

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/283209753>

Biološki značaj magnezijuma

Article · October 2015

CITATION

1

READS

50

2 authors, including:



[Nenad S. Krstić](#)

University of Niš

36 PUBLICATIONS 30 CITATIONS

SEE PROFILE

За своје заслуге добио је племићку титулу сер. Године 1890. повукао се из бизниса. Умро је 1907. од запаљења плућа.

Перкин се сматра оснивачем органске хемијске индустрије у Енглеској. Најугледнији британски научни часопис за органску хемију носи његово име.

Abstract

FROM HISTORY OF CHEMISTRY - ALIZARIN

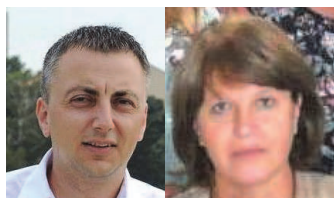
Ivan GUTMAN

University of Kragujevac, Faculty of Science

The article describes the history of the natural dyestuff alizarin, with emphasis on its chemical synthesis and industrial production. Brief biographies are given of Carl Gräbe, Carl Liebermann, and William Perkin, chemists who played the main role in alizarin's chemistry.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Neufeldt, *Cronologie Chemie 1800-1970*, Verlag Chemie, Weinheim, 1977.
2. Д. Грденић, *Повијест кемије*, Нови Либер, Загреб, 2001.
3. C. Reinhardt, A. S. Travis, Heinrich Caro and the Creation of Modern Chemical Industry, Kluwer, Dordrecht, 2000.
4. P. J. T. Morris, A. S. Travis, A history of the international dyestuff industry, *Amer. Dyestuff Rep.* **81** (1992) 49.
5. M. Phillips, The chemistry of anthraquinone, *Chem. Rev.* **6** (1929) 157.
6. М. Крајчиновић, *Боје и бојење*, Завод за издавање уџбеника, Београд, 1963.
7. R. Brightman, Perkin and the dyestuffs industry in Britain, *Nature* **177** (1956) 805.



Ненад С. КРСТИЋ, Ружица С. НИКОЛИЋ, Департман за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу
(e-mail: nenad.krstic84@yahoo.com)

БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ МАГНЕЗИЈУМА

Магнезијум је диометал есенцијалан за живи свет. Највећи део овог диометала код човека је присутан у костима. Овај интраћелијски јон је неопходан за функционисање великог броја ензима, затим нуклеинских киселина као и за процесе стабилизације ћелијске мембране. Флукс овог метала у организму регулише дијетивни и уринарни тракт. Поремећаји у метаболизму овог метала испољавају се као хипер- и хипо-магнезијемја. Редовном и разноврсном исхраном могу се обезбедити потребне количине магнезијума организму (зелено листасто поврће, орашасте плодове, минералне воде). У биљном свету овај метал је веома битан за процес фотосинтезе, јер је интегрална компонента хлорофила.

НАЛАЖЕЊЕ И ОСОБИНЕ

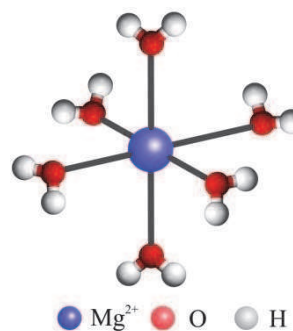
Магнезијум је по распрострањености шести елемент у литосфери ($O > Si > Al > Fe > Ca > Mg$), други у хидросфери (морска вода: $Na > Mg \sim Cl > K$) и четврти катјон у људском организму ($Ca > K > Na > Mg$). У литосфери је заступљен са око 2,7% и то у форми минерала карбоната $CaMg(CO_3)_2$ (доломит), сулфата $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (епсомит), затим хлорида $KMgCl_3 \cdot 6H_2O$ (карналит), силиката $(Mg, Fe)_2SiO_4$ (оливин), као и минерала вулканског порекла. [1,2] Просечан садржај магнезијума у морској води је око 1300 mg/L, док је највећи садржај овог метала карактеристичан за Мртво море (4700 mg/L). [3] Стална тврдоћа воде потиче од со-

ли магнезијума и калцијума (сулфати и хлориди). [4]

Организам одраслог човека садржи 22-26 g магнезијума. [5] У биљном свету магнезијум је саставна компонента хлорофила.

ХЕМИЈА МАГНЕЗИЈУМА

На основу електронске конфигурације Mg: $[Ar] 3s^2$ и физичко-хемијских особина магнезијум гради претежно јонска једињења са оксидационим бројем +2. Соли магнезијума се лакше растварају у води у поређењу са калцијумовим солима, па је из тог разлога магнезијум доступнији организмима. Иначе јони магнезијума и калцијума су антагонисти у биолошким процесима. [3]

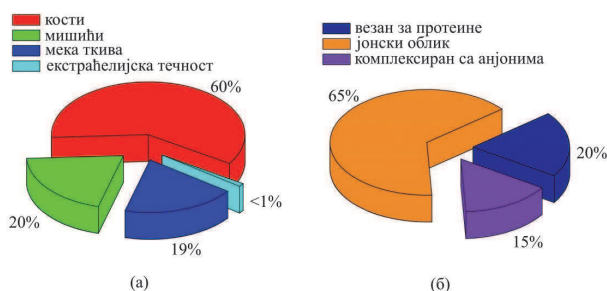


Слика 1. Mg^{2+} јон у октаедарској координацији са молекулима воде.

Као мали јон великог наелектрисања, „тврда“ Lewis-ова киселина, показује афинитет за везивање са кисеоником из воде или делова биомолекула. У поређењу са калцијумом овај метал показује мањи јонски радијус (0,086 nm насупрот 0,114 nm за Ca), и већу хидратациону енергију (-1922 kJ/mol насупрот -1592 kJ/mol за Ca). На основу литературних података запремина хидратисаног Mg^{2+} јона је око 400 пута већа од нехидратисаног јона, код калцијума је око 25 пута (Слика 1).[1]

МАГНЕЗИЈУМ У БИОЛОШКИМ СИСТЕМИМА

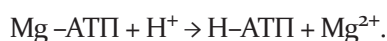
Од укупног магнезијума у организму човека око 60% улази у састав костију, од којих је 30% изменљив и доступан за одржавање сталне концентрације овог јона у плазми. Око 20% је у мишићима, 19% у меким ткивима, а мање од 1% у екстраћелијској течности (Слика 2а). Код одраслог човека укупни серумски магнезијум је у интервалу од 0,7 до 1,1 mmol/L, од чега је 20% везан за протеине, 65% у јонском облику, а остатак комплексирани са различитим анјонима (фосфати, цитрати). Од протеински везаног магнезијума 60-70% је везан за албумине, а остатак за глобулине (Слика 2б).[5]



Слика 2. Распдела магнезијума у (а) организму човека и (б) плазми

Биолошка улога јона магнезијума одређена је координационом способношћу, геометријском структуром награђеног асоцијата, измењивачким капацитетом као и транспортним бројем. У биолошким системима магнезијум јон обично хидратише са 6 молекула воде у октаедарској координацији (Слика 1), а у погледу измењивачког капацитета инертнији је у односу на Na^+ , K^+ и Ca^{2+} јоне.

Магнезијум јон се у биолошким системима „такмичи“ са јонима других метала сличних димензија и наелектрисања (нпр. Ca^{2+} , Mn^{2+}), а на ћелијском нивоу и са протонима или аминима ($-NH_2^+$). Замена ових група на ћелијском нивоу магнезијумом се врши у слабо киселој средини:



Полиамини, такође представљају једне од компетитора за Mg^{2+} јон. Они показују велики амфинитет везивања за поли анјоне (нпр. нуклеинске киселине), и они могу да замене Mg^{2+} јон у њима.[1]

Насупрот Na^+ , Cl^- и Ca^{2+} јонима који су више заступљени екстраћелијски, Mg^{2+} је интраћелијски јон

(Табела 1). Према томе, а на основу описане хемије овог јона исти може да интерагује са рибозомима, мембранама и другим наелектрисаним молекулима у цитосолу или језгру у циљу њихове структурне стабилизације, односно каталитичке активности. Око 90% интраћелијског магнезијума је везано за рибозоме и полинуклеотиде.

Табела 1. Дистрибуција појединих јона у ћелији [6]

Јон	Концентрација [mmol/L]	
	Интраћелијски	Екстраћелијски
Na^+	10	145
K^+	140	5
Mg^{2+}	300	1
Ca^{2+}	1	4
H^+	5×10^{-4}	5×10^{-4}
Cl^-	4	110

Јон Mg^{2+} је значајан кофактор великог броја ензима (преко 300), примери неких Mg -зависних ензима дати су у Табели 2.

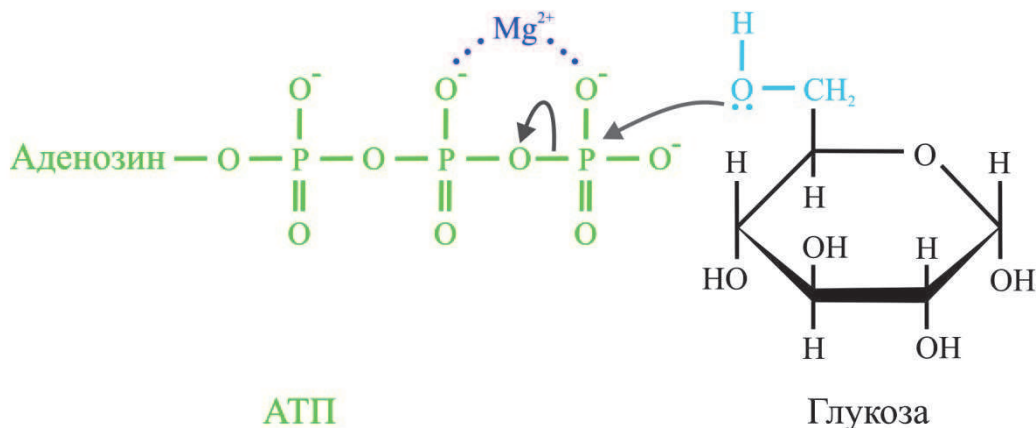
Табела 2. Примери неких Mg -зависних ензима

Ензим	Улога Mg
Киназе	АТФ- Mg фосфатни трансфер
Г-протеини	ГТФ- Mg фосфатни трансфер
АТПазе	АТФ- Mg супстрат
Алкалне фосфатазе	Mg се везује и активира ензим
Енолазе	Mg се везује за ензим

Mg -зависни ензими

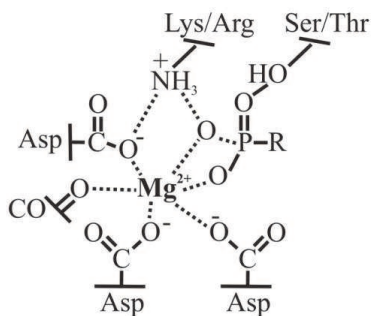
Киназе су „природни алати“ за увођење фосфатних група у органске молекуле, као што су на пример метаболити у гликолитичком путу глукоза и фруктоза-6-фосфат. Донор фосфорил групе је Mg^{2+} – АТФ. Мозак одраслог човека користи просечно 80 mg глукозе и 50 mL кисеоника у минути, и чим се глукоза пренесе кроз плазма мембрану одмах се фосфорилује уз помоћ хексокиназе, први ензим у гликолитичком путу. Хексокиназа катализује трансфер фосфорил групе од Mg^{2+} -АТФ на глукозо-6-фосфат и Mg^{2+} -АДП. Хексокиназа формира тројни комплекс са глукозом и Mg^{2+} -АТФ који као резултат затварања домена приближава АТФ С6 хидроксилној групи глукозе (Слика 3). Комплексирањем фосфатних група АТФ-а Mg^{2+} „заштићује“ њихово негативно наелектрисање чинећи γ -фосфорни атом приступачнијим за нуклеофилни напад С6-ОН групе глукозе.

Mg^{2+} јон не везује се само директно за кисеоникове атоме β - и γ - фосфатне групе, већ и преко молекула воде за карбоксилат добро чуваног Asp остатка. Овај Asp има важну улогу као база одговорна за депротовање хидроксилних група шећера, које ће касније бити фосфорилване.



Слика 3. Нуклеофилни напад С6-ОН групе глюкозе на γ -фосфорни атом Mg^{2+} -АТП

Насупрот киназама, фосфатазе катализују уклањање фосфатне групе са фосфорилваних метаболита као што су глюкозо-6-фосфат или фруктозо-1,6-бифосфат у централним метаболичким путевима, или од протеина који су претходно фосфорилвани протеин киназама. За разлику од киназа, фосфатазе катализују хидролитичку реакцију у којој се одвија пренос фосфатна група-вода. Mg^{2+} јон је есенцијалан за ове реакције и везује се и за нуклеофилни Asp и за фосфорилвани супстрат, пружајући оријентацију и дељење шарже за нуклеофилни напад (Слика 4). Mg^{2+} јон може бити замењен Ca^{2+} јоном при чему овај ензим постаје инактиван. [1]



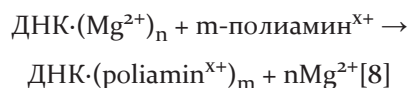
Слика 4. Прва координациона сфера Mg^{2+} у фосфатазама

Енолазе (манделат рацемеза, муконат циклоизомераза, енолаза) катализују по механизму различите

реакције. Као резултат дејства енолаза долази до грађења енолатног анјона као интермедијера. Овако награђени интермедијер (енолатни анјон) је стабилизован координацијом помоћу Mg^{2+} јона. Даље се овај интермедијер усмерава ка различитим производима, што је приказано на примеру ензима енолазе, познато и као фосфопируват хидратаза, који катализује девети, претпоследњи корак гликолизе, тј. конверзију 2-фосфоглицерата у фосфоенолпируват (Слика 5).[1,7]

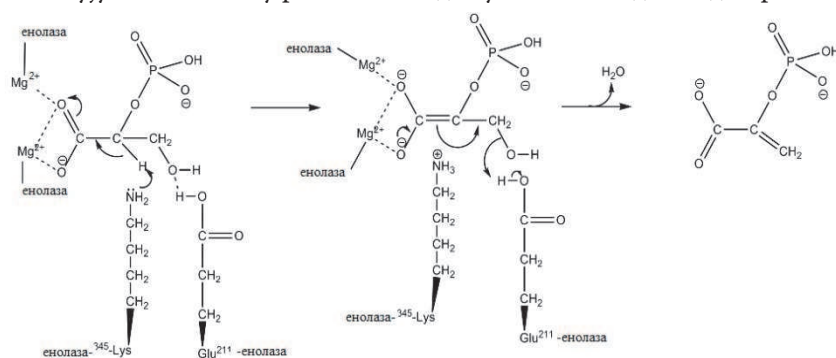
Интирација Mg^{2+} јона са нуклеинским киселинама

Важна улога магнезијума у биохемијским процесима односи се на његову способност да формира комплексе са нуклеинским киселинама (ДНК и РНК), при чему вероватно има улогу генског регулатора. Магнезијум из ДНК·(Mg^{2+})_n асоцијата може учествовати у „такмичењу“ са полиаминима, који су познати као регулатори ћелијског циклуса:



Интирације са мембранама

Зидови и прокариотских и еукариотских ћелија, укључујући и њихове унутрашње структуре и преграде, су сачињени од липида, протеина, полисахарида и



Слика 5. Механизам дејства енолазе: конверзија 2-фосфоглицерата у фосфоенолпируват

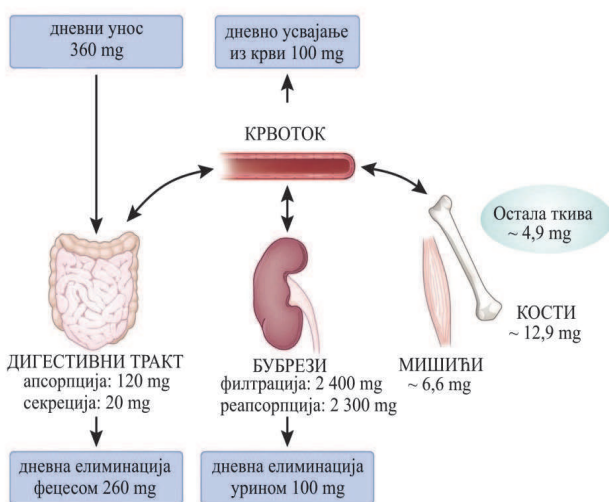
фосфолипида. Многи површински полимери су полианјонски карбоксилати и фосфати. Јони Mg и Ca стабилизују биолошке мембране неутрализацијом наелектрисања после унакрсног повезивања карбоксилонаних или фосфорилонаних липида. Хелатни агенси који везују ове јоне (ЕДТА) могу пореметити функције мембране. Јон Mg^{2+} такође регулише ендо- и екзцитозу кроз ћелијску мембрану, стабилност мембране као и процеса осмозе кроз исту. [1]

Магнезијум у централном нервном систему (ЦНС-у)

Магнезијум је неопходан бoметал у регулацији метаболизма неуротрансмитера и модулацији рецепторских функција ЦНС-а. Јон Mg^{2+} је кофактор у биосинтези допамина и серотонина, неуротрансмитера одговорних за добро расположење, понашање, апетит, затим когнитивне функције, снове, и стрес. Овај био-метал, инхибира калцијум у процесу индуктивног ослобађања неуротрансмитера на нивоу нервних ћелија тј., на нивоу мембрана пресимпатичког нервнoг система. [9, 10]

ХОМЕОСТАЗА МАГНЕЗИЈУМА У ОРГАНИЗМУ

Магнезијум се апсорбује у дигестивном тракту (у танком цреву), складишти у минералном матриксу коштаног ткива и излучује преко уринарног и дигестивног тракта (Слика 6). Од укупног магнезијума који се унесе у организам 30-40% се апсорбује, а остатак се елиминише фецесом. [11]



Слика 6. Хомеостаза магнезијума у организму [3]

Бубрези су битни органи у хомеостази магнезијума, серумска концентрација овог метала је одређена његовом екскрецијом у урину. У физиолошким условима ~2400 mg магнезијума из плазме пролази гломеруларну филтрацију, од тога се ~95% одмах реапсорбује, а 3-5% излучује урином. [3]

ПОРЕМЕЂАЈИ МЕТАБОЛИЗМА МАГНЕЗИЈУМА

Хипомагнезијемиа

Хипомагнезијемиа представља стање при коме је садржај магнезијума у организму (плазми) мањи од 0,61-0,75 mmol/L. Најчешће се јавља код болничких пацијената и праћена је неком другом болешћу (малигни тумори, цирозе, цереброваскуларна обољења, идр.). Клинички се манифестује губитком апетита, мучнином, повраћањем, умором и малаксалошћу, затим срчаном аритмијом, тремором и метаболичким поремећајима (хипо-калијемиа и калцијемиа). Ово стање се лечи употребом суплемената или лекова који садрже магнезијум. [3]

Хипермагнезијемиа

Хипермагнезијемиа настаје углавном као последица хроничних болести бубрега, услед повећаног уноса намирница богатих овим металом или узимањем лекова или суплемената са магнезијумом. Умерена хипермагнезијемиа клинички се манифестује хипотензијом, мучнином и повраћањем, а при високим концентрацијама и другим системски тежим поремећајима. Један од третмана је и давање калцијум-глуконата (раније је поменуто да су јони магнезијума и калцијума антагонисти). [3]

МАГНЕЗИЈУМ У ХРАНИ

Препоручени дневни унос (ПДУ) магнезијума за различита животна доба по препоруци Националног института за здравље (US Department of Health and Human Services) је: за децу око 80 mg, адолесценте до 240 mg, одрасле особе мушког пола око 400 mg; док је за особе женског пола око 20% од препорученог дневног уноса за мушкарце..

Дневне потребе за овим металом се задовољавају разноврсном исхраном, јер је магнезијум широко распрострањен у биљкама и животињама. Зелено листовито поврће, као што су спанаћ, броколи, махунарке, затим ораси, семенке и интегралне житарице, авокадо, парадајз, банане су добри извори магнезијума. [11] Добар извор магнезијума су и минералне воде, садржај магнезијума у минералним водама које се налазе на тржишту Р. Србије се креће у интервалу (од 1 до 1000 mg/L).

МЕДИЦИНСКИ И ФАРМАЦЕУТСКИ ЗНАЧАЈ МАГНЕЗИЈУМА

Соли магнезијума се користе као лаксативи у форми хидроксида $[Mg(OH)_2]$, хлорида $(MgCl_2)$, цитрата $(C_6H_6O_7Mg)$ и сулфата $(MgSO_4)$. [3] Овај метал је, такође, и саставна компонента неких лекова у терапији гурушице и стомачних тегоба насталих као резултат повећаног лучења желудачне киселине. [12]

Како магнезијум има значајну улогу у метаболизму глукозе, повећан унос овог метала може да смањи ризик од настанка дијабетеса. Хипомагнезијемиа може погоршати инсулинску резистенцију, стање које

претходи дијабетесу. Дијабетес појачава излучивање магнезијума уринарним трактом. [13]

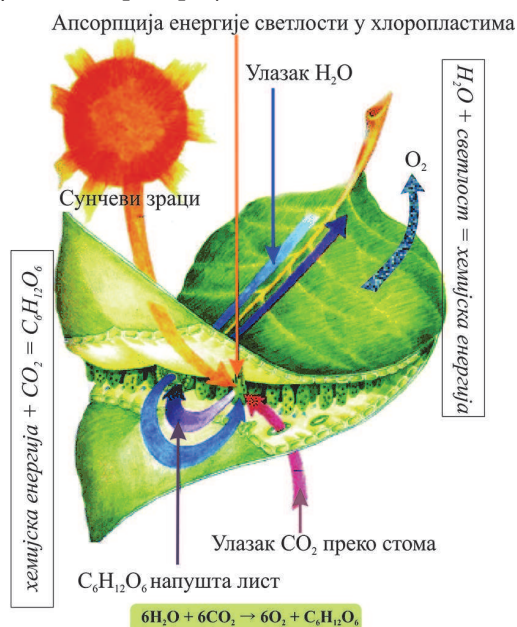
Магнезијум учествује у формирању костију и утиче на активност остеобласта и остеокласта. Такође, утиче на концентрацију паратиреоидног хормона и активни облик витамина Д, који су главни регулатори хомеостазе костију. Литературни подаци показују позитивну корелацију између уноса магнезијума и минералне густине костију како код мушкараца тако и код жена. [14,15]

Примена диуретика (фуросемид, буметанид, тиазидни диуретици) доводи до повећаног губитка магнезијума урином, док калијум „штедљиви“ диуретици (амилорид, спиронолактон) редукују екскрецију магнезијума. [16]

Недостатак магнезијума у организму је повезан са факторима који узрокују главобоље, укључујући ослобађања неуротрансмитера и вазоконстрикције. Показано је да људи са мигренама имају нижи ниво магнезијума у серуму и ткивима. [17]

МАГНЕЗИЈУМ У БИЉНОМ СВЕТУ

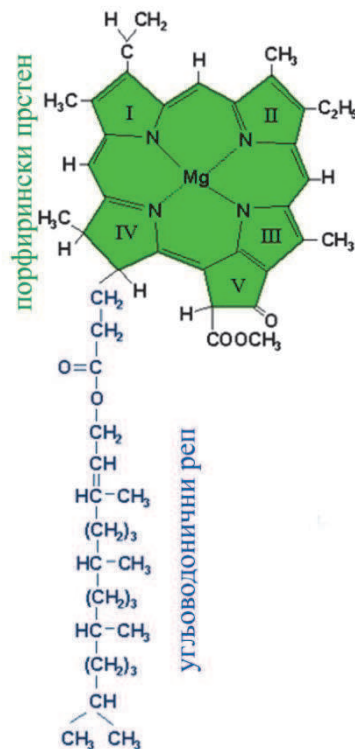
Магнезијум је један од есенцијалних метала за биљни сет. Без овог метала хлорофил (зелени пигмент смештен на тилакоидима хлоропласта) не може апсорбовати Сунчеву светлост, без које нема процеса фотосинтезе, односно нема зелене боје листова. Основни корак у фотосинтези је трансфер електрона са H_2O на CO_2 уз ослобађање O_2 из CO_2 што омогућава молекулу воде да интерагује са угљеником и да настане глюкоза, извор енергије за живи свет (Слика 7). [18]



Слика 7. Фотосинтеза у биљном свету

Магнезијум је централни метални јон хлорофила, а такође учествује у метаболизму угљених хидрата и стабилизацији хелијске мембране код биљака. Хлорофил садржи активни део, порфирински прстен, у чијем се центру налази Mg^{2+} јон координисан са N-донор атомима из пиролових прстена и део, угљоводонични реп, преко кога се причвршћује за тилакоидну мембрану. Постоји више врста хлорофила *a*, *b*, *c* и

g, међутим само је хлорофил *a* главни пигмент фотосинтезе (Слика 8). [19]



Слика 8. Структура хлорофила *a*

Недостатак магнезијума код биљака испољава се у губитку зелене боје листова, појаву жутила и браон мрља на листовима, и ако се не изврши надокнада овог јона може доћи до смрти биљке. [20]

ЗАХВАЛНИЦА

Овај рад је урађен у оквиру Пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије TR45017.

Abstract

BIOLOGICAL IMPORTANCE OF MAGNESIUM

Nenad S. KRSTIĆ, Ružica S. NIKOLIĆ

University of Niš, Faculty of Science

Magnesium is a biometal essential for a living world. In the human body most of this metals is presented in bones. This intracellular ion is essential for the function of a large number of enzymes, nucleic acids as well as for the processes of stabilization of the cell membrane. The flux of this metal in the human body is regulated by the digestive and urinary tract. Disturbances in the metabolism of this metal are manifested as hyper- and hypo-magnesiemia. Regular and varied diet can provide the required amount of magnesium in the body (green leafy vegetables, nuts, mineral water). In the plant world this metal is very important for the process of photosynthesis, because it is an integral component of chlorophyll.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Crichton (2007) Biological inorganic chemistry: An introduction, Elsevier.
2. Н. Д. Николић (2014) Основи неорганске хемије, Универзитет у Нишу, Природно-математички факултет Ниш.

3. W. Jahnen-Dechent, M. Ketteler, (2012) Magnesium basics, *Clinical Kidney Journal*, **5**, 13-114.
4. Д. Милојковић, Н. Крстић, Р. Николић, (2014) Биолошки значај калцијума, *Хемијски преглед*, **55**(3), 63-68.
5. R. Swaminathan, (2003) Magnesium metabolism and its disorders, *The Clinical Biochemist Reviews*, **24**, 47-66.
6. J. Cowan, (2002) Structural and catalytic chemistry of magnesium-dependent enzymes, *Biometals*, **15**, 225-235.
7. G.H. Reed, R.R. Poyner, T.M. Larsen, J.E. Wedekind, I. Rayment, (1996) Structural and mechanistic studies of enolase, *Current Opinion in Structural Biology*, **6**, 736-743.
8. A. Hartwig, (2001) Role of magnesium in genomic stability, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **475**, 113-121.
9. A.A. Spasov, I.N. Iezhitsa, M.S. Kravchenko, M.V. Kharitonova, (2009) Features of central neurotransmission in animals in conditions of dietary magnesium deficiency and after its correction. *Neuroscience and behavioral physiology*, **39**(7), 645-653.
10. J. Greenblatt, K. Heim, Magnesium: The mind mineral. <http://www.puresynapse.com/magnesium-the-mind-mineral/>
11. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington (DC): National Academies Press (US); 1997. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109825>
12. M.P. Guerrero, S.L. Volpe, J.J. Mao, (2009) Therapeutic uses of magnesium, *American Family Physician*, **80**, 157-162.
13. S.C. Larsson, N. Orsini, A. Wolk, (2012) Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies, *The American Journal of Clinical Nutrition*, **95**, 362-366.
14. R.K. Rude, F.R. Singer, H.E. Gruber, (2009) Skeletal and hormonal effects of magnesium deficiency, *Journal of the American College of Nutrition*, **28**, 131-141.
15. K.L. Tucker, (2009) Osteoporosis prevention and nutrition, *Current Osteoporosis Reports*, **7**, 111-117.
16. P.A. Sarafidis, P.I. Georgianos, A.N. Lasaridis, (2010) Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy, *Expert Opinion on Drug Safety*, **9**, 259-273.
17. C. Sun-Edelstein, A. Mauskop, (2009) Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **9**, 369-379.
18. C.J. Walker, J.D. Weinstein, (1994) The magnesium-insertion step of chlorophyll biosynthesis is a two-stage reaction, *Biochemical Journal*, **299**, 277-284.
19. L. Fiedor, A. Kania, B. Myśliwa-Kurdziel, Ł. Orzeł, G. Stochel, (2008) Understanding chlorophylls: central magnesium ion and phytol as structural determinants, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, **1777**, 1491-1500.
20. S. Patterson, Fixing Magnesium Deficiency in Plants: How Magnesium Affects Plant Growth, <http://www.gardeningknowhow.com>



Мира КУБУРОВИЋ, Милена ЧАВИЋ, Институт за онкологију и радиологију Србије, Пастерова 14, 11000 Београд, Србија (mirakuburovic@gmail.com, milena.cavic@ncrc.ac.rs)

ПРИМЕНА ТИРОЗИН КИНАЗНИХ ИНХИБИТОРА У ЛЕЧЕЊУ КАРЦИНОМА ПЛУЋА – ПРИМЕР УСПЕШНЕ ПЕРСОНАЛИЗОВАНЕ ТЕРАПИЈЕ У ОНКОЛОГИЈИ

Рак плућа и бронхија је најчешћи узрок оболевања и умирања од малигних тумора широм света. Процењено је да од ове болести у нашој земљи годишње оболи око 5200 и умре 4600 особа. Последњих деценија постало је јасно да малигна обољења не могу бити третирана као униформна болест већ да се ради о сложеној групи болести различитог порекла, генетских карактеристика и клиничке слике. Уочене разлике подстиакле су развој нових видова терапије, те данас говоримо о персонализованој терапији базираној на специфичним карактеристикама обољења и пацијента, што повећава ефикасност, а смањује токсичност и цену лечења. Оtkриће инхибитора измењених протеина, укључујући и групу инхибитора тирозин киназа, представљало је револуцију у терапији бројних малигних болести. Пацијенти са аденокарциномом

плућа у чијим туморима је показано присуство мутиација у рецептору за епидермални фактор раста имају значајно бољи одговор и преживљавање при третману инхибиторима тирозин киназа. Ово је само један од примера успешне диохемијске персонализоване терапије у онкологији која је айсолутни империјив за будућност.

УВОД

Људско тело се састоји од око 10^{14} ћелија, свака од тих ћелија расте, диференцира се, дели и умире. Сталном комуникацијом између ћелија једног организма и спољашње средине, као и њиховим међусобним интеракцијама, обезбеђује се регулација свих наведених процеса у циљу одржавања хомеостазе. Свакодневно су наше ћелије изложене утицају бројних агенаса који