

# OSNOVI ENZIMOLOGIJE

DIO 2

# Bioregulatori

- Mnogi biohemijski procesi u organizmu zavise od strukture i funkcije specifičnih molekula koji se nalaze u ćeliji. Neki od njih su nazvani **bioregulatorima**.
- To su najčešće organski molekuli koji na različite načine “regulišu” ili “stimulišu” brojne biohemijske reakcije u metabolizmu. U grupu bioregulatora su svrstani *koenzimi i vitamini*.
- **Koenzimi** ulaze u sastav enzima, najčešće kao dio aktivnog centra, te na taj način direktno stimulišu katalitičku aktivnost enzima.
- **Vitamini** uglavnom ulaze u sastav koenzima.

# KOENZIMI

- Većina koenzima sadrži u svojoj strukturi ***fosforu kiselinu*** a neki sadrže i ***vitamine***, pa ih nazivamo i derivatima vitamina.
- Prema vrsti enzima u čiji sastav ulaze, sve koenzime dijelimo na:
  - koenzime oksidoreduktaza;
  - koenzime transferaza;
  - koenzime za prenos C1 jedinica;
  - koenzime za prenos C2 jedinica i
  - koenzime liaza, izomeraza i ligaza.

# *I. Struktura i funkcija koenzima oksidoreduktaza*

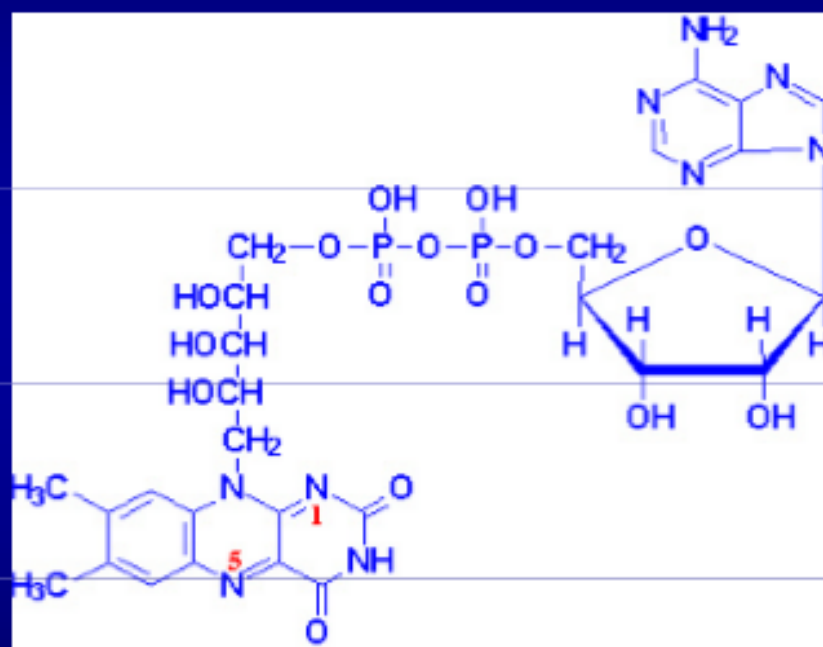
- Koenzimi oksidoreduktaza su sastojci preko stotinu specifičnih enzima, koji katalizuju oksidoredukcijske procese u ćeliji.
- Najznačajniji su:
  - ◆ *nikotinamidski nukleotidi - NAD, NADP,*
  - ◆ *flavinski nukleotidi – FMN, FAD,*
  - ◆ *ubihinoni – koenzim Q,*
  - ◆ *liponska kiselina –  $\alpha$ -lipoijska kiselina,*
  - ◆ *citohromi (hem-proteini) – citohrom P450, i*
  - ◆ *ne-hem proteini – Fe-S protein (feredoksini).*

## ***B3 vitamin (Niacin) sastavni dio NAD<sup>+</sup> i NADP<sup>+</sup>***

- **Niacin (Vitamin PP)** - je potreban za sintezu aktivnih oblika B3 vitamina :
  - **nikotinamid adenin dinukleotid (NAD<sup>+</sup>)** i
  - **nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADP<sup>+</sup>)**.
- **Niacin-** nije vitamin u pravom smislu te riječi, jer se može dobiti iz *triptofana* ili *asparaginske kiseline*.
- Međutim, kapaciteti za sintezu niacina iz triptofana su nedovoljni i zahtijevaju prisustvo vitamina B1, B2 i B6, što može u normalnoj ishrani biti ograničavajuće.
- I NAD<sup>+</sup> i NADP<sup>+</sup> djeluju kao kofaktori brojnih dehidrogenaza u mitohondrijama, citosolu i EPR, kao što su: **laktat i malat dehidrogenaze**.

# Riboflavin

- Riboflavin, poznat i kao **vitamin B2**. Riboflavin je prekursor koenzima, **flavin mononukleotida (FMN)** i **flavin adenin dinukleotida (FAD)**.
- Enzimi koji zahtevaju FMN ili FAD kao kofaktore označavaju se kao **flavoproteini**.
- Neki flavoproteini sadrže i jone metala i zovu se **metaloflavoproteini**.
- Obe klase enzima se uključene u različite **redoks reakcije**,
- Tokom enzimskih reakcija u koje su uključeni flavoproteini nastaju redukovani oblici FMN i FAD -  $\text{FMNH}_2$  odnosno  $\text{FADH}_2$ .



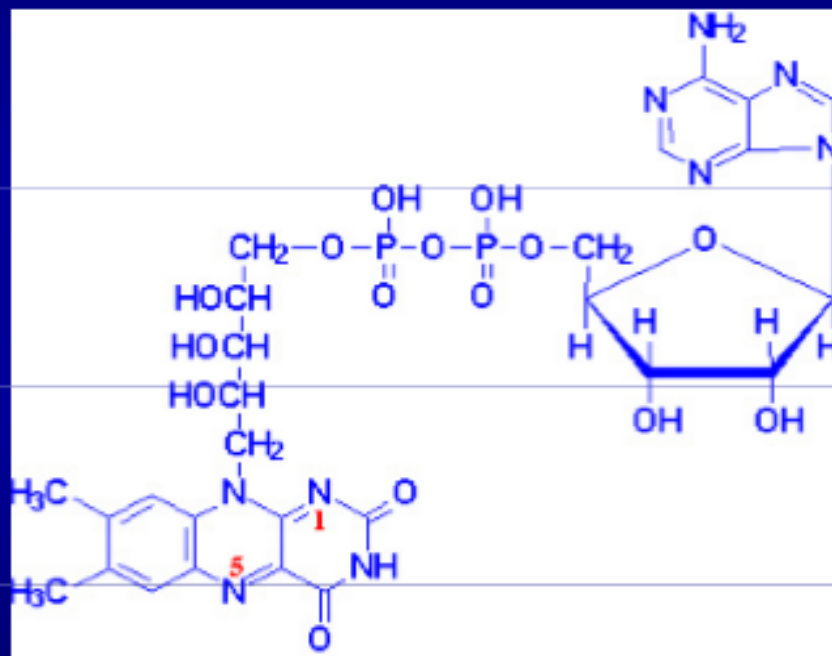
**FAD i FMN** su koenzimi – tipične prostetične grupe.

Vezani su kovalentno/nekovalentno za proteinski deo odgovarajuće dehidrogenaze.

Aktivan deo je izoaloksazonski prsten, koji prima i odpušta redukcijske ekvivalente (može i pojedinačne e<sup>-</sup>)

# Riboflavin

- Obe klase enzima učestvuju u nizu oksidoredukcija, kao što su reakcije koje katališu
  - **Sukcinat dehidrogenaza**
  - **Ksantin oksidaza**
  - **Oksidaza  $\alpha$ -amino kiselina**
  - **Aldehid dehidrogenaza**
  - **Mitohondrijalna glicerol 3-fosfat dehidrogenaza**
  - **Acil-CoA dehidrogenaza**
  - **Dihidrolpoil dehidrogenaza**





## C. Ubihinoni (Q; CoQ)

- **UBIHINONI (KOENZIMI Q; CoQ)** - su niskomolekularna redoks jedinjenja respiratornog lanca.
- Po hemijskom sastavu su benzohinonski derivati, koji u bočnom lancu sadrže 6-10 izoprenskih jedinica.
- *Razlažu se sporo kiseonikom, UV zracima i sunčevom svjetlosti.*

### UBIHINONI (CoQ)

U raznim živim organizmima nalaze se različiti oblici koenzima Q od Co Q1 - Co Q10.

Smatra se da je **samo Co Q10** sposoban da inicira i modulira ćelijske energetske procese.

Ovaj koenzim služi kao prenosilac H koji dobija od NADH.

## ***D. Liponska kiselina – vitamin N***

- **Liponska kiselina** [Lip(S<sub>2</sub>)] – ili tioksična kiselina u bočnom lancu sadrži karboksilnu grupu.
- Koenzim je u reakcijama za ***prenos vodonika i acil-grupe***.
- Vezuje se karboksilnom grupom za **dehidrogenaze** (npr. dihidrolipoil-dehidrogenaza) ili **neke transferaze** (npr. dihidrolipoil-transferaza) i gradi **amidnu vezu**.
- Redukcijom gradi ***dihidroliponsku kiselinu*** .
- ***Obnavlja antioksidanse u organizmu (vit.C,E, glutation) i veže slobodne jone (u terapiji kod trovanja olovom i živom).***
- ***Sintetiše se u organizmu!!!!***

# *E. CITOHROMI (HEM PROTEINI)*

- ❖ **CITOHROMI – CYP (HEM PROTEINI)** - su **porfirinski hromoproteini**, koji služe kao redoks katalizatori u respiraciji (prenose elektrone od dehidrogenaza na molekulski kiseonik -O<sub>2</sub>).
- ❖ Sastavni dio su **svih ćelija** sa mitohondrijama i/ili drugim ćelijskim organelama.
- ❖ **Hem** je po hemijskom sastavu tetrapirolski helat sa gvožđem. Četiri pirola povezana metinskim vezama (-CH=) grade tetrapirrol ili porfirin u kojem H atomi mogu biti supstituisani.

# Funkcije citohroma

- ❖ Oni deluju kao donori ili akseptori elektrona, koje preuzimaju sa koenzima Q, pri kojoj dolazi do **reverzne izmjene valence gvožđa**, koji se nalaze u centru porfirinskog kompleksa.
- ❖ Najznačajniji **citohromi u respiratornoj fosforilaciji** su:
  - citohrom c, c1 i
  - citohromi b1,b2,b3, i
  - citohromi a, a3 – **citohrom oksidaza**.
- ❖ Citohromi prenose 1 elektron, za razliku od koenzima Q koji prenosi 2 elektrona.
- ❖ Citohrom c nije vezan ni za jedan enzimski kompleks u respiratornom lancu, nego zajedno sa koenzimom Q slobodno difunduju mitohondrijalnom membranom.

# *Ne-hem proteini (feredoksini)*

- **Ne-hem proteini (Fe-S-proteini)** - su posebna grupa redoks jedinjenja, koja sadrže **Fe-S-centre** i učestvuju u prenosu elektrona.
- Kako u svojoj strukturi **ne sadrže hem**, nazivaju se još i ne-hem proteini.
- Proteini ove grupe sadrže i **sumpor**, formirajući **Fe - S klastere (2Fe-S i 4Fe-S)**, koji su uključeni u transport elektrona u respiratornom lancu.

## **II. Struktura i funkcija koenzima transferaza**

- **Uloga** koenzima transferaza jeste u prenosu **fosfatnih grupa** sa donora na akceptor unutar niz metaboličkih procesa.
- Najznačajniji su:
  - ◆ **adenozin- trifosfat (ATP)**
  - ◆ **guanozin-trifosfat (GTP)**
  - ◆ **uridin - trifosfat (UTP)**
- **Metabolički procesi u kojima se oslobađa energija u vidu ATP-a su:**
  - **oksidativna fosforilacija na nivou respiratornog lanaca mitohondrija;**
  - **glikoliza (fosforilacija na nivou supstrata);**
  - **ciklus CTK (fosforilacija na nivou supstrata).**

# *Struktura i funkcija koenzima - ATP*

## ■ ADENOZIN-FOSFATNI koenzimi:

- ✓ *adenozin-trifosfata (ATP),*
- ✓ *adenozin-difosfata (ADP) i*
- ✓ *adenozin-monofosfata (AMP)*

***prenosioci orto- i difosfata (često pisani kao Pi i P<sub>Pi</sub>).*** Od navedenih posebno je značajan ATP.

- **Adenozin-trifosfat (ATP)** - jedinjenje bogatog energijom (*oslobađa 34.5 kJ/mol kada prenosi orto-, odnosno 37.4 kJ/mol kada prenosi difosfat*).
- **Kao koenzim, ATP ima katalitičku i regulatornu funkciju za brojne enzime, koji u zavisnosti od tipa reakcije, odnosno supstrata mogu biti **kinaze, ATP-aze, nukleotidil-transferaze itd.****

## *Struktura i funkcija koenzima - UTP*

- **URIDIN-FOSFATI - (UTP,UDP)** su koenzimi biosintetskih reakcija šećera. Od posebnog je značaja uridin-trifosfat.
- **Uridin-trifosfat (UTP)** - jeste koenzim, enzima **glukoza-1-fosfat- uridintransferaze** (EC 2.7.7.1), zaduženog za prenos ostataka glukoze (Glc) u biosintezi saharoze.
- Učestvuje u sintezi **glikozida**.





### ***III. Struktura i funkcija koenzima za prenos C1 ostataka***

- ***C1 ostaci*** su hemijske grupe, koje sadrže jedan C atom.
- Za prenos ovih ostataka zaduženi su sledeći koenzimi:
  - ◆ S-adenozil metionin,
  - ◆ *folna kiselina*,
  - ◆ *biotin ili vitamin H*.

## *Struktura i funkcija koenzima SAM*

- **S-adenozil metionin (SAM)** - je reaktivno sulfonijum jedinjenje, koje ima funkciju koenzima prenosioca **metil-grupe (CH<sub>3</sub>)** u C1-metabolizmu.
- Koenzim učestvuje u reakcijama **metilovanja** supstrata, pod dejstvom enzima **metil transferaze**, pri čemu SAM prelazi u **S-adenozil homocistein**.

## *Struktura i funkcija koenzima folna kiselina*

- **Folna kiselina (B9)** - konjugovani molekul se sastoji od pteridinskog prstena vezanog za para-amino benzojevu kiselinu (PABA), pri čemu nastaje **pteroična kiselina**. Sama folna kiselina se dobije konjugacijom pteroične kiseline sa glutaminskom kiselinom.
- Čovjek nije u mogućnosti sintetisati folnu kiselinu, ali je unosi hranom i deponuje u jetri.
- Redukovan oblik folne kiseline (**tetrahidrofolna kiselina, FH4**), nastaje u ćelijama djelovanjem **enzima dihidrofolat reduktaze**, koji zahtjeva **NADPH**.
- Značajna je u biosintezi **purina i pirimidina, serina, histidina i metionina**.

# *Struktura i funkcija koenzima **biotina***

- *Biotin je derivat imidazola.*
- **Biotin**
  - široko je zastupljen u namirnicama
  - mogu ga **sintetisati intestinalne bakterije**, tako da su deficiti ovog vitamina rijetki.
- **Deficiti** se uglavnom javljaju nakon **dugotrajne antibiotske terapije**, koja remeti crijevnu floru ili nakon **dugotrajnog konzumiranja sirovih jaja** (AVIDIN, protein bjelanceta pokazuje jak afinitet ka biotinu - nastali kompleks se ne apsorbuje u tankom crijevu).

# *Struktura i funkcija koenzima **biotina***

- **Biotin** - ***nosač karboksilne grupe*** ( $\text{CO}_2$ ), u reakciji karboksilacije, gdje je prostetična grupa enzimima ***karboksilaza i karboksil-transferaza***.
- *Redukovani oblik biotina je **biocitin***.
- **Značaj u:**
  - sintezi masnih kiselina,
  - rastu ćelija,
  - glukoneogenezi i
  - metabolizmu masti i aminokiselina.
- *Poznat je po najjačoj protein-ligand interakciji – veže čvrsto **AVIDIN** (detekcija bioloških eukariotskih procesa)*.

*Struktura i funkcija koenzima  
za prenos C2 i više ostataka*

- Ovi koenzimi omogućavaju prenos hemijskih grupa sa dva i više C atoma.
- Najznačajni su:
  - ❖ tiamin-pirofosfat (TPP)
  - ❖ koenzim A (CoA).

## *Struktura i funkcija koenzima TPP- vitamin B1*

- **Tiamin** je sačinjen od supstituisanog pirimidina i tiazola, međusobno povezani metilenskim mostom.
- **Tiamin** se brzo prevodi u svoj aktivni oblik, **tiamin pirofosfat-TPP**, u mozgu i jetri, pod dejstvom enzima tiamin difosfotransferaza.
- TPP je neophodan kao kofaktor enzima za prenos aktivirane aldehidne jedinice:
  - **piruvat dehidrogenaze,**
  - **alfa-ketoglutarat dehidrogenaze,**
  - **transketolaze (heksozo monofosfatni put).**

## *Struktura i funkcija koenzima **acetil - CoA***

- Acetil - Co A jeste derivat **pantotenske kiseline ili vitamina B5**.
- Acetil-CoA ulazi u sastav proteina nosača - acil ostatka (**acyl carrier protein - ACP**), koji je u sastavu **sintaze MK**.
- **Postoji najmanje 70 enzima** za čije funkcionisanje su neophodni CoA ili ACP.



# Najvažnije reakcije CoA

1. ***Oksidativna dekarboksilacija piruvata*** (I faza proizvodnje energije u mitohondrijama)
2. ***Oksidativna dekarboksilacija  $\alpha$  - ketoglutarata*** (IV faza Krebsovog ciklusa)
3. ***Aktivacija masnih kiselina***
4. ***Sinteza acetil - CoA*** od oksidacije masnih kiselina (IV faza  $\beta$ - oksidacije )
5. ***Katabolizam acetata*** (iz etilnog alkohola) u hepatocitima

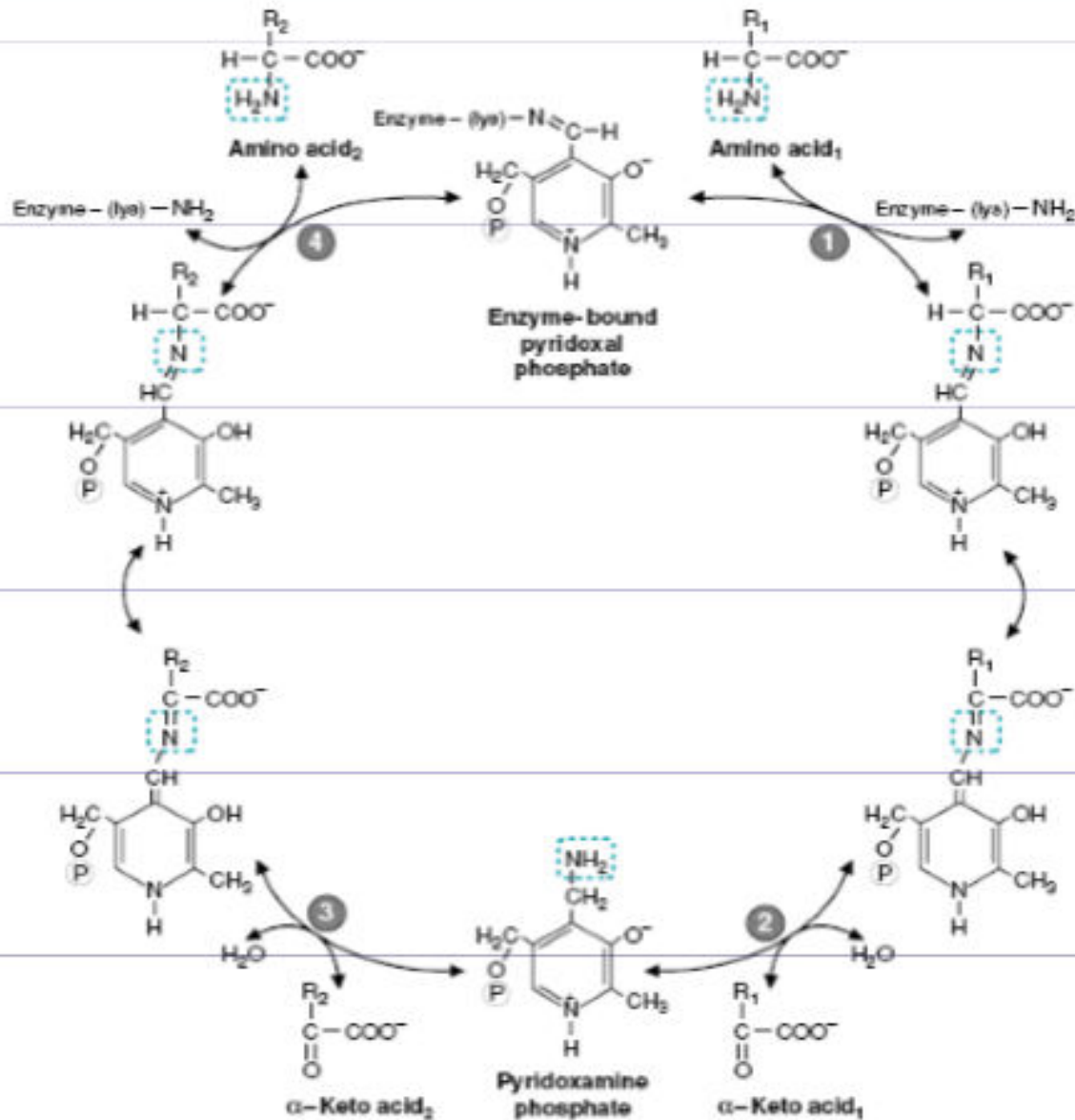
## *IV. Struktura i funkcija koenzima za prenos specifičnih jedinjenja*

Jednim imenom se označavaju Vitamin B6:

- **piridoksal**
- **piridoksamin i**
- **piridoksin.**

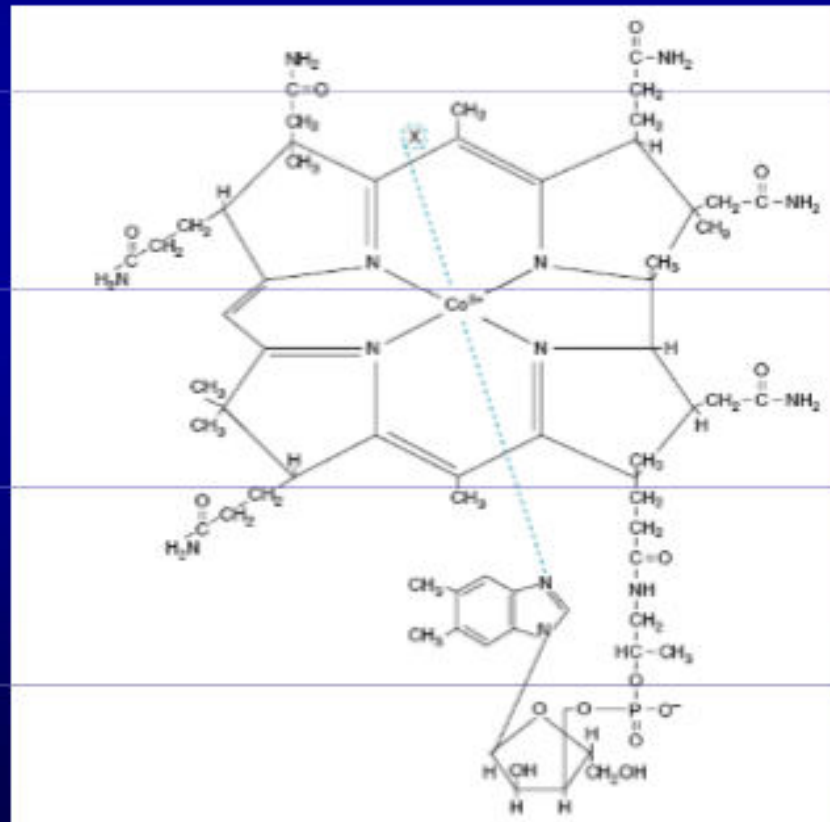
- Sva tri jedinjenja se efikasno prevode u biološki aktivni oblik vitamina B6 - **piridoksal fosfat (PLP)**, uz aktivnost enzima **piridoksal kinaze**.
- Koenzim je enzima **transaminacije, dekarboksilacije i aktivnosti aldolaze (racemizacije)**.

# TRANSAMINACIJA



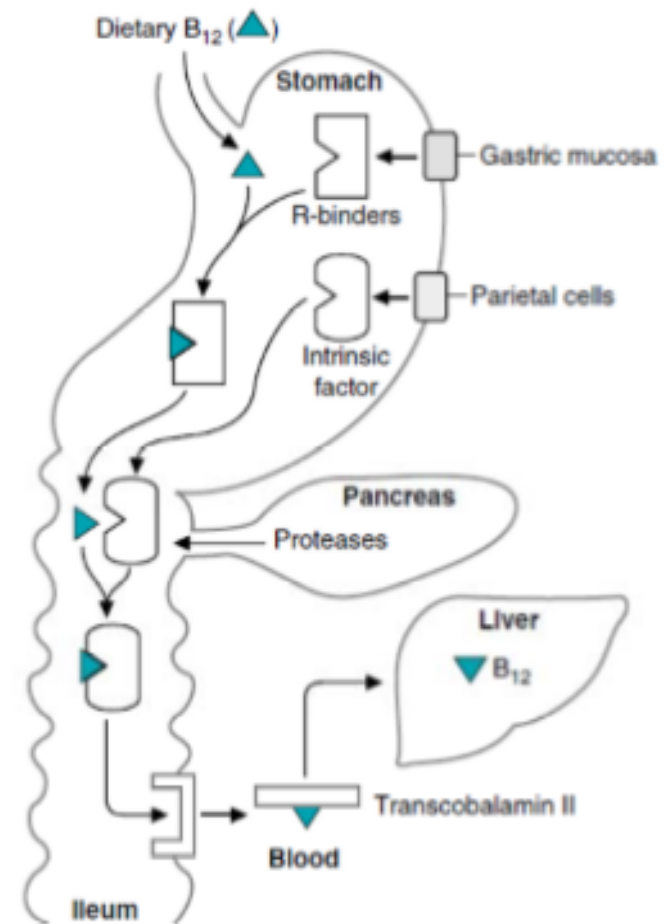
# Kobalamin

- **Vitamin B12.**
- Vitamin B12 sačinjavaju kompleks tetrapirolskog prstena (korinski prsten) i jon kobalta u centru.
- Vitamin B12 **sintetišu isključivo mikroorganizmi** i u jetri se nalazi vezan za protein kao
  - **metilkobalamin** ili
  - **5'-deoksiadenozilkobalamin.**



# Kobalamin

- Mora se odvojiti od proteina da bio aktivan.
- Hidroliza se odvija u želucu (HCl) ili u crevima (tripsin) nakon uzimanja mesa.
- Slobodan vitamin B12 se vezuje za transkobalamin I (haptokorin)
- Vitamin se zatim vezuje za **unutrašnji faktor**, protein koji sekretuju parijetalne ćelije u želucu, i prelazi u **ileum** gde se apsorbuje.
- Nakon apsorpcije vitamin se prenosi do jetre , a u krvi je vezan za **transkobalamin II**.



# Kobalamin

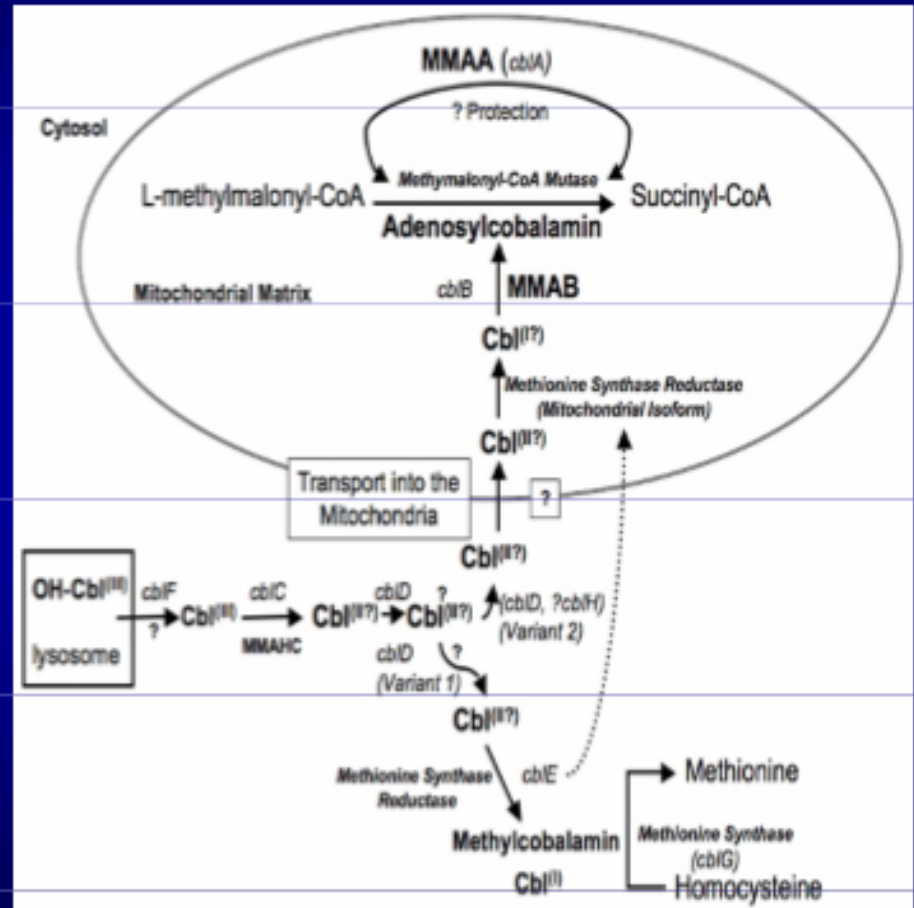
Postoje samo dve **klinički važne** reakcije u organizmu koje zahtevaju vitamin B12 kao kofaktor.

Jedan od enzima je **metilmalonil-CoA mutaza**, zahteva 5'-deoksiadenozin derivat kao kofaktor u prevođenju metilmalonil-CoA u sukcinil-CoA.

- Katabolizam MK sa neparnim brojem C atoma i AK valina, izoleucina i treonina daje propionil-CoA koji se prevodi u sukcinil-CoA koji se može oksidovati u Krebsovom ciklusu.

Druga reakcija je **prevođenje homocisteina u metionin** i katališe ga **metionin sintaza**.

- U reakciji dolazi do prenosa metil grupe sa N5-metiltetrahydrofolata na hidroksikobalamin i nastaju tetrahydrofolat (THF) i metilkobalamin.



# Klinički značaj deficita vitamina B12

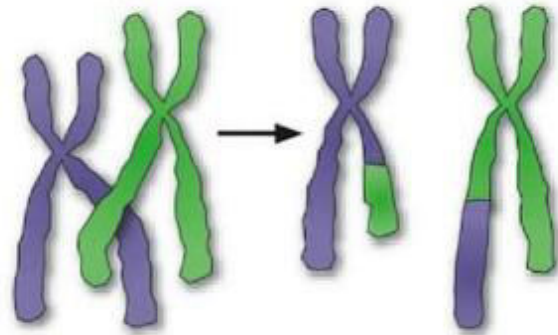
Depoi vitamina B12 u jetri su dovoljni za period do 6 godina, pa su deficiti retki.

Deficiti dovode do

- **Perniciozne anemije**
- **Neuroloških komplikacija**

# POJAM IZOENZIMA

Gene duplication



Isoenzymes

Varied amino acid sequence



# POJAM IZOENZIMA

- Ista hemijska reakcija (isti supstrat, isti proizvod)
- Ali
- Različita lokacija u genu;
- Različita sekvenca AK (primarna struktura)
- Različita tercijarna struktura (konformacija)
- Različita fiziko-hemijska svojstva ( $K_m$ ,  $V_{max}$ , optimalna temperatura, optimalan pH i sl.)

# KLINIČKI VAŽNI ENZIMI

## Dijagnostički značaj enzimske analize

- **Detekcija enzimske deficijencije u ćeliji**
  - Urođene greške metabolizma
  - Stečene deficijencije
    - Kod deficijencije vitamina
    - Kod trovanja (trovanje organofosfatnim jedinjenjima holinesteraza)
- **Detekcija oštećenja tkiva merenjem ekstracelularnih enzima u raznim telesnim tečnostima**
  - Serum, plazma, urin, likvor itd

**Enzimi su plazmatski markeri oštećenog tkiva**

## Molekularna masa dijagnostički važnih enzima, kDa

• Lipaza	48 000
• Amilaza	50 000
• Kreatin kinaza (CK)	80 000
• Aspartat-aminotransferaza (AST)	90 000
• Alanin-aminotransferaza (ALT)	180 000
• Kisela fosfataza (ACP)	100 000
• Laktat-dehidrogenaza (LD)	140 000
• Alkalna-fosfataza (ALP)	140 000
• $\gamma$ -Glutamil transferaza (GGT)	300 000

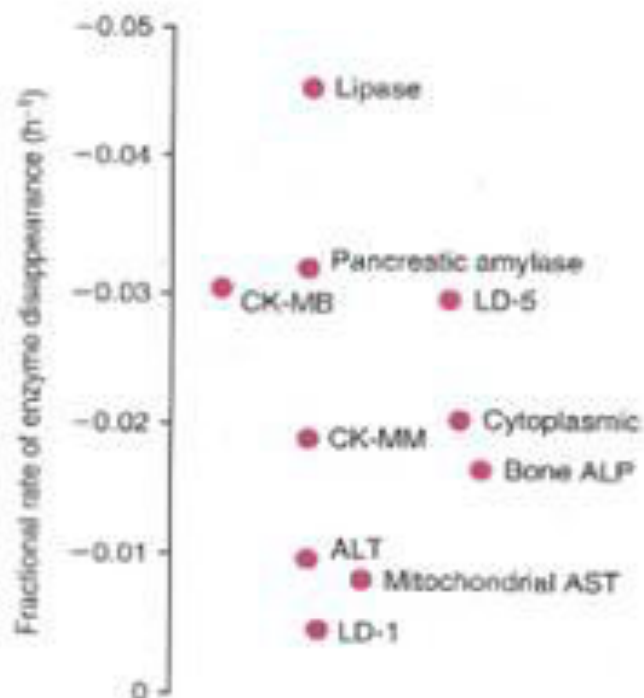
## Poluživot enzima



- Poluživot enzima varira:
- Od nekoliko sata do nekoliko dana
- Prosečno  $t_{1/2}$  od 6 do 48 sati

$$K_d = 2,303 \log \frac{2}{t_{1/2}} = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Frakciona brzina uklanjanja (u satima)  
za najvažnije enzime u serumu



# 1. Određivanje organo specifičnih enzima

## Enzimi kao tkivni markeri

	Serum	Eritrociti	Jetra	Srce	Mišić
<b>AST</b>	1	x15	x7000	x8000	x5000
<b>ALT</b>	1	x7	x3000	x400	x300
<b>LD</b>	1	x300	x1500	x1000	x700
<b>CK</b>	1	<1	<10	x10000	x50000

Osetljivost

Specifičnost

**Enzimski profil**

### 3. Enzimski profili

Određivanje nekoliko enzima (enzimski profil) i posmatranje relativne enzimске aktivnosti, izračunavanje određenih koeficijenata

#### Mišića i srca

CK

AST

LDH

ALD

GP

#### Jetre

ALT

AST

ALP

GGT

5NT

CHE

AST/ALT

#### Pankreasa

Amilaza

Lipaza

Tripsin

Himotripsin

Elastaza-1

#### Kosti

ALP

AcP

# Amilaza ( $\alpha$ -1,4 glukano-4 glukano hidrolaza, EC 3.2.1.1)

Pripada klasi **hidrolaza**, katalizuje hidrolizu **1,4  $\alpha$ -glikozidnih veza** u polisaharidima.

Ona je **kalcijum**-metaloenzim (kalcijum neophodan za funkcionalni integritet), a puna aktivnost u prisustvu **Cl<sup>-</sup>**.

Molekularna masa: 55-60 hiljada

Prolazi glomerularnu membranu. **JEDINI ENZIM SERUMA KOJI SE NORMALNO NALAZI U URINU!**

Nalazi se u brojnim tkivima i organima, prije svega u **PANKREASU (40%)** i **PLJUVAČNIM ŽLIJEZDAMA (60%)**. Vrlo mala aktivnost nađena u testisima, ovarijumima, jajovodima, suzama i mlijeku. Neki tumori pluća i ovarijuma mogu lučiti male količine amilaze. Nema aktivnosti u jetri.



# Amilaza ( $\alpha$ -1,4 glukano-4 glukano hidrolaza, EC 3.2.1.1)

Enzim u **serumu i urinu** je porijeklom iz:

**PLJUVAČKE** i **PANKREASA.**

Enzim u **urinu** je porijeklom iz plazme, a ascit i pleuralna tečnost mogu sadržati amilazu usljed prisustva tumora ili u sklopu pankreatitisa.

Govorimo o dva prava **izoenzima**:

**P** – pankreasna amilaza

**S** – salivarna amilaza

Optimum pH: 6,9-7,0.

**Najznačajniji je marker akutnog pankreatitisa!**

# Akutni pankreatitis

## Uzroci:

1. **Alkoholizam**
2. **Žučni kamenci**
3. **Hiperlipidemija**
4. **Hiperkalcemija**
5. **Ishemija**
6. **Ostali**



- povećanje aktivnosti posle 2 - 12 sati
- maksimum posle 12 - 72 sata
- vraćanje na normalu posle 3 - 4 dana

**Aktivnost povećana u serumu 4 - 6 puta**

- nije u korelaciji sa težinom oboljenja, ali veće aktivnosti ukazuju na ovo oboljenje; u 20 % slučajeva aktivnost enzima normalna

**Aktivnost amilaze u urinu bolji pokazatelj**

- češće povećana, veće povećanje, duže povećana.

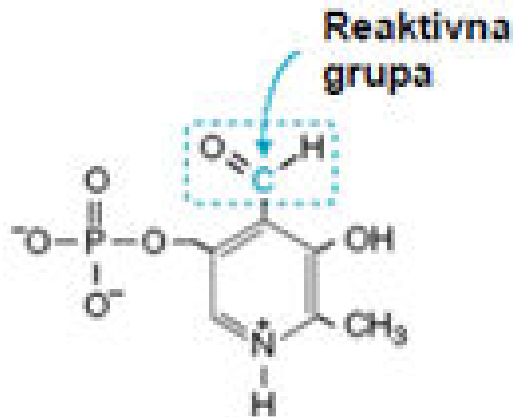
# Aminotransferaze

**Aspartat aminotransferaza **AST****

(ranije: glutamat oksalacetat transferaza GOT)

**Alanin aminotransferaza **ALT****

(ranije: glutamat piruvat transaminaza GPT)

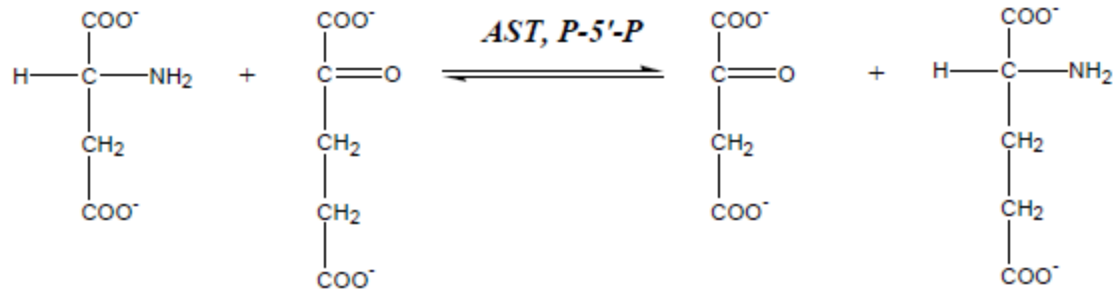


**Piridoksal fosfat (PLP)**

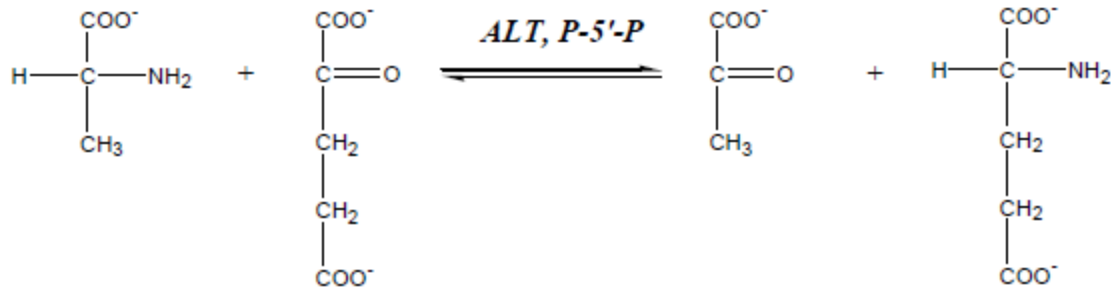
Koenzim transaminaza je piridoksal fosfat (PLP)

# Aminotransferaze

AST i ALT katalizuju sljedeće biohemijske reakcije:



L-aspartat    2-oksoglutarat    oksalacetat    L-glutamat



L-alanin    2-oksoglutarat    piruvat    L-glutamat



# Aminotransferaze

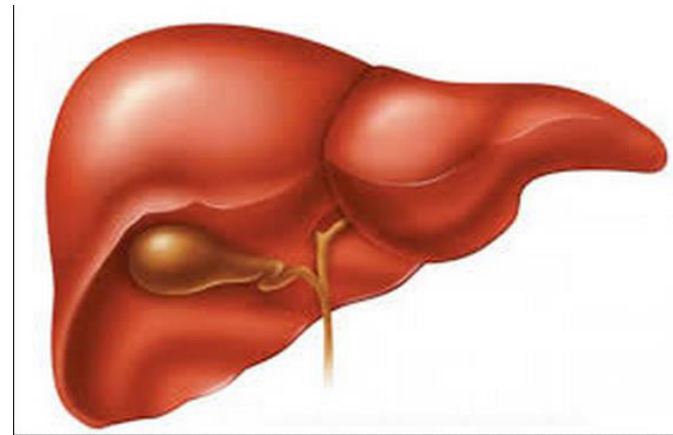
**AST i ALT su normalno prisutne u:**

- plazmi
- žuči
- cerebrospinalnoj tečnosti
- pljuvački

**Nema ih u urinu, sem ako postoji lezija bubrega.**

**Povećanje aktivnosti AST i ALT postoje usljed:**

- ✓ Oštećenja jetre
- ✓ Infektivne mononukleoze
- ✓ Akutnog infarkta miokarda
- ✓ Primjene nekih lijekova (statini!)



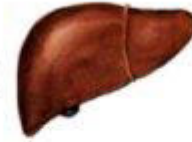
**ALT – samo u citosolu**

**AST – i citosolna i mitohondrijalna**

# ALT i AST

De – Ritisov koeficijent =  $\frac{ALT}{AST}$

AST (=GOT)



ALT (=GPT)



Normalno: <1

>1 = manje oštećenje hepatocita; obično reverzibilne promjene

<1 = veće oštećenje hepatocita; obično ireverzibilne promjene; oslobađanje mtAST

**Visoka aktivnost AST u srčanom mišiću => AIM = visok porast aktivnosti AST**

Porast: 6-8h

Pik: 18-48h

Normalizacija: 4-5 dana

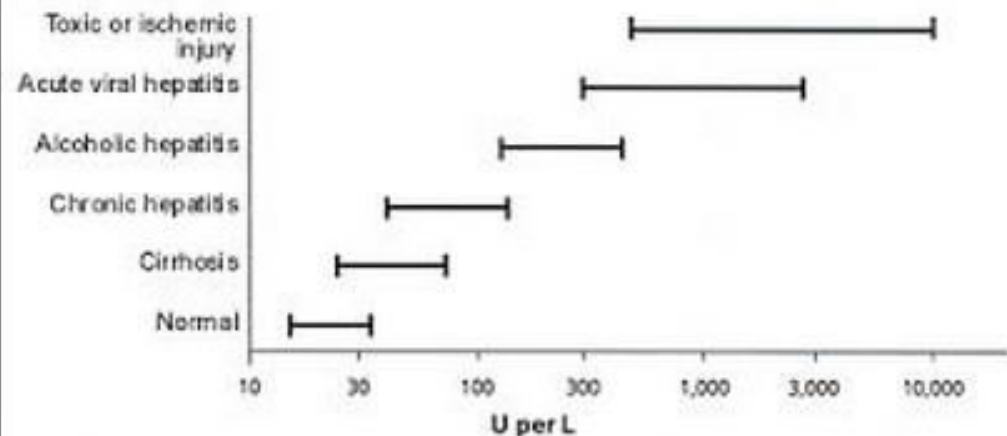
# AST

Aktivnost AST (ponekad i ALT) u serumu će biti povećana usljed:

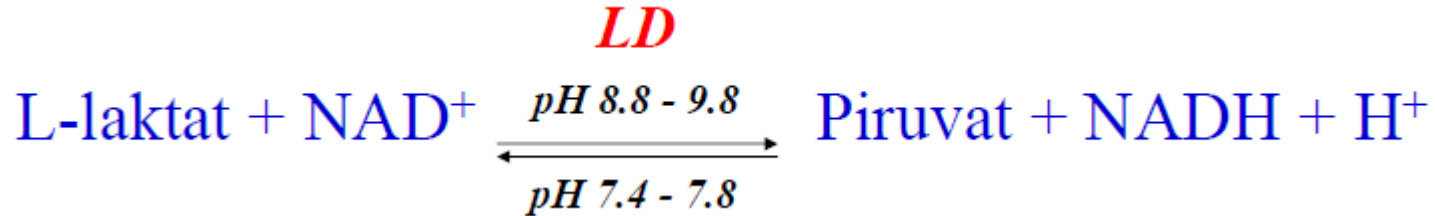
- nekih oboljenja mišića (npr. dermatomiozitis)
- plućnoj tromboemboliji
- akutnom pankreatitisu
- gangreni
- hemolitičkim bolestima
- „crush,, povredama mišića

Izoenzimi AST-a se mogu razdvojiti:

- elektroforezom
- imunohemijskim metodama
- hromatografijom
- diferencijalno – kinetičkim metodama



# Laktat dehidrogenaza (LDH)



2 tipa subjedinica: **M** (ili A) i **H** (ili B) čija je struktura određena lokusima na hromozomima 11 i 12.

5 izoenzima

LDH-1 (HHHH;  $H_4$ )

LDH-2 (HHHM;  $H_3M$ )

LDH-3 (HHMM;  $H_2M_2$ )

LDH-4 (HMMM;  $HM_3$ )

LDH-5 (MMMM;  $M_4$ )

LDH je prisutna u svim ćelijama, i to u citosolu!



# Laktat dehidrogenaza (LDH)

Različita je distribucija izoenzima u tkivima:

- Srčani mišić
  - Bubrezi
  - Eritrociti
- } LDH -1  
LDH -2
- Jetra
  - Skeletni mišići
- } LDH -4  
LDH -5
- Endokrine žlezde, slezina,  
pluća, limfni čvorovi,  
trombociti,  
negravidni uterus
- } LDH -3

# Laktat dehidrogenaza (LDH)

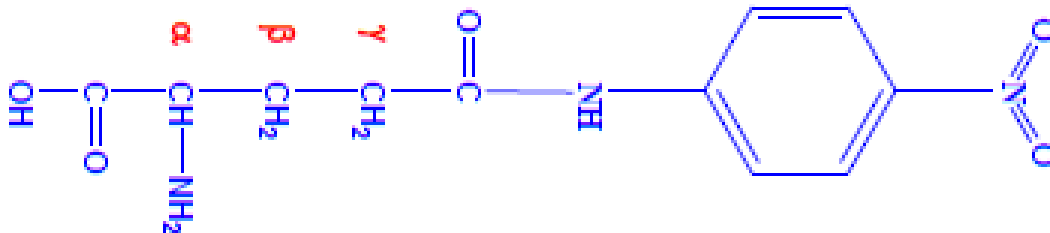
LDH nije tkivno specifičan enzim - ukupna aktivnost u serumu je povećana u velikom broju oboljenja.

Aktivnost **umereno** povećana :

- miokarditis
- srčana insuficijencija sa kongestijom jetre
- težak šok i anoksija
- hemoliza - profil promena izoenzima kao kod AIM
- megaloblastna anemija (50 puta u odnosu na gornju norm. vrednost)
- bolesti jetre
- bolesti bubrega
- maligne bolesti
- progresivna mišićna distrofija (LD-5)
- plućna embolija (LD -3)

# Gama glutamil transferaza (GGT)

Katalizuje transfer  **$\gamma$  glutamil grupe** (sa peptida i jedinjenja koja ovu grupu sadrže) na neki akceptor. Djeluje samo na peptide i peptidima slična jedinjenja koja sadrže terminalni glutamil ostatak vezan za preostali dio jedinjenja preko terminalne  $\gamma$  – karboksilne grupe.



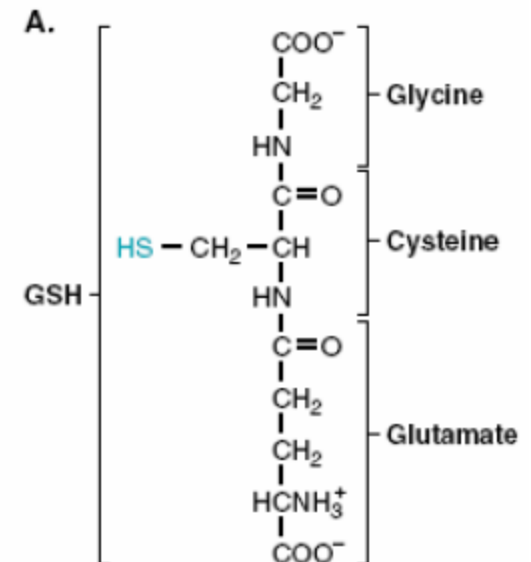
# Gama glutamil transferaza (GGT)

**GGT je prisutna u:**

- serumu
- svim ćelijama (osim mišića)

**Veća frakcija enzima je locirana u membranama, a manje frakcija se nalazi u citosolu!**

**GGT može učestvovati u nekim aspektima metabolizma glutationa!**

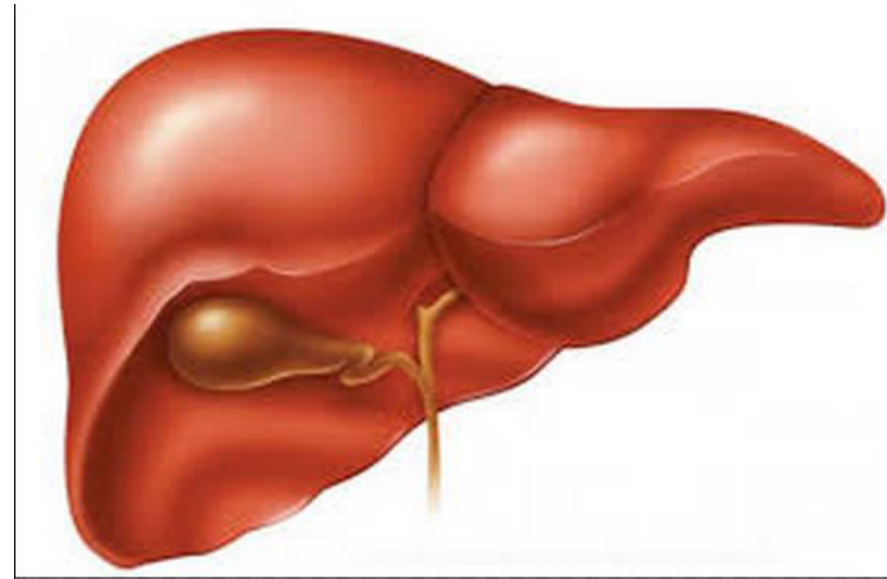


# GGT

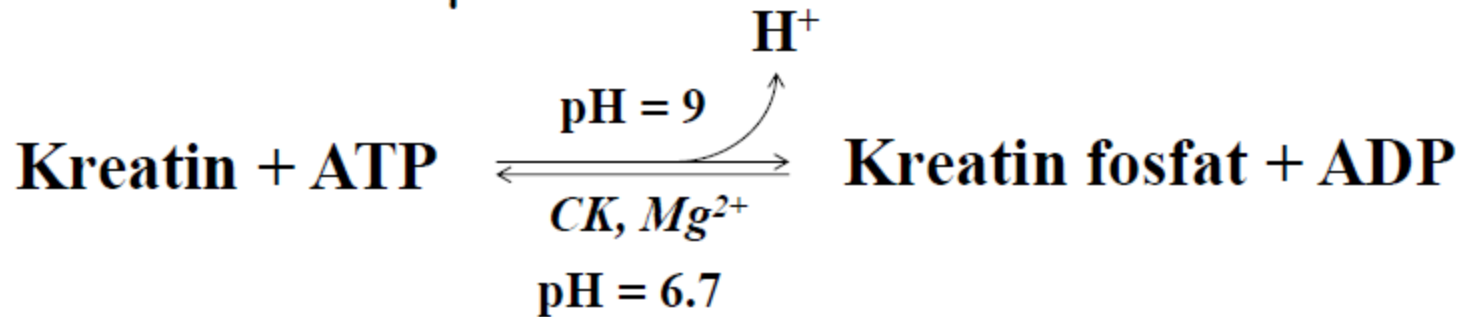
- GGT u serumu je primarno porijeklom iz hepatobilijarnog sistema.
- Najviši porast aktivnosti u slučajevima:
  - Intrahepatične holestaze
  - Ekstrahepatične holestaze
  - Primarnih i sekundarnih tumora
  
  - Senzitivnija od ALP i transaminaza u detekciji opstruktivne žutice!

# GGT

- Umjereni porast u slučajevima:
  - Infektivnog hepatitisa
  - Masne jetre
  - Intoksikacije lijekovima
  - ALKOHOLIZAM
  - Alkoholna ciroza ...
  - Akutni pankreatitis
  - Karcinomi pankreasa
  - Tumori prostate...



# Kreatin kinaza (CK)



Dimer građen od dvije subjedinice:

**B** (brain) i **M** (muscle)

Prema tome, ima **3 izoenzima**:

**BB** (CK-1)    **MB** (CK-2)    **MM** (CK-3)

Izoenzimi su označeni na osnovu elektroforetske pokretljivosti (CK-1, CK-2 i CK-3), tako da forma koja se kreće najbrže ka anodi ima najmanji broj.

Otkriven je i **četvrti izoenzim MiMi** – između spoljašnje i unutrašnje membrane mitohondija u miokardu i skeletnim mišićima.

# Kreatin kinaza (CK)

- Najviša aktivnost nađena u:
  - Poprečno – prugastim mišićima
  - Srcu
  - Mozgu

Aktivnost u jetri je praktično nemjerljiva.

Prema tome, aktivnost CK će biti povećana u oboljenjima:

- Skeletnih mišića (miš. distrofija; virusni miozitis, polimiozitis i sl.)
- Srca (AIM, miokarditis, perikarditis i sl.)
- CNS-a (Reyeov sy, trauma glave, SAH, i sl.)
- Štitaste žljezde ( hipotireoidizam – povećanje od 5x do 50x)



# CK – akutni infarkt miokarda

- **Najznačajnije povećanje aktivnosti CK-2**
- **Aktivnost se povećava 3 - 8 sati** (6 sati najčešće) od nastanka bola u grudima
- **Maksimum** posle **10 - 24 sata** (20 sati najčešće)
- **Normalizacija** nivoa posle **3 - 4 dana** (obično 4)

Poluživot CK-2 - 12.5 sati tako da je određivanje značajno u prvih 48 sati od sumnje na infarkt.

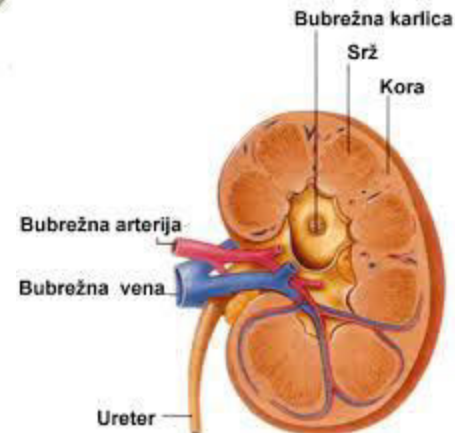
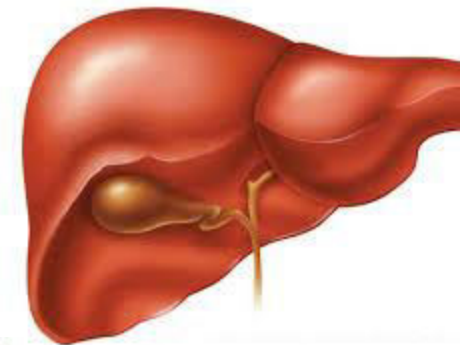
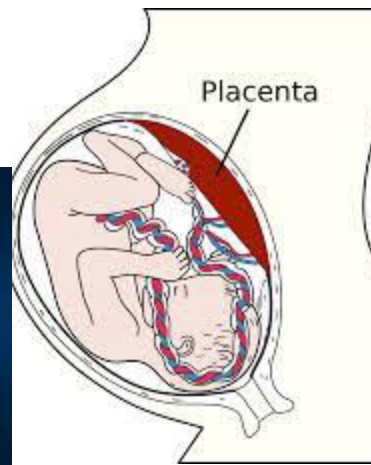
Određivanje je značajno za **ranu dijagnozu infarkta**, utvrđivanje njegove **veličine** i posebno u **ranoj detekciji re-infarkta**.

# CK – akutni infarkt miokarda

- Aktivnost CK iznad 160 U/L (određena CK-NAC akt. metodom) i CK-2 koji prelazi 6% ukupne aktivnosti ukazuju da postoji sumnja na infarkt miokarda.
- Kod ostalih oboljenja koja povećavaju aktivnost CK-2 (zapaljenja mišića, neurohirurške i abdominalne operacije, oboljenja tireoideje, nakon koronarne angiografije, kateterizacije itd.) aktivnost CK-2 može biti povećana ali ne prelazi 6 % ukupne aktivnosti CK.

# Alkalna fosfataza (ALP)

- Katalizuje alkalnu hidrolizu estarske veze fosforne kiseline na velikom broju prirodnih i vještačkih supstrata.
- Nalazi se u svim ćelijama u tijelu, posebno **na ili u membranama**.
- Visoku aktivnost ALP pokazuje u:
  - intestinalnom epitelu
  - kanalima bubrega
  - kostima (osteoblasti)
  - jetri
  - placenti



# Alkalna fosfataza (ALP)

- Govorimo o **5 izoenzima** alkalne fosfataze:
    - Tkivno nespecifični (bubrezi, jetra, kosti...)
    - Placentalni
    - Placentalni slični
    - Intestinalni
    - Tumorski
- Iako metabolička funkcija nije u potpunosti poznata, izgleda da je enzim povezan sa:
- transportom lipida u crijevima
  - procesom kalcifikacije u kostima

# Alkalna fosfataza (ALP)

$Mg^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  - aktivatori

$Zn^{2+}$  - ulazi u sastav enzima

Potreban je adekvatan odnos  $Mg^{2+}/Zn^{2+}$

Enzim u **serumu** je porijeklom iz:

- **Jetre** (uglavnom)
- **Kostiju** (do ½ aktivnosti)
- **Crijeva** (vrlo mala aktivnost)

Enzim u **urinu** je porijeklom iz bubrežnog tkiva (ali nije dio serumskog enzima koji se filtrira)

# Alkalna fosfataza – klinički značaj

- Fiziološki uslovi u kojima je povećana aktivnost ALP:
  - Intenzivan rast dugih kostiju (djeca)
  - Zarastanje preloma dugih kostiju
  - Trudnoća (posebno posljednji trimestar)



# Alkalna fosfataza – klinički značaj

Mjerenje aktivnosti ALP ima za cilj detekciju 2 grupe oboljenja:

- Oboljenja jetre i žučnih puteva (holestaza!)
- Oboljenja kostiju povezana sa osteoplastnom aktivnosti

- Holestaza

- Odgovor jetre na holestazu je indukcija sinteze ALP!
  - Intrahepatička holestaza (npr. invazija Ca)
  - Ekstrahepatička holestaza (npr. karcinom glave pankreasa)

# Alkalna fosfataza – klinički značaj

- Bolesti kostiju
  - Pagetova bolest
  - Rahitis
  - Osteomalacija
  - Osteogeni tumori kos
  - Primarni i sekundarni hiperPTH













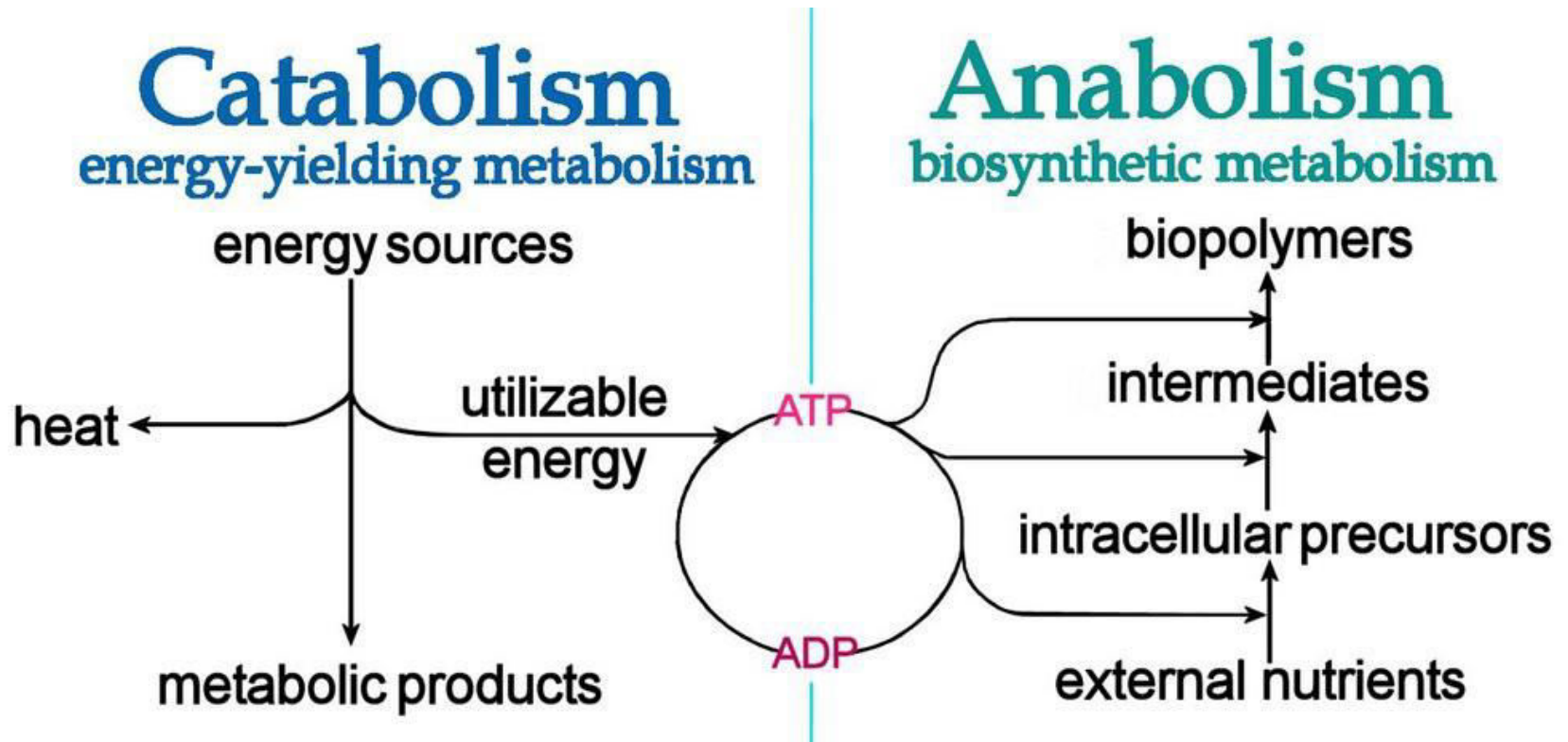


# OSNOVI METABOLIZMA HRANLJIVIH MATERIJAMA

# KATABOLIZAM. ANABOLIZAM



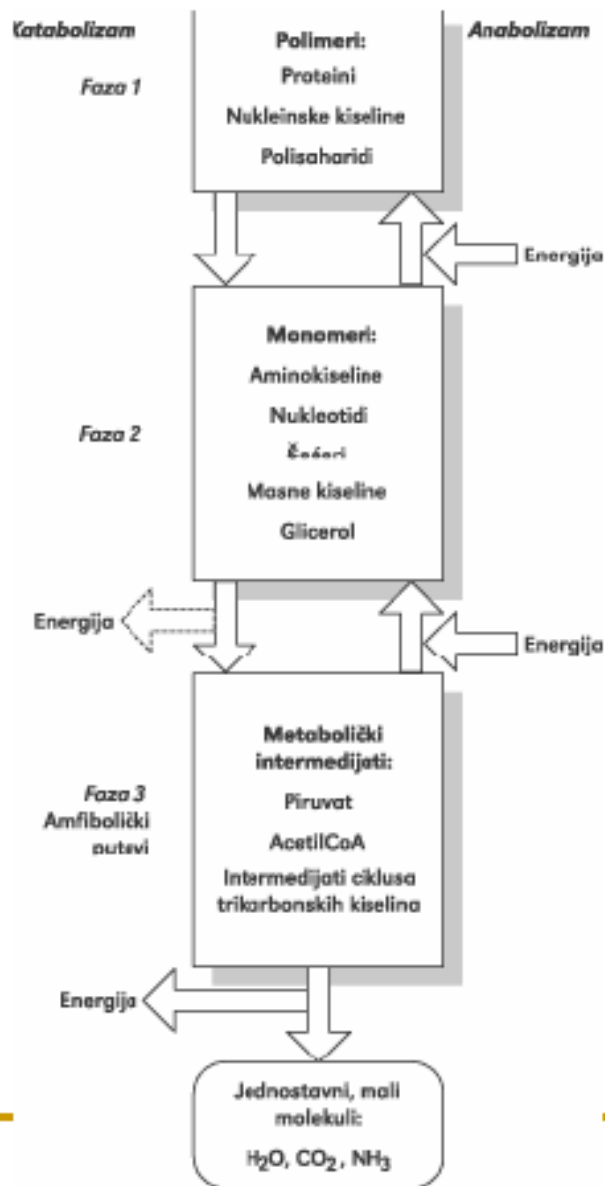
# KATABOLIZAM. ANABOLIZAM





# UNOS MATERIJA U ORGANIZAM

# 3 FAZE METABOLIČKIH PUTEVA

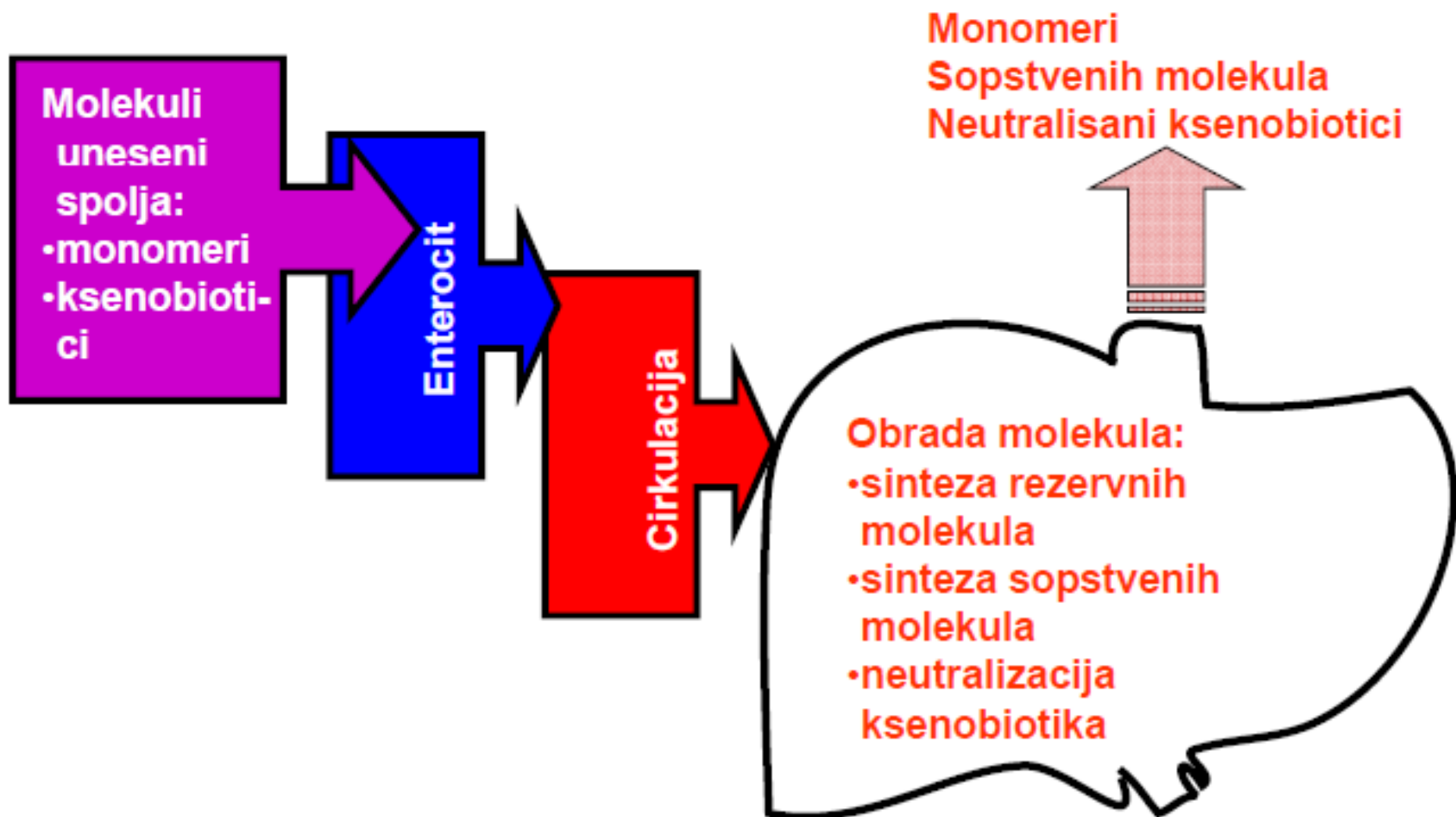


FAZA 1 - razgradnja molekula unetih hranom na jednostavnije sastavne molekule

FAZA 2 - dalja razgradnja do dvo- i trougljeničnih ostataka

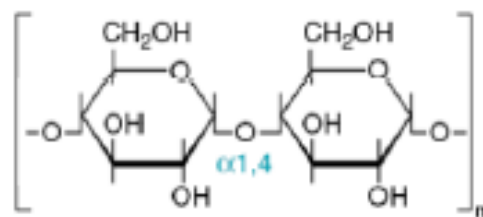
FAZA 3 - oksidacija do  $H_2O$  i  $CO_2$

# Unos materija u organizam

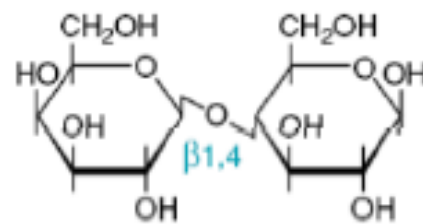


# Unos materija u organizam - ugljeni hidrati

- Najzastupljenije hranljive materije u ishrani (skrob, saharoza, laktoza)
- Varenje ugljenih hidrata podrazumeva hidrolizu glikozidnih veza kojima su povezani molekuli monosaharida



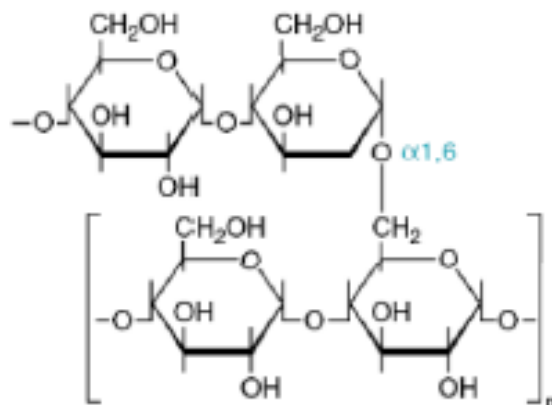
Amiloza



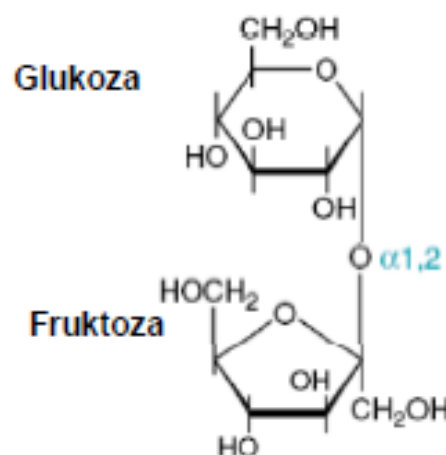
Galaktoza

Glukoza

Laktoza



Amilopektin



Glukoza

Fruktioza

Saharoza

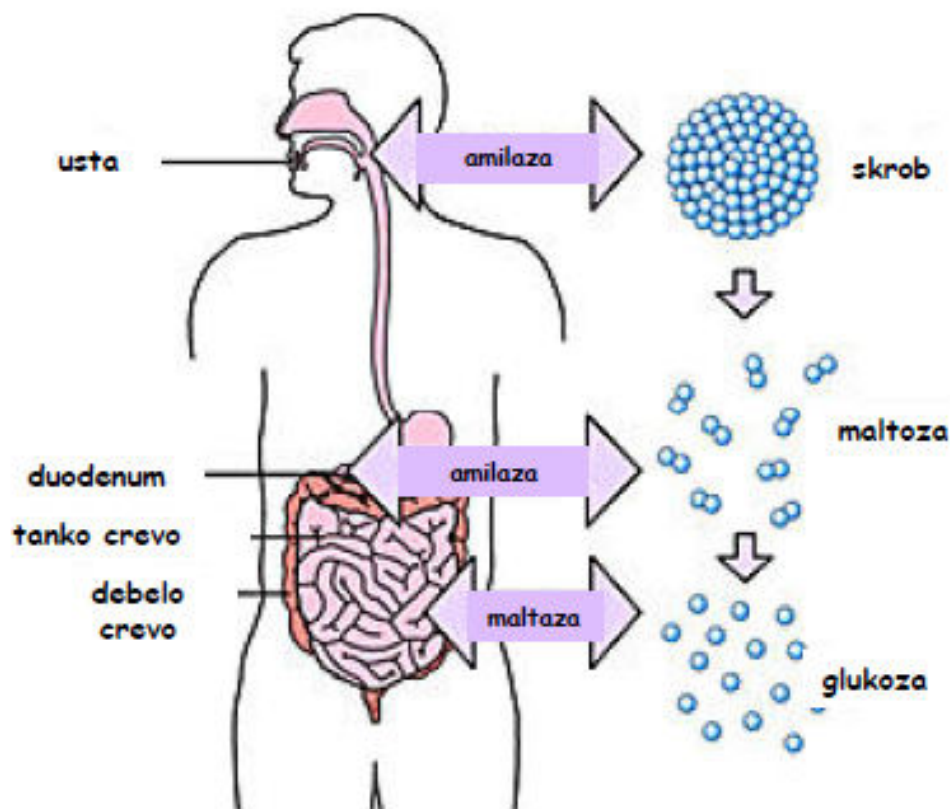
Varenje UH započinje u **usnoj duplji** (pljuvačna  $\alpha$ -amilaza)

Pod dejstvom **pankreasne amilaze** skrob se razlaže do **graničnih dekstrina, maltoze i maltotrioze**

Dalja razgradnja se odvija pod dejstvom **disaharidaza** vezanih za površinu membrane mikrovila ćelija tankog creva.

Monosaharidi dobijeni dejstvom ovih hidrolaza se prenose u ćelije epitela tankog creva  $\text{Na}^+$ -zavisnim aktivnom transportom i olakšanom difuzijom

Ne postoje enzimi za varenje polisaharida u dijetnim vlaknima. Delimično ih razgrađuju bakterije u debelom crevu, pri čemu nastaju gasovi.

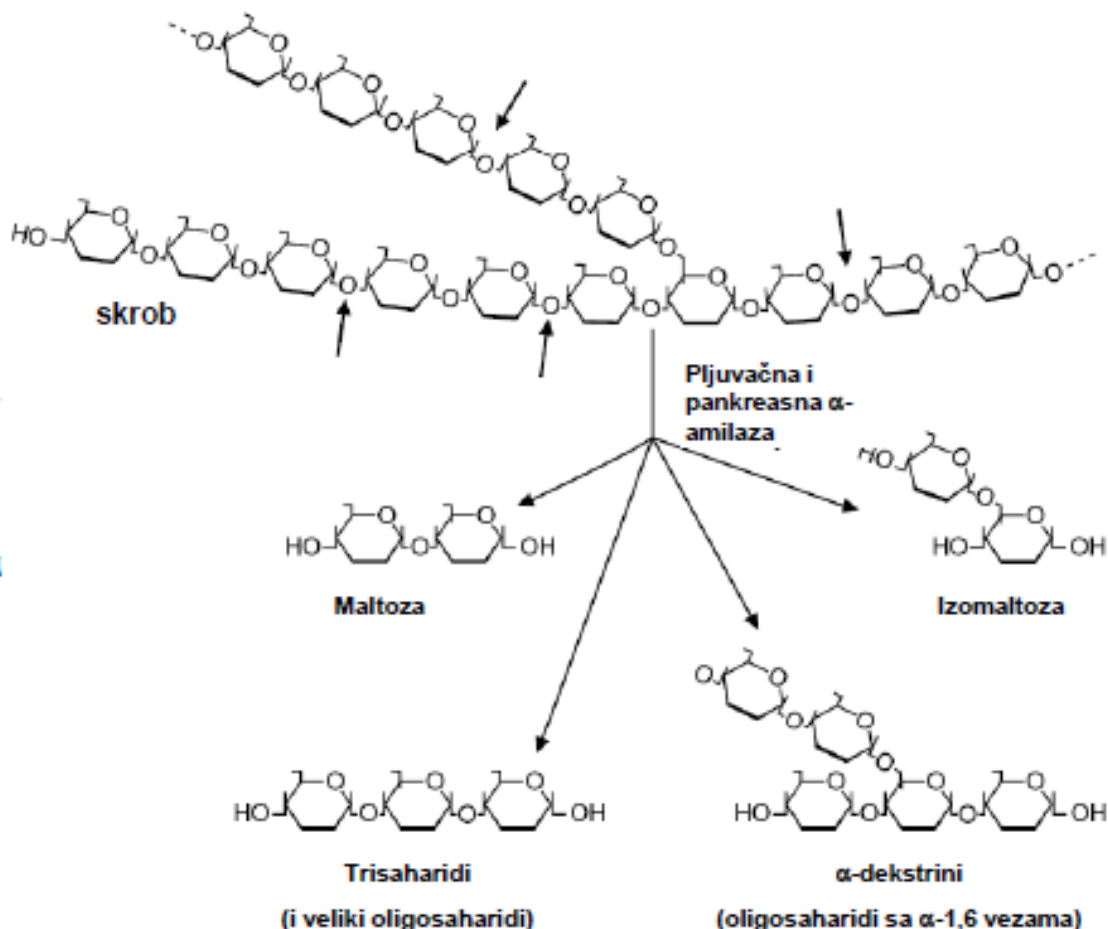


# Dejstvo amilaze

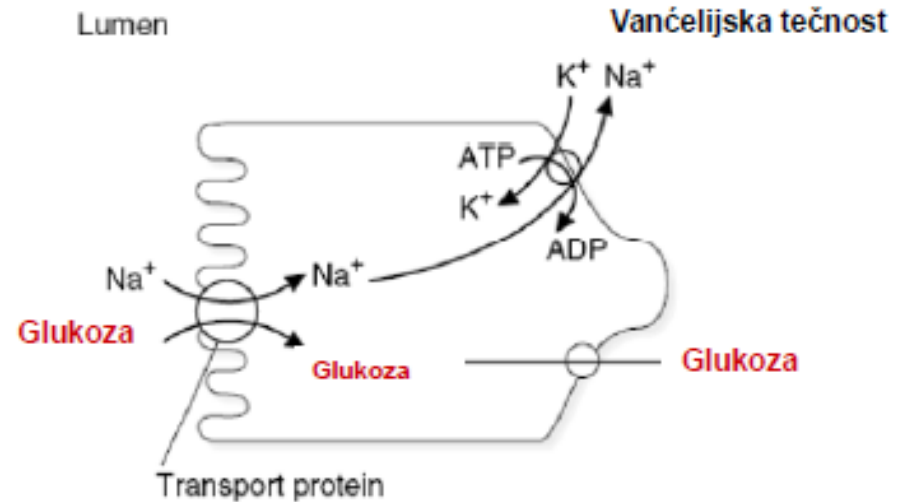
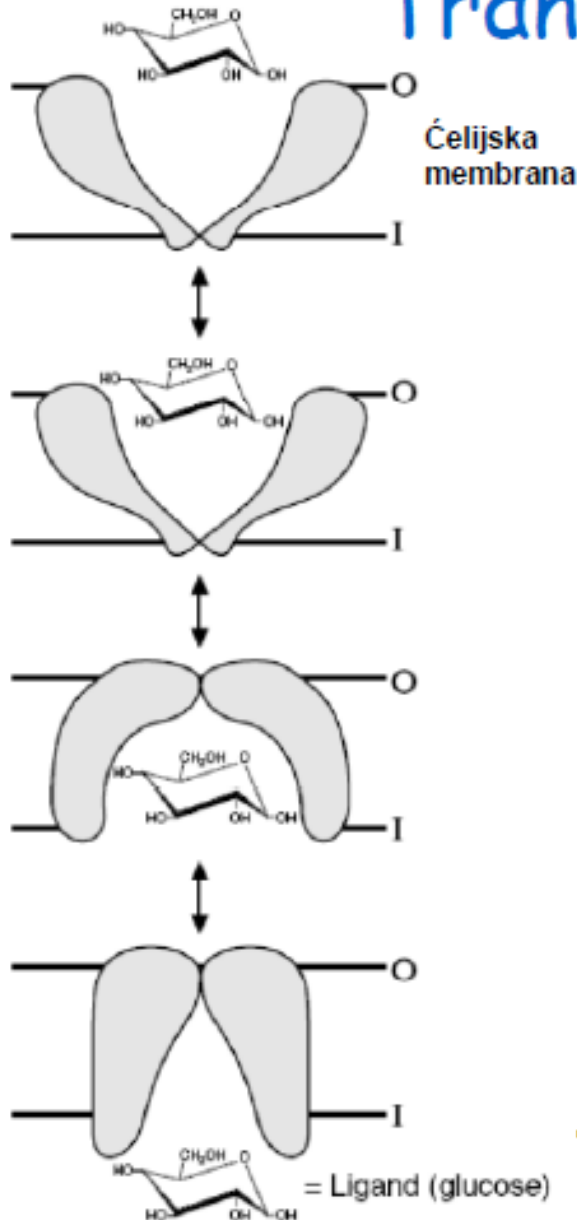
**$\alpha$ -amilaza** je endoglukozidaza (katališe hidrolizu unutrašnjih  **$\alpha$ -1,4** veza između glukoznih ostataka u lancu polisaharida, čime nastaju  **$\alpha$ -dekstrini**).

Amilazu iz pljuvačke inaktivira HCL u želucu.

Pankreasna amilaza nastavlja hidrolizu skroba i glikogena do oligosaharida (graničnih dekstrina), maltoze i maltotrioze. Amilaza **ne deluje** na  **$\alpha$ -1,6** veze, već raskidanje takvih veza unutar disaharida katališe **izomaltaza**.



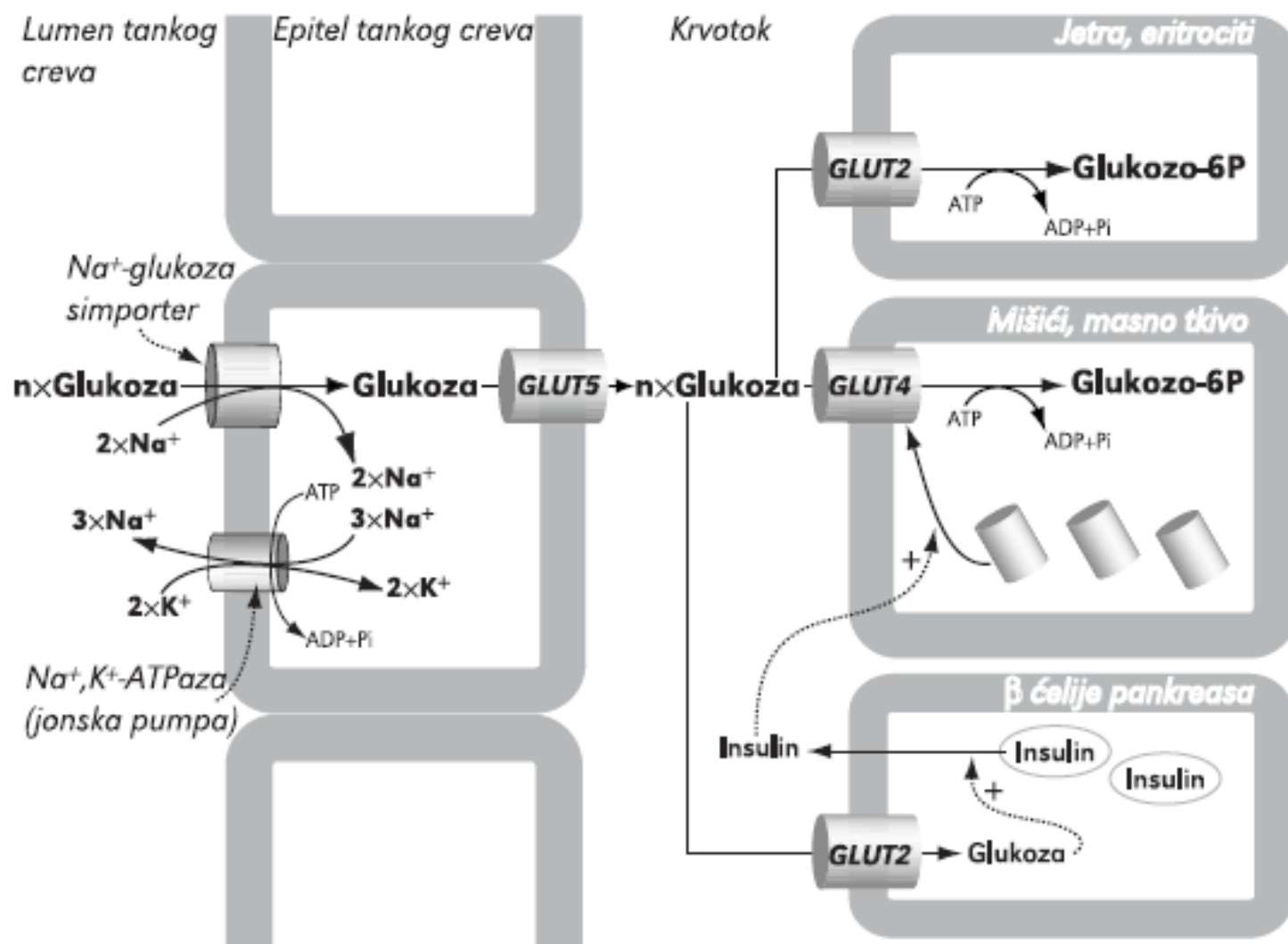
# Transport glukoze



Jon Na<sup>+</sup> se vezuje za transportni protein sa u luminalnoj membrani, čime obezbeđuje vezivanje glukoze. Nakon konformacione promene, sa proteina se u unutrašnjost ćelije oslobađaju Na i glukoza i on se vraća u originalnu konformaciju. Na,K-ATPaza u bazolateralnoj membrani obezbeđuje održavanje niske konc. Na u ćeliji.

Shodno tome, glukoza se kreće nasuprot gradijentu koncentracije iz lumena u ćeliju koristeći isti nosački protein kao Na. Glukoza potom prelazi u vančelijsku tečnost olakšanom difuzijom uz pomoć transportnog proteina.

# Transportni proteini za glukozu (GLUT)





<b>Transporter</b>	<b>Distribucija u tkivima</b>	<b>Komentar</b>
<b>GLUT 1</b>	Eritrociti Krvno-moždana barijera (i barijere prema placenti, oku i testisu)	Prisutan u ćelijama koje imaju ulogu barijere Visok afinitet
<b>GLUT 2</b>	Jetra Bubreg $\beta$ -ćelije pankreasa Serozna strana ćelija intestinalne mukoze	Veliki kapacitet, mali afinitet U pankreasu može da deluje kao senzor za glukozu
<b>GLUT 3</b>	Mozak (neuroni)	Visok afinitet
<b>GLUT 4</b>	Masno tkivo Skeletni mišići Srčani mišić	Zavisi od insulina (u njegovom prisustvu povećava se broj GLUT 4 na površini ćelije) Visok afinitet
<b>GLUT 5</b>	Intestinalni epitel spermatozoa	Transporter prevashodno za fruktozu

**ENERGIJA**

# Oksidativna fosforilacija

- U eukariota u mitohondrijama
- Odigrava se redukcija  $O_2$  do  $H_2O$
- Donori elektrona su  $NADH$  i  $FADH_2$

# Oksidativna fosforilacija

Peter Mitchell (1961)

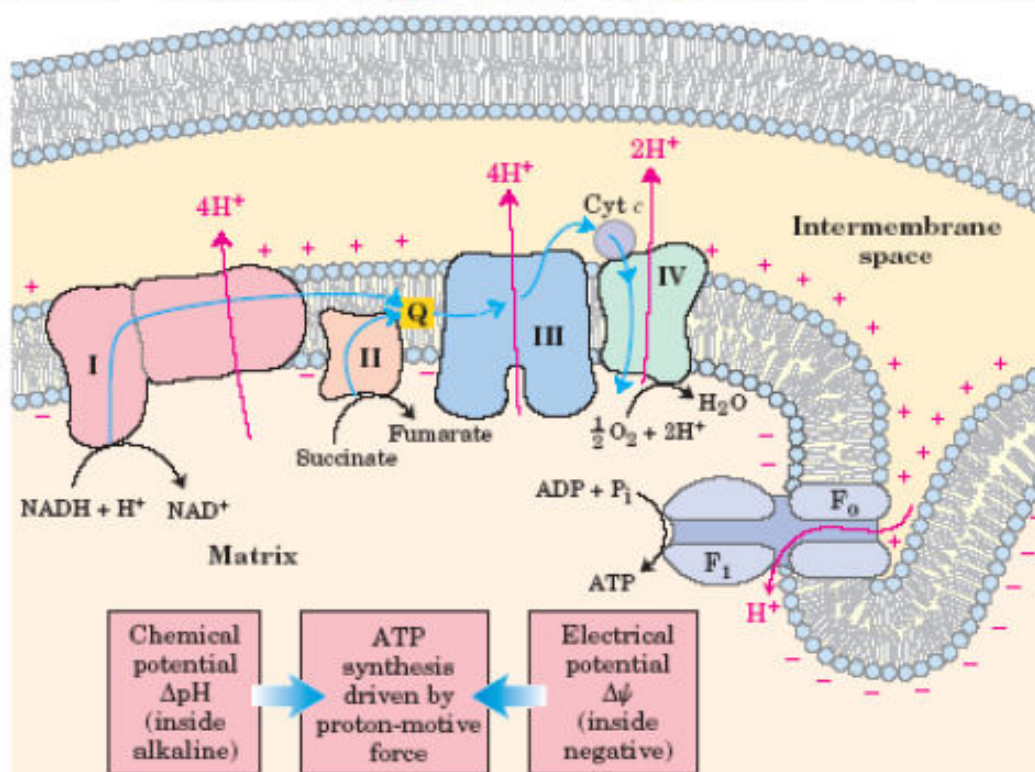
- hemiosmotska teorija -

Transmembranska razlika u **koncentraciji protona** rezervoar **za dobijanje energije** iz bioloških oksidacija

Dobijanje ATP-a u procesu oksidativne fosforilacije podrazumeva učešće:

- davaoca elektrona (NADH ili  $\text{FADH}_2$ ),
- primaoca elektrona ( $\text{O}_2$ ), kao i
- unutrašnju membranu mitohondrija koja je nepropusna za protone,
- sve komponente lanca prenosilaca elektrona i
- ATP sintazu.

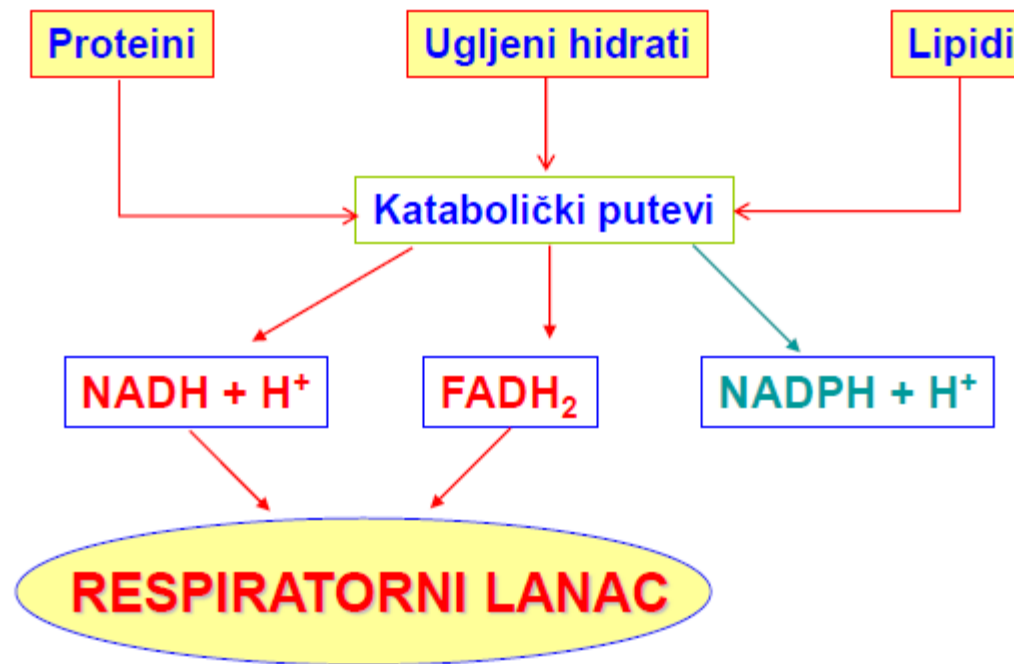
Oksidativna fosforilacija je regulisana stepenom iskorišćavanja ATP-a



# OKSIDATIVNA FOSFORILACIJA

## Reakcije transfera elektrona u mitohondrijama

**Dehidrogenaze** sakupljaju elektrone iz kataboličkih puteva i prenose do univerzalnih akceptora elektrona  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{NADP}^+$ , FMN ili FAD.

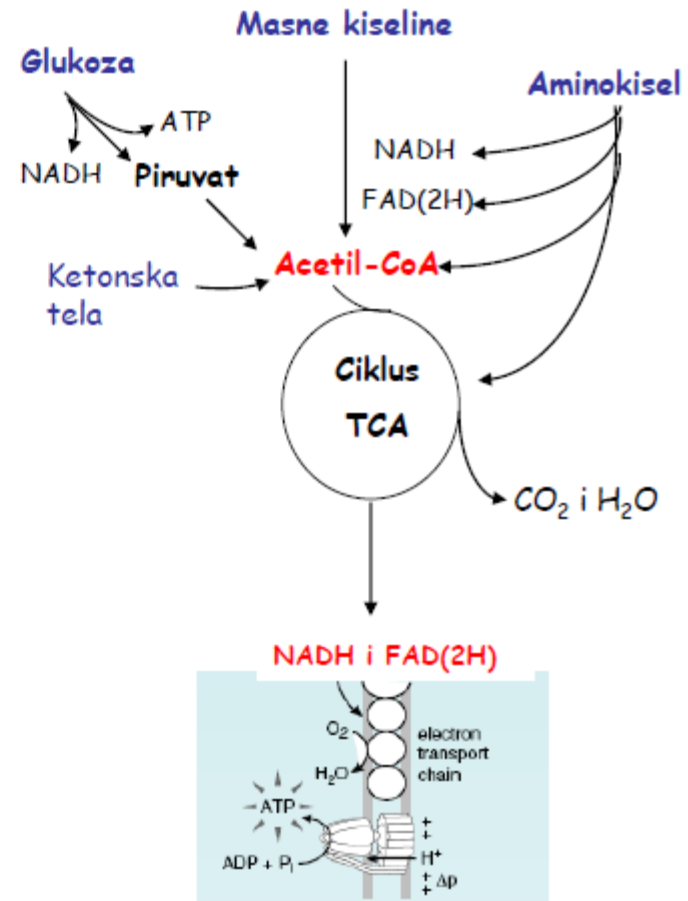


# Redukcioni ekvivalenti ulaze u respiratorni lanac na dva mesta

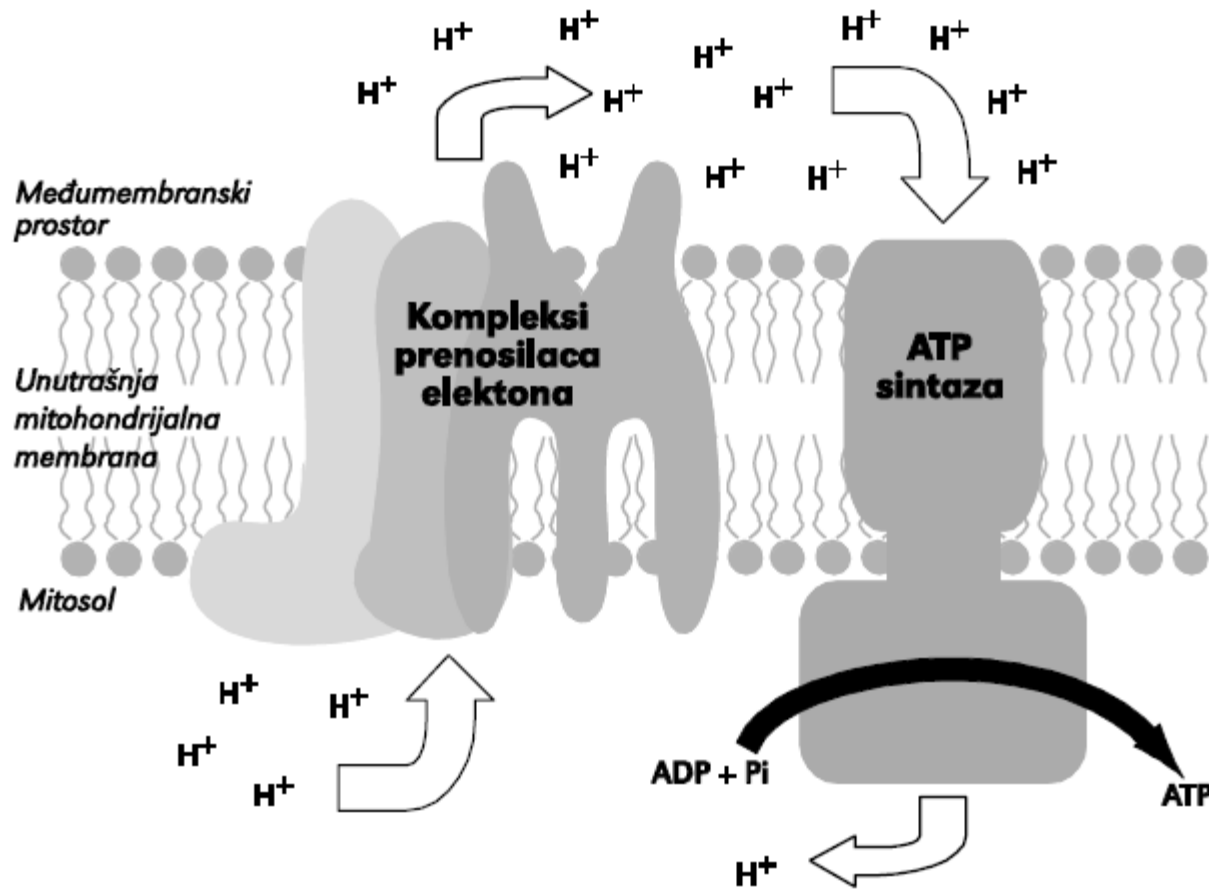
Redukcioni ekvivalenti za oksidativnu fosforilaciju potiču najvećim delom iz **ugljenih hidrata i lipida**, (manjim delom iz aminokiselina).

**Centralno mesto prenosa redukcionih ekvivalenata na dehidrogenaze** - njihove koenzime - je **Krebsov ciklus** trikarboksilnih kiselina.

**Acetil-CoA**, proizvod metabolizma glukoze, masnih kiselina i nekih AK, jedinstveni je proizvod razgradnje hranljivih materija i iz njega se u osnovi izdvajaju redukcioni ekvivalenti čijim se kasnijim prenosom na kiseonik oslobađa energija koju ćelija može da zahvati i iskoristi.



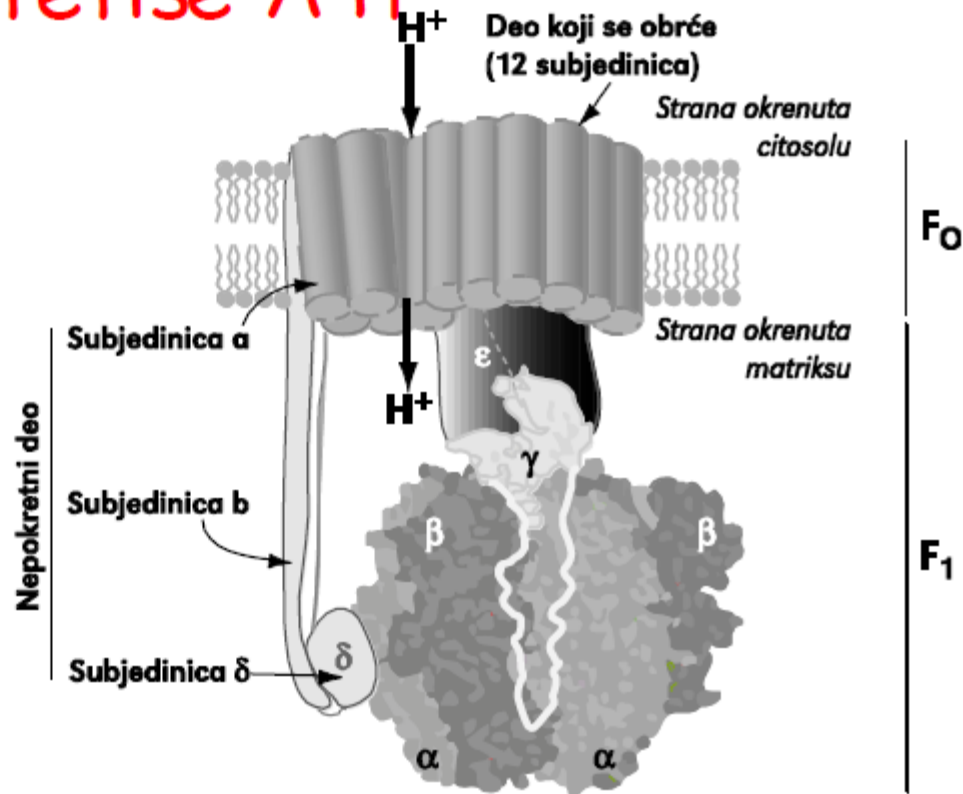
# Translokaciju protona vrše kompleksi respiratornog lanca, a sintezu ATP-a ATP sintaza





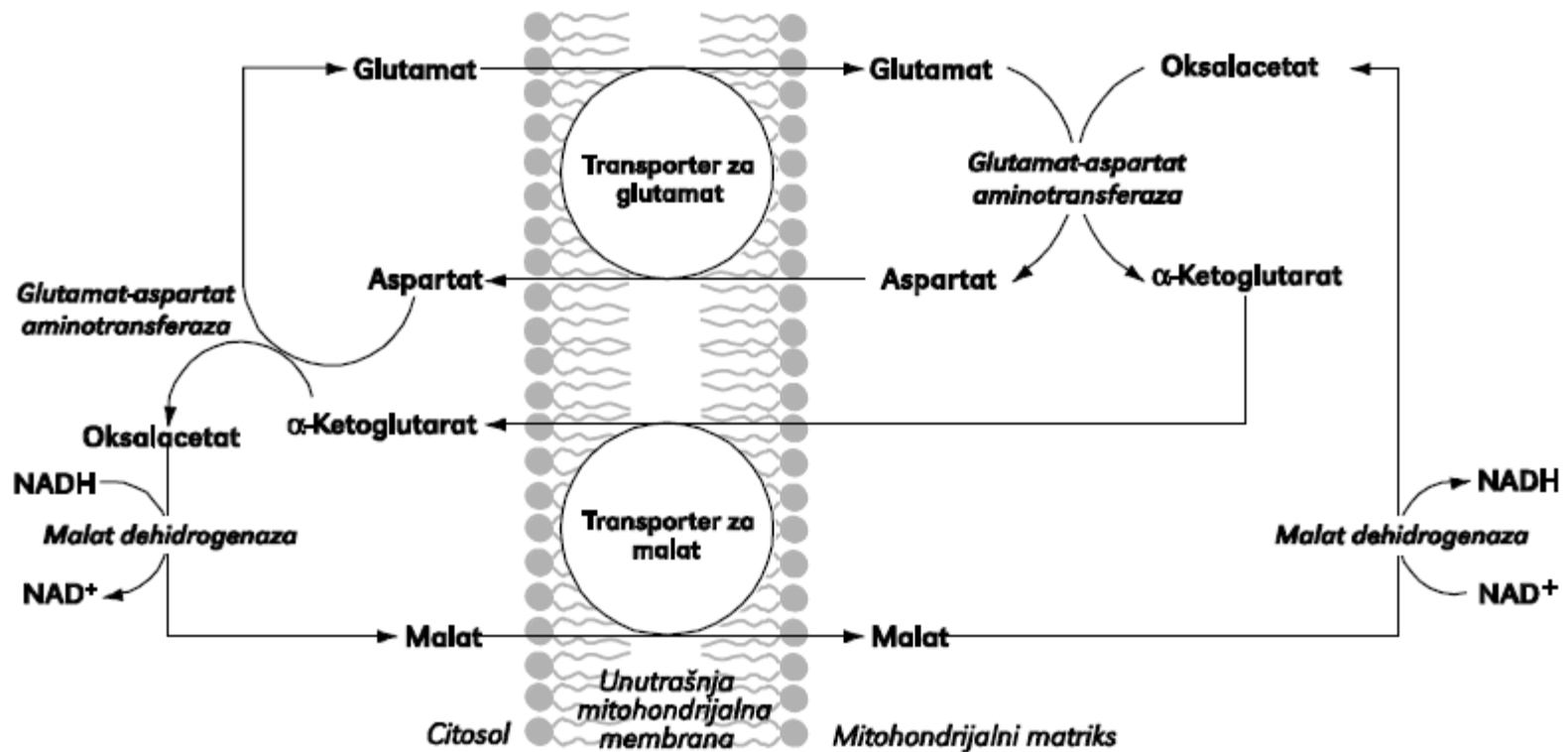
# $F_0F_1$ ATP sintaza je enzim koji sintetiše ATP

$F_0F_1$  kompleks, ATP sintaza, sačinjena je od pet vrsta proteina ( $\alpha, \beta, \gamma, \delta$  i  $\epsilon$ ), koji čine čvor i peteljku; čvor i peteljka zajedno čine  $F_1$ , čiji je sastav  $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$ . Uz to se nalazi osnova,  $F_0$ , ugrađena u unutrašnju membranu mitohondrija

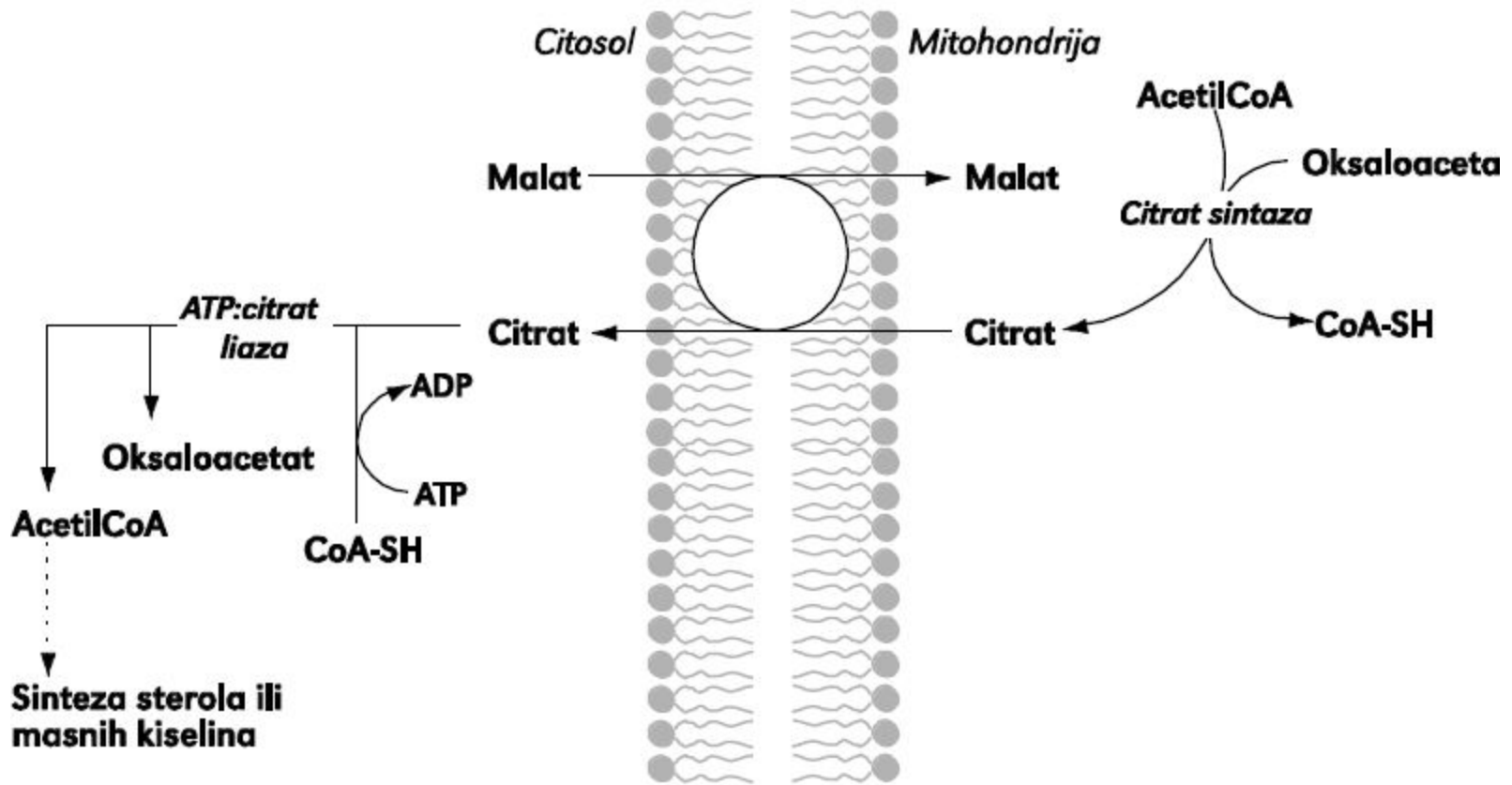


U osnovi ATP sintaze nalazi se kanal kroz koji prolaze protoni. Prolazak protona daje energiju za obrtanje osnove koje se prenosi na peteljku i menja konformaciju proteina u čvoru.

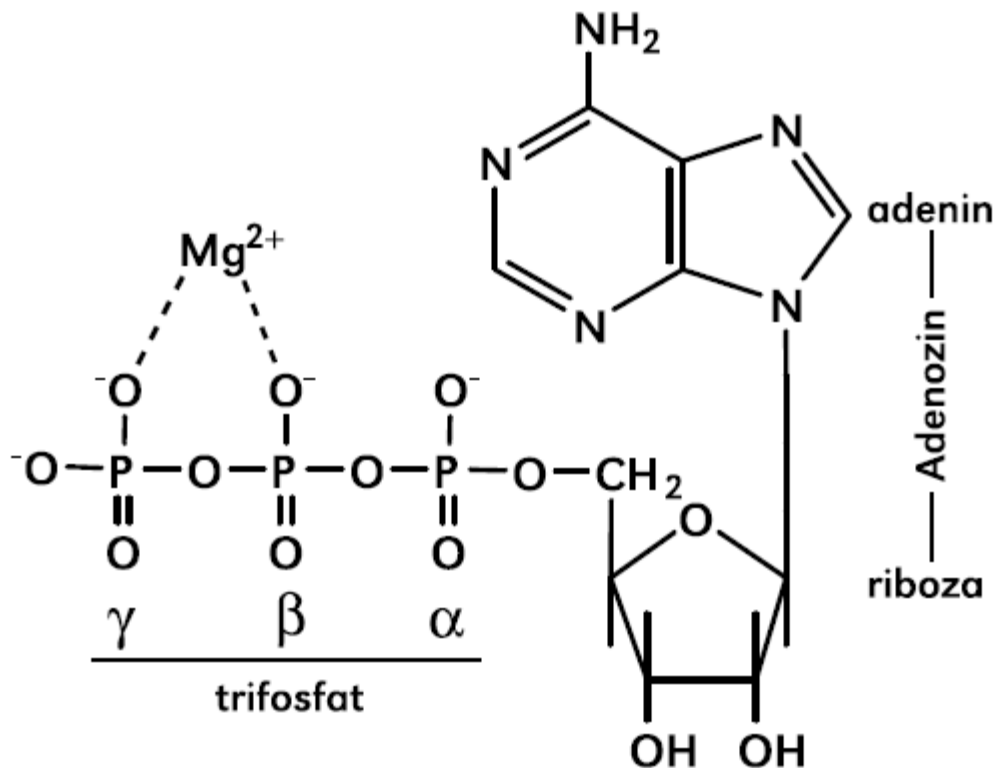
# Malat-aspartat sistem povratnog transporta



# Citratni sistem



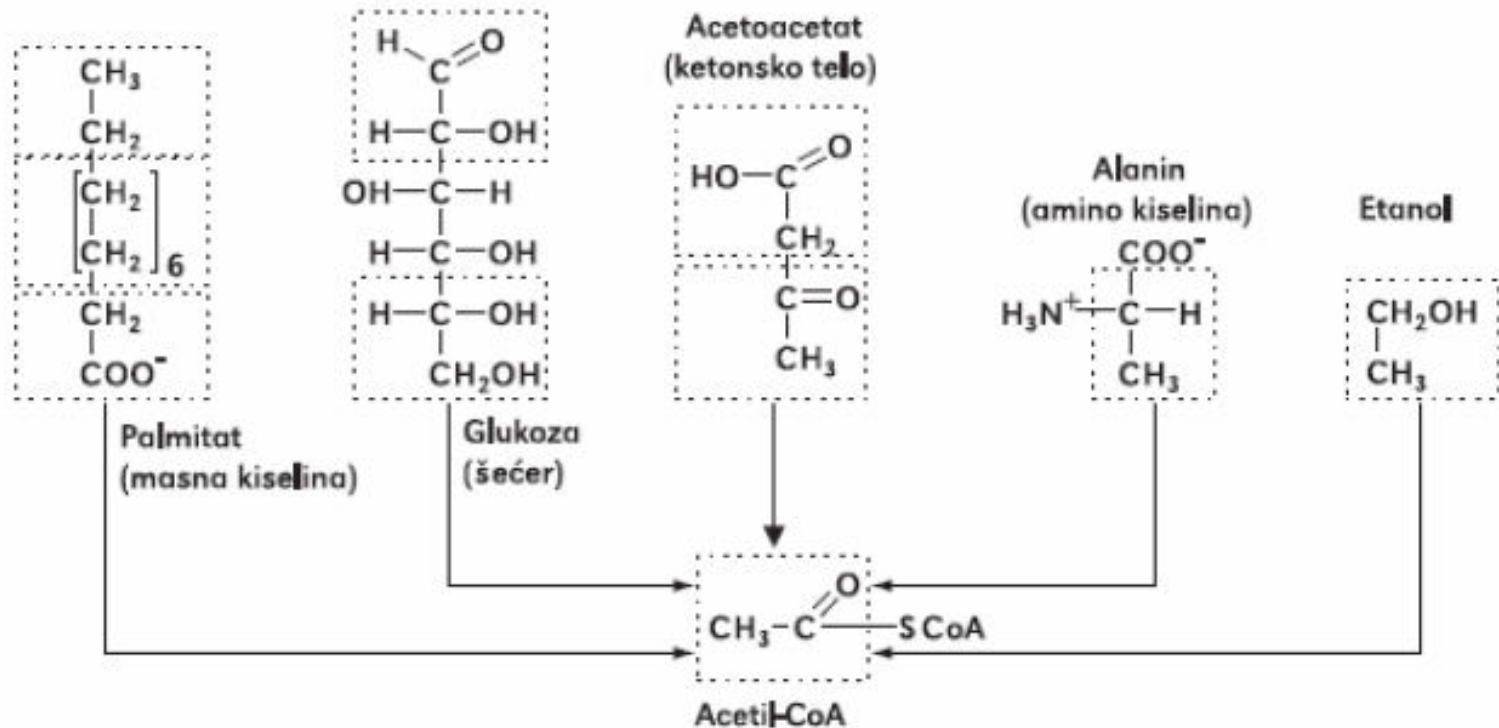
# ATP u kompleksu sa $Mg^{2+}$



ATP je univerzalni energetska "novac" u ćeliji. Hemijska energija sadržana u njegovim visokoenergetskim vezama može se prevesti u druge oblike energije.

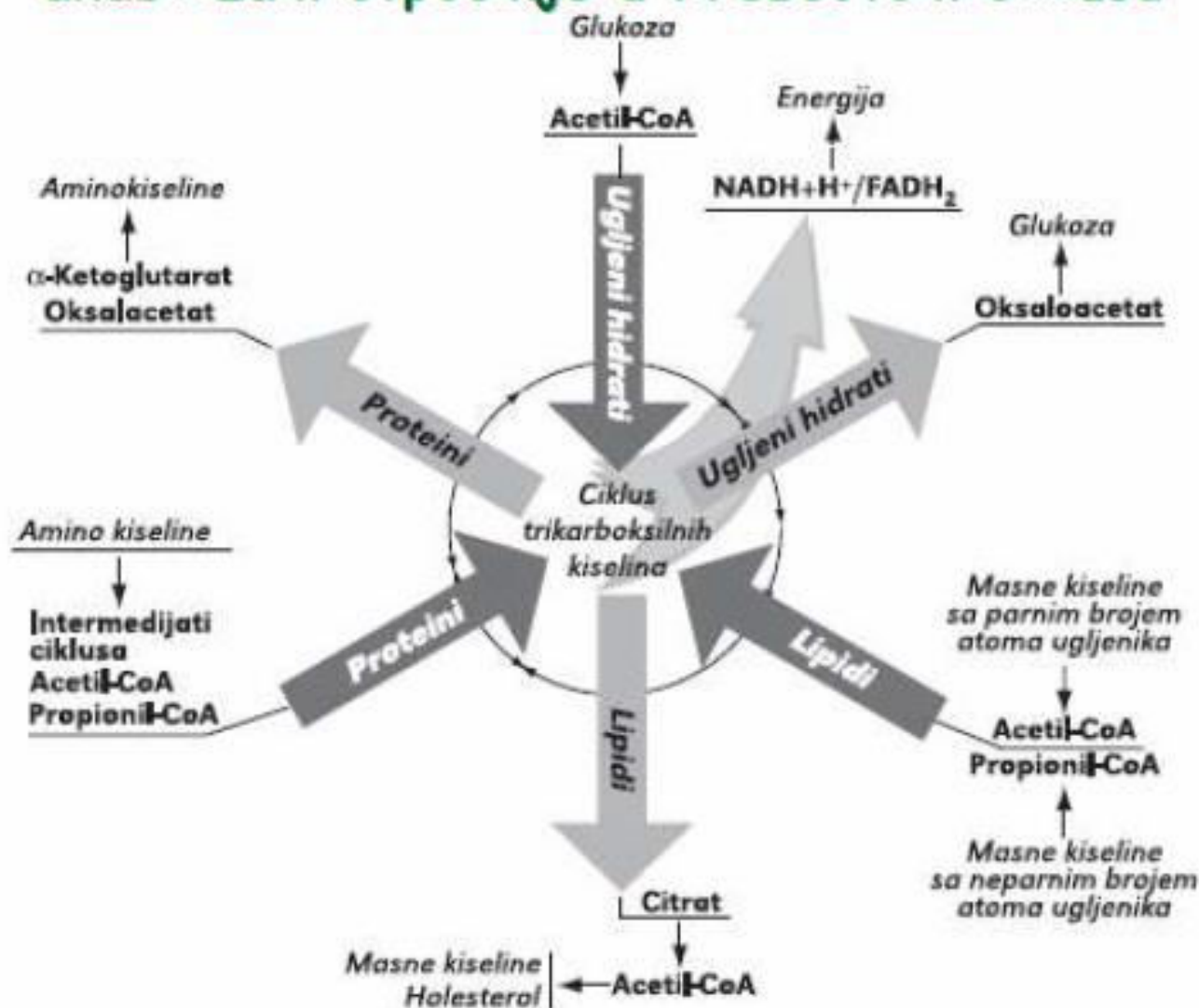
# KREBSOV CIKLUS

# Izvori acetil-CoA

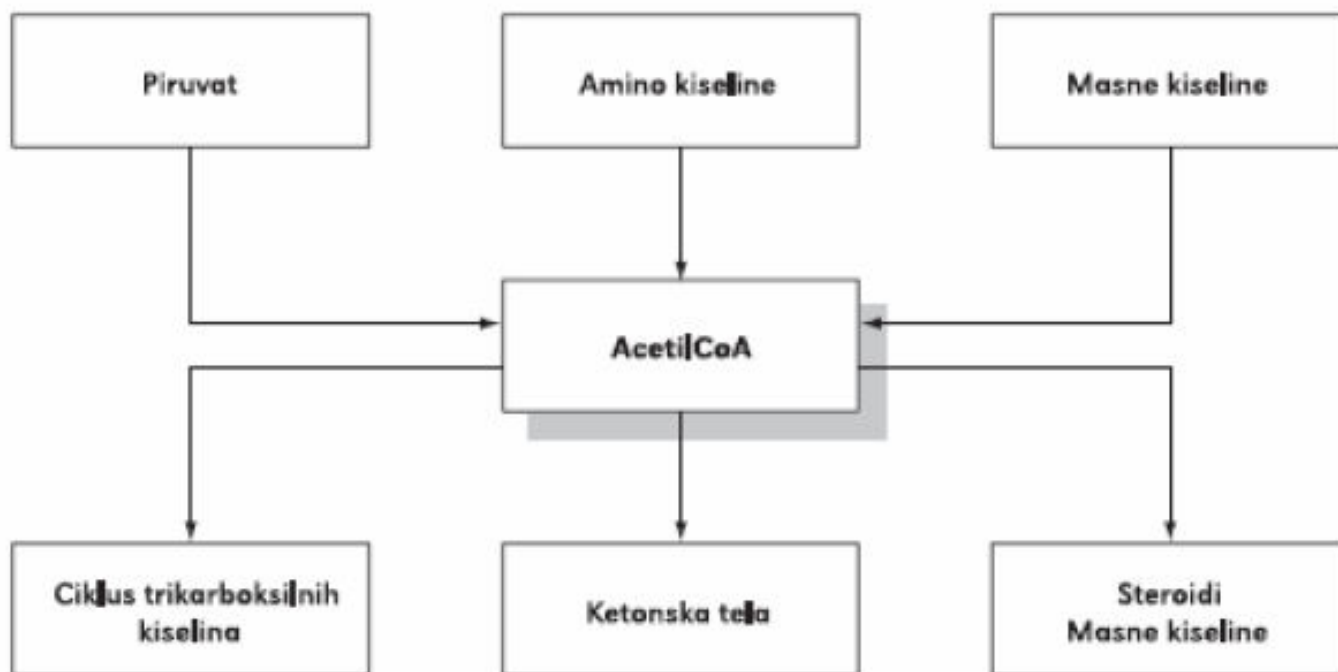


Acetil-CoA nastaje u katabolizmu **masnih i amino kiselina**, ali daleko je najvažniji izvor acetil CoA **piruvat koji nastaje u glikolizi**.  
Oko **2/3 NADH i FADH<sub>2</sub>** nastalih u oksidaciji hranjivih materija potiče od oksidacije acetil CoA.

# Centralno mesto u metabolizmu- katabolizam završava a anabilizam otpočinje u Krebsovom ciklusu



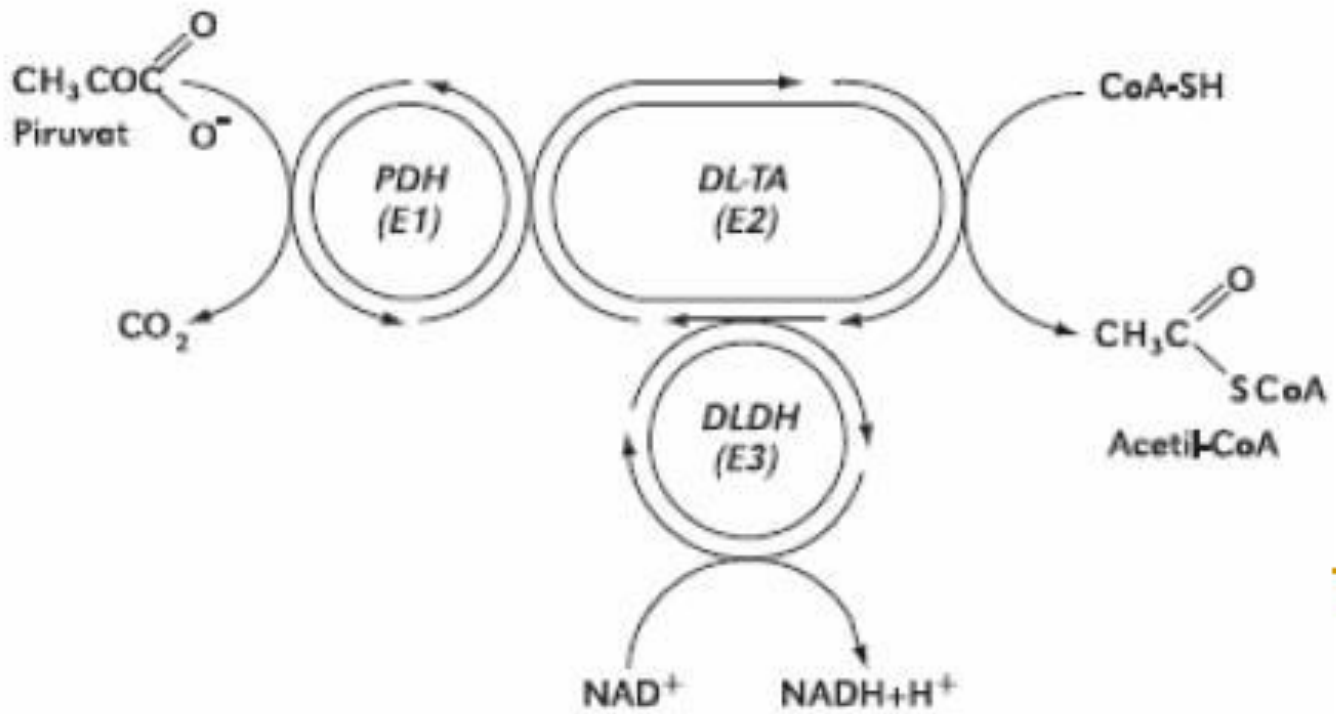
## Metaboličko poreklo i sudbine acetil-CoA

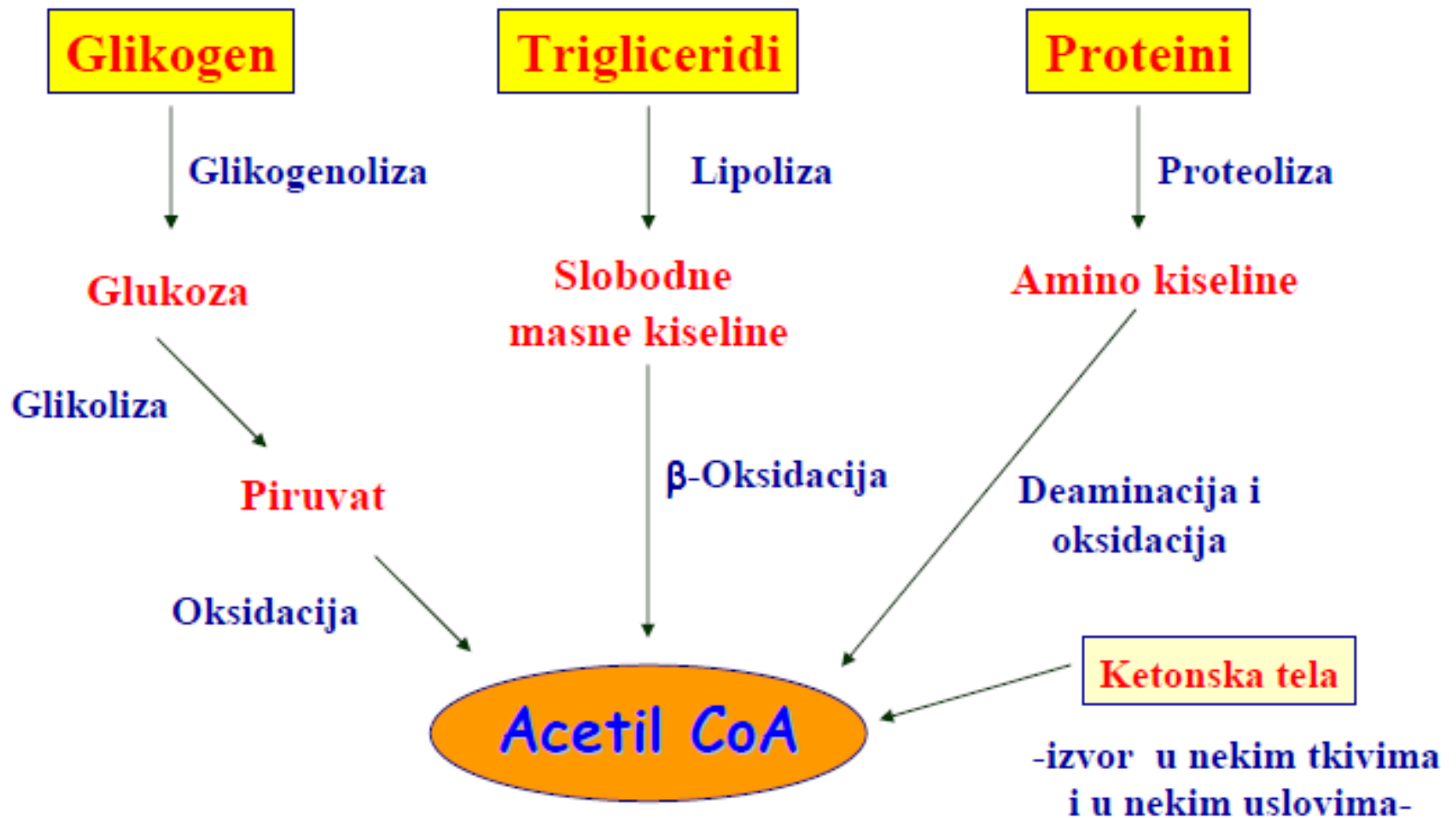


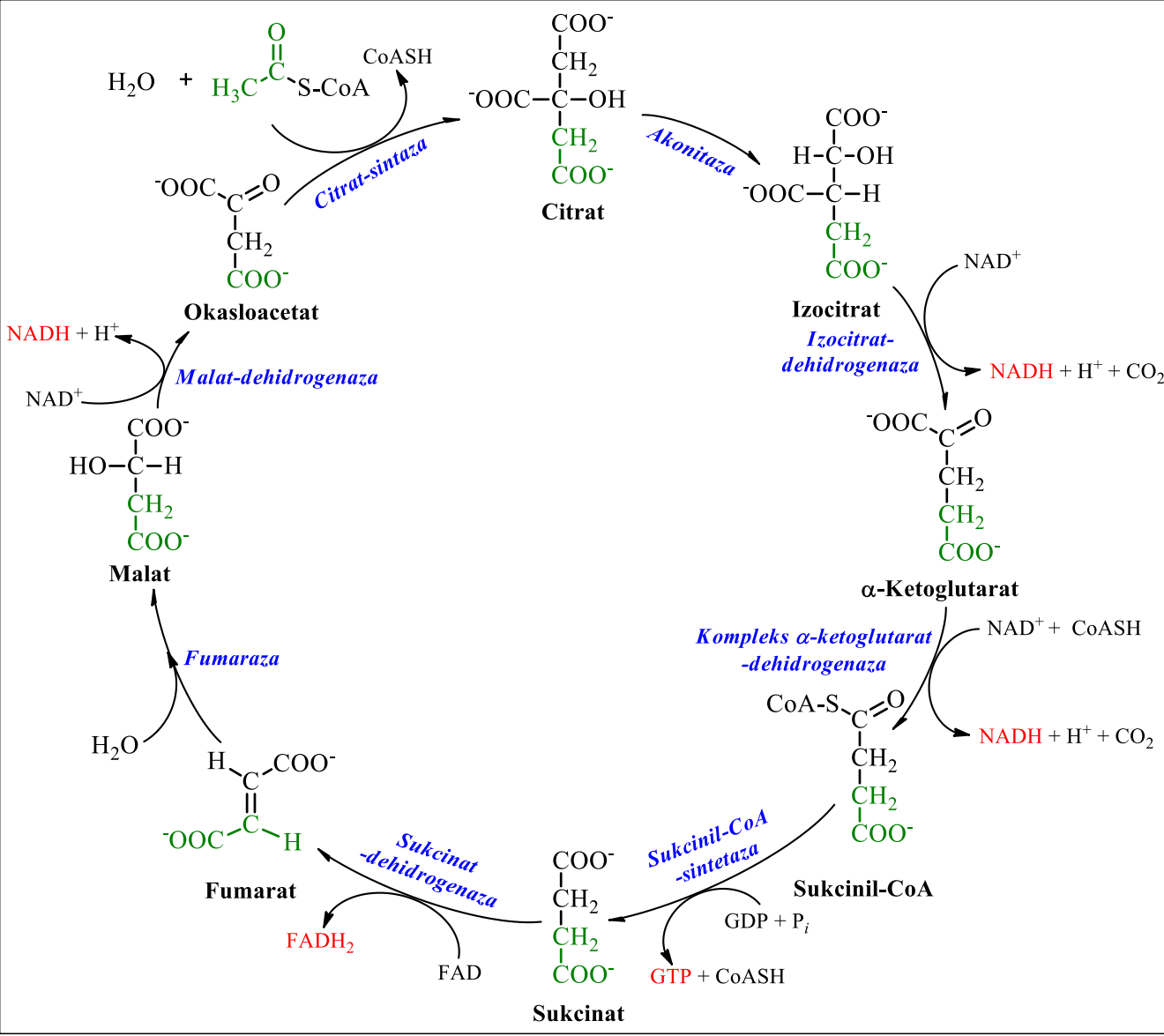
Acetil CoA može biti i **prekursor u sintezi masnih kiselina, steroida i ketonskih tela**. Za sintezu steroida i masnih kiselina acetil-CoA mora da bude prenesen iz mitohondrija (gde nastaje) u citosol



# PDH







# METABOLIZAM UGLJENIH HIDRATA

# Metabolički putevi u koje je uključena glukoza

## Najznačajniji metabolički putevi

**glukoze** (u odnosu na količinu glukoze koja u njih ulazi) u većini ćelija su:

## Glikoliza

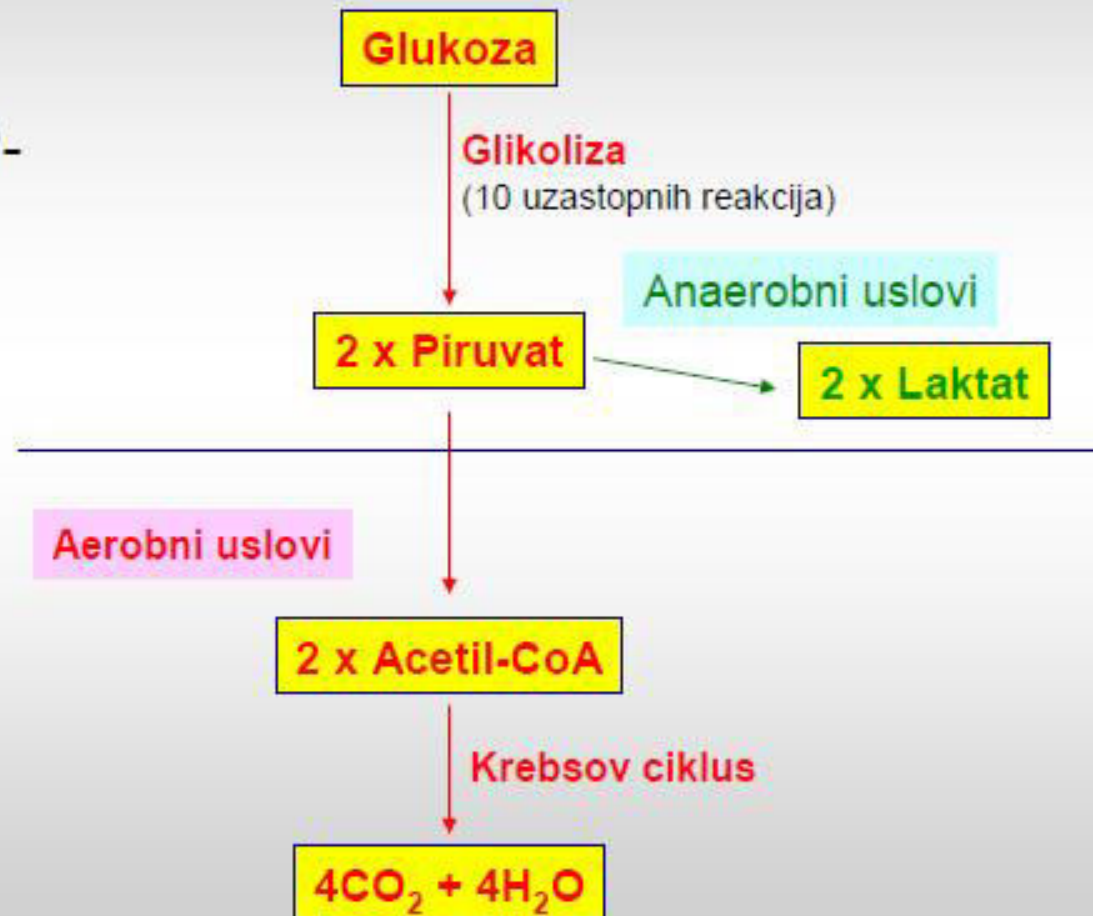
- **Sinteza glikogena**
- **Pentozofosfatni put**

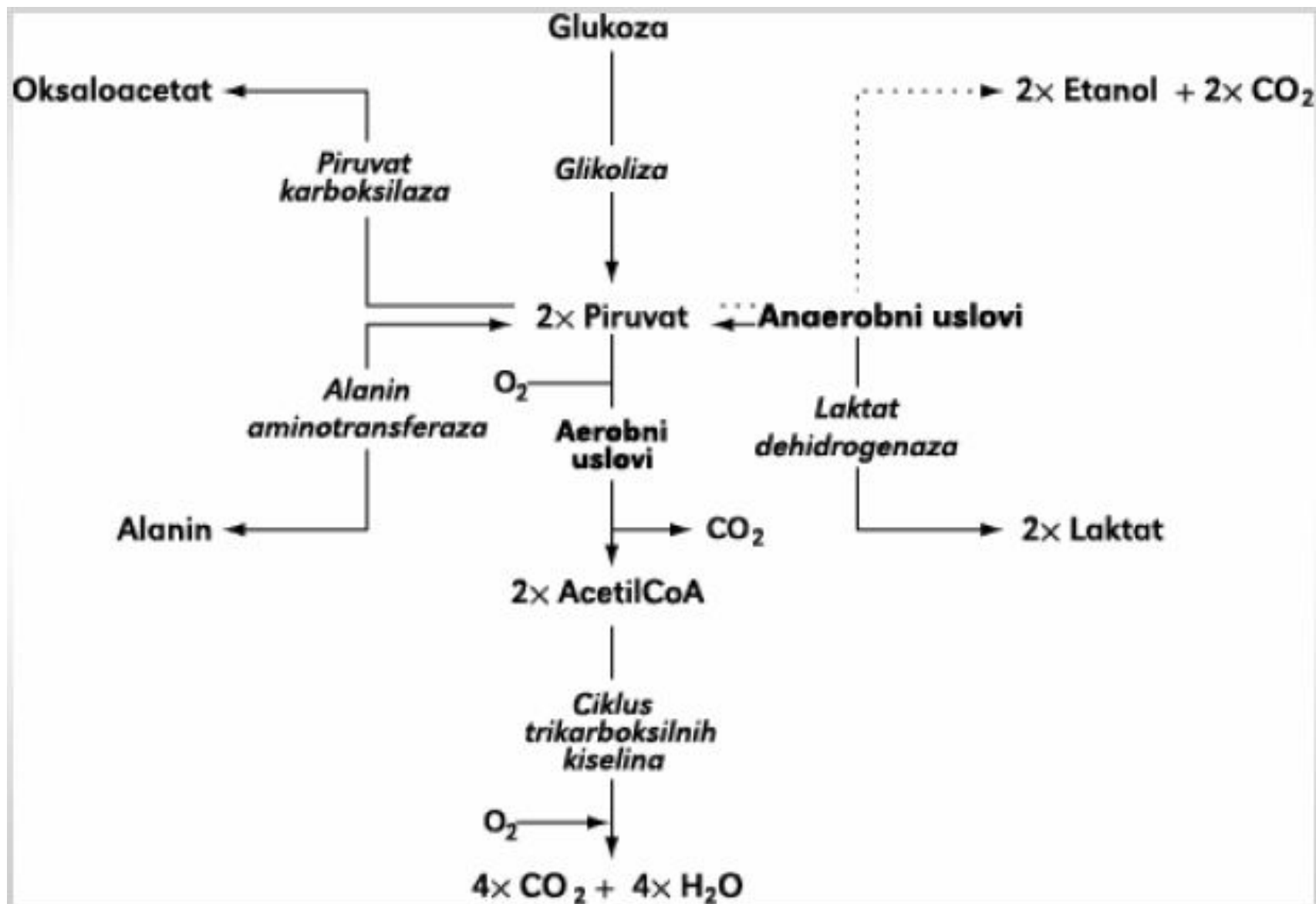
**Drugi putevi** uključuju sintezu glukuronske kiseline, aminošećera, složenih ugljenih hidrata.



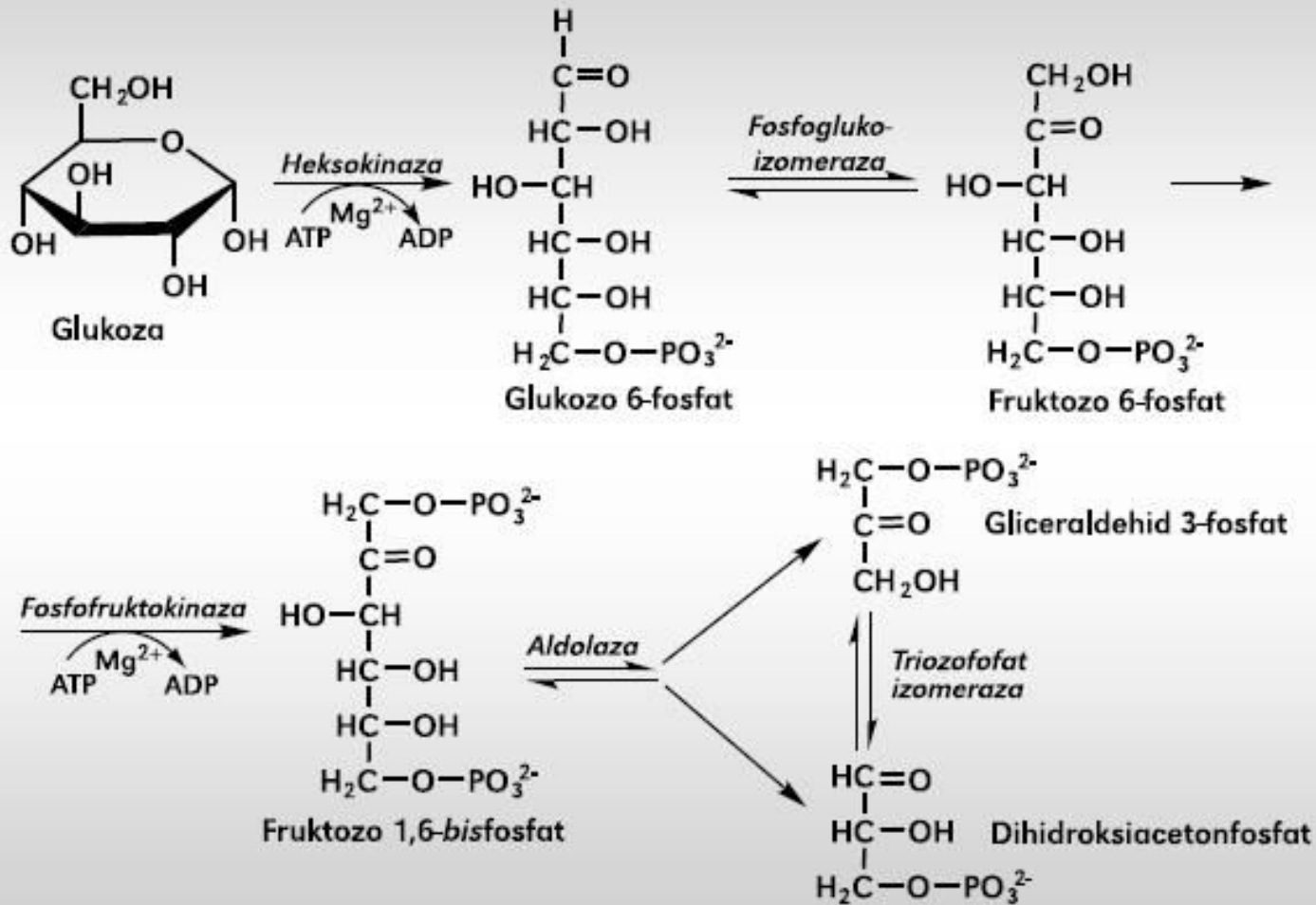
## Glikoliza

- Jedan od glavnih puteva za sintezu ATP-a u ćelijama
- Prisutna je u svim ćelijama
- Odvija se u citosolu
- Može se odvijati i u aerobnim i u anaerobnim uslovima



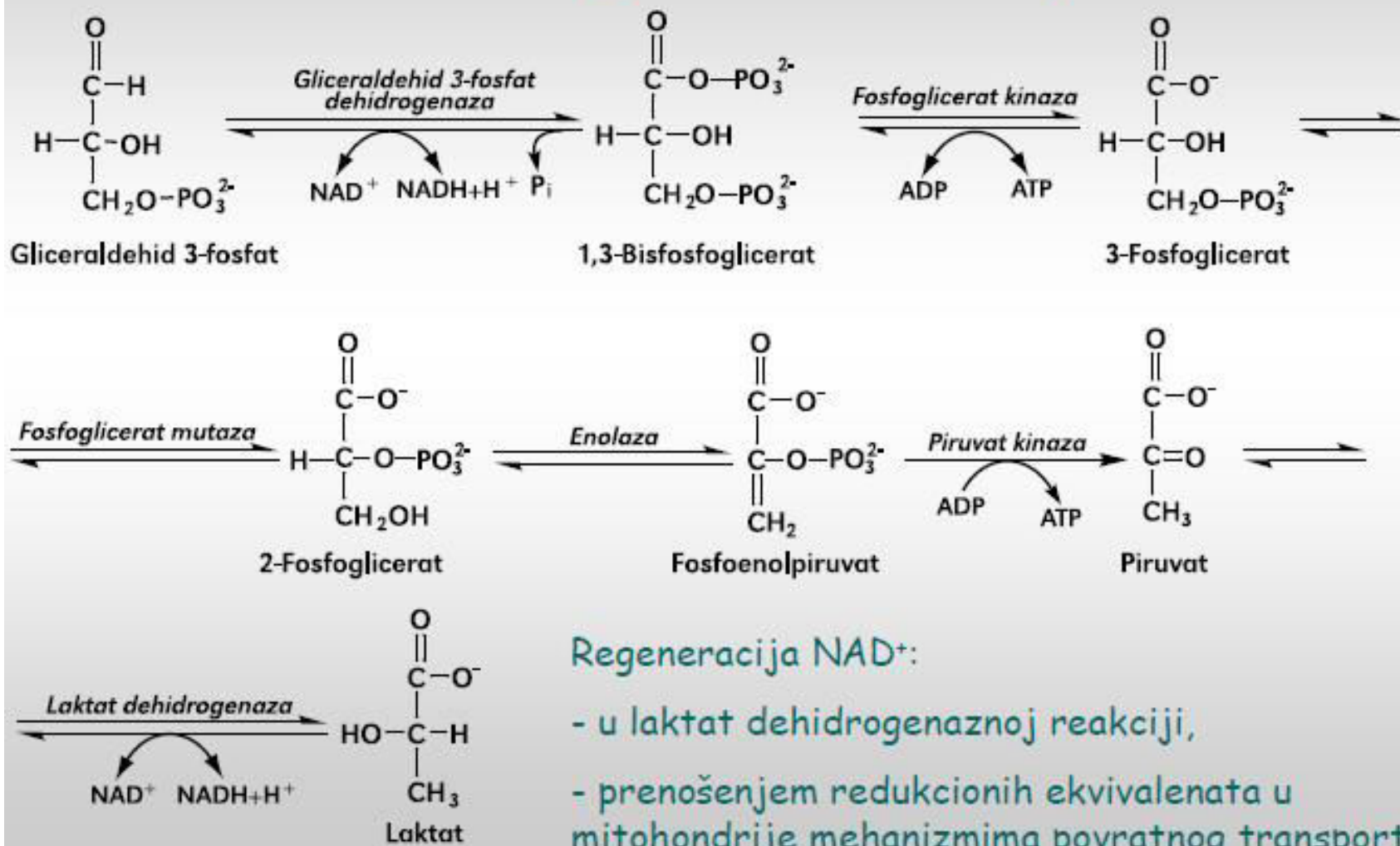


# Pripremna faza - svođenje na glicerinaldehid 3 fosfat



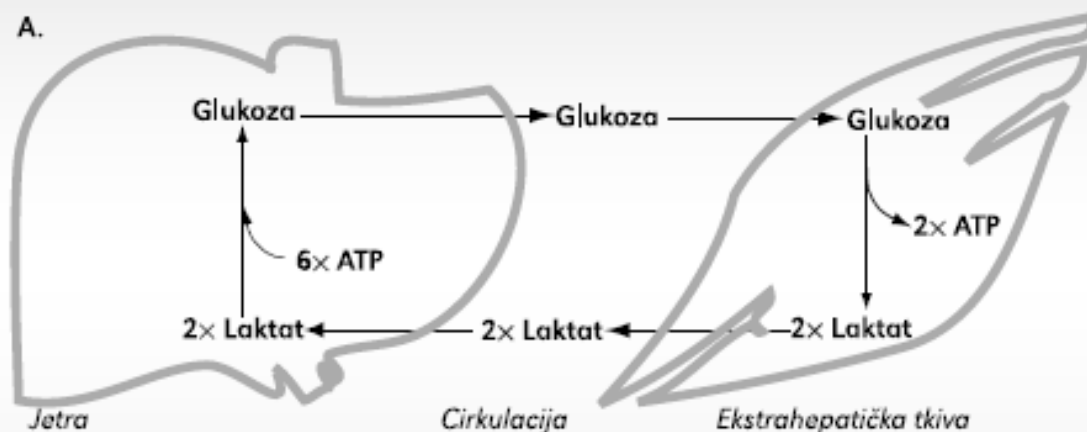


# Faza dobijanja energije - oksidacija i fosforilacija na nivou supstrata



# Sudbina laktata

Laktat oslobođen u glikolizi prihvataju ćelije drugih tkiva (jetra, srčani i skeletni mišić) gde se oksiduje ponovo u piruvat. U jetri, piruvat je prekursor u glukoneogenezi.



U ostalim tkivima laktat se oksiduje u piruvat, koji se dalje oksiduje u ciklusu TCA. Iako je laktat dehidrogenazna reakcija termodinamički povoljna u smeru nastajanja laktata, ukoliko se NADH brzo oksiduje u procesu oksidativne fosforilacije, ili koristi u procesu glukoneogeneze, smer reakcije se menja:

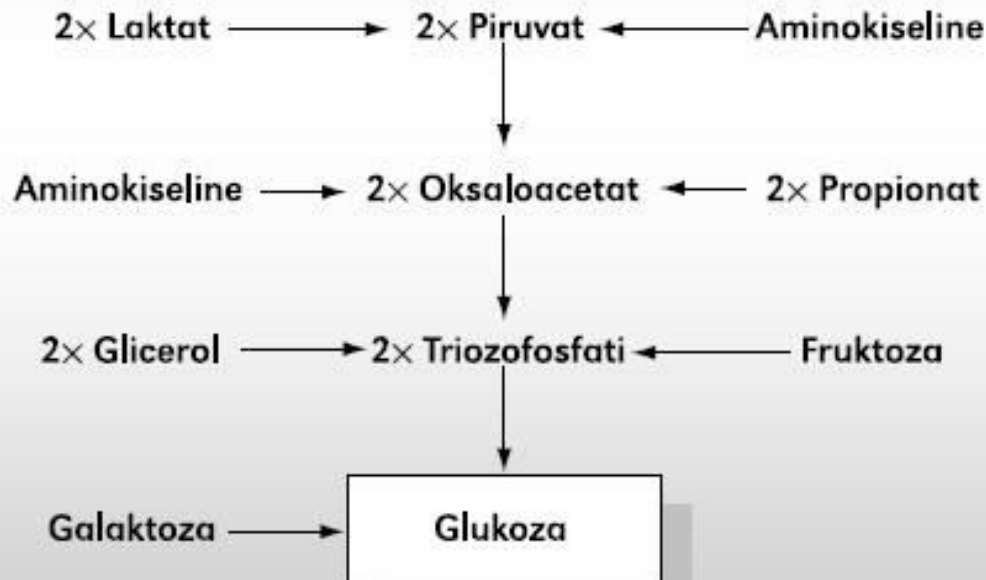


Srčani mišić, npr. može da iskoristi laktat oslobođen iz drugih tkiva, za dobijanje energije.

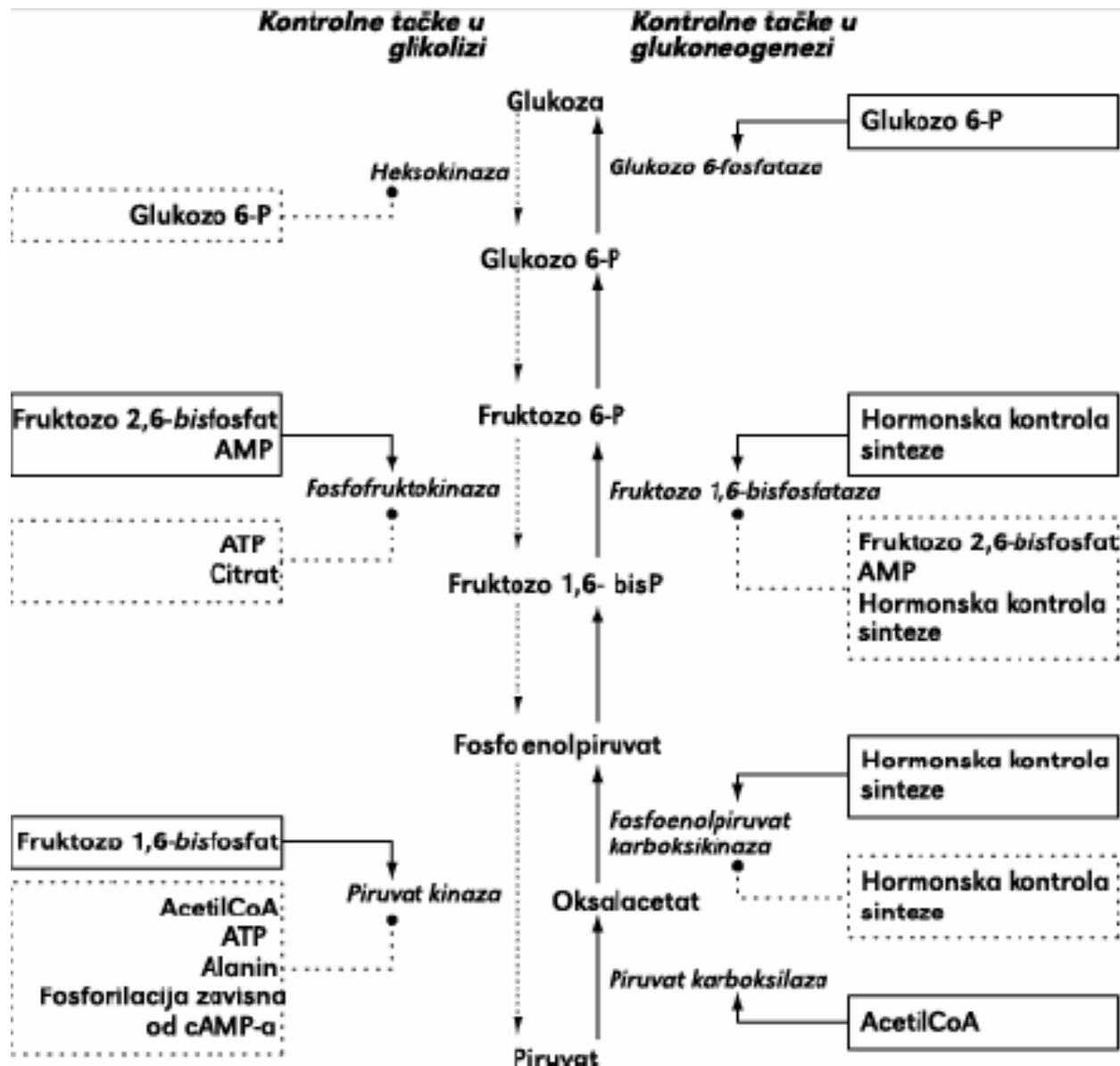
# Glukoneogeneza

U periodu između obroka, dolazi do sinteze glukoze iz neugljenohidratnih prekursora da bi se održao nivo glukoze u krvi. Ovaj proces je označen kao **glukoneogeneza**.

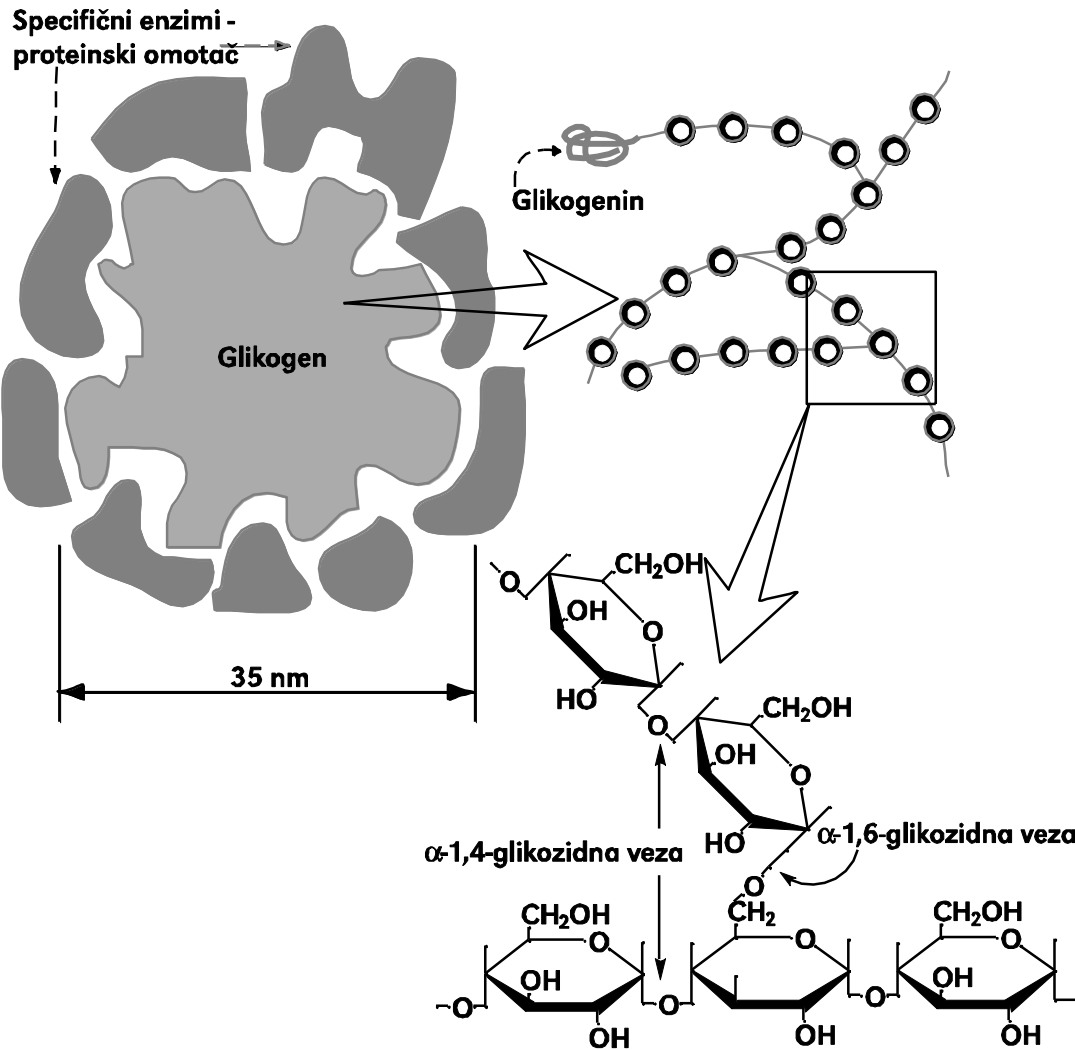
Glukoneogeneza, koja se odvija prevashodno u jetri, je metabolički put za sintezu glukoze iz supstanci koje nisu ugljenih hidrati.



Kod ljudi, najvažniji prekursori u procesu glukoneogeneze su **laktat**, **glicerol**, **propionat** i **amino kiseline**, posebno **alanin**.



# Struktura glikogena

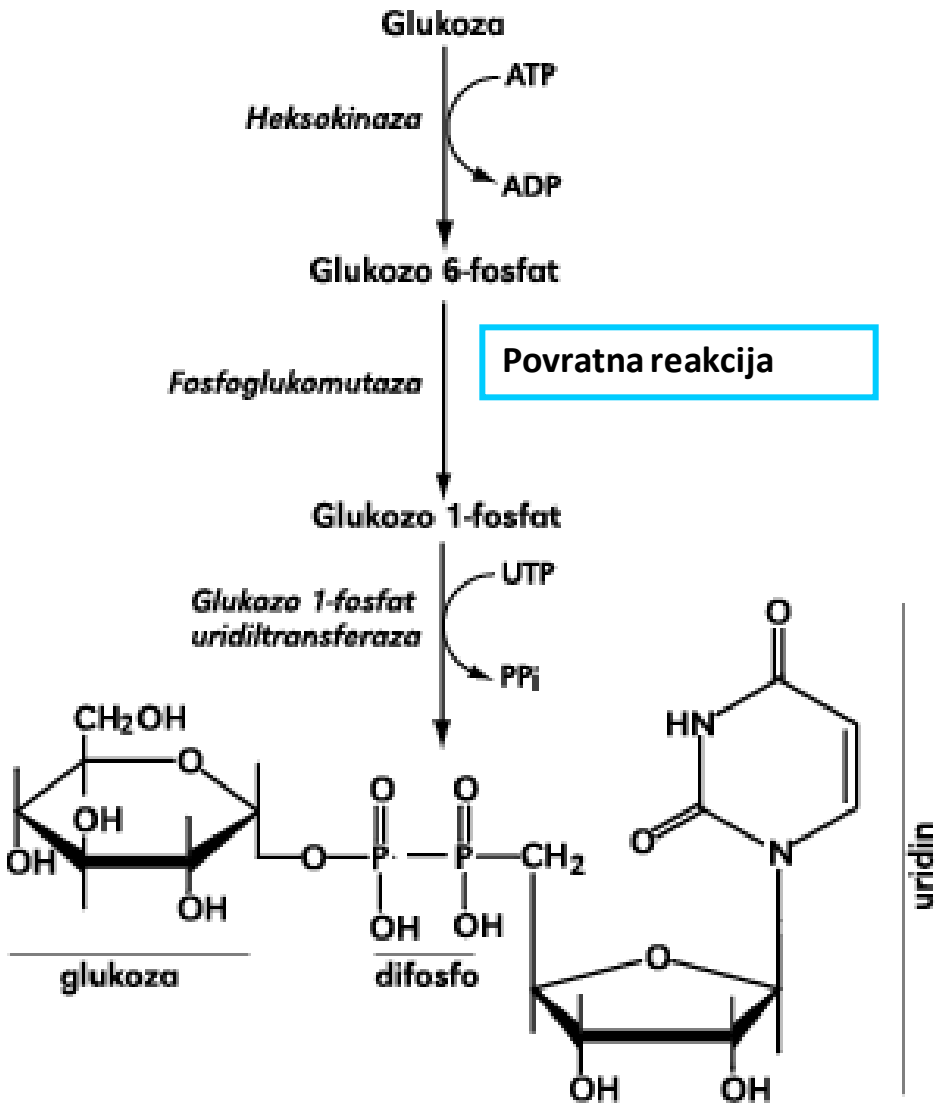


Glikogen se sastoji od glukoznih jedinica međusobno povezanih 1,4 i 1,6 glikozidnom vezama.

Razgranata struktura omogućava veoma brzu razgradnju i sintezu pošto enzimi mogu delovati istovremeno na više lanaca sa puno neredukujućih krajeva.

U tkivima, glikogen je prisutan u obliku čestica koje sačinjava polimer veoma velike molekulske mase ( $10^7$ - $10^8$ ). Enzimi odgovorni za procese sinteze i razgradnje, kao i neki od regulatornih enzima, nalaze se na površini čestica glikogena

# Sinteza UDP-glukoze



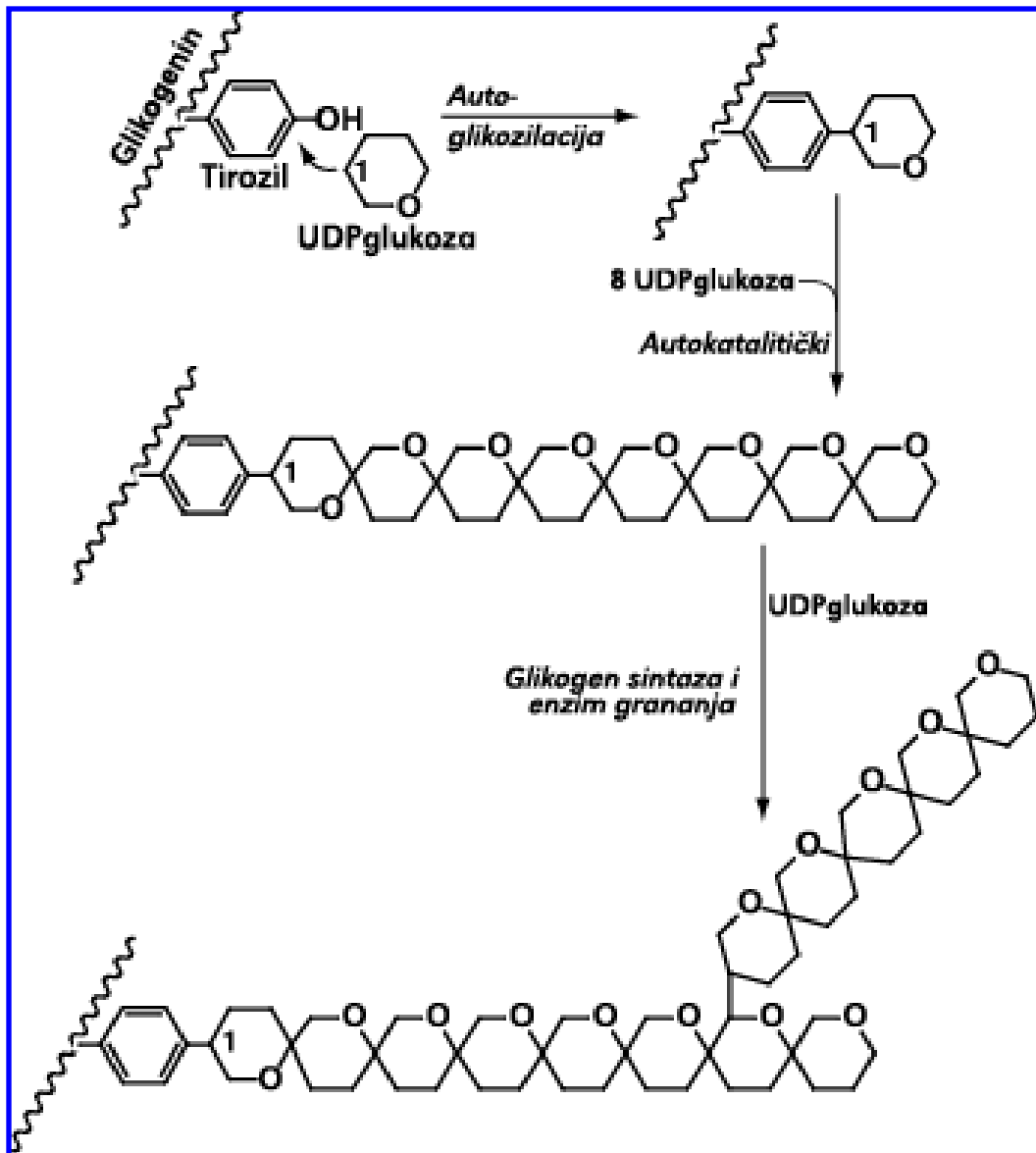
Sinteza glikogena je proces koji zahteva energiju.

Glikogen se sintetiše iz glukoze, koja se mora prevesti u tzv. aktivirani oblik glukoze, uridin difosfat glukozu (**UDP-glukozu**).

Aktivisani oblik glukoze neophodan je u sintezi glikogena, glikolipida i glikoproteina. Reakciju katališe **glukoza-1-fosfat uridiltransferaza**.

U ovoj reakciji se oslobađa pirofosfat, koji hidrolizuje na dva neorganska fosfata pod dejstvom pirofosfataze.

# Sinteza glikogena

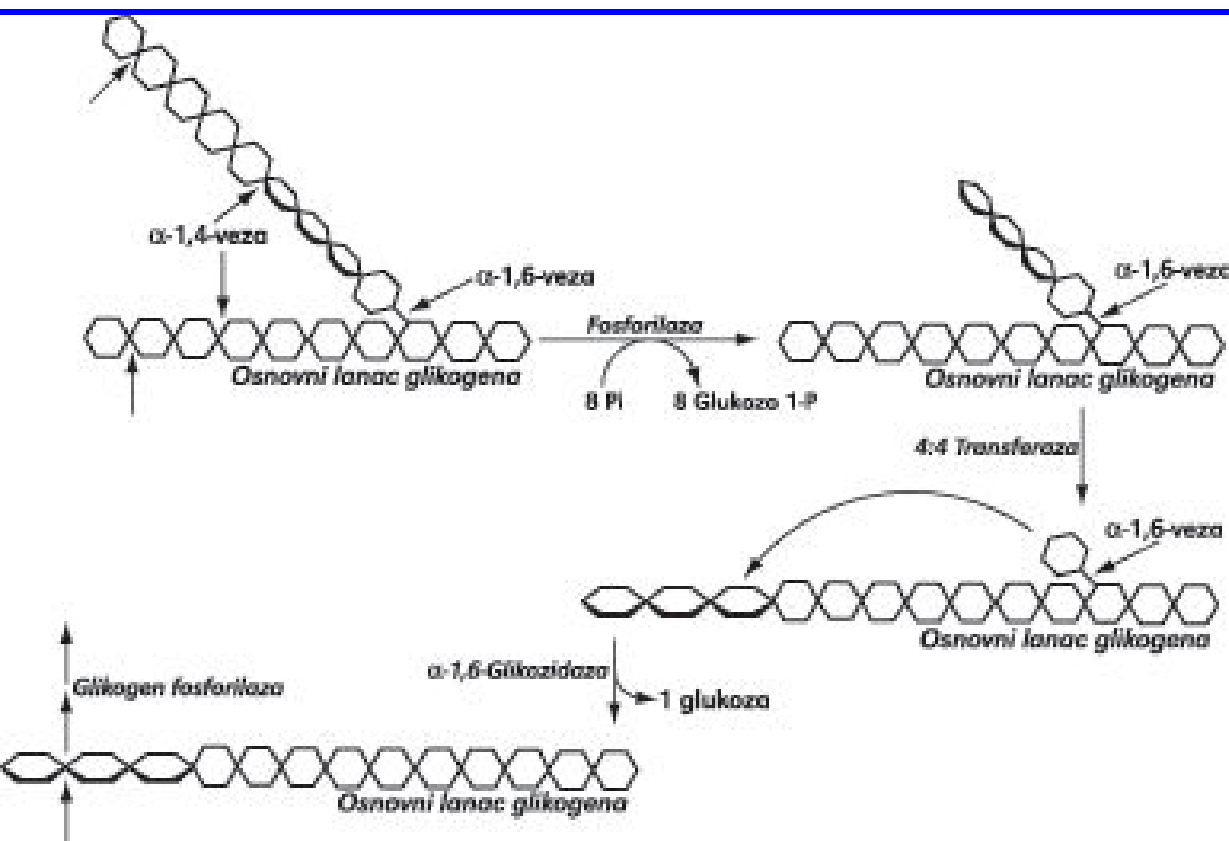


**Glikogen sintaza** katališe prenos glikozilnog dela UDP-glukoze na polisaharidni niz u molekulu glikogena, pri čemu se uspostavlja glikozidna veza između C1 aktivisanog šećera i C4 glikozilne grupe na rastućem lancu glikogena.

Glikogen sintaza katališe dodavanje glukoznih ostataka na polisaharidni niz koji sadrži više od 4 glukozne jedinice.

Za sintezu glikogena neophodna tzv. **početnica**. Najčešće je ova početnica postojeći molekul glikogena, jer pod fiziološkim uslovima gotovo nikada ne dolazi do potpune razgradnje glikogena.

# Razgradnja glikogena

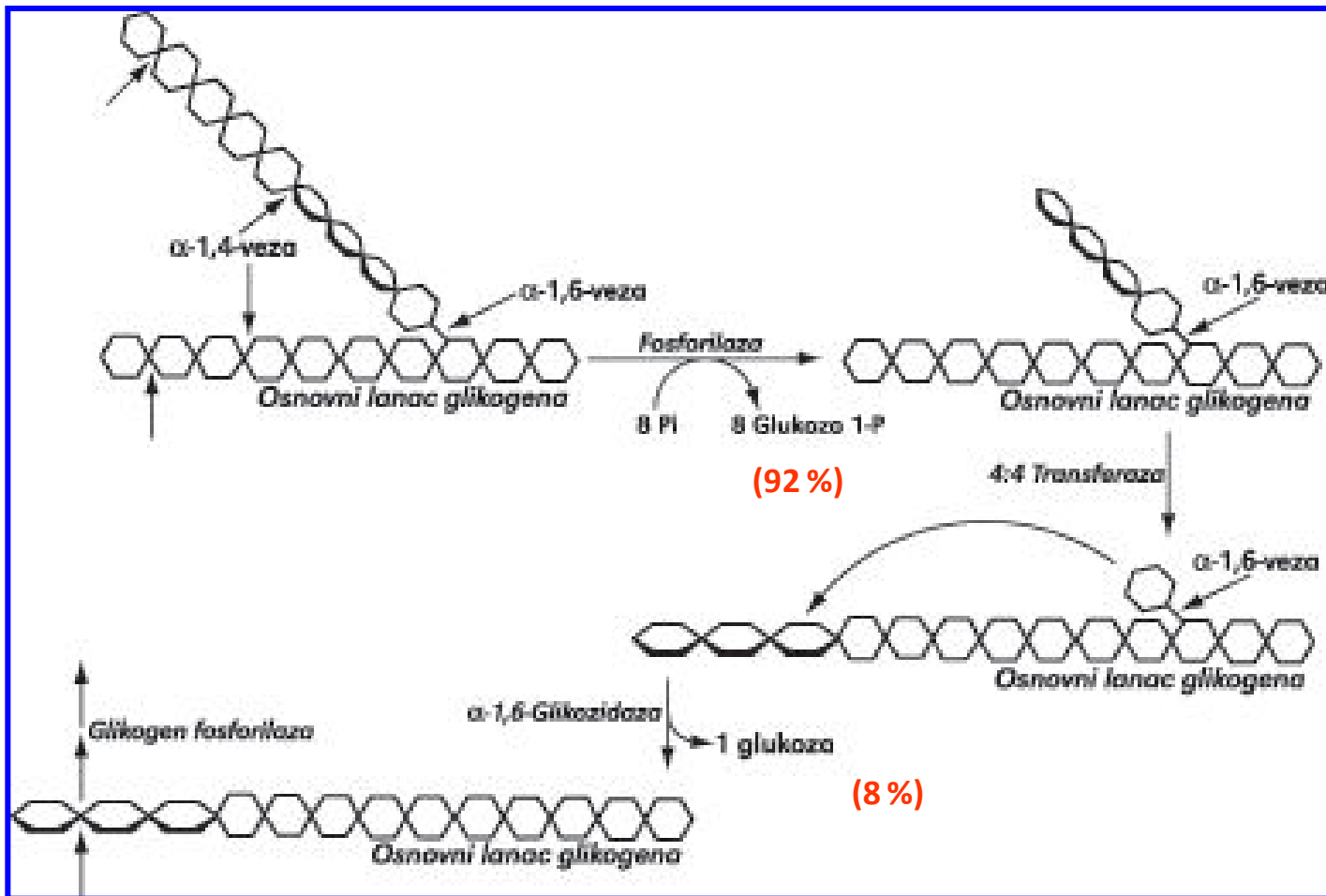


**Glikogen fosforilaza** katališe fosforolitičko odvajanje glukoznih ostataka sa neredukujućih krajeva molekula glikogena i nastaje glukoza-1-fosfat, pri čemu fosfatna grupa potiče iz neorganskog fosfata (a ne iz ATP-a).

Nastali glukoza-1-fosfat se zatim u **fosfoglukomutaznoj reakciji** prevodi u glukoza-6-fosfat.

U jetri, dejstvom **glukoza-6-fosfataze**, glukoza-6-fosfat hidrolizuje na slobodnu glukozu (koja izlazi iz ćelije i prelazi u krv) i fosfat.

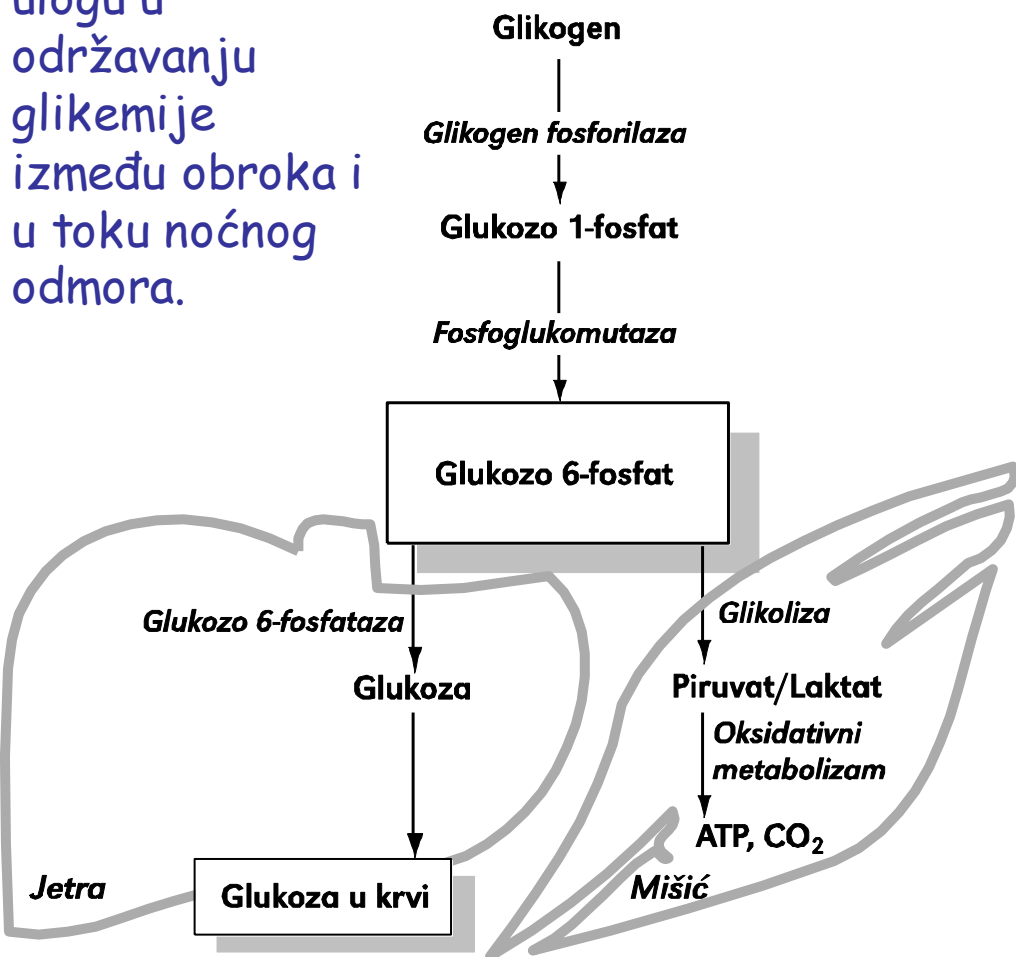




Četiri glukozne jedinice neposredno uz mesto grananja uklanjaju se dejstvom enzima odgranjavanja (enzima kresanja), koji deluje i kao glikozil 4:4 transferaza i kao  $\alpha$ -1,6 glukozidaza.

# Uloga glikogena jetre i mišića

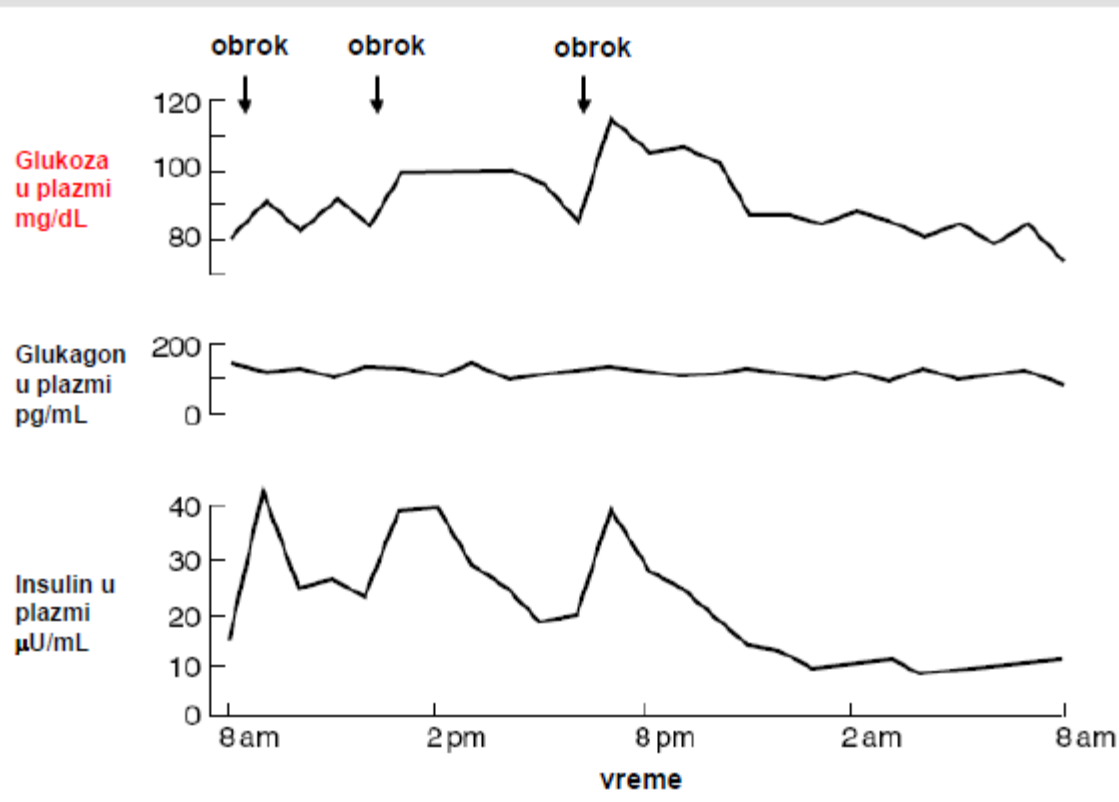
Glikogen jetre ima pufersku ulogu u održavanju glikemije između obroka i u toku noćnog odmora.

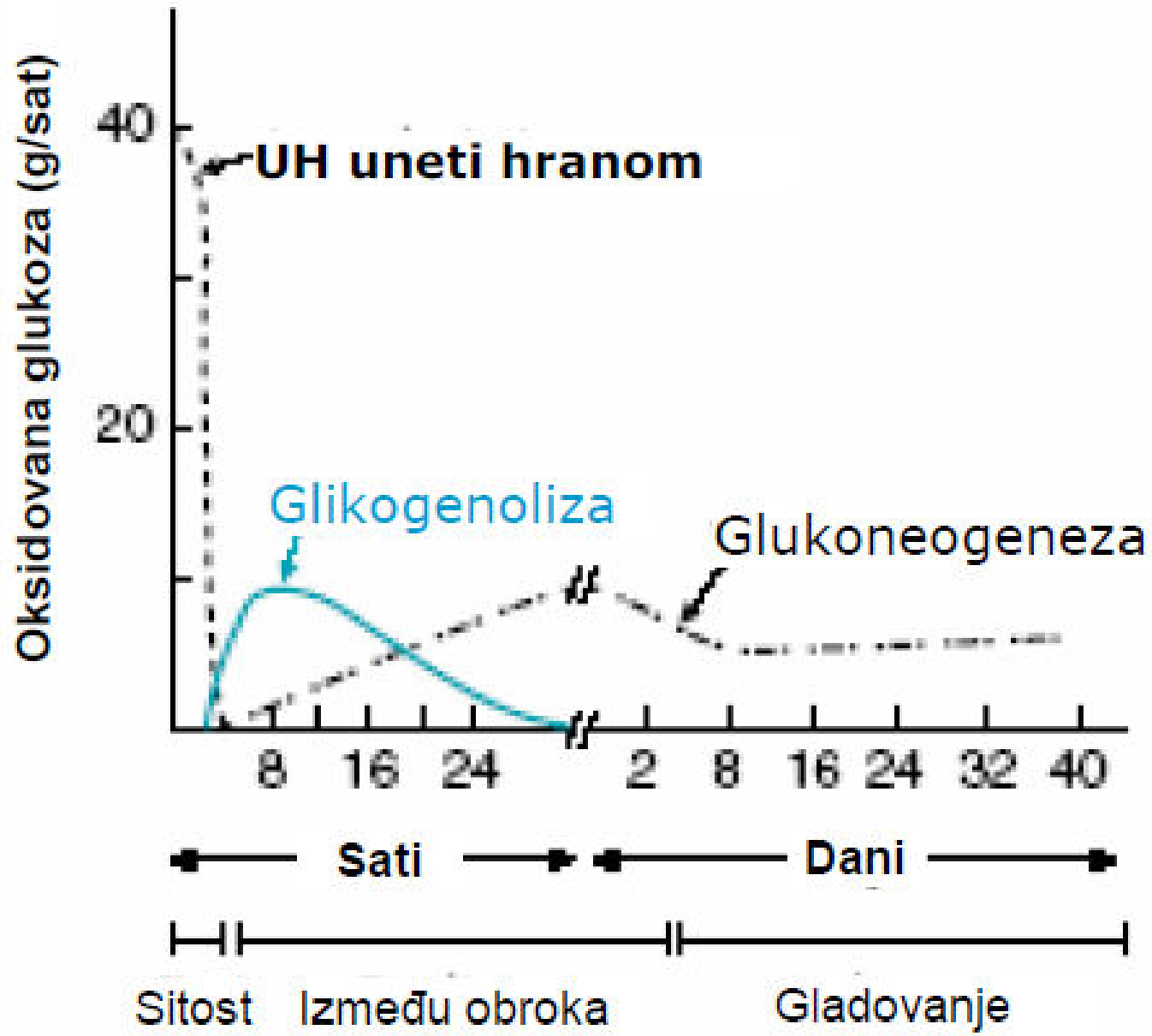


Glikogen koji se nalazi u mišićima ne može da se koristi za povišenje glikemije jer mišići ne sadrže **glukoza-6-fosfatazu**. Time je onemogućena defosforilacija glukoza-6-fosfata u ćeliji, i glukoza ne može da pređe u cirkulaciju. Međutim, glikogen iz mišića može da učestvuje u regulaciji glikemije indirektno, preko laktata koji se oslobađa iz mišića i jedan je od supstrata za glukoneogenezu u jetri (Korijev ciklus). Takođe, obzirom na veliki kapacitet mišića za sintezu glikogena, višak glukoze u krvi može veoma brzo da se deponuje u mišićnom glikogenu, čime dolazi do snižavanja koncentracije glukoze u krvi.

# GLIKEMIJA 3,5 – 5,5 mmol/L

Nivoi glukoze i hormona u krvi u periodu nakon mešovitog obroka





- INSULIN
- GLUKAGON, ADRENALIN, HORMON RASTA,  
TIREOIDNI HORMONI, KORTIZOL

- $< 3,5$  HIPOGLIKEMIJA
- $< 2,2$  HIPOGLIKEMIJA U UŽEM SMISLU RIJEČI
- $> 5,5$  HIPERGLIKEMIJA



# ENZIMI



**2018**

- 
- **Enzimi** su biološki aktivni proteini koji katalitički ubrzavaju hemijske procese u živom organizmu
  - Sinteza u ćelijama → funkcija u ćelijama
  - Sekretiraju se u neaktivnom obliku (proteaze i druge hidrolaze, enzimi koagulacije i fibrinolize), poslije aktivacije svoju funkciju obavljaju u **ekstracelularnoj tečnosti**
-



- 
- Brzina reakcije se povećava  $10^6$ - $10^{12}$  puta
  - Enzimski katalizovane reakcije –  $T < 100\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{pH} \approx 7.0$
  - Specifičnosti enzima u odnosu na supstrate i proizvode reakcije
  - Katalitička aktivnost mnogih enzima se mijenja kao odgovor na koncentracije supstanci koje nijesu njihovi supstrati.

Regulacija enzimske aktivnosti: alosterna kontrola, kovalentna modifikacija i promjena količine sintetizovanog enzima.

---

---

# SPECIFIČNOST ENZIMA ZA SUPSTRAT

- ✓ **APSOLUTNA**- enzim reaguje samo sa jednim određenim supstratom (fosfoenolpiruvat → piruvat; katalaza – H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)
  - ✓ **GRUPNA** – enzim djeluje na jedinjenja koja imaju sličnu hemijsku strukturu (fosfataze, lipaze, pepsin)
  - ✓ **STEREOHEMIJSKA** - enzim djeluje na određeni tip stereoizomerne org. jedinjenja
-

---

# Struktura enzima

- *Apoenzim* – proteinski dio enzimskog molekula
  - *Kofaktori* – mali organski ili neorganski molekuli
  - *Prostetična grupa* – slična kofaktoru, vezana na apoenzim
  - *Holoenzim* – apoenzim + koenzim (prost.grupa)
  - *Supstrati* – molekuli na koje enzimi djeluju
  - *Proizvodi* – molekuli koji nastaju u enzimski katalizovanoj reakciji
  - *Mjesto za vezivanje supstrata* – poseban region na površini enzima koji određuje specifičnost enzima u pogledu supstrata
  - *Aktivni centar* – posebno uređene hemijske grupe koje učestvuju u katalizovanju hemijske reakcije
  - *Alosterni centar* – mjesto na kome se vezuju mali molekuli
-

# Organizacija enzima na ćelijskom nivou

**Prema mjestu djelovanja enzimi se dijele na:**

- **Intracelularne – multienzimski sistemi i multienzimski kompleksi**
- **Ekstracelularne**



**Piruvat dehidrogenazni kompleks – multienzimski kompleks u mitohondrijama, zadužen za:**



**Dezmoenzimi** - enzimi čvrsto vezani za ćelijske strukture (E respiratornog lanca na unutrašnjoj mitohondrijalnoj membrani).

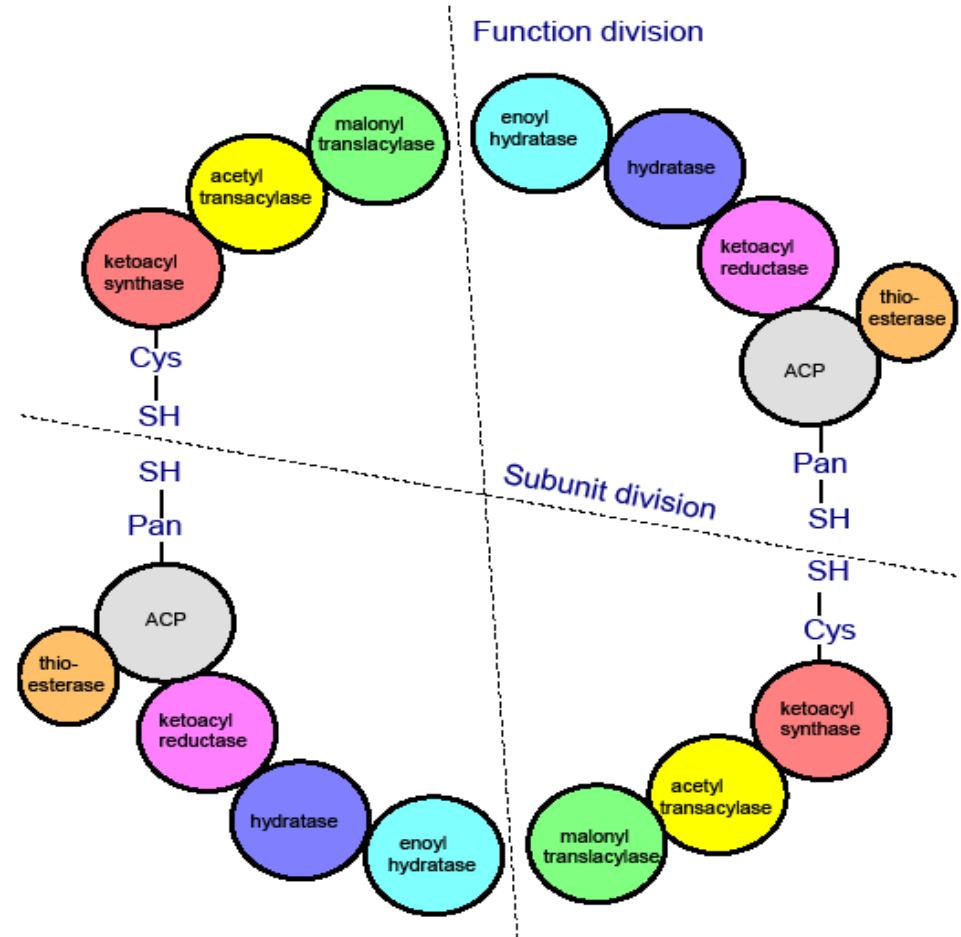
# Enzim – sintaza masnih kiselina

## Dimer

- svaki monomer 7 **domena** sa različitim enzimima
- VIII domen vezuje ACP

## Značaj organizacije *ic. E*

- Reakcije se brže odvijaju
- Minimalan uticaj vanj. faktora na reakciju
- Regulacija ovih enzima je jednostavnija

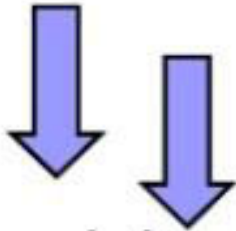


---

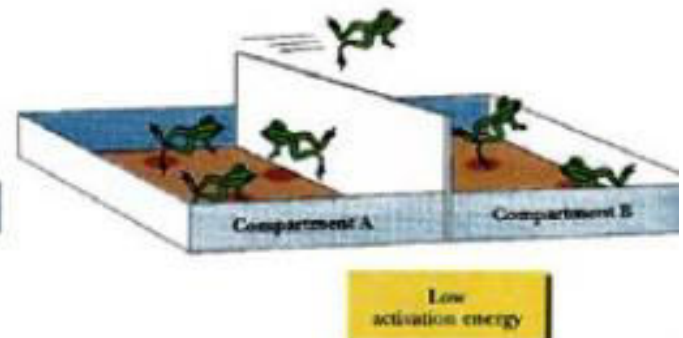
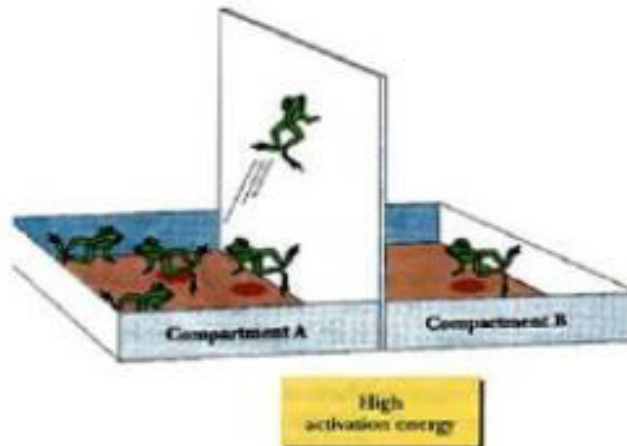
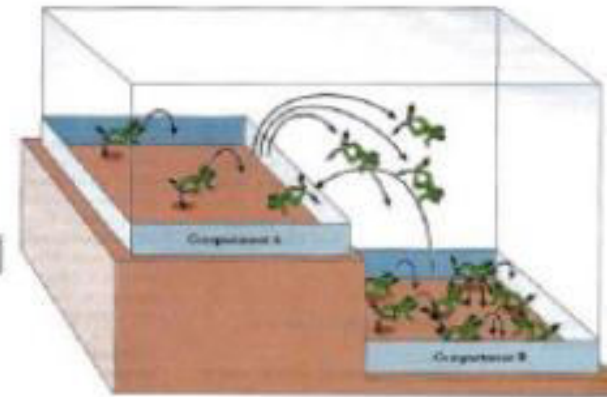
# Klasifikacija enzima

1. **Oksidoreduktaze** – *oksidoredukcije* (dehidrogenaze, oksidaze, oksigenaze, reduktaze, peroksidaze, katalaze i hidroksilaze)
  2. **Transferaze** – *prenošenje grupa* (aminotransferaze, aciltransferaze, fosforiltransferaze...)
  3. **Hidrolaze** – *hidroliza-raskidanje veze uz adiciju vode* (esteraze, glikozidaze, fosfataze, amidaze...)
  4. **Lijaze** – *uklanjanje ili dodavanje grupa, pri čemu nastaju ili se uklanjaju dvostruke veze* (dekarboksilaze, aldolaze, hidrataze, sintaze)
  5. **Izomeraze** – *intramolekulska preuređivanja* (racemaze, epimeraze, izomeraze, mutaze)
  6. **Ligaze** – *formiranje veza između dva molekula supstrata* (sintetaze i karboksilaze)
-

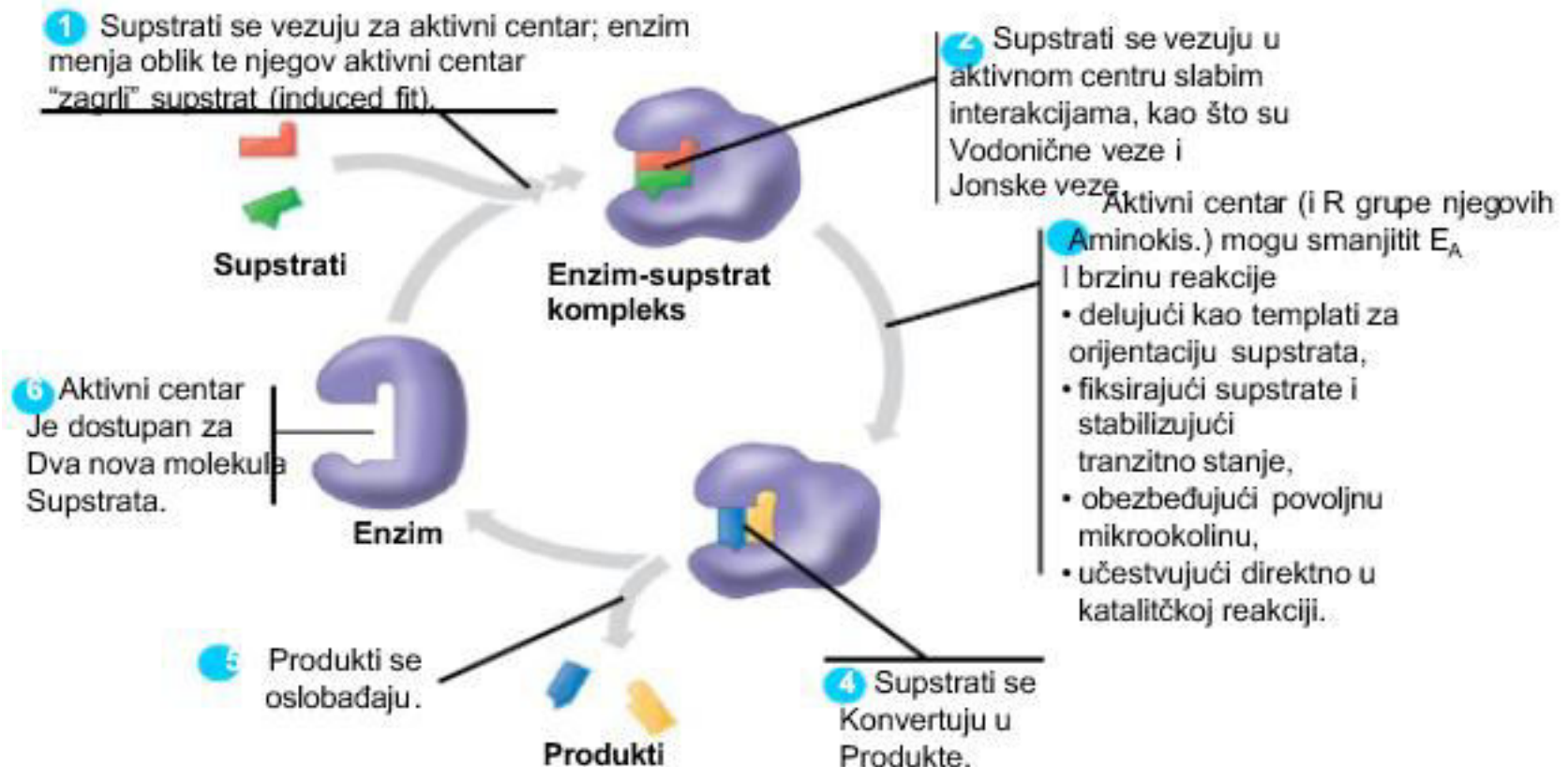
# MEHANIZAM ENZIMSKE KATALIZE



- smanjuju energiju aktivacije
- zaobilaze energetske barijere



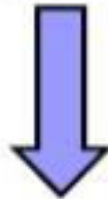
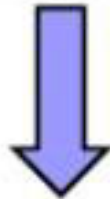
## •Katalitički ciklus enzima





---

# SPECIFIČNOST DELOVANJA ENZIMA



- ❖ Specifičnost prema supstratu
- ❖ Specifičnost prema tipu hemijske reakcije

Obe vrste specifičnosti određuje apoenzim

---

---

# Izražavanje aktivnosti enzima

- IJ  mol/min/l

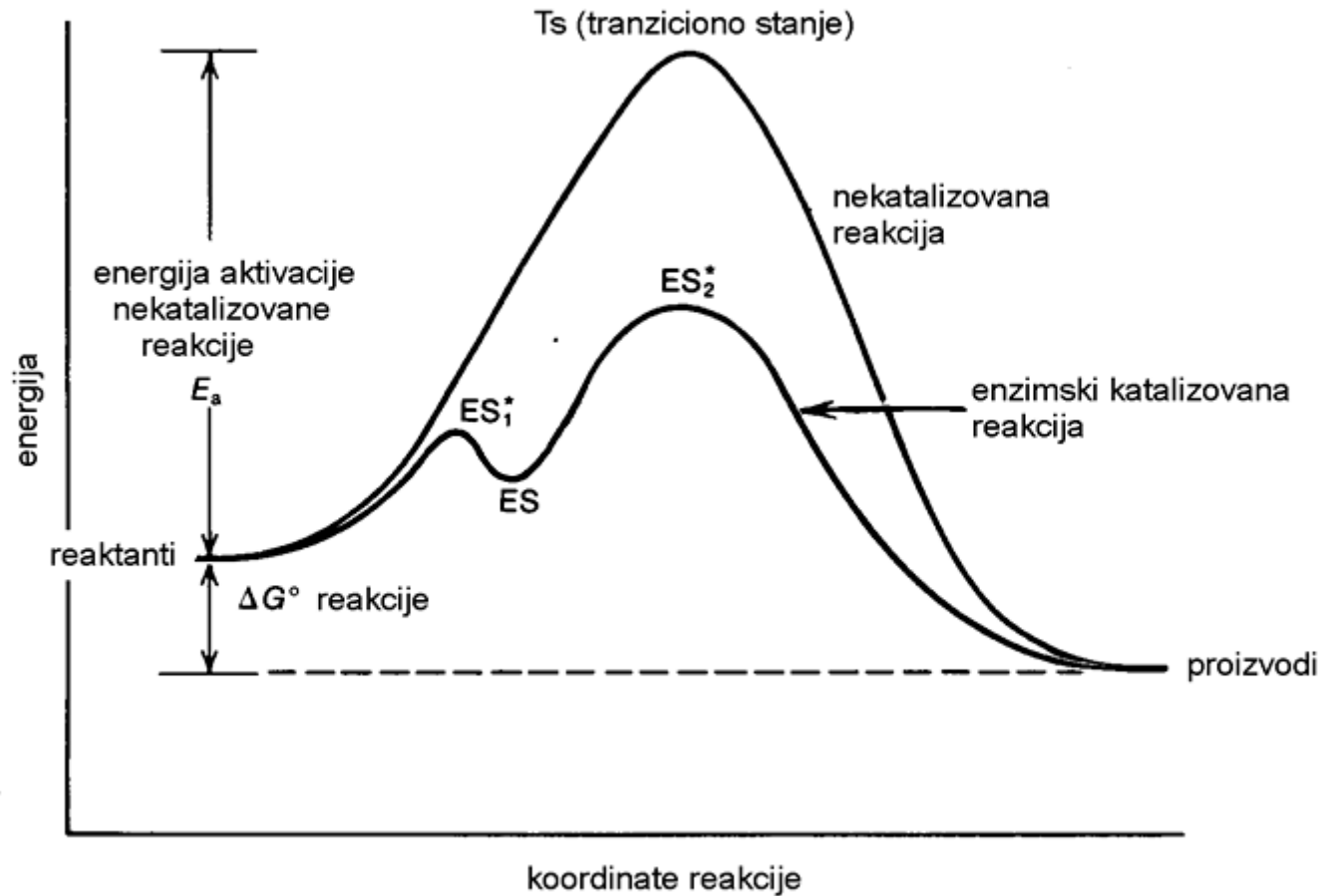
- Katal mol/s

- Specifična aktivnost IJ/mg prot ili  
Kat/mg prot

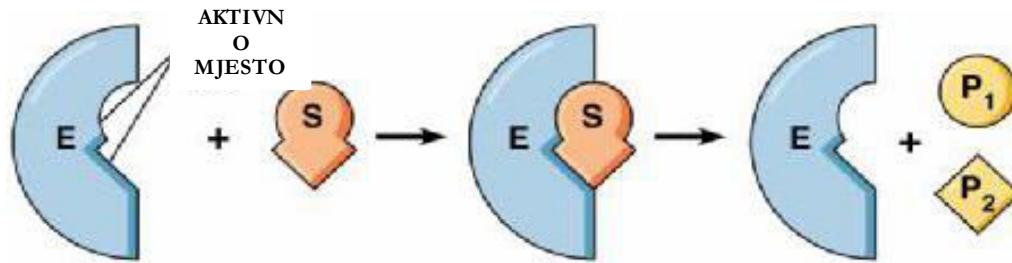
Molarna aktivnost Katal/mol enzima

---

# Enzimski katalizovana i nekatalizovana reakcija

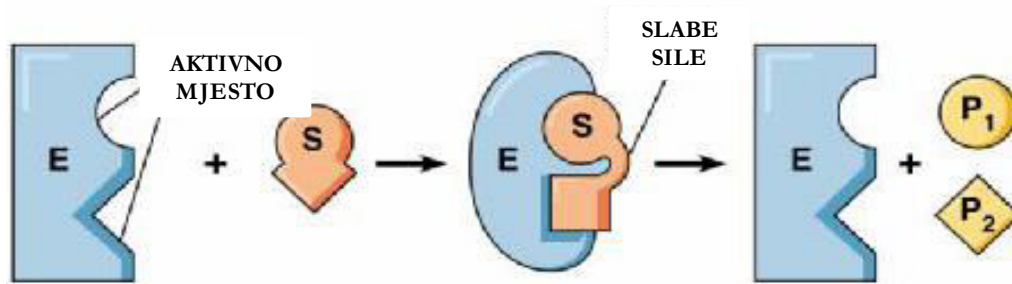


# ENZIMI



*Model ključ-brava (1894, Fischer)*

**MODEL KLJUČ- BRAVA**



*Model indukovanog prilagođavanja (1958, Koshland)*

**MODEL INDUKOVANOG PRILAGOĐAVANJA**

# FAKTORI KOJI UTIČU NA AKTIVNOST ENZIMA

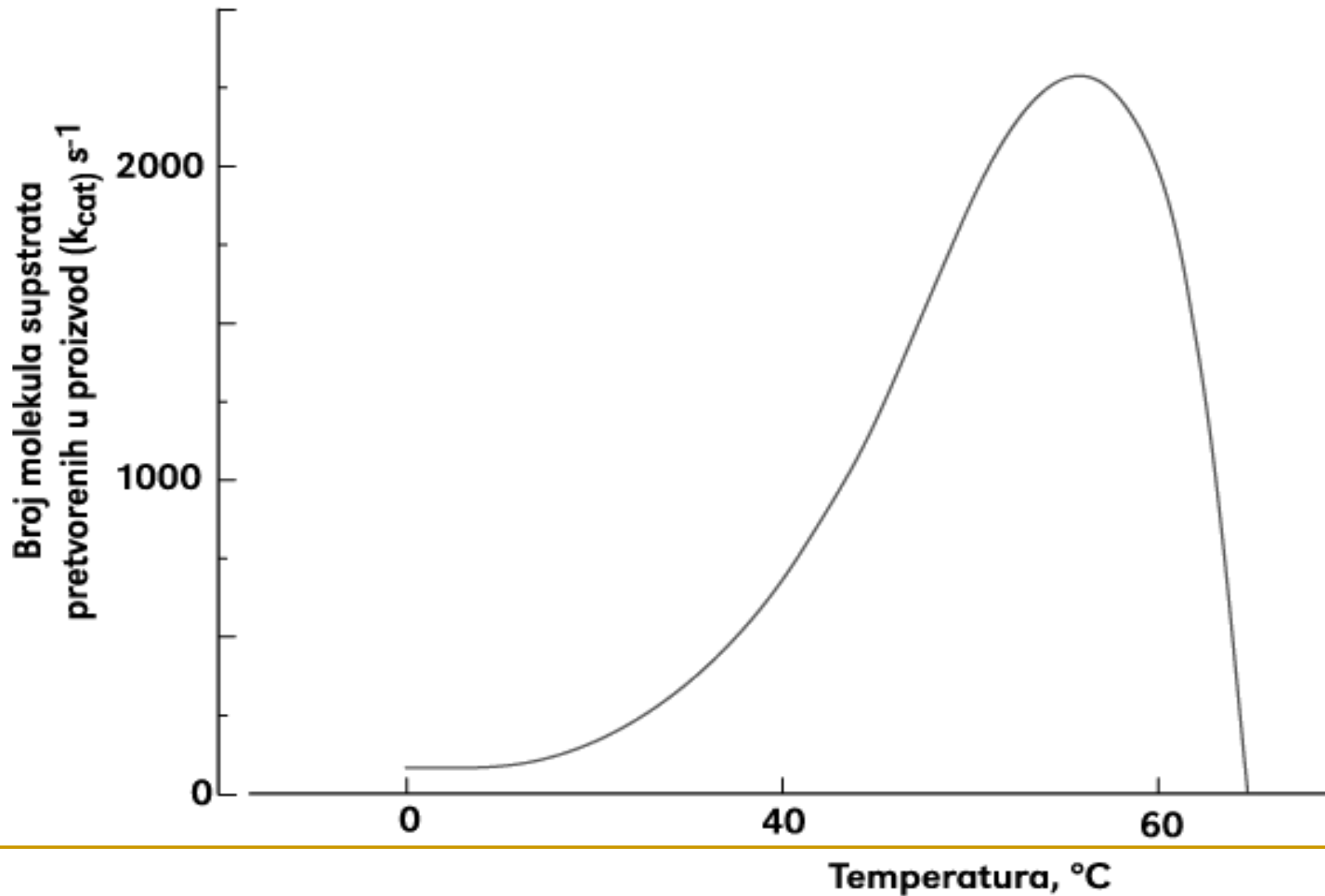
- ❑ Aktivnost enzima označava količinu supstrata koja se u jedinici vremena pod uticajem molekula enzima transformiše u produkt reakcije (pod optimalnim uslovima).
- ❑ Vremenski interval u kome se jedna  $\frac{1}{2}$  od inicijalno prisutnih molekula enzima razgradi jeste **BIOLOŠKO POLUVRIJEME** ili **POLUŽIVOT** ( $t_{1/2}$ ) enzima; zavisi od hemijske strukture i biološke prirode enzima.

- ✓ *Teperatura*
- ✓ *pH*
- ✓ *Količina (koncentracija) supstrata*
- ✓ *Količina (koncentracija) enzima*
- ✓ *Aktivatori i inhibitori*

# UTICAJ TEMPERATURE

- ✓ Sa stanovišta živih sistema – pogotovu homeotermnih organizama – **povećanje temperature je neprimenljiva strategija u ubrzavanju hemijskih reakcija, jer ćelije funkcionišu u uskom opsegu temperatura.**
- ✓ Osnovni **razlog za netolerantnost** ćelija prema visokim temperaturama jeste, **zato što visoke temperature narušavaju sekundarnu, tercijernu i kvaternu strukturu proteina, pa time i njihovu funkciju.** (Izuzetak od ovog pravila čine termofilne bakterije koje žive u okolini podvodnih vulkanskih izvora i tolerišu – zahtevaju – temperature 80°C - 100°C, i ribonukleaza - 100°C nekoliko minuta).

# UTICAJ TEMPERATURE

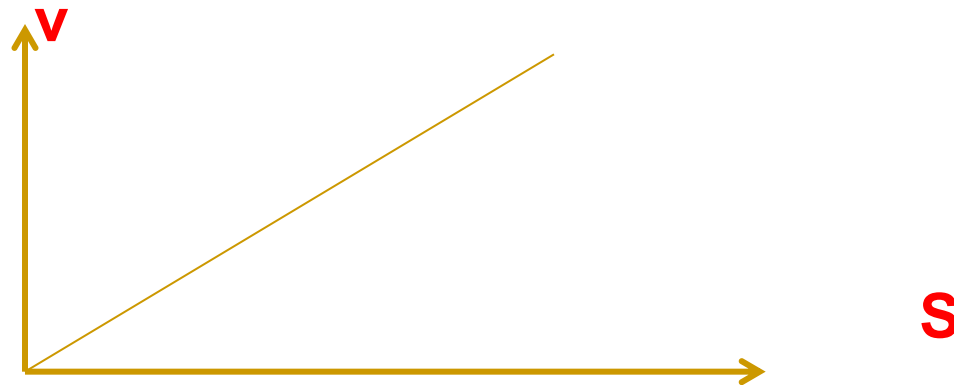


- Aktivnost enzima na niskim temperaturama postepeno opada – **REVERZIBILAN PROCES**.
- Aktivnost enzima kod povećanja temperaturama postepeno raste do određene temperaturne granice kada se gasi enzimaska aktivnost – **IREVERZIBILAN PROCES**.
- U temperaturnom opsegu od  $10^{\circ}$  -  $40^{\circ}$ , za svako povećanje temperature za  $10^{\circ}$  dolazi do **povećanja** enzimске aktivnosti za 1.5-2 puta.
- **Termostabilni enzimi:** ribonukleaza, AF iz placente, LDH1 iz miokarda, arginaza
- **Termolabilni enzimi:** glutamat dehidrogenaza, AF iz kostiju i LDH5 iz skeletnih mišića.



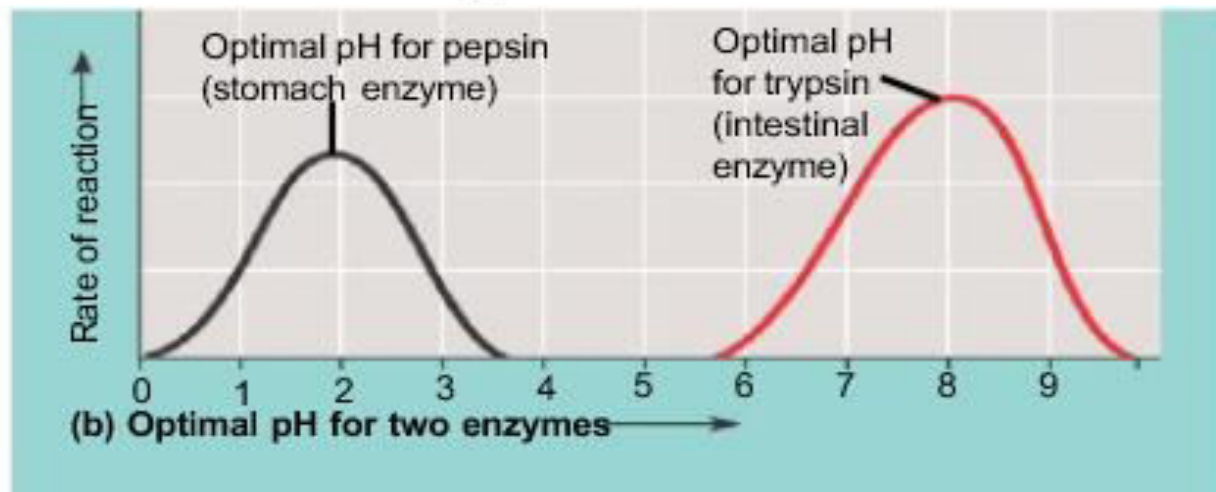
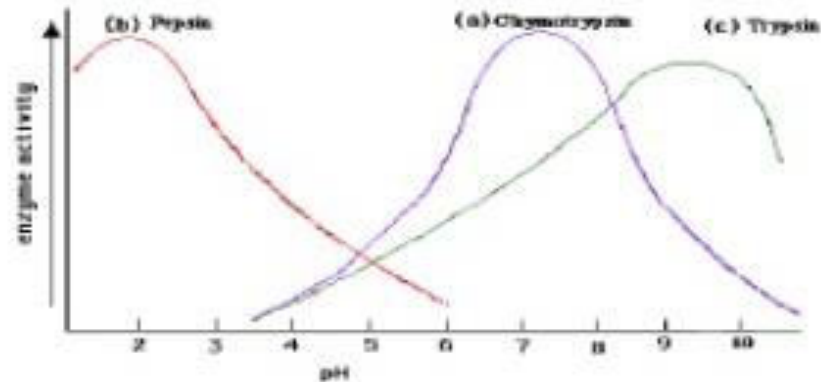
# Enzimi – uticaj $[E]$ na brzinu

- ❖ Ukoliko se reakcija odigrava u višku molekula slobodnog supstrata brzina reakcije je **proporcionalna koncentraciji enzima**.



- ❖ Osnova za kvantitativna određivanja enzima u različitim uzorcima jeste **mjerenje inicijalne brzine reakcije (v)**.

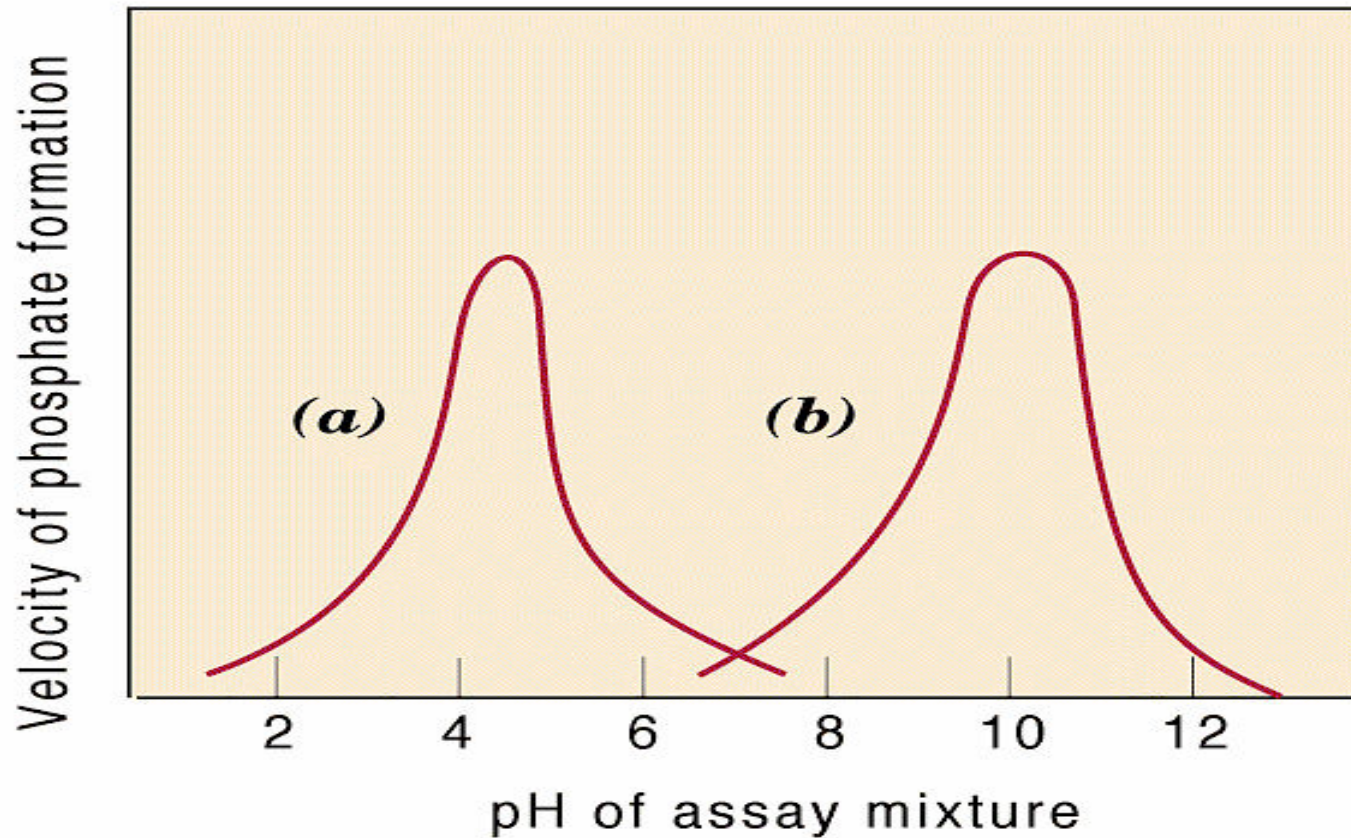
# *Svaki enzim ima optimalni pH*



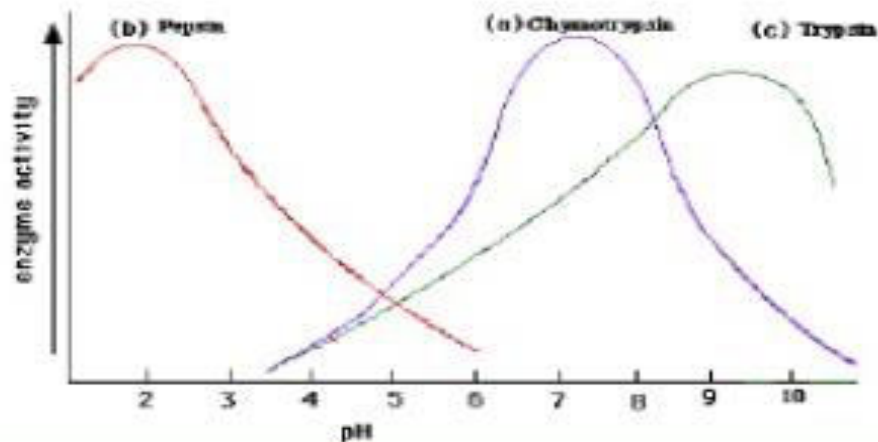
# Uticaaj pH vrednosti

- *Enzimi su aktivni u uskom intervalu vrednosti pH a izvan tog intervala se naglo smanjuje njihova katalitička aktivnost.*
  - *Za najveći broj enzima, optimalna pH vrednost se nalazi u intervalu od 4-8.*
  - *Kako su enzimi polielektroliti, pH utiče na aktivnost enzima time što:*
    - *direktno utiče na **stepen jonizacije bočnih grupa amino kiselina** (koje ulaze u strukturu AC enzima);*
    - ***stepen jonizacije funkcionalne grupe supstrata i***
    - ***održavanju tercijarne strukture enzima.***
  - ***Optimalni pH** je ona vrijednost ove konstante pri kojoj molekuli enzima imaju onu jonsku formu koja je najadekvatnija za kontakt supstrata sa aktivnim centrom enzima.*
-

*pH zavisnost kisele (a)  
i alkalne (b) fosfataze*



# Uticaj pH NA AKTIVNOST ENZIMA



Pepsin—PH (1,5-2)

Tripsin pH (7,5- 9,9)

Amilaza – PH 8

Kisela fosfataza - PH 5

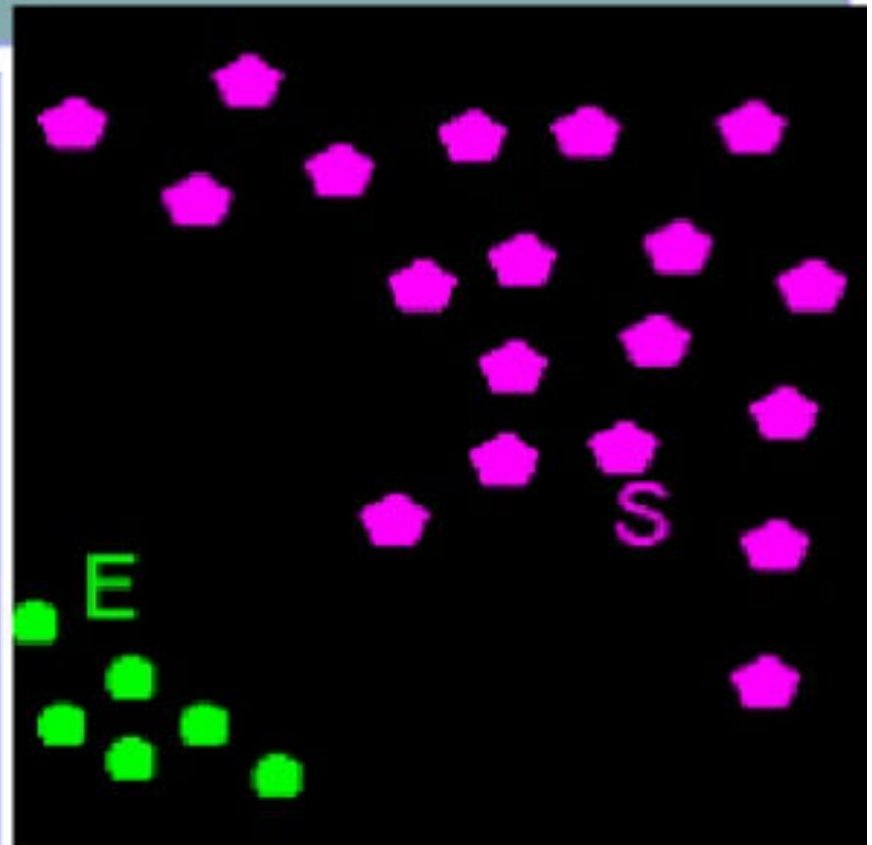
Alkalna fosfataza – (PH 9 – 10,5)

Arginaza- PH 9,7

# Koncentracija enzima

- U prisustvu viška supstrata brzina enzimske reakcije je direktno proporcionalna koncentraciji enzima

$$V = k(E)$$

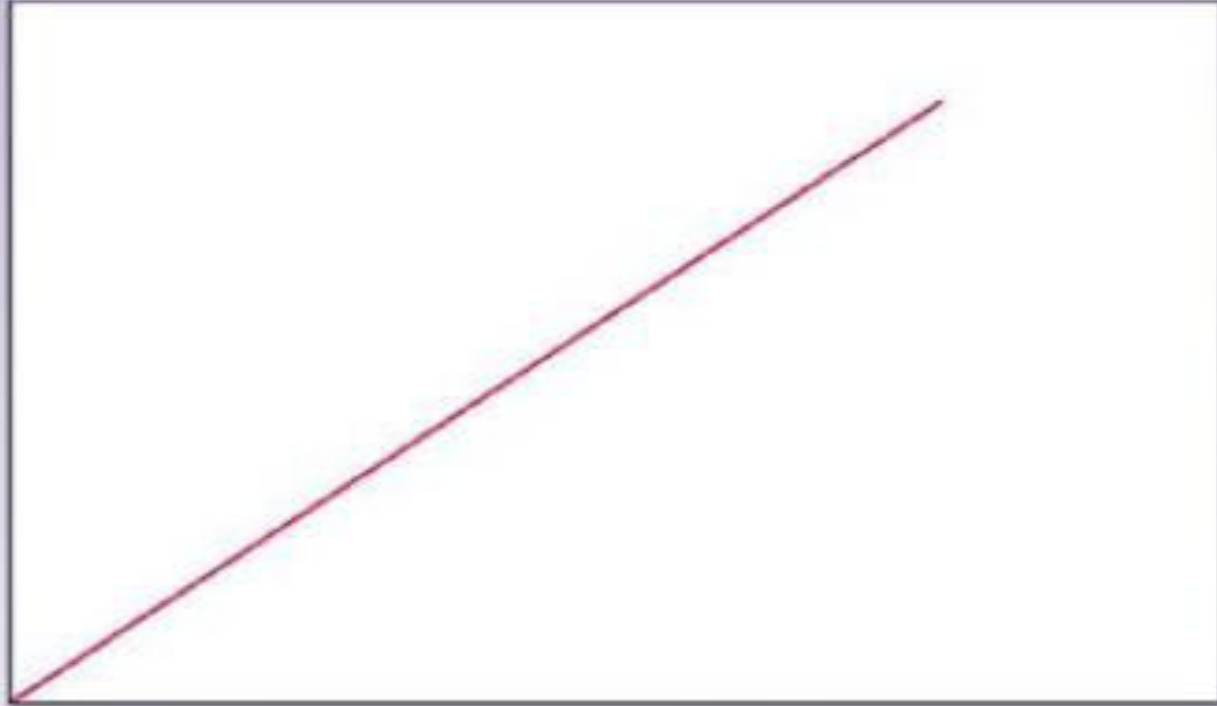


---

## *Uticaj koncentracije enzima*

- Pri optimalnim uslovima brzina hemijske reakcije je direktno proporcionalna koncentraciji enzima (pri višku supstrata)
  - Povećanjem koncentracije E srazmerno se više supstrata transformiše u produkt
  - Grafički odnos C enzima i v reakcije je prava linija
  - Svako odstupanje (od prave) ukazuje na prisustvo inhibitora ili sporednu hem. reakciju
-

Reaction rate  $\uparrow$



Enzyme concentration  $\rightarrow$   
(excess substrate)

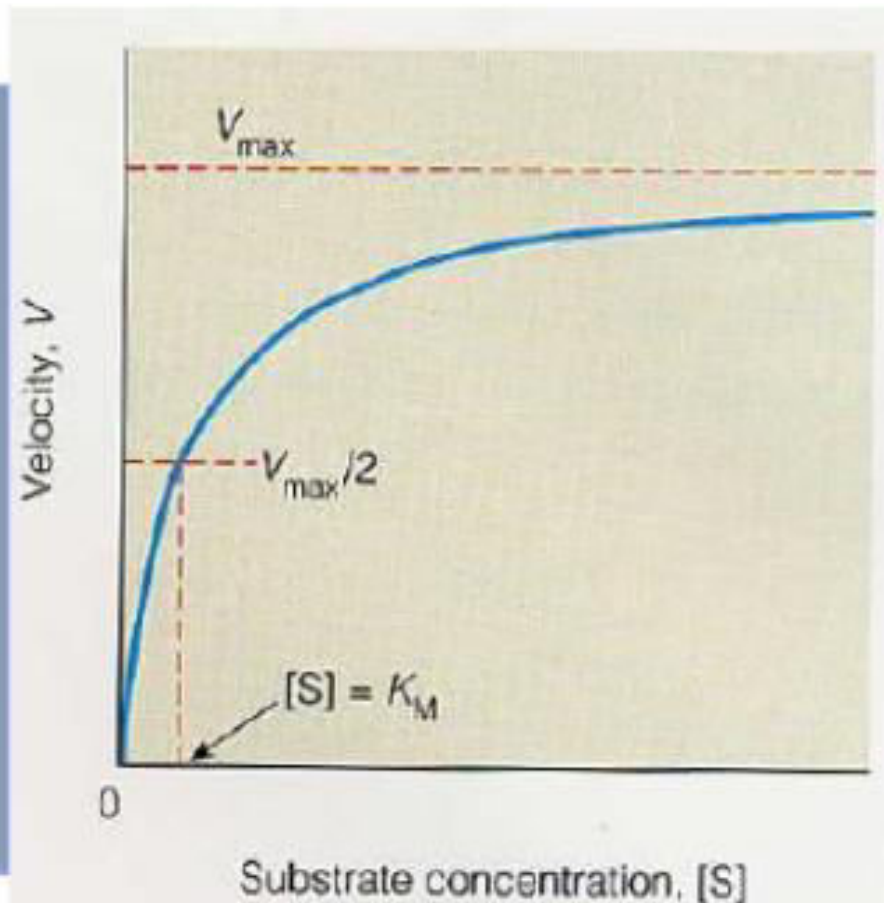


# Koncentracija supstrata

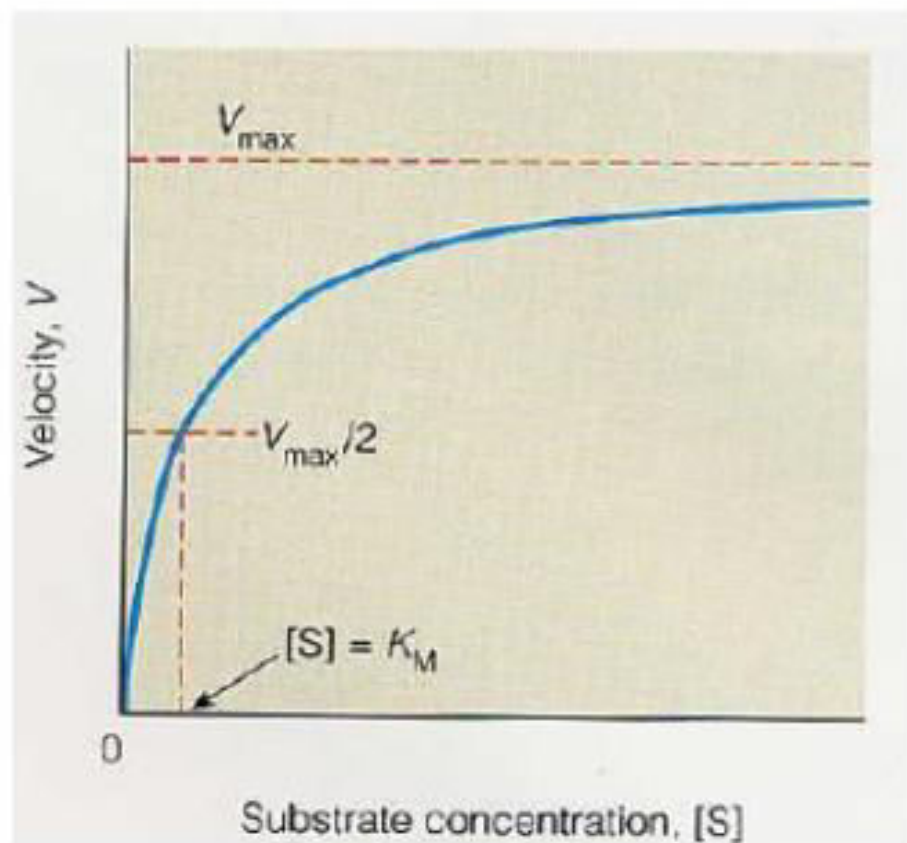
Grafički izraz odnosa koncentracije supstrata (S) i brzine (v), ima izgled hiperbole.

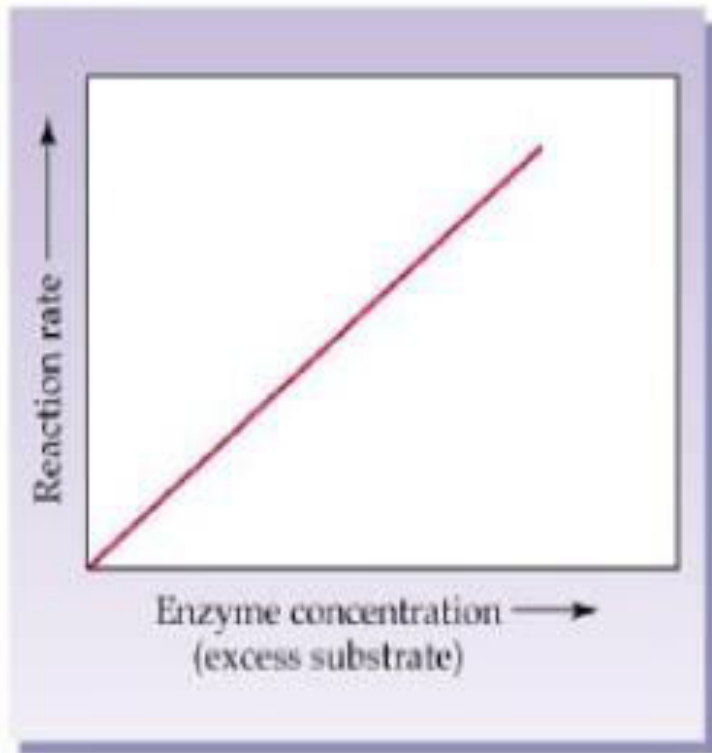
Pri niskim koncentracijama supstrata brzina reakcije se povećava srazmerno porastu koncentracije supstrata.

U prisustvu većih koncentracija supstrata dobija se granična (maksimalna) brzina –  $V_{max}$ .

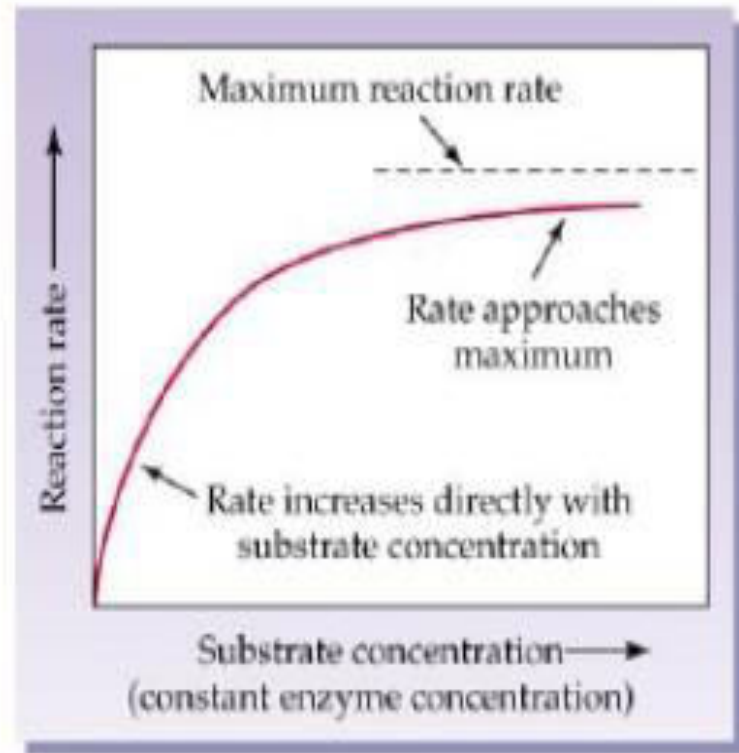


- Ona koncentracija supstrata pri kojoj se postiže  $\frac{1}{2} V_{\max}$  označava se kao  $K_M$  vrednost ili Mihaelis – Mentenova konstanta.
- Ovaj parametar je uvek stalna vrednost za određeni enzim i određeni supstrat
- Ukoliko enzim deluje na različite supstrate imaće za njih različite  $K_M$  vrednosti
- **$1/K_M$  se definiše kao afinitet E prema S**
- Recipročna vrednost  $1/K_M$  predstavlja **afinitet** enzima prema supstratu.





(a)

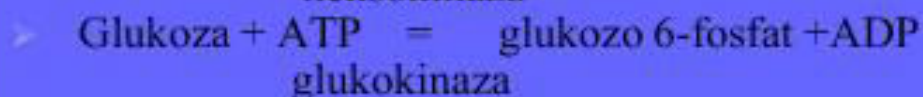


(b)

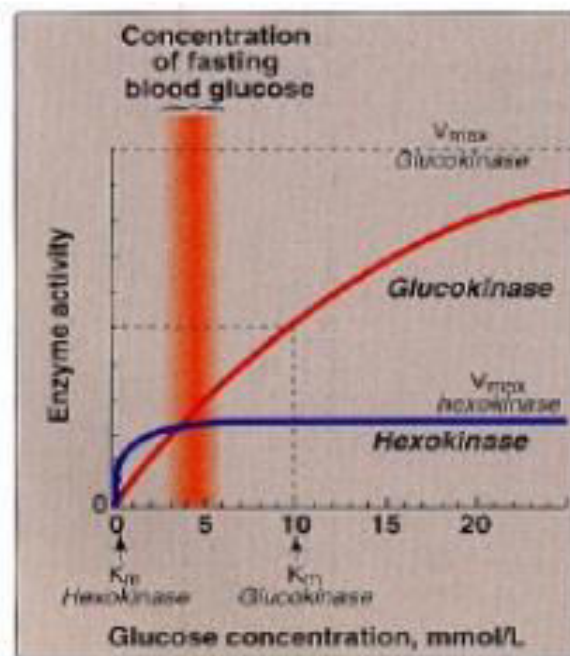
# K<sub>m</sub>

- Ukoliko enzim ima manju vrednost K<sub>m</sub> za neki supstrat utoliko će efikasnije (brže) da vrši njegovo pretvaranje u product.
- Vrednost K<sub>m</sub> se izražava brojem mol ili mmol/l.

heksokinaza



- K<sub>m</sub> heksokinaze = 0,1 mmol/l
- K<sub>m</sub> glukokinaze = 10 mmol/l



**Figure 8.13**

Effect of glucose concentration on the rate of phosphorylation catalyzed by *hexokinase* and *glucokinase*.

---

## Značaj $K_m$ i $V_{max}$

- $K_m$  omogućava da se proceni fiziološka koncentracija supstrata u ćeliji
  - Normalno ta konc. treba da bude bliska  $K_m$
  - To znači da većina E u ćelijama nije potpuno zasićena S
-

# ALOSTERNI ENZIMI


## Alosterijski centar

Enzimi koji poseduju alosterijski centar zovu se alosterijski (regulatorni) enzimi

Kada se alosterijski efektor (activator ili inhibitor) veže za alosterijski centar nastaje konformaciona promena enzima koja utiče na katalitički centar pri čemu enzim menja afinitet prema supstratu.



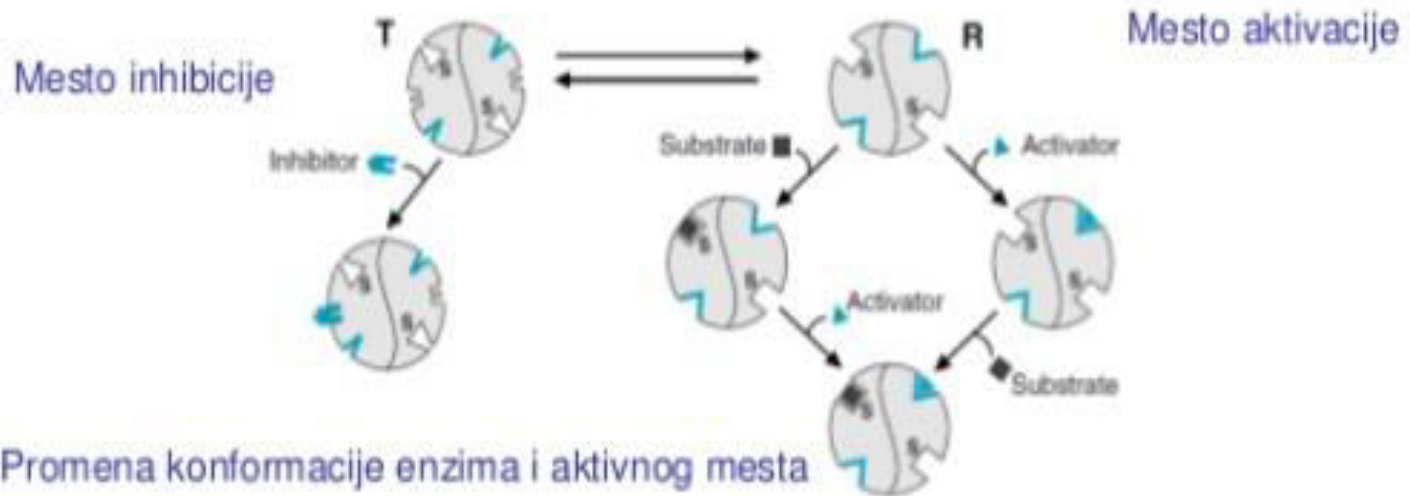
## *Alosterijska regulacija*

- 
- **Alosterijski enzim je:**
  - najčešće sastavljen iz više subjedinica (dimer ili polimer)
  - pored aktivnog ima i alosterijski centar
  - kao alosterijski modulatori mogu da deluju: koenzimi, supstrati, produkti i dr. metaboliti
  - vezivanjem aktivatora ili inhibitora enzim menja svoju terciarnu strukturu i afinitet za supstrat
  - ispoljavaju sigmoidnu kinetiku
  - Imaju izrazitu specifičnost prema alost. efektorima
  - Svaka subjedinica može da se nalazi u dva oblika
    - T – tense (mali afinitet za supstrat)
    - R – relaxed (veliki afinitet za supstrat)

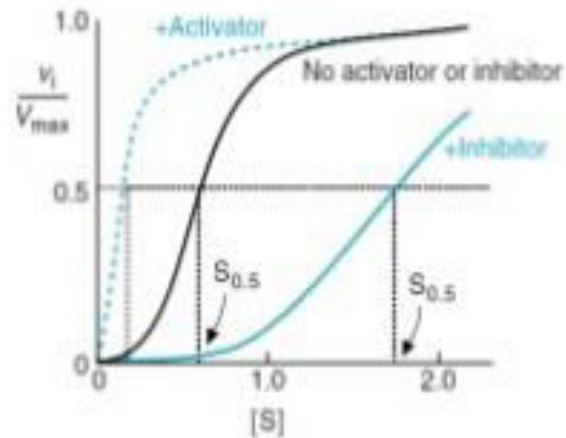
# Alosterna modifikacija enzima

## Alosterno mesto; alosterni modulatori

A model of an allosteric enzyme



Sigmoidalna kriva



K klasa menja  $K_m$   
V klasa menja  $V_{max}$



# AKTIVATORI ENZIMA

- ❖ nespecifični ( temperatura, PH, koncentracija enzima i supstrata)
- ❖ specifični ( metali, joni, tiol jedinjenja, HCl, drugi enzimi-protein kinaze, enterokinaza)
  - amilaza ( Cl, Br, J)
  - ksantin oksidaza (Mo)
  - arginaza( Mg, Mn, Co)

# *INHIBITORI ENZIMA*

Nespecifični (inaktivatori)  
( visoka T, kiseline, baze)

Specifični (deluju samo na neke enzime)

a) povratna (reverzibilna) inhibicija

b) ireverzibilna - fluor – enolaza;  
-sarin – acetilholin esteraza  
- CO, cijanidi, vodonik sulfid-  
inhibiraju citohrom oksidazu

prirodni inhibitori (antienzimi):

antitripsin, antitrombin, inhibitor RNaze, DNaze

# Specifični inhibitori

Prema tipu inhibicije specifični inhibitori se dele na

- Kompetitivne ( competitive inhibition)
- Nekompetitivne (noncompetitive inhibition)
- Akompetitivne (uncompetitive inhibition)

# Specifični inhibitori

## ■ Kompetitivna (konkurentna) inhibicija

- strukturalna sličnost supstrata i inhibitora
- veći afinitet E prema S
- nepostojanje apsolutne specifičnosti
- inhibicija je reverzibilna

## ■ Nekompetitivna (nekonkurentna)

- inhibitor i supstrat nisu slične strukture
- povećanjem koncentracije supstrata stepen inhibicije se ne smanjuje
- inhibicija je reverzibilna

(Alosterijska inhibicija: ATP, AMP; sulfhidrilni reagensi, EDTA)

## ■ Akompetitivna

- inhibitor se vezuje samo za ES kompleks
- inhibitor se vezuje za mesto na enzimu koje nije aktivni centar

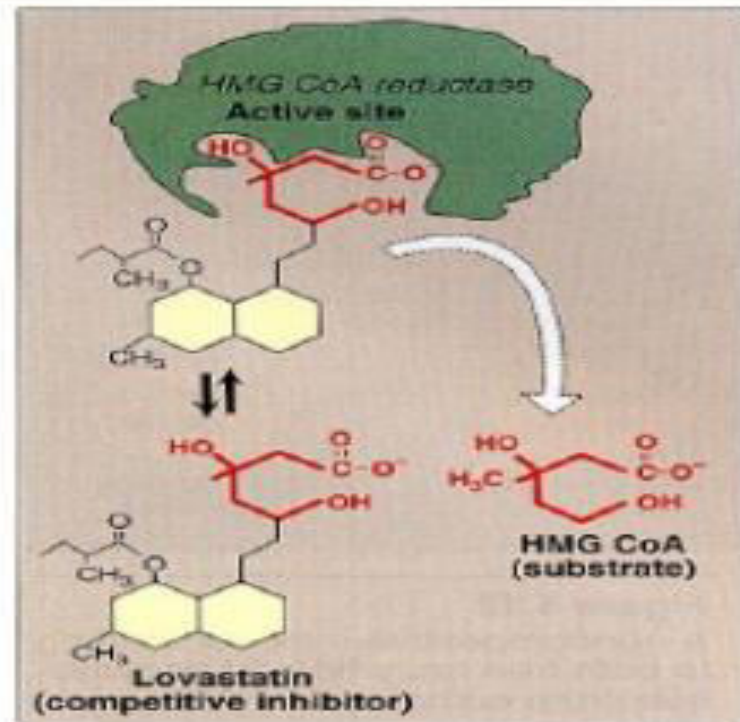
# Kompetitivna inhibicija

---

- inhibitor konkuriše sa supstratom za aktivni centar enzima (tj. katalitički centar)
- inhibitor poseduju strukturnu sličnost sa supstratom
- povećanjem koncentracije supstrata inhibicija se smanjuje
- inhibicija je reverzibilna



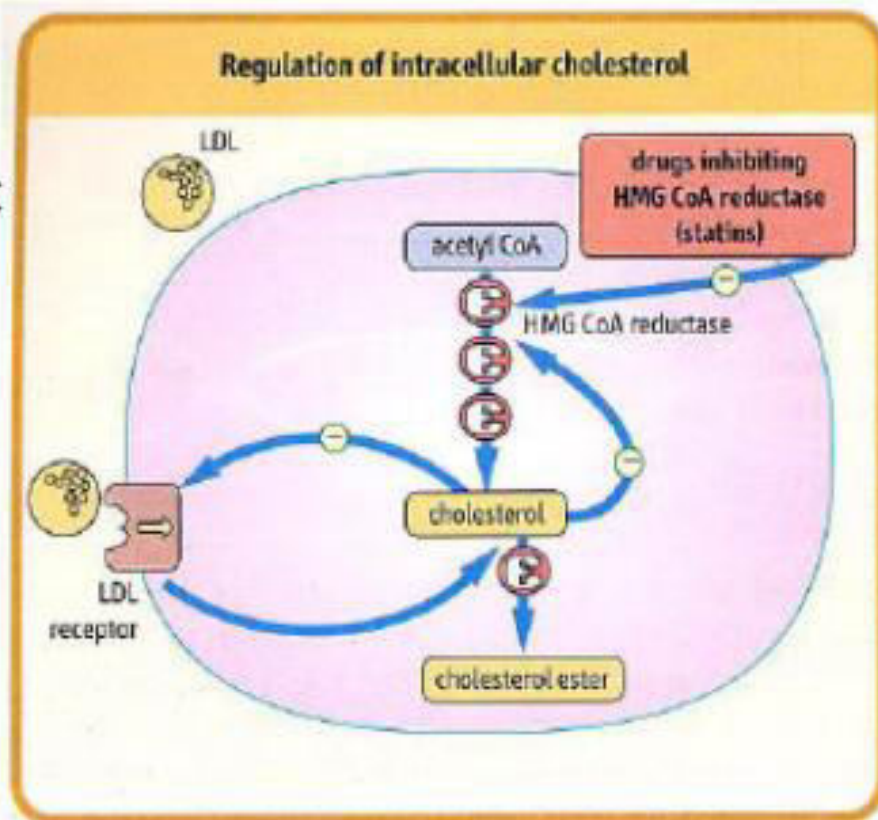
# statin-kompetitivni inhibitor HMG CoA reduktaze



**Figure 5.13**  
Lovastatin competes with HMG CoA for the active site of *HMG CoA reductase*.

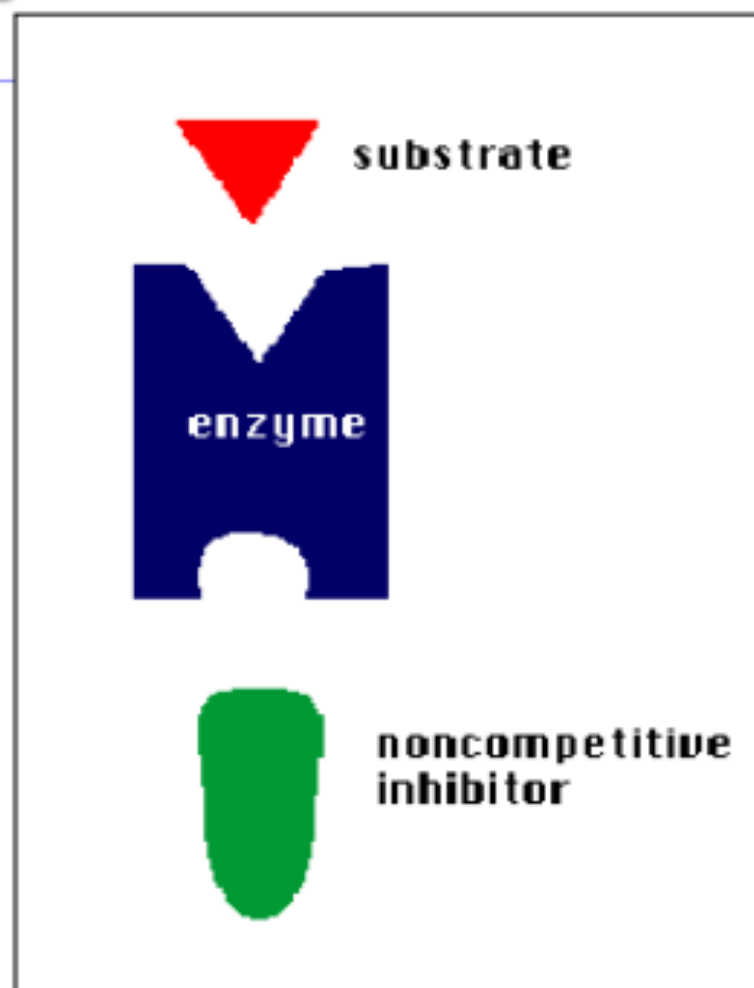
# regulacija HMG Co reductaze statinima u Th hiperlipidemija

- Inhibicija HMG CoA reductaze statinima dovodi do opadanja holesterola u ćeliji
- Smanjen nivo holesterola u ćeliji aktivira mehanizme koji će višak holesterola preuzeti iz cirkulacije (iz LDL) - ekspresija receptora za LDL raste



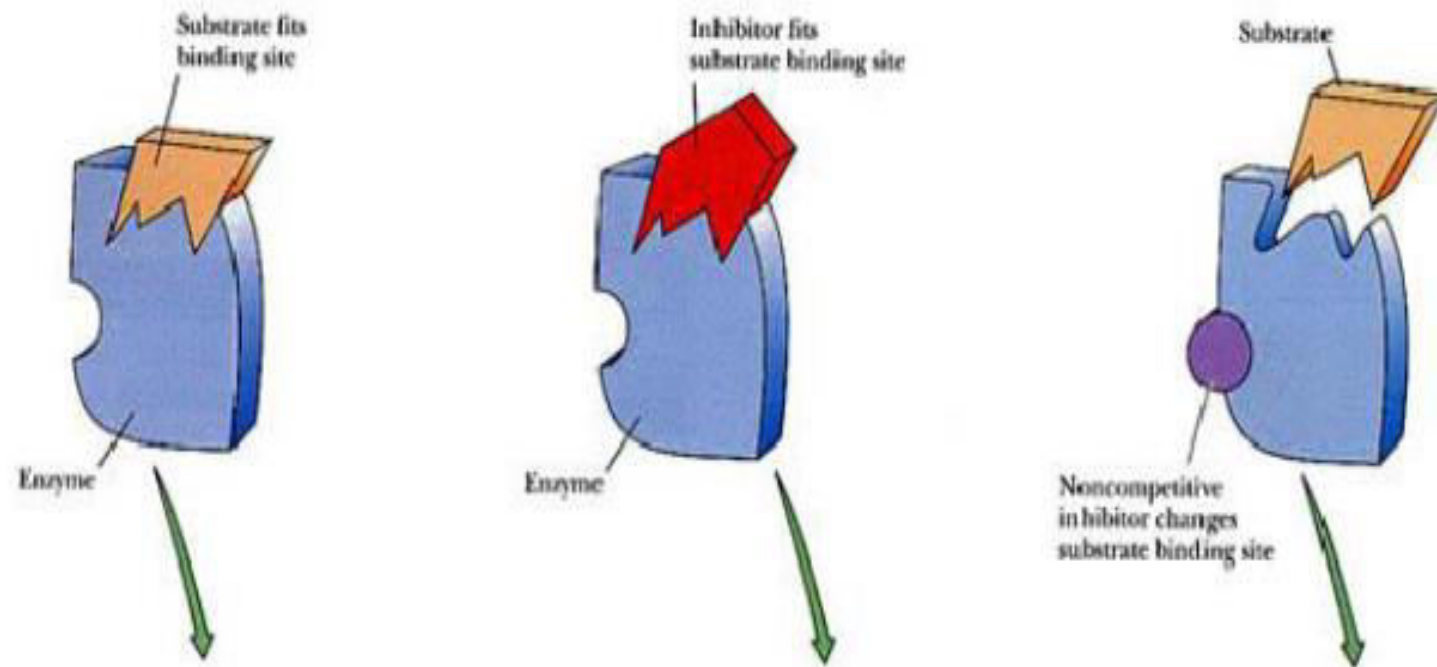
## Nekompetitivna inhibicija

1. inhibitor se vezuje za alosterijski centar slobodanog enzima ili za enzim-supstrat kompleks
2. inhibitor i supstrat nisu slične strukture
3. povećanjem koncentracije supstrata stepen inhibicije se ne smanjuje
4. inhibicija je reverzibilna





## Nekompetitivna inhibicija



■ *Primeri inhibitora enzima korišćenih u terapijske svrhe:*

Inhibitor	target enzim	efekat aplikacije
Allopurinol	xsantin oksidaza	tretman giht-a
Disulfiram	aldehid dehidrogenaza	lečenje alkoholizma
ACE-inhibitor	Angiotenzin konvertujući enzim	lečenje hipertenzije
Trasilol	proteaze	lečenje pankreatita
Metotreksat	dihidrofolat reduktaza	lečenje leukemija
Aspirin	ciklooksigenaza	anti-inflamatorni agens
5-fluorouracil	timidilat sintetaza	antineoplastični agens
Lovastatin	HNG-CoA reduktaza	hipolipemik
Penicilin	transpeptidaza	antibakterijski agens

## Multipli oblici enzima

- ❖ Multipli oblici enzima se dele u dve grupe:
  1. Genetski uslovljene forme (izoenzimi i aleloenzimi)
  2. Postranslaciono modifikovani oblici (izoforme):
    - agregati (nespecifična holin esteraza, glutamat dehidrogenaza)
    - hemijski modifikovani oblici
    - konformeri ( T i R stanje alosterijskih enzima)

# Aleloenzimi su produkti multiplih alela istog genskog lokusa

- razlikuju se između jedinki iste vrste
- sreću se kod određenih etničkih grupa (genetski polimorfizam)
- rezultat su tačkastih mutacija u genskom lokusu
- koriste se za tipizaciju tkiva
- u sudsko medicinskom veštačenju i kriminalistici
- **Smatra se da se pomoću aleloenzima osoba preciznije identifikuje nego pomoću otiska palca**



---

Za dijagnozu su posebno važni *izoenzimi* - različite molekulske forme istog enzima koji katalizuje istu hemijsku reakciju ali pokazuje tkivnu specifičnost.

Izoenzimi se sintetišu na različitim strukturnim genima.

- Većina ima kvaternernu strukturu
  - Mogu biti homomeri ili heteromeri
  - Izraz su adaptacije ćelija na promenjene biološke uslove
-

# REGULACIJA AKTIVNOSTI ENZIMA

Postoje 2 osnovna načina regulacije aktivnosti enzima:

❖ **genetska kontrola**

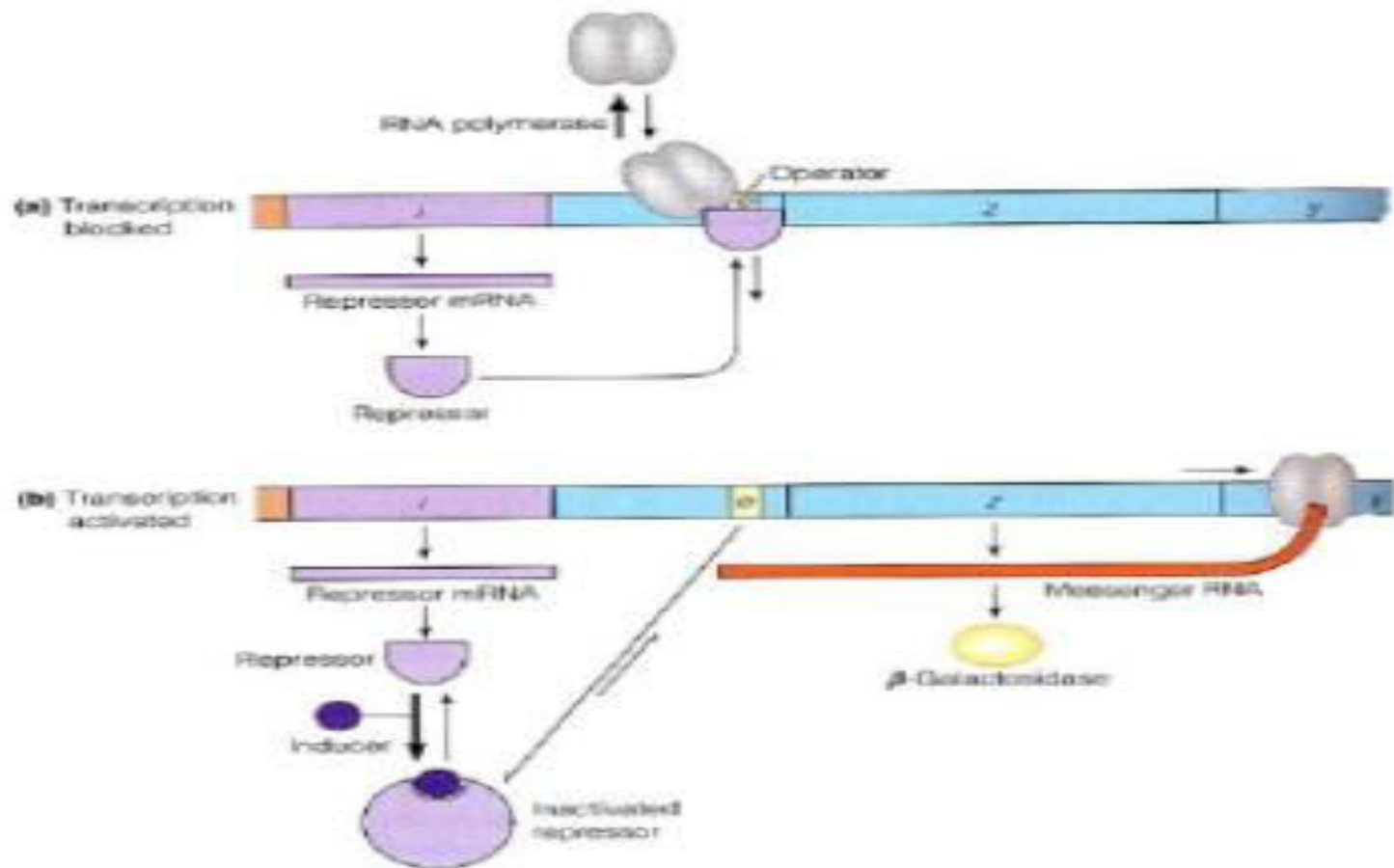
(promena brzine sinteze ili razgradnje enzima)

❖ **posttranslaciona**

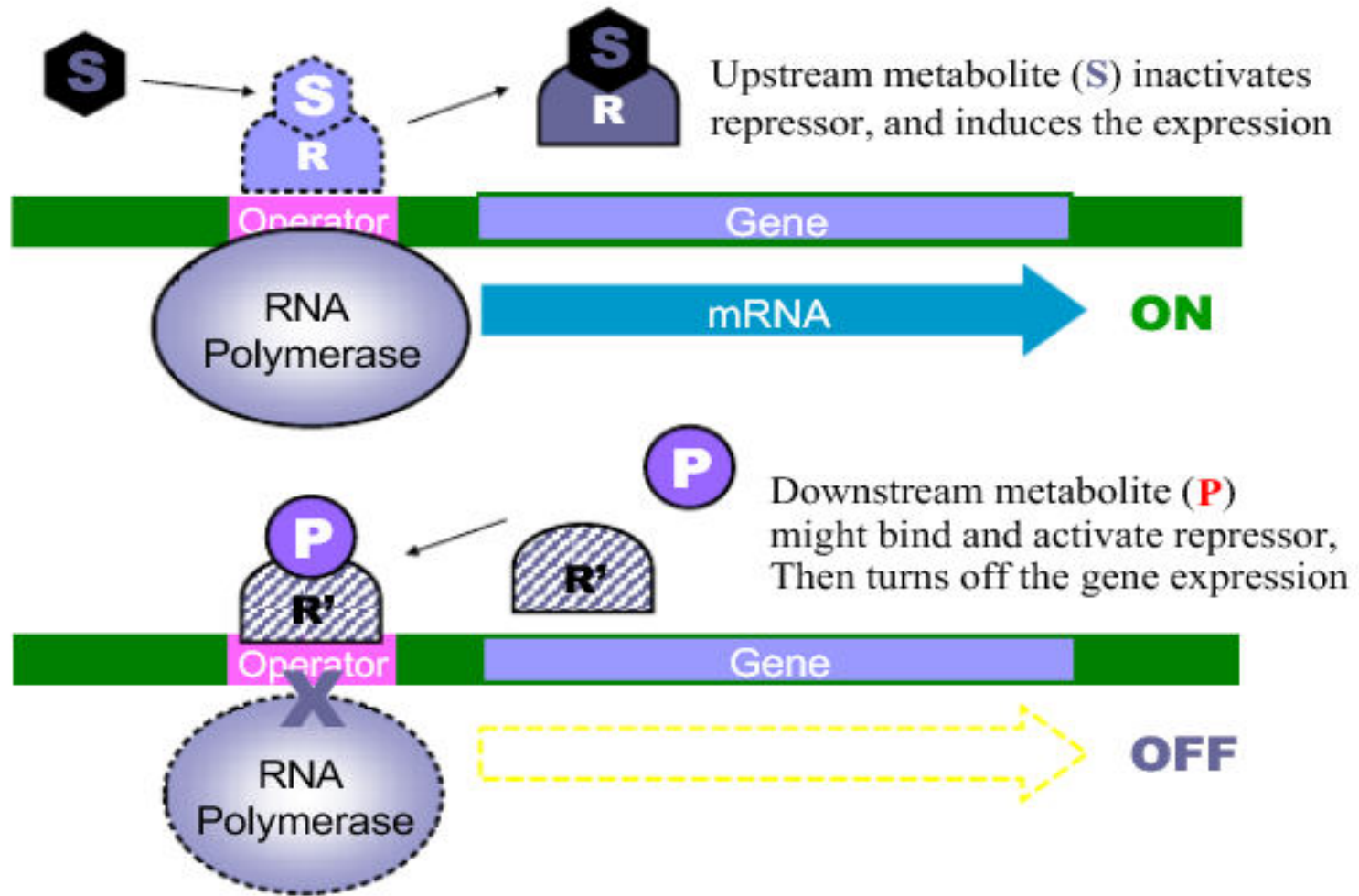
(postsintetička) kontrola aktivnosti enzima

# Genetska kontrola

CHAPTER 25 INFORMATION TRANSFER: TRANSCRIPTION



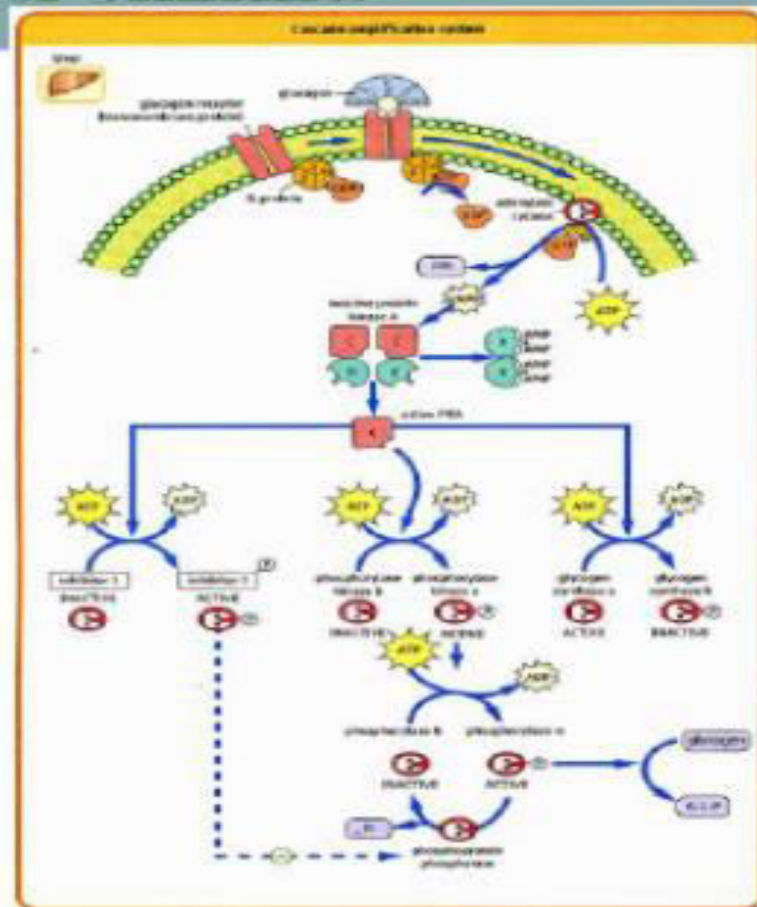
# Operon Expression Regulated by Its Metabolites





# Posttranslaciona (postsintetička) kontrola aktivnosti enzima

1. **kovalentna modifikacija** (fosforilacija, acetilacija, metilacija, nukleotidacija)
2. **ograničena proteoliza** (proenzimi-zimogeni se aktiviraju specifičnim proteazama pr aktivacija tripsinogena enterokinazom)
3. **asocijacija i disocijacija subjedinica**
4. **promena koncentracije metabolita**
5. **alosterijska regulacija**





# OSNOVI ENZIMOLOGIJE

DIO 2

# Bioregulatori

- Mnogi biohemijski procesi u organizmu zavise od strukture i funkcije specifičnih molekula koji se nalaze u ćeliji. Neki od njih su nazvani **bioregulatorima**.
- To su najčešće organski molekuli koji na različite načine “regulišu” ili “stimulišu” brojne biohemijske reakcije u metabolizmu. U grupu bioregulatora su svrstani *koenzimi i vitamini*.
- **Koenzimi** ulaze u sastav enzima, najčešće kao dio aktivnog centra, te na taj način direktno stimulišu katalitičku aktivnost enzima.
- **Vitamini** uglavnom ulaze u sastav koenzima.

# KOENZIMI

- Većina koenzima sadrži u svojoj strukturi ***fosforu kiselinu*** a neki sadrže i ***vitamine***, pa ih nazivamo i derivatima vitamina.
- Prema vrsti enzima u čiji sastav ulaze, sve koenzime dijelimo na:
  - koenzime oksidoreduktaza;
  - koenzime transferaza;
  - koenzime za prenos C1 jedinica;
  - koenzime za prenos C2 jedinica i
  - koenzime liaza, izomeraza i ligaza.

# *I. Struktura i funkcija koenzima oksidoreduktaza*

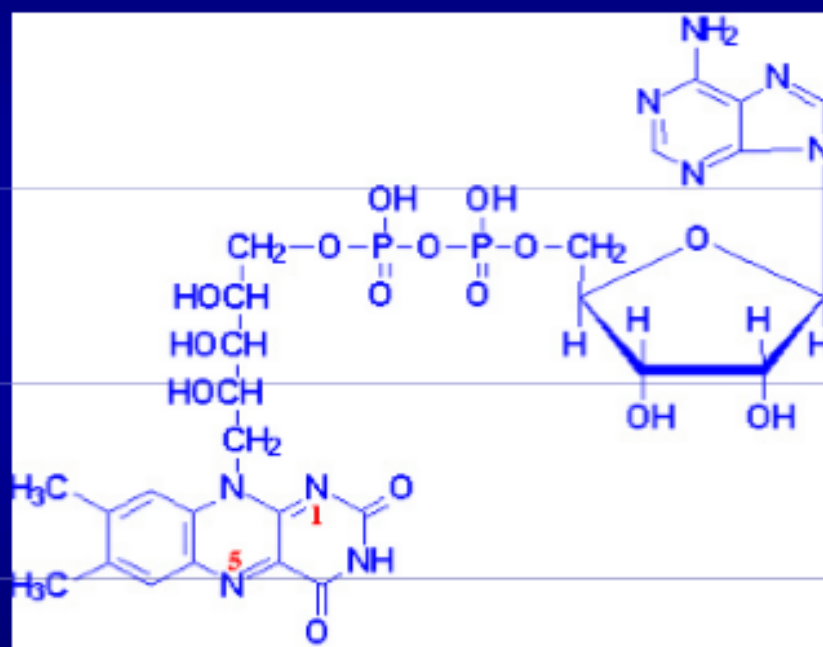
- Koenzimi oksidoreduktaza su sastojci preko stotinu specifičnih enzima, koji katalizuju oksidoredukcijske procese u ćeliji.
- Najznačajniji su:
  - ◆ *nikotinamidski nukleotidi - NAD, NADP,*
  - ◆ *flavinski nukleotidi – FMN, FAD,*
  - ◆ *ubihinoni – koenzim Q,*
  - ◆ *liponska kiselina –  $\alpha$ -lipoijska kiselina,*
  - ◆ *citohromi (hem-proteini) – citohrom P450, i*
  - ◆ *ne-hem proteini – Fe-S protein (feredoksini).*

## ***B3 vitamin (Niacin) sastavni dio NAD<sup>+</sup> i NADP<sup>+</sup>***

- **Niacin (Vitamin PP)** - je potreban za sintezu aktivnih oblika B3 vitamina :
  - **nikotinamid adenin dinukleotid (NAD<sup>+</sup>)** i
  - **nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADP<sup>+</sup>)**.
- **Niacin-** nije vitamin u pravom smislu te riječi, jer se može dobiti iz *triptofana* ili *asparaginske kiseline*.
- Međutim, kapaciteti za sintezu niacina iz triptofana su nedovoljni i zahtijevaju prisustvo vitamina B1, B2 i B6, što može u normalnoj ishrani biti ograničavajuće.
- I NAD<sup>+</sup> i NADP<sup>+</sup> djeluju kao kofaktori brojnih dehidrogenaza u mitohondrijama, citosolu i EPR, kao što su: **laktat i malat dehidrogenaze**.

# Riboflavin

- Riboflavin, poznat i kao **vitamin B2**. Riboflavin je prekursor koenzima, **flavin mononukleotida (FMN)** i **flavin adenin dinukleotida (FAD)**.
- Enzimi koji zahtevaju FMN ili FAD kao kofaktore označavaju se kao **flavoproteini**.
- Neki flavoproteini sadrže i jone metala i zovu se **metaloflavoproteini**.
- Obe klase enzima se uključene u različite **redoks reakcije**,
- Tokom enzimskih reakcija u koje su uključeni flavoproteini nastaju redukovani oblici FMN i FAD -  $\text{FMNH}_2$  odnosno  $\text{FADH}_2$ .





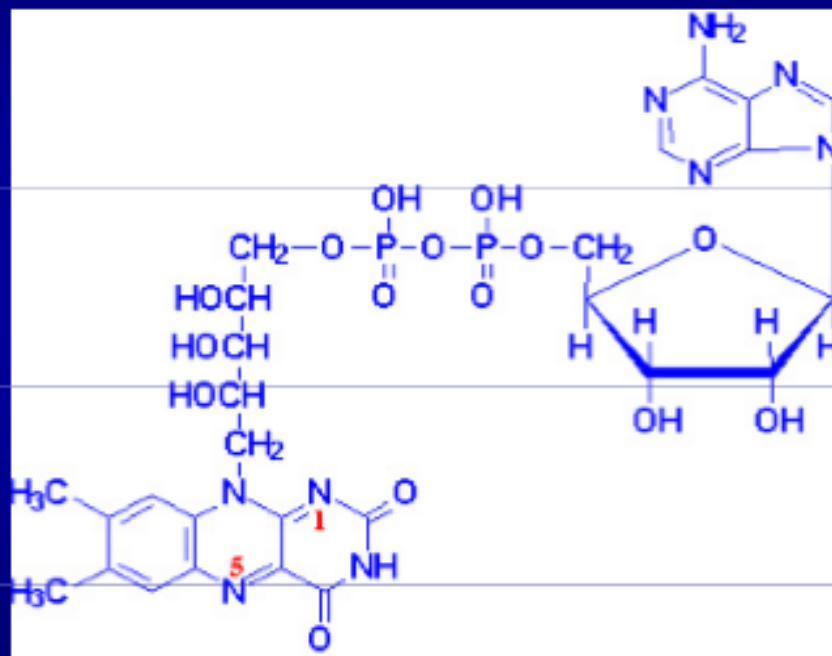
**FAD i FMN** su koenzimi – tipične prostetične grupe.

Vezani su kovalentno/nekovalentno za proteinski deo odgovarajuće dehidrogenaze.

Aktivan deo je izoaloksazonski prsten, koji prima i odpušta redukzione ekvivalente (može i pojedinačne e-)

# Riboflavin

- Obe klase enzima učestvuju u nizu oksidoredukcija, kao što su reakcije koje katališu
  - **Sukcinat dehidrogenaza**
  - **Ksantin oksidaza**
  - **Oksidaza  $\alpha$ -amino kiselina**
  - **Aldehid dehidrogenaza**
  - **Mitohondrijalna glicerol 3-fosfat dehidrogenaza**
  - **Acil-CoA dehidrogenaza**
  - **Dihidrolpoil dehidrogenaza**



## C. Ubihinoni (Q; CoQ)

- **UBIHINONI (KOENZIMI Q; CoQ)** - su niskomolekularna redoks jedinjenja respiratornog lanca.
- Po hemijskom sastavu su benzohinonski derivati, koji u bočnom lancu sadrže 6-10 izoprenskih jedinica.
- *Razlažu se sporo kiseonikom, UV zracima i sunčevom svjetlosti.*

### UBIHINONI (CoQ)

U raznim živim organizmima nalaze se različiti oblici koenzima Q od Co Q1 - Co Q10.

Smatra se da je **samo Co Q10** sposoban da inicira i modulira ćelijske energetske procese.

Ovaj koenzim služi kao prenosilac H koji dobija od NADH.

## ***D. Liponska kiselina – vitamin N***

- **Liponska kiselina** [Lip(S2)] – ili tioksična kiselina u bočnom lancu sadrži karboksilnu grupu.
- Koenzim je u reakcijama za ***prenos vodonika i acil-grupe***.
- Vezuje se karboksilnom grupom za **dehidrogenaze** (npr. dihidrolipoil-dehidrogenaza) ili **neke transferaze** (npr. dihidrolipoil-transferaza) i gradi **amidnu vezu**.
- Redukcijom gradi ***dihidroliponsku kiselinu*** .
- ***Obnavlja antioksidanse u organizmu (vit.C,E, glutation) i veže slobodne jone (u terapiji kod trovanja olovom i živom).***
- ***Sintetiše se u organizmu!!!!***

# *E. CITOHROMI (HEM PROTEINI)*

- ❖ **CITOHROMI – CYP (HEM PROTEINI)** - su **porfirinski hromoproteini**, koji služe kao redoks katalizatori u respiraciji (prenose elektrone od dehidrogenaza na molekulski kiseonik -O<sub>2</sub>).
- ❖ Sastavni dio su **svih ćelija** sa mitohondrijama i/ili drugim ćelijskim organelama.
- ❖ **Hem** je po hemijskom sastavu tetrapirolski helat sa gvožđem. Četiri pirola povezana metinskim vezama (-CH=) grade tetrapirrol ili porfirin u kojem H atomi mogu biti supstituisani.

# Funkcije citohroma

- ❖ Oni deluju kao donori ili akseptori elektrona, koje preuzimaju sa koenzima Q, pri kojoj dolazi do **reverzne izmjene valence gvožđa**, koji se nalaze u centru porfirinskog kompleksa.
- ❖ Najznačajniji **citohromi u respiratornoj fosforilaciji** su:
  - citohrom c, c1 i
  - citohromi b1,b2,b3, i
  - citohromi a, a3 – **citohrom oksidaza**.
- ❖ Citohromi prenose 1 elektron, za razliku od koenzima Q koji prenosi 2 elektrona.
- ❖ Citohrom c nije vezan ni za jedan enzimski kompleks u respiratornom lancu, nego zajedno sa koenzimom Q slobodno difunduju mitohondrijalnom membranom.

# *Ne-hem proteini (feredoksini)*

- **Ne-hem proteini (Fe-S-proteini)** - su posebna grupa redoks jedinjenja, koja sadrže **Fe-S-centre** i učestvuju u prenosu elektrona.
- Kako u svojoj strukturi **ne sadrže hem**, nazivaju se još i ne-hem proteini.
- Proteini ove grupe sadrže i **sumpor**, formirajući **Fe - S klastere (2Fe-S i 4Fe-S)**, koji su uključeni u transport elektrona u respiratornom lancu.

## **II. Struktura i funkcija koenzima transferaza**

- **Uloga** koenzima transferaza jeste u prenosu **fosfatnih grupa** sa donora na akceptor unutar niz metaboličkih procesa.
- Najznačajniji su:
  - ◆ **adenozin- trifosfat (ATP)**
  - ◆ **guanozin-trifosfat (GTP)**
  - ◆ **uridin - trifosfat (UTP)**
- **Metabolički procesi u kojima se oslobađa energija u vidu ATP-a su:**
  - *oksidativna fosforilacija na nivou respiratornog lanaca mitohondrija;*
  - *glikoliza (fosforilacija na nivou supstrata);*
  - *ciklus CTK (fosforilacija na nivou supstrata).*



# *Struktura i funkcija koenzima - ATP*

## ■ ADENOZIN-FOSFATNI koenzimi:

- ✓ *adenozin-trifosfata (ATP),*
- ✓ *adenozin-difosfata (ADP) i*
- ✓ *adenozin-monofosfata (AMP)*

***prenosioci orto- i difosfata (često pisani kao Pi i P<sub>Pi</sub>).*** Od navedenih posebno je značajan ATP.

- **Adenozin-trifosfat (ATP)** - jedinjenje bogatog energijom (*oslobađa 34.5 kJ/mol kada prenosi orto-, odnosno 37.4 kJ/mol kada prenosi difosfat*).
- Kao koenzim, ATP ima katalitičku i regulatornu funkciju za brojne enzime, koji u zavisnosti od tipa reakcije, odnosno supstrata mogu biti **kinaze, ATP-aze, nukleotidil-transferaze itd.**

## *Struktura i funkcija koenzima - UTP*

- **URIDIN-FOSFATI - (UTP,UDP)** su koenzimi biosintetskih reakcija šećera. Od posebnog je značaja uridin-trifosfat.
- **Uridin-trifosfat (UTP)** - jeste koenzim, enzima **glukoza-1-fosfat- uridintransferaze** (EC 2.7.7.1), zaduženog za prenos ostataka glukoze (Glc) u biosintezi saharoze.
- Učestvuje u sintezi **glikozida**.



### ***III. Struktura i funkcija koenzima za prenos C1 ostataka***

- ***C1 ostaci*** su hemijske grupe, koje sadrže jedan C atom.
- Za prenos ovih ostataka zaduženi su sledeći koenzimi:
  - ◆ S-adenozil metionin,
  - ◆ *folna kiselina*,
  - ◆ *biotin ili vitamin H*.

## *Struktura i funkcija koenzima SAM*

- **S-adenozil metionin (SAM)** - je reaktivno sulfonijum jedinjenje, koje ima funkciju koenzima prenosioca **metil-grupe (CH<sub>3</sub>)** u C1-metabolizmu.
- Koenzim učestvuje u reakcijama **metilovanja** supstrata, pod dejstvom enzima **metil transferaze**, pri čemu SAM prelazi u **S-adenozil homocistein**.

## *Struktura i funkcija koenzima folna kiselina*

- **Folna kiselina (B9)** - konjugovani molekul se sastoji od pteridinskog prstena vezanog za para-amino benzojevu kiselinu (PABA), pri čemu nastaje **pteroična kiselina**. Sama folna kiselina se dobije konjugacijom pteroične kiseline sa glutaminskom kiselinom.
- Čovjek nije u mogućnosti sintetisati folnu kiselinu, ali je unosi hranom i deponuje u jetri.
- Redukovan oblik folne kiseline (**tetrahidrofolna kiselina, FH4**), nastaje u ćelijama djelovanjem **enzima dihidrofolat reduktaze**, koji zahtjeva **NADPH**.
- Značajna je u biosintezi **purina i pirimidina, serina, histidina i metionina**.

# *Struktura i funkcija koenzima **biotina***

- *Biotin je derivat imidazola.*
- **Biotin**
  - široko je zastupljen u namirnicama
  - mogu ga **sintetisati intestinalne bakterije**, tako da su deficiti ovog vitamina rijetki.
- **Deficiti** se uglavnom javljaju nakon ***dugotrajne antibiotske terapije***, koja remeti crijevnu floru ili nakon ***dugotrajnog konzumiranja sirovih jaja*** (AVIDIN, protein bjelanceta pokazuje jak afinitet ka biotinu - nastali kompleks se ne apsorbuje u tankom crijevu).

# *Struktura i funkcija koenzima **biotina***

- **Biotin** - *nosač karboksilne grupe* ( $\text{CO}_2$ ), u reakciji karboksilacije, gdje je prostetična grupa enzimima **karboksilaza i karboksil-transferaza**.
- *Redukovani oblik biotina je **biocitin**.*
- **Značaj u:**
  - sintezi masnih kiselina,
  - rastu ćelija,
  - glukoneogenezi i
  - metabolizmu masti i aminokiselina.
- *Poznat je po najjačoj protein-ligand interakciji – veže čvrsto **AVIDIN** (detekcija bioloških eukariotskih procesa).*

*Struktura i funkcija koenzima  
za prenos C2 i više ostataka*

- Ovi koenzimi omogućavaju prenos hemijskih grupa sa dva i više C atoma.
- Najznačajni su:
  - ❖ tiamin-pirofosfat (TPP)
  - ❖ koenzim A (CoA).



## *Struktura i funkcija koenzima TPP- vitamin B1*

- **Tiamin** je sačinjen od supstituisanog pirimidina i tiazola, međusobno povezani metilenskim mostom.
- **Tiamin** se brzo prevodi u svoj aktivni oblik, **tiamin pirofosfat-TPP**, u mozgu i jetri, pod dejstvom enzima tiamin difosfotransferaza.
- TPP je neophodan kao kofaktor enzima za prenos aktivirane aldehidne jedinice:
  - **piruvat dehidrogenaze,**
  - **alfa-ketoglutarat dehidrogenaze,**
  - **transketolaze (heksozo monofosfatni put).**

## *Struktura i funkcija koenzima **acetil - CoA***

- Acetil - Co A jeste derivat **pantotenske kiseline ili vitamina B5**.
- Acetil-CoA ulazi u sastav proteina nosača - acil ostatka (**acyl carrier protein - ACP**), koji je u sastavu **sintaze MK**.
- **Postoji najmanje 70 enzima** za čije funkcionisanje su neophodni CoA ili ACP.

# Najvažnije reakcije CoA

1. ***Oksidativna dekarboksilacija piruvata*** (I faza proizvodnje energije u mitohondrijama)
2. ***Oksidativna dekarboksilacija  $\alpha$  - ketoglutarata*** (IV faza Krebsovog ciklusa)
3. ***Aktivacija masnih kiselina***
4. ***Sinteza acetil - CoA*** od oksidacije masnih kiselina (IV faza  $\beta$ - oksidacije )
5. ***Katabolizam acetata*** (iz etilnog alkohola) u hepatocitima

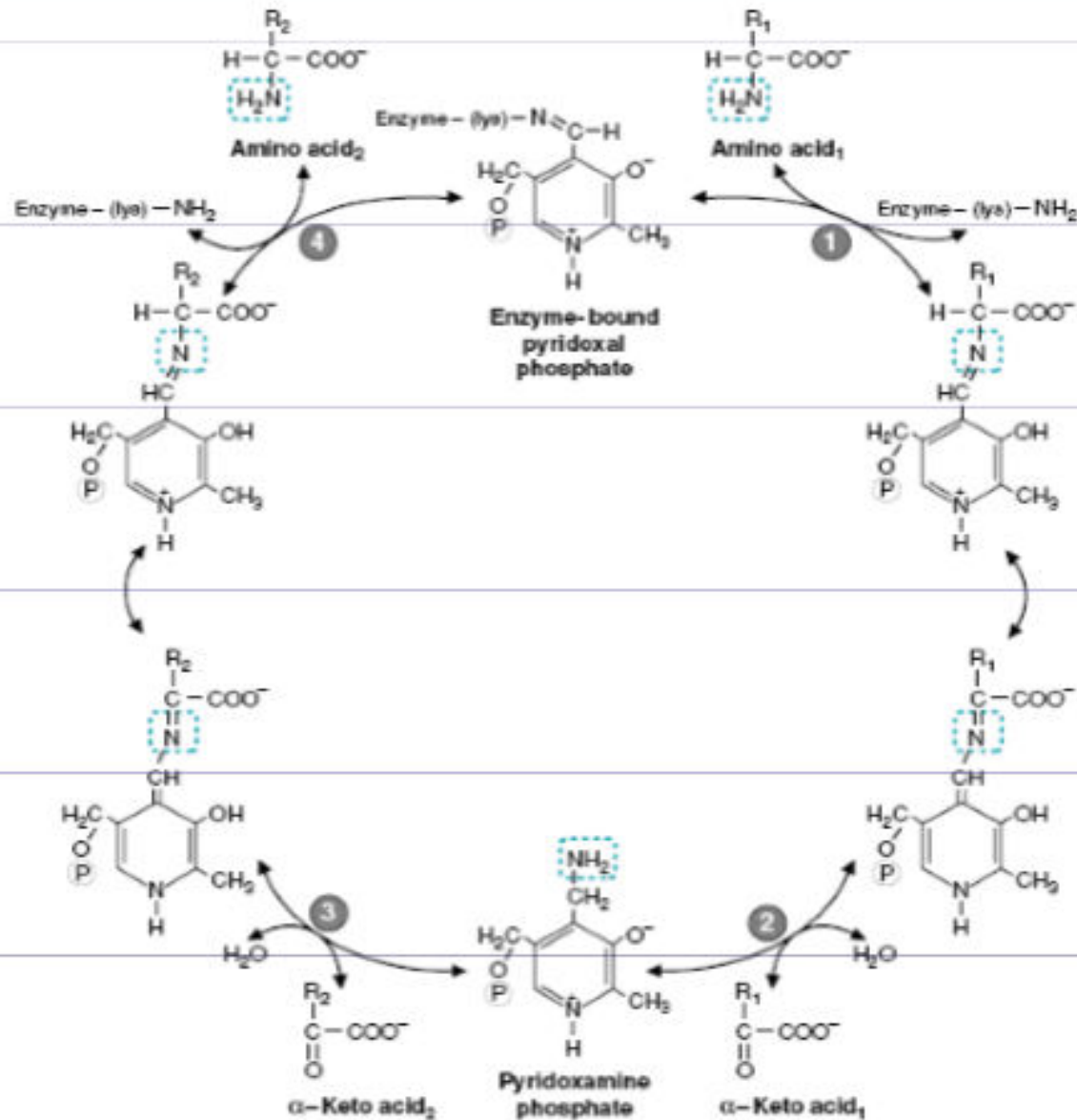
## *IV. Struktura i funkcija koenzima za prenos specifičnih jedinjenja*

Jednim imenom se označavaju Vitamin B6:

- **piridoksal**
- **piridoksamin i**
- **piridoksin.**

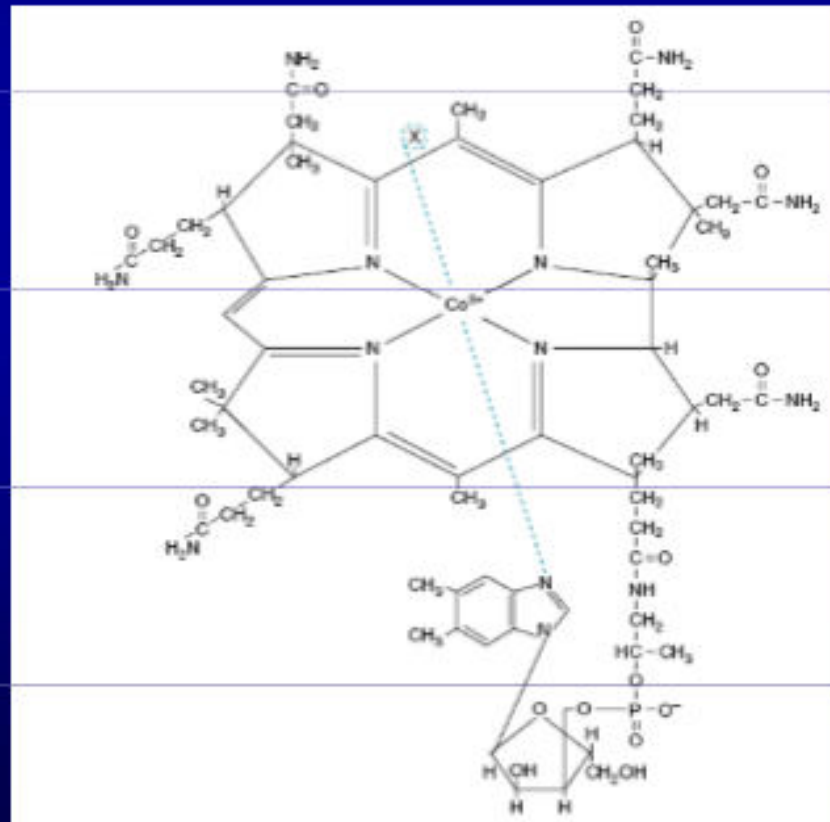
- Sva tri jedinjenja se efikasno prevode u biološki aktivni oblik vitamina B6 - **piridoksal fosfat (PLP)**, uz aktivnost enzima **piridoksal kinaze**.
- Koenzim je enzima **transaminacije, dekarboksilacije i aktivnosti aldolaze (racemizacije)**.

# TRANSAMINACIJA



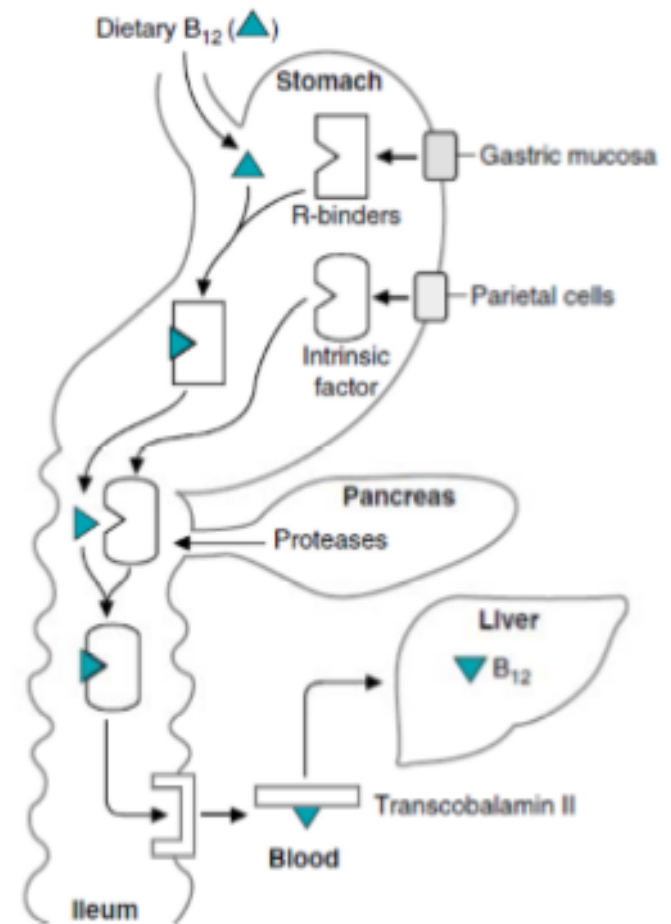
# Kobalamin

- **Vitamin B12.**
- Vitamin B12 sačinjavaju kompleks tetrapirolskog prstena (korinski prsten) i jon kobalta u centru.
- Vitamin B12 **sintetišu isključivo mikroorganizmi** i u jetri se nalazi vezan za protein kao
  - **metilkobalamin** ili
  - **5'-deoksiadenozilkobalamin.**



# Kobalamin

- Mora se odvojiti od proteina da bio aktivan.
- Hidroliza se odvija u želucu (HCl) ili u crevima (tripsin) nakon uzimanja mesa.
- Slobodan vitamin B12 se vezuje za transkobalamin I (haptokorin)
- Vitamin se zatim vezuje za **unutrašnji faktor**, protein koji sekretuju parijetalne ćelije u želucu, i prelazi u **ileum** gde se apsorbuje.
- Nakon apsorpcije vitamin se prenosi do jetre, a u krvi je vezan za **transkobalamin II**.



# Kobalamin

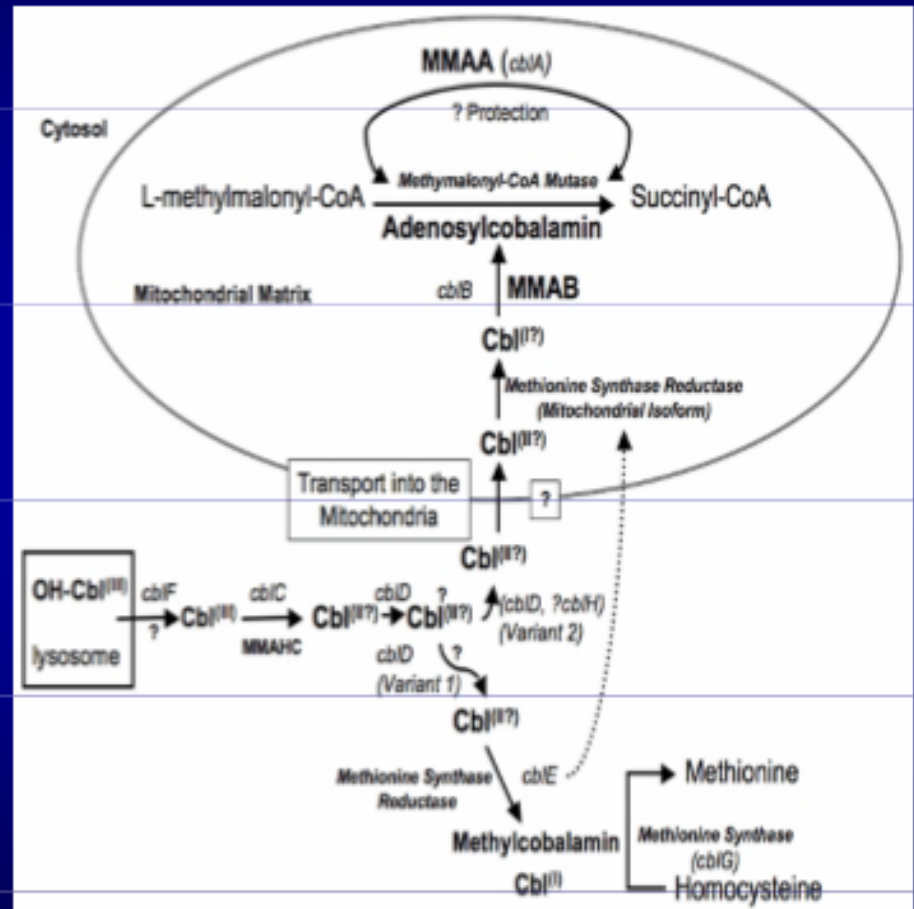
Postoje samo dve **klinički važne** reakcije u organizmu koje zahtevaju vitamin B12 kao kofaktor.

Jedan od enzima je **metilmalonil-CoA mutaza**, zahteva 5'-deoksiadenozin derivat kao kofaktor u prevođenju metilmalonil-CoA u sukcinil-CoA.

- Katabolizam MK sa neparnim brojem C atoma i AK valina, izoleucina i treonina daje propionil-CoA koji se prevodi u sukcinil-CoA koji se može oksidovati u Krebsovom ciklusu.

Druga reakcija je **prevođenje homocisteina u metionin** i katališe ga **metionin sintaza**.

- U reakciji dolazi do prenosa metil grupe sa N5-metiltetrahydrofolata na hidroksikobalamin i nastaju tetrahydrofolat (THF) i metilkobalamin.





# Klinički značaj deficita vitamina B12

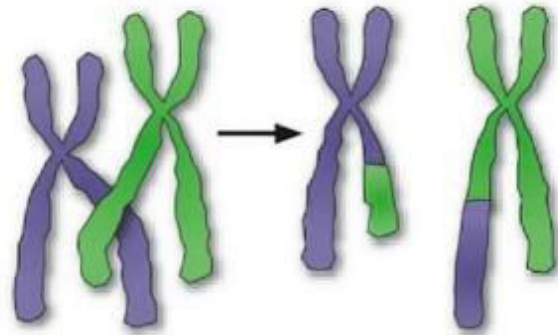
Depoi vitamina B12 u jetri su dovoljni za period do 6 godina, pa su deficiti retki.

Deficiti dovode do

- **Perniciozne anemije**
- **Neuroloških komplikacija**

# POJAM IZOENZIMA

Gene duplication



Isoenzymes

Varied amino acid sequence

# POJAM IZOENZIMA

- Ista hemijska reakcija (isti supstrat, isti proizvod)
- Ali
- Različita lokacija u genu;
- Različita sekvenca AK (primarna struktura)
- Različita tercijarna struktura (konformacija)
- Različita fiziko-hemijska svojstva ( $K_m$ ,  $V_{max}$ , optimalna temperatura, optimalan pH i sl.)

# KLINIČKI VAŽNI ENZIMI

## Dijagnostički značaj enzimske analize

- **Detekcija enzimske deficijencije u ćeliji**
  - Urođene greške metabolizma
  - Stečene deficijencije
    - Kod deficijencije vitamina
    - Kod trovanja (trovanje organofosfatnim jedinjenjima holinesteraza)
- **Detekcija oštećenja tkiva merenjem ekstracelularnih enzima u raznim telesnim tečnostima**
  - Serum, plazma, urin, likvor itd

**Enzimi su plazmatski markeri oštećenog tkiva**

## Molekularna masa dijagnostički važnih enzima, kDa

• Lipaza	48 000
• Amilaza	50 000
• Kreatin kinaza (CK)	80 000
• Aspartat-aminotransferaza (AST)	90 000
• Alanin-aminotransferaza (ALT)	180 000
• Kisela fosfataza (ACP)	100 000
• Laktat-dehidrogenaza (LD)	140 000
• Alkalna-fosfataza (ALP)	140 000
• $\gamma$ -Glutamil transferaza (GGT)	300 000

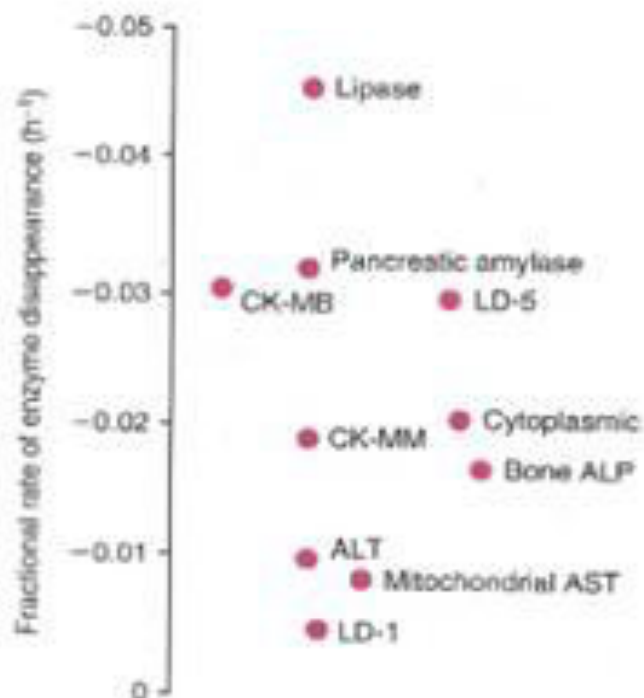
## Poluživot enzima



- Poluživot enzima varira:
- Od nekoliko sata do nekoliko dana
- Prosečno  $t_{1/2}$  od 6 do 48 sati

$$K_d = 2,303 \log \frac{2}{t_{1/2}} = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

Frakciona brzina uklanjanja (u satima)  
za najvažnije enzime u serumu



# 1. Određivanje organo specifičnih enzima

## Enzimi kao tkivni markeri

	Serum	Eritrociti	Jetra	Srce	Mišić
<b>AST</b>	1	x15	x7000	x8000	x5000
<b>ALT</b>	1	x7	x3000	x400	x300
<b>LD</b>	1	x300	x1500	x1000	x700
<b>CK</b>	1	<1	<10	x10000	x50000

Osetljivost

Specifičnost

**Enzimski profil**



### 3. Enzimski profili

Određivanje nekoliko enzima (enzimski profil) i posmatranje relativne enzimске aktivnosti, izračunavanje određenih koeficijenata

#### Mišića i srca

CK

AST

LDH

ALD

GP

#### Jetre

ALT

AST

ALP

GGT

5NT

CHE

AST/ALT

#### Pankreasa

Amilaza

Lipaza

Tripsin

Himotripsin

Elastaza-1

#### Kosti

ALP

AcP

# Amilaza ( $\alpha$ -1,4 glukano-4 glukano hidrolaza, EC 3.2.1.1)

Pripada klasi **hidrolaza**, katalizuje hidrolizu **1,4  $\alpha$ -glikozidnih veza** u polisaharidima.

Ona je **kalcijum**-metaloenzim (kalcijum neophodan za funkcionalni integritet), a puna aktivnost u prisustvu **Cl<sup>-</sup>**.

Molekularna masa: 55-60 hiljada

Prolazi glomerularnu membranu. **JEDINI ENZIM SERUMA KOJI SE NORMALNO NALAZI U URINU!**

Nalazi se u brojnim tkivima i organima, prije svega u **PANKREASU (40%)** i **PLJUVAČNIM ŽLIJEZDAMA (60%)**. Vrlo mala aktivnost nađena u testisima, ovarijumima, jajovodima, suzama i mlijeku. Neki tumori pluća i ovarijuma mogu lučiti male količine amilaze. Nema aktivnosti u jetri.

# Amilaza ( $\alpha$ -1,4 glukano-4 glukano hidrolaza, EC 3.2.1.1)

Enzim u **serumu i urinu** je porijeklom iz:

**PLJUVAČKE** i **PANKREASA.**

Enzim u **urinu** je porijeklom iz plazme, a ascit i pleuralna tečnost mogu sadržati amilazu usljed prisustva tumora ili u sklopu pankreatitisa.

Govorimo o dva prava **izoenzima**:

**P** – pankreasna amilaza

**S** – salivarna amilaza

Optimum pH: 6,9-7,0.

**Najznačajniji je marker akutnog pankreatitisa!**

# Akutni pankreatitis

## Uzroci:

1. **Alkoholizam**
2. **Žučni kamenci**
3. **Hiperlipidemija**
4. **Hiperkalcemija**
5. **Ishemija**
6. **Ostali**



- povećanje aktivnosti posle 2 - 12 sati
- maksimum posle 12 - 72 sata
- vraćanje na normalu posle 3 - 4 dana

**Aktivnost povećana u serumu 4 - 6 puta**

- nije u korelaciji sa težinom oboljenja, ali veće aktivnosti ukazuju na ovo oboljenje; u 20 % slučajeva aktivnost enzima normalna

**Aktivnost amilaze u urinu bolji pokazatelj**

- češće povećana, veće povećanje, duže povećana.

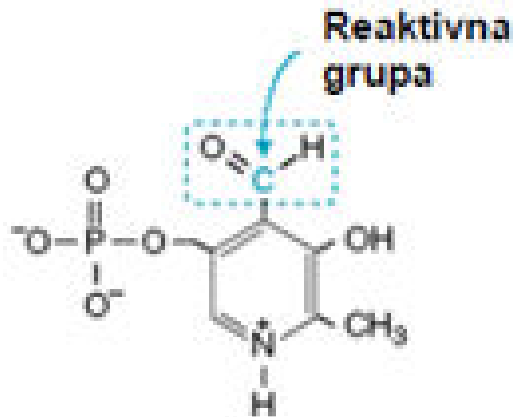
# Aminotransferaze

**Aspartat aminotransferaza **AST****

(ranije: glutamat oksalacetat transferaza GOT)

**Alanin aminotransferaza **ALT****

(ranije: glutamat piruvat transaminaza GPT)

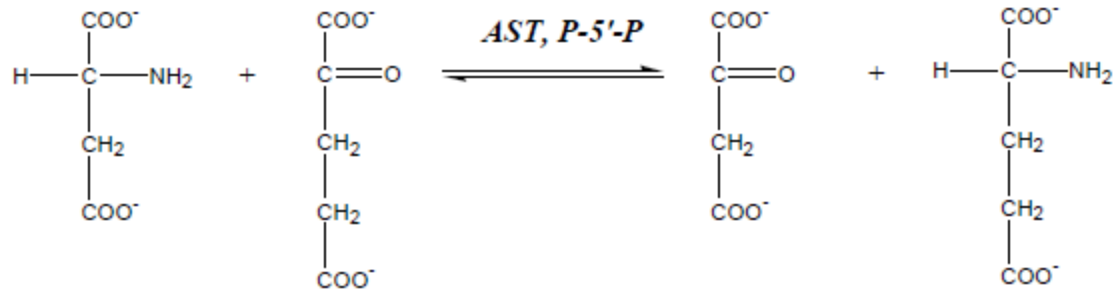


**Piridoksal fosfat (PLP)**

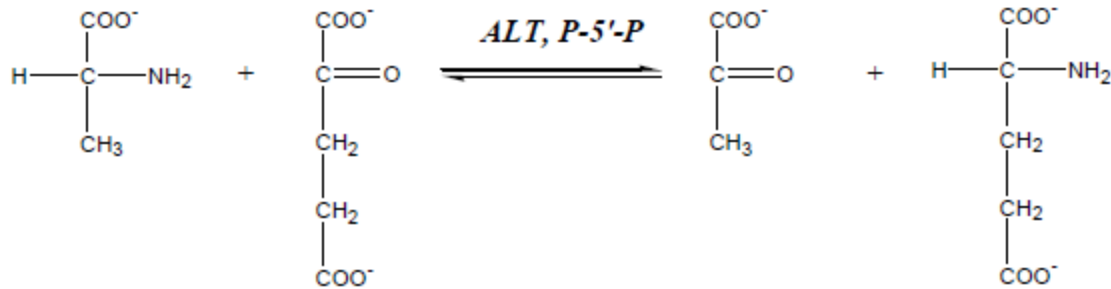
Koenzim transaminaza je piridoksal fosfat (PLP)

# Aminotransferaze

AST i ALT katalizuju sljedeće biohemijske reakcije:



L-aspartat    2-oksoglutarat                      oksalacetat    L-glutamat



L-alanin    2-oksoglutarat                      piruvat    L-glutamat



# Aminotransferaze

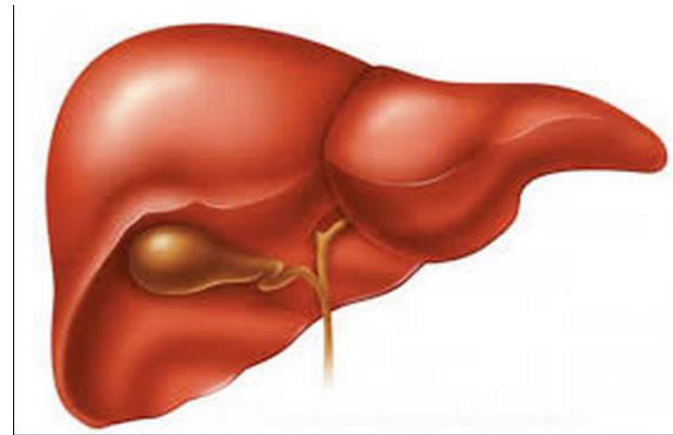
**AST i ALT su normalno prisutne u:**

- plazmi
- žuči
- cerebrospinalnoj tečnosti
- pljuvački

**Nema ih u urinu, sem ako postoji lezija bubrega.**

**Povećanje aktivnosti AST i ALT postoje usljed:**

- ✓ Oštećenja jetre
- ✓ Infektivne mononukleoze
- ✓ Akutnog infarkta miokarda
- ✓ Primjene nekih lijekova (statini!)



**ALT – samo u citosolu**

**AST – i citosolna i mitohondrijalna**

# ALT i AST

De – Ritisov koeficijent =  $\frac{ALT}{AST}$

AST (=GOT)



ALT (=GPT)



Normalno: <1

>1 = manje oštećenje hepatocita; obično reverzibilne promjene

<1 = veće oštećenje hepatocita; obično ireverzibilne promjene; oslobađanje mtAST

**Visoka aktivnost AST u srčanom mišiću => AIM = visok porast aktivnosti AST**

Porast: 6-8h

Pik: 18-48h

Normalizacija: 4-5 dana



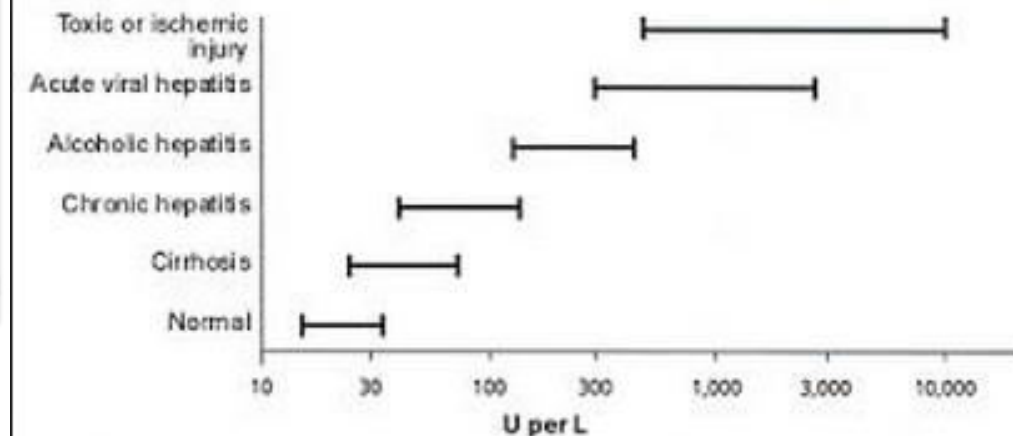
# AST

Aktivnost AST (ponekad i ALT) u serumu će biti povećana usljed:

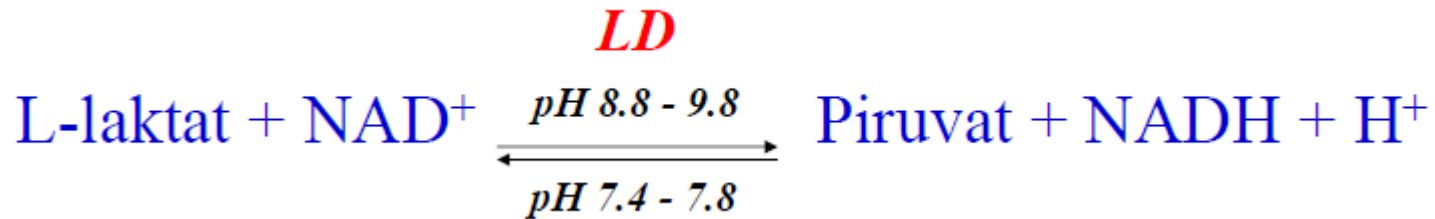
- nekih oboljenja mišića (npr. dermatomiozitis)
- plućnoj tromboemboliji
- akutnom pankreatitisu
- gangreni
- hemolitičkim bolestima
- „crush,, povredama mišića

Izoenzimi AST-a se mogu razdvojiti:

- elektroforezom
- imunohemijskim metodama
- hromatografijom
- diferencijalno – kinetičkim metodama



# Laktat dehidrogenaza (LDH)



2 tipa subjedinica: **M** (ili A) i **H** (ili B) čija je struktura određena lokusima na hromozomima 11 i 12.

5 izoenzima

LDH-1 (HHHH;  $H_4$ )

LDH-2 (HHHM;  $H_3M$ )

LDH-3 (HHMM;  $H_2M_2$ )

LDH-4 (HMMM;  $HM_3$ )

LDH-5 (MMMM;  $M_4$ )

LDH je prisutna u svim ćelijama, i to u citosolu!

# Laktat dehidrogenaza (LDH)

Različita je distribucija izoenzima u tkivima:

- Srčani mišić
  - Bubrezi
  - Eritrociti
- } LDH -1  
LDH -2
- Jetra
  - Skeletni mišići
- } LDH -4  
LDH -5
- Endokrine žlezde, slezina,  
pluća, limfni čvorovi,  
trombociti,  
negravidni uterus
- } LDH -3

# Laktat dehidrogenaza (LDH)

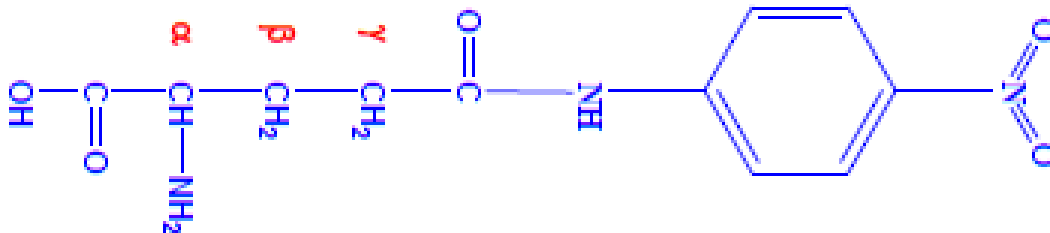
LDH nije tkivno specifičan enzim - ukupna aktivnost u serumu je povećana u velikom broju oboljenja.

Aktivnost **umereno** povećana :

- miokarditis
- srčana insuficijencija sa kongestijom jetre
- težak šok i anoksija
- hemoliza - profil promena izoenzima kao kod AIM
- megaloblastna anemija (50 puta u odnosu na gornju norm. vrednost)
- bolesti jetre
- bolesti bubrega
- maligne bolesti
- progresivna mišićna distrofija (LD-5)
- plućna embolija (LD -3)

# Gama glutamil transferaza (GGT)

Katalizuje transfer  **$\gamma$  glutamil grupe** (sa peptida i jedinjenja koja ovu grupu sadrže) na neki akceptor. Djeluje samo na peptide i peptidima slična jedinjenja koja sadrže terminalni glutamil ostatak vezan za preostali dio jedinjenja preko terminalne  $\gamma$  – karboksilne grupe.



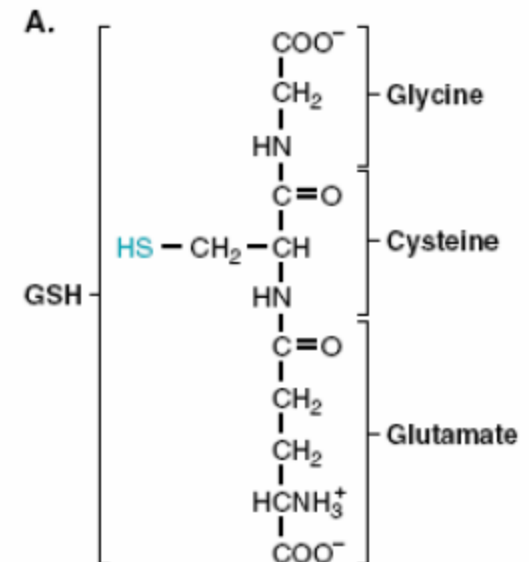
# Gama glutamil transferaza (GGT)

**GGT je prisutna u:**

- serumu
- svim ćelijama (osim mišića)

**Veća frakcija enzima je locirana u membranama, a manje frakcija se nalazi u citosolu!**

**GGT može učestvovati u nekim aspektima metabolizma glutationa!**

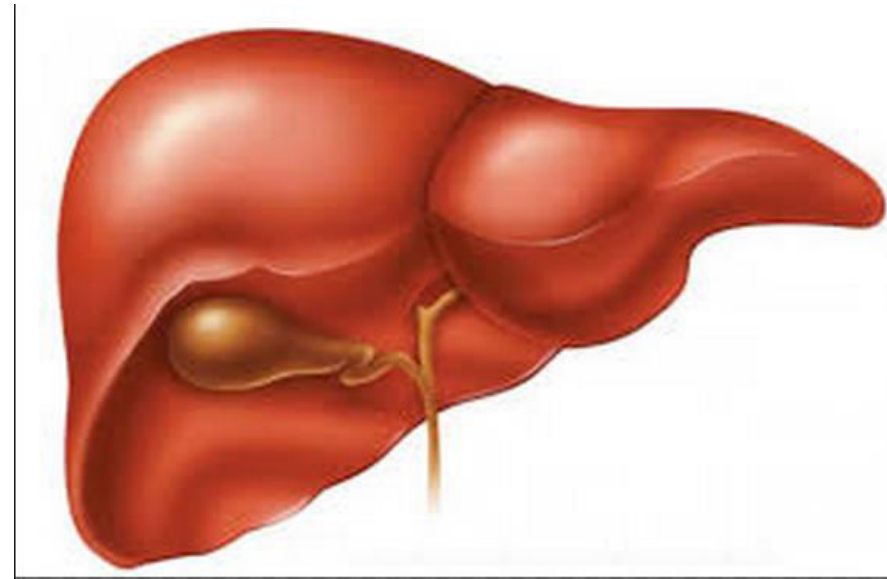


# GGT

- GGT u serumu je primarno porijeklom iz hepatobilijarnog sistema.
- Najviši porast aktivnosti u slučajevima:
  - Intrahepatične holestaze
  - Ekstrahepatične holestaze
  - Primarnih i sekundarnih tumora
  
  - Senzitivnija od ALP i transaminaza u detekciji opstruktivne žutice!

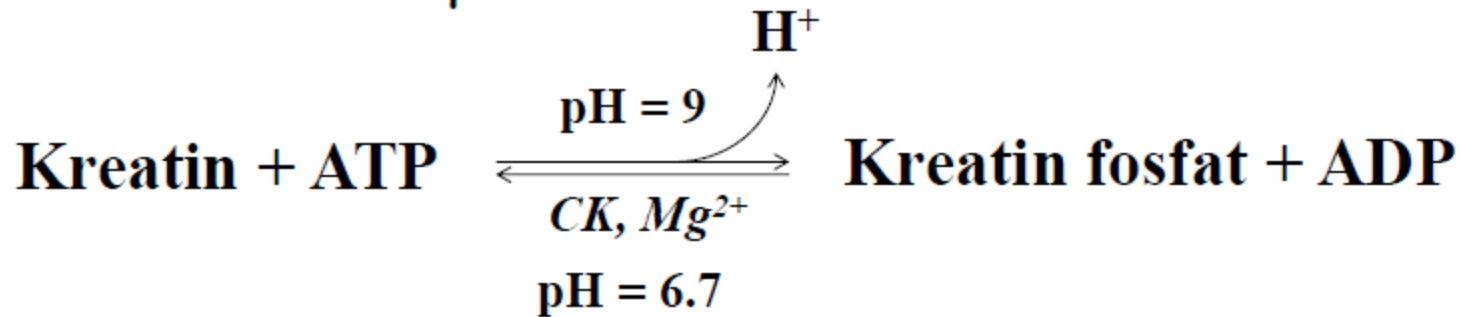
# GGT

- Umjereni porast u slučajevima:
  - Infektivnog hepatitisa
  - Masne jetre
  - Intoksikacije lijekovima
  - ALKOHOLIZAM
  - Alkoholna ciroza ...
  - Akutni pankreatitis
  - Karcinomi pankreasa
  - Tumori prostate...





# Kreatin kinaza (CK)



Dimer građen od dvije subjedinice:

**B** (brain) i **M** (muscle)

Prema tome, ima **3 izoenzima**:

**BB** (CK-1)    **MB** (CK-2)    **MM** (CK-3)

Izoenzimi su označeni na osnovu elektroforetske pokretljivosti (CK-1, CK-2 i CK-3), tako da forma koja se kreće najbrže ka anodi ima najmanji broj.

Otkriven je i **četvrti izoenzim MiMi** – između spoljašnje i unutrašnje membrane mitohondija u miokardu i skeletnim mišićima.

# Kreatin kinaza (CK)

- Najviša aktivnost nađena u:
  - Poprečno – prugastim mišićima
  - Srcu
  - Mozgu

Aktivnost u jetri je praktično nemjerljiva.

Prema tome, aktivnost CK će biti povećana u oboljenjima:

- Skeletnih mišića (miš. distrofija; virusni miozitis, polimiozitis i sl.)
- Srca (AIM, miokarditis, perikarditis i sl.)
- CNS-a (Reyeov sy, trauma glave, SAH, i sl.)
- Štitaste žljezde ( hipotireoidizam – povećanje od 5x do 50x)

# CK – akutni infarkt miokarda

- **Najznačajnije povećanje aktivnosti CK-2**
- **Aktivnost se povećava 3 - 8 sati** (6 sati najčešće) od nastanka bola u grudima
- **Maksimum** posle **10 - 24 sata** (20 sati najčešće)
- **Normalizacija** nivoa posle **3 - 4 dana** (obično 4)

Poluživot CK-2 - 12.5 sati tako da je određivanje značajno u prvih 48 sati od sumnje na infarkt.

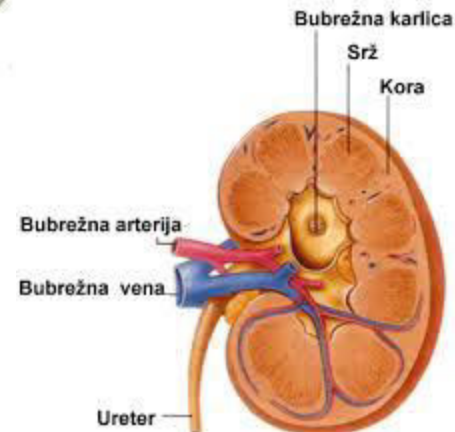
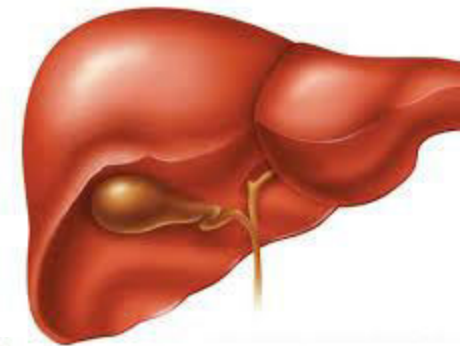
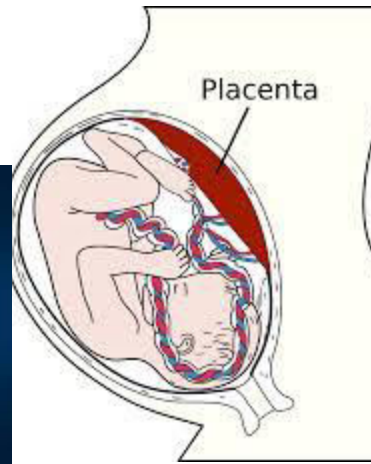
Određivanje je značajno za **ranu dijagnozu infarkta**, utvrđivanje njegove **veličine** i posebno u **ranoj detekciji re-infarkta**.

# CK – akutni infarkt miokarda

- Aktivnost CK iznad 160 U/L (određena CK-NAC akt. metodom) i CK-2 koji prelazi 6% ukupne aktivnosti ukazuju da postoji sumnja na infarkt miokarda.
- Kod ostalih oboljenja koja povećavaju aktivnost CK-2 (zapaljenja mišića, neurohirurške i abdominalne operacije, oboljenja tireoideje, nakon koronarne angiografije, kateterizacije itd.) aktivnost CK-2 može biti povećana ali ne prelazi 6 % ukupne aktivnosti CK.

# Alkalna fosfataza (ALP)

- Katalizuje alkalnu hidrolizu estarske veze fosforne kiseline na velikom broju prirodnih i vještačkih supstrata.
- Nalazi se u svim ćelijama u tijelu, posebno **na ili u membranama**.
- Visoku aktivnost ALP pokazuje u:
  - intestinalnom epitelu
  - kanalima bubrega
  - kostima (osteoblasti)
  - jetri
  - placenti



# Alkalna fosfataza (ALP)

- Govorimo o **5 izoenzima** alkalne fosfataze:
    - Tkivno nespecifični (bubrezi, jetra, kosti...)
    - Placentalni
    - Placentalni slični
    - Intestinalni
    - Tumorski
- Iako metabolička funkcija nije u potpunosti poznata, izgleda da je enzim povezan sa:
- transportom lipida u crijevima
  - procesom kalcifikacije u kostima

# Alkalna fosfataza (ALP)

$Mg^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  - aktivatori

$Zn^{2+}$  - ulazi u sastav enzima

Potreban je adekvatan odnos  $Mg^{2+}/Zn^{2+}$

Enzim u **serumu** je porijeklom iz:

- **Jetre** (uglavnom)
- **Kostiju** (do ½ aktivnosti)
- **Crijeva** (vrlo mala aktivnost)

Enzim u **urinu** je porijeklom iz bubrežnog tkiva (ali nije dio serumskog enzima koji se filtrira)

# Alkalna fosfataza – klinički značaj

- Fiziološki uslovi u kojima je povećana aktivnost ALP:
  - Intenzivan rast dugih kostiju (djeca)
  - Zarastanje preloma dugih kostiju
  - Trudnoća (posebno posljednji trimestar)





# Alkalna fosfataza – klinički značaj

Mjerenje aktivnosti ALP ima za cilj detekciju 2 grupe oboljenja:

- Oboljenja jetre i žučnih puteva (holestaza!)
- Oboljenja kostiju povezana sa osteoplastnom aktivnosti

- Holestaza

- Odgovor jetre na holestazu je indukcija sinteze ALP!
  - Intrahepatička holestaza (npr. invazija Ca)
  - Ekstrahepatička holestaza (npr. karcinom glave pankreasa)

# Alkalna fosfataza – klinički značaj

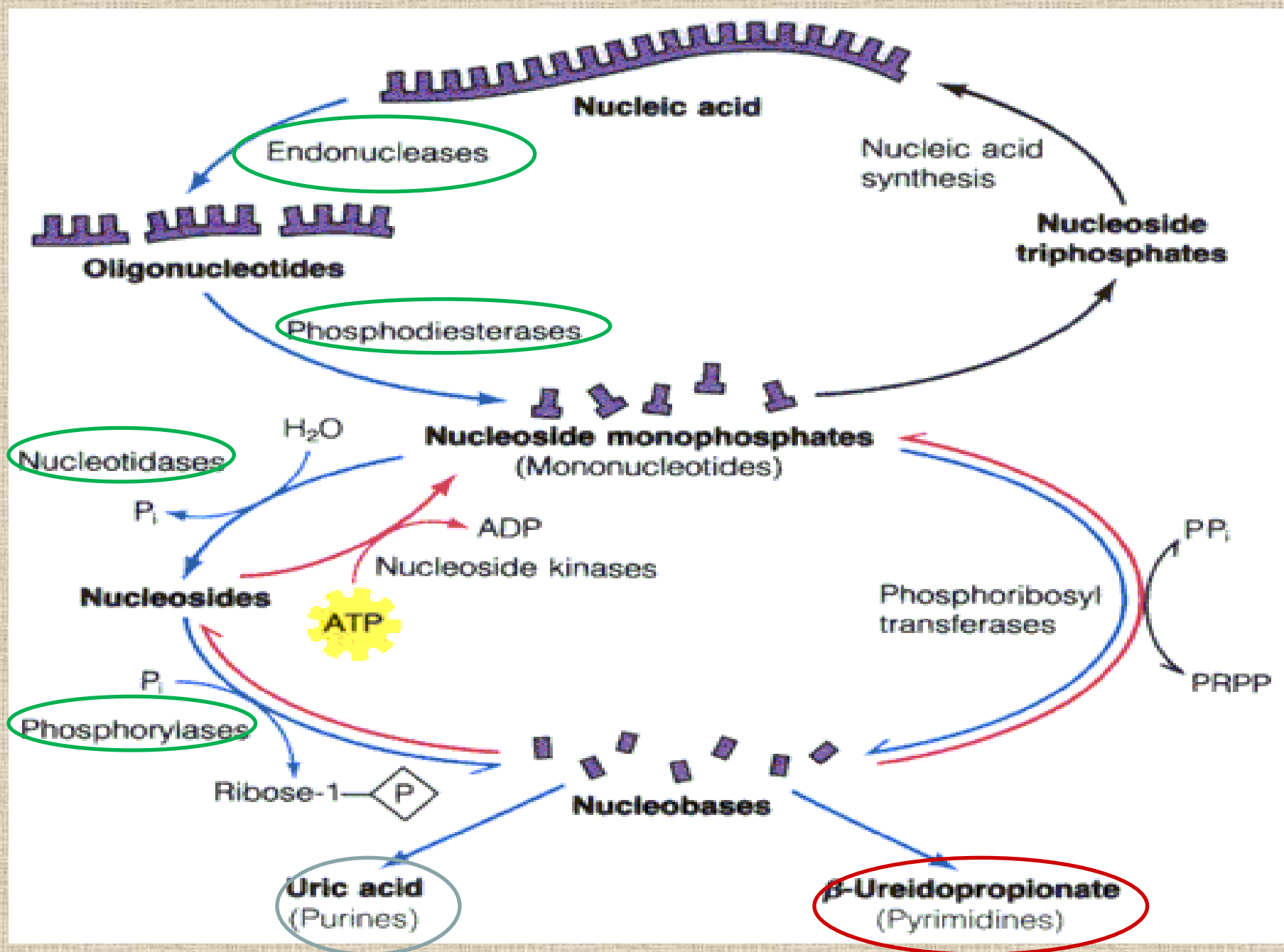
- Bolesti kostiju
  - Pagetova bolest
  - Rahitis
  - Osteomalacija
  - Osteogeni tumori kos
  - Primarni i sekundarni hiperPTH





# **METABOLIZAM PURINA I PIRIMIDINA**

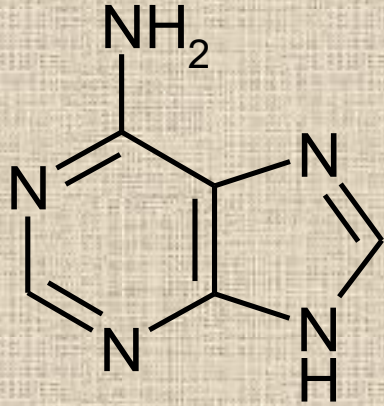
- Samo oko 5% unijetih nukleotida, stigne do cirkulacije kao baze ili nukleozidi
- Unos hranom je minimalan – u pankreasnom soku se, uz proteolitičke i lipolitičke enzime, nalaze i **deoksiribonukleaze** i **ribonukleaze**, pa se nukleinske kiseline razgrađuju do nukleotida
- Alkalna fosfataza, intestinalnih epitelnih ćelija, prevodi nukleotide u nukleozide
- Drugi enzimi u epitelnim ćelijama razgrađuju nukleozide do **mokraćne kiseline**
- Stoga je organizmu neophodna sinteza ovih molekula



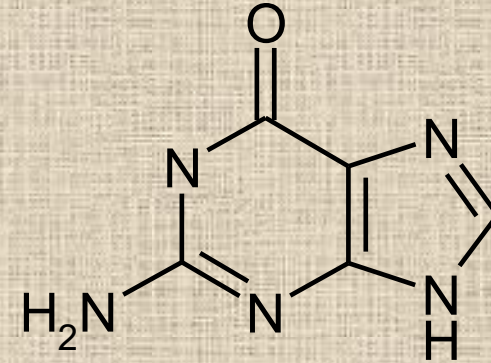
## Nukleotidi imaju brojne uloge:

- Aktivirani prekursori iz kojih se sintetišu DNK i RNK
- Ulaze u sastav mnogih koenzima (npr. NAD i NADP, FAD i FMN, koenzim A)
- Od presudnog značaja u energetsom metabolizmu (ATP, GTP)
- Njihovi derivati su često aktivirani međuproizvodi u mnogim ciklusima (UDP-glukoza i CDP-diacilglicerol; S-adenozil metionin)
- Sekundarni glasnici u prenosu signala (cAMP, cGMP)
- Alosterički efektori mnogih enzima (AMP, ADP, ATP)

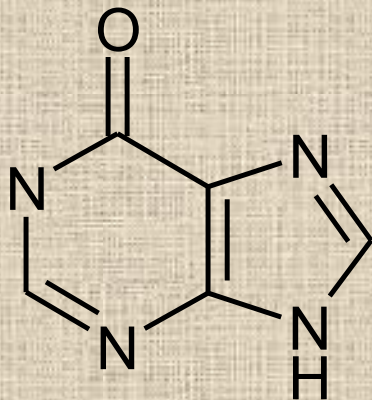
# PURINSKI NUKLEOTIDI



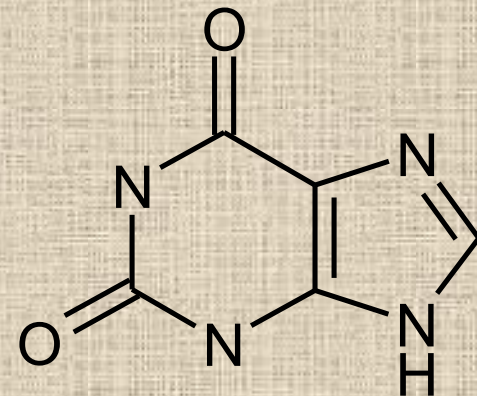
Adenin



Guanin



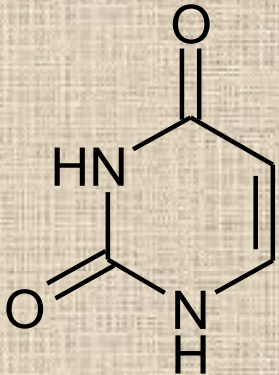
Hipoksantin



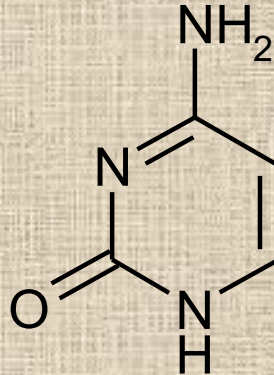
Ksantin



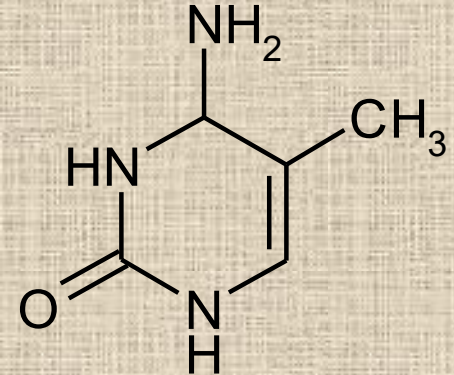
# PIRIMIDINSKI NUKLEOTIDI



Uracil



Citozin

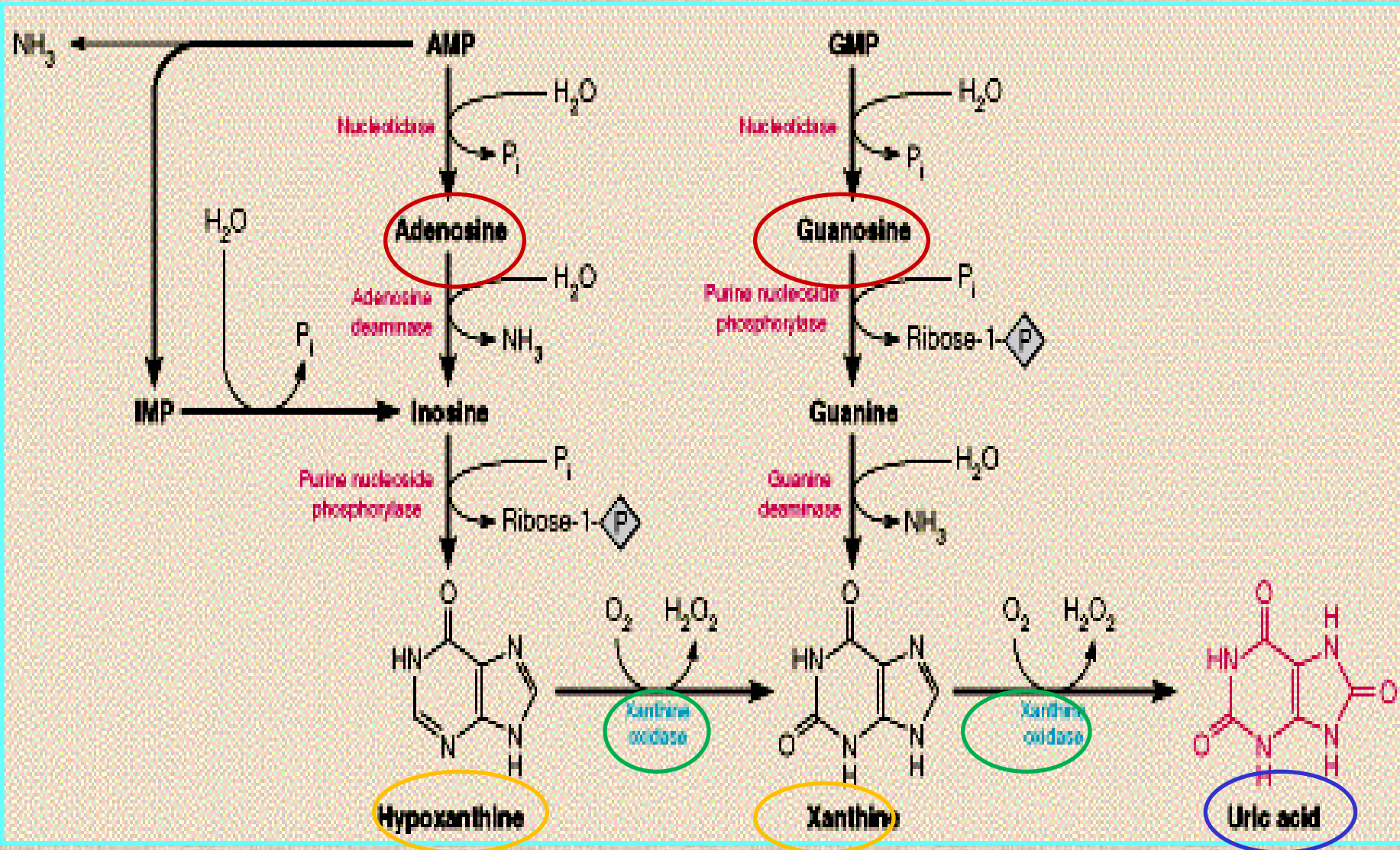


Timin

*Dejstvom FOSFORILAZE u GIT – egzogeni izvor  
pirimidinskih nukleotida – **U,C,T.***

***Endogeni izvor – jetra, mozak, neutrofili i limfociti.***

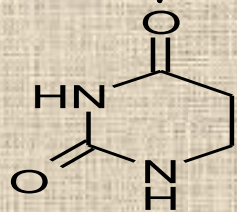
# Katabolizam purinskih baza



# Katabolizam pirimidinskih baza

Citozin

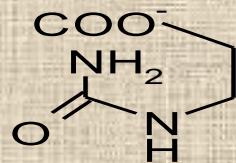
Uracil



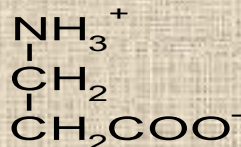
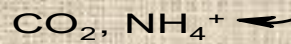
Dihidrouracil

Dihidropirimidin dehidrogenaza

Dihidropirimidinaza

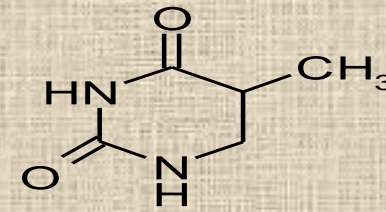


$\beta$ -Ureidopropionat

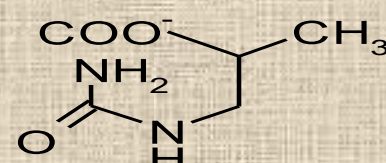


$\beta$ -Alanin

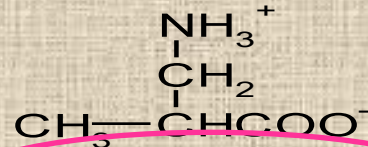
Timin



Dihidrotimin



$\beta$ -Ureidobutirat



$\beta$ -Aminoizobutirat



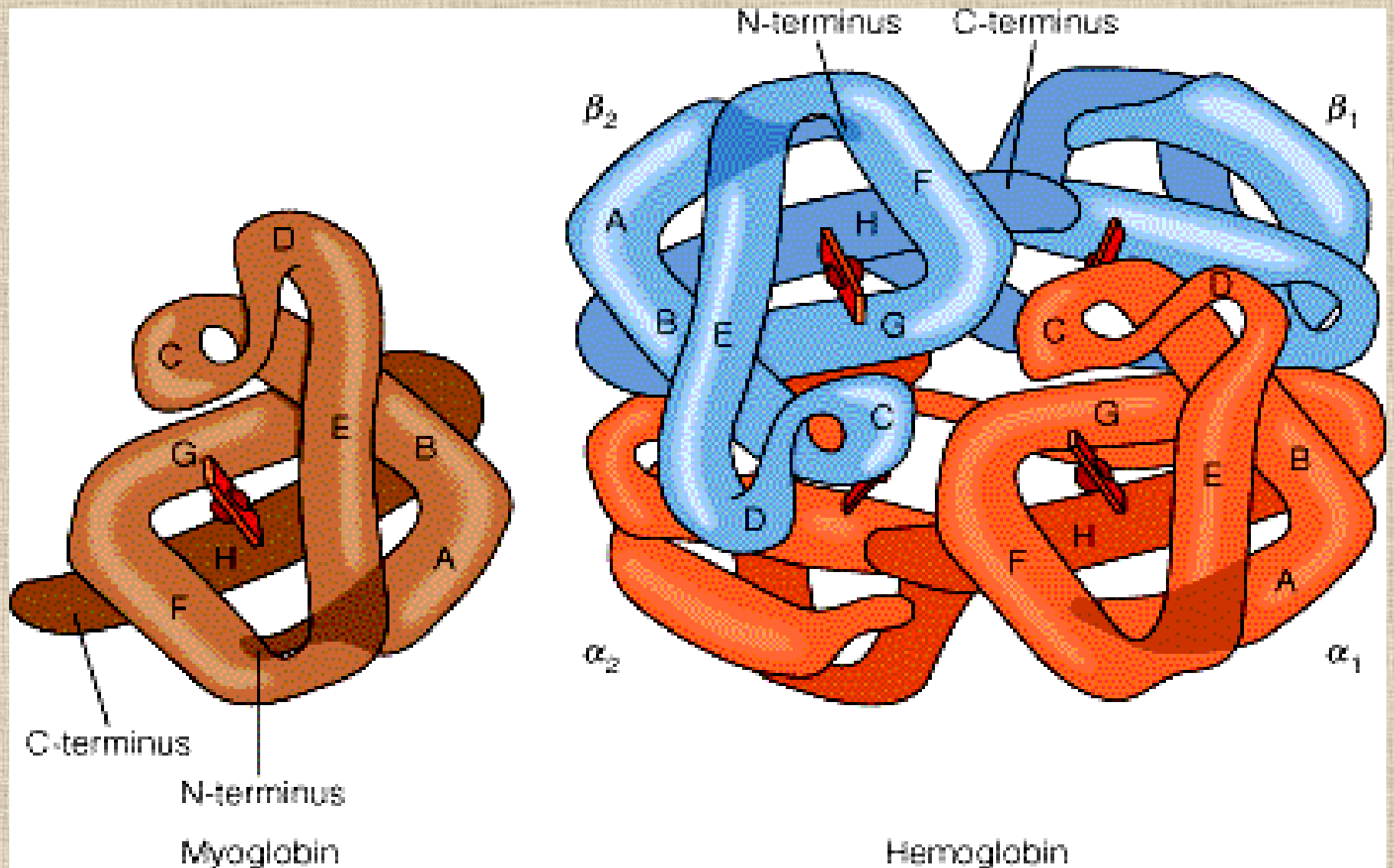
# METABOLIZAM HEMA I ŽUČNIH PIGMENATA

# ***METABOLIZAM HEMOPROTEINA***

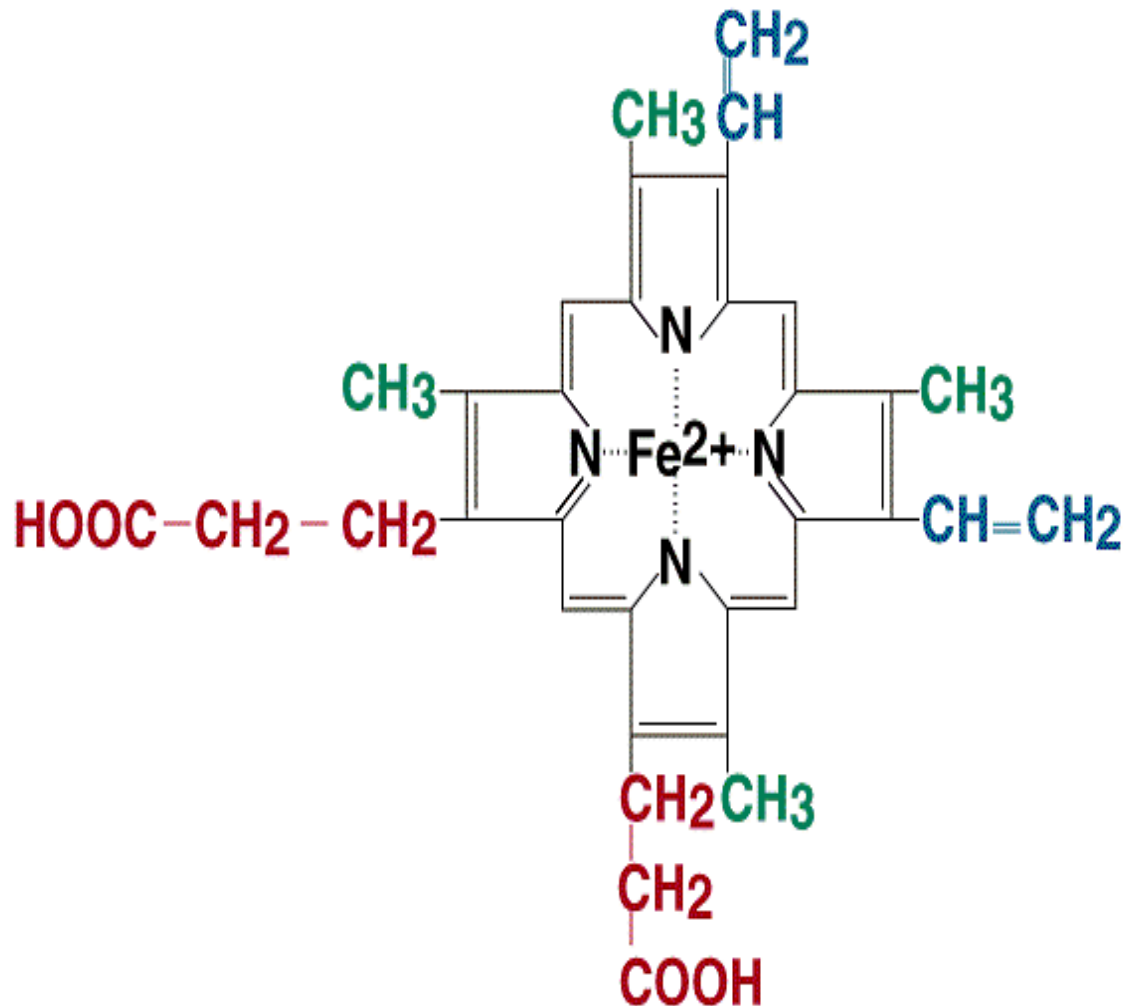
Hem je najčešći porfirin u organizmu. Ulazi u sastav *hemoglobina, mioglobina, mitohondrijalnih i mikrozomalnih citohroma, katalaze, peroksidaze, PG sintaze, NO sintaze.*

Sinteza sa odvija u svim tkivima sisara (najintenzivnije u koštanoj srži i jetri)

# HEMOGLOBIN



# Struktura hema



Sastoji se od porfirinskog prstena (protoporfirin IX) za koji je koordinativno vezano Fe.

Četiri pirolova prstena su spojena metenilskim mostovima i grade porfirinski prsten.



# ***ULOGA HEMOGLOBINA***

- Transport kiseonika od pluća do tkiva
- Transport CO<sub>2</sub> od tkiva do pluća
- Puferska uloga
- Terapijski marker – glikozilisani hemoglobin

Prema prisutnosti globinskih lanaca, hemoglobin se dijeli na:

***ADULTNI*** –  $\alpha_2\beta_2$  (98%)

***ADULTNI (A2)*** –  $\alpha_2\delta_2$  (3.5%)

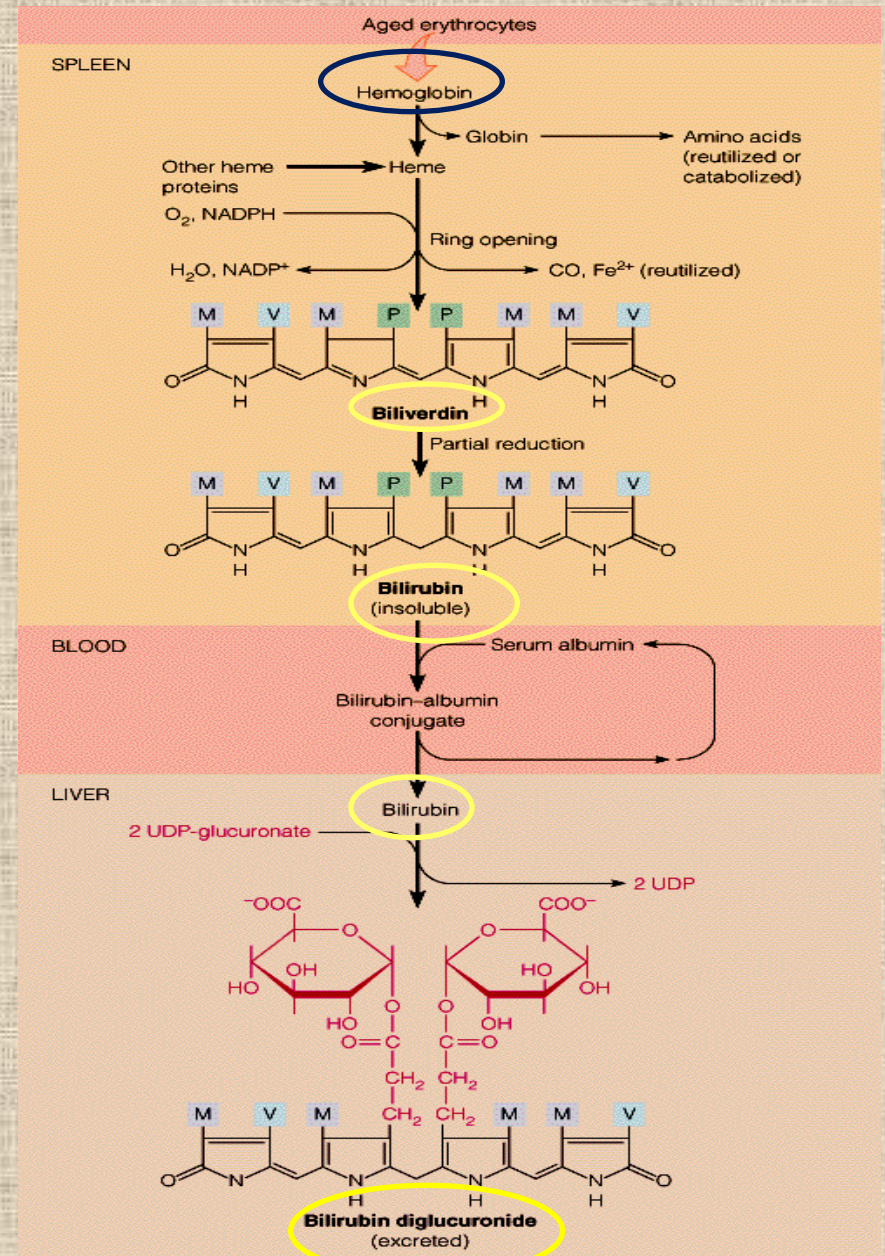
***FETALNI*** –  $\alpha_2\gamma_2$  – 80% do rođenja

# Razgradnja hema

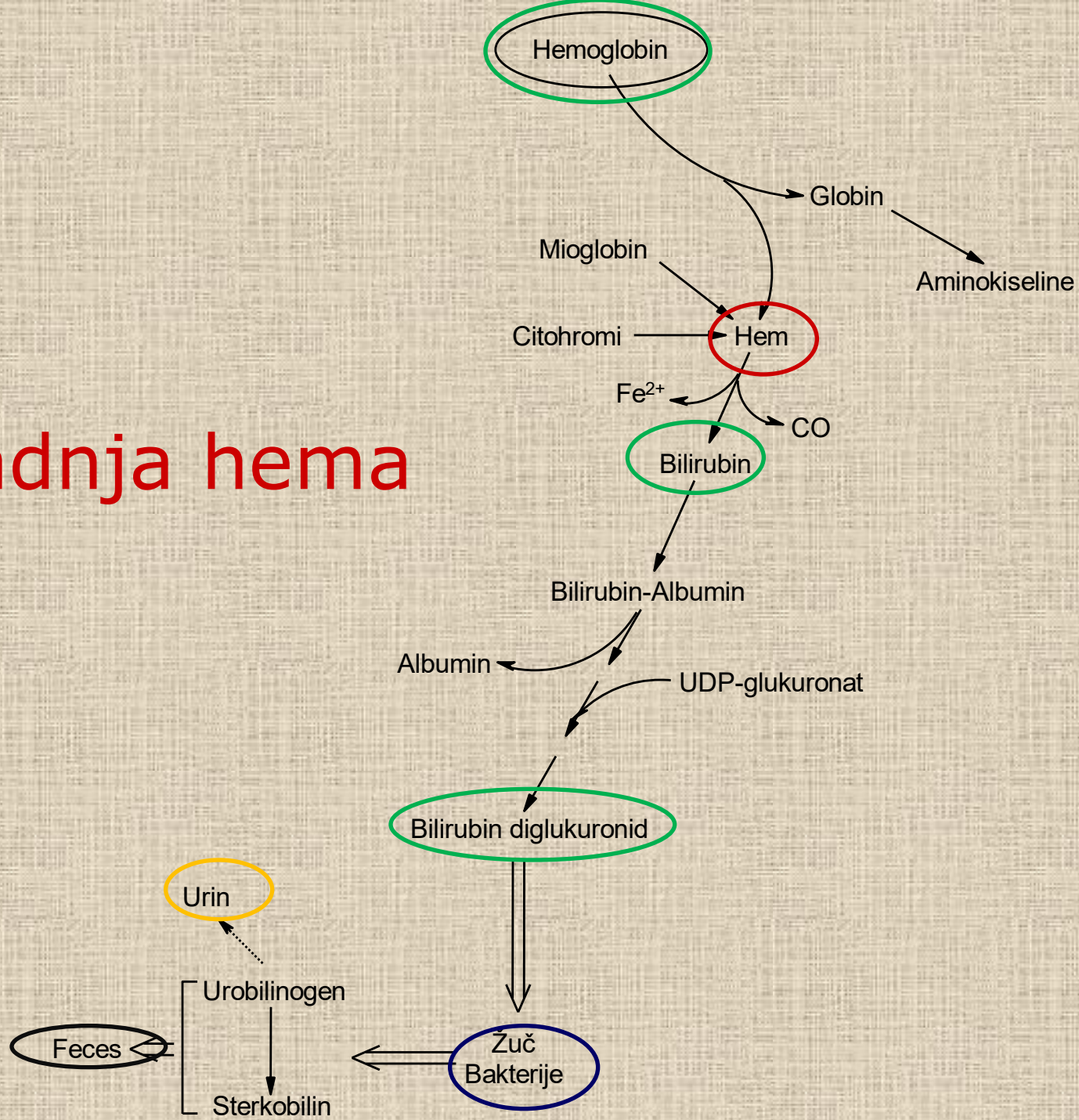
Najveći dio hema, koji se razgrađuje potiče iz ostarijelih eritrocita.

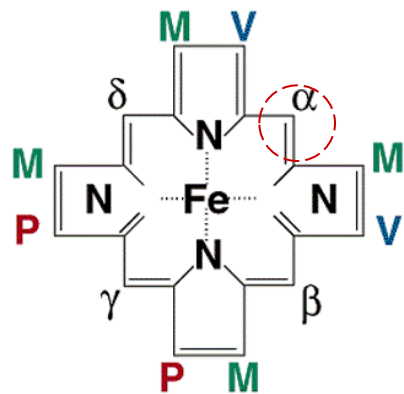
**Globin** se razgrađuje na amino kiseline, a **gvožđe** se vraća u depoe.

Oksidacijom hema dobijaju se **biliverdin i CO**.

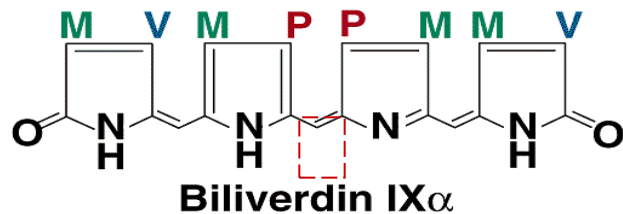
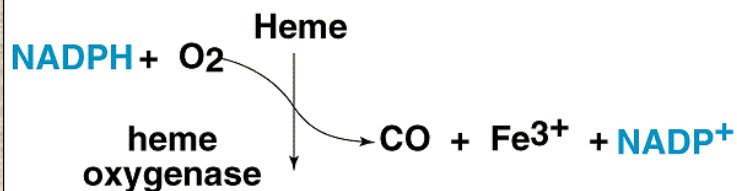


# Razgradnja hema

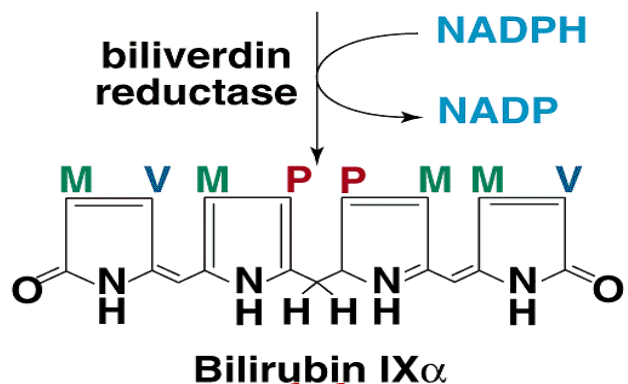




Hem se oksiduje, pod dejstvom **mikrozomalne hem oksigenaze**. Dolazi do raskidanja metilenskog mosta, pri čemu se oslobađaju CO i gvožđe.



Hidrogenacijom biliverdina nastaje bilirubin, dejstvom NADPH zavisne citosolne **biliverdin reduktaze**.



# Bilirubin

Razgradnjom hema se dnevno proizvede **250-300 mg** bilirubina (85% iz eritrocita).

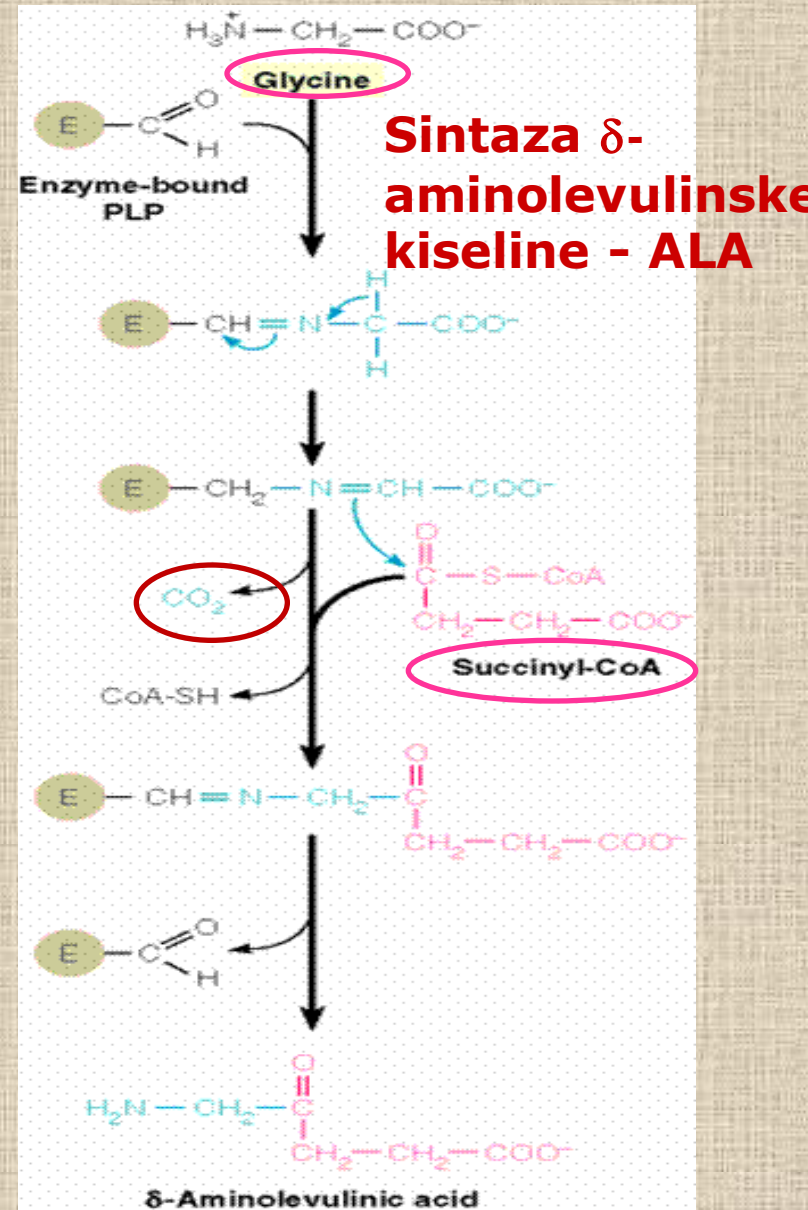
Ovaj bilirubin (**indirektan, nekonjugovan**) se nespecifično vezuje za albumine plazme i tako prenosi do jetre.

U hepatocitima, bilirubin se konjuguje sa 2 molekula glukuronske kiseline (mikrozomalna **UDP-glukuronil transferaza**) i kao **bilirubin-diglukuronid (konjugovani, direktni)** izlučuje u žuč aktivnim transportom.

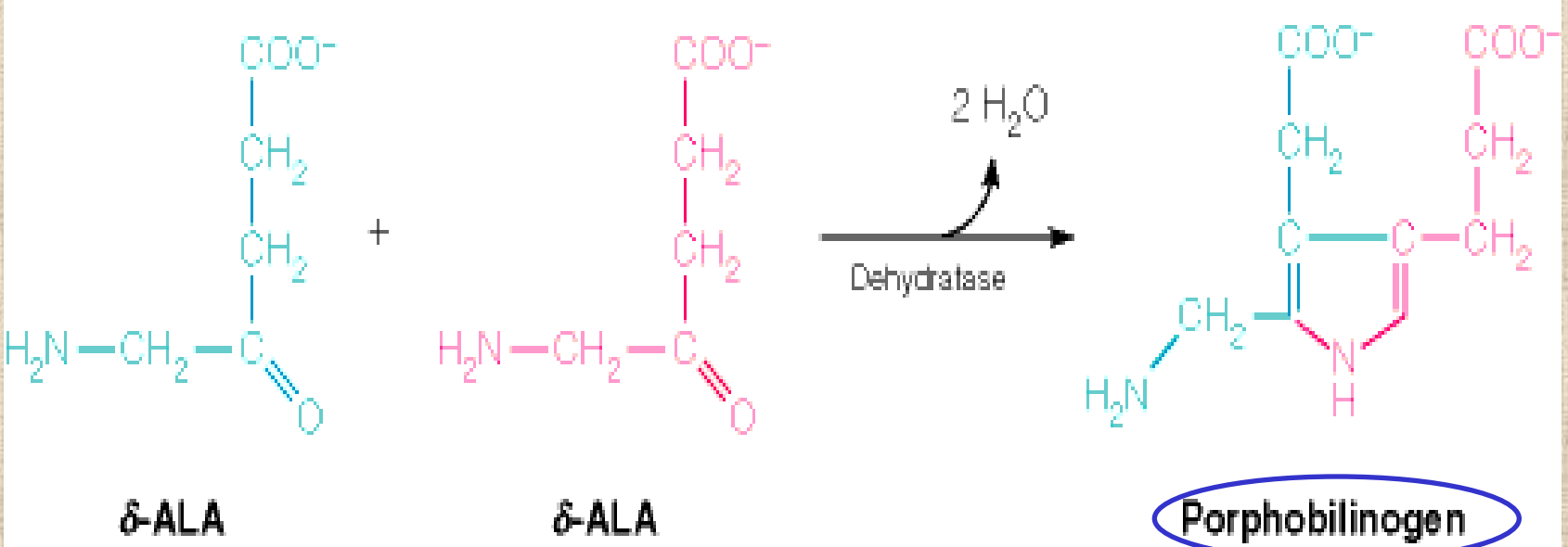
# Sinteza hema

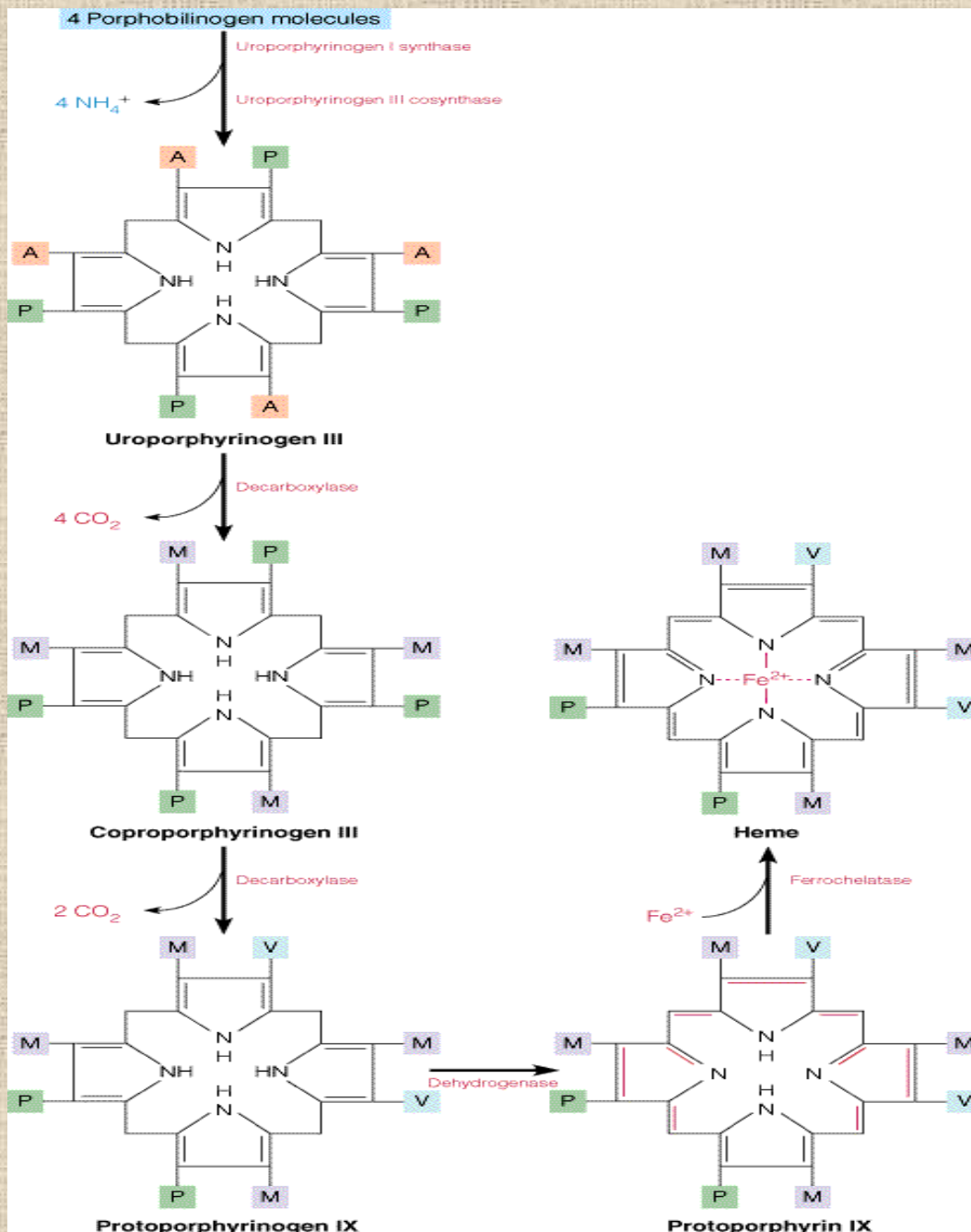
Svi atomi azota u hemu potiču iz glicina, a svi ugljenici iz ***glicina i sukcinata***.

Kondenzacijom glicina sa sukcinil-CoA, uz oslobađanje CO<sub>2</sub>, dolazi do dekarboksilacije glicina.



U drugoj reakciji, iz 2 molekula  $\delta$ -aminolevulinske kiseline sintetiše se **porfobilinogen**, supstituisano pirolovo jedinjenje.



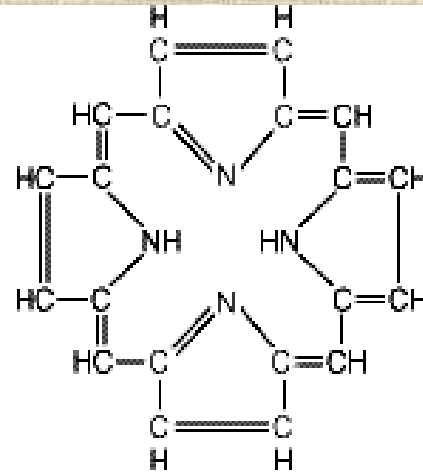


Četiri molekula porfobilinogena se kondenzuju u porfirinogen.

Na kraju, dolazi do modifikovanja bočnih lanaca i dehidrogenacije sistema prstena.

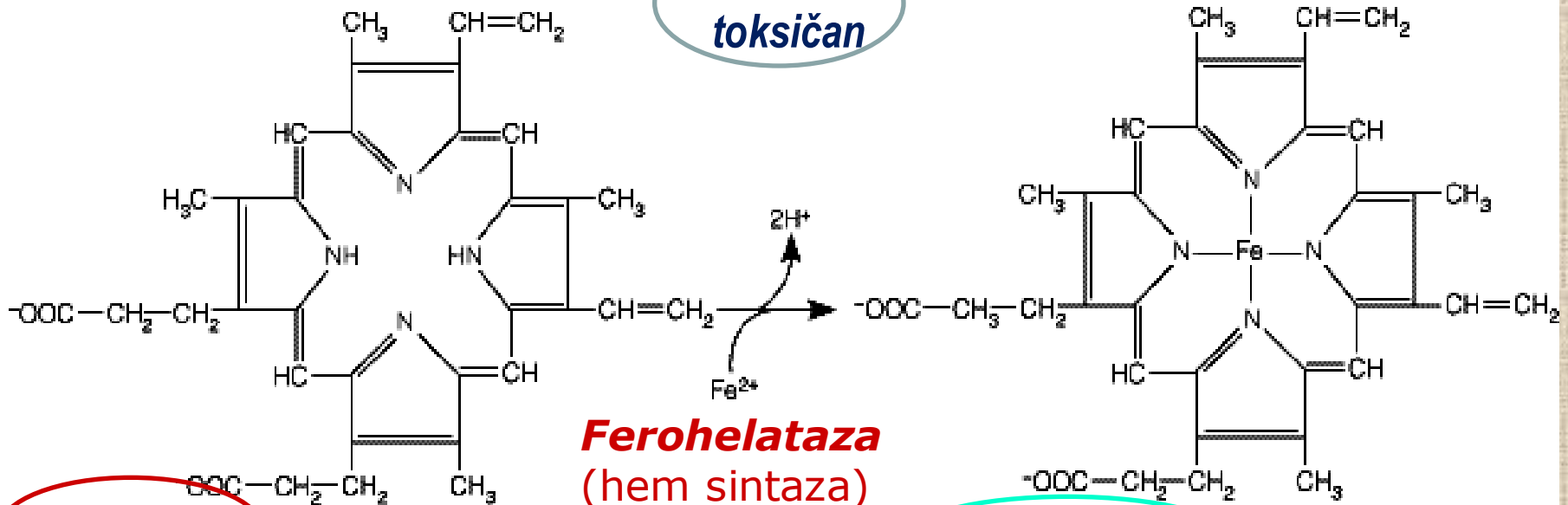


# Dejstvo ferohelateze u završnici sinteze HEM



(a) Porphin ( $C_{20}H_{14}N_4$ )

toksičan



**Ferohelataza**  
(heme sintaza)

(b) Protoporphyrin IX

(c) Ferroprotoporphyrin (heme)

# Makroelementi

*natrijum, kalijum, kalcijum,  
magnezijum, hlorid, bikarbonat, fosfat, gvožđe*

# Natrijum

Glavni katjon ec. tečnosti.

Unosi se putem NaCl, a resorbuje u GIT ***aktivnim transportom.***

Glavni putevi eliminacije ***urin i znoj.***

***ULOGA:*** održavanje osmotskog pritiska,  
regulacija acido baze,  
održavanje membranskog potencijala  
***ALDOSTERON*** - glavni regulator koncentracije.

# ***Kalijum***

*Glavni intra-celularni katjon.*

*Egzogeni izvor - putem hrane se unosi u organizam.*

*Apsorbcija aktivnim transportom u GIT.*

*Eliminacija urinom.*

**ULOGA:** *održavanje osmotskog pritiska*

*aktivator enzima,*

*bitan za mišićnu ekscitaciju i rad miokarda*

*održavanje membranskog potencijala*

*Glavni regulator koncentracije K - **ALDOSTERON.***

# Kalcijum

-najrasprostranjeniji element; kao  $\text{CaPO}_4$  u kostima; slobodni Ca važan kofaktor niza enzima; sekundarni glasnik u signalnim putevima; hemostaza; mišićna kontrakcija; neurotransmisija

-elementarni (slobodni) Ca se javlja u dve forme: jonskoj u citosolu i sekvestriranoj u endoplazmatskom retikulumu (razlika u koncentraciji ove dve forme Ca omogućava njegovu ulogu u međucelijskoj signalizaciji)

-metabolizam Ca regulisan *vitaminom D i parathormonom*

-osteoporoza je najčešća bolest uzrokovana deficitom kalcijuma

# Magnezijum

Najviše zastupljen u kostima, mišićima i eritrocitima.

**ULOGA:** Važan kofaktor mnogih metaloenzima, (kinazne reakcije fosforilacije i stvaranje Mg-ATP kompleksa-heksokinaza).

Neophodan u procesu neurotransmisije.

Regulacija - **PTH** na nivou tubula.

# *Hlorid*

**Ekstracelularni anjon.**

Putem hrane i soli se unosi u organizam (NaCl) -  
metabolizam vezan za metabolizam Na.

Najveća zastupljenost u CNS, eritrocitima i želucu.

**ULOGA:** održavanje osmotskog pritiska

sinteza HCl

aktivator nekih enzima

Eliminacija putem **bubrega**.

Regulator koncentracije - **ALDOSTERON**.

# *Bikarbonat*

*Intracelularni* anjon.

Ima **endogeno porijeklo** - sintetiše se uz djelovanje **KARBOANHIDRAZE** iz  $\text{H}_2\text{O}$  i  $\text{CO}_2$  -  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , koja disosuje u  $\text{HCO}_3^-$  i  $\text{H}^+$ .

U sastavu **bikarbonatnog pufera**.

Regulacija koncentracije preko **BUBREGA**.



# Fosfati

Fosfor u obliku *fosfata* bitan za sve ćelije.

**ULOGA:** strukturna (kosti),  
reakcije fosforilacije,  
prenos i deponovanje energije,  
u sastavu nukleinskih kiselina, nukleotida,  
fosfolipida - ORGANSKI FOSFAT,  
regulacija pH krvi.

Unosi se hranom, a izlučuje *bubrezima*.

Regulatori koncentracije - *PTH i vitamin D*.

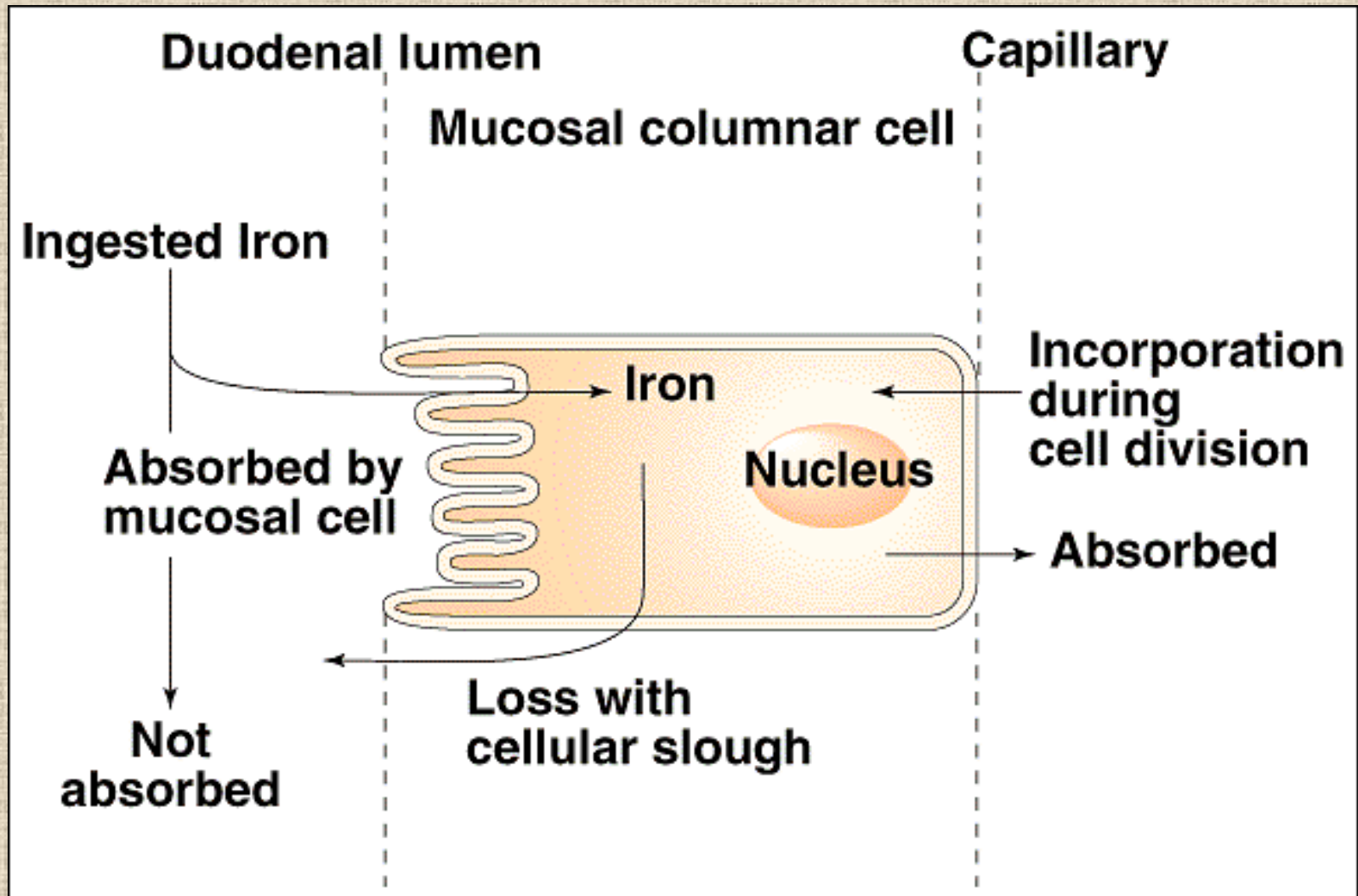
# Izvori gvožđa

Gvožđe se ***unosom hranom*** (10-15 mg/dan) ili ***razgradnjom proteina*** koji ga sadrže.

**Proteini koji sadrže hem:** hemoglobin, mioglobina, mitohondrijalni i mikrozomalni citohromi, katalaza, peroksidaze, PG sintaze, NO sintaza.

**Ne-hem proteini:** transferin, feritin, proteini i enzimi koji sadrže Fe-S centar.

# *Aktivni transport Fe u GIT*



Gvožđe se kroz plazmu prenosi vezano za apo-transferin, čime se gradi **transferin**.

Pod dejstvom **ceruloplazmina** prevodi se iz  $\text{Fe}^{2+}$  u  $\text{Fe}^{3+}$ .

Transferin ima dva mesta za vezivanje  $\text{Fe}^{3+}$  i obično je samo 1/3 saturisana (3 mg/L).

Receptori za transferin su **transmembranski proteini**, vezuju di- $\text{Fe}^{3+}$  formu. Internalizacija kompleksa zavisi od fosforilacije transportera (Ca<sup>2+</sup> kalmodulin protein kinaza C).

# Depoi gvožđa u organizmu

Gvožđe se deponuje u mnogim ćelijama, posebno **jetre, slezine i kostne srži**; vezujući se za **apoferritin** gradi **ferritin**.

Gvožđe se može mobilisati iz depoa, prenosi na apotransferin i kao ferritin doprema do ćelija kojima je potrebno (receptorom posredovana endocitoza).

# Vitamini

**biohemijski**, definišu se kao **hemijski raznorodna jedinjenja koja su neophodna za život ćelije/organizma** jer:

- učestvuju kao **kofaktori** (ko-supstrati i prostetične grupe) u mnogim biohemijskim reakcijama
- svoja dejstva ispoljavaju kao **hormoni** (vit D)
- predstavljaju **molekularnu osnovu za generisanje akcionog potencijala**(vit A)

# Klasifikacija na hidro- i liposolubilne vitamine

## Hidrosolubilni vitamini :

- vitamini **energetskog metabolizma**: triamin, riboflavin, niacin, piridoksin biotin
- vitamini **hematopoeze**: folna kiselina i kobalamin(B12)
- ostali: askorbinska kiselina

## Liposolubilni vitamini :

- vitA (karotenoidi)
- vitD (steroid)
- vitE (tokoferoli)
- vitK (kinoni)
- vitF (esencijalne masne kiseline)

# Liposolubilni vitamini

Vitamini: A, D, E i K, (F)

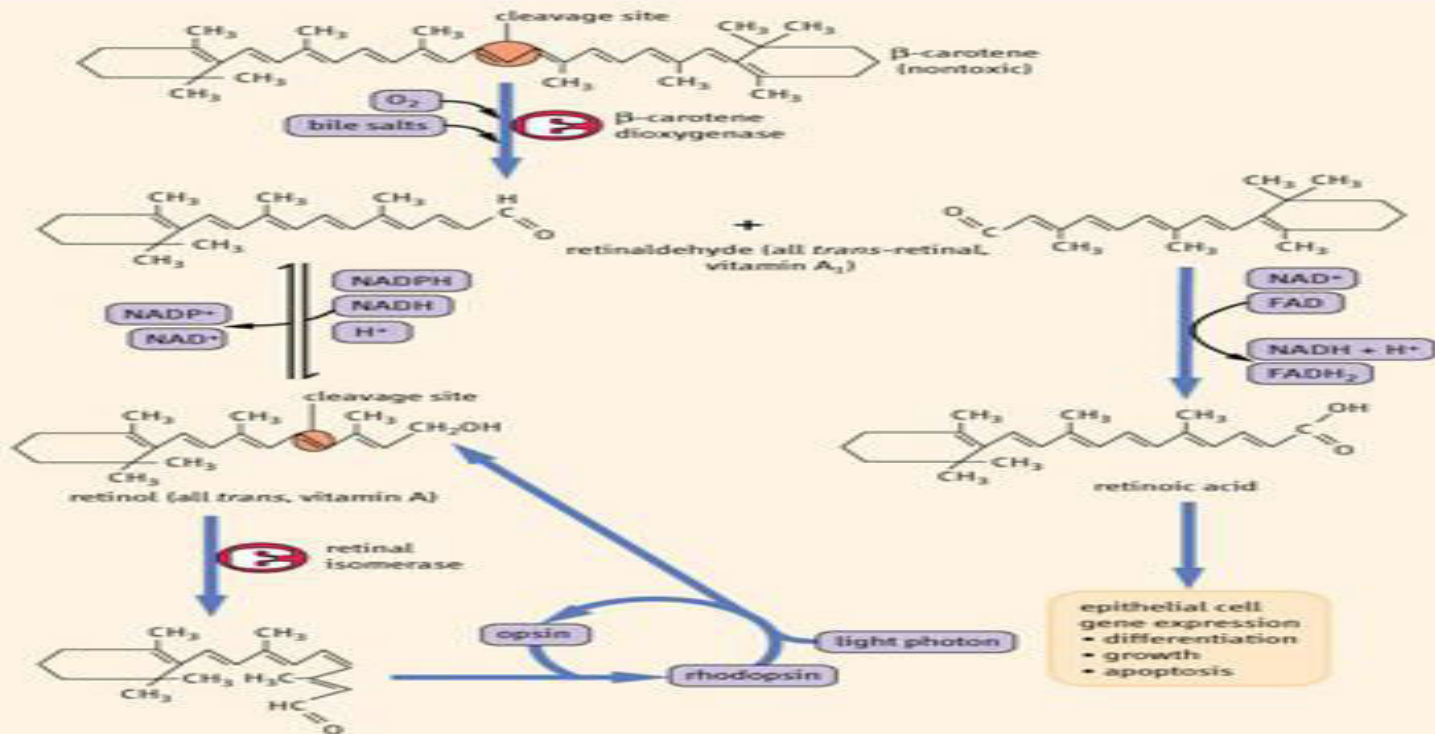
- Resorbuju se zajedno sa lipidima
- Mogu da se nagomilavaju u organizmu (toksična hipervitaminoza)



# Struktura, metabolizam i funkcije vitamina A

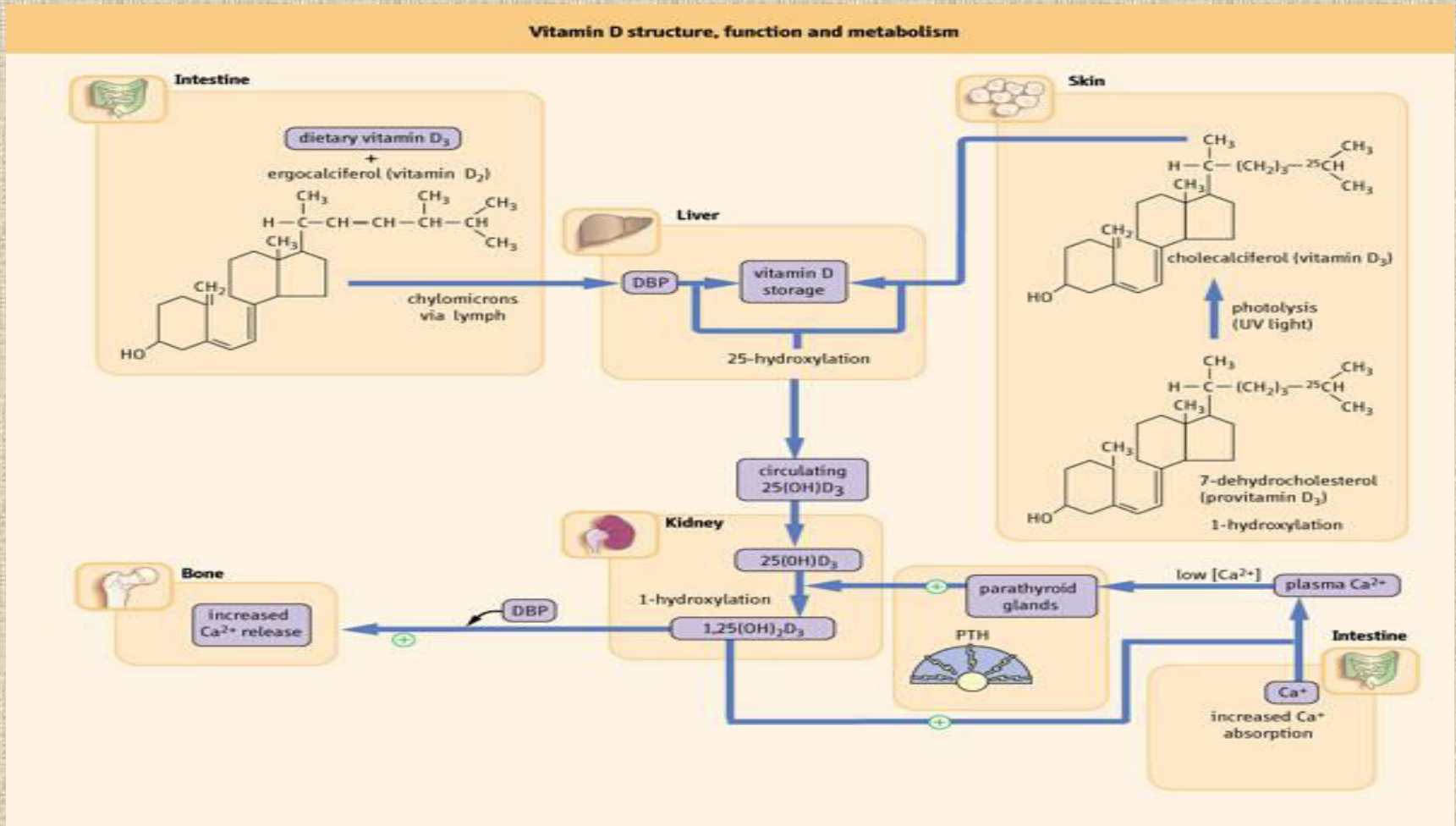
- u životinja, prisutan kao **retinol**, **retinal** i **retinoična kiselina**
- u jetri, akumulacija vit A za jednogodišnje potrebe
- funkcije: **antioksidantna zaštita od kardiovaskularnih bolestima i karcinoma**; **medijator u generisanju akcionog potencijala u procesu viđenja**; **razvoj i diferencijacija epitela**
- tosičan u višku

Vitamin A structure, function and metabolism



# Struktura, metabolizam i funkcije vitamina D

## -jedini fakultativni vitamin u organizmu

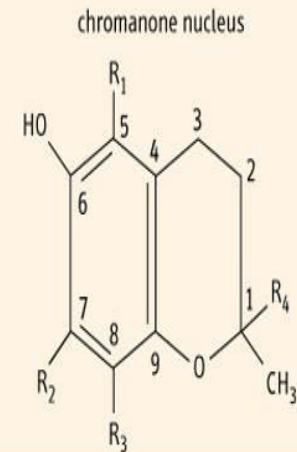


Napomena: višak 25(OH)D<sub>3</sub> može da zamjeni 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> u većoj fiziološkoj koncentraciji, **PTH-paratiroidni hormon**, **DBP-vit D-vezujući protein**

# Vitamin E

- Hemijski, porodica **tokoferola**
- Najrasprostranjeniji antioksidant, zbog lipofilnosti, posebno vezan za strukture koje sadrže lipide (membrane, lipoproteini)-**egzogeni odbrana od slobodnih radikala**
- Resorbuje se zajedno sa lipidima; poremećaj resorpcije lipida uzrokuje vit E deficit; deficit se može razviti u gravidnosti i kod male dece (hemolitična anemija)
- Toksičan u višku
- Koristi se u terapiji malignih, Alzheimer-ove i kardiovaskularnih bolesti

Structure of vitamin E



R<sub>1</sub>-R<sub>3</sub>

α-tocopherol R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>, Me

β-tocopherol R<sub>1</sub>,R<sub>3</sub>, Me

γ-tocopherol R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>, Me

δ-tocopherol R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>, Me

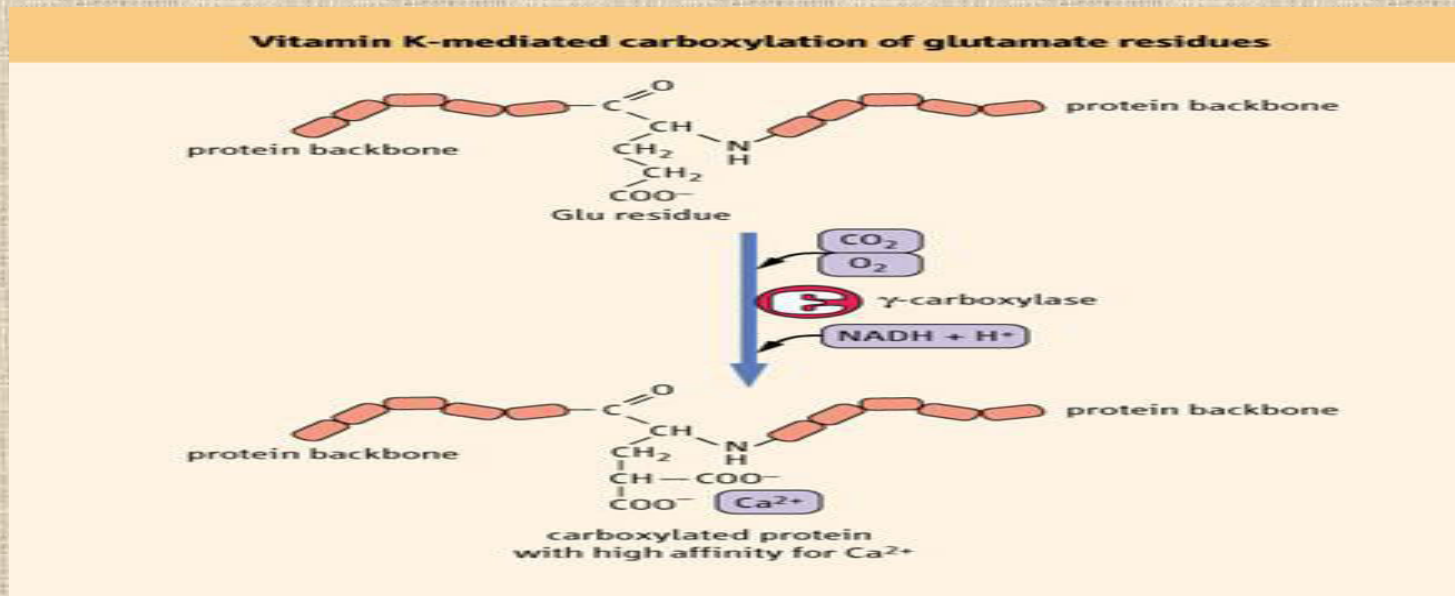
R<sub>4</sub>

tocals -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-

tocotrienol -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-

# Vitamin K

- Resorpcija zajedno sa lipidima
- Učestvuje u hemostazi kao kofaktor post-translacione obrade niza proteina- faktora koagulacije ( II, VII, IX i X)
- Karboksilacija glutamatskih ostataka ovih proteina pod dejstvom vitamin K- zavisne glutamat- karboksilaze rezultira vezivanjem kalcijuma
- Blokada dejstva ovog enzima u terapiji embolija
- Porodica kinona (različit broj izoprenoidnih ostataka u bočnom lancu)



**Uloga vitK u karboksilaciji glutamatskih ostataka, potrebnih za vezivanje Ca**

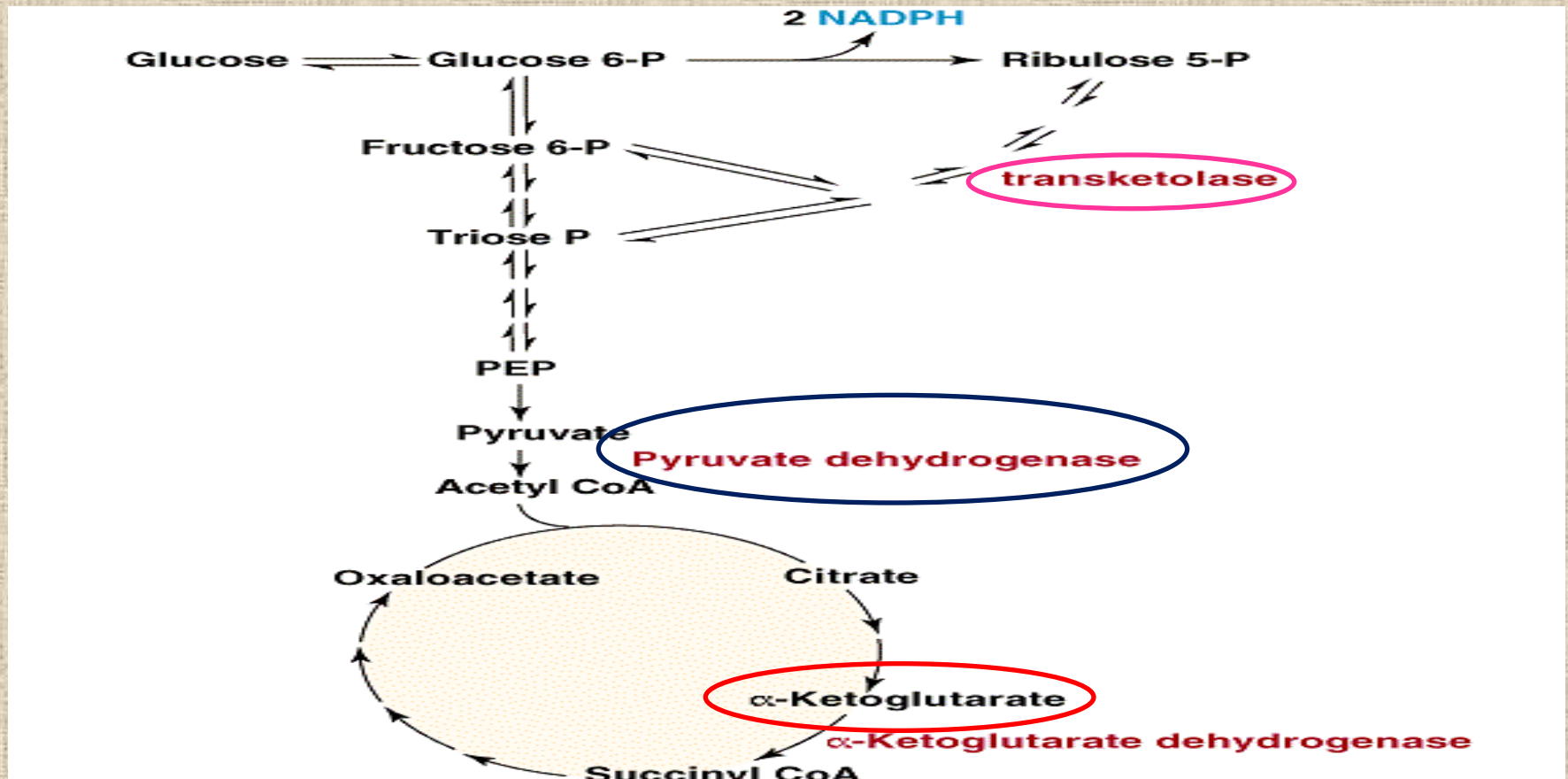
# Hidrosolubilni vitamini

**Vitamini:** vitamini B kompleksa (B1, B2, B3, pantotenska kiselina, B5, B6, biotin, folat, B12) i vitamin C

Osim u slučaju vitamina B12, ne postoji mogućnost stvaranja rezervi ovih vitamina, kao ni pojave hipervitaminoza!!!!

# Tiamin(B1)

- Fosforilacijom gradi koenzim **tiaminpirofosfat(TPP)**, kofaktor oksidativne dekarboksilacije i transporta C2 ostataka
- Avitaminoza pogadja najširi spektar organskih sistema



Pregled energetskog metabolizma sa reakcijama (crveno) u kojima je **TPP** koenzim

# Riboflavin (B2)

Vežan za alkohol *ribitol*

U ATP-zavisnoj reakciji nastaju

aktivne forme FMN i FAD

kofaktori *oksidoreduktaza*

*FMN I FAD dehidrogenaze*

(katabolizam ugljenih hidrata i lipida)

**Deficit rijedak i blaga klinička slika**

# Niacin (B3)

**Generičko ime za nikotinsku kiselinu/nikotinamid**

**Aktivni deo koenzima NAD i NADP  
oksidoreduktaza (dehidrogenaza)**

**Avitaminoza praćena dermatitom, dijareom i  
demencijom**



# Pantotenska kiselina (B5)

Obzirom da ulazi u sastav **koenzima A i acil-prenosećeg proteina sintaze masnih kiselina (ACP ili “makro” CoA)**, pantotenska kiselina je jedan od *centralnih*

*kofaktora energetskeg metabolizma ugljenih hidrata, lipida i proteina* (više od 70 enzima “koristi” je kao kofaktor), uopšte.

Paradoksalno, deficit ne prouzrokuje ozbiljnu kliničku sliku **iz dva razloga:**

- 1. Široka rasprostranjenost u namirnicama*
- 2. Simptomi prepokriveni deficit(ima) ostalih vitamina B kompleksa*

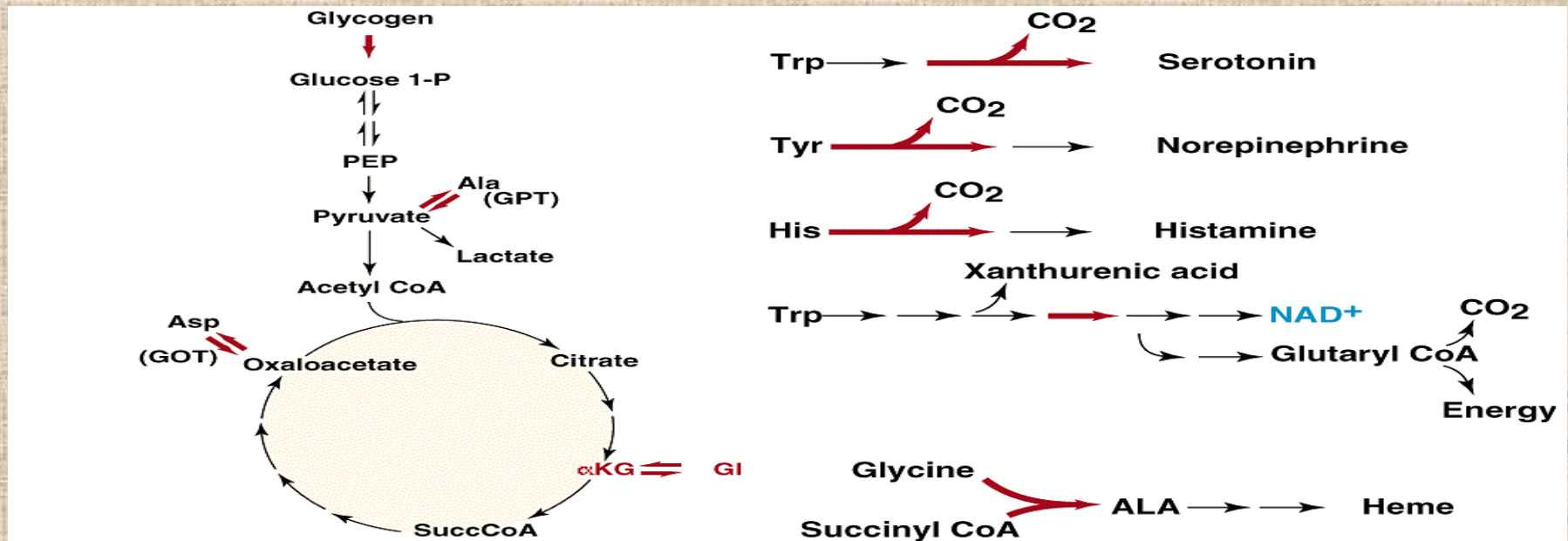
# Piridoksin(B6)

Piridoksin, piridoksal i piridoksamin u hrani

Piridoksalfosfat je aktivni kofaktor enzima:

- metabolizma amino kiselina,
- sinteze neurotransmitera serotonina i kateholamina,
- sinteze sfingozina
- sinteze hema
- glikogenolize

Avitaminoza pogada veliki broj organskih sistema



# Biotin (H)

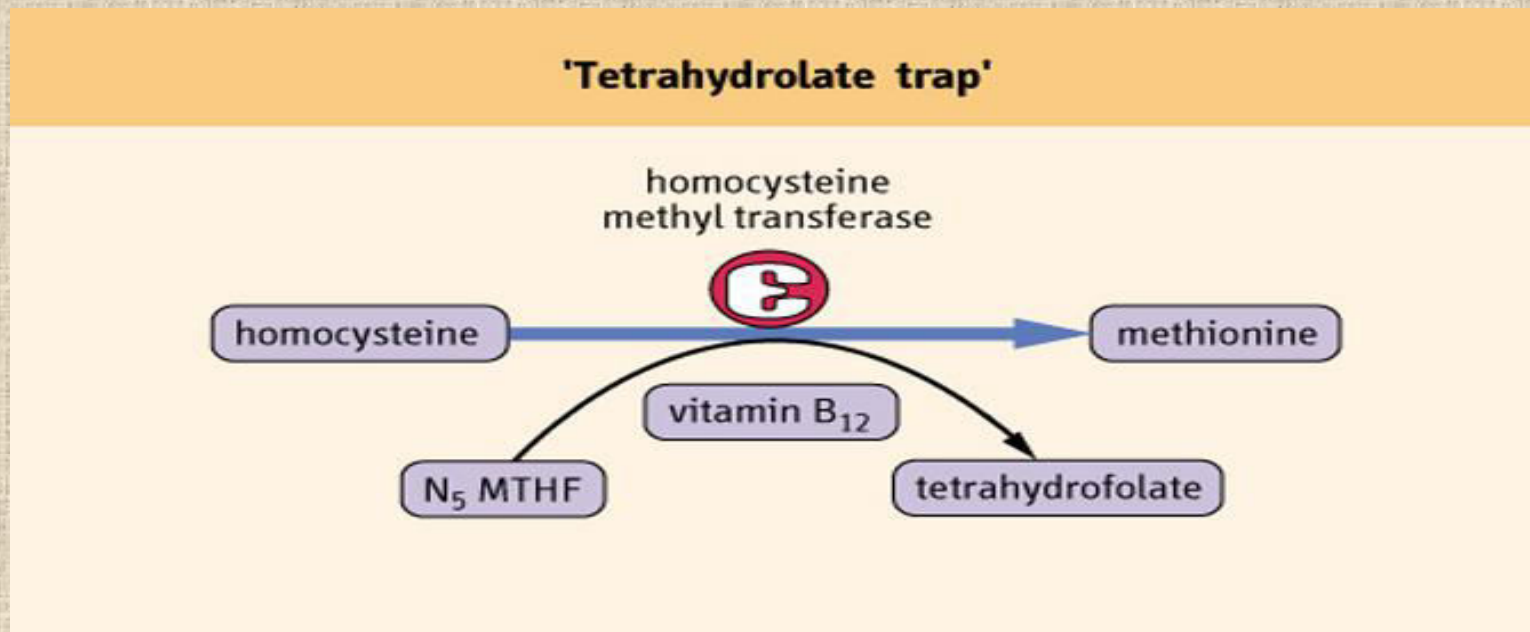
**Normalno ga sintetiše crijevna flora**

**Prostetična grupa karboksilaza**

**Avitaminoza uzrokuje depresiju, halucinacije,  
bolove u mišićima i dermatitis**

# Folna kiselina

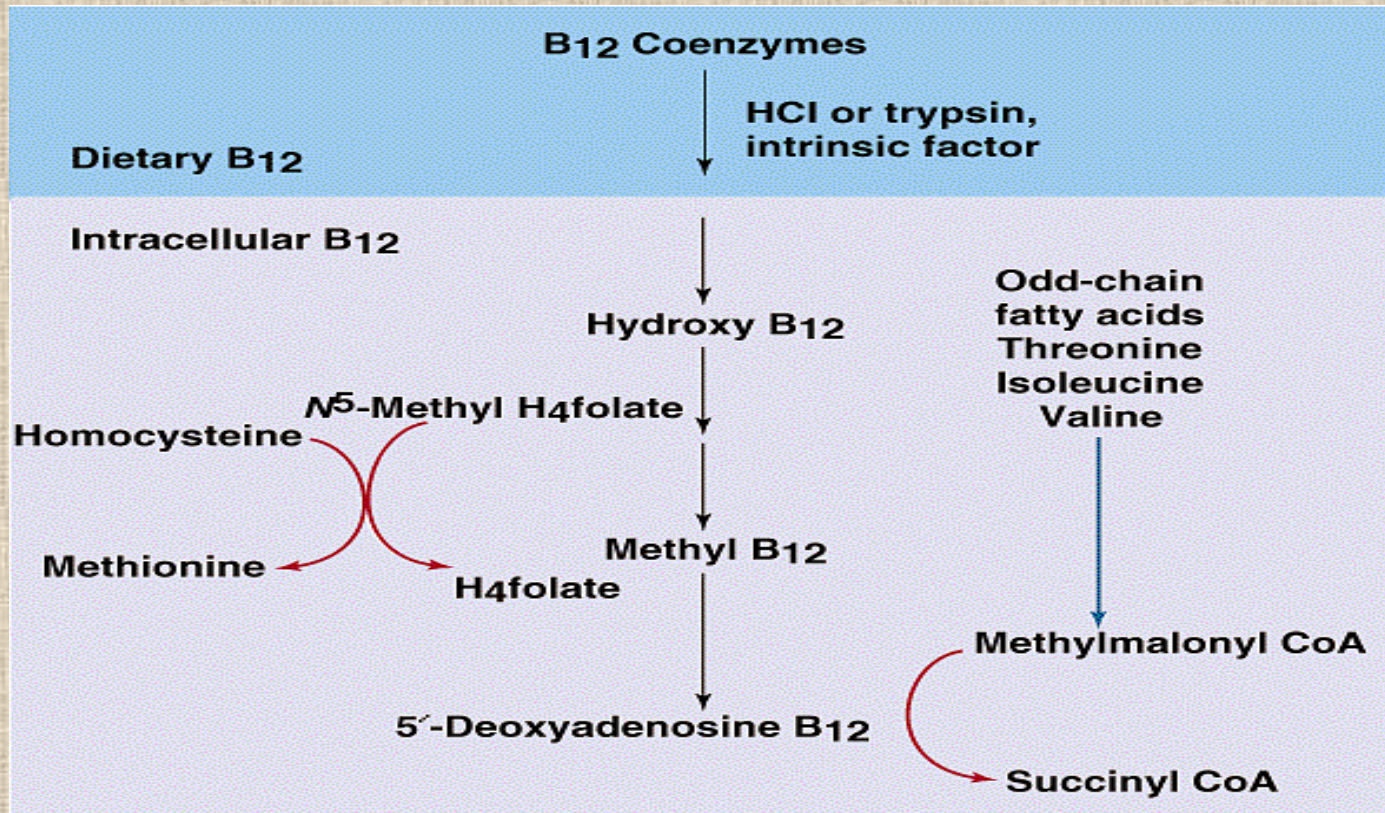
- kao **tetrahidrofolat** učestvuje u u metabolizmu C1 ostataka
- u organizmu bitan za sintezu nukleinskih kiselina i metabolizmu AK
- zajedno sa vit B12 ima ulogu u konverziji homocisteina u metionin
- deficit prouzrokuje megaloblastičnu anemiju



Vit B12 i folat zajedno učestvuju u konverziji homocisteina u metionin-deficit B12 prekida reakciju, nagomilava se N-metiltetrahidrofolat, nedostatak metionina izaziva subakutnu **degeneraciju kičmene moždine u fetalnom razvoju.**

# Vitamin B12

-strukturalno, **kobalamin(B12)** je kompleksni prsten, sličan hemu (redukovaniji), sa kobaltom u centru  
-osim funkcije sa folatom, jedina “samostalna” funkcija u **izomerizaciji metilmalonilCoA u sukcinilCoA (uključenje propionilCoA u TCA ciklus)**



**Metabolizam vitamina B12**

# Vitamin C

**-askorbinska kiselina** nastaje iz glukonolaktona u svih životinja sem viših primata i zamorca

- termolabilan, neotporan na djelovanje bakterija, oksidaciju

**-kao redukujući agens u:** kolagenezi (kofaktor hidroksilacije prolina u oksiprolin), razgradnji tirozina, sintezi adrenalina, sintezi žučnih kiselina, steroidogenezi, resorpciji i metabolizmu gvožđa

- deficit - **SKORBUT**

**-kao antioksidant** u prevenciji ateroskleroze i kancerogeneze

# TELESNE TEČNOSTI



# ● Telesne tečnosti

## ***Telesna voda i u njoj rastvorene supstance***





# Odeljci telesnih tečnosti

**Ekstracelularna (40%)**

**(Na<sup>+</sup>)**

Ćelijska  
membrana

**intracelularna**

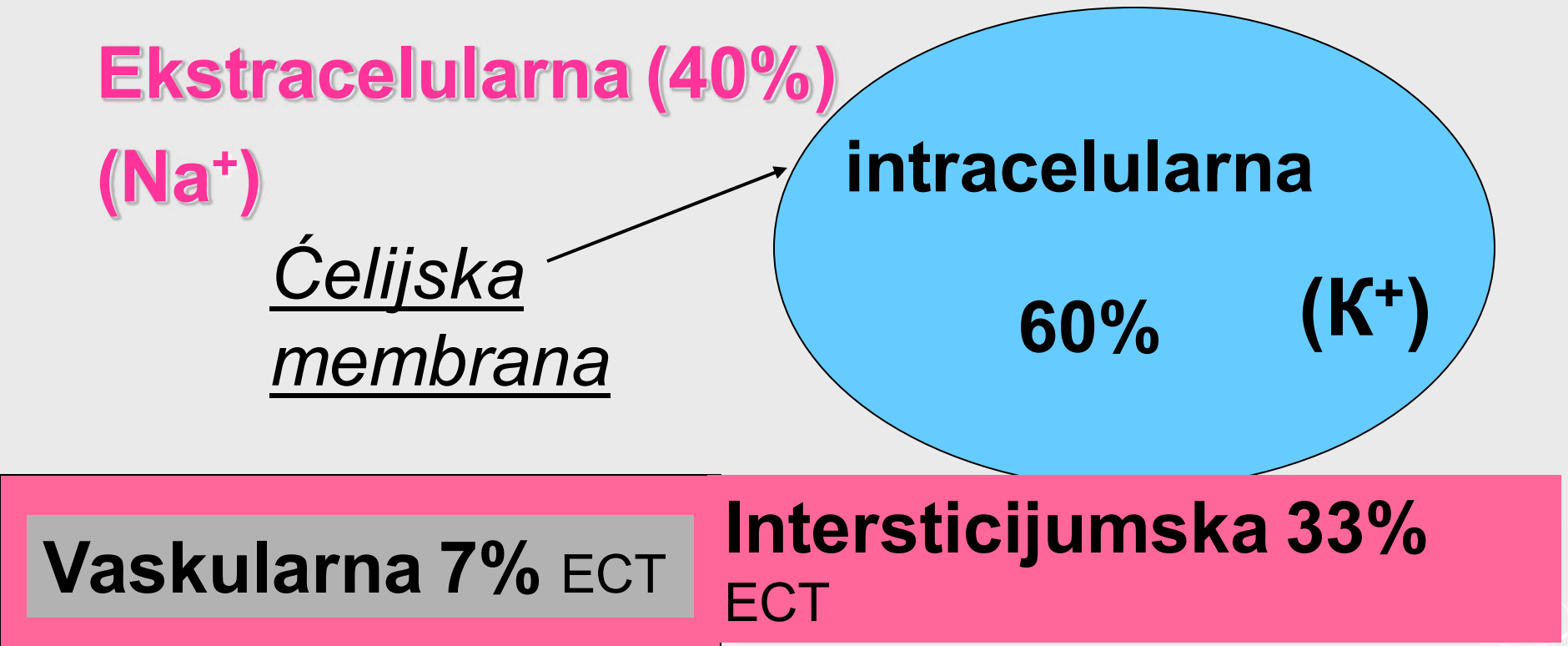
**60%**

**(K<sup>+</sup>)**

**Vaskularna 7% ECT**

**Intersticijumaska 33%  
ECT**

Kapilarna membrana

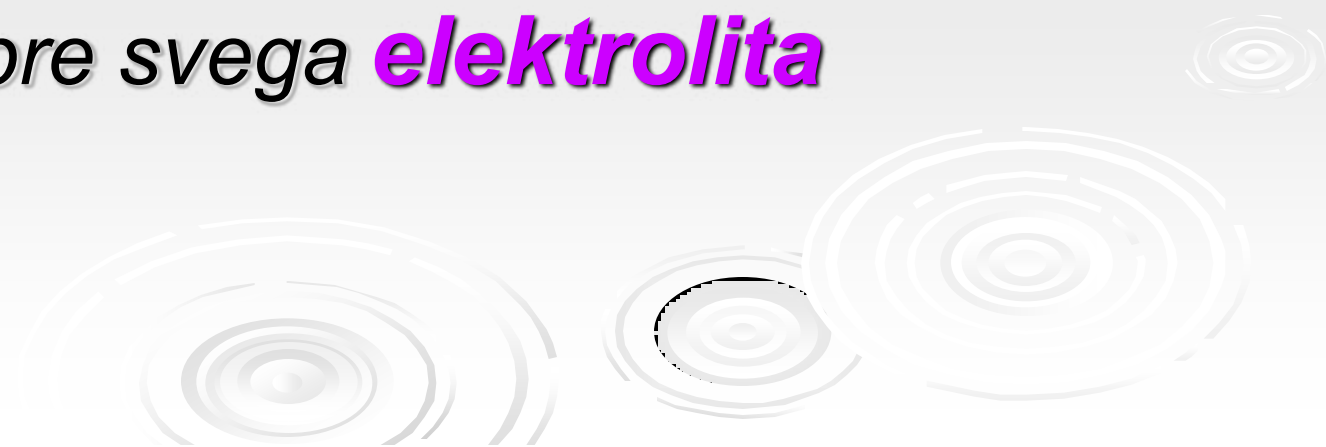


# Odeljci telesnih tečnosti

**Intra- i ekstracelularna tečnost se razlikuju**

***Prema koncentraciji*** rastvorenih supstanci

*pre svega* **elektrolita**



# Odredjivanje zapremine ECT dilucionom metodom

$$V = Q/C$$

Q-količina **indikatora\*** u plazmi

C-koncentracija indikatora u nepoznatoj zapremini

Hidrosolubilni indikator treba da:

- se ravnomerno raspoređuje
- koncentracija u plazmi ista kao u merenom prostoru
- ne izlučuje se
- nije toksičan

\*Evans plavo, J131

# Odredjivanje zapremine ukupne i ICT

Zapremina ukupne telesne tečnosti (**TBW**)  
se odredjuje **pomoću uree i teške vode**

Zapremina **ICT se izračunava** iz ukupne i  
zapremine ekstracelularne tečnosti

$$\mathbf{ICT = TBW - ECT}$$

# Telesne tečnosti sastav

*Voda*

*elektroliti*

*belančevine*



**VODA**



# Količina

Količina vode je **homeostatska** vrednost

koja se održava **unosom i**

**izlučivanjem**



# 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**





Unos vode

Obzbedjuje

## 1.mehanizam žedji\*

**osmoreceptori** u hipotalamusu  
registruju *promenu osmolarnosti ECT*

\*smanjen kod starijih

# Dnevne potrebe

Odrasle osobe srednje životne dobi

**35- 40ml / kg Tm; 2.4 L** u umerenoj,  
3.4L u toploj klimi.

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

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

# Zadržavanje vode u organizmu

**2. ADH** (Anti-Diurezni Hormon ) hormon neurohipofize,  
**stimuliše reapsorpciju vode u** bubrezima



# 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**

# 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. Lekovi (diuretici), kafa..

# RASPODELA VODE

Odredjena je **raspodelom osmotski aktivnih supstanci,**

**koja zavisi od**

**mehanizama t.m.transporta i  
metaboličke aktivnosti ćelija**

# Raspodela vode

## Donnanova ravnoteža

Proizvod difuzibilnih katjona i anjona sa obe strane membrane je isti.

Distribucija jona mora zadovoljiti **Donnan-ovu** ravnotežu:



# Osmolalnost (Osmolarnost)





# OSMOLALNOST

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

# OSMOLARNOST

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



# Osmolalnost

Jedinica *osmol / kg vode*

*Osmol je*

broj čestica *jednog mola* molekula koji *ne*  
*disosuje* / *kg vode*

**180gr glukoze/kg = 1 Osmol**

*m.t.glukoze 180, 180gr/L = 1 Mol (ne disosuje)*

# Osmolalnost

58.5gr NaCl\* = 2 Osmola

1Mol NaCL= 58.5gr/kg

**\*disosuje na Na i Cl jone = 2 x veći broj  
čestica**



# Osmolalnost

Telesna osmolalnost

**280 – 300 mOsmol / kg vode**

**Regulisana je  
unosom i eliminacijom vode**



# Osmolalnost



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

**Natrijum, hlor i bikarbonati**

osmolarnost **intraćelijske** tečnosti određuju

**Kalijum, fosfati i proteini**



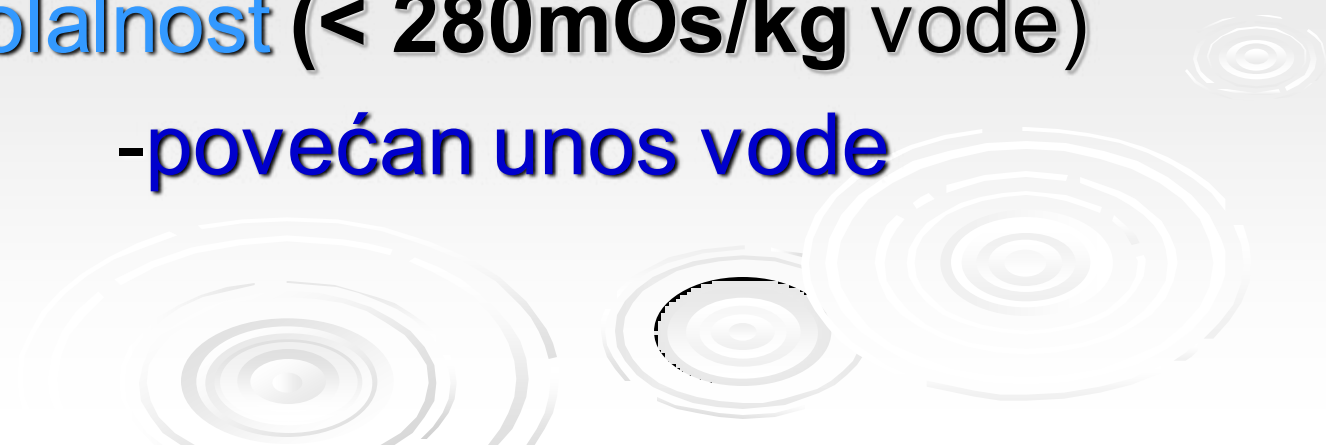
# Poremećaji osmolalnosti

**Hiperosmolalnost** ( $>300\text{mOs/kg}$  vode plazme)

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

**Hiposmolalnost** ( $< 280\text{mOs/kg}$  vode)

- povećan unos vode



# Elektroliti



# Najvažniji elektroliti

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

Anjoni (el.negativni):  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$





# Elektroliti

## *Ekstracelularno*

### *Plazma*

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

Anjoni: **Cl<sup>-</sup>** 103mmol/l (98-110), **HCO<sub>3</sub>** 27mmol/l,  
**proteini** 16mmol/l

### *Intersticijum*

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

# Elektroliti

## *Intracelularno*

**K<sup>+</sup>**

**fosfati -**

**proteini (+ i -)**



# **Uloge pojedinih jona**



- **Natrijum 55mmol/kg**

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

2. zajedno sa  $\text{HCO}_3$  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



**Belačevine**

**intracelularno**

**intravaskularno**

**u intersticijskom matriksu**



# Održavanje konstantnosti telesnih 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*

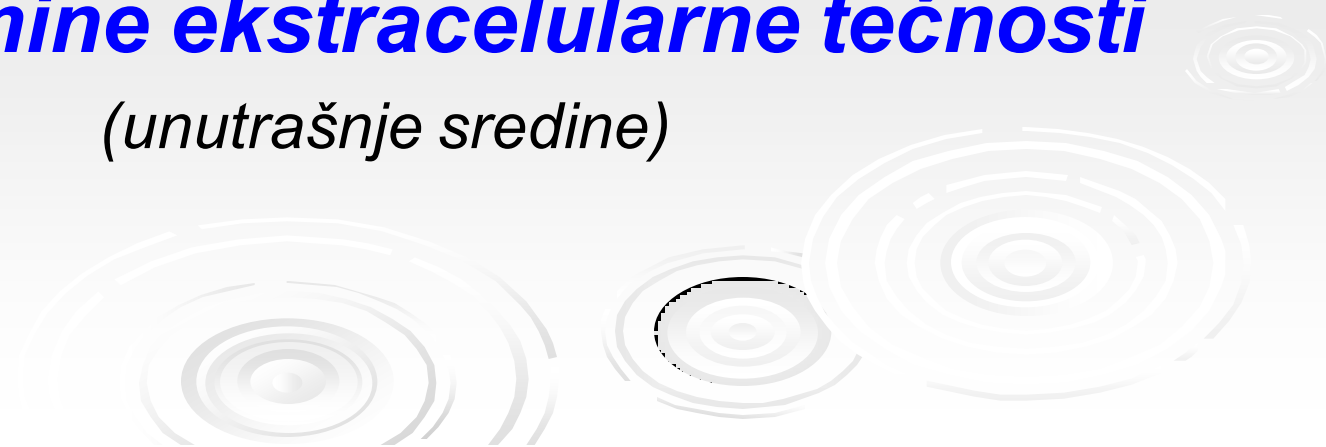
**1. elektrolitnog,**

**2. neelektrolitnog sastava**

***i***

**3. zapremine ekstracelularne tečnosti**

*(unutrašnje sredine)*



# Regulacija prometa vode, Na<sup>+</sup> i K<sup>+</sup>



# Regulacija prometa vode, Na<sup>+</sup> i K<sup>+</sup>

***Sastav i zapremina*** ekstraćelijske tečnosti se

***održava regulacijom prometa***

***vode, natrijuma i kalijuma***

The background of the lower half of the slide features several concentric white circles of varying sizes, resembling ripples on water, scattered across the bottom right and center.

# 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<sup>+</sup> 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*



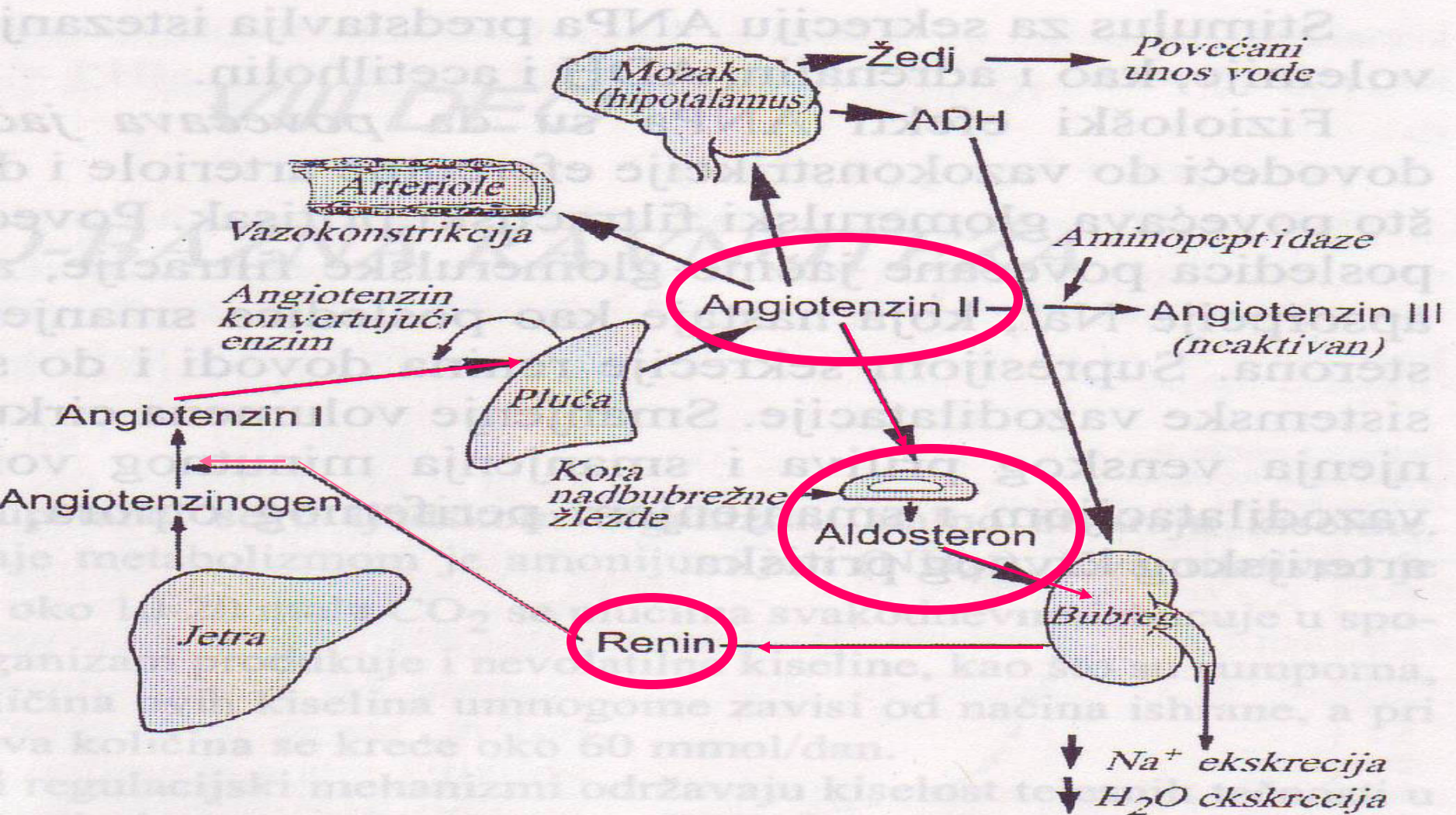
# Promet kalijuma

***Regulacija prometa kalijuma***  
*je vezana za regulaciju*

*prometa **Natrijuma i***  
*prometa **jona vodonika***



# Renin – angiotenzin - aldosteron



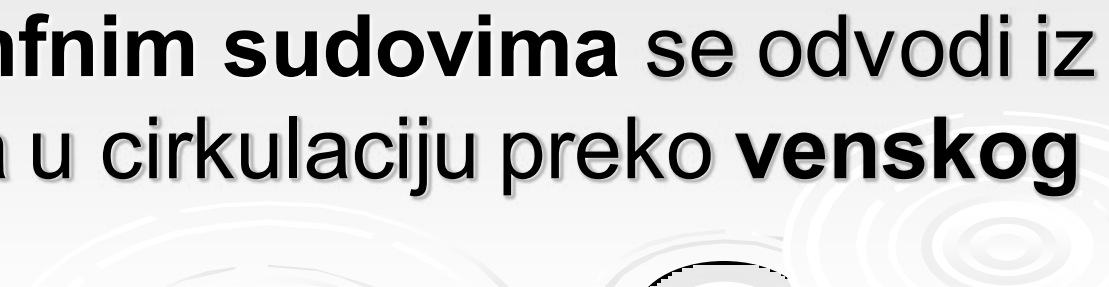
Slika 7-13 Renin angiotenzin aldosteronski mehanizam

# 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****



# CST\* - Likvor (150ml)

***Stvara se u moždanim komorama (95% u lateralnim)***

***filtracijom***

***aktivnim transportom***

***olakšanom difuzijom***

Koncentracija **Na<sup>+</sup>**, kao u plazmi, **Cl<sup>-</sup>** 15% viša,  
**K<sup>+</sup> 40% niža nego u plazmi**

Glukoze **2/3** koncentracije u plazmi

**\*Cerebro - Spinalna Tečnost**

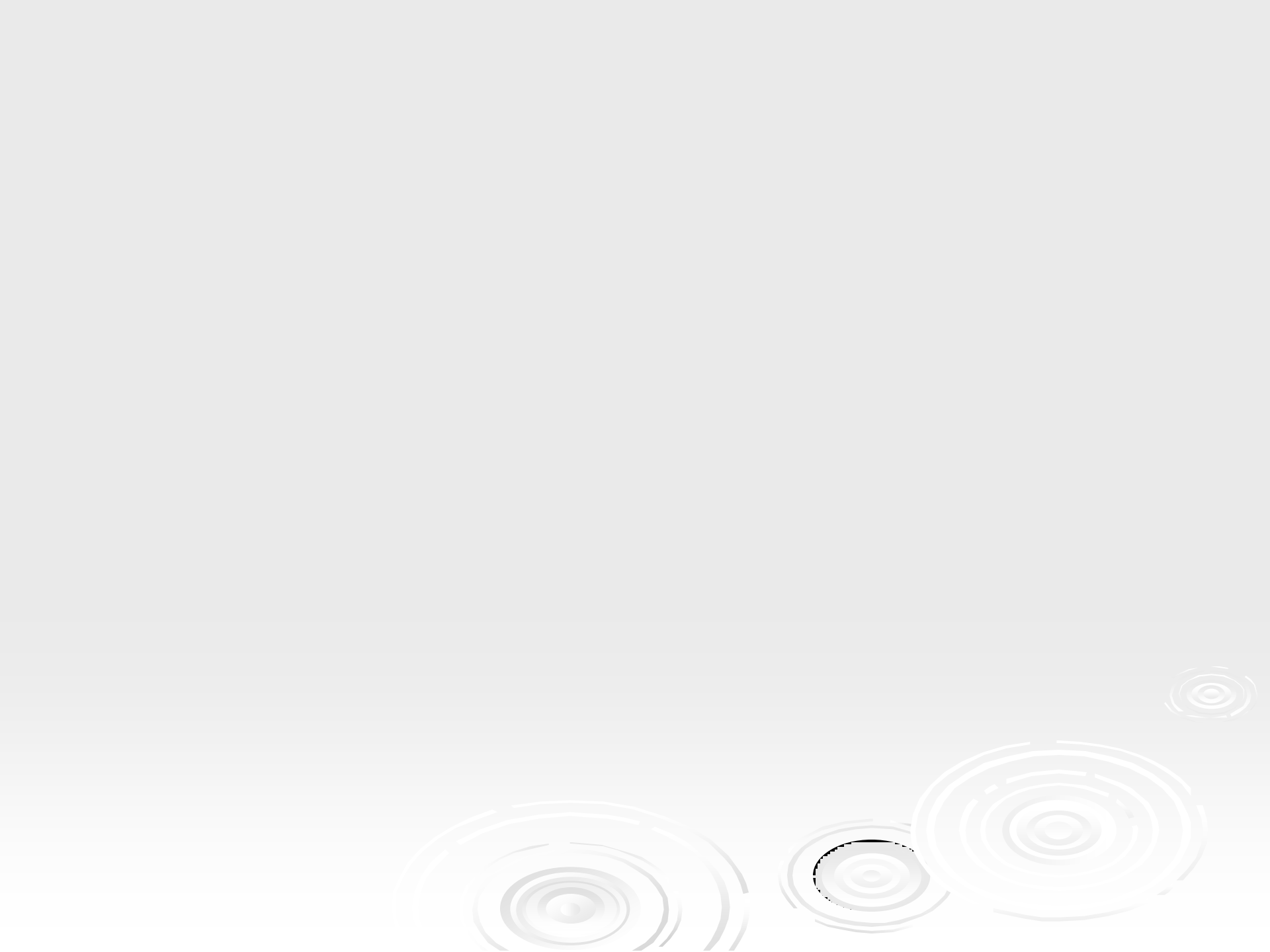
# Očna vodica (3ml)

Ispunjava **prednju i zadnju komoru oka i održava intraokularni pritisak (12 - 20mmHg)**

**Prozirna** (nema proteina) obezbedjuje dobar indeks prelamanja svetlosti

Preko Šlemovog kanala se drenira **u krvotok**





**Razmena izmedju**  
**vaskularnog i interćelijskog**  
**prostora**

**Na kapilarnoj membrani**  
**(600 - 1200m<sup>2</sup>)**

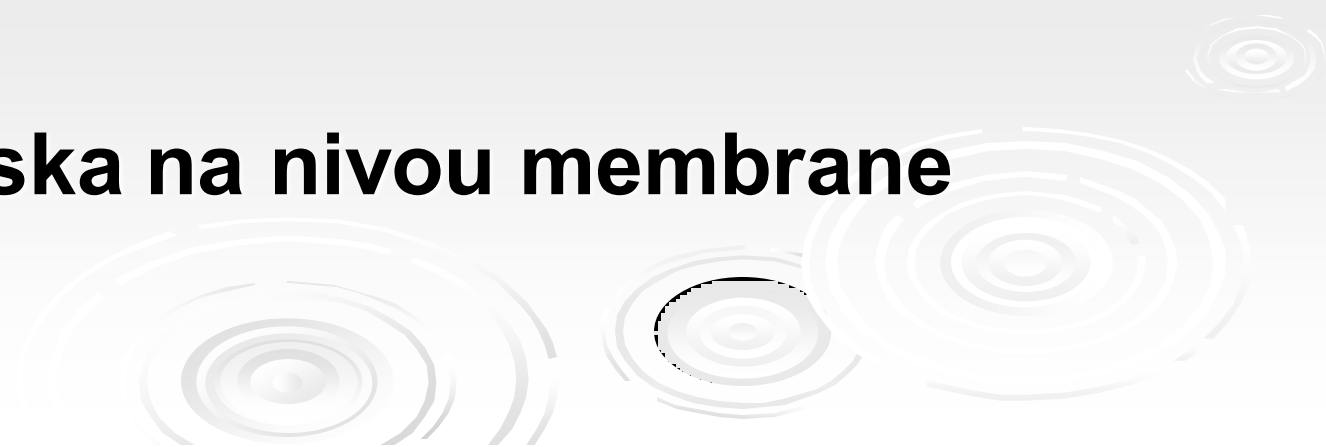


# Razmena na kapilarnoj membrani

Zavisi od

***hidrostatskog i osmotskog***

**pritiska na nivou membrane**





# Kapilari

*jedan sloj endotelnih ćelija na bazalnoj membrani*

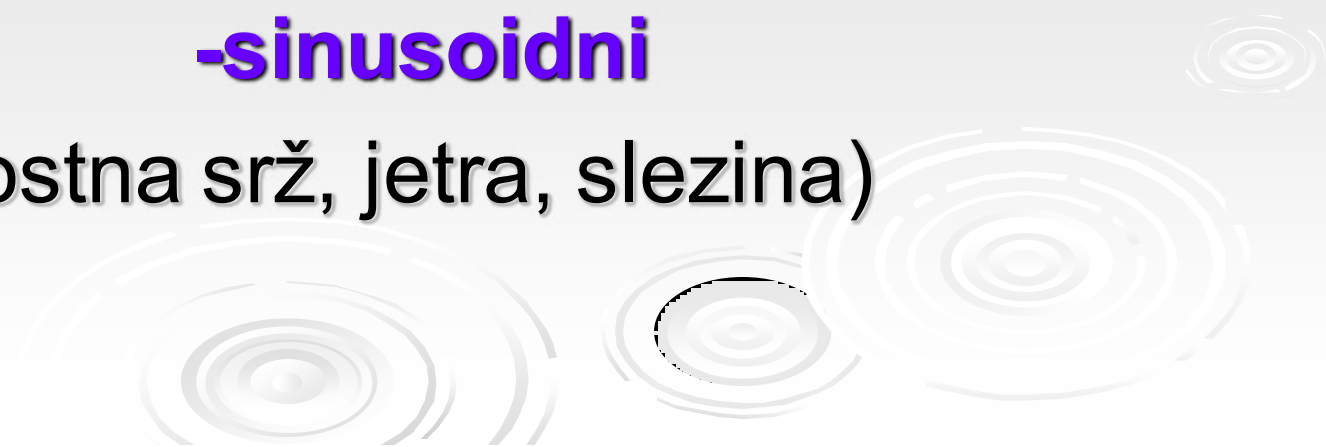
**- kontinuirani**

**- fenestrirani**

(bubrezi, žlezde, crevne resice, horioidni plexus)

**- sinusoidni**

(kostna srž, jetra, slezina)



# Mehanizmi razmene

## Filtracija

*(Filtratio, lat.: Ceđenje, čišćenje procedivanjem)*

## Difuzija

## Aktivni transport



# Mehanizmi razmene, funkcija

## Funkcija

**Snabdevanje ćelija**

**kiseonikom,**

**glukozom,**

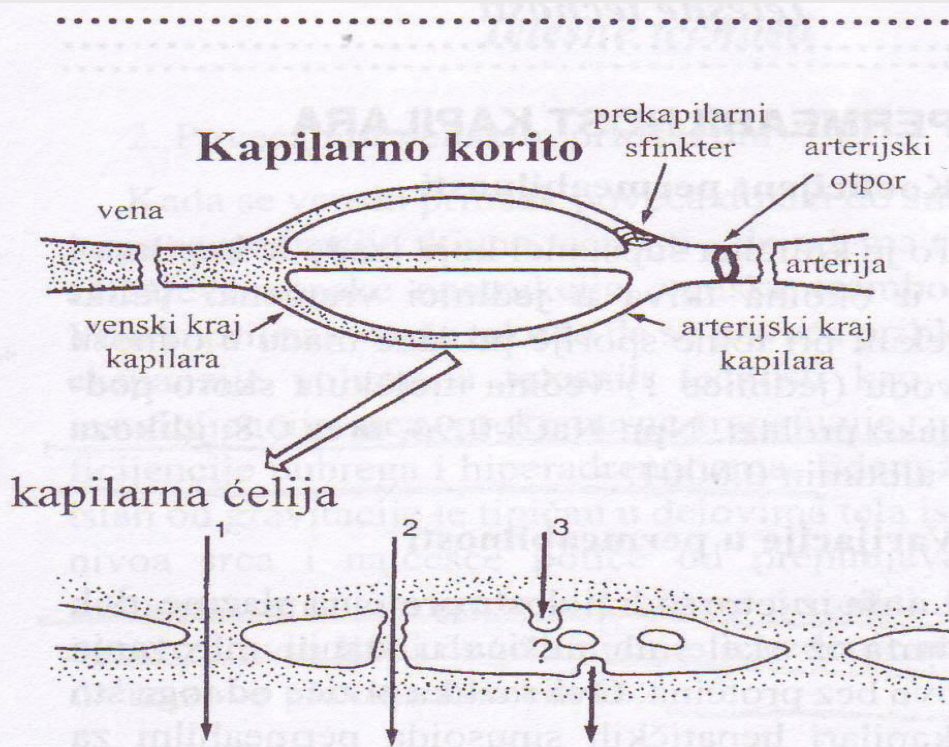
**aminokiselinama,**

**masnim kiselinama**

**hormonima i vitaminima**

**Odvodenje produkata metabolizma**

# Kapilarno korito



## Vazomocija :

zatvaranje i otvaranje  
prekapilarnog  
sfinktera

(nervni impulsi,  
vazoaktivne  
supstance, lokalni  
faktori : pH,  $pO_2$ ,  
 $pCO_2$ , histamin)

Sika 3-5.

Struktura kapilarnog korita i kapilarne  
ćelije.

1. Pore između ćelija
2. Pore kroz ćeliju
3. Transportne vezikule

# Selektivna permeabilnost

**za proteine**

u *jetri, kostnoj srži, slezini* (u mišićima pri fizičkom opterećenju)

**za vodu**

u *bubrezima i horioidnom pleksusu*



# Razmena vode

**80-100 puta se izmeni voda difuzijom ili filtracijom na arterijskom i resorpcijom na venskom delu kapilara**

**Za 24h izadje 24 L tečnosti na arterijskom delu**

**20-22 L se vraća venskim sistemom**

**2-4 L se vraća lifotokom u cirkulaciju**

# Permeabilnost kapilara (selektivna)

***Koeficijent permeabilnosti*** je količina supstanci koje izadju iz kapilara u okolna tkiva u jedinici vremena

**voda = 1**

**NaCl = 0.96**

**urea = 0.8**

**glukoza = 0.6**

**albumini = 0.0001**





# Fizološki rastvori



**Fiziološki rastvori su**  
**Rastvori\*** koji imaju istu  
osmolarnost kao telesne  
tečnosti

\*rastvori napravljeni u laboratoriji

“Rastvori u kojima se ćelije ljudskog organizma, tkiva, delovi organa ili celi organi ponašaju kao u organizmu”

Osnovni uslov

***Izotoničnost ili izoosmolalanost na nivou ćelijske membrane -0-***

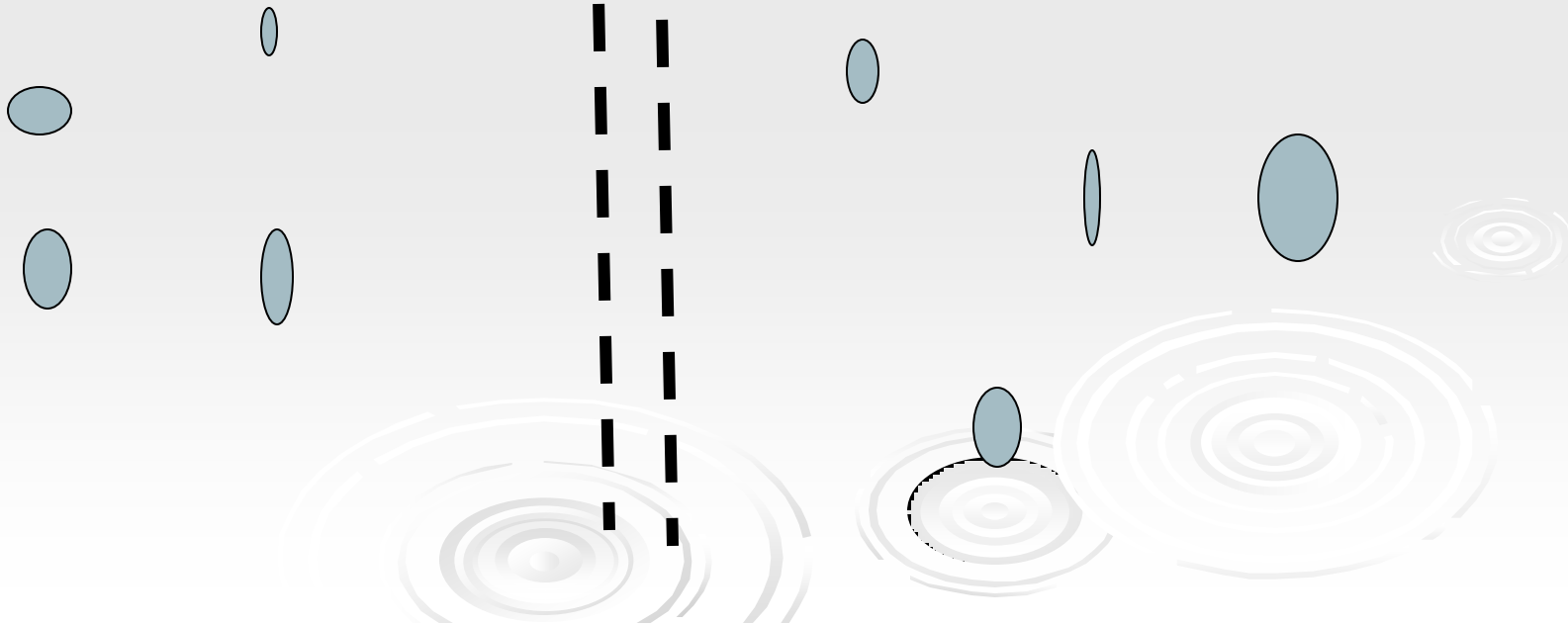
Koriste se za korekciju poremećaja količine i sastava telesnih tečnosti

# Izotoničnost na nivou ćelijske membrane

-0-

Ćelijska membrana

Broj čestica u rastvoru  
(4 sa obe strane  
membrane)



# Prosti fiziološki rastvori

Ispunjavaju osnovni princip - izotoničnost  
(isti osmotski pritisak kao plazma)

**0.9% NaCl**

**5% glukoza**

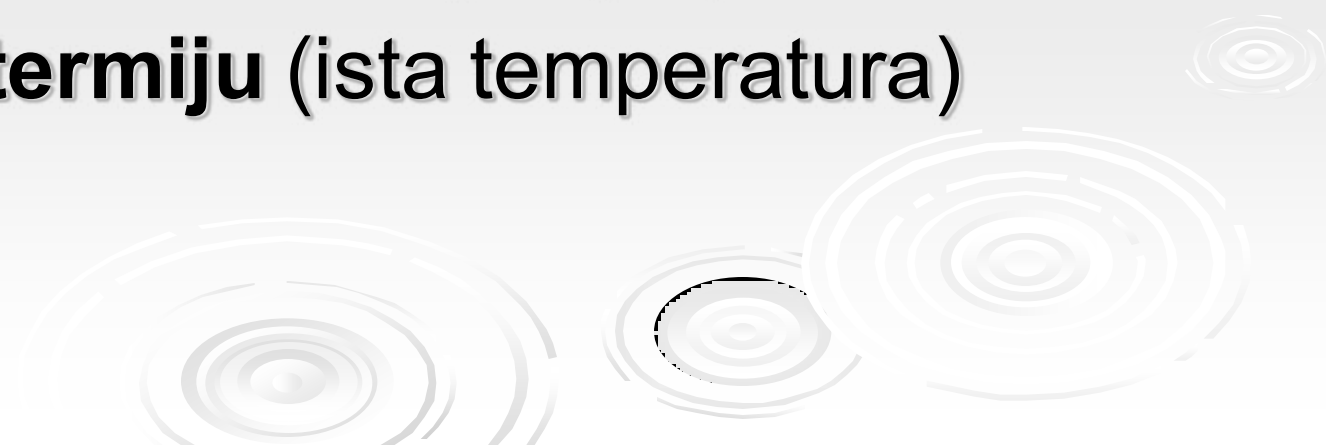
# **Složeni fiziološki rastvori**

**Osim izotonije** ispunjavaju i

**Izojoniju** (isti jonski sastav)

**Izohidriju** (isti pH)

**izotermiju** (ista temperatura)



**dekstroza** u slanim rastvorima: 4.4%  
**dekstroze i 0.18% NaCl**

**Ringer-ov** : 146mmol Na<sup>+</sup>, 152mmol  
Cl<sup>-</sup>, 4mmol K<sup>+</sup> i 2 mmol Ca<sup>2+</sup>

**Hartman-ov** (Ringer laktat): 28mmol-a  
NaCl je zamenjeno sa 28mmol laktata

**Darrow-ov** : sadrži K<sup>+</sup>

**NaHCO<sub>3</sub> 8.4%** : (korekcija acidoze)

**Derivati krvne plazme** : albumini,  
globulini, fibrinogen





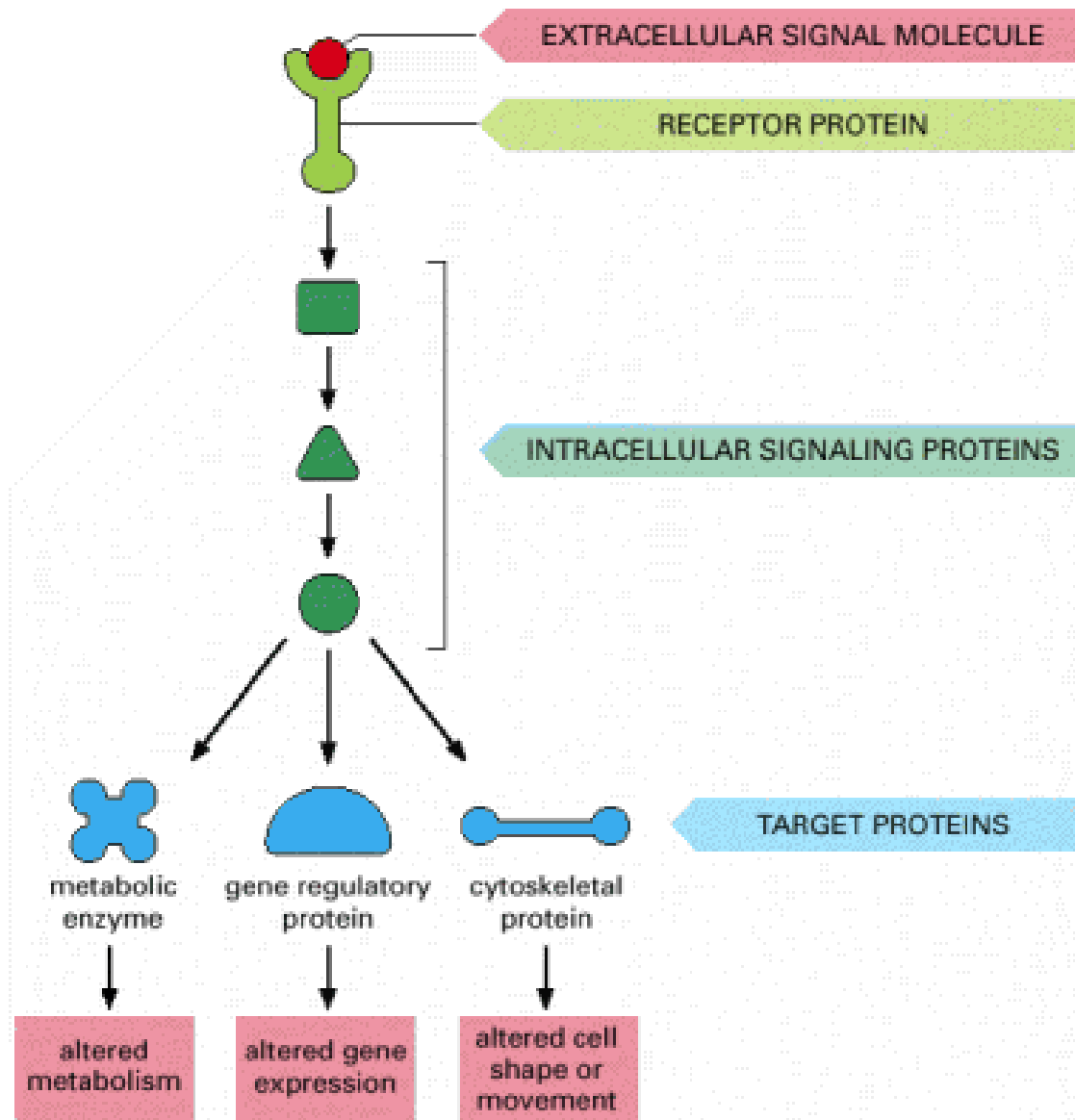
# BIOHEMIJA HORMONA

Preživljavanje višćelijskih organizama zavisi od njihove sposobnosti prilagođavanja okolini koja se stalno mjenja. Mehanizmi međućelijske 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.

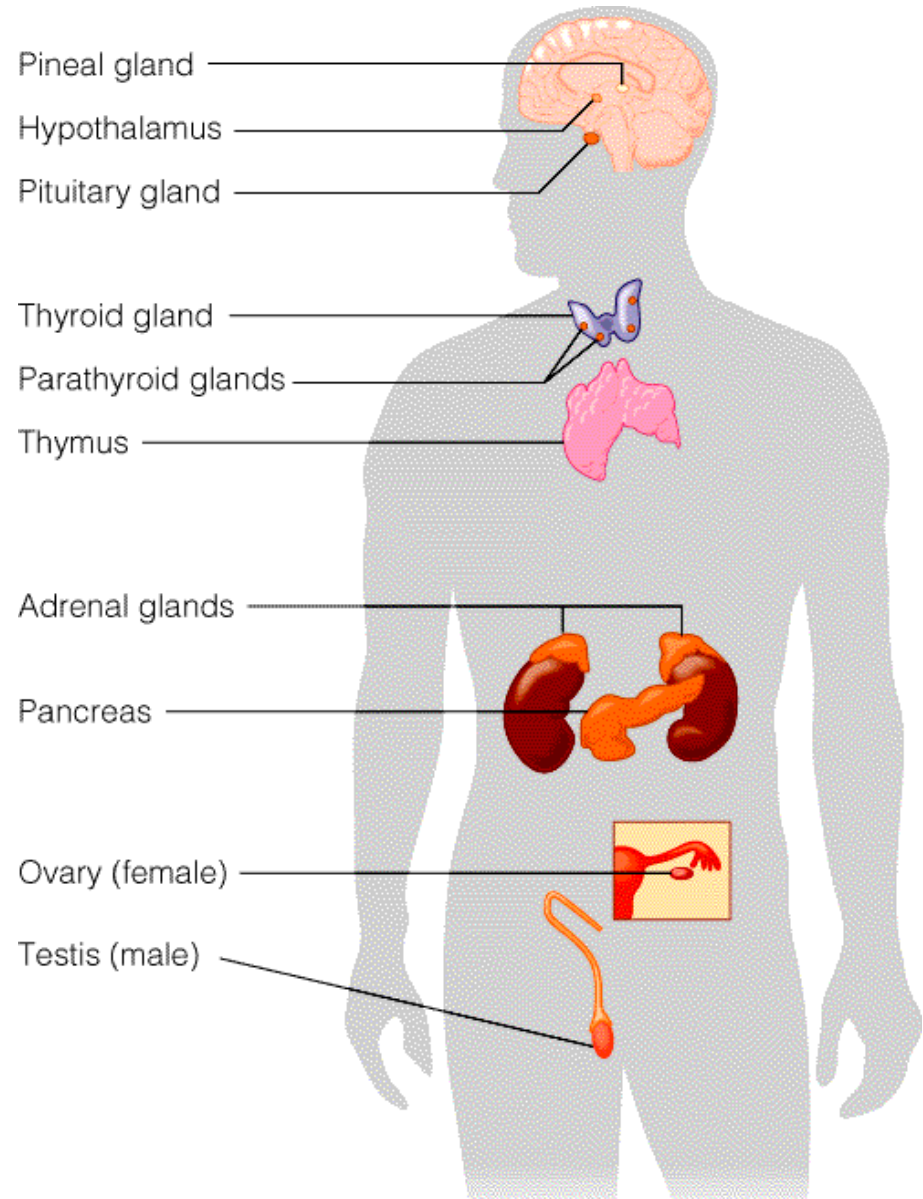
Samo neke ćelije (ciljne ćelije) poseduju receptore za odgovarajući glasnik i imaju sposobnost odgovora na njegov signal.

**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, traum, stres, i reprodukciju**

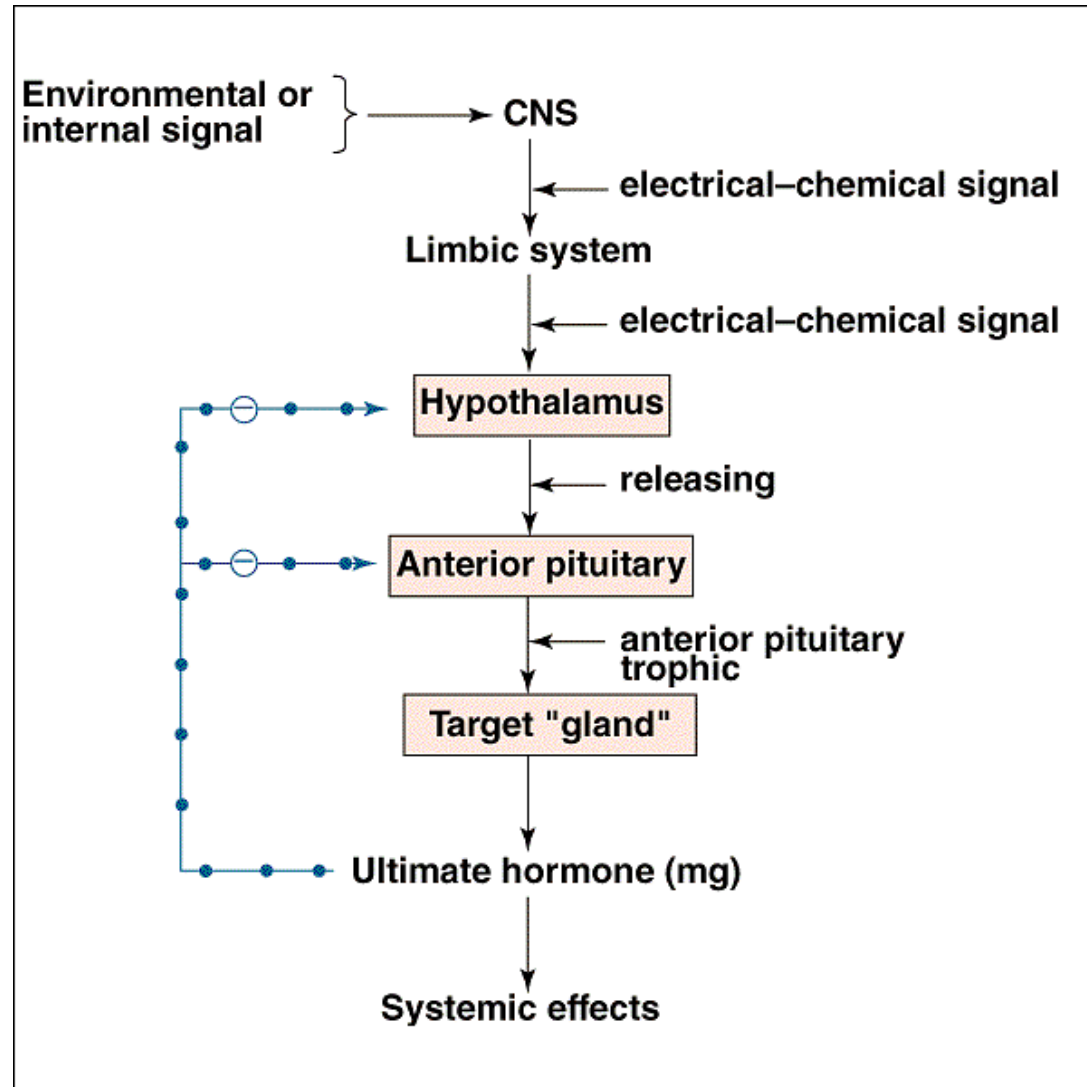
**Morfogeneza** - Izuzetno važna uloga u rastu i razviću organizma

**Integrativna uloga** – deluju samostalno ili sinergistički u regulisanju specifičnih funkcija

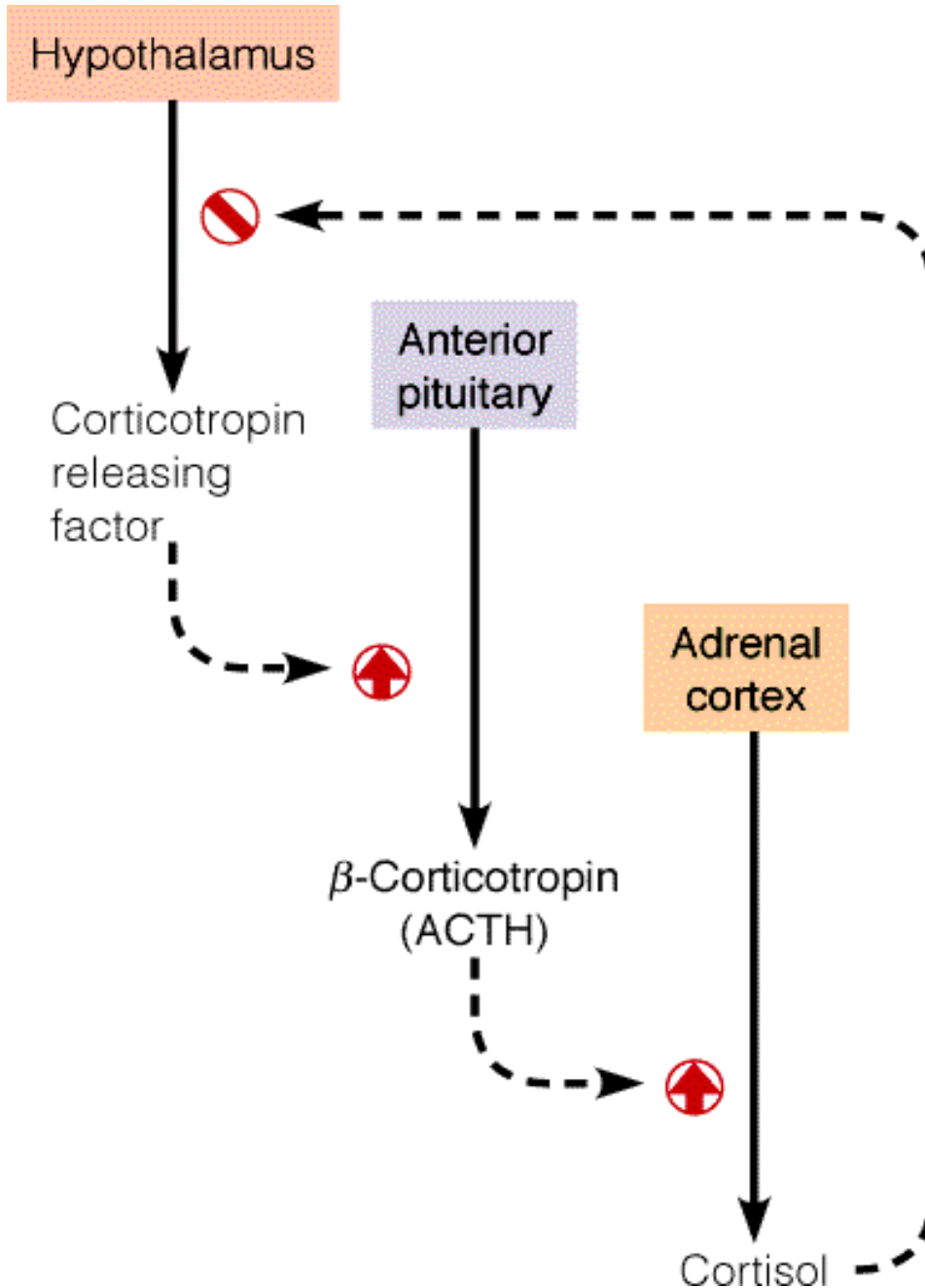
# Hijerarhijska organizacija hormonskih sistema - hormonska kaskada

Mnogi hormoni su uključeni u tzv. **hormonski kaskadni sistem**. Endokrina 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

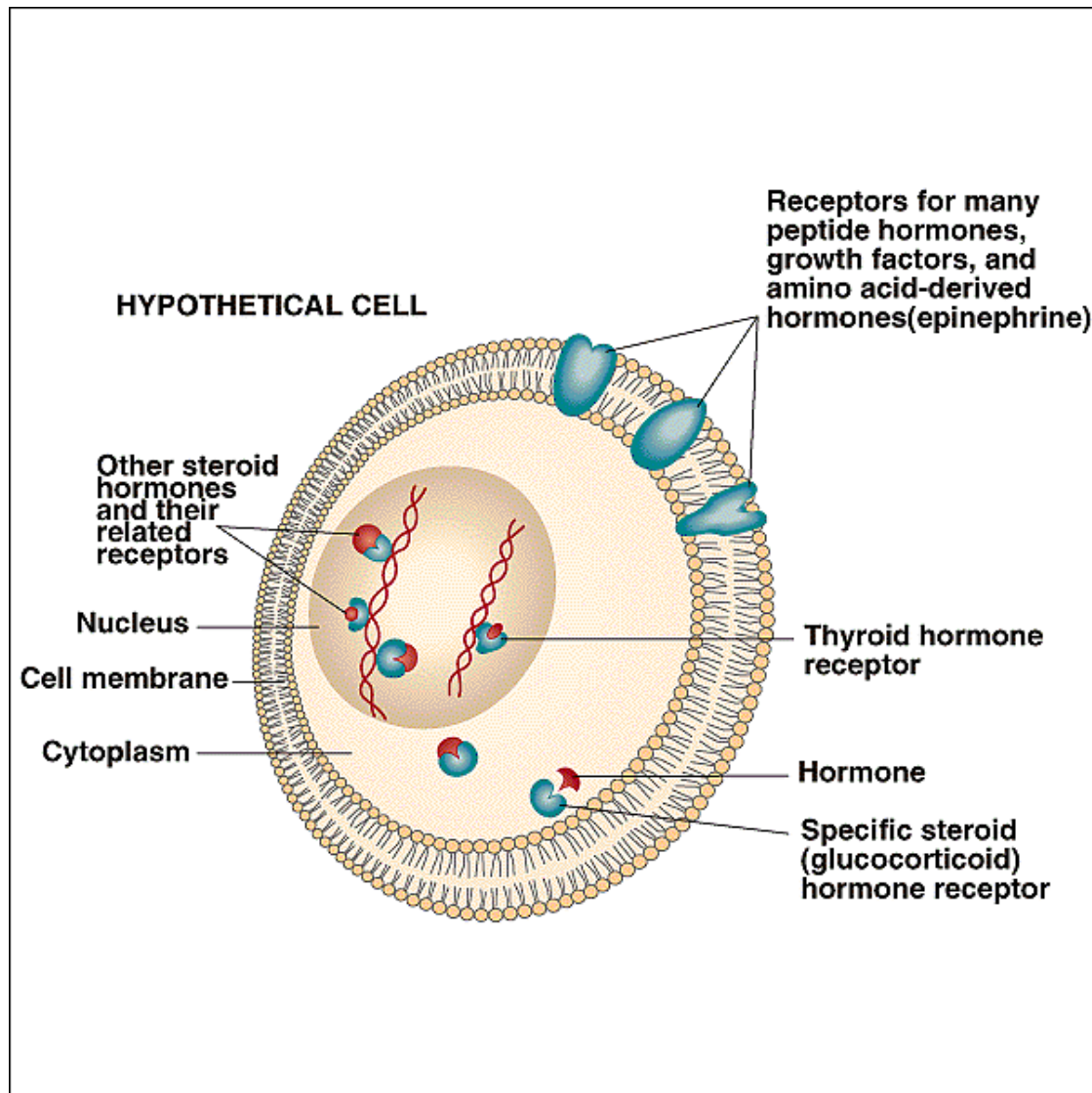
- **Receptori na ćelijskoj membrani** (hormoni koji su polipeptidi, proteini)
- **Unutarćelijski receptori** (hormoni koji su steroidi, retinoidi, hormoni štitaste žlezde).

# 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 DELOVANJA HORMONA

**unutarćelijski prenos signala**

Specifičnost interakcije hormona i ciljnog tkiva omogućava prisustvo specifičnog receptora na plazma membrani (peptidi i proteini, kateholamini) ili u unutrašnjosti ćelije (steroidi, hormoni štitaste žlezde, D3, retinoična kiselina)

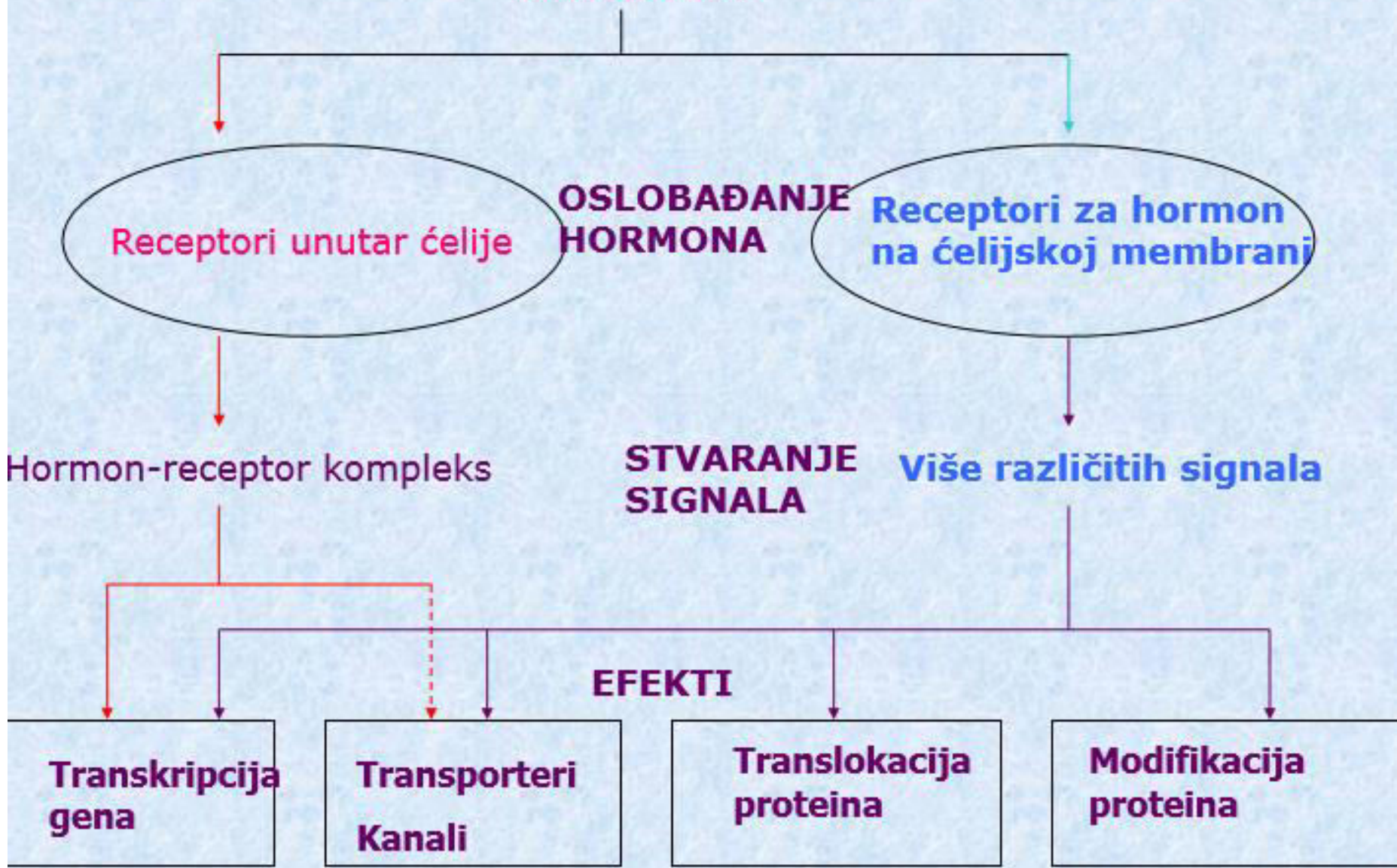
Vezivanje hormona za receptor se prevodi u postreceptorski signal unutar ćelije. Ovaj signal uzrokuje specifičan fiziološki odgovor na taj hormon u ciljnom tkivu (npr. dejstvo na odgovarajuću grupu gena koja kodira neke protein(e) ili menjanjem aktivnosti proteina, uključujući enzime i transportere).

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

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

Preterana, nedovoljna ili neadekvatna produkcija i oslobađanje hormona i drugih regulatornih molekula je veoma čest uzrok bolesti

# STIMULUS



# Mehanizam dejstva hormona koji se vezuju za receptore na površini ćelije

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

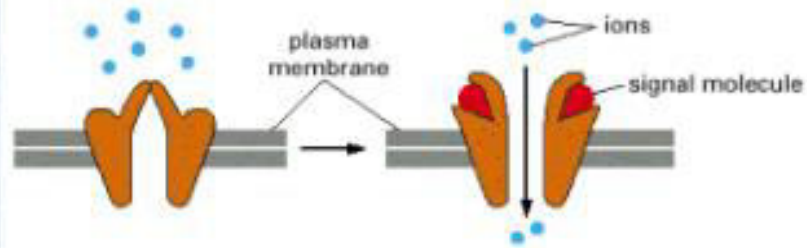
Afinitet receptora za ligand (hormon) mora biti veliki.

Specifičnost omogućava razlikovanje liganda od ostalih hormona u cirkulaciji

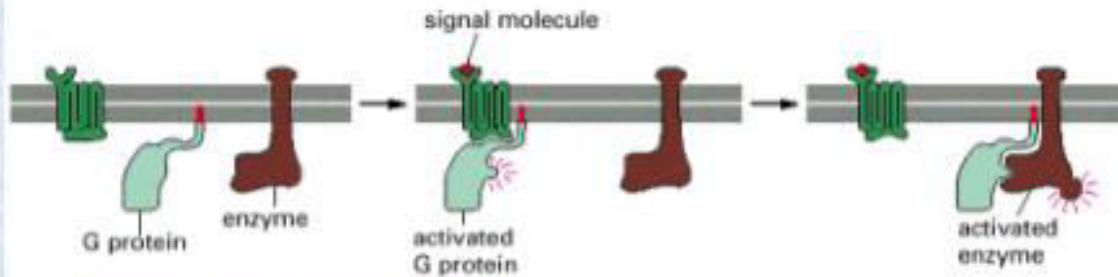


# Klase receptora na membrani

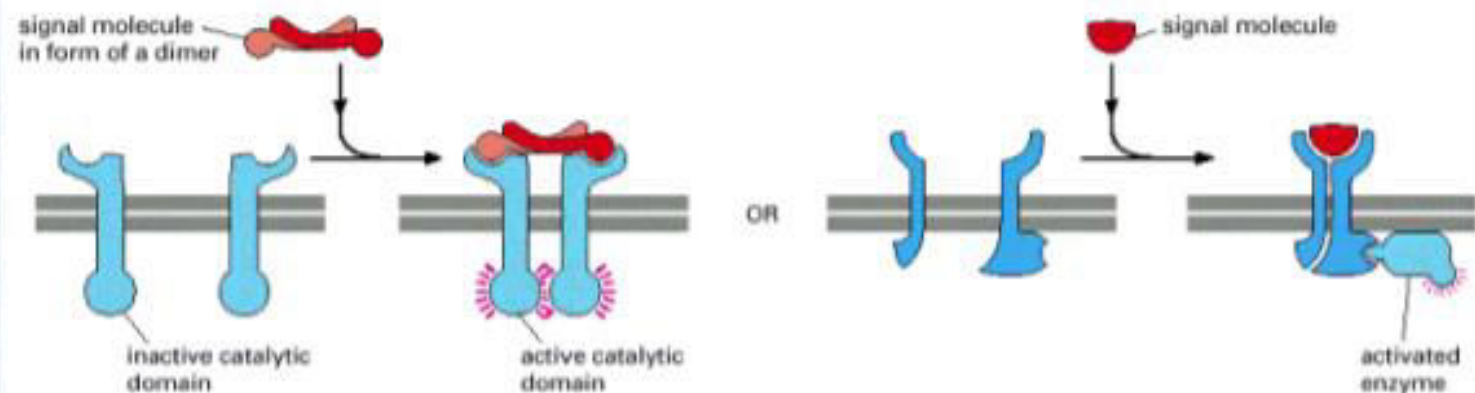
## (A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTORS



## (B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTORS



## (C) ENZYME-LINKED RECEPTORS



# Klase receptora na membrani

Receptori za hidrofilne molekule deluju kao prenosiooci 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

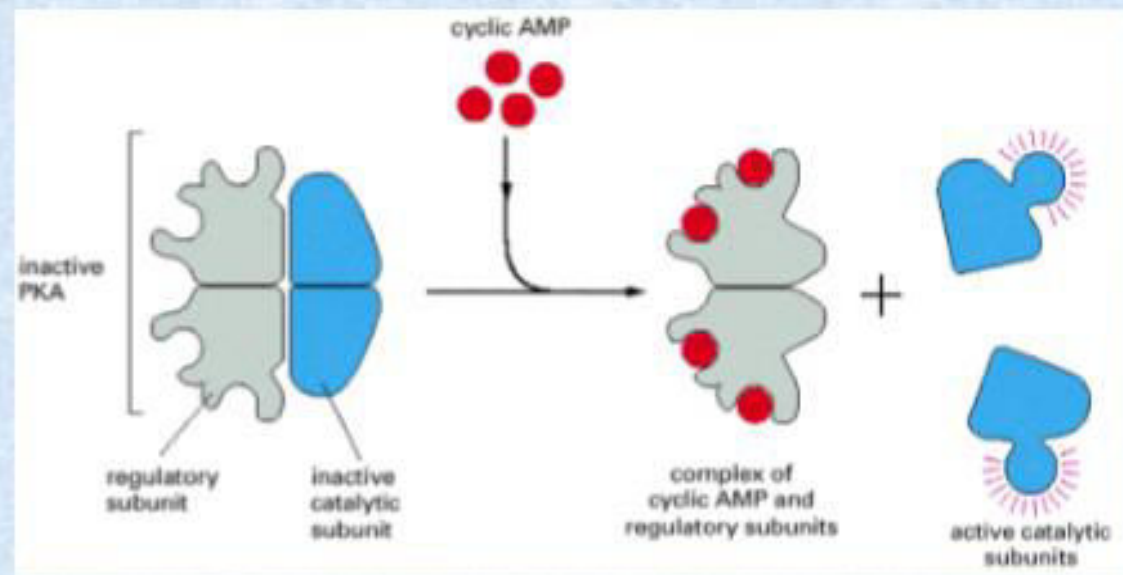
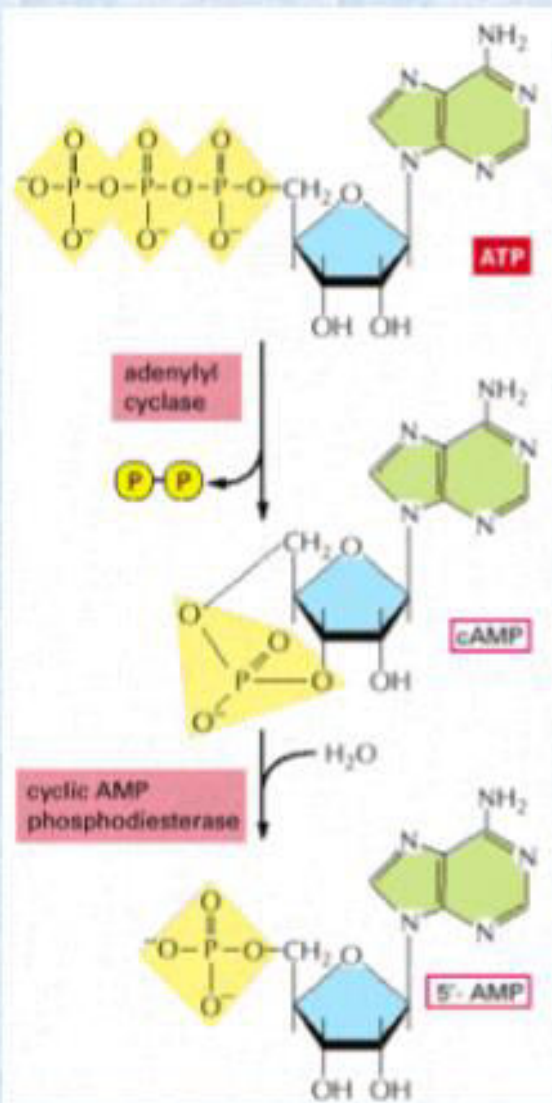
Signali primljeni preko ovih receptora se dalje prenose preko unutarćelijskih signalnih molekula. Ovaj lančani sled događaja na kraju rezultira menjanjem *ciljnih proteina*, koji su odgovorni za promene u ćelijskom funkcionisanju

# *Intracelularni glasnici*

## ***Intracelularni glasnici su:***

- *cAMP iz ATP*
- *cGMP iz GTP*
- *IP<sub>3</sub> - nastaje razgradnjom fosfolipida ćelijske membrane*
- *DAG - nastaje razgradnjom fosfolipida ćelijske membrane*
- *Ca<sup>2+</sup>*
- *NO*
- *ENZIMI tirozin kinaza*

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



Kod eukariota, cAMP se vezuje za protein kinazu A (heterotetramer)

# Receptori vezani za G-protein

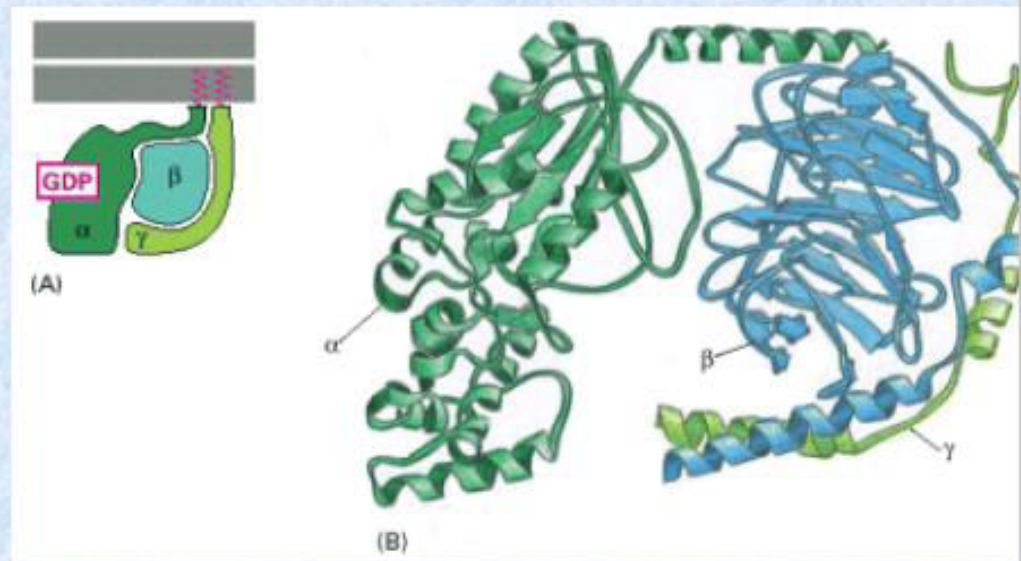
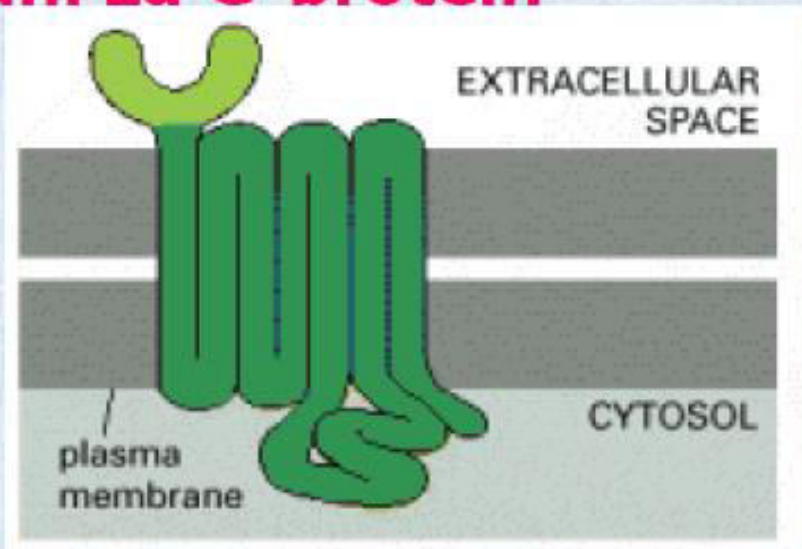
Hormoni se vezuju za receptore koji se na svoje efekte utiču posredstvom receptora vezanih GTP vezujući protein (receptori vezani za G-protein)

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

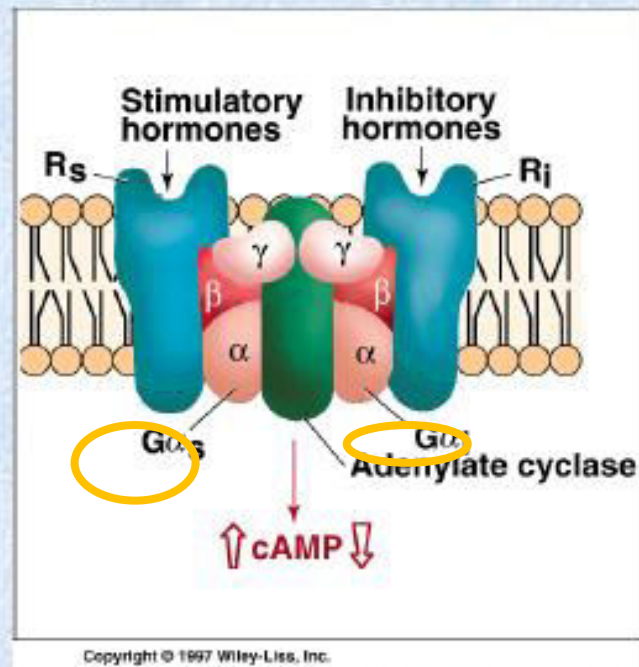
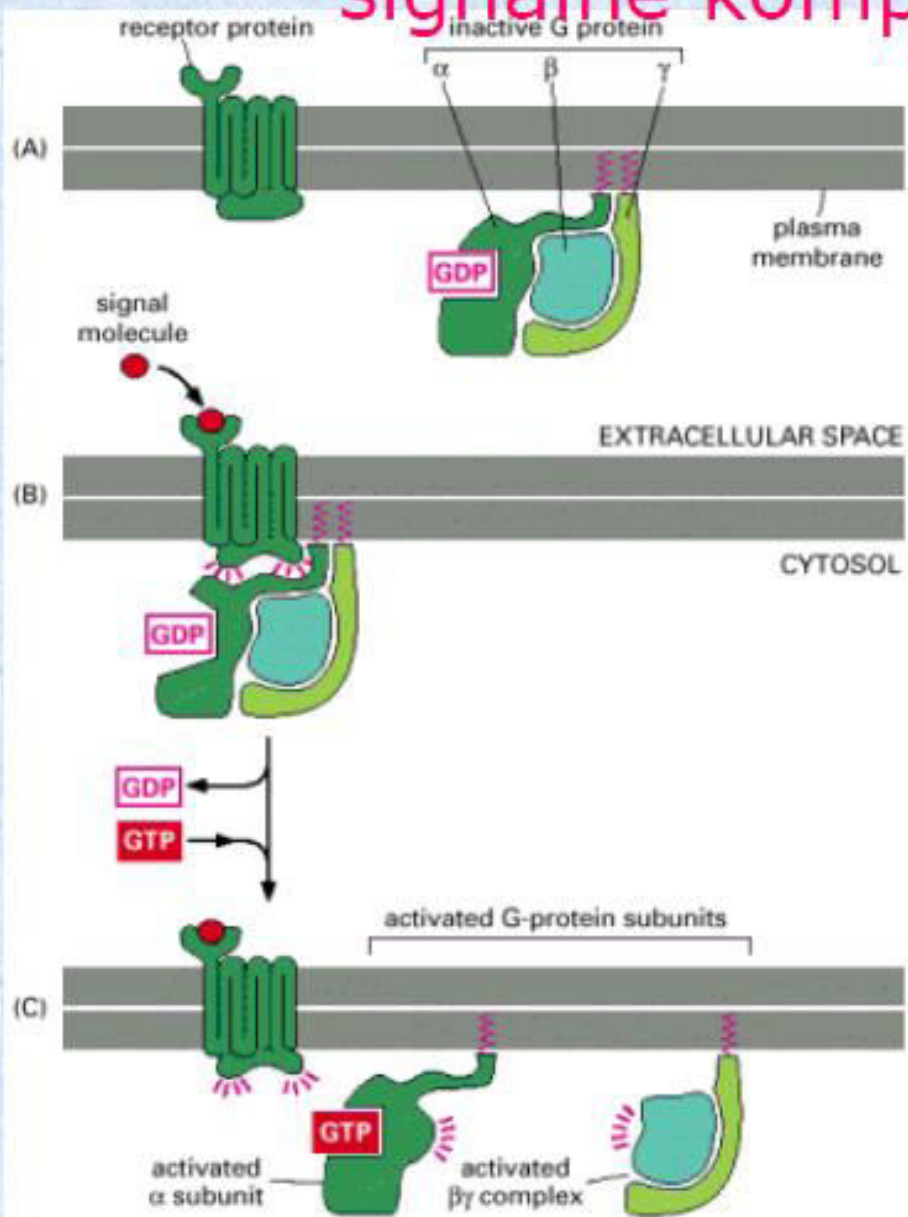
**cAMP**

**cGMP**

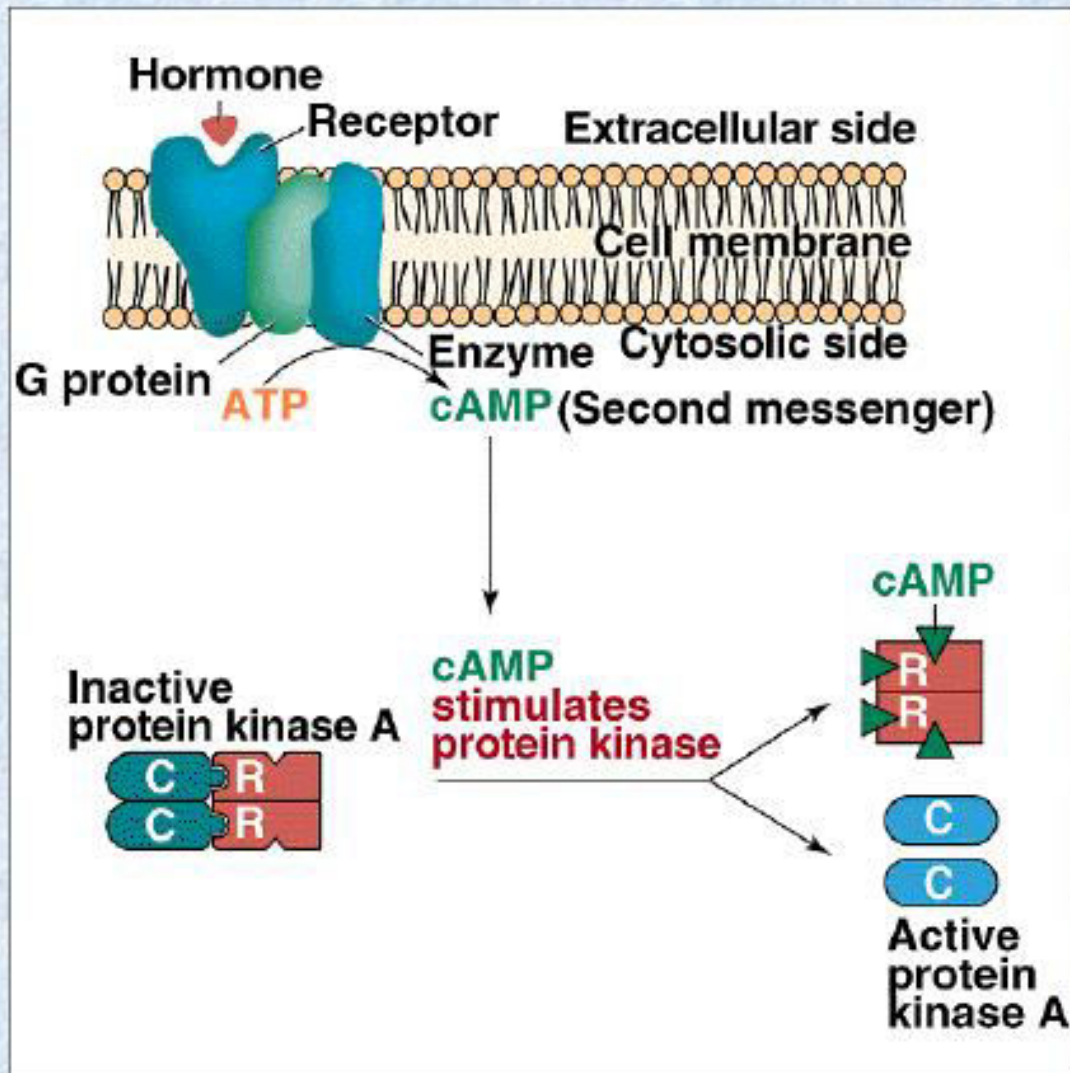
**Fosfatidilinozitidi**



# Razdvajanje aktiviranog G proteina na dve signalne komponente



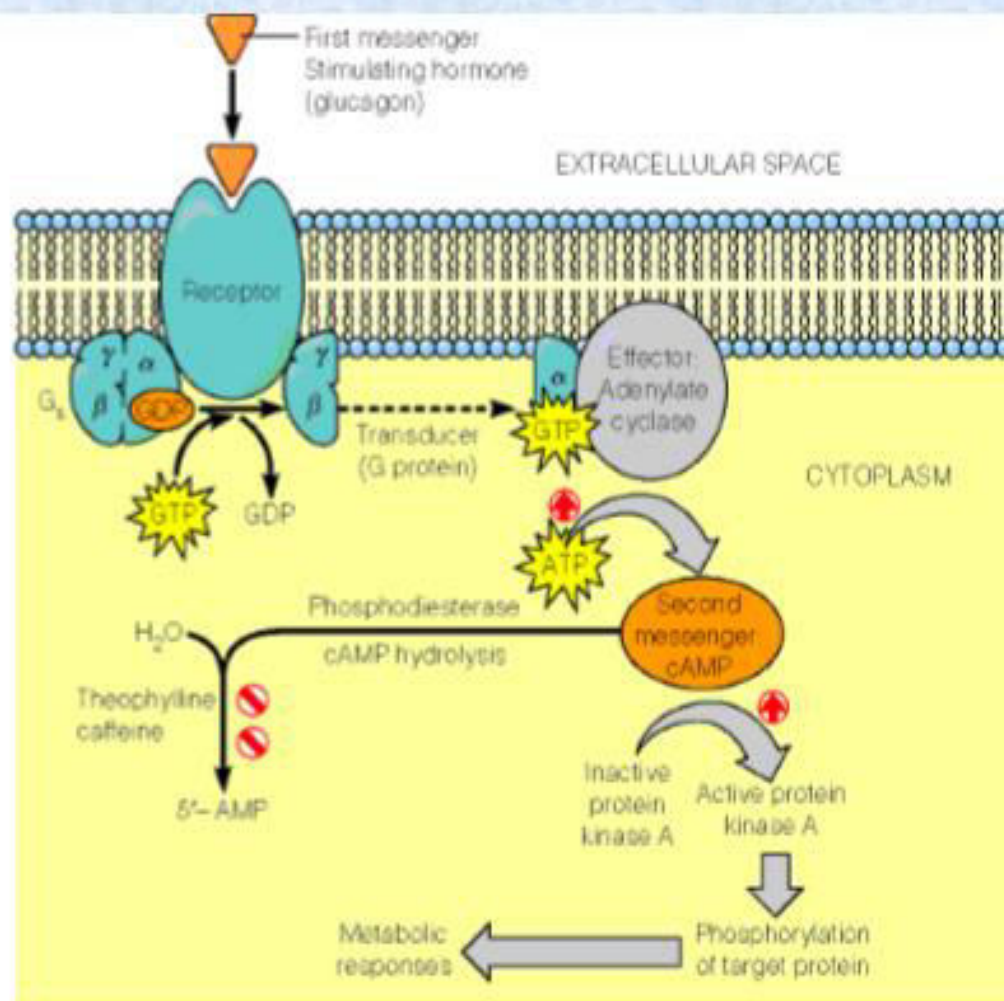
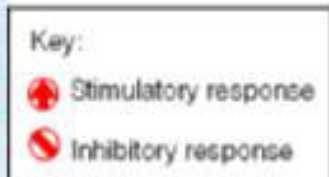
# Neki G proteini dovode do sinteze cAMP-a



Stimulacija adenilat ciklaze uzrokovana vezivanjem hormona za receptor i sledstvena aktivacija protein 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.



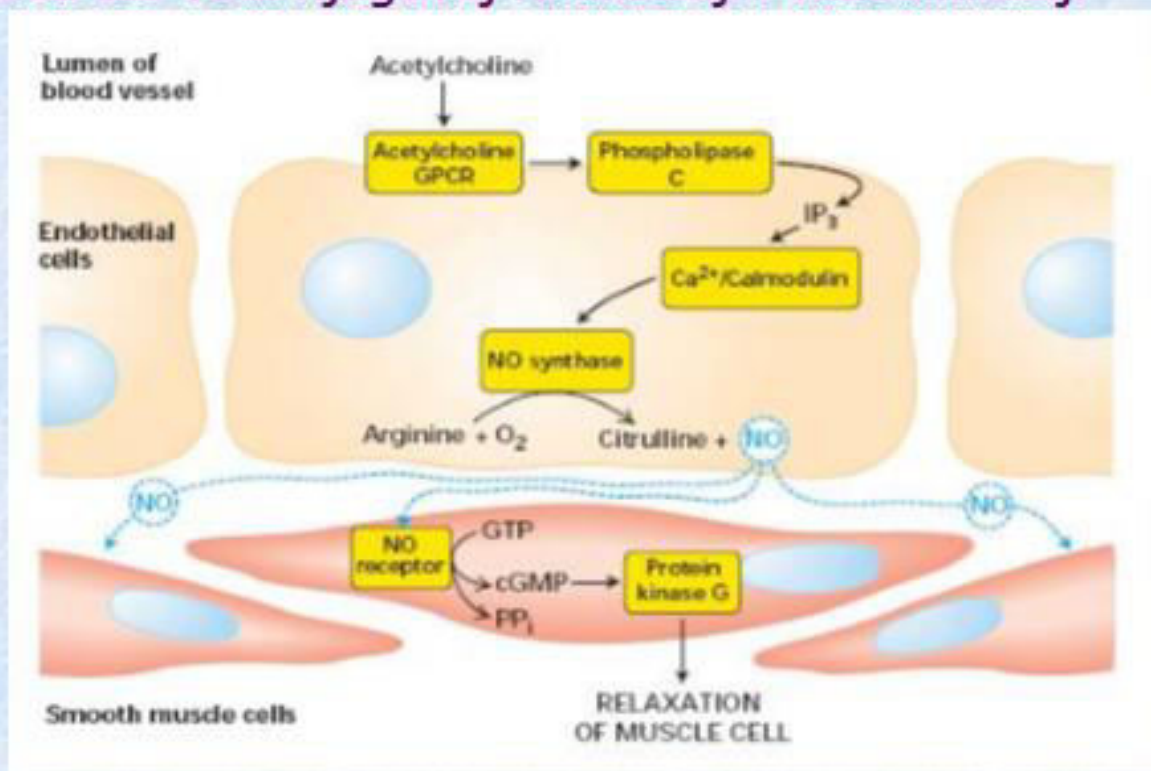


# cGMP je takođe signalni molekul

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

cGMP je nastaja kao odgovor na atriopeptine, NO.

cGMP aktivise protein kinazu, koja fosforilise proteine u glatkom mišiću što vodi njegovoj relaksaciji i vazodilataciji



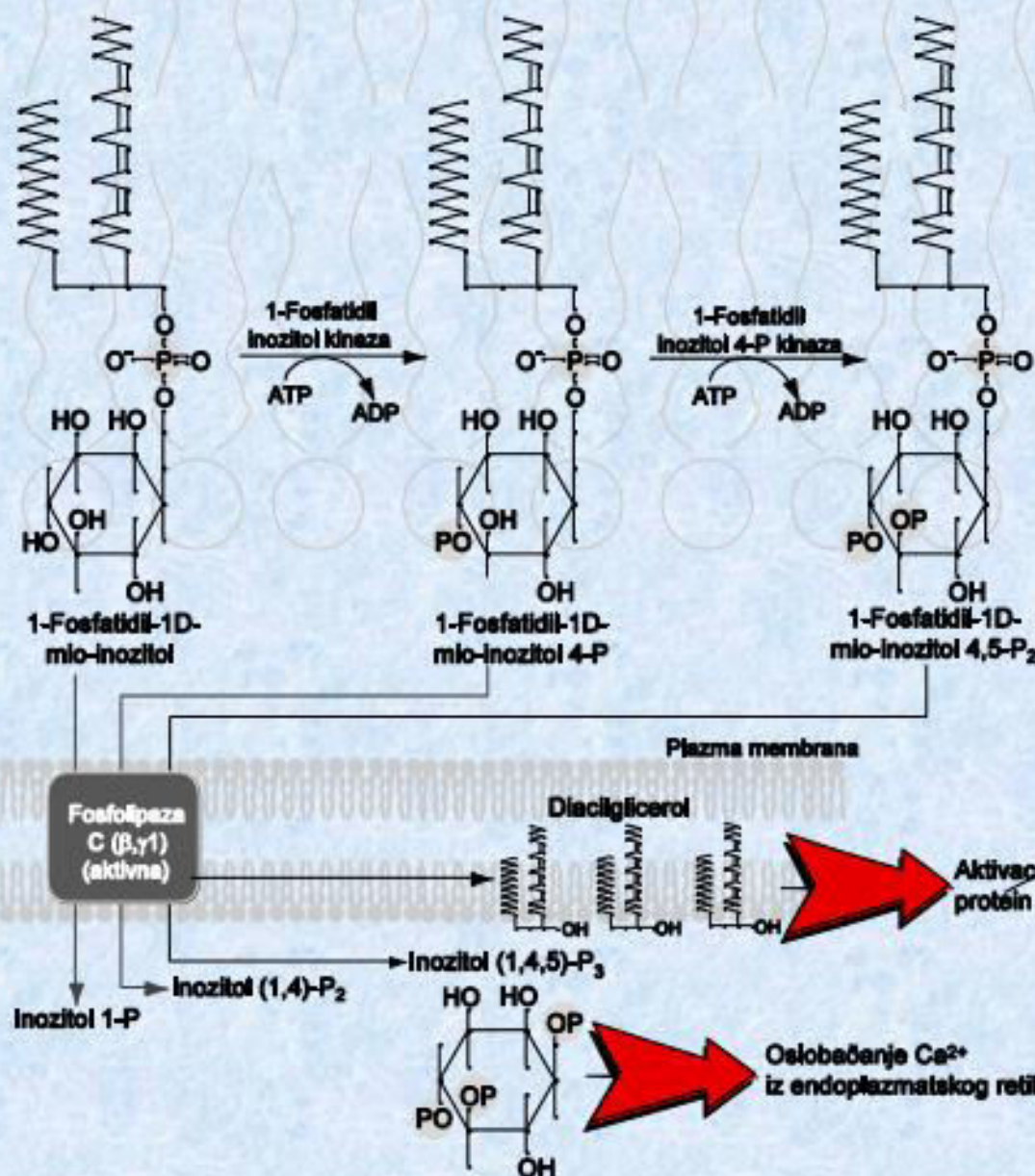
# Neki G-proteini aktiviraju signalizaciju preko inozitol fosfolipida aktivacijom fosfolipaze C- $\beta$

Mnogi receptori vezani za G protein deluju preko G proteina koji aktiviraju enzim vezan za membranu – fosfolipazu C

Ovaj enzim deluje na fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat – PI(4,5)P<sub>2</sub> i njegovom razgradnjom nastaju 2 unutarćelijska glasnika – inozitol 1,4,5, trifosfat i diacilglicerol

# Fosfatidilinozitiidi

Vezivanje hormona ( $\alpha_1$  adrenergici, Ach, ADH) za receptor aktivise fosfolipazu C



Oslobađanje unutarćelijskog Ca<sup>2+</sup>

# Receptori vezani za enzime

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

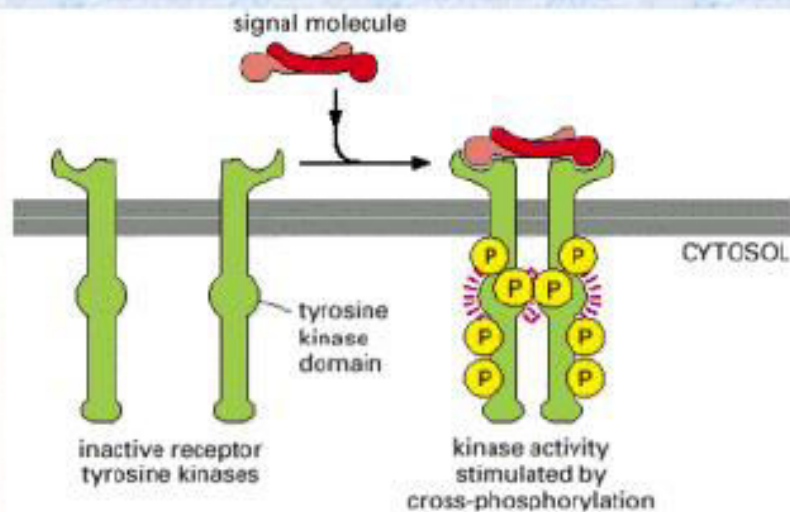
Odgovor je relativno spor (reda veličine sati) i zahteva mnogo koraka koji na kraju dovode u promeni u genskoj ekspresiji.

Transmembranski proteini, čiji citosolni domen ima intrinzičku enzimsku aktivnost ili je direktno povezan sa enzimom.

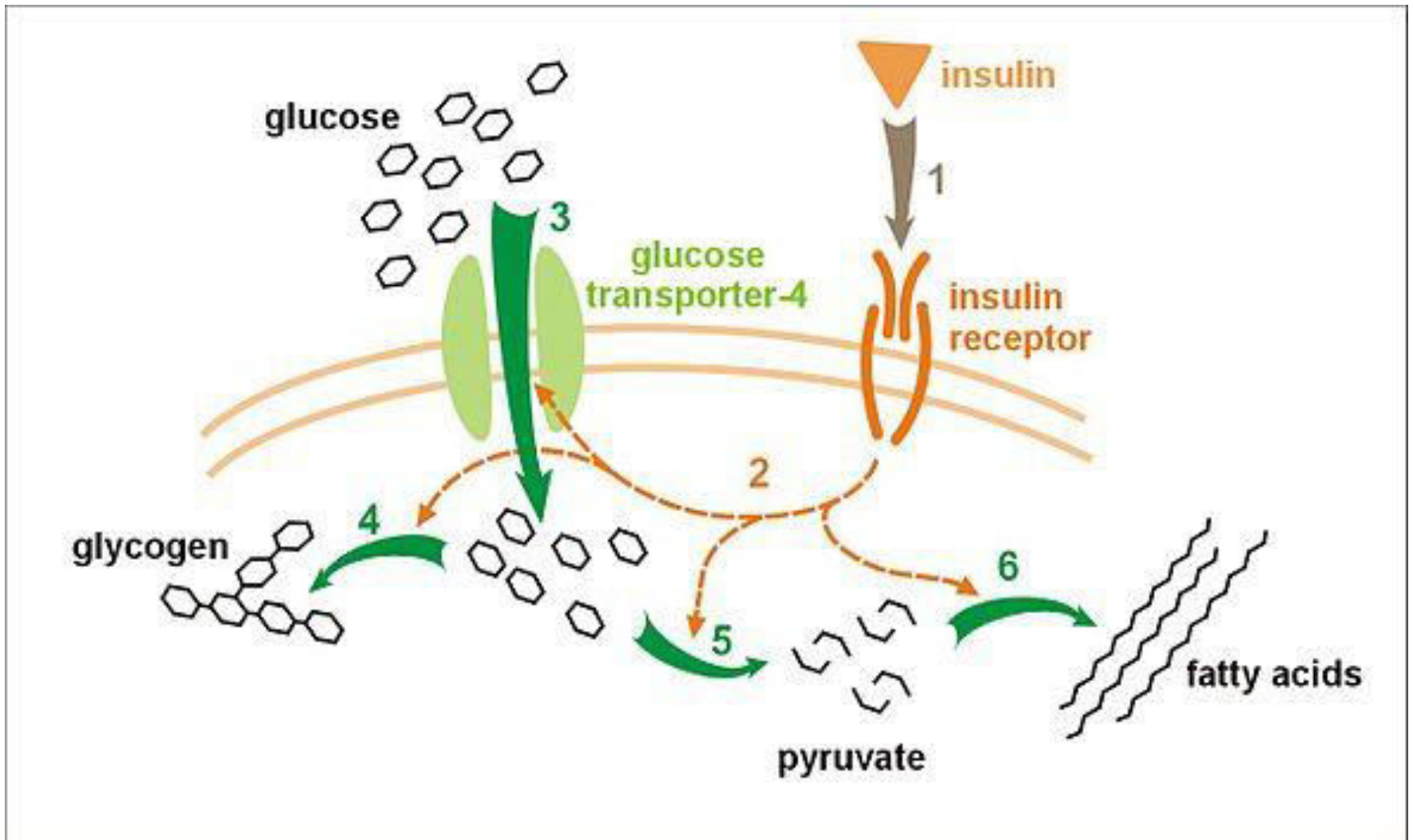
# Neki hormoni deluju preko kaskade protein kinaza

U delovanju hormona značajnu ulogu imaju PKA, PKC,  $\text{Ca}^{2+}$  CaM kinaza, što vodi fosforilaciji serinski i treoninskih ostataka u molekulima proteina.

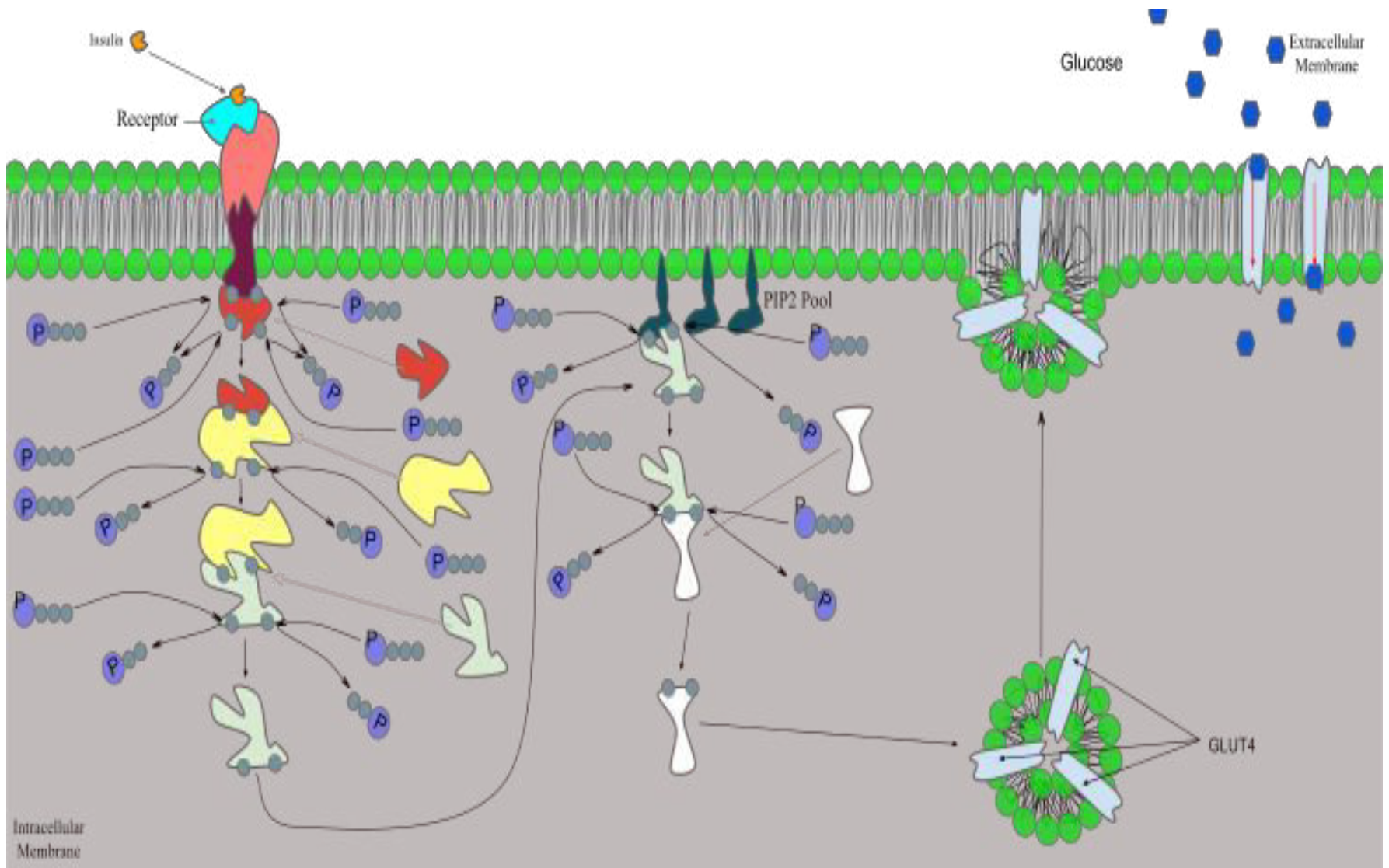
Mnogi receptori poseduju tirozin kinaznu aktivnost, koja se aktivira vezivanjem liganda. Ova interakcija inicira kaskadu događaja koja može uključivati mnoge kinaze, fosfataze i druge regulatorne proteine



(A) NORMAL RECEPTOR ACTIVATION

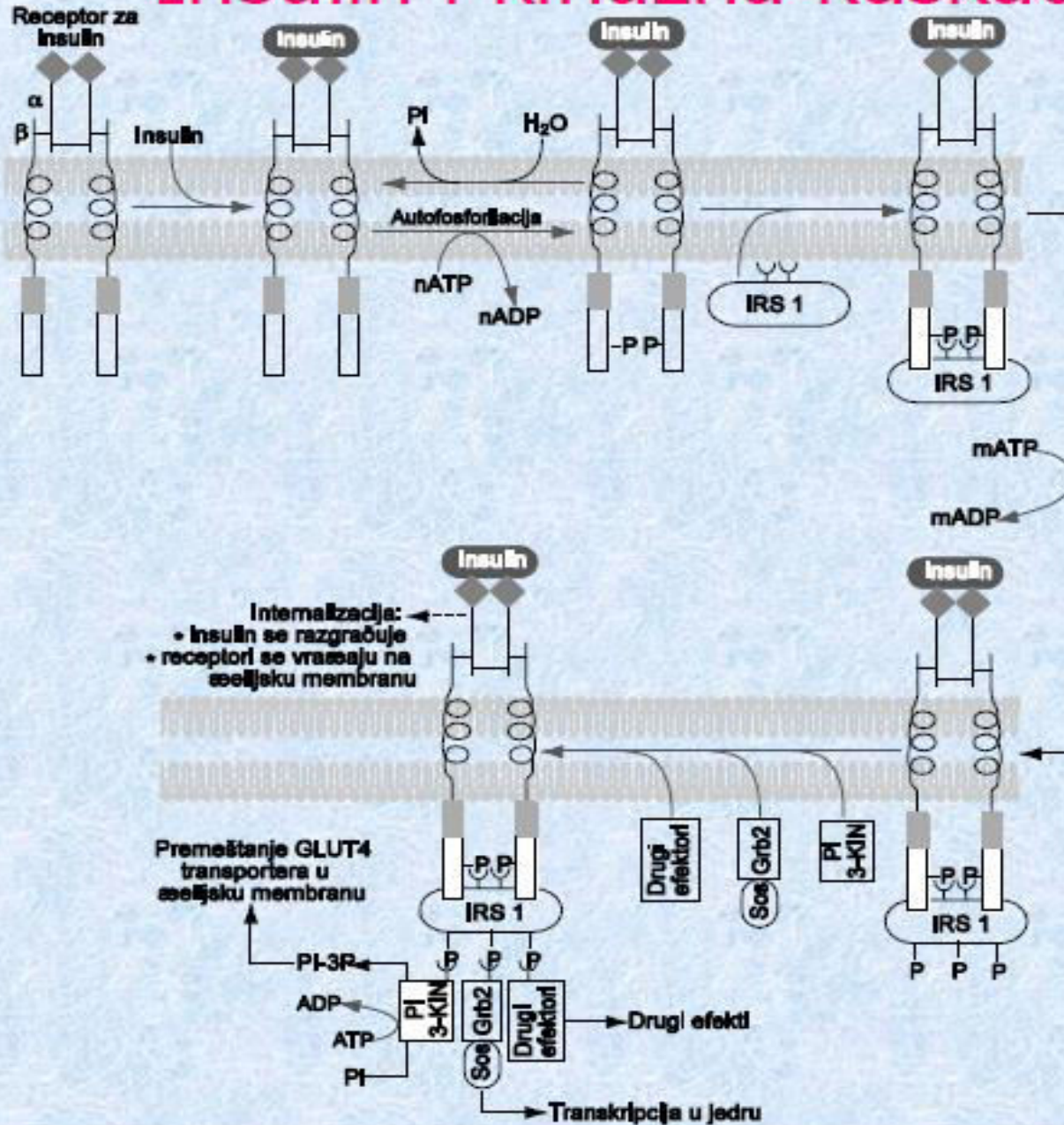


**Utjecaj inzulina na unos glukoze i metabolizam.** Inzulin se veže na svoj receptor (1), koji, zauzvrat, pokreće mnoge kaskade aktivacije proteina (2). One uključuju: translokaciju transportera GLUT-4 u plazmatsku membranu i priliv glukoze (3), sintezu glikogena (4), glikolizu (5) i sintezu masnih kiselina (6).



**Signalnog inzulina:** Na kraju postupka prijenosa, aktivirani protein veže se na PIP<sub>2</sub> proteina sadržanih u membrani.

# Insulin i kinazna kaskada



*Agonisti R insulina*

1. HETOHROMIN
2. INSULIN
3. IGF



## **Hormoni koji se vezuju za unutarćelijski receptor**

**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**

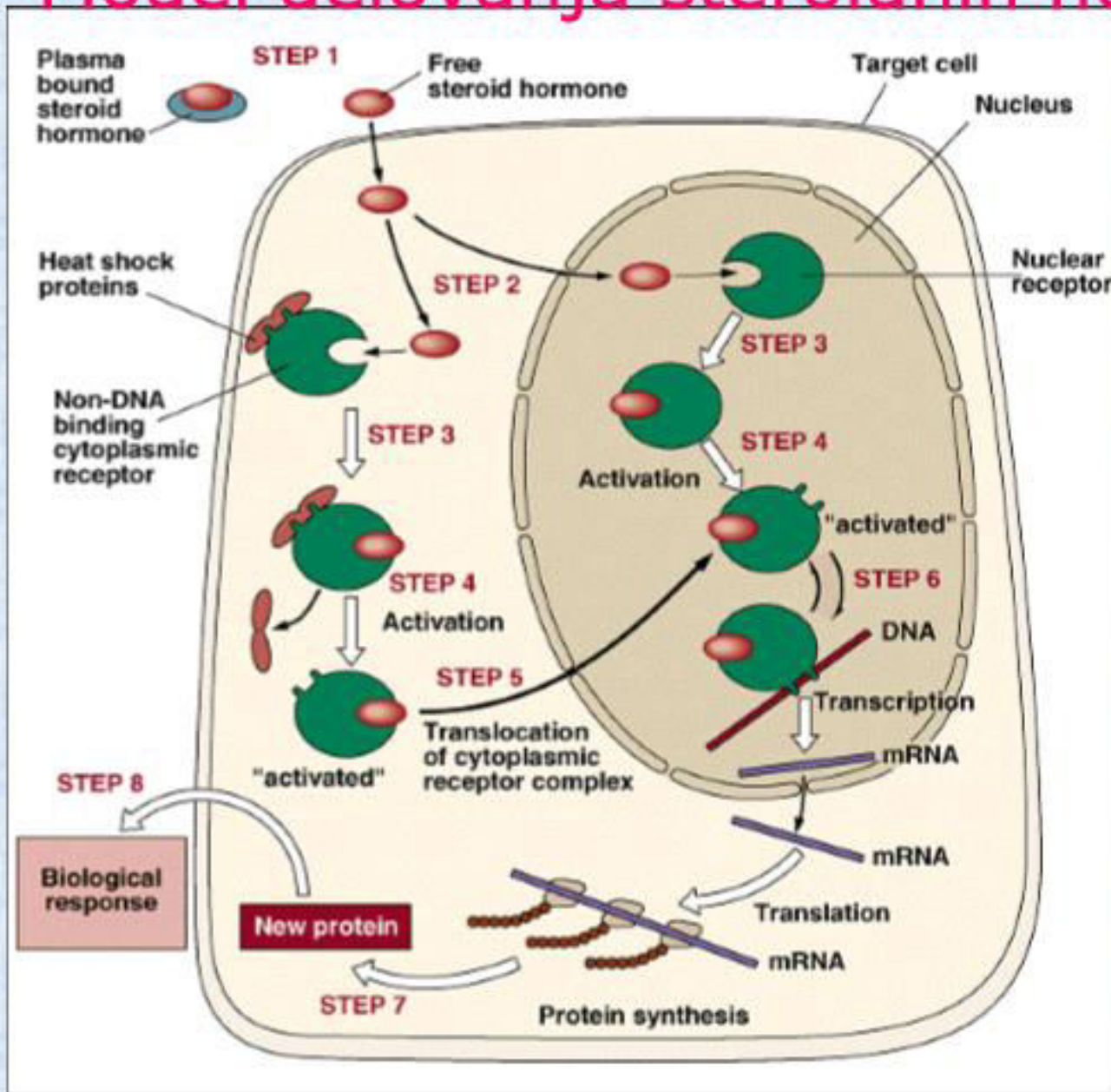
**da**

**Dug (sati ili dani)**

**Unutar ćelije**

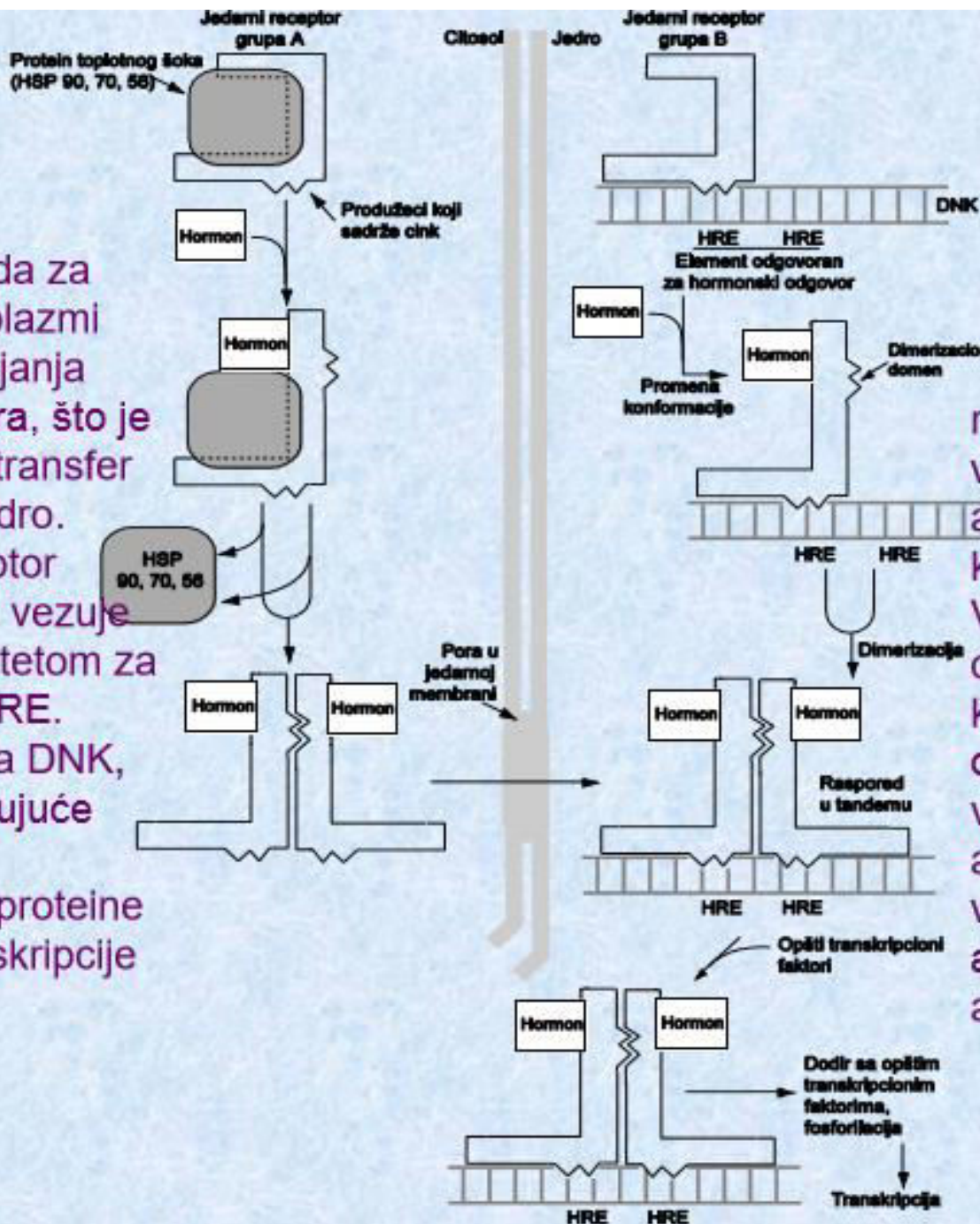
**hormon-receptor kompleks**

# Model delovanja steroidnih hormona



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 gena.



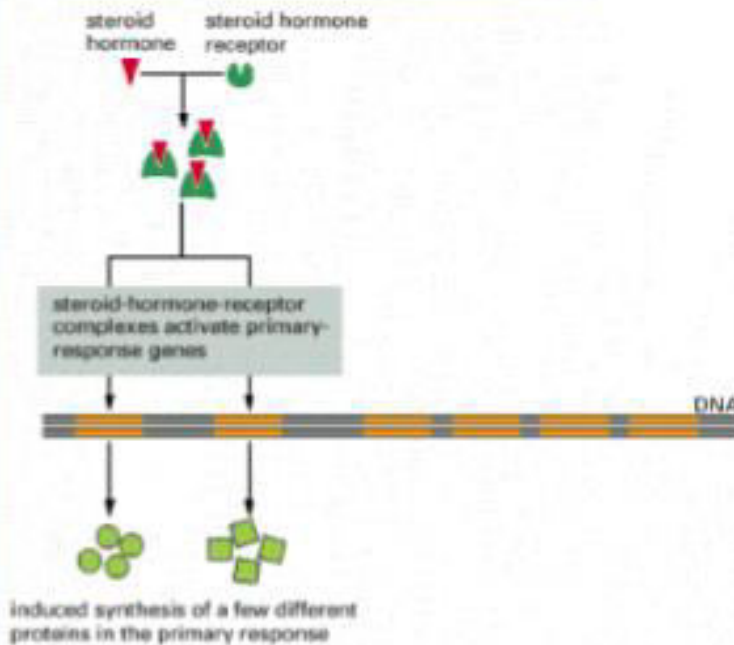
Npr. T3, T4, retinoidi

receptor je u jedru, već vezan za HRE, ali je za njega vezan ko-represor. Vezivanje liganda dovodi do odvajanja ko-represora, što omogućava vezivanje ko-aktivatora (jedan ili više) visokom afinitetom, što aktivira transkripciju

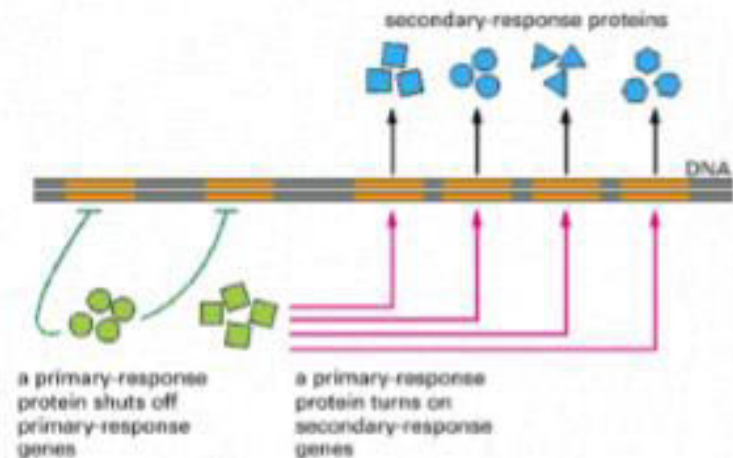
Utičući selektivno na transkripciju i dobijanje odgovarajućih iRNK, dolazi do sinteze ciljnih proteina što utiče na metaboličke procese.

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

(A) EARLY PRIMARY RESPONSE TO STEROID HORMONE



(B) DELAYED SECONDARY RESPONSE TO STEROID HORMONE



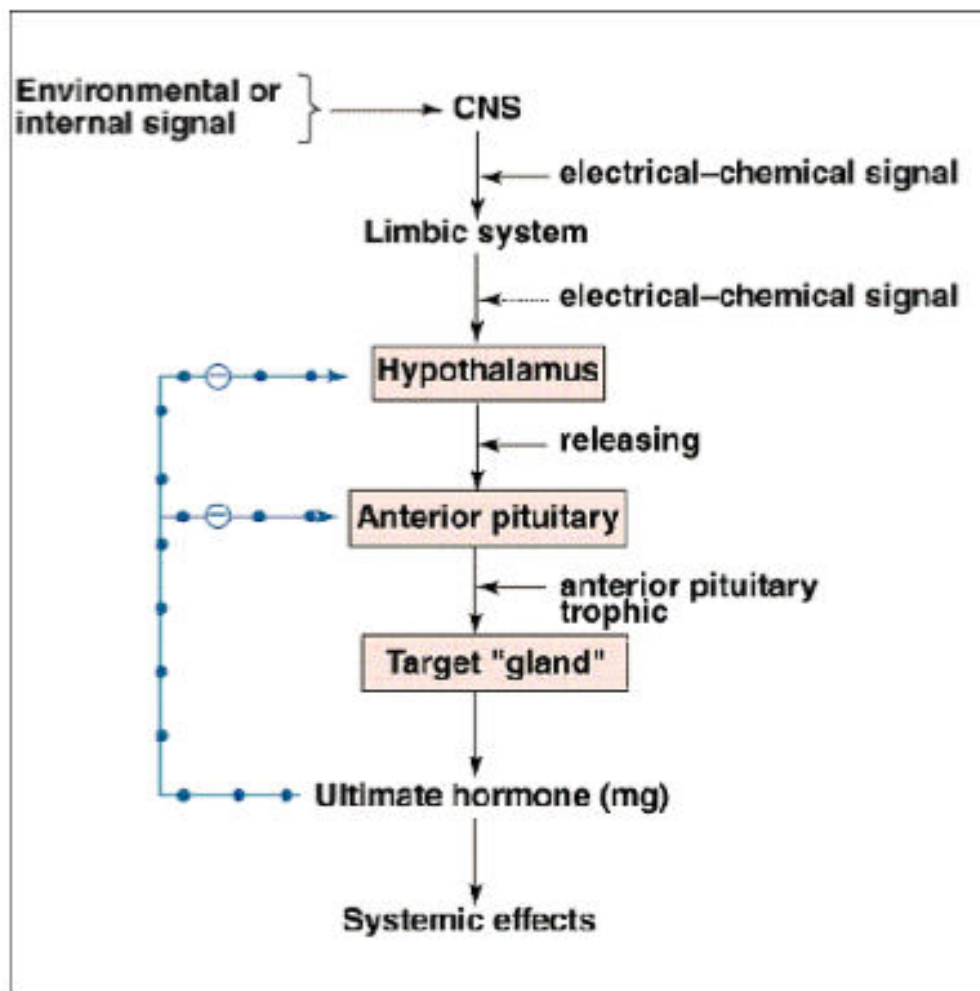
# Načini okončanja delovanja signala

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

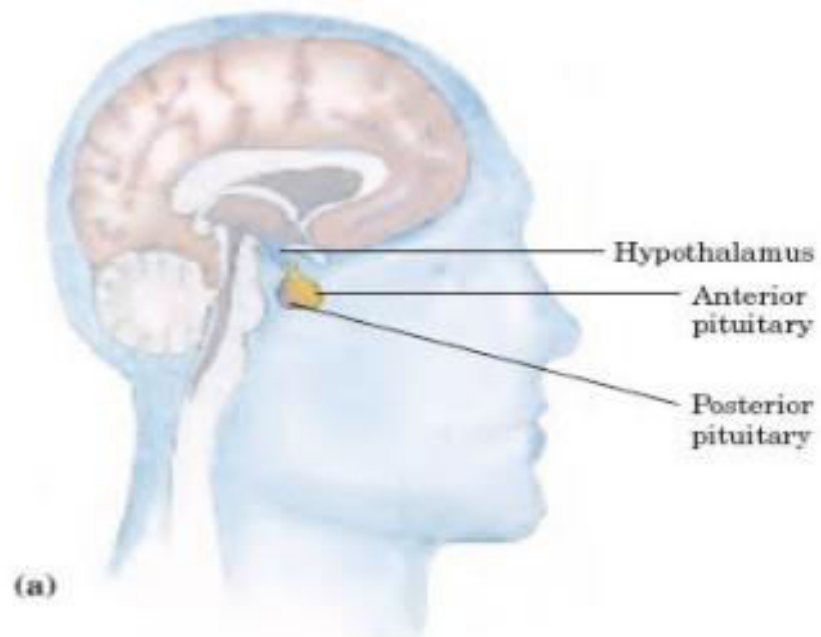
1. Na nivou samog glasnika (prisutan se kataboliše, nema signala za sekreciju novog)
2. "Isključivanje" unutar ćelije
3. Dejstvom fosfataza

# ***REGULACIJA LUČENJA HORMONA***

- Za veliki broj hormonskih sistema u viših životinja **signalni put potiče iz mozga** i završava se sekrecijom hormona ciljne endokrine žlezde, pri čemu se aktivira **kaskadni sistem** koji dovodi do **amplifikacije specifičnog signala**.
- Stimulus iz spoljne ili unutrašnje sredine organizma pokreće hormonsku kaskadu, i u velikom broju slučajeva se prenosi do **limbičkog sistema** a zatim **hipotalamusa, hipofize** i **ciljne endokrine žlezde** koja sekretuje krajnji hormon. Ovaj hormon sada ostvaruje efekat na različite ciljne ćelije koje poseduju specifične receptore.
- U hormonskoj kaskadi se na svakom sledećem nivou povećava količina hormona koji se oslobađa i produžava se njihov poluživot.



# Neuroendokrino poreklo hormonskog signala



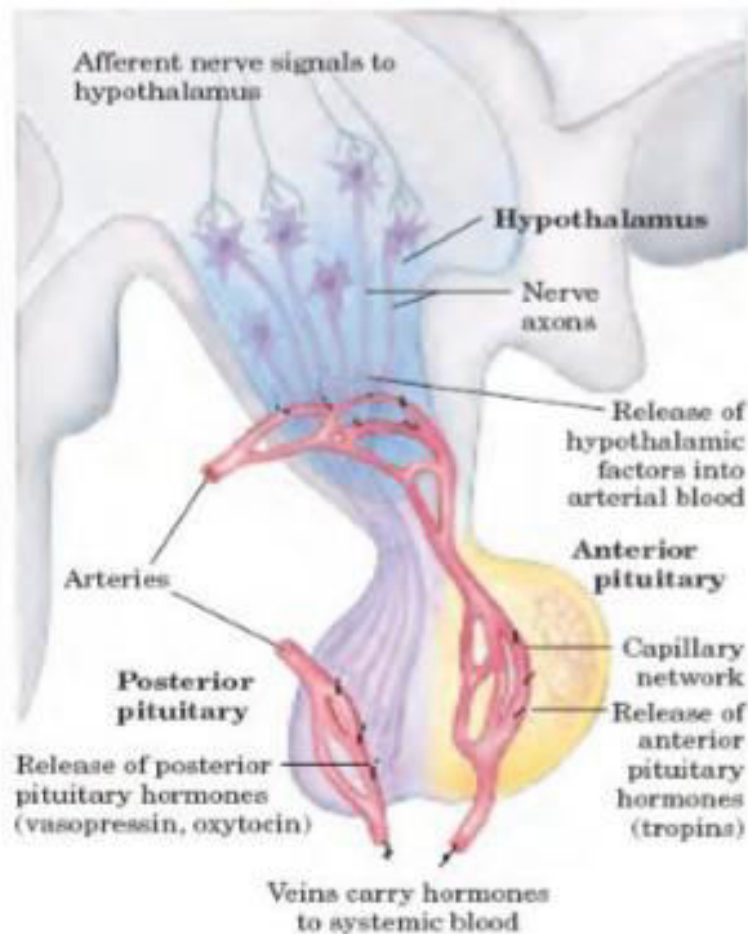
**Pozicija hipotalamusa i hipofize**



Hipotalamus sadrži dva tipa neurosekretornih ćelija koje propagiraju akcione potencijale i oslobađaju hormone:

- I - **hipofizotropne neurone** koji oslobađaju hormone u *eminentia mediana* odnosno u hipotalmo-hipofizne krvne sudove.
- II - **neurohipofizne neurone** koji prolaze kroz hipotalamo-hipofiznu dršku i iz nervnih završetaka u zadnjem režnju hipofize oslobađaju hormone vazopresin (ADH) i oksitocin u krv.

## Detalji hipotalamusno hipofiznog sistema

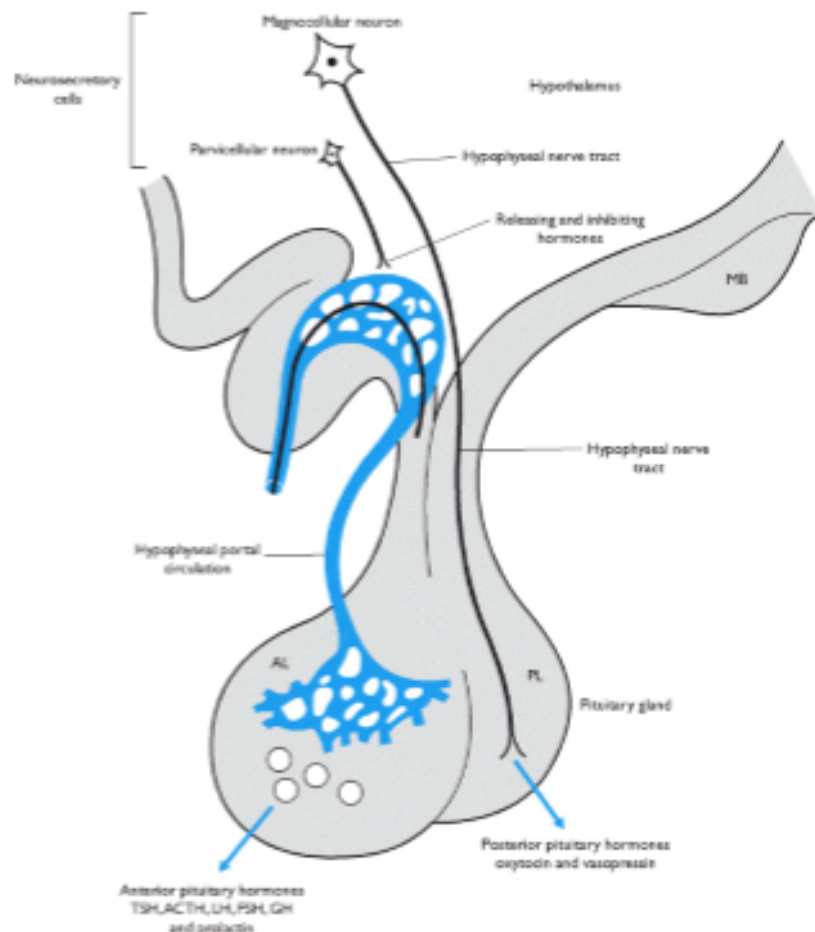


Signal preko konektujućeg neurona stimuliše hipotalamus da sekretuje u krv oslobađajući faktor koji nosi hormon direktno do kapilarne mreže prednjeg režnja hipofize. Kao odgovor na svaki oslobađajući faktor hipotalamusa, prednji režanj hipofize odpušta odgovarajući hormon u opštu cirkulaciju. Hormoni zadnjeg režnja hipofize se sintetišu u neuronima koji vode poreklo iz hipotalamusa, transportuju se duž aksona do nervnog završetka u zadnjem režnju hipofize i tamo se čuvaju do pojave nervnog signala koji je signal za njihovo oslobađanje u cirkulaciju.

- **Hipofizotropni hormoni** regulišu oslobađanje hormona iz prednjeg režnja hipofize.
- Oslobađanje (a u nekim slučajevima i sinteza) **svakog hormona prednjeg režnja hipofize** je pod toničkom kontrolom bar jednog hormona hipotalamusa.
- Prednji režanj hipofize, pod kontrolom hormona hipotalamusa, sekretuje brojne hormone (trofički hormoni) koji **regulišu rast i funkciju drugih endokrinih žlezda ili utiču na metaboličke reakcije u drugim ciljnim tkivima.**

# Hormoni prednjeg režnja hipofize

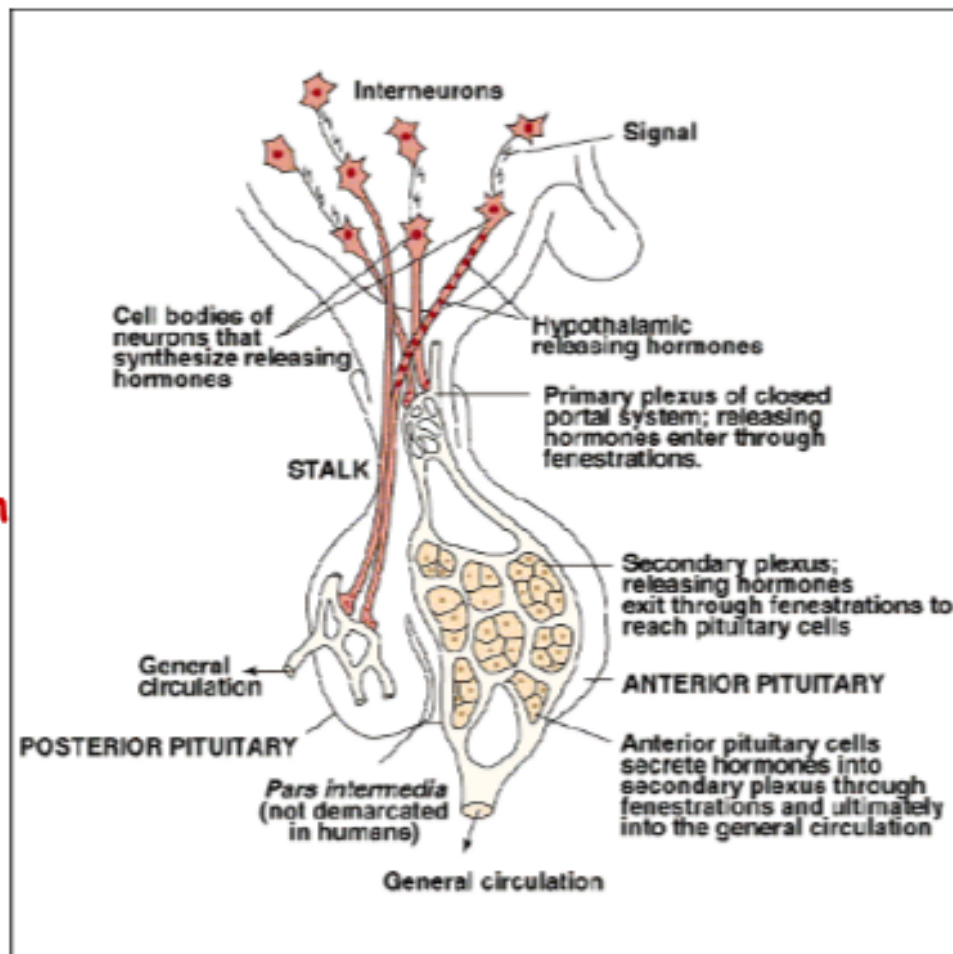
- Hormoni hipotalamusa u prednji režanj hipofize dospevaju preko posebnog **portnog sistema** koji povezuje hipotalamus i prednji režanj hipofize.
- Hormoni hipotalamusa koji **stimulišu oslobađanje hormona hipofize** (hormoni oslobađanja) uključuju:
  - tireotropin oslobađajući hormon (TRH),
  - gonadotropin oslobađajući hormon (GnRH),
  - kortikotropin oslobađajući hormon (CRH),
  - somatotropin oslobađajući hormon (GHRH) i
  - faktor oslobađanja prolaktina.
- Inhibitorni hormoni hipotalamusa uključuju
  - hormon koji inhibira oslobađanje hormona rasta (GHIRH-somatostatin)
  - dopamin.



• Hipofiza je slabo inervisana i dominantno zavisi od hormona koji dospevaju cirkulacijom i regulišu njenu funkciju.

# Hormoni zadnjeg reznja hipofize

- Hormoni zadnjeg reznja hipotalamusa se sintetisu u neurohipofiznim neuronima supraoptičkog ili paraventrikularnog jedra hipotalamusa.
- Iz ovih jedara se transportuju aksonima koji se kroz hipotalamo-hipofiznu dršku pružaju **u zadnji reznaj hipofize odakle se iz nervnih završetaka sekretuju u krv.**
- Na nivou zadnjeg reznja hipofize sekretuju se hormoni koji regulišu balans vode u organizmu
  - **antidiuretički hormon -ADH**
- i ejakciju (izbacivanje) mleka iz mlečne žlezde u laktaciji
  - **oksitocin.**

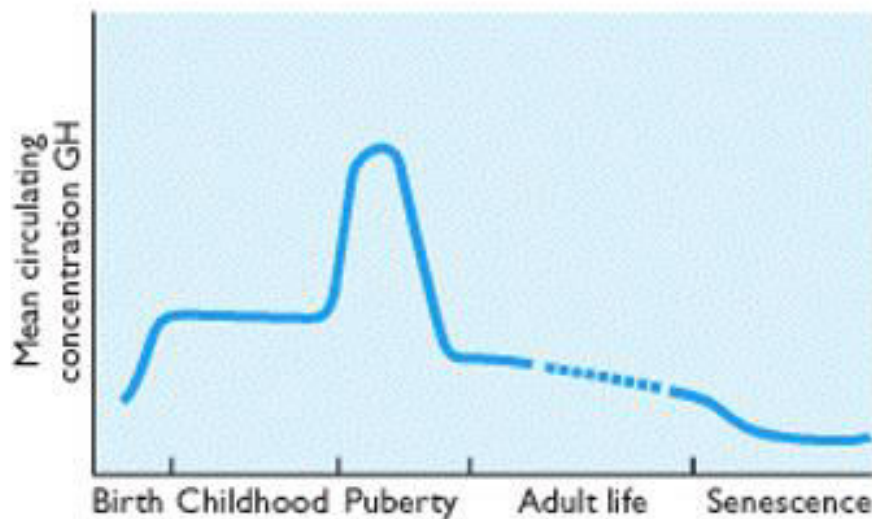
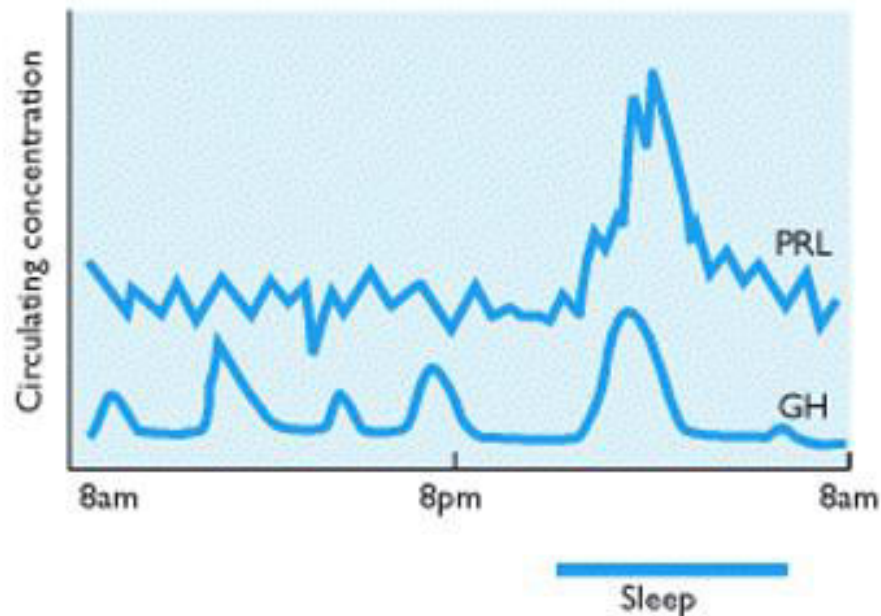


Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

## Lučenje prolaktina i hormona rasta je regulisano i oslobađajućim i inhibitornim hormonima hipotalamusa

- **GHRH** - hormon oslobađanja hormona rasta (*growth hormone-releasing hormon*) stimuliše oslobađanje hormona rasta.
  - Gen na hromozomu 20 (40AK i 44AK). Za biološku aktivnost su odgovorne 29AK sa NH<sub>2</sub> kraja.
  - Mehanizam delovanja- cAMP, Ca<sup>++</sup>-kalmodulin čime se povećava oslobađanje hormona rasta
  - **GHRH** - hormon koji inhibira oslobađanje hormona rasta (*growth hormone release - inhibiting hormon - somatostatin*). Ima 14 AK, cikličnu strukturu i jedan SS most. Pored hipotalamusa ima ga i u GIT-u (želudac, tanko crevo, D ćelije pankreasa, nervni završetski GIT-a), perifernim nervima, placenti, meduli nadbubrega. Dominira u CNS-u i pankreasu.
  - S-28 (prohormon)-7-10x potentniji u inhibiciji GH
- Familija somatostatinu sličnih peptida- S-28 i S-14 - deluju preko Gi- cAMP i Ca<sup>++</sup> (↓GH i TSH, ↓apsorpcija u GIT-u, ↓ insulina i glukagona )
- **IGF-1** (*somatomedin C*) koji je medijator nekih efekata hormona rasta stimuliše oslobađanje somatostatina (*GHRH*) i inhibira lučenje *GHRH*.

- Ukupan metabolički efekat hormona rasta je **povećanje koncentracije glukoze**.
- U odraslih se zapaža postojanje **pet pulseva u toku 24 sata** a najveći pik je prisutan u toku noćnog spavanja.
- Srednje koncentracije hormona rasta se menjaju u toku života.
- **Najveća sekrecija ovog hormona je u periodu puberteta**, dok u starosti dolazi do značajnog pada sekrecije (somatopauza - analogno menopauzi).



# Metabolički efekti hormona rasta

Utiče na preuzimanje i oksidaciju hranljivih materija u masnom tkivu, mišiću i jetri.  
Ima dejstvo i na endokrini pankreas

Povećava dostupnost MK, koje se potom oksiduju čime se indirektno smanjuje oksidacija glukoze i AK

## Masno tkivo:

Povećava osetljivost masnog tkiva na lipolitičko dejstvo kateholamina, a smanjuje osetljivost na lipogeno dejstvo insulina.

↓ esterifikaciju MK

## Mišić:

Indirektno ↓ iskorišćavanje glukoze u mišiću, na račun iskorišćavanja MK.

↑ transport AK u mišić i sintezu proteina.

↑ sintezu DNK i RNK

## Jetra:

U uslovima gladovanja, ↑ oksidaciju MK u acetil CoA u jetri, ↑ ketogeneza, ↑ iskorišćavanja glicerola za glukoneogenezu.

↓ sinteza glikogena i ↓ glikoliza

GH-IGF1 ekspresija gena- umnožavanje i diferencijacija

Rast ćelija mišićnog i visceralnog tkiva

Anabolički efekat na metabolizam proteina

Ugljeni hidrati- efekti suprotni insulinu (hiperglikemija)

Masne kiseline- stimulisana lipoliza kao i oksidacija masnih kiselina u jetri



### III-ACTH

- **ACTH** je jednolančani peptid koji se sastoji od 39 amino kiselina. Reguliše rast i funkciju kore nadbubrežnih žlezda. 24 amino kiseline na N-terminalnom kraju su ključne za biološku aktivnost i ova sekvencija je očuvana među vrstama.
- ACTH povećava sintezu i oslobađanje steroidnih hormona nadbubrežne žlezde preko povećanja konverzije holesterola u pregnenolon.
- ACTH se kao i ostali peptidni hormoni vezuje za receptor na plazma membrani (mehanizam cAMP).

## II- TSH

Pripada familiji hipofiznih i placentalnih glikoproteina (FSH, LH i hCG)- identična  $\alpha$  subjedinica a različita  $\beta$  subjedinica

Tireotropne ćelije hipofize-TRH ima pozitivan efekat

T3 i T4 imaju negativan efekat

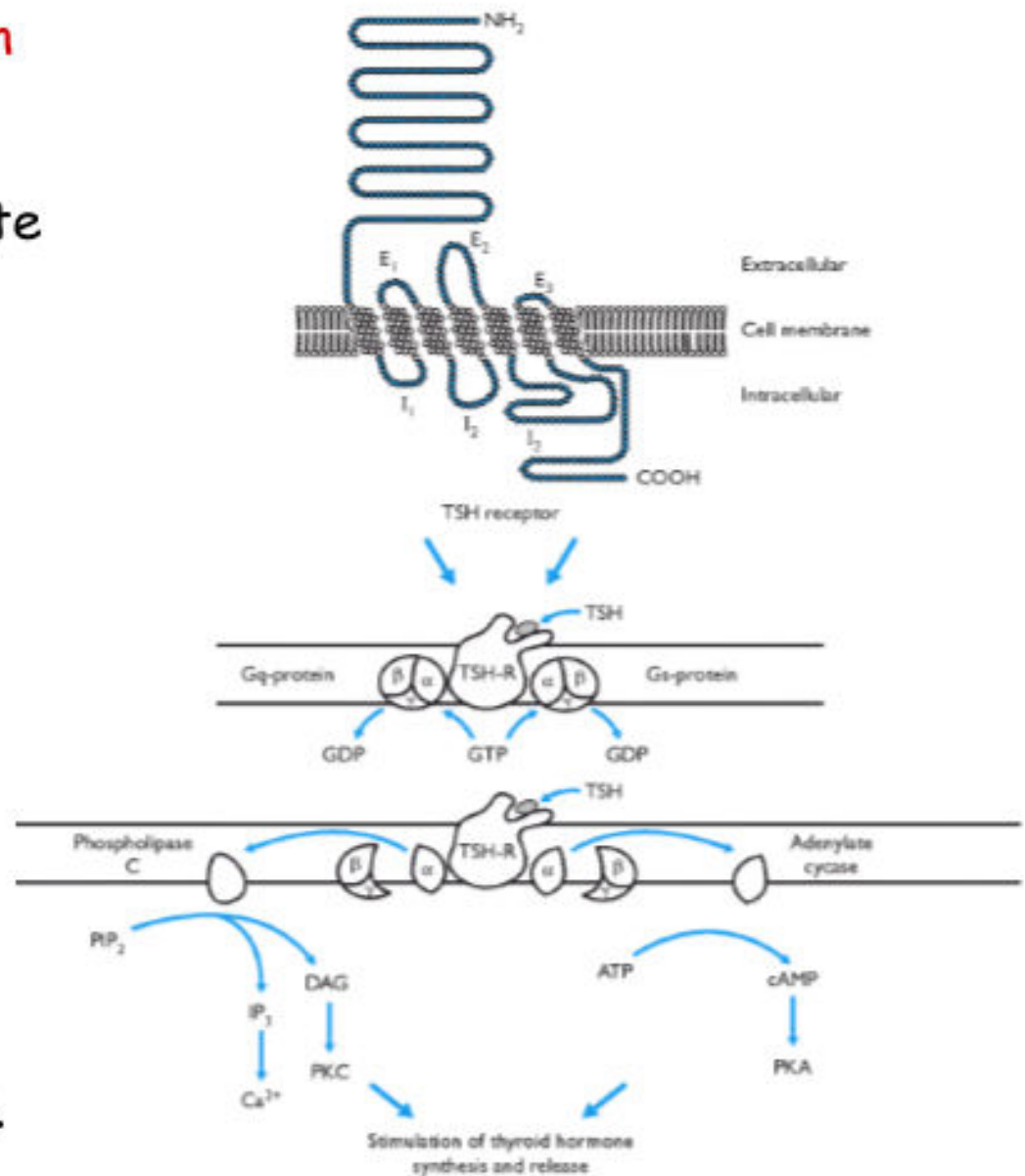
Cirkardijalni ritam sekrecije- maksimum u snu, porast sekrecije poslepodne

Pulsativna sekrecija- 2-6h između pikova

TSH stimuliše sve faze sinteze tiroidnih hormona

Mehanizam dejstva- cAMP i PIP2

- **Tireostimulirajući hormon (TSH)** ispoljava neposredne i dugotrajne efekte na funkciju štitaste žlezde.
- Neposredni efekti su povećanje svih faza biosinteze T3 i T4.
- Dugotrajni efekti su posledica sinteze i delovanja tireoidnih hormona, ispoljavaju se posle nekoliko dana, i uključuju povećanje sinteze proteina, fosfolipida i nukleinskih kiselina, kao i veličine i broja ćelija štitne žlezde.



# PROLAKTIN

Polipeptidni lanac od 199 AK i sadrži 3SS mosta

Brojne izoforme su rezultat posttranskripcione i posttranslacione modifikacije (glikozilacija, fosforilacija, deaminacija)

Pulsativna sekrecija- pik (maksimum) tokom noćnog sna

Kontrola sekrecije- PRH i PRIH iz hipotalamusa. Dopamin predstavlja najjači fiziološki inhibitor (dopamin + Re=  $\downarrow$ cAMP=  $\downarrow$ transkripcija =  $\downarrow$ sinteze prolaktina)

Supstance koje povećavaju sekreciju: TRH, VIP, 5-HT, oksitocin, beta endorfin, bradikinin i Ach

Mehanizam dejstva- receptori na plazma membrani ćelija mlečne žlezde (jetra, bubreg, nadbubreg, testisi, ovarijumi, uterus)

**Kod žena:** indukcija sinteze proteina mleka, indukcija obrta fosfolipida tokom laktacije (TAG mleka)

Zajedno sa kortizolom i insulinom, stimuliše sintezu masnih kiselina i fosfolipida u dojci

**Kod muškaraca-** održava koncentraciju receptora na Lejdigovim ćelijama u testisima (obezbeđena normalna produkcija testosterona)

Bubreg: smanjen gubitak vode, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- direktan osmoregulatoran efekat

Imunitet: povećava humoralni i celularni imunitet

## II- FSH - cAMP

**Kod žena:** Maturacija folikula

Receptori se nalaze na granuloza ćelijama ovarijuma- povećana konverzija andogena u estrogene, indukcija proliferacije ćelija

Povećanje estradiola dovodi do povećane osetljivosti granuloza ćelija na FSH. FSH stimuliše rast folikula kao i njegovu pripremu za ovulacijsko delovanje LH,

Folikuli manje osetljivi na FSH ulaze u apoptozu- žuto telo

**Kod muškaraca:** indukcija spermatogeneze

Receptori se nalaze na Sertoli ćelijama- stimulacija sinteze proteina koji ubrzavaju sazrevanje spermatogonija kao i protiena koji je odgovoran za transport testosterona do seminifernih kanalića i epididimisa.

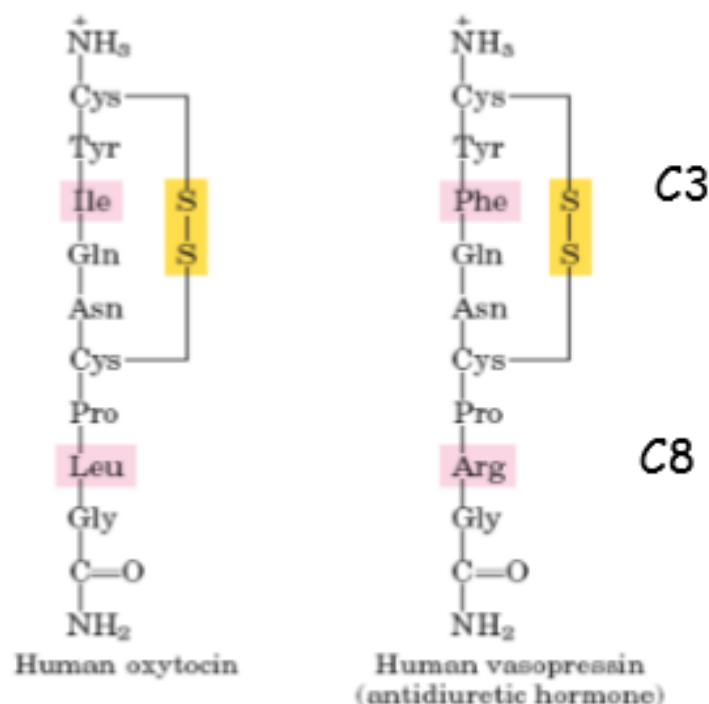
## II- LH - cAMP

**Kod žena:** indukcija ovulacije i luteiniziranje Grafovog folikula

Konverzija androgena u estrogene

**Kod muškaraca:** Produkcija androgena u Lejdigovim ćelijama- održavanje spermatogeneze, razvoj sekundarnih polnih karakteristika

## Dva hormona zadnjeg reznja hipofize

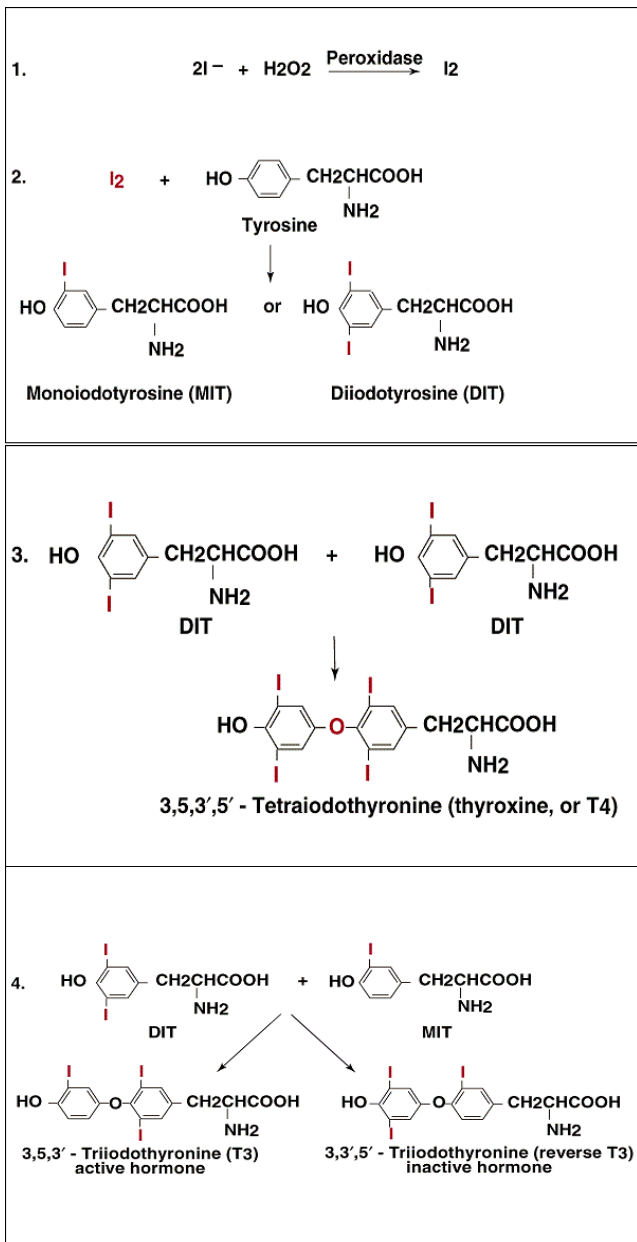


Karboksi kraj je glicinamid-amidacija karboksi kraja je karakteristika kratkih peptidnih hormona.

Oksitocin deluje na glatke mišiće uterusa i mlečne žlezde stimulišući kontrakciju uterusa tokom porođaja i sekreciju mleka tokom laktacije.

Vazopresin (antidiuretski hormon) povećava reapsorpciju vode u bubregu i stimulise kontrakciju krvnih sudova, čime povećava krvni pritisak.

# HORMONI ŠTITASTE ŽLIJEZDE



U acinusnim ćelijama štitaste žlezde sintetisu se T3 i T4:

1. **Transport I<sub>2</sub>** iz krvi nasuprot gradijentu
2. Jodinacija tirozil ostatak na **tireoglobulinu**
3. Spajanje dva molekula diiodotirozina u T<sub>4</sub>
4. Spajanje monojodo- i diiodotirozina u **T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>**

**TIREOIDNI HORMONI** se transportuju u plazmi, **albuminima i tiro transportnim globulinima** do ciljnih ćelija na kojima su ic. R, čiji je biološki odgovor, **transkripcija i translacija E**, odgovornih za:

- metabolizam hranjivih materija
- regulacija energetskeg metabolizma.



# Efekti hormona štitaste žlezde

## Jetra:

- ↑ glikolizu i sintezu holesterola, ↑ konverziju holesterola u žučne soli. ↑ osetljivost hepatocita na efekte kateholamina (glukoneogeneza i glikogenoliza), pa indirektno ↑ dobijanje glukoze u jetri
- ↑ dopremanje MK u jetru, i indirektno ↑ sintezu triacilglicerola, uz ↑ iskorišćavanje glicerola za glukoneogenezu. ↑

## Masno tkivo:

Povećava osetljivost masnog tkiva na lipolitičko dejstvo kateholamina. Takođe ↑ dostupnost glukoze adipocitima, gde je prekursor za sintezu MK i glicerol-3-fosfata. Ipak, na lipogenezu prevashodno utiču dostupnost glukoze i insulin, a ne T3

## Mišić:

U fiziološkim koncentracijama, ↑ transport glukoze u mišić. Takođe ↑ sintezu proteina i rast mišića, simultanim dejstvom na gensku ekspresiju.

U fiziološkim koncentracijama, senzibiliše mišićne ćelije na glikogenolitičko dejstvo kateholamina i ↑ glikolizu u mišiću

## Pankreas

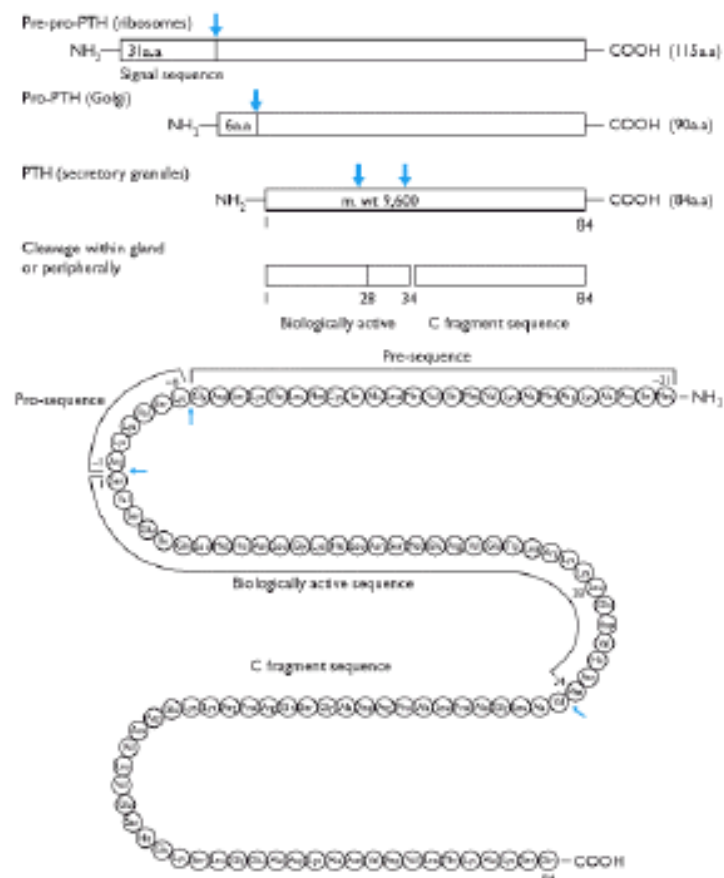
Povećava osetljivost  $\beta$ -ćelija na stimulse koji normalno dovode do sekrecije insulina

# KALCITONIN

- Sinteza u *tireocitima C ćelije*.
- Po strukturi *peptid*.
- Uloga - *regulacija koncentracije Ca i fosfata* (hiperkalcijemija).
- Tardžet tkiva -
  1. **kosti** - djelovanje na osteoblaste, ugradnja Ca u kosti
  2. **bubrezi** - smanjuje se reapsorbcija Ca
  3. **intestinum** - smanjuje se apsorbcija Ca u t. crijevu
- Biološki efekat hormona se ostvaruje preko *adenil ciklaze* - povećanje cAMP.

# Parathormon

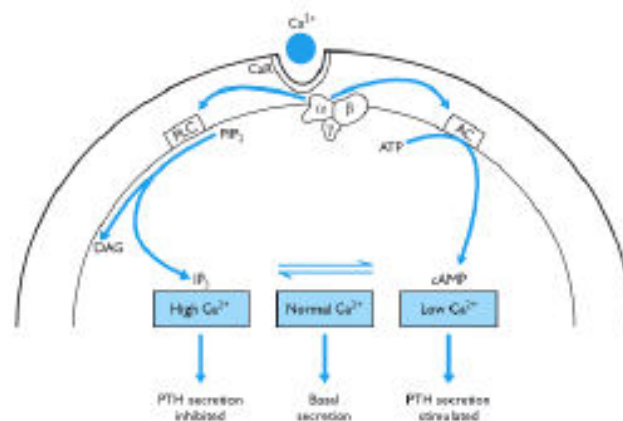
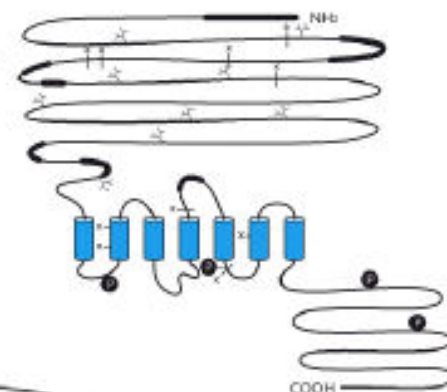
- PTH se sintetiše kao prekursor od 115 amino kiselina – **preproPTH**.
- U granulisanom endoplazmatskom retikulumu se otcepljuje sekvenca od 25 amino kiselina na amino terminalnom kraju i nastaje **proPTH**.
- U nivou Goldžijevog aparata se iseca i sekvenca od 6 amino kiselina sa amino terminalnog kraja i nastaje zreli **PTH**.
- PTH oslobođen iz Goldžijevog aparata može biti:
  - transportovan u skladišni pul,
  - degradiran ili
  - odmah sekretovan iz ćelije.
- Vreme pluzivota je 4 minuta



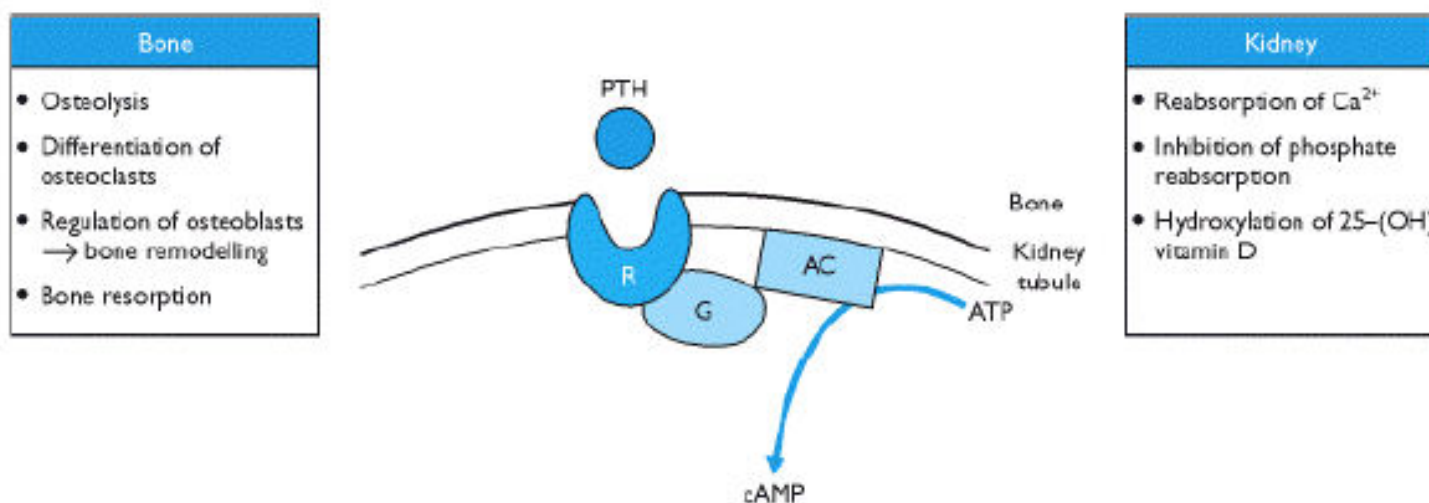
- Promene u koncentraciji  $\text{Ca}^{2+}$  u cirkulaciji se detektuju i utiču na sekreciju PTH mehanizmom negativne povratne sprege. – kontrola razgradnje više nego kontrola sinteze.
- Glavne ćelije detektuju koncentraciju  $\text{Ca}^{2+}$  u cirkulaciji preko jedinstvenog kalcijumskog receptora koji je vezan za G-protein.
- Povećanje vezivanja kalcijuma stimuliše fosfolipazu C i inhibira adenilat ciklazu.
- Povećava se koncentracija  $\text{IP}_3$  i smanjuje koncentracija cAMP.
- $\text{IP}_3$  dovodi do povećanja koncentracije citosolnog kalcijuma što redukuje oslobađanje PTH.
- Kada je koncentracija kalcijuma smanjena smanjuje se koncentracija  $\text{IP}_3$  i povećava koncentracija cAMP što vodi povećanju sekrecije PTH

Structural features of the  $\text{Ca}^{2+}$  receptor

- P Protein kinase C phosphorylation sites
- x Location of inactivating mutations of the receptor
- Location of activating mutations of the receptor
- Glycosylation sites



- PTH se vezuje za receptor u membrani osteoblasta u kostima i membrani tubularnih ćelija bubrega. PTH stimuliše osteoblaste da proizvode faktore aktivacije osteoklasta (parakrini signali: citokini, prostaglandini), a aktivirani osteoklasti započinju reapsorpciju kostiju.
- Receptor za PTH je protein koji ima jedan transmembranski segment. Interreakcija između hormona i receptora, preko G-proteina, aktivira adenilat ciklazu i dovodi do povećanja koncentracije cAMP-a.
- PTH povećava
  - reapsorpciju kalcijuma i fosfata iz kostiju
  - povećava ekskreciju fosfata i reapsorpciju kalcijuma u bubrezima
  - indirektno povećava reapsorpciju kalcijuma u gastrointestinalnom traktu
  - U bubregu stimuliše sazrevanje vitamina D

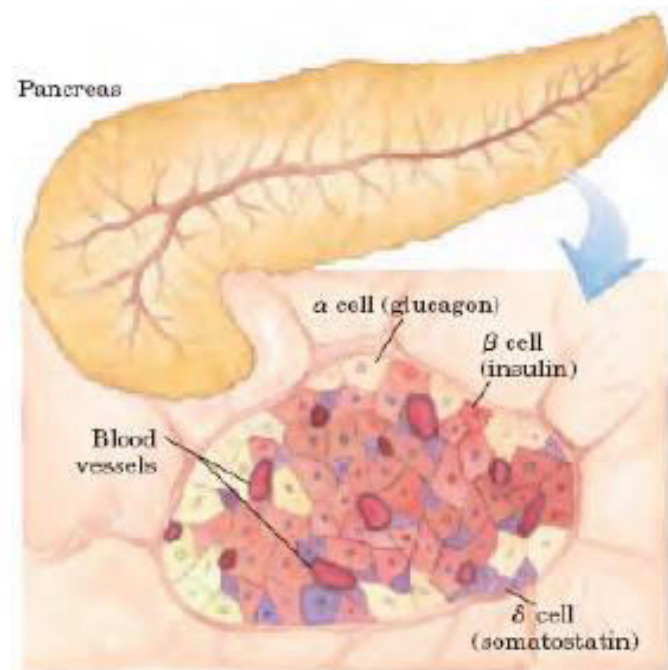


**Hormoni koji učestvuju u  
regulisanju energetskeg  
metabolizma:  
insulin i glukagon**

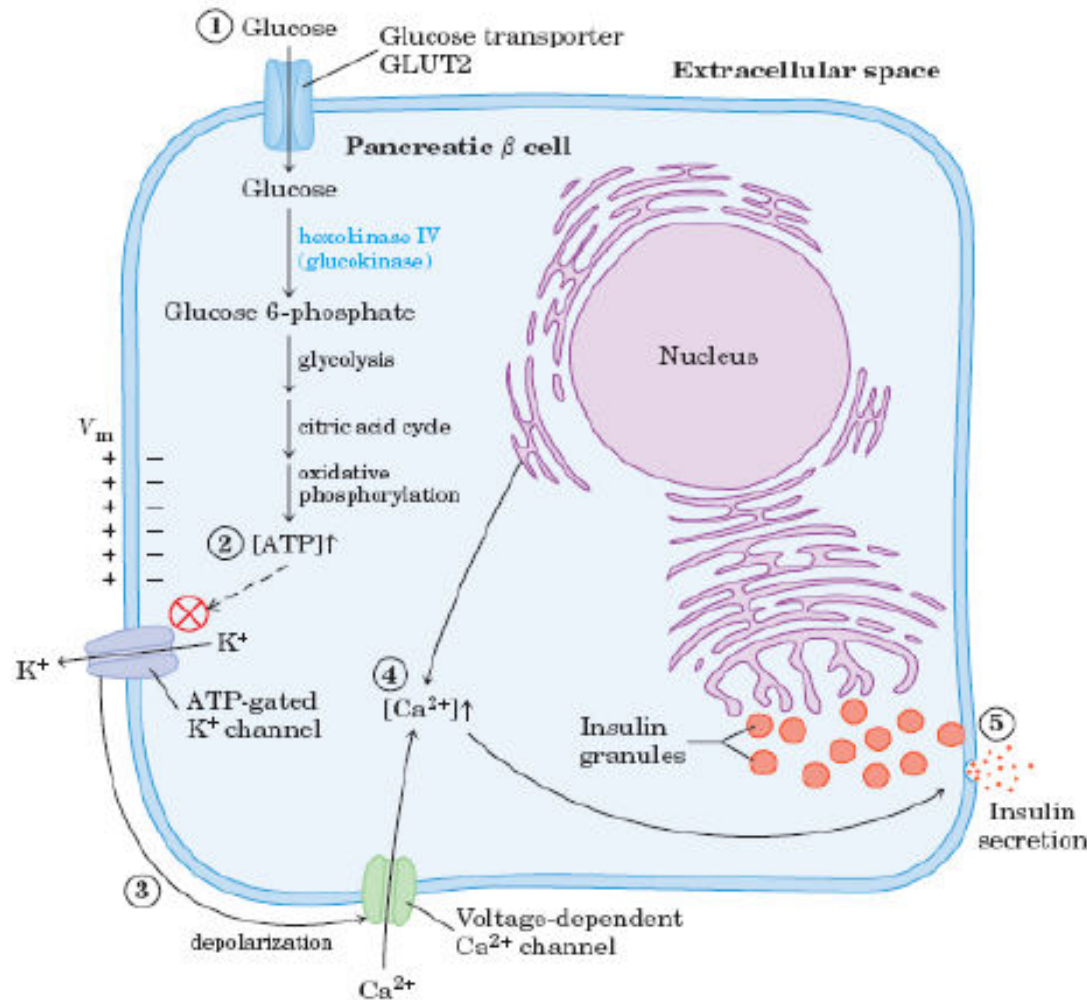
# Sinteza i oslobađanje insulina i glukagona

Insulin i glukagon se sintetisu u Langerhansovim ostrvcima endokrinog pankreasa. Glukagon sekretuju  $\alpha$ -ćelije, a insulin  $\beta$ -ćelije i oba hormona ulaze u cirkulaciju preko pankreasnih vena.

Oba hormona su polipeptidi, i sintetisu se iz preprohormona, od kojih se u zrnastom endoplazmatskom retikulumu odvaja fragment i nastaje prohormon.

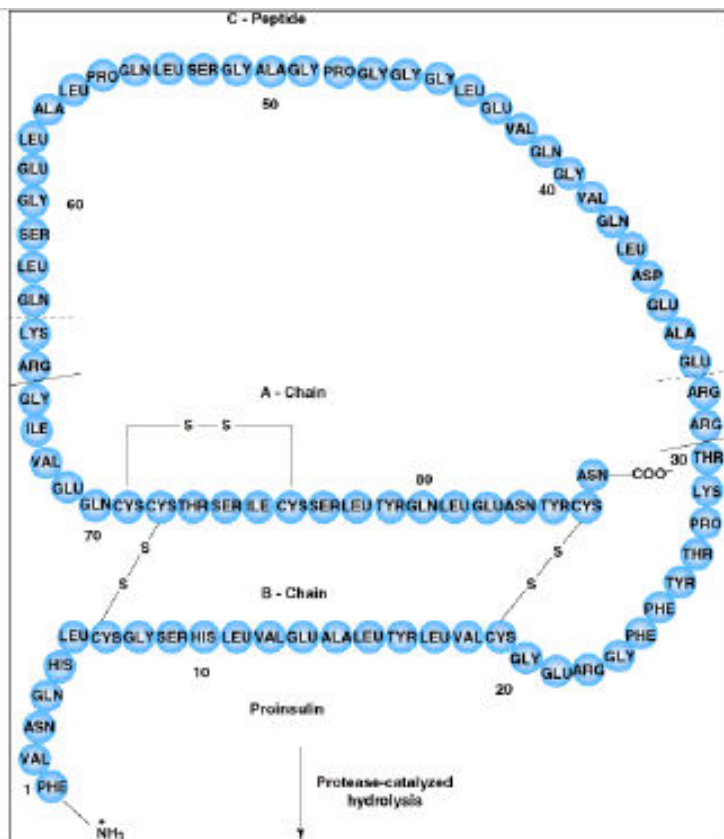


# Sekrecija insulina iz ćelija pankreasa pod kontrolom glukoze.

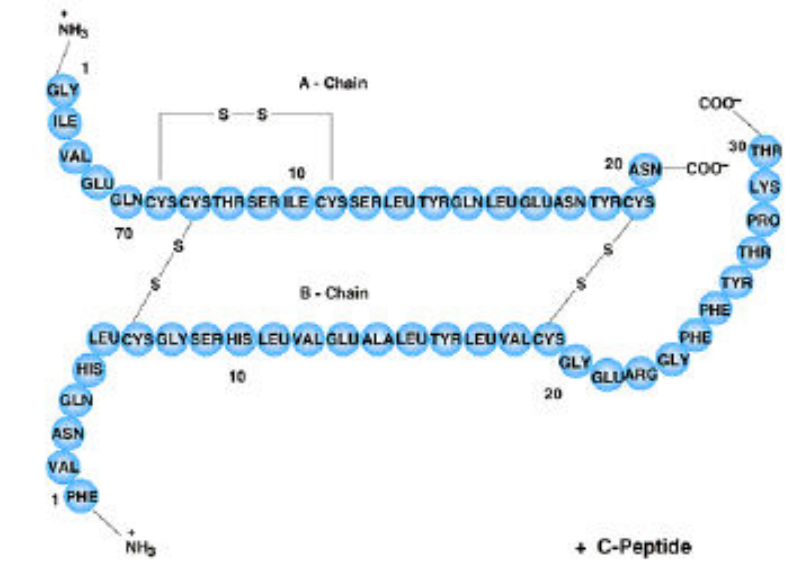


Pri porastu koncentracije glukoze u krvi, aktivan metabolizam glukoze u ćelijama povećava nivo ATP-a zbog čega se zatvaraju  $K^+$  kanali na plazma membrani, čime se membrana depolarizuje. Kao odgovor na promenu membranskog potencijala, "voltage" zavisni  $Ca^{++}$  kanali se otvaraju,  $Ca^{++}$  ulazi u ćeliju i ovaj porast citosolnog  $Ca^{++}$  je dovoljan da inicira oslobađanje insulina egzocitozom.





Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.



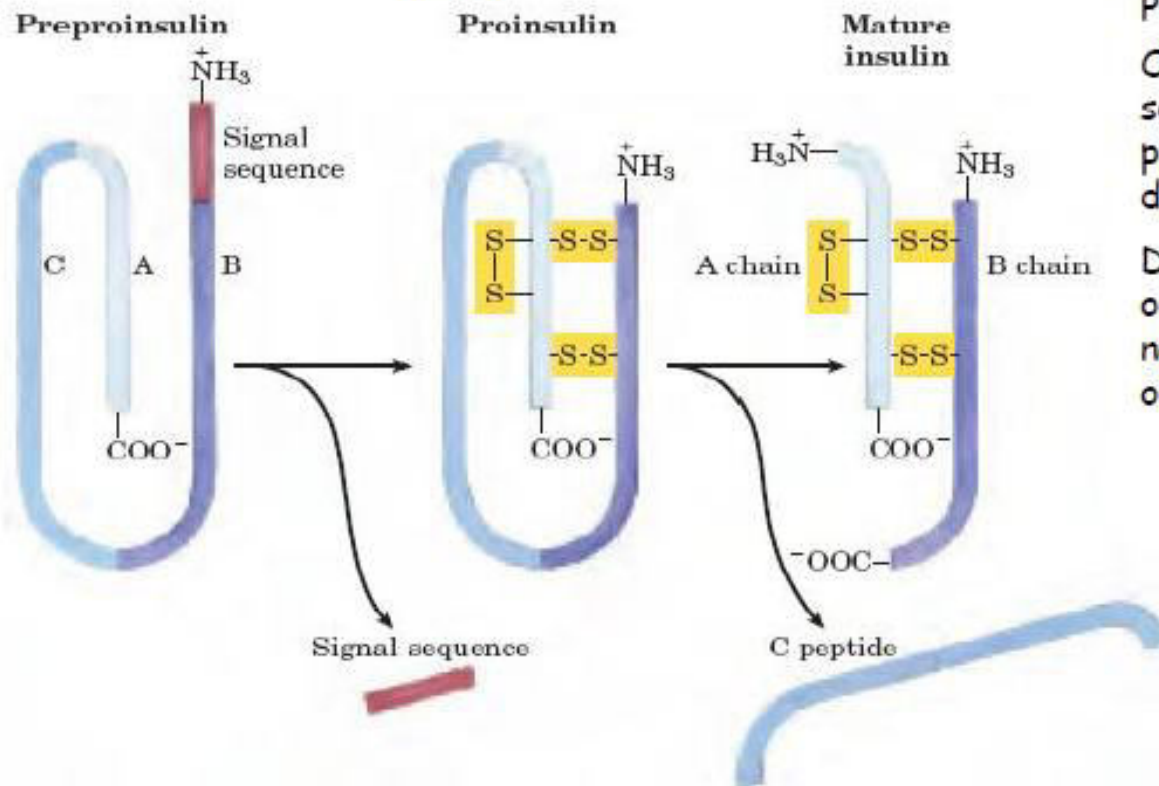
Aktivni oblik se sastoji od dva polipeptidna lanca (A i B) koji su povezani disulfidnim vezama.

U zrnastom endoplazmatskom retikulumu proinsulin zauzima odgovarajuću konformaciju i stvaraju se S-S veze.

Dolazi u Goldži aparat u mikrovezikulama (zajedno sa Zn), i u Goldži aparatu se pakuje u sekretorne vezikule, gde proteaza odvaja C-peptid, nekoliko malih fragmenata i aktivni insulin.

Stimulus za egzocitozu je povećan nivo glukoze u krvi oko  $\beta$  ćelija

Ima manje od 5%  
biološke aktivnosti  
insulina



Zreli insulin nastaje iz većeg  
prekursora-preproinsulina  
proteolitičkim razlaganjem,

Odvajanjem 23 AK ostatka (signalna  
sekvenca) na amino okraju  
preproinsulina i formiranjem 3  
disulfidna mosta, nastaje proinsulin.

Dalje proteolitičko razlaganje  
odvaja C peptid od proinsulina i  
nastaje zreli insulin, koji se sastoji  
od lanaca A i B.

Humani insulinski gen- kratak krak hr 11

**Lanac A**- 21AK

**Lanac B**- 30AK

**SS**- A7-B7; A20-B19 i A6-A11

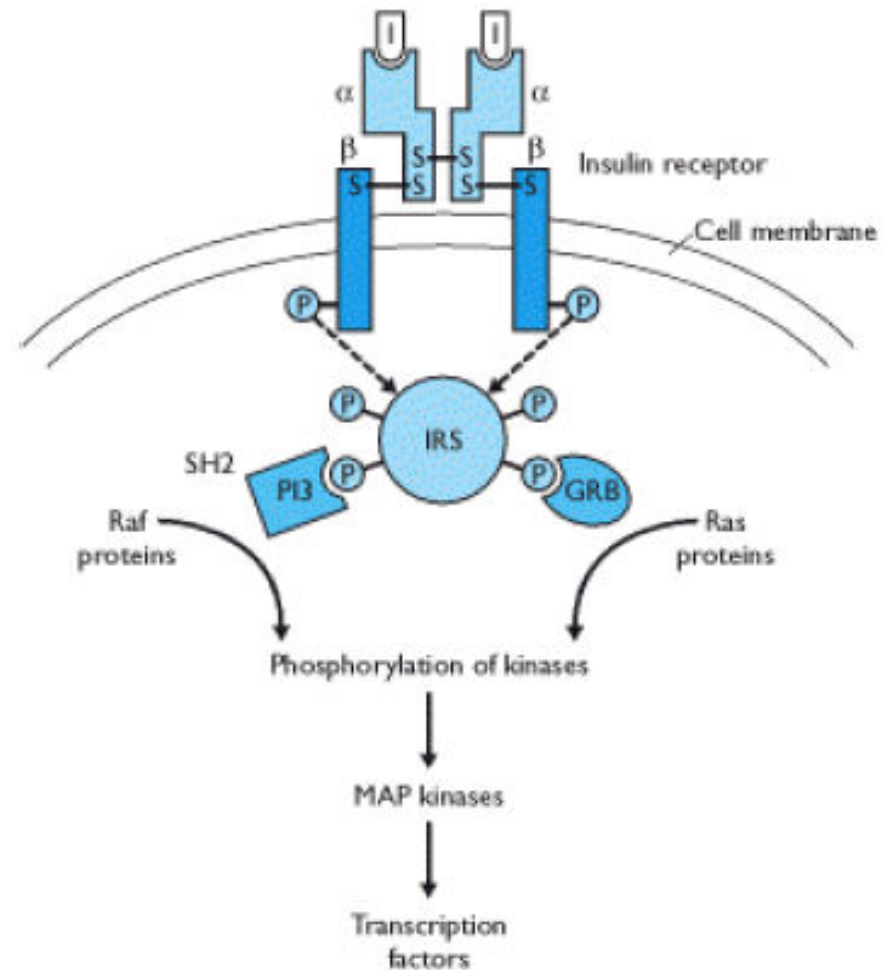
Proinsulin-ribozomi

SS mostovi-EPR

Pakovanje u zrnca i proteoliza- Goldži

Sazrevanje: proinsulin i insulin se  
spajaju sa Zn- heksameri u vezikulama

- Insulin svoje efekte ostvaruje nakon vezivanja za **specifičan glikoproteinski receptor sa tirozin kinaznom aktivnošću** u membrani ćelija.
- Različiti efekti insulina se ostvaruju
  - unutar sekundi ili minuta (transport, fosforilacija proteina, aktivacija i inhibicija enzima, sinteza RNK),
  - ili posle nekoliko časova (sinteza proteina i DNK, rast ćelija).



# Fiziološki efekti insulina

1. Stimuliše odlaganje glikogena u jetri i mišićima
2. Stimuliše sintezu masnih kiselina i triacilglicerola i odlaganje u masnom tkivu
3. Stimuliše sintezu određenih proteina u različitim tkivima, koji doprinose rastu ćelija
4. Ima parakrine efekte na ćelije pankreasnih ostrvaca - oslobađanje insulina iz  $\beta$ -ćelija inhibira oslobađanje glukagona iz  $\alpha$ -ćelija

# Sinteza i sekrecija glukagona

Sintetiše se u  $\alpha$ -ćelijama iz mnogo većeg prekursora (160 ak). Već u lumenu zrnastog ER prelazi u proglukagon.

Proteolitičkim cepanjem dobija se hormon od 29 AK i ostali veći fragmenti.

Veoma brzo se metaboliše u jetri i bubrezima

Mehanizam delovanja - posredstvom mehanizma koji kao sekundarni glasnik uključuje cAMP.

# Regulatori oslobađanje glukagona

Najvažniji regulatori oslobađanje glukagona

glukoza (dir. i ind.) -

insulin -

amino kiseline +

Ostali regulatori

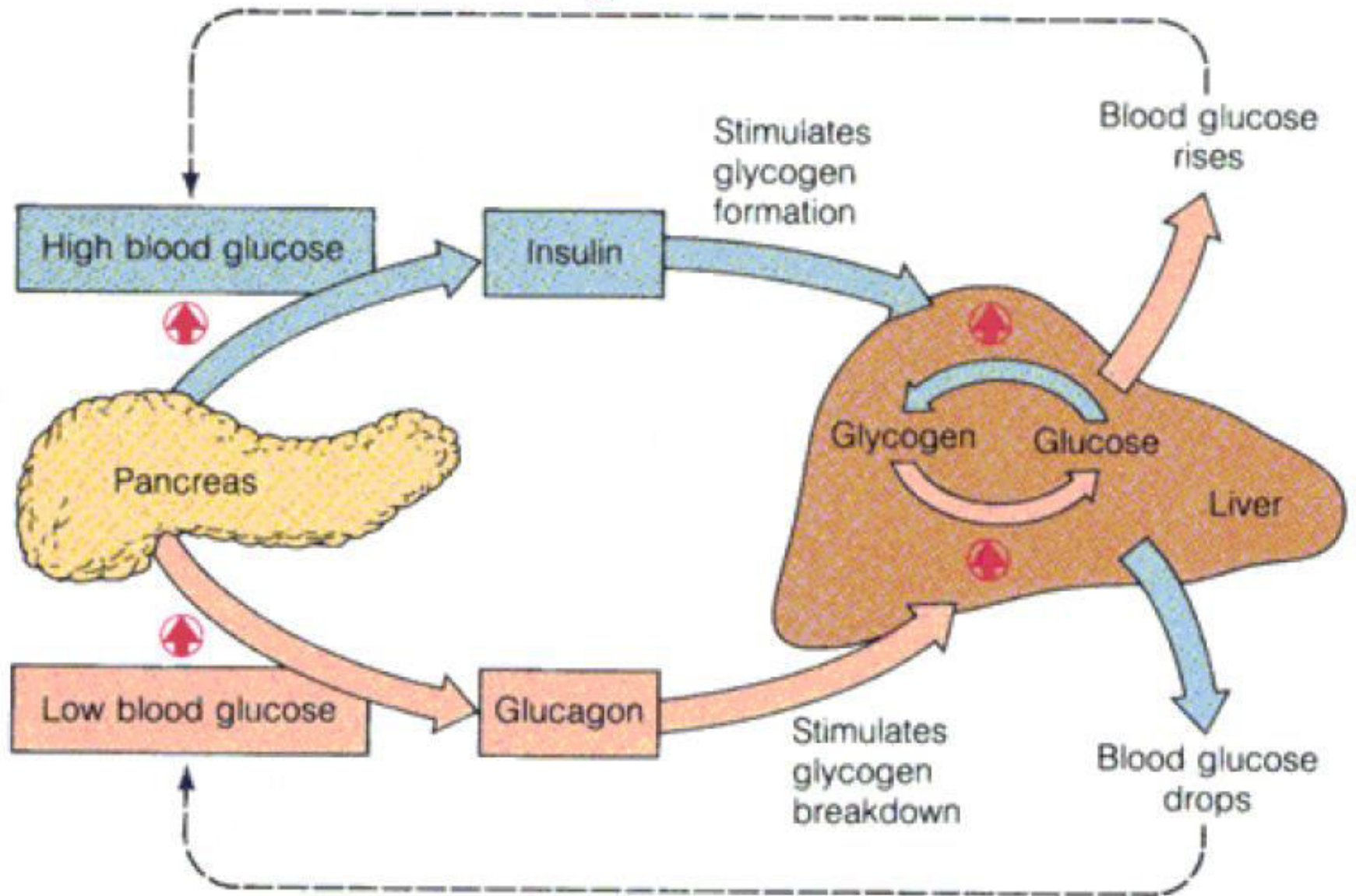
kortizol +

nervni stimulus (stres) +

adrenalin +

hormoni GIT +

# Hormonski odgovor na promene u koncentraciji glukoze

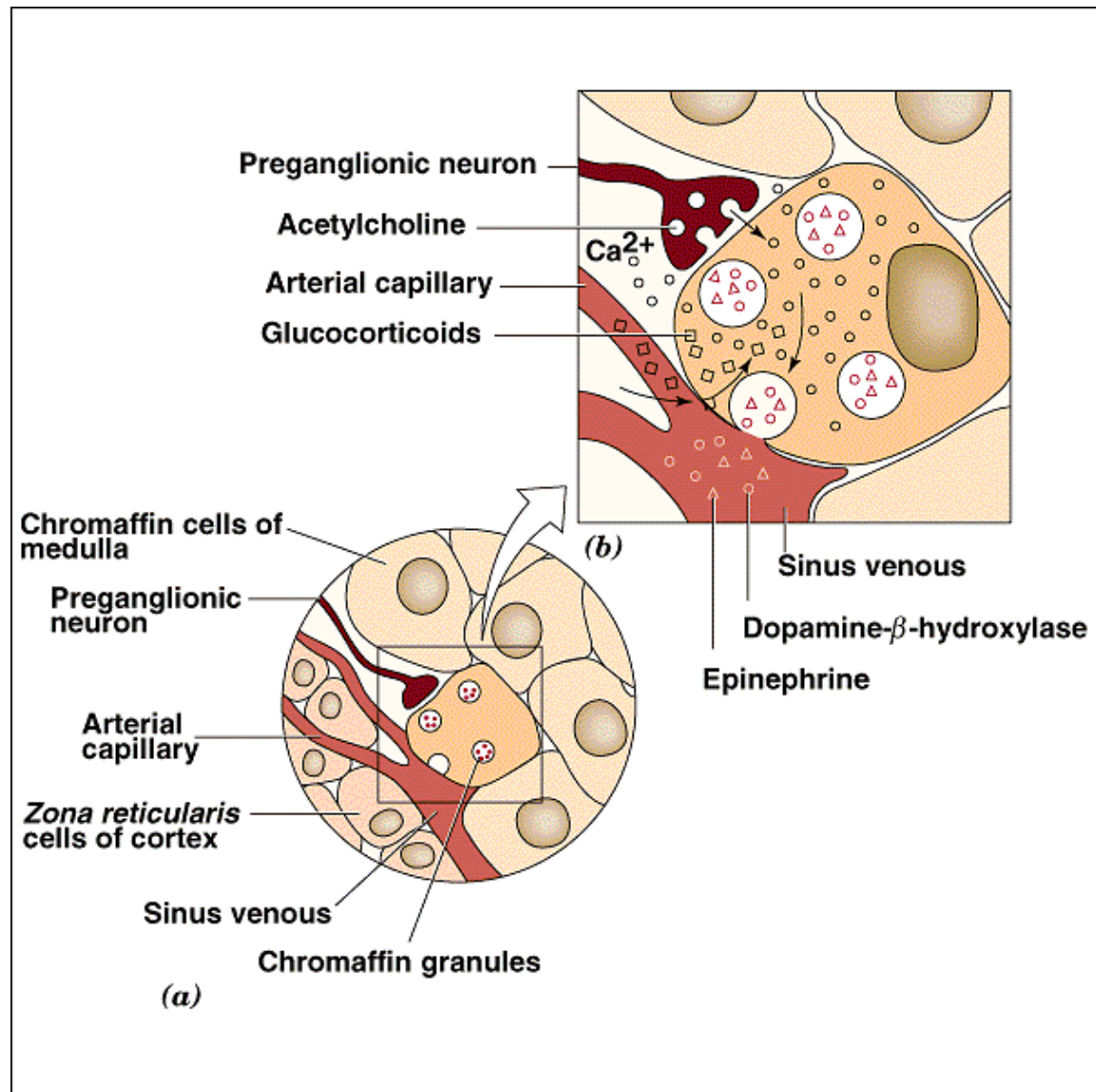


# Efekti insulina i glukagona

Hormon	Uloga	Najvažniji metabolički putevi na koje utiče
Insulin	Pospešuje <b>deponovanje</b> hranljivih materija nakon obroka Pospešuje <b>rast</b>	Stimuliše deponovanje glukoze u obliku glikogena Stimuliše sintezu MK i deponovanje Stimuliše preuzimanje AK i sintezu proteina
Glukagon	Pospešuje <b>mobilizaciju</b> hranljivih materija <b>Održava glikemiju</b> između obroka	Aktivira glukoneogenezu i glikogenolizu Aktivira oslobađanje MK iz masnog tkiva



# SRŽ NADBUBREGA - Kateholamini



Sintetišu se prevashodno u srži nadbubrega, simpatičkim neuronima, i određenim lokalizacijama u CNS-u.

Deluju kao hormoni ili neurotransmiteri.

Iz srži nadbubrega sekretuje se prevashodno adrenalin, i manjoj meri noradrenalin, enkefalini i nešto dopamin  $\beta$ -hidroksilaze.

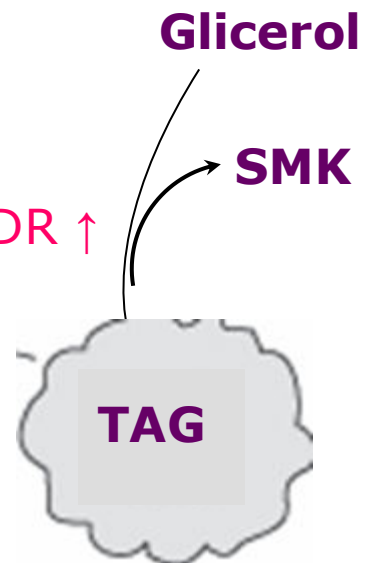
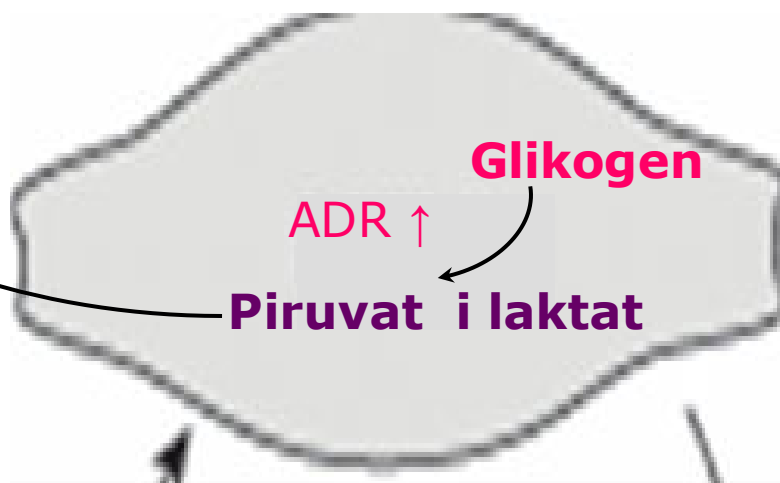
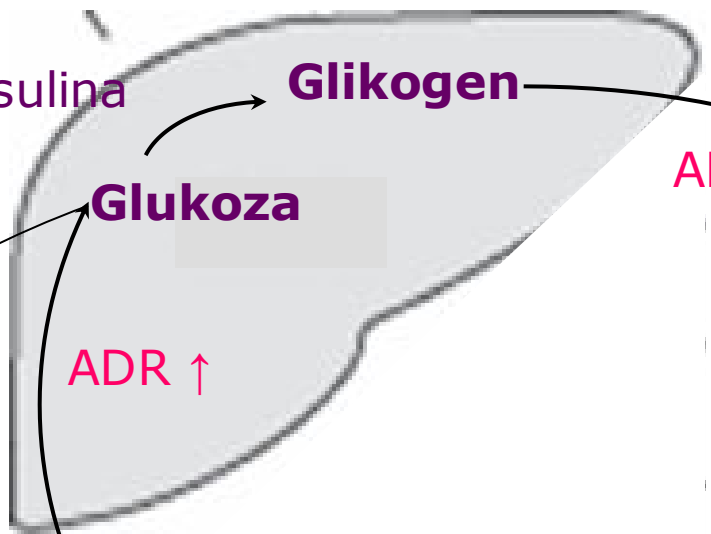
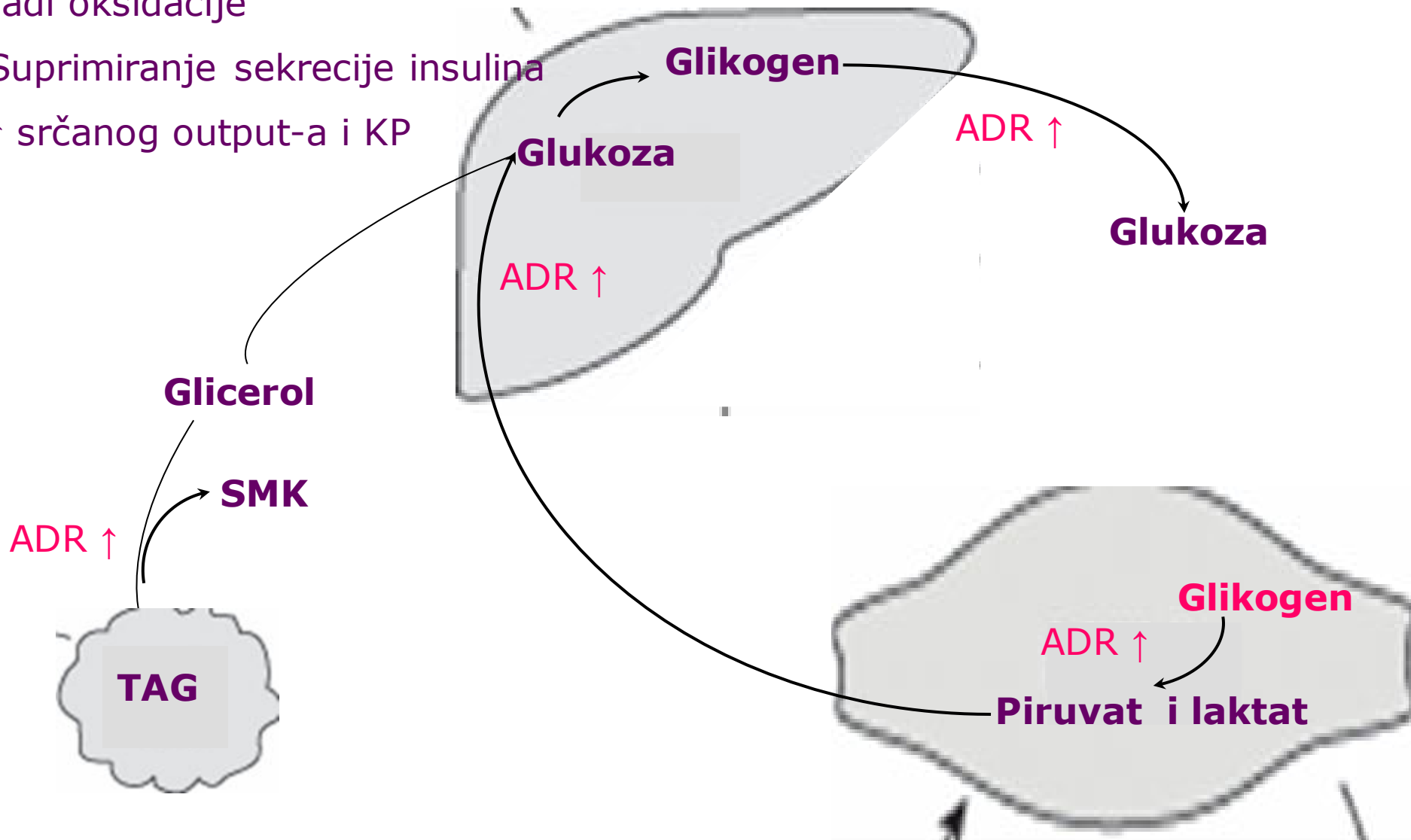
# Sekrecija kateholamina

Oslobađanje je posredovano stresom-izazvanim nervnim impulsima iz hipotalamusa, koji dovode do oslobađanje Ach iz preganglijskih neurona koji inervišu srž nadbubrega. Ach dovodi do depolarizacije i ulaska vanćelijskog  $Ca^{2+}$ , što stimuliše sintezu i oslobađanje adrenalina i noradrenalina egzocitozom

Stimulisano je različitim vrstama stresa – bol, krvavljenje, fizička aktivnost, hipoglikemija i hipoksija

# Efekti adrenalina na metabolizam hranljivih materija

Mobilizacija hranljivih materija radi oksidacije  
Suprimiranje sekrecije insulina  
↑ srčanog output-a i KP



# Mehanizam dejstva

Postoji  $\alpha$  i  $\beta$  tip receptora za kateholamine:

$\alpha_1$  receptor (postsinaptički) odgovoran za kontrakciju glatkih mišića i krvnih sudova; deluju aktivacijom fosfolipaze C- $\beta$

$\beta$  receptori deluju preko sistema AC-cAMP

$\beta_1$  receptor prisutan u srcu (aktivira ga NorAdr), povećava frekvencu srčanog rada

$\beta_2$  – u jetri, skeletnim mišićima, odgovoran za mobilizaciju hranljivih materija. Dovodi do kontrakcija glatkih mišića u krvnim sudovima, bronhijama i uterusu

$\beta_3$  receptor – u masnom tkivu i skeletnim mišićima, stimuliše razgradnju masti i termogenezu

# Metabolisanje i inaktivacija kateholamina

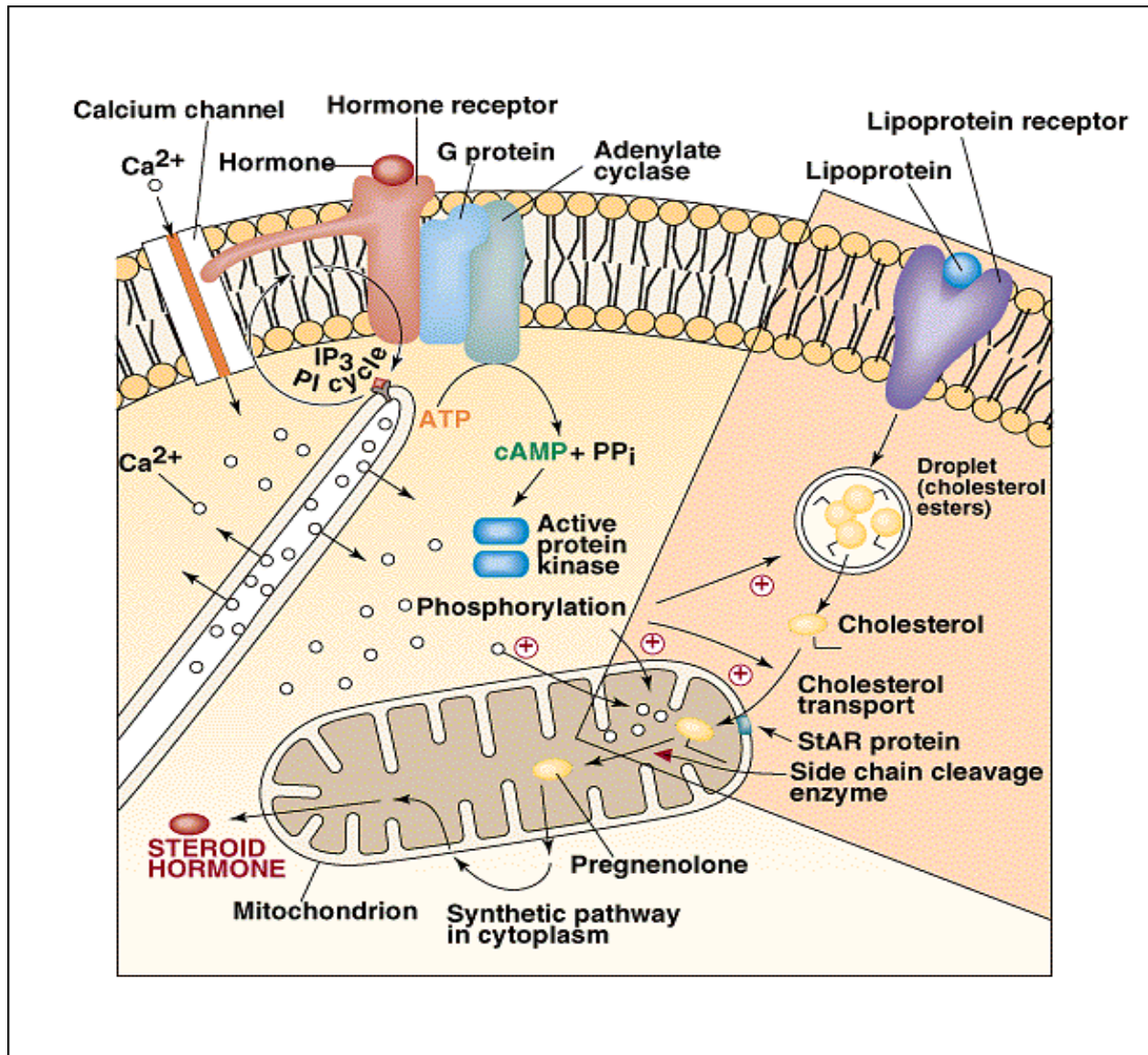
Brzo se odvajaju od svojih receptora, tako da je trajanje biološkog odgovora kratko

Razgradnja na nervnim završecima:

Ponovno preuzimanje u nervne završetke

- ponovna sekrecija
- metabolisanje: oksidacija i metilacija:  
oksidativna deaminacija monoamin oksidazom (MAO) u **dihidroksimandeličnu kiselinu**. Po deaminaciji, može biti metilovan katehol-O-metil transferazom (COMT) u 3-metoksi-4-hidroksimandeličnu kiselinu (**vanilmandeličnu kiselinu**).

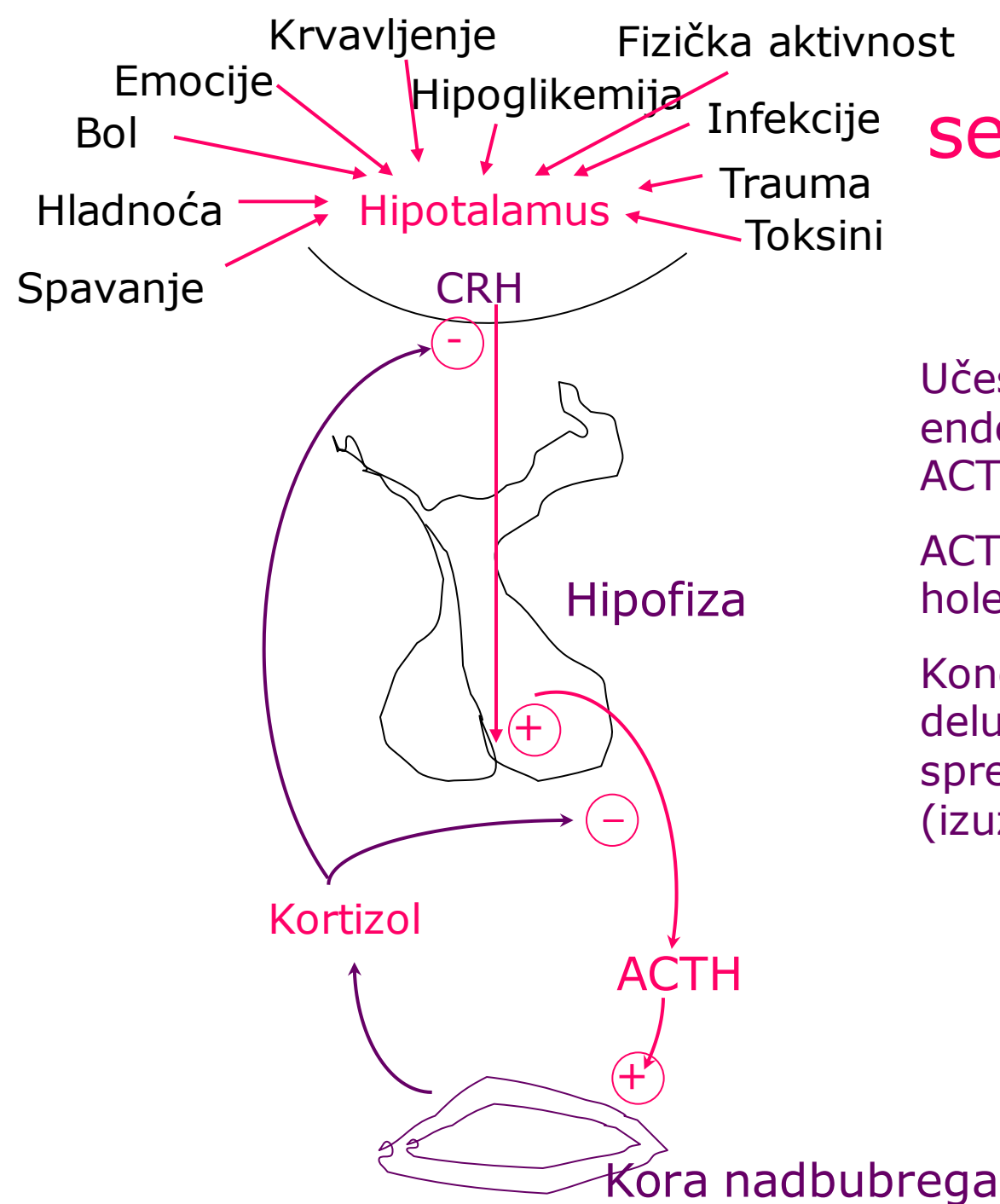
# Biosinteza glukokortikoida



Najvažniji glukokortikoid je kortizol, iako kortikosteron ima izvesnu glukokortikoidnu aktivnost.

Sintetišu se iz holesterola u srednjem sloju (zona fasciculata) kore nadbubrega.

# Regulacija sekrecije kortizola



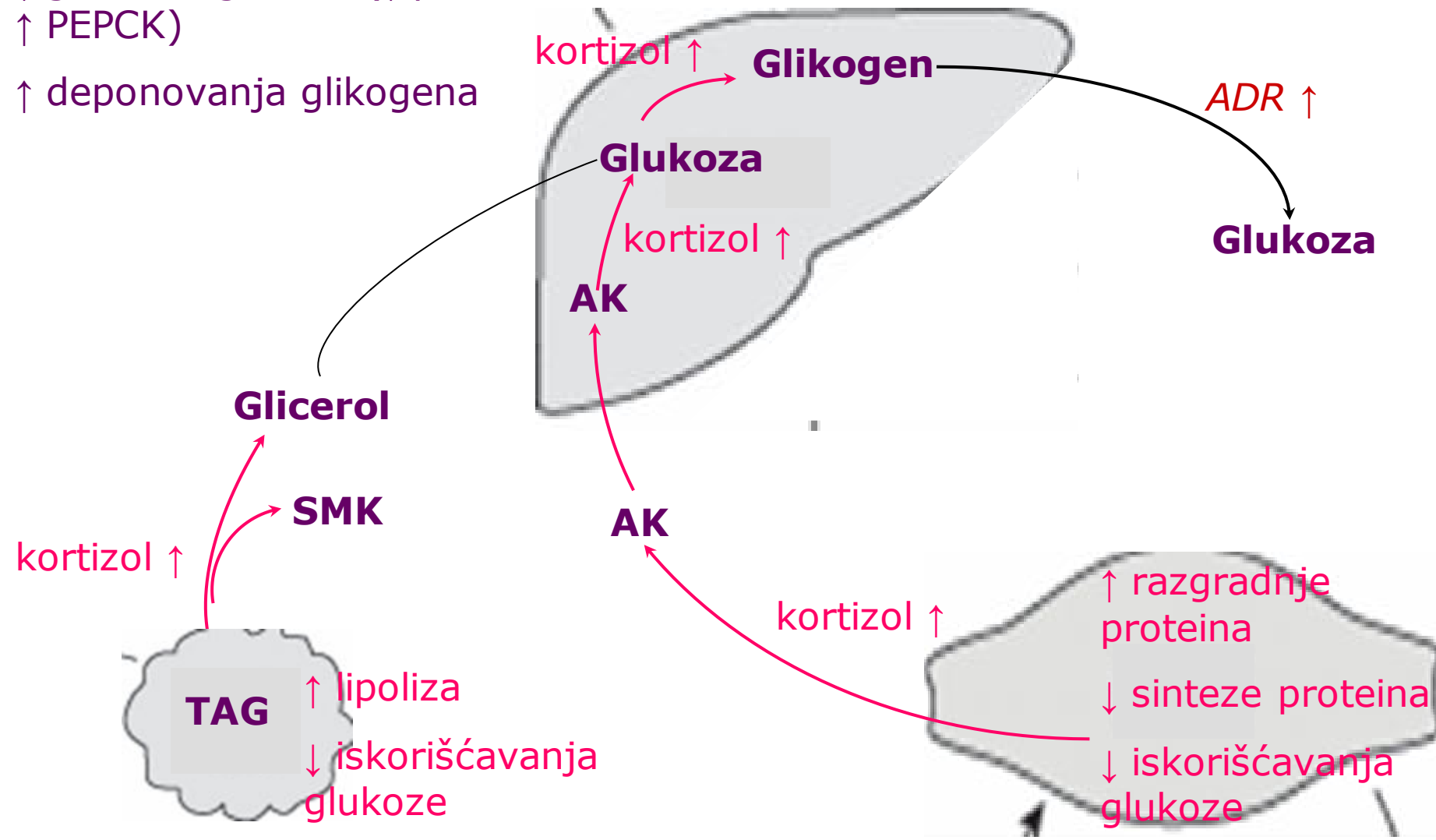
Učestvuje kaskada nervnih i endokrinih signala, preko CRH i ACTH

ACTH pospešuje konverziju holesterola u pregnenolon

Koncentracija slobodnog kortizola deluje negativnom povratnom spregom na sekreciju CRH i ACTH (izuzev kod izuzetno velikg stresa)

# Efekti glukokortikoida na metabolizam hranljivih materija

- ↑ glukoneogeneza (↑ prekursora, ↑ PEPCK)
- ↑ deponovanja glikogena





# Neki nemetabolički fiziološki efekti glukokortikoida

## **Ravnoteža vode i elektrolita**

↑ zadržavanje vode i  $\text{Na}^+$  (1/3000 moći aldosterona)

↑ glomerularne filtracije u bubrezima

↓ oslobađanje ADH

## **Kardiovaskularni sistem**

Indirektni efekti (metabolizam vode i  $\text{Na}^+$ ) – održanje cirkulatornog V

Održanje normalnog vazomotornog odgovora na vazokonstriktore

## **Skeletni mišići**

Održanje mikrocirkulacije u mišiću

Utiču na masu: ↑ katabolizma proteina i ↓ sinteze proteina

## **CNS**

Indirektni: održanje normalne mikrocirkulacije

Direktni: uticaj na raspoloženje i ponašanje, oseljivost posebnih čula na stimuluse,

↓ sekrecije CRH, ACTH i ADH

## **Na uobičajene elemente krvi**

↑ mase eritrocita i priloferaciju granulocita

↓ proliferacije limfocita, monocita i basofila

## **Antiinflamatorno dejstvo**

Inhibira rane zapaljenske efekte (edem, odlaganje fibrina, dilatacija kapilara, migracija leukocita i dejstvo fagocita)

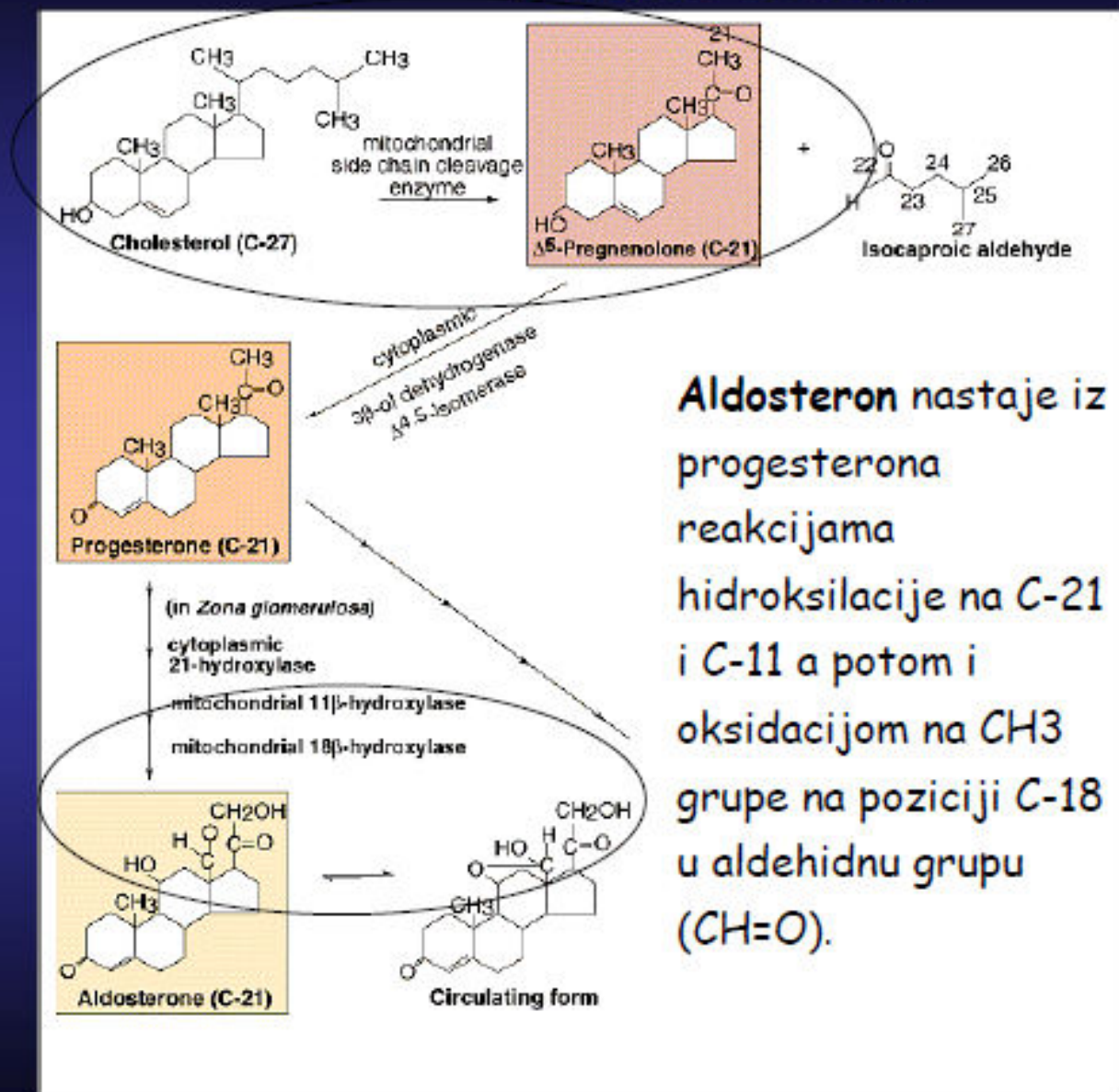
Inhibira kasne zapaljenske efekte (proliferacija kapilara i fibroblasta, deponovanje kolagena, i kasnije, nastajanje ožiljka)

## **Imunosupresivna dejstva**

Sprečavanje manifestacija humoralne i celularne imunosti

Uticaj na proizvodnju citokina neophodnih za kompetentnost imunskog sistema posredstvom međucelijske komunikacije

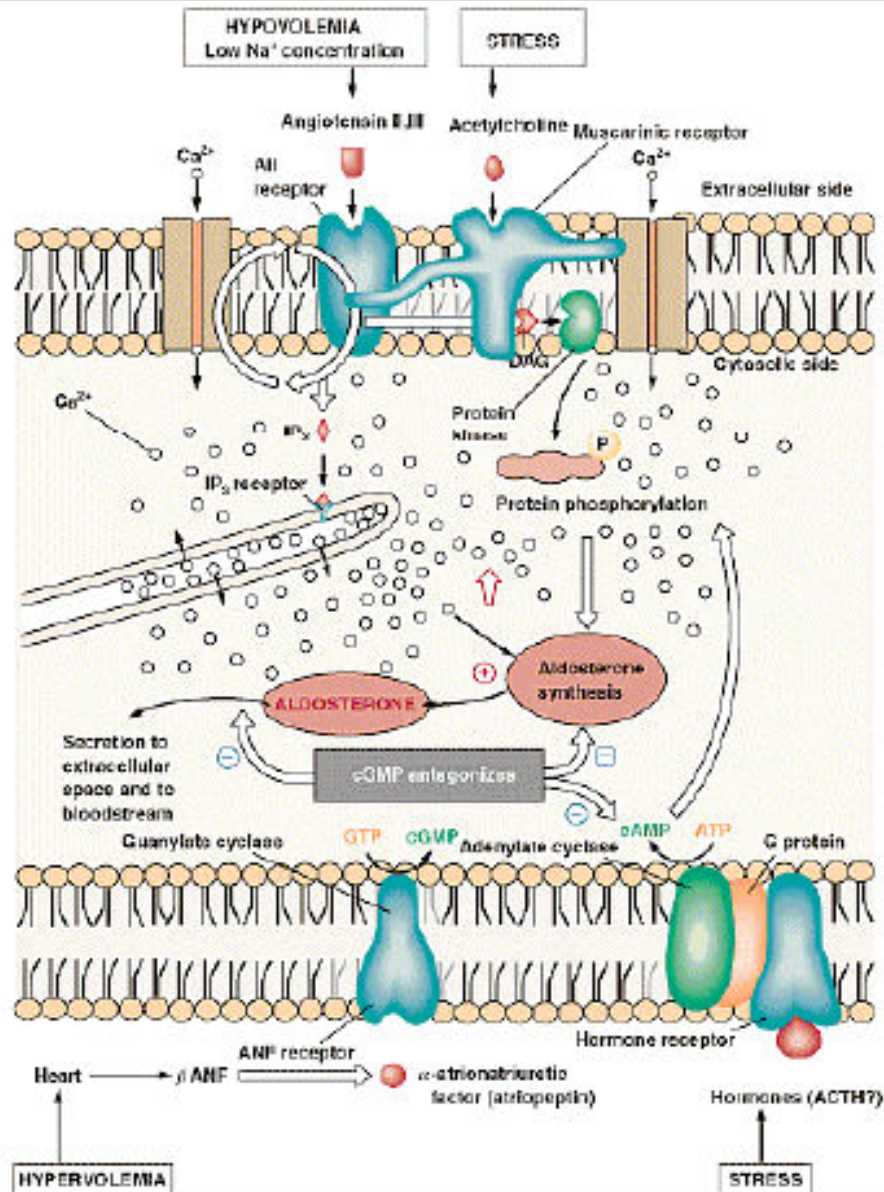
# Aldosteron



Glavni stimulus za sintezu aldosterona jeste angiotezin II

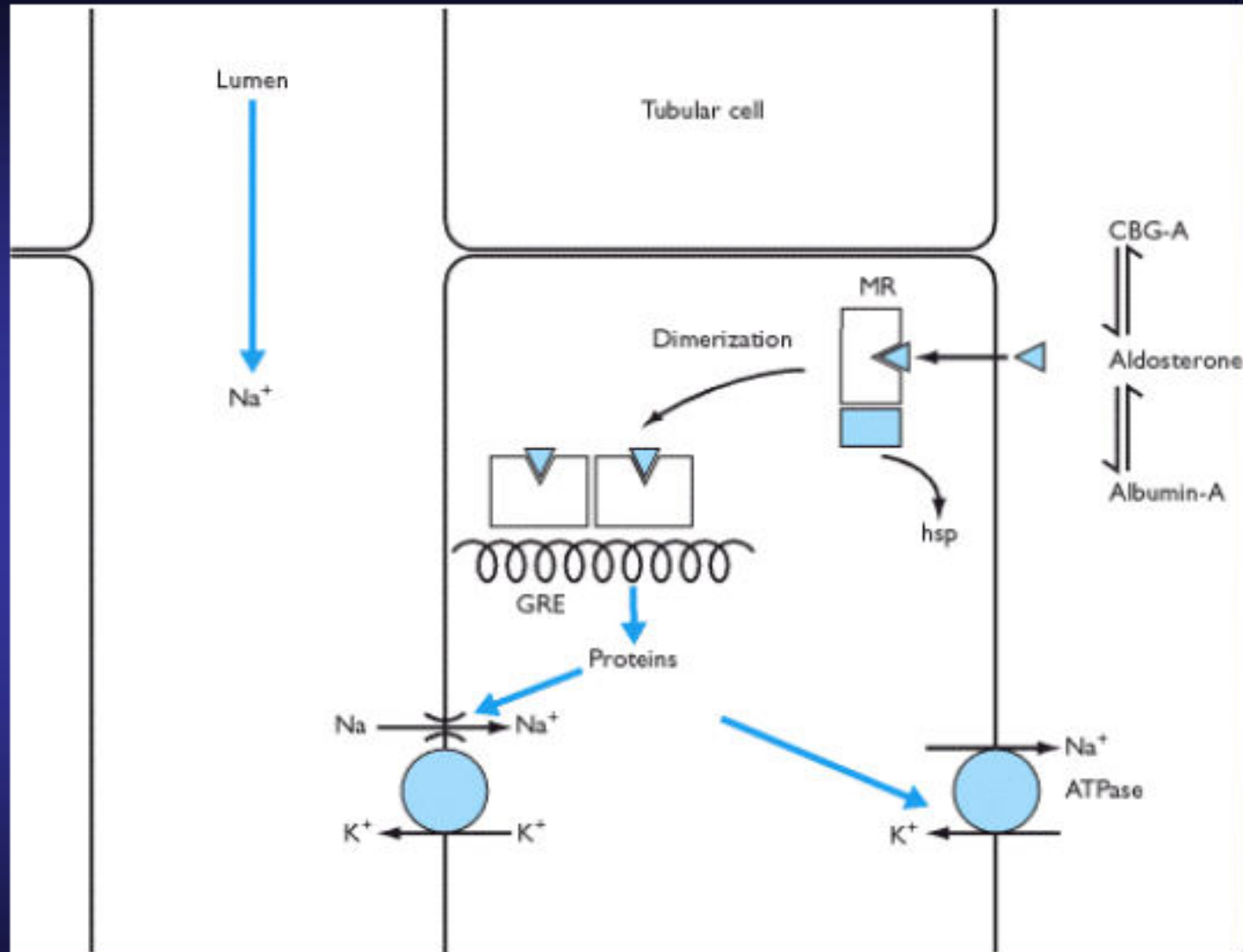
Aldosteron nastaje iz progesterona reakcijama hidrosilacije na C-21 i C-11 a potom i oksidacijom na CH<sub>3</sub> grupe na poziciji C-18 u alhidnu grupu (CH=O).

# Aldosteron



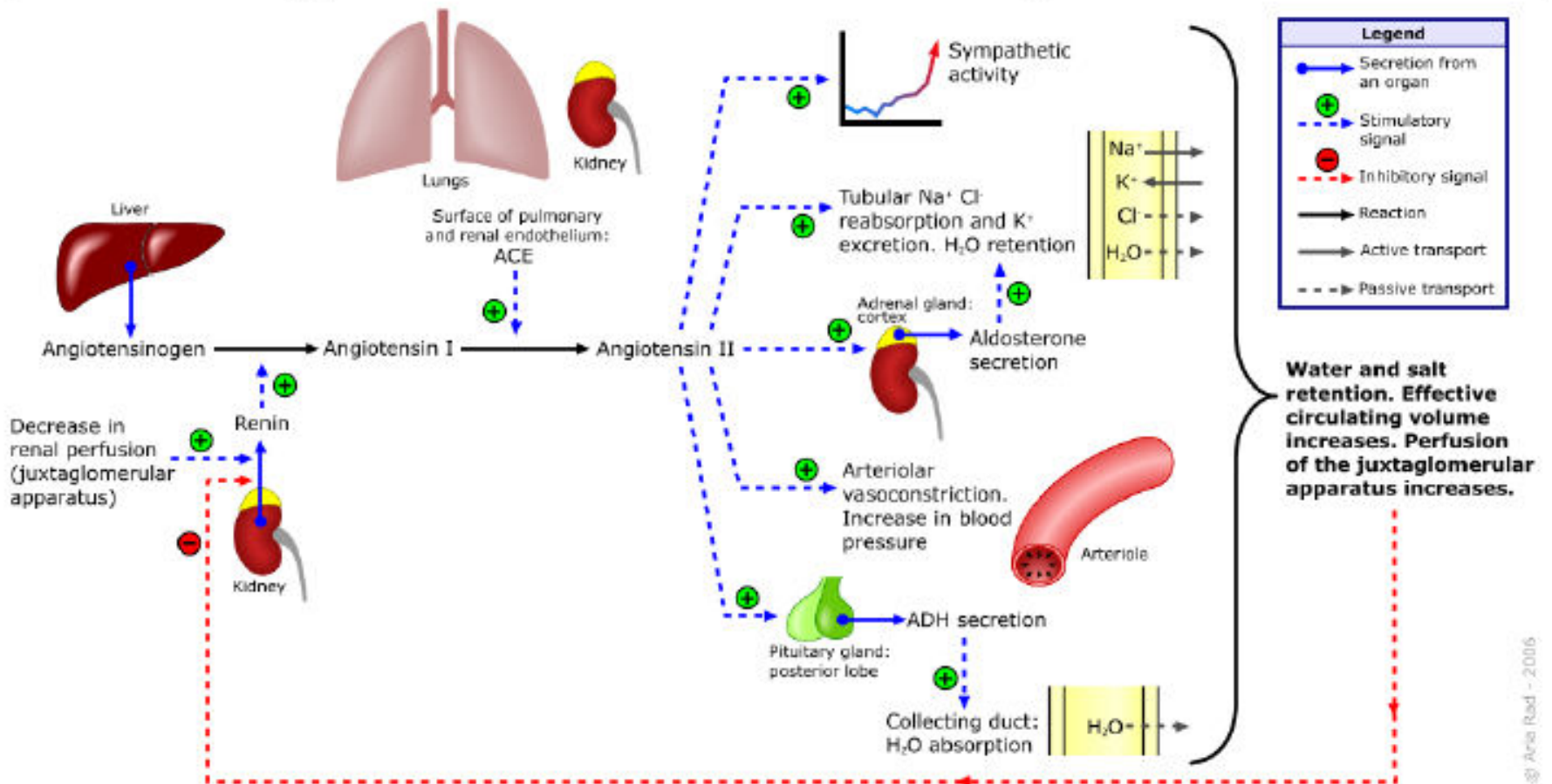
Dejstvom aldosterona dolazi do sinteze proteina koji utiču na kretanje Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> i vode kroz membrane

# Efekti aldosterona u bubregu



**Sinteza proteina pod dejstvom aldosterona uključuje faktore koji regulišu luminalne Na<sup>+</sup> kanale i komponente Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaze.**

# Renin-angiotensin-aldosterone system



## Polni steroidni hormoni: androgeni

Muški polni hormoni (androgeni) su odgovorni za normalni seksualni razvoj kod muškaraca, uključujući maskulinizaciju unutrašnjeg i spoljašnjeg urinarnog trakta, razvoj sekundarnih seksualnih karakteristika, razvoj polnih ćelija i anaboličke efekte na somatska tkiva.

Najvažniji androgeni hormon je testosteron, i 95% se sintetise u testisima (kod muškarca) i ovarijumima (kod žena). Ostatak se sintetise u kori nadbubrega kod oba pola

# FSH - cAMP

**Kod žena:** Maturacija folikula

Receptori se nalaze na granuloza ćelijama ovarijuma- povećana konverzija andogena u estrogene, indukcija proliferacije ćelija

Povećanje estradiola dovodi do povećane osetljivosti granuloza ćelija na FSH. FSH stimuliše rast folikula kao i njegovu pripremu za ovulacijsko delovanje LH,

Folikuli manje osetljivi na FSH ulaze u apoptozu- žuto telo

**Kod muškaraca:** indukcija spermatogeneze

Receptori se nalaze na Sertoli ćelijama- stimulacija sinteze proteina koji ubrzavaju sazrevanje spermatogonija kao i proteina koji je odgovoran za transport testosterona do seminifernih kanalića i epididimisa (ABP).

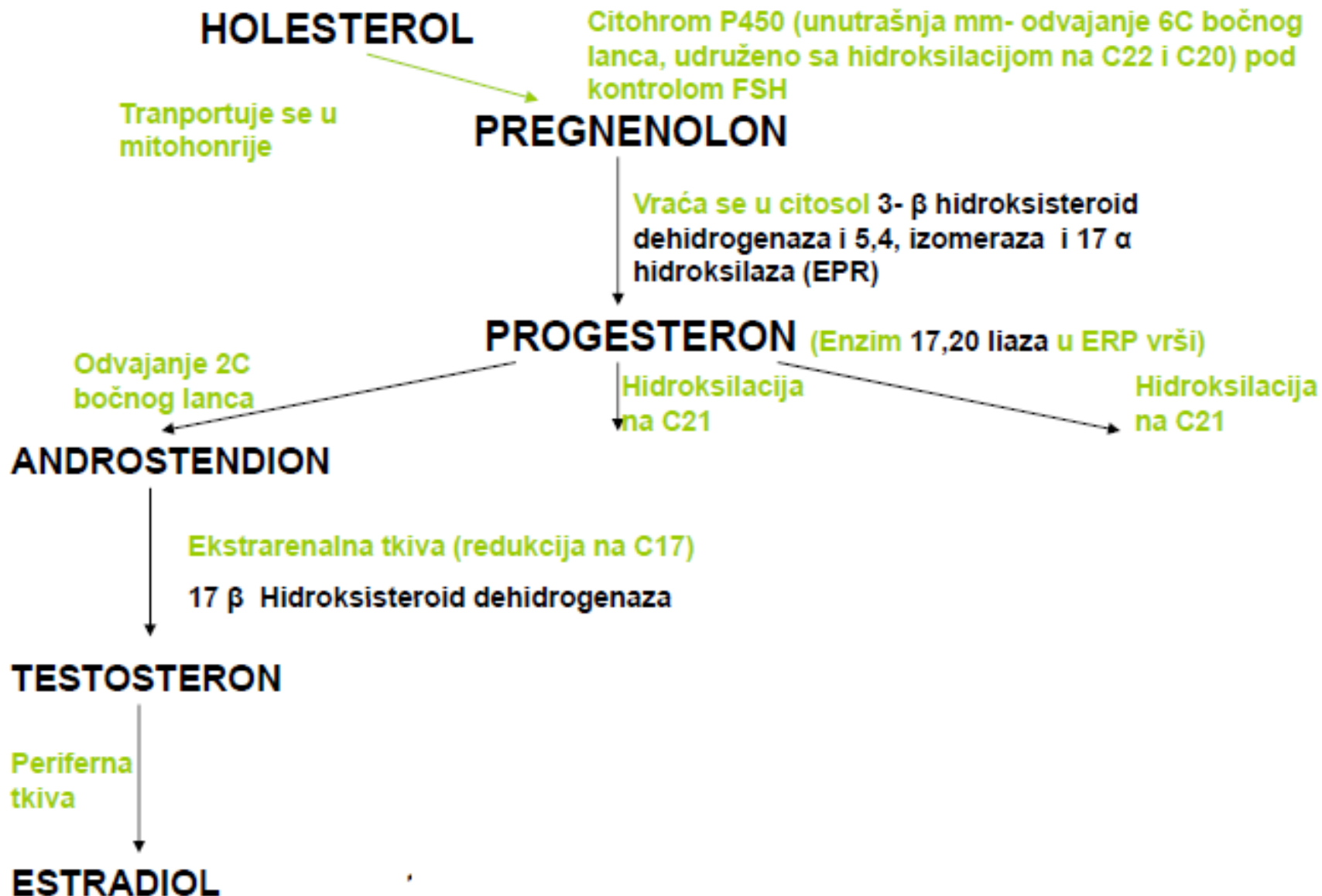


## LH - cAMP

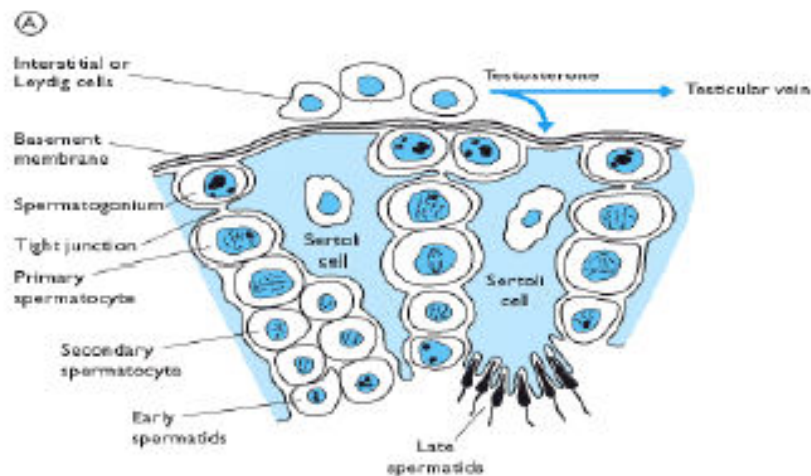
Kod žena: indukcija ovulacije i luteiniziranje Grafovog folikula

Konverzija androgena u estrogene

Kod muškaraca: Produkcija androgena u Lejdigovim ćelijama- održavanje spermatogeneze, razvoj sekundarnih polnih karakteristika

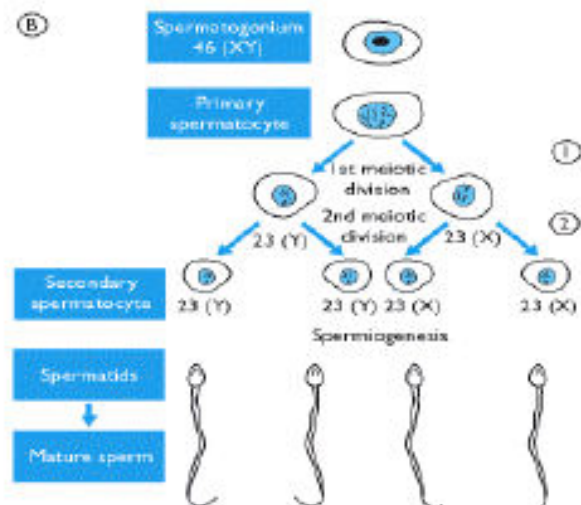


# Uticaj testosterona na strukturnu organizaciju humanog seminifernog tubula i spermatogenezu



Potrebni su za spermatogenezu i sazrevanje spermatozoida.

Takođe su odgovorni za rast i funkcionisanje semenih vezikula i prostate



## Efekti estrogena

Regulišu transkripciju određenih gena, što rezultira sintezom 50-100 proteina, koji su odgovorni za fiziološke efekte.

Kod žena, indukuju proliferaciju ćelija u polnim organima i mlečnim žlezdama. Dovode do razvića sekundarnih seksualnih karakteristika.

Regulišu transkripciju gena za receptor za progesteron, čime se pojačava odgovor ciljnih ćelija na progesterom tokom menstrualnog ciklusa.

Pripremaju tkivo endometrijuma za implantaciju oplodene jajne ćelije. Senzibilišu miometrijum na kontraktilno dejstvo oksitocina tokom porođaja.

Odgovorni su za održavanje normalne strukture kože i krvnih sudova kod žena. Mogu da pospešuju sintezu NO u ćelijama vaskularnih glatkih mišića.

Smanjuju motilitet GIT i stimulišu u jetri sintezu proteina koji vezuju hormone (TBG, SHBG).

Povećavaju koagulabilnost krvi, povećavajući sintezu faktora II, VII, IX i X, uz snižavanje antitrombina III.

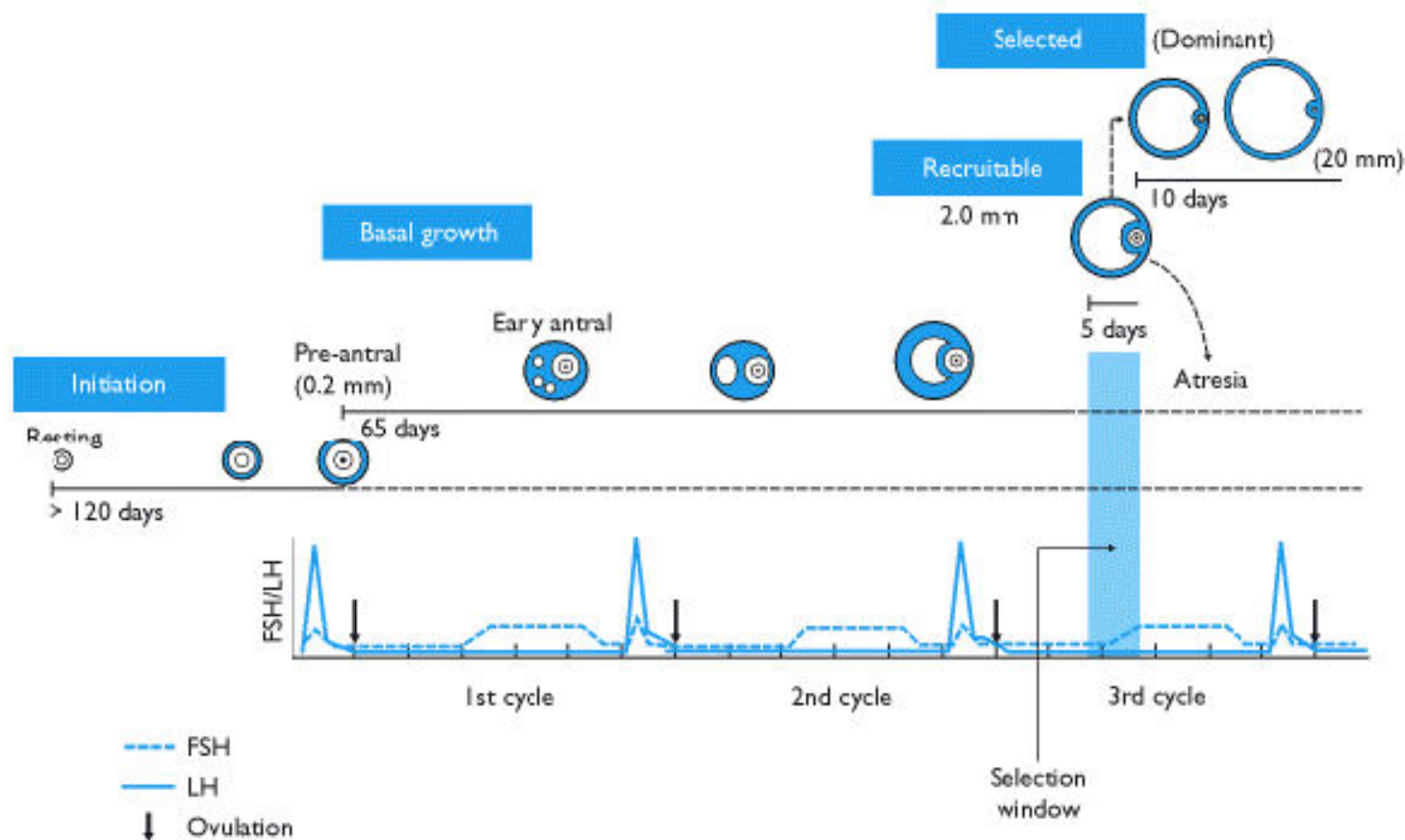
Utiču na metabolizam lipida, povećavajući nivo HDL i triacilglicerola u serumu i snižavajući LDL.

# Progestini

Nastaju u ovarijumima, testisima, kori nadbubrega, i u placenti.

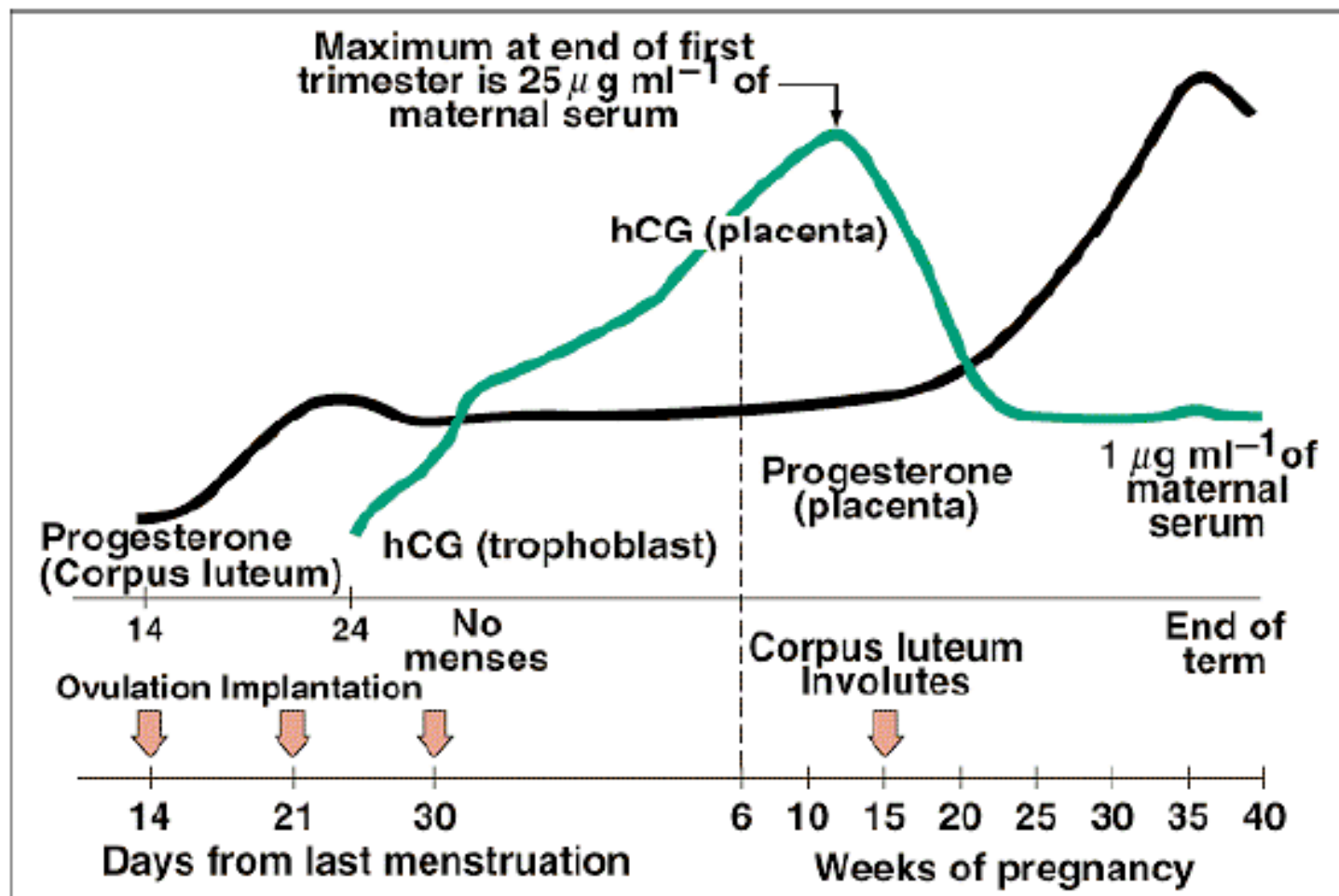
Kod žena, sekretuje se iz ovarijuma tokom lutealne faze menstrualnog ciklusa. Sintezu i sekreciju stimuliše LH preko sistema cAMP-a

# Proces folikulogeneze



Razviće primordijalnog folikula u preovulatorni folikul traje više od 120 dana. Nakon što postane preantralni folikul sa dijametra oko 0.2 mm treba oko 65 dana da se razvije u preovulatorni folikul. Stalno se razvija veliki broj folikula ali je samo jedan "odabran" i postaje dominantni folikul. Ostali podležu atreziji

# Hormonske promene u trudnoći









# ***BIOHEMIJA TKIVA***

***KRV***

- Krv je tečno tkivo koje se sastoji od plazme i ćelija krvi
- Plazma se dobija po centrifugiranju krvi kojoj je ***dodato antikoagulantno sredstvo.***
- ***Serum*** se dobija centrifugiranjem ***prethodno koagulisane krvi.***

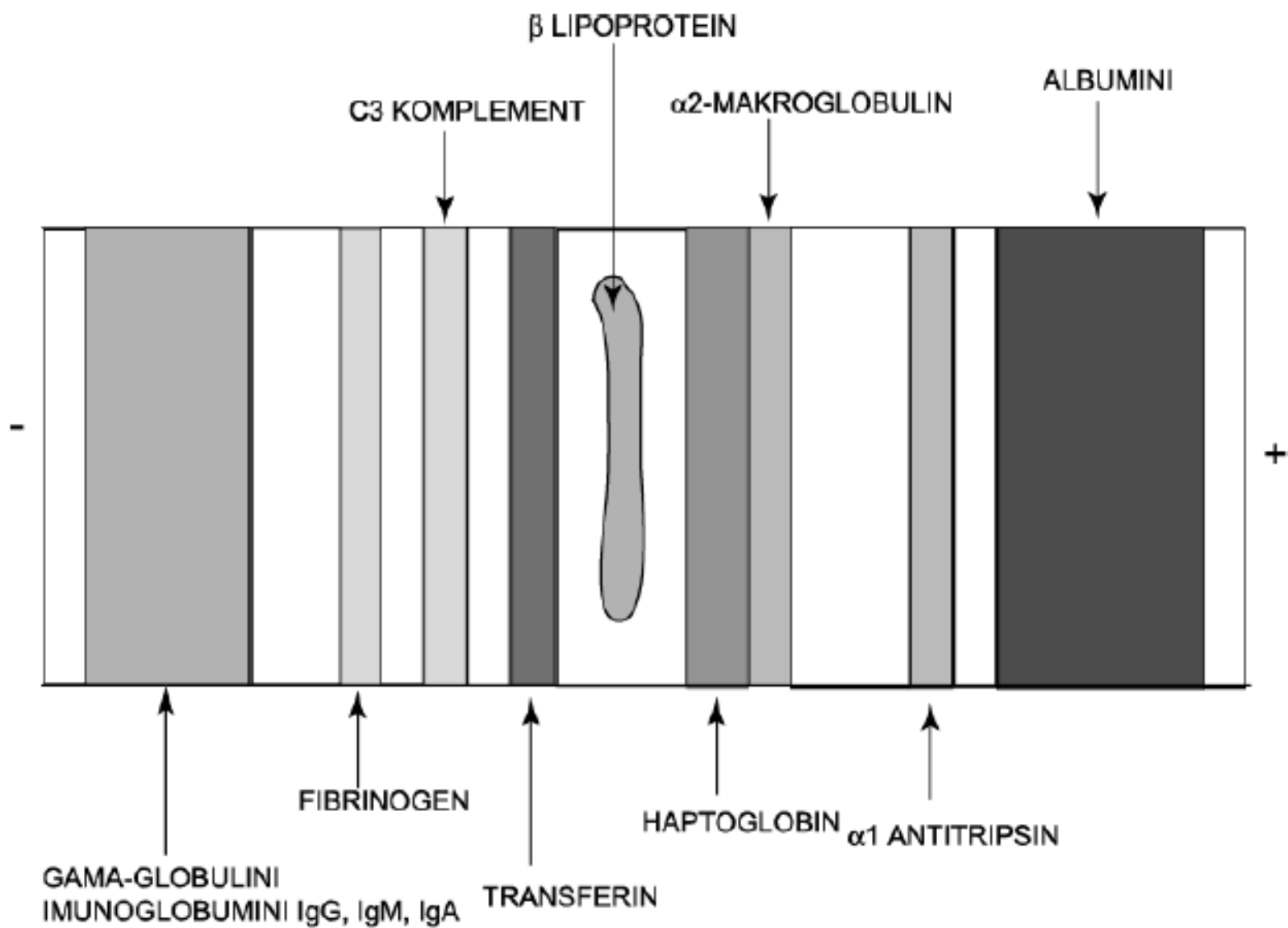
# Proteini plazme

Plazma sadrži nekoliko stotina različitih proteina. **Proteini plazme se sintetišu u jetri izuzev imunoglobulina (u B limfocitima) i hormona koji su proteinske prirode.** Najvažnije grupe proteina plazme su:

- ❖ albumini
- ❖ globulini
- ❖ fibrinogen

- Albumini su prosti proteini. Albumini su mali globularni proteini sa molekulskom masom od 66,3kDa i najzastupljenija su frakcija proteina u plazmi.
- Oni su odgovorni za 70-80% onkotskog pritiska plazme pošto su najzastupljeniji (oko 60% ukupnih proteina plazme). Glavni su proteini u ekstravaskularnim tečnostima kao što su likvor (cerebrospinalna tečnost) i intersticijska tečnost

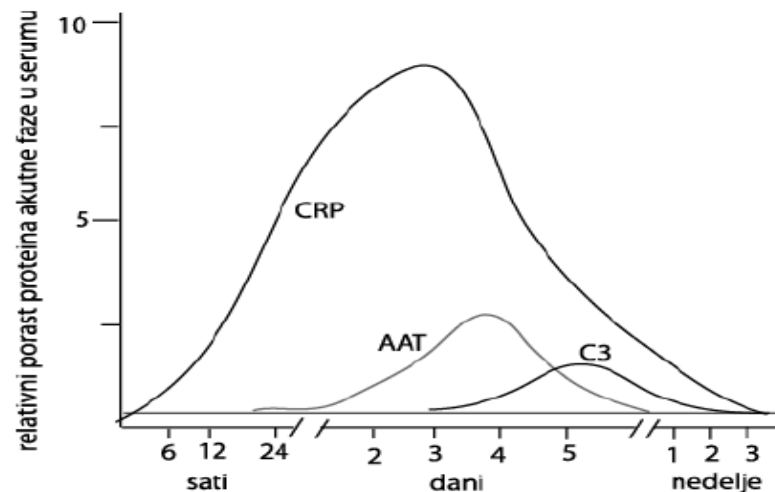
- Albumini imaju nespecifičnu transportnu ulogu (bilirubin, slobodne masne kiseline, liposolubilni hormoni, lipofilni lekovi)
- Albumini su i depo aminokiselina; ćelije ih unose pinocitozom i razgrađuju ih, čime se dobijaju slobodne amino kiseline koje ćelije koriste za svoje potrebe.
- Poluživot albumina plazme je 15-19 dana.
- Albumini se sintetišu u hepatocitima. Sintetski kapacitet jetre je veliki - u slučaju gubitka albumina iz plazme (npr. u nefrotskom sindromu) jetra kompenzatorno može da poveća sintezu albumina i za 300%.



***Frakcije proteina razdvojene elektroforezom***



**Globulini** su složeni proteini, predstavljaju heterogenu grupu ( $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  globulini) i imaju **specifičnu transportnu ulogu** (ceruloplazmin transportuje jone bakra; transferin jone gvožđa; globulini koji vezuju polne hormone). Globulini učestvuju i u **specifičnoj odbrani organizma** (imunoglobulini) i u **nespecifičnoj odbrani organizma** (proteini akutne faze od kojih su najznačajniji C-reaktivni protein (CRP),  $\alpha$ 1 antitripsin, proteini sistema komplementa, haptoglobin, ceruloplazmin).



**Fibrinogen** je glikoprotein izgrađen od 6 polipeptidnih lanaca ( $A\alpha_2$ ,  $B\beta_2$ ,  $\gamma_2$ ) koji se sintetišu u jetri. Krajevi vlaknaste strukture fibrinogena su negativno naelektrisani zbog visoke zastupljenosti aspartata i glutamata. Zbog odbijanja ovih istoimenih naelektrisanja, vlakna fibrinogena ne mogu da spontano polimerizuju.

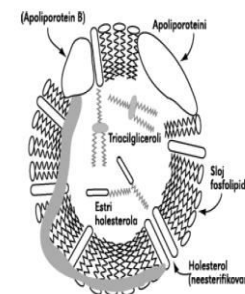
# LIPOPROTEINI

---

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)

# OSOBI NE GLAVNIH APOPROTEINA

**Table 34.3. CHARACTERISTICS OF THE MAJOR APOPROTEINS**

Apoprotein	Primary Tissue Source	Molecular Mass (Daltons)	Lipoprotein Distribution	Metabolic Function
ApoA-I	Intestine, liver	28,016	HDL (chylomicrons)	Activates LCAT; structural component of HDL
ApoA-II	Liver	17,414	HDL (chylomicrons)	Unknown
ApoA-IV	Intestine	46,465	HDL (chylomicrons)	Unknown (may facilitate transport of other apoproteins between HDL and chylomicrons)
ApoB-48	Intestine	264,000	Chylomicrons	Assembly and secretion of chylomicrons from small bowel
ApoB-100	Liver	540,000	VLDL, IDL, LDL	VLDL assembly and secretion structured protein of VLDL, IDL, and LDL ligand for LDL receptor
ApoC-I	Liver	6,630	Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL	Unknown; may inhibit hepatic uptake of chylomicron and VLDL remnants
ApoC-II	Liver	8,900	Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL	Cofactor activator of lipoprotein lipase (LPL)
ApoC-III	Liver	8,800	Chylomicrons, VLDL, IDL, HDL	Inhibitor of LPL; may inhibit hepatic uptake of chylomicrons and VLDL remnants
ApoE	Liver	34,145	Chylomicron remnants, VLDL, IDL, HDL	Ligand for binding of several lipoproteins to the LDL receptor, to the LDL receptor-related protein (LRP) and possibly to a separate apo-E receptor.
Apo(a)	Liver		Lipoprotein "little" a (Lp(a))	Unknown

# *Jetra*

- ❖ Centralna uloga u metabolizmu
- ❖ Detoksikacija
- ❖ Regulacija glikemije, sinteza keto tela i uree

# Neki od procesa koji su specifični za jetru

<b>METABOLIČKI PROCES</b>	<b>KARAKTERISTIKE</b>
Sinteza glikogena	U stanju sitosti
Razgradnja glikogena (glukozo 6-fosfataza)	U stanju gladovanja- prva linija održavanja glikemije
Glukoneogeneza	U stanju gladovanja- druga linija održavanja glikemije (supstrati su laktat iz mišića i eritrocita, glicerol iz adipocita i alanin iz mišića)
Sinteza holesterola i triacilglicerola	U stanju sitosti
Sinteza VLDL	U stanju sitosti- endogeno sintetisani triacilgliceroli iz glukoze
Sinteza uree	Kod povećanog obrta proteina
Sinteza ketonskih tela	U stanju produženog gladovanja
Sinteza jedinjenja koja sadrže azot	Kreatin, nukleotidi ( i u mozgi i u ćelijama imunog sistema), taurin, glikoholna kiselina, hem (i u kostnoj srži), niacin
Sinteza proteina plazme	Albumini; faktori koagulacije: fibrinogen, protrombin, faktori V, VII, IX i X; transferin, ceruloplazmin, haptoglobin; apoprotein B-100, apoprotein A1, $\alpha$ 1 antitripsin
Detoksikacija	Sistem citohroma P450, alkohol dehidrogenaza

# BUBREZI

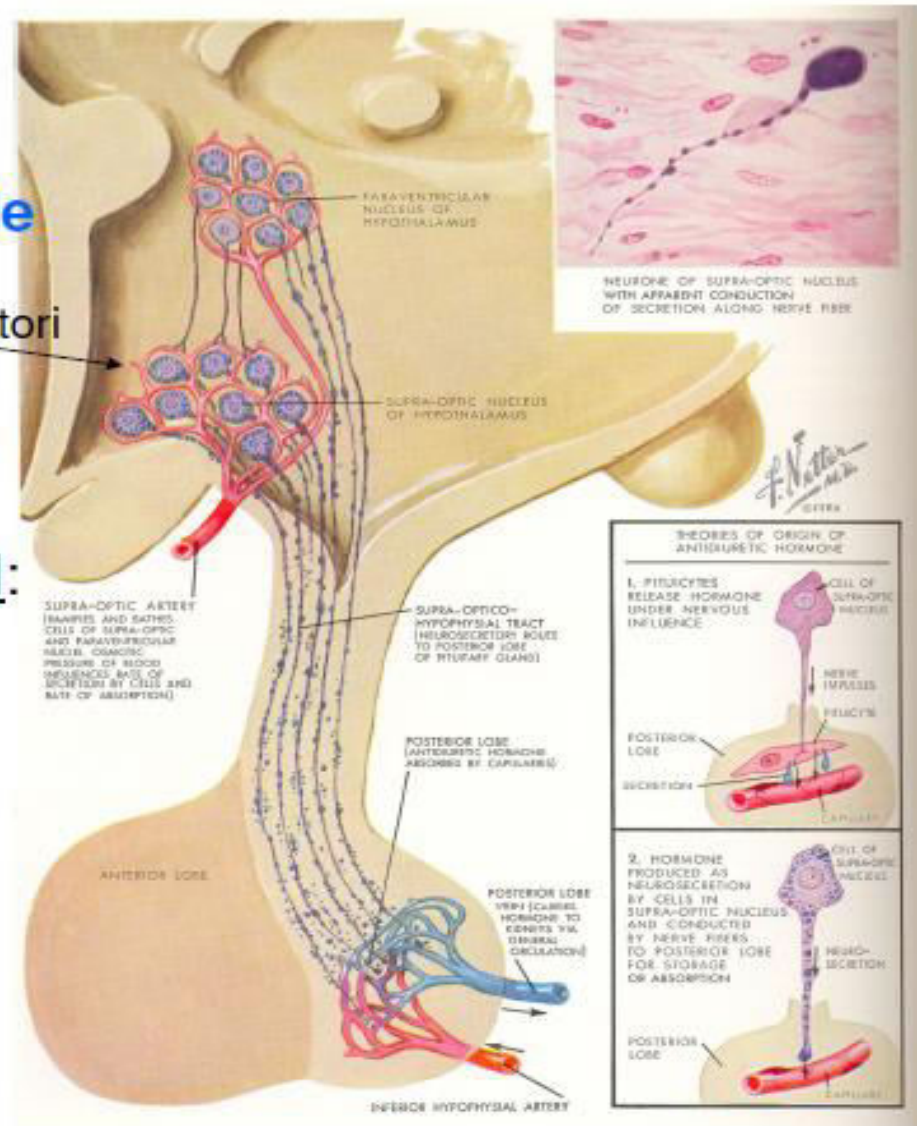
## Kontrola izlučivanja vode

osmoreceptori

Supraoptička jedra HT-a

Stimulus za lučenje ADH:

1. Osmolarnost TT  $\uparrow$
2. Volumen TT  $\downarrow$
3. Krvni pritisak  $\downarrow$
4. Trauma, stres





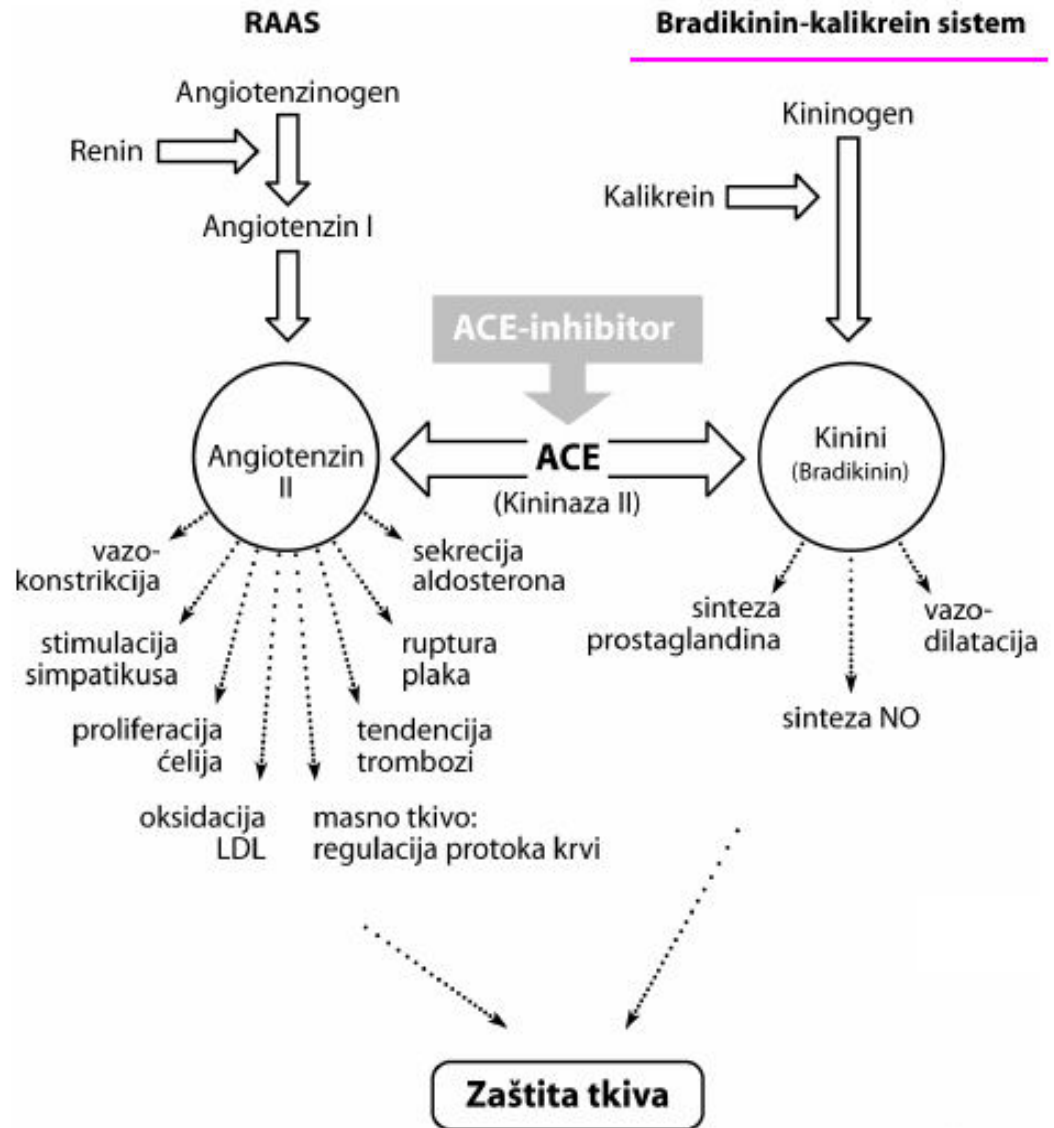
## ULOGA bubrega:

1. ekskretorna
2. sekretorna
3. sintetska

- renin

- eritropoetin

- kininogen



# VEZIVNO TKIVO

- *Vezično tkivo prisutno u svim organima, radi stabilizacije njihove strukture.*
- *Izgrađen je od: osteocita, hondrocita, fibrocita, odontocita i ec. matriksa - KOLAGENA i ELASTINA (strukturni proteini), LAMININ I FIBRONEKTIN (adhezivni proteini) i GLUKOZAMINOGLIKANA.*
- *Kolagen - najzastupljeniji glikoprotein u organizmu, bogat glicinom i prolinom. Za sintezu potreban vitamin C.*

***ELASTIN*** - sličan kolagenu, ima svojstvo rastežljivosti.

***FIBRONEKTIN*** - prisutan je u 3 forme:

1. **solubilna** - faktor koagulacije

2. **epidermalni faktor rasta** - kod zarastanja i cijeljenja rana

3. **fibronektin ec. matriksa**

***LAMININ*** - povezuje ćelije sa ec. matriksom, najveća zastupljenost u glomerularnoj membrani bubrega.

# ***KOŠTANO TKIVO***

- ✓ Spada u **vezivno tkivo** koje je impregnirano Ca i fosfatima.
- ✓ **Metabolički vrlo aktivno** tkivo - posjeduje krvne sudove, nervna vlakna, koštanu srž.
- ✓ Najvažniji sastojak kosti ***KOLAGEN OSEIN***, glikoproteini, lipidi i proteoglikani.
- ✓ Na razvoj i metaboličku aktivnost utiče ***PTH i KALCITONIN***.

# MIŠIĆNO TKIVO

**MIOCIT** - osnovna strukturna jedinica.

**Kontrakcija** - glavni biološki odgovor mišićnog tkiva, koja se izvodi uz pomoć **KONTRAKTILNIH PROTEINA** - aktin, miozin, troponin i tropomiozin.

**Miozin** - proteinska vlakna koja na krajevima imaju ATP -aznu aktivnost.

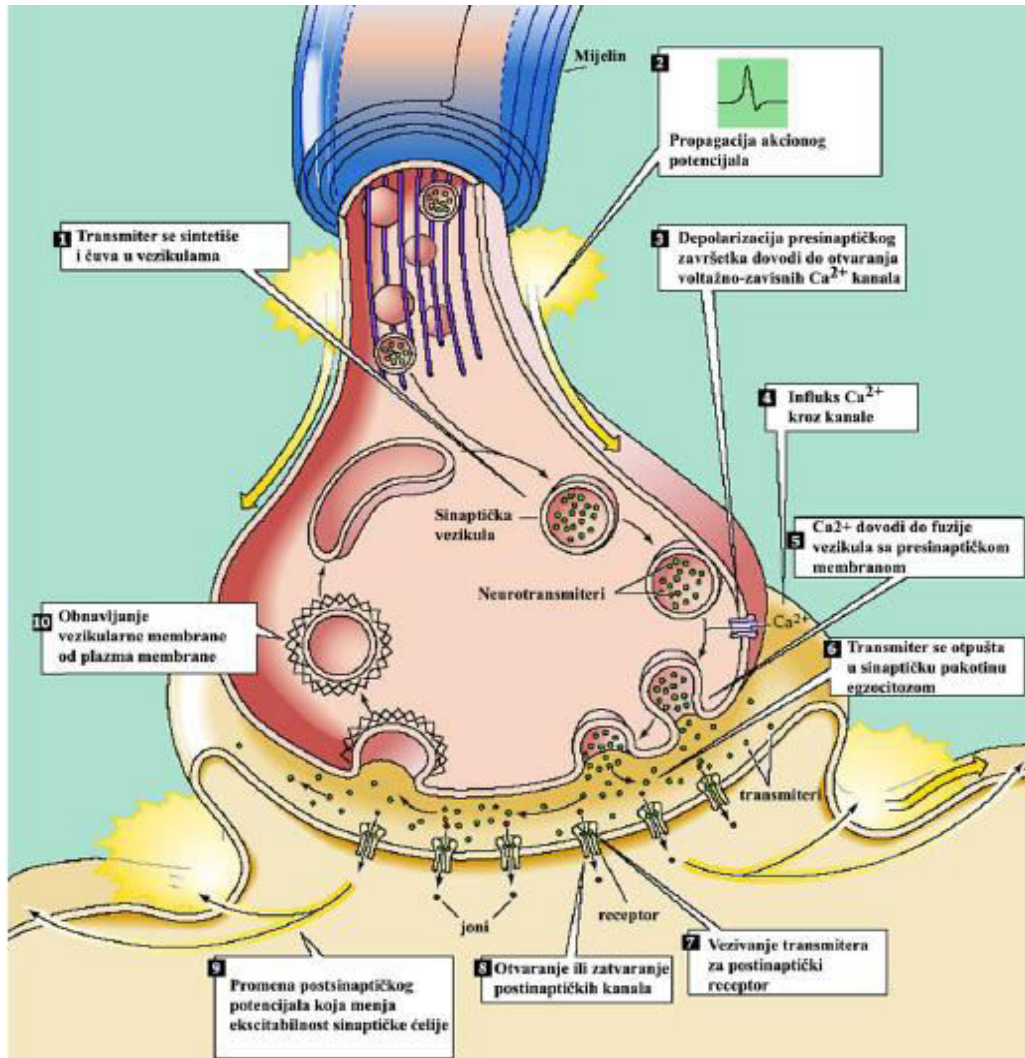
**Tropomiozin** - ključna uloga u interakciji aktina i miozina.

**Troponin** - vezuje se za tropomiozin, aktin i Ca.

**Intenzivan mišićni rad zahtjeva učešće:**

1. Mioglobina
2. Anaerobne glikolize

# CENTRALNI NERVNI SISTEM



Funkcionalni dio CNS - **SINAPSA**, kroz koju prolaze **NEUROTRANSMITERI**.

**Neurotransmiteri se dijele:**  
**1. eksitatorne - acetilholin, glutaminska kiselina, serotonin, histamin**

**2. inhibitorni - GABA,**

**DOPA, noradrenalin i adrenalin - ekscitatorni i inhibitorni.**

# CENTRALNI NERVNI SISTEM

- ❖ *Metabolički procesi u mozgu: glikoliza, oksidativna fosforilacija, CTK, dekarboksilacija piruvata.*
- ❖ *Holesterol, glicerol i sfingolipidi, glikosfingolipidi i cerebrozidi se svi sintetišu u CNS-u. Posebno mesto zauzimaju jako duge masne kiseline koje se i sintetišu u mozgu a neophodne su za formiranje mijelina. KMB ograničava unošenje neesencijalnih masnih kiselina, kao što je palmitat, koja se odpušta iz masnog tkiva ili unosi hranom. Sa druge strane, **esencijalne masne kiseline se preuzimaju od strane mozga.***





# Krv

**odeljak ekstracelularne tečnosti  
u kome se nalaze krvne ćelije**

# Krv

Krv je tečnost koja struji **kroz krvne sudove**

**4 - 6 litara**

**52 - 62%** je tečni deo - **krvna plazma**

**38 - 48%** su **ćelijski elementi**

**Arterijska svetlo crvene boje ( $O_2$ )**

**Venska tamnija ( $CO_2$ )**

# Krv

pH 7.35 - 7.45

**Viskozitet**, (gustina 3 - 5 puta gušća od vode)  
zavisi od celularnih elemenata i krvnih  
belančevina

# Funkcije krvi

## 1. Transportna

**gasovi**

Od pluća do svake ćelije i obrnuto

**hranljive materije**

Od digestivnog trakta do svake ćelije

**hormoni**

Od endokrinih žljezda do ciljnog / ih tkiva

**produkti metabolizma**

Od svake ćelije do ekskretornih organa

# Funkcije krvi

## 2. Regulatorna

**elektrolitni balans** (fiziološke vrednosti elektrolita)

**acidobazna ravnoteža** (fiz.vrednosti pH)

**tjelesna temperatura**

## 3. Zaštitna

Nosioci **imunskih reakcija** (ćelije i antitela)

**mehanizam koagulacije**

Krvna plazma

# Krvna plazma

## Tečni dio krvi

**1. Hranljive materije** absorbovane iz digestivnog trakta

**2. Otpadni produkti** iz tkiva

**3. Elektroliti**

**4. Hormoni**

# Krvna plazma

## 5.Plazma proteini

### Albumini i globulini

Albumini 30-50g/l, odgovorni za  
**koloidno-onkotski** pritisak

**Globulini – antitjela i faktori koagulacije**  
(fibrinogen, protrombin i drugi)



# Hematopoeza

*Sve krvne ćelije nastaju od  
pluripotentne matične ćelije hematopoeze  
(engl. stem cell)*

# Matična ćelija hematopoeze

Morfološki nije identifikovana

**Nalazi se u**

**kostnoj srži**

**perifernoj krvi**

**krvi pupčane vrpce**

**mononuklearna ćelija koja ima CD34  
antigen na membrani**

# Matična ćelija hematopoeze

## Funkcije

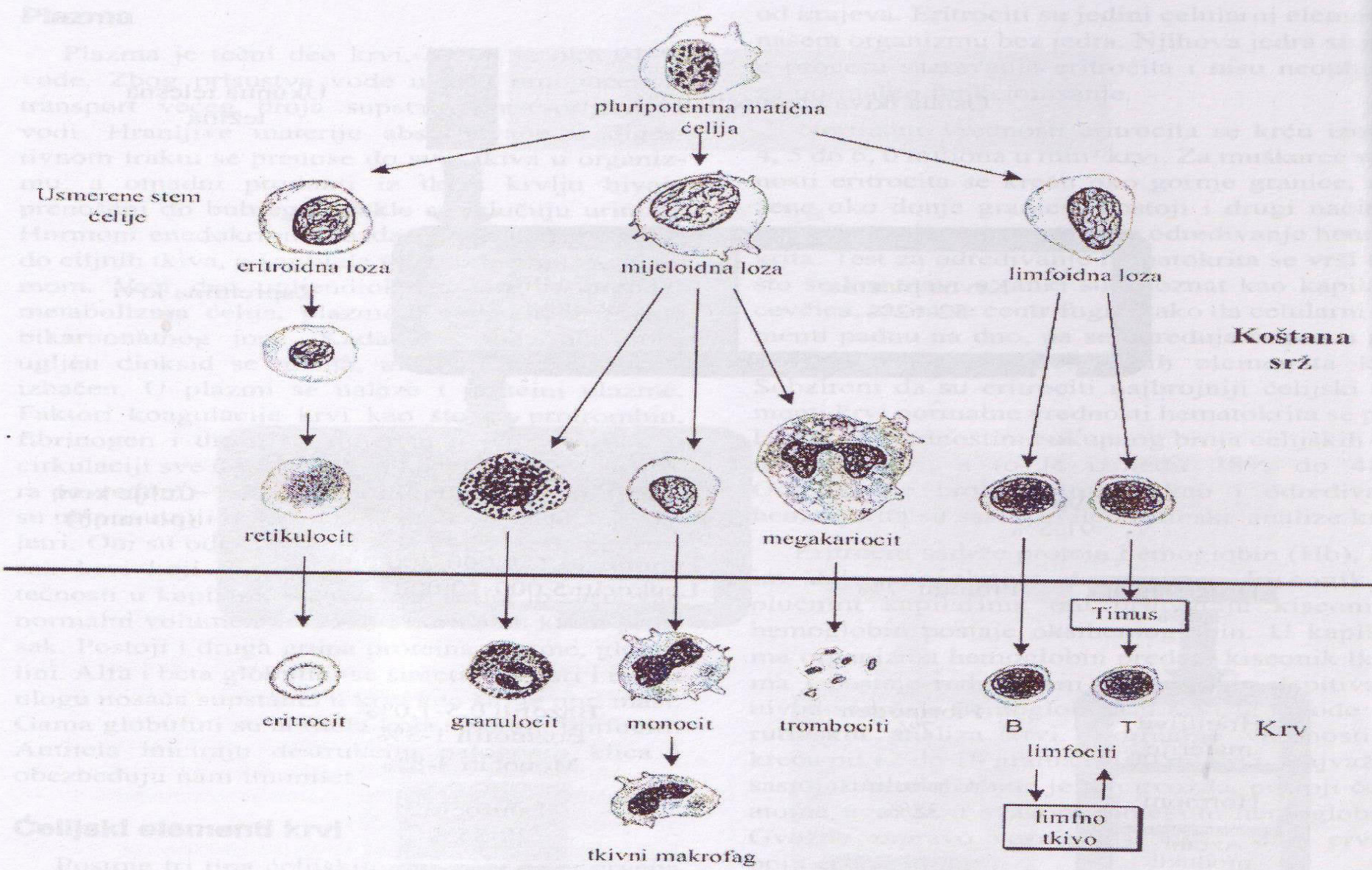
**Samoobnavljanje**

**Diferentovanje u sve krvne ćelije**

## Terapijska primjena

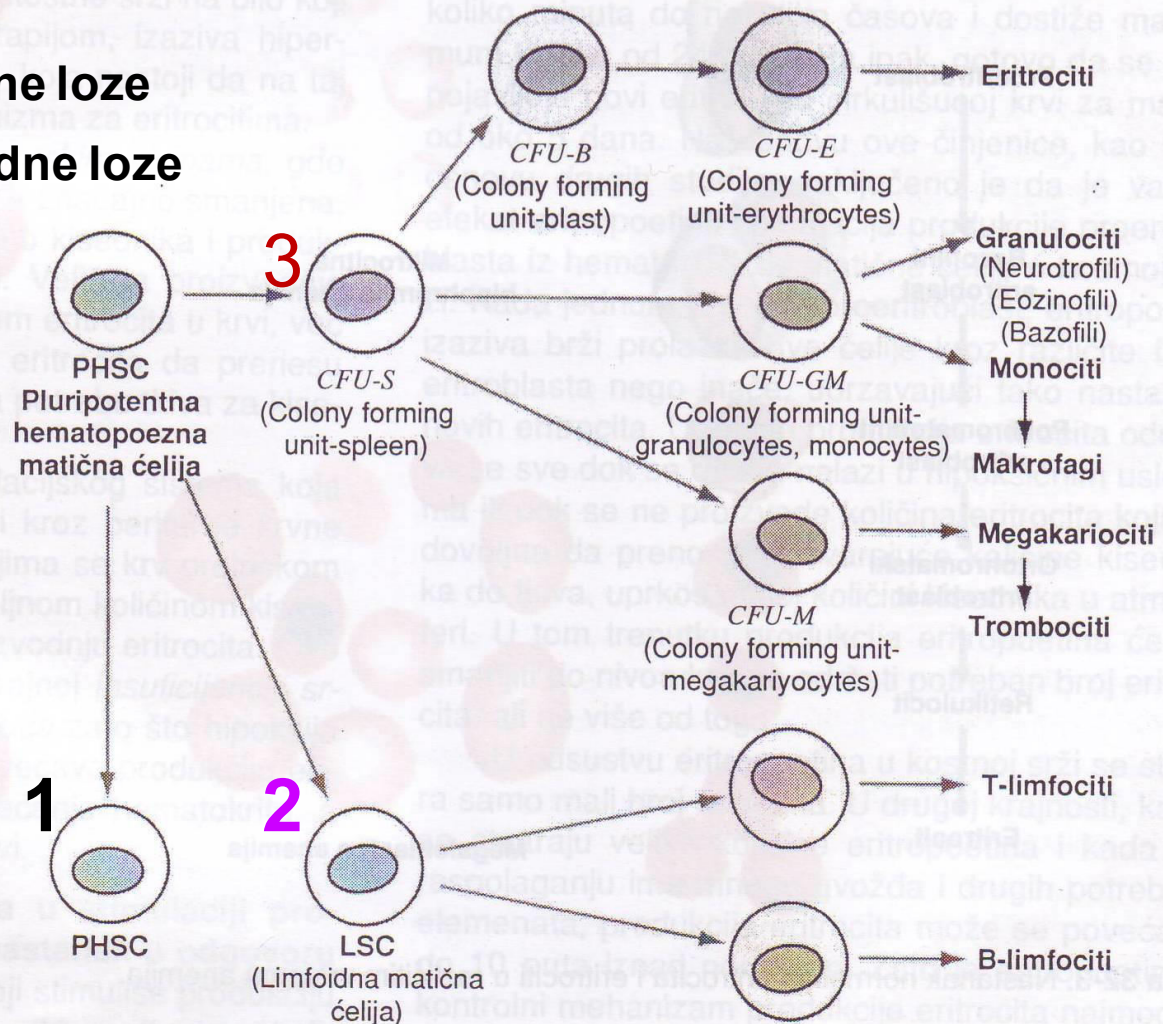
***Transplantacija MČH***

# Hematopoeza



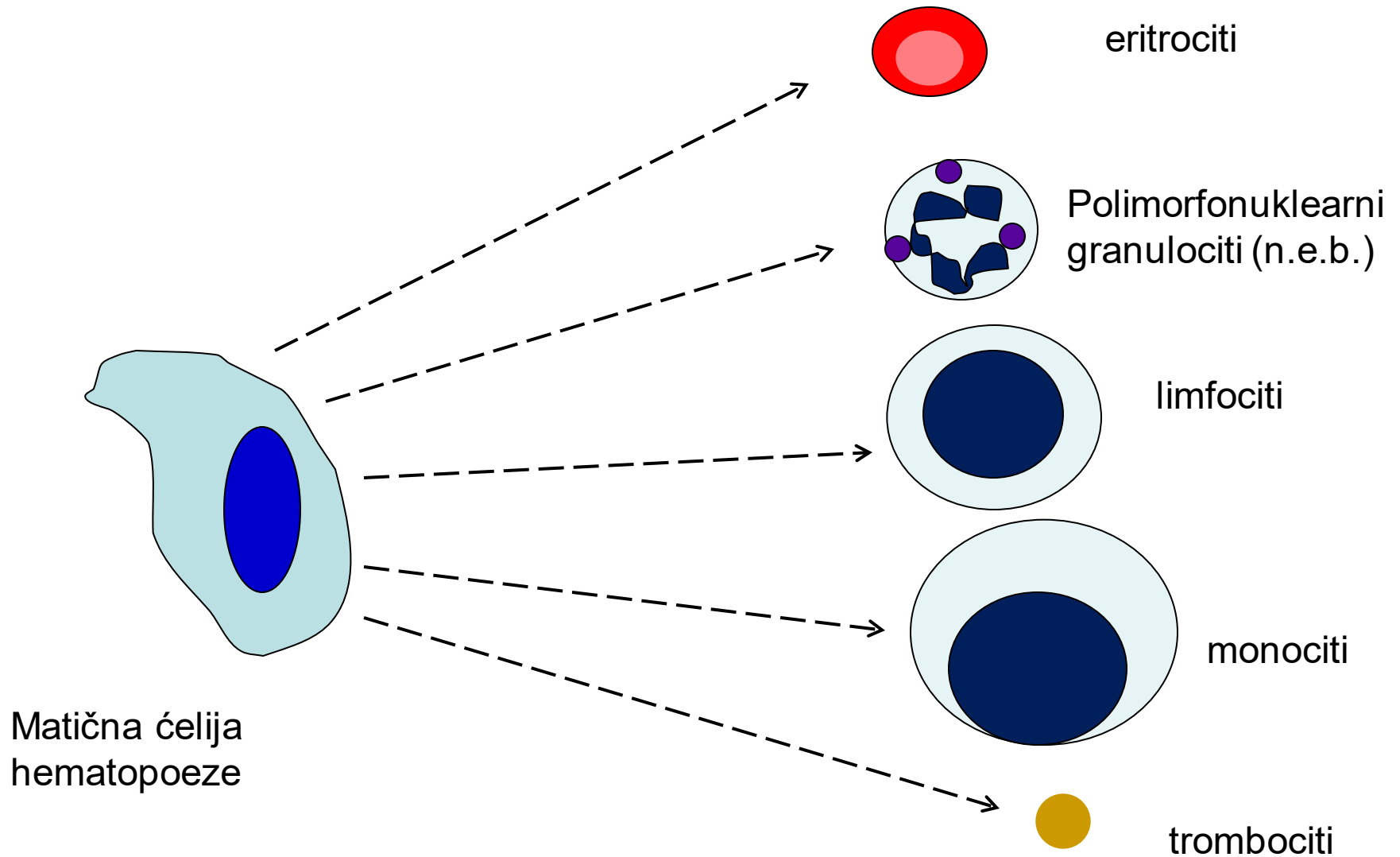
# Hematopoeza

1. samoobnavljanje
2. diferentovanje limfoidne loze
3. Diferentovanje mijeloidne loze



Slika 32-2. Nastanak mnoštva različitih ćelija periferne krvi od prvobitne pluripotentne hematopoezne matične ćelije (PHSC) u kostnoj srži.

# Zrele krvne ćelije



# Eritrociti

jedina ćelija bez jedra

**4 – 6 x10<sup>12</sup> / L**

**Hematokrit 38 - 48%**

**Hemoglobin 120-180g / L (transport kiseonika)**

# eritrocitopoeza

## GENEZA ERITROCITA

Proeritroblast

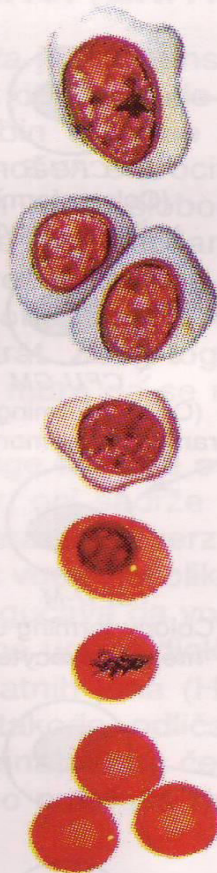
Bazofilni eritroblast

Polihromatofilni eritroblast

Ortohromatski eritroblast

Retikulocit

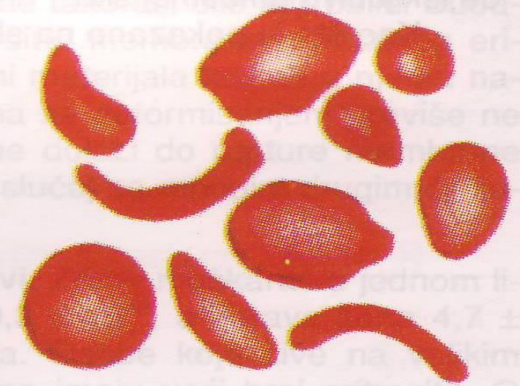
Eritrocit



Mikrocitna hipohromna anemija



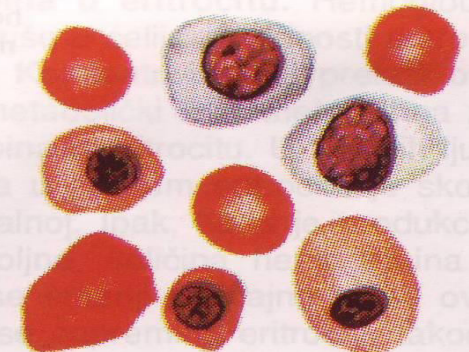
Srpasta anemija



Megaloblastna anemija



Eritroblastosis fetalis



Slika 32-3. Nastanak normalnih eritrocita i eritrociti u različitim vrstama anemija.



# Eritrociti

**Stvaranje eritrocita** stimulirano **eritropoetinom**  
(luče ga bubrezi u hipoksiji)

**Vek 120 dana**

**Razgradnja u makrofagnom sistemu (slezina)**

**Fe** iz hemoglobina se **deponuje u jetri**, a  
**proteinski ostatak** se razgrađuje u žučne boje  
(**bilirubin**)

# Krvne grupe

## *ABO i Rh sistem*

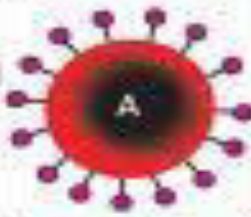
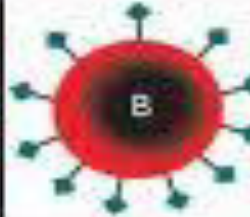
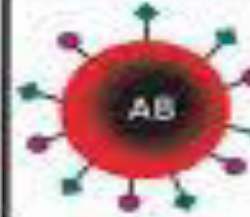

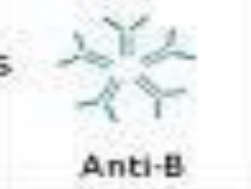

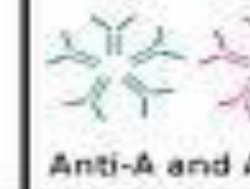



Antigeni na membrani eritrocita  
(oligosaharidi) **A, B, AB**

**Krvne grupe A, B, AB i O** (bez antigena)

*Prirodna antitela* k.grupe A su anti-B, B anti-A ,  
O anti-A i anti-B, AB nema antitela

**Rh (D antigen) Rh pozitivna**, bez antigena **Rh negativna**

# ABO sistem

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type	 <p>A</p>	 <p>B</p>	 <p>AB</p>	 <p>O</p>
Antibodies present	 <p>Anti-B</p>	 <p>Anti-A</p>	None	 <p>Anti-A and Anti-B</p>
Antigens present	 <p>A antigen</p>	 <p>B antigen</p>	 <p>A and B antigens</p>	None

# INTERREAKCIJA

I pored kompatibilnosti krvi davaoca i krvi primaoca, **pre transfuzije se radi interreakcija:**

- **Plazma primaoca + eritrociti davaoca**
- i**
- **Plazma davaoca + eritrociti primaoca**

***Ako nema aglutinacije krv se može dati***

# Leukociti

Odbrambena funkcija

**Nespecifična odbrana**

(mikrofagi - PMN i makrofagi – monociti)

**Specifična odbrana**

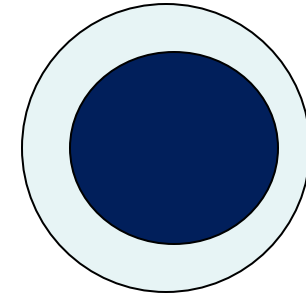
**T i B limfociti** (*makrofagi*)

*Odbrana od parazita, alergijske reakcije  
koagulacija*

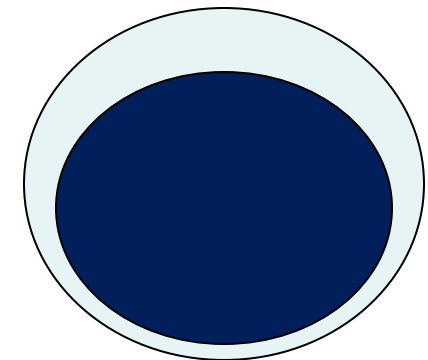
# Leukociti

Mononuklearni

limfociti

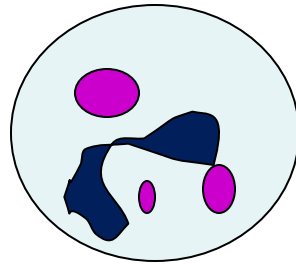


monociti

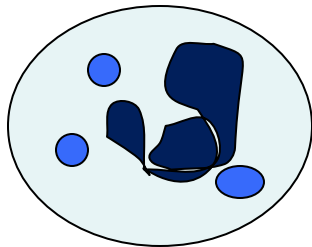


PMNL

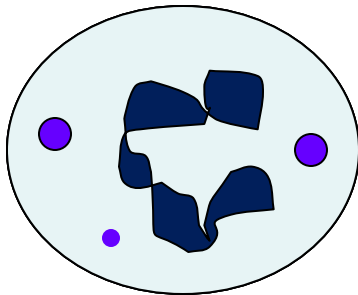
eozinofilni



bazofilni



Neutrofilni



# Leukociti

(Leukocitna formula)

**5.0 -1 0.0x10<sup>9</sup>/ L**

## Granulociti

– **Neutrofilni (PMN); 43-65%**

– **Bazofilni; 0.2 -1%**

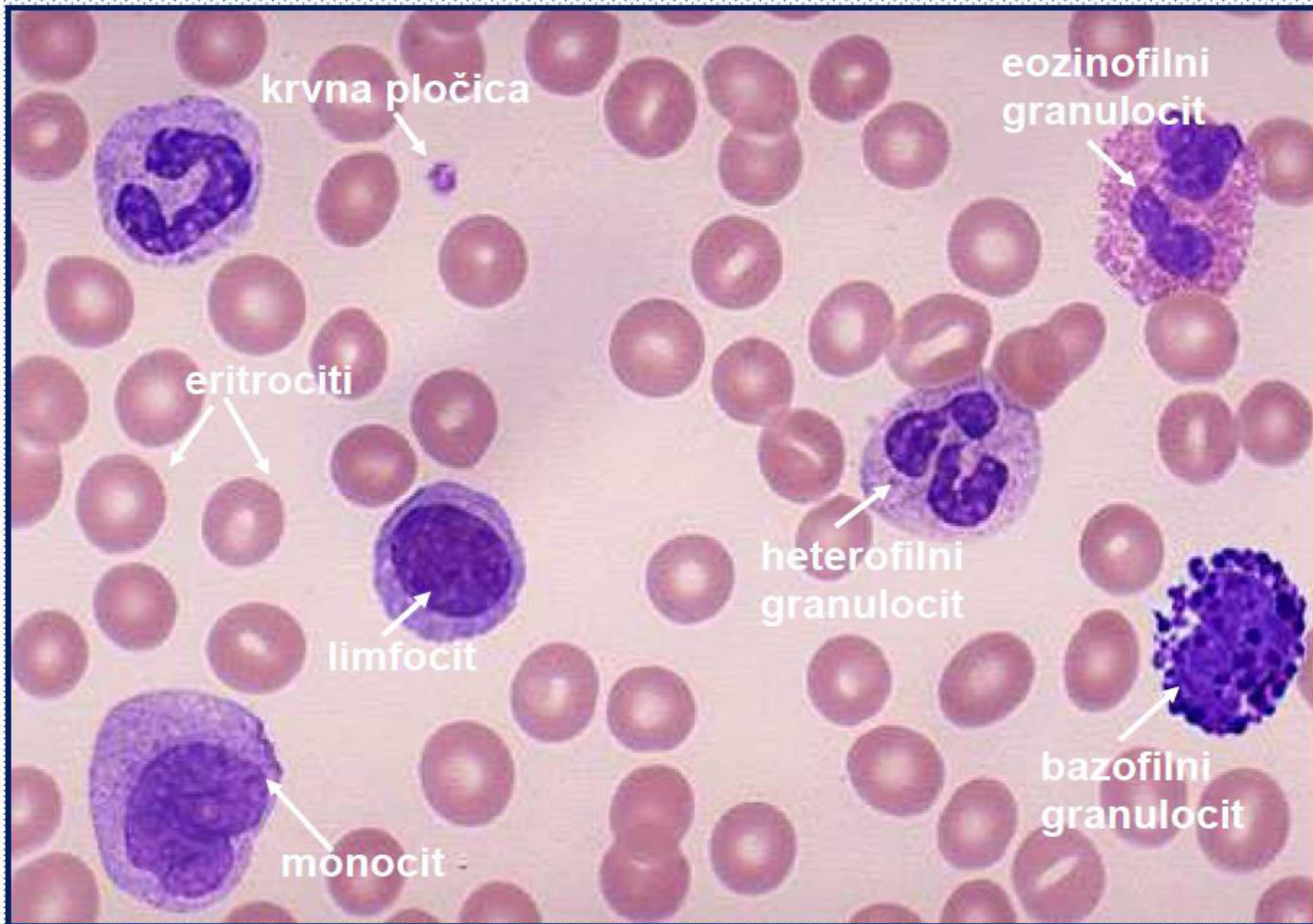
– **Eozinofilni; 0.9 -2.9%**

## Mononuklearni

– **Limfociti 20.5 - 45.5%**

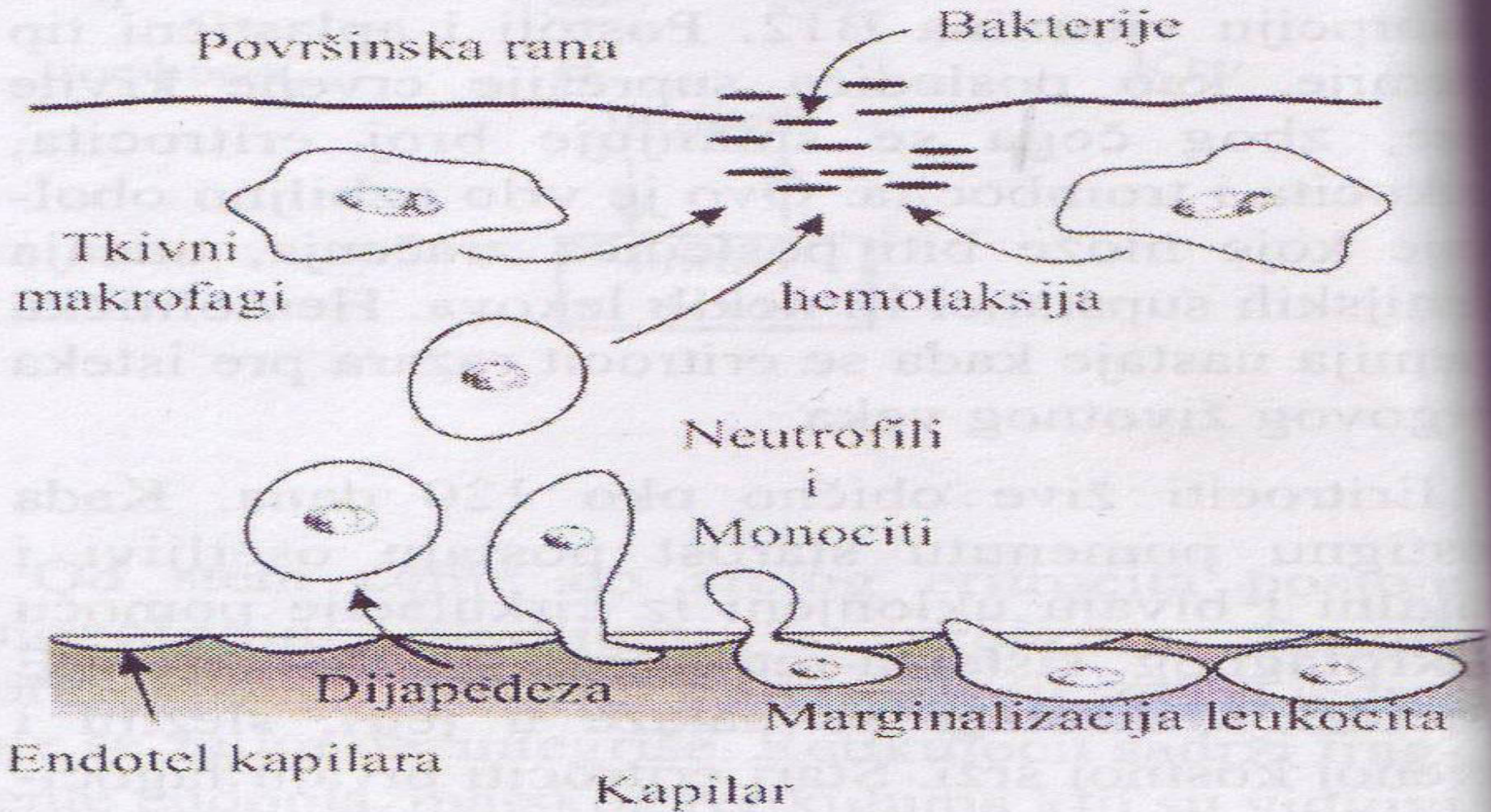
– **Monociti 5.5 -11.7%**

# FORMIRANI ELEMENTI KRVI





# Kretanje leukocita (dijapedeza)



# **Funkcije leukocita**

## **antigeni leukocita**

**HLA kompleks** (Human leukocyte antigens)

**prezentacija stranih antigena** (odbrambena)

tipizacija tkiva u lečenju **transplantacijom**

# Funkcije leukocita

odbrambene

**Neutrofilni (mikrofagi) - fagocitoza**

**Eozinofilni** -u alergijskim reakcijama i  
parazitarnim oboljenjima

**Bazofilni** u koagulaciji

# Funkcije leukocita

**T limfociti** obzbedjuju **celularni**

**B limfociti** humoralni imunitet (antitela)

**Monociti (makrofagi) / Nastanak tkivnih makrofaga**

***Monocitno – makrofagni sistem***

1. fagocitoza
2. **prezentacija antigena** limfocitima

# Imunski sistem

Centralni organi

*Timus i kostna srž*

Periferni organi

*Limfni čvorovi, slezina*

Ćelije nosioci funkcije

Monocitno-makrofagni sistem

**T limfociti** (diferentovani u timusu)

**B limfociti** (diferentovani u k.srži)

*Molekulska osnova: antitela, citokini, i dr.produkti imunokompetentnih ćelija*

# Imunski sistem

## Pojmovi

**Antigen ili imunogen** je svaka organizmu strana (tuđa) struktura, koja uzrokuje reakciju imunskog sistema

**Antitelo** (imunoglobulini) belančevine koje sintetizuju i izlučuju plazmociti (poslednji stupanj diferentovanja B limfocita)

# Imunski sistem

## **Nespecifične reakcije im.sistema**

Fiziološke prepreke

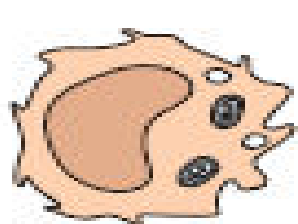
Monocitno-makrofagni sistem

Granulociti

Proteini sistema Komplementa

## **Specifične humoralne i celularne reakcije imunskog sistema**

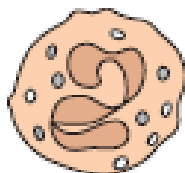
# Ćelije nespecifične imunosti



makrofag



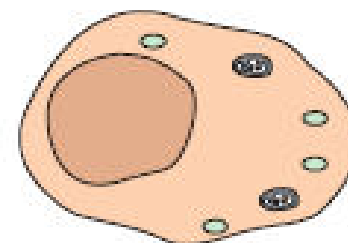
monocit



PMNL



Dendritične ćelije  
( mijeloidnog i limfoidnog porekla)

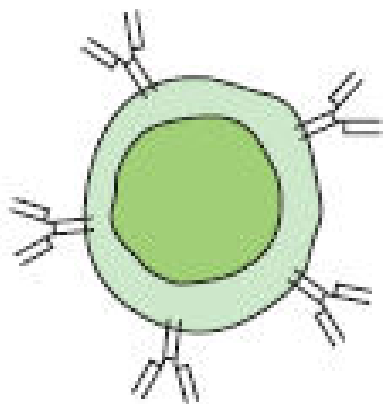


Urodjenoubilački  
**limfocit (NK)**

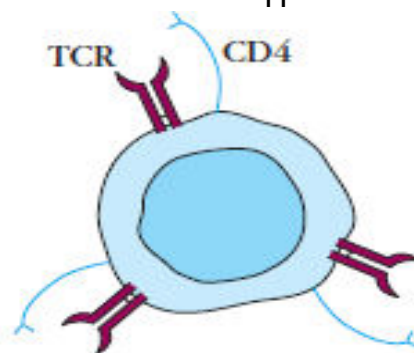


# Ćelije specifične imunosti

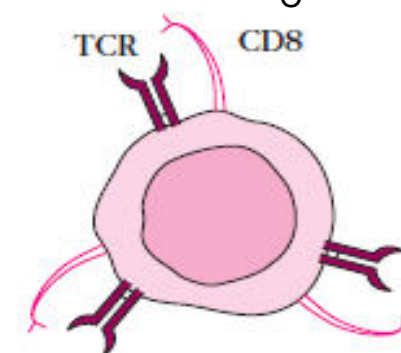
B limfocit



CD4+ pomoćnički  
T limfocit -  $T_H$

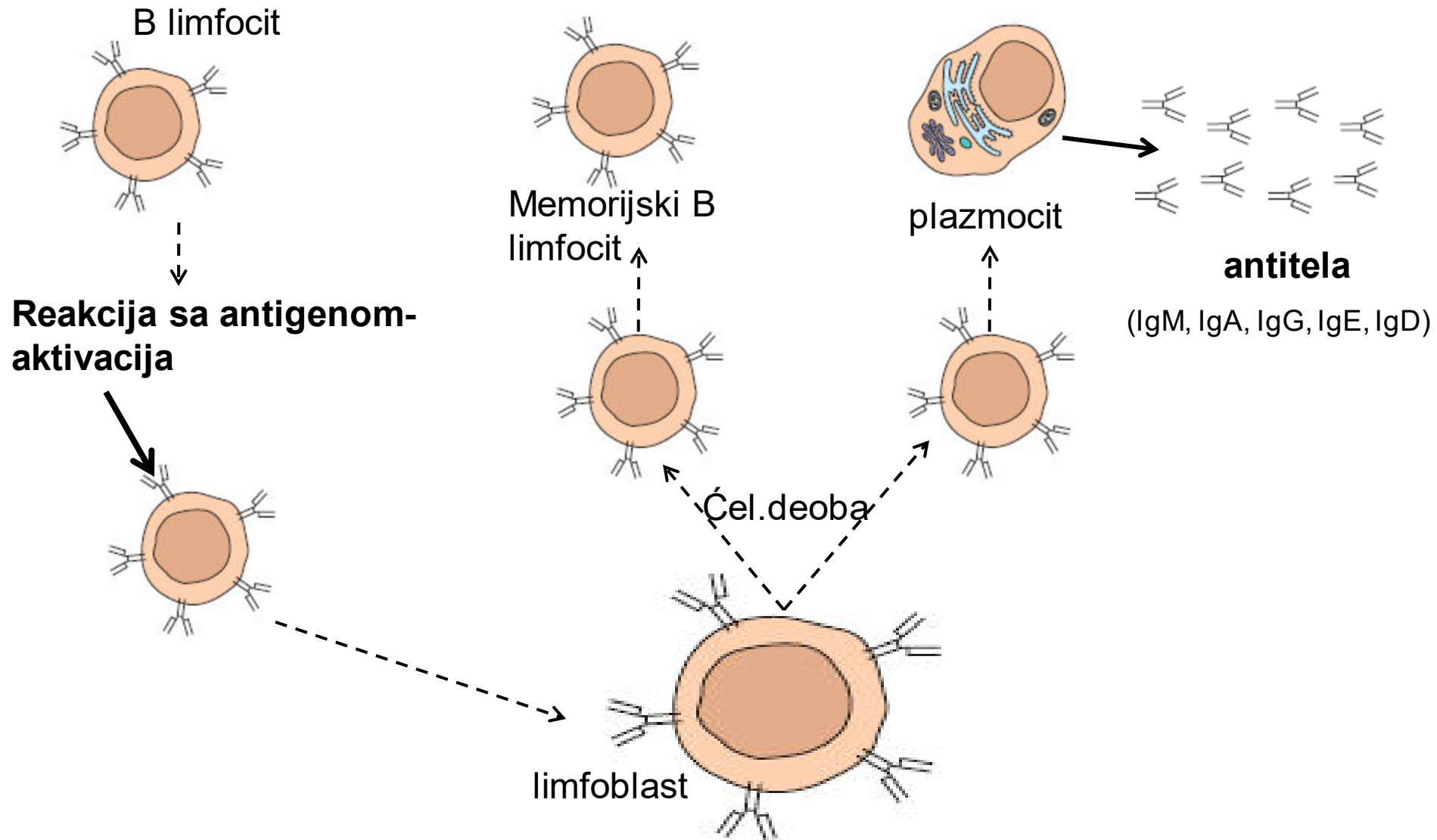


CD8+ citotoksični  
T limfocit -  $T_C$



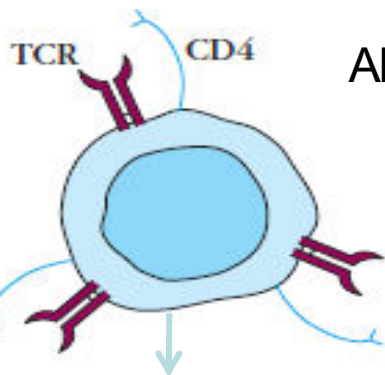
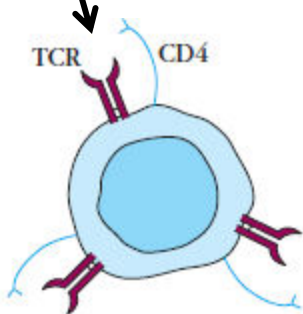
Receptor za antigen

# Humoralni odgovor



# Celularni imunski odgovor

Antigen-MHC II

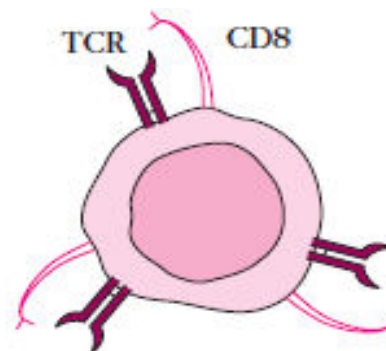
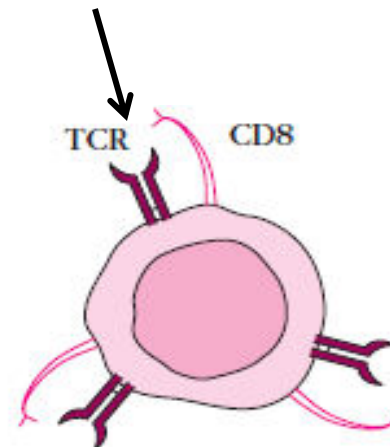


Aktivisan TH

citokini



Antigen-MHC I



Citotoksični T limfocit

# Trombociti

**150 - 450x10<sup>9</sup>/L**

Učešće u *hemostazi* (sprečavanje gubitka krvi)

# Trombociti

U *vaskularnom spazmu*

luče serotonin, koji **pojačava spazam**

*Trombocitni čep*

na mestu rupture kapilara se **nagomilaju zatvarajući otvor**

*Hemijsko zgrušavanje - stvaranje tromba*

Osim **trombocita i proteini faktori koagulacije**

**HEMOSTAZA**

**ZAUSTAVLJANJE KRVARENJA**

# Faze procesa hemostaze

1. Reakcija krvnog suda – **vazokonstrikcija**
2. Stvaranje **trombocitnog čepa**
3. **Koagulacija** (zgrušavanje) krvi

# Vazokonstrikcija

Izazivaju je **refleksni i lokalni humoralni faktori**

**Traje kratko, sprečava preteran gubitak krvi**



# Trombocitni čep

- 1. Adhezija** trombocita na **subendotelni kolagen** oštećenog suda  
uz pomoć von Vilebrandovog faktora, koga proizvode endotelne ćelije i koji se kao most **veže za kolagen i glikoprotein Ib trombocita.**

# Trombocitni čep

2. Oslobađanje **sadržaja trombocitnih granula**

3. **Agregacija** trombocita uz učesće **fibrinogena**, koji se spaja sa glikoproteinskim kompleksom **memrane trombocita**.

Stimuliše je: **trombin, tromboksan A<sub>2</sub> i ADP**

# Koagulacija krvi

Niz reakcija u kojima učestvuju **faktori koagulacije I-XIII** (faktor VI ne postoji)

**Proteini plazme** koji cirkulišu **u inaktivnom obliku**

**Joni  $\text{Ca}^{++}$**

**K vitamin** ( za faktore II, VII, IX, X, protein C i protein S).

**Anti-koagulacijski mehanizmi dominiraju**

# Spoljašnji put

Oštećenje zida krvnog suda i okolnog tkiva

**Tkivni tromboplastin (faktor III)** aktivira  
**prokonvertin (faktor VII)**

Faktor VIIa, uz **Ca jone** i fosfolipide membrane  
trombocita i oštećenih ćelija, **aktivira faktor X**  
**(Stuart)**

# Unutrašnji put

**Oštećenje endotela**, ekspozicija subendotelnog kolagena.

Vezuje se **faktor XII** (Hageman) i time aktiviraše **Faktor XI** (prethodnik tromboplastina) i prekalikrein vezani za kininogen koji ih vezuje na mesto oštećenja. **Faktor XIIa** aktiviraše prekalikrein u kalikrein, a ovaj stvara još **faktora XIIa**.

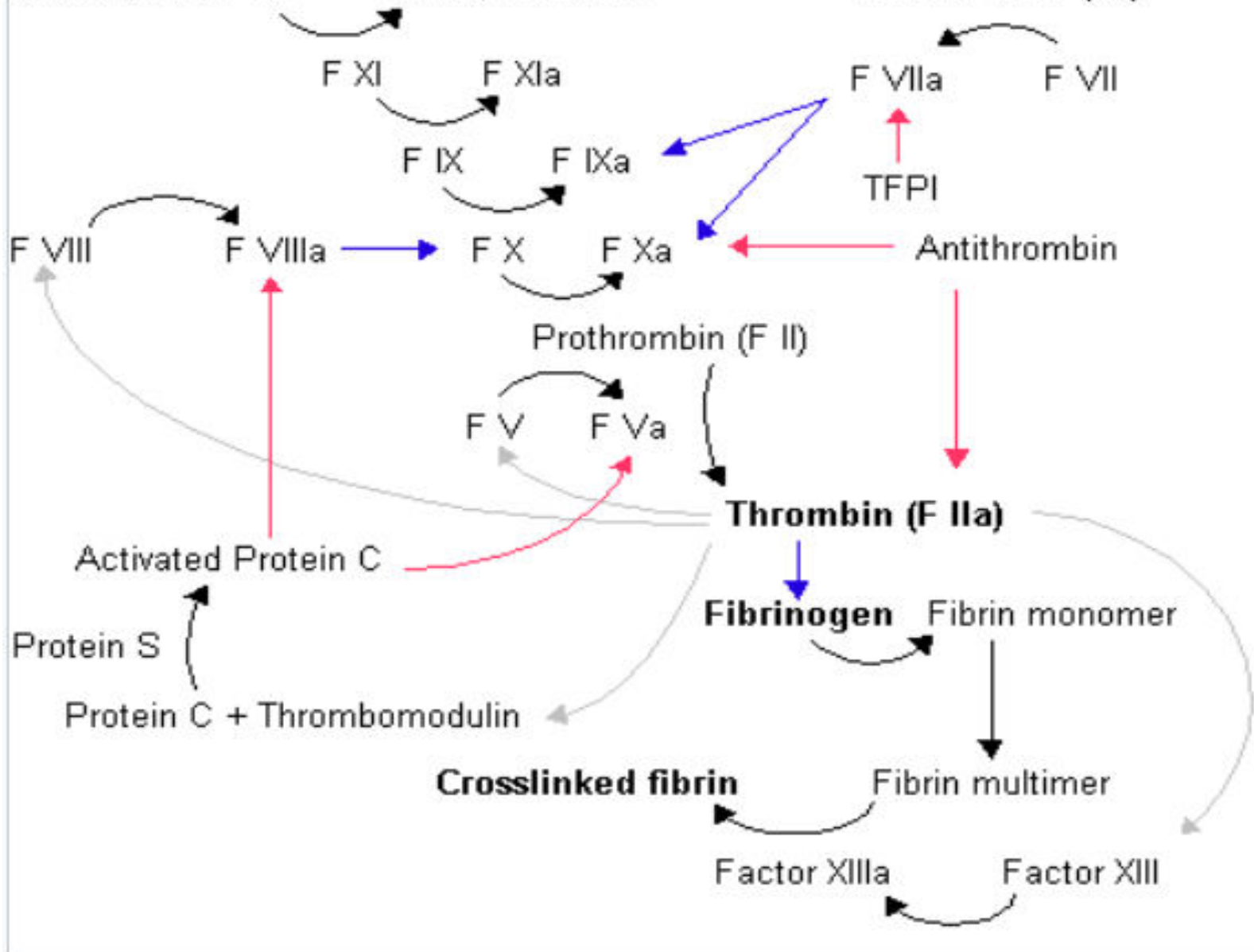
**Contact system:**

HMWK, PK, F XII

F XIIa, Kallikrein

**Cellular injury:**

Tissue Factor (TF)



# Unutrašnji put

**Aktivisani faktor XIIa aktiviraju faktor XI, a ovaj aktiviraju faktor IX (Christmas), koji u prisustvu faktora VIIIa i fosfolipida aktiviraju faktor X.**

**Za sve reakcije sem prve potrebni joni  $\text{Ca}^{++}$ .**

# Završni put

Započinje aktivacijom **faktora X** (Suart)

**Aktivisani f.X** u prisustvu aktivisanog faktora V (proakcelerin), koga je aktivisao trombin, fosfolipida i jona Ca

aktiviše **faktor II (protrombin)** u trombin



# Završni put

Trombin prevodi **fibrinogen (faktor I)**  
**u fibrin** – koagulum (krvni ugrušak)

Fibrinske niti **zarobljavaju trombocite i druge krvne ćelije.**

**Stabilizaciju koaguluma vrši faktor XIII** (faktor stabilizacije fibrina) aktivira ga trombin

## Faktori koagulacije

Naziv faktora koagulacije	Uloga
faktor I (Fibrinogen)	formira fibrinsku mrežu
Faktor II (protrombin)	aktivira faktore I, V, VII, XIII, <b>protein C</b> , trombocite
Faktor III (tkivni faktor, tkivni tromboplastin)	kofaktor za faktor VIIa
Faktor IV	Kalcijum
Faktor V (proakcelerin)	kofaktor za faktor X
Faktor VI	stari naziv za aktivni faktor V, faktor Va
Faktor VII (prokonvertin), stabilni faktor)	aktivira faktore IX, X
Faktor VIII (antihemofilijski globulin A)	kofaktor za faktor IX
Faktor IX (Kristmasov faktor, antihemofilijski globulin B)	aktivira faktor X
Faktor X (Stjuart-Proverov faktor)	aktivira faktor II
Faktor XI (prekursor tromboplastina plazme, antihemofilijski faktor C)	aktivira faktore XII, IX i prekalikrein
Faktor XII (Hagemanov faktor)	aktivira <b>prekalikrein</b> i <b>fibrinolizu</b>
Faktor XIII (faktor stabilizacije fibrina)	učvršćuje krvni ugrušak
Fon Vilenbrandov faktor	učestvuje u povetivanju trombocita
prekalikrein (Flečerov faktor)	
kininogen velike molekulske mase (engl. <i>HMWK</i> )	podržava aktivaciju faktora XII, XI, i prekalikreina
fibronektin	posreduje u adheziji trombocita

# Zaustavljanje procesa koagulacije

## Antikoagulacioni mehanizmi

Uglavnom **inhibitori pojedinih faktora koagulacije**

Najznačajniji **antitrombin III**, dejstvo mu je **potencirano heparinom i heparinu sličnim supstancama**,

*inaktivniše: trombin i faktore IXa, Xa, XIa, XIIa.*

# Zaustavljanje procesa koagulacije

**Alfa1- antitripsin i alfa2- makroglobulin**

Trombin vezivanjem za trombomodulin aktiviraše **protein C**, koji u prisustvu **proteina S** inaktiviraše faktor Va i VIIIa.

# Razgradnja koaguluma

## 1. Fibrinoliza

**Plazmin ili fibrinolizin** (serin proteaza)

-U plazmi u inaktivnom obliku, aktiviraju ga **tkivni plazminogen aktivator** i **urokinazni plazminogen aktivator**

## 2. Organizacija koaguluma

(zamena vezivom)

# Testovi koagulacije

Brojni testovi, najčešće:

**PTT-** parcijalno tromboplastinsko vreme

**PT-** protrombinsko vreme (**INR**)

**TT-** trombinsko vreme

## Faktori koji sprečavaju zgrušavanje krvi

Naziv	Funkcija
Antitrombin III	inaktiviše trombin, faktor Xa
Heparin kofaktor II	inhibiše faktore IIa, kofaktor za heparin i dermatan sulfat
Protein C	inaktiviše faktore Va i VIIIa
Protein S	kofaktor za aktivni protein C
Heparin	zajedno sa antitrombinom inaktiviše faktore II, IX, X, XI i X
Plazminogen	aktivna forma plazmin razlaže fibrin i neke druge proteine
$\alpha_2$ antiplazmin	inhibiše plazmin
$\alpha_2$ makroglobulin	inhibiše aktivatore plazmina
Tkivni aktivator plazminogena (engl. <i>tPA</i> )	aktiviše plazminogen (prevodi ga u plazmin)
Urokinaza	prevodi plazminogen u plazmin (aktivira ga)
Inhibitor aktivatora plazminogena (engl. <i>PAI1</i> )	inaktiviše tkivni i urokinazni aktivator plazminogena
Inhibitor aktivatora plazminogena II (engl. <i>PAI2</i> )	inaktiviše urokinazu
Trombomodulin	vezuje i inaktiviše trombin, aktivira protein C
C1 inhibitor esteraze	inhibiše C1-esterazu, faktor XIII, plazmin
Inhibitor aktivacije spoljašnjeg puta koagulacije (engl. <i>tissue factor pathway inhibitor (TFPI)</i> )	inhibiše faktore X i VII

# ***ISPITIVANJE FUNKCIJE JETRE***



**Jetra ima centralnu ulogu u metabolizmu.** U njoj se odvijaju mnogi procesi biosinteze i razgradnje molekula. Takođe, jetra uklanja potencijalno toksične molekule, bilo da su oni nastali kao krajnji proizvodi metabolizma (npr  $\text{NH}_4^+$ ), ili su uneti u organizam (npr etanol, ksenobiotici).

## Testovi za ispitivanje funkcije jetre:

1. Testovi za ispitivanje ekskretorne funkcije jetre
2. Testovi za ispitivanje sintetske funkcije jetre
3. Testovi za ispitivanje metaboličke funkcije jetre
4. Testovi koji se zasnivaju na ispitivanju supstanci oslobođenih iz oštećenog tkiva jetre  
Enzimaska dijagnostika

# 1. ISPITIVANJE EKSKRETORNE FUNKCIJE JETRE

## BILIRUBIN i BILIVERDIN su žučne boje

- \* Nastaju razgradnjom **HEM**-a
- \* **HEM** je prostetična grupa proteina (HEMOGLOBINA - proteina u Er koji prenosi kiseonik) i različitih enzima (katalaza, citohromi, peroksidaze i mioglobin)
- \* Za nastanak **bilirubina** i **biliverdina** značajan je **HEM** iz hemoglobina iz Er
- \* 85-90% bilirubina nastaje iz hemoglobina
- \* Proces degradacije **HEM**-a započinje u ćelijama retikuloendotelijalnog sistema slezine, jetre i kostne srži

Stvoreni bilirubin se otpušta u krv i pošto je **nerastvorljiv** u vodi vezuje se:

- Za **proteine krvne plazme** - albumine
- U **vezanom obliku** za albumine bilirubin se transportuje do jetre
- Vezivanje bilirubina za albumine krvne plazme ima i zaštitni efekat, jer ovaj makromolekulski kompleks (bilirubin-albumin) ne može da prođe kroz ćelijske membrane, čime se sprečava njegovo toksično delovanje, prema kome je naročito osetljiv mozak

# Bilirubin se iz krvi transportuje u ćelije jetre **mehanizmom aktivnog transporta**

- U ćelijama jetre se bilirubin vezuje za specifične intraćelijske proteine - **ligandine** i **Z-proteine**, čime se sprečava njegovo vraćanje u krv
- U ćelijama jetre bilirubin se **konjuguje** sa jednim ili dva molekula **glukuronske kiseline**, pri čemu nastaje **BR-mono-glukuronid** ili **BR-di-glukuronid**

U **tankom crevu** se glukuronska ili sumporna kiselina otpušta, a bilirubin delovanjem bakterija normalne crevne flore se **redukuje** u **urobilinogen**

Jedan deo **urobilinogena** (20- 50%) se apsorbuje preko enterocita tankog creva i putem cirkulacije najvećim delom ponovo dospeva do ćelija jetre a iz njih ponovo u sastav žuči - **enterohepatično kruženje urobilinogena**

- Mali deo urobilinogena (2-5%) iz cirkulacije se preko **bubrega** izluči u definitivni urin (**urinarni urobilinogen**)

- U **debelom crevu** **urobilinogen** se pri delovanju bakterija crevne flore dalje redukuje i prelazi u **sterkobilinogen**, koji može da se oksiduje i pređe u **sterkobilin**
- Urobilinogen i sterkobilinogen su bezbojni
- **Sterkobilin** je završna žučna boja koja daje normalnu prebojenost stolici

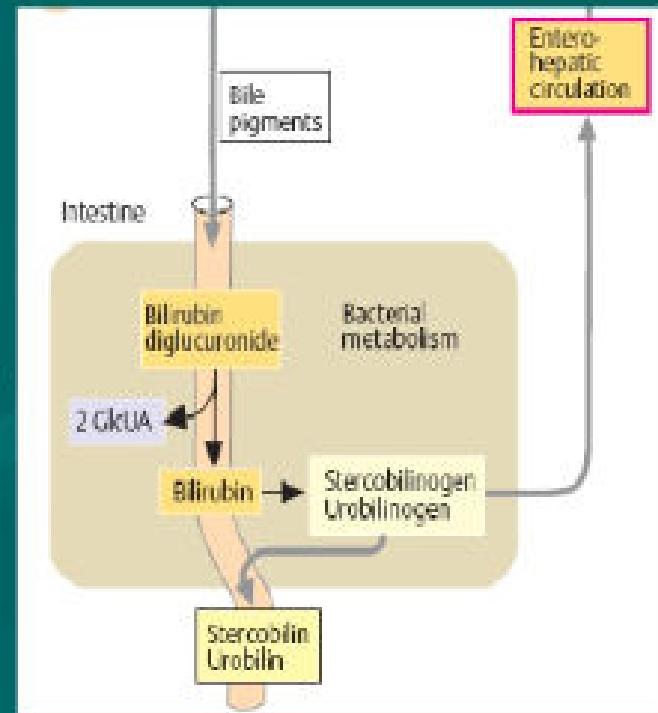
# Enterohepatičko kruženje bilirubina

Pod uticajem bakterijskih gama-glukuronidaza konjugati BR se raspadaju

BR se redukuje do bezbojnog **STERKOBILINOGENA** (oksidise se do **STERKOBILINA**)

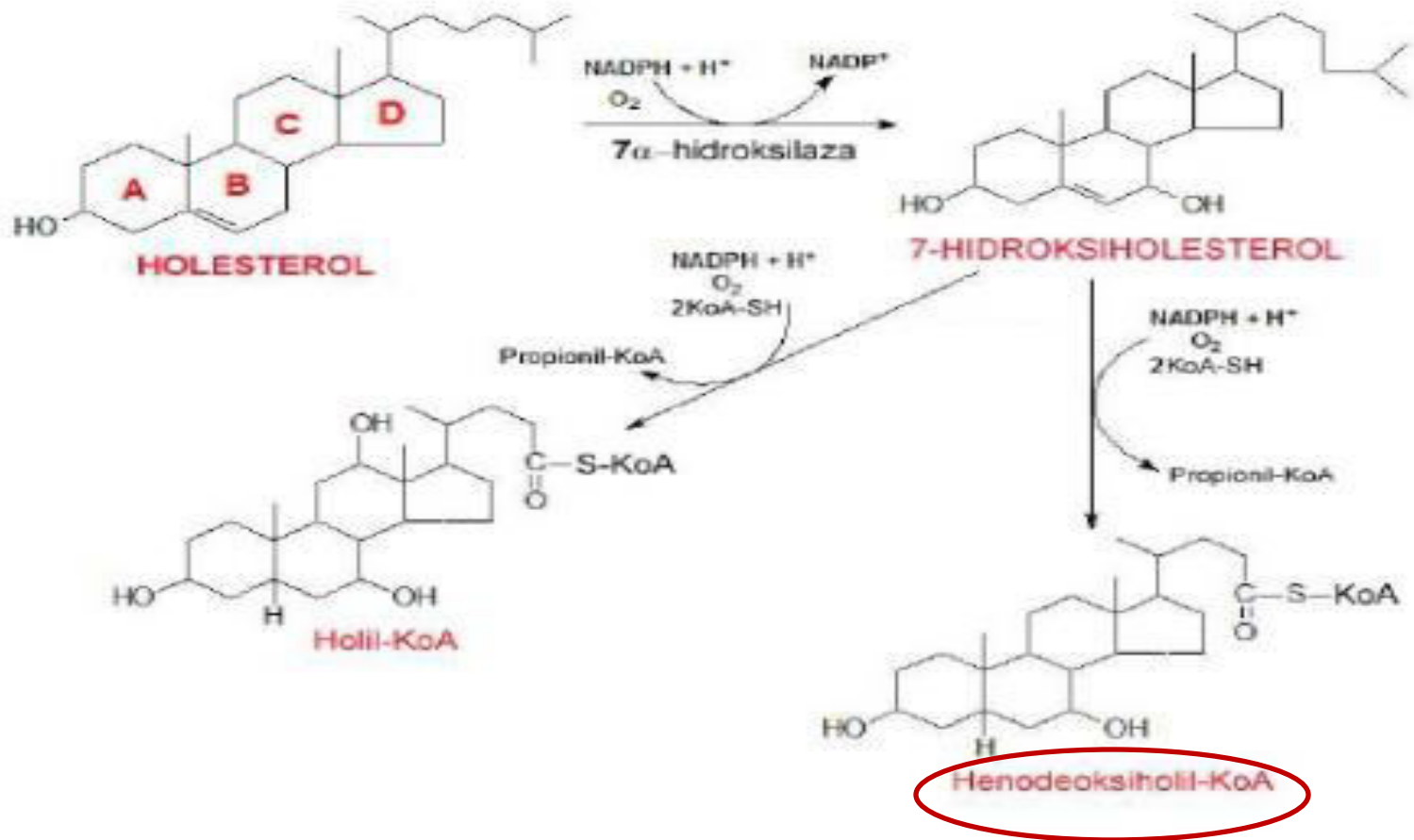
Mali deo pigmenata podleže entero-hepatičkom kruženju, ostatak se izbacuje fecesom

Kada je nivo degradacije HEM-a intenzivan sterkobilinogen se u urinu pojavljuje kao **UROBILINOGEN**. Stajanjem urina urobilinogen podleže oksidaciji i nastaje **UROBILIN**

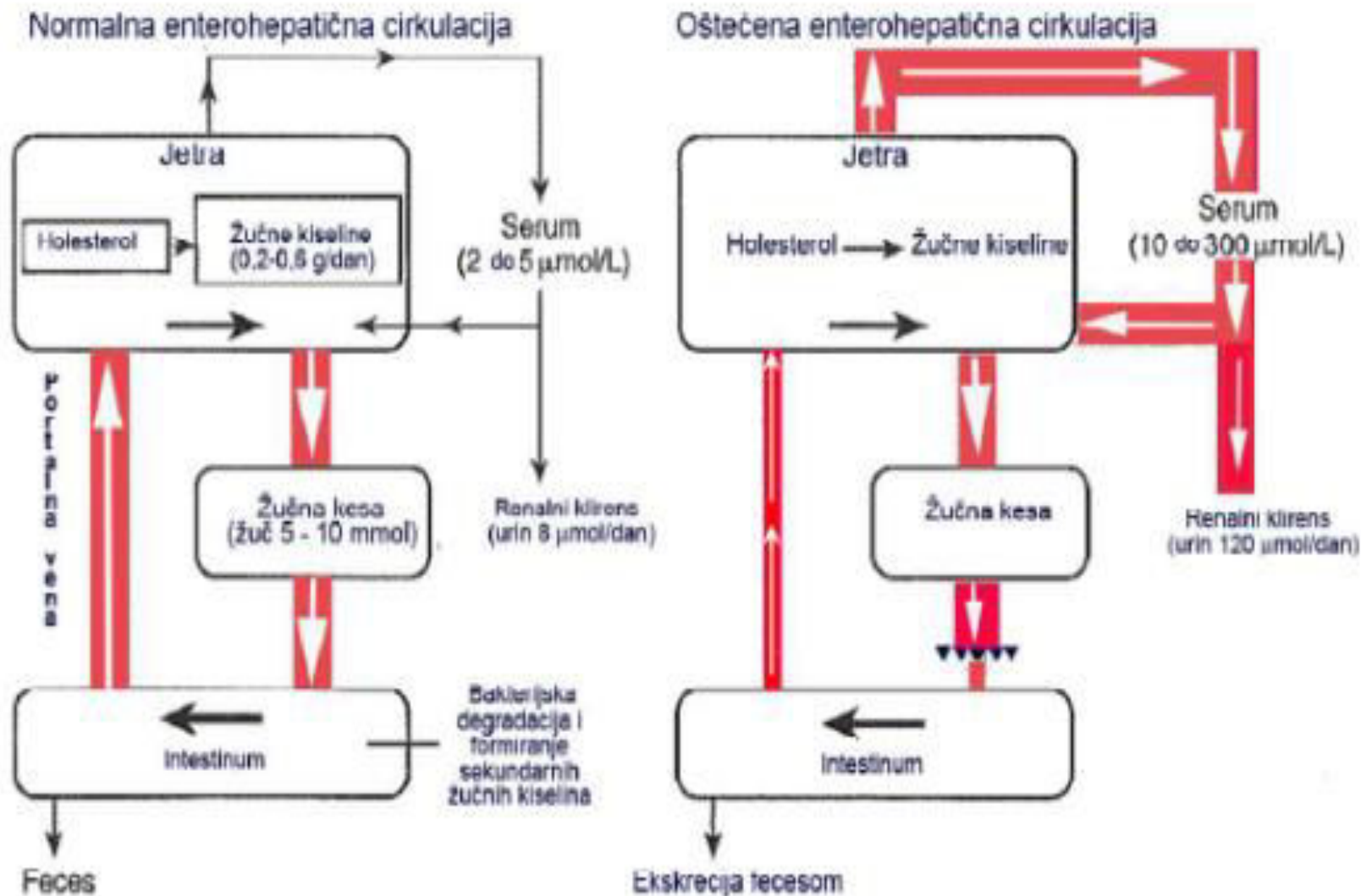




# ŽUČNE KISELINE



# POREMEĆAJ METABOLIZMA ŽUČNIH KISELINA



## ***2. ISPITIVANJE SINTETSKE FUNKCIJE JETRE***

<b>Pozitivni</b>	<b>Negativni</b>
C-reaktivni protein	Albumin
Alfa-1-antitripsin	Transferin
Alfa-1-antihimotripsin	Prealbumin
Fibrinogen	Kortikosteroid-vezujući protein
Protrombin	Retinol-vezujući protein
Alfa-1-kiseli glikoprotein	
Ceruloplazmin	
Haptoglobin	
Feritin	

# Testovi sintetske funkcije jetre

- **Albumini:**

- 65% proteina seruma
- najbolji pokazatelj hronične hepatocelularne insuficijencije jetre

- **Faktori koagulacije**

- većina faktora koagulacije se sintetizuje u jetri
- sinteza većine faktora koagulacije zavisi od vitamina K (**izuzetak faktor V**)
- PT - protrombinskog vremena se najčešće se koristi u ispitivanju sintetske funkcije jetre
- protrombinsko vreme = skrining test za akutnu insuficijenciju jetre

Sintetske funkcije jetre su od velikog značaja za procenu težine i prognoze fulminantnog hepatitisa.

## *i drugi parametri od značaja ....*

- LIPOPROTEINI
- HOLESTEROL
- TRIGLICERIDI
- UREA
- PSEUDOHOLINESTERAZA

# 3. METABOLIČKA FUNKCIJA JETRE

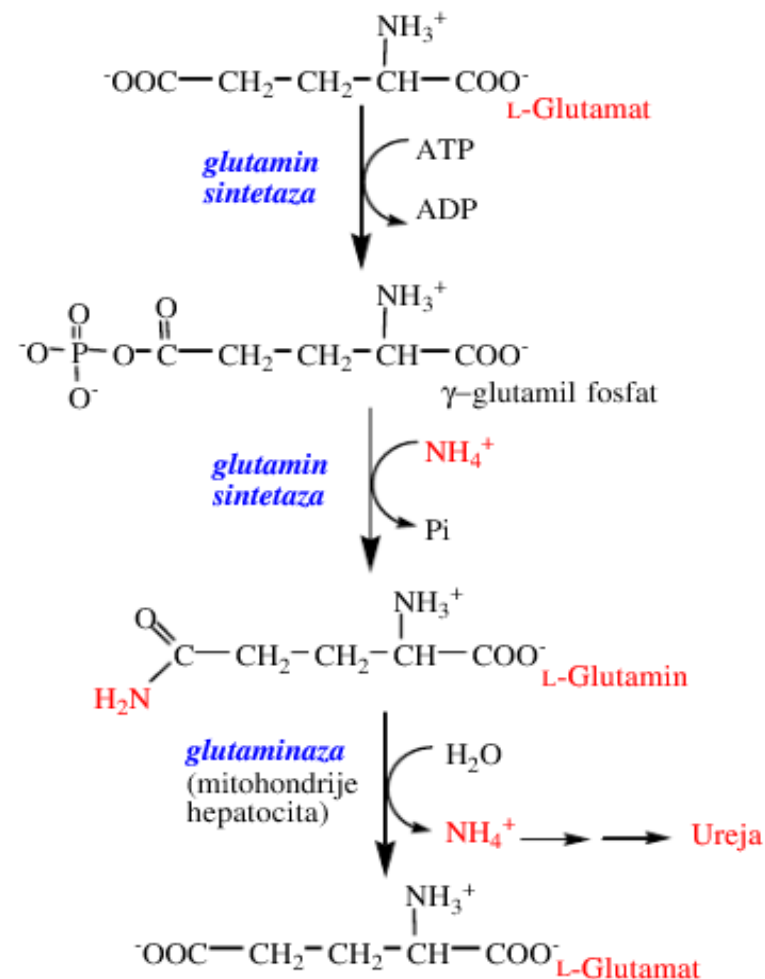
- Amonijak je najbolji **INDIKATOR** metaboličke funkcije jetre.

- HIPERAMONIJE MIJA** - koncentracija amonijaka u arterijskoj krvi već od  $50 \mu\text{mol/L}$ . **Uzrokovana je:**

- poremećajem funkcije jetre**

- urođenim enzimskim defektom u ciklusu sinteze uree**

- Hepatična encefalopatija** - amonijaka pasivnom difuzijom CNS - klinički simptomi



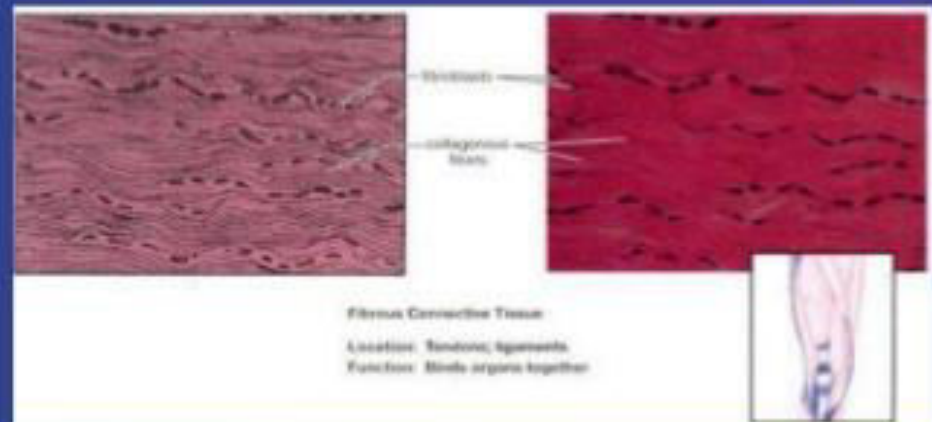






# Vezivno tkivo- vlaknasto vezivno tkivo

- ČVRSTO VEZIVNO TKIVO
  - Čvrsto zbijena vlakna u paralelnim snopićima
    - KOLAGENO ČVRSTO VEZIVNO TKIVO – tetive i ligamenti
    - ELASTIČNO ČVRSTO VEZIVNO TKIVO – ligamenti, elastični organi (pluća, krvni sudovi)

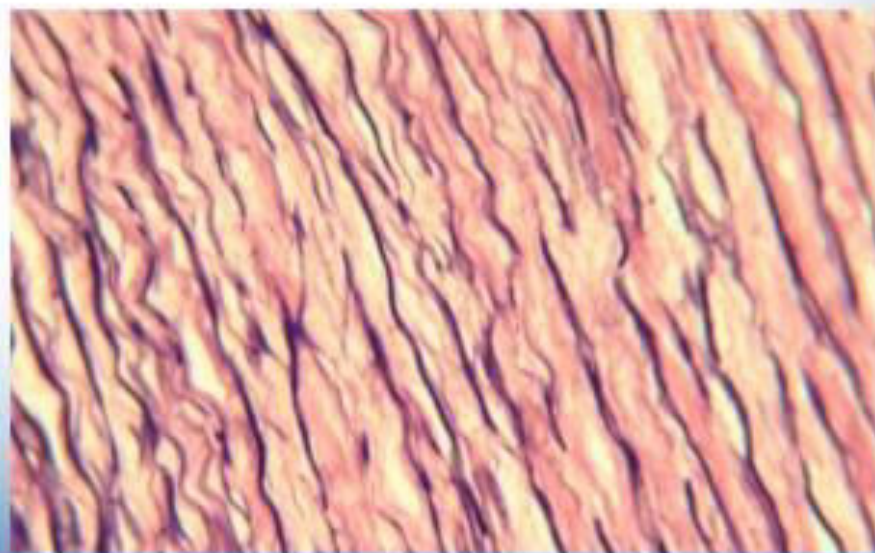


# Tipovi vezivnih tkiva

**Rastresito vezivno tkivo** se nalazi u koži, oko krvnih sudova, oko nervnih ćelija.



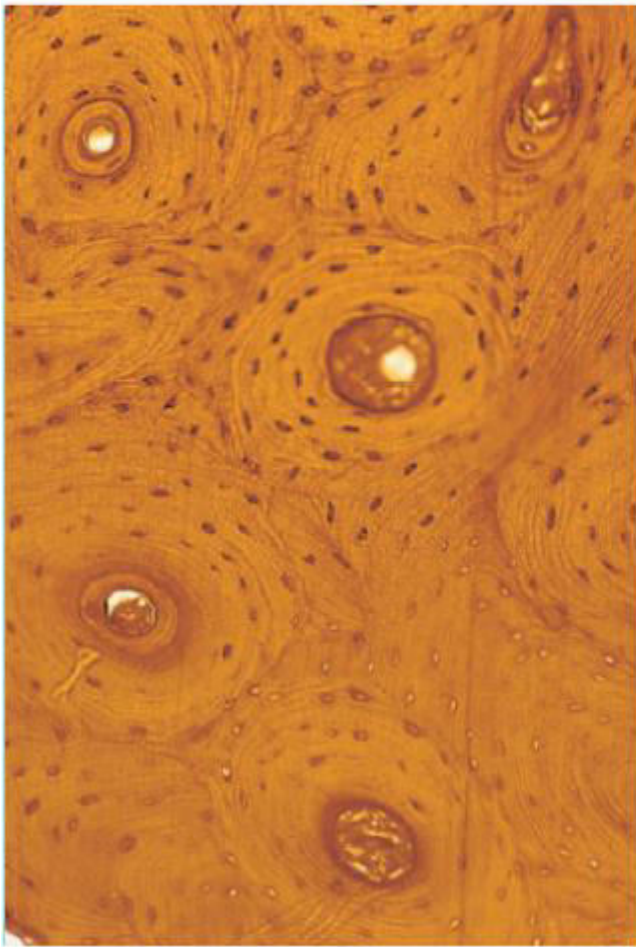
**Elastično vezivno tkivo** pruža **elastičnost i istežanje** mnogim organima (krvni sudovi, pluća, ligamenti...).



## **Vezivno tkivo: vezivna vlakna**

- Kolagena vlakna
  - Čvrsta, debela, savitljiva, neelastična
- Elastična vlakna
  - Tanja, elastična, razgranata

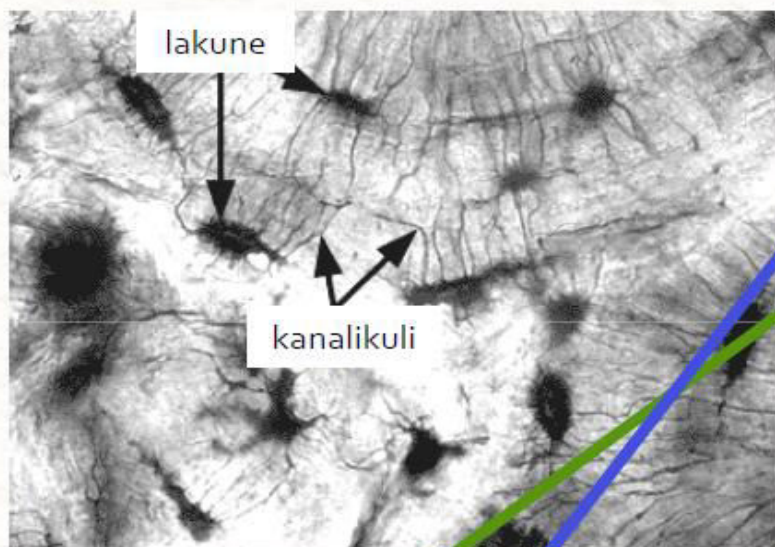
# KOŠTANO TKIVO



## OPŠTE ODLIKE

- Specijalizovano vezivno tkivo
- Mineralizovan VCM – velika čvrstina
- Čelije:
  - Osteociti
  - Osteoblasti
  - Osteogene ćelije
  - Osteoklasti
- Obloženo slojem vezivnog tkiva – **periost** i **endost**
- Sadrži krvne i limfne sudove kao i nerve
- Funkcije:
  - Potporna
  - Zaštitna
  - Deponovanje jona Ca i fosfata

# VČM koštanog tkiva (koštani matriks)



## Sastav:

- **NEORGANSKE KOMPONENTE (2/3):**  
*Ca-fosfat – kristali hidroksiapatita*  
*Bikarbonati, citrati, Mg, Na, K*
- **ORGANSKE KOMPONENTE (1/3) – osteoid:**

*Kolagen (I, V, III, XI, XIII)*

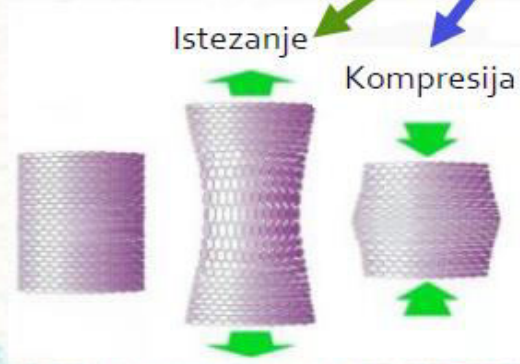
### Osnovna supstanca:

*Proteoglikani sa GAG (keratan sulfat, hondroitin sulfati, hijaluronska kiselina) – versikan, biglikan*

*Adhezivni glikoproteini (osteonektin, osteopontin, sijaloprotein I i II)*

*Vitamin-K-zavisni proteini (osteokalcin)*

*Faktori rasta i citokini*



*Sistem lakuna povezanih kanalikulima*

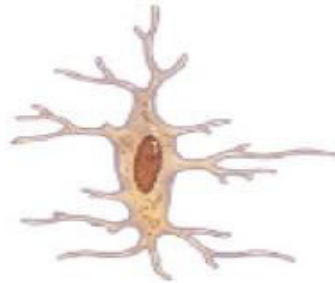
# Ćelije koštanog tkiva



Osteogena ćelija



Osteoblast



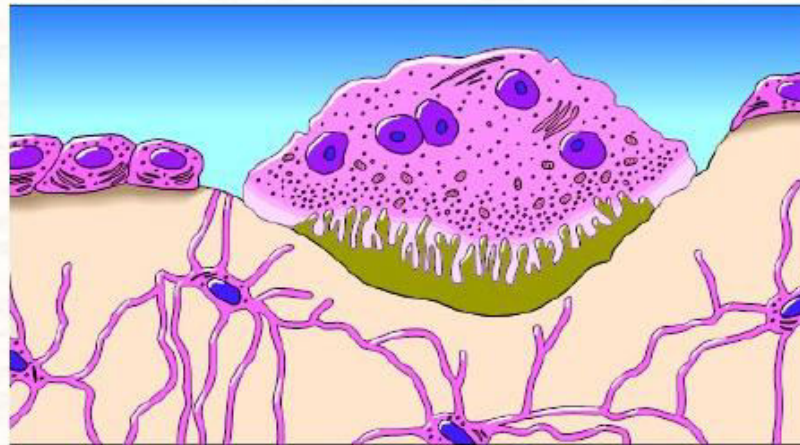
Osteocit



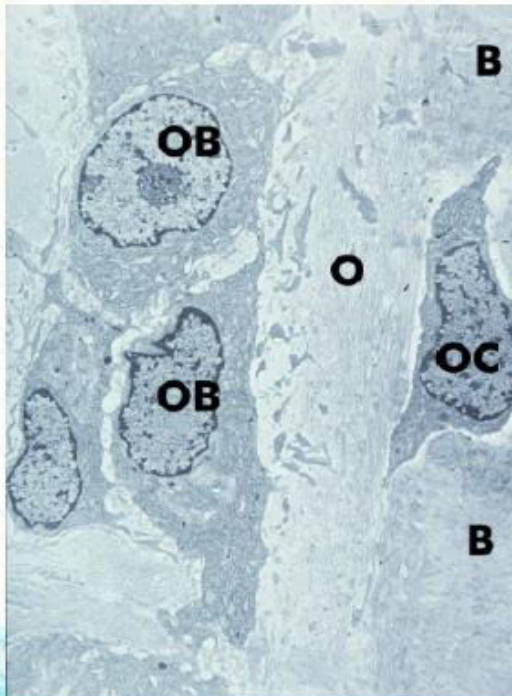
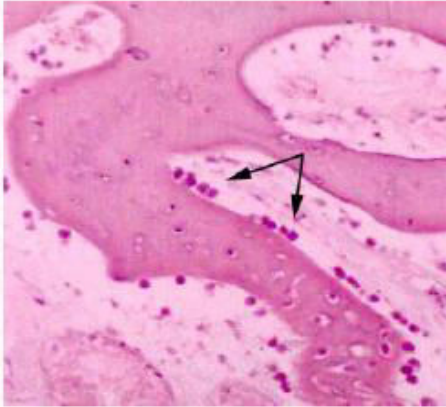
Osteoklast



- Učestvuje u osteogenezi, reparaciji oštećenih i polomljenih kostiju
- Nastaje od mezenhimskih ćelija kostne srži
- Diferencira se u osteoblaste
- Lokacija: unutrašnji ćelijski sloj periosta i endosta, uz Haverzove i Volkmanove kanale

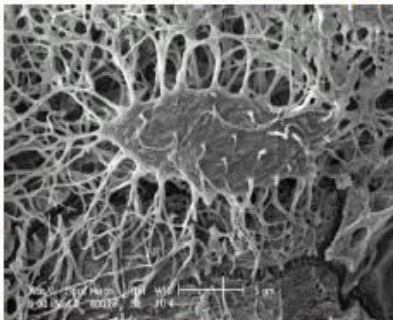
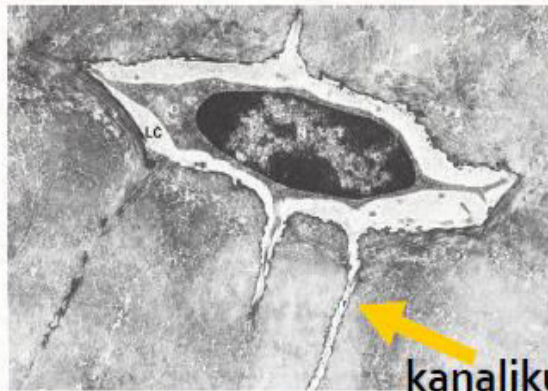
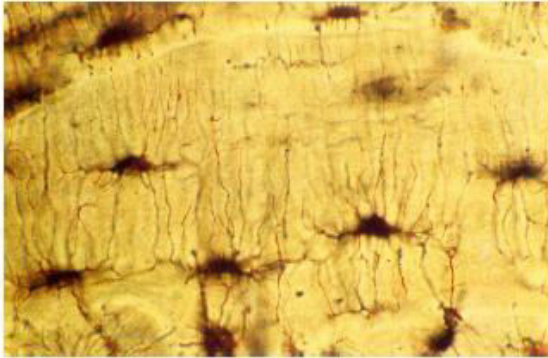


## Osteoblasti



- Čelijski jednosloj na površini koštanog matriksa
- Sintetišu organske komponente koštanog matriksa – **nemineralizovani koštani matriks (osteoid)** na granici sa mineralizovanim koštanim matriksom
- **Mineralizacija koštanog matriksa** – matriksne vezikule (ALP i pirofosfataza)
- Na nivou SM: kockaste ćelije (aktivne) - bazofilija, velika količina ALP; spljoštene (neaktivne)
- Na nivou TEM: razvijen sintetski aparat
- Citoplazmatski nastavci kroz osteoid – veza sa susednim osteoblastima i osteocitima (pukotinaste veze)
- Obavijanjem matriksom osteoblasti postaju osteociti
- Funkcija – rast kostiju, popravljjanje oštećenja i remodelovanje kostiju

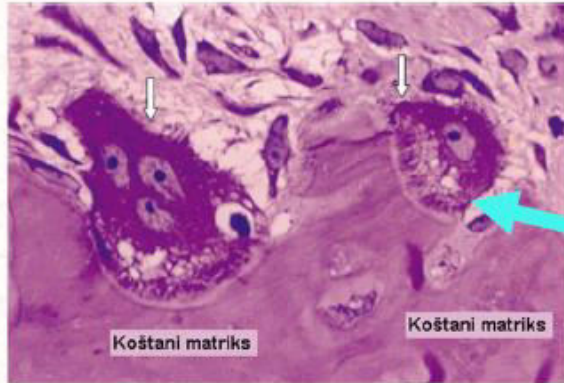
## Osteociti



- Nastaju od osteoblasta
- U šupljinama koštanog matriksa – lakunama
- Citoplazmatski nastavci kroz sistem kanalikula između lakuna – komunikacija ćelija (pukotinaste veze)
- Na nivou SM: spljoštene ćelije, slaba bazofilija
- Na nivou TEM: manje razvijen sintetski aparat – niža sintetska aktivnost, ovalan nukleus, glikogen
- Metaboličke razmene – pukotinastim vezama, kroz VČM
- Dugoživeće ćelije; smrt osteocita → resorpcija k. matriksa
- Funkcije:
  - Mehano-transdukcija
  - Sinteza koštanog matriksa
  - (Osteocitna osteoliza ?) – održavanje nivoa Ca u krvi

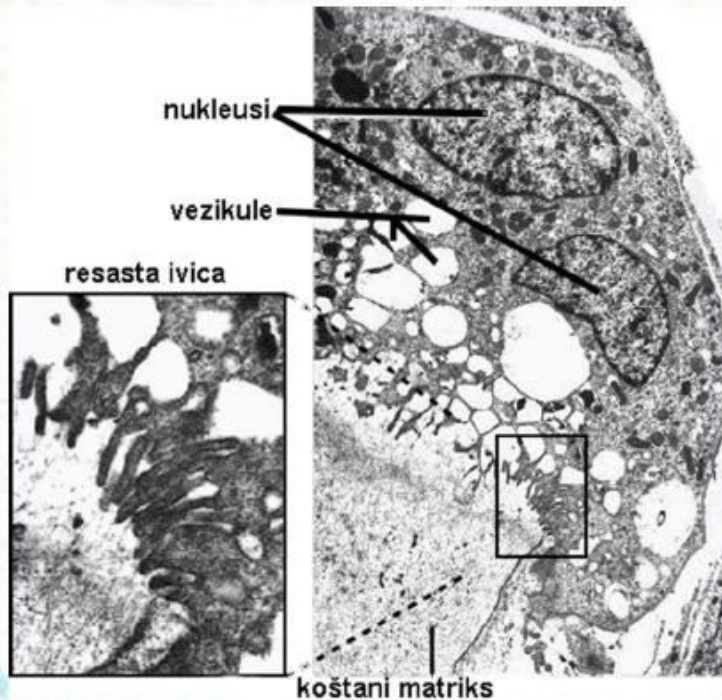


# Osteoklasti



Haušipova lakuna

- Krupne, višejedarne ćelije
- Na površini koštanog tkiva – vrše resorpciju koštanog matriksa – **Haušipova lakuna**
- Potiču od hematopoetskih ćelija kostne srži – nastaju fuzijom jednojedarnih granulocitno/makrofagnih progenitorskih ćelija



- Na nivou SM: jaka eozinofilija
  - Na nivou TEM: izražena polarizovanost – 3 specijalizovana regiona
  - Funkcije:
    - Resorpcija koštanog matriksa
- Po završetku resorpcije, podležu apoptozi.

# Mišićno tkivo

- Čelije – mišićna vlakna
- Imaju sposobnost kontrakcije tj. menjanja dužine
- Prisustvo kontraktilnih vlakana  
MIOFIBRILA: aktina i miozina

## Zajedničke odlike ćelija mišićnih ćelija:

- sposobnost kontrahovanja (grčenja) i relaksiranja (opružanja)
- nepokretne ćelije
- komponente citoskeleta
- mišićna ćelija = mišićno vlakno (zbog dužine ćelija)



## Funkcije:

- pokretanje tela i delova tela
- promena volumena organa
- regulisanje protoka tečnosti
- održanje stalne telesne temperature (drhteća termogeneza)

Grčka reč **sarkos** = meso

Citoplazma mišićnih ćelija = **SARKOPLAZMA**

Ćelijska membrana = **SARKOLEMA**




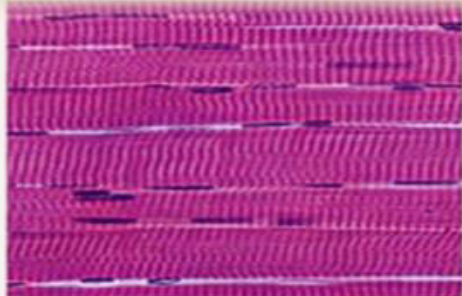

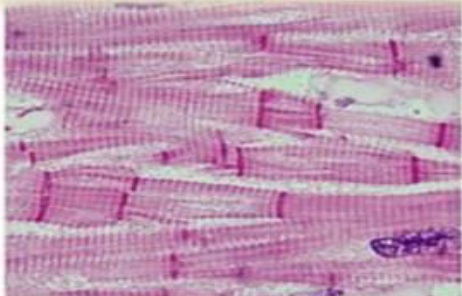



Endoplazmin retikulum = **SARKOPLAZMIN RETIKULUM**

# Na osnovu morfologije:

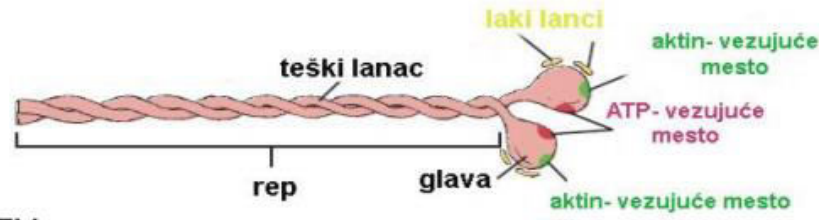
## Poprečno-prugaste mišićne ćelije

- skeletne
- visceralne (meka tkiva: jezik, deo dijafragme, deo jednjaka..). Važne za proces disanja, gutanja i govor
- srčane

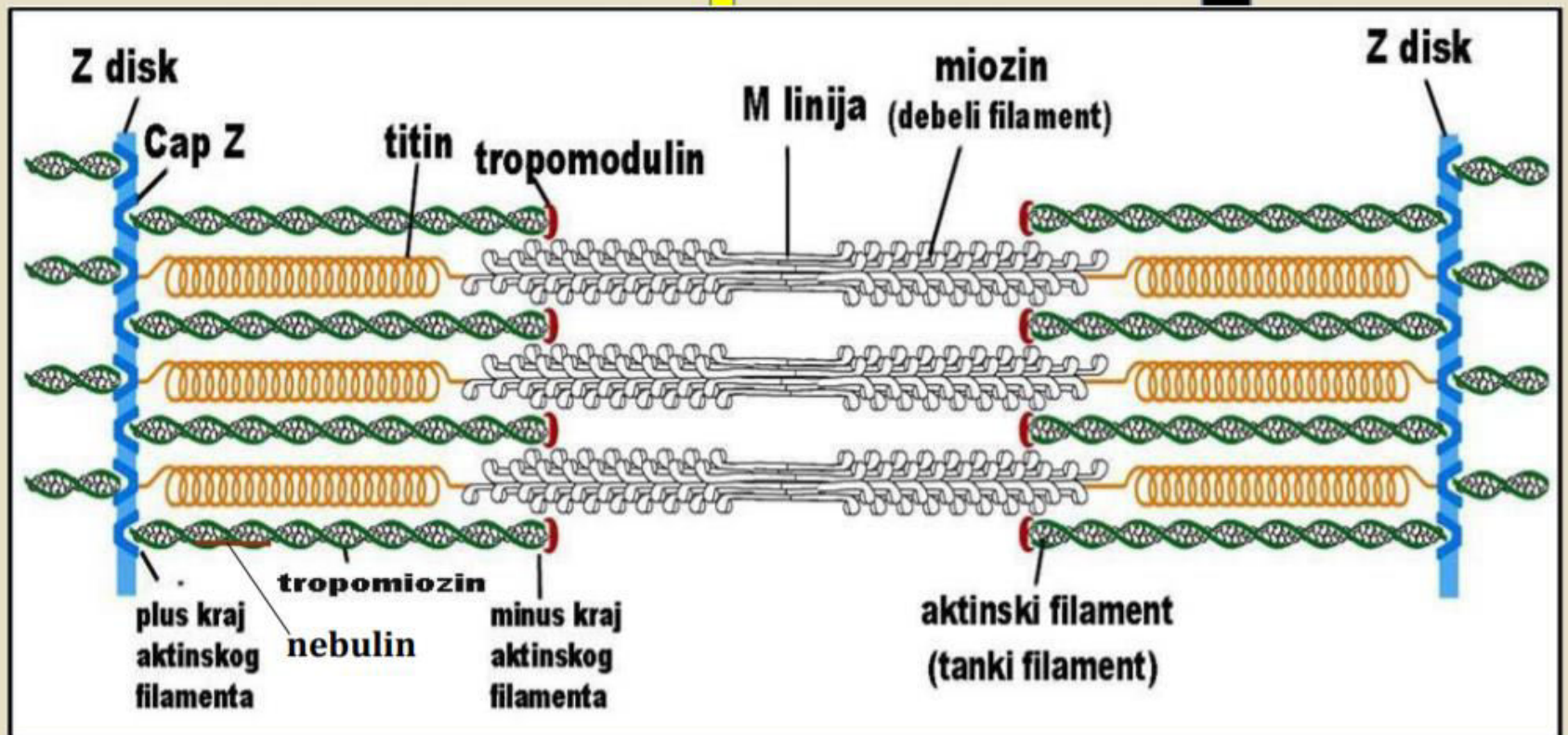
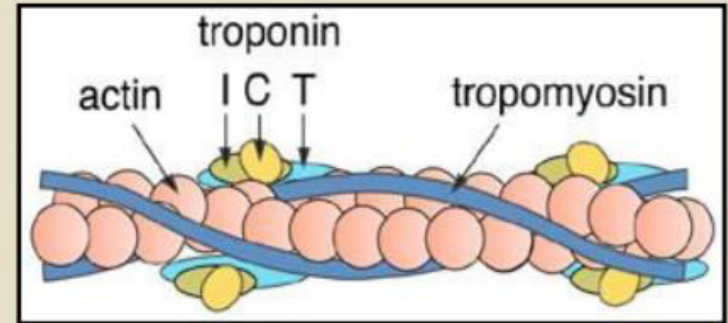
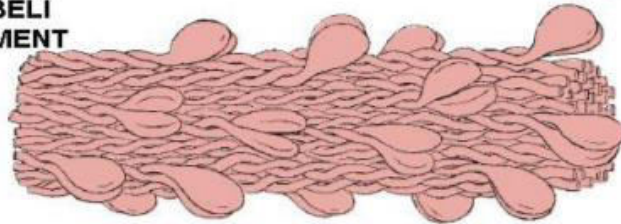
## Glatke mišićne ćelije

poprečno-prugaste mišićne ćelije		glatke mišićne ćelije
SKELETNE	SRČANE	GLATKE
		
<ul style="list-style-type: none"><li>- za skelet</li><li>- 40% težine organizma</li><li>- poprečno-prugavost</li><li>- voljne kontrakcije</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- samo u zidu srca</li><li>- poprečno-prugavost</li><li>- nevoljne kontrakcije</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- zid šupljih organa</li><li>- nema poprečno-prugavosti</li><li>- nevoljne kontrakcije</li></ul>
 	 	 

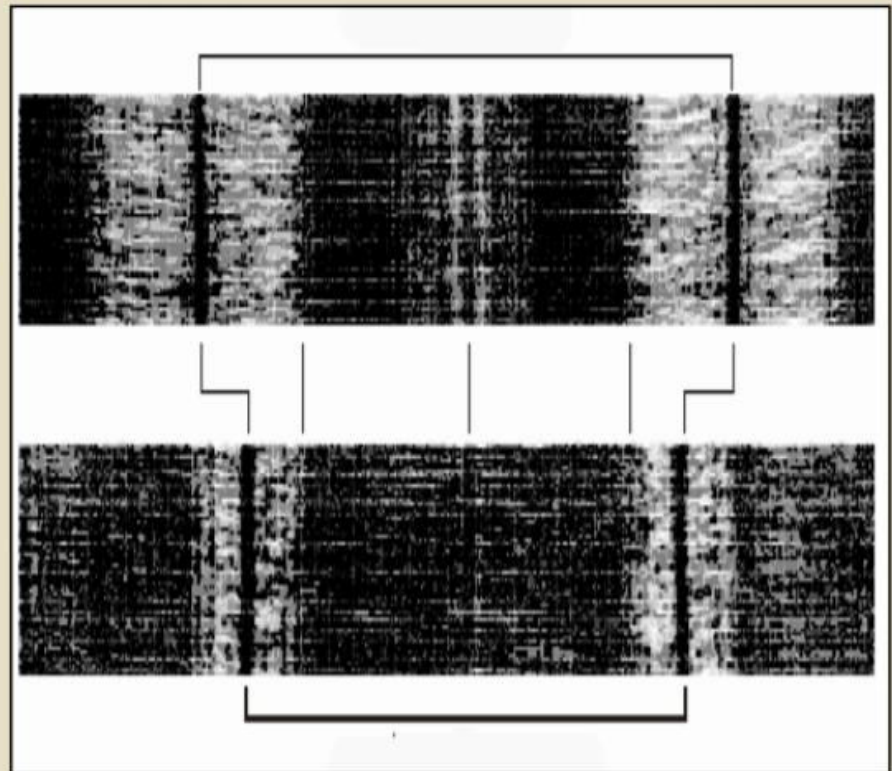
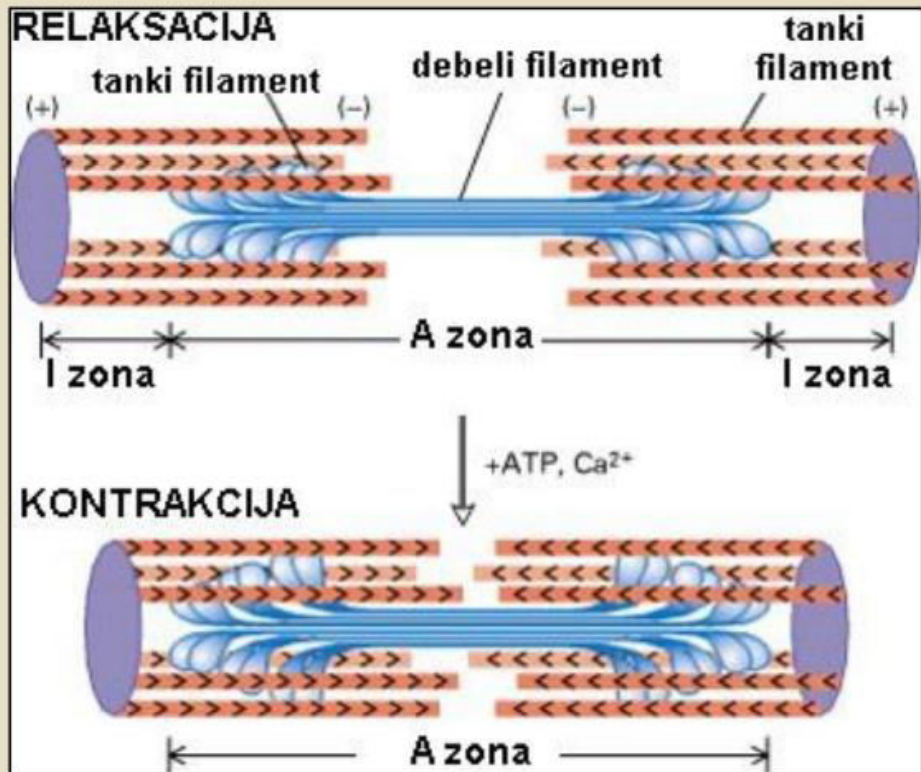
**MOLEKUL MIOZINA II**



**DEBELI FILAMENT**



# Kontrakcija skeletne mišićne ćelije



- kontrakcija je zavisna od ATP i jona kalcijuma
- kontrakcija po principu „sve ili ništa“ - mišićna ćelija se kompletno kontrahuje
- mišićni tonus – nadražljivost mišićnih ćelija koja nije vezana za kretanje (održanje tela, vilice)

# MIŠIĆNA VLAKNA



Brojni krvni sudovi, količina mioglobina, brojnost mitohondrija, stepen kontrakcije, da li se produkcija ATP odvija primarno uz prisustvo kiseonika (aerobna) ili ne (anaerobna)

\* **CRVENA** (mali prečnik, brojne mitohondrije i puno mioglobina; velika količina oksidativnih enzima, sporo-kontahujuća ali sposobna za kontrakcije tokom dužeg vremena). Mišići leđa.  
^ **PRELAZNA VLAKNA** (između crvenih i belih)

# **BELA** (veći prečnik, manje mitohondrija i mioglobina; mala količina oksidativnih enzima ali visoka anaerobna aktivnost - puno glikogena, brzo-zamarajuća. Adaptirani za fine i precizne pokrete).



A microscopic image of nervous tissue, likely a cross-section of a nerve. The image shows a dense population of cells, including large, multipolar neurons with prominent nuclei and nucleoli, and smaller, more numerous cells. The tissue is stained with hematoxylin and eosin (H&E), giving it a pink and purple appearance. The text "NERVNO TKIVO" is overlaid in the center in a bold, black, sans-serif font.

# NERVNO TKIVO



- ▶ omogućava odgovor organizma na promene spoljašnje i unutrašnje sredine
- ▶ kontroliše i integriše funkciju organa i organskih sistema

### Anatomska podela nervnog sistema:

#### - centralni

mozak i kičmena moždina

#### - periferni

kranijalni, spinalni i periferni nervi koji sprovode impulse ka i od CNS; ganglije; specijalizovani nervni završeci

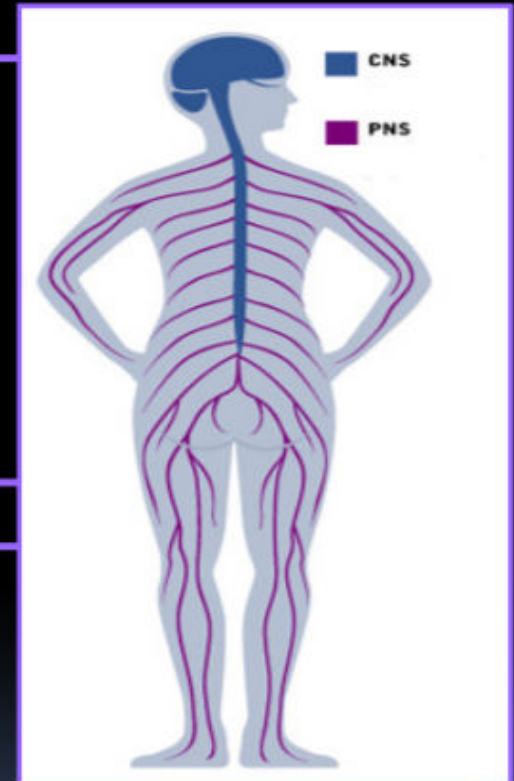
### Funkcionalna podela nervnog sistema:

#### - somatski

sastoji se od delova CNS i PNS koji obezbeđuju senzornu i motornu inervaciju svih delova tela osim srčane i glatke muskulature i žlezda; odnosno kontrola svih voljnih radnji osim refleksa

#### - autonomni (deo motornih neurona)

reguliše funkciju unutrašnjih (visceralnih) organa (glatke i srčane muskulature i žlezda)



Neuron ima sposobnost da reaguje na stimuluse (*nadražljivost*) i da primljeni nadražaj u vidu električnog signala (nervnog impulsa, akcionog potencijala) prenese i prosledi drugim ćelijama (*sprovodljivost*) putem **SINAPSI**

- električne
- hemijske

- akso-dendritske
- akso-somatske
- akso-aksonske
- dendro-dendritske

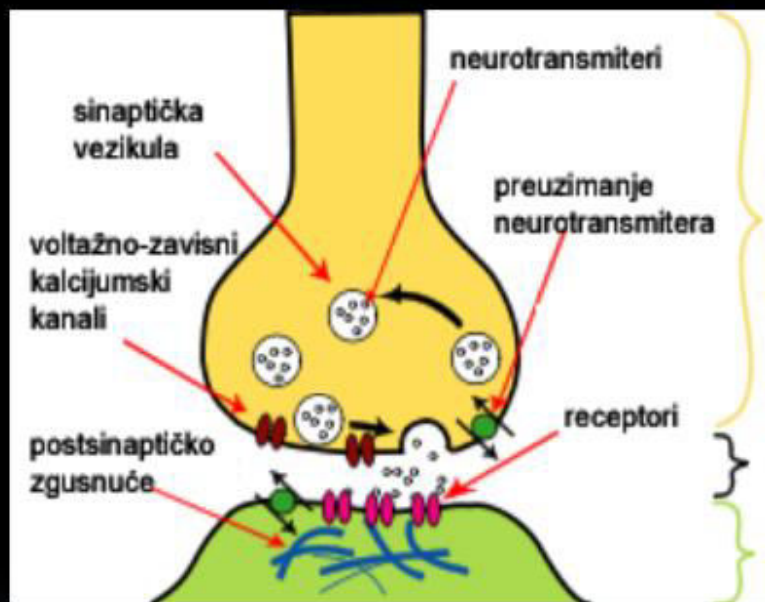
- inhibitorne
- ekscitatorne

- između aksona i efektorskih ćelija

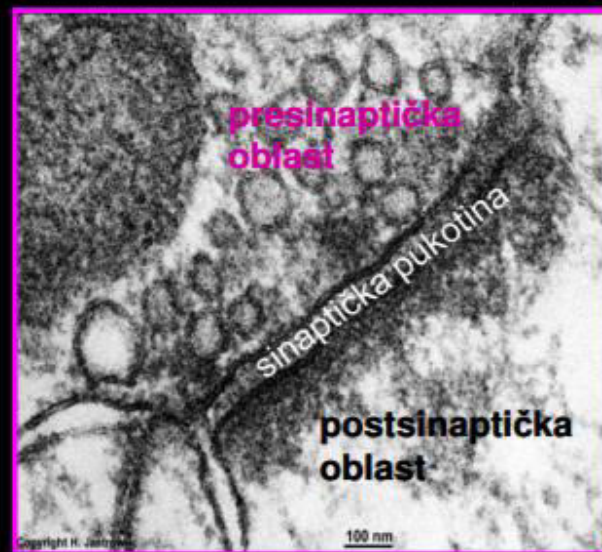


# Hemijska sinapsa

- neuron i neuron
- neuron i poprečno-prugasta mišićna ćelija
- komunikacija transmitsima



- Depolarizacija presinaptičke membrane
- Brzo otvaranje  $Ca^{++}$  kanala
- Ulazak jona  $Ca^{++}$  dovodi do fuzije sinaptičkih vezikula sa presinaptičkom membranom
- Oslobađanje neurotransmitera
- Vezivanje neurotransmitera za receptore na postsinaptičkoj membrani
- Depolarizacija postsinaptičke membrane



- **presinaptički oblast**
  - presinaptička membrana
  - trouglasta zgušnjavanja
  - sinaptičke vezikule (različitost)
  - mitohondrije
  - endozomi
- **sinaptička pukotina** (20 – 40 nm)
- **postsinaptički oblast**
  - postsinaptička membrana
  - postsinaptičko zadebljanje
  - receptori za transmitsere

# Neurotransmiteri



- **Neuropeptidi**
  - Veliki molekuli, 3-36 AK
- **Niskomolekularni neurotransmiteri**
  - Pojedinačne AK – glutamat, GABA, glicin
  - Acetil-holin
  - Biogeni amini – dopamin, noradrenalin, adrenalin,
  - Histamin, serotonin



- Sekrecija neurotransmitera se aktivira ulaskom  $\text{Ca}^{2+}$  preko voltažno zavisnih kanala u presinaptički završetak što dovodi do prolaznog porasta koncentracije kalcijuma u presinaptičkom završetku.
- Porast koncentracije kalcijuma uzrokuje fuziju sinaptičkih vezikula sa presinaptičkom plazma membranom i ispuštanje sadržaja vezikule u sinaptičku pukotinu (prostor između pre- i post- sinaptičke ćelije). Specifični proteini na površini sinaptičkih vezikula i duž presinaptičkog završetka posreduju u ovom procesu.

# Biogeni amini



- Biogeni amini regulišu mnoge moždane funkcije i takođe su aktivni i u perifernom nervnom sistemu.
- Neurotransmiteri koji spadaju u biogene amine su:
  - **kateholamini (dopamin, noradrenalin i adrenalin)**
  - **histamin i**
  - **Serotonin**
- Svi kateholamini su derivati zajedničkog prekursora, amino kiseline **L-tirozina**. Tirozin se ili unosi hranom ili se sintetise u jetri iz esencijalne amino kiseline fenil alanina pod dejstvom enzima fenilalanin hidroksilaze.

# Biogeni amini



- Regulišu brojne moždane funkcije, a nalaze se i u perifernom nervnom sistemu
- U najvećem broju psihijatrijskih oboljenja postoji poremećaj neurotransmisije nekog od ovih molekula
- Dejstvo mnogih psihoaktivnih supstanci se objašnjava intereagovanjem sa nekim od ovih neurotransmitera

# Receptori neuropeptida



- Spregnuti sa G proteinom  
samo par jonskih kanala poznato
- Više različitih receptora nego neuropeptida
- Peptidergička transmisija – dosta sporija;  
prisustvo Rc nije ograničeno na sinaptički deo  
membrane



# Uloga i poremećaji



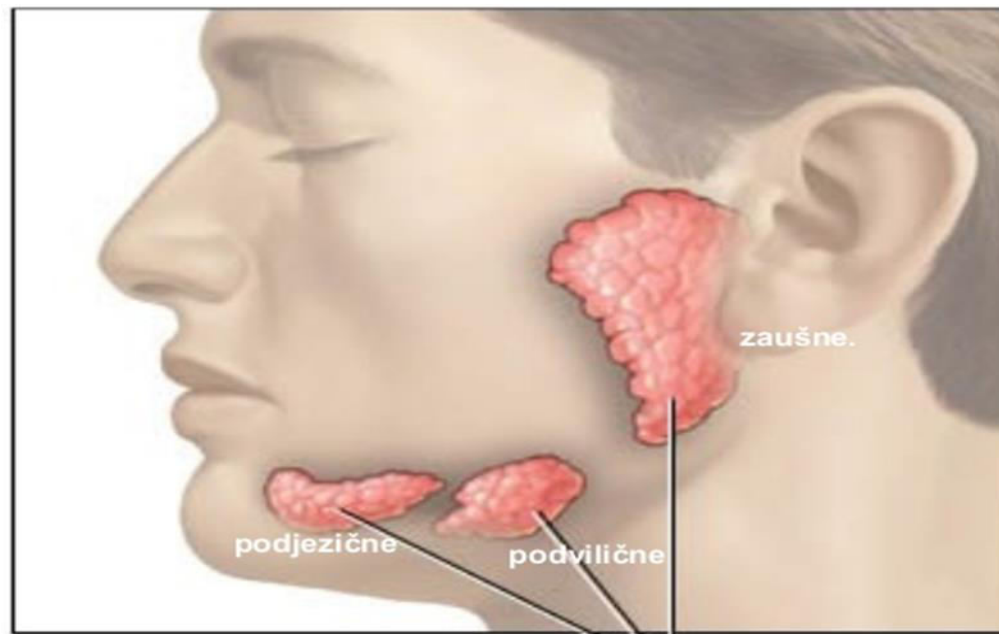
- Regulišu veliki broj funkcija
- Glad, žeđ – diabetes insipidus, gojaznost...
- Opioidi/endorfini – bol
- Ponašanje, emocije



# KVALITATIVNI SASTAV PLJUVAČKE

A decorative graphic element consisting of a solid teal horizontal bar that spans the width of the slide. Below this bar, on the right side, there are several horizontal lines of varying lengths and colors, including teal and white, creating a layered, stepped effect.

- **Pljuvačka** (lat. saliva) predstavlja proizvod sekrecije pljuvačnih žlezda. Ona ima brojne značajne uloge, a predstavlja složenu mešavinu vode, jona, enzima, glikoproteina, proteoglikana, imunoglobulina, baktericidnih i drugih supstanci.



# Sastav

- Utvrđeno je da sastav pljuvačke varira u odnosu na doba dana, vrstu hrane (odnosno nadražaja) i količinu izlučenog soka. U sastav pljuvačke ulaze:

1. voda (98-99%) ,

2. elektroliti:

- natrijum 2-21 mmol/l
- kalijum 10-36 mmol/l
- kalcijum 1,2-2,8 mmol/l
- magnezijum 0,08-0,5 mmol/l
- hloridi 5-40 mmol/l
- bikarbonati 25 mmol/l
- fosfati 1,4-39 mmol/l.

- mukus

sastavljen od mukopolisaharida i glikoproteina

- antibakterijske supstance

tiocianat, vodonik-peroksid, imunoglobulin A

- ćelije

- opiorfin, novootkriveni analgetik pronađen u pljuvački.

- enzimi (aktivne materije):

**Ptialin** ( $\alpha$ -amilaza) koji razlaže skrob i glikogen preko niza intermedijarnih produkata (dekstrina) do prostijih šećera (maltoza, maltotrioza i  $\alpha$ -granični dekstrini). On najbolje deluje u neutralnoj ili slabokiseljoj sredini, kakva vlada u ustima. Međutim, pošto se hrana kratko zadržava u usnoj duplji, on nastavlja da deluje i u lumenu želuca sve dok ne bude neutralisan kiselim želudačnim sokom.

**Lingvalna lipaza** koja deluje na masti (trigliceride kratkih i srednje dugih lanaca). Prema nekim autorima njoj se pripisuje 30% ukupne hidrolize (razlaganja) masti u digestivnom traktu. Luče je Ebnerove žlezde smeštene na jeziku.

**Proteaze, peptidaze i maltaze** u malim količinama.

# Lučenje

- U normalnim uslovima se u svakom trenutku (osim tokom spavanja) luči oko 0,5 ml/min pljuvačke. Ovo daje dnevnu količinu od 800-1500 ml izlučenog soka. Na lučenje prije svega djeluju parasimpatička nervna vlakna koja polaze iz salivatornog jedra. Osim toga, razne čulne senzacije (pogotovo kisela [hrana](#)) mogu da izazovu obilno lučenje pljuvačke. Na ove centre mogu uticati impulsi iz viših hijerarhijskih struktura [nervnog sistema](#). Još jedan bitan faktor koji utiče na lučenje je protok [krvi](#) u žlezdama potreban za adekvatnu nutriciju i sekreciju.



- Tokom osam sati sna izluči se svega oko 10 ml pljuvačke. Od dnevno izlučene količine oko 23% potiče od parotidnih, 65% od podviličnih, 4% od podjezičnih i oko 8% od svih malih pljuvačnih žlijezda.
- Pojačano lučenje sreće se kod Parkinsonove bolesti, u trudnoći i kod trovanja živom.

# Formiranje salive

- Primarna i konačna saliva.
- Sekret salive se razlikuje po *koncentraciji mucina*.
- Parotidne – *serozna saliva*;
- Podvilična – *seromukozna saliva*;
- Podjezična – *mukozna saliva*.
- Mješanjem salivarnog sekreta – **UKUPNA SALIVA (mješovita)**.
- Spontana sekrecija – **NESTIMULISANA SALIVA** (max. izlučivanje 18<sup>h</sup>, a najniže od ponoći do 6<sup>h</sup>).

# Uloge

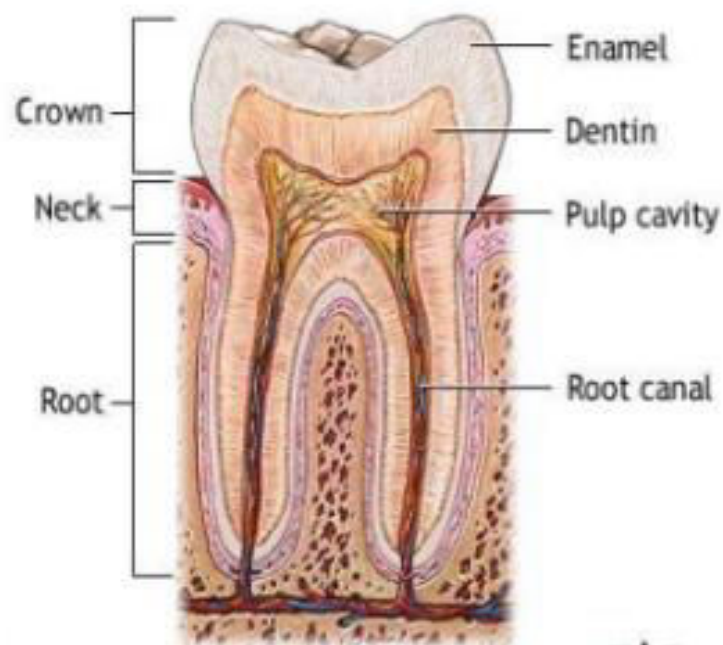
- Osim enzimске aktivnosti pljuvačka ima i druge značajne fiziološke uloge:
- održavanje vlažnosti, podmazivanje i fiziološko čišćenje usne duplje,
- kvašenje i rastvaranje hrane,
- formiranje zalogaja,
- olakšavanje fonacije i pokreta jezika,
- bakteriostatsko i baktericidno delovanje,
- prevencija karijesa zuba
- ekskretorna funkcija (izlučivanje joda, alkaloida, virusa, supstanci iz krvi) i dr.

- Pljuvačka igra značajnu ulogu u održavanju fiziološkog stanja usne šupljine i početnog dela digestivnog trakta. Zaštitni efekat na sluznicu se ostvaruje zahvaljujući prisustvu glikoproteina i mukoidnih produkata koje luče velike i male pljuvačne žlijezde.
- Oni štite sluznicu od potencijalno kancerogenih činilaca kao što su pušenje i razna hemijska sredstva, a sprečavaju i sušenje usne duplje u toku disanja na usta.
- Osim toga, pljuvačka sadrži brojne komponente koje posebno ili u kombinaciji igraju ulogu barijere protiv invazije bakterija, virusa i drugih patogenih mikroorganizama. Promjenom količine i sastava pljuvačke stvaraju se uslovi za razvoj različitih oblika infekcije usne šupljine, žlijezda, ždrijela i cjelokupnog organizma.

# Zubi



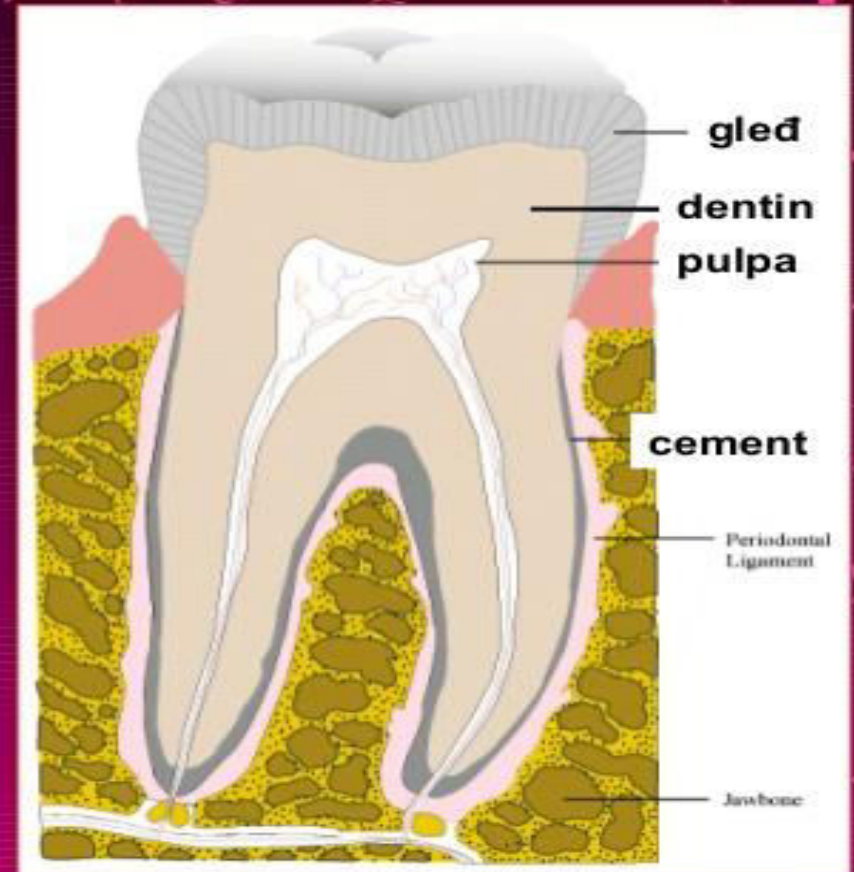
- Koštani organi usađeni u gornju i donju vilicu
- Krunica, koren, vrat
- 4 sekutića
- 2 očnjaka
- 10 kutnjaka



# BIOHEMIJSKI SASTAV ZUBA

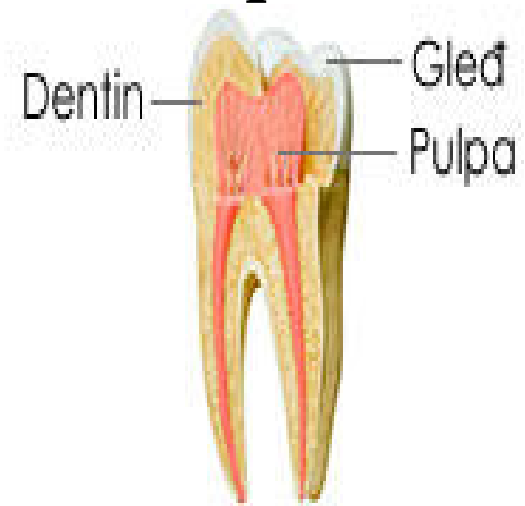
## • Zubi

- organska materija  
**dentin**
- spolja su pokriveni slojem tvrde **gleđi**.
- Unutrašnjost zuba je ispunjena **zubnom pulpom** (vezivno tkivo) u kojoj se nalaze krvni sudovi (ishranjuju zub) i nervi.
- Koren zuba je pokriven slojem **cementa** (koštano tkivo)

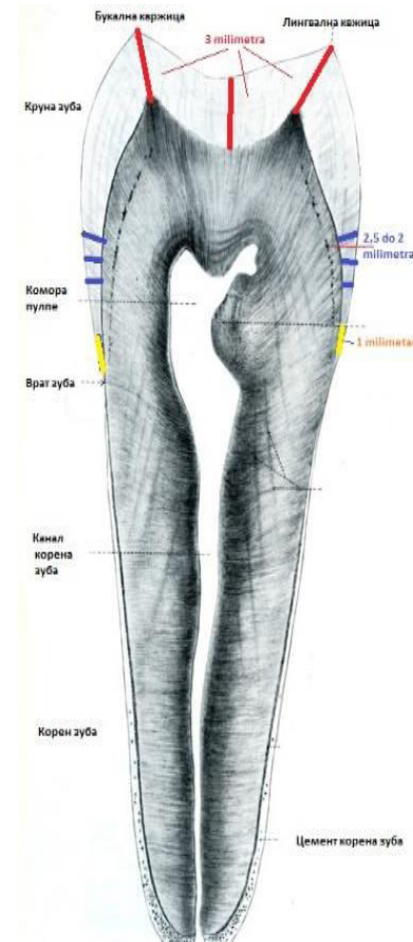


# ZUBNA GLEĐ

- Najčvršće tkivo u organizmu.
- Sastav: voda – 4 %; organske materije – 1-2 %; neorganske materije – 95 % u vidu **hidroksi apatita**.
- Izgled: heksagonalne prizme, poredane u nizove, cijelom debljinom gleđi u kojoj su kristali apatita (Ca i fosfati vezani u formuli X).
- Oko hidroksiapatita se stvara *hidratacioni sloj vode* – povećava otpornost gleđi na oštećenje.



- ❖ Zahvaljujući svom sastavu, gleđ je veoma otporna na dejstvo enzima, kiselina i ostalih korozivnih materija i predstavlja prvu i glavnu liniju odbrane zuba od karijesa.
- ❖ Organske materije sprečavaju **DEMINERALIZACIJU** gleđi i nastanak karijesa.
- ❖ **AMELIN** (sličan keratinu) – proteinska komponenta gleđi.



Дебљина глеђи је највећа на мастикаторним површинама тј. на инцизалним ивицама и квржицама зуба и ту износи око 2 - 3 mm ,док се дебљина глеђи идући ка врату зуба постапано смањује и ту износи око 1mm.

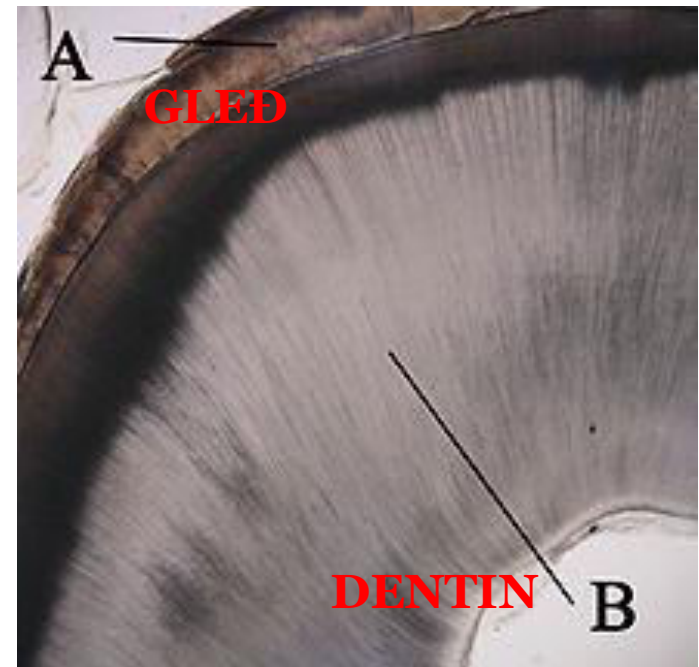
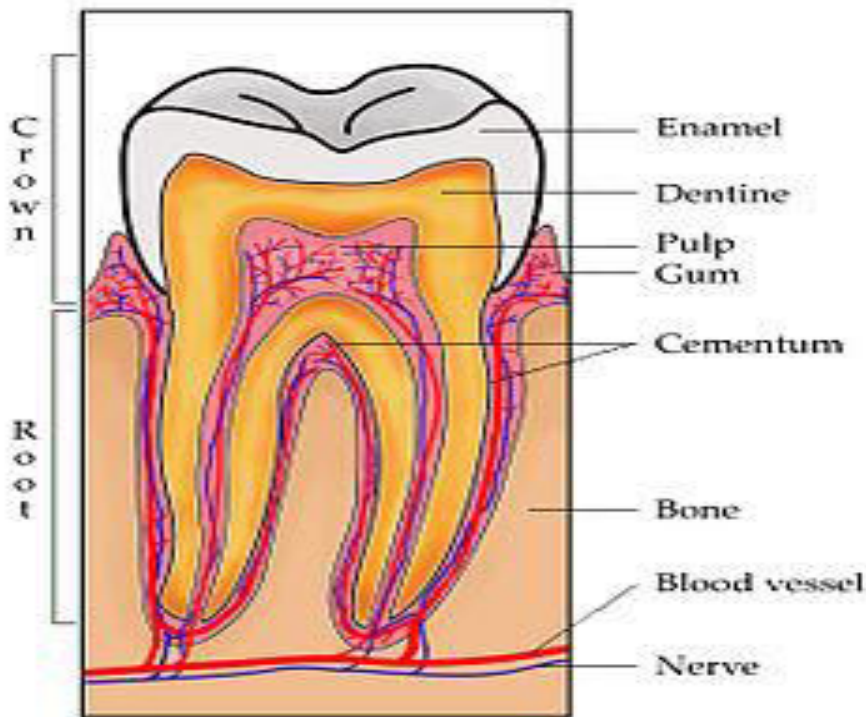
Глеђ млечних зуба је знатно тања у односу на глеђ сталних зуба и њена максимална дебљина износи 1 mm на најдебљим местима .



# DENTIN

- **Dentin** ili zubna kost je čvrsto **avaskularno** tkivo koje izgrađuje najveći dio zuba i daje mu oblik.
- Ima **veći procenat vode** u odnosu na gleđ (10 %) i **organskih materija** (20 %).
- Kroz dentin prolaze mnogobrojni **Haversovi kanalići** promera 2-5 $\mu$ m, kroz koje se **protežu Tomasova vlakna** (ogranci krvnih sudova i nerava) i **fibra vlakna** (periferni produžeci ćelija odontoblasta – grade intratubularni dentin.
- Neorganske materije u dentinu grade **kristale hidroksiapatita**.
- Organske materije – kolagen, lipidi i citrati.

- Dentin se stvara kontinuirano tokom cijelog života (sekundarni i tercijski dentin), a boja mu varira od žućkaste do bijelosive.



# CEMENT

- *Cement* je mineralizirano vezivno tkivo koje prekriva dentin u predjelu anatomskog korijena zuba.
- Prožet je **sistemom kanalića i lakuna**, kroz koji prolaze tanke fibrile (koje odgovaraju Šarpejevima vlaknima kostiju – **CEMENTOBLASTI**), a koje fiksiraju zub za okolnu alveolu.
- Sadrži 32% organskih i 68% neorganskih materija.
- Stvara se tokom cijelog života a ima i veliki **reparatorni potencijal**.

# ZUBNA PULPA

- Zubna pulpa ispunjava unutrašnjost zuba, a sastoji se od rastresitog vezivnog tkiva.
- Osnovni strukturni elementi pulpe su vezivno-tkivne ćelije, vlakna i osnovna supstanca.
- U osnovnoj supstanci (koja potiče iz krvne plazme) nalaze se kolagena i elastična vlakna, krvne i limfne žile, nervna vlakna, te relativno mali broj ćelija (odontoblasta, fibroblasta, fibrocita, mezenhimalnih stanica).
- Pulpa ima više funkcija:
  - gradivna – **odontoblasti i fibroblasti** - produkciji kolagenih vlakana i stvaranju dentina,
  - nutritivnu - reguliše metabolizam osnovnih elemenata svih dijelova zuba,
  - neurosenzornu - sadrži senzitivna nervna vlakna i
  - odbrambenu ulogu – leukociti, mastociti, histociti, limfocita.

- Pulpa ima više funkcija:
- ✓ **gradivna** - produkciji kolagenih vlakana i stvaranju dentina,
- ✓ **nutritivnu** - reguliše metabolizam osnovnih elemenata svih dijelova zuba,
- ✓ **neurosenzitivna** - sadrži senzitivna nervna vlakna i
- ✓ **odbrambenu ulogu** - stvaranje sekundarnog i tercijarnog dentina.



# FORMIRANJE I MINERALIZACIJA ZUBA

- Kalcifikacija – deponovanje kalcijum fosfata u kostima i zubima.
- Mineralizacija zuba se objašnjava kroz tri teorije:
  1. Fosfatazna teorija – učešće alkalne fosfataze
  2. Teorija inicijacija mineralizacije stvaranjem zametka.
  3. Teorija Vezikulama – tvorevina bogata AF, ATP i fosfatidil serin.

# Demineralizacija

- Suprotan procesu mineralizacije, koji se karakteriše stvaranjem APATITA uz učešće citrata – vežu jone Ca.
- Karbonati i citrati – povećavaju solubilnost apatita, a citrati – inhibiraju AF – regulacija mineralizacije.
- **Amelogeneza** – proces stvaranja gleđi.
- **Dentinogeneza** – proces stvaranja dentina.

# ZUBNE NASLAGE

Glavne zubne naslage su – pelikla, plak i kalkulus. **Zubni plak** je bezbojna lepljiva masa (biofilm) koja se stvara u usnoj duplji na zubima, desnima, zubnim protezama, mostovima i drugim protetskim nadoknadama.

Plak se sastoji od velikog broja bakterija povezanih u mukopolisaharidni matriks, vode i organskih i neorganskih materija; **ne može se isprati**, ali se može mehanički odstraniti zubnom četkicom.

Plakovni polisaharidi su:

- **Dekstran** – daje stabilnost plaku i energetski materijal
- **Levan**,
- **Mutan**.





# FORMIRANJE ZUBNOG PLAKA

- Njegova glavna osobina je prijanjanje (čak i za glatke površine zuba), a već nekoliko minuta nakon poliranja ponovo počinje da se stvara iz [pljuvačke](#) u obliku veoma tankog sloja koji oblaže zube.
- Formiranje zubnog plaka ide kroz 3 faze:
- **INICIJALNA** - Prvo nastaje **proteinski film (pelikula)** koji deluje kao regulator, odnosno rampa u propuštanju jona između zuba i pljuvačke.
- **AKUMULACIJA** – „pioniri“ bakterije se razmnožavaju, vežu se sa proteinima zubne pelikle, Ca i lecitin like vezama u kolonije.
- **SAZREVANJE** – bakterije sintetišu dekstran (polimer gukoze) i levan (polimer fruktoze), kojima obezbjeđuju energiju za ovaj proces i cementiraju i voluminiziraju zubni plak.



# Pelikla

- Nakon nicanja zuba, oko zuba dolazi do formiranja zubnog omotača – **PELIKLE** (pokriva gleđ).
- Pelikla – adsorbovani glikoproteidi otporni na enzime uz učešće Ca – vrši kuplovanje kiselih glikoproteida, stvara se jako brzo (nekoliko minuta).
- Uloga pelikle:
  - Štiti zubnu gleđ od kiselih metabolita – karijesa;
  - Lumbrikantno dejstvo – sprečava trenje zuba;
  - Podloga za formiranje štetne naslage na zubima – zubnog plaka.
- Prema rezultatima istraživanja objavljenih u medicinskom časopisu “Čest” (engl. Chest) u novembru 2004. godine, bakterije iz plaka mogu biti povezane sa razvojem hospitalnih infekcija posebno upale pluća kod starijih pacijenata.

# Biohemijski procesi u bakterijam biofilma

- Bakterije plaka su **heterotrofni organizmi** – koriste gotove organske materije iz okoline.
- Najvažnija energetska materija bakterija – saharoza, skrob, maltoza, dekstran, levan i mutan.
- Bakterije imaju **niz biohemijskih procesa** – glikoliza, glikogenoliza, pentozni put, glikogeneza – **nagomilavanje kiselih metabolita i acidoze** – **demineralizacija gledi** (razlaganje hidroksiapatita).
- Bakterije koriste azotne materije (urea, AK, peptide) – **amonijak** – bitan za puferisanje plaka i sintezu nekih AK.
- AK imaju 3 –ko porijeklo:
  - Dejstvom proteinaza na plakovne proteine,
  - Hrana i saliva,
  - Strukturni proteini oralnih tkiva (kolagen i elastin).

- Katabolizam AK – **deaminacija i dekarboksilacija** – amonijak i amini – regulacija pH.
- **Kolagenaza i elastaza** degradiraju strukturne proteine – PARADONTOPATIJA.
- Razlaganje hijaluronske kiseline i hondroitin sulfata – GINGIVITIS.
- **Dekarboksilaze** bakterija uzrokuju nastanak toksičnih amina (agmatin, putrescin, kadaverin, histamin, GABA) – **truležni procesi** – NEPRIJATAN ZADAH.
- U plaku je moguća **sinteza uree** iz nastalog amonijaka – način njegove neutralizacije.

**Zdravi zubi  
i desni**



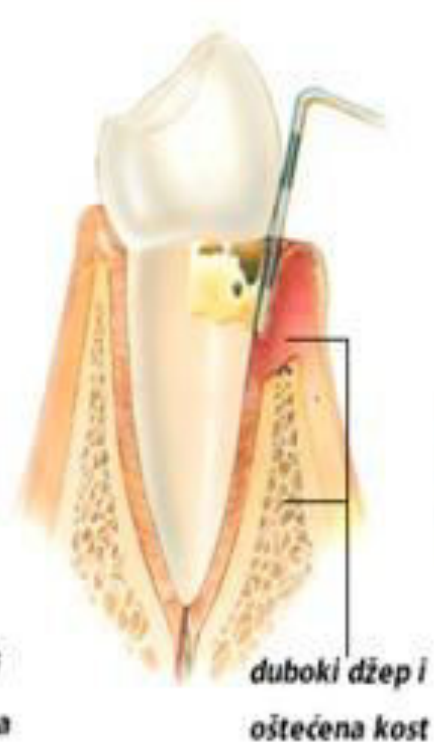
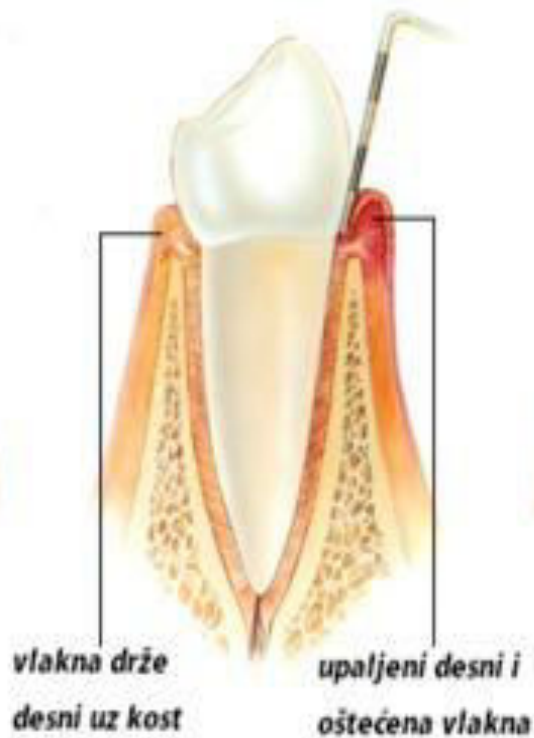
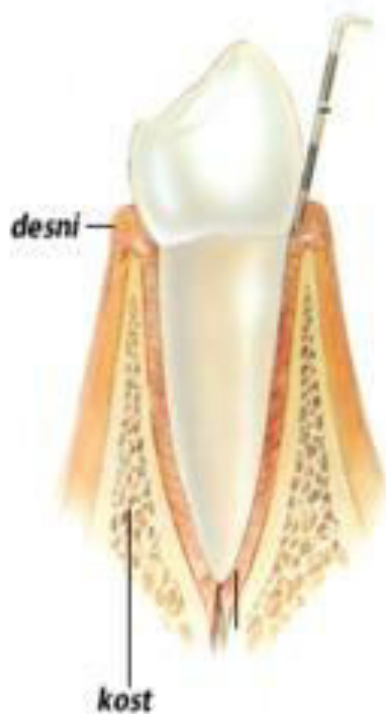
**Upala desni**



**Parodontoza**



**Napredna  
parodontoza**



# ZUBNI KAMENAC

- Kamenac se stvara najčešće na **lingvalnoj strani** donjih sjekutića, koju favorizuje loša oralna higijena.
- **SUPRAGINGIVALNI** – bjeličasto – žut, lako se skida;  
**SUBGINGIVALNI** – tamnije boje, čvršći, teže se skida.
- **Sastav:** neorganske materije 80 % i organske materije 20 %.
- Formiranje kamenca u 3 faze:
  1. INICIJACIJA – stvaranje uslova za njegovo formiranje - acidoza, povećanje konc. elektrolita i organskog matriksa,
  2. MATURACIJA – inicijalni precipitat prelazi u kristal hidroksiapatita,
  3. TERMINACIJA – stabilizacija hidroksiapatita – kamenac progredira u plak, gingivitis i kvar zuba. U ovoj fazi pojačana oralna higijena može zaustaviti njegovu organizaciju.

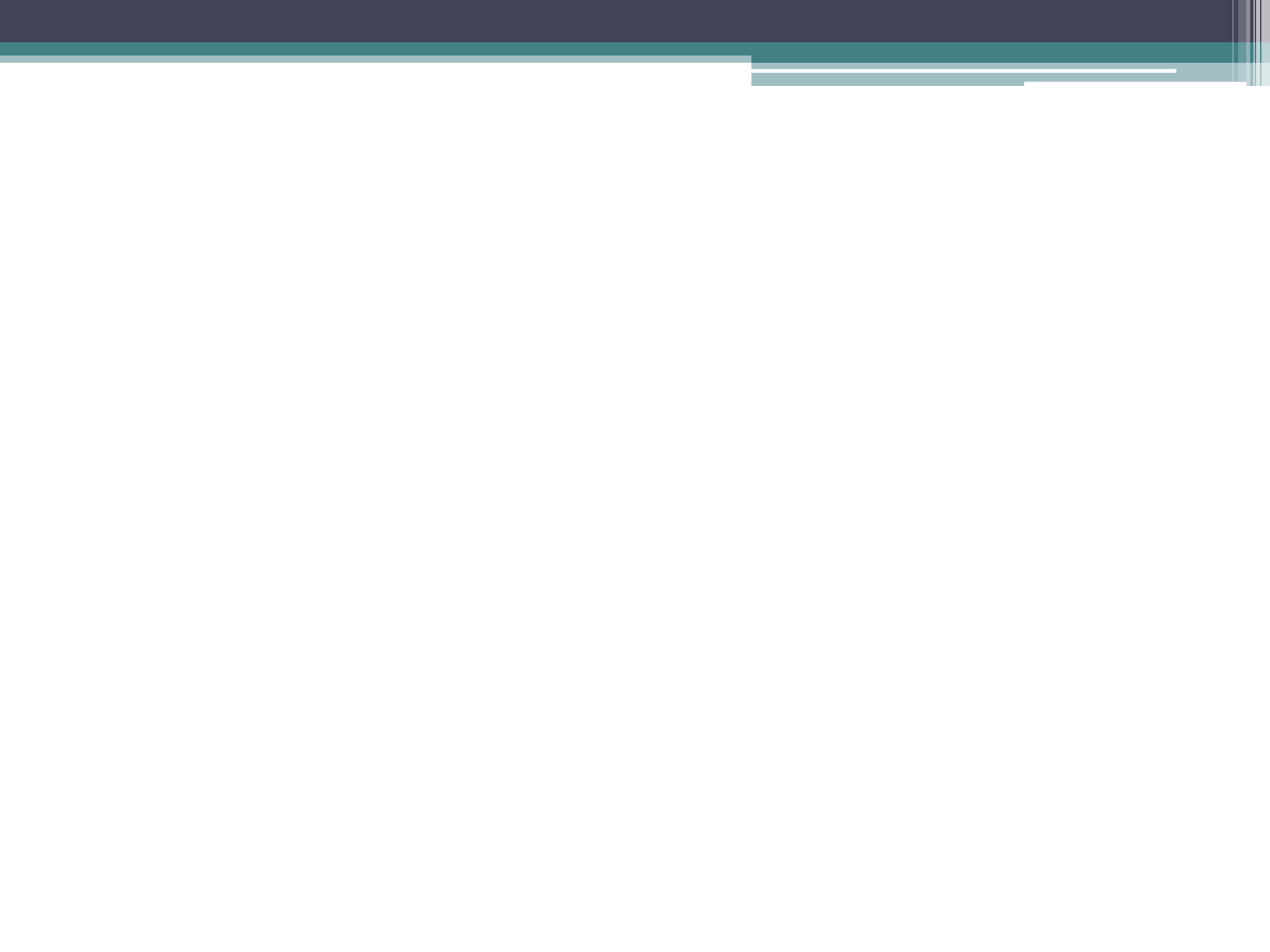
# PRIMJENA FLUORIDA U PREVENCIJI ZUBNOG KARIJESA

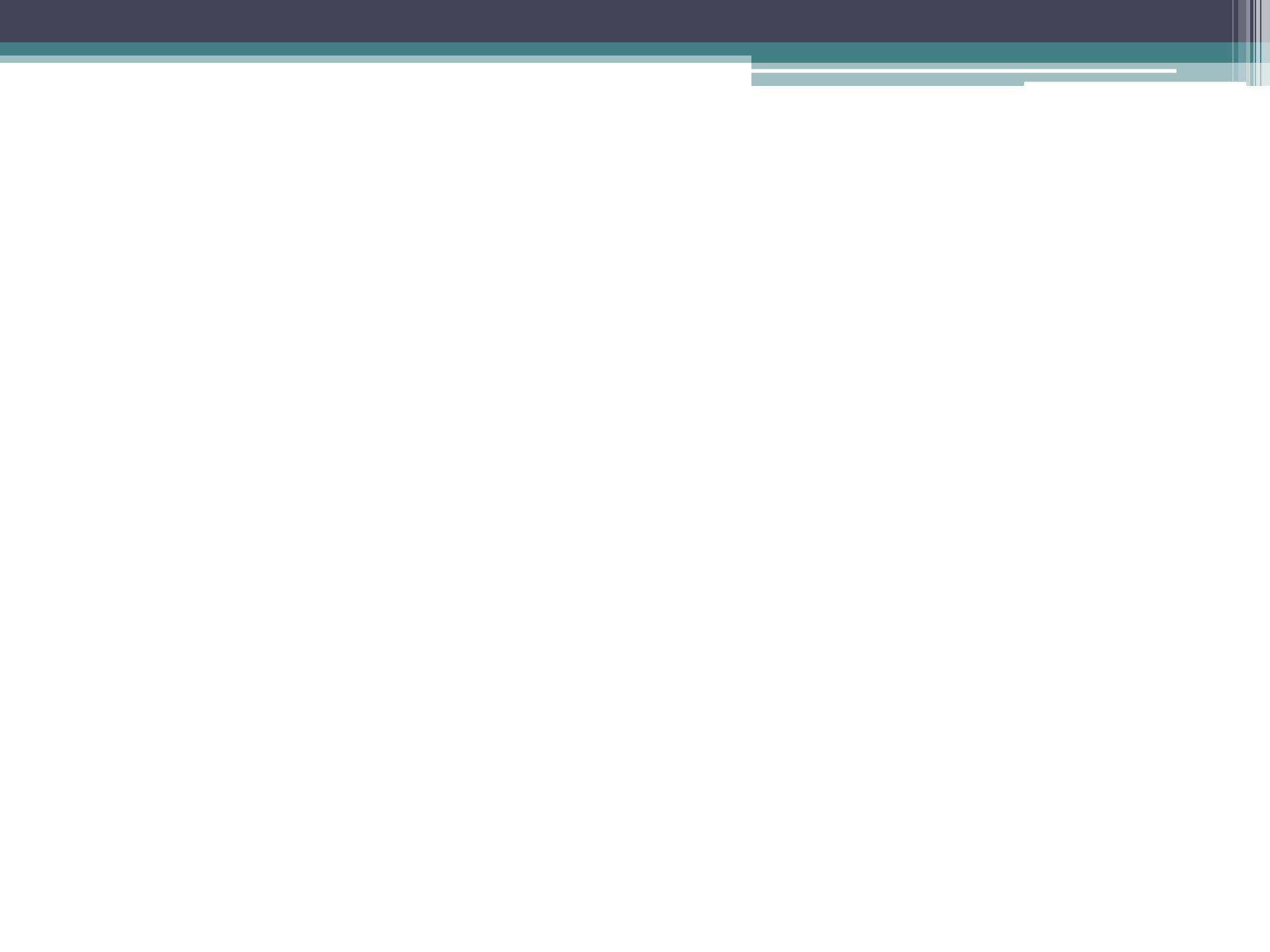
- Fluor primjena – **sistemska** (voda i tablete) i **lokalno** (koncentrovani rastvor na površini zubne gleđi – stabilan i otporan fluor –hidroksiapatit).
- Uloga fluora:
  1. **Deponovanje** u čvrsta tkiva, naročito tokom odontogeneze – *heterojonskom izmjenom* – fluorhidroksiapatit (otporan na rastvaranje u kiseloj sredini)
  2. **Bakteriostatsko djelovanje** -inhibicija pojedinih enzima bakterija plaka ( enalaze) – pad ATP – nema biofilma.

# ISHRANA – ZNAČAJNA U RAZVOJU ORALNIH STRUKTURA









# KVALITATIVNI SASTAV PLJUVAČKE



# MUCINI

- Lokalni glikoproteini salive, bogati UH; razlikuje se **visokomolekularni MG1** i **niskomolekularni MG2 mucin**
- Sinteza: podjezične i podvilične pljuvačne žlijezde
- Uloga:
  - Obezbjeđuju sluzav izgled i viskoznost salive,
  - Stvaraju zaštitni film na oralnoj sluzokoži,
  - Oblažu bolus i omogućavaju lakše gutanje hrane,
  - Olakšavaju pokrete jezika i govor,
  - Antimikrobno dejstvo

**Antimikrobno dejstvo** – agregacija bakterija oralne flore → prevencija **ZUBNOG KARIJESA**

# PROLINOM BOGATI PROTEINI - PRP

- Lokalni proteini salive; tri vrste: bazni, kiseli i glikozilisani
- Sinteza: parotidna pljuvačna žlijezda
- Uloga:
  - **zaštita zubne gleđi** – bazni PRP vezuje Ca salive → sprečava nefiziološku precipitaciju Ca-fosfata na površini zubne gleđi → štiti je od atricije,
  - **vezivanje dijetskih tanina** – bazni PRP sposoban da veže toksične tanine iz hrane → sprečava oštećenje tkiva,
  - **antimikrobno** – PRP agregira bakterije i ispoljava jak antivirusni efekat protiv HERPEX SIMPLEX virusa

# SALIVARNA AMILAZA I KARBOANHIDRAZA

- Salivarnu amilazu luče parotidne žlijezde – izoenzim S
- Uloga – samočišćenje oralne sredine – hidroliza skoroba do maltotrioze, maltoze i izomaltoze
- Salivarna karboanhidraza (CA VI) jeste E, koji proizvode submandibularna i parotidna žlijezda.
- Uloga:
  - Održavanje pH (**6.1-7.8**) oralne i ezofagealne mukoze, **sintezom bikarbonatnih jona** (glavni neorganski puferi pljuvačke)
  - Održavanje **integriteta svih tkiva** oralne sredine

# LIZOZIM

- Nespecifični enzim, antimikrobne odbrane oralne sredine
- Sinteza – male i velike salivarn žlijezde, leukociti i gingivalna tečnost
- Efekat: **ANTIMIKROBNI, ANTIVIRUSNI, ANTITUMORSKI, ODRŽAVANJE INTEGRITETA PLAZMA MEMBRANE**
- **Antimikrobno dejstvo** – kidanje  $\alpha$ 1,4 glikozidne veze acetilmuraminske kiseline (NAM) i acetilglukozamina (NAG) (peptidoglikani bakterija MUREIN) → liza bakterije
- **Antifungicidno djelovanje** na *Candida albicans* – nepoznat mehanizam

# LAKTOFERIN

- Glikoprotein iz grupe **NE-HEMSKI –Fe – vezujućim proteinima** (transfrin, ovotransferin, melanotransferin i inhibitor karboanhidraze)
- Izvor – epitelne ćelije oralne mukoze i leukociti
- Uloga:
  - **Antibikrobna zaštita** – bakteriostatska, bakteriocidna, antifungicidna – zasniva se da vezujući Fe, čini ga nedostupnim mikrobima → **NUTRITIVNI IMUNITET**
  - **Antivirusna** – zasniva se na onemogućavanju njihove replikacije → direktnim vezivanjem za njihovu membranu i/ili za R domaćina (kompeticija)
  - **Antioksidativna** – vezivanjem Fe, onemogućava promjenu njegove valence – nemogućnost stupanja u reakcije u kojima nastaju slobodni radikali.



# HISTATINI

- Histidinom bogati peptidi, sintetišu ga sve salivarne žlijezde; razlikuju se **histatini-1,3,5**
- Uloge:
  - **Formiranje stečene zubne pelikle** na površini zubne gleđi – histatin-1 veže za hidroksiapatit zubne gleđi
  - **Antimikrobno i antifungicidno** – sprečava kolonizaciju bakterija i histatin-5 se vezuje za R gljivica koji su „*HEAT shock*“ proteini → oksidativni stres
  - **Vezivanje jona metala u salivi** – Zn i Cu → štiti zubnu gleđ i blokira razmnožavanje mikroorganizama
  - **Inhibicija bakterijskih i tkivnih proteolitičkih enzima** – histatin-5 blokira bakterijske proteinaze, metaloproteinaze i citokine
  - **Vezivanje dijetskih tanina** u oralnoj sredini (polifenola)

# CISTATINI

- Proteini, podijeljeni u 3 familije: I – lokacija intracelularno, II - ekstracelularno, III - kininogeni.
- U salivi su prisutni cistatini II grupe, a dominantan je S
- Uloga:
  - **Inhibicija (reverzibilno) cistein proteza** – kompetitivna inhibicija za AC enzima
  - **Formiranje zubne pelikle**
  - **Antimikrobno**
  - **Antiinflamatorno**

# STATERIN

- Kiseli fosfoproteini, porijeklo submandibularna i parotidna žlijezda.
- Uloga:
  - Vezivanje jona Ca sa fosfatima i smanjenje mogućnosti za stvaranje kamenaca u izvodnim duktusima salivarnih žlijezda

# FIBRONEKTIN

- Glikoprotein salive, potiče iz parotidne žlijezde
- Postoji u **nerastvorljivom i rastvorljivom** obliku (tjelesnim tečnostima)
- Uloga:
  - **Agregacija bakterija**
  - **Formiranje zubne pelikle**

# DEFENZINI

- Peptidi salive, sa izraženim antibakterijskim dejstvom – **PRIRODNA ODBRANA ORGANIZMA;  $\alpha$ - i  $\beta$ - defenzini**
- **$\alpha$ - defenzini** – humani neutrofilni defenzini (HND) izrazito povećanje kod oboljenja usne duplje
- **$\beta$ -defenzini** - keratinociti usne duplje
- Uloga:
  - **Antibakterijska** – formiranje mikropora i kanala u membrani bakterija što uzrokuje lizu

# KALPROTEKTIN

- Antimikrobni peptid iz gingivalne tečnosti, mukoznog transudata i keratinocita
- Uloga:
  - **Nespecifična antimikrobna zaštita** – kompetitivno vezivanje za Zn – inhibicija rasta bakterija
  - **Regulacija inflamacije**
  - **Indukcija apoptoze**
  - **Inhibicija metaloproteinaza**
  - **Citotoksičnost** – za mnoge tumorske ćelije

# KATELICIDINI

- Mali antimikrobni peptidi salive, koji u sadejstvu sa drugim peptidima iste funkcije čine **NESPECIFIČNU ODBRANU** oralne sredine
- Uloga:
  - **Antimikrobna** – stvaraju jonske kanale u membrani mikroba – lize mikroba
  - **Umanjuju oštećenje tkiva slobodnim radikalima** koje proizvodi **NADP-zavisna OKSIDAZA iz fagocita**, kao odgovor na bakterijsku infekciju

# SEKRETORNI IMUNOGLOBULINI

- IgG, IgA i IgM – sekretorni Ig salive; IgA se sintetiše lokalno, ostali se filtriraju iz krvi
- IgA – u salivi prisutan kao dimer – monomerne jedinice povezane sa J-peptidom + sekretorna komponenta → štiti Ig od dejstva proteaza
- Dvojak mehanizam sinteze Ig –
  1. senzibilizacija oralne sredine Ag – proliferacija i diferencijacija B-limfocita u plazma ć. – sinteza IgA, prolazak kroz epitelne ć. žlijezda – vezivanje sekretorne komponente – sekrecija u salivu
  2. Ag. Senzibilisane limfociti GIT aktiviraju B limfocite – krvotokom dolaze u salivarne žlijezde – sinteza IgA



# ULOGA SEKRETORNIH Ig

- **Inhibicija adhezije** bakterija za tkivo domaćina
- **Inhibicija pentracije Ag** kroz sluznicu oralne mukoze
- **Neutralizacija** bakterijskih toksina
- **Neutralizacija virusa** blokada njihovog vezivanja za receptore na ćelijama
- **Sinergizam** djelovanja sa drugim imunološkim molekulama

# ANTIOKSIDANSI PLJUVAČKE

- Antioksidansi **neutrališu slobodne radikale** i dijele se na enzimске i neenzimске
- Enzimski – salivarna peroksidaza, SOD, katalaza, glutathion peroksidaza, glutathion reduktaza
- Neenzimska – mokraćna kiselina, albumini i glutathion
- **Mokraćna kiselina** – krajnji produkt katabolizma purinskih baza (organizam ne posjeduje urikaze); 70% salivarnog antoksidativnog kapaciteta – redukuje i neutrališe slobodne radikale a acidum urikum se oksidiše u allantoin; sposobnost vezivanja za jone metala sa promjenjivom valencom ( $\text{Fe}^{3+}$ )

# ENZIMSKI ANTIOKSIDANSI

- **Salivarna peroksidaza** – sadrži Se, zajedno sa tiocijanatima i  $H_2O_2$  ispoljavaju antibakterijsko djelovanje.
- **SOD** – katalizuje dismutaciju  $O_2$  u  $H_2O_2$ , sadrži Zn, Cu i Mn
- **Glutation peroksidaza** – sadrži Se, koristi redukovani glutation kao izvor redukovanih ekvivalenata u borbi protiv  $H_2O_2$  i inhibira nastajanje  $H_2O_2$  – zavisnih radikala
- **Glutation reduktaza** – održava stalnu koncentraciju redukovanog glutationa uz konstantnu redukciju  $H_2O_2$
- **Katalaza** – sarži HEM u aktivnom centru – razgrađuje  $H_2O_2$  na  $O_2$  i  $H_2O$

# LIPIDI U SALIVI

- Dokazano prisustvo holesterida, holesterola, TG, DAG, slobodnih MK, fosfatidil-holina, fosfatidil-etanolamina, sulafatida
- Ultracentrifugiranjem salive je **nemoguće** dobiti frakcije lipida i nepoznata je njihova uloga
- Pretpostavka je da sa proteinima salive **grade specifične agregate** sa još uvijek nepoznatom funkcijom
- **Lizofosfatidna kiselina** prisutna u salivi – multifunkcionalni medijator u mnogim biološkim procesima (zarastanje rana)

# ELEKTROLITI SALIVE

- Na, Ca, K, HCO<sub>3</sub>, HPO<sub>4</sub>, Cl,.. različite koncentracije u nestimulisanoj i stimulisanoj salivi
- **↗ Ca i HPO<sub>4</sub> u salivi** – od značaja za proces remineralizacije i glavne neorganske komponente kristala hidroksiapatita
- **Remineralizacija** – obnavljanje oštećenih dijelova zubne gleđi ugradnjom Ca i HPO<sub>4</sub> na mjestu oštećenja u alkalnoj sredini i prisustva proteina salive sa ulogom deponovanja Ca (staterini, fosfoproteini,..) i stečene zubne pelikle

- **HPO<sub>4</sub> i HCO<sub>3</sub>** – od značaja u održavanju pH salive, puferi
- **HCO<sub>3</sub>** – glavni pufer salive, nestimulisana saliva – 1 mmol/l, stimulisana – 60 mmol/L – alkalizacija salive (pH 7,8), bitno za proces remineralizacije
- **HPO<sub>4</sub>** – veća koncentracija u nestimulisanoj salivi (7-8 mmol/L), blaga acidnost salive – od značaja za uklanjanje adsorbovanih glikoproteina zubne pelikle – **stečena zubna pelikla**, značajnih u mastifikaciji hrane
- **Cl** – aktivacij salivarne amilaze
- **Fluoridi** – sprečavanje zubnog karijesa – aplikacija sistemski ili lokalno

# ULOGA I ZNAČAJ SALIVE

- Održavanje oralne homeostaze – očuvanje zdravlja zuba i oralne sluzokože !
- Samočišćenje usne duplje
- Mastikacija, govor i gutanje
- Zaštitna uloga
- Metabolisanje H<sub>2</sub>O
- Ekskretorna uloga
- Funkcija čula ukusa
- Biološki materijal

# BIOHEMIJA ZUBNIH TKIVA





# ANATOMSKI DIJELOVI ZUBA

- Na svakom zubu se razlikuju tri osnovna dijela: kruna, vrat i korijen.

**Kruna zuba** (lat. corona dentis) se označava s dva termina: anatomska i klinička kruna.

Anatomska kruna je dio zuba prekriven caklinom.

Klinička kruna je vidljivi dio zuba.

**Vrat zuba** (lat. collum s. cervix dentis) je suženje na granici cakline i cementa. u fiziološkim uslovima je prekriven sluznicom usta. Između zuba i sluznice nalazi se uzak prostor dubine do 1,5 mm koji se naziva fiziološki džep.

**Korijen zuba** (lat. radix dentis) također je označen sa dva termina.

Anatomski korijen je dio zuba prekriven cementom i usađen je u zubnu jamicu (alveolu). Klinički korijen je onaj dio zuba koji se ne vidi pri inspekciji. Broj i veličina korjenova varira od zuba do zuba.

- *Jednokrjeni zubi su* sjekutići, očnjaci i pretkutnjaci (sa izuzetkom gornjeg prvog premolara).
- *Dvokrjeni zubi su* gornji prvi pretkutnjak i svi donji kutnjaci,
- *Trokorjeni zubi su* gornji kutnjaci (prvi i drugi)

# ZUBNA GLEĐ

## STRUKTURA ZUBA

