

РЕФЕРЕНЦЕ И ПРЕПОРУЧЕНА ЛИТЕРАТУРА

1. Bali J., Thakur R., Poison as cure: A clinical review of botulinum toxin as an invaluable drug. *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis.* **2005**, 11(4) 412-421.
2. Fabbri A., Travaglione S., Falzano L., Fiorentini C., Bacterial protein toxins: current and potential clinical use. *Cur. Med. Chem.* **2008**, 15(11), 1116-1125.
3. B. G. Woodcock, N. Rietbrock, The forgotten cardiac glycoside of *Digitalis purpurea*. *Trends Pharmacol. Sci.* **1985**, 6(7), 273-275.
4. V. Ravichandran, P. K. Jain, R. K. Agrawal, Discovery of a new drug from old drug: an overview on selective optimization of side activities. *J. Pharm. Res.* **2007**, 6(4), 178-184.
5. Internet prezentacija www.wikipedia.org/wiki/water_intoxication
6. Internet prezentacija <http://msds.chem.ox.ac.uk/>: (http://cartwright.chem.ox.ac.uk/hsci/chemicals/hsci_chemicals_list.html <http://msds.chem.ox.ac.uk/consumer.html>)



Ружица НИКОЛИЋ, Милош ЂОРЂЕВИЋ, Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу
(e-mail: ruzicanf@yahoo.com, milosdjo@yahoo.com)

БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ НАТРИЈУМА И КАЛИЈУМА

У природним условима на Земљи, с већом или мањом осељивошћу, може да се докаже око 90 елемената који се налазе у различитим облицима у води, ваздуху, земљишту, стенама и живом свету. За развој и одвијање живота на Земљи непосредно су значајни биоелементи, њих двадесетак који су присутни у различитим биосистемима од оних најраспрострањенијих па до човека. Осам од ових елемената су неметали, остали су метали, а међу њима натријум и калијум једини од алкалних метала.

Основна физиолошка функција натријумових и калијумових јона је регулисање размене течности у организму. Иако су јако слични по хемијским својствима јони натријума и калијума имају различите "судбине" у организму. Јони натријума се прејужно налазе у ванћелијској течности, док се јони калијума налазе прејужно унутар ћелије. Различито понашање и улога јона ових метала у организму последица је разлике у величини ових (хидратисаних) јона.

Дневне потребе организма за натријумовим и калијумовим солима обезбеђују се уобичајеном нормалном исхраном: кухињска со, кромпир, парадајз, банана, диња, млечни и месни производи, јаја, хлеб и др.

НАЛАЖЕЊЕ И БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ

Натријум (Na) је елемент релативно заступљен у земљиној кори. Воде океана садрже у просеку око 2,6% NaCl или око 1,035% Na, што је око 80% растворних материја у океанима. Натријума има знатно више у водама него у литосфери. У земљиној кори се највише јавља у облику различитих алумосиликата, минерала халита (NaCl), чилске шалитре (NaNO₃), криолита (Na₃AlF₆), боракса (Na₂B₄O₇·10H₂O), и других минерала и соли.

Калијум (K) у земљиној кори има око 2,1%, што је веома високо учешће. Скоро 18% земљине коре чине минерали из групе фелдспата, у којима је калијум битан састојак, а који су у саставу различитих магматских стена. Најпознатији фелдспат је ортоклас (K,Na)AlSi₃O₈. Минерали калијума су силвин (KCl), леуцит (KAlSi₂O₄), мусковит (KAl₃Si₃O₁₀(OH,F)₂) и други. Калијум је у саставу и различитих сложених сулфата и фосфата, који се јављају као посебне минералне врсте.

Натријум је главни катјон екстрацелуларне течности. Укупно у организму одраслог човека има око 100 g натријума. Његова концентрација у крвној плазми износи од 135 до 145 mmol/dm³, што одговара концентрацији од око 3.35 g/dm³. У ћелијама, Na има много мање, око 14 mmol/dm³, што је 10 пута нижа концентрација у односу на екстрацелуларну течност.

Хранљиве супстанце садрже релативно мало Na па се он уноси у организам најчешће као додаток хране, у облику кухињске соли. Дневне потребе се процењују на 5-15 g NaCl, а код дојенчета на 25 mg/kg телесне масе. Око 1/3 укупног Na у организму налази се у неорганском делу скелета у костима, а највећи део се налази у екстрацелуларној течности организма.

У организму одраслог човека има око 150 g калијума. K је интрацелуларни јон и неравномерно је распрострањен у интра- и екстра-целуларној течности, при чему његова концентрација у интрацелуларној течности износи од 130-157 mmol/dm³, а у екстрацелуларној свега око 5 mmol/dm³. Како је концентрација K у еритроцитима за око 30 пута већа него у серуму, најмања хемолиза еритроцита доводи до повећања концентрације калијума у серуму. Концентрацијски градијент K између интра- и екстра-целуларне течности одржава

се активношћу натријум-калијум АТР-азе (Na^+ - K^+ АТР-азе) која активно транспортује K у ћелије.

ФУНКЦИЈЕ НАТРИЈУМА

- као главни катјон екстрацелуларне течности натријум доприноси одржавању и регулацији осмотског притиска крвне плазме и других екстрацелуларних течности,
- учествује у регулацији ацидобазне равнотеже као активна компонента бикарбонатног и фосфатног пуферског система,
- давалац је хлорида (у облику NaCl) при синтези HCl желудачног сока,
- има значајну улогу у одржавању мембранског потенцијала као и у процесу раздражења (ексцитације) ћелијске мембране.

ФУНКЦИЈЕ КАЛИЈУМА

- калијум утиче на мишићну активност нарочито на активност срчаног мишића. Антагонист је калцијума по ефекту на срчану фреквенцију,
- представља главни неоргански пуфер ћелија где улази у састав фосфатног пуферског система,
- активно регулише осмотски притисак у ћелији као главни интрацелуларни катјон,
- одређује потенцијал мировања и доприноси настанку неуромишићне раздражљивости,
- неопходан је као активатор неких ензима, посебно пируват киназе.

АКТИВАН ПОСРЕДОВАН ТРАНСПОРТ

Ћелијске мембране садрже бројне транспортне системе који захтевају утрошак енергије за преношење супстанци кроз мембрану. Сви транспортни системи имају исте опште карактеристике: структурна специфичност за супстанце које се преносе, преношење кинетиком засићења и могућност инхибиције. Пошто се транспорт одвија уз утрошак енергије, могуће је да се одвија насупрот концентрационом градијенту. Ако се извор енергије елиминише или инхибира транспортни систем неће функционисати.

Активни транспортери могу да се класификују на:

- Примарне транспортере који захтевају директан утрошак АТР-а,
- Секундарне транспортере који користе трансмембрански електрохемијски градијент Na^+ ; код овог типа транспорта метаболичка енергија у облику АТР се не користи директно за кретање молекула кроз мембрану, већ за одржавање градијента Na^+ , који омогућава кретање молекула симпорт и антипорт механизмом.

ПРИМАРАН АКТИВАН ТРАНСПОРТ

Транслокација Na^+ и K^+ (Na^+ - K^+ *џумпа*)

Све ћелије сисара садрже Na^+ - K^+ - антипорт систем који користи директну хидролизу АТР-а за кре-

тање молекула, па стога спада у примаран активан транспортни систем. У овом процесу истовремено се дешавају:

- хидролиза АТР-а уз помоћ ензима Na^+ , K^+ -АТР-азе, и
- пролазак јона Na^+ и K^+ кроз мембрану насупрот концентрационом градијенту, (Na^+ излази из ћелије, K^+ улази у ћелију), и уз помоћ протеина транспортера који се назива и Na^+ - K^+ пумпа.

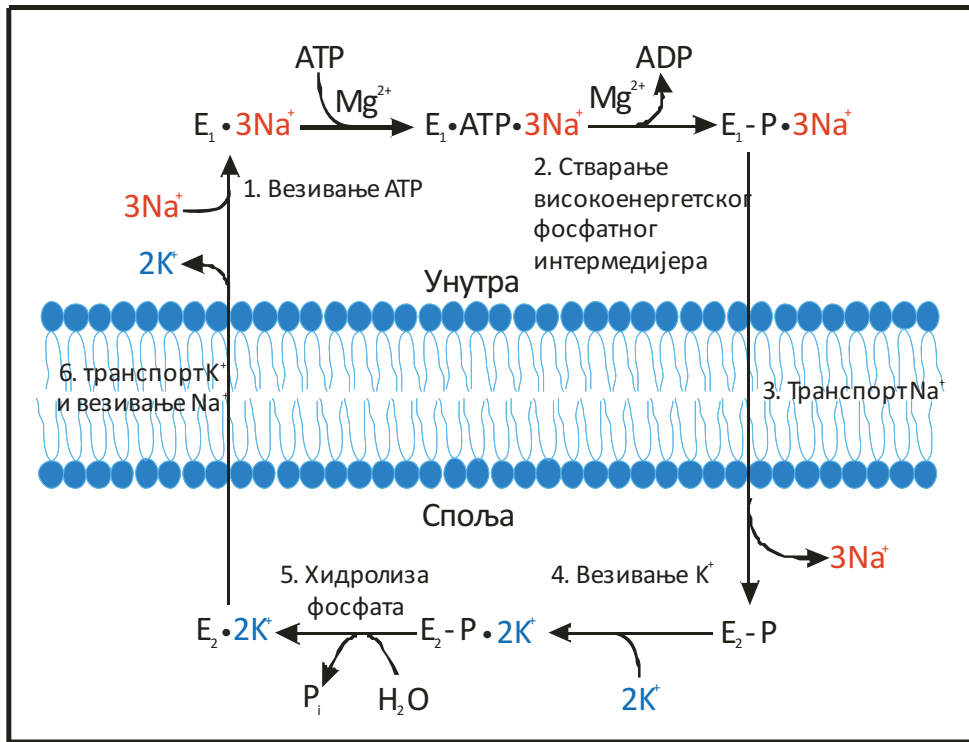
Све ћелијске мембране могу да катализују реакцију разлагања АТР-а уз помоћ ензима Na^+ , K^+ -АТР-азе који захтева присуство јона Na^+ на унутрашњој страни и јона K^+ на спољашњој страни мембране; ензим захтева такође и присуство јона Mg^{2+} јер је супстрат углавном Mg -АТР, а не слободан АТР. АТР мора да се налази у ћелији, а хидролиза АТР-а је увек праћена изласком 3 јона Na^+ из ћелије и уласком 2 јона K^+ у ћелију. Према томе, способност ћелије да транспортује Na^+ и K^+ јоне у тесној је вези са активношћу АТР-азе.

Ензим Na^+ , K^+ -АТР-аза је типичан интегрални мембрански протеин, саграђен од две веће α -јединице и две мање β -јединице, на које су везана два полисахаридна ланца. АТР се везује за α -субјединице са унутрашње стране мембране, а на тим истим субјединицама са спољашње стране мембране налазе се места за везивање кардиотоничних гликозида, који су инхибитори овог ензима, а тиме и транспорта Na и K .

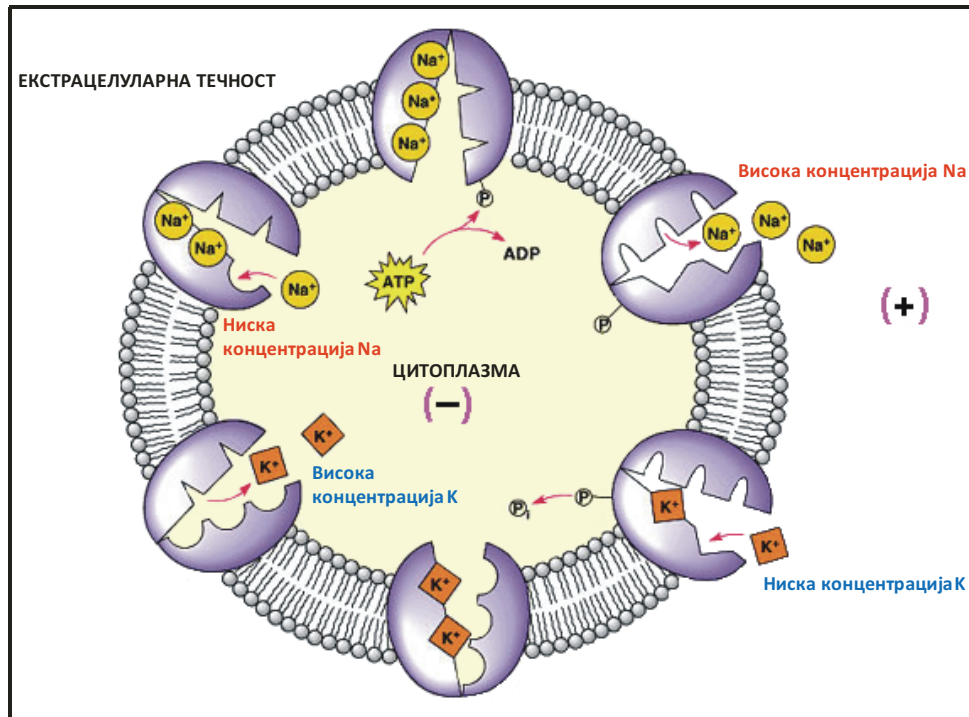
Транспорт Na^+ и K^+ јона се одвија антипорт механизмом уз наизменичну фосфорилацију и дефосфорилацију α -субјединица, што је праћено конформационим променама ензима.

Хипотетички механизам транспорта може да се опише на следећи начин:

1. у иницијалном стању ензим је дефосфорилисан и има велики афинитет за везивање Na^+ јона; присуство Na^+ са унутрашње стране мембране изазива отварање пумпе и ензим преузима 3Na^+ из цитоплазме,
2. везивање Na^+ јона омогућава фосфорилацију ензима, односно везивање АТР за α -субјединице; за фосфорилацију ензима неопходно је и присуство јона Mg^{2+} са унутрашње стране мембране,
3. после хидролизе АТР ензим остаје у облику високоенергетског фосфатног интермедијера који има промењену конформацију у односу на нефосфорилисани ензим,
4. конформациона промена ензима условљава да се смањује афинитет ензима за натријум и 3 јона Na^+ бивају избачени из ћелије,
5. избацивање Na^+ из ћелије и присуство K^+ јона у спољашњој средини доводи до отварања пумпе са спољашње стране и преузимање 2K^+ , јер фосфорилисани ензим има велики афинитет за везивање калијума,
6. везивањем K^+ отпочиње дефосфорилација, односно одвајање фосфата од ензима,

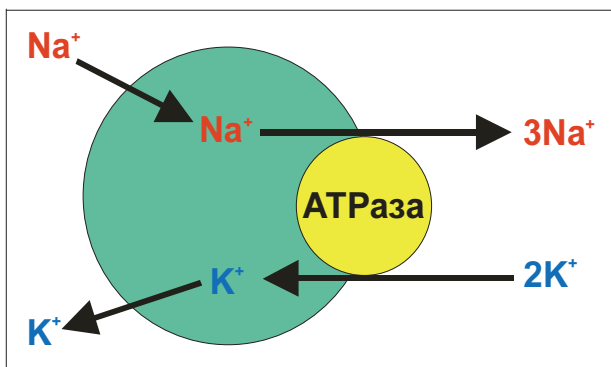


Слика 1. Механизам активног транспорта Na^+ и K^+ помоћу Na^+ , K^+ - АТФ-азе.



Слика 2. Шематски приказ механизма активног транспорта

7. дефосфорилисани ензим опет мења конформацију и у тако промењеном конформационом облику има мањи афинитет за K^+ , што изазива убацавање 2K^+ пумпом у унутрашњост ћелије,
8. пумпа се враћа у иницијално дефосфорилисано стање, односно отвара се са унутрашње стране, везује Na^+ и цео процес поново отпочиње.



Слика 3. Резиме активног транспорта

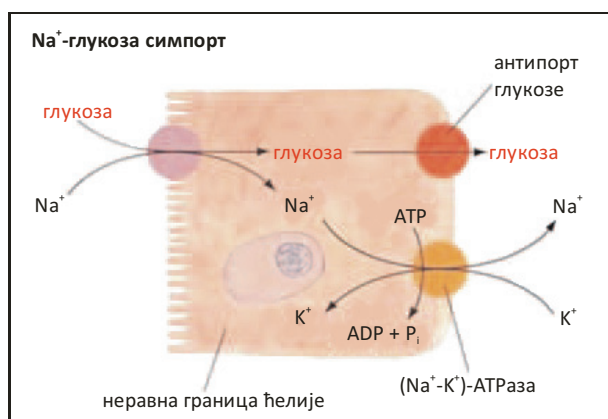
Резиме овог процеса би био да се у току хидролизе једног молекула АТР из ћелије избаце 3 јона Na^+ а у ћелију убаце 2 јона K^+ и у току тог процеса ензим наизменично прелази из једног конформационог стања у друго, која се карактеришу различитим афинитетима за Na^+ и K^+ јоне.

СЕКУНДАРАН АКТИВАН ТРАНСПОРТ

Секундарни транспортни системи као извор енергије користе електрохемијски градијент јона Na^+ , што представља главну разлику са примарним активним транспортним система који користе хидролизу АТР као извор енергије. Секундарним транспортом се преносе угљени хидрати, аминокиселине, хлориди и Ca^{2+} јони.

У овом процесу нема директног утроска АТР, апсолутно је зависан од транспорта Na^+ и са сваким јоном Na^+ преноси се један молекул друге супстанце.

Na^+ и други молекули преносе се симпорт или антипорт транспортом у коме се Na^+ увек преноси у правцу концентрационог градијента, а други молекул може да се преноси и насупротив концентрационом градијенту.



Слика 4. Шематски приказ симпорт транспорта глюкозе помоћу Na^+ .

Хемијски механизам симпорт транспорта се може приказати преко следећих процеса:

1. Na^+ јони и молекули који се транспортује кооперативном интеракцијом везују за протеин носач,

2. везивање два лиганда за протеин носач изазива конформациону промену протеина, што условљава кретање везаних молекула кроз мембрану, тако да они долазе у контакт са цитосолом са друге стране мембране,
3. долази до одвајања Na^+ везаног за носач и он прелази у цитосол, јер је концентрација Na^+ у ћелији нижа,
4. одвајање Na^+ од протеина носача доводи до нове конформационе промене, која као последицу има смањен афинитет и за други лиганд, па се и он одваја од носача и прелази у ћелију,
5. у току овог транспорта смањује се електрохемијски градијент јона натријума јер Na^+ прелази у ћелију, и да би процес могао даље да тече потребно је да се тај електрохемијски градијент регенерише, односно потребно је да се јони Na^+ избаце из ћелије, што се обавља Na^+ , K^+ -пумпом,
6. за функционисање Na^+ , K^+ -пумпе троши се један молекул АТР-а за транспорт 3 јона Na^+ ; како се уз сваки Na^+ транспортује један молекул друге супстанце, то значи да се за транспорт тог молекула потроши 1/3 молекула АТР, али не као директан извор енергије, него као енергија за регенерацију, односно одржавање електрохемијског градијента Na^+ .

Тзв. симпорт–транспорт Na^+ -глюкозе, односно симултано кретање глюкозе и Na^+ у истом правцу, одвија се у мембранама бубрежних тубула и интестиналног епитела, мада и друге ћелије могу имати сличне транспортне системе. Транспорт глюкозе обавља захваљујући транспорту јона Na^+ који се крећу у правцу концентрационог градијента. Како се уз сваки Na^+ транспортује један молекул глюкозе, то значи да се за транспорт једног молекула глюкозе потроши 1/3 молекула АТР, али не као директан извор енергије, него као енергија за регенерацију, односно одржавање електрохемијског градијента Na^+ .

Супстанце као што су, на пример отровни гликозид уабаин, које инхибирају синтезу АТР, смањују концентрацију АТР у ћелији, што као последицу има смањен транспорт глюкозе јер нема енергије за регенерацију електрохемијског градијента Na^+ јона.

Аминокиселине се у луминалним епителним ћелијама интестинума (танког црева) транспортују на сличан начин као и глюкоза, односно транспортним системом који зависи од Na^+ јона. Симпорт механизмом се транспортују хлориди у танком цреву заједно са натријумом, а антипорт механизмом се транспортују јони Ca^{2+} из ћелије.

МЕТАБОЛИЗАМ Na

У регулацији промета натријума основна улога припада алдостерону који на нивоу бубрега омогућава реапсорпцију Na , а излучивање K . Регулација хомеостазе Na и воде је уско повезана, те отуда сваки поремећај регулације Na праћен је адекватним поремећајем регулације воде и обрнуто.

Ресорпција Na обавља се у танком цреву механизмом активног транспорта. Елиминација се одвија путем зноја и урина. Феџес садржи веома мало Na, тако да се 95% Na који се губи из организма излучује урином. Дневно се урином излучи 10-15 g NaCl. Изузетак настаје код опсежних дијареја, када се због немогућности апсорпције Na, велика количина губи феџесом.

МЕТАБОЛИЗАМ K

Екстрацелуларна концентрација K примарно је контролисана од стране бубрега, јер се на нивоу проксималних тубула из примарног гломеруларног филтрата врши комплетна реасорпција K. Секреција K остварује се на нивоу дисталних тубула и сабирних каналића у замену за јон натријума. Ову секрецију K тј. реасорпцију Na контролише алдостерон. Секрецију K односно екскрецију овог катјона преко бубрега, урином, одређују следећи фактори:

- количина натријума који се реасорбује,
- однос између H^+ и K^+ јона у дисталним тубулима и сабирним каналићима бубрега,
- способност тубула да излучују H^+ и замењују га за Na^+ ,
- концентрација алдостерона у плазми, и
- брзина протока тубуларне течности.

У условима смањене концентрације K, бубрежне ћелије као и све друге ћелије у организму, почињу уместо K^+ јоне да користе протоне H^+ у размену за Na^+ . Због тога расте концентрација H^+ у ћелијама што доводи до интрацелуларне ацидозе. На нивоу бубрега уместо обавезног губитка калијума, који износи 16 mg на дан, долази до већег излучивања H^+ , јер се у оваквим условима врши реасорпција Na^+ на рачун H^+ уместо на рачун K^+ . Убрзаним излучивањем водоникових јона урином, ствара се више бикарбонатног јона који прелази у екстрацелуларну течност и крв заједно са реасорбованим натријумом. Због поменутих механизма у хипокалијемiji настаје екстрацелуларна алкалоза и интрацелуларна ацидоза. Управо налаз хипокалијемije праћен високом концентрацијом бикарбоната у плазми много више говори о недостатку K, који се појављује чешће, него о метаболичкој алкалози, која настаје ређе. Обрнуто, хиперкалијемija је због уласка K^+ у ћелије и изласка H^+ праћена интрацелуларном алкалозом и екстрацелуларном ацидозом.

ПОРЕМЕЋАЈИ МЕТАБОЛИЗМА Na

Поремећаји у регулацији метаболизма Na могу узроковати *хио-* и *хиер-наиријемiju*.

Хионаиријемija. До праве хипонатријемije најчешће долази после великих губитака гастроинтестиналне течности код обимних повраћања, када је губитак Na праћен губитком течности у већој или мањој мери. Ову хипонатријемiju обично прати дехидратација организма. Хипонатријемija може бити условљена и губитком Na преко бубрега због инсуфицијенције

коре надбубрежне жлезде и неадекватног лучења алдостерона.

Концентрација Na у серуму не мора тачно одражавати његову укупну количину у организму. Сnižена концентрација Na у серуму много је чешћи знак да воде има сувише, него да недостаје натријум.

Хиернаиријемija. Повишена концентрација Na у серуму (хипернатријемija) настаје ређе од хипонатријемije. Настаје код оштећења бубрега, код већег губитка воде него Na из организма, код хипералдостеронизма и хиперадреноркортицизма, тзв. Cushing-ов синдром.

ПОРЕМЕЋАЈИ МЕТАБОЛИЗМА K

Промене концентрације K доводе до два основна поремећаја: *хио-* и *хиер-калијемije*.

Хиокалијемija. Обично настаје због недостатка калијума у условима када се K појачано губи из организма преко бубрега или дигестивног система. С друге стране, хипокалијемija може постојати и када калијума има довољно, али је компромитована редистрибуција калијума између екстра- и интрацелуларног простора, као што је случај у алкалози.

Често је хипокалијемija последица деловања различитих терапеутских средстава, као што су диуретици који узрокују губитак K или примена инсулина. Тако нпр., K се у плазми може нагло снизити после терапије инсулином. Наиме, инсулин поспешује улазак глукозе у ћелије, и убрзава деловање пумпе за натријум којом се избацује Na из ћелије у замену за K.

Узроци који доводе до хиокалијемije: појачан губитак калијума из организма, губитак преко бубрега, дијареја, дуготрајно повраћање, дуготрајна употреба пургатива (лаксантних средстава), смањен унос K, хронично гладовање, алкалоза, терапија инсулином и др.

Хиеркалијемija. До хиперкалијемije најчешће долази када калијум излази из ћелија брже него што се излучује из организма.

Узроци настјанка хиеркалијемije: повећање укупног садржаја калијума у организму, трансфузије крви, недовољна екскреција K преко бубрега, Addison-ова болест, тешко оштећење ткива, интензиван катаболизам, системска ацидоза и други.

Клиничке манифестације поремећеног метаболизма калијума најчешће су последица деловања на неуромускуларну раздражљивост и рад срца. Хипокалијемija значајно смањује ексцитабилност ћелијских мембрана, компромитујући неуромускуларну трансмисију, што има за последицу мишићну слабост и хипотонију. Поред ових неуромускуларних поремећаја запажају се промене у раду срца као што су аритмије, тахикардија и дилатација срца са тзв. галопним ритмом.

С обзиром да хиперкалијемija често без претходних симптома доводи до акутног затајивања срца, многи је називају "убицом без најаве".

Abstract

BIOLOGICAL IMPORTANCE OF SODIUM AND POTASSIUM

Ružica Nikolić, Miloš Đorđević, Faculty of Sciences and Mathematics, University of Niš

About 90 elements can be identified, in natural conditions on the Earth. They can be found in nature in different forms: in water, atmosphere, soil, rocks and environment. Bioelements are very important for development of life on the Earth. Twenty of them are considered to be important in various biosystems. Eight of these elements are nonmetals, the rest are metals, out of which sodium and potassium being the most important.

Basic physiological function of Na⁺ and K⁺ ions is regulation of fluid exchange in organism. Na⁺ ions are mainly located outside the cell (extracellular element); K⁺ ions are located inside the cell (intracellular element). Different behaviour and the roles that these ions play in the organism, is a consequence of their ion radius and hydration energy.

ЛИТЕРАТУРА

1. A. Ambrus, D. Chen, J. Dai, T. Bialis, R. A. Jones, D. Yang, (2006) Human telomeric sequence forms a hybrid-type intramolecular G-quadruplex structure with mixed parallel/antiparallel strands in potassium solution, *Nucleic Acids Res.*, **34**, 2723–2735.
2. B. Corry, S. H. Chung, (2006) Mechanisms of valence selectivity in biological ion channels, *Cell Mol. Life Sci.*, **63**, 301–315.
3. R. R. Crichton, (2008) Biological inorganic chemistry, Elsevier.
4. D. A. Doyle, J. M. Cabral, R. A. Pfuetzner, A. Kuo, J. M. Gulbis, S. L. Cohen, B. T. Chait, R. MacKinnon, (1998) The structure of the potassium channel: molecular basis of K⁺ conduction and selectivity, *Science*, **280**, 69–77.
5. E. Gouaux, R. MacKinnon, (2005) Principles of selective ion transport in channels and pumps, *Science*, **310**, 1461–1465.
6. V. Јанковић, (2002) Хемијски елементи, Завод за уџбенике и наставна средства, Београд.
7. Д. Ковачевић, Г. Бјелаковић, В. Ђорђевић, Ј. Николић, Д. Павловић, Г. Коцић, (1996) Биохемија, Савремена администрација, Београд.
8. R. MacKinnon, (2004) Potassium channels and the atomic basis of selective ion conduction (Nobel lecture), *Angew. Chem. Int. Edn.*, **43**, 4265–4277.
9. С. Спасић, З. Јелић-Ивановић, В. Спасојевић-Калимановска, (2000) Основи биохемије, Београд.
10. N. W. Tietz, (1997) Основи клиничке хемије, Веларта, Београд.
11. D. Voet and J. G. Voet, (2004) Biochemistry, 3rd edition, Wiley, Hoboken, NJ.
12. F. H. Yu, V. Yarov-Yarovo, G. A. Gutman and W. A. Catterall, (2005) Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily, *Pharmacol. Rev.*, **57**, 387–395.
13. www.cvphysiology.com
14. www.porpan.bio.miami.edu



ИСТОРИЈА ХЕМИЈЕ У СРБИЈИ



Снежана БОЈОВИЋ, Универзитет у Београду, Хемијски факултет
(e-mail: sbojovic@chem.bg.ac.rs)

ПРВИ УЏБЕНИК ХЕМИЈЕ У СРБИЈИ

Првим уџбеником хемије у Србији прогласићемо део уџбеника физике Вука Маринковића из 1851. године. Хемија се на Лицеју није предавала као засебна наука до 1853. године. Вук Маринковић¹, који је предавао физику, обухватио је у свом програму и хемију, па се и у уџбенику неколико поглавља односи на хемијске садржаје, односно на оно што се тада учило из хемије.

Потпуни наслов уџбеника или, боље рећи, прва страна гласи:

Начела физике за своје ученике, а и за самоуке. Написао Вук Маринковић, Медицине Доктор, у Лицејуму Књажевства Србској Физике Професор, друштва Србске словесности р. члан (Преједано

и одобрено од школске Комисије). Прва йола. О мерљивим и немерљивим вешћесѣвама (Са VI лиѣоѣраф. ѣаблица). У Беоѣраду 1851. При ѣравиѣлсѣвеној књиѣоѣечайњѣи кнаж. Србској.

Уџбеник се састојао из две књиге (прва: *О мерљивим и немерљивим вешћесѣвима*, 515 страна, друга: *О јесћесѣвеним йојавама у великом*, 286 страна). Од укупно 515 страна прве књиге, 70 се односи на хемијске садржаје (187–257. страна):

Глава осма. *О разнородном сродсѣву В. О разнородном, йрироду једно на друѣо дејсѣвујујуних маѣтерија мењајуњем, или хемичном сродсѣву*

¹ Вук Маринковић (1807–1859), лекар, професор и ректор Лицеја, предавао физику на Лицеју.