

PROTEINI

ULOGA I KLINIČKI ZNAČAJ

Proteini

Uloga u organizmu

- ❑ **Najviša forma kretanja materije - razmišljanje**
- ❑ Osnovni gradivni materijal
 - ćelija,
 - organa i
 - međućelijskih supstanci
- ❑ **Rast i održavanje organizma**

- ❑ **Energetska uloga**
 - Promet materija
 - Promet energija
- ❑ **Kontrakcija mišića**
- ❑ **Razmnožavanje**
- ❑ **Nosioći nasljednih osobina.**
- ❑ **Ravnoteža tečnosti i soli**
- ❑ **Kiselo-bazna ravnoteža**

Proteini

Uloga u organizmu

Ulaze u sastav:

- Enzima
- Hormona
 - insulin,
 - hormoni hipofize,
 - paratireoidni hormoni

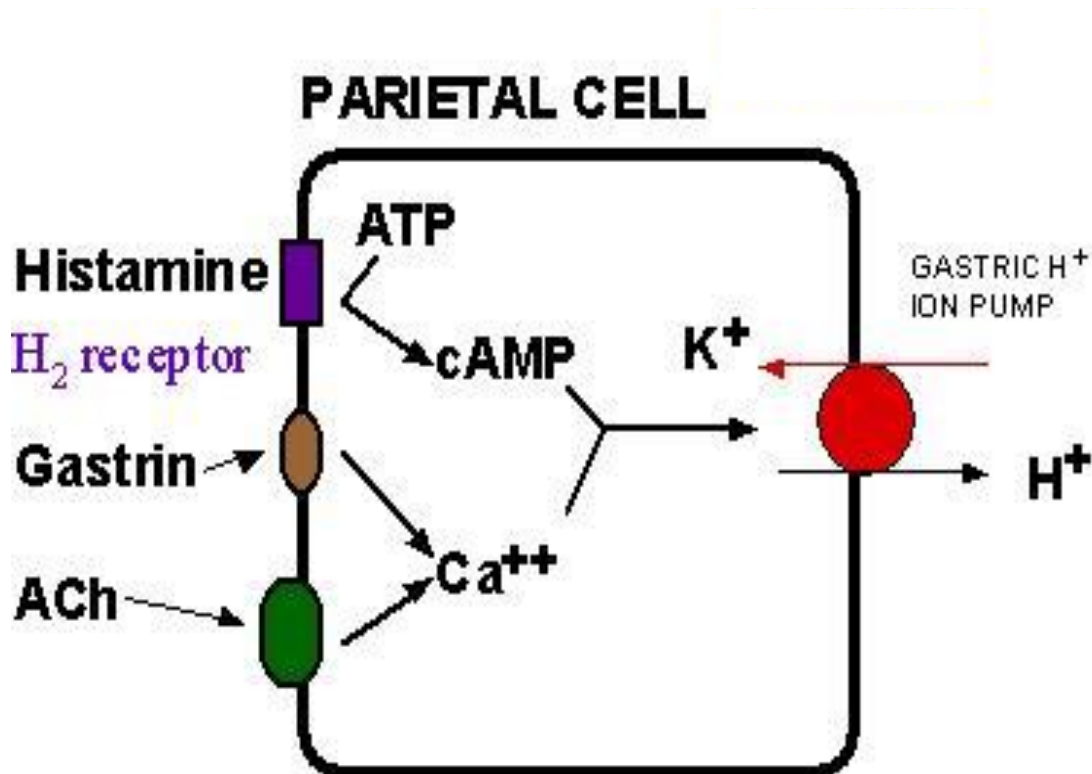
- Pigmenta
- Antitijela
- Transport
 - kiseonika (hemoglobin),
 - masti,
 - šećera,
 - vitamina,
 - nekih minerala i
 - hormona
- Druge funkcije

Varenje proteina i apsorbcija aminokiselina – key points

- **Proteaze** (proteolitički enzimi) razgrađuju proteine iz hrane do peptida i aminokiselina. Svoje djelovanje ispoljavaju u želucu i crijevima.
- **Pepsin** započinje varenje proteina u želucu.
- Neaktivni **zimogeni** izlučuju se iz pankreasa, a zatim se aktiviraju u crijevima i nastavljaju dalje varenje proteina.
- Za potpunu razgradnju proteina potrebni su i **enzimi koji se sintetišu u crijevnom epitelu**.
- Nakon proteolize proteina, dobijene aminokiselin se transportuju **olakšanom difuzijom i aktivnim transpotom** u cirkulaciju.
- Sistem za transport aminokiselina sličan je onom za prenos monosaharida.

Varenje proteina u želucu

- HCl luče želudčane žlijezde pod dejstvom ***ACETILHOLINA, GASTRINA I HISTAMINA***



- U svim ćelijama razgradnja i promet proteina se odvija **neprekidno**.
- U razlaganju proteina unutar ćelija, učestvuju lizosomalni enzimi - **KATEPSINI**.
- Proteini se usmjeravaju u proces razgradnje, tako što se za njih kovalentno vezuju mali proteini – **UBIKVITINI**.
- Nastali kompleks stupa u interakciju sa **proteozomom**, velikim kompleksom koji omogućava razgradnju proteina u ATP zavisnom procesu, na svoje gradivne komponente.
- Nastale aminokiseline se **koriste za sintezu** novih proteina, glukoneogenezu ili dobijanje energije.

HORMONSKA REGULACIJA PROTEINA

- Metabolizam proteina je pod kontrolom sledećih hormona:
 1. Hormona rasta
 2. Androgena
 3. Glukokortikoida i glikogena
 4. Insulina
 5. Tireoidnih hormona

Balans nitrogena

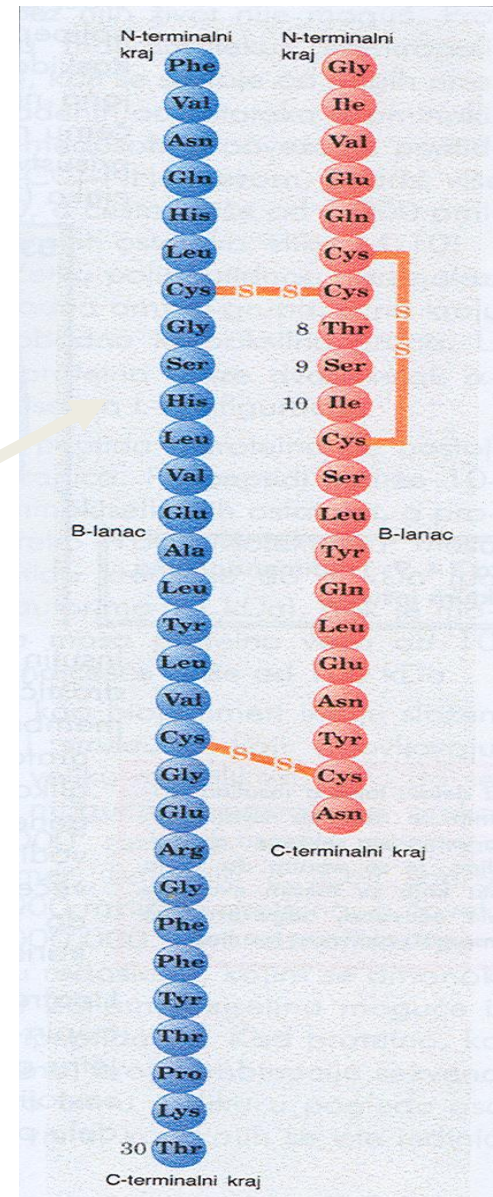
Protein energy malnutrition (PEM)



Obnavljanje proteina

- Svaki protein ima svoj **poluživot** ($T_{1/2}$), nakon čega se razgrađuje i ponovo sintetiše
- Resinteza proteina – **transkripcija**
- Molekularna biologija omogućila „dešifriranje“ genetskih kodova na osnovu kojih se transkribuju proteini (redoslijed aminokiselina u pojedinim proteinima)

- Prvi **peptid** kome je određena primarna struktura bio je **insulin** (Sanger, 1953)
- Prvi **protein**, kome je odrađena primarna struktura - **ribonukleaza** iz pankreasa (Hirs, Stein i Moor, 1959).

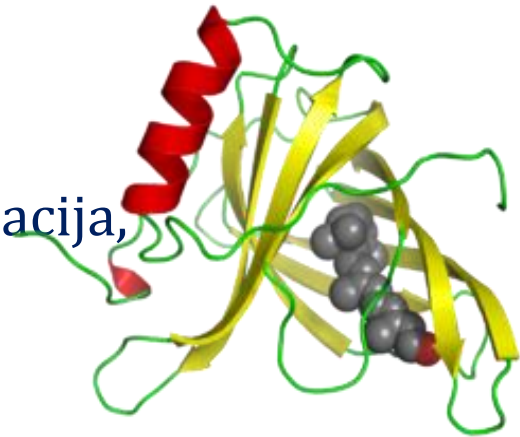


PROTEINI PLAZME

- Do danas je moguće **identifikovati preko 300 proteina** u organizmu, a smatra se da ljudski genom sadrži šifru, za oko desetine hiljada proteina.
- U kliničkim ispitivanjima **najvažniji su proteini koji su najpristupačniji**, tj. oni iz bioloških uzoraka dostupni za laboratorijsko ispitivanje
- Najznačajniji proteini plazme imaju višestruke uloge u organizmu

PREALBUMIN I RETINOL BINDING PROTEIN (RBP)

- RBP **transportni protein** za retinol (vitamin A) i hormona štitaste žlijezde
- Sintetiše se **u jetri**
- Klinički značaj u **determinaciji mase visceralnih proteina (nutritivni status)**
- Važna uloga u **modulaciji genske ekspresije** i razvoju i diferencijaciji tkiva – značaj za pravilan razvoj fetusa
- Geni zaduženi za njegovu ekspresiju – RBP1, RBP2, RBP5, RBP7 – ćelijski; RBP3 – intestinalni; RBP4- plazma
- **RBP4** polimorfizam u vezi sa insulinskom rezistencijom
- **Snižene koncentracije** kod maligniteta, inflamacija, oboljenja jetre, malnutricija



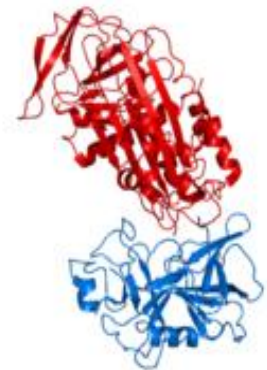
ALBUMIN

- **Sintetiše se u jetri**, najzastupljenija frakcija od ukupne količine proteina plazme
- Višestruka **uloga u organizmu**:
 - Transportna – MK, hormoni, elektroliti, lijekovi
 - Koloidno-onkotski pritisak
 - Reaktant akutne faze
 - Antioksidativna
- Klinički značaj - **hipoalbuminemij**



ALFA1 ANTITRIPSIN (ATT)

- **Inhibitor** širokog opsega proteaza
- Sinteza **u jetri**
- Najznačajnija uloga – **štiti tkiva od enzima** (tripsin, himotripsin, kalikrein) a najznačajnije je djelovanje na enzime inflamatornih ćelija - **neutrofilna ELASTAZA**
- povećana koncentracija elastaze – **emfizem pluća**



ALFA1 KISELI GLIKOPROTEIN

- Globularni protein, **orozomukoid** jer je bogat heksozom, heksozaminom i sijalinom kiselinom
- **Sinteza u jetri**
- **Izoelektrična tačka 2.8-3.8**
- **Reaktant akutne faze** – povećanje kod sistemskog oštećenja tkiva, infekcije,...
- Ekspresija gena E je pod kontrolom velikog broja genskih medijatora (**IL1 i 6, TNF**)

ALFA 1 FETOPROTEIN

- Po molekularnoj težini **jedan od najvećih** proteina plazme
- **Sinteza u jetri** a tokom trudnoće sinteza od strane **placente** sa ulogom sprečavanja viralizacije fetusa
- Klinički značaj kao **tumor marker** kod postavljanja dijagnoze karcinoma jetre i germinativnih ćelija kao i kod urođenih **malformacija CNS**

HAPTOGLOBIN

- **Glikoprotein**, sinteza u jetri, ali i u koži, plućima i bubrezima
- U plazmi, **veže slobodan hemoglobin**, otpušten iz eritrocita a nastali kompleks se brzo metaboliše u RES (najznačajnija slezina)
- Ispoljava **oksidativnu aktivnost**
- **Klinički značajan** u dijagnozi i praćenju intravaskularne hemolize (hemolitička anemija), KVB kod DM1, Parkinsona, šizofrenije i **REAKTANT AKUTNE FAZE**

ALFA 2 MAKROGLOBULIN

- **Makroglobulin** plazme, pripada alfa 2 frakciji, sintetiše se u jetri, makrofagama, adrenokortikalnim ćelijama i fibroblastima
- **Inaktivniše proteinaze** - plazmin, kalikrein i trombin, i druge – inhibicija koagulacije
- **Karier je** za veliki broj faktora rasta i citokina (PDGF, TGF, insulin, IL-1)
- Klinički značaj u dijagnozi i praćenju nefrotskog sindroma

CERULOPLAZMIN

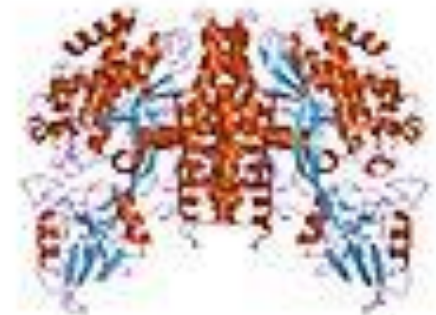
- **Glikoprotein** koji sadrži Cu
- Ispoljava **ferooksidaznu aktivnost** ($\text{Fe}^{2+} - \text{Fe}^{3+}$)
- **Antioksidans** – sprečava lipidnu peroksidaciju i sintezu slobodnih radikala
- **Kasni reaktant akutne faze**
- **Klinički značaj** – pored inflamacije, malapsorpcije, malnutricije, nefroze, najvažniji je kod dijagnoze **Wilsonove bolesti**
- Gen odgovoran za nastanak Wilsonove bolesti je **ATP7B na 13 X**, identifikovano oko 30 različitih mutacija
- Klinička slika – hepatolentikularna degeneracija uzrokovana Cu (Kayser-Fleisherov prsten)

TRANSFERIN

- Plazma glikoprotein, koji kontroliše nivo slobodnog Fe u biološkim tečnostima
- Sinteza proteina zavisi od koncentracije Fe u krvi (negativna povratna sprega)
- Za sebe veže 2 molekule feri gvožđa, transportuje do ćelija na kojima se nalazi receptor za transferin. R ispoljava ATP aktivnost i funkcioniše pri pH 5.5
- R se nalaze na ćelijama jetre, mukoze, makrofaga i urođenog imunog sistema
- Negativan reaktant akutne faze

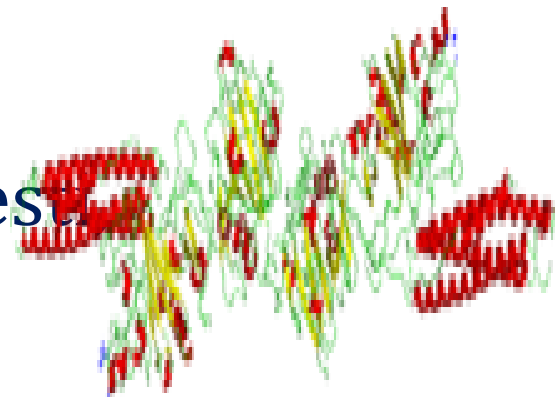
TRANSFERIN

- Istraživanja pokazuju da stupa u **interakciju sa IGF 2 i IGFBP**
- **Klinički značaj** kod:
 1. Anemija (hipohromna)
 2. Atransferinemije
 3. Mikrocitna anemija (nefrotski sindrom – gubitak velikog broja proteina)
 4. Hemohromatoza



FIBRINOGEN

- **Solubilni fibrilarni glikoprotein**, koji se konvertuje u fibrin, djelovanjem trombina, što vodi stvaranju krvnog ugruška
- **Sinteza u jetri**, reaktant akutne faze
- Fibrinogen **stvara vezu sa proteinom** trombocitne membrane GpIIb/IIIa
- Fibrin ima ključnu ulogu u inflamatornom odgovoru i **razvoju reumatoidnog artritisa**
- **Klinički značaj** kod dijagnoze inflamacija, KVB, peridontalnih bolesti, DIK, sepse, tromboza



C REAKTIVNI PROTEIN (CRP)

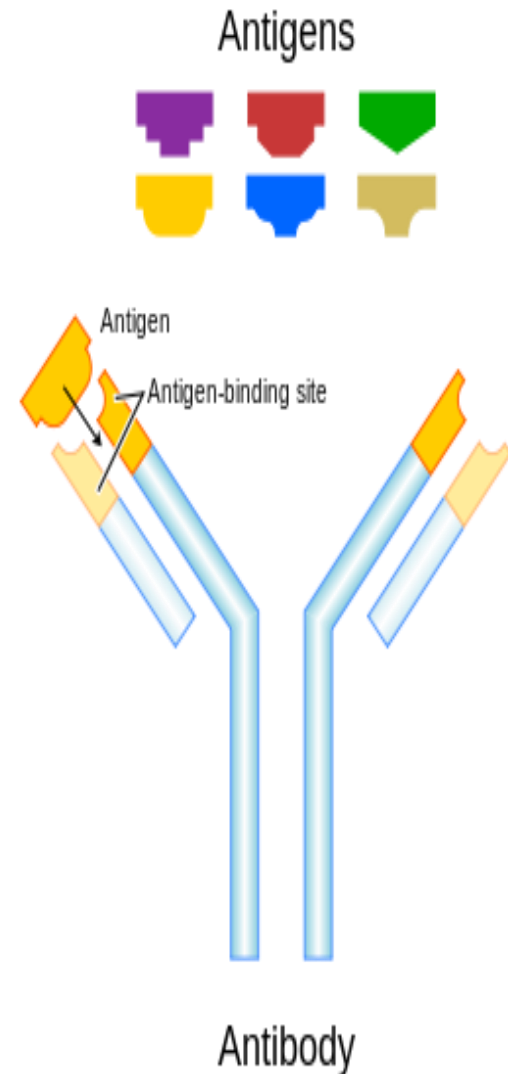
- Beta2 globulin je otkriven 1930. godine - reaguje sa C-polisaharidom kapsule bakterija
- Rani marker autnog odgovora, čija se koncentracija povećava već nakon nekoliko sati od inflamacije
- Ispoljava visoku osjetljivost a malu specifičnost (povećene koncentracije kod upala, nekroze tkiva, pneumonije, infarkta i tuberkuloze)
- Fiziološki je povezan sa imunološkim sistemom – nakon vezivanja sa patogenim Ag, postaje opsonin za FC R na makrofagama ili aktivira sistem komplementa – neutralizacija patogena

CRP

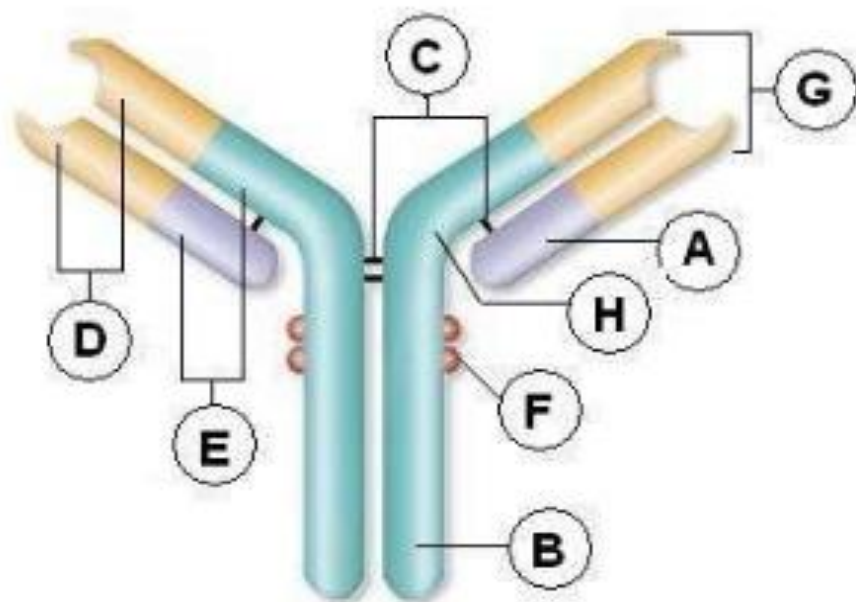
- **Imunološki efekti** CRP su brojni, a najznačajni su:
 - *aktivacija komplementa,*
 - *supresija ili aktivacija određenih tipova T-limfocita*
 - *proizvodnje nekih citokina,*
 - mogućnost vezivanja bakterijskih polisaharida i fosfolipida iz tkiva oštećenih zapaljenjem, traumom ili infekcijom.
- Na osnovu naprijed navedenog, a prema **stavu Američke asocijacije za srce**, praćenje vrijednosti hCRP, može omogućiti ranu procjenu rizika pojave kardiovaskularnih bolesti kod nekih osoba:
 - hs-CRP niži od 1 mg/L - nizak rizik
 - hs-CRP niži od 1–3 mg/L - umeren rizik
 - hs-CRP veći od 3 mg/L - visok rizik.

IMUNOGLOBULINI

- Poznati kao **antitijela**, klase gama proteina koje sintetišu plazma ćelije (leukociti), koje služe za prepoznavanje antigena i aktiviranje **HUMANOG IMUNOG ODGOVORA**
- Javljaju se u dva oblika – **solubilna** At koja se izlučuju iz ćelije i **membransko vezana** At na B limfocitima (R B limfocita) – BCR koje nakon aktivacije prelaze u B memorijske limfocite



Građa imunoglobulina



- A - laki lanac
- B - teški lanac
- C - disulfidne veze
- D - varijabilna regija
- E - konstantna regija
- F - komplement vezivajuće mjesto
- G - antigen vezivajuće mjesto
- H - zglobna regija

Molekula imunoglobulina sastoji se od dva teška lanaca i dva laka lanaca međusobno povezanih disulfidnim vezama.

Klase imunoglobulina

- Teški lanci strogo su specifični za svaku klasu imunoglobulina, te je i podjela na klase izvršena na osnovi razlika u strukturi teških peptidnih lanaca.
- Klase se označavaju slovima A, G, M, D i E, odnosno IgA, IgG itd. (vidi slijedeći slajd).
- Svaki od njih ima posebnu ulogu u organizmu.

Imunoglobulin G
(IgG)



IgG antitijelo zaštitnik krvi i tkivnih tekućina

Imunoglobulin A
(IgA)



IgA antitijelo zaštitnik je površine sluznice

Imunoglobulin M
(IgM)



IgM najveće je antitijelo i dolazi uvijek u obliku pentamera i zaštitnik je cirkulacije

Imunoglobulin D
(IgD)



IgD antitijelo još uvijek nije dovoljno istraženo

Imunoglobulin E
(IgE)



IgE antitijelo odgovorno je za nastajanje alergijskih reakcija.

- **Antitijela djeluju kroz različite mehanizme:**

1. Najjednostavniji je **neutralizacija antigena** – nisu sposobni da razviju svoje toksično djelovanje ili neće biti u stanju da utiču na promjene na membrani ćelije ili na metaboličke procese u njoj (npr. prodor virusa i bakterija u tkiva).

2. Drugi, jeste da antitijela vezujući se na površinske strukture nekog antigena npr. bakterije, učine ovu lakše prepoznatljivom za odbrambene ćelije organizma – fagociti – **fagocitoza** njenog materijala.

3. Treći način djelovanja jeste **aktiviranje komplementarnog sistema**.

4. Antitijela imaju sposobnost vezivanja i na neke ćelije, vlastitog organizma, kod kojih je došlo do neželjenih i po organizam opasnih promjena. Antitijela vezana na takve ćelije, **aktiviraju tzv. NK ćelije** (Natural Killers - prirodne ubice), koje će uništiti ćelije sa štetnim promjenama. Ovaj proces je u stručnoj literaturi označen kao "**Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity**" (**ADCC**).

PROTEINI U URINU

- Naša **krv se filtrira u bubrezima**, kroz milijon malih „filtrirajućih jedinica“ (glomerula), gdje otpadni produkti i voda, prolaze kroz filter i otiču u urin, a one važne za tijelo ostaju u krvi.
- Dnevno se **jako malo proteina gubi urinom** (albumini) od 20-150 mg/dan.
- U nefrotskom sindromu proces filtracije je poremećen zbog propuštanja u glomerulima. To uzrokuje propuštanje proteina u urin - **proteinurija**.
- Zbog toga, premalo proteina ostaje u krvi – **hipoalbuminemija**, koja vodi u retenciju soli i vode i razvoju **edema**.

PROTEINURIJE

- **GLOMERULARNE** – uzrokovane:
 - Glomerulonefritisom
 - Benigno (funkcionalano) – vježba, ↑RR, ↑temp, ateroskleroza
 - Ortostatski – prolazna u trudnoći
- **TUBULARNA** – u tubulima izostaje reapsorbpcija proteina (ac. i ch)
- **PRERENALNA** – iv. Hemoliza- povećani gubitak hemoglobina i BensJonson proteini
- **POSTRENALNA** – upalni i maligni procesi distalno od bubrega

