Dr VIDOSAVA ĐURĐIĆ

MEDICINSKA BIOHEMIJA

ZA IV RAZRED MEDICINSKE, VETERINARSKE
I SREDNJE ŠKOLE U DELATNOSTI LIČNIH USLUGA

ZAVOD ZA UDŽBENIKE
BEOGRAD

RECENZENTI
prof. dr RADMILA KOVAČEVIĆ, Institut za biologiju,
Prirodno-matematički fakultet Novi Sad
prim. mr ph. AMADEJ GAVRILOVIĆ, Kliničko-biohemijska laboratorija,
Medicinski fakultet, Novi Sad
ŽARKO BJELETIĆ, prof., Medicinska škola, Leskovac

Urednik
mr NIKOLA STOJANOVIĆ

Odgovorni urednik
TATJANA KOSTIĆ

Direktor i glavni urednik
dr MILOLJUB ALBIJANIĆ, direktor i glavni urednik

Ministarstvo prosvete Republike Srbije odobrilo je ovaj udžbenik za izdavanje i upotrebu u IV razredu medicinske i veterinarske škole svojim rešenjem broj 650-02-47/95-03 od 11. decembra 1995. godine.

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

37.016:612.015(075.3)

ЂУРЂИЋ, Видосава, 1932-
Medicinska biohemija : za IV razred medicinske, veterinarske i srednje škole u delatnosti ličnih usluga / Vidosava Đurđić ; [crteži Tatjana Milić]. - 8. izd. - Beograd : Zavod za udžbenike, 2013 (Loznica : Mladost grupa). - 295 str. : ilustr. ; 28 cm

Tiraž 2.500. - Registar.

ISBN 978-86-17-18186-2

COBISS.SR-ID 196733964

ISBN 978-86-17-18186-2

© ЗАВОД ЗА УЏБЕНИКЕ, Београд, (1995-2013)
Ово дело се не сме умножавати и на било који начин репродуковати, у целини нити у деловима, без писменог одобрења издагача.

SADRŽAJ

Uvod /5/; Zadaci biohemijskih proučavanja /5/

Biomolekuli i ćelija /7/; Hemijski sastav i građa živih bića /7/; Procesi u živim bićima /11/; Pitanja /16/

Voda, elektroliti i puferi /17/; Voda u živim bićima /17/; Vodeni rastvori elektrolita /18/; Hidratacija i dehidratacija /19/; Puferi telesnih tečnosti /22/; Acido-bazna ravnoteža /23/; Acidoza /28/; Pitanja /31/

Ugljeni hidrati /32/; Monosaharidi /32/; Osobine monosaharida /38/; Vitamin C /43/; Oligosaharidi /44/; Polisaharidi /46/; Pitanja /52/

Metabolizam ugljenih hidrata /53/; Varenje ugljenih hidrata /54/; *Nasledni deficit laktoze /56/; Glikoliza /57/; *Glikolitički enzimi kod mišićne distrofije /62/; *Poremećaji u metabolizmu fruktoze /62/; *Laktatna acidoza /64/; Metabolizam glikogena /65/; Glukoneogeneza /66/; Ciklus trikarbonskih kiselina /67/; Pitanja /70/; Regulacija homeostaze glukoze /71/; Insulin /74/; Uticaj insulina na metabolizam /76/; *Šećerna bolest /78/; *Dijabetična ketoacidoza /80/; *Glikozilovanje proteina /83/; *Analiza glukoze u telesnim tečnostima /84/; *Hipoglikemija /87/; Pitanja /87/

Aminokiseline i proteini /88/; Uvod /88/; Struktura aminokiselina /89/; Osobine aminokiselina /91/; Polipeptidi i proteini /97/; Osobine proteina /108/; *Analiza proteina /111/; Podela proteina /112/; Pitanja /114/

Metabolizam proteina /115/; Varenje proteina /116/; Metabolizam aminokiselina /119/; Sinteza uree /124/; *Poremećaji u aktivnosti enzima urea ciklusa /125/; Katabolizam aminokiselinskih „skeleta" /126/; *Poremećaji u metabolizmu aminokiselina /127/; Kreatin i kreatinin /130/; *Značaj analize kreatinina /131/; Glutation /131/; Proteini u krvi i mokraći /132/; *Hiper- i hipoproteinemije /133/; Analiza pojedinih proteina u plazmi /133/; Pitanja /136/

Hemoglobin i porfirini /137/; Porfirini /137/; Hemoglobin /138/; *Poremećaji u sintezi hemoglobina /139/; *Poremećaji u metabolizmu porfirina /141/; *Hemoglobinski derivati /143/; *Hemoglobinske varijante /143/; *Hemoglobinske modifikacije /144/; Žučne boje /146/; *Poremećaj u metabolizmu žučnih boja /148/; Pitanja /149/

Enzimi /150/; Način delovanja enzima /151/; Faktori koji utiču na aktivnost enzima /155/; *Molekulske osnove baktericidnosti sulfonamida /157/; Regulacija enzimske aktivnosti /158/; *Zimogeni oblici proteaza u pankreasu /160/; Koenzimi i prostetične grupe /161/; Vitamini rastvorljivi u vodi /162/; *Nedostatak nikotinske kiseline /164/; *Nedostatak vitamina B_1 /165/; *Nedostatak vitamina B_6 /166/; *Nedostatak vitamina B_{12} /170/; Klasifikacija enzima /170/; Enzimi i bolesti /174/; Izoenzimi /176/; *Enzimi karakteristični za bolesti srca /177/; *Enzimi od značaja za bolesti jetre /179/; *Enzimi od značaja za bolesti pankreasa /181/; Analiza enzima u telesnim tečnostima /183/; Pitanja /183/

Lipidi i lipoproteini /184/; Uvod i podela /184/; Masne kiseline /185/; Prostaglandini /188/; Triacilgliceroli /188/; Fosfolipidi /191/; Sfingolipidi /195/; *Sfingolipidoze /196/; Steroidi /197/; Žučne kiseline /200/; *Žučno kamenje /201/; Vitamini rastvorljivi u lipidima /202/; *Nedostatak vitamina D /204/; *Antioksidativna uloga vitamina E /204/; Lipoproteini /205/; Ćelijske membrane /209/; Pitanja /210/

Metabolizam lipida /211/; Varenje lipida /211/; Metabolizam masnih kiselina /213/; Metabolizam triacilglicerola /219/; *Masna jetra /220/; Metabolizam holesterola /221/; *Analiza lipida /225/; Metabolizam lipoproteina /225/; Poremećaji u metabolizmu lipoproteina /229/; *Hiper- i hipolipoproteinemije /229/; Pitanja /230/

Transport elektrona i oksidativna fosforilacija /231/; *Inhibitori transporta elektrona /234/; Pitanja /235/

Hormoni /236/; Hemijska priroda i način delovanja hormona /237/; Hormoni proteinske prirode /242/; *Poremećaji u sintezi hormona rasta /243/; *RIA metode za analizu hormona rasta /244/; *Antidiuretični hormon i metabolizam vode /245/; Hormoni paratiroidee /246/; *Metabolizam kalcijuma i fosfora /246/; *Poremećaji homeostaze kalcijuma i fosfora /249/; Hormoni derivati aminokiselina /250/; Hormoni tiroidee /250/; *Poremećaj u sintezi tiroidnih hormona /253/; Hormoni srži nadbubrega /253/; Steroidni hormoni /254/; *Nasledni defekti u sintezi steroidnih hormona /256/; Glukokortikoidi /257/; *Poremećaji u sintezi glukokortikoida /258/; Mineralokortikoidi /258/; Androgeni /259/; *Andrenogenitalni sindrom /260/; Estrogeni /261/; *Hormonske promene u menstrualnom ciklusu /262/; Pitanja /264/

Nukleinske kiseline /265/; Osnovna struktura nukleinskih kiselina /266/; Metabolizam nukleotida /269/; *Poremećaj u metabolizmu purinskih nukleotida /270/; *Poremećaj u metabolizmu pirimidinskih nukleotida /271/; Struktura DNA /272/; Replikacija DNA /278/; Transkripcija /279/; *Virusi /282/; Genetski kod /282/; *Mutacije /283/; *Anemija srpastih ćelija /285/; *Lekovi koji utiču na nukleinske kiseline /285/; Translacija /286/; *Hemijska jedinjenja koja utiču na sintezu proteina /291/; Rekombinantna DNA /292/; Nasledne bolesti /294/; Pitanja /294/; Indeks pojmova /295/

PREDGOVOR

U ovom udžbeniku izloženi su gradivo i problemi jedne od najinteresantnijih oblasti biohemije, medicinske biohemije. To je složeno gradivo u koje su uključena saznanja mnogih nauka, kao što su hemija, biologija i medicina. Zato su u Udžbeniku pomenuti ili su objašnjeni mnogi za vas novi pojmovi. Nije neophodno da celokupno gradivo iz Udžbenika odmah prihvatite, iako pretpostavljam da ste radoznali da saznate kakvi se to procesi svakodnevno odvijaju u organizmu i zdravog i bolesnog čoveka. Ako se za ovu oblast biohemije više zainteresujete pa poželite da svoja znanja proširite, ovaj udžbenik će vam u tome pomoći.

Zato su širi sadržaji u njemu odvojeni i uokvireni duplim linijama.

Promenjeni **hemijski** i **biohemijski** procesi, koji dovode do nekih bolesti, odvojeni su i posebno označenim znakom ☤. Na ove sadržaje obratite posebnu pažnju jer, ne zaboravite, učite medicinsku biohemiju.

Autor

UVOD

Živa bića se sastoje iz različitih tkiva i organa, u čijoj građi i funkciji učestvuju mnogobrojna i raznovrsna hemijska jedinjenja. Potrebno je bilo mnogo vremena, rada i iskustva da bi se veliki broj ovih jedinjenja izolovao i identifikovao. Ovako izolovana ona se nisu ni po čemu razlikovala od istih jedinjenja sintetizovanih u bilo kojoj hemijskoj laboratoriji. Međutim, izmešana na način najpribližniji onome u živoj materiji, hemijska jedinjenja nisu dala život. Dugo se već traži odgovor na pitanje na koji način hemijska jedinjenja u živoj materiji međusobno reaguju, i po kojim zakonima čine, održavaju i produžavaju život.

Biohemija je mlada nauka. Nastala je iz dela organske hemije koji se bavi proučavanjem prirodnih supstanci.

Predmet izučavanja mnogih nauka su život i pojave koje ga prate. Proučavanjem životnih pojava bavi se i **biohemija**, koja izučava sastav i ponašanje hemijskih jedinjenja živih bića – **molekulsku osnovu života.**

Zadaci biohemijskih proučavanja

Građa živih bića je posebno složena. Svaki sastojak ima i svoju specifičnu ulogu.

Jedan od prvih zadataka biohemije je određivanje **hemijskog sastava** i **građe** živih bića i utvrđivanje uloge pojedinih sastojaka u složenim procesima koji se odigravaju u živom svetu.

Živa materija je savršeno dobro organizovana.

Na koji način su hemijska jedinjenja **složena u ćelijama** i kako **međusobno reaguju**, takođe izučava biohemija.

Stalne promene sastojaka koje se odvijaju u živom biću čine njegov **metabolizam**.

Svi sastojci žive materije podložni su stalnim promenama. Oni se razgrađuju procesima koji se nazivaju **katabolizam** ili sintetizuju u drugim, koji čine **anabolizam**. Biohemija se bavi proučavanjem ukupnih promena hemijskih jedinjenja u živim sistemima i procesima **metabolizma.**

Živa bića jedina imaju sposobnost da akumuliraju energiju iz okoline.

Sa posebnim interesovanjem biohemija proučava način na koji živa bića akumuliraju **energiju iz okoline**, kako je pretvaraju u oblike koji se prema potrebi mogu koristiti za izgradnju, obnavljanje i održavanje struktura, za rad ili reprodukciju. Sposobnost dobavljanja energije iz spoljašnje sredine je karakteristika samo živog sveta.

Bolesti se mogu opisati „jezikom hemije".

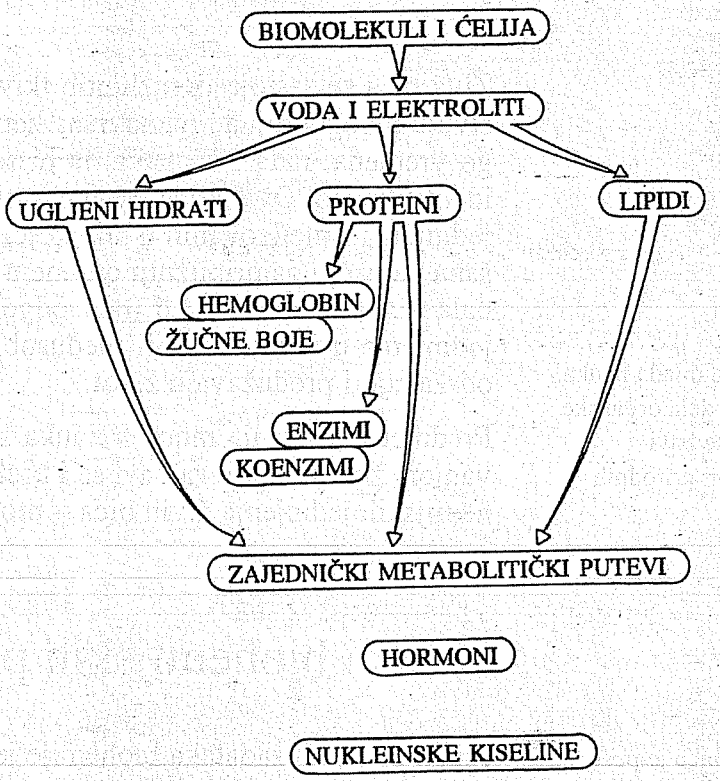
Organizmi bića se sastoje iz mnogih hemijskih jedinjenja koja se, učestvujući u hemijskim reakcijama, u svakom trenutku menjaju. Nekad se dogodi da se neka hemijska reakcija odvija na nešto izmenjen način, pa se dobija jedinjenje promenjenog sastava. Ovakve promene mogu dovesti do stvaranja uslova za nastanak **bolesti**.

Kako je u osnovi svake bolesti poremećaj **biohemijskih procesa**, uloga ove nauke je nezamenljiva u pronalaženju uzroka nastanka bolesti, kao i mogućnosti njenog sprečavanja i lečenja.

Poslednjih 30 godina biohemija se razvijala brže od bilo koje osnovne grane medicine.

Poremećaji nastali u biohemijskim procesima usled bolesti odražavaju se i na **hemijski sastav** telesnih tečnosti i tkiva. Kvalitativna i kvantitativna **hemijska analiza** ovih sastojaka je, prema tome, od neprocenjive vrednosti za dijagnozu, prognozu i lečenje bolesti.

U daljem izlaganju biće opisana hemijska jedinjenja koja čine živi svet, osnovni hemijski procesi u živoj ćeliji i način na koji su oni regulisani i kontrolisani. U svim odeljcima biće ukazano na najvažnije hemijske uzroke koji mogu dovesti do poremećaja u odvijanju biohemijskih procesa i činiti osnovu nekih bolesti.



Biomolekuli i ćelija

Hemijski sastav i građa živih bića

Samo dvadeset sedam elemenata su biogeni.

Živi svet se sastoji iz velikog broja različitih hemijskih jedinjenja. Još uvek se izoluju i otkrivaju nova. Međutim, iako brojna, sva hemijska jedinjenja koja izgrađuju živu materiju sastavljena su iz relativno malog broja **hemijskih elemenata.** Od svih hemijskih elemenata koji se nalaze u prirodi samo 27 ulaze u sastav hemijskih jedinjenja koja čine živi svet. Ovi se elementi nazivaju **biogenim** ili **bioelementima** (tabela 1).

Veliki broj biomolekula su jedinjenja ugljenika.

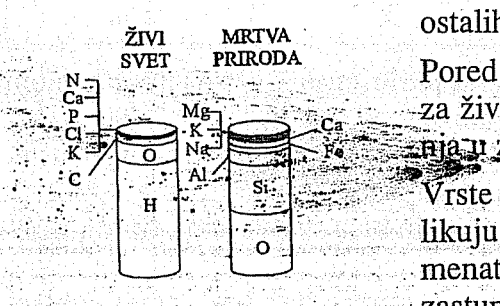
Najzastupljeniji bioelementi u građi većine organskih molekula su **ugljenik, vodonik, kiseonik, azot, fosfor** i **sumpor**. To su elementi malog prečnika atoma i imaju osobinu da grade jake kovalentne veze. Pored toga, ugljenikov atom (C-atom) ima značajnu i neobičnu osobinu da gradi stabilne kovalentne veze sa drugim C-atomima. Ovakvim vezama stvaraju se raznovrsne strukture organskih jedinjenja – pravolinijske, razgranate ili prstenaste, na čije se osnovne skelete vezuju drugi bioelementi, takođe stabilnim kovalentnim vezama.

Obnovite gradivo iz organske hemije o građi organskih jedinjenja.

Drugu grupu elemenata koja ulazi u sastav živih bića čine **kalcijum, magnezijum, natrijum, kalijum** i **hlor**. Učestvujući u svim metaboličkim procesima, oni imaju značajne uloge u održavanju života. Tako kalcijum i magnezijum izgrađuju kosti, a osmolarnost telesnih tečnosti zavisi uglavnom od koncentracije natrijumovih i kalijumovih jona. Kako se ovi elementi u telesnim tečnostima nalaze u obliku jona, nazivaju se i **elektrolitima**.

Pored već pomenutih, u živim bićima se nalazi još 16 raznorodnih elemenata u minimalnim količinama, pa otuda i njihov naziv **elementi u tragovima** ili **mikroelementi**. To su gvožđe, bakar, cink, mangan, kobalt, hrom, selen, molibden, jod, fluor, bor, arsen, nikal, kalaj, vanadijum i silicijum. Iako prisutni u neznatnim količinama, ovi elementi nisu ništa manje značajni od ostalih. Zato se ovi za život značajni sastojci nazivaju **esencijalnim.**

Nedostatak esencijalnih elemenata u ishrani izaziva veoma ozbiljne poremećaje.



Slika 1. – Zastupljenost hemijskih elemenata u živoj i neživoj prirodi

Pored esencijalnih elemenata, živa bića sadrže često i elemente bez značaja za život, kao i štetne, **toksične elemente**, čije je prisustvo posledica življenja u zagađenoj okolini.

Vrste hemijskih elemenata i njihovo prisustvo u živim bićima znatno se razlikuju od nežive prirode koja ih okružuje. Osam najčešće zastupljenih elemenata u živom svetu prikazani su u tabeli 2 i na slici 1, na kojima je data i zastupljenost elemenata u neživoj prirodi. Tako 99% žive materije čine vodonik, kiseonik, ugljenik i azot, dok 88% mrtve prirode izgrađuju kiseonik, silicijum, aluminijum i gvožđe.

TABELA 1.– BIOELEMENTI

Glavni elementi organskih jedinjenja		Elementi u tragovima	
Ugljenik	C	Gvožđe	Fe
Vodonik	H	Bakar	Cu
Kiseonik	O	Cink	Zn
Azot	N	Mangan	Mn
Fosfor	F	Kobalt	Co
Sumpor	S	Jod	J
		Molibden	Mo
Elementi koji se nalaze u obliku jona		Vanadijum	V
		Nikal	Ni
Natrijum	Na	Hrom	Cr
Kalijum	K	Fluor	F
Magnezijum	Mg	Selen	Se
Kalcijum	Ca	Silicijum	Si
Hlor	Cl	Kalaj	Sn
		Bor	B
		Arsen	As

U živom svetu bioelementi se retko nalaze slobodni, u elementarnom stanju (kao, na primer, kiseonik ili azot), već su najčešće u obliku brojnih i raznovrsnih neorganskih i još značajnijih organskih jedinjenja. To su **biomolekuli** veoma proste građe (kao, na primer, voda) ili krajnje složene strukture.

Slobodne kiseline se retko nalaze u živom svetu, kao npr. HCl u želucu.

Neorganski sastojci živih bića su razne soli, najčešće alkalnih i zemnoalkalnih metala, dok se neki elementi nalaze vezani za organske biomolekule. Postoje tkiva sa izrazito različitim sadržajem neorganskih sastojaka.

TABELA 2. – NAJZASTUPLJENIJI ELEMENTI U ŽIVOJ I NEŽIVOJ PRIRODI

Zemljina kora		Čovekov organizam	
Elemenat	%	Elemenat	%
O	47	H	63
Si	28	O	25,5
Al	7,9	C	9,5
Fe	4,5	N	1,4
Ca	3,5	Ca	0,31
Na	2,5	P	0,22
K	2,5	Cl	0,08
Mg	2,2	K	0,06

Živi svet se od nežive prirode razlikuje svojim hemijskim sastavom.

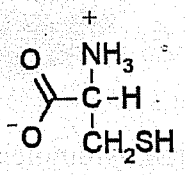
Za životne procese značajnija su **organska jedinjenja** koja se unose hranom ili se u organizmu sintetizuju. Živi organizam se sastoji iz relativno malog broja (oko 30) organskih biomolekula. Međutim, iz ovog malog broja nastaju značajni i brojni veliki, **biomakromolekuli,** raznovrsne građe i specifičnih uloga. Najvažniji biomakromolekuli živih bića su **proteini, lipidi, nukleinske kiseline** i **polisaharidi.** Samo 20 aminokiselina izgrađuje izuzetno veliki broj raznovrsnih proteina, a samo pet aromatičnih baza gradi nukleotide, monomerne jedinice nukleinskih kiselina. Samo jedan monosaharid,

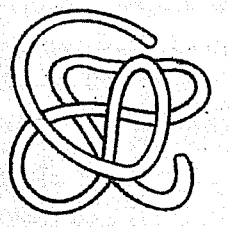
Biomakromolekuli su polimeri malih organskih molekula.

Sva živa bića izgrađena su od vode i oko 30 malih organskih molekula, prekursora.

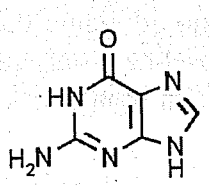
glukoza, gradi veoma velike molekule polisaharida, a palmitinska kiselina, glicerol i holin ulaze u sastav veoma raznovrsne grupe biomolekula, lipida.

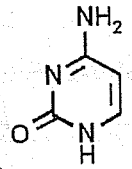
Iz 20 aminokiselina sintetizuje se izuzetno veliki broj raznovrsnih proteina:

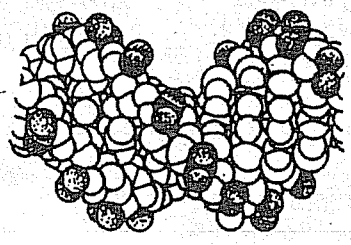




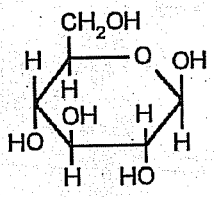
Samo pet aromatičnih baza ulazi u sastav nukleinskih kiselina:

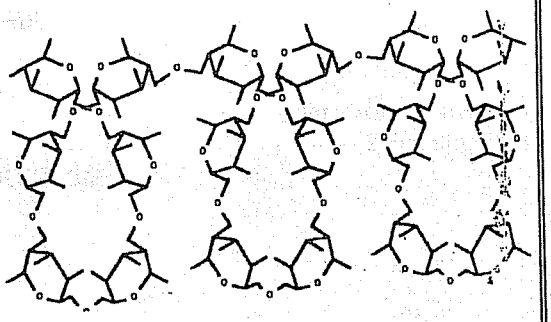






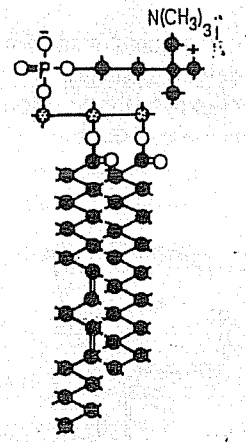
Mali broj monosaharida, od kojih je najvažnija glukoza, izgrađuju polisaharide:





Masne kiseline, najčešće palmitinska ili stearinska, pored drugih jedinjenja grade složene lipide:

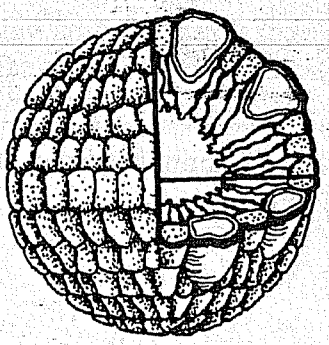




U biološkim sistemima značajne su četiri vrste nekovalentnih veza.

Biomakromolekuli se međusobno vezuju i grade složene komplekse, a u njihovom vezivanju učestvuju i slabije, nekovalentne veze. U živom svetu se često sreću ovakvi **makromolekulski kompleksi**, kao što su, na primer, **lipoproteini**.

Primer jedne vrste lipoproteina

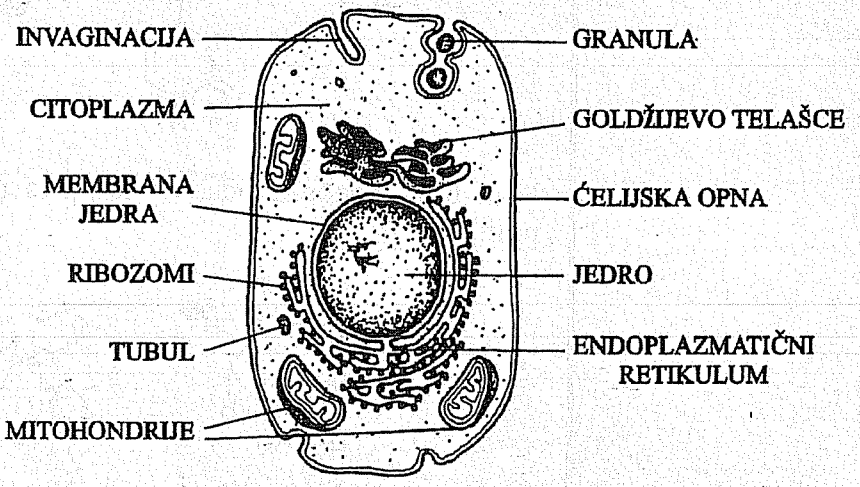


Biomakromolekuli i biomakromolekulski kompleksi složeni su u veoma organizovanu strukturnu i funkcionalnu jedinicu, **ćeliju**. Ona je u stanju da obavlja sve procese od značaja za održavanje života.

Danas se mogu razlikovati dve vrste ćelija: **prokariotske i eukariotske**.

Da bi se obezbedilo pravilno odvijanje velikog broja procesa neophodnih za život, u ćeliji postoje posebne tvorevine – **ćelijske organele**. U svakoj organeli odvijaju se specifični biohemijski procesi (v. sliku 2).

Ideju o postojanju ćelije prvi je izneo Robert Huk, 1665. godine.

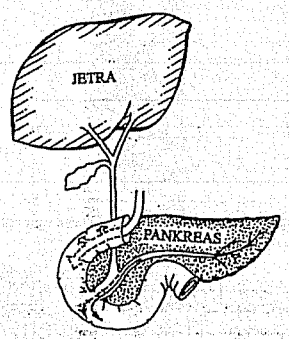


Slika 2. – Ćelija

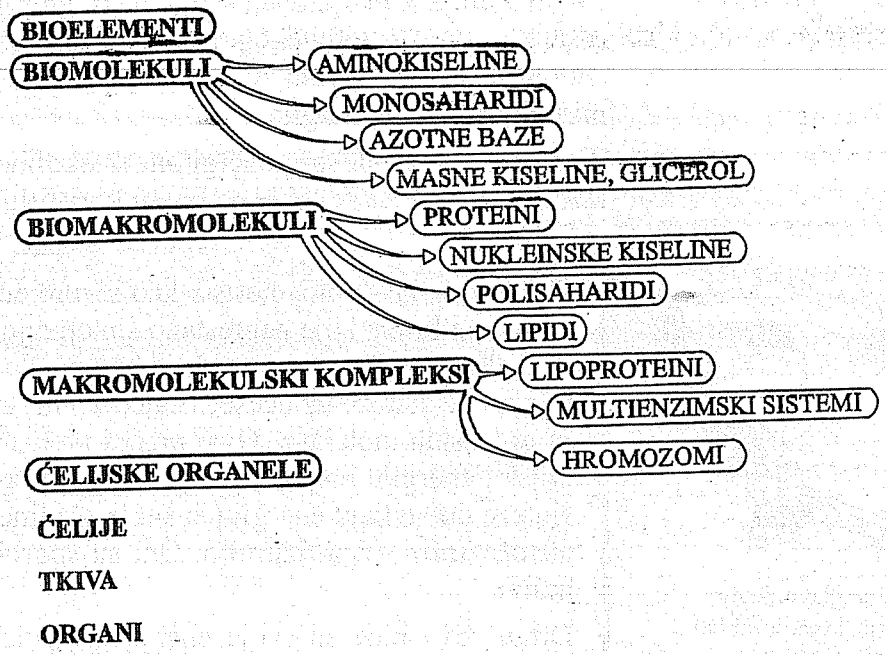
Obnovite iz udžbenika biologije o ćeliji.

Citoplazma je sadržaj ćelije bez jezgra, a citozol koloidni rastvor bez organela.

Od okolnog prostora ćelija je odvojena **ćelijskom membranom** složenog hemijskog sastava. U unutrašnjosti se nalazi ćelijski sadržaj, **protoplazma**, sa raznim ćelijskim organelama. U sredini ćelije je smešteno ćelijsko **jedro**, koje sadrži nukleinske kiseline, hemijska jedinjenja odgovorna za prenos genetskih poruka. Organele jedinstvenog, lako prepoznatljivog oblika i značajne uloge su **mitohondrije**. U njima se gradi organsko jedinjenje u kome se nalazi „deponovana" energija nastala katabolizmom. **Endoplazmatični retikulum** je mreža membrana, a ako sadrži ribozome, onda je **zrnasti** (za razliku od **glatkog**). **Ribozomi** su sferne tvorevine na kojima se odigrava sinteza proteina. Slično endoplazmatičnom retikulumu, od membrana je izgrađen i **Goldžijev kompleks**. U njemu se odigrava sinteza složenih ugljenih hidrata. Ćelijski „organ za varenje" su **lizozomi**, male ćelijske organele bogate enzimima za razgradnju.



Više sličnih ćelija grade tkiva, kao što je, na primer, mišićno ili nervno, a više različitih tkiva gradi organe, kao što su jetra ili pankreas.



Slika 3. – Hijerarhija u molekulskoj strukturi žive materije

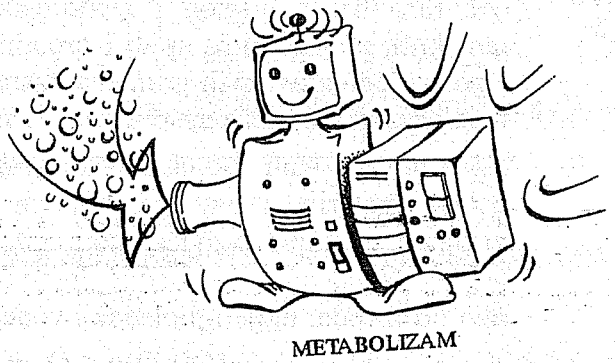
Iz svega se moglo zaključiti da u živoj materiji postoji određena hijerarhija u molekulskoj strukturi (v. sliku 3).

Procesi u živim bićima

U živim bićima biomolekuli i makromolekulske strukture su podložne stalnim promenama. Razgrađuju se, **katabolizuju** ili se obnavljaju, sintetizuju, reakcijama **anabolizma**. Za razliku od hemijskih, složene biohemijske reakcije koje se odvijaju u procesima koji čine **metabolizam**, dešavaju se pod posebnim uslovima, u vodenim rastvorima, pri neutralnim ili skoro neutralnim pH vrednostima i na umerenim temperaturama. Da bi se odvijale dovoljno brzo, katalizovane su velikim brojem **enzima**, posebnih specifičnih i veoma efikasnih bioloških katalizatora. Pored toga, da bi se ovakve reakcije odvijale usklađeno, kontrolisane su fiziološkim mehanizmima i posebnom vrstom hemijskih jedinjenja, **hormonima**. Međutim, gotovo sve ono što se događa u jednom organizmu zavisi i od naslednih osobina, a informacije o tome nalaze se u **nukleinskim kiselinama**.

Da nema bioloških katalizatora, reakcije u živom svetu bi se odvijale beskonačno sporo.

Ako je dobro snabdeven „sirovinama" koje unosi u obliku hrane i vazduha i ako se svi hemijski procesi odvijaju pravilno, organizam je u stanju je da sam sebi obezbedi sve potrebne biomolekule i energiju potrebnu za sinteze, obnavljanje svojih sastojaka, rast i razvoj (v. sliku 4).

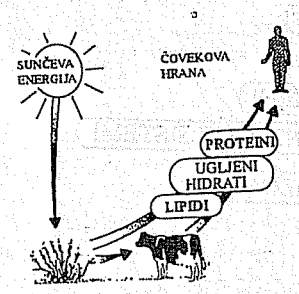


Slika 4. – Živa bića sintetizuju sastojke iz sirovina i snabdevaju se energijom.

Energija je sposobnost za obavljanje rada.

Živim bićima je neophodan stalan izvor **energije** za obavljanje životnih procesa, za razne vrste fizičkog rada, biosintetičke procese, obnavljanje tkiva ili razmnožavanje. Nijedno živo biće, bilo ono jednoćelijsko ili višećelijsko, ne može opstati bez energije.

Živa bića se snabdevaju energijom iz okoline u kojoj žive. Postoje različiti izvori energije, a sve vrste ne mogu koristiti iste energetske izvore.

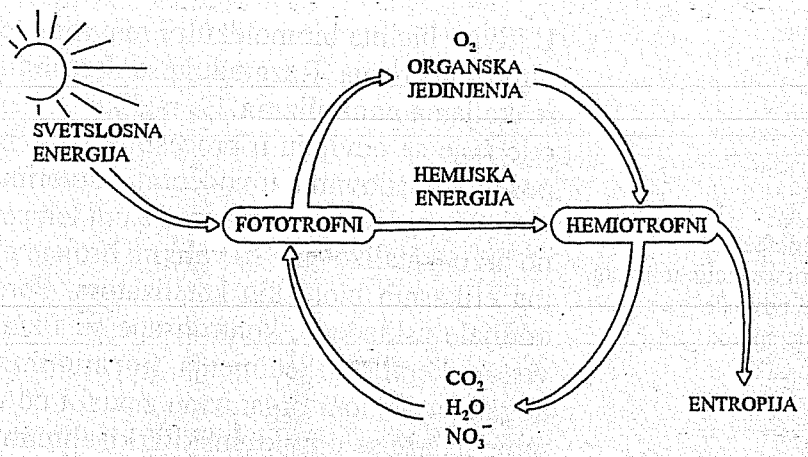


Sunce je glavni izvor energije, koja se koristi u procesu stvaranja organskih materija

Neke vrste živih bića koriste kao izvore energije Sunčevu svetlost. To su zelene biljke koje neprestano sintetizuju složene organske molekule iz vode, prostih neorganskih jedinjenja i ugljen-dioksida. Biljke obavljaju ove sinteze uz učešće Sunčeve energije koju pretvaraju u energiju organskih molekula. Ovaj proces pretvaranja Sunčeve energije u hemijsku energiju naziva se **fotosinteza**. Organizmi koji procesom fotosinteze dobavljaju energiju iz svoje okoline nazivaju se **fototrofnim** ili **autotrofnim organizmima**. Oni su sposobni da sami sebi proizvode hranu.

Druga živa bića za svoje energetske potrebe koriste samo hemijsku energiju, energiju organskih jedinjenja koja unose hranom. Složenim biohemijskim procesima, poznatim kao **ćelijsko disanje**, složena organska jedinjenja se **oksiduju** gradeći ugljen-dioksid i vodu, uz oslobađanje **hemijske energije**. Ovakvi organizmi, kojima pripadaju životinje i čovek, nazivaju se **hemiotrofnim** ili **heterotrofnim**.

Obe vrste živih bića, fototrofna i hemiotrofna, međusobno su zavisne na način prikazan na slici 5.



Slika 5. – Međusobni odnosi fototrofnih i hemiotrofnih organizama

Ćelijsko disanje je proces u kome se oslobađa energija (egzergoni proces).

Organizam čoveka i životinja je hemiotrofan, pa je osnovni izvor energije za ova bića hrana biljnog i životinjskog porekla. Veliki organski makromolekuli, polisaharidi, lipidi i proteini, u organima za varenje se menjaju. Kao posledica ovakvih promena nastaju raznovrsni mali organski molekuli koje organizam može apsorbovati. Varenjem hrane se ne dobija energija.

Apsorbovani mali molekuli organskih jedinjenja služe u organizmu kao polazni materijal za razne sinteze, ali i kao materijal koji dalje podleže promenama, od kojih su značajni oni procesi u kojima se izdvaja energija. To su procesi razlaganje i oksidacije organskih jedinjenja, u kojima se pored krajnjih proizvoda, ugljen-dioksida i vode, oslobađa i energija:

$$(CH_2O)n + O_2 = CO_2 + H_2O + E.$$

Unutrašnja energija molekula hemijskih jedinjenja

Transformacije energije u biološkim sistemima podležu **zakonima termodinamike**, pa dajemo i kratak pregled osnovnih pojmova iz ove oblasti.

Prvi zakon termodinamike

Unutrašnja energija molekula hemijskih jedinjenja zavisi od sila koje deluju u njima. Svako hemijsko jedinjenje poseduje svoju unutrašnju, **hemijsku energiju**, neka manju, druga znatno veću. Jedinjenja čiji je sadržaj hemijske energije znatan, nestabilna su i reaktivna. Učestvovanjem u hemijskim reakcijama, kidanjem nekih veza, nastaju druga jedinjenja, a deo hemijske energije se oslobađa. Količina ovako oslobođene energije jednaka je energiji potrebnoj za sintezu istih molekula.

Slobodna energija G

Deo ukupne hemijske energije koji se može pretvoriti u rad je **slobodna energija**, koja se označava sa G, a njene promene sa ΔG. Sve hemijske reakcije, ili uopšte sistemi, teže promenama koje dovode do smanjenja slobodne energije, ili do $\Delta G > O$.

Endergone i egzergone reakcije

Hemijske reakcije koje se odvijaju uz smanjenje unutrašnje slobodne energije su **egzergone** i odvijaju se spontano. Na osnovu vrednosti ΔG kod biohemijskih reakcija može se proceniti verovatnoća ili mera spontanog odvijanja. Reakcije čija je vrednost $\Delta G < O$ ne odvijaju se spontano već samo uz utrošak odgovarajuće količine energije. Ove su reakcije **endergone**. Kod ravnotežnih reakcija $\Delta G = O$.

Slobodna energija hemijskih jedinjenja, ili sistema, povezana je sa još dve termodinamičke veličine – entalpijom i entropijom.

Entalpija H

Pod **entalpijom** podrazumeva se toplotni sadržaj hemijskih jedinjenja. Entalpija se obeležava sa H, a njene promene sa ΔH. Entalpija je deo energije koji se oslobađa ili prima tokom hemijskih reakcija u obliku toplote.

Endotermne i egzotermne reakcije

Reakcije koje se odvijaju sa izdvajanjem toplote u okolini su **egzotermne**, a one koje se odvijaju sa oduzimanjem toplote iz okoline su **endotermne**.

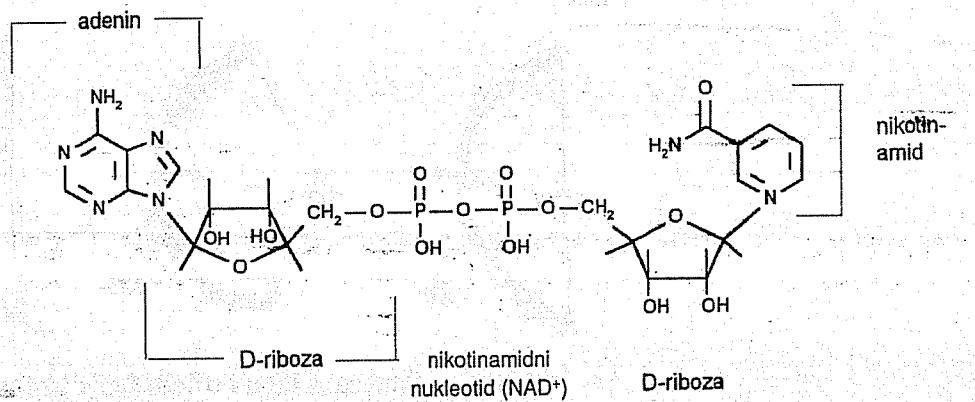
Entropija S

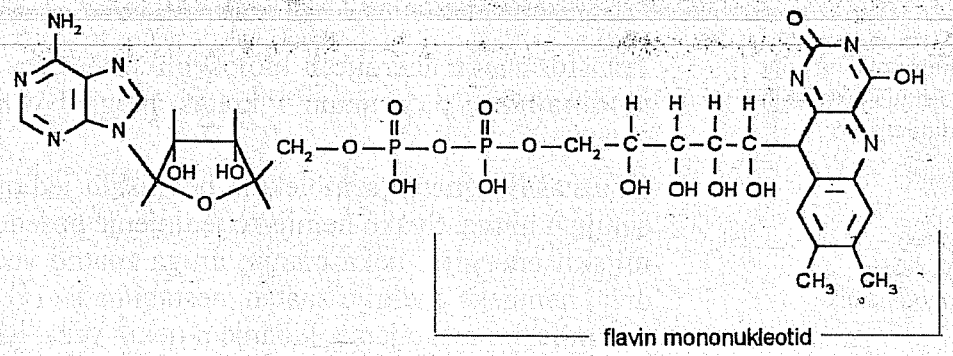
Entropija je stepen neuređenosti sistema. Obeležava se sa S, a njena promena sa ΔS. Veza između entropije, entalpije i slobodne energije data je izrazom:

$$\Delta G = \Delta H + T\Delta S,$$

u kome je sa T označena apsolutna temperatura.

Mnogobrojne su reakcije oksidacije organskih jedinjenja, a za njihovo odvijanje neophodni su mnogi specifični enzimi. Za delovanje ovih enzima neophodno je i prisustvo drugih jedinjenja, koja takođe učestvuju u ovim reakcijama. To su najčešće **nikotinamidni (NAD^+ i $NADP^+$) i flavinski (FAD i FMN) nukleotidi**:



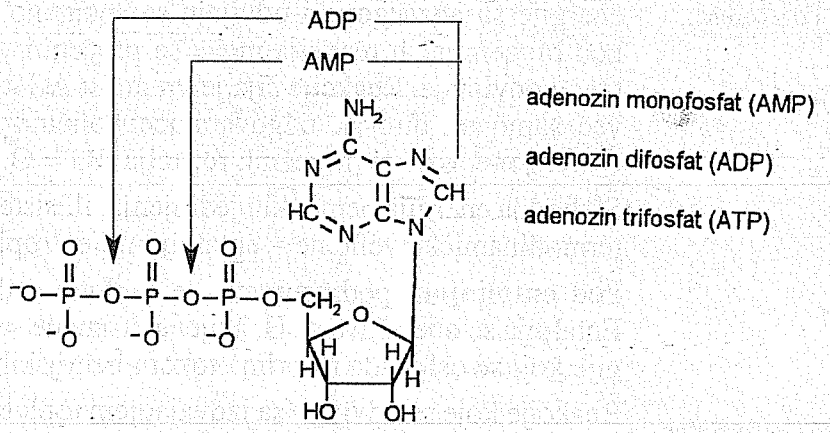


flavin-adenin-dinukleotid

Visoko energetske veze označavaju se u formulama sa P.

U reakcijama oksidacije organskih molekula oslobođena energija može biti „konzervirana" u hemijskim vezama nekih funkcionalnih grupa, a takve se veze nazivaju **visoko energetskim**. Obično su to fosfatne veze nekih hemijskih jedinjenja, a najvažnije od njih je **adenozin trifosfat** ili **ATP**:

ATP je glavni molekul za „konzerviranje" energije. Iz ovog molekula se, prema potrebi, energija lako oslobađa.



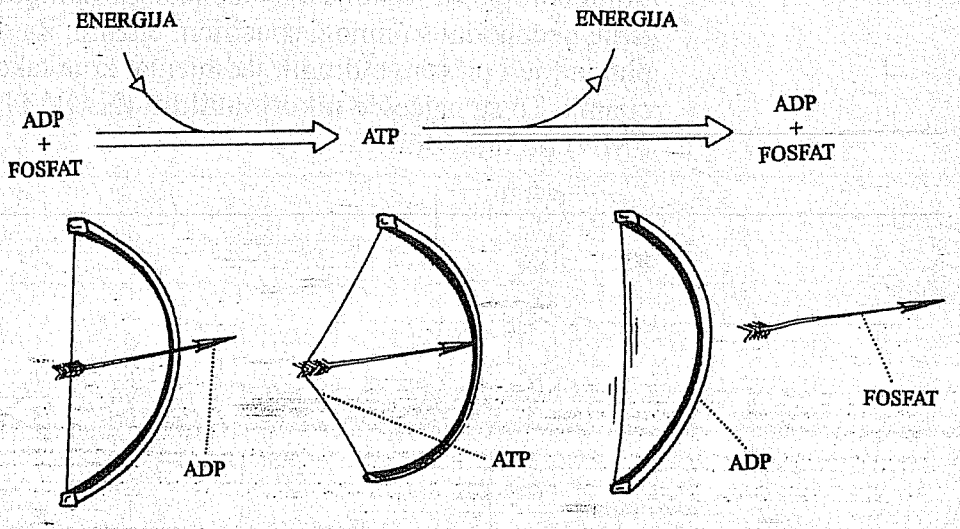
ATP

Hidrolizom ATP-a mogu se izdvojiti jedna ili dve fosfatne grupe, pa nastaju **adenozin difosfat, ADP** i **adenozin monofosfat, AMP**, uz izdvajanje znatne količine energije:

P_i označava neorganski fosfat, tj. HPO_4^-.

$$ATP + H_2O = ADP + P_i + E,$$
$$ADP + H_2O = AMP + P_i + E.$$

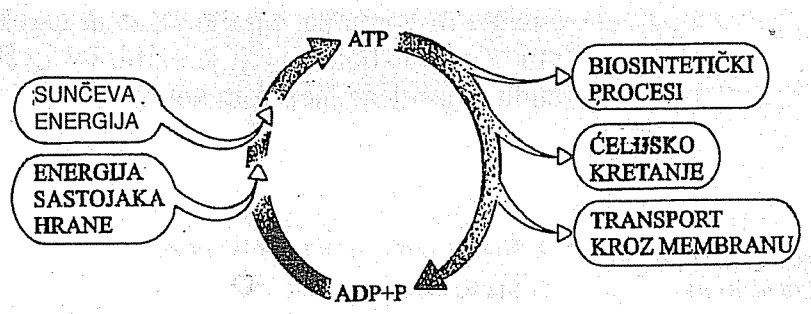
Na taj način sintezom ATP-a energija se „konzervira", a pri potrebi i oslobađa, kao što je prikazano na slici 6.



Slika 6. – Sinteza ATP-a i oslobađanje fosfata bogatih energijom

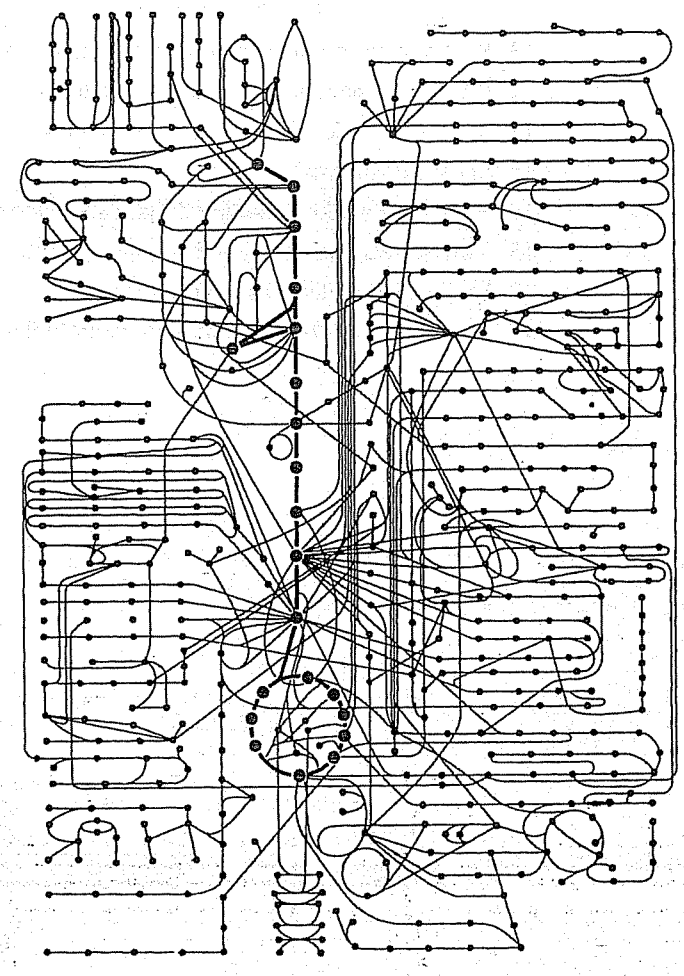
Energija koja se oslobađa iz ATP-a koristi se za sintezu raznovrsnih jedinjenja, tkivnih ili ćelijskih sastojaka, za vršenje bilo koje vrste rada, na primer mišićnih kontrakcija, cirkulacije krvi, za stvaranje moždanih ili nervnih impulsa, za transport kroz ćelijsku membranu ili drugo. Utroškom „konzervirane" energije u ATP-u nastaje ADP, koji je opet u stanju da ponovo „konzervira" energiju oslobođenu u oksidacionim reakcijama organskih jedinjenja (v. sliku 7).

Pored ATP-a energiju mogu konzervirati i ostali nukleotidi, kao i neka druga organska fosfatna jedinjenja.



Slika 7. – „Konzerviranje" energije i njen utrošak

Očigledno je da se u organizmu odvija veoma veliki broj hemijskih reakcija koje učestvuju u raznim procesima sinteze ili razgradnje. Sastojci telesnih tečnosti i tkiva stalno se razgrađuju uz oslobađanje energije. U drugim reakcijama u organizmu nastaju nova jedinjenja uz obavezan utrošak energije. Sve su ove reakcije međusobno povezane, dobro usklađene i tačno kontrolisane. Hiljade ovih reakcija, koje se stalno dešavaju u živim bićima, čine njegov **metabolizam** (v. sliku 8).



Slika 8. – Mnogobrojne reakcije su uključene u metaboličke puteve.

Postoje mnogobrojne mogućnosti da se promeni način odvijanja hemijskih reakcija u metabolizmu, a to može izazvati poremećaje u funkcionisanju celog organizma i stvoriti **molekulsku osnovu za patološka stanja ili bolesti**. Tako bolesti mogu nastati zbog male greške u strukturi jednog biomolekula, mogu biti posledica pogrešne hemijske reakcije ili nedostatka nekog od potrebnih sastojaka. Posebno su brojne mogućnosti u poremećaju regulacije biohemijskih događaja zbog nedostatka ili pogrešnog delovanja samo jednog enzima ili hormona. Mnogi od ovih uzroka nastanka bolesti su dokazani, a mnoge druge bolesti, čiji je uzrok još uvek nepoznat, treba u budućnosti da budu objašnjene „jezikom hemije".

Ako ste pročitali ovaj uvod, možete odgovoriti na pitanja.

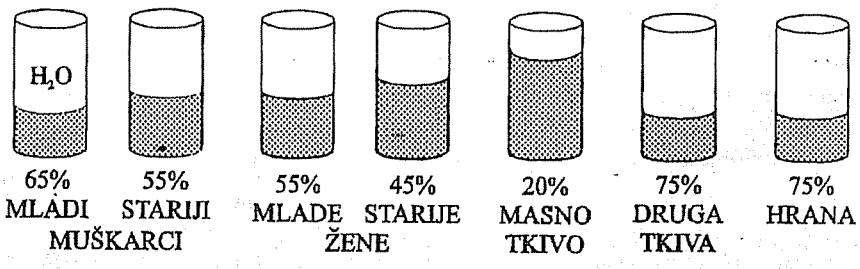
1. Koji su osnovni zadaci biohemije?
2. Šta su bioelementi?
3. Više od 99% žive materije grade četiri elementa. Koji su to elementi?
4. Koje vrste biomolekula ulaze u sastav žive materije? U kojim su međusobnim odnosima?
5. Biomakromolekuli su izgrađeni od relativno malog broja prekursora. Koji su to prekursori?
6. Koji mali organski molekuli izgrađuju proteine?
7. Kako treba završiti rečenicu: Nukleinske kiseline su polimeri ...?
8. Većinu lipida čini nekoliko vrsta prekursora. Nabroj ih.
9. Koji su najvažniji biomolekuli koji grade ugljene hidrate?
10. Na koji su način organizovani sastojci žive materije?
11. Koji se procesi stalno odvijaju između sastojaka žive materije?
12. Koja hemijska jedinjenja učestvuju u oksidoredukcionim reakcijama?
13. Kakva je struktura značajnog hemijskog jedinjenja u koji se deponuje energija?
14. Kojoj klasi biomakromolekula pripadaju enzimi? Kakva im je uloga u metabolizmu?
15. Kako se snabdevaju energijom: a) hemiotrofni, b) fototrofni organizmi?
16. Šta je fotosinteza?
17. Koje se hemijske reakcije odvijaju spontano?
18. Koje su reakcije egzergone, a koje endergone? Koje su egzotermne, a koje endotermne?
19. Da li su kataboličke reakcije egzergone?
20. Kako se može objasniti nastanak nekih bolesti i da li se može objasniti nastanak svih?

Voda, elektroliti i puferi

Voda u živim bićima

U organizmu čoveka od 70 kg ima 42 l vode: 28 l u ćelijama i 14 l van ćelija, od čega 3,5 l ulazi u sastav plazme.

Voda je najrasprostranjenije i za život neophodno hemijsko jedinjenje. Živa bića se sastoje pretežno od vode. U njima je voda obavezan sastojak ćelija i tkiva, a u znatnom delu i raznih telesnih tečnosti (kao što je krv, limfa i drugo). Voda čini 60% telesne težine muškaraca i 55% žena (v. sliku 9).



Slika 9. – Količina vode u organizmu čoveka i u hrani

Pojedina tkiva i organi sadrže različite količine vode. Tako zubi i masno tkivo sadrže malo vode (5–20%), a velike količine vode se nalaze u vezivnom ili nervnom tkivu (60–80%). Likvor i mokraća sadrže 97–99% vode.

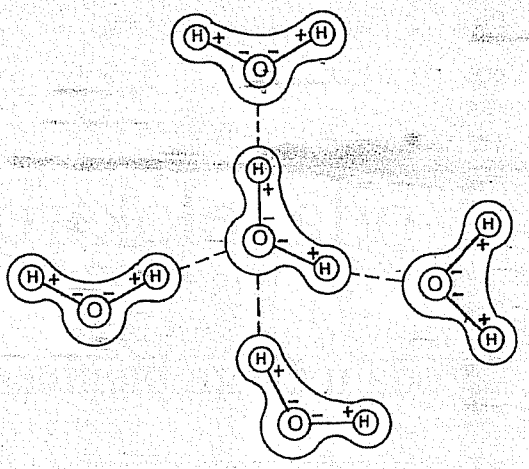
Značaj vode za žive organizme je veliki. Ona je jedinstveni rastvarač, u kome se najbolje rastvaraju polarna jedinjenja. Međutim, voda rastvara i nepolarna jedinjenja, koja mogu graditi vodoničnu vezu. Supstance koje se lako rastvaraju u vodi su **hidrofilne**, kao što su, na primer, aminokiseline, ugljeni hidrati ili proteini. Nepolarne supstance koje nisu u stanju da grade vodoničnu vezu, nerastvorne su u vodi. Ove supstance su **hidrofobne**, kao što su, na primer, lipidi.

Rastvaranjem sastojaka hrane voda učestvuje u apsorpciji i transportu mnogih jedinjenja ili u izlučivanju ekskreta. Biohemijske reakcije telesnih sastojaka odvijaju se u vodenim rastvorima, a u nekima voda i aktivno učestvuje. Osobine većine biomolekula zavise od vode.

Mnogobrojne uloge vode u živim sistemima omogućene su njenim posebnim osobinama. Molekul vode je **dipolaran** i ima sposobnost da gradi **vodoničnu vezu**.

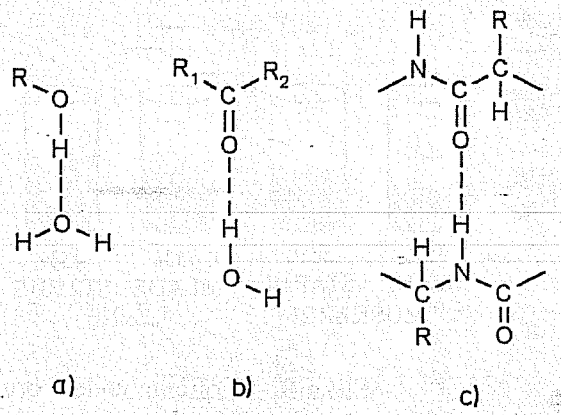
O osobinama vode obnovite iz neorganske hemije.

Vodonična veza nastaje elektrostatičkim privlačenjem atoma vodonika vezanog za elektronegativni kiseonik jednog molekula i kiseonika drugog molekula vode:



Vodonične veze mogu graditi ne samo molekuli vode međusobno već i drugi molekuli koji sadrže elektronegativne atome (c), kao i ovi molekuli sa molekulima vode (a, b):

Primeri različitih vrsta vodoničnih veza u biohemiji: a) veza alkohola i vode, b) karbonilne grupe i vode, c) dva polipeptidna niza.



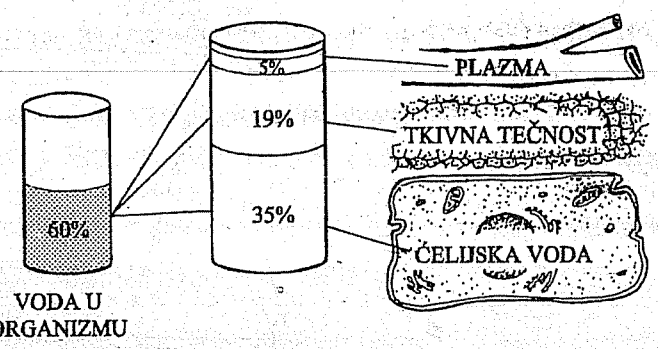
Iako slabije od kovalentnih, vodonične veze su značajne za izgradnju struktura i funkcionisanje biomolekula u živim sistemima, posebno u slučaju proteina ili nukleinskih kiselina.

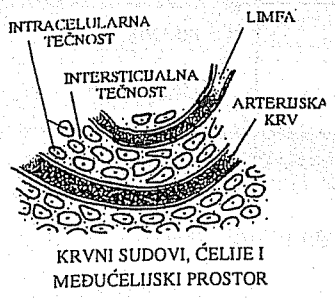
Vodeni rastvori elektrolita

Unutarćelijska tečnost naziva se i **intracelularna** a vanćelijska **ekstracelularna**. Tkivna tečnost naziva se i **intersticijalna**.

U čovekovom organizmu se nalaze mnoga organska ili neorganska jedinjenja, pa i neki biomakromolekuli u obliku vodenih rastvora. Približno polovina ovih vodenih rastvora nalazi se u ćelijama kao **unutarćelijska tečnost**. **Vanćelijsku tečnost** čine **međućelijska** ili **tkivna tečnost**, koja se nalazi u prostorima između ćelija, i **vaskularna tečnost**, koja se nalazi u krvnim i limfnim sudovima (v. sliku 10). Unutarćelijska tečnost je od vanćelijske odvojena ćelijskom membranom, a vaskularna od tkivne tečnosti zidovima krvnih i limfnih sudova.

Vanćelijske tečnosti su i likvor, sokovi za varenje, ekskreti i drugo.





Slika 10. – Unutarćelijski i vanćelijski vodeni rastvori

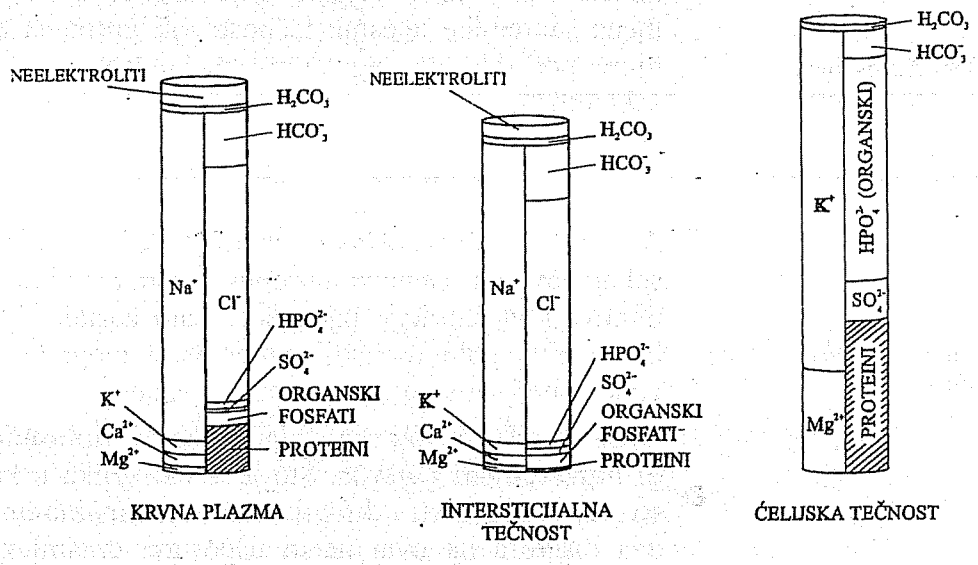
Različit je sastav unutarćelijskih i vanćelijskih tečnosti. Glavni neorganski joni unutarćelijskih tečnosti su K^+, Mg^{2+} i HPO_4^{2-}, dok se u vanćelijskim tečnostima nalaze pretežno Na^+, Cl^- i HCO_3^-. U unutarćelijskoj tečnosti nalaze se rastvorene i veće količine proteina (oko pet puta više) nego što je to slučaj u tečnostima izvan ćelije. Osim razlika u sadržaju proteina, plazma i tkivna tečnost su sličnog hemijskog sastava. Sastav plazme, tkivne i unutarćelijske tečnosti prikazan je na slici 11.

U rastvoru unutarćelijske tečnosti se nalaze:

160 mmol/l K^+
26 mmol/l Mg^{2+}
50 mmol/l HPO_4^{2-}
10 mmol/l SO_4^{2-}
10 mmol/l HCO_3^-.

Plazma sadrži:

142 mmol/l Na^+
103 mmol/l Cl^-
27 mmol/l HCO_3^-
4 mmol/l K^+
2,5 mmol/l Ca^{2+}
1,5 mmol/l Mg^{2+}.



Slika 11. – Sadržaj elektrolita, organskih jedinjenja i proteina u unutarćelijskim i vanćelijskim vodenim rastvorima

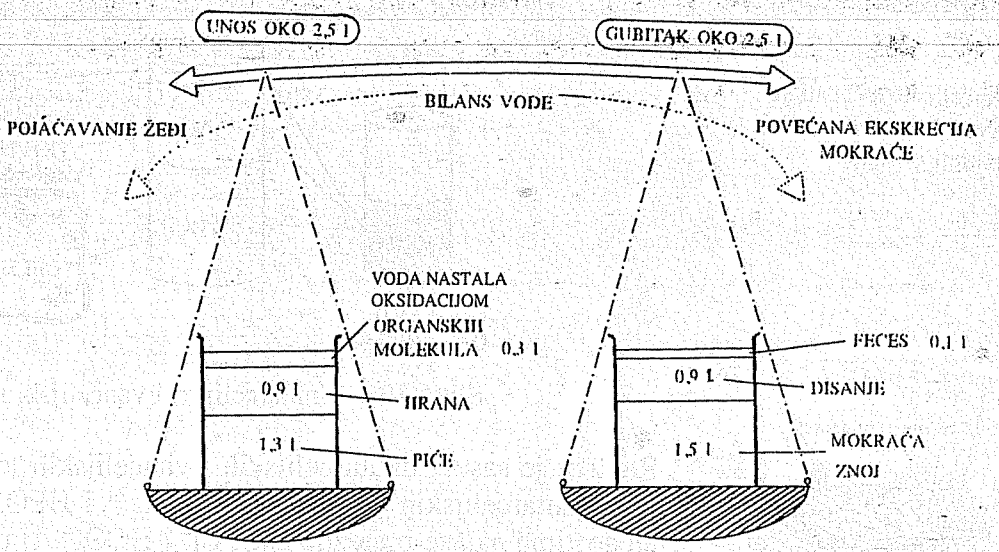
Hidratacija i dehidratacija

Unutarćelijske tečnosti su relativno stalnog sastava, dok je sastav tkivne tečnosti i krvne plazme često podložan promenama. Za dobro funkcionisanje organizma neophodno je održavanje stalnog sastava i stalne, optimalne zapremine telesnih tečnosti, kako celokupne zapremine, tako i njene optimalne raspodele unutar ćelija ili van njih.

Oksidacijom organskih molekula nastaje dnevno oko 300 ml tzv. metaboličke vode.

Čovekov organizam sadrži malu zalihu vode, a dnevno gubi izlučivanjem 1,5–2 l tečnosti, najviše u obliku mokraće. Ovaj se gubitak nadoknađuje unošenjem vode hranom i pićem, kao i stvaranjem vode oksidacijom organskih molekula (v. sliku 12).

Iz 100 g lipida nastaje 107ml, iz 100 g ugljenih hidrata – 55 ml, a iz 100 g proteina 41 ml vode.



Slika 12. – Bilans vode u čovekovom organizmu

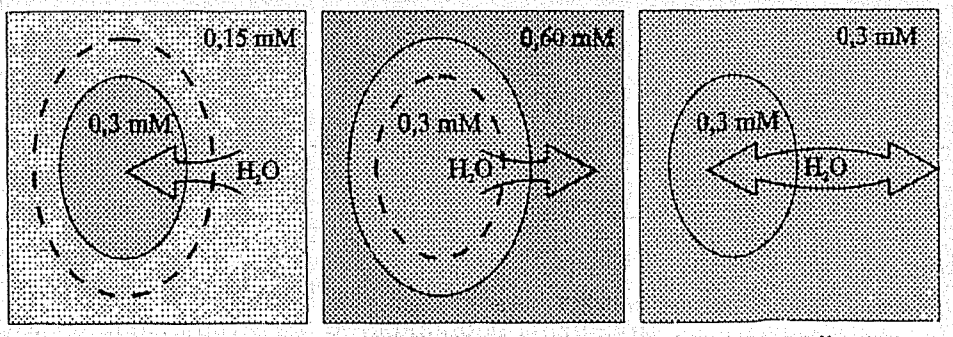
Najveći deo vode se unosi u organizam hranom i pićem. Posebni fiziološki mehanizmi regulišu koliko će se vode u organizmu zadržati ili iz njega izlučiti i kako će se i koliko vode raspodeliti unutar i van ćelija. Svaka promena zapremine telesnih tečnosti i/ili promena koncentracije elektrolita u njima podstiču ove regulatorne mehanizme, u osnovi kojih leže **osmotske** zakonitosti.

Obnovite osnovne pojmove iz osmoze.

Osmoza je poseban slučaj difuzije.

Ako su dva vodena rastvora različitih koncentracija neke supstance međusobno odvojena samo polupropustljivom membranom, postoji težnja da se njihove koncentracije izjednače. Zato nastaje difuzija vode kroz membranu. Kroz polupropustljive membrane mogu difundovati samo molekuli vode, a ne i molekuli rastvorene supstance.

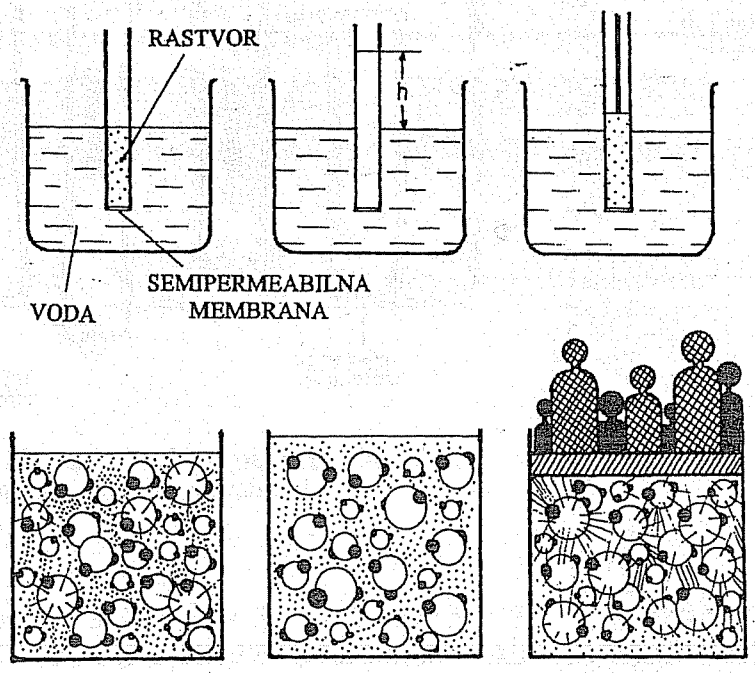
Voda će difundovati iz razblaženijeg ili **hipotoničnog** u koncentrovaniji ili **hipertonični rastvor**. Što je veća razlika u koncentracijama dva rastvora, veća će biti i difuzija vode kroz membranu. Kada se između ova dva rastvora na ovaj način uspostavi dinamička ravnoteža, kada oni postanu **izotonični** ili **izoosmotski**, difuzija prestaje:



HIPOTONIČAN RASTVOR | HIPERTONIČAN RASTVOR | IZOTONIČAN RASTVOR

Ovakva pojava difuzije vode kroz polupropustljive membrane koje odvajaju dva rastvora različitih koncentracija naziva se **osmoza**.

Osmoza se može izbeći ako na polupropustljivu membranu deluje odgovarajući hidrostatički pritisak, čiji je smer suprotan difuziji. Ovaj pritisak, prema tome, može biti mera osmoze i naziva se **osmotski pritisak** (v. sliku 13).



Slika 13. – Osmoza i osmotski pritisak

Kako je već rečeno, telesne tečnosti unutar ćelija ili izvan njih su vodeni rastvori mnogobrojnih sastojaka različitih koncentracija. Između ćelija i tkivne tečnosti, kao i između nje i plazme, nalaze se polupropustljive membrane. Zavisno od koncentracije rastvorenih sastojaka u telesnim tečnostima, ove tečnosti mogu imati različite osmotske pritiske. Razlika u osmotskim pritiscima dovodi do izmene tečnosti između ćelija i vanćelijskog prostora, sa jedne, i plazme i vanćelijskog prostora sa druge strane.

Osmotski pritisci telesnih tečnosti zavise od koncentracije najobilnijih jona, K^+ u ćelijskoj i Na^+ u vanćelijskim tečnostima.

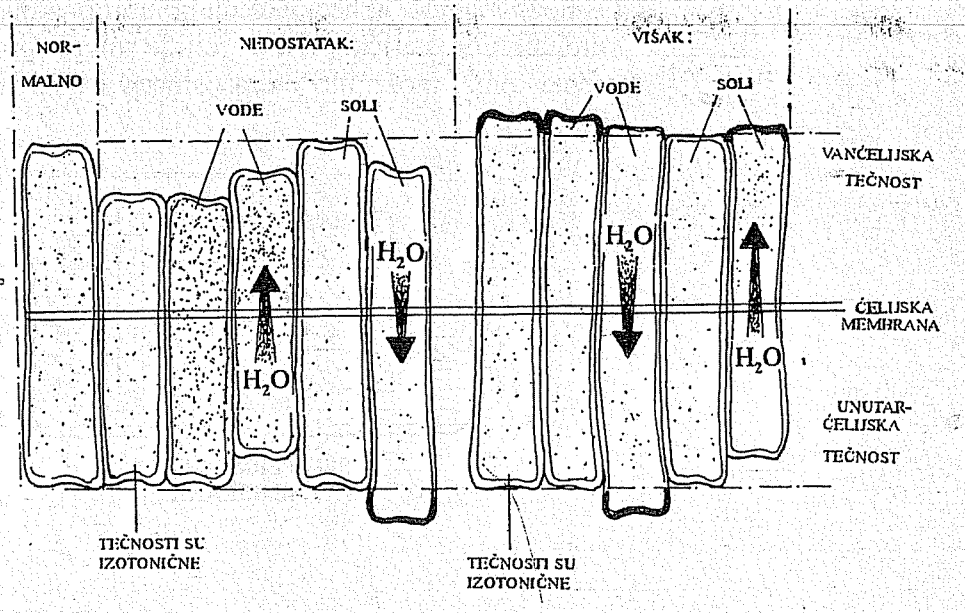
Osmotski pritisak unutarćelijskih rastvora zavisi od koncentracije najobilnijih sastojaka rastvora, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, HPO_4^{2-} i proteina. Veličina osmotskog pritiska vanćelijskih tečnosti, plazme ili tkivne tečnosti zavisiće od najobilnijih jona u ovim rastvorima, uglavnom Na^+ i Cl^-.

Unutarćelijski i vanćelijski rastvori, odvojeni polupropustljivim membranama, pri normalnim uslovima se nalaze u osmotskoj ravnoteži. Postoje mnogi uzroci koji mogu narušiti ovu ravnotežu. To su, pre svega, promene u koncentraciji rastvorenih sastojaka. Da bi se povratilo ravnotežno stanje, ovakve su promene praćene difuzijom vode kroz ćelijsku membranu.

Voda slobodno difunduje kroz ćelijsku membranu, a njeno kretanje je uslovljeno promenama koncentracije osmotski efektivnih elektrolita.

Promene u sastavu telesnih tečnosti znatno su češće u vanćelijskim tečnostima. Takav je slučaj, na primer, kod razblaživanja vanćelijskih tečnosti. One postaju hipotonične u odnosu na ćelijske rastvore, pa ova promena izaziva difuziju vode iz vanćelijskog u ćelijski prostor. Ovakva difuzija dovodi do **hidratacije** ćelija. Ako je hidratacija jako izražena, ćelije bubre, a kada ćelijska membrana popusti, one se raspadaju. To je slučaj kod hemolize eritrocita. Obratno, u slučajevima kada vanćelijska tečnost postane koncentrovanija, hipertonična, nastaje difuzija vode iz ćelija i dolazi do ćelijske **dehidratacije** (v. sliku 14).

Fiziološki rastvori imaju osmotski pritisak isti kao u ćelijama. Sastoje se iz 0,159 mol/l NaCl ili 0,27 mol/l glukoze.



Slika 14. – Hidratacija i dehidratacija ćelije u slučajevima poremećaja količine vode i koncentracije soli izvan ćelije

Smanjene količine proteina u plazmi (hipoproteinemije) dovode do nakupljanja tkivne tečnosti, usled čega nastaju edemi.

Tkivna tečnost je od krvne plazme odvojena zidovima krvnih sudova. Ovi su sudovi propustljivi za vodu, elektrolite i male organske molekule, ali ne i za molekule proteina iz plazme. Osmotski pritisak krvne plazme koji održava raspodelu vode između krvne plazme i tkivne tečnosti dobrim delom zavisi i od količine proteina. Plazma ima nešto veći osmotski pritisak u odnosu na tkivnu tečnost, koji sprečava gubitak ove telesne tečnosti. Osmotski pritisak plazme uravnotežen je sa hidrostatičkim pritiskom koji postoji na zidovima kapilara. Ako dođe do promene u koncentraciji sastojaka rastvorenih u plazmi (najčešće Na+ ili proteina) ili do promene u hidrostatičkom pritisku, ova se ravnoteža naruši i dolazi do promene u normalnoj raspodeli tečnosti između plazme i tkivnog prostora.

Prema tome, celokupna zapremina tečnosti u organizmu zavisi od unosa i izlučivanja, kao i od drugih faktora. Za živa bića je veoma značajno održavanje optimalne količine tečnosti. U ovom održavanju učestvuje više mehanizama, a osnovu čine osmotske zakonitosti. Glavno mesto gde se reguliše balans tečnosti su bubrezi.

Vidi kod hormona, str. 245.

Ako kontrolni mehanizmi otkažu, u organizmu može doći do opšteg nakupljanja tečnosti, **hidratacije**, ili do smanjenja zapremine tečnosti, odnosno do **dehidratacije**.

Puferi telesnih tečnosti

Sisari ne sintetizuju alkalna jedinjenja.

Svakodnevno nastaje 20 000 mmol H_2CO_3 i oko 80 mmol neisparljivih kiselina.

Hrana sadrži pretežno neutralne ili slabo kisele sastojke. Međutim, varenjem hrane i metaboličkim promenama svarenih sastojaka nastaju razne kiseline. U organizmu se oksidacijom organskih jedinjenja ili ćelijskim disanjem neprekidno stvaraju kiseli proizvodi. Glavni proizvod ćelijskog disanja je ugljena kiselina. Ova se kiselina lako razlaže na vodu i ugljen-dioksid, koji se može izbaciti izdisanjem. Na taj način, stvaranje ugljene kiseline neće znat-

no uticati na promene koncentracije H-jona telesnih tečnosti. Do značajnijih promena pH-vrednosti telesnih tečnosti može doći stvaranjem većih količina sumporne ili fosforne kiseline (tzv. neisparljive kiseline).

Koncentracija H-jona izražava se u obliku pH (obnovite iz hemije).

Sve telesne tečnosti i tkiva živih bića sadrže vodonične jone. Različite tečnosti sadrže različite i karakteristične koncentracije H-jona. Želudačni sok je kisele reakcije, pankreasni sok i sadržaj tankog creva su alkalni, mokraća slabo kisela, a krv je neutralne reakcije. U tabeli 3 date su pH-vrednosti nekih telesnih tečnosti.

pH krvi je 7,4, što odgovara koncentraciji H-jona od 40mmol/l.

TABELA 3. – pH VREDNOSTI NEKIH TELESNIH TEČNOSTI

Telesne tečnosti	pH
Plazma	7,3–7,5
Tkivna tečnost	7,4
Želudačni sok	1,2–3,0
Pankreasni sok	7,8–8,0
Pljuvačka	6,3–6,8
Mokraća	5,0–8,0

pH u ćelijama je nešto niži od pH u vanćelijskim tečnostima.

U nekim telesnim tečnostima koncentracije H-jona su promenljive, kao što je to slučaj, na primer, kod mokraće. pH-vrednosti ove tečnosti mogu biti od 5,0 do 8,0. U drugim tečnostima pH-vrednosti se održavaju u određenim, veoma tačno kontrolisanim vrednostima, kao što je pH krvi. pH krvi iznosi od 7,35 do 7,45, što je posebno značajno za održavanje života. Donja granica pH-vrednosti u krvi, pri kojoj čovek ne može živeti duže od nekoliko minuta, jeste 7,0, a gornja 7,8.

Mnogi procesi u ćelijama zavise od pH vrednosti.

Optimalne koncentracije H-jona potrebne su za održavanje strukture i funkcije brojnih proteina, pa i za pravilno odvijanje biohemijskih reakcija, posebno onih koje katalizuju enzimi. Osim toga, neke hemijske reakcije u živim bićima katalizovane su H-jonima, a za funkcionisanje mnogih ćelijskih struktura potrebne su, takođe, optimalne koncentracije H-jona.

Enzimi, biološki katalizatori, izuzetno su osetljivi na promene pH vrednosti. Pročitajte o enzimima na str. 155.

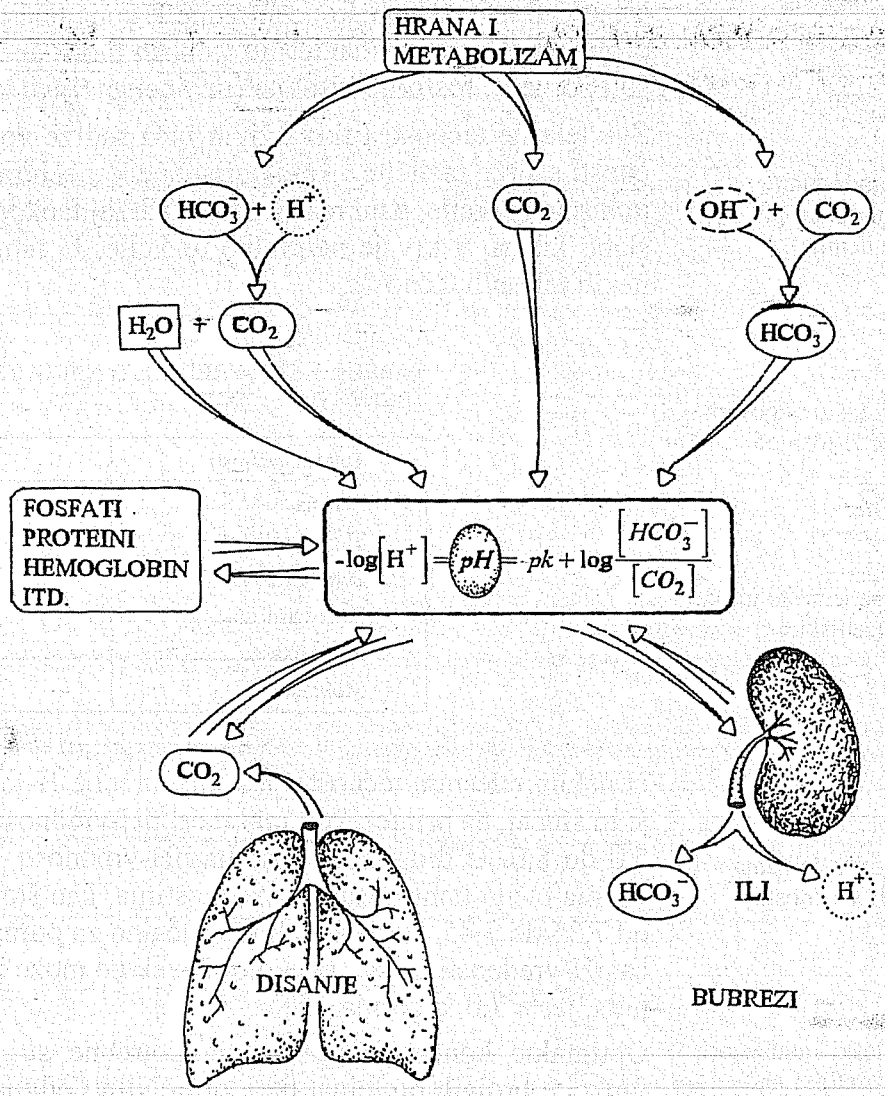
Acido-bazna ravnoteža

Da bi održao **acido-baznu ravnotežu**, čovekov organizam pruža otpor promeni koncentracija H-jona, odnosno promeni pH vrednosti. Ako dođe do povećanja koncentracije H-jona, ono se odmah neutrališe, puferuje. Tako se kod zdravih osoba, i pored svakodnevnog stvaranja velikih količina ugljene i neisparljivih kiselina, koncentracija H-jona u krvnoj plazmi održava u granicama normalnih vrednosti (pH = 7,35–7,45 ili 35–45 mmol).

Održavanje acido-bazne ravnoteže postiže se na više načina, uz učestvovanje više telesnih **puferskih sistema** i uz značajnu ulogu fizioloških procesa koji se odigravaju u nekim organima, pre svega u **plućima** i bubrezima.

Na slici 15 prikazani su svi faktori koji mogu dovesti do promene pH vrednosti telesnih tečnosti, kao i sistemi za kontrolu, odnosno održavanje acido-bazne ravnoteže.

Puferi i neki fiziološki procesi učestvuju u održavanju acido-bazne ravnoteže.



Obnovite iz hemije osnovne pojmove u vezi sa puferima.

Slika 15. – Održavanje acido-bazne ravnoteže

Puferi su rastvori slabih kiselina i njihovih konjugovanih baza (soli) koji imaju sposobnost da se odupru promenama koncentracija H-jona. Pod određenim uslovima puferi, prema potrebi, prihvataju H-jone ili ih oslobađaju. Tako, na primer, pufer koji se sastoji iz slabe kiseline (HA) i njene konjugovane baze (A^-) može neutralisati višak H-jona, gradeći sa konjugovanom bazom nejonizovanu kiselinu, ili obratno:

$$H^+ + A^- \rightleftarrows HA\ .$$

Svaki pufer najbolje deluje kod određene kiselosti, a pH pufera će zavisiti u navedenom primeru od odnosa koncentracija konjugovane baze i nedisosovane kiseline, kao i od konstante jonizacije slabe kiseline:

$$pH = pKa + \log[A^-] / [HA].$$

Puferi mogu biti i rastvori slabih baza i konjugovanih kiselina.

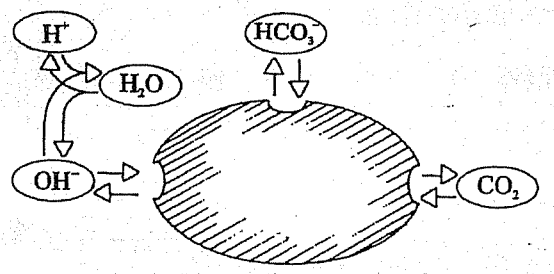
Svaki pufer ima određeni puferski kapacitet. To je ona količina H-jona koju, kad se doda, pufer može neutralisati. Kapacitet pufera zavisi od koncentracije njegovih sastojaka.

U čovekovom organizmu postoje mnoge slabe kiseline i baze koje bi mogle činiti puferske sisteme. Međutim, za održavanje acido-bazne ravnoteže značajne su samo tri vrste pufera.

Za održavanje acido-bazne ravnoteže u krvi najvažniji je **bikarbonatni puferski sistem**. Ovo ne samo zbog svoje puferske uloge, već i što se puferski kapacitet, tj. količine sastojaka koje ga čine regulišu sa dva telesna sistema, plućima i bubrezima. Pored bikarbonatnog, značajni su i **proteinski puferi**, od kojih je najvažniji hemoglobin u eritrocitima, kao i još jedan neorganski, **fosfatni puferski sistem.**

Bikarbonatni pufer je najvažniji pufer plazme.

Bikarbonatni pufer čine ugljena kiselina, davalac protona i bikarbonatni joni, primaoci. Ugljena kiselina, iako slaba, disosuje stvarajući HCO_3^- jon, a kao nepostojano jedinjenje razlaže se na vodu i ugljen-dioksid. Ovaj reversibilan proces u živim bićima katalizovan je jednim značajnim enzimom, **karboanhidrazom** (v. sliku 16).



Slika 16. – Karboanhidraza

Kako su količine ugljen-dioksida rastvorenog u vodi u ravnoteži sa gasovitim, sve promene koje se odvijaju u vodenim rastvorima ugljen-dioksida u prisustvu karboanhidraze mogu biti prikazane reakcijama:

$$CO_2\,(gas) \rightleftharpoons CO_2\,(u\ rastvoru)$$

$$CO_2\,(u\ rastvoru) + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

Vrednost pH bikarbonatnog pufera zavisi od vrednosti konstante disocijacije ugljene kiseline, kao i od odnosa koncentracije HCO_3^- jona i nejonizovane ugljene kiseline:

U krvi koja pri normalnim uslovima ima pH 7,4 odnos koncentracija HCO_3^-/H_2CO_3 iznosi 20:1.

$$pH = pK_a + \log\frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]},$$

ili, još tačnije, od odnosa koncentracije HCO_3^- jona i parcijalnog pritiska gasovitog ugljen-dioksida, pCO_2:

U ovom slučaju K_a' označava nešto izmenjenu konstantu ravnoteže.

$$pH = pK_a' + \log\frac{[HCO_3^-]}{K \cdot pCO_2},$$

gde je sa K označen faktor proporcionalnosti.

Ako se u telesnim tečnostima poveća koncentracija kiseline ili H-jona, ove se neutrališu HCO_3^- jonom bikarbonatnog pufera. Pri tome nastaje uglje-

U krvi normalno ima 27 mmol/l bikarbonata. To je alkalna rezerva.

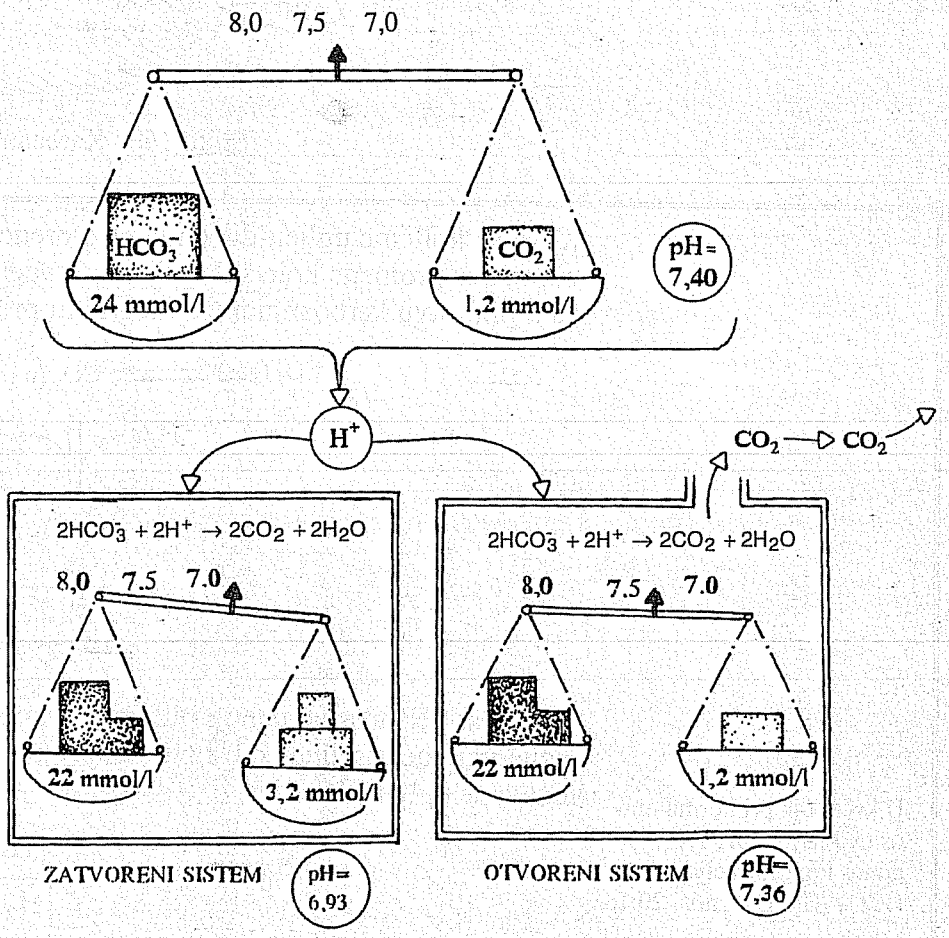
na kiselina, koja se kao nestabilna razlaže oslobađajući gasoviti ugljen-dioksid:

$$H^+ + HCO_3^- \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows H_2O + CO_2 .$$

U zatvorenom sistemu ne postoji mogućnost za izdvajanje gasovitog ugljen-dioksida, pa bi se pH vrednosti zbog nakupljanja ugljene kiseline postepeno smanjivale. Kako se, međutim, ugljen-dioksid plućima izdiše, ovo se nakupljanje otklanja. Male promene u parcijalnom pritisku ugljen-dioksida ili koncentraciji H-jona utiču na respiratorni centar, koji kontroliše ventilaciju. Takve se promene u koncentraciji ugljen-dioksida brzo koriguju izdisanjem i efikasno se održava acido-bazna ravnoteža u krvi (v. sliku 17).

Ako je izdisanje sprečeno, dolazi do respiratorne acidoze.

$$pK\,[6,1] + \log \frac{[HCO_3^-]\,mmol/l}{[CO_2]\,mmol/l} = pH$$



Slika 17. – Bikarbonatni pufer i njegova uloga u regulaciji acido-bazne ravnoteže

Bikarbonatni pufer je dinamičan puferski sistem, jer je povezan sa dva fiziološka mehanizma za regulisanje acido-bazne ravnoteže.

Ukoliko u organizmu dođe do nagomilavanja hidroksilnih jona, baza, ovi reaguju sa ugljenom kiselinom, pri čemu nastaju bikarbonati:

$$OH^- + H_2CO_3 \rightarrow H_2O + HCO_3^-$$

Ovako nastao višak bikarbonata neutrališe se drugim telesnim sistemom, bubrezima.

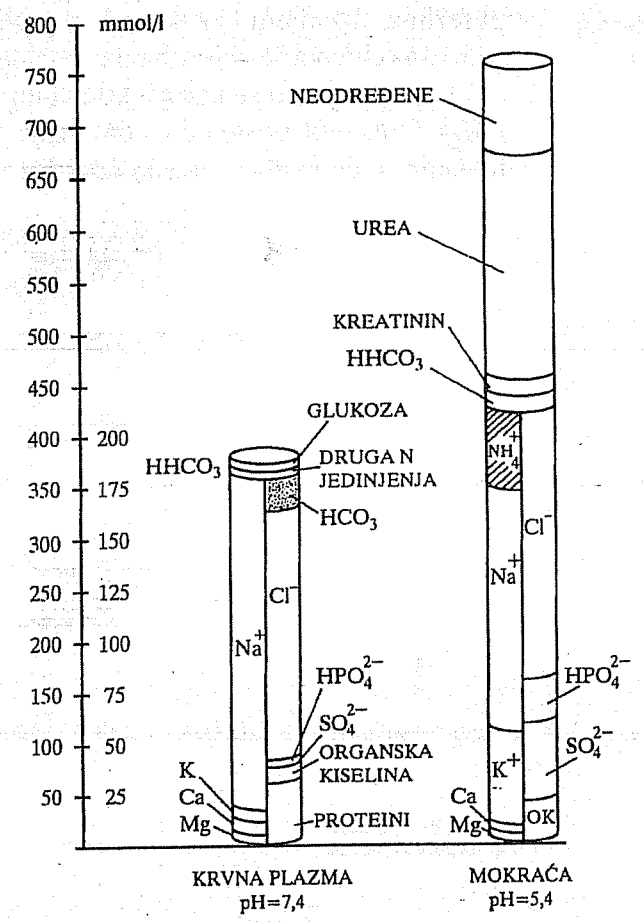
Bubrezi filtriraju krvnu plazmu (čije je pH od 7,35 do 7,45) i nastaje mokraća, čije pH vrednosti mogu da budu od 4,5 do 8,0. Ove razlike u kiselosti krvi

Bubrezi izlučuju mokraćom manje ili veće koncentracije H^+ ili bikarbonatnog jona.

i mokraće posledica su različitog hemijskog sastava ove dve telesne tečnosti (v. sliku 18). Prema potrebi, bubrezi mogu da luče više ili manje kiselu mokraću, doprinoseći značajno regulaciji acido-bazne ravnoteže.

Na taj način, uz učešće bikarbonatnog pufera i uz dobro funkcionisanje plućne i bubrežne regulacije, ne dolazi do značajnijih promena u pH-vrednostima telesnih tečnosti.

Bikarbonatni puferski sistem je veoma pogodan za održavanje acido-bazne ravnoteže. To je pufer znatnog kapaciteta pošto plazma sadrži dovoljne količine bikarbonata. Pored toga, ovaj pufer je jedinstven po svojoj povezanosti sa dva fiziološka mehanizma, koji su takođe uključeni u održavanje acido-bazne ravnoteže, tj. plućnom i bubrežnom regulacijom.



Slika 18. – Različite pH-vrednosti plazme i mokraće potiču od različitog sastava ovih telesnih tečnosti.

Još jedan neorganski puferski sistem je **fosfatni pufer**. Ovaj pufer je značajan za održavanje acido-bazne ravnoteže u unutarćelijskim tečnostima i bubrezima. Fosfatni pufer čine neorganski fosfati plazme i eritrocita. Uloga davaoca protona ima $H_2PO_4^-$-jon, a primaoca HPO_4^{2-}-jon:

$$HPO_4^{2-} + H^+ \rightleftarrows H_2PO_4^- \ .$$

Međutim, kako je koncentracija fosfata niska, relativno je malog puferskog kapaciteta.

Najvažniji proteinski puferi su hemoglobin u eritrocitima i proteini plazme.

Proteini sadrže veliki broj amino- i karboksilnih grupa, koje mogu jonizovati pod određenim uslovima:

$$-COOH \rightleftarrows H^+ + COO^-$$

$$-NH_2 + H^+ \rightleftarrows NH_3^+$$

Pročitajte o hemoglobinu na str. 138.

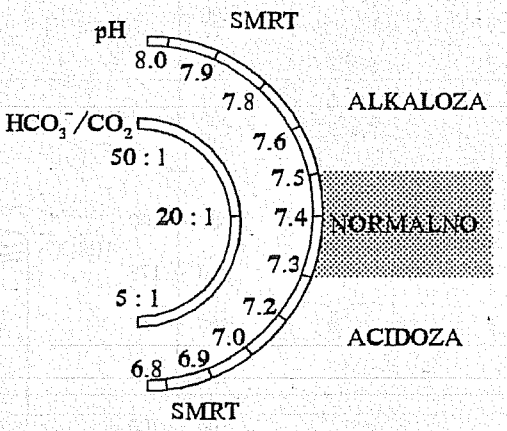
i delovati kao **proteinski puferi**. Najvažniji proteinski pufer je **hemoglobin**, koji je naročito značajan za održavanje optimalnih vrednosti pH krvi.

Puferi telesnih tečnosti najbrže reaguju na promene pH vrednosti. Oni to čine za 2–3 sekunde, dok su fiziološki mehanizmi, plućna i bubrežna regulacija, nešto sporiji. Tako se korekcija koncentracije ugljen-dioksida u plućima odvija u toku 2–3 minuta, a korekcija koncentracije bikarbonata u bubrezima u toku 2–3 sata, a može trajati i danima.

Poremećaji u acido-baznoj ravnoteži su acidoza i alkaloza.

U ćelijama se stalno stvaraju kisela i bazna jedinjenja koja se neutrališu puferima, disanjem i ekskrecijom preko bubrega. Uz učestvovanje svih ovih procesa održava se acido-bazna ravnoteža, pa su pH vrednosti venske krvi od 7,33 do 7,43. Ako se naruše kontrolni mehanizmi, dolazi do poremećaja koji mogu imati za posledicu povećanje ili smanjenje koncentracija H-jona u telesnim tečnostima – nastaju **acidoza** ili **alkaloza**:

Nekompenzovani poremećaji acido-bazne ravnoteže mogu dovesti do teških poremećaja.



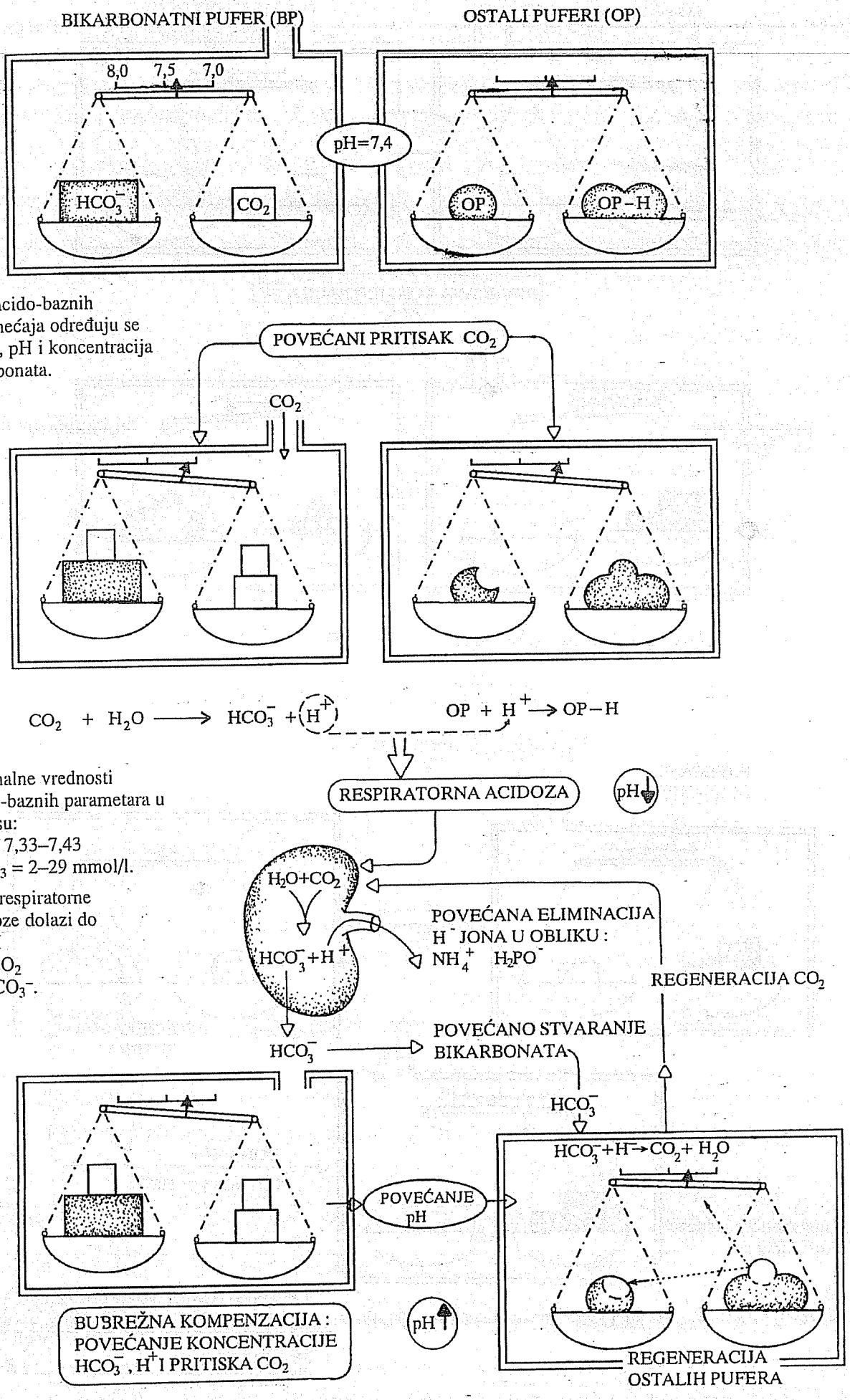
Acidoza

Acidoza nastaje kod povećane koncentracije H-jona u krvnoj plazmi. Ona može biti posledica povećanog unosa ili proizvodnje kiselina, kao i njihovog smanjenog izlučivanja. Tako može nastati nakupljanje većih koncentracija nekih neorganskih (Cl^-, PO_4^{3+}, SO_4^{2-}) ili jakih organskih kiselina (na primer acetsirćetne ili β-hidroksi buterne kiseline). Acidoza može biti posledica i većeg gubitka baza, kao, na primer, bikarbonata kod dijaree.

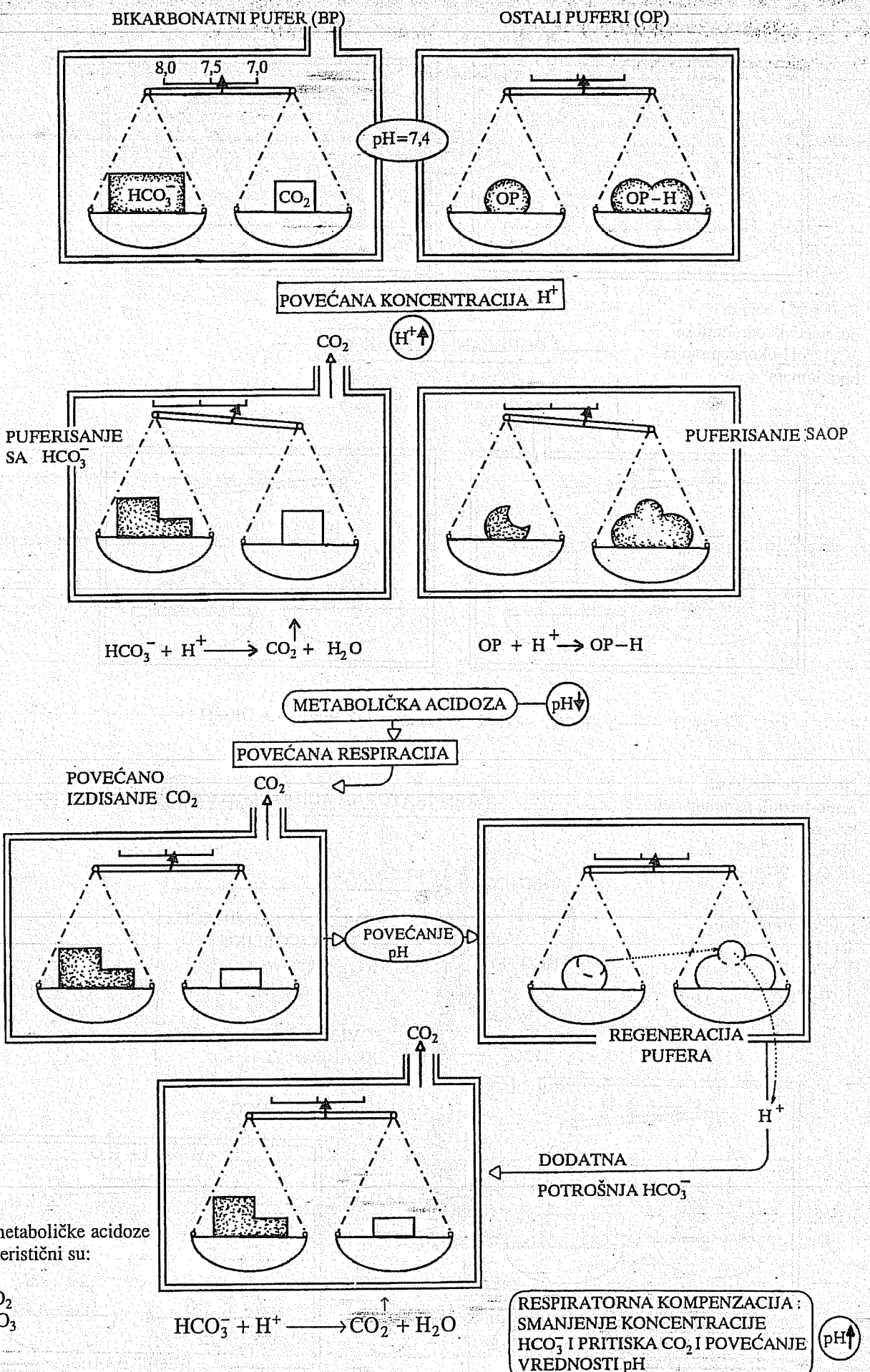
Kod šećerne bolesti dolazi do **ketoacidoze,** str. 84.

Pored svega, poremećaji u acido-baznoj ravnoteži mogu biti posledica promena u funkciji organa, pluća ili bubrega, koji značajno učestvuju u njenoj regulaciji. Tako promene u plućnoj ventilaciji, zbog poremećaja u regulaciji procesa disanja ili bolesti pluća, dovode do acidoze. Ovakve acidoze su **respiratorne** (v. sliku 19).

Acidoza se javlja kod emfizema, astme ili kod terapije narkoticima.



Slika 19. – Respiratorna acidoza



Slika 20. – Metabolička acidoza

Kada plućna ventilacija dobro funkcioniše u kontroli acido-bazne ravnoteže, brojni drugi metabolitički poremećaji mogu dovesti do pojave acidoze. Ovakva acidoza je **metabolička** (v. sliku 20).

Alkaloza

Za alkalozu su karakteristične povećane vrednosti pH.

Usled većeg gubitka kiselina ili većeg unosa alkalnih jedinjenja mogu se povećati vrednosti pH krvi i javiti **alkaloza**. Iz istih razloga kao i acidoza, i alkaloza može biti respiratorna ili metabolička.

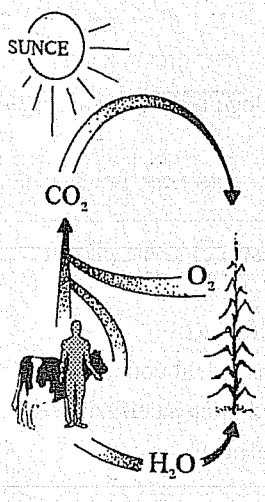
Ukoliko ste obnovili o osobinama vode i osmozi i naučili o elektrolitima, neće vam biti teško da odgovorite na pitanja.

1. Koje su glavne uloge vode u čovekovom organizmu?
2. Koje osobine vode objašnjavaju i omogućavaju njene posebne uloge u čovekovom organizmu?
3. Sa kojim molekulima voda može graditi vodoničnu vezu?
4. Koje vrste jedinjenja mogu da se rastvore u vodi?
5. Koji su glavni katjoni: a) unutarćelijske tečnosti, b) tkivne tečnosti i c) krvne plazme?
6. Opiši svojim rečima osmozu.
7. Da li hidrostatički pritisak na membrani pojačava ili usporava difuziju?
8. Koji sastojci rastvoreni u telesnim tečnostima najviše utiču na raspodelu vode?
9. Na koji način povećane koncentracije elektrolita u tkivnoj tečnosti utiču na difuziju vode?
10. Koji faktori mogu dovesti do difuzije vode iz plazme u tkivnu tečnost?
11. Koliki je pH većine telesnih tečnosti?

O puferima ste sigurno već učili. Pošto pročitate ovaj deo o puferima živih bića, odgovorite na pitanja.

12. Koje telesne tečnosti imaju tačno određene pH vrednosti, a u kojima su one promenljive?
13. Kako u organizmu nastaju H-joni?
14. Šta je acido-bazna ravnoteža i kako se kontroliše?
15. Šta su puferi i koji je osnovni princip njihovog delovanja?
16. Koji je najvažniji puferski sistem u a) plazmi, b) eritrocitima i c) bubrezima?
17. Koji fiziološki mehanizmi učestvuju u održavanju acido-bazne ravnoteže?
18. Kakva će se mokraća izlučivati pri povećanoj koncentraciji bikarbonata u krvi?
19. Šta je alkaloza? Koji su mogući uzroci ovog poremećaja?
20. Da li usporeno disanje i smanjeno izdisanje ugljen-dioksida mogu dovesti do acidoze ili alkaloze?

Ugljeni hidrati



Ugljeni hidrati su grupa jedinjenja veoma rasprostranjenih u prirodi. Najviše se ugljenih hidrata nalazi u biljkama. Zelene biljke sintetizuju ova jedinjenja procesom **fotosinteze**, polazeći od prostih neorganskih jedinjenja, ugljen-dioksida i vode, uz učešće Sunčeve energije. Na taj način u biljkama iz prostih, energijom siromašnih jedinjenja nastaju složeni, energijom bogati molekuli ugljenih hidrata.

Pod **ugljenim hidratima** podrazumevaju se sva jedinjenja koja su po hemijskom sastavu polihidroksilni aldehidi ili polihidroksilni ketoni, kao i sva jedinjenja čijom hidrolizom nastaju. I pored toga, ova se grupa prirodnih proizvoda sastoji od raznovrsnih struktura. To su i mali molekuli proste građe, kao što su **glukoza** ili **fruktoza**, i polimeri velike molekulske mase i veoma složene građe, kao što su **skrob** i **celuloza**.

Ugljeni hidrati imaju raznovrsne i značajne uloge. Oni su za živa bića izvori energije, predstavljaju energetske rezerve, izgrađuju biljne strukture, a imaju i druge posebne uloge – ulaze u sastav složenih, za život važnih biomakromolekula, na primer glikoproteina, glikolipida ili nukleinskih kiselina.

Šećer i skrob su glavni ugljeni hidrati u ljudskoj ishrani, dok su glavni sastojci čovekovih tkiva glukoza i glikogen – polisaharid složene strukture. Glikogen je rezervni polisaharid životinjskog organizma.

Prema složenosti strukture ugljeni hidrati mogu biti podeljeni u tri glavne grupe. To su **monosaharidi,** prosti ugljeni hidrati koji se ne mogu hidrolizovati, **oligosaharidi**, koji se sastoje iz manjeg broja (do deset) ostataka molekula monosaharida, i **polisaharidi**, koji se sastoje iz velikog broja ostataka monosaharida.

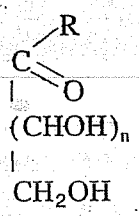
Monosaharidi

Monosaharidi su ugljeni hidrati najjednostavnije strukture. Hidrolizom se ne mogu razložiti na prostija jedinjenja.

Poznat je veliki broj monosaharida, ali ih se samo dvadeset nalaze u prirodi. Slobodni monosaharidi su retki u prirodi, ali su zato veoma rasprostranjena jedinjenja u čiji sastav oni ulaze.

Prema hemijskom sastavu monosaharidi su **polihidroksilni aldehidi** ili **polihidroksilni ketoni**, čiji sastav može biti prikazan opštom formulom:

Monosaharidi su aldehidi ili ketoni sa različitim brojem C-atoma.

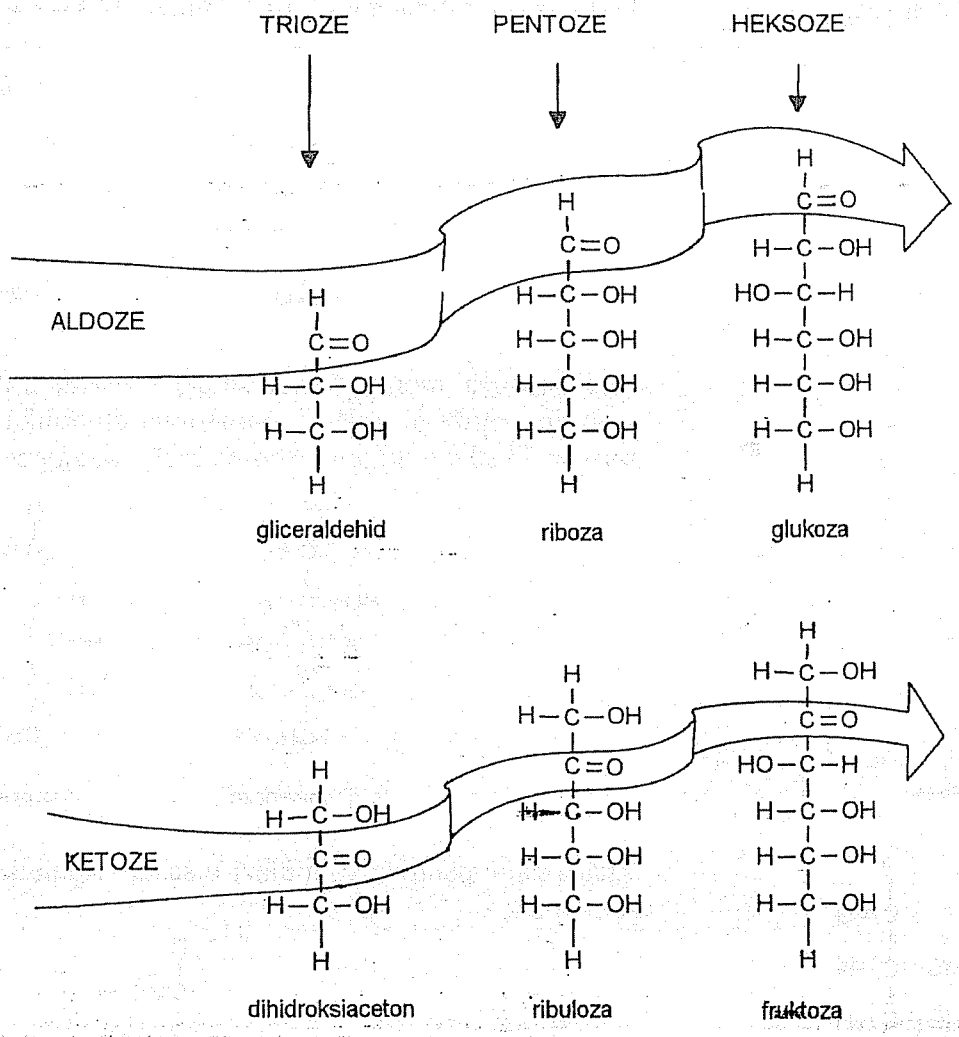


gde mogu biti:
n = 1–6,
R = H, kod polihidroksilnih aldehida,
R = CH_2OH kod polihidroksilnih ketona.

Monosaharidi mogu sadržati različiti broj C-atoma. Najprostiji monosaharidi imaju tri C-atoma u molekulu i nazivaju se **triozama**. Postoje i monosaharidi sa četiri, pet, šest... ili osam C-atoma, pa se prema broju C-atoma nazivaju **tetrozama**, **pentozama**, **heksozama** itd.

Ugljenikovi atomi u monosaharidima se vezuju tako da grade linearan, nerazgranat lanac. U molekulu monosaharida jedan C-atom nosi karbonilnu funkciju, a svi ostali hidroksilne grupe. Ako se karbonilna funkcija nalazi na kraju lanca i gradi aldehidnu grupu, ovakvi se monosaharidi nazivaju **aldozama**. Ako se karbonilna funkcija nalazi u sredini lanca, monosaharidi su **ketoze**. Svi monosaharidi, nezavisno od broja C-atoma u molekulu, mogu postojati i kao aldoze i kao ketoze. Takve su, na primer, dve trioze, **gliceraldehid** – aldoza i **dihidroksiaceton** – ketoza, važni međuproizvodi u metabolizmu ugljenih hidrata (v. sliku 21).

Pročitajte o metabolizmu ugljenih hidrata, str. 57.

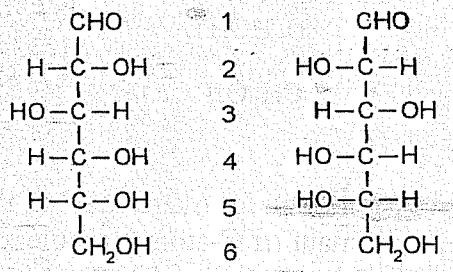


Slika 21. – Monosaharidi

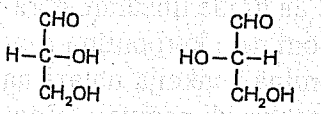
Molekuli monosaharida sadrže bar jedan asimetričan, **hiralni**, **C-atom**, pa se svaki od njih javlja u D- ili L-obliku. Kao što je poznato, ovi su oblici u me-

Monosaharidi postoje u D- i L-oblicima. D-oblici preovlađuju u ugljenim hidratima.

đusobnom odnosu kao predmet i njegov lik u ogledalu i ne mogu se poklopiti. D- i L-oblici glukoze, najrasprostranjenijeg monosaharida u prirodi, jesu:



D-glukoza L-glukoza

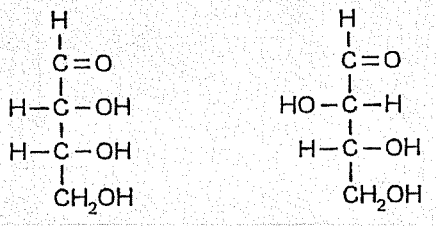


D-gliceraldehid L-gliceraldehid

Da li jedan monosaharid ima D- ili L-oblik određuje se u odnosu na **gliceraldehid**, jedinjenje koje sadrži jedan asimetričan C-atom. Upoređivanje se vrši sa konformacijom hiralnog C-atoma monosaharida koji je susjed primarne alkoholne grupe. U slučaju glukoze to je hidroksilna grupa na petom C-atomu. Ukoliko se ova nalazi sa iste strane kao kod D-gliceraldehida, glukoza ima D-oblik.

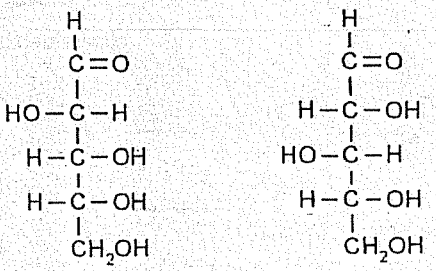
Broj asimetričnih C-atoma određuje i broj izomera. Molekul sa n asimetričnih C-atoma može imati 2^n mogućih izomera.

Sa izuzetkom trioza, u molekulima monosaharida nalazi se veći broj asimetričnih C-atoma. Broj asimetričnih C-atoma određuje i broj mogućih izomera. Ako u molekulu monosaharida postoje dva asimetrična C-atoma, kao kod tetroza, moguća su četiri izomera, tj. **D-** i **L-eritroza** i **D-** i **L-treoza**:



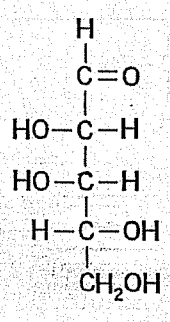
D-eritroza D-treoza

Kod **pentoza**, monosaharida sa pet C-atoma u molekulu od kojih su tri asimetrična, može postojati osam izomernih oblika. Najvažnije pentoze su **arabinoza** i **ksiloza**, koje su veoma rasprostranjene u biljkama:



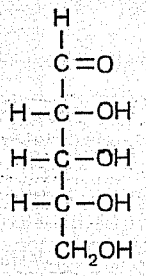
D-arabinoza D-ksiloza

Manje značajna pentoza je **liksoza**.



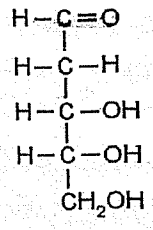
D-liksoza

Značajna je pentoza koja ulazi u sastav ribonukleinskih kiselina (RNA). To je **riboza**:



D-riboza

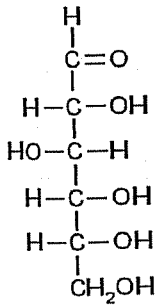
U molekulima dezoksiribonukleinskih kiselina (DNA) nalazi se, umesto riboze, takođe pentoza, **2-dezoksiriboza,** koja na drugom C-atomu nema hidroksilnu grupu:



2-dezoksiriboza

Još veći broj izomera postoji kod heksoza, monosaharida sa šest C-atoma u molekulu. U molekulima ove grupe monosaharida postoje četiri asimetrična C-atoma, pa se heksoze mogu javiti u 16 izomernih oblika, **aldoheksoza**.

Najrasprostranjenija aldoheksoza u prirodi je **D-glukoza**, dekstroza ili grožđani šećer:



D-glikoza

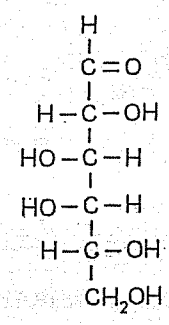
Glukoza je glavni šećer u krvi. Koncentracija glukoze u krvi je od 3 do 6 mmol/l.

Glukoza se nalazi u voću, u sastavu disaharida i složenih ugljenih hidrata, polisaharida. To je nesumljivo najrasprostranjenije jedinjenje na Zemlji. Polisaharid celuloza, u stvari polimer glukoze, čini 10% materijala od koga je izgrađeno lišće, 50% materijala drveća ili 100% sadržaja pamuka. Pored toga, glukoza je sastojak skroba, glikogena, disaharida maltoze, laktoze i saharoze.

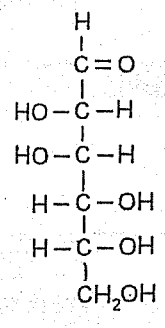
Glukoza je najznačajniji monosaharid u čovekovom organizmu i predstavlja glavni energetski izvor u metabolizmu. Kod čoveka i životinja glukoza ulazi i u sastav glikogena, životinjskog polisaharida.

Galaktoza i manoza su sastavni delovi glikoproteina.

D-galaktoza, još jedna aldoheksoza, ne nalazi se slobodna u prirodi. Od glukoze se razlikuje samo po konfiguraciji hidroksilne grupe na četvrtom C-atomu. Sa glukozom gradi disaharid-**laktozu** ili **mlečni šećer.** U biljkama se često nalazi **manoza**, koja ulazi u sastav veoma rasprostranjenih polisaharida:

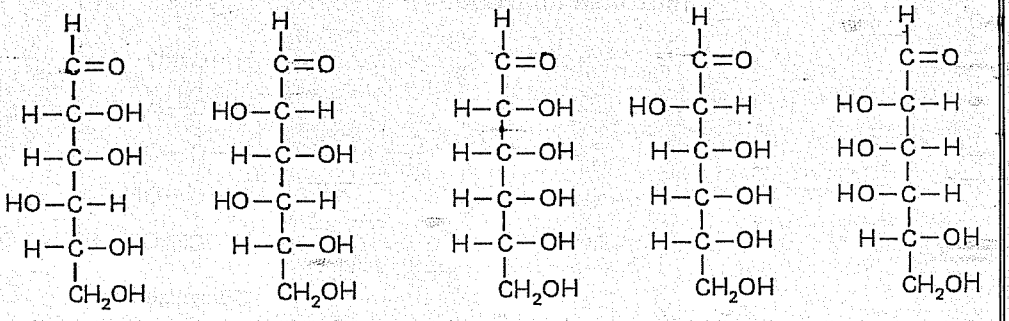


D-galaktoza



D-manoza

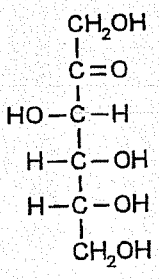
Ostale aldoheksoze su manje značajne:



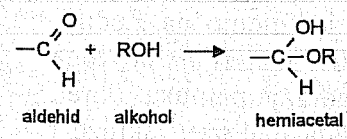
D-guloza D-idoza D-aloza D-altroza D-taloza

Tri glavna monosaharida u čovekovoj ishrani su glukoza, galaktoza i fruktoza. Jedino ove monosaharide može čovek metabolizovati.

Najrasprostranjenija i najvažnija **ketoheksoza** je **D-fruktoza** ili **levuloza**. Zajedno sa glukozom, nalazi se u voću i medu i ulazi u sastav disaharida saharoze:



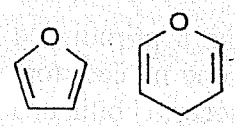
D-fruktoza



aldehid alkohol hemiacetal

Do sada prikazane strukture monosaharida imale su otvoreni, pravolinijski ugljovodonični niz. Međutim, monosaharidi koji sadrže pet ili šest C-atoma u molekulu, tj. pentoze i heksoze, najčešće grade prstenaste, ciklične strukture.

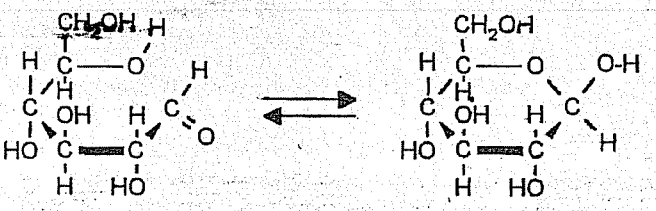
Kako se u istom molekulu monosaharida nalaze karbonilna i alkoholne grupe, postoji mogućnost da ove međusobno reaguju i grade unutarmolekulska, **poluacetalna** ili **hemiacetalna jedinjenja**. Pri ovoj reakciji nastaju dve vrste heterocikličnih jedinjenja, petočlani **furanozni** i šestočlani **piranozni** prstenovi, nazvani prema cikličnim jedinjenjima **furanu** i **piranu**. Koje će od ovih jedinjenja nastati zavisi od položaja OH-grupe koja učestvuje u reakciji. Ako je OH-grupa na četvrtom C-atomu, nastaje petočlani, a ako je na petom, šestočlani furanov prsten.



furan piran

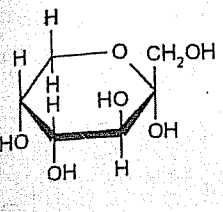
Za prikazivanje ovih cikličnih oblika monosaharida najčešće se upotrebljavaju Hovartove (Haworth) formule. Ta formula za piranozni oblik aldoheksoze, glukoze, gradi se na prikazani način:

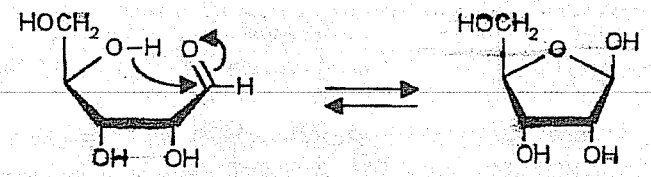
Monosaharidi mogu biti predstavljeni Fišerovim i Hovortovim projekcionim formulama i konformacionim oblicima (vidi iz organske hemije).



Na isti način kao kod aldoheksoza mogu reagovati i alkoholne grupe sa ketogrupama ketoza i graditi **hemiketale**. Na taj način cikličnu strukturu mogu imati i ketoheksoze, kao, na primer, fruktoza:

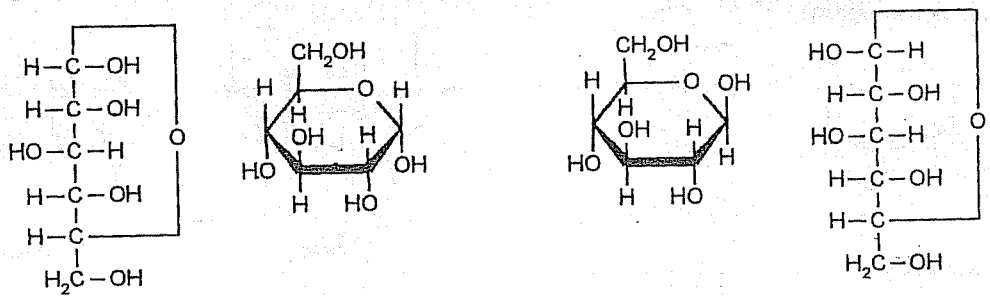
Fruktoza može imati i piranoznu strukturu:





Ovaj monosaharid se najčešće nalazi u furanoznom obliku.

Kod stvaranja cikličnih oblika monosaharida, prenosom protona sa hidroksilne na karbonilnu grupu, gradi se i novi asimetrični C-atom. Na njemu OH-grupa može zauzeti jedan od dva položaja, pa nastaju dva diastereoizomerna, α i β-oblika:

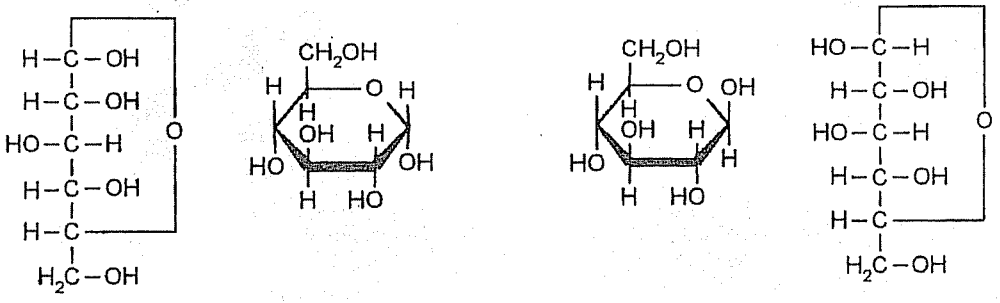


α-D-glukopiranoza

β-D-glukopiranoza

α i β-oblici glukoze imaju veliki uticaj na osobine polisaharida u čiji sastav ulaze.

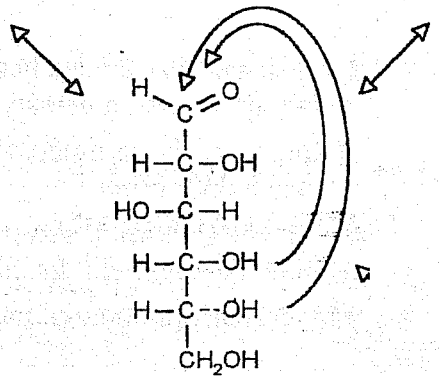
Ovi se oblici razlikuju samo po konfiguraciji hidroksilne grupe na prvom, **anomernom** C-atomu i nazivaju se **anomernim oblicima**. α i β-oblici se spontano pretvaraju jedni u druge u vodenim rastvorima i sa pravolinijskim oblikom se nalaze u ravnoteži:



α-D-glukopiranoza

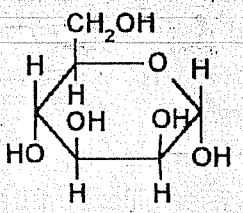
β-D-glukopiranoza

Pretvaranje α- u β-oblik ili obrnuto je pojava poznata kao **mutarotacija** i ogleda se u promeni vrednosti optičke rotacije.

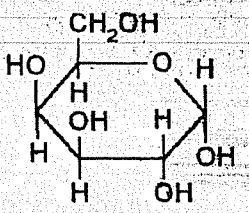


D-glukoza

Osim na prvom, dva monosaharida se mogu razlikovati i po konfiguraciji i na drugim optički aktivnim C-atomima. Takvi izomeri su **epimeri**, kao što su, na primer, manoza i galaktoza:



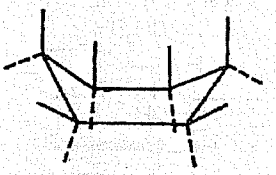
α-D-manoza



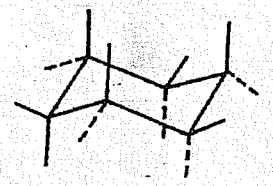
α-D-galaktoza

Veze upravne na ravan molekula su **aksijalne**, a one u ravni, **ekvatorijalne**.

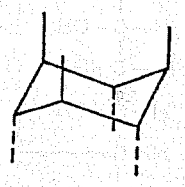
Piranozni prsten heksoza ne leži u ravni, nije planaran i javlja se u dva konformaciona oblika, tzv. oblicima **stolice** i **lađe**:



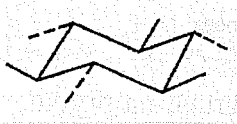
lađa



stolica

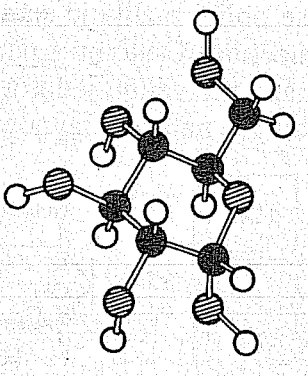


aksijalne veze



ekvatorijalne veze

Oblik stolice je znatno stabilniji, pa se glukoza obično javlja u piranoznom obliku i u konformaciji stolice:



Izučavanje konformacionih oblika monosaharida značajno je za otkrivanje osobina i biološke funkcije polisaharida.

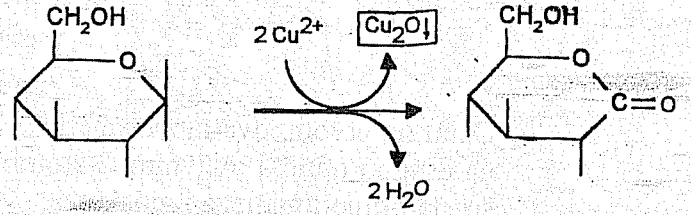
Osobine monosaharida

Monosaharidi su čvrste, bezbojne kristalne supstance, slatkog ukusa. Lako se rastvaraju u vodi, a nerastvorne su u nepolarnim rastvaračima.

Hemijske reakcije monosaharida zavise od karbonilne grupe i hidroksilnih funkcionalnih grupa.

Svi monosaharidi i skoro svi disaharidi imaju redukcione osobine. Ove osobine nemaju neki disaharidi i polisaharidi.

Monosaharidi redukuju, na primer, rastvore bakar(II)-soli u alkalnoj sredini:



Nastala kiselina gradi obično lakton (vidite u organskoj hemiji).

U ovoj reakciji nastaje bakar(II)-oksid žute boje, koji pri zagrevanju prelazi u crveno obojenu modifikaciju. Ova reakcija čini osnov starijih, tzv. **redukcionih** metoda za dokazivanje i određivanje monosaharida u mokraći.

U mokraći se nalazi 0,06–0,84 mmol/l(1–15mg) glukoze.

Dokazivanje glukoze u mokraći je često u praksi i jedna je od nastarijih hemijskih analiza mokraće.

Pojedini monosaharidi u mokraći dokazuju se hromatografijom na hartiji, u tankom sloju (PLC i TLC-hromatografija).

Mokraća zdravih osoba sadrži samo tragove ugljenih hidrata, koji se ne mogu dokazati uobičajenim metodama. Kod nekih fizioloških stanja, pri konzumiranju većih količina voća ili usled oboljenja, u mokraći se mogu pojaviti ugljeni hidrati (glukoza, fruktoza, laktoza ili pentoze).

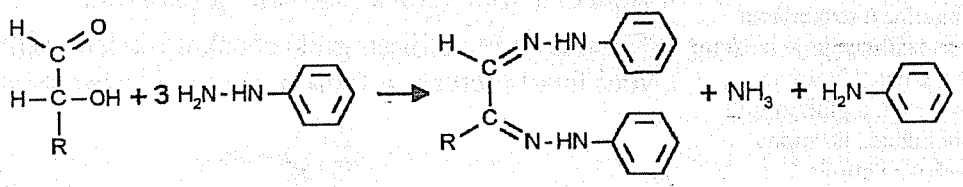
Količina glukoze u mokraći je značajan klinički pokazatelj. Tako kod šećerne bolesti, koja je praćena povećanim koncentracijama glukoze u krvi, dolazi i do izlučivanja glukoze mokraćom. Pojava glukoze u mokraći naziva se **glukozurija**. Glukozurija se može javiti i kod osoba sa nekim urođenim defektima u radu bubrega.

Pored glukoze, u mokraći se mogu naći i druga jedinjenja koja imaju redukcione osobine. To su različiti lekovi, antibiotici, zatim mokraćna kiselina i drugo, pa se sa sigurnošću ne može odrediti metodama redukcije glukoze. Zato se u novije vreme glukoza u mokraći dokazuje **reagens trakama**. Deo trake koji služi za dokazivanje impregniran je smešom enzima koji specifično reaguju sa glukozom. Pored enzima, u smeši se nalazi i neko organsko jedinjenje koje se boji proizvodima enzimske reakcije. Ovaj način dokazivanja glukoze u mokraći je brz, osetljiv i specifičan.

Za dokazivanje pojedinih monosaharida do čije ekskrecije može doći kod nekih bolesti (na primer, galaktoza ili fruktoza) koriste se složenije hemijske metode.

Karakteristične reakcije za pojedine monosaharide

Značajna reakcija za dokazivanje pojedinih monosaharida zasniva se na reakciji ovih jedinjenja sa viškom fenilhidrazina, pri čemu nastaju **ozazoni**:

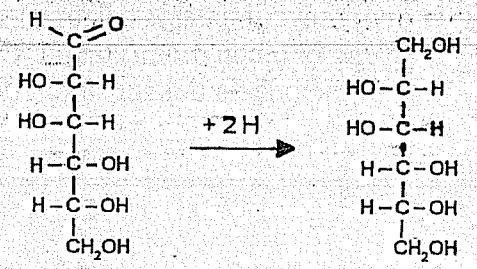


aldoza fenilhidrazin ozazon

Ozazoni su slabo rastvorni kristalni derivati karakteristični za pojedine monosaharide.

Redukcija aldehidne grupe monosaharida

Redukcijom aldehidne grupe monosaharida nastaju **polihidroksilni alkoholi**. Tako se redukcijom manoze dobija **manitol**:

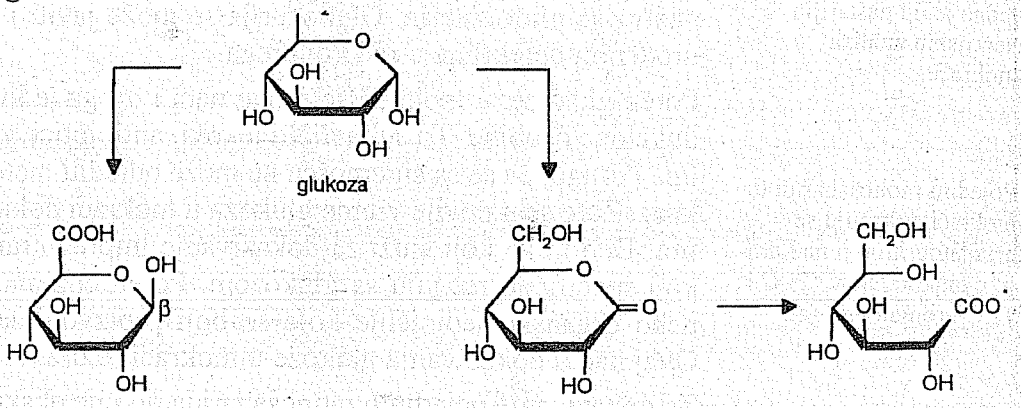


D-manoza manitol

Oksidacijom glukoze mogu nastati dve kiseline.

Aldehidna grupa monosaharida se može oksidovati, pri čemu kao proizvodi oksidacije nastaju monokarbonske kiseline. Ovakvom oksidacijom iz glukoze se dobija **glukonska kiselina**, a ako se uslovi podese tako da se oksiduje samo primarna alkoholna grupa na šestom C-atomu, iz glukoze nastaje **glukuronska kiselina**:

Glukonska kiselina nastaje kao jedan od intermedijarnih proizvoda katabolizma glukoze.



glukoza

D-glukuronska kiselina glukonolakton glukonska kiselina

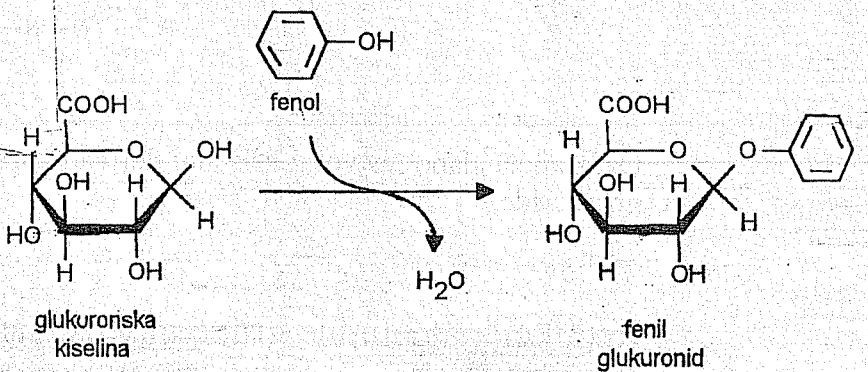
Sa jedinjenjima koja poseduju slobodnu hidroksilnu grupu, kao što su alkoholi, fenoli ili kiseline, glukuronska kiselina gradi **glukuronide**. Svi glukuronidi su u vodi veoma rastvorni, pa je njihova sinteza važna u procesima eliminacije nepotrebnih i štetnih materija iz organizma.



Uloga glukuronske kiseline u reakcijama detoksifikacije je izuzetno značajna. U jetri se sintetizuju glukuronidi bilirubina, hormona, lekova i otrova.

Mnoge toksične supstance ili lekovi, kao i njihovi ili drugi endogeni metaboliti (kao što su steroidni hormoni ili bilirubin) su jedinjenja teško rastvorna u vodi. Da bi se obezbedila što brža ekskrecija i izbacivanje ovih proizvoda iz organizma, najčešće se jedine sa glukuronskom kiselinom gradeći u vodi veoma rastvorne glukuronide.

Tako se, u reakciji sa glukuronskom kiselinom, toksični i nerastvorni u vodi fenol pretvara u **fenil-glukuronid**, rastvoran u vodi.



fenol

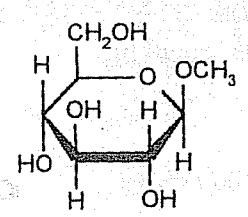
glukuronska kiselina H_2O fenil glukuronid

Ove su reakcije od značaja u toksikologiji jer su glukuronidi, pored toga što su u vodi rastvorljivi, najčešće i manje toksični.

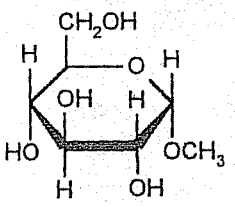
Stvaranje glikozida

Poluacetalne hidroksilne grupe cikličnih oblika monosaharida imaju veliku reakcionu sposobnost. Stupaju u reakcije sa OH-grupama različitih jedinjenja, alkoholima, fenolima i drugim, gradeći **acetale**.

Acetali koji nastaju uz učešće bar jednog molekula monosaharida nazivaju se **glikozidi**, pa je ovakva veza **glikozidna**. Zagrevanjem glukoze sa metanolom dobija se smeša α- i β-metilglikozida:

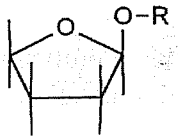


α-metilglikozid

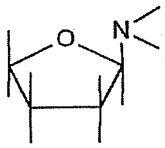


β-metilglikozid

Glikozidi su veoma rasprostranjeni u biljnom svetu. Poznat glikozid je indikan, iz koga se nekad dobijao indigo ili amigdalin (Sastojak gorkih badema).



O-glikozid



N-glikozid

Pročitajte o nukleinskim kiselinama, str. 266.

Acetalna veza je mnogo stabilnija od hemiacetalne. Hidrolizuje se pod uticajem kiselina ili enzima, ali je stabilna prema bazama. Oksidaciona sredstva koja utiču na hemiacetalnu vezu ne deluju na acetalnu.

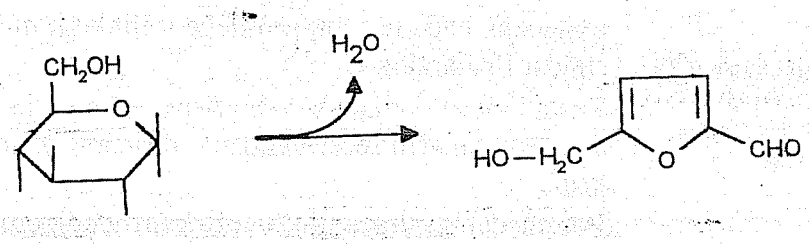
Prikazani metilglikozidi su primer **O-glikozida**, jer je nešećerni deo (aglikon) vezan za ugljenohidratni deo preko kiseonika. Pored ovih, postoje i N-glikozidi u jedinjenjima koja su posebno značajna za živi svet. **N-glikozidi** nastaju reakcijom između hidroksilne grupe ugljenih hidrata i NH-grupa drugih jedinjenja. N-glikozidi se grade u nukleotidima, sastavnim delovima nukleinskih kiselina.

Glikozidna veza može nastati i između dva molekula monosaharida, pri čemu nastaju ugljeni hidrati složene strukture, **oligosaharidi**, a veliki broj monosaharida vezan na ovaj način gradi **polisaharide**. Prilikom stvaranja ovakvih glikozidnih veza mogu učestvovati dve poluacetalne OH-grupe. Tada kao proizvodi nastaju **neredukcioni** oligosaharidi (na primer, disaharid saharoza). Veza dva monosaharida se može ostvariti i između jedne ovakve i jedne primarne ili jedne sekundarne hidroksilne grupe (kao kod laktoze ili maltoze). U ovom drugom slučaju nastaju oligosaharidi koji imaju **redukcione** osobine.

Enzimi koji razlažu glikozide su glikozidaze.

Reakcija dehidratacije monosaharida

Pod uticajem koncentrovanih kiselina monosaharidi se dehidratišu, uz izdvajanje vode. Pri tome nastaje **furfural** ili njegovi derivati:

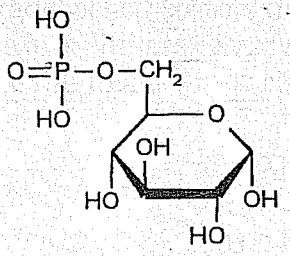


Ova reakcija čini osnovu nekih analitičkih metoda za određivanje ugljenih hidrata.

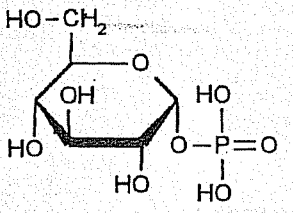
Građenje estara

Monosaharidi grade sa kiselinama estre. Veoma su važni estri fosforne kiseline, kao što su **glukoza 6-fosfat** i **glukoza 1-fosfat**, važni međuproizvodi u metabolizmu glukoze:

Pročitajte o metabolizmu glukoze, str. 59.



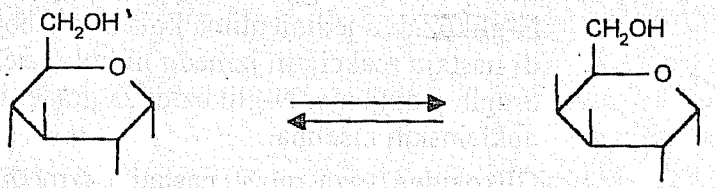
α-D-glukoza-6-fosfat



α-D-glukoza-1-fosfat

Međusobno pretvaranje monosaharida

U metabolizmu ugljenih hidrata značajne su i reakcije međusobnog pretvaranja nekih monosaharida. Takvo je reversibilno pretvaranje glukoze u galaktozu:



glukoza galaktoza

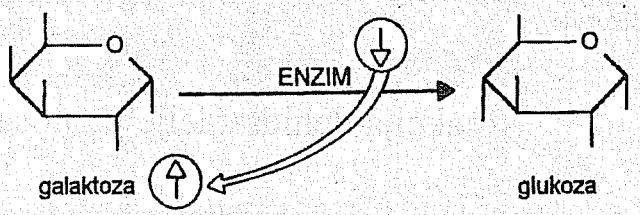
važna reakcija u metabolizmu galaktoze.

Galaktozemija je jedna od mnogih naslednih bolesti.

Rano otkrivanje bolesti omogućava njeno uspešno lečenje uzimanjem hrane bez galaktoze.

Galaktozurija može biti i alimentarna, posebno kod osoba sa poremećenom funkcijom jetre.

Reakciju pretvaranja galaktoze u glukozu katalizuje jedan specifičan enzim. Ako on nedostaje, može doći do poremećaja u katabolizmu galaktoze i nagomilavanja ovog monosaharida u tkivima:



Poznat je redak nasledni defekt u aktivnosti ovog enzima koji dovodi do povećanih koncentracija galaktoze u tkivima i znatnih metaboličkih poremećaja, kada nastaju promene u funkciji mnogih organa, mentalna zaostalost i katarakta.

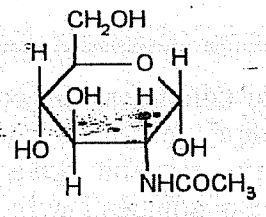
Znaci bolesti javljaju se odmah po rođenju, jer novorođenčad nisu u stanju da „vare" mlečni šećer laktozu – disaharid koji se sastoji iz galaktoze i glukoze.

Poremećaj se dokazuje hemijskom analizom krvi, mokraće i eritrocita. Povećani sadržaj galaktoze u krvi (**galaktozemija**) i mokraći (**galaktozurija**), kao i nedostatak specifičnog enzima u eritrocitima potvrđuju postojanje ove nasledne bolesti.

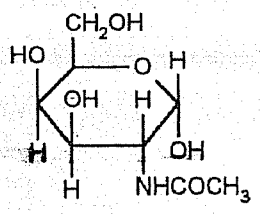
U prirodi se nalaze mnoga jedinjenja slična po strukturi monosaharidima. To su aminošećeri, sijalinska kiselina i druga.

Glukozamin ulazi u sastav hitina beskičmenjaka.

Aminošećeri su jedinjenja u kojima je jedna hidroksilna grupa, obično u položaju C-2 monosaharida, zamenjena amino-grupom. U živim bićima se često nalaze aminošećeri, **glukozamin i galaktozamin**, kao i jedinjenja u kojima je amino-grupa acetilovana ili sulfonovana:

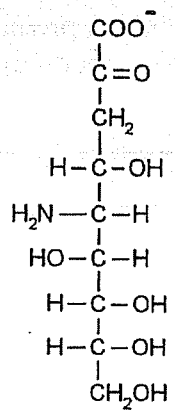


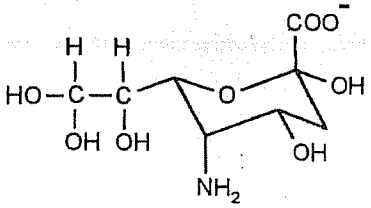
N-acetil-α-D-glukozamin



N-acetil-α-D-galaktozamin

Sijalinska kiselina je po strukturi slična monosaharidima:



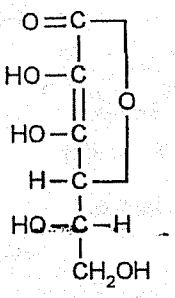


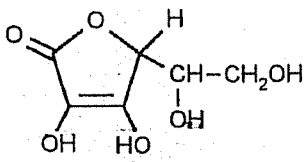
Aminošećeri i sijalinska kiselina ulaze u sastav strukturnih polisaharida ili glikoproteina.

Vitamin C

Prvi put je izolovan 1932. god. iz limunskog soka.

Vitamin C ili **askorbinska kiselina**, jedan je iz grupe vitamina rastvorljivih u vodi. Slične je strukture sa monosaharidima:



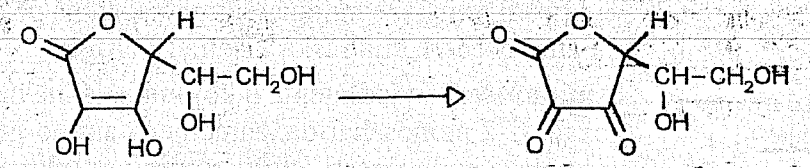


Pročitajte o vitaminima, str. 165. i 202.

To je jedan od vitamina najprostije hemijske građe. U većim količinama vitamin C se nalazi u paprici, limunu, borovnici i uopšte u svežem voću i povrću. To je čvrsta kristalna supstanca, kiselog ukusa, lako rastvorljiva u vodi. Nepostojan je na višim temperaturama, a u prisustvu gvožđa ili bakra lako se oksiduje, zato što je redukciono sredstvo. Lako otpušta dva atoma vodonika i prelazi u **dehidroaskorbinsku kiselinu**:

Vitamini E i C su antioksidativna sredstva.

Za razliku od većine životinja koje mogu da sintetizuju vitamin C iz glukoze ili drugih jedinjenja, čovekov organizam to nije u stanju.



askorbinska kiselina dehidroaskorbinska kiselina



Iako razlog ovoj pojavi nije ustanovljen, potrebe čoveka za vitaminom C su znatno veće od potreba za drugim vitaminima.

Vitamin C deluje kao kofaktor nekih enzima. Katalizuje reakcije hidroksilovanja aminokiseline prolina i obezbeđuje pravilan metabolizam kolagena, značajnih proteina vezivnih tkiva. U nedostatku askorbinske kiseline stvara se abnormalni kolagen i javlja se oboljenje **skorbut**. To je vrsta avitaminoze koja se često javljala kod pomoraca na dugim plovidbama. Za ovo oboljenje karakteristična je pojava zapaljenja desni, klaćenje i ispadanje zuba i potkožna krvarenja. Kao posledica nedostatka vitamina C uočena je i smanjena otpornost prema infekcijama, pa se prilikom epidemije gripa i drugih bolesti preporučuje preventivno uzimanje većih količina ovog vitamina.

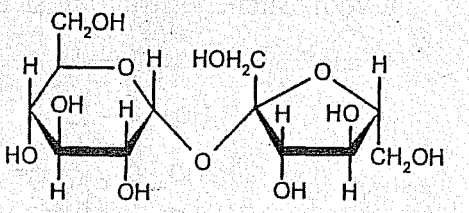
Oligosaharidi

Vezivanjem dva molekula monosaharida glikozidnom vezom, uz izdvajanje jednog molekula vode, nastaju **disaharidi**. Kao i monosaharidi, i ovi ugljeni hidrati rasprostranjeni su u prirodi i veoma su rastvorljivi u vodi. Hidrolizom pod uticajem kiselina ili enzima daju dva monosaharida.

U ishrani čoveka značajna su tri disaharida: saharoza, maltoza i laktoza.

Saharoza, trščani šećer ili šećer iz šećerne repe, najpoznatiji je disaharid. Sastoji se iz jednog molekula D-glukoze i jednog molekula D-fruktoze međusobno vezanih glikozidnom vezom. Ova se gradi između hidroksilne grupe glukoze u položaju C-1 i hidroksilne grupe fruktoze u položaju C-2 (ili $\alpha(1 \rightarrow 2)$ vezom):

Sok šećerne trske sadrži 14% saharoze.



glukoza fruktoza

saharoza

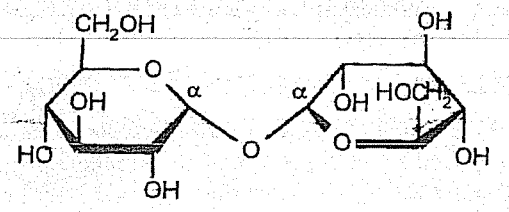
Saharoza pripada grupi neredukcionih šećera.

Glikozidna veza se u ovom slučaju gradi uz učešće poluacetalnih hidroksilnih grupa oba molekula monosaharida, pa saharoza nema redukcione osobine.

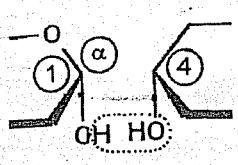
Pod uticajem kiselina saharoza hidrolizuje i daje podjednake količine glukoze i fruktoze. Pošto je ova hidroliza praćena promenom smera polarizovane svetlosti, nastala smeša naziva se **invertni šećer**. Invertni šećer je sastojak meda.

Trehaloza je glavni šećer u telesnoj tečnosti insekata, a rasprostranjena je i u biljkama.

Slično saharozi, ni disaharid **trehaloza** nema redukcione osobine:



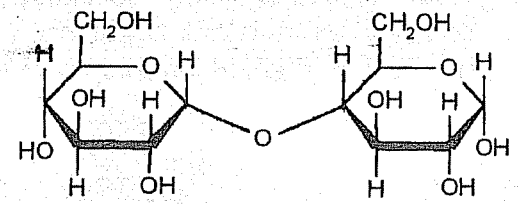
trehaloza



maltozni tip veze

Prema ovom disaharidu svi neredukujući šećeri nazivaju se šećeri **trehaloznog tipa**.

Značajan disaharid je i **maltoza**, koja se u prirodi ne nalazi slobodna. Nastaje vezivanjem dva molekula glukoze glikozidnom vezom u kojoj učestvuju hidroksilne grupe u položajima C-1 jednog i C-4 drugog molekula glukoze ($\alpha(1 \rightarrow 4)$ vezom):



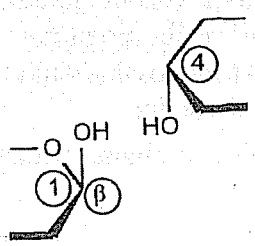
glukoza glukoza

maltoza

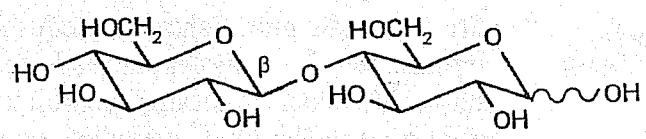
Prema redukcionim osobinama ugljeni hidrati mogu pripadati maltoznom ili trehaloznom tipu.

Kako se u molekulu maltoze nalazi slobodna poluacetalna grupa, ovaj disaharid ima, za razliku od saharoze i trehaloze,redukcione osobine. Svi ugljeni hidrati koji imaju redukcione osobine pripadaju **maltoznom tipu** šećera.

Maltoza se dobija hidrolizom skroba, što znači da se u molekulu ovog polisaharida monomeri glukoze nalaze vezani $\alpha(1 \rightarrow 4)$ glikozidnom vezom. Konformacija molekula maltoze, veoma značajna za stvaranje posebne strukture skroba u čiji molekul ulazi maltoza, prikazana je na slici 22.

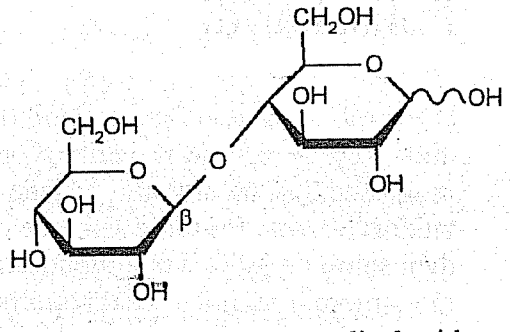


β (1— 4) tip veze



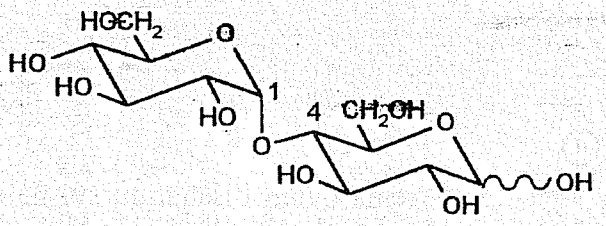
Slika 22. – Konformacija maltoze

Iz dva molekula glukoze nastaje i disaharid **celobioza**, proizvod razlaganja celuloze:



Kao i kod maltoze, glikozidna veza ovog disaharida gradi se između hidroksilnih grupa u položaju C-1 jednog i C-4 drugog molekula glukoze. Međutim, za razliku od maltoze, hidroksilna grupa na C-1 atomu je u ovom slučaju β-konfiguracije, pa je nagrađena glikozidna veza $\beta(1 \rightarrow 4)$ tipa. Kao posledi-

ca ovakvog načina vezivanja dva molekula monosaharida u celobiozi, konformacija ovog disaharida (v. sliku 23) znatno se razlikuje od one kod maltoze.

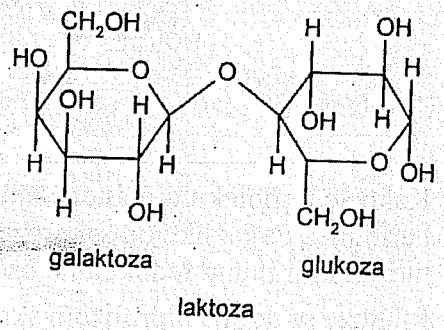


Slika 23. – Konformacija celobioze

I maltoza i celobioza nastaju glikozidnom vezom između dva molekula glukoze.

Zato se po strukturi i osobinama razlikuju i polisaharidi, celuloza i skrob, u čiji sastav ulaze ovi disaharidi: celobioza u celulozi a maltoza u skrobu.

Laktoza ili **mlečni šećer** je takođe disaharid rasprostranjen u prirodi. Sastoji se iz jednog molekula D-glukoze i jednog molekula D-galaktoze međusobno vezanih glikozidnom $\beta(1 \rightarrow 4)$ vezom:



laktoza

Ova se veza gradi između hidroksilne grupe na C-1 atomu galaktoze i na C-4 atomu glukoze. Laktoza se nalazi u mleku svih sisara. U kravljem mleku je ima 4–6%, a u humanom 5–8%. Laktoza ima jednu slobodnu hemiacetalnu grupu i ima redukcione osobine, pa pripada maltoznom tipu ugljenih hidrata.

Oligosaharidi se obično nalaze vezani za molekule proteina ili lipida.

Tri molekula monosaharida međusobno vezana glikozidnom vezom grade **trisaharide**, četiri molekula grade **tetrasaharide** itd. Na isti način mogu nastati i duži lanci oligosaharida, koji mogu da sadrže do deset monosaharidnih ostataka u molekulu. U prirodi se oligosaharidi nalaze retko slobodni.

Manji broj monosaharida gradi kraće lance oligosaharida, dok se znatno veći broj monosaharida ugrađuje u polisaharide.

Polisaharidi

U prirodi se znatan deo ugljenih hidrata nalazi u obliku polisaharida, polimera koji se sastoje iz velikog broja monosaharida. Molekuli polisaharida mogu sadržati na stotine i hiljade monosaharida međusobno vezanih glikozidnom vezom. Pri tome se grade dugi pravolinijski ili razgranati lanci izgrađeni samo od jedne vrste monosaharida (**homopolisaharidi**) ili iz više vrsta monomernih jedinica (**heteropolisaharidi**).

Fotosintezom u biljkama nastaju monosaharidi, kao što je, na primer, glukoza. Glukoza je u vodi veoma rastvorljiva, pa je potrebno da u biljkama postoje i manje rastvorni oblici ugljenih hidrata. Takvi su polisaharidi, skrob i celuloza, rezervne supstance ili materijal koji izgrađuje biljne strukture.

Skrob

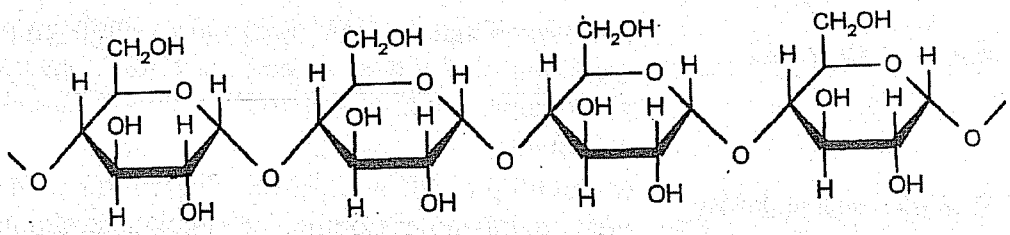
Skrob je polisaharid koji sintetizuju biljke, a u zrnu i korenju nekih biljnih vrsta je posebno zastupljen.

Potpunom hidrolizom skroba dobija se D-glukoza kao jedini proizvod. Iz toga se može zaključiti da je skrob homopolimer, koji se sastoji isključivo iz D-glukoze.

D-glukoza je osnovna jedinica koja izgrađuje skrob, celulozu i glikogen.

Ako se skrob hidrolizuje pod određenim uslovima, kao proizvod hidrolize nastaje **maltoza**. Iz toga proizlazi da je veliki broj molekula glukoze u skrobu vezan međusobno na isti način, kao i u maltozi, tj. α (1 → 4) glikozidnom vezom.

Na slici 24 prikazana je struktura jednog dela molekula skroba.

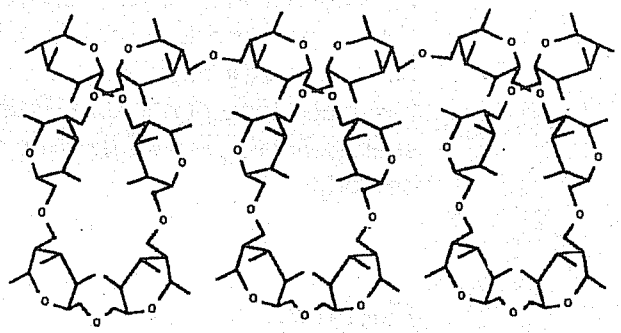


Slika 24. – Deo molekula skroba

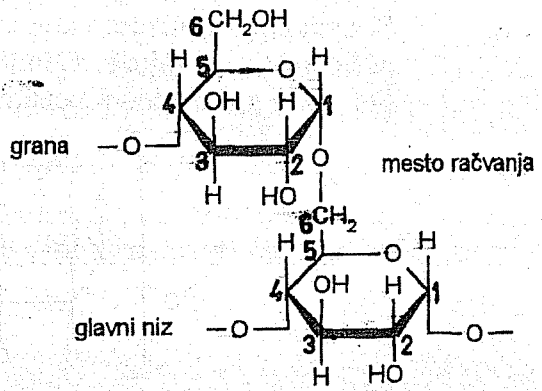
Skrob se, u stvari, ne sastoji samo od ovakvih pravolinijskih molekula, već ga čine dve vrste polimera, α-amiloza i amilopektin.

Pročitajte o maltozi, str. 45.

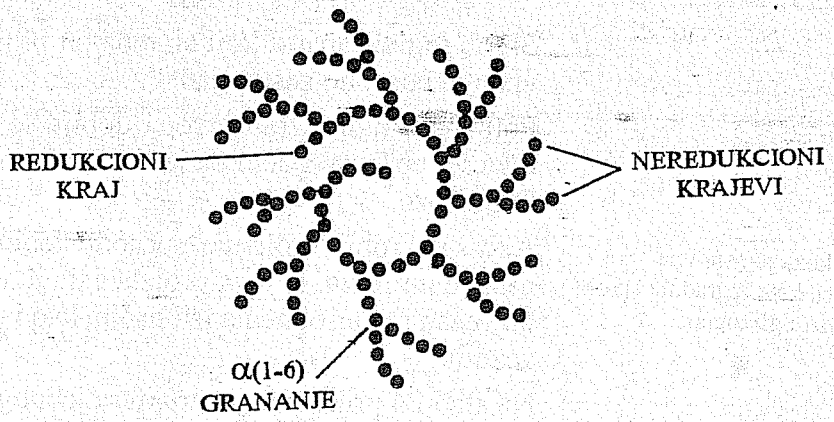
α-amiloza je dug nerazgranat polimer D-glukoze koji čini 20–30% molekula skroba. Molekul amiloze može da sadrži 250–300 molekula glukoze, a u prostoru, kao posledica konformacije molekula maltoze, ima spiralni oblik:



Amilopektin se razlikuje od α-amiloze jedino po tome što se na nekim mestima u nizu javljaju bočne grane. Amilopektin ima račvastu strukturu koja nastaje vezivanjem molekula glukoze za C-6 atom glavnog niza glikozidnom vezom (α(1 → 6) tipa):



Račvanja u amilopektinu javljaju se na svakih 25 jedinica glukoze glavnog niza:



Rastvorljivost skroba

Iako skrob sadrži veliki broj hidroksilnih grupa, zbog veličine molekula i spiralnog oblika ovaj se polimer teško rastvara u vodi. Izmešan sa vodom skrob bubri, a u ključaloj vodi skrobna zrna prskaju i nastaju njegovi koloidni rastvori.

Hemijske osobine skroba

Molekuli glukoze su u skrobu vezani $\alpha(1 \rightarrow 4)$ vezom. I pored toga, skrob nema redukcione osobine, jer molekul skroba ima veoma mali broj krajnjih, terminalnih, jedinica glukoze sa slobodnom aldehidnom grupom.

Kiseline i enzimi hidrolizuju skrob.

Skrob je važan sastojak hrane, a varenje skroba se odvija hidrolizom pod uticajem enzima. Kod potpune hidrolize skroba varenje je potpuno i kao jedini proizvod nastaje glukoza.

Delimičnom hidrolizom skroba pod uticajem kiselina ili enzima nastaju degradacioni proizvodi koji se nazivaju **dekstrini**.

Reakcija skroba sa jodom

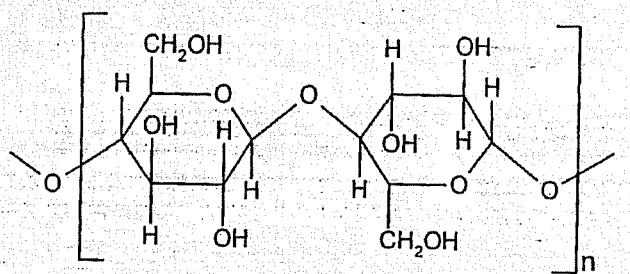
Skrob reaguje sa jodom na poseban način, dajući karakterističnu intenzivnu tamnoplavu boju. Ova reakcija nastaje kao posledica ugrađivanja molekula joda u međuprostore molekula skroba. Ukoliko se prostorna struktura skroba na bilo koji način naruši, na primer delimičnom hidrolizom, jod ne daje karakterističnu plavu boju. Prema tome koliko je hidroliza napredovala, nastaju ljubičasti, crveni ili mrko obojeni proizvodi, ili se boja sa jodom uopšte ne javlja.

Celuloza

Kod celobioze dva molekula glukoze vezana su β-$(1 \rightarrow 4)$ glikozidnom vezom.

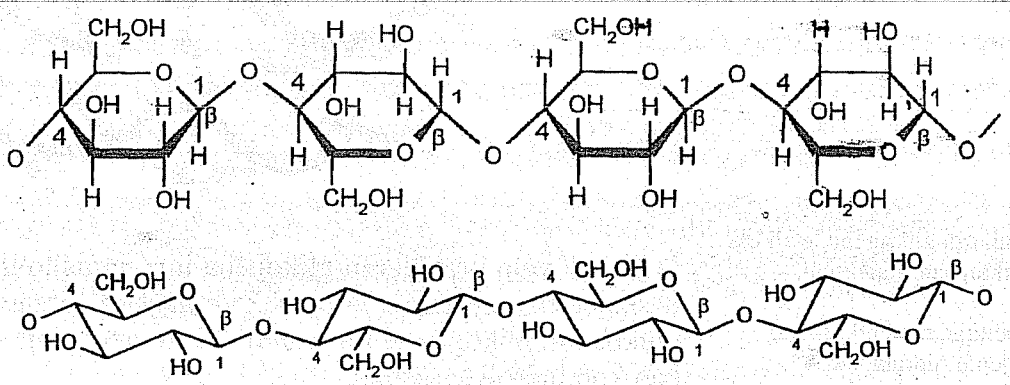
Celuloza je polisaharid najrasprostranjeniji u biljkama. Gradi strukturne elemente ćelijskih zidova i određuje oblik biljnih ćelija. Vlakna pamuka su izgrađena isključivo od celuloze. Celuloza je, kao i skrob, polimer glukoze u kome su molekuli glukoze međusobno vezani glikozidnim vezama.

Potpunom hidrolizom celuloze nastaje D-glukoza, a za razliku od skroba i nešto malo **celobioze**. Celuloza je polimer glukoze međusobno povezane $\beta(1 \rightarrow 4)$ glikozidnom vezom:



Polimeri glukoze vezani su u skrobu $\alpha(1 \rightarrow 4)$, a u celulozi $\beta(1 \rightarrow 4)$ glikozidnom vezom.

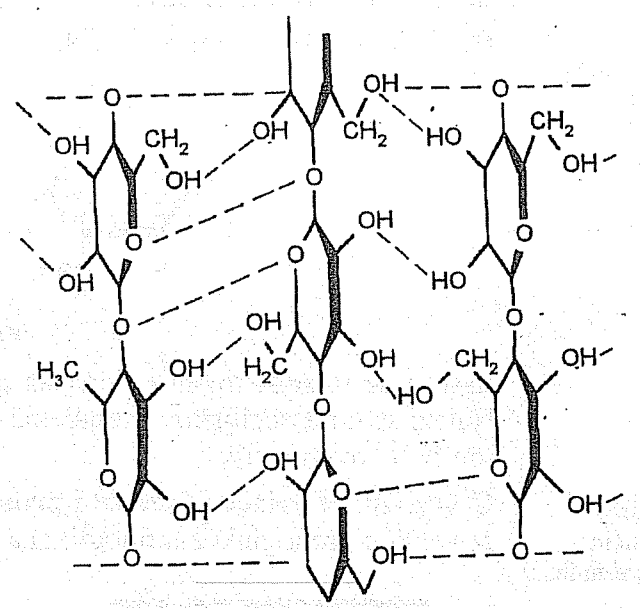
Struktura jednog dela molekula celuloze i njegova konformacija prikazane su na slici 25.



Slika 25. – Struktura i konformacija jednog dela molekula celuloze

Veoma velike razlike između osobina skroba i celuloze posledica su jedne jedine razlike u glikozidnoj vezi molekula glukoze.

Iako su skrob i celuloza istog hemijskog sastava i slične strukture, njihove osobine se znatno razlikuju zbog razlike u glikozidnim vezama kojima su vezani monomeri glukoze. Ovakav način vezivanja molekula glukoze čini da molekul celuloze ima oblik lanca u kome se može naći 1 000–3 000 ostataka glukoze. Više lanaca celuloze međusobno je povezuje vodoničnim vezama i gradi strukture koje su u vodi nerastvorne.

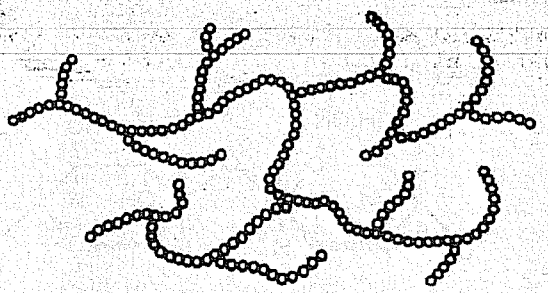


Većina kičmenjaka nije u stanju da hidrolizuje pa ni da vari celulozu, jer nema enzime neophodne za ovaj proces. To su specifični enzimi koji su u stanju da hidrolizuju β-glikozidnu vezu između monomera glukoze u celulozi. Izuzetak su preživari, kao i neke vrste puževa koji poseduju ove specifične enzime, **celulaze**, a koje sintetizuju mikroorganizme probavnog trakta.

Glikogen

Skrob je rezervni polisaharid biljaka, dok je **glikogen** rezervni polisaharid životinja. Glikogen je polisaharid koji se takođe sastoji iz glukoze, ali je veoma razgranate strukture:

Glikogen je glavni rezervni polisaharid životinjskih ćelija.



Struktura glikogena je slična strukturi amilopektina.

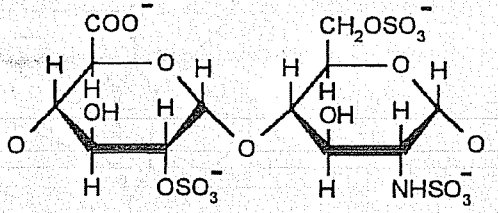
U čovekovom organizmu glikogena ima naročito u ćelijama jetre (do 7%) i u skeletnim mišićima. Ako u životinjskom organizmu postoji potreba za glukozom, glikogen se razgrađuje. Ova razgradnja se ne odvija na isti način kao kod hidrolize skroba.

Pročitajte o metabolizmu ugljenih hidrata, str. 65.

Svi do sada opisani polisaharidi – skrob, celuloza i glikogen, sastoje se samo od jedne vrste monosaharida. Međutim, u prirodi su poznati i polisaharidi–polimeri iz dve ili više vrsta monosaharidnih ostataka. Ovakvi polisaharidi često grade vezivna tkiva. Ovoj grupi polisaharida pripadaju **glukozaminoglikani**, linearni polimeri sastavljeni iz disaharidnih jedinica koje se ponavljaju. To su najčešće sulfonovani aminošećeri i glukuronska kiselina. Zajedno sa kolagenom, glukozaminoglikani su važni sastavni delovi vezivnih tkiva.

Heparin je glukozaminoglikan koji nije sastojak vezivnog tkiva:

Heparin se često koristi kao antikoagulaciono sredstvo u terapiji i laboratorijskoj praksi.

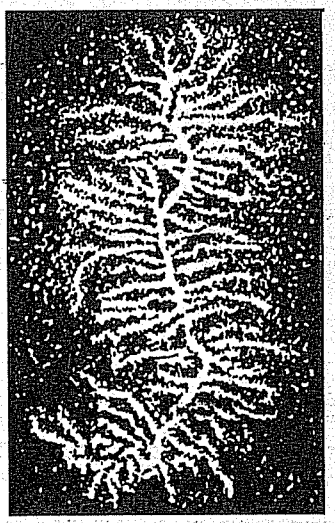


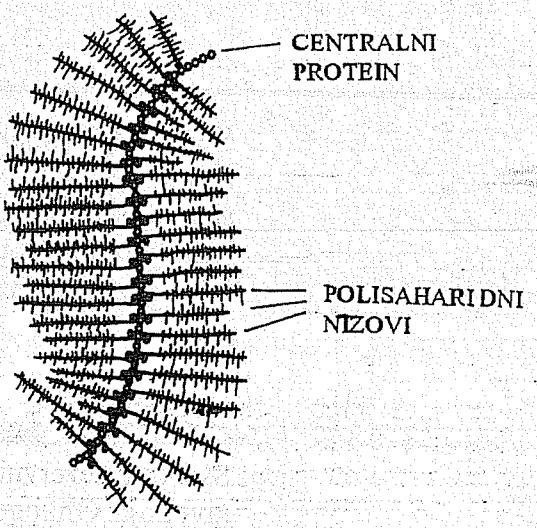
heparin

Sastoji se iz sulfonovanih derivata glukuronske kiseline i aminošećera. Nalazi se u intraćelijskim granulama arterija i plućnog tkiva i značajan je inhibitor koagulacije.

Proteoglikani sadrže veoma velike količine ugljenih hidrata vezanih za proteine.

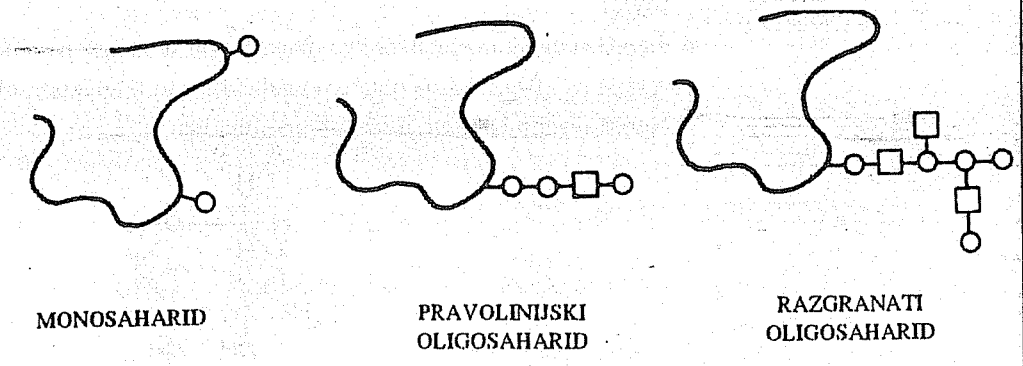
U vezivnim tkivima nalaze se i **proteoglikani**. Ova se jedinjenja sastoje iz velikog broja glukozaminoglikana vezanih za jedan centralni protein:





Glikoproteini i glikolipidi imaju veoma složenu strukturu. U čovekovom organizmu obavljaju niz veoma važnih i složenih funkcija.

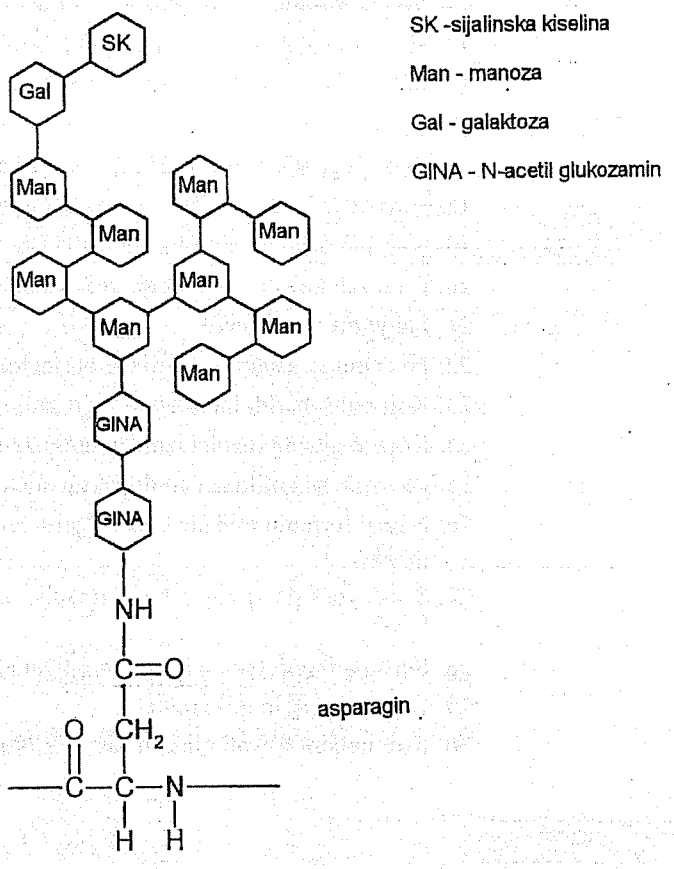
Za razliku od proteoglikana, **glikoproteini** sadrže manji broj ugljenih hidrata kovalentno vezanih za proteine. Ugljenohidratni delovi vezani za proteine mogu biti raznovrsne strukture. Tako su za proteine vezani i monosaharidi i kraći ili duži lanci oligosaharida, koji mogu biti pravolinijski ili razgranati:



MONOSAHARID | PRAVOLINIJSKI OLIGOSAHARID | RAZGRANATI OLIGOSAHARID

Oligosaharidni deo glikoproteina uslovljava njegovu rastvorljivost i postojanost. Posebne uloge igraju u procesima prepoznavanja.

U oligosaharidnim lancima glikoproteina se ne mogu naći svi monosaharidi, već ih čini manji broj određenih šećera. To su heksoze, manoza i galaktoza, heksozamini, N-acetilglukozamin i N-acetilgalaktozamin, sijalinska kiselina i L-dezoksigalaktoza, fukoza. Oligosaharidni lanci su vezani za određene aminokiseline proteina, i to za asparagin (**N-glikozilovanje**), serin ili treonin (**O-glikozilovanje**). Primer jednog razgranatog oligosaharidnog lanca vezanog za asparagin prikazan je na slici 26.



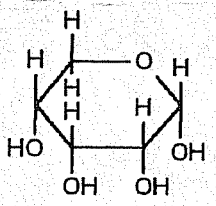
Slika 26. – Oligosaharidni lanac jednog N-glikozilovanog glikoproteina

Pored glikoproteina, od značaja su i glikolipidi, jedinjenja ugljenih hidrata sa lipidima.

Većina proteina u čovekovom organizmu su glikoproteini. Glikoproteini su i enzimi, hormoni, faktori koagulacije, receptori, imunoglobulini i mnogi transportni proteini.

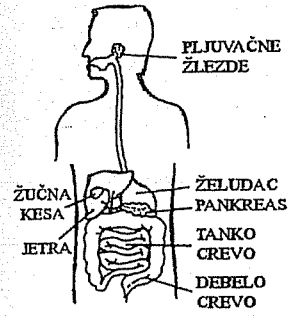
U ovom poglavlju upoznali ste osnovne osobine i funkcije ugljenih hidrata. Odgovorite na sledeća pitanja.

1. Koji su monosaharidi najobilniji a) u krvi čoveka, b) u medu?
2. Koji su glavni rezervni ugljeni hidrati a) u biljkama, b) u organizmu čoveka?
3. Napiši strukturne formule nekoliko a) aldoheksoza, b) ketopentoza, c) aminošećera.
4. Šta su a) glukoza, b) glikozidi, c) glukuronidi?
5. Napiši formulu 2-dezoksiriboze. U sastav kojih biomakromolekula ulazi ovaj monosaharid?
6. Napiši svih pet mogućih oblika manoze koji se nalaze u ravnoteži u vodenom rastvoru?
7. Napiši α- i β-piranozne oblike: a) galaktoze, b) D-glukoze, c) D-manoze.
8. Napiši linearnu strukturu ovog monosaharida:



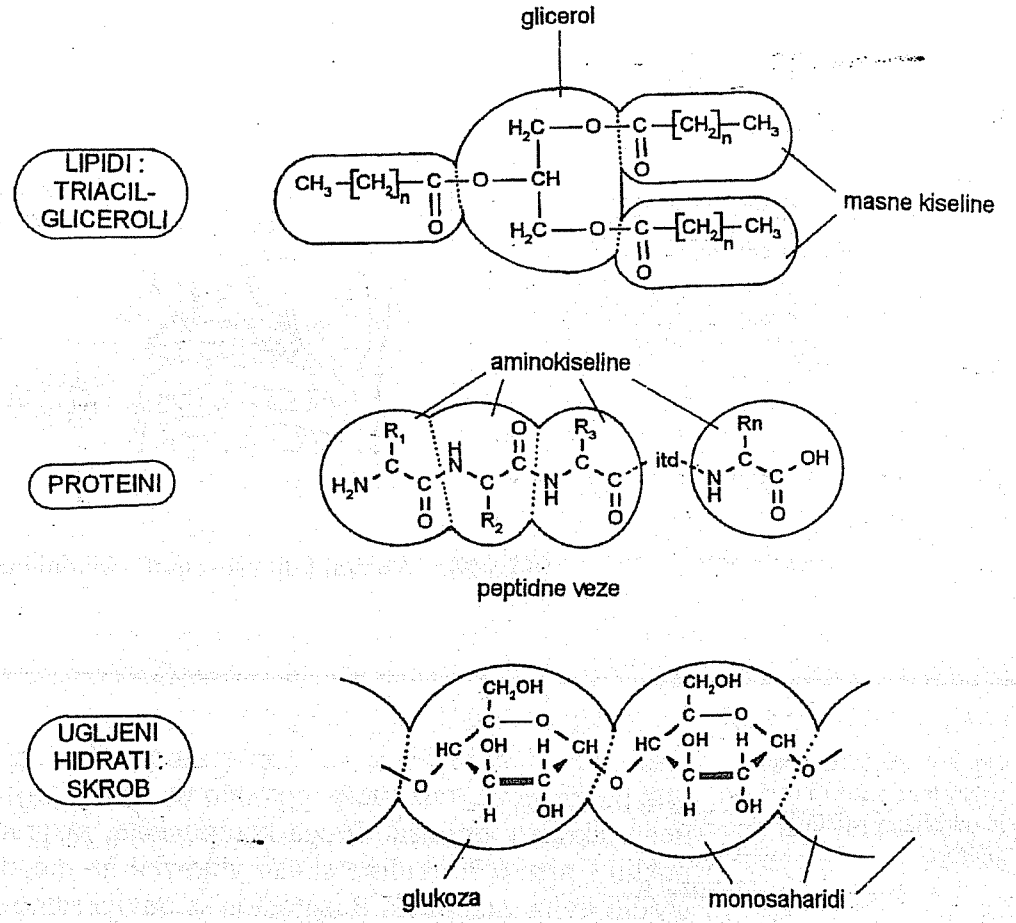
   Koji je to monosaharid?
9. Napiši strukture a) etil-β-glikozida, metil-α-galaktozida.
10. Napiši formulu fenilglukuronida. Sa kojim još jedinjenjima glukuronska kiselina može graditi glukuronide?
11. Na koji se način može dokazati prisustvo glukoze u mokraći?
12. Koji se ugljeni hidrati mogu naći u mokraći pod normalnim uslovima, prilikom određene ishrane ili u toku bolesti?
13. Napiši formule estara glukoze sa fosfornom kiselinom značajnih za metabolizam.
14. Šta je to galaktozemija, a šta galaktozurija?
15. Zašto ishrana bez galaktoze poboljšava stanje kod obolelih od galaktozemije?
16. Kakvu ulogu ima vitamin C u čovekovom organizmu?
17. Zbog čega vitamin C može da deluje kao antioksidaciono sredstvo?
18. Koja se jedinjenja slična monosaharidima takođe nalaze u prirodi?
19. Napiši jednačine hidrolize: a) saharoze, b) celobioze, c) maltoze, d) laktoze.
20. Da li saharoza i skrob imaju redukcione osobine i zašto?
21. Šta je invertni šećer?
22. Po čemu se saharoza razlikuje od maltoze, a po čemu maltoza od celobioze?
23. Koji polisaharidi hidrolizom daju samo D-glukozu?
24. Koja je glavna razlika između amiloze i celuloze?
25. Po čemu su amiloza i amilopektin slični, a po čemu različiti?
26. Napiši formulu trehaloze. Da li je to redukcioni šećer i šta nastaje hidrolizom ovog disaharida?
27. Šta dovodi do spiralne konformacije amiloze, a šta do linearnog oblika molekula celuloze?
28. Šta su glikoproteini a šta proteoglikani?
29. Da li je heparin glikoprotein?
30. Koji ugljeni hidrati ulaze u sastav glikoproteina?

Metabolizam ugljenih hidrata



Varenje hrane se vrši uz pomoć raznih sokova za varenje, pljuvačke, stomačnog, pankreasnog i crevnog soka.

Hrana koju čovek svakodnevno uzima sastoji se iz smeše biomakromolekula, kao što su skrob iz krompira, proteini u mesu i jajima, lipidi u buteru ili u svinjskoj masti. Suviše veliki da bi bili apsorbovani, makromolekuli moraju biti razloženi u manje molekule organskih jedinjenja. **Varenje** je niz hemijskih procesa koji se odvijaju pri ovom razlaganju (v. sliku 27).



Slika 27. – Varenje biomakromolekula

Ugljeni hidrati su važan sastojak hrane.

Varenje hrane se obavlja u sistemu organa za varenje, **digestivnom traktu.** Prolaskom hrane kroz ovaj sistem organa makromolekuli podležu uticaju sokova za varenje, koji, sa izuzetkom žuči, predstavljaju vodene rastvore en-

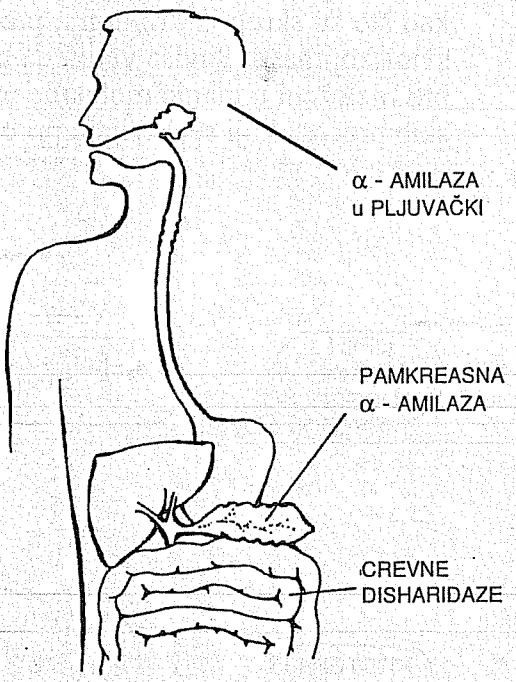
zima. Po završetku varenja neki nepromenjeni sastojci hrane ili degradacioni proizvodi odstranjuju se organima za izlučivanje.

Varenje ugljenih hidrata

U hrani se nalaze ugljeni hidrati pretežno biljnog porekla (skrob, celuloza ili disaharidi), ali iako u manjim količinama, hrana sadrži i ugljene hidrate životinjskog porekla (glikogen). Više od 50% ugljenih hidrata u hrani čini skrob. Pored toga, hrana može sadržavati i monosaharide (glukozu i fruktozu).

Obnovite o ugljenim hidratima, str. 32.

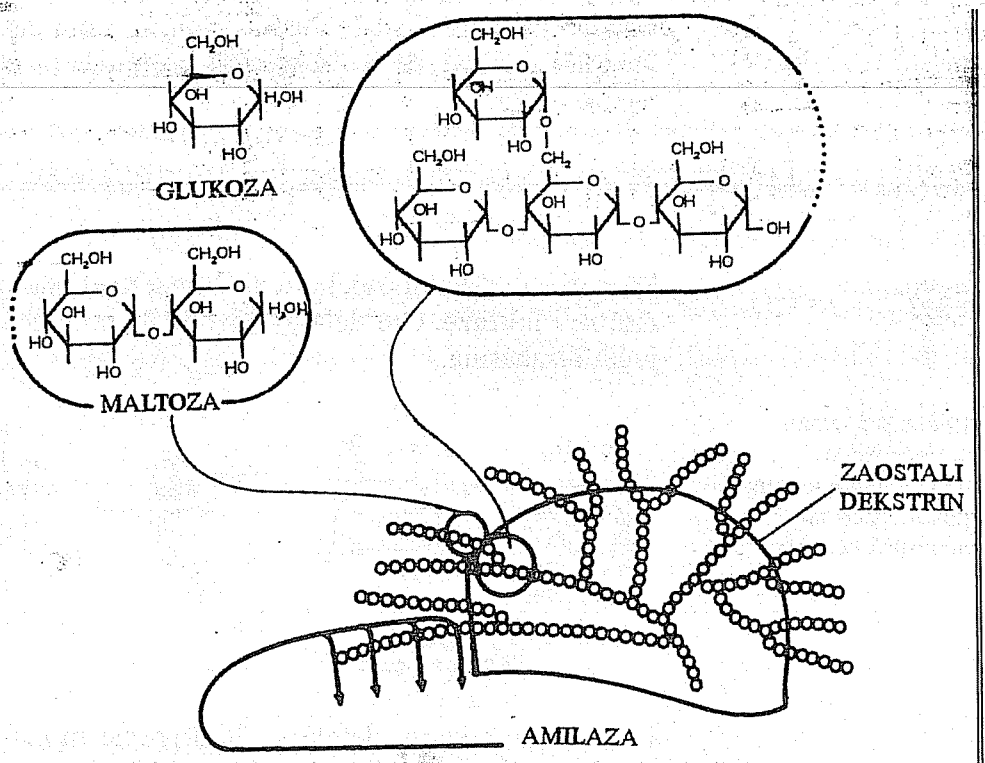
Varenje skroba počinje još u ustima pod uticajem enzima **α-amilaze** iz pljuvačke, enzima koji specifično hidrolizuje α(1 → 4) glikozidne veze polisaharida. U ustima delimično razgrađeni, molekuli skroba dalje se razgrađuju u tankom crevu pod uticajem **amilaze iz pankreasa** (v. sliku 28).



Slika 28. – Enzimi koji učestvuju u varenju ugljenih hidrata

Određivanje aktivnosti α-amilaze u krvi i urinu je od dijagnostičkog značaja.

Kako α-amilaza iz pljuvačke i pankreasnog soka razgrađuje samo α(1 → 4) glikozidne veze, ona može potpuno da hidrolizuje samo jednu komponentu skroba, amilozu. Druga komponenta, razgranate strukture, amilopektin i njemu strukturno sličan glikogen ne mogu se u potpunosti razgraditi ovim enzimima. Razgradnja se odvija samo do mesta grananja, tj. α(1 → 6) glikozidnih veza koje ne mogu da se hidrolizuju. Tako nastaju proizvodi delimično razgrađenog skroba, poznati kao **dekstrini** (slika 29). α(1 → 6) glikozidne veze hidrolizuju posebni enzimi, **α(1 → 6)-glikozidaze.** (v. sliku 29)

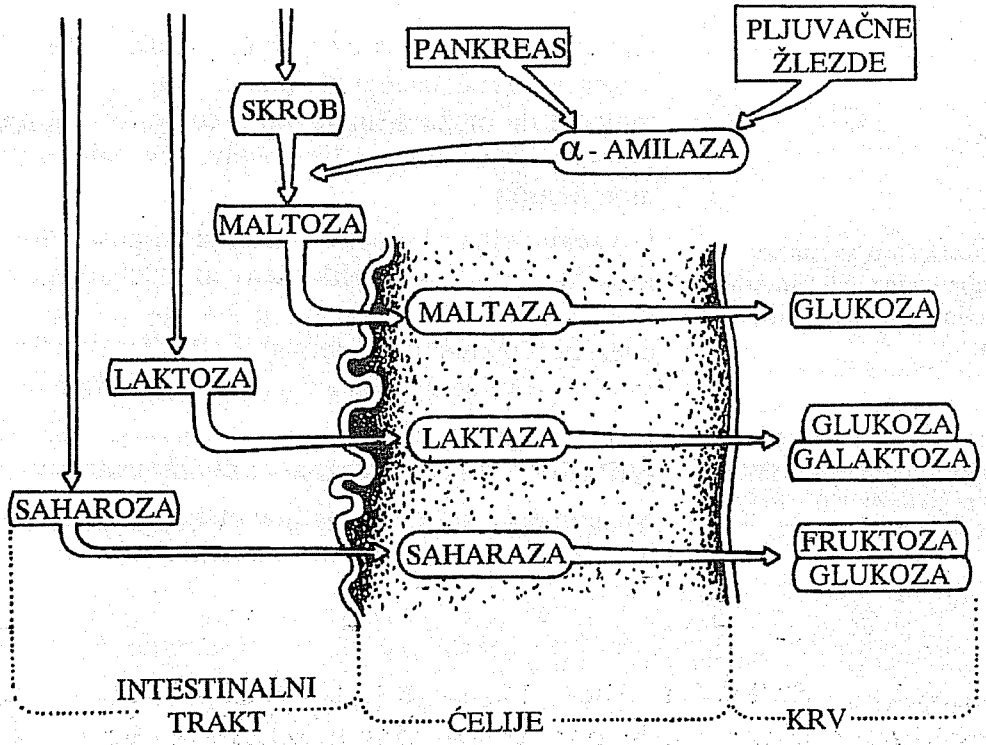


Slika 29. – Hidroliza skroba pod uticajem α-amilaze

Postoje sedam specifičnih disaharidaza: pet glikozidaza i dve galaktozidaze.

Kao krajnji proizvodi hidrolize skroba i glikogena nastaju maltoza i glukoza. Maltoza i drugi disaharidi iz hrane razgrađuju se u crevima pod uticajem enzima **disaharidaza** do monosaharida. Za svaki disaharid postoje specifične disaharidaze (v. sliku 30).

Varenjem glikoproteina nastaje manoza, a nukleinskih kiselina – pentoze.



Slika 30. – Varenje ugljenih hidrata

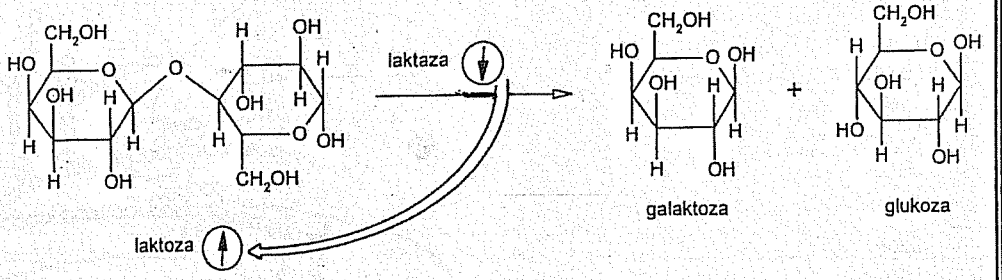
Pentoze se ne metabolizuju, već se nepromenjene izlučuju.

Varenjem hrane oslobađa se više vrsta monosaharida, a mogu se u crevnom traktu apsorbovati samo u obliku monomera kao što su: **glukoza, galaktoza** i **fruktoza**. Glukoza je najvažniji monosaharid koji se dobija varenjem.

Hranom se unosi i polisaharid celuloza, koju čovek, jer ne poseduje odgovarajuće enzime, ne može da vari. Celuloza prolazi kroz organe za varenje nepromenjena.

Primer još jednog poremećaja u metabolizmu ugljenih hidrata zbog urođenog nedostatka enzima.

Poznati su nasledni defekti u aktivnostima **disaharidaza**: **maltaze**, **saharidaze** i **laktaze**. Ovi defekti dovode do poremećaja u varenju odgovarajućih disaharida.



Osobe sa urođenim defektom **laktaze** ne mogu variti mleko ili mlečne proizvode, pošto laktaza katalizuje hidrolizu mlečnog šećera laktoze do galaktoze i glukoze.

U serumu obolelih dokazuje se prisustvo laktoze, koje nema kod zdravih osoba. Pored toga, biopsijom intestinalne mukoze dokazuje se nedostatak enzima laktaze u njoj.

Glukoza apsorbovana u crevnom epitelu prenosi se krvlju do ćelija. Posebno je značajno prenošenje glukoze u ćelije jetre. Iako je glukoza dovoljno mali molekul da može difundovati u ćelije, brzina njenog ulaska bi bila mala u mnogim tkivima da ga ne ubrzava, značajan za metabolizam glukoze, hormon **insulin**.

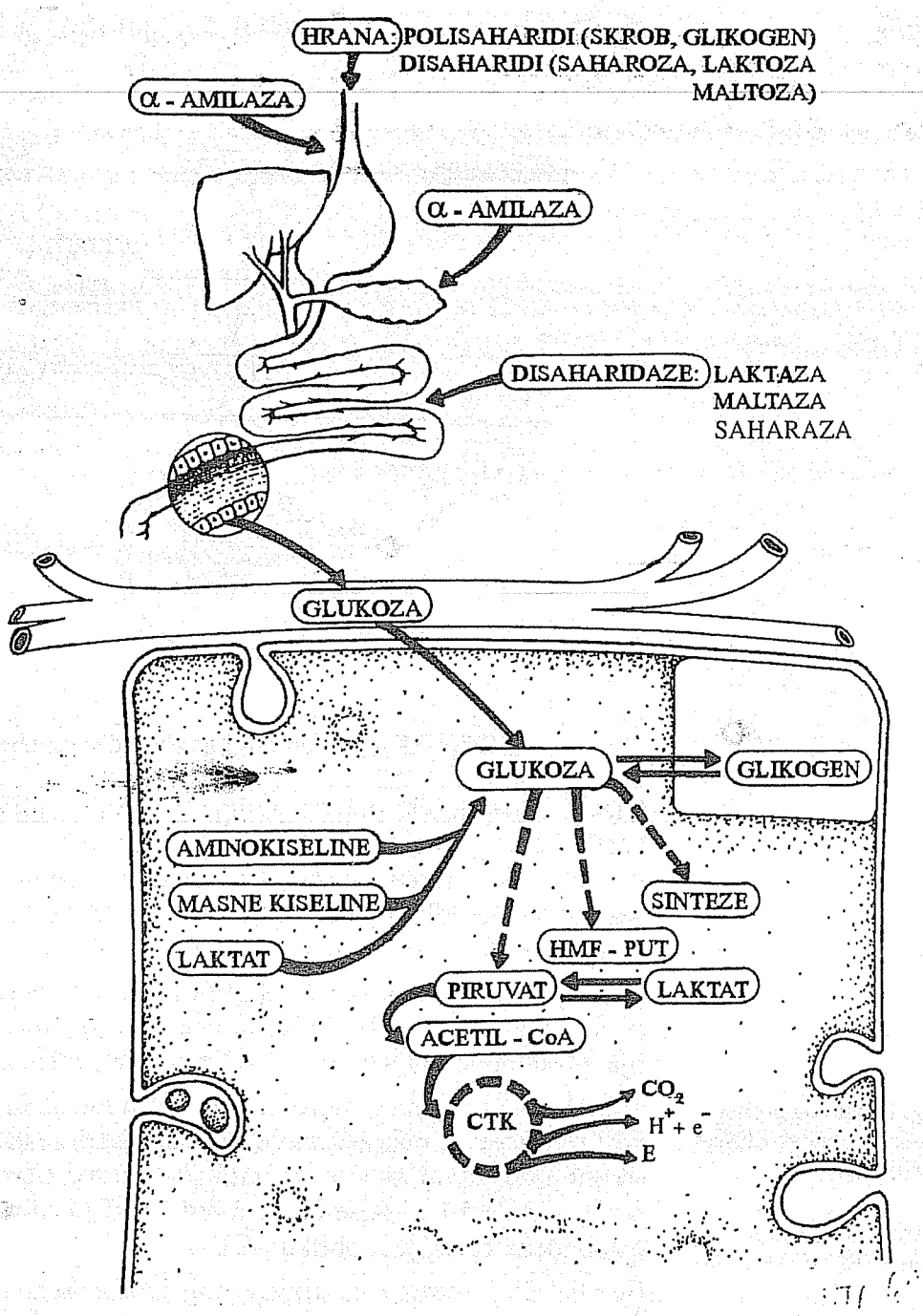
Glukoza služi za sintezu glikoproteina, nukleinskih kiselina, glikolipida, heparina i dr.

U većini ćelija glukoza se razgrađuje posebnim procesom do pirogrožđane kiseline i acetil-CoA (**glikoliza**), uz oslobađanje male količine energije. Acetil-CoA stupa u ciklus reakcija kojima se obezbeđuje za ćeliju veća količina energije (**ciklus trikarbonskih kiselina**). Ukoliko u ćeliji postoji višak glukoze, ova se ugrađuje u glikogen (**glikogeneza**).

Osim u ćelije jetre, nervnog sistema i eritrocita, u druge ćelije glukoza ulazi samo uz pomoć insulina.

Ako se pojavi nedostatak glukoze, ova se može dobiti hidrolizom glikogena (**glikogenoliza**) ili sintezom iz drugih jedinjenja (**glukoneogeneza**).

Svi pomenuti procesi koji čine metabolizam glukoze predstavljeni su na slici 31, a najvažniji od njih biće detaljnije opisani.



Slika 31. – Procesi koji se odvijaju u metabolizmu glukoze

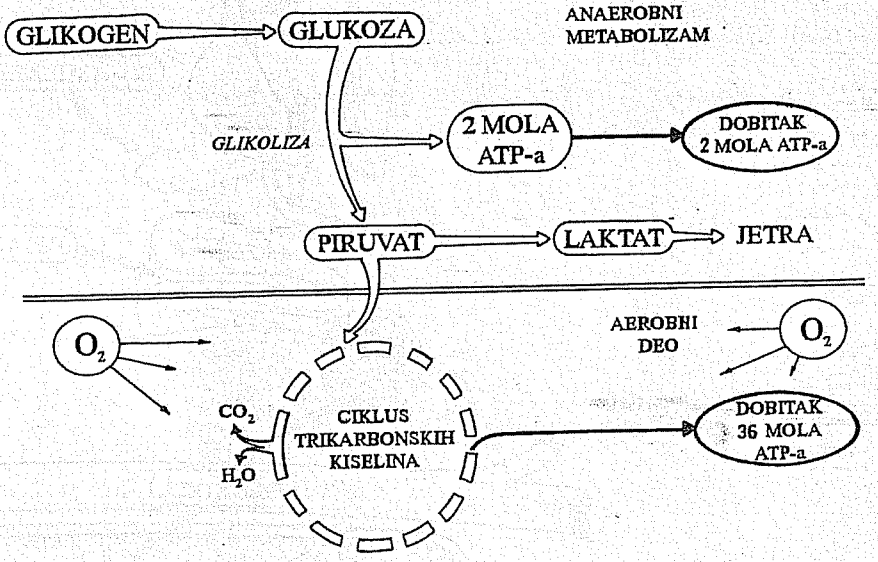
Glikoliza

Iako kao krajnji proizvod varenja ugljenih hidrata iz hrane u crevnom traktu nastaje više monosaharida, apsorbuju se samo **glukoza, galaktoza** i **fruktoza**. Međutim, glavni učesnik u metaboličkim reakcijama, kojima se obezbeđuje za organizam neophodna energija, jeste glukoza.

Glukoza se u ćelijama metabolizuje na više načina procesima u kojima se odigravaju reakcije oksidacije. Ova se oksidacija ne odigrava u jednoj hemijskoj reakciji već postepeno nizom reakcija u kojima učestvuje veliki broj enzima.

Celokupan proces koji vodi do razlaganja glukoze i oslobađanja energije može biti podeljen u dva dela. Prvi deo se odvija bez učešća kiseonika,

anaerobno, a za drugi, **aerobni** deo, potrebno je prisustvo ovoga gasa (v. sliku 32).



Slika 32. – Anaerobni i aerobni deo katabolizma glukoze

Glavni katabolički put razgradnje glukoze je **glikoliza**. To je osnovni put katabolizma glukoze, u kome ovaj monosaharid oksiduje do pirogrožđane kiseline, bez prisustva kiseonika, pod anaerobnim uslovima. Ovaj proces ne služi samo za dobijanje energije već i za pripremu ugljenih hidrata za dalju razgradnju, koja se odvija pod aerobnim uslovima.

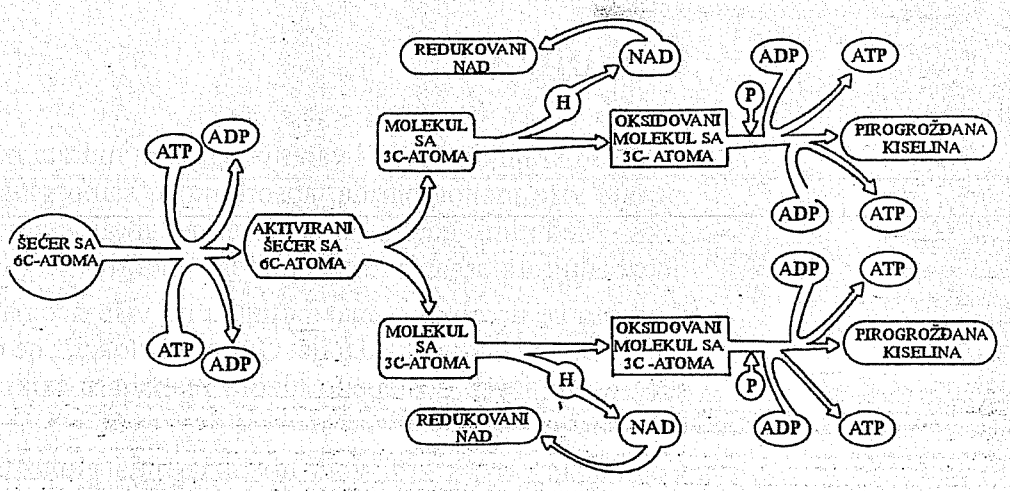
Glikoliza je najstariji tip metaboličkog pretvaranja, a i najrasprostranjeniji je, jer se odigrava kod svih živih bića. Iako se odigrava u citoplazmi svih ćelija, posebno je intenzivna u ćelijama jetre i mišića.

Naziv glikoliza: od grčkog glykos–šećer, sladak i lysis–rastvaranje

Glikoliza je i jedan od najbolje proučenih metaboličkih puteva. To je proces koji se sastoji iz niza od oko deset hemijskih reakcija koje se odvijaju uzastopno i postupno, uz učešće mnogih enzima. Kao krajnji proizvod nastaju, pored pirogrožđane kiseline, i redukovani piridinski nukleotidi (NADH) i oslobođena energija u obliku ATP-a.

Vidi o ovim jedinjenjima u uvodnom delu, str. 13. i 14.

Na slici 33 prikazane su krajnje pojednostavljene najvažnije reakcije glikolize.



Glikolizom se oslobađa samo mala količina slobodne energije molekula glukoze.

Slika 33. – Ključne reakcije u procesu glikolize

Zbog posebnog značaja ovog metaboličkog puta koji je prikazan na sl. 33 detaljnije će biti opisane pojedine značajne reakcije, sa naglašenom ulogom ključnih enzima glikolize.

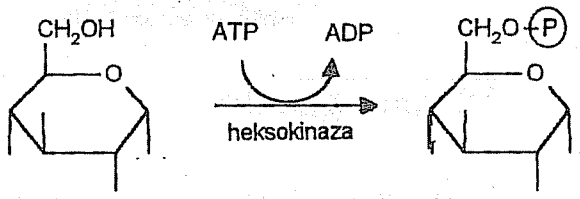
Početak glikolize

Supstrat za glikolizu je glukoza. Ovaj monosaharid dospeva u ćelije apsorpcijom iz crevnog trakta pri varenju ugljenih hidrata iz hrane ili se oslobađa iz svojih „depoa", iz molekula glikogena u jetri.

I etapa glikolize

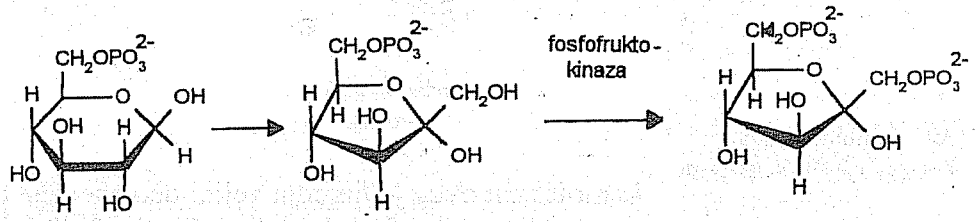
Aktiviranje glukoze fosforilacijom

Znak za početak glikolize je pretvaranje glukoze u **glukozu 6-fosfat**. To je enzimska reakcija koja se odvija uz učešće ATP-a i enzima **heksokinaze**:



Glukoza 6-fosfat je značajna „raskrsnica" više metaboličkih puteva.

Ovaj početak je značajan jer se njime „aktivira" molekul glukoze kako bi bio u stanju da pristupi procesu glikolize. Aktiviranje molekula glukoza 6-fosfata se nastavlja daljim fosforilovanjem. Pre ovog fosforilovanja izomerizacijom nastaje **fruktoza 6-fosfat**, a ovaj uvođenjem još jednog fosfatnog ostatka prelazi u **fruktoza 1,6-difosfat**:



glukoza 6-fosfat fruktoza 6-fosfat fruktoza 1,6-difosfat

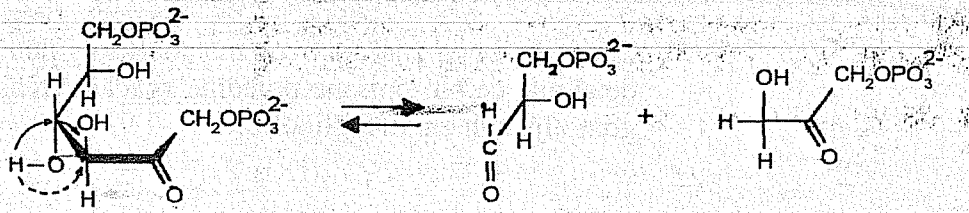
Vidi kod enzima, kontrola aktivnosti, str. 168.

Ova poslednja reakcija fosforilacije katalizovana je **enzimom 6-fosfofrukto-kinazom**, koji je jedan od najbitnijih enzima kontrole procesa glikolize. Ovaj enzim aktiviraju povećane koncentracije ADP i AMP (znak nedostatka ATP-a) i fruktoza 6-fosfata, a inhibiraju ga glavni proizvodi glikolize, ATP i NADH.

II etapa glikolize

Pretvaranje jednog molekula glukoze u dva molekula gliceraldehida.

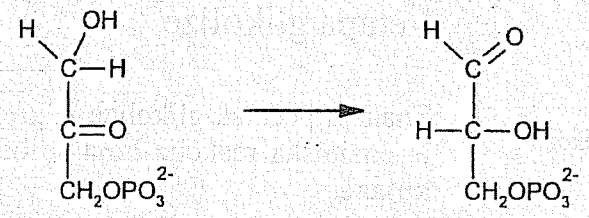
Zbog dodatne energije destabilizovan molekul fruktoze se razlaže na dva manja dela, organska jedinjenja sa po tri C-atoma – **gliceraldehid 3-fosfat** i **dihidroksiaceton-fosfat**:



fruktoza 1,6-difosfat | gliceraldehid 3-fosfat | dihidroksi-aceton-fosfat

Ovu reakciju katalizuje enzim **aldolaza**.

Za katabolizam glukoze značajna je mogućnost pretvaranja dihidroksiacetonfosfata u **gliceraldehid 3-fosfat**, pod katalitičkim uticajem **trioza fosfat izomeraze**:

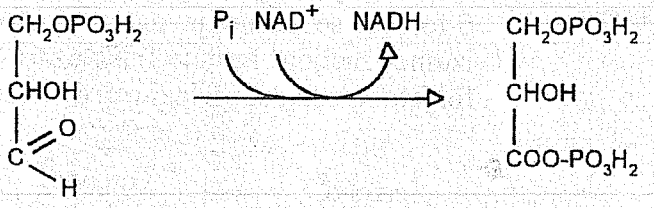


dihidroksiaceton-fosfat | gliceraldehid 3-fosfat

III etapa glikolize

Oksidacijom gliceraldehid 3-fosfata pod uticajem **gliceraldehid 3-fosfat dehidrogenaze** i u prisustvu neorganskog fosfora nastaje **1,3-difosfoglicerat**:

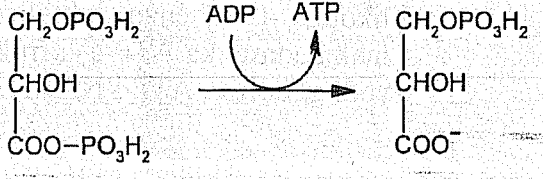
U ovoj se reakciji stvaraju dva ATP-a po molekulu glukoze.



gliceraldehid 3-fosfat | 1,3-difosfoglicerat

ATP inhibira piruvat kinazu, a ADP je aktivira.

U molekulu ovog jedinjenja veliki deo energije oksidacije nalazi se „konzerviran" u novoj fosfatnoj vezi. Enzim **fosfo-glicerat kinaza** katalizuje, odvaja i prenosi ovu fosfatnu grupu bogatu energijom na ADP, pri čemu nastaju **ATP** i **3-fosfoglicerat**:

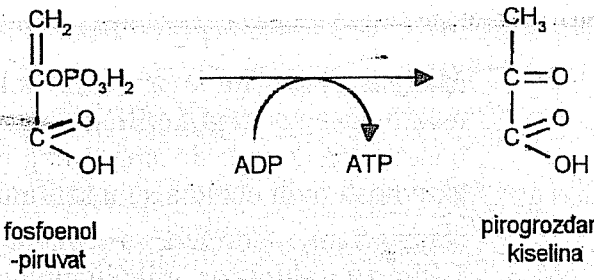


1,3-difosfoglicerat | 3-fosfoglicerat

Ovo je prva od dve reakcije u procesu glikolize u kojima nastaje ATP. Iz 3-fosfoglicerata stvaraju se, preko međuproizvoda, **enolni fosfati**, sa fosfatnom grupom koja je bogata energijom. Delovanjem enzima **piruvat ki-**

U ovoj reakciji nastaju još dva ATP-a po molekulu glukoze.

naze katalizuje se prenos ove grupe na ADP i stvara se **ATP** i **pirogro-ždana kiselina**:



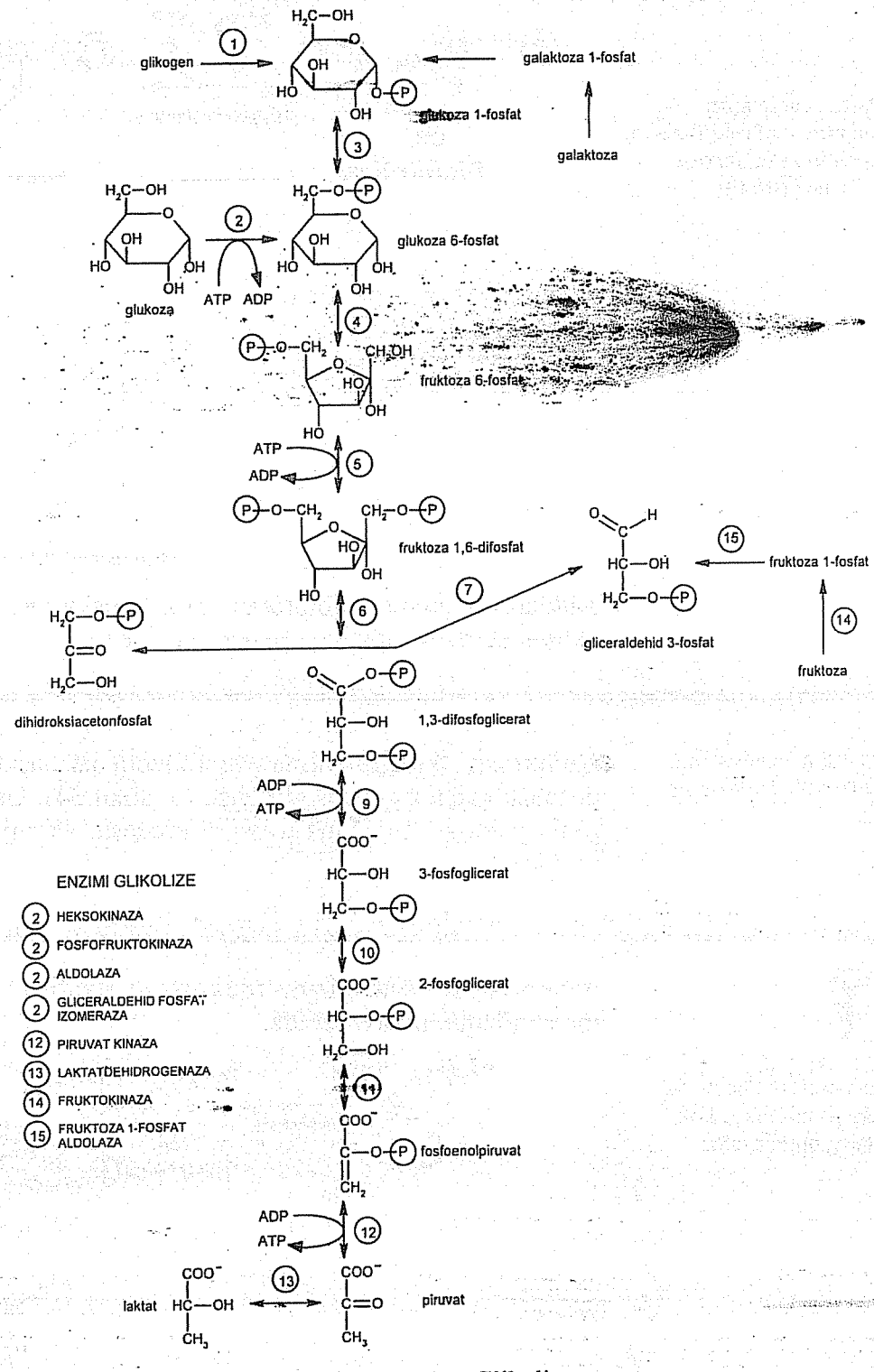
Detaljan prikaz ukupnih procesa koji se odvijaju pri glikolizi dat je na slici 34.

Ključni enzimi glikolize čija je aktivnost regulisana su heksokinaza, fosfofruktokinaza i piruvat kinaza.

Brzina odvijanja glikolize kontroliše se regulacijom aktivnosti ovih enzima.

Većina reakcija u procesu glikolize je reversibilna, a tri su ireversibilne.

Enzimi heksokinaza, fosfofruktokinaza i piruvat kinaza katalizuju ireversibilne reakcije.



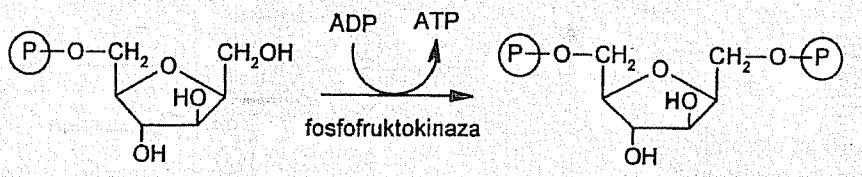
Slika 34. – Glikoliza

Poznate su neke bolesti u kojima su aktivnosti glikolitičkih enzima promenjene.

Mišićna distrofija je progresivna bolest mišića sa znatnim poremećajem u aktivnosti nekih **glikolitičkih enzima**. Smanjene aktivnosti ovih enzima u mišićima dovode do smanjenog intenziteta procesa glikolize. Međutim, aktivnosti ovih enzima su u serumu povećane.

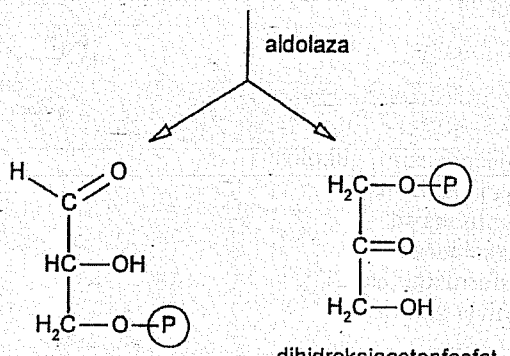
Najznačajnije promene u aktivnosti dokazane su za **6-fosfofrukto-l-1-kinazu** i **aldolazu**, glikolitičkih enzima:

Analiza aktivnosti aldolaze u plazmi može se koristiti za dijagnozu mišićne distrofije.



fruktoza 6-fosfat

fruktoza 1,6-difosfat



gliceraldehid 3-fosfat

dihidroksiacetonfosfat

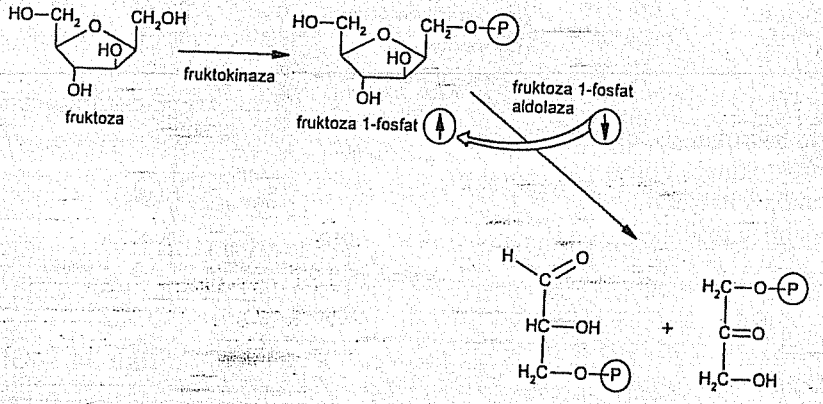
Aldolaza relativno lako prolazi kroz ćelijsku membranu, pa je povećanje aktivnosti ovog enzima u plazmi i najveće.

Poremećaj u metabolizmu galaktoze već je opisan na str. 42.

Galaktoza i **fruktoza** nastale hidrolizom disaharida iz hrane, uključuju se na poseban način u proces glikolize (v. sliku 34). Usled naslednog nedostatka samo jednog od enzima u ovom procesu, varenje ovih monosaharida nije moguće.

Poremećaj u metabolizmu **fruktoze** u stvari je još jedan poremećaj u metabolizmu monosaharida.

Ova nasledna bolest je retka – nađena je kod malog broja osoba.



U normalnim uslovima katabolizam fruktoze počinje pretvaranjem fruktoze u fruktoza 1-fosfat, a razlaganjem ovog intermedijata nastaju dihidroksiaceton-fosfat i gliceraldehid 3-fosfat (jednačina reakcije na str. 66).

Ovu poslednju reakciju katalizuje enzim **fruktoza 1-fosfat aldolaza.**

Povećana ekskrecija fruktoze mokraćom naziva se **fruktozurija.** Fruktozurija može biti i alimentarna.

Urođeni defekt ovog enzima onemogućava varenje ili metabolizam fruktoze, pa i konzumiranje saharoze.

Ovaj nasledni poremećaj dokazuje se povećanim koncentracijama fruktoza 1-fosfata u tkivima, posebno u jetri, i povećanim koncentracijama fruktoze u serumu i urinu.

Celokupni bilans glikolize

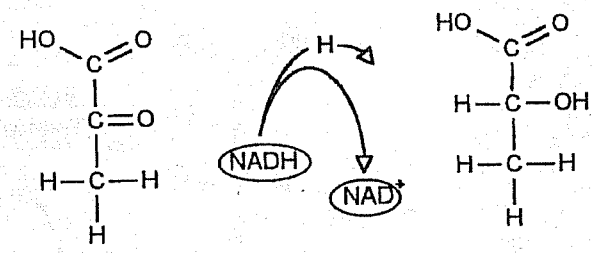
Celokupne promene koje se odvijaju tokom glikolize, od glukoze do stvaranja piruvata, mogu da budu predstavljene jednačinom:

$$C_6H_{12}O_6 + 2ADP + 2P_i + 2NAD^+ = 2CH_3COCOO^- + 2H^+ + 2ATP + + 2NADH.$$

Kako se iz prikazane jednačine može videti, oksidacijom jednog mola glukoze dobijaju se dva mola ATP-a. Na taj način se može zaključiti da se procesom glikolize oslobađa samo mali deo energije koju sadrži molekul glukoze u poređenju sa energijom koja se dobija aerobnim katabolizmom (36 ATP/molu glukoze). I pored toga, anaerobni glikolitički katabolizam je značajan jer se proizvodi nešto ATP-a i pod uslovima kada postoji nedostatak kiseonika.

Glikolizom nastaju i dva mola redukovanih piridinskih nukleotida (NADH).

Ukoliko se njen proces odvija bez prisustva kiseonika, glikoliza ima svoj **anaerobni** završetak. Uz učestvovanje enzima **laktat dehidrogenaze, LDH,** i koenzima NADH, pirogrožđana kiselina se redukuje u mlečnu kiselinu:



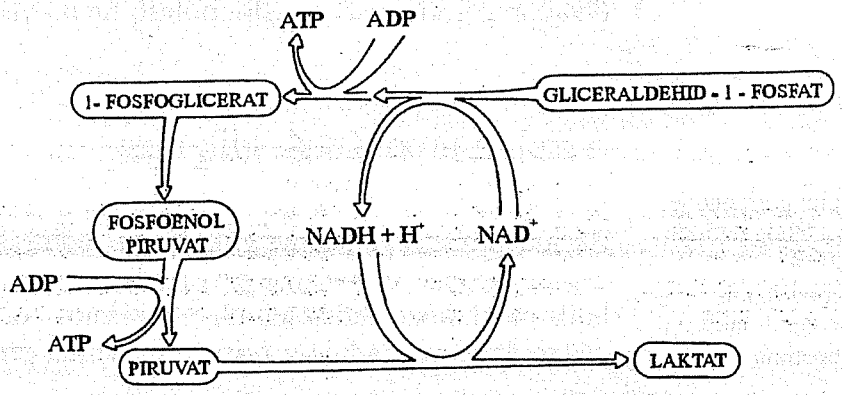
pirogrožđana kiselina

mlečna kiselina

NADH upotrebljen u ovoj reakciji nastaje u toku glikolize:

Pod aerobnim uslovima NADH se oksiduje u respiratornom nizu.

Oksidacija NADH omogućava odvijanje procesa glikolize.

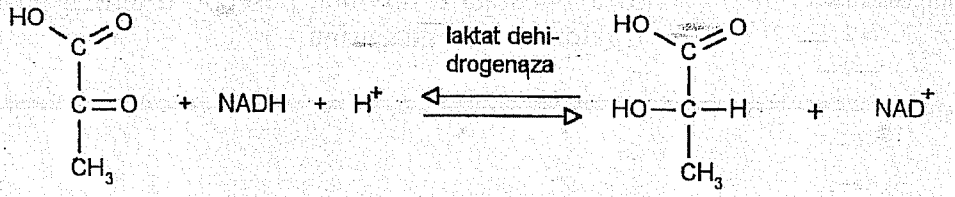


Pod normalnim uslovima mlečna kiselina se gradi u minimalnim količinama. Međutim, u slučajevima dužeg nedostatka kiseonika dolazi do nakupljanja laktata u telesnim tečnostima i tkivima.



Pod normalnim uslovima koncentracija laktata u krvi je 0,4–1,3 mmol/l. Kod fizičkog rada može se povećati do 2,8.

Pojava nakupljanja laktata u tkivima je **laktatna acidoza** ili **acidoza mlečne kiseline**. Ova se acidoza može javiti u nedostatku NAD^+:

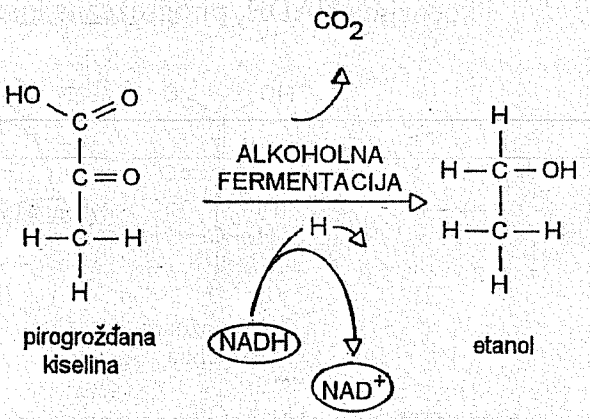


pirogrožđana kiselina — mlečna kiselina

Laktatna acidoza se javlja kod poremećaja u cirkulaciji, trovanja ugljen-dioksidom, kod anemija, plućne embolije, anoksije ćelija ili konzumiranja alkohola. Pri pH vrednostima telesnih tkiva mlečna kiselina disosuje, pa dolazi do pojave **metaboličke acidoze**.

Alkoholna fermentacija

Kod mnogih mikroorganizama koji žive pod anaerobnim uslovima proces glikolize može biti nešto izmenjen. Tako ćelije kvasca redukuju piruvat pod uticajem enzima **alkohol dehidrogenaze**, uz izdvajanje ugljen-dioksida i stvaranje etanola:



pirogrožđana kiselina — etanol

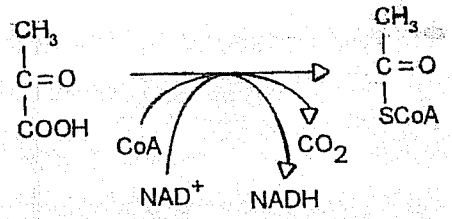
Ovaj proces čini osnovu **alkoholnih fermentacija.**

Aerobni produžetak glikolize

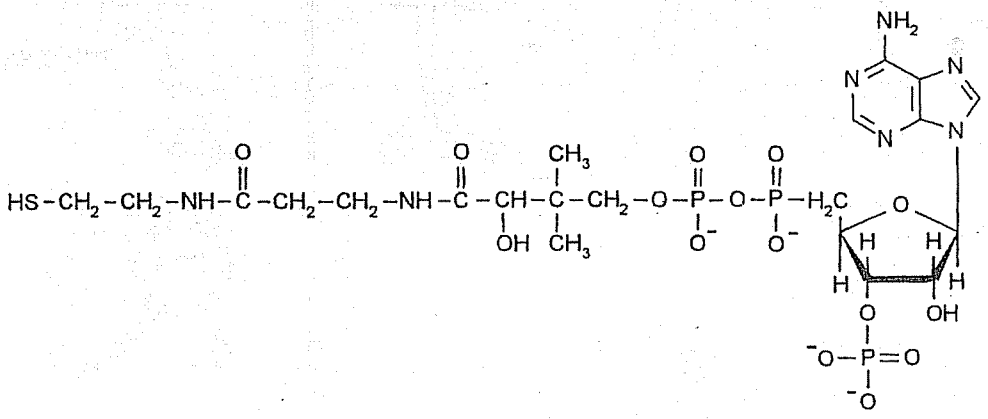
Za ovu reakciju potrebno je više vitamina. Zbog deficita tiamina dolazi do akumulacije povećanih količina piruvata ili laktata u telesnim tečnostima.

Za anaerobne organizame glikoliza je jedini izvor energije, dok je ovaj proces za aerobne organizme prvi stadijum pretvaranja ugljenih hidrata. Katabolizam glukoze kod aerobnih organizama počinje glikolizom, a nastali piruvat se dalje razgrađuje u prisustvu enzima **piruvat dehidrogenaze** i NAD^+

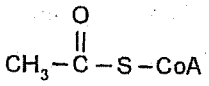
reakcijom oksidativne dekarboksilacije do acetil CoA, odnosno acetata vezanog za koenzim A:



Koenzim A je organski molekul složene građe:



pa je uobičajen skraćeni oblik prikazivanja ovog jedinjenja, kao i za njega vezanih ostataka masnih kiselina:



Acetil-CoA (skraćeni oblik prikazivanja)

Mnogi biohemijski procesi dovode do stvaranja acetata, a mnoga jedinjenja se sintetizuju iz ovog anjona.

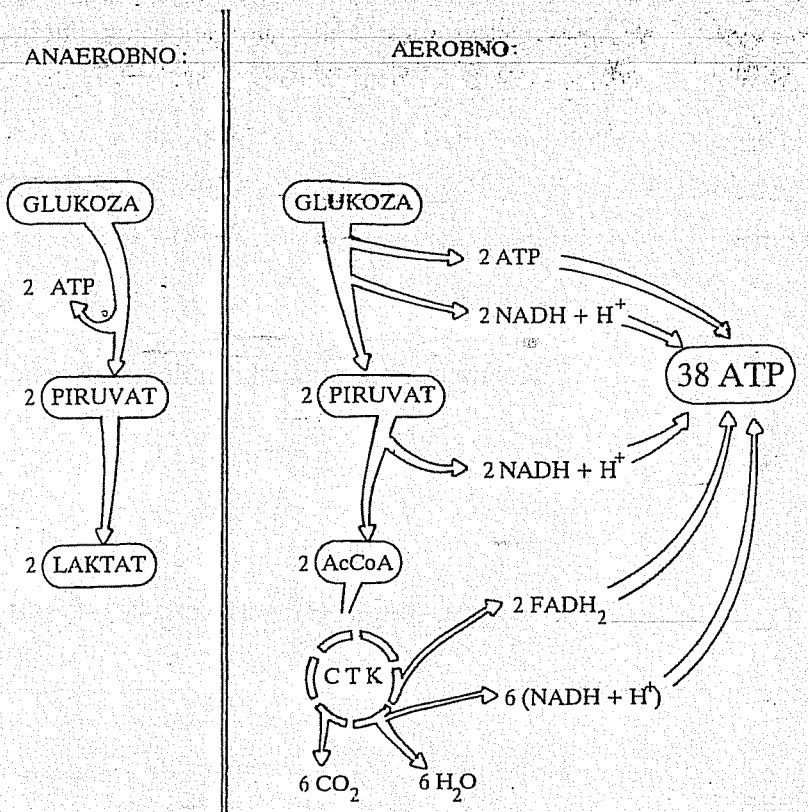
Acetil-CoA je jedan od najznačajnijih međuproizvoda u metabolizmu. To je glavni međuproizvod ne samo u reakcijama katabolizma ugljenih hidrata već i drugih biomakromolekula, te je zajednički međuproizvod u metabolizmu uopšte i glavni supstrat u procesu razgradnje koji se odvija pod aerobnim uslovima – **ciklusu trikarbonskih kiselina** (v. sliku 35).

Pentozo-fosfatni ciklus ili heksozo-monofosfatni put

Pentozo-fosfatni ciklus je drugi, sporedni način katabolizma glukoze. Ovaj metabolički put ne služi kao izvor energije već za sintezu različitih proizvoda važnih za život. To su, pre svega, piridinski nukleotidi (NADPH) i pentoze.

Metabolizam glikogena

Ako u ćeliji ima dovoljno glukoze da se podmire sve potrebe u energiji i izvrše sve sinteze koje koriste glukozu kao supstrat, višak se deponuje sintezom **glikogena**. Glikogen je unutarćelijski rezervni polisaharid koji brzo i



Slika 35. – Aerobni i anaerobni metabolizam glukoze

Jetra sadrži 70 –110 g, a mišići 170 –250 g glikogena.

reversibilno vezuje ili otpušta glukozu. Proces kojim se iz glukoze sintetizuje glikogen je **glikogeneza**. Glikogeneza je naročito intenzivna u ćelijama jetre i mišića.

Kada se ukaže potreba za glukozom, kao, na primer, u hipoglikemiji, iz glikogena se procesom **glikogenolize** dobija glukoza.

Postoje veoma precizni, hormonima regulisani, mehanizmi koji učestvuju u kontroli razlaganja ili sinteze glikogena. Tako, na primer, glikogenolizu stimulišu adrenalin i glukagon, a glikogenezu insulin.



Moguća je prenatalna dijagnoza nekih vrsta glikogenoza.

Teški poremećaji karakteristični su za nasledne **glikogen-depo bolesti**. To je grupa poremećaja koja nastaje zbog promena u aktivnosti nekih od enzima koji učestvuju u sintezi, a naročito u razgradnji glikogena. Pri tome često nastaju „nenormalni" oblici ovog biomakromolekula.

Patološki ili normalni oblici glikogena se nagomilavaju u jetri, skeletnim ili srčanom mišuću, te dovode do teških poremećaja u funkciji ovih organa. Prema vrsti enzimskog defekta u metabolizmu glikogena je dokazano više od deset tipova glikogen-depo bolesti.

Glukoneogeneza

Glukoza se u organizmu može sintetizovati i iz drugih sastojaka, kao što su neke aminokiseline (glukogene aminokiseline), iz laktata (koji nastaje glikolizom) ili glicerola. Ovaj način sinteze glukoze naziva se **glukoneogeneza.** Sposobnost organizma da sintetizuje glukozu iz drugih jedinjenja je

značajna u slučajevima kada postoji potreba za ovim monosaharidom a nema ga u hrani, dok su depoi glikogena istrošeni. Glukoneogeneza je značajna i kada ne postoji mogućnost, kao posledica nekih poremećaja, da se glukoza iz krvi u ćelijama koristi (kao što je slučaj kod dijabetičara).

Ciklus trikarbonskih kiselina

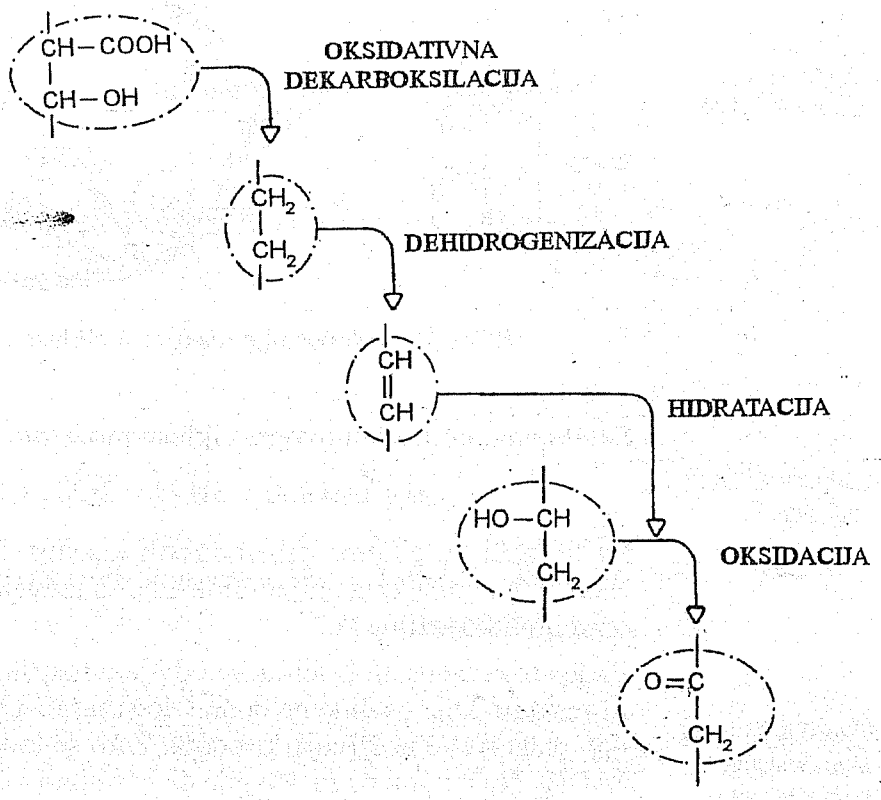
Acetil-CoA je veza između glikolize i ciklusa trikarbonskih kiselina.

Katabolizmom glukoze u procesu glikolize sintetizuje se pirogrožđana kiselina, koja pod aerobnim uslovima oksidativnom dekarboksilacijom daje **acetil-CoA**. Acetil-CoA nastaje katabolizmom ne samo ugljenih hidrata već i lipida i proteina. To je zajednički ključni međuproizvod katabolizma ovih biomolekula. Dalja razgradnja ovog zajedničkog intermedijata odvija se oksidacijom tokom većeg broja hemijskih reakcija do ugljen-dioksida. Kako se ovaj niz reakcija odvija ciklično i sastoji se iz više organskih kiselina kao međuproizvoda, poznat je pod nazivom **ciklus trikarbonskih kiselina** ili **ciklus limunske kiseline**.

Oksalsirćetna kiselina je početni supstrat i krajnji proizvod ciklusa.

Ciklus trikarbonskih kiselina je glavni put katabolizma acetil-CoA. Da bi se uključio u ovaj ciklus, acetil-CoA se vezuje sa jednim od članova ciklusa, organskom kiselinom sa četiri C-atoma – **oksalsirćetnom kiselinom**. Kao rezultat ove kondenzacije nastaje **limunska kiselina**, organska kiselina sa šest C-atoma u molekulu (otuda i ime ciklusa). Limunska kiselina u ciklusu podleže nizu reakcija – izomerizacije, oksidativne dekarboksilacije, oksidacije, dehidrogenacije i hidratacije:

Ovo je još jedan niz reakcija u metabolizmu koji se odvija ciklično.



Ciklus trikarbonskih kiselina naziva se prema istraživaču Krebsu, i **Krebsov ciklus**.

Tako se **limunska kiselina** izomerizacijom pretvara u **izolimunsku,** čija se sekundarna alkoholna grupa lako oksiduje u keto-grupu. Ovako nastali proizvod gubi ugljen-dioksid i nastaje **α-ketoglutarna kiselina**.

Sukcinil-CoA je polazni proizvod za sintezu hema (vidi o hemoglobinu, str. 139).

Arsenit inhibira sintezu sukcinata u ciklusu.

Ugljen-dioksid je sporedan proizvod disanja.

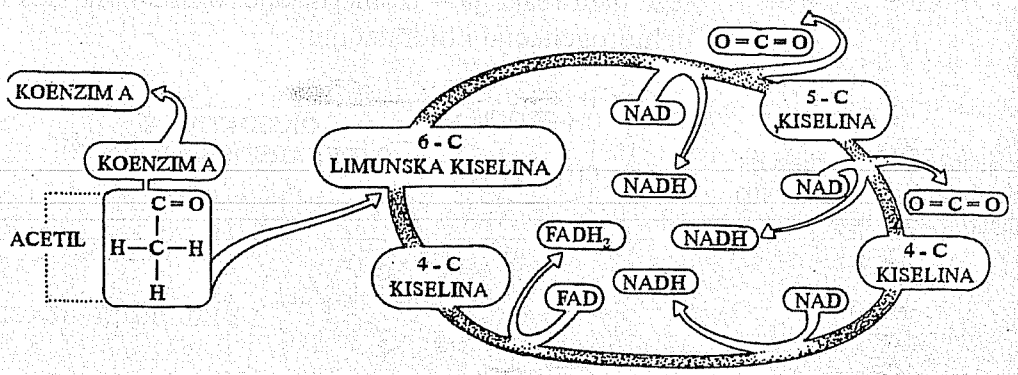
Oksidativnom dekarboksilacijom α-ketoglutarne kiseline nastaje **sukcinil-CoA**, a odvajanjem koenzima A i dehidrogenacijom ovog jedinjenja nastaje **fumarna kiselina**. Hidratacijom fumarne kiseline dobija se **jabučna kiselina**, a dehidrogenacijom sekundarne alkoholne grupe ove kiseline gradi se početni član ciklusa, **oksalsirćetna kiselina**.

Svaka opisana reakcija odvija se samo uz učešće neophodnih supstrata, specifičnih enzima i odgovarajućih koenzima. Sa izuzetkom reakcija oksidativne dekarboksilacije, sve su reakcije ciklusa trikarbonskih kiselina reversibilne.

Reakcijama dekarboksilacije u ciklusu dolazi do izdvajanja dva molekula ugljen-dioksida, a u reakcijama dehidrogenacije – do izdvajanja vodonika. Izdvojeni vodonik se vezuje za „akceptore", koenzime NAD^+ i FAD. U ciklusu trikarbonskih kiselina odvijaju se četiri reakcije u kojima dolazi do izdvajanja vodonika. Pri tome, reakcije u tri, kao „akceptor" služi NAD^+, dok u četvrtoj vodonik prihvataju flavoproteini sa prostetičnom grupom FAD. U ciklusu se na taj način sintetizuju tri molekula NADH i jedan molekul $FADH_2$. U ovim redukovanim nukleotidima nalazi se većina energije nastale degradacijom acetata, koja se u posebnim procesima koristi za proizvodnju ATP-a.

Najvažnije reakcije u ciklusu trikarbonskih kiselina prikazane su veoma uprošćeno na slici 36, a detaljno na sl. 37.

Niacin, pantotenska kiselina i riboflavin su neophodni za proizvodnju ATP-a, jer su neophodni za sintezu NAD^+, FAD i CoA.



Slika 36. – Najvažnije reakcije u ciklusu trikarbonskih kiselina

Celokupna promena u ovome ciklusu može biti predstavljena jednačinom:

$$CH_3COSCoA + 3H_2O = 2CO_2 + 8H + CoASH.$$

Oksidacija acetil-CoA odvija se u ciklusu bez učešća kiseonika.

Na taj način u ciklusu trikarbonskih kiselina dolazi do pretvaranja acetil-CoA u dva molekula ugljen-dioksida, sa izdvajanjem osam H-atoma i regeneracijom koenzima A.

Ciklus trikarbonskih kiselina se odvija u svim vrstama ćelija, sa retkim izuzecima, kao što su, npr., zreli eritrociti.

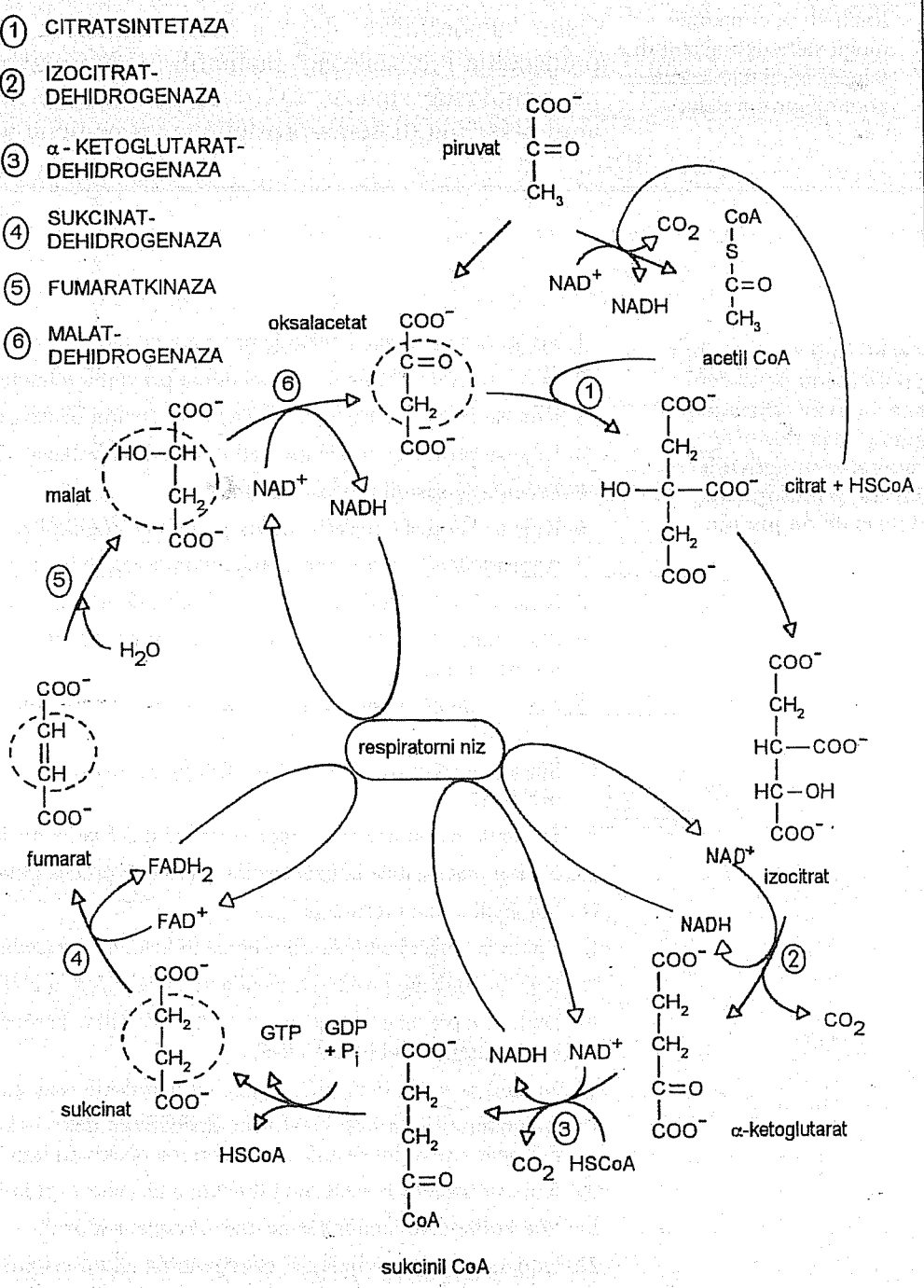
Ciklus trikarbonskih kiselina se odvija u matriksu mitohondrija. Ni u jednoj od reakcija koje ga čine ne dolazi do sinteze ATP-a, a ni u jednoj od hemijskih reakcija ne učestvuje kiseonik. Zato se redukovani nukleotidi NADH i $FADH_2$ dopremaju na mesto gde će se odigrati oksidacija, osloboditi energija i izvršiti sinteza ATP-a. Ovi se procesi odvijaju u nizu reakcija koje obuhvata **respiratorni niz**. I reakcije koje su uključene u procese oksidacije u respiratornom nizu odvijaju se u mitohondrijama. Nukleotidi se u respiratornom nizu oksiduju i vraćaju u ciklus trikarbonskih kiselina za ponovno učestvovanje u reakcijama.

Ciklus trikarbonskih kiselina se odvija u tesnoj vezi sa respiratornim nizom.

Detaljan pregled hemijskih reakcija, u ciklusu trikarbonskih kiselina, enzima koji ove reakcije katalizuju i drugih faktora koji u njima učestvuju prikazan je na slici 37. Na slici je označena i veza ciklusa trikarbonskih kiselina sa respiratornim lancem, nizom reakcija kojima se nastavlja katabolizam.

Kada ciklus trikarbonskih kiselina ne bi bio povezan sa respiratornim lancem i tekao anaerobno, morao bi se stalno dodavati NAD^+.

U respiratornom nizu se iz redukovanih nukleotida koji nastaju iz jednog molekula acetil-CoA sintetizuje 12 ATP-a.



Slika 37. – Ciklus trikarbonskih kiselina

Videti o alosteričnoj inhibiciji kod enzima, str. 159.

Intenzitet reakcija u ciklusu trikarbonskih kiselina zavisi od potrebe za energijom. Kontrola se vrši negativnom povratnom spregom, alosteričnom inhibicijom tri ključna enzima u ciklusu, **citrat sintetaze, izocitratne dehidrogenaze i α-ketoglutarat dehidrogenaze** (v. sliku 37). Citrat sintetazu inhibira citrat, izocitrat dehidrogenazu aktiviraju povećane koncentracije ADP i NAD^+, a α-ketoglutarat dehidrogenazu takođe aktivira

povećanje NAD^+, ali i koenzima A, dok je ovaj enzim inhibiran povećanjem ATP-a.

Intermedijati koji čine ciklus trikarbonskih kiselina su identični sa intermedijatima uključenim u druge metaboličke puteve u kojima mogu učestvovati. Zato ciklus trikarbonskih kiselina ima važnu ulogu u metabolizmu.

Različiti intermedijati mogu slobodno ulaziti ili izlaziti iz ciklusa u bilo kom njegovom delu.

Osim katabolitičke uloge u metabolizmu, ciklus trikarbonskih kiselina predstavlja i „rezervoar" različitih međuproizvoda koji se mogu koristiti za raznovrsne sinteze. Od ovih posebno su značajne sinteze masnih i aminokiselina ili hema-prostetične grupe hemoglobina.

Procesi koji se odvijaju u metabolizmu su složeni. Iako su ovde objašnjeni samo glavni događaji u metabolizmu ugljenih hidrata, pokušajte da odgovorite na pitanja.

1. Šta je varenje hrane i zašto je ono neophodno?
2. Šta se odvija sa biomakromolekulima pri varenju hrane?
3. Koja su tri glavna sastojka hrane? Koji enzimi učestvuju u varenju ugljenih hidrata?
4. Koje su posledice urođenog nedostatka disaharidaza? Objasni na više primera.
5. U čemu se sastoji proces glikolize?
6. Koje se hemijske reakcije odvijaju u procesu glikolize i zašto?
7. Napiši jednačinu koja predstavlja ukupne promene u procesu glikolize.
8. Koja redoks-reakcija u procesu glikolize dovodi do stvaranja ATP-a?
9. Šta se događa sa piruvatom nastalim u procesu glikolize pod a) aerobnim i b) anaerobnim uslovima?
10. Koji je maksimalan broj ATP-a koji se stvara potpunim katabolizmom jednog mola glukoze?
11. Šta se događa ako je enzim fosfofruktokinaza (npr. nasledno) defektan? Da li su posledice ozbiljne?
12. Šta se dešava u završnoj etapi glikolize u ćelijama mišića ako nema dovoljno kiseonika?
13. Na koji način utiče koncentracija ATP-a na proces glikolize?
14. Šta je alkoholna fermentacija?
15. Kakav je značaj ciklusa trikarbonskih kiselina u metabolizmu ugljenih hidrata?
16. Koji su značajni proizvodi oksidacije acetil CoA u ciklusu trikarbonskih kiselina?
17. Da li se u procesima koji se odvijaju u ciklusu trikarbonskih kiselina troši kiseonik i oslobađa energija u obliku ATP-a?
18. Na koji se način kontroliše intenzitet hemijskih reakcija u ciklusu trikarbonskih kiselina?
19. Koenzim enzima koji katalizuje oksidativnu dekarboksilaciju piruvata je tiamin. Kakve promene i u kojim sastojcima krvi treba očekivati kod deficita ovog vitamina?
20. Koje su posledice naslednog defekta u aktivnosti glikolitičkih enzima?
21. Pod kojim uslovima može nastati laktatna acidoza?
22. Koji se procesi odvijaju pri glikogenolizi a koji pri glikogenezi?
23. U kojim slučajevima dolazi do intenzivne glukoneogeneze?
24. Koji je glavni cilj odvijanja heksozomonofosfatnog puta?
25. Šta su glikogen-depo bolesti i na koji način nastaju?

Regulacija homeostaze glukoze

Održavanje homeostaze glukoze je od vitalnog značaja za čitav organizam. Ovo je naročito važno za rad nekih organa koji uglavnom koriste glukozu za svoj metabolizam i energetske potrebe (kao što su, na primer, mozak, bubrezi ili eritrociti). Zato u ovoj regulaciji učestvuju mnogi procesi i brojni faktori.

Regulacija metaboličkih procesa bitna je za održavanje života.

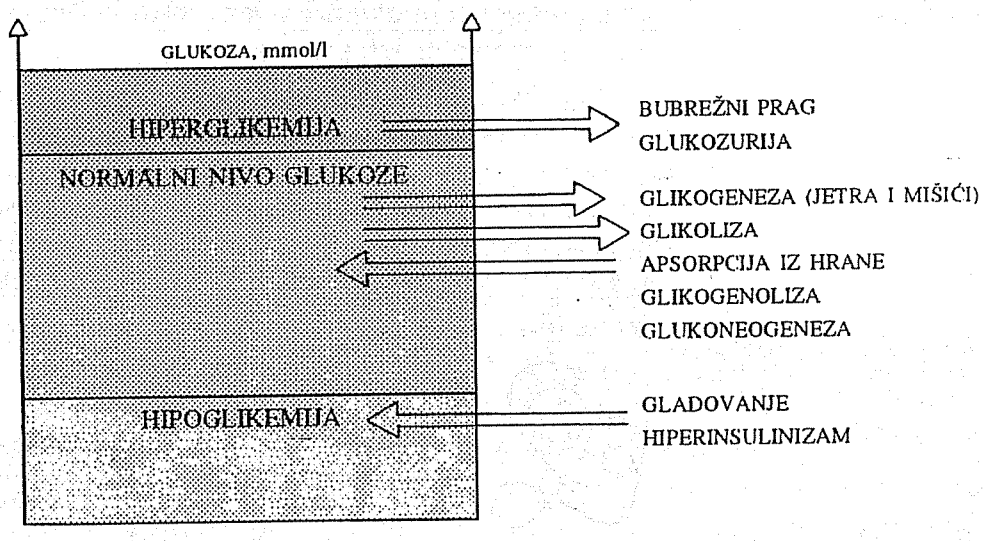
Čovek unosi u organizam hranljive materije koje sadrže ugljene hidrate, čime obezbeđuje potrebne količine glukoze za vreme od 4–8 časova. Za to vreme glukoza se razgrađuje, čime se za ćeliju obezbeđuje neophodna energija (npr., glikolizom), ili se koristi za sinteze. Ako postoji višak glukoze, „deponuje" se sintezom glikogena (**glikogeneza**) ili lipida (**lipogeneza**).

Najveći deo apsorbovane glukoze služi za stvaranje energije, manji deo za sinteze, a njen višak se deponuje u obliku glikogena.

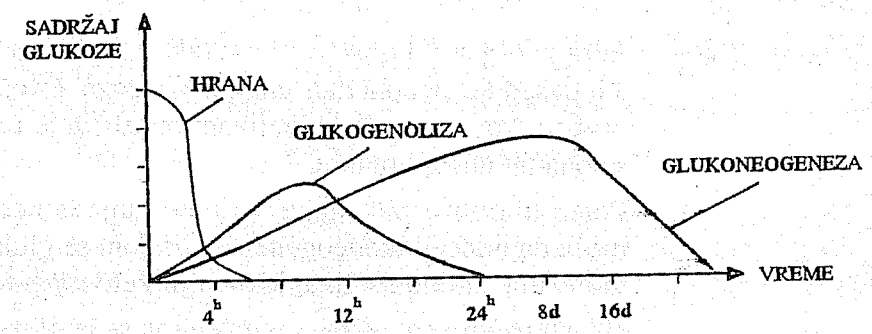
Posle 8 časova koncentracija glukoze smanjuje se na vrednost od pre obroka. Ako količine ugljenih hidrata unetih hranom nisu dovoljne, koriste se endogeni izvori, tz. „rezerva" glukoze, ili se ova sintetizuje iz drugih biomolekula. Hidrolizom „rezervnog" polisaharida glikogena (**glikogenoliza**) oslobađa se glukoza i obezbeđuje potrebe organizma za narednih 12–24 časova, a posle ovog vremena glukoza se sintetizuje iz drugih sastojaka (**glukoneogeneza**) (v. sliku 38 i 39).

Glukozurija je izlučivanje glukoze mokraćom.

Koncentracija glukoze u krvi je stalna i iznosi 3,31–6,06 mmol/l



Slika 38. – Procesi koji učestvuju u održavanju homeostaze glukoze



Slika 39. – Koncentraciju glukoze obezbeđuju, u zavisnosti od vremena unošenje hrane, glikogenoliza i glukoneogeneza.

Za dobro odvijanje svih pomenutih procesa značajno je optimalno delovanje mnogih **enzima** i koordinisano delovanje više **hormona** koji regulišu od-

vijanje pojedinih procesa u metabolizmu glukoze. Posebno mesto u ovoj regulaciji zauzimaju hormoni **insulin** i **glukagon**.

Za održavanje homeostaze glukoze važno je dobro funkcionisanje jetre i pankreasa.

Iako se metabolizam ugljenih hidrata odvija u ćelijama svih tkiva, za odvijanje procesa koji regulišu homeostazu glukoze važnu ulogu imaju samo neki organi. To su **pankreas**, u kome se sintetizuju hormoni, **jetra, mišići** i **adipozno tkivo**, u kojima se odigravaju metabolički procesi. Od intenziteta pojedinih procesa u ovim organima zavisi koliko će se glukoze naći u krvotoku i biti na raspolaganju drugim tkivima. I pored toga, jetra je glavno mesto odigravanja većine procesa koji učestvuju u homeostazi glukoze.

Hiperglikemija je povećana koncentracija glukoze u krvi.

Kod zdravih osoba usklađenim delovanjem nabrojanih procesa koji čine metabolizam ugljenih hidrata u krvi se održava određeni, fiziološki nivo glukoze, od 3,3–6,2mmol/l. U slučaju otkazivanja bilo kog dela ovog složenog regulacionog mehanizma može doći do poremećaja u održavanju homeostaze glukoze.

Hiperglikemija se javlja tokom šećerne bolesti.

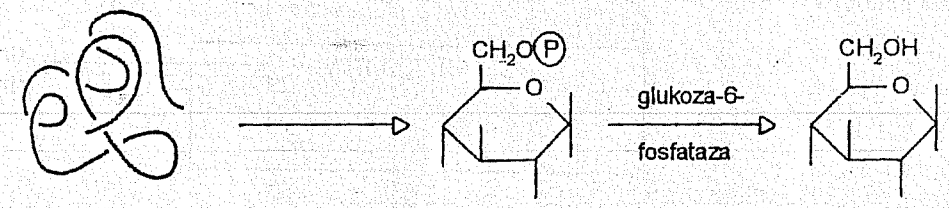
Poremećaji u metaboličkim procesima mogu imati za posledicu povećanje koncentracije glukoze u krvi (**hiperglikemija**) ili njen pad (**hipoglikemija**) ispod donje granice normalnih vrednosti. Ova stanja su osnov za niz metaboličkih promena i patoloških stanja, koji nekad mogu dovesti i do smrtnog ishoda.

Glavni procesi koji se odvijaju u jetri su glikogeneza, glikogenoliza i glukoneogeneza.

Jetra je organ od koga najviše zavisi koncentracija glukoze u krvi. Zavisno od stanja glikemije, jetra je u stanju da vezuje ili otpušta potrebnu količinu glukoze. Na taj način jetra predstavlja glavni „pufer" za korigovanje poremećaja u koncentraciji glukoze u krvi. Ovo korigovanje se odvija uz učestvovanje više metaboličkih procesa.

U slučajevima povećane koncentracije glukoze u krvi, u jetri se aktivira sinteza glikogena unutar ćelijskog „depoa" glukoze (glikogeneza). Pošto je „deponovanje" glukoze na ovaj način ograničeno, ukoliko je višak glukoze znatan, sintetizuju se triacilgliceroli, sastojci neutralnih masti u adipoznom tkivu.

U nedostatku glukoze, pak, u jetri se glikogen razlaže i stvara se **glukoza 6-fosfat** (glikogenoliza). Pod uticajem enzima **glukoza 6-fosfataze** iz ovog intermedijera oslobađa se glukoza, koja odlazi u krvotok:



glikogen — glukoza-6-fosfat — glukoza

Ćelije mišića nemaju glukoza 6-fosfatazu.

Jetra je organ u kome se mogu odvijati glikogenoliza i oslobađanje glukoze jer poseduje neophodan enzim, **glukoza 6-fosfatazu**. Zato je jetra glavni organ u kome se glikogenolizom obezbeđuje potrebna količina glukoze ako se ona ne unosi hranom.

Pored hidrolize glikogena, na povećanje koncentracije glukoze u krvi jetra može da utiče glukoneogenezom, kojom se glukoza sintetizuje iz drugih biomolekula, aminokiselina, laktata ili ketonskih tela.

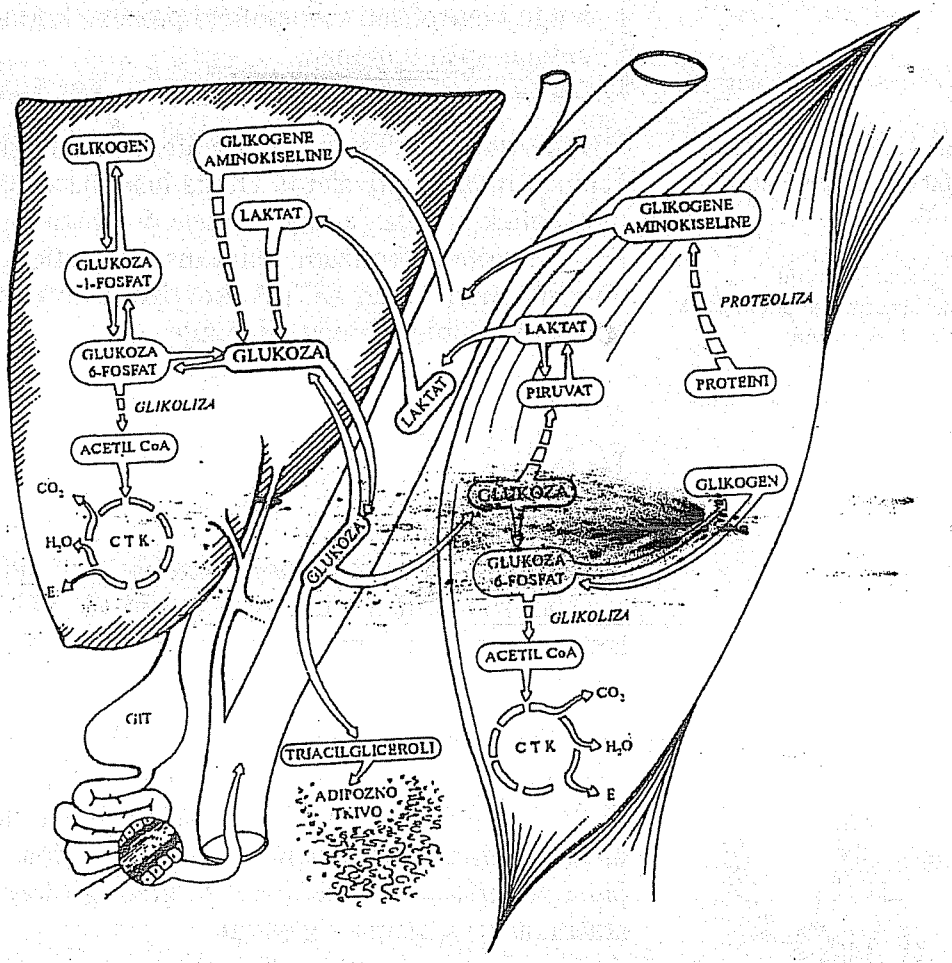
U mišićima se odvijaju glikogeneza i sinteza laktata.

Na isti način kao u jetri, i u mišićima se iz glukoze sintetizuje glikogen. Međutim, zbog nedostatka enzima, glukoza 6-fosfataze, glukoza ne može da se oslobodi u krvotok, nego se koristi u samom mišuću. I pored toga, mišići posredno utiču na glikemiju. U ovom organu u toku glikolize stvara se laktat, koji krvotokom dospeva do jetre, gde služi kao supstrat za glukoneogenezu ili sintezu glikogena.

Ukoliko je povećana potreba za glukozom, usled nedostatka drugih supstrata za njenu sintezu u mišićima, dolazi i do proteolize. Oslobođene aminokiseline krvlju se dopremaju do jetre, gde se koriste za sintezu glukoze.

Svi opisani procesi u jetri i mišićima i njihova povezanost prikazani su na slici 39.

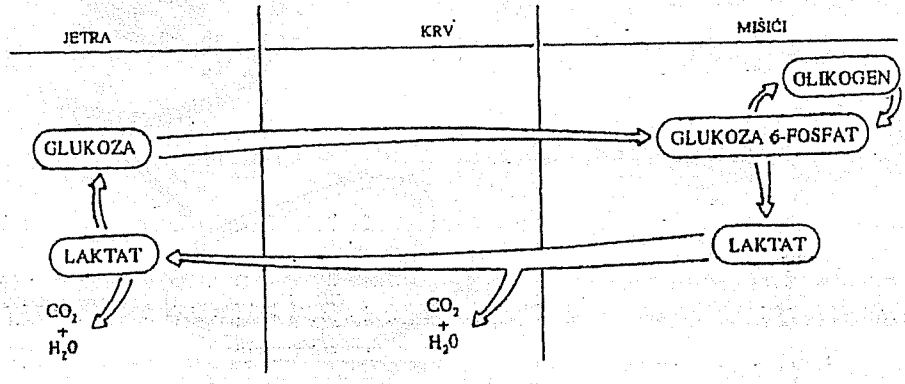
Za energetske potrebe u jetri i mišićima odvijaju se procesi glikolize i ciklusa trikarbonskih kiselina.



Slika 40. – Metabolizam glukoze u jetri i mišićima

Karl i Gerti Kori 1947. godine dobijaju Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu.

Metaboličke reakcije koje se odigravaju u jetri i mišićima grade jedan ciklus, **Korijev (Cori) ciklus**. Iz jetrenog glikogena oslobođena glukoza krvotokom može doći i do mišića, gde se može deponovati u mišićni glikogen. U mišićima glukoza može da se katabolizuje procesom glikolize do laktata. Laktat iz mišića može biti ponovo vraćen u jetru, gde se procesima glukoneogeneze pretvara u glukozu ili glikogen (v. sliku 41).



Slika 41. – Koriev ciklus

Vidi o hormonima, str. 236.

Hormoni, biološki aktivne materije, proizvodi su lučenja endokrinih žlezda. Sintetizovani u ovim žlezdama, izlučuju se u krvotok i dopremaju do ciljnih tkiva, gde učestvuju u regulaciji metaboličkih procesa. Kada dođe do promena u homeostazi određenih sastojaka, hormoni dovode do određenih hemijskih procesa. Iako postoji više načina kojim se mogu kontrolisati metabolički procesi, hormonska regulacija ovih procesa je opšti fenomen.

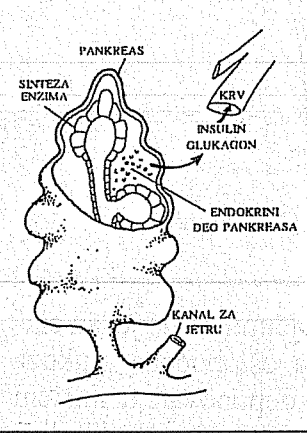
Hormoni koji regulišu metabolizam ugljenih hidrata.

Endokrinu funkciju pankreasa prvi je uočio 1869. godine Langerhans.

Više hormona učestvuje u regulisanju metabolizma ugljenih hidrata, pri čemu je **insulin** najvažniji. Uloga insulina se sastoji u podsticanju svih onih metaboličkih reakcija koje dovode do ubrzanog katabolizma ugljenih hidrata. Na ovaj metabolizam, osim insulina, utiču i njegovi antagonisti, **glukagon, hormon rasta, ACTH, kortizol i kateholamini**. Antagonisti insulina kontrolišu donju granicu glikemije.

Insulin

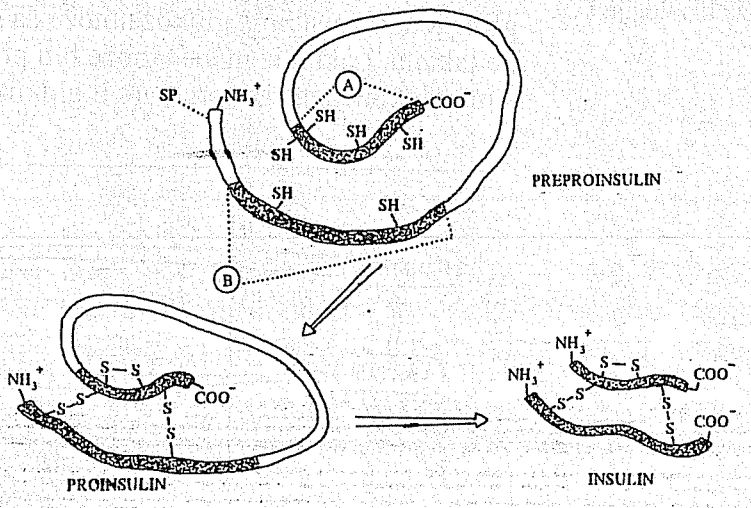
Insulin je glavni hormon koji stimuliše ulaz glukoze u ćeliju i u njoj reguliše metabolizam ugljenih hidrata. Po hemijskoj strukturi to je polipeptid koji se sintetizuje u β-ćelijama Langerhansovih ostrvaca pankreasa.



Pankreas je i endokrina i egzokrina žlezda. Egzokrini pankreas stvara pankreasni sok, nezamenljiv u varenju hrane. Kao endokrina žlezda pankreas sintetizuje više hormona. Pored **insulina**, koji se sintetizuje u β-ćelijama pankreasa, u α-ćelijama se gradi **glukagon**, δ-ćelijama – **somatostatin**, a α_1-ćelijama – **gastrin**.

U pankreasu se insulin sintetizuje u obliku neaktivnog prekursora, polipeptida dugog niza – **preproinsulina**. Posle odvajanja peptida od 23 aminokiseline (signalni peptid) preproinsulin se pretvara u **proinsulin** sa 78–86 aminokiselinskih ostataka. Hidrolitičkim odvajanjem **C-peptida** (koji se sastoji iz 27–35 aminokiselina) iz proinsulina nastaje biološki aktivni **insulin** (v. sliku 42).

Osim insulina, poznati su i drugi proproteini.



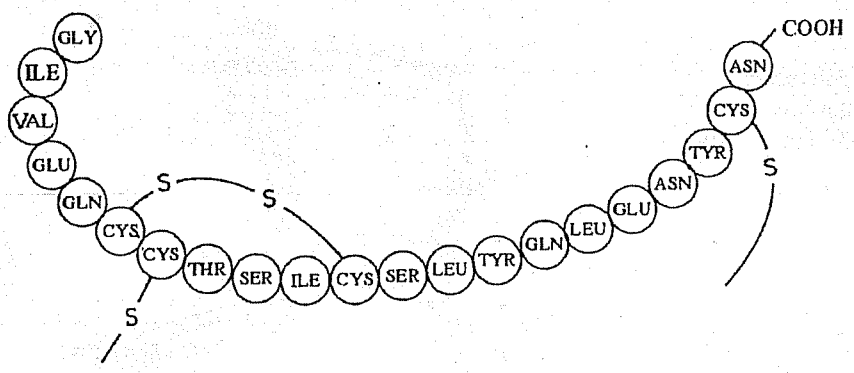
Slika 42. – Struktura preproinsulina, proinsulina i biološki aktivnog insulina

Atomi cinka vezuju se za N-imidazol aminokiseline His-10 u β-lancu.

Insulin se sastoji iz dva polipeptidna lanca: A-lanca (sa 21 aminokiselinom) i B-lanca (sa 30 aminokiselinskih ostataka), međusobno povezanih disulfidnim vezama. Dva molekula insulina se vezuju vodoničnim vezama gradeći dimer, a tri dimera gradi heksamer, vezujući pri tome i po dva atoma cinka. Insulinski heksamer se deponuje u obliku sekretornih granula u Goldžijevom aparatu β-ćelija pankreasa.

Za biološku aktivnost insulina odgovoran je početak polipeptidnog lanca A (v. sliku 43).

Insulin je prvi put izolovan i upotrebljen za lečenje 1922. godine.



Slika 43. – Deo polipeptidnog A-lanca insulina

Primarna struktura insulina određena je 1954. godine. To je prvi protein kome je bila potpuno određena primarna struktura.

Sekrecija insulina iz β-ćelija pankreasa odvija se pod uticajem povećanih koncentracija glukoze u krvi. Glukoza je glavni metabolit koji reguliše nivo insulina u krvi, delujući na njegovu sintezu i izlučivanje.

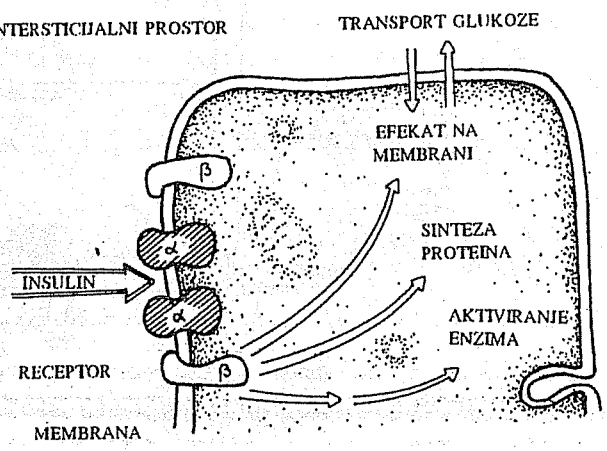
Glukagon stimuliše, a epinefrin inhibira sekreciju insulina.

Postoje i drugi uticaji na sekreciju insulina, pri čemu su značajne endokrina i neuroendokrina kontrola sekrecije. Tako neki hormoni (kao glukagon i epinefrin) direktno utiču na sekreciju ovog hormona, dok drugi to čine indirektnim delovanjem. Insulin se u jetri brzo razgrađuje pod uticajem enzima **insulinaze**, koja katalizuje redukciju disulfidnih veza i odvajanje polipeptidnih lanaca A i B. Katabolitičkim delovanjem kod povećanog izlučivanja insulina ovaj enzim sprečava nastanak hipoglikemije. Poluživot insulina iznosi 15 minuta (10–30 min).

Ćelije nekih tkiva sadrže veliki broj receptora za insulin, npr. 160 000 u adipoznom tkivu.

Na membranama ćelija ciljnih tkiva nalaze se specifični glikoproteinski **insulinski receptori** (v. sliku 44). Insulin se za ove receptore brzo i reversibilno vezuje i ostvaruje svoj metabolički efekat.

Insulin ne deluje receptorski na sve ćelije, npr. na ćelije mozga, bubrega i eritrocita



Slika 44. – Insulinski receptori

Uticaj insulina na metabolizam

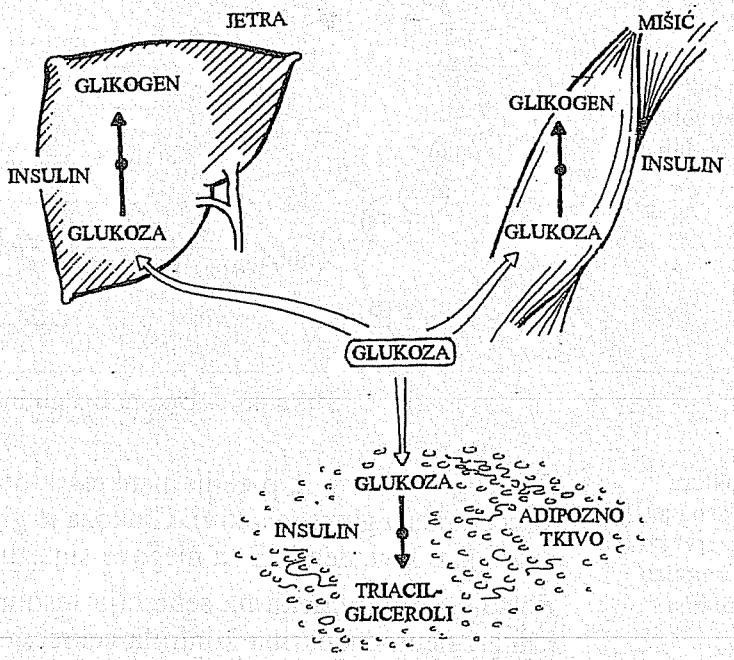
Uticaji insulina na metabolizam su višestruki. Mada je molekulska osnova ovih uticaja nepoznata, značajni su uticaji insulina na transport glukoze u ćeliju i na unutarćelijski metabolizam, ne samo ugljenih hidrata, već i proteina i lipida.

Insulin je metabolički hormon.

Glavna ciljna tkiva za delovanje insulina su jetra, mišić i adipozno tkivo. Pod uticajem insulina u ćelijama jetre i mišića povećava se sinteza glikogena i intenzivniji su procesi glikolize. Insulin, posebno u mišićima, stimuliše sintezu proteina, a u adipoznom tkivu sintezu lipida (v. sliku 45).

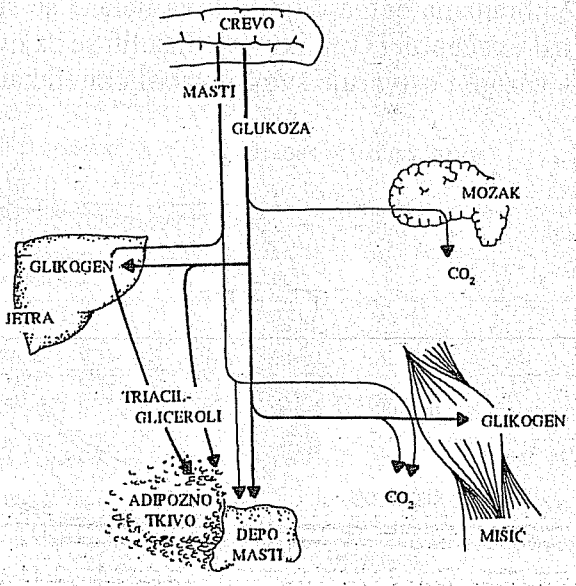
Jedna od važnih uloga insulina je olakšavanje transporta glukoze u ćeliju.

U ćelijama jetre i mišića glukoza se katabolizuje a višak deponuje u glikogen ili adipozno tkivo.

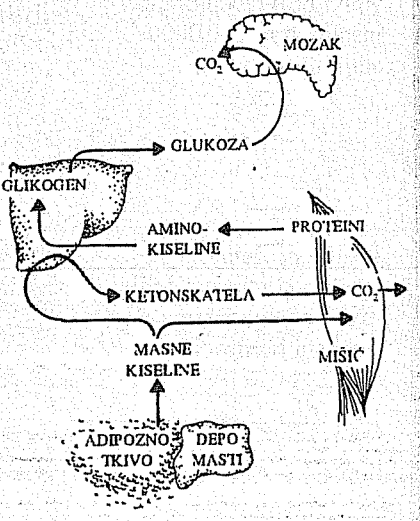


Slika 45. – Metabolički putevi na koje utiče insulin

U stvari, insulin stimuliše sve one procese u kojima učestvuje glukoza a tokom kojih ona nestaje iz krvi. Zato je povećan katabolizam glukoze, povećano je njeno deponovanje, ali je inhibirana sinteza ovog monosaharida.



Slika 46. – Uticaj insulina na metabolizam u hiperglikemiji



Slika 47. – Uticaj insulina na metabolizam u hipoglikemiji

Metaboličke efekte u ćelijama ciljnih tkiva insulin ostvaruje aktiviranjem jednih i inhibicijom drugih enzima, suprotnog metaboličkog odgovora. Na taj način se pri povećanoj koncentraciji glukoze i insulina odvijaju jedni (v. sliku 46) a u slučaju hipoglikemije i smanjene količine insulina suprotni procesi (v. sliku 47). Ukupno, svi se ovi procesi odvijaju prema potrebi, a radi održavanja homeostaze glukoze.

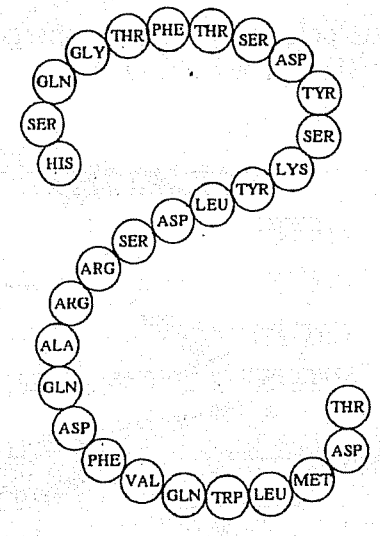
Dejstvo na metabolizam hormona antagonista insulinu.

Najvažniji hormoni antagonisti insulinu su **glukagon, hormon rasta, glukokortikoidi** i **kateholamini**. Ovi hormoni deluju na metaboličke procese suprotno insulinu, pa dovode do porasta koncentracije glukoze. Hormoni antagonisti stimulišu procese razgradnje glikogena i procese glukoneogeneze, a inhibiraju glikolizu, posebno u jetri i mišićima. U mišićima ovi hormoni stimulišu razgradnju proteina (proteolizu), a u adipoznom tkivu lipolizu i sintezu ketonskih tela (ketogenezu). Aktivnost ovih hormona je posebno izražena u nedostatku insulina.

Hormoni antagonisti insulina su dijabetogeni hormoni.

Glukagon je fiziološki „suparnik" insulinu.

Najvažniji hormon antagonist insulinu je **glukagon**. To je polipeptid koji u svom molekulu sadrži 29 aminokiselinskih ostataka (v. sliku 48).



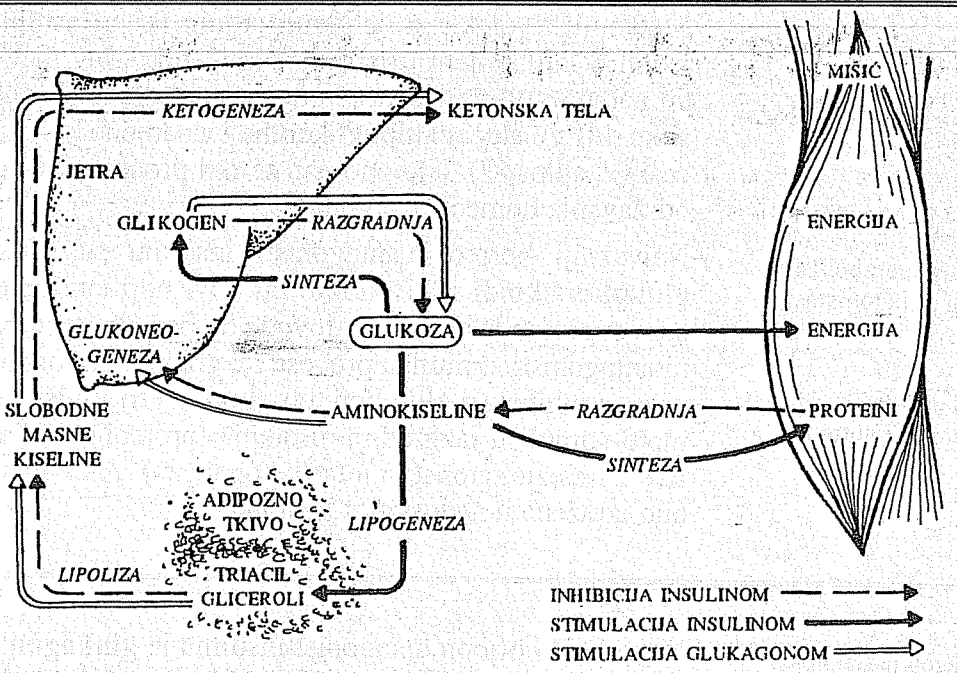
Slika 48. – Glukagon

Glukagon sintetizuju α-ćelije pankreasa iz kojih dolazi do sekrecije u slučaju smanjene koncentracije glukoze u krvi. Pored već opisanih uticaja na metaboličke puteve, zajedničke za sve hormone antagoniste insulinu, glukagon utiče i na sekreciju insulina u pankreasu nezavisno od glukoze. Ovo je jedinstven primer kontrole rada jedne vrste (β-ćelija) drugim ćelijama (α-ćelije) jedne iste endokrine žlezde.

Za održavanje homeostaze glukoze najznačajniji je, u stvari, odnos između insulina i glukagona. Suprotstavljeni efekti ova dva hormona prikazani su na slici 49.

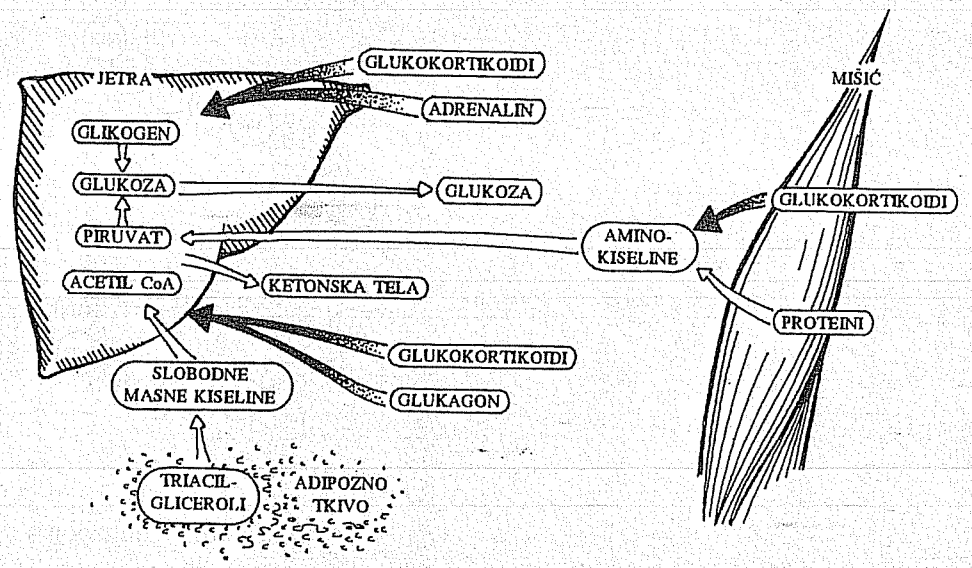
Prednji režanj hipofize luči četiri hormona koji utiču na koncentraciju glukoze u krvi, od kojih su najvažniji **hormon rasta** i **ACTH**. Hormon rasta inhibira sintezu insulina, a stimuliše glukagona.

U stresnim situacijama, kada je organizmu potrebna veća količina glukoze, u kori nadbubrega se sintetizuju steroidni hormoni **glukokortikoidi**, a u srži – **kateholamini**.



Slika 49. – Delovanje insulina i glukagona

Mesto delovanja hormona antagonista insulinu i njihova međusobna koordinacija dati su na slici 50.



Slika 50. – Glavna mesta delovanja hormona antagonista insulinu

Šećerna bolest (diabetes mellitus ili skraćeno diabetes)

Diabetes mellitus od grčkog: ekskrekcija mokraće sa šećerom

Šećerna bolest je davno poznat i u novije vreme sve više rasprostranjen poremećaj zdravlja, posebno u ekonomski prosperitetnom delu sveta. To je najčešći poremećaj u metabolizmu ugljenih hidrata sa karakterističnim povećanim koncentracijama glukoze u krvi. Tačan razlog nastanka šećerne bolesti još uvek je nepoznat. Postoji više razloga za pretpostavku da u etiopatogenezi šećerne bolesti učestvuje više činilaca. U svakom slučaju

odlučujući faktor za pojavu šećerne bolesti je apsolutni ili relativni nedostatak ili nedovoljna aktivnost hormona insulina, potrebnog za kontrolu homeostaze glukoze.

Za pojavu šećerne bolesti postoji nasledna sklonost.

Više razloga mogu da budu uzrok nedostatka ili stvaranja neaktivnog insulina. To su poremećaji u sintezi, ekskreciji i transportu, ili ubrzani katabolizam ovog polipeptida. Rezistentnost tkiva na insulin je takođe u nekim slučajevima dokazana a ogleda se u količini i osobinama insulinskih receptora. Neaktivnost insulina može biti i posledica povećane sinteze hormona antagonista insulinu. Sinteza antitela na β-ćelije pankreasa, molekul insulina ili insulinske receptore ukazuje na moguće imunološke poremećaje kao osnove za pojavu šećerne bolesti. Neki toksični i infektivni agensi mogu dovesti do razlaganja β-ćelija pankreasa i do nedostatka insulina.

Antitela se mogu javiti i pri uzimanju preparata insulina.

Kod obolelih od šećerne bolesti mogu se razlikovati dve grupe bolesnika. Jedna grupa su osobe nesposobne da sintetizuju insulin i kojima je neophodna svakodnevna insulinska terapija. To su **insulin-zavisni dijabetičari (IDDM** ili **tip-I),** obično osobe mlađeg životnog doba (**juvenilni dijabetes**).

Postoje brojni pokušaji zamene svakodnevne insulinske terapije tehnikama koje bi obezbedile ugodnije i tačnije kontinuirano doziranje insulina. To su pokušaji inplantacija insulinskih pumpi, transplantacije pankreasa ili tkiva sa β-ćelijama. Inplantacija inkapsuliranih Langerhansovih ostrvaca je takođe jedan od novijih pokušaja za insulinsku terapiju (1980.god.).

Drugoj grupi bolesnika pripadaju osobe, obično srednjeg ili starijeg doba, koje sintetizuju nedovoljno ili dovoljno ali neaktivnog insulina. To su **insulin-nezavisni dijabetičari (NIIDM** ili **tip-II),** kod kojih je, obično, tačan mehanizam razvoja bolesti nepoznat. Kod nekih je dokazan smanjeni broj insulinskih receptora na ciljnim ćelijama, a uočena je preterana ishrana kao faktor rizika obolevanja od ove bolesti. U ovoj grupi bolesnika korekcija homeostaze glukoze vrši se bez insulinske terapije (lekovima, ishranom ili fizičkim aktivnostima). Šećerna bolest je hronična bolest, koja, ako je nelečena, ima tendenciju pogoršanja zbog metaboličkih i anatomskih promena u organizmu. Postoje dva oblika ovih promena: akutni metabolički i, u dužem vremenu, hronični poremećaji.

Stalno prisutne preterane količine ugljenih hidrata dovode do „iscrpljivanja" insulinskih receptora.

Akutni metabolički poremećaji kod nekontrolisanog dijabetesa

Prvi znaci koji ukazuju na početak šećerne bolesti su gubitak u težini, mišićna slabost, žeđ i povećana ekskrecija mokraće. Analizom biohemijskih parametara prvo se dokazuju povećane koncentracije glukoze u krvi i povećane ekskrecije mokraćom.

Povećane koncentracije glukoze u telesnim tečnostima dovode do povećane osmolarnosti, žeđi i većeg unosa tečnosti. Ovaj unos ima za posledicu povećanu ekskreciju mokraće (2–3 l), dehidrataciju i gubitak elektrolita.

Primer biohemijskih pokazatelja bolesnika obolelog od šećerne bolesti:

glukoza u krvi 7,5 mmol/l (normalno 3–6)

glukozurija

poliurija

osmolarnost 385 mosm/L (normalno 285–295)

dehidratacija

koncentracije Na^+ 136 mmol/l (normalno 138–150)

K^+ 5,8 mmol/l (normalno 3,9–5,6)

proteoliza

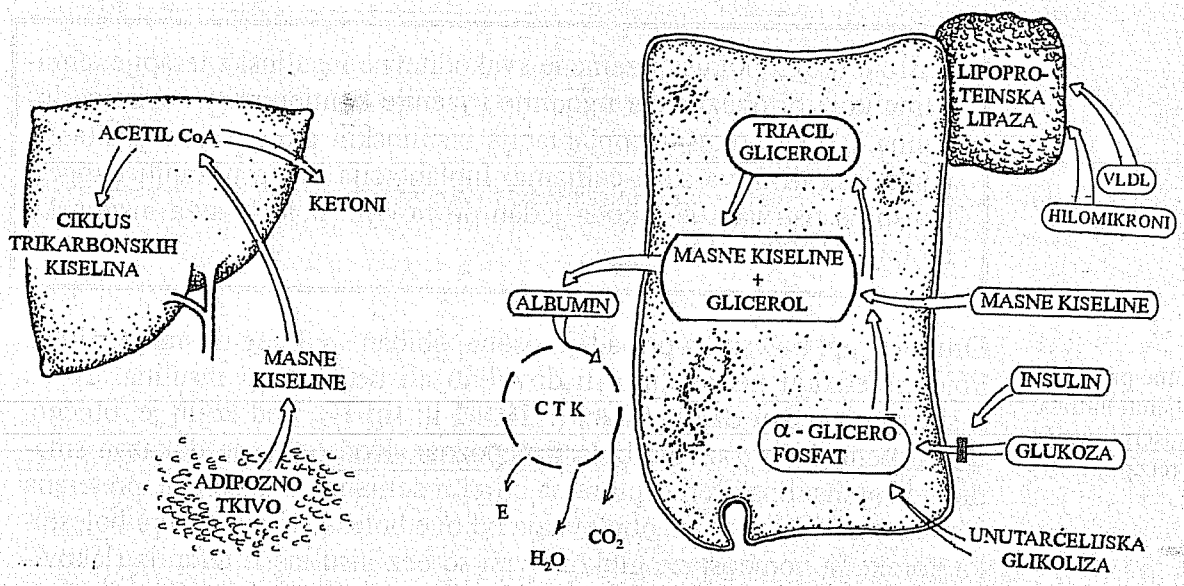
lipoliza

Dijabetička ketoacidoza

Posledice poremećaja u metabolizmu lipida kod dijabetičara.

Vidi – lipidi, str. 220.

U nedostatku insulina (kod neredovne ili neodgovarajuće terapije ili povećanih potreba) nastaju i poremećaji u metabolizmu lipida. Zbog nemogućnosti ulaza glukoze u ćelije adipoznog tkiva inhibirana je sinteza triacilglicerola, pa dolazi do oslobađanja velikih količina masnih kiselina (v. sliku 51).



Slika 51. – Oslobađanje masnih kiselina iz adipoznog tkiva

Ketoza je pojava povećanih koncentracija ketonskih tela: ketonemija u krvi a ketonurija u mokraći.

Povećani katabolizam masnih kiselina dovodi do povećane proizvodnje acetil-CoA, a sve ove količine se ne mogu metabolizovati na uobičajeni način u ciklusu trikarbonskih kiselina. Zato se određenim nizom reakcija iz acetil-CoA sintetizuju **ketonska tela** (v. sliku 52). To je grupa jedinjenja koju čine **acetsirćetna** i **β-hidroksibuterna kiselina i aceton**.

Acidoza kod dijabetičara može biti fatalna.

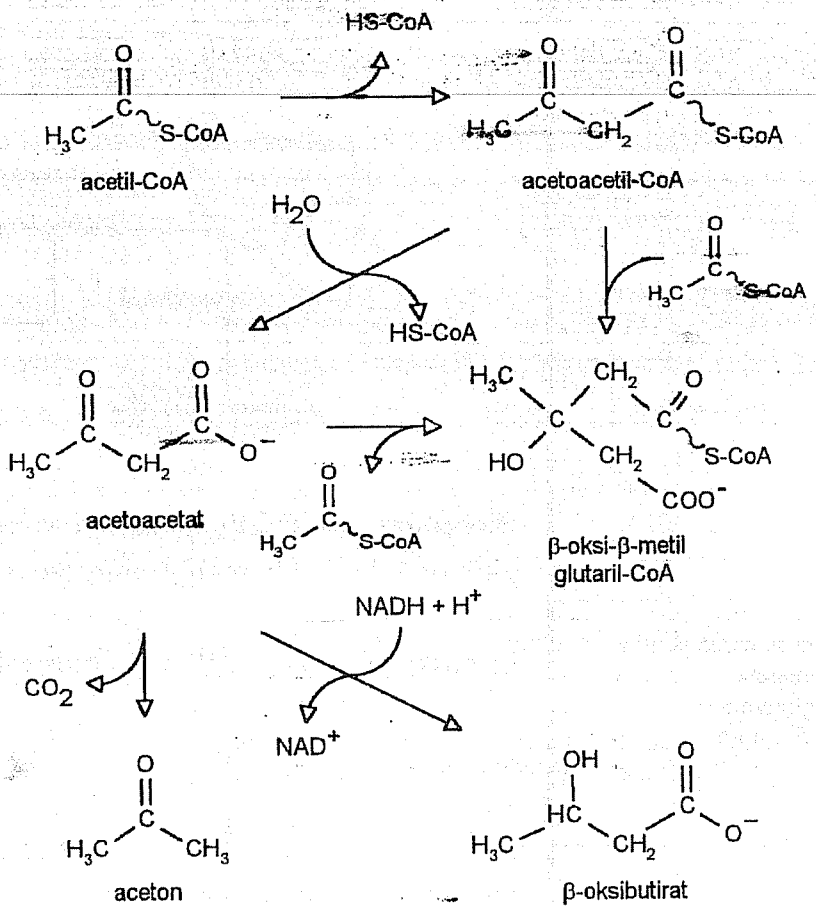
Obnovite o puferima, str. 22.

Nakupljanje ketonskih tela kod dijabetičara može izazvati veoma teške poremećaje. Pored toga što, osim glukoze, ova jedinjenja dovode do hemokoncentracije, poliurije, dehidratacije i gubitka elektrolita, povećane koncentracije ovih kiselina dovode i do pada pH-vrednosti u krvi i drugim tečnostima i do pojave **acidoze (ketoacidoza)**.

U nedostatku glukoze mozak može metabolizovati ketonska tela.

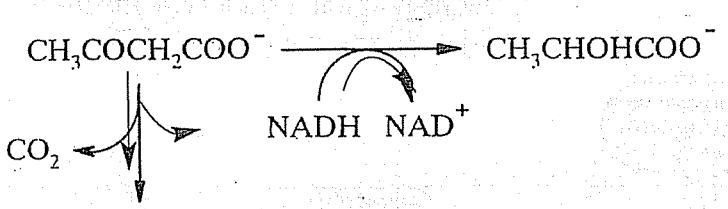
Ketonska tela nastaju iz acetil-CoA. U reakciji iz dva molekula acetil-CoA nastaje acetoacetil-CoA: $2CH_3COSCoA \rightarrow CH_3COCH_2COSCoA + CoASH$. Nešto od ovog proizvoda se hidrolizuje i nastaje acetoacetat. Ova se kiselina neutrališe bikarbonatnim puferom, ali u slučajevima velike proizvodnje dolazi do sniženja pH u krvi i do acidoze.

Aceton se delimično izdiše plućima.



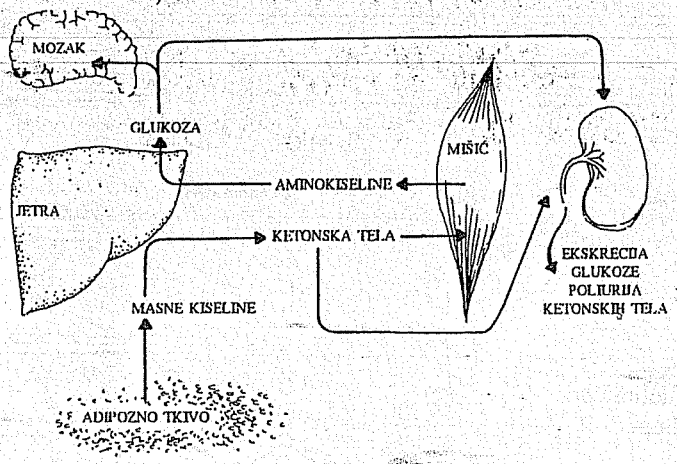
Slika 52. – Sinteza ketonskih tela

Redukcijom acetoacetata gradi se β-hidroksibutirat, a dekarboksilacijom se dobija aceton:



Kako je aceton isparljiv, eliminiše se plućima, a nastale dve kiseline se koriste u ekstrahepatičkom tkivu (najčešće mišićima i mozgu) u energetske svrhe.

Ketonska tela nisu patološki sastojci. Nalaze se u krvi u malim količinama pri normalnim uslovima (količine acetocetata od 2 μmol/dl, a β-hidroksibutirata od 4 μmol/dl). Kod nelečenih dijabetičara koncentracija ketonskih tela u krvi može biti i do dvadeset puta veća (**ketonemija**). Veće količine ketonskih tela u krvi dovode do njihove ekskrecije mokraćom (**ketonurija**):



Biohemijski pokazatelji određeni kod jednog slučaja dijabetične ketoze:

glukoza u krvi: 32mmol/l (normalno 3–6) → hiperglikemija, glukozurija

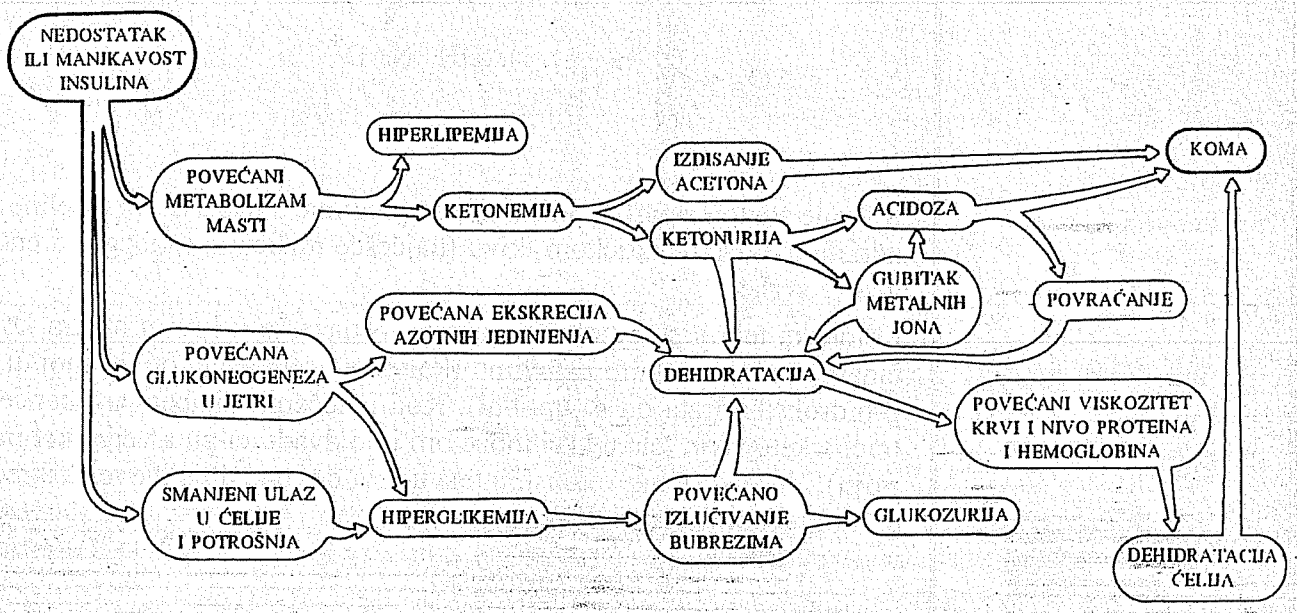
ketonska tela u krvi: 350 mg% (normalno 0–3) → ketonemija, hemokoncentracija, poliurija, dehidratacija, gubitak elektrolita

koncentracija bikarbonata u krvi: 12mmol/l (normalno 24–35)

pH = 7,05 (normalno 7,3–7,5) → ketoacidoza → hiperventilacija → pCO_2 = 2,0 kPa

Ketoza se može javiti i kod umerene hiperglikemije (10–15mmol/l).

Jedna potpunija slika svih, međusobno povezanih akutnih poremećaja kod dijabetičara data je na slici 53.

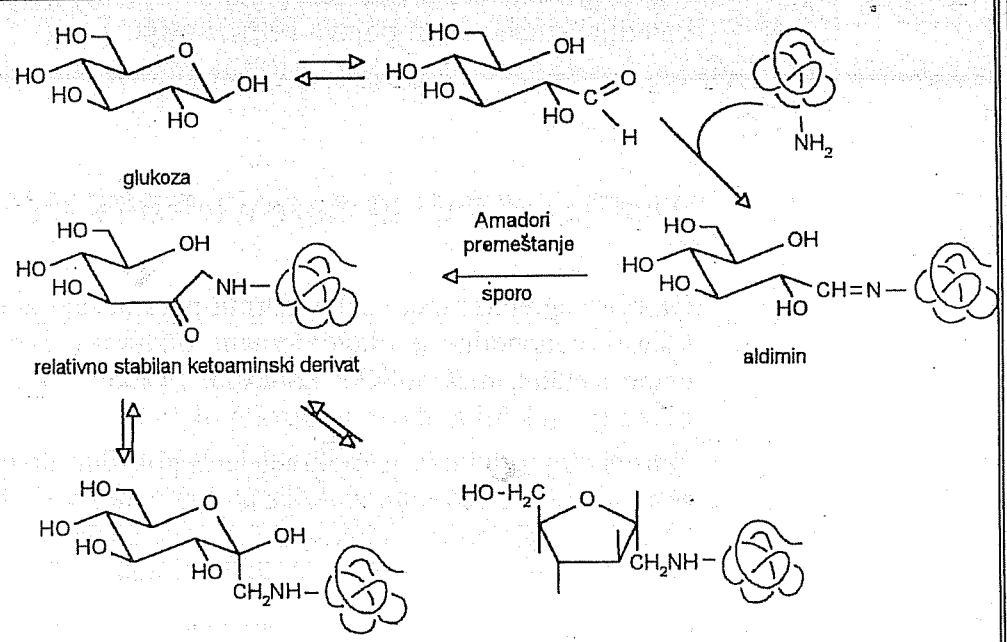


Slika 53. – Metabolički poremećaji nastali usled šećerne bolesti

Glikozilovanje proteina kod dijabetičara

Promene u strukturi i aktivnosti proteina su osnova za hronične poremećaje kod dijabetičara. Povećane koncentracije glukoze, ne-enzimski, hemijski reaguju sa proteinima u svojoj okolini, a usled ove reakcije dolazi do vezivanja glukoze za protein u obliku ketoaminskog derivata.

Što je veća koncentracija glukoze i duži vek proteina, glikozilovanje je veće.



Slične promene kod proteina mogu se desiti pod uticajem drugih organskih molekula (metabolita, lekova i toksičnih agenasa).

U procesu poznatom kao **glikozilovanje proteina**, dolazi do promena u fizičkim i hemijskim osobinama ovih makromolekula, njihovoj konformaciji, aktivnosti i biološkoj funkciji.

Najviše proučeno i najznačajnije je glikozilovanje hemoglobina. Vezivanjem glukoze za **hemoglobin** nastaje posebna hemoglobinska modifikacija (HbA_{1c}), čija se količina određuje kao parametar metaboličke kontrole glikemije. Osim hemoglobina, skoro svi proteini se mogu glikozilovati, što čini ovu reakciju opštim fenomenom kod dijabetičara.

Vidi kod lipida str. 227

Glikozilovanje proteina **eritrocitne membrane** dovodi do promena u permeabilnosti i deformabilnosti, kao i do agregacije ovih krvnih ćelija.

Pri glikozilovanju **albumina** menjaju se njegove transportne osobine, a zapažene su i promene u katabolizmu ovog proteina.

Posledica glikozilovanja **apolipoproteina** je poremećaj metabolizma lipida i lipoproteina. Ove promene su posledica izmenjenih aktivnosti nekih enzima, a izmenjene strukture apoproteina ne odgovaraju receptorima značajnim za metabolizam ovih biomakromolekula.

Pored ovih primera, postoje dokazi o glikozilovanju **enzima**, nekih **faktora koagulacije, hormona** i **imunoglobulina**.

Glikozilovanjem proteina dolazi do promena u bazalnoj membrani endotela, naročito krvnih sudova. Zbog povećane permeabilnosti dolazi do infiltracije i taloženja lipida, Ca^{2+} jona, trombocita i drugog, a kao posledica ovih procesa nastaju promene na krvnim sudovima poznate kao **mi-**

kroangiopatije (na malim) i **makroangiopatije** (na velikim krvnim sudovima). Ove promene su uzrok smrtnosti kod dijabetičara.

Sorbitol nastaje iz glukoze pod uticajem aldolaza reduktaze.

Promenjena selektivna propustljivost u glomerulama dovodi do razvoja dijabetičnih **nefropatija**.

Promene u strukturi aksona i mijelinskih omotača čine osnovu **neuropatija**.

Glikozilovanje kristalina očnog sočiva i nakupljanje sorbitola čine da je kod dijabetičara česta pojava **retinopatija**.

Analiza sadržaja glukoze u telesnim tečnostima

Da bi se sprečio razvoj sekundarnih poremećaja kod obolelih od šećerne bolesti, neophodno je blagovremeno otkrivanje hiperglikemije, njeno lečenje i stalna metabolička kontrola. Prilikom ove kontrole najčešće se određuje sadržaj glukoze u krvi i mokraći.

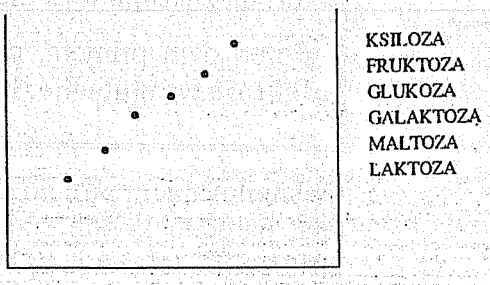
Određivanje glukoze u mokraći je nepouzdan dokaz za hiperglikemiju, zbog toga što ekskrecija glukoze mokraćom zavisi od individualnog praga bubrežne reapsorpcije glukoze. Zato ove analize imaju značaja u dokazivanju hiperglikemije samo kao dodatni pokazatelji.

Još su stari Grci znali da je mokraća dijabetičara slatka.

Pod normalnim uslovima ugljeni hidrati se ne mogu dokazati u mokraći. Neka patološka stanja, međutim, dovode do ekskrecije povećanih količina ugljenih hidrata. Tako kao posledica šećerne bolesti ili naslednog ili stečenog poremećaja u proksimalnim tubulama bubrega dolazi do ekskrecije glukoze mokraćom, do **glukozurije**. Glukozurija može biti i **alimentarna** (kod konzumiranja većih količina ugljenih hidrata), **fiziološka** (na primer, u trudnoći) ili **emocionalna** (kao posledica povećane sinteze adrenalina).

Osim glukoze, mokraćom se u nekim slučajevima mogu ekskretovati i drugi ugljeni hidrati. Tako je primećena ekskrecija laktoze za vreme trudnoće i laktacije (**laktozurija**), a usled nekih naslednih poremećaja ili konzumiranja voća – ekskrecija fruktoze ili galaktoze (**fruktozurija** ili **galaktozurija**) ili ekskrecija većih količina pentoza iz hrane (**pentozurija**). Poznat je i urođeni defekt, čija tačna priroda nije utvrđena, koji dovodi do eksrekcije **ksiluloze** (L-ksiloketoze) mokraćom.

Dokazivanje ugljenih hidrata u mokraći može se izvesti na jednostavan i ekonomičan način, hromatografijom na hartiji (PLC-kromatografija) (v. sliku 54).



Slika 54. – PLC-hromatogram šećera u mokraći

Određivanje glukoze u krvi je jedna od prvih biohemijskih analiza urađenih u kliničkoj praksi.

Određivanje sadržaja glukoze u serumu ili krvi je jedna od značajnijih i najčešćih analiza u biohemijskim laboratorijama.

Sadržaj glukoze u serumu zdravih osoba održava se dobro kontrolisanim metaboličkim mehanizmima u intervalu od 3,33 do 6,10mmol/l. Povišene (hiperglikemija) ili snižene (hipoglikemija) vrednosti ukazuju na poremećaje u metabolizmu. Povećana koncentracija glukoze u krvi karakteristična je za šećernu bolest.

Postoje mnoge metode kojima se može odrediti ne samo sadržaj glukoze u krvi već i sposobnost organizma da je katabolizuje.

Za određivanje glukoze u krvi postoje hemijske i enzimske metode.

Za određivanje sadržaja glukoze u telesnim tečnostima primenjuju se hemijske ili enzimske metode. Hemijske metode nisu specifične, jer se u telesnim tečnostima nalaze mnoge materije koje reaguju slično kao glukoza.

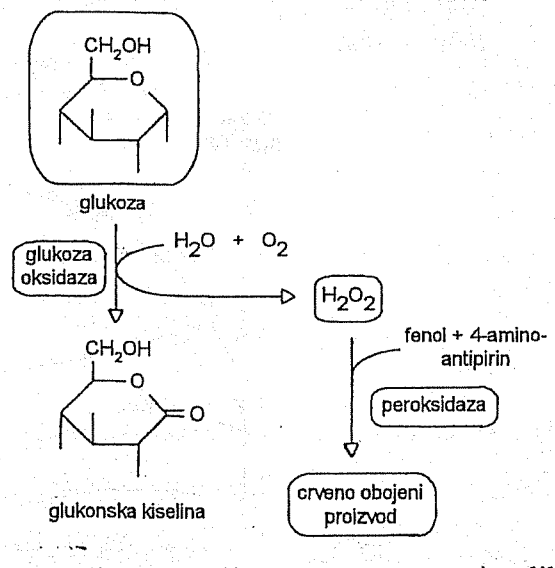
Enzimske metode za određivanje sadržaja glukoze u biološkom materijalu koriste kao reagense specifične enzime koji reaguju samo sa glukozom. Na taj način prisutne materije ne ometaju određivanje sadržaja glukoze, pa se određuje „pravi" sadržaj ovog monosaharida.

Eritrociti u uslovima in vitro produžavaju metabolizam glukoze.

Zato se uzorcima za analizu dodaje NaF, inhibitor glikolize.

Za određivanje sadržaja glukoze enzimskim metodama koristi se više vrsta enzima. Neke metode koriste u svom postupku reakciju oksidacije glukoze, koju katalizuje enzim **glukoza oksidaza**.

U vodenim rastvorima glukoza oksidaza katalizuje oksidaciju glukoze, a kao proizvodi ove reakcije nastaju glukonska kiselina i vodonik-peroksid. Da bi se odredila količina vodonik peroskida, koristi se reakcija ovog jedinjenja sa fenolom i 4-aminoantipirinom, katalizovana enzimom **peroksidazom**. Reakcijom nastaje crveno obojeni proizvod koji se određuje spektrofotometrijski:



Međutim, jednom analizom dobija se trenutno stanje glikemije, a ona u tom trenutku može zavisiti od mnogih faktora.

Da bi se dobila procena prosečnog nivoa glukoze u krvi u toku prethodnih 6–8 nedelja, određuje se količina **glikozilovanog hemoglobina** ($\mathbf{HbA_{1c}}$ ili $\mathbf{HbA_1}$). Kako se ovom analizom dobija „integralni" nivo glukoze u dužem vremenskom periodu, nema potrebe za čestim određivanjem glukoze u krvi.

Određivanjem %HbA1c olakšana je kontrola glikemije za duži period.

Glikozilovani hemoglobin se može odrediti i imunohemijskim metodama.

Postoji više hemijskih metoda za određivanje $\%HbA_{1c}$. Najjednostavnije su spektrofotometrijske, ali se koriste i metode odvajanja i određivanja ove hemoglobinske modifikacije koje se zasnivaju na jonoizmenjivačkoj hromatografiji ili elektroforezi.

U kliničkoj praksi je uobičajeno određivanje $\%HbA_1$ hromatografskim odvajanjem na jonoizmenjivačkim smolama upotrebom malih komercijalnih kolona.

Kod zdravih osoba $\%HbA_{1c}$ je manji od 7%, kod kontrolisanih dijabetičara je oko 9%, a kod slabo kontrolisanih može biti i do 20%.

Pored analize sadržaja glikozilovanog hemoglobina, za procenu glikemije se koristi i određivanje **glikozilovanog albumina** ili **glikozilovanih proteina seruma**. Ove analize služe kao parametar kontrole glikemije u kraćem vremenskom periodu od nekoliko prethodnih nedelja.

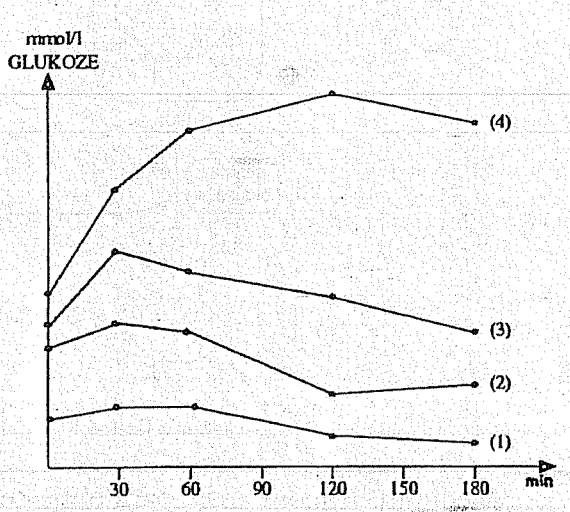
Test opterećenja glukozom.

Testovi opterećenja daju sliku o načinu katabolizma glukoze i sposobnosti organizma da kontroliše nivo glukoze u krvi.

Kod testova opterećenja, posle konzumiranja glukoze prati se promena njene koncentracije u krvi i mokraći u određenim vremenskim intervalima. I kod zdravih osoba i kod dijabetičara nivo glukoze veoma brzo raste po konzumiranju (30–60 minuta), ali se kod zdravih brzo i vraća na prvobitne vrednosti, dok se kod dijabetičara ovo odvija veoma sporo (v. sliku 55).

Dijabetičari ne mogu sintetizovati dovoljno insulina, pa je vreme vraćanja na normalno stanje produženo. Ove osobe imaju smanjenu toleranciju prema glukozi, pa se zato određivanje ove sposobnosti naziva **glukoza tolerans–test**.

Osim testa opterećenja glukozom, često su u upotrebi i testovi opterećenja insulinom, glukagonom ili kortizolom.



Slika 55. – Krive opterećenja glukozom kod: (1) hiperinsulinizma; (2) zdravih osoba; (3) potencijalnih dijabetičara; (4) dijabetičara

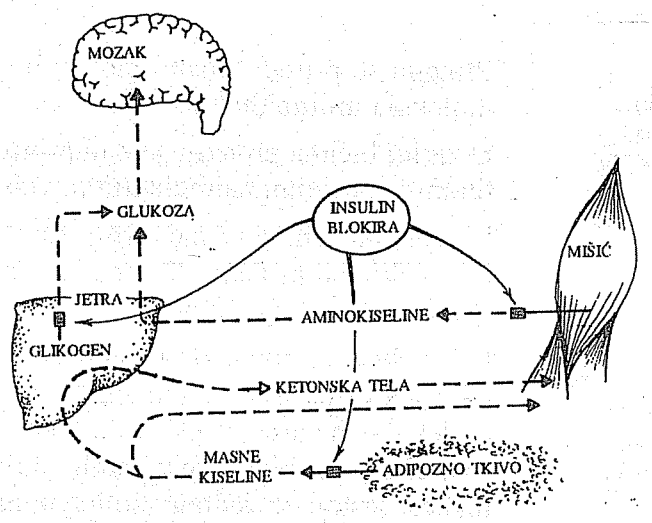
Ovo je veoma osetljiv test za određivanje funkcionalne sposobnosti organizma za metabolizam ugljenih hidrata postojećih ili potencijalnih dijabetičara.

Hipoglikemija

Hipoglikemija može biti posledica gladovanja ili fizičkih napora.

Uzroci nastanka hipoglikemije su još brojniji nego uzroci šećerne bolesti. Pored poremećaja u istim procesima koji služe za održavanje homeostaze glukoze, postoje i drugi metabolički događaji koji mogu imati za posledicu hipoglikemiju. Jedan značajan uzrok koji dovodi do hipoglikemije je povećana sinteza insulina u β-ćelijama pankreasa – **hiperinsulinizam**.

Insulinoma su tumori Langerhansovih ostrvaca sa karakterističnom povremenom ili stalnom prekomernom sekrecijom insulina. Za ove tumore ne važe mehanizmi koji regulišu sintezu insulina. Uticaj promene koncentracije glukoze u krvi, je u ovom slučaju bez efekta. Kao posledica hiperinsulinizma dolazi do inhibicije procesa glikogeneze, glukoneogeneze i lipolize, a kao posledica ove inhibicije smanjuje se koncentracija glukoze u krvi i nastaje hipoglikemija (v. sliku 56).



Slika 56. – Delovanje povećanih koncentracija insulina

U ovom delu izloženi su neki poremećaji u metabolizmu ugljenih hidrata. Šećerna bolest je česta, pa ste sigurno sa interesovanjem pročitali ovaj odeljak. Neće vam biti teško da odgovorite na pitanja.

1. Na koji je način moguće kontrolisati promene u metabolizmu? Navedite neke primere.
2. Koji su krajnji proizvodi varenja ugljenih hidrata iz hrane? Da li oni utiču na koncentraciju glukoze u krvi?
3. Koji metabolički poremećaji mogu dovesti do hiperglikemije, a koji do hipoglikemije?
4. Koje metaboličke reakcije učestvuju u regulaciji homeostaze glukoze u jetri, a koje u mišićima? Da li postoji razlika?
5. Šta je insulin, koji ga organ sintetizuje i koja su mu ciljna tkiva?
6. Koji je znak početka sekrecije insulina?
7. Koje metaboličke procese insulin stimuliše a koje inhibira?
8. Koje metaboličke procese aktiviraju hormoni antagonisti insulinu i kada se to dešava?
9. Šta je glukozurija, hiperglikemija, glukoneogeneza i glikogenoliza?
10. Da li konzumiranje većih količina hrane bogate ugljenim hidratima može dovesti do pojave glukozurije?
11. Povećana količina glukoze u krvi praćena je promenama i nekih drugih biohemijskih parametara. Koji su to parametri?
12. Navedi hemijske nazive i napiši formule ketonskih tela.
13. Šta su to ketoza, ketonemija, ketozurija i ketoacidoza?
14. Usled čega nastaje acidoza ili alkaloza kod a) histerije, b) predoziranja bikarbonata, c) emfizema i d) šećerne bolesti?
15. Zašto kod obolelih od šećerne bolesti dolazi do povećanih koncentracija lipida u krvi?
16. Koji se sve proteini mogu glikozilovati i činiti osnov za razvoj kojih patofizioloških procesa?
17. Na osnovu kojih biohemijskih parametara dokazujete da je neka osoba dijabetičar?
18. Koji su načini za trajniju kontrolu glikemije?
19. Zašto treba odmah po uzorkovanju krvi odrediti koncentraciju glukoze?
20. Na koji način nastaje hipoglikemija kod hiperinsulinizma?

Aminokiseline i proteini

Uvod

Proteini su najbrojnija jedinjenja živih bića; proteinos (grčki): velike važnosti.

Proteini su prirodni makromolekuli koji se sastoje iz velikog broja ostataka molekula **aminokiselina**.

U živim bićima proteini su najbrojnija jedinjenja, sa najraznovrsnijim strukturama i brojnim, najrazličitijim, veoma važnim ulogama.

Proteini su osnovni i najvažniji sastojci ćelije. Više od 50% jedinjenja koja čine ćeliju su proteini. To su osnovna jedinjenja koja omogućavaju obnavljanje i održavanje života.

Za funkcionisanje organizma podjednako su značajni peptidi od 10, i kolagen sa 1 200 aminokiselinskih ostataka.

U čovekovom organizmu identifikovano je više od 1 000 000 različitih proteina, sa različitim brojem aminokiselinskih ostataka (100–1 000), različitih molekulskih masa (1 000–1 000 000), raznovrsnih struktura i oblika, fizičko-hemijskih osobina i specifičnih aktivnosti. Tako se molekul mioglobina iz mišića sastoji iz jednog polipeptidnog lanca molekulske mase 16 900, a njemu po funkciji blizak hemoglobin iz eritrocita od četiri polipeptidna lanca i molekulske mase 64 500. Neki hormoni su peptidi veoma jednostavne strukture, a neki enzimi su veoma složeni proteini. Tako se, na primer, enzim glutamin sintetaza, koji učestvuje u metabolizmu aminokiselina, sastoji iz dvanaest polipeptidnih lanaca, molekulske mase 592 000.

Živa bića su dobrim delom izgrađena od proteina. Proteini ulaze u sastav mišića, vezivnog tkiva, kože ili delova ćelijskih struktura. Proteini koji obezbeđuju jačinu i čvrstinu tkiva živih bića nazivaju se **strukturni proteini**.

Veliki je broj funkcionalnih proteina. To su enzimi, hormoni, antitela, faktori koagulacije, prenosioci i drugo.

Proteini koji omogućavaju i regulišu pravilno funkcionisanje živog organizma su **funkcionalni proteini**. Proteini su i svi **enzimi**, značajni biološki katalizatori koji omogućavaju odvijanje skoro svih hemijskih reakcija u živim sistemima. I neki **hormoni**, važne regulatorne supstance, po hemijskom sastavu su proteini.

Raznovrsne uloge proteina obezbeđuju različite strukture ovih biomakromolekula.

Postoje i proteini izrazito specifičnih uloga. Tako proteini grade **antitela**, koja štite organizam od stranih materija ili tkiva. U održavanju i čuvanju života učestvuju i proteinski **faktori koagulacije**. Proteini su i specifični **prenosioci** mnogih supstanci u organizmu. Na primer, hemoglobin je glavni prenosilac neophodnog kiseonika. Proteini učestvuju u stvaranju lipoproteina, prenosilaca različitih lipida. Univerzalni prenosilac velikog broja različitih supstanci u krvnoj plazmi je i protein albumin. Proteini su i sastojci ćelijskih membrana, gde regulišu komunikaciju ćelije sa okolinom. Zajedno sa nukleinskim kiselinama, mnogi proteini učestvuju i u prenosu genetskih informacija.

Osobine proteina zavise od vrste i broja aminokiselina i, još više, od njihovog redosleda u molekulu polipeptida.

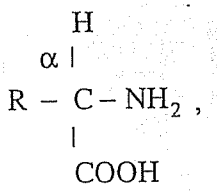
Struktura i osobine proteina zavise od **vrste** i **broja** aminokiselina, a još više od načina na koji su u molekulu proteina raspoređene osnovne jedinice proteina, tj. ostaci molekula aminokiselina. Specifičan **redosled** aminokiselina koje ulaze u sastav proteina obezbeđuje svakom od njih jedinstvene strukturne karakteristike, posebnu aktivnost i fiziološku ulogu.

Kako struktura proteina i njihove osobine zavise od ostataka aminokiselina koje ulaze u njihov sastav, pre izučavanja ove važne klase biomakromolekula neophodno je upoznati njihove najznačajnije osobine.

Struktura aminokiselina

Aminokiseline su organske kiseline koje, pored obavezne karboksilne grupe, sadrže i aminogrupu.

Najznačajnije aminokiseline u živom svetu su α-aminokiseline, čija se aminogrupa nalazi vezana za ugljenikov atom u α-položaju u odnosu na karboksilnu grupu. α-aminokiseline mogu biti predstavljene opštom formulom:

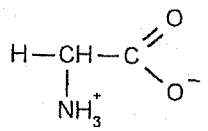


gde su za C-atom u α-položaju vezani i različiti bočni nizovi (R) od kojih zavise osobine aminokiselina.

Aminokiseline su retko slobodne u prirodi.

Poznat je veliki broj aminokiselina, ali samo dvadeset α-aminokiselina izgrađuje proteine svih biljaka i životinja. To su: **glicin, valin, alanin, leucin, izoleucin, serin, treonin, prolin, triptofan, tirozin, fenilalanin, glutaminska kiselina, glutamin, asparaginska kiselina, asparagin, lizin, arginin, histidin, metionin** i **cistein**.

Aminokiselina glicin



Glicin je najprostija aminokiselina koja ulazi u sastav proteina. Umesto bočnog niza ona sadrži vodonikov atom. Sve ostale aminokiseline u proteinima imaju i bočne nizove.

Prema hemijskoj strukturi i osobinama bočnih nizova može se razlikovati više grupa aminokiselina, koje imaju **alifatične**, **aromatične** ili **heterociklične** bočne nizove, koje sadrže još i **SH- i OH-**, kao i dodatne **NH_2- i COOH-**grupe. Aminokiseline sa alifatičnim bočnim nizovima su **nepolarne** ili **hidrofobne**, a takve su i neke aminokiseline sa aromatičnim R-ostacima. Aminokiseline koje sadrže SH- i OH-grupe su **hidrofilne** i **polarne**, ali nisu **jonizovane**. Postoje i **jonizovane, pozitivno** ili **negativno naelektrisane** aminokiseline.

Neke aminokiseline su rano otkrivene: 1806. godine otkriven je asparagin, 1938. godine treonin.

U tabeli 4 date su strukture aminokiselina koje se nalaze u proteinima.

U tabeli 4 date su i skraćenice od tri slova za obeležavanje aminokiselina, koje se često primenjuju u praksi.

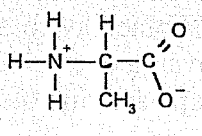
U proteinima, osim navedenih, sreću se i modifikovane aminokiseline, kao **hidroksiprolin** i **hidroksilizin** u kolagenima ili **fosfoserin** i **fosfotreonin** u fosfoproteinima. U novije vreme dokazan je i **fosfotirozin** u proteinima koji su značajni medijatori pri delovanju receptora.

TABELA 4. – STRUKTURE AMINOKISELINA KOJE SE NALAZE U PROTEINIMA

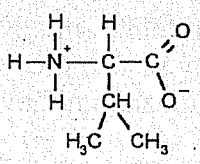
1. NEPOLARNE HIDROFOBNE R-GRUPE

Ove aminokiseline mogu učestvovati u hidrofobnim interakcijama.

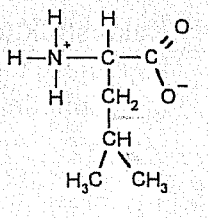
L-alanin (Ala) A



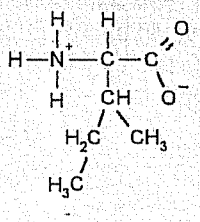
L-valiin (Val) V



L-leucin (Leu) L

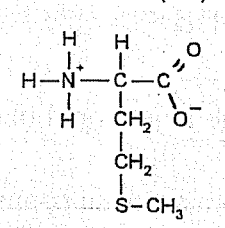


L-izoleucin (Ile) I

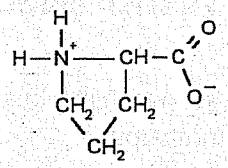


Aminokiseline sa alifatičnim bočnim nizovima su nepolarne.

L-metionin (Met) M

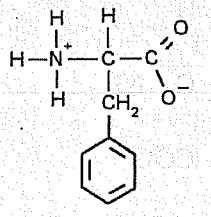


L-prolin (Pro) P

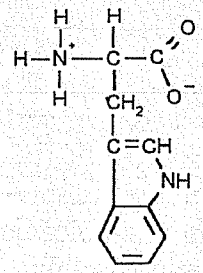


Aromatične aminokiseline mogu biti polarne i nepolarne.

L-fenilalanin(Phe) F



L-triptofan (Trp) W

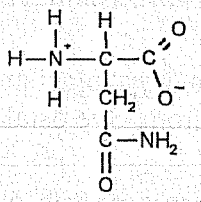


Nekad se aminokiseline obeležavaju samo jednim slovom.

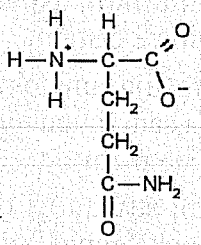
2. POLARNE NEJONIZOVANE R-GRUPE

Aminokiseline koje u bočnom nizu sadrže hidroksilne grupe su polarne.

L-asparagin (Asn) N

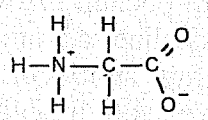


L-glutamin (Gln) G

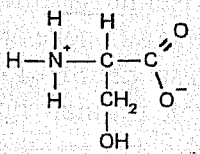


Polarne nejonizovane aminokiseline učestvuju u građenju H-veza.

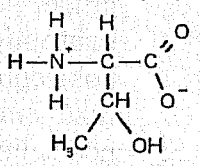
L-glicin (Gly) G



L-serin (Ser) S

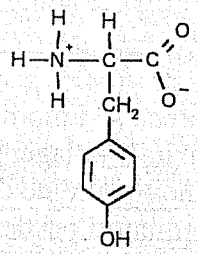


L-treonin (Thr) T

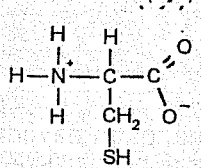


Cistein i metionin su aminokiseline koje imaju u bočnom nizu atome sumpora. Cys je polarna a Met je nepolarna aminokiselina.

L-tirozin (Tyr) Y



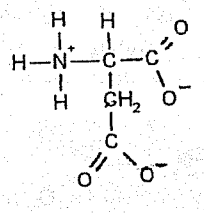
L-cistein (Cys) C



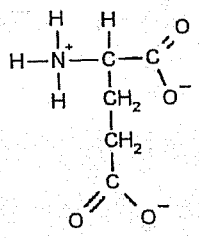
3. BAZNE R-GRUPE

Bazne aminokiseline sa dve NH_2- i jednom COOH grupom: lokalni naboji omogućavaju elektrostatičke interakcije.

L-asparaginska kiselina (Asp) D



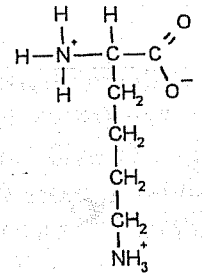
L-glutaminska kiselina (Giu) E



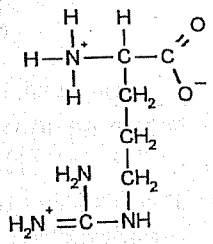
4. KISELE R-GRUPE

Neke aminokiseline sadrže dve amino- i jednu karboksilnu grupu. Druge sadrže jednu amino- i dve karboksilne grupe.

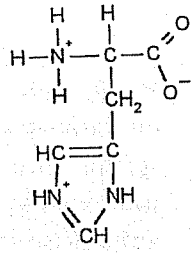
L-lizin (Lys) K



L-arginin (Arg) R



L-histidin (Hys) H

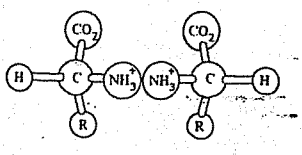


Osobine aminokiselina

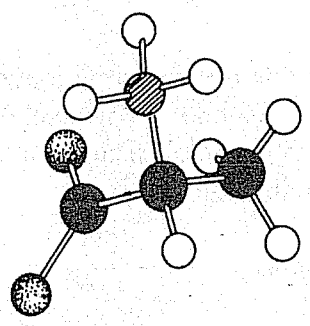
Zbog toga što su po svojoj prirodi polarne, aminokiseline se tope na visokim temperaturama, a kao i sva polarna jedinjenja rastvaraju se u vodi. Aminokiseline su nerastvorne u organskim rastvaračima.

Osim glicina, sve aminokiseline sadrže bočne nizove, pa su kod svih za isti C-atom vezane četiri različite grupe. Na taj način ovaj C-atom je hilaran i sve se aminokiseline javljaju u dva enantiomerna oblika, D- i L-aminokiseline. Takvi su, na primer, D- i L-oblici alanina:

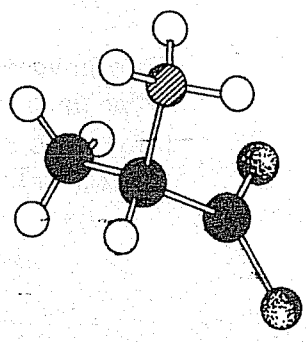
Osim glicina, sve aminokiseline su optički aktivne.



D - SERIJA L - SERIJA



D-ALANIN



L-ALANIN

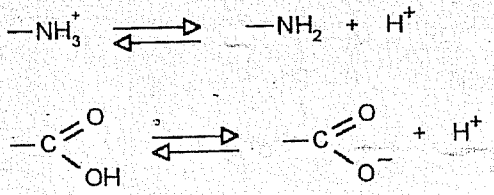
Proteine izgrađuju L-oblici dvadeset α-aminokiselina.

Sve prirodne aminokiseline koje ulaze u sastav proteina viših organizama imaju L-oblik, dok su kod nekih mikroorganizama dokazane aminokiseline D-konfiguracije.

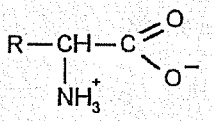
Aminokiseline daju sve **hemijske reakcije** karakteristične za obe funkcionalne grupe, karboksilnu i aminogrupu.

Aminokiseline su elektroliti.

Kako aminokiseline sadrže najmanje dve funkcionalne grupe koje mogu da jonizuju, u neutralnim rastvorima ova se jonizacija odigrava prema:



pa se većina aminokiselina u ovakvim rastvorima nalazi u obliku **dipolarnog** ili **cviter (zwitter) jona**:



U uslovima pH vrednosti u plazmi (pH=7,4) ili u ćelijama (pH=7,1) aminokiseline se pretežno nalaze u obliku dipolarnih jona.

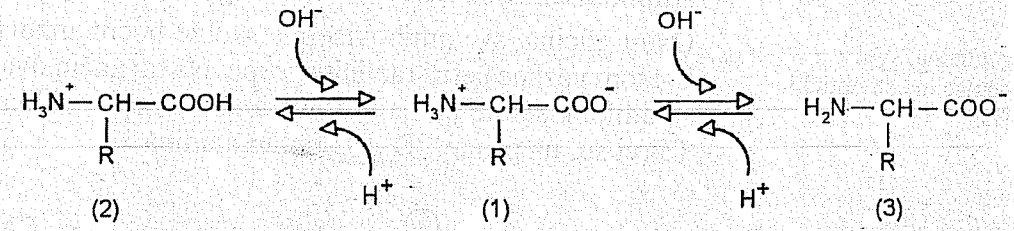
Pored NH_2- i COOH-grupa, u sastav nekih aminokiselina ulaze i druge funkcionalne grupe, sposobne da jonizuju, kao što su dodatne NH_2- ili COOH--grupe, imidazolova, OH- ili SH-grupe. U ovakvim slučajevima dipolarni joni nastaju ne u neutralnim već u kiselim ili baznim sredinama. Zato svaka aminokiselina ima određenu pH-vrednost u rastvoru u kome se nalazi u obliku dipolarnog jona. Ova pH-vrednost se naziva **izoelektrična tačka** i označava se sa pl.

Izoelektrična tačka može biti izražena:

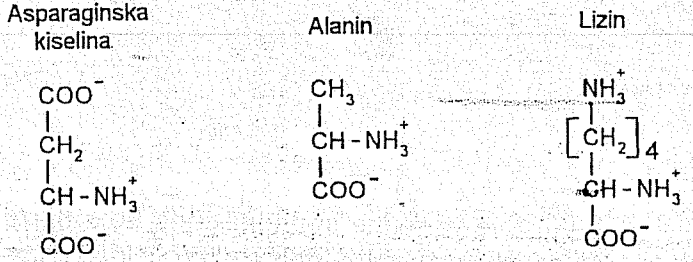
$$pI = \frac{pK_1 + pK_2}{2},$$

gde su sa pK_1 i pK_2 označene pK vrednosti kisele i bazne funkcionalne grupe.

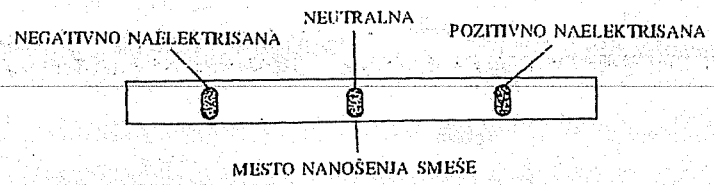
Ako se u rastvor aminokiseline u kome se ova nalazi kao dipolaran jon (1) doda kiselina, nastaje katjon aminokiseline (2) i, obratno, ako se istom rastvoru doda nešto baze, nastaje anjon aminokiseline (3). Koji će oblik u rastvoru preovladati zavisi od vrste rastvorene aminokiseline i od pH-vrednosti rastvora u kome se ova kiselina nalazi:



Na osnovu osobina da u rastvorima jonizuju na različite načine, aminokiseline mogu biti međusobno odvojene elektroforezom na hartiji. Na primer, pri pH = 6 negativno naelektrisana asparaginska kiselina, pozitivno naelektrisani lizin i neutralni alanin:



mogu biti elektroforetski odvojeni na način prikazan na slici 58.



Slika 58. – Elektroforetsko odvajanje Asp, Ala i Lys

Zahvaljujući istoj osobini aminokiseline se mogu odvojiti i pomoću jonoizmenjivačke hromatografije. Pri tome se koriste anjonske ili katjonske jonoizmenjivačke smole.

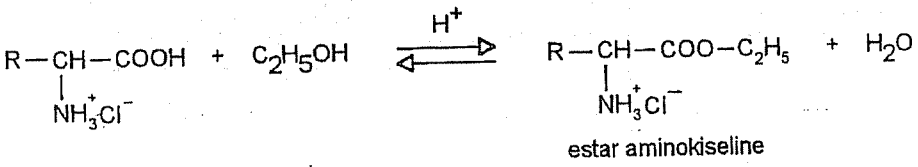
Najvažnije hemijske osobine aminokiselina

Kao amfoterna jedinjenja aminokiseline grade **soli** i sa bazama i sa kiselinama:



Reakcije u kojima učestvuje karboksilna grupa.

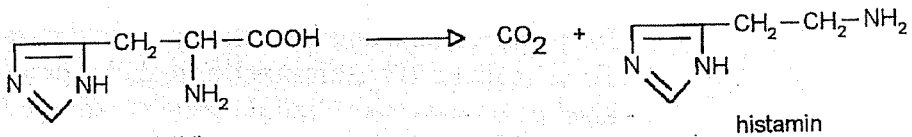
Aminokiseline u reakciji sa alkoholima grade **estre**:



estar aminokiseline

Dekarboksilacijom aminokiselina, uz izdvajanje ugljen-dioksida, nastaju **amini**:

Histamin stimuliše sekreciju HCl u želucu.

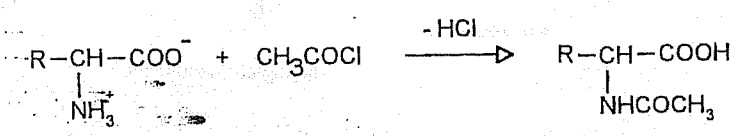


histidin histamin

Iz nekih aminokiselina na ovaj način nastaju biološki veoma aktivne supstance.

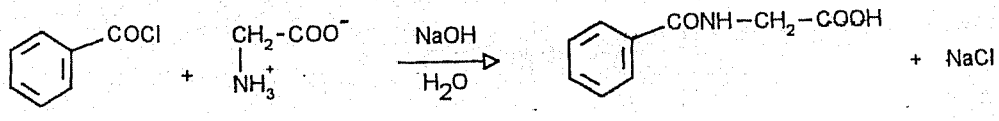
Reakcije u kojima učestvuje aminogrupa.

Aminokiseline se mogu **acilovati**:



Građenje hipurne kiseline je značajno u procesima neutralizacije štetnih materija iz organizma.

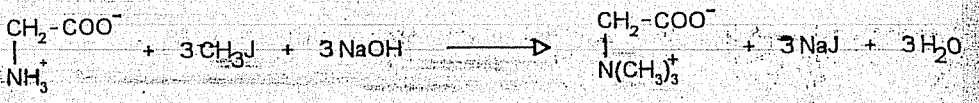
Ova reakcija je značajna za metabolizam. To je reakcija između glicina i benzoeve kiseline pri kojoj se gradi **hipurna kiselina**:



benzoil-hlorid glicin hipurna kiselina

Još jednom reakcijom iz aminokiselina nastaju biološki aktivna jedinjenja. To je **metilovanje** aminokiselina. Metilovanjem glicina sa metil-jodidom nastaje **betain**:

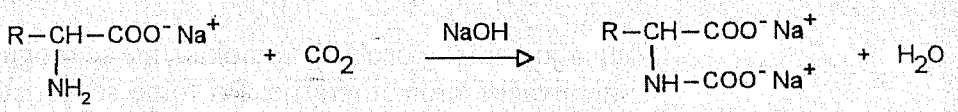
Betain ima ulogu davaoca metil-grupa u biohemijskim reakcijama.



glicin betain

Amino-grupe u aminokiselinama mogu da reaguju sa ugljen-dioksidom, pri čemu nastaju **karbamino** – jedinjenja:

Hemoglobin vezuje ugljen-dioksid građenjem karbamino-jedinjenja i prenosi ga do pluća.



karbamino jedinjenje

Oksidativna dezaminacija aminokiselina

Oksidacijom α-aminokiselina izdvaja se amino-grupa u obliku amonijaka i nastaju odgovarajuće **ketokiseline**:



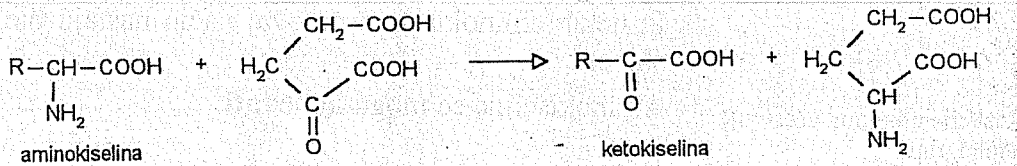
aminokiselina ketokiselina

Vidi kod metabolizma aminokiselina, str. 119.

Ova reakcija je značajna za metabolizam aminokiselina i naziva se **oksidativna dezaminacija**. Izdvojeni amonijak na ovaj način pretvara se nizom reakcija u karbamid i izlučuje se mokraćom.

Transaminacija

Još jedna reakcija aminokiselina je značajna za metabolizam ovih jedinjenja. To je reakcija **transaminacije**, reakcija prenosa amino-grupe sa α-amino-kiseline na α-ketokiselinu. U metabolizmu je to najčešće α-keto-glutarna ili pirogrožđana kiselina:

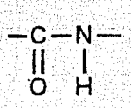


aminokiselina α-keto glutarna kiselina ketokiselina glutaminska kiselina

Transaminacija je glavna reakcija sinteze aminokiselina. Ove reakcije kataliziju enzimi **transaminaze**.

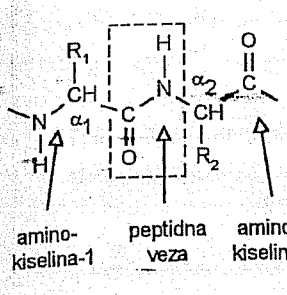
Peptidna veza

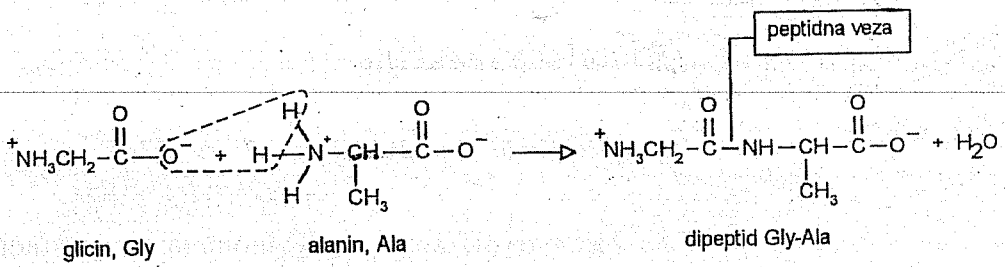
Peptidna veza



Najvažnija reakcija aminokiselina je, nesumljivo, stvaranje **peptidne veze**. Ova veza nastaje reakcijom dve aminokiseline, tj. amino-grupe jedne i karboksilne grupe druge aminokiseline, uz izdvajanje jednog molekula vode. Tako se, na primer, peptidna veza gradi između NH_2-grupe aminokiseline **glicina** i COOH-grupe **alanina**:

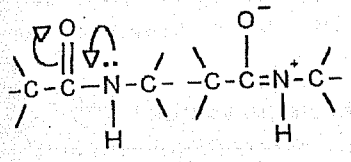
Aminokiseline u proteinima su međusobno vezane peptidnom vezom.



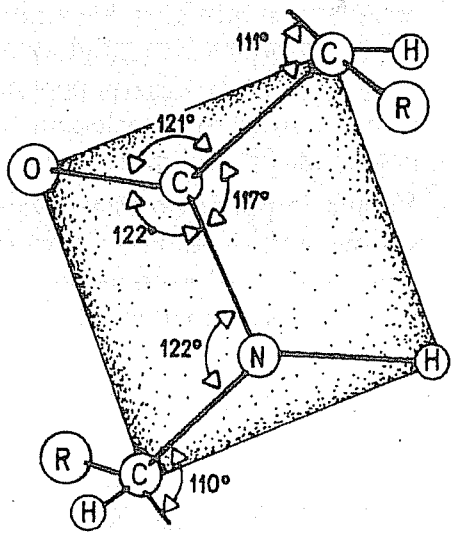


Proizvod koji nastaje ovom reakcijom i koji se sastoji iz dve aminokiseline vezane peptidnom vezom je **dipeptid**.

Peptidna veza ima posebne osobine koje utiču na strukturu proteina. Ona ima delimično karakter dvostruke veze, pa je slobodna rotacija oko ove veze sprečena. Cela grupa od šest atoma koja gradi peptidnu vezu leži u istoj ravni (v. sliku 59).



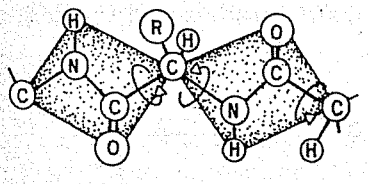
Rezonantni oblici nastaju kao posledica delokalizacije usamljenog elektronskog para na azotu.

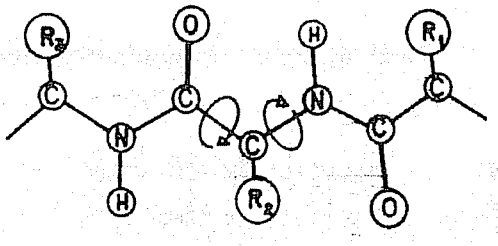


Slika 59. – Peptidna veza

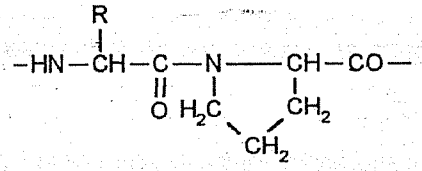
Bočni lanci aminokiselina mogu ograničavati rotaciju.

Oko α C-atoma je sa jedne i druge strane peptidne veze moguća slobodna rotacija. Usled toga peptidne veze, koje leže u svojim ravnima, smenjuju se u polipeptidima sa delovima koji se sastoje iz $-\underset{\displaystyle R}{\overset{\displaystyle |}{CH}}-$ grupa oko kojih je moguća slobodna rotacija:





Aminokiselina **prolin** takođe gradi peptidnu vezu, ali u ovoj nema H-atoma:



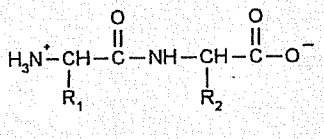
Biuretska reakcija

Najprostije jedinjenje koje sadrži peptidnu vezu je **biure**:

$NH_2CONHCONH_2$.

Sa bakar(II)-sulfatom u alkalnom rastvoru gradi karakterističnu plavu boju. To je **biuretska reakcija** kojom se dokazuje peptidna veza u kvalitativnom dokazivanju ili za kvantitativnu analizu proteina.

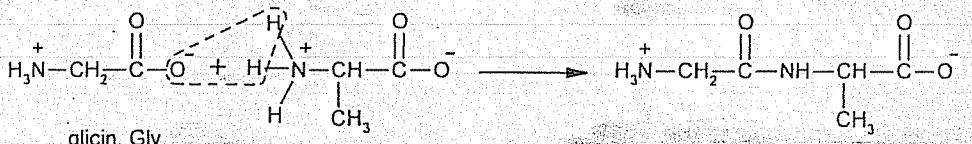
Dipeptidi



Vezivanjem bilo koje dve aminokiseline peptidnom vezom nastaje dipeptid. Ako se peptidna veza gradi između alanina i glicina, nastaje dipeptid **alanil-glicin**, **Ala-Gly**. Nazivi peptida se grade tako što se redaju imena aminokiselina utvrđenim redosledom (izmenjena sufiksom -il), dok se krajnja aminokiselina čita celim imenom.

Veoma je praktično označavanje peptida oznakama aminokiselina koje se sastoje iz tri slova. Pri sastavljanju peptidnih formula, prema dogovoru, aminokiseline sa slobodnom amino-grupom pišu se sa leve strane (**N-terminalni** kraj), a sa slobodnom karboksilnom grupom – sa desne strane (**C-terminalni** kraj).

Osim na već opisani, glicin i alanin mogu reagovati i na sledeći način:



glicin, Gly

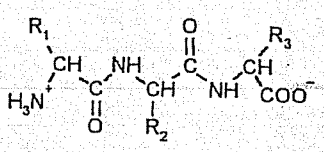
alanin, Ala

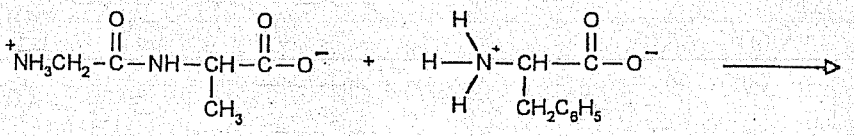
dipeptid Gly-Ala

Ovom reakcijom nastaje dipeptid, **glicil-alanin** ili **Gly-Ala**. Ova dva dipeptida razlikuju se jedino u redosledu vezivanja, **sekvenciji**, aminokiselina.

Tripeptidi

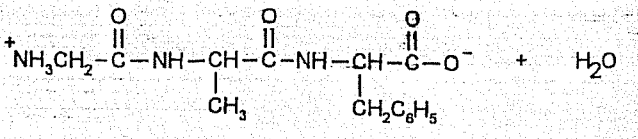
Vezivanjem tri aminokiseline dvema peptidnim vezama grade se **tripeptidi**:





dipeptid Gly-Ala

fenilalanin, Phe



tripeptid Gly-Ala-Phe

Stvaranje raznovrsnih polipeptidnih struktura omogućava specifičnost funkcionisanja proteina.

Dve aminokiseline mogu graditi dva dipeptida. Tri iste aminokiseline međusobno vezane na različite načine mogu graditi šest različitih tripeptida. Što se više aminokiselina vezuje, sve je veći i broj mogućih izomera. Tako, na primer, vezivanjem dvadeset aminokiselina koje ulaze u sastav proteina moguća su $2{,}4.10^{18}$ različitih polipeptida. Ovo je slučaj samo ako ovih dvadeset aminokiselina u građenju polipeptida učestvuju samo jednom, a ako samo neke od njih učestvuju više puta, broj polipeptidnih izomera je beskonačan.

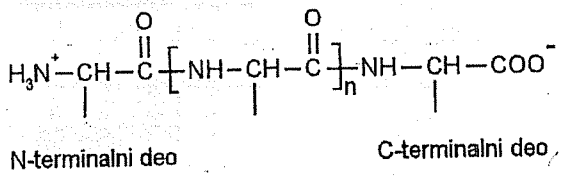
Značaj aminokiselina

Aminokiseline služe u živim bićima, pre svega, za sintezu peptida i proteina. Pored toga, neke aminokiseline imaju i neke posebne uloge. Tako se iz **glicina** sintetizuje kreatin, a ovom aminokiselinom konjuguju se i žučne kiseline ili benzoeva kiselina. **Metionin** je donator metil-grupa, a iz metionina se sintetizuje holin i etanolamin. Aminokiselina **cistein** učestvuje u redoks procesima i procesima detoksifikacije otrovnih materija. Neke biološki aktivne supstance sintetizuju se iz **tirozina**, kao što su tiroksin ili adrenalin, a iz **histidina** nastaje fiziološki značajan histamin.

Polipeptidi i proteini

Vezivanjem velikog broja aminokiselina peptidnom vezom nastaju **polipeptidi** i **proteini**:

U proteinima se nalaze stotine i hiljade aminokiselina vezanih peptidnom vezom.



Polipeptidi su molekuli koji sadrže do 50 aminokiselina, dok su proteinski molekuli znatno duži.

Insulin, hormon koji reguliše metabolizam ugljenih hidrata, ima molekulsku masu od 5 700, a fibrinogen, glavni faktor koagulacije, od 450 000 daltona.

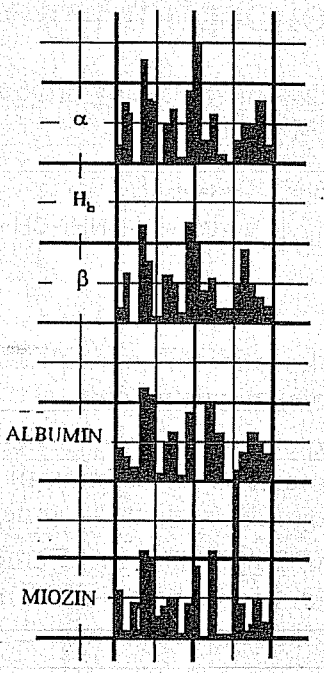
Proteini mogu imati različit broj ostataka molekula aminokiselina. Poznati su proteini sa više stotina ili više hiljada aminokiselina čije molekulske mase mogu biti različite – od nekoliko hiljada do više miliona.

Pored različitog broja aminokiselinskih ostataka, proteini se razlikuju i po vrsti i broju pojedinih aminokiselina. U tabeli 5 dati su primeri aminokiselinskih sastava proteina.

TABELA 5. – AMINOKISELINSKI SASTAV NEKIH PROTEINA

Amino-kiseline	Hemoglobin čoveka		Imunoglobulin čoveka		Tropo-kolagen	Tropo-elastin	Miozin	Albumin seruma čoveka
	α	β	L	H				
Esencijalne								
Arg	2,1	2,0	2,3	2,5	5,0	0,7	5,7	4,5
His	7,1	6,2–	0,9	2,0	0,5	0	1,4	2,9
Ile	0	0	2,8	2,2	1,2	1,9	3,8	1,7
Leu	12,8	12,3	7,0	6,7	2,7	4,6	10,8	11,6
Lys	7,8	7,5	7,0	6,9	2,5	4,8	9,8	10,8
Met	1,4	0,7	1,4	1,3	0,5	0	2,7	1,1
Phe	5,0	5,5	3,7	3,4	1,3	2,8	3,8	5,1
Thr	6,4	4,8–	8,4	7,4	1,5	1,4	4,7	5,4
Trp	0,7	1,4	1,4	1,6	0	0	0,4	0,4
Val	9,2	12,3–	7,0	10,1	2,2	12,1	4,5	8,4

Amino-kiseline	Hemoglobin čoveka		Imunoglobulin čoveka		Tropo-kolagen	Tropo-elastin	Miozin	Albumin seruma čoveka
	α	β	L	H				
Neesencijalne								
Ala	1,49	10,3	6,1	4,9	10,7	21,8	8,6	–
Asn	2,8	4,1	3,3	3,6	–	–	–	–
Asp	5,7	4,8	4,7	3,4	4,8	0,3	10,4	10,0
Cys	0,7	1,4	2,3	2,5	0	0	1,1	6,7
Gln	0,7	2,0	7,0	4,3	–	–	–	–
Glu	2,8	5,5	4,7	5,1	7,4	1,6	21,5	1,5
Gly	5,0	8,9	6,1	7,4	33,5	33,4	3,9	2,7
Hyl	0	0	0	0	0,7	0	0	0
Hyp	0	0	0	0	9,1	1,1	0	0
Pro	5,0	4,8	4,7	8,3	12,4	10,9	1,8	5,7
Ser	7,8	3,4	14,9	11,9	3,4	0,9	4,3	4,5



Slika 59. – Aminokiselinski sastav nekih proteina (prema podacima iz tabele 5)

Pored broja i vrste aminokiselina koje čine protein, od posebog je značaja način, odnosno redosled kojim su povezane aminokiseline koje čine polipeptidni niz.

Struktura proteina

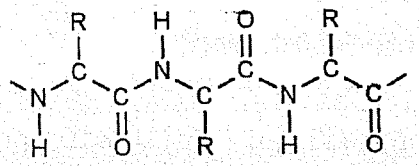
Pri razmatranju građe proteina mogu se razlikovati četiri nivoa organizacije proteinske strukture: **primarna, sekundarna, tercijarna i kvaterna struktura.**

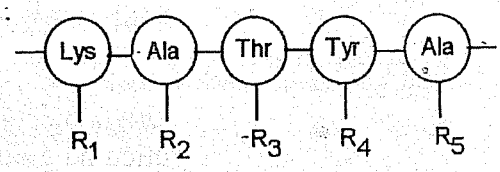
Primarna struktura proteina

Primarna struktura proteina je sekvenca aminokiselina u polipeptidnom lancu.



Redosled aminokiselina, odnosno linearna sekvenca ostataka aminokiselina vezanih u polipeptidni niz peptidnom vezom čini **primarnu strukturu** proteina.





Primarna struktura proteina određuje se utvrđivanjem vrsta, broja i redosleda aminokiselina koje čine protein. Prvi protein kome je bila određena primarna struktura bio je **insulin** polipeptid sa 51 aminokiselinom (Sanger, 1953). Primarna struktura **enzima ribonukleaze** sa 124 aminokiselinska ostatka određena je 1959. godine.

Pročitajte o nukleinskim kiselinama, str. 265.

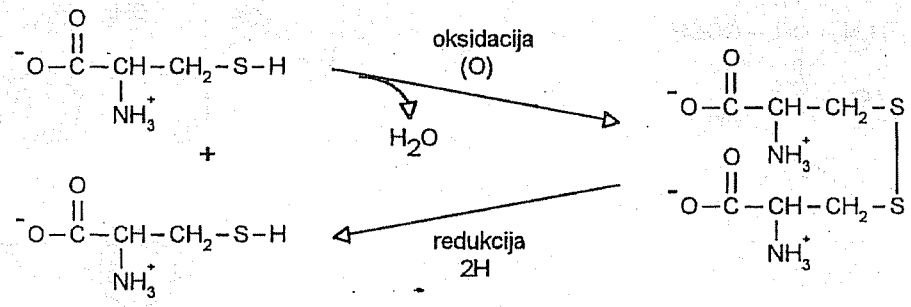
Redosled aminokiselina u polipeptidnom nizu je genetski određen. Sinteza proteina se ostvaruje prema uputstvima koje daje dezoksiribonukleinska kiselina.

Ima više vrsta međudelovanja bočnih nizova aminokiselina.

U aminokiselinama postoje različite vrste bočnih nizova, sa različitim osobinama. Za konačan oblik molekula u prostoru odgovorna su međudejstva ovih bočnih nizova.

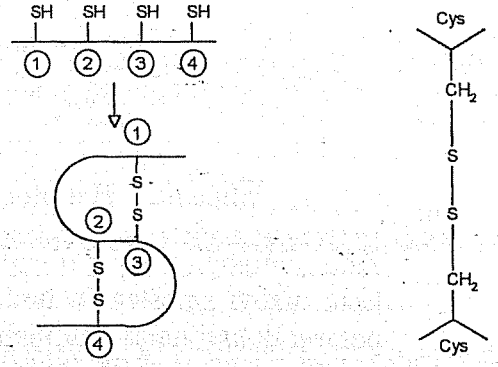
Kovalentne disulfidne veze

Pored vezivanja peptidnom vezom. aminokiseline se mogu međusobno vezivati građenjem još jedne kovalentne veze, **disulfidne veze**. Ova veza nastaje reakcijom između dva molekula aminokiseline **cisteina**, koja u bočnom nizu sadrži SH-grupu:



cistein cistin

Disulfidna veza se može graditi između dve aminokiseline koje se nalaze u dva niza ili u jednom istom polipeptidnom nizu:



pa na poseban način utiču na formiranje strukture proteina. Disulfidne veze se često nalaze u molekulima proteina i veoma su značajne za stvaranje strukture ovih makromolekula. Ove veze veoma mnogo utiču na formiranje konačne strukture proteinskog molekula.

Nekovalentna međudelovanja

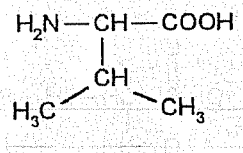
Druga međudelovanja od kojih zavisi struktura proteinskog molekula manje utiču na građenje, a više na održavanje i stabilizaciju strukture proteina. Tu spada više vrsta **nekovalentnih** međudelovanja koja nastaju kao posledica posebnih karakteristika i razlika u osobinama bočnih lanaca aminokiselinskih ostataka. To su **H-veze, elektrostatička privlačenja** i **međudejstva između nepolarnih, hidrofobnih grupa.**

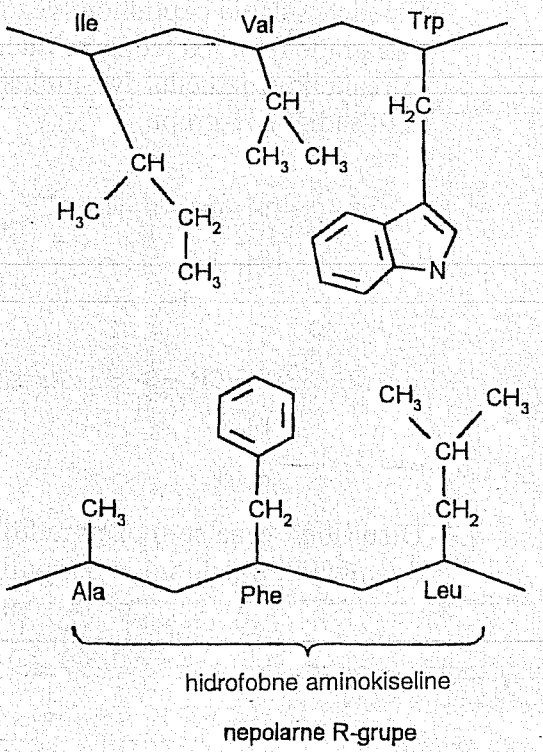
Hidrofobna međudelovanja

Bočni nizovi aminokiselina mogu biti nepolarni i polarni.

Veoma značajna razlika aminokiselinskih bočnih lanaca je što su neki **polarni, hidrofilni**, u vodi rastvorljivi, dok su drugi **nepolarni, hidrofobni** i u vodi nerastvorljivi. Hidrofobne aminokiseline sa nepolarnim bočnim nizovima (kao, na primer, valin, alanin ili fenilalanin) teže da se međusobno grupišu, a sa vodom ili polarnim grupama drugih hidrofilnih aminokiselina se ne grupišu (v. sliku 61).

Nepolarni bočni niz ima, na primer, valin:



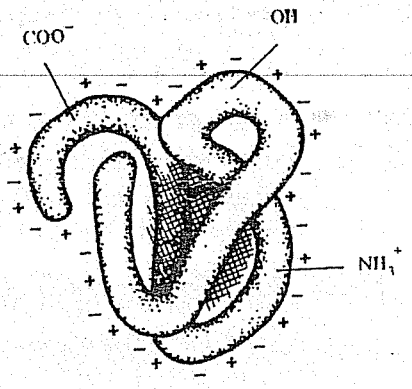


Slika 61. – Hidrofobna dejstva između dva polipeptidna lanca

Zato se mnogi proteini u vodenim rastvorima uređuju tako da su im nepolarni nizovi smešteni u unutrašnjost trodimenzionalne strukture, dok se polarni delovi nalaze na njenoj površini (v. sliku 62).

Hidrofobna međudelovanja imaju uticaja na stvaranje viših oblika proteinske strukture.

Ovakva međudelovanja česta su pri sintezi globularnih proteina.



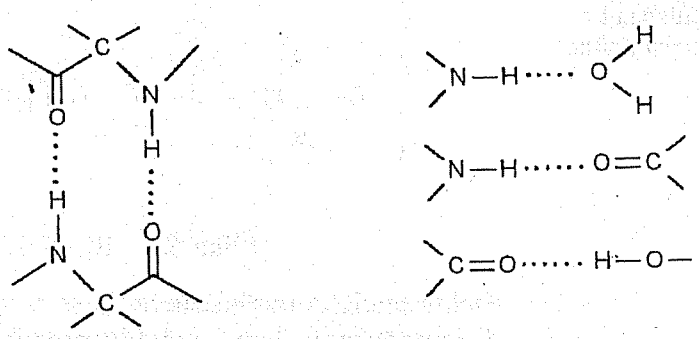
Slika 62. – Stvaranje tercijarne strukture pod uticajem hidrofobnih međudejstava

Hidrofobona međudejstva se dešavaju ne samo u jednom već i između različitih molekula u vodenim rastvorima.

Vodonične veze

Druga vrsta nekovalentnih međudelovanja su vodonične veze. To su međudejstva između dipola, najčešće u molekulima gde je vodonik vezan za kiseonik, azot ili halogeni elemenat. H^+ biva privučen drugim polarnim molekulom, a preko istog se obrazuje veza koja je, jakog polarnog karaktera, a i uspostavlja se elektrostatičko privlačenje. H-veze se često grade između C = O i NH-grupa dve peptidne veze ili između jedne sa elektronegativnim atomima polarnih bočnih nizova ili sa molekulima vode koji se nalaze izvan molekula proteina (v. sliku 63).

H-veze među molekulima utiču na njihove fizičke osobine.

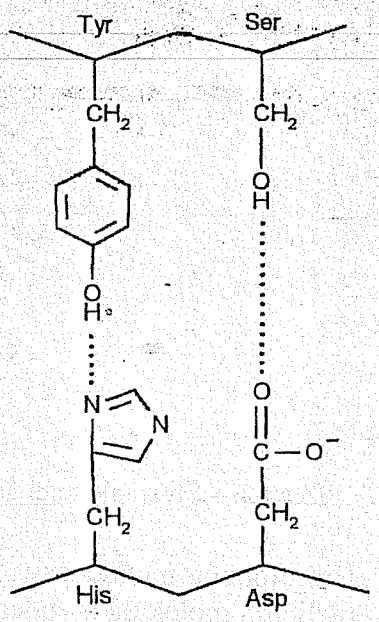


Slika 63. – Vrste vodoničnih veza u proteinima

Tako H-veze mogu nastati, na primer, između histidina i tirozina ili asparaginske kiseline i serina, na način prikazan na slici 64.

Unutar molekula H-veze su važan faktor stabilizacije oblika molekula proteina u prostoru, pa od njih zavise i neke osobine samih proteina.

H-veza je slaba, ali je više H-veza dovoljno za održavanje potrebne konformacije proteina.



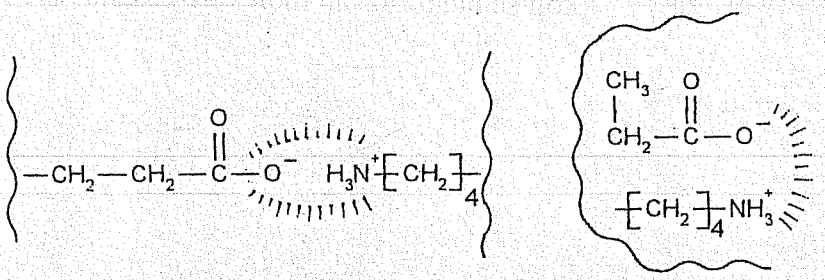
polarne R-grupe

Slika 64. – H-veze između nekih aminokiselina u proteinima

Jonske veze

U stabilizaciji proteinskih struktura učestvuje i treća vrsta nekovalentnih međudelovanja – **elektrostatička međudelovanja**. Ona se javljaju između jonizovanih i suprotno naelektrisanih bočnih lanaca pojedinih aminokiselina (v. sliku 65).

Veze između enzima i supstrata, antigena i antitela često su jonske prirode.

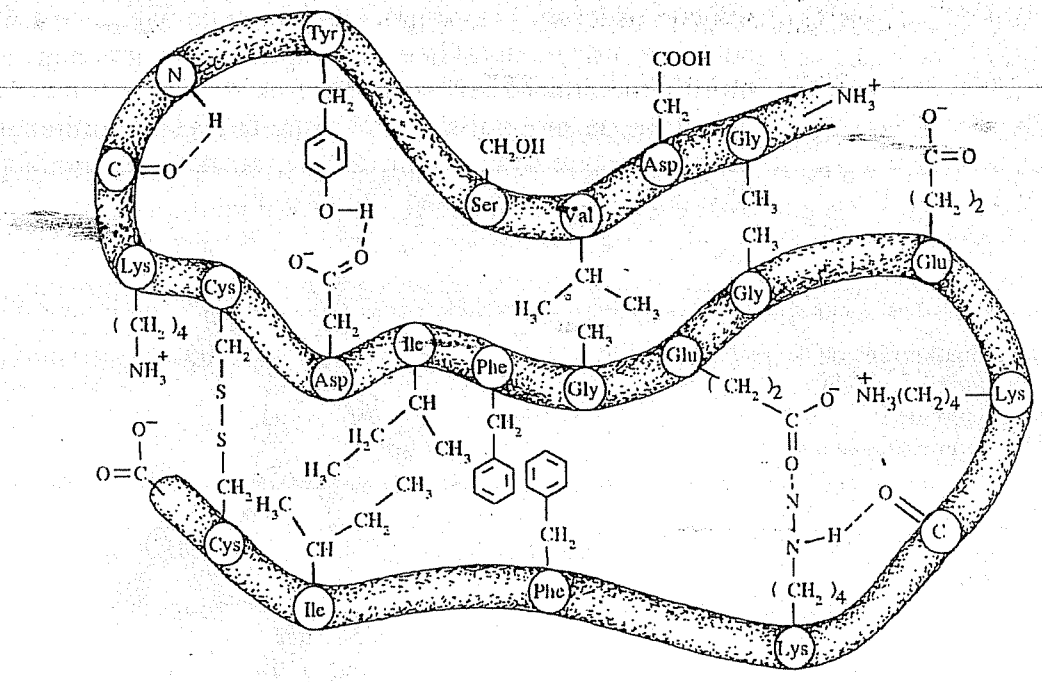


Slika 65. – Elektrostatička međudelovanja

Elektrostatička međudelovanja se mogu odvijati unutar peptidnih nizova ili između njih, kao i između proteina i organskih ili neorganskih jedinjenja male molekulske mase.

Sve vrste opisanih međudejstava prikazane su na primeru jednog polipeptidnog lanca na slici 66.

Na taj način primarna struktura je veoma važna jer ona posredno uslovljava specifičan raspored u prostoru polipeptidnih lanaca, pa od nje zavisi i celokupna struktura proteina. Ova prostorna struktura je značajna za aktivnost proteina. Promene u primarnoj strukturi, makar se dogodile samo u zameni jedne aminokiseline drugom, mogu dovesti do velikih promena u tro-



Slika 66. – Međudejstva u polipeptidu

dimenzionalnoj strukturi i do znatnih poremećaja u biološkoj aktivnosti proteina.

Sekundarna struktura

Prostorni raspored polipeptidnog niza.

Dalja nadgradnja primarne strukture proteina, odnosno viši oblici proteinske strukture su **sekundarna** i **tercijarna struktura**. Ove strukture opisuju oblik koji zauzimaju polipeptidi u prostoru.

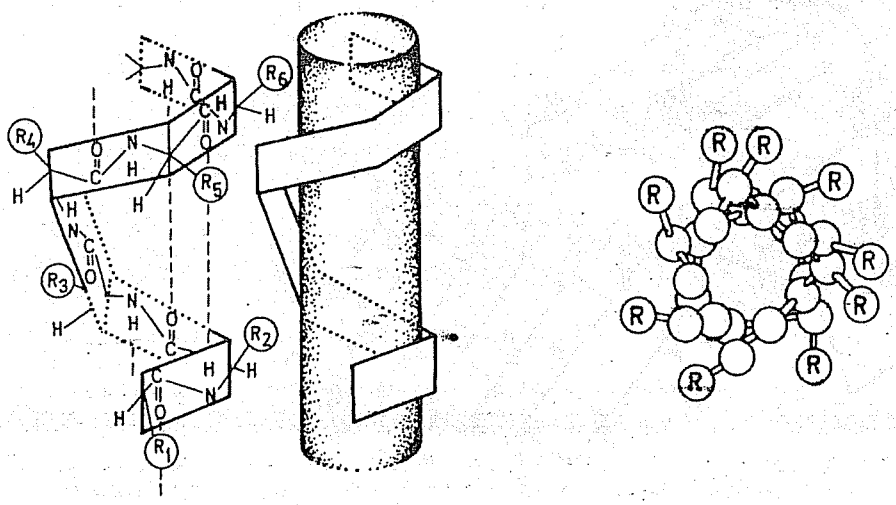
Ako se uzmu u obzir uglovi i razmak između atoma, raspored peptidne veze koja leži u ravni, slobodna rotacija izvan ovih i opisana međudelovanja bočnih nizova aminokiselinskih ostataka, kao i njihova naelektrisanja i prostorni raspored, može se govoriti više vrsta sekundarne strukture. To su: α-**-heliks,** β-**nabrana struktura** i **trostruki heliks.**



Prolin sprečava stvaranje α-heliksa.

Najrasprostranjenija sekundarna struktura je α-**heliks** ili α-**spirala** (slika 67). Kod ove sekundarne strukture polipeptidni lanac zauzima oblik spirale,

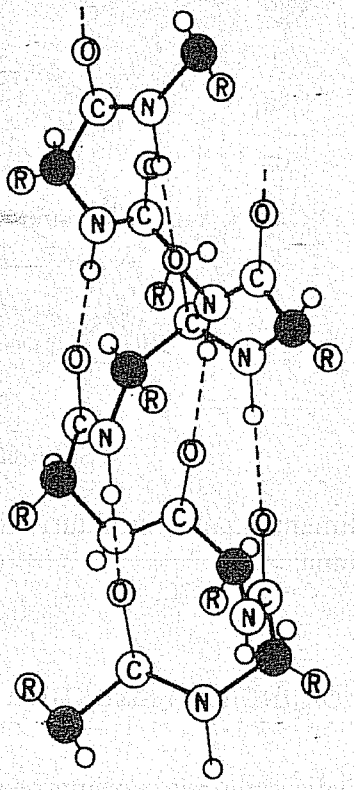
α-heliks je prva prostorna struktura proteina koja je utvrđena (Pauling i Corry, 1953).



Slika 67. – Jedna vrsta sekundarne strukture: α-spirala

uvijene nadesno. U svakom zavoju spirale nalaze se 3,6 aminokiseline, čiji su bočni nizovi upravljeni van spirale. Pri građenju tercijarne strukture, hidrofobne aminokiseline u spirali se smeštaju u unutrašnjost molekula, a hidrofilne na spoljnoj strani (v. sliku 68). U proteinima ovakvu vrstu sekundarne strukture imaju samo delovi, ali ne i celi polipeptidni nizovi. Tako 75% molekula mioglobina čini α-spirala.

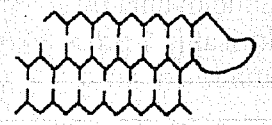
Neke aminokiseline ne mogu graditi α-spiralu zbog zapremine i naelektrisanja ostataka.



α-heliks čini strukturu savitljivom i elastičnom.

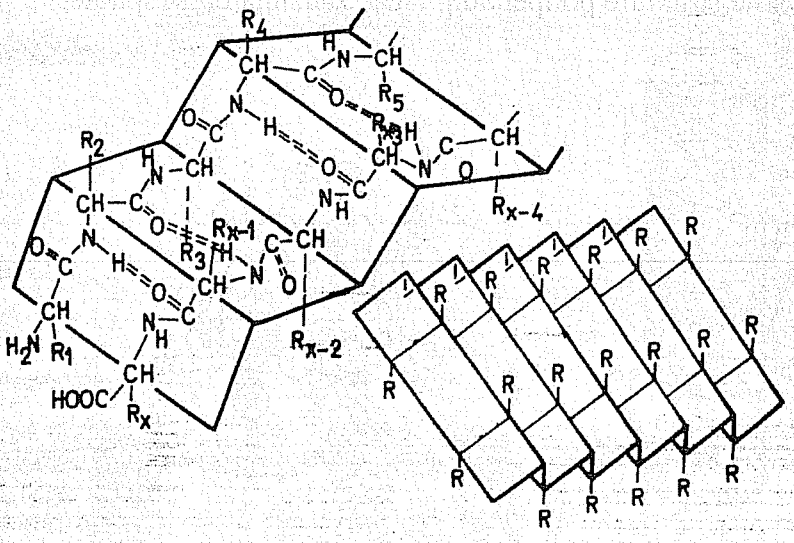
Slika 68. – H-veze stabilizuju α-spiralu

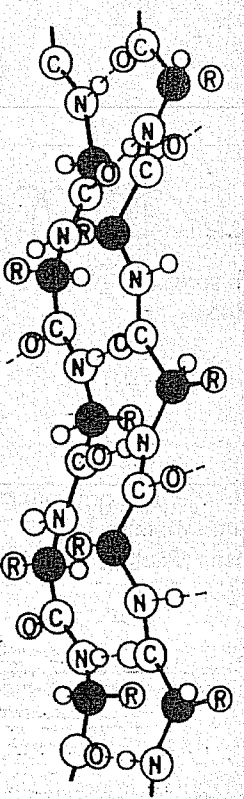
β-nabrana struktura



β-nabrana struktura

Druga vrsta sekundarne strukture proteina, koja se nalazi u mnogim proteinima (v. sliku 69), jeste **β-nabrana struktura**. Kod ove strukture nabrani polipeptidni





Slika 69. – β-nabrana struktura

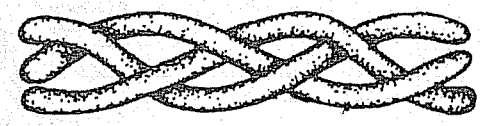
nizovi prostiru se u ravni, a bočni nizovi aminokiselina orijentisani su upravo na ovu ravan i nalaze se iznad ili ispod nje. I ova sekundarna struktura je stabilizovana vodoničnim vezama, ali se ovde one grade između različitih polipeptidnih lanaca, koje vezuju.

Polipeptidi unutar čijih molekula nema H-veza su β-konformacije.

β-nabrana struktura je česta kod fibrilarnih proteina, kao što je, na primer, fibroin, protein svile. Pored toga, ove se strukture nalaze i kao deo globularne strukture proteina. Za razliku od α-heliksa koji je savitljiv i elastičan, β-nabrana struktura je, iako savitljiva, neelastična.

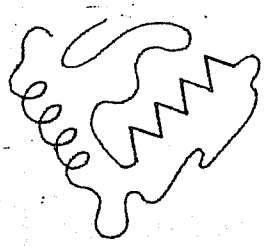
Trostruki heliks je posebno karakterističan za kolagene proteine, koji daju čvrstinu kostima, zubima ili koži.

Treća vrsta sekundarne strukture je **trostruki heliks**, struktura koja se javlja kod malog broja proteina. Sastoji se iz tri polipeptidna lanca isprepletena na način prikazan na slici 70, a svaki lanac ima strukturu α-spirale.



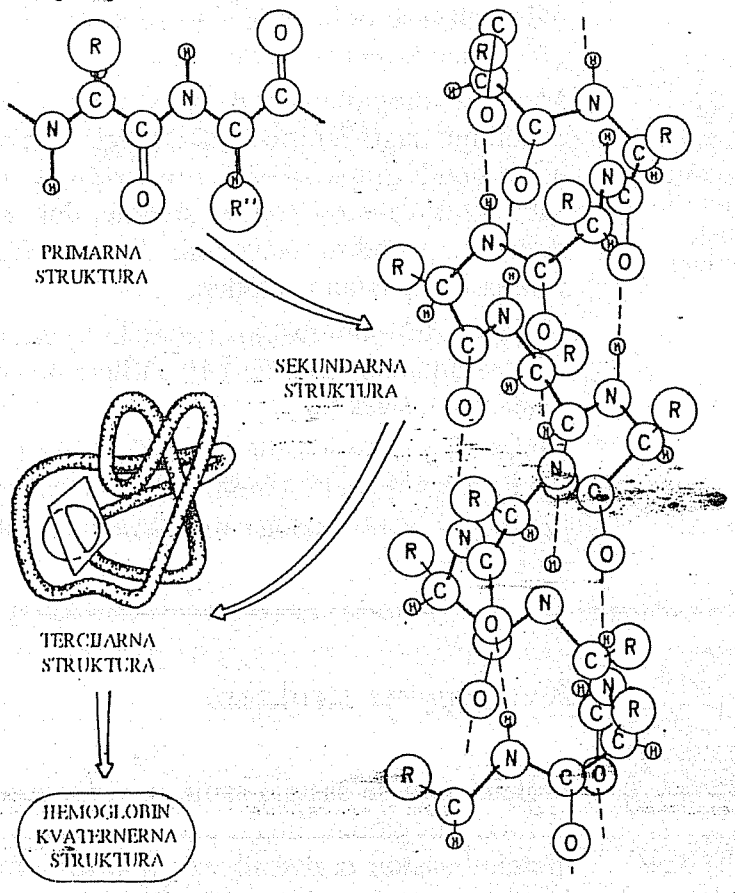
Slika 70. – Trostruki heliks

Tercijarna struktura



Tercijarna struktura proteina predstavlja prostorni raspored polipeptida. Ovaj raspored u prostoru posledica je opisanih međudelovanja aminokiselinskih ostataka u polipeptidnom nizu, kao što su stvaranje disulfidnih veza, nekovalentna međudelovanja ili međudelovanja sa molekulima rastvarača. Nagrađena sekundarna struktura se dalje, na taj način, uređuje i kao posledica uvijanja, iskretanja i međudelovanja delova polipeptidnog niza, kada nastaje konačna i karakteristična struktura molekula proteina u prostoru (v. sliku 71).

Tercijarna struktura se obrazuje spontano.

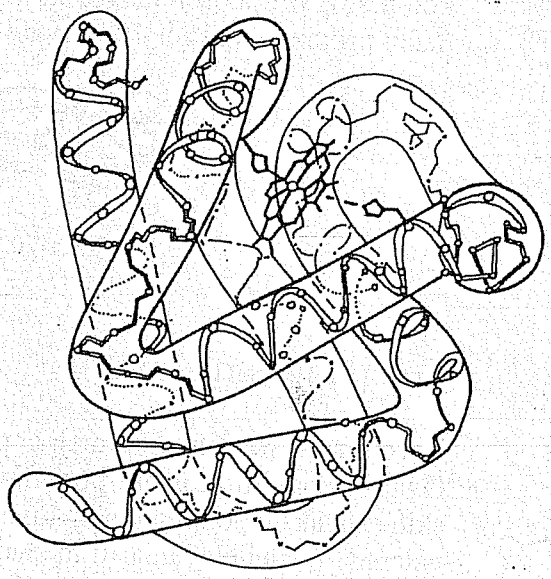


Slika 71. – Stvaranje konačne strukture proteinskih molekula

Na prvi pogled se može učiniti da nema jasne razlike između sekundarne i tercijarne strukture. Ipak se pod sekundarnom strukturom podrazumevaju strukturni oblici koji se u izvesnoj meri ponavljaju u polipeptidnom nizu.

Tercijarna struktura je značajna za aktivnost proteina i za katalitičko delovanje enzima ili hormona.

Tercijarna struktura proteina nije „kruta". Mnogi proteini, posebno globularni, menjaju svoj prostorni raspored u toku biološke aktivnosti. Kao primer jedne tercijarne strukture na slici 72 prikazan je molekul fiziološki značajnog globularnog proteina, **mioglobina**.



Slika 72. – Mioglobin

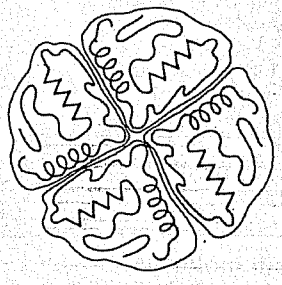
Molekuli hemoglobina i mioglobina su dobri primeri uticaja primarne na građenje tercijarne i kvaternerne strukture kod ovih inače sličnih proteina, a posebnih funkcija.

Mioglobin je polipeptid koji se sastoji iz 153 aminokiseline i služi kao prenosilac kiseonika u mišićima.

Molekul mioglobina ima osam delova α–heliks sekundarne strukture. Prvobitno nagrađeni α-heliks mioglobina se uvija tako da se što veći broj hidrofobnih grupa smešta u unutrašnjost molekula. Ove su grupe na taj način izolovane od vodene sredine, dok su hidrofilne, koje se nalaze na površini, u dodiru sa vodom. Ovako nagrađen molekul mioglobina je veoma kompaktan i stabilan.

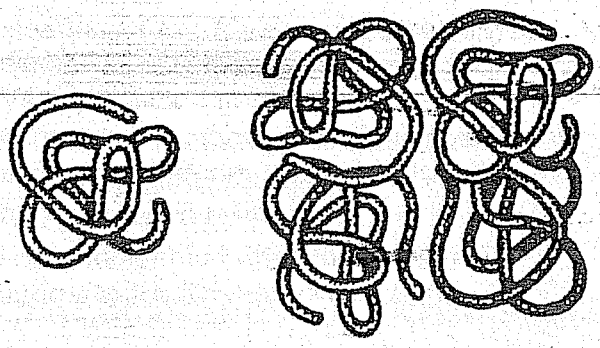
U nepolarnoj unutrašnjosti molekula gradi se „džep" za smeštaj hema. Dva ostatka histidina (E i F) sa hemom reaguju sa obe strane njegovog planarnog molekula.

Jonizovane aminokiseline u mioglobinu se nalaze na položajima hidrofilnih u molekulu hemoglobina, a važne su za vezivanje hemoglobinskih subjedinica. Iz tih razloga molekuli mioglobina ne mogu stvarati kvaternernu strukturu.



Kvaternerna struktura

Proteini koji se sastoje samo iz jednog polipeptidnog niza, kao što je, na primer, mioglobin, imaju samo tercijarnu strukturu. Drugi protein, čiji se molekul sastoji iz dva ili više polipeptidnih nizova ili subjedinica, imaju i **kvaternu strukturu** (v. sliku 73).



Slika 73. – Kvaternerna struktura proteina

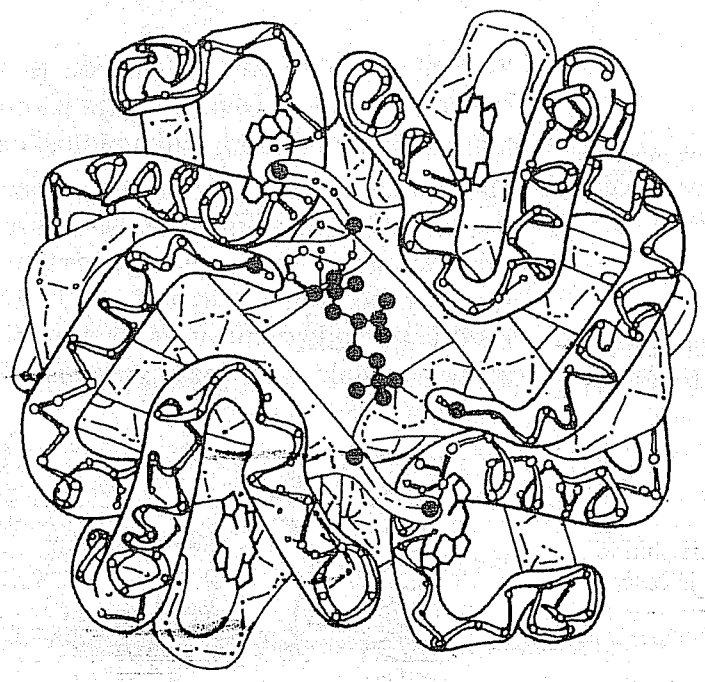
Ovaj oblik strukture određuje broj podjedinica u molekulu proteina i način njihovog međusobnog povezivanja. Među podjedinicama koje grade kvaterni oblik nema kovalentnih veza, već postoje samo slabe vodonične veze ili elektrostatička privlačenja aminokiselinskih ostataka koji se nalaze na površini tercijarne strukture svakog od polipeptidnih nizova.

Klasičan primer molekula sa kvaternernom strukturom je hemoglobin.

Proteini koji se sastoje iz više podjedinica i imaju kvaternernu strukturu su **oligomerni proteini**. Svaka podjedinica čini monomer, pa proteini iz dve jedinice predstavljaju dimere, iz četiri – tetramere i itd. Tako **hemoglobin** (v. sliku 74) koji se sastoji iz četiri podjedinice jeste tetramer. Tetramer je i enzim laktat dehidrogenaza molekulske mase od 150 000. Postoje proteini i sa većim brojem podjedinica, kao što je na primer, enzim **ureaza**, koja ima šest podjedinica ili **apoferitin** (protein značajan za metabolizam gvožđa) koji ih ima dvadeset.

Pročitajte o hemoglobinu, str. 138.

Molekul **hemoglobina** se sastoji iz četiri podjedinice, četiri polipeptidna niza. Oni su međusobno povezani vodoničnim vezama i elektrostatičkim privlačenjima. Mnoge aminokiseline učestvuju u vezivanju četiri polipeptidne jedinice i stvaranju kvaternerne strukture.



Slika 74. – Hemoglobin

Eritrociti čoveka sadrže više vrsta hemoglobina: HbA (97%), HbA_2 (2,5%), HbF (do 2%) i druge, koje izgrađuju pet vrsta polipeptidnih lanaca. α-lanci sadrže 141 aminokiselinu, a β-, γ-, δ- i ε-lanci sadrže 146 aminokiselina. 80% sekundarne strukture ovih polipeptidnih lanaca čini α-heliks. Svaki polipeptid čini kompaktan globularni molekul sa nepolarnim „džepom" u unutrašnjosti i sa polarnom površinom.

Struktura molekula hemoglobina je od posebnog značaja za prenošenja kiseonika do svake žive ćelije u organizmu čoveka.

U živim sistemima se nalaze mnogi proteini kao kompleksi složeni iz više polipeptidnih nizova. Takvi su multienzimski sistemi, ribozomi, hromozomi ili ćelijske membrane. Ovakve veoma složene strukture nastaju međusobnim vezivanjem polipeptidnih nizova i drugih makromolekula, kao što su nukleinske kiseline, polisaharidi ili lipidi. Sva ova vezivanja ostvaruju se nekovalentnim međudelovanjima.

Osobine proteina

Molekulska masa proteina

Proteini su makromolekuli različite **molekulske mase**, koja može biti od 1 000 do 1 000 000. Tako je molekulska masa molekula insulina 6 000, mioglobina, proteina mišića 17 100, hemoglobina 66 700, fibrinogena, proteina koagulacije 650 000, imunoglobulina 156 000 ili virusa duvana 40 000 000.

Denaturacija proteina

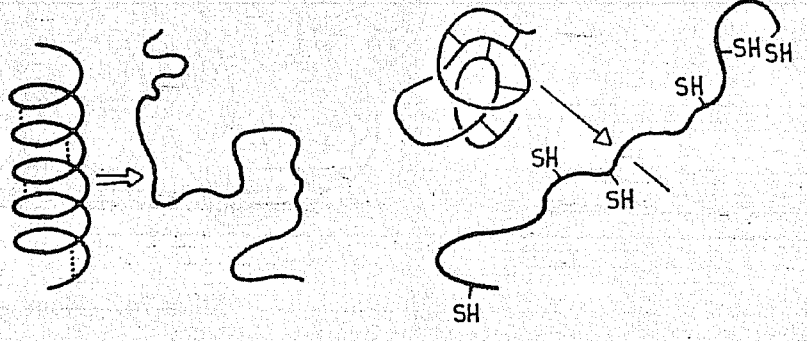
Za biološku aktivnost neophodna je nenarušena veoma precizno određena struktura proteina. **Denaturacija** je promena u strukturi makromolekula proteina koja dovodi do gubitka biološke aktivnosti.

Struktura proteina može se promeniti pri denaturaciji ili razložiti hidrolizom.

Denaturacija proteina je posledica razvijanja α-spirale ili promena u nekim drugim oblicima sekundarne strukture, a može biti i posledica narušavanja samo tercijarne ili kvaternerne strukture proteinskih molekula. Kod denaturacije se ne menja primarna struktura. Najčešće je denaturacija posledica raskidanja vodoničnih veza ili drugih slabih nekovalentnih međudelovanja, ali ne i kovalentnih veza. Proteinski lanac se otvara, a primarna struktura proteina ostaje nenarušena:

Proteini se nekad veoma teško izoluju iz biološkog materijala jer se lako denaturišu.

Denaturacija može biti i reversibilna, ali je češće ireversibilna.



Obično je denaturacija praćena smanjenjem rastvorljivosti proteina i promenom njegovih fizičkih i hemijskih osobina. Stvaraju se nove antigene determinante i povećava se osetljivost na delovanje enzima, posebno proteolitičkih.

Ro-zraci, UV-svetlost, visoki pritisci i mehanički uticaji mogu dovesti do denaturacije proteina.

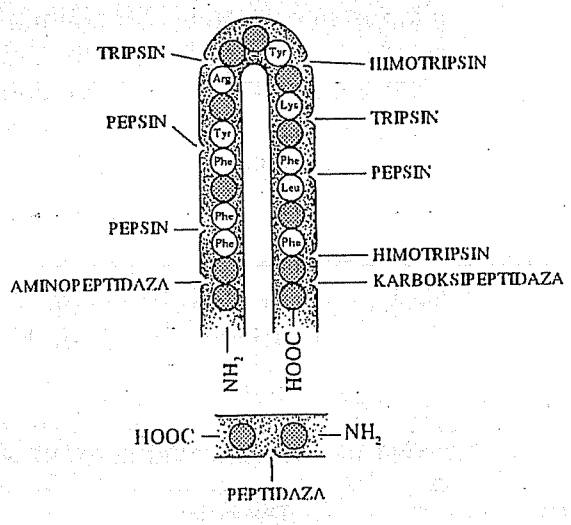
Poznat je niz fizičkih i hemijskih agenasa koji mogu izazvati denaturaciju proteina. To su toplota i razne vrste zračenja, ali i različita hemijska jedinjenja, kao kiseline i baze, organski rastvarači, koncentrovani rastvori soli, teški metali ili deterdženti. Neki su proteini veoma podložni denaturaciji, dok su drugi znatno otporniji.

Hidroliza proteina

Pročitajte o varenju proteina, str. 116.

Proteini se razlažu **hidrolizom**. Razlaže se peptidna veza, a kao proizvodi nastaju manji peptidni delovi ili aminokiseline. Hidroliza proteina se može izvesti na više načina, pod uticajem kiselina, baza ili enzima. Hidroliza proteina pod uticajem enzima je osnovni proces pri varenju proteina iz hrane. U ovom procesu učestvuje veći broj enzima, **proteaza**, specifinih enzima koji imaju sposobnost da hidrolizuju peptidne veze. Postoji više vrsta proteaza, a svaka od njih razgrađuje specifične peptidne veze (v. sliku 74).

Najvažnije proteaze koje učestvuju u varenju proteina hrane su pepsin, tripsin i himotripsin.



Slika 74. – Hidroliza proteina pod uticajem proteaza

U želucu, proteine hidrolizuju endopeptidaze, au tankom crevu egzo- i dipetidaze .

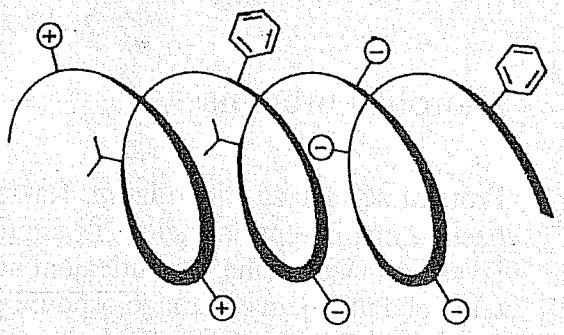
Tako se mogu razlikovati **endopeptidaze**, koje hidrolizuju peptidne veze unutar peptidnog lanca, i **egzopeptidaze**, koje deluju na krajevima proteinskih lanaca. Hidrolizu aminokiselinskih ostataka, posebno sa N-terminalnog kraja, katalizuju **aminopeptidaze**, a sa C-terminalnog kraja – **karboksipeptidaze**.

Za varenje proteina od značaja su i neke specifičnije proteaze. Tako **pepsin** hidrolizuje peptidne veze između dve hidrofobne aminokiseline, **tripsin** peptidne veze u kojima učestvuju aminokiseline, lizin ili arginin, vezane COOH-grupom, a **himotripsin** one u kojima učestvuju tirozin, triptofan ili fenilalanin. Na slici 74 označene su karakteristične peptidne veze koje specifično hidrolizuju ovi enzimi.

Proteini kao elektroliti

Proteini su puferi jer mogu vezivati i otpuštati protone.

Kao polimeri koji se sastoje od velikog broja ostataka aminokiselina, molekuli proteina sadrže veliki broj aminokiselinskih bočnih nizova. Neki bočni nizovi imaju kisele ili bazne osobine, pa u rastvoru, slično kao kod aminokiselina, mogu disosovati. Na taj način, molekuli proteina u rastvoru postoje kao joni sa velikim brojem pozitivnog i negativnog naboja, kao **polivalentni joni**:



Koliki i kakav će naboj imati molekuli proteina u rastvoru sigurno će zavisiti od vrste i broja aminokiselinskih ostataka, ali i od pH-vrednosti rastvora u kome su rastvoreni. Na nižim pH-vrednostima disocijacija kiselih grupa je sprečena, a pri visokim, bazne grupe neće biti naelektrisane. Za svaki protein postoji jedna određena pH-vrednost pri kojoj polivalentni joni proteina imaju isti broj negativnih i pozitivnih naboja, kada protein nije naelektrisan i ne kreće se u električnom polju. To je **izoelektrična tačka** proteina.

Prema izoelektričnim tačkama pri fiziološkim pH-vrednostima proteini mogu biti bazni, neutralni ili kiseli.

Svaka vrsta proteina ima svoju karakterističnu izoelektričnu tačku. Vrednosti izoelektričnih tačaka nekih proteina date su u tabeli 6.

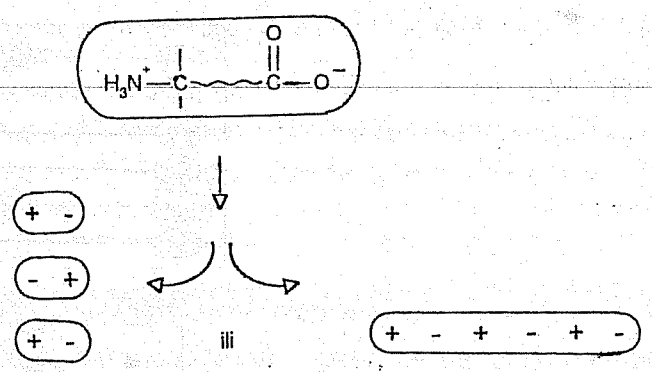
TABELA 6. – IZOELEKTRIČNE TAČKE NEKIH PROTEINA

Proteini krvi		Razni proteini	
protein	izoelektrična tačka	protein	izoelektrična tačka
α_1-globulin	2,0	pepsin	1,0
haptoglobin	4,1	ovalbumin	4,0
albumin iz seruma	4,7	insulin	5,4
γ-globulin	5,8	histoni	7,5–11,0
fibrinogen	5,8	ribonukleaza	9,6
hemoglobin	7,2	citohrom C	9,8
α_2-globulin	7,4	lizozim	11,1

Rastvorljivost i taloženje proteina

Na izoelektričnoj tački rastvorljivost proteina je najmanja. Usled toga što na ovoj pH-vrednosti ne postoje odbojne sile nenaelektrisanih molekula, iz velikog broja dipolarnih molekula nastaju agregati:

pH-vrednost utiče na naboj molekula proteina, a male promene pH-vrednosti izazivaju velike promene u rastvorljivosti i aktivnosti proteina.



Otuda je veoma značajno održavanje stalnih pH--vrednosti telesnih tečnosti.

Na pH-vrednostima, iznad ili ispod izoelektrične tačke, molekuli proteina imaju istu vrstu naelektrisanja, međusobno se odbijaju i na taj način „drže" u rastvoru.

Taloženje proteina se često koristi pri njihovom izolovanju iz rastvora ili biološkog materijala.

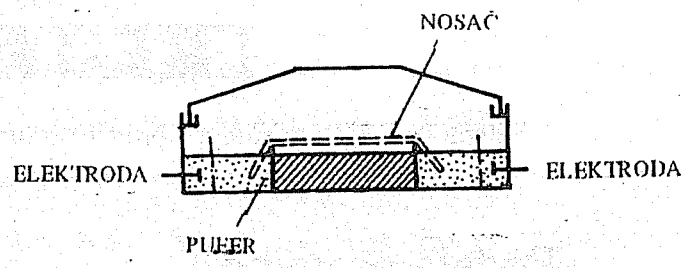
Smeša proteina može biti odvojena na osnovu njihovih različito naelektrisanih molekula.

Proteini veoma sličnih osobina mogu biti odvojeni na osnovu različito naelektrisanih molekula. Na ovoj osobini zasnivaju se **elektroforetske metode** za odvajanje i analizu proteina.

Naelektrisani molekuli proteina se kreću u električnom polju, a brzina njihovog kretanja zavisi od količine i vrste naelektrisanja, veličine proteinskih molekula i jačine električnog polja. Priroda naelektrisanja utiče na pravac kretanja proteina, a veličina molekula na brzinu. Tako će se negativno naelektrisani molekuli proteina kretati prema katodi različitim brzinama, ili obratno, u slučaju pozitivno naelektrisanih čestica. Na dipolarne molekule proteina, koji nastaju na izoelektričnoj tački, električno polje ne deluje. Kako naelektrisanje na molekulima proteina zavisi od vrste proteina i pH-vrednosti rastvora u kome se ovi nalaze, podešavanjem uslova, moguće je, postići odvajanje proteina, veoma bliskih osobina, iz složenih smeša.

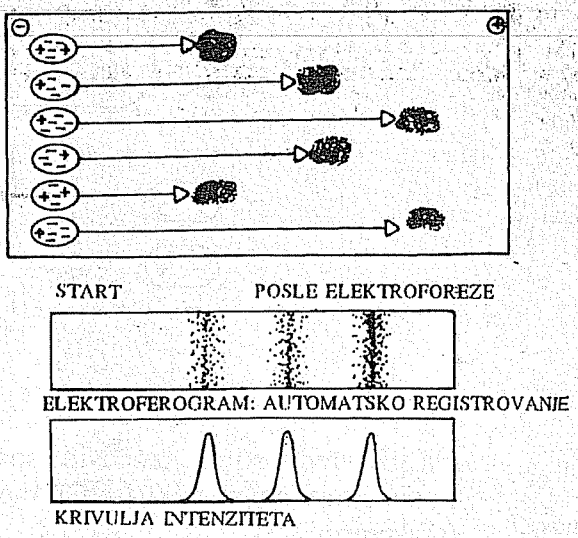
Na određenim pH--vrednostima pufera različiti proteini imaju i različit naboj.

Elektroforeza se izvodi tako što se smeša proteina nanosi na mali deo površine pogodnog nosača, koji se postavlja u aparat za elektroforezu. Vezivanjem za izvor struje i upotrebom pufera odgovarajuće pH-vrednosti obezbeđuju se uslovi za odvajanje i analizu proteina u smeši (v. sliku 76).



Slika 76. – Aparat za elektroforezu

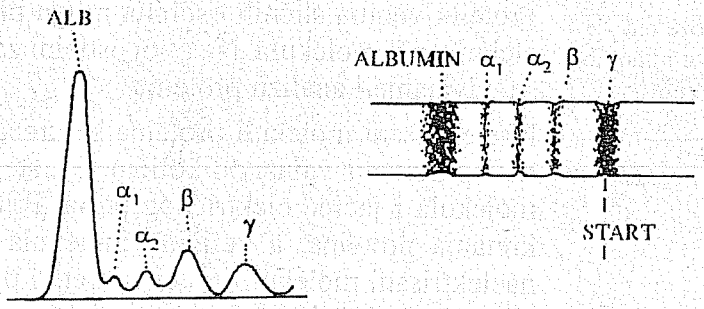
Da bi se odvojeni proteini detektovali posle razdvajanja, nosač se oboji različitim sredstvima za bojenje, a prema intenzitetu boje, koji se može određivati i automatski, određuje se i količina odvojenih proteina:



Na slici 77 prikazan je klasičan primer odvajanja proteina seruma elektroforezom na hartiji u puferu pH=8,6.

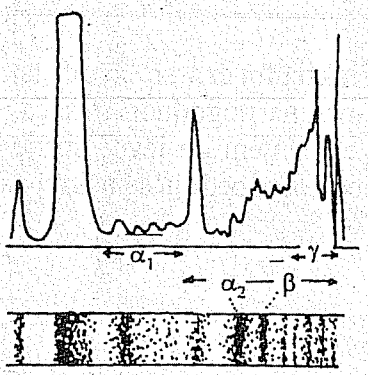
Zastupljenost pojedinih sastojaka proteina seruma izražava se obično u procentnom udelu celokupnih proteina:

albumini	56%,
α_1-globulini	5%,
α_2-globulini	9%,
β-globulini	11%,
γ-globulini	19%.



Slika 77. – Odvajanje proteina seruma elektroforezom na hartiji

Danas se upotrebljavaju, pored hartije, i drugi nosači kojima se postiže znatno bolje odvajanje mnogih proteina. Tako se, na primer, elektroforezom smeše proteina seruma na folijama od celuloznog acetata postiže odvajanje znatno većeg broja proteina (v. sliku 78).



Slika 78. – Elektroferogram proteina seruma na folijama celuloznog acetata

Podela proteina

U živim bićima postoji izuzetno veliki broj proteina, koji se razlikuju prema **sastavu, rastvorljivosti, obliku molekula** ili **funkciji** koju obavljaju.

Prema sastavu proteini mogu biti prosti ili složeni.

Neki se proteini sastoje isključivo iz aminokiselinskih ostataka, dok se drugi sastoje delom i iz drugih sastojaka, manjih organskih molekula ili metalnih jona. Na taj način se mogu razlikovati **prosti** i **složeni** proteini.

Prosti proteini

Svi se prosti proteini sastoje iz 50% C, 7% H, 23% O, 16% N i 3% S.

Pri hidrolizi prostih proteina kao jedini proizvod nastaju aminokiseline. Postoje različite vrste prostih proteina, koji se razlikuju po rastvorljivosti, nalaženju ili funkciji.

Najrasprostranjeniji **prosti proteini** su **albumini**. Albumin je osnovni sastojak krvne plazme. Za razliku od **globulina**, albumini su rastvorljivi u vodi, dok se obe ove vrste proteina rastvaraju u rastvorima soli.

U biljkama su rasprostranjeni **glutelini** i **prolamini**, nerastvorni u vodi i posebno obilni u zrnima žitarica.

Protamini i **histoni** su prosti proteini. Naročito su bogati u baznim aminokiselinama i rastvorljivi su u vodi. Ovi se proteini ne nalaze slobodni u prirodi, već su vezani sa nukleinskim kiselinama u jedrima ćelija.

Keratini se rastvaraju u rastvorima tioglikolne kiseline. Ova se kiselina upotrebljava za kovrdžanje kose.

Kolageni i **elastini** predstavljaju grupu proteina nerastvorljivih u vodi, ali rastvorljivih u rastvorima kiselina ili baza. Ovi proteini učestvuju u izgradnji vezivnih tkiva, naročito hrskavica.

Slični kolagenima su **keratini**, koji se nalaze u kosi, koži i noktima.

Složeni proteini

Hidrolizom **složenih proteina** dobijaju se, pored aminokiselina, i druga organska jedinjenja, neproteinski sastojci koji molekulu proteina daju nove osobine i aktivnosti. Prema vrsti neproteinskih sastojaka ili prostetičnih grupa mogu se razlikovati različite vrste složenih proteina. To su **glikoproteini, lipoproteini, nukleoproteini, metaloproteini, hromoproteini** ili **fosfoproteini** i drugi.

Videti o glikoproteinima, str. 51.

Glikoproteini su složeni proteini koji pored proteinske komponente u molekulu sadrže i različite ugljene hidrate (neutralne šećere, galaktozu, manozu i fukozu, aminošećere, sijalinsku i uronske kiseline).

Lipoproteini, vidi str. 205.

Lipoproteini su proteini koji sadrže razne vrste lipida, kao što su triacilgliceroli, holesterol i estri i fosfolipidi.

Nukleoproteini su opisani kod nukleinskih kiselina, str. 272.

Nukleoproteini su proteini vezani sa nukleinskim kiselinama, a **metaloproteini** sa metalima. Ovoj grupi proteina pripadaju i mnogi enzimi.

Hemoproteini su crvene, flavoproteini žute, a hemocijanini plave boje.

Hromoproteini u svom molekulu sadrže obojena jedinjenja, kao prostetične grupe vezana za proteine. Najčešći su **hemoproteini**, koji sadrže hem. Ovoj grupi proteina pripadaju proteini neobično važni za život, kao što su hemoglobin, mioglobin ili citohromi, enzimi koji učestvuju u ćelijskom disanju. Hromoproteini su i flavoproteini koji sadrže flavinske nukleotide kao prostetične grupe. Hemocijanin – takođe hromoprotein – sadrži, umesto gvožđa, bakar(II)-jon.

U **fosfoproteinima** se za neke aminokiseline (serin ili treonin) nalazi vezana fosforna kiselina. Kazein iz mleka ili vitalin iz žumanceta su primeri fosfoproteina.

Fibrilarni i globularni proteini

Prema **obliku molekula** proteini mogu biti fibrilarni ili globularni. Ako molekul proteina ima izduženi oblik, protein je **fibrilaran**. Ovi se proteini sastoje iz više izduženih jedinica, a svaka od njih iz više polipeptidnih nizova. Relativno su nerastvorljivi u vodi, kao i u većini fizioloških rastvora i u

rastvorima soli. Fibrilarni proteini su kolageni, keratini ili miozin u mišićima i fibrin, glavni protein koji učestvuje u koagulaciji.

Globularni proteini su proteini čiji su molekuli približno iste dužine i širine. Ovi su proteini sfernog oblika. Takve oblike molekula imaju, na primer, albumin ili globulini, većina proteina plazme i enzimi.

Prema biološkoj ulozi mogu se razlikovati sledeće vrste proteina: kontraktilni, protektivni, katalitički, regulatorni, hranljivi, transportni i drugi.

Proteini su osnovni sastojci živih bića i u njima igraju najraznovrsnije, značajne uloge. Tako su proteini **strukturne** komponente ćelija i tkiva. Brojni su strukturni proteini, na primer kolageni, elastini, miozin, različiti glikoproteini ili proteini, sastavni delovi ćelijskih membrana. Promenu oblika ćelija nekih tkiva obezbeđuju **kontraktilni proteini**.

Proteini na razne načine učestvuju u održavanju homeostaze, regulišući metabolizam ili učestvujući u odbrani živih sistema od raznih uticaja. **Regulatorni proteini** (enzimi, hormoni i receptori) učestvuju u održavanju i kontroli svih životnih procesa. Posebna grupa regulatornih proteina su **katalitički proteini**, enzimi. Za održavanje homeostaze od značaja su i **transportni proteini**, odgovorni za dostavljanje mnogih važnih sastojaka u tkivima. Takvi su, na primer, hemoglobin, albumin ili lipoproteini. Veliki broj proteina plazme su specifični prenosioci raznih supstanci.

Hranljivi proteini se nalaze u biljnom semenju, mleku i jajima.

Odbrambeni ili protektivni proteini učestvuju u mnogim procesima odbrane živih bića od stranih uticaja ili povreda. To su imunoglobulini ili antitela, različiti proteinski faktori koagulacije ili, na primer, interferon.

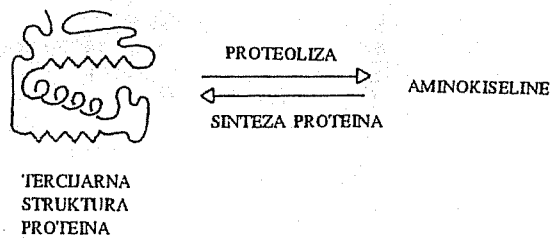
Osim proteina, i brojni peptidi su biološki veoma značajne supstance, kao što je, na primer, tripeptid glutation ili oligopeptidni hormoni složenije strukture.

Pitanja su namenjena za ponavljanje i produbljivanje znanja o proteinima, kao posebno važnoj klasi jedinjenja.

1. Napiši dipolarne oblike glicina, alanina, cisteina, lizina i glutaminske kiseline.
2. Napiši sve moguće strukture glutaminske i asparaginske kiseline i njihovih amida.
3. Navedi nekoliko aminokiselina sa hidrofobnim, a nekoliko sa hidrofilnim bočnim nizovima.
4. Da li je leucin više ili manje polaran od alanina?
5. Na osnovu čega se aminokiseline mogu odvojiti elektroforezom?
6. Napiši dipeptide koji se mogu dobiti iz a) alanina i cisteina i b) alanina i glutaminske kiseline.
7. Aminokiseline glicin, alanin i fenilalanin mogu graditi šest izomernih tripeptida. Napiši njihove strukture i predstavi ih skraćenicama.
8. Šta se gradi ako se tripeptid Gly-Cys-Ala podvrgne slaboj oksidaciji? Napiši formulu oksidacionog proizvoda.
9. Kada su proteini najmanje rastvorljivi u vodenoj sredini? Zašto?
10. Kako bočni nizovi aminokiselinskih ostataka mogu da utiču na osobine proteina?
11. Koje će se aminokiseline naći u unutrašnjosti, a koje na površini jednog globularnog proteina u rastvoru pri pH=7: Glu, Ile, Ser, Phe, Lys, Val, Asn, Arg, Met, Thr?
12. Kako utiču bazni, a kako kiseli bočni nizovi na pI vrednosti proteina?
13. Ako je pH veće od pI proteina, prema kojoj će se elektrodi kretati protein pri elektroforezi?
14. Koji faktori učestvuju u stvaranju α-heliksa kod proteina?
15. Da li svi proteini imaju kvaternernu strukturu? Koji proteini je poseduju?
16. Koje su uloge proteina u čovekovom organizmu?
17. Kakva je razlika između denaturacije i varenja proteina?
18. Kojoj grupi pripadaju proteini koji sadrže a) lipide, b) ugljene hidrate, c) hem?
19. Kakve postoje razlike u strukturi između albumina i kolagena?
20. Koje su razlike a koje sličnosti u strukturama i ulogama hemoglobina i mioglobina?

Metabolizam proteina

U živim bićima proteini se stalno razgrađuju, katabolizuju. Kako u organizmu nema mogućnosti za deponovanje proteina, oni se moraju nadoknaditi sintezom.



Sinteza proteina je opisana u odeljku o nukleinskim kiselinama, str. 265.

Sinteza proteina je veoma složen i dobro kontrolisan proces.

Vek života pojedinih proteina je različit, a različito je i vreme njihove zamene. Tako je poluživot albumina 20 dana, ćelijskih proteina od 2 do 3 sata do 2 do 3 dana, a većine proteina plazme od 2 do 24 dana. Strukturni proteini imaju duži vek, a ovaj iznosi za proteine mišića 180 dana ili za kolagen 1 000 dana.

Malo se zna o tome na koji način počinje katabolizam endogenih proteina. Najverovatnije je da se katabolizuju molekuli proteina koji su na neki način hemijski izmenjeni. Katabolizam endogenih proteina se odigrava u lizozomima pod uticajem lizozomalnih hidrolitičkih enzima, pri čemu kao krajnji proizvod nastaje smeša aminokiselina.

Varenje proteina

Za život neophodni proteini i aminokiseline se unose hranom. Njihovom hidrolizom u organima za varenje stvara se smeša aminokiselina koja se apsorbuje i zajedno sa aminokiselinama nastalim katabolizmom endogenih proteina gradi „pul" (pool) koji je na raspolaganju za sinteze ili katabolizam.

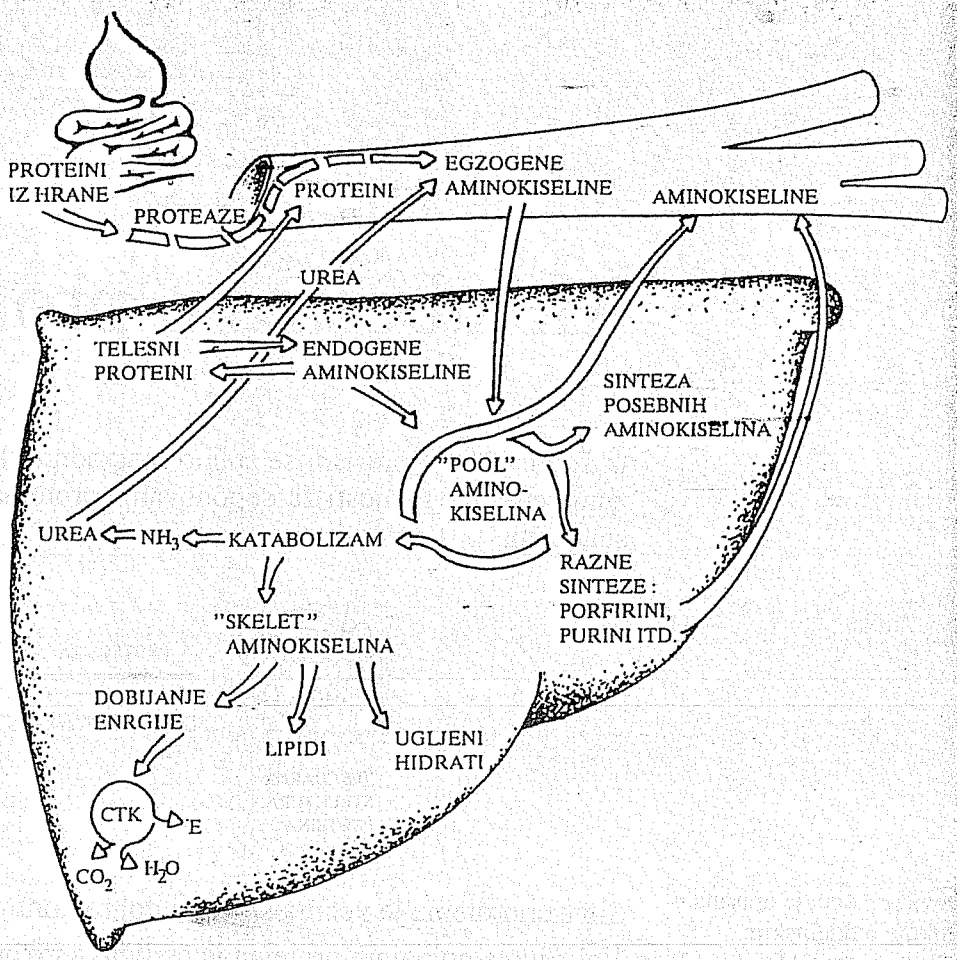
U jetri se odvijaju svi procesi koji čine metabolizam proteina i aminokiselina. U ovom organu se sintetizuje veliki broj proteina, skoro svi proteini krvi. U jetri se proteini i katabolizuju, pri čemu se grade aminokiseline.

Jetra je glavni organ gde se odigrava metabolizam proteina i aminokiselina.

Jetra je glavni organ u kome se odigrava i metabolizam aminokiselina.

Ovde se sintetizuju neke posebne aminokiseline, a katabolizmom ovih biomolekula stvara se urea koja se izlučuje mokraćom. Zaostali aminokiselinski „skelet" se razgrađuje uz oslobađanje energije. Neke aminokiseline čine polazne proizvode za sintezu mnogih drugih značajnih biomolekula koji sadrže azot, kao što su purinske i pirimidinske baze, mokraćna kiselina, kreatin i drugo.

Glavni procesi koji se dešavaju u metabolizmu proteina i aminokiselina prikazani su na slici 79.



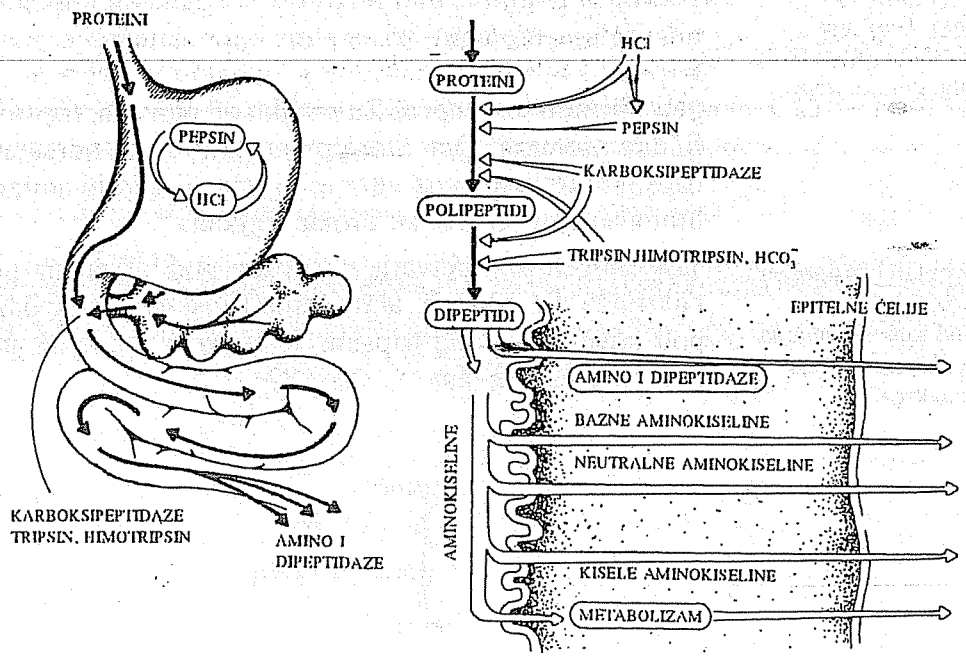
Slika 79. – Metabolizam proteina i aminokiselina

Metabolizam proteina u organizmu može biti praćen **bilansom azota**, veličinom koja je karakteristična za proteine. Zato se pri ispitivanju metabolizma proteina pored analize proteina određuje i količina drugih neproteinskih azotnih jedinjenja, kao što su **urea, kreatinin, mokraćna kiselina** i **aminokiseline, purinske** i **pirimidinske baze**. Ova neproteinska azotna jedinjenja imaju specifične metaboličke uloge. Glavni put za ekskreciju neproteinskih azotnih jedinjenja je mokraća.

Varenje proteina

Varenje proteina se sastoji u hidrolizi ovih biomakromolekula do aminokiselina. Ova se hidroliza odvija pod uticajem proteolitičkih enzima, **proteaza**. Postoji više vrsta različitih proteaza koje učestvuju u varenju proteina. Ove se proteaze nalaze u želudačnom, pankreasnom i crevnom soku (v. sliku 80).

Proteaze su najviše proučene hidrolaze.



Slika 80. – Varenje proteina

Pored proteaza u probavnom traktu, postoje i ćelijske proteaze u lizozomima, kao i proteaze uključene u proces koagulacije krvi.

Prema načinu delovanja mogu se razlikovati dve glavne grupe proteaza, endo- i egzopeptidaze.

Endopeptidaze hidrolizuju peptidne veze na određenim mestima, tj. unutar polipeptidnog niza. Značajne endopeptidaze u varenju proteina su **pepsin, tripsin** i **himotripsin**.

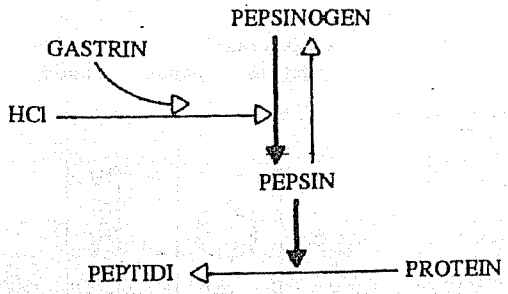
Egzopeptidaze hidrolizuju peptidne veze na krajevima polipeptida pa, prema tome na kome kraju deluju, razlikuju se **karboksi-** i **aminopeptidaze**.

Pored ovih, dipeptide u digestivnom traktu hidrolizuju **dipeptidaze**.

Neaktivni oblik pepsina štiti želudac od samosvarivanja.

Varenje proteina počinje u želucu pod uticajem relativno nespecifičnog enzima endopeptidaze, pepsina. Ovaj se enzim sintetizuje u neaktivnom, zimogenom obliku, kao proenzim, **pepsinogen**. U trenutku kada se ukaže potreba za hidrolizom proteina u želucu, jedan hormon – **gastrin** podstiče sintezu **hlorovodonične kiseline**. Ona dovodi do odvajanja jednog oligopeptida iz neaktivnog pepsinogena i njegovog pretvaranja u pepsin (v. sliku 81).

pH-vrednost želudačnog soka je u normalnim uslovima od 0,9 do 2,0.



Slika 81. – Pretvaranje pepsinogena u pepsin

U želucu se nalazi i himozin, enzim koji hidrolizuje i kazein, protein mleka.

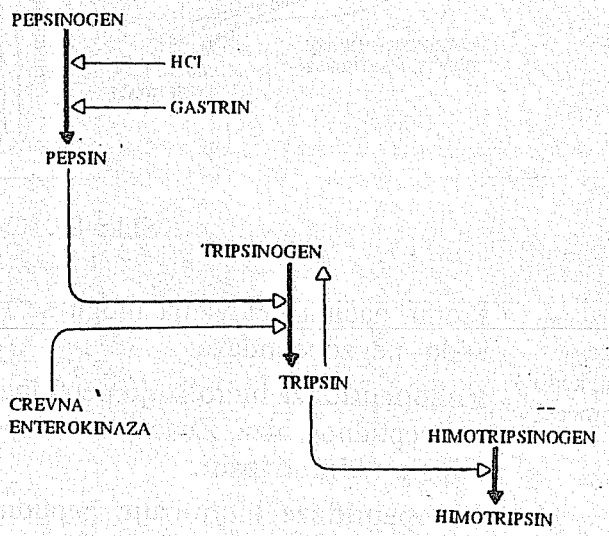
Pepsin hidrolizuje peptidne veze unutar polipeptidnog niza, koje obrazuju aromatične aminokiseline. Zato hidrolizom pod uticajem pepsina nastaje onoliko peptidnih fragmenata koliko u proteinu ima aromatičnih aminokiselina.

Pankreas luči čitav niz enzima, koji učestvuju u varenju ne samo proteina već i lipida i ugljenih hidrata.

Hidroliza polipeptidnih nizova se završava u crevnom traktu. Ovde na peptide deluju proteolitički enzimi koje sintetizuje pankreas, **tripsin** i **himotripsin**. I ova dva enzima se sintetizuju u neaktivnom obliku kao **tripsinogen** i **himotripsinogen**. Za razliku od pepsina, tripsin i himotripsin su specifičnije proteaze. One hidrolizuju samo neke određene peptidne veze. Tako tripsin hidrolizuje one veze u kojima učestvuju aminokiseline lizin i serin, a himotripsin veze gde su tirozin i glicin.

Neaktivni oblici tripsinogen i himotripsinogen štite pankreas od samosvarivanja koje može dovesti do teške bolesti – pankreatitisa.

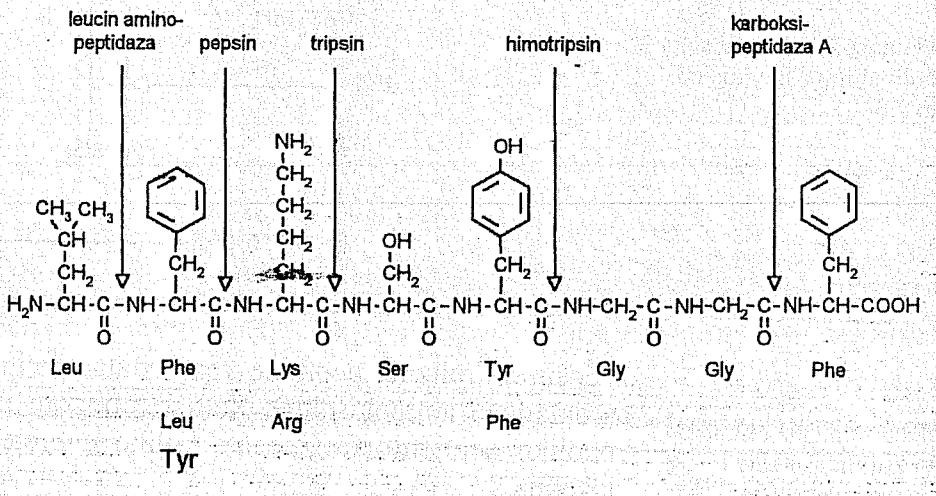
Tripsinogen se pretvara u tripsin pod uticajem pepsina i crevne **enterokinaze**. Pored toga, aktiviranje tripsinogena se odigrava i autokatalitički, pod uticajem samog tripsina. Himotripsinogen se, međutim, aktivira samo pod uticajem tripsina (v. sliku 82).



Slika 82. – Aktiviranje proteolitičkih enzima

I crevni sok je takođe bogat enzimima koji završavaju varenje proteina. U ovom soku se nalaze razne vrste specifičnih **peptidaza**, koje hidrolizuju oligopeptide do aminokiselina. To su **karboksi-** i **aminopeptidaze** i **dipeptidaze**.

Mesta specifičnog delovanja pojedinih proteolitičkih enzima prikazana su na slici 83.



Slika 83. – Peptidne veze na koje deluju pojedini proteolitički enzimi

Resorpcija aminokiselina

Hidrolizom proteina nastaje smeša aminokiselina, jedinjenja koja se u crevnom traktu mogu resorbovati. Glavnu ulogu u resorpciji aminokiselina imaju ćelije crevnog trakta.

Moguća je resorpcija i malih peptida.

Slobodne aminokiseline se prenose kroz crevni epitel aktivnim transportom uz utrošak energije, ali i uz pomoć specifičnih proteinskih nosača. Posle apsorpcije egzogene aminokiseline i mali peptidi se transportuju krvotokom do jetre, centralnog mesta za metabolizam aminokiselina. Deo aminokiselina se već u crevnom epitelu koristi za sintezu, na primer crevnog soka ili nekih proteina.

Osim esencijalnih aminokiselina, esencijalni su i neki elementi u tragovima i neke masne kiseline (vidi na str. 7 i 187).

Posebno je značajna apsorpcija **esencijalnih aminokiselina**. U živom svetu jedino su biljke sposobne da sintetizuju aminokiseline iz neorganskih azotnih jedinjenja. Ove aminokiseline čovek i životinje unose hranom u obliku proteina i iz njih sintetizuju sopstvene proteine.

Neke aminokiseline čovek može sintetizovati iz drugih organskih jedinjenja. Međutim, devet ili deset aminokiselina čovek nije u stanju da sintetizuje i mora ih unositi hranom. Ove se aminokiseline nazivaju esencijalnim (ili bitnim) aminokiselinama. To su Arg, His, Ile, Leu, Lys, Met, Cys, Thr, Tyr, Trp, Val.

Glavni proizvodi nastali varenjem hrane koji se apsorbuju su glukoza, glicerol, masne i aminokiseline.

Na opisani način se, uz odvijanje mnogih hemijskih reakcija, katalizovanih brojnim enzimima u toku varenja hrane, veliki, nerastvorni makromolekuli proteina, pretvaraju u smešu organskih jedinjenja malih molekula, aminokiselina. Aminokiseline se apsorbuju i služe kao polazne sirovine za razne sinteze ili se reakcijama razgradnje katabolizuju.

Metabolizam aminokiselina

Aminokiseline služe i za sintezu purinskih i pirimidinskih baza, pirola i hormona.

Apsorbovane aminokiseline nastale varenjem hrane služe organizmu za sinteze raznih proteina ili enzima, kao i drugih važnih azotnih jedinjenja. Neiskorišćene ili nepotrebne aminokiseline se katabolizuju.

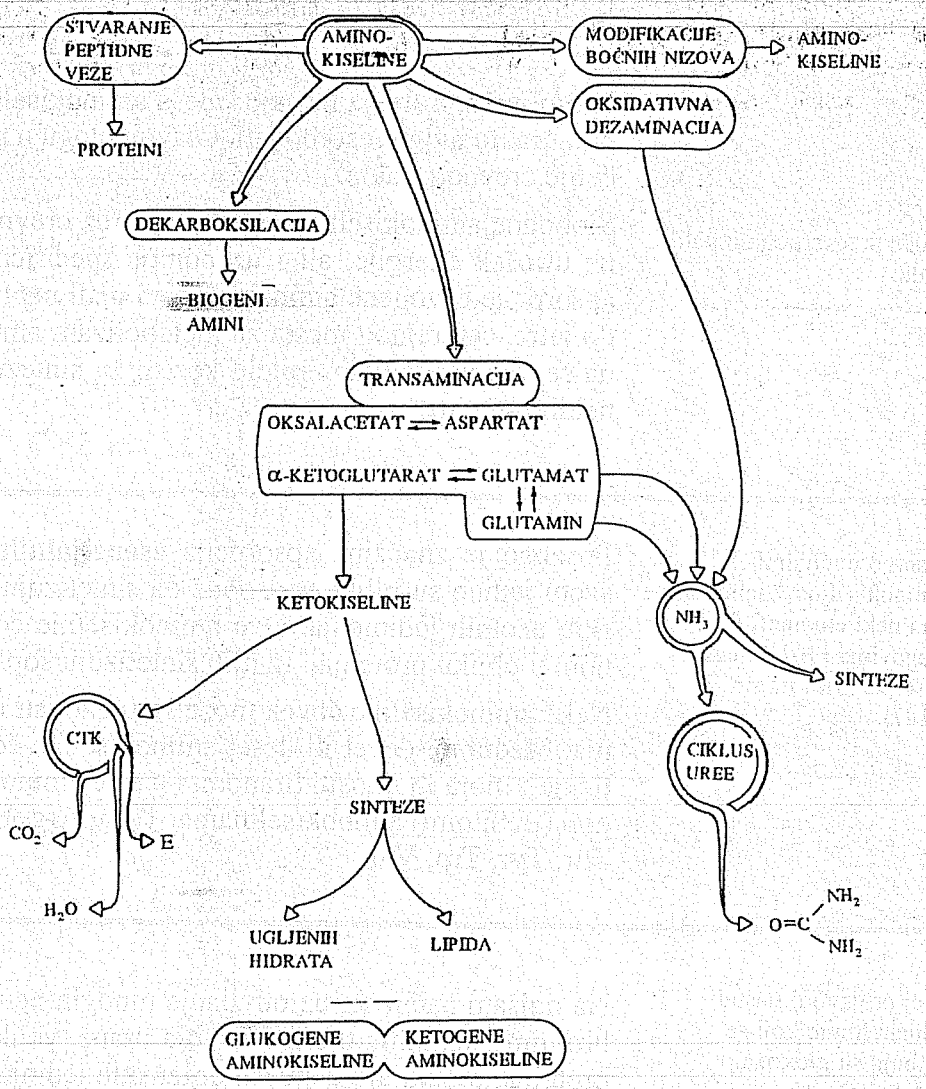
Ponovite o aminokiselinama, str. 89.

Proteine čine 20 aminokiselina, različitih po strukturi, pa svaka od njih ima i svoj specifičan način katabolizma. Međutim, postoje neke reakcije koje su zajedničke za sve aminokiseline, a to su reakcije **dekarboksilovanja, oksidativne dezaminacije** i **transaminacije aminokiselina**. Reakcijama transaminacije i dezaminacije obezbeđuje se potrebna količina aminogrupa za sinteze, a nepotreban višak izdvaja se u obliku amonijaka. Iz ovog se sintetizuje **urea** ili **karbamid**, glavni ekskrecioni proizvod azotnih jedinjenja kod čoveka (v. sliku 84).

Zaostali „skelet" posle izdvajanja amino-grupe može se metabolisati sa stvaranjem acetil-CoA, kao krajnjeg proizvoda.

Opšti pregled glavnih procesa koji čine metabolizam aminokiselina dat je na slici 84.

U živim bićima nema „depoa" aminokiselina, kao što je na primer glikogen za glukozu.



Slika 84. – Metabolizam aminokiselina

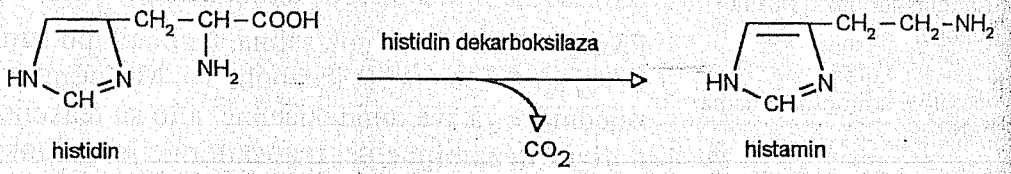
Glavnu ulogu u metabolizmu aminokiselina ima jetra.

Centralno mesto katabolizma aminokiselina je u jetri. U ovom organu odvijaju se reakcije dezaminacije i transaminacije aminokiselina, stvaranje amonijaka i sinteza karbamida.

Dekarboksilovanje aminokiselina

Reakcije dekarboksilacije mogu pretrpeti sve aminokiseline, pri čemu uz izdvajanje ugljen-dioksida nastaju **biogeni amini**. Međutim, samo je mali broj ovih reakcija značajan, i to one koje čine osnovu sinteze nekih transmitera ili hormona. Tako se dekarboksilovanjem histidina gradi biološki aktivan **histamin**:

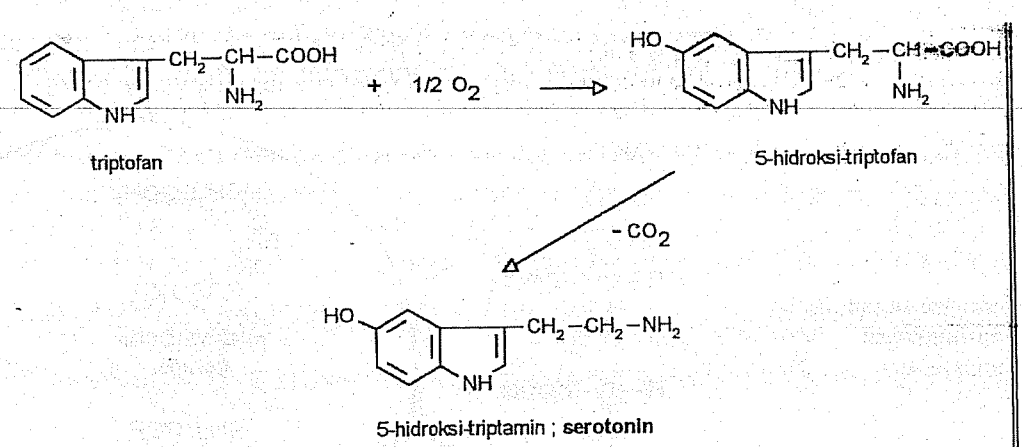
Značajne su reakcije dekarboksilovanja His, Trp, Arg, Orn, Lys



Histamin širi krvne sudove i povećava propustljivost kapilara.

Ova se sinteza dešava u raznim tkivima u toku zapaljenskih i alergijskih procesa.

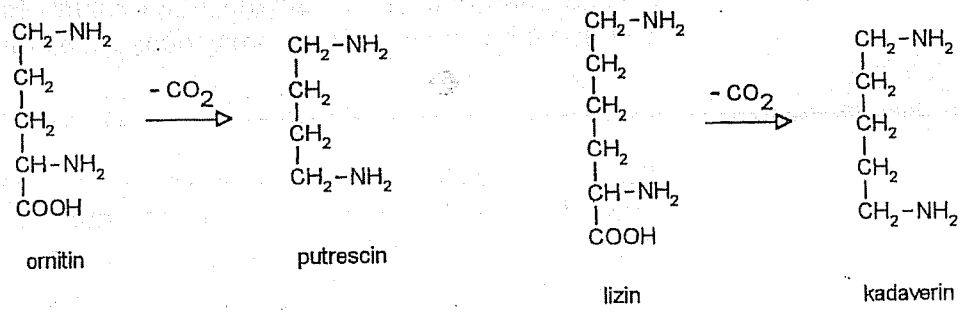
Biološki aktivni amin **serotonin** nastaje dekarboksilovanjem aminokiseline triptofana:



Prilikom povrede krvnih sudova serotonin se sintetizuje i oslobađa iz trombocita. Serotonin sužava krvne sudove i zaustavlja krvarenje.

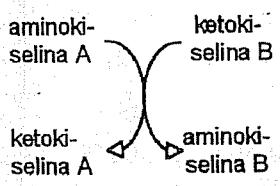
Putrescin i kadaverin nastaju pri truljenju leševa.

Dekarboksilovanjem ornitina i lizina nastaju toksični amini, **putrescin** i **kadaverin**:

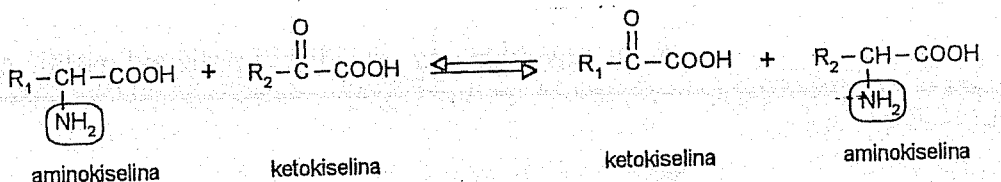


Ovi amini mogu nastati i u crevima pod uticajem bakterijskih enzima.

Transaminacija



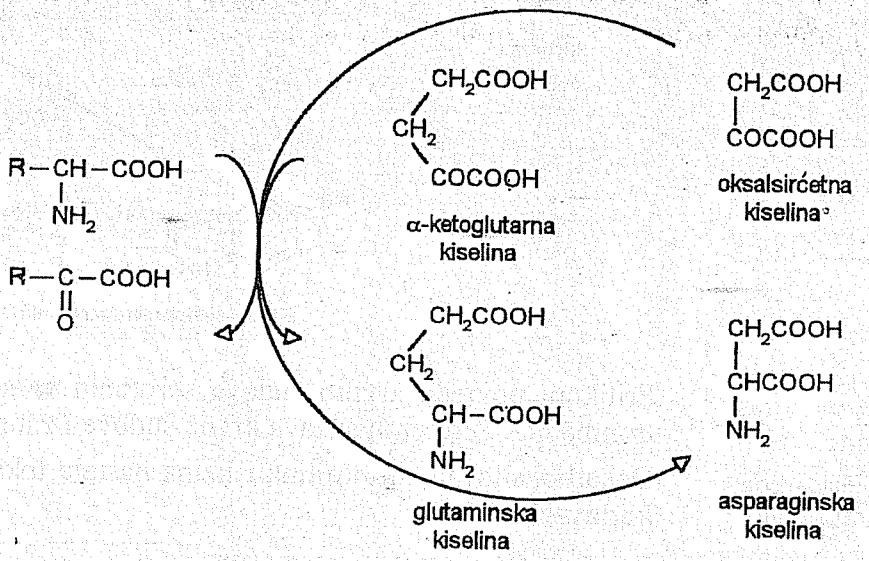
Transaminacija aminokiselina je prvi korak u metabolizmu skoro svih aminokiselina. Reakcije transaminacije se sastoje u prenosu α-amino grupa sa aminokiseline („davaoca" amino-grupe) na molekul „primaoca". „Primaoci" su obično ketokiseline. Jedna opšta reakcija transaminacije može biti prikazana reakcijom:



Od ketokiselina koje služe kao „primaoci" amino-grupe najvažnije su α-ketoglutarna i oksalsirćetna kiselina. Bilo koja aminokiselina može reagovati sa α-ketoglularnom kiselinom, pa se u reakcijama transaminacije često

stvara **glutaminska kiselina**. Ova kiselina i njen amid **glutamin**, predstavljaju „rezervoar" amino-grupa za sintetičke potrebe:

Transaminaze su prema novoj terminologiji aminotransferaze.

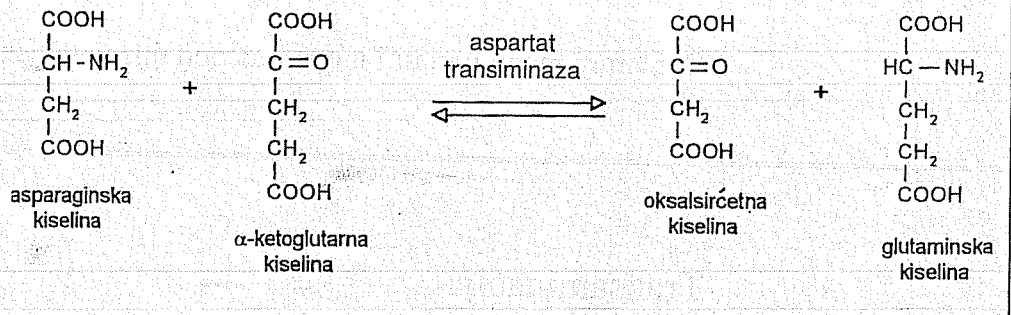


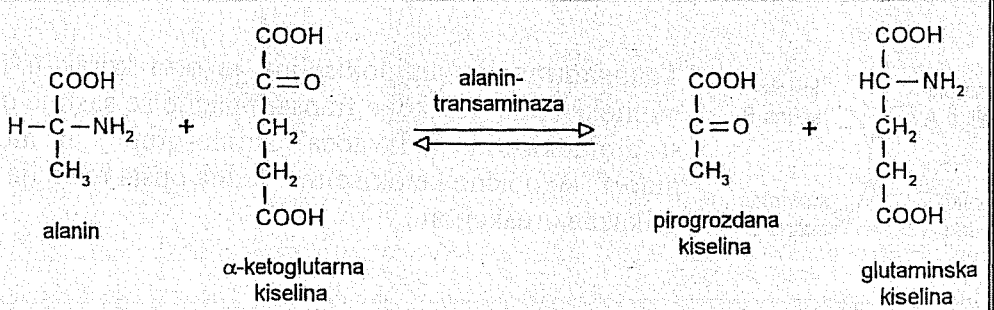
Transaminaze se nalaze u mitohondrijama i citozolu ćelija.

Reakcije transaminacije katalizuju važni enzimi **transaminaze**. Za delovanje ovih enzima neophodna je prostetična grupa piridoksal-fosfat.

Prvi put je značaj transaminaza uočen kod infarkta miokarda. Danas je određivanje ovih enzima običan laboratorijski test.

Poznat je veći broj transaminaza, a neke od njih su značajni biohemijski pokazatelji patoloških procesa. To su, na primer, **aspartat transaminaza (AST) i alanin transaminaza** (ALT), koje katalizuju reakcije prenosa NH_2-grupe sa asparaginske kiseline, odnosno alanina na α-ketoglutarnu kiselinu:

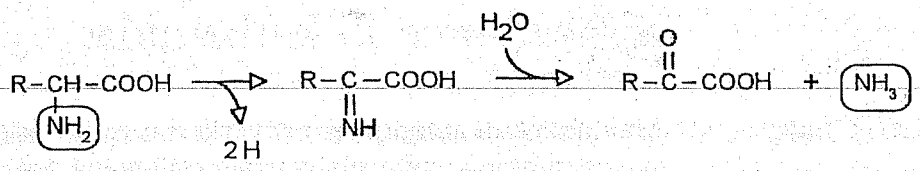




Ovim reakcijama kao zajednički proizvod nastaje glutaminska kiselina.

Dezaminacija

Dok reakcije transaminacije prenose amino-grupe sa aminokiselina na druga jedinjenja, reakcijama **dezaminacije** odvajaju se amino-grupe od ostalog dela molekula u obliku amonijaka, pri čemu nastaje odgovarajuća ketokiselina:

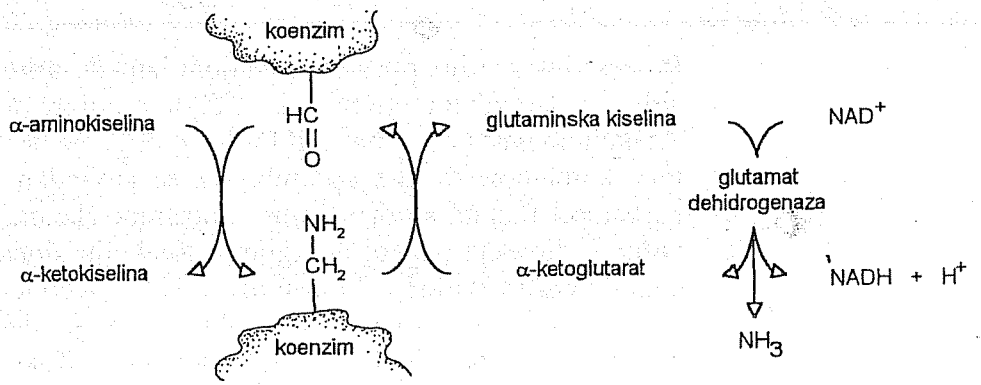


aminokiselina ketokiselina

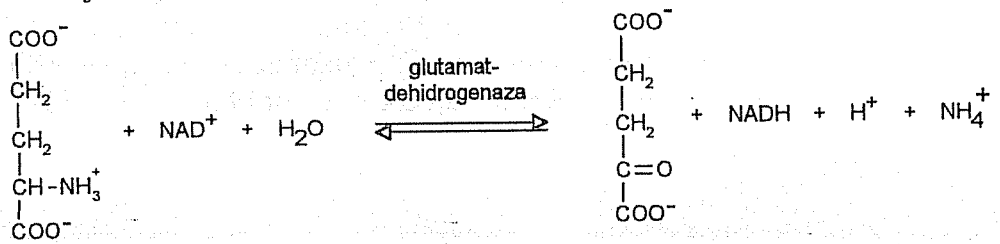
Ove reakcije katalizuju enzimi dehidrogenaze, a kao akceptori vodonika služe obično pirimidinski nukleotidi.

Oksidativnoj dezaminaciji prethodi transaminacija.

Reakcijama transaminacije dolazi do nagomilavanja glutaminske kiseline u ćelijama jetre ili bubrega, gde su procesi katabolizma aminokiselina najintenzivniji. Oksidativna dezaminacija sprečava ovakvo nagomilavanje jer iz glutaminske kiseline izdvaja amonijak za ekskreciju, a kao proizvod nastaje α-ketoglutarna kiselina:



Reakciju oksidativne dezaminacije glutaminske kiseline:



glutamat 2-oksoglutarat

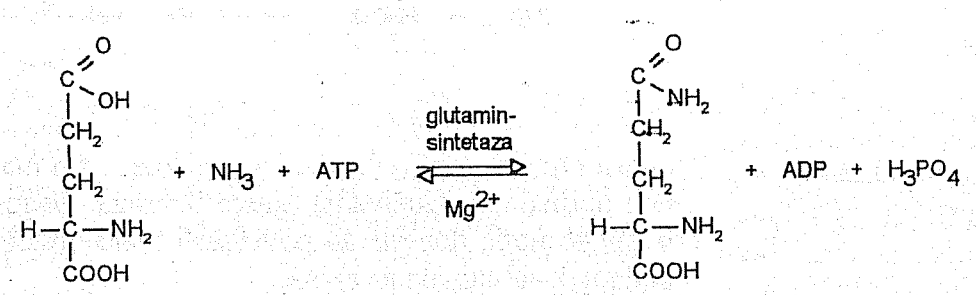
Osim glutaminske kiseline, reakcijama oksidativne dezaminacije podležu i druge aminokiseline.

katalizuje enzim **glutamat dehidrogenaza (GIDH)**, jedan od važnijih enzima u metabolizmu aminokiselina.

Slobodni amonijak, nastao na bilo koji način, koristi se za razne sinteze, a najznačajnije su sinteze **glutamina** i **uree**.

Sintezom glutamina stvaraju se „depoi" amonijaka a sintezom uree ovaj se iz organizma odstranjuje.

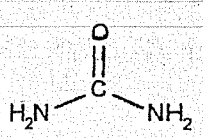
Glutamin se iz glutaminske kiseline sintetizuje u mitohondrijama:



glutaminska kiselina glutamin

Ova sinteza je od posebnog značaja jer se odigrava radi odstranjivanja ili „deponovanja" neutrošenog amonijaka. Iz glutamina se „zarobljeni" amonijak može dobiti kad god je to potrebno.

Sinteza uree ili karbamida



urea

Koncentracija amonijaka u krvi zdravih osoba je veoma mala.

Mali molekuli amonijaka, rastvorljivi u vodi, veoma lako prolaze kroz ćelijsku membranu. Iako mehanizam delovanja amonijaka na organizam nije poznat, zna se da je on veoma otrovan za sva živa bića. Zato je neophodno sprečiti njegovo nagomilavanje u tkivima. Već je opisano „uklanjanje" amonijaka sintezom glutamina, ali je najznačajnija reakcija sinteze **uree** ili **karbamida**. Ovo jedinjenje sa visokim sadržajem azota lako difunduje kroz ćelijske membrane i lako se ekskretuje iz organizma putem bubrega.

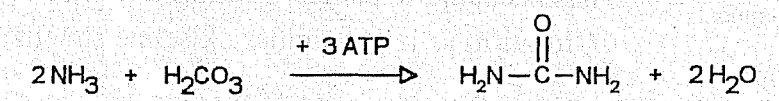
Urea ciklus se nekad naziva i Krebsov ornitinski ciklus.

Sinteza uree predstavlja poslednju fazu katabolizma aminokiselina. Odigrava se u jetri, uz učešće većeg broja reakcija koje čine ciklus nazivan **urea** ili **ornitinski ciklus** (po jednoj od organskih kiselina učesnica u ciklusu)

Proces sinteze uree počinje reakcijom između **amonijaka** i **ugljen-dioksida**, uz neophodnu energiju iz ATP-a, a odigrava se u mitohondrijama. Reakcijom nastaje **karbamoil fosfat**, jedinjenje bogato energijom. Za sintezu karbamoil fosfata upotrebljava se slobodan amonijak. Reakcijom karbamoil fosfata sa **ornitinom**, početnim članom ciklusa, gradi se **citrulin**, jedinjenje bogato energijom. Reakciju sinteze citrulina katalizuje enzim **ornitin transkarbamoilaza (OCT)**. Kondenzacija citrulina u prisustvu ATP-a sa asparaginskom kiselinom je sledeći korak u ciklusu, značajan za uvođenje druge NH_2-grupe uree. Kako asparaginska kiselina može nastati transaminacijom iz glutaminske, ova poslednja je, u stvari, izvor druge karbamidne amino-grupe. Proizvod ove poslednje reakcije je **argininoćilibarna kiselina**, koja odvajanjem fumarne kiseline gradi **arginin**, a pod uticajem **arginaze** ova aminokiselina odvaja **karbamid** i nastaje početni član ciklusa – ornitin (v. sliku 85).

Za sintezu jednog mola uree potrebna su dva mola amonijaka, jedan mol ugljen-dioksida i utrošak energije iz tri mola ATP-a, pa bi ceo ciklus uprošćeno mogao biti prikazan jednačinom:

Pri dnevnom unošenju 100 g proteina ekskretuje se 30 g uree.



urea

Normalna koncentracija uree u krvi je do 13 mmol/l.

Povećane koncentracije uree u krvi i urinu mogu se pojaviti pri povećanom unosu proteina i povećanom katabolizmu ovih makromolekula i pored njenog normalnog izlučivanja putem bubrega. Osim toga, poremećaji u radu bubrega mogu dovesti do povećanih koncentracija uree u krvi i kod normalnog katabolizma proteina.

Poremaćaji koji vode do blokiranja sinteze karbamida su smrtonosni.

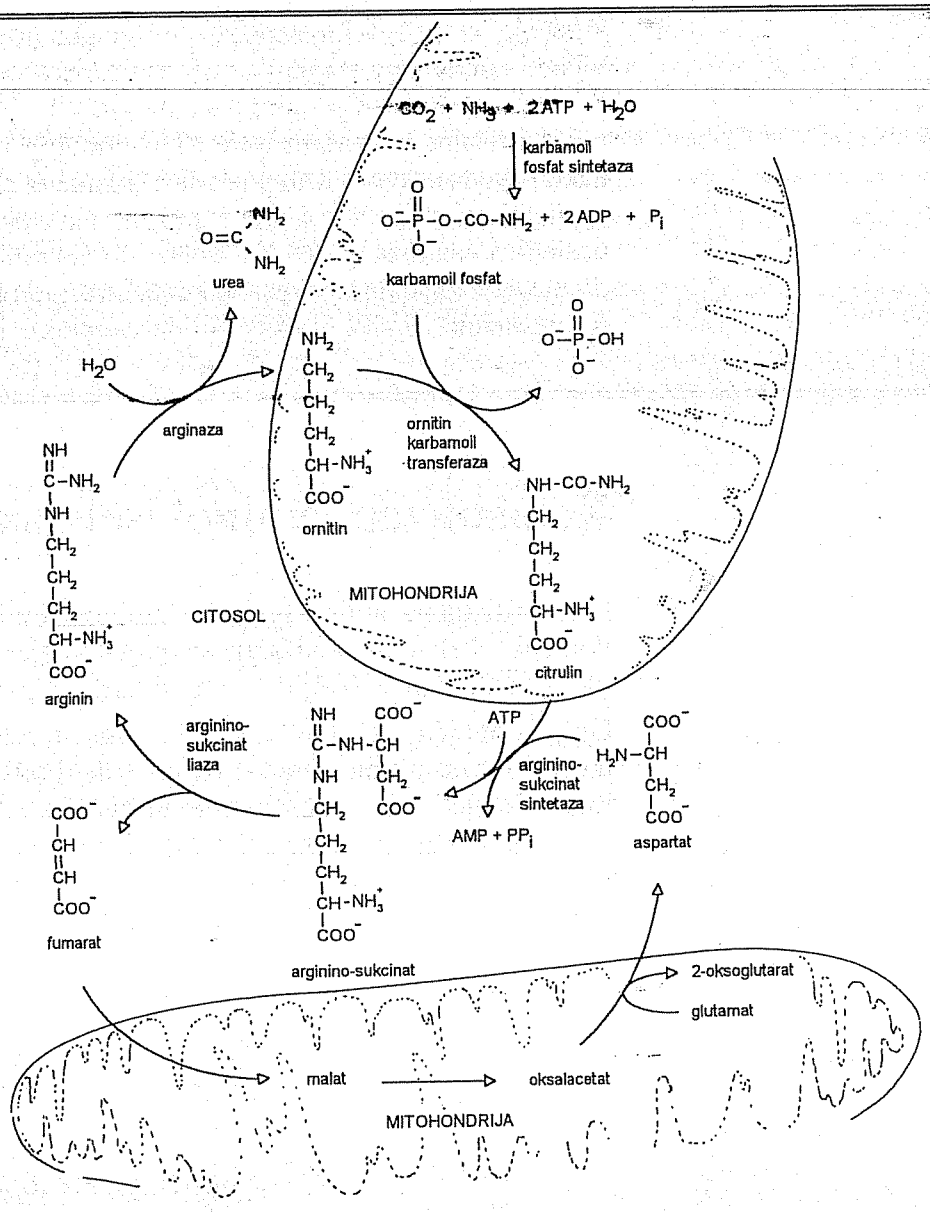
Poznati su i nasledni poremećaji u odvijanju procesa koji čine urea ciklus. To su genetski uslovljene promene u aktivnostima nekih od enzima urea ciklusa. Posledica ovih defekata je nemogućnost sinteze karbamida i nagomilavanje amonijaka u tkivima i krvi, pored povećane ekskrecije urinom.

U živim bićima reakcije se često ponavljaju u ciklusima.

Urea je glavni ekskrecioni proizvod kod čoveka, dok je, na primer, kod ptica mokraćna kiselina.

U ciklusu uree učestvuje pet enzima. Ako je neki od ovih defektan, povećava se koncentracija amonijaka u krvi.

Genetski defekti u aktivnostima nekih enzima urea ciklusa vode do hiperamoniemije i mentalne zaostalosti.

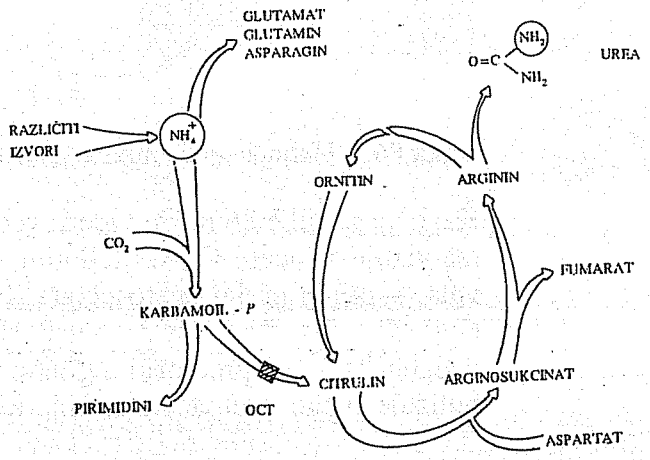


Slika 85. – Ciklus uree ili oritinski ciklus

Poznato je više naslednih defekata u strukturi i aktivnosti enzima urea ciklusa. U svim slučajevima se u krvi i mokraći dokazuju povećane koncentracije amonijaka a smanjene količine karbamida. Većina ovakvih poremećaja praćena je teškim posledicama.

Takav jedan defekt je nedostatak ili smanjena aktivnost enzima **ornitin transkarbamoilaze** (OCT) enzima koji katalizuje sintezu citrulina.

Biohemijski pokazatelji kod deficita OCT:
↓ OCT u jetri,
↓ urea u krvi i mokraći,
↑ amonijak u tkivima i krvi,
ekskrecija neutralne ili slabo alkalne mokraće.

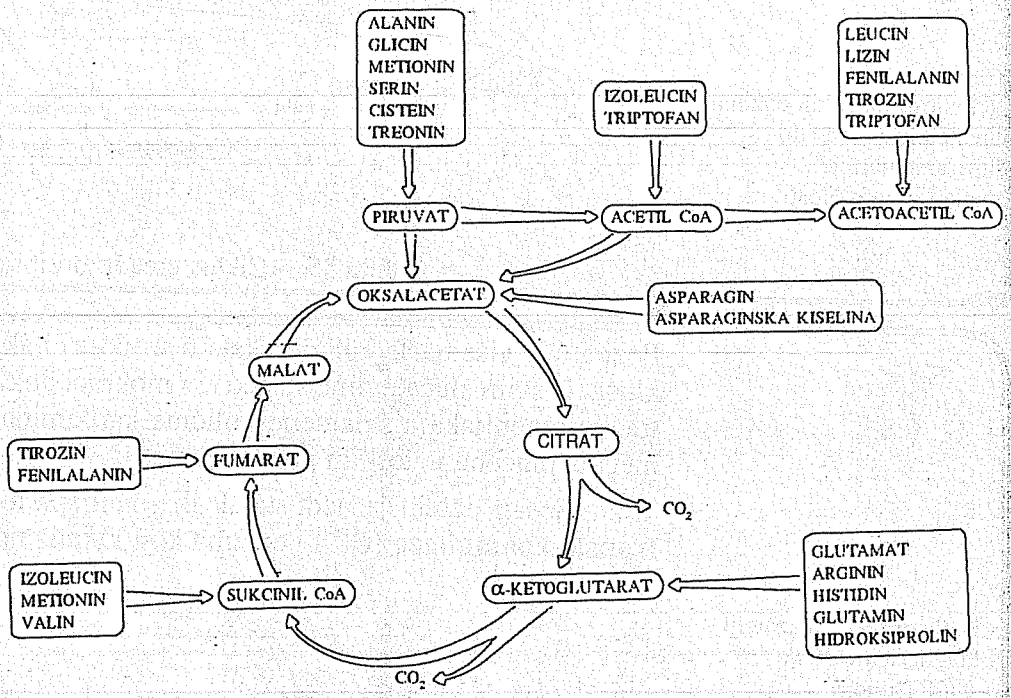


Posledice ovog defekta zapažaju se već kod novorođenih (povraćanje, letargično i komatozno stanje), a posebno su izražene posle proteinskog obroka. Pravi dokaz defekta je smanjena aktivnost OCT, koja se dokazuje u uzorcima dobijenim biopsijom jetre (3,6 μmol/mg proteina umesto 44,2 ± 7,7, kako je kod zdravih). Kao posledica smanjene aktivnosti ovog enzima dolazi do manje sinteze uree i njene snižene ekskrecije mokraćom. Takođe, kao posledica enzimskog defekta dolazi do akumulacije amonijaka u tkivima i do njegove značajno povećane koncentracije u krvi (290 – 700 μmol/l umesto normalne 25–40) sa ekskrecijom neutralne ili slabo alkalne mokraće.

Katabolizam aminokiselinskih „skeleta"

Posle odvajanja amino-grupe iz aminokiselina zaostali bezazotni ugljovodonični „skelet" metabolizuje se uključivanjem u ciklus trikarbonskih kiselina. Na taj način se ovaj deo aminokiselina koristi kao energetski izvor.

Ugljovodonični „skeleti" aminokiselina su različite strukture, koje utiču na način i mesto uključivanja u ciklus trikarbonskih kiselina. Neki aminokiselinski „skeleti" se mogu direktno uključiti u ciklus, a za druge su neophodne pre uključivanja još neke promene. Ovi se „skeleti" nizom hemijskih reakcija pretvaraju u pogodne metabolite za uključivanje. Način uključivanja pojedinih aminokiselina u ciklus trikarbonskih kiselina prikazan je na slici 86.



Slika 86. – Uključivanje aminokiselinskih „skeleta" u ciklus trikarbonskih kiselina

Kako se sa slike 86 može videti, veći broj aminokiselinskih „skeleta" se katabolizuje do acetil-CoA. Međutim, neke aminokiseline ovo čine preko piruvata, a druge preko acetoacetata. Prve su **glukogene aminokiseline** (kao Cys, Gly, Ser, Thr), jer se u nedostatku ugljenih hidrata procesima glukoneogeneze mogu pretvoriti u glukozu i glikogen. Drugu grupu, koja se katabolizuje preko acetoacetata, čine **ketogene aminokiseline** (kao na primer

Tyr, Phe, Try, Lys). Iz ovih aminokiselina se lako sintetizuju lipidi. Ostale aminokiseline katabolizmom grade jedan od intermedijata ciklusa trikarbonskih kiselina i na taj način se ovom ciklusu i priključuju (kao što su α-ketoglutarat, sukcinat ili fumarat).

Poremećaji u metabolizmu aminokiselina

U procesima katabolizma ili biosinteze aminokiselina odvijaju se mnoge hemijske reakcije katalizovane velikim brojem enzima. Ako dođe do poremećaja u aktivnostima pojedinih enzima ili do njihovog deficita, nastaju poremećaji.



Još 1908. godine javila se ideja da su „divlji" geni odgovorni za pogrešnu sintezu enzima.

Poremećaji u aktivnostima enzima koji učestvuju u metabolizmu aminokiselina najčešće su nasledni, iako postoje i drugi uzročnici koji uslovljavaju ovakve poremećaje.

Dokazan je veliki broj raznovrsnih naslednih poremećaja u metabolizmu aminokiselina. Kod većine je dokazan i uzrok, a najčešće je to poremećaj u aktivnosti specifičnih enzima. U ovakvim slučajevima često je nagomilavanje, pored aminokiselina, i nekih metabolita u telesnim tečnostima i tkivima. Neki od ovih metaboličkih proizvoda mogu biti štetni, jer su toksični za ćelije raznih tkiva.

Pored naslednih grešaka u aktivnosti enzima, poznati su i drugi uzroci koji su u osnovi naslednih poremećaja u metabolizmu aminokiselina. Tako su poznati poremećaji u resorpciji, transportu ili izlučivanju aminokiselina.

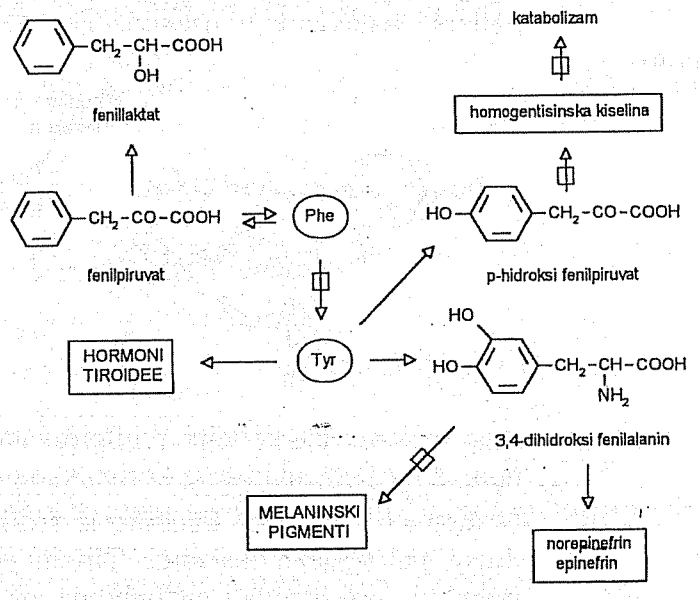
Najčešće su posledice oštećenje nervnog sistema.

Neke urođene greške u metabolizmu aminokiselina nisu od patološkog značaja, dok druge mogu dovesti do trajnih oštećenja nekih organa ili važnih životnih procesa.

Jedan primer urođenih grešaka je u metabolizmu aminokiselina fenilalanin i tirozin.

Od velikog broja dokazanih naslednih poremećaja u metabolizmu aminokiselina izdvojeni su, kao primeri, poremećaji u metabolizmu aromatičnih aminokiselina, **fenilalanina** i **tirozina**.

Glavne hemijske reakcije koje se odigravaju u metabolizmu ove dve aminokiseline prikazane su na slici 87.



Slika 87. – Metabolizam fenilalanina i tirozina (enzimski defekti ⊟→)

Kao što se iz reakcija prikazanih na slici 87 može videti, katabolizam ove dve aromatične aminokiseline je složen. Oksidacijom fenilalanina nastaje tirozin, a transaminacijom – **fenilpiruvat** i **fenillaktat**. Ova dva jedinjenja su glavni metaboliti fenilalanina.

Na sličan način transaminacijom tirozina nastaje **p-hidroksi-fenilpiruvat**, metabolit ove aminokiseline. Iz ovog piruvata se sintetizuje jedna druga, **homogentizinska kiselina**.

U štitnoj žlezdi iz aminokiseline tirozina se sintetizuju hormoni.

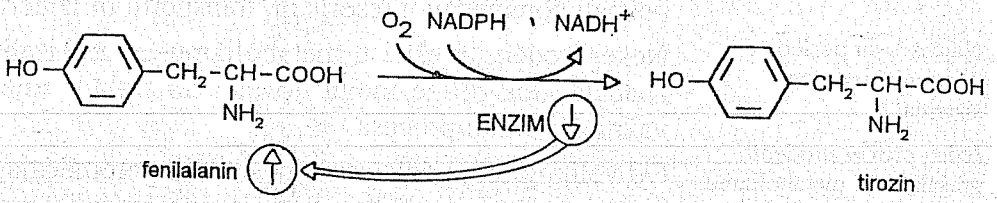
Tirozin se katabolizuje i sa stvaranjem **3,4-dioksi-fenilalanina**, važnog polaznog proizvoda za sintezu hormona srži nadbubrega (**epinefrina** i **norepinefrina**). Iz ovog metabolita nastaje i **melanin**, pigment kože.

Prema tome, metabolizam aromatičnih aminokiselina, tirozina i fenilalanina je povezan, a međuproizvodi nastali njihovim katabolizmom služe kao polazni proizvodi za sinteze biološki značajnih jedinjenja. U metabolizmu fenilalanina i tirozina dokazan je nasledni poremećaj u aktivnostima više enzima (v. sliku 87). Ovi su poremećaji bili prve dokazane nasledne bolesti, pa imaju i istorijski značaj.

Fenilketonurija

Fenilketonurija čini 0,5% svih mentalnih bolesti.

Prvi korak u metabolizmu fenilalanina je pretvaranje ove aminokiseline u tirozin, u reakciji koju katalizuje enzim **fenilalanin hidroksilaza**:

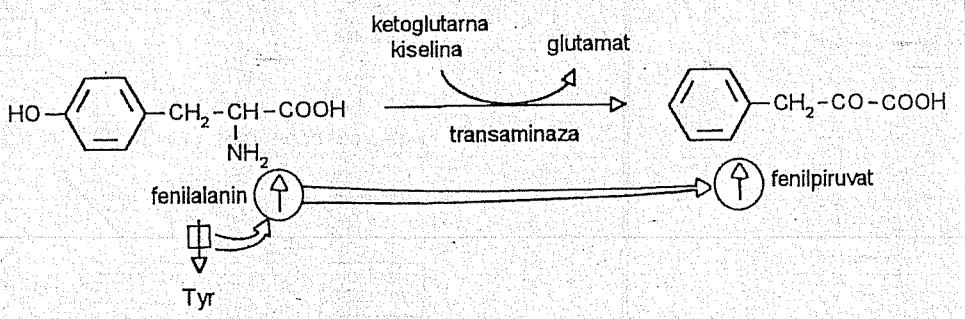


Nasledni nedostatak ovog enzima je dokazan, pa se kod obolelih od fenilketonurije ne može pretvarati fenilalanin u tirozin. Stoga se fenilalanin nagomilava u krvi i tkivima (**fenilalaninemija**), što ubrzo po rođenju dovodi do poremećaja u psihičkom razvoju i mentalne zaostalosti obolelog deteta.

Posledice ove nasledne bolesti ublažavaju se ishranom bez fenilalanina.

Zbog „bloka" u pretvaranju fenilalanina u tirozin deo fenilalanina se katabolizuje reakcijama transaminacije u fenilpiruvat:

U nekim zemljama obavezno se radi kontrola aminokiselina kod novorođenih.



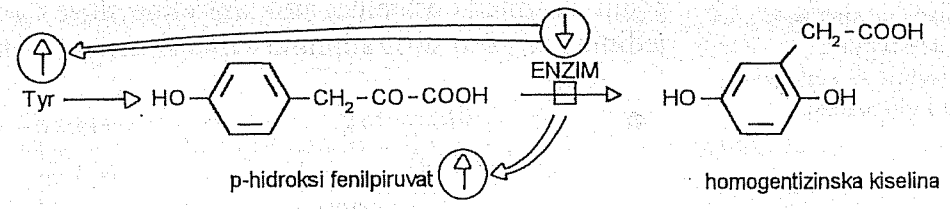
Zato se povećane količine fenilpiruvata (**fenilketonurija**) ekskretuju urinom, a njegova analiza se koristi kao dokaz ove nasledne bolesti.

Nemogućnost sinteze **tirozina** iz fenilalanina kod fenilketonurije ima i druge metaboličke posledice. Tirozin je polazni proizvod za sintezu hormona tiroidne žlezde i nadbubrega, pa je u ovakvim slučajevima sinteza ovih hormona zavisna jedino od količine tirozina koji se unosi hranom.

Tirozinoza

Pored fenilketonurije poznati su i drugi nasledni defekti u metabolizmu aromatičnih aminokiselina. Jedan od njih ima za posledicu nastajanje **tirozinoze**.

Nedostatak enzima koji katalizuje razgradnju β-hidroksi-fenilpiruvata, prvog metabolita tirozina, do homogentizinske kiseline je još jedan nasledni poremećaj u metabolizmu aminokiselina:

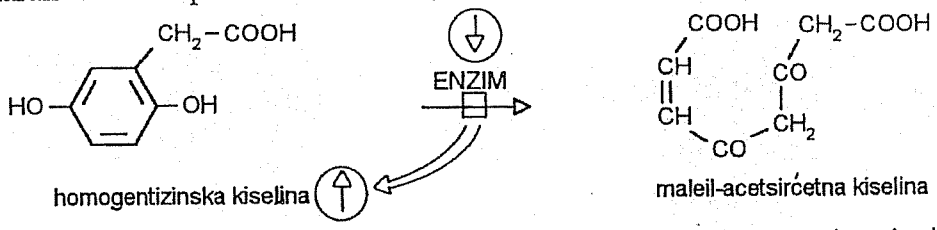


U ovom slučaju dolazi do povećane ekskrecije p-hidroksi-fenilpriruvata mokraćom, a povećane su i koncentracije tirozina. Posledica i ovog poremećaja je zaostalost u psihičkom razvoju, a zapaženi su i poremećaji u radu bubrega.

Alkaptonurija

Alkaptonurija je poznati nasledni defekt u metabolizmu aromatičnih aminokiselina. Ovaj poremećaj nema tako ozbiljne posledice kao što je to slučaj kod fenilketonurije ili tirozinoze.

Zbog urođenog deficita enzima koji učestvuje u katabolizmu homogentizinske kiseline javlja se alkaptonurija. Kod ovog poremećaja postoji karakteristično povećana ekskrecija homogentizinske kiseline:



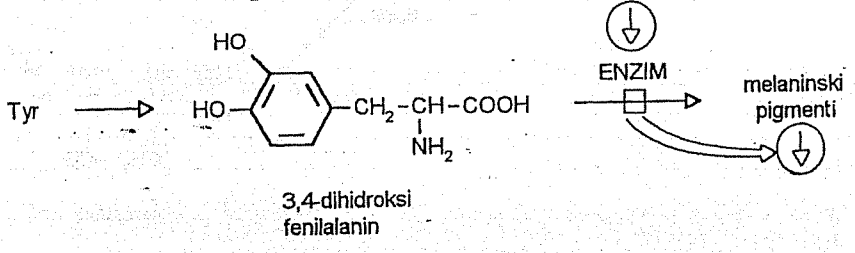
Zbog akumulacije homogentizinske kiseline u mokraći ona pri stajanju tamni, a u tkivima nastaju pigmenti mrke boje. Taloženje homogentizinske kiseline u vezivnim tkivima izaziva zapaljenjske procese.

Albinizam

Osobe sa ovim defektom mogu se lako prepoznati (albini).

Albinizam je posledica još jednog enzimskog naslednog defekta u metabolizmu aromatičnih kiselina.

Melaninski pigmenti se pri izlaganju sunčevim zracima sintetizuju iz aminokiseline tirozina u posebnim ćelijama kože:

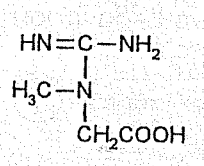


Kod osoba sa urođenim nedostatkom ovih enzima melaninski pigmenti se ne stvaraju, pa su koža, kosa i oči svetle boje.

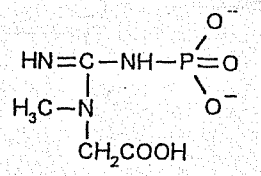
Kreatin i kreatinin

Neke značajne sinteze u kojima učestvuju aminokiseline su sinteze kreatina i glutaziona.

Osim za sintezu proteina, aminokiseline služe za sintezu i drugih značajnih jedinjenja. Tako se iz aminokiselina sintetizuju **kreatin** i **kreatin-fosfat**:



kreatin

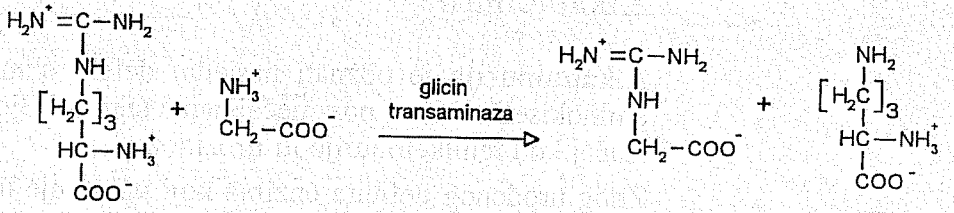


kreatin-fosfat

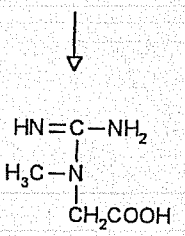
To su jedinjenja značajna za rad mišića. U kreatin-fosfatu se nalazi vezana hemijska energija koja služi za sintezu ATP-a u toku mišićnog rada.

Kreatin-fosfat je u mišićima kratkotrajni izvor ATP-a.

Kreatin se sintetizuje u ćelijama bubrega i pankreasa iz aminokiselina arginina i glicina. Nastali intermedijarni proizvod dospeva u jetru gde metilovanjem nastaje kreatin:

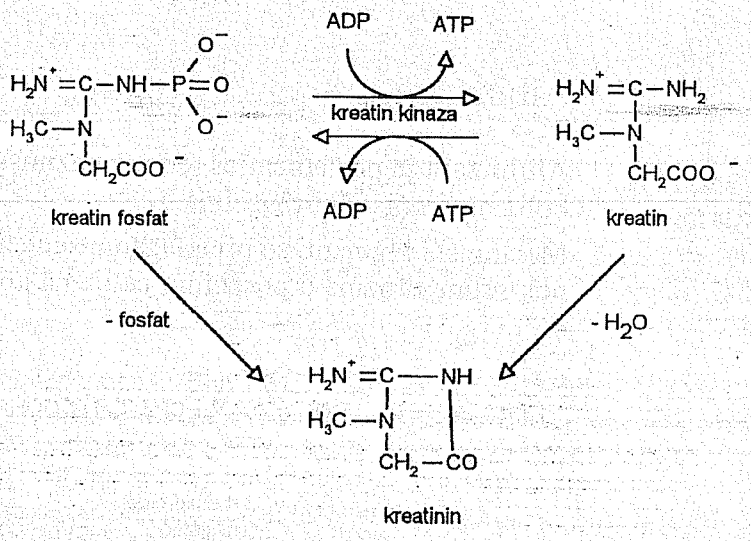


arginin glicin guanidinosirćetna kiselina ornitin



kreatin

Fosforilovanjem kreatina nastaje kreatin-fosfat, a pri kontrakciji mišića iz kreatina nastaje anhidrid kreatina – **kreatinin**:



Postoji više razloga za svakodnevno određivanje kreatinina u biohemijskim laboratorijama.

Dnevna ekskrecija kreatinina je proporcionalna mišićnoj masi i iznosi kod odraslih 9–18mmol/d. Kako na izlučivanje kreatinina ne utiče hrana, ekskrecija ovog jedinjenja je pokazatelj dnevne diureze.

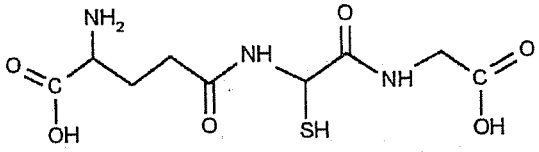
Koncentracija kreatinina u krvi zavisi od funkcije bubrega. Analiza sadržaja kreatinina u krvi je pouzdan pokazatelj rada bubrega, naročito glomerularne funkcije.

Sadržaji kreatina i kreatinina su i pokazatelji bolesti mišića. Kod patoloških promena u mokraći zapaža se povećana ekskrecija kreatina a smanjena kreatinina.

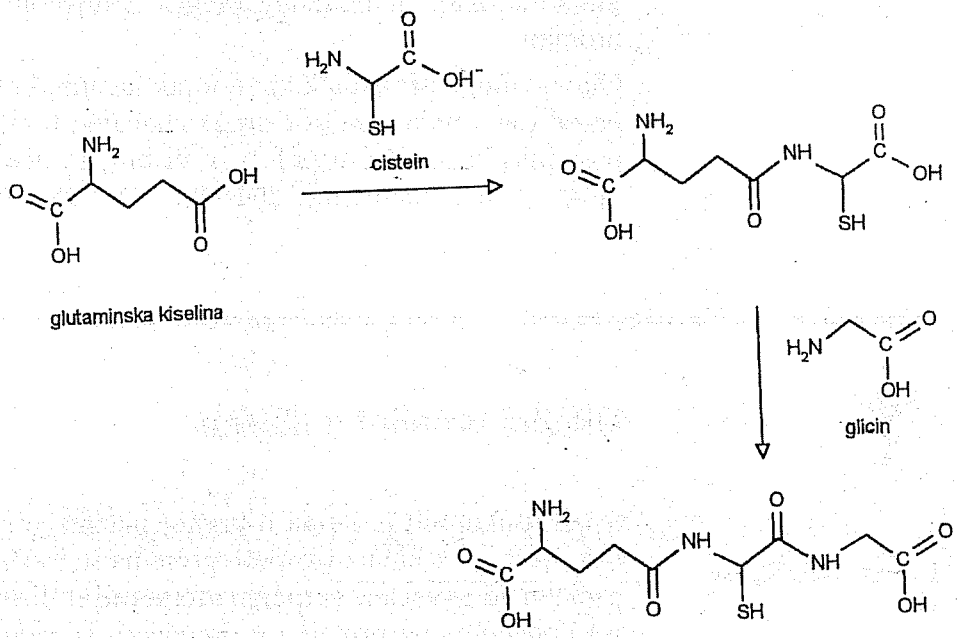
Iz aminokiselina se sintetizuju mnogi fiziološki značajni peptidi. To su različite fiziološki aktivne supstance, koje čine i veliki broj hormona.

Glutation

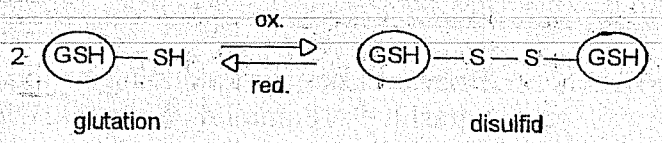
U mnogim ćelijama nalazi se u visokim koncentracijama tripeptid-**glutation**. On se sastoji iz aminokiselina glicina, cisteina i iz glutaminske kiseline:



Pri sintezi glutationa prvo se vezuju glutaminska kiselina i cistein, a zatim nastali dipeptid reaguje sa glicinom:



Pored toga što učestvuje u transportu aminokiselina kroz ćelijsku membranu, glutation je značajan faktor koji sprečava oksidaciju, posebno osetljivih delova biomolekula. Učestvovanje glutationa u mnogim redoks-reakcijama omogućeno je njegovom reversnom oksido-redukcijom:



pri čemu se oksidacijom dva molekula glutationa gradi disulfid.

Proteini u krvi i mokraći kod obolelih

Proteini su svuda prisutni u živim bićima. Učestvuju u svim procesima koji se odigravaju u ćelijama ili u vanćelijskom prostoru. Sinteza i aktivnost ovih složenih i veoma raznovrsnih biomakromolekula veoma su dobro regulisane i kontrolisane.

Međutim, i pored toga mogu se dogoditi greške u sintezi ili izmenjeni katabolizmi, pored drugih razloga, pa nastaju promene u koncentraciji normalnih ili izmenjenih proteina. Zato je u biohemijskim laboratorijama veliki broj analiza posvećen ispitivanju i određivanju proteina telesnih tečnosti i tkiva.

Najtačnije bi bilo određivanje proteina u ćelijama gde većina obavlja svoje biološke uloge. Proteini se nalaze u svim telesnim tečnostima, ali se u praksi najviše ispituju u krvi i urinu.

Proteini u krvi

Proteini su najvažniji i najobilniji sastojci krvi. Šest litara krvi ili 3,5 l krvne plazme sadrži oko 250 g proteina.

Većina proteina krvi su po svom obliku globularni proteini sa polarnim delovima molekula na površini. Prema hemijskom sastavu to su prosti i složeni proteini.

Glavne uloge proteina krvi su u održavanju koloidno-osmotske ravnoteže, a pored ove imaju i mnoge druge značajne funkcije. Tako, pored toga što su proteini plazme važni puferi, veći broj ih učestvuje u prenosu raznih jedinjenja, a ništa manje nije značajna i zaštitna uloga nekih od njih.



Hiperproteinemije su retke.

Ukupni proteini u plazmi

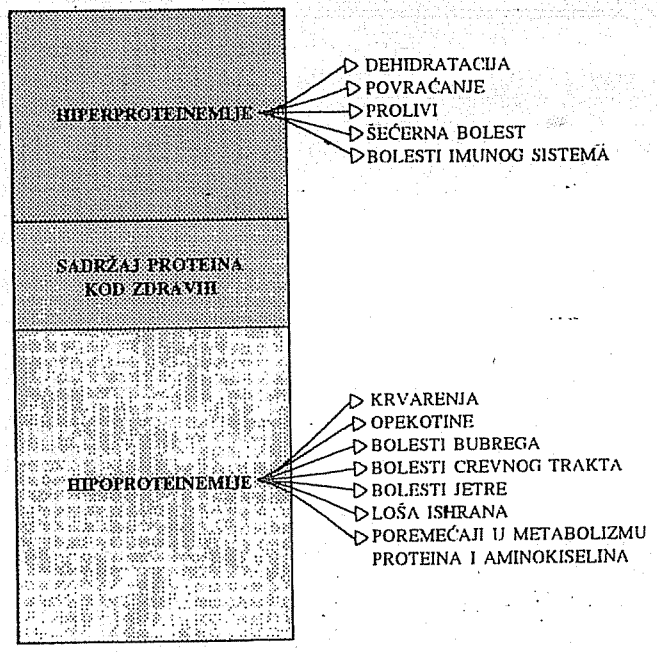
Sadržaj ukupnih proteina u krvnoj plazmi je stalan. Kod različitih patoloških stanja količina ukupnih proteina se može promeniti. Tako se mogu naći nekad povećane (**hiperproteinemije**) ili smanjene (**hipoproteinemije**) koncentracije proteina u poređenju sa sadržajem kod zdravih osoba. Ispitivanje i analiza ovih promena imaju dijagnostički značaj.

Mnoge bolesti mogu dovesti do promena u sadržaju proteina u plazmi, a najčešći uzroci dati su na slici 88.

Proteini plazme su heterogenog sastava.

U plazmi se nalazi izrazito veliki broj proteina (oko sto vrsta, a još uvek se dokazuju novi proteini). Zbog ovakvog sastava određivanje celokupnih proteina nije od posebnog značaja za dijagnozu poremećaja, pa su mnogo značajnija određivanja posebnih, specifičnih proteina.

Sadržaj proteina u plazmi kod zdravih osoba je 60 – 80 g/L.



Slika 88. – Glavni uzroci hiper- i hipoproteinemija

Analiza pojedinih proteina plazme

Najčešće se kod analize složenih smeša proteina prvo vrši elektroforetsko odvajanje i analiza odvojenih frakcija. Najstarijim načinom, elektroforezom na hartiji, mogu se iz seruma odvojiti i analizirati pet proteinskih frakcija. To su **albumin,** α_1, α_2, β- i **γ-globulini**. Obilnosti ovih frakcija u serumu zdravih osoba prikazane su u tabeli 7.

Najobilniji proteini seruma su albumin (50 g/L) i jedna vrsta imunoglobulina (IgG, IIg/L).

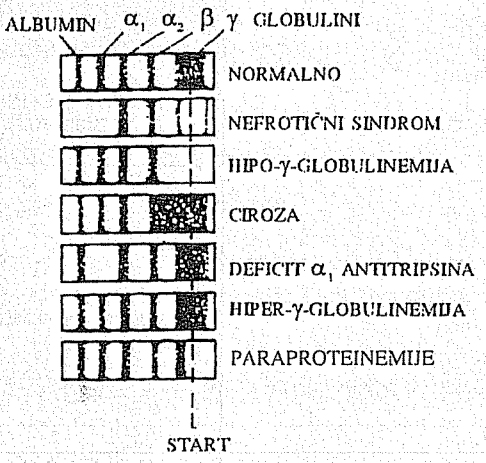
TABELA 7. – GLAVNI PROTEINI SERUMA

Klasa	Protein	Koncentracija (g/l)
	prealbumin	0,25
	albumin	40
α_1-globulini	α_1-antitripsin	2,9
	α_1-kiseli glikoprotein	1,0
α_2-globulini	haptoglobin	2,0
	α_2-makroglobulin	2,6
	cerulopalzmin	0,35
β-globulini	transferin	3,0
	lipoproteini male gustine	1,0
	komplement C_3	1,0
γ-globulini	IgG	14,0
	IgA	3,5
	IgM	1,5
	IgD	0,03
	IgE	trag

Međutim, elektroforezom izdvojene frakcije nisu homogene, a svaka (izuzev u slučaju albumina) se sastoji iz većeg broja proteina. Na taj način elektroforetska analiza serumskih proteina ne daje podatke o promeni pojedinih proteina. Zato se, naročito u slučajevima kada je neophodna analiza posebnih proteina, koriste veoma specifična hemijska određivanja.



Kod nekih patoloških stanja nastaju promene u proteinskim frakcijama, pa se ovo može iskoristiti u dijagnostičke svrhe. Primeri ovakvih promena kod nekih patoloških stanja prikazani su na slici 89.



Slika 89. – Elektroferogrami serumskih proteina kod nekih patoloških stanja

Albumin

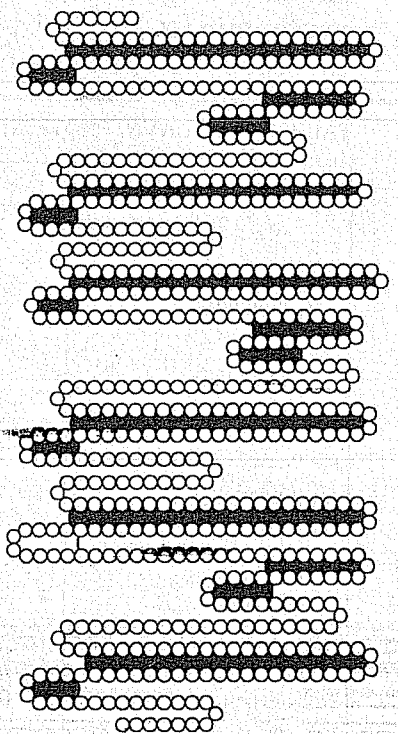
Albumin je najobilniji i najviše proučeni protein plazme.

Najobilniji protein plazme je **albumin**, polipeptid koji se sastoji iz 580 aminokiselinskih ostataka (v. sliku 90).

Prvi protein koji je otkriven u plazmi je albumin.

Albumin se određuje u kliničkim laboratorijama od 1920. godine.

Kod dijabetičara dolazi do povećanog glikozilovanja albumina.



Slika 90. – Albumin

Albumin je najduži polipeptid poznate sekvence aminokiselina. Kao protein velikog kapaciteta, ali istovremeno i malog afiniteta, vezuje brojna jedinjenja i učestvuje u njihovom transportu u krvi. Tako se albuminom transportuju bilirubin, hormoni, metali, ali i lekovi i toksične materije. Albumin je glavni nespecifični transportni protein u krvi.

Jetra je glavno mesto gde se sintetizuje albumin, pa njegova smanjena koncentracija u plazmi može ukazati na poremećaj sintetičkog aparata jetre.

Globulini

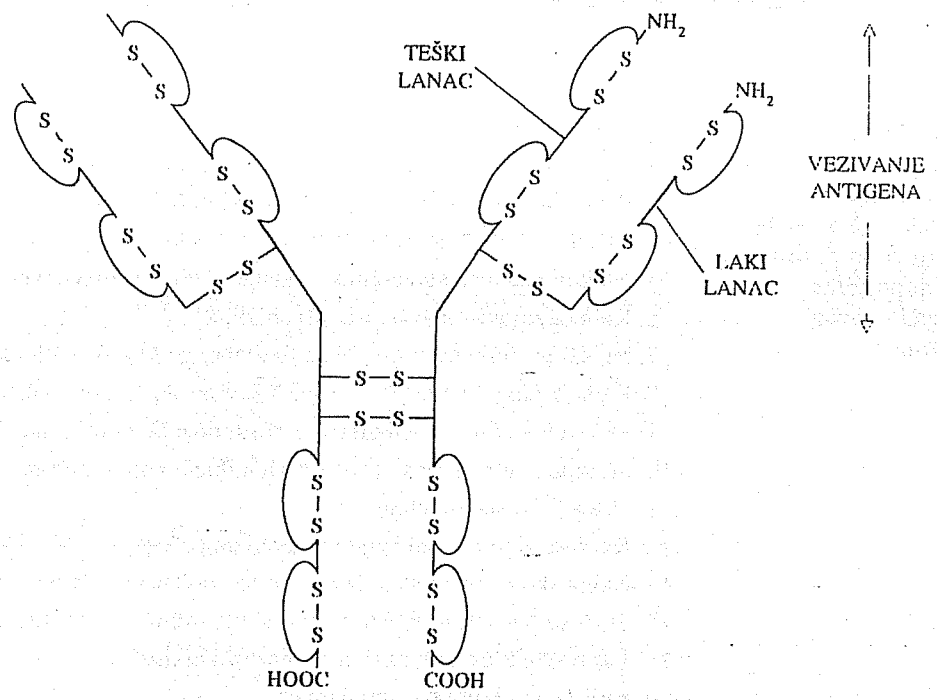
Glikoproteini seruma imaju mnoge, veoma specifične uloge.

Globulini su heterogenog sastava. Poznato je i bliže okarakterisano oko 30 značajnih proteina koji čine globuline. Ovi proteini se međusobno razlikuju po hemijskom sastavu, imunološkim osobinama ili specifičnim ulogama. Svi su globulini složeni proteini, glikoproteini, lipoproteini ili metaloproteini. Ovi proteini imaju i raznovrsne uloge, od kojih su, pored drugih, najznačajnije transportne (hormona, vitamina, hemoglobina, hema ili metala) i odbrambene (brojni faktori koagulacije i više vrsta imunoglobulina).

Imunoglobulini ili antitela čine γ-globuline.

Imunoglobulini su po mnogo čemu specifična globulinska frakcija krvi. Ovi proteini imaju specifičnu strukturu i posebne uloge. Čine ih dva laka (L) i dva teška (H) polipeptidna lanca, a u molekulu sadrže vezane i ugljene hidrate (v. sliku 91).

Na N-terminalnim krajevima nalaze se promenljivi delovi lg za koje se vezuju antigeni.



Slika 91. – Imunoglobulini

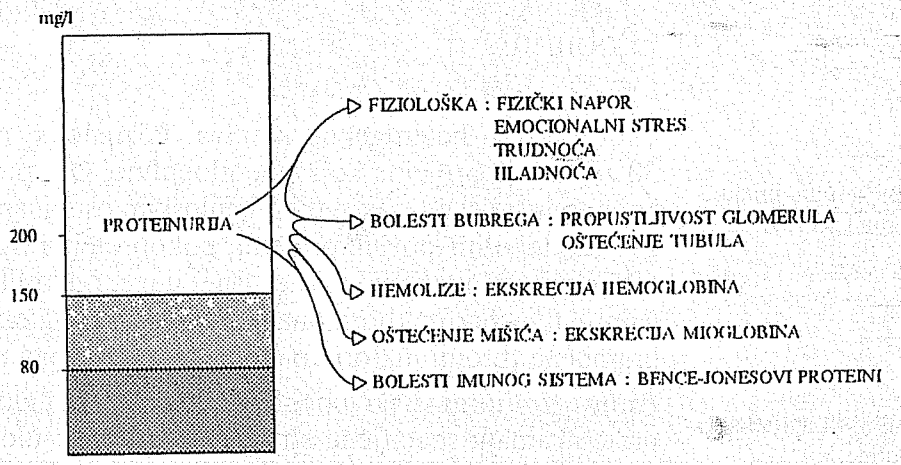
Prema hemijskom sastavu može se razlikovati pet glavnih klasa imunoglobulina: najobilnija lgG i manje obilne lgA, lgM, lgD i lgE. lgA se može javiti i kao dimer, a lgM se nalazi kao pentamer osnovne strukture. Svaka klasa imunoglobulina ima posebne, različite uloge u reakcijama imunog odgovora.

Imunoglobulini su odbrambeni proteini. Imaju sposobnost da prepoznaju i štite organizam od stranih materija i igraju glavnu ulogu u imunološkim reakcijama.

U mokraći zdravih osoba dnevno se izlučuje najviše 80 mg proteina.

Mokraća zdravih osoba sadrži samo tragove proteina, koji se ne mogu dokazati uobičajenim hemijskim metodama. Kod raznih patoloških stanja ili fizioloških uzroka može doći do povećanog izlučivanja proteina urinom, do **proteinurije**. Glavni razlozi koji mogu dovesti do proteinurije prikazani su na slici 92.

Analiza ukupnih proteina u mokraći je uobičajen postupak u biohemijskim kliničkim laboratorijama jer čini važan dodatni dijagnostički parametar.



Slika 92. – Glavni uzroci koji dovode do proteinurije

Saznali ste kako se razgrađuje još jedna vrsta malih molekula, aminokiseline. Proverite, odgovarajući na pitanja, da li ste uočili posebne karakteristike ovog katabolizma.

1. Zašto postoji potreba za proteinima u hrani?
2. Šta se dešava sa proteinima iz hrane u želucu, a šta u crevima?
3. Šta se može dogoditi ako se zimogeni oblici pankreasa aktiviraju?
4. Koji faktori katalizuju pretvaranje pepsinogena u pepsin?
5. Na koji način se onemogućava samosvarivanje digestivnog trakta?
6. Kako aminokiseline koriste organizmu?
7. Napiši reakciju transaminacije fenilalanina sa α-ketoglutarnom kiselinom.
8. Kada α-ketoglutarat pretrpi reakciju transaminacije, koja kiselina nastaje?
9. Kakva je razlika u reakcijama transaminacije i dezaminacije?
10. Pri sintezi uree koji su izvori karbonilne a koji amino-grupa?
11. Opiši jednostavno ciklus uree.
12. Kako se amonijak uklanja iz organizma i kako se „deponuje"?
13. Nabroj koje poremećaje znaš u procesima katabolizma aminokiselina.
14. Da li su poznati nasledni defekti u enzimima urea ciklusa?
15. Zašto se ciklus uree naziva i ornitinski ciklus?
16. Koji je uzrok pojave albinizma?
17. Napiši formule kreatina i kreatinina. Koji je njihov značaj kao biohemijskih parametara?
18. Koje su uloge glutationa?
19. Šta su uzroci i posledice hiper- a šta hipoproteinemije?
20. Koje su strukture i uloge najobilnijih proteina seruma?
21. Koje su hemijske karakteristike albumina?
22. Koji se složeni proteini nalaze u serumu?
23. Po čemu su značajni imunoglobulini?
24. Šta je proteinurija i kako nastaje?
25. Koje su vrste analiza proteina u telesnim tečnostima važne za dijagnozu poremećaja u metabolizmu ovih biomakromolekula?

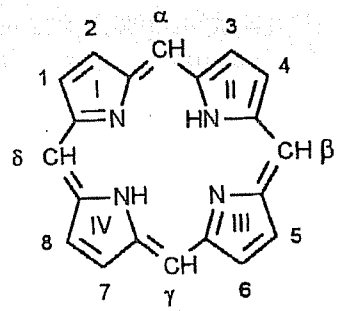
Hemoglobin i porfirini

Porfirini

Porfirini su hemijska jedinjenja složenog sastava, derivati **porfina** nezasićenog cikličnog jedinjenja:

Porfin se ne nalazi u prirodi.

U molekulu porfina nema bočnih nizova.

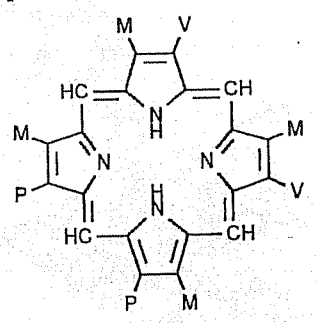


Porfin se sastoji iz četiri pirolova prstena, međusobno ciklično vezana metinskim grupama. Uvođenjem supstituenata u pirolove prstene porfina (u položajima od 1 do 8) nastaju porfirini. Najčešći supstituenti koji se nalaze kao bočni nizovi u molekulima porfirina su **metil (M), etil (E), vinil (V), acetil (A)** i **propionil (P) ostaci**.

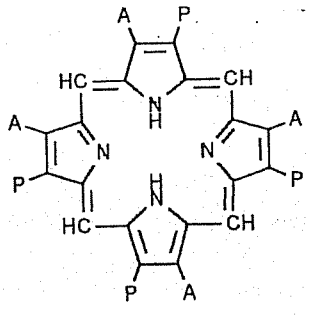
Porfirini se međusobno razlikuju prema vrsti i rasporedu supstituenata u molekulu porfina. Može se pretpostaviti postojanje velikog broja porfirina. Međutim, u prirodi se nalazi znatno manji broj porfirina, a još manji njihov broj je od fiziološkog značaja.

Fiziološki najznačajniji porfirini su **koproporfirin-III (COPRO-III), uroporfirin-III(URO-III) i protoporfirin-IX (PROTO-IX)**:

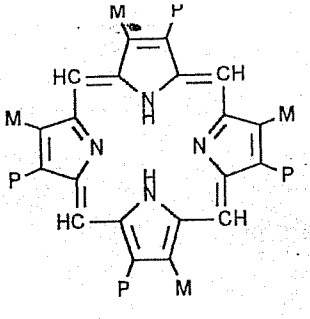
Najrasprostranjeniji u živom svetu je protoporfirin-IX.



protoporfirin IX



uroporfirin III



koproporfirin III

Porfirini ulaze u sastav hlorofila, zelenog pigmenta biljaka, značajnog za fotosintetičke procese.

Porfirini grade sa mnogim metalima kompleksna jedinjenja, **metaloporfirine**. Najčešći su metaloporfirini sa gvožđem, koji ulaze u sastav raznih slože-

nih proteina, **hemoproteina**. Takav je **hemoglobin** u eritrocitima ili **mioglobin** u mišićima. Metaloporfirini su sastavni deo i nekih značajnih enzima od posebnog značaja za ćelijsko disanje, kao što su **citohromi**, koji se nalaze u mitohondrijama svih ćelija ili **peroksidaze** i **katalaze.**

Hemoglobin

Hemoglobin je složeni protein iz grupe hemoproteina. On je najvažniji sastojak crvenih krvnih ćelija, eritrocita. Molekul hemoglobina se sastoji iz proteina, globina i prostetične grupe porfirinskog derivata – **hema**.

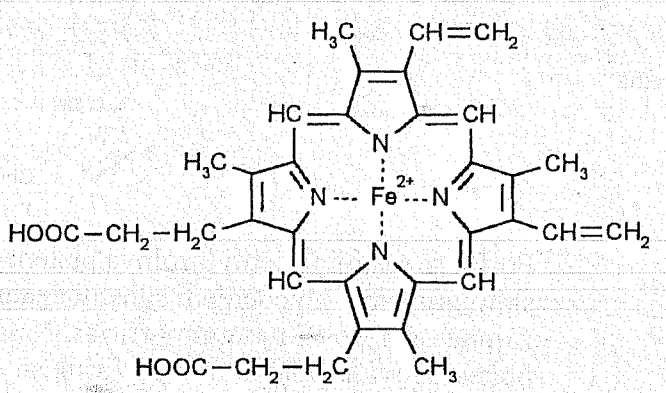
Crvena boja hemoglobina i krvi potiče od hema.

Proteinski deo hemoglobina čine četiri polipeptidna niza, od kojih su po dva jednaka. Najzastupljeniji hemoglobin čoveka se sastoji iz dva α- i dva β--polipeptidna niza sa 141 i 146 aminokiselinskih ostataka i određene primarne strukture. Ovaj se hemoglobin označava sa **HbA** ili **Hb** ($\alpha_2\beta_2$).

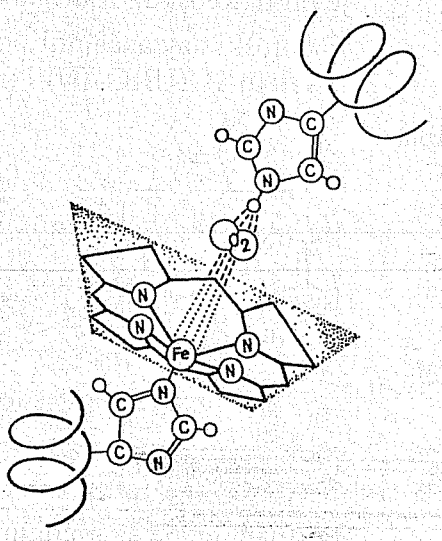
Pored **HbA**, u čovekovom organizmu se u manjim količinama nalaze i druge vrste hemoglobina, kao **HbA_2** i **HbF** ili **fetalni hemoglobin**, koji se sintetizuje u toku embrionalnog razvoja.

HbA_2 i HbF imaju globine sa polipeptidnim nizovima drugačijeg sastava.

Prostetična grupa hemoglobina je hem, derivat porfirina složene strukture. Po hemijskom sastavu to je **gvožđe protoporfirin-IX**:



U centru protoporfirina-IX nalazi se gvožđe(II)-jon koji je vezan sa četiri koordinativne veze za atome azota pirolovih prstenova. Preostale dve veze gvožđa služe za vezivanje sa globinom preko aminokiseline histidina i za reversibilno vezivanje kiseonika ili drugih jedinjenja (v. sliku 93).

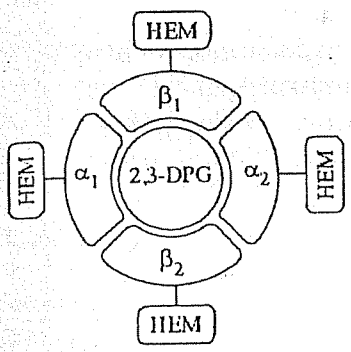


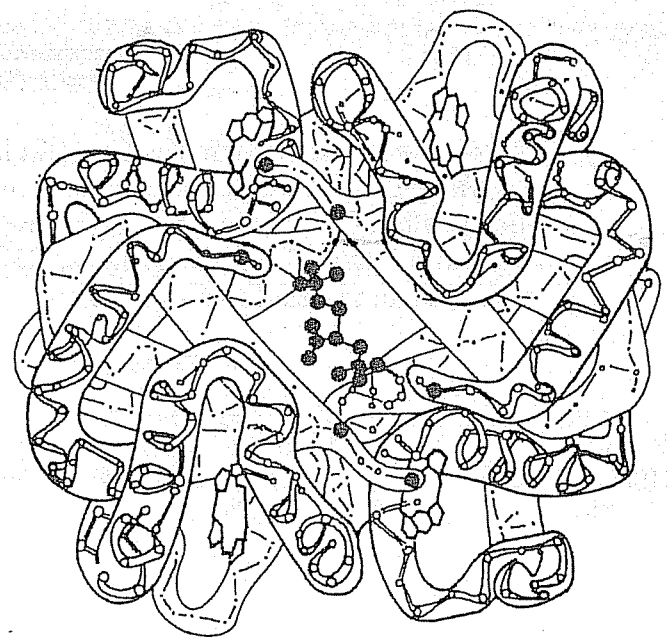
Slika 93. – Hem u hemoglobinu

Tercijarna struktura globina je slična mioglobinu.

Za svaki od četiri polipeptidna niza globina vezan je po jedan hem. Ove prostetične grupe se nalaze smeštene u hidrofobnom „džepu" koji grade polipeptidi globina svojom posebnom tercijarnom strukturom. Na taj način je gvožđe iz hema zaštićeno od nepoželjne oksidacije.

Četiri polipeptidna niza globina i četiri molekula hema međusobno su povezani nekovalentnim vezama (jonske i vodonične veze) i grade globularnu, kvaternernu strukturu hemoglobina (v. sliku 94).

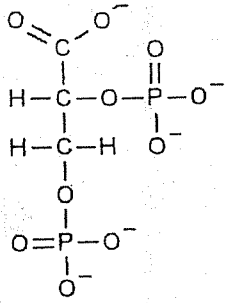




Slika 94. – Hemoglobin

2,3-DPG je međuproizvod u metabolizmu ugljenih hidrata.

U unutrašnjosti molekula hemoglobina se nalazi šupljina u kojoj se reversibilno vezuje i otpušta jedno organsko jedinjenje, **2,3-difosfoglicerat (2,3-DPG)**:

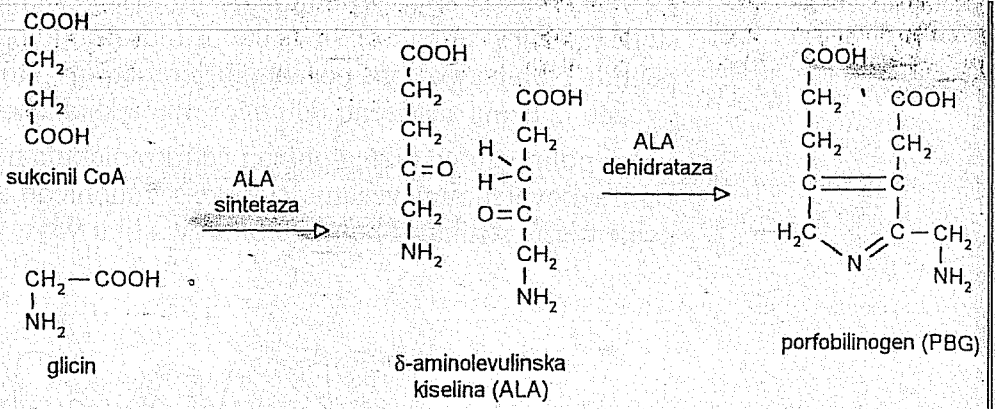


Ovo jedinjenje je posebno značajno za aktivnost hemoglobina jer olakšava otpuštanje kiseonika.

Hemoglobin se sintetizuje sjedinjavanjem gvožđe-protoporfirina sa globinom. Sinteza ova dva dela hemoglobinskog molekula vrši se nezavisno.

Sinteza hema je složena; počinje od glicina i uključuje niz reakcija katalizovanih različitim enzimima. Kondenzacijom sukcinil-CoA sa glicinom gradi se prvo **δ-aminolevulinska kiselina (ALA)**, a iz dva molekula ove kiseline – **porfobilinogen (PBG)**, derivat pirola:

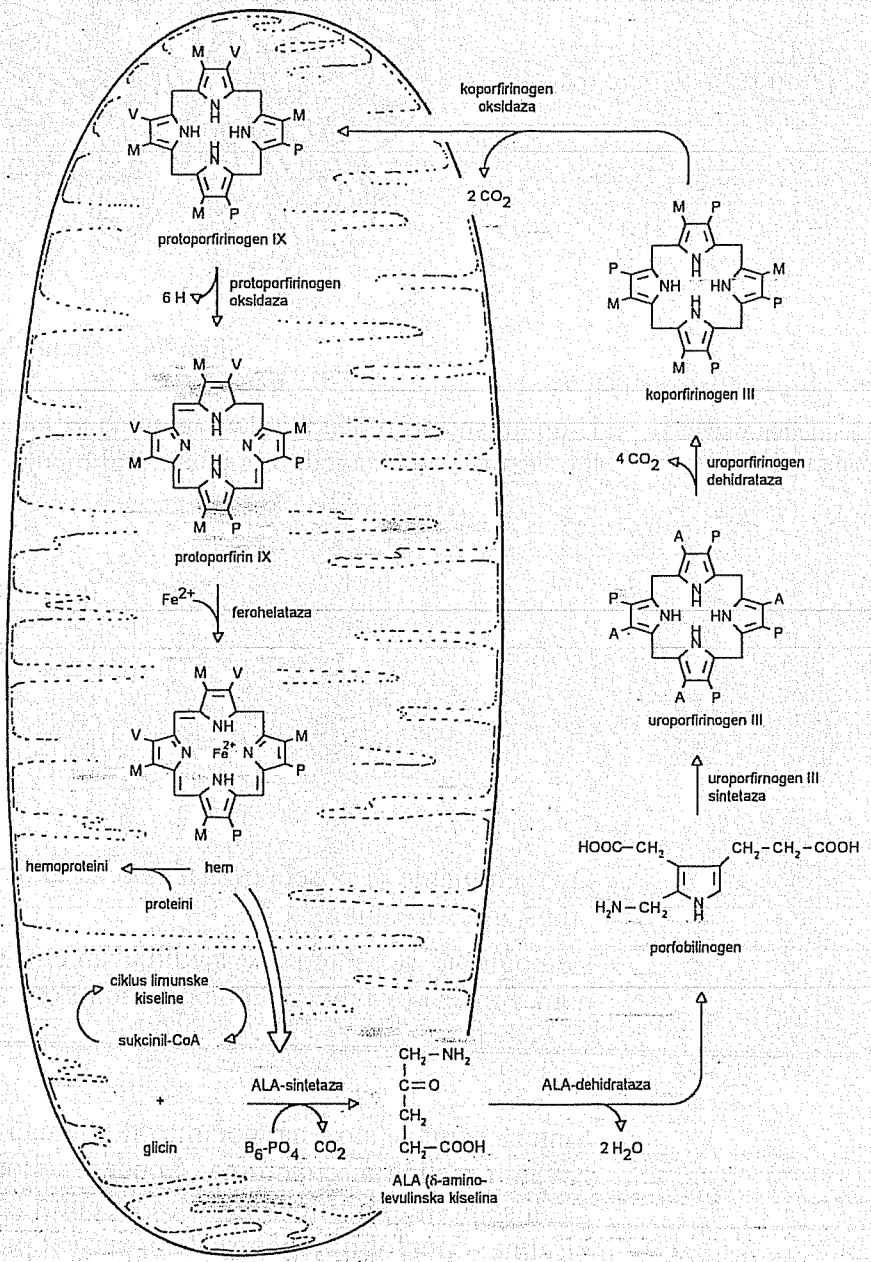
ALA i PBG su prethodnici u sintezi porfirina.



Međusobnim vezivanjem četiri molekula PBG grade se porfirinogeni **uroporfirinogen-III**, a dekarboksilacijom ovog – **koproporfirinogen III**, a zatim **protoporfirinogen-IX**. Ugrađivanjem gvožđa u ovaj poslednji derivat nastaje **hem**. Hem se vezuje sa sintetizovanim polipeptidnim nizovima, gradeći molekul **hemoglobina** (v. sliku 95).

Sinteza hema se delom odigrava u citoplazmi a delom u mitohondrijama.

U biosintetičkoj šemi označeno je mesto gde se inhibicijom enzima kontroliše sinteza hemoglobina. Ovakvi enzimi su regulatorni.



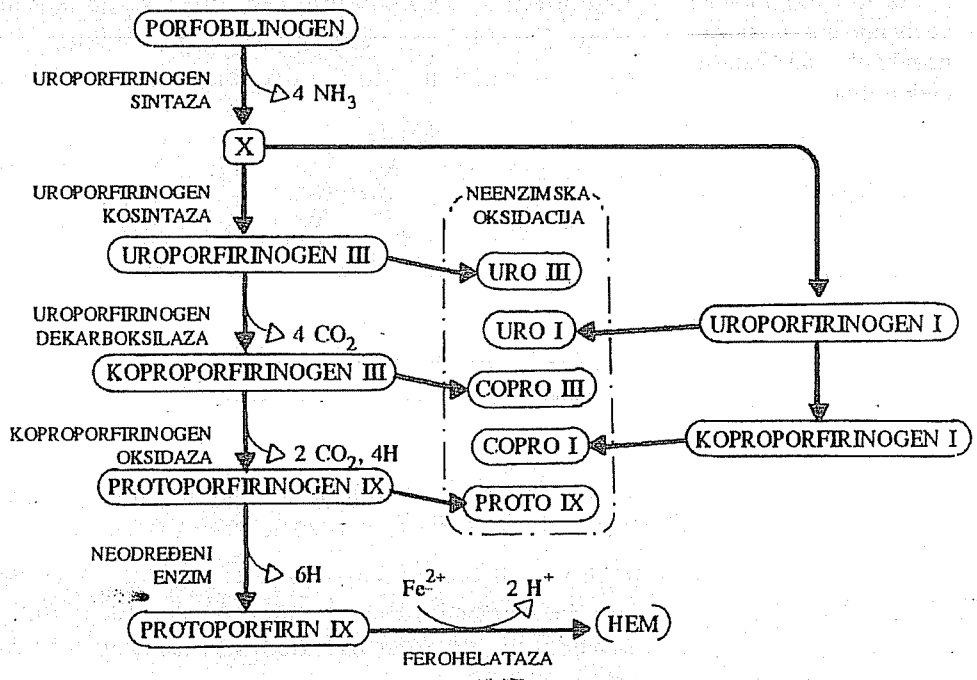
Slika 95. – Sinteza hema

Pored hemolitične, postoje i druge vrste anemija – aplastična, perniciozna ili hipohromna anemija.

Poremećaji koji se karakterišu smanjenim koncentracijama hemoglobina u krvi, smanjenim brojem eritrocita i smanjenom mogućnošću doprema-nja kiseonika u tkiva jesu **anemije**. Postoji više uzroka poremećaja u metabolizmu hemoglobina i nastanka više vrsta anemija.

Posebna vrsta anemija su **hemolitične anemije**. Ove anemije nastaju zbog povećane razgradnje eritrocita pod uticajem fizičkih, hemijskih ili bioloških uzroka ili zbog naslednih defekata u strukturi i funkcionisanju eritrocita. Hemolitične anemije karakterišu povećane koncentracije slobodnog hemoglobina u serumu i urinu.

Porfirini nastaju kao sporedni proizvod u biosintezi hema, neenzimskom oksidacijom glavnih metabolita porfirinogena:



Pod normalnim uslovima porfirini se sintetizuju u malim količinama i mogu se dokazati u mokraći i stolici samo u tragovima.

Pod normalnim uslovima mokraćom se izluće 75–300 μg COPRO na dan.
Kod osoba izloženih delovanju olova izluči se 500 – 3 000 μg COPRO na dan.

Porfirije su patološka stanja koja nastaju kao posledica poremećaja u biosintezi hema. Karakterišu se povećanom sintezom i sekrecijom porfirina (COPRO, URO i PROTO) i porfirinskih prethodnika (ALA i PBG). Njihova analiza u mokraći, stolici i eritrocitima ima dijagnostički značaj.

Porfirije mogu biti nasledne ili stečene, ali u osnovu poremećaja leže promene u aktivnosti enzima koji učestvuju u metabolizmu porfirina. Mnogi toksični agensi utiču na biosintezu hema i sintezu porfirina. Tako nastaju stečene porfirije.

Olovo je značajan inhibitor biosinteze hema jer dovodi do inhibicije više enzima. Tako je dokazana inhibicija sinteze PBG iz ALA, PROTO iz COPRO, i ugrađivanje gvožđa u PROTO. Zbog toga pod uticajem olova nastaju karakteristične promene u koncentraciji porfirina i prethodnika u telesnim tečnostima i ekskretima.

Pored kiseonika, hemoglobin prenosi i ugljen-dioksid i predstavlja važan proteinski pufer.

Glavna uloga hemoglobina u čovekovom organizmu je reversibilno vezivanje molekula kiseonika. Proces vezivanja kiseonika odvija se u plućima, a vezani kiseonik se doprema do svih tkiva. U tkivima se kiseonik otpušta i troši za oksidacije organskih jedinjenja.

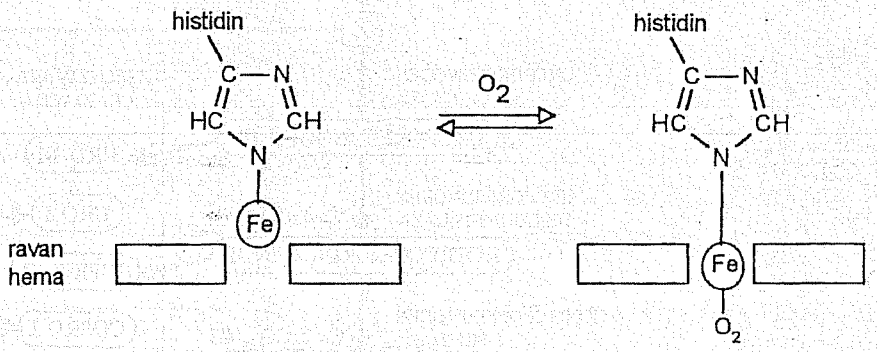
Hemoglobin koji nije vezao kiseonik je **dezoksihemoglobin (Hb** ili **HbH)**. Vezivanjem kiseonika za dezoksihemoglobin nastaje **oksihemoglobin (HbO_2)**. Ovo se vezivanje ostvaruje bez oksidacije gvožđe(II)-jona.

U vezivanju i otpuštanju molekula kiseonika učestvuje hem, ali su značajne i druge osobine molekula hemoglobina.

Na prvi pogled proces reversibilnog vezivanja i otpuštanja kiseonika čini se sasvim jednostavnim. Međutim, to je složeni proces koji se odvija uz promenu viših oblika hemoglobinske strukture i uz učestvovanje drugih jedinjenja.

Svi faktori koji utiču na vezivanje kiseonika za hemoglobin nazivaju se efektorima.

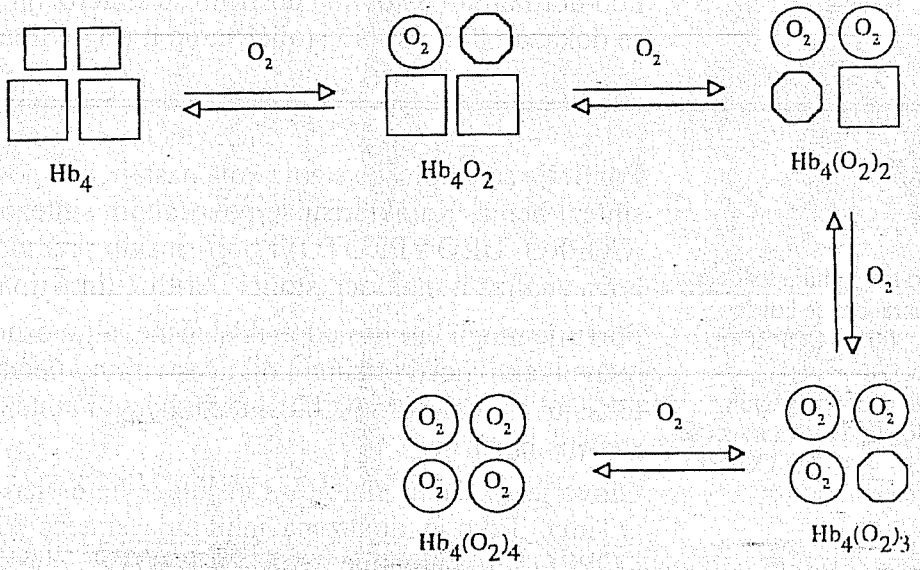
Molekul hemoglobina sadrži četiri hema i može vezati četiri molekula kiseonika. Ovo vezivanje kiseonika se ne ostvaruje odjednom, već postepeno. Značajno je vezivanje prvog molekula kiseonika jer time započinje niz procesa. Tako dolazi do pomeranja gvožđa u ravan molekula hema:



Ovo dovodi do promene u konformaciji polipeptida u „džepu", gde se i nalazi hem. Ove se promene zatim prenose na ceo polipeptidni niz.

Promene u tercijarnoj strukturi jednog polipeptidnog niza prenose se zatim na drugi, pa treći i, najzad, na četvrti niz. Ove promene dovode do povećanog afiniteta za kiseonik i do njegovog lakšeg vezivanja za dezoksihemoglobin:

Ovakav način vezivanja kiseonika ostvaruje se kooperativnim efektom.



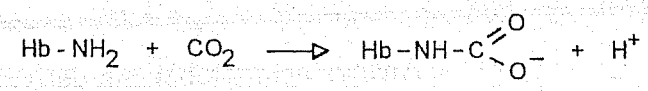
Na vezivanje kiseonika utiču, pored pomenutih, i drugi faktori, a posebno treba istaći ulogu 2,3-DPG-a u eritrocitima.

Hemoglobinom se prenosi 97% kiseonika potrebnog za procese metabolizma u ćelijama.

Pod fiziološkim uslovima molekul dezoksihemoglobina u svojoj šupljini sadrži 2,3-DPG. Vezivanjem kiseonika i građenjem oksihemoglobina nastaje promena u konformaciji molekula, pa se menja oblik centralne šupljine. Pri novim uslovima ne postoji mogućnost za vezivanje 2,3-DPG-a u šupljini za protein, koji se iz tog prostora istiskuje. Zato se pri smanjenim koncentracijama 2,3-DPG-a kiseonik mnogo čvršće vezuje za hemoglobin i teže otpušta. Obratno, pri povećanim koncentracijama ovog efektora smanjuje se čvrstina vezivanja i kiseonik se lakše odvaja i predaje tkivima.

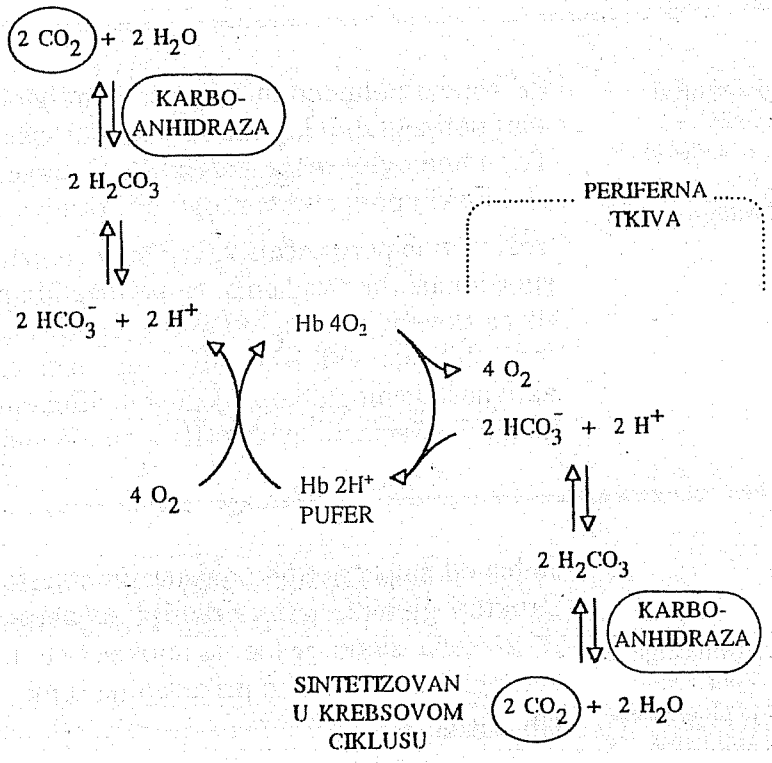
Pored kiseonika, hemoglobin vezuje i prenosi i ugljen-dioksid, koji nastaje oksidacijom organskih jedinjenja. Ugljendioksid se jedini sa amino-grupama hemoglobina, pri čemu nastaje **karbaminohemoglobin**:

Osim što prenosi gasove, hemoglobin je i važan pufer u eritrocitima, str. 28.



hemoglobin — karbaminohemoglobin

Jedan deo ugljen-dioksida koji nastaje u toku metabolizma nalazi se rastvoren u krvnoj plazmi. Ovde pod uticajem enzima **karboanhidraze** se pretvara u ugljenu kiselinu, a ova disosuje dajući protone i bikarbonatne jone. Otpuštanjem kiseonika u tkivima istovremeno nastaje i dezoksihemoglobin. Kao slabija kiselina u odnosu na oksihemoglobin, delujući kao pufer, vezuje nastale protone. Obrnuto, u plućima se odigrava ponovno vezivanje kiseonika i stvara se oksihemoglobin, jača kiselina, te dolazi do otpuštanja H-jona. Oslobođeni H-joni se spajaju sa bikarbonatnim jonima i nastaje ugljena kiselina, odnosno ugljen-dioksid i voda. Na taj način vezivanje kiseonika utiče i na izdisanje ugljen-dioksida (v. sliku 96).



Slika 96. – Hemoglobin: puferovanje i prenošenje gasova

Male količine karboksihemoglobina nalaze se u krvi pušača, a česta su i trovanja ovim gasom.

Pored kiseonika i ugljen-dioksida, hemoglobin vezuje i jedini se i sa drugim gasovima. Tako, reaguje sa ugljen-monoksidom i gradi **karboksihemoglobin (HbCO)**. Kako se ugljen-monoksid vezuje na isti način kao i kiseonik, ali oko dvesta puta većim afinitetom, ovaj hemoglobinski derivat ne može prenositi kiseonik.

Neka oksidaciona sredstva su u stanju da oksiduju gvožđe(II)-jon u gvožđe(III)-jon hema u hemoglobinu, pri čemu nastaje jedan drugi hemoglobinski derivat, **methemoglobin (metHb)**. Ni ovaj hemoglobinski derivat ne može prenositi kiseonik. Pod normalnim uslovima u krvi se nalaze samo male količine methemoglobina (do 1%).

Povećane koncentracije karboksihemoglobina nađene su, osim kod pušača, i kod taksista i saobraćajaca.

I karboksi i methemoglobin su hemoglobinski derivati koji se grade pod normalnim uslovima u malim količinama. Međutim, njihova se koncentracija znatno povećava kod nekih bolesti ili pri izlaganju dejstvu toksičnih materija.



Analiza hemoglobinskih derivata **oksi-, karboksi- i methemoglobina** je česta u kliničkoj i toksikološkoj praksi. Određivanje sadržaja **oksihemoglobina** je značajno u bolestima koje dovode do poremećaja u oksigenaciji.

Trovanja ugljen-monoksidom su česta, pa se u toksikološkim laboratorijama često određuje i sadržaj **karboksihemoglobina**.

Oksidacija gvožđe(II)-jona hema se može dogoditi kao posledica naslednih poremećaja u strukturi hemoglobina.

Kod osoba sa ovakvim defektom dolazi do nakupljanja **methemoglobina** u krvi (**methemoglobinemija**) i do cijanoze.

Povećane koncentracije methemoglobina su česte i pri izlaganju različitim oksidacionim sredstvima, kao što su azotni oksidi, nitriti, anilin i nitrobenzen, ili pri konzumiranju nekih lekova.

Postoje mnogi slučajevi zamene samo jedne aminokiseline u molekulu hemoglobina. Ove zamene su posledica tačkastih mutacija.

Pri sintezi polipeptidnih lanaca hemoglobina mogu se dogoditi greške i nastati polipeptidi u kojima su jedna ili više aminokiselina zamenjene drugom. To su **hemoglobinske varijante**. Ovakve greške u primarnoj strukturi hemoglobinskih polipeptida mogu biti osnova za pojavu više bolesti.

Težina ovih poremećaja zavisi od vrste izmenjene aminokiseline i mesta njene supstitucije (blizina hema, na polipeptidnim kontaktima, u unutrašnjoj šupljini ili na površini hemoglobinskog molekula). Prema uslovima supstitucije ova može biti bez vidljivog efekta ili imati za posledicu promene u stabilnosti i aktivnosti hemoglobina, njegovom afinitetu za kiseonik, kao i sklonost ka agregaciji ili oksidaciji gvožđe(II)-jona u hemu (**methemoglobinemije**).



Anemija srpastih ćelija je opisana prvi put 1949. godine. To je prva bolest kod koje je kao uzrok ustanovljena promena u hemijskoj strukturi.

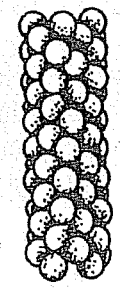
Jedna od najpoznatijih i najstarijih bolesti, nastala „greškom" u primarnoj strukturi globina, jeste **anemija srpastih ćelija**. Uzrok ove teške bolesti je zamena samo jedne aminokiseline u jednom polipeptidnom lancu hemoglobina, na način prikazan na šemi:

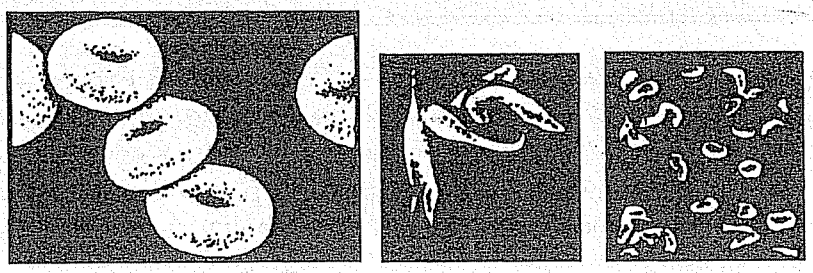
HbA-β-lanac:

Val-His-Leu-Thr-Pro-Glu-Glu-Lys

Val

Kao što se iz šeme može videti, valinom je zamenjena glutaminska kiselina u jednom β-lancu hemoglobina. Usled ovakve promene stvara se manje rastvoran **hemoglobin S(HbS)**. Pod određenim uslovima HbS se veoma intenzivno polimerizuje i grade se dugi lanci, te dolazi do deformacije eritrocita. Ove krvne ćelije dobijaju, umesto uobičajenog, srpasti oblik, pa otuda i naziv bolesti (v. sliku 97).



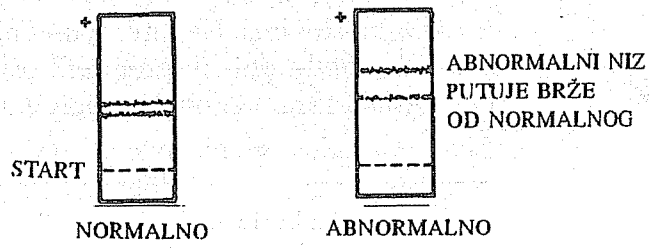


a b c

Slika 97. – Eritrociti: a) normalni, b) srpasti, c) smeša

HbM je grupa hemoglobinskih varijanti koje dovode do methemoglobinemija.

Do danas je identifikovnao oko četiri stotine **hemoglobinskih varijanti**, koje se mogu dokazati na osnovu kliničke slike i elektroforetskom analizom:

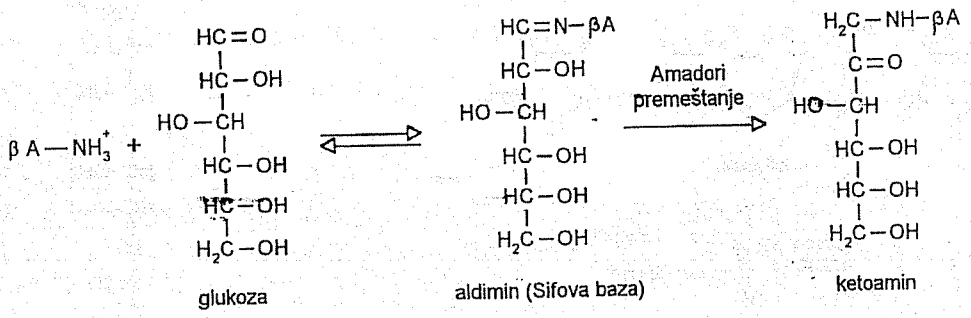


Jedino one promene u strukturi hemoglobina koje dovode do promena u elektroforetskom ponašanju mogu biti detektovane na ovaj način.

Osim genetskih, poznate su i druge vrste modifikacija hemoglobina. Od značaja za kliničku praksu su posttranslacione neenzimske modifikacije hemoglobina sa glukozom, tzv. **glikozilovani hemoglobin**. Ova hemoglobinska modifikacija se koristi za kontrolu glikemije kod dijabetičara.

Pročitajte opširnije o mogućnostima analize nivoa glukoze u krvi u odeljku o ugljenim hidratima, str. 89.

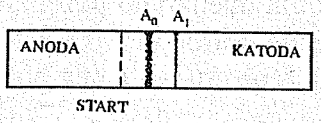
Glikozilovani hemoglobin nastaje reakcijom između glikoze i N-terminalnog ostatka aminokiseline valina β-niza. Kao krajnji proizvod ovakve neenzimske reakcije nastaje ketoamin i posebna hemoglobinska modifikacija HbA_{1c}:



Ova reakcija se stalno odigrava u toku života eritrocita, a količina nagrađenog proizvoda zavisi od koncentracije glukoze u eritrocitima. Na taj način HbA_{1c} odslikava srednju koncentraciju glukoze u toku života eritrocita.

Odvajanje HbA_{1c} je posledica međudelovanja naelektrisanih grupa agaroznog dela sa HbA_0 u većem stepenu.

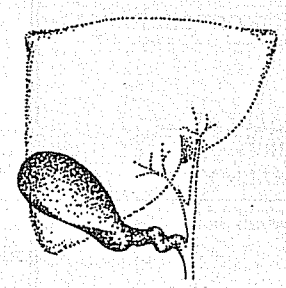
HbA_{1c} se može odvojiti od nepromenjenog HbA_0 hromatografski ili elektroforetski, pa se i na taj način može odrediti njegova količina. Tako je, na primer, elektroforezom na agaroznom delu moguće ovakvo odvajanje:



Svaki dan se katabolizuje oko 6 g hemoglobina.

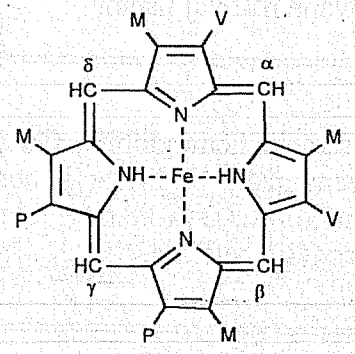
Eritrociti žive oko 120 dana, posle čega se odstranjuju iz krvi i razlažu, a oslobođeni hemoglobin podleže nizu hemijskih promena. Prvo dolazi do oksidacije jedne metinske grupe, kojom su vezana dva pirolova prstena hema, a zatim odvajanjem gvožđa i globina nastaje jedna od žučnih boja. Žučne boje su proizvodi katabolizma hemoglobina.

Žučne boje

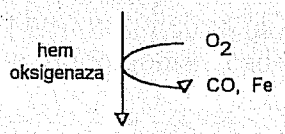


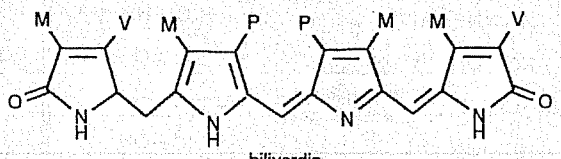
Žučne boje su grupa jedinjenja slične hemijske strukture. Sastoje se iz četiri pirolova prstena, međusobno povezana u otvorenom nizu sa metil- ili metinskim mostovima. Na pirolovim prstenovima se nalaze različiti supstituenti metil-, vinil-, etil- ili propionil-ostaci. Poznat je veći broj žučnih boja, a one nastaju razgradnjom hemoglobina, tačnije hema.

Život eritrocita ograničen je na 100 – 120 dana, posle čega se ostarele ćelije razgrađuju i iz njih se oslobađa hemoglobin. U slezini ili koštanoj srži oslobođeni hemoglobin se nizom reakcija menja, a kao krajnji proizvod ovih promena nastaju žučne boje. Ovaj niz promena počinje otvaranjem porfirinskog prstenastog sistema i razgradnjom jednog α-metinskog mosta. Zatim odvajanjem globina i gvožđa nastaje prva žučna boja, plavozeleni **biliverdin**. Redukcijom ove žučne boje nastaje narandžastocrveni **bilirubin**, glavni žučni pigment kod čoveka (crtež u donjem levom uglu).

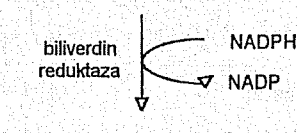


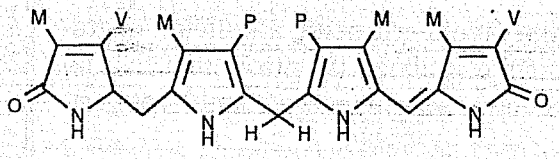
hem





biliverdin

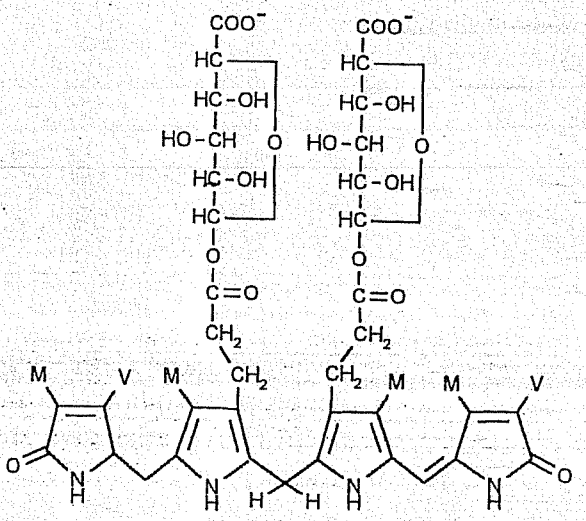


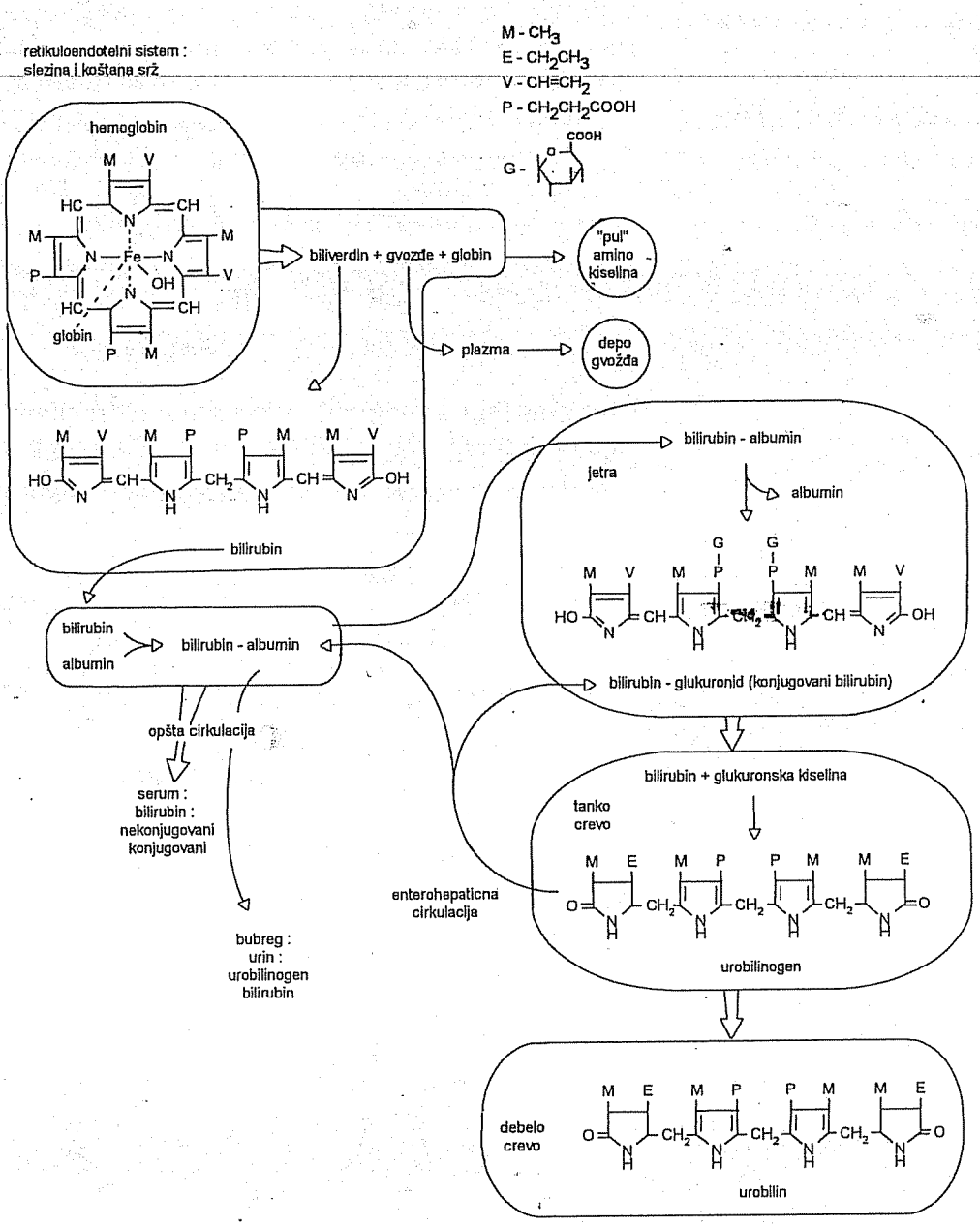


bilirubin

Kako je bilirubin slabo rastvoran u telesnim tečnostima, od mesta katabolizma do jetre prenosi se vezan za proteine plazme, pretežno za albumin. To je **slobodan, nekonjugovan oblik bilirubina**.

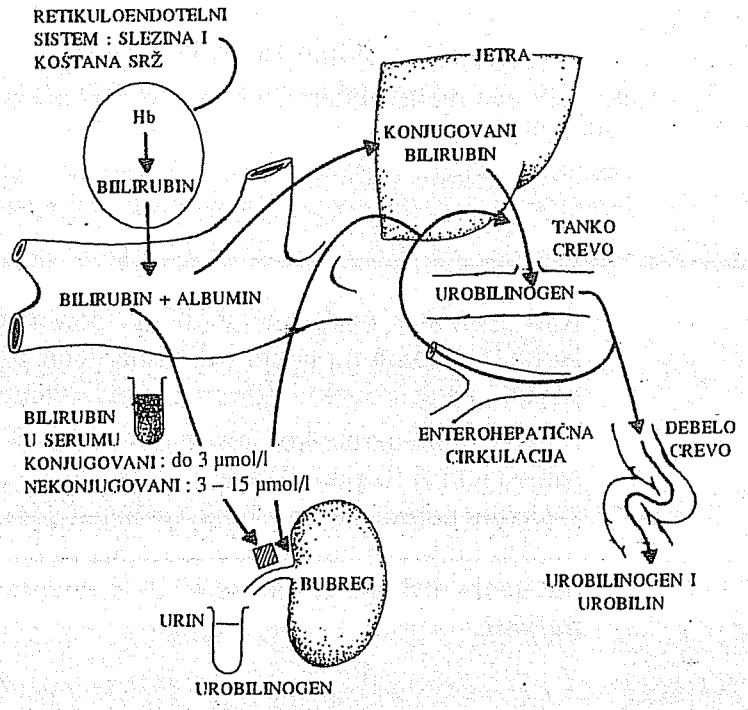
Na površini hepatocita bilirubin se oslobađa proteina i ulazi u ćelije, gde se konjuguje sa glukuronskom kiselinom. Tako nastaje bilirubin-glukuronid, veoma rastvorljiv i lako izlučiv putem žuči:





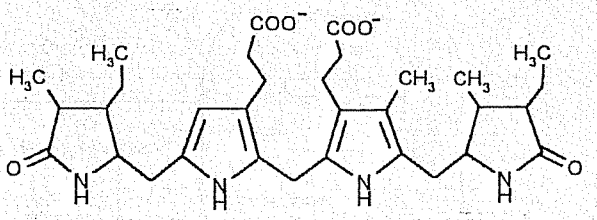
Katabolizmom hemoglobina svakodnevno nastaje 250 mg bilirubina.

Slika 98. – Metabolizam žučnih boja



Slika 99. – Biohemijski pokazatelji normalnog metabolizma žučnih pigmenata

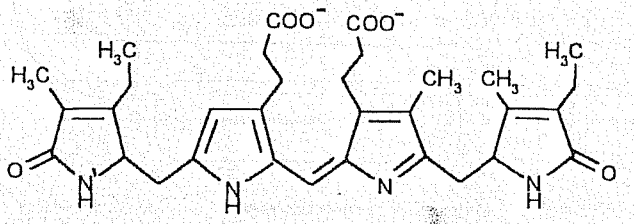
Bilirubin se u crevima i bubrezima i dalje menja pri čemu nastaju druge žučne boje. Tako se u crevima, pod uticajem bakterijskih enzima, bilirubin redukuje i pretvara u grupu bezbojnih jedinjenja, **urobilinogena**:



urobilinogen

Urobilinogeni se delimično resorbuju u crevnom traktu i putem krvi dospevaju do bubrega, pa se izlučuju mokraćom (enterohepatična cirkulacija).

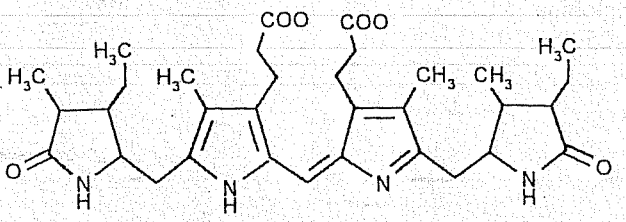
U mokraći se nalazi još jedna žučna boja – **urobilin**:



urobilin (narandžastožut)

koji je narandžastožute boje. To je oksidacioni proizvod urobilinogena, od koga delimično potiče boja mokraće.

Zaostali, neresorbovani urobilinogen se u crevima pretvara u **sterkobilinogen** i **sterkobilin**:



sterkobilin (zlatnožut)

To su pigmenti od kojih zavisi boja stolice.

Celokupan metabolizam žučnih boja pod normalnim uslovima prikazan je na slici 98.

Pod normalnim uslovima u plazmi ukupno ima bilirubina 3–15 μmol/l, dok konjugovanog bilirubina skoro da nema (do 3 μmol/l) (v. sliku 99).

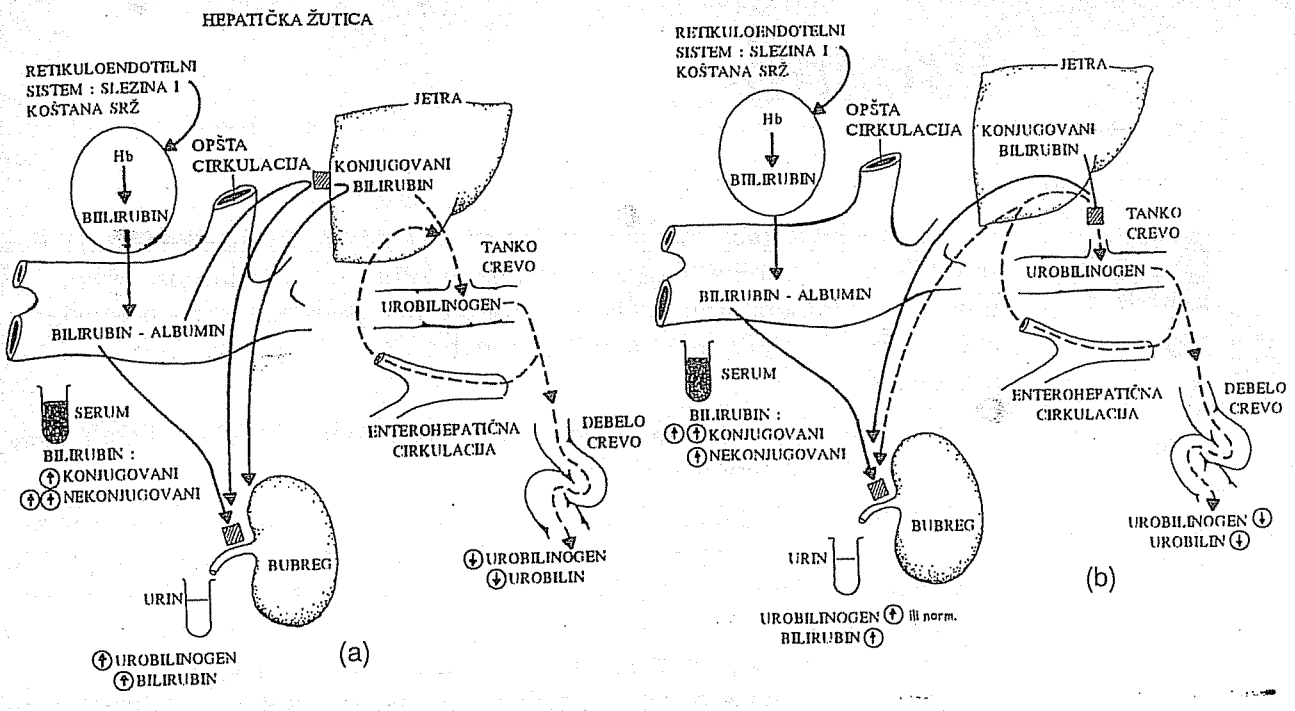


Kao posledica nekih metaboličkih poremećaja može doći do akumulacije bilirubina u plazmi i tkivima. Kod takvih osoba koža i beonjače požute, pa se i ovakvi poremećaji nazivaju **žuticama**.

Postoje razni uzroci koji mogu dovesti do povećanih koncentracija bilirubina u krvi (**hiperbilirubinemija**). Tako je poznato više naslednih ili stečenih poremećaja u funkciji hepatocita, kao što su poremećaji u transportu kroz membranu hepatocita ili žučnih kanala ili nemogućnost odvijanja reakcija konjugacije. Žutice nastale zbog ovih razloga su **hepatične**.

Povećanje koncentracije konjugovanog bilirubina u krvi može biti posledica i opstrukcije žučnih puteva (zbog žučnog kamenja ili neoplazme), pa su ovakve žutice **opstruktivne**.

Kod obe pomenute vrste žutica dolazi do akumulacije bilirubina u serumu i mokraći, do smanjenja žučnih pigmenata u stolici, kao i do povećane ili smanjene ekskrecije urobilinogena mokraćom. Kao što se može zaključiti iz primera datih na slici 100, analizom ovih parametara ne samo da se mogu dokazati ove žutice, već se mogu i razlikovati njihove vrste.

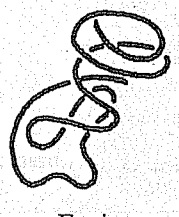


Slika 100. – Poremećaji u metabolizmu žučnih boja karakteristični za hepatičnu (a) i opstruktivnu (b) žuticu

Hemoglobin je opšte poznati protein. Proverite da li ste ovde naučili nešto više.

1. Šta su to porfini, porfirini, porfirinogeni i porfirije?
2. Koja je razlika u strukturi COPRO, URO i PROTO?
3. Kakav je sastav hema, a kakav hemoglobina?
4. Iz koje aminokiseline počinje sinteza hema?
5. Na koji način olovo inhibira sintezu hema?
6. Kako hemoglobin učestvuje u prenosu kiseonika, ugljen-dioksida ili ugljen-monoksida?
7. Objasni zašto je hemoglobin glavni pufer eritrocita.
8. Pod kojim uslovima nastaju oksi-, dezorki-, karboksi- i methemoglobin?
9. Koji je uzrok nastanka anemije srpastih ćelija?
10. Da li se razlikuju glikoproteini i glikozilovani proteini?
11. Da li urobilin nastaje iz urobilinogena ili obratno?
12. Da li biliverdin može nastati iz bilirubina i gde se to odigrava?
13. Koji oblici bilirubina se nalaze u cirkulaciji?
14. Koji su glavni biohemijski parametri za dijagnozu žutica?
15. Kako se hepatična žutica može razlikovati od opstruktivne?

Enzimi



Enzim

U ćelijama živih bića odvija se veliki broj različitih hemijskih reakcija. One se odvijaju pri veoma blagim uslovima, u skoro neutralnim rastvorima i na umerenim temperaturama. Da bi se uopšte pod ovim uslovima hemijske reakcije odigrale, ili da bi tekle potrebnom brzinom, neophodno je da budu katalizovane.

Ćelije živih bića sintetizuju značajne i neophodne biološke katalizatore, posebnu grupu proteina – **enzime.**

Enzimi su efikasni i specifični katalizatori izuzetne katalitičke moći.

Celokupne promene u organizmu omogućene su delovanjem enzima. Enzimi kontrolišu varenje i apsorpciju hrane, sve procese biosinteze i razgradnje svih sastojaka ćelija i tkiva. Svojim delovanjem obezbeđuju dobro odvijanje fizioloških procesa, kako kontrakcije mišića, tako i disanje ili rad centralnog nervnog sistema. Oni obezbeđuju i rast i nasleđivanje i apsorpciju energije iz okoline. Svi se ovi procesi i događaji odvijaju na uređen, regulisan način, zahvaljujući ne samo katalitičkim već i regulacionim osobinama enzima.

Enzimi su veoma **efikasni** katalizatori. Hemijske reakcije u živim bićima mogu biti ubrzane katalitičkim delovanjem enzima i do milion puta. Tako, na primer u prisustvu enzima **karboanhidraze** spora reakcija:

Vidite kod pufera i hemoglobina, str. 25 i str. 143.

$$H_2O + CO_2 \rightleftarrows H_2CO_3$$

ubrzava se deset miliona puta. Na taj način je omogućeno stvaranje 600 000 molekula ugljen-dioksida u sekundi, što je od posebnog fiziološkog značaja.

Druga osobina enzima je posebno izražena **specifičnost** enzimskog delovanja. Po ovoj izuzetnoj osobini enzimi se znatno razlikuju od ostalih katalizatora.

Prvi enzim dobijen u kristalnom stanju je **ureaza** (1926. godine).

U živim bićima postoji veliki broj enzima. Do sada je poznato oko 2 000 enzima, od kojih su mnogi detaljno proučeni, izolovani u čistom i kristalnom stanju, a nekima je i određena struktura. Život se ne bi mogao zamisliti bez učešća oko 500 vrsta enzima.

Izuzetna efikasnost i velika specifičnost katalitičkog delovanja enzima omogućene su posebnom hemijskom strukturom ovih bioloških katalizatora.

Enzim ribonukleaza učestvuje u metabolizmu nukleinskih kiselina, a aldolaza u metabolizmu ugljenih hidrata.

Polipeptidi koji čine enzim mogu biti različite veličine, pa su poznati enzimi malih molekula i jednostavne strukture ili veoma veliki i složeni makromolekulski enzimski kompleksi. Tako se, na primer, enzim **ribonukleaza** sastoji iz jednog polipeptidnog niza, male molekulske mase od 13 700 daltona, dok četiri polipeptidna niza molekulske mase od 156 000 daltona grade enzim **aldolazu**.

Svi do sada poznati enzimi su proteini globularne prirode, od kojih neki sadrže i neproteinske sastojke, neophodne za aktivnost enzima. Tako je za aktivnost nekih enzima potrebno prisustvo **metalnih jona** (na primer gvožđa, bakra, kobalta, cinka ili drugih) ili različitih manjih **organskih jedinjenja**. Ova jedinjenja mogu biti čvrsto vezana za protein enzima i tada čine njegovu **prostetičnu grupu**. U drugom slučaju ova jedinjenja slobodno difunduju oko enzima, učestvujući u enzimskoj reakciji kao dodatni supstrat. Takva su jedinjenja **koenzimi**. Veći broj ovih jedinjenja su derivati u vodi rastvornih vitamina grupe B. Ako enzim pored proteinskog dela sadrži i druge sastojke, naziva se **holoenzim**, a njegov proteinski deo – **apoenzim**.

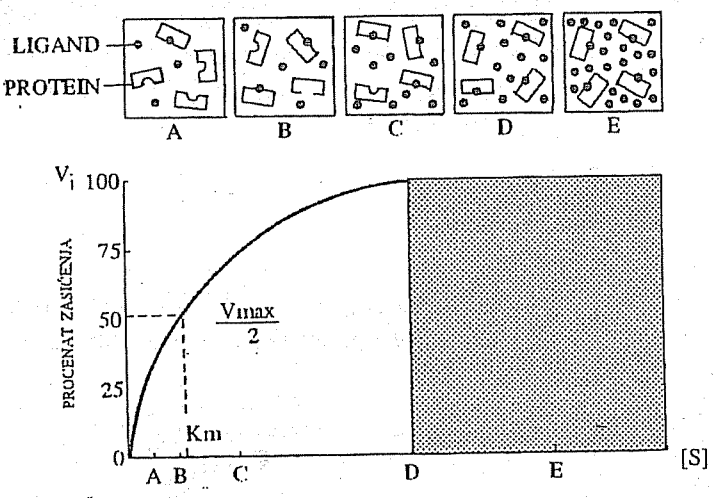
Poznati su nasledni defekti u sintezi mnogih apoenzima.

Način delovanja enzima

Da bi se saznalo kako enzimi ostvaruju svoju katalitičku aktivnost, pošlo se od ispitivanja faktora koji bi mogli uticati na brzinu hemijske reakcije katalizovane enzimima. Izučavan je i **uticaj koncentracije supstrata** na napredovanje enzimske reakcije.

Supstrat je jedinjenje koje se hemijski menja delovanjem enzima.

Eksperimentalni podaci promene početne brzine hemijske reakcije pri različitim koncentracijama supstrata prikazani su na slici 101.



Slika 101. – Zavisnost brzine hemijske reakcije katalizovane enzimom od koncentracije supstrata

Iz dijagrama se može zaključiti da pri istoj količini enzima (E) početna brzina hemijske reakcije (Vi) zavisi od koncentracije supstrata (S). Pri malim koncentracijama supstrata brzina reakcije je proporcionalna njegovoj koncentraciji, sve do neke određene koncentracije, kada brzina postiže svoju maksimalnu vrednost (V_{max}). Dalje povećanje koncentracije supstrata ne utiče na brzinu hemijske reakcije.

Rezultati navedenog ogleda mogli bi biti objašnjeni samo ako se pretpostavi da se u toku enzimske reakcije stvara kompleks između enzima i supstrata (ES), koji se zatim u toku dalje reakcije razgrađuje, pri čemu nastaju proizvodi (P) enzimske reakcije:

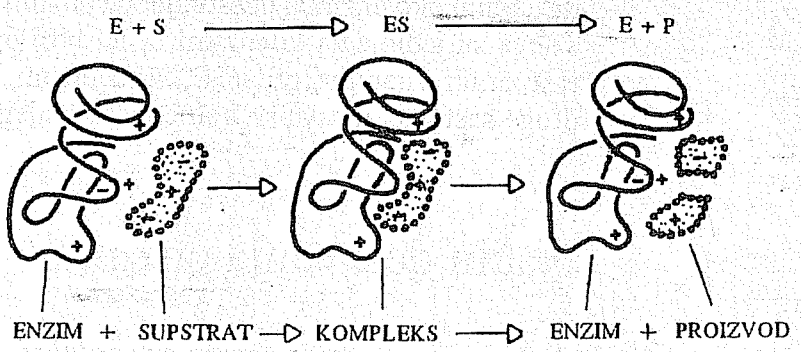
$$E + S \rightleftarrows [ES] \rightarrow E + P.$$

Dostizanje maksimalne brzine enzimske reakcije objašnjeno je **zasićivanjem** enzima pri određenoj koncentraciji supstrata.

Osnovna teorija enzimske katalize pretpostavlja da se u toku reakcije stvara kompleks enzim-supstrat.

Dalje se pretpostavilo da se negde u složenoj trodimenzionalnoj strukturi proteinskog molekula enzima vezuje supstrat. Ovo vezivanje je ograničenog kapaciteta, a posle enzimske reakcije izdvajaju se proizvodi ostavljajući slobodan2 enzim za iduću reakciju:

$$E + S \longrightarrow ES \longrightarrow E + P$$



Matematičku analizu kinetike enzimskih reakcija predložili su Mihaelis i Menten.

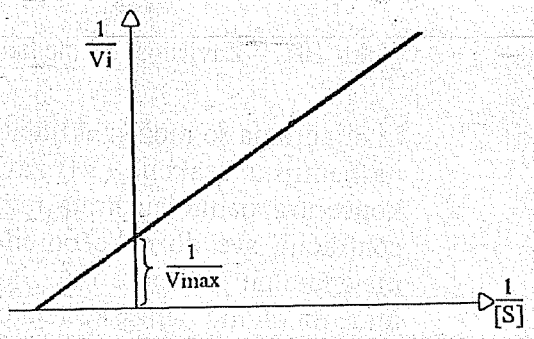
Bilo je korisno odrediti na kojoj se koncentraciji supstrata enzimska reakcija najbrže odvija. To nije bilo zgodno iz hiperbole dobijene na osnovu eksperimentalnih podataka (v. sliku 101). Zato su Mihaelis (Michaelis) i Menten predložili i uveli jednu veličinu, **konstantu K_m** ili **Mihaelisovu konstantu**. Ova konstanta predstavlja onu količinu supstrata (S) pri kojoj enzim postiže polovinu svoje maksimalne brzine (V_{max}). Zavisnost između ovih veličina i brzine enzimske reakcije (V) data je izrazom:

$$V = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]},$$

gde je sa [S] označena koncentracija supstrata.

Vrednosti za K_m se mogu lakše odrediti iz odnosa 1/Vi i 1/[S], koji je linearan Lajnviver-Burkov (Lineweaver-Burkov dijagram):

$$\frac{1}{V_i} = \frac{1}{V_{max}} + \frac{K_m}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[s]}$$



K_m je konstanta karakteristična za svaki enzim i supstrat. Neki enzimi imaju velike vrednosti za K_m, što znači da su potrebne znatne količine supstrata da bi se postigla maksimalna brzina hemijske reakcije. Drugi enzimi imaju male ili srednje vrednosti za K_m.

Enzimi sa malim vrednostima za K_m efektivnije vezuju supstrat i pri manjoj njegovoj koncentraciji postižu maksimalnu brzinu reakcije koju katalizuju.

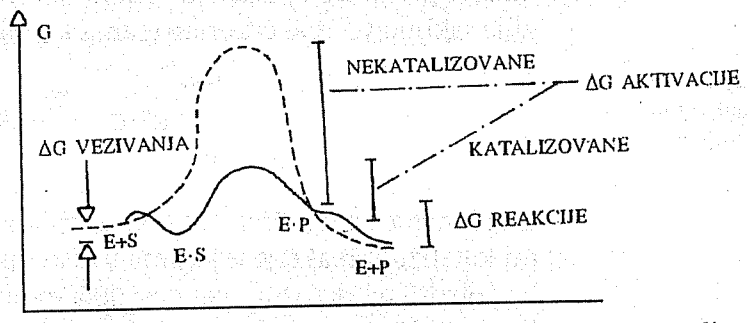
Na koji način enzimi deluju kao katalizatori?

Da bi se bilo koja hemijska reakcija odigrala, molekuli koji u nju stupaju treba da poseduju odgovarajuću količinu energije. Ova energija je potrebna da bi se neke značajne veze „olabavile" i spremile za reakciju. To je tzv. **energija aktivacije**. Katalizatori ubrzavaju hemijske reakcije snižavajući energiju aktivacije. Tako, molekuli sa nižim energetskim nivoom mogu reagovati. U reakciju stoga stupa znatno veći broj molekula, pa se i brzina reakcije povećava.

Što je supstanca reaktivnija, manja je energija aktivacije.

Enzimi katalizuju biohemijske reakcije snižavanjem energije aktivacije.

Enzimi snižavaju energiju aktivacije stvaranjem kompleksa između enzima i supstrata i između enzima i proizvoda nastalih enzimskom reakcijom. Kod ovako nagrađenih međuproizvoda energija aktivacije je za svaku pojedinu fazu mnogo manja nego što je energija aktivacije koja nije katalizovana enzimima (v. sliku 102).



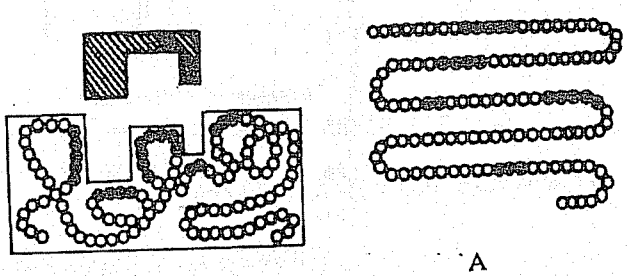
Slika 102. – Energija aktivacije kod nekatalizovane, enzimom katalizovane reakcije

Činjenica da se u reakciji supstrata i enzima gradi kompleks i „zasićavanje" enzima supstratom, ukazuje da u molekulu enzima mora postojati jedan, za enzimsku katalizu, značajan deo molekula. Ovaj mali deo enzima, ali tačno definisane polipeptidne strukture, naziva se **aktivni centar**. To je deo koji je odgovoran za katalitičke osobine enzima. Iako su molekuli enzima veliki, samo mali deo (manji od 5%) čini aktivni centar. Ovaj se deo odlikuje posebnom za dati enzim karakterističnom konformacijom, definisanom trodimenzionalnom strukturom polipeptidnog niza i obuhvata relativno mali broj aminokiselina (obično su to serin, histidin, tirozin, cistein, asparagin i druge). Ove aminokiseline mogu biti raspoređene na različitim mestima u primarnoj strukturi, ali su prilikom trodimenzionalnog rasporeda tako bliske da čine aktivni centar. Ove aminokiseline imaju važnu ulogu u enzimskoj reakciji (v. sliku 103).

Iako su enzimi po sastavu proteini, unekoliko se razlikuju od ovih makromolekula.

U aktivnom centru se često nalaze i metali, koji tada čine njegov sastavni deo.

Veoma se malo zna o aktivnim centrima velikog broja enzima.



Slika 103. – Trodimenzionalna struktura enzima i aktivni centar; (A): primarna struktura polipeptida

Aminokiseline aktivnog centra učestvuju slabim kovalentnim vezama u više tačaka u vezivanju za supstrat. Pri tome se gradi nestabilni i prolazni kompleks enzim-supstrat. Da bi se enzimska reakcija odigrala, potrebno je da dođe do vezivanja supstrata i dobrog uklapanja njegove strukture u aktivnom centru. Potrebno je da postoji odgovarajuća trodimenzionalna struktura pa da

Često se kaže da se supstrat i enzim odnose kao ključ i brava.

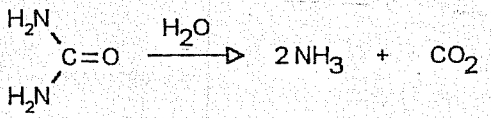
se mogu ostvariti sve potrebne veze u aktivnom centru. Iz ovoga je očigledno da samo određeni supstrati mogu da se „uklope“ u aktivni centar.

Polipeptidni nizovi sa svojim trodimenzionalnim strukturama daju bezbrojne mogućnosti za stvaranje različitih oblika aktivnih centara, što objašnjava postojanje mnogih, veoma specifičnih enzima.

Specifičnost delovanja enzima

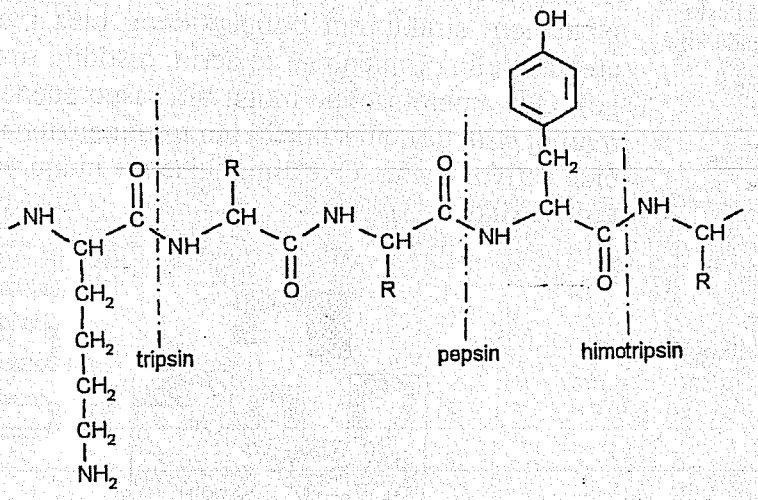
Iako se za sve enzime može reći da su **specifični** katalizatori, između njih postoje i razlike. Neki enzimi katalizuju isključivo jednu reakciju, pa se kaže da su **apsolutno** specifični. Takav je, na primer, enzim **ureaza**, koji katalizuje isključivo reakciju razlaganja karbamida:

Enzimi su u odnosu na neorganske katalizatore znatno specifičniji.



Ima i manje specifičnih enzima, a većina ima **grupnu** specifičnost. Ovi enzimi katalizuju reakcije u kojima učestvuju neke određene funkcionalne grupe bez obzira na strukturu ostalog dela molekula supstrata. Tako **proteaze** katalizuju hidrolizu bilo koje peptidne veze, a **glikozidaze** bilo koje glikozidne veze.

Drugi enzimi, iako nisu apsolutno specifični da bi obavili katalitičku reakciju, imaju neke zahteve i u delu molekula izvan funkcionalne grupe. Tako proteaza **tripsin** katalizuje hidrolizu peptidne veze, ali samo one koja je nastala reakcijom između aminokiselina lizina i arginina. Slično tripsinu, proteaza **trombin** katalizuje hidrolizu peptidne veze nastale reakcijom između arginina i glicina:



Postoje i enzimi koji katalizuju reakcije jednog od stereoizomernih oblika. Ovakva **stereospecifičnost** je, u stvari, karakteristična za mnoge enzime. Tako, na primer, enzimi koji katalizuju reakcije glikolize deluju samo na D-oblike glukoze ili transaminaze na L-oblike aminokiselina.

Faktori koji utiču na aktivnost enzima

Do sada je bilo izloženo na koji način brzina hemijske reakcije, koju katalizuju enzimi, zavisi od prisustva odgovarajućeg enzima, od njegove aktivnosti i od koncentracije supstrata. Međutim, na brzinu reakcije katalizovane enzimima deluju i mnogi drugi faktori.

Enzimi su proteini, pa imaju i sve one osobine karakteristične za ove biomakromolekule. Kao i proteini, i enzimi su veoma osetljivi na sve uslove koji mogu da dovedu do promene, narušavanja fine strukture proteina i denaturacije. Između ostalih, to su i povišena temperatura i kiselost.

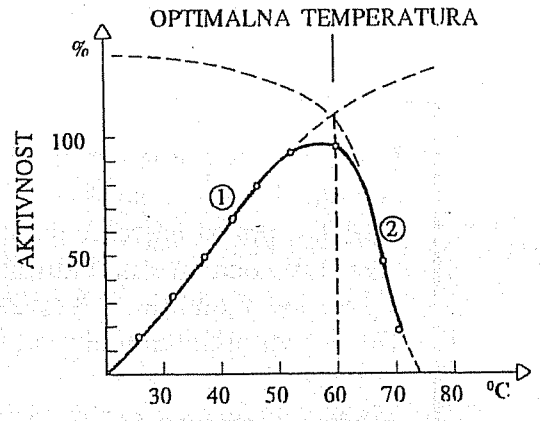
Uticaj temperature

Svaka hemijska reakcija katalizovana enzimima najbrže se odigrava na određenoj temperaturi i pri određenim pH-vrednostima.

Porast temperature ubrzava sve hemijske reakcije, tako da za svakih 10 °C ova postaje dvostruko brža. Kod reakcija katalizovanih enzimima povećanje temperature je ograničeno njihovom stabilnošću. Na višim temperaturama razlaže se trodimenzionalna struktura proteina i enzim gubi svoju aktivnost. Skoro svi enzimi se denaturišu na temperaturama višim od 50°C.

Sa porastom temperature brzina reakcije katalizovane enzimima prvo se povećava (kao što se vidi iz dijagrama na slici 104) do jedne određene temperature, a zatim se smanjuje, što je posledica denaturacije proteina.

Optimalna temperatura enzimskog delovanja ograničena je stabilnošću enzimskog proteina.



Slika 104. – Zavisnost aktivnosti enzima od temperature

Svi enzimi ne menjaju na isti način svoju aktivnost sa promenom temperature. Za svaki enzim postoji **optimalna temperatura** delovanja, na kojoj je brzina reakcije katalizovane enzimom maksimalna. Za većinu enzima to su temperature koje vladaju u ćelijama živih bića.

Uticaj pH-vrednosti

Svaki enzim ima i svoje posebne **optimalne pH-vrednosti** na kojima ostvaruje maksimalnu aktivnost. Ove vrednosti zavise od kiselo-baznih osobina enzima i supstrata. Već je bilo opisano kako ponašanje bočnih lanaca aminokiselina zavisi od pH-vrednosti, a takođe i proteina. Lako je na osnovu toga zaključiti da pH-vrednosti utiču na ponašanje aminokiselinskih ostataka u proteinu enzima i na vezivanje supstrata u aktivnom centru ili na delo-

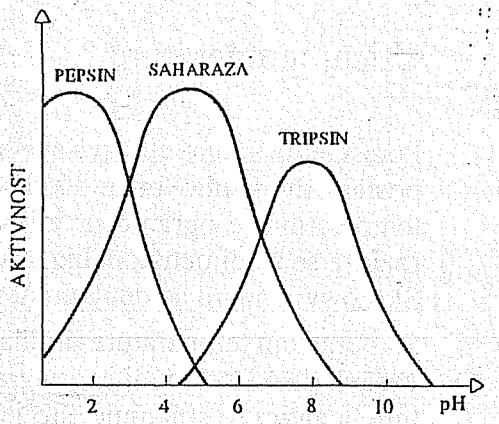
Videti o osobinama aminokiselina, str. 97 i proteina, str. 115.

vanje katalitičkog dela molekula enzima. Pored toga, jako alkalna ili jako kisela sredina dovodi do narušavanja trodimenzionalne strukture proteina, do denaturacije, pa i gubitka enzimske aktivnosti.

Otuda i važnost održavanja stalnih pH-vrednosti telesnih tečnosti, kao i pri analizi aktivnosti enzima u biološkom materijalu.

Različiti enzimi imaju različite pH-vrednosti pri kojima najefikasnije deluju. Tako **pepsin**, proteolitički enzim koji deluje u želudačnom soku, ima veoma nisku optimalnu pH-vrednost (pH = 1,5). Jedan drugi proteolitički enzim, **tripsin**, optimalno deluje, međutim, u alkalnoj sredini pri pH = 9,7.

Većina enzima ostvaruje svoju maksimalnu aktivnost pri pH 4 – 8. Pri tome su neki enzimi relativno neosetljivi na promene kiselosti, dok su drugi veoma osetljivi čak i na neznatne promene koncentracije H-jona. Optimalne pH-vrednosti za neke enzime date su na slici 105.



Slika 105. – Zavisnost aktivnosti enzima od kiselosti

Fosfataze su grupa enzima koji katalizuju hidrolizu fosfatnih estara različite hemijske strukture. Poznati su različiti oblici fosfataza. U kliničkoj praksi najčešće se određuje aktivnost **alkalne** i **kisele fosfataze**. Iako oba enzima hidrolizuju fosfatne estre, ova se hidroliza odigrava pod različitim i karakterističnim optimalnim pH-vrednostima. Tako je za optimalnu aktivnost alkalne fosfataze potreban pH = 10, a za kiselu 5 – 6.

Alkalna fosfataza (ALP, EC.3.1.3.1) vezana je za ćelijske membrane skoro svih tkiva. Promene u njenoj aktivnosti najčešće ukazuju na moguće patološke procese ili u hepatobilijarnom traktu, kao što su opstrukcije žučnih puteva, ili u kostima.

Vidi o izoenzimima na str. 176.

Kisela fosfataza (ACP, EC 3.1.3.2) nalazi se u lizozomima raznih ćelija. Najbogatiji izvor ovog enzima, tačnije posebnog izoenzima, jeste prostata. Određivanje ovog izoenzima kisele fosfataze je značajan dijagnostički parametar koji ukazuje na karcinom prostate.

Uticaj inhibitora

I kada svi do sada opisani uslovi postoje, hemijska reakcija katalizovana enzimom može biti spora ili se uopšte ne odvija. Postoje supstance koje su u stanju da smanje ili potpuno spreče enzimsku reakciju. Mnoge hemijske sup-

stance mogu uticati na ovaj način na katalitičku aktivnost enzima, a nazivaju se **inhibitorima**.

Metali reaguju sa SH grupama iz aktivnih centara enzima.

Teški metali, živa, olovo, srebro i drugi, ali i neki esencijalni metali u većim koncentracijama, kao gvožđe ili bakar, mogu delovati kao inhibitori enzima (**enzimski otrovi**). Osim metala, i mnoge druge hemijske supstance mogu delovati kao inhibitori.

Mnogi lekovi i otrovi deluju na enzime inhibitorno.

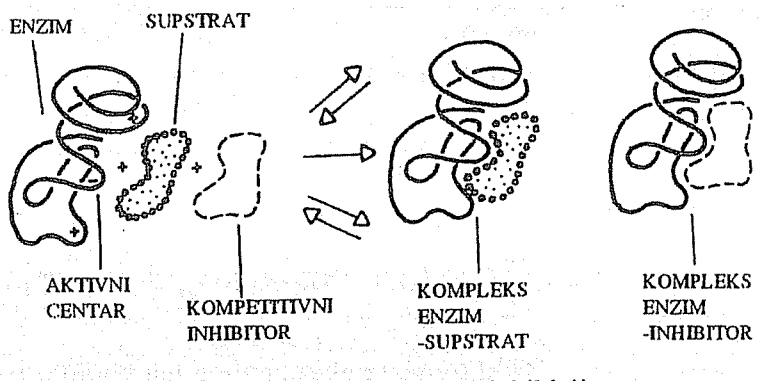
Inhibitori mogu biti nespecifični ili specifični. Specifični inhibitori onemogućavaju aktivnost samo određenih enzima. Pored toga, inhibicija katalitičke aktivnosti enzima može biti **reversibilna** ili **ireversibilna**.

Acetilholin esteraza je enzim koji je odgovoran za prenos nadražaja kroz sinapse.

Kod **ireversibilne inhibicije** inhibitor se vezuje kovalentnim vezama za enzim koji više nije u stanju da deluje katalitički. Takva se vrsta inhibicije odvija, na primer, kod delovanja nekih bojnih otrova na enzim **acetilholin-esterazu**.

Konkurentna inhibicija se naziva i **kompetitivnom**.

Reversibilna inhibicija nastaje u slučajevima kada se uspostavlja ravnoteža između inhibitora, supstrata i enzima. Ako inhibitor i supstrat imaju sličnu strukturu, teže da se vežu za aktivni centar enzima i dolazi do „takmičenja" za to. Ako inhibitor zauzme mesto supstrata u aktivnom centru, smanjuje se brzina reakcije katalizovane enzimom. Ovakva vrsta inhibicije naziva se **konkurentnom** (v. sliku 106).



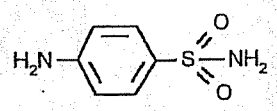
Slika 106. – Konkurentna inhibicija

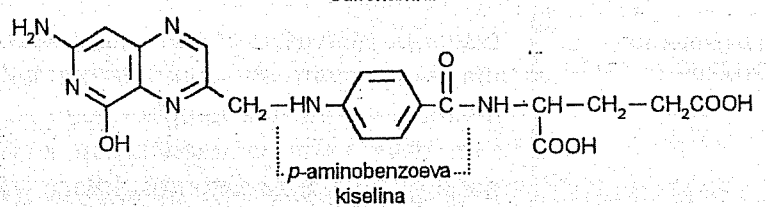


Vidite o vitaminima na str. 167.

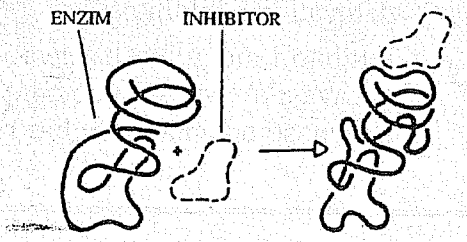
Jedan primer za konkurentnu inhibiciju je delovanje lekova **sulfonamida**, koji imaju baktericidno dejstvo. Ovi su lekovi slične strukture kao i p-aminobenzoeva kiselina koja ulazi u sastav folne kiseline, bitnog faktora za rast mnogih mikroorganizama. Vezivanje sulfonamida za aktivni centar enzima onemogućava se sinteza, potrebnog faktora rasta mikroorganizama.

Inhibitori koji imaju strukturu sličnu supstratu nazivaju se metaboličkim antagonistima ili **antimetabolitima**. Ove supstance imaju veliku primenu u lečenju raznih bolesti.





Ako inhibitor nema strukturu sličnu supstratu i ne veže se u aktivni centar enzima, može da se veže i za neki drugi, takođe važan deo molekula enzima. Vezivanje ovakvih inhibitora može dovesti do promene konformacije polipeptida, pa i da katalitičke aktivnosti enzima (v. sliku 107).



Slika 107. – Nekonkurentna inhibicija

Regulacija enzimske aktivnosti

Živi sistemi mogu veoma brzo i efikasno da odgovore na promene koje se dogode u njima ili u sredini kojom su okruženi. U ove odgovore uključen je niz mehanizama koji zavise od aktivnosti enzima.

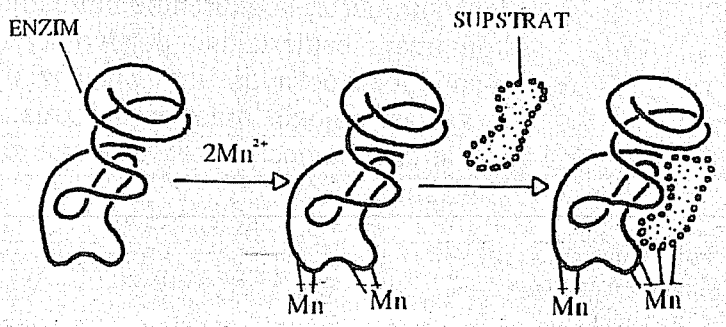
Količina enzima reguliše se biosintezom, a aktivnost sintetizovanih enzima menja se na razne načine.

Količina enzima i njihova aktivnost u ćelijama nisu stalne, već se menjaju u zavisnosti od potreba ćelije. Aktivnost enzima može da se reguliše na razne načine. Već je opisano kako se aktivnost enzima menja pod uticajem pH i temperature, kako zavisi od koncentracije supstrata ili prisustva inhibitora. Postoje, međutim, i drugi načini za kontrolu enzimske aktivnosti.

Aktivatori enzimskog delovanja

Metaloenzimi čine jednu četvrtinu svih enzima.

Za aktivnost nekih enzima neophodno je prisustvo **metalnih jona**, koji se u ovakvim slučajevima nazivaju **aktivatorima** enzimskog delovanja. Metalni joni obezbeđuju vezu između enzima i supstrata, a često su i čvrsto vezani za molekul enzima.

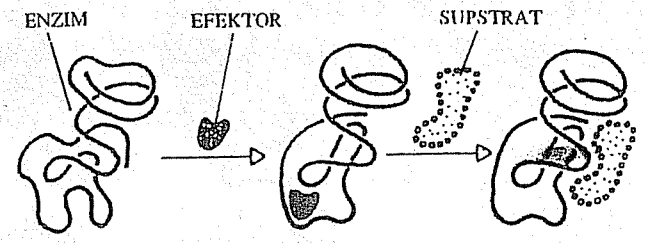


Elementi u tragovima su značajni za čovekov organizam.

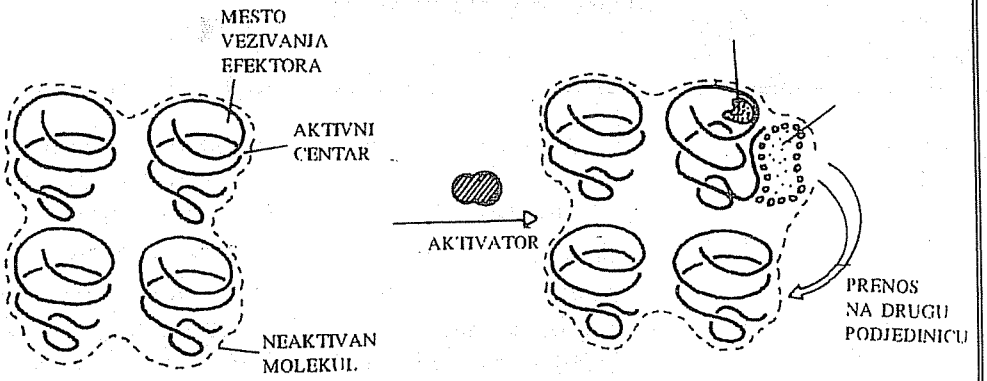
Najčešći aktivatori enzimskog delovanja su magnezijumovi, cinkovi i manganovi joni, ali i joni kobalta, kalcijuma i bakra. Tako je za aktivnost karboanhidraze neophodno prisustvo cinka, za aktivnost peptidaza i fosfataza važan je magnezijum, za oksido-redukcione enzime potrebno je gvožđe, a za aktivnost lipaze – kalcijum.

Pored alosterične aktivacije, u živim sistemima česta je i alosterična inhibicija.

Pored metalnih jona, i druge supstance mogu delovati kao aktivatori enzima. Neke supstance vezivanjem za enzim dovode do promena u strukturi, koje se prenose i na trodimenzionalnu konformaciju oko aktivnog centra. Ovakva vrsta aktivacije naziva se **alosteričnom.** Alosterična aktivacija može se ostvariti vezivanjem supstrata ili drugih molekula **efektora**:



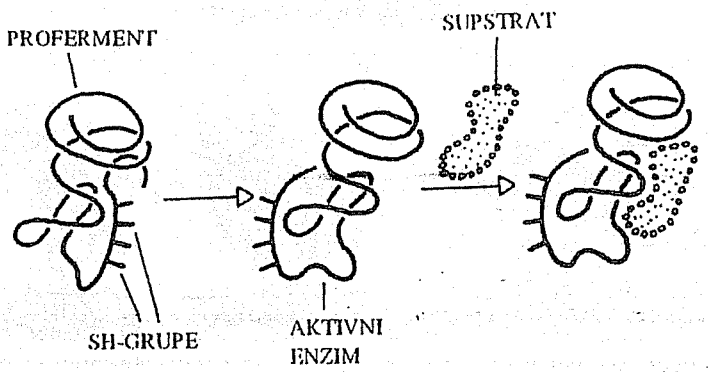
Ovakva vrsta aktivacije je česta kod enzima koji sadrže dva ili više monomera i kvaternernu strukturu. To su **alosterični enzimi**. Vezivanje efektora za jednu podjedinicu dovodi do postepenih promena u konformaciji drugih podjedinica i alosterični enzim postaje aktivan:



Alosterični enzimi često učestvuju u kontroli metaboličkih reakcija u obliku multienzimskih sistema.

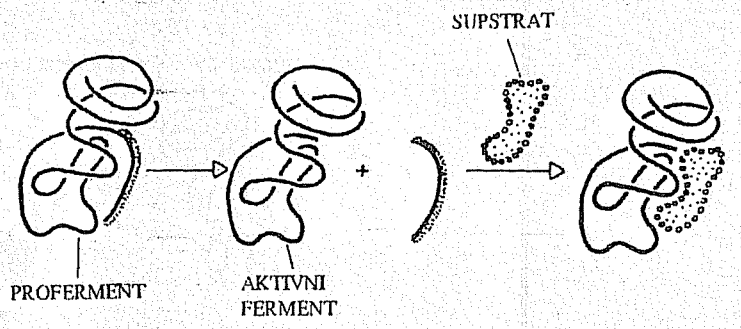
Aktiviranje enzima građenjem disulfidnih veza.

Neki enzimi ostvaruju svoje katalitičko delovanje tek posle stvaranja **disulfidnih veza**. Takav je slučaj kada ovakve promene dovode do otkrivanja aktivnog centra enzima:



Zimogeni oblici enzima

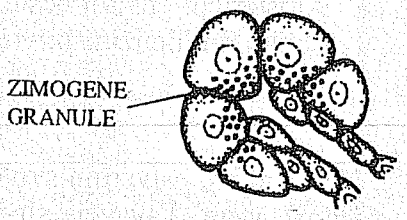
Posebne vrste enzima izlučuju se, odnosno sekretuju iz ćelija u neaktivnom **zimogenom obliku**. Prema potrebi ovakvi „neaktivni" oblici se aktiviraju proteolizom, pri kojoj se odvaja jedan deo polipeptidnog niza koji je prekrivao aktivni centar.



Pankreatitis je opasan poremećaj kada dolazi do samosvarivanja pankreasa.

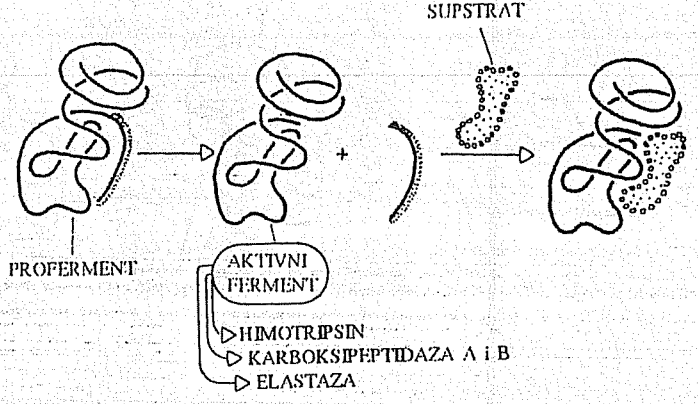
Ovakva vrsta regulacije aktivnosti nekih enzima štiti organizam od njihovog delovanja kada je ono nepoželjno ili štetno. To je naročito značajno kod proteolitičkih enzima, koji izlučeni u neaktivnom, zimogenom obliku štite organizam od samosvarivanja.

U pankreasu se stvara pankreasni sok, koji pored drugih sastojaka sadrži i veći broj enzima. To su enzimi koji katalizuju razgradnju ugljenih hidrata, lipida i proteina. Za razliku od lipolitičkih i glikolitičkih enzima, proteolitički enzimi (**tripsin, himotripsin, karboksipeptidaze, elastaza**) se sintetizuju i deponuju u obliku granula u posebnim ćelijama pankreasa u neaktivnim, zimogenim oblicima (**tripsinogen, himotripsinogen, prokarboksipeptidaze i proelastaza**) (v. sliku 108).



Slika 108. – Ćelije pankreasa sa neaktivnim oblicima proteaza

Pri stimulaciji dolazi do sekrecije pankreasnog soka u crevni trakt i pretvaranja neaktivnih oblika u aktivne proteolitičke enzime. To se odvija na sledeći način:



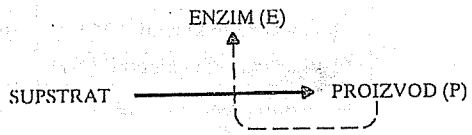
Kod pankreatitisa, koji može nastati zbog opstrukcije protoka enzima događa se aktivacija enzima u tkiva pankreasa i njegovo samosvarivanje.

Regulacija metaboličkih puteva

Metabolički putevi se odvijaju preko niza hemijskih reakcija, od kojih je svaka katalizovana posebnim enzimom. Proizvod prethodne služi kao supstrat za iduću reakciju. Kontrola aktivnosti svih enzima je od izuzetnog značaja za optimalno odvijanje metaboličkih procesa.

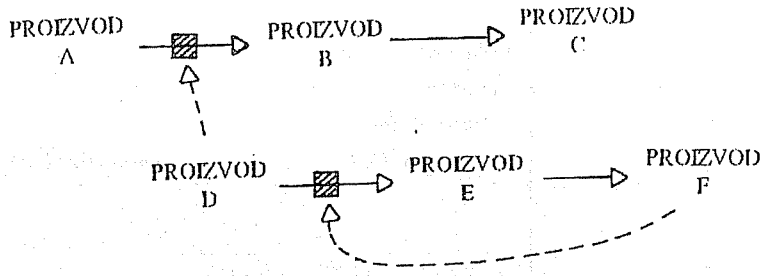
Kontrola enzimske aktivnosti mehanizmom negativne povratne sprege

Veoma čest i efikasan način regulisanja enzimske aktivnosti je sistem **negativne povratne sprege**. Ako proizvod neke enzimske reakcije (P) inhibira aktivnost enzima (E), što se više proizvoda gradi, sve će se više smanjivati aktivnost enzima, ili obratno:



Često se enzimi koji učestvuju u jednom metaboličkom putu nalaze zajedno u tzv. multienzimskim sistemima.

Kada se nakupi dovoljno proizvoda, aktivnost enzima biće potpuno inhibirana. Ovakva kontrola enzimske aktivnosti, pa i hemijskih reakcija u metabolizmu je česta. U nizu od više uzastopnih reakcija enzim koji kontroliše jednu od njih, a istovremeno i ceo niz reakcija, naziva se **regulatornim**:



Kao što se vidi, ovakav način kontrole može biti unutar jednog ili između više različitih metaboličkih puteva.

Koenzimi i prostetične grupe

Organska jedinjenja bitna za funkcionisanje enzima su koenzimi ili prostetične grupe.

Bočni nizovi aminokiselinskih ostataka u aktivnom centru enzima nisu u stanju da katalizuju sve tipove hemijskih reakcija. Tako, na primer, na ovaj način nije moguća kataliza reakcija prenosa elektrona, H-atoma, acetil-, metil- ili amino-grupa. Zato se ovakve enzimske reakcije odigravaju samo u prisustvu određenih malih organskih molekula ili jona, koji u samoj reakciji i učestvuju. Ova organska jedinjenja imaju raznovrsne strukture. Najčešće su **derivati grupe vitamina B, rastvorljivih u vodi**, a kao bitan sastojak sadrže i fosfornu kiselinu.

Prema jačini sa kojom su vezani za protein enzima i načinu na koji učestvuju u enzimskoj reakciji, mogu se razlikovati **koenzimi** i **prostetične grupe**. Koenzimi se samo prolazno vezuju za protein enzima, dok su za ovaj stalno

Kao i vitamine, koenzime čovek ne može sintetizovati i mora ih unositi hranom.

vezane prostetične grupe. Tako je čvrsto vezan hem u citohromima, ili flavinski nukleotidi u flavoproteinima prostetične grupe, dok su pirimidinski nukleotidi dehidrogenaza, koenzimi.

Koenzimi mogu biti klasifikovani na isti način kao i enzimi sa kojima su u vezi. Tako se mogu razlikovati koenzimi **prenosioci vodonika**, koji učestvuju u oksido-redukcionim reakcijama ili koenzimi **prenosioci grupa**, koji učestvuju u raznim reakcijama prenosa. Pored ovih, postoje i koenzimi koji učestvuju i u drugim reakcijama koje katalizuju enzimi.

Najvažniji koenzimi dati su u tabeli 8, gde su označeni i vitamini iz kojih potiču, kao i najvažnije reakcije katalizovane enzimima u kojima učestvuju.

TABELA 8. – KOENZIMI I PROSTETIČNE GRUPE

Koenzimi ili prostetične grupe	Vitamini rastvorljivi u vodi	Dnevna potreba	Uloga
Koenzimi prenosioci vodonika			
Nikotinamid-adenin dinukleotid, NAD^+	amid nikotinske kiseline, (kompleks vitamina B_2)	20 mg	prenos vodonika reakcije oksido-redukcije
Flavin-mononukleotid, FMN	riboflavin (vitamin B_2)	1,7 mg	prenos vodonika reakcije oksido-redukcije
Flavinadenin-dinukleotid, FAD			
Koenzimi prenosioci grupa			
Tiamin-difosfat TPP	tiamin (vitamin B_1)	1,4 mg	dekarboksilovanje metabolizam ugljenih hidrata
Piridoksal-fosfat	piridoksin (vitamin B_6)	2,0 mg	transaminacija metabolizam aminokiselina
Piridoksamin-fosfat			
Tetrahidrofolna kiselina	folna kiselina	0,4 mg	prenos formil-grupe
Adenozintrifosfat ATP			prenos fosfatne grupe
Koenzim A, CoA	pantotenska kiselina	10 mg	prenos acil-grupa metabolizam masnih kiselina
Koenzimi izomeraza, liaza i ligaza			
Kobalamin koenzim	kobalamin (vitamin B_{12})	0,005 mg	premeštanje COOH-grupe

Vitamini rastvorljivi u vodi

Grupu **vitamina rastvorljivih u vodi** čine jedinjenja raznovrsne hemijske strukture. To su polarne supstance dobro rastvorljive u vodi i zbog te svoje osobine ne akumuliraju se u organizmu. Vitamini rastvorljivi u vodi izlučuju se lako iz organizma pa nema opasnosti od toksičnih nagomilavanja, kao što je to slučaj kod vitamina rastvorljivih u mastima. Svakodnevne potrebe u ovim vitaminima moraju se podmirivati iz hrane.

Vitamini rastvorljivi u vodi obuhvataju kompleks vitamina B i vitamin C.

Većina vitamina rastvorljivih u vodi ulazi u sastav koenzima. U prirodi se nalaze u istoj vrsti hrane, kao što su cerealije, povrće, meso ili mlečni proizvodi. Uneti u organizam, ovi se vitamini lako pretvaraju u koenzime.

O vitaminu C je bilo reči u odeljku o ugljenim hidratima, str. 43, a o vitaminima rastvornim u mastima biće reči u odeljku o lipidima, str. 202.

Pored **vitamina C**, grupu vitamina rastvorljivih u vodi čini veći broj **vitamina B**. To su **vitamini B_1** ili **tiamin**, **B_2** ili **riboflavin**, **B_6** ili **piridoksin**, **B_{12}** ili **kobalamin**. U ovu grupu spadaju i **nikotinska**, **folna** i **pantotenska kiselina**.

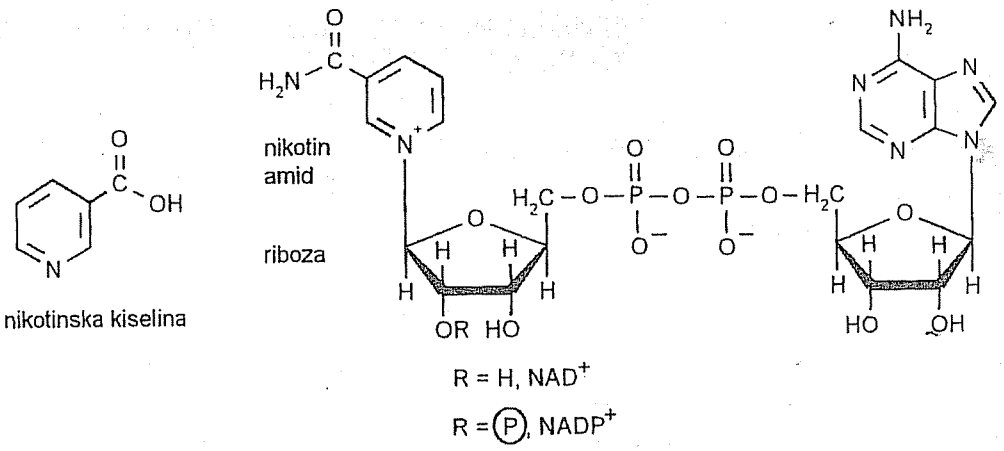
Koenzimi prenosioci vodonika

Mnogi enzimi katalizuju oksido-redukcione reakcije prenosom vodonika sa supstrata na koenzime i obratno. Najvažniji koenzimi prenosioci vodonika su **nikotinamidni (piridinski)** i **flavinski nukleotidi**. U sastav ovih nukleotida ulaze nikotinska kiselina i riboflavin, jedinjenja koja pripadaju grupi vitamina B.

Nikotinamidni nukleotidi: NAD^+ i $NADP^+$

U sastav nikotinamidnih koenzima ulazi nikotinska kiselina, tj. njen amid. To su **nikotinamid adenindinukleotid (NAD^+)** i **nikotinamid adenin dinukleotid fosfat ($NADP^+$)**:

Koenzimi prenosioci vodonika pored vitamina B sadrže i nukleotide.

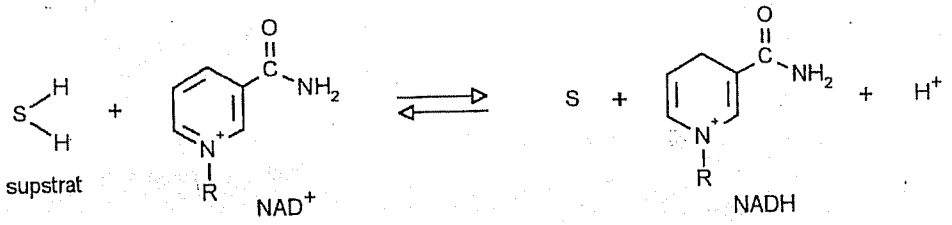


Redukcijom se gubi pozitivan naboj koenzima.

Oba koenzima, NAD^+ i $NADP^+$, učestvuju u reversibilnom prenosu protona i elektrona sa supstrata, i obratno. Tada nastaju redukovani oblici koenzima, a vodonik se vezuje za nikotinamidni deo molekula:

Prema dogovoru nastali H^+ se u reakcijama izostavlja, ali treba imati u vidu njegovo nastajanje.

$$RH_2 + NAD^+ \rightleftharpoons R + NADH + H^+$$



NADH predaje protone respiratornom lancu i služi kao davalac vodonika u biosintetičkim reakcijama.

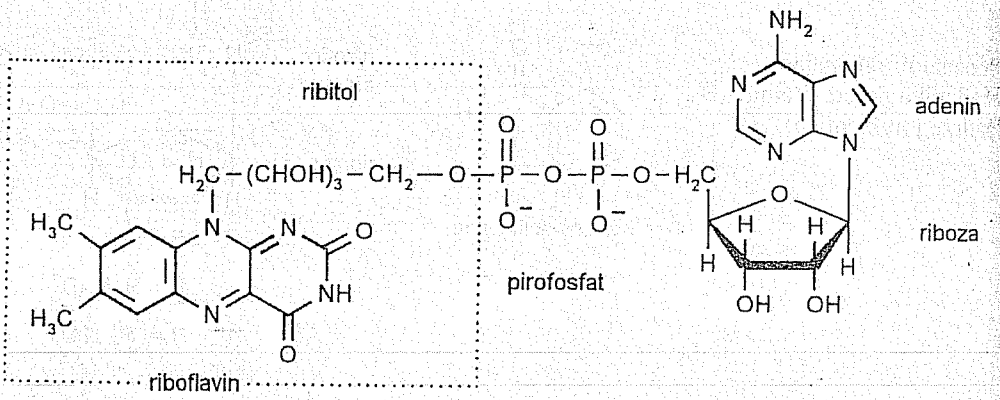
Nikotinamidni koenzimi učestvuju u mnogim reakcijama koje katalizuju dehidrogenaze i koje se odigravaju u mitohondrijama, citozolu ili endoplazmatičnom retikulumu ćelija. Kako su to jedinjenja rastvorljiva u vodi, slobodno difunduju od enzima do enzima, učestvujući u katalitičkim reakcijama.

Prekursor u sintezi nikotinamidnih koenzima je **nikotinska kiselina**. Ova kiselina i njen amid pripadaju vitaminima grupe B. Nikotinska kiselina se u većim količinama nalazi u kvascu, mesu, jetri ili bubrezima. U čovekovom organizmu može se sintetizovati iz aminokiseline triptofana u prisustvu crevnih bakterija. Nikotinska kiselina je neophodna za većinu bioloških oksidacija, pa je potrebno svakodnevno snabdevanje organizma ovim vitaminom. Isključivo vegetarijanska ishrana može uzrokovati nedostatak ovog važnog vitamina i pojavu **pelagre**. To je poremećaj koji je, u stvari, posledica nedostatka aminokiseline triptofana iz koje se sintetizuje nikotinska kiselina. Pelagra je oboljenje koje se manifestuje promenama na koži, psihičkim i drugim poremećajima.

Čovekov organizam može sintetizovati oko 1 mg nikotinske kiseline iz 60 mg triptofana, skoro toliko koliko je i potrebno.

Flavinski nukleotidi: FAD i FMN

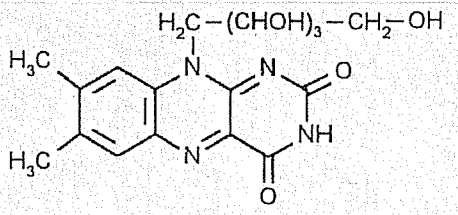
Flavin-nukleotidni koenzimi su **flavin mononukleotid (FMN) i flavin adenin dinukleotid (FAD)**:



To su prostetične grupe jedne klase dehidrogenaza poznate kao flavoproteini, koje katalizuju prenos vodonika.

Sastavni deo koenzima FMN i FAD je **riboflavin** ili **vitamin B_2** koji se sastoji iz aloksazinskog prstenastog sistema za koji je vezan pentahidroksilni alkohol:

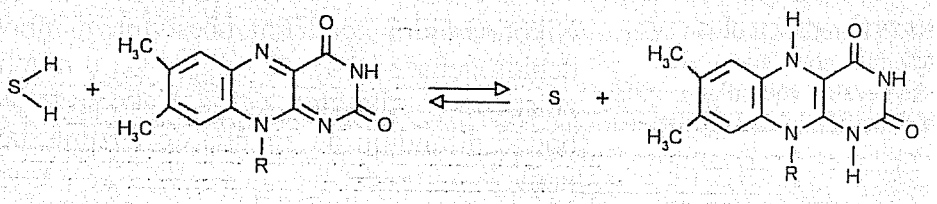
Nedostatak vitamina B_2 dovodi do upale sluzokože i drugih upala na koži, nervnih poremećaja i anemije.



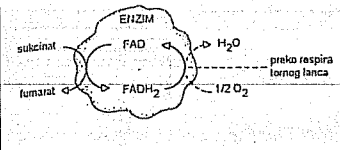
vitamin B_2 (riboflavin)

Ciklični sistem deluje kao reversibilni oksido-redukcioni sistem i na taj način učestvuje u prenosu atoma vodonika sa supstrata ili obratno:

Redukcija FAD i FMN se vrši na dva nesupstituisana N-atoma izoaloksazinske strukture.



supstrat flavin nukleotid redukovani flavin nukleotid



Flavinski koenzimi su u vreme katalitične reakcije čvrsto vezani za protein enzima i nikad se od njega ne odvajaju.

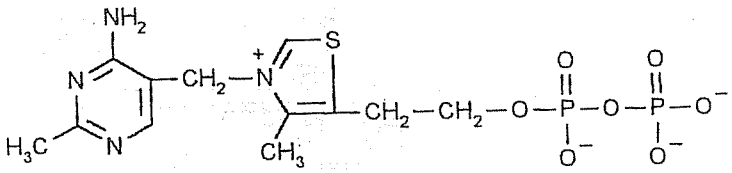
Brojne su mitohondrijske dehidrogenaze koje spadaju u grupu flavoproteina. Tako su FMN i FAD koenzimi koji učestvuju u oksidativnom razlaganju piruvata, masnih kiselina i aminokiselina i u prenosu elektrona u respiratornom lancu.

Koenzimi – prenosioci grupa

Enzimi katalizuju i brojne reakcije prenosa različitih grupa, kao što su metil- ili amino-grupe ili fosfatni ostaci, šećerni ostaci ili drugo. U ovim reakcijama učestvuju različiti koenzimi, prenosioci grupa.

Koenzimi prenosioci grupa su piridoksal fosfat, tiamin pirofosfat, tetrahidrofolna kiselina, ATP, CoA i B_{12}-koenzim

Tiamin pirofosfat:

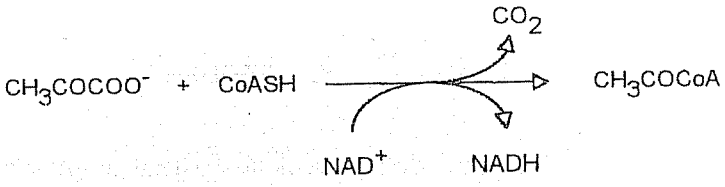


tiamin pirofosfat

Tiamin je koenzim za oko 25 enzima.

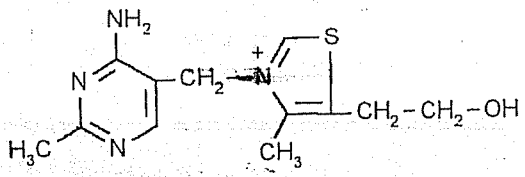
je koenzim velikog broja enzima koji učestvuju u katabolizmu ugljenih hidrata. Takva je i reakcija oksidativne dekarboksilacije, na primer piruvata, koju katalizuje enzim piruvat dehidrogenaza:

Vidi metabolizam ugljenih hidrata, str. 65.



Vitamin B_1 – tiamin ili aneurin

Tiamin pirofosfat je derivat **tiamina** ili **vitamina B_1**. To je jedan od najranije otkrivenih vitamina i jedini koji u svom molekulu sadrži sumpor:



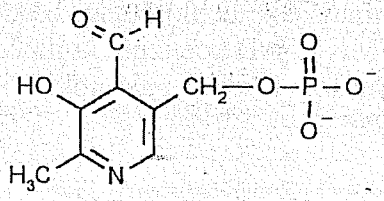


Ovaj vitamin se nalazi u skoro svim biljnim i životinjskim tkivima, a u organizmu se fosforiluje gradeći pirofosfat. Nedostatak tiamina dovodi do bolesti **beri-beri** sa neurološkim i kardiološkim poremećajima.

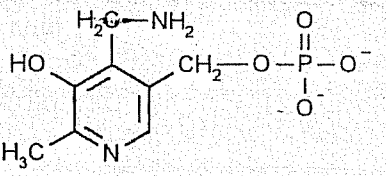
Vidi metabolizam aminokiselina, str. 122.

Piridoksal fosfat ili **piridoksamin fosfat** su koenzimi važni u metabolizmu aminokiselina:

Piridoksal fosfat je koenzim svih transaminaza.



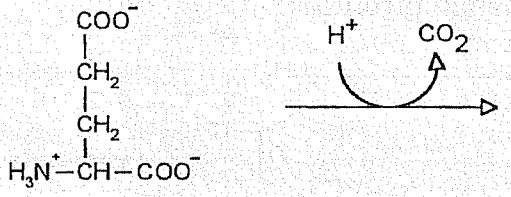
piridoksal-fosfat



piridoksamin-fosfat

zato što učestvuju u reakcijama dekarboksilacije i transaminacije aminokiselina.

Takvom dekarboksilacijom glutaminske kiseline nastaju **γ-aminobuterna kiselina (GABA)**, značajan neurotransmiter:



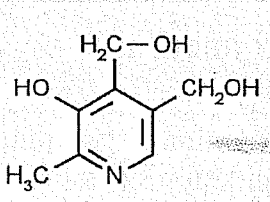
glutamat

γ -aminobutirat
(GABA, neurotransmiter)

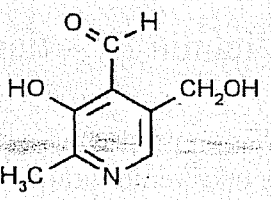
Poznato je oko 60 enzima u kojima piridoksal-fosfat ima ulogu koenzima.

Vitamin B_6 ili piridoksin

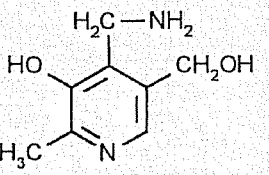
Sastavni deo piridoksal-fosfata je **piridoksin** jedan od **vitamina iz grupe B_6**, koji se sastoji iz tri derivata piridina, **piridoksina, piridoksala** i **piridoksamina**:



piridoksin



piridoksal



piridoksamin

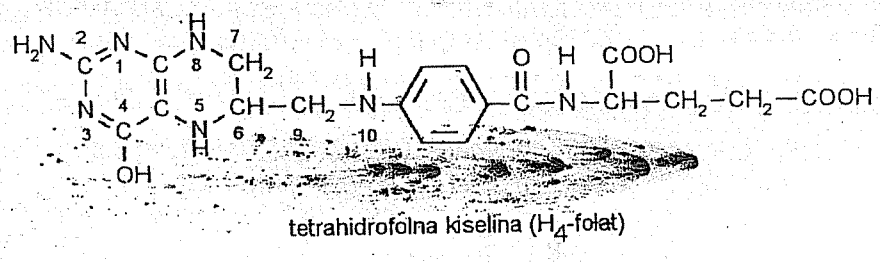


Vezujući se sa fosfornom kiselinom, oni grade koenzime. Nedostatak vitamina B_6 uzrokuje jednu vrstu anemije i poremećaj u centralnom nervnom sistemu. To se, međutim, retko dešava jer se vitamin B_6 nalazi u hrani, a sintetizuju ga u znatnim količinama i crevne bakterije.

Kompleks vitamina B_2 čine riboflavin, nikotinamid, folna i pantotenska kiselina.

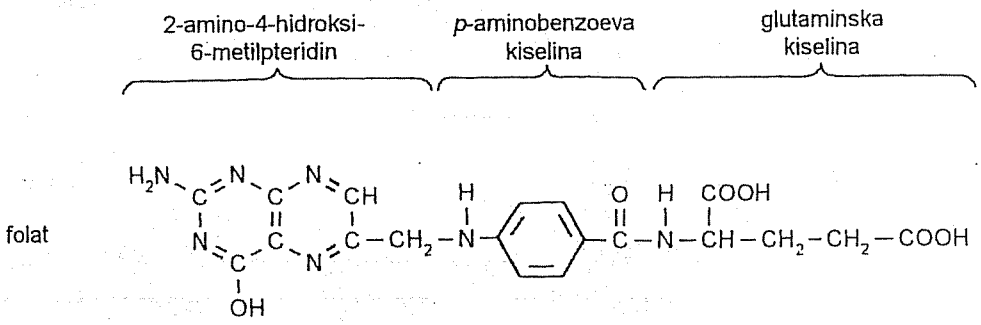
Folna kiselina

U mnogim reakcijama biosinteze gde je potreban prenos metil- ili metilenskih grupa učestvuje **tetrahidrofolna kiselina**:



tetrahidrofolna kiselina (H_4-folat)

Osnovno jedinjenje koje čini ovaj koenzim je vitamin **folna kiselina**:



To je složeno organsko jedinjenje koje pored dela ciklične strukture sadrži i p-aminobenzoevu i glutaminsku kiselinu.

Značajan faktor rasta nekih mikroorganizama je p-aminobenzoeva kiselina koja ulazi u sastav folne kiseline. **Sulfonamidi** su slične strukture sa p-aminobenzoevom kiselinom, pa ugrađivanjem u molekul folne kiseline deluju baktericidino.

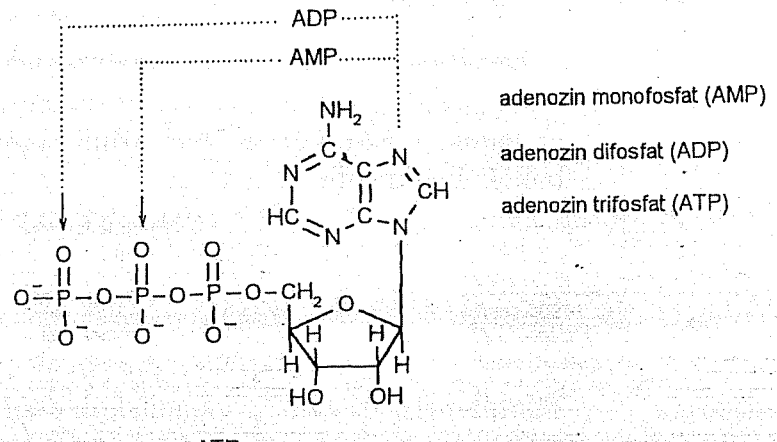
Nedostatak folne kiseline dovodi do razvoja jedne vrste anemije.

Hronični alkoholizam može dovesti do deficita folne kiseline.

Adenozintrifosfat ili ATP

Adenozintrifosfat je nukleotidni koenzim, jedinjenje koje se sastoji iz nukleozida adenozina i tri ostatka fosforne kiseline:

Vidite o nukleinskim kiselinama, str. 265.

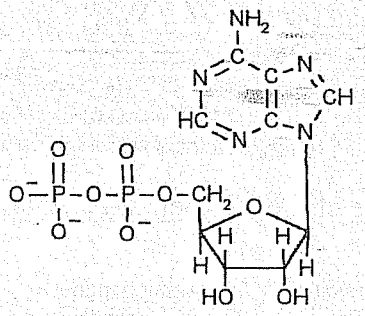


ATP

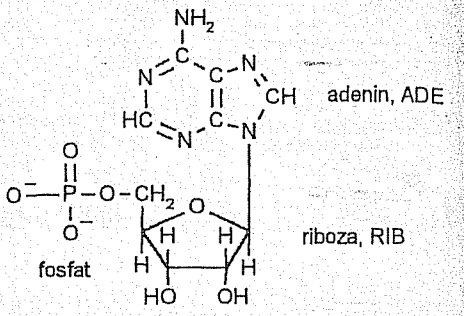
ATP sadrži dve energijom bogate anhidridne veze i sudeluje u mnogim reakcijama kao prenosilac energije. Slobodna energija „deponovana" u molekulu ATP-a može se koristiti prema potrebi.

Oslobođena energija tokom metabolizma deponuje se u obliku ATP-a, str. 235.

Jedan način korišćenja slobodne energije deponovane u molekulu ATP-a ostvaruje se prenosom fosfatnih grupa na molekul suptrata. Ovaj prenos katalizuju enzimi kinaze. U reakciji prenosa fosfatnih grupa nastaju jedinjenja sa manje fosfatnih ostataka, **adenozin difosfat**, ili **ADP, i adenozin monofosfat**, ili **AMP**:



adenozin difosfat, ADP



adenozin

P ——— RIB — ADE —

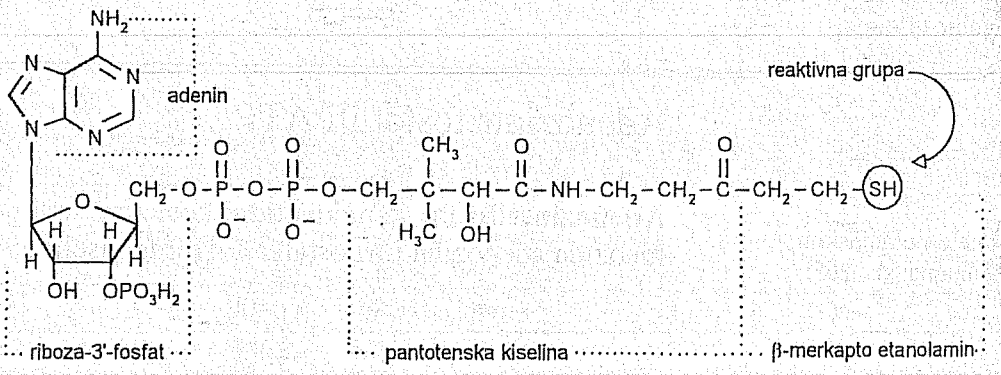
adenozin monofosfat, AMP

Iz ADP-a se može ponovo sintetizovati ATP pomoću energetski bogatih fosfata. ATP predstavlja važan „depo" energetski bogatih fosfata ili uopšte hemijske energije.

Koenzim A

Koenzim A učestvuje u prenosu acil-ostataka.

Koenzim A je složene građe i sastoji se iz **pantotenske kiseline, vitamina iz grupe B_2**, fosforilovanog nukleotida adenozina, međusobno vezanih pirofosfatnim vezama. Za pantotensku kiselinu nalazi se vezan i β-merkaptoetilamin:



Tioestri su analogni estrima, ali su reaktivniji.

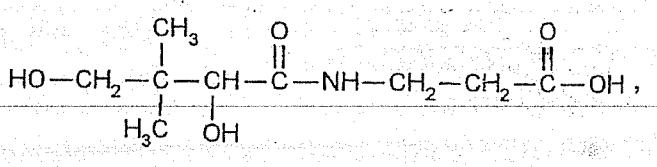
Slobodna SH-grupa u molekulu koenzima A može reagovati sa karboksilnim grupama i graditi tioestre. Najvažniji tioestar je **acetil-CoA**, značajan metabolički intermedijat:

$$CH_3 - CO - S - CoA$$

Pantotenska kiselina

Vitamin je i pantotenska kiselina.

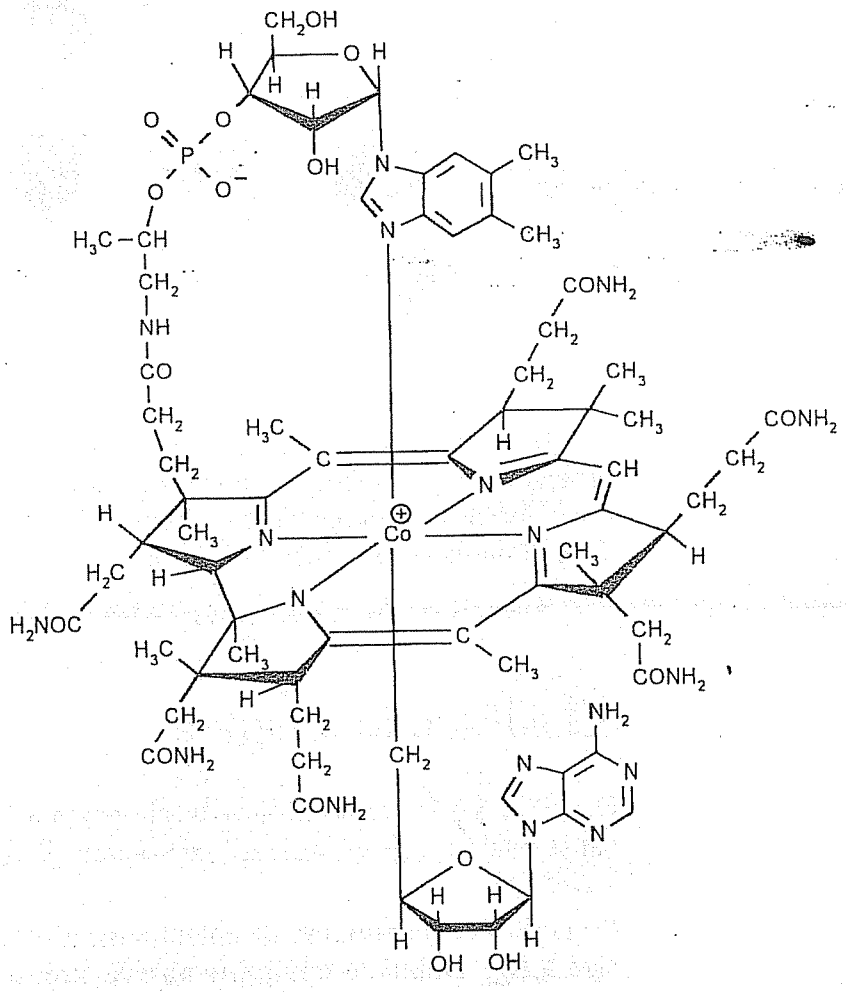
Pantotenska kiselina je vitamin koji ulazi u sastav koenzima A. To je dipeptid:



esencijalni sastojak hrane.

Vitamin B_{12} ili kobalamin

Izomeraze su enzimi za čiju aktivnost obično nisu potrebni koenzimi. Međutim, u nekim reakcijama, kao u slučajevima unutarmolekulskog premeštanja nekih grupa, aktivnost enzima zavisi od prisustva **kobalamin-koenzima**. Kobalamin-koenzim je metilovani **kobalamin** ili **vitamin B_{12}**, jedinjenje izuzetno složene građe:



Četiri pirolova prstena u kobalaminu grade strukturu sličnu porfirinima oko atoma kobalta.

Vitamin B_{12} je vitamin sa najsloženijom strukturom, u čiji sastav ulazi jedan atom kobalta.

Kobalamin ima formulu $C_{63}H_{90}O_{14}N_{14}PCo$.

Vitamin B_{12} mogu da sintetizuju samo neke vrste mikroorganizama, a za apsorpciju ovog vitamina u crevima potreban je jedan protein koji se sintetizuje samo u želucu.

Za rasvetljavanje strukture ovog vitamina bilo je potrebno 10 godina.

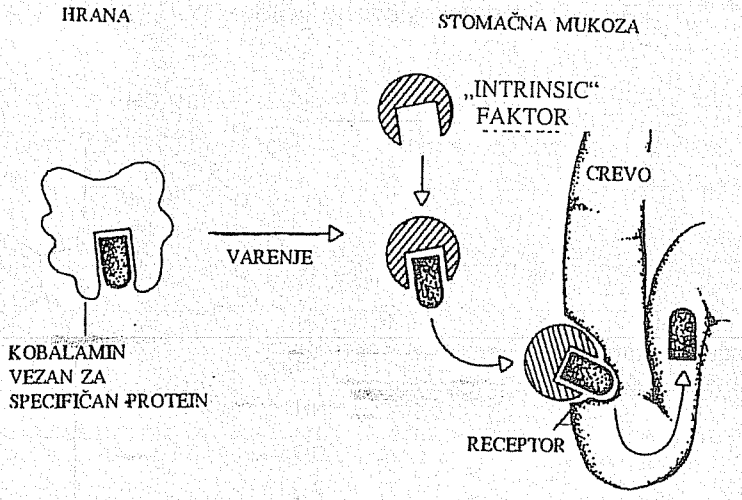
Kobalamin-koenzim ima važnu ulogu u reakcijama premeštanja čitavih delova molekula ili učestvuje u prenosu metil-grupa. Nedostatak ovog koenzima, kao posledica nedostatka vitamina B_{12}, naročito se ogleda u poremećajima sinteze nukleinskih kiselina. Zato se ovaj nedostatak posebno odražava

na procese i sintezu proliferativnih tkiva, kao što su koštana srž ili ćelijsko razmnožavanje.

Perniciozna anemija je posledica nedostatka vitamina B_{12}.

Stomačna mukoza sekretuje jedan poseban glikoprotein koji specifično vezuje vitamin B_{12}. Iz ovog kompleksa se vitamin oslobađa u toku varenja. Vitamin B_{12} je veoma nepostojan u slobodnom obliku, pa se vezivanjem za protein štiti od razlaganja.

Sinteza jednog drugog glikoproteina, **intrinsic-faktora**, takođe se odigrava u želucu. Ovaj protein ne samo da ima zadatak da štiti vitamin B_{12} u crevnom traktu od razlaganja, već pomaže njegovu apsorpciju. On olakšava vezivanje za specifične receptore u crevnoj mukozi.



Atrofija stomačne mukoze dovodi do nedostatka ovih specifičnih glikoproteina i do poremećaja u apsorpciji, što dovodi do deficita vitamina B_{12}. Ovaj deficit ima za posledicu poremećaj u stvaranju eritrocita, što dovodi do nastajanja **perniciozne anemije**.

Klasifikacija enzima

Danas je poznat veliki broj različitih enzima. U početku otkrivanja i istraživanja enzima nije postojala klasifikacija ili racionalna nomenklatura ovih jedinjenja.

Prvi otkriveni enzimi bili su enzimi koji učestvuju u varenju različitih sastojaka hrane. Dobili su **trivijalne nazive**, koji su još danas u upotrebi, kao što su, na primer, **pepsin ili tripsin**. Drugi enzimi su dobili nazive **prema supstratu** na koji deluju uz dodatak sufiksa -aza. Tako je, na primer, enzim koji katalizuje razgradnju karbamida ili uree nazvan **ureaza**, enzim koji katalizuje hidrolizu skroba **amilaza**, hidrolizu masti **lipaza** ili proteina **proteaza**.

Enzimi su nazivani i **prema vrsti reakcije** koju katalizuju, pa su enzimi koji katalizuju reakcije, oksidacije, nazvani **oksidazama**. Zbog toga je za jedan enzim postojalo više naziva, pa je dolazilo do nesporazuma, posebno u novije vreme, kada je već bio otkriven veliki broj enzima. Zato je 1972. godine usvojen jedan način klasifikacije i nomenklature enzima.

Prema ovoj klasifikaciji svi enzimi su svrstani u šest glavnih grupa prema tipu hemijske reakcije koju katalizuju. To su **oksidoreduktaze, transferaze,**

hidrolaze, liaze, izomeraze i ligaze. U tabeli 9 dat je pregled glavnih grupa enzima i tipovi hemijskih reakcija koje katalizuju.

TABELA 9. – KLASIFIKACIJA ENZIMA

Glavne grupe i podgrupe	Tipovi reakcija koje katalizuju
1. Oksidoreduktaze	Reakcije oksidacije i redukcije
2. Transferaze prenose	Prenos alkil-, acil-, amino-, glikozidnih, fosfatnih,
– C_1 grupe	aldehidnih i drugih grupa
– acil ostatke	
– glikozidne ostatke	
– grupe koje sadrže N ili S	
3. Hidrolaze razlažu	Reakcije hidrolize estara, glikozida, peptida
– estarske veze	
– glikozidne veze	
– peptidne veze	
4. Liaze	Reakcije eliminacije ili adicije na dvogubu vezu
5. Izomeraze	Reakcije preraspodele u molekulu
6. Ligaze	Reakcije stvaranja veza: C-C, C-S, C-O i druge

Enzim lipaza koji katalizuje reakciju hidrolize triacilglicerola prema savremenoj klasifikaciji i nomenklaturi je triacilglicerol-acilhidrolaza i označava se i brojevima EC.3.1.1.3.

U svakoj od ovih grupa postoji i više podgrupa i klasa. Grupa, podgrupa i klasa kojoj pripada jedan enzim označava se sa četiri broja. Svaki je enzim „registrovan" ovim brojevima, ali ima i svoj naziv. Naziv enzima se izvodi iz imena supstrata ili tipa reakcije koju enzim katalizuje, uz dodatak sufiksa -aza.

Oksidoreduktaze su enzimi koji katalizuju reakcije oksidacije i redukcije.

U kliničkoj praksi uobičajeno je označavanje enzima upotrebom skraćenica. Tako se, na primer, alaninamino transferaza označava sa ALT, aspartatamino transferaza sa AST, a laktat dehidrogenaza sa LDH.

Ponovite o koenzimima oksido-reduktaza, str. 163.

Jedna od najvažnijih grupa enzima su **oksidoreduktaze.** Ova grupa enzima katalizuje veoma važne reakcije za žive sisteme, biološke oksidacije i redukcije. U reakcijama koje katalizuju deluju sa odgovarajućim koenzimima, FAD, FMN, NAD^+ ili $NADP^+$. Postoji više podgrupa oksidoreduktaza. Tako **oksidaze** omogućavaju prenos vodonika ili elektrona na molekul kiseonika:

$$DH_2 + O_2 \rightarrow D + H_2O_2,$$

dok **oksigenaze** katalizuju uvođenje atoma kiseonika u supstrat:

$$DH_2 + O_2 + R\text{-}H \rightarrow D + R\text{-}OH + H_2O_2.$$

Mogu se razlikovati sledeće oksidoreduktaze: oksidaze, oksigenaze, dehidrogenaze i reduktaze.

Dehidrogenaze katalizuju oduzimanje vodonika iz molekula supstrata. Jedna značajna dehidrogenaza je **laktatdehidrogenaza**, LDH, koja katalizuje reakciju oduzimanja vodonika iz supstrata L-laktata uz učešće koenzima NAD^+:

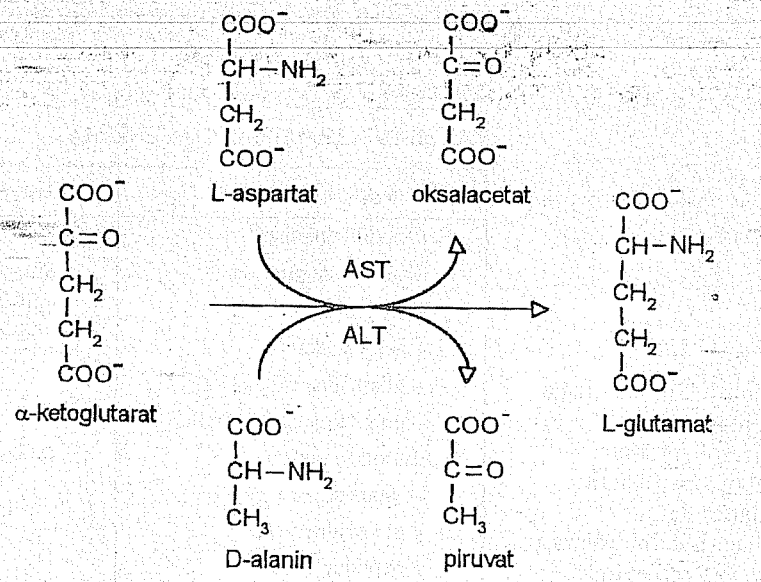
$$\underset{\text{L-laktat}}{CH_3\text{-}CHOH\text{-}COO^-} + NAD^+ \underset{\text{LDH}}{\rightleftharpoons} \underset{\text{piruvat}}{CH_3\text{-}CO\text{-}COO^-} + NADH + H^+$$

Transferaze su grupa enzima koja katalizuje prenos različitih grupa.

Transferaze su posle oksido-reduktaza najbrojnija grupa enzima. Katalizuju reakcije prenosa čitavih grupa atoma sa molekula na molekul, kao što su metil ili amino-grupe ili fosfatni ili šećerni ostaci. U reakcijama prenosa učestvuju specifični koenzimi. Postoji više podgrupa transferaza.

Posebno mesto u metabolizmu imaju reakcije prenosa amino- i acil-grupa.

Transaminaze su veoma značajne transferaze koje katalizuju prenos amino-grupa. Ako se ovaj prenos vrši sa aminokiselina, kao proizvodi nastaju odgovarajuće ketokiseline. Tako **aspartat transferaza AST** katalizuje prenos amino grupe sa L-aspartata, a **alanin transferaza ALT** sa alanina:



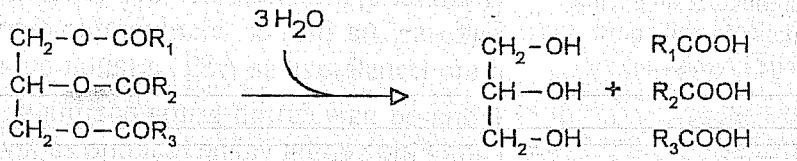
Hidrolaze su enzimi koji katalizuju reakcije hidrolize koje se odvijaju uz učešće molekula vode.

Hidrolaze su brojni enzimi koji katabolizuju uglavnom kataboličke reakcije. Svoja katalitička dejstva ostvaruju bez učešća koenzima, ali je često neophodno prisustvo metalnih jona. Hidrolizuju više vrsta hemijskih veza – estarske, peptidne ili glikozidne. Prema vrsti veza koje hidrolizuju razlikuje se više vrsta hidrolaza.

U grupu hidrolaza spadaju esteraze, glikozidaze i proteaze.

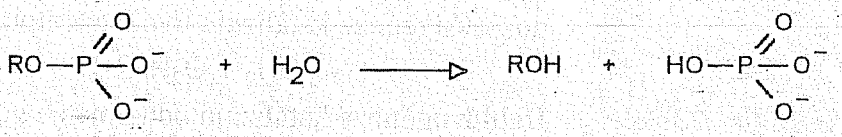
Esteraze su hidrolaze koje katalizuju razgradnju estarskih veza. Tako, na primer, **lipaze** hidrolizuju estarske veze u molekulima prostih ili složenih lipida. Hidrolizom triacilglicerola, estara glicerola sa masnim kiselinama, pod uticajem lipaza nastaju:

Hidroliza triacilglicerola je značajna u metabolizmu lipida.



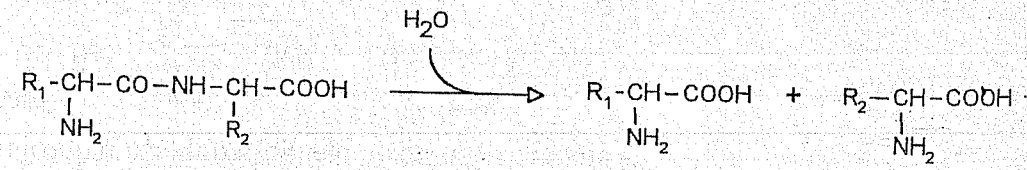
Esteraze su i **fosfataze,** enzimi koji katalizuju hidrolizu estara fosforne kiseline:

Esteraze su i lipaze i fosfataze.



Hidrolizu peptidnih veza katalizuje značajna grupa enzima, **proteaza**:

Proteaze su raznovrsna grupa enzima koji učestvuju u razgradnji proteina.

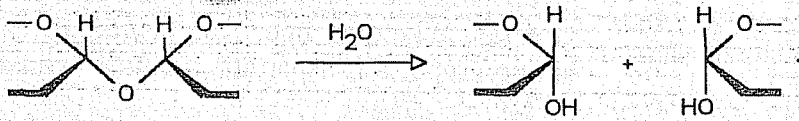


Ponovite o varenju proteina, str. 116.

Postoje razne vrste proteaza sa specifičnim delovanjem, kao što su **pepsin, tripsin** i **himotripsin.**

Glikozidaze su značajne za metabolizam ugljenih hidrata.

Isto tako, značajna i raznovrsna grupa esteraza su i **glikozidaze.** Ovi enzimi katalizuju reakcije hidrolize glikozidnih veza oligosaharida i polisaharida:



Mnoge metaboličke reakcije katalizovane su glikozidazama, kao što su, na primer, α-amilaza ili različite disaharidaze.

Značajni enzimi su i liaze, izomeraze i ligaze.

Liaze katalizuju reakcije odvajanja raznih grupa ili malih molekula (ugljen-dioksida, vode ili amonijaka) iz supstrata. One katalizuju i reakcije adicije na dvogube veze.

Izomeraze deluju na razne vrste izomera, optičke, geometrijske ili položajne katalizujući njihovo pretvaranje, dok sintetičke reakcije u kojima nastaju razne veze (C–C, C–O, C–N, C–S) katalizuju **ligaze**.

Numeričke oznake enzima prema internacionalnoj klasifikaciji

Jedan detaljniji pregled sistematizacije enzima

1. **Oksido-reduktaze** katalizuju reakcije oksidacije i redukcije. To su enzimi koji deluju na:
   - 1.1. –CH–OH
   - 1.2. –C=O
   - 1.3. –C=CH–
   - 1.4. $–CH–NH_2$
   - 1.5. –CH–NH–
   - 1.6. NADH, NADPH.
2. **Transferaze** su enzimi koji katalizuju prenos funkcionalnih grupa:
   - 2.1. grupe sa jednim C-atomom
   - 2.2. aldehidne ili keto grupe
   - 2.3. acil-grupe
   - 2.4. glikozidne grupe
   - 2.7. fosfatne grupe
   - 2.8. grupe sa sumporom.
3. **Hidrolaze** su enzimi koji katalizuju reakcije hidrolize:
   - 3.1. estara
   - 3.2. glikozidnih veza
   - 3.4. peptidnih veza
   - 3.5. drugih C–N veza
   - 3.6. anhidrida kiselina.
4. **Liaze** katalizuju adicije na dvogube veze:
   - 4.1. –C=C–
   - 4.2. –C=O
   - 4.3. –C=N–.
5. **Izomeraze** katalizuju reakcije izomerizacije:
   - 5.1. racemaze.
6. **Ligaze** katalizuju reakcije stvaranja veza uz učešće ATP-a:
   - 6.1. C–O
   - 6.2. C–S
   - 6.3. C–N
   - 6.4. C–C.

Enzimi i bolesti

Klinička enzimologija se bavi i određivanjem promena aktivnosti enzima u telesnim tečnostima i tkivima tokom bolesti.

Razvojem biohemijskih istraživanja proširena su znanja o enzimima, njihovoj strukturi, aktivnosti i njenom regulisanju. Nađene su i pogodne metode za određivanje aktivnosti enzima. Sve je ovo omogućilo istraživanja različitih enzima u telesnim tečnostima i tkivima i razumevanje njihovog značaja u funkcionisanju ćelija organizma.

Dokazalo se, zatim, da se aktivnosti nekih enzima karakteristično menjaju kod patoloških stanja. Tako su uočene smanjene aktivnosti enzima kod oboljenja nekih organa ili kod mnogih naslednih bolesti. Povećane aktivnosti drugih enzima u krvi pojavile su se zbog razgradnje nekih tkiva. Zato su u medicinskoj dijagnostici uvedena određivanja aktivnosti nekih enzima kao značajnih biohemijskih parametara. Ovi parametri su se pokazali posebno korisnim jer su određivanja enzima i specifična i osetljiva, tako da su postala nezaobilazan način za postavljanje dijagnoze, za prognozu i praćenje razvoja i lečenje bolesti.

U novije vreme otkriva se sve veći broj enzima od dijagnostičkog značaja. Pored novih enzima, istražuju se i pronalaze i nove hemijske metode za određivanje njihove aktivnosti.

Najnovija su istraživanja lizozomalnih enzima, kao i enzima koji učestvuju u metabolizmu kolagena.

Neki enzimi od dijagnostičkog značaja čija se aktivnost svakodnevno određuje u kliničkoj praksi dati su u tabeli 10.

TABELA 10. – ENZIMI OD DIJAGNOSTIČKOG ZNAČAJA

Enzim	Glavni uzrok promene u aktivnosti
α-amilaza	akutni pankreatitis
Kisela fosfataza	karcinom prostate
Alkalna fosfataza	bolesti kostiju i jetre, posebno žučnog trakta
Aspartat-transaminaza	infarkt miokarda, bolesti jetre
Alanin-transaminaza	bolesti jetre
Laktat-dehidrogenaza	infarkt miokarda i druge bolesti
Kreatin-kinaza	infarkt miokarda, bolesti mišića
γ-glutamiltransferaza	bolesti jetre, alkoholizam

U mokraći se često određuje aktivnost N-acetilglukozaminidaze (NAG) kod oboljenja bubrega i odbacivanja transplatata.

Enzimi u ćelijama i krvi

Enzimi su u ćelijama složeni na određeni način.

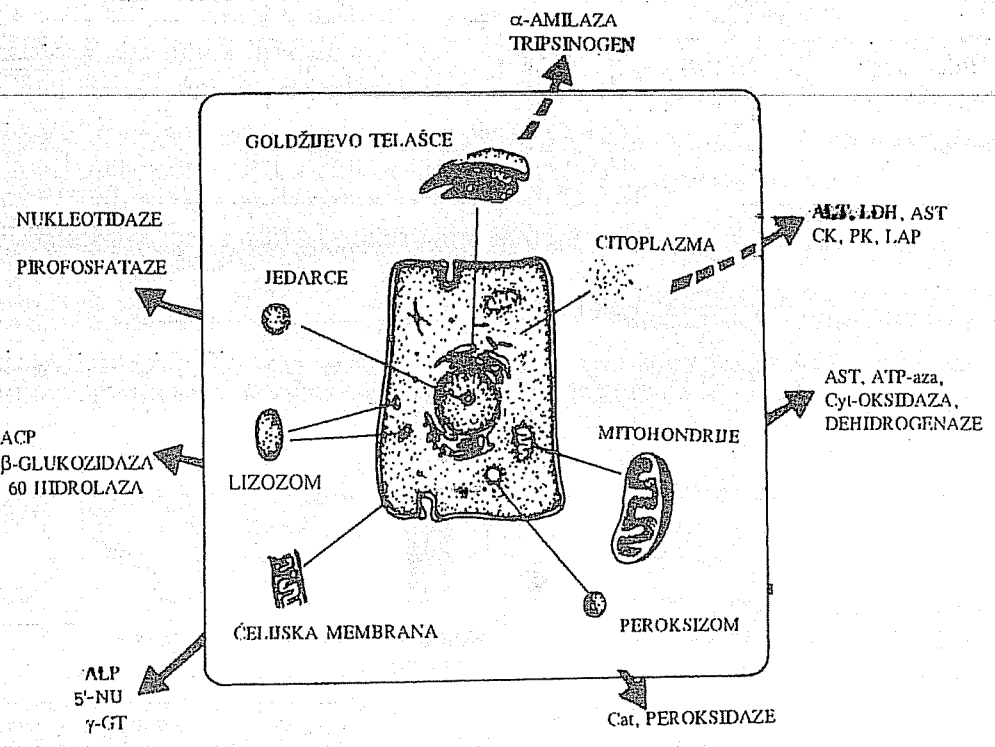
Mnogobrojni enzimi koji deluju u živim bićima sintetizuju se u ćelijama, gde katalizuju brojne i složene procese. Ćelije nisu „vreće" u kojima se nalaze izmešane bezbrojne vrste enzima. Enzimi su, naprotiv, u ćelijama raspoređeni po određenom rasporedu na organelama, a čak postoji poseban raspored i u okviru ovih supćelijskih elemenata.

Pojedine ćelijske organele u zavisnosti od funkcije koju obavljaju u ćeliji sadrže i različite vrste enzima (v. sliku 109).

Iako se svi sintetizuju u ćeliji, jedni enzimi katalizuju reakcije unutar a drugi izvan ćelije.

Tako se u jezgru nalaze enzimi koji su u vezi sa funkcionisanjem genetskog aparata i sintezom nukleinskih kiselina. U mitohondrijama su smešteni enzimi koji katalizuju biološke oksidacije, proces oslobađanja hemijski vezane energije i njenu akumulaciju sintezom ATP-a. Ovi enzimi su čak i na specifičan način raspoređeni unutar ove organele. Enzimi koji učestvuju u sintezi proteina nalaze se smešteni u ribozomima, a u lizozomima se nalaze enzimi koji učestvuju u razgradnji raznih molekula. I citozol i ćelijska membrana imaju svoje posebne enzime.

Poznavanje lokalizacije enzima u ćeliji je značajno u kliničkoj enzimologiji.



Slika 109. – Lokalizacija enzima u ćeliji

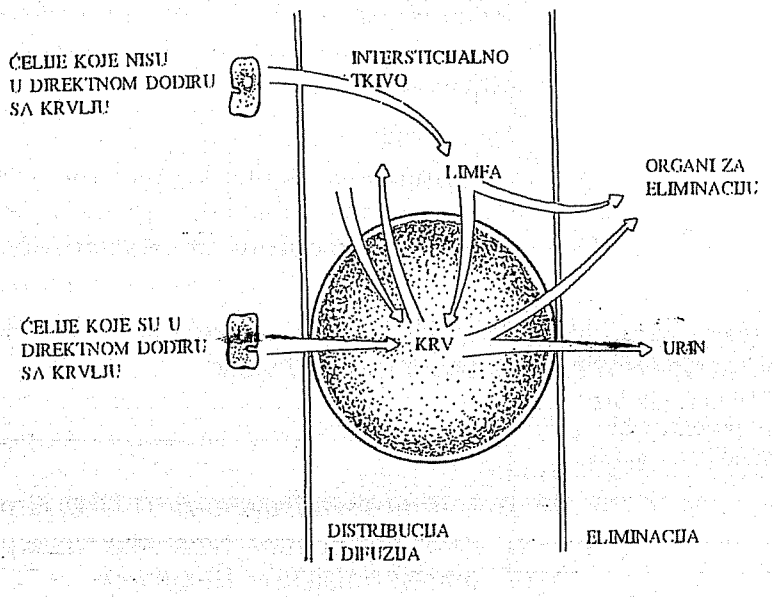
U poređenju sa aktivnostima u ćeliji, aktivnost unutarćelijskih enzima u serumu je pod normalnim uslovima mala. Ova aktivnost je posledica „rasipanja" enzima pri obnavljanju ćelija, posebno ćelija krvi, krvnih sudova i veoma prokrvljenih tkiva.

Povećana aktivnost nekih enzima u serumu se može naći i pri nekim fiziološkim uslovima, kao što je, na primer, porast aktivnosti kreatin-kinaze pri fizičkom naporu.

U krvi se nalaze specifični i nespecifični enzimi.

U krvi se mogu naći i enzimi koje sekretuju ćelije nekih tkiva. To su enzimi koji učestvuju u procesima koji se odigravaju u plazmi, kao što su procesi koagulacije.

Međutim, neke bolesti mogu dovesti do „patoloških" promena u aktivnostima enzima u krvi. Analiza ovih promena može ukazati na prirodu, intenzitet ili mesto razvoja patološkog procesa (v. sliku 110).



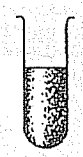
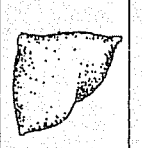
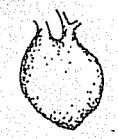
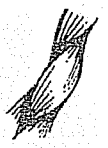
Slika 110. – Poreklo enzima u krvi

Enzimi kao „tkivni markeri"

Aktivnost nekih ćelijskih enzima je približno ista u različitim tkivima, kao što su, na primer, enzimi koji katalizuju procese glikolize. Drugi enzimi su karakteristični za posebna tkiva, kao što je alanin-transferaza za jetru ili kreatin-kinaza za srčane ili skeletne mišiće. Ovakva tkiva zbog svojih posebnih fizioloških funkcija sadrže jedan broj specifičnih enzima. Ovi enzimi karakteristični za tkiva predstavljaju **tkivne markere**. Analiza aktivnosti enzima tkivnih markera pruža podatke o mestu odigravanja patološkog procesa i njegovom intenzitetu. Primeri nekih enzima značajnih tkivnih markera dati su u tabeli 11.

TABELA 11. – RELATIVNA AKTIVNOST NEKIH ĆELIJSKIH ENZIMA U ODNOSU NA AKTIVNOST U SERUMU

Aktivnost LDH je najveća u ćelijama jetre i srca, a ALT je najaktivnija u hepatocitima.

	 NORMALNI SERUM	 ERITROCITI	 JETRA	 SRCE	 SKELETNI MIŠIĆI
AST	1	x 15	x 7 000	x 8 000	x 5 000
ALT	1	x 7	x 3 000	x 400	x 300
LDH	1	x 300	x 1 500	x 1000	x 700
CK	1	x < 1	x < 10	x 100 000	x 50 000

Kao što se može iz tabele videti, većina enzima se nalazi u ćelijama više različitih tkiva, ali postoje razlike u aktivnostima. Tako je aktivnost kreatin-kinaze u mišićima 50 000, a u srčanom mišiću 10 000 puta veća nego u serumu. Prema tome, retki su enzimi koji su apsolutno specifični za jedan organ. Ovakav nedostatak apsolutne specifičnosti nadoknađuje se analizom višestrukih enzimskih oblika – **izoenzima**.

Izoenzimi

Jedan isti enzim se može javiti u više oblika. Iako se ovi oblici međusobno razlikuju po nekim hemijskim ili fizičkim osobinama, oni katalizuju istu hemijsku reakciju.

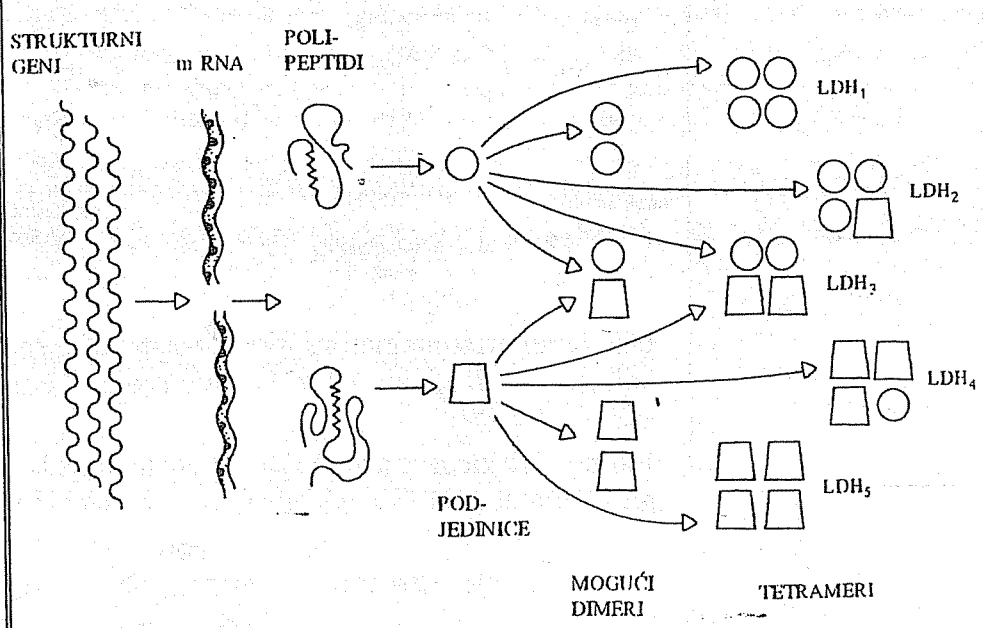
Mnogi enzimi se javljaju u izoenzimskim oblicima, a obilnost izoenzima u različitim tkivima nije ravnomerna. Dokazane su razlike u aktivnostima izoenzima između različitih organa, ćelija ili unutarćelijskih organela. Aktivnosti nekih izoenzima su karakteristične za pojedina tkiva pa, pored enzima, i izoenzimski oblici su takođe važni tkivni markeri.

Aktivnost izoenzima se može odrediti na osnovu razlika u elektroforetskoj pokretljivosti i na osnovu postojanosti prema hemijskim i toplotnim uticajima.

Najpoznatiji, često određivani u kliničkoj praksi su izoenzimi laktat dehidrogenaze i kreatin-kinaze.

Laktat-dehidrogenaza (LDH) je oligomerni enzim koji se sastoji iz četiri podjedinice. Samo dve vrste polipeptida izgrađuju molekul enzima: M (mišićni) i H (srčani).

Asocijacijom ovih polipeptida u različitim odnosima nastaje pet izoenzimskih oblika laktat-dehidrogenaze: LDH_1, LDH_2, LDH_3, LDH_4 i LDH_5:

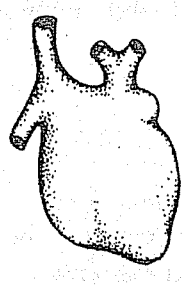


U različitim tkivima dokazane su različite aktivnosti izoenzima laktat--dehidrogenaze.

Molekul **kreatin-kinaze** je dimer, sastavljen iz dve vrste polipeptidnih lanaca: M (mišićni) i B (moždani). Poznata su tri izoenzima kreatin-kinaze koji nastaju iz ovih polipeptida: CK-1 (BB), CK-2 (MB) i CK-3 (MM).



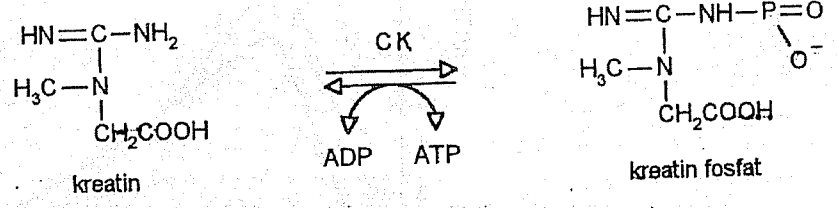
Enzimi karakteristični za bolesti srca



Za bolesti srca posebno su karakteristični izoenzimi CK-2 i LDH-1.

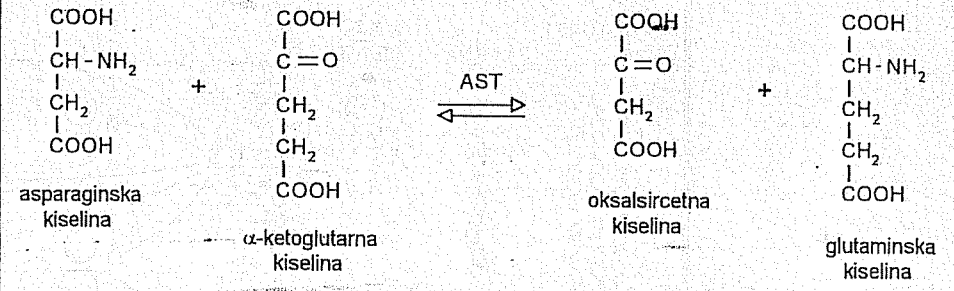
Povećane aktivnosti enzima i izoenzima **laktat-dehidrogenaze** i **kreatin--kinaze,** kao i **aspartat-aminotransferaze (AST)** karakteristične su za poremećaje u radu srčanog mišića.

Kreatin-kinaza (CK) je enzim koji katalizuje povratnu reakciju fosforilacije kreatina:



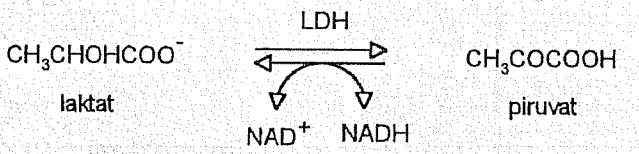
Ovim enzimom su posebno bogate ćelije skeletnih mišića i srčanog mišića.

Aspartat-aminotransferaza (AST) katalizuje reakciju transaminacije, prenosa amino-grupa sa asparaginske kiseline na α-ketoglutarnu kiselinu:



Iako je aspartat-aminotransferaza rasprostranjena u mnogim tkivima u najvećoj količini se nalazi u citoplazmi i u mitohondrijama ćelija srčanog mišića.

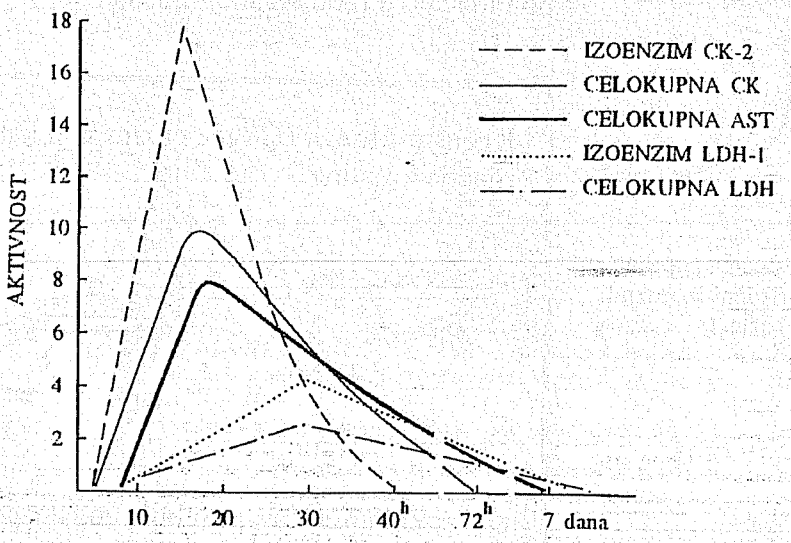
Laktat-dehidrogenaza (LDH) je enzim koji katalizuje prenos H-jona pri pretvaranju laktata u piruvat u prisustvu NAD^+:



Ovaj se enzim nalazi u citoplazmi svih ćelija u mnogo većoj koncentraciji nego u serumu (500 puta). Mala oštećenja tkiva dovode do znatnog porasta aktivnosti laktat-dehidrogenaze u serumu.

Infarkt miokarda je česta bolest u razvijenim zemljama. Posebno su podložne ovoj bolesti starije osobe i dijabetičari.

Infarkt miokarda je poremećaj u radu srca nastao kao posledica začepljenja jednog ili više krvnih sudova ugruškom krvi. Zaustavljanjem protoka krvi nastali nedostatak kiseonika dovodi do krupnih metaboličkih poremećaja u ćelijama srčanog mišića. Najznačajnija je smanjena sinteza ATP-a i nedostatak energije neophodne za rad srčanog mišića. Zbog toga dolazi do dezorganizacije ćelijske membrane i do potpune „smrti" ćelije i „izlivanja" ćelijskog sadržaja u okolinu. Zato se u serumu obolelih od infarkta miokarda mogu dokazati povećane aktivnosti ćelijskih enzima ovog tkiva (v. sliku 111).



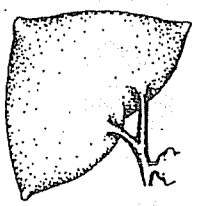
Slika 111. – Povećane aktivnosti nekih enzima u serumu kod infarkta miokarda

Kao što se iz slike 111 može videti, pojava ćelijskih enzima u serumu zavisi od vremena nastanka bolesti. Posle napada prvo se zapaža kratkotrajno povećanje aktivnosti kreatin-kinaze, skoro istovremeno sa povećanjem aktivnosti aspartat-aminotransferaze. Povećana aktivnost laktat-dehidrogenaze javlja se nešto kasnije, ali se i najduže zadržava u serumu.

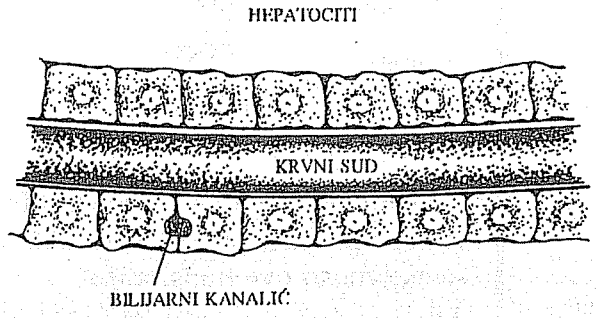
Za pojavu i napredovanje patološkog procesa posebno su značajni pokazatelji i povećane aktivnosti karakterističnih izoenzima kreatin-kinaze (CK-2) i laktat-dehidrogenaze (LDH-1).

Određivanje aktivnosti kreatin-kinaze, laktat-dehidrogenaze i aspartat--aminotransferaze i karakterističnih izoenzima CK-2 i LDH-1 u dužem vremenskom periodu kod infarkta miokarda pružaju mogućnost praćenja razvoja bolesti, pa imaju i prognostički značaj.

Enzimi od značaja za bolesti jetre



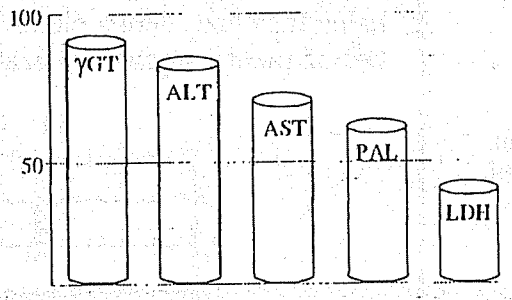
Jetra je jedan od organa najbogatijih enzimima. Dve trećine proteina koji čine hepatocite čine enzime koji katalizuju oko 1 000 različitih hemijskih reakcija. Kako je jetra jedan od organa veoma bogatih krvnim sudovima sa posebno propustljivim kapilarima (v. sliku 112), oslobođeni enzimi iz hepatocita kod bolesti veoma brzo i direktno prelaze u krv.



Slika 112. – Tkivo jetre

Aktivnost γ-GT je povećana u serumu alkoholičara. To je i jedan od „markera" alkoholizma.

Različiti poremećaji u funkciji jetre praćeni su brojnim i karakterističnim promenama u aktivnosti enzima i specifičnih izoenzima u krvi. Najčešće se dokazuju povećane aktivnosti citoplazmatičnih i membranskih enzima, **γ-glutamil-transferaze, alanin-aminotransferaze i alkalne fosfataze.** Učestalosti nalaženja povećanih aktivnosti ovih enzima u serumu kod oboljenja jetre prikazane su na slici 113.



Slika 113. – Povećane aktivnosti enzima kod oboljenja jetre

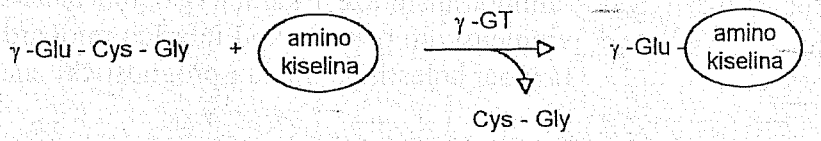
Najosetljiviji enzimski parametar hepatobilijarnih bolesti je aktivnost γ-glutamil-transferaze. Povećane aktivnosti ovog enzima dokazane su kod

svih poremećaja u funkciji hepatocita ili žučnih puteva i kod svih oblika oboljenja jetre.

Bilo koji oblik opstrukcije žučnih puteva dovodi do povećane sinteze alkalne fosfataze u susednim hepatocitima, odnosno njenog izoenzima karakterističnog za jetru.

γ-GT, ALT, ALP i njen izoenzim su značajni za dijagnozu bolesti jetre.

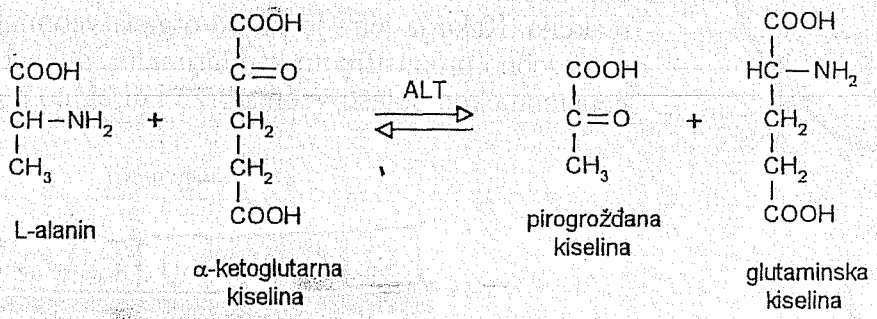
γ-glutamil-transferaza (γ-GT) je enzim koji katalizuje reakcije prenosa γ-glutamil ostataka sa glutationa na druga jedinjenja, aminokiseline ili peptide:



γ-glutamil transferaza se nalazi na ćelijskim membranama mnogih organa, gde učestvuje u reakcijama prenosa aminokiselina.

Vidi kod bolesti srca, str. 178.

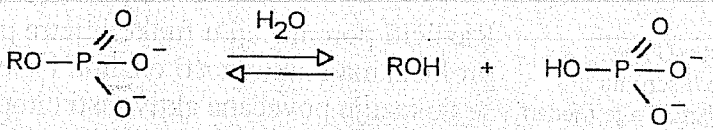
Alanin-aminotransferaza (ALT) katalizuje reakcije transaminacije, specifičnog prenosa amino-grupa sa L-alanina na α-ketoglutarat:



Kod oboljenja jetre promene u aktivnosti ove transaminaze su značajnije nego promene aspartat-transferaze. Najznačajnije su promene odnosa aktivnosti ove transferaze.

Pored aktivnosti alkalne fosfataze značajno je za druge bolesti i povećanje aktivnosti kisele fosfataze.

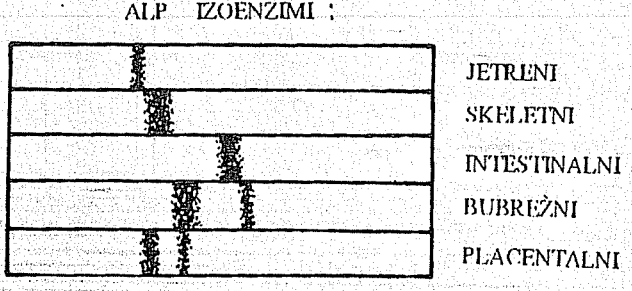
Alkalna fosfataza (ALP) je hidrolaza niske specifičnosti, koja katalizuje hidrolizu fosfatnih estara pri optimalnim vrednostima pH=10:



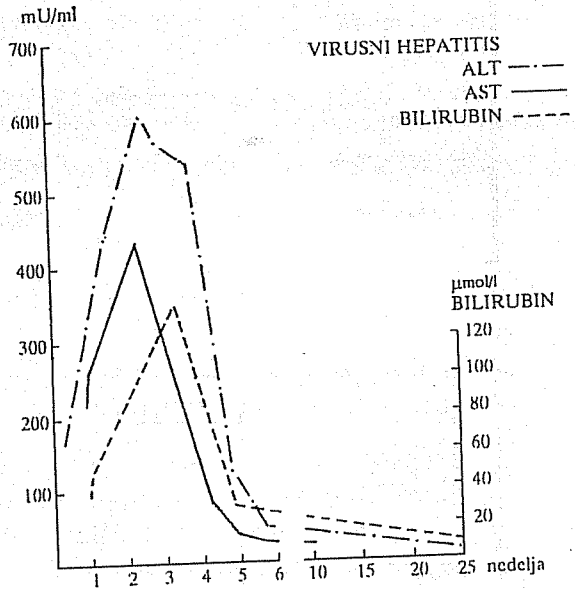
ALP u kostima učestvuje u procesima kalcifikacije. Kod mladih u serumu postoji povećana aktivnost alkalne fosfataze.

Ovaj se enzim nalazi u skoro svim tkivima vezan za ćelijske membrane, ali ga je najviše u crevnom epitelu, bubrežnim tubulama, kostima i placenti. U hepatobilijarnom traktu postoji specifičan izoenzim alkalne fosfataze. Jedna elektroforetska analiza izoenzima alkalne fosfataze iz raznih organa prikazana je na sledeći način:

Jedan oblik ALP sličan placentalnom izoenzimu javlja se kod malignih bolesti i predstavlja „tumorski marker".

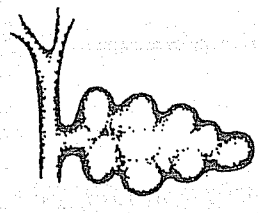


Nekroza jetrinih ćelija, kao na primer kod akutnog virusnog hepatitisa, praćena je oslobađanjem membranskih enzima: γ-glutamil-transferaze i alkalne fosfataze i citoplazmatične alaninamino-transferaze. Povećane aktivnosti transaminaza mogu se dokazati kod ove bolesti pre nego što dođe do povećanih količina bilirubina u krvi i do pojave žutice (v. sliku 114)



Slika 114. – Povećane aktivnosti enzima kod virusnog hepatitisa





Enzimi od značaja za bolesti pankreasa

Egzokrini pankreas luči 1 000 –1 500 ml pankreasnog soka. Ovaj sok sadrži, pored vode i neorganskih sastojaka, i brojne enzime koji katalizuju mnoge hemijske reakcije u toku varenja hrane. To su enzimi koji razgrađuju osnovne biomakromolekule ugljenih hidrata – α-amilaza, lipida – lipaza, i proteina – raznovrsne proteaze. Proteolitički enzimi se u ćelijama pankreasa sintetizuju i deponuju u neaktivnim oblicima. Sinteza ovakvih oblika predstavlja odbranu pankreasa od samosvarivanja.

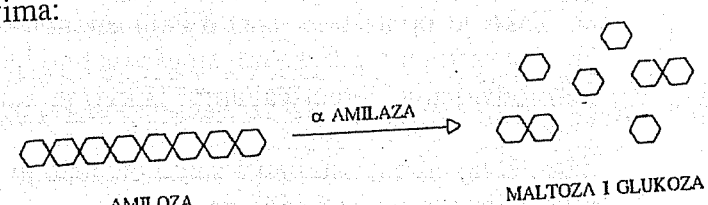
Pankreasni sok sadrži glikolitičke, lipolitičke i proteolitičke enzime.

Mogući su razni poremećaji u funkciji egzokrinog pankreasa, praćeni poremećajima u sintezi pankreasnog soka ili njegovoj sekreciji. Ovi poremećaji mogu dovesti do promena u aktivnostima pankreasnih enzima u samom organu, serumu i mokraći. Za dijagnozu poremećaja u funkciji pankreasa najčešće se određuju aktivnosti α-amilaze i lipaze, kao i više proteolitičkih enzima.

Za dijagnozu bolesti pankreasa najčešće se određuju aktivnosti α-amilaze, lipaze i tripsina u serumu i α-amilaze u mokraći.

α-amilaza je mali molekul koji se ekskretuje bubrezima.

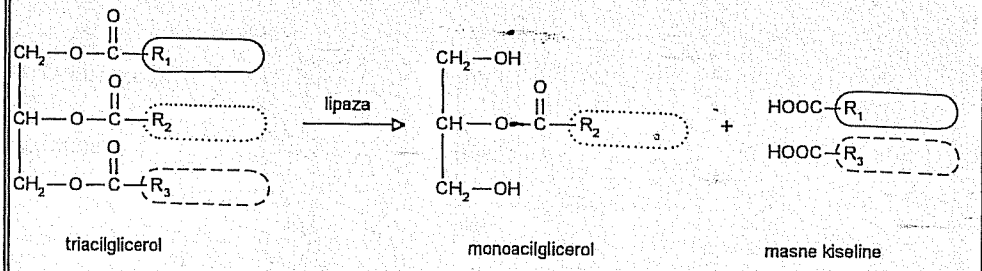
α-amilaza je glikohidrolaza koja katalizuje razgradnju složenih ugljenih hidrata, hidrolizom α-1,4-hemiacetalne veze u polisaharidnim nizovima:



Lipaza je specifični enzim za pankreas.

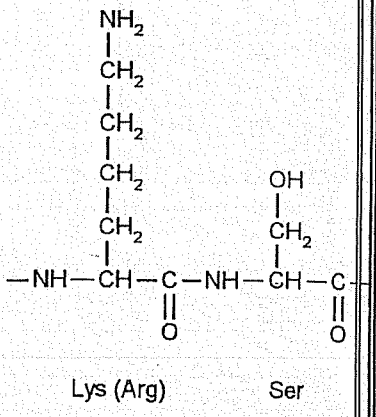
Aktivnost α-amilaze je dokazana u mnogim organima ili tkivima, a najveća je u pankreasu.

Lipaza je lipolitički enzim koji katalizuje hidrolizu i odvajanje dugolančanih masnih kiselina iz triacilglicerola:

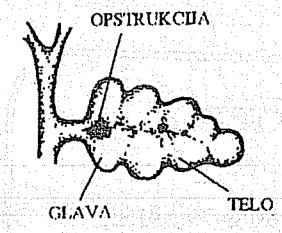


Delovanje lipaze omogućavaju žučne soli koje sa lipidima grade emulzije.

Tripsin je proteaza koja katalizuje hidrolizu proteina, i to specifičnih peptidnih veza koje nastaju iz karboksilnih grupa aminokiselina lizina ili arginina:



Pankreatitis: akutni ili hronični



Pankreatitis je bolest pankreasa koja se može javiti kao posledica preterane ishrane, konzumiranja alkohola ili opstrukcije žučnih ili pankreasnih kanala. Osnovni uzrok bolesti je oslobađanje pankreasnih enzima u samom pankreasu, tako da dolazi do „samosvarivanja" tkiva ovog organa. Aktivni enzimi se javljaju i u krvotoku, pa su određivanja aktivnosti ovih enzima u serumu i mokraći značajni dijagnostički pokazatelji.

Enzimi i lekovi

Poznato je više od 200 lekova koji deluju na aktivnost enzima stimulisanjem ili inhibiranjem njihove aktivnosti. Ovakvi uticaji najčešće su posledica indukcije ili inhibicije sinteze enzima u ćelijama. Postoje enzimi koji su posebno osetljivi na delovanje lekova, kao što su, na primer, membranski enzimi γ-glutamil-transferaza ili alkalna fosfataza.

Enzimi kao hemijski reagensi

Enzimi su i značajni hemijski reagensi. Zbog svog specifičnog delovanja na određene supstrate koriste se u hemijskim reakcijama kao specifični reagensi. Tako je upotrebom specifičnih enzima omogućena tačna kvantitativna analiza sastojaka u složenim smešama hemijski sličnih jedinjenja bez prethodnih odvajanja i prečišćavanja. Takvo je, na primer, enzimsko određivanje glukoze u serumu gde se kao reagens može upotrebiti enzim glukoza-oksidaza. Ovaj enzim katalizuje samo oksidaciju glukoze, dok na druge, po strukturi slične, monosaharide ne deluje.

Analiza aktivnosti enzima u telesnim tečnostima i ekskretima

Količina enzima u biološkom materijalu se ne može odrediti direktno, već posredno na osnovu reakcije koju katalizuju. Brzina hemijske reakcije katalizovane enzimom direktno je proporcionalna njegovoj količini. Određivanje brzine odigravanja ovakve reakcije, pod tačno određenim uslovima, čini osnovu za određivanje aktivnosti enzima u biološkom materijalu.

Za određivanje aktivnosti nekih enzima neophodan je poseban način čuvanja biološkog materijala do analize.

Brzina enzimske reakcije određuje se merenjem smanjenja količine supstrata na koji enzim deluje ili povećanjem proizvoda koji reakcijom nastaje u određenom vremenskom intervalu. Za određivanje ovih promena najčešće se upotrebljavaju spektrofotometrijska merenja u vidljivom ili UV-delu spektra.

Neki enzimi su posebno osetljivi na tragove metala u destilovanoj vodi.

Na aktivnost enzima deluju mnogi faktori, pa pri određivanju aktivnosti enzima oni moraju biti tačno definisani. To su, pre svega, koncentracija supstrata, temperatura i kiselost sredine u kojoj se reakcija odigrava. Takođe, na određivanje aktivnosti enzima značajno mogu uticati neke supstance, aktivatori ili inhibitori. Njihovo prisustvo i količina u analiziranom biološkom materijalu su često nepoznati i mogu dovesti do pogrešne procene aktivnosti.

Specifična aktivnost je aktivnost enzima izražena po jednom miligramu proteina.

Za izražavanje aktivnosti enzimskog dejstva upotrebljava se **međunarodna jedinica za aktivnost enzima (IU)**. To je ona količina enzima koja omogućava pretvaranje 1 μmol supstrata u jednom minutu.

Novija jedinica za enzimsku aktivnost je **katal (Cat)**. Količina enzima koja omogućava pretvaranje 1 μmol supstrata u jednoj sekundi ima aktivnost jednog katala. Aktivnost enzima se obično izražava brojem jedinica enzimske aktivnosti u određenoj zapremini uzorka (obično IU/L).

Enzimi su veoma značajni i specifični sastojci živih bića. Ovde je dat samo kratak njihov prikaz, pa se potrudite da odgovorite na sva pitanja.

1. Koja su specifična delovanja enzima?
2. Šta su a) apoenzim, b) koenzim, c) kofaktor?
3. Šta je aktivni centar enzima?
4. Osnovna pretpostavka za katalitičku aktivnost enzima je stvaranje kompleksa enzim-supstrat. Na koji način on nastaje?
5. Na koji način enzimi ubrzavaju hemijsku reakciju?
6. Šta je V_{max}, a šta K_m? U kakvom su međusobnom odnosu? Zašto je značajna K_m?
7. Koji faktori utiču na enzimsku aktivnost?
8. Na koji se način reguliše aktivnost enzima u živim sistemima?
9. Šta su proenzimi? Zašto nastaju ovakvi enzimski oblici?
10. Kako deluju enzimski „otrovi"?
11. Kakva razlika postoji između različitih oblika inhibicije?
12. Po čemu se razlikuju konkurentna i alosterična inhibicija?
13. Zašto je za neke enzime potrebno prisustvo koenzima?
14. Na koji način učestvuju prostetične grupe u katalitičkoj aktivnosti enzima? Navedi primere.
15. Koji vitamini rastvorni u vodi čine koenzime nekih enzima?
16. Na osnovu čega se klasifikuju enzimi?
17. Kakva je razlika između hidrolize i hidrolaza?
18. Koji su najbolji supstrati za: a) proteaze, b) glikozidaze, c) maltazu? Koje vrste reakcija katalizuju ovi enzimi?
19. Povećane aktivnosti transaminaza mogu ukazati na patološke promene kod: srčanog tkiva, jetre ili pankreasa?
20. Koji procesi dovode do porasta enzima u krvi?
21. Šta su izoenzimi i koji su izoenzimi LDH i CK karakteristični za poremećaje u srčanom mišuću?
22. Koju reakciju katalizuje γ-glutamil-transferaza? Za koja patološka stanja je karakteristična povećana aktivnost ovog enzima?
23. Koji su enzimi karakteristični za bolesti pankreasa?
24. Da li se enzimi mogu upotrebiti kao hemijski reagensi? Navedi pogodnosti ove upotrebe.
25. Kako se određuje aktivnost enzima i kako se izražava u biološkom materijalu?

Lipidi i lipoproteini

Uvod i podela

Lipidi su heterogena grupa jedinjenja raznovrsnih struktura ali sličnih fizičko-hemijskih osobina. Ograničene su rastvorljivosti u vodi, ali se dobro rastvaraju u nepolarnim organskim rastvaračima. Glavne lipidne klase čine **masne kiseline, triacilgliceroli, glicerofosfolipidi, sfingolipidi, prostaglandini, steroidi** i druge manje obilne supstance u živim bićima koje se rastvaraju u mastima.

Lipidi se rastvaraju u etru, hloroformu i benzenu ili u drugim nepolarnim organskim rastvaračima.

Postoje neke osobine koje su zajedničke za određene grupe lipida. Tako se masne kiseline, steroidi i prostaglanini **ne mogu saponifokovati alkalijama**, jer ne sadrže estarski vezane masne kiseline. Za razliku od njih, triacilgliceroli, fosfo- i sfingolipidi **se saponifikuju**.

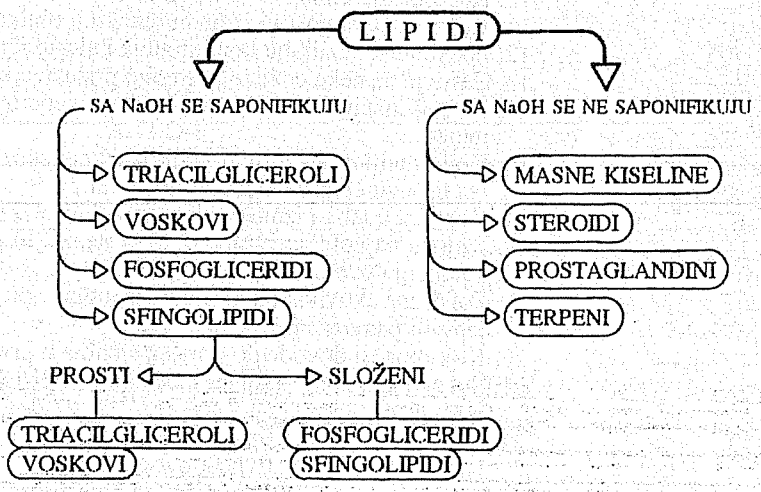
Najraspostranjeniji lipidi u prirodi su masti i ulja.

Masti i ulja se sastoje pretežno iz triacilglicerola.

Lipidi koje čine samo estri alkohola i masnih kiselina su **prosti**. Prosti lipidi su triacilgliceroli ili voskovi. **Složeni** lipidi, pored alkoholne komponente i ostataka masnih kiselina, sadrže i druga jedinjenja. Takvi su, na primer, fosfogliceridi, glikolipidi ili sfingolipidi.

Triacilgliceroli i fosfolipidi kao osnovnu komponentu u svojoj strukturi sadrže glicerol, pa su to **glicerolipidi**, a sve grupe lipida koje pored lipidnih komponenata imaju i fosfornu kiselinu su **fosfolipidi**.

Lipidi nisu rastvorljivi u vodi, pa radi transporta telesnim tečnostima više vrsta lipida grade sa proteinima komplekse – **lipoproteine**.



Slika 115. – Klase lipida

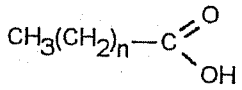
I pored svega, različite vrste lipida imaju, pored rastvorljivosti, i druge zajedničke osobine. Zajednički prekursor iz koga se u živim bićima sintetizuju svi lipidi je acetil CoA, te su različite lipidne klase međusobno metabolički povezane.

Na slici 115 date su klase prostih i složenih lipida.

Lipidi sadrže dvostruko više energije od ugljenih hidrata. Uneti hranom više nego što je potrebno deponuju se, a telesne rezerve se troše prema potrebi.

Lipidi su značajni sastojci čovekove ishrane. To su jedinjenja bogata energijom, bogatija od ugljenih hidrata, pa predstavljaju „kondenzovani" izvor energije. Pored toga što predstavljaju važan izvor energije, lipidi imaju i druge značajne uloge. Slojevi lipida štite osetljive organe i predstavljaju toplotni izolator, a neki imaju i specifične uloge u organizmu. Naročito je značajna uloga lipida u izgradnji ćelijskih membrana i drugih ćelijskih struktura.

Masne kiseline



Najvažniji i obavezan sastojak složenih lipida su **masne kiseline**. To su osnovne jedinice složenih lipidnih makromolekula, obično vezane u obliku estara sa alkoholnim sastojcima. Tako estarski vezane masne kiseline sadrže triacilgliceroli, glicerofosfolipidi i sfingolipidi.

U prirodnim lipidima se nalazi veći broj masnih kiselina raznovrsne strukture. Iako je u prirodi dokazano oko 100 različitih masnih kiselina, najčešće su monokarbonske kiseline, dugolančanog, pravolinijskog niza, parnog broja C-atoma u molekulu. U lipidima živih bića dokazane su zasićene i nezasićene masne kiseline, sa jednom ili više dvogubih veza. Najobilnije i glavne zasićene i nezasićene masne kiseline u lipidima date su u tabeli 12.

TABELA 12. – NAJOBILNIJE MASNE KISELINE U LIPIDIMA

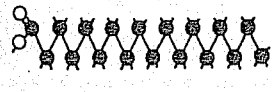
Kiselina	Broj C-atoma	Položaj dvostruke veze	Sistemski nazivi
palmitinska	16	–	heksadekanska
stearinska	18	–	oktadekanska
oleinska	18	9	oktadecenska
linolna	18	9, 12	–9, 12-oktadekadienska
linolenska	18	9, 12, 15	–9, 12, 15-oktadekatrienska
arahidonska	20	5, 8, 11, 4	–5, 8, 11, 14-eikozatetraenska

Pored opisanih, u lipidima su nađene i mnoge druge vrste kiselina, oksikiseline ili kiseline ciklične strukture.

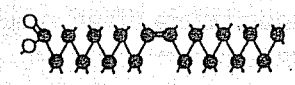
Palmitinska kiselina (16:0)



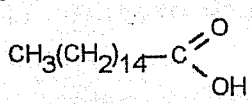
Stearinska kielina (18:0)



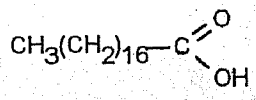
Oleinska kiselina (18:1)



Zasićene masne kiseline u prirodnim lipidima najčešće imaju od 8 do 24 C-atoma u molekulu. Posebno su česte one sa 16 do 24 C-atoma. Ipak su najobilnije dve zasićene masne kiseline, **palmitinska**, sa 16 C-atoma, i **stearinska**, sa 18 C-atoma u molekulu.



palmitinska kiselina

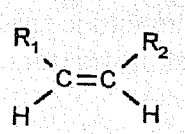


stearinska kiselina

U prirodnim lipidima skoro dva puta više od zasićenih ima **nezasićenih masnih kiselina**. To su kiseline koje se razlikuju po broju i položaju dvogubih veza i njihovoj konfiguraciji. Najobilnija u lipidima je nezasićena masna kiselina sa jednom dvostrukom vezom i 18 C-atoma u molekulu. To je **oleinska kiselina**, kod koje se dvostruka veza nalazi između 9 i 10 C-atoma:

$CH_3(CH_2)_7CH = CH(CH_2)_7COOH$.
oleinska kiselina

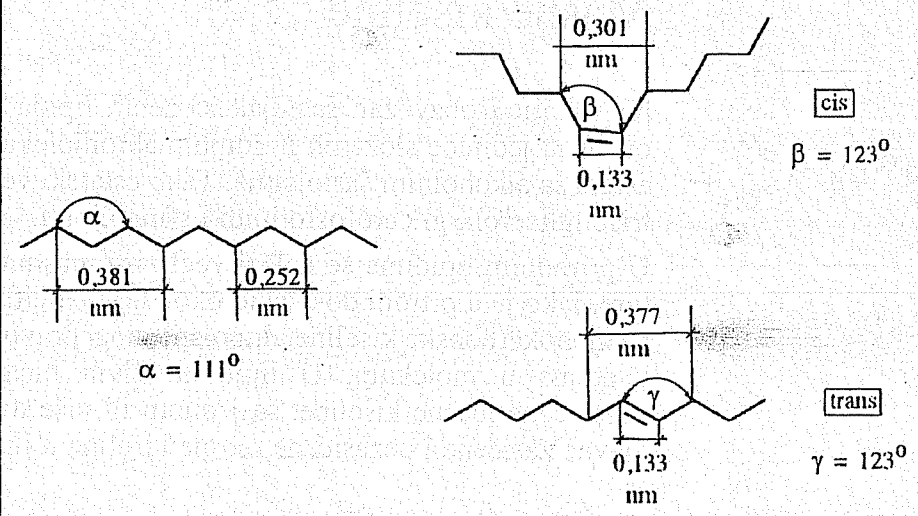
Zasićene i nezasićene masne kiseline se razlikuju međusobno i po konformaciji.



cis - izomer

U lipidima najčešće se nalaze nezasićene masne kiseline sa dvostrukim vezama izolovanog tipa, često u položaju 9, 10 i cis-konfiguraciji.

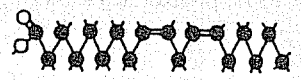
Kao posledica slobodne rotacije oko C-C veze molekuli zasićenih kiselina zauzimaju u prostoru beskonačno veliki broj konformacija. Međutim, usled ograničene rotacije oko dvostruke veze molekuli nezasićenih kiselina su „kruti" pa se javljaju dva izomera: **cis i trans oblici (geometrijska izomerija)**. Skoro sve nezasićene kiseline u prirodi, pa i oleinska kiselina, imaju cis konfiguraciju. U ovoj konfiguraciji molekuli masnih kiselina su savijeni pod uglom od 30°, dok su trans--izomeri pravolinijskog oblika, slično kao kod zasićenih kiselina:



Geometrijski izomer oleinske kiseline je elaidinska kiselina.

Cis-izomeri nezasićenih masnih kiselina su manje postojani od trans--izomera. Ove razlike u strukturi su značajne u prirodi, a posebno u odnosu na osobine ćelijskih membrana u čiji sastav ulaze.

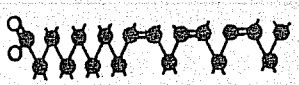
Linolna kiselina (18:2).



Pored oleinske kiseline, značajne su još dve nezasićene kiseline sa 18 C-atoma u molekulu. To su **linolna**, sa dve dvostruke veze u položajima 9 i 12 ($\Delta^{9,12}$):

$CH_3(CH_2)_4CH = CHCH_2CH = CH(CH_2)_7COOH$,
linolna kiselina

Linolenska kiselina (18:3).



i **linolenska kiselina**, sa tri dvostruke veze u položajima 9, 12 i 15 ($\Delta^{9,12,15}$):

$CH_3CH_2CH = CHCH_2CH = CHCH_2CH = CH(CH_2)_7COOH$.
linoleinska kiselina

Nezasićene kiseline su obilnije u lipidima viših biljaka, kao i u lipidima životinja koje žive na niskim temperaturama.

U lipidima životinja, biljaka i mikroorganizama izolovano je do sada oko 100 vrsta masnih kiselina. Svaka mast ili ulje iz prirodnog izvora imaju svoj karakterističan sastav masnih kiselina. Udeo masnih kiselina u nekim prirodnim mastima i uljima prikazan je u tabeli 13.

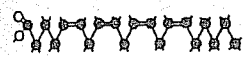
TABELA 13. – SASTAV PRIRODNIH MASTI I ULJA

Masti i ulja	Masne kiseline				
	Miristinska	Palmitinska	Stearinska	Oleinska	Linolna
Buter	8–15	25–29	9–12	18–33	2–4
Slanina	1–2	25–30	12–18	48–60	6–12
Goveđi loj	2–5	24–34	15–30	35–45	1–3
Maslinovo ulje	0–1	5–15	1–4	67–84	8–12
Ulje iz kikirikija	–	7–12	2–6	30–60	20–38
Ulje iz žitarica	1–2	7–11	3–4	25–35	50–60
Pamukovo ulje	1–2	18–25	1–2	17–38	45–55
Sojino ulje	1–2	6–10	2–4	20–30	50–58
Laneno ulje	–	4–7	2–4	14–30	14–25
Kitovo ulje	5–10	10–20	2–5	33–40	–
Riblje ulje	6–8	10–25	1–3	–	–

Sisari ne mogu sintetizovati nezasićene masne kiseline sa dve ili više dvostrukih veza. Ove se kiseline moraju unositi hranom, a nazivaju se **esencijalne masne kiseline**.

Esencijalne masne kiseline su polazni proizvodi neophodni za razne sinteze. Takva je i **arahidonska kiselina**:

Arahidonska kiselina (20:4)



$$CH_3(CH_2)_4CH = CHCH_2CH = CHCH_2CH = CHCH_2CH = \\ = CH(CH_2)_3CO_2H,$$

nezasićena masna kiselina sa 20 C-atoma u molekulu i četiri dvostruke veze u položajima 5, 8, 11 i 14. Arahidonska kiselina je polazni proizvod za sintezu posebno značajnih jedinjenja **prostaglandina**.

Prostaglandini su prosti lipidi koji se ne mogu saponifikovati.

Pored esencijalnih masnih kiselina, esencijalni su i neki bioelementi i aminokiseline.

Esencijalne masne kiseline su nezamenljivi sastojci hrane. Sisari mogu sintetizovati zasićene i nezasićene kiseline samo sa jednom dvostrukom vezom iz svojih prethodnika, ali ne i masne kiseline sa više dvostrukih veza, koje se moraju unositi hranom.

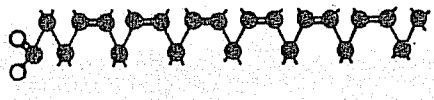
Dugo se nije znalo koje su to specifične funkcije esencijalnih masnih kiselina kod sisara. Jedna od njih je sinteza prostaglandina.

Fizičke i hemijske osobine masnih kiselina

Masne kiseline su slabe kiseline. Grade soli i estre, a nezasićene pokazuju i reakcije karakteristične za nezasićena jedinjenja. Tako, na primer, nezasićene masne kiseline adiraju vodonik ili brom. Dugi ugljovodonični niz masnih kiselina sa većim brojem C-atoma u molekulu čini da su ove kiseline u vodi nerastvorljive.

Masne kiseline se rastvaraju u alkalijama, gradeći alkalne soli, **sapune**. Molekuli sapuna se sastoje iz nepolarnog dugog ugljovodoničnog niza, koji je hidrofoban i nerastvorljiv u vodi i polarne karboksilne grupe, „glave“. Ova je hidrofilna i u vodi rastvorljiva:

Natrijumova so masne kiseline je sapun.



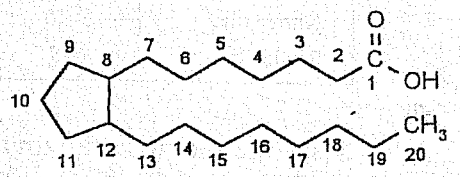
Sintetički proizvodi slični sapunima su deterdženti.

Ovakvi molekuli koji sadrže hidrofilni i hidrofobni deo su **dipolarni** ili **amfipatični**. Zbog amfipatičnih osobina molekula sapuni se koriste kao sredstva za pranje i čišćenje.

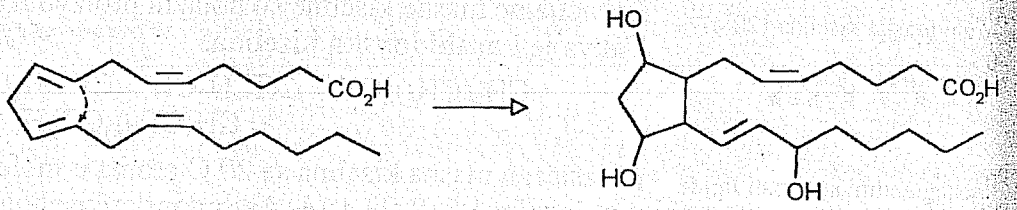
Prostaglandini

Prostaglandini su prvo bili otkriveni u proizvodima lučenja prostate 1930. god. (otuda ime).

Ciklični derivati nekih polizasićenih masnih kiselina sa 20 C-atoma su **prostaglandini.** To je grupa srodnih jedinjenja koji sadrže petočlani prsten i dva dugolančana ugljovodonična ostatka masnih kiselina sa CH_3^- i $COOH^-$ grupama na krajevima:



Prostaglandini se sintetizuju iz polinezasićenih esencijalnih masnih kiselina u svim tkivima:



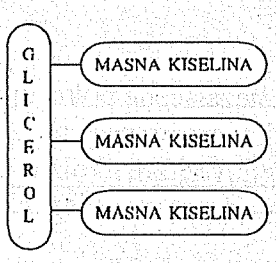
arahidonska kiselina — prostaglandin E_2

U živim bićima otkriven je veliki broj prostaglandina. Ovi se međusobno razlikuju po broju i vrsti supstituenata i dvostrukih veza, kao i po njihovom rasporedu u prstenu i u bočnim nizovima.

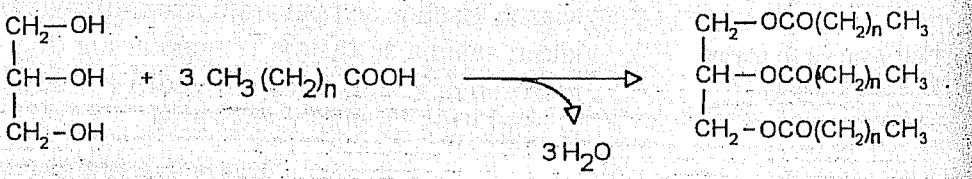
Aspirin sprečava sintezu nekih prostaglandina koji podstiču agregaciju trombocita. Zato ovaj lek sprečava trombozu.

Prostaglandini utiču na veliki broj biohemijskih i fizioloških procesa. Regulišu metabolizam u mnogim tkivima na različite načine. Snižavaju krvni pritisak, stimulišu kontrakciju glatkih mišića, utiču na agregaciju trombocita, a neki se suprotstavljaju delovanju izvesnih hormona. Kako male količine prostaglandina izazivaju snažne efekte na način sličan delovanju hormona, ova se jedinjenja često smatraju i hormonima.

Triacilgliceroli



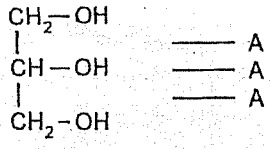
Estri trohidroksilnog alkohola, glicerola i masnih kiselina su **triacilgliceroli** (stariji naziv **trigliceridi**). Nastaju reakcijom esterifikacije u kojoj se vezuju tri molekula masnih kiselina i tri hidroksilne grupe glicerola:



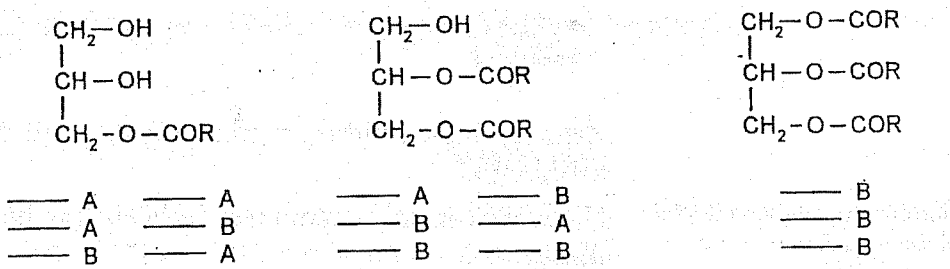
glicerol — masne kiseline — triacilglicerol

Triacilgliceroli i glicerofosfolipidi sadrže trohidroksilni alkohol glicerol.

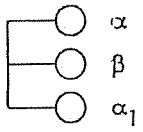
Ako su u molekulu glicerola esterifikovane samo jedna ili dve hidroksilne grupe, nastaju **monoacilgliceroli** ili **diacilgliceroli**:



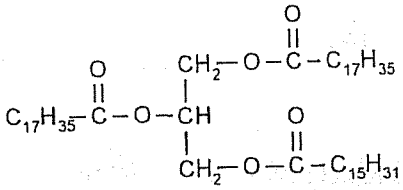
Triacilgliceroli sa dve različite masne kiseline postoje u šest izomera, a sa tri u osamnaest izomera.



Da bi se označio način na koji su za glicerol vezane masne kiseline, u glicerolu su C-atomi označeni sa 1, 2 i 3 ili α i β



U reakcijama esterifikacije sa glicerolom mogu da učestvuju različite zasićene i nezasićene masne kiseline. Pored toga, masne kiseline mogu biti vezane u različitim položajima u molekulu glicerola. Triacilgliceroli mogu sadržavati samo jednu vrstu masnih kiselina. Takvi triacilgliceroli su **prosti**. **Tripalmitin**, na primer, sadrži tri molekula palmitinske kiseline vezane za glicerol. Triacilgliceroli koji sadrže dve ili tri vrste ostataka masnih kiselina su **mešoviti**, kao na primer:



Ako se sve ove mogućnosti uzmu u obzir, teorijski se mogu pretpostaviti mnogobrojni triacilgliceroli, a neki od njih su i identifikovani u prirodnim mastima i uljima.

Triacilgliceroli su glavni lipidi hrane.

Prirodne masti i ulja su smeše različitih prostih i mešovitih triacilglicerola. Svaka vrsta masti ili ulja ima svoj poseban sastav triacilglicerola, pa i poseban sastav masnih kiselina. Vrste masnih kiselina u triacilglicerolima utiču na fizičke i hemijske osobine masti. Masti koje sadrže triacilglicerole sa pretežno zasićenim masnim kiselinama su čvrste na običnoj temperaturi, kao što je to slučaj sa životinjskim mastima. Triacilgliceroli sa pretežno nezasićenim masnim kiselinama nalaze se u lipidima biljaka. Ovi su lipidi na običnoj temperaturi tečni i čine ulja.

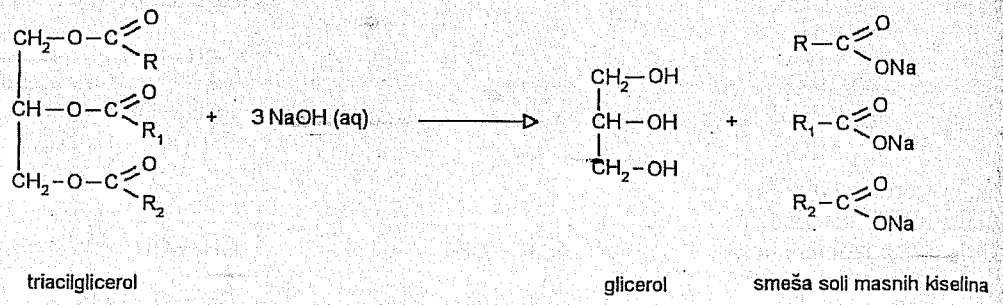
Triacilgliceroli su glavni rezervni lipidi u životinjskim ćelijama. Nalaze se dispergovani u citozolu, a u masnim ćelijama mogu ispuniti skoro celu zapreminu ćelije. Čovekov organizam prosečno sadrži 9 – 13 % masnog tkiva, od čega 80 % u obliku triacilglicerola.

Saponifikacija triacilglicerola

Kao i svi lipidi, triacilgliceroli su jedinjenja nerastvorna u vodi, ali se lako rastvaraju u nepolarnim rastvaračima. Triacilgliceroli su neutralne masti čiji molekuli nisu naelektrisani, niti sadrže polarne grupe. Zagrevanjem sa baza-

Triacilgliceroli se mogu saponifikovati, hidrolizovati i hidrogenizovati.

ma triacilgliceroli se razlažu, oslobađajući glicerol i gradeći alkalne soli masnih kiselina – sapune:

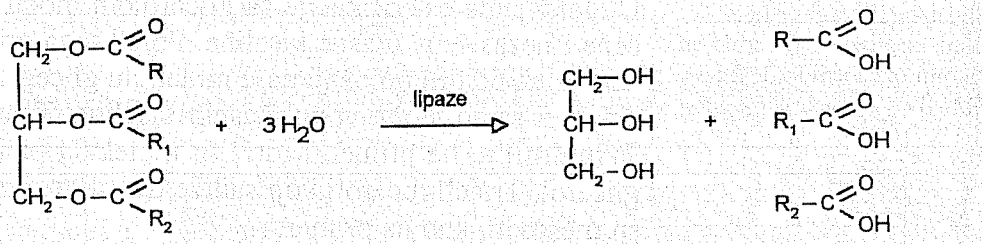


triacilglicerol glicerol smeša soli masnih kiselina

Zato se alkalna hidroliza triacilglicerola ili drugih jedinjenja naziva **saponifikacija**.

Hidroliza triacilglicerola pod uticajem enzima odvija se u toku varenja hrane.

U čovekovom organizmu triacilgliceroli se hidrolizuju pod uticajem enzima, **lipaza**, koje luči pankreas. Pri ovoj hidrolizi nastaju glicerol i smeša masnih kiselina:



triacilglicerol glicerol smeša masnih kiselina

Hidrogenizacija ulja

Veštačke masti dobijene hidrogenizacijom ulja identične su sa prirodnim mastima.

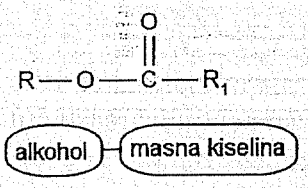
Uz prisustvo katalizatora tečna ulja se pod uticajem vodonika mogu hemijski pretvoriti u čvrste ili polučvrste masti. Ovom reakcijom se nezasićene masne kiseline pretvaraju u zasićene (**hidrogenizacija**). Tako se iz biljnih ulja, kao što su laneno ili sojino, industrijski dobija margarin.

Oksidacija triacilglicerola

Triacilgliceroli koji sadrže nezasićene masne kiseline oksiduju se na vazduhu. Pri ovoj oksidaciji stvaraju se proizvodi neprijatnog mirisa i ukusa. Ako je proces intenzivan, kaže se da su se masti užegle.

Nezasićeni lipidi u ćelijama živih bića takođe su podložni oksidaciji. Ova se sprečava antioksidativnim jedinjenjima, od kojih su najznačajniji vitamini E i C, kao i oligoelemenat selen.

Voskovi



Voskovi su prosti lipidi, estri viših masnih kiselina i viših monohidroksilnih alkohola. Prirodni voskovi su smeše različitih vrsta estara zasićenih i nezasićenih masnih kiselina. Obično voskove čine masne kiseline sastavljene od

14 do 36 C-atoma i dugolančani alkoholi sa 16 do 22 C-atoma u molekulu. I masne kiseline i alkoholi imaju paran broj C-atoma.

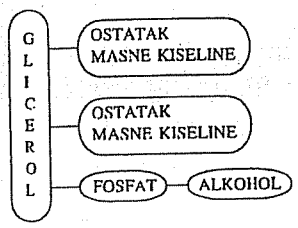
Voskovi grade zaštitne slojeve na koži i krznu kod nekih životinja ili perju kod ptica. U tropskim predelima voskovi čine prevlake na voću, lišću ili cvetovima, sprečavajući prekomerno isparavanje vode.

Najpoznatiji je **pčelinji** vosak, od koga pčele prave saće. Glavna komponenta pčelinjeg voska su estri alkohola i masnih kiselina, sastavljeni od 26 do 28 C-atoma u molekulu. Pčelinji vosak služi u kozmetici i farmaceutskoj industriji za izradu pomada.

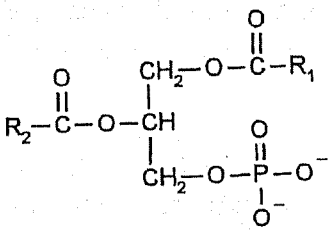
Fosfolipidi

Fosfolipidi su značajna grupa složenih lipida. Uglavnom grade ćelijske membrane i predstavljaju lipide sa strukturnom ulogom. Kao obavezan sastojak u molekulu sadrže fosfornu kiselinu, a prema sastavu mogu biti **fosfogliceridi, plazmogeni i sfingolipidi**.

Fosfogliceridi



Osnovno jedinjenje iz koga se izvode fosfogliceridi je **fosfatidna kiselina**, jedinjenje u kome su dve hidroksilne grupe glicerola esterifikovane masnim kiselinama, a treća fosfornom kiselinom:



Fosfolipidi koji se sastoje iz dva ostatka masnih kiselina, glicerola i fosforilovanih alkoholnih jedinjenja jesu fosfogliceridi.

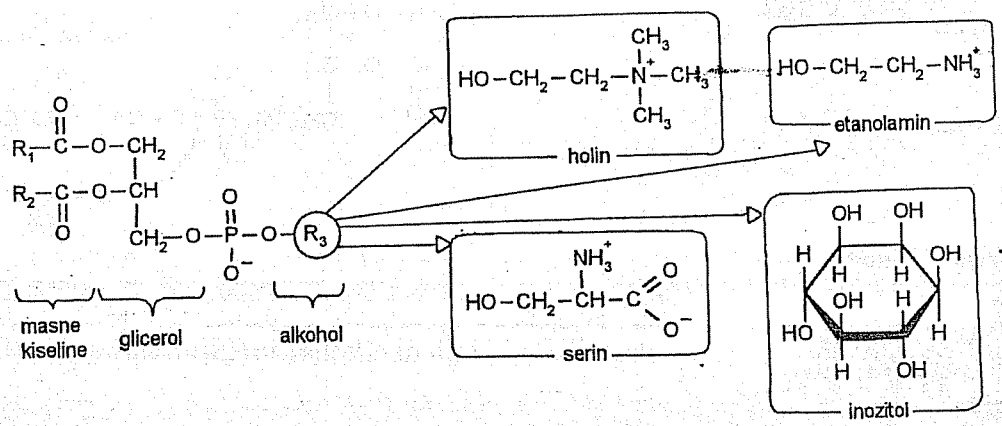
Fosfatidna kiselina je međuproizvod, intermedijat u reakcijama kako biosinteze tako i razlaganja fosfolipida.

Prirodni fosfogliceridi sadrže ostatke raznovrsnih masnih kiselina, ali najčešće sa 16 i 18 C-atoma u molekulu. Obično su krajnje hidroksilne grupe glicerola esterifikovane zasićenom, a srednja grupa nezasićenom masnom kiselinom.

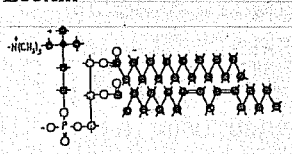
Fosfolipidi izolovani iz prirodnih izvora razlikuju se u vrstama masnih kiselina vezanih za glicerol, pa može postojati veliki broj izomera jednog fosfoglicerida.

Jedna hidroksilna grupa fosforne kiseline u fosfolipidima može biti esterifikovana sa više organskih jedinjenja malih molekula. To su **aminoalkoholi, holin** ili **etanolamin**, **aminokiselina serin** ili **heksahidroksilni alkohol, inozitol**:

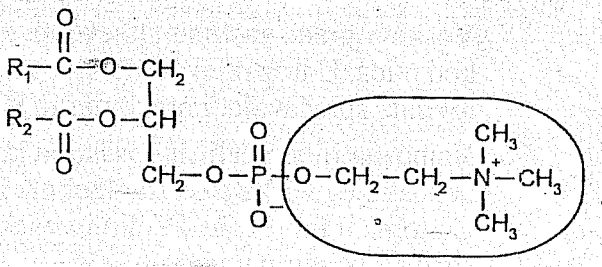
Najrasprostranjeniji fosfogliceridi su lecitini i kefalini.



Lecitin



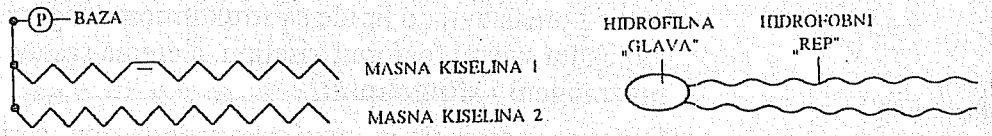
Najvažniji fosfogliceridi sadrže aminoalkohol **holin** pa se nazivaju **fosfatidil-holini** ili **lecitini**:



holin

Pored lecitina, i drugi fosfolipidi imaju polarni, hidrofilni deo molekula i hidrofobne ugljovodonične nizove.

U molekulu lecitina fosforna kiselina i holin čine polarni deo molekula – „glavu", a ostaci dve masne kiseline, estarski vezane za glicerol, čine nepolarni „rep". Polarna hidrofilna „glava" nalazi se na jednom kraju molekula, dok se na drugom kraju nalaze nepolarni hidrofobni „repovi".



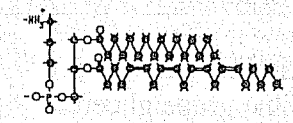
Zbog ovakvog rasporeda fosfogliceridi u vodenim rastvorima, slično sapunima, grade micele. Međutim, za razliku od sapuna, fosfogliceridi imaju osobinu da grade dvosloj u kome su nepolarni delovi molekula smešteni u unutrašnjosti, a polarni delovi su okrenuti prema vodenoj sredini. Dvosloj fosfolipida gradi ćelijske membrane.

Pročitajte o membranama, str. 209.

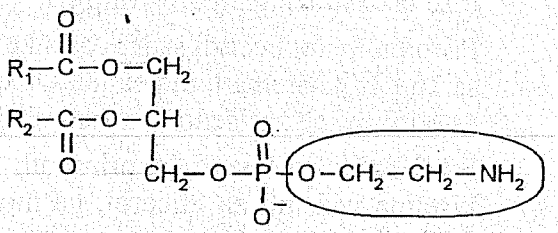
Lecitin je čvrsta bezbojna materija, nalik na vosak. U većim količinama se nalazi u žumancu jajeta. Dobar je emulgator za masti, pa je ova njegova osobina iskorišćena u prehrambenoj industriji.

Kefalini se nalaze u većim količinama u moždanom tkivu i kičmenoj moždini.

Kefalin

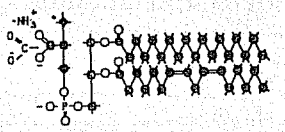


Sličnu strukturu kao lecitin imaju još tri fosfoglicerida. To su **fosfatidil-etanolamin** ili **kefalin**, koji umesto holina sadrži **etanolamin**:

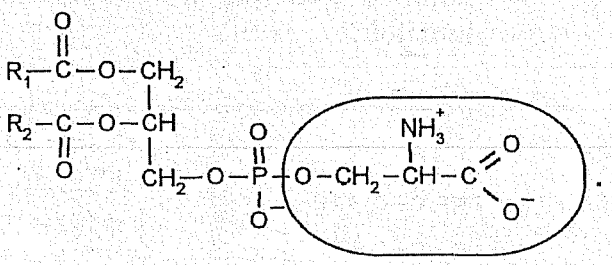


etanolamin

Fosfatidilserin

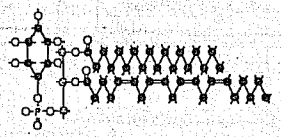


i **fosfatidilserin**, koji umesto holina sadrži aminokiselinu **serin**:

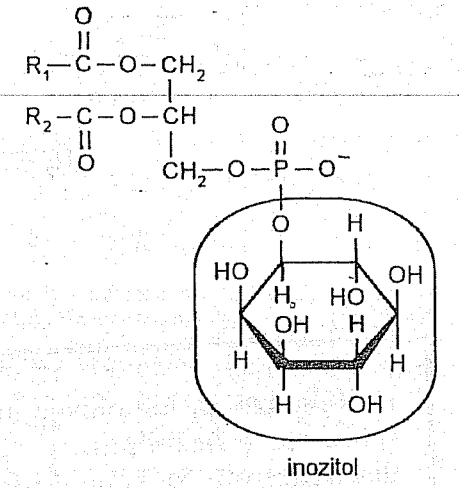


serin

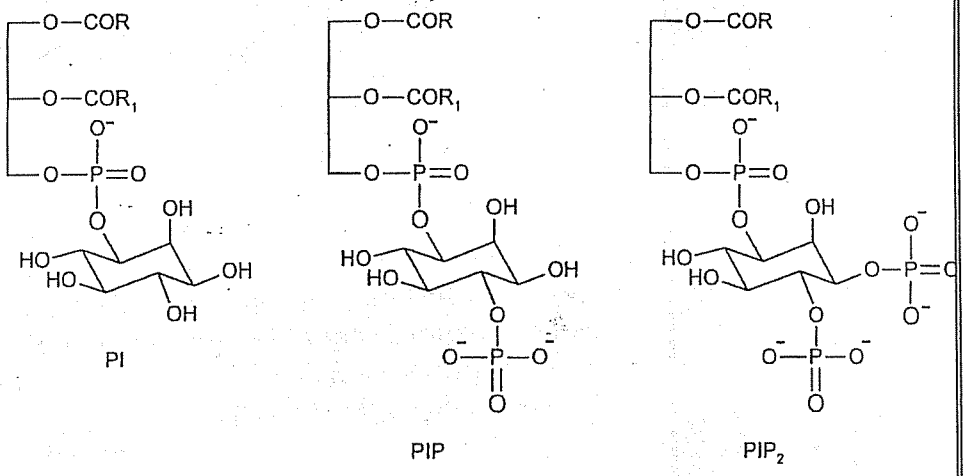
Fosfatidilinozitol



Ako se umesto azotne baze za fosfornu kiselinu nalazi vezan estarski heksahidroksilni ciklični alkohol **inozitol**, nastaju **fosfatidilinozitoli** (PI):



Hidroksilne grupe inozitola se dalje mogu esterifikovati pa tako nastaju **fosfatidilinozitol 4-monofosfat (PIP)** i **fosfatidilinozitol 4,5-difosfat (PiP_2)**:



R : $-(CH_2)_{16}CH_3$

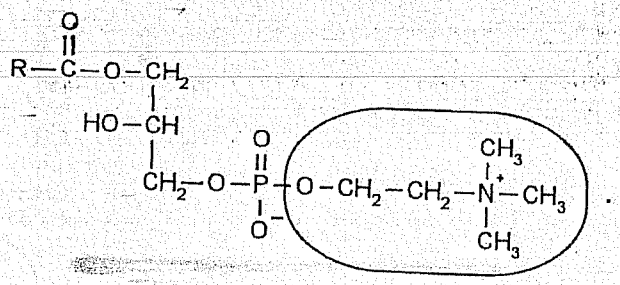
R_1 : $-(CH_2)_3CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CHCH_2CH=CH(CH_2)_4CH_3$.

Inozitolfosfatidi su posebno obilni u membranama ćelija moždanog tkiva, naročito mitohondrija.

Hidroliza fosfoglicerida

Hidrolizom fosfoglicerida pod uticajem fosfolipaza, dobija se arahidonska kiselina koja služi za sintezu prostaglandina.

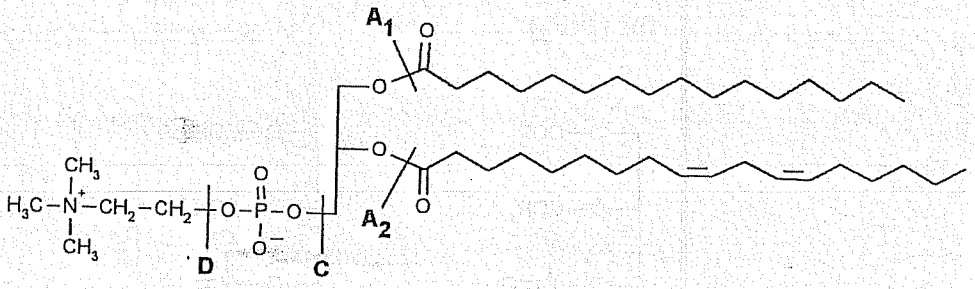
Pod uticajem kiselina i baza fosfogliceridi se hidrolizuju. Kao proizvodi hidrolize nastaju glicerol, masne kiseline, fosforna kiselina i različita alkoholna jedinjenja. Hidroliza fosfoglicerida može se izvesti i pomoću enzima, **fosfolipaza**. Postoji veći broj fosfolipaza (fosfolipaze A_1, A_2, C i D) koje specifično hidrolizuju posebne estarske veze u molekulu fosfoglicerida. Tako, na primer, **fosfolipaza A_2** hidrolizuje estarsku vezu u položaju C-2 glicerola oslobađajući nezasićenu masnu kiselinu, koja se obično nalazi na ovom C-atomu. Pod uticajem ove fosfolipaze iz lecitina nastaje **lizolecitin**:



holin

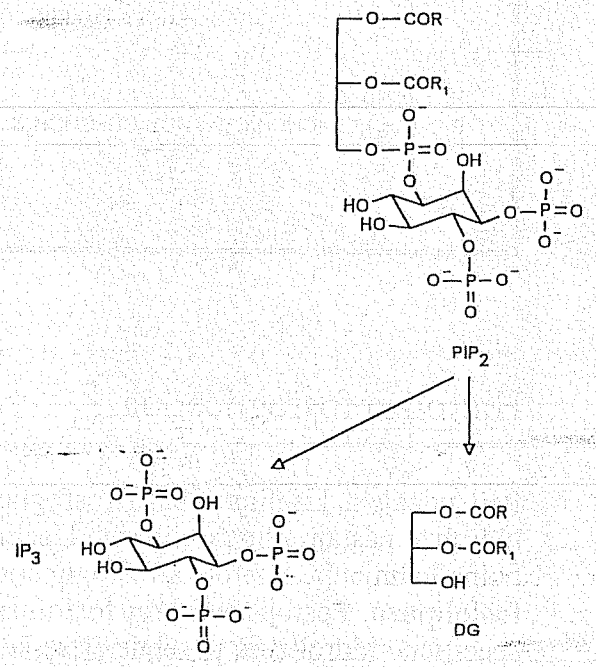
Fosfolipaza A_1 hidrolizuje masnu kiselinu u položajima C-1 ili C-3- -glicerola, a **fosfolipaza C** odvaja polarnu „glavu", pri čemu nastaju diacilgliceroli. Na kraju, **fosfolipaza D** odvaja alkoholne komponente gradeći fosfatidnu kiselinu.

Specifično delovanje različitih fosfolipaza na glicerofosfatide prikazano je na slici 116.



Slika 116. – Mesta delovanja specifičnih fosfolipaza

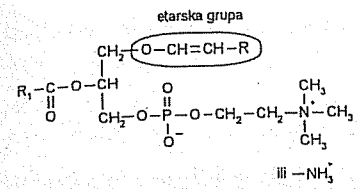
Od posebnog značaja u ćelijama sisara je delovanje fosfolipaze C, specifične za fosfatidil-inozitol i njegove fosforilovane derivate. To je **fosfatidilinozitol fosfodiesteraza**, koja hidrolizuje diestre fosforne kiseline ovog glicerofosfatida (PIP_2), pri čemu nastaju **inozitol 1,4,5-trifosfat (IP_3)** i diacilglicerol (DG):



$R: -(CH_2)_{16}CH_3$

$R_1: -(CH_2)_3CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CHCH_2CH{=}CH(CH_2)_4CH_3$.

Plazmogeni

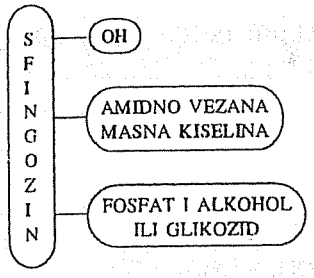


Posebna grupa fosfoglicerida su **plazmogeni** ili **acetalfosfatidi**, koji umesto estarski vezanih masnih kiselina na prvom C-atomu glicerola sadrže estarski vezani ostatak dugolančanog, nezasićenog alkohola.

U membranama nervnih i mišićnih ćelija ima mnogo plazmogena.

Postoji još jedna grupa fosfoglicerida kod kojih su za treću hidroksilnu grupu fosforne kiseline vezani jedan ili više molekula glicerola. To su **fosfatidilgliceroli** i **difosfatidilgliceroli** ili **kardiolipini**.

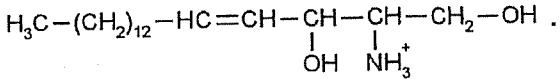
Sfingolipidi



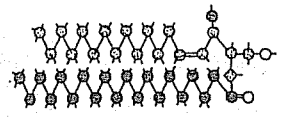
Za razliku od fosfoglicerida, sfingolipidi ne sadrže glicerol.

Sfingolipidi su značajna grupa složenih lipida. Pored fosfoglicerida to su takođe značajni strukturni lipidi. Nalaze se u velikim količinama u membranama biljnih i životinjskih ćelija, a naročito su obilni u moždanom i nervnom tkivu. Sfingolipide čini više lipidnih klasa: **sfingomijelini**, **cerebrozidi**, **gangliozidi** i **sulfatidi**.

Umesto glicerola osnovni sastojak sfingolipida je nezasićeni dvohidroksilni aminoalkohol velike molekulske mase, **sfingozin**:

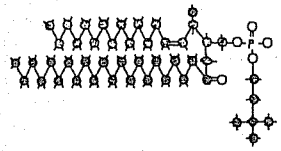


Ceramid

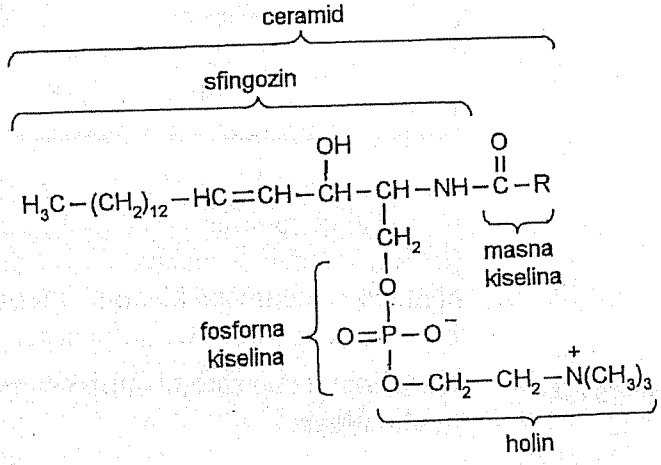


Za amino-grupu sfingozina može se amidno vezati molekul masne kiseline. Tako nastalo jedinjenje je **ceramid**. Pri tome se na ovom mestu vezuju neobične masne kiseline koje se ne nalaze u neutralnim lipidima, kao što su lignocerinska kiselina, sa 24 C-atoma u molekulu, ili nervonska – sa jednom dvostrukom vezom.

Sfingomijelin



Ceramid sadrži dve hidroksilne grupe, od kojih je jedna u sfingolipidima slobodna, a ako je esterifikovana fosfornom kiselinom i holinom, dobija se **sfingomijelin**:

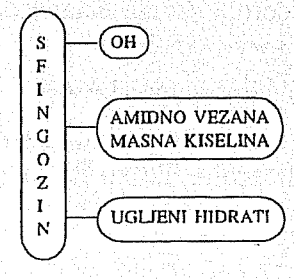


Sfingomijelini se mogu svrstati i u fosfolipide.

Primarna alkoholna grupa sfingozina čini polarni deo molekula sfingimijelina, a nepolarni deo se sastoji iz dva „repa", koji čine amidno vezana masna kiselina i alkohol sfingozin.

Sfingomijelini su važni strukturni lipidi koji izgrađuju strukture ćelijskih membrana. Oko 10 do 20 % celokupnih lipida koji čine dvoslojne strukture

ćelijskih membrana su sfingomijelini. Oni su posebno obilni u membranama nervnih i moždanih ćelija.



Glikolipidi koji sadrže sfingozin mogu biti svrstani i u sfingolipide.

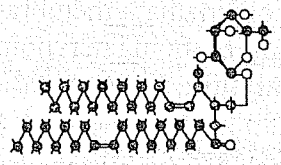
Glikolipidi

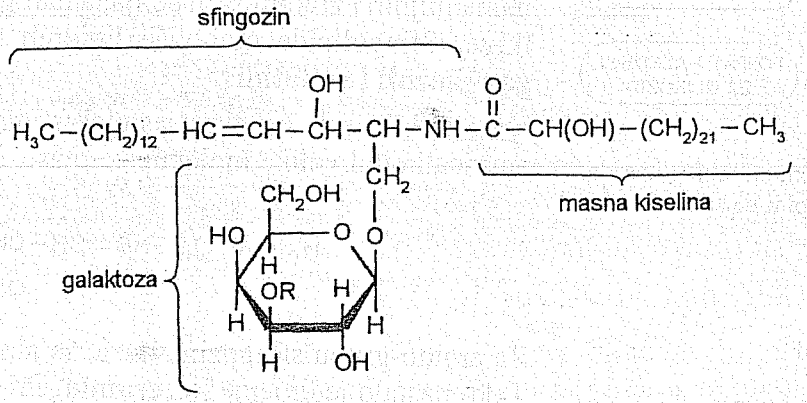
Glikolipidi su grupa sfingolipida koji ne sadrže fosfornu kiselinu, već su za molekul ceramida vezani ugljeni hidrati. Kao i drugi sfingolipidi, u sastavu su ćelijskih membrana, određuju vrstu krvnih grupa, uslovljavaju specifičnosti organa i tkiva i izgrađuju receptore. Uopšte su od značaja za procese koji se odigravaju na ćelijskoj membrani.

Prema broju ugljenih hidrata vezanih za ceramid mogu se razlikovati veoma jednostavni cerebrozidi i veoma složeni gangliozidi.

Najprostiji glikolipidi su **cerebrozidi**, koji u molekulu pored sfingozina i masne kiseline sadrže i monosaharide, kao D-galaktozu, D-glukozu ili njihove amino-derivate:

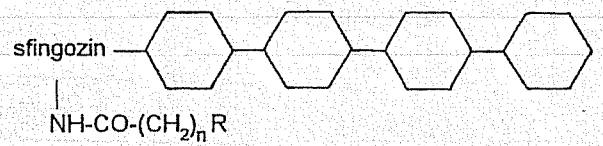
Galaktocerebrozid





Cerebrozidi su nađeni u znatnim količinama u moždanom tkivu.

Obično sadrže 1–4 monosaharidna ostatka, i to najčešće galaktozu. Prema vrsti vezanih monosaharida razlikuju se galaktozil- ili glukozil--cerebrozidi, a prema njihovom broju mono-, do-, tri- i tetra-heksozidi, kao što je na primer:



Posebno složeni glikolipidi su **gangliozidi**, takođe obilni u moždanom tkivu. Ova jedinjenja imaju čitave oligosaharidne lance vezane za ceramid, a u njihovom sastavu se nalaze ostaci glukoze, galaktoze i acetilovanih aminošećera, kao i sijalinska kiselina. Prema broju i položaju ostataka sijalinske kiseline mogu se razlikovati dvadeset tipova gangliozida.

Oko 6% lipida mozga čine gangliozidi.

Gangliozidi su i satojci ćelijskih membrana u kojima imaju specifične receptorske uloge.



Sfingolipidoze su nasledne bolesti koje nastaju zbog nedostatka nekog od enzima koji učestvuju u katabolizmu sfingolipida u lizozomima. Kao posledica ovog defekta dolazi do akumulacije nerazloženih ili

delimično razloženih gangliozida. Poznati su defekti više ovakvih enzima, pa postoji više različitih sfingolipidoza sa poremećajima u funkciji više organa.

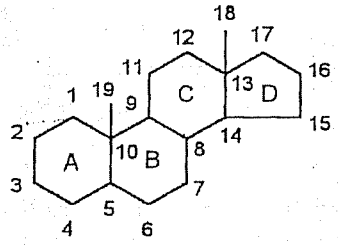
Steroidi

Steroidi su i izoprenoidni i prosti lipidi.

Steroidi su raznovrsna i u prirodi značajna i rasprostranjena jedinjenja. Po svojoj hemijskoj strukturi se znatno razlikuju od svih do sada opisanih lipida. U čovekovom organizmu otkriven je veliki broj steroidnih jedinjenja različite strukture i biološke aktivnosti. To su **steroli, žučne kiseline, raznovrsni steroidni hormoni** i **vitamin D**.

Iako izuzetno raznolike građe, svi do sada poznati steroidi mogu se izvesti iz zajedničkog osnovnog jedinjenja, **sterana**, cikličnog ugljovodnika:

Steran je osnovni ugljovodonik steroida.

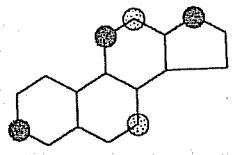


Svi C-atomi sterana označeni su brojevima od 1 do 17.

Steran se sastoji iz četiri kondenzovana prstena, tri šestočlana (označeni sa A, B i C) i jednog petočlanog (prsten D). Na ugljenikovim atomima 10 i 13 nalaze se dve metil-grupe.

U molekulu sterana mogu se izvesti supstitucije, a zavisno od položaja, broja i strukture funkcionalnih grupa, supstituenata, nastaju raznovrsna steroidna jedinjenja. Steroidni skelet može biti supstituisan praktično sa svim poznatim grupama i u svim položajima. Međutim, u prirodi je poznat samo ograničeni broj supstituenata i u molekulu sterana ograničen je broj položaja koji ovi supstituenti zauzimaju.

Izolovane dvostruke veze u steroidima se nalaze u položajima 4 i 5.

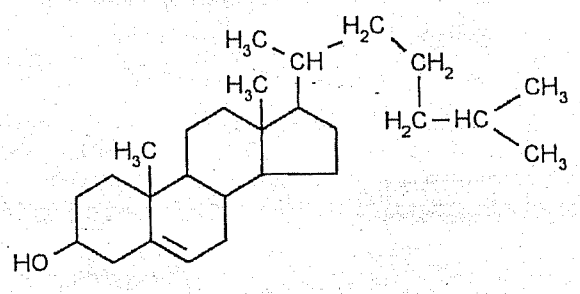


Najčešći supstituenti u prirodnim steroidima su dvostruka veza, hidroksilna i karbonilna grupa, a u položaju C-17 veoma je čest bočni niz.

Steroidi koji u svom molekulu sadrže jednu ili više hidroksilnih grupa su veoma brojni **steroli**. Hidroksilne grupe se u ovim jedinjenjima nalaze najčešće u položaju C-3.

Najvažniji sterol životinjskog organizma je **holesterol**. To je sekundarni alkohol sa hidroksilnom grupom u položaju C-3 i jednom izolovanom dvostrukom vezom na C-5. Pored toga, u položaju C-17 holesterol ima bočni ugljovodonični niz od osam C-atoma:

Povećan sadržaj holesterola u krvi je pokazatelj većeg rizika od arterioskleroze.



holesterol

Biosinteza holesterola je izuzetno složen ali veoma dobro proučen proces.

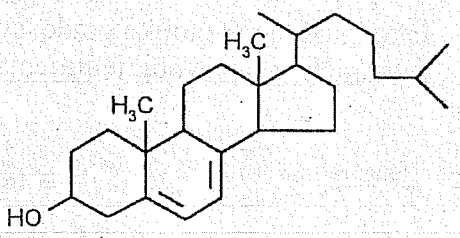
Iako holesterol ima osam asimetričnih centara i teorijski su moguća 256 izomera, u prirodi se nalazi samo jedan njegov oblik. Ovo govori o velikoj specifičnosti enzima koji učestvuju u biosintezi ovog steroida.

U organizmu holesterol ima dve glavne uloge: učestvuje u izgradnji ćelijskih membrana i polazni je proizvod za sintezu važnih jedinjenja. To su steroidni hormoni, žučne kiseline i vitamin D.

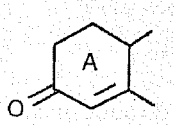
Holesterol se nalazi u ćelijama svih tkiva, posebno u nervnom, gde ulazi u sastav ćelijskih membrana. Sastojak je i lipoproteinskih kompleksa u krvi. U tkivima se nalazi slobodan holesterol, a u plazmi uglavnom u obliku estara sa dugolančanim masnim kiselinama. Estri holesterola su rezervni ili transportni oblik ovog lipida.

Ergosterol je prethodnik vitamina D.

Po strukturi holesterolu su slični i **fitosteroli**, steroli koji se nalaze u biljkama. U gljivama i kvascu nalazi se još jedan značajan sterol **ergosterol**, koji u svom molekulu sadrži dve dvostruke veze u prstenu B, pa je i mnogo reaktivniji:

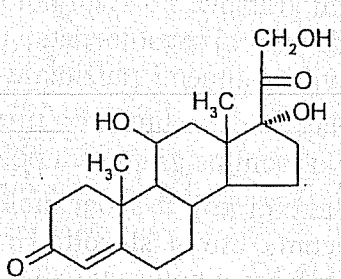


ergosterol

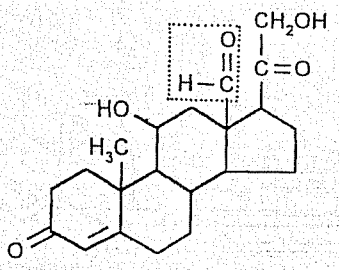


Česti supstituenti u steroidima su i karbonilne grupe. Iako su i ove supstitucije moguće u svakom položaju steroidnog jezgra, za biohemiju prirodnih steroida značajne su samo neke od njih. Fiziološki su posebno značajne supstitucije karbonilnom grupom u položaju C-3, koje su često konjugovane sa dvostrukom vezom gradeći α, β-nezasićeni keton. Od ovakvih struktura u prstenu A često zavisi fiziološka aktivnost mnogih steroidnih hormona. Ovakvu strukturu ima, na primer, **kortizol**, C-21 steroid, glavni **glukokortikoidni hormon**, koji sintetizuje kora nadbubrega:

Kortizol reguliše metabolizam ugljenih hidrata.



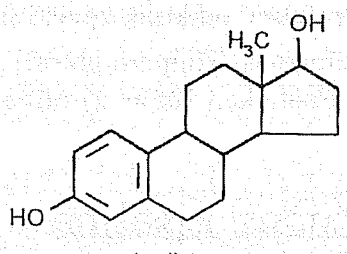
Sličnu strukturu ima **aldosteron**, glavni **mineralokortikoid**, koji utiče na nivo soli u telesnim tečnostima. Pored navedene, aldosteron ima i posebnu strukturnu karakteristiku, koja se ne sreće kod drugih prirodnih steroida. Ovaj steroidni hormon ima umesto metil-grupe u položaju C-13 aldehidnu grupu:



aldosteron

Ženski polni hormoni određuju sekundarne polne karakteristike žena.

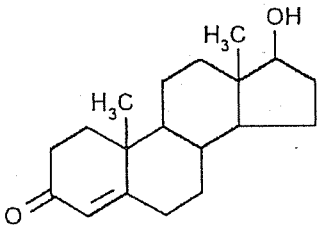
Postoji još jedna karakteristična struktura koja nije česta u prirodnim steroidima. To je aromatični prsten koji sadrži niz steroida koji čine grupu ženskih polnih hormona, **estrogena**. Glavni predstavnik ove grupe je **estradiol**:



estradiol

Iz do sada prikazanih strukturnih formula steroida može se zaključiti da se kod svih u položaju C-17 steroidnog jezgra nalaze obavezni **bočni nizovi**. Tako se kod kortizona nalazi niz od dva C-atoma sa karbonilnom funkcijom, a kod holesterola ugljovodonični niz od osam C-atoma. Većina steroida ima u ovom položaju bočne nizove različitih struktura. Međutim, poznati su i steroidi bez bočnih nizova, kao što je **testosteron**, glavni predstavnik muških polnih hormona **androgena**:

Muški polni hormoni određuju sekundarne muške polne karakteristike.



testosteron

Konformacija steroidnog jezgra (vidi kod ugljenih hidrata, str. 38).

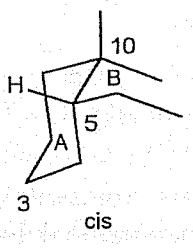
Pored različitih supstituenata, u steroidnom jezgru različite steroidne strukture su moguće i kao posledica različitih konformacionih oblika osnovnog jezgra.

U steroidima se supstituenti mogu naći iznad (β-) ili ispod (α-) ravni u kojoj je steroidno jezgro.

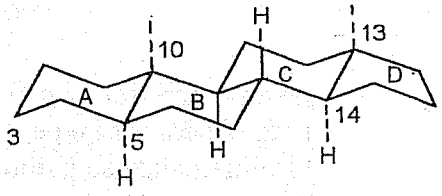
Šestočlani prstenovi koji ulaze u sastav sterana mogu postojati u obliku **stolice** ili **lađe**. Kako je konformacija stolice stabilnija, ona se uglavnom nalazi u prirodnim steroidima.

Metil-grupe na C-10 i C-13 su β-konfiguracije i označavaju se punom crtom.

Prstenovi se u steroidnom jezgru mogu vezati na dva načina, u položajima **cis** i **trans**:



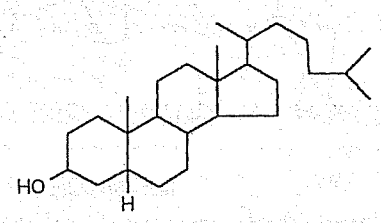
cis



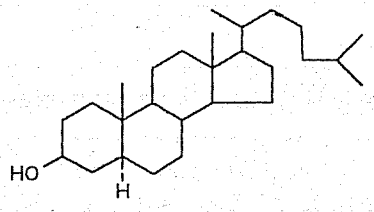
trans

U cis-izomerima supstituenti se na liniji spajanja dva prstena nalaze na istoj, a u trans-oblicima na različitim stranama. U prirodnim steroidima ova je mogućnost iskorišćena samo pri spajanju prstenova A i B, dok se ostali prstenovi B/C i C/D međusobno vezuju samo u trans-položajima. Primeri ovakvih stereoizomera su **holestanol** i **koprostanol**:

Samo ova razlika u konformaciji može izuzetno uticati na biološku aktivnost.



koprostanol



holestanol

koji nastaju iz holesterola pod uticajem crevnih bakterija i, pored holesterola, čine glavne steroide izmeta.

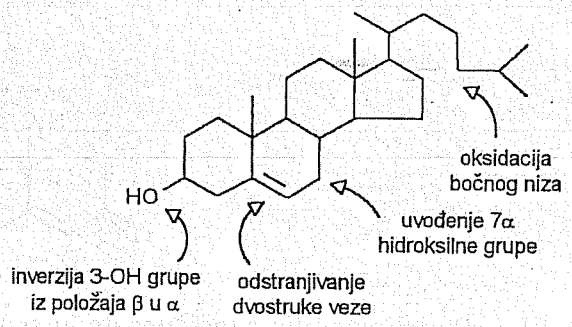
Ovo su neki od razloga koji mogu dovesti do pojave različitih steroidnih struktura, od kojih zavise specifične biološke aktivnosti ovih jedinjenja.

Karakterističnu strukturu i posebnu ulogu ima i grupa steroidnih jedinjenja poznata kao **žučne kiseline**.

Žučne kiseline

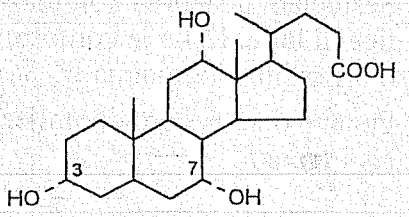
Žučne kiseline su steroidni derivati i najvažniji sastojci žuči. U životnjskom i čovekovom organizmu nastaju iz holesterola nizom hemijskih reakcija koje dovode do postepenih promena u molekulu ovog steroidnog alkohola. U ovim promenama najvažnije su reakcije hidroksilovanja, uvođenja hidroksilnih grupa. Glavni koraci u pretvaranju holesterola u žučne kiseline prikazani su na slici 117.

Glavni proizvod katabolizma holesterola su žučne kiseline.



Slika 117. – Pretvaranje holestrola u žučne kiseline

Najvažnija žučna kiselina je **holna kiselina**:

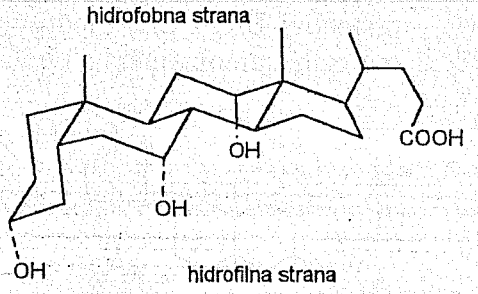


holna kiselina

Ova žučna kiselina ima tri hidroksilne grupe, koje se nalaze u položajima 3,7 i 12, i bočni niz od pet C-atoma u položaju C-17. U bočnom nizu svih žučnih kiselina nalazi se karboksilna funkcionalna grupa.

Žučne kiseline se često nalaze amidno vezane sa glicinom i taurinom, pa holna kiselina sa glicinom gradi **glikoholnu kiselinu**.

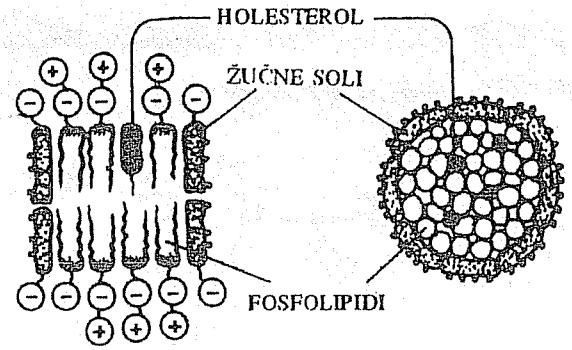
Žučne kiseline su polarna jedinjenja. Soli ovih kiselina, za razliku od drugih polarnih lipida, nemaju polarne i nepolarne delove molekula, već cele hidrofobne i hidrofilne strane. Ovo se veoma jasno može videti iz konformacione formule holne kiseline date na slici 118.



Slika 118. – Konformacija holne kiseline

Zbog ove svoje osobine žučne kiseline poseduju posebne i specifične deterdžentske osobine.

Žučne kiseline se stvaraju u jetri i izlučuju u žuč. Ovde se grade micele koje se sastoje od holesterola, fosfolipida i žučnih soli (v. sliku 119).



Slika 119. – Micele žučnih kiselina u žuči

Određeni sastav micela je kritičan, jer obezbeđuje rastvorljivost holesterola. Ako dođe do njegovog poremećaja, dolazi do kristalizacije holesterola u žučnoj kesi i građenja žučnog kamenja.

Postoji više pretpostavki o načinu nastajanja žučnog kamenja, ali ni jedna nije potvrđena i opšte prihvaćena. Ipak je najverovatnije da žučno kamenje nastaje kao posledica izmenjenog sastava žuči. Promenjeni sastav žuči je i dokazan kod one žuči koja sadrži žučno kamenje (tabela 14).

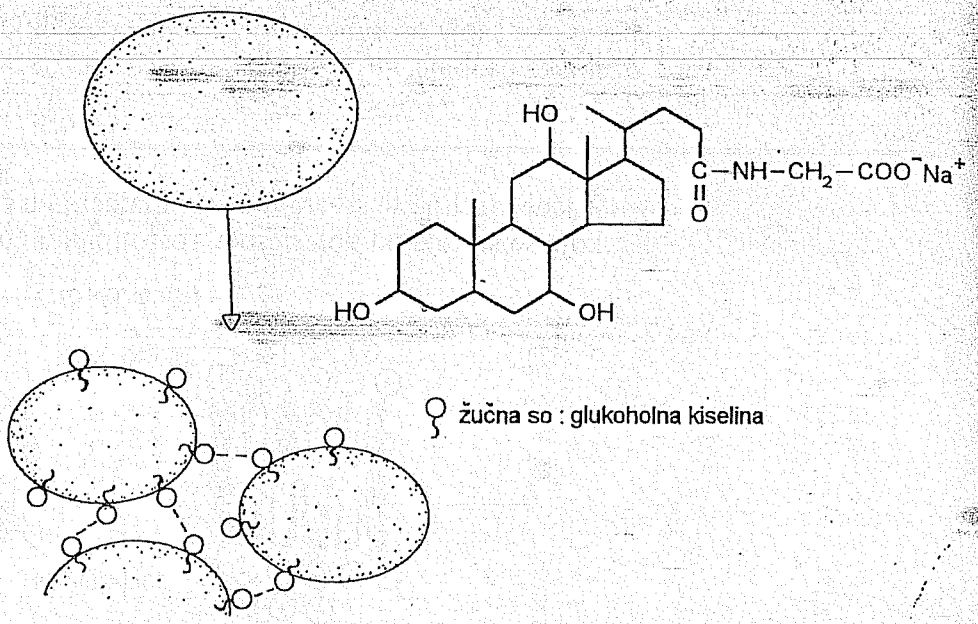
TABELA 14. – SASTAV NORMALNE I „ABNORMALNE" ŽUČI SA ŽUČNIM KAMENJEM

	Normalna žuč %	„Abnormalna" žuč %
Lecitin	74	71
Žučne soli	20	13
Holesterol	6	16

Najveći broj žučnog kamenja je sastavljen pretežno od holesterola. Međutim, iako u manjem broju, nastaje i tzv. pigmentno žučno kamenje, koje se najvećim delom sastoji iz bilirubina. Pored ove dve vrste, iako veoma retko, nalazi se i žučno kamenje posebnog, neobičnog sastava.

Ako se sastav micela poremeti, nastaju kristali holesterola, što će dovesti do formiranja žučnog kamenja.

U metabolizmu lipida žučne kiseline igraju značajnu ulogu. Učestvuju u emulgovanju masti iz hrane i olakšavaju njihovo varenje (v. sliku 120).



Slika 120. – Uloga žučnih kiselina pri varenju lipida

Vidi o vitaminima na str. 43 i 162.

Pored velike grupe vitamina rastvorljivih u vodi, ukratko opisanih kod enzima i ugljenih hidrata, postoji i grupa vitamina rastvorljivih u mastima.

Vitamini rastvorljivi u mastima

Vitamini rastvorljivi u mastima razlikuju se po mnogo čemu od vitamina koji se rastvaraju u vodi. Nalaze se u hrani bogatoj lipidima, kao što su masna mesa, jetra, mlečne masti, jaja i ulja. Metabolizuju se zajedno sa lipidima i mogu se nakupljati u jetri i masnim tkivima, kao neka vrsta rezerve. Veoma se teško izlučuju mokraćom, pa ukoliko se nagomilaju u organizmu, do čega često dolazi u toku terapije, mogu dovesti do toksičnih efekata. Stabilni su na povišenim temperaturama, pa su tokom pripreme hrane manje podložni promenama nego vitamini rastvorljivi u vodi.

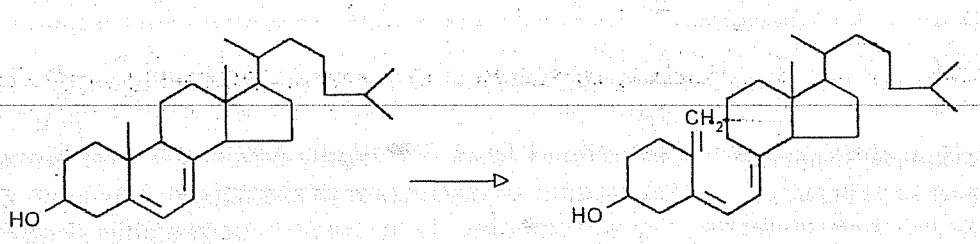
U grupu vitamina rastvorljivih u mastima spadaju **vitamini D, A, E** i **K**. To su nepolarni hidrofobni molekuli. Prema hemijskoj građi vitamin D je sličan steroidima, dok se ostali znatno razlikuju od ovih jedinjenja. U tabeli 15 dat je pregled vitamina rastvorljivih u mastima. Pored toga, označene su i dnevne potrebe u ovim vitaminima i osnovni fiziološki procesi u kojima učestvuju.

Vitamin D ili vitamin sa antirahitičnim delovanjem

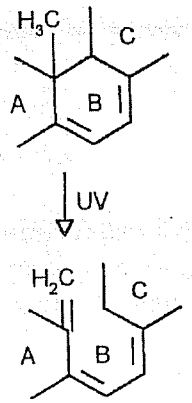
Dugo se već zna da **rahitis** ili poremećaj u razvoju kostiju kod dece nastaje češće u klimatskim područjima bez mnogo sunca. Takođe je već davno uočeno da se rahitis može sprečiti ili lečiti ribljim uljem. Ove su pojave objašnjene tek posle otkrića vitamina D.

Najvažniji predstavnici vitamina D su **vitamin D_2** i **vitamin D_3**. **Vitamin D_3, holekalciferol**, sintetizuje se iz **7-dehidroholesterola**:

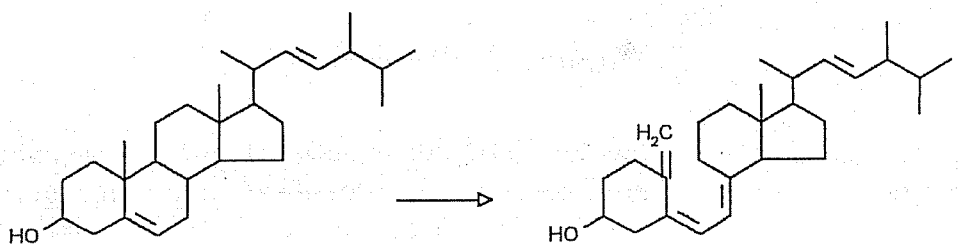
7-dehidroholesterol je najvažniji provitamin kod čoveka, a nalazi se u njegovoj koži.



7-dehidroholesterol — vitamin D_3



Vitamin D_2 ili **ergokalciferol** nastaje iz **ergosterola**, glavnog sterola u kvascu:



ergosterol — vitamin D_2

Osim biosintezom, vitamin D se dobavlja i apsorpcijom u crevima iz hrane.

U oba slučaja za pretvaranje provitamina u vitamine D potrebno je samo ozračivanje ultraljubičastom svetlošću. Oba provitamina sadrže u prstenu B steroidnog jezgra dve konjugovane dvogube veze, koje se ozračivanjem razlažu i grade vitamine. Vitamini D ne sadrže više četvoročlani prstenasti kondenzovani sistem karakterističan za steroide.

Videti metabolizam kalcijuma i fosfora, str. 246.

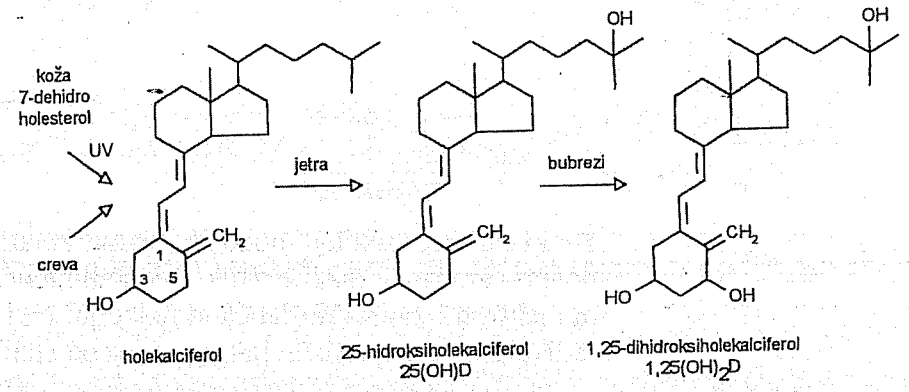
Vitamini D učestvuju u regulaciji metabolizma kalcijuma i fosfora, pa na taj način obezbeđuju normalan metabolizam kostiju.

TABELA 15. – VITAMINI RASTVORLJIVI U MASTIMA

Vitamini	Hemijski naziv	Dnevna potreba	Biohemijska uloga
Vitamin D	kalciferol	0,005 mg	Reguliše metabolizam kalcijuma
Vitamin A	retinol	2 mg	Učestvuje u ciklusu vida
Vitamin E	tokoferol	10 mg	Štiti lipide membrana od oksidacije
Vitamin K	menahinon	1 mg*	Učestvuje u procesima koagulacije

* Ovaj vitamin sintetizuju crevne bakterije.

Apsorbovan u crevima, vitamin D se u jetri pretvara u **25-hidroksiholekalciferol**, a ovaj u bubrezima u aktivan oblik vitamina, **1,25-dihidroksikalciferol**:



holekalciferol — 25-hidroksiholekalciferol 25(OH)D — 1,25-dihidroksiholekalciferol $1,25(OH)_2D$

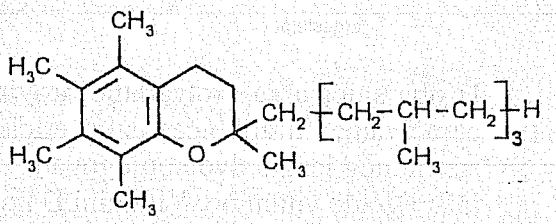
Nedostatak vitamina D može se javiti i u graviditetu kao posledica povećane sinteze kostiju embriona.

Vitamin D obezbeđuje potrebne količine minerala za izgradnju i obnavljanje kostiju, olakšavajući njihovu apsorpciju u crevima. Pod normalnim uslovima ishrane i življenja čovekov organizam ne oskudeva u vitaminu D ukoliko se organizam izlaže dejstvu Sunčevih zraka. Bilo kakav nedostatak vitamina D u hrani i neizlaganje Sunčevoj svetlosti uzrokuju poremećaj sinteze koštanog tkiva kod mladih, a kod odraslih pojavu rahitisa ili progresivno gubljenje kalcijuma iz kostiju.

Vitamin E ili tokoferol

Nedostatak vitamina E utiče na plodnost.

Ima više hemijskih jedinjenja koja čine grupu **vitamina E**. Najrasprostranjeniji i najvažniji je **α-tokoferol**. Kao i vitamin A, i vitamini E se sastoje iz izoprenoidnog, ugljenovodoničnog niza i cikličnog dela složene strukture:



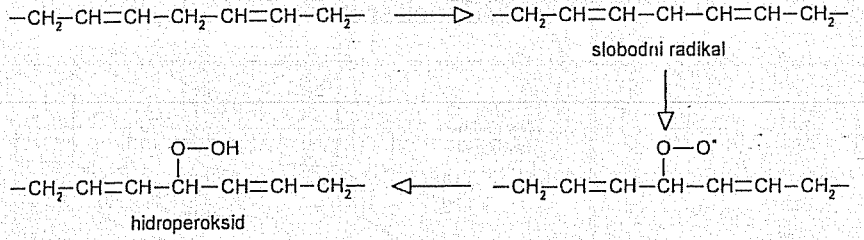
vitamin E (α-tokoferol)

Vitamin E ima antioksidaciono dejstvo i značajan je za sprečavanje razornog delovanja slobodnih kiseoničnih radikala i peroksida koji nastaju u metabolizmu. Na ova oksidaciona dejstva naročito su osetljive složene strukture ćelijskih membrana, tačnije polinezasićene kiseline koje su sastavni deo membranskih lipida.

U antioksidativnoj odbrani učestvuje više enzima, malih organskih molekula i mikroelemenata.

Vitamin E je jedan od značajnih faktora antioksidativne zaštite. Polinezasićene kiseline, posebno membranskih lipida, veoma su podložne oksidaciji. Kao proizvodi ovakve oksidacije nastaju veoma reaktivni slobodni radikali i peroksidi.

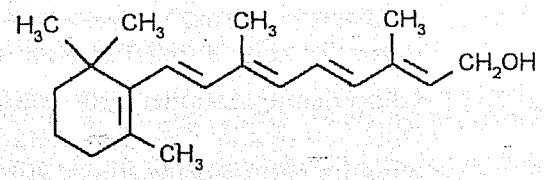
Slobodni radikali nastaju pri razlaganju kovalentnih veza, tako da na jednom jedinjenju preostaje nespareni elektron. Slobodni radikali u membranskim lipidima nastaju odvajanjem vodonika iz metilenske grupe nezasićenih kiselina, iz kojih zatim nastaju peroksidi:



Svaki slobodni radikal može da izazove stvaranje drugog, tako da može doći do lančane reakcije. Bilo koje jedinjenje može „zarobiti" nespareni elektron i zaustaviti lančanu reakciju, pa i dalje stvaranje slobodnih radikala, a time predstavljati i zaštitu od štetnih posledica.

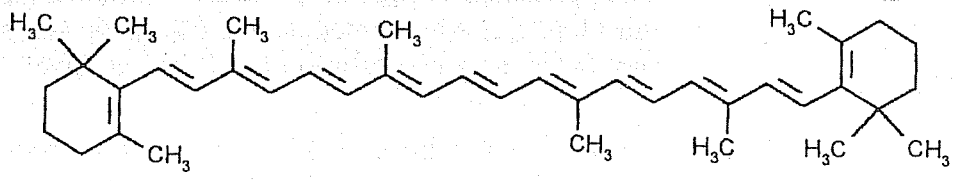
Vitamin A ili retinol

Vitamin A se sastoji iz šestočlanog prstenastog sistema za koji je vezan nezasićeni alkohol izoprenoidne strukture:



Zbog nedostatka vitamina A javljaju se promene na sluzokoži raznih organa i poremećaj u procesu vida, tzv. noćno slepilo.

Biljke ne mogu sintetizovati vitamin A, ali sadrže provitamin, **β-karotin**. Iz β-karotina čovek i životinje sintetizuju vitamin A:



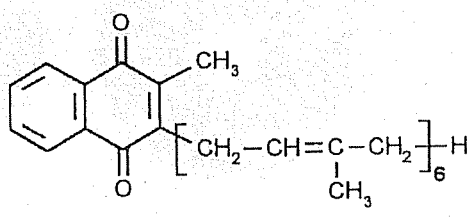
β-karotin

Najmanje tri različite fiziološke funkcije zavise od toga da li vitamina i provitamina A ima dovoljno u hrani. To su rast i diferencijacija epitelnog tkiva i kostiju, funkcija i rast organa za spermatogenezu i oogenezu i razvoj embriona, kao i pravilno odvijanje procesa vida.

Vitamin K

Struktura vitamina K je sličnija vitaminu E nego vitaminu A.

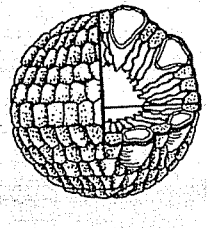
Kao i vitamini A i E, **vitamin K**, sadrži pored prstenastog sistema, i dugi nezasićeni ugljovodonični izoprenoidni niz:



Vitamin K

Vitamin K ulazi u sastav enzima koji učestvuju u sintezi posebnih proteina u jetri. Ovi proteini igraju glavnu ulogu u procesu koagulacije krvi. U nedostatku vitamina K dolazi do poremećaja u koagulaciji i do krvarenja. Neki agensi mogu inhibirati delovanje vitamina K, pa se upotrebljavaju kao antikoagulaciona sredstva.

Lipoproteini



U plazmi, praktično, nema slobodnih lipida. Ova jedinjenja nerastvorljiva u vodenoj sredini nalaze se u telesnim tečnostima u obliku složenih kompleksa sastavljenih iz lipida i proteina, odnosno **lipoproteina**.

Lipoproteini su sferne čestice koje sadrže skoro sve klase lipida, kako polarnih, tako i nepolarnih vrsta. Nepolarni lipidi (triacilgliceroli i estri holesterola) smešteni su u unutrašnjosti lipoproteinske čestice, a okruženi su polarnim lipidima i proteinima.

Proteini u sastavu lipoproteina su veoma značajni za strukturu i metabolizam lipida.

V – very (veoma)
L – low (mali)
D – density (gustina)
L – lipoproteini
H – high (veliki)

Lipoproteini imaju glavnu ulogu u prenosu svih vrsta lipida, triacilglicerola, holesterola i drugih, od tkiva do tkiva, a imaju i druge posebne i neobično važne funkcije u metabolizmu lipida.

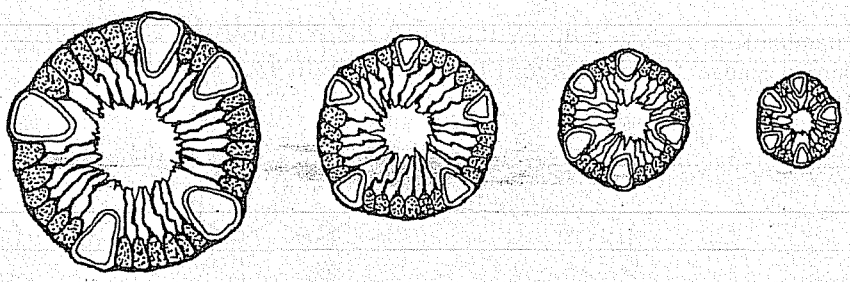
Iako postoje različite vrste lipoproteinskih kompleksa, različite veličine, gustine, hemijskog sastava i metaboličkih uloga, uobičajena je podela lipoproteina na četiri glavne klase: **hilomikrone (CM)**, **VLDL (lipoproteine veoma male gustine)**, **LDL (lipoproteine male gustine)** i **HDL (lipoproteine velike gustine)**.

Lipoproteinske čestice imaju različite gustine, pa su na osnovu ovih razlika bili mogući i njihovo međusobno odvajanje (ultracentrifugiranjem u rastvorima odgovarajuće gustine) i klasifikacija (tabela 16).

TABELA 16. – ODVAJANJE LIPOPROTEINA ULTRACENTRIFUGIRANJEM

SVEDBERGOV KOEFICIJENT		GUSTINA
> 400	CM	< 0,960
20 – 400	VLDL	0,960 – 1,006
0 – 20	LDL	1,006 – 1,063
	HDL	1,063 – 1,210

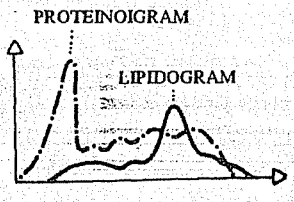
Pored različite gustine, lipoproteini su i različite veličine (v. sliku 121).

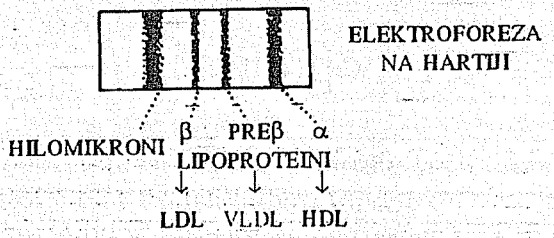


Slika 121. – Lipoproteini

Pored razdvajanja na osnovu razlika u gustinama, lipoproteini se mogu razdvajati i elektroforetski. To je bila prva metoda upotrebljena za karakterizaciju lipoproteina.

Elektroforetskim razdvajanjem lipoproteina mogu se razlikovati **hilomikroni**, **pre-β-lipoproteini, (pre β-LP)** **β-lipoproteini** (β-LP) i **α-lipoproteini** (α-LP) (v. sliku 122).

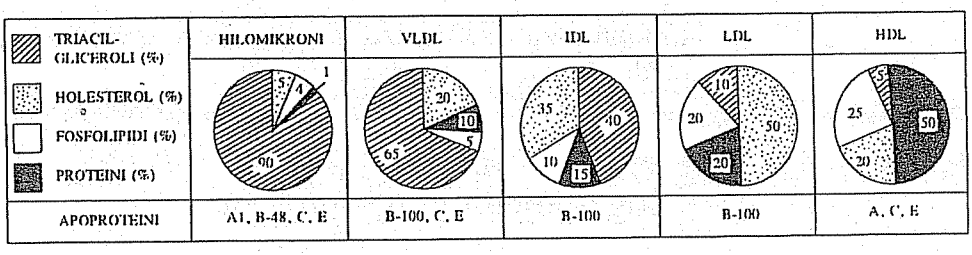




Slika 122. – Elektroforetska analiza lipoproteina

Hemijski sastav pojedinih lipoproteina

Lipoproteini se razlikuju i prema hemijskom sastavu, što se može videti iz podataka prikazanih na slici 123 i u tabeli 17.



Slika 123. – Hemijski sastav lipoproteina

HDL imaju najviše proteina (50%) a najmanje ih sadrže hilomikroni (1%). Slična je raspodela fosfolipida. Međutim, hilomikroni i VLDL sadrže najviše triacilglicerola, a LDL se sastoji pretežno iz holesterola.

TABELA 17. – HEMIJSKI SASTAV LIPOPROTEINA

Sastav (%)	Hilomikroni	VLDL	LDL	HDL
Proteini	1	10	20	50
Fosfolipidi	4	19	24	30
Holesterol	6	19	45	18
Triacilgliceroli	90	50	10	5

Apolipoproteini

Apolipoproteini su glikoproteini.

Proteini koji ulaze u sastav lipoproteina označavaju se kao **apolipoproteini** ili, skraćeno, apoP. To su dobro proučeni i okarakterisani proteini, jer su posebno značajni u metabolizmu lipida. Identifikovan je veći broj apoP, a radi razlikovanja označeni su slovima abecede po redosledu otkrivanja. Svaka vrsta lipoproteina ima svoj karakterističan sastav apoP. Tako hilomikroni i VLDL sadrže apoA, apoB, više vrsta apoC i apoE, LDL čestice apoB, a HDL apoA i apoE.

Apo-B je posebno značajan. Sintetizuje se u jetri-(apoB--100) i crevima (apoB-48).

Apolipoproteini imaju raznovrsne funkcije. Tako su apoA i apoC aktivatori nekih enzima koji učestvuju u metabolizmu lipida, a apoB i apoE učestvu-

TABELA 18. – GLAVNI apoP I NJIHOVE ULOGE

Apolipoproteini	Funkcija
AI	kofaktori LCAT
	strukturni (HDL)
AII	inhibitor LCAT*
	strukturni (HDL)
AIV	?
B-100	strukturni (LDL i VLDL)
	vezivanje receptora
B-48	strukturni (kilomikroni)
CI	kofaktor LCAT
CII	aktivator LPL**
CIII	inhibitor LPL?
E	vezivanje receptora

Pored navedenih, identifikovani su i apoD, apoF i apoG.

* LCAT – enzim lecitin holesterol acil fransferaza
** LPL – enzim lipoproteinska lipaza

ju u prepoznavanju odgovarajućih receptora na ćelijama, te omogućavaju određenim lipoproteinima da uđu u njih. Primeri nekih vrsta i potklasa apoP i njihove funkcije prikazani su u tabeli 18.

Lipoproteini se sintetizuju delimično u crevima i jetri, a delimično nastaju međusobnom izmenom u krvi.

Uloga pojedinih lipoproteina

Svaka vrsta lipoproteina ima svoje posebne, karakteristične uloge. Hilomikroni prenose triacilglicerole i druge lipidne sastojke hrane iz creva do jetre ili drugih tkiva, a VLDL prenose endogene, u jetri sintetizovane u triacilglicerole. LDL omogućavaju prenos holesterola iz jetre do drugih tkiva, dok HDL, obratno, prenosi holesterol iz perifernih tkiva do jetre (tabela 19).

TABELA 19. – FUNKCIJE POJEDINIH LIPOPROTEINA

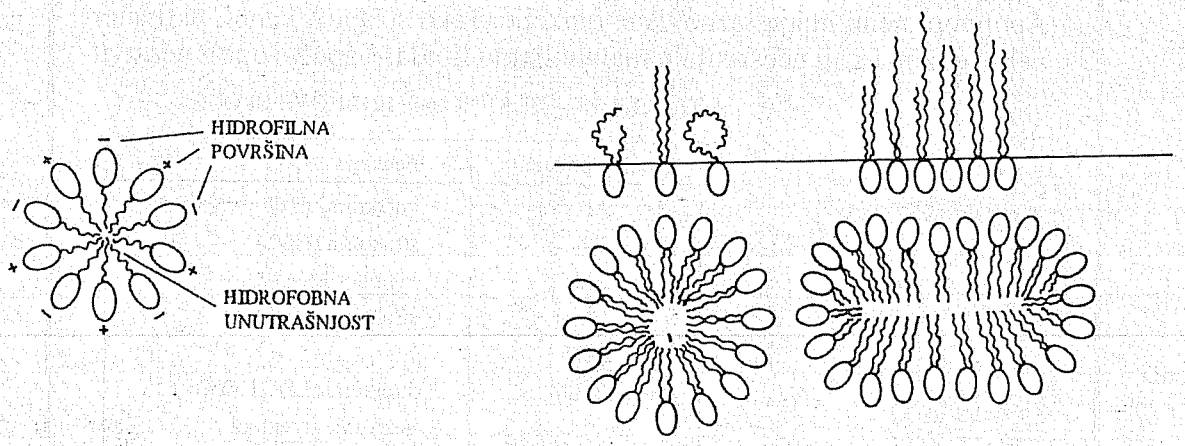
Lipoprotein	Funkcija
Hilomikroni	transport egzogenih triacilglicerola
VLDL	transport endogenih triacilglicerola
LDL	transport holesterola od jetre do drugih tkiva
HDL	transport holesterola iz perifernih tkiva

Važna uloga nekih lipida je što ulaze u sastav ćelijske membrane.

Samo mali deo polarnih lipida gradi u vodenim rastvorima prave molekulske rastvore. Ako se polarni lipidi, kao što su soli masnih kiselina, fosfolipidi ili sfingolipidi, nađu na površini vodenih rastvora, oni se postavljaju tako da grade jednomolekulski sloj. Pri tome se hidrofobni delovi njihovih molekula okreću u pravcu vazduha, a hidrofilni su uronjeni u vodenu fazu.

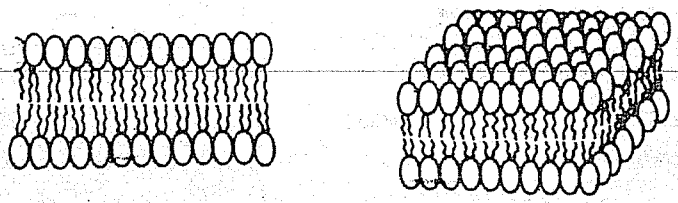
Deterdženti, masne kiseline i slična jedinjenja u vodi grade sferne micele.

U vodenim rastvorima polarni lipidi obrazuju **micele**. U unutrašnjosti micela smeštaju se hidrofobni delovi molekula, a polarni se postavljaju tako da dolaze u dodir sa vodenim rastvorom:



Polarni lipidi u vodenim rastvorima grade različite vrste agregata.

Zbog svoje posebne strukture neki fosfolipidi lakše grade **lipidni dvosloj**, u kome se, slično kao kod micela, u unutrašnjosti smeštaju hidrofobni delovi lipidnih molekula. Ovi hidrofobni delovi zaštićeni su od vodene sredine omotačem hidrofilnih delova molekula (v. sliku 124).



Slika 124. – Fosfolipidni dvosloj

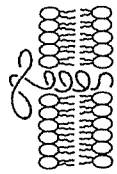
Lipidni dvosloji imaju značajnu funkciju u izgradnji **ćelijskih membrana**.

Ćelijske membrane

Ćelijske membrane se pretežno sastoje iz lipida.

Ćelijske membrane se sastoje iz lipida, proteina i ugljenih hidrata. U sastav membrana ne ulaze sve vrste lipida, ali ih grade fosfolipidi, sfingo- i glikolipidi i holesterol. Sadržaj lipida u membranama unekoliko se menja zavisno od vrste ćelija, pa, na primer, membrane mijelinskih omotača nerava mogu sadržavati i do 75% lipida. Sastav fosfolipida je specifičan za membrane pojedinih organa, a sadržaj nezasićenih masnih kiselina utiče na membranski fluiditet.

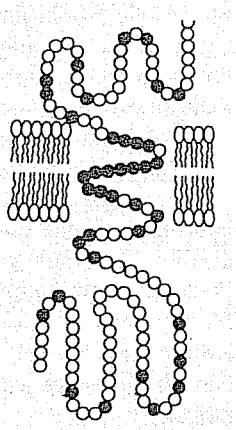
Za membranske lipide i proteine vezani su ugljeni hidrati, kao glikolipidi ili glikoproteini.



Membrane sadrže znatne količine proteina. Tako se u membranama mitohondrija nalazi i do 80% proteina. Ovi biomakromolekuli u membranama imaju značajne i raznovrsne uloge. Pored toga što učestvuju u izgradnji membranskih struktura, omogućavaju transport materijala kroz membranu i predstavljaju značajne receptore i enzime smeštene na njenoj površini.

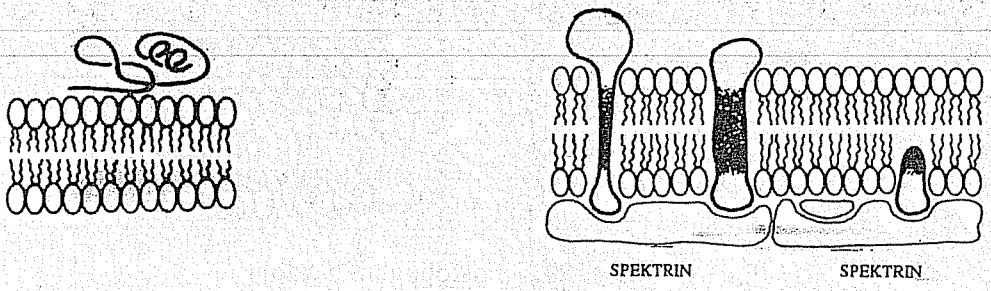
Primarna struktura mnogih membranskih proteina je poznata.

Membranski proteini mogu biti **integralni** sastojci membrana. Ovi su proteini svojim hidrofobnim delovima „uronjeni" u membranski lipidni dvosloj i teško se odvajaju od njega. Takav je, na primer, **glikoforin**, važan protein u membrani eritrocita (v. sliku 125).



Slika 125. – Integralni membranski protein u eritrocitima

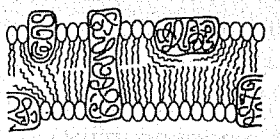
Pored integralnih, u ćelijskim membranama se nalaze i **periferni proteini**. Oni su slabije vezani za membrane i lako se od njih mogu odvojiti. Takav je, na primer, **spektrin**, periferni protein eritrocitne membrane, čiji je glavni zadatak da kontroliše oblik eritrocita (v. sliku 126).

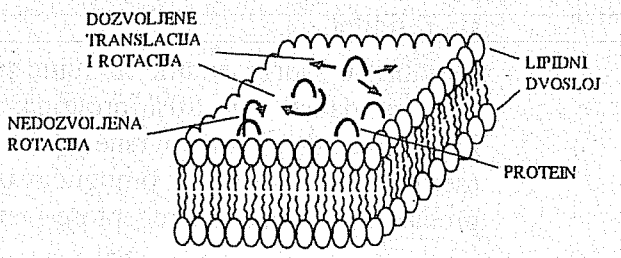


Slika 126. – Spektrin – periferni protein eritrocita

Između opisanih sastojaka koji čine ćelijsku membranu postoje slabe hidrofobne sile od kojih zavisi stabilnost membrane. Međutim, i pored ovih sila, membrana istovremeno ima tečnu i promenljivu strukturu.

Predloženi su mnogi modeli koji bi opisali strukturu i osobine ćelijskih membrana, od kojih najviše pristalica ima model **tečnog mozaika**. Ovaj model pretpostavlja fluidnu prirodu membrane i određena kretanja membranskih proteina u njenoj ravni (v. sliku 127).





Slika 127. – Model ćelijske membrane

Ćelijska membrana odvaja rastvore koji se nalaze u ćeliji i izvan nje. Istovremeno kroz membranu se odvija razmena raznovrsnih supstanci. Ova razmena se ostvaruje posredstvom mnogih mehanizama.

Odgovorite na pitanja da bi ste utvrdili koliko znate o tako važnim jedinjenjima kao što su lipidi.

1. Koje osobine treba da ima neko jedinjenje da bi se smatralo da pripada lipidima?
2. Šta nastaje saponifikacijom a) triacilglicerola, b) voskova?
3. Lipidi su estri masnih kiselina sa alkoholima. Kako se zovu potklase lipida koje kao alkoholnu komponentu sadrže a) glicerol, a kako koje sadrže b) dugolančane alkohole?
4. Koje su osobine masnih kiselina koje ulaze u sastav lipida?
5. Koje su strukturne formule i imena najpoznatijih masnih kiselina sa 18 C-atoma u molekulu?
6. Zašto se sapuni ne mogu upotrebiti za čišćenje u tvrdim vodama i kiselim rastvorima?
7. Iz koje masne kiseline nastaju prostaglandini?
8. Hidrolizom jedne vrste triacilglicerola nastaje jedan mol glicerola, jedan mol linolenske kiseline i dva mola palmitinske kiseline. Napiši sve moguće strukture ovog jedinjenja.
9. Po čemu se razlikuju fosfogliceridi i plazmogeni, a po čemu sfingomijelini i cerebrozidi?
10. Šta se dobija saponifikacijom cerebrozida?
11. Koji je glavni sterol životinja? Kakve je strukture?
12. Navedi steroidna jedinjenja koja se sintetišu iz holesterola i opiši njihove biološke uloge.
13. Koja vrsta avitaminoze može nastati usled vegetarijanske ishrane (bez mesa, mleka i jaja)?
14. Kakvu strukturu imaju vitamini rastvorljivi u mastima? Da li imaju zajedničke uloge?
15. Koje su to osobine po kojima se međusobno razlikuju lipoproteini?
16. Kojim lipidima su najbogatiji LDL, a kojim HDL?
17. Kakav je značaj apolipoproteina?
18. Navedi biomolekule koji ulaze u sastav ćelijske membrane.
19. Kakva je razlika između integralnih i perifernih proteina?
20. Da li u ćelijskoj membrani ima ugljenih hidrata?

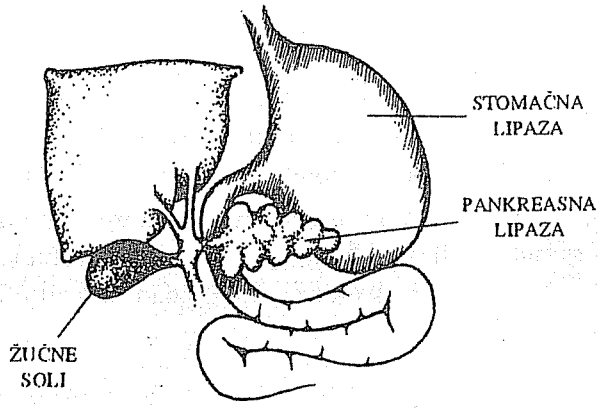
Metabolizam lipida

Varenje lipida

Hranom se unose uglavnom neutralne masti, triacilgliceroli i fosfolipidi, jedinjenja veoma bogata energijom. Ovi veliki molekuli ne mogu biti apsorbovani, pa se varenjem pre apsorpcije moraju razložiti.

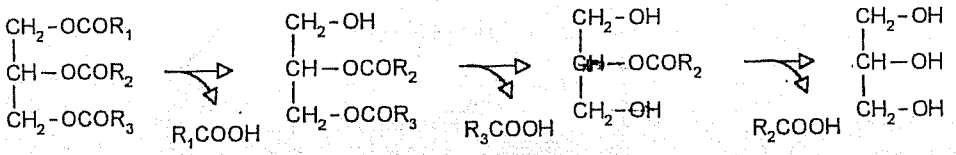
Lipaza se sintetizuje u pankreasu.

Lipidi se razlažu pod uticajem hidrolitičkih enzima (v. sliku 128).



Slika 128. – Enzimi koji učestvuju u varenju lipida

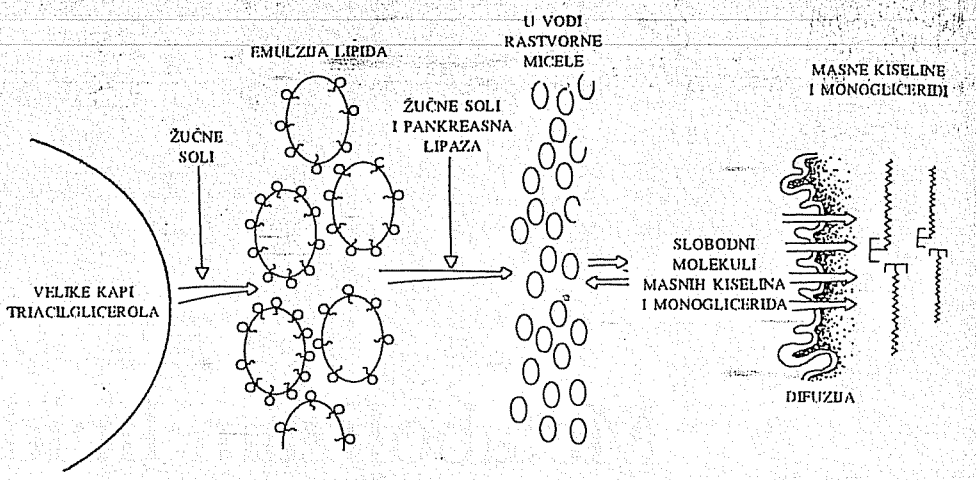
Tako se u tankom crevu triacilgliceroli hidrolizuju pod uticajem **lipaze** iz pankreasa, sa stvaranjem slobodnih masnih kiselina i glicerola:



Ponovite o žučnim kiselinama, str. 200.

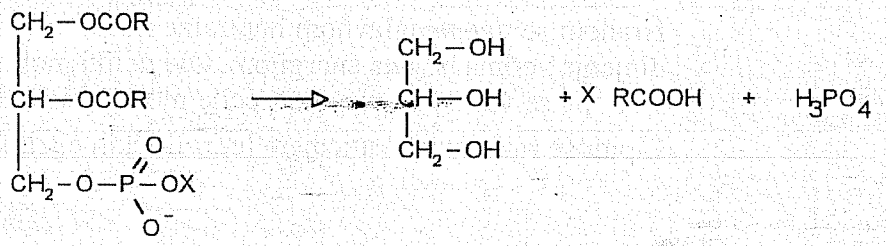
Kako se hidrolitičke reakcije razlaganja lipida izvode u vodenoj sredini u kojoj ova jedinjenja nisu rastvorljiva, delovanje hidrolitičkih enzima potpomognuto je **žučnim kiselinama** (v. sliku 129).

Kao i triacilgliceroli, i fosfolipidi se razlažu pri varenju hidrolizom. Ovu hidrolizu katalizuju različite vrste specifičnih enzima, **fosfolipaza**, a kao



Slika 129. – Uloga žučnih soli u varenju lipida

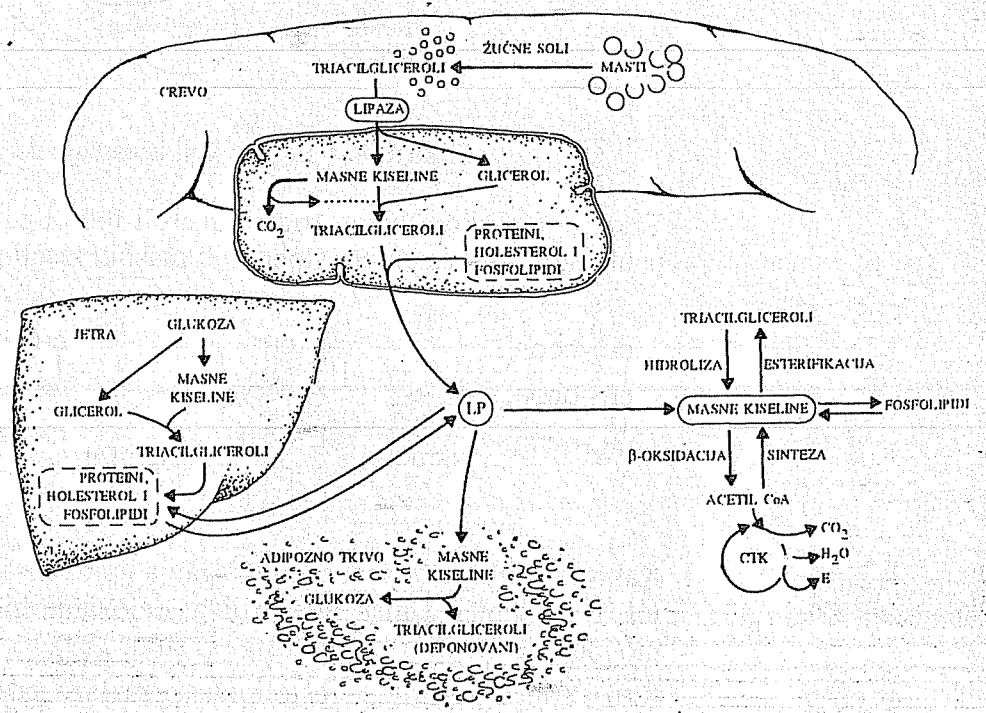
proizvodi nastaju, pored drugih jedinjenja, glicerol, masne kiseline i fosforna kiselina:



Glavni proizvodi hidrolize ili varenja lipida su masne kiseline i glicerol, koji se mogu lako apsorbovati u crevnom epitelu. Apsorpcija ovih jedinjenja u crevnom traktu odvija se uz ponovnu sintezu triacilglicerola u epitelu. Da bi se ponovo sintetizovani triacilgliceroli, u vodi nerastvorni lipidi, mogli krvlju prenositi, u crevnom epitelu grade se lipoproteini.

Metabolizmom jednog mola glukoze nastaje 38 a jednog mola masne kiseline 100 mola ATP-a.

Lipidi su energijom veoma bogata jedinjenja i najbogatiji izvor energije u hrani. Jedan gram lipida oslobađa dva puta više energije nego što se dobija pri oksidaciji jednog grama glukoze. Kako ne postoji način za izlučivanje



Slika 130. – Metabolizam lipida

lipida, a u organizmu mogu nastati i iz ugljenih hidrata, to prilikom veoma kalorične ishrane nastaje taloženje lipida u obliku triacilglicerola. Iz ovih rezervi lipide organizam koristi prema potrebi.

Triacilglicerolima se najbolje deponuje energija u organizmu.

Na slici 130 uprošćeno je prikazan, na jednostavan način, metabolizam lipida, počev od apsorpcije hrane, stvaranja lipoproteina i deponovanja neutralnih lipida.

Metabolizam masnih kiselina

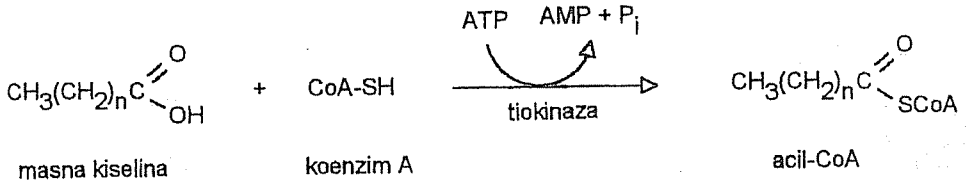
Kad je u pitanju metabolizam lipida, osnovni procesi se događaju u metabolizmu masnih kiselina, sintezi i razgradnji triacilglicerola i fosfolipida.

Hidrolizom triacilglicerola i fosfolipida dobija se smeša **slobodnih masnih kiselina**. Vezane za albumin, one se krvlju transportuju do mesta gde su neophodne za sinteze ili gde se odigrava njihov katabolizam.

Katabolizmom masnih kiselina oslobađa se energija vezana u lipidima.

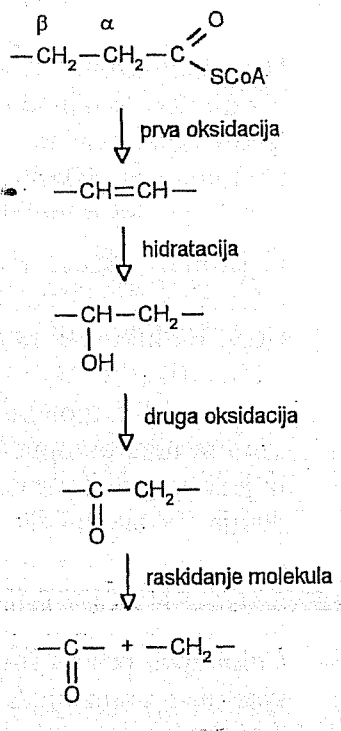
Katabolizam masnih kiselina se odigrava u mitohondrijama, jednim nizom hemijskih reakcija koje se ciklično ponavljaju. Ovaj se niz reakcija naziva **ciklusom masnih kiselina** ili **β-oksidacijom masnih kiselina**.

Masne kiseline su relativno neaktivna jedinjenja, pa se pre uključivanja u ciklus moraju aktivirati. Aktiviranje masnih kiselina se vrši vezivanjem sa koenzimom A, u reakciji koju katalizuju specifični enzimi i uz neophodno sudelovanje ATP-a:



β-oksidacija koja prethodi raskidanju odigrava se u β-položaju, pa otuda i ime ciklusa.

Ciklus β-oksidacije masnih kiselina obuhvata četiri hemijske reakcije koje se uzastopno odvijaju: prvu **oksidaciju**, **hidrataciju**, još jednu **oksidaciju** i **raskidanje** molekula masne kiseline:

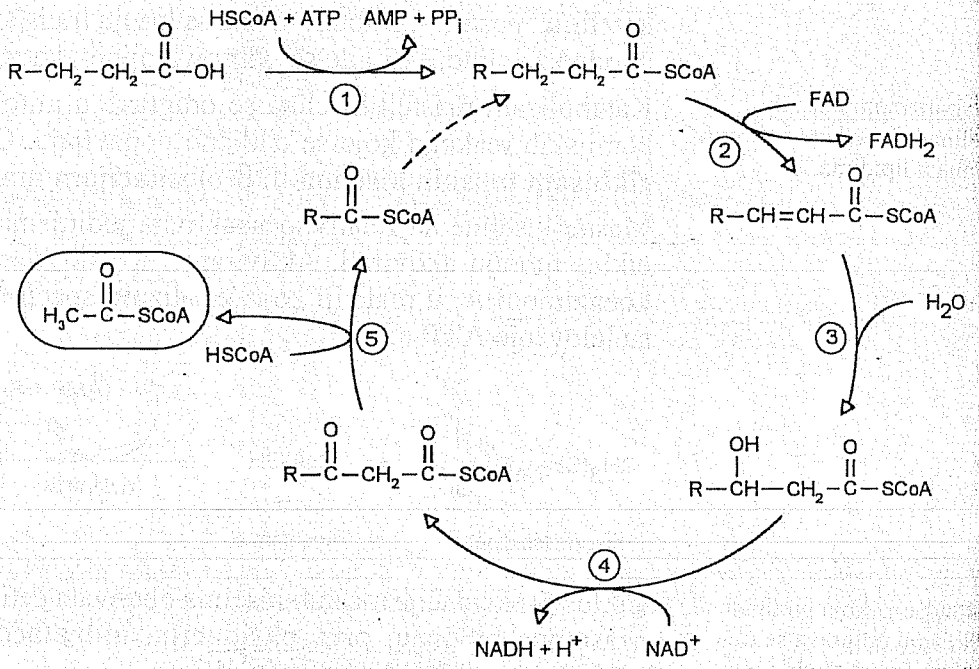


Prva oksidacija masne kiseline odigrava se izdvajanjem dva vodonika i stvaranjem α, β-**nezasićene kiseline**. Ovu reakciju katalizuju flavoproteinske dehidrogenaze. Na molekul nastale nezasićene kiseline adira se molekul vode, čime se stvara **sekundarna alkoholna grupa** u **β-položaju**. U drugoj oksidaciji se, pod uticajem enzima i uz sudelovanje NAD^+, oksikiselina pretvara u **ketokiselinu**. Tioestri nastale ketokiseline su veoma nestabilni, pa uzastopnim oksidacijama nastupa raskidanje oslabljene α, β-veze. Ova se reakcija odigrava pod uticajem **β-ketotiolaze**, uz neophodno prisustvo jednog molekula koenzima A. Kao proizvod ove poslednje reakcije, pa i celog ciklusa, nastaju acetil CoA i koenzim masne kiseline „skraćene" za dva C-atoma. Ovako „skraćena" masna kiselina se ponovo može vratiti u ciklus masnih kiselina.

Sve reakcije koje čine ciklus masnih kiselina prikazane su na slici 131, gde su označeni i enzimi koji katalizuju pojedine reakcije ciklusa.

Brojevima od 1 do 5 označeni su enzimi koji učestvuju u ciklusu β-oksidacije masnih kiselina.

Neki značajniji enzimi ciklusa:
flavoproteinske dehidrogenaze
β-ketotiolaza



Slika 131. – Ciklus β-oksidacije masnih kiselina

U svakom krugu masna kiselina podleže istim reakcijama, a ugljovodonični niz kiseline se skraćuje uvek za dva C-atoma. U svakom krugu se stvara po jedan molekul acetil CoA. Tako, na primer, palmitinska kiselina koja ima 16 C-atoma u molekulu, može se β-oksidacijom u ponovljenim ciklusima razgraditi na osam molekula acetil CoA.

Acetil CoA može biti supstrat za brojne sinteze.

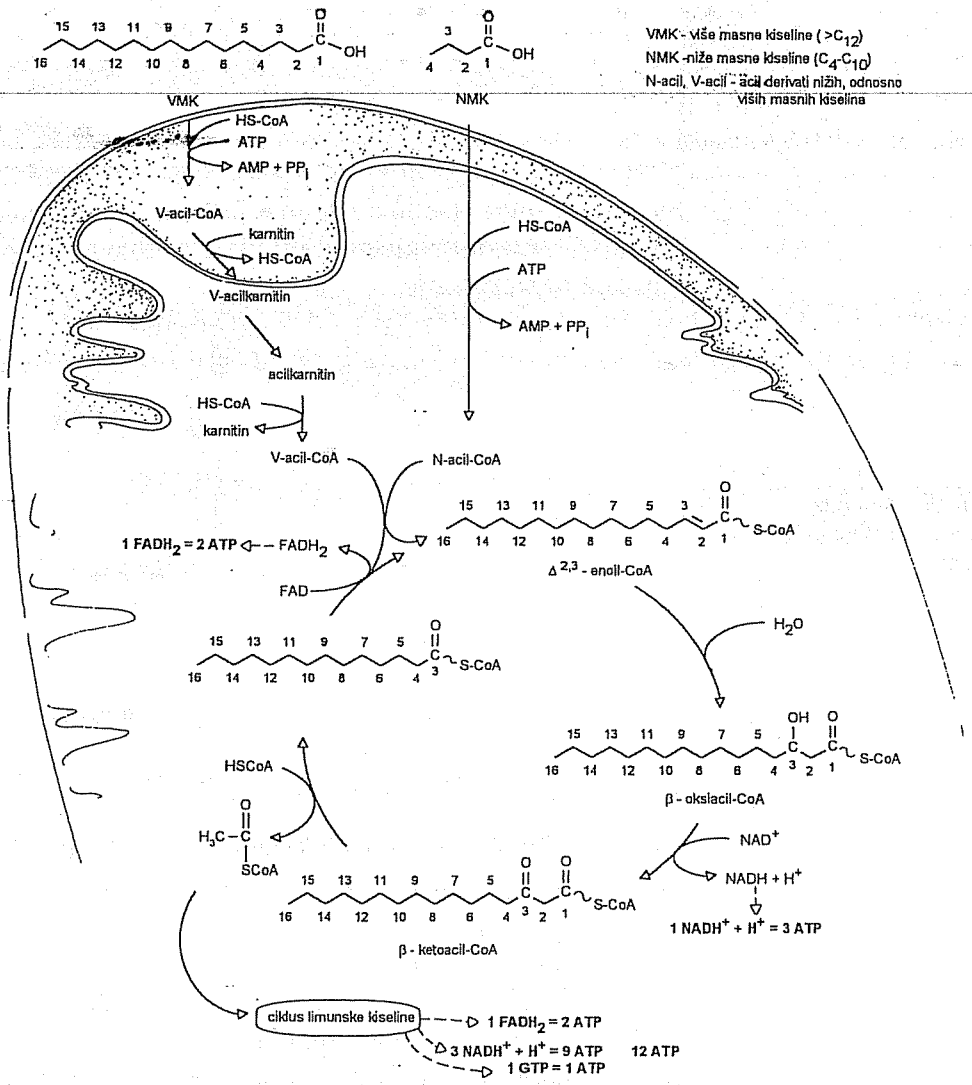
U jednom ciklusu masnih kiselina nastaje po jedan molekul redukovanih flavinskih ($FADH_2$) i piridinskih (NADH) nukleotida i jedan molekul acetil CoA. Redukovani nukleotidi se uključuju u respiratorni niz, a acetil CoA u ciklus trikarbonskih kiselina. U ovome iz jednog molekula acetil CoA nastaju po jedan molekul GTP i $FADH_2$ i tri molekula NADH. Ovi u respiratornom nizu omogućavaju sintezu 17 ATP-a. Na taj način proizvodi nastali iz jednog molekula palmitinske kiseline, reakcijama u toku 7 ciklusa β-oksidacije, omogućavaju sintezu 129 molekula ATP-a.

Vidi ciklus trikarbonskih kiselina, str. 67.

Celokupan proces β-oksidacije i njegova veza sa ciklusom trikarbonskih kiselina i sintezom ATP-a prikazani su na slici 132.

Kako je Knup (F. Knoop) istraživao ciklus masnih kiselina, ona se naziva i Knupova oksidacija.

Ubrzana oksidacija masnih kiselina a smanjena potrošnja nastalog acetil CoA mogu dovesti do sinteze ketonskih tela.



Slika 132. – β-oksidacija masnih kiselina

Sinteza masnih kiselina

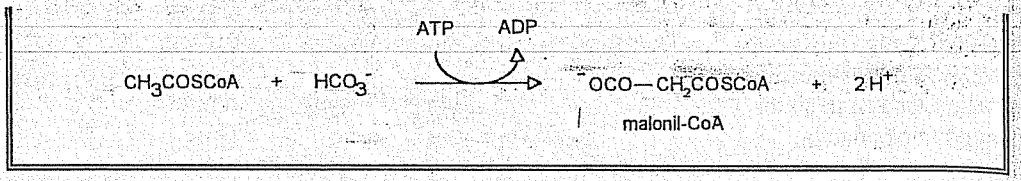
Katabolizmom masnih kiselina, pa i lipida, kao krajnji proizvod nastaje acetil CoA. Ovaj proizvod nastaje takođe i katabolizmom glukoze u procesu glikolize.

Iz molekula acetil CoA koji ne budu iskorišćeni za proizvodnju energije ili za sinteze grade se masne kiseline. Iz ovih se sintetizuju triacilgliceroli, najpogodniji oblik za „deponovanje" lipida.

Kada je neophodna sinteza masnih kiselina, acetil CoA izlazi iz mitohondrija u citozol.

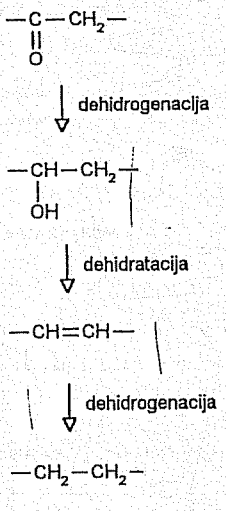
Molekuli acetil CoA nastaju katabolizmom različitih jedinjenja u mitohondrijama, a enzimi neophodni za sintezu masnih kiselina se nalaze u citozolu. Ovakav razmeštaj enzima unutar ćelije omogućio je da se ova dva procesa odigravaju odvojeno, pa je moguća i nezavisna kontrola njihovog intenziteta.

Iako je acetil CoA polazni proizvod za sintezu masnih kiselina, za početak sinteze neophodna je sinteza jednog drugog jedinjenja. To je malonil CoA, više reaktivan proizvod, koji se gradi karboksilovanjem acetil CoA uz dodatak energije:



Sinteza masnih kiselina vrši se u jednom nizu reakcija koje se odigravaju ciklično. U svakom ciklusu odigravaju se dve reakcije dehidrogenacije i jedna reakcija dehidratacije:

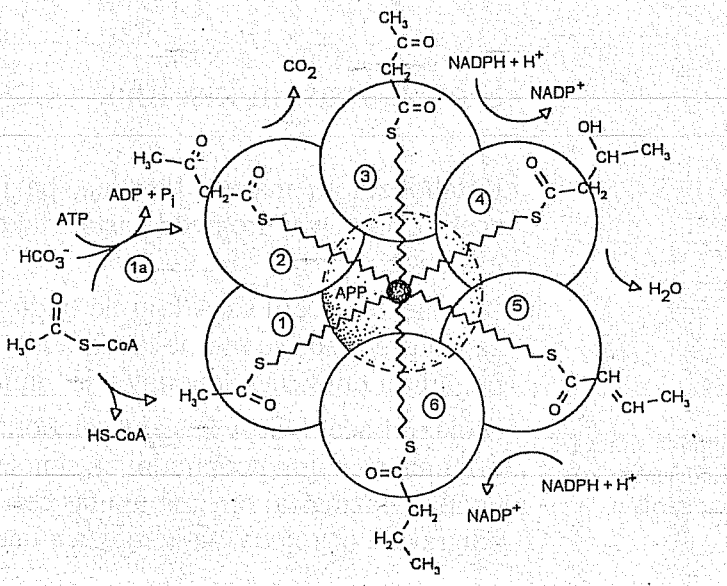
Ciklus reakcija sinteze masnih kiselina sličan je β-oksidaciji.



a ugljovodonični niz masne kiseline se povećava za dva C-atoma.

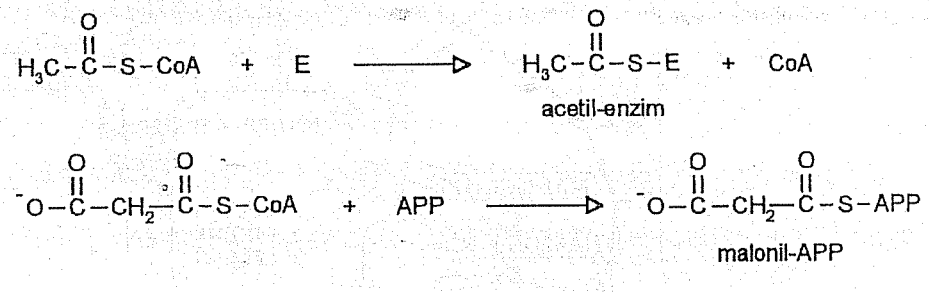
Svi enzimi koji učestvuju u pojedinim reakcijama sinteze masnih kiselina nalaze se zajedno vezani u stabilni multienzimski kompleks, **sintetazu masnih kiselina**. Ovaj se kompleks sastoji od sedam različitih proteinskih subjedinica, pojedinih enzima koji su raspoređeni na način koji odgovara redosledu odvijanja hemijskih reakcija koje ovi enzimi katalizuju.

Svaki intermedijat se prenosi sa jednog na aktivni centar druge enzimske podjedinice jednim „prenosnim" proteinom koji se nalazi u centru kompleksa (v. sliku 133).

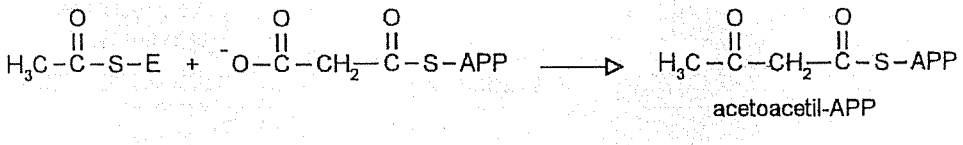


Slika 133. – Enzimski kompleks sintetaze masnih kiselina

U početku ciklusa odigravaju se dve reakcije – vezivanje malonil CoA za kompleks na jednoj i molekula acetil CoA na drugoj jedinici kompleksa:



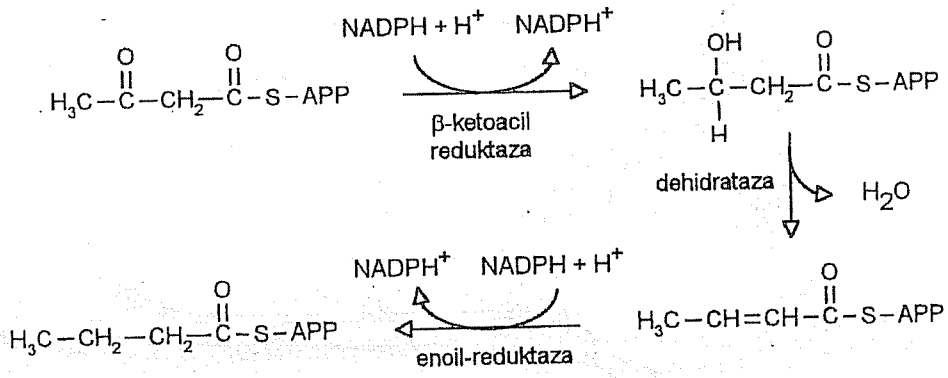
Prenosom acetil CoA sa jedne na drugu jedinicu on se kondenzuje sa malonil CoA, a kao proizvod nastaje acetoacetatni ostatak:



U drugoj redukciji umesto FAD upotrebljava se NADPH, koji ima veći redukcioni potencijal.

Zatim slede reakcije dehidrogenacije, pretvaranjem karbonilne grupe u sekundarnu alkoholnu, zatim dehidratacija sa stvaranjem nezasićenog proizvoda i redukcija ovog poslednjeg, pri čemu nastaje zasićeni ugljovodonični niz. Ovaj niz je u jednom ciklusu reakcija postao veći za dva C-atoma od početnog supstrata. Tako, na primer, iz acetil CoA nastaje butiril CoA reakcijama:

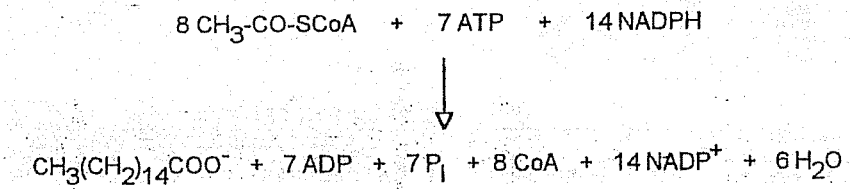
NADPH se sintetizuje u heksozomonofosfatnom ciklusu.



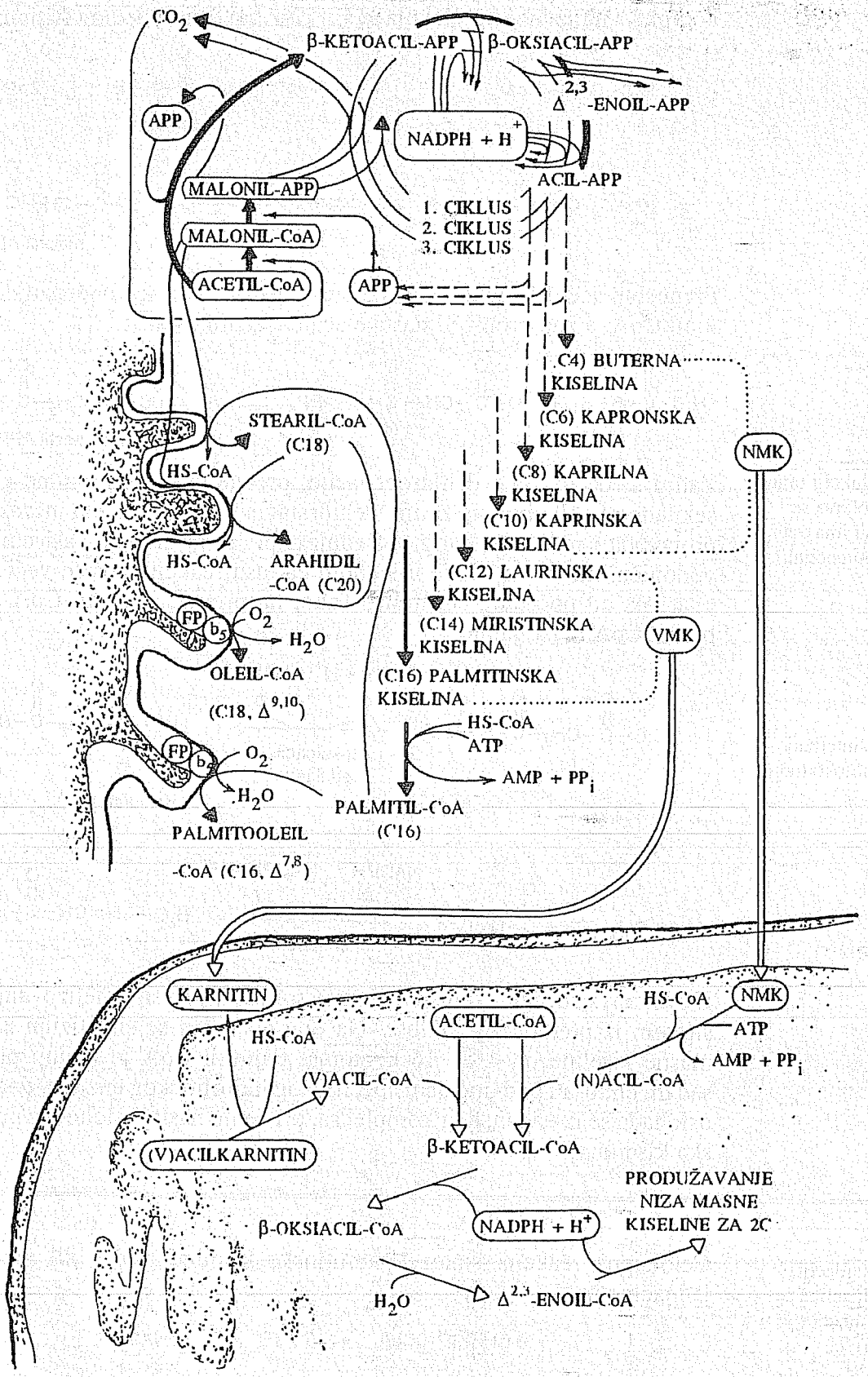
U svakom sledećem ciklusu malonil CoA se vezuje sa sintetizovanim supstratom iz prethodnog ciklusa. Na opisani način se sintetizuju zasićene masne kiseline od 4 do 16 C-atoma. Palmitil CoA je krajnji proizvod sedam ciklusa i pod uticajem specifičnog hidrolitičkog enzima, **deacilaze**, oslobađa se iz enzimskog kompleksa, pri čemu nastaje slobodna palmitinska kiselina.

Iako slična β-oksidaciji, sinteza masnih kiselina se odigrava u citoplazmi (ne u mitohondrijama), uz upotrebu NADPH (ne NAD i FAD).

Celokupna reakcija sinteze palmitinske kiseline može biti predstavljena jednačinom:



a jedan opšti pregled reakcija koje se odigravaju u procesu sinteze masnih kiselina prikazan je na slici 134.



APP - ACIL-PRENOSNI PROTEIN NMK - NIŽE MASNE KISELINE
VMK - VIŠE MASNE KISELINE

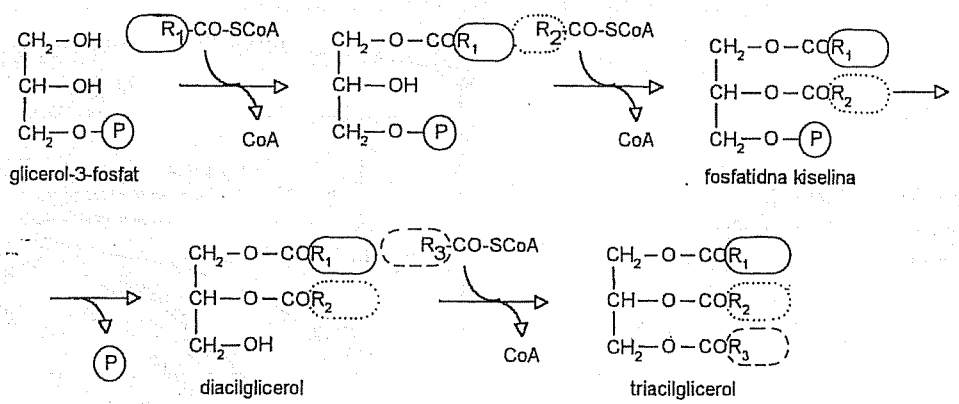
Slika 134. – Sinteza masnih kiselina

Metabolizam triacilglicerola

Sinteza triacilglicerola

Slobodne masne kiseline se koriste i za sintezu triacilglicerola. Sinteza ovih jedinjenja se ne vrši esterifikacijom glicerola već je polazno jedinjenje **glicerol 3-fosfat**. Ovo jedinjenje nastaje fosforilovanjem glicerola ili redukcijom dihidroksiaceton-fosfata. Sa glicerol 3-fosfatom reaguju aktivirani oblici masnih kiselina, tako što se prvo vezuju dve masne kiseline i nastaje **fosfatidna kiselina**. Ova kiselina se zatim hidrolizuje do diacilglicerola, a sa trećim molekulom acil CoA grade se triacilgliceroli:

Vidi kod glikolize, str. 57.



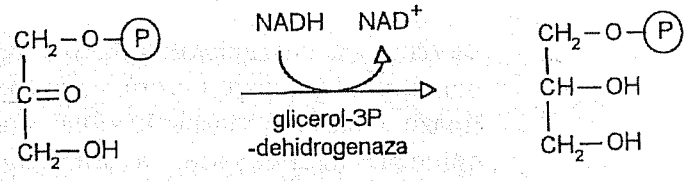
Triacilgliceroli su sastojci masnog, adipoznog tkiva. Zahvaljujući svojoj hemijskoj strukturi prema kojoj se u molekulu lipida nalazi veliki broj C–H veza, katabolizmom jednog molekula triacilglicerola dobija se velika količina energije (129 ATP-a). Ovo je mnogo više nego što je to slučaj kod katabolizma jednog molekula glukoze (38 ATP-a). Zato je građenje adipoznog tkiva najefikasniji način za deponovanje hemijske energije u organizmu.

Čovek težak 70 kg ima 12 kg triacilglicerola, dovoljno da pijući samo vodu preživi 43 dana.

Lipogeneza



Triacilgliceroli se mogu sintetizovati i iz nelipidnih sastojaka, posebno ugljenih hidrata. Ovaj se proces naziva **lipogeneza**. Jedna od reakcija koja učestvuje u ovom procesu je pretvaranje dihidroksiaceton-fosfata, intermedijata glikolize, u glicerol 3-fosfat, supstrat za sintezu triacilglicerola:



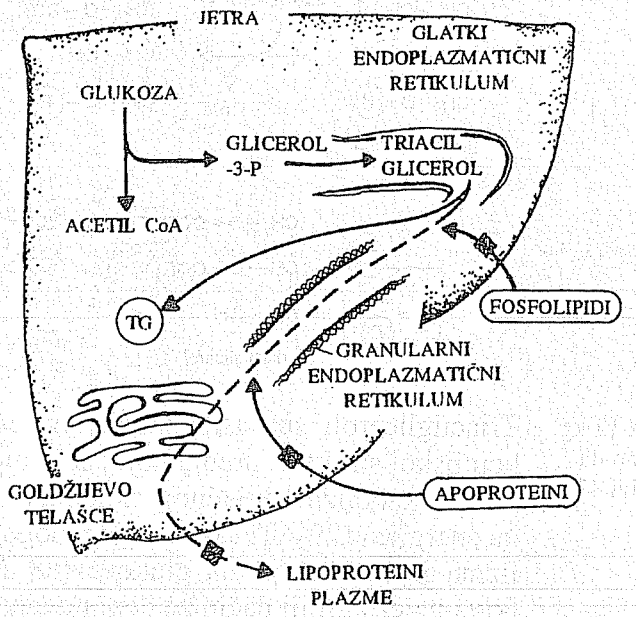
Ako se hranom prekomerno unose ugljeni hidrati, njihov višak se pretvara u triacilglicerole i deponuje, stvarajući adipozno tkivo.

Triacilgliceroli se ne deponuju u svim organima. Sintetizovani u jetri, oni se jedine u endoplazmatičnom retikulumu sa proteinima i fosfolipidima, obrazujući lipoproteine veoma male gustine (VLDL). Ovi se lipoproteini luče preko Goldžijevog aparata u krvotok, gde čine transportni oblik endogenih, u jetri sintetizovanih, triacilglicerola.

Jetra je organ u kome se pod normalnim uslovima ne deponuju triacilgliceroli. Međutim, kod nekih metaboličkih poremećaja, oboljenja jetre ili pod uticajem nekih toksičnih agenasa, triacilgliceroli se deponuju u hepatocitima. Ovo deponovanje može uticati na funkciju jetre, a naziva se **masna jetra**.

Masna jetra može biti posledica povećane sinteze triacilglicerola zbog povećane količine masnih kiselina. Povećani triacilgliceroli u jetri mogu biti posledica i poremećaja u sintezi lipoproteina koji učestvuju u ekskreciji ovih lipida iz jetre. Ovo se može dogoditi u nedostatku odgovarajućih apolipoproteina, fosfolipida ili ugljenohidratnih delova koji čine VLDL (v. sliku 135).

Poremećaji u ishrani mogu dovesti do nastanka masne jetre.



Slika 135. – Procesi koji mogu dovesti do stvaranja masne jetre

Izlaganje dejstvu nekih toksičnih supstanci (kao što su, na primer, ugljen-tetrahlorid ili fosfor) ima za posledicu pojavu masne jetre, a do ovog poremećaja može dovesti i konzumiranje alkohola ili terapija nekim lekovima.

Katabolizam triacilglicerola

Zavisno od energetskih potreba, lipidi se iz adipoznog tkiva mobilišu ili deponuju. U slučaju mobilizacije triacilgliceroli se hidrolizuju pod utucajem lipaze i nastaju masne kiseline i glicerol. Neki hormoni aktiviraju (npr. epinefrin ili glukagon), a drugi inhibiraju (insulin) aktivnost lipaze, pa i hidrolizu triacilglicerola.

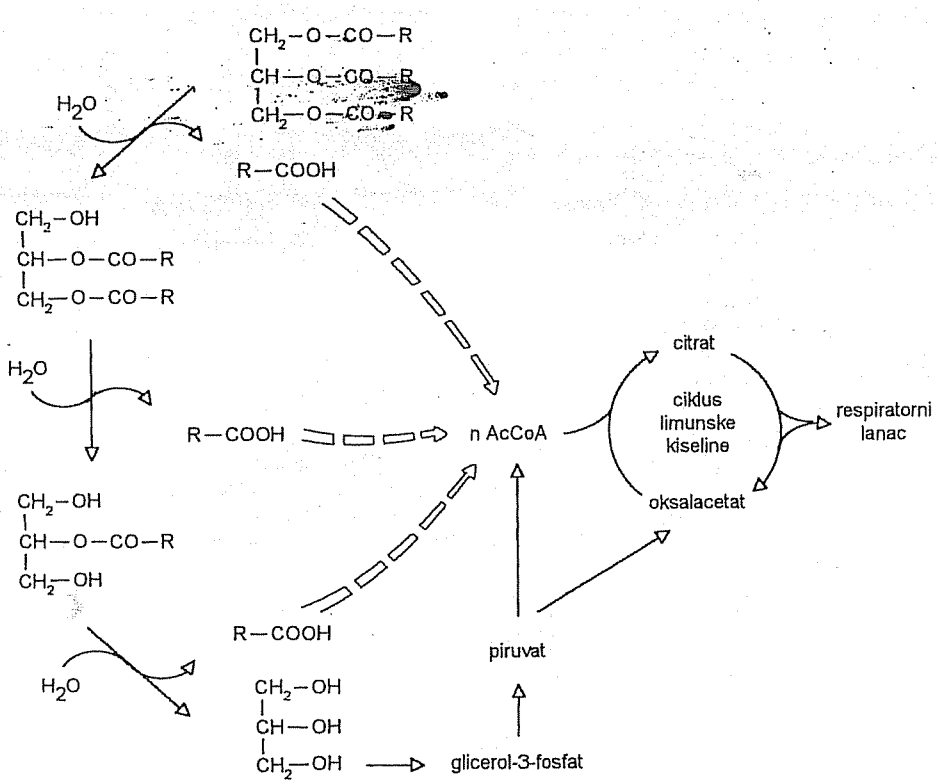
Crevna lipaza je posebno aktivna u prisustvu žučnih soli.

Pri varenju hrane triacilgliceroli se hidrolizuju pod uticajem **crevne lipaze**. Ovaj enzim katalizuje hidrolizu masnih kiselina samo u α-položajima, pa hidrolizom pored masnih kiselina nastaju i monoacilgliceroli. Iz ovih sastojaka se u crevnom epitelu posle apsorpcije ponovo sintetizuju triacilgliceroli.

Ovaj način sinteze triacilglicerola ne zavisi od glicerol 3-fosfata.

Masne kiseline oslobođene hidrolizom triacilglicerola podležu β-oksidaciji, ili se koriste za razne sinteze. Drugi proizvod hidrolize, glicerol, katabolizuje se uključivanjem u procese glikolize.

Pregled opisanih reakcija koje se odigravaju pri katabolizmu triacilglicerola prikazan je na slici 136.



Slika 136. – Katabolizam triacilglicerola

Metabolizam holesterola

Holesterol se u organizam unosi hranom, ali i sintetizuje u skoro svim ćelijama. U hrani se nalaze estri holesterola, koji se pre apsorpcije moraju hidrolizovati. Ova se hidroliza odigrava u crevima pod uticajem crevne lipaze i u prisustvu žučnih kiselina.

U ćelijama crevne mukoze pri apsorpciji reesterifikuje se holesterol, uglavnom sa oleinskom kiselinom. Sintetizovani estri holesterola sa drugim lipidima ugrađuju se u lipoproteine, pa se tako krvlju transportuju svarena lipidna jedinjenja.

Visokim unosom holesterola rizikuje se razvoj ateroskleroze.

Glavno mesto sinteze holesterola je jetra, iako ovaj steroidni alkohol mogu sintetizovati i neka druga tkiva, kao što su koža, nadbubreg ili reproduktivni organi.

Estrogeni i nezasićene masne kiseline smanjuju nivo holesterola u krvi.

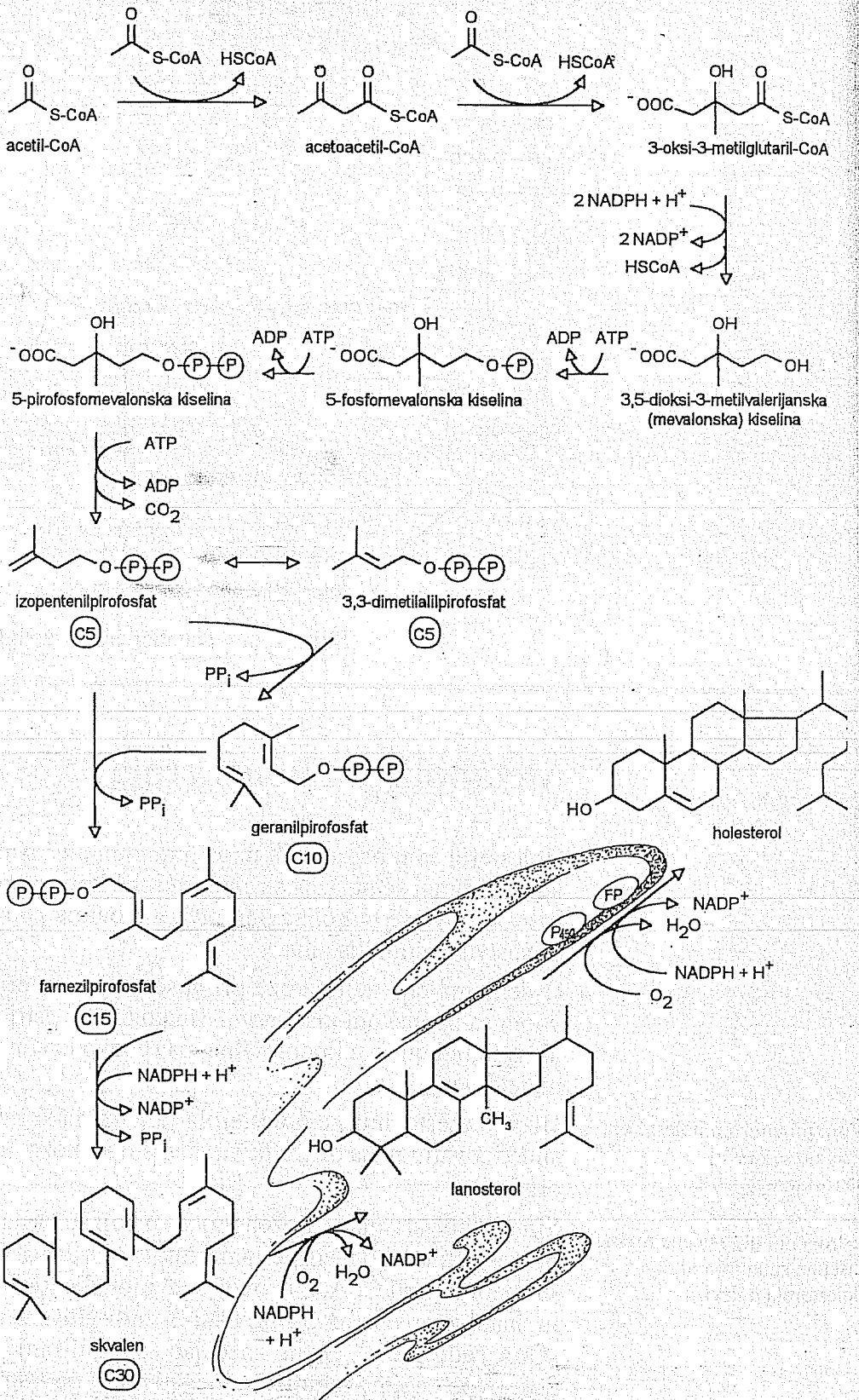
Sinteza holesterola je složen proces u koji su uključene mnoge reakcije. Ovaj proces počinje kondenzacijom trimolekula acetil CoA i sintezom 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA, a iz ovog **mevalonske kiseline**. Ovu poslednju reakciju katalizuje enzim **3-hidroksi-3-metilglutaril CoA reduktaza (HMG-CoA reduktaza)**, enzim značajan za regulisanje sinteze holesterola. Aktivnost ovog enzima reguliše se negativnom povratnom spregom, pa višak holesterola inhibira aktivnost enzima.

Hrana bogata holesterolom inhibira sintezu HMG-CoA reduktaze.

Fosforilovanjem mevalonske kiseline nastaje **3-izopentenil pirofosfat** (sa 5 C-atoma u molekulu), a njegovom kondenzacijom više intermedijata sa 10,

15 i 30 C-atoma u molekulu. Na kraju sinteze intermedijat sa 30 C-atoma, **skvalen**, ciklizacijom se pretvara u **lanosterol**, a potom u **holesterol**.

Sve reakcije koje se odigravaju pri sintezi holesterola prikazane su na slici 137.



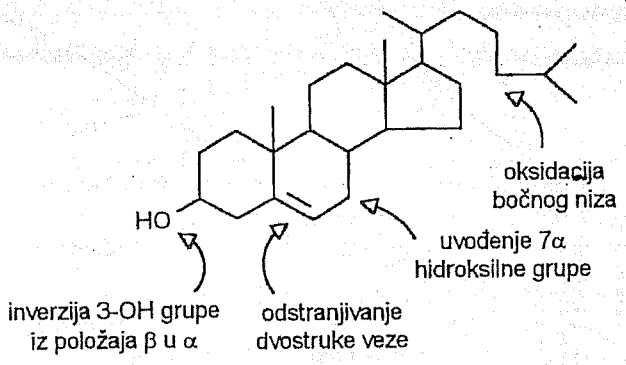
Iz holesterola se sintetizuju steroidni hormoni.

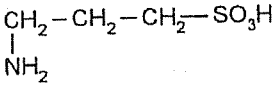
Slika 137. – Biosinteza holesterola

Katabolizmom holesterola nastaju žučne kiseline.

Višak holesterola se katabolizuje u jetri, a proizvodi katabolizma izlučuju se preko žuči i stolice.

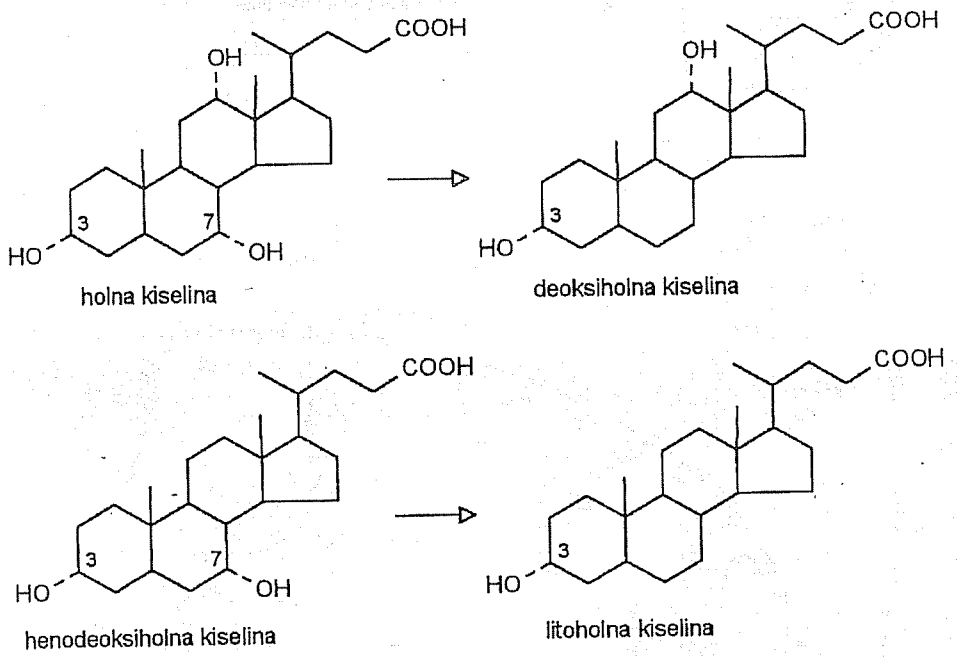
Holesterol se u jetri katabolizuje pretvaranjem u **žučne kiseline**. Pri tome molekul holesterola trpi mnoge strukturne promene koje su katalizovane specifičnim enzimima. Te promene su oksidacija bočnog niza, hidrogenizacija dvostruke veze, uvođenje hidroksilne grupe u položaj 7 steroidnog jezgra i promena konfiguracije hidroksilne grupe u položaju 3:





Taurin je u tauroholnoj kiselini amidno vezan.

Katabolizmom holesterola nastaju dve žučne kiseline, **holna** i **henodezoksiholna**, a iz ovih, pod uticajem bakterija u crevnom traktu, još dve, **dezoksiholna** i **litoholna kiselina**:

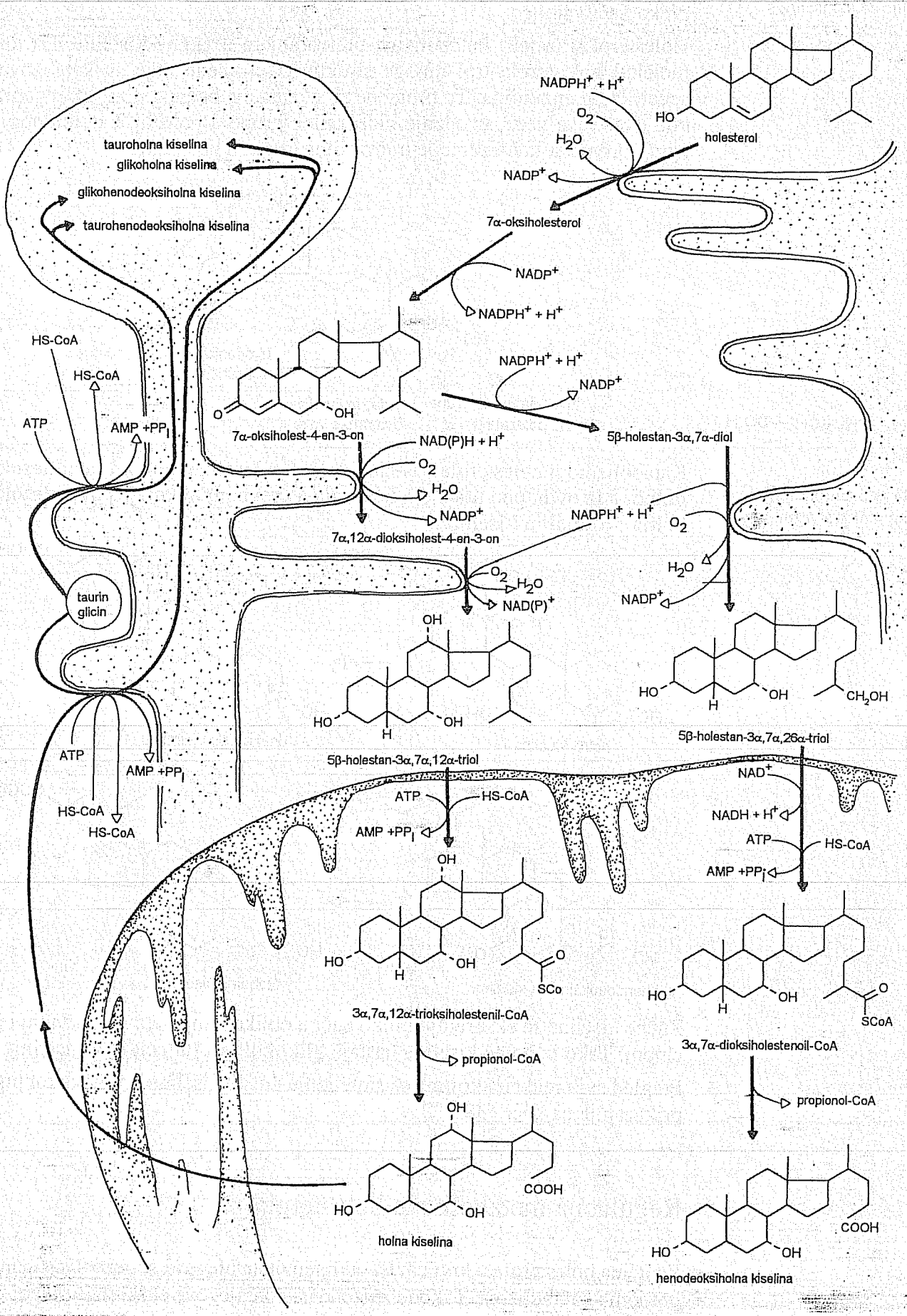


Žučne kiseline se ekskretuju preko žuči u obliku konjugata sa taurinom i glicinom. Tako iz holne kiseline nastaju **glikoholna** i **tauroholna kiselina**.

Pregled svih reakcija kojima se sintetizuju žučne kiseline i njihovi konjugati prikazan je na slici 138.

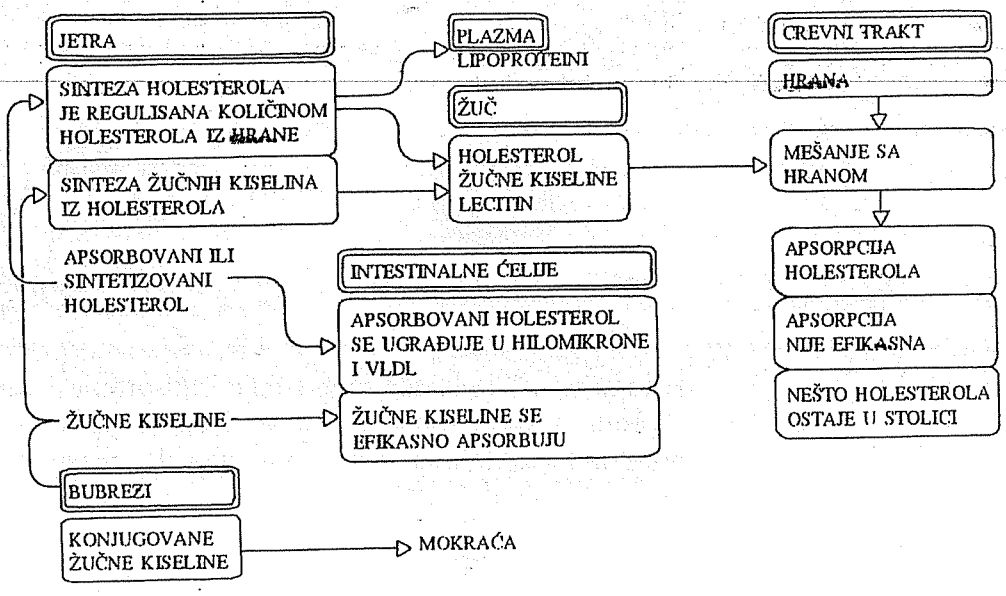
Regulacija metabolizma holesterola

Količina holesterola u krvi zavisi od intenziteta njegove sinteze u jetri, unosa hranom i katabolizma. Takođe, ona zavisi i od njegove ekskrecije putem žuči i stolice i od njegovog pretvaranja u druga jedinjenja. Količina holesterola koja se apsorbuje iz hrane nije dobro kontrolisana, ali zato apsorbovani holesterol efikasno kontroliše svoju sintezu u jetri (v. sliku 139).



Slika 138. – Biosinteza žučnih kiselina i konjugata

I pored dobre kontrole, postoje mnogi razlozi koji dovode do povećanih koncentracija holesterola u krvi.



Slika 139. – Metabolizam holesterola

Savremenija su i potpunija određivanja poremećaja u metabolizmu lipida analizom lipoproteina.

Lipidi su obavezni sastojci svih telesnih tkiva i tečnosti. Iako postoje brojne lipidne klase, samo je **analiza** nekih lipida od kliničkog značaja. Određivanje sadržaja **triacilglicerola** i **holesterola** u plazmi ili serumu uobičajene su analize u svakoj kliničkoj laboratoriji.

Određivanje **triacilglicerola** hemijskim metodama je složeno, pa su pogodnije novija i specifičnija enzimska određivanja. Enzimske metode za određivanje triacilglicerola koriste nekoliko enzima koji katalizuju reakcije hidrolize i pretvaranje oslobođenog glicerola u proizvod koji se može odrediti spektrofotometrijski. Za analizu **holesterola** takođe postoje hemijske i enzimske metode, koje mogu biti izvedene direktnom analizom ili posle odvajanja holesterola na razne načine. Osnov većine hemijskih metoda je reakcija holesterola sa jakim koncentrovanim kiselinama, pri čemu nastaje obojeni proizvod (poznata Liberman-Burhardova reakcija).

Direktne enzimske metode su skoro potpuno zamenile hemijska određivanja holesterola, jer su jednostavnije i specifičnije.

Metabolizam lipoproteina

U hrani triacilgliceroli čine 90% lipida.

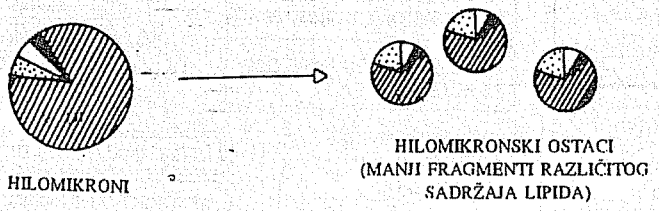
Holesterol se ne razgrađuje varenjem.

Hilomikroni su glavni transportni oblik lipida iz hrane.

U gastrointestinalnom traktu lipidi iz hrane se hidrolizuju pod uticajem lipaza. Tako se iz triacilglicerola ili estara holesterola dobija smeša koja se uglavnom sastoji iz masnih kiselina i monoacilglicerola. Ova se jedinjenja mogu apsorbovati u crevnoj mukozi. U njoj se ponovo sintetizuju složeni lipidi, pa se iz triacilglicerola i fosfolipida, zajedno sa holesterolom i proteinima, grade najveće lipoproteinske čestice najmanje gustine, **hilomikroni**.

Hilomikroni služe za dopremanje lipidnog materijala iz probavnog trakta do jetre ili adipoznog tkiva. Oni se već u krvotoku menjaju. Na njih deluje enzim **lipoproteinska lipaza**, koja katalizuje hidrolizu hilomikronskih triacilglicerola. Oslobođene masne kiseline podležu β-oksidaciji ili služe za pono-

vnu sintezu triacilglicerola radi deponovanja u adipozno tkivo. Ovom reakcijom hilomikroni postaju sve manji (nastaju tzv. hilomikronski ostaci) i sve bogatiji holesterolom:



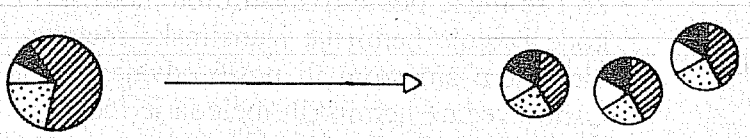
Hilomikronske ostatke prepoznaje i apsorbuje jetra pomoću specifičnih receptora, a svi apsorbovani lipoproteinski sastojci podležu razgradnji. Pod normalnim uslovima već 12 časova posle „masnog" obroka hilomikroni se u krvi ne mogu dokazati.

VLDL (lipoproteini veoma male gustine)

U jetri se sintetizuje posebna vrsta lipoproteina, čije su čestice manje po veličini, ali veće gustine od hilomikrona. To su **lipoproteini veoma male gustine (VLDL)**. Slično hilomikronima, i ove lipoproteinske čestice služe za transport, ali endogenih, u jetri sintetizovanih triacilglicerola. Pored endogenih triacilglicerola, ovi lipoproteini sadrže i holesterol i specifične apolipoproteine.

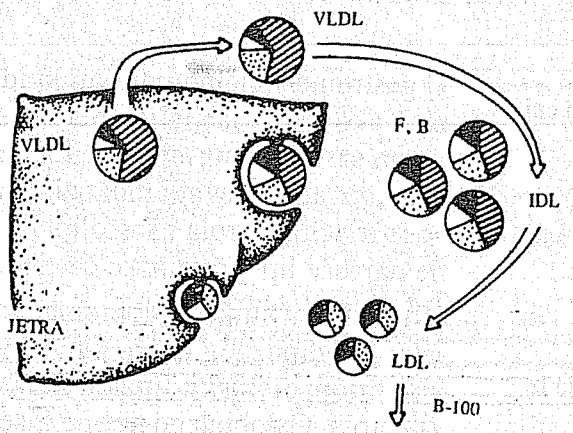
U jetri se, pored VLDL, sintetizuje i katabolizuje holesterol.

I na VLDL deluje lipoproteinska lipaza dovodeći do hidrolize triacilglicerola. Zato se i ove čestice u krvi menjaju, postaju sve manje i sve su veće gustine. One sadrže sve manje triacilglicerola i sve više holesterola:



Tako iz VLDL nastaje prvo jedan prelazni oblik (**IDL, intermedijarni lipoproteini**), a iz ovog **lipoproteini male gustine (LDL)**. Pod normalnim uslovima u krvi se mogu dokazati samo male količine IDL, jer se ovi brzo pretvaraju u LDL i odstranjuju iz krvotoka:

VLDL su prethodnici LDL.



Lipoproteinska lipaza hidrolizuje lipide iz hilomikrona i VLDL.

Lipoproteinska lipaza je jedan od značajnih enzima u katabolizmu lipida. Katalizuje hidrolizu triacilglicerola u hilomikronima i VLDL. Aktivira je specifičan apolipoprotein C(apoC-II), koji se nalazi na HDL česticama.

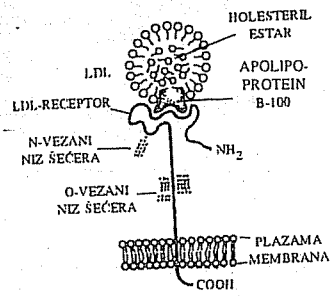
Lipoproteinska lipaza se nalazi u blizini adipoznih tkiva koja „prihvataju" oslobođene masne kiseline.

Ovaj je enzim nazivan i „faktorom bistrenja" jer bistri plazmu koja je mlečnog izgleda posle obroka bogatih lipidima.

LDL (lipoproteini male gustine)

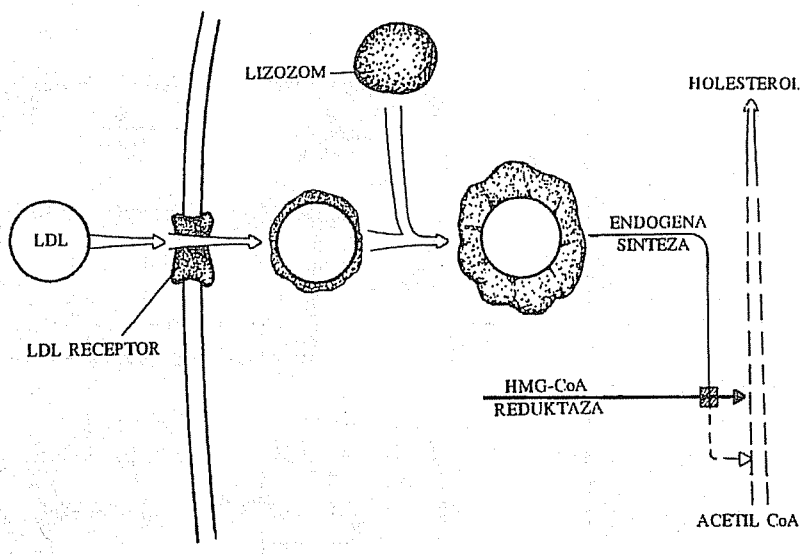
Holesterol iz hrane se doprema u jetru sa hilomikronskim ostacima.

Lipoproteini male gustine (LDL) se sastoje pretežno iz holesterola, nešto fosfolipida i veoma značajnog za metabolizam lipida – apolipoproteina B (apo B). Ove su lipoproteinske čestice zadužene za transport holesterola od jetre do periferih tkiva i za regulisanje njegove homeostaze.



Slika 140. – ApoB-100 receptor

Holesterol dopremljen u periferna tkiva koristi se za sinteze raznih jedinjenja (kao, na primer, hormona) ili ćelijskih struktura (kao što su membrane). Na membrani ćelija perifernih tkiva nalaze se posebni proteinski receptori koji na specifičan način, uz pomoć apo B, prepoznaju i vezuju LDL-čestice (v. sliku 140). Nadgrađeni kompleks ulazi u ćeliju i tu se, uz pomoć lizozoma, LDL razgrađuje. Pored mnogih drugih jedinjenja, ovim katabolizmom oslobađa se i holesterol. Ovaj holesterol utiče na **de novo** sintezu holesterola u ćeliji, jer inhibira aktivnost HMG-CoA reduktaze, enzima koji reguliše sintezu holesterola:



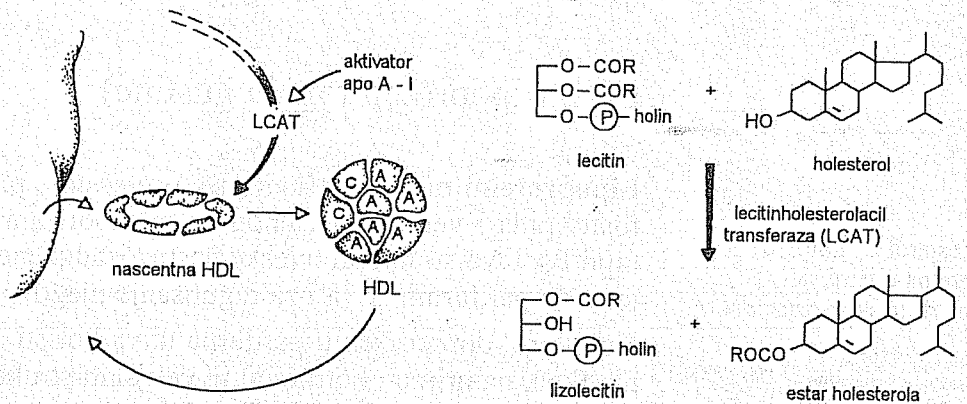
Poznati su nasledni defekti u sintezi i funkciji LDL receptora.

LDL receptori se mogu „zasititi" i na taj način prestaje regulisanje sinteze endogenog holesterola. Tada se odigrava ne-receptorski katabolizam LDL na nekontrolisani način. Ovakva promena u metabolizmu holesterola smatra se važnim faktorom u patogenezi ateroskleroze. Nerazloženi estri holesterola kojih je sada veoma mnogo u krvi, deponuju se u endotelu krvnih sudova, gde formiraju posebne „masne" ćelije, koje ulaze u sastav ateromatoznih tvorevina.

HDL (lipoproteini velike gustine)

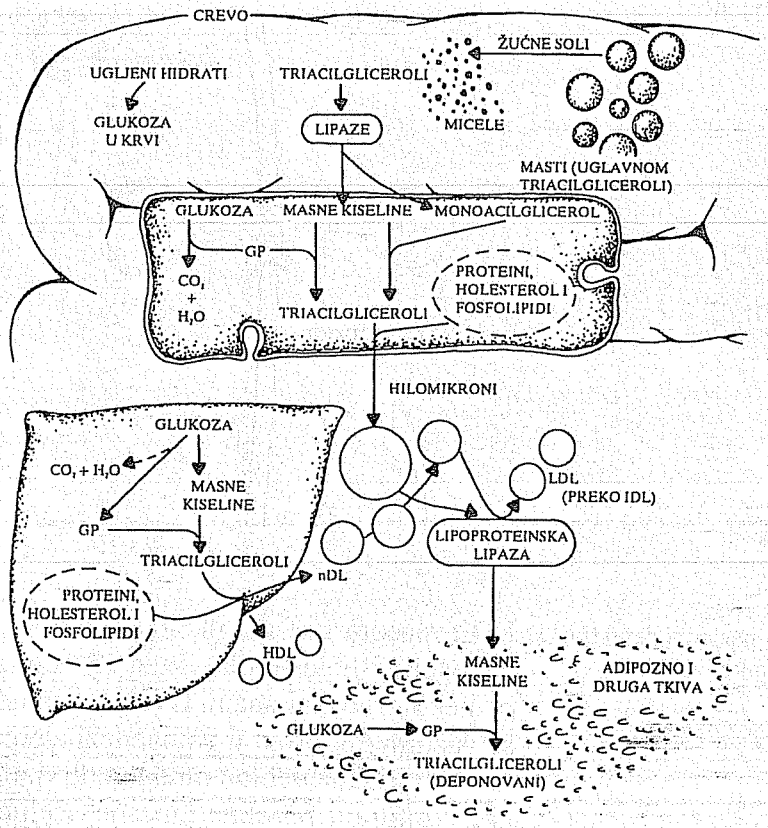
Jetra sintetizuje još jednu vrstu lipoproteina – **lipoproteine velike gustine (HDL)**. Ovi se lipoproteini sintetizuju kao „diskoidalne" tvorevine koje se sastoje pretežno iz fosfolipida i proteina. Uloga ovih čestica u krvotoku je da „prihvataju" holesterol iz drugih vrsta lipoproteina, iz ćelija ili iz krvi. Pod uticajem jednog drugog specifičnog enzima prikupljeni holesterol se esterifikuje i, kao manje polarni proizvod, smešta se u unutrašnjost HDL čestice. Kao posledica nastaje HDL čestica sfernog oblika:

Koncentracija HDL označava „faktor rizika" nastajanja ateroskleroze.



Glavna uloga HDL čestica je, prema tome, ne samo sakupljanje nepotrebnog, neiskorišćenog holesterola iz krvi i iz ćelija, već i njegovo esterifikovanje i transportovanje do jetre. U jetri se holesterol katabolizuje, odnosno pretvara u žučne kiseline, koje se potom izlučuju.

Sinteza, kruženje, transformacija i uloga različitih lipoproteina prikazani su na jednostavan način na slici 141.



Slika 141. – Metabolizam lipoproteina

Poremećaji u metabolizmu lipoproteina

Veoma rano je uočeno da poremećaji u metabolizmu lipida čine osnovu aterosklerotičnih promena na zidovima krvnih sudova. Dokazano je, zatim, da su povećane koncentracije lipida uzroci ovakvih promena i da čine osnovu mnogih bolesti.

Kod poremećaja u metabolizmu lipida najčešće se sreću povećane koncentracije pojedinih lipida i odgovarajućih lipoproteina, **hiperlipoproteinemije**. One su u većem broju slučajeva nasledne, ali mogu biti sekundarne, stečene i nastale kao posledica drugih bolesti.

Sekundarne hiperlipoproteinemije najčešće su kod dijabetičara.

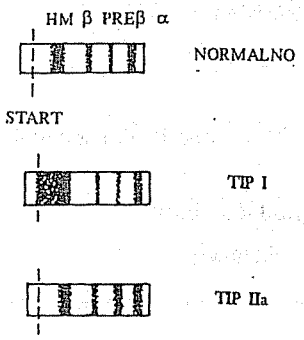
Postoji više vrsta hiperlipoproteinemija, različitih uzroka, različitih i karakterističnih promenjenih biohemijskih parametara. Iako je predloženo više načina za klasifikaciju, opšte je prihvaćena klasifikacija koja se zasniva na sadržaju lipidnih sastojaka (**Friedriksonova klasifikacija**). Prema ovoj klasifikaciji poznato je najmanje šest tipova hiperlipoproteinemija (tabela 20).

Hiperlipoproteinemije

Za dijagnozu hiperlipoproteinemija određuje se koncentracija triacilglicerola, holesterola, LDL- i HDL-holesterola, HDL-fosfolipida i apolipoproteina.

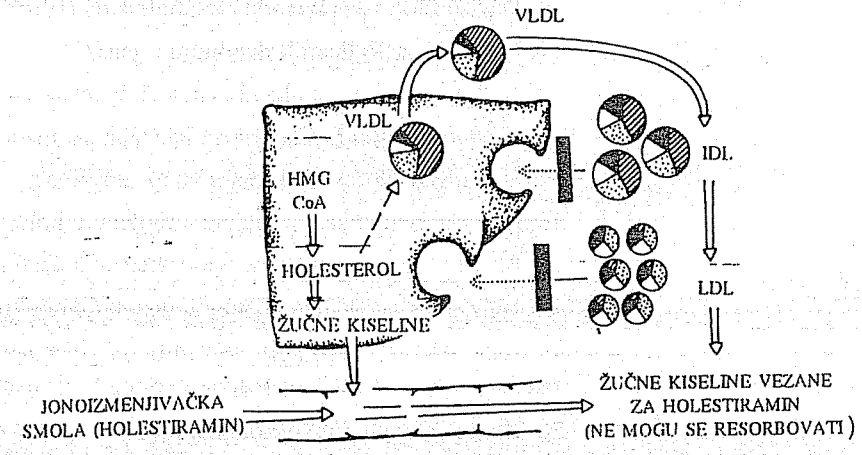
TABELA 20. – KLASIFIKACIJA HIPERLIPOPROTEINEMIJA

Tip	CM	VLDL	LDL	Holesterol	Triacilgliceroli
I	↑	N	N	N	↑↑
IIa	–	N	↑↑	↑↑	N
IIb	–	↑	↑	↑	↑
III	–			↑	↑
IV	–	↑	N	N(↑)	↑
V	↑	↑	N	N(↑)	↑↑

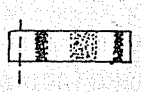


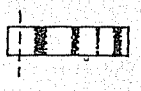
Različiti su uzroci koji dovode do pojave pojedinih tipova hiperlipoproteinemija. Tako **hiperlipoproteinemija tipa I** nastaje kao posledica naslednog defekta enzima lipoproteinske lipaze koja katalizuje hidrolizu triacilglicerola. Zbog toga se ovi lipidi nakupljaju u serumu, koji je mlečnog izgleda. Osobe sa ovakvim metaboličkim defektom ne mogu variti lipide iz hrane, te se javljaju lipidne naslage na koži, jetri ili pankreasu.

Nasledni faktori mogu biti uzrok smanjenog broja ili potpunog odsustva LDL-receptora. To je slučaj sa **hiperlipoproteinemijom tipa IIa**, gde dolazi do nagomilavanja holesterola i LDL. Pošto ovi lipoproteini ne mogu ući u ćelije, ne nastaje inhibicija biosinteze holesterola.



Hiperlipoproteinemija tipa IV se često javlja kod alkoholičara i gojaznih.





Produženi vek života je zapažen kod osoba sa hiper-α-lipoproteinemijama.

U slučajevima ove hiperlipoproteinemije postoji velika verovatnoća da će se pojaviti ateroskleroza.

Usled nedovoljnog odstranjivanja IDL iz krvi ovi intermedijarni lipoproteini se akumuliraju. To je uzrok pojave **hiperlipoproteinemije tipa III** sa karakterističnim povećanim koncentracijama ove lipoproteinske frakcije.

Najčešće stečene **hiperlipoproteinemije su tipa IV**. Ova vrsta poremećaja je posebno česta kod dijabetičara, za koje je karakteristična povećana koncentracija triacilglicerola i VLDL. Uzrok ovog poremećaja nije sigurno utvrđen, ali se pretpostavlja da je to povećana sinteza triacilglicerola u jetri ili smanjen katabolizam.

Interesantne su i **hiper-α-lipoproteinemije** sa karakteristično povećanim koncentracijama HDL.

Hipolipoproteinemije

Pored hiperlipoproteinemija, javljaju se i poremećaji sa smanjenim koncentracijama lipoproteina.

Hipolipoproteinemije su, takođe, nasledni ili stečeni poremećaji. Kod naslednih poremećaja zapažene su snižene koncentracije nekih vrsta lipoproteina ili njihovo potpuno odsustvo. Takva je, na primer, α-β-**lipoproteinemija** kod koje se analizom ne mogu dokazati hilomikroni, VLDL ili LDL.

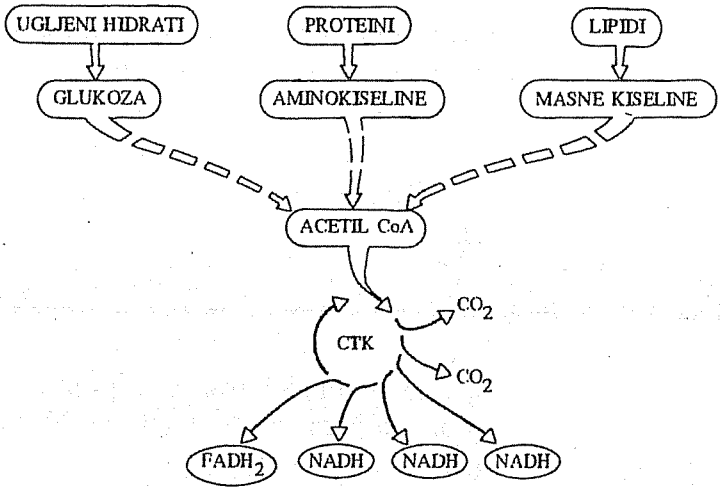
Deficit α-lipoproteina sa veoma sniženim koncentracijama HDL naziva se i **Tangierova bolest**. Ova je bolest karakteristična i po visokim koncentracijama holesterola.

Katabolizam i biosinteza lipida su metabolički procesi. Odgovarajući na ova pitanja dopunićete i obnoviti svoja znanja.

1. Da li degradacija masnih kiselina β-oksidacijom počinje sa karboksilnog kraja molekula?
2. Da li samo masne kiseline sa parnim brojem C-atoma daju acetil CoA?
3. Iz čega se sastoje depoi lipida u organizmu?
4. Koja se reakcija odvija pri aktivaciji masnih kiselina?
5. Napiši četiri hemijske reakcije koje se odvijaju u ciklusu β-oksidacije ako se katabolizuje butiril CoA.
6. Koliko se ciklusa ostvari u procesu β-oksidacije kod degradacije butil CoA?
7. Koji enzimi katalizuju oduzimanje vodonika u ciklusu β-oksidacije?
8. Iz kojih se supstrata sintetizuju triacilgliceroli u ćelijama, a iz kojih u crevnom epitelu?
9. Šta je to lipogeneza?
10. Da li postoji veza između metabolizama ugljenih hidrata i lipida?
11. Da li se triacilgliceroli deponuju u jetri?
12. Na koji se način reguliše biosinteza holesterola?
13. Koja je lipoproteinska čestica značajna za metabolizam holesterola?
14. U kome se obliku ekskretuju žučne kiseline?
15. Koje su to hemijske promene u molekulu holesterola pri sintezi žučnih kiselina?
16. Kakve su uloge pojedinih lipoproteinskih čestica?
17. Koja su dva značajna enzima u metabolizmu lipoproteina i koje reakcije katalizuju?
18. Kako nastaju hiperlipoproteinemije? Koliko je vrsta ovog poremećaja do sada otkriveno?
19. Kakva je posledica naslednog deficita LDL-receptora?
20. Da li postoje hipolipoproteinemije?

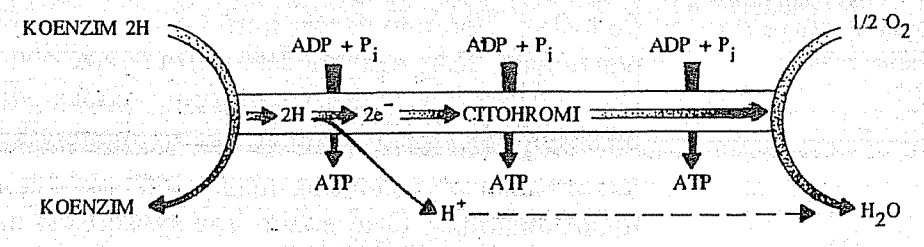
Transport elektrona i oksidativna fosforilacija

U prethodnim glavama je opisan katabolizam najvažnijih biomakromolekula, ugljenih hidrata, proteina i lipida. Tokom katabolizma nastaju mali organski molekuli koji se razgrađuju i dobija se zajednički intermedijat acetil CoA. Opisan je zatim i način kako se ovaj molekul dalje razgrađuje u ciklusu trikarbonskih kiselina i kako u ovom ciklusu njegovom oksidacijom nastaju redukovani pirimidinski i flavinski nukleotidi:



Međutim, u ciklusu trikarbonskih kiselina ne dolazi do oslobađanja energije, niti se sintetizuje ATP. Dobijanje energije i sinteza ATP-a vrše se oksidacijom redukovanih nukleotida. Ova se oksidacija ostvaruje pomoću kiseonika, kao oksidacionog sredstva, uz oslobađanje znatne količine energije. Najveći deo ove energije „deponuje" se u fosfatne veze bogate energijom, u molekulu ATP-a. Ovaj za život važan proces odvija se u mitohondrijama, u **respiratornom nizu** (v. sliku 142).

U respiratornom nizu vrši se oksidacija redukovanih koenzima sa kiseonikom koji ima ulogu akceptora elektrona.



Slika 142. – Glavne reakcije koje se odvijaju u respiratornom nizu

Ako bi se redukovani nukleotidi oksidovali u jednoj reakciji, odjednom bi se oslobodile velike količine energije. Zato se ovaj proces odvija postepeno, preko niza oksidoredukcionih reakcija, u kojima učestvuje veći broj veoma složenih i ne baš potpuno proučenih hemijskih jedinjenja. Ova se jedinjenja u membrani mitohondrija nalaze na poseban način raspoređena prema vrednostima redoks potencijala. Duž ovako raspoređenih jedinjenja vrši se **transport elektrona**, a slobodna energija koja se oslobađa u „paketima" deponuje se sintezom molekula ATP-a procesom **oksidativne fosforilacije**.

Ponovite iz hemije o oksidacionim i redukcionim procesima i o osnovnim pojmovima iz elektrohemije.

Oksidoredukcione ili **redoks reakcije** su one u kojima se prenose elektroni sa „davaoca" **redukcionog sredstva** na „primaoca", koji je **oksidaciono sredstvo**. U nekim redoks reakcijama ovi se elektroni prenose zajedno sa vodonikom u reakcijama **dehidrogenacije**.

Hemijska jedinjenja imaju različitu sklonost da otpuštaju ili primaju elektrone. Ova se tendencija izražava redoks potencijalom koji se meri prema redoks potencijalu sistema:

$$2H^+ + 2e \rightleftarrows H_2 .$$

Redoks par koji ima veću sklonost da gubi elektrone nego što to čini vodonik, ima i negativniji redoks potencijal, i obratno. Na osnovu vrednosti redoks potencijala u nizu različitih sistema može se predvideti pravac kretanja elektrona.

Molekul kiseonika ima veliki afinitet za elektrone i veoma je dobro oksidaciono sredstvo. Ako molekul kiseonika prihvati četiri elektrona, u prisustvu protona nastaje voda:

$$O_2 + 4e^- + 4H^+ \rightarrow 2H_2O \quad \text{ili} \quad O_2 + 4e^- + 4H^+ \rightarrow 2H_2O.$$

Reakcija oksidacije vodonika i stvaranje vode je veoma **egzergona reakcija**.

U transportu elektrona u respiratornom nizu učestvuje više redoks enzima ili proteina prenosioca elektrona. Najvažnije su piridinske i flavinski dehidrogenaze i citohromi.

NADH je oblik u kome se skupljaju elektroni iz različitih supstrata.

Dehidrogenaze su enzimi koji katalizuju izdvajanje vodonika iz redukovanih **pirimidinskih** nukleotida, NADH, i čine prve članove respiratornog niza. Na ovaj način izdvojeni vodonik predaje se **flavoproteinima**, čije su prostetične grupe FAD i FMN. Flavoproteini predaju vodonik dalje **citohromima**.

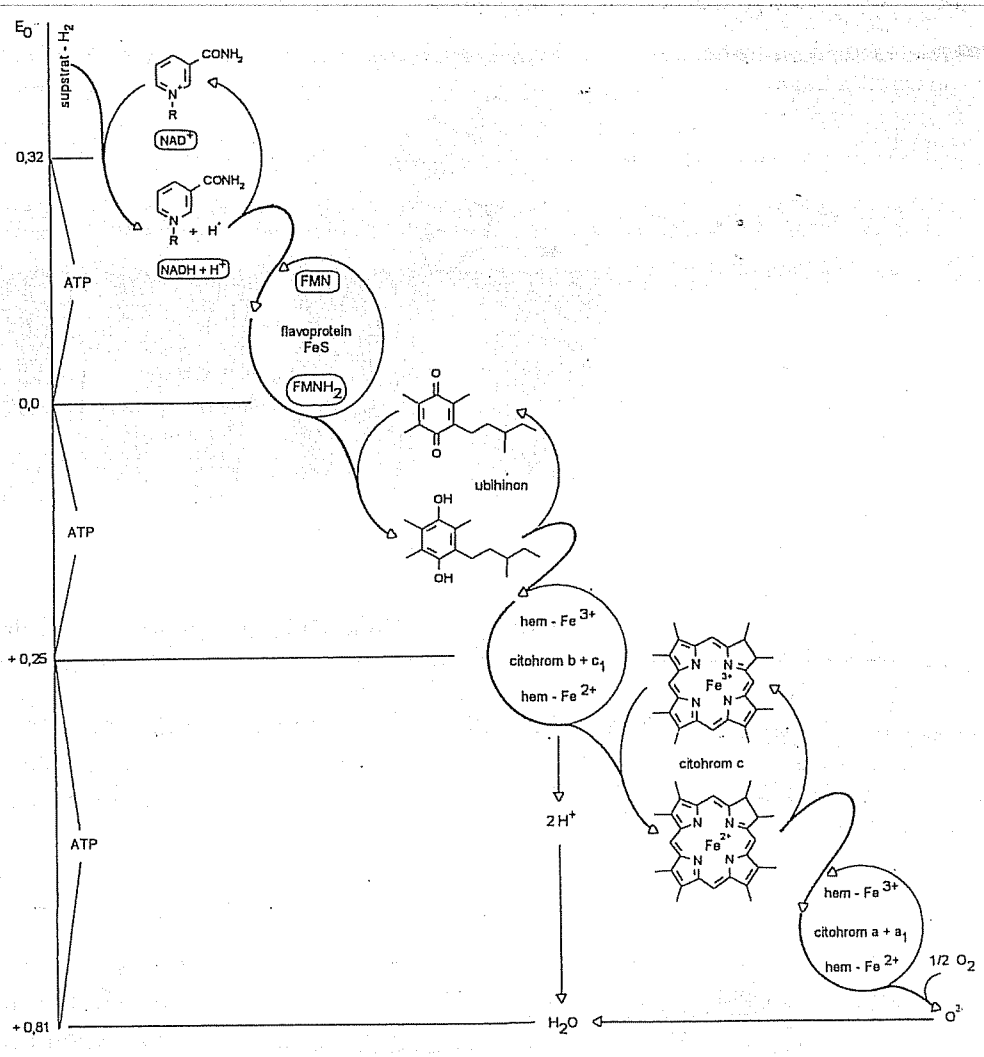
Citohromi sadrže kao prostetičnu grupu **hem** i ne mogu prenositi vodonik već elektrone. Zato se na ovom mestu događa jonizacija vodonika, a elektroni se prenose duž niza.

Sastavni delovi respiratornog niza raspoređeni su prema vrednostima redoks potencijala.

Poznato je najmanje pet vrsta citohroma, **cyt b, cyt c_1, cyt c, cyt a** i **cyt a_3**. Redosled citohroma u respiratornom nizu uslovljen je vrednostima redoks potencijala. Tako se na početku niza nalaze članovi sa najnegativnijim, a na kraju sa najpozitivnijim vrednostima redoks potencijala. Elektroni se kreću od sistema sa negativnijim ka pozitivnijem redoks potencijalu.

Krajnji član respiratornog niza je enzimski kompleks **citohroma** ili **citohrom oksidaza**. Ovaj enzim ima sposobnost da reaguje direktno sa kiseonikom i da na njega prenosi elektrone. Pri tome se gradi anjon O^{2-}, koji je

nepostojan. Spaja se sa protonima i kao krajnji proizvod nastaje voda (v. sliku 143).

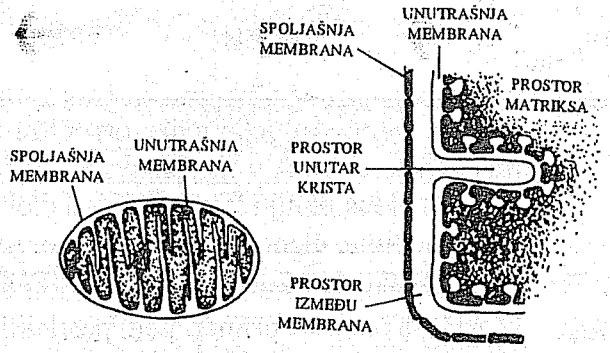


Slika 143. – Respiratorni niz

Pored ugljen-dioksida, sporedan proizvod oksidacije organskih jedinjenja je i voda.

Da bi opisani transport elektrona dobro funkcionisao, respiratorni niz je raspoređen na određeni način na unutrašnjoj strani membrane mitohondrija.

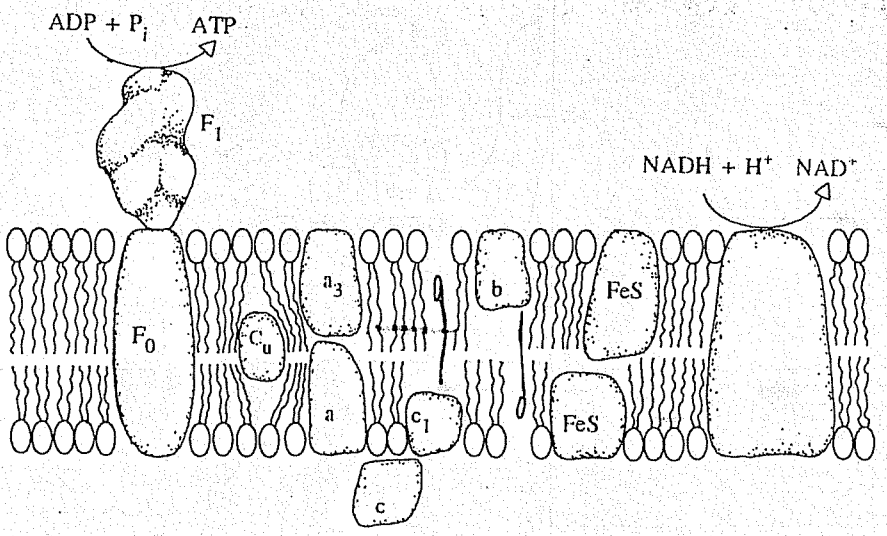
Mitohondrije su ćelijske organele složene strukture u kojima se odvija ćelijsko disanje. U strukturi mitohondrija treba razlikovati unutrašnju i spoljašnju membranu. Unutrašnja membrana uvijajući se formira **kriste**, na kojima su sferne strukture vezane za membranu. Ove strukture su značajne za transport elektrona i oksidativnu fosforilaciju. Unutrašnjost mitohondrija čini **matriks** (v. sliku 144).



Slika 144. – Mitohondrije

Nekad se pri transportu elektrona grade toksični superoksidni anjoni i vodonikperoksid, koji su veoma reaktivni i u stanju su da izazovu trajna oštećenja različitih biomolekula.

Način na koji su raspoređeni pojedini sastojci respiratornog niza u lipidnom dvosloju unutrašnje membrane mitohondrija prikazan je na slici 145.

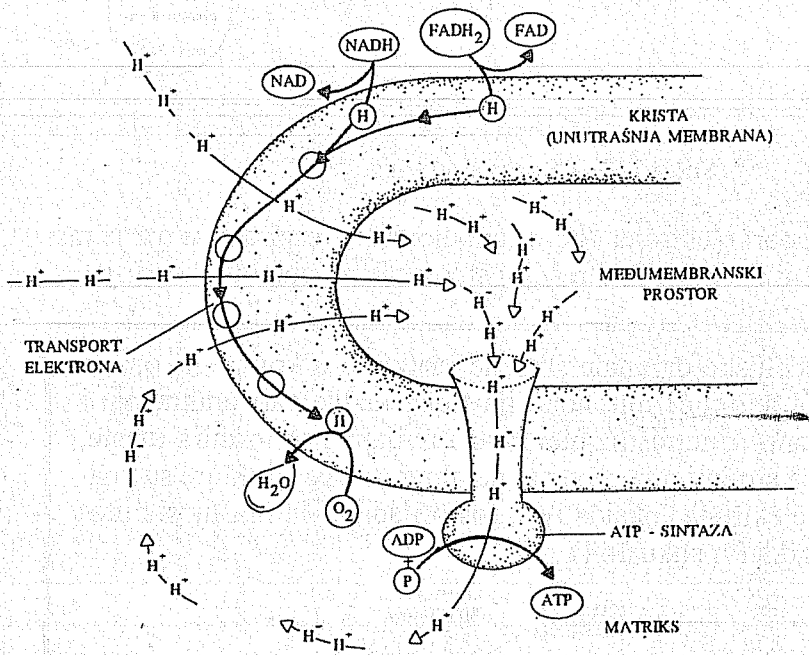


Slika 145. – Unutrašnja membrana mitohondrija i respiratorni niz

Oksidativna fosforilacija je osnovni proces važan za život aerobnih organizama. To je njihov glavni izvor energije.

Transportom elektrona duž respiratornog niza smanjuje se njihova slobodna energija i istovremeno grade visoko energetske fosfatne veze i molekuli ATP-a. Ovo se odvija u toku procesa **oksidativne fosforilacije**.

Molekulska slika ovog procesa u toku koga se sintetizuju bogati energijom molekuli ATP-a veoma je složena i još potpuno neobjašnjena.



Prema jednoj od hipoteza redoks energija elektrona u respiratornom nizu dovodi do transporta H-jona iz matriksa kroz membranu u međumembranski prostor, čime se stvara elektrohemijski gradijent. Ovaj gradijent predstavlja poseban oblik potencijalne energije koji koristi enzim **ATP-sintaza**, pa dolazi do jake **endergone reakcije**:

$$ADP + P_i \rightarrow ATP,$$

kojom se sintetizuje ATP (v. sliku 146).

Slika 146. – Respiratorni niz, transport elektrona i oksidativna fosforilacija



Inhibitori transporta elektrona su neki antibiotici, HCN, CO, H_2S, koji blokiraju prenos elektrona na kiseonik.

Postoje hemijska jedinjenja različitih struktura koja mogu da utiču na transport elektrona u respiratornom nizu ili na procese ~~ok~~sidativne fosforilacije. Neka deluju kao inhibitori elektronskog transporta, jedineći se sa prenosiocima, članovima niza. Tako, na primer, deluju cijanidi.

Druga jedinjenja ne ometaju transport elektrona, ali inhibiraju fosforilaciju ADP-a, kao, na primer, neki pesticidi. Neki antibiotici, na primer oligomicin, inhibira reakcije fosforilacije u mitohondrijama.

Celokupna reakcija oksidacije redukovanih nukleotida i sinteza ATP-a može biti predstavljena jednačinom:

$$NADH + H^+ + 3ADP + 3P_i + 1/2O_2 \rightarrow NAD^+ + 4H_2O + 3ATP,$$

koja se sastoji iz egzergone reakcije:

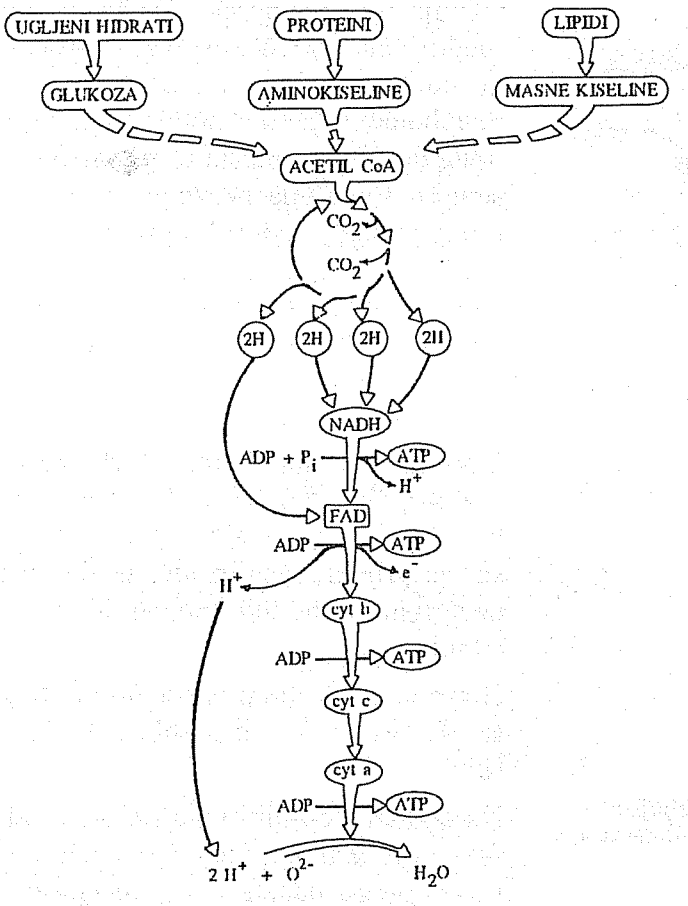
$$NADH + H^+ + H_2O_2 \rightarrow NAD^+ + H_2O$$

i endergone reakcije:

$$3ADP + 3P_i \rightarrow 3ATP + H_2O,$$

iz koje se vidi da se oksidacijom jednog molekula NADH sintetizuju tri molekula ATP-a.

Celokupan proces katabolizma, počev od varenja biomakromolekula, stvaranja acetil CoA, njegove oksidacije u ciklusu trikarbonskih kiselina i nastajanja redukovanih nukleotida i, na kraju, njihova oksidacija sa stvaranjem energije i sintezom ATP-a prikazan je na slici 147.

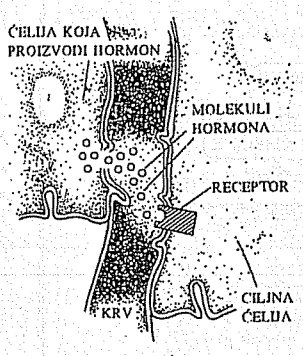


Slika 147. – Katabolizam biomakromolekula

Ovo je poslednja faza katabolitičkih procesa, koji su počeli od varenja hrane. Iako su ovi procesi složeni, odgovorite na pitanja.

1. Šta čini respiratorni niz i koju ulogu ima u metabolizmu?
2. Kako su raspoređeni sastojci respiratornog niza?
3. Koji sistemi respiratornog niza prenose vodonik, a koji elektrone?
4. Zašto je aerobno disanje mnogo efikasnije od anaerobnog?
5. Zašto je ćelijsko disanje oksidacioni proces? Zašto je to egzergona reakcija?
6. Zašto je za većinu organizama kiseonik neophodan za život?
7. Šta sve nastaje potpunim katabolizmom jednog mola glukoze?
8. Šta je svrha a) respiratornog niza, b) ciklusa masnih kiselina?
9. Koji maksimalan broj ATP-a može nastati u respiratornom lancu razgradnjom a) piruvata, b) acetil CoA?
10. Poređaj po redosledu kojim se odvijaju u metabolizmu: respiratorni niz, ciklus masnih kiselina, ciklus limunske kiseline, varenje.

Hormoni



Između nervnog i endokrinog sistema postoji bliska povezanost i saradnja.

Čovekov organizam se sastoji iz većeg broja organa, a organi iz raznih tkiva i ćelija posebne građe. Da bi organizam funkcionisao, potrebna je dobra međusobna usklađenost raznih procesa, koji se odvijaju i u raznim međusobno udaljenim tkivima i organima. Da bi se ovakva koordinacija ostvarila, neophodan je prenos potrebnih „poruka" od jednog do drugog organa, od jednog do drugog mesta u organizmu. Prenos ovih „poruka" ostvaruje se posebnim signalima nervnog i endokrinog sistema. Ovi sistemi, iako se po mnogo čemu međusobno razlikuju, imaju osobinu da sintetizuju i izlučuju posebna hemijska jedinjenja. Ova se jedinjenja sintetizuju prema potrebi i, kada je potrebno, prenose do nekog drugog dela organizma i predstavljaju „poruke". Ovakva jedinjenja nazivaju se **hemijski glasnici**. Hemijski glasnici koje sintetizuju neuroni su **neuro-hormoni**, a druge posebne ćelije sintetizuju „klasične" **hormone**.

Hormoni se sintetizuju u vrlo malim količinama u posebnim organima, **endokrinim žlezdama**. Iz ovih žlezda se direktno izlučuju u krv. Neki se hormoni izlučuju u aktivnom obliku, a drugi kao neaktivni prethodnici. Tako se, na primer, insulin luči u obliku neaktivnog proinsulina. Da bi ovakvi neaktivni prethodnici postali aktivni, često se određeni deo polipeptida odstranjuje.

Hormoni se krvlju prenose do mesta gde treba dostaviti „poruku", tj. do mesta delovanja. To su posebna tkiva, specifična za svaki hormon, tzv. **ciljna tkiva**.

Hormoni nose hemijske poruke od endokrinih žlezda do ciljnih tkiva.

Na ćelijama ciljnih tkiva nalaze se specifične molekulske strukture, **receptori**. Oni se mogu nalaziti i u samim ćelijama. Hormoni „pronalaze" ciljna tkiva „prepoznajući" svoje receptore, reaguju sa njima na specifičan način i nizom hemijskih reakcija izazivaju metabolički efekat u ćeliji.

Hormoni regulišu i održavaju celokupan metabolizam, sastav krvi i drugih telesnih tečnosti, normalno funkcionisanje organa, kontrolišu i obezbeđuju rast i razvoj različitih tkiva, organa i celokupnog organizma.

Skoro da nema procesa koji nije neposredno ili posredno pod uticajem jednog ili više hormona.

Svaki hormon ima specifične uticaje na metabolizam i funkciju posebnih organa. Polni hormoni utiču na razvoj primarnih i sekundarnih polnih karakteristika, kortizol utiče na metabolizam ugljenih hidrata, aldosteron na sadržaj elektrolita itd. Često se metabolički procesi regulišu i pod uticajem dva ili više hormona. Tako, na primer, hormoni pankreasa, insulin i glukagon regulišu metabolizam glukoze.

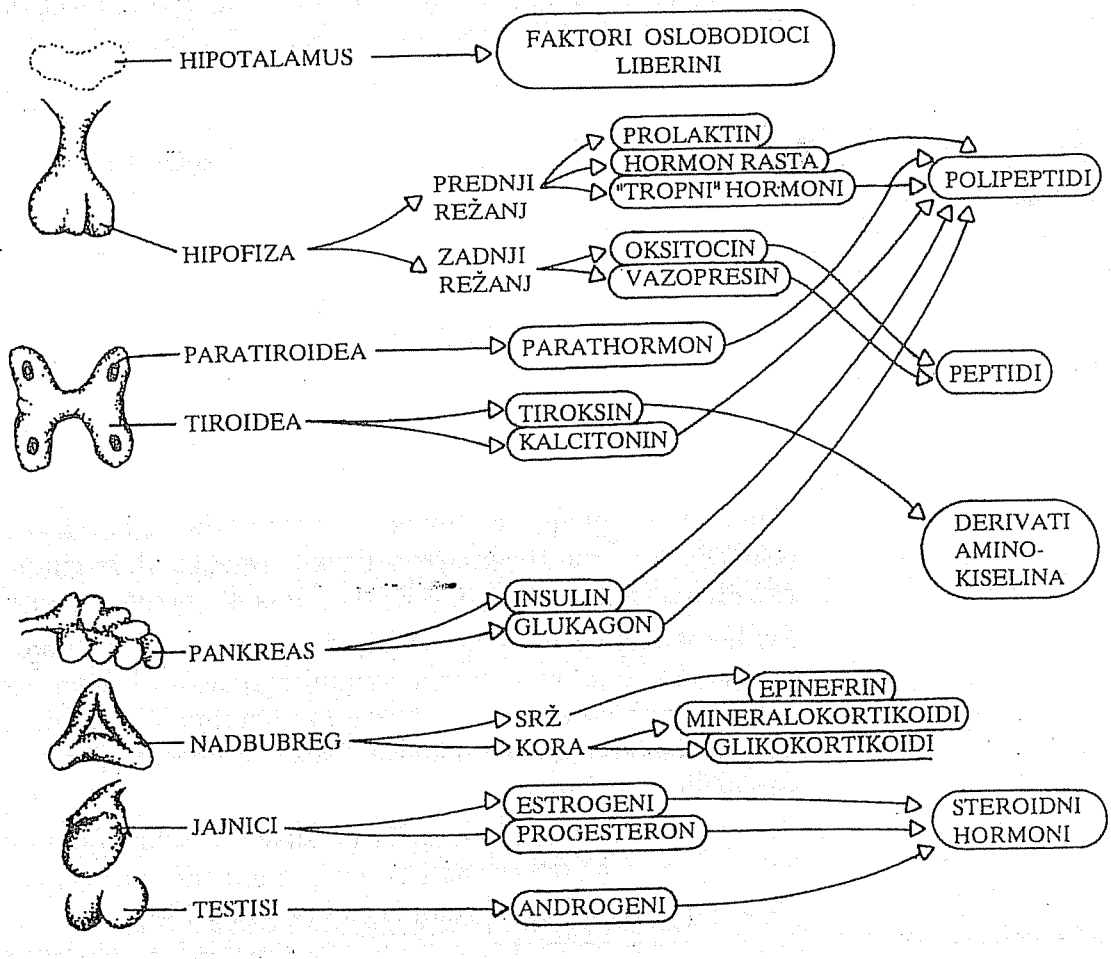
Poznat je veliki broj hormona. Sintetizuju ih svi viši organizmi, insekti, životinje i čovek. Usled nedostatka, smanjene sinteze ili povećanog stvaranja hormona mogu nastati promene u hemijskim reakcijama koje remete metabolizam i tako izazivaju razne poremećaje i bolesti.

Hemijska priroda hormona

Hormoni su jedinjenja veoma raznovrsne strukture.

Hormoni su jedinjenja raznovrsnog hemijskog sastava, koji je kod nekih veoma jednostavan, a kod drugih veoma složen. Prema hemijskom sastavu mogu se razlikovati nekolike grupe hormona: **oligopeptidne** i **proteinske strukture, derivati aminokiselina** i **steroidni hormoni**.

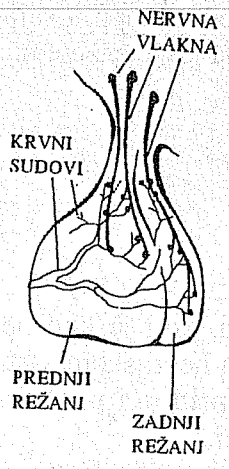
Pregled važnijih hormona i endokrinih žlezda koje ih sintetizuju dat je na slici 148.



Slika 148. – Važniji hormoni i endokrine žlezde

Regulacija hormonskog delovanja

Da bi hormoni preneli potrebnu „poruku", neophodno je da se u endokrinoj žlezdi sintetizuju, da se transportuju i da prepoznaju ćelije kojima nose „poruku". U ovim ćelijama treba da izazovu potreban efekat. Svi ovi procesi su dobro regulisani i kontrolisani, a glavnu ulogu u regulaciji lučenja, pa i delovanja većine hormona imaju **hipotalamus** i **hipofiza**.



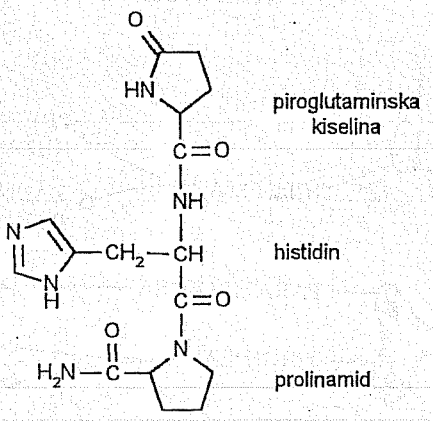
Hipofiza se sastoji iz dva dela, prednjeg (**adenohipofiza**) i zadnjeg režnja (**neurohipofiza**). Iako su anatomski slični, ovi delovi imaju različite endokrine uloge.

Hipofiza je anatomski povezana sa **hipotalamusom**, koji kontroliše i reguliše njen rad. Ovu kontrolu hipotalamus ostvaruje sekrecijom posebnih hemijskih jedinjenja kroz nervna vlakna i krvne sudove.

Hipotalamus reaguje na signale koji dolaze i iz viših moždanih centara. Na ove signale reaguju posebne ćelije hipotalamusa tako što se u njima sintetizuju specifična hemijska jedinjenja **hipotalamusni faktori oslobađanja, hormoni oslobodioci** ili **liberilini**. To su mali peptidi koji se sastoje iz 3 – 12 aminokiselinskih ostataka, neuro-sekretorne supstance koje čine vezu između nervne i humoralne regulacije.

Poznato je da hipotalamus sintetizuje od 8 do 9 faktora oslobađanja. Najjednostavnije strukture je **hormon oslobodilac tireotropnog hormona (TRH)**. To je tripeptid u čiji sastav ulaze i neke posebne, neuobičajene kiseline:

TRH podstiče sekreciju tireotropnog hormona a ovaj sintezu hormona u tireoidei.

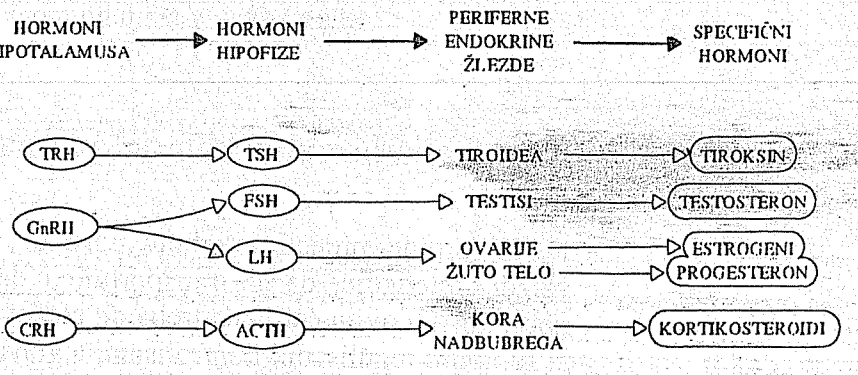


Najsloženije građe je **hormon oslobodilac gonadotropnih hormona (GnRH)**, koji ima 10 aminokiselinskih ostataka, ili **hormon oslobodilac kortikotropnih hormona (CRH)**, koji ima 41 aminokiselinski ostatak.

Svi hipotalamusni hormoni oslobodioci prenose se krvlju do hipofize, gde u prednjem režnju ovog organa stimulišu sintezu i lučenje jedne druge grupe polipeptidnih hormona. To su **tropni hormoni**, čija je uloga u tome da pronađu ciljna tkiva druge endokrine žlezde i prenesu „poruku" o sintezi odgovarajućih hormona.

Svaki hormon oslobodilac utiče na sintezu i sekreciju specifičnog tropnog hormona, a svaki tako nastali tropni hormon utiče na sintezu specifičnog hormona u perifernoj endokrinoj žlezdi (v. sliku 149).

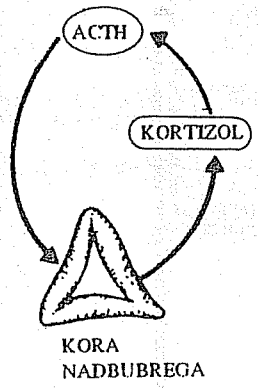
U radu endokrinih žlezda postoji dobro utvrđena hijerarhija.

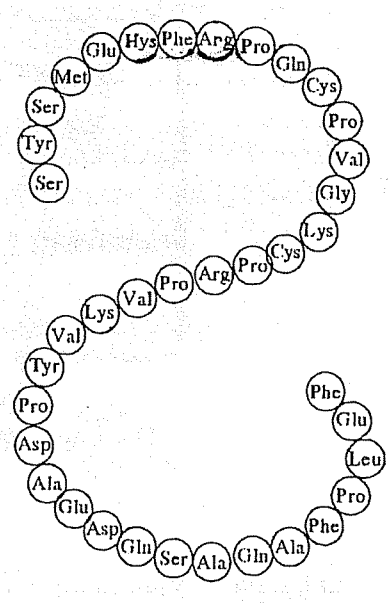


Slika 149. – Hijerarhija u radu endokrinih žlezda

Adenohipofiza luči najmanje sedam hormona.

Od tropnih hormona najjednostavnije strukture je **kortikotropni hormon (ACTH)**, polipeptid sa 39 aminokiselinskih ostataka:



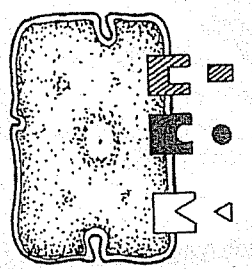


Ovaj hormon specifično utiče na rad kore nadbubrega, u kome podstiče sintezu steroidnih hormona.

Drugi tropni hormoni su glikoproteini, složenije građe, kao **tireotropni hormon (TSH)** koji podstiče rad tiroidee i sintezu tiroidnih hormona, ili **gonadotropni hormoni (FSH i LH)**, koji utiču na funkciju polnih žlezda i sintezu steroidnih polnih hormona u njima.

Ovi se tropni hormoni sastoje iz dve, α- i β-podjedinice, međusobno vezane nekovalentnim vezama. Za specifičnu biološku aktivnost odgovorna je β-podjedinica, ali je sama za sebe neaktivna. α-podjedinica sadrži u svom sastavu složene oligosaharide.

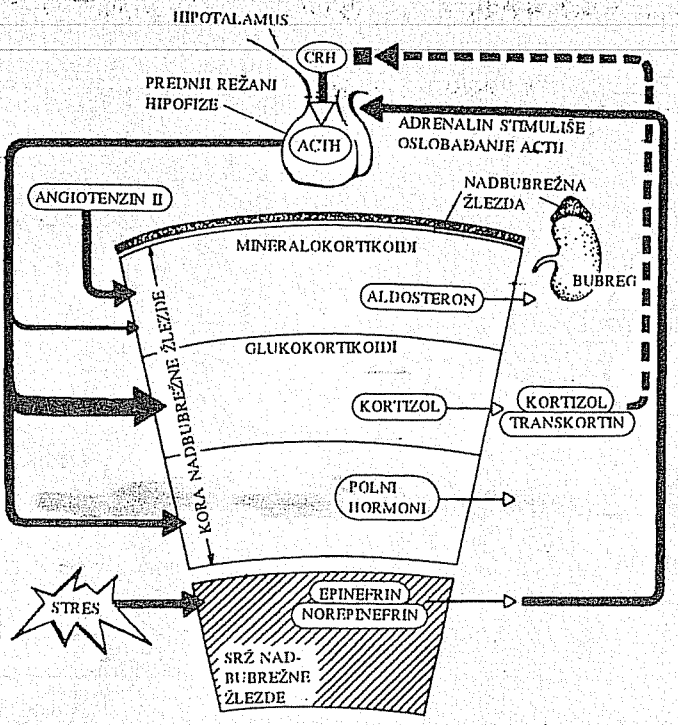
Intenzitet sinteze hormona hipotalamusa, hipofize i perifernih endokrinih žlezda regulisan je u većini slučajeva fiziološkim mehanizmima, od kojih je najčešći **mehanizam povratne sprege**. Ovaj mehanizam kontrole prikazan je na primeru sinteze i sekrecije steroidnog hormona kore nadbubrega kortizola (v. sliku 150).



Tropni hormoni krvotokom dolaze do svojih **ciljnih tkiva**, perifernih endokrinih žlezda i prepoznaju ih uz pomoć specifičnih **receptora**.

Često se ovi receptori nalaze na površini ćelije, odnosno njene membrane. Sa takvim receptorima vezuju se peptidni hormoni, čiji je molekul suviše veliki da bi ušao u ćeliju. Peptidni hormoni se vezuju sa membranskim receptorima i nastali kompleks utiče nizom procesa na membrani na metabolizam u samoj ćeliji.

Povećane količine kortizola u krvi inhibiraju sintezu CRH u hipotalamusu i ACTH u hipofizi.



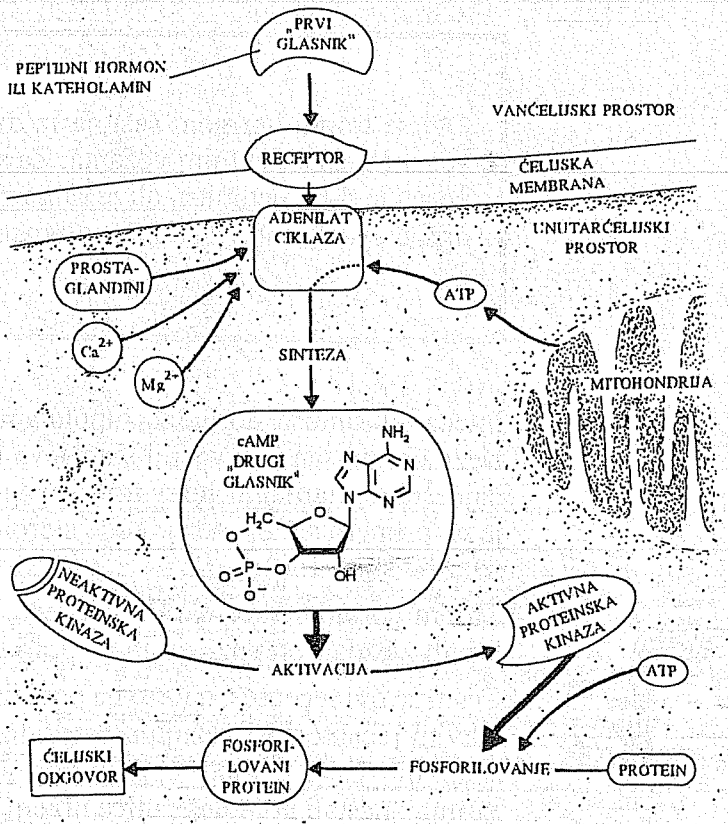
Slika 150. – Kontrola sinteze kortizola i drugih hormona nadbubrega negativnom povratnom spregom

Na membrani se nalaze i receptori za adrenalin.

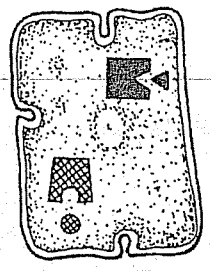
Mnogi hormoni ostvaruju svoje delovanje vezivanjem za membranske receptore. Takvi su, na primer, kortikotropni ili tireotropni hormoni. Vezivanjem ovakvih hormona za membranske receptore stimuliše se aktivnost enzima **adenilat ciklaze**. Ovaj enzim katalizuje reakciju pretvaranja ATP-a u **adenozin-3,5-ciklični monofosfat** ili **ciklični AMP (cAMP)**. Ovaj proizvod dovodi do aktiviranja potrebnih enzima unutar ćelije i do potrebnog odgovora promenom ćelijskog metabolizma (v. sliku 151).

U odsustvu receptora adenilat-ciklaza se ne aktivira i nema ćelijskog odgovora.

cAMP je drugi glasnik.

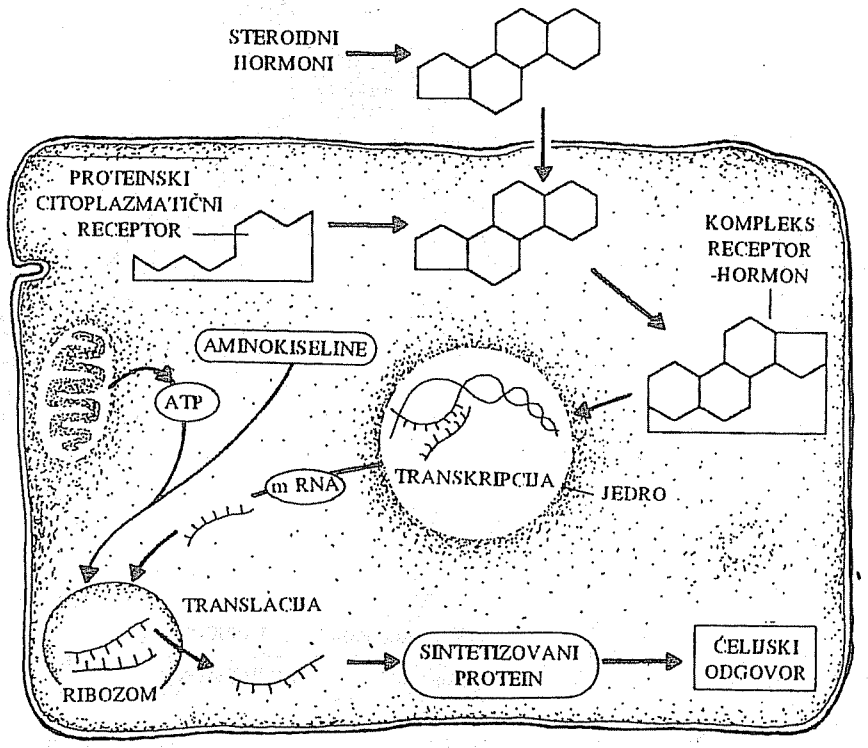


Slika 151. – Membranski receptori i mehanizam delovanja hormona



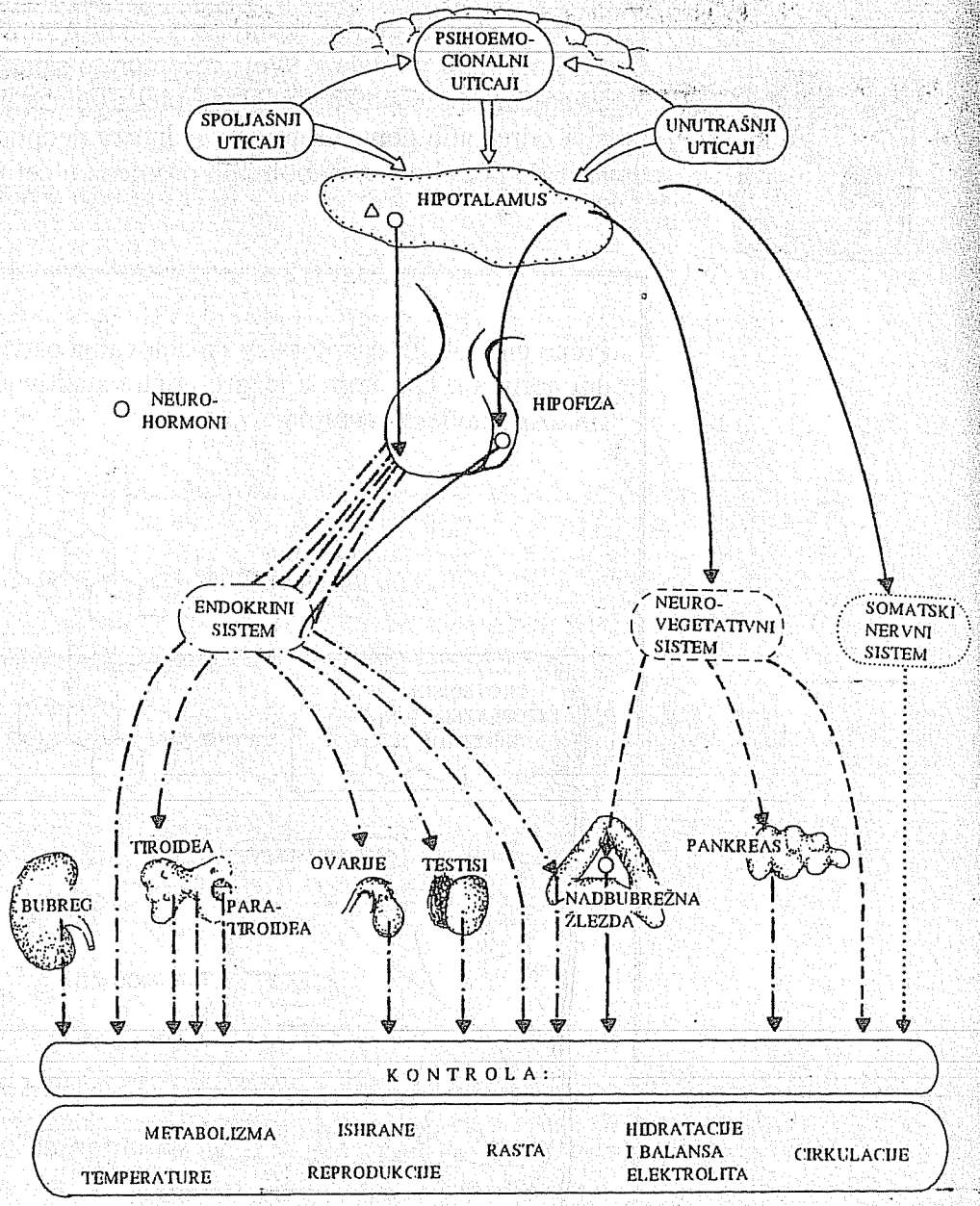
Postoje i hormoni čija je hemijska struktura takva da lako ulaze u ćeliju. Ovakvi hormoni pronalaze svoje receptore u samoj ćeliji, obično u citozolu. Vezivanjem za receptore grade kompleks i ulaze u jezgro, gde utiču na ekspresiju određenih gena, stimulišući sintezu neophodnih enzima. Ovi enzimi dovode do potrebnih metaboličkih promena u ćeliji (v. sliku 152).

Preko citozolnih receptora svoja delovanja ostvaruju, na primer, steroidni hormoni. Ulaskom u jezgro utiču na aktivnost gena odgovornih za sintezu određenih enzima.



Slika 152. – Mehanizam delovanja steroidnih hormona

Na taj način hormoni pomoću specifičnih receptora pronalaze svoja ciljna tkiva i u njima izazivaju različite, ali posebne, biohemijske procese. Ovi procesi dovode do metaboličkih promena za koje su hormoni odgovorni (v. sliku 153).



Slika 153. – Uticaji kontrolisanog delovanja hormona na fiziološke i metaboličke procese

Hormoni proteinske prirode

Hormoni adenohipofize

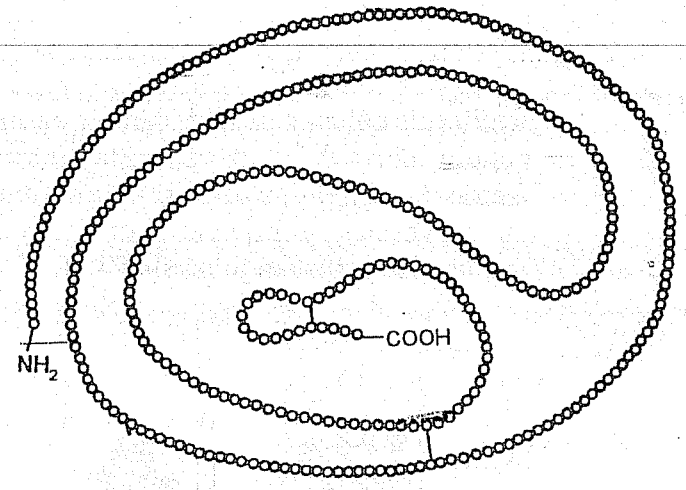
Hormone proteinske prirode sintetizuju hipotalamus, hipofiza, pankreas i paratiroidea.

Adenohipofiza luči veći broj hormona, proteina složene strukture. Jedan broj čine već opisani **tropni hormoni**, koji stimulišu sintezu i lučenje drugih hormona u perifernim endokrinim žlezdama. Drugi deluju direktno na metabolizam u ćelijama mnogih organa. Takva su dva proteinska hormona sličnog hemijskog sastava – **hormon rasta** i **prolaktin**.

Hormon rasta najviše izlučuje adenohipofiza. Ovaj hormon je veliki proteinski molekul koji se sastoji iz 191 aminokiselinskog ostatka:

Hormon rasta nema ciljno tkivo.

Usled poremećaja u biosintezi hormona rasta javljaju se poremećaji tipa hipofiznih patuljaka ili džinova.



Hormon rasta je anabolički i dijabetogeni hormon.

Hormon rasta je veoma značajan za normalan rast i razvoj. Podstiče mnoge metaboličke procese koji su značajni za razvoj organa i tkiva. Tako hormon rasta stimuliše sintezu proteina i katabolizam lipida. Inhibiranjem katabolizma ugljenih hidrata i stimulacijom glukoneogeneze hormon rasta deluje kao antagonist insulinu.

Hipofiza pojačano luči hormon rasta prilikom fizičkog rada ili stresnih situacija. Povećane koncentracije ovog hormona mogu biti i posledica tumora hipofize.

Preterana sekrecija hormona rasta u detinjstvu dovodi do **gigantizma**, a u starijem dobu do **akromegalije**, sa karakterističnо izduženim kostima ekstremiteta.

U detinjstvu prestaje rast zbog nedostatka hormona rasta (**hipofizni patuljci**). Ranije je terapija hormonom rasta bila retka, jer se ovaj složeni protein dobijao jedino od umrlih osoba. Danas se hormon rasta proizvodi genetskim inženjeringom, ubacivanjem odgovarajuće sekvence DNA za sintezu hormona u bakterijski genom.

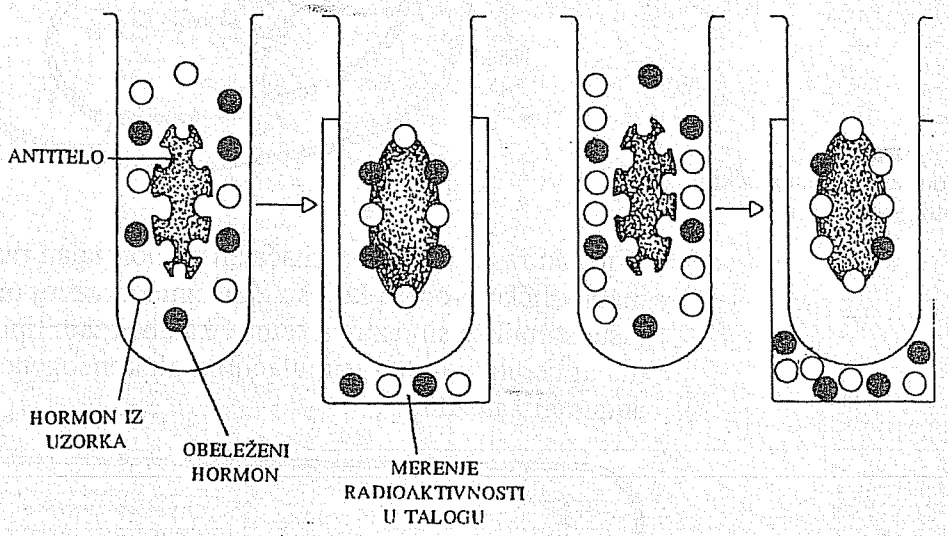
Analiza hormona

Za analizu koncentracije hormona u krvi koriste se **radioimunološke tehnike**. Ovim tehnikama određuju se koncentracije hormona koje luči adenohipofiza kao i one koje luče periferne endokrine žlezde. Pored toga, korisni su i **dinamični stimulacioni** i **supresioni testovi**.

Primena radioizotopa u dijagnostičke svrhe ima veliki značaj u endokrinologiji. Radioaktivni elementi ili obeležena jedinjenja unose se u organizam, pa se na osnovu scintigrafije dobija funkcionalna slika endokrine žlezde. Obeležena jedinjenja se koriste i **in vitro** radi određivanja koncentracije hormona.

Radioimunološke analize

Radioimunološke ili **RIA** metode zasnivaju se na „takmičenju" (kompeticiji) hormona iz uzorka i istog hormona obeleženog radioaktivnim izotopom, dodatim u uzorak. Oba hormona se takmiče za mesta vezivanja na veštački dobijenim sintetičkim antitelima. Postupak izvođenja ove analize prikazan je na slici 154.



Slika 154. – RIA određivanja

Komercijalni RIA-testovi su dostupni i široko primenjeni u endokrinološkoj praksi.

Radioaktivnost u kompleksu antigen-antitelo biće slabija u uzorku sa većim sadržajem hormona.

RIA metode su veoma osetljive i specifične, te su omogućile određivanje velikog broja hormona.

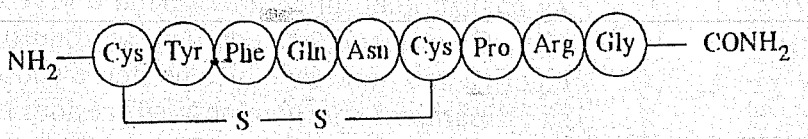
Hormoni neurohipofize

Antidiuretični hormon i oksitocin.

Zadnji režanj hipofize luči dva hormona, oligopeptida slične hemijske strukture: **antidiuretični hormon** ili **vazopresin** i **oksitocin**. Oba ova hormona sadrže po devet aminokiselinskih ostataka, a prvi i šesti su međusobno vezani disulfidnim vezama. Iako između ova dva hormona postoji samo mala razlika u strukturi (razlika samo u dve aminokiseline), izrazito im je različito delovanje na metaboličke procese.

Antidiuretični hormon:

ADH kontroliše i krvni pritisak.



igra vitalnu ulogu u direktnoj kontroli zapremine vanćelijskih tečnosti.

Indirektno deluje i na zapreminu unutar ćelijskih tečnosti. Ovo svoje delovanje ostvaruje time što utiče na intenzitet reapsorpcije vode u bubrežnim kanalićima i na izlučivanje mokraće.

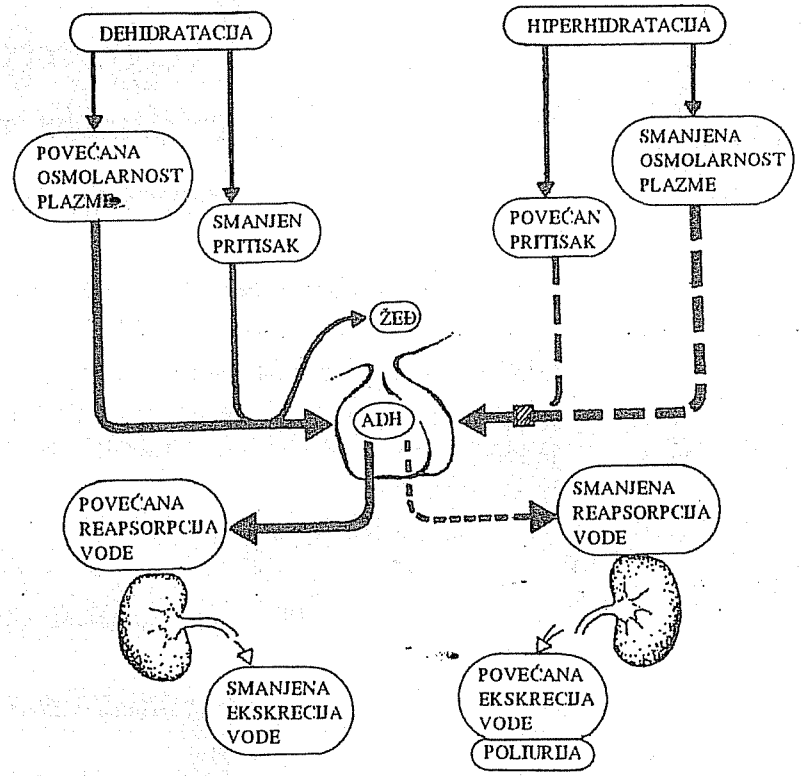
Poremećaji u metabolizmu vode su dehidratacija i hidratacija.

Kod uzbuđenja ili straha ekskretuje se više mokraće.

Poznati su poremećaji u metabolizmu vode. Ovi poremećaji mogu imati za posledicu smanjenje zapremine tečnosti u organizmu, kada se javlja **dehidratacija**, ili, obrnuto, njeno povećanje, kada nastaje **hidratacija**. Dehidratacija se može javiti pri smanjenom unosu vode ili većem gubitku, a hidratacija, na primer u slučajevima smanjenih koncentracija proteina u krvi, kod bolesti bubrega, jetre ili srca ili pri gladovanju.

Glavni regulatori koji kontrolišu promet vode u organizmu su nervni sistem i endokrine žlezde. Od ovih najvažniji je uticaj neurohipofize, koja luči prema potrebi antidiuretični hormon. Indirektno na zapreminu telesnih tečnosti utiče i steroidni hormon kore nadbubrega, aldosteron.

U procesima regulisanja zapremine vanćelijskih tečnosti antidiuretični hormon deluje na ćelije bubrega izazivajući povećanu apsorpciju vode i izlučivanje manje zapremine više koncentrovane mokraće. Količina antidiuretičnog hormona koji luči hipofiza kontroliše zapreminu i osmolarnost krvi (v. sliku 183).



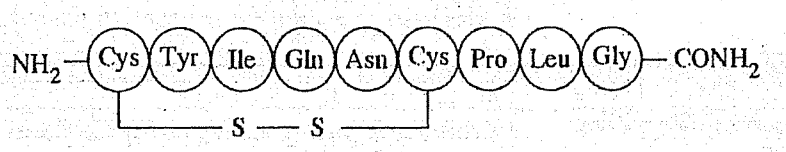
Slika 155. – Regulacija zapremine tečnosti antidiuretičnim hormonom

Poliurija ove vrste je insipidni diabetes. Mogući su razni uzroci koji dovode do ovog poremećaja.

Ako ovakva regulacija otkaže i dođe, na primer, do smanjenog izlučivanja antidiuretičnog hormona, mokraća se ne može koncetrovati. U ovim slučajevima dnevno se može izlučiti i do 20 l razblažene mokraće.

Oksitocin se upotrebljava za izazivanje porođaja.

Slične strukture kao antidiuretični hormon je i **oksitocin**. Ovaj hormon se razlikuje samo za dva aminokiselinska ostatka:



jer se, umesto fenilalanina i arginina, u njemu nalaze izoleucin i leucin.

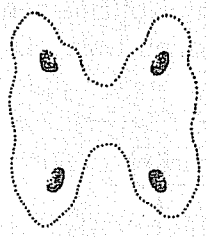
Oksitocin deluje na mišiće materice izazivajući njihovo grčenje, pa se upotrebljava u ginekologiji.

Pankreas luči dva hormona, insulin i glukagon (vidi kod ugljenih hidrata, str. 76)

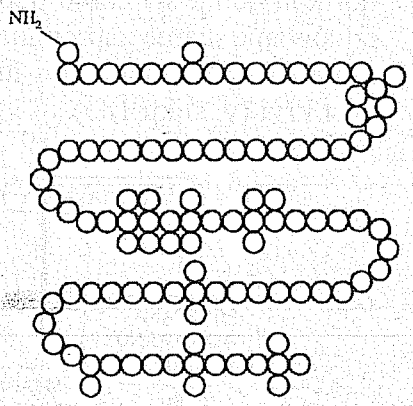
Pored hipofize, hormone proteinske prirode sintetizuju još dve endokrine žlezde – pankreas i paratireoidea.

Hormoni paratireoidee

Paratireoidea je endokrina žlezda koja se nalazi pored tiroidne. Osnovni proizvod lučenja ove endokrine žlezde je **paratiroidni hormon** (parathormon ili PTH). To je polipeptid koji se sastoji iz 84 aminokiselinska ostatka:



Paratiroidna žlezda luči paratiroidni hormon.

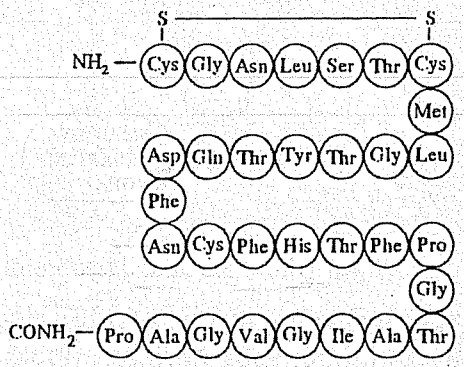


Međutim, za biološku aktivnost ovog hormona odgovoran je samo N-terminalni kraj polipeptida od 34 aminokiselinska ostatka.

Glavna uloga parathormona je u regulaciji metabolizma kalcijuma i fosfora.

Kalcitonin se sintetizuje u C-ćelijama tiroidee.

Pored paratiroidnog hormona, na metabolizam kalcijuma i fosfora utiče još jedan polipeptidni hormon – **kalcitonin**. Ovaj hormon sadrži 32 aminokiselinska ostatka:

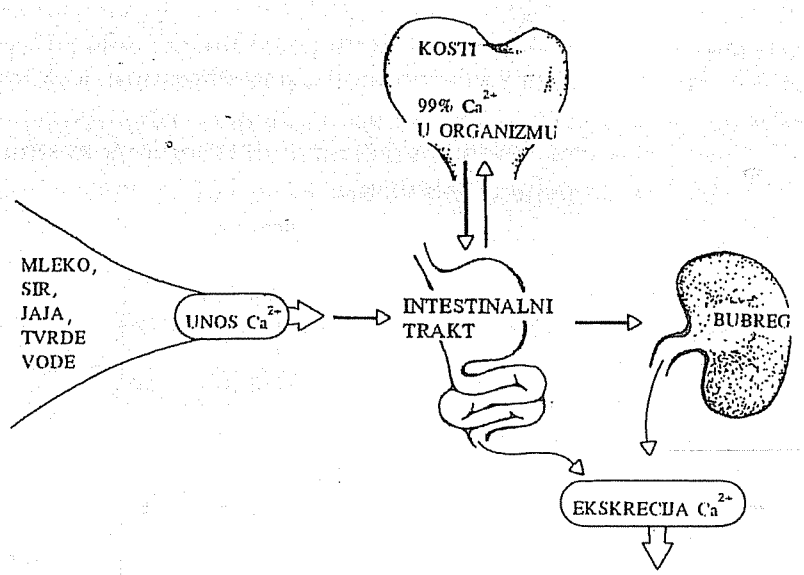


Svojim delovanjem kalcitonin izaziva metaboličke efekte suprotne parathormonu, te je njegov antagonist.

U organizmu prosečnog čoveka nalazi se 1160 g kalcijuma i 600 – 700 g fosfora.

Kalcijum je značajan mineralni sastojak čovekovog organizma. Učestvuje u mnogim vitalnim fiziološkim procesima, kao što su koagulacija krvi, nadraživanje nerava i mišića, ili regulacija aktivnosti hormona i enzima. Pored toga, kalcijum izgrađuje koštani sistem.

Kalcijum koji se unosi putem hrane, apsorbuje se u gastrointestinalnom traktu. Od apsorbovane količine deo se ugrađuje u kosti, ili služi za razne sinteze, a neiskorišćeni višak se ekskretuje mokraćom ili stolicom (v. sliku 156).



Slika 156. – Metabolizam kalcijuma

Poremećaji u koncentraciji serumskog kalcijuma mogu imati teške posledice.

U serumu se kalcijum nalazi vezan za proteine i neorganske ili organske kiseline, a samo je mali deo slobodan i jonizovan. Ovaj jonizovani deo je jedini fiziološki aktivan. Održavanje određene, normalne koncentracije kalcijuma u serumu je od izuzetnog značaja i strogo je regulisano.

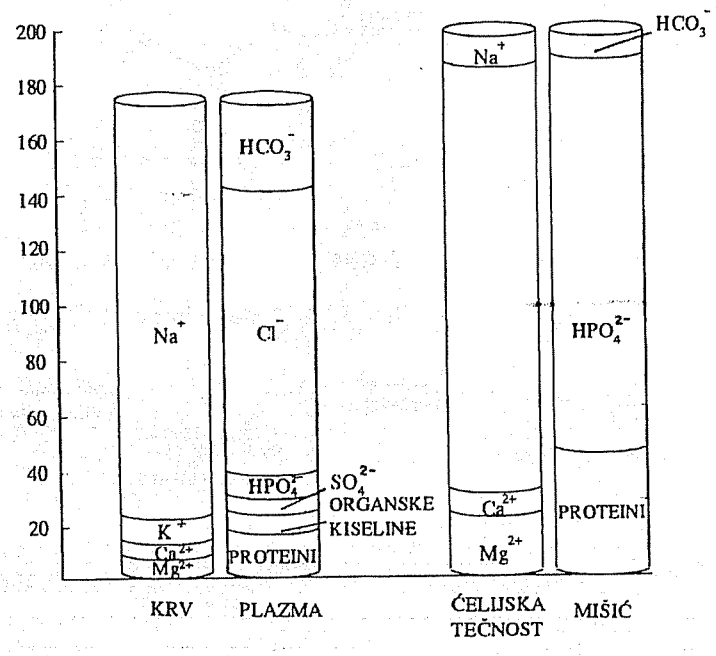
Fosfolipidi izgrađuju ćelijske membrane.

Iako ima različite fiziološke uloge, **fosfor** je elemenat metabolički srodan kalcijumu. Oba elementa izgrađuju koštani skelet, a u održavanju njihove homeostaze učestvuju isti hormoni.

Organska fosforna jedinjenja učestvuju u prenosu i deponovanju energija, kao npr. ATP.

Fosfor gradi mnoga značajna organska jedinjenja, važne intermedijate u metabolizmu proteina, lipida, nukleinskih kiselina ili ugljenih hidrata.

Koncentracije fosfora u vanćelijskim i ćelijskim tečnostima se znatno razlikuju (v. sliku 157).

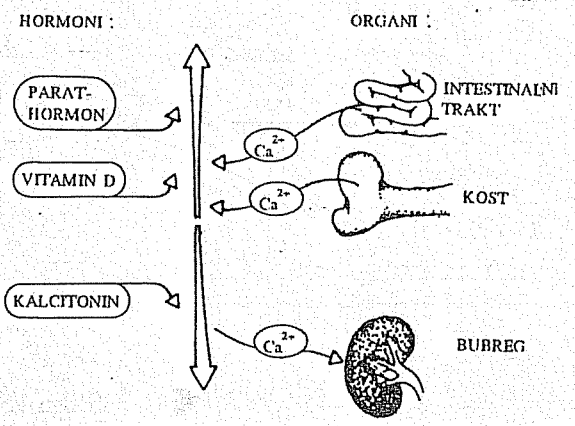


Slika 157. – Sadržaj elektrolita u plazmi i unutarćelijskoj tečnosti

Fosfor je, pored kalijuma i magnezijuma, glavni sastojak unutarćelijske tečnosti.

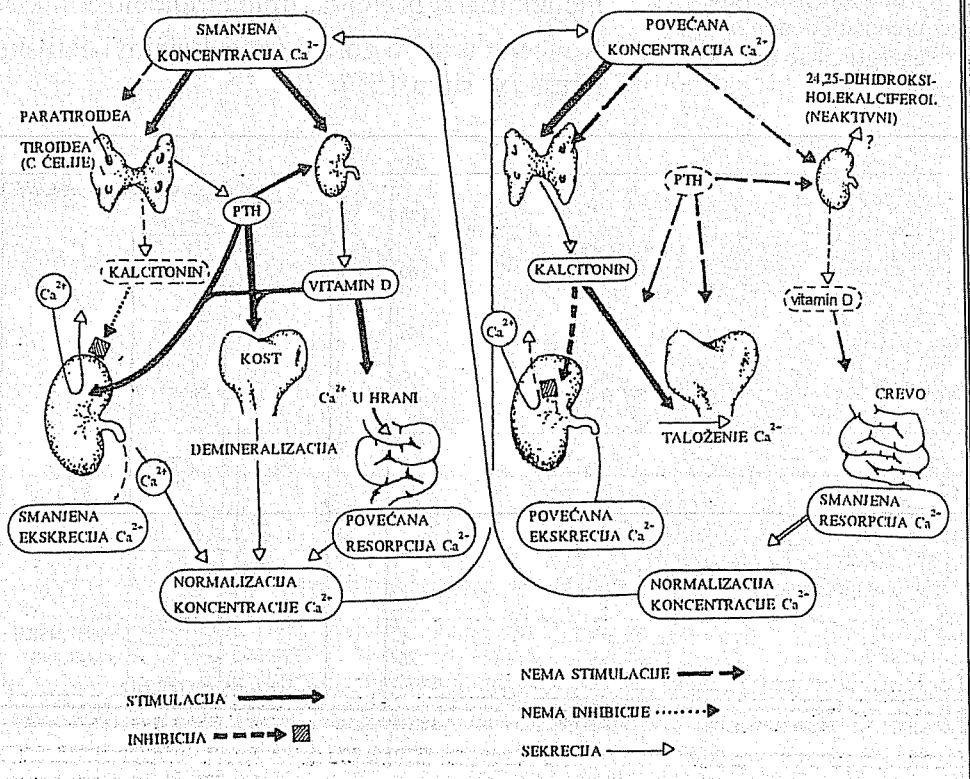
Skelet je glavni pufer za regulaciju koncentracije kalcijuma u krvi.

U održavanju stalne i optimalne koncentracije kalcijuma i fosfora u krvi učestvuje više hormona, **parathormon, kalcitonin** i **vitamin D**. Ova jedinjenja, svako na svoj način, utiču na iste procese u metabolizmu kalcijuma i fosfora, i to na ugrađivanje ili resorpciju kostiju, apsorpciju u crevima i reapsorpciju u bubrezima:



PTH stimuliše ekskreciju fosfora putem mokraće.

Osnovni podsticaj za stimulaciju pojedinih hormona ili njihovu inhibiciju su promene u koncentracijama kalcijuma ili fosfora u krvi. Tako, ako je smanjena koncentracija kalcijuma u krvi, ona podstiče povećanu sekreciju **parathormona**. Ovaj hormon stimuliše veću apsorpciju kalcijuma i fosfora u crevima, povećava reapsorpciju kalcijuma u bubrezima i resorpciju kostiju. Osim toga, pod uticajem paratiroidnog hormona intenzivnija je i sinteza aktivnog oblika vitamina D. Svi ovi procesi imaju, kao krajnji efekat, povećanje koncentracije kalcijuma u serumu (v. sliku 158).



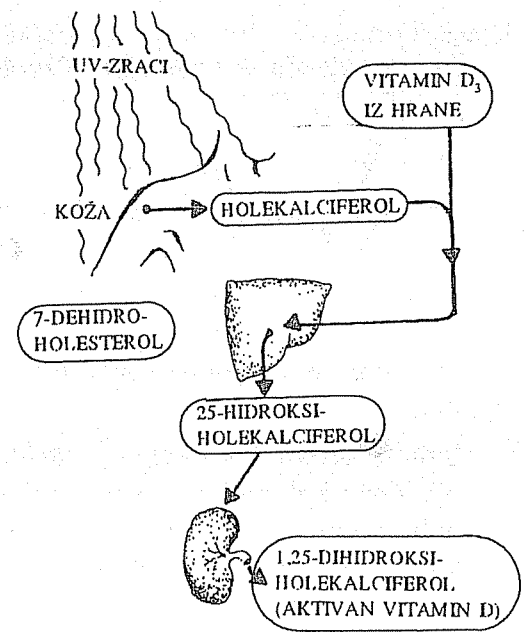
Slika 158. – Hormonska regulacija koncentracije kalcijuma u krvi

Kalcitonin, kao antagonist paratiroidnog hormona, izaziva suprotne efekte u navedenim procesima. Sintezu kalcitonina stimulišu povećane koncentracije kalcijuma u serumu.

Za razliku od PTH, vitamin D stimuliše reapsorpciju fosfora u bubrezima.

Vitamin D_3 se sintetizuje iz ergosterola ili 7-dehidroholesterola pod uticajem Sunčevih UV zraka. U jetri se pretvara u **25-hidroksi derivat**, koji je glavni oblik vitamina D u krvi. Iz ovog oblika se u bubrezima sintetizuje **1,25-dihidroksi vitamin D**, jedini biološki aktivan oblik vitamina D:

Vidi kod vitamina rastvorljivih u lipidima, str. 202.



Sintezu ovog biološki aktivnog oblika vitamina D stimuliše paratiroidni hormon, ali i hormon rasta i estrogeni.

Vitamin D_3 deluje na metabolizam kalcijuma i fosfora slično paratiroidnom hormonu. Pod njegovim uticajem povećava se bubrežna i intestinalna reapsorpcija oba elementa, a slično parathormonu deluje i na reapsorpciju kostiju.

I pored ovako složene regulacije i kontrole metabolizma kalcijuma i fosfora, poznati su mnogi poremećaji i bolesti koje ih prate.



Za ispitivanje funkcije koštanog sistema značajne su analize Ca, Mg, i P u serumu, Ca u mokraći, koncentracije PTH i vitamina D i aktivnost izoenzima alkalne fosfataze.

Nedostatak estrogena uzrokuje osteoporozu kod žena posle menopauze.

Poremećaji u metabolizmu kalcijuma i fosfora mogu dovesti do povećanih ili smanjenih koncentracija ovih elemenata u krvi. Tako povećane koncentracije kalcijuma u krvi (**hiperkalcijemija**) posledica su povećane sekrecije parathormona ili intoksikacije vitaminom D. Usled loše ishrane i neizlaganja UV zracima ili smanjene sekrecije parathormona, u krvi su smanjene količine kalcijuma (hipokalcijemija).

Povećane koncentracije fosfora (**hiperfosfatemija**) su posledica povećanih koncentracija vitamina D ili smanjene sekrecije parathormona.

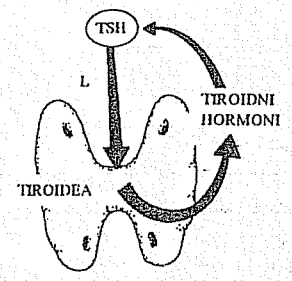
Poremećaji u metabolizmu kalcijuma i fosfora preduslov su mnogih bolesti. Najčešća posledica je nestvaranje ili gubitak koštane mase. Takve bolesti su, na primer, **rahitis** kod dece, **osteomalacija** ili **osteoporoza** kod odraslih.

Hormoni derivati aminokiselina

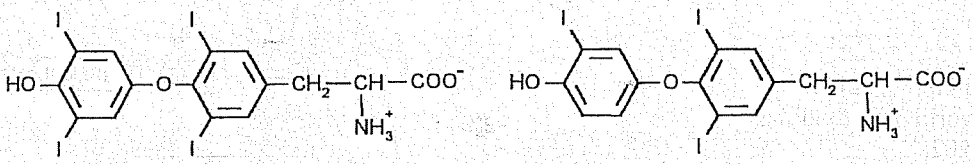
Hormone derivate aminokiselina sintetizuju **tiroidea** i **srž nadbubrežne žlezde**. Ovi su hormoni jedinjenja jednostavnije hemijske strukture.

Tiroidni hormoni

Štitasta žlezda ili tiroidea proizvodi i luči dva hormona, **tiroksin** (T_4) i **trijodotironin** (T_3):



T_3 i T_4 sintetizuju folikularne ćelije tiroidee, a kalcitonin C-ćelije.



tiroksin

trijodotironin

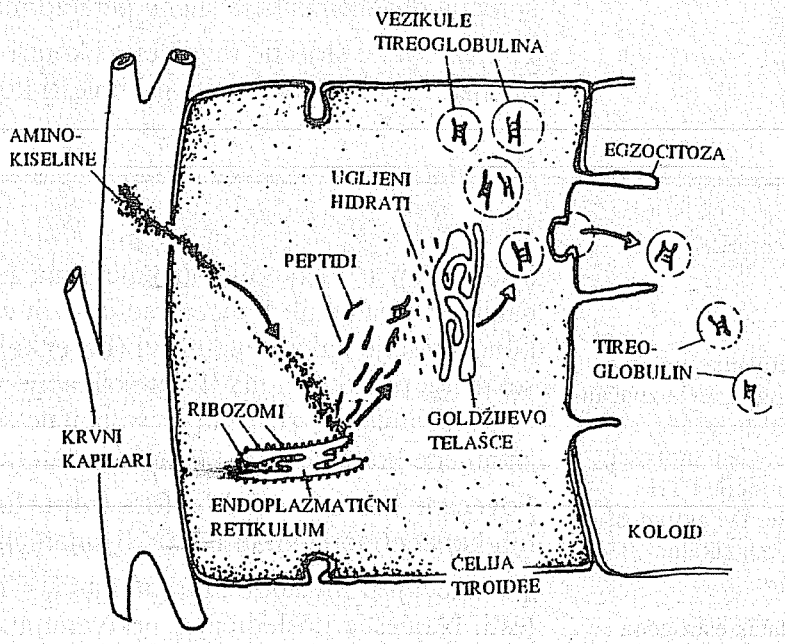
Ovi su hormoni jedinstvenog hemijskog sastava jer u svom molekulu sadrže jod.

Jod je mikroelemenat značajan za organizam.

Sinteza tiroidnih hormona je složena a da bi se ostvarila, neophodno je da se određene količine joda koncentrišu u ćelijama tiroidee i da se pretvaraju u oblik pogodan za ugrađivanje u molekul tiroidnih hormona. Za početak sinteze, kao i kod drugih hormona koje kontroliše hipofiza, neophodan je signal tireotropnog hormona. Njegovim vezivanjem za specifične receptore tiroidee procesi sinteze tiroidnih hormona su pokrenuti.

Za ispitivanje funkcije tiroidee određuju se T_3, T_4, TSH i TRH.

Početak sinteze tiroidnih hormona se odigrava uvođenjem joda u aminokiselinski ostatak tirozina, koji se nalazi u sastavu posebnog glikoproteina tiroidee – **tireoglobulina**. Ovaj veoma veliki protein se nalazi u tiroidnim folikulama ispunjenim tečnošću koja se naziva koloid (v. sliku 159).



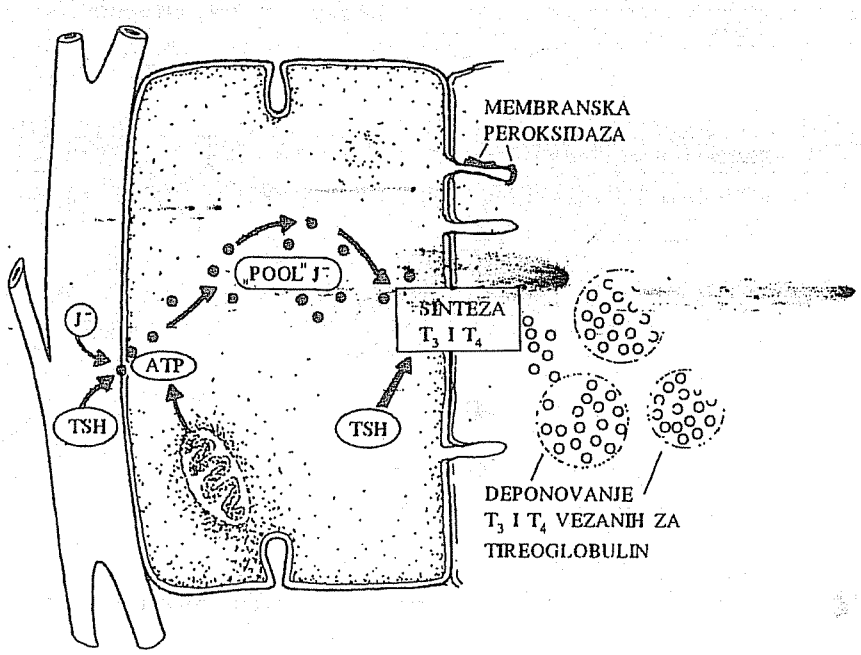
Slika 159. – Sinteza tireoglobulina

Jod se u organizam unosi hranom, a u tiroidei postoji veoma efikasan mehanizam za njegovo koncentrovanje. Tireotropni hormon stimuliše ulaženje joda u ćelije tiroidee. Ovaj proces se odvija uz utrošak energije i nasuprot

koncentracionom gradijentu. U međusloju, između ćelije i koloida, apsorbovani jodid se oksiduje u jod i ugrađuje se u tirozinske ostatke tireoglobulina (v. sliku 160).

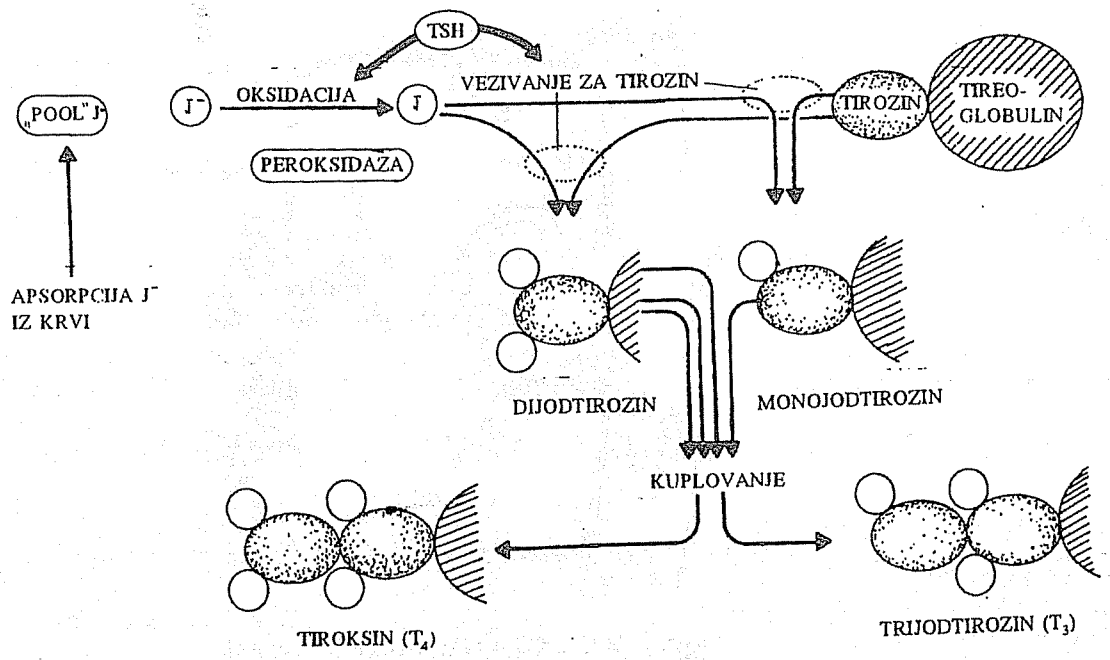
Osobina tireoidee da akumulira jod omogućava proveravanje njene funkcije pomoću testa sa radioaktivnim J-131.

Oksidacija jodida odvija se pod uticajem membranski vezane peroksidaze.



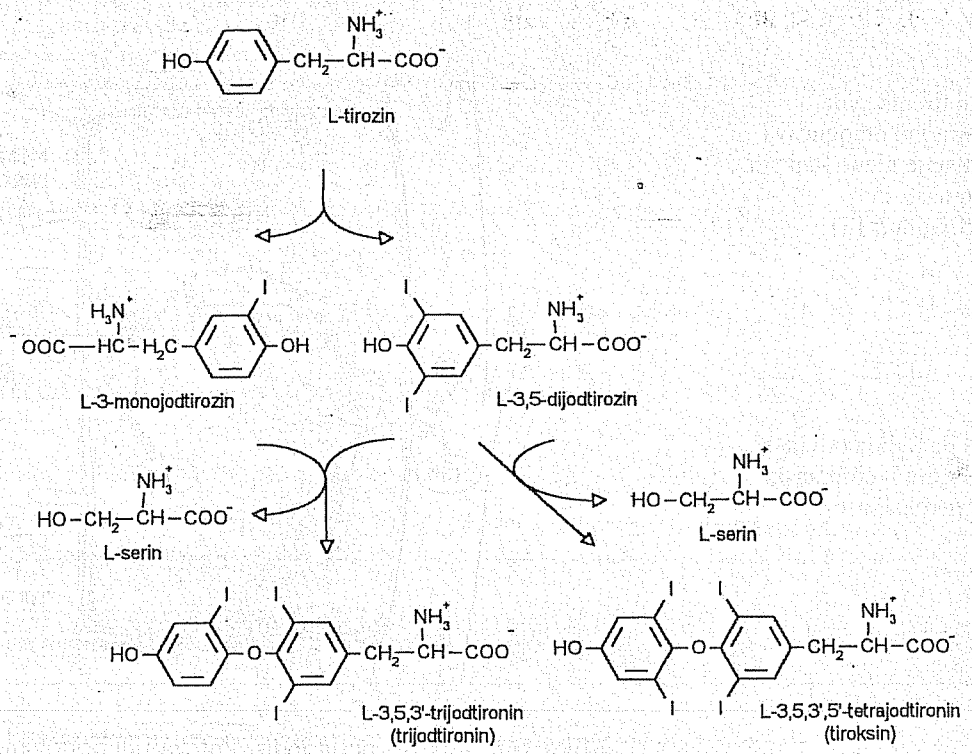
Slika 160. – Apsorpcija joda, sinteza i deponovanje tiroidnih hormona

Ugrađivanje joda se vrši postepeno, ugrađivanjem njegovog jednog ili dva atoma joda, a spajanjem dva molekula jodovanog tirozina nastaju tiroidni hormoni (v. sliku 161).



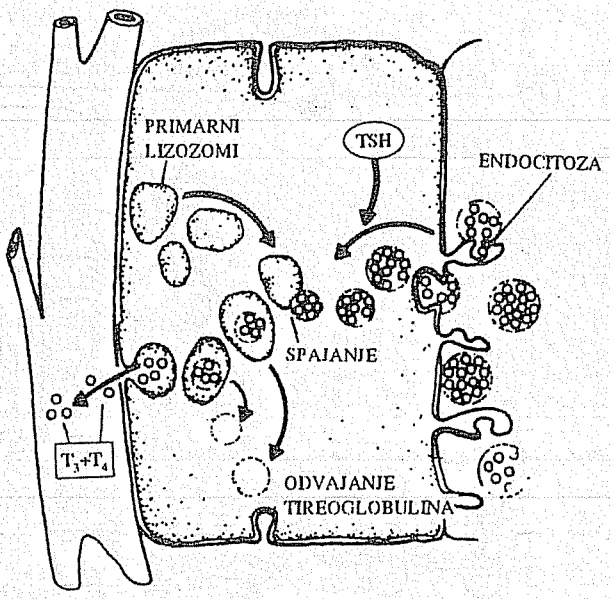
Slika 161. – Sinteza tiroksina i trijodtironina

Hemijske reakcije koje učestvuju u sintezi tiroidnih hormona su:



Hormoni tiroidee se pod uticajem tireotropnog hormona oslobađaju iz depoa endocitozom koloida. Spajanjem vezikule sa lizozomima, pod uticajem lizozomalnih enzima nastaje katalizovana proteoliza, a oslobođeni hormoni tiroidee prelaze direktno u krv (v. sliku 162).

Kontrola sekrecije vrši se negativnom povratnom spregom.



Slika 162. – Sekrecija tiroidnih hormona

U krvi se hormoni tiroidee vezuju za poseban protein, **tiroksin vezujući globulin**, sve dok ih ne apsorbuju ciljna tkiva.

T_3 olakšava transkripciju DNA i sintezu proteina.

Hormoni tiroidee imaju veoma značajnu ulogu u metabolizmu. Stimulišu mnoge metaboličke procese, sintezu i katabolizam proteina ili lipolizu. Deluju na metaboličke procese ulaskom u ćelije ciljnih tkiva, gde se vezuju za specifične unutarćelijske receptore.

Kod Bazedovljeve bolesti karakteristične su ispupčene očne jagodice.

U nedostatku tiroidnih hormona nastaje mentalna zaostalost.

Gušavost je najčešće oboljenje endokrinog sistema.

Usled povećanog lučenja hormona tiroidee nastaje **hipertireoidizam**. Ovo stanje karakterišu povećane aktivnosti oksidativnih procesa, katabolizam proteina, masti i ugljenih hidrata. Najduže poznata bolest tiroidee nastala kao posledica povećane sekrecije tiroidnih hormona je **Bazedovljeva (ili Grejvsova) bolest**.

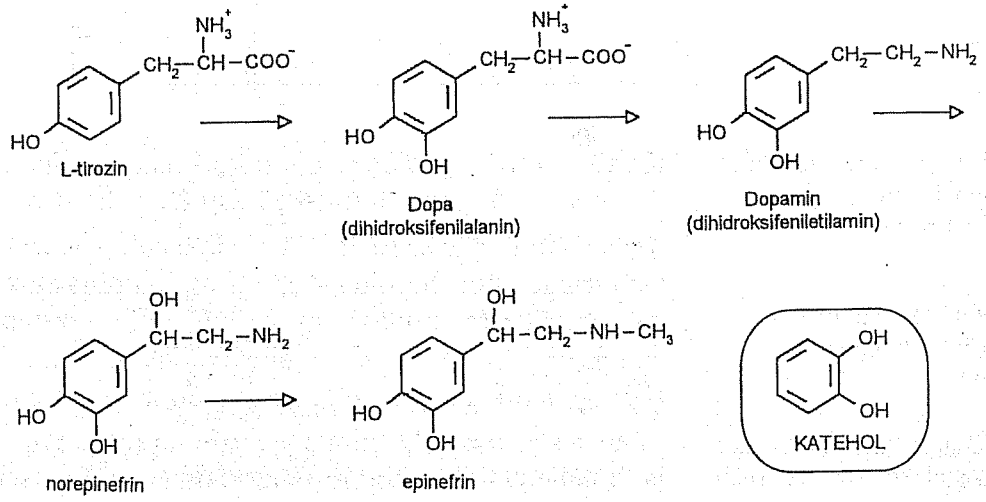
Usled smanjene sekrecije hormona tiroidee nastaje **hipotiroidizam**. Uzrok ove smanjene sekrecije može biti urođeni nedostatak tireotropnog hormona ili poremećaj u radu hipofize, ali i nedostatak joda u ishrani. Posledice su povećanje štitne žlezde i **gušavost (struma)**. U zemljama gde se javlja endemska gušavost preventivno se u kuhinjsku so dodaje jod.

Hormoni srži nadbubrega

Nadbubreg je endokrina žlezda koja se sastoji od srži i kore. Ova se dva dela razlikuju anatomski i funkcionalno, a sintetizuju i različite vrste hormona. Tako kora nadbubrega sintetizuje steroidne hormone, a srž hormone derivate aminokiselina.

Iz aminokiselina fenilalanina i tirozina u srži nadbubrega sintetizuju se dva hormona, **epinefrin (adrenalin)** i **norepinefrin (noradrenalin)**:

Kateholamini su 3,4-dihidroksi derivati fenilalanina.



L-dopa je neurotransmiter koji se upotrebljava u lečenju Parkinsonove bolesti.

Hidroksilovanjem tirozina dobija se dihidroksi derivat, **dopa**, a njegovim dekarboksilovanjem – **norepinefrin**. Metilovanjem norepinefrina nastaje **epinefrin**. Epinefrin, norepinefrin i njihov prethodnik dopa nazivaju se zajedničkim imenom **kateholamini**.

Postoje veoma opasni tumori koji sekretuju velike količine kateholamina.

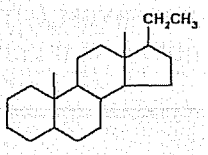
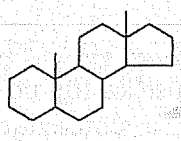
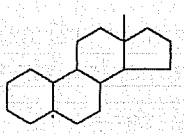
Sintetizovani kateholamini prenose se krvlju do ciljnih tkiva i u njima izazivaju brze metaboličke odgovore na stres. Pored delovanja na krvne sudove i na rad srca, kateholamini utiču na metabolizam ugljenih hidrata u jetri i mišićima povećavajući glikogenolizu i glukoneogenezu. Kateholamini utiču i na metabolizam lipida stimulišući mobilizaciju masnih kiselina.

Steroidni hormoni

Steroidne hormone sintetizuju kora nadbubrega i polne žlezde.

Mnogi hormoni su po hemijskom sastavu steroidi. Svi steroidni hormoni sadrže u osnovi steroidno jezgro, a međusobno se razlikuju po vrsti i broju supstituenata. Prema hemijskom sastavu i fiziološkoj ulozi mogu se razlikovati tri glavne grupe steroidnih hormona: **kortikosteroidi, androgeni** i **estrogeni**. U tabeli 21 prikazane su osnovne steroidne strukture iz kojih se steroidni hormoni izvode, glavni predstavnici u pojedinim grupama i njihove karakteristične fiziološke uloge.

TABELA 21. – STEROIDNI HORMONI

Derivati	Grupa steroidnih hormona	Broj C atoma	Glavni predstavnici	Fiziološka uloga
 pregnan	kortikosteroidi	C_{21}	kortizol aldosteron progesteron	glukokortikoidi mineralokortikoidi gestageni
 androstan	androgeni	C_{19}	testosteron	muški polni hormoni
 estran	estrogeni	C_{18}	estradiol estron	ženski polni hormoni

Kora nadbubrega luči oko 50 različitih steroidnih jedinjenja. Većina su međuproizvodi, a samo mali broj ih je biološki aktivan.

Polni hormoni se sintetizuju i u nadbubregu, ali u minimalnim količinama.

Kortikosteroidi se sintetizuju u kori nadbubrega, a glavna mesta sinteze androgena i estrogena su muške i ženske polne žlezde.

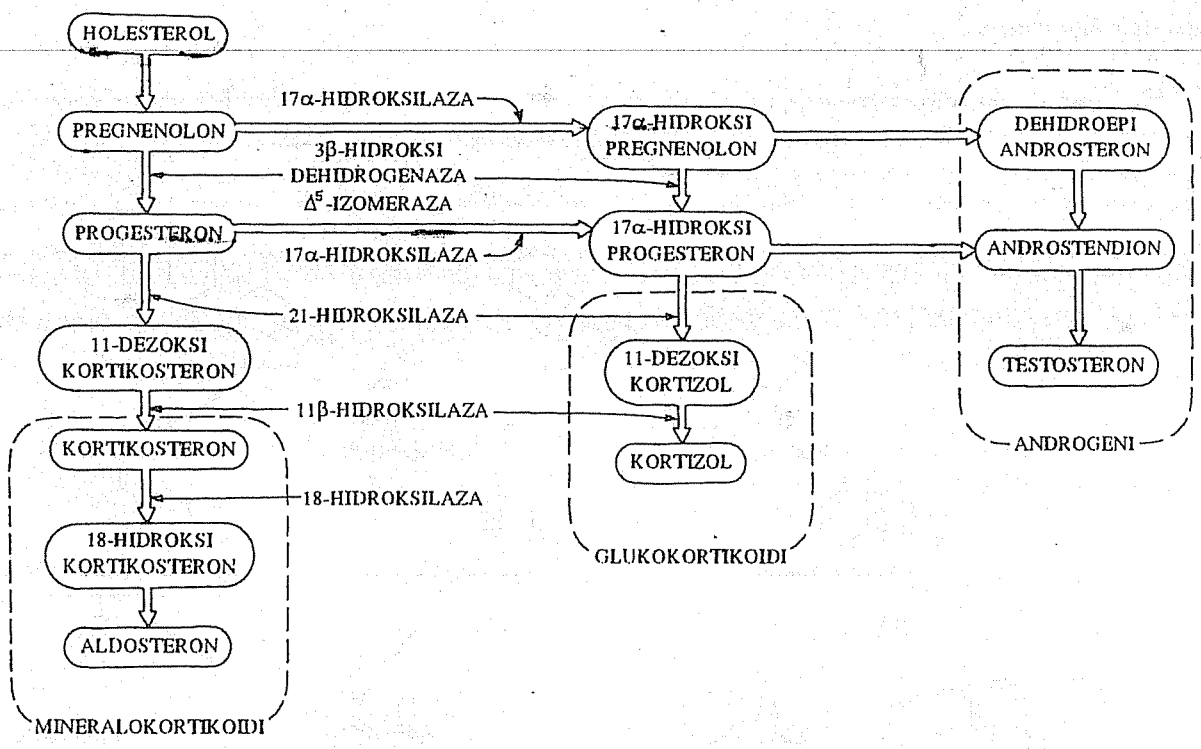
Kora nadbubrega se sastoji iz tri sloja ćelija, a svaki sloj je odgovoran za sintezu druge vrste steroida – spoljašnji za **glukokortikoide,** srednji za **mineralokortikoide**, a unutrašnji za **adrenalne androgene**. Na taj način u istoj endokrinoj žlezdi u istom biosintetičkom putu nastaju steroidni hormoni sličnog hemijskog sastava, ali različitih fizioloških uloga.

Glukokortikoidi utiču na metabolizam ugljenih hidrata.

Mineralokortikoidi određuju sadržaj elektrolita u telesnim tečnostima.

Sinteza steroidnih hormona je složeni proces koji obuhvata veći broj reakcija, katalizovanih mnogim enzimima (v. sliku 163). Od holesterola počinje sinteza svih steroidnih hormona. U nadbubrežnoj žlezdi sintetizuju se samo male količine holesterola iz acetata, pa se za sintezu hormona koristi holesterol stvoren u jetri ili unet hranom.

U prvoj reakciji biosintetičkog puta iz holesterola nastaje **pregnenolon**. Ovaj deo biosintetičkog puta je zajednički za sve tri vrste steroidnih hormona. Da bi se sintetizovali mineralokortikoidi iz pregnenolona, prvo se gradi **progesteron**. Progesteron se menja tokom niza reakcija i kao krajnji proizvod nastaje **aldosteron**. Od ovih reakcija posebno je značajna oksidacija metil grupe u položaju 18.



Slika 163. – Biosinteza steroidnih hormona

Glukokortikoidi se sintetizuju takođe iz progesterona, koji se hidroksiluje u položaju 17, a iz ovog intermedijata nastaje **kortizol**, glavni predstavnik ove grupe hormona. Iz istog intermedijata sintetizuju se i adrenalni polni hormoni, androgeni i estrogeni. Estrogeni su hormoni sa najmanjim brojem C-atoma u molekulu. Sintetizuju se odvajanjem metil grupe u položaju 19 i obrazovanjem jednog aromatičnog prstena.

Sinteze steroidnih hormona katalizovane su stereospecifičnim enzimima – hidroksilazama. Postoji više vrsta ovih hidroksilaza, prema tome na kome C-atomu steroidnog jezgra katalizuju uvođenje hidroksilne grupe.

Način regulisanja biosinteze nije isti za sve grupe steroidnih hormona nadbubrega. Tako se koncentracija kortizola u krvi reguliše mehanizmom negativne povratne sprege i sintezom hormona hipotalamusa i hipofize, dok se koncentracija mineralokortikoida kontroliše drugim mehanizmima.

U krvi su male količine steroidnih hormona slobodne i biološki aktivne.

Jetra je važan organ u kome se odigrava katabolizam steroidnih hormona. Nagrađeni proizvodi se vezuju sa glukuronskom ili sumpornom kiselinom i izlučuju mokraćom. Tako katabolizom glukokortikoida nastaje grupa strukturno sličnih steroida, **17-hidroksikortikosteroida**, a katabolizmom androgena nastaju **17-ketosteroidi**. Zajedničke analize ovih metabolita čine osnov starijih fotometrijskih metoda za određivanje steroidnih hormona. Osim ovih metoda, danas postoji i niz drugih postupaka. To su postupci određivanja sadržaja hormona i metabolita u krvi i mokraći specifičnim RIA testovima pod fiziološkim uslovima ili u testovima stimulacije ili supresije sekrecije hormona.

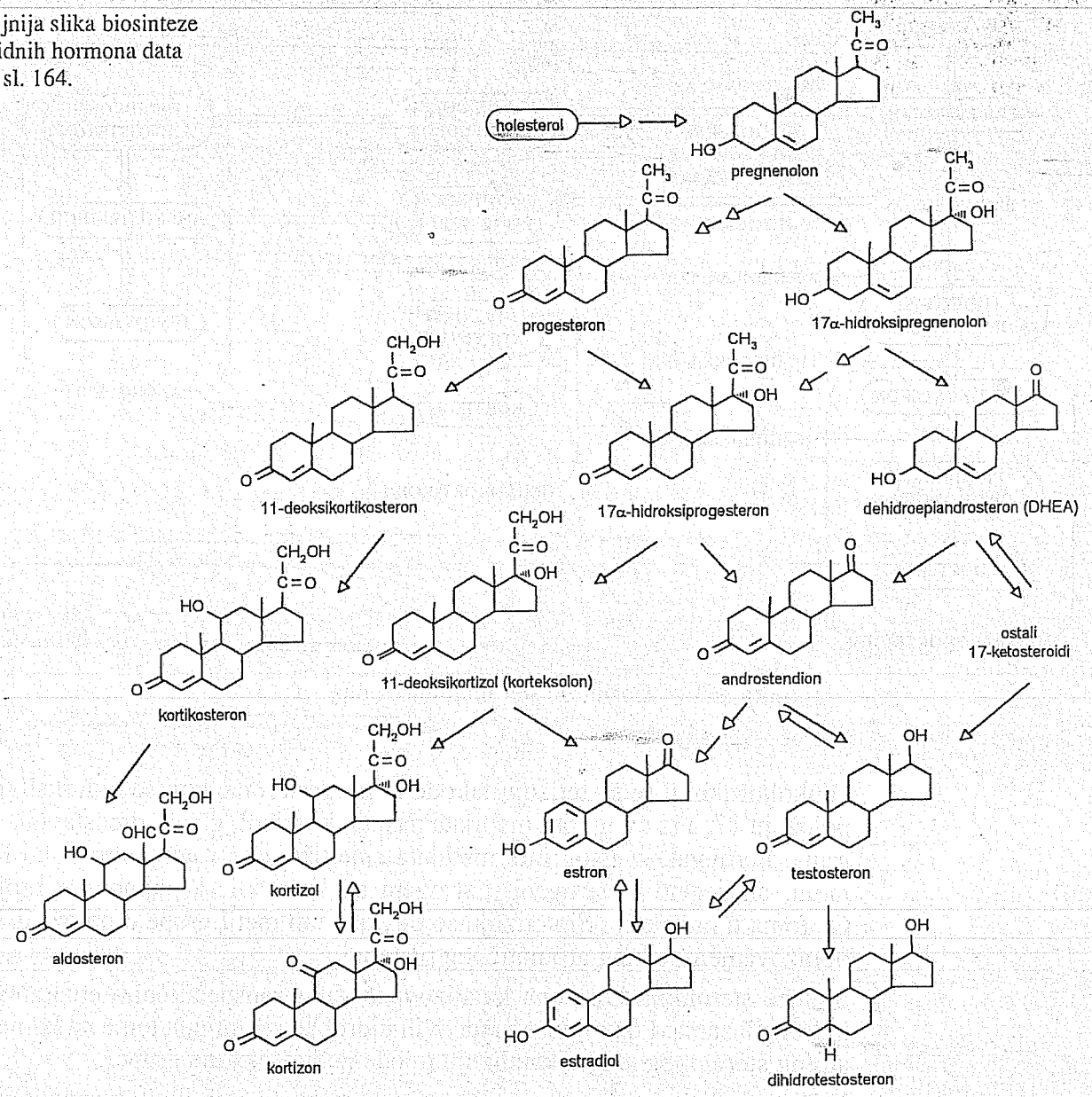
Značajna je i analiza hormonskih metaboličkih efekata.

Poznate su nasledne bolesti koje nastaju kao posledica delimičnog ili potpunog nedostatka nekog od enzima u biosintezi steroidnih hormona.

Za ove bolesti karakteristični su: određena klinička slika i povećanje koncentracije nekih steroidnih hormona ili intermedijata, u krvi ili mokraći.

Zavisno od toga koja je vrsta intermedijata povećana dokazuje se i poremećaj aktivnosti određenog enzima.

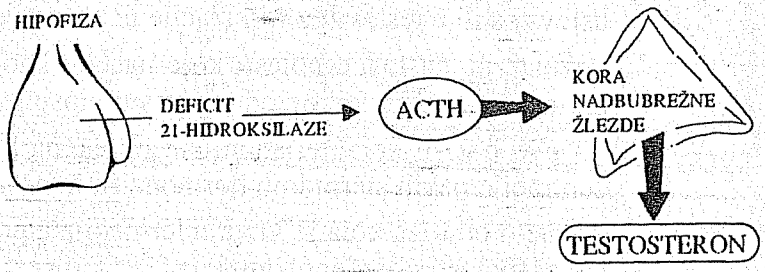
Detaljnija slika biosinteze steroidnih hormona data je na sl. 164.



Slika 164. – Biosinteza steroidnih hormona

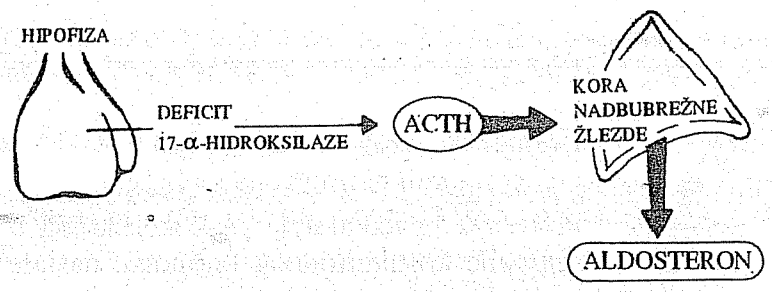
Kod ovog poremećaja povećane su količine 17α-hidroksi-progesterona, dehidroepiandrosterona i njihovih metabolita.

Najčešće nedostaje **21-hidroksilaza**, pa nastaje enzimski „blok" koji dovodi do nagomilavanja **17α-hidroksiprogesterona**. Kako je za potpunu sintezu kortizola i aldosterona neophodna aktivnost ovog enzima, sinteza ovih steroidnih hormona je usled ovog defekta onemogućena. Stimulisanje nadbubrežne žlezde kortikotropnim hormonom dovodi do intenzivnije sinteze i ekskrecije androgenih hormona:



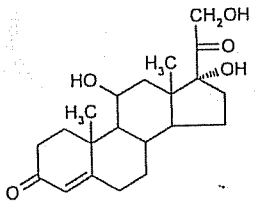
Poznati su, deficiti i drugih hidroksilaza.

Usled nedostatka **17α-hidroksilaze** ne odvija se sinteza kortizola, pa je više stimulisana sinteza aldosterona:



Glukokortikoidi

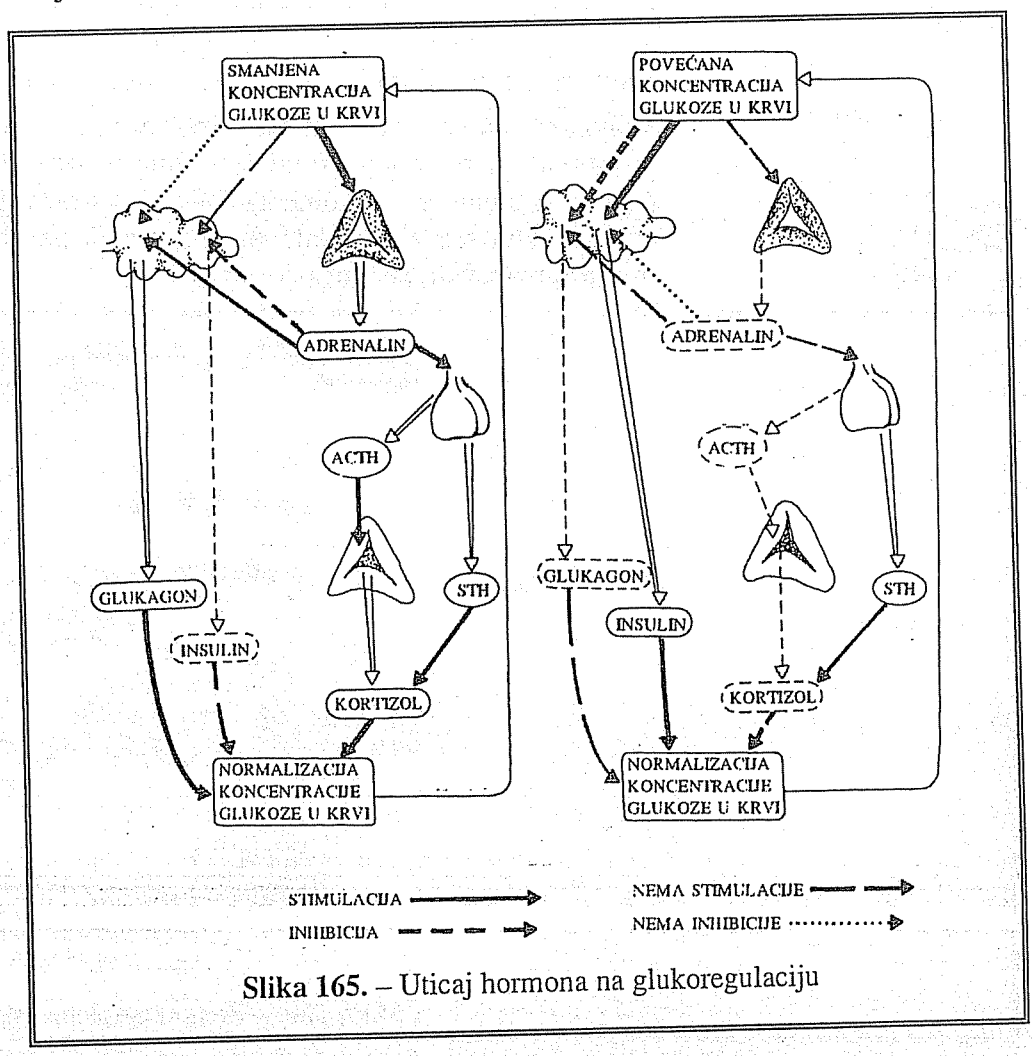
Glavni glukokortikoidni hormon je kortizol:



kortizol

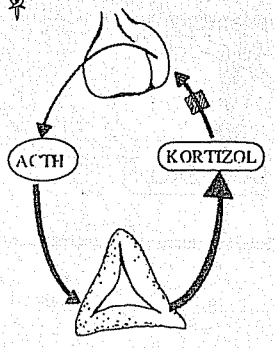
Kortizol je veoma značajan hormon, posebno zato što utiče na mnoge procese koji predstavljaju odgovor organizma na stres. Pored antizapaljenskog i imunosupresivnog delovanja, kortizol značajno utiče na metabolizam ugljenih hidrata, ali i proteina i lipida. U jetri stimuliše glikogenolizu i sintezu glukoze iz aminokiselina. Tako dovodi do povećanja nivoa glukoze u krvi, posebno potrebnog u stresu.

Kontrola glukoregulacije je pod uticajem različitih hormona. Način delovanja ovih hormona pri smanjenoj ili povećanoj koncentraciji glukoze u krvi dat je na slici 165.



Slika 165. – Uticaj hormona na glukoregulaciju

Zbog značajnog uticaja na metabolizam ugljenih hidrata ova grupa hormona je nazvana **glukokortikoidima**.



Ovakav poremećaj tuberkulozne etiologije opisao je 1855. godine Adison.
Adisonova bolest leči se sintetičkim preparatima.

Poznate su mnoge bolesti u čijoj osnovi leže poremećaji u sintezi i sekreciji steroidnih hormona nadbubrega.

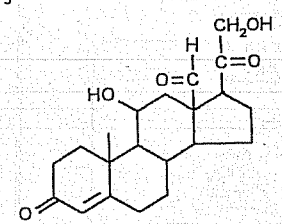
Povećane koncentracije glukokortikoida mogu se javiti zbog povećane sekrecije kortikotropnog hormona, nastale kao posledica poremećaja u kontroli sinteze ovog hormona.

Ovo je slučaj kod **Kušingove bolesti**, koju karakterišu ne samo hiperprodukcija gluko- već i mineralokortikoida i adrenalnih androgena. Zbog hiperprodukcije ovih steroidnih hormona nastaju poremećaji u glukoregulaciji i retenciji natrijuma, a kod žena se zapaža i pojava maskulinizacije.

Delimični ili potpuni nedostatak funkcije nadbubrega se javlja kao posledica tumora, tuberkuloznih ili autoimunih procesa. Takva je **Adisonova bolest**, koju karakteriše nedostatak gluko- i mineralokortikoida, pa dolazi do hipoglikemije, gubitka elektrolita i teške dehidratacije. Za ovu bolest je karakteristična mrka pigmentacija kože.

Mineralokortikoidi

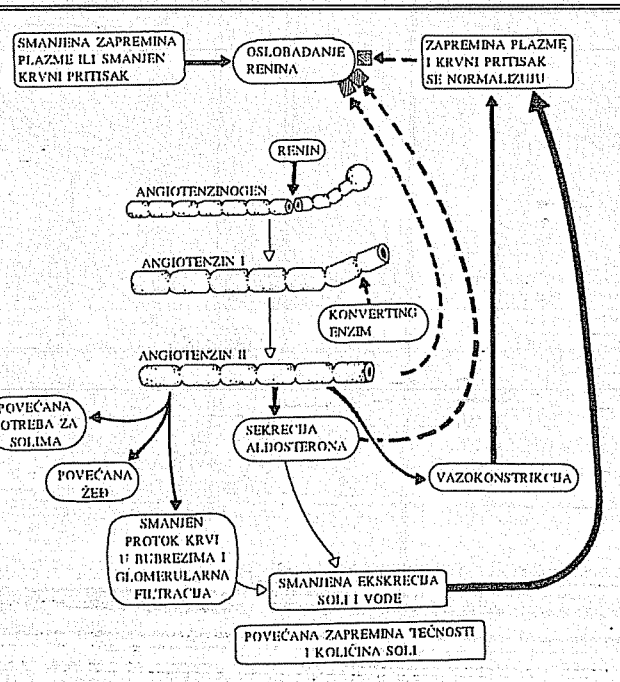
Najvažniji mineralokortikoid je **aldosteron**:



aldosteron

Aldosteron učestvuje u regulaciji optimalnog sadržaja elektrolita i zapremine telesnih tečnosti. Ovaj hormon stimuliše u distalnim tubulama bubrega reapsorpciju natrijuma i zajedno sa ovom pasivnu reapsorpciju vode.

Regulacija sinteze i delovanje aldosterona se značajno razlikuje od procesa koji se odigravaju pri regulaciji sinteze glukokortikoida. Signali za sintezu aldosterona su smanjene količine natrijuma, ekstraćelijske tečnosti i sniženi krvni pritisak. Ovi signali dovode do aktiviranja posebnog regulacionog, **renin-angiotenzinskog sistema** (v. sliku 166).



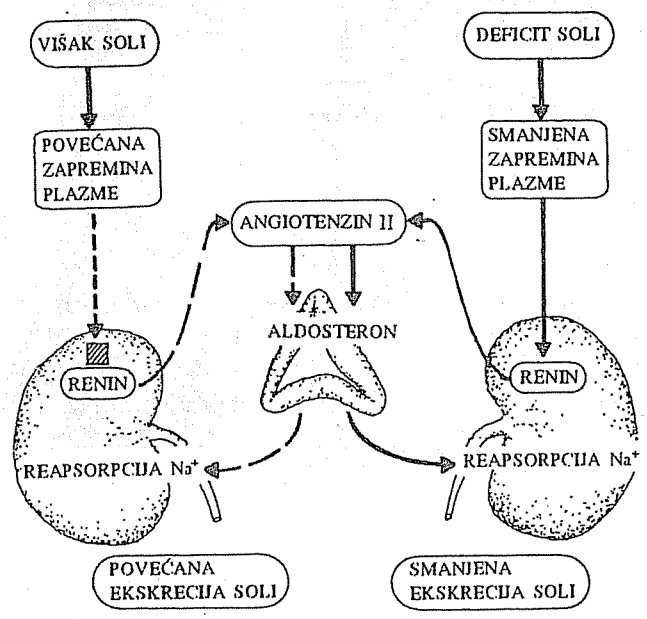
Slika 166. – Renin-angiotenzinski sistem

ACTH ne deluje na sekreciju aldosterona.

Kao prvi odgovor na stimulaciju sekretuje se iz bubrega direktno u krv jedan proteolitički enzim **renin**. Renin deluje na svoj supstrat u plazmi, **angiotenzinogen**, pri čemu nastaje dekapeptid **angiotenzin I**. Pod uticajem jednog drugog enzima, **karboksipeptidaze**, odvajanjem dipeptida nastaje **angiotenzin II**. To je oktapeptid koji stimuliše ćelije nadbubrega da luče aldosteron.

Sekrecijom aldosterona dolazi do povećane reapsorpcije natrijuma i inhibicije oslobađanja renina iz bubrega (v. sliku 167).

Mogući su poremećaji praćeni povećanom ekskrecijom aldosterona. Jedno takvo oboljenje je **Konov** sindrom, prvi put opisan 1954. godine.



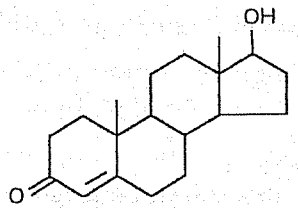
Slika 167. – Hormonska kontrola homeostaze elektrolita i hidratacije

Androgeni

Muški polni hormoni su androgeni.

Glavno mesto sinteze androgena su muške polne žlezde, testisi ili semenici. Ovde se sintetizuje najvažniji predstavnik androgena, **testosteron**:

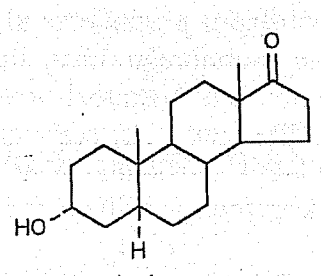
Kod muškaraca se u testisima stvara 7mg/d testosterona.



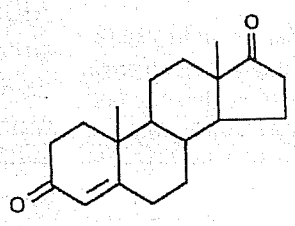
testosteron

Međutim, iako u manjim količinama, androgeni se sintetizuju i u kori nadbubrega. Glavni androgeni nadbubrega su **dehidroepiandrosteron** i **androsteron**:

Glavni androgeni kod žena potiču iz nadbubrega.



androsteron

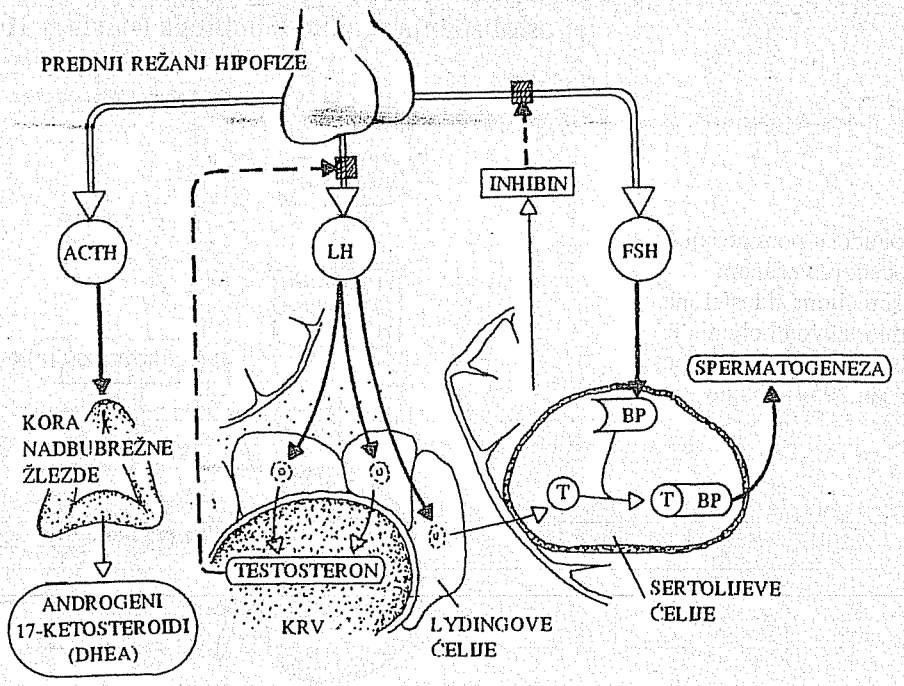


dehidroepiandrosteron (DHEA)

Sinteza androgena u testisima počinje kada se iz hipofize sekretuju **folikulostimulirajući (FSH)** i **luteinizirajući (LH) hormoni**. Ova dva hipofizna hormona imaju u testisima odvojene, različite uloge. LH stimuliše sintezu androgena, a FSH stimuliše spermatogenezu (v. sliku 168).

Androgeni su prethodnici u sintezi estrogena.

Isti hipofizni hormoni FSH i LH stimulišu sekreciju i estrogena.



Slika 168. – Regulacija sinteze androgena i spermatogeneza u testisima

Testosteron dovodi do ćelavosti.

Sintetizovani testosteron prenosi se putem krvi tako što se vezuje za specifičan protein. Samo njegov manji nevezani deo je slobodan i biološki aktivan. Doskora se smatralo da je testosteron najaktivniji androgen. Međutim, ovaj se hormon u ciljnim tkivima pretvara u još aktivniji oblik – **dihidrotestosteron**.

Kod muškaraca postoji veći faktor rizika od koronarnih bolesti.

Androgeni hormoni određuju primarne i sekundarne muške karakteristike. Pored toga, androgeni su izraziti anabolički hormoni, usled čega je povećana sinteza proteina kod muške dece u pubertetu.

Androgeni hormoni utiču i na druge metaboličke procese dovodeći do povećanih koncentracija lipoproteina (posebno LDL), hemoglobina ili eritrocita.

Takođe, postoje poremećaji, češći kod žena, koji dovode do povećane sinteze adrenalnih androgena.

Određivanje androgena i metabolita značajno je za dijagnozu virilizacije kod žena, kao i naslednih defekata u steroidogenezi.

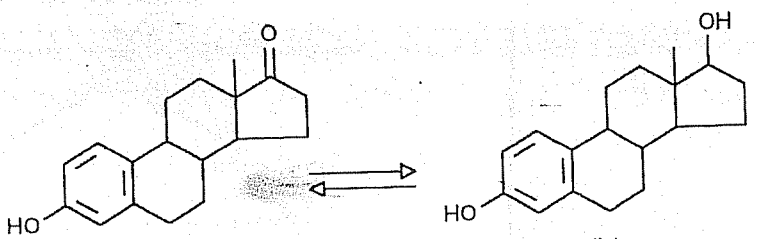
Adrenogenitalni sindrom je stanje za koje je karakteristično povećanje sinteze androgena u nadbubregu. Ovaj sindrom je obično posledica urođenog nedostatka enzima u biosintezi steroida ili nastaje kao posledica tumora nadbubrega. Povećana sekrecija androgena kod žena dovodi do promena u polnim karakteristikama. Kod novorođenih se zapaža pseudohermafrodizam, a kod žena – virilizacija i hirzutizam.

Estrogeni

Estrogeni se sintetizuju u jajnicima a za vreme trudnoće i u placenti. Male količine estrogena stvaraju se i u testisima i nadbubregu.

Estrogeni su ženski polni hormoni.

Najvažniji predstavnici estrogena su **estron** i **estradiol**, steroidi slične hemijske strukture:

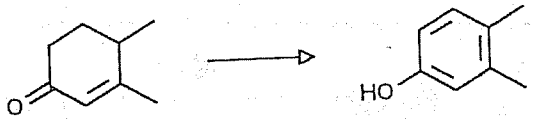


estron estradiol

Retki su poremećaji praćeni povećanom sintezom estrogena.

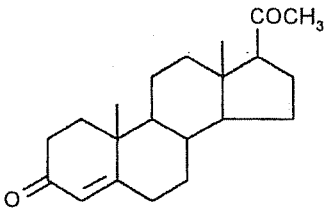
Jajnici se sastoje iz folikula i žutog tela. Ove dve tvorevine luče različite hormone.

Estrogeni se po hemijskoj strukturi znatno razlikuju od svih do sada opisanih steroidnih hormona. To su C-18 steroidi, čiji je prsten A steroidnog jezgra aromatičnog karaktera. Ova aromatična struktura nastaje oksidacijom metil--grupe u položaju C-19 i njenom eliminacijom:



Smanjeni sadržaj progesterona u trudnoći ukazuje da preti pobačaj ploda.

Još jedan značajan steroidni hormon koji sintetizuje žuto telo jajnika je **progesteron**:



progesteron

Progesteron pripada gestagenima.

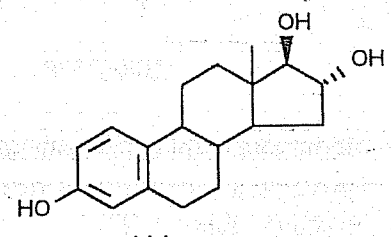
Progesteron se stvara u određenim fazama menstrualnog ciklusa i za vreme trudnoće. Pored toga, progesteron je značajan intermedijat u biosintezi svih steroidnih hormona.

Hormoni hipotalamusa i hipofize stimulišu jajnike na sekreciju estrogena.

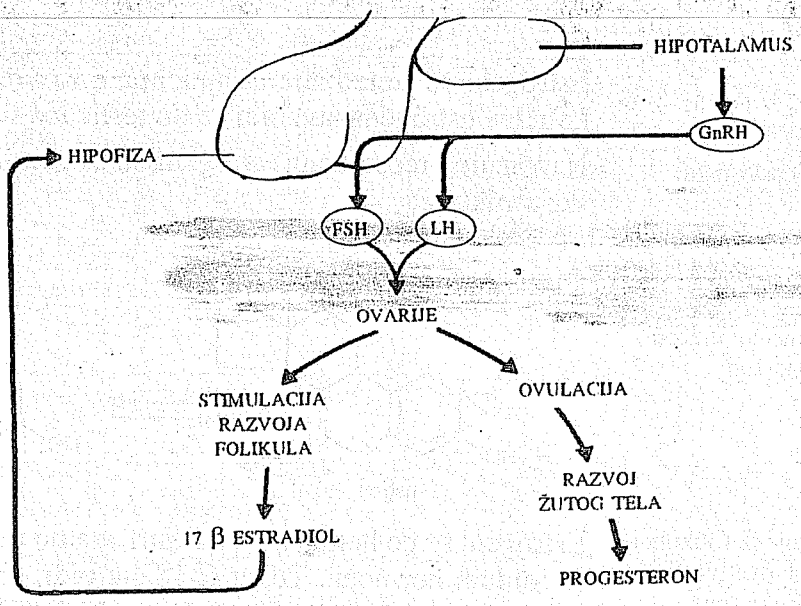
Hipofiza sintetizuje dva hormona, folikulostimulirajući i luteinizirajući hormon koji deluju na funkciju jajnika. FSH utiče na razvoj folikula i sintezu glavnog estrogena, estradiola, a LH na procese ovulacije, stvaranje žutog tela i sintezu progesterona (v. sliku 169).

Sintetizovani estrogeni se prenose do ciljnih tkiva vezani za specifični protein plazme.

U katabolizmu estrogena učestvuje veći broj reakcija kojima se molekuli estrogena hidroksiluju i nastaje veći broj metabolita. Najznačajniji je 16α-hidroksilovani proizvod – **estriol**:



estriol



Slika 169. – Regulacija sinteze estrogena i progesterona

U trudnoći se, pored mnogih metaboličkih i fizioloških promena, menja i koncentracija nekih hormona.

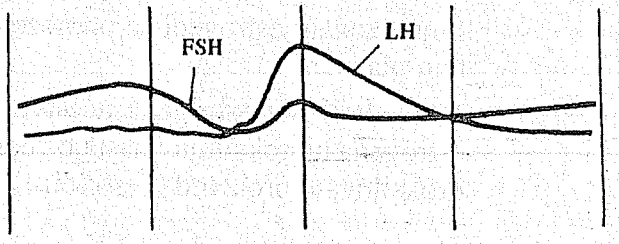
Nedostatak estrogena posle menopauze dovodi do povećanja LDL i osteoporoze.

Estrogeni utiču na razvoj sekundarnih seksualnih karakteristika. Ovi hormoni regulišu i kontrolišu ciklične događaje u funkciji jajnika do menopauze, kada im se sinteza značajno smanjuje. Tokom trudnoće koncentracije estrogena i progesterona rastu, da bi bile najveće u toku porođaja.

Analiza sadržaja estrogena i progesterona, kao i njihovih metabolita u krvi ili mokraći, naročito je značajna za određivanje fetoplacentarne funkcije u trudnoći.

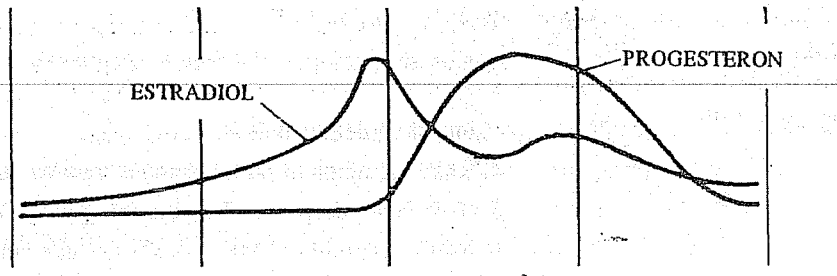
Menstrualni ciklus žene sastoji se iz tri faze proliferativne (folikularna), sekretorne i menstrualne, koje se ritmički ponavljaju. Ritmičko ponavljanje ovih faza je pod uzajamnom kontrolom hormona hipotalamusa, hipofize i jajnika. Jedan uprošćeni prikaz zbivanja ovih cikličnih promena u raznim fazama menstrualnog ciklusa prikazan je na slikama 170–174.

Pod uticajem hipotalamusa hipofiza luči TSH koji utiče na rast i sazrevanje folikula u jajnicima i sintezu estradiola i LH koji stimuliše ovulaciju (v. sliku 170).



Slika 170. – Ciklične promene hipofiznih hormona

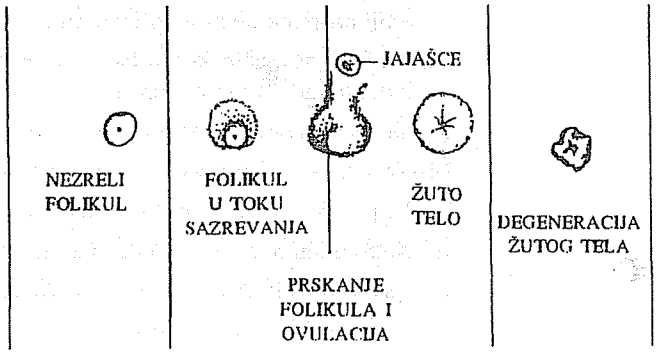
Koncentracija estradiola se povećava u folikularnoj fazi, a progesteron se povećava i smanjuje u drugoj polovini ciklusa, ukoliko ne dođe do trudnoće (v. sliku 171).



Slika 171. – Promene u koncentraciji estradiola i progesterona

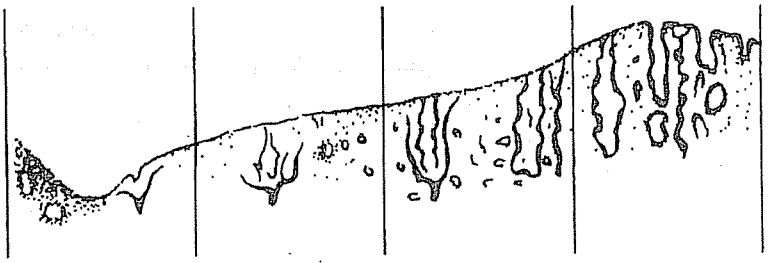
Sredstva za kontracepciju sadrže hormone koji sprečavaju ovulaciju.

U folikularnoj fazi folikuli sazrevaju, a pri maksimalnim koncentracijama LH i estradiola prskaju i nastaje ovulacija. Posle ovulacije stvara se žuto telo, nova endokrina žlezda koja luči progesteron (v. sliku 172).



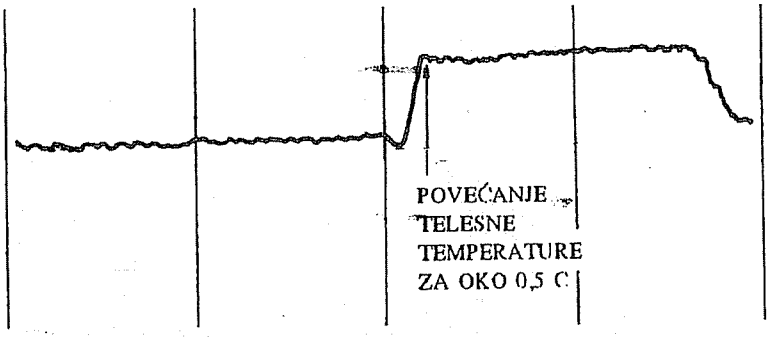
Slika 172. – Sazrevanje folikula i ovulacija

U prvoj polovini ciklusa dolazi do proliferacije epitela uterusa, a ako nema trudnoće, nastupa sekrecija, odnosno menstrualna faza (v. sliku 173).



Slika 173. – Promena epitela uterusa

Estrogeni su **pirogeni steroidi** jer povećavaju bazalnu temperaturu. Ovo povećanje se zapaža za vreme ovulacije (v. sliku 174).



Slika 174. – Promena bazalne telesne temperature

O hormonima znate dosta i iz svakodnevnog života. Proverite da li ste svoja znanja dopunili.

1. Šta su hormoni?
2. Koji se hormoni sintetizuju u prednjem a koji u zadnjem režnju hipofize?
3. Gde se luče liberilini, šta stimuliše njihovu sintezu i koja im je uloga u regulaciji hormonskog delovanja?
4. Kakva je uloga tropnih hormona, kakvog su hemijskog sastava i gde se sintetizuju?
5. Koje vrste receptora učestvuju u regulaciji hormonskog delovanja?
6. Napiši formulu c-AMP-a. Kada se i gde sintetizuje i na koji način prenosi „poruke" hormona?
7. Koje vrste steroidnih hormona postoje? Koje su im fiziološke uloge?
8. Koji su hormoni glikoproteini po hemijskom sastavu?
9. Šta je ACTH?
10. Da li je hormon rasta najznačajniji hormon adenohipofize? Šta je po hemijskom sastavu? Koji poremećaji nastaju pri njegovoj povećanoj sintezi?
11. Koji hormoni neurohipofize regulišu zapreminu telesnih tečnosti i na koji način?
12. Na koji se način kontroliše koncentracija kalcijuma u krvi paratiroidnim hormonom, kalcitoninom i vitaminom D?
13. Gde se sintetizuje parathormon a gde kalcitonin?
14. Koji su hormoni tiroidee i koja je aminokiselina značajna za njihovu sintezu?
15. Koji je hemijski elemenat karakterističan za hormone štitne žlezde?
16. Kako utiču hormoni tiroidee na metabolizam i na koji način ovo ostvaruju?
17. Zašto su nadbubrežne žlezde od značaja za život?
18. Da li se razlikuju po strukturi i načinu delovanja hormoni kore i srži nadbubrega?
19. Nabroj razlike i sličnosti između hormona srži nadbubrega i tiroidee.
20. Na koji se način sintetizuje i kontroliše količina kortizola u krvi?
21. Koji hormoni i na koji način regulišu metabolizam glukoze?
22. Da li su poznati urođeni poremećaji u aktivnostima enzima koji učestvuju u biosintezi steroidnih hormona? Navedi primere.
23. Kakva je struktura i način delovanja aldosterona?
24. Koji su predstavnici muških a koji ženskih polnih hormona?
25. Opiši faze menstrualnih ciklusa. Koji su poremećaji mogući?

Nukleinske kiseline

Genetske informacije nalaze se zapisane u nukleinskim kiselinama. To su važni molekuli života.

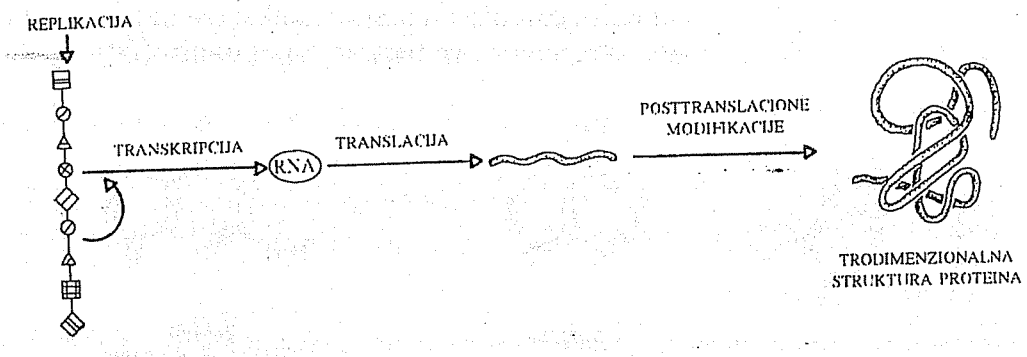
Potomstvo živih bića ima iste ili slične osobine kao roditelji. Prema tome, mora postojati način na koji se informacije o svim osobinama prenose sa roditelja na potomke da bi se one nasleđivale. Naučnike je uvek interesovalo na koji način se osobine nasleđuju. Proučavanjem ovog problema bavile su se razne prirodne nauke, a hemija je odigrala posebno značajnu ulogu.

Osobine jedne jedinke i njeno funkcionisanje zavise od njenih proteina. Za iskazivanje velikog broja osobina ili načina na koji jedinka funkcioniše, neophodan je veliki broj proteina. Za biosintezu ovako velikog broja proteina potrebni su mnogobrojni tačni zapisi redosleda aminokiselinskih ostataka. Ako bi ovakav zapis nosila hemijska jedinjenja, bili bi potrebni veliki i složeni molekuli.

Nukleinske kiseline su bile otkrivene još 1869. godine, ali je njihova uloga objašnjena tek 1944. godine.

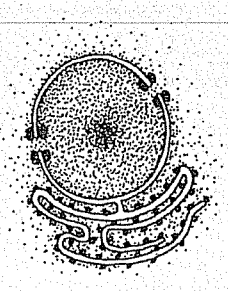
Zapis o redosledu aminokiselinskih ostataka proteina jedinke, pa i njenih osobina, nose posebna hemijska jedinjenja, prirodni polimerni makromolekuli – **nukleinske kiseline**. To su ključni molekuli života u kojima su „deponovane" genetske informacije, a koje se prenose sintezom proteina. Nukleinske kiseline, odnosno poseban redosled njenih monomernih jedinica, određuju kakvi će proteini biti sintetizovani i kako će se mnogobrojni procesi u ćeliji odigravati.

Od iskazivanja genetske informacije do sinteze biološki aktivnih proteina uključeni su mnogi, veoma složeni i dobro regulisani procesi. Redosled odvijanja ovih procesa prikazan je u glavnim crtama na slici 175, a posle pregleda strukturnih osobina nukleinskih kiselina, biće pojedinačno i detaljnije opisani.



Slika 175. – Prenos genetskih informacija i sinteza proteina

U ćeliji se nukleinske kiseline nalaze „upakovane" u veoma kondenzovanom obliku u **jedru**.



Jedro je posebna ćelijska organela koja je membranom odvojena od citoplazme. Iako je odvojen membranom, unutarjedarni prostor je u vezi sa okolinom preko membranskih pora. Ove su pore dovoljno velike da kroz njih mogu proći i makromolekuli. U jedru se nalazi **hromatin**, koji se sastoji iz makromolekula nukleinskih kiselina i posebnih proteina, **histona**. Delovi makromolekula nukleinskih kiselina čine **gene** u kojima su zapisane sve potrebne informacije kod nasleđivanja.

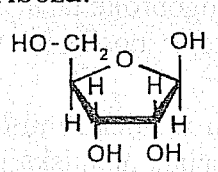
Osnovna struktura nukleinskih kiselina

Nukleinske kiseline su polimeri koji se sastoje od osnovnih jedinica, monomera – **nukleotida**. Prema tome, nukleinske kiseline su **polinukleotidi**. Za razliku od proteina čiji se monomeri aminokiseline ne mogu hidrolizovati, nukleotidi su jedinjenja koja hidrolizom daju više proizvoda. Pod uticajem baza, kiselina ili enzima nukleotidi hidrolizuju i nastaju tri vrste proizvoda, sastavni delovi nukleotida: **monosaharidi, grupa heterocikličnih baza** i **fosforna kiselina**.

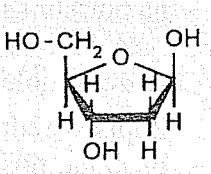
Nukleinske kiseline se sastoje iz pentoza, azotnih baza i fosforne kiseline.

U nukleinskim kiselinama nalaze se dve vrste monosaharida, dve pentoze, **riboza** i **dezoksiriboza**:

Prema vrsti monosaharida nukleinske kiseline su dobile nazive.



D - riboza



dezoksiriboza

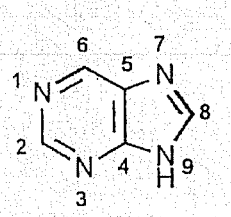
Prema vrsti monosaharida koje sadrže, razlikuju se dve vrste nukleinskih kiselina, **dezoksiribonukleinska kiselina** ili **DNA**, koja u molekulu sadrži dezoksiribozu, i **ribonukleinska kiselina** ili **RNA**, koja sadrži ribozu.

Prema međunarodnoj nomenklaturi nukleinske kiseline se označavaju skraćenicama DNA i RNA.

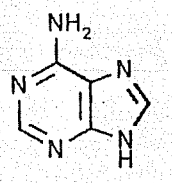
Vrste nukleinskih kiselina ne samo da se razlikuju po hemijskom sastavu, već imaju i različite biološke uloge.

U molekulima nukleinskih kiselina nalaze se dve vrste heterocikličnih azotnih jedinjenja, derivata purina i pirimidina, tzv. **purinske** i **pirimidinske baze**.

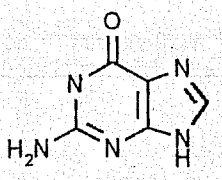
Od purinskih baza u sastavu nukleinskih kiselina nalaze se **adenin** (uobičajena skraćenica ove baze je **A**) i **guanin** (**G**):



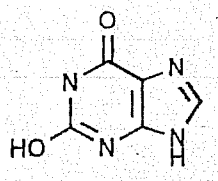
purin



adenin
6-aminopurin

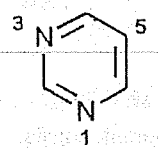


guanin
6-amino-6-oksipurin

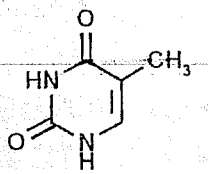


ksantin
2,6-dioksipurin

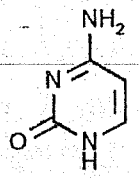
a od piramidinskih – **citozin** (**C**), **uracil** (**U**) i **timin** (**T**):



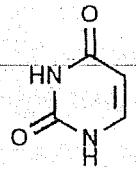
pirimidin



timin
5-metil-2,4-dioksipirimidin



citozin
2-oksi-4aminopirimidin

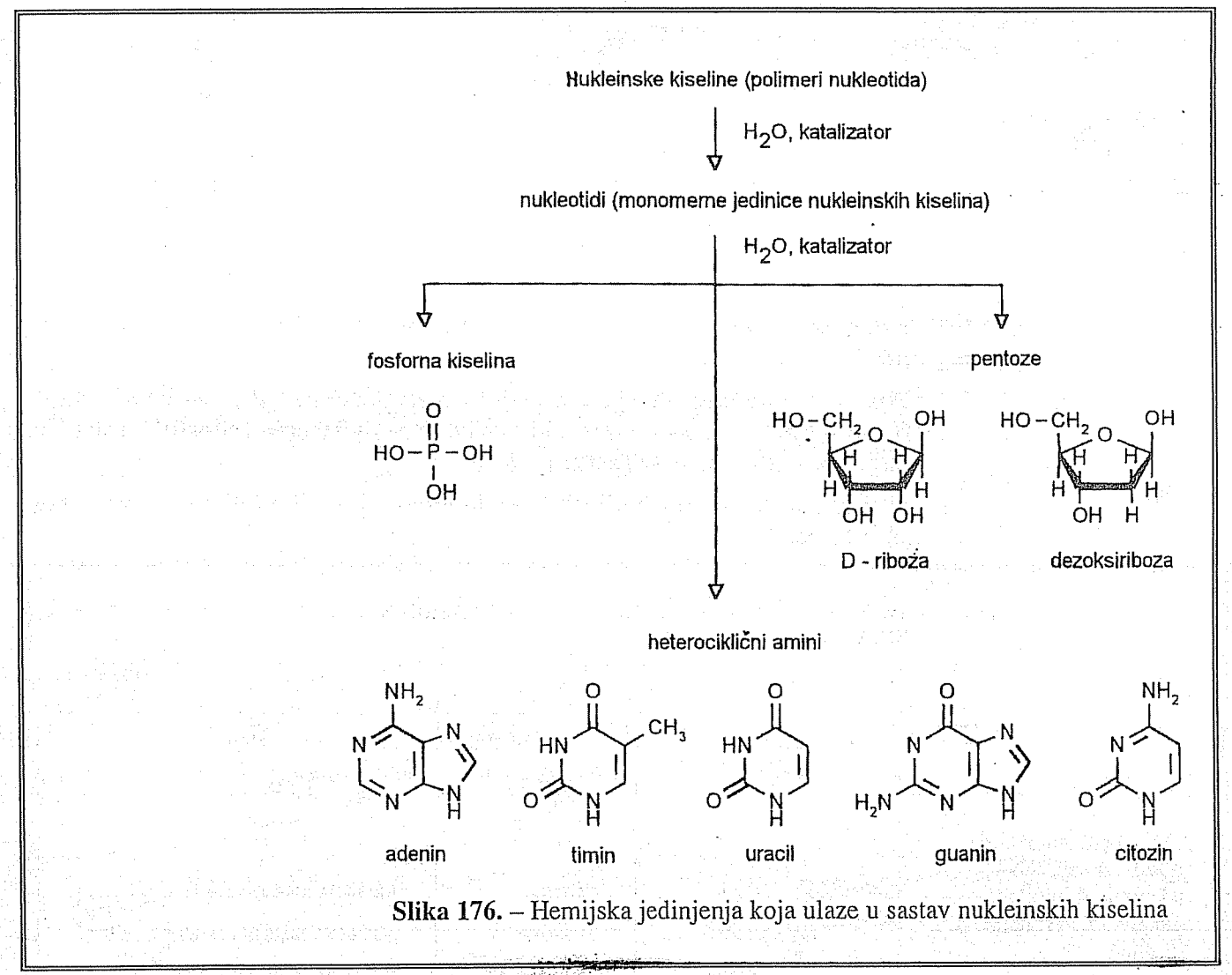


uracil
2,4-dioksipirimidin

DNA i RNA sadrže po četiri različite baze:
RNA: AGCU,
DNA: AGCT.

DNA i RNA sadrže različite vrste azotnih baza. Tako se u DNA nalaze pirimidinske baze timin i citozin i purinske baze adenin i guanin. Molekuli RNA sadrže iste baze, sa izuzetkom što, umesto timina, sadrže pirimidinsku bazu uracil. Na taj način tri baze su zajedničke za obe vrste nukleinskih kiselina. Neke vrste RNA (t-RNA) sadrže i baze neobične strukture, kao metilovane, hidrogenizovane ili sumporne derivate heterocikličnih baza.

Celokupan pregled hemijskih jedinjenja koja ulaze u sastav nukleinskih kiselina prikazan je na slici 176.

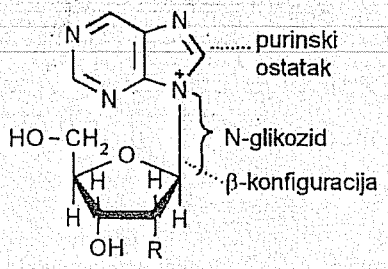


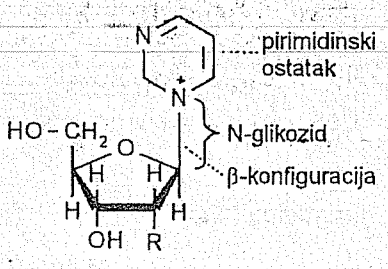
Slika 176. – Hemijska jedinjenja koja ulaze u sastav nukleinskih kiselina

Nukleozidi se sastoje samo iz azotne baze i monosaharida.

U nukleinskim kiselinama azotne baze su kovalentno vezane za pentoze, za ribozu u molekulima RNA i dezoksiribozu u DNA. Ovako nastala jedinjenja su **nukleozidi**:

Nukleozidi su **guanozin, uridin, timidin** i **citidin**.



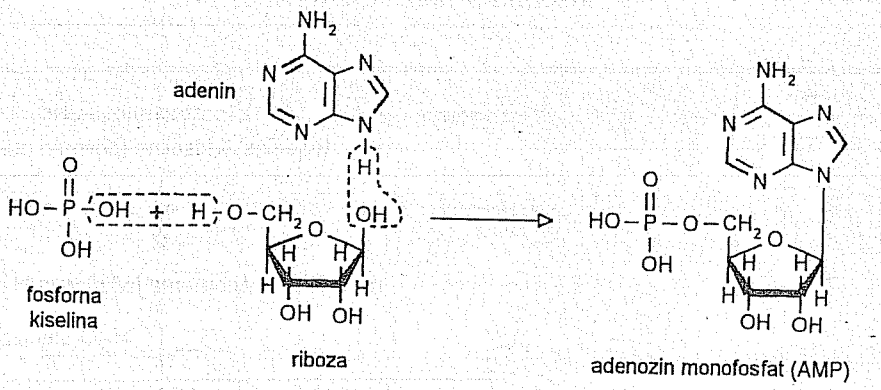


Kao što se iz prikazane formule može videti, poluacetalni oblici riboze vezani su preko anomernog C-1 atoma N-glikozidnom vezom sa N-1 atomom pirimidinske ili N-9 purinske baze. Na taj način, vezivanjem adenina sa pentozom nastaje nukleozid **adenozin**.

Nukleotidi se sastoje iz tri komponente.

Vezivanjem fosforne kiseline estarskom vezom za C-5 atom pentoze u nukleozidima nastaju **nukleotidi**, monomeri nukleinskih kiselina:

Nukleotidi su **guanilna, uridilna, timidilna** i **citidilna kiselina**.



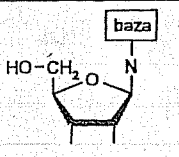
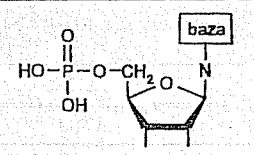
Esterifikacijom nukleozida adenozina fosfornom kiselinom nastaje nukleotid **adenilna kiselina**.

Postoje i nukleotidi sa više ostataka fosforne kiseline. Ako sadrže tri ostatka ove kiseline vezane za nukleozid, nazivaju se **nukleozid trifosfati**. Takav je, na primer, **adenozin trifosfat** ili **ATP**.

Nazivi purinskih i pirimidinskih nukleotida i njihovih prethodnika prikazani su u tabeli 22.

Četiri vrste nukleotida ulaze u sastav DNA: adenilna, timildilna, guanilna i citidilna kiselina.

TABELA 22. – NAZIVI PURINSKIH I PIRAMIDINSKIH NUKLEOTIDA I NJIHOVIH PRETHODNIKA

AZOTNA BAZA	NUKLEOZIDI	NUKLEOTIDI	NUKLEINSKE KISELINE
			
PURINSKE BAZE: URACIL	URIDIN (U)	URIDILNA KISELINA (UMP)	RNA
ADENIN	ADENOZIN (A)	ADENILNA KISELINA (AMP)	RNA
GUANIN	GUANOZIN (G)	GUANILNA KISELINA (GMP)	DNA
HIPOKSANTIN	INOZIN (I)	INOZINSKA KISELINA (IMP)	DNA
PIRIMIDINSKE BAZE: CITOZIN	CITIDIN (C)	CITIDILNA KISELINA (CMP)	DNA
TIMIN	TIMIDIN (T)	TIMIDILNA KISELINA (TMP)	DNA

Pored toga što čine osnovne sastojke nukleinskih kiselina, nukleotidi ulaze u sastav nekih koenzima (NAD, FAD, koenzim A). Drugi se nukleotidi nalaze slobodni u svim ćelijama, kao stalni i značajni sastojci (ATP, c-AMP).

Metabolizam nukleotida

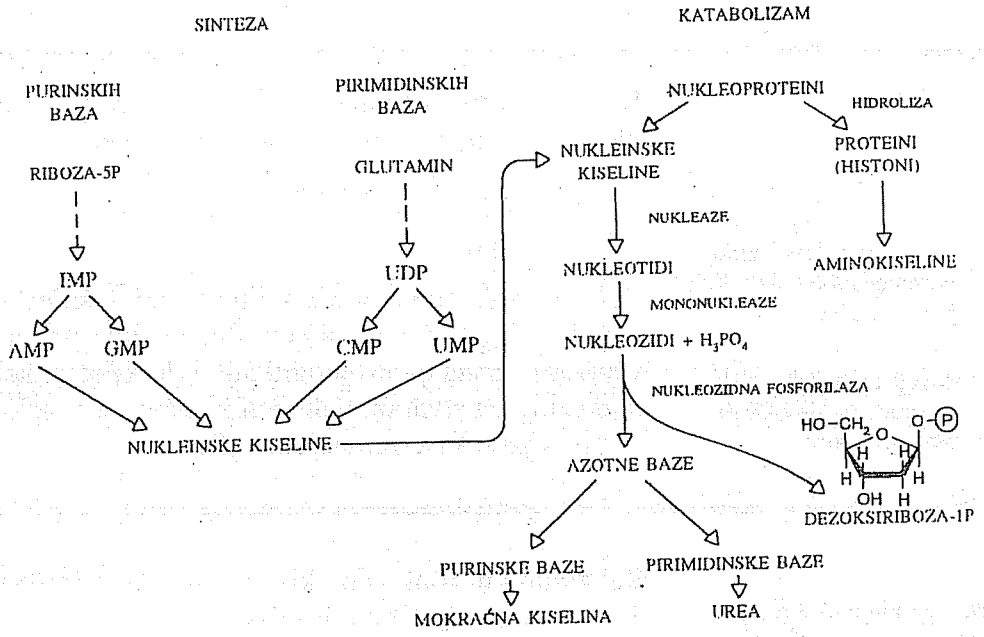
Nukleotidi su važni sastojci nukleinskih kiselina, pa se njihova **sinteza** odvija u svim ćelijama. Pri tome je najznačajnija sinteza azotnih baza, derivata purina i pirimidina. Kako se ove baze međusobno razlikuju po hemijskoj strukturi, i biosinteza ovih sastojaka se odvija posebno, nezavisnim metaboličkim putevima.

Postoji više urođenih grešaka u procesima biosinteze i katabolizma nukleotida.

Katabolizmom sintetizovanih nukleoproteina, ili nukleoproteina hrane, nastaju nukleinske kiseline, koje se razgrađuju hidrolizom do osnovnih sastojaka – purinskih i pirimidinskih baza. Katabolizam svake od ovih baza se odvija takođe na poseban način. Kao krajnji proizvodi katabolizma purinskih baza nastaje **mokraćna kiselina**, a pirimidinskih – **urea**.

Najvažnije etape u biosintezi i katabolizmu obe vrste azotnih baza prikazane su u osnovnim crtama na slici 177.

Inhibicijom biosinteze purinskih i pirimidinskih nukleotida indirektno se može uticati na sintezu DNA. Jedinjenja sa ovakvim osobinama (metotreksat) koriste se u hemoterapiji prilikom lečenja malignih oboljenja.

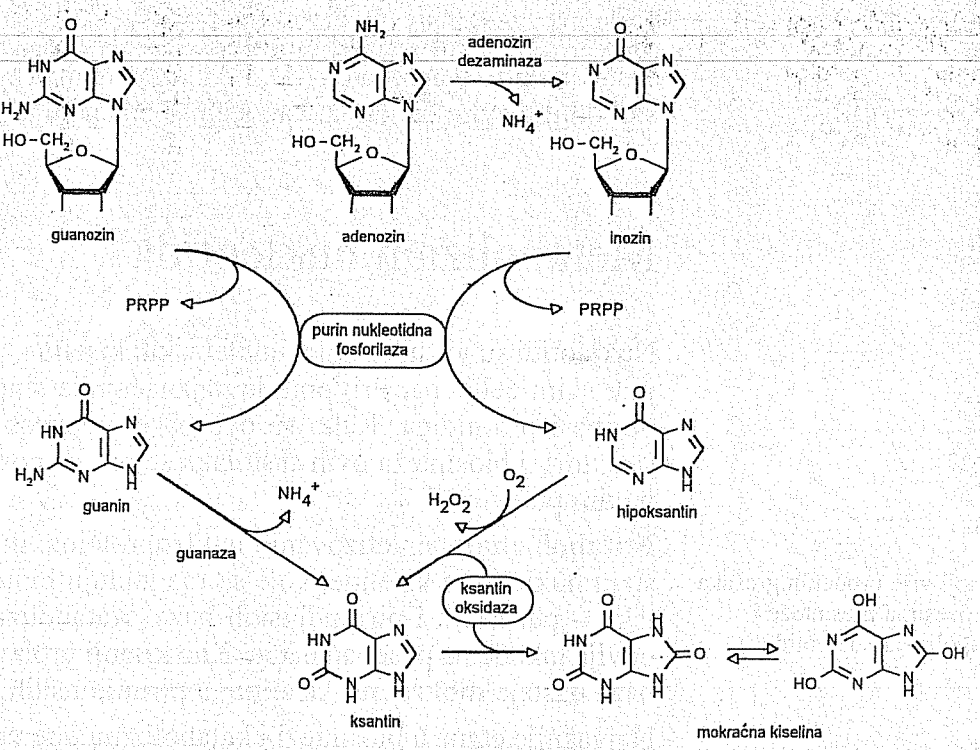


Slika 177. – Metabolizam purinskih i pirimidinskih baza

Katabolizmom purinskih nukleotida nastaje mokraćna kiselina.

Hidrolizom nukleinskih kiselina nagrađeni nukleotidi katabolizuju se nizom uzastopnih promena. Odvajanjem fosforne kiseline iz **purinskih nukleotida** nastaju **nukleozidi**: **guanozin**, **adenozin** i **inozin**, a pod uticajem značajnog enzima **purin nukleozidne fosforilaze** i odvajanjem **fosforibozil pirofosfata (PRPP)** nastaje iz guanozina **guanin**, a iz inozina – **hipoksantin**. Oba ova proizvoda u posebnim reakcijama grade **ksantin**, iz koga se pod uticajem enzima **ksantin oksidaze** gradi krajnji proizvod katabolizma purinskih baza – **mokraćna kiselina**:

Mokraćna kiselina je najviše oksidovani oblik purina.



Analiza mokraćne kiseline u serumu i urinu je značajna za dijagnozu poremećaja u katabolizmu purinskih baza.

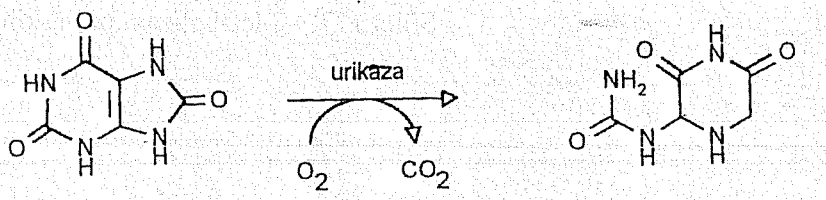
Povećana nekroza ćelija pri zračenju dovodi do hiperurikemije.

Kod povećane ishrane iznutricama, konzumiranja alkohola ili trovanja olovom mogu se u serumu dokazati povećane koncentracije mokraćne kiseline (**hiperurikemija**). Hiperurikemija se javlja i pri povećanom ili poremećenom metabolizmu nukleinskih kiselina, kao i kod poremećaja u funkciji bubrega.

Kako su soli mokraćne kiseline u fiziološkim uslovima veoma malo rastvorljive, grade se u nekim slučajevima prezasićeni rastvori, dolazi do vezivanja urata za proteoglikane i do kristalizacije. Usled kristalizacije u bubrezima se stvaraju bubrežni kamenci, a u zglobovima nastaju zapaljenjske promene koje se nazivaju **giht**.

Neke životinje ekskretuju alantoin umesto mokraćne kiseline.

Razgradnjom mokraćne kiseline nastaju **alantoin** i **alantoinska kiselina**, a iz ove urea i glioksilna kiselina:

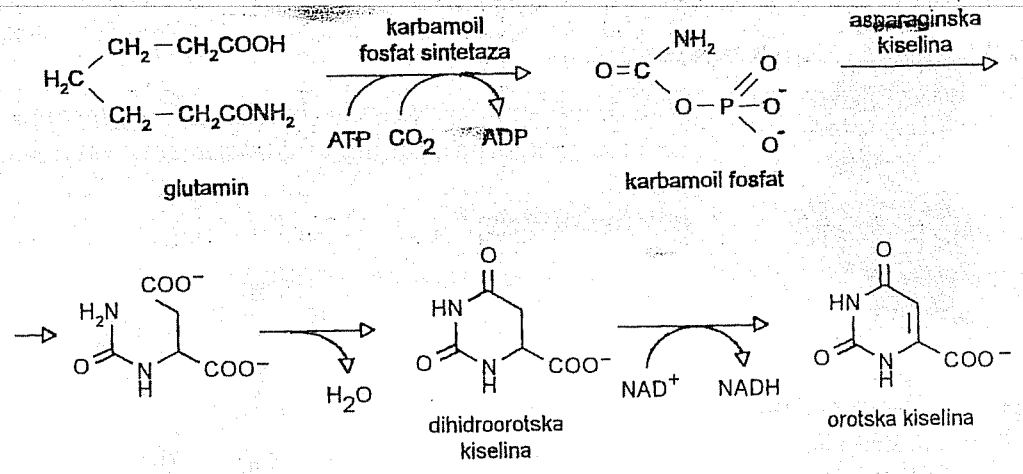


Biosinteza pirimidinskih nukleotida

Pirimidinski nukleotidi se sintetizuju iz prostih prekursora, glutamina, ATP i ugljen-dioksida. Pod uticajem karbamoil fosfat sintetaze gradi se prvi proizvod u nizu međuproizvoda, karbamoil fosfat.

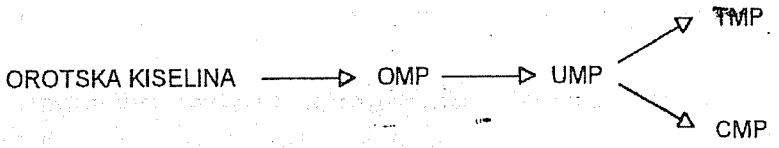
Orotska kiselina je po hemijskom sastavu 4-karboksiuracil.

Karbamoil fosfat se kondenzuje sa asparaginskom kiselinom, a zatim se zatvara prsten i posle oksidacije nastaje **orotska kiselina:**



Iz orotske kiseline preko međuproizoda (OMP i UMP) nastaju timidin (TMP) i citidin-monofosfati (CMP):

Za sintezu nukleinskih kiselina neophodni su UMP, CMP i TMP.



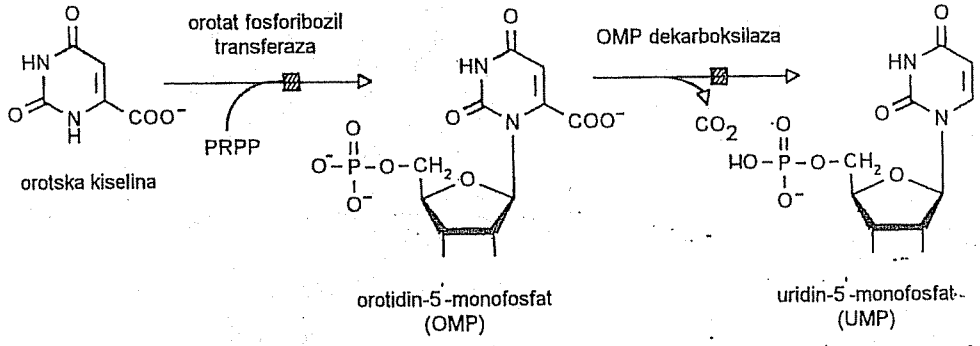
Ove reakcije katalizuju dva važna enzima.

Kod osoba obolelih od orotske acidurije javlja se zaostalost u fiziološkom razvoju.

Ukoliko dođe do poremećaja u sintezi pirimidinskih nukleotida i smanjene sinteze, nastaju poremećaji i u sintezi nukleinskih kiselina.

Orotska acidurija je retka nasledna bolest kod koje nastaje poremećaj u sintezi pirimidinskih nukleotida, a kao posledica javljaju se povećane koncentracije orotske kiseline u mokraći (velike količine belog kristalnog taloga). Kod ove bolesti dokazana je smanjena aktivnost dva enzima u jetri (**orotat fosforiboziltransferaze** i **OMP-dekarboksilaze**), koji katalizuju sledeće dve uzastopne reakcije u biosintezi pirimidinskih nukleotida:

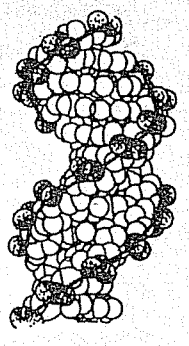
PRPP je fosforibozil pirofosfat.



Kao posledica nedovoljne aktivnosti dva enzima smanjena je sinteza pirimidinskih nukleotida.

Orotska acidurija se smatra do sada jedinom naslednom bolešću kod koje je dokazan nedostatak dva enzima.

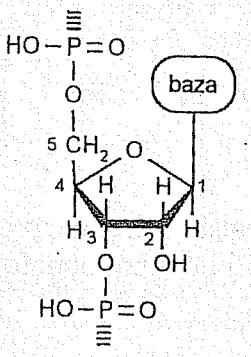
Struktura DNA



Nukleotidi su u nukleinskim kiselinama međusobno povezani fosfodiestarskim vezama.

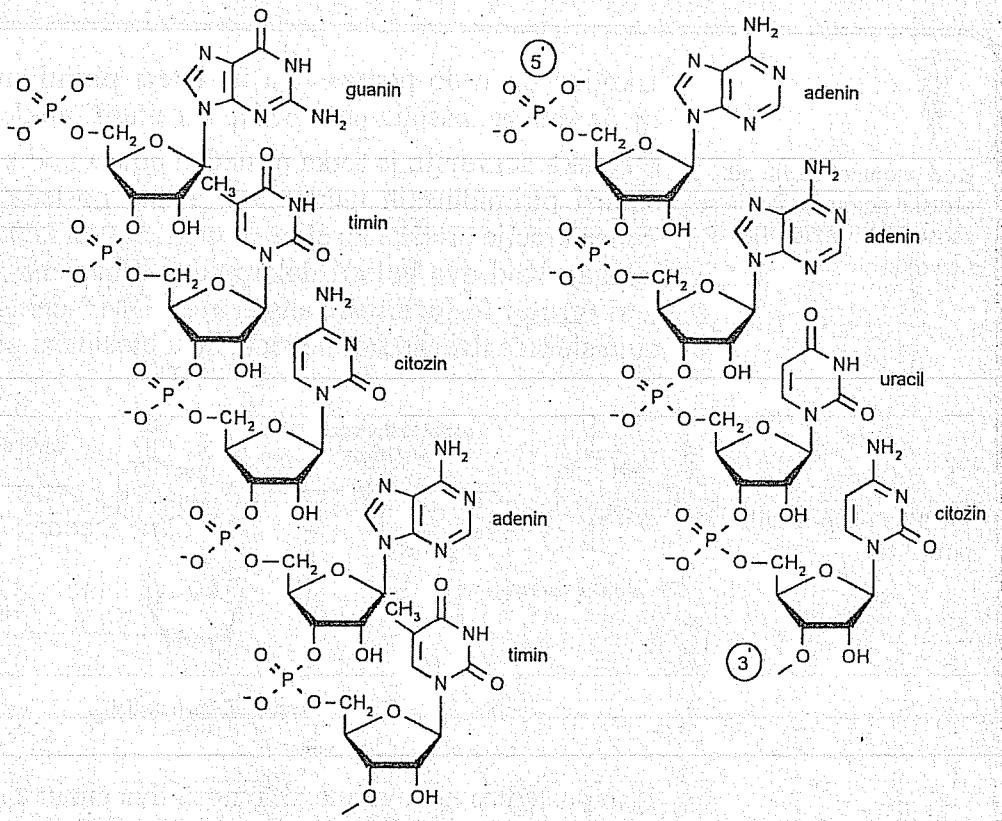
Nukleinske kiseline su polinukleotidi koji se sastoje iz velikog broja nukleotida.

Nukleotidi su u nukleinskim kiselinama međusobno vezani fosfodiestarskim vezama. Fosforna kiselina je istovremeno esterifikovana hidroksilnom grupom dezoksiriboze (u položaju 5') i hidroksilnom grupom sledećeg nukleotida (u položaju 3'):



Vezani preko fosforne kiseline nukleotidi grade polinukleotidni lanac, u kome „kičmu" nukleinskih kiselina čine naizmenično raspoređeni ostaci fosforne kiseline i pentoza, dok su azotne baze smeštene bočno. Na slici 178 prikazani su polinukleotidni nizovi, delovi molekula DNA i RNA.

U redosledu azotnih baza u polinukleotidima leži genetska informacija. Od 1975. godine postoje metode za određivanje ovog redosleda, sekvence azotnih baza.

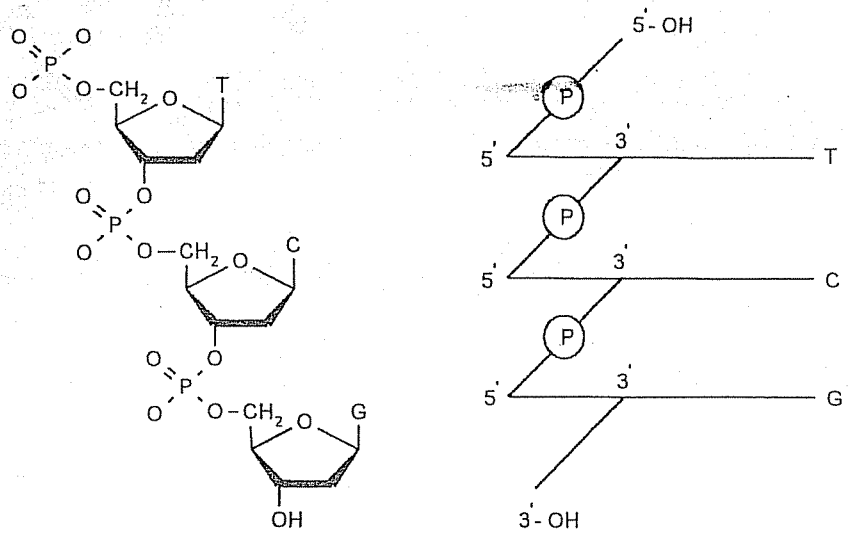


Slika 178. – Delovi molekula DNA i RNA

Nizovi suprotne polarnosti su antiparalelni.

Polinukleotidni nizovi nisu simetrični, već se mogu razlikovati 5' i 3'-krajevi, na sličan način kao što se kod polipeptida razlikuju C- i N-terminalni krajevi.

Postoje različiti uprošćeni načini za prikazivanje polinukleotidnih lanaca određene sekvence azotnih baza, od kojih su neki prikazani na slici 179.



Slika 179. – Skraćeni oblici prikazivanja polinukleotidnih lanaca

Prema konvenciji redosled baza u nukleinskim kiselinama se uvek predstavlja od 5' prema 3'-kraju niza. Tako, na primer, polinukleotidni niz predstavljen sa pApCpGpApT počinje adeninom koji se nalazi na 5'-kraju a završava timinom na 3'-kraju niza (p – označava prisustvo fosfatne grupe).

Nukleinske kiseline se međusobno razlikuju prema **sekvenci,** odnosno **redosledu** azotnih baza. Ovaj redosled čini veoma značajnu primarnu strukturu ovih makromolekula. Redosled ugrađivanja četiri azotne baze (A, G, C, T) u molekul DNA predstavlja „zapis" koji na određeni način daje podatke o redosledu aminokiselinskih podataka u proteinima koje treba sintetizovati. Pored primarne strukture značajan je i **prostorni raspored** ovih makromolekula, njihova sekundarna i tercijarna struktura.

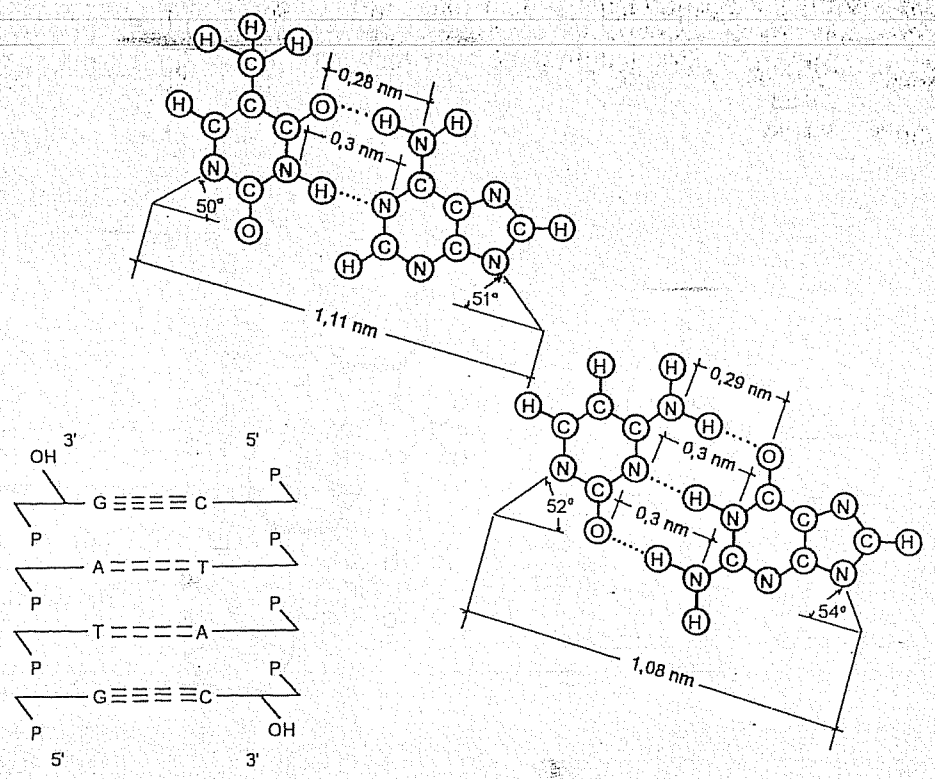
Otkriće Vatsona i Krika je jedno od najznačajnijih u biohemiji, za koje su 1961. godine dobili Nobelovu nagradu.

Prvu ideju o prostornom rasporedu DNA dali su 1953. godine Vatson i Krik na osnovu do tada poznatih podataka o osobinama ovih jedinjenja.

Analizom sastava azotnih baza u molekulima nukleinskih kiselina bilo je ustanovljeno da su molarni odnosi adenina i timina, kao i guanina i citozina, približno isti, tj. A/T 1 i G/C 1, ili da DNA sadrži jednake količine purinskih i pirimidinskih baza.

Nikada se ne sparuju G ili C sa A, T ili U.

Vatson i Krik su pretpostavili da se molekul DNA sastoji iz dve polinukleotidne niti koje međusobno grade spiralu orijentisanu oko iste ose. Dve polinukleotidne niti povezane vodoničnim vezama koje se grade između azotnih baza. Zbog prostornog oblika i strukture ovih molekula ovakvo vezivanje bilo je moguće jedino između adenina i timina ili citozina i guanina:



Kao što se iz slike može videti, kod sparivanja guanina i citozina grade se tri, a kod adenina i timina dve vodonične veze. Tako su veze između guanina i citozina jače, baze su smeštene bliže i grade se kompaktnije strukture u tom delu nukleinskih kiselina.

Nukleinske kiseline koje sadrže više G-C parova manje su podložne denaturaciji.

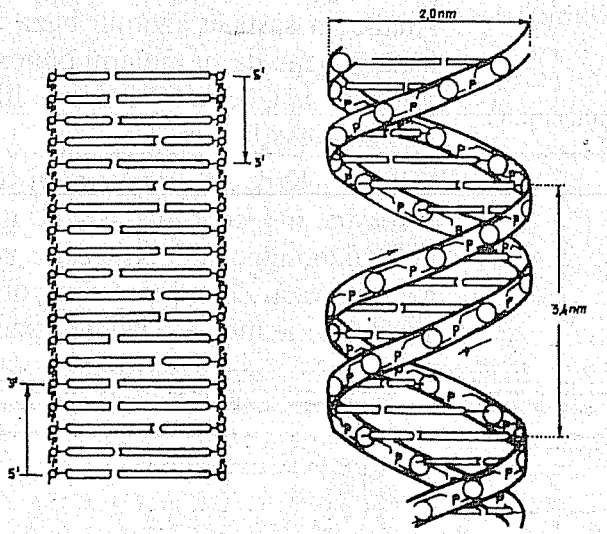
Pri vezivanju vodoničnim vezama svaka baza ima svoj komplementaran par. Otuda pojam **komplementarnih baza**. Ovaj fenomen vezivanja baza u parove vodoničnim vezama veoma je značajan i naziva se **sparivanje baza** ili **Vatson-Krikovo pravilo sparivanja**.

Kako svaka baza ima svoj odgovarajući komplementaran par, sekvenca baza jedne niti određivaće sekvencu baza druge polinukleotidne niti. Ovo je značajno ne samo za strukturu dvostruke spirale DNA već i za procese prenosa informacija sa molekula DNA.

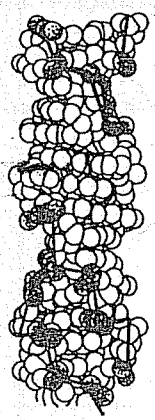
Oblik dvostruke spirale molekula DNA čini osnov molekularne biologije.

Kao posledica sparivanja baza u molekulu DNA dve polinukleotidne niti drže se zajedno vodoničnim vezama gradeći dvostruku desnu spiralu. U spirali jedan navoj sadrži 10 parova baza, a niti su antiparalelno orijentisane:

Pored H-veza hidrofobna međudelovanja, slična kao kod proteina, stabilizuju strukturu DNA.



Postoje i drugi oblici DNA, kao što je **Z-DNA** u obliku leve spirale.



U prostornom rasporedu molekula DNA hidrofobni purinski i pirimidinski prstenovi smešteni su u unutrašnjost spirale, a u spoljašnjem delu se nalaze hidrofilni molekuli pentoza i fosfata. Ovi molekuli čine **strukturni**, dok su purinske i pirimidinske baze **funkcionalni deo** nukleinskih kiselina.

Kod opisanog modela dvostruke spirale za molekul DNA moguće su i konformacione promene. Postoji mišljenje da se ovakve promene događaju pri ekspresiji gena.

U ćelijama eukariota molekuli DNA se nalaze smešteni u jedru. Veoma dugački molekuli ovih jedinjenja u jedru su „dobro upakovani" zajedno sa malim polipetidima baznog karaktera – **histonima**.

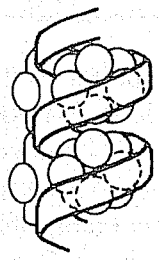
Histoni su karakteristični po velikom sadržaju baznih aminokiselina (20 – 30% Arg i Lys). Na osnovu različitog aminokiselinskog sastava i sekvence histoni su podeljeni u pet grupa (tabela 23).

TABELA 23. – VRSTE I SASTAV HISTONA

	Aminokiselinski sastav	Lys/Arg
H-1	215, bogati Lys	20,0
H-2b	125, manje bogati Lys	2,5
H-2a	129, bogati Lys i Arg	1,25
H-4	102, bogati Gly i Arg	0,79
H-3	135, bogati Arg	0,72

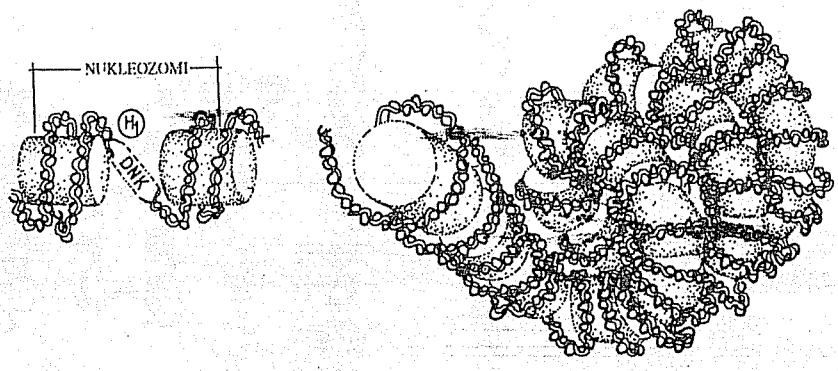
Nukleozomi sadrže segmente DNA od oko 200 parova azotnih baza.

Glavna uloga histona je gradnja sa dugačkim molekulima DNA kompaktnih strukturnih jedinica – **nukleozoma** (slika 180). Složena struktura nukleozoma nastaje uz pomoć elektrostatičkih delovanja između histona i fosfatnih grupa DNA:



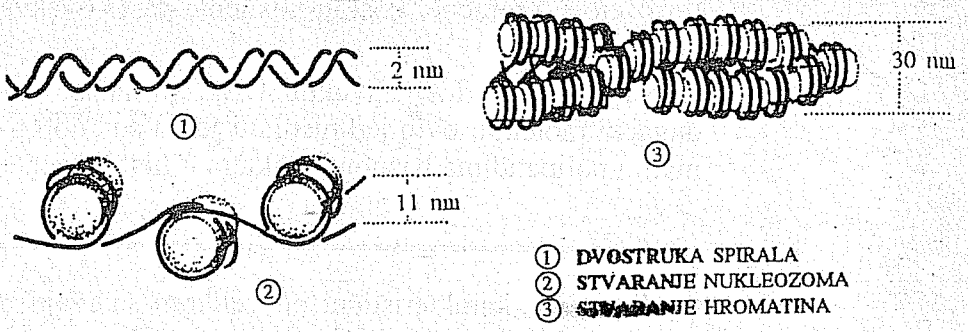
Kod čoveka se jedan gen sastoji iz 1 000 – 3 000 baza. Za sintezu proteina je neophodno 10 000 do 100 000 gena.

Nukleozomi su značajne funkcionalne jedinice koje omogućavaju lakše pretraživanje i čitanje gena. Niz dobro upakovanih nukleozoma čini **hromatin**.



Slika 180. – Nukleozomi

Način na koji su niti DNA složene u jedru može se videti iz grafičkog prikaza nekih faza ovog „pakovanja" prikazanih na slici 181, počev od dvostruke spirale (1), stvaranja nukleozoma (2) i hromatina iz gusto upakovanih nukleozoma (3).



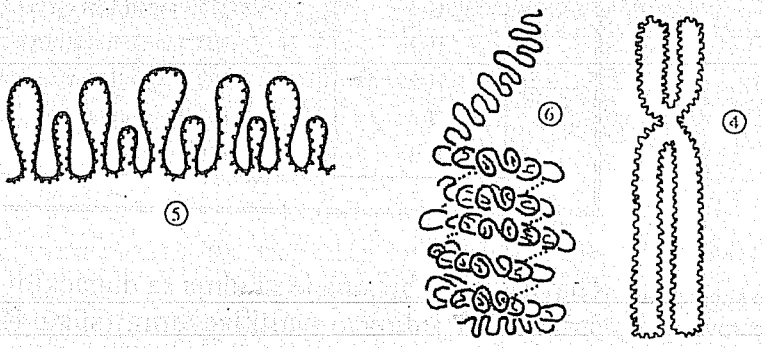
Slika 181. – Pakovanje DNA u nukleozome i stvaranje hromatina

Kod čoveka postoje 23 hromozomska para.

Kod deobe ćelije u metafazi u jedru iz hromatina postaju posebne tvorevine, **hromozomi** (4). Na slici 182 prikazani su raširen (5) i kondenzovani (6) delovi hromozoma.

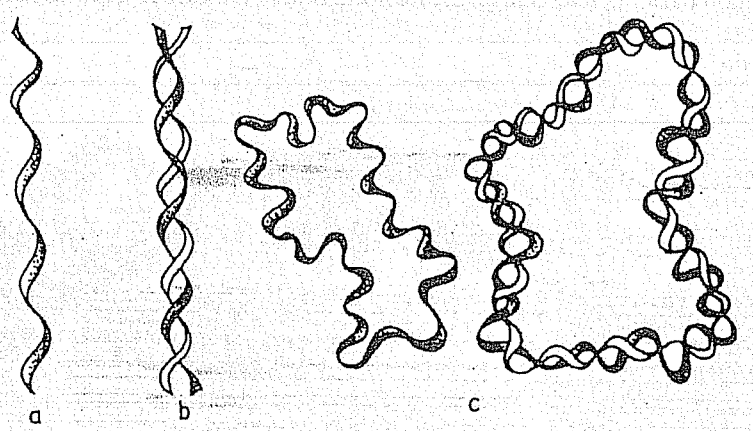
Hromozomi se formiraju za vreme deobe ćelije.

Hromozomi su supramolekulski kompleksi, kao što su ribozomi ili virusi.



Slika 182. – Hromozomi

U živim bićima dokazane su različite vrste DNA. Tako se DNA mogu sastojati i iz **jednog lanca** ili **dvostruke spirale**. Kod obe vrste krajevi mogu biti slobodni ili kovalentno vezani, gradeći **cirkularne** ili **kružne oblike**. Tako su u nekim virusima nađene nukleinske kiseline koje su imale jednu nit (a), u jedrima eukariotskih ćelija nukleinske kiseline su u obliku dvostruke spirale (b), a u nekim bakterijama dokazane su i DNA kao dvostruke kružne spirale (c):



Nukleinske kiseline se međusobno mogu razlikovati po veličini. Neke vrste sadrže DNA koje se sastoje iz veoma velikog broja nukleotida. Najveći poznati molekul DNA, dužine 21mm sa 40×10^9 nukleotida dokazan je kod vinske mušice. Takođe, nađeni su i znatno manji molekuli nukleinskih kiselina. Tako su, na primer, kod nekih virusa dokazane nukleinske kiseline sa samo 5 230 parova baza.

Karakteristični primeri nekih nukleinskih kiselina različitih veličina dati su u tabeli 24.

TABELA 24. – KARAKTERISTIKE NUKLEINSKIH KISELINA IZ RAZLIČITIH IZVORA

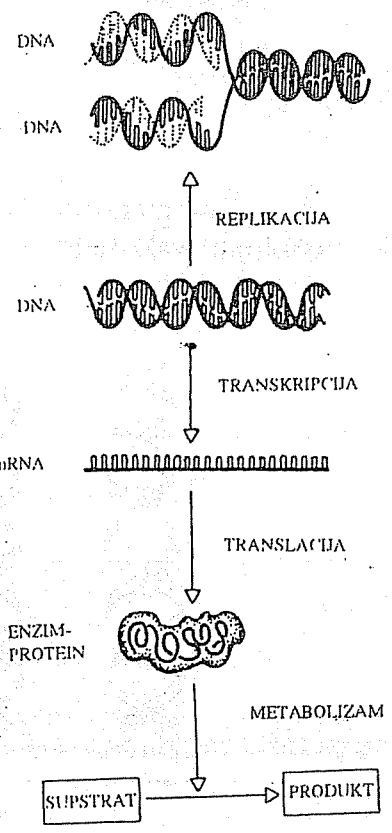
Izvor	Dužina	Broj nukleotida	Oblik
životinjski virusi	1,7	5 000	kružna
bakterijski virusi	1,8	5 500	kružna
životinjski virusi	12	36 000	linearna
bakterijski virusi	58	170 000	linearna
životinjski virusi	140	400 000	linearna
E. coli	1400	4 000 000	kružna
eukarioti	3500	10 000 000	linearna
čovek		$1,2 \times 10^{10}$	linearna
vinska mušica	21mm	65 000 000	

Pored toga što DNA u sebi nosi zapis o osobinama, ovi molekuli imaju i važnu ulogu u načinu iskazivanja zapisanih poruka.

Osnovna uloga DNA je čuvanje i prenošenje genetskih informacija. Ove se informacije nalaze zapisane u redosledu azotnih baza, a prenose se na **potomke** procesom koji se naziva **replikacija**.

Osim toga, poruke o osobinama jedinke se iskazuju **dirigovanom** sintezom proteina. O tome kakav protein treba da se sintetizuje informacije se čitaju sa DNA. Ovo čitanje zapisa sa DNA naziva se **transkripcija**, a sinteza proteina koja se vrši prema dobijenoj informaciji je **translacija**. Glavni procesi koji se odigravaju u toku prenošenja genetskih informacija dati su na slici 183.

U čuvanju i prenošenju genetskih informacija učestvuju tri glavna procesa: replikacija, transkripcija i translacija.



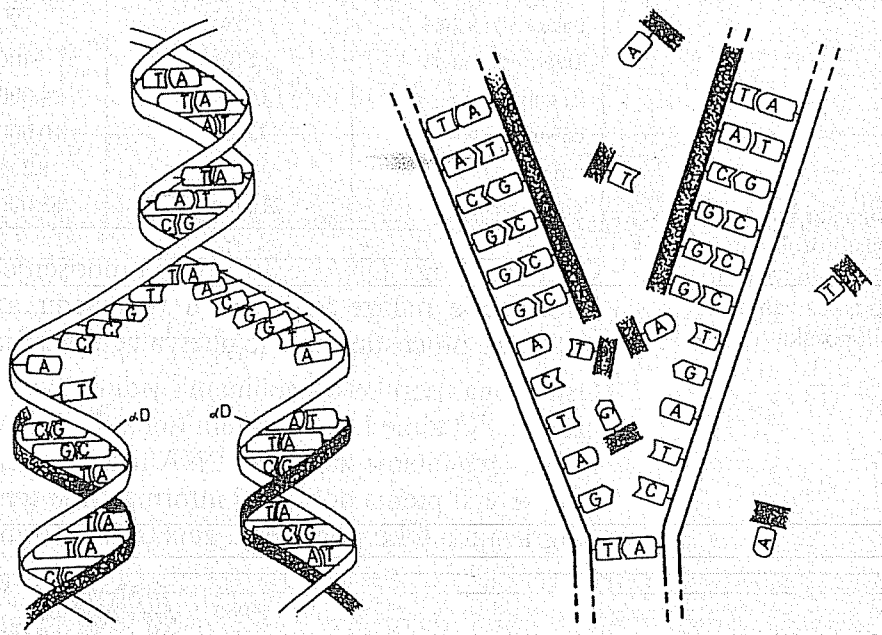
Slika 183. – Glavni procesi koji se odigravaju tokom prenošenja genetskih informacija

Replikacija DNA

Proces replikacije je veoma složen. U stvaranju novih DNA učestvuju mnogi enzimi i proteini.

Replikacija DNA je **proces samoproizvodnje** ove nukleinske kiseline. To je proces „kopiranja" kojim nastaju molekuli **DNA-potomaka** i koji nose iste genetske informacije kao i **DNA-roditelji**.

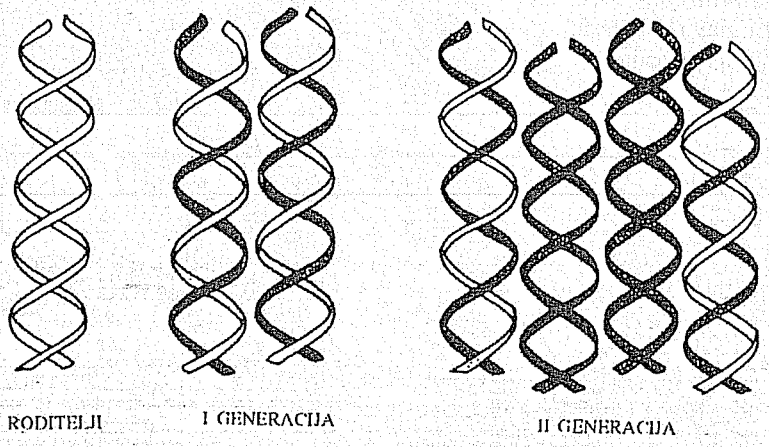
Proces replikacije počinje razdvajanjem polinukleotidnih lanaca koji čine dvostruku spiralu DNA. Na svakom odvojenom lancu, kao po „kalupu", dolazi do slaganja određenih nukleotida i njihovog vezivanja vodoničnim vezama za polinukleotidnu nit. Koji će se nukleotidi, na koji način i kojim redosledom vezati određuje raspored baza u DNA-roditelju, a po principu sparivanja ili komplementarnosti baza. Na ovakav način složeni u „kalup" nukleotidi se međusobno vezuju fosfodiestarskim vezama i grade novu polinukleotidnu nit (v. sliku 184).



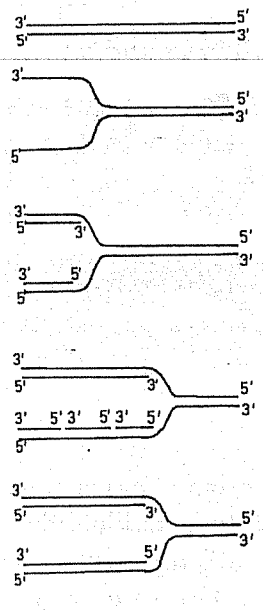
Slika 184. – Replikacija DNA

Semikonzervativna replikacija je ona kod koje se jedna nit DNA zadržava u potomku.

Od jednog molekula DNA-roditelja nastaju dva molekula DNA-potomaka, od kojih svaki sadrži u svojoj dvostrukoj spirali po jednu nit stare i jednu novosintetizovanu nit (v. sliku 185).



Slika 185. – Replikacija DNA

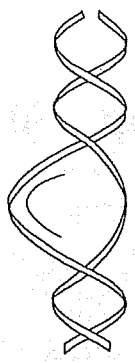


Slika 186. – Pojedine faze u procesu replikacije

Proces replikacije je veoma složen, znatno složeniji od navedenog pojednostavljenog kratkog opisa. Pored neophodne četiri vrste nukleotida, za sintezu nove DNA u transkripciji učestvuje veći broj proteina (oko 15) i više enzima. Proces replikacije počinje odvajanjem dvostruke spirale. Ovo se razdvajanje odigrava pod uticajem posebnog enzima, **helikaze**. Na razdvojenim nitima se sintetizuju nove polinukleotidne niti po principu sparivanja baza. Baze se vezuju vodoničnim vezama na „kalupu" i međusobno se spajaju građenjem fosfodiestarskih veza u polinukleotidnu nit, pod uticajem jednog drugog enzima, **DNA polimeraze**. DNA polimeraze mogu da katalizuju sintezu novih polinukleotidnih nizova samo u pravcu 5' – 3'. Na suprotnoj niti DNA se zato prvo sintetizuju mali fragmenti (**Okazaki fragmenti**), koji se zatim međusobno jedine pod katalitičkim uticajem enzima **ligaza**. Ovaj poslednji enzim ima ulogu pri ispravkama grešaka u sintezi polinukleotidnih niti (v. sliku 186).

Transkripcija

Sinteza RNA

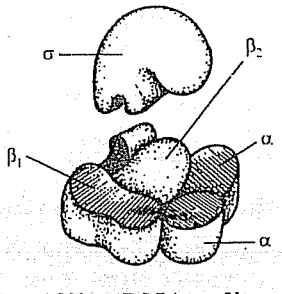


U iskazivanju genetskih informacija zapisanih u DNA učestvuje više vrsta RNA.

Transkripcija je proces „prepisivanja" zapisa sa molekula DNA. Ovo se „prepisivanje" vrši sa jednog dela molekula DNA i sastoji se u sintezi **ribonukleinskih kiselina, RNA**.

Ribonukleinske kiseline su takođe polimeri nukleotida koji sadrže ribozu kao monosaharidnu komponentu. Za razliku od DNA, to su molekuli jednostavnije strukture i manje veličine. Nemaju oblik dvostruke spirale, već čine jednostavne polinukleotidne nizove.

Postoji više vrsta RNA koje učestvuju u procesima transkripcije i sinteze proteina. To su **informaciona RNA (iRNA** ili **mRNA), ribozomalna RNA (rRNA)** i **transportna RNA (tRNA).** Ove nukleinske kiseline međusobno se razlikuju ne samo po osobinama i hemijskoj strukturi već i po biološkoj ulozi.



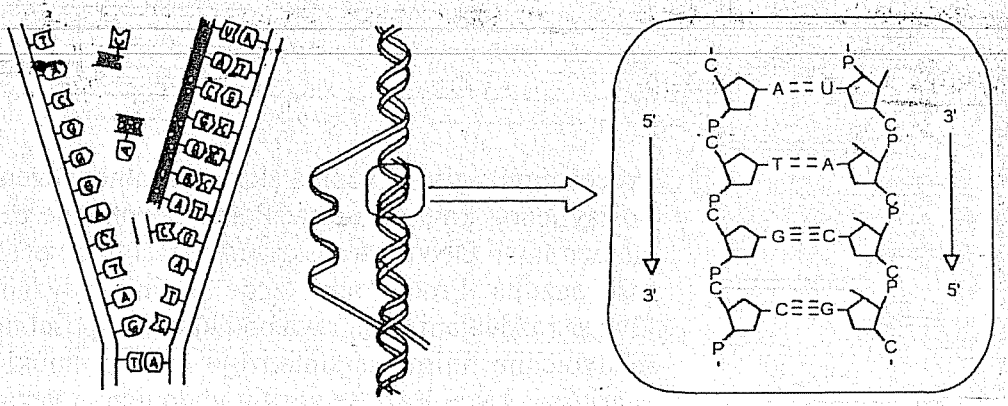
Slika 187. – RNA polimeraza

Kod transkrpicije polinukleotidnog lanca sinteza se izvodi slično kao kod replikacije.

Da bi počela transkripcija genetskog zapisa sa određenog dela DNA, dvostruka spirala se na tom mestu delimično razdvaja. Na razdvojenom delu na jednoj niti DNA započinje i vrši se sinteza novog polinukleotidnog lanca. Slobodni nukleotidi seređaju kao po „kalupu" i vezuju za nit vodoničnim vezama prema već poznatom principu o sparivanju baza. Poređani nukleotidi se spajaju fosfodiestarskim vezama, uz katalitičko delovanje DNA-zavisne **RNA polimeraze** (v. sliku 187). Ovaj se enzim sastoji iz više podjedinica i faktora, od kojih svaki deo u transkripciji ima posebne uloge.

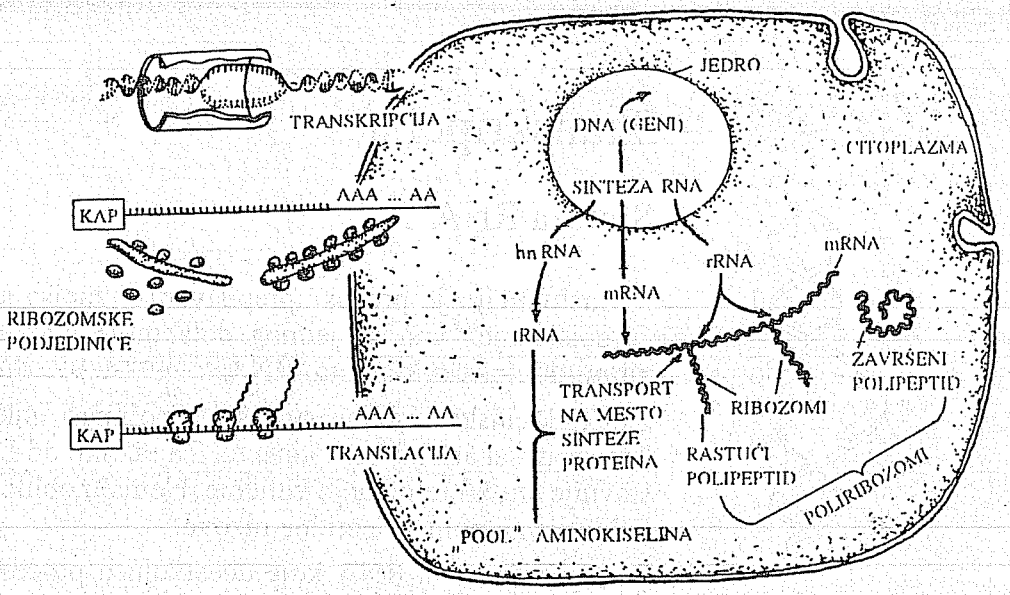
Kada je međusobno vezivanje nukleotida završeno, nastaje polinukleotidni lanac ribonukleinskih kiselina (v. sliku 188).

Kako nastali ribonukleinski lanci nose „prepisane" informacije sa dela DNA u redosledu svojih baza, ova se RNA naziva **informaciona RNA, iRNA (messenger** ili **mRNA)**.



Slika 188. – Proces transkripcije

Za prepisivanje svakog posebnog gena stvaraju se odgovarajuća mRNA. Ove se RNA sastoje od nekoliko stotina do nekoliko hiljada nukleotida. Noseći zapis u redosledu svojih nukleotida mRNA izlazi iz jedra i odlazi do ribozoma, mesta u ćeliji gde će se iskazivanjem prepisane poruke ostvariti sinteza proteina (v. sliku 189).

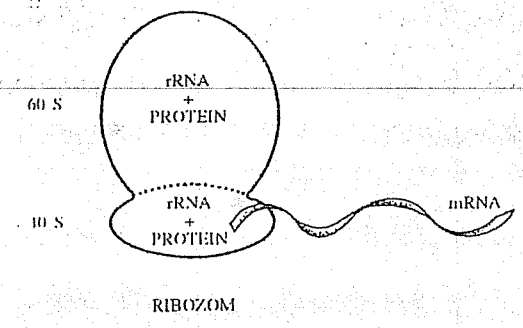


Slika 189. – Procesi transkripcije i translacije

Pored RNA u biosintezi proteina učestvuju i druge ćelijske organele, ali se stvarno sinteza proteina odvija na **ribozomima**.

Ribozomi su pokretni paketi enzima vezanih za rRNA. Ribozomi se kreću duž mRNA u toku sinteze polipeptida.

Ribozomi su ćelijske organele složene strukture. Sastoje se iz dve podjedinice koje se mogu okarakterisati sedimentacionim konstantama (S). Ribozomi prokariota se sastoje iz podjedinica veličine 70 i 50S, a eukariota od 60 i 40S. U sastav ribozoma ulazi i veći broj proteina i drugih supstanci, kao i jedna posebna vrsta RNA, **ribozomalna RNA (rRNA)**, koja se takođe sintetizuje u jedru (v. sliku 190).



Slika 190. – Ribozomi

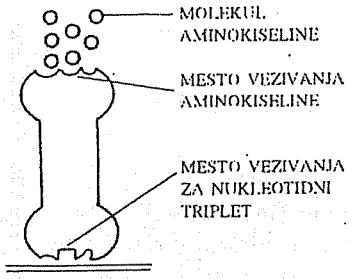
U sklopu ribozoma nalazi se i mRNA, koja iz jedra nosi informaciju po kojoj se vrši sinteza proteina.

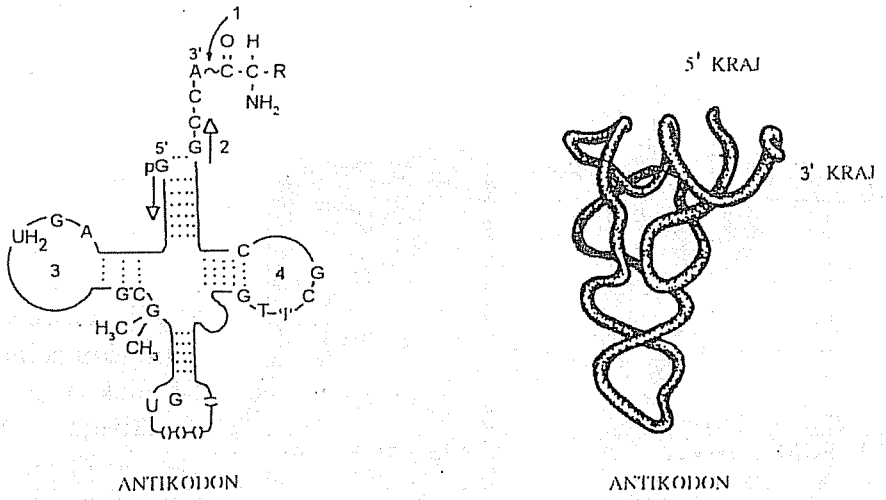
Za svaku aminokiselinu postoji više specifičnih tRNA.

Za sintezu proteina pored informacije koju nosi mRNA, funkcionalne jedinice „aparata" za sintezu u kome se nalazi rRNA, neophodan je i način efikasnog i tačnog dopremanja odgovarajućih aminokiselina potrebnih za sintezu proteina. Za ovo biranje i dopremanje aminokiselina odgovorne su posebne RNA, **transportne RNA (tRNA)**.

Transportne RNA su najmanje ribonukleinske kiseline, koje se sastoje samo od oko 80 nukleotida, a poseduju i neke neuobičajene baze. Zbog toga su ove nukleinske kiseline postojane prema dejstvu nukleaza, a imaju i posebnu karakterističnu strukturu. tRNA se sastoje iz jednog polinukleotidnog niza koji ima karakterističnu sekundarnu i tercijarnu strukturu (v. sliku 190).

Na ovaj način je još Krik pretpostavio molekul tRNA.





Slika 190. – Transportne RNA

Mnoge unutarmolekulske H-veze čine da molekul tRNA ima poseban izgled, sa karakteristične tri nukleotidne petlje i dva značajna vezivna mesta. Jedno je mesto značajno za vezivanje aminokiselina, a nasuprot ovom se nalazi drugo, odgovorno za prepoznavanje položaja na mRNA gde aminokiselinu treba dopremiti. Na taj način molekul tRNA ne samo da služi za transport aminokiselina, već omogućava i „prevođenje" informacije izražene bazama u mRNA u redosled aminokiselina u proteinu koji se gradi.

Kod E. coli za leucin postoje pet tRNA.

Iako je za svaku aminokiselinu potrebna po jedna tRNA, dokazano je da postoji oko 40 različitih transportnih RNA. Za neke aminokiseline postoji veći broj ovih ribonukleinskih kiselina.

Neki karakteristični podaci za sve vrste RNA prikazani su u tabeli 25.

TABELA 25. – KARAKTERISTIKE RIBONUKLEINSKIH KISELINA

	mRNA	tRNA	rRNA
Sadržaj u ćeliji	2%	10 – 15%	80 – 90%
Koeficijenat Sedimentacije	6 – 25S	4S	16S 23S 18S 28S
Broj nukleotida	75 – 3000	70 – 90	1 500 – 4 500

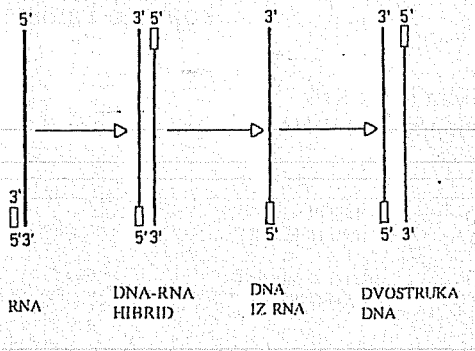
Postoje jednostavni virusi koji u svojoj DNA imaju samo tri gena, ali i složeni sa 250 gena.

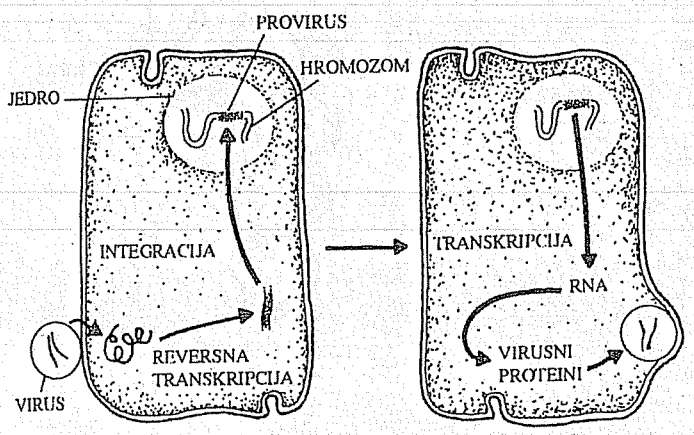
Virusi su infektivne tvorevine koje se sastoje iz nukleinskih kiselina i okružene su proteinskom membranom. Virusi sadrže DNA ili RNA i čine jedinstvene „pakete" neživih hemijskih jedinjenja van ćelije domaćina. Tada nisu u stanju da sintetizuju proteine, niti se u njima odigrava energetski metabolizam.

Proteinski omotači nekih virusa sadrže enzime koji katalizuju razgradnju ćelijske membrane domaćina i omogućavaju virusima ulaz u ćeliju. U ćelijama domaćina počinju da žive i da se reprodukuju. Ove parazitske tvorevine mogu izabrati za domaćine sve vrste živog sveta, bakterije, biljke ili životinje.

Interferoni su grupa sličnih glikoproteina koji imaju sposobnost da uništavaju viruse. Otkriveni su 1957. god.

Postoje virusi koji nemaju DNA ali se sastoje iz RNA. U ovim virusima se pod uticajem posebnih enzima, po „kalupu" RNA, gradi dvostruka spirala DNA:





Kopija virusa RNA integriše se u hromozome domaćina i virus koristi genetski i metabolički aparat domaćina. Na taj način virus sintetizuje sopstvene proteine, čime je omogućeno njegovo razmnožavanje. U određenom momentu virus uništava ćeliju domaćina i nastaje širenje virusne infekcije.

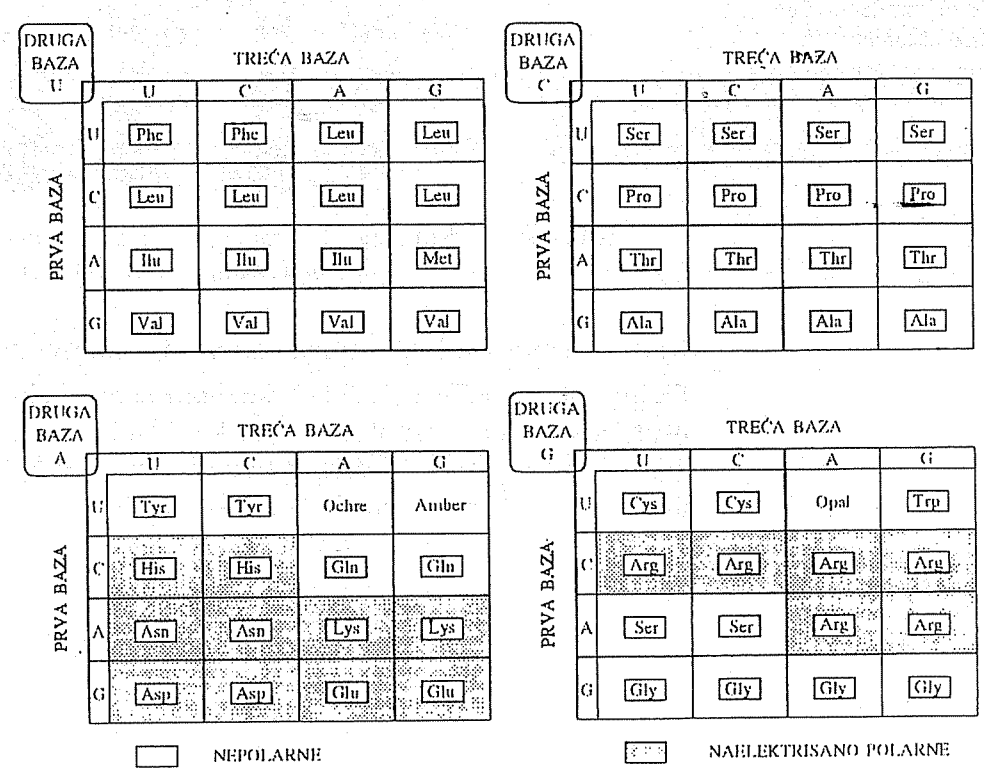
Genetski kod

Sekvenca aminokiselina proteina nalazi se zapisana u molekulima DNA redosledom azotnih baza. U nukleinskim kiselinama postoje, međutim, samo četiri baze koje moraju odrediti redosled većeg broja aminokiselina. Zato je svaka aminokiselina u ovim zapisima označena posebnom „šifrom", koja se sastoji iz tri azotne baze ili **tripleta**, koji se naziva **kodon**. Za svaku od dva-

deset aminokiselina koje ulaze u sastav proteina postoji najmanje jedan kodon. Kodoni svih aminokiselina čine **genetski kod**. Kodoni svih aminokiselina koje ulaze u sastav proteina dati su u tabeli 26.

TABELA 26. – GENETSKI KOD

„Šifra" od tri baze omogućava 64 kombinacije, što je više nego dovoljno za 20 aminokiselina koje čine proteine.



Za neke aminokiseline postoje dva ili više kodona.

Iako svaki triplet odgovara jednoj aminokiselini, za neke postoji više različitih tripleta. U ovim slučajevima prva dva nukleotida su uvek ista. Tako, na primer, aminokiselinu prolin određuju četiri tripleta: CCU, CCC, CCA i CCG.

Pored svega, postoje i neki tripleti koji ne kodiraju ni jednu aminokiselinu, tzv. „besmisleni" kodoni. Ovi tripleti imaju druge uloge. Tako tripleti UAA, UAG i UGA služe kao znak za završetak sinteze polipeptidnog niza, a druga dva tripleta (AUG i GUG) su značajna za početak sinteze:

NH_2 kraj COOH kraj

Met Pro Ser Ala Gly Gly

AUGCCGUCGGCGGGCGGUUAG

5' 3'

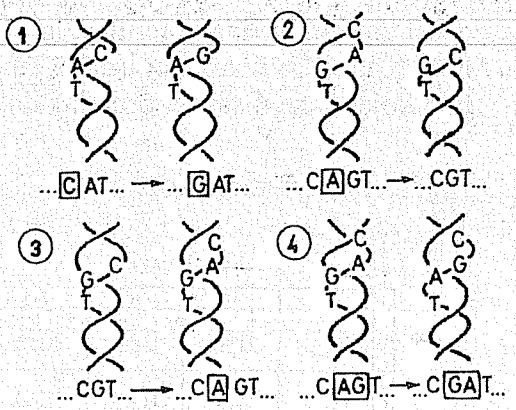
Kodoni ili tripleti baza su univerzalni za sva živa bića, od najprimitivnijih oblika bakterija do složenih organizama i čoveka.

„Prepisivanjem" redosleda baza sa molekula DNA molekul mRNA nosi informaciju zapisanu na isti način kod svih živih bića odgovarajućim tripletom baza.

Mutacije

U procesima replikacija DNA ili transkripcije i sinteze RNA, pa i prenosa genetskih informacija mogu se dogoditi greške. Ovakve greške se nazivaju **mutacijama**, a sastoje se najčešće u zameni pojedinih azotnih baza u genetskom kodu (v. sliku 191).

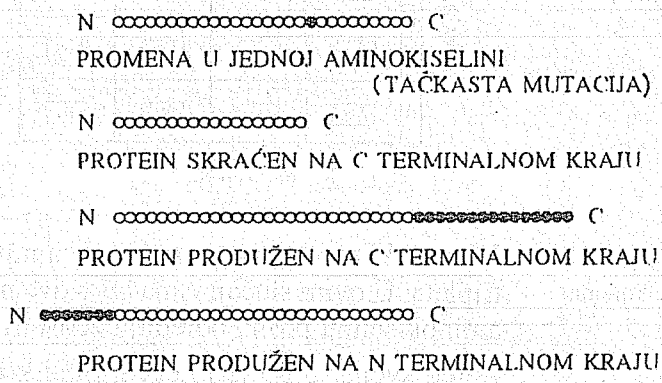
Pored zamene jedne baze, poznate su i mutacije kao posledica uklanjanja ili pripajanja više azotnih baza.



Slika 191. – Mutacije: 1 – zamena C sa G, 2 – delecija, izbacivanje A, 3 – ubacivanje A, 4 – inverzija

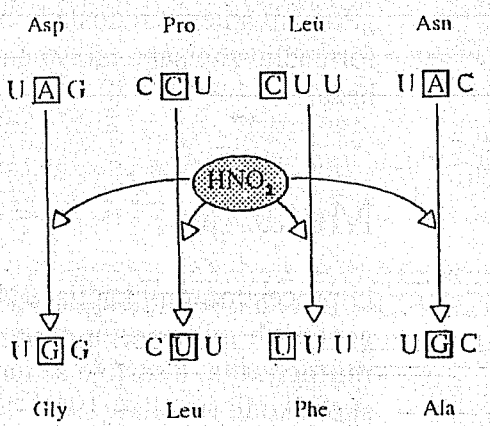
Kao posledica ovakvih zamena dolazi do sinteze izmenjenih proteina.

Fiziološke posledice nastale zamenom samo jedne azotne baze (**tačkaste mutacije**) obično nisu izrazite i teške. Međutim, ako se kao posledica mutacija sintetizuju skraćeni polipeptidi, bilo sa C- ili N-terminalnog kraja, posledice su znatne ili smrtonosne (v. sliku 192).



Slika 192. – Primarna struktura izmenjenih proteina mutacijama

Mutacije mogu nastati prirodnim putem, spontano ili pod uticajem različitih hemijskih ili fizičkih agenasa. Poznat je veliki broj hemijskih jedinjenja koja izazivaju mutacije (**mutageni agensi**). Takav je, na primer, **2-aminopurin**, koji dovodi do zamene citozina u polinukleotidnom nizu DNA. **Azotasta kiselina** je takođe značajan mutageni agens. Reagujući sa amino-grupama purinskih i pirimidinskih nukleotida, ova kiselina dovodi do dezaminacije:



Radikali su veoma reaktivne čestice koje sadrže nesparene elektrone.

Prilikom ovih reakcija pretvara se adenin u guanin ili citozin u uracil, a nastaju i odgovarajuće promene u redosledu aminokiselina u proteinu koji treba da se sintetizuje.

UV- i **γ-zraci** su fizički mutageni agensi. Zračenjem se iz hemijskih jedinjenja grade nestabilni joni ili veoma reaktivni radikali. Ovi agensi dovode do promena u strukturi DNA i inhibicije replikacije. Zračenje se iz tih razloga koristi u antitumorskoj terapiji za „ubijanje" ćelija raka.

Kod homozigota anemija srpastih ćelija je smrtonosna.

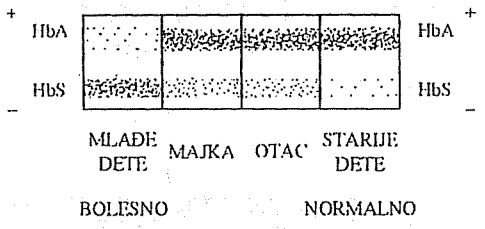
Anemija srpastih ćelija veoma je rasprostranjena u zapadnim delovima Afrike.

Greška samo u jednoj azotnoj bazi uzrokuje tešku bolest, anemiju srpastih ćelija.

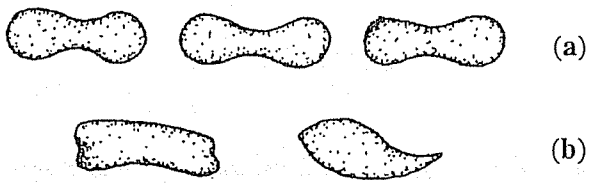
Iako obično tačkaste mutacije ne dovode do težih poremećaja, poznat je jedan broj naslednih bolesti koje nastaju kao posledica ovih mutacija. Takva je, na primer, **anemija srpastih ćelija**. Kod ove nasledne bolesti dolazi do sinteze hemoglobina, unekoliko izmenjene strukture, nazvanog **HbS**. Ovaj se hemoglobin razlikuje od normalnog samo zato što se umesto jedne glutaminske kiseline u β-nizu kod njega nalazi valin. Kodoni za ugrađivanje glutaminske kiseline i valina su:

Glu: GAA i GAG Val: GUA i GUG,

pa je dokazano da anemija srpastih ćelija nastaje usled zamene tripleta GAA sa GUA. Kao posledica ove zamene je sinteza HbS, koji se od normalnog hemoglobina razlikuje po elektroforetskoj pokretljivosti, pa se ovom metodom može lako i dokazati:



Pored toga, HbS ima osobinu da se lako polimerizuje gradeći izdužene oblike koji utiču na oblik i funkciju eritrocita (otuda naziv bolesti) (v. sliku 193).



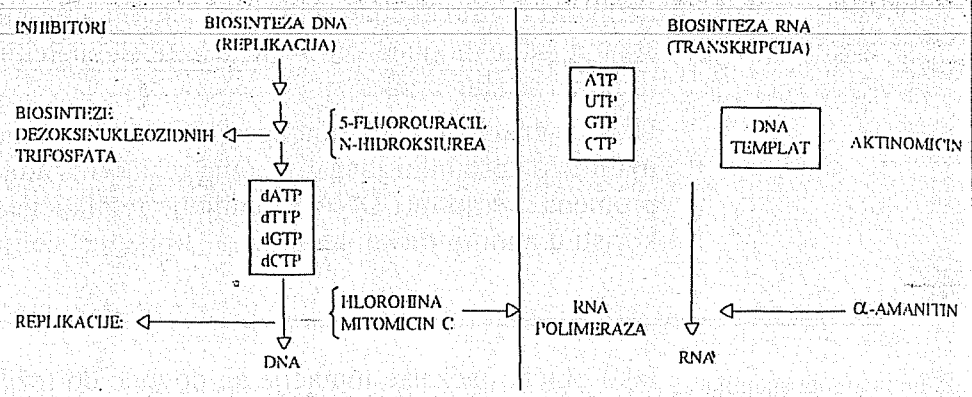
Slika 193. – Izgled normalnih eritrocita (a) i kod anemije srpastih ćelija (b)

Pored pomenutih mutagenih agenasa postoje brojni **lekovi** za koje je dokazano da na neki način utiču na jedan ili više procesa kod prenosa genetskih informacija.

Prema načinu i mestu delovanja mogu se razlikovati terapeutska sredstva koja deluju na sintezu nukleotida, na strukturu DNA i procese replikacije, na transkripciju i sintezu RNA, kao i na složene procese koji se odigravaju pri sintezi proteina.

Primeri nekih lekova koji imaju uticaja na sintezu DNA i RNA dati su na slici 194.

Postoje značajne specifične razlike u delovanju ovih lekova u prokariotskim i eukariotskim ćelijama.



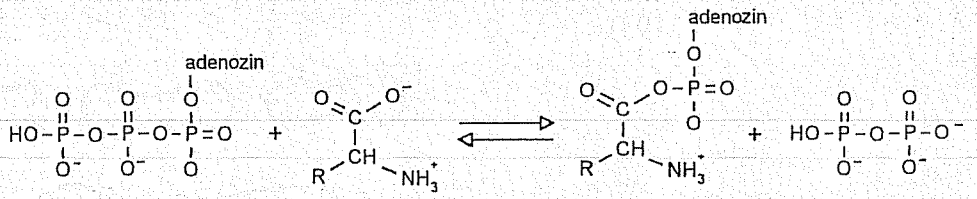
Slika 194. – Uticaj lekova na sintezu DNA i RNA

Translacija

Translacija je proces **biosinteze proteina** koji se sastoji u prevođenju sekvence baza zapisane u mRNA u sekvencu aminokiselina u molekulu proteina. Proces biosinteze se odvija na ribozomima i predstavlja jedan od najsloženijih, do sada poznatih, biosintetičkih procesa. Odigrava se uz učešće veoma velikog broja enzima i drugih biomolekula (oko 350). I pored ove složenosti, biosinteza proteina je veoma efikasna i brza, jer se odigrava u sekundama i veoma dobro je kontrolisana. U ćelijama se na ovaj način u svakom momentu sintetizuje, u potrebnim količinama, na stotine i hiljade proteina.

Proteini se ne mogu sintetizovati iz slobodnih aminokiselina, pa se ove moraju prethodno „aktivirati". Aktiviranje aminokiselina se vrši uz učešće ATP-a i posebnih enzima:

Prvi korak u sintezi proteina je aktiviranje aminokiselina.



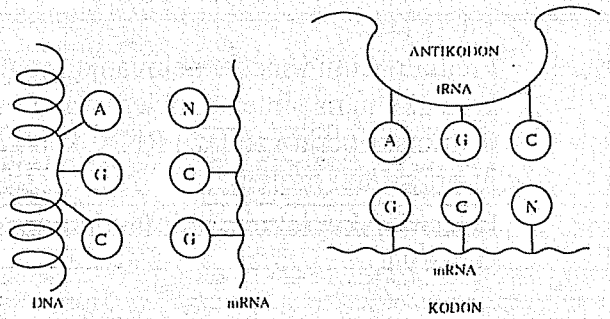
Postoje specifični enzimi za aktiviranje svake od 20 aminokiselina.

Na ovaj način „aktivirane" aminokiseline se vezuju za transportne RNA. Za svaku od 20 aminokiselina koje služe za sintezu proteina postoji najmanje jedna specifična tRNA.

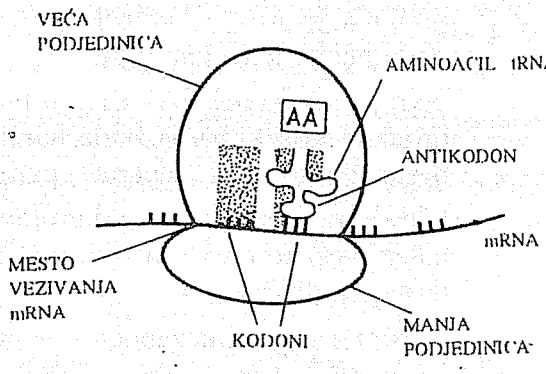
Za neke aminokiseline postoji i do pet vrsta tRNA.

U svakom molekulu tRNA postoji posebna grupa od tri karakteristične azotne baze, triplet, koji služi za prepoznavanje „mesta" na mRNA, odnosno kodona gde aminokiselinu treba dopremiti. Ovaj triplet baza koji prepoznaje svoj kodon naziva se **antikodon**:

Posebna struktura tRNA omogućava prevođenje „jezika" baza na „jezik" aminokiselina.

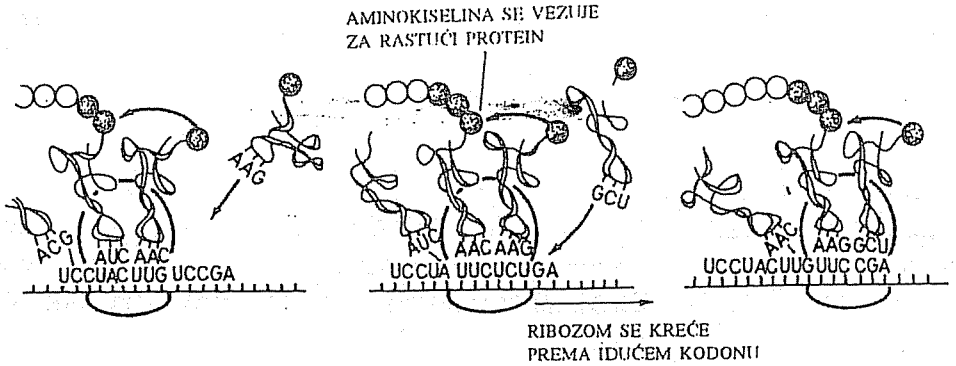


Prevođenje informacije sadržane u kodonima na mRNA u sekvencu aminokiselina vrši se uz učestvovanje ribozoma, a u osnovi ovog procesa odigrava se već poznato sparivanje baza. Antikodon prepoznaje odgovarajući kodon i dovodi potrebnu aminokiselinu na odgovarajuće mesto (v. sliku 195).



Slika 195. – Ribozom

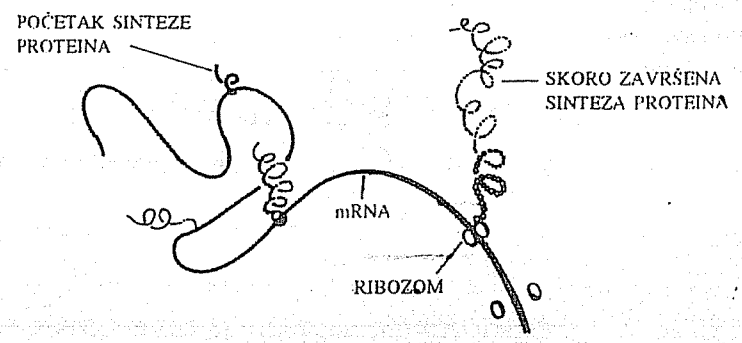
Između dve „dovedene" aminokiseline na „kalup" mRNA gradi se peptidna veza, i to reakcijom koju katalizuje poseban enzim, kao sastavni deo ribozoma. Posle ove reakcije ribozom se pomera duž mRNA da bi se proces ponovio na isti način sa drugom aminokiselinom. U toku celog procesa sinteze polipeptidnog niza ribozom se stalno pomera omogućavajući da se za svaki kodon veže odgovarajuća tRNA, koja nosi potrebnu aminokiselinu (v. sliku 196).



Slika 196. – Sinteza proteina uz učešće ribozoma

U toku sinteze jednog polipeptidnog niza može početi i sinteza drugog, pa se na mRNA mogu vezati čitavi nizovi ribozoma (polizomi, v. sliku 197).

Mnogi antibiotici inhibiraju sintezu proteina.



Slika 197. – Polizomi

Biosinteza proteina je znatno složenija nego što je to ovde opisano.

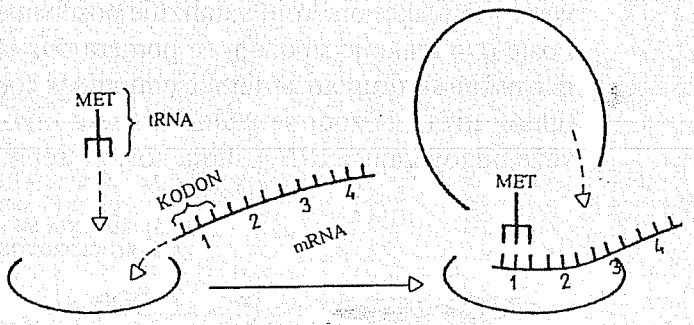
Biosinteza proteina je izuzetno složen proces i odvija se postupno, a u različitim fazama učestvuju brojne ćelijske strukture (jedro, jedarce, endoplazmatični retikulum i ribozomi) i raznovrsna hemijska jedinjenja (mali organski molekuli, metaboliti, proteini i enzimi). Proces biosinteze proteina je strogo kontrolisan, a za njegovo odvijanje neophodna je i dovoljna količina energija.

Iako je učešće mRNA važno u biosintezi proteina, jer nosi informaciju o proteinu koji treba da bude nagrađen, ništa manje važne nisu i ćelijske organele ribozomi („aparat") pomoću kojih se ova sinteza realizuje.

Ribozomi su sastavljeni od proteina i rRNA, a obično 4 – 12 ribozoma se nalazi vezano preko manjih podjedinica za mRNA. Na taj način u ćeliji nastaju polizomi.

Biosinteza proteina započinje u prisustvu različitih proteinskih faktora za iniciranje, mRNA i ribozomalnih jedinica. Kod eukariota za početak sinteze neophodna je aminokiselina metionin, koju doprema odgovarajuća tRNA:

mRNA može nositi informaciju za sintezu jednog ili većeg broja proteina.

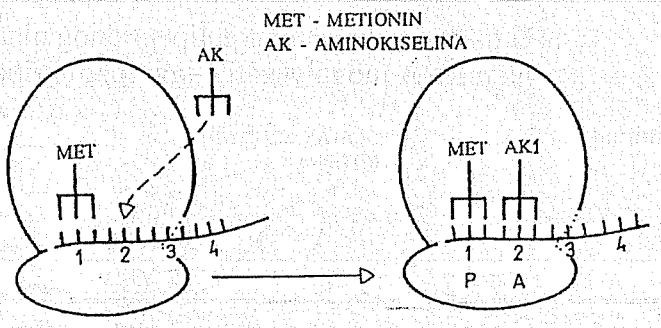


U ćelijama sisara ima oko 10^5 ribozoma.

U ribozomima postoje dva mesta vezivanja: P i A.

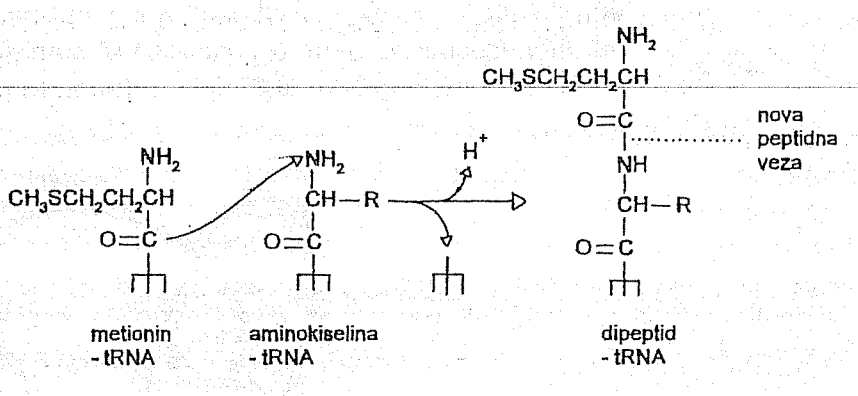
Metionin (odnosno Met-tRNA) se vezuje za prvo (P) mesto na ribozomu, a iduća potrebna aminokiselina u kompleksu sa odgovarajućom tRNA se doprema i vezuje na drugo (A) mesto, na kome se nalazi odgovarajući kodon:

Sinteza proteina počinje sa N-terminalnog kraja ostatkom aminokiseline metionina. Po završetku sinteze ova se kiselina odvaja.



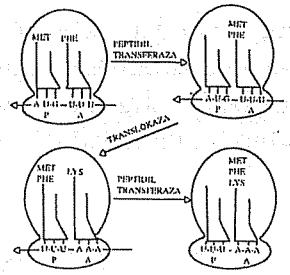
Nukleofilnim napadom α-amino grupe nove aminokiseline na karboksilnu grupu prethodne, između dve aminokiselne gradi se peptidna veza. Ovu reakciju katalizuje enzim **peptidil transferaza**:

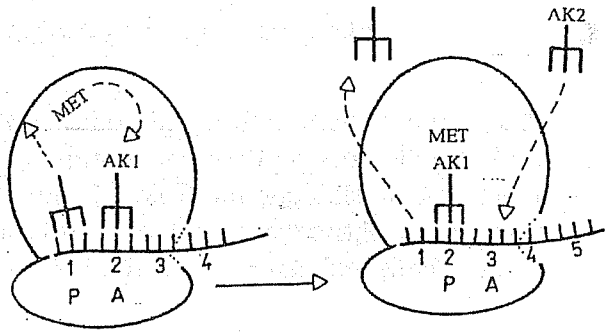
Po završenoj sintezi dipeptida odvaja se tRNA koja je vezana za prvu aminokiselinu:



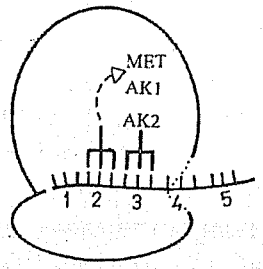
Polipeptidni niz u ribozomima produžava se pomeranjem kompleksa sa položaja A na P.

U sledećoj fazi dipeptid se pod uticajem enzima **translokaze** premešta sa mesta A na mesto P, oslobađajući mesto A za dopremanje nove acil-tRNA na treći po redu kodon:

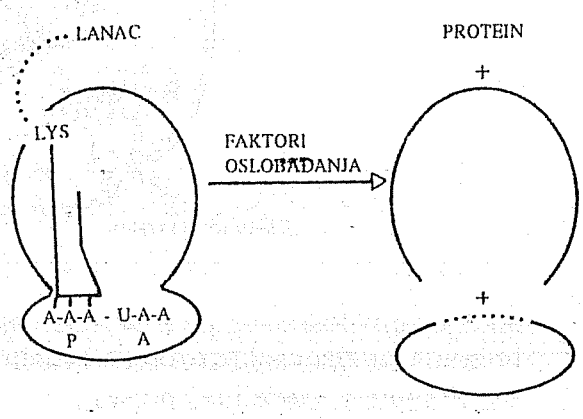




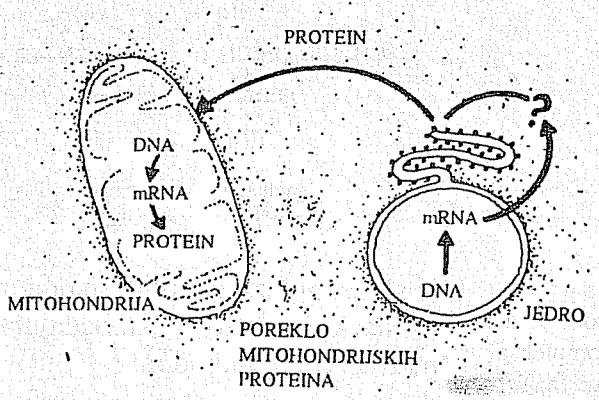
Na sličan način gradi se nova peptidna veza i nastaje tripeptid:



Sinteza polipeptidnog niza se produžava sve do signala koji označava njegov završetak. Kada se kodoni za završetak nađu u položaju A u ribozomu, dolazi do vezivanja posebnog proteina koji je odgovoran za završnu reakciju. tRNA i sintetizovani polipeptidni niz se odvajaju hidrolizom, a zaostali ribozom disosuje na svoje dve podjedinice koje se pripremaju za sintezu novog proteina:



Pored sinteze proteina na ribozomima u citoplazmi proteini se sintetizuju i u mitohondrijama. U ovim organelama se sintetizuje manji broj proteina neophodnih za metaboličku aktivnost mitohondrija (v. sliku 198).



Slika 198. – Proteini se sintetizuju i u mitohondrijama

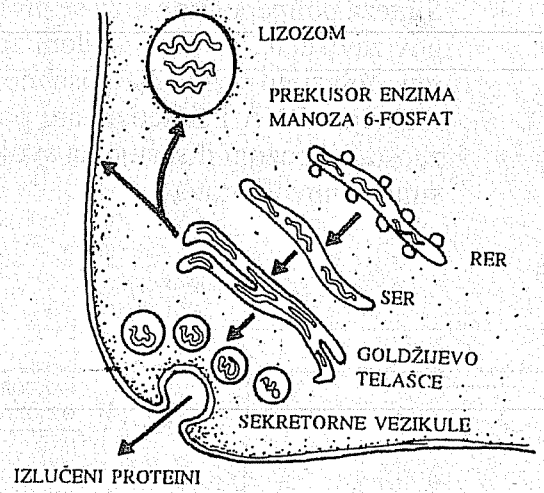
Kod posttranslacionih modifikacija odigravaju se reakcije fosforilacije, glikozilovanja ili delimične proteolize.

Neki sintetizovani polipeptidi odmah zauzimaju odgovarajuću prostornu strukturu, dok drugi pre ovoga moraju da budu „dovršeni". Ovi drugi trpe još neke, posttranslacione modifikacije, neophodne za postizanje strukture koja omogućava aktivnost ovih biomakromolekula ili njihovo „upućivanje" na mesto u ćeliji gde ostvaruju svoju aktivnost.

Očigledan primer značaja posttranslacionih modifikacija proteina jeste prilikom sinteze lizozomalnih enzima.

Lizozomi su odgovorni za razgradnju, katabolizam svih biomakromolekula, pa sadrže i veliki broj hidrolitičkih enzima. Sinteza ovih enzima se odigrava na već opisani način, a da bi se „dopremili" do lizozoma, neophodno je da pretrpe još jednu, posttranslacionu modifikaciju. To se vrši vezivanjem **manoza fosfata** za nagrađeni polipeptidni niz u reakciji koju katalizuju specifični enzimi:

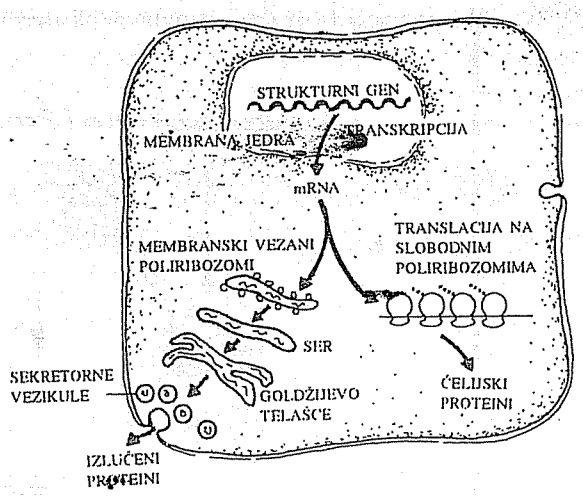
Nasledni deficit u enzimu koji ugrađuje manoza fosfat ima za posledicu pojavu mukolipidoza.



Osim opisanih, postoje i druge vrste posttranslacionih modifikacija proteina.

Ako je aktivnost ovog enzima promenjena, kao što je to slučaj kod nekih bolesti, sintetizovani lizozomalni enzimi se ne dopremaju u lizozome, već se sekretuju u vanćelijski prostor.

Ukupni pregled svih do sada opisanih događaja, počev od „čitanja" genetske informacije, njenog izražavanja, do sinteze bilo koje vrste proteina, prikazan je na slici 199.

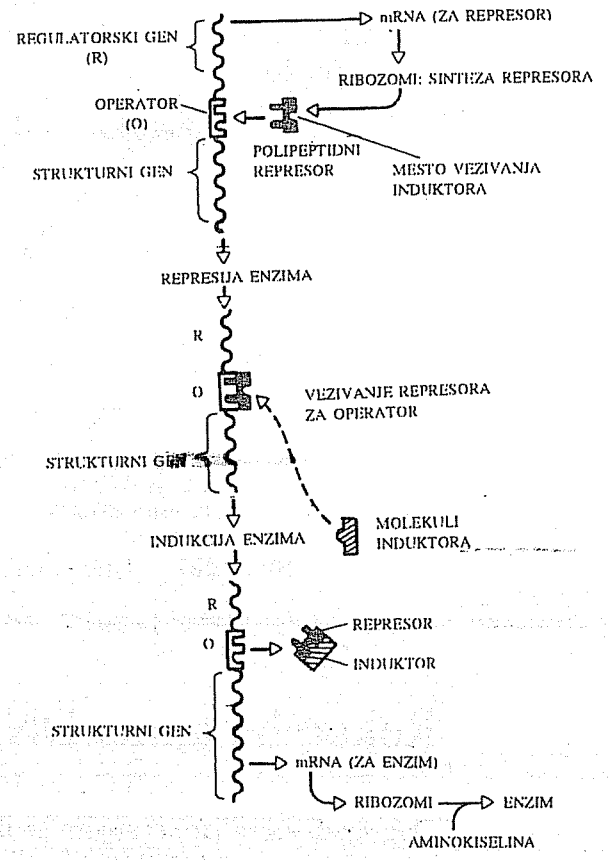


Slika 199. – Biosinteza proteina

Svaka ćelija u organizmu nosi tačne kopije svih gena, ali se ne sintetizuju svi proteini u svakom trenutku. Prema tome, postoje mehanizmi koji omogućavaju „otključavanje", odnosno iskazivanje poruka u trenutku kada ih treba prepisati i upotrebiti za sintezu proteina.

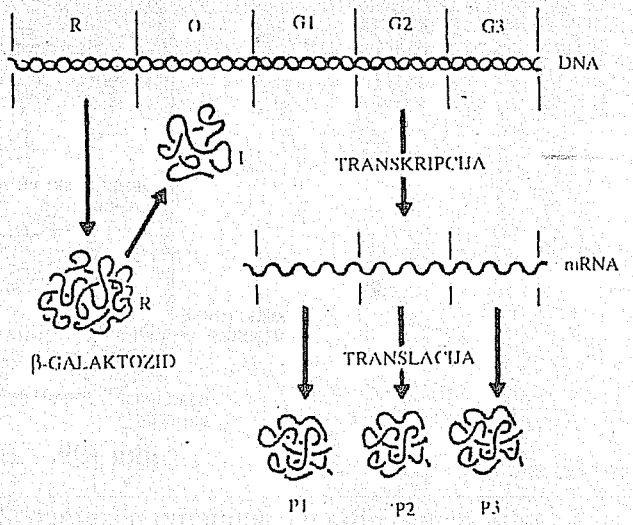
Na ovaj način se često odigrava kontrola u sintezi proteina.

Kontrolu sinteze proteina vrši poseban protein **represor (Re)**, koji se sintetizuje pod uticajem **regulatornog gena (R)**. Ako je represor vezan za **strukturni gen (operon, O)**, ne odigrava se transkripcija. Sjedinjavanjem **induktora** za represor, ovaj postaje nesposoban da se veže za DNA pa počinju procesi transkripcije i translacije (v. sliku 200).



Slika 200. – Kontrola sinteze proteina

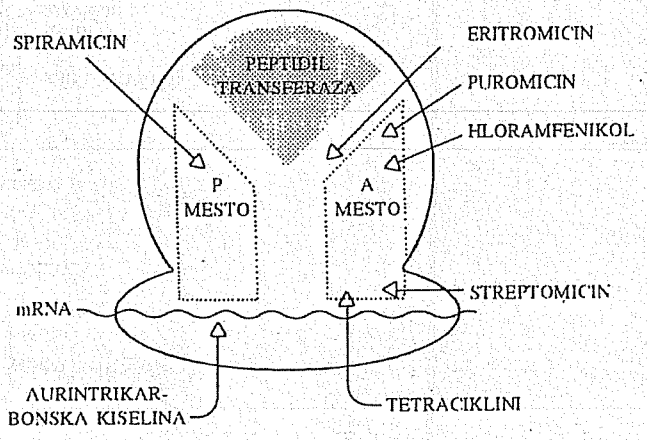
Tako, na primer, ako treba inicirati sintezu enzima β-**galaktozidaze**, koji katalizuje hidrolizu β-galaktozida, ova jedinjenja se, kao induktori, vezuju za represor. Nastali kompleks se odvaja od DNA i počinju svi procesi koji će dovesti do sinteze enzima β-galaktozidaze:



Inhibicija sinteze proteina bakterija antibioticima dovodi do njihovog uništenja.

Poznat je veliki broj lekova koji utiču na procese biosinteze proteina. Takvi su antibiotici različitih hemijskih struktura. Različita su mesta delovanja različitih antibiotika u složenim procesima koji se odigravaju pri sintezi proteina. Neki utiču na iniciranje sinteze, drugi na prepoznavanje kodona, na aktivnost enzima ili na terminaciju polipeptidnog niza.

Primeri nekih načina na koji antibiotici utiču na biosintezu proteina dati su na slici 201.



Slika 201. – Uticaj nekih antibiotika na biosintezu proteina

Rekombinantna DNA

Dugogodišnjim ispitivanjem proširena su i upotpunjena saznanja o strukturi i osobinama nukleinskih kiselina, kao i o mnogim enzimima vezanim za metabolizam ovih jedinjenja. Primenom ovih znanja omogućeno je ne samo

izolovanje nukleinskih kiselina, naročito DNA, već i posebnih delova molekula na kojima se nalaze pojedini geni. Izolovanje gena je bilo od značaja za razna istraživanja. Ugrađeni u molekule drugih DNA, izolovani geni su omogućili sintezu „veštačkih" DNA, koje su nazvane **rekombinantne DNA**. Ovakve DNA su se pokazale posebno značajnim za praktičnu primenu.

Najčešće se koriste plazmidi E. coli.

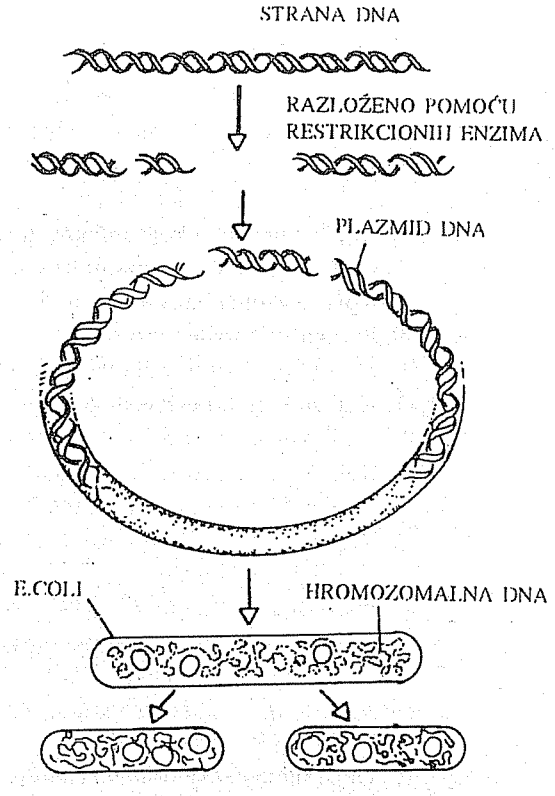
Pored bakterija, i kvasci mogu da proizvode proteine čoveka.

Prvo prenošenje delova DNA iz jedne vrste ćelija u druge obavljeno je kod nekih patogenih bakterija. Izmenjeni plazmid sadržavao je, u ovom slučaju, gen za sintezu enzima koji razlaže antibiotike i sprečava njihovo delovanje. Prenosom plazmida u patogenu bakteriju ona postaje rezistentna na antibiotike.

Za sintezu rekombinantnih DNA najčešće se upotrebljavaju male **cirkularne DNA nekih bakterija** ili **plazmidi**. Oni sadrže mali broj gena i veoma se lako izoluju iz bakterija. Iz izolovanih plazmida odvaja se deo genetskog materijala, a na njegovom mestu se ugrađuje izolovani gen, koji može poticati i iz ćelija sisara. Geni se iz DNA izoluju upotrebom posebnih, **restrikcionih enzima**, koji razlažu DNA na specifičnim mestima.

Danas je poznato oko 200 restrikcionih enzima.

Izmenjeni plazmidi sa ugrađenim genom ponovo se ubacuju u bakterije „domaćine", koje sada proizvode proteine „genetski programirane" (v. sliku 202).



Slika 202. – Rekombinantna DNA transkripcijom sintetizuje protein čiji je gen ubačen

Na ovaj način omogućene su sinteza i proizvodnja nekih važnih proteina u značajnim količinama, do kojih se na drugi način veoma teško dolazi (kao što su insulin, hormon rasta ili interferon).

Nasledne bolesti

Nasledne bolesti su retke i neizlečive.

Danas se zna da oko dve hiljade bolesti čoveka su direktne ili indirektne posledice promena u informacijama koje nose i koje se prepisuju sa DNA. Ove se promene, pre svega, ogledaju u sintezi promenjenih proteina, od kojih su posebno značajne izmenjene aktivnosti enzima.

Iako se nasledne bolesti mogu, u najvećem broju slučajeva, primetiti kliničkom slikom ili ustanoviti genetskom analizom, tačna potvrda mesta, metaboličkog uzroka „greške" određuje se biohemijskim istraživanjima i analizom. Od naročitog značaja za dijagnozu su biohemijski parametri kojima se utvrđuje promenjena aktivnost najvažnijih enzima ili promenjeni sadržaj normalnih ili neuobičajenih metaboličkih proizvoda.

Neke nasledne bolesti su u Udžbeniku već opisane.

U prethodnim glavama opisani su mnogi primeri naslednih bolesti. Tako su dati primeri naslednih poremećaja u metabolizmu ugljenih hidrata, proteina i aminokiselina, hemoglobina, lipida i nukleotida.

Pored ovih, poznat je i veliki broj drugih bolesti koje nastaju usled naslednog poremećaja u metabolizmu drugih biomolekula ili funkciji nekih telesnih sistema. Tako su poznate nasledne bolesti u čijoj osnovi leže poremećaji u funkciji lizozoma, u procesu koagulacije krvi ili metabolizma u eritrocitima ili u funkciji eritrocitne membrane, u metabolizmu mikroelemenata ili biosintezi hormona.

Građa opisana u ovom odeljku je složena, ali je i savremena i aktuelna. Zato vam pitanja sigurno neće biti teška i neinteresantna.

1. Iz čega se sastoje nukleinske kiseline?
2. Šta su a) nukleozidi, b) nukleotidi, c) nukleinske kiseline?
3. Kako se zovu monomeri nukleinskih kiselina?
4. Koje se azotne baze dobijaju hidrolizom DNA a koje hidrolizom RNA?
5. Kako se zove nukleozid a kako nukleotid koji sadrži guanin?
6. Koje su razlike a koje sličnosti u strukturi DNA i RNA?
7. Da li par A-T može graditi tri vodonične veze?
8. Koja se azotna baza nalazi u molekulu DNA nasuprot a) timinu, b) citozinu?
9. Iz čega je izgrađen hromatin?
10. Šta su hromozomi a šta nukleozomi?
11. Koji su krajnji proizvodi katabolizma purinskih a koji pirimidinskih baza?
12. Da li postoje nasledni defekti u metabolizmu nukleotida? Koje su posledice?
13. Kako se zove proces koji vodi do udvostručavanja DNA i gde se odvija?
14. Koji su faktori potrebni za replikaciju?
15. Koja vrsta RNA diriguje sintezu proteina, a koja prenosi aminokiseline?
16. Koje su razlike a koje sličnosti između mRNA, tRNA i rRNA?
17. Šta su kodoni, antikodon a šta genetski kod?
18. Koje aminokiseline odgovaraju kodonima na mRNA: CCU, AGA, GAA, AAG a koje tripletima baza na DNA: GGA, TCA, TTC, GAT?
19. Koje su od navedenih zamena aminokiselina posledica zamene samo jedne azotne baze: Met-Arg, Pro-Ala, Glu-His?
20. Opiši molekulske osnove anemije srpastih ćelija.
21. Kakva je sekvenca baza na mRNA potrebna za sintezu pentapeptida Met-Ala-Tyr-Ser--Tyr?
22. Koji su enzimi u ribozomima značajni za procese sinteze proteina i koje reakcije katalizuju?
23. Kako neki antibiotici deluju na sintezu proteina a kako neke vrste zračenja? Objasniti na molekulskom nivou.
24. Šta su plazmidi a šta rekombinantna DNA?
25. Koji su mogući uzroci nastanka naslednih bolesti?

Indeks pojmova

A

acetil CoA 65, 67
acetal fosfatidi 195
acido-bazna ravnoteža 23
acidoza 28, 29, 30, 80
ACTH 171
adenin 266
adenilat ciklaza 240
adenozin 268
adenozin monofosfat (AMP) 14, 167
adenozin difosfat (ADP) 14, 165
adenozin trifosfat (ATP) 14, 167, 268
adenozin-3,5-ciklični monofosfat (cAMP) 240
adrenalin 253
aerobni metabolizam 58
aktivatori 158
aktivni centar 153
alantoin 270
albinizam 113
aldosteron 98, 254, 258
aldolaza 62
albumin 113
alanin transferaza (ALT) 180
alkaloza 28, 31
alkalna fosfataza 59, 180
alkaptonurija 129
alkoholna fermentacija 64
alosterični enzimi 159
α-amilaza 54
α-amiloza 47
amilopektin 47
aminokiseline 88, 89, 116
aminopeptidaze 109, 117, 118
anabolizam 5, 11
anaerobni metabolizam 58, 63
androgeni hormoni 199, 254, 259
androsteron 259
anemija srpastih ćelija 145, 285
angiotenzin 258, 259
angiotenzinogen 259
antidiuretički hormon 244
apoenzim 151
apolipoproteini 207
arginaza 124
aspartat transferaza (AST) 122, 178
ATP-sintetaza 234

B

bilans arota 116
biliverdin 146
bilirubin 146
biohemija 5
bioelementi 7
biomolekuli 8
biomakromolekuli 8
biogeni amini 120
biuretska reakcija 96

C

celuloza 48
celulaza 51
ceramid 195
cerebrozidi 195, 196
ciklus trikarbonskih kiselina 56, 65, 67, 69
ciklus limunske kiseline 67
ciklus masnih kiselina 213
ciljna tkiva 236, 239
cirkularna DNA 293
citohromi 232
citohrom oksidaza 232
citozin 267
C-peptid 74

D

dehidrogenaze 171, 232
dehidratacija 19, 21, 245
dehidroepiandrosteron 211, 275
denaturacija 108
dezaminacija 122
dezoksihemoglobin 141
dezoksiribonukleinska kiselina (DNA) 266
diabetes 78
dipeptid 95, 96
dipeptidaze 117, 118
disaharidaze 55
DNA – polimeraza 279

E

egzopeptidaze 109, 118
elastaza 160
elektroforeza proteina 111
endopeptidaze 109, 117
enterokinaza 118
enzimi 11, 150
epinefrin 128, 253
ergosterol 198
ergokalciferol 203
esencijalne aminokiseline 119
esencijalne masne kiseline 187
esencijalni bioelementi 7
esteraze 172
estradiol 199, 254, 261
estriol 261
estron 254, 261
estrogeni 199, 254, 261

F

faktori oslobađanja 252
fenilalaninemija 128
fenilketonurija 128
fetalni hemoglobin 137
fibrilarni proteini 114
flavinski nukleotidi 14
flavin mononukleotid (FMN) 14, 164
flavin adenin dinukleotid (FAD) 14, 164
flavoproteini 232
folna kiselina 162, 167
folikulostimulirajući hormon (FSH) 260
fosfataze 156, 172
fosfolipaze 193, 211
fosfolipidi 184, 191
fosfogliceridi 191
fosfoproteini 113
fosfatidilna kiselina 191, 219
fosfatidilholin 192
fosfatidiletanolamin 192
fosfatidilserin 192
fosfatidilglicerol 195
fosfatidilinozitol 192
fotosinteza 12, 32
fototrofni organizmi 12
fruktozurija 63, 84
funkcionalni proteini 88

G

galaktozidaza 292
galaktozemija 42
galaktozurija 42, 84
gangliozidi 195, 196
gastrin 117
geni 266
genetski kod 282, 283
glikogen 49, 65
glikogeneza 56, 66, 71
glikogenoliza 56, 66, 71
glikozidaze 55, 172
glikozidna veza 41
glikoliza 56, 57, 58, 61
glikozaminoglukani 50
glikozilovanje proteina 83, 86
glikolipidi 196
glikozilovani hemoglobin 83
glicerofosfolipidi 184
glikogen depo bolesti 66
glikoproteini 51, 113
glikoholna kiselina 223
glikogene aminokiseline 126
globulini 113, 133, 135
globularni proteini 114
glukokortikoidni hormoni 19, 254, 257, 258
glukoneogeneza 56, 66, 71, 126
glukoza tolerans test 86
glutation 131
glukozurija 39, 84
glukagon 72, 74, 77
glutelini 113
glutamat dehidrogenaza 123
γ-glutamiltransferaza (γ-6T) 180
gonadotropni hormoni 239
guanin 266

H

α-heliks 103
helikaza 279
hemoglobin 83, 107, 136, 137
hem 135
hemoproteini 113, 137
hemoglobin S (hbS) 144
hemoglobinske varijante 144
heparin 50
heteropolisaharidi 46
hidratacija 19, 21, 245
hidrolaze 172
hidroksilaze 271
hilomikroni 206, 225
histoni 113, 266, 275
himotripsin 109, 117, 118
himotripsinogen 118, 160
HDL 206, 228
hipoksantin 285
hipoglikemija 72, 87
hipoproteinemija 132
hipolipoproteinemija 230
hipotireoidizam 253
hiperamonijemija 126
hiperurikemija 270
hiperinsulinizam 87
hiperglikemija 72
hiperproteinemija 132
hiperbilirubinemija 148
hiperlipoproteinemija 229
hiperkalcijemija 249
hiperfosfatemija 249
hipertireoidizam 253
holoenzim 151
holekalciferol 202
holna kiselina 200, 223
homogentizinska kiselina 127, 129
homopolisaharidi 42
hormoni 11, 74, 77, 236
hormon rasta 79, 242
hormoni oslobodioci 238
hormoni neurohipofize 258
hromoproteini 276
hromozomi 276
hromatin 266, 275

I

insulin 72, 99
insulinaza 75
insulinoma 87
inozitol trifosfati 194
inozin 56
informaciona RNA (mRNA) 279
intrinsic faktor 170
imunoglobulini 83, 135
inhibitori 157
izoluzimi 176
izomeraze 173
izoelektrična tačke 42, 90

K

kaboksihemoglobin 143
karboksipeptidaze 109, 117, 118
karboanhidraza 25, 142, 150
karbamoil fosfat 124
karbaminohemoglobin 142
karbamid 119, 124
kardiolipini 195
kalcitonin 246, 248
kadaverin 121
katabolizam 5, 11
katalitički proteini 114
katal 183
kateholamini 74, 77, 251
kefalin 192
keratini 113
ketoacidoza 80
ketonska tela 80
ketonemija 81
ketonurija 81
ketogene aminokiseline 126
kisela fosfataza (ACP) 156
kobalamin 162, 169
kodon 282, 301
koenzim A 65, 168
koenzimi 151, 161
kolageni 113
kompetitivna inhibicija 169
konkurentna inhibicija 169
Korijev ciklus 73
koproporfirin (COPRO) 136
kortizol 74, 196, 254, 257
kortikosteroidi 254
kortikotropni hormon (ACTH) 239
kreatin 128
kreatin kinaza 177
Krebsov ciklus 67
kružna DNA 294

L

laktaza 56
laktatna acidoza 64

laktat dehidrogenaza (LDH) 63, 171, 176, 178
laktozurija 84
LDL 206, 226, 277
lecitin 18
liberilini 22
liaze 173
ligaze 182, 279
lipaza 172, 182, 211
lipidi 9, 184
lipoproteini 113, 184, 205, 225
lipoproteinska lipaza 225, 227
lipogeneza 71, 219
litoholna kiselina 223
luteinizirajući hormon (LH) 260

M

maltaza 55
masna jetra 220
masne kiseline 184, 185, 213
metabolizam 5, 11
metabolička acidoza 30, 64
methemoglobin 143
methemoglobinemija 143
metaloporfirini 136
metaloproteini 113
mehanizam povratne sprege 239
Mihaelisova konstanta 152
mikroelementi 7
mineralokortikoidi 198, 254
mioglobin 106
monosaharidi 32
mokraćna kiselina 118, 269
mutacije 283

N

β-nabrana struktura 99, 103
nasledne bolesti 294
negativna povratna sprega 161
neurohormoni 236
nikotinska kiselina 162, 164
nikotinamid adenin dinukleotid (NAD) 13, 163
nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADP) 13, 163
noradrenalin 253
norepinefrin 128, 253
nukleinska kiselina 9, 11, 265
nukleoproteini 113
nukleotidi 268
nukleozomi 275
nukleozidi 269

O

odbranbeni proteini 114
β-oksidacija masnih kiselina 213
oksidativna fosforilacija 232, 234
oksidativna dezaminacija 94
oksihemoglobin 141, 143
oksidoreduktaze 171
oksigenaze 171
oksidaze 171
oksitocin 244
oligosaharidi 32, 44
oligomerni proteini 107
operon 291
ornitinski ciklus 124
orotska acidurija 271

P

paratiroidni hormon 246, 248
pantotenska kiselina 162, 168
peptidna veza 94
peptidaze 109, 118
peptidiltransferala 288
pepsinogen 117
pepsin 109, 117
pentozurija 84
piridoksal 166
piridoksin 162, 166
piridoksamin 166
pirimidinske baze 116, 266
pirimidinski nukleotidi 232
piruvat dehidrogenaza 64
plazmogeni 191, 195
plazmidi 293
proelastaza 160
progesteron 254, 261
prolamini 113
protamini 113
proteini 9, 88, 97, 115, 116
proteoglikani 52
proteaze 116
protoporfirin 136
prostaglandini 184, 188
prosti proteini 45
prostatične grupe 151, 161
prokarboksipeptidaze 160
proinsulin 74
pregnenolon 269
proteinurija 136
porfobilinogen 138
porfirini 136
porfirije 140
polipeptidi 97
polisaharidi 9, 46
purinske baze 116, 266
puferi 22
putrescin 121

R

receptori 236, 239
respiratorni niz 68, 231
replikacija 277, 278
rekombinantna DNA 292
restrikcioni enzimi 293
represor 291
respiratorna acidoza 28, 29
regulatorni proteini 105
renin 258
retinol 205
ribozomi 10, 280
ribozomalna RNA 279, 280
RIA (RNA) 243, 244
ribonukleinske kiseline 266, 279
riboflavin 162, 164
RNA-polimeraza 279

S

saharaza 55
sekundarna struktura 103
serotonin 120
sfingolipidi 184, 191, 195
sfingozin 195
sfingomijelin 195
sfingolipidoze 196
sintetaza masnih kiselina 216
skvalen 233
složeni lipidi 184
složeni proteini 113
steran 209
steroidi 184, 197
steroidni hormoni 197, 254
sterkobilin 147
sterkobolinogen 51
strukturni proteini 88, 114
stimulativni testovi 243
supresivni testovi 243
sulfonamidi 157, 167
sulfatidi 195

T

tauroholna kiselina 223
testosteron 199, 254, 259
tetrahidrofolna kiselina 167
test opterećenja 86
tercijarna struktura 103, 105
tiamin 162, 165
timin 266
tiroksin 250
tireotropni hormon 239, 250
tireoglobulin 250
tirozinoza 129
tiroidni hormoni 250
tokoferol 204
transportna RNA (tRNA) 279, 281
transaminacija 94, 121
transferaze 171
translacija 277, 286
transkripcija 277, 279
transport elektrona 232, 243
transaminaze 122, 190
translikaza 289
transportni proteini 114
triacilgliceroli 184, 188, 219
tripsinogen 118, 160
tripsin 109, 117, 118, 182
tropni hormoni 238, 242
trostruki heliks 103, 105

V

vazopresin 244
virusi 282
vitamini rastvorni u vodi 162
vitamini rastvorni u mastima 202
vitamin C 43, 162
vitamin B 162, 165
vitamin B_2 162, 164, 168
vitamin B_6 162, 166
vitamin B_{12} 162, 169
vitamin D 197, 248
vitamin D_2 202
vitamin D_3 202, 249
vitamin E 204
vitamin A 205
vitamin K 205
VhDL 206, 226
voskovi 190, 201

U

uracil 266
urea 116, 119, 124, 269
urea ciklus 124
urobilin 146
urobilinogen 146
uroporfirini 136
ugljeni hidrati 32

Ž

žučne kiseline 195, 211, 221
žučne boje 145

Ć

ćelijska membrana 209

Š

šećerna bolest 78

Z

zimogeni oblici 160

Dr Vidosava Đurđić: MEDICINSKA BIOHEMIJA za IV razred medicinske, veterinarske i srednje škole u delatnosti ličnih usluga • Osmo izdanje, 2013. godina • Izdavač: ZAVOD ZA UDŽBENIKE, Beograd, Obilićev venac 5 • www.zavod.co.rs • Likovni urednik: mr TIJANA RANČIĆ • Lektor: SELMA ČOLOVIĆ • Crteži: TATJANA MILIĆ • Grafički urednik: DUŠAN MILOSAVLJEVIĆ • Korektor: TAMARA MILIĆ • Obim: 37 štamparskih tabaka • Format 20x28cm • Rukopis predat u štampu januara 2013. godine • Štampanje završeno februara 2013. godine • Kompjuterska priprema „AS", Beograd • Štampa „Mladost grupa", Loznica.