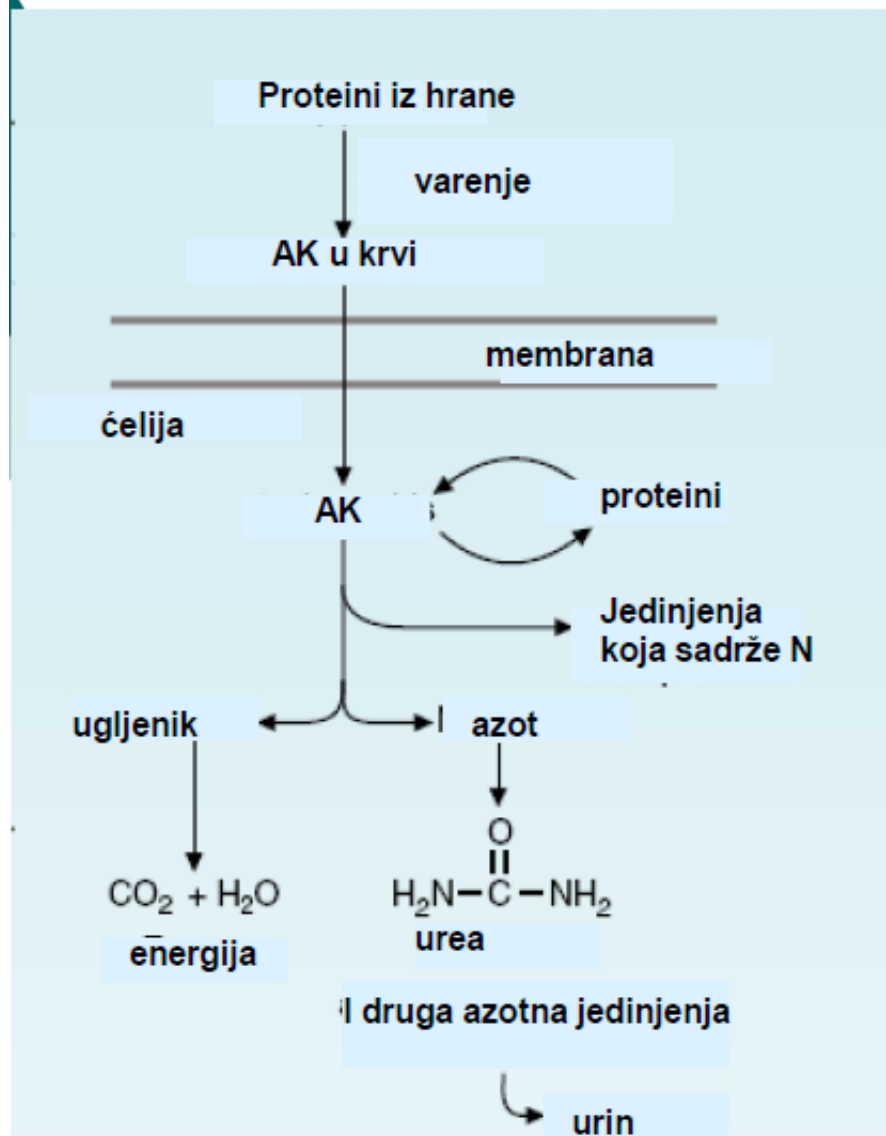


AMINOKISELINE. PROTEINI

PREGLED METABOLIZMA AMINO KISELINA

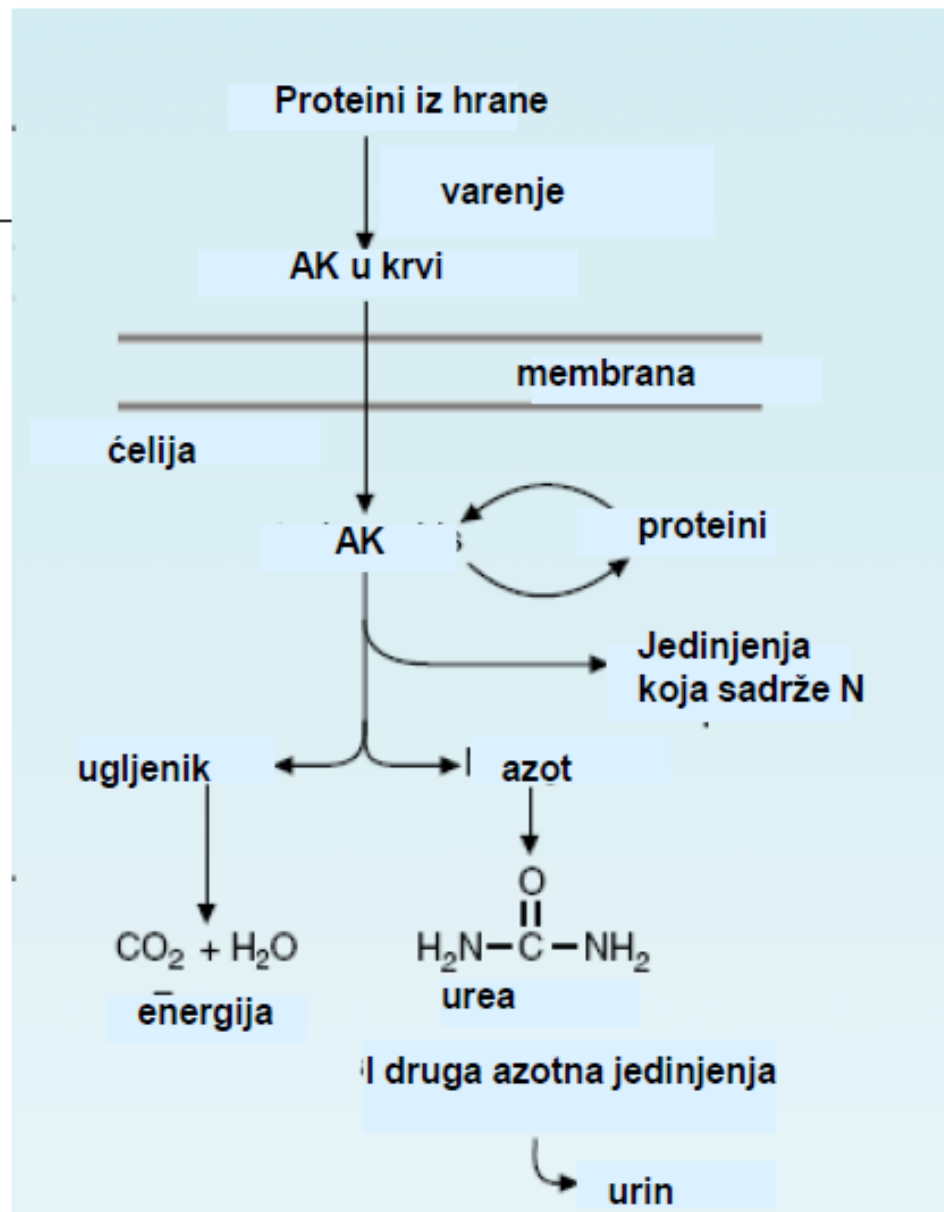


Hranom uneti proteini se razgrađuju do amino kiselina koje se apsorbiraju, prenose cirkulacijom i preuzimaju u ćelije različitih tkiva.

Amino kiseline se koriste za sintezu proteina kao i drugih jedinjenja koja sadrže azot.

Ugljeno-vodonični kostur amino kiselina se također može oksidovati radi dobijanja energije, a azot se prevodi u ureu i druga jedinjenja koja sadrže azot a koja se uklanjaju iz organizma.

Glavni izvor AK su proteini uneti hranom.



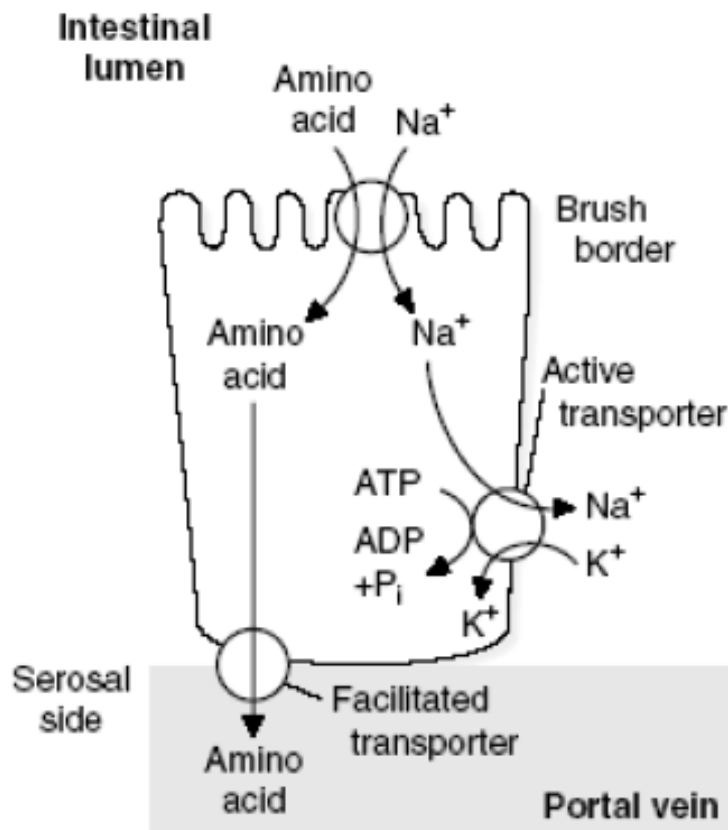
Svi proteini našeg organizma su izgrađeni od 20 AK od kojih se 11 AK može sintetisati u organizmu- **NEESENCIJALNE**. 10 od ovih 11 Ak mogu da se sintetišu iz glukoze (međuproizvodi glikolize i Krebsovog ciklusa). Za sintezu jedanaeste neesencijalne AK *tirozina* potrebna je esencijalna AK *fenil alanin*.

Preostale AK (9AK) se u organizam unose hranom- **ESENCIJALNE**.

Glukogene AK -prilikom razgradnje daju intermedijere iz kojih se može sintetisati glukoza.

Ketogene AK- prilikom razgradnje daju intermedijere (Acetil CoA ili Acetoacetyl CoA) iz kojih se mogu sintetisati ketonska tela.

Transepitelni transport amino kiselina



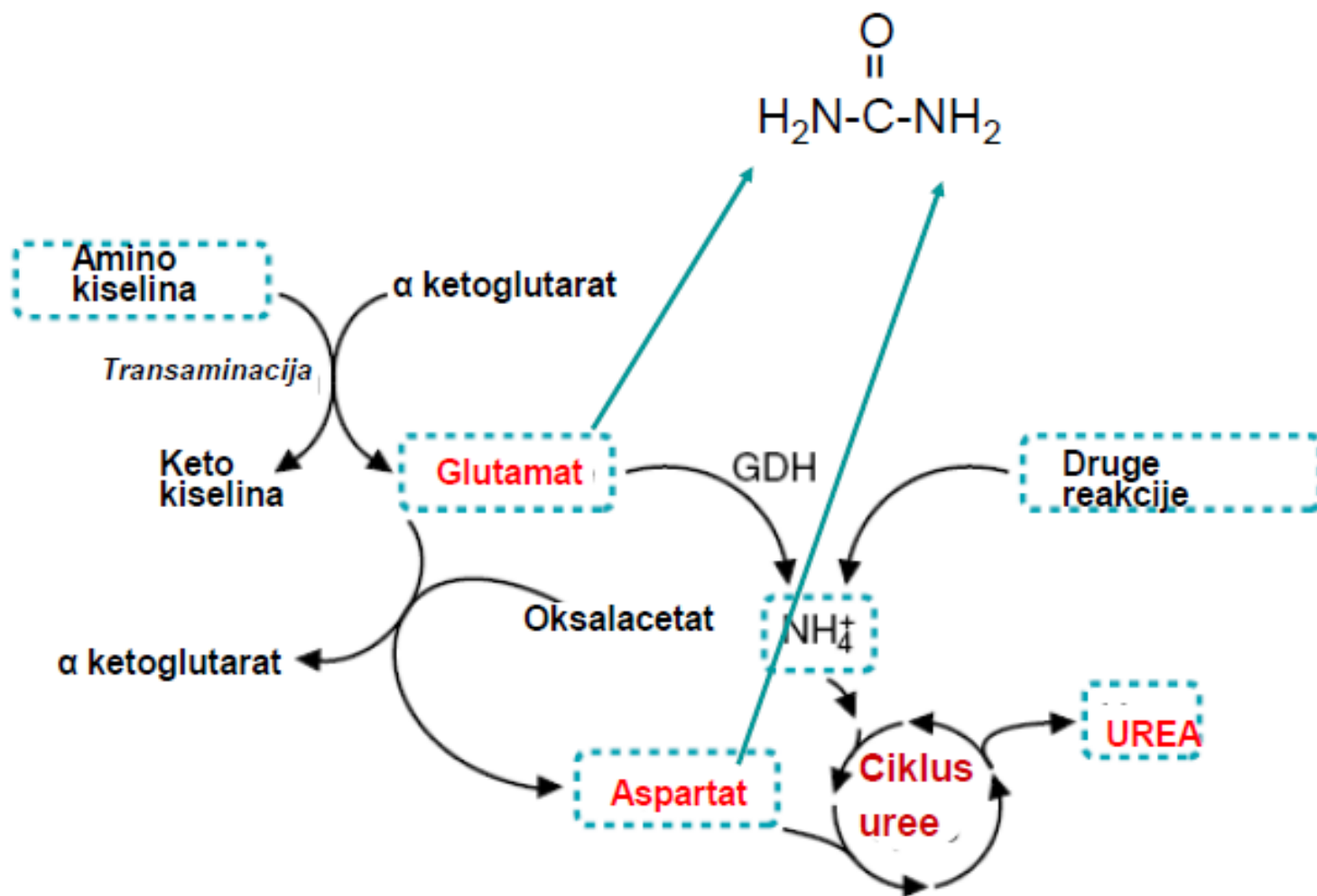
Amino kiseline koje dospeju u krv se transportuju kroz membrane ćelija u različitim tkivima pre svega posredstvom **Na⁺-zavisnih sistema za kotransport**,

Tako se transport AK unekoliko razlikuje od transporta glukoze

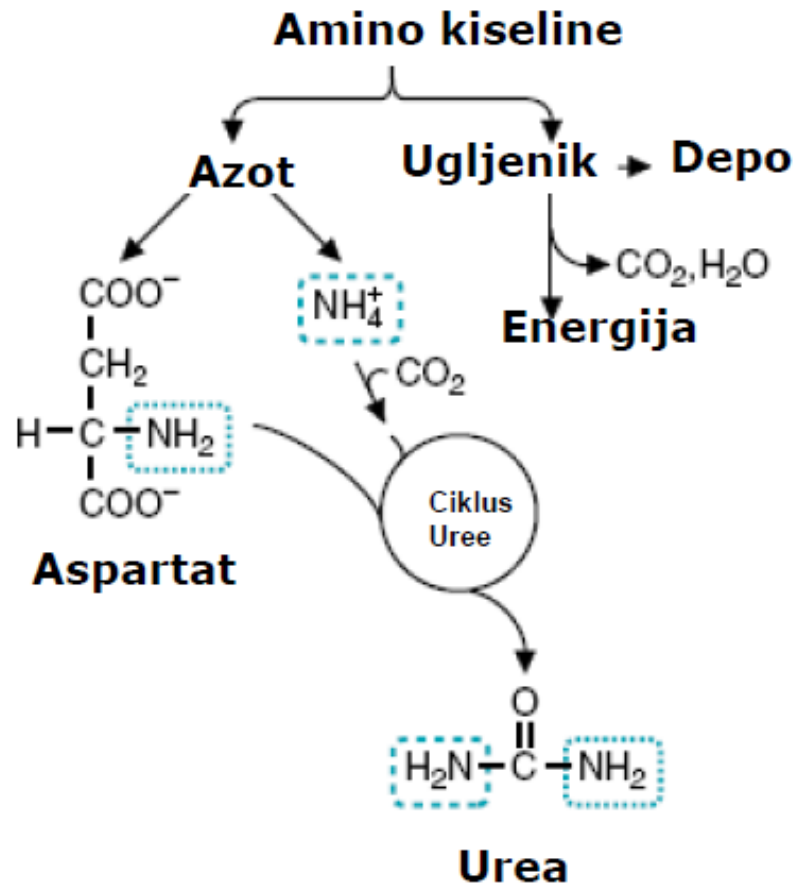
Ovakav mehanizam transporta AK u jetri, mišićima i ostalim tkivima omogućava da se u ovim tkivima koncentruju AK iz krvi.

U različitim tkivima ovi transportni proteini mogu imati različitu naslednu osnovu, sastav AK a mogu se unekoliko razlikovati i u specifičnosti za supstrat. Većina AK se može prenositi posredstvom više transportnih proteina.

Uloga glutamata u sintezi uree



SUDBINA UGLJENIKA I AZOTA IZ AMINO KISELINA



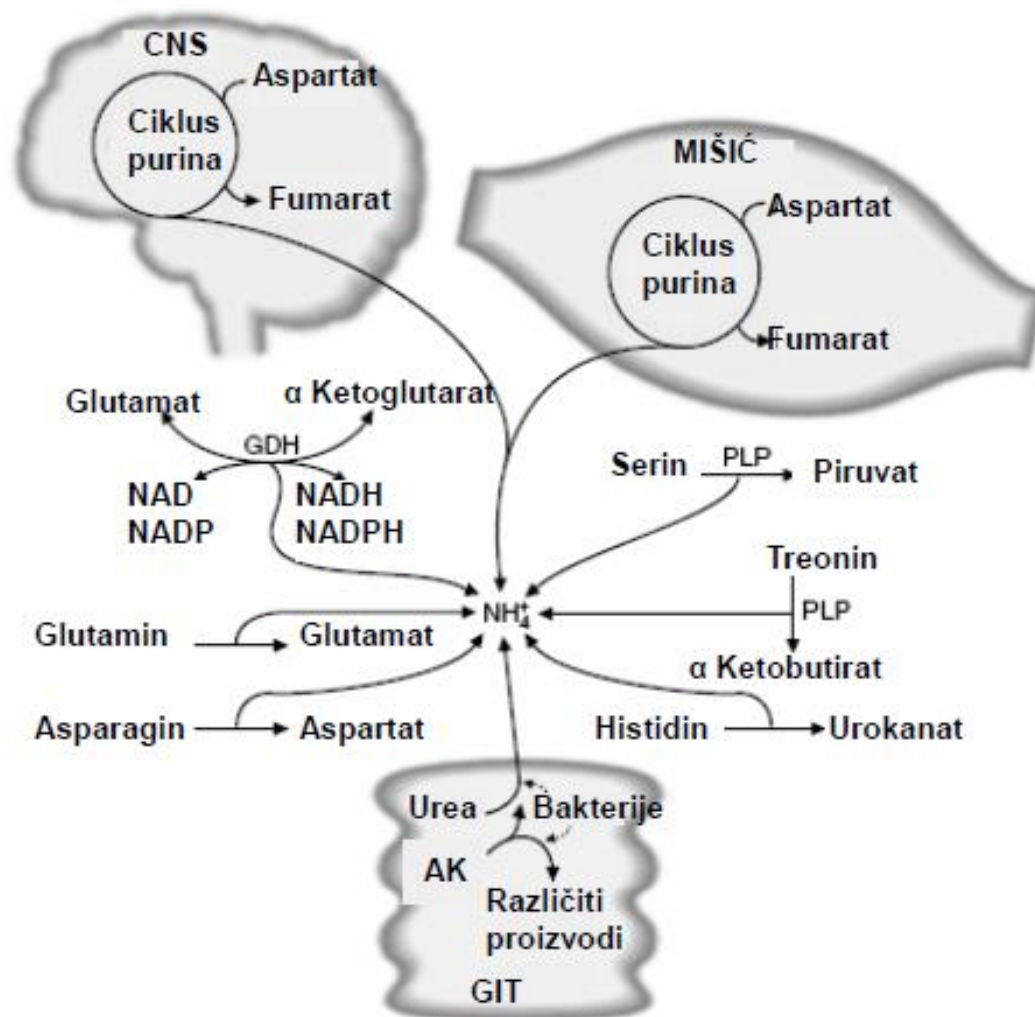
CIKLUS SINTEZE UREE

Eliminacija toksičnog amonijaka u obliku netoksičnog jedinjenja-**UREE**.

Ciklus sinteze uree se dešava u **JETRI**. Počinje u **MITOHONDRIJAMA** a završava se u **CITOSOLU**.

U humanim ćelijama sintetisana urea se dalje ne metaboliše već se preko bubrega ekskretuje u spoljašnju sredinu.

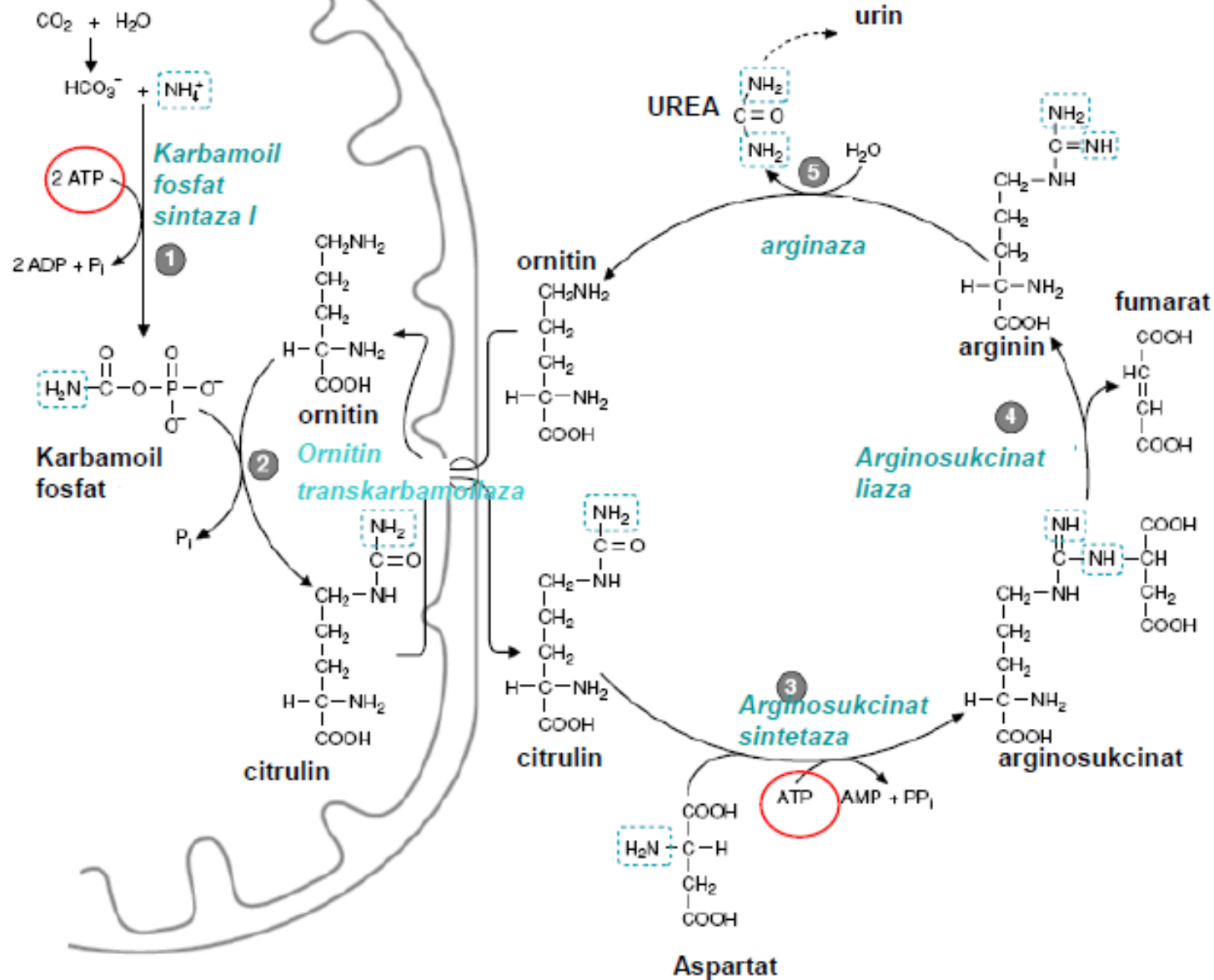
IZVORI NH₄ ZA SINTEZU UREE



REAKCIJE CIKLUSA SINTEZE UREE

MITOHONDRIJE

CITOSOL



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

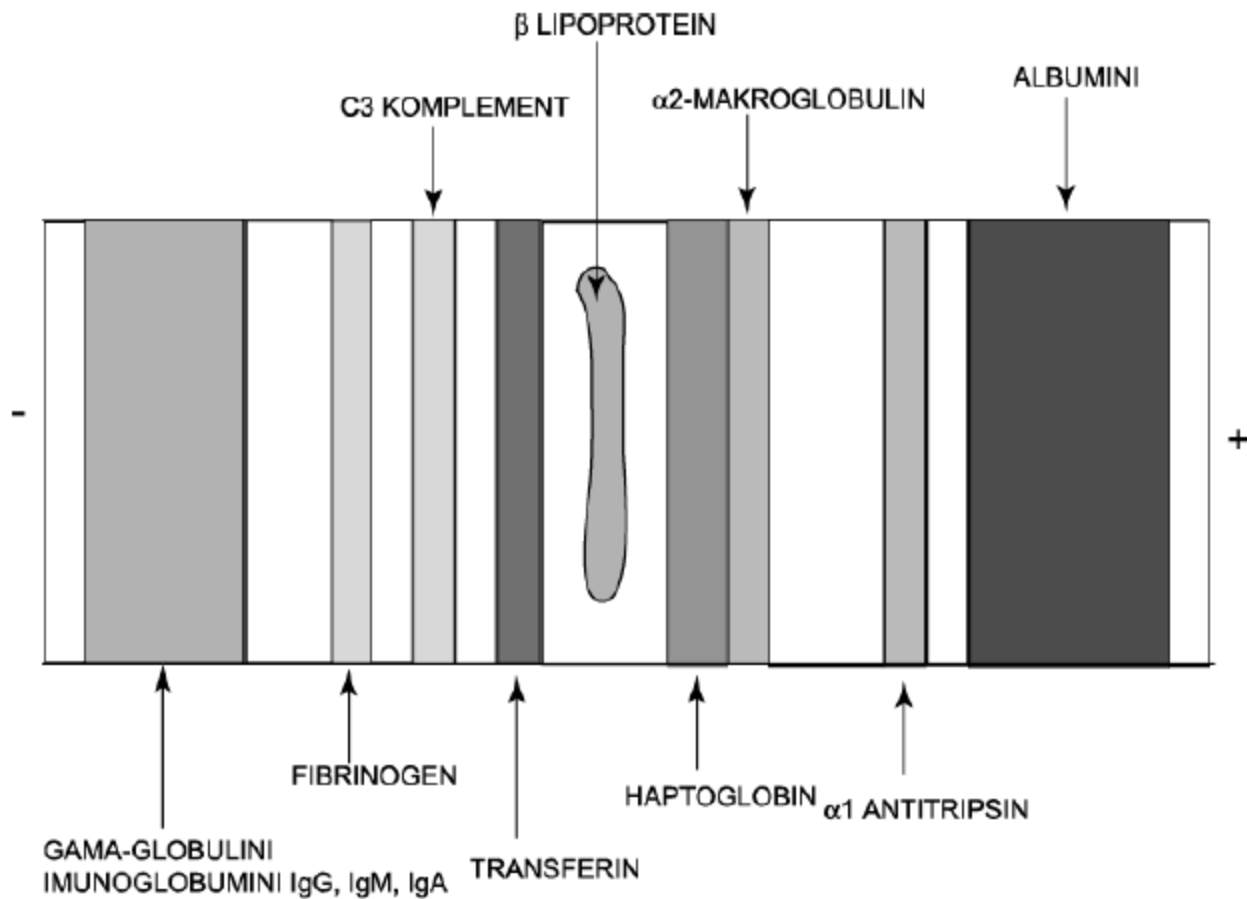
Balans nitrogena

Protein energy malnutrition (PEM)



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



Fracije proteina razdvojene elektroforezom

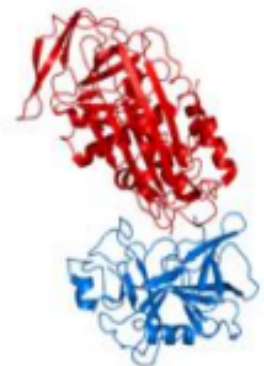
ALBUMIN

- **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**



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**

CERULOPLAZMIN

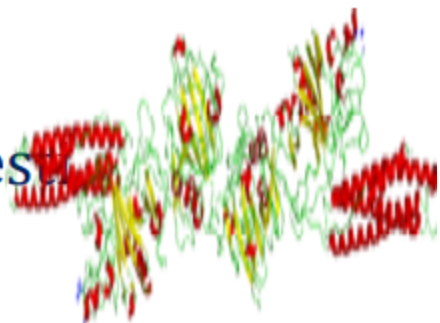
- **Glikoprotein** koji sadrži Cu
- Ispoljava **ferooksidaznu aktivnost** ($\text{Fe}^{2+} - \text{Fe}^{3+}$)
- **Antioksidans** – sprečava lipidnu peroksidaciju i sintezu slobodnih radikala
- **Kasni reaktant akutne faze**
- **Klinički značaj** – pored inflamacije, malapsorpcije, malnutricije, nefroze, 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

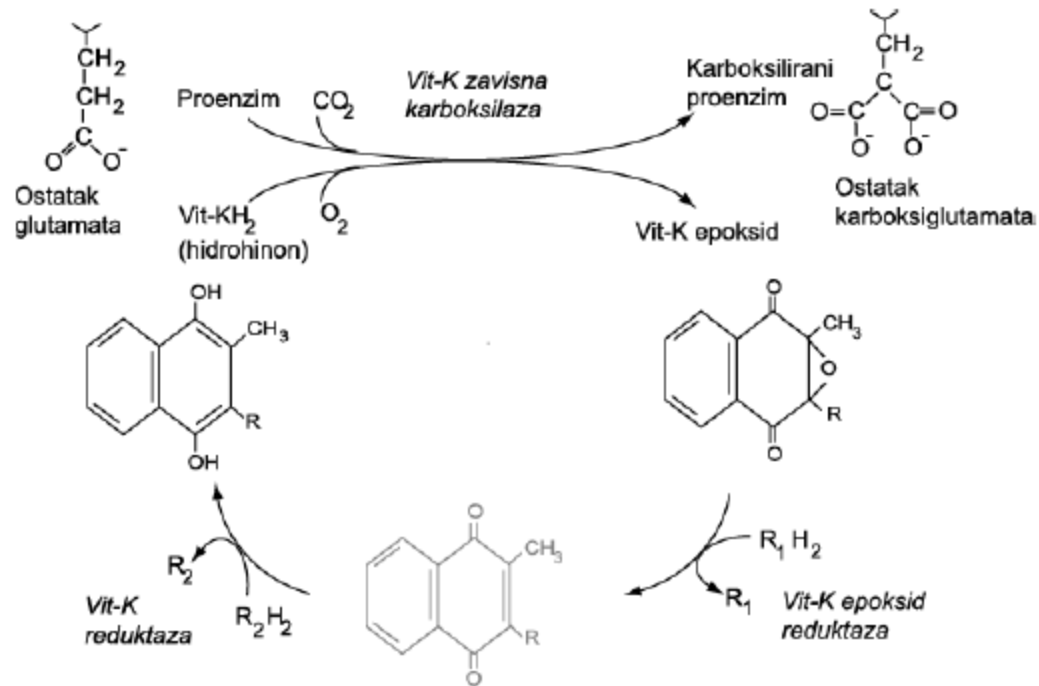
FIBRINOGEN

- **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 boles DIK, sepse, tromboza



Za normalan proces koagulacije neophodan je vitamin K.

Faktori koagulacije VII, IX, X i protrombin sadrže domene sa jednim ili više ostataka glutamata koji se karboksilacijom prevode u γ -karboksiglutamata. Upravo je za ovu reakciju neophodno prisustvo vitamina K.

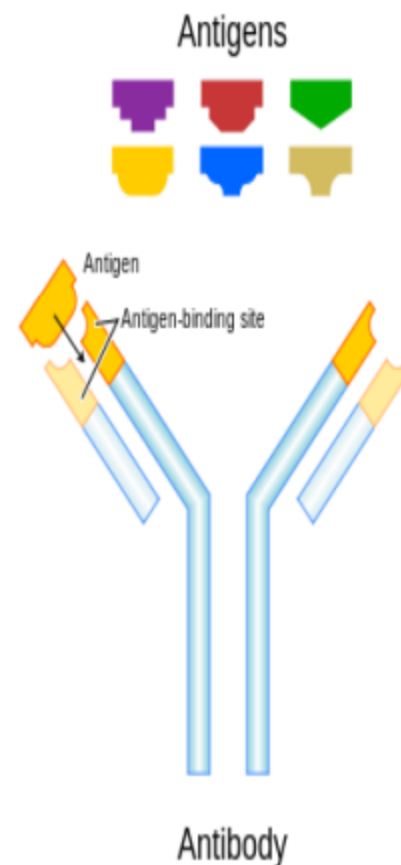


C REAKTIVNI PROTEIN (CRP)

- 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

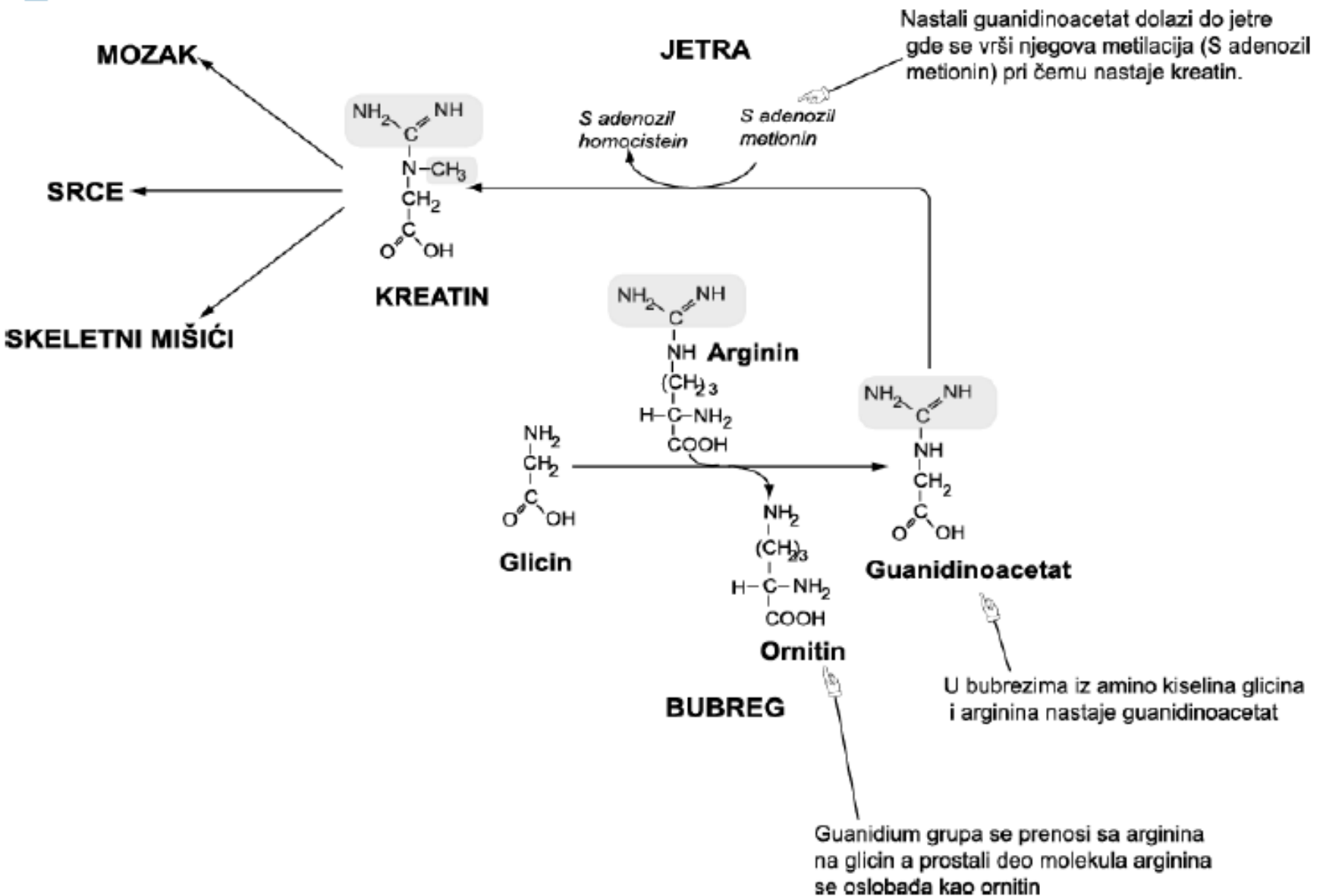
IMUNOGLOBULINI

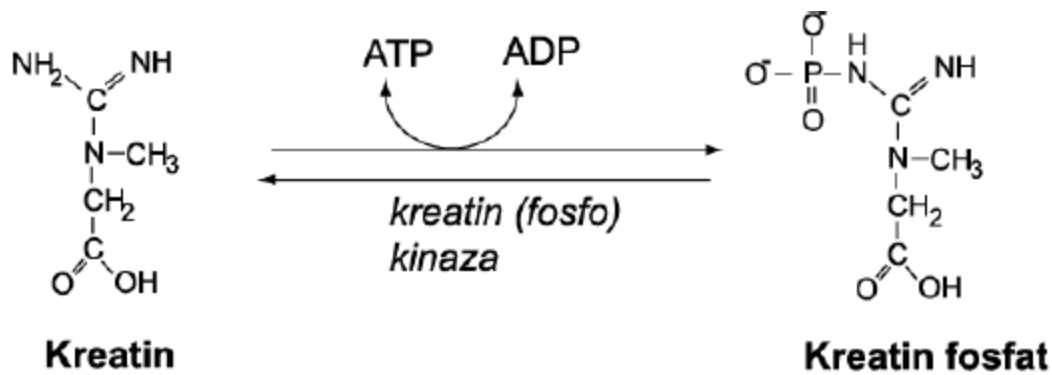
- Poznati kao **antitijela**, klase gama proteina koje sintetišu plazma ćelije (leukociti), koje služe za prepoznavanje antigena i aktiviranje **HUMANOG IMUNOG ODGOVORA**
- Javljaju se u dva oblika – **solubilna** At koja se izlučuju iz ćelije i **membransko vezana** At na B limfocitima (R B limfocita)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



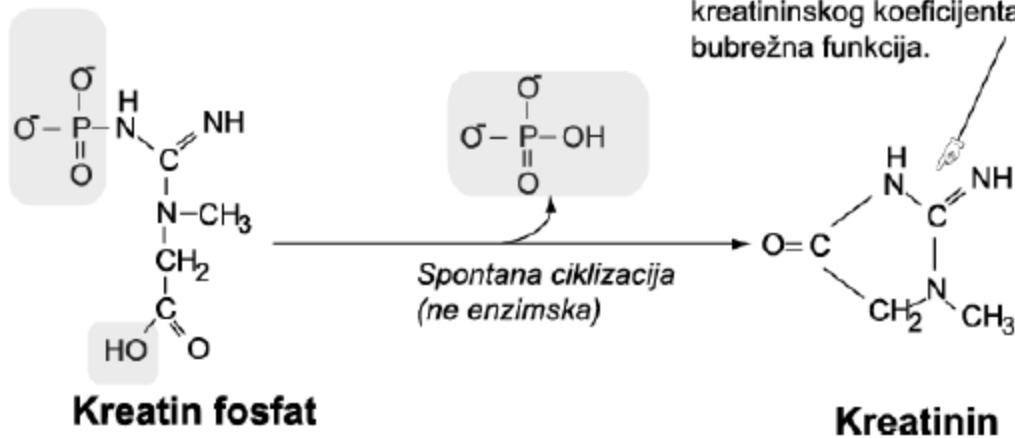
PROTEINI U URINU

- 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**.





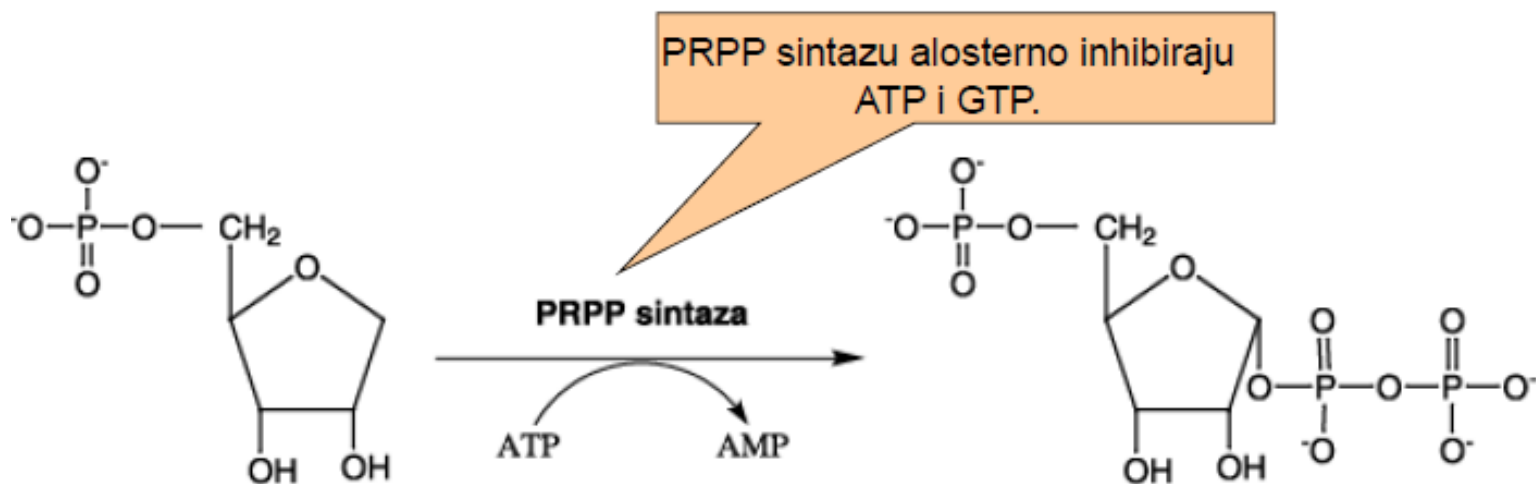
Količina kreatinina koja se dnevno izluči urinom je konstantna i zavisi samo od mišićne mase. Zahvaljujući tome, izračunavanje kreatininskog koeficijenta, predstavlja parametar kojim se prati bubrežna funkcija.



BIOHEMIJA NUKLEOTIDA

- DNK, RNK
- NUKLEOTIDI
 - PURINSKI
 - PIRIMIDINSKI

De novo sinteza purinskih nukleotida se najvećim delom dešava u jetri.
De novo sinteza purinskih nukleotida počinje od sinteze
5-fosforibozil-1-pirofosfata:



Ribozo 5-P

Nastaje od glukoze u pentozo-
fosfatnom putu

5-Fosforibozil 1-pirofosfat (PRPP)

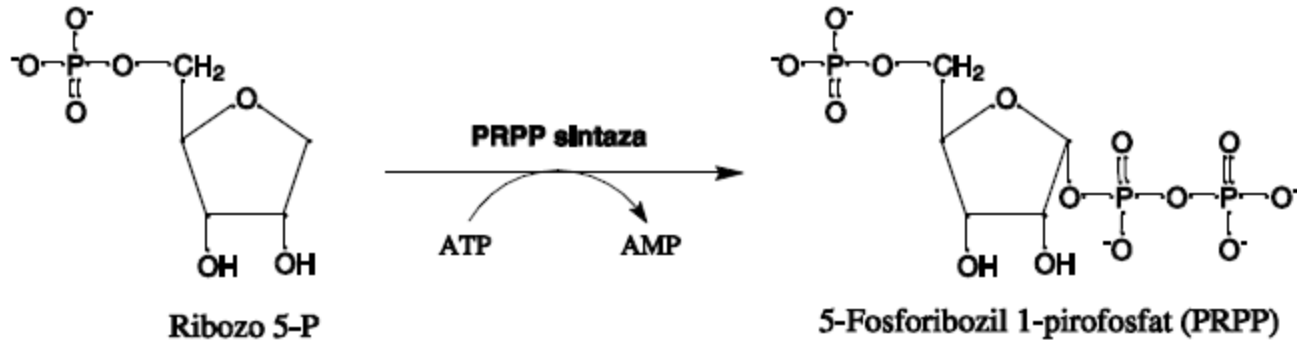
↑ aktivnost jedan
od uzroka gihta

Izvor ribozofosfata
za *de novo*:

- sintezu purinskih i
pirimidinskih baza
- za puteve uštede.

Intermedijer u
biosintezi histidina
i triptofana

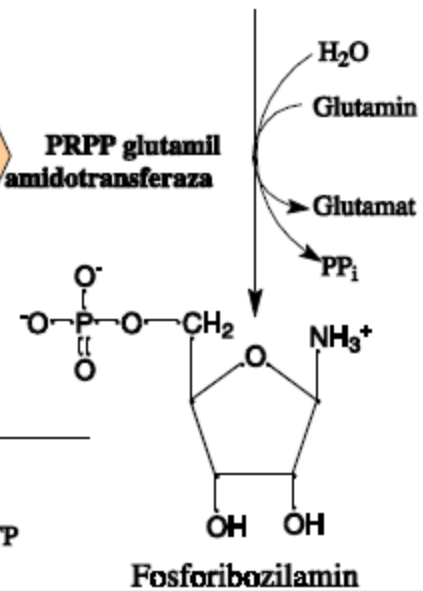
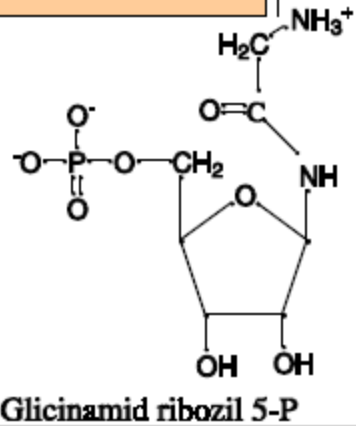
- Ključna reakcija u biosintezi purina je sinteza fosforibozilamina od PRPP i glutamina:



Alosterno je inhibiraju
 IMP, GMP, AMP.
 Supstrat PRPP je
 aktivira.

Ključni enzim

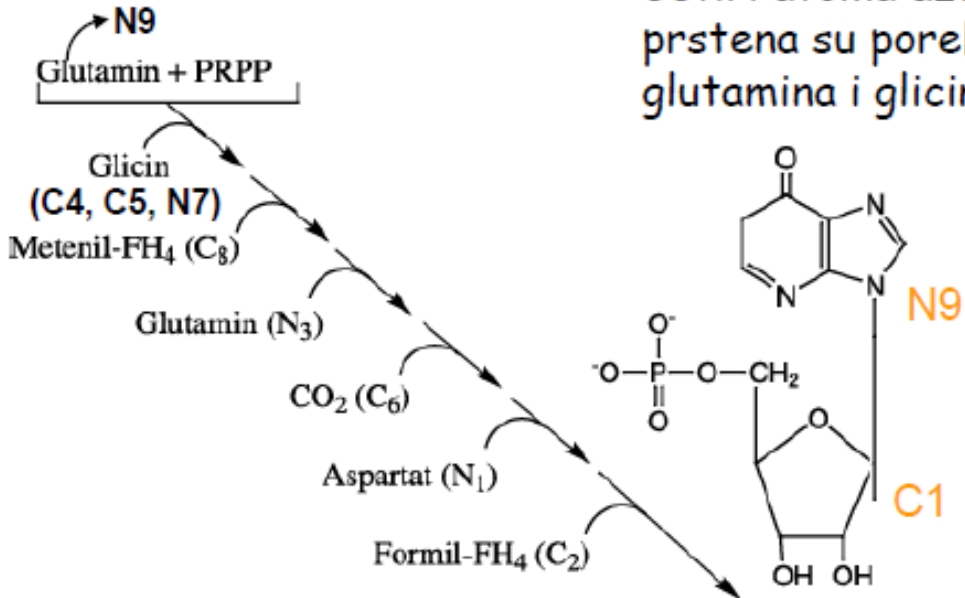
**PRPP glutamil
amidottransferaza**



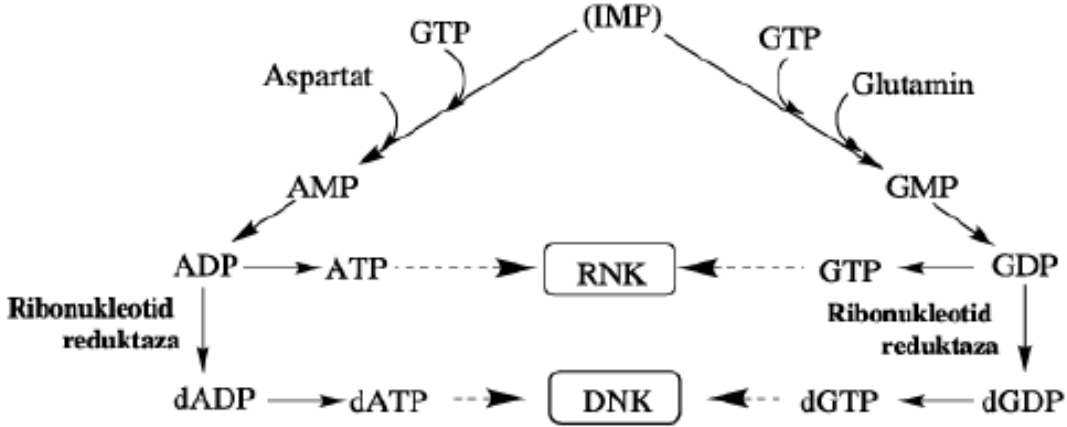
Četiri atoma azota purinskog prstena su poreklom od: aspartata, glutamina i glicina

Trp
His
Ser
Gly

CH₃



Inozin monofosfat (IMP)



U najvećem broju ćelija ukupna koncentracija adenin nukleotida je 4-6 puta veća od ukupne koncentracije guanin nukleotida!

IMP je zajednički prekursor za sintezu AMP i GMP. Njihova sinteza je strogo regulisana količinom AMP i GMP tako da se IMP normalno ne nalazi u ćelijama.

Ključni enzim u sintezi GMP iz IMP

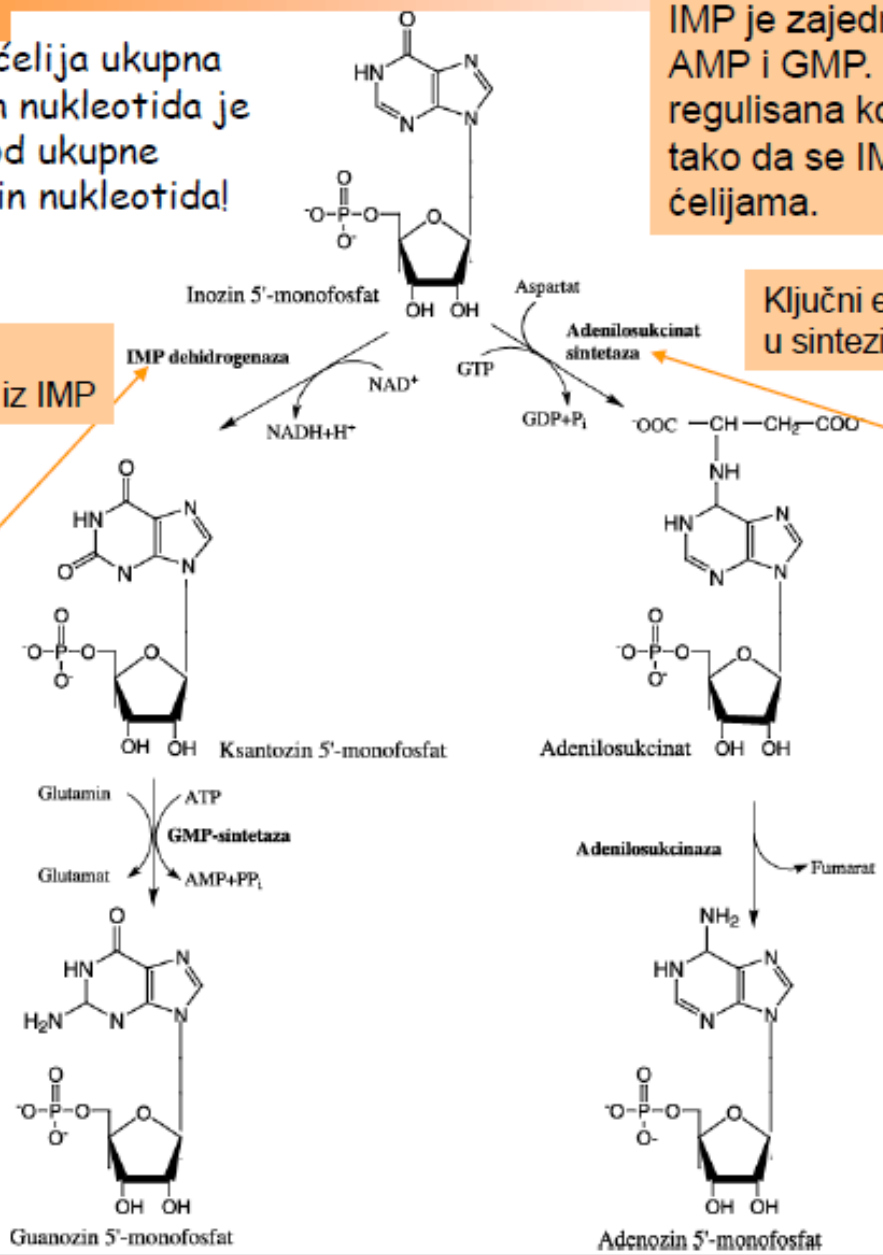
Ključni enzim u sintezi AMP iz IMP

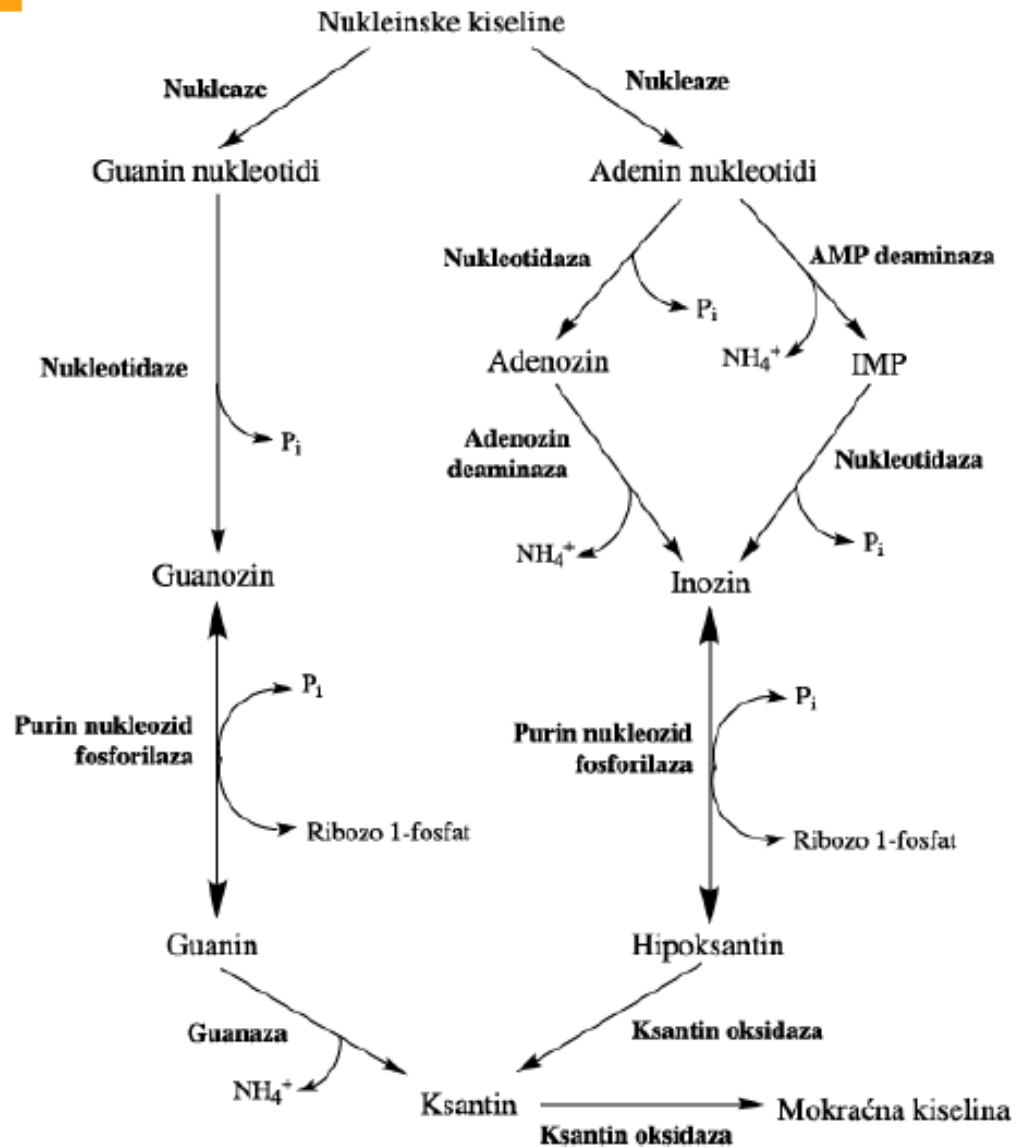
Kompetitivni inhibitor

Kompetitivni inhibitor

GMP

AMP



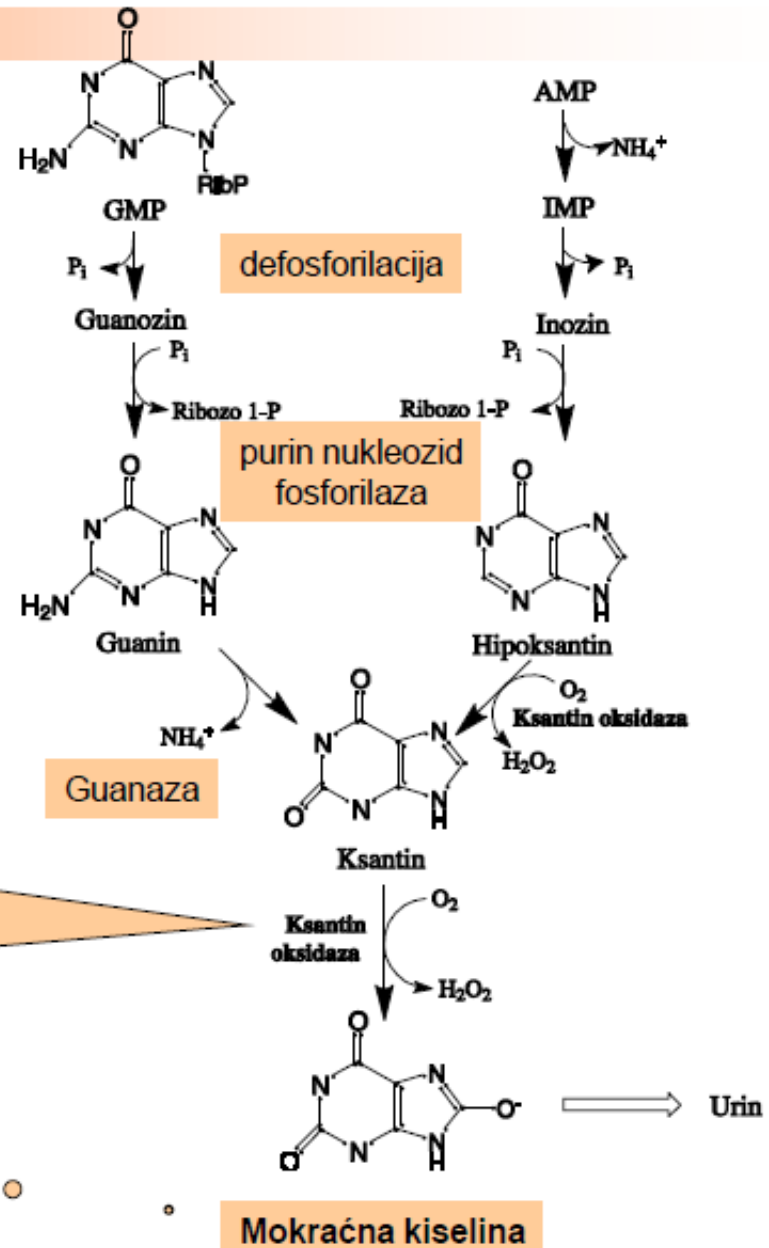


Enzimi uključeni u razgradnju NK, NT i NB:

- Nukleaze
- Nukleotidaze
- Adenozin deaminaza
- Purin nukleozid fosforilaza

Degradacija purinskih NT, NZ i NB se završava stvaranjem mokraćne kiseline

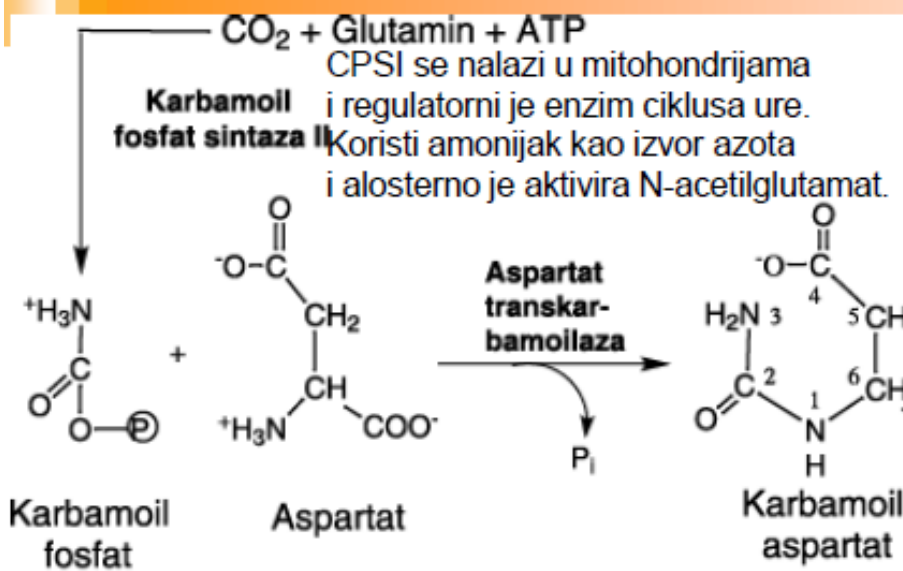
U kataboličkom putu purina adenzin se deaminiše u inozin.



Ksantin oksidaza je metalo-enzim koji sadrži FAD, Fe i Mo i zahteva molekularni kiseonik kao supstrat. U reakciji nastaje vodonik peroksid.

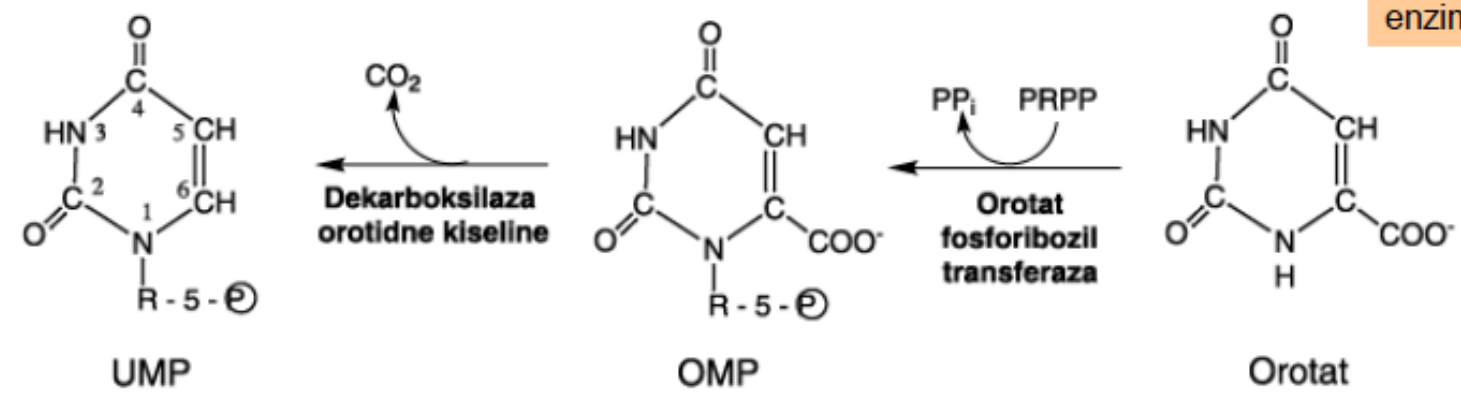
Slabo rastvorljiva u vodi

Mokraćna kiselina



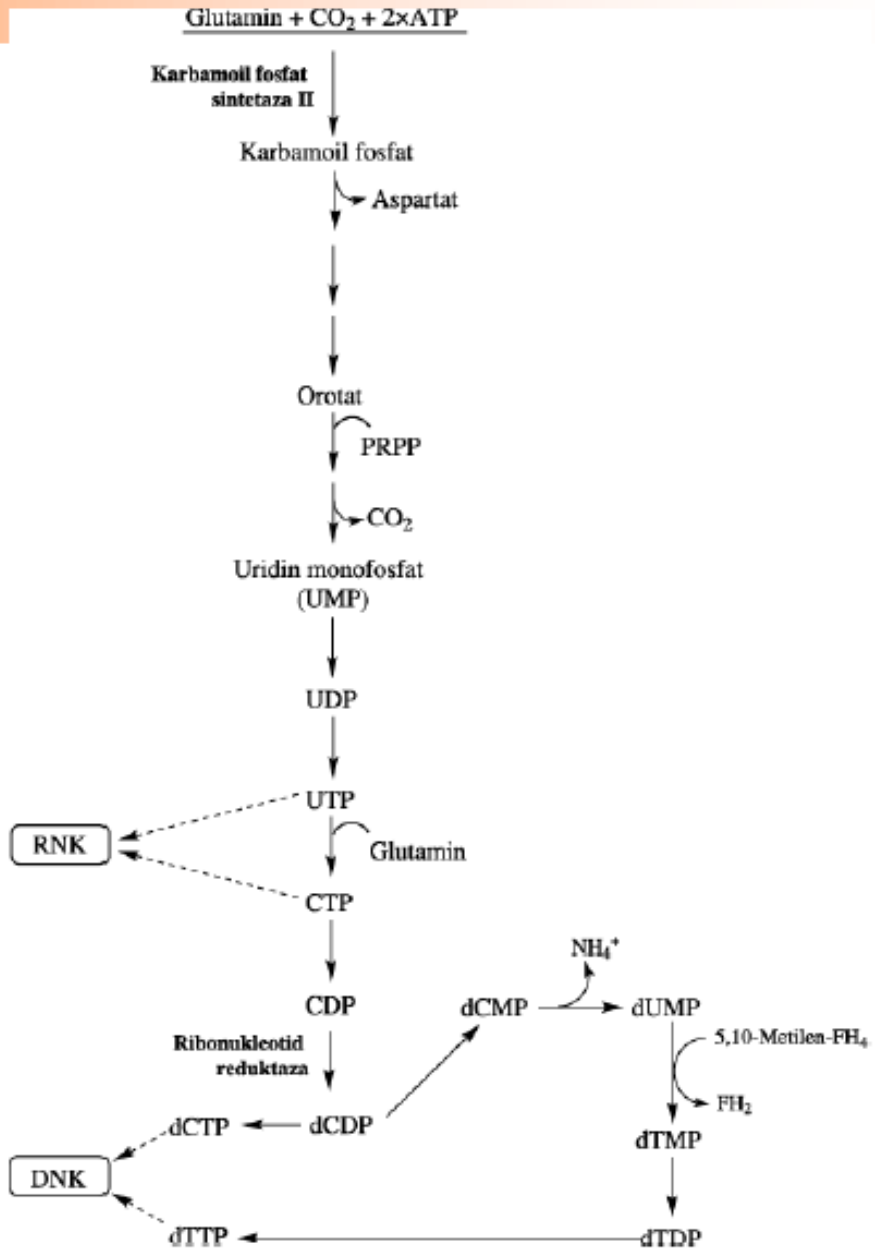
Svi enzimi de novo sinteze pirimidinskih nukleotida se nalaze u citosolu izuzev dihidroorotat dehidrogenaza koja se nalazi u mitohondrijama.

Prvi NT u biosintezi pirimidina



Jedini mitohondrijalni enzim

DE NOVO SINTEZA PIRIMIDINSKIH NUKLEOTIDA



Uridin monofosfat (UMP)

UDP

Nukleotid difosfokinaza

UTP

CTP sintetaza

RNK

Glutamin

CTP

CDP

Ribonukleotid reduktaza

dCMP

NH₄⁺

Pi

dUMP

5,10-Metilen-FH₄

Timidilat sintetaza

FH₂

dTMP

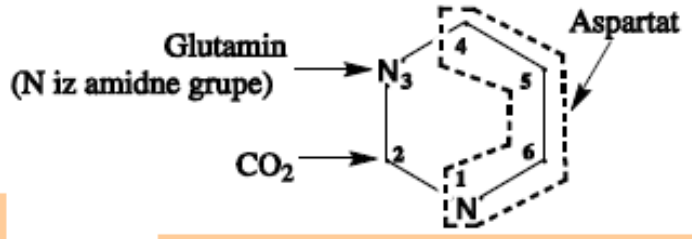
DNK

dCTP

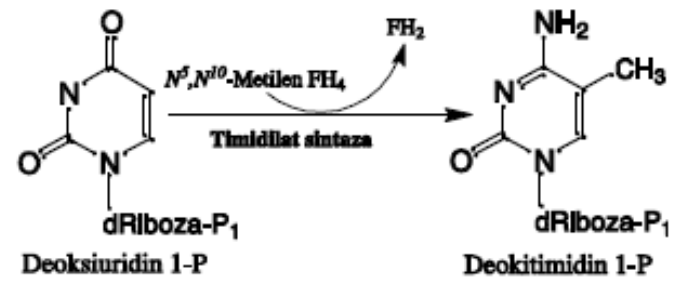
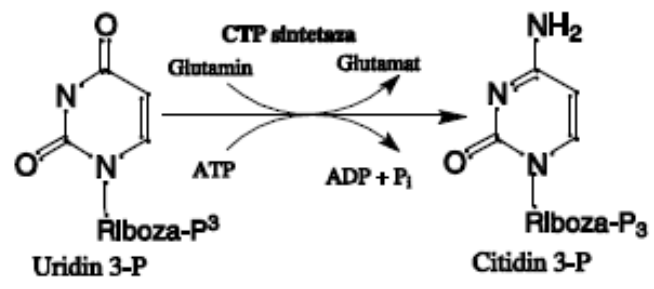
dCDP

dTDP

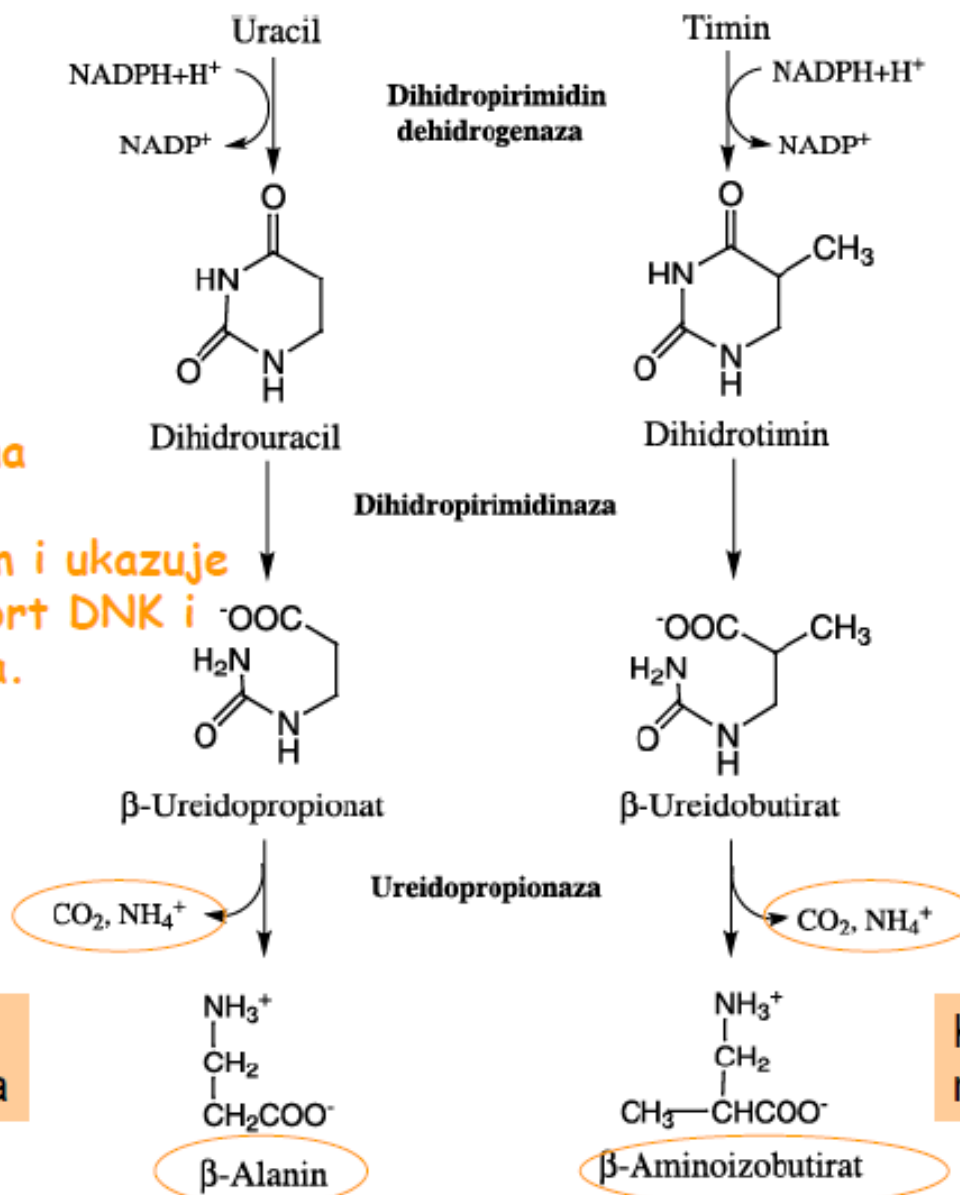
dTTP



Davaoci atoma ugljenika i azota za sintezu pirimidinskog prstena



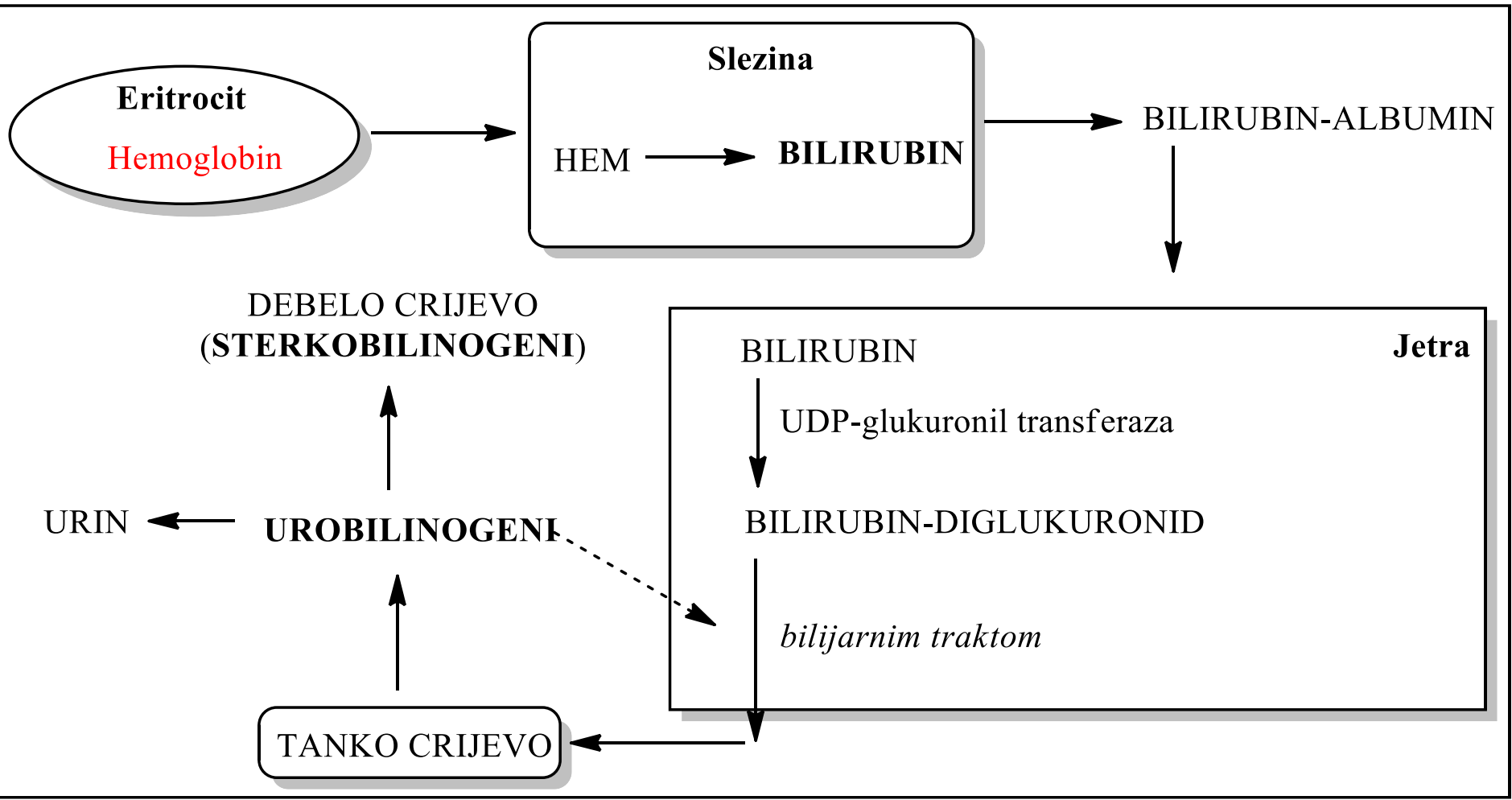
**β -aminoizobuterna
kiselina
se izlučuje urinom i ukazuje
na metabolički obrt DNK i
timidin nukleotida.**



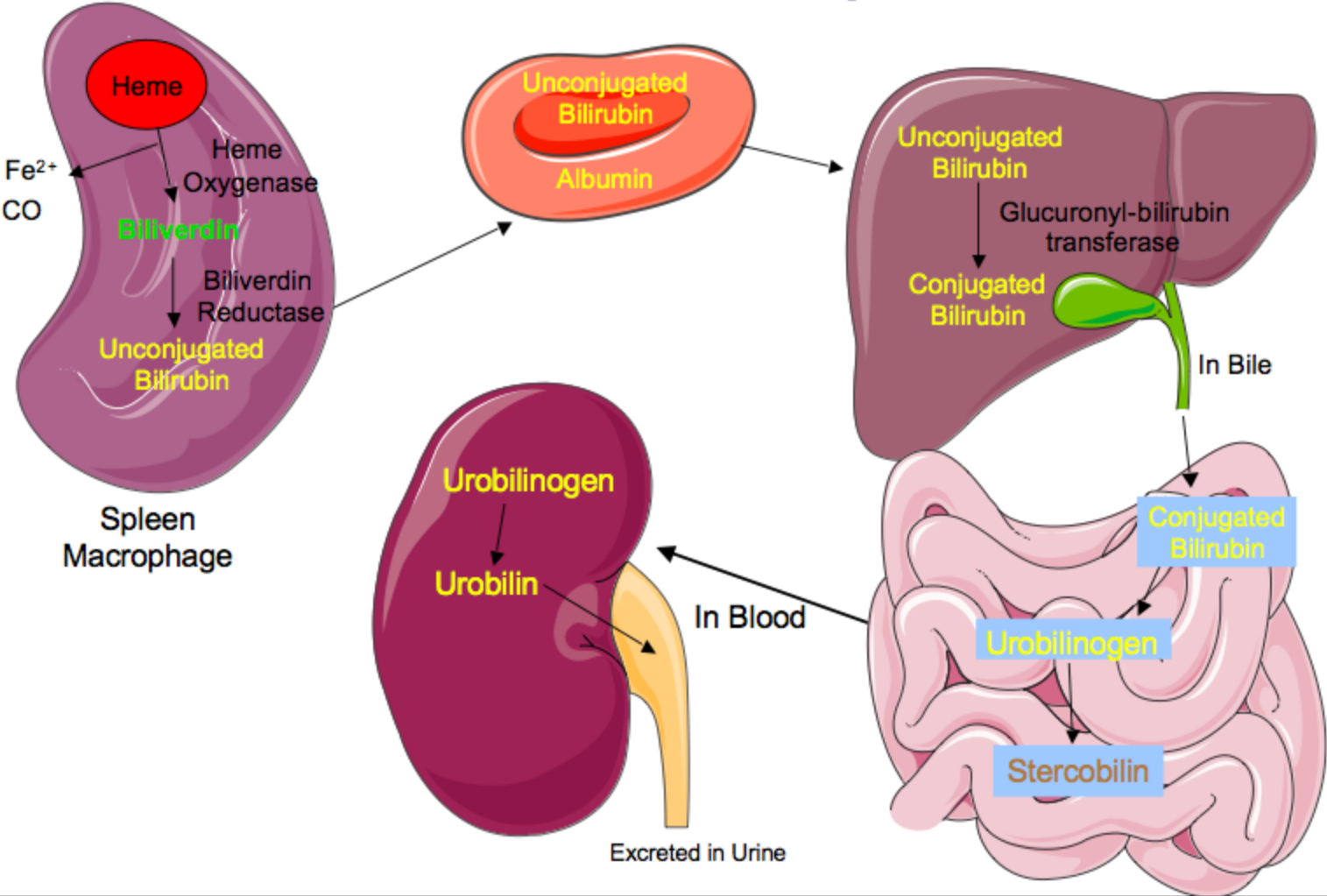
**Krajnji proizvodi
razgradnje uracila**

**Krajnji proizvodi
razgradnje timina**

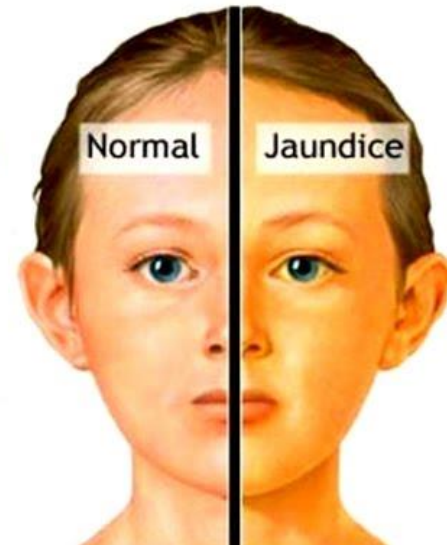
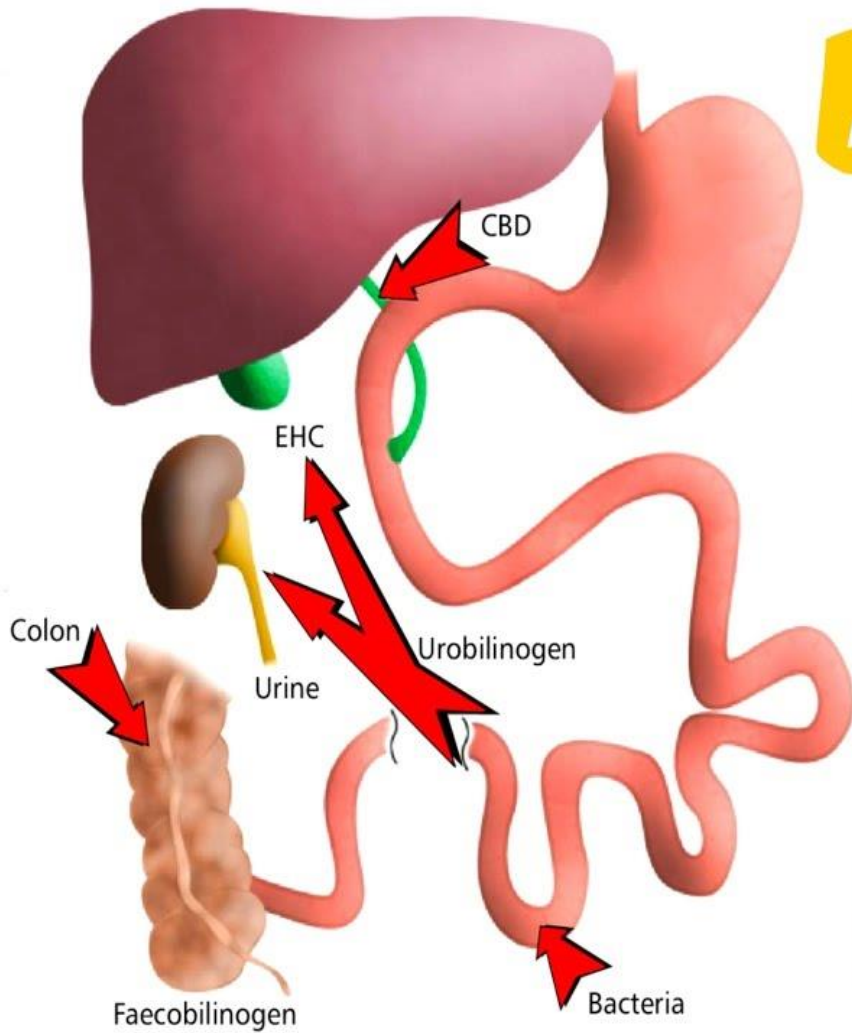
BILIRUBIN



Bilirubin Transport



BILIRUBIN & JAUNDICE!



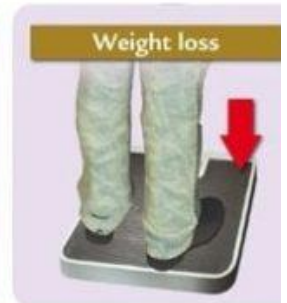
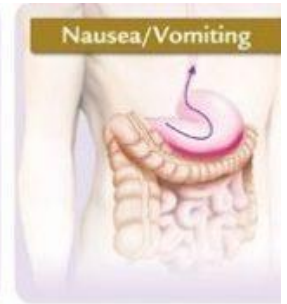
JAUNDICE



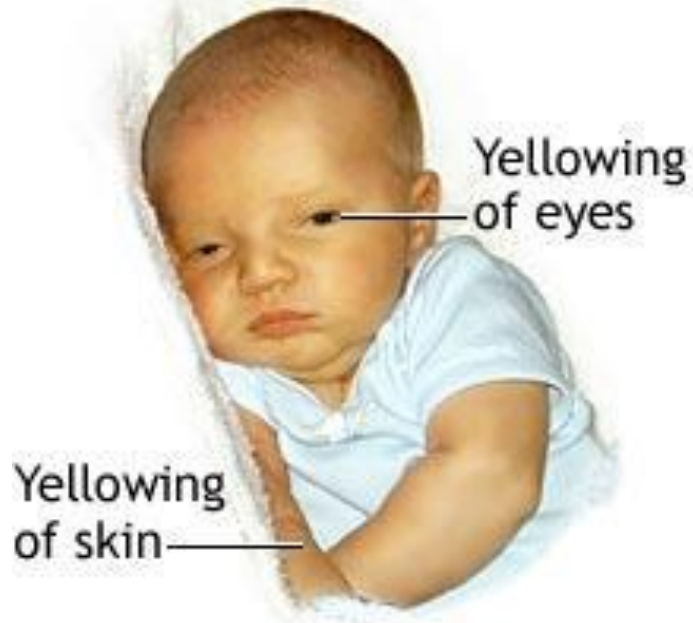
Jaundice



Normal



Jaundice



Kernicterus

