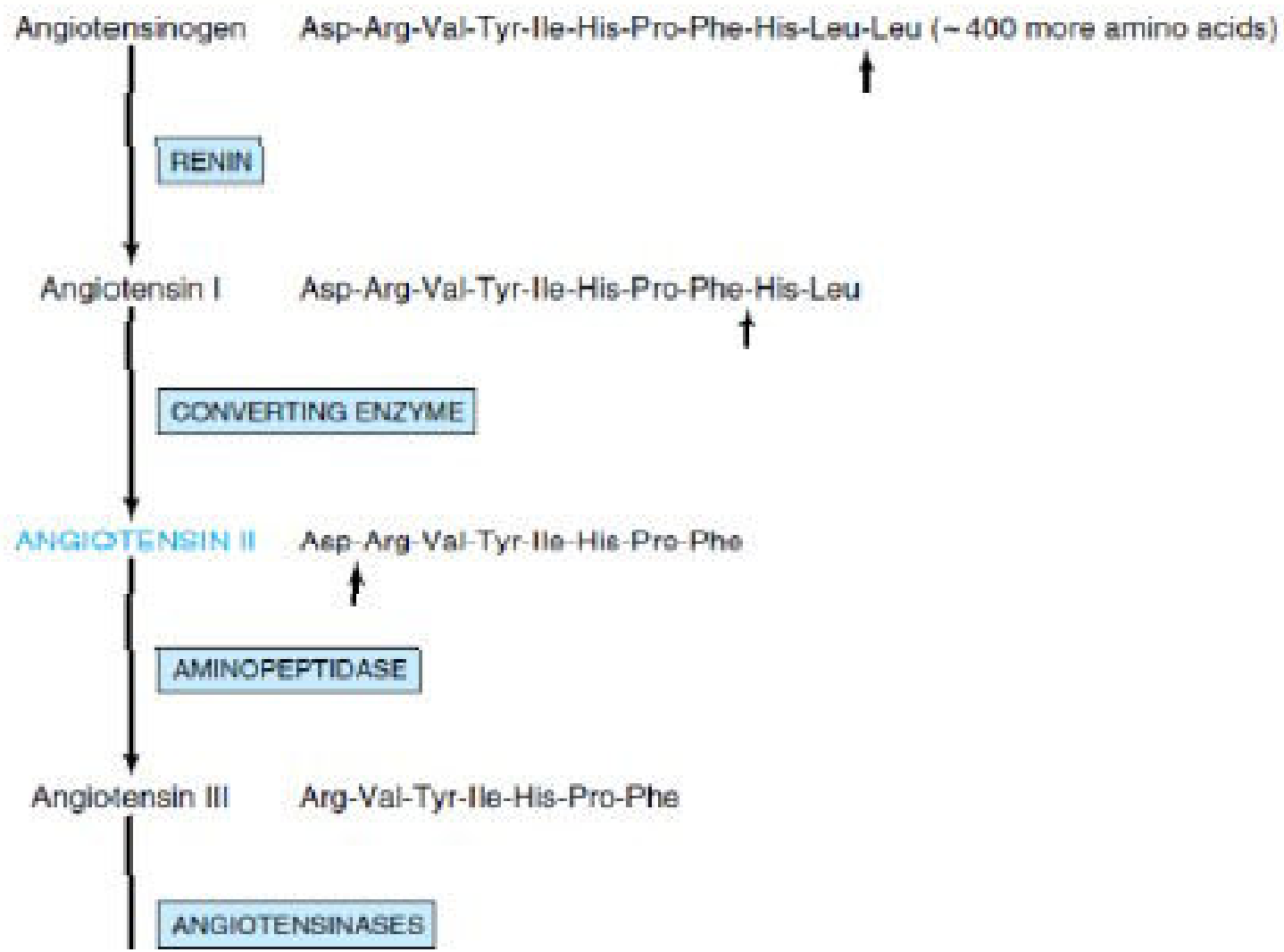
1. povećana sekrecija aldosterona (dejstvo na nivou tubula)
2. vazokonstrikcija
3. direktna resorpcija Na^+ i vode
4. Povećana aktivnost simpatikusa (oslobađanje noradrenalina)



Angiotenzin II se ve
receptore ne membr
zoni glomerulozi, va
glatkih mišića i dr.

Aktivacija receptora
aktivacije fosfolipaze
nastaju DAG i IP3,
aktiviraju Ca^{2+} kana
endoplazmatskom re
DAG i Ca^{2+} aktivira
fosforiliše ciljne pr

EFEKTI: sekrecija



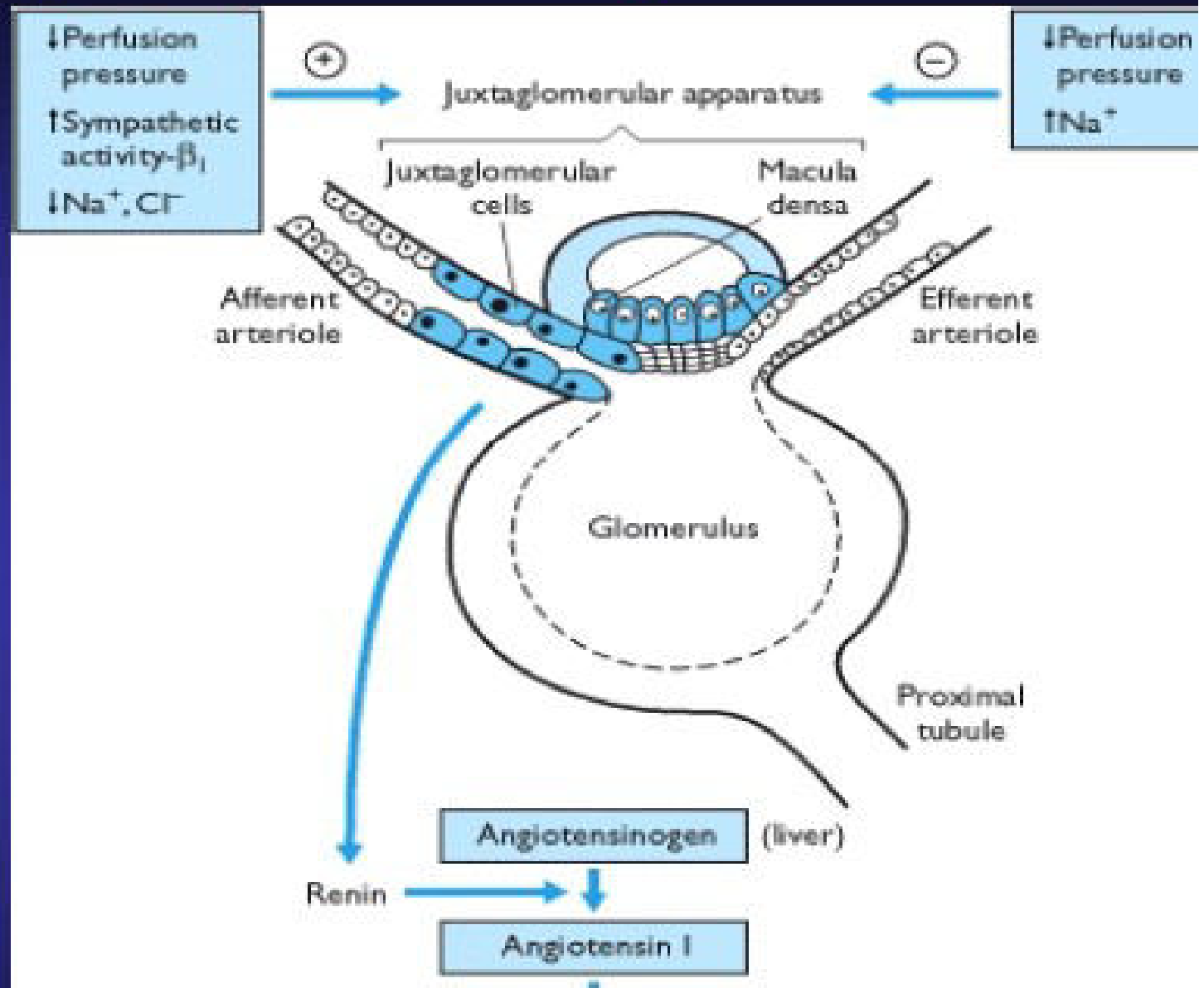
RENIN: proteaza
specifična za
Prorenin-prekursor

ANGIOTENZIN I
globulin, 14kDa
sadrži sekvencu

ACE: peptidaza
COOH kraja
višoj koncentraciji
u endotelnim ćelijama
kapilara

ANGIOTENZIN II
angiotenzin II
receptore na p

Kontrola sekrecija aldosterona



Klasični simptomi gubitka vode iz organizma su:

- ✚ Glavobolja
- ✚ Smanjenje koncentracije
- ✚ Umor
- ✚ Povećan rizik od nastanka infekcije bubrega
- ✚ Konstipacija



Poremećaj u metabolizmu vode

- **DEHIDRATACIJA**

- Zbog poremećaja unošenja vode
- Zbog poremećaja u izlučivanju vode – PITUITARNI I NEFROGENI diabetes insipidus.



- TIPOVI DEHIDRATACIJE

1. **Hipernatrijemijska (hiperosmolarna) – gubitak vode veći od gubitka Na (pojačano znojenje, dijabetes, diuretici)**
2. **Normonatrijemijska (normoosmolarna) – isti gubitak vode i Na (infuzija hipotoničnim rastvorom)**
3. **Hiponatrijemijska (hipoosmolarna) – gubitak vode manji od gubitka Na (bolesti bubrega i insuficijencija nadbubrega – aldosterona)**

- **HIPERHIDRATACIJA**

- **Intoksikacija vodom**

- **Smanjeno izlučivanje vode**

1. **povećanje ADH - poremećaji CNS i tumori**

2. **Povećani ulazak vode i Na u IST – EDEM,**

zbog:

- **Hipoproteinemije**

- **Povećane propustljivosti kapilara**

- **Začepjenja limfotoka**

- **Patoloških stanja pojedinih organa (bubrezi, jetra, srce, nadubreg)**



Elektroliti

Najvažniji elektroliti

Katjoni (el.pozitivni): Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}

Anjoni (el.negativni) : Cl^- , HCO_3^-

Elektroliti

Ekstracelularno

Plazma

Katjoni: **Na⁺ 142**mmol/l (138-146), ostali **11**mmol/l

Anjoni: **Cl⁻ 103**mmol/l (98-110), **HCO₃ 27**mmol/l,
proteini 16mmol/l

Intersticijum

***Ultrafiltrat plazme bez pl.proteina (u nekim tkivima
ima proteina matriksa)***

Elektroliti

Intracelularno

K⁺

fosfati -

proteini (+ i -)

Uloge pojedinih jona

- **Natrijum** 55mmol/kg

1. glavni ekstracelularni jon koji obezbedjuje **90% osmolalnosti** ECT

2. zajedno sa HCO_3 učestvuje u održavanju normalne **pH vrednosti**

3. vitalni značaj zbog učešća u **akcionom potencijalu**

- kalijum

1. Odredjuje i kontroliše m. *membranski* potencijal-
ekscitabilnost tkiva

U organizmu **ukupno 45mmol / kg** uglavnom
intracelularno

Koncentracija u plazmi **4-5 mmol / L**

- magnezijum

Intracelularni jon, medijator mnogih **enzimskih reakcija**

0.8 - 1.2 mmol/l, **75% je u jonskom**, a 25% ugradjeno u proteine

- Proteini

intracelularno

intravaskularno

u intersticijskom matriksu

Održavanje konstantnosti tjelesnih tečnosti

Količina vode i elektrolita se održava
mehanizmom *negativne povratne sprege*

uz učešće hipotalamusa, neurohipofize i
bubrega

ZAŠTO JE VAŽNA KONSTANTNOST VODE I
ELEKTROLITA ? (HOMEOSTAZA)

Sastav i zapremina ćelija

*Ćelije svoj sastav (neelektrolitni i elektrolitni) i zapreminu održavaju neprekidnim **utroškom energije** stvorene u aerobnim i anaerobnom kataboličkim procesima*

Normalno funkcionisanje ćelija

zavisi od *konstantnog*

1. elektrolitnog,

2. neelektrolitnog sastava

i

3. zapremine ekstracelularne tečnosti

(unutrašnje sredine)

Regulacija prometa vode, Na⁺ i K⁺

Regulacija prometa vode, Na⁺ i K⁺

Sastav i zapremina ekstraćelijske tečnosti se

održava regulacijom prometa

vode, natrijuma i kalijuma

Regulacija prometa vode

Promet vode regulišu bubrezi

- a) Voda osmozom prati reapsorbovane elektrolite
- b) pod dejstvom antidiureznog (**ADH**, vasopresin)
voda se reapsorbuje tako da je **osmolarnost urina**
četiri puta veća od plazme.

*Draž za lučenje ADH je **hiperosmolarnost**
ekstracelularne tečnosti*

Promet natrijuma

Na⁺ se gubi putem znoja, stolice i urina

Bubrezi* regulišu promet natrijuma

sistemom renin – angiotenzin - aldosteron

Draž za uključenje ovog sistema je smanjenje
efektivne zapremine ekstraćelijske tečnosti;
bubrezi zadržavaju natrijum.

**osmoreceptori m.densae*

Promet kalijuma

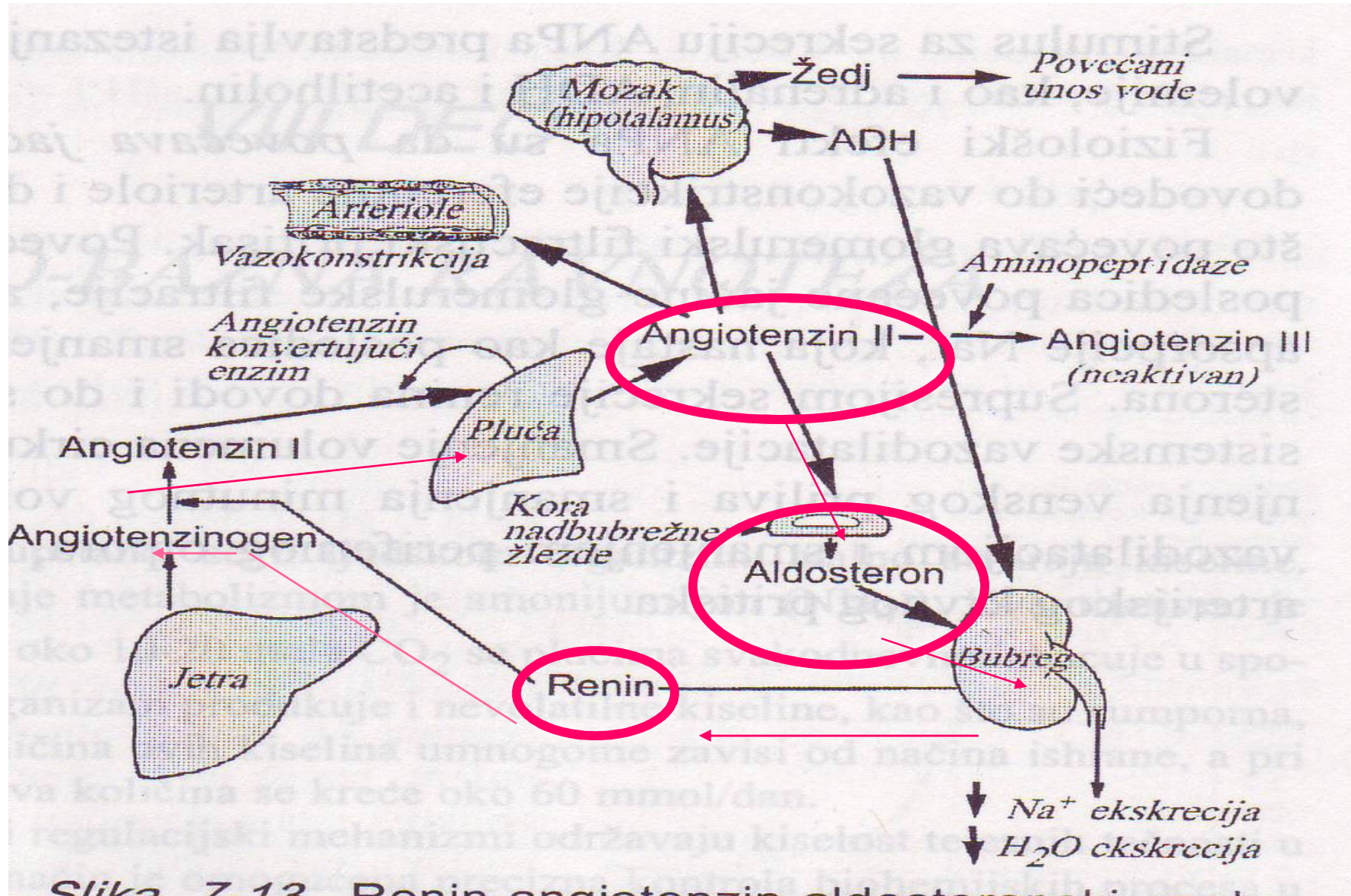
Regulacija prometa kalijuma

je vezana za regulaciju

*prometa **Natrijuma** i*

*prometa **jona vodonika***

Renin – angiotenzin - aldosteron



Slika 7-13 Renin-angiotenzin-aldosteronski sistem

Limfa i limfotok

Osim **viška tečnosti** (2-4l) i **štetnih materija** sadrži i **proteine iz regija** gde postoji za njih propustljivost

Aferentnim limfnim sudovima se odvodi do **limfnog čvora** gde se **filtrira-čisti od štetnih materija**

Eferentnim limfnim sudovima se odvodi iz limfnog čvora u cirkulaciju preko **venskog sistema**

POREMEČAJI
ACIDO-BAZNE RAVNOTEŽE

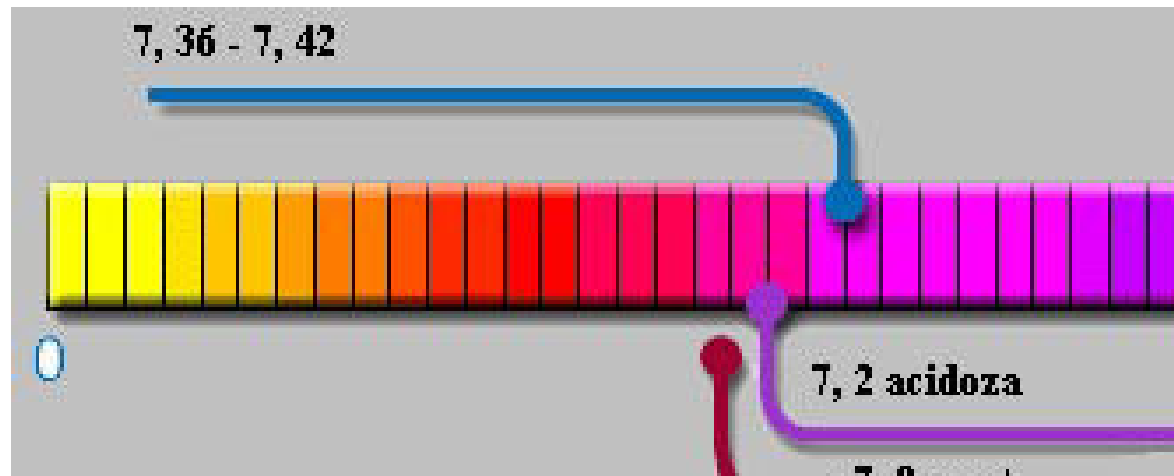
Održavanje koncentracije jona vodonika u uskom opsegu (*izohidrija*), je esencijalna za preživljavanje, zbog uticaja na brzinu odvijanja enzimskih reakcija, i neuromuskularne ekscitabilnosti.

Koncentracija H⁺ se može izraziti standardno, u mmol/L, ali se mnogo češće izražava kao pH vrednost.

$$\text{pH} = - \log [\text{H}^+]$$

pH arterijske krvi = 7,35 – 7,45

pH krvi = 7,36 (venska) – 7,4 (arterijska)



Za kliničku procenu acido-baznog stanja, osim standardnih parametara (pH, HCO_3^- , pCO_2), kao važan pokazatelj koristi se “*anjonski zjap*”.

Iako se u fiziološkim uslovima u organizmu nalazi podjednaka količina katjona i anjona (elektroneutralnost), postoji izvesna količina anjona koja se ne određuje rutinski u laboratorijskim analizama (sulfati, fosfati, organske kiseline, proteini) i koja zbog toga stvara prividan deficit anjona u odnose na katjone.

$$\text{ANJONSKI ZJAP} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-] = 10 - 12 \text{ mmol/L}$$

Promena vrednosti anjonskog zjapa, ukazuje na promenu u koncentraciji “nemerljivih” anjona i važna je za kliničku procenu poremećaja acido-bazne ravnoteže, naročito za diferencijalnu dijagnozu metaboličke acidoze.

Aktuelni acido-bazni status zavisi od:

- **unos** kiselina i baza
- **endogene produkcije** kiselina i baza (fiziološki, tokom metaboličkih procesa proizvodi se više kiselina nego baza → ćelije sa intenzivnim metabolizmom imaju blago snižen pH u odnosu na ekstracelularnu tečnost)
- **eliminacije** kiselina i baza iz organizma (fecesom se više gube bazne supstance)

Za održavanje acido-baznog statusa u fiziološkim granicama, zaduženi su regulatorni mehanizmi koji uključuju:

- **hemijski** puferski sistemi (puferi)
- **fiziološki** puferski sistemi (respiratorni sistem, bubrezi, koštani sistem)

■ HEMIJSKI PUFERSKI SISTEMI

Hemijski puferski sistemi (puferi) su rastvori slabih kiselina i njihovih konjugovanih baza u telesnim tečnostima.

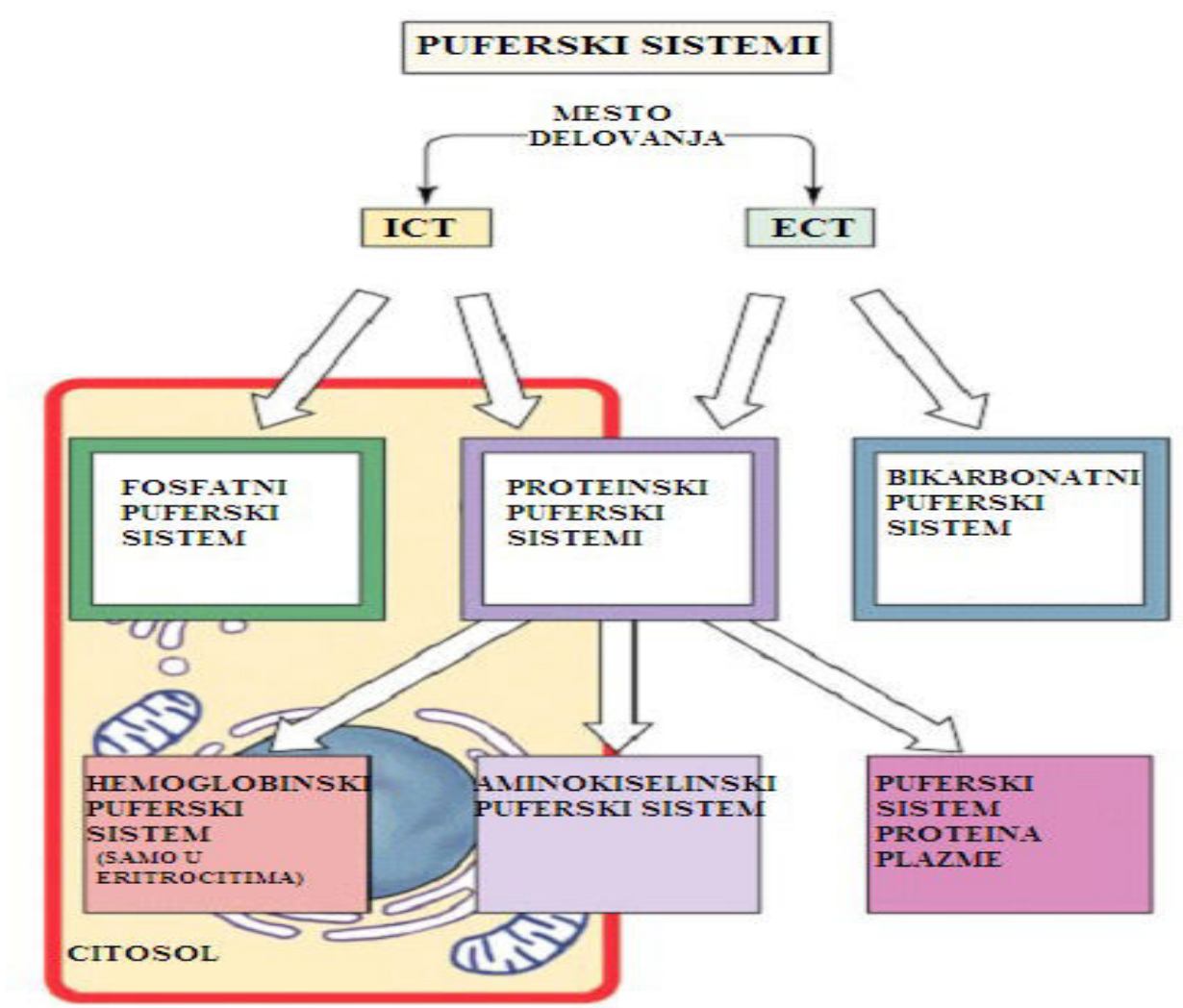
Njihova glavna odlika je da mogu reverzibilno da vežu relativno velike količine H⁺ i OH⁻, a da značajno ne promene sopstveni pH.



Deluju trenutno (prva linija odbrane u akutnim poremećajima), ali imaju relativno mali kapacitet.

- **HEMIJSKI PUFERSKI SISTEMI**

DJELUJU INTRACELULARNO I EKSTRACELULARNO



■ HEMIJSKI PUFERSKI SISTEMI

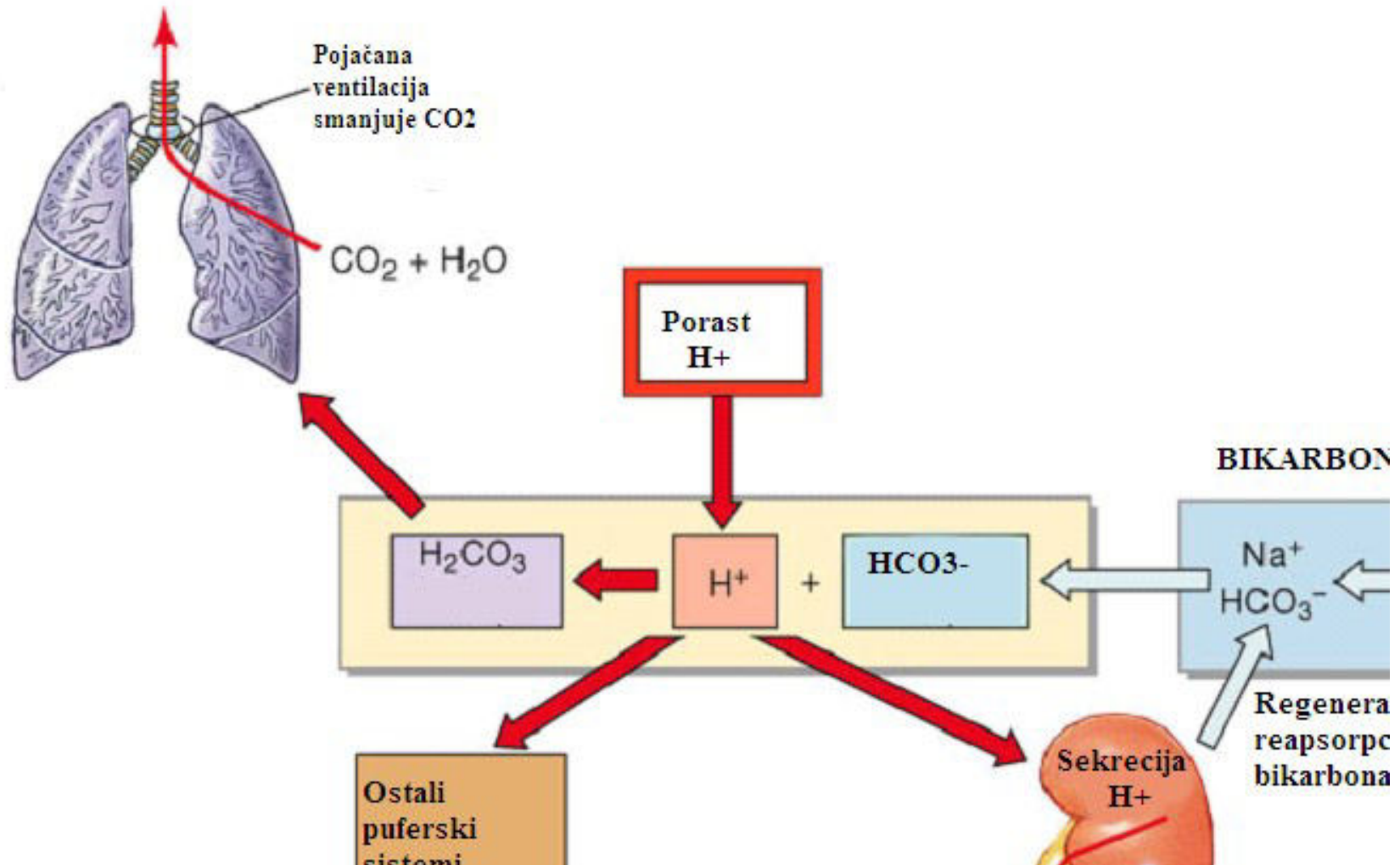
1. BIKARBONATNI PUFERSKI SISTEM

- glavni ekstracelularni pufer
- sastoji se od ugljene kiseline (H_2CO_3) i bikarbonatnog jona (HCO_3^-)
- koncentracija H_2CO_3 direktno je proporcionalna pCO_2 stvorenog tokom metaboličkih procesa



HEMIJSKI PUFERSKI SISTEMI

1. BIKARBONATNI PUFERSKI SISTEM

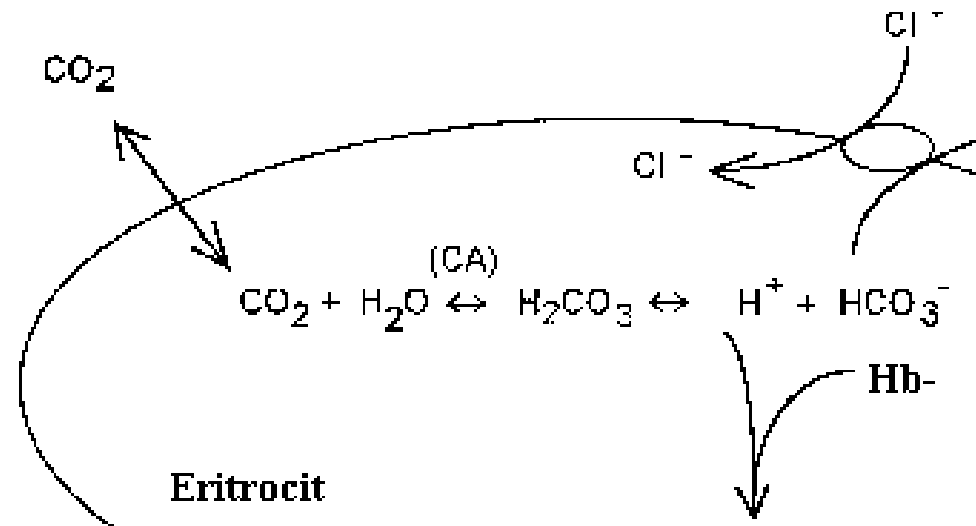


■ HEMIJSKI PUFERSKI SISTEMI

2. PROTEINSKI PUFERSKI SISTEM

Deluje intra- i ekstracelularno. Proteini deluju kao baze, tj. akceptori H^+ , koji se razmenjuje za K^+ prilikom promene acido-baznog statusa ECT.

Najznačajniji je hemoglobinski puferski sistem u eritrocitima.



■ HEMIJSKI PUFERSKI SISTEMI

3. FOSFATNI PUFERSKI SISTEM

- uz proteinski, pretežno **intracelularni** pufer
- sastoji se od H_2PO_4^- i HPO_4^{2-}



■ FIZIOLOŠKI PUFERSKI SISTEMI

1. RESPIRATORNI SISTEM

Uključuje se u regulaciju eliminacijom CO₂, čime se ravnoteža pomera udesno i smanjuje koncentracija H⁺



■ FIZIOLOŠKI PUFERSKI SISTEMI

2. BUBREŽNI SISTEM

Bubrezi (i koštani sistem) su organski puferi sa najvećim kapacitetom, ali najsporije deluju. Imaju veliku ulogu u korekciji hroničnih poremećaja acido-bazne ravnoteže.

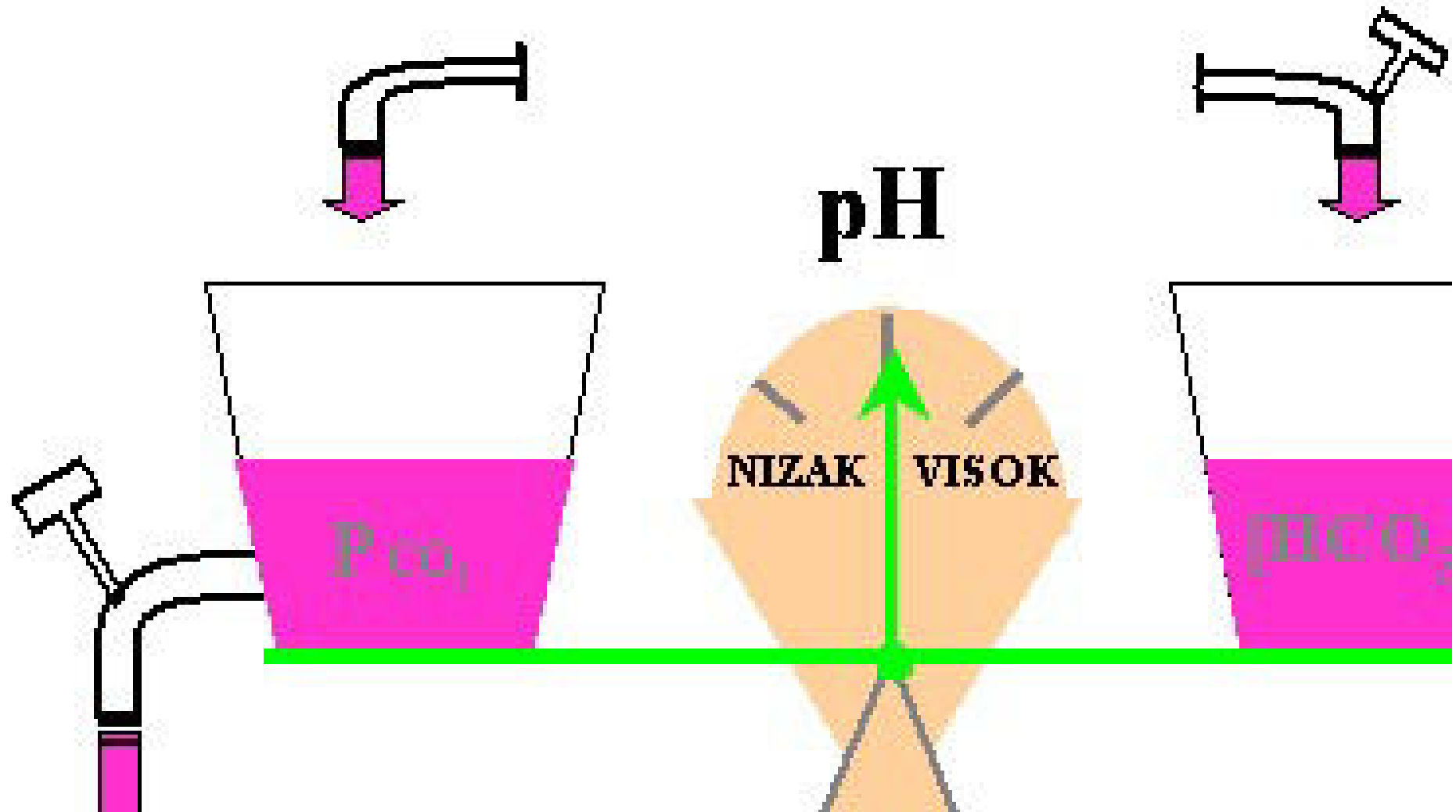
Kontrolu aciditeta urina bubrezi ostvaruju posredstvom nekoliko mehanizama:

- 1. reapsorpcijom/regeneracijom bikarbonata**
- 2. regulacijom titracionog aciditeta** (ekskrecijom puferских sistema, koji dozvoljavaju da se izluče relativno velike količine H^+ , bez značajne promene pH urina (Fosfatni pufer) i
- 3. lučenjem amonijaka**, koji u tubulskoj tečnosti veže H^+ i formira amonijum jon (NH_4^+), koji nije liposolubiln i ne difunduje kroz plazma membranu (veoma važan kompenzatorni mehanizam u acidozi) tubulocita, već se izlučuje urinom.

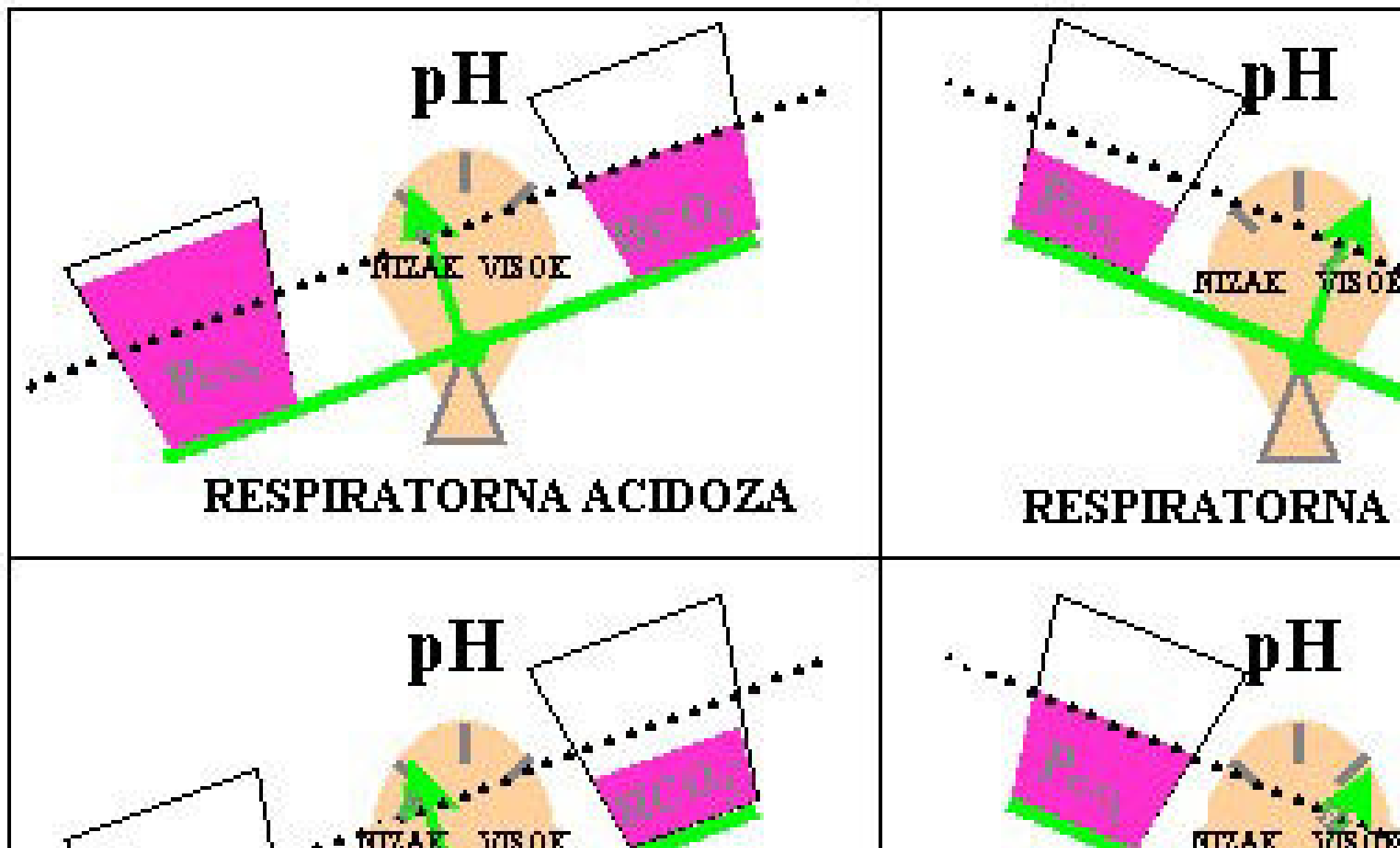
KONCEPT ACIDO-BAZNE HOMEOS

CO_2 IZ TKIVA
(misliti o CO_2 kao o kiselinu!)

REAPSORPCIJA HCO_3^-
(I REGENERACIJA) U BUB



POREMEĆAJI ACIDO-BAZNE HOMEOSTAZI



POREMEĆAJI ACIDO-BAZNE RAVNOTEŽE

1. ACIDOZA – sistemsko **povećanje koncentracije H⁺** u organizmu

- **ACIDEMIJA** – pH arterijske krvi **< 7.35**

2. ALKALOZA – sistemsko **zmanjenje koncentracije H⁺** u organizmu

- **ALKALEMIJA** – pH arterijske krvi **> 7.45**

POREMEĆAJI ACIDO-BAZNE RAVNOTEŽE

- 1. PRIMARNI** – posledica povećane produkcije ili gubitka vodonikovih jona ili baza.
- 2. SEKUNDARNI** – posledica aktivacije homeostatskih mehanizama koji održavaju acido-bazne vrednosti u fiziološkim granicama.

RESPIRATORNA ACIDOZA

- $\text{pH} < 7.35$
- povećanje pCO_2 (*hiperkapnija*)
- osnovni mehanizam: **hipoventilacija**

RESPIRATORNA ACIDOZA

ETIOLOŠKI FAKTORI

1. AKUTNA:

- **akutna opstrukcija respiratornih puteva** (strano telo, bronhospazam, laringospazam)
- **akutne restriktivne plućne bolesti** (edem pluća, pneumonija)
- **depresija respiratornog centra** (anestezija, intoksikacija: alkohol, barbiturati, opijati)

2. HRONIČNA:

- **hronična opstruktivna disajnih puteva** (hronična obstruktivna bolest pluća, bronhijalna astma)
- **bolesti plućnog parenhima** (pneumonije, alveolarna karcinomatoza)
- **bolesti zida grudnog koša** (koštani deformiteti toraksa, neuromišićne bolesti: mijastenija gravis, neuropatije, miozitis)
- **hronična depresija respiratornog centra** (traume glave, intrakranijalni tumori, gojaznost – Pickwick-ov sindrom)

RESPIRATORNA ACIDOZA

PATOGENEZA

Smanjena ventilacija dovodi do smanjene eliminacije CO₂ i njegovog nakupljanja u organizmu: $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

Težina acidoze zavisi od brzine nastajanja poremećaja ventilacije:

1. AKUTNA: izražena hiperkapnija (nemogućnost brze korekcije poremećaja), prateća hipoksija i aktivacija anaerobnog metabolizma → povećana produkcija laktata.

Posledica je kombinovana respiratorno-metabolička acidoza.

Glavnu ulogu u puferisanju akutne respiratorna acidoze ima **hemoglobinski pufer eritrocita.**

2. HRONIČNA: aktiviraju se **bubrežni kompenzatorni mehanizmi**, povećana je sekrecija viška H⁺, kao i regeneracija /reapsorpcija bikarbonata → skoro fiziološki pH, umerena hiperkapnija, znatno povećanje bikarbonata u krvi.

Afinitet Hb za O₂ u acidozi je smanjen → delimično poboljšana oksigenacija tkiva.

METABOLIČKA ACIDOZA

- $\text{pH} < 7.35$
- povećanje koncentracije H^+
- smanjenje koncentracije bikarbonata
- osnovni mehanizam poremećaja: **akumulacija kiselina ili povećan gubitak bikarbonata**

METABOLIČKA ACIDOZA

ETIOLOŠKI FAKTORI

1. AKUMULACIJA H⁺ U ORGANIZMU:

- **povećan unos kiselina** (intoksikacija: salicilati, barbiturati, mineralne kiseline)
- **akumulacija metaboličkih kiselina** (laktata: tkivna hipoksija; ketokiselina: dijabetična ketoacidoza, gladovanje, alkoholizam)
- **smanjena eliminacija H⁺** (bubrežna insuficijencija, adrenalna insuficijencija)

2. POVEĆANA ELIMINACIJA BIKARBONATA:

- **putem GIT-a** (dijareja)
- **putem bubrega: renalna proksimalna tubulska acidoza**
 - Primarna (u sklopu nekih naslednih bolesti) ili
 - Sekundarna:
 - u multiplom mijelomu,
 - sekundarnom hiperparatiroidizmu prouzrokovanom hroničnom hipokalciemijom i
 - **pri primeni lekova:** sulfonamida, tetraciklina i streptozotocina.

METABOLIČKA ACIDOZA

PATOGENEZA

Razvija se sporo. Hemijski puferi reaguju promptno, posle nekoliko minuta se aktivira i respiratorni sistem, ali tek uz pomoć bubrega nastaje korekcija poremećaja.

- ukoliko je acidoza nastala kao posledica akumulacije H^+ , aktivira se **bikarbonatni pufer**, što smanjuje nivo bikarbonata u organizmu → povećava se anjonski zjap.
- javlja se **kompensatorna hiperventilacija**, prvo zbog aktivacije perifernih hemoreceptora smanjenjem pH, a posle nekoliko sati zbog prelaska hemato-encefalne membrane i direktne stimulacije respiratornog centra od strane H^+ . Hiperventilacija povećava eliminaciju CO_2 i na taj način popravljaja pH.
- posle nekoliko dana, **bubrezi** koriguju acidozu produkcijom bikarbonata i amonijum jona.

KLINIČKE POSLEDICE ACIDOZE

- **CNS: encefalopatija** usled vazodilatacije krvnih sudova CNS-a i povećanog intrakranijalnog pritiska (glavobolja, uznemirenost, strah, letargija i koma pri pH < 7.0)
- **GIT:** mučnina, anoreksija, povraćanje
- **RESPIRATORNI SISTEM:** stimulacija respiratornog centra dovodi do ubrzanog (*tahipnea*) i produbljenog (*hiperpnea*) disanja, karakterističnog za acidozu – ***Kussmaul-ov tip disanja***.
(*tahipnea* + *hiperpnea* = *polipnea*)

KLINIČKE POSLJEDICE ACIDOZE

- **KVS:** acidoza slabi kontraktilnost srčanog mišića (- **inotropno** dejstvo) zbog kompetitivnog odnosa H^+ i Ca^{++} za isto mesto na **troponinu C** (regulatorni protein koji učestvuje u kontrakciji kardiomiocita i skeletnih mišića) → hipoperfuzija i hipoksija tkiva → dodatna acidoza (circulus vitiosus).

Pri $pH < 7.0$ razvijaju se **aritmije** zbog **hiperkalijemije**, koje takođe mogu biti uzrok šoka.

Acidoza dovodi do vazokonstrikcije u plućnom krvotoku, a vazodilatacije u CNS-u i sistemske cirkulaciji.

- **KOŠTANI SISTEM:** hronična metabolička acidoza dovodi do demineralizacije kostiju i nastanka **osteomalacije**, usled angažovanja puferskih kapaciteta koštanog sistema.

RESPIRATORNA ALKALOZA

- $> \text{pH}$
- smanjen pCO_2 (*hipokapnija*)
- osnovni mehanizam: **hiperventilacija**

RESPIRATORNA ALKALOZA

ETIOLOŠKI FAKTORI

1. FIZIOLOŠKI:

- trudnoća
- adaptacija na veću nadmorsku visinu
- bol, strah

2. PATOLOŠKI:

- psihogena hiperventilacija (anksioznost)
- hipermetabolička stanja (groznica, hipertireoza, anemija)
- kompenzatorno - u hipoksiji (astma, pneumonija, plućna embolija i sl.) ili u metaboličkoj acidozi
- direktna stimulacija respiratornog centra (traume glave, tumori, encefalitis)

RESPIRATORNA ALKALOZA

PATOGENEZA

- povećana eliminacija CO₂ iz organizma, dovodi do pada pCO₂ i porasta pH > 7.45.
- prva kompenzatorna mera predstavlja **prelaz H⁺ iz ICT u ECT**. Da bi se održala elektroneutralnost sa obe strane ćelijske membrane, u ćeliju ulazi K⁺ → hipokalijemija
- **bikarbonatni joni** ulaze u eritrocite u zamenu za Cl⁻ → inicijalno smanjenje bikarbonata
- u hroničnom toku, bubrezi **smanjuju sekreciju H⁺ i reapsorpciju bikarbonata**, što još više smanjuje njihovu koncentraciju u organizmu i popravlja pH

METABOLIČKA ALKALOZA

- povišen pH
- povišena koncentracija bikarbonata
- kompenzatorno povećan pCO₂
- osnovni mehanizam: **gubitak kiseline ili povećana produkcija i retencija bikarbonata**

METABOLIČKA ALKALOZA

ETIOLOŠKI FAKTORI

- **gubitak želučane HCl** (povraćanja, gastrična lavaža, drenaža želuca) – gube se H^+ , K^+ i Cl^- → hipohloremijska, hipokalijemijska metabolička alkalozna
- **hipokalijemija** - usled preraspodele H^+ iz ECT u ICT.
- **diuretici koji ne štede K^+** - gube se H^+ , Na^+ , K^+ , Cl^- , uz sekundarno povećanje sekrecije aldosterona.
- **hipovolemija** (konstriksijska alkalozna), usled sekundarnog hiperaldosteronizma. Može biti posledica upotrebe **diuretika koji ne štede K^+** (gube se H^+ , Na^+ , K^+ i Cl^-).
- **povećan unos bikarbonata**, uz postojeće oštećenje bubrežne funkcije (antacidi, infuzije bikarbonata).
- **povećana mineralokortikoidna aktivnost** (hiperaldosteronizam, povećana aktivnost renina u plazmi, terapija mineralokortikoidima).

METABOLIČKA ALKALOZA

PATOGENEZA

- povećanje pH i bikarbonata dovodi do **kompensatorne hipoventilacije**, povećanja pCO₂ i produkcije ugljene kiseline, u cilju smanjenja alkaloze
- **pojačana glikoliza sa produkcijom piruvata i laktata** (kiseli produkti) → snižava visoki pH
- povećana sinteza amonijaka ($\text{NH}_4^+ + \text{OH}^- \leftrightarrow \text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O}$), koji lako prelazi membrane i može delovati toksično, naročito u CNS-u, gde ometa Krebs-ov ciklus
- posle nekoliko dana, aktivira se **bubrežni kompenzatorni mehanizam**, koji je manje efikasan od respiratornog u slučaju metaboličke alkaloze. Povećava se ekskrecija bikarbonata, jer količina profiltriranih bikarbonata prevazilazi bubrežni kapacitet za njihovu reapsorpciju

KLINIČKE POSLEDICE ALKALOZE

- **vazokonstrikcija u CNS-u** → letargija, konfuzija, poremećaji svesti, konvulzije
- **- inotropni efekat na srce, koronarna vazokonstrikcija**, uz povećan afinitet Hb za O₂, može dovesti do ishemije miokarda i aritmije
- **tkivna hipoksija** usled povećanog afiniteta Hb za O₂ i vazokonstrikcije
- **zmanjenje jonizovane frakcije Ca⁺⁺** → parestezije (trnjenje), mišićni grčevi, moguća tetanija (retko, zbog prateće hipokalijemije. Važno **zbog terapije** → **nadoknada i K⁺ i Ca⁺⁺**. Lečenje samo jednog poremećaja će doprineti punoj manifestaciji deficita drugog elektrolita)
- **zmanjena glomerularna filtracija, poliurija** (često i obilno mokrenje), **nikturija** (noćno mokrenje)

EDEMI (OTOCCI)



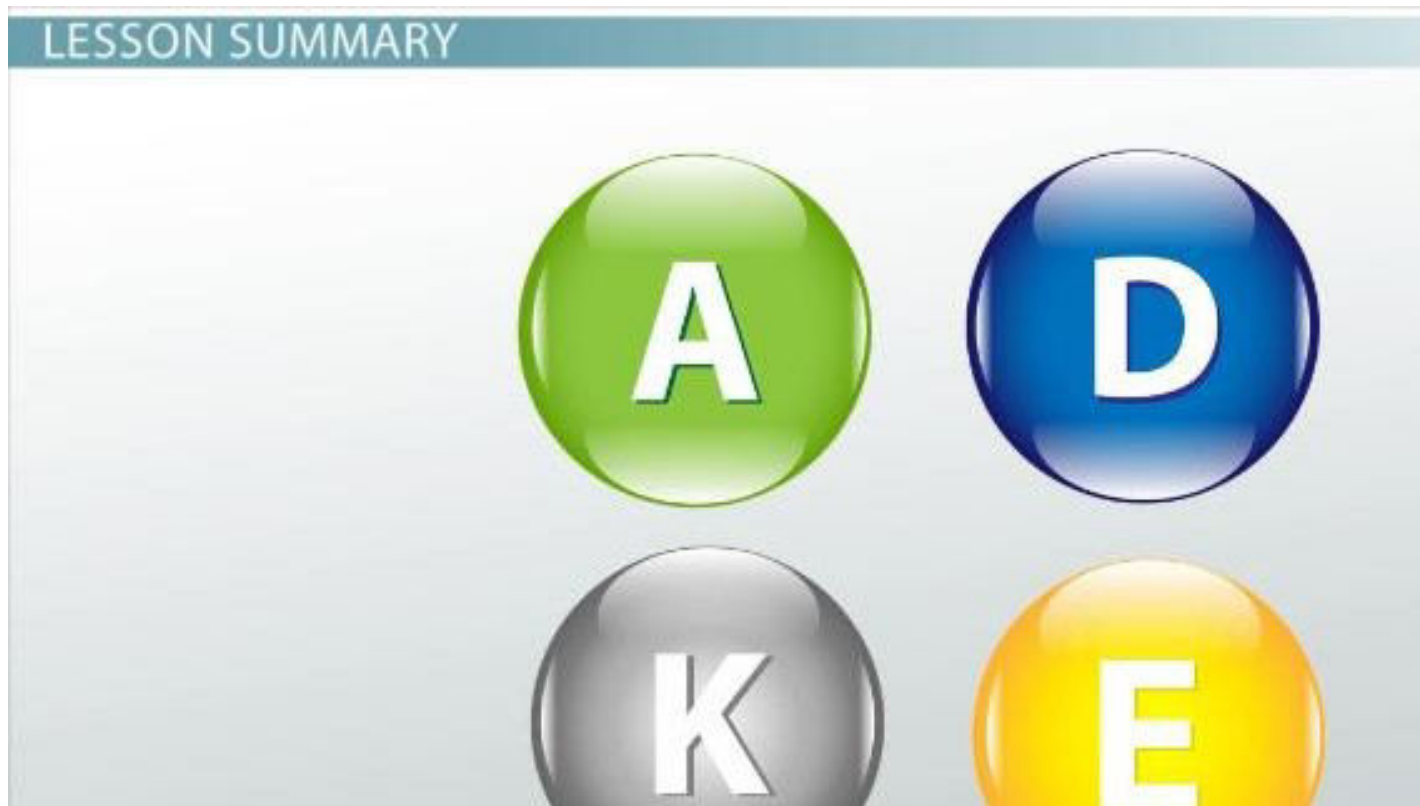
Onkodinamski tip	Nastaje usljed smanjene količine albumina i smanjenog koloidno osmotskog pritiska krvi (<28 g/L).
Angiomuralni tip	Predstavlja prototip zapaljenskog edema, gdje se zbog oštećenja integriteta krvnog suda, povećanja propustljivosti i ekstravazacije tečnosti i proteina u intersticijalni prostor stvara edem.
Hemodinamski tip	Nastaje usljed porasta venskog pritiska (>0,9 kPa).
Limfodinamski tip	Nastaje zbog opstrukcije limfnog sistema, a to može uzrokovati infekcija nekim parazitima ili može biti posljedica odstranjenja limfnih čvorova (npr. odstranjenje limfnih čvorova nakon mastektomije).

VITAMINI

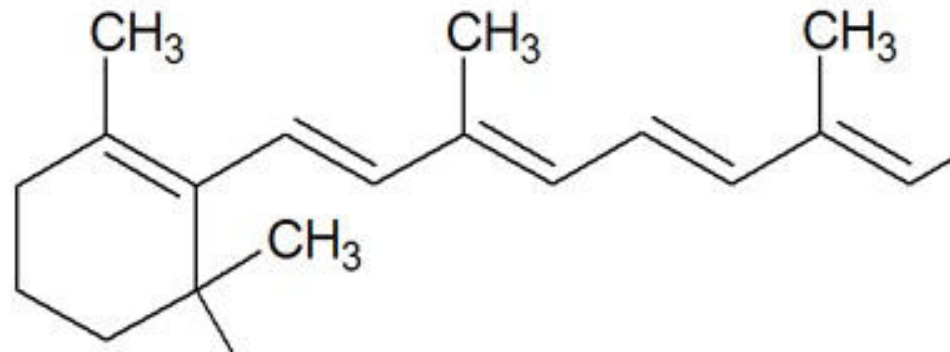
LIPOSOLUBILNI VS. HIDROSOLUBILNI VITAMINI



LIPOSOLUBILNI VITAMINI



VITAMIN A



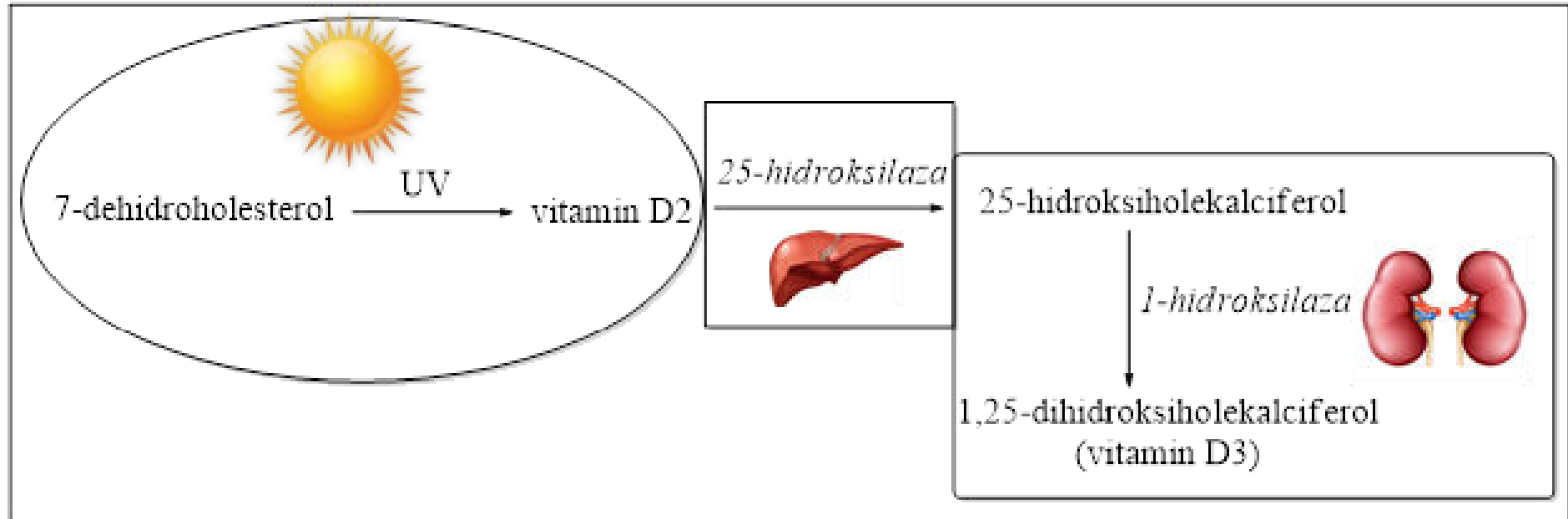
VITAMIN A

- Vitamin A je važan vitamin jer je uključen u proces embriogeneze (diferencijacija sva tri germinativna sloja, organogeneza i razviće udova), ali i u proces vida. Fotosenzitivno jedinjenje u oku većine sisara je protein koji se zove **opsin** a koji je kovalentno vezan za aldehid vitamina A. Najraniji simptom deficita vitamina A je **noćno sljepilo**. Dodatni rani simptomi uključuju povećanu osjetljivost na infekcije i anemiju.

VITAMIN D



VITAMIN D



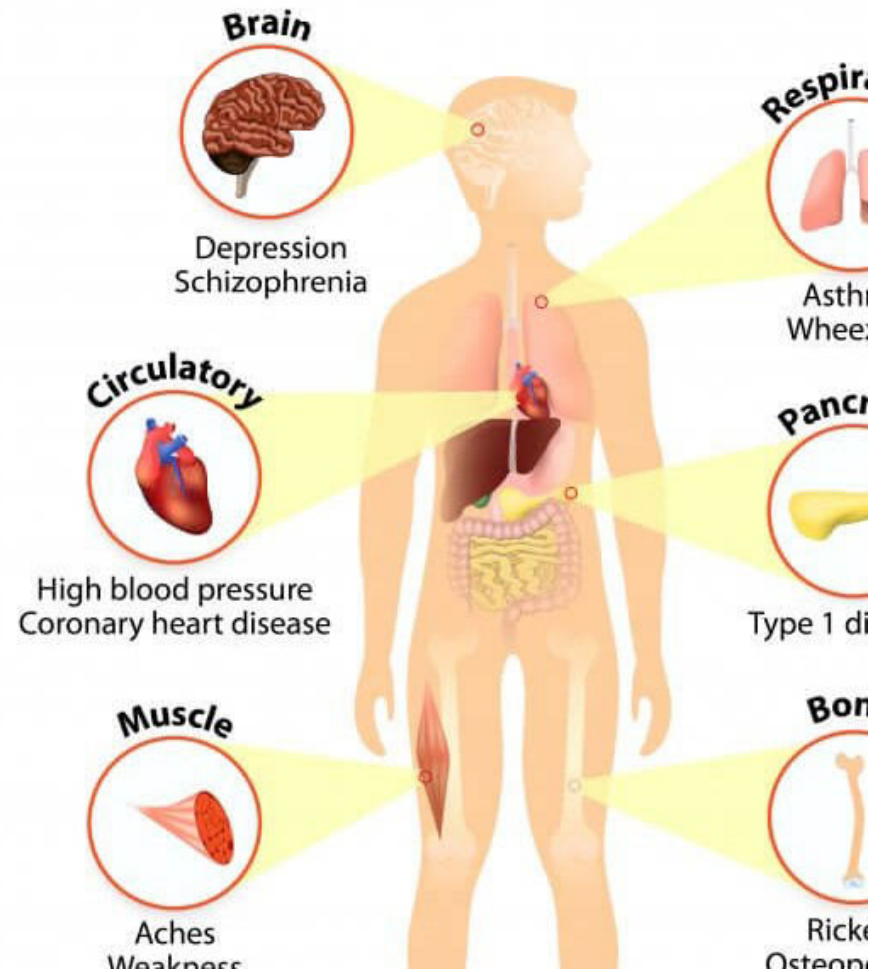
U crijevima stimuliše sintezu kalbindina, proteina koji je uključen u apsorpciju kalcijuma u crijevima. Takođe, vezivanjem za receptore u kostima, stimuliše resorpciju kosti što povećava kalcijemiju.

Rahitis vs. Osteomalacija

SIGNS OF BRITTLE BONE D



VITAMIN D deficiency



VITAMIN E



VITAMIN K



VITAMIN K

Health Benefits of Vitamin K

Preventing osteoporosis

Reduces the clot

Reduces excessive menstrual flow

Prevents i bleed

Reduces menstrual pain

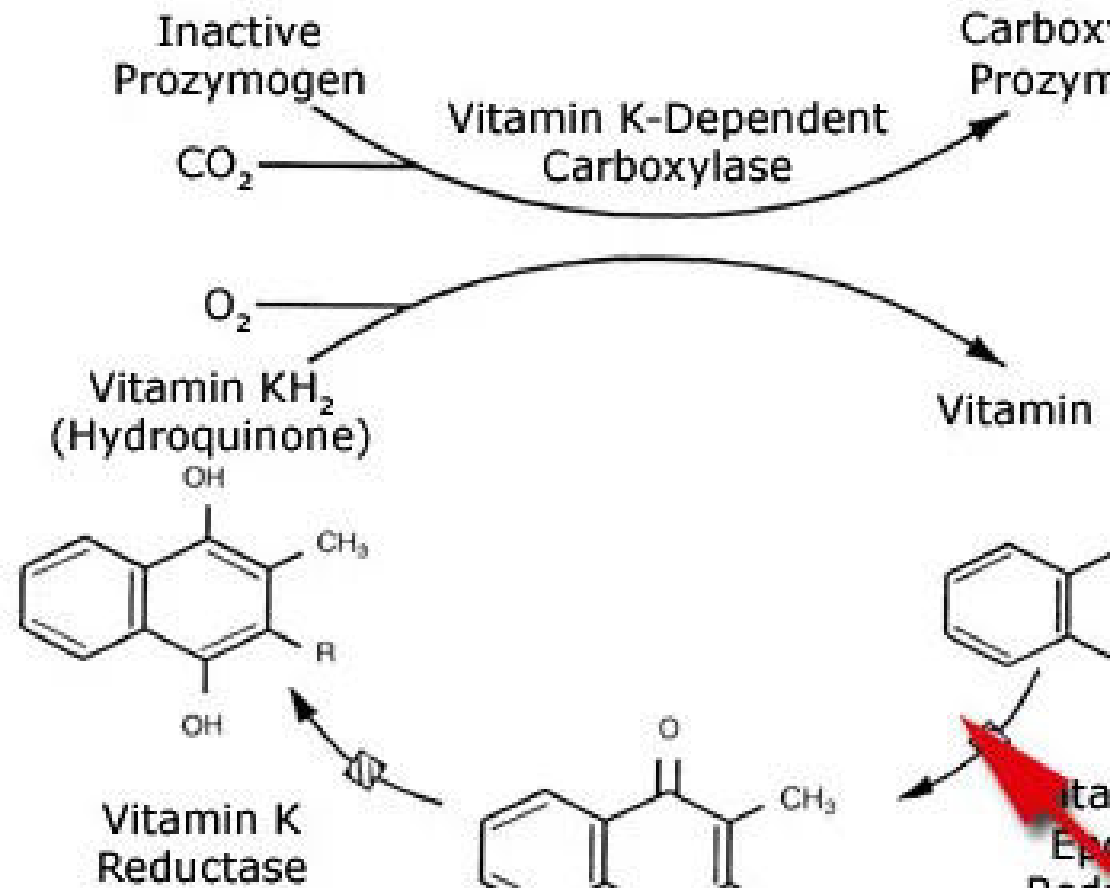
Relieves na pregn

Prevents hemorrhaging in babies

Prevents l obstruc



VITAMIN K



HIDROSOLUBILNI VITAMINI



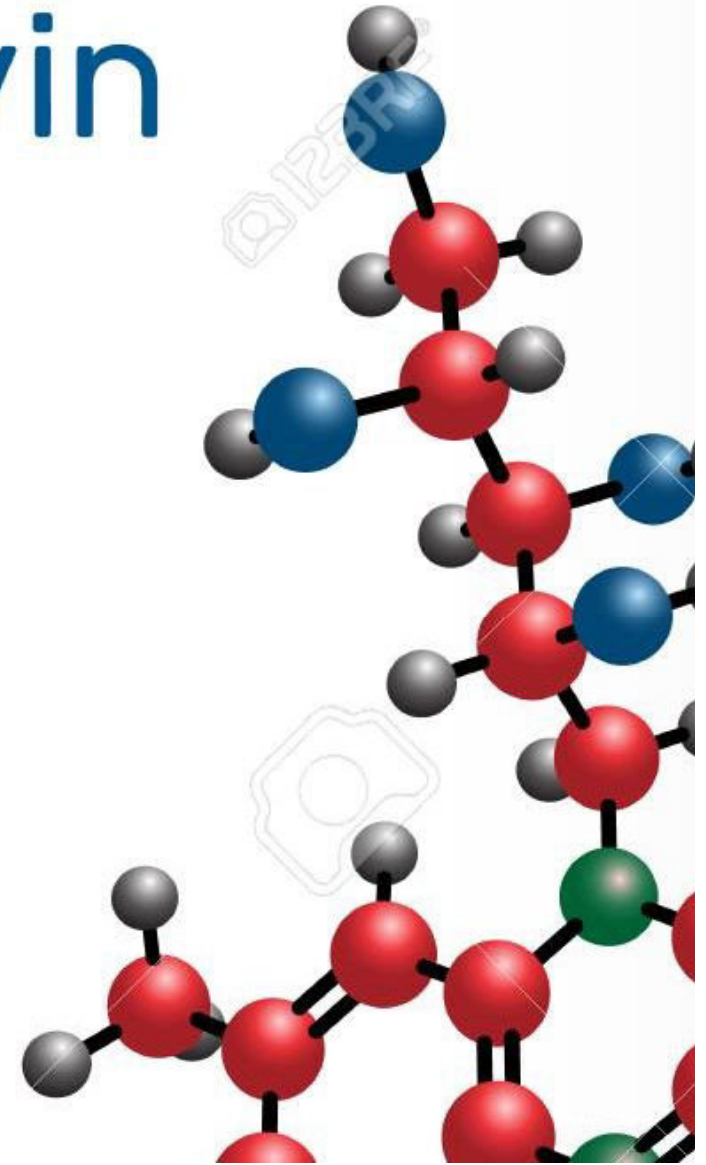
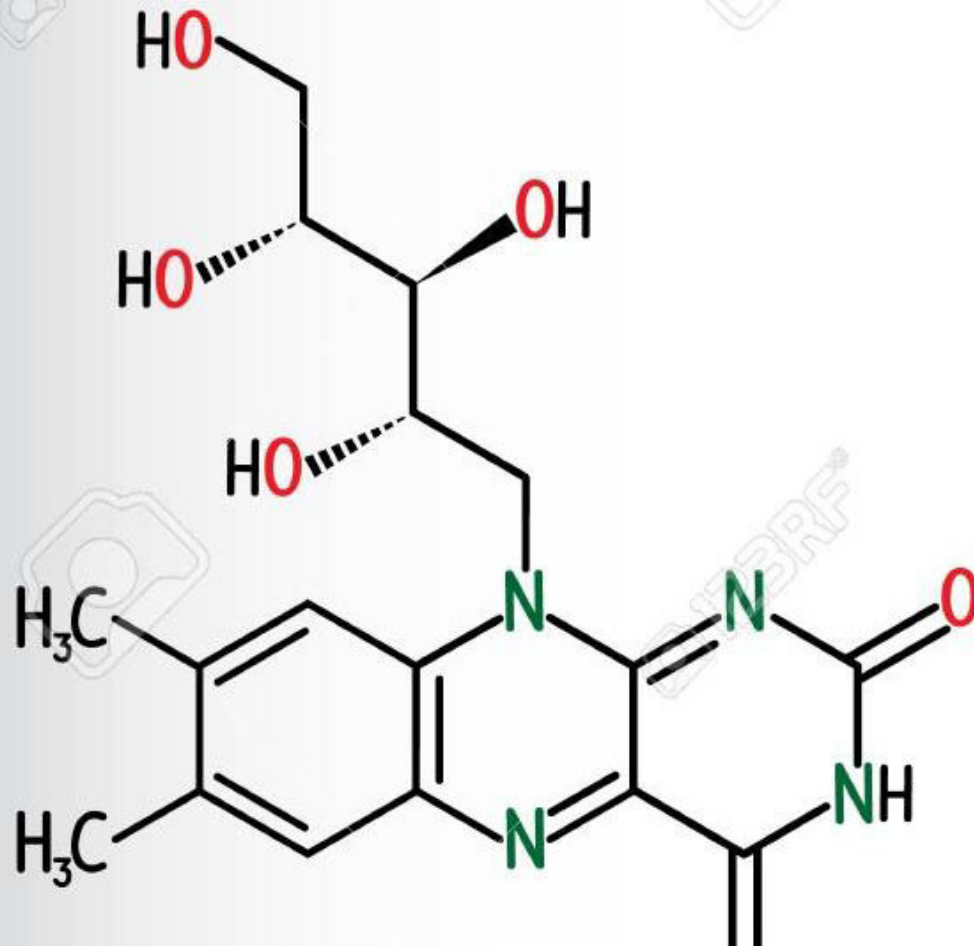
VITAMIN B1 (TIAMIN)



VITAMIN B1 (TIAMIN)

- Aktivna forma ovog vitamina je **tiamin-pirofosfat (TPP)** koji je kofaktor nekih važnih enzima: piruvat dehidrogenaze, α -ketoglutarat dehidrogenaze i transketolaze (enzim uključen u heksozomonofosfatni put). Nedovoljan unos tiamina dovodi do ozbiljnog umanjenja sposobnosti ćelija da proizvode energiju. Rani simptomi deficita tiamina su: zamor, periferna neuropatija, depresivnost i nedostatak apetita, a kasnije se javljaju ataksija, mišićni deficiti i mentalna konfuzija. Beriberi je posljedica ishrane bogate ugljenim hidratima a siromašne tiaminom. Javljaju se periferna neuropatija, iscrpljenost, anoreksija, otoci i sl.

Riboflavin



VITAMIN B2 (RIBOFLAVIN)

- Riboflavin je prekursor koenzima FMN i FAD koje koriste različiti enzimi iz klase oksidoreduktaza. Deficit ovog vitamina se često viđa kod hroničnih alkoholičara usljed neredovne ishrane i ishrane siromašne hranljivim materijama, a simptomi koji se javljaju uključuju: glositis, seboreju, angularni stomatitis, heilozu i fotofobiju.

VITAMIN B3 (NIACIN)

Foods High In **Vitamin B3** NIA



BROCCOLI



PEANUTS



VITAMIN B3 (NIACIN)

- Niacin je neophodan za sintezu NAD i NADP koji djeluju kao kofaktori brojnih dehidrogenaza. Nedostatak ovog vitamina izaziva bolest koja se zove pelagra a koja se karakteriše 3D simptomima: depresija, dermatitis i dijareja.



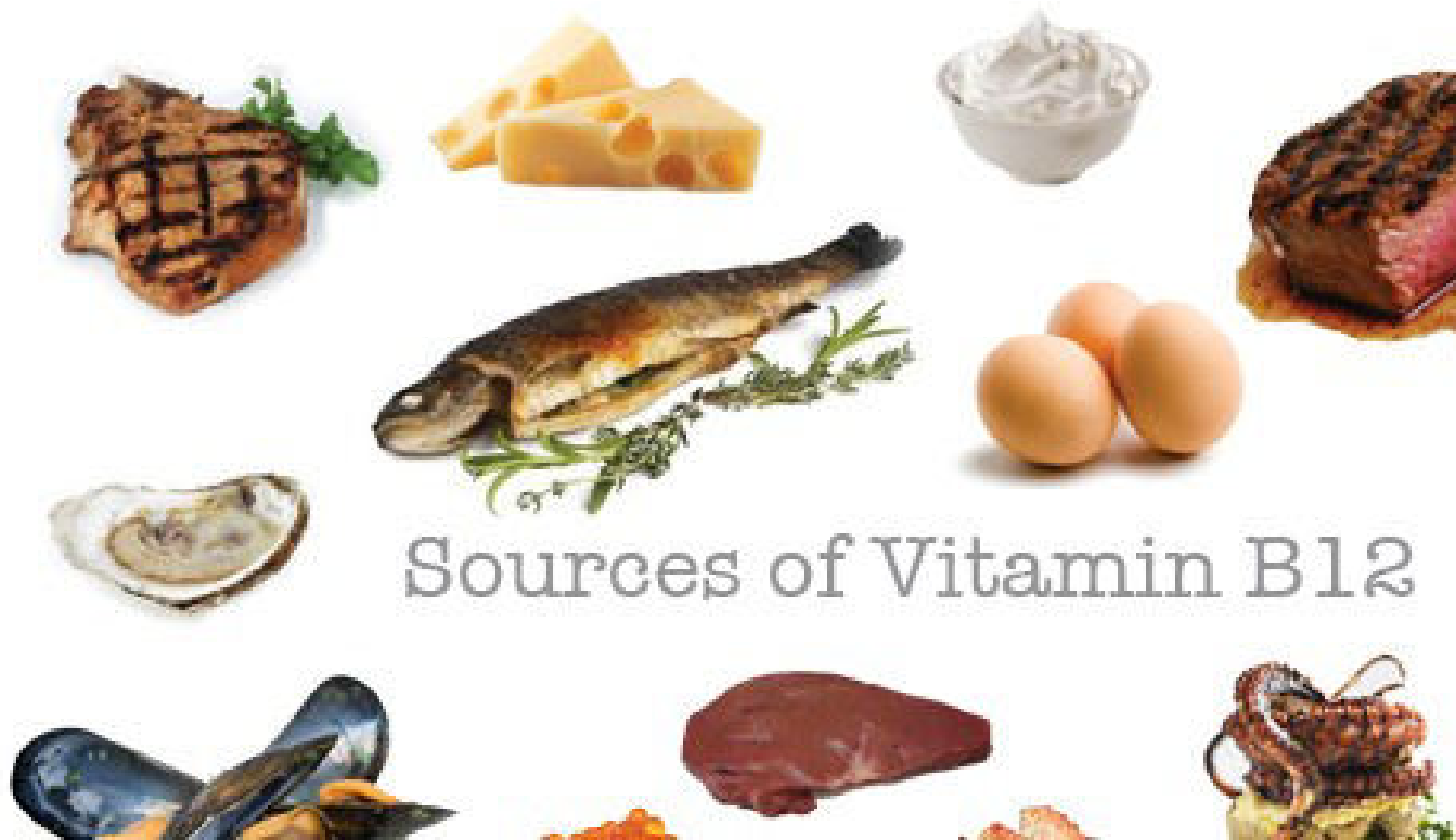
VITAMIN B6



VITAMIN B6

- Piridoksal, piridoksamin i piridoksin se jednim imenom označavaju kao vitamin B6. Sva tri jedinjenja se prevode u biološki aktivnu formu ovog vitamina – piridoksal fosfat (**PLP**). Piridoksal fosfat djeluje kao kofaktor u glikogenolizi, u reakcijama transaminacije i dekarboksilacije.

VITAMIN B12



VITAMIN B12

- Kobalamin sintetišu isključivo mikroorganizmi a njegova biološka uloga jeste da omogućava nastanak tetrahidrofolata neophodnog za adekvatnu sintezu nukleotida a uključen je i u prevođenje metilmalonil-CoA u sukcinil-CoA. Stoga, deficit ovog vitamina izaziva pernicioznu anemiju i neurološke komplikacije.
- Perniciozna anemija je zapravo megaloblastna anemija koja nastaje usljed deficita vitamina B12 a sve zbog nedostatka unutrašnjeg (intrinsic) faktora u želucu što dovodi do malapsorpcije vitamina. Dakle, parijetalne ćelije želuca stvaraju intrinsic faktor (IF) koji je neophodan da bi se apsorbovao vitamin B12. Usljed nedostatka IF, izostaje i apsorpcija vitamina B12 pa se remeti biosinteza nukleotida što vodi nastanku megaloblastne anemije.
- Neurološke komplikacije nastaju kao posljedica nagomilavanja metilmalonil-CoA što vodi progresivnoj demijelinizaciji neurona.

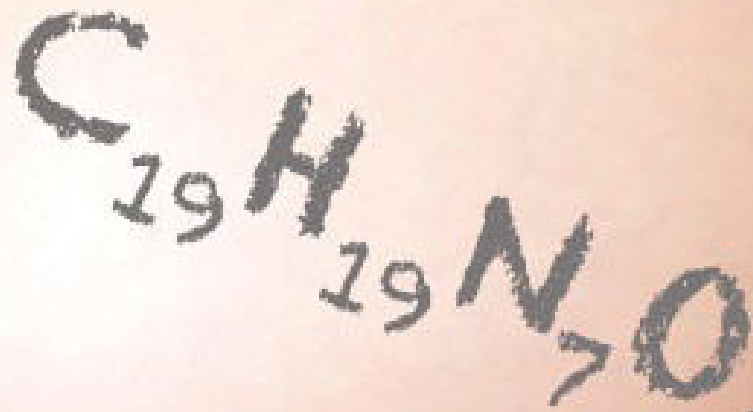
FOLNA KISELINA



FOLNA KISELINA

- Folna kiselina se nalazi u kvascu, lisnatom povrću i džigerici, a kako čovjek nema enzime za njenu sintezu, neophodan je njen unos hranom. Kada se apsorbuje iz digestivnog trakta, ovaj vitamin se deponuje u ćelije gdje se redukuje u tetrahidrofolat (THF) čija je uloga prenos jednogljaničnih grupa u reakcijama biosinteze serina, metionina, glicina, holina i purinskih nukleotida. Deficit folata dovodi do komplikacija skoro pa identičnih onima koje su opisane za deficit vitamina B12. Do deficita folata može doći kod alkoholičara usljed loše i neredovne ishrane a najčešće stanje u kojem je povećana potreba za ovim vitaminom jeste trudnoća. Neki lijekovi (antikonvulzivi) mogu poremetiti apsorpciju folata.

Folic acid – the pregnancy vitamin



VITAMIN C



SKORBUT



HORMONI

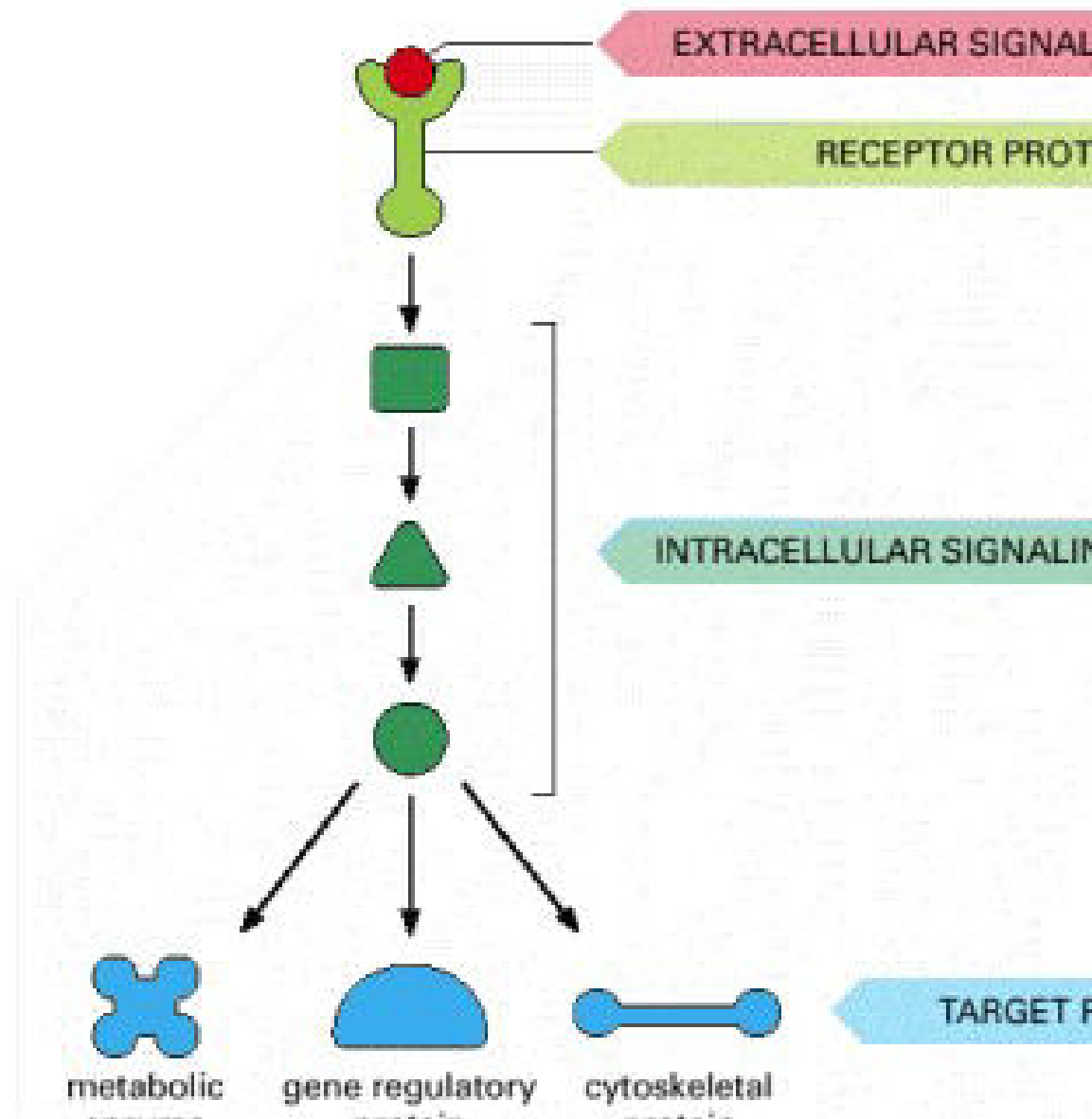
DIO 1

Preživljavanje višćelijskih organizama zavisi od njihove sposobnosti prilagođavanja okolini koja se stalno mjenja. Mehanizmi međćelijske komunikacije su preduslov adaptabilnosti ovih organizama. Ovu komunikaciju obezbeđuju:

1. Nervni sistem
2. Endokrini sistem
3. Imunski sistem

Funkcionisanje svakog od ovih sistema zavisi od prenosa hemijskih signala.

Shema unutarćelijskog puta prenosa signala koji aktivira ekstraćelijski glasnik



Specifičnost dejstva hemijskog glasnika
zavisi od tipa receptora i njegove lokalizacije.

Uopšteno, **svaki receptor vezuje jedan specifičan hemijski glasnik**, a svaki receptor pobuđuje karakteristični put prenosa signala, što rezultira aktivisanjem ili inhibisanjem određenih procesa u ćeliji.

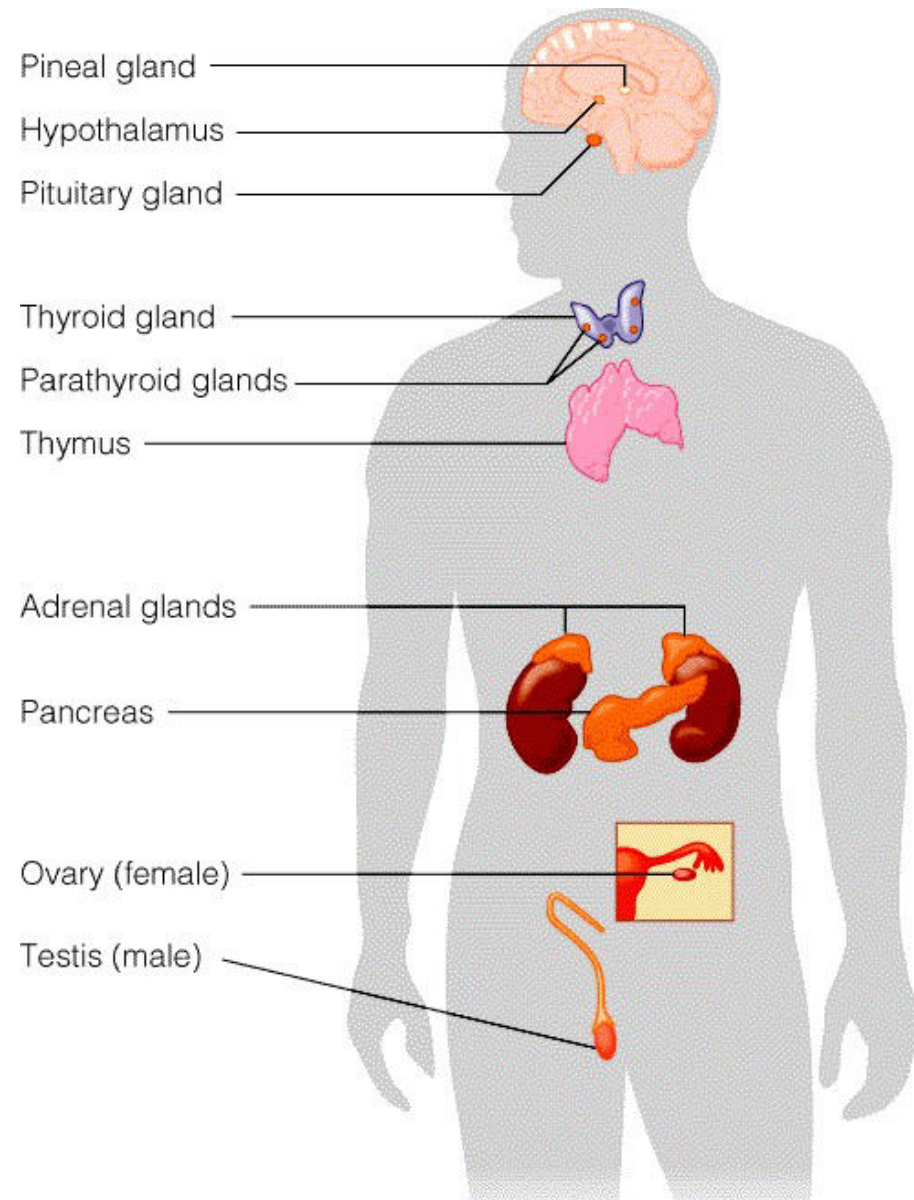
Samo neke ćelije (ciljne ćelije) poseduju receptore za odgovarajući glasnik i imaju sposobnost odgovora na njegov signal.

Okončanje signala je izuzetno važno u ćelijskoj signalizaciji. Nemogućnost okončanja signala je u osnovi mnogih oboljenja, uključujući i kancer.

Mesta sinteze hormona

Hormon (gr. "pobuđuje na aktivnost") je supstanca koja nastaje u endokrinoj žlezdi, izlučuje se u cirkulaciju, dolazi do ciljnih ćelija u kojima ostvaruje specifičan fiziološki efekat.

Hormoni mogu delovati i na susjedne ćelije, kao i na ćelije u kojima su sintetisani (nema ulaska u sistemsku cirkulaciju)



Uloge hormona

Regulatorna uloga – održanje konstantnosti hemijskog sastava (homeostaze) unutarćelijske i vanćelijske tečnosti

Metabolička uloga - vrlo precizno regulišu metabolizam soli, vode, ugljenih hidrata, masti i proteina

Omogućavaju **odgovor** organizma na **gladovanje, infekciju, traumu, stres, i reprodukciju**

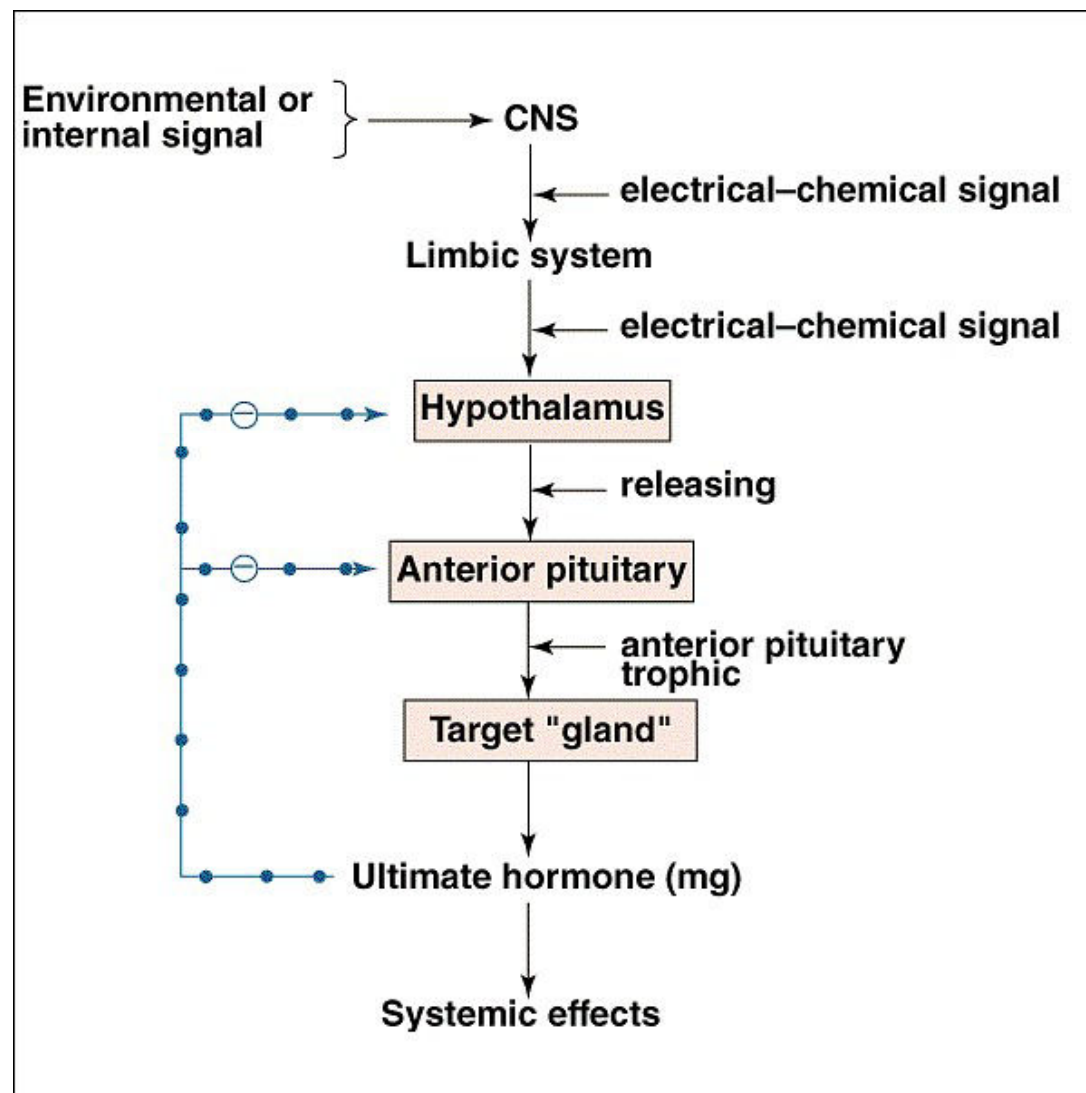
Morfogeneza - Izuzetno važna uloga u rastu i razviću organizma

Integrativna uloga – deluju samostalno ili sinergistički u regulisanju specifičnih funkcija

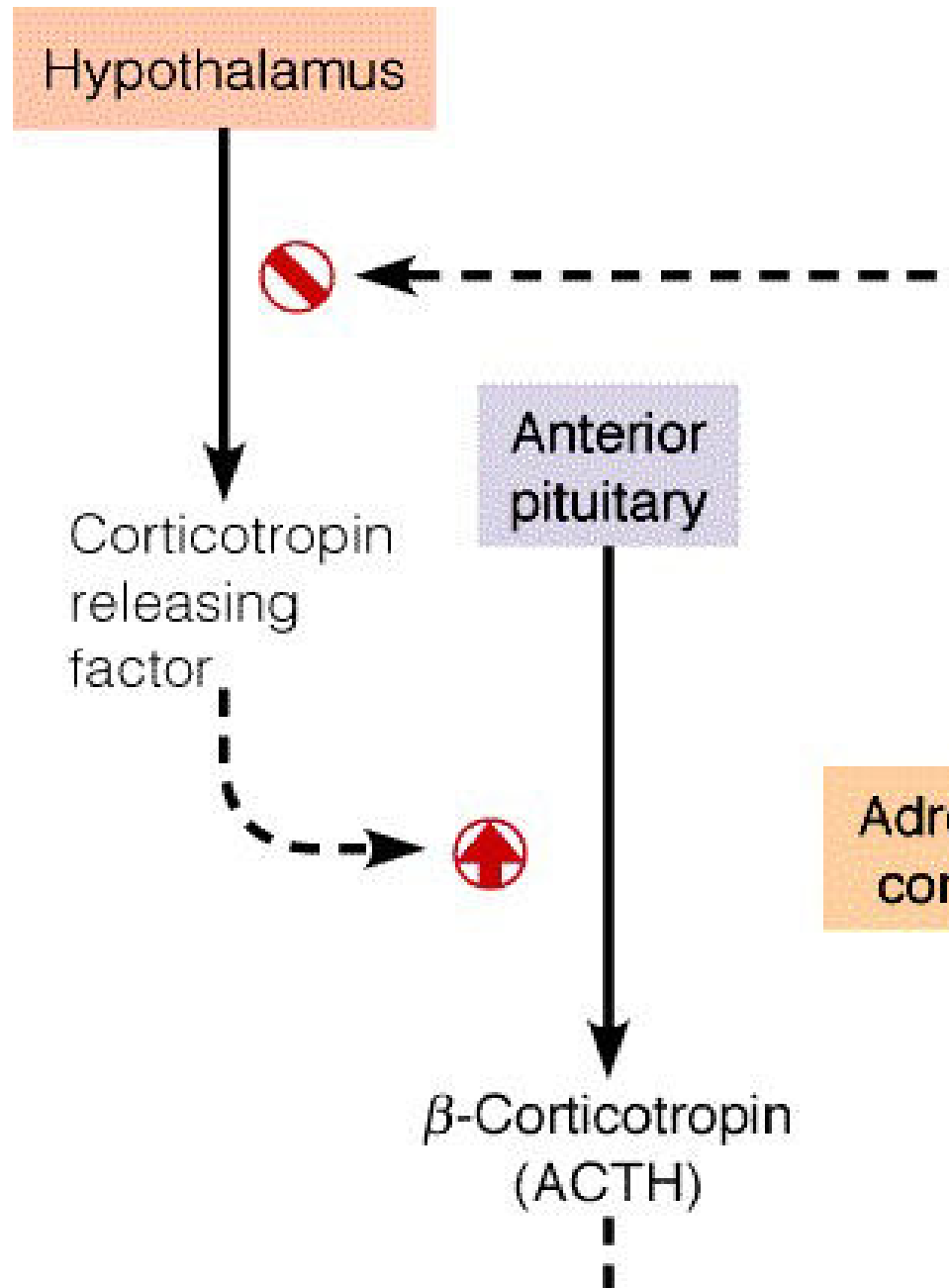
Hijerarhijska organizacija hormonskih sistema - hormonska kaskada

Mnogi hormoni su uključeni u tzv. **hormonski kaskadni sistem**. Endokrini žlijezda koja sekretuje odgovarajući hormon je poslednja u kaskadi.

Na taj način se obezbeđuje pojačanje signala (koncentracije hormona se povećavaju od ng do mg), a takođe i produženje dejstva (raste $t_{1/2}$).



Povratna sprega



Važna osobina hormonskih sistema je **negativna povratna sprega**:

Izlučeni hormon deluje **negativnom** povratnom spregom na one koji su iznad njega u kaskadi.

HORMON – RECEPTORSKA INTERAKCIJA

- Vezivanjem hormona za receptor ciljne ćelije, započinje **biološki odgovor ćelije na hormon.**
- R snabdjeva ciljnu ćeliju **mehanizmom za prepoznavanje i koncentraciju hormona.**
- **H-R kompleks** započinje slijed reakcija, koji zajedno čine **specifičan biološki efekat za dati hormon.**
- Osobine H-R kompleks:
 - Visoka specifičnost (ciljno tkivo akumulira samo aktivni H;
 - Ravnotežni je sistem (ekvilibratoran)
 - Kompleks je saturabilan (ograničen br. R na ćeliji)
 - Visoki afinitet (kompleks H-R se stvara i pri jako niskim konc. H)

Receptori

Koncentracije hormona u plazmi su vrlo niske (10^{-15} do 10^{-9} mol/L). Stoga ciljna tkiva imaju receptore koji prepoznaju i vezuju hormone sa velikom specifičnošću i afinitetom.

Receptori imaju najmanje dva funkcionalna domena: **domen prepoznavanja liganda** i **unutarćelijski domen** koji povezuje prepoznavanje hormona sa unutarćelijskim odgovorom u kojem učestvuju sekundarni i tercijarni glasnici

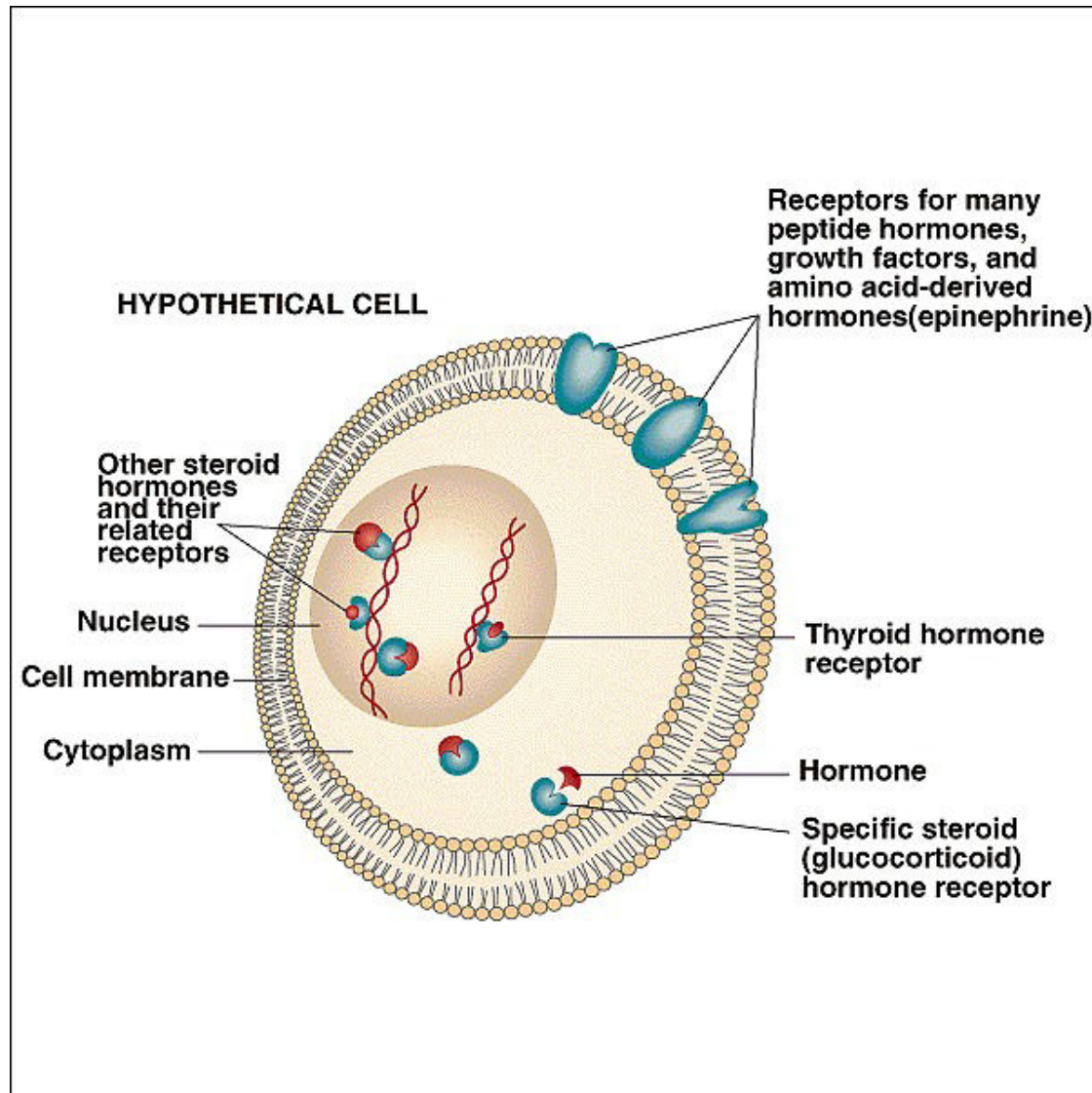
- **Receptori na ćelijskoj membrani** (hormoni koji su polipeptidi, proteini)
- **Unutarćelijski receptori** (hormoni koji su steroidi, retinoidi, hormoni štitaste žlezde).

HEMIJSKA PRIRODA SIGNALNIH MOLEKULA

U prenosu signala mogu učestvovati:

1. *polipeptidi ili proteini* (npr. oslobađajući hormoni hipotalamusa)
2. *derivati amino kiselina* (npr. kateholamini, T3, T4)
3. *steroidi*
4. *derivati masnih kiselina* (npr. eikosanoidi)
5. *azotni oksid*

Prema lokalizaciji receptora



Različite lokalizacije klasa receptora koje mogu biti eksprimirane na ciljnoj ćeliji

MEHANIZMI DELOVAN HORMONA

unutarćelijski prenos signal

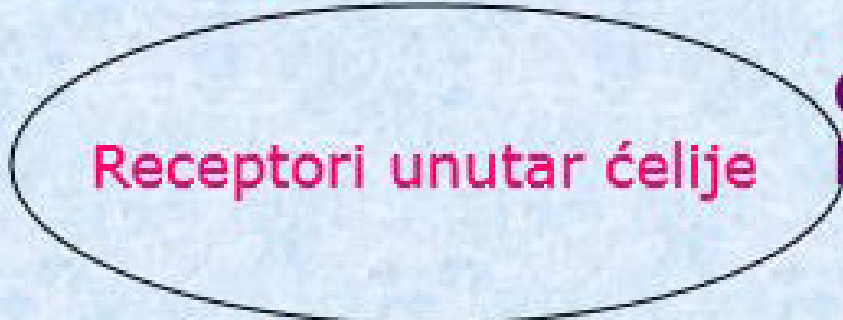
Specifičnost interakcije hormona i ciljnog tkiva ovisi o prisustvu specifičnog receptora na plazma membrani (peptidi i proteini, kateholamini) ili u unutrašnjosti (steroidi, hormoni štitaste žlezde, D3, retinoični).

Vezivanje hormona za receptor se prevodi u postreceptorski signal unutar ćelije. Ovaj signal izaziva specifičan fiziološki odgovor na taj hormon u ciljnom tkivu (npr. dejstvo na odgovarajuću grupu gena koja kodira neke protein(e) ili menjanjem aktivnosti uključujući enzime i transportere).

Ovaj signal može uticati na distribuciju proteina u ćeliji i uticati na procese kao što su sinteza proteina, replikaciju i druge.

I drugi signalni molekuli (npr. citokini, interleukini, faktori rasta, metaboliti) mogu koristiti iste opšte mehanizme prenosa signala.

STIMULUS



OSLOBAĐANJE HORMONA



Hormon-receptor kompleks

STVARANJE SIGNALA

Više različiti

EFEKTI



Mehanizam dejstva hormona I vezuju za receptore na površini

Mnogi hormoni su hidrosolubilni, ne vezuju se za proteine i iniciraju odgovor vezujući se za receptore na ćelijskoj membrani.

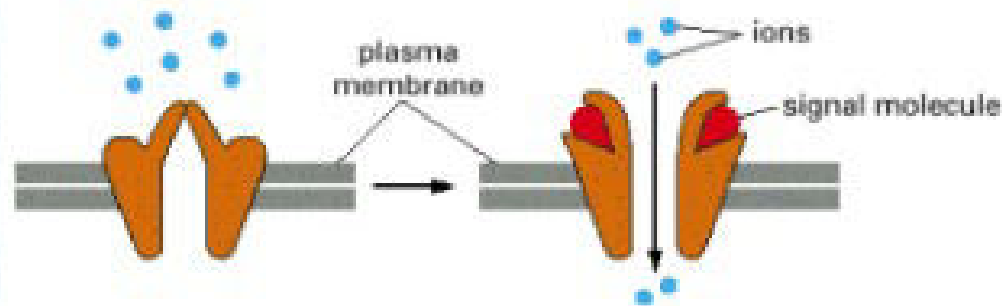
Ćelije ciljnog tkiva sadrže različit broj receptora za pojedini hormon. Interakcija receptora i hormona je brza i reverzibilna, što omogućava brz početak i završetak dejstva hormona.

Afinitet receptora za ligand (hormon) mora biti visok.

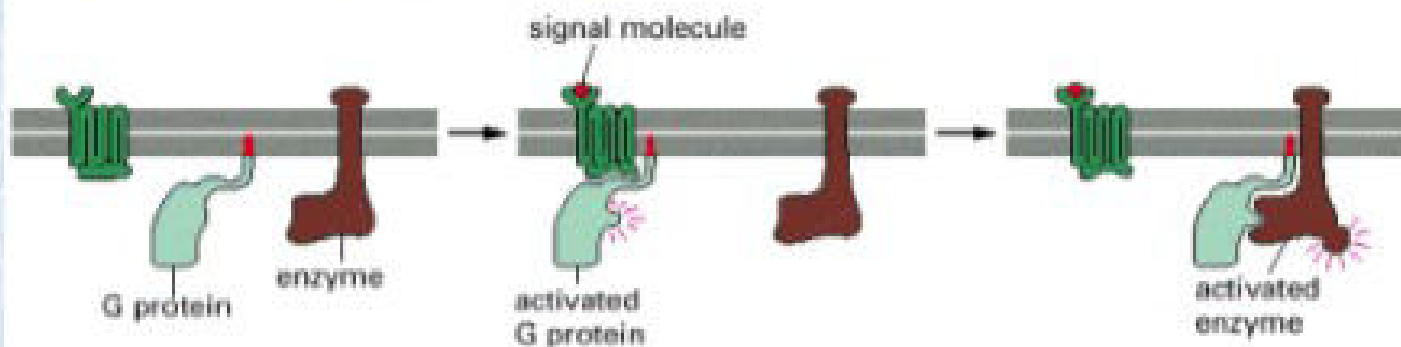
Specifičnost omogućava razlikovanje liganda od drugih molekula.

Klase receptora na membrani

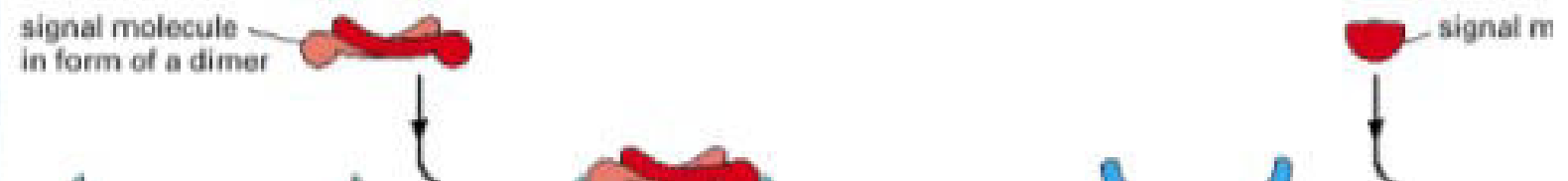
(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS



(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS



(C) ENZYME-LINKED RECEPTORS



Klase receptora na membrani

Receptori za hidrofilne molekule deluju kao prenosnici signala – prevode vezivanje liganda za receptor u odgovarajući unutarćelijski signal.

1. Receptori vezani za jonske kanale
2. Receptori vezani za G proteine
3. Receptori vezani za enzime

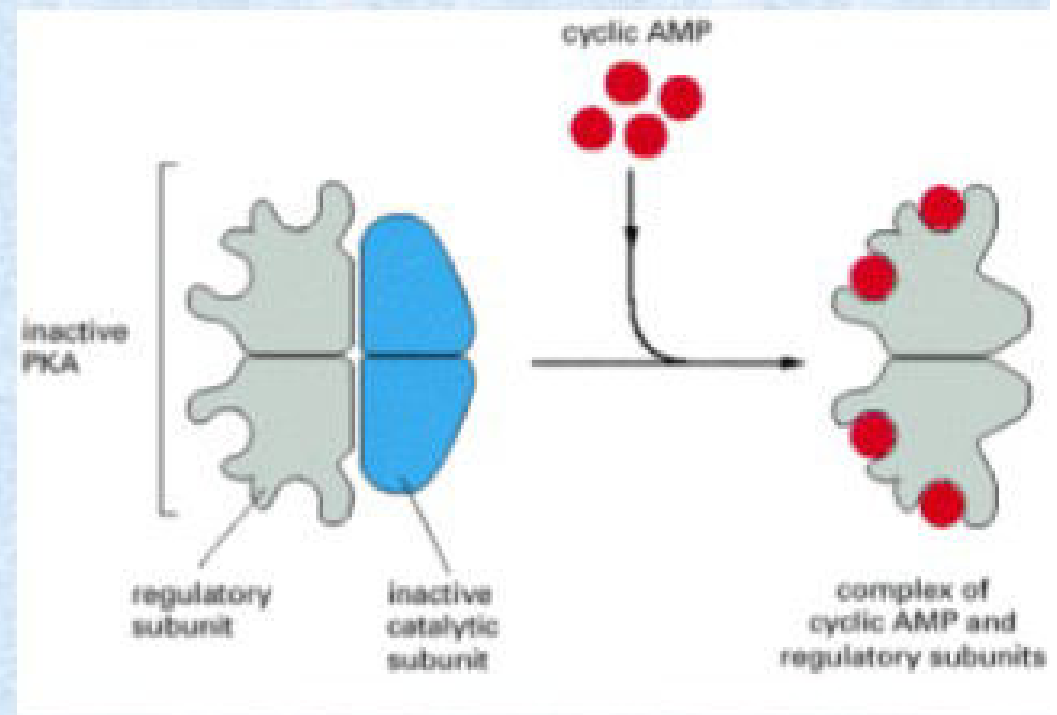
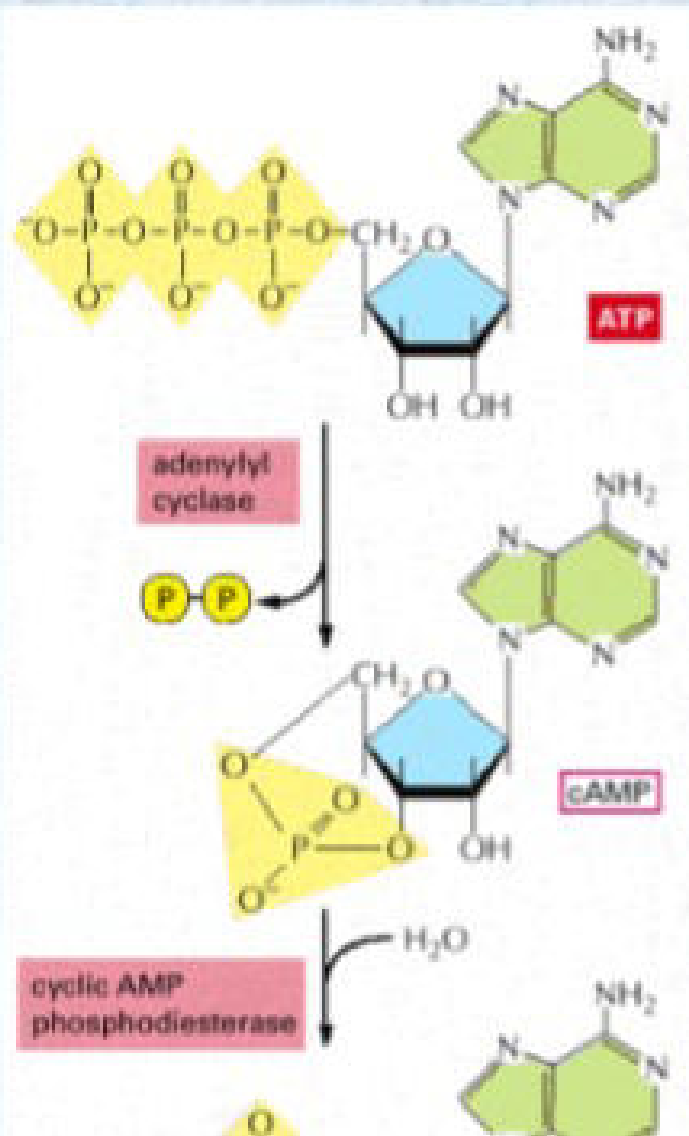
Signali primljeni preko ovih receptora se dalje prenosuju preko unutarćelijskih signalnih molekula. Ovaj lančani sled događaja na kraju rezultira mehanizmom aktivacije *ciljnih proteina*, koji su odgovorni za promene u ćelijskom funkcionisanju

Intracelularni glasnici

Intracelularni glasnici su:

- *cAMP iz ATP*
- *cGMP iz GTP*
- *IP₃ - nastaje razgradnjom fosfolipida ćelijske membrane*
- *DAG - nastaje razgradnjom fosfolipida ćelijske membrane*
- *Ca²⁺*
- *NO*
- *ENZIMI tirozin kinaza*

Efekti cAMP-a u ćeliji se ostvaruju aktivacijom protein-kinaze



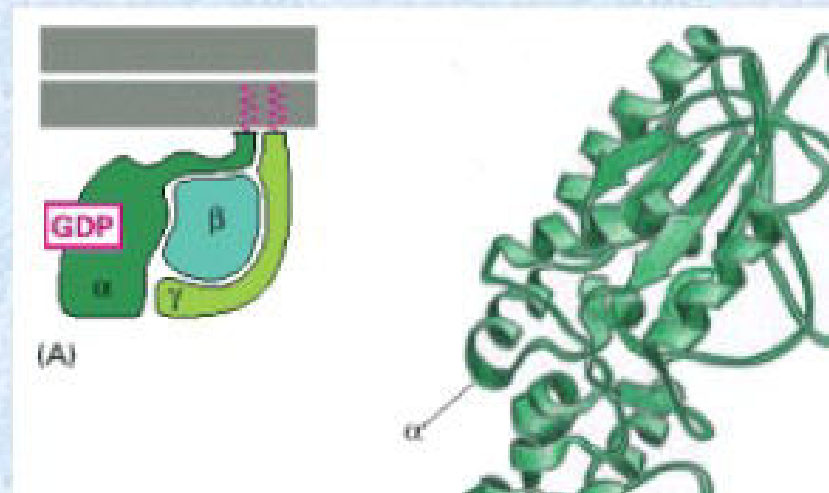
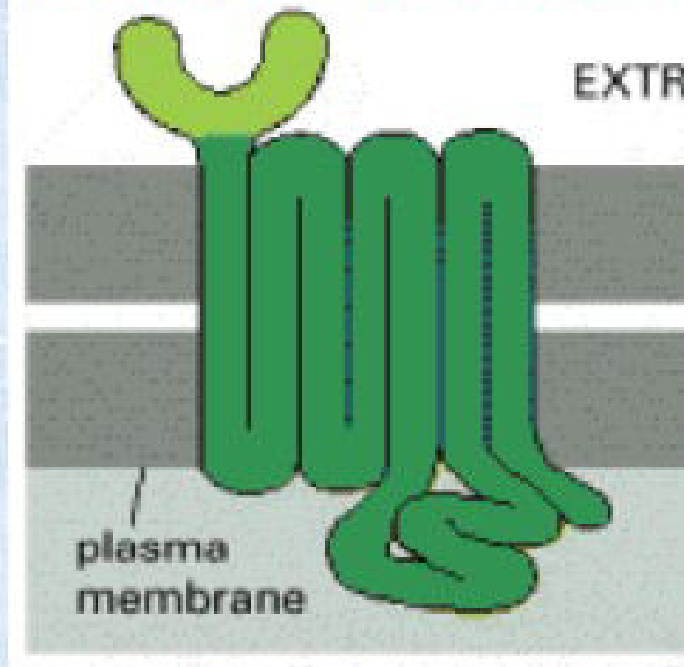
Kod eukariota cAMP

Receptori vezani za G-protein

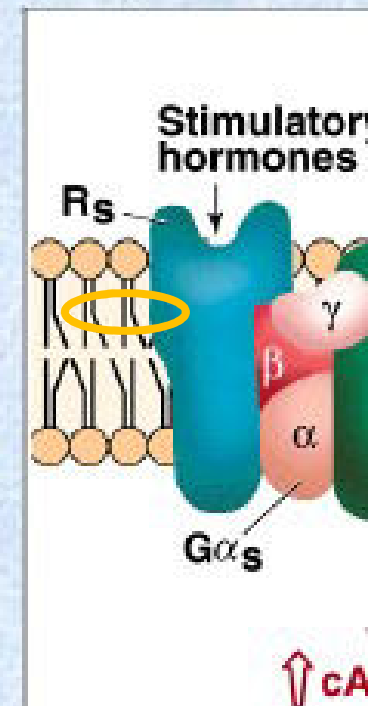
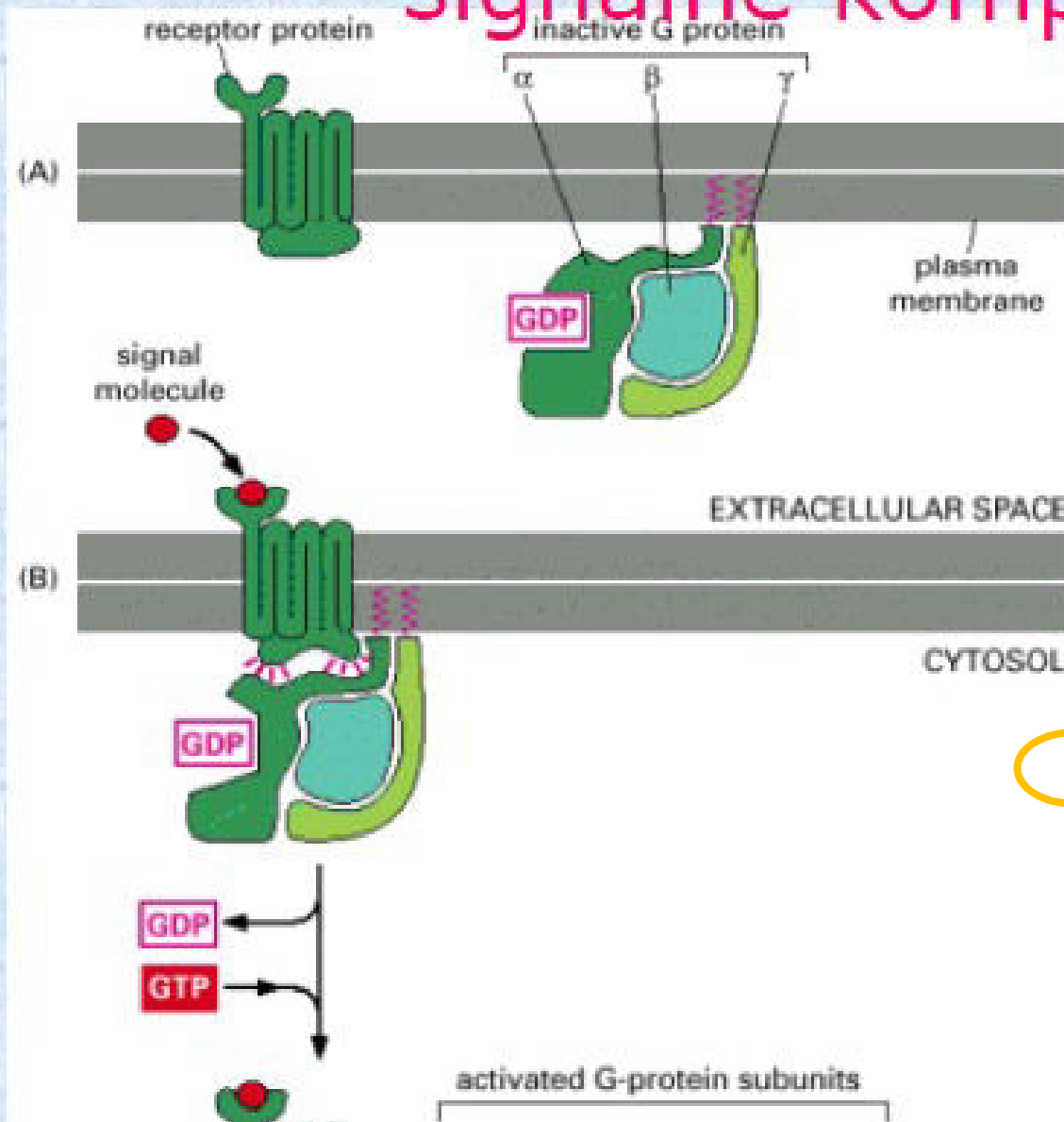
Hormoni se vezuju za receptore koji se na svoje efekte utiču posredstvom receptora vezanih GTP vezujući protein (receptori vezani za G-protein)

Mehanizam delovanja ovih hormona se može posmatrati u odnosu na unutarćelijski signal koji proizvode:

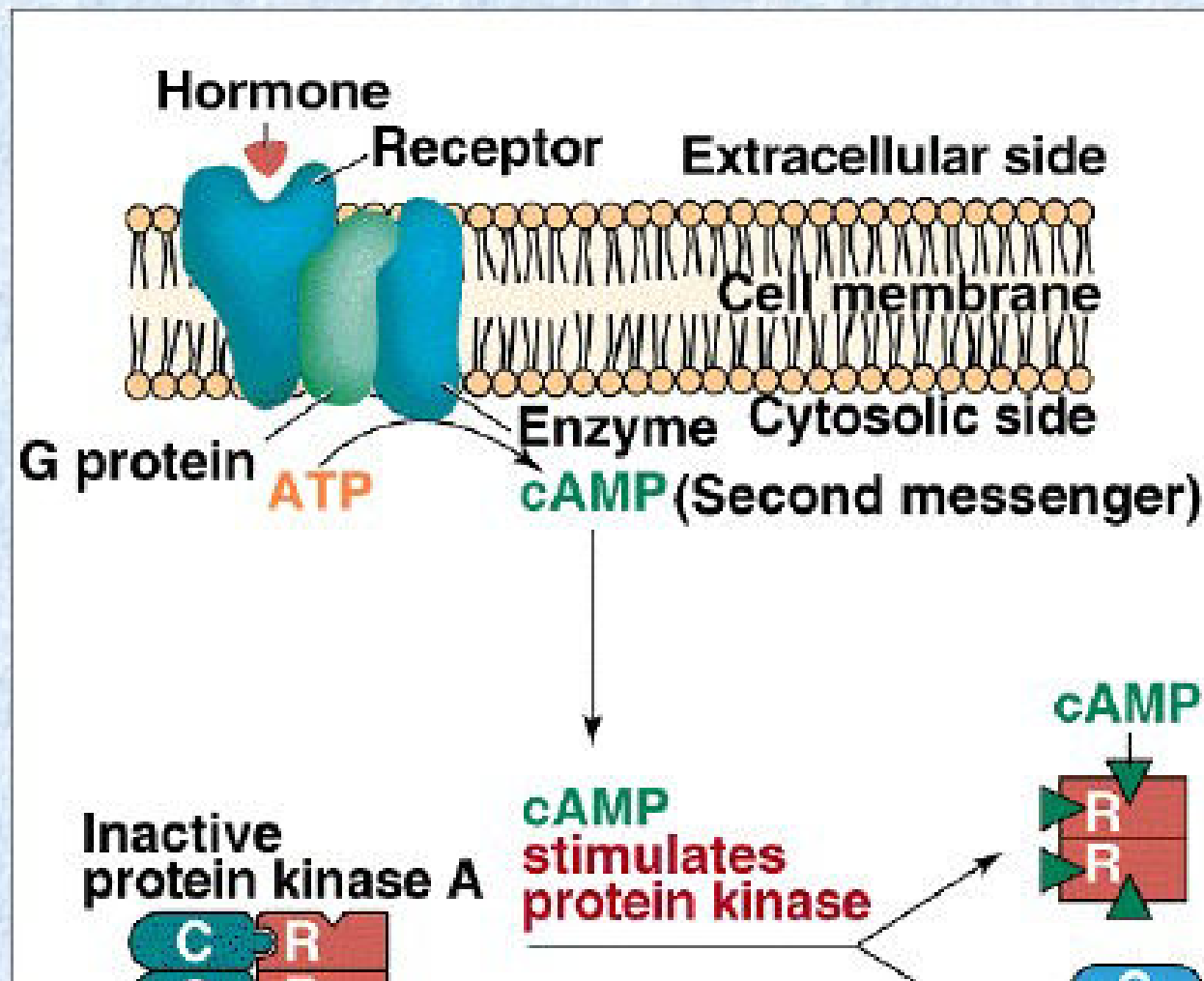
cAMP
cGMP



Razdvajanje aktiviranog G proteina signalne komponente



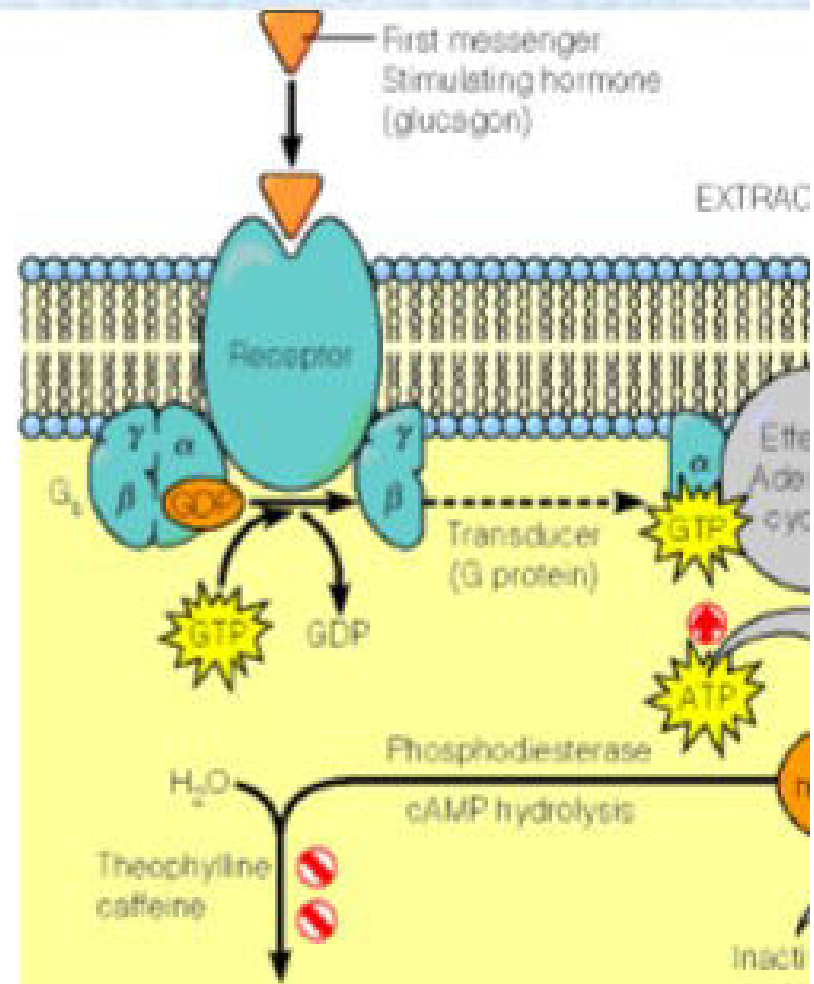
Neki G proteini dovode do sinteze cAMP-a



Stimulacija ciklaze uz vezivanje hormona receptor i sledstven aktivacija kinaze A

Efekti cAMP se svode na fosforilaciju/defosforilaciju, pre svega na serin/treonin ostacima.

Efekti uključuju metabolizam UH i masti, sintezu steroida, sekreciju, transport jona, indukciju enzima, sinaptičku transmisiju, regulaciju gena, ćelijski rast i diferencijaciju posredovani su specifičnim protein kinazama, specifičnim fosfatazama, ili specifičnim supstratima za fosforilaciju.

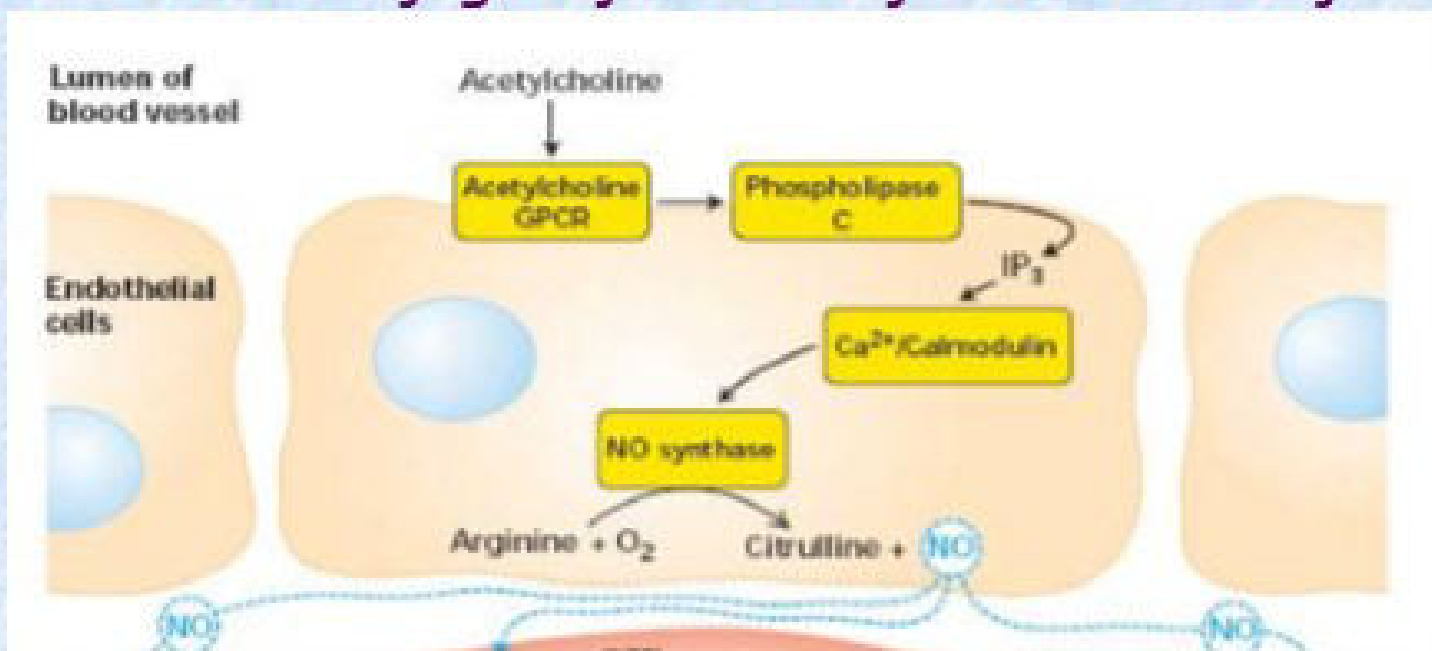


cGMP je takođe signalni mol

Nastaje dejstvom guanilat ciklaze koja postoji u solubilnom i vezanom za membranu.

cGMP je nastaja kao odgovor na atriopeptine, NO.

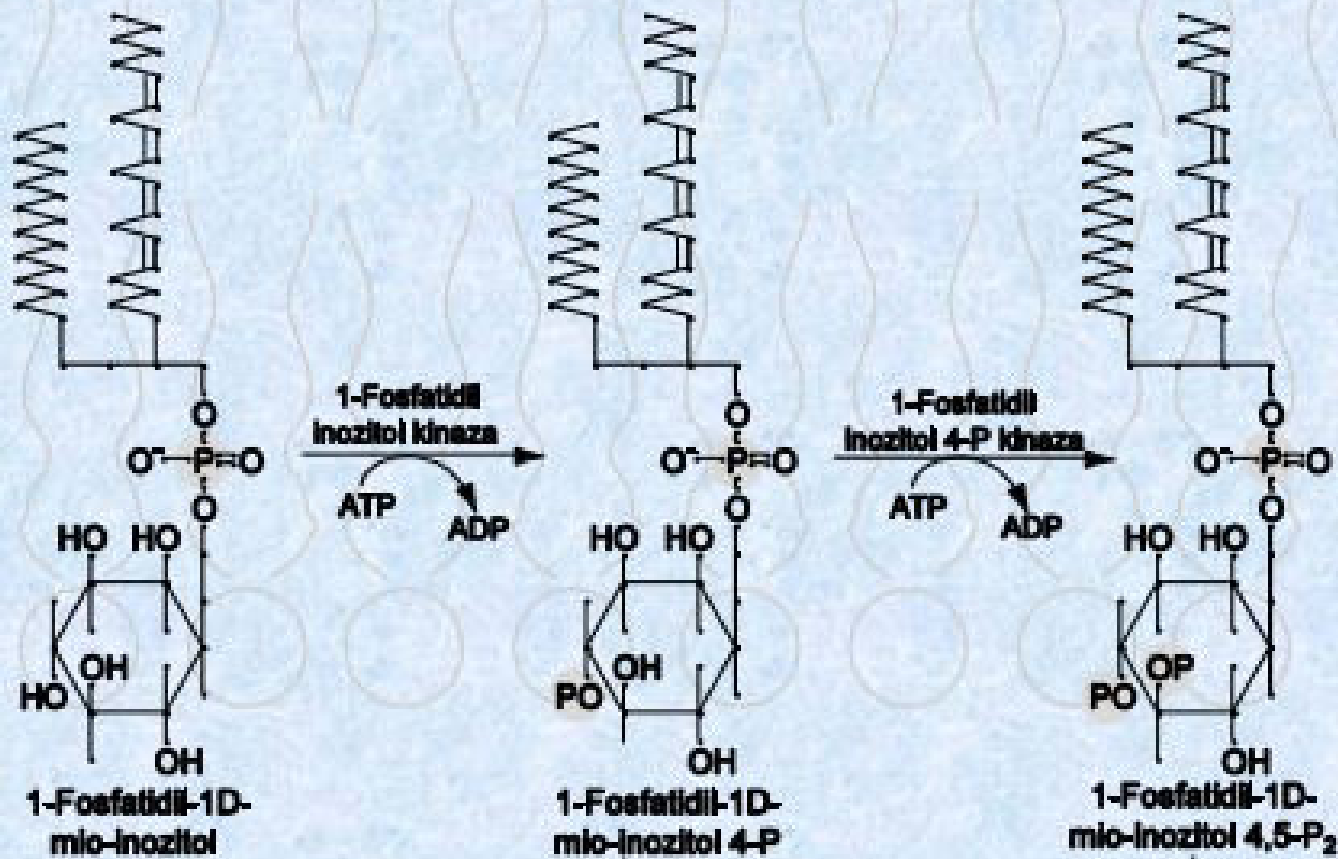
cGMP aktivise protein kinazu, koja fosforiliše proteine u glatki mišiću što vodi njegovoj relaksaciji i vazodilataciji



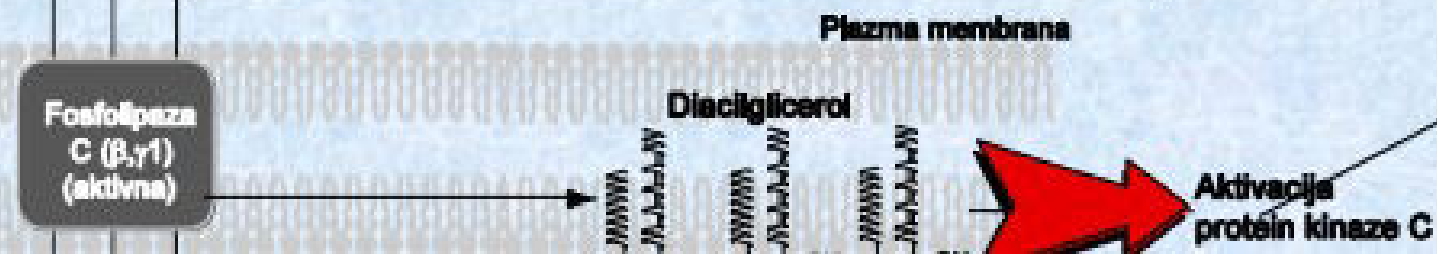
Neki G-proteini aktiviraju signal preko inozitol fosfolipida aktivira fosfolipaze C- β

Mnogi receptori vezani za G protein deluju
preko G proteina koji aktiviraju enzim
vezan za membranu – fosfolipazu C
Ovaj enzim deluje na fosfatidilinozitol
bisfosfat – PI(4,5)P₂ i njegovom
razgradnjom nastaju 2 unutarćelijska
glasnika – inozitol 1,4,5, trifosfat i
diacilglicerol

Fosfatidilinozitiidi



Vezi
(α_1)
Ach
rece
fosf



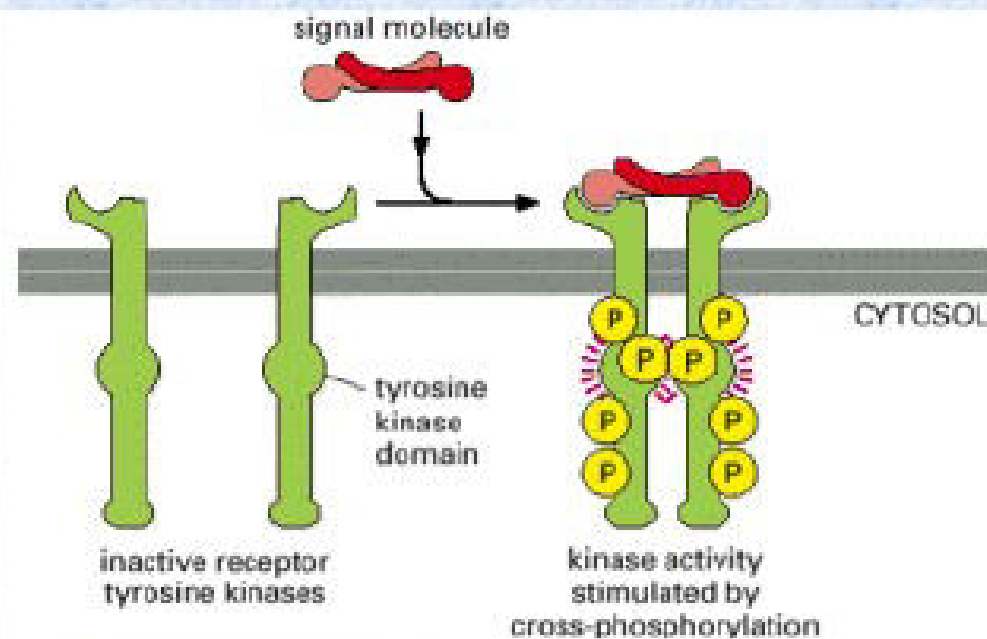
Receptori vezani za enzime

Najčešće kod onih signala koji utiču na rast, proliferaciju, diferencijaciju ili preživljavanje ćelija. Često deluju kao lokalni medijatori veoma niskim koncentracijama.

Odgovor je relativno spor (reda veličine sekundi) i zahteva mnogo koraka koji na kraju dovode do promeni u genskoj ekspresiji.

Transmembranski proteini, čiji citosolni domeni imaju intrinzičku enzimsku aktivnost ili je direktno

Neki hormoni deluju preko kaskade kinaza

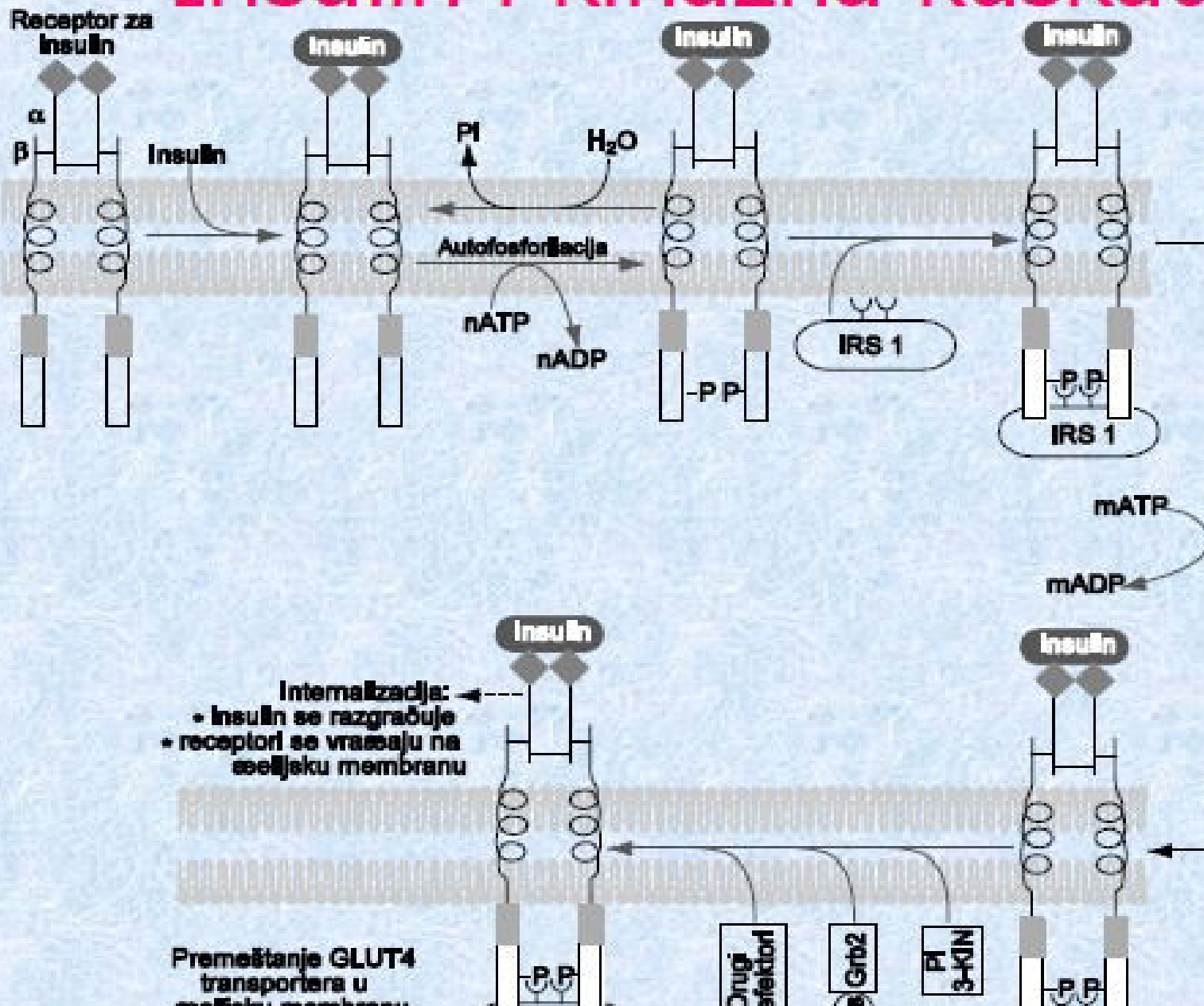


(A) NORMAL RECEPTOR ACTIVATION

U delovanju hormona značajnu ulogu imaju PKA, PKC, Ca^{2+} cAMP kinaza, što vodi do fosforilaciji serinskih, treoninskih ostataka molekulima proteina.

Mnogi receptori poseduju tirozin kinaznu aktivnost koja se aktivira vezivanjem liganata. Interakcija inicira kaskadu događaja.

Insulin i kinazna kaskada



Hormoni koji se vezuju za unutarćelijski recept

androgeni

kalcitriol ($1,25[\text{OH}]_2\text{-D}_3$)

estrogeni

glukokortikoidi

mineralokortikoidi

progestini

retinoična kiselina

tireoidni hormoni (T3 i T4)

Rastvorljivost

Transport proteinima plazme

Poluživot u plazmi

receptor

medijator

lipofilni

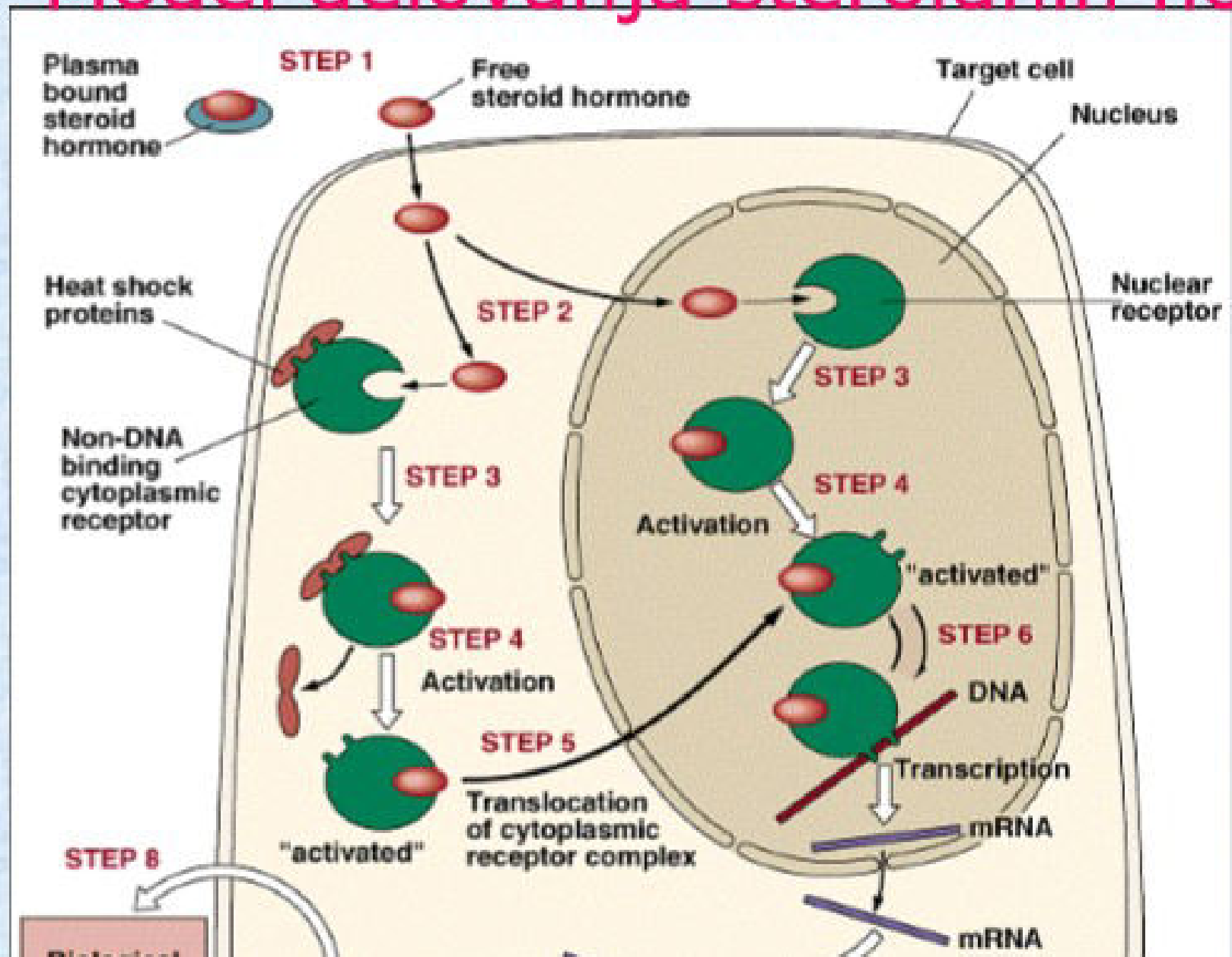
da

Dug (sati ili dani)

Unutar ćelije

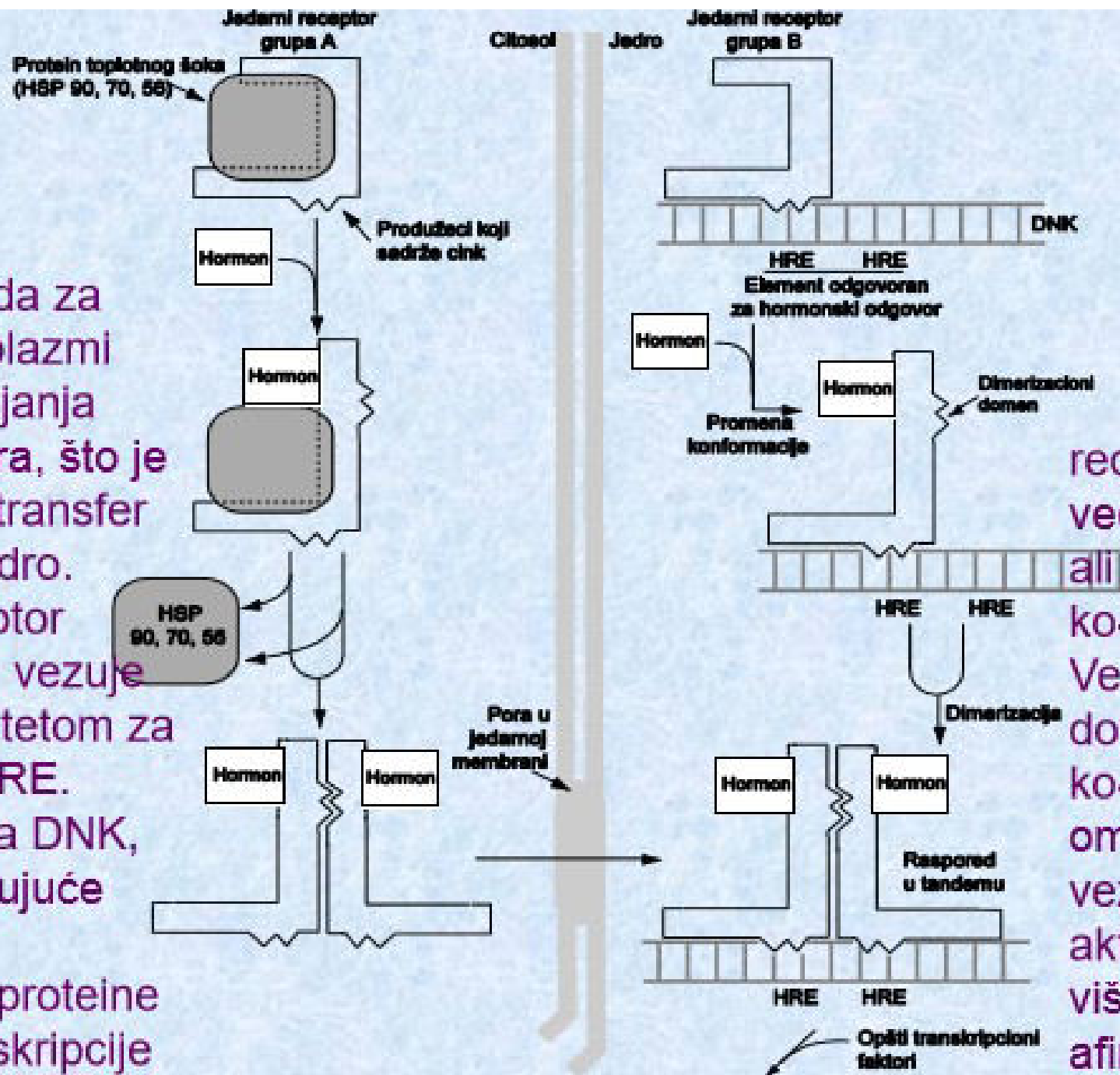
hormon-receptor

Model delovanja steroidnih hormonov



Npr. kortizol

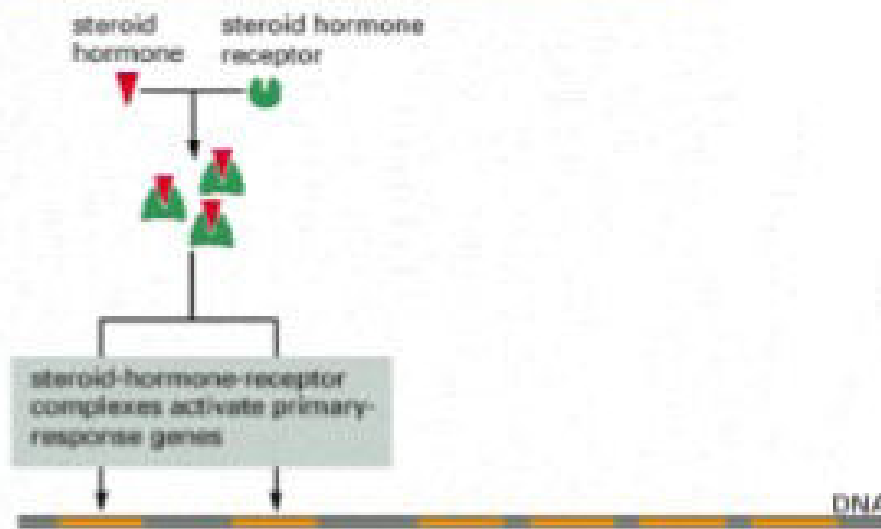
vezivanje liganda za receptor u citoplazmi dovodi do odvajanja hsp od receptora, što je neophodno za transfer kompleksa u jedro. Aktivisani receptor prelazi u jedro i vezuje se visokom afinitetom za odgovarajući HRE. Ovako vezan za DNK, predstavlja vezujuće mesto za koaktivatorske proteine i dolazi do transkripcije



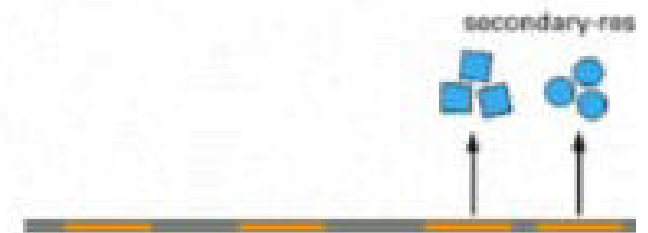
Utičući selektivno na transkripciju i dobijanje odgovarajućih iRNK, dolazi do sinteze ciljnih što utiče na metaboličke procese.

Takođe, hormoni deluju kao modulatori transkripcije gena, sa mogućnošću delovanja na bilo koji koraka u procesu sinteze proteina na osnovu odgovarajućeg gena.

(A) EARLY PRIMARY RESPONSE TO STEROID HORMONE



(B) DELAYED SECONDARY RESPONSE TO STEROID HORMONE



Načini okončanja delovanja signala

Neki signali se okončavaju neposredno po okončanju prisustva hormona. Drugi se isključuju znatno sporije.

1. Na nivou samog glasnika (prisutan se kataboliše, nema signala za sekreciju)
2. "Isključivanje" unutar ćelije

SLJEDEĆE PREDAVANJE



- GRADIVO OVOG PREDAVANJA NE DOLAZI!!!