

Biblioteka
MEDICINSKIH NAUKA

Docent dr Snežana Pantović
OSNOVI BIOHEMIJE ZA STUDENTE VISOKE MEDICINSKE ŠKOLE
Prvo izdanje

Izdavač
Univerzitet Crne Gore
Cetinjska br. 2, Podgorica
www.ucg.ac.me

Za izdavača
Prof. dr Danilo Nikolić, rektor

Glavni i odgovorni urednik
Prof. dr Stevo Popović

Urednik biblioteke
Prof. dr Ljiljana Vučković

Recenzije
Prof. dr Ivan Dožić
Docent dr Vlatko Kastratović

Lektura
Dragica Glomazić

Grafičko oblikovanje
Milovan Roganović

Štampa
Art-Grafika, Nikšić

Tiraž
300 primjeraka

Objavlјivanje ove univerzitetske publikacije odobrio je Senat Univerziteta Crne Gore odlukom br. 03-370/6 od 21. marta 2019. godine.

© Univerzitet Crne Gore, 2020.

Sva prava zadržana. Zabranjeno je svako neovlašćeno umnožavanje, fotokopiranje ili reprodukovanje publikacije, odnosno njenog dijela, bilo kojim sredstvom ili na bilo koji način.

CIP - Каталогизација у публикацији
Национална библиотека Црне Горе, Цетиње

ISBN
COBISS.CG-ID



Snežana Pantović

**OSNOVI BIOHEMIJE ZA STUDENTE
VISOKE MEDICINSKE ŠKOLE**

Podgorica, 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD U BIOHEMIJU.....	1
<i>M. Bigović, S. Pantović</i>	
2. BIOHEMIJSKA ORGANIZACIJA ĆELIJE.....	9
<i>S. Dizdarević, S. Pantović</i>	
2.1. Prokariotske ćelije.....	10
2.2. Eukariotske ćelije.....	11
2.3. Plazma membrana.....	11
2.4. Citoplazma.....	12
2.5. Membranske organele.....	13
2.5.1. Jedro.....	13
2.5.2. Lizozomi.....	15
2.5.3. Peroksizomi.....	15
2.5.4. Endoplazmatski retikulum.....	15
2.5.5. Mitohondrije.....	17
2.5.6. Goldžijev aparat.....	17
2.6. Nemembranske organele.....	18
2.6.1. Centriole.....	18
2.6.2. Ribozomi.....	19
2.6.3. Citoskelet.....	19
2.7. Nukleinske kiseline.....	21
2.8. Replikacija.....	22
2.9. Transkripcija.....	23
2.10. Translacija.....	23
3. OSNOVI ENZIMOLOGIJE.....	25
<i>M. Roganović, T. Vujović, S. Pantović</i>	
3.1. Mehanizam enzimske katalize.....	25
3.2. Faktori koji utiču na dejstvo enzima.....	27
3.3. Klasifikacija enzima.....	31
3.4. Kofaktori enzima.....	32

3.5. Izoenzimi.....	33
3.6. Klinički važni enzimi.....	34
4. OSNOVI METABOLIZMA HRANLJIVIH MATERIJA.....	41
<i>S. Pantović</i>	
4.1. Oksidativna fosforilacija.....	43
4.2. Krebsov ciklus.....	45
5. METABOLIZAM UGLJENIH HIDRATA.....	49
<i>S. Dizdarević, S. Pantović</i>	
5.1. Unos i apsorpcija ugljenih hidrata.....	49
5.2. Metaboličke sudbine glukoze.....	50
5.2.1. Glikoliza.....	51
5.2.2. Sinteza i razgradnja glikogena.....	54
5.2.3. Glukoneogeneza.....	57
5.3. Fiziološka regulacija koncentracije glukoze.....	58
5.4. Poremećaji metabolizma glukoze.....	59
6. METABOLIZAM LIPIDA.....	61
<i>L. Radulović-Tomović, O. Cmiljanić, S. Pantović</i>	
6.1. Unos, apsorpcija i transport lipida.....	62
6.2. Masne kiseline.....	62
6.3. Ketonska tijela.....	65
6.4. Holesterol.....	65
6.5. Lipoproteinske čestice.....	66
7. METABOLIZAM PROTEINA.....	71
<i>E. Delević, S. Pantović</i>	
7.1. Osnovna svojstva proteina.....	72
7.1.1. Aminokiseline.....	72
7.1.2. Struktura proteina.....	74
7.2. Unos i apsorpcija proteina.....	75
7.3. Metabolička sudbina proteina.....	76

7.4. Proteini tjelesnih tečnosti.....	76
7.5. Tumorski markeri.....	81

8. VODA I ELEKTROLITI..... 83

S. Bojović, S. Pantović

8.1. Poremećaji metabolizma vode.....	84
8.1.1. Izotonijska dehidracija.....	84
8.1.2. Hipertonijska dehidracija.....	85
8.1.3. Hipotonijska dehidracija.....	86
8.1.4. Izotonijska hiperhidracija.....	87
8.1.5. Hiperhidracija sa pretežnim povećanjem vode	87
8.1.6. Hiperhidracija sa pretežnim povećanjem soli.....	88
8.1.7. Poremećaji raspodjele ekstracelularne tečnosti.....	88
8.2. Elektroliti.....	89
8.2.1. Poremećaji metabolizma natrijuma.....	90
8.2.2. Poremećaji metabolizma kalijuma.....	91
8.3. Acidobazni status.....	93
8.3.1. Acidoza.....	94
8.3.2. Alkalozna.....	94

9. VITAMINI..... 97

L. Radulović-Tomović, S. Pantović

9.1. Liposolubilni vitamini.....	97
9.1.1. Vitamin A.....	98
9.1.2. Vitamin D.....	98
9.1.3. Vitamin E.....	99
9.1.4. Vitamin K.....	99
9.2. Hidrosolubilni vitamini.....	100
9.2.1. Vitamin B1 (tiamin).....	100
9.2.2. Vitamin B2 (riboflavin).....	100
9.2.3. Vitamin B3 (niacin).....	100
9.2.4. Vitamin B5 (pantotenska kiselina).....	100
9.2.5. Vitamin B6.....	101

9.2.6. Biotin.....	101
9.2.7. Vitamin B12 (kobalamin).....	101
9.2.8. Folna kiselina.....	102
9.2.9. Askorbinska kiselina (vitamin C).....	102

10. HORMONI..... 105

S. Bojović, S. Pantović

10.1. Endokrini organi.....	105
10.2. Podjela hormona.....	106
10.3. Transport hormona.....	107
10.4. Mehanizam kontrole lučenja hormona.....	108
10.5. Hormonski receptori.....	108
10.6. Hormoni hipofize.....	109
10.6.1. Hormoni prednjeg režnja hipofize.....	109
10.6.1.1. Hormon rasta.....	110
10.6.1.2. Adrenokortikotropni hormon (ACTH).....	112
10.6.1.2. Tireoid-stimulišući hormon (TSH).....	113
10.6.1.4 Prolaktin.....	113
10.6.1.5. Gonadotropini (FSH i LH).....	114
10.6.2. Hormoni zadnjeg režnja hipofize.....	115
10.7. Hormoni štitaste žlijezde.....	117
10.7.1. Poremećaji lučenja hormona štitaste žlijezde.....	118
10.8. Hormoni koji učestvuju u regulaciji metabolizma kalcijuma i fosfora.....	120
10.8.1. Paratireoidni hormon (PTH).....	120
10.8.2. Vitamin D.....	122
10.8.3. Kalcitonin.....	122
10.9. Pankreasni hormoni.....	123
10.9.1. Insulin.....	123
10.9.1.1. Dijabetes mellitus.....	124
10.9.2. Glukagon.....	127
10.9.3. Somatostatin.....	127
10.10. Hormoni srži nadbubrežne žlijezde.....	128

10.11. Hormoni kore nadbubrežne žlijezde.....	128
10.11.1. Glikokortikoidni hormoni.....	130
10.11.2. Mineralokortikoidni hormoni.....	132
10.11.3. Polni hormoni.....	133
11. HEMOGLOBIN.....	137
<i>M. Roganović, S. Pantović</i>	
11.1. Sinteza hemoglobina.....	137
11.2. Razgradnja hemoglobina.....	139
12. NEPROTEINSKA AZOTNA JEDINJENJA.....	145
<i>O. Cmiljanić, M. Roganović, S. Pantović</i>	
12.1. Urea.....	145
12.2. Kreatin i kreatinin.....	147
12.3. Mokraćna kiselina (acidum uricum).....	148
13. BIOHEMIJA JETRE.....	151
<i>E. Delević, S. Pantović</i>	
13.1. Metaboličke uloge jetre.....	151
13.1.1. Metabolizam ugljenih hidrata.....	151
13.1.2. Metabolizam masti.....	152
13.1.3. Metabolizam proteina.....	152
13.1.4. Ostale metaboličke uloge jetre.....	152
13.1.4.1. Jetra kao depo vitamina.....	152
13.1.4.4. Detoksikaciona uloga jetre.....	153
13.2. Lučenje žuči u jetri i funkcije bilijarnog stabla.....	155
13.3. Biohemijski testovi za ispitivanje funkcije jetre.....	155
13.4. Alkohol i jetra.....	156
14. BIOHEMIJA BUBREGA.....	159
<i>T. Vujović, M. Roganović, S. Pantović</i>	
14.1. Ekskretorna funkcija bubrega.....	159
14.2. Endokrina uloga bubrega.....	160

15. BIOHEMIJA NERVNOG SISTEMA.....	163
<i>M. Roganović, S. Pantović</i>	
15.1. Neurotransmiteri.....	163
15.2. Receptori.....	164
15.3. Acetil holin.....	164
15.4. Biogeni amini.....	165
15.5. Glutamat, GABA i glicin.....	168
16. PRIKAZI SLUČAJEVA.....	171
16.1. Prikaz slučaja broj 1.....	171
16.2. Prikaz slučaja broj 2.....	172
16.3. Prikaz slučaja broj 3.....	174
16.4. Prikaz slučaja broj 4.....	175
16.5. Prikaz slučaja broj 5.....	176
16.6. Komentari prikaza slučajeva.....	177
17.REFERENTNE VRIJEDNOSTI ZA NAJČEŠĆE ODREĐIVANE BIOHEMIJSKE PARAMETRE.....	180
18. BIBLIOGRAFIJA.....	183
19. POPIS KORIŠĆENIH SKRAĆENICA.....	185
20. INDEKS NAJZNAČAJNIJIH POJMOVA.....	189

Našim učiteljima!

PREDGOVOR

Polazeći od pretpostavke da znanje savremenog visokog medicinskog tehničara predstavlja jedan od stubova kvalitetnog zdravstvenog sistema jedne države, kao i od činjenice da Biohemija predstavlja fundamentalnu medicinsku nauku bez čijeg izučavanja se ne može zamisliti studiranje na Visokoj medicinskoj školi pripremili smo prvo izdanje udžbenika *Osnovi biohemije*.

Udžbenik u potpunosti prati reformisani i akreditovani plan i program nastave na studijskom programu Visoka medicinska škola na Medicinskom fakultetu Univerziteta Crne Gore. Kroz petnaest poglavlja objašnjeni su osnovi biohemijskih procesa u ljudskom organizmu, u potrebnoj mjeri navedeni su najvažniji biohemijski parametri za najčešća klinička stanja, a na jasan način objašnjeni su i neki patofiziološki osnovi nastanka bolesti.

Ovim putem želim izraziti zahvalnost mladim kolegama sa Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore koji su svojim aktivnim radom značajno poboljšali kvalitet ovog udžbenika. Predstavljalo mi je veliko zadovoljstvo pozvati dragog prijatelja doc. dr Miljana Bigovića da učestvuje u pisanju uvodnog poglavlja ovog udžbenika. Posebna hvala uvaženim recenzentima na korisnim savjetima i sugestijama. Neizmjernu zahvalnost dugujem Dragici Glomazić na odvojenom vremenu za lektorisanje ovog udžbenika. Hvala i Vama drage kolege studenti Visoke medicinske škole što ćete, čitajući ovaj materijal, pronaći greške koje su nam se sigurno potkrale, a na koje ćete nam ukazati i na taj način doprinijeti da ostala izdanja ovog udžbenika budu kvalitetnija.

Svjesni smo činjenice da izučavati Biohemiju nije lako, da zahtijeva mnogo vremena i truda, pa je ovo naš način da doprinesemo mladim kolegama da savladaju zahtjevno gradivo i da ne samo polože ispit, već prije svega nauče ono što će im kasnije kroz klinički rad biti potrebno.

Doc. dr Snežana Pantović

AUTORI

Doc. dr Snežana Pantović, urednik

Doktor medicinskih nauka, specijalista transfuziolog

Nastavnik na Katedri za Medicinsku biohemiju

Dr sci. med. Lenka Radulović Tomović

Specijalista kliničke biohemije

Dr med. Teodora Vujović

Specijalizant interne medicine

Doc. dr Miljan Bigović

Doktor hemijskih nauka

Nastavnik organske hemije, Prirodno-matematički fakultet, UCG

Dr med. Milovan Roganović

Doktor medicine

Dr med. Emilija Delević

Doktor medicine

Dr med. Oleg Cmiljanić

Doktor medicine

Dr med. Stefan Bojović

Doktor medicine

Dr ph. Sehija Dizdarević

Doktor farmacije

1. UVOD U BIOHEMIJU

Biohemija spada u grupu fundamentalnih nauka, a bavi se proučavanjem živog svijeta sa aspekta kompleksnih hemijskih procesa koji se u njemu odvijaju. Ipak, činjenice koje se danas objašnjavaju biohemijskim transformacijama, čovjeku su poznate od davnina. Još u starim civilizacijama bili su poznati procesi poput alkoholnog ili kiselinskog vrenja, dobijanje nekih alkoholnih pića, kiseljenje mlijeka i njegova prerada u mliječne proizvode, priprema hrane na različite načine (termički, sušenjem i sl.). Razvojem nauke, pored već iskustvenih postupaka koji su se primjenjivali za proizvodnju namirnica, čovjek je počeo da spozna i same procese koji su u osnovi dobijanja tih proizvoda. Na tom putu savladao je i značajna znanja iz medicine, prepoznavao uzročnike bolesti i načine njihovog liječenja, tako da su sada već bogata empirijska znanja počela da se uobličavaju u precizne definicije i objašnjenja suštine procesa.

Biohemija je most između biologije i hemije. Posebno dostignuća u oblasti organske hemije doprinijela su i ubrzanom razvoju biohemije kao zasebne naučne discipline. Dok organska hemija opisuje osobine, strukturne i reakcione parametre organskih molekula koji čine neki živi sistem, biohemija određuje kako zapravo skup neživih (organskih, ali i neorganskih) molekula međusobno interaguje da oformi, održi i obnavlja živo stanje – ćeliju. Razvoj biohemije direktno je uslovio razvoj medicine, biotehnologije, genetike, farmakologije, kliničke hemije, toksikologije, mikrobiologije, fiziologije, hemije hrane i sl. Pored uske povezanosti sa organskom hemijom i hemijom

prirodnih proizvoda, biohemija je jako povezana i sa fiziologijom (unutar koje se počela izučavati fiziološka hemija), a veliku sponu biohemija ima sa medicinom – smetnje u metabolizmu koje dovode do oboljenja mogu se objasniti samo biohemijskim reakcijama. Gruba podjela biohemije vrši se na statičku i dinamičku. Statička (strukturna) biohemija objašnjava hemijsku strukturu biomakromolekula (proteina, lipida, ugljenih hidrata i nukleinskih kiselina), dok dinamička izučava njihove reakcije, promjene, metabolizam, kao i reakcije koje omogućavaju prenos genetičke informacije.

Posebnu oblast dinamičke biohemije čini **medicinska (klinička) biohemija**. Predmet istraživanja medicinske biohemije jesu kako fiziološki tako i patološki procesi koji se odvijaju u ljudskom organizmu, a sve u cilju blagovremenog prepoznavanja određene bolesti, njenog adekvatnog liječenja i praćenja efekata terapije. U fokusu interesovanja medicinske biohemije jeste čovjek sa svim svojim specifičnostima, izgrađen od organskih i neorganskih materija, u kojem se svakog trena odvija na hiljade biohemijskih procesa. Možemo reći da je zadatak medicinske biohemije da objasni tu cijelu „laboratoriju,“ koja neprekidno funkcioniše u čovjeku, da razotkrije modele njenog poremećaja odnosno nastanka bolesti te da, kroz interdisciplinarnan rad sa kolegama kliničarima, predloži model za efikasno liječenje.

Razvoj biohemije počinje uporedo sa razvojem organske hemije i organske sinteze od 1828. godine kada je **F. Veler** (Slika 1.1.) sintetisao ureu (karbamid), zagrijavanjem neorganskog jedinjenja amonijum-cijanata (NH_4OCN).¹ Ovo je bila prekretnica u istoriji organske hemije iz dva razloga: jer je sintetisano jedno organsko jedinjenje polazeći od neorganskog i jer se do tada smatralo da samo živa bića imaju sposobnost sinteze organskih jedinjenja. Zastupnik te, takozvane „vitalističke teorije“ bio je Velerov učitelj i veoma

¹ Četiri godine ranije, Veler je sintetisao oksalnu kiselinu ali se ipak taj momenat ne smatra toliko važnim u istoriji organske hemije i biohemije kao što je to sinteza uree iz dva razloga: oksalna kiselina je dobijena iz njenih soli – oksalata (dakle, organskih jedinjenja), a drugi razlog je taj što je urea u prirodi i, posebno, u organizmu čovjeka daleko zastupljenije jedinjenje nego oksalna kiselina.

cijenjen i uticajan hemičar toga vremena – Jakob Berzelijus². Veler je pobio ovu teoriju i tako se jako počelo učvršćivati saznanje da su svi hemijski procesi podložni tačno određenim hemijskim zakonima jednako i u živoj i u neživoj prirodi. Ipak, mora se reći da se biohemija javila već u XIX vijeku jer je tada ruski naučnik K. S. Kirchhoff u prevrelim klicama ječma otkrio prvi enzim (amilazu), nakon čega je uslijedio niz otkrića iz ove oblasti, ali se konačno kao zasebna naučna oblast počinje izučavati u prvim decenijama XX vijeka. Naime, iako se pojam „biohemija“ prvi put upotrijebio 1882., postao je opšteprihvaćen tek 1903. godine, zahvaljujući njemačkom hemičaru Karlu Nojbergu (Carl A. Neuberg), koji se često označava kao otac biohemije. Nakon revolucionarnog otkrića Velera biohemija je naročito napredovala otkrićem metoda kao što su hromatografija, rendgenska difrakciona analiza, elektronska mikroskopija i sl.



Slika 1.1. Friedrich Wohler (1800-1882.)

Tokom XIX vijeka naučnici su se intenzivno bavili izučavanjem neorganske, organske i fizičke hemije. Došlo se do velikog broja važnih otkrića, jer je poznavanje same suštine hemijske nauke veoma napredovalo, pa samim tim i fiziologije i fiziološke hemije. Posebno brz razvoj organske hemije

² Koliko je Berzelijus bio uticajan u to vrijeme govori i podatak da je i tada pa sve do danas ostao prihvaćen njegov predlog za obilježavanje hemijskih elemenata simbolima. Naime, svaki hemijski element ima karakterističnu jedno- ili dvoslovnju skraćenicu od prvih slova njegovog grčkog ili latinskog imena.

u to vrijeme doprinio je da se mogao preciznije izučiti sastav pojedinih organa i tkiva, da su se pojedine supstance mogle izolovati i detaljno izučiti i okarakterisati. Nađeno je da se nadražaji prenose putem nerava. Michel Chevreul je cio svoj naučni opus posvetio izučavanju lipida i njihove građe kao i procesa saponifikacije. F. Miescher je otkrio nukleinske kiseline 1868. godine u gnoju rana. Gregor Mendel je postavio prvi zakon genetike. Claude Bernard je otkrio glikogen i objasnio njegovu fiziološku ulogu, dok je Emil Fisher objasnio strukture prirodnih šećera i razvio postupak za analizu proteina njihovom hidrolizom do aminokiselina. Takođe, Fisher je prvi počeo da proučava sastavne djelove ćelije korišćenjem hemijskih boja koje se selektivno vezuju za pojedine organele.

L. Pasteur je proučavao procese koji su uključeni u proizvodnju vina, proizvodnju svile, alkoholno vrenje, kao i mikroorganizme koji su uključeni u procese vrenja. Braća Buchner su otkrila da sok koji se dobija iz kvasca može fermentisati glukozu do etanola (još jedan snažan dokaz u prilog Velerove tvrdnje, pošto enzimi iz kvasca mogu da djeluju i van žive ćelije). Harden i Young su 1908. predožili niz reakcija kojima su objasnili kako se glukoza može prevesti u pirogvođanu kiselinu. Osim toga, ova dva sjajna naučnika su ustanovili da enzimi (ili fermenti, kako su ih oni zvali) djeluju *in vitro*, a ne samo u živoj ćeliji. Slijede radovi Otta Warburga o „fermentu disanja“ (danas se taj ferment zove citohrom-oksidadza) i postuliranju značaja gvožđa u tom procesu. Zatim dolazi sjajan rad Hansa Krebsa o oksidativnom metabolizmu ugljenih hidrata i ciklusu limunske kiseline. Godine 1926. je Sumner kristalozovao ureazu i dokazao da su enzimi biološki katalizatori i da su po hemijskom sastavu proteini (on se označava kao začetnik enzimologije). Pedesetih godina XX vijeka, Crick i Watson otkrivaju strukturu DNK i postavljaju temelje molekularnoj biologiji.

Nakon proučavanja važnih gradivnih biomakromolekula, na red su došli i drugi, manji, ali veoma bitni za proces funkcionisanja ćelije i organizma – vitamini, hormoni, minerali. Njihovim izučavanjem i objašnjenjem fiziološke

funkcije definisane su i upoznate veze između živog organizma sa jedne i ostatkom biosfere sa druge strane.

Koliko je biohemija popularna naučna disciplina govori i podatak da je u XXI vijeku do sada dodijeljeno šest Nobelovih nagrada za fiziologiju ili medicinu iz naučnih oblasti koje pripadaju domenu biohemije. Tako je 2000. godine Paul Greengard pokazao kako neurotransmiteri djeluju na ćeliju, a grupa naučnika (L. Hartwell, T. Hunt, P. Nurse) je 2001. godine otkrila cikline i ciklin zavisne kinaze, centralne molekule u regulaciji ćelijskog ciklusa. Već sljedeće, 2002. godine grupa naučnika (S. Brenner, B. Horvitz, J. Sulston) je Nobelovu nagradu dobila za razjašnjenje procesa programirane ćelijske smrti (apoptoze). Za dostignuća na području molekularne biologije o upotrebi dvolančane RNK u regulisanju transmisije genetičkih informacija Nobelovom nagradom su 2006. godine nagrađeni A. Fire i C. Mello. Naučnici T. Sudhof, J. Rothman i R. Schekman su 2013. godine nagrađeni Nobelovom nagradom za otkriće mehanizma koji reguliše transport vezikula. Za otkriće mehanizma autofagije 2016. godine nagrađen je japanski naučnik O. Yoshinori sa Univerziteta u Tokiju.

U svakodnevnoj kliničkoj praksi znanja biohemičara se koriste za pravilno uzimanje biološkog uzorka, za pravilan transport uzorka, za precizno određivanje laboratorijskih parametara i njihovu ispravnu interpretaciju u cilju postavljanja dijagnoze, izbora terapijskog modaliteta ali i u praćenju efekata terapije. Dakle, određujući brojne laboratorijske parametre u biohemijskoj laboratoriji moguće je postaviti dijagnozu, odrediti terapiju i pratiti njene efekte. Kao primjer navešćemo pacijenta kod kojeg sumnjamo da ima hiperholesterolemiju. Našeg pacijenta moramo pravilno savjetovati kako će doći na uzorkovanje (higijensko-dijetetski režim par dana prije uzimanja uzorka, zabrana uzimanja hrane u periodu od 12h prije uzorkovanja i sl), moramo uzorak krvi uzeti na pravilan način, pravilno ga obilježiti i transportovati do laboratorije. Posebno definisanom metodom potrebno je odrediti koncentraciju holesterola u serumu našeg pacijenta, pa ćemo ukoliko dobijemo vrijednosti koncentracije holesterola iznad referentnih vrijednosti

postaviti dijagnozu hiperholesterolemije. Ukoliko procijenimo da je sem higijensko-dijetetskog režima u terapiju neophodno uvesti i medikamentoznu terapiju, onda se odlučujemo na statine – grupu lijekova koji inhibiraju endogenu sintezu holesterola blokirajući regulatorni enzim sinteze holesterola (HMG-CoA reduktaza). Poznajući osnove biohemije pacijenta ćemo pravilno savjetovati da uzima navedenu terapiju – pošto se endogena sinteza holesterola odvija dominantno tokom noći, pacijent navedeni lijek mora uzimati pred spavanje. Takođe, znajući da ova grupa lijekova ima brojna neželjena dejstva moramo pratiti našeg pacijenta: ozbiljno neželjeno dejstvo jeste oštećenje jetre, pa ćemo zato kod našeg pacijenta redovno pratiti enzimski profil jetre (transaminaze: AST i ALT), a vodeći računa da je rijetko neželjeno dejstvo ovih lijekova i oštećenje mišića i zbog oslobađanja mioglobina iz mišića razvoj akutne bubrežne insuficijencije, jasno je da ćemo pratiti i parametre mišićne i bubrežne funkcije (CK, CK-MM, mioglobin, kreatinin, urea, klirensi, nalaz urina) u slučaju pojave sumnje na nastanak ovih neželjenih dejstava. Takođe, zbog provjere terapijskog odgovora na upotrebu ovih lijekova moramo kontrolisati i koncentraciju holesterola u krvi našeg pacijenta nakon određenog vremena njihove upotrebe.



Slika 1.2. Savremena biohemijska laboratorija (preuzeto sa: www.krupamayihospitals.in)

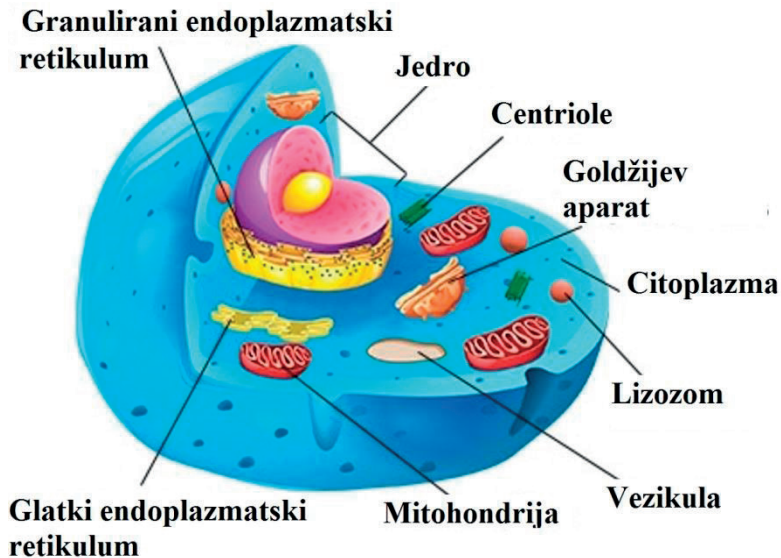
Savremena biohemijska laboratorija (Slika 1.2.) je opremljena automatskim analizatorima za biohemijska, hematološka i imunohemijska ispitivanja, koji se redovno kalibrišu i imaju obezbijeđen servis. Sa posebnom pažnjom sprovodi se spoljna i unutrašnja kontrola kvaliteta ispitivanja.

2. BIOHEMIJSKA ORGANIZACIJA ČELIJE

Ćelija (Slika 2.1.) je osnovna gradivna i funkcionalna jedinica svih živih bića koja je sposobna za samostalan opstanak. Ćelije imaju veliki broj funkcija u našem organizmu. Na primjer, epitelne ćelije kao dio kože štite površinu našeg tijela, prekrivaju organe i organske šupljine. Ćelije kostiju grade kosti i pružaju potporu našem tijelu. Ćelije imunog sistema se bore protiv bakterija. Krv i krvne ćelije nose nutrijente i kiseonik kroz tijelo i eliminišu ugljenik(IV)-oksid. Svaka od ovih ćelija igra vitalnu ulogu u rastu, razvoju i održavanju homeostaze tijela.

Ćelije se mogu podijeliti na eukariotske i prokariotske ćelije, prema tome da li posjeduju jedro ili ne. Jednoćelijski organizmi domena *Bacteria* i *Archaea* pripadaju prokariotama (*pro* = prije, *karyon* = jedro). Sa druge strane, životinje, biljke, gljive i protisti pripadaju eukariotama (*eu* = dobro, pravo i *karyon* = jedro).

U ovom poglavlju biće riječi o građi ćelije i njenim sastavnim djelovima, funkciji ćelije, nosiocu genetičkih informacija u ćeliji, kao i o procesima replikacije, transkripcije i translacije.



Slika 2.1. Osnovna struktura ćelije

2.1. Prokariotske ćelije

Sve ćelije imaju četiri iste komponente:

1. **Plazma membranu** koja obavija ćelije i razdvaja unutrašnjost ćelije od spoljašnje sredine;
2. **Citoplazmu** koja se sastoji od citosola i ćelijskih struktura suspendovanih u njoj. Kod eukariota citoplazmom označavamo region izvan jedra ali u unutrašnjosti plazma membrane;
3. **DNK** koji predstavlja genetički materijal ćelije;
4. **Ribosome** koji predstavljaju molekularnu mašineriju za sintezu proteina.

Prokariote su jednostavni jednoćelijski organizmi koji nemaju jedro i membranske organele. U narednim poglavljima biće više riječi o jedru i organelama ali treba imati na umu da prokariotske ćelije nemaju podijeljenu unutrašnjost membranskim zidovima već da ona predstavlja jedinstven otvoreni prostor. Tipična prokariotska ćelija ima prečnik od 0.1 do 5.0

mikrometara (μm) i značajno je manja u odnosu na eukariotske čiji prečnik je obično od 10 do 100 μm . Prokariotska DNK se nalazi u centralnom dijelu ćelije, u obliku je prstena i naziva se **nukleoid**.

Bakterije se veoma razlikuju prema obliku. Većina bakterija je obavijena rigidnim ćelijskim zidom izgrađenim od peptidoglikana, polimera izgrađenog od ugljenih hidrata i malih proteina. Ćelijski zid pruža bakterijama dodatnu zaštitu, ali takođe omogućava da zadrže svoj oblik i sprječava dehidrataciju. Mnoge bakterije imaju kapsulu, dodatni površinski omotač. Kapsula je lepljiva i pomaže ćelijama da se zakače na površinu.

2.2. Eukariotske ćelije

Za razliku od prokariotskih ćelija, eukariotske ćelije imaju:

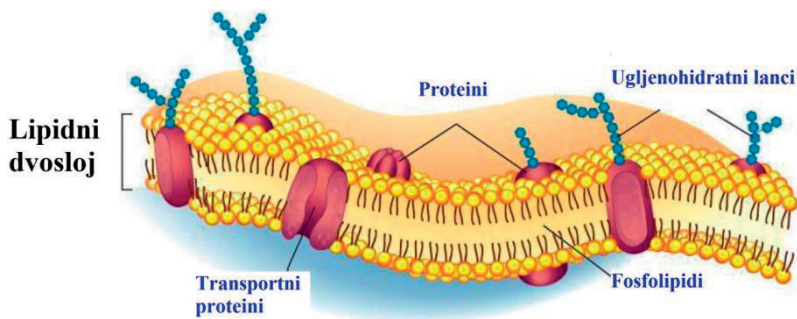
- ✓ **jedro** obavijeno membranom;
- ✓ brojne membranske **organele** kao i
- ✓ određen broj štapićastih **hromozoma**.

Na osnovu navedenog može se uočiti da je struktura eukariotskih ćelija značajno kompleksnija od prokariotskih. U organelama se dešavaju različiti biohemijski procesi. Prije nego što opišemo organele, osvrnućemo se na dvije veoma važne komponente ćelije, plazma membranu i citoplazmu.

2.3. Plazma membrana

Prokariotske kao i eukariotske ćelije imaju plazma membranu, dvostruki sloj lipida koji razdvaja unutrašnjost ćelije od spoljašnje okoline (Slika 2.2.). Najveći dio ove membrane izrađen je od **fosfolipida**. Fosfolipidi su sačinjeni iz hidrofilne, fosfatne glave, i dva hidrofobna repa koji predstavljaju ostatke viših masnih kiselina. Fosfolipidi se spontano organizuju u dvosloj sa hidrofobnim repovima okrenutim ka unutrašnjosti i hidrofilnim glavama okrenutim ka spoljašnjoj sredini. **Proteini** su takođe važna komponenta plazma membrane. Neki od njih se protežu kroz ćelijsku membranu, i služe kao kanali ili signalni receptori, dok se drugi nalaze na površini. Različiti tipovi **lipida**, kao što je

holesterol, mogu biti prisutni u ćelijskoj membrani i uticati na njenu tečno-mozaičnu strukturu. Treća važna komponenta plazma membrane su **ugljeni hidrati**. Oni se uvijek nalaze na površini ćelije i vezuju se ili za proteine (formirajući glikoproteine) ili za lipide (formirajući glikolipide). Zajedno sa perifernim proteinima, ugljeni hidrati formiraju posebna mjesta na površini ćelije što omogućava međućelijsko prepoznavanje. Plazma membrana je granica između spoljašnosti i unutrašnjosti ćelije. Membrana je **semipermeabilna** što znači da ograničava razmjenu materija između ćelije i njene okoline. Pored toga, kontroliše protok raznih molekula - uključujući šećere, aminokiseline, jone i vodu. Sa kojom lakoćom će ovi molekuli prolaziti kroz membranu zavisi od njihove veličine i polarnosti. Manji, nepolarni molekuli, kao što je kiseonik, mogu da prođu direktno kroz fosfolipidni dio ćelijske membrane. Veće i polarnije, hidrofilne molekule, kao što su aminokiseline, prolaze kroz ćelijsku membranu koristeći proteinske kanale.



Slika 2.2. Tečno-mozaični model ćelijske membrane

2.4. Citoplazma

Dio ćelije koji se razlikuje kod eukariota i prokariota jeste citoplazma. Kod eukariotskih ćelija, koje imaju jedro, citoplazmu čini sve između plazma membrane i jedarnog omotača. Kod prokariota, koji nemaju jasno definisano

jedro, pod citoplazmom podrazumijevamo sve što se nalazi u unutrašnjosti ćelije. Jedna velika komponenta citoplazme je citosol, vodeni rastvor želatinozne strukture koji sadrži jone, male molekule i makromolekule. U citoplazmi eukariota se nalaze membranske organele. Citoskelet, fibrinska mreža koja pruža potporu ćeliji i daje joj oblik, je također dio citoplazme i pomaže u organizaciji ćelijskih komponenti. Iako je većinom izgrađen od vode, citosol je želatinozne konzistencije, zbog velikog broja proteina koji su u njemu suspendovani. U citosolu se nalazi veoma veliki broj makromolekula i malih organskih molekula, uključujući glukozu i ostale jednostavne šećere, polisaharide, aminokiseline, nukleinske kiseline i masne kiseline. Joni natrijuma, kalijuma, kalcijuma i ostalih elemenata su također prisutni u citosolu. Glavni intracelularni katjon je jon kalijuma (K^+). Veliki broj metaboličkih reakcija, uključujući i sintezu proteina, se dešava baš u ovom dijelu ćelije.

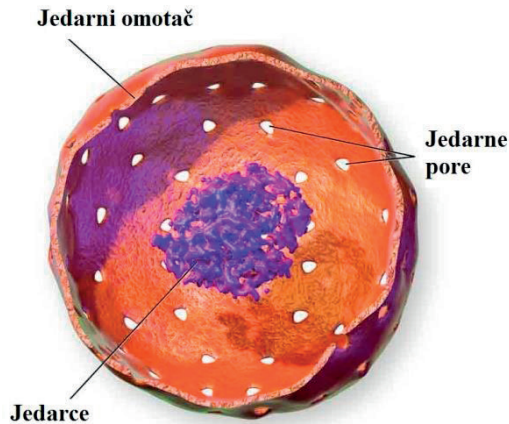
2.5. Membranske organele

Na osnovu strukture sve organele možemo podijeliti u *membranske organele*, dok ostale organele nemaju membranski omotač i nazivaju se *nemembranske organele*.

2.5.1. Jedro

Jedro je najuočljivija organela u ćeliji. U nukleusu je smešten ćelijski **DNK** i ono diktira sintezu ribozoma i proteina. Većina ćelija ima jedno jedro. Ćelije sa dva jedra se mogu povremeno uočiti u epitelu mokraćne bešike, jetri i srčanom mišiću dok su skeletna mišićna vlakna polinuklearna. Osnovne funkcije jedra su čuvanje genetičkih informacija koje su sadržane u molekulu DNK i koordinacija aktivnosti ćelije.

Osnovne komponente koje sačinjavaju jedro su: jedrov omotač, jedarce, hromatin i matriks. (Slika 2.3.)



Slika 2.3. Struktura jedra

Jedro okružuju dvije paralelne jedinstvene membrane razdvojene uskim prostorom koji se naziva perinuklearni prostor (cisterna). Ove dvije membrane zajedno sa prostorom koji je njima organičen čine jedrov omotač. Spoljašnji dio jedarne membrane je povezan sa endoplazmatičnim retikulumom. Blisko povezana sa unutrašnjom membranom jedarnog omotača je proteinska struktura koja se naziva fibrozna lamina, koja je dio nuklearnog matriksa. Oko jedarnog omotača, na mjestima gdje se spoljašnja i unutrašnja membrana spajaju, postoje kružne pukotine, nazvane jedarne pore. Njihova funkcija je dvosmjerni transport nutrijenata.

Hromatin je uglavnom sastavljen iz lanaca dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) namotanih oko osnovnih proteina (histona). Osnovna strukturalna jedinica hromatina je **nukleozom**. Nukleozom je građen od 8 histonskih molekula, koji čine jezgro, oko kojeg su namotane dvije petlje DNK.

2.5.2. Lizozomi

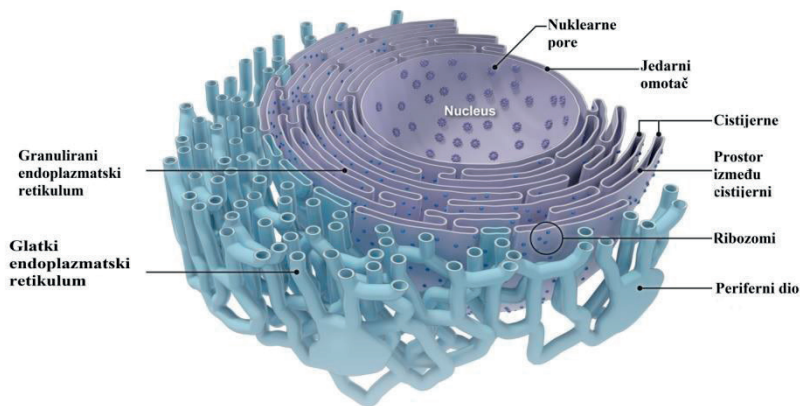
Lizozomi su organele koje sadrže hidrolitičke enzime i imaju ulogu da razlažu ostarjele i nepotrebne djelove ćelije, tako da se molekuli iz kojih su oni izgrađeni mogu ponovo koristiti. Lizozomi su dio endomembranskog sistema. Neke vezikule koje napuštaju Goldžijev aparat se odmah razlažu u lizozomima. Lizozomi takođe mogu da razlažu strane materije koje dospiju u ćeliju iz njene okoline.

2.5.3. Peroksizomi

Peroksizomi su organele sa jedinstvenim svojstvima i ulogom u ćeliji. U njima se nalaze enzimi koji su uključeni u reakcije oksidacije a u kojima kao sporedni proizvod nastaje vodonik-peroksid (H_2O_2). Enzimi razlažu masne kiseline, aminokiseline a mogu vršiti detoksikaciju nekih materija koje uđu u naše tijelo. Na primjer, detoksikacija alkohola se vrši u peroksizomima smještenim u ćelijama jetre. Za razliku od lizozoma, peroksizomi nijesu dio endomembranskog sistema, što znači da ne razgrađuju vezikule koje nastaju u Goldžijevom aparatu.

2.5.4. Endoplazmatski retikulum

Endoplazmatski retikulum predstavlja seriju međusobno povezanih membranskih šupljina i tubula, koje učestvuju u modifikovanju proteina i sintezi lipida. Naravno, ova dva procesa se odigravaju u različitim djelovima endoplazmatskog retikuluma, granularnom i glatkom, retrospektivno. Šuplji dio tubula endoplazmatskog retikuluma se zove lumen. Membrana endoplazmatskog retikuluma povezana je sa jedarnim omotačem. (Slika 2.4.)



Slika 2.4. Endoplazmatski retikulum

2.5.4.1. Granulirani endoplazmatski retikulum

Granulirani endoplazmatski retikulum je dobio svoj naziv po ribozomima koji se nalaze na njegovoj površini i daju mu karakterističan izgled kada se posmatra pod mikroskopom. Ribozomi prenose svoje novosintetisane proteine u lumen granularnog endoplazmatskog retikuluma gdje dolazi do njihove modifikacije. Ovi modifikovani proteini mogu biti inkorporirani u ćelijske membrane (membranu endoplazmatskog retikuluma ili nekih drugih organela), ili sekretovani iz ćelije (proteinski hormoni, enzimi). Fosfolipidi ćelijskih membrana se takođe sintetišu u granuliranom endoplazmatskom retikulumu. Fosfolipidi i modifikovani proteini koji nijesu namijenjeni za ostanak u granuliranom endoplazmatskom retikulumu, stići će na svoje ciljno mjesto transportom pomoću vezikula koje se oslobađaju sa membrane granuliranog endoplazmatskog retikuluma.

2.5.4.2. Glatki endoplazmatski retikulum

Glatki endoplazmatski retikulum je povezan sa granuliranim, ali za razliku od njega, glatki ima nekoliko ili uopšte nema ribozome na svojoj površini. Glatki endoplazmatski retikulum ima ulogu u sintezi ugljenih hidrata,

lipida, steroidnih hormona, detoksikaciji lijekova i toksina, kao i u skladištenju kalcijumovih jona.

U mišićnim ćelijama, poseban tip glatkog endoplazmatskog retikuluma, koji se zove **sarkoplazmatski retikulum**, odgovaran je za skladištenje kalcijumovih jona, čije oslobađanje je preduslov za odvijanje mišićne kontrakcije.

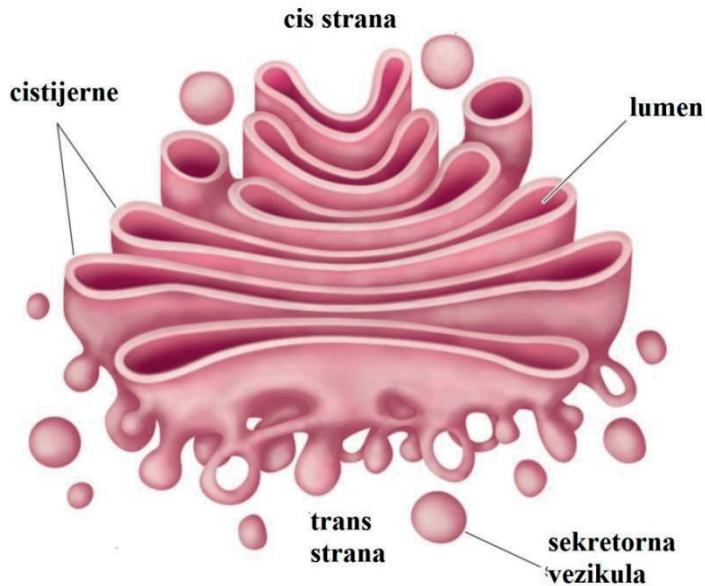
2.5.5. Mitohondrije

Mitohondrije se često nazivaju farbikama za proizvodnju energije. Njihova funkcija je da proizvode važan izvor energije za naš organizam, **adenozin-trifosfat (ATP)**. Koristeći hemijsku energiju šećera u lancu za transport elektrona, smještenog na unutrašnjoj strani mitohondrijalne membrane dolazi do proizvodnje ATP-a. Proces sinteze ATP-a detaljno je opisan u poglavlju 4. Ova sferna ili cilindrična organela je sastavljena iz spoljašnje i unutrašnje membrane. Unutrašnja membrana gradi nabore, nazvane **kriste**. Prostor između dvije membrane se naziva intermembranski prostor. **Matriks** je unutrašnji dio mitohondrija i ograničen je unutrašnjom membranom. U matriksu se nalazi mitohondrijalna DNK, ribozomi, tRNK i enzimski sistem koji generiše ATP kroz ciklus limunske kiseline (Krebsov ciklus) i oksidativne fosforilacije, kao i enzimi oksidacije masnih kiselina.

2.5.6. Goldžijev aparat

Goldžijev aparat (Slika 2.5.) je još jedna membranska organela koja se nalazi oko jedra ili na sekretornom polu ćelije. Goldžijev aparat se sastoji iz glatkih, diskoidnih cistijerni koje su međusobno razdvojene i postavljene jedna uz drugu gradeći tkz. **diktiozom**. Ako se u ćeliji nalazi više diktiozoma oni su međusobno povezani sistemom tubula. Na diktiozomima uočavamo konveksnu stranu (*cis*) koja se još naziva formirajuća, i konkavnu (*trans*) koja se naziva maturirajuća. Cistijerne imaju različite uloge. Proteini koji se posttranslaciono modifikuju u Goldžijevom aparatu putem transportnih vezikula prvo

dospijevaju do *cis* a zatim i do *trans* cistijerni, gdje se vrši njihova modifikacija. Goldžijev aparat ima ulogu u sintezi polisaharida i glikoproteina, stvaranju lizozoma, obnavljanju membrane i mnoge druge funkcije.



Slika 2.5. Goldžijev aparat

2.6. Nemembranske organele

Pored membranskih organela, u ćeliji se još nalaze i nemembranske organele, a to su centrioli, ribozomi i citoskelet.

2.6.1. Centriole

Centriole su cilindrične ćelijske strukture uglavnom izgrađene od proteina **tubulina**. Zidovi centriola se sastoje od 9 tripleta mikrotubula. Par centriola, međusobno povezanih pod određenim uglom grade **centrozom**.

2.6.2. Ribozomi

Ribozomi predstavljaju ćelijske strukture koje su odgovorne za sintezu proteina. Posmatrani pod elektronskim mikroskopom, ribozomi se mogu uočiti u vidu grupacija (poliribozomi) ili kao pojedinačni, u vidu malih tački koje se nalaze u citoplazmi. Mogu biti vezani za citoplazmatsku stranu ćelijske membrane, ili citoplazmatsku stranu endoplazmatičnog retikuluma kao i spoljašnju stranu jedarnog omotača. Elektronska mikroskopija je pokazala da se ribozomi, koji predstavljaju kompleks proteina i RNK, sastoje iz dvije subjedinice, velike i male. Informacije o sintezi proteina ribozomi primaju od jedra, gdje se molekul DNK procesom transkripcije prevodi u molekul informacione RNK. iRNK zatim putuje do ribozoma, gdje se u procesu translacije redosljed kodona iz molekula iRNK prevodi u aminokiseline, koje zatim grade proteine.

S obzirom na to da je sinteza proteina (uključujući enzime, hormone, antitijela, pigmente, strukturne proteine i površinske receptore) esencijalna funkcija svih naših ćelija ribozomi su pronađeni u praktično svakoj ćeliji. Ribozomi su naročito prisutni u ćelijama koje sintetišu velike količine proteina. Na primjer, pankreas sintetiše nekoliko digestivnih enzima pa je to objašnjenje zašto pankreatociti sadrže veliki broj ribozoma.

2.6.3. Citoskelet

Citoskelet predstavlja grupu proteinskih vlakana koji omogućavaju ćeliji da zadrži svoj oblik, učestvuje u organizaciji organela u ćeliji i omogućava citoplazmi i vezikulama da se kreću unutar ćelije. Postoje tri tipa vlakna koja grade citoskelet, i to: mikrofilamenti, intermedijerni filamenti i mikrotubule.

2.6.3.1. Mikrofilamenti

Od tri tipa proteinskih vlakana u citosketu, mikrofilamenti su najuži. Oni učestvuju u ćelijskom kretanju, imaju dijametar oko 7 nm, i izgrađeni su

od dva isprepletena lanca globularnog proteina, koji se zove **aktin**. Iz ovog razloga, mikrofilamenti se često zovu i **aktinski filamenti**. Mikrofilamenti takođe obezbjeđuju rigidnost i oblik ćeliji. Mogu da se depolimerizuju i ponovo povežu brzo, što omogućava ćeliji da mijenja svoj oblik i da se kreće.

2.6.3.2. Intermedijerni filamenti

Intermedijerni filamenti su izgrađeni od nekoliko lanaca fibroznih proteina koji su međusobno povezani. Intermedijerni filamenti nemaju ulogu u kretanju ćelije. Njihova uloga je samo strukturna. Intermedijerni filamenti su jako raznolika grupa citoskeletnih elemenata. Nekoliko grupa fibroznih proteina je pronađeno u intermedijernim filamentima. Najpoznatiji od njih, jeste **keratin**, protein koji jača kosu, nokte, i epidermis kože.

2.6.3.3. Mikrotubule

Kao što im i sam naziv kaže, mikrotubule su male šuplje cijevi. Zid mikrotubula je izgrađen od polimerizovanih dimera **α -tubulina** i **β -tubulina**, dva globularna proteina. Sa dijametrom od oko 25 nm, mikrotubule su najšire komponente citoskeleta. Oni pomažu ćeliji da izdrži kompresiju, obezbjeđuju put kojim se vezikule kreću kroz ćeliju, i vode replikovane hromozome na suprotne krajeve ćelije koja se dijeli. Kao i mikrofilamenti, mikrotubule se mogu razgraditi i ponovo formirati veoma brzo.

2.7. Nukleinske kiseline

Nukleinske kiseline su zadužene za čuvanje i prenošenje svih genetičkih informacija. Međutim, ovo nije njihova jedina funkcija. Na primjer, RNK enzimi (ribozimi), katalizuju neke biohemijske reakcije.

Nukleinske kiseline (DNK i RNK) predstavljaju polimere izrađene od nekoliko jednostavnih monomera, nukleotida. Nukleotidi su međusobno povezani kovalentnim vezama - **fosfodiesterkim vezama**.

Nukleotidi se sastoje iz tri dijela:

- ✓ Azotne baze;
- ✓ Šećera i
- ✓ Jedne ili više fosfatih grupa.

Kada se šećerna komponenta ukloni ostaju dvije komponente, šećer i azotna baza, koje grade nukleozid. Šećerna komponenta koja ulazi u sastav DNK je dezoksiriboza.

Dezoksiribonukleinska kiselina (DNK) sadrži četiri azotne baze:

- ✓ purinske- adenin (A) i guanin (G) i
- ✓ pirimidinske- citozin (C) i timin (T)

Molekul dezoksiribonukleinske kiseline je u vidu dvostrukog heliksa. (Slika 2.6.) DNK se sastoji iz dva komplementarna lanca koji se međusobno uvijaju u obliku spirale i povezuju vodoničnim vezama koje se uspostavljaju između purinskih i pirimidinskih baza. Adenin se povezuje sa timinom i to dvostrukom vodoničnom vezom, dok se guanin povezuje sa citozinom trostrukom vodoničnom vezom. Dva lanca DNK su antiparalelna, što znači da se naspram 3' kraja jednog lanca nalazi 5' kraj drugog lanca.

Za razliku od dezoksiribonukleinske kiseline, ribonukleinska kiselina je u vidu jednostrukih polinukleotidnih lanaca. Osnovna razlika između molekula DNK i RNK jeste tip šećera i azotna baza. Naime, u molekuli DNK šećerna komponenta je dezoksiriboza a u molekuli RNK riboza. Azotna baza timin koja ulazi u sastav DNK, zamijenjena je uracilom (U) koji ulazi u sastav RNK.



Slika 2.6. Struktura DNK heliksa (A = adenin; T = timin; C = citozin; G = guanin)

2.8. Replikacija

Replikacija je proces sinteze novog molekula DNK. U ovom procesu se od jednog molekula DNK dobijaju dva potpuno identična molekula DNK. Replikacija je semikonzervativan proces, što znači da dva novonastalna molekula DNK imaju po jedan stari- roditeljski lanac i jedan novosintetisani lanac. Replikacija počinje na tačno određenom mjestu koje se naziva **ishodište replikacije**. U toku procesa replikacije dva lanca koja grade spiralu se odmotavaju i grade replikacionu viljušku. Enzim **DNK polimeraza** koristi roditeljske lance DNK i dodajući baze sintetiše novi lanac. Jedan lanac se naziva vodećim lancem, jer se on kontinuirano sintetiše u pravcu 5'-3'. Drugi lanac je spori lanac jer nastaje spajanjem manjih segmenata - **Okazakijski fragmenti**, koji se povezuju pomoću enzima DNK ligaze.

2.9. Transkripcija

Transkripcija predstavlja proces u kojem se proizvodi molekul RNK. Nastali molekul iRNK je komplementaran lancu DNK na kojem je izvršen proces transkripcije. Proces transkripcije kod eukariota se odigrava u jedru. Enzim RNK polimeraza otpočinje transkripciju tako što prepoznaje i vezuje se za promotorski region gena. Ovaj posebni dio molekula DNK koristi RNK polimeraza kako bi pronašla mjesto od kojeg treba da počne proces transkripcije. Reverzna kopija gena se zatim sintetiše pomoću ovog enzima a termalna signalna sekvenca u molekuli DNK označava kraj ovog procesa. Tako nastaje molekul iRNK koji sadrži **egzone** i **introne**. U post-translacionom procesu, koji se zove **splajsovanje** (eng. splicing), dolazi do isijecanja introna i povezivanja egzona, pri čemu nastaje „zrela” iRNK. Zatim se „zrela” iRNK transportuje do citoplazme kako bi se uključila u narednu fazu sinteze proteina, a to je translacija.

2.10. Translacija

Naše ćelije proizvode nove proteine svakog trenutka. Svaki od ovih proteina mora da sadrži određene aminokiseline, povezane jedna sa drugom po tačnom redosljedu. Da bismo razumjeli kako ćelija sintetiše protein, podijelićemo translaciju u tri faze: inicijaciju, elongaciju i terminaciju.

U inicijaciji, ribozomi se grupišu oko iRNK i prve tRNK (koja nosi aminokiselinu metionin, komplementarnu start kodonu - AUG). Ovo je inicijalni kompleks i neophodan je da bi translacija počela. Elongacija predstavlja fazu u kojem se polipeptidni lanac produžava. Kodon sa iRNK se očitava i aminokiselina koja odgovara tom kodonu se dodaje na rastući lanac. Tokom elongacije, tRNK se pomjera na A, P i E mjesta ribozoma. Ovaj proces se ponavlja veliki broj puta, pri čemu se novi kodoni čitaju i nove aminokiseline dodaju u lanac. Terminacija je faza u kojoj se završava sinteza novog polipeptidnog lanca. Počinje kada se očita stop kodon (UAA, UAG, UGA), pri čemu se lanac odvajaju od tRNK i izlazi iz ribozoma. Nakon

terminacije, polipeptid podliježe modifikacijama, odlazi na određeno mjesto u ćeliji ili se udružuje sa drugim polipeptidima i postaje funkcionalni protein.

SAŽETAK:

- ✓ Ćelija je osnovna gradivna i funkcionalna jedinica svih živih bića.
- ✓ Razlikujemo prokariotske i eukariotske ćelije.
- ✓ Plazma membrana razdvaja unutrašnjost od spoljašnjosti ćelije.
- ✓ U građi plazma membrane učestvuje holesterol.
- ✓ Glavni intracelularni katjon je K^+ .
- ✓ Membranske organele su: jedro, lizozomi, peroksizomi, endoplazmatski retikulum, mitohondrije i Goldžijev aparat.
- ✓ Nemembranske organele su centriole i ribozomi.
- ✓ Nukleinske kiseline su DNK i RNK.
- ✓ Proces udvajanja molekula DNK se zove replikacija, a prevođenje informacije sa DNK na RNK je transkripcija.
- ✓ Sinteza proteina se obavlja procesom translacije.

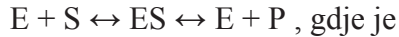
3. OSNOVI ENZIMOLOGIJE

Enzimi (fermenti) su biološki katalizatori koji ubrzavaju biohemijske procese koji se odigravaju u živim sistemima. Po svojoj hemijskoj strukturi su uglavnom proteini, a svoje dejstvo ostvaruju kako u ćeliji, tako i van nje. Njihova bitna karakteristika jeste da su aktivni u minimalnim količinama, da ne mijenjaju konstantu ravnoteže reakcije koju katalizuju i da se ne nalaze u konačnim proizvodima te reakcije. Naziv *enzimi* potiče od grčke riječi *ένζυμο* (*en zyme*), što u prevodu znači *u kvascu*, pošto su prvi enzimi izolovani iz kvašćevih gljivica. Termin *fermenti* potiče od latinske riječi *fermentatio*, što u prevodu znači *vrenje*. Da nema enzima, hemijske reakcije u ljudskom organizmu bi se odvijale, ali veoma sporo, neusklađeno, proizvodi tih reakcija bi bili dobijani u minimalnim količinama, što nam daje za pravo da zaključimo da su enzimi neophodni za život.

3.1. Mehanizam enzimske katalize

Kako je već rečeno, enzimi su po svojoj hemijskoj strukturi uglavnom proteini, što znači da se sintetišu na osnovu genetskog koda procesima transkripcije i translacije (opisani u poglavlju 2). Molekul enzima svoju aktivnost ostvaruje stupajući u reakciju sa supstratom, gradi se enzim-supstrat kompleks, a kao rezultat reakcije nastaje proizvod reakcije, pri čemu enzim ostaje nepromijenjen.

Opšta jednačina enzimске katalize je:



E = enzim, S = supstrat, ES = enzim-supstrat kompleks, P = proizvod

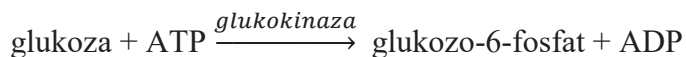
Kako enzim „zna,, koji je njegov supstrat?

Dio enzima za koji se veže supstrat se zove **aktivno mjesto**. Možemo ga shvatiti kao jedno udubljenje („džep,,) u tercijarnoj strukturi enzima za koje se veže supstrat. Specifičnost enzima prema supstratu može biti:

- ✓ apsolutna – enzim je specifičan samo za određeni supstrat (npr: arginaza za arginin, ureaza za ureu i sl.)
- ✓ relativna ili grupna – enzim prepoznaje neku hemijsku strukturu koja je ista različitim molekulima (npr: lipaza djeluje na estarsku vezu koju grade bilo koji alkohol i bilo koja masna kiselina).

Šta se desi nakon što se supstrat i enzim spoje?

Formira se enzim-supstrat kompleks u kojem se dešavaju određene transformacije molekula koje vode promjeni supstrata u proizvod. Na primjer, ulaskom glukoze u ćeliju, na nju djeluje enzim glukokinaza, koja na glukozu „kači,, fosfatnu grupu i tako nastaje glukozo-6-fosfat. U navedenom primjeru, supstrat je glukoza, enzim je glukokinaza, a proizvod je glukozo-6-fosfat. Kao što se vidi, glukokinaza iz navedene reakcije izlazi neizmijenjena.



Ranije se smatralo da se enzim i supstrat vežu po **modelu „ključ i brava,,** tj. da oni apsolutno odgovaraju stereohemijski jedno drugome (Fisher, 1894). Danas se zna da se, nakon vezivanja supstrata, i enzim modifikuje, tj. mijenja svoju konformaciju, dakle prilagođava se supstratu, ali nakon hemijske reakcije enzim ostaje nepromijenjen. To je **model indukovano prilagođavanja** (Koschland, 1958).

U uvodnom dijelu je rečeno da enzimi svoju aktivnost mogu obavljati u ćeliji ili van nje. Najveći broj enzima svoju aktivnost obavlja u samoj ćeliji jer se u citoplazmi ili u ćelijskim organelama dešava ogroman broj hemijskih reakcija koje ovi enzimi katalizuju. Ukoliko dođe do oštećenja ćelije, onda se ovi enzimi mogu naći u plazmi odnosno serumu, odakle im se laboratorijski i određuje aktivnost, o čemu će biti govora u daljem tekstu.

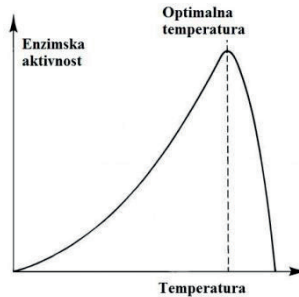
Ipak, jedan manji broj enzima se sintetise u ćeliji, napušta je, odlazi u cirkulaciju gdje i obavlja svoju aktivnost. Te enzime nazivamo plazma-specifičnim enzimima. Takvi su svi proteini (enzimi) sistema koagulacije i fibrinolitičkog sistema, lipoproteinska lipaza (LPL) i sl. Takođe, jedan dio enzima se sintetise u ćeliji, napušta je, biva ekskretovan u prostor gdje obavlja svoju funkciju (npr: amilaza je enzim koji se sintetise u ćelijama pankreasa, a ekskretuje se pankreasnim kanalima u tanko crijevo, gdje učestvuje u varenju ugljenih hidrata).

3.2. Faktori koji utiču na dejstvo enzima

Faktori koji utiču na enzimsku aktivnost su: temperatura, pH, koncentracija supstrata, koncentracija enzima, aktivatori i inhibitori.

Temperatura ljudskog organizma se kreće u opsegu 36-37°C pa stoga većina enzima u ljudskom organizmu svoju aktivnost ostvaruje na navedenoj temperaturi. Sa povećanjem temperature, ubrzava se kinetička energija molekula, pa samim tim i molekula enzima i supstrata, veća je vjerovatnoća ostvarivanja kontakta enzima i supstrata, odakle se izvodi zaključak da sa porastom temperature raste brzina hemijske reakcije koju katalizuju enzimi. Ipak, sa ekstremnim povećanjem temperature, brzina hemijske reakcije opada, iz razloga što enzim koji je, kako je to već rečeno uglavnom proteinske strukture, podliježe procesu ireverzibilne denaturacije. Sa druge strane, pad temperature dovodi do usporavanja kretanja molekula, samim tim se smanjuje mogućnost sudara enzima i supstrata, pa i brzina reakcije opada. Međutim, ovo

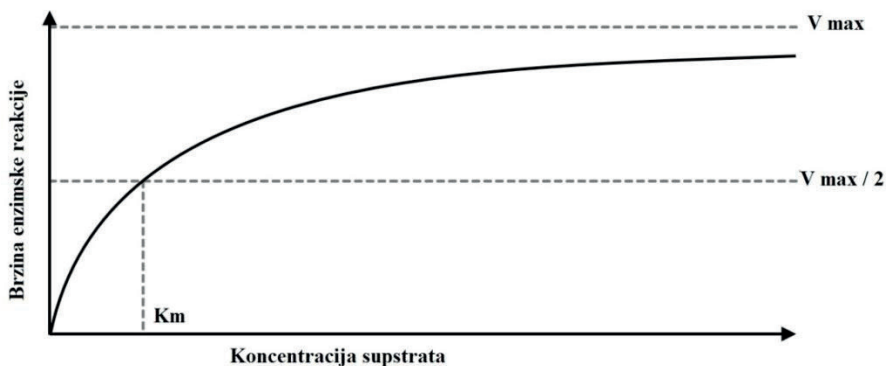
opadanje brzine hemijske reakcije je povratno: zagrijavanjem sistema brzina hemijske reakcije se vraća na normalu. (Grafik 3.1.)



Grafik 3.1. Uticaj temperature na enzimsku aktivnost

Koncentracija vodonikovih (H^+) jona se u organizmu održava konstantnom i u različitim djelovima organizma ima različitu vrijednost. Normalan pH krvi je u opsegu 7,35 - 7,45, pa i većina enzima koji svoju aktivnost obavljaju u krvi (npr. proteini koagulacije krvi) djeluje u navedenom opsegu. Sa druge strane, pH želudačne sredine je niska, pa će zato enzimi koji ostvaruju svoju aktivnost u želucu (npr. pepsin) maksimalnu aktivnost pokazivati u sredini koja je kisela. Neki enzimi kao što je na primjer alkalna fosfataza maksimalnu aktivnost pokazuju u sredinama koje su bazne.

Kao što je već rečeno, da bi se ostvarila enzimska aktivnost, potrebno je da enzim dođe u kontakt sa supstratom, i to tako što će se supstrat vezati za tačno određenu strukturu u molekulu enzima (aktivno mjesto). Sa povećanjem koncentracije supstrata, raste brzina hemijske reakcije, jer se više molekula supstrata prevodi u molekule proizvoda. Daljim porastom količine supstrata raste brzina hemijske reakcije polako se približavajući maksimalno mogućoj brzini (V_{max}), koja je eksperimentalno utvrđena za svaki enzim. Daljim dodatkom supstrata, nije moguće eksponencijalno povećavati brzinu hemijske reakcije katalizovane enzimom, što se vidi na Grafiku 3.2.



Grafik 3.2. Uticaj koncentracije supstrata na brzinu reakcije katalizovane enzimom

Dakle, u početku se dodatkom supstrata povećava brzina hemijske reakcije, i to linearno, potom se daljim dodavanjem supstrata brzina povećava ali grafik dobija oblik parabole, nakon čega enzimaska aktivnost dostiže svoj maksimum (V_{max}), pa daljim povećanjem koncentracije supstrata nije moguće povećati brzinu reakcije. Ovdje je važno naglasiti da je brzinu hemijske reakcije onda moguće povećati samo dodatkom novih molekula enzima.

Sa grafika se može za svaki enzim pojedinačno očitati vrijednost Mihaelis-Mentenove konstante (K_M) koja predstavlja onu koncentraciju supstrata pri kojoj se postiže maksimalna brzina reakcije. Ukoliko je vrijednost K_M manja, dakle ukoliko se polovina maksimalne brzine hemijske reakcije postiže sa manjom količinom supstrata, tada je afinitet enzima prema supstratu veći. Da sumiramo, K_M možemo definisati na dva načina:

1. K_M predstavlja onu koncentraciju supstrata pri kojoj se postiže polovina maksimalne brzine reakcije (V_{max});
2. K_M predstavlja recipročnu mjeru afiniteta enzima prema supstratu.

Značaj određivanja K_M i V_{max} ćemo objasniti na primjeru. Kao što je već rečeno, glukoza (koja je osnovni izvor energije za ćelije), po ulasku u ćeliju, podliježe procesu fosforilacije pri čemu nastaje glukozo-6-fosfat.

Prevođenje glukoze u glukozo-6-fosfat obavljaju dva enzima: glukokinaza (zastupljena u većini ćelija, čiji je K_M oko 10 mmol/L) i heksokinaza (zastupljena u neuronima, čiji je K_M oko 0,1 mmol/L). Iz ovoga je jasno da je afinitet heksokinaze za glukozu mnogostruko veći od afiniteta glukokinaze za glukozu, što je i opravdano sa fiziološkog aspekta: u uslovima hipoglikemije, potrebno je da mozak dobija glukozu, a u situacijama kada se javi hiperglikemija, potrebno je glukozu deponovati u vidu glikogena u jetri, u čemu će posredovati glukokinaza.

Da bismo objasnili ulogu **aktivatora** i **inhibitora** u regulaciji enzimske aktivnosti, potrebno je da navedemo da iako je enzim po svojoj hemijskoj strukturi protein, on nije građen samo od proteina, već se proteinskom dijelu enzima (apoenzim) dodaju i drugi, neproteinski djelovi (kofaktori ili prostetične grupe) koji svi zajedno čine kompletan molekul enzima (holoenzim). Dakle, za obavljanje enzimske aktivnosti, potrebni su i kofaktori koji mogu biti metali, vitamini, neki neorganski molekuli i sl. Takođe, rekli smo da se supstrat za enzim veže na aktivnom mjestu, a svako drugo mjesto na koje se mogu vezati drugi molekuli zove se **alosterno mjesto**. Molekuli koji se vežu za to mjesto mogu biti aktivatori ili inhibitori, a njihov uticaj na enzimsku aktivnost može biti reverzibilan ili ireverzibilan.

Inhibitori enzimske aktivnosti su jedinjenja koja vezivanjem za enzim smanjuju brzinu reakcije. Inhibitori mogu biti reverzibilni i ireverzibilni. Reverzibilni inhibitori mogu biti:

- ✓ Kompetitivni – inhibitor se „takmiči,, sa supstratom u vezivanju za mjesto prepoznavanja supstrata u enzimu pa je on obično strukturno sličan supstratu. Kao primjer navešćemo grupu ljekova imenovanih kao statini koji su kompetitivni inhibitori HMG-CoA reduktaze, regulatornog enzima u sintezi holesterola;
- ✓ Nekompetitivni – inhibitor nije strukturno sličan supstratu.

Ireverzibilni inhibitori su oni koji nepovratno inhibiraju enzimsku aktivnost. Primjeri za ireverzibilnu inhibiciju enzima su:

- ✓ Aspirin (acetil-salicilna kiselina) ireverzibilno inhibira ciklooksigenazu, enzim koji učestvuje u sintezi metabolita neophodnih za agregaciju trombocita;
- ✓ Penicilin – lijek koji se veoma čvrsto vezuje za glikopeptidil-transferazu, enzim koji je bakterijama potreban za sintezu ćelijskog zida;
- ✓ Alopurinol – lijek koji smanjuje sintezu urata inhibicijom ksantin-oksidge pa se koristi u liječenju gihta.

Aktivatore enzima možemo podijeliti na nespecifične (npr. temperatura, pH) i specifične (npr. hloridni jon je aktivator amilaze, molibden je aktivator ksantin-oksidge i sl.)

3.3. Klasifikacija enzima

Svi enzimi su po međunarodnoj klasifikaciji svrstani u 6 osnovnih klasa. Svaka klasa enzima ima svoje podklase, a osnovni predstavnici svake klase su navedni u Tabeli 3.1.

Tabela 3.1. Klase enzima i najvažniji predstavnici

R. br.	KLASA	KOMENTAR
1	Oksidorekturaze	Katalizuju oksido-redukcijske procese u organizmu. U ovu klasu enzima spadaju: dehidrogenaze, oksidge, oksigenaze, peroksidaze, katalaze i hidrosilaze. Predstavnik dehidrogenaza je α -ketoglutarat-dehidrogenaza.
2	Transferaze	Katalizuju prenos funkcionalnih grupa. Predstavnici su aminotransferaze: AST i ALT.
3	Hidrolaze	Katalizuju reakcije raskidanja veza uz adiciju molekula vode. Predstavnici su fosfataze.
4	Liaze	Katalizuju reakcije uklanjanja ili nastajanja dvostrukih veza. Predstavnici su aldolaze.
5	Izomeraze	Katalizuju intramolekulska preuređivanja. Predstavnici su mutaze.
6	Ligaze	Katalizuju reakcije formiranja veza između dva molekula supstrata. Ovdje spadaju karboksilaze i sintetaze.

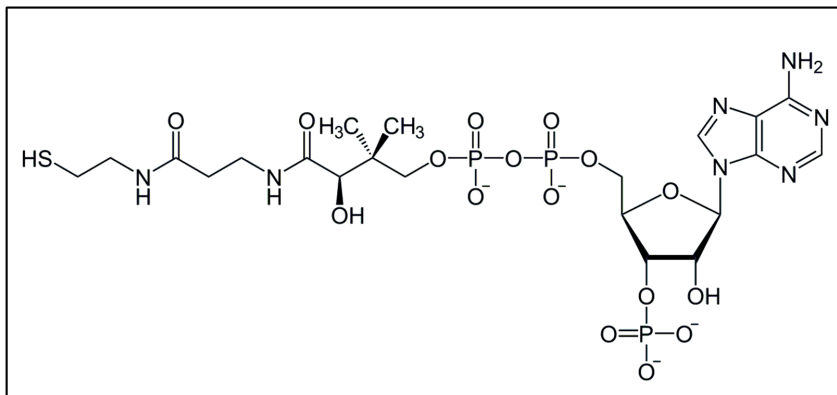
3.4. Kofaktori enzima

Ranije smo rekli da su kofaktori enzima molekuli ili joni koji služe kao „pomoć“, enzimima u obavljanju katalitičke funkcije. U kofaktore ubrajamo koenzime i prostetične grupe. Koenzimi se lako, a prostetične grupe teško odvajaju dijalizom od proteinskog dijela enzima. Danas se prostetičnom grupom nazivaju takve grupe (molekuli ili joni) koje se hemijski mijenjaju, a koenzimima grupe odnosno jedinjenja, koja se ne mijenjaju u enzimskim reakcijama. Većina koenzima sadrži u svojoj strukturi fosfornu 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.

U daljem tekstu navešćemo najvažnije od njih.

U koenzime oksidoreduktaza spadaju: NAD (nikotinamid-adenin-dinukleotid), NADP (nikotinamid-adenin-dinukleotid-fosfat), FMN (flavin-mononukleotid), FAD (flavin-adenin-dinukleotid), koenzim Q, α -lipoinjska kiselina i sl. Vitamin koji je sastojak koenzima NAD i NADP je niacin (vitamin B3), a koenzima FMN i FAD je riboflavin (vitamin B2). Koenzim transferaza su adenzin fosfati (AMP, ADP, ATP) a koenzimi za prenos C1 jedinica su SAM (S-adenozil metionin) i THF (tetrahidrofolat – iz folne kiseline koja je vitamin B9), kao i biotin (vitamin H), koji je koenzim svih karboksilaza. Koenzim za prenos C2 jedinica jeste koenzim A (CoA) čija je hemijska struktura prikazana na slici 3.1.



Slika 3.1. Struktura koenzima A (CoA)

U koenzime izomeraza, liaza i ligaza spadaju: vitamin B6 (piridoksin, piridoksamin, piridoksal) koji je koenzim aminotransferaza (AST, ALT) kao i vitamin B1 (tiamin, aneurin) koji u formi tiamin-pirofosfata (TPP) učestvuje u dekarboksilaciji α -ketoglutarata i piruvata.

Detaljnije su vitamini objašnjeni u poglavlju broj 9.

3.5. Izoenzimi

Izoenzime definišemo kao različite „oblike,, jednog istog enzima. Izoenzimi katalizuju istu reakciju ali imaju različitu primarnu strukturu, što znači da su kodirani različitim genima. Ovo uslovljava da oni imaju različite fizičko-hemijske karakteristike i kinetička svojstva. Na primjer, izoenzimi kreatin-kinaze (CK) su: CK-MM, CK-MB, CK-BB. Ova tri izoenzima dakle katalizuju istu hemijsku reakciju, ali imaju različitu primarnu strukturu, fizičko-hemijske karakteristike i kinetička svojstva. Takođe, nalaze se u različitim tkivima i organima: CK-MM u poprečno-prugastim mišićima, CK-MB u srčanom mišiću, a CK-BB u neuronima.

3.6. Klinički važni enzimi

Procjenjuje se da na određivanje enzimске aktivnosti otpada oko 15-20% laboratorijskih analiza u svjetskim laboratorijama. Aktivnost enzima u plazmi/serumu je važno određivati iz nekoliko razloga: određivanjem aktivnosti pojedinih enzima možemo posumnjati na neko oboljenje, ili potvrditi ili odbaciti našu radnu dijagnozu; moguće je procijeniti stepen oštećenja tkiva; možemo se informisati o toku bolesti, prognozi, efektima uzete terapije i sl.

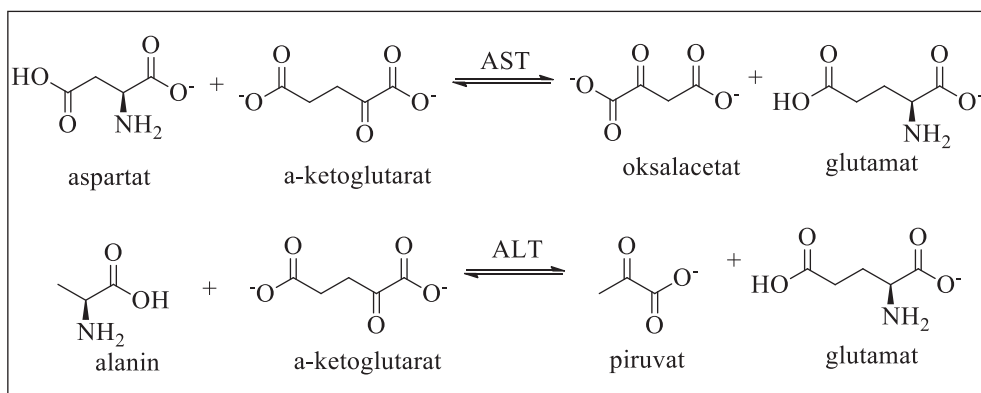
Aktivnost enzima se u praksi obično određuje u serumu, rijetko je potrebno određivati enzimsku aktivnost u drugim biološkim uzorcima. Za svaki klinički važan enzim laboratorija određuje referentne vrijednosti, u odnosu na koje rezultat analize može biti: normalna enzimska aktivnost, povećana aktivnost enzima ili smanjena aktivnost enzima.

Povećana aktivnost određenog enzima može nastati iz nekoliko razloga: povećana sinteza enzima (alkohol, lijekovi), povećana permeabilnost membrane, oštećenje ćelije (anoksija, poremećaj energetskog metabolizma, tumor, lijekovi, hemikalije, fizički agensi, mikroorganizmi, imunski faktori i sl). Sa druge strane, smanjenu aktivnost enzima nalazimo kada postoji inhibicija aktivnosti enzima (npr. lijekovima) ili ukoliko postoji inhibicija sinteze enzima (masivno oštećenje tkiva).

Enzimi čija se aktivnost najčešće određuje u kliničkoj praksi su: aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), kreatin kinaza (CK), alkalna fosfataza (ALP), gama glutamil transferaza (GGT), laktat dehidrogenaza (LDH) i amilaza pa će o njima biti više riječi u nastavku teksta.

Aminotransferaze (transaminaze) predstavljaju grupu enzima koji katalizuju interkonverziju aminokiselina u 2-okso kiseline transferom amino grupe. Ovdje spadaju aspartat aminotransferaza (AST, ranije GOT ili SGOT) i alanin aminotransferaza (ALT, ranije GPT ili SGPT).

AST katalizuje hemijsku reakciju u kojoj se amino grupa sa aspartata zamjenjuje keto grupom sa α -ketoglutarata pa nastaju oksalacetat i glutamat, dok ALT katalizuje reakciju u kojoj se amino grupa sa alanina zamjenjuje keto grupom sa α -ketoglutarata pa nastaju glutamat i piruvat (Shema 3.1.).



Shema 3.1. Reakcije koje katalizuju transaminaze

Koenzim aminotransferaza je vitamin B6 (**piridoksal-fosfat**). Ova dva enzima su široko rasprostranjena u organizmu: AST se primarno nalazi u srcu, jetri i skeletnim mišićima a ALT je prije svega zastupljena u jetri i bubrezima. Ova dva enzima se razlikuju i po ćelijskoj lokalizaciji: ALT je prevashodno citoplazmatski enzim a AST postoji kao mitohondrijalni (mAST) i citoplazmatski (cAST) izoenzim. Najvažniji uzrok povećanja aktivnosti ova dva enzima su bolesti jetre (inflamacije i nekroza hepatocita), pri čemu je aktivnost ALT veća od aktivnosti AST u najvećem broju bolesti jetre, izuzev u alkoholnom hepatitisu, hepatičnoj cirozi i neoplazmama jetre.

Takođe, povećanje aktivnosti ovih enzima možemo naći i u oštećenjima miokarda (npr. akutni infarkt miokarda), ali tada više raste aktivnost AST nego ALT. U akutnom infarktu miokarda, povećanje aktivnosti AST u serumu nalazimo poslije 6-8h od nastanka bola u grudima, pik aktivnosti se vidi poslije 18-36h, a aktivnost se vraća na referentne vrijednosti u periodu 3-5 dana od infarkta miokarda.

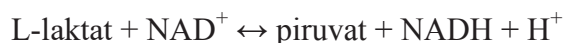
Odnos aktivnosti ALT/AST je nazvan **De-Ritisov koeficijent**. On normalno iznosi <1 , a ukoliko je >1 onda govorimo o manjim, obično reverzibilnim oštećenjima hepatocita. Sa druge strane, ekstremno niske vrijednosti ovog koeficijenta ukazuju na značajno veće oštećenje hepatocita, koje je zahvatilo i mitohondrije pa je došlo do oslobađanja mAST.

Kreatin kinaza je enzim koji katalizuje reverzibilnu fosforilaciju kreatina pomoću ATP-a, po formuli:



Ovaj enzim je dimer, što znači da se sastoji od dvije subjedinice. Subjedinice su B (brain) i M (muscle), pa su stoga moguća tri izoenzima ovog enzima: CK-BB, CK-MB, CK-MM. Takođe, otkriven je i četvrti izoenzim ovog enzima, označen kao mitohondrijalni izoenzim (CK-Mt ili CK-MiMi), koji se razlikuje od drugih formi po imunološkim i elektroforetskim osobinama. Aktivnost kreatin kinaze je povećana u bolestima skeletnih mišića (mišićne distrofije, virusni miozitisi), srca (infarkta miokarda, miokarditisa, perikarditisa, plućne embolije i sl.), centralnog nervnog sistema (Reyeov sindrom) i štitaste žlijezde (hipotireoidizam). U akutnom infarktu miokarda, najznačajnije je povećanje aktivnosti CK-MB, koje počinje najčešće 6h od nastanka bola u grudima, maksimum dostiže poslije 10-24h, a normalizacija aktivnosti se vidi nakon obično 4 dana. U odnosu na ukupnu aktivnost CK, aktivnost CK-MB u akutnom infarktu miokarda je obično preko 6%.

Laktat dehidrogenaza (LDH) katalizuje oksidaciju laktata u piruvat uz učešće NAD^+ kao akceptora elektrona:



Ovaj enzim je tetramer koji grade dva tipa subjedinica M i H, čija je struktura određena lokusima na hromozomima 11 i 12. Prema tome, postoji 5

izoenzima ovog enzima: LDH-1 (HHHH, H4); LDH-2 (HHHM, H3M); LDH-3 (HHMM, H2M2); LDH-4 (HMMM, HM3); i LDH-5 (MMMM, M4).

LDH je prisutna u svim ćelijama i to samo u citoplazmi. U poređenju sa serumom, aktivnost je visoka u sljedećim tkivima: jetra, srce, bubreg, skeletni mišići i eritrociti. Razlikuje se distribucija pojedinih izoenzima: u srčanom mišiću, bubrezima i eritrocitima aktivnost ostvaruju LDH-1 i LDH-2; u jetri i skeletnim mišićima su zastupljeni LDH-4 i LDH-5, dok se LDH-3 nalazi u trombocitima, slezini, plućima i limfnim čvorovima.

Aktivnost ovog enzima može biti povećana u nizu oboljenja: miokarditisu, srčanoj insuficijenciji, teškom šoku i anoksiji, hemolizi, megaloblastnoj anemiji, bolestima jetre, bolestima bubrega, malignitetima, plućnoj emboliji. U akutnom infarktu miokarda, aktivnost LDH počinje rasti nakon 12-18h od pojave bola u grudima, pa se sve manje upotrebljava u dijagnostici ovog oboljenja.

Alkalna fosfataza (ALP) katalizuje hidrolizu estarske veze fosforne kiseline na velikom broju prirodnih i vještačkih supstrata. Nalazi se u svim ćelijama u tijelu posebno na ili u membranama. Visoka aktivnost ovog enzima postoji u intestinalnom epitelu, tubulima bubrega, kostima (osteoblastima), jetri i placenti, pa su tako i izdvojena 4 izoenzima: tkivno nespecifični (jetra, kosti, bubreg), intestinalni, placentni i placenti-slični (prisutan kod nekih maligniteta). Iako metabolička funkcija ovog enzima nije u potpunosti poznata, enzim je izgleda povezan sa transportom lipida u crijevima i procesom kalcifikacije u kostima. Aktivatori ovog enzima su joni: Mg^{2+} , Co^{2+} i Mn^{2+} , a jon Zn^{2+} ulazi u sastav ovog enzima. Za katalitički aktivnost ALP-a potreban je adekvatan odnos Mg^{2+}/Zn^{2+} . Aktivnost ALP-a može biti fiziološki povećana u nekim situacijama: intenzivan rast dugih kostiju prije puberteta, zarastanje preloma dugih kostiju, trudnoća.

Mjerenje serumske aktivnosti ALP-a je posebno značajno za dvije grupe oboljenja: oboljenja jetre i žučnih puteva i bolesti kostiju povezane sa

osteoblastnom aktivnosti. Odgovor jetre na bilo koju formu zastoja žuči (ekstra ili intrahepatička holestaza) je indukcija sinteze ALP-a. Takođe, povećanje aktivnosti vidamo i u bolestima kostiju: Pagetova bolest, osteomalacija, rahitis i sl.

Amilaza pripada klasi hidrolaza i katalizuje hidrolizu 1,4- α -glikozidnih veza u polisaharidima, pa tako učestvuje u varenju ugljenih hidrata. Ovaj enzim je metaloenzim jer su joni Ca^{2+} neophodni za funkcionalni integritet ovog enzima, a njegova puna aktivnost se ostvaruje u prisustvu jona hlora (Cl^-). Amilaza je enzim relativno male molekulske mase, pa normalno prolazi glomerularnu membranu. Stoga je to jedini enzim koji se normalno nalazi i u urinu. Izoenzimi amilaze su: salivarna amilaza i pankreasna amilaza. Salivarna amilaza se sintetise u pljuvačnim žlijezdama i ekskretuje se pa ulazi u sastav pljuvačke i tako već u ustima započinje varenje ugljenih hidrata. Pankreasna amilaza se sintetise u egzokrinim ćelijama pankreasa pa se kao sastojak pankreasnog soka luči u duodenum gdje nastavlja varenje ugljenih hidrata. Osim ovoga, manja aktivnost amilaze zabilježena je i u crijevima (intestinalna amilaza), ali i u nekim tumorima pluća i ovarijuma. Aktivnost amilaze se može pratiti u serumu, urinu i pljuvački, a ponekad i u ascitu i pleuralnoj tečnosti. Dijagnostička važnost amilaze se ogleda u činjenici da njena aktivnost raste u serumu i urinu već nakon 2-12h od nastanka akutnog pankreatitisa.

Gama glutamil transferaza (GGT) katalizuje transfer γ -glutamil grupe sa peptida i jedinjenja koja ovu grupu sadrže na neki akceptor. Ovaj enzim je prisutan u serumu i svim ćelijama (osim mišićima). Veća frakcija enzima je locirana u membranama, a manja frakcija se nalazi u citosolu. Aktivnost ovog enzima je najviša u slučajevima intrahepatične i ekstrahepatične holestaze, kao i kod primarnih i sekundarnih tumora jetre. Senzitivnija je od ALP i transaminaza u detekciji opstruktivne žutice, zapaljenja žučne kese i žučnih puteva i ranije povećana i izraženija od drugih enzima kod primarnih i sekundarnih tumora jetre. Takođe, umjereno povećanu aktivnost GGT u serumu vidamo u sljedećim oboljenjima: infektivni hepatitis, masna jetra, intoksikacija ljekovima, alkoholna ciroza, hronični alkoholizam i sl. Aktivnost

GGT je normalna u bolestima kostiju (za razliku od ALP), mišićnim bolestima, bubrežnoj insuficijenciji i infarktu miokarda. Aktivnost GGT u urinu je povećana u slučaju akutnih urogenitalnih infekcija i u bolestima sa destrukcijom bubrežnog tkiva.

SAŽETAK:

- ✓ Enzimi su po hemijskoj strukturi uglavnom proteini.
- ✓ Enzimi su biokatalizatori koji ubrzavaju hemijske reakcije u organizmu.
- ✓ Enzim se specifično veže za supstrat.
- ✓ Svoju aktivnost enzimi mogu obavljati u ćeliji ili van nje.
- ✓ Faktori koji utiču na dejstvo enzima su: temperatura, pH, koncentracija enzima i supstrata, aktivatori i inhibitori.
- ✓ Postoji 6 klasa enzima.
- ✓ Neki enzimi imaju svoje izoenzime.
- ✓ U dijagnostici akutnog infarkta miokarda koristi se određivanje aktivnosti sljedećih enzima: CK-MB, AST i LDH.
- ✓ Za dijagnostiku oboljenja jetre koristi se određivanje aktivnosti AST i ALT, pri čemu je ALT specifičnija za jetru.
- ✓ Kofaktor transaminaza je vitamin B6.
- ✓ U holestazi je povećana aktivnost GGT i ALP.
- ✓ U akutnom pankreatitisu i oboljenjima pljuvačnih žlijezda povećana je aktivnost pankreasne odnosno salivarne amilaze.

4. OSNOVI METABOLIZMA HRANLJIVIH MATERIJA

Metabolizam se definiše kao skup svih hemijskih reakcija koje se odigravaju u organizmu. Sve metaboličke reakcije u organizmu možemo podijeliti u dvije velike grupe:

- ✓ kataboličke reakcije (**katabolizam**) – sve hemijske reakcije u kojima se složeni molekuli razgrađuju do jednostavnijih, npr: razgradnja glukoze do piruvata; proteina do aminokiselina i sl.;
- ✓ anaboličke reakcije (**anabolizam**) – sve hemijske reakcije u kojima se jednostavniji organski molekuli spajaju u složenije, npr: sinteza glukoze iz piruvata; sinteza proteina iz aminokiselina.

Hranljive materije (ugljeni hidrati, lipidi, proteini) se u ljudski organizam unose prije svega peroralnim putem. Dolaskom u digestivni trakt, iste bivaju razgrađene do sitnijih molekula (to je proces varenja) odakle bivaju apsorbirane (najviše u tankom crijevu), a potom portalnom cirkulacijom dopijevaju do jetre – centralne laboratorije ljudskog organizma. U jetri (hepatocitima) se odvija ogroman broj hemijskih reakcija koje za cilj imaju održavanje homeostaze organizma, a hranljive materije iz jetre bivaju sistemom *v. cavae* transportovane u srce, a iz srca na periferiju, tj. do svih tkiva i organa.

U sistemske cirkulaciji, hranljive materije mogu biti vezane sa nekim transporterima (npr. albuminima, transferinom, ceruloplazminom i sl.) ili se mogu transportovati u vidu specifičnih čestica (npr. VLDL, LDL) ili mogu biti

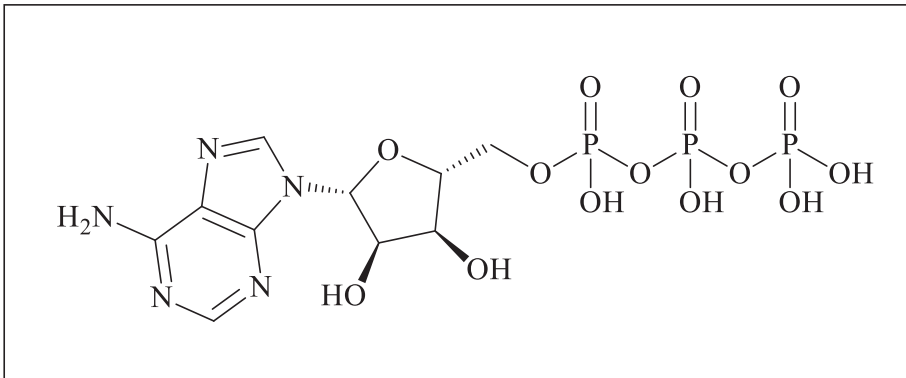
slobodne. Iz cirkulacije u ciljnu ćeliju hranljiva materija ulazi različitim načinima (npr. prosta difuzija, olakšana difuzija, aktivni transport, specifični transporteri). Ulaskom u ćeliju, na hranljivu materiju djeluju specifični enzimski sistemi čiji je cilj da metabolišu hranljivu materiju tako što će je ili razgraditi sa ciljem dobijanja energije ili je deponovati kao energetska rezervu.

Kao primjer navešćemo metabolički put glukoze, iako je isti detaljnije objašnjen u poglavlju 5. Ugljeni hidrati predstavljaju hranljive materije visokog energetskog potencijala. Najzastupljeniji ugljeni hidrat u ishrani jeste skrob, koji se sastoji od mnoštva molekula glukoze međusobno povezanih glikozidnim vezama. Ulaskom u digestivni sistem, već u ustima djeluju specifični enzimi (amilaze - salivarna, a potom u tankom crijevu i pankreasna – opisano u poglavlju 3), koji skrob razgrađuju do maltoze i maltotrioze, koje se potom dejstvom disaharidaza razgrađuju do glukoze koja aktivnim transportom zajedno sa jonom Na^+ biva apsorbirana u enterocit. Iz enterocita glukoza portalnom cirkulacijom odlazi do jetre, a iz jetre sistemskim krvotokom do perifernih ćelija. Uzmimo za primjer da je molekul glukoze otišao do ćelije skeletnog mišića. Da bi glukoza ušla u ciljnu ćeliju, neophodan joj je transportni protein, koji je u slučaju skeletnog mišića GLUT4 transporter. Njegovom aktivnošću, glukoza biva „ubačena“, u ćeliju skeletnog mišića gdje joj je sudbina dvojaka: ukoliko mišiću nedostaje energije, biće razgrađena u procesu glikolize (pa je ovo katabolički put za glukozu), a ukoliko mišić miruje, pa mu energija nije potrebna, glukoza će se deponovati u vidu glikogena (ovo je onda anabolički put za glikogen – glikogeneza).

Sve metaboličke reakcije su katalizovane enzimima, među kojima su neki regulatorni enzimi, a to su uvijek oni koji katalizuju nepovratne (ireverzibilne) reakcije. Regulacijom aktivnosti ovih enzima reguliše se određeni metabolički put.

4.1. Oksidativna fosforilacija

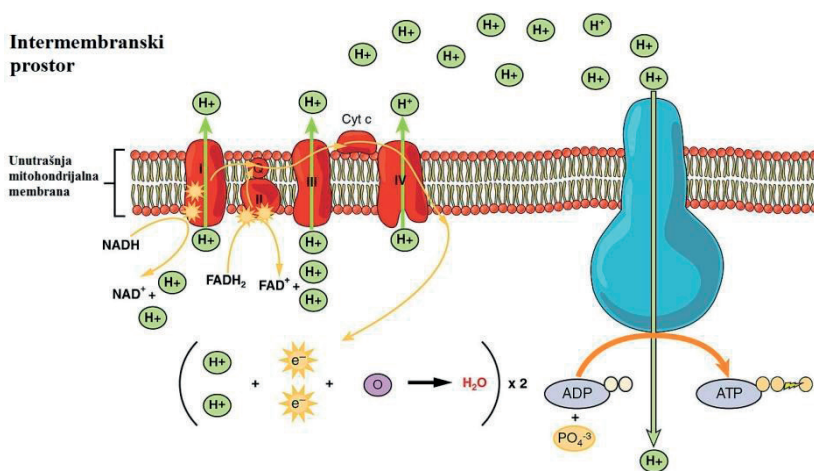
Cilj kataboličkih procesa jeste dobijanje energije. Energija je ćeliji neophodna za više procesa: za održavanje funkcionalnosti ćelijske membrane, za mišićnu kontrakciju, za relaksaciju mišića, za sintezu drugih supstanci i sl. Osnovna „energetska valuta“, svake ćelije u ljudskom organizmu jeste adenzin-trifosfat (ATP), čija je struktura prikazana na slici 4.1. Istina, u ćeliji postoje i druga visokoenergetska jedinjenja, čak neka sa većim energetskim potencijalom, ali humane ćelije za svoj opstanak zahtijevaju ATP. Jon magnezijuma (Mg^{2+}) je zadužen za stabilizaciju molekula ATP. Ova biološki važna molekula nastaje, kako je to rečeno u poglavlju 2, u ćelijskoj organeli koja se zove mitohondrija, na tzv. respiratornom lancu, u procesu oksidativne fosforilacije koji ćemo ukratko opisati.



Slika 4.1. Struktura molekula ATP-a

Sušтина razgradnje svih hranljivih materija jeste da se sa hranljivih molekula oduzimanjem vodonika (H^+) i njegovim prenosom na oksidovane forme nekih koenzima (NAD^+ i FAD^+) stvore redukovane forme tih koenzima ($NADH+H^+$ i $FADH_2$) kako bi ti redukovani koenzimi sada prenijeli jone vodonika do mitohondrija. U nekim metaboličkim procesima nastaju i redukovani oblici $NADPH+H^+$ ali oni ne učestvuju u dobijanju energije.

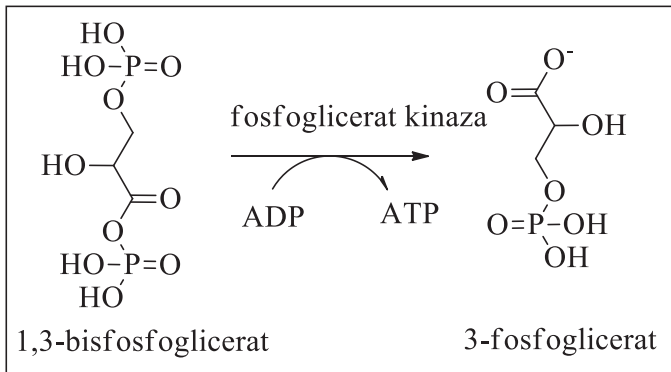
Dakle, u procesu razgradnje hranljivih materija (oksidacija), koji se obično događa u citosolu, nastaju redukovane forme koenzima koji posebnim transportnim sistemima prelaze u mitohondrije gdje se nalazi respiratorni lanac. Ovaj lanac je zapravo sistem vezanih proteina koji su grupisani u pet kompleksa (I-V) koji vrše transport protona i elektrona, a to na kraju dovodi do sinteze ATP-a na kompleksu ATP (**ATP-sintaza**). (Slika 4.2.) Da bi se cijeli proces odvijao, neophodno je da se u mitohondrijama nalazi dovoljna količina kiseonika (O_2). Odavde je jasno da se u uslovima hipoksije (manjak kiseonika u tkivima) proces sinteze ATP-a neće odvijati, a kako je iz uvida jasno da bez dovoljne količine ATP-a nema održavanja integriteta ćelije, to će ćelija biti uništena, a tkivo kojem ona pripada će oboljeti.



Slika 4.2. Oksidativna fosforilacija u mitohondrijama

Ovdje treba napomenuti da nijesu mitohondrije jedino mjesto gdje se ATP može sintetisati. Postoje ćelije koje nemaju mitohondrije (npr. eritrociti) – a i njima je neophodan ATP za funkcionisanje. *Kako ove ćelije onda dobijaju energiju?* Nekada se ATP može sintetisati i u citosolu, u reakcijama **fosforilacije na nivou supstrata**. Već smo rekli da postoje i druga visokoenergetska fosfatna jedinjenja, a da neka od njih imaju viši energetski

potencijal od ATP-a. Prelaskom fosfata sa tih jedinjenja na ADP, nastaje ATP i taj se proces, kako je već rečeno, naziva fosforilacijom na nivou supstrata. Kao primjer navešćemo jednu od reakcija glikolize (processa razgradnje glukoze u ćeliji) – prevođenje 1,3-bisfosfoglicerata u 3-fosfoglicerat dejstvom fosfoglicerat-kinaze, što je prikazano na slici 4.3.



Slika 4.3. Primjer fosforilacije na nivou supstrata

4.2. *Krebsov ciklus*

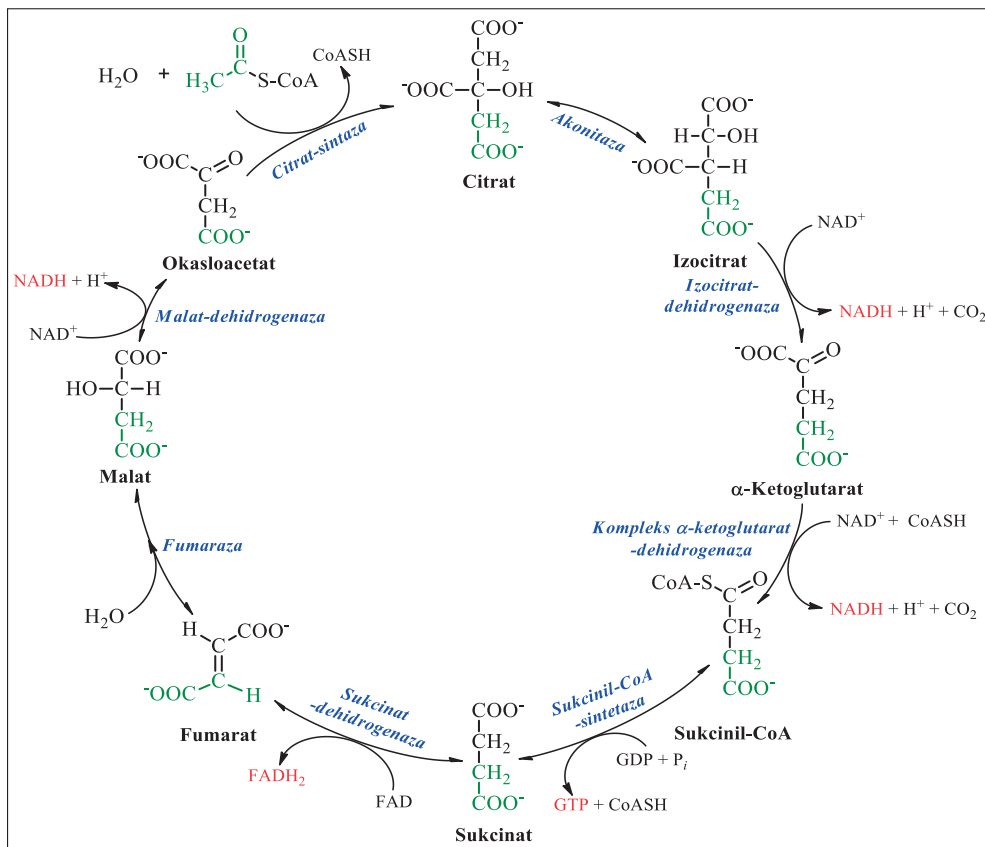
Razgradnja ugljenih hidrata, masti, ketonskih tijela i proteina vodi nastanku acetil-CoA, čija je struktura prikazana u poglavlju 3. Dakle, razgradnja glukoze (glikoliza) vodi nastanku piruvata, koji se potom dejstvom piruvat-dehidrogenaznog kompleksa prevodi u acetil-CoA. Sa druge strane, razgradnja masnih kiselina (β -oksidacija masnih kiselina) vodi nastanku acetil-CoA. Takođe, katabolizmom proteina (odnosno aminokiselina) može nastati acetil-CoA.

Ukoliko je ćeliji potrebna energija, onda acetil-CoA ulazi u Krebsov ciklus koji se odvija u mitohondrijama. Ako je pak sa energetskeg aspekta ćelija zadovoljena, acetil-CoA može ući u npr. sintezu holesterola. Odavde je jasno da će osobe koje unose prekomjerno ugljene hidrate, u procesu glikolize

stvarati prekomjerno piruvat, on će potom prelaziti u acetil-CoA, a on, pošto je u suvišku ići u proces sinteze holesterola (ali i masnih kiselina).

U nastavku teksta opisaćemo šta se dešava sa acetil-CoA u mitohondrijama (u Krebsovom ciklusu – ciklusu limunske kiseline). Najprije dolazi do kondenzacije acetil-CoA i oksalacetata, a potom do izomerizacije citrata u izocitrat nakon čega izocitrat-dehidrogenaza katalizuje nastanak α -ketoglutarata koji odmah podliježe prevođenju u sukcinil-CoA dejstvom enzima α -ketoglutarat-dehidrogenaze. Potom se sukcinil-CoA dejstvom sukcinil-CoA sintetaze prevodi u sukcinat pri čemu nastaje molekul GTP-a (fosforilacija na nivou supstrata). Sukcinat se odgovarajućom dehidrogenazom prevodi u fumarat na koji onda djeluje fumaraza i prevodi ga u malat. Malat se dejstvom malat dehidrogenaze prevodi u oksalacetat i ciklus se ponavlja. (Shema 4.1.)

Kao što se vidi sa Sheme 4.1. supstrat za Krebsov ciklus je acetil-CoA, a proizvodi jednog obrta su 2 molekula ugljen-dioksida (CO_2), jedan molekul GTP-a i četiri redukciona ekvivalenta (3 $\text{NADH}+\text{H}^+$ i FADH_2). Od svih enzima Krebsovog ciklusa, regulatorni su: citrat-sintaza, izocitrat-dehidrogenaza i α -ketoglutarat-dehidrogenaza.



Shema 4.1. Krebsov ciklus (ciklus limunske kiseline)

SAŽETAK:

- ✓ Metabolizam predstavlja skup svih biohemijskih reakcija u organizmu.
- ✓ Metaboličke reakcije mogu biti kataboličke i anaboličke.
- ✓ Osnovne hranljive materije su ugljeni hidrati, lipidi i proteini.
- ✓ Oksidativna fosforilacija podrazumijeva niz metaboličkih reakcija u mitohondrijama čiji je krajnji produkt dobijanje ATP-a, osnovne energetske valute svake ćelije.
- ✓ Ćelije koje nemaju nitohondrije energiju dobijaju u procesima fosforilacije na nivou supstrata.

- ✓ Krebsov ciklus se odvija u mitohondrijama a njegovi regulatorni enzimi su: citrat-sintaza, izocitrat-dehidrogenaza i α -ketoglutarat-dehidrogenaza.

5. METABOLIZAM UGLJENIH HIDRATA

Ugljeni hidrati predstavljaju polihidroksilne aldehide ili polihidroksilne ketone. Opšta formula ugljenih hidrata je $C_n(H_2O)_n$. Ugljeni hidrati su osnovni izvor energije za naš organizam. Pored toga, jako su važni za međucelijsko prepoznavanje, ulaze u sastav ćelijske membrane, nervnog tkiva i nukleinskih kiselina.

Na osnovu složenosti, ugljene hidrate možemo podijeliti na monosaharide, oligosaharide i polisaharide.

U ovom poglavlju biće riječi o unosu i apsorpciji ugljenih hidrata, metabolizmu glukoze, glikogenu, fiziološkoj regulaciji koncentracije glukoze i poremećajima metabolizma glukoze.

5.1. Unos i apsorpcija ugljenih hidrata

Ugljene hidrate unosimo putem hrane i to u obliku polisaharida (skrob i glikogen) i disaharida (saharoza i laktoza). Pod dejstvom salivarne amilaze (ptijalina) u ustima, i pankreasne amilaze u duodenumu, skrob i glikogen se hidrolizuju do maltoze i maltotrioze. Nastali disaharidi (maltoza i izomaltoza), kao i oni unijeti hranom (saharoza i laktoza) se zatim razlažu pod dejstvom enzima disaharidaza u crijevima. Hidrolizom maltoze i izomaltoze oslobađaju se dva molekula glukoze. Saharoza će hidrolizom osloboditi glukozu i fruktozu a laktoza glukozu i galaktozu.

Monosaharidi se apsorbuju različitim mehanizmima, pa je i brzina njihove apsorpcije različita. Glukoza i galaktoza se apsorbuju aktivnim transportom, fruktoza olakšanom difuzijom a pentoze prostom difuzijom, pa je redosljed apsorpcije sljedeći: galaktoza > glukoza > fruktoza > manoza > pentoze

5.2. Metaboličke sudbine glukoze

Apsorbovani ugljeni hidrati putem portalnog krvotoka ulaze u jetru. Sudbina monosaharida zavisi od energetske potreba našeg organizma. Ako nam je potrebna energija onda se monosaharidi uključuju u procese u kojima nastaje energija. U suprotnom, monosaharidi se skladište u organizmu. U Tabeli 5.1. su prikazani mehanizmi kojim jetra povećava/smanjuje koncentraciju glukoze u krvi. Nakon prolaska kroz jetru, ugljeni hidrati ulaze u sistemsku cirkulaciju i putuju u ekstrahepatična tkiva, koja ih koriste. Da bi glukoza ušla u bilo koju ćeliju (bilo da je to hepatocit ili neka druga ćelija) neophodni su joj specifični transporteri koji se nazivaju **GLUT** transporterima. Imamo nekoliko GLUT-ova: GLUT 1 (zastupljeni u eritrocitima i krvno-moždanim barijerama); GLUT 2 (zastupljeni u jetri, bubregu i β -ćelijama Langerhansovih ostrvaca pankreasa); GLUT 3 (zastupljeni u mozgu, odnosno neuronima); GLUT 4 (zastupljeni u masnom i mišićnom tkivu) i GLUT 5 (zastupljeni u intestinalnom epitelu). Od svih ovih transportera najveći afinitet za glukožu imaju GLUT 3 koji se nalaze u neuronima, što je i fiziološki opravdano, jer nervne ćelije, naročito u centralnom nervnom sistemu zahtijevaju veliku količinu energije za svoju aktivnost, a glukoza je osnovni izvor energije.

Tabela 5.1. Mehanizmi kojim jetra reguliše koncentraciju glukoze u krvi

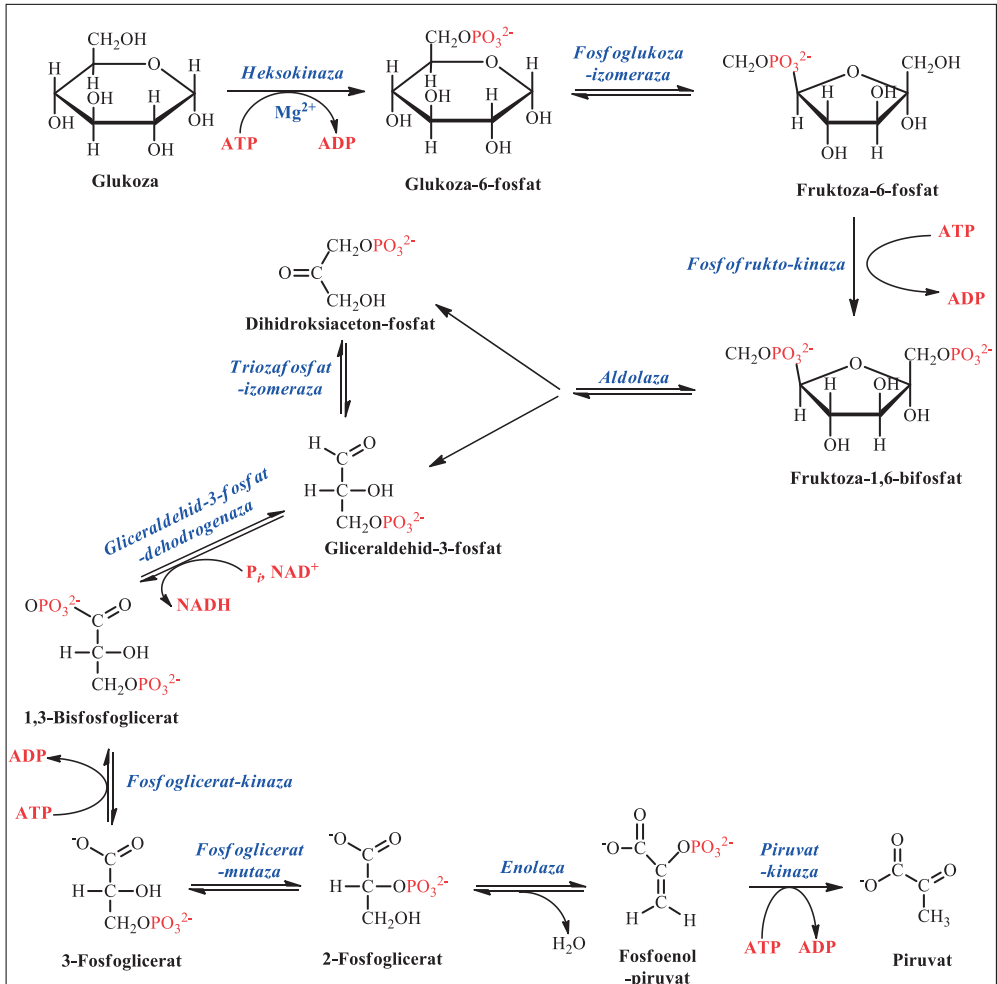
Mehanizmi koji smanjuju nivo glukoze u krvi	Mehanizmi koji povećavaju nivo glukoze u krvi
Glikoliza (oksidacija glukoze)	Sinteza glukoze iz drugih heksoza
Glikogeneza (sinteza glikogena iz glukoze)	Glikogenoliza (oslobađanje glukoze iz glikogena)
Prevođenje glukoze u masne kiseline	Glukoneogeneza (sinteza glukoze iz neugljenohidratnih jedinjenja)

5.2.1. Glikoliza

Glikoliza predstavlja put kojim se glukoza razlaže do dva molekula piruvata ili laktata (Shema 5.1.). Ovaj proces je katabolički a sastoji se iz deset konsektivnih reakcija koje katalizuju deset enzima. Enzimi koji katalizuju reakcije glikolize su smješteni u citosolu pa se i proces glikolize odvija u citosolu.

Prvu reakciju glikolize katalizuje enzim glukokinaza (heksokinaza). U ovoj reakciji se troši jedan molekul ATP, pri čemu nastaje glukozo 6-fosfat. Suština ove hemijske reakcije jeste „zarobljavanje“, molekula glukoze unutar ćelije jer bi, da se ova reakcija ne dešava, glukoza slobodno izašla iz ćelije. Dejstvom glukokinaze (heksokinaze) nastaje relativno veliki molekul (glukozo 6-fosfat) koji ne može napustiti ćeliju. U drugoj reakciji glikolize dolazi do aldo-keto izomerizacije, pri čemu se pod dejstvom enzima fosfo-gluko izomeraze, glukozo 6-fosfat (aldoza) prevodi u fruktozo 6-fosfat (ketozu). Zatim dolazi do fosforilacije nastalog proizvoda i nastaje fruktozo 1,6-bisfosfat. Ovu reakciju katalizuje enzim fosfofruktokinaza. Pod dejstvom enzima aldolaze dolazi do ragnadnje fruktozo 1,6-bisfosfata na dvije trioze (dihidroksiaceton fosfata i gliceraldehid 3-fosfata). Peta reakcija podrazumijeva izomerizaciju dihidroksiaceton-fosfata u gliceraldehid-3-fosfat, koji se zatim oksiduje u 1,3-difosfoglicerat dok se NAD^+ redukuje do NADH.

U narednoj reakciji dolazi do stvaranja prvog molekula ATP, pri čemu se 1,3-difosfoglicerat konvertuje u 3-fosfoglicerat. Zatim se fosforil grupa premješta sa položaja 3 na položaj 2 i nastaje 2-fosfoglicerat koji pod dejstvom enolaze prelazi u fosfoenolpiruvat. U posljednjoj reakciji glikolize iz fosfoenolpiruvata nastaje ATP i piruvat. Ova reakcija je katalizovana piruvat-kinazom.



Shema 5.1. Glikoliza

Kao što se vidi sa sheme 5.1. u prvim reakcijama glikolize neophodno je potrošiti određenu količinu energije (2 ATP-a), ali se u drugoj fazi glikolize na

dva mjesta sintetiše po molekul ATP-a. Kako u drugu fazu glikolize ulaze dva trougljenična molekula, to zapravo nastaju 4 molekula ATP-a, a kako su u pripremnoj fazi potrošena dva molekula, onda je zaključak da je neto energetske bilans glikolize 2 molekula ATP-a.

Sa iste sheme se može zaključiti da su regulatorni enzimi glikolize: glukokinaza (heksokinaza), fosfofruktokinaza i piruvat-kinaza, s obzirom na to da katalizuju ireverzibilne reakcije.

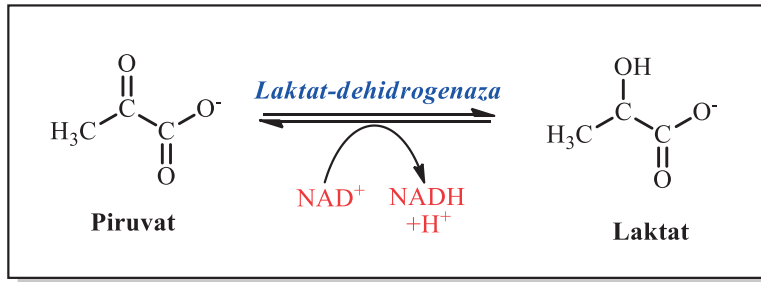
Pored ATP-a, kao produkt glikolize nastaju 2 molekula piruvata i redukovani koenzimi (NADH+H⁺).

Dalja sudbina piruvata zavisi od toga da li je u ćeliji prisutan kiseonik ili nije. U aerobnim uslovima, piruvat će se dekarboksilacijom (enzim je piruvat-dehidrogenazni kompleks) konvertovati u acetil-CoA koji prelazi u mitohondrije i uključuje se u Krebsov ciklus, detaljno opisan u poglavlju 4:



U anaerobnim uslovima, piruvat se konvertuje u laktat (mliječno-kiselinsko vrenje, Shema 5.2.) ili u etanol (alkoholno vrenje). Mliječno-kiselinsko vrenje se odvija u toku intenzivnog mišićnog rada u mišićima, kao i u eritrocitima koji nemaju mitohondrije. Sa druge strane, alkoholno vrenje je karakteristično za ćelije kvasaca.

Kao što se vidi sa sheme 5.2. reakcija prevođenja piruvata u laktat je reverzibilna. U uslovima intenzivnog fizičkog napora (npr. trening) u mišićima se, zbog nedostatka kiseonika, nagomilava laktat koji se transportuje do jetre gdje će biti preveden u piruvat a onda piruvat biti iskorišćen za ponovnu sintezu glukoze (glukoneogeneza). Ovaj ciklus kruženja laktata i njegovog ponovnog iskorišćavanja za sintezu glukoze se zove **Korijev ciklus**.



Shema 5.2. Prevođenje piruvata u laktat, u anaerobnim uslovima

Proces glikolize i ciklus limunske kiseline (Krebsov ciklus) su glavni putevi katabolizma ugljenih hidrata. U organizmu postoji i alternativni put za razgradnju glukoze koji se naziva **heksozo-monofosfatni put** (fosfoglukonatni put). U ovom procesu nastaje NADPH (neophodan za sintezu masnih kiselina) i pentoze (neophodne za sintezu nukleinskih kiselina).

5.2.2. Sinteza i razgradnja glikogena

Stepen oksidacije glukoze u velikoj mjeri zavisi od energetske potreba ćelije. Ako ćelija ima dovoljno energije, proces oksidacije glukoze se zaustavlja i glukoza se skladišti u vidu glikogena. Proces u kojem se glikogen sintetizira iz glukoze naziva se glikogeneza.

Svaka ćelija u našem organizmu može da formira glikogen ali ovaj proces se intenzivno odvija u jetri i skeletnim mišićima. Iako se energijom bogate masti u velikoj količini nalaze u skeletnim mišićima, oni ipak teže da skladište glukoze kao glikogen iz sljedećih razloga:

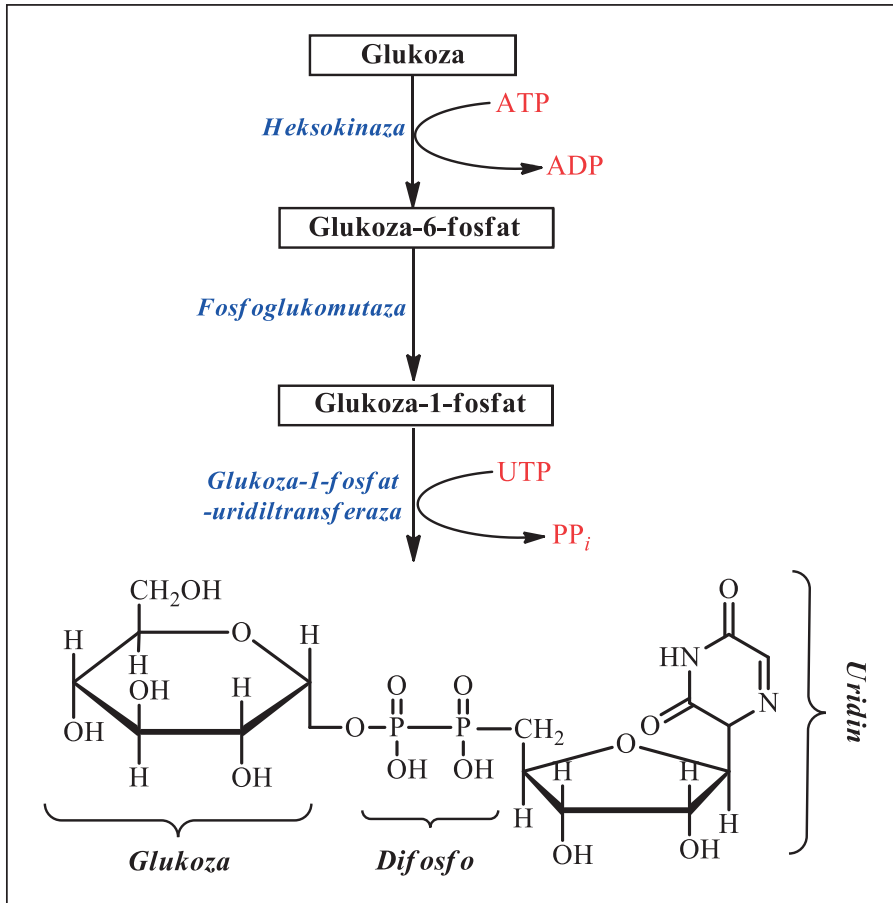
- ✓ masti ne mogu da se oksiduju pod anaerobnim uslovima;
- ✓ acetyl-CoA nastao oksidacijom masti ne može da se konvertuje u glukoze;
- ✓ skeletni mišići ne mogu brzo da mobilizuju masti;

Ovako uskladišten glikogen predstavlja izvor glukoze za glikolizu u mišićima. Granule glikogena su prisutne u citoplazmi. Enzimi koji su uključeni u metabolizam glikogena su takođe povezani sa ovim granulama.

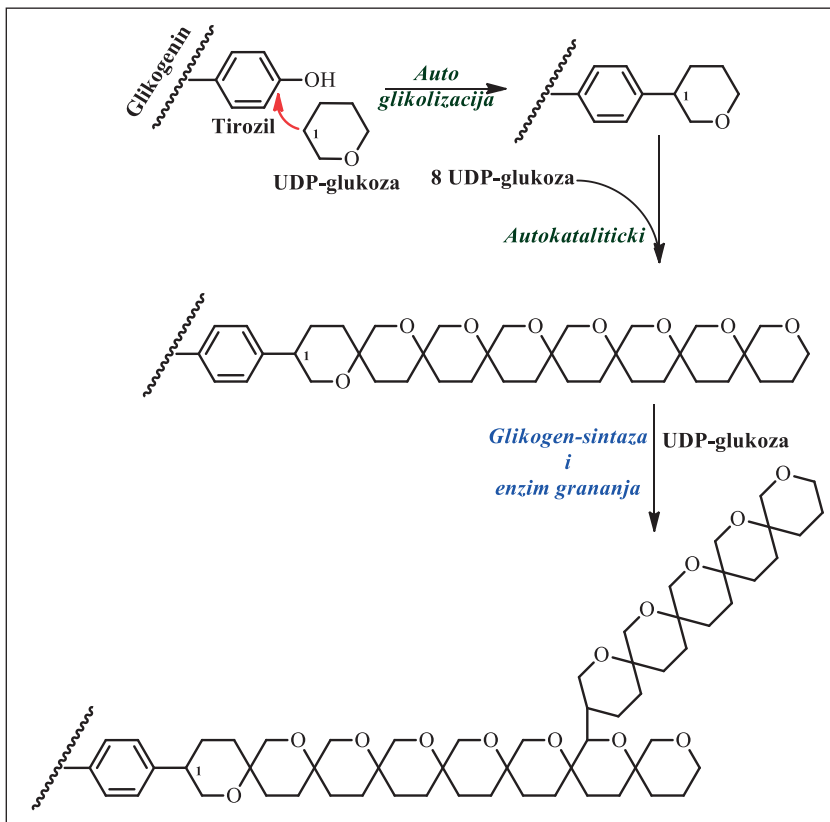
Da bi molekuli glukoze polimerizovali u glikogen, neophodno je da prethodno budu aktivirani. Sinteza glikogena se dešava kroz četiri reakcije. (Shema 5.3. i 5.4.) Glikogeneza počinje sa glukozo 6-fosfatom kao intermedijerom glikolize.

U prvoj reakciji glikogeneze, dolazi do konverzije glukozo 6-fosfata u glukozo 1-fosfat pod dejstvom enzima fosfoglukomutaze. Nakon toga, glukozo-1-fosfat reaguje sa nukleozid-trifosfatom UTP i formira uridin-difosfat glukozu (UDPG). Ovu reakciju katalizuje enzim glukozo-1-fosfat-uridiltransferaza. S obzirom na to da slobodna glukoza ne može da se poveže sa glukozom iz UDP glukoze, da bi reakcija otpočela, neophodan je prajmer glikogena. Fragment glikogena od najmanje četiri ostatka glukoze služi kao prajmer za sintezu glikogena (**glikogenin**). U trećoj reakciji, UDP-glukoza prenosi glukozu na neredukujući kraj (slobodnu –OH grupu) prajmera glikogena i formira novu $\alpha(1,4)$ glikozidnu vezu. Reakciju katalizuje glikogen sintaza, koja nastavlja da dodaje molekule glukoze na prajmer glikogena.

Razgradnja glikogena podrazumijeva aktivaciju niza enzima koji raskidaju veze u glikogenu, a kao produkt te razgradnje nastaje glukozo 6-fosfat. Jasno je da se razgradnja glikogena dešava u situacijama kada je ćelijama neophodna glukoza, a da bi glukoza iz tkiva u kojima se razgradnja glikogena dešava (jetra i mišići) dospjela do perifernih tkiva (npr. mozak) neophodno je da se glukozo 6-fosfat prevede u glukozu. Ovo prevođenje katalizuje enzim glukozo 6-fosfataza, koga ima jedino u jetri. Odavde se izvodi zaključak da se glikogen iz mišića ne može koristiti za regulaciju glikemije, već da tu ulogu ima samo glikogen iz jetre.



Shema 5.3. Početne reakcije sinteze glikogena (glikogeneze)



Shema 5.4. Sinteza glikogena (glikogeneza)

5.2.3. Glukoneogeneza

U uslovima kada ćelijama nedostaje glukoza (ćelijska glikopenija), moguće ju je iz nekih drugih jedinjenja sintetisati je u ćelijama jetre. Taj se proces naziva glukoneogeneza, a kao supstrati za glukoneogenezu mogu poslužiti: laktat, glicerol, alanin i propionat.

U uslovima hipoglikemije, rezerve glikogena se potroše za oko 24h, a tada je neophodno, u cilju održavanja normoglikemije, sintetisati glukozu u procesu glukoneogeneze.

5.3. Fiziološka regulacija koncentracije glukoze

Veliki broj hormona je uključen u homeostazu glukoze u krvi. Podijeljeni su dvije grupe na osnovu toga kako utiču na koncentraciju glukoze u krvi.

- ✓ Hipoglikemijski hormoni snižavaju koncentraciju glukoze u krvi. U ovu grupu spada insulin.
- ✓ Hiperglikemijski hormoni povećavaju koncentraciju glukoze u krvi, a to su: glukagon, (nor)adrenalin, glukokortikoidi i tireoidni hormoni.

Insulin ima centralnu ulogu u regulaciji koncentracije glukoze. Insulin proizvode β -ćelije Langerhansovih ostrvaca pankreasa kao direktni odgovor na hipoglikemiju. Insulin snižava nivo glukoze na nekoliko načina:

- ✓ podstiče preuzimanje glukoze u mišiće i adipozno tkivo. Takođe, povećava transport glukoze kroz membranu perifernih tkiva. U mišićima se glukoza konvertuje u glikogen dok se u adipoznom tkivu glukoza koristi za formiranje masti.
- ✓ u jetri insulin povećava aktivnost enzima koji su uključeni u procese koji koriste glukozu, kao što su glikoliza, glikogeneza, sinteza masnih kiselina i smanjuje aktivnost enzima glikogenolize i glukoneogeneze.
- ✓ insulin takođe stimuliše glikolizu povećavajući sintezu glavnih regulatornih enzima glikolize (glukokinaze, fosfofruktokinaze i piruvat kinaze).

Glukagon je glavni hiperglikemijski hormon kojeg proizvode α -ćelije Langerhansovih ostrvaca pankreasa i predstavlja glavnog antagonistu insulinske aktivnosti. Stimulans za proizvodnju i sekreciju glukagona je hipoglikemija. Glukagon povećava nivo glukoze u krvi povećavajući glukoneogenezu u jetri i smanjujući sintezu glikogena iz glukoze.

Hipoglikemija stimuliše lučenje adrenalina iz srži nadbubrežne žlijezde. Adrenalin povećava sintezu glukoze kroz glikogenolizu i glukoneogenezu u jetri i mišićima.

Kora nadbubrežne žlijezde luči glukokortikoide. Oni povećavaju nivo glukoze u krvi na sljedeće načine:

- ✓ smanjenjem korišćenja glukoze od strane ekstrahepatičnih tkiva i
- ✓ stimulišući glukoneogenezu kroz povećan katabolizam proteina

Tiroksin utiče na metabolizam glukoze nepoznatim mehanizmom. Nizak nivo glukoze u krvi se uočava kod hipotireoidizma dok je visok karakterističan za hipertireoidizam. Pretpostavlja se da tiroksin utiče na korišćenje glukoze i da je neophodan za apsorpciju glukoze u intestinumu.

5.4. Poremećaji metabolizma glukoze

Glikemija predstavlja normalnu koncentraciju glukoze u krvi i njene referentne vrijednosti su od **3,5 - 5,5** mmol/L. Stanje u kojem je koncentracija glukoze manja od 3,5 mmol/L nazivamo hipoglikemijom, dok se hiperglikemijom smatra stanje u kojem je koncentracija veća od 5,5 mmol/L.

Hipoglikemija kod novorođenčadi i djece može biti prolazna i trajna. Prolazna nastaje kao posljedica niske tjelesne težine na rođenju, policitemije, dijabetesa kod majke ili respiratornog distress sindroma. Trajna hipoglikemija može nastati zbog defekta u stvaranju glukoze, galaktozemije, glikogenoze, endogenog hiperinsulinizma ili može biti idiopatska hipoglikemija.

Hipoglikemija kod odraslih poslije obroka nije rijetka pojava. Može biti neurogenog porijekla ili nastala poslije zahvata u gastrointestinalnom traktu. Sa druge strane, hipoglikemija u postapsorptivnom periodu je znak nekog ozbiljnog poremećaja kao što su: sepsa, tumori pankreasa koji luče insulin (insulinom), nedostatak hormona antagonista insulina, teška disfunkcija jetre ili uzimanje lijekova (oralni antidijabetici, alkohol) i sl.

Poremećaj metabolizma glukoze u smislu hiperglikemije i šećerne bolesti detaljnije je opisan u poglavlju o Hormonima (poglavlje 10).

SAŽETAK:

- ✓ Varenje ugljenih hidrata počinje u ustima dejstvom salivarne amilaze a nastavlja se u tankom crijevu dejstvom pankreasne amilaze.
- ✓ Za ulazak glukoze u ćeliju neophodni su transporteri (GLUT-ovi).
- ✓ Proces razgradnje glukoze u ćeliji se zove glikoliza, a obavlja se u citosolu.
- ✓ Regulatorni enzimi glikolize su: heksokinaza (glukokinaza), fosfofruktokinaza i piruvat kinaza.
- ✓ Krajnji produkt glikolize je piruvat koji se u aerobnim uslovima prevodi u acetil-CoA a u anaerobnim u laktat.
- ✓ U suvišku, glukoza se može deponovati u vidu glikogena.
- ✓ Proces sinteze glukoze iz neugljenohidratnih jedinica se zove glukoneogeneza.
- ✓ Normalna koncentracija glukoze u ćeliji iznosi 3,5 – 5,5 mmol/L.

6. METABOLIZAM LIPIDA

Lipidi su heterogena grupa organskih materija koje nisu rastvorljive u vodi, izvor su energije i bitne strukturne komponente ćelija. Takođe, lipidi učestvuju i u mnogim drugim funkcijama (npr. sinteza steroidnih hormona, prostaglandina, koenzima i sl.). U uobičajenoj dnevnoj ishrani, lipidi treba da učestvuju sa oko 35%. Pod pojmom lipidi podrazumijevamo nekoliko grupa jedinjenja: masne kiseline (palmitinska, stearinska, oleinska), trigliceridi, holesterol, fosfolipidi i sl.

Trigliceridi ili triacilgliceroli (TAG) su lipidi koji predstavljaju estere alkohola glicerola i masnih kiselina. U zavisnosti od toga koje su masne kiseline, razlikujemo masti i ulja. Ukoliko u sastav glicerola ulaze nezasićene masne kiseline (npr. oleinska, linoleinska,...) govorimo o uljima, a ukoliko su izgrađeni samo od zasićenih masnih kiselina (npr. palmitinska, stearinska,...) govorimo o mastima. Razgradnjom TAG se dobijaju masne kiseline koje su odličan izvor energije.

Holesterol je lipid steroidne građe i može se unositi hranom ili sintetisati u jetri. Holesterol je komponenta ćelijskih membrana, ali i supstrat za sintezu steroidnih hormona (npr. polnih i hormona kore nadbubrega). Pošto je molekul holesterola hidrofoban, u plazmi se nalazi u obliku estara, i nepromijenjen ili u obliku žučnih soli se izlučuje putem žuči i podliježe procesu enterohepatične cirkulacije.

6.1. Unos, apsorpcija i transport lipida

Lipidi se unose u organizam ishranom namirnicama bogatim mastima ili uljima (maslinovo i suncokretovo ulje, meso, mliječni proizvodi, jaja i sl.). U digestiji lipida učestvuju enzimi koji se luče iz žlijezda u ustima, želucu i pankreasu (lipaza, fosfolipaza, holesterol esteraza). U tankom crijevu lipidi bivaju emulgovani pomoću žučnih kiselina i u obliku micela se mogu apsorbovati u krvotok.

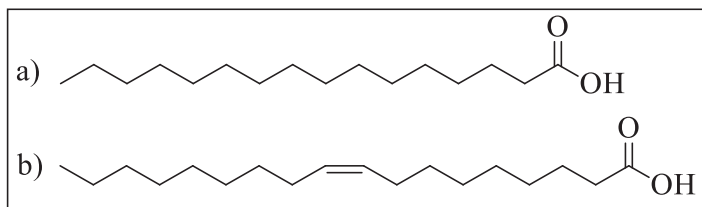
Pošto su lipidi hidrofobni, u hidrofilnoj sredini kakva je krv, lipidi moraju biti okruženi fosfolipidima koji imaju hidrofilnu glavu (okrenutu prema krvi) i hidrofobni rep (okrenut prema lipidima) i apolipoproteinima koji takođe imaju hidrofilni i hidrofobni dio. Takve tvorevine se nazivaju **lipoproteini**. Lipoproteini kroz limfni i krvni sistem transportuju lipide kroz organizam.

Dakle, po ulasku u digestivni trakt dejstvom enzima digestivnog trakta oni se razgrađuju do jednostavnijih molekula (glicerol, masne kiseline, holesterol i sl.) koji potom bivaju apsorbovani u enterocite. U enterocitima se obavlja sinteza lipoproteinske čestice koja se zove **hilomikron**, a koja sadrži sve apsorbovane lipide. Hilomikroni potom odlaze u limfotok i krvotok i bivaju transportovani do jetre.

Kako je objašnjeno u poglavlju 13, jetra je centralni organ metabolizma svih hranljivih materija, pa samim tim i lipida. U jetri se obavlja niz biohemijskih procesa koji imaju za cilj ili deponovanje lipida ili pak, u stanjima energetske deficita, njihovu razgradnju.

6.2. Masne kiseline

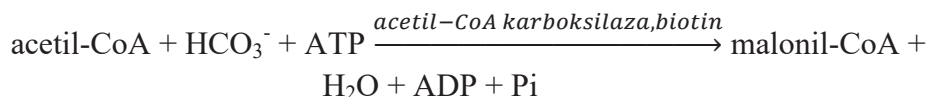
Masne kiseline, kako je već rečeno, mogu biti nezasićene i zasićene. Primjer zasićene masne kiseline je palmitinska, a nezasićene oleinska kiselina. Njihova struktura je prikazana na Slici 6.1.



Slika 6.1. Strukturne formule a) palmitinske i b) oleinske kiseline.

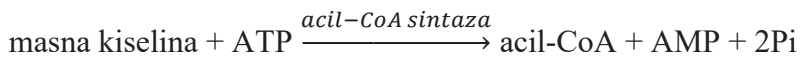
U organizmu se masne kiseline mogu sintetisati i razgrađivati. Masne kiseline se sintetišu isključivo od acetil-CoA, uzastopnim dodavanjem dvougledjeničnih jedinica na aktivisani karboksilni kraj lanca, koji raste sve dok se ne ostvari odgovarajuća dužina lanca. U najvećem broju slučajeva prvo se sintetiše palmitat, a od njega se dobijaju druge masne kiseline. Proces sinteze masnih kiselina se odvija u citosolu, a podsjetićemo da je osnovni izvor za nastanak acetil-CoA piruvat (koji nastaje u procesu glikolize), a da se prevođenje piruvata u acetil-CoA dešava u mitohondrijama dejstvom piruvat-dehidrogenaznog kompleksa. Važno je naglasiti da, pošto se prevođenje piruvata u acetil-CoA događa u mitohondrijama, a sinteza masnih kiselina se odvija u citosolu, neophodno je transportovati acetil-CoA iz mitohondrija u citosol, a to obavlja citratni prenosni sistem.

Kada acetil-CoA dospije u citosol, podliježe procesu karboksilacije, uz prisustvo acetil-CoA karboksilaze a kao produkt te reakcije nastaje malonil-CoA. Ova reakcija troši jedan molekul ATP-a:



Sada se dejstvom enzima sintaze masnih kiselina na nastali malonil-CoA dodaje dvougledjenična jedinica (porijekla od acetil-CoA) pa se tako produžava lanac sve dok se masna kiselina ne sintetiše. Važno je istaći da se za sintezu masnih kiselina mora obezbijediti dovoljna količina NADPH+H⁺. Novostvorene masne kiseline i glicerol 3-fosfat zatim grade triacilglicerol.

Proces razgradnje masnih kiselina se naziva **β -oksidacija masnih kiselina**. Srčani mišić i skeletni mišići troše značajne količine masnih kiselina, dok mozak gotovo uopšte ne oksidiše ove molekule za energetske potrebe. Pri dugotrajnom postu ili u gladovanju najveći broj tkiva koristi masne kiseline ili ketonska tijela kao izvor energije. Kako je već rečeno, masne kiseline ulaze u sastav triacilglicerola, koji se razgrađuju u procesu lipolize, a isto se dešava u depoima masnog tkiva. Kada se od molekula triacilglicerola oslobodi molekul masne kiseline, ona cirkulacijom (vezana za albumin plazme) dolazi do tkiva koja ih mogu koristiti kao izvor energije, a to su prije svega srčani i skeletni mišić. Po ulasku u ćeliju mišića, otpočinje proces β -oksidacije masne kiseline. Prvi korak katabolizma masnih kiselina jeste njihova aktivacija dejstvom enzima acil-CoA sintaze:

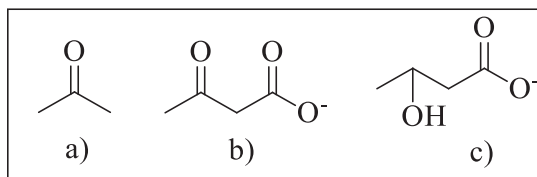


Nakon aktivacije, neophodno je acil-CoA transportovati u matriks mitohondrija, a to obavlja specifični transportni protein koji se zove **karnitin**. Dospjevši u matriks mitohondrija, masna kiselina podliježe spiralnom nizu reakcija tokom kojih se lanac masne kiseline skraćuje za dvougleničnu jedinicu (acetil ostatak u obliku acetil-CoA) u svakom krugu. Dakle, β -oksidacijom masne kiseline nastaje acetil-CoA koji potom ulazi u Krebsov ciklus, gdje nastaje ATP.

Da sumiramo, kada se organizam ima dovoljno energije, višak acetil-CoA se usmjerava na sintezu masnih kiselina, a u uslovima energetskeg nedostatka, masne kiseline se razgrađuju do acetil-CoA.

6.3. Ketonska tijela

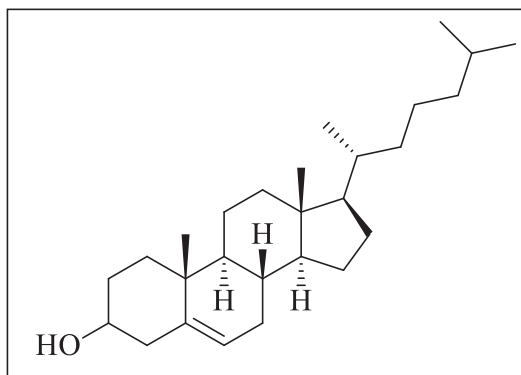
Ketonska tijela predstavljaju grupu jedinjenja koja nastaju iz acetil-CoA, a po hemijskoj strukturi su: aceton, acetoacetat i β -hidroksibutirat. (Slika 6.2.) Ketonska tijela nastaju u uslovima kada se u ćeliji nalazi velika količina acetil-CoA a glukoza se ne može iskoristiti kao izvor energije (gladovanje, dijabetes), pa se taj višak acetil-CoA ne koristi kao supstrat za sintezu masnih kiselina već se metabolizam preusmjerava na sintezu ketonskih tijela, kako bi se isti transportovali sistemskom cirkulacijom do perifernih tkiva, a prije svega do mozga, koji u uslovima glikopenije mora dobijati energiju i to razgradnjom ketonskih tijela.



Slika 6.2. Ketonska tijela: a) aceton, b) acetoacetat i c) β -hidroksibutirat

6.4. Holesterol

Holesterol je, kako je već rečeno, lipid steroidne građe čija je struktura prikazana na slici 6.3. Takođe je navedeno da se holesterol može sintetisati u organizmu ili unositi hranom. Biosinteza holesterola se obavlja u skoro svim tkivima humanog organizma, a posebno intenzivno u jetri, crijevima, kori nadbubrežne žlijezde i reproduktivnim organima. Nabrojaćemo još jednom njegove najvažnije funkcije: komponenta je ćelijskih membrana, prekursor je sinteze steroidnih hormona, žučnih kiselina i vitamina D. Vrlo je važno regulisati sintezu holesterola da ne bi dolazilo do njegove akumulacije u organizmu, a centralno mjesto regulacije sinteze je jetra.



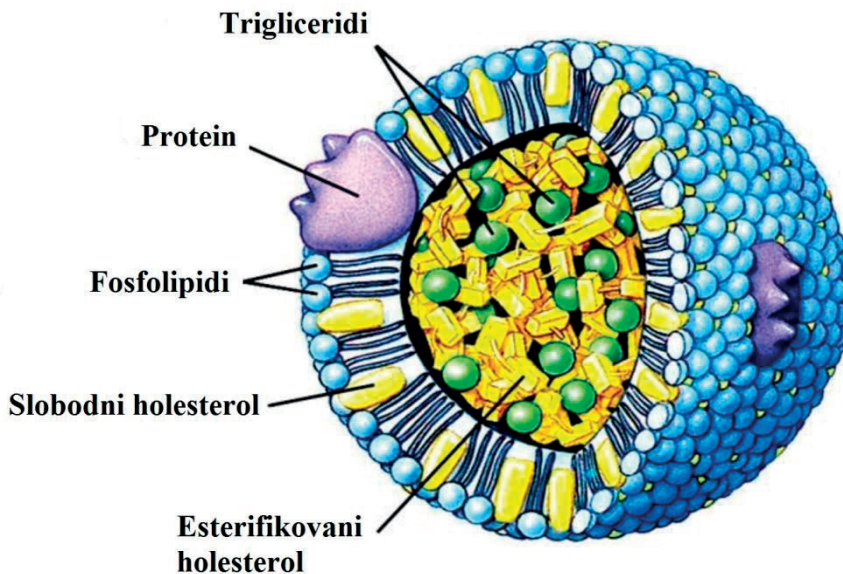
Slika 6.3. Strukturna formula holesterola

Sinteza holesterola se obavlja u citoplazmi i na endoplazmatskom retikulumu, a svi atomi holesterola potiču od acetil-CoA. Za sintezu je i ovdje neophodna velika količina $\text{NADPH} + \text{H}^+$ (uglavnom iz heksozomonofosfatnog puta). Regulatorni enzim u sintezi holesterola je hidrosimetilglutaril-CoA reduktaza (**HMG-CoA reduktaza**). Statini su lijekovi koji blokiraju dejstvo ovog enzima pa se zato koriste u liječenju hiperholesterolemije.

U ljudskom organizmu nije moguće razgraditi molekul holesterola do jednostavnijih molekula, već se holesterol iz organizma eliminiše sintezom žučnih kiselina ili preko holesterolskih estara. Proces sinteze žučnih kiselina se obavlja u hepatocitima odakle se žučne kiseline izlučuju žučnim kanalčićima u dvanaestopalačno crijevo, gdje će učestvovati u varenju masti (emulgacija) ili će biti eliminisane fecesom.

6.5. Lipoproteinske čestice

Zbog hidrofobnosti, holesterol i njegovi estri, fosfolipidi i trigliceridi se u krvi nalaze u obliku lipoproteina, koji imaju hidrofilni omotač (izgrađen od proteina, hidrofilnog dijela fosfolipida i holesterola) i hidrofobno jezgro (koje sadrži trigliceride i hidrofobne djelove fosfolipida i holesterolovih estara). Struktura lipoproteinske čestice je prikazana na Slici 6.4.



Slika 6.4. Struktura lipoproteinske čestice

Lipoproteini se prema gustini klasifikuju kao:

- ✓ **Hilomikroni;**
- ✓ Lipoproteini vrlo male gustine (*very low density lipoproteins*) – **VLDL**;
- ✓ Lipoproteini srednje gustine (*intermediate density lipoproteins*) – **IDL**;
- ✓ Lipoproteini male gustine (*low density lipoproteins*) – **LDL** („loši holesterol,,);
- ✓ Lipoproteini velike gustine (*high density lipoproteins*) – **HDL** („dobri holesterol,,).

Hilomikroni su najveće lipoproteinske čestice, a najmanje su gustine. Njihova uloga je, kako je rečeno u uvodu, u transportu egzogeno unijetih triglicerida do hepatocita, a prenose i male količine holesterola i fosfolipida. Od proteinskih komponenti hilomikroni sadrže apo B-48, apo A-I, apo C-II i apo E. U enterocitima se sintetišu kao nezreli a zreli postaju u cirkulaciji kada im HDL molekule predaju apo C-II i apo E. Uloga apo C-II je u aktivaciji

lipoproteinske lipaze (LPL) koja se nalazi na membrani endotela kapilara masnog i mišićnog tkiva dok apo E prepoznaje receptore na membrani hepatocita.

VLDL čestice imaju ulogu u transportu endogeno sintetisanih triglicerida, iz jetre do svih perifernih tkiva, a prenose i druge lipidne komponente (holesterol, fosfolipidi). Za ove molekule je važno da sadrže apoprotein **apo B-100** (koji je za njih specifičan) kao i apo A-I i apo C-II i apo E. U cirkulaciji, dejstvom enzima lipoproteinske lipaze (LPL), VLDL se prevode u IDL a potom u LDL:



Dejstvom LPL, smanjuje se količina triglicerida u lipoproteinskoj čestici čime dominantniji udio u čestici preuzima holesterol, pa tako IDL ima podjednak sadržaj triglicerida i holesterola, a LDL dominantno sadrži holesterol (45%). Suština razgradnje VLDL-a jeste da se trigliceridi koji ulaze u njihov sastav predaju masnom tkivu (gdje će se deponovati) i mišićima (gdje će se koristiti kao izvor energije).

LDL čestice se iz cirkulacije uklanjaju preuzimanjem u ćelije pomoću LDL receptora koji se nalaze na ćelijskim membranama. Tako će se ćelija snabdjeti potrebnim količinama holesterola koje će koristiti ili kao gradivni element (za ćelijsku membranu) ili za sintezu nekih jedinjenja (steroidni hormoni, vitamin D). Ukoliko se LDL čestice nagomilavaju, podleći će procesu oksidacije pa će nastati oksidisana forma ove molekule (oxLDL), što je preduslov nastanka ateroskleroze.

HDL molekuli su najmanje lipoproteinske čestice, a najveće su gustine. Dominantno se sintetišu u jetri. Oko 50% ove molekule otpada na proteine: apo A-I, apo A-II, apo C i apo E, dakle sadrže malo lipida. Ipak, u plazmi se postepeno pune lipidima i poprimaju globularni oblik odakle izvodimo

zaključak da je uloga HDL-a je u uklanjanju holesterola iz perifernog tkiva. Zato HDL ima protektivno dejstvo na krvne sudove.

SAŽETAK:

- ✓ Sve lipide unijete hranom iz digestivnog trakta do jetre prenose hilomikroni.
- ✓ Masne kiseline mogu biti zasićene i nezasićene.
- ✓ Sinteza masnih kiselina se obavlja u citosolu.
- ✓ Razgradnja masnih kiselina (β -oksidacija) se obavlja u matriksu mitohondrija.
- ✓ Ketonska tijela su aceton, acetoacetat i β -hidroksibutirat.
- ✓ Regulatorni enzim sinteze holesterola je HMG-CoA reduktaza.
- ✓ Ne postoji način u ljudskom organizmu da se holesterol razgradi pa se on eliminiše preko žuči.
- ✓ Lipoproteini učestvuju u transportu lipida kroz cirkulaciju.

7. METABOLIZAM PROTEINA

Proteini su najbitniji sastojci žive materije i zahvaljujući njihovim osobinama živa bića su mnogobrojna, raznolika i specifično organizovana. Proteini imaju osobinu da grade kompleksna jedinjenja sa raznim supstancama i to im omogućava da obavljaju različite funkcije. Gotovo tri četvrtine čvrste materije tijela su proteini.

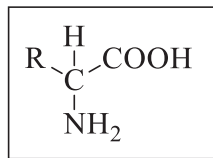
Uobičajena je klasifikacija proteina prema njihovim fiziološkim funkcijama na:

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

7.1. Osnovna svojstva proteina

7.1.1. Aminokiseline

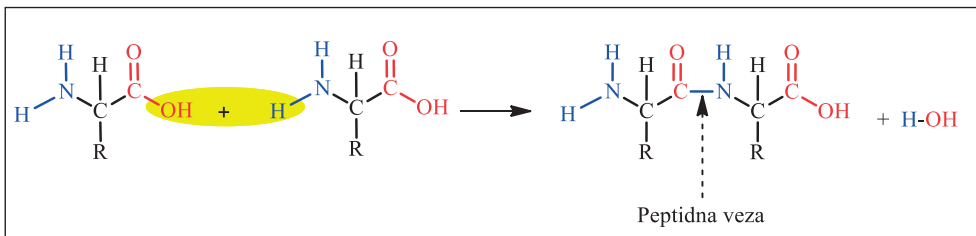
Glavni sastavni dio proteina su aminokiseline. Sve aminokiseline imaju dvije zajedničke osobine: svaka aminokiselina ima kiselinu grupu (-COOH) i amino grupu (-NH₂). (Slika 7.1.)



Slika 7.1. Opšta formula aminokiselina

7.1.1.1. Peptidne veze i peptidni lanci

U proteinima su aminokiseline spojene u dugačke lance pomoću **peptidnih veza**. Mehanizam nastanka peptidne veze predstavljen je na Slici 7.2.



Slika 7.2. Nastanak peptidne veze

U ovoj reakciji treba zapaziti da se azot aminogrupe jedne aminokiseline veže za ugljenik karboksilne grupe druge aminokiseline. Hemijska veza koja se

formira između aminokiselinskih ostataka je amidna veza (-NH-CO) koja se kod peptida i proteina naziva peptidna. Vodonikov jon se oslobađa iz amino grupe, a hidroksilni (-OH) iz karboksilne grupe, pa se spajaju i formiraju molekule vode. Peptidi mogu biti dipeptidi, tripeptidi, tetrapeptidi itd. u zavisnosti od broja aminokiselinskih rezidua. Veći peptidi se označavaju kao **polipeptidi**. Svi peptidi, bez obzira na njihovu veličinu, slični su aminokiselinama u tome što imaju aminogrupu na jednom i karboksilnu grupu na drugom kraju. Neki složeni molekuli sadrže i po nekoliko hiljada aminokiselina vezanih peptidnim vezama.

Neki proteini sadrže i neke dodatne molekule ili jone. Na primjer, hemoglobin je građen od polipeptidnih molekula, molekula hema i jona Fe^{2+} . Ovakvi proteini se nazivaju konjugovani (složeni) proteini (glikoproteini, lipoproteini, hemoproteini, nukleoproteini, metaloproteini itd.). Proteini bez dodatnih grupa se nazivaju **jednostavni proteini**. Polipeptidni lanci konjugovanih proteina se nazivaju **apoproteini**.

7.1.1.2. Esencijalne i neesencijalne aminokiseline

Svi proteini našeg organizma su izgrađeni od 20 aminokiselina od kojih se 11 može sintetisati u organizmu (neesencijalne amino kiseline). (Tabela 7.1.)

Deset od navedenih jedanaest neesencijalnih amino kiseline mogu se sintetisati od glukoze tj. međuproizvoda glikolize (serin, glicin, cistein i alanin) i ciklusa limunske kiseline. Ketoglutarat je prekursor za sintezu glutamata, glutamina, prolina i arginina, a oksalacetat prekursor za sintezu aspartata i asparagina. Za sintezu jedanaeste neesencijalne amino kiseline tirozina, potrebna je jedna esencijalna amino kiselina – fenil alanin.

Preostale amino kiseline moraju u organizam da se unose hranom pošto se u njemu ne mogu sintetisati. To su esencijalne amino kiseline: arginin, histidin, leucin, izoleucin, lizin, metionin, fenilalanin, treonin, triptofan i valin.

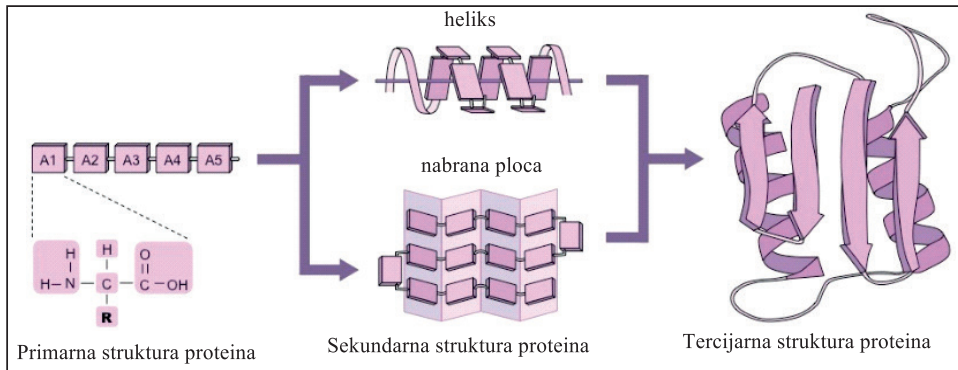
Tabela 7.1. Neesencijalne i esencijalne aminokiseline

Neesencijalne amino kiseline	Esencijalne amino kiseline
Serin	Arginin
Glicin	Histidin
Cistein	Leucin
Alanin	Izoleucin
Glutamat	Lizin
Glutamin	Metionin
Prolin	Fenilalanin
Arginin	Treonin
Aspartat	Triptofan
Asparagin	Valin
Tirozin	

7.1.2. Struktura proteina

Kada opisujemo strukturu proteina (Slika 7.3.), opisujemo primarnu, sekundarnu, tercijernu i kvaternernu strukturu:

- ✓ *Primarna struktura* – podrazumijeva niz aminokiselina u jednom polipeptidu;
- ✓ *Sekundarna struktura* – konformacija ili oblik u jednom lokalnom regionu polipeptida, a to su α -heliks i β -nabrana ploča;
- ✓ *Tercijerna struktura* – podrazumijeva trodimenzionalne odnose između različitih lokalnih regiona;
- ✓ *Kvaternerna struktura* – 2 ili više polipeptidnih molekula se nekada povezuju u proteine. Kvaternerna struktura se odnosi na prostorne odnose između različitih polipeptidnih molekula koji izgrađuju protein. Primjer molekula sa kvaternernom strukturom jeste hemoglobin.



Slika 7.3. Shematizovani prikaz strukture proteina

7.2. Unos i apsorpcija proteina

Proteini spadaju u grupu makronutrijenasa, unose se egzogeno, putem hrane i potrebe za njima su kvantitativno velike. Proteini učestvuju sa 10-15% u ukupnom energetsom unosu i predstavljaju energetske izvor (1g = 4 kcal). Proteini koji se unose ishranom mogu biti biljnog i životinjskog porijekla. Najbolji izvor proteina je bjelance jajeta (najbolji izvor visoko vrijednih proteina, sa svim esencijalnim aminokiselinama, čiji je koeficijent iskorišćenosti 100). Dobar izvor proteina su i meso i mesne prerađevine.

Nakon unošenja proteini podliježu složenom procesu varenja u kome učestvuje više enzima, ali je najvažnija grupa proteolitičkih enzima koji se nalaze u pankreasnom soku.

Egzogeni proteini unijeti hranom hidrolizuju se u želucu i tankom crijevu pod dejstvom *peptidaza*. Peptidaze koje učestvuju u varenju proteina mogu se podijeliti u dvije glavne grupe:

- ✓ *Endopeptidaze* – hidrolizuju peptidnu vezu u unutrašnjosti polipeptidnog lanca;
- ✓ *Egzopeptidaze* – djeluju na krajevima polipeptidnog niza, a dijele se na:
 - *Karboksipeptidaze* – odcjepljuju C-terminalnu aminokiselinu;

➤ *Aminopeptidaze* – odcjepljuju N-terminalnu aminokiselinu.

Varenje proteina nastavlja se u tankom crijevu, gdje na proizvode djelimične hidrolize, oligopeptide, djeluju membranski enzimi mikrovila enterocita (ćelije crijevne sluzokože). Udruženim dejstvom ovih enzima nastaju krajnji produkti varenja proteina, aminokiseline i dipeptidi. Aminokiseline i dipeptidi se apsorbuju iz lumena tankog crijeva pomoću specifičnih transportnih sistema.

Dipeptidi se u enterocitima hidrolizuju pod dejstvom ćelijskih dipeptidaza i tripeptidaza, pa se u portalnoj cirkulaciji, od konačnih proizvoda varenja proteina pojavljuju samo aminokiseline.

7.3. Metabolička sudbina proteina

U toku anabolizma, s obzirom na to da se sva energija dobija dominantno iz glukoze i masnih kiselina, aminokiseline u svim ćelijama organizma služe za sintezu peptida, prostih i složenih proteina. Najintenzivniji procesi sinteze proteina odigravaju se u jetri, u kojoj se u hepatocitima vrši sinteza albumina i mnogih drugih proteina krvne plazme (apoproteina, transportnih proteina, faktora koagulacije i dr.), a u retikuloendotelnom sistemu imunoglobulina.

U katabolizmu, proteini mogu predstavljati izvor energije, tako što se razgrađuju do aminokiselina, a zatim one procesima oksidativne deaminacije ulaze u Krebsov ciklus. U fiziološkim uslovima gubitak proteina se odigrava samo putem deskvamacije ćelija i ekskreta.

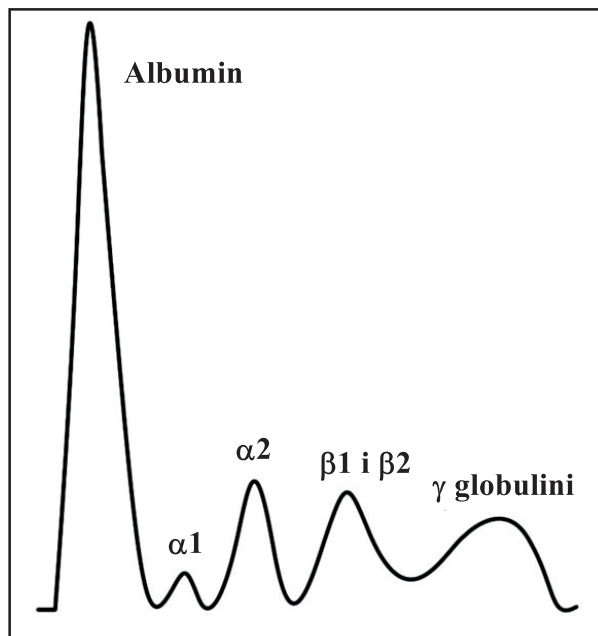
7.4. Proteini tjelesnih tečnosti

U plazmi je identifikovano oko 300 različitih proteina. Koncentracija ukupnih proteina u plazmi je 65 - 85 g/L. Najvažnije kategorije plazma proteina su: albumini, globulini i fibrinogen. Kvantitativno najzastupljeniji su **albumini**, čija je koncentracija oko 45 g/L (odnosno oko 60%), dok je

koncentracija **globulina** (α_1 , α_2 , β i γ) oko 25 g/L. Koncentracija **fibrinogena** u plazmi je do 4 g/L. Većina plazma proteina, sa izuzetkom γ -globulina i proteinskih hormona, sintetise se u ćelijama jetre.

Proteine iz uzorka možemo razdvojiti laboratorijskom metodom koja se zove **elektroforeza**. Ovaj analitički postupak se zasniva na sposobnosti kretanja rastvorenih proteina plazme u odgovarajućem puferu pod uticajem električnog polja. Molekuli proteina u rastvoru imaju električni naboj. Zahvaljujući ovoj osobini oni se kreću u rastvoru, kroz koji se propusti električna energija, ka elektrodi suprotnog naelektrisanja. U odnosu na vrstu medijuma u kome se proteini kreću, elektroforeza može biti na: papiru, agaroznom gelu, celuloznom acetatu, poliakrilamid gelu, skrobnom gelu. Elektroforeza krvne plazme daje sljedeće kategorije proteina: albumin, α_1 , α_2 , β_1 , β_2 i γ -globulini, fibrinogen. Elektroforezom serumskih proteina dobijaju se iste kategorije, samo bez fibrinogena. (Slika 7.4.)

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



Slika 7.4. Elektroforeza proteina seruma

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

Među globulinima najveći značaj imaju **γ-globulini** (imunoglobulini). Imunoglobulini (Ig), poznati i kao antitijela (At), su, dakle, proteini iz grupe globulina koje proizvode plazma ćelije i koji se kod sisara stvaraju kao reakcija

na strane supstance koje su prodrle u organizam. Te strane supstance stimulišu imuni sistem, koji stvara antitijela, koja potom te strane supstance (kao što su bakterije i virusi), identifikuju i neutrališu. Antitijela prepoznaju jedinstveni dio stranog cilja (strane supstance) koji se zove antigen.

Antitijela se mogu pojaviti u različitim varijantama poznatim kao izotipovi ili klase. Kod sisara postoji pet izotipskih antitijela: IgA, IgD, IgE, IgG, IgM . Svaki je označen prefiksom "Ig", koji označava imunoglobulin, a druga oznaka u nastavku simbola je specifična za svako antitijelo. Razlikuju se po biološkim svojstvima, funkcionalnoj lokaciji i sposobnosti da se bave različitim antigenima. Dominantan poremećaj koji se srijeće kod globulinskih frakcija u patološkim stanjima je njihovo povećanje – hiperglobulinemija. Ono može da se odnosi na pojedinu frakciju globulina ili na više njih zajedno.

Hipergamaglobulinemija poliklonskog tipa je najčešći poremećaj gama globulina. Viđamo je u svim reakcijama imunološkog sistema, a naročito u: u hroničnim zapaljenjima, kod imunizacije organizma, infektivnih bolesti, autoimunih bolesti (sistemski eritemski lupus i dr.), kod nekih vrsta malignih tumora itd.

Povećanje IgG srećemo u autoimunim bolestima (SLE, hronični hepatitis i dr.), povećanje IgA detektujemo u zapaljenskim procesima na digestivnom i respiratornom traktu (Kronova bolest, tuberkuloza, bronhiektazije...), a pretežno povećanje IgM u primarnoj bilijarnoj cirozi, akutnom virusnom hepatitisu i sl.

Kao posebnu grupu serumskih proteina, navešćemo one čija se koncentracija povećava u stanjima upale (inflamacije), pa ih zovemo **reaktantima akutne faze**. To su: C-reaktivni protein (CRP), alfa1-antitripsin (AAT), alfa1-kiseli glikoprotein (AAG), haptoglobin (HAP), fibrinogen, ceruloplazmin (CER). Najveći i najbrži porast koncentracije u akutnim stanjima pokazuje CRP. Analogno ovome, postoje i **negativni reaktanti**

akutne faze. To su oni proteini čija se koncentracija smanjuje u slučaju postojanja akutne inflamacije. U ovu grupu spadaju albumin i transferin.

U Tabeli 7.2. su navedeni neki od serumskih proteina, njihova uloga i klinički značaj.

Tabela 7.2. Neki od proteina plazme

Protein	Glavna uloga	Klinički značaj
Alfa ₁ - antitripsin (A1AT)	Proteazni inhibitor	Deficit A1AT je rijetko nasljedno oboljenje koje se manifestuje teškim oštećenjem pluća i jetre.
Alfa ₁ -kiselni glikoprotein	Reaktant akutne faze	Povećane vrijednosti se mogu naći u uslovima infekcije i inflamacije.
Alfa ₁ - fetoprotein (AFP)	Tumor marker	1) Povećane vrijednosti u trudnoći se povezuju sa razvojnim poremećajima (defekti neuralne cijevi, omphalocela, gastroshisis..) 2) Služi kao tumor marker za hepatocelularni karcinom, yole sac tumor, neseminomske tumore germinativnih ćelija itd.
Haptoglobin	Vezuje slobodan hemoglobin u plazmi Reaktant akutne faze	Igra važnu ulogu u metabolizmu gvožđa. Povećane vrijednosti se mogu naći u uslovima infekcije i inflamacije (ubrzana sedimentacija eritrocita – reakcije akutne faze) Snižene vrijednosti se javljaju u hemolizi (ubrzana razgradnja eritrocita).
Alfa ₂ - makroglobulin	Proteazni inhibitor	Koncentracija se povećava kod nefrotskog sindroma, kada se gube manji proteini, a proteini velike molekulske mase bivaju zadržani u cirkulaciji.

Protein	Glavna uloga	Klinički značaj
Ceruloplazmin	Vezuje bakar u krvi, a igra važnu ulogu i u metabolizmu gvožđa	Nedostatak ceruloplazmina se srijeće kod Wilsonove bolesti (hepatolentikularna degeneracija), zbog čega se javlja povećano nakupljanje bakra u jetri, bazalnim ganglijama mozga, korneji i drugim organima, što dovodi do ciroze jetre, hepatolentikularne degeneracije i pojave žuto - zelenog prstena u korneji oka (Kayser – Fleischerov prsten).
Transferin	Transportni protein gvožđa u plazmi. Transportuje ga od mjesta apsorpcije i mjesta razgradnje do mjesta eritropoeze (koštana srž).	Normalno je oko 30 % transferina zasićeno gvožđem. Njegova koncentracija korelira sa ukupnim kapacitetom seruma za vezivanje gvožđa (total iron-binding capacity, TIBC). Određivanje sadržaja transferina bitno je za diferencijalnu dijagnozu anemija i za praćenja efekta terapije pri liječenju anemija.
Beta ₂ - mikroglobulin	Niskomolekularni protein koji se nalazi na površini svih ćelija koje imaju jedro (to isključuje eritrocite)	Služi kao tumor marker jer se povećane vrijednosti nalaze kod multiplog mijeloma i limfoma. Koristi se i za monitoring pacijenata koji su na hemodijalizi, kod kojih nagomilavanje ovih molekula može dovesti do amiloidoze hronične dijalize

7.5. Tumorski markeri

Kada u organizmu postoji maligni tumor, dolazi do nespecifičnih i specifičnih promjena proteina u serumu. Nespecifične su posljedica nekroznog procesa koji uvijek postoji u tumoru. Specifične promjene se sastoje u povećanom lučenju proteina od strane tumora, koji se nazivaju tumorski markeri. U Tabeli 7.3. su navedeni tumorski markeri značajni u kliničkoj praksi.

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

Tabela 7.3. Najčešće korišćeni tumorski markeri u kliničkoj praksi

SAŽETAK:

- ✓ Proteini su heterogena grupa organskih molekula koja ima gradivnu, regulatornu, enzimsku, odbrambenu, transportnu i brojne druge uloge.
- ✓ Aminokiseline, međusobno povezane peptidnim vezama, izgrađuju proteine.
- ✓ Proteinima opisujemo primarnu, sekundarnu i tercijarnu, a pojedinima i kvaternernu strukturu.
- ✓ Koncentracija ukupnih proteina plazme iznosi 65-85 g/L, a najveći dio otpada na albumine.
- ✓ Najvažnija uloga albumina je u održavanju koloido-osmotskog pritiska.
- ✓ Odbrambenu ulogu imaju imunoglobulini, koji se sintetišu u plazma ćelijama, dok se svi drugi proteini plazme sintetišu u jetri.

8. VODA I ELEKTROLITI

Voda predstavlja jedan od najbitnijih i najzastupljenijih gradivnih elemenata svih sistema u čovjekovom organizmu. Od ukupne tjelesne mase, 2/3 čini voda, a kada kažemo voda, mislimo na vodu i u njoj rastvorene supstance i elektrolite. U određenim životnim dobima, taj procenat je ili veći (kod neonatusa oko 70% tjelesne mase čini voda) ili manji (kod starijih ljudi oko 50% tjelesne mase čini voda).

Od ukupne količine vode, 2/3 čini intracelularna tečnost, dok 1/3 otpada na ekstracelularnu tečnost (krvna plazma, intersticijalna tečnost i limfa, transcelularna tečnost). Gledajući ekstracelularni dio, razlika u sastavu između tečnosti iz intersticijuma i plazme je mala. Jedina suštinska razlika jeste koncentracija proteina, pri čemu oni stanuju intravaskularno.

Gledano sa strane elektrolita, intracelularno se prvenstveno nalazi **kalijum** (intracelularni jon). Kako je ćelija elektroneutralna, uvijek je neophodno imati određenu količinu anjona, u ovom slučaju HPO_4^{2-} . U ekstracelularnom prostoru se nalazi natrijum, koga uvijek prati i voda, a takođe i jon hlora, održavajući elektroneutralnost i ove sredine.

Ukupni dnevni unos i gubitak vode iznose po oko **2000 – 2500 mL**, što je predstavljeno u Tabeli 8.1. Ovdje je važno napomenuti da pod pojmom metabolička voda podrazumijevamo vodu koja nastaje u metaboličkim procesima razgradnjom organskih materija.

Tabela 8.1. Prikaz prosječnog dnevnog unosa i gubitka vode iz organizma

Unošenje vode	Gubitak vode
Tečnostima (1000-1500 mL)	Perspiracija plućima (400 mL)
Hranom (700 mL)	Perspiracija kožom (500 mL)
Metabolička voda (300 mL)	Stolicom (100 mL)
UKUPNO 2000-2500 mL	Mokraćom (1000-1500 mL)
	UKUPNO 2000-2500 mL

U regulaciji prometa vode i natrijuma ulogu imaju:

- ✓ sistem renin-angiotenzin-aldosteron;
- ✓ ADH (antidiuretski hormon);
- ✓ volumski receptori (mehanoreceptori u desnoj komori i lijevoj pretkomori) i
- ✓ baroreceptori (račva karotide, aortni luk, justa-glomerularni aparat, u jetri, intrakranijalno).

8.1. Poremećaji metabolizma vode

Poremećaje metabolizma vode možemo podijeliti na **dehidracije** i **hiperhidracije**. Dehidracije su češće i u odnosu na to u kojoj se proporciji gube natrijum i voda, možemo ih podijeliti na **izoosmolalne** ili izotonične, kada postoji proporcionalan gubitak vode i natrijuma iz ekstracelularnog prostora pa osmotski pritisak ostaje konstantan, **hipoosmolalne**, kada je gubitak natrijuma veći nego gubitak vode i **hiperosmolalne**, u čijem slučaju postoji veći gubitak vode nego natrijuma.

8.1.1. Izotonijska dehidracija

Izotonijska dehidracija je entitet koji se najčešće viđa u kliničkoj praksi, a predstavlja proporcionalan gubitak vode i natrijuma iz ekstracelularnog prostora.

Etiološki, do izotonijske dehidracije mogu dovesti brojni uzroci kao što su: povraćanje, dijareja, gastrointestinalne fistule (komunikacije između pojedinih djelova digestivnog trakta), gubici preko kože, nakon oslobađanja mokraćnih puteva od neke prepreke (nefrolitijaza, urolitijaza), poliurijska faza hronične nefropatije, opekotine, teški pankreatitisi (zbog ekstravazacije tečnosti u trbušnu duplju), kod česte i nekontrolisane upotrebe diuretika i naravno kod krvarenja. Klinički je vrlo važno da ako dolazi do gubitka pune krvi, gubi se istovremeno i plazma i ćelijski elementi, tako da će u prvih 24 h hematokrit (odnos zapremine krvnih ćelija i zapremine plazme) biti normalan. Težinu krvarenja možemo odrediti tek nakon 48-72 h, kada će hematokrit biti vjerodostojan pokazatelj težine krvarenja, jer će brže da dođe do prelaska tečnosti iz intersticijuma u krvotok nego do obnavljanja izgubljenih ćelijskih elemenata, prije svega eritrocita.

Klinički, nema promjene osmolalnosti vanćelijskog prostora, tako da tečnost nema razloga da ulazi ili izlazi iz ćelije, a imamo smanjenu količinu cirkulišuće krvi, pa pacijenti imaju simptome i znake hipovolemije koji su izraženi onoliko koliko je i teška sama hipovolemija. Pacijenti su hipotenzivni, slabi, malaksali, kompenzatorno tahikardični, sa suvim obloženim jezikom, oslabljenim turgorom kože, izraženom žeđi i smanjenim izlučivanjem mokraće. Teške hipovolemije mogu dovesti i do šoka.

8.1.2. Hipertonijska dehidracija

Hipertonijska dehidracija predstavlja dehidraciju sa pretežnim gubitkom vode koja se viđa nešto rjeđe. Etiološki, faktori koji dovode do ove vrste poremećaja metabolizma tjelesne vode su: nedostatak žeđi kod poremećaja senzoriijuma (komatozni pacijenti), kod male djece (imaju osjećaj žeđi, ali ne i sposobnost da tu žeđ zadovolje), kod toplotnog udara, kod insuficijencije sekrecije ADH (centralni insipidni dijabetes), takođe i kod nefrogenog dijabetes insipidusa (sekrecija ADH je adekvatna, ali postoji problem do

njegovih receptora, ili je problem genetske prirode ili je stečeni), tako da njegovi biološki efekti izostaju i klinički način ispoljavanja je isti.

Gubitak vode je veći u odnosu na natrijum u ekstracelularnom prosturu, tako da dolazi do razvijanja hiperosmolalnosti - voda iz ćelije izlazi, tako da postoji intracelularna dehidracija, što poseban značaj ima kod najvulnerabilnijeg tkiva – centralnog nervnog sistema. Bilo da se radi o intracelularnoj hiperhidraciji ili intracelularnoj dehidraciji, dolazi do mijenjanja intracelularne homeostaze gdje reaguju sve ćelije, a posebno najosjetljivije. Ovi pacijenti će imati neurološke poremećaje, glavobolju, zbunjenost, iritabilnost, letargiju, konvulzije, čak i najteži stepen poremećaja svijesti – komu.

8.1.3. Hipotonijska dehidracija

Kada govorimo o hipotonijskoj dehidraciji, govorimo o pretežnom gubitku natrijumovih soli. Uzroci ove vrste dehidracije su brojni, a prikazani su u Tabeli 8.2.

Adisonova bolest predstavlja zbirnu insuficijenciju kore nadbubrežne žlijezde. Hipofunkcija kore uvijek ide sa hipofunkcijom sva tri sloja. Kod primarne insuficijencije, problem je na samoj nadbubrežnoj žlijezdi, najčešće u vidu autoimune etiologije. Usljed zbirne insuficijencije, pacijent ima hipoaldosteronizam, što vodi u poremećaj metabolizma natrijuma, odnosno nema reapsorpcije natrijuma usled čega se on pojačano gubi i pacijent ima hiponatrijemiju.

Usljed većeg gubitka natrijuma nego vode, pacijent će imati hipoosmolalnost u ekstracelularnom prostoru. Prema zakonima osmoze, voda se kreće prema medijumu koji ima veći osmotski pritisak, tako da posljedično tečnost ulazi u ćeliju, imamo snižen volumen ekstracelularne ečnosti, pacijent će imati smanjen turgor kože sa slabošću i neurološkim simptomima kao što je i prethodno objašnjeno, koji mogu voditi sve do kome i šoka.

Tabela 8.2. Najčešći uzročnici hipotonijske dehidracije

Vanbubrežni uzroci	Bubrežni uzroci
Digestivni sistem (povraćanje, fistule, stome, prolivi)	Osmotska diureza
Povećano znojenje	Adisonova bolest
Opekotine	Diuretici
Dijaliza	Poliurijska faza hronične bubrežne insuficijencije
	Tubulopatije
	Nefritisi sa gubicima soli

8.1.4. Izotonijska hiperhidracija

Ovaj vid poremećaja tjelesnih tečnosti se tipično javlja kod raznih oblika ekstracelularnih edema (o njima će više biti riječi u narednom dijelu). Dolazi do povećanja volumena plazme i ekstracelularnog prostora, tako da nema promjena u osmolalnosti. Usljed aktivacije volumnih receptora dolazi do otpuštanja natriuretičkog peptida iz srca, čija se uloga ogleda u smanjenju reapsorpcije natrijuma i kočenja sistema renin-angiotenzin-aldosteron.

8.1.5. Hiperhidracija sa pretežnim povećanjem vode

Dominantno povećanje vode, a posljedično smanjenje natrijuma vodi ka hipoosmolalnoj hiperhidraciji. Etiološki, ovaj tip hiperhidracije se viđa kod:

- ✓ neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (ADH), kod intrakranijalnih povreda, infekcija i tumora. Usljed povećanog lučenja ADH, dolazi do pojačane reapsorpcije vode;
- ✓ kod tumora pluća – neki tumori pluća luče ADH ili ADH sličnu supstanciju sa sličnim biološkim efektima;
- ✓ kod neuropsihijatrijskih pacijenata – uzimanje enormnih količina vode (psihogena polidipsija).

Usljed ćelijske hiperhidracije doći će do cerebralnog edema, letargije i kome kao najtežeg oblika poremećaja svijesti. Kod koncentracije natrijuma u plazmi manje od 120 mmol/L očekuje se ispoljavanje teških kliničkih simptoma.

8.1.6. Hiperhidracija sa pretežnim povećanjem soli

Hipertonijska hiperhidracija nastaje u sljedećim stanjima:

- ✓ pretjerano davanje hipertoničnih infuzija NaCl;
- ✓ Conn-ov sindrom ili primarni aldosteronizam. Tumorski, autonomno, van mehanizama negativne povratne sprege, produkuje se i sekretuje velika količina aldosterona, što vodi pojačanoj retenciji natrijuma, vode, dolazi do gubitka kalijuma i jona vodonika;
- ✓ M. Cushing;
- ✓ pijenje morske vode.

Patofiziološki mehanizam obuhvata dehidraciju ćelije.

8.1.7. Poremećaji raspodjele ekstracelularne tečnosti

U jedne od najčešćih poremećaja metabolizma vode spadaju **edemi** (otoci). Edem predstavlja nakupljanje tečnosti u intersticijalnom prostoru, a mogu biti posljedica različitih patoloških stanja u organizmu (srčano popuštanje, bolesti bubrega, bolesti jetre, manjak proteina u ishrani, upalni procesi...).

Edem može biti lokalni, kao što je slučaj kod zapaljenskog edema ili kod blokade limfnog ili venskog otcicanja. Nakupljanje tečnosti u cijelom tijelu se naziva generalizovanim edemom.

Pored nakupljanja u međućelijskom prostoru, do nakupljanja tečnosti može doći u tjelesnim šupljinama, pa tako razlikujemo: ascites (nakupljanje tečnosti u peritonealnoj šupljini), hidroperikard (nakupljanje tečnosti u perikardnoj šupljini), plućni edem (nakupljanje tečnosti u plućnim alveolama),

hidrocefalus (nakupljanje tečnosti u moždanim komorama) i anasarku (generalizovani edem).

Osnovni tipovi edema, prema načinu nastanka, prikazani su u Tabeli 8.3.

Tabela 8.3. Osnovna klasifikacija i etiologija edema

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

8.2. Elektroliti

Elektroliti su male molekule koji svojim jonskim prisustvom u organizmu obezbjeđuju pravilno odvijanje biohemijskih procesa. Najzastupljeniji katjoni (pozitivno naelektrisani elektroliti) krvne plazme su: natrijum (Na^+), kalijum (K^+), amonijum-jon (NH_4^+), kalcijum (Ca^{2+}) i magnezijum (Mg^{2+}), a najzastupljeniji anjoni (negativno naelektrisani) plazme su: hloridi (Cl^-), bikarbonati (HCO_3^-), bifosfati (HPO_4^{2-}). Pojedini dvovalentni katjoni nalaze se u djelimično ili potpuno vezanom obliku za proteine plazme. Elektroliti kao što su gvožđe (Fe^{2+}) i bakar (Cu^{2+}) imaju posebne transportne proteine (transferin i ceruloplazmin), dok se Ca^{2+} i Mg^{2+} vezuju za albumine

plazme. Stepen preraspodjele vezanog i slobodnog oblika ovih elektrolita zavisi od brojnih faktora, a jedan od najznačajnijih je pH krvi.

U nastavku teksta opisaćemo poremećaje metabolizma natrijuma i kalijuma s obzirom na to da su poremećaji metabolizma kalcijuma opisani u poglavlju 10.

8.2.1. Poremećaji metabolizma natrijuma

Natrijum predstavlja glavni katjon ekstracelularne tečnosti i vrlo je bitan za održavanje njenog volumena i osmolalnosti. Sadržaj natrijuma čini 58 mmol/kg tjelesne mase.

Normalna količina u plazmi se kreće od 135 do 145 mmol/L. Natrijum se unosi hranom, a apsorpcija se dešava u svim djelovima gastrointestinalnog trakta (najviše u jejunumu). Do njegove apsorpcije dolazi dejstvom Na^+/K^+ ATP-aze, odnosno aktivnim transportom koji je stimulisan glukozom i aldosteronom. Regulisanje prometa natrijuma se odvija putem bubrega.

Koncentracija natrijuma u plazmi zavisi od balansa vode. Usljed povećanog unosa natrijuma i povećanja njegove koncentracije, dolazi do povećanja osmolalnosti plazme što će usloviti povećanje sekrecije antidiuretskog hormona i povećan osjećaj žeđi, dok usljed smanjene koncentracije natrijuma, dolazi do smanjenja sekrecije ADH i povećanog izlučivanja vode bubrezima. Hiponatrijemija može biti prava, usljed bubrežnih i vanbubrežnih gubitaka (gubljenje preko GIT-a, preko kože usled znojenja i opekotina, gubitak u 'treći prostor' – peritonitis) i dilucionna hiponatrijemija (generalizovani edemi, intoksikacija vodom, sindrom neodgovarajuće sekrecije ADH). Klinički, pacijenti će imati letargiju, psihozu, konvulzije ili komu usljed bubrenja ćelija, a prvenstveno onih u CNS-u.

8.2.2. Poremećaji metabolizma kalijuma

Kalijum predstavlja intracelularni katjon, koji ima izuzetnu važnost u regulaciji neuromuskularne podražljivosti. Takođe, kalijum ima ulogu u rastu i diobi ćelije, funkcionisanju enzima, regulaciji ćelijskog volumena. Prostor koji određuje homeostazu kalijuma je veoma uzak i iznosi od 3,5-5 mmol/L. Svako odstupanje od ove ravnoteže, bilo u smislu hipo ili hiperkalijemije mogu životno da ugroze pacijenta.

Poremećaji u homeostazi kalijuma mogu biti kvantitativne prirode (hipo i hiperkalijemija) ili mogu biti usljed preraspodjele uz normalnu ukupnu količinu u organizmu. Tipičan primjer ove preraspodjele jeste dijabetična ketoacidoza. U poglavlju 10 objašnjen je patofiziološki mehanizam nastanka ove komplikacije. Dodajmo da, kada nastanu ketonska tijela ona izlaze u cirkulaciju, a pošto su kiseline snižavaju pH krvi, odnosno povećavaju koncentraciju H^+ jona. U želji da reguliše acido-baznu ravnotežu, ćelija ubacuje pozitivno naelektrisane jone vodonika ali da bi održala elektroneutralnost neki drugi pozitivni jon mora izbaciti iz ćelije, a kako je kalijum dominantni intracelularni katjon, jasno je da on izlazi iz ćelije pa faktički dobijamo hiperkalijemiju. Pošto se u terapiji ove akutne komplikacije šećerne bolesti koristi insulin, moramo znati da će davanje insulina za efekat imati ubacivanje molekula glukoze u ćeliju što će regulisati hiperglikemiju, ali insulin će u ćeliju ubaciti i kalijum, pa ukoliko ne vodimo računa o kalijemiji, pacijent može imati i fatalne posljedice zbog insulinom indukovane hipokalijemije.

8.2.2.1. Hiperkalijemija

Svaka vrijednost preko 5,5 mmol/L predstavlja hiperkalijemiju. Kod hiperkalijemije preko 7 ili 8 mmol/L se očekuje ozbiljno kliničko ispoljavanje, dok većina autora smatra da hiperkalijemija preko 10 mmol/L je inkompatibilna sa životom, što potvrđuje veoma uzak raspon homeostaze kalijuma.

Hiperkalijemija može nastati kod:

- 1) ekscesivnih, nekontrolisanih unosa kalijuma, na primjer kod terapije hipokalijemije;
- 2) insuficijentne urinarne ekskrecije kalijuma (prestanak funkcije bubrega se karakteriše retencijom kalijuma, jer se on izlučuje putem bubrega koji predstavlja ekskretorni organ, koji je i najmoćniji fiziološki regulator homeostaze kalijuma)
- 3) prelaska kalijuma iz ćelije u ekstracelularni prostor (dijabetična ketoacidoza, intenzivna liza ćelija – opekotine, naporno vježbanje, kraš sindrom)

Klinički, hiperkalijemija izaziva smanjenje mirovnog membranskog potencijala, povećava ekscitabilnost neurona, srčane i mišićne ćelije, što dovodi ka lakšem nastajanju i okidanju akcionog potencijala. Kao posljedica ovoga, javiće se pareze i paralize, usporenost sprovođenja impulsa kroz miokard i ventrikularna asistolija kao neposredni uzrok smrti kod teških hiperkalijemija. Karakterističan nalaz na EKG-u jeste visok i šatorast T talas, koji je utoliko strmiji i viši ukoliko je hiperkalijemija dramatičnija.

8.2.2.2. Hipokalijemija

Hipokalijemija nastaje kada koncentracija kalijuma padne ispod 3,5 mmol/L. Etiološki posmatrano, hipokalijemija može nastati usljed:

- 1) dugotrajnog gladovanja;
- 2) gubitaka putem GIT-a (dugotrajno povraćanje, dugotrajan proliv, nazogastrična sukcija);
- 3) gubitaka putem bubrega;
- 4) Prelaska kalijuma iz ekstracelularnog prostora u ćeliju kod preraspodjele kalijuma (alkaloza, primjena insulina i antagonista beta adrenergičkih receptora, intoksikacija solima barijuma).

U mišićima dolazi do hiperpolarizacije ćelijske membrane i otežanih kontrakcija, kao i paralitičkog ileusa zbog otežane kontrakcije glatkih mišića. Usljed inhibicije Na^+/K^+ pumpe na srčanom mišiću dolazi do jače kontraktinosti, pojačanog rada predvodnika i usporavanja repolarizacije, što će usloviti karakterističan nalaz na EKG-u (bifazan T talas, depresija ST segmenta i U talas). Pacijenti će takođe imati smanjenu sposobnost koncentrovanja mokraće, pojačanog lučenja renina i angiotenzina II, što će voditi kao poliuriji, polidipsiji i alkalozii.

8.3. Acidobazni status

Normalan pH krvi kod čovjeka iznosi 7,35 - 7,45. pH krvi zavisi od koncentracije vodonikovih jona, što znači da pH raste sa padom koncentracije vodonikovih jona a opada sa porastom istih.

U održavanju konstantnosti pH (izohidrija) važnu ulogu imaju puferi. Već smo naveli da postoji ćelijski pufer ali njegov kapacitet je veoma mali. Ostali, moćniji puferi su: hemoglobin, bikarbonatni, fosfatni i amonijačni pufer. Suština dejstva pufera jeste da u uslovima kada postoji višak H^+ jona za sebe vežu taj višak i tako omogućue održavanje konstantnog pH i obrnuto, u uslovima kada nedostaju vodonikovi joni, disocijacijom svojih molekula nadoknade nedostajuće H^+ jone. Objasnićemo na primjeru bikarbonatnog pufera. Bikarbonatni pufer se sastoji od CO_2 i HCO_3^- :



Pogledajmo sada šta će se desiti ukoliko se poveća koncentracija H^+ (acidoza). Sav višak H^+ jona će reagovati sa HCO_3^- a nastali CO_2 će respiratorni sistem izbaciti. Zbog navedenog, pacijenti koji imaju dijabetičnu ketoacidozu ubrzano dišu (Kussmalovo disanje), u želji da sav višak vodonikovih jona izbaci iz organizma, zbog čega je neophodno u terapiju uključiti bikarbonate.

Obrnuto, ukoliko pH vrijednost poraste (alkaloza), tada će reakcija biti preusmjerena ka stvaranju H^+ jona, dakle ugljen-dioksid će reagovati sa molekulom vode i formiraće se željeni vodonikov jon, čime će se pH krvi normalizovati.

Iz navedenog teksta je jasno da poremećaji acido-bazne ravnoteže mogu ići u dva pravca: acidoza (porast koncentracije H^+ , odnosno smanjenje pH) i alkaloza (pad koncentracije H^+ , odnosno porast pH). Oba poremećaja mogu nastati zbog poremećaja metabolizma (metabolička acidoza i alkaloza) ili zbog oštećenja respiratornog sistema (respiratorna acidoza i alkaloza).

8.3.1. Acidoza

Metaboličku acidozu mogu izazvati: povećano stvaranje ili smanjeno izlučivanje kiselina iz organizma; masivan gubitak bikarbonata i poremećena tubularna reapsorpcija bikarbonata. Povećano stvaranje kiselina imamo u ketoacidozi i laktatnoj acidozi; masivan gubitak bikarbonata imamo u dijareji a poremećenu tubularnu reapsorpciju bikarbonata imamo u nekim bolestima bubrega (renalna tubularna acidoza). Respiratorna acidoza nastaje usljed smanjenja eliminacije CO_2 , a ovo vidamo kod direktne depresije centra za disanje (djelovanje lijekova, traume i tumori CNS-a, infekcije CNS-a, komatozna stanja) ili oboljenja respiratornog sistema (HOBP, fibroza pluća, laringospazam, bolesti neuromišićne spojnice i sl.)

8.3.2. Alkaloza

Metabolička alkaloza može biti izazvana: terapijskom primjenom baznih soli u višku (antacidi); intenzivnim gubitkom hlorovodonične kiseline iz želuca (dugotrajna povraćanja); u hiperaldosteronizmu (aldosteron reapsorbuje Na^+ , ali ekskretuje H^+); usljed dugotrajne primjene diuretika i laksativa. Sa druge strane, respiratorna alkaloza nastaje usljed povećane brzine i dubine disanja što izaziva smanjivanje parcijalnog pritiska CO_2 . Ovo vidamo kod stimulacije centra za disanje (uzbuđenost, histerija, febrilna stanja, infekcije CNS-a,

hipertireoidizam) ili kod različitih promjena u respiratornom sistemu (pneumonija, astma, plućna embolija i sl.)

SAŽETAK:

- ✓ Dvije trećine ukupne tjelesne mase odraslog čovjeka čini voda.
- ✓ Dnevni unos vode je jednak dnevnom gubitku, a iznose oko 2,5 L.
- ✓ Glavni intracelularni katjon je kalijum (K^+), a ekstracelularni je natrijum (Na^+).
- ✓ Hormoni koji regulišu promet vode i natrijuma su: renin-angiotenzin-aldosteron sistem i antidiuretski hormon (ADH).
- ✓ Dehidracije i hiperhidracije mogu biti izotonične, hipotonične i hipertonične.
- ✓ Nakupljanje tečnosti u intersticijalnom prostoru se naziva edem.
- ✓ Normalna koncentracija natrijuma u plazmi je 135-145 mmol/L a kalijuma 3,5-5,0 mmol/L.
- ✓ Normalan pH krvi je 7,35-7,45.
- ✓ Acidoza i alkalozna mogu biti metaboličke i respiratorne.

9. VITAMINI

Vitamini su organski molekuli koji u organizmu obavljaju brojne uloge, ali im je najvažnija da su kofaktori različitih enzima. Uopšteno govoreći, vitamini se ne mogu sintetisati u ćelijama sisara i samim tim se moraju unositi hranom. Vitamine dijelimo u dvije velike grupe: one rastvorljive u mastima (liposolubilne vitamine) i one rastvorljive u vodi (hidrosolubilne). U grupu liposolubilnih vitamina spadaju vitamini A, D, E, K i F, dok grupu hidrosolubilnih vitamina sačinjava veliki broj vitamina: vitamini B grupe (tiamin – B1; riboflavin – B2; niacin – B3; pantotenska kiselina – vitamin B5, piridoksal, piridoksamin i piridoksin – vitamin B6; folna kiselina – vitamin B9; kobalamin – vitamin B12), biotin (vitamin H) i askorbinska kiselina (vitamin C).

9.1. Liposolubilni vitamini

Kako je već rečeno, u ovu grupu vitamina spadaju vitamini A, D, E, K i F. Zajednička osobina im je da se ovi vitamini apsorbuju zajedno sa mastima, pa zato u svim slučajevima poremećaja varenja masti (npr. usljed holestaze) nalazimo i deficit ovih vitamina. Pod pojmom vitamin F podrazumijevamo esencijalne masne kiseline kakve su linoleinska i arahidonska.

9.1.1. Vitamin A

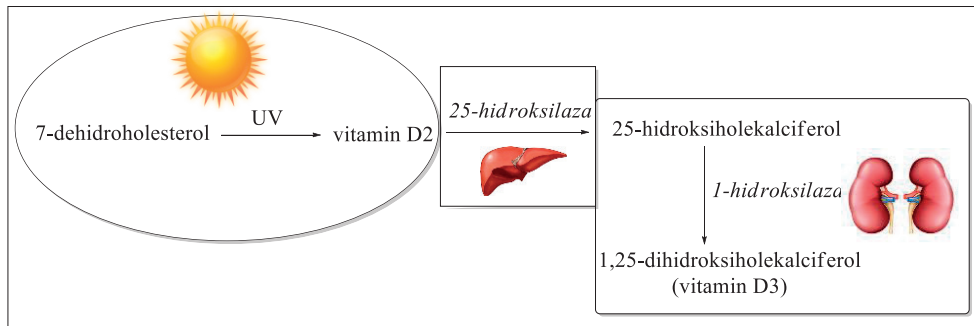
Vitamin A je liposolubilni vitamin koji može postojati u obliku tri biološki aktivna molekula: retinol, retinal i retinoična kiselina. Vitamin A je važan vitamin jer je uključen u proces embriogeneze (diferencijacija sva tri germinativna sloja, organogeneza i razviće udova), ali i u proces vida. Fotosenzitivno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

9.1.2. Vitamin D

Vitamin D je steroidni hormon koji djeluje tako što reguliše ekspresiju specifičnih gena nakon interakcije sa svojim receptorom u ćeliji. Biološki aktivni oblik ovog hormona je 1,25-dihidroksiholekalciferol (**kalcitriol**). Kalcitriol prije svega djeluje u regulaciji homeostaze kalcijuma i fosfora. Aktivna forma vitamina D3 nastaje na sljedeći način: najprije se iz 7-dehidroholesterolu (derivat holesterolu) dejstvom UV zraka na kožu formira holekalciferol (vitamin D₂). U jetri potom dolazi do hidroksilacije holekalciferola na položaju C-25 dejstvom 25-hidroksilaze pa nastaje 25-hidroksiholekalciferol, koji se potom u bubrezima dejstvom enzima 1-hidroksilaze prevodi u aktivni oblik 1,25-dihidroksiholekalciferol. (Shema 9.1.)

Po sintetisanju, ovaj vitamin dopijeva do perifernih tkiva gdje djeluje kao steroidni hormon: u crijevima stimuliše sintezu kalbindina, proteina koji je uključen u apsorpciju kalcijuma u crijevima. Takođe, vezivanjem za receptore u kostima, stimuliše resorpciju kosti što povećava kalcijemiju.

Najvažniji simptom deficita vitamina D kod djece je **rahitis** a kod odraslih **osteomalacija**.



Shema 9.1. Sinteza vitamina D

9.1.3. Vitamin E

Vitamin E je smješa nekoliko srodnih jedinjenja poznatih kao tokoferoli. Biljnog je porijekla. Ovaj vitamin se nagomilava u membranama ćelija, masnim naslagama i drugim cirkulišućim lipoproteinima. Najvažniji depo vitamina E je masno tkivo. Ovaj vitamin je jak **antioksidans** a najvažniji simptom njegovog deficita jeste povećanje fragilnosti eritrocita.

9.1.4. Vitamin K

Ovaj važan liposolubilni vitamin održava normalan nivo proteina koji učestvuju u koagulaciji: faktora II, VII, IX i X, kao i proteina C i proteina S, koji se sintetišu u jetri kao neaktivni prekursorski proteini. Vitamin K se prirodno stvara u crijevima dejstvom bakterija, a kako je crijevo novorođenčeta sterilno, u cilju prevencije hemoragijskog sindroma, neophodno je novorođenčetu dati vitamin K. Uloga vitamina K u procesu koagulacije detaljnije je opisana u poglavlju 13.

9.2. Hidrosolubilni vitamini

9.2.1. Vitamin B1 (tiamin)

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

9.2.2. Vitamin B2 (riboflavin)

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

9.2.3. Vitamin B3 (niacin)

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

9.2.4. Vitamin B5 (pantotenska kiselina)

Pantotenska kiselina ulazi u sastav koenzima A (CoA), a opisano je preko 70 enzima kojima je za katalitičku aktivnost neophodan ovaj vitamin. Deficit ovog vitamina je izuzetno rijedak.

9.2.5. Vitamin B6

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

9.2.6. Biotin

Biotin (derivat imidazola) je široko zastupljen u namirnicama ali ga mogu sintetisati i intestinalne bakterije pa su njegovi deficiti izuzetno rijetki. Biotin je kofaktor svih karboksilaza.

9.2.7. Vitamin B12 (kobalamin)

Kobalamin sintetišu isključivo mikroorganizmi a njegova biološka uloga jeste da omogućava nastanak tetrahidrofolata neophodnog za adekvatnu sintezu nukleotida a uključen je i u prevođenje metilmalonil-CoA u sukcinil-CoA. Stoga, deficit ovog vitamina izaziva pernicioznu anemiju i neurološke komplikacije.

Perniciozna anemija je zapravo megaloblastna anemija koja nastaje usljed deficita vitamina B12 a sve zbog nedostatka unutrašnjeg (intrinsic) faktora u želucu što dovodi do malapsorpcije vitamina. Dakle, parijetalne ćelije želuca stvaraju intrinsic faktor (IF) koji je neophodan da bi se apsorbovao vitamin B12. Usljed nedostatka IF, izostaje i apsorpcija vitamina B12 pa se remeti biosinteza nukleotida što vodi nastanku megaloblastne anemije.

Neurološke komplikacije nastaju kao posljedica nagomilavanja metilmalonil-CoA što vodi progresivnoj demijelinizaciji neurona.

9.2.8. Folna kiselina

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

9.2.9. Askorbinska kiselina (vitamin C)

Čovjek ne posjeduje sve enzime neophodne za sintezu vitamina C pa ga je neophodno unositi hranom. Njegova osnovna uloga u organizmu jeste je djeluje kao redukciono sredstvo u nizu hemijskih reakcija. Takođe, važan je i za sintezu kolagena. Neophodan je za zarastanje rana i za remodelovanje kostiju. Potreban je i za sintezu adrenalina, žučnih soli a smatra se i da je uključen u proces steroidogeneze. Deficit ovog vitamina izaziva **skorbut** – gdje se zbog nedostatka kolagena javljaju slaba otpornost krvnih sudova (modrice), zamor mišića, meke i otečene desni, smanjeno zarastanje rana i sl.

SAŽETAK:

- ✓ Vitamini se dijele na hidrosolubilne i liposolubilne.
- ✓ Liposolubilni vitamini su vitamini A, D, E, K i F.
- ✓ Vitamin A je važan za proces vida, a vitamin E je jak antioksidans.
- ✓ Vitamin D učestvuje u regulaciji kalcijemije a vitamin K je važan za sintezu nekih faktora koagulacije.
- ✓ Hidrosolubilni vitamini su vitamini B kompleksa, folna kiselina i vitamin C.
- ✓ Hidrosolubilni vitamini su kofaktori važnih enzima.

- ✓ Deficit vitamina B12 i folne kiseline dovodi do megaloblastne anemije.

10. HORMONI

Za integrirano funkcionisanje organizma neophodno je da postoji komunikacija među ćelijama koji ga sačinjavaju. Samo tako se može ostvariti koordinacija i smisleno obavljanje funkcija svakog živog bića.

Da bi se ostvarila pomenuta komunikacija mora postojati odgovarajući **signalni sistem**. U ljudskom organizmu postoje tri takva sistema: nervni, endokrini i imuni sistem. Svi oni obavljaju pomenute funkcije signaliziranja, koordinacije, a samim tim i integrisanja pomoću odgovarajućih signalnih molekula, odnosno hemijskih glasnika. Hemijski glasnici endokrinog sistema su **hormoni**, koje možemo definisati kao supstance koje obezbjeđuju komunikaciju između različitih sistema, između susjednih ćelija (parakrina komunikacija) ili unutar jedne iste ćelije (autokrina komunikacija).

10.1. Endokrini organi

Endokrini sistem se sastoji od endokrinih žlijezda koje proizvode i oslobađaju hormone. Sinteza i sekrecija mnogih hormona se kontroliše hijerarhijski, pri čemu centralno mjesto zauzimaju hipofiza i hipotalamus. U mozgu – pituitarna žlijezda ili hipofiza se sastoji iz dva režnja, prednjeg i zadnjeg. Anteriorni ili prednji režanj proizvode: adrenokortikotropni hormon (ACTH), tireoid stimulirajući hormon (TSH), luteinizirajući hormon (LH), folikulostimulirajući hormon (FSH), hormon rasta (GH) i prolaktin (PRL).

Posteriorni ili zadnji režanj hipofize (neurohipofiza) produkuje antidiuretski hormon (ADH) i oksitocin. Kontrolu funkcije hipofize reguliše hipotalamus oslobađajući: kortikotropin rilizing hormon (CRH), koji stimulise sintezu ACTH, tirotropin rilizing hormon (TRH) koji stimulise oslobađanje TSH, gonadotropin rilizing hormon (GnRH) koji stimulise oslobađanje FSH i LH, hormon rasta rilizing hormon (GHRH), hormon rasta inhibitorni hormon (GHIH) koji regulišu GH, i prolaktin inhibitorni hormon (PRIH) koji ostvaruje tonički inhibiciju sinteze prolaktina. Takođe, u centralne endokrine organe se ubraja i pinealna žlijezda ili epifiza koja oslobađa melatonin. Na periferiji endokrinom sistemu pripadaju: štitasta žlijezda (trijodtironin i tiroksin), paraštitasta žlijezda (paratiroidni hormon- PTH), nadbubrežna žlijezda (koja ima korteks i medulu), jajnici i testisi (polni steroidi) i endokrini dio pankreasa (insulin, glukagon i somatostatin).

Ovo su klasični endokrini organi koji pripadaju ovom sistemu, ali sem njih još neka tkiva i organi u organizmu mogu biti odgovorni za sekreciju pojedinih signalnih molekula, kao što su bubrezi (luče renin i eritropoetin), masno tkivo (produkuje nekoliko hormona uključujući leptin- važan medijator tjelesne mase, rezistin- reguliše osjetljivost na insulin) i srce (produkuje natriuretski peptid).

10.2. Podjela hormona

Sve hormone prema fizičko-hemijskim svojstvima možemo podijeliti na dvije grupe:

1. hidrofilne hormone i
2. lipofilne hormone

Prema hemijskoj strukturi hormone možemo podijeliti na:

1. hormone proteinske prirode (hormon rasta, insulin, parathormon);
2. hormone derivate amino kiselina (tiroksin, trijodtironin, adrenalin) i
3. steroidne hormone (kortizol, testosteron, estradiol)

Većina signalnih molekula su hidrofilni (peptidni hormoni, kateholamini, citokini) i kao takvi ne mogu da prođu kroz ćelijsku membranu, te se vezuju za proteinske receptore koji se nalaze na površini ciljnih ćelija. Vezivanje signalnog molekula za receptor je prva faza u prenosu signala. Lipofilni signalni molekuli se po izlučivanju iz signalne ćelije vezuju za proteine i tako dopijevaju do ciljnih tkiva. Po odvajanju od proteina, lipofilni signalni molekuli prolaze direktno kroz ćelijsku membranu ciljne ćelije i vezuju se za receptore koji se nalaze u ćeliji. Receptori za koje se vezuju steroidni hormoni su proteini koji se nalaze u citosolu. Vezivanjem se mijenja konformacija ovih proteina što im omogućava da uđu u jedro, gdje se vezuju za regulatorne sekvence DNK i indukuju transkripciju određenih gena, tako regulišući brojne biohemijske procese u organizmu.

10.3. Transport hormona

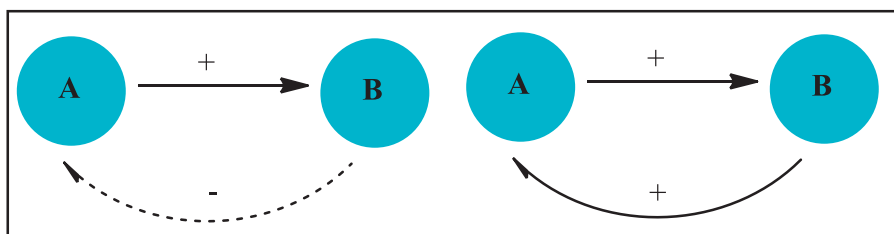
Hormoni sintetisani u endokrinim žlijezdama moraju da se dopreme putem krvotoka u ciljna tkiva da bi ispoljili svoje efekte. Proteinski hormoni zbog svoje hidrosolubilnosti se kreću lako krvotokom, dok steroidni hormoni, vitamin D i hormoni štitaste žlijezde se transportuju putem krvi u vezanom ili slobodnom obliku. Specifični proteini, koji pripadaju grupi globulina učestvuju u prenosu ovih hormona. (Tabela 10.1.) Biološki aktivni su samo hormoni u slobodnom stanju!

Tabela 10.1. Prikaz transportnih globulina za pojedine hormone

Tiroksin Trijodtironin	>99% vezani za tiroksin vezujući globulin (TBG) i druge proteine seruma
Kortizol	>90% vezan za kortikosteroid vezujući globulin (CBG)
Testosteron	>90% vezan za seks-hormon vezujući globulin (SHBG)
Estrogeni hormoni	SHBG
Vazopresin Oksitocin	Neurofizini u hipotalamusu duž pituitarnog stabla nakon čega se oslobađaju od njih i putuju putem krvi u slobodnom obliku

10.4. Mehanizam kontrole lučenja hormona

Lučenje hormona u endokrinim žlijezdama ne predstavlja stalan i uravnotežen proces, već zavisi od endogenih i egzogenih stimulusa. Glavni mehanizam pomoću kojega se održava optimalan nivo hormona jeste "feed-back" sistem ili mehanizam povratne sprege. (Shema 10.1.) Postoje dva glavna "feed-back" sistema, pri čemu je negativni sistem dosta češći od pozitivnog. Kod negativnog "feed-back" sistema povećanje varijable B izaziva smanjenje varijable A, dok kod pozitivne povratne sprege povećanje parametra A izaziva povećanje parametra B, i ova dva sistema mogu biti zastupljena u jednom sistemu (npr. GHRH iz hipotalamusa će usloviti povećano lučenje hormona rasta iz hipofize, dok onda povećana količina hormona rasta negativnom povratnom spregom uslovljava smanjenje lučenja GHRH).



Shema 10.1. Feed-back sistemi

10.5. Hormonski receptori

Receptori su glikoproteini koji sadrže jedno vezujuće mesto za određeni hemijski glasnik i drugo koje je uključeno u prenos signala. Receptori su podijeljeni u dvije velike grupe: receptori na površini membrane ćelije i receptori u ćeliji. Imaju bifunkcionalne karakteristike u prepoznavanju hormona – imaju sposobnost da razlikuju hormone od drugih molekula kojima su izloženi i sposobnost prenošenja odgovarajuće informacije na kaskadu koja slijedi nakon vezivanja hormona za receptor u ćeliji. Neki hormoni (insulin, GH, PRL, kateholamini) vezuju se za receptore koji se nalaze na površini

ćelije, dok se drugi (steroidi, tireoidni hormoni) vezuju za intracelularne receptore.

A) Receptori koji se nalaze na površini ćelije

Iako raznoliki, receptori na ćelijskoj membrani su proteini koji imaju sličnu strukturu: vanćelijski dio koji vezuje hemijski glasnik i unutarćelijski domen koji započinje prenos signala. Krajnji efekti prenosa ovih signala mogu biti brzi, dovodeći do promjene koncentracije jona ili aktivacije (inhibicije) određenih enzima ili sporiji kada dovode do promjene u ekspresiji gena za specifične proteine. Često ovi putevi prenosa signala mogu da daju oba efekta.

B) Receptori koji se nalaze u unutrašnjosti ćelije

Ovi receptori se mogu nalaziti ili u citosolu (npr. za kortizol) ili u samom jedru (npr. za tiroksin). Kako god, vezivanje hormona za ove receptore utiče na ekspresiju određenih gena. Na primjer, vezivanje vitamina D za receptor će rezultirati pojačanom ekspresijom gena za kalbindin – protein koji učestvuje u apsorpciji kalcijuma.

10.6. Hormoni hipofize

Hipofiza je žlijezda koja se nalazi u predjelu baze velikog mozga, smještena u turskom sedlu (*sella turcica*). Nazivaju je još i centralnom ili glavnom žlijezdom zbog broja i važnosti hormona koje luči. Sastoji se iz dva glavna dijela: prednjeg lobusa (adenohipofiza) i zadnjeg lobusa (neurohipofiza) čiji je dio povezan sa hipotalamusom.

10.6.1. Hormoni prednjeg režnja hipofize

U prednjem režnju hipofize se nalazi pet vrsta sekretornih ćelija:

- ✓ Somatotropne ćelije- luče hormon rasta;
- ✓ Laktotropne ćelije- luče prolaktin;

- ✓ Gonadotropne ćelije- luče gonadotropine (FSH i LH);
- ✓ Kortikotropne ćelije- luče ACTH i
- ✓ Tireotropne ćelije- luče TSH.

10.6.1.1. Hormon rasta

Hormon rasta (HR) je polipeptid izgrađen od 191 aminokiseline. Najveći broj njegovih efekata ostvaruje se preko insulinu - sličnih faktora rasta **IGF-1** i **IGF-2**, čiji se receptori nalaze u mnogim tkivima. Sekretiju HR regulišu stimulirajući (GH-RH) i inhibirajući hormoni (GH-RIH, odnosno somatostatin) porijeklom iz hipotalamusa.

Ono što je karakteristično za hormon rasta jeste da se on iz somatotropa hipofize oslobađa u pulsevima - pulsatilno. Takva sekrecija je rezultat aktivnosti GHRH i neurona koji luče somatostatin i koji su regulisani integrisanim sistemom neuronalnih, metaboličkih i hormonskih signala. Kod odraslih osoba se zapaža pet pulseva u toku 24h, a najveći pik je prisutan tokom noćnog spavanja. Srednje koncentracije hormona rasta se mijenjaju tokom života. Najveći stepen njegove sekrecije ostvaruje se tokom puberteta, dok u starosti dolazi do značajnijeg pada sekrecije (somatopauza-analogno menopauzi). Povećanje HR takođe raste u stanjima stresa (bol, hladnoća, operacije, gladovanje), u odnosu na ishranu (povećan nivo amino kiselina, pogotovo arginina, smanjenje slobodnih masnih kiselina, hipoglikemija), u toku fizičke aktivnosti, tako da se sa adrenalinom i kortizolom svrstava u hormone stresa.

Pored osnovne uloge linearnog rasta, ovo je vrlo važan hormon i za metaboličke prilike u organizmu, tzv. eliksir života. On je esencijalan za postnatalni rast i adekvatan metabolizam proteina, ugljenih hidrata, lipida, i mineralnih materija. Hormon rasta povećava transport aminokiselina i sintezu DNK, RNK i proteina u mnogim organima i tkivima povećavajući njihovu veličinu i funkciju.

Na metabolizam ugljenih hidrata hormon rasta uopšteno djeluje antagonistički u odnosu na insulin. Smanjuje korišćenje glukoze u perifernim tkivima, stimuliše glukoneogenezu iz aminokiselina. Inhibicija glikolize hormonom rasta se odvija na nekoliko nivoa, a mobilizacija masnih kiselina iz skladišta triacilglicerola doprinosi ovoj inhibiciji. Prolongirana primjena hormona rasta može dovesti do šećerne bolesti!

Hormon rasta povećava lipolizu u masnom tkivu i dovodi do povećanja nivoa cirkulišućih masnih kiselina i povećanja oksidacije slobodnih masnih kiselina u jetri. Efekti na metabolizam lipida i ugljenih hidrata se vjerovatno sprovode preko IGF-1.

Hormon rasta preko IGF-1 uzrokuje pozitivan bilans kalcijuma, magnezijuma i fosfata, kao i retenciju natrijuma, kalijuma i hlorida. Prvi efekat je vjerovatno posljedica dejstva hormona rasta na kosti – budući da uzrokuje rast dugih kostiju na epifizama kod djece u razvoju i apozicioni ili akralni rast kod odraslih, nakon zatvaranja epifiza. Kod djece hormon rasta takođe pozitivno utiče na stvaranje hrskavice.

Nedostatak hormona rasta ima najveće posledice u djetinjstvu, budući da je u tom slučaju, oboljeloj djeci uskraćen normalan rast. Što se tiče drugih metaboličkih uticaja u tom periodu nema značajnijih manifestacija. Djeca patuljastog rasta sa deficijencijom hormona rasta dobro reaguju na egzogeno davanje hormona rasta. S druge strane prekomjerno osolobađanje hormona rasta, koje obično nastane usljed prisustva tumora hipofize, uzrokuje gigantizam ukoliko nastane prije zatvaranja epifiznih ploča, zato što je ubrzan i prekomjeran rast dugih kostiju. Akromegalija nastane pod istim uslovima, ali nakon zatvaranja epifiznih ploča. Akralni rast kostiju (rast kostiju na krajevima) uzrokuje karakteristične promjene na licu (uvećanje vilice, nosa) i povećanje šaka, stopala i lobanje. (Slika 10.1.) Povećavaju se i unutrašnji organi, tanji se koža i nastaje niz poremećaja – hipertenzija, šećerna bolest, kalkuloza žučne kese itd.



Slika 10.1. Tipičan izgled pacijenta sa akromegalijom (preuzeto sa <http://www.dreamresearchgroup.com>)

10.6.1.2. Adrenokortikotropni hormon (ACTH)

ACTH je polipeptid građen od 39 amino kiselina, gdje su prve 23 počevši od NH₂-terminalnog kraja značajne za biološku aktivnost hormona.

Sekrecija ACTH varira u različitim djelovima dana i noći, tako da između 10 sati uveče i ponoći srećemo najniže vrijednosti, dok se najveća sekrecija bilježi od 6 do 8 sati prije podne. Takođe, stimulus u lučenju ACTH predstavljaju i stres, povrede, hipoglikemija, psihičke traume.

Kao što je ranije navedeno, sinteza i sekrecija hipofiznih hormona, pa tako i ACTH je pod uticajem hormona hipotalamusa, kortikotropin rilizing hormona (CRH) koji ima stimulatorno dejstvo na sekreciju i oslobađanje ACTH, dok ACTH djeluje na koru nadbubrežne žlijezde, pospješujući sintezu i sekreciju prvenstveno glikokortikoida (kortizola). Negativnom povratnom spregom, glikokortikoidi djeluju inhibitorno na hipofizu i na oslobađanje ACTH.

Oslobodeni ACTH djeluje na membranske receptore kore nadbubrežne žlijezde nakon čega stimuliše adenil ciklazu, što vodi ka sintezi glikokortikoida, prvenstveno kortizola. Fiziološki, ACTH najviše djeluje na sintezu glikokortikoida, dok je njegov uticaj na sintezu mineralokortikoida i androgena zanemarljiv, ali u uslovima dugotrajne stimulacije kore nadbubrežne

žijezde ovim hormonom on djeluje na povećanu sintezu sva tri sloja nadbubrežne žlijezde.

Povećano lučenje ACTH nastaje najčešće zbog pojave tumora (adenoma) koji zahvataju ACTH produkujuće ćelije u hipofizi. Takvo stanje naziva se Kušingov sindrom. O njemu će više riječi biti u poglavlju poremećaja hormona kore nadbubrežne žlijezde.

Smanjeno lučenje ACTH nastaje u sklopu hipopituitarizma, zbog destrukcije adenohipofize, ishemije, zapaljenskih procesa ili tumora što će voditi ka simptomima koji su posljedica hipofunkcije kore nadbubrežne žlijezde.

10.6.1.3. Tireoid stimulirajući hormon (TSH)

TSH pripada grupi glikoproteina, sastavljen od dvije subjedinice α i β . Vezuje se za membranske receptore nakon čega dolazi do aktivacije tireoidne adenil ciklaze, rasta cAMP-a i sinteze tireoidnih hormona. Sekrecija i oslobađanje TSH su pod kontrolom tireoid oslobađajućeg hormona (TRH) iz hipotalamusa koji djeluje stimulatивно, i tireoidnih hormona i somatostatina koji djeluju inhibitoryno.

Visoke vrijednosti TSH sa niskim vrijednostima tireoidnih hormona govore o primarnom hipotireoidizmu. Visoke vrijednosti TSH mogu da budu jedan od najsuptilnijih pokazatelja oboljenja štitaste žlijezde i mogu da prethode kliničkim znacima hipotireoidizma nekoliko nedjelja i mjeseci. Niske vrijednosti TSH, sa visokim vrijednostima tireoidnih hormona govore o primarnom hipertireoidizmu.

10.6.1.4. Prolaktin

Na lučenje prolaktina djeluju prolaktin stimulirajući faktori- TRH, vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), kao i neke druge manje ispitane

supstance (okситоцин, мелатонин, серотонин, супстанса P и ендорфини) дјелујући стимулаторно и допамин који дјелује инхибиторно на његово ослобађање. Пrolактин такође утиче на своју секрецију, тако што се везује директно за хипоталамус и повећава ослобађање допамина који затим инхибира секрецију проlактина. Естрогеи индиректно дјелују на лућење проlактина повећавајући осјетљивост према проlактин стимулишућим агенсима, а смањују осјетљивост на инхибирајуће факторе. Такође, повећавају број рецептора за проlактин у бројним дјеловима тијела.

Пrolактин као и хормон раста има своју дневну варијацију лућења, при чему његове максималне концентрације достижу између 5 и 7 сати ујутру.

Најважнија улога проlактина код жена jeste у припреми млечењих жлијезда за лактацију, као и у одржавању ове функције после порођаја. Такође још неке од његових улога јесу супресија гонада, контрола функције надбубрежне жлијезде, дјеловање на метаболизам протеина, масти и угљених хидрата.

Пrolактин и хормон раста су једини хормони предњег режња хипофизе који своја дејства испољавају директно на циљна ткива, а не преко ендокриног органа!

Хиперпроlактинемиа најчешће настаје као последица benignих тумора хипофизе. Хиперпроlактинемиа је повезана са сексуалном дисфункцијом. Ако се јави прије пубертета онда блокира нормално сексуално sazријевање и води ка наглом настанку пубертета. Након пубертета, повећане количине проlактина воде ка губитку либидо и импотенције код мушкарца, а аменореји код жена (дјелује инхибиторно на GnRH). Такође, код жена долази до галактореје (непрекидно лућење млјека).

10.6.1.5. Gonadotropini (FSH i LH)

Gonadotropine чине фолкулостимулирајући хормон (FSH) и лутеинизирајући хормон (LH). У gonadotropine се сврстава и хормон који се синтетише у

placentalni- humani horionski gonadotropin (hCG), a čije određivanje u urinu predstavlja osnovu testova za trudnoću. Po građi su glikoproteini, građeni od dvije subjedinice α i β . Lučenje gonadotropina je pod kontrolom hipotalamusa, odnosno gonadotropin rilizing hormona (GnRH).

Gonadotropini se vezuju za receptore na testisima i jajnicima djelujući na njihovo sazrijevanje i njihovu funkciju. Funkcija LH jeste da stimuliše sintezu i oslobađanje testosterona od strane Lajdigovih ćelija kod muškaraca, što radi u kombinaciji sa FSH, jer FSH utiče na povećanje broja receptora za LH na Lajdigovim ćelijama. Kod žena utiče na produkciju progesterona od strane corpus luteuma. Takođe, LH djeluje na sintezu androgena u teka ćelijama folikula jajnika što ih čini prekursorima za sintezu estrogena.

FSH ubrzava rast spermatocita u testisima i ubrzava rast i razvijanje folikula u jajnicima. Kod žena, djeluje na enzim aromatazu koji utiče na sintezu estrogena iz prethodno sintetisanih androgena. Inhibitorno na FSH djeluje inhibin, polipeptid koga sintetišu ćelije granulose jajnika i Sertolijeve ćelije seminiferne tubule i njegova sekrecija zavisi od funkcionalne aktivnosti ovih ćelija, a ne zbog direktne negativne sprege kontrolom FSH.

Nivoi gonadotropina variraju u toku menstrualnog ciklusa kod žena, gdje dostižu nagli porast i pik u sredini ciklusa koji je izazvan porastom estrogena koga luči preovulatorni folikul, i time započinje proces ovulacije. U drugoj fazi menstrualnog ciklusa dolazi do pada oba hormona.

10.6.2. Hormoni zadnjeg režnja hipofize

Hormoni oksitocin i vazopresin se sintetišu u hipotalamusu (supraoptičkom i paraventrikularnom jedru) pri čemu se sintetišu prvo preprohormoni i prenose aksonima koji se završavaju u zadnjem režnju hipofize, gdje dolazi do njihovog oslobađanja.

10.6.2.1. Vazopresin

Dva najčešća naziva za ovaj hormon jesu **vazopresin** i **antidiuretički hormon** (ADH). Sinteza ADH se dešava u hipotalamusu, u nucleus supraopticus-u dominantno. Svoju funkciju ispoljava kao što i ime kaže: antidiuretsku, djelujući na V2 receptore koji se nalaze na epitelnim ćelijama sabirnih kanalića bubrega. Nakon aktiviranja ovih receptora dolazi do rearanžiranja mikrotubula i mikrofilamenata što uzrokuje povećano zadržavanje vode koje vodi ka pojavi hipertonične mokraće. Ovaj hormon pokazuje i vazopresorno dejstvo, djelujući na V1 receptore koji se nalaze u glatkim mišićima vaskularnog sistema, što vodi ka kontrakciji i konstrikciji krvnih sudova. Izuzetnu osjetljivost na ovo dejstvo pokazuje splahnhična cirkulacija, tako da kod se kod pojedinih gastrointestinalnih krvarenja (npr. ulkus želuca) primjenjuje vazopresin. Veću osjetljivost pokazuju V2 receptori od V1 receptora na dejstvovog datog hormona.

Lučenje ADH direktno zavisi od osmolalnosti krvi. U slučaju povećanja osmolalnosti, dolazi do pojačane sekrecije, dok smanjenje osmolalnosti inhibira lučenje. Takođe, svako smanjenje volumena krvi ili pada krvnog pritiska u cilju kompenzacije dolazi do pojačanog lučenja ADH.

Neadekvatna sekrecija ADH izaziva bolest zvanu **diabetes insipidus**. Ovaj vid se još naziva i centralni diabetes insipidus. Može da bude urođeni i stečeni (traume, tumori hipofize, infekcije...). Pacijenti sa diabetes insipidusom nemaju mogućnost koncentrovanja urina što vodi ka glavnom simptomu - poliuriji (10 do 20 litara hipotone mokraće u toku jednog dana), što može voditi ka velikoj dehidraciji i mogućnosti kome i smrtnog ishoda. Kod nekih vrsta trauma, tumora, tuberkuloze i drugih uzroka može doći do pretjerane sekrecije ADH što vodi ka retenciji viška vode i razblaživanja elektrolita (snižen osmolalitet plazme), što može dovesti do pojave konvulzija i smrti pacijenta. Takođe, moguća je i pojava nefrogenog dijabetes insipidusa gdje se ADH adekvatno luči, ali se njegovi efekti ne ostvaruju zbog abnormalnosti receptora u bubregu.

10.6.2.2. Oksitocin

Sinteza oksitocina se dešava u hipotalamusu, u nucleus paraventricularis-u dominantno. Oksitocin svoju ulogu ostvaruje u periodu porođaja (izazivajući povećanu kontrakciju uterusa) i laktacije (djelujući na glatka mišićna vlakna mliječnih žlijezdi i izazivajući lučenje mlijeka u mlazu). U toku trudnoće dolazi do povećanja broja receptora za 100-200 puta, a posebno u posljednjem trimestru trudnoće. Kao indukcija prilikom porođaja koristi se upravo preparat oksitocina.

10.7. Hormoni štitaste žlijezde

Štitasta žlijezda proizvodi **tiroksin (T4)** i manju količinu **trijodtironina (T3)**. Hormoni štitaste žlijezde imaju uticaja na kompletan organizam (izuzev retine, slezine i testisa), a kod djece su izuzetno važni za razvoj CNS-a u prvoj i drugoj godini života i za normalan rast i sazrijevanje kostiju.

U kontroli sinteze tireoidnih hormona učestvuju hipofiza (TSH) i hipotalamus (TRH). Povećane količine tireoidnih hormona negativnom povratnog spregom inhibiraju oslobađanje TSH iz hipofize, a sa druge strane, njihove smanjene količine uzrokuju povećano lučenje TRH i TSH. Dugotrajna stimulacija štitaste žlijezde sa TSH izaziva hipertrofiju žlijezde sa pojavom gušavosti. Bolesti tiroidee dominiraju kod žena, usljed povećanja TBG zbog dejstva estrogena. Takođe, u periodu trudnoće, dolazi do sinteze velike količine netireoidnih hormona od strane placente, što takođe stimuliše sintezu TBG.

U sintezi ovih hormona prvo mora da dođe do nakupljanja jodida. Jodidi se unose hranom, apsorbiraju iz tankog crijeva, oko 66% se izlučuje bubregom, dok 33% preuzima štitasta žlijezda sa sintezu hormona. Jodid ulazi u folikularne ćelije, dolazi do oksidacije i organifikacije jodonijum jona putem jod peroksidaze i njihovog spajanja sa tirozinom, koji su dio tireoglobulina i koji grade monojodtirozin (MJT) i dijodtirozin (DJT). T3 nastaje spajanjem MJT i DJT, a oksidativnom kondenzacijom dva molekula DJT grade T4.

Razgrađivanjem peptidnih veza između tireoglobulina i jodiranih rezidua, dolazi do oslobađanja T4, T3, MJT i DJT u citoplazmu folikularnih ćelija. T4 i T3 zatim prelaze u sistemsku cirkulaciju, dok MJT i DJT podliježu dejodinaciji, i dolazi do reciklizacije joda. Nevezana forma ispoljava aktivnost i u normalnim uslovima se održava konstantnom. Najveći dio se transportuje pomoću specifičnih proteina, i to:

- ✓ tiroksin vezujući globulin (TBG) – 75%;
- ✓ prealbumin – 15% i
- ✓ albumin – 10%.

Proteini omogućavaju zadržavanje hormona u cirkulaciji, zaštitu organizma od naglih promjena koncentracija hormona kao i zaštitu od bubrežne ekskrecije.

Receptori za ove hormone su lokalizovani u jedru. Nakon ulaska u ćeliju većina T4 se prevodi u T3 (aktivni oblik hormona). Fiziološka uloga ovih hormona jeste da ubrzavaju ćelijski i metabolizam uopšte.

10.7.1. Poremećaji lučenja hormona štitaste žlijezde

Poremećaji lučenja hormona štitaste žlijezde se ogledaju u njihovom povećanom lučenju (hipertireoidizmu) ili smanjenom lučenju (hipotireoidizmu). U zavisnosti od nivoa na kome se desio poremećaji, hiper i hipotireoidizam može biti primarni (poremećaj na nivou same štitaste žlijezde) ili sekundarni (poremećaj na nivou hipofize ili hipotalamusa).

Hipertireoza može biti prisutna u dva oblika: primarnom hipertireoidizmu (\uparrow T4, T3 i \downarrow TSH), kao što je slučaj u Gravesovoj bolesti gdje dolazi do produkcije tireostimulirajućih antitijela (TSIG) i sekundarnom hipertireoidizmu (\uparrow T4, T3 i \uparrow TSH), gdje kao najčešći etiološki uzročnici spadaju tumori hipofize i hipotalamusa.

Graves-Basedowljeva bolest predstavlja najčešći oblik hipertireoze. Karakteriše se produkcijom tireostimulirajućih antitijela (TSIG) koji oponašaju djelovanje TSH, djelujući na njihove receptore i vršeći konstantnu stimulaciju štitaste žlijezde što će voditi ka njenoj hiperplaziji i pojavi gušavosti (strume). Hormoni T4 i T3 su povećani, a TSH snižen.

Kako je već rečeno, hormoni štitaste žlijezde prvenstveno utiču na metabolizam, tako da će kod ovih pacijenata doći do pojave ubrzanog metabolizma što će usloviti: gubitak tjelesne težine (uprkos velikom apetitu i unosu hrane), povećano znojenje, koža je topla i vlažna, nepodnošenje toplote, povećan tonus simpatičkog sistema – tahikardija, povećanje udarnog i minutnog volumena srca, divergentna hipertenzija, hiperaktivnost, uznemirenost, hipoholesterolemija (ubrzanja razgradnja holesterola), poremećaj pražnjenja crijeva – dijareja, poremećaji menstrualnog ciklusa – oligomenoreja, amenoreja.

Hipotireoidizam se mnogo češće javlja kod žena nego muškaraca. Etiološki, primarni hipotireoidizam (\downarrow T4, T3 \uparrow TSH) predstavlja bolest same žlijezde, bilo da se radi o njenoj ageneziji, njenom nedostatku, Hashimoto tireoiditisu koji i predstavlja najčešći uzrok, dok sekundarni hipotireoidizam (\downarrow T4, T3 \downarrow TSH) nastaje na nivou hipotalamusa i hipofize kao posljedica tumora, postpartalne nekroze, hirurških zahvata i zračenja. Hormoni štitaste žlijezde utiču na normalan razvoj koštanog i nervnog tkiva kod djece, tako da nedostatak ovih hormona vode ka teškom stanju novorođenčadi – **kretenizmu**, dok nedostatak ovog hormona u djetinjstvu vodi ka zaostajanju u razvoju, duševnoj zaostalosti i kašnjenju ili izostanku polnog razvoja. Kako bi se ovo spriječilo, praktikuje se primjena skrining testa kod novorođenčadi na hipotireoidizam.

Kod odraslih, nedostatak tireoidnih hormona vodi ka sljedećim simptomima: miksedem (smanjena razgradnja mukopolisaharida u subkutanom tkivu koji su hidrofilni pa dolazi do nakupljanja tečnosti), nepodnošenje hladnoće, povećanje tjelesne težine, koža je suva, hladna i perutava, usporene

mentalne reakcije i refleksi, serozni izlivi, usporena peristaltika crijeva (opstipacija), povišena koncentracija holesterola (zbog usporene razgradnje), smanjen tonus simpatičkog sistema (bradikardija), grub glas i sl. Hashimoto tireoiditis je najčešći uzročnik hipotireoze. Predstavlja autoimuno oboljenje u kojem dolazi do uništavanja tireocita štitaste žlijezde.

10.8. Hormoni koji učestvuju u regulaciji metabolizma kalcijuma i fosfora

Kalcijum i fosfor, kao dva najzastupljenija elementa u organizmu imaju mnogobrojne funkcije. Najveći dio kalcijuma (99%) se nalazi u kostima. Kalcijum je takođe vrlo bitan intracelularni posrednik, predstavlja sekundarni glasnik pri djelovanju hormona, determiniše ulogu većine enzima, pogotovo adenil ciklaze i fosfodiesteraze. Takođe učestvuje u regulaciji neuro-mišićne razdražljivosti koju smanjuje. Jonizovani kalcijum utiče u procesu koagulacije krvi. U plazmi, kalcijum se nalazi u tri oblika:

- ✓ **jonizovani kalcijum** ili **difuzibilni** (45%) – koji je jedini fiziološki aktivan;
- ✓ **nedifuzibilni**, proteinski vezan (45%), pri čemu je 20% vezano za globuline, a 80% za albumine i
- ✓ **kompleksno vezan kalcijum** (10%), vezan za fosfate, bikarbonate, limunsku i mliječnu kiselinu.

Fosfor, kao i kalcijum se u najvećoj zastupljenosti nalazi u koštanom tkivu (80%) i njegov metabolizam je u neraskidivoj vezi sa metabolizmom kalcijuma. Pored kalcijuma i fosfora, u koštanom tkivu se nalazi i najveći dio magnezijuma (70%).

U regulaciji ova tri elementa utiču tri hormona: paratireoidni hormon (PTH), vitamin D u svom aktivnom obliku i tireokalcitonin.

10.8.1. Paratireoidni hormon (PTH)

PTH luče paratireoidne žlijezde koje se nalaze sa zadnje strane štitaste žlijezde. Predstavlja glavni regulator metabolizma jonizovanog kalcijuma, što

uslovljava održanje njegove normalne koncentracije u plazmi (2.25 – 2.75 mmol/L).

Glavni stimulus za pojačano ili smanjeno lučenje PTH predstavlja koncentracija jonizovanog kalcijuma u plazmi. Nizak nivo kalcijuma stimuliše sekreciju PTH dok visoka koncentracija kalcijuma uzrokuje inhibiciju sekrecije sa ciljem održavanja homeostaze kalcijuma. Pri vrijednostima od 3.0 mmol/L prestaje lučenje PTH. Magnezijum utiče na lučenje PTH slično kao i kalcijum. Na lučenje PTH utiče i koncentracija aktivnog oblika vitamina D3-1,25(OH)₂D₃, koji inhibira sekreciju i sintezu PTH. Zbog ovoga, kod oštećenja bubrega i smanjene koncentracije D3 dolazi do povećanog lučenja PTH.

PTH djeluje direktno na koštano tkivo, bubrege i indirektno na tanko crijevo zajedno sa vitaminom D3.

Na nivou koštanog tkiva, PTH aktivira osteoklaste i osteocite, dovodeći do mobilizacije kalcijuma iz koštanog tkiva. Ovo dejstvo postiže u sinergiji sa vitaminom D. Visoke vrijednosti PTH dovode do veće resorpcije kosti od sinteze, što vodi ka demineralizaciji kosti i oslobađanja fosfata u plazmu.

Na nivou bubrega, PTH utiče na ubrzanje sinteze aktivnog oblika vitamina D3, djelujući na aktivnost 1- α hidroksilaze koji učestvuje u konverziji 25-OH-D3, sintetisanog prethodno u jetri u aktivni oblik vitamina 1,25(OH)₂D₃ (kalcitriol). Sa druge strane, potpomaže i reapsorpciju kalcijuma i magnezijuma u tubulocitima, uz istovremenu inhibiciju reapsorpcije fosfata i bikarbonata.

Djelovanje PTH na tanko crijevo uslovljeno je djelovanjem kalcitriola i ubrzanom sintezom kalcijum vezujućeg proteina (kalbindina) u epitelnim ćelijama intestinalne sluzokože, uslovljavajući ubrzanu resorpciju kalcijuma, a sa njim i fosfora. Na usporavanje resorpcije kalcijuma djeluje kortizol.

Povećano lučenje PTH može biti posljedica poremećaja na više nivoa. Kada govorimo o primarnom hiperparatireoidizmu, najčešći uzročnik je adenom paratireoidne žlijezde (80-95%) i hiperplazija paratireoidne žlijezde (5-20%). Sekundarni hiperparatireoidizam nastaje usljed smanjenje koncentracije kalcijuma u plazmi, što može biti uzrokovano manjkom vitamina D3 usljed hronične bubrežne insuficijencije. Takođe, pojedini sekretorni tumori imaju sposobnost lučenja PTH slične supstance koja u određenoj mjeri može imitirati efekte ovog hormona. Usled hiperparatireoidizma u krvi imamo povišene koncentracije kalcijuma i fosfora zbog njihove mobilizacije iz koštanog tkiva, povećane reapsorpcije u renalnim tubulima i povećane resorpcije na nivou tankog crijeva. Njihova mobilizacija iz koštanog tkiva često vodi frakturama i deformitetima koštanog sistema. Višak kalcijuma se taloži u parenhimatozne organe, pogotovo u bubrežno tkivo izazivajući pojavu bubrežnih kamenaca. U urinu takođe imamo veliku količinu kalcijuma.

Hipoparatireoidizam može biti primarni, kada govorimo o odstranjenju ili autoimunom oštećenju paraštitastih žlijezda. Česta je takođe i njihova povreda u sklopu operativnih zahvata na tireoidei. Sekundarni hipoparatireoidizam nastaje kao rezultat povišene koncentracije kalcijuma u krvi, što može biti uzrokovano povećanim koncentracijama vitamina D3 ili tumorom kosti. Smanjena koncentracija PTH će vodi ka smanjenoj koncentraciji kalcijuma i fosfata. Posljedice hipokalcemije su konvulzije, aritmije, tetanija i spazmi, koji mogu dovesti i do smrti pacijenta.

10.8.2. Vitamin D

Vitamin D je liposolubilni vitamin čija je sinteza i uloga u organizmu opisana u poglavlju 9.

10.8.3. Kalcitonin

Kalcitonin predstavlja produkt parafolikularnih ili C ćelija štitaste žlijezde. Kalcitonin ima suprotne efekte PTH, tako da utiče na inhibiciju

aktivnosti osteoklasta i sprječavanje resorpcije koštanog tkiva, što će voditi ka smanjenju koncentracije kalcijuma. Stimulus za sekreciju kalcitonina predstavlja hiperkalcemija, a inhibicija lučenja je uslovljena hipokalcemijom.

Protektivno dejstvo kalcitonin ostvaruje u periodu rasta i laktacije na koštani sistem, a smanjeno lučenje kalcitonina se vezuje za starost, što predstavlja još jednu teoriju o smanjenju koštane mase u starijoj životnoj dobi.

10.9. Pankreasni hormoni

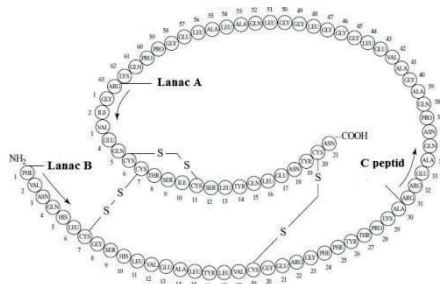
Pankreas je žlijezda sa unutrašnjim i spoljašnjim lučenjem. Endokrini dio pankreasa je raspoređen u vidu Langerhansovih ostrvca koja sadrže α ćelije (luče glukagon), β ćelije (luče insulin) i γ ćelije (luče somatostatin).

10.9.1 Insulin

Insulin predstavlja produkt β ćelija pankreasa. Građen je od dva lanca (A – koji sadrži 21 amino kiselinu i B – koji sadrži 30 amino kiselina) i tri disulfidne veze (dvije povezuju A i B lanac, dok se treća nalazi unutar A lanca). Insulin nastaje od prekursora pre-pro insulina koji sadrži 100 amino kiselina koji se zatim prevodi u pro-insulin, koji sadrži 84 amino kiseline. Proinsulin se sastoji od A i B lanca, kao i C-peptida koji sadrži 33 amino kiseline. Dejstvom specifičnih peptidaza dolazi do cijepanja proinsulina na molekul insulina i C-peptid. C-peptid predstavlja pokazatelj endogene sekrecije insulina! (Slika 10.2.)

Povećanje glukoze u krvi predstavlja glavni stimulus za oslobađanje insulina procesom egzocitoze, tako da on ostvaruje svoju ulogu u smanjenju šećera u krvi. Insulin utiče na ulazak glukoze u insulin senzitivne ćelije, dok ćelije CNS-a i ćelije jetre (hepatociti) ne sadrže ove receptore pa se svrstavaju u insulin nezavisna tkiva. Takođe, na metabolizam glukoze utiče tako što ubrzava proces glikolize i inhibira enzime koji učestvuju u procesu glukoneogeneze. Osim pomenutog efekta insulina, on takođe utiče i na

metabolizam masti i bjelančevina ispoljavajući anaboličke efekte, tako da dovodi do stimulacije lipogeneze i ulaska amino kiselina u ćelije što vodi ubrzanj sintezi proteina. Na stimulaciju lučenja insulina utiče glukagon ali i neke hranljive supstance – masne kiseline, amino kiseline i ketonska tijela. Adrenalin i somatostatin djeluju inhibitory na lučenje insulina.



Slika 10.2. Struktura proinsulina

10.9.1.1. *Dijabetes mellitus*

Dijabetes mellitus se definiše kao sindrom poremećenog metabolizma glukoze i drugih molekula sa prisustvom hiperglikemije zbog smanjene produkcije insulina, smanjenog dejstva insulina ili njihove kombinacije a predstavlja najzastupljeniju endokrinološku bolest.

Etiološki, dijabetes mellitus (DM) možemo klasifikovati u četiri grupe:

- ✓ Tip 1 DM - destrukcija β ćelija pankreasa koja dovodi do apsolutnog deficita insulina;
- ✓ Tip 2 DM – insulinska rezistencija;
- ✓ Ostali uzročnici DM - endokrinopatije (Cushingov sindrom, akromegalija, glukagonom), genetski defekti funkcije β ćelija, izazvan lijekovima (kortikosteroidima), izazvan infekcijama (citomegalo virus, kongenitalna rubeola);
- ✓ Gestacijski DM - dijabetes koji nastaje u trudnoći i praktično se povlači poslije porođaja.

Tip 1 dijabetesa je po pravilu izazvan autoimunim procesom, što vodi ka destruktiji β ćelija pankreasa i zahtjevaju insulin kao supstitucionu terapiju. Najčešće se javlja kod mladih osoba (ispod 30. godine). Tip 2 dijabetesa najčešće biva uzrokovan smanjenim dejstvom insulina (rezistencija). Ti bolesnici su uglavnom gojazni i imaju pozitivnu porodičnu anamnezu za ovu bolest. Kao dodatni faktori rizika za ovaj tip dijabetesa se smatraju sedentarni način života, kao i abdominalna gojaznost. Ovaj tip bolesti je najčešći i od njega boluje oko 90 % pacijenata.

Osnovni trijas simptoma koji se javlja kod ove bolesti je označen kao '3P sindrom':

- ✓ *poliurija* (povećana količina izlučene mokraće);
- ✓ *polifagija* (povećan apetit) i
- ✓ *olidipsija* (osjećaj žeđi).

Pored ovih simptoma javljaju se i: polakizurija (učestalo mokrenje); nikturija (noćno mokrenje); zamagljen vid, umor i slabost; parestezije; hronične infekcije i rane koje ne zarastaju.

Da bismo postavili dijagnozu ovog poremećaja metabolizma, pacijenta šaljemo na laboratorijsku obradu koja podrazumijeva sljedeće:

1. **Mjerenje glikemije našte** (nakon 12-časovnog gladovanja) – normalna glikemija našte iznosi 3,5 – 5,5 mmol/L. Ukoliko glikemija našte iznosi preko 7,0 mmol/L, ponovljeno više od 2 puta, možemo postaviti dijagnozu šećerne bolesti.

2. **OGTT** – Ukoliko izmjerena glikemija našte bude između 5,5 i 7,0 mmol/L pacijent je suspektan na postojanje ovog oboljenja pa ga je neophodno opteretiti glukozom. U tu svrhu se koristi oralni glukoza tolerans test (OGTT) – pacijent pije 75g glukoze rastvorene u 300 mL vode pa mu se glikemija mjeri u trenutku ispijanja glukoze (0') i nakon dva sata (120'). Ukoliko u 120' vrijednost glikemije prelazi 11,1 mmol/L tada se može postaviti dijagnoza DM;

ukoliko je glikemija između 7,8 i 11,1 mmol/L pacijent ima sindrom intolerancije na glukozu a ukoliko je glikemija ispod 7,8 mmol/L tada je nalaz negativan.

3. **Glikemija u bilo koje doba** dana preko 11,1 mmol/L je dovoljna za postavljanje dijagnoze DM.

3. **Glikozilirani hemoglobin (HbA1c)** – u normalnim okolnostima određena količina hemoglobina za sebe veže molekule glukoze, ali u procentu manjem od 6%. Vrijednost ovog laboratorijskog parametra predstavlja najbolji parametar regulisanosti glikemije u prethodnih 8-12 nedjelja.

4. **Glukoza u urinu** – normalno se glukoza ne nalazi u urinu jer se sva glukoza koja se filtrira reapsorbuje potom u tubulima. Međutim, u uslovima kada koncentracija glukoze u krvi pređe 10 mmol/L tada se glukoza nađe u urinu.

5. **Ketoni u krvi i urinu** – kao što je objašnjeno u poglavlju 6, ketonska tijela su aceton, acetoacetat i β -hidroksi butirat a prekursor za njihovu sintezu jeste acetil-CoA. Zamislimo sada pacijenta koji boluje od DM tip 1. On nema dovoljno insulina a ima hiperglikemiju. Zbog nedostatka insulina, glukoza ne može da uđe u ćeliju a ćelija ipak mora dobijati energiju – ovoga puta će krenuti da razgrađuje masti (β -oksidacijom) i da dobija acetil-CoA. Kako razgradnjom masnih kiselina nastaje acetil-CoA u suvišku, to će sav višak preći u ketonska tijela koja će se naći u krvi i u urinu. Kako su ketonska tijela kiseline, poremetiće i acido-baznu ravnotežu u pravcu acidoze. Sve ovo navedeno se dešava u dijabetičnoj ketoacidozi, jednoj od akutnih komplikacija DM.

Sem dijabetične ketoacidoze u akutne komplikacije DM spadaju i hiperosmolarna koma i hipoglikemija.

Hronične komplikacije DM su posljedica promjena na sitnim krvnim sudovima (angiopatija, neuropatija, nefropatija).

10.9.2. Glukagon

Glukagon predstavlja produkt α ćelija Langerhansovih ostrvaca, a nastaje od prekursora proglukagona. Po svojim efektima predstavlja antagonistu insulina, dovodi do povećanja nivoa glukoze u krvi, a glavni stimulus za njegovo lučenje predstavlja hipoglikemija. Pad nivoa šećera u krvi se dešava najprije za vrijeme treninga ili gladovanja. Insulin i glukagon djeluju sinergistički kako bi obezbijedili normalne vrijednosti glikemije u fiziološkim uslovima. Svako povećanje glikemije inhibira sekreciju glukagona, a dovodi do stimulacije sekrecije insulina. Pored hipoglikemije, sekreciju glukagona stimulišu i adrenalin, kortizol, somatotropni hormon, vazopresin i β endorfin.

U jetri glukagon povećava aktivnost enzima koji učestvuju u glikoneogenezi. Takođe, ubrzava proces glikogenolize aktivacijom fosforilaze jetre. Sve navedene aktivnosti vode ka povećanoj produkciji glukoze, ubrzavanju glikoneogeneze i povećanju razgradnje glikogena. Na planu masnog tkiva, glukagon ubrzava lipolizu i inhibira lipogenezu.

10.9.3. Somatostatin

Somatostatin predstavlja hormon produkovan u hipotalamusu i δ ćelijama Langerhansovih ostrvaca, a prisutan je i u antrumu želuca i gornjem dijelu tankog crijeva, gdje mu se pripisuje uloga u pojavi uklusne bolesti. Uloge somatostatina su u inhibiciji sekrecije pepsina, kontrakcije žučne kese, sekrecije žuči i sekrecije pankreasnih enzima kao i inhibicije oslobađanja tireotropnog hormona, glukagona, insulina, sekretina, gastrina i enteroglukagona.

10.10. Hormoni srži nadbubrežne žlijezde

Nadbubrežna žlijezda je građena od srži i kore. U srži se stvaraju dva hormona stresa, **adrenalin** (epinefrin) i **noradrenalin** (norepinefrin). Nazivaju se hormonima stresa jer u toku stresnih okolnosti (strah, bol, hladnoća i sl.) pripremaju organizam za "borbu ili bijeg". Pripadaju grupi kateholamina zajedno sa dopaminom zbog svoje hemijske strukture (dihidroksi-fenil ciklična struktura sa amino grupom u bočnom lancu). Kateholamini se iz hormatofilnih ćelija pored srži nadbubrežne žlijezde sintetisu u mozgu i simpatičkim neuronima. Detaljno su sinteza i proces razgradnje ova dva hormona prikazani u poglavlju 15. Receptori za noradrenalin i adrenalin su α i β receptori. Posredstvom njih ostvaruju se svi efekti ovih hormona.

Feohromocitom je tumor porijekla hromatofilnih ćelija i može da nastane svuda u organizmu gdje postoje te ćelije. Karakteriše se velikim količinama adrenalina i noradrenalina u krvi, što za posljedicu izaziva povećanje krvnog pritiska, povišenje srčane frekvence, povećano znojenje, glavobolju i blijedilo, koji se javljaju epizodično. Laboratorijski, pacijent će imati povećane vrijednosti kateholamina u krvi i povećanje razgradnih produkata u 24h urinu (metanefrina, normetanefrina i VMA – vanilmandelična kiselina).

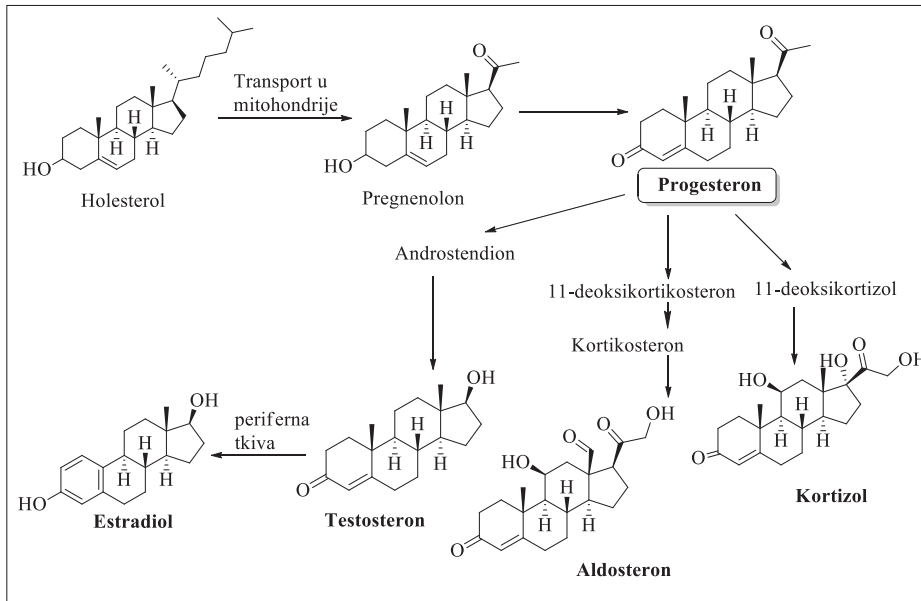
10.11. Hormoni kore nadbubrežne žlijezde

Kora nadbubrežne žlijezde je sastavljena od 3 zone:

1. zona glomeruloza - sinteza mineralokortikosteroida;
2. zona fascikulata - sinteza glikokortikosteroida i
3. zona retikularis - sinteza androgena.

Svi ovi hormoni se sintetisu iz holesterola i zajedničkim nazivom se svrstavaju u steroidne hormone. Holesterol, kao glavni prekursor steroidnih hormona nastaje iz acetyl-CoA i u najvećoj mjeri preuzimanjem holesterola iz jetre koji se doprema putem lipoproteina male gustine (LDL) do same nadbubrežne žlijezde. Holesterol se prevodi u pregnenolon koji služi za kasniju

sintezu svih steroidnih hormona. Sve se ovo dešava posredstvom četiri enzima za sintezu – hidroksilaze, dehidrogenaze, izomeraze i dezmolaze. Pojednosatvljen prikaz sinteze hormona kore nadbubrega dat je na Shemi 10.2.



Schema 10.2. Sinteza hormona kore nadbubrega

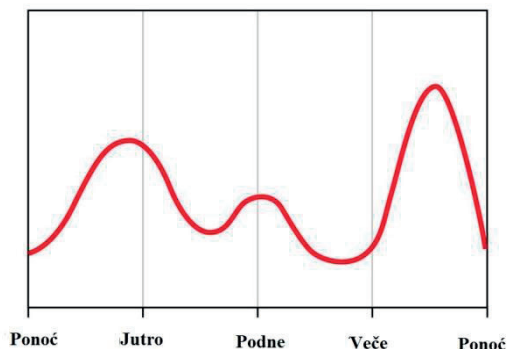
Nakon njihovog oslobađanja, najveći dio cirkuliše vezan za izvjesne proteine u krvi, tako da se kortizol transportuje sa kortikosteroid vezujućim globulinom (CBG), androgeni i estrogeni sa SHBG i aldosteron koji se transportuje sa albuminima plazme. Takođe, određena količina ovih hormona postoji i u slobodnom stanju i oni učestvuju u mehanizmu povratne sprege regulacije sinteze hormona. Hormoni ulaze u ćeliju pasivnom difuzijom i vezuju se za intracelularne receptore, nakon čega dovode do biološkog odgovora. Metabolisanje steroidnih hormona se dešava prvenstveno u jetri, nakon čega se izlučuju urinom.

10.11.1. Glikokortikoidni hormoni

U grupu glikokortikoida spadaju **kortizol**, kao najkarakterističniji predstavnik, zatim kortizon, kortikosteron i 11-dehidroksikortikosteron. Svrstavaju se u hormone stresa, a lučenje je pod direktnom kontrolom ACTH iz hipofize, koji ubrzava dejstvo enzima 17- α -hidroksilaze. Smanjanje fizioloških vrijednosti kortizola dolazi do stimulacije lučenja ACTH-RH iz hipotalamusa i ACTH iz hipofize, koji ispoljava efekat samo na sintezu glikokortikoida.

Glikokortikoidi se luče **cirkadijalno**. Najveći pik lučenja se dešava u ranim jutarnjim satima prije buđenja, dok najniže vrijednosti dostižu oko 18h. (Shema 10.3.)

Procesom pasivne difuzije ovi hormoni ulaze u ćeliju i vezuju se za citoplazmatske receptore, pa se kao kompleksi prenose u jedro ili se direktno vezuju sa receptorima u jedru gdje ih aktiviraju. Glikokortikoidi su neophodni za normalno funkcionisanje skoro svih ćelija i organa. Efekti kortizola jesu prije svega povećanje nivoa glukoze u krvi, masnih kiselina i amino kiselina. Zbog svoje uloge na metabolizam glukoze, svrstavaju se u antagoniste insulina. Glavna uloga im je u regulacije glikemije, zbog čega se i nazivaju glikokortikoidi. Povećavaju glikemiju ubrzavanjem procesa glikoneogeneze u jetri, ubrzavaju katabolizam masti u perifernim tkivima što vodi povišenju glicerola koji se koristi za sintezu glukoze. Takođe, u brojnim tkivima smanjuju preuzimanje glukoze. Na metabolizam proteina u perifernim tkivima ispoljava kataboličko dejstvo, dok na metabolizam proteina u jetri ispoljava anaboličke efekte. Katabolički efekti nadvladavaju anaboličke u ovom pogledu, pa se glikokortikoidi mogu smatrati hormonima koji imaju kataboličko dejstvo na metabolizam bjelančevina.



Shema 10.3. Cirkadijalni ritam sinteze kortizola

Poremećaji lučenja glikokortikoida se mogu svrstati u dvije grupe:

- ✓ smanjeno lučenje (hipoadrenokorticism)

Insuficijencija kore nadbubrežne žlijezde obuhvata sva tri njena sloja, a naziva se **Adisonova bolest**. Najčešće nastaje usled degenerativnih promjena, autoimune destrukcije kore ili tuberkuloze kore nadbubrežne žlijezde. Usljed nedostatka glikokortikoida i mineralokortikoida javlja se hipoglikemija, hiponatrijemija sa hiperkalijemijom i pojavom acidoze. Kao kompenzatorni mehanizam, dolazi do lučenja velikih količina ACTH, što ovim pacijentima daje generalizovanu hiperpigmentaciju.

- ✓ povećano lučenje (hiperadrenokorticism)

Hiperadrenokorticism po svojoj prirodi može da bude primarni (zboog prisustva benignih i malignih tumora kore nadbubrežne žlijezde), sekundarni (usljed povećanog lučenja ACTH zbog tumora hipofize, što se još i naziva Cushingova bolest) i tercijerni (usljed povećanog lučenja ACTH-RH iz hipotalamusa). Simptomi hiperadrenokorticisma jesu hiperglikemija sa glikozurijom, negativan azotni bilans, retencija natrijuma

i vode praćeni hipertenzijom i edemima, hipokalijemija i hipokalijemićna alkalozna.

10.11.2. Mineralokortikoidni hormoni

U mineralokortikoide spadaju dezoksikortikosteron i aldosteron, kao najznaćajnji predstavnik ove grupe. Uloga mineralokortikoida se ogleda u primarnoj regulaciji matabolizma natrijuma, kalijuma i vodonikovih jona, a sekundarno i na krvni pritisak. Njihova sinteza se odvija u zoni glomerulozi iz prekursora holesterola.

Više od pola sekretovanog aldosterona je vezano za proteine plazme, prije svega albumine, a jedino slobodan aldosteron je aktivna forma hormona. Dezoksikortikosteron je hormon sa snaćnim mineralokortikosteroidnim dejstvima, ali najveći dio, 95% je vezano za proteine plazme, tako da postoji vrlo malo slobodnog, aktivnog hormona. Vezuju se kao i ostali steroidni hormoni za receptore u citosolu ciljnih organa.

Glavni efekat mineralokortikosteroida jeste dejstvo na nivou tubulocita bubrega, gdje utiće na povećanje reapsorpcije natrijumovih jona, a sa druge strane povećavaju izlućivanje vodonikovih i kalijumovih jona. Pored bubrega, opisano je i dejstvo ovih hormona na moćdano tkivo, mlijećne ųlijezde, hipofizu i placentu, ali ovo joć nije u potpunosti ispitano.

Smanjenje koncentracije natrijuma u ekstracelularnoj tećnosti predstavlja glavni stimulus za povećano lućenje aldosterona, dok povećane kolićine natrijuma smanjuju njegovu sekreciju. Povećanje koncentracije kalijuma, takoće predstavlja stimulus za pojaćano lućenje aldosterona. Usljed smanjenja zapremine ekstracelularne tećnosti i posljedice hiponatrijemije, dolazi do aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Renin, kao prvi element u kaskadi dovodi do angiotenzinogena u angiotenzin I, koji se dalje prevodi u angiotenzin II. Angiotenzin II ima vrlo jak vazokonstriktorni efekat, ųto vodi

ka povećanju krvnog pritiska. Sa druge strane, angiotenzin II stimuliše lučenje aldosterona.

Adrenokortikotropni hormon iz hipofize ne utiče previše na oslobađanje aldosterona.

10.11.3. Polni hormoni

Sa Sheme 10.1. se vide koji su načini sinteze progesterona, estradiola i testosterona. Zajednički prekursor im je holesterol, a sinteza se odvija kako u nadbubregu tako i u polnim žlijezdama (testisima i ovarijumima).

Testosteron je muški polni hormon koji se na periferiji dejstvom enzima 5α -reduktaze prevodi u njegovu aktivnu formu **dihidrotestosteron (DHT)**. Neophodan je za spermatogenezu i sazrijevanje spermatozoida. Takođe, odgovoran je za rast i funkcionisanje sjemenih vezikula i prostate.

Od svih estrogena, najmoćniji je **17β -estradiol** (koji se sintetiše u ovarijumu), potom **estron** (u ostalim tkivima) i **estriol** (sintetiše ga placenta u trudnoći). Estrogeni indukuju proliferaciju ćelija u polnim organima i mlječnim žlijezdama i dovode do razvoja sekundarnih polnih karakteristika žene. Takođe, regulišu transkripciju gena za receptor za progesteron, čime se pojačava odgovor ciljnih ćelija na progesteron tokom menstrualnog ciklusa. Estrogeni 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 a dokazano je da mogu pospiješiti sintezu NO u ćelijama vaskularnih glatkih mišića (smanjen rizik od kardiovaskularnih događaja). Uz ovo, estrogeni povećavaju nivo HDL-a a smanjuju nivo LDL-a, povećavaju koagulabilnost krvi povećavajući sintezu faktora II, VII, IX i X, a snižavajući aktivnost antitrombina III.

Progestini nastaju u ovarijumima, kori nadbubrega, u placenti ali i u testisima. Kod žena, progestini se sekretuju iz ovarijuma tokom lutealne faze menstrualnog ciklusa.

SAŽETAK:

- ✓ Hormoni su heterogena grupa supstanci koja omogućava međucelijsku komunikaciju.
- ✓ Prema hemijskoj strukturi, razlikujemo hormone proteinske i steroidne strukture, kao i hormone derivate aminokiselina.
- ✓ Kroz cirkulaciju se hormoni prenose posredstvom transportera a svoj efekat ostvaruju vezujući se za receptore koji se nalaze ili na ćeliji ili unutar nje.
- ✓ Endokrini sistem je hijerarhijski organizovan: većina hormona se luči zahvaljujući aktivaciji osovine hipotalamus-hipofiza-ciljna endokrina žlijezda.
- ✓ Hormon rasta omogućava rast dugih kostiju a djeluje i kao antagonista insulinu u odnosu na metabolizam ugljenih hidrata.
- ✓ ACTH stimuliše sekreciju kortizola, a TSH hormona štitaste žlijezde (tiroksina i trijodtironina).
- ✓ Hormoni zadnjeg režnja hipofize su okcitocin i vazopresin.
- ✓ Hormoni štitaste žlijezde djeluju kao aktivatori metaboličkih procesa.
- ✓ U regulaciji kalcijemije učestvuju vitamin D, paratireoidni hormon i kalcitonin.
- ✓ Endokrini dio pankreasa luči insulin, glukagon i somatostatin.
- ✓ Insulin djeluje kao hipoglikemik a njegov nedostatak izaziva DM tip 1, dok je uzročnik DM2 insulinska rezistencija.
- ✓ Glikemija našte preko 7,0 mmol/L, bilo kada u toku dana preko 11,1 mmol/L ili preko 11,1 mmol/L 120 minuta nakon OGTT-a je dokaz za postojanje DM.
- ✓ Kora nadbubrežne žlijezde luči glukokortikoide (kortizol), mineralokortikoide (aldosteron) i androgene.
- ✓ Prekursor za sintezu svih steroidnih hormona je holesterol.

- ✓ Kortizol djeluje kao antagonista insulinu na metabolizam ugljenih hidrata.
- ✓ U tubulima bubrega, aldosteron reapsorbuje Na^+ , a ekskretuje H^+ i K^+ .
- ✓ Estrogeni su 17β -estradiol, estron i estriol.

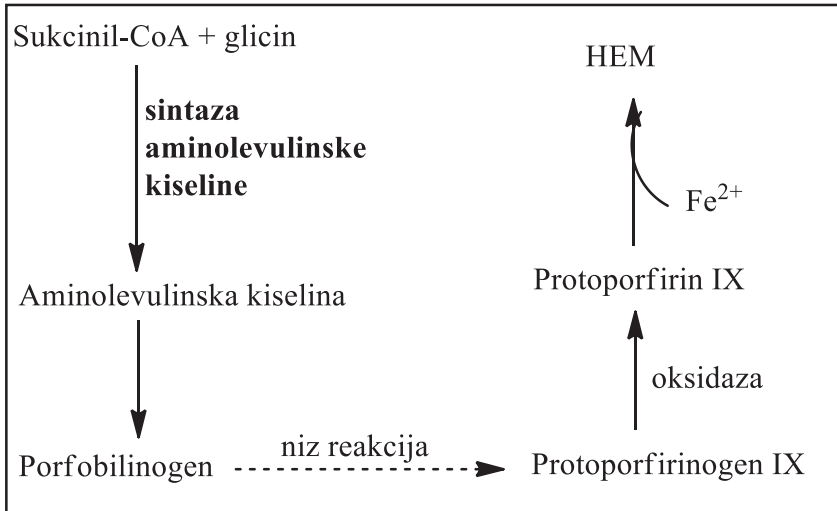
11. HEMOGLOBIN

Hemoglobin se definiše kao respiratorni pigment koji se nalazi u eritrocitima. On pripada klasi heteroproteina gdje ulogu apoproteina ima molekul globina, dok je prostetična grupa hem grupa.

11.1. Sinteza hemoglobina

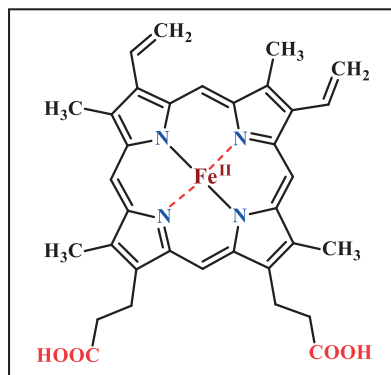
Sinteza hemoglobina počinje u proeritroblastima i nastavlja se sve do stadijuma retikulocita, a podrazumijeva nekoliko uzastopnih faza, prikazanih na Shemi 11.1:

- ✓ Sukcnil-CoA (dobijen u Krebsovom ciklusu) se spaja sa glicinom, pa djelovanjem sintaze δ -amino levulinske kiseline, uz prisustvo piridoksal fosfata kao koenzima nastaje aminolevulinska kiselina.
- ✓ Dva molekula aminolevulinske kiseline se kondenzuju u porfobilinogen (pirol), odakle nizom reakcija nastaje protoporfirinogen IX, koji dejstvom odgovarajuće oksidaze prelazi u protoporfirin IX.
- ✓ Dejstvom ferohelataze na molekul protoporfirina IX dodaje se Fe^{2+} , i tako nastaje hem (Slika 11.1.).



Shema 11.1. Sinteza hema

- ✓ Nakon ovoga, hem reaguje sa globinom (koji se sastoji od četiri peptidna lanca) dajući hemoglobinski lanac, koji može biti α , β , γ ili δ , zavisno od aminokiselinskog sastava globina;
- ✓ Potom se četiri hemoglobinska lanca udružuju i formiraju hemoglobin.

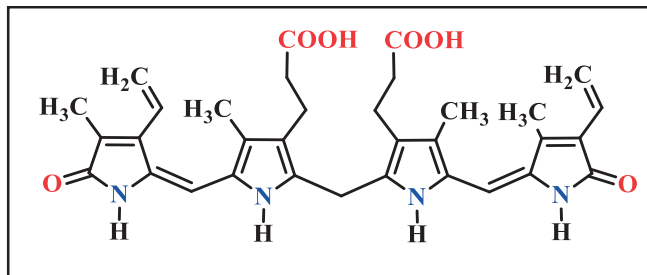


Slika 11.1. Struktura hema

Najveći dio hemoglobina odraslog čovjeka čini adultni hemoglobin (HbA), građen iz 2 α i 2 β lanca. Glavna osobina hemoglobina jeste njegova sposobnost da se labavo i reverzibilno vezuje sa kiseonikom i da ga prenosi od pluća do svih perifernih tkiva, odakle preuzima ugljenik(IV)-oksid koji transportuje do pluća. Važno je napomenuti da je afinitet ugljenik(II)-oksida (ugljen-monoksid) za hemoglobin oko 200 puta veći u odnosu na kiseonik.

11.2. Razgradnja hemoglobina

Degradacijom hema nastaje žučni pigment (žučna boja) koja se zove **bilirubin**. Životni vijek eritrocita iznosi oko 120 dana, nakon čega on podliježe degradaciji. Ona se obavlja u ćelijama retikuloendotelnog sistema, prije svega slezine, gdje se globin razgrađuje do aminokiselina koje se poslije koriste za druge metaboličke procese, a hem se razgrađuje posebno i bilirubin je krajnji produkt njegove razgradnje. Oko 80% dnevno stvorenog bilirubina potiče od hema, a ostatak od drugih hemoproteina. Struktura bilirubina je prikazana na slici 11.2.



Slika 11.2. Struktura bilirubina

Razgradnja hema se može podijeliti na nekoliko koraka:

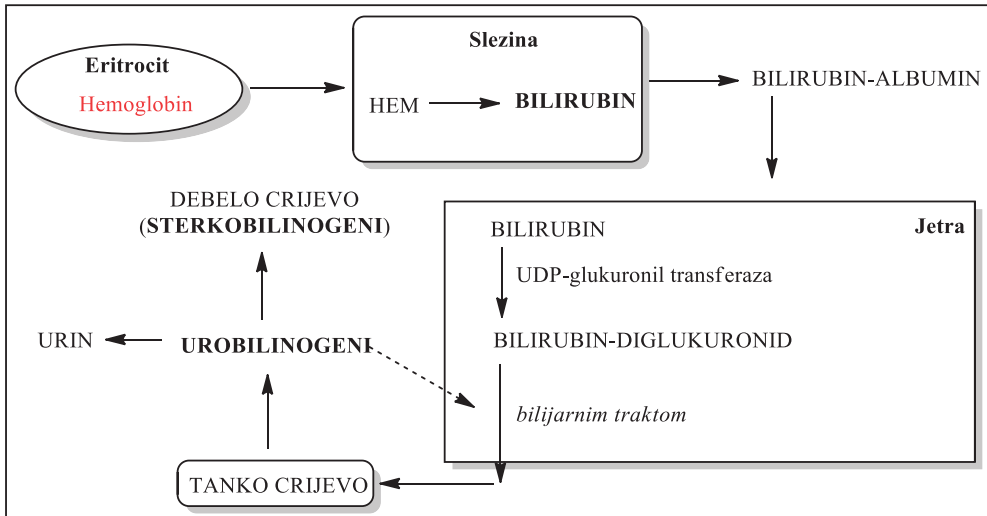
1. Nastanak biliverdina;
2. Nastanak bilirubina;
3. Transport bilirubina do jetre;
4. Konjugacija u jetri i

5. Enterohepatična cirkulacija

Dejstvom enzima hem-oksigenaze od hema nastaje verdoglobin ili **holeglobin**, da bi odvajanjem Fe^{2+} od holeglobina nastao **biliverdin**, koji je zelene boje. Redukcijom biliverdina dejstvom biliverdin-reduktaze nastaje bilirubin, glavni žučni pigment, žuto-narandžaste boje. Ove promjene se mogu vidjeti i *in vivo* na modrici (crvena-hemoglobin; zelena-biliverdin; žuta-bilirubin).

Iz ćelija retikulo-endotelnog sistema (tj. ćelija slezine), bilirubin ulazi u cirkulaciju, gdje se veže sa albuminima plazme. Iz ove veze sa albuminima mogu ga istisnuti neki lijekovi (npr. trimetoprim-sulfametoksazol). Ovaj bilirubin nazivamo **nekonjugovanim**, odnosno **indirektnim** bilirubinom. Njegova osnovna karakteristika jeste izrazita lipofilnost a slaba hidrofilnost, što znači da isti može prolaziti kroz ćelijske membrane, ali ne može kroz glomerularnu membranu bubrega. Krvotokom, kompleks albumin-bilirubin dolazi do jetre, gdje hepatociti preuzimaju ovaj nekonjugovani bilirubin, unose ga u svoju citoplazmu, a potom se za bilirubin vežu Y i Z proteini. Ova dva proteina su važna jer uz njihovu pomoć nekonjugovani bilirubin biva transportovan do endoplazmatičnog retikuluma gdje se obavlja proces konjugacije bilirubina. Konjugacija podrazumijeva vezivanje molekula bilirubina sa UDP-glukuronskom kiselinom (proces katalizuje enzim UDP-glukuronil transferaza), što rezultuje nastanku bilirubin-diglukuronida. Ovaj bilirubin se zove konjugovani, odnosno direktni, a njegova osnovna karakteristika jeste da je izrazito hidrofilan, što znači da se može eliminisati iz ljudskog organizma. Jedan od načina eliminacije jeste putem žuči: sistemom žučnih kanalića i velikih žučnih puteva ovaj bilirubin dolazi do duodenuma i drugih djelova tankog crijeva. U tankom crijevu, enzimi bakterija dekonjuguju bilirubin-diglukuronid i redukuju bilirubin do **urobilinogena**. Dio urobilinogena se vraća enterohepatičnom cirkulacijom (sistemom v. portae) u krvotok, gdje se oksiduje do urobilinogena i potom kao urobilin izlučuje urinom, dajući mu karakterističnu boju. Sa druge strane, ostatak urobilinogena

se prevodi u sterkobilinogen, potom u **sterkobilin** i izlučuje se fecesom, dajući mu karakterističnu boju. Metabolizam bilirubina je predstavljen na Shemi 11.2.



Shema 11.2. Metabolizam bilirubina

Povećanje koncentracije bilirubina u krvi je **hiperbilirubinemija**, koja se klinički manifestuje žutom prebojenošću beonjača, sluzokoža i kože ("**žutica**" ili **icterus**). Tipični klinički izgled pacijenta sa žuticom je prikazan na slici 11.3. i 11.4.



Slika 11.3. Žute beonjače



Slika 11.4. Razlika u izgledu normalno prebojene šake (desno) i šake ikteričnog pacijenta (lijevo)

Hiperbilirubinemije mogu biti nekonjugovane ili konjugovane. **Nekonjugovane hiperbilirubinemije** se karakterišu povećanim vrijednostima nekonjugovanog bilirubina u serumu, a prema anatomskom mjestu nastanka žutica možemo ih podijeliti na prehepatične i hepatične. Prehepatične nekonjugovane hiperbilirubinemije nastaju zato što je povećana razgradnja eritrocita, odnosno hemoglobina što dovodi do pojačanog stvaranja bilirubina. Ovo se dešava u svim hemoliznim bolestima (a uzročnici hemolize mogu biti membranopatije – npr. sferocitoza; enzimopatije – npr. nedostatak glukozo-6-fosfat dehidrogenaze ili pak mogu biti prisutna antitijela na eritrocite), ali i pri djelovanju nekih lijekova (metil-dopa) ili mikroorganizama (*Plasmodium*). Usljed povećanog razlaganja eritrocita dolazi do nagomilavanja nekonjugovanog bilirubina, jer količina novonastalog nekonjugovanog bilirubina prevazilazi kapacitet jetre za konjugaciju. Ovdje posebno treba pomenuti nekonjugovanu hiperbilirubinemiju koja se javlja kod novorođenčadi, a koja može biti fiziološka i patološka. Fiziološka hiperbilirubinemija novorođenčadi se javlja nakon 24h od rođenja djeteta, a urokovana je: povećanom aktivnošću hem - oksigenaze, smanjenom aktivnošću UDP - glukuronil transferaze, povećanom količinom krvi u cirkulaciji (plod je intrauterusno u hipoksiji), nedovoljnom količinom Y i Z proteina, a potrebno je i sav fetalni hemoglobin zamijeniti adultnim. Sa druge strane, patološka hiperbilirubinemija novorođenčeta je ona koja se javlja u prva 24h od porođaja, a njen uzrok leži u patološkoj hemolizi eritrocita ploda (obično zbog Rh-inkompatibilije, rjeđe ABO inkompatibilija). Koje god etiologije da je nekonjugovana hiperbilirubinemija novorođenčeta, nekonjugovani bilirubin

(koji je lipofilan), prolazi kroz hematoencefalnu barijeru i nagomilava se u bazalnim ganglijama mozga (**kernikterus**). Nekonjugovani bilirubin je fotosenzitivan, te se u liječenju ovog stanja, između ostalog, koristi i fototerapija. Sa druge strane, hepatične nekonjugovane hiperbilirubinemije nastaju zbog poremećenog transporta bilirubina u hepatocitima (Žilberov sindrom) ili zbog nedostatka hepatične UDP-glukuronil transferaze (Krigel-Najarov sindrom).

Konjugovane žutice se karakterišu povišenim vrijednostima konjugovanog bilirubina, a prema mjestu nastanka njih dijelimo na hepatične i posthepatične. Hepatične ili hepatocelularne su posljedica oštećenja parenhima jetre, a usljed intrahepatične holestaze (ljekovi, hepatitis, Dubin-Džonsonov sindrom) javlja se hepatokanalikularna žutica. Posthepatične su opstrukcione ili mehaničke žutice, tj. nastaju zbog opstrukcije žučnog sistema. Ta opstrukcija može biti opstrukcija u samom lumenu žučnog voda (kamen, parazit) ili može biti ekstraluminalna kompresija (npr. karcinom glave pankreasa). Kojim god razlogom da je izazvana, konjugovana hiperbilirubinemija se manifestuje povećanjem količine bilirubina u urinu što mu daje karakterističnu „boju tamnog piva,, a u isto vrijeme je smanjena količina sterkobilina u fecesu (bijela tj. aholična stolica). Ukoliko je uzrok ovome stanju holestaza, onda se javlja i steatoreja (masna stolica), uz sve druge znake holestaze (hiperholesterolemija, povećana aktivnost ALP i GGT, svrab zbog retencije žučnih soli i sl).

Postoji i grupa mješovitih (i konjugovanih i nekonjugovanih) žutica kada nalazimo različitu kombinaciju gorenavednih nalaza.

SAŽETAK:

- ✓ Regulatorni enzim sinteze hema je sintaza δ -amino levulinske kiseline.
- ✓ Adultni hemoglobin je građen od 2α i 2β lanca.
- ✓ Razgradnja hemoglobina se odvija u ćelijama retikuloendotelnog sistema, prije svega u slezini.
- ✓ Katabolizmom hemoglobina nastaje najprije nekonjugovani bilirubin koji je lipofilan.

- ✓ Konjugacija nekonjugovanog bilirubina se odvija u jetri gdje nastaje hidrofilni konjugovani bilirubin.
- ✓ Konjugovani bilirubin se izlučuje putem žuči.
- ✓ Žutice mogu biti konjugovane, nekonjugovane i mješovite.
- ✓ Najčešći uzročnik konjugovane žutice jeste opstrukcija bilijarnog trakta (holestaza).

12. NEPROTEINSKA AZOTNA JEDINJENJA

U neproteinska azotna jedinjenja spadaju: urea, kreatinin i mokraćna kiselina. To su supstance koje nastaju katabolizmom proteina i nukleinskih kiselina.

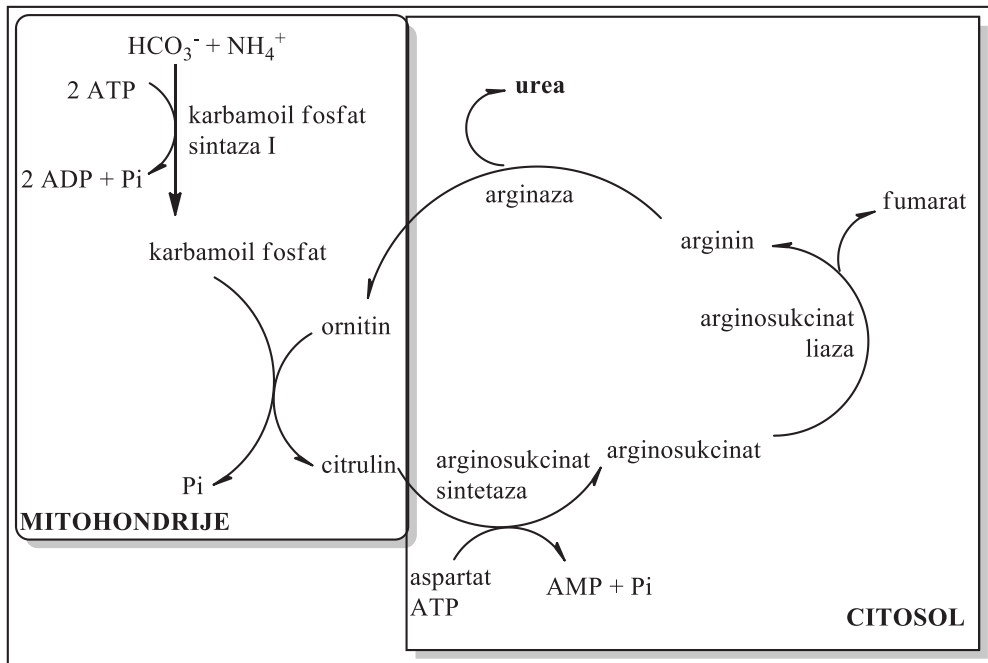
12.1. Urea

U procesu dezaminacije aminokiselina nastaje amonijak. Nagomilavanje toksičnih koncentracija amonijaka se sprječava sintezom uree od amonijaka a ovaj proces se odigrava u jetri u tzv. urea ciklusu, pod katalitičkim dejstvom enzima jetre i zato je koncentracija uree pokazatelj sintetske sposobnosti jetre.

Više od 90% uree se izlučuje putem bubrega a ostatak putem gastrointestinalnog trakta i kože. Urea se slobodno filtrira kroz glomerul a 40-50% od prethodno filtrirane uree se pasivno reapsorbuje u proksimalnim tubulima. Ova reapsorpcija uree u proksimalnim tubulima zavisi od brzine protoka urina - više uree se reapsorbuje kod sporih protoka. Stvaranje uree zavisi od nekoliko faktora van bubrega kao što su ishrana i sinteza u jetri, tako da ovaj parametar nije dobar pokazatelj brzine glomerularne filtracije (za razliku od kreatinina).

Ciklus uree (Shema 12.1.) podrazumijeva niz hemijskih reakcija koje se odigravaju u mitohondrijama i u citosolu. Dejstvom enzima karbamoil fosfat sintaza I iz bikarbonatnog jona i jona amonijaka nastaje karbamoil fosfat, a ova

reakcija je energetski visoko zahtjevna (zahtijeva korišćenje dvije visokoenergetske veze). Potom se dejstvom ornitin transkاربامoilaze karbamoil fosfat i ornitin spajaju i daju citrulin koji izlazi van mitohondrija. Dejstvom arginosukcinat sintetaze, uz utrošak ATP-a, citrulin i aspartat daju arginosukcinat, koji se dejstvom odgovarajuće liaze prevodi u arginin i fumarat. Arginaza je enzim koji arginin razlaže do uree i ornitina, a potom se ornitin prenosi u mitohondrije i ciklus se nastavlja. Ovdje treba spomenuti da ornitin jeste aminokiselina ali da nema svoj genetski kod po čemu se razlikuje od drugih aminokiselina u našem organizmu, pa je zovemo nestandardnom aminokiselinom.



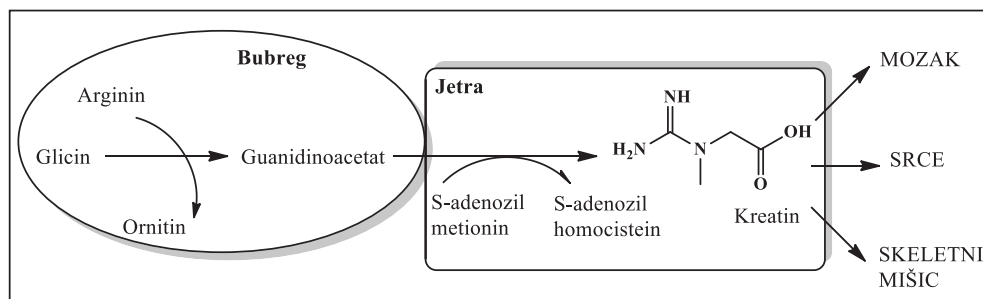
Shema 12.1. Ciklus uree

Fiziološka koncentracija uree u serumu iznosi 1,7 do 8,3 mmol/L. Povišena koncentracija uree u serumu označava se kao **uremija** koja može biti:

- ✓ **prerenalna uremija** nastaje usled dehidracije, visokoproteinske ishrane, razgradnje mišićnih proteina u gladovanju;
- ✓ **renalna uremija** je posljedica raznih oboljenja bubrega koji nisu u stanju da u dovoljnoj mjeri eliminišu ureu iz organizma.
- ✓ **postrenalna uremija** nastaje zbog ometanja eliminacije urina putem urinarnog trakta (bubrežni kamenci, uvećana prostata, tumori).

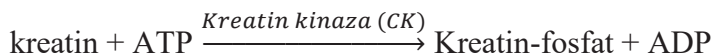
12.2. Kreatin i kreatinin

Kreatin se sintetiše od aminokiselina arginina, glicina i metionina u bubrezima, pankreasu i jetri i to tako što u reakciji između glicina i arginina u bubrezima nastaje guanidinoacetat koji potom u jetri podliježe procesu metilacije (koenzim je S-adenozil metionin - SAM) pa tako nastaje kreatin. (Shema 12.2.)

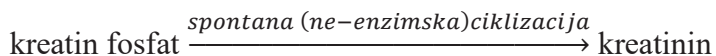


Shema 12.2. Sintaza kreatina

Nastali kreatin se otpušta u cirkulaciju, odakle ga preuzimaju praktično sve ćelije organizma čovjeka, ali dominantno mozak, srce i skeletni mišići, jer su oni najveći potrošači energije u organizmu. Tokom metaboličkih procesa u ćelijama se stvara višak ATP-a kada djeluje enzim kreatin kinaza (CK) koja prenosi fosfatnu grupu sa ATP-a na kreatin, stvarajući njegov fosforilisani oblik kreatin-fosfat. U uslovima nedostatka ATP-a u ćelijama, djelovanjem CK dolazi do prenosa fosfatne grupe sa kreatin-fosfata na ADP, čime se brzo obnavljaju zalihe ATP-a:



U organizmu čovjeka kreatin se ne kataboliše već spontano (ne-enzimski) gubi molekul vode i prelazi u svoj anhidrovani oblik – kreatinin:

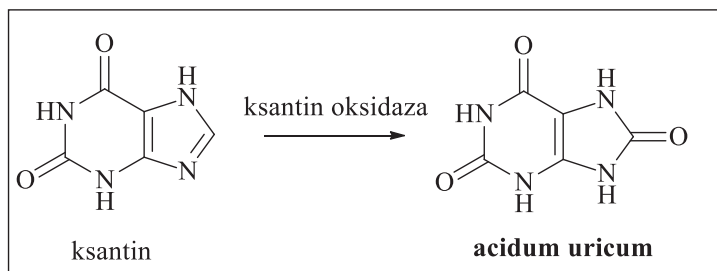


Stvoreni kreatinin se iz ćelija izlučuje u cirkulaciju, a zatim zajedno sa kreatinom u potpunosti se filtrira kroz glomerularnu membranu bubrega. U tubularnom sistemu, kreatin se potpuno reapsorbuje i vraća u cirkulaciju, za razliku od kreatinina koji se izlučuje u definitivni urin. Koncentracija kreatina (a samim tim i kreatinina) ne zavisi od dnevnog proteinskog unosa (za razliku od uree), već isključivo od mišićne mase, koja je uglavnom konstantna, pa stoga određivanje koncentracije kreatinina u serumu i urinu (*klirens kreatinina*) ima značaj u dijagnostici filtracione i sekretorne funkcije bubrega.

Koncentracija kreatinina u serumu može biti povećana iz dva razloga: smanjena filtracija u glomerulima i povećano oslobađanje iz mišića. Smanjena filtracija se dešava u slučajevima različitih akutnih i hroničnih oboljenja bubrega, smanjenog protoka krvi kroz bubrege usljed šoka, dehidracije, kongestivne srčane insuficijencije ili komplikacija dijabetesa, nakon uzimanja nefrotoksičnih lijekova. Povećano oslobađanje iz mišića se javlja poslije povrede mišića ili mišićne distrofije.

12.3. Mokraćna kiselina (acidum uricum)

Mokraćna kiselina (acidum uricum) nastaje razgradnjom nukleinskih kiselina i slobodnih purinskih nukleotida. Nizom hemijskih reakcija, purinski nukleotidi se razgrađuju do ksantina, koji se potom dejstvom ksantin oksidaze prevodi u mokraćnu kiselinu. (Shema 12.3.)



Shema 12.3. Sinteza mokraćne kiseline iz ksantina (regulatorni enzim je ksantin-oksidaza)

Nemogućnost dalje razgradnje mokraćne kiseline kod čovjeka (zbog nedostatka enzima urikaze), kao i reapsorpcija na nivou tubula bubrega, obezbjeđuje dovoljnu koncentraciju mokraćne kiseline u krvnoj plazmi. Krvotokom se transportuje u obliku soli-urata, a samo 5% vezano je za albumine i globuline. Mokraćna kiselina ima značajnu ulogu u ukupnom antioksidativnom kapacitetu krvne plazme. Glavni organ za izlučivanje mokraćne kiseline je bubreg, iako se manja količina može izlučiti preko digestivnog trakta, znoja i pljuvačke. Količina mokraćne kiseline koja se izluči urinom, varira zavisno od unošenja nukleoproteina, proteina i visoko kaloričnih jedinjenja.

Povećana koncentracija soli mokraćne kiseline u krvnoj plazmi je **hiperurikemija**. Višak soli mokraćne kiseline (natrijum-urati) u obliku kristala se talože u mekim tkivima i zglobovima kada nastaje oboljenje koje se naziva **giht**. Nakupljanjem kristala dolazi do zapaljenskih procesa, zatim smanjene pokretljivosti ili potpune ukočenosti zglobova. Giht može biti primarni i sekundarni. *Primarni giht* se dovodi u vezu sa nedostatkom enzima, prekomjernom proizvodnjom purina ili sa nedovoljnom eliminacijom mokraćne kiseline. *Sekundarni giht* nastaje kao posljedica uzimanja nekih lijekova (posebno diuretika), akutnog ili hroničnog oboljenja bubrega, koji u nedovoljnoj mjeri eliminišu mokraćnu kiselinu iz organizma. U liječenju gihta koristi se lijek *Alopurinol*, koji djeluje kao inhibitor ksantin-oksidaze.

SAŽETAK:

- ✓ U neproteinska azotna jedinjenja spadaju urea, kreatinin i mokraćna kiselina.
- ✓ Sinteza uree se odvija u jetri, a u ciklusu uree se pojavljuje ornitin, aminokiselina koja nije kodirana genetskim zapisom.
- ✓ Uremije mogu biti prerenalne, renalne i postrenalne.
- ✓ Kreatin se sintetiše u bubregu, pankreasu i jetri, a kao izvor energije kreatin-fosfat koriste mišići i mozak, koji posjeduju enzim kreatinkinazu.
- ✓ Mokraćna kiselina (acidum uricum) nastaje razgradnjom purinskih nukleotida.
- ✓ Nagomilavanje mokraćne kiseline u organizmu izaziva giht.

13. BIOHEMIJA JETRE

Jetra je najveći organ tijela, težak 1 – 1,5 kg i predstavlja 1,5-2,5% mase tijela odrasle osobe. Smještena je u desnom gornjem kvadrantu trbuha, ispod desnog donjeg rebra i dijafragme i projektuje se u promjenljivom stepenu u lijevi gornji kvadrant. Njene mnogobrojne funkcije su međusobno povezane, uključujući: (1) filtraciju i skladištenje krvi, (2) metabolizam ugljenih hidrata, masti, proteina, hormona i stranih hemijskih supstanci - ksenobiotika, (3) stvaranje žuči, (4) skladištenje vitamina i gvožđa, i (5) stvaranje faktora koagulacije.

13.1. Metaboličke uloge jetre

Jetra je veliki, hemijski vrlo reaktivan organ koji raspoređuje supstrate i energiju iz jednog metaboličkog sistema u drugi, obrađuje i sintetizira različite supstance koje se transportuju u druge dijelove tijela i ima mnoge druge metaboličke uloge.

13.1.1. Metabolizam ugljenih hidrata

U ranijim poglavljima bilo je detaljno riječi o ulozi jetre u metabolizmu ugljenih hidrata. Apsorpcijom iz digestivnog trakta glukoza dolazi u hepatocite odakle se distribuira u sva ostala tkiva. U jetri se obavlja proces glukoneogeneze kao i sinteze i razgradnje glikogena pa je zato jetra glavni „pufer glikemije„. Važno je još jednom napomenuti da mišićno tkivo nema

enzim glukoza 6-fosfatazu, pa stoga glikogen iz mišića ne učestvuje u regulaciji glikemije.

13.1.2. Metabolizam masti

Već je bilo riječi o metabolizmu masti i ulozi jetre u istome. U jetri se obavlja sinteza holesterola i triglicerida, kao i VLDL-a, a praktično cijeli metabolizam lipoproteina zavisi od funkcije jetre.

13.1.3. Metabolizam proteina

Jetra je centralno mjesto sinteze proteina plazme. Samo se imunoglobulini stvaraju u plazma - ćelijama, a jetra sintetizira sve ostale proteine plazme. Detaljnije o njima moguće je pronaći u poglavlju 7.

13.1.4. Ostale metaboličke uloge jetre

13.1.4.1. Jetra kao depo vitamina

Jetra ima sklonost ka deponovanju vitamina. Pojedinačno, vitamin A je zastupljen u najvećim količinama, ali isto tako su deponovane velike količine vitamina D i B12. Količine vitamina A koje se mogu deponovati dovoljne su za period od 10 mjeseci. Količine vitamina D koje se mogu deponovati su dovoljne za period 3-4 mjeseca, a vitamina B12 najmanje za 1 godinu, a možda i za nekoliko godina.

13.1.4.2. Jetra kao depo gvožđa

Osim gvožđa u hemoglobinu eritrocita, najveći dio gvožđa u tijelu obično je deponovan u jetri u obliku feritina. Čelije jetre sadrže velike količine proteina apoferitina koji je sposoban da reverzibilno vezuje gvožđe. Prema tome, kada se gvožđe u tjelesnim tečnostima nalazi u prekomjernim količinama, vezuje se sa apoferitinom, nastaje feritin, koji se u tom obliku

deponuje u ćelijama jetre sve dok ne bude potreban na nekom drugom mjestu. Kada nivo gvožđa u cirkulišućim tjelesnim tečnostima padne nisko, feritin oslobađa gvožđe. Dakle, sistem apoferritin – feritin djeluje kao depo gvožđa.

13.1.4.3. Uloga u koagulaciji krvi

Jetra je mjesto sinteze svih faktora koagulacije tako da u slučaju poremećene sintetske funkcije jetre dolazi do poremećaja procesa koagulacije.

Vitamin K je neophodan za stvaranje nekolicine faktora koagulacije, naročito protrombina i faktora VII, IX i X. U nedostatku vitamina K, koncentracije svih ovih supstanci znatno se smanjuju, a to gotovo sprečava koagulaciju krvi.

Protrombinsko vrijeme (PTV) predstavlja vrijeme potrebno za prelazak protrombina u trombin u prisustvu tromboplastina, kalcijuma, fibrinogena i drugih faktora koagulacije (V, VII, X). Kako je prethodno navedeno, protrombin i faktori VII, IX i X zahtijevaju prisustvo vitamina K za svoju sintezu i funkcionalnu aktivaciju.

Oboljenja jetre mogu dovesti do produženja PTV iz dva razloga:

- ✓ jetra može biti toliko oštećena da ne može da sintetiše faktore koagulacije i
- ✓ u slučaju poremećene funkcije jetre može doći do deficita vitamina K koji je neophodan za sintezu ovih faktora koagulacije. Pošto je vitamin K liposolubiln, do njegove deficijencije dolazi usljed smanjene apsorpcije lipida kod opstruktivne žutice gdje je poremećena ekskrecija žučnih kiselina. U tom slučaju se, nakon parenteralne primjene vitamina K, protrombinsko vrijeme vraća na normalu nakon 18h. Ukoliko nakon parenteralne primjene vitamina K ne dođe do normalizovanja protrombinskog vremena, znači da se radi o velikom oštećenju parenhima jetre (hepatocelularno oštećenje) ili o dugom periodu postojanja bolesti.

U svakodnevnom kliničkom radu važno je znati i šta je **INR**. INR (International Normalised Ratio) je univerzalna mjera izražavanja protrombinskog vremena kod pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji. To je parametar koji govori u kom je stepenu sposobnost zgrušavanja krvi smanjena u odnosu na fiziološko stanje. Normalne vrijednosti INR-a su 0.9 – 1.3, a kod osoba koje su na antikoagulantnoj terapiji 2.0 – 3.5. Sa povećanjem vrijednosti INR-a, smanjuje se i sposobnost zgrušavanja krvi i posljedično povećava i mogućnost krvarenja. Prema tome, vrijednosti INR-a je neophodno redovno pratiti u cilju adekvatnog doziranja oralnih antikoagulanasa.

13.1.4.4. Detoksikaciona uloga jetre

Aktivna hemijska sredina u jetri je dobro poznata po svojoj sposobnosti da detoksikuje ili izluči u žuč mnogobrojne ksenobiotike (ljekove, egzogene i endogene otrove) zahvaljujući sposobnosti da konvertuje lipofilne supstance u hidrofilne metabolite koji se mogu efikasno izlučiti urinom iz organizma. Ova protektivna funkcija jetre proizilazi iz prisustva velikog broja enzima čija je zajednička karakteristika da katalizuju oksidaciju, redukciju i hidrolizu (reakcije I faze) i/ili reakcije II faze – konjugacija (glukuronidacija).

Međutim, ova enzimaska aktivnost može dovesti i do toga da se neke supstance konvertuju i u toksičnije metabolite, može se usporiti inaktivacija i izlučivanje lijeka ili doći do njegovog nagomilavanja. Sve prethodno navedeno može potencirati toksičnost, a posebno treba imati na umu da je kod oštećene jetre smanjena aktivnost i količina enzima koje katalizuju ove reakcije, zbog čega treba biti naročito obazriv pri doziranju lijekova.

Na sličan način, jetra hemijski mijenja ili izlučuje nekoliko hormona koje luče endokrine žlijezde, uključujući tiroksin i sve steroidne hormone, kao što su estrogen, kortizol, aldosteron. Oštećenje jetre može dovesti do nagomilavanja jednog ili više ovih hormona u tjelesnim tečnostima i tako izazvati prekomjernu aktivnost hormonskih sistema. Konačno, jedan od

najvažnijih puteva za izlučivanje kalcijuma iz tijela jeste preko jetre u žuč, odakle onda prelazi u crijeva i gubi se fecesom.

Ovdje ćemo spomenuti i ulogu jetre u detoksikaciji amonijaka, a što je detaljnije opisano u poglavlju 12. Amonijak nastaje dezaminacijom aminokiselina, a pokazuje izrazitu toksičnost, naročito za centralni nervni sistem. Prevođenje toksičnog amonijaka u netoksičnu ureu se događa upravo u jetri. Kako je navedno u poglavlju 12, jetra je i mjesto sinteze kreatina, visokoenergetskog jedinjenja, koga kao izvor energije zahvaljujući prisustvu izoenzima kreatin kinaze (CK) mogu koristiti mozak, skeletni i srčani mišić.

13.2. Lučenje žuči u jetri i funkcije bilijarnog stabla

Jedna od mnogobrojnih funkcija jetre jeste sekrecija žuči, koja normalno iznosi između 600 mL i 1000 mL dnevno. Žuč ima dvije važne funkcije:

(1) varenje i apsorpcija masti zbog žučnih kiselina koje imaju sljedeće dvije uloge: 1) pomažu u emulgovanju velikih čestica masti iz hrane u brojne manje čestice na čije površine mogu da djeluju enzimi lipaze iz pankreasnog soka i 2) pomažu u apsorpciji završnih proizvoda varenja masti kroz membranu crijevne sluznice.

(2) Žuč je i put kojim se iz krvi izlučuje nekoliko važnih raspadnih produkata. Tu spadaju posebno zelenkasto – žuti pigment bilirubin, krajnji produkt razgradnje hemoglobina i višak holesterola.

13.3. Biohemijski testovi za ispitivanje funkcije jetre

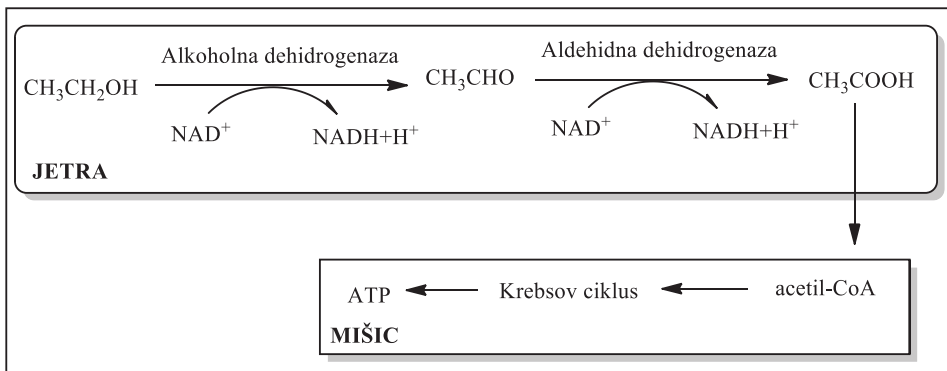
Laboratorijski testovi su korisni u procjeni funkcije jetre i tretmanu pacijenata sa hepatičkom disfunkcijom. Standardni panel jetre obično uključuje: (1) određivanje albumina i protrombinskog vremena (PTV), što je značajno za procjenu sintetske funkcije jetre, (2) određivanje bilirubina (totalnog i konjugovanog), (3) određivanje enzimске aktivnosti: aminotransferaze (AST, ALT) – određivanje značajno za procjenu hepatocelularnog integriteta; ALP i GGT – porast ukazuje naolestazu.

13.4. Alkohol i jetra

Imajući u vidu da je prekomjerna upotreba alkohola jedan od najčešćih uzroka ciroze jetre, važno je poznavati i metabolizam alkohola u jetri.

Kako ne postoji mogućnost deponovanja alkohola u organizmu, oko 90% unijetog alkohola se potpuno oksidiše u jetri, dok se preostali dio sporo eliminiše iz organizma u nepromijenjenom obliku preko bubrega, pluća i kože. Apsorpcija se odvija u želucu i duodenumu. Alkohol se u hepatocitima potpuno oksidiše preko acetaldehida i acetata do CO_2 i vode. Jetra zdrave odrasle osobe je sposobna da oksidiše oko 240g alkohola za 24h.

Alkohol se metaboliše u dva koraka. (Shema 13.1.) Pod uticajem enzima alkoholne dehidrogenaze (ADH) alkohol se pretvara u acetaldehid, koji je toksičan. Acetaldehid se djelovanjem acetaldehidne dehidrogenaze degradira do acetata, koji se zatim preko acetil-koenzima A u Krebsovom ciklusu oksidiše do CO_2 i vode. Oba ova enzima zahtijevaju prisustvo dovoljnih količina oksidisanog oblika NAD koji se kao kofaktor u ovoj reakciji pretvara u redukovani oblik – $\text{NADH}+\text{H}^+$.



Shema 13.1. Metabolizam alkohola u jetri i mišićnom tkivu

Iz Sheme je jasno da se razgradnjom alkohola dobijaju redukovani koenzimi koji potom prelaze u mitohondrije gdje nastaje energija u vidu ATP-a. Istovremeno, mišićno tkivo acetat stvoren razgradnjom alkohola prevodi u acetil-CoA koji ulazi u Krebsov ciklus.

U liječenju hroničnog alkoholizma koristi se *Antabus (Disulfiram)* koji je inhibitor aktivnosti aldehidne dehidrogenaze.

SAŽETAK:

- ✓ Jetra je centralni organ metabolizma ugljenih hidrata, lipida i proteina, a ima ulogu i u deponovanju vitamina i gvožđa.
- ✓ U jetri se sintetišu proteini koagulacione kaskade.
- ✓ Jetra metaboliše sve ksenobiotike, uključujući i alkohol.
- ✓ Važna je uloga jetre u sintezi žuči.

14. BIOHEMIJA BUBREGA

Bubreg je glavni ekskretorni organ ljudskog organizma čija je uloga u održavanju normalnog sastava krvi i tjelesnih tečnosti. U bubrezima nastaje urin čiji sastav i količina variraju u odnosu na metaboličko stanje organizma i funkciju samih bubrega. Sem uloge u filtraciji plazme u glomerulima i selektivnoj reapsorpciji vode i metabolita, bubreg učestvuje u regulaciji acido-bazne ravnoteže sekrecijom ili retencijom kiselina ili baza, kao i u detoksikaciji organizma. Bubreg ima i endokrinu ulogu: u bubregu se obavlja sinteza renina i eritropoetina kao i finalizacija sinteze vitamina D.

Bubreg ima intezivnu anaerobnu glikolizu a kao i jetra posjeduje enzime neophodne za glukoneogenezu. Posebno aktivni enzimi u bubregu su: laktat dehidrogenaza (LDH), gama glutamil transferaza (GGT) i glutaminaza.

14.1. Ekskretorna funkcija bubrega

Glavna funkcionalna jedinica bubrega je **nefron** koji se sastoji od glomerula, proksimalnog tubula i distalnog tubula. Za procjenu ekskretorne funkcije bubrega koristi se brzina glomerularne filtracije koja je kod zdravih osoba konstantna i iznosi 180 L dnevno, odnosno 120 mL/min. U brojnim bolestima se smanjuje brzina glomerularne filtracije pa se smanjuje sposobnost bubrega da regulišu sastav i zapreminu tjelesnih tečnosti.

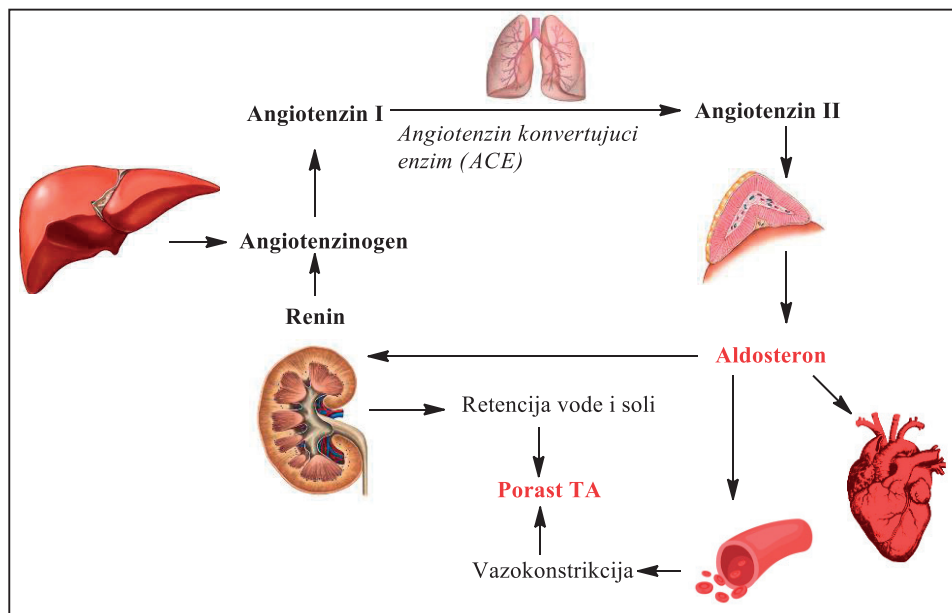
Takođe, za procjenu ekskretorne funkcije bubrega koristi se i klirens neke supstance. Klirens se definiše kao zapremina plazme koja se za 1 minut potpuno očisti od određene supstance. U uobičajenoj laboratorijskoj praksi se koristi određivanje klirensa kreatinina.

14.2. Endokrina uloga bubrega

Hormoni koji utiču na funkciju bubrega su: antidiurezni hormon ili vazopresin (ADH), aldosteron i parathormon (PTH). Stimulans za lučenje ADH iz zadnjeg režnja hipofize jeste nadražaj osmoreceptora zbog povećanja osmolarnosti krvi ili smanjenog volumena cirkulišuće tečnosti. ADH omogućava reapsorpciju vode na nivou distalnih savijenih kanalića i sabirnih kanalića. Osim ove uloge, ADH ima ulogu u povećavanju tonusa glatke muskulature arterija. Aldosteron djeluje tako što aktivira specifični transporter epitela distalnih savijenih tubula dovodeći do reapsorpcije Na^+ i vode tako povećavajući volumen tečnosti u vaskularnom prostoru i krvni pritisak. PTH je hormon koji učestvuje u regulaciji kalcijemije a u bubrezima djeluje tako što u tubulima stimuliše reapsorpciju Ca^{2+} a ekskreciju fosfata.

U uvodu ovog poglavlja su nabrojani hormoni koji se sintetišu u bubregu pa ćemo u nastavku teksta reći nešto više o njima.

Renin je proteolitički enzim koji se stimuliše u jukstaglomerularnoj zoni kao odgovor na pad bubrežnog protoka (smanjenje bubrežne perfuzije) čime se pokreće sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Renin djeluje proteolitički na angiotenzionogen (sintetisan u jetri) odvajajući od njega 10 aminokiselina čime nastaje angiotenzin I. Na ovaj protein djeluje potom angiotenzin-konvertujući enzim (ACE) iz plućnog tkiva čime nastaje angiotenzin II. Sada ovaj protein djeluje na srce, sužava arteriole i stimuliše u kori nadbubrega sintezu aldosterona, čiji mehanizam dejstva u regulaciji krvnog pritiska smo već opisali. (Shema 14.1.) Jedan od prvih terapijskih pristupa u liječenju hipertenzije jeste upotreba inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE-inhibitori).



Shema 14.1. Sistem renin-angiotenzin-aldosteron

Eritropoetin je protein kojeg sintetizira bubrežna ćelija koja djeluje kao faktor rasta i stimulira eritropoezu (stvaranje eritrocita iz matičnih ćelija iz koštane srži). Stimulus za lučenje eritropoetina jeste hipoksemija.

Proces sinteze **vitamina D** detaljno je opisan u poglavlju 9.

SAŽETAK:

- ✓ Bubrežna je glavni ekskretorni organ, a ima i endokrinu i ulogu u održavanju acido-bazne ravnoteže.
- ✓ Za procjenu ekskretorne funkcije bubrega koriste se brzina glomerularne filtracije i klirens kreatinina.
- ✓ U bubrežnoj se pokreće sistem renin-angiotenzin-aldosteron.

15. BIOHEMIJA NERVNOG SISTEMA

Nervni sistem predstavlja visoko diferentovan skup nervnih ćelija (neurona) čiji je zadatak da integrišu informacije dobijene iz spoljašnje sredine sa organizmom čovjeka. Svaki put kada nešto osjetimo, uradimo, vidimo, čujemo, zamislimo i sl. aktivira se određeni broj neurona. Ostvarivanje funkcije nervnog sistema je moguće zahvaljujući postojanju spojeva između neurona – sinapsi, a informacija se u sinapsi prenosi nizom supstanci koje zovemo neurotransmiterima. Razumijevanje njihovog metabolizma je od suštinskog značaja za razumijevanje funkcionisanja nervnog sistema, kako centralnog, tako i perifernog.

15.1. Neurotransmiteri

Po definiciji, neurotransmiteri su supstance koje omogućavaju komunikaciju između neurona. Dakle, neurotransmiter je ona supstanca koja se sintetiše u neuronu, nakuplja se u presinaptičkom završetku, oslobađa se u sinaptičku pukotinu, na postsinaptičkom neuronu ili efektornom organu ima svoje receptore za koje se veže i tako ostvaruje svoje efekte. Takođe, neurotransmiter unijet egzogeno ima iste efekte kao endogeno otpušten neurotransmiter.

Podjela neurotransmitera je na neuropeptide (to su veliki molekuli, koji sadrže od 3 do 36 aminokiselina) i na niskomolekularne neurotransmitere, gdje

ubrajamo pojedinačne aminokiseline (glutamat, GABA, glicin), acetyl-holin, biogene amine (dopamin, noradrenalin, adrenalin), histamin i serotonin.

Većina neurotransmitera ima sljedeću „sudbinu“, u organizmu:

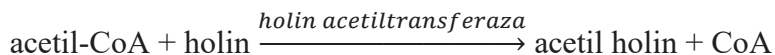
- ✓ sinteza i pakovanje u sinaptičke vezikule;
- ✓ otpuštanje iz presinaptičke ćelije, što omogućava Ca^{2+} ;
- ✓ vezivanje za postsinaptičke receptore;
- ✓ brzo uklanjanje i/ili degradacija iz sinaptičke pukotine.

15.2. Receptori

Receptori se definišu kao proteinske strukture usađene u postsinaptičku membranu za koje se vežu specifični neurotransmiteri, što rezultuje postsinaptičkim odgovorom koji može biti ili ekscitacija ili inhibicija postsinaptičke ćelije. Receptori mogu biti **jonotropni** (što znači da su spojeni sa nekim jonskim kanalom – npr natrijumskim) ili **metabotropni** (što znači da njihova aktivacija pokreće cijelu kaskadu intracelularnih hemijskih reakcija koje vode ka otvaranju / zatvaranju nekih jonskih kanala).

15.3. Acetyl holin

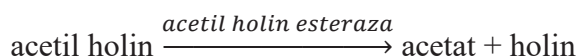
Ovaj neurotransmitter je široko rasprostranjen u centralnom nervnom sistemu (CNS), u ganglionskim visceralnim motoneuronima kao i na neuromišićnoj spojnici. Sinteza acetyl holina se obavlja dejstvom holin acetyltransferaze:



Oslobađanjem iz presinaptičkog neurona, acetyl holin dopijeva u sinaptičku pukotinu, gdje traži svoje receptore, a oni se dijele u dvije grupe: nikotinski i muskarinski. Nikotinski receptori imaju svoje podtipove: mišićni (na neuromišićnom spoju skeletnih mišića), ganglijski (u ganglijama simpatikusa i parasimpatikusa) i CNS tip (široko distribuiran u mozgu i veoma

je heterogen u pogledu molekulske strukture i lokalizacije). Muskarinski receptori posreduju najveći dio efekata ovog neurotransmitera u CNS-u. Takođe, posredstvom ovih receptora se ostvaruje holinergički efekat na srce, glatke mišiće i egzokrine žlijezde.

Po ostvarenom efektu, acetil holin se iz sinaptičke pukotine otklanja dejstvom acetil holin esteraze:

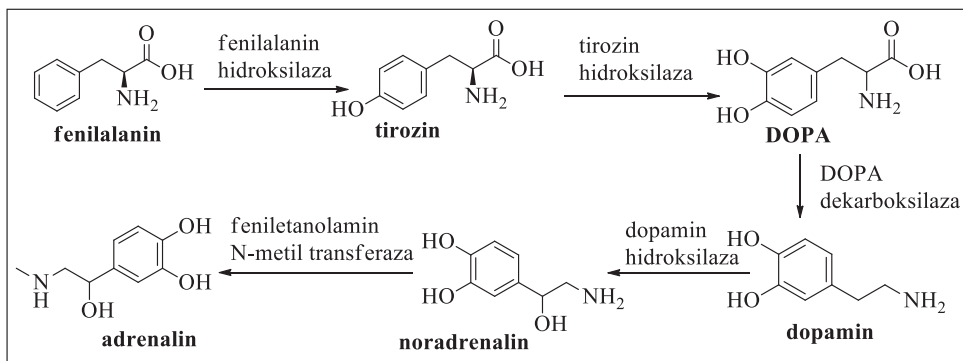


Neki bojni otrovi, npr. sarin, djeluju tako što blokiraju ovaj enzim, pa tako dovode do produžetka djelovanja acetil holina na sinapsama, što rezultuje simptomima hiperaktivacije kako muskarinskih, tako i nikotinskih receptora.

15.4. Biogeni amini

Biogeni amini regulišu mnoge moždane funkcije, a aktivni su i u perifernom nervnom sistemu (PNS). U najvećem broju psihijatrijskih oboljenja postoji poremećaj neurotransmisije nekog od biogenih amina, a dejstvo brojnih psihoaktivnih lijekova se objašnjava intereagovanjem sa nekim od ovih neurotransmitera. U biogene amine ubrajamo: kateholamine (dopamin, noradrenalin i adrenalin), histamin i serotonin.

Svi kateholamini su derivati zajedničkog prekursora, aminokiseline L-tirozina. Sam tirozin se ili unosi hranom ili se sintetise u jetri iz fenil alanina pod dejstvom enzima fenilalanin hidroksilaze, a potom podliježe biohemijskim procesima prikazanim na Shemi 15.1.



Shema 15.1. Sinteza biogenih amina

Nakon što se sintetišu, i ovi neurotransmiteri bivaju otpušteni u sinaptičke pukotine, gdje se vežu sa svojim receptorima.

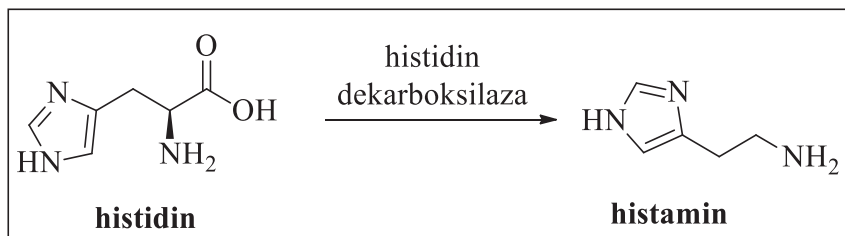
Receptori za dopamin su dominantno zastupljeni u corpus striatumu te stoga ima ulogu u koordinaciji pokreta tijela. Manjak dopamina u ljudskom organizmu dovodi do nastanka Parkinsonove bolesti. Smatra se da dopamin ima ulogu i u procesima motivacije i nagrađivanja. U razgradnji dopamina učestvuju dva enzima: MAO (monoamino oksidaza) i COMT (katehol-O-metil transferaza).

Noradrenalin, kao što se vidi iz sheme, nastaje iz dopamina. U CNS-u ga stvaraju neuroni locus coeruleus-a koji se projektuju u različite djelove prednjeg mozga. Povezuje se sa stanjem budnosti i sna, pažnjom, i ponašanjem u vezi sa uzimanjem hrane.

Adrenalin je manje zastupljen u mozgu u odnosu na druge kateholamine i njegova uloga u CNS-u nije u potpunosti jasna. Nastaje iz noradrenalina, pri čemu se posljednji korak u sintezi (katalizovan feniletanolamin-N-metil transferazom) odvija u citosolu.

Sem ovdje, kateholamini se značajno sintetišu i u meduli nadbubrežne žlijezde, o čemu je bilo riječi u poglavlju o Hormonima (poglavlje 10).

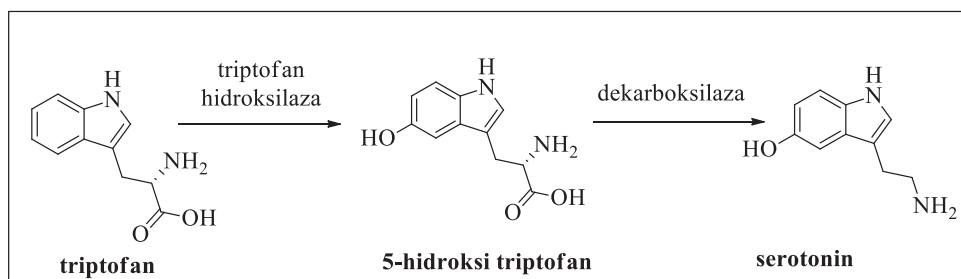
Histamin je neurotransmiter koji nastaje dekarboksilacijom histidina, posredstvom enzima histidin dekarboksilaze (Shema 15.2).



Shema 15.2. Sinteza histamina dekarboksilacijom histidina

Histamin povećava budnost, smanjuje epileptogenu aktivnost, modulira brojne hipotalamičke funkcije, modulira ponašanje u vezi sa uzimanjem hrane i vode, a poznato je da na periferiji izaziva značajnu vazodilataciju, što je u osnovi nastanka anafilaktičkog šoka.

Serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) je neurotransmiter koji se sintetiše iz aminokiseline triptofan (Shema 15.3.)

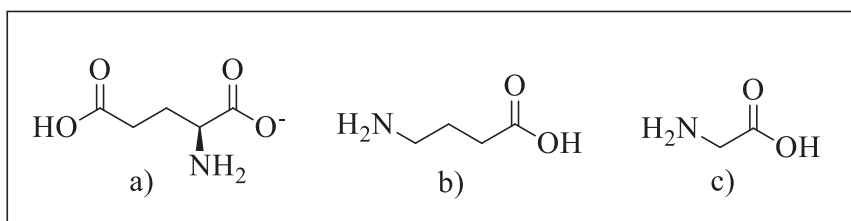


Shema 15.3. Sinteza serotonina iz triptofana

Ovaj neurotransmitter utiče na ponašanje, cirkadijalni ritam, motorno ponašanje, ponašanje u vezi sa uzimanjem hrane i sl. Generalno govoreći, serotonin koordiniše aktivnost nervnog sistema. Poremećaji funkcije serotoninских receptora se nalaze kod brojnih psihijatrijskih oboljenja: depresija, anksioznost, shizofrenija i sl.

15.5. Glutamat, GABA i glicin

Glutamat je najzastupljeniji ekscitatorni neurotransmitter u mozgu – oko 90% neurona mozga „koristi,, glutamat, i 80-90% sinapsi u mozgu su glutamatergičke. Glutamat prenosi najveći dio brzih ekscitatornih impulsa, on je glavni medijator senzornih informacija, motoričke koordinacije, emocija i kognitivnih procesa – uključujući pamćenje. Sa druge strane, GABA (gama amino buterna kiselina) je glavni inhibitorni neurotransmitter mozga. Receptori za GABA su: GABA_A i GABA_B. Kao aktivatori ovih receptora djeluju alkohol i neki lijekovi (npr. barbiturati i benzodiazepini). Glicin je takođe inhibitorni neurotransmitter. Strukturne formule ovih neurotransmitera su prikazane na slici 15.1.



Slika 15.1. Strukturne formule a) glutamata, b) GABA i c) glicina

SAŽETAK:

- ✓ Svaki neurotransmitter za svoju aktivnost zahtijeva određeni receptor.
- ✓ Najzastupljeniji neurotransmitter u nervnom sistemu jeste acetyl-holin.
- ✓ Receptori za neurotransmitter su nikotinski i muskarinski.
- ✓ U biogene amine spadaju kateholamini (adrenalin i noradrenalin), histamin i serotonin.

- ✓ Histamin je odgovoran za simptome alergijskih reakcija.
- ✓ Glutamat je glavni ekscitatorni neurotransmiter, a GABA i glicin su inhibitorni neurotransmiteri.

16. PRIKAZI SLUČAJEVA

16.1. PRIKAZ SLUČAJA BROJ 1

U Urgentni centar dolazi 48-godišnji pacijent koji se žali na jak osjećaj bola u trbuhu. Tegobe perzistiraju unazad 5 sati, a 3 dana prije toga je prebolovao „običan grip,„. Bol opisuje kao jak, probadajući a kao mjesto najjače bolnosti pokazuje pupak. Povratio je jednom, žali se na mučninu. Unazad 5 godina zna za kamenac u žuči. Sa 3 godine operisao akutni appendicitis. Dnevno konzumira 2-3 čašice rakije. Negira druga oboljenja i alergije na lijekove i hranu. Negira hereditet.

Pri pregledu nalazite da je pacijent svjestan, orjentisan, afebrilan, acijanotičan, anikteričan, eupnoičan u miru, tahikardičan (frekvencija 110/min). Cor: srčana akcija ritmična, tahikardična, tonovi jasni, šum se ne čuje. Pulmo: oslabljen disajni šum bazalno lijevo. EKG: sinusni ritam, frekvencija oko 110/min, bez ST i T promjena. TA: 120/75 mmHg. Abdomen mek, palpatorno bolno osjetljiv. Jetra i slezina se ne pipaju. Bubrežne lože neosjetljive na sukusiju. Ekstremiteti bez edema.

Zahtijevate hitnu laboratorijsku obradu kojom dobijate sljedeće rezultate:

Parametar	Dobijeni rezultat	Referentni opseg
WBC	13,5	4,1-10,9
RBC	5,66	4,2-6,3
HGB	162	120-180
PLT	293	140-440
GLUKOZA	11,9	3,9-5,9
UREA	4,09	1,7-8,3
KREATININ	62	44-125
AST	32,5	0-40
ALT	42	0-40
CK	165	26-174
CRP	7,78	0-5
KALIJUM	4,84	3,5-5,1
NATRIJUM	140,8	135-145

Na nativnom RTG abdomena: aero-likvidni nivo u proksimalnoj vijuzi jejunuma.

Aparat za UZV u Urgentnom centru ne radi.

Prokomentarišite dobijene rezultate i napravite plan aktivnosti za Vašeg pacijenta.

Da li je trebalo uzeti još neki laboratorijski parametar u Urgentnom centru?

16.2. PRIKAZ SLUČAJA BROJ 2

U ordinaciju ulazi uspaničena 34-godišnjakinja koja zahtijeva da je primite „preko reda,“ zbog osjećaja stezanja u grudima. Iako Vam je u ordinaciji najbolji prijatelj koji je došao „samo po recepte,“ odlučujete da primite pacijentkinju.

Iz anamneze saznajete da pacijentkinja unazad pola sata osjeća „stezanje i čupanje u grudima kao da joj je neko sjeo na grudni koš,“. Ovo se dešava prvi put. Tegobe su počele kada je trčala po dvorištu sa djecom. Navodi i da joj lijeva ruka trni, naročito mali prst lijeve ruke. Negira druge tegobe. Menstrualni ciklusi su normalni, posljednje krvarenje je bilo prije 5 dana. Negira ranija oboljenja. Imala je dva porođaja i jedan spontani abortus. Trudnoće su bile normalne. Porodična anamneza za KVB je negativna. Pacijentkinja iznervirana što je pitate „bespotrebna pitanja,“, zahtijeva hitnu medicinsku obradu.

Status praesens:

Pacijentkinja svjesna, orjentisana, afebrilna, tahipnoična (20 resp/min), tahikardična (110/min), TA: 150/95 mmHg. Zapaža se da su konjunktive slabije prokrvljene. Cor: srčana akcija ritmična, tahikardična, tonovi naglašeniji, šum ne čujem. Pulmo: normalan disajni šum. Bubrežne lože neosjetljive na sukusiju. Ekstremiteti bez edema.

Odlučujete da pacijentkinji uradite EKG: sinusni ritam, fr oko 120/min, bez ST i T promjena. Šaljete pacijentkinju na hitni RTG grudnog koša: nalaz uredan. Hitna laboratorijska dijagnostika pokazuje:

Parametar	Dobijeni rezultat	Referentni opseg
WBC	8,5	4,1-10,9
RBC	3,2	4,2-6,3
HGB	100	120-180
PLT	285	140-440
GLUKOZA	7,4	3,9-5,9
UREA	4,09	1,7-8,3
KREATININ	62	44-125
AST	32,5	0-40
ALT	42	0-40
CK	125	26-174
CRP	4,42	0-5

Prokomentarišite dobijene rezultate. Napravite plan rada.
Koji marker je „zaboravljen,, da se odradi?

16.3. PRIKAZ SLUČAJA BROJ 3

Najbolja drugarica Vas moli da primite njenog supruga na pregled jer se „uopšte ne osjeća dobro,,. Pacijent ima 48 godina, radi kao vozač kamiona, oženjen, ima četvoro djece. Žali se na osjećaj mučnine, preznojavanja, glavobolje, nagona na povraćanje, blagog proliva i povišene temperature (do 38,6°C). Bolest je počela naglo, prije 3 dana, nakon što se vratio sa putovanja iz Gruzije. Uzimao je simptomatsku terapiju, ali se bolest samo pogoršava. Iz anamneze se saznaje da su i druge osobe koje su spavale u istom hotelu sa njim u Gruziji dobili iste simptome. Negira druge tegobe po sistemima sem osjećaj blagog bola ispod desnog rebarnog luka. Ovo je prvi put da se pacijent ikada u životu javlja ljekaru. Pošto sumnjate na neku od infektivnih bolesti, odmah zahtijevate hitnu laboratorijsku obradu. Dobijate rezultate:

Parametar	Dobijeni rezultat	Referentni opseg
WBC	15,0	4,1-10,9
RBC	4,2	4,2-6,3
HGB	125	120-180
PLT	400	140-440
GLUKOZA	11,0	3,9-5,9
UREA	8,5	1,7-8,3
KREATININ	62	44-125
AST	251	0-40
ALT	401	0-40
GGT	75	0-50
CRP	84,0	0-5
KALIJUM	3,55	3,5-5,1
NATRIJUM	145	135-145
UKUPNI PROTEINI	52	60-80
ALBUMINI	30	40-60

Dok ste čekali rezultate iz laboratorije, pregledom utvrđujete: Pacijent svjestan, orjentisan, febrilan, acijanotičan, blag ikterus beonjača. Cor: srčana akcija ritmična, tonovi jasni, šum ne čujem. Pulmo: pojedinačni kasnoinspirijumski pukoti bazalno desno. TA: 140/95 mmHg. Abdomen iznad ravni grudnog koša, palpatorno bolno osjetljiv u predjelu desnog epigastrijuma. Na 2 cm ispod desnog rebarnog luka palpira se donja ivica jetre. Slezina se ne palpira. Bubrežne lože neosjetljive na grubu sukusiju. Ekstremiteti: pretibijalni edemi, meki, palpatorno bolno neosjetljivi.

Prokomentarišite dobijene nalaze: šta se vidi iz krvne slike pacijenta, zašto je porasla urea pacijentu a zašto nije kreatinin, objasnite nalaz hepatograma i dobijenu vrijednost CRP-a.

Kojem specijalisti upujete pacijenta kao hitan slučaj? Na šta sumnjate?

16.4. PRIKAZ SLUČAJA BROJ 4

U ordinaciju pred kraj radnog vremena Vam utrčava uznemireni i zadihani pacijent sa zahtjevom da mu pogledate nalaze koje je uradio u privatnoj laboratoriji. Pacijent je nervozan i ne dozvoljava da mu postavite pitanja već traži samo da vidite nalaze i da mu odgovorite na pitanje: „Šta mi je ?,,

Uzimate nalaze u ruke i vidite sljedeće:

Parametar	Dobijeni rezultat	Referentni opseg
WBC	5,6	4,1-10,9
RBC	5,0	4,2-6,3
HGB	155	120-180
PLT	350	140-440
GLUKOZA	10,8	3,9-5,9
UREA	8,1	1,7-8,3
KREATININ	120	44-125
AST	35	0-40

Parametar	Dobijeni rezultat	Referentni opseg
ALT	120	0-40
CK	125	26-174
GGT	85	0-50
CRP	3,0	0-5
KALIJUM	3,55	3,5-5,1
NATRIJUM	145	135-145
HOLESTEROL	6,8	3,0-5,2
TRIGLICERIDI	2,5	0-2,3
HDL	0,85	0,9-1,45
LDL	3,5	0-2,59

Prokomentarišite dobijene nalaze i navedite šta biste sve pitali pacijenta?

Napravite plan rada.

16.5. PRIKAZ SLUČAJA BROJ 5

Pacijenta kojem ste izabrani ljekar vidite nakon dužeg vremena. Dolazi zbog glavobolje koja je povremena, najvećeg intenziteta pred kraj dana, obostrana je, nije praćena mučninom, vrtoglavicom i nagonom za povraćanje. Iz lične anamneze saznajete da „misli da ima visok pritisak,, a druga oboljenja i alergije negira. Porodična anamneza: otac i majka boluju od hipertenzije, a mlađi brat je umro od akutnog infarkta miokarda sa 45 godina. Sznajete da unazad 15 godina pije po 4-5 flaša piva.

Pri pregledu nalazite da je pacijent svjestan, orjentisan, afebrilan, acijanotičan, anikteričan. TM= 120 kg, TV= 173 cm. Cor: srčana akcija ritmična, tonovi naglašeniji, šum ne čujem. Pulmo: nalaz uredan. TA: 175/100 mmHg. Abdomen iznad ravni grudnog koša, palpatorno bolno neosjetljiv, mada je pregled otežan zbog gojaznosti. Jetra i slezina se ne palpavaju.

Bubrežne lože neosjetljive na grubu sukusiju. Ekstremiteti: pretibijalni edemi, meki, palpatorno bolno neosjetljivi.

U privatnoj laboratoriji je uradio nalaze:

Parametar	Dobijeni rezultat	Referentni opseg
WBC	6,5	4,1-10,9
RBC	3,5	4,2-6,3
HGB	130	120-180
PLT	385	140-440
GLUKOZA	9,4	3,9-5,9
HOLESTEROL	7,5	2,8-5,2
TRIGLICERIDI	2,9	0,4-2,2
HDL	1,1	0,55-1,60
LDL	4,1	1,55-4,53
UREA	4,09	1,7-8,3
KREATININ	62	44-125
AST	64	0-40
ALT	117	0-40
GGT	245	11-55
CK	125	26-174
CRP	3,42	0-5
KALIJUM	4,1	3,5-5,1
NATRIJUM	140,2	135-145

Prokomentarišite dobijene rezultate i napravite plan rada.

Izračunajte indeks ateroskleroze i prokomentarišite vrijednosti GGT.

16.6. KOMENTARI PRIKAZA SLUČAJEVA

U prikazu slučaja br. 1 radi se o pacijentu sa kliničkom slikom akutnog abdomena (bolovi u trbuhu, mjesto najjače bolnosti je pupak, povraćanje) kod

kojeg isključujemo anamnestički akutni apendicitis. Iz laboratorijskih analiza saznajemo da pacijent ima leukocitozu, hiperglikemiju i povećanu vrijednost CRP-a. S obzirom na to da aparat za ultrazvuk ne radi, pacijentu treba odrediti aktivnost amilaze u serumu i urinu jer diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi akutni pankreatitis. Ovakvog pacijenta dalje treba uputiti hirurgu.

U **prikazu slučaja br. 2** radi se o pacijentkinji sa sumnjom na akutni koronarni sindrom, tj. sa anamnestičkim podacima i simptomatologijom koja bi mogla ukazati na anginu pektorisa ili akutni infarkt miokarda. Ipak, imajući u obzir njenu starost, treba uzeti u obzir i druge moguće diferencijalne dijagnoze (sternokardija drugog uzroka). Iz laboratorijskih analiza je jasno da je pacijentkinja anemnična (nizak hemoglobin) te da ta anemičnost može biti uzrok njenih tegoba. Potrebno je odrediti i koncentraciju visoko-senzitivnog troponina, koji će definitivno otkloniti sumnju da li se radi o akutnom koronarnom sindromu ili o nečemu drugom.

U **prikazu slučaja br. 3** radi se o pacijentu kod koga se na osnovu anamnestičkih podataka odmah može postaviti sumnja na neku infektivnu bolest (putovanje u Gruziju, nagli početak bolesti, mučnina, povraćanje i sl.). Iz laboratorijskih nalaza je jasno da je pacijent u nekom infektivnom stanju (leukocitoza, visoka koncentracija CRP-a). Samo su dvije situacije kada može porasti koncentracija uree a ne i kreatinina: dehidracija i krvarenje u digestivnom traktu. Ovdje se radi o prvom slučaju – dehidracija. S obzirom na blagu žuticu, bol ispod desnog rebarnog luka kao i nalaz jetrinih enzima (AST, ALT) pacijenta upućujemo infektologu sa uputnom dijagnozom zarazne žutice.

U **prikazu slučaja br. 4** radi se o pacijentu kod koga nemamo anamnestičke podatke, pa prema medicinskim pravilima, ne bi trebalo ni analizirati takve rezultate. Ipak, na osnovu nalaza možemo zaključiti da je pacijent u hiperglikemiji (važno je pitati da li su nalazi rađeni natašte ili ne); da ima visoku aktivnost ALT-a (možda se radi o masnoj jetri); da ima poremećaj lipidograma (hiperholesterolemiju na račun LDL-a) te da ima blago povećanu

aktivnost GGT-a (možda koristi alkohol ili neke lijekove). U svakom slučaju, neophodno je uzeti detaljnu anamnezu i ponoviti laboratorijske analize.

U prikazu slučaja br. 5 radi se o pacijentu koji na osnovu simptomatologije i anamnestičkih podataka (naročito podataka iz porodične anamneze) spada u grupu rizičnih pacijenata za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti. Pregledom utvrđujemo da pacijent ima hipertenziju. Sem toga, uočavamo hiperglikemiju, a ukoliko se radi o uzorku krvi koji je uzet natašte, možemo postaviti i dijagnozu šećerne bolesti. Pacijent ima i abnormalan lipidogram, a indeks ateroskleroze iznosi $4,1/1,1 = 3,72$ što predstavlja abnormalnu vrijednost, odnosno pokazuje nam da je pacijent u povećanom kardiovaskularnom riziku. Abnormalna je i aktivnost GGT – pacijent je hronični alkoholičar. Pacijent zahtjeva kompletnu obradu, promjenu stila života i životnih navika, a moguće i medikamentoznu terapiju. Za problem hroničnog alkoholizma potrebno je konsultovati i psihijatra.

17. REFERENTNE VRIJEDNOSTI ZA NAJČEŠĆE ODREĐIVANE BIOHEMIJSKE PARAMETRE

Biohemijski parametar	Referente vrijednosti
RBC (broj crvenih krvnih zrnaca – eritrocita)	3,7 – 5,8 x 10 ⁹ /L
WBC (broj bijelih krvnih zrnaca – leukocita)	4,1 – 10,9 x 10 ⁹ /L
Neutrofil	45-70%
Limfociti	20-45%
Monociti	0-8%
Eozinofili	0-4%
Bazofili	0-1%
Broj trombocita	150 – 400 x 10 ⁹ /L
Hemoglobin	115 – 170 g/L
Hematokrit	0,35 – 0,54
MCV	80 – 94 fL
MCH	26 – 32 pg
MCHC	310 – 350 g/L
Sedimentacija eritrocita	2 – 12 mm/h
Fibrinogen	2 – 4 g/L
aPTT (aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme)	25 – 42 s
PT (protrombinsko vrijeme)	12 – 16 s
INR	0,9 – 1,3
Ukupni kalcijum	2,2 – 2,6 mmol/L
Jonizovani kalcijum (Ca ²⁺)	1,18 – 1,29 mmol/L
Natrijum	135 – 145 mmol/L
Kalijum	3,5 – 5,1 mmol/L
Gvožđe (muškarci)	13 – 31 µmol/L
Gvožđe (žene)	5 – 29 µmol/L
TIBC	45 – 73 µmol/L

Biohemijski parametar	Referente vrijednosti
pCO ₂	4,3 – 6,1 kPa
pO ₂	9,5 – 13,9 kPa
pH	7,35 – 7,45
Slobodni fT4	9,1 – 23,8 pmol/L
Ukupni T3	1,21 – 2,29 nmol/L
Kortizol	170 – 635 nmol/L
FSH (muškarci)	1 – 10 IU/L
FSH (žene, premenopauza)	20 – 50 IU/L
FSH (žene, postmenopauza)	40 – 250 IU/L
LH (muškarci)	1 – 9 IU/L
LH (žene, folikularna faza ciklusa)	2 – 10 IU/L
LH (žene, sredina ciklusa)	15 – 65 IU/L
LH (žene, lutealna faza ciklusa)	1 – 12 IU/L
LH (postmenopauza)	12 – 65 IU/L
GH (hormon rasta)	0 – 10 µg/L
PTH (paratireoidni hormon)	10 – 65 ng/L
Prolaktin (muškarci)	1 – 20 µg/L
PSA	0 – 4 µg/L
Ukupni proteini	60 – 80 g/L
Albumin	35 – 50 g/L
Bilirubin - ukupni	3 – 22 µmol/L
Bilirubin - direktni	0 – 5 µmol/L
Holesterol	< 5,2 mmol/L
HDL	> 0,91 mmol/L
LDL	< 3,4 mmol/L
Trigliceridi	0,45 – 1,70 mmol/L
Kreatinin	50 – 110 µmol/L
Feritin	20 – 200 µg/L
Amilaza	25 – 125 IU/L
Kreatin kinaza	20 – 200 IU/L

Biohemijski parametar	Referente vrijednosti
Laktat dehidrogenaza	45 – 90 IU/L
Aspartat aminotransferaza	7 – 40 IU/L
Alanin aminotransferaza	5 – 35 IU/L
Glukoza	3,9 – 6,1 mmol/L
Urea	4,0 – 8,2 mmol/L
Mokraćna kiselina (acidum uricum)	120 – 420 μ mol/L

18. BIBLIOGRAFIJA

- 1) Voet D, Voet JG - Biochemistry, 3rd edition; Wiley, 2004
- (2) Spasić, S., Jelić – Ivanović, Z., Spasojević – Kalimanovska V. (2003). Opšta biohemija. Beograd, Srbija.
- (3) Spasić, S., Jelić – Ivanović, Z., Spasojević – Kalimanovska, V., Topić, A. (2003) Medicinska biohemija. Beograd, Srbija.
- (4) Murray, R. K. (2003). Harper's illustrated biochemistry. New York, NY: McGraw-Hill.
- (5) Odian, G., Blei, I. (2008) Schaum's Outlines of General, Organic and Biochemistry for Nursing and Allied Health. New York, NY: McGraw Hill.
- (6) Hall, J. E., Guyton, A. C. (2011). Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.
- (7) Harvey, Richard A., Ph. D. (2011). Lippincott's illustrated reviews: Biochemistry. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- (8) Cell and molecular biology, Karp Gerald, 7th edition
- (9) Introduction to computational molecular biology, Setubal JC, Meidanis J; PWS Publishing Company, Boston; 1997
- (10) Koolman J, Roehm K.H. Color Atlas of Biochemistry, 2nd edition
- (10) Cell biology- Pollard Thomas, 3rd edition
- (11) Molecular biology- Weaver Robert, 5th edition

- (12) Hystology, Cytology, Embryology, Bobrysheva I. V. Kashchenko S. A. 2011
- (13) Lutkić A, Jurić A Biokemija, Medicinska naklada, Zagreb, 2008
- (14) Grdenić D, Povijest kemije, Školska knjiga, Zagreb, 2001
- (15) Topisirović Lj, Fira Đ, Lozo J Dinamička biohemija, Biološki fakultet, Beograd, 2010

19. POPIS KORIŠĆENIH SKRAĆENICA

- AAT – α 1-antitripsin
AAG – α 1-kiseli glikoprotein
ACE – angiotenzin-konvertujućí enzim
ACTH – adrenokortikotropni hormon
ADH – alkoholna dehidrogenaza
ADH – antidiuretski hormon, vazopresin
ADP – adenzin difosfat
ALP – alkalna fosfataza
ALT – alanin aminotransferaza
AMP – adenzin monofosfat
AST – aspartat aminotransferaza
ATP – adenzin trifosfat
CBG – kortikosteroid vezujućí globulin
CER – ceruloplazmin
CK – kreatin kinaza
COMT – katehol-O-metil transferaza
CNS – centralni nervni sistem
CRH – kortikotropin rilizing hormon
CRP – C-reaktivni protein
DHT – dihidrotestosteron
DM – dijabetes mellitus
DOPA – 3,4-dihidroksifenilalanin
DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EKG – elektrokardiogram
FAD – flavin-adenin dinukleotid
FMN – flavin-adenin mononukleotid
FSH – folikulostimulirajući hormon
GABA – γ -aminobuterna kiselina
GGT – γ -glutamil transferaza
GH – hormon rasta (*eng.* growth hormone)
GIT – gastrointestinalni trakt
GLUT – glukoza-utilizirajući transporter
GnRH – gonadotropin rilizing hormon
GTP – guanozin trifosfat
HbA_{1c} – glikozilirani hemoglobin
HDL – lipoproteini velike gustine (*eng.* high density lipoproteins)
HGB - hemoglobin
HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća
IDL – lipoproteini srednje gustine (*eng.* intermediate density lipoproteins)
IF – intrinzički (unutrašnji) faktor
IGF – insulinu-slični faktori
INR – *eng.* International Normalized Ratio
KVB – kardiovaskularne bolesti
LDH – laktat dehidrogenaza
LDL – lipoproteini male gustine (*eng.* low density lipoproteins)
LH – luteinizirajući hormon
LPL – lipoproteinska lipaza
MAO – monoamino oksidaza
NAD – nikotinamid adenin dinukleotid

NO – azot (II)-oksid
OGTT – oralni glukoza tolerantni test
PLP – piridoksal fosfat
PLT – trombociti (*eng.* platelets)
PRL – prolaktin
PTH – paratireoidni hormon
PTV – protrombinsko vrijeme
RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sistem
RBC – eritrociti (*eng.* red blood cells)
RNK – ribonukleinska kiselina
RTG – rentgen
SAM – S-adenozilmetionin
TAG – triacil glicerol
THF – tetrahidrofolat
TPP – tiamin pirofosfat
TSH – tireoid stimulirajući hormon
VLDL – lipoproteini vrlo male gustine (*eng.* very low density lipoproteins)
VMA – vanilmandelična kiselina
WBC – leukociti (*eng.* white blood cells)

20. INDEKS NAJZNAČAJNIJIH POJMOVA

A

Acetil holin, 164
Acetil-CoA, 45, 46, 53, 63, 64, 65, 126, 157, 164
Acetoacetat, 65, 126
Aceton, 65, 126
Acidoza, 93
ACTH, 105, 106, 110, 112
Adenin, 21, 22, 32
ADH, 84, 85, 87, 90, 116, 156, 160
Adrenalin, 58, 102, 165
Aktin, 20
Aktivatori, 27, 30, 37
Aktivno mjesto, 26, 27
Alanin, 34, 57, 74
Albumini, 76
Aldosteron, 84, 86, 88, 90, 129, 132
Alkaloza, 94
Alopurinol, 31, 149
Alosterno mjesto, 30
ALP, 34, 37, 143
ALT, 31, 33, 34, 35, 155
Amilaza, 27, 38
Amonijak, 145
Anabolizam, 41
Apo A-I, 67
Apo B-100, 67
Apo B-48, 67
Apo C-II, 67
Apo E, 67
AST, 35, 36

ATP, 36, 43, 54, 147

ATP-sintaza, 44

B

Bakar, 81, 89

Beta (β)-hidroksibutirat, 65

Beta (β)-oksidacija masnih kiselina, 45, 64

Bilirubin, 77, 139, 141

Biotin, 32, 97

C

Ceruloplazmin, 41, 71

Citoplazma, citosol, 12

Citozin, 21

CK, 33, 36

C-peptid, 123

D

Dehidracija, 84, 85

De-Ritisov koeficijent, 36

Dijabetes, 59, 65, 91, 116, 124

DNK, 4, 10, 13, 14, 17, 19, 20

DNK polimeraza, 22

E

Edem, 77

Elektroforeza, 77

Enzimi, 4, 15, 24

Eritropoetin, 106

Estradiol, 106, 133

Estriol, 133

Estron, 133

F

Fibrinogen, 76
Folna kiselina, 97, 102
FSH, 105, 106, 114, 115

G

GABA, 164, 168
GGT, 38, 143
GH, 110
Giht, 31, 149
Glikemija, 125
Glikogen, 4, 42, 51, 54, 152
Glikogeneza, 54
Glikogenin, 55
Glikogenoliza, 51
Glikoliza, 45, 51, 52, 58
Glukagon, 58, 104, 126
Glukokinaza, 26, 30, 51
Glukokortikoidi, 58
Glukoneogeneza, 51, 53
Glukoza, 54, 55, 58, 125
GLUT4, 50
Glutamat, 73, 74, 168
Goldžijev aparat, 17
Guanin, 21

H

Haptoglobin, 80
HDL, 67, 133
Heksokinaza, v. glukokinaza
Heksozo-monofosfatni put, 54, 100
Hemoglobin, 73, 74, 80, 93, 126, 137
Hilomikroni, 62

Hiperbilirubinemije, 142
Hiperhidracija, 87
Hipoglikemija, 110, 126
Histamin, 165, 167
HMG-CoA reduktaza, 6, 66
Holesterol, 66, 67, 98, 119, 120
Holoenzim, 30
Hromatin, 13, 14

I

IDL, 67
IGF-1, 110
Imunoglobulini, 71, 152
Inhibitori, 30
Insulin, 58, 59, 92, 106
Izoenzimi, 33

J

Jedro, 9, 11, 13, 81, 107

K

Kalcijum, 13, 17, 89, 98
Kalcitonin, 122
Kalcitriol, 98
Kalijum, 13, 83, 131, 132
Karnitin, 64
Katabolizam, 41, 131
Kernikterus, 143
Ketonska tijela, 64, 65
 K_M , 29
Kobalamin, 97, 101
Kofaktori, 30
Korijev ciklus, 53

Kreatin, 71, 145, 147
Kreatinin 147
Krebsov ciklus, 17, 45, 76, 156

L

Laktat, 12, 37, 39, 51, 54, 56, 126
LDH, 12, 37, 38, 39, 40, 126
LDL, 12, 42, 62, 104, 108, 138, 140
Leptin, 88
LH, 6, 12, 87, 90, 94
Lipidi, 41, 61
Lipoproteini, 62
Lizozomi, 15

M

Magnezijum, 43, 89
Masne kiseline, 13, 51, 97
Membrana, 11, 65
Metabolizam, 41
Mikrotubule, 19, 20
Mioglobin, 6, 20
Mitohondrije, 17, 36, 44, 53,
Mokraćna kiselina, 148

N

Natrijum, 13, 83, 84
Neurotransmiter, 163
Niacin, 32, 97
Nukleoid, 11
Nukleozom, 14

O

OGTT, 125

Oksidativna fosforilacija, 43

Oksitocin, 106, 107, 117

P

Palmitat, 63

Pantotenska kiselina, 100

Peptidna veza, 73

Peroksizomi, 15

Piridoksal, 33, 35, 131

Piruvat-dehidrogenazni kompleks, 53

Prolaktin, 105, 106, 113

Proteini, 4, 18, 16, 17, 25, 27, 71

PTH, 106, 120

R

Receptori, 128, 130, 164

Renin, 84, 93, 132

Replikacija, 22

Riboflavin, 32, 100

Ribozomi, 16, 18, 19

RNK, 19, 20, 21, 23

S

Sarkoplazmatski retikulum, 17

Serotonin, 165

Somatostatin, 106, 110, 113

Sukcinil-CoA, 46, 137

T

Tiamin, 97, 100

Timin, 21

Tiroksin, 59, 106, 107, 117

Transferin, 81

Transkripcija, 23
Translacija, 23
Trigliceridi, 61, 66
Trijodtironin, 107, 117
TSH, 106, 117

U

UDP-glukuronil transferaza, 140
Urea, 145
Urobilin, 140
Urobilinogen, 140

V

Vanilmandelična kiselina, 128
Vazopresin, 107, 116
Vitamin A, 98, 152
Vitamin C, 102
Vitamin D, 107, 120, 122
Vitamin E, 99
Vitamin K, 99, 153
VLDL, 67, 152
Voda, 83