

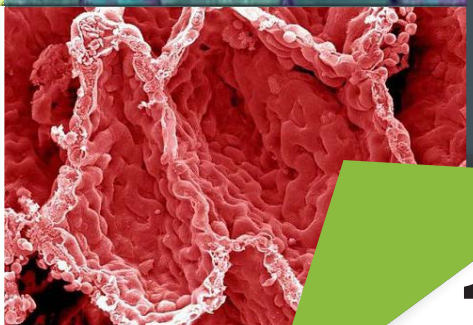
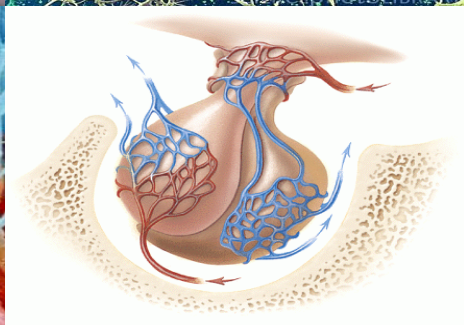
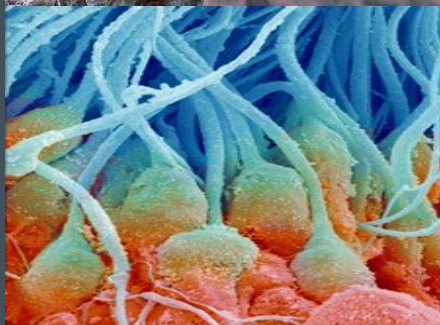
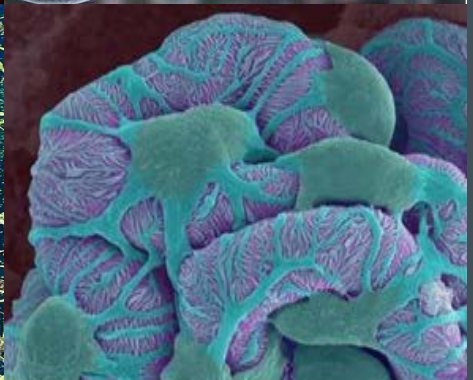
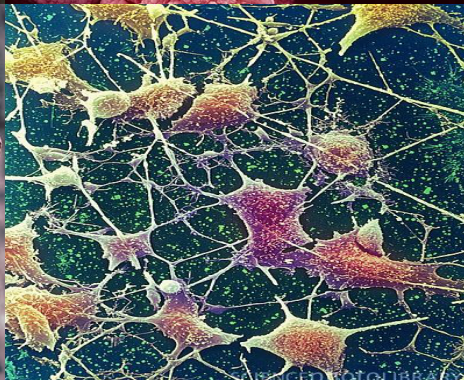
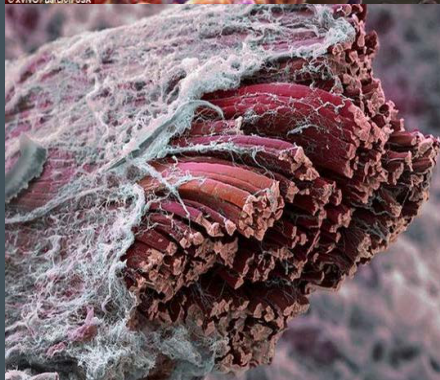
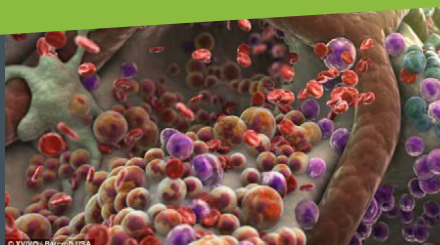


УНИВЕРЗИТЕТ У НОВОМ САДУ
ПОЉОПРИВРЕДНИ ФАКУЛТЕТ



FIZIOLOGIJA DOMAĆIH ŽIVOTINJA

Dr Aleksandar Božić
Dr Dušan Zvekić





Dr Aleksandar Božić
Dr Dušan Zvekić

FIZIOLOGIJA DOMAĆIH ŽIVOTINJA



UNIVERZITET U NOVOM SADU
POLJOPRIVREDNI FAKULTET

NOVI SAD, 2017

EDICIJA OSNOVNI UDŽBENIK

Osnivač i izdavač edicije
Poljoprivredni fakultet, Novi Sad,
Trg Dositeja Obradovića 8,
21000 Novi Sad

Godina osnivanja
1954.

Glavni i odgovorni urednik edicije
Dr Nedeljko Tica, redovni profesor,
dekan Poljoprivrednog fakulteta

Članovi komisije za izdavačku delatnost
Dr Ljiljana Nešić, redovni profesor – predsednik
Dr Branislav Vlahović, redovni profesor – član
Dr Milica Rajić, redovni profesor – član
Dr Nada Plavša, vanredni profesor – član

ISBN 978-86-7520-400-8

Autori

Dr Aleksandar Božić, redovan profesor, za u. n. o. Anatomija, histologija i fiziologija životinja.
Univerzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet, Departman za stočarstvo.

Dr Dušan Zvekić, docent, za u.n. o. Anatomija, fiziologija i reprodukcija domaćih životinja.
*John Naisbitt University, Belgrade. Faculty of Biofarming Backa Topola
Department of Animal Science and Nutrition.*

Glavni i odgovorni urednik

Dr Nedeljko Tica, redovan profesor,
Dekan poljoprivrednog fakulteta u Novom Sadu.

Urednik

Dr Snežana Trivunović, vanredni profesor
Direktor departmana za stočarstvo, Poljoprivredni fakultet u Novom Sadu.

Lektor

Sonja Zvekić
Profesor srpskog jezika i književnosti

Recenzenti

Dr Ivan Stančić, vanredni profesor, za u.n.o. Reprodukcija i akušerstvo životinja. Univerzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet, Departman za veterinarsku medicinu.

Dr Refik Šahinović, redovan profesor, za u.n.o. Stočarstvo. Univerzitet u Bihaću, Biotehnički fakultet

Izdavač

Univerzitet u Novom Sadu, Poljoprivredni fakultet, Novi Sad.

Štampanje odobrio: Nastavno naučno veće, Komisija za izdavačku delatnost,
Poljoprivredni fakultet, Novi Sad.

Mesto i godina štampanja: Novi Sad, 2017.

SADRŽAJ

Uvod.....	1
Istorijat fiziologije.....	2
1. Fizičko – hemijske pojave.....	5
2. Čelije i tkiva.....	25
3. Fiziologija krvi.....	73
4. Imunitet.....	93
5. Kardiovaskularni sistem.....	123
6. Respiratorni sistem.....	157
7. Digestivni sistem.....	181
8. Metabolizam i termoregulacija.....	239
9. Bubrezi i urinarni trakt.....	271
10. Nervni sistem.....	299
11. Fiziologija čula.....	337
12. Fiziologija mišića.....	357
13. Endokrini sistem.....	379
14. Reproductivni sistem.....	409
15. Laktacija.....	477
Literatura.....	477

PREDGOVOR

Fiziologija je biološka nauka koja proučava životne procese organizama i mehanizme njihove regulacije. Fiziologija domaćih životinja kao posebna naučna disciplina nastoji da objasni funkcije zdravih organizama, jer bez dobrog poznavanja normalnih funkcija nije moguće shvatiti i dijagnostikovati različita oboljenja. Kod pisanja ove monografije pokušali smo da na pristupačan način i u sažetom obimu prikažemo i objasnimo suštinu fizioloških procesa organizma kao jedinstvene funkcionalne celine. Organizam predstavlja strukturnu i funkcionalnu celinu u kome je ostvaren sklad na nivou ćelija, tkiva, organa i sistema organa. Funkcije organizma odvijaju se u korelaciji između spoljašnje i unutrašnje sredine. Organizam je u stalnoj povezanosti sa spoljašnjom sredinom i direktno zavisi od konstantnosti njenog sastava. Fiziološki mehanizam koji prati promene sastava unutrašnje sredine i održava njene parametre relativno konstantnim, naziva se *homeostaza*. U većini poglavlja, akcenat je stavljen na objašnjenje na koji način brojni regulatorni mehanizmi unutrašnje sredine održavaju organizam stabilnim u promenjenim uslovima spoljašnje sredine.

Izučavanje fiziologije pojedinih vrsta domaćih životinja i primena naučnih saznanja u praksi je od izuzetnog značaja za savremeno stočarstvo i veterinarsku medicinu. Konceptcija i obim monografije pisan je po ugledu na savremene udžbenike fiziologije i svojim sadržajem prvenstveno je prilagođena univerzitetskoj nastavi, studentima svih stepena akademskih studija stočarstva i veterinarske medicine. Nastojali smo da primenimo takav način izražavanja koji će studentima omogućiti razumevanje fundamentalnih fizioloških procesa u organizmu domaćih životinja. U cilju lakšeg savladavanja gradiva, monografija je obogaćena brojnim shematskim prikazima i ilustracijama koje objašnjavaju pisani tekst.

Veliku zahvalnost dugujemo recenzentima i svim saradnicima na kolegijalnoj saradnji i doprinosu prilikom pisanja i pripreme ove monografije, koja će, nadamo se, biti od velike koristi studentima stočarstva i veterinarske medicine, kao i poljoprivrednim stručnjacima, veterinarima i biolozima.

Aleksandar Božić

Dušan Zvekić

UVOD

Fiziologija domaćih životinja je istovremeno biološka i medicinska nauka. Proučava životne pojave i funkcije organizma životinja na nivou ćelija, tkiva, organa, sistema organa i organizma kao celine. Proučavajući procese koji se odvijaju u organizmu, fiziologija nastoji da objasni njihove uzroke, da ih svede na opšte biološke pojave i da ih poveže u uzročnu celinu sa drugim pojavama i procesima. Fiziologija je posebno tesno povezana sa morfologijom, anatomijom, histologijom, citologijom i embriologijom. Gradivo anatomije i histologije predstavlja nerazdvojivu celinu, jer je nemoguće shvatiti funkciju organa i sistema organa bez poznavanja njihovog oblika, građe i unutrašnje strukture. Takođe, fiziologija koristi znanja koje pružaju hemija, biohemija, fizika, fizička hemija, biofizika i molekularna biologija. Mnogi fiziološki procesi kao što su osmoza, difuzija, membranski potencijal, predstavljaju fizičko-hemijske pojave kretanja materije i prema tome, za njih važe zakoni fizike i hemije. Zbog toga shvatanje fiziologije iziskuje poznavanje osnovnih zakonitosti fizike, hemije i biohemije. Iz tog razloga je u uvodnom poglavlju dat kratak prikaz samo nekih, za razumevanje fizioloških procesa važnih zakonitosti ovih naučnih disciplina.

Razumevanje principa regulacije i kontrole fizioloških procesa u organizmu uz svu složenost interakcija celularnih i humoralnih mehanizama u održavanju homeostaze, predstavljali su osnovne ciljeve pisanja ove monografije. Sve životne manifestacije jedinki su vezane za ćelije. Ćelija predstavlja osnovnu strukturnu i funkcionalnu jedinicu u formiranju svih organizama bilo da su jednoćelijski ili višćelijski. Organizam kičmenjaka se sastoji od nekoliko stotina hiljada biliona ćelija koje funkcionišu kao zasebne celine. Zajedno, veliki broj ćelija učestvuje u formiranju jednog organizma, sa svim specifičnostima njegovog identiteta. Razmena informacija između ćelija je kontinuiran proces uz učešće i koordinaciju kompleksnih regulatornih sistema. Time se održava stabilna sredina unutar ćelija, uprkos promenama u spoljašnjoj sredini. U drugom poglavlju je detaljno opisana struktura i funkcija ćelije sa posebnim akcentom na transport materija kroz ćelijsku membranu.

Prvenstveno iz praktičnih i didaktičkih razloga, u cilju lakšeg savladavanja gradiva, fiziologija je podeljena na posebne oblasti, kao što su varenje, cirkulacija, reprodukcija. Ovakav način izlaganja gradiva ima za cilj da objasni funkcionisanje pojedinih organskih sistema. Međutim, način sistematizovanja materije iz fiziologije po poglavljima može dovesti čitaoca do zablude da pojedini organski sistemi funkcionišu nezavisno. Fiziološke procese organizma nikada ne smemo posmatrati kao izdvojene, nezavisne celine. Organizam je složena i kompleksna funkcionalna celina u koju su uključeni i tesno povezani svi organski sistemi.

ISTORIJAT FIZIOLOGIJE

Fiziologija je prošla izuzetno dug razvojni put dok konačno nije postala samostalna naučna disciplina. Termin fiziologija potiče od grčkih reči *physis* (priroda) i *logos* (diskutovati, raspravljati) i u antičkoj nauci je bila deo filozofije koja je izučavajući zakone prirode u najširem smislu, obuhvatala sve prirodne nauke. U staro antičko doba, najznačajniji grčki filozofi koji su se bavili problemima prirode bili su *Hipokrat*, *Platon* i *Aristotel*.

U doba helenizma, razvoj Aleksandrijske škole osnovane 300 g.p.n.e. kao preteče univerziteta, okuplja najveće naučnike toga doba koji su unapredili razvoj fiziologije. Najznačajniji predstavnici Aleksandrijske medicinske škole bili su anatomske i lekari *Herofil* i *Erasistrat*. Herofil se smatra osnivačem anatomije, opisao je mozak, kičmenu moždinu, nerve, razliku između arterija i vena. Erasistrat je postavio osnove anatomije i fiziologije, prvi je opisao srčane zaliske, vidni i slušni živac, žučne kanale, portalnu cirkulaciju. Jedan od velikana naučne medicinske misli je *Klaudije Galen*, najveći lekar starog veka koji je dao značajan doprinos medicinskoj nauci i praksi, naročito iz oblasti anatomije, fiziologije i farmakologije. Stvorio je medicinsko-filozofsku školu bazirajući se na Hipokratovoj medicini ali je sublimirao i sva saznanja drugih medicinskih škola toga vremena. Galenova fiziologija imala je značajan uticaj na medicinu, a njegovi medicinski udžbenici više od hiljadu godina služili su kao temelj medicinskih nauka. Od antičkog doba sve do srednjeg veka (XV v.) istraživanja iz oblasti fiziologije bila su u stagnaciji. Dogmatski pristup Galenovih postavki od strane crkve uticao je na zastoje u anatomske i fiziološke proučavanjima srednjovekovne medicine. Galenova saznanja su smatrana tačnim sve do 1628. i otkrića Viliijama Harveja, koji je prvi prepoznao ulogu srca u pokretanju krvotoka.

Osnivačem fiziologije kao naučne discipline smatra se engleski lekar i profesor anatomije i fiziologije *Vilijem Harvi* (William Harvey, 1578-1657), koji je prvi na naučnim osnovama objasnio funkcionisanje srca i krvotoka. Pored toga, dao je važan doprinos medicini na polju embriologije. U toku naredna dva veka fiziologija se brzo razvijala zahvaljujući otkriću mikroskopa i istraživanjima iz oblasti hemije i fizike. Flamanski hemičar *Žan Baptist van Helmont* (Jan Baptist van Helmont, 1580-1644) prvi je opisao hemijske procese varenja hrane, a takođe su značajna proučavanja italijanskog lekara i fizičara *Luidija Galvanija* (Luigi Galvani, 1737-1798) na polju otkrića bioelektriciteta. Francuski hemičar *Antoan Loren de Lavoazje* (Antoine Laurent de Lavoisier, 1743-1794), tvorac analitičke hemije, zaslužan je za objašnjenje oksidacionih procesa u životinjskom organizmu. Razvoju fiziologije čulnih organa doprineli su *Kepler* (dioptrijska i akomodacija oka), *Šajner* (otkriće obrnutog lika na oku), *Njutn* (optički ogledi na oku), *Ruiš* (otkriće mrežnjače), *Eustahije* i *Skarp* (anatomija slušnog aparata).

Značajna otkrića na polju anatomije omogućila su napredak za objašnjenje funkcije pojedinih organa. Doprinos razvoju fiziologije dao je italijanski lekar i biolog *Marčelo Malpigi* (Marcello Malpighi, 1628-1694) izučavanjem krvnih kapilara i opisom bubrežnih glomerula. *Lorenzo Belini* (Lorenzo Bellini, 1643-1704), opisao je strukturu bubrega i filtraciju mokraće iz krvi. Iz oblasti reproduktivne fiziologije značajna su otkrića *Renije de Grafa* (otkriće folikula) i *Jan Hama* (otkriće spermatozoida). Osnivačem eksperimentalne fiziologije smatra se švajcarski anatom i fiziolog *Albreht fon Haler* (Albrecht von Haller, 1708-1777) koji je izvršio brojne eksperimente, naročito proučavajući fiziologiju disanja i senzibilitet. Eksperimentalna fiziologija je omogućila ogroman napredak i objašnjenje funkcije nervnog sistema (*Kaldani*), metabolizma (*Spafaneani*), kičmene moždine (*Mažandi*) i procesa oplodnje (*Spalancani*).

Poseban značaj za razvoj fiziologije ima francuski fiziolog *Klod Bernar* (Claude Bernar, 1813-1878). Prvi u fiziologiju uvodi pojam unutrašnje sredine organizma (*millieu organique*

interieur), za razliku od spoljašnje sredine (milieu cosmique ambiant). Ukazuje da zapremina i sastav tečnosti u kojoj se nalaze ćelije organizma teže konstantnosti, a stabilnost unutrašnje sredine organizma (milieu organique interieur) omogućava ćelijama normalnu funkcionalnost, uprkos varijacijama spoljašnje sredine. Brojnim eksperimentima na životinjama doprineo je otkriću mnogih procesa u organizmu, objasnio ulogu jetre i pankreasa u procesu varenja hrane, ulogu jetre u metabolizmu glikogena, poremećaj organizma kod dijabetesa, dejstvo ugljen monoksida na organizam. Mnogo godina kasnije, američki fiziolog *Valter Kanon* (Walter Cannon, 1871-1945), je za Bernardovo otkriće stalnosti unutrašnje sredine uveo pojam homeostaza, koji se i danas smatra važećim konceptom u fiziologiji.

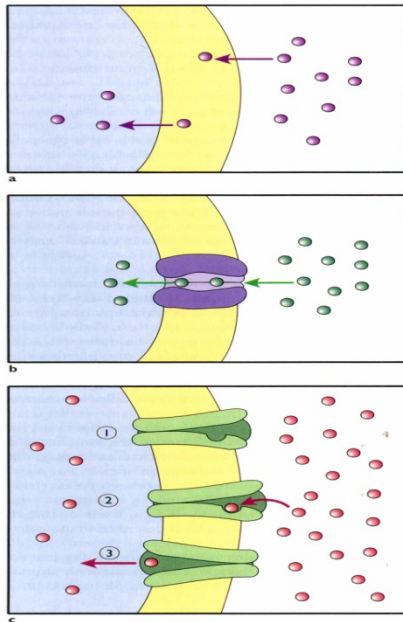
U to vreme značajan doprinos fiziologiji dali su *Mari Poazije*, proučavajući arterijski pritisak i viskozitet krvi; zatim osnivač organske hemije *Fridrih Veler*, istraživanjima metabolizma belančevina, ugljenih hidrata i masti; *Karl Ludvik*, otkrićem kimografa i radovima o izmeni gasova i krvnom pritisku; *Herman fon Helmholtz*, tvorac oftalmoskopa, istraživanjima na polju fiziologije čula; *Rudolf Hajdenhajm*, objašnjenjem sekrecije žlezda; *Emil du Boa-Rejmond* postavlja temelje elektrofiziologije i objašnjava mehanizam mišićne kontrakcije; *Teodor Švan*, otkrićem ćelija koje oblažu nervna vlakna; *Gustav Frič* i *Eduard Hicig*, ispitivanjima električne ekscitabilnosti mozga; *Ivan Sečenov*, istraživanjima iz oblasti neurofiziologije; *Ilja Mečnikov*, jedan od osnivača imunologije, objasnio je proces fagocitoze i postavio teoriju ćelijske imunosti.

Izuzetan doprinos razvoju fiziologije doprineo je *Ivan Petrovič Pavlov* (1849-1936), ruski fiziolog koji je 1904 godine dobio Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu, za svoj rad na području fiziologije varenja. Objavio je značajne radove o fiziologiji krvotoka, varenja i centralnog nervnog sistema. Najveći doprinos dao je eksperimentalnim istraživanjima na polju neurofiziologije. Proučavajući nervnu regulaciju varenja, ispitujući lučenje pljuvačke i želudačnog soka kod pasa prilikom uzimanja hrane, otkrio je da pored prirodne refleksne nervne aktivnosti moguće je izazvati još jednu refleksnu aktivnost koju je Pavlov nazvao uslovni refleks.

Brojni naučnici iz tog razdoblja dali su svoj doprinos razvoju fiziologije. *Henri Starling*, engleski fiziolog, proučavao je fiziologiju srca i zajedno sa nemačkim fiziologom *Otom Frankom* (1865–1944) dokazao da se srce može prilagoditi promenama opterećenja pri različitom dotoku krvi (Frenk-Starlingov zakon). Sa saradnikom, engleskim fiziologom *Vilijamom Bejlisom* otkrio je sekretin, hormon organa za varenje i prvi upotrebio naziv hormon. Za otkriće vitamina zaslužni su Nobelovci *Kristijan Eijkman* i *Frederik Hopkins*. Nobelovac *Karl Landštajner*, zaslužan je za epohalno otkriće krvnih grupa i rezus faktora, što je omogućilo transfuziju krvi između lica sa istim krvnim grupama.

Početak XX veka razvoj biohemije omogućio je stvaranju novih saznanja u raznim oblastima fiziologije. Značajna su otkrića metabolizama organskih jedinjenja i ciklusa limunske kiseline (*Hans Adolf Krebs*), otkriće funkcije respiratornih enzima ćelije (*Otto Heinrich Wartburg*), otkriće vitamina C (*Albert Szent-Györgyi*), izolovanje insulina (*Frederick Grant Banting* i *Charles Best*). Za otkriće elektrofiziologije srca zaslužni su *A. Keith*, *M. W. Flack*, *K. U. Aschoff*, *S. Tawara*, *W. His*. Fiziologiju disanja proučavali su *J. S. Haldane* i *A. Krogh*, a fiziologiju bubrega *A. N Richards* i *A. Cushny*.

U novije vreme istraživanja u fiziologiji bazirala su se na savremenim istraživačkim tehnikama u laboratorijama, uključujući biotehnoške metode uz pomoć visokosofisticirane opreme. Danas se fiziologija razvila u čitav niz naučnih disciplina koje se jednim imenom označavaju kao fiziološke nauke. U ovu grupu se svrstavaju biohemija, biofizika, molekularna biologija, imunologija i čitav niz drugih graničnih disciplina. Uporedo sa drugim granama fiziologije razvijala se i fiziologija domaćih životinja, pre svega, kao bazična nauka savremene stočarske proizvodnje. Intenzivna proizvodnja u stočarstvu pretpostavlja saznanja fundamentalnih mehanizama u funkcionisanju organizma domaćih životinja. Zbog toga, fiziologija domaćih životinja je od izuzetnog značaja za unapređenje stočarstva i veterinarske medicine.



1

FIZIČKO-HEMIJSKE POJAVE

Materija, masa i sila

Rad i energija

Atomi i elementarne čestice

Elektricitet

Hemijske veze

Molekuli i koncentracija

Hemijske reakcije

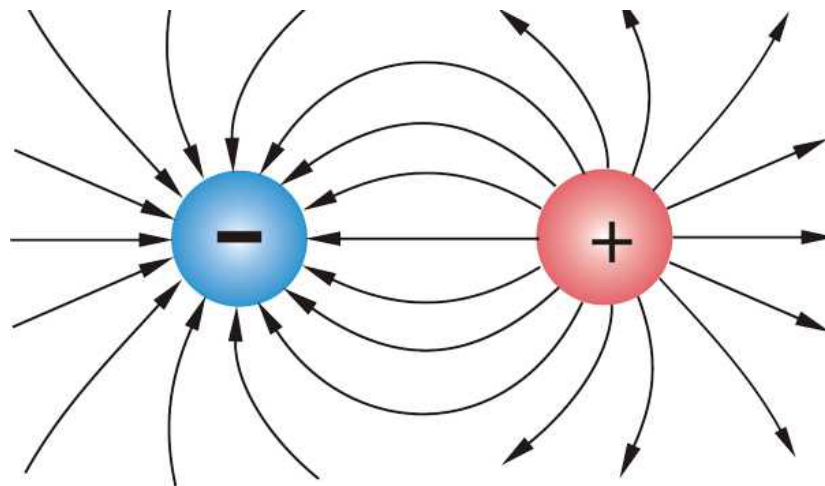
Voda

Kiseline, baze i pH vrednost

Organska jedinjenja

Adenozin trifosfat (ATP) i energetski metabolizam ćelija

1



Proučavajući životne pojave i procese u organizmu, fiziologija je tesno povezana sa mnogim drugim prirodnim naukama, a naročito fizikom, hemijom i fizičkom hemijom. Svet u kome živimo, celokupna priroda, sačinjena je od materije. Materija postoji u obliku supstance i u obliku fizičkih polja. Organizam je živa materija koja sadrži brojna hemijska jedinjenja u formi visokoorganizovanih struktura. Za nju važe isti opšti zakoni o materiji u prirodi, tj. zakoni fizike i hemije. Zbog toga je poznavanje opštih zakona fizike i hemije važno za razumevanje funkcije i fizioloških procesa u organizmu.

Materija, masa i sila

Materija je sve ono što ima masu i zauzima određeni prostor. Jedinica mere za masu je kilogram. Mnoge supstance u prirodi su hemijska jedinjenja koja mogu biti razložena na prostija jedinjenja, sve do atoma.

Atom je najmanja čestica hemijskog elementa koja ima osobine datog elementa i ulazi u sastav prostih (elementarnih) i složenih supstanci. Supstance koje sadrže atome koji se karakterišu određenim kompleksom osobina nazivaju se *elementi*.

Molekuli su najmanje čestice proste ili složene supstance koja ima osobine date supstance i može samostalno da postoji.

Sila se definiše kao sposobnost promene kretanja mase, ili, drugim rečima, sposobnost ubrzanja mase. Ako brzina mase opada, ubrzanje je negativno. Jedinica mere za silu je njutn (engl. newton, N). Jedan njutn je sila koja masi od 1 kg daje ubrzanje od 1 m/s². Sila takođe može da menja oblik mase.

Rad i energija

Rad se može definisati kao sila (mereno u njutnima) pomnožena sa udaljenošću (mereno u metrima), a jedinica mere u kojoj se izražava je njutn – metar (Nm), ili džul (J). Snaga je ekspresija rada u jedinici vremena. Jedinica mere za snagu je J/s ili wat (W).

Energija je jedno od osnovnih svojstava materije. Energija mase se definiše kao sposobnost obavljanja rada. Promena energije jednaka je izvršenom radu, pa se zbog toga i izražavaju istom mernom jedinicom - džul (J). Dva osnovna oblika energije su *kinetička* i *potencijalna energija*.

Kinetička energija (energija kretanja) je energija koju masa poseduje usled svog kretanja. Svaka masa koja se kreće poseduje određenu kinetičku energiju. Atomi i molekuli u masi su u konstantnom kretanju. Ti pokreti su nasumični, dezorganizovani i ubrzavaju se sa porastom temperature. Unutrašnja kinetička energija u masi naziva se toplotna energija, a pokreti pojedinih čestica nazivaju se toplotni pokreti. Kada je masa zagrejana, atomi i molekuli se kreću velikom brzinom. Dolazi do porasta kinetičke a time i toplotne energije. Molekuli imaju sposobnost deponovanja, transporta i pretvaranja jednog oblika energije u drugi. To je praćeno ili apsorpcijom ili oslobađanjem energije, najčešće u obliku toplote.

Potencijalna energija (energija položaja) je energija koju masa poseduje kao rezultat svoje pozicije. Uobičajen primer potencijalne energije jeste gravitaciona potencijalna energija. Određena masa podignuta na neku visinu ima gravitacionu potencijalnu energiju zahvaljujući svom položaju, jer ima mogućnost da izvrši rad prilikom pada sa te visine. Primer za ovo je pobijanje štapa u zemlju pod udarom čekića. Podizanje mase vertikalno naviše, moguće je samo ako se na nju deluje silom koja je barem jednaka sili teže. Da bi se masa podigla na visinu od površine zemlje, mora se izvršiti rad. Ako se pusti da telo pada sa te visine, ono će izvršiti rad. Postoji nekoliko oblika potencijalne energije. Hemijska energija je potencijalna energija koja određuje odgovarajući položaj atoma. Energija hranljivih materija je takođe pripada ovom obliku energije.

Transformacija energije

Grana fizike koja proučava energiju i procese promena i pretvaranja jednog oblika energije u drugi, naziva se termodinamika. Energija se ne može stvoriti ni iz čega niti se može uništiti, već se može samo preneti iz jednog oblika u drugi, ili sa jednog tela na drugo. Energija se menja u interakciji sa okolinom. Termodinamika proučava promene energije sistema.

Razlikujemo otvoren i zatvoren sistem. Sve što se nalazi izvan granica zatvorenog sistema naziva se okolina. U otvorenom sistemu masa i energija se mogu izmjenjivati sa okolinom, dok je u zatvorenom sistemu masa konstantna, ali se energija može izmjenjivati sa okolinom. Primer otvorenog sistema je živi organizam koji izmenjuje energiju sa okolinom. Prema zakonima termodinamike, različiti oblici energije se mogu prenositi sa jednog mesta na drugo ili transformisati iz jednog oblika u drugi.

Prvi zakon termodinamike glasi: različiti oblici energije mogu da se transformišu jedan u drugi u ekvivalentnom odnosu. Međutim, pri spontanim procesima dolazi do određenih gubitaka usled transformisanja dela energije u toplotnu energiju. Kako je toplota najmanje "upotrebljiv" oblik energije, transformisanje različitih vidova energije u toplotu predstavlja degradaciju kvaliteta energije. Takođe, pri spontanom transformisanju same toplotne energije u mehanički rad ne može se ostvariti ekvivalentnost.

Drugi zakon termodinamike glasi: Svi spontani ili prirodni procesi su ireverzibilni (nepovratni) i praćeni degradacijom energije. Drugi zakon termodinamike ukazuje pod kojim uslovima i u kom smeru može da se odigra neki proces, kao i na stepen degradacije kvaliteta energije i gubitak energije pri nekom procesu.

Kod biljaka, na primer, svetlosna energija (oblik kinetičke energije) pretvara se u hemijsku energiju (potencijalna energija) u organskim molekulima. Hemijska energija neke supstance potiče od potencijalne energije koja je smeštena u rasporedu atoma u toj supstanci. Ona se može transformisati u druge oblike energije. Kod skeletnih mišića, na primer, prilikom nekog rada hemijska energija se pretvara u kinetičku energiju. Kao što je napred navedeno, suma energije pre i posle transformacije uvek ostaje ista.

Na kraju, gotovo svaka energija posle prelaska i pretvaranja jednog oblika u drugi, završava kao toplotna energija. Tako na primer, trenje, električna energija, energija hemijske reakcije, svetlosna energija, transformacijom prelaze u toplotnu energiju. Svi termodinamički procesi su ireverzibilni, što znači da iz početnog stanja sistem može preći u stanje termodinamičke ravnoteže, ali se prelaz u obrnutom smeru neće dogoditi.

Stvaranje energije u organizmu

Energija se u organizmu stvara iz odgovarajućih supstanci koje mogu biti:

- *egzogenog porekla* (unose se hranom)
- *endogenog porekla* (iz sopstvenih energetske rezervi)

Stvorena energija u organizmu se može odmah koristiti (ukoliko postoje trenutne potrebe) ili skladištiti u organizmu (ukoliko ne postoje trenutne potrebe za energijom). Energija dobijena katabolizmom hranljivih materija se skladišti u obliku *ćelijskih rezervi* (fosfageni sistem koji postoji u svim ćelijama organizma) ili ukoliko trenutno ne postoje značajne energetske potrebe, u obliku *tkivnih rezervi* (zalihe u obliku hranljivih materija).

Potrošnja energije u organizmu

Potencijalna energija stvorena katabolizmom hranljivih materija može se transformisati u druge oblike energije:

- *hemijsku energiju* - koristi se za sintezu strukturnih i funkcionalnih komponenti organizma
- *mehaničku energiju* - za mišićne kontrakcije
- *električnu energiju* - za aktivnost nerava i drugih ekscitabilnih tkiva
- *elektrohemijsku energiju* - za transport materija kroz membrane
- *toplotnu energiju* - za održavanje telesne temperature

Međutim, neki oblici energije nisu u jednakoj meri podesni za obavljanje rada. Toplotna energija se može iskoristiti samo prilikom prelaska sa jednog mesta na drugo, što iziskuje promenu temperature. U sistemima u kojima vlada uravnotežena temperatura ili preciznije rečeno, ravnotežno stanje kakvo je u organizmu, toplotna energija tela se ne može upotrebiti za obavljanje rada.

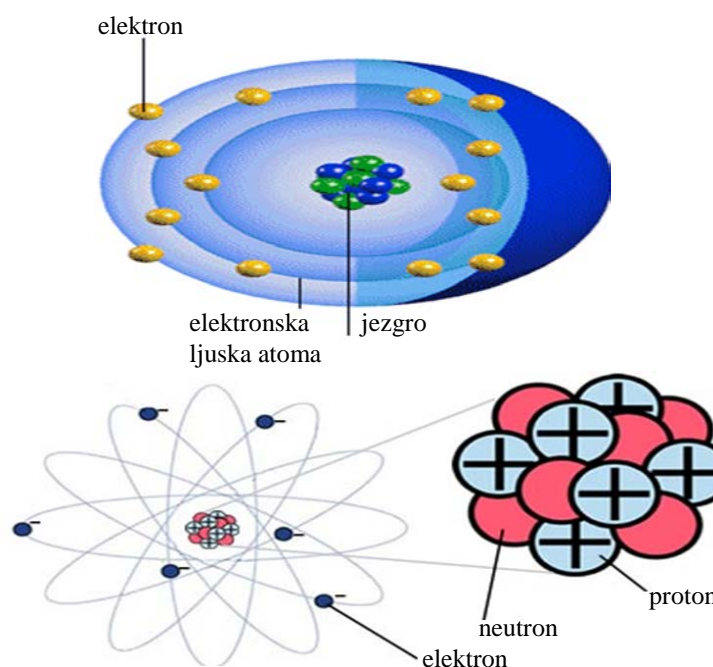
Maksimalna količina energije koja se može prevesti u rad pod optimalnim uslovima, naziva se *slobodna energija*. Ona se definiše kao energija sistema koja je slobodna za obavljanje nekog rada. Pri konstantnoj temperaturi, bilo kakva spontana promena odvija se u smislu smanjenja slobodne energije sve dok reakcija ne postigne ravnotežno stanje.

Atomi i elementarne čestice

Atom se sastoji iz jezgra i elektronskog omotača. Jezgro čine *protoni*, elementarne čestice pozitivnog naelektrisanja i *neutroni*, elektroneutralne elementarne čestice. Elektronski omotač čine *elektroni*. To su negativno naelektrisane elementarne čestice koje čine elektronski omotač oko jezgra i ostaju u atomu zbog privlačnih sila sa protonima.

Čestice sa suprotnim električnim nabojem privlače jedna drugu, dok čestice istog naboja odbijaju jedna drugu. Atomi imaju jednak broj protona i elektrona, pa je prema tome, atom elektroneutralan. Pozitivni joni (katjoni) sadrže manje elektrona u odnosu na atome, a negativni joni (anjoni) sadrže više elektrona u odnosu na atome.

Masa protona je približno jednaka masi neutrona, a masa elektrona je zanemarljivo mala u odnosu na masu protona i neutrona, tako da na ukupnu masu atoma utiče masa jezgra.



Slika 1.1 Najvažnije elementarne čestice atoma. Elektroni su negativno naelektrisani, protoni su pozitivnog naelektrisanja a neutroni su elektroneutralne čestice.

Elementi i izotopi

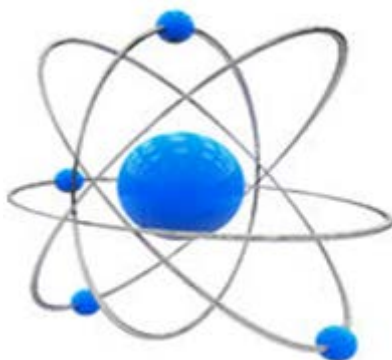
Element je supstanca koja se sastoji od atoma koji imaju isti broj protona u njihovim nukleusima. *Atomski broj* je broj protona u nukleusu bilo kog atoma tog elementa. Bez obzira koliko elektrona ili neutrona može biti u atomu, identitet nekog elementa uvek je određen brojem

protona u nukleusu, tj. njegovim atomskim brojem. Elementi se međusobno razlikuju brojem protona u jezgru tako da atomski broj određuje o kojem se elementu radi.

Izotopi su atomi nekog elementa koji imaju jednak broj protona a različit broj neutrona u nukleusu. Kako jezgra istog elementa mogu sadržati različit broj neutrona, uveden je i maseni broj, koji je jednak ukupnom broju nukleona, kako se jednim imenom zovu protoni i neutroni. Između 92 prirodna elementa, za 25 se smatra da su esencijalno važni za život. Četiri elementa, kiseonik, ugljenik, vodonik i azot predstavljaju više od 96 % telesne mase.

Elektronska konfiguracija atoma

Elektronska konfiguracija pokazuje broj elektrona u atomu elektronskog omotača. Zbog sile privlačenja između pozitivnog i negativnog električnog naboja između protona i elektrona, elektroni poseduju potencijalnu energiju. Svi elektroni u omotaču nemaju jednaku energiju. Potencijalna energija elektrona zavisi od njihove udaljenosti od atoma. Elektroni svojim kretanjem zauzimaju određeni prostor koji se naziva *orbitala*. Pod pojmom orbitale podrazumeva se ona sfera oko atomskog jezgra, u kojoj je verovatnoća nalaženja elektrona najveća.



Slika 1.2 Orbitala je sfera oko atomskog jezgra u kojoj je verovatnoća nalaženja elektrona najveća.

Raspored elektrona u atomu nije slučajan, već se oni nalaze oko jezgra u tačno određenim putanjama. Takvo stanje atoma naziva se *stacionarno stanje*, u kome atom ne apsorbuje niti emituje energiju. Elektroni zbog svog negativnog naboja kruže oko jezgra atoma u slojevima ili ljuskama.

Energetski nivoi ili *ljuske* u kojima se nalaze elektroni u atomu označavaju se brojevima od 1 do 7 s obzirom na sadržaj elektrona u atomu. Dovođenjem energije atom prelazi u stanje više energije – *pobuđeno stanje*. Elektron prelazi iz stanja najmanje energije (najbliže jezgru) u stanje više energije. Apsorbovana energija jednaka je razlici između energije elektrona na višem i nižem energetsom nivou. Atom emituje apsorbovanu energiju, jer se vraća sa višeg na niži energetski nivo i dolazi opet u stacionarno stanje.

Svojstva elementa zavise o elektronskoj konfiguraciji omotača atoma. Popunjavanjem novog elektronskog omotača nastaju atomi elemenata slične elektronske konfiguracije kao i u prethodnom omotaču, što dovodi do periodičnosti svojstava elemenata.

Elektricitet

Broj elektrona u omotaču jednak je broju protona u jezgru, što znači da svaki atom sadrži jednaku količinu pozitivnog i negativnog naboja, pa je prema tome elektroneutralan. Postoje dve vrste elementarnih naboja, pozitivan (protona) i negativan (elektrona). Iako je masa protona veća od mase elektrona, njihov naboj je u apsolutnom iznosu jednak. Proton je čvrsto vezan u jezgru i pojavljuje se slobodan samo u reakcijama među jezgrama. U tim reakcijama koje traju vrlo kratko dolazi do promene sadržaja jezgra. Elektron u normalnim uslovima postoji i slobodan i njegovo delovanje u električnim pojavama je aktivnije.

U električnim pojavama postoje dve električne veličine - naboj i polje. *Električni naboj* javlja se kao svojstvo čestica, a *električno polje* se definiše kao polje sila oko nabijenih čestica. Jedinica za jačinu električnog polja je volt po metru (V /m). Snaga privlačenja između suprotnih električnih polja raste sa porastom električnog naboja i opadanjem distance između njih. *Električna struja* je usmereno kretanje naelektrisanih čestica. Jedinica mere jačine električne struje je amper (A).

Hemijske veze

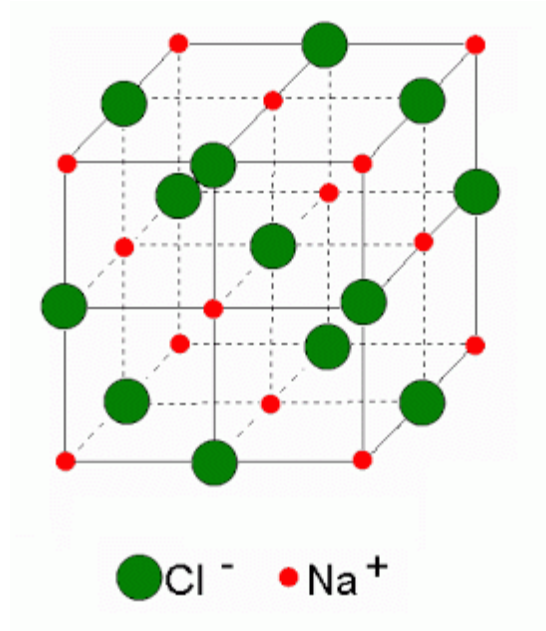
Hemijske veze formiraju se kretanjem elektrona u elektronskim ljuskama koje su najbliže površini atoma. Svaki atom teži da elektronsku ljusku najbližu površini popuni maksimalnim brojem elektrona koju ona može da primi. Maksimalni broj elektrona koje atomi mogu da drže u svojim ljuskama najbližim površini je osam. Da bi to učinili, atomi primaju elektrone od drugih atoma i popunjavaju elektrone u svojim ljuskama najbližim površini. Težnja atoma da razmenjuju elektrone čini osnovnu pokretačku silu hemijskih veza koje oni međusobno formiraju. Elektroni u poslednjoj ljusci određuju hemijsku prirodu atoma.

Ta pokretačka sila, odnosno težnja atoma da povećaju broj elektrona u svojim spoljašnjim ljuskama do maksimalnog broja, čini da atom formira tri tipa veze sa drugim atomima. Vrsta i jačina hemijskih veza određuju osobine jedinjenja. Građenje hemijske veze uvek troši a raskidanje uvek oslobađa energiju.

Kovalentna veza u hemijskim jedinjenjima naziva se veza elektronskog para ili atomska veza. U kovalentnoj vezi elektroni iz krajnje elektronske ljuske se dele između dva atoma. Deljenjem zajedničkih elektronskih parova oni na taj način pripadaju i jednom i drugom jezgru, povezujući oba atoma, pa se postiže energetska stabilno stanje.

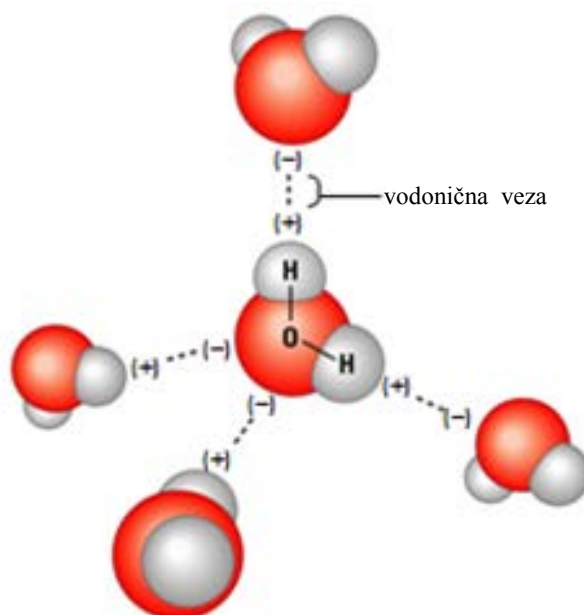
Na primer, svaki atom vodonika u molekulu vodonika ima stabilnu elektronsku konfiguraciju helijuma, pošto svako jezgro atoma kontroliše oba elektrona zajedničkog elektronskog para. To znači da se gradi kovalentna veza molekula vodonika a zajednički elektronski par pripada i jednom i drugom atomu vodonika.

Jonska veza se sastoji u prelasku elektrona sa jednog atoma, pri čemu on postaje pozitivno naelektrisan jon (katjon), na atom drugog elementa koji na taj način postaje negativno naelektrisan jon (anjon). Uslov za nastanak jonske veze je sposobnost jednog atoma da otpusti elektron i sposobnost drugog elementa da primi elektron. Energija potrebna za izdvajanje elektrona iz određenog atoma, čime on prelazi u katjon je energija jonizacije ili jonizacioni potencijal. Jonsku vezu grade atomi tipičnih metala sa atomima tipičnih nemetala.



Slika 1.3 Jonska veza nastaje kada metalni Na reaguje sa gasovitim Cl.

Vodonična veza se obrazuje između dva molekula, gde je pozitivni pol vodonik a negativni pol neki atom velike relativne elektronegativnosti. Vodonična veza se može obrazovati između istih ali i različitih molekula. Ne javlja se u molekulu vodonika zato što je to molekulska a ne atomska sila.



Slika 1.4 Vodonična veza. Posledica polarnosti molekula vode su slabe privlačne sile između drugih, susednih molekula vode.

Vodonične veze imaju važnu ulogu u biološkim sistemima i prisutne su kod mnogih organskih jedinjenja (alkoholi, kiseline, amini). Vodonična veza koju grade azot i kiseonik u nukleinskim kiselinama omogućava nastajanje i funkcionisanje najsloženijih jedinjenja - makromolekula.

Molekuli i koncentracija

Molekuli su najmanje čestice koje mogu samostalno postojati i koje su nosioci osnovnih hemijskih osobina određene supstance. Molekul hemijskog jedinjenja je masa izražena u gramima i ima istu numeričku vrednost kao molekularna masa izražena u daltonima. Molekularna masa hemijskih jedinjenja je odnos mase supstance i njene količine i jednaka je masi atoma u molekulima, izražava se u gramima po molu (g/mol). Odnos mase supstance (gram) i količine supstance (mol) jednak je molarnoj masi.

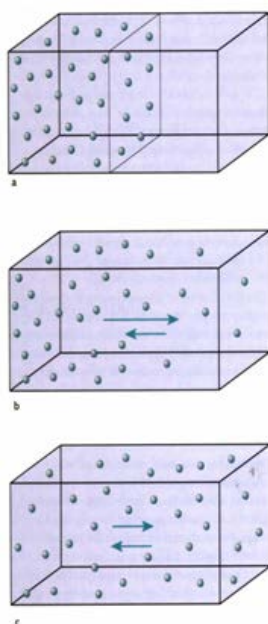
Mol je kolicina supstance koja sadrži onoliko elementarnih čestica koliko ima atoma u 12 g ugljenikovog izotopa C_{12} . Taj broj iznosi 6×10^{23} i naziva se Avogadrov broj. Molekule elemenata grade atomi iste vrste (H_2 , O_2 , N_2) a molekule hemijskih jedinjenja grade atomi različitih elemenata (H_2O , H_2SO_4)

Koncentracija rastvorene supstance se uvek izražava kao broj molekula rastvorene supstance po litri rastvora. Jedinica mere je tada mol/l ili M.

Difuzija

Rastvori su molekulski ili jonski homogeni disperzni sistemi, koji se sastoje od dve ili više komponenata. Predstavljaju homogene smeše koje imaju isti sastav u svakom delu svoje zapremine. Sredina u kojoj se vrši rastvaranje neke materije naziva se sredstvom ili rastvaračem, a materija koja se rastvara naziva se fazom ili rastvorenom supstancom.

Pojava uzajamnog prodiranja čestica rastvorene supstance i rastvarača naziva se **difuzija**. Uzrok difuzije je u činjenici da rastvori različitih koncentracija koji su u međusobnom dodiru nisu u ravnoteži. Difuzija je rezultat slučajnog kretanja molekula, atoma i jona.



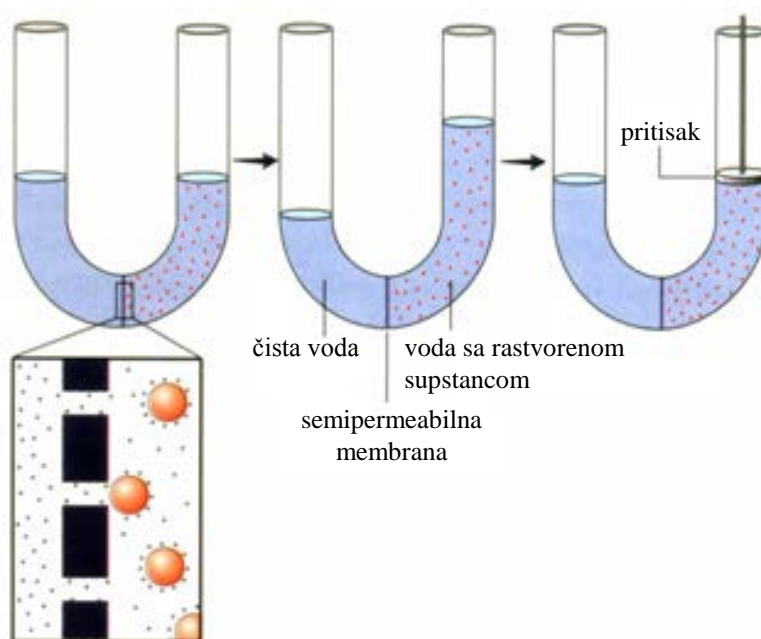
Slika 1.5 U procesu difuzije čestice rastvorljive supstance potopljene u rastvarač, kreću se u pravcu sredine najniže koncentracije. Stepen difuzije zavisi od koncentracija rastvora, prečnika molekula i udaljenosti. Difuzija je posebno efikasan mehanizam transporta rastvorljivih materija na kratkim udaljenostima.

Difuzija je od velikog značaja za žive organizme. Najveći deo prometa materija između ćelija odvija se procesom difuzije. Na primer, cirkulatorni sistem organizma je odgovoran za veoma obiman transport velikog broja komponenata koje se putem krvi difuzijom prenose do ciljnih organa. Takođe i produkti razgradnje materije iz ćelija transportuju se u krv difuzijom.

Osmoza

Osmoza ima značajnu ulogu u fiziološkim procesima biljnih i životinjskih organizama. Prodiranje ili premeštanje molekula vode (rastvarača) kroz polupropustljivu membranu u pravcu veće koncentracije rastvorene supstance naziva se *osmoza*.

Ako se rastvor neke supstance odvoji od rastvarača polupropustljivom membranom, tj. membranom koja propušta molekule rastvarača (vode) a ne propušta čestice rastvorene supstance, voda će prodirati kroz membranu u rastvor. Prodiranjem vode povećava se količina rastvora i smanjuje njegova koncentracija. Osmoza se objašnjava time što rastvori sa većom koncentracijom sadrže veću količinu slobodne energije, pa budući da polupropustljiva membrana propušta samo molekule rastvarača, a ne i rastvorene supstance, molekuli rastvarača prolaze kroz membranu sa mesta manje energije na mesto veće energije.



Slika 1.6 Osmoza i filtracija. **a)** Epruveta u obliku slova U je podeljena na dva dela semipermeabilnom membranom. Leva strana sadrži čistu vodu, dok desna strana sadrži vodu i rastvorenu supstancu, koja ne može da difunduje kroz pore membrane. Membrana je permeabilna za vodu. **b)** Pri difuziji molekula vode kroz membranu dolazi do porasta nivoa tečnosti na jednoj strani membrane i smanjenja nivoa tečnosti na drugoj. Porast nivoa tečnosti na jednoj strani stvara hidrostatički pritisak koji se suprotstavlja osmozi tj. osmotskom pritisku koji deluje na membranu. Kada se ova dva pritiska izjednače upostaviće se ravnoteža i proces difuzije će se završiti. **c)** Upotreba klipa u cilju povećanja pritiska na desnoj strani epruvete dovodi do vraćanja vode kroz membranu filtracijom.

Osmoza se javlja kada su koncentracije rastvora sa dve strane polupropustljive membrane različite. Kako bi se koncentracije izjednačile, molekuli rastvarača kreću se iz sredine sa nižom koncentracijom u sredinu sa višom koncentracijom rastvora.

Posmatrano sa aspekta fiziologije životinja, osobine polupropustljive membrane pokazuju tkiva želuca, creva, mokraćne bešike. Osmoza se javlja samo ako su polupropustljivom membranom odvojeni rastvori različite koncentracije. Ako su koncentracije rastvora iste, ne odvija se proces osmoze a takvi rastvori se nazivaju *izoosmotski*.

Prilikom procesa osmoze u rastvoru se javlja *osmotski pritisak* koji predstavlja silu koja uslovljava osmozu, odnosno prisiljava molekule rastvarača da prođu kroz polupropustljivu membranu u rastvor. Osmoza je povratan proces, jer molekuli vode mogu slobodno prolaziti kroz membranu u oba pravca. Prilikom difuzije molekula rastvora kroz membranu dolazi do porasta nivoa rastvora na jednoj strani i smanjenja nivoa rastvora na drugoj strani membrane. Stvara se *hidrostatički pritisak* koji deluje nasuprot osmotskom pritisku koji deluje na membranu. Izjednačavanjem pritisaka, uspostavlja se ravnoteža i završava proces difuzije. Hidrostatički pritisak služi kao merilo osmotskog pritiska

Koloidni rastvori

Pojam koloid se upotrebljava za visokodisperzne sisteme. *Disperznim sistemom* se naziva sistem koji se sastoji od jedne supstance (disperzne faze) koja je u obliku sitnih ili krupnih čestica podeljena u drugoj supstanci (disperzno sredstvo). Mnogi organski sastojci organizma kao što su proteini, složene masti, polisaharidi, imaju koloidnu strukturu. Koloidno stanje materije je osobina neke supstance da se pod izvesnim uslovima može prevesti u visokodisperzno (koloidno) stanje.

Koloidi imaju sposobnost difuzije, jer kretanje koloidnih čestica uslovljava njihovu sposobnost premeštanja u disperznom sredstvu iz područja sa većom koncentracijom ka području sa manjom koncentracijom. Stabilnost koloidnih rastvora zasniva se na električnom punjenju njihovih micela (sve micelle jednog koloida imaju isto električno punjenje). Koloidnu micelu čini jedro okruženo dvostrukim električnim slojem jona koji se sastoji od adsorpcionog i difuznog dela.

Liofilni koloidi karakterišu se intenzivnim uzajamnim dejstvom između čestica disperzne faze i disperznog sredstva (hidrofilni koloidi-voda kao disperziono sredstvo).

Liofobni koloidi karakterišu se slabo izraženim uzajamnim dejstvom između čestica disperzne faze i disperznog sredstva.

Koloidni sistemi u inertoj sredini stvaraju fizičku graničnu površinu zbog visokog stepena disperznosti, pa dolazi do veće međusobne zbijenosti molekula u površinskom sloju disperzne faze a time i do *površinskog napona*.

Koloidni sistemi imaju sposobnost *adsorpcije*, odnosno privlačenja i fizičkog vezivanja različitih materija za površinu određenih sredstava. Površinski napon uslovljava sposobnost supstance da na svojoj površini ili u površinskom sloju, koncentriše čestice drugih supstanci (adsorbent - supstanca koja vrši adsorpciju; adsorptiv - supstanca koja se adsorbuje).

Koagulacija je proces sjedinjavanja čestica disperzne faze u veće agregate u koloidnom sistemu.

Sedimentacija je proces vidljivog taloženja čestica u koloidnom sistemu. Pojava sedimentacije je posledica gubitka kinetičke stabilnosti od strane koloidnog sistema.

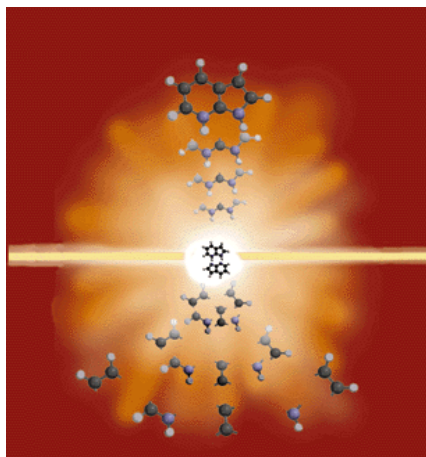


Slika 1.7 Osobine koloidnih sistema

Hemijske reakcije

Hemijske reakcije su procesi u kojima se hemijske supstance kvalitativno menjaju gradeći potpuno nova hemijska jedinjenja. Da bi došlo do hemijske reakcije između supstanci potrebno je da njihovi molekuli, atomi ili joni dođu u međusobni dodir i da se sudare. Veze između atoma i molekula unutar hemijskih supstanci se prekidaju, a zatim dolazi do izgradnje novih veza između drugih molekula i stvaranja novih jedinjenja.

Hemijsku reakciju izazivaju samo sudari onih čestica koje poseduju određenu količinu energije. Međumolekularne veze često mogu biti veoma jake, tako da je potrebna toplota ili neki drugi oblik energije kako bi uopšte započela hemijska reakcija. Energija koju poseduju čestice reagujućih supstanci da bi pri njihovom sudaru došlo do hemijske reakcije naziva se *energija aktivacije*. Supstance u gasovitom i tečnom stanju najlakše stupaju u hemijske reakcije, jer se pri povišenju temperature povećava brzina kretanja molekula i kinetička energija

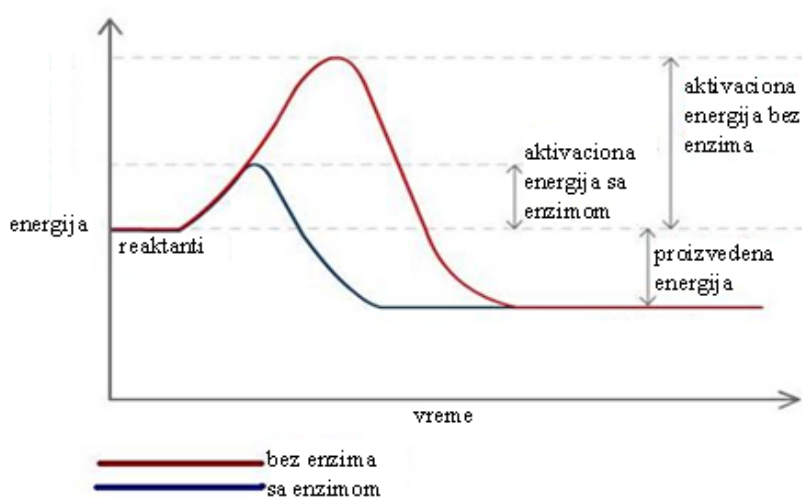


Slika 1.8 Hemijska reakcija - kontakt između čestica koje reaguju. Ukoliko se pri sudaru raskinu već postojeće veze i stvore nove veze, sudar je bio uspešan, u suprotnom, sudar se smatra neuspešnim.

Da bi se izvršila neka hemijska reakcija potrebno je da prođe određeno vreme. Neke hemijske reakcije odvijaju se vrlo brzo, dok druge pod istim uslovima teku sporo. *Brzina hemijske reakcije* je promena koncentracije reagujućih supstanci u jedinici vremena. Na brzinu hemijske reakcije utiče priroda i koncentracija reagujućih supstanci, temperatura i katalizatori.

Supstance koje utiču na brzinu hemijske reakcije nazivaju se *katalizatori*, a delovanje katalizatora naziva se *kataliza*. Delovanje katalizatora se sastoji, uglavnom, u tome da stupaju u međureakciju sa reagujućim supstancama i time snižavaju energiju aktivacije određene hemijske reakcije, usled čega ona brže teče. Ulogu katalizatora u organizmu imaju složena organska jedinjenja - *enzimi*.

Mnoge hemijske reakcije su reverzibilne ili povratne, što znači da supstance koje nastaju kao proizvodi reakcije međusobno reaguju i ponovo daju prvobitne supstance. *Hemijska ravnoteža* u povratnim reakcijama se uspostavlja kada se izjednače brzine dve suprotne reakcije i ne dolazi do menjanja koncentracije reagujućih supstanci na određenoj temperaturi.



Slika 1.9 Energija aktivacije i mehanizam enzimske reakcije

Voda

Značaj vode u fiziološkim procesima koji se odvijaju u organizmu je vrlo velik. Proces biosinteze različitih supstanci u ćelijama organizma, procesi varenja i asimilacije hrane kao i metabolički procesi, odvijaju se u tečnoj vodenoj sredini. Voda je univerzalni rastvarač. Sposobnost rastvaranja drugih supstanci uslovljena je izraženom polarnošću molekula vode. Posebno dobro rastvara supstance koje sadrže polarne molekule i jonska jedinjenja. Prilikom rastvaranja raznih supstanci javlja se izvestan pozitivan ili negativan toplotni efekat.

Svaki molekul sastoji se od pozitivno naelektrisanog jezgra atoma i negativno naelektrisanih elektrona. U molekulima koji se sastoje od dva istovrsna atoma zajednički elektronski parovi smešteni su simetrično u odnosu na dva sjedinjena atoma. Dvoatomski elementarni molekuli (O_2 , H_2 , N_2) uvek su *nepolarni*. U slučaju kada su molekuli građeni od atoma različitih hemijskih elemenata (H_2O), zajednički elektronski parovi ne zauzimaju simetričan položaj i takvi molekuli se nazivaju *polarni*. Pošto imaju dva pola, nazivaju se *dipolarni molekuli* ili *dipoli*.

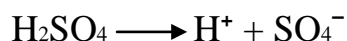
Svojstvo vode kao rastvarača ogleda se u tome što molekuli vode formiraju dipole, sa negativnim polom kiseonika i pozitivnim polom između atoma vodonika.

Elektroliti su supstance koje pri rastvaranju u rastvaraču (vodi) daju jone, naelektrisane čestice koje se slobodno kreću u rastvoru. Razlaganje molekula elektrolita u vodenom rastvoru na suprotno naelektrisane jone, naziva se elektrolitička disocijacija ili jonizacija. Na primer, molekuli NaCl razlažu se u vodenom rastvoru na pozitivne jone natrijuma i negativne jone hlora. Od svih rastvarača, voda ima najveću sposobnost jonizacije, jer sadrži dipolne molekule i ima veliku sposobnost hidratacije oslobođenih molekula.

Kiseline, baze i pH vrednost

Kiseline su sve one supstance koje mogu da daju protone (proton donori). Kiseline nastaju delovanjem vode na okside nemetala. Mogu se dobiti i sjedinjavanjem nekih nemetala (halogeni elementi) sa vodonikom, ili dejstvom neisparljive kiseline na neke druge kiseline. Kiseline su neorganska jedinjenja koja u vodenom rastvoru disosuju na pozitivne jone vodonika (H⁺) i negativne kiselinske ostatke.

Na osnovu teorije elektrolitičke disocijacije kiseline se dele na jake i slabe. Jake kiseline su u vodenom rastvoru potpuno disosovane na vodonik i kiselinski ostatak i to su neorganske kiseline HCl, H₂SO₄ :



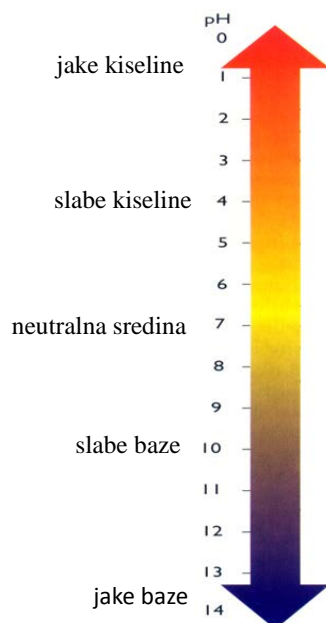
dok su slabe kiseline delimično disosovane u vodenom rastvoru i to su uglavnom organske kiseline (CH₃-COOH – sirćetna, CH₃-CH₂-COOH – propionska).

Opšte osobine kiselina:

- imaju kiseo ukus
- korozivne su
- menjaju boju lakmusa iz plave u crvenu
- gube svoju kiselost kada se pomešaju sa bazama
- reaguju sa oksidima i hidroksidima metala pri čemu daju so i vodu
- reaguju sa solima slabije ili više isparljive kiseline, pri čemu nastaje slabija ili više isparljiva kiselina
- vodeni rastvori provode električnu struju

Baze su supstance koje mogu da prime protone (proton akceptori). Baze se dobijaju delovanjem vode na okside metala. Takođe, mogu se dobiti i dejstvom vode na alkalne i zemnoalkalne metale. To su jedinjenja koja u svom sastavu sadrže jednu ili više hidroksilnih (OH) grupa vezanih za metal. Prema broju hidroksilnih grupa dele se na monokisele (NaOH, KOH) i polikisele (Ca(OH)₂, Fe(OH)₂).





Slika 1.10 pH skala

Stepen kiselosti ili alkalnosti nekog rastvora izražava se koncentracijom vodonikovih i hidroksilnih jona. U tu svrhu primenjuje se *vodonikov eksponent* (*pH*), koji predstavlja negativan logaritam koncentracije vodonikovih jona.

Vrednost pH je mera aciditeta (kiselosti) illi alkaliteta (baznosti) rastvora. Meri se na osnovu pH skale koja ima vrednost od 1 do 14, gde pH 7 označava neutralni rastvor (voda), pH vrednosti ispod 7 označavaju kiselu, a iznad 7 baznu sredinu rastvora. Ravnoteža pH vrednosti predstavlja ravnotežu pozitivno i negativno naelektrisanih jona. *Neutralizacija* je reakcija između kiseline i baze (ili između kiselih i baznih oksida) pri čemu nastaju so i voda. *Hidroliza* je obrnut proces od neutralizacije. To je reakcija između jona soli i vode pri čemu nastaju kiselina i baza.

Organska jedinjenja

Organska hemija je nauka o ugljenikovim jedinjenjima. Bavi se ispitivanjem fizičkih i hemijskih osobina ugljenikovih jedinjenja, načinom njihovog dobijanja i mehanizmom hemijskih reakcija. Pored drugih mnogobrojnih ugljenikovih jedinjenja, organska hemija proučava i nasloženije supstance od kojih se sastoji organizam. Zbog toga je, u najširem smislu, tesno povezana sa biologijom i fiziološkim procesima koji se odvijaju u živom organizmu.

Mada je ugljenik osnovni element, gotovo sva organska jedinjenja takođe sadrže vodonik, a mnoga sadrže i nitrogen, kiseonik, fosfor, sumpor, hlor i druge elemente. Ono što izdvaja ugljenik od svih ostalih elemenata je sposobnost atoma ugljenika da se vezuje međusobno stvarajući ogroman broj različitih jedinjenja, od jednostavnih, npr. metana koji sadrži jedan ugljenik, do DNK koja sadrži desetine milijardi.

Ugljenikov atom po svojoj specifičnoj građi u perifernoj sferi elektronskog omotača sadrži četiri elektrona i u jedinjenjima ispoljava stalnu pozitivnu ili negativnu četvorovalentnost. Ugljenikov atom može da se veže za druge ugljenikove atome na taj način gradeći dugačke nizove. Ovi nizovi

mogu biti i razgranati, a mogu sadržati i zatvorene nizove tj. prstenove. Zahvaljujući ovoj osobini, za razliku od drugih hemijskih elemenata, ugljenik može da stvara ogroman broj jedinjenja u reakcijama sa veoma malim brojem drugih elemenata, najčešće kiseonikom, vodonikom, azotom, sumporom i fosforom.

Organski molekuli u organizmu

U živim ćelijama, mali organski molekuli često se grupišu u veće molekule, koji se zajedničkim imenom nazivaju *makromolekuli*. Makromolekuli oblikuju strukturu ćelija, smeštaju u memoriju genetske informacije i katalizuju hemijske reakcije.

Makromolekuli u organizmu su:

- polisaharidi
- lipidi
- proteini
- nukleinske kiseline

Makromolekul je sastavljen od velikog broja atoma i ima veliku relativnu molekulsku masu koja može da iznosi kod nekih bioloških makromolekula od nekoliko stotina do nekoliko miliona. Kada se u nekom makromolekulu stalno ponavljaju iste strukturne jedinice, monomeri, za njega se kaže da je polimer. Makromolekuli su *polimeri* (grčka reč: polis – mnogo, meros - deo), što znači da se sastoje od mnogo delova (tzv. mer-ova) i predstavljaju jedinice izvedene iz molekula niskih relativnih molekulskih masa *monomera*, koji se višestruko ponavljaju u polimernom molekulu.

Za sintezu makromolekula iz monomera koriste se dve metode: reakcija polimerizacije i reakcija kondenzacije. *Polimerizacija* je reakcija spajanja velikog broja monomernih molekula bez izdvajanja sporednih produkata. Zbog toga monomer i polimer imaju isti elementarni hemijski sastav. Reakcija *kondenzacije* je proces supstitucije kod kojeg se polimer stvara uz izdvajanje sporednih produkata, najčešće malih molekula (H_2O , NH_3) i ima različit elementarni hemijski sastav.

Makromolekuli se razgrađuju u procesu *hidrolize*, koja predstavlja reakciju suprotnu kondenzaciji. Većina organskih jedinjenja u hranivima sastoji se od makromolekula, pa je razgradnja hranljivih materija u gastrointestinalnom traktu primer hidrolize. Makromolekuli se prvo razgrađuju do monomera koje apsorbuje gastrointestinalni trakt a zatim bivaju transportovani do ćelija. Gastrointestinalni trakt sadrži veliki broj različitih enzima koji učestvuju u hidrolitičkoj razgradnji makromolekula.

Ugljeni hidrati

Ugljeni hidrati su velika grupa organskih molekula široko rasprostranjenih u biljnom i životinjskom svetu. Oni su izvor energije za rad ćelija, a nastaju kao proizvod fotosinteze u zelenom bilju. U obliku glikogena nalaze se u životinjskim tkivima. Ugljeni hidrati su organska jedinjenja sastavljena od ugljenika, kiseonika i vodonika. Prema strukturi dele se na: monosaharide, disaharide i polisaharide.

Monosaharidi su ugljeni hidrati koji se hidrolizom ne mogu razložiti na prostija jedinjenja. Najpoznatiji monosaharidi su fruktoza, glukoza i galaktoza. Glukoza je glavni izvor energije i osnovni transportni oblik šećera u organizmu.

Disaharidi su sastavljeni od dva molekula monosaharida. Najpoznatiji disaharidi su saharoza, laktoza i maltoza.

Polisaharidi su sastavljeni od deset i više monosaharida. Međusobno se razlikuju po dužini razgranatosti lanca, prema vrsti monosaharida koji ulaze u njihov sastav, kao i mesta na kome su vezani. Mogu biti animalnog i biljnog porekla. Najrasprostranjeniji polisaharidi su škrob, glikogen, celuloza, hemiceluloza, pektini.

Lipidi

Lipidi su heterogena grupa jedinjenja koja se nalaze u biljnim i životinjskim tkivima. Nerastvorljivi su u vodi a dobro rastvorljivi u organskim rastvaračima. Lipidi predstavljaju glavnu strukturnu komponentu ćelijskih membrana, imaju ulogu u stvaranju međuveza između ćelija i prenosa nervnih impulsa. Formiraju energetske rezerve, štite organizam od mehaničkih povreda i izgrađuju termoizolacioni sloj organizma. Prema sastavu lipidi se mogu podeliti u tri glavne grupe: trigliceridi, fosfolipidi i steroidi.

Trigliceridi (triacilgliceroli) čine grupu jedinjenja koja se uobičajeno nazivaju masti i ulja. To su estri viših masnih kiselina i trohidroksilnog alkohola glicerola. U sastav složenih lipida obavezno ulaze masne kiseline. Najvažnije masne kiseline organizma su oleinska, linolna i linolenska (nezasićene m. k.) i palmitinska i stearinska (zasićene m. k.). Posebno je značajna uloga esencijalnih masnih kiselina linolne i linolenske, koje organizam ne može sintetizovati, nego se moraju unositi hranom.

Fosfolipidi pored glicerola i masnih kiselina sadrže još fosforu kiselinu i neku azotnu bazu. Najznačajniji fosfolipidi su kefalin, lecitin, sfingomijelin i cerebrozidi.

Steroidi se dele na tri grupe jedinjenja; sterole, žučne kiseline i steroidne hormone. Prema poreklu razlikujemo animalne sterole – zoosterole i biljne sterole – fitosterole. Tipični predstavnik zoosterola je holesterol. Nalazi se u svim ćelijama organizma, žuči i krvi a najviše ga ima u mozgu, kičmenoj moždini i žučnim kamencima. U organizmu se nalaze mnogi derivati holesterola, kao što su žučne kiseline, hormoni kore nadbubrežne žlezde, kao i hormoni muških i ženskih polnih žlezda.

Proteini

Proteini predstavljaju približno polovinu organske mase odraslog organizma. Biološka uloga proteina je vanredno velika jer čine osnovnu masu protoplazme i jedra ćelija. Nalaze se u svim biljnim i životinjskim organizmima, s time što je količina proteina u životinjskim organizmima znatno veća. Animalni proteini izgrađuju organski deo skeleta, mišićnog i nervnog tkiva, nalaze se u krvi, mleku i učestvuju u svim biohemijskim procesima. Sintetizuju se iz prostih jedinjenja samo u biljkama, životinjski organizam nema sposobnost njihovog direktnog korišćenja, nego proteine unete hranom prerađuje i izgrađuje sopstvene proteine. Po hemijskom sastavu proteini se razlikuju od ugljenih hidrata i lipida, jer pored ugljenika, vodonika i kiseonika uvek sadrže azot. Neki proteini sadrže fosfor (kazein mleka), a hemoglobin, belančevina krvi sadrži gvožđe.

Proteini se mogu definisati kao biološki polimeri, nastali povezivanjem više od 20 monomernih jedinica, *aminokiselina*. Povezivanje se ostvaruje peptidnom vezom koja nastaje povezivanjem α -

karboksilne grupe jedne aminokiseline i α -amino grupe druge aminokiseline. Svaki protein ima jedinstvenu aminokiselinsku sekvencu koja je određena sekvencom nukleotida u genu. Najvažnija hemijska reakcija aminokiselina je formiranje peptidne veze u kojoj se atom ugljenika vezuje za atom azota uz oslobađanje molekula vode. Aminokiseline se međusobno vežu tako da reakcijom između karboksilne grupe jedne i amino grupe druge aminokiseline nastane amid. Tako nastali amidi zovu se *peptidi*, a veza između njih je peptidna veza. Osnovna razlika između peptida i proteina je u tome što su peptidi polimeri male ukupne mase, dok proteini sadrže više od 100 aminokiselina i njihova molekularna masa je veća.

Na molekularnom nivou, građa proteina zavisi od njihove trodimenzionalne strukture. Proteini imaju 4 strukturalna nivoa koji određuju izgled (konformaciju) proteina u prostoru: primarna, sekundarna, tercijarna i kvaternarna struktura. Protein se može menjati kroz nekoliko sličnih struktura u obavljanju svojih bioloških funkcija. U kontekstu ovih funkcionalnih preuređenja, tercijarne i kvaternarne strukture se nazivaju konformacije, a prelazi između njih konformacione promene.

Prema hemijskom sastavu proteini se dele na:

- *jednostavne* (proste) koji su izgrađeni isključivo od aminokiselina. Dele se na osnovu rastvorljivosti. Najznačajniji su *albumini* i *globulini* koji su osnovni proteini krvne plazme i nalaze se u skoro svim živim organizmima
- *složene* (konjugovane) koji se nazivaju i *proteidi*, a oni pored proteinskog dela molekula sadrže i neko drugo organsko jedinjenje ili jone metala. Po prirodi su neproteinska komponenta, koja se naziva prostetična grupa i mogu biti: nukleoproteini, lipoproteini, glikoproteini, fosfoproteini i hromoproteini.

Na osnovu bioloških funkcija proteini se mogu podeliti na sledeće grupe:

- *enzimi* su veoma značajna grupa proteina, imaju ulogu bioloških katalizatora. Poseduju izvanrednu katalitičku moć, a pored toga se odlikuju visokom specifičnošću
- *rezervni proteini* imaju ulogu depoa aminokiselina, koje se, po potrebi, koriste za rast i razvoj embriona. Tipični predstavnici ove grupe su ovoalbumin (protein belanceta) i kazein (protein mleka)
- *transportni proteini* su sposobni da vežu specifične molekule i da ih prenose kroz membrane ili krv. Hemoglobin prenosi kiseonik, dok albumin seruma vezuje i prenosi masne kiseline iz masnog tkiva u druga i obratno
- *kontraktilni proteini* su osnovni elementi kontraktilnih sistema skeletnih mišića
- *zaštitni proteini* imaju zaštitnu ili odbrambenu funkciju. Tipični predstavnici su krvni proteini trombin i fibrinogen koji učestvuju u koagulaciji krvi. Posebni predstavnici ove grupe su antitela, koja stupaju u reakciju sa antigenim, organizmu stranim supstancama sprečavajući njihovo štetno delovanje
- *hormoni* imaju ulogu regulatora metabolizma. Adrenokortikotropni hormon učestvuje u procesima regulacije biosinteze kortikoida, lipotropni hormon reguliše metabolizam masti, dok je somatotropin hormon rasta

Strukturalni proteini imaju važnu ulogu u funkcionisanju ćelija i organizama kao celine. Unutarćelijski proteini formiraju filamente (slojeve) koji daju ćeliji veličinu, oblik, elastičnost i učestvuju u ćelijskim pokretima. Vanćelijski strukturalni proteini povezuju ćelije, tkiva i organe i obezbeđuju sredinu za njihov rast i razvoj. Najznačajniji su keratin, strukturalni element epitelnih tkiva, elastin, element elastičnog vezivnog tkiva i kolagen, ekstracelularni protein vezivnog tkiva i kostiju koji učestvuje u sistemu povezivanja ćelija i tkiva.

Pod uticajem različitih faktora, tretiranjem kiselinama ili bazama, usled promene pH ili visokih temperatura, trodimenzionalna struktura proteina se može narušiti pri čemu dolazi do denaturacije proteina.

Nukleinske kiseline

Nukleinske kiseline su polimerna jedinjenja građena od osnovnih jedinica monomera. Nukleinske kiseline ulaze u sastav jedra ćelije a ima ih i u citoplazmi. Imaju važnu ulogu u biosintezi proteina, u procesu deobe ćelije i u prenošenju naslednih osobina. Osnovna monomerna jedinica građe im je *nukleotid*. Sastav nukleinskih kiselina čine šećerne komponente (riboza i dezoksiriboza), purinske i pirimidinske heterociklične baze i fosforna kiselina. U zavisnosti od šećerne komponente koja ulazi u sastav nukleinskih kiselina, dele se na *dezoksiribonukleinsku kiselinu (DNK)* koja sadrži dezoksiriboza i *ribonukleinsku kiselinu (RNK)* koja sadrži ribozu.

Dezoksiribonukleinska kiselina je polinukleotidni makromolekul i predstavlja primarni genetski materijal svih ćelija. U sastav DNK ulazi šećerna komponenta dezoksiriboza, purinske baze (adenin i guanin), pirimidinske baze (timin i citozin) i fosforna kiselina. Molekul DNK sastoji se iz dva komplementarna polinukleotidna lanca koji formiraju dvostruki heliks. Raspored nukleotida u lancu je specifičan za svaki molekul DNK, pa se molekuli DNK razlikuju u redosledu i broju nukleotida. Osobina komplementarnosti lanaca omogućava replikaciju DNK i stvaranje identičnog molekula (sposobnost samoreprodukcije). U ovom procesu dolazi do razdvajanja dvostrukog lanca, tako da svaki jednostruki lanac može poslužiti kao matrica za sintezu novog lanca.

Ribonukleinska kiselina ima sličnu građu kao i DNK, s tom razlikom što sadrži šećer ribozu umesto dezoksiriboze i pirimidin uracil umesto timina. Molekul RNK sastoji se iz jednostrukog polinukleotidnog lanca. Sva ribonukleinske kiseline sintetišu se procesom koji se naziva transkripcija. RNK nastaje transkripcijom DNK pomoću enzima RNK polimeraze. Transkripcija je proces prenosa genetskih informacija sa sekvence nukleotida DNK na sekvence nukleotida RNK. Postoje četiri osnovne vrste RNK koje imaju svoju specifičnu ulogu u sintezi proteina: informaciona (iRNK), transportna (tRNK), ribozomalna (rRNK) i heterogena nuklearna (hnRNK).

Ribonukleinska kiselina se nalazi u citoplazmi, naročito u mitohondrijama. Fiziološka uloga RNK je u sintezi proteina, procesima oslobađanja energije i u sekretornim procesima. Dezoksiribonukleinska kiselina se nalazi u ćelijskim jedrima, naročito hromozomima, a osnovna uloga je u prenošenju naslednih osobina.

Adenozin trifosfat (ATP) i energetski metabolizam ćelija

Sve ćelije organizma koriste energiju da bi održale svoju strukturu. Sem toga, ćelijama je potrebna energija za rast, deobu, transport supstanci i promenu svog oblika. Ako je energetski metabolizam iz nekih razloga onemogućen, ćelija vrlo brzo umire. Gotovo svi fiziološki procesi koji se odvijaju na nivou ćelija, pojedinih organa i organizma u celini zahtevaju energiju.

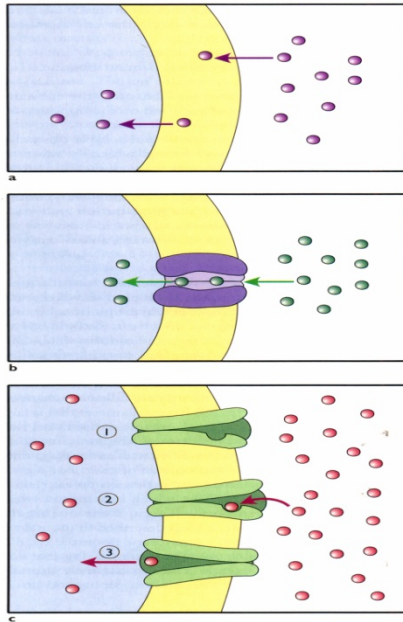
Adenozin trifosfat (ATP) je glavni energetski molekul organizma i univerzalni izvor energije za ćeliju. Učestvuje u različitim biohemijskim procesima, od hemijske biosinteze, aktivnog transporta molekula kroz ćelijsku membranu ili prenošenja električnog impulsa kroz nervna vlakna. Adenozin trifosfat je nukleotid, čiji se molekul sastoji od azotne baze adenina, monosaharida pentoze, riboze i tri fosfatne grupe.

Adenozin trifosfat se sintetiše usvajanjem energije iz molekula hraniva. Ugljeni hidrati, proteini i lipidi sadrže veliki broj kovalentnih veza koje su potencijalni izvor energije. Kidanjem ovih veza oslobađa se energija koja se koristi za izgradnju adenozin trifosfata.

ATP se stvara u mitohondrijama, uglavnom razlaganjem glukoze i masnih kiselina procesom koji se naziva *oksidativna fosforilacija*. Fosfatne grupe sa jakim negativnim nabojem, međusobno su vezane za dve kovalentne visokoenergetske veze koje hidrolizom oslobađaju relativno veliku količinu energije. Prilikom hidrolize nastaje ADP (adenozin difosfat) ili AMP (adenozin monofosfat) uz oslobađanje velike količine energije.

Uloga ATP je višestruka – razlaganjem na ADP i neorganski fosfor omogućava :

- mišićnu kontrakciju
- mlečnokiselinsko vrenje
- daje energiju za aktivni transport Na^+ iz ćelije i K^+ u ćeliju (Na^+/K^+ pumpa)



2

ĆELIJE I TKIVA

Nivo organizacije žive materije

Građa i funkcija ćelije

Tkiva

2



Ćelija je najmanja strukturna jedinica živih organizama. Višćelijski organizmi se sastoje od razlićitih tipova ćelija koje se odlikuju svojim specifićnim funkcijama. Osobina specijalizovanih i visokodiferenciranih ćelija je izgradnja tkiva i organa sa karakteristićnim funkcijama u organizmu. Tkiva predstavljaju komplekse morfološki i fiziološki istovrsnih ćelija zajednićkog porekla i odrećene, često specifićne funkcije. U porećenju sa biljnim tkivima, tkiva koja nalazimo u životinjskom organizmu razlikuju se po strukturi i funkciji, znatno su raznovrsnija i složenije graće.

Nivo organizacije žive materije

Organizam predstavlja strukturnu i funkcionalnu celinu u kome je ostvaren sklad na nivou ćelija, tkiva, organa i sistema organa.

Ćelija je morfološka, funkcionalna i reproduktivna jedinica svih živih bića.

Tkivo predstavlja skup ćelija, jednakih po morfološkim i fiziološkim osobinama, koje imaju zajednićko poreklo i funkciju.

Organ je viši nivo organizacije žive materije - sastav jednog organa ćini kombinacija nekoliko tkiva. Organi su izgraćeni od nekoliko tipova tkiva od kojih svako ima specifićnu funkciju.

Organski sistem ćine organi koji su anatomske i fiziološki povezani i meću kojima postoji funkcionalna veza. Grupa povezanih organa ćini organski sistem koji obavlja odrećene telesne funkcije, kao što je npr. cirkulacija krvi, respiracija, digestija, kretanje. Funkcionisanje organskih sistema je pod normalnim fiziološkim uslovima koordinisano u cilju odrćavanja stalnog sastava unutrašnje sredine – homeostaze.

Organizam je najviši nivo žive materije u kome je ostvaren visok stepen integracije organa i organskih sistema.

Homeostaza

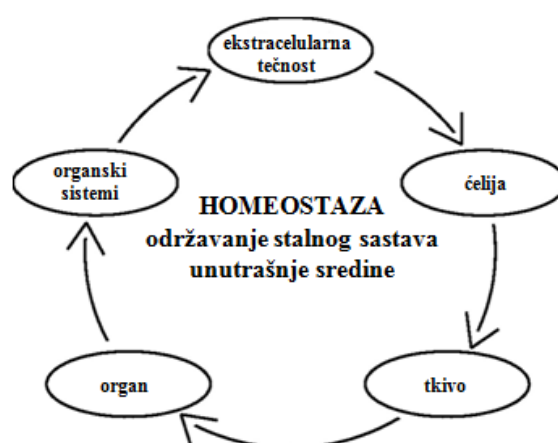
Fiziološke funkcije organizama odvijaju se u korelaciji između spoljašnje i unutrašnje sredine. Organizmi su u stalnoj povezanosti sa spoljašnjom sredinom i direktno zavise od konstantnosti njenog sastava. Za pravilno odvijanje fizioloških procesa u ćeliji bitno je postojanje relativno konstantnog sastava unutrašnje sredine. Stabilnost unutrašnje sredine održava se zajedničkim učestvom svih ćelija, tkiva, organa i organskih sistema. Adaptacija i koordinacija fizioloških procesa je različita ne samo između različitih životinjskih vrsta, već i između individua iste vrste, kako u pogledu kapaciteta, tako i brzine reagovanja na promene u spoljašnjoj sredini.

Unutrašnja sredina organizma sadrži znatnu količinu *ekstracelularne tečnosti* koja se nalazi izvan ćelija. Ekstracelularna tečnost se sastoji iz intersticijalne tečnosti u prostorima između ćelija, zatim iz krvne plazme, interpleuralne šupljine, peritonealne duplje, cerebrospinalnog likvora i zglobova.

U pogledu elektrolita sadrži procentualno više natrijuma i hlorida a znatno manje bikarbonata. *Intracelularna tečnost* je unutarćelijska tečnost koja sadrži određenu koncentraciju neorganskih i organskih materija. Sastav intracelularne tečnosti zavisi od vrste i funkcije tkiva kojima ćelije pripadaju. Sadrži velike količine kalijuma i fosfata a samo male količine natrijuma, hlora i kalcijuma. Sadržaj proteina unutar ćelije je nekoliko puta veći nego u ekstracelularnoj tečnosti.

Promene sastava unutrašnje sredine, bilo u kvantitativnom ili kvalitativnom odnosu pojedinih parametara, štetno deluju na funkcionisanje životnih procesa u ćeliji. Fiziološki mehanizam koji prati promene sastava unutrašnje sredine i održava njene parametre relativno konstantnim (stabilnim), naziva se *homeostaza*. Pojam homeostaze (lat. homeostasis- nepromenjenost), predstavlja prirodnu sklonost bioloških sistema održavanju stalnosti vlastitih funkcija i odnosa. Homeostaza označava stanje dinamičke konstantnosti fizioloških uslova u unutrašnjosti ćelije, čime se osiguravaju mehanizmi enzimske, hormonske i nervne prirode, a omogućavaju metabolički procesi. Homeostazu čini skup koordiniranih fizioloških procesa koji održavaju brojna stanja unutar organizma konstantnima ili relativno konstantnima.

Homeostatski mehanizmi u telesnim tečnostima održavaju konstantnost temperature, arterijskog krvnog pritiska, volumena telesnih tečnosti i njihovog sastava, koncentraciju glukoze i jona Na^+ , K^+ , Ca_2^+ , Mg_2^+ i koncentraciju hormona i ostalih bioaktivnih supstanci.



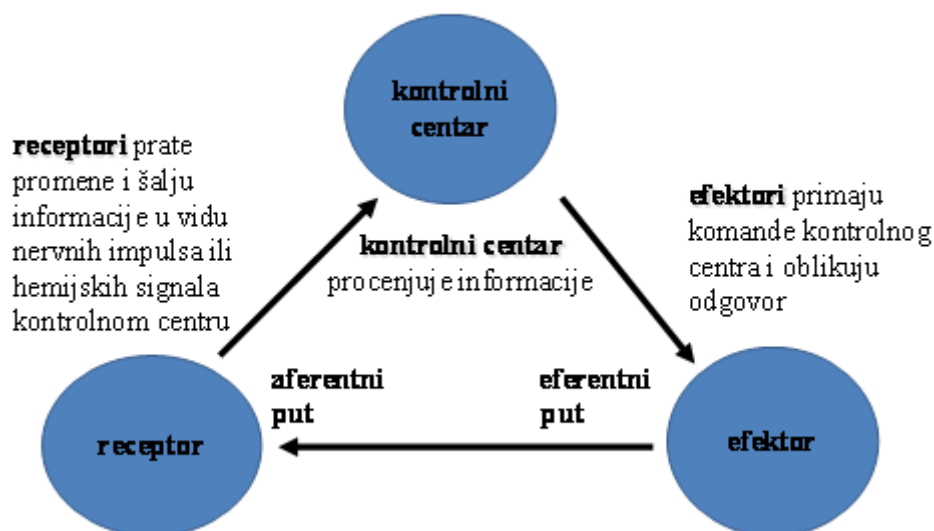
Slika 2.1 Svi organi i ćelijske strukture svojim funkcionisanjem su uključeni u održavanje homeostaze.

Homeostaza se obezbeđuje koordinacijom kompleksnih regulatornih sistema koji se mogu prikazati kao sistemi povratne sprege. Održavanje homeostaze u organizmu je moguće zahvaljujući regulatornim sistemima povratnih sprega. Kontrolni sistemi u organizmu deluju po principu *povratne sprege* (feed-back system), koji se ogleda u tome da reakcija koja je pokrenuta od nekog stimulusa dovodi do pojačanja ili smanjenja tog stimulusa. *Stimulus* ili stresor predstavlja poremećaj koji menja normalno fiziološko stanje organizma.

Povratne sprege predstavljaju cikluse događaja gde se stanja i promene u organizmu prate, procenjuju, menjaju i ponovo procenjuju.

Tri komponente čine sistem povratnih sprega:

- *receptori* - prate promene i šalju informacije u vidu nervnih impulsa ili hemijskih signala kontrolnom centru
- *kontrolni centar* - procenjuje informacije
- *efektori* - primaju informacije kontrolnog centra i oblikuju odgovor



Slika 2.2 Komponente povratne sprege.

U organizmu postoje dva kontrolna sistema koji funkcionišu po principu povratne sprege :

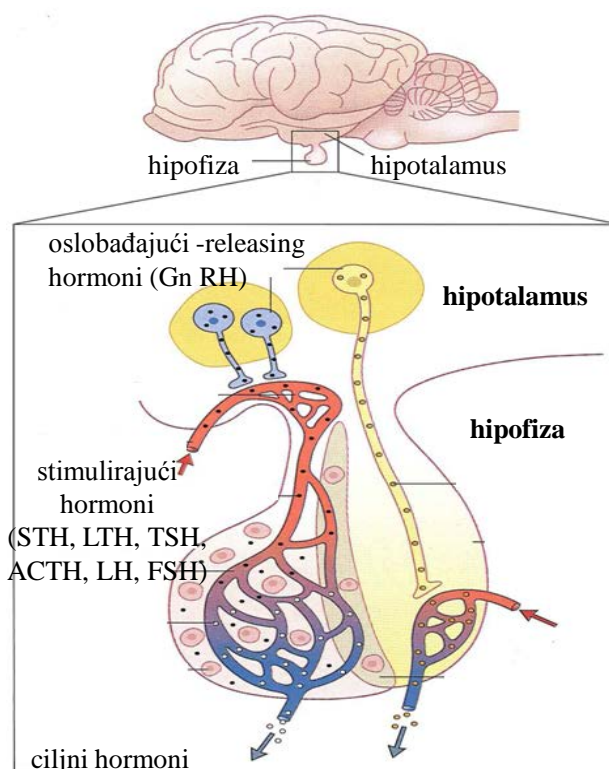
- *negativna povratna sprega* - suprotstavlja se stimulusu (suprotni smer)
- *pozitivna povratna sprega* - pojačava stimulus (isti smer)

U uslovima kada su dve veličine zavisne, pri promeni jedne od njih menja se i druga :

- *negativna povratna sprega* - povećanje jedne reakcije dovodi do smanjenja druge
- *pozitivna povratna sprega* - povećanje jedne reakcije dovodi do povećanja druge

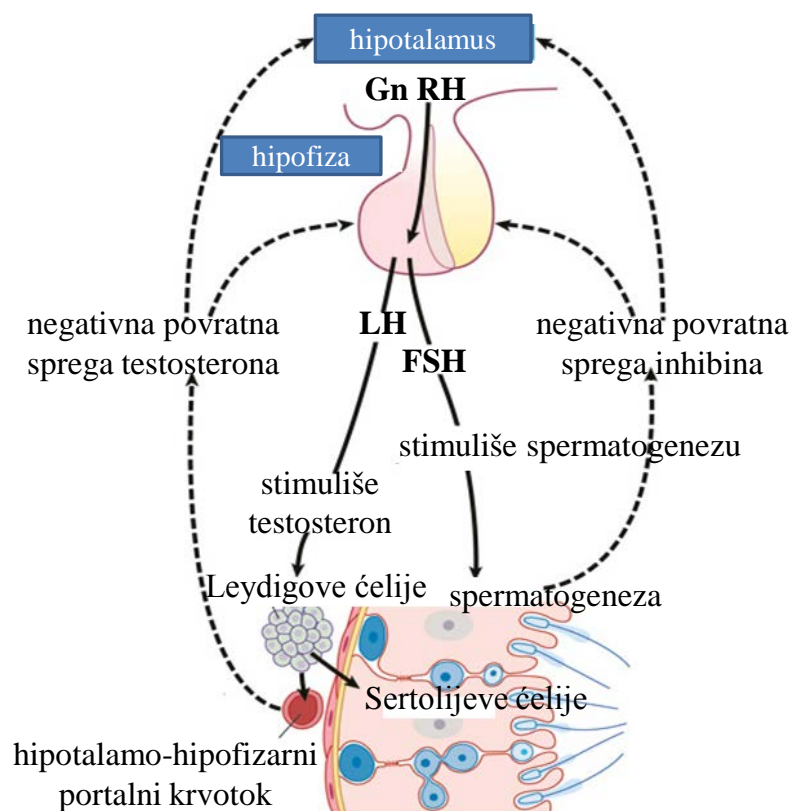
Negativna povratna sprega se sastoji od niza promena koje će stimulus koji je izazvao poremećaj vratiti natrag prema nekoj srednjoj vrednosti čime se održava homeostaza. Većina hormonskih sistema funkcioniše na principu povratne sprege u kojoj koncentracija hormona u cirkulaciji određuje brzinu sekrecije hormona. Hipotalamus i hipofiza su centralni endokrini organi, anatomski i funkcionalno povezani u *hipotalamusno-hipofiznu osovinu* preko koje se ostvaruje kontrola rada drugih endokrinih žlezda, organa i tkiva. Ovi sistemi generalno funkcionišu kao

negativne povratne sprege, ali postoje i pozitivne povratne sprege. Funkcija hipotalamusa je kontrolisana različitim stimulusima nervne, metaboličke, fizičke ili hormonske prirode. Za svaki hipofizni kontrolni sistem, postoji hormonska povratna sprega koja deluje na hipofizu i na hipotalamus.



Slika 2.3 Negativna povratna sprega. Hipotalamus sintetiše oslobađajuće - releasing hormone, (primer Gn RH). Hipofiza sintetiše 6 hormona (STH, LTH, TSH, ACTH, LH, FSH). Endokrini organi sintetišu hormone (štitna žlezda, paratireoidea, nadbubrežna žlezda, epifiza, timus, pankreas, semenik, jajnik i placenta).

Tip povratne sprege određuje distanca između stimulusa koji pokreće reakciju i ciljnog hormona. Duga negativna povratna sprega - događa se na svim nivoima kaskadnog mehanizma regulacije : hipotalamus, hipofiza, endokrini organi.



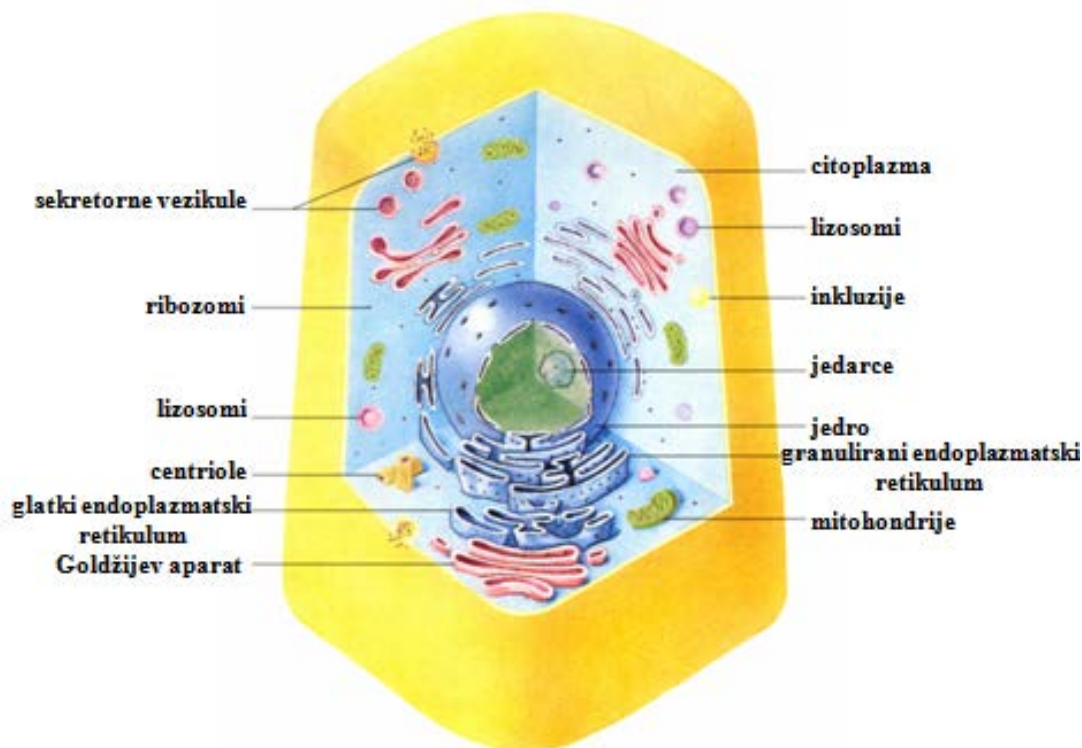
Slika 2.4 Duga negativna povratna sprega – neuroendokrini regulacija reproduktivnih funkcija. Hipotalamus sintetizira oslobađajuće - releasing hormone (Gn RH). Hipofiza sintetizira hipofizarne gonadotropine (LH i FSH). Polne žlezde sintetiziraju polne (steroidne) hormone. Hormoni gonada deluju na hipofizu i hipotalamus, smanjujući ili delujući inhibitorno na sekreciju njihovih hormona.

Kratka negativna povratna sprega se događa na nivou hipotalamusa i hipofize. Hormoni hipotalamusa stimulišu lučenje hormona adenohipofize, pa kada njihova količina dostigne maksimalnu koncentraciju to deluje povratno na hipotalamus smanjujući oslobađanje rilizing hormona.

Pozitivna povratna sprega je mehanizam koji se veoma malo prisutan u fiziološkim procesima. Odlika pozitivne povratne sprege je da u momentu kada stimulus pokrene neku reakciju, ta reakcija indukuje sve veće povećanje intenziteta stimulusa.

Grada i funkcija ćelije

Ćelija je morfološka, funkcionalna i reproduktivna jedinica svih živih bića. Osnovne komponente ćelije su: *ćelijska* (plazmatska) *membrana*, *citoplazma* (ćelijska plazma) i *jedro* (nukleus).

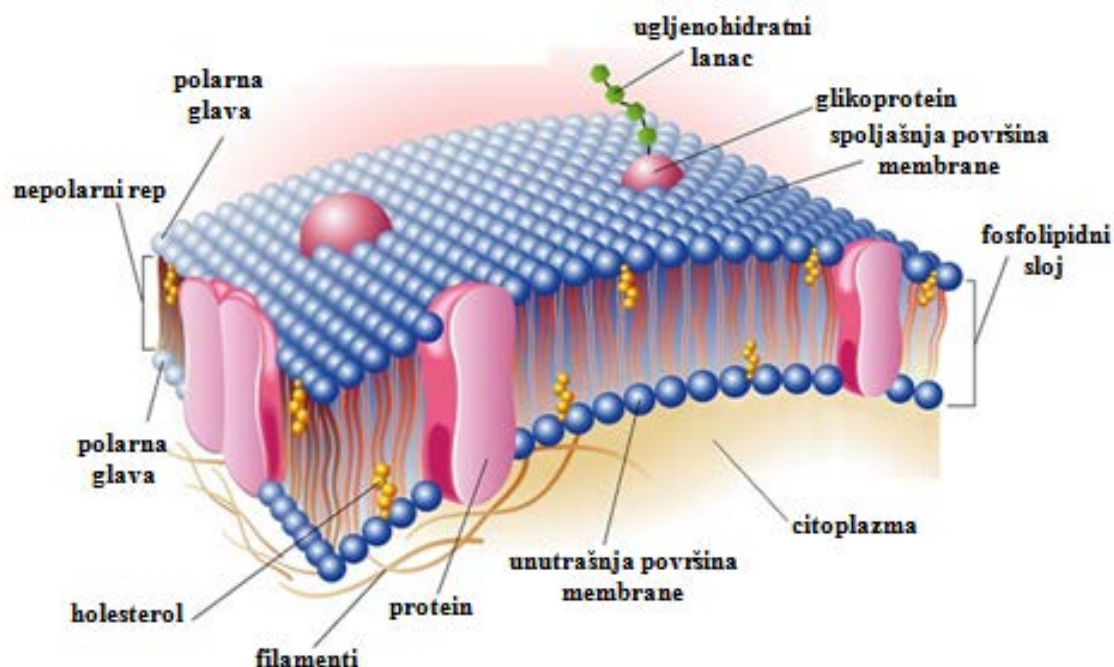


Slika 2.5 Struktura ćelije

Ćelijska membrana

Ćelijska membrana (plazma membrana, plazmolema, citolema) je tanka, elastična struktura koja obavlja ćeliju i razdvaja citoplazmu od ekstracelularne tečnosti. Glavna osobina plazma membrane je selektivna propustljivost (semipermeabilnost) za ulaz molekula i jona u ćeliju i izlazak produkata metabolizma iz nje. Izgrađena je od lipidnih, proteinskih i ugljenohidratnih molekula. Lipidi i proteini međusobno grade tzv. tečni mozaik koji čine dva sloja lipidnih molekula a između njih se nalaze molekuli proteina. Ugljenohidratni molekuli su vezani za spoljašnju površinu ćelijske membrane.

Razmena molekula i jona kroz ćelijsku membranu odvija se *pasivnim* i *aktivnim transportom*. Pri pasivnom transportu materije se kreću iz sredine sa većom u sredinu sa manjom koncentracijom, bez utroška energije. Oblici pasivnog transporta su *difuzija*, *osmoza* i *olakšana difuzija*. Aktivni transport se odvija nasuprot hemijskom gradijentu – materije se transportuju iz sredine sa manjom u sredinu sa većom koncentracijom, pomoću proteina nosača uz utrošak energije. Energija za odvijanje aktivnog transporta dobija se hidrolizom ATP u ADP.



Slika 2.6 Struktura ćelijske membrane. Membrana sadrži dvostruki sloj fosfolipidnih molekula i nekoliko tipova proteina. Fosfolipidni molekul se sastoji od glave, koja predstavlja polarni, hidrofилni kraj i repa, koji je njen nepolarni, hidrofobni deo.

Citoplazma

Citoplazma je obavijena ćelijskom membranom i sadrži citosol i ćelijske organele. *Citosol*, ili intracelularna tečnost, je tečna struktura koja sadrži organske supstance i anorganske jone. Mnogi proteini u citosolu su enzimi, koji učestvuju u metaboličkim procesima ćelije. U citosolu se nalaze ćelijske organele, citoskelet i inkluzije.

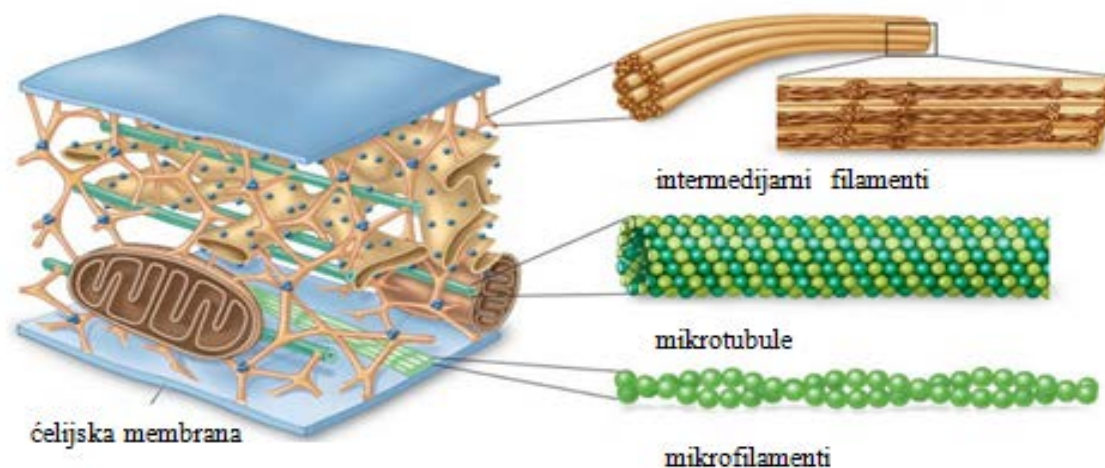
Citoskelet je dinamička, promenljiva struktura koja ima osobinu prilagođavanja promenama u strukturi ćelija. Citoskelet čini mreža proteinskih filamenata sa preko 20 vrsta citoplazmatičnih proteina koji omogućavaju promenu oblika ćelije, kretanje organela i same ćelije, kao i njihovo međusobno povezivanje.

Strukturni delovi citoskeleta su:

- *mikrofilamenti* (aktinski filamenti), među kojima su najznačajniji oni u mišićnim ćelijama; miozinski filamenti zajedno sa drugim faktorima (joni Ca_2^+ , ATP i dr.) omogućavaju klizanje aktinskih filamenata što dovodi do kontrakcije mišićnih ćelija
- *mikrotubule* (mikrocevčice), imaju oblik šupljeg cilindra; izgrađene su od molekula globularnog proteina tubulina; u ćeliji se mogu nalaziti kao pojedinačne ili grupisane u snopove
- *intermedijarni* (prelazni) *filamenti* su dobili ime po tome što im je prečnik nešto veći od mikrofilamenata, a manji od prečnika mikrotubula; predstavljaju najstabilnije strukture citoskeleta, imaju potpurnu ulogu i štite ćeliju od istezanja.

Osnovne funkcije citoskeleta su :

- održavanje i promena oblika ćelije
- omogućava kretanje organela i ćelije
- međusobno povezuje ćelije
- učestvuje u deobi ćelije, kretanju hromozoma i izgradnji deobnog vretena



Slika 2.7 Citoskelet. Ćelija sadrži mrežu proteinskih filamenata koji određuju njen izgled i pokretljivost.

Inkluzije se nalaze u citosolu u vidu sitnih partikula i kapljica kao što su trigliceridi u adipocitima i glikogen u ćelijama jetre i mišića. Predstavljaju energetske rezerve kod ćelija sa izraženom metaboličkom aktivnošću.

Ćelijske organele

Ćelijske organele mogu biti ograničene sopstvenom lipidnom membranom i to su membranske organele :

- mitohondrije
- endoplazmatski retikulum
- Goldžijev aparat
- lizozomi
- peroksizomi
- jedro

Ćelijske organele koje nemaju membranski omotač, spadaju u nemembranske organele :

- *ribozomi*
- *citoskelet*

Ćelijske organele se prema funkcijama koje vrše mogu grupisati na:

- organele koje učestvuju u procesima sinteze (ribozomi, endoplazmatski retikulum, Goldžijev aparat)
- organele u kojima se skladište hidrolitički enzimi (lizozomi, peroksizomi)
- organele u kojima se sintetiše ATP (mitohondrije)
-

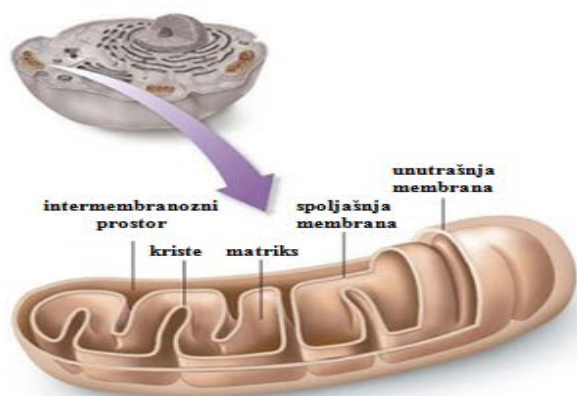
Mitohondrije su membranske organele u kojima se odvijaju procesi ćelijskog disanja (celularna respiracija). Sastoje se od dve membrane, spoljašnje i unutrašnje, između kojih se nalazi intermembranozni prostor a unutrašnjost je ispunjena matriksom. Spoljašnja membrana je glatka a unutrašnja naborana membrana gradi pregrade ili *kriste* na kojima se nalaze enzimi respiratornog lanca.

Broj i raspored mitohondrija u ćeliji varira u zavisnosti od vrste ćelija i njihove metaboličke aktivnosti. U ćelijama u kojima se odvija sinteza proteina mitohondrije se nalaze uz ribosome, dok se u ćelijama koje imaju prevashodno transportnu funkciju nalaze u blizini ćelijske membrane. Broj mitohondrija je najveći u ćelijama koje se odlikuju intenzivnim metabolizmom, kao što su ćelije skeletnih mišića.

Mitohondrije su jedinstvene organele iz dva razloga :

- sadrže sopstvenu DNK i sintetišu proteine u mitohondrijalnim ribozomima
- imaju sposobnost umnožavanja čak i u onim ćelijama koje se ne dele

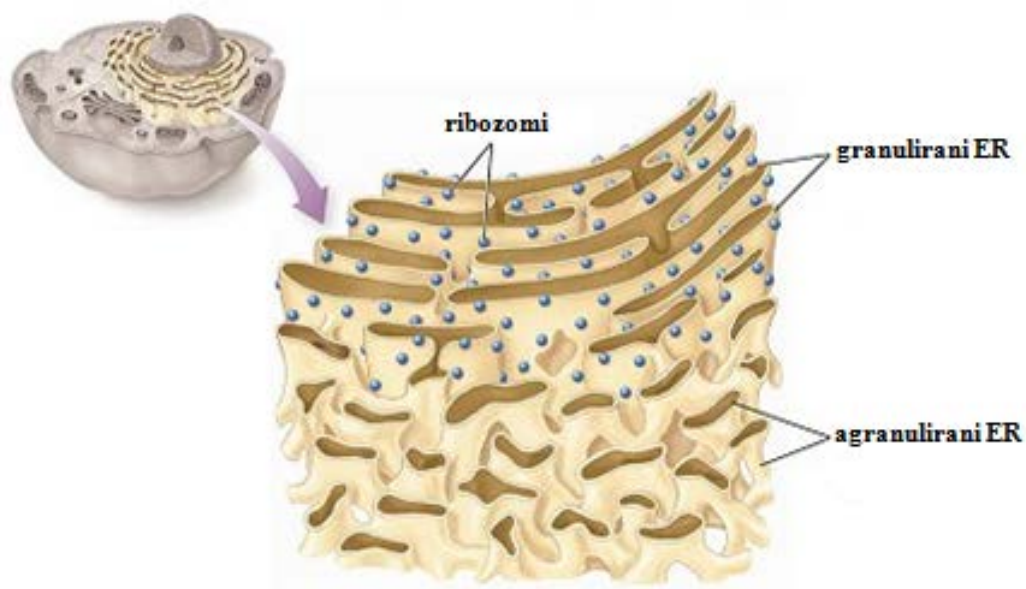
U matriksu se nalaze ribozomi i mitohondrijalna DNK. U procesu celularne respiracije iz molekula ugljenih hidrata, proteina i lipida oslobađa se energija u formi adenzin trifosfata (ATP), koji predstavlja glavni izvor energije svih fizioloških aktivnosti ćelija. Prilikom ovog procesa elektroni se prenose duž respiratornog elektronskog lanca i dolazi do sinteze ATP (oksidativna-fosforilacija).



Slika 2.8 Mitohondrije sadrže posebnu vrstu DNK koja se zajedno sa ribozomima nalazi u mitohondrijalnom matriksu. Uloga mitohondrijalne DNK je u sintezi sopstvenih proteina u zavisnosti od potreba organizma za ATP (rad mišićnih ćelija, muskulatura srca). U intermembranoznom prostoru se nalaze enzimi koji učestvuju u sintezi ATP.

Endoplazmatski retikulum (ER) je najveća organela, građena od kontinuiranog sistema membrana koje se prostiru kroz čitavu ćeliju i sadrži proteine, fosfolipide i čestice ribonukleoproteina. Osnovna uloga ove organele je sinteza membranskih proteina i transport materija kroz ćeliju.

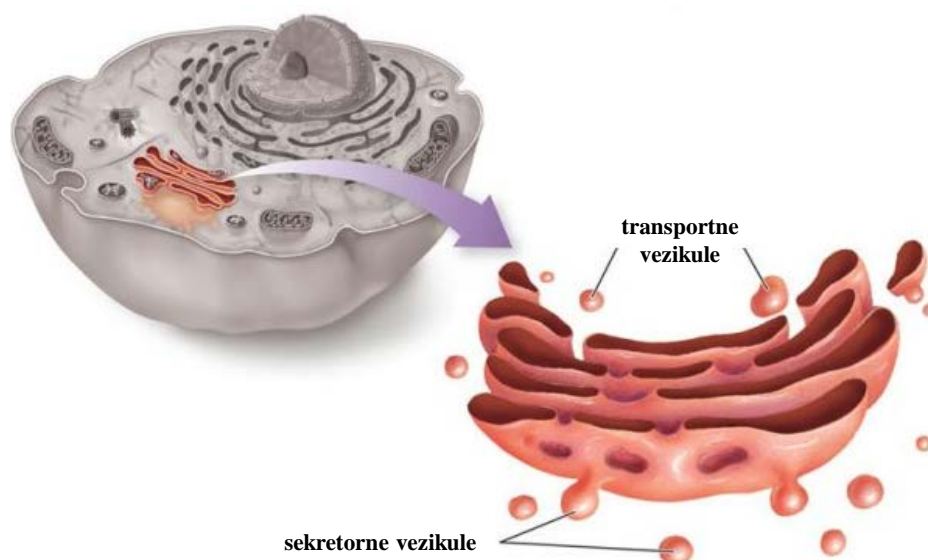
Strukturno i funkcionalno razlikuju se dve vrste : granulirani i agranulirani ER. Granulirani endoplazmatski retikulum (GER) na membranama nosi ribosome i u njemu se sintetišu proteini. Agranulirani endoplazmatski retikulum (AER) nema ribosome i u njemu se sintetišu lipidi i njihovi derivati.



Slika 2.9 Endoplazmatski retikulum ja najveća organela, sastoji se od neprekidnog sistema membrana, tubula ispunjenih tečnošću i spljoštenih vezikula.

Goldžijev kompleks (aparat) je membranska organela sastavljena iz spljoštenih, paralelno postavljenih cisterni, vakuola i vezikula, od kojih se odvajaju manje, sekretorne vezikule koje sadrže produkte sinteze ove organele. Goldžijev kompleks je funkcionalno povezan sa endoplazmatskim retikulumom i po strukturi je sličan sa njim.

Uloga Goldžijevog kompleksa je u dozrevanju i usmeravanju kretanja molekula ka određenim delovima ćelije: prema lizozomima, van ćelije (sekretorna uloga) i prema ćelijskoj membrani. Goldžijev aparat određuje kretanje molekula u ćeliji. Sinteza proteina i lipida počinje u granuliranom endoplazmatskom retikulumu (GER) a konačnu strukturu dobijaju u Goldžijevom aparatu.



Slika 2.10 Goldžijev aparat

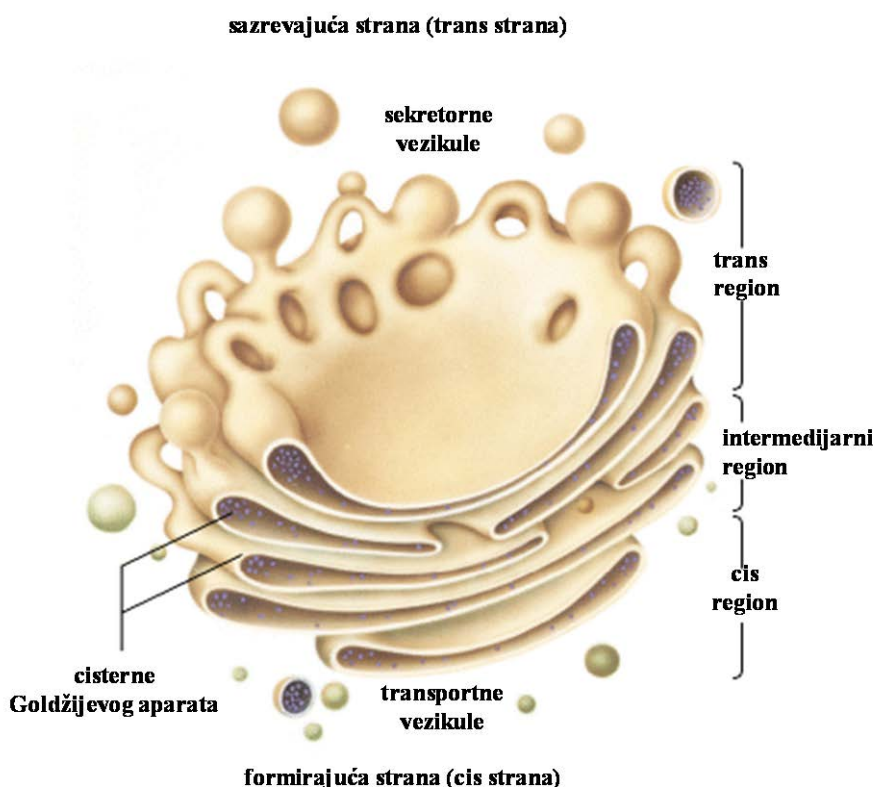
Cisterne Goldžijevog aparata građene su od spljoštenih membranskih kesica – sakula, koje se prema biohemijskoj strukturi i položaju u odnosu na endoplazmatski retikulum razlikuju :

- cis cisterne – formirajuća strana, okrenuta prema GER
- trans cisterne – sazrevajuća strana, udaljena od GER
- intermedijarne cisterne - nalaze se između cis i trans cisterni

Na periferiji cisterni nalaze se transportne vezikule koje se odvajaju od GER Goldžijevog kompleksa i spajaju sa cis cisternama. Materije sintetisane u GER-u dopremaju se transportnim vezikulama do Goldžijevog aparata gde se vrši njihovo sazrevanje. Krajnji produkti se nakupljaju na krajevima cisterni koje se proširuju i zadobijaju izgled vakuola. Vremenom se ove vakuole odvajaju i postaju sekretorne vezikule.

U odnosu na sadržaj koji nose i odredište u ćeliji, razlikuju se tri grupe sekretornih vezikula :

- proteinske vezikule su usmerene ka ćelijskoj membrani (membranski proteini koji se ugrađuju u plazma membranu)
- lizosomalne vezikule sadrže hidrolitičke enzime, čija uloga je intracelularna digestija makromolekula
- prave sekretorne vezikule, koje nose produkte metabolizma ćelije namenjene za ekstracelularnu sekreciju



Slika 2.11 Shematski prikaz Goldžijevog kompleksa. Proteini koji dospevaju u sekretorne vezikule, plazma membranu ili lizosome, prolaze kroz cisterne Goldžijevog aparata u smeru cis-trans, odakle se svaki protein usmerava prema svom odredištu. U toku prolaženja proteina i lipida kroz Goldžijev aparat, određeni enzimi u cisternama vrše glikolizaciju lipidnih i proteinskih molekula.

Goldžijev aparat je dobro razvijen u sekretornim ćelijama crevnog i respiratornog epitela, ćelijama pljuvačnih žlezda, egzokrinog pankreasa i spermatozoidima.

Lizozomi su enzimske organele u obliku vezikula (kesica) obavijene lipoproteinskom membranom. Sadrže preko 50 hidrolitičkih enzima i predstavljaju digestivne organele koje imaju ključnu ulogu u ćelijskom odbrambenom mehanizmu. Prisutni su u svim ćelijama izuzev u eritrocitima. Ove organele su sposobne da procesom endocitoze razlažu gotove sve ćelijske makromolekule, strane materije ili čak čitave ćelije (npr. bakterije). Enzimi lizozoma su kisele hidrolaze pa je za njihovo optimalno delovanje potrebna kisela sredina (pH 4,8-5,0). Aktivacija lizozoma se postiže transmembranskim proteinom, protonskom pumpom koja transportuje vodonikove jone (H^+) iz citosola u lumen lizozoma.

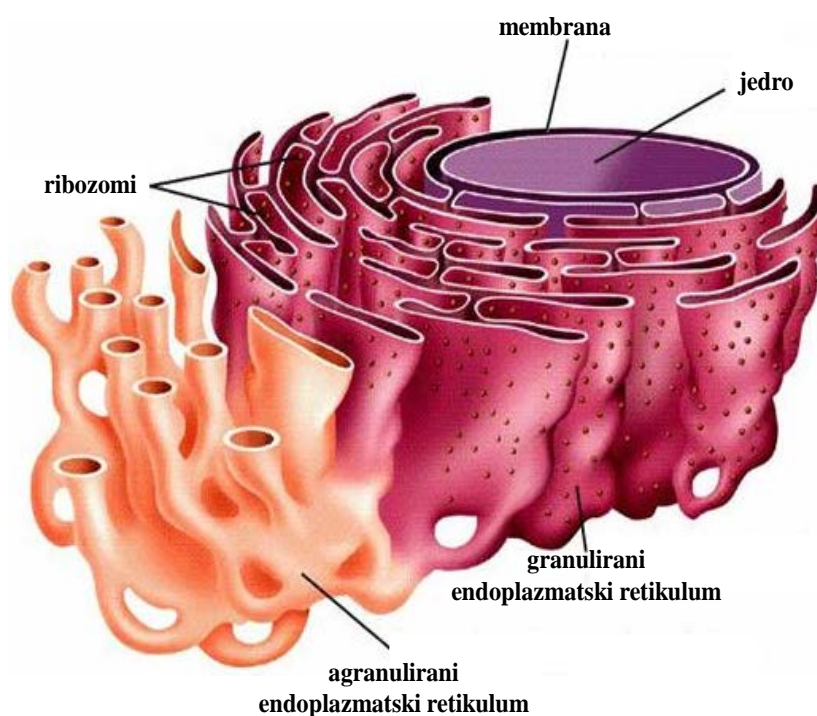
Lizozomi nastaju u zoni Goldžijevog aparata a razlikuju se dva tipa – primarni i sekundarni. U oblasti trans cisterni Goldžijevog aparata, od drugih proteina koji se usmeravaju na ostala odredišta, u transportne vezikule izdvajaju se proteini za lizosome. Enzimi lizozoma se aktiviraju u momentu napuštanja Goldžijevog aparata usled dejstva vodonik ATP-aza na membrani primarnog lizozoma koja funkcioniše kao protonska pumpa. Sekundarni lizozom nastaje spajanjem primarnog lizozoma i vezikule čiji sadržaj treba ukloniti. U lizozomu ovi uslovi se postižu transmembranskim proteinom, protonskom pumpom. Vodonik ATP-aza razlaže ATP, oslobađa energiju, vezuje vodonične jone u citosolu i transportuje ih u lumen lizozoma.

Peroksizomi su organele po svom izgledu slični lizozomima, mada je njihov hemijski sastav sasvim različit. Sadrže oko 40 enzima uključenih u različite anaboličke i kataboličke procese. Osnovna funkcija peroksizoma je oksidacija masnih kiselina i aminokiselina, pri čemu se kao sporedan proizvod javlja vodonik-peroksid (H_2O_2). Enzimi peroksizoma – oksidaze koriste

molekularni kiseonik (O_2) da bi u kataboličkim reakcijama istisnuli vodonik iz supstrata, pri čemu se stvara H_2O_2 . Uloga vodonik peroksida koji nastaje u ovim reakcijama je oksidacija različitih toksičnih materija.

Vodonik peroksid je oksidativni agens, u visokim koncentracijama veoma toksičan za ćeliju. Dejstvom enzima katalaze koji razgrađuje H_2O_2 na kiseonik i vodu, sprečava se akumulacija i uklanja vodonik peroksid. Time se produkcija i uklanjanje vodonik peroksida odvijaju unutar iste organele, čime se ostali delovi ćelije štite od izloženosti ovom štetnom jedinjenju. Peroksizomi su u većem broju zastupljeni u ćelijama jetre, bubrega i makrofazima, gde dodatno proizvode vodonik peroksid i koriste ga za detoksikaciju raznih ingestiranih molekula.

Ribozomi predstavljaju multimolekulske (multienziemske) organele neophodne za odvijanje procesa sinteze proteina. Ribozomi mogu biti vezani za unutrašnju membranu granuliranog endoplazmatskog retikuluma (daju mu granulisan izgled) i slobodni, koji se nalaze pojedinačno ili u grupama u citosolu. Sastoje se od dve subjedinice koje postaju aktivne kada se vežu za molekul iRNK i tada sintetišu protein. Povezivanjem većeg broja slobodnih ribozoma sa iRNK nastaje struktura koja se naziva polizom.



Slika 2.12 Ribozomi predstavljaju veliki kompleks od oko 80 proteinskih molekula i četiri molekula rRNK. Proteini ribozoma se sintetišu u citoplazmi, kroz nuklearne pore ulaze u jedro, gde se spajaju sa rRNK.

Jedro

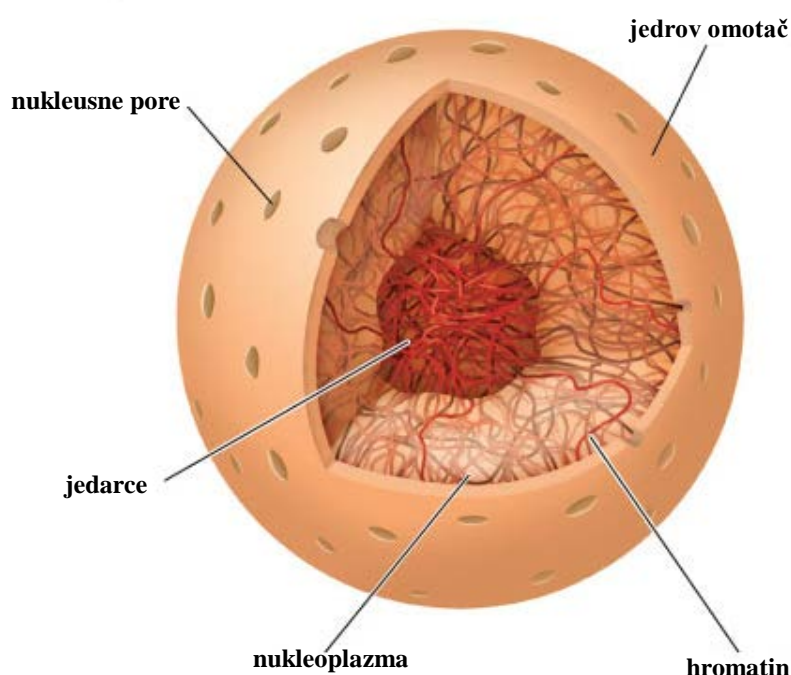
Jedro (nukleus) je najznačajniji deo ćelije i predstavlja visokospecijalizovanu organelu koja ima dve glavne funkcije: nosi genetske informacije koje su sadržane u DNK i koordinira aktivnost ćelije, koja uključuje metabolizam, rast, deobu ćelije i sintezu proteina. Jedro ima centralnu ulogu u sintezi proteina koja se odvija prema genetskim informacijama sadržanim u molekulima DNK. U jedru se takođe vrši replikacija DNK i sintetišu sve forme RNK: ribozomalna RNK (rRNK), informaciona ili messenger RNK (mRNK), transportna RNK (tRNK). Informaciona RNK upravlja

sintezom proteina, transportna RNK prenosi aminokiseline do proteinskog lanca, ribozomalna RNK obezbeđuje katalitički centar za sintezu proteina.

Nukleus je najčešće okrugao ili ovalan ali njegov oblik i položaj takođe zavise od tipa ćelije i njene aktivnosti. U toku procesa ćelijske deobe i diferencijacije ćelije u tkiva i organe, položaj i volumen jedra se menja u zavisnosti od stepena ćelijske aktivnosti.

Strukturni elementi jedra su:

- jedrov omotač
- hromatin
- jedarce
- nukleoplazma ili karioplazma



Slika 2.13 Najvažnija funkcija jedra je replikacija DNK, koja sadrži genetske informacije i omogućava ćeliji da produkuje približno 100 000 različitih proteina.

Jedrov omotač se kao barijera nalazi oko jedra i sastavljen je od dve paralelne membrane, odvojene perinuklearnim prostorom. Na pojedinim mestima nukleusnog omotača membrane se spajaju, formirajući kružne otvore – nukleusne pore, preko kojih se odvija razmena supstanci između jedra i citoplazme. Molekuli i joni malog prečnika lako prolaze kroz nukleusne pore bez utroška energije (difuzija), za razliku od većih molekula kao što su RNK i proteini, koji se prenose aktivnim transportom u kojem posreduju proteinski receptori uz učešće ATP.

Hromatin predstavlja finu mrežu spiralnih končića izgrađenu od RNK, sve tri forme RNK i baznih i kiselih proteina. Hromatin grade spirilizovane niti DNK vezane za bazne proteine (histone). Tokom ćelijske deobe dolazi do kondenzovanja hromatinskih vlakana, tako da ona postaju samostalne strukture – *hromozomi*. Hromozomi se sastoje od dve hromatide spojene centromerom koja predstavlja primarno suženje na hromozomu i ima važnu ulogu u orijentaciji i kretanju hromozoma pri ćelijskoj deobi. U zavisnosti od položaja centromere razlikujemo metacentrične hromozome (centromera je u sredini), submetacentrične (centromera je iznad centra)

i akrocentrične (centromera je na vrhu). Akrocentrični hromozomi pored primarnog, imaju i sekundarno suženje na kom se nalazi sekvenca DNK koja nosi genetski materijal za sintezu rRNK.

Broj hromozoma je stalan i karakterističan za svaku biološku vrstu i naziva se kariotip. Telesne (somske) ćelije imaju diploidan ($2n$) broj hromozoma a polne ćelije (gamete) haploidan (n) broj hromozoma.

Jedarce (nucleolus) je organela jedra loptastog izgleda, bez membrane, koja predstavlja mesto transkripcije rRNK. Nalazi se u nukleoplazmi od koje nije odvojeno membranom. Obrazuje se u predelu sekundarnog suženja hromozoma u završnoj fazi ćelijske deobe. U jedarcetu se sintetišu delovi ribozoma, pa je stoga krupno u jedru onih ćelija koje vrše intenzivnu sintezu proteina. Jedro može sadržati jedno ili veći broj jedaraca.

Nukleoplazma ili karioplazma je deo jedra koji ispunjava prostor između hromatina i jedarca. Sastoji se od proteina koji imaju sposobnost enzimske aktivnosti, metabolita i jona.

Uloga ćelijske membrane u fiziološkim procesima

Ćelijska ili plazma membrana obavlja svaku ćeliju i odvaja citoplazmu od ekstracelularne tečnosti, omogućavajući joj da funkcioniše kao posebna struktura. Ćelijska membrana je dinamična, fluidna struktura, karakteriše se selektivnom propustljivošću, čime kontroliše ulazak molekula i jona u ćeliju i izlazak produkata metabolizma iz nje.

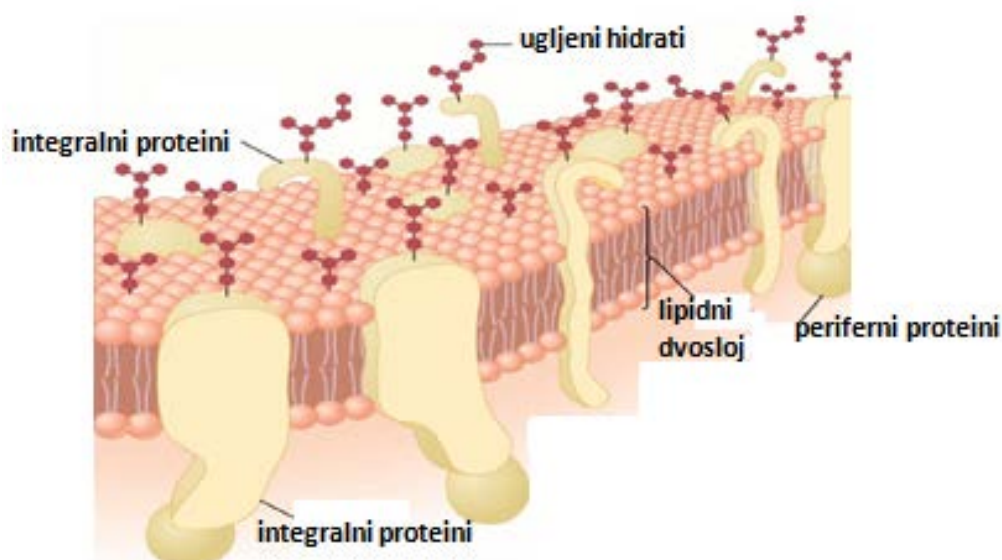
Ćelijska membrana ima nekoliko funkcija :

- reguliše transport iz ćelije i u ćeliju, održavajući time stabilnu sredinu unutar ćelije
- sadrži membranske proteine koji predstavljaju receptore za prepoznavanje i primanje informacija od strane hemijskih supstanci (hormona, neurotransmitera)
- sadrži enzime koji katalizuju hemijske reakcije
- preko nje se vrši kontakt sa drugim ćelijama
- održava razliku u koncentraciji jona

Struktura ćelijske membrane

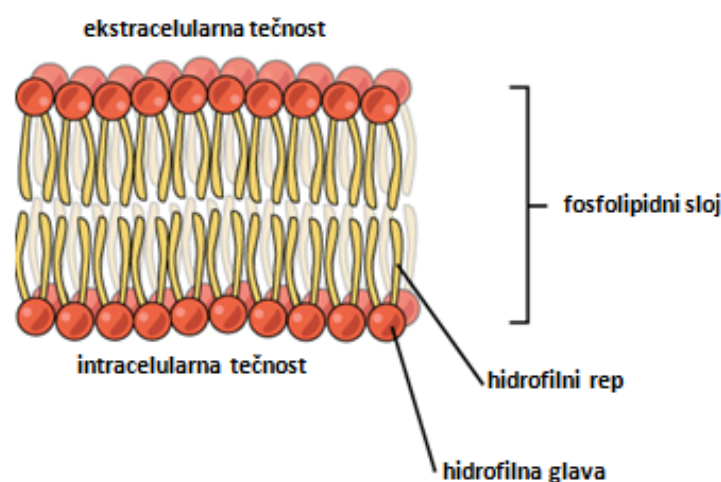
Ćelijska membrana formira bimolekulski sloj koji predstavlja barijeru između intracelularne i ekstracelularne tečnosti. Izgrađena od lipidnih, proteinskih i ugljenohidratnih molekula. Lipidni i proteinski molekuli grade tečni mozaik a ugljenohidratni molekuli se nalaze na površini ćelijske membrane.

Membranski lipidi čine oko 50% mase membrane, poredani su dva kontinuirana sloja i formiraju lipidni dvosloj. Ćelijska membrana sadrži tri glavne vrste lipida: fosfolipidi, holesterol i glikolipidi. *Fosfolipidi* su najzastupljeniji lipidi ćelijske membrane. Po svom sastavu, fosfolipidi su složene masti u čiji sastav ulazi glicerol, fosforna kiselina, dva acetil ostatka i azotna baza. Region fosfolipida na kome se nalaze fosforna kiselina i azotna baza je hidrofilan (rastvorljiv u vodi), a drugi region na kome se nalaze glicerol i masne kiseline je hidrofoban (slabo rastvorljiv u vodi).



Slika 2.14 *Struktura ćelijske membrane*

Ćelijska membrana se sastoji od dva sloja fosfolipida, postavljenih uspravno na površinu ćelije. Fosfolipidni molekuli su polarizovani i razlikuju se dva kraja (pola): *polarna glava* i dva *nepolarna repa*. Polarne glave su okrenute prema spoljašnjoj strani i formiraju hidrofilan sloj a nepolarni repovi se grupišu u sredini i formiraju hidrofoban sloj.



Slika 2.15 *Fosfolipidi ćelijske membrane. Fosfolipidni molekuli su poređani u dvosloj na taj način što se spajaju repovima, dok su im glave okrenute prema spoljašnjoj strani, odnosno ekstracelularnoj i intracelularnoj tečnosti.*

Polarni regioni fosfolipida orijentisani su prema površini membrane zbog privlačnih sila sa polarnim molekulima vode u ekstracelularnoj tečnosti. Između fosfolipidnih molekula ne postoje jake hemijske veze, pa se pojedini molekuli mogu slobodno kretati unutar lipidnog dvosloja ili migrirati iz jednog sloja u drugi. To omogućava ćeliji da menja oblik bez oštećenja membrane.

Membrana takođe sadrži molekule holesterolu i glikolipida, koji su ugrađeni u lipidni dvosloj. Holesterol obezbeđuje stabilnost ali istovremeno i fleksibilnost lipidnog dvosloja. Glikolipidi su smešteni u spoljašnjem sloju lipidnog dvosloja i štite ćeliju od oštećenja.

Membranski proteini se u ćelijskoj membrani nalaze kao posebne mozaično raspoređene strukture, a mogu biti smešteni na nekoliko pozicija:

- *integralni membranski proteini* su izuvijani u obliku heliksa i mogu u potpunosti prolaziti kroz lipidni dvosloj ćelijske membrane
- *periferni membranski proteini* su smešteni samo na spoljašnjoj ili samo na unutrašnjoj strani lipidnog dvosloja i obično su vezani za lipidne molekule ili integralne proteine

Integralni membranski proteini su ugrađeni u lipidni dvosloj i tesno povezani sa membranskim lipidima. Slično fosfolipidima, integralni proteini su amfipatični, što znači da imaju hidrofilne i hidrofobne regione. Hidrofilni (polarni) regioni su orijentisani ka površini, odnosno prema molekulima vode, dok hidrofobni (nepolarni) regioni stupaju u reakciju sa hidrofobnim regionima fosfolipidnih molekula.

U odnosu na lipidni dvosloj, mogu se nalaziti na nekoliko pozicija. Integralni proteini sa kratkim membranskim segmentima samo delimično štrče sa spoljašnje ili unutrašnje strane lipidnog dvosloja. Drugi integralni proteini toliko su veliki da se polipeptidni lanac nekoliko puta proteže sa jedne na drugu stranu membrane, pa se nazivaju *transmembranski proteini*.

Periferni membranski proteini se nalaze na površini ćelijske membrane, gde su uglavnom vezani za polarne regione integralnih proteina. Većina perifernih proteina se nalazi na unutrašnjoj strani membrane, gde zajedno sa citoskeletom utiču na oblik i pokretljivost ćelije.

Membranski proteini su različito pozicionirani u membrani, pa prema tome imaju i različite funkcije kao što su:

- *strukturni proteini* - povezuju membranu sa citoskeletom; formiraju međućelijske veze i povezuju ćeliju sa ekstracelularnim matriksom
- *jonski kanali* – formiraju hidrofilne kanale za prolaz jona kroz membranu; omogućavaju prolazak samo određenih jona, otvaraju se i zatvaraju pod uticajem električnih, hemijskih ili mehaničkih signala
- *proteinski nosači* – omogućuju transport molekula sa jedne na drugu stranu membrane
- *proteini receptori* – prenose signalne molekule iz ekstracelularnog u intracelularni prostor
- *enzimi* - katalizuju hemijske reakcije koje se odvijaju sa obe strane ćelijske membrane

Membranski međućelijski spojevi su membranske strukture putem kojih se odvija komunikacija i razmena supstanci između susednih ćelija. Ćelije mogu biti spojene tako da su njihove membrane u direktnom kontaktu, ili postoji prostor između plazma membrana susednih ćelija ispunjen ekstracelularnom tečnošću, čime je omogućena razmena supstanci između ćelija pomoću nekoliko specijalizovanih tipova spojeva. Za uspostavljanje međućelijskih veza odgovorni su transmembranski proteini – *integrini*, koji vezuju proteine ekstracelularnog matriksa za membranske proteine na spoju susednih ćelija.

Tipovi međućelijskih veza:

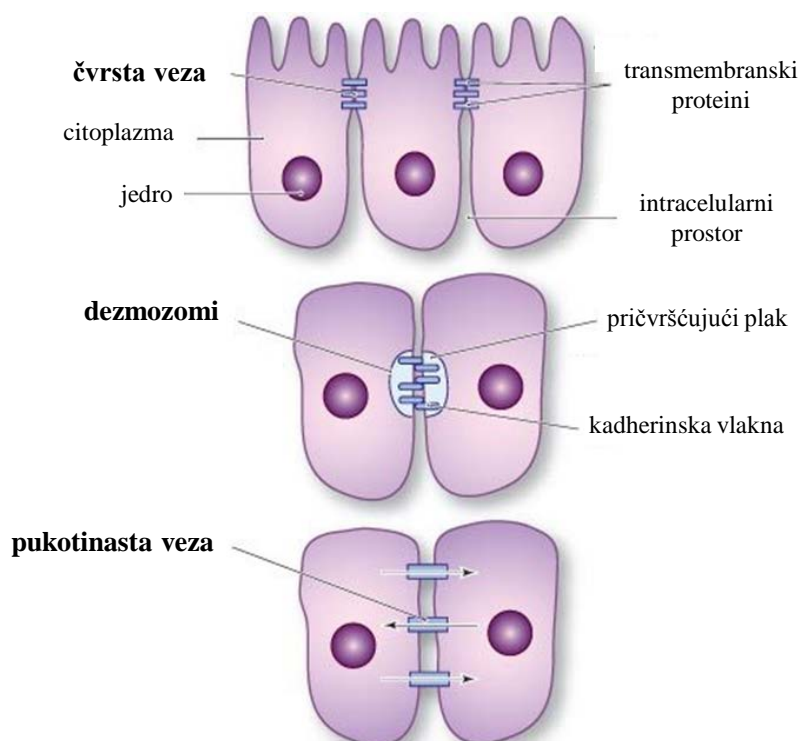
- *čvrste veze*
- *dezmozomi*
- *pukotinaste veze*

Čvrste veze (tight junctions) formiraju čvrst spoj spoljašnjih slojeva ćelijskih membrana susednih ćelija. Transmembranski proteini spajaju ćelijske membrane u vidu pojasa, formirajući čvrstu barijeru koja sprečava prolaz materija. Između ćelija nema ekstracelularnog prostora i onemogućena je difuzija jona i molekula. Većina epitelnih ćelija spojena je čvrstim vezama, npr. Sertolijeve ćelije

testisa i tubularne ćelije bubrega, koje formiraju barijeru protiv ekstracelularne difuzije između intersticijalne i tubularne tečnosti.

Pukotinaste veze (gap junctions) predstavljaju komunikacijski tip veze, omogućavajući direktan kontakt između citosola dve susedne ćelije čije membrane se veoma blisko sučeljavaju. Veza se odvija putem specijalnih, zajedničkih kanala – *koneksona*, koji su mnogo veći od jonskih membranskih kanala, zaduženih isključivo za transport jona. Kanale formira posebna populacija transmembranskih proteina – *koneksina*, pružajući se od strane dve susedne ćelije da bi premostile pukotinu između njih. Ovi kanali dozvoljavaju difuziju malih intracelularnih signalnih molekula i jona kao što su Na^+ , K^+ , Ca^{2+} iz jedne ćelije u drugu. Pukotinaste veze su vid komunikacije i koordinacije električne aktivnosti između ćelija nervnog, srčanog i glatkog mišićnog tkiva, kao i ćelija jetre i pankreasa.

Dezmozomi (grč. desmos-veza, soma-telo) povezuju ćelije u organima izloženim intenzivnom istezanju (npr. epidermis kože i epitel creva). Na mestima gde su susedne ćelije u bliskom kontaktu, mreža proteinskih filamenata formira kružnu formaciju vlakana na spoljašnjoj površini membrana tzv. *proteinski plak*. Sa unutrašnje strane membrane, vlakna se pružaju od citoplazmatske površine u ćeliju, formirajući *pričvršćujući plak*, povezujući druge dezmozome na suprotnoj strani ćelije. Dezmozomi su difuzno razmešteni po celoj površini ćelijske membrane i omogućavaju da se sile istezanja ravnomerno rasporede.



Slika 2.16 Tipovi međućelijskih veza.

Transport materija kroz ćelijsku membranu

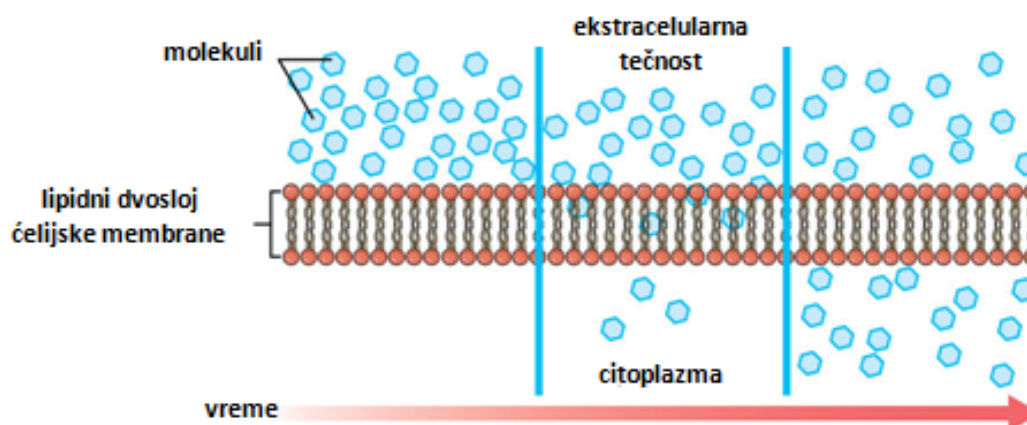
Citoplazmatska membrana je glavna osmotska barijera preko koje se vrši razmena materija sa okolnom sredinom: ishrana ćelije, ekskrecija produkata metabolizma i regulacija intracelularne koncentracije jona. Koncentracija disosovanih supstanci u citosolu i ekstracelularnoj tečnosti je sa jedne strane uglavnom različita, a sa druge strane, veoma značajna za odvijanje životnih procesa u ćeliji. U svim ćelijama postoji razlika u naelektrisanju spoljašnje i unutrašnje površine membrane.

Polarizacija ćelijske membrane je od značaja za održavanje stalnosti razlike u koncentracijama različitih molekula i jona između citosola i ekstracelularne tečnosti.

Ćelija raspolaže sa nekoliko mehanizama kojima može regulisati transport i razmenu materija (molekula i jona) između ekstracelularnog i intracelularnog prostora. Membranski transport različitih supstanci može biti *pasivan* i *aktivan*. Za pokretanje pasivnog transporta potreban je koncentracijski gradijent, električna snaga i potencijalna energija. Aktivni transport, sa druge strane, zahteva dodatnu energiju, obično u formi ATP. Dodatna energija čini mogućim transport supstanci kroz membranu *suprotno* koncentracijskom gradijentu, iz sredine niže u sredinu više koncentracije supstanci.

Pasivni transport predstavlja transport supstanci kroz ćelijsku membranu niz koncentracijski gradijent, iz sredine više u sredinu niže koncentracije rastvorenih supstanci. Ovim transportom molekuli ulaze u ćeliju sve dok im se koncentracije ne izjednače, odnosno dok se ne postigne *ravnoteža* u njihovim koncentracijama u ćeliji i van nje. U momentu kada isti broj molekula pređe sa jedne na drugu stranu membrane, uspostavlja se dinamička ravnoteža. Oblici pasivnog transporta su : prosta difuzija i olakšana difuzija.

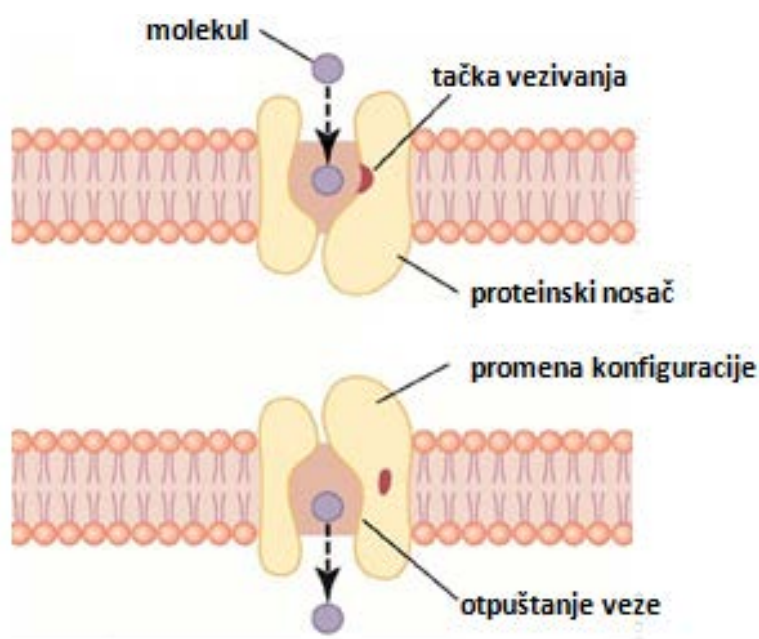
Prosta difuzija je rezultat slučajnog kretanja molekula, atoma i jona. Kada se neka rastvorljiva supstanca potopi u rastvarač, oslobođene čestice se počnu kretati u svim pravcima a najbrže u pravcu sredine gde im je koncentracija najniža. Prostom difuzijom se se kroz ćelijsku membranu prenose materije rastvorljive u lipidima i molekuli malog prečnika. Brzina difuzije je veća ukoliko je prečnik molekula manji i kada se odvija na kraćim udaljenostima.



Slika 2.17 Prostom difuzijom se se kroz ćelijsku membranu prenose materije rastvorljive u lipidima i molekuli malog prečnika. Brzina difuzije je veća ukoliko je prečnik molekula manji i kada se odvija na kraćim rastojanjima.

Olakšanom difuzijom prolaze kroz ćelijsku membranu materije nerastvorljive u lipidima, čiji prečnik je veći od pora u membrani. Za ovaj oblik transporta nije potreban izvor energije.

Olakšanom difuzijom se kroz membranu može prenositi rastvorena supstanca u slučaju kada je koncentracija te supstance u ekstracelularnoj tečnosti veća od koncentracije u ćeliji (ako postoji koncentracioni gradijent) ili u slučaju jona putem električnog potencijala membrane (elektrohemijskim gradijentom). Prenos supstanci omogućava proteinski nosač koji prolazi kroz lipidni dvosloj i sadrži mesto za koje se materija vezuje. Olakšanom difuzijom se transportuju materije na dva načina: pomoću proteinskog kanala i pomoću proteinskog nosača.



Slika 2.18 Olakšana difuzija. Molekul koji se prenosi olakšanom difuzijom, veže se za protein, menja konfiguraciju i ubacuje molekul na drugi kraj membrane prema citoplazmi

Postoje tri različita mehanizma pasivnog transporta supstanci kroz ćelijsku membranu :

- difuzija kroz lipidni dvosloj
- difuzija kroz jonske kanale
- difuzija pomoću proteinskih nosača

Difuzija kroz lipidni dvosloj. Steroidni hormoni, masne kiseline, kiseonik, ugljen-dioksid, prolaze kroz ćelijsku membranu mehanizmom pasivne difuzije. Prilikom prolaska kroz lipidni dvosloj, molekuli podležu procesu rastvaranja, difundiraju kroz njega, a zatim se otope u vodenom rastvoru sa druge strane membrane. Čestice rastvorene supstance kreću se iz pravca više u pravcu niže koncentracije, ili drugim rečima, niz koncentracijski gradijent. Brzina difuzije direktno zavisi od stepena rastvorljivosti određene materije.

Difuzija kroz jonske kanale. Membranski proteini formiraju uske hidrofilne pore u ćelijskoj membrani u vidu kanala. Kroz ove kanale prolaze anorganski joni difuzijom niz elektrohemijjski gradijent i zbog toga se nazivaju jonski kanali. Pored svoje osnovne funkcije – prolaz jona kroz membranu, jonski kanali se odlikuju selektivnošću (prepoznaju samo određene, specifične jone) i otvaraju se i zatvaraju pod uticajem električnih i hemijskih signala. Kretanje jona kroz kanal je pasivno, a smer protoka zavisi od elektrohemijjskog gradijenta za određeni jon.

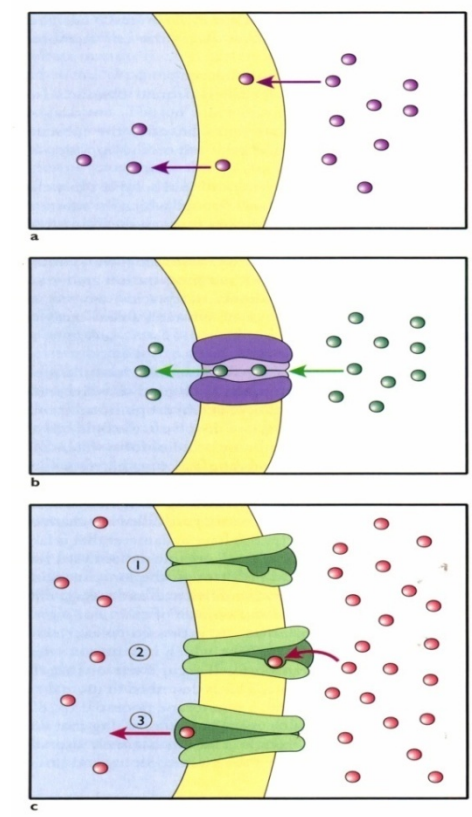
Difuzija pomoću proteinskih nosača. Mnogi hidrofilni molekuli imaju prečnik veći od pora u ćelijskoj membrani i ne mogu prolaziti prostom difuzijom kroz jonske kanale. U membrani postoje specifični, proteinski nosači koji omogućavaju transport određenih molekula u oba smera sa jedne

na drugu stranu membrane. Prenos molekula pomoću proteinskih nosača predstavlja oblik olakšane difuzije.

Mehanizam prenosa molekula je sledeći: funkcionalno, proteinski nosač sa svake strane membrane ima po jedna „vrata“. Otvaranjem vrata molekul se vezuje za proteinski nosač, koji nosi molekul kroz membranu. Vezivanjem molekula menja se konfiguracija proteinskog nosača što dovodi do zatvaranja vrata. Nakon kratkog perioda, u kome su i jedna i druga vrata zatvorena, otvaraju se vrata na drugoj strani membrane i molekul se oslobađa. Transport molekula pomoću proteinskih nosača može biti pasivan ili aktivan, a kada se molekuli kreću iz pravca više u pravcu niže koncentracije, uvek je pasivan.

Transport pomoću proteinskih nosača se razlikuje od proste difuzije i ima nekoliko važnih karakteristika:

- transport je *specifičan*, što znači da proteinski nosač prenosi kroz membranu samo jednu vrstu supstanci ili grupu srodnih supstanci
- kapacitet transporta je *limitiran*, jer sa povećanjem koncentracije supstanci koje se prenose, raste i brzina transporta do maksimalne vrednosti pri kojoj su svi nosači „zauzeti“
- transport može biti inhibiran *kompeticijom*, ako nosač ima veći afinitet za jedan ili više molekula, tu vrstu će lakše vezivati i prenositi. Količina molekula koji se transportuju, određena je koncentracijom neke supstance i afinitetom vezivanja za proteinski nosač.



Slika 2.19 Transport različitih supstanci kroz ćelijsku membranu. **a** difuzija supstanci rastvorljivih u lipidima kroz lipidni dvosloj. **b** difuzija anorganskih jona kroz jonske kanale. **c** transport jona i u vodi rastvorljivih molekula pomoću proteinskih nosača. Supstance koje se transportuju vezuju se za proteinski nosač sa jedne strane membrane (a i b) i oslobađaju na drugoj strani (c).

Transport vode kroz ćelijsku membranu. U normalnim fiziološkim uslovima sadržaj vode u ćeliji se ne menja značajno, jer voda podjednako difunduje u ćeliju i iz nje, drugim rečima, nalazi se u ravnoteži (ekvilibrijumu). Transport vode kroz ćelijsku membranu predstavlja pasivan proces,

odnosno difuziju molekula kroz lipidni dvosloj. Ćelijska membrana sadrži *akvaporine*, proteinske kanale za vodu, koji omogućavaju difuziju vode velikom brzinom i time regulišu volumen i osmotski pritisak u ćelijama.

Osobina ćelijske membrane je selektivna propustljivost (semipermeabilnost) za ulaz molekula i jona u ćeliju i izlazak produkata metabolizma iz nje. Membrana ima nizak permeabilitet za većinu disosovanih supstanci u citosolu i ekstracelularnoj tečnosti. Međutim, membrane većine ćelija imaju visok permeabilitet za vodu, što znači da je osmolaritet u intracelularnoj i ekstracelularnoj tečnosti gotovo identična. Osmolaritet predstavlja koncentraciju osmotski aktivnih čestica u rastvoru.

Transport vode kroz semipermeabilnu membranu se naziva *osmoza*. Prilikom prolaska kroz lipidni dvosloj, voda zbog svoje polarnosti ne zavisi od potencijala membrane, već od razlike u koncentracijama rastvorenih supstanci. Molekuli vode difunduju kroz ćelijsku membranu iz sredine sa manjom koncentracijom u sredinu sa većom koncentracijom rastvorenih materija kako bi se izjednačila koncentracija rastvora sa obe strane membrane.

Aktivni transport. Kroz membranu prostom difuzijom prolaze samo niskomolekularna nenaelektrisana jedinjenja: nedisosovani molekuli vode i slabih kiselina, alkoholi i gasovi. Ostala jedinjenja značajna za metabolizam ulaze posebnim transportnim sistemima. Aktivni transport materija se odvija uz pomoć proteinskih nosača u membrani. Kao i pasivni proteinski nosači, aktivni proteinski nosači imaju limitiran kapacitet i transport je podložan kompeticiji. Za razliku od pasivnih transportnih proteina, aktivni nose supstance suprotno od koncentracijskog gradijenta.

Aktivni transport je prenos molekula i jona kroz ćelijsku membranu iz sredine sa niskom koncentracijom u sredinu sa visokom koncentracijom tih materija. Materije se transportuju u *suprotnom pravcu* od koncentracijskog gradijenta. Da bi se neka materija ubacila u sredinu gde se ona već nalazi u visokoj koncentraciji, potrebno je utrošiti energiju. Energija koja se troši za odvijanje aktivnog transporta nalazi se u obliku ATP-a, koji nastaje u ćeliji (mitohondrijama) tokom metaboličkih procesa. Zbog toga se transportni proteini u aktivnom transportu nazivaju *pumpe*.

Aktivni transport zahteva dodatnu energiju, a u zavisnosti od toga da li se energija osigurava direktno ili indirektno, razlikujemo:

- *Primarni aktivni transport.* U primarnom aktivnom transportu ATP je izvor energije. Transportni protein hidrolizuje ATP i koristi deo oslobođene energije za transport. Pošto je ATP *direktno* povezan sa procesom transporta, ovakav vid aktivnog transporta se naziva primarnim.
- *Sekundarni aktivni transport.* Za vreme sekundarnog aktivnog transporta, kao izvor energije koristi se energija elektrohemijskog gradijenta drugog jona. To znači da transport molekula koji se prenosi suprotno svom elektrohemijskom gradijentu, zavisi od transporta drugog molekula koji se prenosi u smeru elektrohemijskog gradijenta. U ovom vidu transporta energija se troši *indirektno*, tj. troši se energija drugog jona.

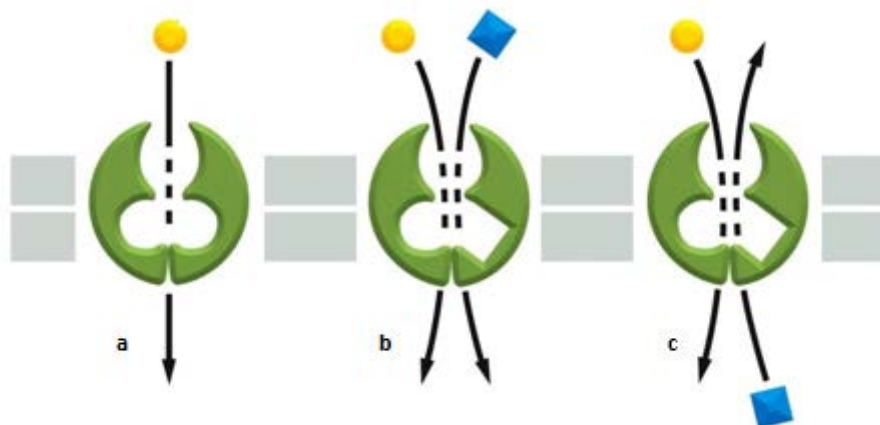
Ćelijska membrana sadrži nekoliko različitih tipova transportnih proteina koji nose supstance kroz membranu aktivnim transportom. Energija za odvijanje aktivnog transporta nastaje hidrolizom ATP u ADP. Proteinski nosači funkcionišu kao pumpe, jer katalizuju razlaganje adenozin trifosfata.

Najbolji primer primarnog aktivnog transporta je *natrijum-kalijumova pumpa* koja funkcioniše suprotno koncentracionom gradijentu i održava odgovarajuće koncentracije jona Na^+ i K^+ u ćeliji. Membrana svih animalnih ćelija sadrži Na^+/K^+ pumpu. Natrijum i kalijum su pozitivni joni i predstavljaju dva najvažnija katjona ćelijske strukture. Raspoređeni su na suprotnim stranama plazma membrane svih animalnih ćelija. Na^+ se nalazi u velikim količinama u vanćelijskim (ekstracelularnim) tečnostima, dok se K^+ nalazi u velikim količinama u unutarćelijskoj (intracelularnoj) tečnosti.

Natrijumovi joni (Na^+) se transportuju iz unutrašnjosti ćelije u ekstracelularni prostor aktivnim transportom. Unutrašnjost ćelije je negativno naelektrisana, i privlači pozitivne jone. Da bi se natrijumovi joni transportovali iz ćelije, potrebna je energija. Kada Na^+ joni izlaze iz ćelije, potencijalna energija jona srazmerno raste prema spoljašnjosti ćelije. Sa druge strane, potencijalna energija se oslobađa kada joni ulaze u ćeliju.

Ćelija koristi potencijalnu energiju jona u svrhu različitih tipova transporta. Pumpa za Ca^{2+} funkcioniše na sličan način kao i Na^+/K^+ pumpa. Ova pumpa je karakteristična za membrane sarkoplazmatskog retikuluma u mišićnim vlaknima, čija je unutrašnjost bogata jonima kalcijuma, dok je citosol siromašan jonima kalcijuma. Pumpa za Ca^{2+} ubacuje jone Ca^{2+} iz citosola u sarkoplazmatski retikulum pri čemu se hidrolizuje molekul ATP.

Sekundarni aktivan transport odvija se posredstvom proteinskih nosača koji povezuju energiju jonskog gradijenta sa transportom drugih molekula ili jona nasuprot njihovom hemijskom gradijentu. Proteinski nosači koji prenose samo jedan tip jona ili molekula kroz membranu nazivaju se *uniporteri*. Transportni proteini koji istovremeno prenose različite tipove jona ili molekula nazivaju se *kotransporteri*. U kotransportu molekuli koji se prenose mogu da idu u istom smeru kroz membranu - *simporter* ili u suprotnom smeru - *antiporter*.



Slika 2.20 Različiti tipovi proteinskih nosača u membrani. Uniport je transport samo jednog tipa molekula ili jona (a). U kotransportu, više od jednog molekula ili jona se transportuje istovremeno. Simport je transport molekula ili jona u istom smeru (b). Antiport je transport molekula ili jona u suprotnom smeru (c).

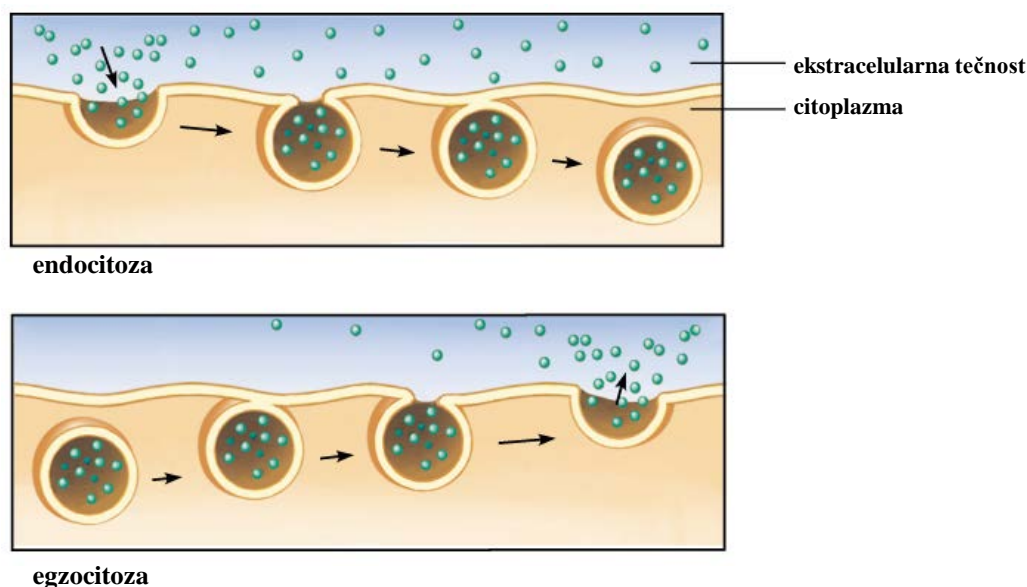
Primer sekundarnog transporta (simporta) je kotransport Na^+ i glukoze u epitelne ćelije creva. Membrana sadrži proteinski molekul koji ima dva aktivna mesta: za jedno se vezuje Na^+ , a za drugo glukoza. U početku procesa varenja hrane intracelularna tečnost je siromašna glukozom, pa glukoza u ćeliju ulazi olakšanom difuzijom. U momentu kada se dostigne difuziona ravnoteža molekula glukoze sa obe strane membrane, aktivira se sekundarni aktivni transport. Prvo se za proteinski nosač vezuje Na^+ jon, menja se konformacija nosača što omogućava vezivanje glukoze i njen transport zajedno sa Na^+ u unutrašnjost ćelije. Molekul glukoze se kreće *suprotno* svom koncentracijskom gradijentu jer je intercelularna tečnost bogata glukozom, a Na^+ jon se kreće *u smeru* svog elektrohemijjskog gradijenta, *ali se transport odvija u istom smeru kroz membranu*. Iz crevnog epitela glukoza prelazi u kapilare a višak Na^+ jona se pomoću Na^+/K^+ pumpe ispumpa iz intracelularne tečnosti.

Primer sekundarnog transporta (antiporta) je kotransport Na^+ i Ca^{2+} jona u membrani srčanih mišićnih ćelija. Na^+ jon se vezuje za proteinski transporter sa spoljašnje, a Ca^{2+} jon sa unutrašnje strane membrane. Kotransportnim mehanizmom Na^+ ulazi u ćeliju niz gradijent koncentracije, a Ca^{2+} izlazi iz ćelije nasuprot gradijentu koncentracije. Proteinski nosač prvo vezuje jone Na^+ , dolazi do promene konformacije nosača što omogućava vezivanje jona Ca^{2+} i njegovo izbacivanje van ćelije. Nakon toga, Na^+/K^+ pumpa će ispumpati višak Na^+ jona iz intracelularne tečnosti.

Vezikularni transport kroz ćelijsku membranu. Makromolekuli kao što su proteini, polisaharidi, polinukleotidi ili čak čitave ćelije (bakterije), ne mogu prolaziti kroz ćelijsku membranu ni jednim od do sada navedenih tipova transporta. Unošenje i izlučivanje velikih molekula odvija se aktivnim učestvovanjem membrane pri čemu ona stvara vezikule. Vezikule predstavljaju transportni sistem ćelije.

Proces unošenja i izlučivanja makromolekula u ćeliju i van ćelije odvija se na dva načina :

- endocitozom – unošenje molekula i rastvora u ćeliju
- egzocitozom – izbacivanje specifičnih proizvoda ćelije u vanćelijsku sredinu



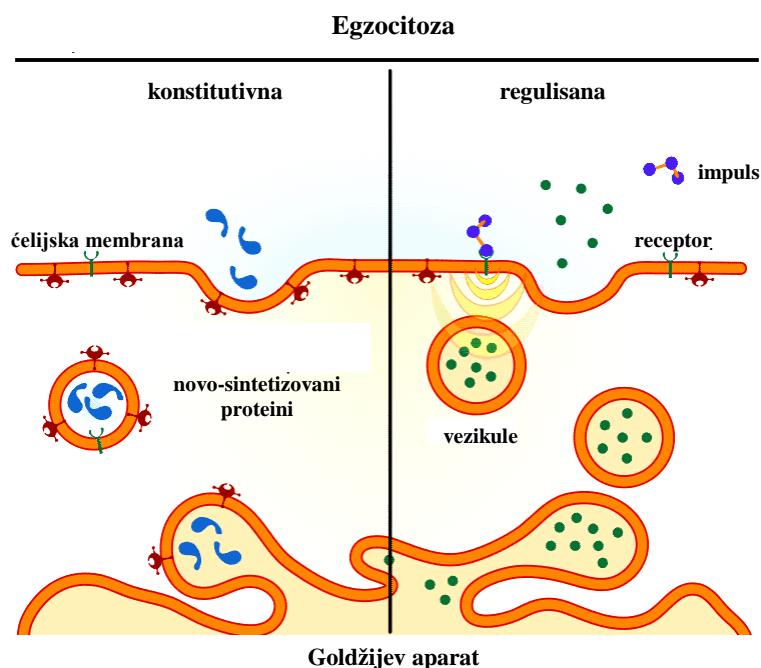
Slika 2.21 Endocitoza i egzocitoza. U endocitozi, supstance se unose kroz ćelijsku membranu uvlačenjem intraćelijskih molekula u membranske vezikule. Egzocitoza je proces izbacivanja materija kroz ćelijsku membranu stvaranjem sekretornih vakuola.

Egzocitoza. Proteini sintetizovani u granuliranom endoplazmatskom retikulumu, bilo da se transportuju izvan ćelije ili se ugrađuju u nju, dopremaju se vezikulama do Goldžijevog aparata pre nego što se transportuju do ćelijske membrane. Vezikule se spajaju sa membranom, a njihov sadržaj se prazni u ekstracelularnu tečnost.

Ovaj proces se naziva *egzocitoza* i predstavlja proces izbacivanja materija kroz ćelijsku membranu stvaranjem sekretornih vezikula. Spajanje vezikula sa ćelijskom membranom zavisi od specifičnih membranskih proteina vezikularne membrane i ćelijske membrane. Proteini obe strukture se moraju vezati pre nego što se spoje sa lipidnim slojem membrane.

Sve ćelije prolaze kroz proces obnavljanja membrane. Ćelije koje rastu istovremeno i povećavaju površinu membrane. Proteini i lipidi potrebni za obnavljanje i rast snabdevaju ćelijsku membranu u procesu fuzije endocitoznih vakuola sa membranom. Ovakav tip kontinuirane egzocitoze naziva se *konstitutivna egzocitoza*.

Drugi tip egzocitoze je karakterističan za neurone i većinu endokrinih ćelija čije vezikule sadrže neurotransmitere. Vezikule se nakon odvajanja od trans cisterni Goldžijevog kompleksa deponuju u citoplazmi i uglavnom pozicioniraju u blizini ćelijske membrane. U momentu stimulacije ćelije određenim impulsom, sadržaj vezikula se oslobađa iz ćelije egzocitozom. Vezikule imaju ulogu depoa koji omogućava ćeliji povećanu sekreciju veoma brzo nakon stimulacije. Ovakav tip egzocitoze naziva se *regulisana egzocitoza*.



Slika 2.22 Egzocitoza. Proteini se sintetizuju u granuliranom endoplazmatskom retikulumu i transportuju do Goldžijevog aparata u obliku vezikula. U Goldžijevom aparatu proteini se deponuju i sazrevavaju. Nakon toga, proteini se ponovo „pakuju” u vezikule i transportuju do ćelijske membrane, gde se otvaraju egzocitozom i sadržaj biva izbačen u ekstracelularnu tečnost.

Prema tome, uloga egzocitoze je da:

- obezbedi nove materije za izgradnju ćelijske membrane
- transportuje supstance iz citoplazme u ekstracelularnu tečnost

Endocitoza. Ćelija unosi tečnost, disosovane supstance i partikule iz ekstracelularne sredine procesom koji se naziva endocitoza. Tokom endocitoze na mestu kontakta sa makromolekulima membrana se uvlači prema lumenu ćelije i formira se invaginacija (ulegnuće) u membrani. Ulegnuće se sve više spušta u unutrašnjost ćelije a zatim se ivice membrane spoje oko unete partikule i formira se vezikula. Vezikula se odvaja od membrane i sadržaj vezikule se oslobađa u citoplazmu. Ćelija u kontinuitetu unosi u citoplazmu tečnosti i disosovane molekule iz ekstracelularne sredine.

Oblik endocitoze kojim se neselektivno unose rastvorene materije u unutrašnjost ćelije naziva se *pinocitoza* (grč. *pino* - *piti*). Ćelija takođe koristi endocitozu za unos određenih molekula koji su već vezani za receptorske molekule u membrani. Ovaj vid endocitoze naziva se *receptorima posredovana endocitoza*. Vezikule se formiraju u specifičnim regionima membrane, u kojima se sa citoplazmatske strane nalazi specijalni proteinski molekul - klatrin. Klatrin oblaže i formira vezikule u vidu „ogrtača” (eng. coated pits), zatim dolazi do odvajanja klatrinskog omotača koji se reciklira u membranu, a vezikula ulazi u citoplazmu.

Proces u kome neutrofilni granulociti i makrofagi unose bakterije, izumrle ćelije i druge strane partikule u intracelularni prostor, predstavlja specijalnu formu endocitoze koja se naziva *fagocitoza* (grč. *phagein* - *jesti*). Fagocitoza je jedan od najvažnijih mehanizama nespecifične odbrane organizma. Fagociti su ćelije koje prve dolaze u kontakt sa mikroorganizmima i drugim štetnim agensima. Fagocitne vezikule se na formiraju invaginacijom ćelijske membrane, već u vidu tankih nastavaka (pseudopodija) okružuju partikule. Ovako formirana fagocitna vakuola naziva se *fagozom* i mnogo je veća od obične endocitozne vezikule. Kada prodru u ćeliju, fagozomi se spajaju sa lizozomom što omogućava razgradnju fagocitnog sadržaja enzimima lizozoma. U nekim slučajevima fagocitne vezikule transportuju se kroz citoplazmu na suprotan kraj ćelijske membrane, gde oslobađaju svoj sadržaj egzocitozom. Ovaj proces, nazvan *transcitoza*, omogućava transport supstanci kroz epitel koji razdvaja različite telesne tečnosti (npr. zid kapilara).

Hemijska komunikacija između ćelija

Hemijska komunikacija između ćelija neophodna je za koordinaciju fizioloških procesa, razvoj i deobu ćelija i organizaciju ćelija u tkiva. Brz i efikasan prenos informacija između ćelija omogućava funkcionisanje strukturno veoma različitih ćelija organizma. Međućelijska komunikacija često se odvija na priličnoj udaljenosti. Dva komunikacijska sistema, endokrini i nervni sistem, funkcionalno povezuju i omogućavaju transfer informacija između različitih ćelija organizma. Prenošenje informacija u nervnom sistemu je putem nervnih impulsa, dok u endokrinom sistemu tu ulogu imaju hemijski aktivne materije - *hormoni*.

Hormoni su „hemijski glasnici“ koji prenose informacije iz endokrinih ćelija u druge ćelije organizma. U organizmu, transportuju se putem krvi ili su rasprostranjeni u intestinalnoj tečnosti (lokalni hormoni). Hormoni su specifične, hemijski aktivne supstance, produkti endokrinih žlezda (žlezde sa unutrašnjim lučenjem) koji se izlučuju direktno u krv i putem krvi stižu do efektor, odnosno ciljnih ćelija. Hormoni se kao hemijski glasnici koji preko receptora deluju na ciljne ćelije, mogu podeliti na hidrosolubilne (rastvorljive u vodi) i liposolubilne (rastvorljive u mastima). Različita rastvorljivost određuje mehanizam transmisije njihovih signala. Prvi deluju velikom brzinom, dok je efekat drugih (steroidni i tiroidni hormoni) spor i može da traje satima i danima.

Fiziološko dejstvo hormona ogleda se u njihovoj specifičnosti:

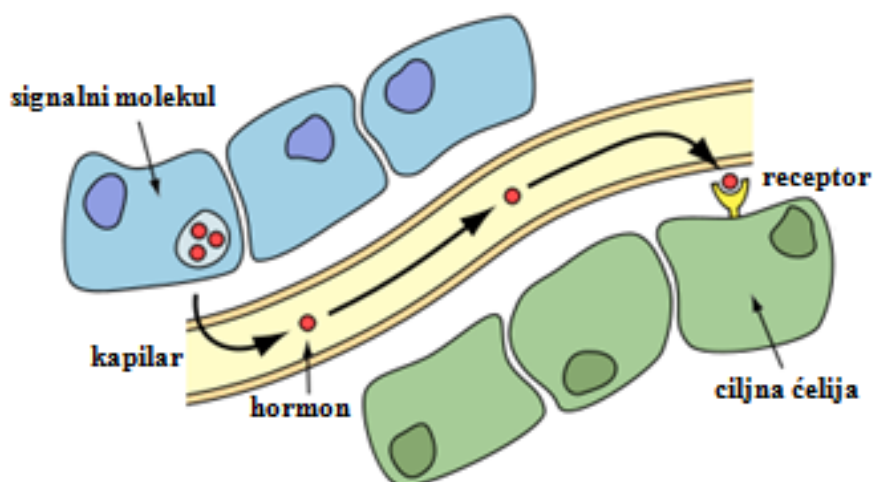
- *imaju različitu hemijsku strukturu*
- *izlučuju se direktno u krv*
- *nijedan hormon ne luči se stalnim, ujednačenim ritmom*
- *stimulišu ili inhibiraju procese u organima i tkivima*
- *dejavuju u vrlo niskim koncentracijama*

Ćelije na koje pojedini hormoni deluju nazivaju se *ciljne ćelije* (engl. *target cells*). U ciljnim ili efektornim ćelijama postoje vezujuća mesta velikog afiniteta za određene hormone. Ova specifična mesta za koje se vezuju hormoni nazivaju se *receptorima*. Postoje dva tipa hormonskih receptora koji su pozicionirani na različitim mestima u ćeliji: *receptori ćelijske membrane* i *intracelularni receptori* u citoplazmi.

Prepoznavanje, komunikacija, i kooperacija među ćelijama, nisu nasumični nego su u fiziološkim uslovima strogo određeni i kontrolisani procesi. Ćelije koordinišu i usmeravaju svoju aktivnost putem signalnih molekula, koji izazivaju kaskadu reakcija u unutarćelijskim strukturama. Prenošenje signala sa površine ćelije je kompleksan mehanizam vezivanja hormonskih receptora sa proteinskim receptorima ciljne ćelije i specifičnog odgovora koji se manifestuje promenom njene funkcije.

Interakcija između hormona i ciljnih ćelija, odvija se u etapama:

- U prvom koraku, ciljna ćelija prepoznaje hormon. Ciljna ćelija sadrži specifične molekulske receptore koji prepoznaju određeni hormon i vezuju se za njega. Hormonski receptori predstavljaju *signalne molekule* i nalaze se na površini obe strane ćelije ili u intracelularnom prostoru.
- U sledećem koraku, hormoni koji se često nazivaju i „primarni glasnici“, prenose svoje informacije u ćeliju. U pogledu prenosa informacija, različita je funkcija hormona sa receptorima na površini membrane i hormona sa intracelularnim receptorima. Hormon-receptorski kompleks na površini ćelije aktivira *signalni transdukциони sistem* u membrani. Signalna transdukcija je *fiziološki odgovor* ćelije i predstavlja proces transmisije signala sa ćelijske površine u unutrašnjost ćelije, koji integriše i prenosi vanćelijske informacije sadržane u hemijskim signalima. Vezivanje primarnog glasnika za receptore na površini ćelije izaziva sekundarni efekat i dovodi do aktiviranja *intracelularnog signalnog molekula*, tzv. „sekundarnog glasnika“ unutar ciljne ćelije. Sekundarni glasnici su molekuli čija se koncentracija menja kao odgovor na spoljašnji signal.
- U trećem koraku, dolazi do specifičnog odgovora ciljne ćelije. Intracelularni procesi u ciljnoj ćeliji rezultiraju promenom njene aktivnosti u smislu specifičnih promena funkcije i koncentracije strukturnih proteina i enzima. Na taj način dolazi do *biološkog odgovora* ciljne ćelije na dejstvo hormona. Biološki odgovor ćelije se manifestuje promenom ekspresija gena („tercijarni glasnik“), promenom morfologije ćelije ili promenom ćelijskog metabolizma.



Slika 2.23 Da bi se ostvario biološki efekat hormona, on se mora vezati za specifični protein - receptor ciljne ćelije. Neki receptori se nalaze na ćelijskoj membrani dok su drugi smešteni unutar ćelije. Nakon vezivanja signalnog molekula za aktivno mesto receptora, prenos informacija se odvija kaskadnim mehanizmom koji čine različiti membranski i intraćelijski proteini.

Pored endokrinog, i nervni sistem koristi iste signalne molekule za prenos informacija na ciljne ćelije. Neuron komuniciraju sa drugim ćelijama pomoću hemijskih medijatora – neurotransmitera. U procesu prenošenja impulsa, neuron oslobađaju neurotransmitere iz svojih nervnih terminala i deluju na ciljne ćelije putem hemijskih sinapsi. Neurotransmiteri posredno dovode do promene naelektrisanja membrane ćelije na koju se informacija prenosi.

Receptori

Receptori su složeni proteinski molekuli koji imaju određeni oblik (konformaciju) koja omogućava vezivanje određenog signalnog molekula. U odnosu na njihovu lokalizaciju postoje dve glavne vrste ćelijskih receptora:

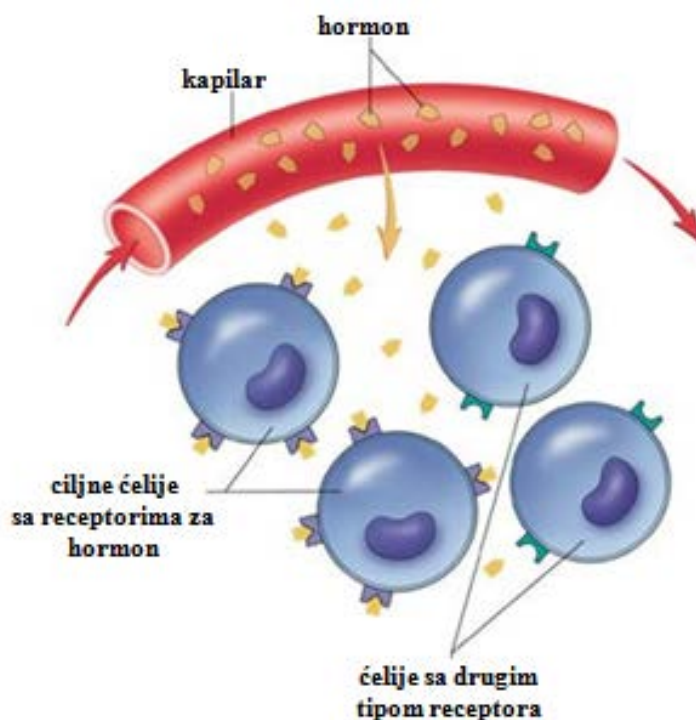
- *površinski receptori* ili membranski receptori, nalaze se na površini ćelijske membrane i vezuju sa za signalne molekule koji se nalazi van membrane
- *intracelularni receptori*, smešteni su unutar ćelije

U pogledu hemijske strukture, hormoni se generalno dele na dve grupe: hormoni rastvorljivi u mastima i hormoni rastvorljivi u vodi. Hormoni rastvorljivi u lipidima (steroidni hormoni i hormoni tiroidne žlezde) mogu difuzijom prolaziti kroz ćelijsku membranu. Za ovu grupu hormona, receptori u ćeliji se nalaze intracelularno, u okviru citoplazme ciljne ćelije. Neurotransmiteri i većina hormona rastvorljivih u vodi ne mogu difundirati u ćeliju pa se aktivira kaskadni sistem transmisije signala. Receptori za ove signalne molekule, npr. peptidne hormone nalaze se na ćelijskoj membrani. Membranski receptori se spajaju sa hormonom i aktiviraju kompleks hormon - receptor (signalni transdukциони sistem), čime je omogućen prenos informacija sa hormona ili neurotransmitera u unutrašnjost ciljne ćelije.

Molekul koji formira kompleks hormon - receptor i izaziva biološki odgovor naziva se *agonist*. Takođe postoje molekuli čije vezivanje za receptor inhibira biološki odgovor ciljne ćelije na dejstvo hormona. Takvi signalni molekuli se nazivaju *antagonisti*. Mnogi lekovi funkcionišu kao agonisti ili antagonisti.

Receptori mogu da vežu samo određeni signalni molekul (hormon ili neurotransmiter) na specifičnom regionu koji se označava kao *mesto vezivanja*. Signalni molekuli koji se specifično vezuju za receptore nazivaju se *ligandi*. Sposobnost specifičnog vezivanja receptora omogućava različitim signalnim molekulima prenos signala do isto tako, različitih tipova ćelija. U procesu vezivanja receptora i signalnih molekula dolazi do konformacijskih promena i aktivacije receptora. Aktivni status receptora inicira kaskadu reakcija u intracelularnom prostoru ciljne ćelije.

Ciljne ćelije imaju određen broj specifičnih receptora i samim tim i kapacitet vezivanja sa signalnim molekulima je limitiran. Broj receptora nije stalan i varira u zavisnosti od potreba i funkcije ciljne ćelije u datom momentu.



Slika 2.24 Mesta vezivanja imaju trodimenzionalnu strukturu koja dozvoljava samo određenom, specifičnom tipu signalnih molekula vezivanje za receptor.

Vezivanje receptora sa signalnim molekulima karakterišu sledeće osobine:

- vezivanje je specifično
- afinitet vezivanja je visok
- kapacitet vezivanja je limitiran

Biološki odgovor ciljne ćelije na određeni hormon ili neurotransmiter zavisi od broja receptora koji mogu vezivati signalne molekule. Intenzitet (jačina) biološkog odgovora direktno zavisi od odnosa između koncentracije hormona (signalnih molekula) i broja receptora ciljne ćelije. Odgovor ćelije na ekspresiju signalnim molekulima dovodi do promene u aktivnosti i funkciji već postojećih proteina, kao i produkciju novih, specifičnih proteina koji regulišu transkripciju gena esencijalnih za rast, diferencijaciju, deobu i druge funkcije ćelije.

Senzitivnost ćelije prema signalnim molekulima je determinisana brojem receptora, što znači da mali broj receptora smanjuje, a veći broj povećava senzitivnost ćelije za određeni signalni molekul. Biološki odgovor ćelije se javlja kada koncentracija signalnih molekula pređe određeni prag vrednosti. Biološki odgovor raste i dostiže maksimalni nivo kada koncentracija hormona dostigne maksimalnu vrednost, ili drukčije rečeno, kada visoka koncentracija signalnih molekula „okupira“ sve receptore na ćelijskoj membrani.

U odnosu između koncentracije signalnih molekula, receptora i biološkog odgovora ciljne ćelije, uočava se određeni fenomen. U velikom broju slučajeva maksimalan odgovor ćelije se može javiti i kada je samo 50% receptora okupirano signalnim molekulom. Međutim, kada je koncentracija blizu ove vrednosti (50%), relativno male promene koncentracije signalnih molekula mogu rezultirati velikim promenama biološkog odgovora ciljne ćelije.

Membranski receptori su specifični integralni membranski proteini kojima ćelija komunicira sa spoljašnjom sredinom. Membranski receptor se sastoji iz tri dela:

- ekstracelularni deo, izlazi iz membrane i formira mesto vezivanja za signalni molekul
- transmembranski deo, sadrži jedan ili više segmenata koji prolaze kroz membranu. Transmembranski segmenti vezuju receptore za ćelijsku membranu i učestvuju u prenosu i aktivaciji signalnog transdukcionog sistema
- intracelularni deo, koji se nalazi u citosolu i aktivira signal

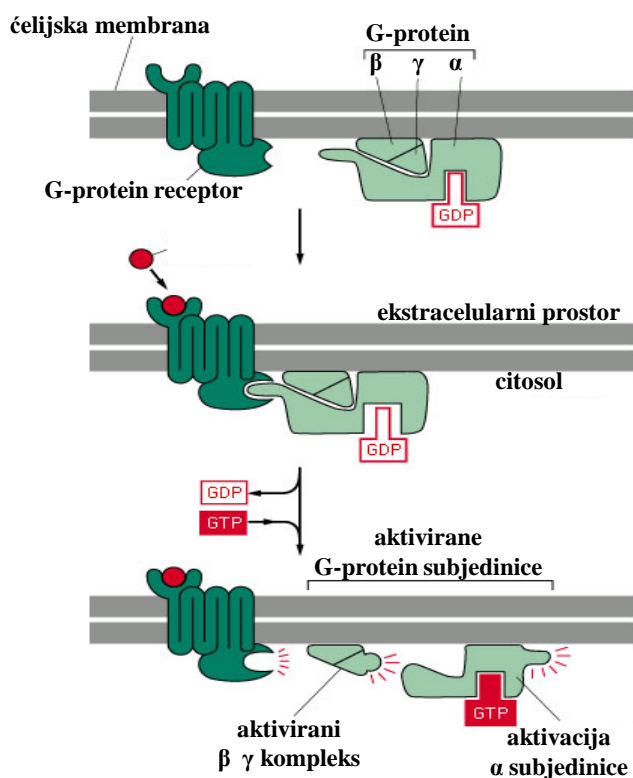
Membranski receptori su neaktivni sve dok signalni molekuli nisu prisutni na ćelijskoj membrani. Kada se receptor veže za signalni molekul, dolazi do aktivacije i konformacijskih promena receptorskog proteina. Aktivacija inicira kaskadu intracelularnih događaja u ciljnoj ćeliji.

U zavisnosti od načina prenosa signalnog molekula prema receptoru kroz membranu i dalje, u unutrašnjost ćelije, razlikuju se tri klase receptora:

- receptori koji aktiviraju G-protein
- receptori koji funkcionišu kao jonski kanali
- receptori koji aktiviraju enzime

Receptori koji aktiviraju G-protein predstavljaju najbrojniju klasu receptora u životinjskom svetu i kod čoveka. Pripadaju familiji membranskih receptora i aktiviraju membranske proteine koji se nazivaju heterotrimerni G-proteini. Naziv G-protein je nastao zbog toga što imaju sposobnost vezivanja sa guanozin trifosfatom (GTP) kada su aktivni, ili sa guanozin difosfatom (GDP) kada su neaktivni. Termin heterotrimer ukazuje na strukturu G-proteina koja se sastoji od tri subjedinice - α , β i γ . Uloga subjedinica je važna u aktivaciji GTP i GDP jer utiču na funkciju i specifičnost određenog G-proteina. G – proteini imaju značajnu ulogu u određivanju ćelijskog odgovora na signale jer ostvaruju vezu između receptora koji prima hemijski signal od liganda izvan ćelije i efektornog proteina, što dovodi do promena unutar ćelije i izaziva celularni odgovor.

U većini reakcija G-proteini aktiviraju enzime i povećavaju ili redukuju produkciju intracelularnih regulatornih molekula (sekundarnih glasnika). Posreduju gotovo u svim fiziološkim procesima: metabolizmu, imunim reakcijama, endokrinom i egzokrinom lučenju, kontraktilnosti mišića, percepciji bola, svetla, mirisa i ukusa.



Slika 2.25 Transfer signala kroz ćelijsku membranu. Vezivanje hormona za receptor dovodi do promene konformacije i aktivacije receptora. Aktivirani receptor se vezuje za heterotrimer G-proteina unutar ćelije. Subjedinica α veže se za GDP, što uzrokuje fosforilizaciju GDP u GTP. GTP aktivira α subjedinicu, koja potom disocira u β i γ subjedinice. Aktivirani G-protein (α subjedinica) deluje na ostale intracelularne proteine, menjajući njihovu konformaciju. Aktivirani intracelularni proteini formulišu biološki odgovor ćelije.

Receptori koji funkcionišu kao jonski kanali predstavljaju veliku familiju transmembranskih proteina, većinom se nalaze u nervnim ćelijama i nazivaju se *ligandna vrata jonskih kanala*. Regulacija jonskih kanala je posebno važna za funkcionisanje nervnih i mišićnih ćelija. Postsinaptička membrana neurona i njegovih ciljnih ćelija sadrži veliki broj ovih kanala sa mestima vezivanja za neurotransmitere. Otvaranje i zatvaranje jonskih kanala kontrolisano je neurotransmiterima. Signalna transdukcija događaja u nervnim ćelijama se bazira na vezivanju neurotransmitera za receptor i promeni konformacije proteina (formiranjem kanala), koji potom otvara jonske kanale, dopuštajući ekstracelularnim jonima da ulaze u ćeliju.

Receptori koji aktiviraju enzime su populacija transmembranskih receptora koji su direktno vezani za enzime ili su sami po sebi enzimi. Velika familija ovih receptora su proteinkinaze koje su same po sebi receptori, ili su povezane sa nekim receptorom. Najznačajniji su receptori *tirozin kinaze* koji nastaju fosforilacijom aminokiseline tirozina u različite ćelijske proteine. Fosforilacija je proces aktivacije ili deaktivacije proteinskih enzima. Najpoznatiji tirozin kinazni receptori su insulin receptor i velika grupa receptora faktora rasta: epidermalnog faktora rasta, trombocitnih faktora rasta, fibroblastnih faktora rasta, hepatocitnih faktora rasta, i nervnih faktora rasta. Tirozin kinazni receptori formiraju polipeptidni lanac na kome se razlikuje ekstracelularni deo za koji se vezuje ligand, transmembranski heliks koji prolazi kroz membranu i intracelularni (enzimski) deo u citosolu. Receptor se sastoji od dve subjedinice α i β koje su međusobno povezane disulfidnom vezom. Kada se hormon veže za receptor, svaka subjedinica za sebe se izlaže fosforilaciji tirozina i aktivira tirozin kinazu. Posledično, fosforilacija tirozina menja funkciju ćelijskih proteina i prouzrokuje biološki odgovor ćelije.

Intracelularni receptori. Hormoni rastvorljivi u lipidima kao što su steroidni i tiroidni hormoni, mogu difuzijom prolaziti kroz ćelijsku membranu i vezivati se za intracelularne receptore u citosolu ili jedru. Steroidni hormoni se vezuju za receptore u citosolu, i nastali hormon-receptor kompleks se transportuje u jedro gde se veže za odgovarajući region na DNK i utiče na transkripciju gena. Tiroidni hormoni ulaze u citosol difuzijom kroz ćelijsku membranu, ulaze u jedro gde se vezuju za receptore. Intracelularni receptori pripadaju istoj populaciji receptora i strukturno, imaju istu građu.

Molekul intracelularnog receptora se može podeli na tri funkcionalno najvažnija domena (područja):

- *C-terminal hormon-vezujući domen* receptora je odgovoran za specifično vezivanje receptora (hormon-citosol receptorski kompleks). Hormon funkcioniše kao ligand koji reguliše aktivnost receptora. Vezivanje liganda izaziva promenu konformacije receptora.
- *srednji DNK vezujući domen* receptora je odgovoran za vezivanje proteina za DNK. U ovom regionu proteinski receptor formira dve spirale, tzv. „DNK vezujuća prsta“ koji pričvrste receptor za DNK. Veza između DNK-vezujućeg prsta i DNK je specifična, jer svaki pojedinačni tip receptora vezuje određeni gen.
- *N-terminal transkripcioni-aktivirajući domen* učestvuje u aktivaciji RNK-polimeraze i transkripciji gena

U odsustvu hormona, receptor se nalazi u neaktivnom stanju i ne vezuje se za DNK, jer jedan inhibitorski protein zauzima mesto na receptoru. Prisustvo hormona deblokira inhibitorski protein koji disocira iz receptora. Vezivanje za hormon aktivira receptor, on se transportuje u jedro, gde se veže za odgovarajući regulatorni region ciljnog gena na DNK i utiče na transkripciju gena.

Intenzitet biološkog odgovora zavisi od:

- *intracelularne koncentracije hormona*, zavisi od obima sinteze i degradacije hormona; sekrecije, transporta i njihovog skladištenja; mehanizama povratne sprege
- *broja hormonskih receptora u ciljnoj ćeliji*
- *afiniteta receptora za određene hormone*
- *koncentracije potrebnih transkripcionih faktora*
- *raspoloživih faktora*, kao što su RNK-polimeraze, enzimi potrebni za sintezu proteina i koncentracija aminokiselina

Membranski potencijal

Osnovna funkcija ćelijske membrane je održavanje ravnoteže između unutarćelijske i vanćelijske sredine. Ćelijska membrana funkcioniše kao selektivno permeabilna barijera koja razdvaja telesne tečnosti između ekstracelularne i intracelularne sredine. Telesne tečnosti predstavljaju vodene rastvori elektrolita (jona). Membrane svih ćelija organizma su polarizovane i karakterišu se *elektičnim potencijalom*. Različita koncentracija jona između ekstracelularne i intracelularne sredine stvara razliku električnog potencijala u ćelijskoj membrani. U uslovima mirovanja, membrane ćelija su prema spolja pozitivnog a sa unutrašnje strane negativnog naelektrisanja.

Razlika električnog potencijala između citosola i ekstracelularne tečnosti naziva se *membranski potencijal*. Osnovu za stvaranje membranskog potencijala čini selektivna propustljivost membrane za različite jone. Pod tim se podrazumeva da membrana jednu vrstu jona propušta da prolazi iz jedne sredine u drugu, dok druge ne. U stanju mirovanja unutrašnja površina membrane je negativno naelektrisana i to stanje polarisanosti se naziva *membranski potencijal mirovanja* i označava se predznakom (-). Veličina membranskog potencijala varira između različitih tipova ćelija, i može, npr. kod neurona i mišićnih ćelija iznositi skoro 0,1 V. Debljina ćelijske membrane

je manja od 10 nanometara ($10 \text{ nm} = 0,00001 \text{ mm}$), i električno polje membrane je prema tome, prosečno $100\,000 \text{ V/cm}$. Električno polje je prostor u kome deluje električna sila i izražava se električnom silom koja deluje na naelektrisane čestice. To znači da je membranski potencijal naelektrisanih molekula ćelijske membrane izložen velikoj električnoj sili.

Jake elektrostatičke sile koje deluju na naelektrisane čestice u membrani obezbeđuju pravilnu orijentaciju i kretanje važnih membranskih proteina (enzimi, receptori, jonski kanali). Sa druge strane, brze i kratkotrajne promene membranskog potencijala omogućavaju nervnim i električnim impulsima prenos signala kod mišićnih kontrakcija.

Difuzija jona kroz ćelijsku membranu

Mnoge supstance u kristalnom stanju imaju jonsku strukturu (npr. metalne soli kao što je NaCl). Rastvaranjem ovakvih supstanci u vodi joni se mogu osloboditi privlačnih elektrostatičkih sila koje su ih vezivale u kristalu. Joni su naelektrisani i pod dejstvom spoljnog električnog polja dolazi do njihovog usmerenog kretanja u rastvoru i stvaranja jonskih električnih struja. Joni difunduju iz sredine sa višom u sredinu sa nižom koncentracijom, s time što na stepen njihove difuzije utiče električni naboj. Pozitivno naelektrisani joni – *katjoni* „putuju“ ka negativnoj elektrodi ili katodi, a negativno naelektrisani joni – *anjoni* „putuju“ ka pozitivnoj elektrodi ili anodi.

Ćelijska membrana sadrži mnogo tipova jonskih kanala. *Jonski kanali* su integralni proteini koji se prostiru kroz celu membranu, od njene spoljašnje do unutrašnje strane, i kada su otvoreni omogućavaju prolazak određenih jona. Joni se transportuju kroz membranu pasivno – difuzijom i aktivno – jonskim pumpama.

Karakteristike jonskih kanala:

- omogućavaju prolazak jona kroz membranu
- selektivni su, jer prepoznaju specifične jone
- otvaranje i zatvaranje kanala nastaje dejstvom hemijskih, električnih i mehaničkih signala

Joni koji dominantno utiču na formiranje membranskog potencijala ćelije su:

- K^+ (joni kalijuma)
- Na^+ (joni natrijuma)
- Cl^- (joni hlora)

(plus ili minus iznad oznake hemijskog elementa predstavlja oksidacioni broj elektrona koje atom otpušta (+), odnosno prima (-), pri raskidanju jonskih veza u molekulu).

Natrijum i kalijum su pozitivni joni i predstavljaju dva najvažnija katjona ćelijske strukture. Raspoređeni su na suprotnim stranama plazma membrane svih animalnih ćelija. Natrijum (Na^+) je najzastupljeniji katjon u ekstracelularnoj tečnosti. Uloga Na^+ je u održavanju električnog naboja ćelijske membrane, acidobazne ravnoteže i bilansa vode u organizmu. Kalijum (K^+) je najzastupljeniji katjon u intracelularnoj tečnosti. Uloga K^+ je u održavanju električnog potencijala ćelijske membrane, acidobazne ravnoteže i uticaja na neuromišićnu razdražljivost. U stanju mirovanja, permeabilitet membrane je veći za K^+ nego za Na^+ i Cl^- , koji je najzastupljeniji anjon ekstracelularne tečnosti.

Kanali se međusobno razlikuju po mehanizmu aktivacije i stepenu propustljivosti jona:

- *pasivni jonski kanali* ili kanali “bez vrata” su skoro konstantno otvoreni i omogućavaju slobodan prolaz jona u oba smera kroz ćelijsku membranu
- *aktivni jonski kanali* imaju na ulazu vrata koja se otvaraju promenom vrednosti membranskog potencijala ili vezivanjem liganda. Aktivni jonski kanali mogu imati vrata na strani kanala prema ekstracelularnoj tečnosti i prema citosolu. Ovi kanali su selektivni, jer omogućavaju prenos samo određenih jona.

Aktivni jonski kanali se otvaraju i zatvaraju pod uticajem hemijskih, električnih i mehaničkih stimulusa. Mehanizam aktiviranja kanala bazira se na konformacionim promenama integralnog proteina. U odnosu na vrstu stimulusa, razlikuju se tri glavna tipa aktivnih jonskih kanala:

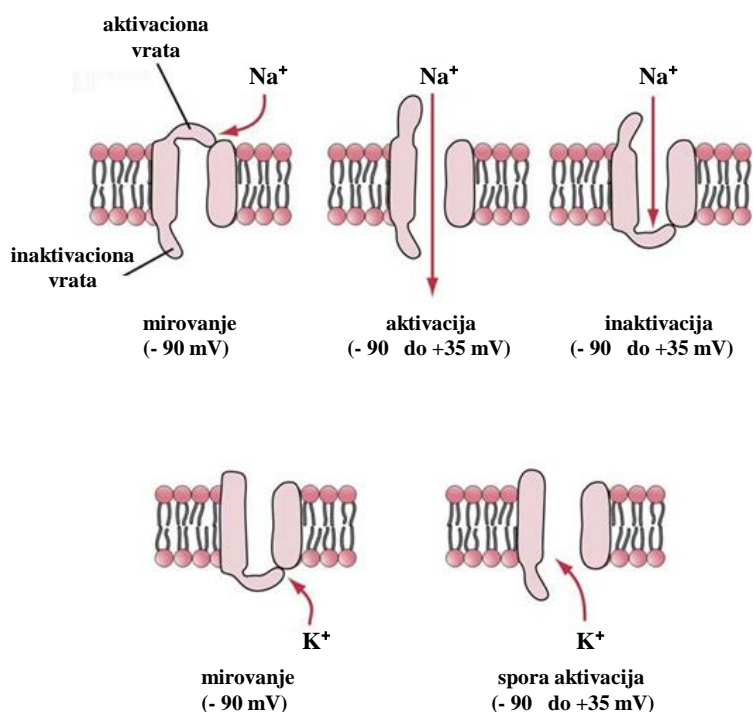
- hemijski ili ligand-kontrolisani kanali
- voltažno-kontrolisani kanali
- mehanički kontrolisani kanali

Hemijski ili ligand-kontrolisani kanali su otvaraju ili zatvaraju u zavisnosti od prisustva specifične hemijske supstance (liganda). Kanali čija aktivnost zavisi od ekstracelularnih liganda nazivaju se ciklični nukleotid-zavisni jonski kanali. Najpoznatiji je stimulirajući receptorski kanal koga aktivira acetyl holin (ACh) u membrani mišićnih i nervnih ćelija.

Voltažno-kontrolisani kanali se aktiviraju u zavisnosti od promena membranskog potencijala. Otvaranje i zatvaranje selektivno propustljivih Na^+ i K^+ jonskih kanala zavisi od razlike potencijala između dve strane membrane. Potencijal membrane u stanju mirovanja iznosi oko -90 mV .

Voltažno-kontrolisani Na^+ kanali imaju sa obe strane membrane po jedna vrata. Na spoljašnjoj strani membrane prema ekstracelularnom prostoru nalaze se aktivaciona vrata, a na unutrašnjoj strani u citosolu nalaze se inaktivaciona vrata. U stanju mirovanja membrane aktivaciona vrata su zatvorena a inaktivaciona vrata otvorena. Aktivaciona vrata se konformaciono menjaju (otvaraju) kada membranski potencijal mirovanja od -90 mV dostigne kritičnu tačku od oko -60 mV . Otvaranjem vrata joni Na^+ pod dejstvom koncentracijskog i električnog gradijenta naglo ulaze u ćeliju. Ovaj proces traje veoma kratko (10.000- ti deo sekunde), nakon čega se zatvaraju inaktivaciona vrata koja zatvaraju ulaz u kanal i zaustavljaju protok Na^+ jona u ćeliju. To dovodi do repolarizacije membrane, a naredno otvaranje aktivacionih vrata i ulazak Na^+ jona u ćeliju se događa kada se membranski potencijal vrati na normalu. Voltažno-kontrolisani Na^+ kanali su odgovorni za inicijaciju i propagaciju akcionog potencijala uglavnom u nervnim, mišićnim i neuroendokrinim ćelijama.

Voltažno-kontrolisani K^+ kanal ima jedna vrata postavljena sa unutrašnjoj strani kanala. U stanju mirovanja vrata su zatvorena i sprečavaju izlazak K^+ jona iz ćelije. Aktivacija i otvaranje vrata usled konformacionih promena proteina na K^+ kanalu je spor proces. Vrata se otvaraju kada potencijal membrane sa -90 mV dostigne $+35 \text{ mV}$. Izlazak K^+ jona iz ćelije potpomaže repolarizaciju i vraća potencijal membrane na vrednost od -90 mV . Voltažno-kontrolisani K^+ kanali se nalaze na membrani skeletnih i glatkih mišićnih ćelija, zatim ćelija srca, endokrinog pankreasa, bubrega, jetre i različitih tipova neurona.



Slika 2.26 Voltažno-kontrolisani Na⁺ i K⁺ kanali. Promena membranskog potencijala određuje elektrostatičku silu koja menja strukturu voltažno-kontrolisanih kanala.

Mehanički kontrolisani kanali su aktivni u nervnom sistemu i nastaju dejstvom mehaničkih stimulusa receptora za dodir, pritisak ili deformitet membrane.

Potencijal mirovanja membrane je razlika električnog potencijala između spoljašnje i unutrašnje strane membrane i rezultat je različite distribucije jona Na⁺, K⁺ i Cl⁻. Vrednost membranskog potencijala u animalnim ćelijama se kreće u rasponu od -10 do -100 mV (milivolti). Značajan je za održavanje osmotskog balansa ćelije jer sprečava povećan ulazak vode u ćeliju zbog većeg osmotskog pritiska intracelularne u odnosu na ekstracelularnu tečnost. U nervnim ćelijama, potencijal mirovanja membrane je osnova za generisanje električnih signala kojima se prenose informacije od jedne do druge nadražljive ćelije.

Nastanak i održavanje mirovnog membranskog potencijala je rezultat delovanja tri procesa:

- 1. Održavanje koncentracionih gradijenata jona na ćelijskoj membrani.** Joni teže stanju ravnoteže, tj. izjednačavanju njihove koncentracije u ćeliji i izvan nje, shodno koncentracionom i električnom gradijentu. Koncentracija jona K⁺ je veća u unutarćelijskoj tečnosti u odnosu na vanćelijsku tečnost, pa joni kalijuma imaju tendenciju da *izađu* iz ćelije olakšanom difuzijom. Koncentracija jona Na⁺ je veća u vanćelijskoj tečnosti u odnosu na unutarćelijsku tečnost, pa joni natrijuma imaju tendenciju da *ulaze* u ćeliju olakšanom difuzijom. Na membranski potencijal utiču zajedno i joni Na⁺ i joni K⁺. U uslovima mirovanja, kada membrana nije nadražena membranski potencijal mirovanja nastaje pasivno, difuzijom kalijumovih jona. Propustljivost jona K⁺ iz ćelije je 50 do 100 puta veća od difuzije Na⁺ jona u ćeliju, jer su u uslovima mirovanja K⁺ kanali otvoreni i aktivniji od skoro potpuno zatvorenih Na⁺ kanala. Kroz otvorene K⁺ kanale pozitivno naelektrisani joni kalijuma izlaze iz ćelije noseći sa sobom pozitivno naelektrisanje i pripajaju se za površinu membrane. Zbog viška pozitivnih jona membrana je sa spoljašnje strane elektropozitivna a unutar ćelije ostaje negativno naelektrisanje. To znači da potencijal membrane u mirovanju u najvećoj meri određuju joni K⁺, i zbog toga se još naziva i kalijumov potencijal.

2. **Prisustvo nedifuzibilnih anjona.** U citosolu, dominantni anjoni su negativno naelektrisani organski molekuli proteina, i ćelijska membrana je nepropusna za ovako velike jone. U stanju mirovanja membrane prisustvo nedifuzibilnih anjona omogućava uspostavljanje polarnosti membrane. Ova pojava se naziva *Donanov efekat* i predstavlja ravnotežu između difuzibilnih jona koji prolaze kroz membranu i nedifuzibilnih, potpuno nepropustljivih molekula proteina. Tokom difuzije kalijumovih jona kroz ćelijsku membranu dolazi do povećanog kretanja anjona proteina. Pošto zbog svoje veličine ne mogu difundovati, pozicioniraju se sa unutrašnje strane membrane. Negativno naelektrisani anjoni ne dozvoljavaju izašlim jonima kalijuma da se udalje od površine membrane i time uspostavljaju ravnotežni potencijal za dati jon.

3. **Aktivnost enzima adenozin-trifosfataze (ATP-aze).** Natrijum – kalijum ATP-aza je enzim koji hidrolizuje ATP i pomoću oslobođene energije prenosi jone u određenom smeru, nezavisno od njihove koncentracije ali najčešće uz gradijent koncentracije. Uloga Natrijum – kalijum ATP-aze je indirektna i ogleda se u ponovnom uspostavljanju potencijala membrane nakon ekscitacije (radraženja) ćelijske membrane.

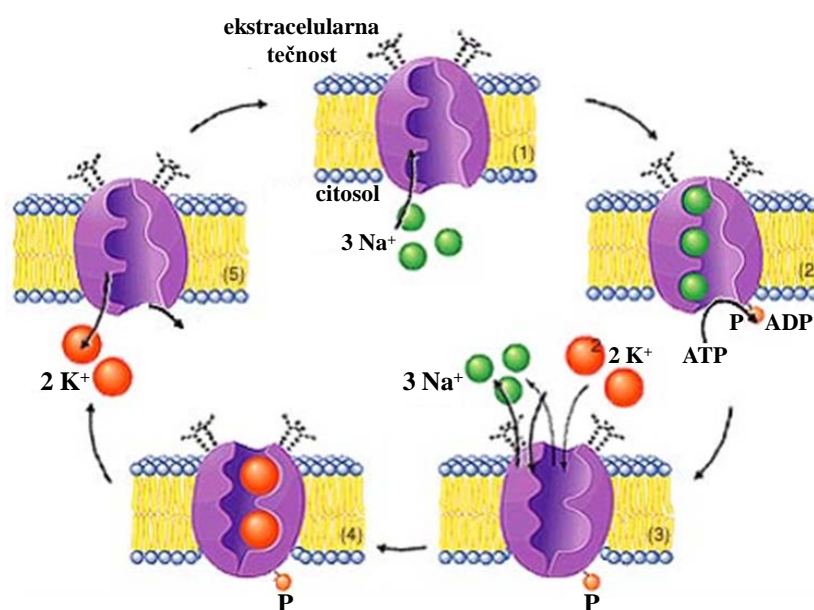
Jonske pumpe u membrani

Ćelija poseduje mehanizme kojima održava koncentracioni gradijent i migraciju različitih jona sa obe strane membrane. Na primer, nisku koncentraciju Na^+ u citosolu održava specifični transportni protein u membrani, koji ispumpava Na^+ iz ćelije. Pored toga, kretanje Na^+ iz sredine manje u sredinu veće koncentracije zahteva suprotavljanje električnoj sili koja privlači pozitivne jone u ćeliju. Posledično, potrebna je velika količina energije da ispumpa Na^+ iz ćelije i u tu svrhu pumpa koristi energiju dobijenu hidrolizom ATP. Hemijska energija deponovana u molekulu ATP se oslobađa i služi za aktivni transport jona kroz ćelijsku membranu. Jonske pumpe utroše između 10 i 40% raspoložive energije ATP u zavisnosti od tipa ćelije, a ispumpavanje jona Na^+ iz ćelije je sa aspekta količine potrebne energije najzahtevniji proces. Visoka koncentracija jona K^+ u citosolu se održava zbog toga što pumpa transportuje K^+ u ćeliju istovremeno sa ispumpavanjem jona Na^+ iz ćelije. Usled negativnog naelektrisanja unutrašnje strane membrane, elektrohemijski gradijent za K^+ je nizak, i potrebna količina energije za transport K^+ jona u ćeliju je mala.

Natrijum-kalijum pumpa (Na^+/K^+ pumpa) je oblik primarnog aktivnog transporta jona kroz ćelijsku membranu koji se kreću iz sredine sa manjom u sredinu sa većom koncentracijom pomoću molekula nosača i uz potrošnju energije. Na^+/K^+ pumpa suprotno koncentracijskom gradijentu ispumpava jone Na^+ iz ćelije u spoljašnju sredinu i ubacuje jone K^+ u ćeliju. Na^+/K^+ pumpa je enzim ATP-aza jer energiju troši direktnom hidrolizom ATP-a na ADP i P, što znači da ima ATP-aznu aktivnost.

Proteini koji grade Na^+/K^+ pumpu imaju tri ključna dela:

- na ekstracelularnom (vanćelijskom) kraju dva mesta za vezivanje jona kalijuma (K^+)
- na citoplazmatskoj strani tri mesta za vezivanje jona (Na^+)
- deo koji ispoljava ATP-aznu aktivnost



Slika 2.27 Na^+/K^+ pumpa održava odgovarajuće koncentracije jona Na^+ i K^+ u ćeliji - isumpava 3 jona Na^+ iz ćelije i upumpava u ćeliju 2 jona K^+ (nasuprot gradijentu koncentracije). Ovaj proces je moguć samo uz utrošak energije hidrolizom ATP-a na proteinskom kanalu za transport natrijuma i kalijuma, koji pri tom menja svoju konformaciju.

Mnogi joni i veliki molekuli transportuju se kroz ćelijsku membranu suprotno koncentracijskom gradijentu uz pomoć Na^+ jona. Ćelijska membrana takođe sadrži i druge tipove jonskih pumpi, npr. ATP – pumpa za transport Ca^{2+} iz ćelije. Koncentracija Ca^{2+} jona je znatno niža u citosolu u odnosu na ekstracelularnu tečnost. Ca^{2+} pumpa funkcioniše tako što koristi energiju indirektno, tj. troši energiju elektrohemijskog gradijenta Na^+ jona da bi transportovala Ca^{2+} iz ćelije (ovo je primer sekundarnog aktivnog transporta).

Akcioni potencijal

Nervni sistem obezbeđuje primanje nadražaja iz spoljašnje sredine i njihovo prenošenje do efektorih organa – mišića, žlezda i drugih unutrašnjih organa. Nervi imaju ulogu prenosilaca informacija sa receptora prema nervnim centrima i obrnuto, od nervnih centara prema efektorima. Funkcionisanje nervnog sistema karakterišu dve činjenice: prenos informacija je veoma brz i odigrava se najčešće na velikoj udaljenosti. Sposobnost brzog prenosa informacija u nervnom sistemu omogućava *akcioni potencijal*.

Akcioni potencijal predstavlja odgovor na odgovarajući stimulus (nadražaj) i karakterističan je za ekscitabilne ćelije. Sposobnost stvaranja elektro-hemijskog impulsa ćelije ili vlakna naziva se ekscitabilnost. Suština funkcionisanja akcionog potencijala je u brzim i kratkotrajnim promenama potencijala membrane od negativne vrednosti u stanju mirovanja do pozitivne vrednosti tokom ekscitacije, a zatim se potencijal membrane vraća na vrednost u mirovanju. Za vreme akcionog

potencijala, membranski potencijal dostiže pozitivnu vrednost u vremenu od 0,5 ms (0,0005 s) a električni impuls putuje kroz nervno vlakno brzinom većom od 100 m/s.

U principu, akcioni potencijal različitih ćelija ima uglavnom iste karakteristike. Razlika u prenosu informacija kroz nervno vlakno je u broju akcionih potencijala i vremenskom intervalu između njih. U mišićnim ćelijama, akcioni potencijal pokreće lanac događaja koji će dovesti do kontrakcije ćelija. I neke endokrine ćelije koje sintetiziraju peptidne hormone, imaju sposobnost da generišu akcioni potencijal i time kontrolišu sekreciju.

Ekscitabilne ćelije koje imaju sposobnost da generišu akcioni potencijal imaju specijalne jonske kanale permeabilne za Na^+ ili Ca^{2+} . Kanali sadrže vrata koja se otvaraju i zatvaraju, a akcioni potencijal započinje kada su vrata otvorena. Koncentracija Na^+ i Ca^{2+} je veća izvan ćelije nego u citosolu, i otvaranjem vrata na jonskim kanalima pozitivni joni prolaze kroz membranu i ulaze u ćeliju. Posledično, potencijal membrane je sve manje negativan i konačno postaje pozitivan. Sa druge strane, kretanje K^+ jona iz ćelije vraća membranski potencijal na normalu negativnu vrednost.

Akcioni potencijal predstavlja bioelektrični prag razdraženja prilikom čega dolazi do brzih i prolaznih promena membranskog potencijala mirovanja.

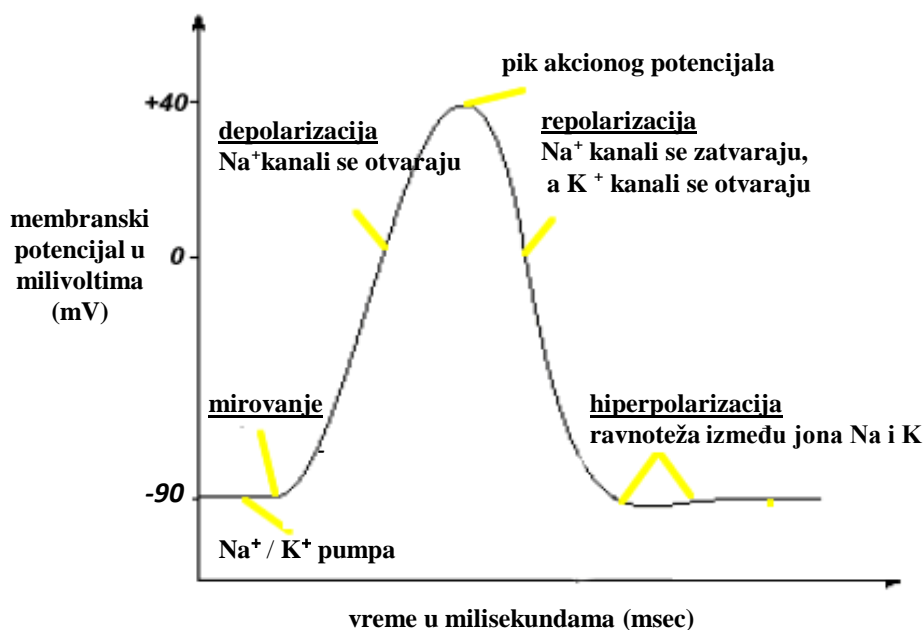
Stadijumi akcionog potencijala:

- *Mirovanje* je uobičajeno stanje membrane kada membranski potencijal iznosi između -70 i -90 mV (kalijumov potencijal)
- *Depolarizacija* je stanje membrane kada se naglo poveća propustljivost za Na^+ jone (od 500 do 5000 puta), otvaranjem dodatnih natrijumovih kanala na membrani. Na^+ joni ulaze u ćeliju povećavajući membranski potencijal do +30 mV (natrijum zavisni potencijal).
- *Repolarizacija* je stanje membrane kada dolazi do smanjenja membranskog potencijala, tj. vraćanje u stanje mirovanja. Na kraju procesa depolarizacije Na^+ kanali se zatvore, a K^+ kanali otvore i K^+ joni pojačano difunduju iz ćelije. Zatvaranje inaktivacionih vrata Na^+ kanala teče mnogo sporije i dovodi do zatvaranja Na^+ kanala, a provodljivost za Na^+ se vraća ka nuli. Permeabilitet za K^+ jone raste, depolarizacija sporo otvara K^+ kanale i povećava provodljivost za K^+ , čak do višeg nivoa nego u mirovanju. Efekat zatvaranja Na^+ kanala i otvaranje K^+ kanala povećava provodljivost za K^+ i izlazak kalijumovih jona iz ćelije što dovodi do repolarizacije membranskog potencijala. (kalijum zavisni potencijal).
- Do uspostavljanja membranskog potencijala na normalu negativnu vrednost dolazi aktivnošću Na^+/K^+ pumpe koja ispumpava 3 jona Na^+ iz ćelije i upumpava 2 jona K^+ u ćeliju. Kada pumpa uspostavi normalnu distribuciju Na^+ i K^+ , njena aktivnost prestaje.

Ca^{2+} zavisni akcioni potencijal. Voltažno-kontrolisani Ca^{2+} kanali su zajednički u ćelijskim membranama nervnih završetaka, glatkim mišićnim ćelijama, ćelijama srčanog mišića i nekim tipovima endokrinih ćelija. Osobina ovih kanala je mnogo sporije otvaranje i aktiviranje akcionog potencijala u odnosu na Na^+ kanale, što je posebno izraženo u srčanim mišićnim ćelijama.

Svojstvo Na^+ zavisnog potencijala je brza transmisija informacija na velikim udaljenostima kroz nervna i skeletna mišićna vlakna. Međutim, akcioni potencijal se prostire samo duž ćelijske membrane i ne može se širiti i izazvati reakcije u citoplazmi. Promene intracelularne koncentracije Na^+ i K^+ jona su suviše male da bi funkcionisale kao signal unutar ćelije. Ca^{2+} zavisni akcioni potencijal omogućava povećanje koncentracije Ca^{2+} u citosolu, jer bi inače nivo ovih jona bio ekstremno nizak. Ca^{2+} kanali se nalaze na onim mestima ćelijske membrane gde Ca^{2+} ima ulogu signalnog molekula. Visoka koncentracija Ca^{2+} u citosolu i svojstvo stvaranja akcionog potencijala, omogućava kontrakciju ćelija glatkih mišića, sekreciju endokrinih ćelija i oslobađanje neurotransmitera iz nervnih terminala. Na^+ i Ca^{2+} kanali se često nalaze zajedno u ćelijskoj

membrani. U srčanim mišićnim ćelijama akcioni potencijal nastaje otvaranjem brzih Na^+ kanala i sporih Ca^{2+} kanala, koji se sporije otvaraju ali ostaju otvoreni nekoliko desetih delova sekunde.



Slika 2.28 Stadijumi akcionog potencijala

Mehanizam nastanka akcionog potencijala karakteriše nekoliko pravila:

- *akcioni potencijal funkcioniše na principu "sve ili ništa"*. Ako je intenzitet spoljašnjeg nadražaja iznad praga nadražaja i dovoljnog vremena trajanja, amplituda akcionog potencijala je maksimalna.
- *brzina i amplituda akcionog potencijala*. Od mesta nastanka akcioni potencijal se širi dužinom čitave membrane ne smanjujući brzinu i amplitudu.
- *refraktarnost membrane*. Za vreme trajanja akcionog potencijala membrana se nalazi u stanju refraktarnosti (nenadražljivosti) i nije prijemčiva za novi nadražaj. Tek nakon završetka prethodnog, može doći do nastanka novog akcionog potencijala.

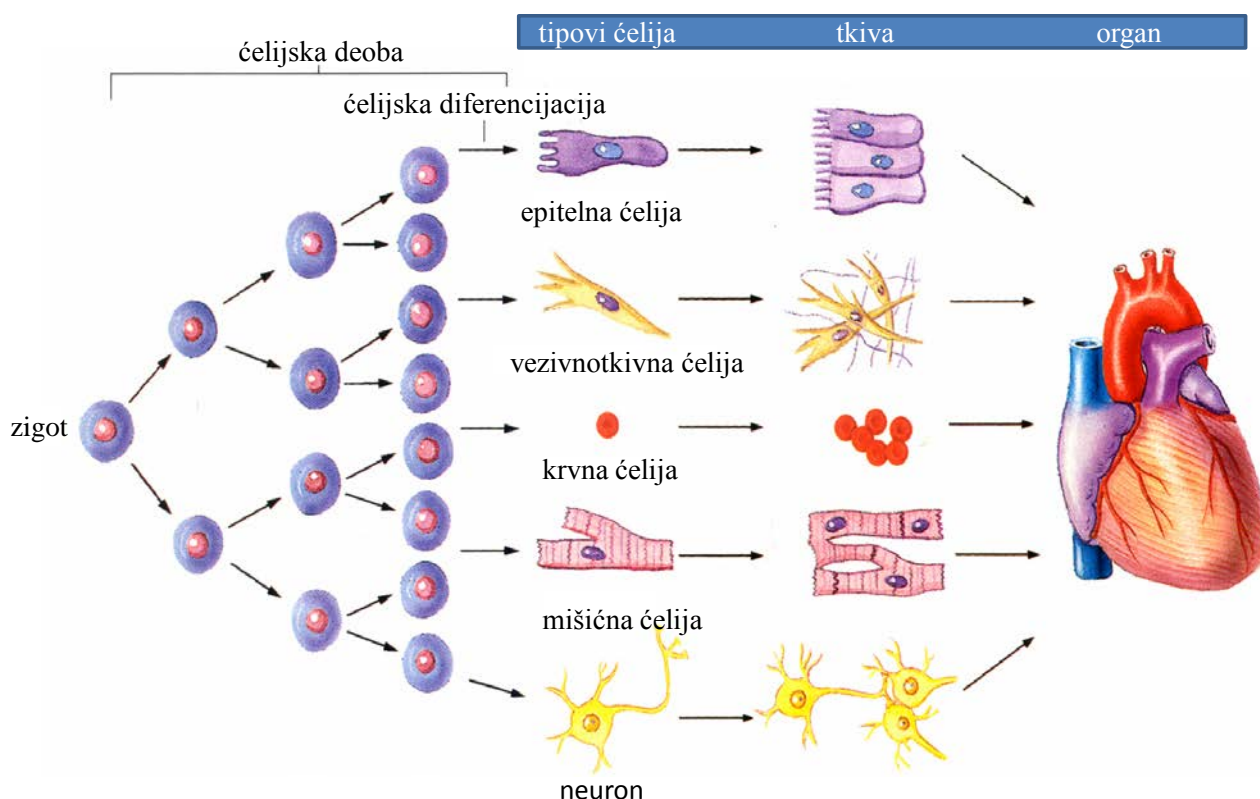
Tkiva

Stvaranje organizma počinje iz jedne ćelije, oplodene jajne ćelije ili zigota. Nakon fertilizacije, nastaje razvoj nove individue deobom ćelija i zigot se uzastopnim deobama deli na dve, četiri, osam i više ćelija. Uporedo sa ovim procesom odvija se i *diferencijacija ćelije* kojom se različiti tipovi ćelija menjaju morfološki i fiziološki, čime se specijalizuju sa obavljanje određenih funkcija. U ovom procesu, jednoćelijski zigot se razvija u višćelijski organizam sa oko 200 različitih tipova ćelija.

Ćelije istog ili sličnog embrionalnog porekla mogu da formiraju veće funkcionalne jedinice. Skupovi sličnih vrsta ćelija koje obavljaju iste ili slične funkcije nazivaju se *tkiva*. Različiti tipovi tkiva formiraju telesne strukture ili organe, kao što su pluća, srce, bubrezi, jetra. Organi se sastoje od nekoliko vrsta tkiva zastupljenih u raznim proporcijama i oblicima; omotači, slojevi, tube,

snopovi, trake. Funkcionalno povezivanje organa čini organski sistem, kao što je npr. cirkulatorni, respiratorni, digestivni sistem. Organski sistemi koordiniraju svoje funkcije i obezbeđuju optimalne uslove za život svih ćelija. Zajedno, organski sistemi formiraju najsloženiju strukturu – organizam.

U svim tkivima ćelije se udružuju u toku embrionalnog razvoja i povezuju u grupe pomoću specifičnih međućelijskih i ćelijsko – matriksnih interakcija. Svaki tip tkiva ima različit obrazac strukturne organizacije adaptirane na njegovu posebnu funkciju, na koju strogo utiču metabolički i/ili mehanički faktori

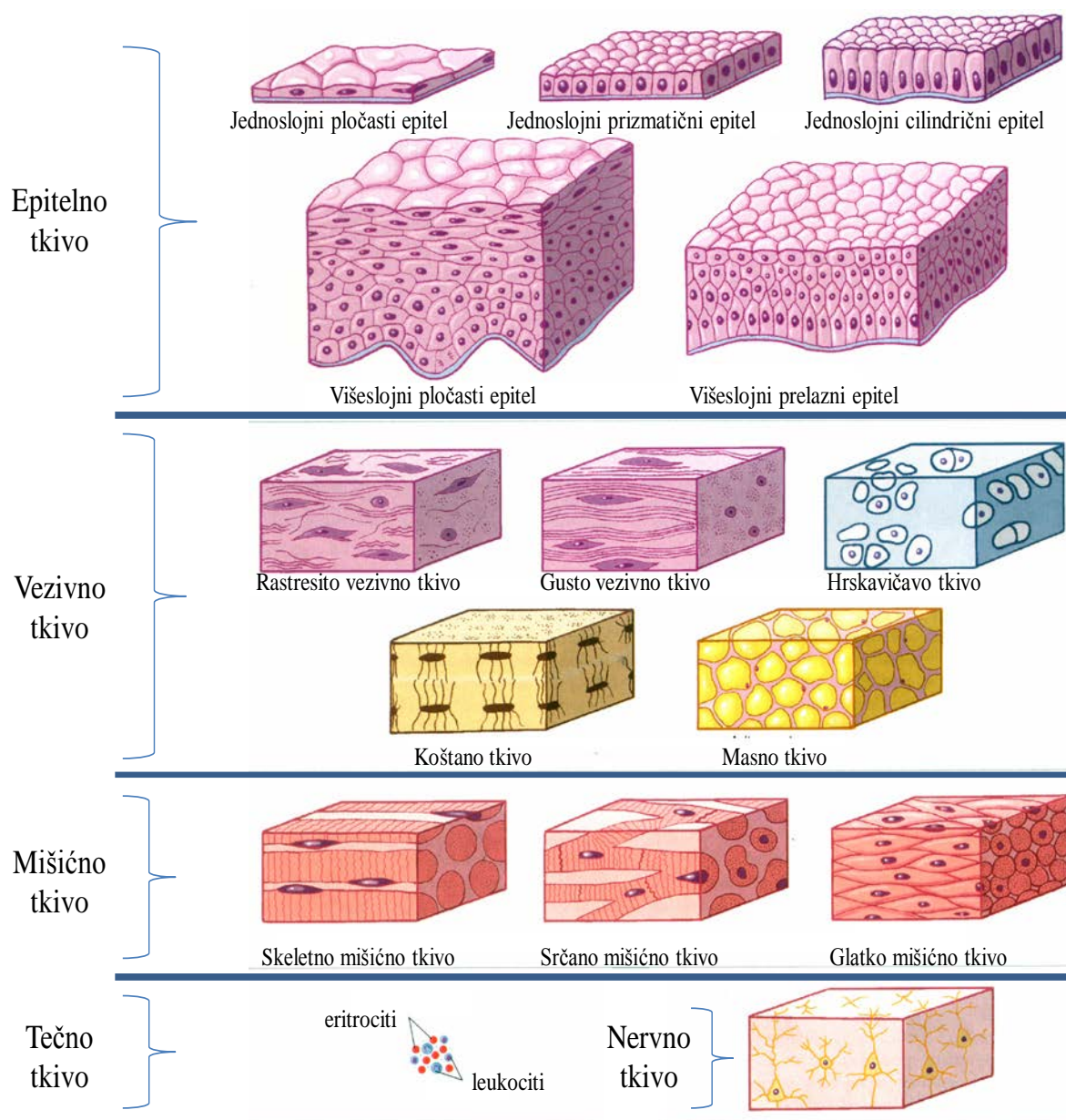


Slika 2.29 Nakon oplodnje i stvaranja zigota dolazi do dalje deobe, diferenciranja ćelija i formiranja različitih tipova ćelija. Ćelije sa istim embrionalnim poreklom se organizuju u tkiva koja formiraju organe, kao što je srce, pluća, bubrezi i jetra. Organi se povezuju u sisteme organa, kao što je kardiovaskularni, respiratorni i digestivni sistem. Brojni organski sistemi, kroz stotine regulatornih mehanizama održavaju homeostazu organizma.

Tkiva se sastoje od ćelija i intercelularnog prostora ispunjenog ekstracelularnim matriksom i tkivnom tečnošću. Ćelije su okružene tkivnom tečnošću preko koje putem krvi i limfe ostvaruju svoje fiziološke potrebe. Primarna funkcija svakog tkiva je adekvatna snabdevenost tkivnim tečnostima. Krv kao tečno vezivno tkivo ima ulogu snabdevanja celularnog i ekstracelularnog prostora sa vodom, hranljivim materijama i kiseonikom i odstranjivanja nepotrebnih metaboličkih produkata. Primarna funkcija limfe je odstranjivanje viška međućelijske ili intersticijske tečnosti sa ćelijskim sastojcima i proteinima iz vezivnog tkiva i i njeno transportovanje nazad u krv. Snabdevenost krvotokom i limfotokom je jedan od ključnih uslova koje svako tkivo mora obezbediti da bi moglo normalno funkcionisati i opstati.

Uobičajena je klasifikacija oko 200 različitih tipova ćelija organizma u pet glavnih grupa tkiva:

- *epitelno tkivo* pokriva površinu tela, oblaže telesne šupljine i učestvuje u građi žlezda
- *vezivno tkivo* sadrži mnogobrojna vezivna vlakna koja čine vezu između nerava, mišića, kostiju, kože, krvnih i limfnih sudova
- *tečno tkivo* unutar krvnih i limfnih sudova raznosi hranljive materije i produkte metabolizma između pojedinih delova tela i doprinosi imunoj odbrani organizma
- *mišićno tkivo* obezbeđuje funkciju kretanja i proizvodnju telesne toplote, omogućava rad srca i kretanje sadržaja u unutrašnjim organima, npr. u gastrointestinalnom traktu
- *nervno tkivo* se sastoji od nervnih ćelija ili neurona, koji imaju sposobnost provođenja nadražaja od čula do centralnog nervnog sistema i obratno



Slika 2.30 Različiti tipovi tkiva

Epitelno tkivo

Epitelno tkivo čini skup ćelija između kojih postoje veoma uski međućelijski prostori sa malo međućelijske tečnosti. Epitelno tkivo je tipično celularno tkivo jer njegovu masu većinom sačinjavaju ćelije. Pokriva spoljašnju i unutrašnju površinu tela. Epiteli formiraju i endokrine i egzokrine žlezde, pa je otuda i podela epitelnog tkiva na dve velike grupe: pokrovni i žlezdani epitel.

Funkcija pokrovnog epitela je da:

- obezbedi fizičku zaštitu tkiva i organa
- reguliše transport supstanci između spoljašnje i unutrašnje sredine organizma
- prima nadražaje iz spoljašnje sredine (epitelno tkivo koje sadrži senzorne ćelije naziva se senzorni epitel)
-

Funkcija žlezdanog epitela je da:

- izgrađuje žlezde sa spoljašnjim (egzokrine) i unutrašnjim (endokrine) lučenjem
- proizvodi i oslobađa sekrete i hormone

Pokrovni i žlezdani epitel je izgrađen od epitelijalnih ćelija poređanih u jednom ili više slojeva. Između epitelnog i vezivnog tkiva nalazi se *bazalna lamina*, izgrađena od tankog dvosloja kolagenih vlakana. Funkcija bazalne lamine je da pruža potporu epitelijalnim ćelijama a ujedno predstavlja selektivnu barijeru za prolaz molekula određene veličine. Razmena materija i gasova između epitelih ćelija i krvi odvija se difuzijom, pošto krvni sudovi ne prolaze kroz bazalnu membranu.

Epitelne ćelije se odlikuju bipolarnom diferencijacijom, što znači da se na ćeliji razlikuje *apikalna*, *lateralna* i *bazalna* površina. Na apikalnoj (slobodnoj) površini se nalaze različite strukture u zavisnosti od vrste i funkcije epitelih ćelija: mikrovili epitela creva, stereocilije u izvodnim kanalima muškog reproduktivnog trakta, kinocilije u respiratornom i ženskom reproduktivnom traktu. Lateralne površine omogućavaju povezivanje ćelija, međućelijsku komunikaciju i membranske međućelijske spojeve (čvrste veze, dezmozomi, pukotinaste veze). Bazalna površina je adhezivnim spojevima proteinskih plakova vezana za bazalnu laminu. Adhezivne veze imaju zaštitnu ulogu u epitelima izloženih delovanju mehaničkih sila kao što su epitel kože, jednjaka, ždrela, rožnjače.

Epiteli se dele na različite tipove u zavisnosti od broja ćelijskih slojeva, veličine i oblika ćelija kao i njihovih funkcionalnih osobina. Prosti epiteli su građeni od jednog sloja ćelija koji naleže na bazalnu membranu a složeni od dva i više slojeva od kojih je samo prvi sloj položen na bazalnu membranu. Prema obliku ćelija dele se na jednoslojni pločasti epitel, jednoslojni prizmatični epitel, jednoslojni cilindrični epitel, jednoslojni višeredni epitel. Prema broju slojeva razlikuje se višeslojni pločasti epitel, višeslojni prizmatični epitel, višeslojni cilindrični epitel, višeslojni prelazni epitel.

Jednoslojni pločasti epitel je građen od tankih, spljoštenih ćelija. Ovaj tip epitela je lociran na mestima gde se odvija intenzivna razmena supstanci i gasova. Oblaže unutrašnju stranu plućnih alveola (respiratorni epitel) i omogućava difuziju O₂ i CO₂. Takođe se nalazi i na unutrašnjoj strani krvnih sudova, naziva se endotel i učestvuje u difuziji između krvi i intersticijalne tečnosti.

Jednoslojni prizmatični epitel oblaže unutrašnje zidove mnogih žlezda s egzokrinom i endokrinom funkcijom. Nalazi se u tubulima bubrega gde ima ulogu u apsorpciji, a u štitnoj žlezdi ima sekretornu funkciju.

Jednoslojni cilindrični epitel izgrađuju više vrsta prizmatičnih cilindričnih ćelija koje mogu imati sekretornu i/ili apsorpcijsku ulogu. Ovaj epitel oblaže unutrašnju površinu creva (apsorptivne ćelije) i želuca (sekretorne ćelije). Razlikuju se dva tipa cilindričnog epitela: sa trepljama - oblaže jajovode i respiratorne puteve i bez treplji – nalaze se u želucu, čije peharaste ćelije luče sluz koja oblaže želudac i štiti tkivo od kiselog sadržaja i enzimske razgradnje.

Jednoslojni višeredni epitel je jednoslojan, jer su ćelije u jednom redu položene na bazalnu membranu, dok se jedra nalaze u više redova. Ovaj tip epitela je karakterističan za sprovodne puteve respiratornog i muškog reproduktivnog trakta.

Višeslojni pločasti epitel se javlja se u dva oblika – sa orožavanjem (na koži, epidermis) i bez orožavanja na sluznicama (usna šupljina, jednjak, materica).

Višeslojni prizmatični epitel i višeslojni cilindrični epitel se nalaze u pljuvačnim žlezdama, vežnjači oka i uretri.

Višeslojni prelazni epitel se nalazi samo u urinarnom traktu. Oblaže mokraćovod, mokraćnu bešiku i početni deo mokraćne cevi. Oblik i broj slojeva ćelija ovog epitela se menja u zavisnosti od stepena rastezanja mokraćne bešike (zato se i naziva prelazni epitel).

Epitelno tkivo ima različite funkcije. Na površini tela ima zaštitnu ulogu, jer se suprotavlja mehaničkim pritiscima. U telesnim šupljinama, svojom glatkom i vlažnom površinom omogućava lako klizanje organa (epitel spoljašnje površine creva). U nekim organima kao što je npr. mokraćna bešika epitel je prilagođen većim promenama površine. Epitelno tkivo ima i sposobnost apsorpcije, naročito epitel crevnih resica. Epitelne ćelije imaju sposobnost sekrecije ili u formi egzokrinih žlezda koje izlučuju svoj sadržaj preko izvodnih kanala u spoljašnju sredinu ili endokrinih žlezda, koje svoje hormone sekretuju direktno u krv.

Epitelno tkivo je veoma otporno na mehaničke pritiske, istežanje i druga dejstva mehaničkih sila. Ova otpornost je omogućena postojanjem unutrašnje potpore strukture (citoskeleta) i čvrste međusobne povezanosti epitelnih ćelija.

Vezivno tkivo

Vezivno tkivo je nosilac građe i funkcije organizma. Postoji više vrsta vezivnog tkiva, veoma različitih u odnosu na građu i funkciju: fibrozno vezivno tkivo, hrskavičavo tkivo, koštano tkivo i masno tkivo. Ono povezuje ćelije, organe i organske sisteme i daje im konačan izgled i mehaničku potporu.

Uloga vezivnog tkiva :

- povezuje ćelije i organe i daje im mehaničku potporu (vezivno tkivo)
- pruža potporu i elastičnost mekim tkivima (hrskavičavo tkivo)
- pruža potporu telu, zajedno sa mišićima omogućava kretanje i štiti vitalne organe (koštano tkivo)
- posreduje između ćelija i krvi u razmeni hranljivih materija i produkata metabolizma

Vezivno tkivo grade tri glavne komponente: ćelije, vlakna i osnovna supstanca. Glavni sastojak vezivnog tkiva je međućelijska supstanca ili ekstracelularni matriks, građen od različitih kombinacija proteinskih vlakana (kolagenih, retikularnih i elastičnih) i osnovne supstance. Osnovna supstanca je hidrofilna, viskozna mešavina anjonskih makromolekula i glikoproteina.

Pored strukturne uloge, molekuli vezivnog tkiva imaju ulogu u deponovanju hormona koji kontrolišu rast i diferencijaciju, a međućelijska supstanca vezivnog tkiva ima ulogu posrednika između ćelija i krvi, preko koje se razmenjuju hranljive materije i produkti metabolizma.

Ćelije vezivnog tkiva su mnogobrojne i imaju različito poreklo i funkciju. Prema funkciji koju obavljaju u organizmu, podeljene su u tri grupe:

- ćelije koje učestvuju u sintezi međućelijske supstance (fibroblasti, osteoblasti i hondroblasti)
- ćelije metabolizma lipida (adipociti)
- ćelije sa odbrambenom ulogom i funkcijom u imunom odgovoru (leukociti, makrofagi i plazma ćelije)

Fibrozno vezivno tkivo. Ćelije fibroznog vezivnog tkiva se nazivaju *fibroblasti*. Vlakna vezivnog tkiva su proteinske strukture. Osnovna supstanca vezivnog tkiva predstavlja ekstracelularni matriks u obliku homogenog viskoznog gela. Sastoji se od mešavine makromolekula, glikoproteina i proteoglikana sa velikom količinom vezane vode. Tkivna tečnost se u vezivnom tkivu nalazi u maloj količini i po svom sadržaju slična je krvnoj plazmi. U osnovi građe vlakana vezivnih tkiva nalaze se molekuli kolagena i elastina. Kolagena i retikularna vlakna izgrađena su od proteina kolagena a elastična vlakna pretežno od proteina elastina.

Kolagen je najzastupljeniji protein u životinjskom telu i čini oko jedne trećine svih proteina organizma. Molekuli kolagena su čvrsto povezani između sebe i formiraju jaka fibrozna vlakna koja tkivu daju čvrstoću, jačinu i fleksibilnost. Kolagen daje čvrstoću i stabilnost tkivu, a osnovna karakteristika njegovih vlakana je fleksibilnost. Za razliku od elastina kolagen se suprostavlja silama istezanja i pritiska.

Rastresito vezivno tkivo ispunjava prostore između mišićnih vlakana, daje podlogu epitelnim tkivima i obavlja limfne i krvne sudove. Tkivo se sastoji od ćelija koje su rastresito razbacane u međućelijskom matriksu.

Gusto vezivno tkivo je građeno je od istih sastojaka kao i rastresito vezivno tkivo, samo što u međućelijskom matriksu preovladavaju vlakna u odnosu na ćelije. Ligamenti i tetive su građeni od gustog vezivnog tkiva. Vlakna mogu biti paralelna (formirano vezivno tkivo u tetivama) ili nepravilno raspoređena (neformirano vezivno tkivo). Gusto vezivno tkivo nije tako savitljivo kao rastresito, ali je mnogo otpornije na delovanje mehaničkih sila.

Elastin daje vezivnom tkivu elastičnost. Elastična vlakna se odlikuju sposobnošću promene dužine – lako se skraćuju, ali se isto tako brzo vraćaju na svoju početnu dužinu. Elastična vlakna su izgrađena od dve komponente, od centralnog regiona u kome je glikoprotein fibrilin i od omotača. Elastin i fibrilin obezbeđuju elastičnost tkiva i nalaze se u plućnom tkivu, krvnim sudovima i koži.

Hrskavičavo tkivo grade ćelije *hondrociti* koji se nalaze u osnovnoj supstanci zajedno sa kolagenim i elastičnim vlaknima. Osnovna supstanca ima sposobnost vezivanja velike količine vode što doprinosi otpornosti hrskavice na mehanička oštećenja. Hrskavičavo tkivo ne sadrži nervna vlakna, krvne i limfne sudove, tako da se ishranjuje difuzijom.

Na osnovu razlike u vrstama vlakana razlikuju se tri tipa hrskavice:

- *hijalina hrskavica* je najčešći tip hrskavice, i sadrži specijalnu vrstu kolagenih vlakana koja daju staklasto – sjajni izgled. Nalazi se na površini zglobova, dušnika i grkljana.
- *elastična hrskavica* sadrži veću količinu kolagenih i elastičnih vlakana od hijaline hrskavice. Veoma je fleksibilna i otporna na mehaničke deformacije. Nalazi se na grkljanu i spoljašnjem uhu.
- *fibrozna hrskavica* je građena od paralelnih snopova kolagenih vlakana između kojih se nalaze vlakna hijaline hrskavice. Ovaj tip hrskavice se nalazi na delovima tela gde zglobovi trpe veliki pritisak (meniskus kolena, međuprostor pubičnih kosti, intervertebralni diskusi).

Koštano tkivo sadrži tri vrste ćelija: *osteoblasti*, proizvode osnovnu supstancu koštanog tkiva; *osteoklasti*, održavaju homeostazu kalcijuma u kostima; *osteociti*, ispunjavaju koštani matriks i učestvuju u razmeni materija. Koštani matriks predstavlja glavnu masu koštanog tkiva koje se sastoji iz organskog i neorganskog dela. Organski deo čini jednu trećinu međućelijske mase tkiva i izgrađen je od koštanih kolagenih vlakana. Neorganski deo grade kalcijumovi i fosfatni joni koji se u obliku kristala talože između koštanog kolagena.

Masno tkivo je specijalizovano vezivno tkivo sa višestrukom ulogom u organizmu. U ćelijama masnog tkiva - *adipocitima* su uskladištene rezerve energije u vidu triglicerida. U središnjem delu adipocita nalaze se trigliceridi i estri holesterola dok se na površini nalazi fosfolipidni jednosloj na koji naležu i sa njim uspostavljaju vezu proteini. Adipociti su metabolički aktivne ćelije, jer se procesi razmene lipida između ćelija masnog tkiva i kapilara neprekidno odvijaju.

U organizmu masno tkivo ima i druge funkcije: oblaže, pridržava i štiti unutrašnje organe poput bubrega ili velikih krvnih sudova, a u koži obezbeđuje termičku zaštitu. U organizmu se razlikuju dva tipa – žuto i mrko masno tkivo. Ove dve vrste masnog tkiva razlikuju se po strukturnim i funkcionalnim odlikama, ali i po lokalizaciji i količinskoj zastupljenosti u organizmu. *Žuto masno tkivo* je dominantan tip koji predstavlja depo energije organizma. Žuto subkutano masno tkivo formira izolacioni sloj koji štiti organizam od gubitka energije. Novorođene životinje mnogih vrsta poseduju *mrko masno tkivo* (miš, pacov, zamorče, kunić, novorođeno jagnje, jare). Mrko masno tkivo je metabolički veoma aktivno i pojačava termogenezu. Stvaranje toplote je regulisano simpatikusnim nervnim sistemom - noradrenalinom (prekursor adrenalina, hormona srži nadbubrežne žlezde). U mrkom masnom tkivu, adipociti sadrže brojne mitohondrije koje oksidativnom fosforilacijom ATP u ADP oslobađaju energiju i direktno je pretvaraju u toplotu. Žuto masno tkivo (termoizolator) i mrko masno tkivo (termoproducent) imaju važnu ulogu u temperaturnoj regulaciji organizma.

Tečno tkivo cirkuliše čitavim organizmom i predstavlja sastavni deo krvi i limfe. Za razliku od ćelija drugih tkiva, ćelije tečnog tkiva nisu čvrsto vezane u osnovnoj supstanci.

Mišićno tkivo

Mišićno tkivo je visokospecijalizovana struktura izgrađena od diferenciranih ćelija koje sadrže kontraktilne proteine – aktin i miozin. Ćelije mišićnog tkiva transformišu hemijsku energiju u mehanički rad. Na osnovu morfoloških i funkcionalnih svojstava razlikuju se tri vrste mišićnog tkiva: skeletno, glatko i srčano tkivo.

Skeletno (poprečnoprugasto) mišićno tkivo izgrađuje skeletnu muskulaturu i građeno je od snopova dugih, cilindričnih ćelija. Njihova kontrakcija nastaje uzajamnim delovanjem tankih aktinskih i debelih miozinskih filamenata.

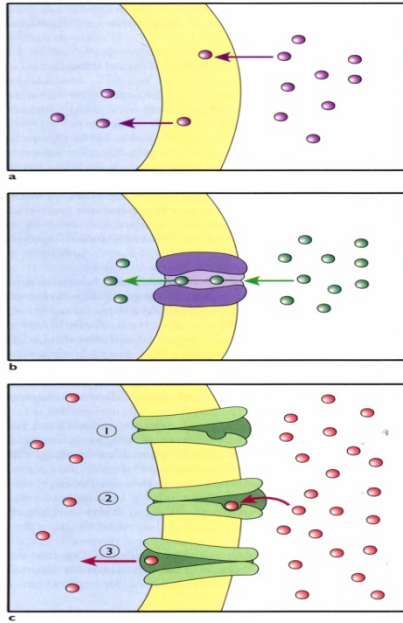
Srčano mišićno tkivo po svojoj građi pripada poprečnoprugastom tipu, s tom razlikom što sadrži prelazne ploče (diskove) koji omogućavaju stalan protok jona između susednih ćelija i prostiranje talasa kontrakcije iz ćelije u ćeliju. Kontrakcije srčanog mišićnog tkiva su snažne, ritmičke i bez uticaja volje.

Glatko mišićno tkivo je izgrađeno od glatkomišićnih ćelija vretenastog oblika. Nalazi se u zidovima unutrašnjih organa digestivnog trakta, materice i jajovoda. Odlikuju se peristaltičkim kontrakcijama slabijeg intenziteta ali dužeg trajanja. Osobine i funkcije mišićnog tkiva su opisane u poglavlju fiziologija mišića.

Nervno tkivo

Nervno tkivo predstavlja visokoorganizovanu strukturu koja čini osnovu centralnog i perifernog nervnog sistema. Primarna funkcija nervnog tkiva je prenos i obrada informacija u cilju održavanja stabilnosti unutrašnje sredine organizma (krvni pritisak, sadržaj kiseonika i ugljen dioksida, nivo hormonalne aktivnosti, pH vrednost) i formiranje obrazaca ponašanja (ishrana, reprodukcija, interakcija sa drugim jedinkama).

Nervno tkivo izgrađeno je od *neurona* i potpornih *glija ćelija*. Neuron je osnovna strukturalna i funkcionalna jedinica nervnog tkiva. Uloga neurona je u primanju, obradi i prenošenju nadražaja (stimulusa) iz spoljašnje sredine ili unutrašnjosti organizma, promenom razlike električnog potencijala između njihovih spoljašnjih i unutrašnjih membrana. Potporne ili glija ćelije obavijaju telo i strukture neurona obezbeđujući im optimalnu sredinu i uslove potrebne za funkcionisanje. Nervno tkivo je detaljno opisano u poglavlju nervnog sistema.



3

FIZIOLOGIJA KRVI

Opšte osobine krvi

Sastav krvi

Eritrociti

Leukociti

Trombociti

Hemostaza

3



Krv i cirkulatorni sistem obezbeđuju brz transport i razmenu materija u sve delove organizma. Krv kontinuirano doprema hranljive materije i kiseonik do svih ćelija organizma a odvodi ugljen dioksid i druge produkte metabolizma do pluća i ekskretornih organa. Voda i disosovane supstance prelaze iz krvi u prostore između ćelija i formiraju intersticijalnu tečnost. Analizom krvi dobijaju se inicijalne i važne informacije o kliničkom stanju organizma. Kod zdravih životinja, fizičko-hemijske osobine i biohemijski sastav krvi su relativno konstantni i variraju u zavisnosti od vrste životinja i funkcionalnog stanja organizma. U veterinarskoj medicini ispitivanje sastava i osobina krvi ima veliki značaj u analizi zdravstvenog statusa životinja.

Krv je tečno vezivno tkivo koje kruži u zatvorenom sistemu krvnih sudova potiskivana snagom srčanih kontrakcija. Krv kičmenjaka je gusta, viskozna, neprozirna tečnost crvene boje, koja ima osobinu da se prilikom dolaska u spoljnu sredinu ili pri ozledi krvnog suda zgruša (koaguliše), prelazeći u elastičnu pihtijastu krvnu grudvu ili koagulum (cruor sanguinis). Krvna grudva (ugrušak) se vremenom skuplja (retrahuje) istiskujući žućkastu tečnost – krvni serum. Koagulacija krvi ima vitalan značaj prilikom povrede tkiva i oštećenja krvnog suda. Ukupna količina krvi čini 5-9 % telesne težine i zavisi od vrste životinja i fiziološkog stanja organizma (goveče 7,7-8,1%; svinja oko 4,6%; konj oko 9,8%).

Krv se sastoji od krvne plazme i uobličjenih krvnih elemenata-krvnih ćelija koje se nalaze u suspenziji. Plazma je deo ekstracelularne tečnosti a tečnost u ćelijama predstavlja intracelularnu tečnost. Krvna plazma čini oko 55 % krvi a krvne ćelije 45 procenata.

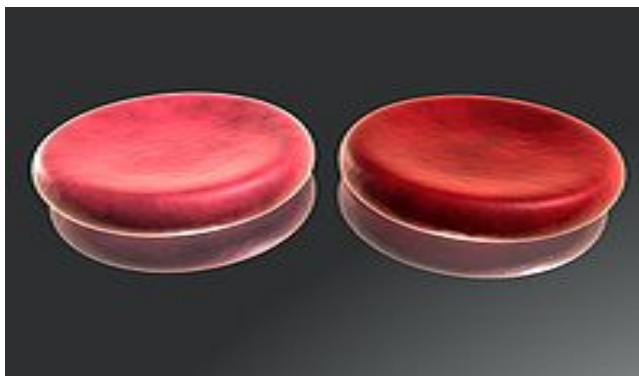
Krv ima nekoliko važnih fizioloških funkcija:

- *Humoralna korelacija* predstavlja uzajamno funkcionalno povezivanje svih organa u jedinstvenu celinu. Konstantnost sastava i dinamičke ravnoteže krvi i ekstracelularnih tečnosti je važan homeostatski faktor sa ciljem održavanja stabilnosti unutrašnje sredine. Održavanje homeostaze obezbeđuju fiziološki procesi – difuzija, dijaliza, osmoza, koloidno-osmotski pritisak, aktivni transport, kao i mehanizmi nervne i hemijske regulacije.
- *Transportna funkcija*. Krv je sredina koja prenosi hranljive materije (proteine, ugljene hidrate, masti, vitamine, mineralne materije) od organa za varenje hrane ili depoa hranljivih materija organizma, do ćelija pojedinih organa a odnosi produkte metabolizma (ureju, mlečnu kiselinu, mokraćnu kiselinu, ugljen-dioksid itd.) do organa u kojima se vrši hemijsko razlaganje ili njihovo izlučivanje. Pored toga, krv prenosi hormone i druge aktivne supstance organizma.
- *Termoregulacija*. U složenom procesu regulisanja telesne temperature krv ima značajnu ulogu u procesima termoregulacije. U organima gde je promet materija intenzivan (mišići, jetra) oslobađa se velika količina toplotne energije, koja prelazi u krv i krvotokom se raznosi u sve delove organizma a sa površine tela jedan deo se stalno gubi zračenjem ili isparavanjem. Pored toga, temperatura krvi deluje nadražajno na termoregulacioni nervni centar.
- *Zaštitna uloga* krvi se ogleda u odstranjivanju krajnjih (štetnih) proizvoda metabolizma, održavanju koncentracije vodonikovih jona, osmotskog pritiska i ostalih fizičko-hemijskih konstanti organizma. Sem toga, bela krvna zrnca i antitela učestvuju u odbrani organizma od mikroorganizama i drugih stranih supstanci koje prodiru u organizam.

Opšte osobine krvi

Boja krvi. Crvena boja krvi potiče od najvažnijeg sastojka eritrocita – hemoglobina. Arterijska krv je svetlo crvene boje jer sadrži oksihemoglobin (hemoglobin vezan sa kiseonikom – O₂Hb). Venska krv je tamno crvene boje zbog smanjenog procenta oksihemoglobina a povećanog sadržaja hemoglobina. Krv je neprozirna čak i u tankom sloju, sve dok se u njenim eritrocitima nalazi hemoglobin.

Specifična težina krvi. Zavisi od broja eritrocita i količine hemoglobina u njima, kao i od količine proteina i soli u krvnoj plazmi. Varijabilnost specifične težine javlja se kod uzimanja hrane, vode, gubitka tečnosti, iskrvavljenja i anemije.



Slika 3.1 Boja krvi. Arterijska krv je svetlocrvene boje jer sadrži oksihemoglobin. Izgled eritrocita u arterijama kada raznosi kiseonik od pluća do tkiva (levo). Venska krv je tamno crvene boje zbog smanjenog procenta oksihemoglobina a povećanog sadržaja hemoglobina. Izgled eritrocita u venama kada vraća ugljen-dioksid do pluća (desno).

Viskoznost krvi. Zavisi od broja eritrocita, sadržaja vode i količine rastvorenih materija u plazmi. Krv ima veću viskoznost od vode i pri proticanju kroz kapilarne sudove pokazuje znatno veće trenje. Viskoznost krvi se kreće u vrlo širokim granicama – od 4,2 do 5,9. Viskoznost seruma domaćih životinja iznosi 1,6 – 2,0.

Osmotski pritisak i osmotska koncentracija. Životna sposobnost ćelija zavisi od održavanja stalne osmotske ravnoteže između unutrašnjosti ćelija i njihove okolne tečnosti. Krv održava osmotsku koncentraciju u prilično uskim granicama. Svaka značajnija promena koncentracije između međutkivne tečnosti i unutrašnjosti ćelija, dovodi do promena u strukturi samih ćelija. Izmenama soli i vode između tkiva i krvi, moguće je u kratkom vremenskom roku izjednačiti poremećenu ravnotežu u koncentraciji soli (osmoregulacija). Pri tome, poseban značaj ima hidrataciona sposobnost plazminih proteina (serum – albumina), odnosno sposobnost plazme da u slučaju potrebe zadrži različitu količinu vode. Osmotski pritisak krvi zavisi od elektrolita krvne plazme, prvenstveno natrijum-hlorida.

Onkotski ili koloido-osmotski pritisak. Osmotski pritisak proteina i drugih koloida plazme, naziva se koloido-osmotski ili onkotski pritisak. On teži da zadrži tečnost unutar krvnih sudova.

Elektrohemijska reakcija. Elektrohemijska reakcija krvi je slabo bazna odnosno skoro neutralna (pH 7,3-7,5). Krvna plazma je malo alkalnija od eritrocita, dok venska krv ima nešto niži pH od arterijske. Reakcija krvi izražava se vrednošću pH koja predstavlja negativan logaritam koncentracije jona vodonika. Krv održava svoju pH vrednost u vrlo uskim granicama, iako u nju stalno dolaze kiseli i alkalni sastojci hrane kao i kiseli metabolički proizvodi: ugljena, mlečna, pirogroždana, fosforna, sumporna i mokraćna kiselina. Zahvaljujući puferskim sistemima krvi i funkciji pluća, bubrega i jetre, krv uspeva da sačuva stalnost elektrohemijske reakcije (izohidrija).

Puferski sistem. Puferima se nazivaju supstance koje svojim prisustvom sprečavaju promenu elektrohemijske reakcije rastvora. Najvažniji pufer krvne plazme je bikarbonatni pufer koji se sastoji od natrijum-bikarbonata i ugljene kiseline u odnosu 20:1. Puferski sistem ima ulogu da ublaži promenu sredine, bez obzira da li na njega deluju kiseline ili baze a kao proizvodi tih reakcija nastaju jedinjenja sa daleko slabijom disocijacionom moći od kiselina ili baza kojima se delovalo na sistem. Belančevine kao amfoterna jedinjenja imaju veoma značajnu pufersku ulogu. Pomoću amino grupa belančevine reaguju kao baze, vezujući se sa kiselinama u acidalbuminate a pomoću karboksilnih grupa reaguju kao kiseline neutrališući baze, gradeći alkalialbuminate.

Sistem hemoglobin-oksihemoglobin je najvažniji puferski sistem krvi. Hemoglobin u plućima labavo vezuje kiseonik i pretvara se u oksihemoglobin koji je jača kiselina od samog hemoglobina.

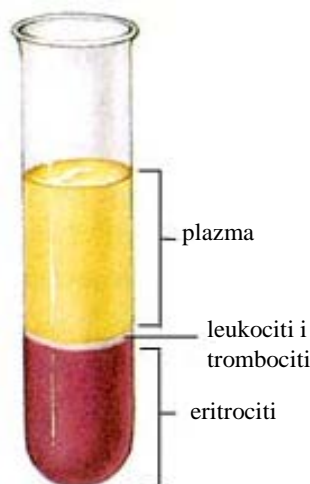
To znači da oksihemoglobin koji nastaje u plućima, kao jača kiselina istiskuje ugljen-dioksid iz njegovih alkalnih soli i sa tim alkalijama gradi svoje soli. U tkivnim kapilarima, gde oksihemoglobin otpuštajući kiseonik prelazi u hemoglobin (slabiju kiselinu), usled manje disocijacije oslobađa alkalije za koje se vezuje ugljen-dioksid gradeći bikarbonate. Ovim procesom sprečava se promena pH vrednosti u venskoj krvi, iako u nju stalno dospeva velika količina ugljen-dioksida kao proizvod oksidacionih procesa u ćelijama. Zbog toga je promena pH vrednosti arterijske i venske krvi veoma mala.

Alkalna rezerva. Alkalna rezerva krvi je količina alkalija neorganskih i organskih pufera koja se može iskoristiti za neutralisanje kiselina, a da se pri tome pH vrednost krvi ne menja. Izražava se brojem ml CO₂ na 100 ml krvne plazme i predstavlja zapreminu ugljen-dioksida koji se sa jačom kiselinom može istisnuti iz uzorka krvne plazme. Oko 95% istisnutog CO₂ potiče iz bikarbonata krvne plazme, a ostatak je vezan za plazmine proteine ili je fizički rastvoren u plazmi. Zbog toga se može reći da alkalna rezerva predstavlja količinu CO₂ vezanu za bikarbonate plazme.

Sedimentacija eritrocita. Krv predstavlja stabilnu suspenziju crvenih krvnih zrnaca, koji se tokom stajanja postepeno talože i odvajaju od krvne plazme. Do ubrzane sedimentacije eritrocita kao fiziološke pojave dolazi za vreme graviditeta i kod niza akutnih i hroničnih oboljenja i nekih patoloških stanja. Promena brzine sedimentacije se zbog toga koristi prilikom procenjivanja zdravstvenog statusa životinja.

Hematokrit. Krvne ćelije se mogu lako izdvojiti iz plazme centrifugiranjem krvi u posebno graduisanim epruvetama ili kapilarnim cevčicama. Izdvajanje krvnih ćelija iz plazme nastaje usled njihove različite specifične težine. Pri tome se izdvajaju tri frakcije: eritrociti se zbog najveće specifične težine talože na dnu epruvete, iznad se nalazi uzan beli rastresit sloj leukocita i trombocita, a prema vrhu epruvete se izdvaja krvna plazma. *Hematokrit* predstavlja odnos između zapremine plazme i krvnih ćelija i uobičajeno se izražava u procentima. Određuje na osnovu zapremine eritrocita, a *hematokritska vrednost* predstavlja zapreminski procenat eritrocita u krvi, proporcionalan broju, veličini i sadržaju hemoglobina u njima. Na primer, ako litar krvi sadrži 0.3 l eritrocita, hematokritska vrednost je 0,3 l/l ili 30%.

Normalna hematokritska vrednost kod ljudi i nekih vrsta domaćih životinja u proseku iznosi 40% (35-46%) i nešto je veća kod životinja muškog pola. Varijacije hematokrita između nekih vrsta životinja nastaju zbog razlike u broju eritrocita po jedinici zapremine i razlike u veličini ćelija. Koze imaju blizu dva puta više eritrocita u jedinici zapremine nego psi, ali je njihov hematokrit uprkos tome značajno niži jer su eritrociti psa dva puta veći. Vrednost hematokrita varira i kod zdravih individua istih vrsta domaćih životinja i zavisi od mnogo faktora: geografskog područja uzgajanja (klima, nadmorska visina), ishrane, telesne aktivnosti i dr. Hladnokrvne (teške) rase konja imaju niži hematokrit u odnosu na punokrvne rase konja. U principu, povećana aktivnost je obično praćena većim brojem eritrocita. Za vreme intenzivnih fizičkih aktivnosti hematokrit u konja čistih rasa se povećava sa 45% na čak 65%. Povećanje hematokrita za vreme fizičke aktivnosti nastaje usled pojačane aktivnosti simpatikusa, koji mobilizuje eritrocite iz slezine i delova kardiovaskularnog sistema. Kod drugih vrsta domaćih životinja (goveda, ovce) variranje vrednosti hematokrita je malo.



Slika 3.2 Centrifugiranjem krvi krvna plazma se izdvaja na površinu, eritrociti se talože na dnu a leukociti i trombociti se nalaze u uzanom sloju između njih.

Sastav krvi

Krv se sastoji iz krvne plazme i krvnih ćelija – eritrocita (crvenih krvnih zrnaca), leukocita (belih krvnih zrnaca) i trombocita (krvnih pločica). Krvne ćelije se nalaze u krvnoj plazmi u suspenziji. Neorganski sastojci krvi su voda i mineralne soli.

Voda čini 4/5 težine krvi, puna krv sadrži 77-82% vode, plazma 90-92%, a eritrociti 60-67%. Može se podeliti na ekstracelularnu vodu ili vodu krvne plazme i intracelularnu vodu u krvnim ćelijama, najvećim delom u eritrocitima. S obzirom na njenu funkciju u krvi, razlikujemo slobodnu vodu koja predstavlja rastvarač i prenosilac materija iz krvi u tkiva i obratno, i vezanu vodu koju koloidno-osmotskim pritiskom drže vezanu za sebe hidrofilne belančevine krvne plazme, u prvom redu serumalbumini.

Neorganske soli. Od katjona najviše ima natrijuma (u krvnoj plazmi) i kalijuma (u eritrocitima). Od anjona najviše je zastupljen hlorid (u plazmi i eritrocitima), bikarbonati kao važni regulatori elektrohemijske reakcije i neorganski i organski fosfati.

Organski sastojci krvi. Proteini čine oko 1/5 težine krvi, naročito eritrociti koji sadrže hemoglobin. Grupa azotnih jedinjenja se jednim imenom nazivaju preostali ili nebelančevinski azot: amonijak, ureja, kreatin, kreatinin, polipeptidi, aminokiseline. Od bezazotnih sastojaka krvi najvažniji su ugljeni hidrati (glukoza) i lipidi (neutralne masti, masne kiseline, holesterol i fosfolipidi-lecitin, kefalin, sfingomijelin).

Krvna plazma i krvni serum

Krv sadrži ekstracelularnu tečnost i ćelije. Ekstracelularna tečnost krvi se naziva *krvna plazma*, i sadrži oko 92% vode, 7% proteina i 1% ostalih supstanci. Krvna plazma je bezbojna ili svetlo žuta krvna tečnost bez uobličjenih (ćelijskih) elemenata krvi. U krvnoj plazmi se nalaze disosovane organske i neorganske supstance.

Voda. Oko 90% krvne plazme čini voda, najvećim delom kao slobodna voda a jedan deo je vezan za serumalbumine.

Neorganske soli. Natrijum-hlorid je najvažniji regulator stabilnosti osmotskog pritiska krvne plazme, a njegov hlor služi za sintezu hlorovodonične kiseline u želudcu. Takođe, ima ulogu u regulisanju acido-bazne ravnoteže i aktivaciji nekih enzima. Natrijum-karbonat ima ulogu u regulisanju elektrohemijske reakcije krvne plazme. Kalijumove soli utiču na bubrenje koloida, propustljivost ćelijske membrane, razdražljivost nerava, mišića i mišićnu kontrakciju. Kalcijum učestvuje u koagulaciji krvi a kao antagonist kalijuma smanjuje propustljivost ćelijske membrane i nervno-mišićnu razdražljivost. Od ostalih neorganskih soli krvna plazma sadrži magnezijum, hloride, bikarbonate, fosfate i sulfate.

Organski sastojci. Celokupna količina proteina u krvi iznosi 7-8%. Prosti proteini plazme čine fibrinogen, serum-albumini i serum-globulini, a složeni alfa i beta-lipoproteidi i glikoproteidi. Fibrinogen je protein krvne plazme koji učestvuje u procesu koagulacije krvi. Pod dejstvom trombina rastvoreni fibrinogen pretvara se u nerastvorljivi fibrin. Serum-albumini su najstabilniji hidrofилni proteini koji čine $\frac{3}{4}$ ukupnog koloido-osmotskog pritiska krvne plazme. Imaju važnu fiziološku ulogu u regulisanju prometa vode, kao i neorganskih i organskih sastojaka seruma. Serum-globulini su proteini različite rastvorljivosti i sa različitim izoelektričnim tačkama. Na osnovu rastvorljivosti dele se na grupu nerastvorljivih euglobulina i rastvorljivih pseudoglobulina. Na osnovu elektroforetske pokretljivosti dele se na alfa, beta i gama globuline. Gama-globulini su antitela krvi i zajedničkim imenom se nazivaju imunoglobulini (Ig). Dele se u više klasa: Ig G, Ig A, Ig M, Ig D i Ig E.

Najveći deo (oko 80%) plazminih proteina sintetiše se u jetri, kao što su albumini, fibrinogen, protrombin, alfa, beta globulini i glikoproteidi seruma. U limfnim čvorovima, slezini, koštanoj srži i drugim ćelijama retikuloendotelnog sistema stvaraju se gama-globulini.

Bezazotni sastojci krvne plazme su ugljeni hidrati (glukoza), lipidi (holesterol, lecitin, kefalin, sfingomijelin), fermenti, hormoni i vitamini.

Krvni serum je bistra žućkasta tečnost koja ostaje posle zgrušavanja krvi. Razlika između krvne plazme i seruma je u tome što plazma sadrži fibrinogen, protrombin i druge faktore koagulacije a u serumu ih nema, jer je prilikom formiranja seruma fibrinogen uklonjen u obliku fibrina a protrombin se transformiše u trombin.

Eritrociti

Crvena krvna zrnca u krvi sisara su ćelije bez jedra, bikonkavnog oblika, meka, savitljiva, elastična, promenljivog oblika, što im omogućava da lako prolaze kroz kapilare. Prečnik eritrocita u domaćih životinja varira između 4 i 8 μm (0,004-0,008 mm). Broj eritrocita u jedinici zapremine krvi domaćih životinja je veoma različit, a pored toga i u okviru iste vrste postoje značajna variranja.

Faktori koji utiču na broj eritrocita, koncentraciju hemoglobina i vrednost hematokrita su: pol, starost, način ishrane, fizička aktivnost, estrusni ciklus, bremenitost, laktacija. Jedinke muškog pola imaju veći broj eritrocita u jedinici zapremine u odnosu na ženski pol, što se može dovesti u vezu sa stimulatornim efektom testosterona na produkciju eritrocita. Broj eritrocita se izražava u 1 litru krvi i u domaćih životinja iznosi: goveče i svinja 7×10^{12} , ovca 11×10^{12} , koza 15×10^{12} , konj (punokrvni) 10×10^{12} , konj (teške rase) 7×10^{12} , kokoš 3×10^{12} , pas 7×10^{12} , mačka 7×10^{12} . Osnovna funkcija eritrocita je prenošenje O_2 od pluća do tkiva i CO_2 u obrnutom pravcu. Za odvijanje ovog procesa,

pored broja eritrocita od velikog značaja je njihova ukupna površina. Vrednost površine eritrocita izražava se u m²/kg telesne mase, i u domaćih životinja je prilično ujednačena (55-65 m²/kg).

Građa i hemijski sastav eritrocita se značajno razlikuje od ostalih ćelija organizma tako da nemaju karakteristike pravih ćelija. Jedino je ćelijska membrana strukturno i funkcionalno slična drugim membranama. Na ćelijskoj membrani se nalaze enzimi koji imaju funkcionalno važnu ulogu u razmeni gasova. Unutrašnjost eritrocita se u potpunosti razlikuje od ostalih animalnih ćelija jer nemaju jedro, ribosome, mitohondrije i ostale organele. Budući da nemaju mitohondrije, oslanjaju se na anaerobni metabolizam i time je njihov životni vek ograničen na oko 120 dana.

Unutrašnjost eritrocita ispunjava *hemoglobin*, kvantitativno i kvalitativno najvažnija struktura crvenog krvnog zrnca. Hemoglobin čini oko 95% svih proteina eritrocita i oko 35% njegove mase. Prilikom izlaska hemoglobina iz eritrocita ostaje bezbojna masa - *stroma* eritrocita. Stroma sadrži protein stromatin, lipoproteide, nukleoproteide, fosfatide i holesterol. Organski sastojci eritrocita su glukoza (energetski izvor), vitamini i enzimi. Od neorganskih sastojaka najzastupljeniji anjoni su hloridi, bikarbonati, fosfati i sulfati, a od katjona eritrociti sadrže natrijum, kalijum, kalcijum i magnezijum.

Oštećenje ili razaranje eritrocitne membrane i izlazak hemoglobina iz eritrocita naziva se *hemoliza*. Može biti izazvana mehaničkim, fizičkim, hemijskim, biološkim sredstvima, ili promenom osmotskog pritiska. Osmotska rezistencija eritrocita predstavlja otpornost crvenih krvnih zrnaca prema hipotoničnim rastvorima.

Eritropoeza. Proces stvaranja crvenih krvnih zrnaca naziva se *eritropoeza*. U fetalnom periodu eritrociti se stvaraju pretežno u jetri i slezini. Na kraju ovog perioda, formacija krvnih ćelija postepeno prelazi u koštanoj srži rebra, kičmenih pršljenova, sternuma i karličnih kostiju. Nakon rođenja, eritrociti se pod normalnim uslovima stvaraju u koštanoj srži. Procesom starenja organizma koštana srž se pretvara u masno tkivo, i proizvodnju eritrocita preuzima srž pljosnatih kostiju lobanje i grudnog dela trupa.

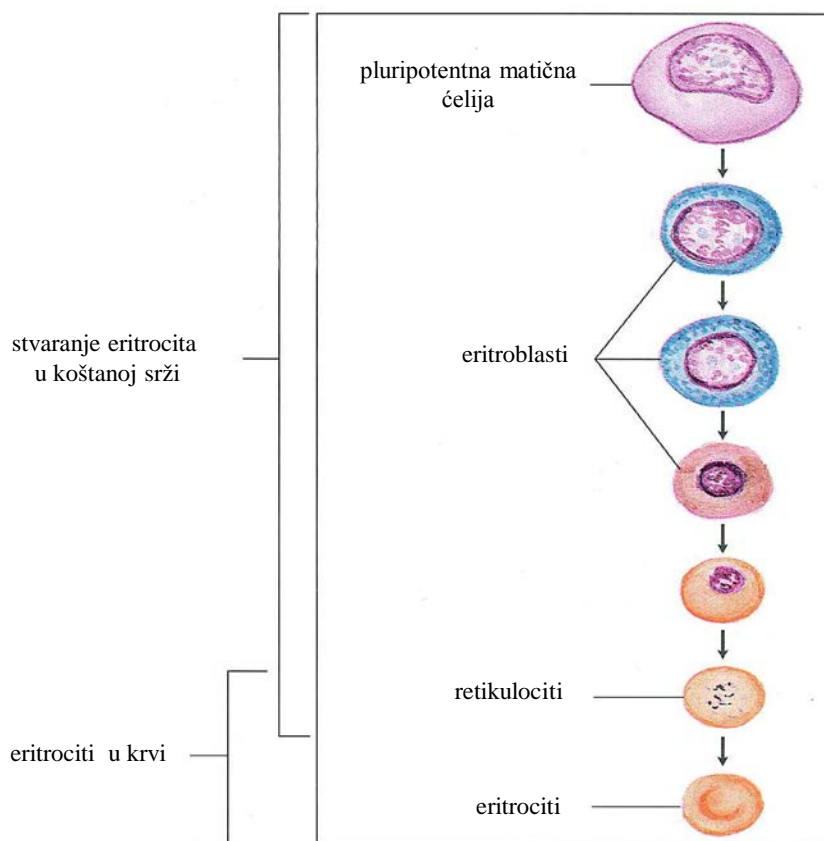
Život eritrocita je relativno kratak a razgrađuju se u retikuloendotelnom sistemu jetre, slezine, koštane srži i limfnim čvorovima. Iz oslobođenog hemoglobina izdvaja se gvožđe a od ostatka prostetične grupe nastaju boje (bilirubin, hemosiderin) koje se izlučuju preko jetre. Prosečno se dnevno razgradi oko 1% eritrocita a isto toliko mladih eritrocita se ubacuje u perifernu cirkulaciju, što znači da je broj eritrocita u krvi zdravih organizama prilično konstantan.

Kod ljudi eritrociti žive u proseku 120 dana, što znači da oko tri miliona eritrocita umire svake sekunde. Kod većine domaćih životinja životni vek eritrocita je između 90 i 140 dana. Kod mladih jedinki, npr. jagnjadi i teladi životni vek eritrocita je kraći nego kod odraslih jedinki istih vrsta. Eritrociti koji se transfuzijom krvi prenose sa jedne individue na drugu takođe imaju kraći životni vek.

Eritropoeza zavisi od brojnih činilaca. Nutritivne supstance neophodne za proizvodnju i sazrevanje eritrocita su esencijalne aminokiseline, gvožđe, vitamini B₆ i B₁₂, folna kiselina, oligoelementi. Hormoni takođe učestvuju u regulaciji eritropoeze pre svega hormoni adenohipofize, tireoidne i nadbubrežne žlezde i polni hormoni. Nedostatak jednog ili više faktora dovodi do poremećaja eritropoeze i posledično, smanjene produkcije eritrocita. Oko 70% gvožđa u organizmu je vezano sa hemoglobinom. Preostalih 30% je deponovano u obliku *feritina* (protein-gvožđe kompleks) u jetri i koštanoj srži. U krvotoku, gvožđe se transportuje u obliku protein-gvožđe kompleksa koji se naziva *transferin*.

Gvožđe ima dobru sposobnost *recirkulacije*. Prilikom razgradnje eritrocita u jetri, slezini, koštanoj srži i limfnim čvorovima, gvožđe se oslobađa iz hemoglobina. Jedan deo oslobođenog gvožđa se vezuje za transferin, transportuje plazmom i deponuje u jetri. Drugi deo odlazi u koštanoj

srž gde se transferin vezuje za membranske receptore nezrelih eritrocita, endocitozom ulazi i oslobađa se u ćeliji i učestvuje u sintezi novih molekula hemoglobina. U procesu eritropoeze prvo se utroši gvožđe iz hemoglobina razgrađenih eritrocita a tek onda iz nutritivnih rezervi. Samo mala količina gvožđa se izlučuje urinom i znojem ili odvajanjem epitelnih ćelija kože. Vitamin B₁₂ i folna kiselina su neophodni za sintezu DNK i za formiranje eritrocita.



Slika 3.3 Eritropoeza. Sve ćelije krvi nastaju u koštanoj srži iz matičnih, pluripotentnih ćelija. Diferencijacijom razvojnih oblika preko eritroblasta i retikulocita, formiraju se zreli eritrociti.

Pluripotentne matične ćelije ne sadrže hemoglobin. Posle nekoliko ćelijskih deoba, eritroblasti menjaju svoje osobine i bivaju predodređeni da formiraju eritrocite. Nakon novih ćelijskih deoba novoformirane ćelije se postepeno ispunjavaju hemoglobinom. Kada koncentracija hemoglobina dostigne nivo koji sadrže zreli eritrociti, jedro se progresivno smanjuje i ostaci jedra izlaze iz ćelije. Nastale ćelije se nazivaju *retikulociti*, ne sadrže jedro ali sadrže ostatke mitohondrija i jedan deo informacione RNK koji je neophodan za sintezu hemoglobina. Retikulociti nastavljaju sintezu hemoglobina i nakon 2-3 dana formiraju se zreli eritrociti koji sadrže oko 34% hemoglobina bez jedra, ribozoma i mitohondrija. Nedostatak jedra eritrocita se objašnjava njihovom funkcionalnom diferencijacijom u specijalizovane ćelije za prenos gasova. Retikulociti i zreli eritrociti napuštaju koštanu srž, prolaze kroz endotel kapilara i ulaze u krvotok. Broj i zrelost retikulocita je pokazatelj funkcije koštane srži, odnosno njene sposobnosti da formira eritrocite.

U fiziološkim uslovima mehanizam koji reguliše proizvodnju eritrocita zavisi od odnosa između kapaciteta krvi za transport O₂ i trenutnih potreba organizma za O₂. Fiziološki regulator produkcije eritrocita je hormon *eritropoetin*. To je tkivni hormon koji se sintetiše u jukstaglomerulskim ćelijama bubrega. Eritropoetin reguliše produkciju eritrocita stimulirajući proliferaciju i diferencijaciju pluripotentnih matičnih ćelija, vezujući se za specifične receptore na njima.

Produkcija eritrocita je regulisana mehanizmom negativne povratne sprege. U normalnim uslovima koncentracija eritropoetina je niska. Eritropoetin se mobilise iz bubrega u slučaju smanjene proizvodnje eritrocita, nastale usled hipoksije (nedostatak kiseonika) ili prilikom krvarenja, anemija i invazija parazita. Eritropoetin krvotokom odlazi u koštanu srž, gde stimuliše eritropoezu eritroblasta i njihovu diferencijaciju u eritrocite kada različiti činioci smanjuju oksigenaciju tkiva. Uloga eritropoetina je posebno značajna za domaće životinje koje se uzgajaju u uslovima smanjenog parcijalnog pritiska O_2 u planinskim predelima na nadmorskoj visini iznad 3000-4000 metara.

Hemoglobin je najvažnija supstanca eritrocita. To je složeni protein, hromoproteid, koji čini oko 95% svih proteina eritrocita i oko 35% njegove mase. Molekul hemoglobina se sastoji od globina i prostetične grupe hema, sposobne da vezuje kiseonik zahvaljujući prisustvu gvožđa u svom molekulu. Strukturu globina formiraju četiri polipeptidna lanca, dva α i dva β identična proteinska lanca. Svaki α i β lanac sadrži funkcionalni deo koji se naziva hem. U centru (jezgru) hema se nalazi atom gvožđa koji predstavlja mesto za koje se vezuje jedan molekul kiseonika. Za svaki od četiri peptidna lanca vezan je po jedan hem, što znači da se u svakom molekulu hemoglobina nalaze 4 molekula hema. Pošto hemoglobin sadrži 4 molekula hema, može vezati ukupno 4 molekula kiseonika.

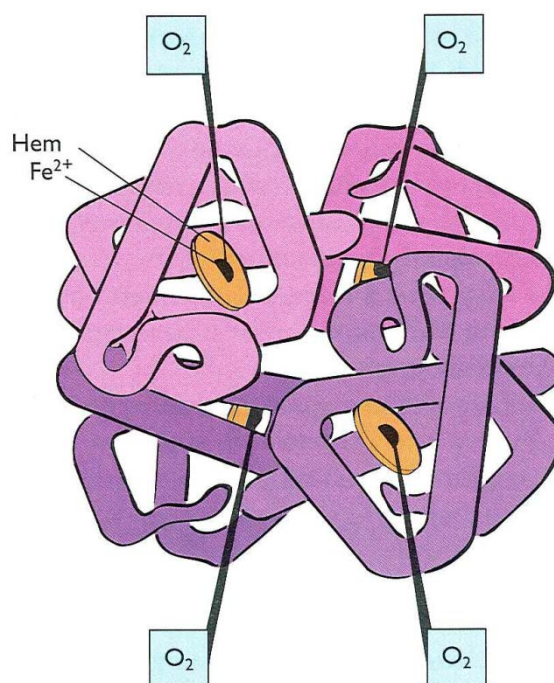
Dva polipeptidna lanca u molekulu hemoglobina sisara sadrže 141 aminokiselinu i nazivaju se α lanci, dok druga dva lanca sadrže 146 aminokiselina i nazivaju se beta, gama, delta i ipsilon lanci (β , γ , δ , ϵ lanci). Struktura hema u molekulu hemoglobina je identična za svaku vrstu, ali se redosled ugrađivanja aminokiselina u proteinski lanac globina razlikuje između vrsta kao i između individua iste vrste. Precizan redosled aminokiselina u globinskom lancu ima važnu ulogu u pogledu afiniteta hemoglobina za kiseonik.

Većina domaćih životinja ima tri tipa hemoglobina:

- *embrionalni hemoglobin (HbE)*
- *fetalni hemoglobin (HbF)*
- *adultni hemoglobin (HbA)*

Embrionalni hemoglobin se javlja u ranoj fazi fetalnog života. Fetalni hemoglobin u većini domaćih životinja, ima veću sposobnost vezivanja O_2 od hemoglobina odraslih (adultnih) jedinki. Ovo je fiziološki veoma značajno zbog niskog pritiska O_2 u placenti, preko koje se odvija respiracija između fetusa i majke. Koncentracija fetalnog hemoglobina dostiže maksimum rođenjem i posle nekoliko nedelja se zamenjuje hemoglobinom odraslih jedinki.

Osnovna uloga hemoglobina je prenošenje kiseonika iz pluća do tkiva. Molekulski kiseonik koji je prethodno iz plućnih alveola difundovao u krv, vezuje se labilnom koordinacionom vezom za gvožđe hemoglobina. Na taj način hemoglobin se pretvara u *oksihemoglobin*, a proces se naziva *oksigenisanje hemoglobina*. Kada arterijska krv dospe u tkiva, dolazi do oslobađanja kiseonika pri čemu ponovo postaje hemoglobin, a proces se naziva *dezoksigenisanje oksihemoglobina*. Pored toga, hemoglobin učestvuje u prenošenju ugljen-dioksida i kao organski pufer održava acido-baznu ravnotežu.



Slika 3.4 Struktura hemoglobina. Svaki molekul hemoglobina sastoji se od četiri polipeptidna lanca i četiri atoma dvovalentnog gvožđa (Fe^{2+}) sadržanog u porfirinskom molekulu hema. O_2 se veže sa Fe^{2+} .

Koncentracija hemoglobina u krvi prilično varira kod domaćih životinja, ali teži da se zadrži između 130 i 150 grama po litru. Svaki gram hemoglobina vezuje 1,34 ml O_2 kada je u potpunosti zasićen. To znači da jedan litar krvi u kome je koncentracija hemoglobina 150 g/l, sadrži oko 200 ml O_2 kada napusti pluća.

Leukociti

Eritrociti obavljaju svoje fiziološke funkcije unutar krvnih sudova. Za razliku od njih, leukociti (bele krvne ćelije) koriste krv samo u funkciji transporta od organa koji ih stvaraju do mesta gde bakterije, virusi, protozoe, gljivice ili paraziti prodiru u organizam i izazivaju upalu ili inflamaciju. Kada se u nekom tkivu pojave oštećenja (alteracije) nastaje aktivno migriranje leukocita iz kapilara i odstranjivanje uzročnika. Centralna uloga u imunološkim reakcijama organizma pripada leukocitima jer se oni stvaraju, borave i deluju unutar imunološkog sistema. Ovaj sistem čini veliki broj limforetikularnih tkiva i organa, raspoređenih po celom telu. Različiti tipovi leukocita imaju tačno određenu ulogu u odbrambenom sistemu organizma.

Razlike između leukocita i eritrocita u pogledu njihovih osobina i fizioloških funkcija su određene sledećim faktorima:

- U krvi, leukocita ima mnogo manje od eritrocita i njihov broj varira u širokim granicama. Odnos između broja leukocita i eritrocita kod domaćih životinja se kreće od 1 : 500 do 1 : 1000. Najveći broj leukocita ili njihovih prekursora (oko 75%) nalazi se u koštanoj srži.
- Leukociti se obnavljaju u koštanoj srži, koja raspolaže velikim rezervama ovih ćelija. U normalnom stanju, broj leukocita u koštanoj srži je oko deset puta veći nego u krvi. Sa druge strane, zreli eritrociti prelaze i borave u krvi odmah po njihovom stvaranju.
- Zreli eritrociti su prisutni jedino u krvi, dok zreli leukociti napuštaju krvne sudove i borave u tkivima određeni vremenski period.

- Životni vek leukocita je mnogo kraći od eritrocita (u krvi nekoliko časova, u tkivima nekoliko dana)
- Sve vrste leukocita su veće ćelije od eritrocita.

Ako je organizam ugrožen infekcijom ili oštećenjem bilo koje vrste, leukociti migriraju iz koštane srži, ulaze u krv i rapidno povećavaju svoj broj. Sve dok infekcija traje, produkcija leukocita u koštanoj srži se održava na visokom nivou, što se odražava i na njihov broj u krvi. Povećanje broja leukocita u krvi usled raznih patoloških stanja (bakterijske infekcije, gnojni procesi, maligna tkiva) naziva se *leukocitoza*. Povećani broj leukocita se javlja i u toku varenja i resorpcije hrane, u nekim fazama estrusnog ciklusa i za vreme bremenitosti. Smanjeni broj leukocita je posledica virusnih infekcija ili oštećenja koštane srži i naziva se *leukopenija*.

Osobine i vrste leukocita. Leukociti su bezbojne loptaste ćelije nestalnog oblika i različitog prečnika. Svi leukociti sadrže jedro, uobičajene ćelijske organele i membranske vezikule u citoplazmi. Kod nekih vrsta broj vezikula je naročito velik, kao što su npr. lizozomi i vezikule koje svoj sadržaj oslobađaju egzocitozom.

Leukociti se još nazivaju i *bele krvne ćelije* (grč. leukos = beli) jer im nedostaje pigmentni molekuli za razliku od eritrocita koji imaju hemoglobin. Da bi prepoznali i identifikovali pojedine vrste leukocita u krvnom razmazu pod mikroskopom, neophodno ih je obojiti smešom kiselih i baznih boja.

Leukociti se klasifikuju prema:

- spoljašnjem izgledu i veličini
- unutrašnjoj građi (oblik jedra, sastav i izgled citoplazme, broj i tip vezikula)
- mestu produkcije (stvaranja)
- afinitetu granula za boje

Postoji pet vrsta leukocita (sl. 3.5) od kojih tri imaju podeljeno (segmentisano) jedro i veliki broj vezikula koje citoplazmi daju granulirani izgled. Ova tri tipa leukocita se nazivaju *granulociti* ili *polimorfonuklearni leukociti*.

Prema afinitetu granula za boje, granulociti se dele na:

- neutrofilne granulocite (neutrofili)
- eozinofilne granulocite (eozinofili)
- bazofilne granulocite (bazofili)

Dve vrste leukocita nemaju granule, citoplazma im je homogena i nazivaju se *agranulociti*:

- limfociti
- monociti

Broj leukocita kod većine domaćih životinja varira između 4000 i 20 000 po ml krvi ($4-20 \times 10^9/l$). Broj leukocita u 1litru krvi ($10^9/l$) iznosi: goveče (4-9), svinja (11-22), ovca (3-11), koza (8 - 12), konj (5-12), kokoš (5-25), pas (6-18), mačka (9-15). Variranje broja leukocita, odnosno povećanje (leukocitoza) ili smanjenje (leukopenija) se javlja i kod zdravih životinja i zavisi od fiziološkog stanja organizma. Kod nekih vrsta, npr. konja i mačaka, stanja razdražljivosti, uznemirenosti, stresa ili pojačana fizička aktivnost mogu dvostruko ili trostruko povećati broj

leukocita u cirkulaciji. Ovakav status se naziva *fiziološka leukocitoza* i praćena je mobilizacijom leukocita koji se inače normalno zadržavaju u kapilarima i malim venama.

U zavisnosti od vrste, leukociti imaju različite funkcije a njihov procentualni odnos u krvi zavisi od imunog statusa ili preciznije rečeno, od imunog odgovora organizma. Broj leukocita u krvi kako u humanoj tako i u veterinarskoj medicini, je pokazatelj zdravstvenog stanja. Promena broja leukocita i njihovog međusobnog brojčanog odnosa od standardnih, referentnih vrednosti za pojedine vrste domaćih životinja, u veterinarskoj medicini primenjuje se prilikom postavljanja dijagnoze i prognoze bolesti.

Prisustvo abnormalno visokog broja nezrelih neutrofilnih granulocita u krvi je indikator pojave bakterijskih infekcija, upalnog procesa ili oštećenja tkiva. Uloga granulocita i monocita je u odbrani organizma od mikroorganizama i uklanjanju izumrlih ćelija i stranih tela koji dospevaju u organizam. Pojavom nekog inflamatornog procesa, neutrofilni granulociti značajno povećavaju svoju brojnost u cilju odvajanja i/ili ograničavanja od cirkulacije mesta na kome se nalaze mikroorganizmi ili štetne supstance. Za njih je karakteristična pojava da napuštaju kapilare između zidova ćelija - *dijapedeza*. Kada bakterije prodru u organizam privlače leukocite (hemotaksis) koji ih okružuju i uvlače u sebe (fagocitiju), a zatim svojim enzimima razlažu. Uginuli leukociti, bakterije i raspadnuto tkivo čine gnoj. Limfociti imaju centralnu ulogu u odbrambenim reakcijama protiv prodrlog agensa – antigena, stranih supstanci, molekula i ćelija. Mehanizmi imunološke reakcije limfocita su mnogo složeniji i o njima će biti više reči u poglavlju o imunologiji.

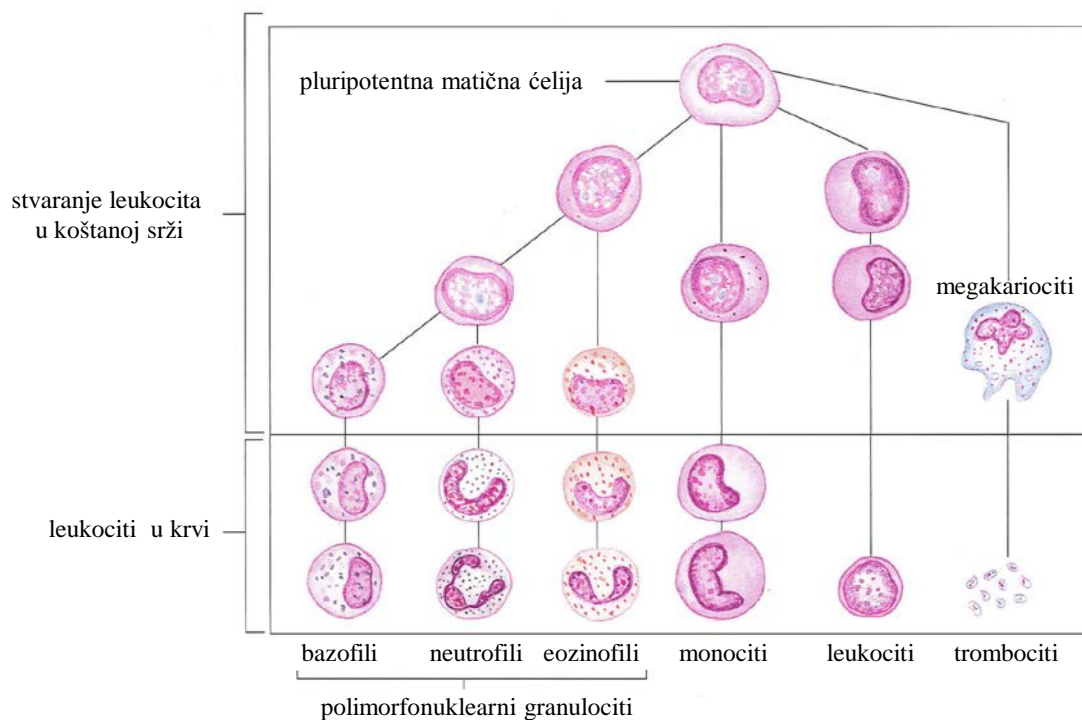
Granulociti imaju kratak životni vek. Kada napuste koštanu srž, cirkulišu u krvi između 4 i 8 časova. Nakon prelaska iz krvotoka u periferna tkiva žive narednih 3-4 dana. U slučaju jakih infekcija životni vek im je znatno kraći. Broj granulocita u krvi zavisi od sposobnosti koštane srži da produkuje nove granulocite i da ih oslobađa u krvotok.

Neutrofilni granulociti su najbrojniji leukociti u krvi. Neutrofili su nešto većeg prečnika od eritrocita (9-15 μm), citoplazma im sadrži granule koje se boje neutralnim bojama, po čemu su i dobili ime. Jedro neutrofila je najčešće podeljeno u 1–5 segmenata dok mladi neutrofili, tek dospeli u cirkulaciju sadrže manji broj segmenata u jedru (1– 2). Od ukupnog broja granulocita, procentualna zastupljenost neutrofila je kod karnivora je 60-75%, kod preživara 20-30% a kod konja oko 50%. Imaju izraženu sposobnost ameboidnog kretanja, fagocitoze i izlaženja iz krvi u tkiva kroz zidove kapilara (*dijapedeza*). Osnovna funkcija ovih ćelija je nagomilavanje na mestu oštećenja tkiva, fagocitoza i razgradnja štetnih materija pomoću proteolitičkih enzima. Naročito su aktivni u odbrani organizma od bakterijskih infekcija tokom kojih njihov broj u krvi raste. Odbrambena sposobnost neutrofila se ogleda u fagocitozi bakterija i drugih stranih tela i stoga se mazivaju mikrofagi. Za vreme tog procesa bivaju uništeni. U slučaju pojave virusnih infekcija broj neutrofilnih granulocita se smanjuje, te njihov broj može biti indikator da li je infekcija uzrokovana bakterijom ili virusom.

Eozinofilni granulociti su krupne ćelije (12-18 μm) čije granule imaju afinitet prema kiselim bojama što im daje crvenu boju. U zavisnosti od vrste životinja granule su veličine između 0,5 μm i 3 μm . Jedro eozinofila ima najčešće do 2 segmenta. U krvi ih ima malo (2-5%) ali im broj može porasti i do 15% u slučaju parazitarne infekcija, kod alergijskih stanja i u anafilaktičkom šoku. Eozinofilni granulociti sintetišu razne supstance čije dejstvo je toksično za parazitarne uzročnike. U najvećem broju nalaze se u sluzokoži digestivnog i respiratornog trakta.

Bazofilni granulociti su najmanje zastupljeni leukociti u perifernoj krvi (0,5-1%). Njihova citoplazma sadrži krupne granule veličine 0,5-1 μm koje se boje baznim bojama. Bazofili nemaju sposobnost fagocitoze i zajedno sa mastocitima učestvuju u reakcijama preosetljivosti. Bazofilni leukociti pored ostalih supstanci sadrže heparin i histamin. Heparin uklanja lipide iz krvi u slučaju povećanog unosa masnih supstanci u organizam. Histamin učestvuje u reakcijama preosetljivosti.

Izlučuje se iz bazofila i mastocita nakon spajanja alergena i antitela (IgE) koja se stvaraju za vreme alergijskih reakcija.



Slika 3.5 Izgled pojedinih vrsta leukocita. Leukociti predstavljaju grupu uobičajenih krvnih elemenata veoma bitnih za imunološki sistem. Nastaju u limfnim čvorovima i koštanoj srži. Delujući zajedno, obezbeđuju odbranu organizma od tumora, bakterijskih, virusnih i parazitskih infekcija.

Agranulociti se stvaraju u limfoidnom tkivu, imaju okruglo jedro a citoplazma im nije granulirana.

Limfociti se stvaraju u limforetikularnim organima i tkivima kao što su limfni čvorovi, slezina, timus, submukoza tankog creva (Peyerove ploče), tonzile faringosa, limfoidni elementi koštane srži i u drugim organima. Limfociti borave, cirkulišu, međusobno komuniciraju i deluju u razgranatoj mreži perifernih limfnih organa, a samo jedan manji deo cirkuliše u krvi. To su ćelije okruglog ili ovalnog oblika, imaju veliko jedro koje ispunjava skoro celu ćeliju a oko jedra na periferiji nalazi se uzan pojas svetloplavo obojene citoplazme. Citoplazma sadrži mitohondrije, endoplazmatski retikulum, lizosome i ribosome. Prema veličini, razlikuju se mali limfociti (5-8 μm), srednji (9-12 μm) i veliki (do 18 μm). Životni vek im je od nekoliko meseci do nekoliko godina. U krvi pojedinih vrsta domaćih životinja (preživari, kokoš) limfociti su brojno najzastupljeniji leukociti i čine između 50 i 65 procenata.

Sposobnost ameboidnog kretanja i fagocitoze je manja od neutrofila, ali po potrebi prolaze kroz zidove kapilara i u oštećenom tkivu se pretvaraju u vezivne ili reparacione ćelije. Limfociti su najznačajnije ćelije uključene u specifičnu imunološku reakciju. U zavisnosti od njihove funkcije, razlikuju se tri populacije limfocita: limfociti-T, limfociti-B i limfociti-nula. Osnovna uloga limfocita je odbrana organizma protiv svih vrsta mikroorganizama i tumorskih ćelija. Sve navedene populacije limfocita čine izvršni mehanizam specifične imunološke reakcije, o čemu će biti reči u poglavlju o fiziologiji imuniteta.

Monociti nastaju u koštanoj srži od pluripotentne matične ćelije, gde nakon nekoliko deoba (monoblasti, promonociti) nastaju monociti koji potom prelaze u krvotok. Posle nekoliko časova boravka u cirkulatornom sistemu, prelaze u tkiva i diferencijacijom nastaju tkivni *makrofagi*. U tkivima, morfološki i funkcionalno sazrevaju u zrele makrofage.

Veoma su heterogeni po izgledu, sastavu i funkcijama, što zavisi od stepena diferencijacije i od vrste tkiva u kome se formiraju. Monociti su najveće ćelije koje se nalaze u krvi (oko 20 μm) i oko 3 puta su veći od eritrocita. Imaju jasno izraženu membranu, veliko jedro bubrežastog oblika oko koga se nalazi znatna količina negranulirane ili slabo granulirane citoplazme bogate lizosomima, digestivnim organelama koje sadrže hidrolitičke enzime i imaju ključnu ulogu u ćelijskom odbrambenom mehanizmu. Fagocitna sposobnost i baktericidno dejstvo monocita je slabije nego kod makrofaga. Iako makrofagi imaju veći potencijal fagocitoze od monocita, nisu u stanju da fagocituju štetne agense bez prethodnog procesa prepoznavanja stranih ćelija.

Proces fagocitoze se ubrzava oblaganjem nekog stranog agensa opsoninima (prirodni serumski faktori) i pripremom za fagocitozu, a proces se naziva opsonizacija. Makrofagi pripadaju monocitno – makrofagnom sistemu nespecifične odbrane organizma i u tkivima se fiksiraju za retikuloendotelne ćelije : Kupfferove ćelije jetre, alveolarne makrofage u plućima i histiocyte u slezini i koštanoj srži. Pojedine vrste makrofaga nemaju izraženu sposobnost migratornog kretanja (stacionarni makrofagi). To su makrofagi pričvršćeni na zidovima kapilara jetre i makrofagi koji se nalaze na površini i unutar plućnih alveola. Jetrini makrofagi proždiru i ubijaju bakterije kada prodru kroz mukoznu membranu digestivnog trakta i uđu u portalnu venu. Vazdušni putevi respiratornih organa su takođe prijemčivi za prodor mikroorganizama. Makrofagi smešteni u zidovima i unutrašnjosti plućnih alveola imaju ključnu ulogu u odbrani organizma.

Trombociti

Trombociti ili krvne pločice su mala, bezbojna telašca različite veličine, bez jedra. U fetalnom dobu trombociti se stvaraju u jetri, slezini i koštanoj srži. U odraslih jedinki nastaju u koštanoj srži, fragmentacijom citoplazme džinovskih ćelija - megakariocita. Citoplazma megakariocita sadrži brojne granule iz kojih se formiraju trombociti i izlaze iz megakariocita u krvotok. Produkciju trombocita stimuliše peptidni hormon *trombopoetin* koji se sintetiše u jetri. Iz jednog megakariocita nastaje oko 6000 trombocita. Imaju oblik okruglih diskova prečnika 2-4 μm i ne sadrže jedro. Membrana trombocita je veoma osetljiva i krhka, brzo se raspada u dodiru trombocita sa stranom površinom. U dodiru sa oštećenim zidovima krvnog suda trombociti se brzo nagomilavaju, raspadaju i oslobađaju biološki aktivne materije. Vek im je najkraći od svih krvnih zrnaca i u cirkulaciji žive oko 10 dana, a njihova razgradnja se vrši uglavnom u slezini i jetri. Broj trombocita varira u zavisnosti od vrste životinja ($450 \pm 150 \times 10^9$) i može se bitno razlikovati i između jedinki iste vrste.

Trombociti sadrže brojne ćelijske organele, neorganske i organske sastojke. Od neorganskih sastojaka sadrže Ca, K, Na. Najvažniji organski sastojci su glukoza, glikogen, serotonin, adrenalin, proteini-faktori zgrušavanja krvi. Trombociti cirkulišu u krvi (oko 80%) i za razliku od leukocita ne napuštaju krvotok. Izvesna količina trombocita se zadržava u krvnim sudovima slezine i predstavlja depo krvnih pločica koji se aktivira u slučaju smanjenja njihovog broja (trombocitopenija). Kod naglog pada broja trombocita u cirkulaciji potrebno je oko 10 dana da se sazrevanjem megakariocita nadoknade izgubljeni trombociti.

Osnovna funkcija trombocita je sprečavanje iskrvarenja prilikom oštećenja krvnog suda. Odlikuju se specifičnim osobinama koje imaju presudnu ulogu u procesu hemostaze (zaustavljanje krvarenja) i koagulacije krvi. *Adhezivnost* je sposobnost prianjanja trombocita uz ozleđeni krvni sud. *Agregacija* je slepljivanje trombocita u gomilice i stvaranje hemostatičkog čepa. *Aglutinacija*

je sposobnost trajnog slepljivanja u gomilice, a *viskozna metarmorfoza* predstavlja bubrenje trombocita i stvaranje viskozne homogene mase.

Hemostaza

Vaskularni sistem organizma ima sposobnost regulisanja i samoodržavanja fizioloških funkcija krvi u zatvorenom sistemu krvnih sudova. Stabilna sistemska cirkulacija celog organizma ili lokalna cirkulacija u nekom organu, omogućava dobru prokrvljenost i odvijanje metaboličkih funkcija krvi – transport O₂ i hranljivih materija do ćelija, transport CO₂ i produkata metabolizma iz ćelija kao i održavanje pH koncentracije u ćelijama i tkivima. Regulaciju vaskularnog sistema kontroliše autonomni nervni sistem pomoću neurohormonalnih i neurohumoralnih mehanizama.

Za pravilno funkcionisanje vaskularnog sistema moraju biti ispunjena dva uslova: da krv u tečnom stanju nesmetano protiče kroz krvne sudove, kao i da su zidovi krvnih sudova neoštećeni, tako da krv ne može izlaziti iz njih. Bilo koji poremećaj ili oštećenje tkiva dovodi do promena u hemizmu krvi i pojavu krvarenja.

Fiziološki proces koji zaustavlja krvarenje naziva se *hemostaza* i obuhvata sve mehanizme koji doprinose prestanku krvarenja nakon povrede krvnog suda. Hemostaza je osetljiva ravnoteža između stanja hiperkoagulacije i hipokoagulacije krvi. To je složen proces koji čine trombociti, faktori zgrušavanja, vaskularni endotel, inhibicioni mehanizmi agregacije trombocita, zgrušavanja i fibrinolize. Mehanizam hemostaze omogućuje brz i efikasan odgovor na krvarenje, ali isto tako ne dozvoljava da proces hemostaze traje duže nego što je fiziološki potrebno. Promene bilo kojih delova ovog procesa mogu uzrokovati neravnotežu i dovesti do krvarenja ili tromboze.

Ako hemostatski mehanizam nije dovoljno efikasan, u slučaju akutne povrede velikog krvnog suda i obilnog krvarenja, može dovesti život u opasnost. Sa druge strane, ako je hemostatski mehanizam hiperaktivan, dolazi do formiranja neželjenog krvnog ugruška – tromba i začepljenja krvnog suda. Prema tome, optimalno funkcionisanje i ravnoteža hemostatskog mehanizama ima odlučujuću ulogu prilikom ozlede krvnog suda.

Unutrašnji sloj krvnih sudova čini sloj endotelnih ćelija obloženih elastičnom membranom. *Vaskularni endotel* krvnih sudova ima važnu ulogu u regulaciji koagulacije. Endotelne ćelije su glavni izvor supstanci koje obezbeđuju tečnu sredinu u krvotoku. U normalnim fiziološkom stanju, endotel ima antikoagulacioni efekat, što znači da ne reaguje sa trombocitima jer inhibira njihovu adheziju i agregaciju, onemogućava enzimske reakcije koagulacije i stvaranje trombocitnog čepa i krvnog ugruška. Oštećenje krvnog suda a time i endotela dovodi do njegove disfunkcije i aktiviranja hemostatskih mehanizama.

Hemostaza jedan od najznačajnijih sistema za održavanje homeostaze organizma i ima tri važne uloge:

- da omogući normalan protok krvi kroz krvne sudove
- da održi tečno stanje krvi u cirkulaciji
- da zaustavi krvarenje nakon povrede krvnog suda

Prilikom povrede krvnog suda ili tkiva hemostatski mehanizam reaguje u četiri faze:

- vazokonstrikcija – kontrakcija oštećenog krvnog suda ili tkiva
- agregacija trombocita - formiranje trombocitnog čepa
- koagulacija krvi – stvaranje koaguluma koji sprečava krvarenje
- fibrinoliza - uklanjanje trombocitnog čepa i krvnog ugruška

Kontrakcija krvnih sudova. Kao odgovor na povredu krvnog suda dolazi do refleksne vazokonstrikcije glatke muskulature krvnog suda na mestu povrede i njegovog sužavanja. Na taj način se smanjuje protok i gubitak krvi. Kontrakcija je posledica nervnih refleksa simpatičkog nervnog sistema, lokalne kontrakcije mišića krvnog suda i vazokonstriktornih supstanci iz povređenog tkiva i trombocita. Kontrakcija krvnih sudova može trajati najviše 30 minuta. Povreda krvnog suda tupim predmetom dovodi do sporijeg krvarenja nego sa oštrim. Oštećenje vaskularnog endotela dovodi do aktivacije trombocita i stvaranja trombocitnog čepa.

Formiranje trombocitnog čepa. Na mestu kontakta sa endotelom oštećenog krvnog suda trombociti se odmah aktiviraju i akumuliraju uz ozleđeni krvni sud (adhezija). Zatim dolazi do oslobađanja brojnih jedinjenja iz endotelne ćelije i trombocita. Oštećene endotelne ćelije sekretuju plazma protein, funkcionalni *von Willebrandov faktor koagulacije*. Ovaj protein formira mostove između receptora na površini trombocita i kolagenih vlakana vezivnog tkiva. U povezivanju krvnih pločica u trombocitni čep učestvuju i fibrinogen, protein krvne plazme čijom se aktivacijom stvara krvni ugrušak. Trombociti počinju da bubre, postaju lepljivi i dobijaju nepravilan oblik sa brojnim nastavcima na površini. Istovremeno, krvne pločice oslobađaju veliku količinu supstanci iz svojih vezikula koje aktiviraju nove trombocite, ali i deluju na sam krvni sud (sužavaju ga).

Do povezivanja trombocita između sebe i sa krvnim sudom dolazi zbog vezivanja supstanci sa određenim receptorima. Supstance sadrže adenozin difosfat (ADP) koji uzrokuje stvaranje lepljive površine na krvnim pločicama. Krvne pločice učestvuju u stvaranju tromboksana A_2 , sastojka arahidonske kiseline iz fosfolipidnog sloja ćelijske membrane. Tromboksan A_2 povećava slepljivanje (agregaciju) trombocita u gomilice i stvaranje hemostatičkog čepa. Tromboksan A_2 i serotonin oslobođen iz krvnih pločica učestvuju u kontrakciji oštećenog krvnog suda. Konstrikcija krvnog suda i stvaranje trombocitnog čepa, predstavljaju *primarnu fazu hemostaze*.

Koagulacija krvi. Ukoliko je povreda krvnog suda većeg obima aktivira se treća faza hemostaze, a to je zgrušavanje krvi. Proces koagulacije počinje aktiviranjem supstanci iz endotela krvnog suda, trombocita i proteina krvne plazme. U krvi se nalazi preko 50 različitih supstanci koje su uključene u proces koagulacije krvi. Neke supstance izazivaju koagulaciju i nazivaju se *prokoagulansi*, a neke sprečavaju, pa se zovu *antikoagulansi*.

Ravnoteža između stimulatornih i inhibitornih supstanci određuje da li će doći do zgrušavanja krvi ili ne. U normalnom stanju prevladavaju antikoagulansi, a ako se krvni sud povredi, aktiviraju se prokoagulansi pa dolazi do zgrušavanja. Supstance koje izazivaju koagulaciju cirkulišu u krvi u neaktivnom stanju. Ukoliko nema povrede krvnih sudova, aktivnost inhibitornih faktora je dominantna. Ako se krvni sud povredi, aktiviraju se prokoagulansi pa dolazi do zgrušavanja.

Aktivacijom faktora koagulacije nastaje lančana reakcija. Aktivacija molekula jednog faktora dovodi do aktivacije većeg broja molekula sledećeg faktora u lancu i nastavlja se sve do formiranja fibrina. Ovakav tip lančane aktivacije neaktivnih molekula koji dovode do biološkog efekta, naziva se *kaskadna reakcija*. Kaskadni sistem se može aktivirati spoljašnjim i unutrašnjim sistemom koagulacije. Ova dva sistema ne deluju odvojeno jedan od drugog već su svi faktori zgrušavanja međusobno u određenoj interakciji. Spoljašnji put se aktivira mnogo brže pa u slučaju teže povrede krvnog suda do zgrušavanja dolazi u roku od 15 sekundi. Unutrašnjem sistemu potrebno je par minuta (1-6) da dovede do koagulacije.

Najveći broj faktora koagulacije su glikoproteini koji se sintetišu u jetri (uz neophodno prisustvo vitamina K), monocitima, endotelnim ćelijama, trombocitima i označavaju se prema internacionalnoj nomenklaturi rimskim brojevima (I-XIII). Veliki broj faktora koagulacije su enzimi, proteaze koje cirkulišu u neaktivnoj formi i aktiviraju se proteolitičkim cepanjem u kaskadnoj reakciji. Šest su kofaktori enzima koji služe kao mesta vezivanja enzimskih faktora i izazivaju promenu konformacije svih učesnika u reakciji.

Tabela 3.1 Faktori koagulacije krvi. Numeracija prema International Committee of Nomenclature).

Faktori koagulacije krvi	funkcija
Faktor I (fibrinogen) Faktor Ia (fibrin)	formira fibrinsku mrežu
Faktor II (protrombin) Faktor IIa (trombin)	aktivira faktore I, V, VII, XIII, i trombocite
Faktor III (tromboplastin, tkivni faktor)	kofaktor za faktor VII
Faktor IV (kalcijum Ca ²⁺)	divalentni katjon
Faktor V (proakcelerin, labilni faktor)	kofaktor za faktor X
Faktor VI (akcelerin)	faktor Va
Faktor VII (prokonvertin, stabilni faktor)	aktivira faktore IX, X
Faktor VIII (antihemofilijski globulin A)	kofaktor za faktor IX
Faktor IX (Christmas-ov faktor, antihemofilijski faktor B)	aktivira faktor X
Faktor X (Stuart–Prower-ov faktor)	aktivira faktor II
Faktor XI (prekursor tromboplastina plazme, antihemofilijski faktor C)	aktivira faktore XII, IX i prekalikrein
Faktor XII (Hageman-ov faktor)	aktivira prekalikrein i fibrinolizu
Faktor XIII (fibrin stabilizirajući faktor)	stabilizuje krvni ugrušak
Fitzgeraldov faktor (kininogen velike molekulske težine)	receptor protein; prekursor bradikininina
Fletcher-ov faktor (plazma prekalikrein)	aktivira faktor XII
vWF (von Willebrandov faktor koagulacije)	stabilizuje faktor VIII; olakšava atheziju i agregaciju trombocita

Koagulacija je fiziološki proces koji dovodi do stvaranja trombina i formiranja fibrinskog ugruška. *Fibrinogen* je plazmin protein koga sintetišu ćelije jetre i stalno je prisutan u krvi zdravih individua. Vezan je za trombocite i čini strukturu veoma važnu za formiranje krvnog ugruška. Za vreme koagulacije, dejstvom enzima *trombina* fibrinogen se transformiše u nerastvorljivi *fibrin* tako što ga cepa na delove (monomere), koji se međusobno povezuju i grade mrežu u koju se hvataju krvne ćelije. Monomerni fibrin se zatim polimerizuje formirajući fibrinski ugrušak. Trombin nastaje od neaktivnog prekursora *protrombina*. Prilikom ozlede krvnog suda, protrombin se transformiše u aktivni trombin koji dalje aktivira neaktivni fibrinogen i pretvara ga u fibrin (kaskadna reakcija).

Enzim koji konvertuje neaktivni protrombin u aktivni trombin za vreme procesa koagulacije, *faktor X*, u normalnom fiziološkom stanju se nalazi u neaktivnoj formi. Enzim se aktivira u momentu povrede krvnog suda.

Faktor X se aktivira u dva različita pravca:

- spoljašnji sistem aktivacije
- unutrašnji sistem aktivacije

Oba sistema aktivacije uključuju nekoliko faktora koagulacije. U unutrašnjem putu aktivacije, svi faktori koji učestvuju u aktivaciji sadržani su u krvi. U spoljašnjem putu aktivacije, „okidač“ aktivacije je tkivni faktor (faktor III) koji se u normalnom stanju ne nalazi u krvi, ali se oslobađa iz zidova krvnog suda i okolnog tkiva za vreme oštećenja.

Spoljašnji sistem aktivacije počinje povredom zida krvnog suda, zbog čega se iz zida oslobađa tkivni tromboplastin (*faktor III*). On se sastoji od fosfolipida tkivnih membrana i lipoproteinskog kompleksa koji sadrži jedan važan enzim. Lipoproteinski kompleks tkivnog faktora se vezuje sa *faktorom VII*, aktivira ga uz prisustvo jona Ca^{2+} (*faktor IV*) aktivira *faktor X*. Kompleks faktora III i VII, aktivira još i *faktor IX*, koji spada u unutrašnji put koagulacije i na taj način se ova dva puta zgrušavanja krvi povezuju.

Unutrašnji sistem aktivacije nastaje kontaktom krvi sa kolagenim vlaknima zida oštećenog krvnog suda, pri čemu se stvara formacija trombocitnog čepa i krvni ugrušak. Kontakt krvi sa kolagenom izaziva aktivaciju *faktora XII* (*Hagemanov faktor*) agregaciju trombocita i oslobađanje fosfolipida (*faktor III*) iz povređenih krvnih pločica. Aktivirani faktor XII deluje enzimski na *faktor XI* i aktivira ga. Za ovu reakciju potreban je i kininogen velike molekulske mase, a takođe i prekalikrein koji ima funkciju ubrzanja reakcije. U daljem toku kaskadne reakcije aktivirani faktor XI (*faktor XIa*) aktivira *faktor IX*. Aktivirani faktor IX deluje zajedno sa *faktorom VIII* i oslobođenim fosfolipidima iz trombocita na *faktor X* i aktivira ga. Dva faktora koagulacije, faktori VIII i V, ne učestvuju direktno u kaskadi, ali su potrebni u unutrašnjoj aktivaciji faktora X i protrombina. *Faktor VIII* je vrlo značajan za ovu aktivaciju i jedinke kod kojih je koncentracija ovog faktora jako smanjena su sklone obilnom krvarenju, odnosno hemofiliji. Dalji tok aktivacije je isti kao kod spoljašnjeg puta. Faktor X zajedno sa faktorom V i fosfolipidima gradi kompleks aktivatora protrombina, koji prevodi neaktivni protrombin u aktivni trombin. U mnogim reakcijama koagulacije joni Ca^{2+} su potrebni za pokretanje i ubrzavanje procesa.

U zavisnosti od mesta povrede krvnog suda, preovladava unutrašnji ili spoljašnji mehanizam aktivacije. Ako je došlo do povrede (rupture) krvnog suda, aktivira se unutrašnji mehanizam koagulacije. U slučaju isticanja krvi u okolno tkivo iz oštećenog krvnog suda aktivira se spoljašnji mehanizam koagulacije. Krvni ugrušak se formira u roku od 4-6 minuta.

Veliki broj faktora koagulacije učestvuje u kaskadnoj reakciji. Učešće brojnih faktora pogoduje ubrzanju procesa koagulacije, pošto jedan molekul aktiviranog faktora, aktivira veliki broj molekula u sledećim koracima. Time je omogućeno brzo formiranje velike količine fibrinskih vlakana, što je veoma značajno za uspešan proces koagulacije. Sa druge strane, sistem aktivacije je veoma osetljiv, jer nedostatak samo jednog faktora koagulacije može blokirati ceo proces.

Svrha koagulacije je da omogući efikasno zatvaranje otvora oštećenog krvnog suda. Efikasnost koagulacije zavisi i od sprečavanja širenja faktora koagulacije, ili drugim rečima njihovog lokalizovanja isključivo na mestu oštećenog krvnog suda. Trombin ima primarnu regulatornu ulogu u lokalizovanju hemostaze. Oko 90% trombina koji nastaje u procesu koagulacije vezuje se za fibrin i ostaje na mestu koagulacije.

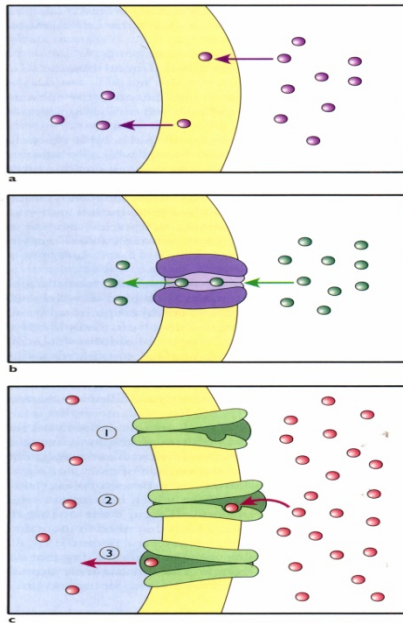
Nakon formiranja hemostatskog čepa dešavaju se sledeće promene u krvnom koagulumu:

- retrakcija (skupljanje) koaguluma i istiskivanje krvnog seruma
- fibrinoliza - razlaganje fibrinskog ugruška ili hidroliza fibrina pod dejstvom enzima plazmina

Retrakcija koaguluma nastaje uz učešće trombocita aktiviranjem kontraktilnog proteina koji se kontrahuje uz razlaganje ATP i dolazi do skupljanja fibrinskih konaca.

Fibrinoliza je kao i koagulacija kompleksan mehanizam koji se sastoji od serije enzimatskih reakcija. Proces fibrinolize počinje aktiviranjem *plazminogena*, neaktivnog enzimskog proteina plazme (serin proteaza), koji ima visok afinitet prema fibrinu. Plazminogen se uz pomoć tkivnih aktivatora konvertuje u aktivni proteolitički enzim *plazmin*, koji razgrađuje fibrinska vlakna, fibrinogen, protrombin i faktore V, VIII, XII. Fibrinoliza počinje odmah nakon formiranja krvnog ugruška, ali se proces razlaganja fibrina odvija sporo i postepeno. Produkti degradacije fibrina se vrlo brzo uklanjaju iz krvi preko jetre.

Kod domaćih životinja postoje značajne razlike u pogledu broja trombocita u krvi, koncentraciji različitih faktora koagulacije i reakcija trombocita na supstance aktivirane u oštećenom tkivu. Generalno posmatrano, proces hemostaze kod svih vrsta domaćih životinja se odvija na isti, napred opisani način. Poremećaji mehanizma hemostaze mogu nastati usled naslednih bolesti (hemofilija - nedostatak pojedinih faktora zgrušavanja krvi), ili stečenih obolenja (npr. nedostatak vit. K). Takođe i virusna obolenja, antibiotici, citostatici, vaccine, mogu uzrokovati poremećaj i funkciju trombocita.



4

IMUNITET

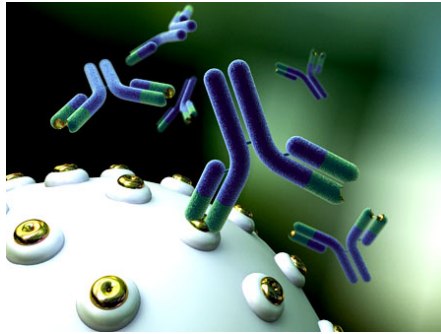
Biološke odbrambene supstance organizma

Nespecifična otpornost organizma

Specifična otpornost organizma

Aktivni i pasivni imunitet

4



Sva živa bića su izložena neprekidnom uticaju od strane drugih organizama, pri čemu mnogi od tih uticaja predstavljaju pretnju za njihov život i opstanak. Tokom evolucije, višćelijski organizmi su razvili interni odbrambeni sistem koji će ih štititi od različitih stranih agenasa. Strani organizmi, kao što su bakterije i virusi, prisutni u spoljašnjoj sredini, nastoje da prodru u organizam živih bića. Da bi se održao u svetu punom patogena, organizam je razvio različite, složene mehanizme prepoznavanja, odbrane i očuvanja svog integriteta. Centralnu ulogu u očuvanju integriteta i homeostaze organizma ima imunološki sistem. Takve imunološke mehanizme i imunološke reakcije, prisutne u zdravom organizmu, izučava imunologija.

Biološke odbrambene supstance organizma

Imunologija ima ključnu ulogu u objašnjavanju reakcija od kojih zavisi normalno imunološko stanje i zdravlje životinja, s obzirom da su imunološki činioci uključeni u gotovo sve fiziološke procese organizma.

Savremeni, naročito konvencionalni uzgoj domaćih životinja uzrokuje prisustvo velikog broja mikroorganizama (bakterija, virusa, protozoa, gljiva) u njihovoj okolini, pa je iznenađujuće da infekcije i oboljenja izazvana ovim uzročnicima nisu učestalija.

Imunološki sistem čuva i štiti integritet jedinke time što se brine da drugi organizmi ili njihovi sastojci i produkti, svojim prodorom i invazijom, ne naruše taj integritet. Istovremeno, imunološki sistem služi i kao odbrana od stranih, kao i sopstvenih supstanci, čija se struktura razlikuje od analognih jedinjenja organizma. Individualnost jedinki koja je bazirana na genima, tj. na pravilima i zakonima nasleđivanja, odražava se i na funkcionisanje imunološkog sistema. On omogućava razlikovanje tuđeg od sopstvenog, toleranciju (nereagovanje) na sopstveno i reagovanje protiv tuđeg.

Imunološki sistem je građen od genskih, ćelijskih i molekulskih komponenti koje se nalaze raspoređene po celom telu, u krvi, limfi, epitelnim i vezivnim tkivima, limfnim folikulima nekih organa, limfatičnim organima razne veličine (limfnim čvorovima, slezini, timusu i koštanoj srži). Po svojoj složenosti i specifičnosti imunološkog pamćenja, imunološki sistem može se porediti jedino sa nervnim sistemom.

Fiziološka uloga imunog sistema se ogleda u odbrani od infekcija, zaštiti i odbrani od tumora, kao i u održanju antigenske i genske homeostaze organizma. Primarna uloga imunološkog sistema je u eliminaciji velikog broja parazitskih organizama. Imuni sistem čine nespecifični i specifični mehanizmi zaštite organizma koji deluju kao celina, sinergistički, sa ciljem da se održi homeostaza i očuva integritet organizma. *Nespecifični (prirodni, urođeni)* mehanizmi odbrane funkcionišu na principu prepoznavanja i neutralisanja stranih agensa, a *specifični (adaptivni, stečeni)* mehanizmi odbrane funkcionišu na principu prepoznavanja, neutralisanja i imunološkog pamćenja određenog agensa.

Odbrana organizma od infekcija i oštećenja tkiva zasniva se na tri linije (nivoa) odbrane :

- prva linija odbrane – ćelijske i tkivne barijere
- druga linija odbrane – zapaljenske reakcije
- treća linija odbrane – stečeni imunitet

Prva i druga linija odbrane čine glavne komponente nespecifičnog (urođenog) imuniteta a treća linija predstavlja mehanizam specifične (stečene) otpornosti – imunitet u užem smislu reči.

Nespecifična ili urođena otpornost je otpornost organizma na mikroorganizme, viruse, parazite, gljive i predstavlja urođenu odbranu svojstvenu organizmu bez prethodnog kontakta sa uzročnicima oboljenja. Ova otpornost je prva linija odbrane i nije usmerena protiv određenog uzročnika, nego deluje protiv svih, kao prepreka prodoru mikroorganizama u vidu mehaničke barijere preko kože, sluzokože, telesnih otvora, hemijskog, antimikrobnog dejstva, kao i nespecifična ćelijska odbrana - fagocitoza.

Specifična ili stečena otpornost predstavlja imunitet u užem smislu. Mehanizam specifične otpornosti dejstvuje kada određeni agens (antigen, štetna supstanca, molekuli, ćelije) prodru kroz nespecifičnu odbranu. Specifična otpornost se bazira na reagovanju imunološkog sistema u momentu kontakta sa unetim antigenom.

Nespecifični i specifični mehanizmi odbrane od stranih supstanci međusobno su povezani, deluju zajedno i jedan drugog stimulišu. Urođeni odgovor na prodor mikroorganizama stimuliše stečeni, utičući na prirodu i tip reakcije. Pored toga, stečeni imunitet koristi efektore urođenog imuniteta u odbrani organizma od infektivnih agenasa.

Nespecifična otpornost je genetski određena (od rođenja) i ne “pamti” antigen nakon odbrambene reakcije jer ne produkuje memorijske ćelije. Specifična otpornost (imunitet) se obrazuje i izgrađuje tokom života jedinke i uključuje imunološko pamćenje posle kontakta sa antigenom.

Nespecifična otpornost organizma

Nespecifična otpornost organizma odvija se dejstvom komponenti *celularnog imuniteta* (efektorskih ćelija) i aktivnošću komponenti *humoralnog imuniteta* (efektorskih proteina). Celularna odbrana organizma se odvija pomoću ćelija fagocita a humoralna pomoću specifičnih biohemijskih supstanci koje se nalaze u organizmu ili ih organizam sintetizira kao odgovor na prisustvo stranih supstanci.

U mehanizme nespecifične otpornosti se ubrajaju :

1. *lokalni mehanizmi* – epitelne barijere (koža i sluzokoža, kao i postojanje normalne mikroflore)
2. *sistemske mehanizmi* – sistemsko ispoljavanje nespecifične odbrane organizma čine:
 - celularni mehanizmi (fagocitne ćelije - neutrofilni granulociti i mononuklearni fagociti), NK ćelije, interferon
 - humoralni mehanizmi (komplement, citokini i proteini plazme)

Lokalni mehanizmi nespecifične odbrane organizma

Funkcije epitela nespecifične otpornosti su :

- fizička – anatomska barijera
- hemijska barijera (produkcija antimikrobnih supstanci)
- intraepitelni limfociti
- fiziološka mikroflora (normalna bakterijska flora)

Uobičajena mesta na kojima strani agensi ulaze u organizam životinja su koža, digestivni, respiratorni i urogenitalni trakt, kroz koje ulaze putem fizičkog kontakta, ingestije i udisanja. Koža i sluzokoža čine anatomske barijere i prvu prepreku mikroorganizmima i antigenima. Epitelno tkivo kože, naročito površinski, orožali sloj predstavlja efikasnu mehaničku barijeru prodiru mikroorganizama. Kanali znojnih i lojnih žlezda na površinskom sloju kože su prijemčivi prodiru mikroorganizama. Međutim, žlezde luče znoj i loj kiselog pH sadržaja, što ne pogoduje razvoju bakterija, a sem toga sadrže enzime koji efikasno razaraju ćelijsku membranu bakterija.

Sluzokože digestivnog, respiratornog i urogenitalnog trakta, svojom normalnom florom koja sadrži proteolitičke enzime i određenu pH sredine, antagonistički deluju na patogene uzročnike.

U digestivnom traktu, hlorovodonična kiselina obezbeđuje kiselost želudačnog soka i na većinu patogenih mikroorganizama deluje baktericidno. U respiratornom traktu, sekreti nosa i disajnih puteva sadrže mukolitičke enzime koji razgrađuju štetne supstance. U urogenitalnom traktu, bakterije stalno prisutne u vaginalnoj flori formiraju kiselu sredinu nepovoljnu za umnožavanje mikroorganizama. Biogeni poliamin spermin iz sekreta prostate i cink iz semene plazme, hemijskim dejstvom neutrališu i odstranjuju iz organizma mikroorganizme i druge prodrle uzročnike. Ukoliko delovanje lokalnih mehanizama nespecifične odbrane nije dovoljno, aktiviraju se sistemski mehanizmi nespecifične odbrane organizma.

Sistemiški mehanizmi nespecifične odbrane organizma

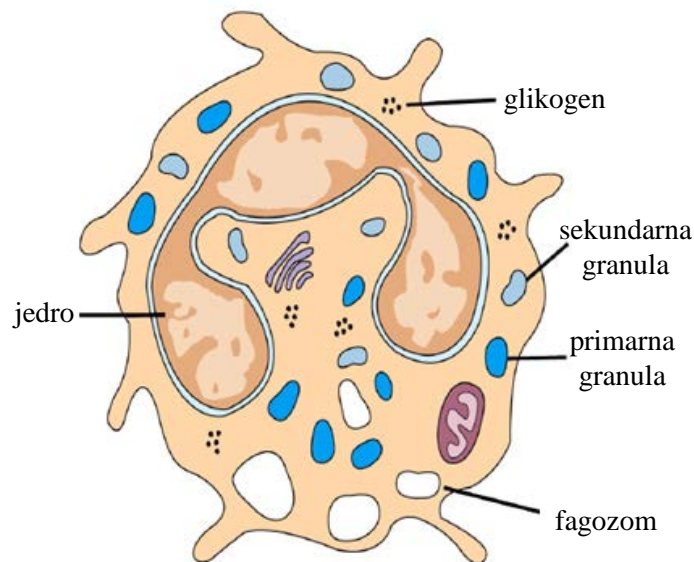
Sistemiški nespecifični mehanizmi odbrane su :

- celularna (ćelijska) odbrana - polimorfonuklearni fagociti, mononuklearni fagociti, NK ćelije ubice, dendritske ćelije, mastociti, eozinofili
- humoralna nespecifična odbrana – komplement, interferon, beta lizin

Celularni sistemiški mehanizmi nespecifične odbrane organizma

Polimorfonuklearni leukociti (neutrofilni granulociti) su najbrojnija grupa granulocita, sazrevaju u koštanoj srži i migriraju u krv a potom u tkiva. U cirkulaciji se nalaze uglavnom u zrelim, funkcionalno formiranim oblicima. Životni vek im je kratak (u krvi nekoliko časova, u tkivima nekoliko dana). Od ukupnog broja granulocita, procentualna zastupljenost neutrofila je kod karnivora je 60-75%, kod preživara 20-30% i kod konja oko 50%.

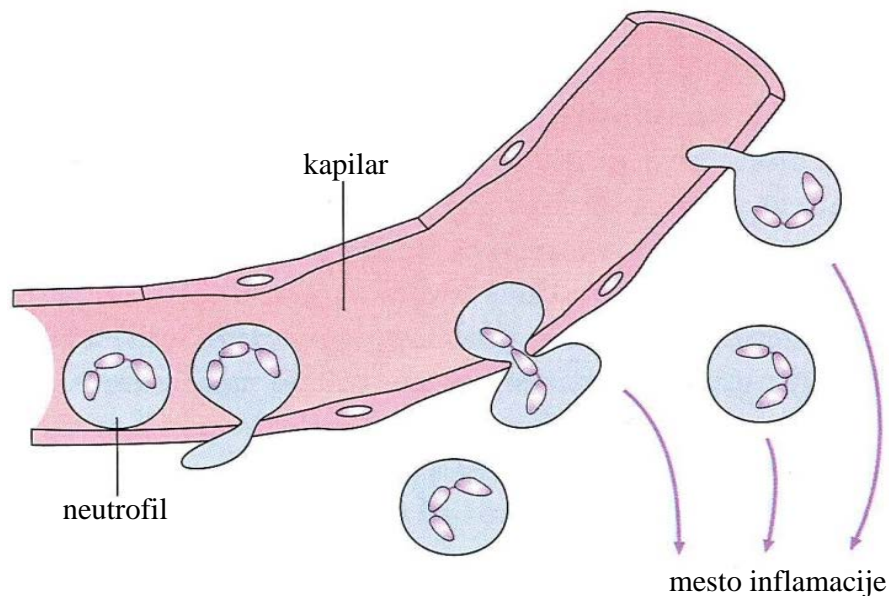
Pojavom nekog inflamatornog procesa, neutrofilni granulociti značajno povećavaju svoju brojnost u cilju odvajanja i/ili ograničavanja od cirkulacije mesta na kome se nalaze mikroorganizmi ili štetne supstance.



Slika 4.1 Neutrofilni granulociti se nalaze u cirkulaciji krvotoka, gde fagocitozom odstranjuju razne uzročnike i štetne strane materije u neposrednom kontaktu. Jedro se sastoji od nekoliko režnjeva (4-6 segmenata) čiji su lobusi spojeni hromatinom i dve vrste neutrofilnih granula - primarne ili azurofilne granule i sekundarne ili specifične granule. Neutrofili sadrže u svojoj citoplazmi i glikogen koji procesom glikolize stvara energiju.

Neutrofilni granulociti se uključuju u nespecifični mehanizam odbrane kada je probijena prva barijera i mikroorganizmi prodru u organizam. Odbrambena sposobnost neutrofila se ogleda u fagocitozi bakterija i drugih stranih tela i stoga se nazivaju *mikrofagi*. Imaju izraženu sposobnost ameboidnog kretanja, fagocitoze i izlaženja iz krvi u tkiva kroz zidove kapilara - *dijapedeza*. Zahvaljujući ovim osobinama usmereno se kreću prema mestu odigravanja zapaljenskog procesa. Ova osobina naziva se *hemotaksa* i predstavlja sposobnost neutrofila da prepoznaju neki hemijski

impuls, prelaze iz krvnih kapilara u tkivo zahvaćeno inflamatornim procesom i dođu na mesto oštećenja. Hemotaksični faktori su sekretorni produkti mikroorganizama koji privlače leukocite na mesto inflamacije.

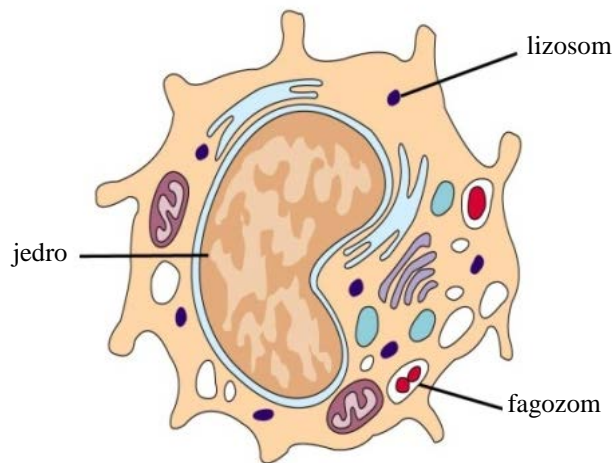


Slika 4.2 Dijapedeza i hemotaksa. Neutrofili su ćelije većeg prečnika od pora u zidu kapilara. Proces kojim neutrofili zahvaljujući sposobnosti ameboidnog kretanja prolaze kroz kapilarne pore naziva se dijapedeza. Za vreme infekcije, neutrofili se kreću prema mestu odigravanja zapaljenskog procesa (hemotaksa).

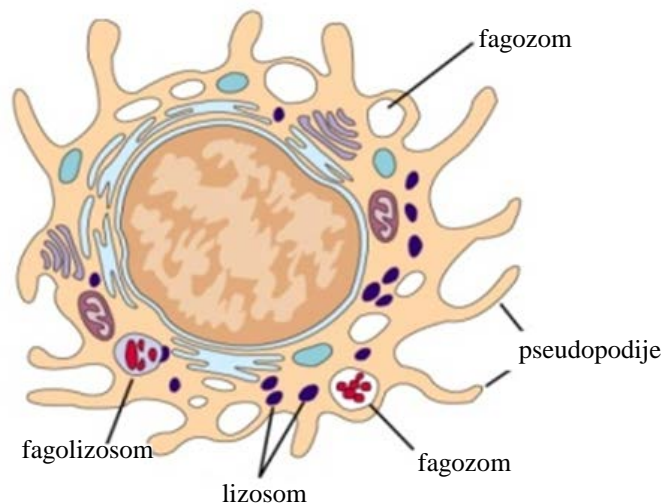
Dijapedeza neutrofila (transendotelna migracija) predstavlja aktivan proces, koji nastaje pod direktnim dejstvom faktora hemotakse. Posle prolaska endotelne barijere, neutrofili nailaze na bazalnu membranu, koju razgrađuju enzimom kolagenazom i tako izlaze iz krvnih sudova. Značajnu ulogu u ameboidnom kretanju imaju kontraktilne belančevine leukocita i endotela terminalnog krvotoka - aktin i miozin.

Mononuklearni fagociti (monociti i makrofagi) nastaju u koštanoj srži od pluripotentne matične ćelije, gde nakon nekoliko deoba (monoblasti, promonociti) nastaju monociti koji potom prelaze u krvotok. Posle nekoliko časova boravka u cirkulatornom sistemu, prelaze u tkiva i diferencijacijom nastaju tkivni makrofagi. U tkivima, morfološki i funkcionalno sazrevaju u zrele makrofage. Veoma su heterogeni po izgledu, sastavu i funkcijama, što zavisi od stepena diferencijacije i od vrste tkiva u kome se formiraju. U koži se nalaze u formi dendritskih ćelija, u tkivima su histiociti, u plućima alveolarni makrofagi, u jetri Kupfer-ove ćelije, u mozgu su mikroglijalne ćelije, u limfnim organima makrofagi i antigen prezentirajuće ćelije.

Neutrofili, monociti i makrofagi su najznačajnije fagocitne ćelije u odbrani organizma od mikroorganizama, stranih i štetnih ćelija i intraćelijskih parazita. Monociti imaju slabije izraženu sposobnost fagocitoze i slabije baktericidno dejstvo od makrofaga.

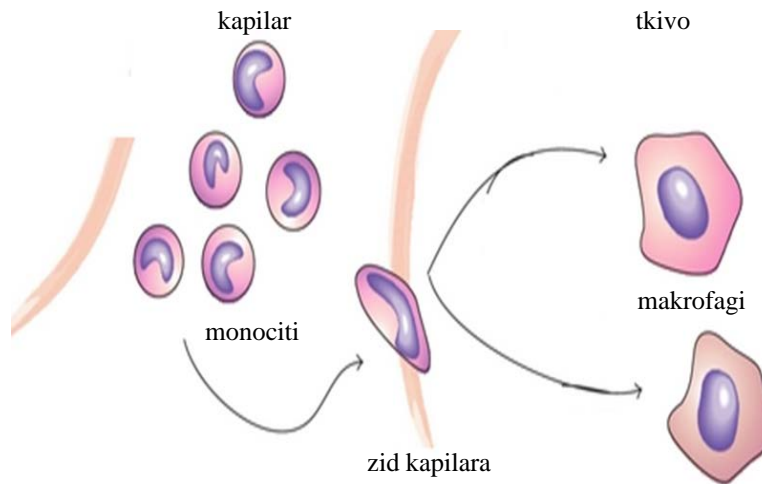


Slika 4.3 Monociti imaju jedro bubrežastog oblika i veliku citoplazmu bogatu lizosomima, digestivnim organelama koje sadrže hidrolitičke enzime i imaju ključnu ulogu u ćelijskom odbrambenom mehanizmu.



Slika 4.4 Makrofagi. Prelaskom monocita iz krvi u tkiva dolazi do njihove diferencijacije, umnožavanja lizosoma i formiranja makrofaga. Lizosomski kompleks makrofaga sadrži širok spektar hidrolitičkih enzima, što im omogućava mnogo veći kapacitet fagocitoze od monocita i neutrofila.

Makrofagi pripadaju monocitno – makrofagnom sistemu nespecifične odbrane organizma i u tkivima se fiksiraju za retikuloendotelne ćelije (u jetri-Kupferove ćelije, u plućima-alveolarni makrofagi, u slezini i koštanoj srži-histiociti). Imaju veći potencijal fagocitoze od mikrofaga, ali nisu u stanju da fagocituju štetne agense bez prethodnog procesa prepoznavanja stranih ćelija. Proces fagocitoze se ubrzava oblaganjem nekog stranog agensa *opsoninima* (prirodni serumski faktori) i pripremom za fagocitozu, a proces se naziva *opsonizacija*.



Slika 4.5 Migracija monocita iz kapilara u tkiva i diferencijacija u tkivne makrofage

Makrofagi imaju sposobnost da prezentuju limfocitima antigene (antigen prezentirajuće ćelije) i time regulišu imuni odgovor. Sekretuju solubilne supstance – *citokine* (monokine), proteinske molekule koje predstavljaju medijatore i regulatore nespecifičnog i specifičnog imuniteta. Bakterijski produkti direktno stimulišu makrofage da sekretuju citokine kao deo urođene otpornosti. Zadatak citokina je da privuku makrofage na mesto reakcije (pozitivna hemotaksa) i da spreče odlazak već prisutnih makrofaga. U prirodnom imunitetu, citokini koji su produkovani do strane makrofaga i ćelija prirodnih ubica, posreduju u ranoj inflamatornoj reakciji na mikroorganizme i promovišu njihovu eliminaciju. Funkcija citokina je višestruka: indukuju zapaljenja (proinflamatorni citokini), stimulišu makrofage, imaju antivirusno dejstvo i aktiviraju T-limfocite u efektorske ćelije. Pored toga, makrofagi imaju i sekretornu ulogu, jer luče interferon koji deluje antivirusno, inhibira replikaciju RNK i DNK i time sprečava razmnožavanje virusa.

Obe vrste fagocitnih ćelija imaju receptore na svojoj membrani za *Fc fragment antitela* i za *C3b komponentu komplemanta*. Receptor je složeni proteinski molekul koji ima određeni oblik (konformaciju) koja omogućava vezivanje određenog liganda (signala). *Ligand* je supstanca koja može da se veže i formira kompleks sa biomolekulom koji poseduje receptor. U užem smislu, to je signal - aktivirajući molekul, koji se vezuje za ciljani protein (receptor).

Funkcija membranskih receptora makrofaga je u prepoznavanju i fagocitozi opsonizovanih čestica. Donji deo teških lanaca antitela formira Fc fragment (Fragment crystallisable) sa mestima za fiksaciju makrofaga i komplemanta. Uloga Fc fragmenta antitela je u aktivaciji fagocitnih ćelija, nakon čega dolazi do fagocitoze i ubijanja fagocitovanih mikroorganizama. Komplement je skup cirkulišućih i membranskih proteina koji imaju važnu ulogu u nespecifičnoj odbrani organizma. C3b fragment komplemanta podstiče funkciju fagocita pozitivnom hemotaksom i opsonizacijom, istovremeno pospešuje izlučivanje lizosomalnih enzima iz fagocitnih ćelija i ubrzava fagocitozu. C5a komponenta komplemanta ima hemotaksično dejstvo za polimorfonuklearne leukocite, monocite i makrofage. Stimuliše oslobađanje lizosomalnih enzima iz fagocita i oštećuje ćelijsku membranu.

Fagocitoza

Fagocitoza je jedan od najvažnijih mehanizama nespecifične odbrane organizma. Fagociti su ćelije koje prve dolaze u kontakt sa mikroorganizmima i drugim štetnim agensima. Kada odbrambene ćelije dođu u centar zapaljenskog procesa, one započinju svoju glavnu funkciju - fagocitozu.

Ćelije koje učestvuju u nespecifičnom (urođenom) imunom odgovoru imaju sposobnost fagocitoze ili učestvuju u fagocitozi produkcijom hemijskih medijatora koji pojačavaju imuni odgovor, te se stoga razlikuju fagocitne ćelije (neutrofili, monociti i makrofagi) i pomagačke ćelije (NK ćelije, eozinofili, bazofili i mastociti). Sve fagocitne ćelije na svojoj membrani imaju receptore karakteristične za ćelije koje učestvuju u nespecifičnim mehanizmima imunog odgovora. Hemotaksično dejstvo imaju neke komponente komplekta (C3b, C5a), receptori za Fc fragment, citokini, interferon, razni bakterijski produkti, oštećene i mrtve ćelije, tumorske ćelije, leukotrieni, prostaglandini itd.

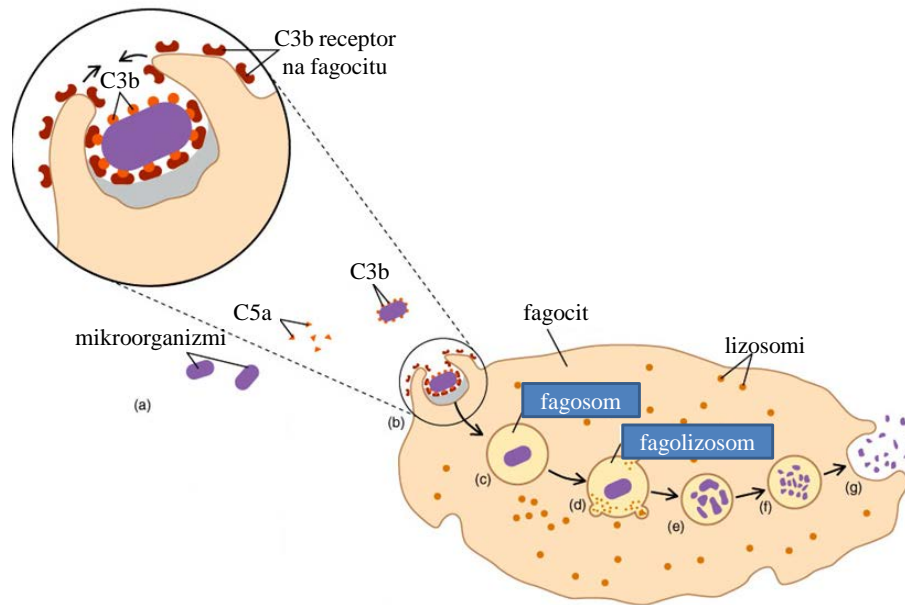
Fagocitozu čine nekoliko različitih ali međusobno povezanih faza:

- hemotaksa
- prepoznavanje
- ingestija
- digestija

Prva reakcija organizma na pojavu zapaljenskog procesa je aktivacija neutrofilnih granulocita. Oko 50% neutrofila cirkuliše u krvnim sudovima a ostali deo se nalazi uz endotel kapilara.

Redosled događaja u procesu fagocitoze je sledeći :

- Aktivacija neutrofila se odvija indukcijom mikroorganizma ili nekog stranog agensa i predstavlja signal za prolazak neutrofila kroz zid kapilara i porast njihovog broja u cirkulaciji
- Potom sledi *dijapedeza* – izlazak neutrofila iz krvi u tkiva kroz zidove kapilara.
- Nakon toga dolazi do usmerenog kretanja neutrofila prema nekom hemijskom stimulusu – zapaljenskom procesu (*hemotaksa*).
- Posredovanje membranskih receptora (Fc i C3b) omogućava neutrofilima *prepoznavanje i adherenciju* (vezivanje) za opsonizovanu česticu.
- *Ingestija* (proždiranje) počinje unošenjem strane čestice u citoplazmu fagocita. Vezivanjem opsonizovane partikule za specifične receptore otpočinje proces uvlačenja u ćeliju. Na mestu dodira, fagocit izbacuje pseudopodije (izdanke), kontrakcijom aktinskih i miozinskih mikrofilamenata membrana fagocita se invagira, obuhvata česticu i obrazuje zatvorenu šupljinu – fagocitnu vakuolu (*fagosom*). Proces invaginacije se odvija uz učešće energije iz ATP-a.
- *Digestija* (razgradnja) fagocitovane čestice počinje kada se membrana fagosoma spoji sa membranom lizosoma što dovodi do pražnjenja sadržaja granula i formiranja strukture koja se naziva *fagolizosom*.
- Zatim dolazi do *degranulacije* (oslobađanja lizosomskih enzima) u fagolizosomu, ubijanja i razgradnje uzročnika. Brojni enzimi lizosoma razaraju pojedine strukture mikroorganizama, ali nisu glavni prouzrokovani njihove smrti. Tu ulogu preuzimaju slobodni kiseonikovi radikali, koji se generišu u oksidativnom prasku (respiratory burst).



Slika 4.6 Shematski prikaz fagocitoze. (a) hemotaksa i prepoznavanje (b) opsonizacija i ingestija, (c) formiranje fagocitne vakuole – fagosom, (d) spajanje membrane fagosoma sa membranom lizosoma – fagolizosom, (e) i (f) degranulacija - oslobađanje lizosomskih enzima u fagolizosomu i ubijanje i razgradnja uzročnika, (g) egzocitoza – eliminacija sadržaja fagolizosoma.

Za odbranu organizma je posebno važna sposobnost neutrofila za proizvodnju *reaktivnih kiseoničkih radikala* i njihovu specifičnu upotrebu u borbi protiv mikroorganizama. Slobodni radikali učestvuju u ubijanju mikroorganizama u fagocitima i makrofagnoj destrukciji tumora. Slobodni radikali sa kiseonikom – oksidaza (O_2) i peroksidaza (H_2O_2) su aktivatori leukocita i imaju važnu ulogu u fagocitozi. Slobodne radikale proizvode lizosomi i peroksizomi usled povećane fagocitne aktivnosti na mestu oštećenja tkiva. Ingestija je praćena respiratornim prascom. U procesu ingestije, respiratorni prasak otpočinje odmah po unosu stranog tela u fagocit, praćen je velikom potrošnjom kiseonika i aktivacijom oksidaze u membrani. Dejstvo produkata respiratornog praska i aktivacija (degranulacija) lizosomskih enzima, dovode do ubijanja i razgradnje fagocitne čestice.

Makrofagi su fagocitno – efikasnije ćelije u poređenju sa neutrofilima. Životni vek im je znatno duži od neutrofila a pored toga imaju brojne funkcije. Produkuju veliki broj enzima, važnih za razgradnju ingestiranih čestica, luče monokine koji utiču na aktivnost drugih ćelija, imaju antimikrobno i citotoksično dejstvo, čiste oštećene ćelije i nekrotično tkivo, učestvuju u koagulaciji i fibrinolizi.

Senzibilisani limfociti luče solubilne supstance (citokine-hemokine), od kojih neke privlače monocite-makrofage na mesto reakcije (pozitivna hemotaksa). Dejstvom citokina, makrofagi se fiziološki i funkcionalno menjaju. Nastaju *aktivisani makrofagi* koji imaju pojačanu sposobnost fagocitoze usled pojačanog metabolizma, većeg sadržaja lizosoma i proteolitičkih enzima, znatno više granula i vakuola. Aktivacija makrofaga usledi u momentu kontakta sa mikroorganizmom ili nekim stranim agensom. Aktivisani makrofagi usled pojačanog metabolizma imaju bolju pokretljivost i veću sposobnost fagocitoze.

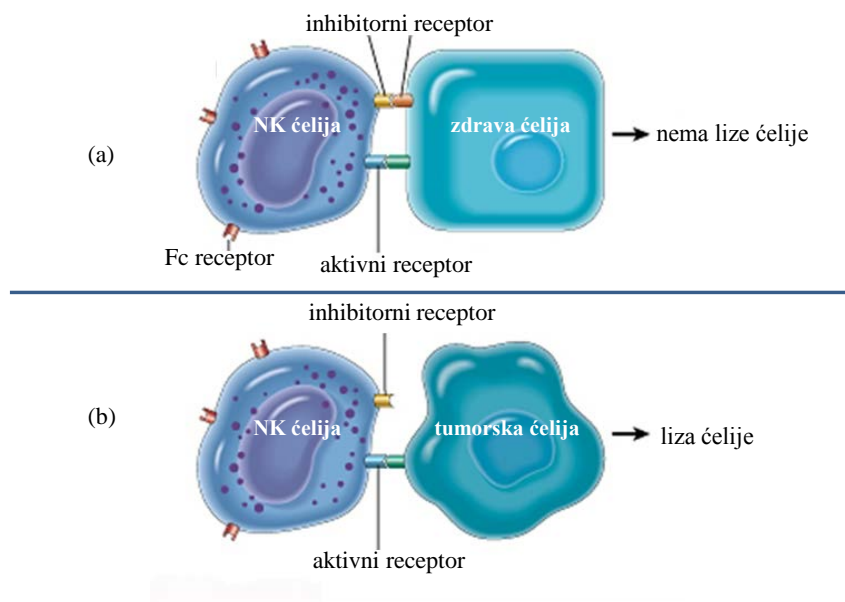
Za razliku od neutrofla koji fagocituju manje čestice, makrofagi imaju sposobnost fagocitoze intraćelijskih mikroorganizama. *Endocitoza* je proces unosa materija kroz ćelijsku membranu

uvlačenjem intraćelijskih molekula u membranske vezikule ili vakuole. Prema vrsti supstance i veličini endocitoznih vakuola, razlikujemo pinocitozu i fagocitozu. *Pinocitoza* je proces ingestije vanćelijske tečnosti, pri čemu nastaju mikropinocitne ili makropinocitne vakuole. *Fagocitoza* je proces ingestije u velikim fagozomima krupnih stranih ćelija, stranih tela, mrtvih ćelija ili delova oštećenog tkiva.

NK ćelije - ćelije prirodne ubice (Natural Killer cells) čine posebnu populaciju tzv. *limfocita nula* (*Lo*), koji imaju značajnu ulogu u primarnom imunološkom odgovoru uperenom prema inficiranim ili tumorski transformisanim ćelijama. NK ćelije čine 5 -10 % populacije limfocita periferne krvi, čine ih veliki granulirani limfociti sa bubrežastim jedrom i obilnom citoplazmom u kojoj se nalaze granule ispunjene citolitičkim enzimima, koji se oslobađaju pri reakciji ovih limfocita.

Predstavljaju efektorske ćelije sistema urođene imunosti koje mogu neposredno da prepoznaju tumorske ćelije, ćelije inficirane virusima kao i druge strane agense i da ih u direktnom kontaktu unište. Liza ciljnih ćelija moguća je bez prethodne senzibilizacije (antigenske stimulacije) na površini ćelije. Po nekim svojstvima, *Lo* imaju sličnosti sa monocitima-makrofagima jer sadrže površinske receptore za Fc fragment antitela, C3b komponentu komplemanta i luče citokin perforin i interleukin. Za razliku od monocita-makrofaga, limfociti nula ne sadrže enzime, nemaju fagocitnu sposobnost i drugačije su distribuirani u tkivima.

Citotoksična aktivnost *Lo* zasniva se na razaranju ciljne ćelije prepoznavanjem i vezivanjem za Fc fragment antitela i C3b komponentu komplemanta. Potom, ciljna ćelija biva razorena (liza ćelije) granulama u citoplazmi i citotoksičnim supstancama (perforin), koje luče ovi limfociti nakon vezivanja za ciljnu ćeliju. Lizu ćelije potpomaže citokin-interleukin i interferon gama, faktor nekroze tumora.



Slika 4.7 NK ćelije - ćelije prirodne ubice. (a) NK ćelije ne napadaju normalne (zdrave ćelije) jer sadrže receptor koji inhibira njihovo dejstvo. (b) NK ćelije prepoznaju tumorske ćelije, ćelije inficirane virusima i u direktnom kontaktu ih uništavaju.

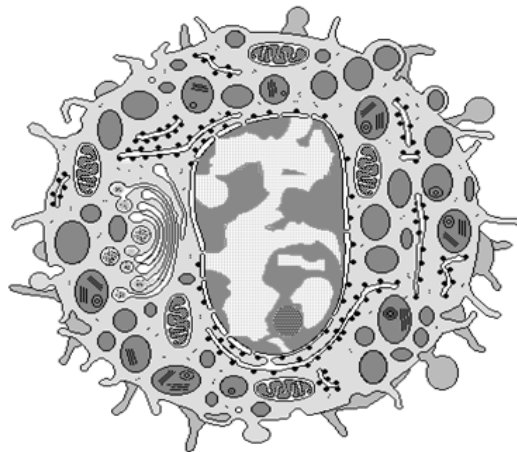
NK ćelije su osim u perifernoj krvi prisutne u mnogim tkivima i organima: koži, limfnim organima, plućima, mukozni creva, jetri, uterusu.

Dendritske ćelije ili interdigitalne ćelije su posebna vrsta ćelija koje po funkciji predstavljaju specijalizovanu klasu ćelija zvanu antigen –prezentirajuće ćelije (APC, prema engl. „Antigen Presenting Cells“) . Vode poreklo iz koštane srži, nalaze se u limfnim organima, u epitelu kože, gastrointestinalnog i respiratornog trakta i u većini parenhimskih organa. Sve dendritske ćelije su morfološki slične, imaju duge citoplazmatatske nastavke slične dendritima i sadrže receptore pomoću kojih prepoznaju mikroorganizme. Nemaju receptore za Fc fragment antitela i za C3b komponentu komplemента.

Uloga dendritskih ćelija je dvojaka :

- Fagocitna sposobnost - dugačkim produžecima formiraju kontinuiranu mrežu koja obuhvata antigen, gube citoplazmatske produžetke, preko limfnih sudova odlaze u limfne čvorove gde okružuju limfocite međusobno se dodirujući citoplazmatskim produžecima – interditalne ćelije.
- Migracijom ka limfnim čvorovima dendritske ćelije sazrevaju i postaju efikasne u prezentaciji antigena (APC) limfocitima u toku humoralnog imunskog odgovora.

Mastociti spadaju u medijatorske ćelije jer u imunološkim reakcijama izlučuju hemijske supstance – medijatore. Nalaze se oko krvnih sudova, u tkivima, submukozi digestivnog i respiratornog trakta, ovojnicama perifernih živaca i mozga. Sintetišu antikoagulant heparin, vazodilatator histamin i učestvuju u alergijskim reakcijama. Biološko dejstvo medijatora izaziva promenu tonusa glatke muskulature, vazodilataciju perifernih kapilara, povećano lučenje endokrinih žlezda, smanjenu koagulaciju krvi, pojačanje zapaljenskih procesa i posreduju u anafilaktičkim reakcijama preosetljivosti.



Slika 4.8 Mastocit

Eozinofilni leukociti nastaju u koštanoj srži, u krvi borave nekoliko sati i pod uticajem hemotaksičnih supstanci prelaze u tkiva. Ranije je smatrano da eozinofili imaju najvažniju ulogu u odbrani organizma od parazitarne infekcije. Danas se smatra da su to multifunkcionalni leukociti sa ulogom u započinjanju i širenju različitih upalnih procesa i modeliranju urođene i stečene imunosti. Sadrže Fc receptore za IgG, IgE i IgA antitela, kao i za C3b komponentu komplemента.

Mehanizam delovanja eozinofila bazira se na sposobnosti fagocitoze i intracelularnog ubijanja mikroorganizama (znatno je slabija u eozinofila nego u neutrofila), i na sintezi supstanci koje imaju pro-inflamatorno ili anti-inflamatorno dejstvo.

Visok nivo eozinofila može biti prisutan u krvi ili se može pojaviti u samom tkivu usled alergijskih reakcija, parazitarnih, gljivičnih i kožnih oboljenja, tumora i unosa toksina. U najvećem broju nalaze se u sluzokoži digestivnog i respiratornog trakta.

Tabela 4.1 Celularni mehanizmi - ćelije urođene imunosti

Tip ćelije	Najvažnije funkcije
Neutrofili	fagocitoza, zapaljenjska reakcija
Monociti/Makrofagi	fagocitoza, zapaljenjska reakcija, aktivacija T-limfocita, reparacija tkiva
NK ćelije-ćelije ubice	ubijanje zaraženih i tumorskih ćelija
Dendritske ćelije	fagocitoza, aktivacija T-ćelija
Mastociti	zapaljenjska reakcija
Eozinofili	odbrana od parazita

Humoralni sistemski mehanizmi nespecifične odbrane organizma

Krv i intersticijalna tečnost sadrže različite supstance koje učestvuju u nespecifičnoj odbrani organizma protiv infekcija. Takve supstance su : komplement, interferoni, proteini akutne faze zapaljenja, beta lizin, lizozim, C-reaktivni protein. Supstance humoralne odbrane podstiču funkciju fagocita jer uzrokuju pozitivnu hemotaksu i opsonizaciju, ali neke od njih deluju i samostalno.

Komplement je važan efektorski mehanizam i urođene i stečene humoralne imunosti. Sistem komplementa čini skup više od 20 serumskih i membranskih cirkulišućih proteina označenih od C1 do C9, sa podgrupama koje se obeležavaju malim slovima abecede i faktorima B, D i P (properdin). Ovi proteini se sintetišu u različitim tkivima i ćelijama, uključujući hepatocite, makrofage i epitelijalne ćelije. Imaju važnu ulogu u odbrani organizma od mikroorganizama i oštećenju tkiva posredovanim antitelima. U imunološki zdravom organizmu, odnosno u odsustvu infekcije, proteini komplementa cirkulišu u krvi u neaktivnom obliku kao prekursori. Aktiviranjem sistema komplementa, kao odgovor na infekciju, aktivirana komponenta u seriji aktivira narednu u nizu da bi stvorili produkte koji imaju brojne efektorne funkcije komplementa.

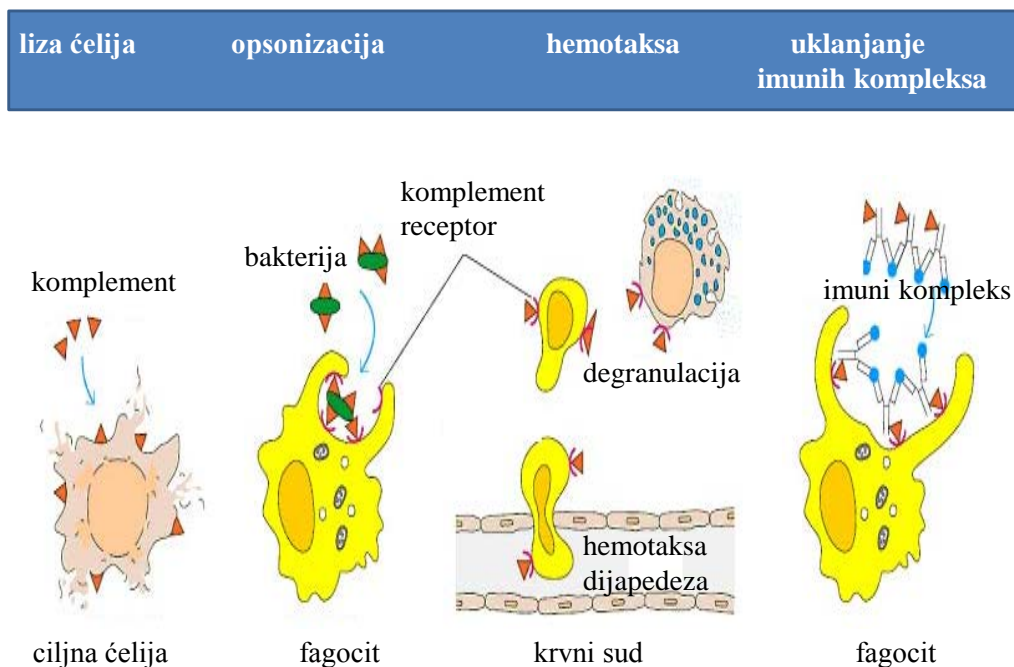
Aktivacija komplementa predstavlja sekvencijalnu reakciju koja inicira pojačanje procesa. Aktivirani molekul komplementa, aktivira mnoge molekule u sledećem koraku, i proizvode *kaskadu reakcija* pri čemu se stvaraju proteolitički enzimi. Nedostatak jedne komponente u kaskadnoj reakciji rezultira prekidom reakcije. Kaskadna reakcija sistema komplementa može se aktivirati kao efektorni mehanizam urođenog, kao i efektorni mehanizam stečenog imunog odgovora.

Aktivacija sistema komplementa odvija se na dva načina :

- *klasični put aktivacije* - predstavlja komponentu reakcija efektornih mehanizama adaptivnog imunog odgovora uz učešće kompleksa antigen-antitelo, odnosno vezivanjem dela molekule antitela koji se naziva Fc fragment za C1 protein sistema komplementa.
- *alternativni put aktivacije* - predstavlja komponentu reakcija efektornih mehanizama urođenog imunog odgovora, bez učešća antitela. Naziva se i properdinski put jer se inicira faktorima B, D i P koji aktiviraju C3 protein u sistemu komplementa, bez uticaja predhodno aktiviranih elemenata sistema komplementa (C1 i C2).

Aktivirani proteini komplementa imaju nekoliko važnih zaštitnih funkcija u imunom sistemu :

- opsonizacija i olakšavanje fagocitoze
- hemotaksa i aktivacija fagocita
- liza bakterija i inficiranih ćelija
- regulacija humoralnog imunog odgovora
- uklanjanje imunih kompleksa
- uklanjanje apoptotičnih ćelija



Slika 4.9 Aktivirani proteini sistema komplementa obezbeđuju zaštitu na nekoliko načina: vezuju se za membranu bakterijske ćelije izazivajući lizu ćelije, omogućavaju i olakšavaju fagocitozu, stimulišu makrofage da fagocitiraju bakterijsku ćeliju, učestvuju u hemotaksiji ćelija do mesta infekcije, podstiču inflamatorne reakcije.

Interferoni su grupa proteina koje proizvode ćelije inficirane virusima. Ovi proteini imaju važnu ulogu u prvoj liniji odbrane protiv virusnih infekcija. Interferoni predstavljaju deo nespecifičnog

sistema odbrane koji se aktivira u ranom stadijumu virusne infekcije, pre odgovora specifičnog imunog sistema. Interferoni pripadaju grupi proteina koja ima antivirusno, antiproliferativno i imunoregulatorno dejstvo. Antivirusno dejstvo interferona nije specifično za određeni virus koji je izazvao njegovu produkciju, što daje organizmu otpornost u slučaju istovremene infekcije nekim drugim virusom.

Bitna razlika između virusa i svih drugih mikroorganizama je u tome što virusi ne poseduju osnovna svojstva ćelije. Sadrže samo jedan tip nukleinske kiseline (DNK ili RNK) koja nosi genetske informacije i preko nje se obavlja replikacija virusa a oko nukleinske kiseline nalazi se virusni omotač izgrađen od proteina. Virusni omotač izgrađen od proteina. Virusi izvan ćelije ne mogu da se replikuju, prodiru u ćeliju vezivanjem za receptor i dovode do oštećenja ćelija.

Interferon je glavni mehanizam odbrane u prvoj fazi virusne infekcije, naročito kada virusi u momentu ulaska u organizam, odmah nailaze na ćelije u kojima se mogu razmnožavati. Virusni omotač stimuliše inficiranu ćeliju da produkuje interferone koji se vezuju za zdrave ćelije i stimulišu sintezu antivirusnog proteina čime se blokira umnožavanje virusnog genoma u tim ćelijama. Antivirusni mehanizam interferona zasniva se na indirektnom dejstvu na viruse, inhibiranjem viralne replikacije nukleinskih kiselina (RNK i DNK), sprečavanjem sinteze proteina virusa i njegovo širenje na okolne ćelije.

Mehanizam delovanja interferona :

- infekcija virusom je stimulans za sintezu interferona
- interferon koji se počinje stvarati u ćelijama zaraženim virusom povećava koncentraciju dva enzima u ćeliji –protein kinazu i ribonukleazu
- protein kinaza dovodi do prestanka transkripcije virusne mRNK
- ribonukleaza razgrađuje virusnu mRNK

Proteini akutne faze (engl. acute – phase proteins) su plazmini proteini, koji se pojavljuju u serumu u povećanoj koncentraciji za vreme zapaljenskog procesa, infekcije ili ozlede tkiva. Normalno postoje u krvi u malim koncentracijama i čine oko 10% plazminih proteina. Sintetišu se uglavnom u jetri i predstavljaju prirodni imunski odbrambeni sistem. Aktiviraju se nekoliko časova od početka pojave inflamatornog procesa.

U proteine akutne faze spadaju ceruloplazmin (Cp), C-reaktivni protein (CRP), α 1-antitripsin, fibrinogen, α 2-makroglobulin i C3 komponenta komplemeta. Proteini akutne faze se koriste kao indikator zdravstvenog statusa životinja, a u humanoj medicini, nivo C-reaktivnog proteina daje odgovor da li je infekcija virusnog ili bakterijskog porekla.

Inflamacija i mehanizmi inflamacije

Zapaljenje ili inflamacija (inflammatio) je lokalna reakcija na infekciju ili ozledu. Zapaljenje predstavlja proces koji dovodi do uklanjanja i zamene oštećenih ćelija, obnavljanja i zarastanja povređenog tkiva i uspostavljanja njihovih normalnih fizioloških funkcija. Uzročnici zapaljenskog procesa mogu biti patogeni mikroorganizmi, virusi, gljivice, paraziti. Pored toga, fizički nadražaji (mehanička oštećenja, toplota, hladnoća), hemijska jedinjenja (kiseline, baze, toksične supstance) kao i posledice nekih imunoloških reakcija (reakcije hipersenzitiviteta), mogu izazvati inflamatorne procese. Svi navedeni faktori izazivaju zapaljenski proces oštećenjem ćelija i tkiva.

Cilj inflamatornog procesa je da izoluje, neutrališe i odstrani strane agense i time omogući da se proces okonča ozdravljenjem tkiva, odnosno ponovnim uspostavljanjem fiziološke ravnoteže

organizma (homeostaze). Zapaljenski proces se može završiti na dva načina : potpunim vraćanjem u stanje koje je postojalo pre oštećenja ili reparacijom tkiva (ožiljak, ožiljno tkivo kao trajna posledica zapaljenja).

Inflamacija je kompleksna reakcija koja se sastoji od tri procesa koji se nadovezuju jedan na drugi :

- alteracija (oštećenje tkiva)
- eksudacija (reakcija krvnih sudova)
- proliferacija (umnožavanje tkiva)

Neposredna posledica oštećenja tkiva (*alteracija*) izaziva dve međusobno povezane reakcije : vaskularnu reakciju i ćelijsku reakciju. Početak zapaljenske reakcije usled oštećenja tkiva pojavljuje se na nivou arteriola, kapilara i postkapilarnih venula u vidu promena krvnog toka, dilatacije i permeabilnosti krvnih sudova. Zatim se razvija proces *eksudacije* - izlazak krvnih ćelija (migracija leukocita i dijapedeza eritrocita), tečnosti i proteina iz neoštećenog vaskularnog sistema u alterisano područje. Pokretanje inflamatorne reakcije dovodi do oslobađanja hemijskih materija iz oštećenog tkiva ili se one prilikom oštećenja aktiviraju u plazmi. Navedene materije imaju štetno dejstvo, izazivaju poremećaj mikrocirkulacije i povećavaju stepen oštećenja tkiva.

Poremećaj mikrocirkulacije indukovano hemijskim materijama, manifestuje se dilatacijom arteriola, kapilara i venula. Arterijska dilatacija dovodi do povećanja protoka i propustljivosti krvnih sudova i izlaska leukocita u okolno intersticijsko tkivo. Istovremeno, povećanje otvora pora između endotelnih ćelija uzrokuje prolaz značajne količine plazminih proteina kroz ćelijski zid. Plazmini proteini, naročito komplement i proteini akutne faze imaju značajnu ulogu u procesu odbrane. Povećana koncentracija proteina u intersticijalnoj tečnosti uzrokuje porast osmotskog pritiska u inflamatornom području. Kombinacija povećanog intersticijskog osmotskog i hidrostatskog pritiska dovodi do porasta ekstravaskularne tečnosti i prouzrokuje stvaranje otoka ili edema. Ostali znaci lokalne inflamacije su crvenilo (*rubor*), povišena temperatura (*calor*) i bol (*dolor*). Glavni hemijski medijator koji izaziva dilataciju krvnih sudova tokom inflamacije je histamin, hemijska supstanca koju sintetišu mastociti.

Oslobađanje i aktivacija leukocita na mestu zapaljenja je ključni događaj inflamacije. Jedan sat nakon inflamacije neutrofili migriraju iz krvnih sudova na mesto povrede. Migracija i aktivacija neutrofila se odvija usled delovanja hemotaksičnih faktora ili agenasa (bakterije, citokini, komplement). Uloga neutrofila u inflamatornom procesu je fagocitoza mikroorganizama, stranih čestica i čišćenje detritusa nastalog oštećenjem. Nekoliko časova od početka inflamacije, broj neutrofila u krvi povećava se pet do šest puta u odnosu na normalan nivo. Citokini – hemijski medijatori, stimulišu produkciju neutrofila i monocita u koštanoj srži i nakon tri do četiri dana od početka inflamacije stvaraju novu generaciju leukocita.

Infekcije slabijeg intenziteta zaustavljaju neutrofili. Ako infekcija perzistira duže vreme, povećava se broj monocita i tkivnih makrofaga i aktivira se specifični imuni sistem. To se dešava ako bakterije limfotokom dospevaju u limfne čvorove i jetru.

U završnom procesu zapaljenja nastupa faza *proliferacije*, čišćenje i obnavljanje tkiva, odstranjivanje uzročnika oboljenja i povratak funkcije. Ishod inflamacije zavisi od vrste i intenziteta štetnog agenasa, mesta i tipa oštećenog tkiva i sposobnosti imunološkog reagovanja.

Potpuna regeneracija tkiva nastaje u slučajevima kada je delovanje agenasa ograničeno i kratkotrajno, bez velikih oštećenja. Odstranjivanjem uzročnika, zapaljenski proces se histološki i funkcionalno završava obnavljanjem oštećenog i uništenog tkiva zdravim ćelijama.

U slučaju veće destrukcije tkiva počinje reparativni proces, dejstvom monocita i makrofaga. Na mestu povrede povećava se broj monocita i tkivnih makrofaga i stvara se granulaciono tkivo.

U ovaj proces uključuju se i fibroblasti koji proliferacijom učestvuju u formiranju granulacionog tkiva i sintetišu kolagena vlakna.

U odnosu na tok i vreme trajanja zapaljenjskog procesa, razlikuju se nekoliko tipova inflamacije :

- *perakutna* – javlja se iznenada, obično bez jasne inflamatorne reakcije, traje kratko i najčešće se završavaju smrću
- *akutna* – razvija se veoma brzo nakon dejstva štetnog agensa, odlikuje se jasnim zapaljenjskim znacima (vaskularne promene, otok), prisustvom neutrofila, traje oko tri nedelje i najčešće se završavaju regeneracijom tkiva
- *subakutna* - po trajanju se nalazi između akutne i hronične inflamacije
- *hronična* – javlja se u dva oblika : a) nastaje iz akutnog procesa i usled nemogućnosti eliminacije štetnog agensa perzistira u dužem vremenskom periodu, b) druga forma od početka ima hronični tok usled defekta imunog sistema ili pojave autoimunih oboljenja. Ključnu ulogu u hroničnom zapaljenju imaju mononuklearni fagociti (monociti i makrofagi) i aktivisani B-limfociti.

Specifična otpornost organizma

Specifični (stečeni ili adaptivni) imunitet sastoji se od visoko specijalizovanih ćelija i procesa kojima je u stanju da imunološki reaguje na mikroorganizme i štetne agense koji prodiru u organizam. Ovaj deo imunog sistema ima sposobnost imunološke memorije posle inicijalne reakcije na specifični agens, što pri ponovnom susretu dovodi do brzog odgovora prema istom agensu. Specifični imuni odgovor mnogo je složeniji od nespecifičnog, razvija se sporije i učestvuje u kasnijoj fazi odbrane od infekcije.

Pojam stečeni imunitet, označava sposobnost imunološkog sistema da posle prvog kontakta sa stranim agensom pokrene imuni odgovor i specifično reaguje protiv prodrlog agensa – antigena, posle njegovog prvog ulaska u organizam. Funkcioniše uz pomoć antitela i citokina i stvara memorijske ćelije. Na ponovno izlaganje istog agensa odgovara jače, brže i efikasnije jer aktivira imunološku memoriju (memorijski zapis) i pamti svaki prethodni kontakt sa određenim antigenom.

Pojam adaptivni imunitet, označava mehanizam odgovora na infekciju i može biti : *humoralni* (posredstvom B limfocita i stvaranjem antitela) i *celularni* (posredstvom T limfocita).

Fiziološka funkcija specifičnih imunoloških reakcija ogleda se u odbrani od infekcije, zaštiti i odbrani od tumora, kao i u održavanju antigenske i genske homeostaze organizma.

Organi koji su uključeni u funkcionisanje imunološkog sistema dele se na centralne (primarne) i periferne (sekundarne). *Centralni limfatični organi* su timus i Bursa Fabricii kod ptica, odnosno fetalna jetra i koštana srž kao ekvivalentni organi kod sisara. Ovi organi osiguravaju mikrosredinu u kojoj sazrevaju pluripotentne matične ćelije koje su u fetalnom razvoju migrirale iz žumančane kese, a nakon rođenja iz koštane srži. Pluripotentne matične ćelije se diferenciraju u zrele limfocite : u timusu sazrevaju T limfociti, a u bursi i njenim analogima (fetalnoj jetri i koštanoj srži) B limfociti. Obe populacije limfocita potom naseljavaju periferne limfatične organe i limfna tkiva.

Periferni limfatični organi su slezina, limfni čvorovi i limforetikularno tkivo koštane srži, jetre, seroznih šupljina, digestivnog, respiratornog i urogenitalnog sistema. Limfociti borave, cirkulišu, medjusobno komuniciraju i deluju u razgranatoj mreži perifernih limfnih organa, a samo jedan manji deo cirkuliše u krvi. Limfatične ćelije imaju sposobnost recirkulacije, tj. prelaska iz krvi u

limfu i obrnuto. Time je omogućena brza reakcija efektnog mehanizma imunološkog sistema u svim delovima organizma. Pored limfatičnih ćelija, pluripotentne matične ćelije stvaraju i medijatorske ćelije – antigen prezentirajuće ćelije (APC). Njihova uloga je da prezentuju antigen limfocitima i time pojačaju manifestaciju imunološke reakcije.

Limfociti kao najvažnije ćelije imunološkog sistema razvijaju se u kratkom periodu pre rođenja i za vreme prvog meseca života, kada organizam biva izložen uticaju velikog broja mikroorganizama u spoljašnjoj sredini.

Tabela 4.2 *Ćelije imunog sistema i njihova funkcija*

NESPECIFIČNI IMUNITET		SPECIFIČNI IMUNITET	
tip ćelije	funkcija	tip ćelije	funkcija
Neutrofili	Fagocitoza; inflamatorni procesi	B ćelije	Nakon stimulacije, transformišu se u plazma ćelije ili memorijske B ćelije
Monociti	Napuštaju cirkulaciju i u tkivima se razvijaju umakrofage	Plazma ćelije	Produkuju antitela koja su direktno ili indirektno odgovorna za destrukciju antigena
Makrofagi	Fagocitoza; značajni u kasnim stadijumima infekcije i reparacije tkiva; produkuju antigene; učestvuju u aktivaciji T i B limfocita	Memorijske B ćelije	Brzo i efikasno odgovaraju na antigen sa kojim je imuni sistem prethodno već reagovao; odgovorne za stečeni imunitet
Bazofili	Napuštaju cirkulaciju, dospevaju do tkiva gde pospešuju oslobađanje supstanci koje učestvuju u inflamatornim procesima	Citotoksične T ćelije	Odgovorne za destrukciju ćelija liziranjem ili produkcijom citokina
Mastociti	Sintetišu hemijske supstance – medijatore; učestvuju u alergijskim reakcijama	T ćelije odgođene hipersenzitivnosti	Produkuju citokine koji pospešuju inflamatorne procese
Eozinofili	Fagocitoza; sinteza supstanci pro-inflamatornog ili anti-inflamatornog dejstva	T ćelije pomoćnice	Aktiviraju B ćelije i efektorne T ćelije
NK - ćelije ubice	Liziraju tumorske ćelije i ćelije inficirane virusima	Supresorske T ćelije	Inhibiraju B ćelije i efektorne T ćelije
		Memorijske T ćelije	Brzo i efikasno odgovaraju na antigen sa kojim je imuni sistem prethodno već reagovao; odgovorne za stečeni imunitet
		Dendritske ćelije	antigen –prezentirajuće ćelije; aktivacija B i T ćelija

Antigeni

Termin antigen označava sve molekule i supstance koje mogu pokrenuti specifičnu imunološku reakciju. Antigeni su složeni molekuli, strani imunološkom aparatu organizma, koje imunokompetentne ćelije prepoznaju kao tuđe, te dolazi do imunog odgovora organizma na njihovo parenteralno unošenje. Imuna reakcija organizma na prisustvo antigena, može se ispoljiti na tri načina : stvaranjem antitela, stvaranjem populacije T limfocita ili uspostavljanjem stanja imune podnošljivosti (imunotolerancije). Imuni odgovor je humoralni (aktivacija B limfocita i stvaranje antitela) i celularni (posredstvom T limfocita) a najčešće i humoralni i celularni. Prema tome, B limfociti i T limfociti su direktni nosioci specifične imune reakcije na antigene. Sinonim za naziv antigen je *imunogen*.

Antigeni imaju dva svojstva: imunogenost i antigenost. *Imunogenost* je osobina antigena da u organizmu izazove specifičnu imunološku reakciju. *Antigenost* je svojstvo antigena da reaguje sa antitelima ako ona već postoje, ali ne i da izazovu njihovo stvaranje i imuni odgovor organizma. Imunogena supstanca uvek poseduje i osobinu antigenosti, dok supstance koje imaju svojstvo antigenosti ne moraju biti i imunogeni.

Da bi neka supstanca bila antigen, mora biti strana imunološkom aparatu organizma. Što je stepen različitosti veći, molekul je imunogeniji, pa je i imunološka reakcija izraženija.

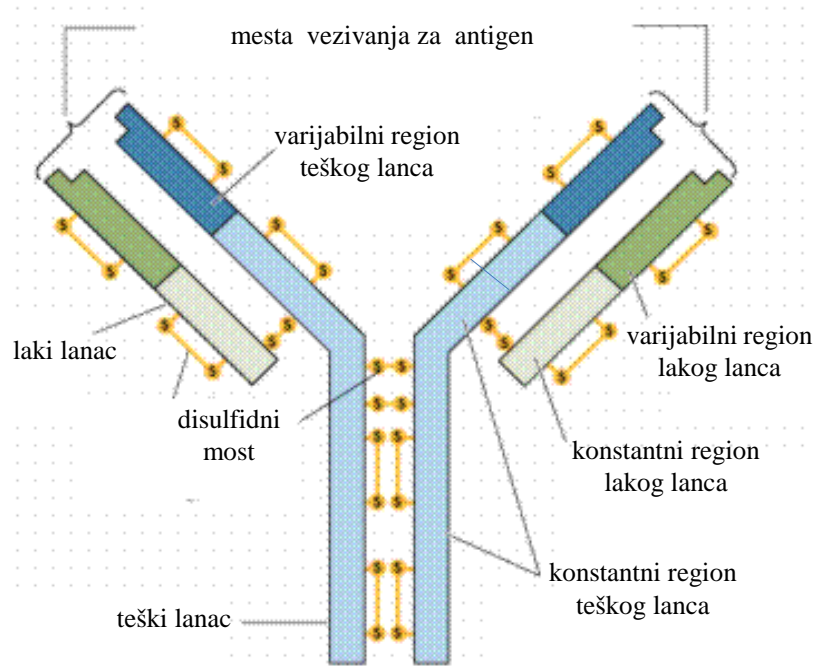
Antigena svojstva nekog jedinjenja zavise od molekulske težine, prostorne konfiguracije makromolekula i prisustva determinantnih grupa. Na površini antigena nalaze se *antigenske determinante* ili *epitopi*. To su mesta prepoznavanja i reagovanja antigena sa antitelima i imunokompetentnim limfocitima. Ova područja na molekulu antigena odgovorna su za specifičnost imunološke reakcije. Ako se hemijskim postupkom izmeni ili blokira determinantna grupa nekog antigena, menja se i njegova imunološka specifičnost. Jedan antigen može da sadrži više determinantnih grupa i da izazove stvaranje više vrsta antitela.

Najveći broj prirodnih antigena čine belančevine-globularni proteini (albumini, globulini). Egzotoksini mnogih bakterija, otrovi zmija, pčela, osa, paukova i nekih biljaka, imaju veoma izražena antigena svojstva. Hapteni su jedinjenja koja pokazuju samo neke osobine antigena. Za razliku od antigena, hapteni poseduju osobinu reagovanja sa već stvorenim specifičnim antitelima (antigenost), ali sami ne mogu da izazovu njihovu produkciju. U haptene spadaju bakterijski polisaharidi prostije strukture, lipoidi (fosfatidi i cerebrozidi) i neki lekovi.

Antitela

Antitela (imunoglobulini) su belančevine - globulini koji imaju osobinu da se specifično spajaju sa supstancama koje su izazvale njihovu produkciju u organizmu, tj. sa antigenima. Imunoglobulini čine oko 20 % ukupnih proteina plazme. Sastoje se od 82 do 96 % polipeptida i od 4 do 18 % ugljenih hidrata. Antitela se nalaze u krvi, limfi, tkivima i membranama sluzokože.

Molekul imunoglobulina sastoji se od dva funkcionalno i strukturno različita dela: prvi obavlja funkciju prepoznavanja i specifičnog vezivanja sa antigenom. Taj deo molekula je toliko različit (varijabilan), koliko su različiti antigeni koji prodiru u organizam. Drugi, konstantni deo molekula antitela, ima efektornu funkciju i aktivira odbrambene mehanizme.



Slika 4.10 Molekul antiena. Strukturno, molekul antitela se sastoji od dva teška i dva laka peptidna lanca. Lanci su kovalentnim disulfidnim vezama međusobno povezani u strukture oblika slova (Y). Funkcionalno, molekul antitela čine dva različita dela : varijabilni deo i konstantni deo. Laki lanac se sastoji od jednog varijabilnog i jednog konstantnog dela. Teški lanac ima jedan varijabilni i 3 ili 4 konstantna dela. Varijabilni region jednog teškog i jednog lakog lanca grade mesto vezivanja antitela za antigen.

Imunoglobulini su svrstani u pet glavnih klasa prema strukturi molekula i njihovim biološkim i imunološkim svojstvima: *IgA, IgD, IgE, IgG, IgM* klase.

Imunoglobulini G klase čine 75 – 80 % ukupne količine serumskih imunoglobulina i pokazuju višestruku imunološku aktivnost upravljenu protiv virusa, bakterija i drugih uzročnika, kao i protiv njihovih toksina. Kako ovih imunoglobulina ima najviše, oni su nosioci humoralnog imuniteta posle preležane bolesti ili posle date vakcine. Nazivaju se još i kasnim antitelima, jer se u primarnoj imunološkoj reakciji (prvom kontaktu imunološkog sistema sa nekim antigenom) javljaju tek posle antitela *IgM* klase.

IgG je jedina klasa antitela koja kod čoveka prolazi kroz placentu. Kod nekih sisara (preživari, kopitari, omnivori) placenta je nepropustljiva za *IgG*, ali se izlučuju u kolostrumu i mladunci ih resorbuju u digestivnom traktu u kratkom vremenskom periodu nakon rođenja. Ovako stečeni imunitet naziva se pasivni i štiti mladunce dok nisu u stanju da sami sintetišu imunoglobuline.

Imunoglobulini M klase čine 5 do 10 % ukupnih antitela u serumu. Nazivaju se “ranim antitelima” jer se prva stvaraju u primarnoj imunološkoj reakciji i pojavljuju u serumu već 3 do 4 dana po unošenju antigena. Kasnije, njihova koncentracija u krvi opada a raste nivo *IgG*. Naročito su efikasni protiv mikroorganizama i drugih uobičajenih antigena, jer učestvuju u procesima aglutinacije. *IgM* ne prolazi kroz placentu. To su prva antitela koja se mogu stvarati u toku razvoja jedinke.

Imunoglobulini A klase. Ova antitela mogu biti serumska ili sekretorna. Serumaska antitela *IgA* klase čine oko 15 % ukupnih serumskih imunoglobulina, imaju nešto manji odbrambeni značaj od *IgM* i *IgG* antitela. Sekretorna *IgA* antitela stvaraju plazma ćelije koje se nalaze u subepitelijalnom sloju mukoznih žlezda i membrana.

IgA antitela su od naročito značaja kao odbrana sluzokoža i seroznih membrana protiv infekcija bakterijama a naročito virusima (na prvom mestu respiratornim virusima). Nalaze se u pljuvački, suzama, nosnom sekretu, sekretu tankog creva, tečnosti prostate, kolostrumu. Ova antitela čine primarnu odbranu organizma i najvažniju barijeru kod lokalnih infekcija. Uloga im je da još na površini sluzokože stupe u kontakt sa antigenima i na taj način spreče njihovo prodiranje u organizam i generalizaciju infekcije.

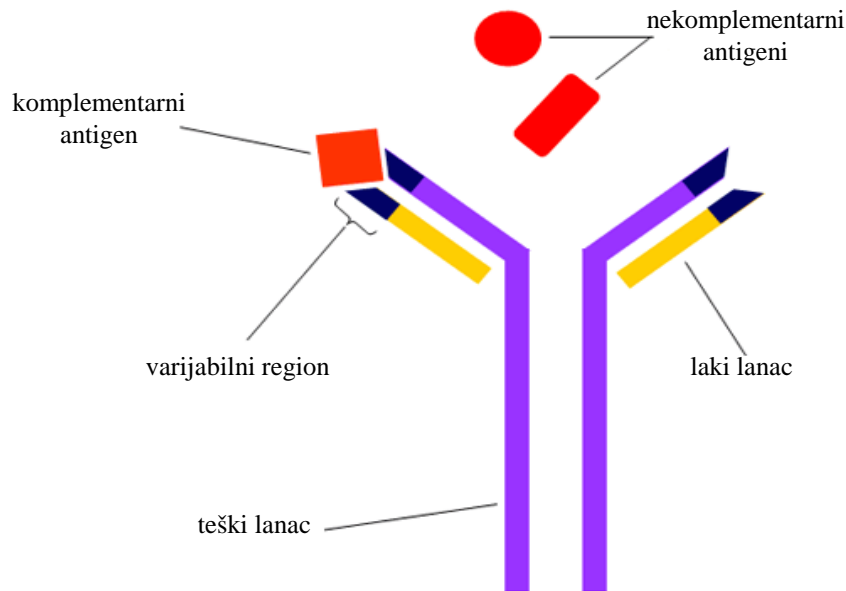
Imunoglobulini D klase su do sada nađeni samo kod čoveka. Osnovna funkcija IgD antitela još uvek je nepoznata, mada ima navoda da pokazuju izvesnu aktivnost kao antitela prema insulinu kao antigenu, zatim prema penicilinu, nuklearnim antigenima, antigenima tiroidne žlezde i mleka.

Imunoglobulini E klase nalaze se u krvnoj plazmi samo u tragovima, a mogu se naći i u sekretima sluzokoža. IgE antitela su alergijski reagini ili sesilna antitela, vezana za površinu ćelija, od kojih zavise alergijske manifestacije (bronhijalna astma, polenska groznica). Ne vezuju se direktno za antigen (alergen) koji je izazvao preosetljivost (alergiju), nego se vezuju za sopstvene ćelije - mastocite i bazofilne leukocite. Kada dođu u kontakt sa antigenima, dolazi do degranulacije pomenutih ćelija i oslobađanja medijatora alergijskih procesa (histamin, serotonin).

Funkcionisanje imunološkog sistema

Reakcije antigen-antitelo. Kontakt antigena sa specifičnim antitelom (imunoglobulinom) sintetisanim u organizmu kao odgovor na prisustvo dotičnog antigena, sastoji se u reagovanju *antideterminantnih grupa antitela* i *determinantnih grupa antigena*. Odigravanje reakcije zasniva se na podudarnosti prostorne konfiguracije antideterminantnih i determinantnih grupa, odnosno aktivnih mesta vezivanja između njih i stvaranja imunih kompleksa antigen-antitelo.

Specifična mesta vezivanja na antigenu se nazivaju *epitopima* a na antitelu *paratopima*. Uspostavljanju veza prethodi faza privlačenja antigena i antitela kao rezultat dejstva elektrostatičkih privlačnih sila u njihovim molekulima.



Slika 4.11 Afinitet prepoznavanja epitopa i paratopa zavisi od stepena njihove komplementarnosti, odnosno oblika (konfiguracije) mesta vezivanja između antigena i antitela.

Karakteristike specifične imunološke reakcije

Prepoznavanje je najznačajniji događaj prilikom započinjanja imunološke reakcije, koji se zasniva na razlikovanju vlastitog od tuđeg. Imunološki sistem jasno razlikuje sopstvene antigene i ne reaguje na njih iz dva razloga : nose nasledne osobine (gene) i stalno su prisutni u organizmu.

Antigeni su složeni organski molekuli, na čijoj se površini nalaze specifični receptori-antigenske determinante tj. mesta vezivanja. Nazivaju se *epitopima* i u velikom broju se nalaze na površini antigene čestice. Prepoznaju ih T i B limfociti. Tkivni antigeni su glikoproteini, nalaze se na ćelijama organizma. Na površini sopstvenih ćelija nazivaju se *autoantigenima*, na površini ćelija druge jedinice nazivaju se *alogenim*, a u jedinki druge vrste *ksenogenim* antigenima.

Antitela imaju sposobnost specifičnog prepoznavanja antigena, vezivanjem komplementarnih molekula za prepoznavanje na površini B i T limfocita sa antigenkim determinantama na površini antigena.

Specifičnost kao karakteristika imunološke reakcije, odigrava se samo prema antigenu koji je pokrenuo dotičnu reakciju. Na senzibilizaciju antigenom nastaju antitela, specifično uperena baš protiv tog antigena.

Imunološka memorija ili imunološko pamćenje, stiče se prvim dodiranjem imunološkog aparata sa nekim antigenom. To je primarna imunološka reakcija. Prilikom svakog sledećeg ulaska istog antigena u organizam, javlja se sekundarna imunološka reakcija kod koje je imuni odgovor brži, jači i delotvorniji. Ćelije imunološke memorije su B i T limfociti, a imunološko sećanje i pamćenje traje mesecima, godinama a za neke antigene i doživotno. Na ovoj osobini se zasniva imunitet u užem smislu reči i mogućnost postizanja veštačke otpornosti protiv raznih zaraznih bolesti-vakcinacijom.

Sinteza, pojava i trajanje antitela

Proces sinteze imunoglobulina zasniva se na teoriji *klonske selekcije*. Po definiciji *klon* predstavlja grupu ćelija identičnih genetskih osobina, koje su nastale iz zajedničke matične ćelije neseksualnim razmnožavanjem. U organizmu postoji velika sub- populacija limfocita koji se nazivaju klonovima. Međusobno se razlikuju po specifičnosti svojih površinskih receptora za antigen, što znači da svaki klon limfocita ima površinske receptore za jedan određeni antigen. Po tome se razlikuju od svih drugih klonova.

U limforetikularnim tkivu nalazi se veliki broj klonova *imunokompetentnih ćelija*. Antigen aktivira one imunokompetentne ćelije koje imaju sposobnost da sintetišu imunoglobuline sa antideterminantnim grupama čija se prostorna konfiguracija i aktivna mesta vezivanja, mogu spojiti sa antigenskim determinantama.

Dakle, antigen vrši selekciju klona limfocita. Selekcija specifičnog klona limfocita, predstavlja osnovu teorije klonske selekcije. Nakon aktivacije imunokompetentnih ćelija od strane određenog antigena, dolazi do brzog umnožavanja tog klona ćelija i sinteze antitela specifičnih za taj antigen.

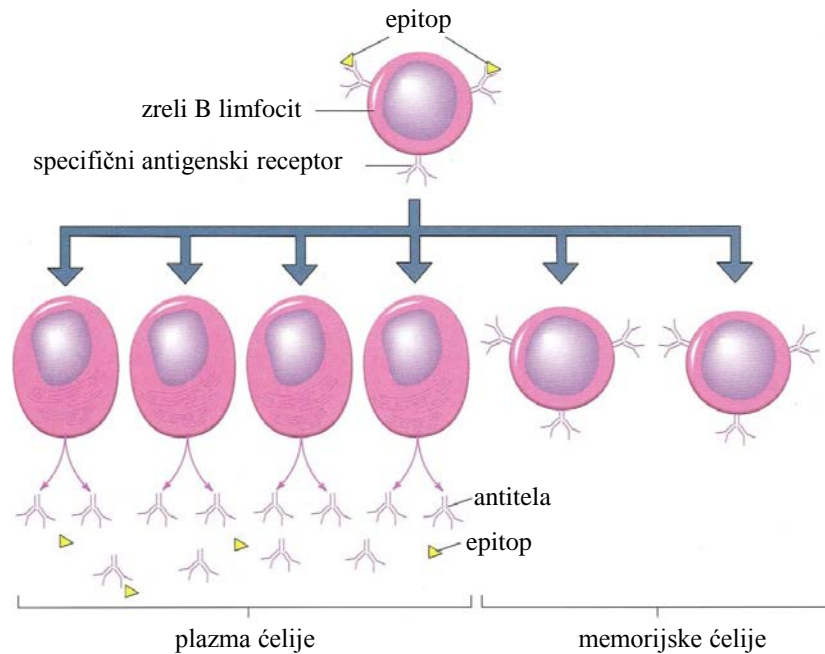
Imunokompetentne ćelije se nalaze u sastavu imunokompetentnog tkiva koje obuhvata delove limforetikularnog tkiva limfnih čvorova, slezine, koštane srži, timusa, tonzila i Peyerovih ploča.

U zavisnosti od njihove funkcije, postoje dva tipa imunokompetentnih ćelija: Limfociti-T i limfociti-B.

Limfociti T su osnovne efektorne ćelije celularnog imuniteta. Istovremeno, to su ćelije koje imaju presudnu ulogu u regulatornim imunološkim funkcijama. Razmnožavaju se i diferenciraju u timusu, zbog čega su i dobili ime T limfociti.

Prema funkciji koju obavljaju, razlikuju se *pomoćni Th limfociti* (eng. helper) koji imaju regulatornu ulogu jer podstiču T ili B limfocite na reakciju protiv određenog antigena, regulišući imunološki odgovor (humoralni i celularni). Druga vrsta T limfocita ima efektorno dejstvo i nazivaju se *citotoksični Tc limfociti* ili limfociti ubice (eng. killer). Ovi limfociti su prvenstveno zaduženi za odbranu organizma od stranih antigena koji su vezani za neku ćeliju, bilo da su inkorporisani u ćelijskoj membrani ili intracelularno. Dejstvom citotoksičnih limfocita (Tc) nastaje smrt ćelija inficiranih virusima, malignih ćelija ili ćelija transplantiranog organa. S obzirom da najveći broj T limfocita reguliše funkciju ostalih ćelija imunog sistema, mogu se smatrati glavnim ćelijama imunoloških zbivanja uopšte.

Limfociti B potiču od pluripotentnih matičnih ćelija u koštanoj srži. Njenim diferenciranjem i sazrevanjem stvaraju se B ćelije, koje u početku nemaju sposobnost sinteze antitela. Limfociti B napuštaju koštanoj srži i prelaze u cirkulaciju kao nezreli ćelijski oblici. Tek u perifernoj cirkulaciji i limfatičnim organima, podležu poslednjem stepenu sazrevanja. Potpuno zreli, ali mirujući oblici limfocita B odlikuju se prisustvom antitela IgM i IgD klase i predstavljaju receptore za antigen. Stimulacijom specifičnog antigena, nastaje transformacija i proliferacija ćelija u jedan ili dva moguća oblika ćelija : plazma ćelije (plazmociti) i B limfociti imunološke memorije. Plazmociti su efektorne ćelije B limfocita koje imaju sposobnost da izlučuju sintetisane rastvorljive imunoglobuline iz krvne plazme.



Slika 4.12 *Maturacija (sazrevanje) B limfocita. Zreli B limfociti stimulisani antigenskim epitopima, diferenciraju se u plazma ćelije i memorijske ćelije. Plazma ćelije produkujju molekule antitela koja prepoznaju antigen i vezuju se za njegovu površinu. Memorijske ćelije učestvuju u sekundarnoj imunološkoj reakciji jer “pamte” antigen sa kojim je limfocit već bio stimulisan.*

Oblici specifičnog imunološkog reagovanja

Kada imunološki sistem dođe u kontakt sa antigenom dolazi do aktivacije određenog klona limfocita i pokretanja mehanizma specifične imunološke reakcije. U zavisnosti od antigena i načina senzibilizacije, moguća su dva oblika reakcije : *humoralna* i *celularna*.

Prema efektorskim mehanizmima nosioci *humoralnog imuniteta* su B limfociti koji sintetišu antitela (imunoglobuline) i stupaju u reakciju sa specifičnim antigenom. Imunoglobulini nastaju tek posle ulaska antigena i senzibilizacije imunološkog sistema. IgM i IgD nalaze se na ćelijskoj membrani limfocita i predstavljaju receptore za antigene. Nakon prepoznavanja antigena dolazi do vezivanja antitela za strani antigen, što prouzrokuje njegovu precipitaciju (reakcija antigen – antitelo u kojoj je antigen rastvorljiv – solubilisan), inaktivaciju (u slučaju virusa), lizu (eritrocita), fagocitozu (bakterija).

Pri prvom kontaktu sa antigenom, nezreli B limfociti u perifernim limfoidnim organima se aktiviraju, proliferišu i diferenciraju u plazmocyte i memorijske B limfocite. Od aktivacije B limfocita antigenom do početka sinteze i stvaranja antitela prođe nekoliko dana (5 do 7 dana). Ova faza se naziva *primarni imuni odgovor*. Odgovor je relativno umeren, jer je potrebno određeno vreme u kome će klon limfocita proći kroz fazu proliferacije i formirati klonove limfocita pre nego što se veže za antigen. Primarni imuni odgovor karakteriše slaba i spora sinteza antitela. Vreme potrebno za stvaranje specifičnih antitela zavisi od prirode i količine antigena, načina njegovog unošenja i kapaciteta organizma za sintezu proteina.

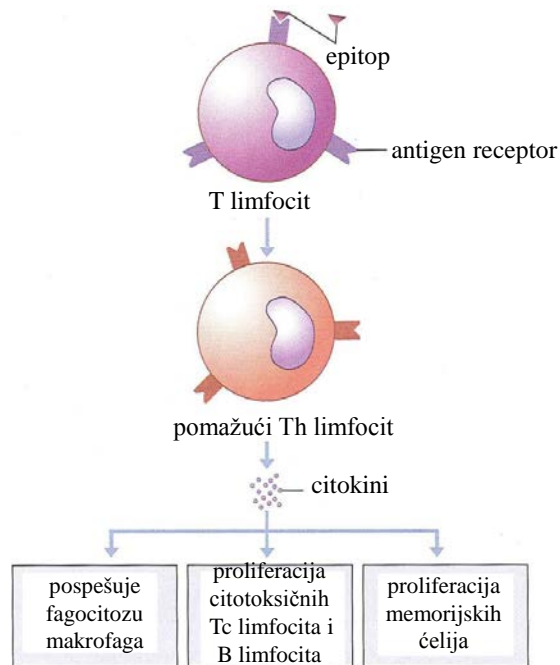
Ako je limfocit prethodno već bio stimulisan istim antigenom, nastaje mnogo brži, potentniji i dugotrajniji *sekundarni imuni odgovor*. Sekundarni imuni odgovor karakteriše aktivacija memorijskih B limfocita koji žive dugo, čuvaju sećanje na prethodno stimulisani antigen i

produkuju velike količine antitela. Visok nivo antitela traje duže nego u primarnoj imunološkoj reakciji i održava visok afinitet prema antigenu tokom sekundarnog imunog odgovora.

Imunološke reakcije predstavljaju kompleks složenih fizioloških procesa u kojima učestvuje veliki broj ćelija. Tokom imunološke reakcije odvijaju se procesi aktivacije i kooperacije B i T limfocita, reakcije sa antigen prezentirajućim ćelijama (monociti, makrofagi, dendritične ćelije), lučenje citokina (stimulacija ili suprimacija funkcija imunoloških ćelija). Kooperacija limfocita se događa u slučajevima kada sekundarni imuni odgovor (aktivacija B limfocita na prodrli antigen) nije moguć bez učešća T limfocita. Niska koncentracija antigene supstance ili proteinski antigeni ne mogu izazvati stimulaciju B limfocita i produkciju antitela. Antigen mora biti prepoznat od strane regulatornih tzv. pomoćnih Th limfocita. Aktivirani Th limfociti izlučuju citokine koji se specifičnim receptorima vezuju na membranu B limfocita i obezbeđuju dovoljno jak stimulans. Zbog toga se ovakva forma humoralnog imuniteta naziva T – ćelijski zavisnom, a antigeni se nazivaju *timus zavisnim antigenima*. Ukoliko za prepoznavanje antigena nisu potrebni Th limfociti, takav antigen se naziva *timus nezavisan antigen*.

Antitela ne mogu direktno uništiti mikroorganizme ili druge strane agense. Funkcija antitela se ogleda u stvaranju imunih kompleksa (antigen – antitelo), neutralizaciji antigena i njihovog prezentovanja drugim mehanizmima odbrane. Po svojoj strukturi molekul imunoglobulina sastoji se od dva funkcionalno različita dela. Varijabilni deo ima funkciju prepoznavanja antigena i stvaranja imunog kompleksa a konstantni deo ima efektornu ulogu, jer aktivira odbrambene mehanizme. Mehanizmi koji razaraju imuni kompleks su sistem komplementa (opsonizacija i olakšana fagocitoza), zatim makrofagi i limfociti nula.

Prema efektorskim mehanizmima nosioci *celularnog imuniteta* su T limfociti. Ćelijski imuni odgovor se zasniva na odbrani organizma od infekcija izazvanih mikroorganizmima (bakterije, gljivice, protozoe, virusi). T limfociti su poreklom iz timusa i koštane srži i u kontaktu sa antigenom transformišu se u senzibilisane T limfocite. Regulišu funkciju ostalih ćelija imunog sistema i posreduju u dva oblika celularnih imunoloških reakcija : regulatornoj i efektornoj. Za regulatornu funkciju su zaduženi pomoćni Th limfociti koji lučenjem citokina stimulišu B i T limfocite u humoralnom i celularnom imunološkom odgovoru. Efektorni citotoksični Tc limfociti uništavaju strane i sopstvene promenjene ćelije.

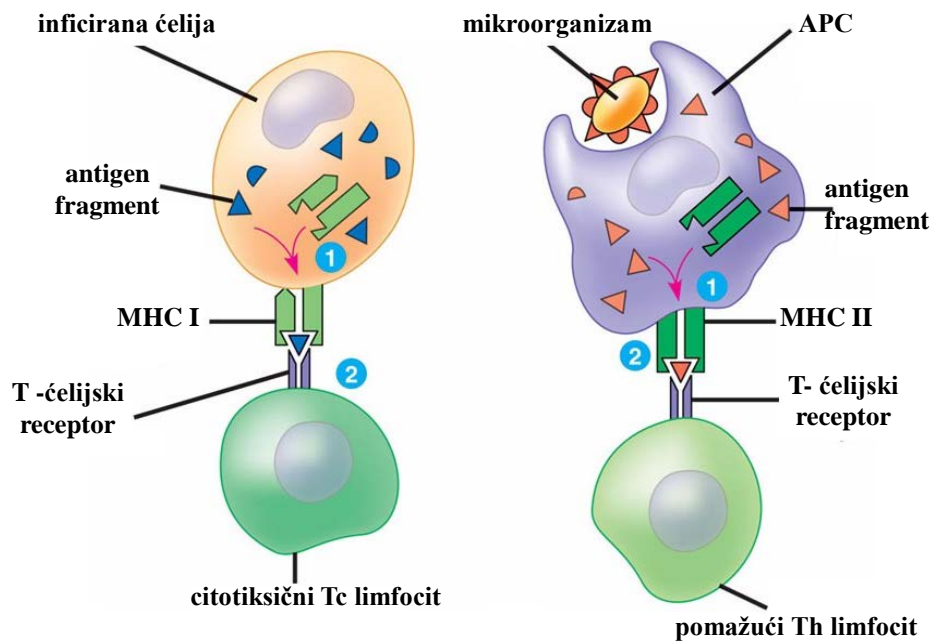


Slika 4.13 Funkcija pomoćnih („helper“) Th limfocita. Lučenjem citokina povećavaju kapacitet makrofaga za fagocitozu. Proliferacija i diferencijacija u citotoksične Tc limfocite i kooperacija sa B limfocitima u sintezi antitela. Proliferacija memorijskih ćelija.

Limfociti T se razlikuju i prema ćelijskim receptorima na membrani. Membranski receptori omogućavaju T limfocitima da identifikuju, reaguju i unište samo jedan specifični antigen. Receptori B limfocita za antigene su antitela (imunoglobulini) dok su receptori T limfocita MHC proteini membrane ćelija.

MHC proteini (Major Histocompatibility Complex) su sredstvo koje imunološki sistem koristi da razlikuje sopstveno od stranog, pri čemu dolazi do aktivacije imunog sistema ukoliko MHC molekuli i antigen koji oni prikazuju biva prepoznat kao strani. MHC molekuli histokompatibilnosti grupisani su na hromozomima u klastere. MHC kompleks čine membranski glikoproteini specijalizovani za vezivanje i prezentaciju antigenskih peptida u pogodnom obliku za prepoznavanje od strane T limfocita.

Fiziološka uloga MHC molekula je prezentacija fragmenta antigena u obliku koji je pogodan da bi ga T limfociti prepoznali. MHC kompleks se sastoji iz dve grupe visoko polimorfnih gena: klase I i klase II : MHC molekuli I klase nalaze se na svim ćelijama sa jedrom (izuzev eritrocita i nervnih ćelija) a MHC molekuli II klase, nalaze se na površini antigen prezentirajućih ćelija (APC), makrofagama, B limfocitima. Proteini MHC I i II klase prezentuju antigen T limfocitima i omogućavaju efikasan efektorski mehanizam imunog odgovora u odbrani od ekstraćelijskih i intraćelijskih mikroorganizama.



Slika 4.14 MHC proteini. MCH I prezentuje antigen citotoksičnim (Tc) limfocitima, a MHC II prezentuje antigen pomažucim (Th) limfocitima.

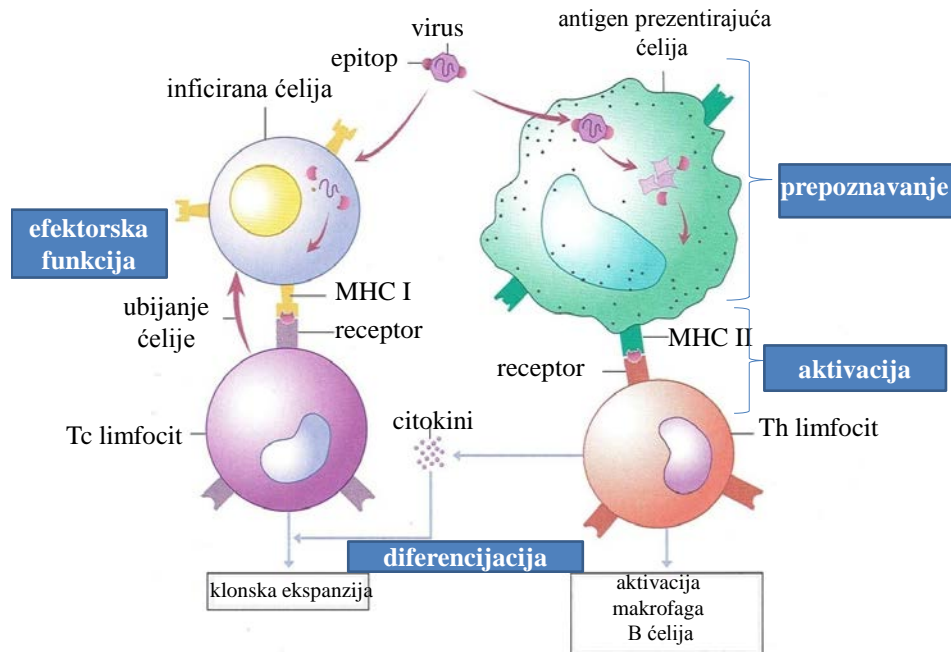
Faze ćelijskog imunog odgovora

Prepoznavanje. T limfociti nisu u stanju da sami prepoznaju antigene. Da bi Th limfocit prepoznao antigen, antigen prezentirajuće ćelije (najčešće makrofagi), moraju ga prethodno procesuirati i obraditi. APC prvo obuhvata antigen u membransku vezikulu i uvlači ga u citoplazmu. Dolazi do obrade antigena i cepanja na kratke peptide, vezivanja sa MHC proteinima i transportovanja do površine APC. Tek tada, ovako prezentovan antigenski epitop može doći u direktan kontakt i vezati se za receptore (paratop) Th limfocita. Dakle, T ćelijske epitope prepoznaju T limfociti i vežu ih svojim paratopima samo posle procesa obrade i izlaganja u kooperaciji sa proteinima MHC kompleksa na APC.

Aktivacija. Stvaranje kompleksa epitop/paratop rezultira proliferacijom i diferencijacijom Th limfocita. Jedan do dva dana posle aktivacije, T limfociti aktivirani antigenom počinju da proliferišu; rezultat je klonaska ekspanzija T limfocita specifičnih za određeni antigen. Klonskom ekspanzijom i lučenjem citokina, Th limfociti pokreću diferencijaciju humoralnog i celularnog imunog odgovora. Kooperacijom sa B limfocitima i stvaranjem antitela utiču na humoralni imuni odgovor a direktnim delovanjem preko izlučenih citokina, učestvuju u regulaciji celularnog imunog odgovora.

Diferencijacija. Uporedo sa klonalnom ekspanzijom, dešava se i diferencijacija antigen-specifičnih T ćelija u efektorske Tc limfocite (prve efektorske ćelije se javljaju 3-4 dana od infekcije). Citotoksični Tc limfociti ne mogu biti aktivisani bez delovanja pomoćnih Th limfocita. Diferencijacija u efektorske ćelije podrazumeva sticanje sposobnosti T limfocita da sintetišu različite citokine i proteolitičke proteine.

Efektorska funkcija. Mehanizam dejstva citotoksičnih Tc limfocita na strane antigene, ćelije inficirane virusima ili maligne ćelije, zavisi od prirode antigena i prema tome, mogu se eliminisati na dva načina. Jedan način eliminacije je produkcijom i izlučivanjem toksičnih proteina – perforina, koji stvaraju otvore (pore) u ćelijskoj membrani i efikasno razaraju membranu ciljne ćelije. Drugi način eliminacije je pomoću apoptoze – programirane ćelijske smrti.



Slika 4.15 Shematski prikaz imunog odgovora T limfocita. Imuni odgovor započinje u momentu kada antigen uđe u organizam i susretne APC. Aktivacijom APC uz sadejstvo sa MHC I i MHC II klase proteina, antigen biva izložen u obliku koji prepoznaju limfociti. Aktivirani pomoćni Th limfociti zatim pokreću aktivaciju efektornih ćelija (makrofagi, B ćelije) i omogućavaju sazrevanje citotoksičnih Tc limfocita i njihovu efektorsku funkciju – eliminaciju virusa.

Aktivni i pasivni imunitet

Prema načinu sticanja specifični imunitet može biti *aktivan* i *pasivan*. Razlika između ova dva oblika imuniteta je u mehanizmu stvaranja efektorne imunološke sistema. Aktivan imunitet se stiče kada organizam sam stvara efektore imunološkog sistema (humoralne i celularne), dok kod pasivnog imuniteta u organizam dospevaju već gotovi efektori. I aktivni i pasivni imunitet može se steći prirodnim putem ili se izaziva na veštački način.

Aktivni imunitet se stiče prilikom kontakta organizma sa antigenom pri kojem se stvaraju humoralni i celularni efektori imunološke reakcije. To je specifično promenjeno stanje organizma u kome jedinka postaje imuna prema uzročniku. Ako je organizam do ovakvog stanja došao prilikom prirodnog ulaska antigena, govorimo o *prirodnom aktivnom imunitetu*. Ovaj oblik imuniteta se stiče tokom celog života, jer je organizam životinja neprekidno u kontaktu sa stranim agensima.

Veštački aktivni imunitet se postiže aktivnom imunizacijom (vakcinacijom). Vakcinom se u organizam unose atenuisani (živi) ili inaktivisani (mrtvi) uzročnici, toksoidi (egzotoksini koji su delimično detoksikovani ali imaju imunogenu sposobnost) ili proteinski delovi mikroorganizama. Mehanizam dejstva aktivnog imuniteta veštačkim putem zasniva se na aktivaciji imunološke reakcije i stvaranja imunološke memorije. U ponovnom kontaktu sa uzročnikom protiv koga je

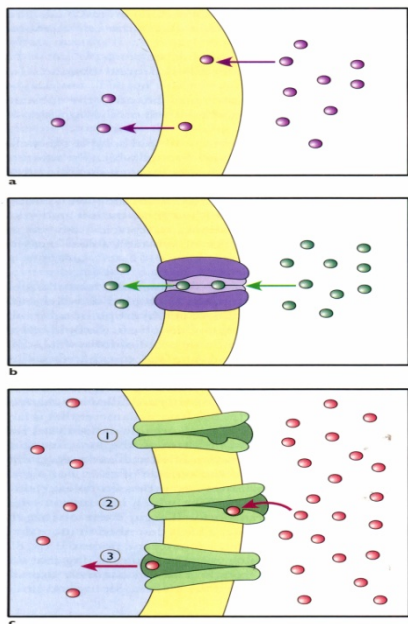
izvršena vakcinacija i stvorena imunološka memorija, nastaje sekundarna imunološka reakcija koja štiti organizam.

Pasivni imunitet se stiče unošenjem gotovih antitela nastalih u drugom organizmu ili prenošenjem ćelija senzibilisanih na određeni specifični antigen. Efektori ovakve imunološke reakcije su samo humoralni.

Prirodni pasivni imunitet nastaje prenošenjem antitela sa majke na plod. Plod se razvija u sterilnoj sredini materice i po pravilu ne dolazi u kontakt sa antigenima. Nakon rođenja, imunološki odgovor neonatusa uvek je primarni odgovor, karakteriše se dugačkim latentnim periodom i niskom koncentracijom antitela. Upravo u ovom periodu, pasivni prirodni imunitet je od presudnog značaja za njegovu odbranu od infekcije.

Tip, odnosno građa placentе kod sisara, ima važnu ulogu u transferu imunoglobulina sa majke na plod. Kod humane hemohorijalne placentе, ćelije trofoblasta su u direktnom kontaktu sa krvlju majke, pa se antitela (IgG klase) transplacentarno prenose od majke na plod. Kod domaćih životinja, preživari imaju placentu sindesmohorijalnog tipa a krmače i kobile imaju epiteliohorijalnu placentu. Međutim, ni kod jedne od pomenutih vrsta plod ne dolazi u kontakt sa antigenima i ne postoji transfer antitela kroz placentu. Mladunci većine domaćih životinja dolaze na svet bez imunoglobulina (fiziološka agamaglobulinemija) i jedina zaštita koju dobijaju je preko kolostruma majke. Jedini izvor maternalnih imunoglobulina za njihovu mladunčad je kolostrum.

Veštački pasivni imunitet nastaje unošenjem humanih ili životinjskih seruma. Izvor gotovih antitela je obično serum prethodno imunizovane životinje. Uneta antitela deluju odmah, pa je pasivna imunizacija naročito značajna ako je antigen već ušao u organizam. Pasivna imunizacija ima veliki značaj za veterinarsku medicinu u preventivnoj, aktivnoj zaštiti životinja od virusnih infekcija.



5

KARDIOVASKULARNI SISTEM

Srce

Autoritmičnost srca

Elektrofiziologija srca

Fiziologija cirkulacije

Krvni sudovi

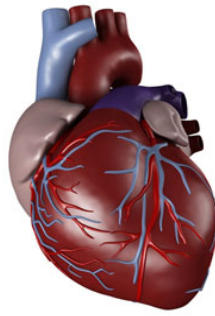
Krvni pritisak

Koronarni krvotok

Plućni krvotok

Fetalni krvotok

5



Osnovna uloga spoljašnje sredine kao sredstva transporta je u snabdevanju organizma hranljivim materijama i primanju produkata razmene materija. Jednoćelijski organizmi u kontaktu sa spoljašnjom sredinom mogu svoje potrebe zadovoljiti difuzijom. Kod višćelijskih organizama ovakav način ne može funkcionisati zbog velike udaljenosti pojedinih organa i visokog nivoa materijalne i energetske razmene. Višćelijski organizmi su tokom evolucije pretrpeli značajne promene u pogledu razvoja efikasnih organskih sistema koji su u stanju da obezbede uzajamnu vezu između pojedinih delova tela i funkcionalnog povezivanja čitavog organizma u jedinstven sistem. Organski sistemi kao što su digestivni, respiratorni, ekskretorni sistem i koža, omogućavaju kontakt organizma sa spoljašnjom sredinom. Da bi se obezbedila adekvatna razmena materija između ovih organa i svih ćelija organizma, viši organizmi imaju razvijen transportni sistem, kardiovaskularni sistem.

Kardiovaskularni sistem se sastoji od srca koje ima ulogu pumpe i zatvorenog sistema krvnih sudova. Strujanje krvi kroz ovaj transportni sistem omogućava svim ćelijama organizma održavanje njihovih funkcija i stanje dinamičke konstantnosti unutrašnje sredine. U ovom poglavlju će biti govora i o brojnim interakcijama između kardiovaskularnog i nervnog, endokrinog i ekskretornog sistema u cilju koordinacije fizioloških procesa.

Kardiovaskularni sistem čini srce koje sa sastoji od dve odvojene srčane pumpe i velikog broja krvnih sudova, različite građe, prečnika i elastičnosti. Dve pumpe sastoje se od komora, obavijene su miškulaturom i sadrže zaliske koji obezbeđuju jednosmerno strujanje krvi. Mišićnom pregradom srce je podeljeno na dve polovine, od kojih svaka sadrži po jednu pretkomoru i jednu komoru. Pumpa na desnoj strani srca usmerava krv kroz plućnu cirkulaciju, dok pumpa na levoj strani raznosi krv po celom organizmu sistemskom cirkulacijom. Cirkulacija krvi kroz srčane pumpe odvija se u ciklusima, što znači da krv struji kroz pretkomore i komore po tačno određenom redosledu.

Krvni sudovi kardiovaskularnog sistema su *arterije*, *vene* i *kapilari*. Arterije odvođe krv iz komora, vene vraćaju krv u pretkomore a kapilari povezuju arterije sa venama. Sisari imaju zatvoren cirkulatorni sistem, i krv nikada ne dolazi u direktan kontakt sa ćelijama izvan krvnih sudova.

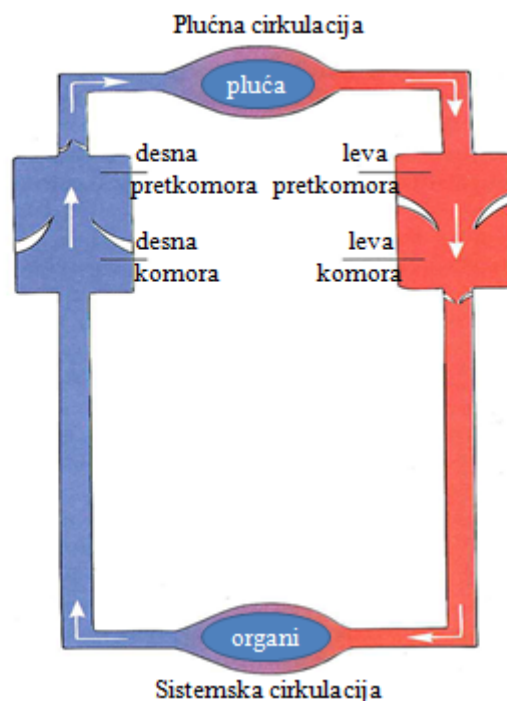
Srce snažnim ritmičkim kontrakcijama stvara pritisak i omogućava da krv neprekidno kruži kroz sistem krvnih sudova krećući se iz dela krvotoka sa višim pritiskom ka segmentima sa nižim pritiskom. Arterijski krvni sudovi odvođe krv iz srca pod dejstvom visokog pritiska. Zbog toga što su izloženi nagloj količini krvi i visokom pritisku, zidovi arterija su elastični i rastegljivi. Arterije se

granaju na manje arterije, potom na *arteriole* koje predstavljaju završne uske grane arterijskog sistema i nalaze se na prelazu između arterija i kapilara. Razmena hranljivih materija, gasova i produkata metabolizma između krvi i ćelija odvija se difuzijom kroz kapilarni zid i intersticijalnu tečnost.

Kapilari su sitni, kratki krvni sudovi, malog prečnika i tankih zidova. Oni grade gustu kapilarnu mrežu u tkivima i predstavljaju funkcionalni deo krvotoka preko koga se odvija razmena materija između krvi i tkiva. Kapilari se spajaju u *venule*, koje skupljaju krv iz kapilara i udružuju se u sve veće i veće vene, i na kraju se sastaju u *kranijalnoj* i *kaudalnoj šupljoj veni*.

Venska krv iz velikih vena ulazi u desnu polovinu srca, prvo u desnu pretkomoru, zatim struji u desnu komoru a iz nje za vreme sistole komora krv se potiskuje u plućnu arteriju i pluća. Između krvnih kapilara i alveola pluća vrši se izmena gasova i ugljen dioksid iz krvi prelazi u plućne alveole a kiseonik iz alveola difunduje u krv, pre nego što ulazi u levu polovinu srca. Deo krvotoka od desne komore srca, plućne arterije, kapilara pluća i plućnih vena, naziva se *plućni krvotok*.

Arterijska krv putem plućnih vena struji u levu polovinu srca, prvo u levu pretkomoru iz koje prelazi u levu komoru, a iz nje u veliki arterijski krvni sud – *aortu*. Grananjem aorte, arterije i arteriole snabdevaju sva tkiva i organe arterijskom krvi. Deo krvotoka koji počinje od leve srčane komore, preko aorte, arterija, kapilara i venskog sistema koji dovodi krv ponovo u srce naziva se *sistemski krvotok*. (Sl. 4.1 i 4.2).



Slika 5.1 Funkcije srca kao dve odvojene pumpe. Desna pretkomora pumpa krv kroz pluća, gde se vrši razmena O_2 i CO_2 . Leva pretkomora pumpa oksigenisanu krv od pluća do svih organa.

Arterije formiraju paralelni sistem krvnih sudova koji ima ulogu raspodele krvi bogate kiseonikom u sve delove tela. Pored toga, ovaj sistem omogućava promenu protoka krvi u zavisnosti od vrste i potreba organa ili tkiva. Brzina protoka krvi kroz krvni sud obrnuto je srazmerna površini njegovog poprečnog preseka. U arterijama protok krvi je pulsni, pritisak i brzina se periodično menjaju, a u manjim arteriolama, kapilarima i venama protok je ujednačen.

Kroz kapilarnu mrežu krv prolazi samo jednom, pre nego što se venskim sistemom vraća u srce. Međutim, postoje tri izuzetka protoka krvi od ove putanje. Prvi je u slučaju snabdevanja krvlju digestivnog trakta i jetre putem portalnog sistema. U jetru, krv dolazi preko portalne vene koja je već prošla kroz kapilarnu mrežu digestivnog trakta. Drugi izuzetak je portalni sistem prenosa hormona putem krvi između hipotalamusa i adenohipofize. Treći izuzetak je protok krvi u ekskretornom sistemu, tačnije u bubrezima.

Najvažnije funkcije kardiovaskularnog sistema su:

- *transport hranljivih materija* iz digestivnog trakta do organa u kojima će biti transformisane
- *transport produkata metabolizma* do organa za ekskreciju
- *transport O_2* iz pluća do tkiva
- *transport CO_2* u obrnutom pravcu, iz tkiva do pluća
- *transport toplote* iz tkiva do kože i respiratornih organa
- *transport hormona* iz endokrinih žlezda do targetnih ćelija
- *zaštita protiv infekcija* transportom belih krvnih zrnaca i antitela do tkiva
- *stabilizacija unutrašnje sredine organizma* putem elektrohemijske reakcije, osmoregulacije, izojonije i drugih homeostatskih faktora

Srce

Za protok krvi kroz krvne sudove potrebna je energija u vidu pritiska. Srce je pumpa koja omogućava transport krvi u zatvorenom sistemu krvnih sudova. Već kod fetusa veličine nekoliko milimetara mogu se zapaziti otkucaji srca, što ilustruje značaj srca u cirkulatornom sistemu organizma.

Sistemska i plućna cirkulacija počinju i završavaju u srcu. Funkcionalna podela srca na dve polovine, odnosno dve zasebne pumpe, značajna je iz dva razloga:

- Sprečava bilo kakvo mešanje oksigenisane krvi (bogate kiseonikom) iz pluća sa dezoksigenisanom krvi (siromašne kiseonikom) iz tkiva
- Omogućava različiti pritisak protoka krvi u oba cirkulatorna sistema i njihovim pojedinim delovima. Pritisak u plućnoj cirkulaciji je niži nego u sistemskoj cirkulaciji što smanjuje rizik akumulacije tečnosti u plućima i pojavu plućnog edema.

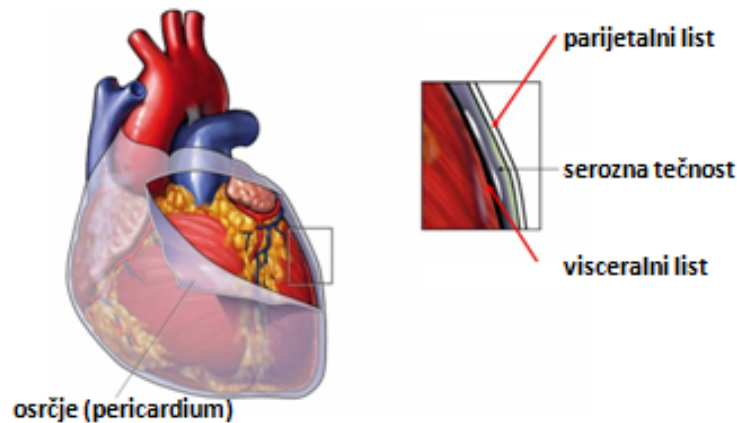
Anatomija srca

Srce je šupalj mišićni organ, smešten u srednjem medijastinalnom prostoru grudne šupljine između oba plućna krila. U većine životinja srce ima oblik zatubaste kupe, koja je nešto spljoštena. Ventralni deo srca je kupast i predstavlja vrh srca (*apex cordis*), dok je dorzalni deo širi i čini bazu srca (*basis cordis*). Na bazi srca nalaze se veliki krvni sudovi koji odvođe i dovode krv u srce.

Perikard. Srce je obavijeno fibrozno-seroznim kesastim omotačem koji se naziva *osrčje* (pericardium). Ovaj omotač ima oblik srca, pričvršćen je za grudnu kost i bazu srca. Između srca i osrčja nalazi se mala količina bistre serozne tečnosti (liquor pericardii). Vrh srca nije pričvršćen već se stalno pokreće u osrčju, a serozna tečnost ima ulogu da ublaži trenje između srca i osrčja.

Perikard ima dva sloja: spoljašnji ili fibrozni sloj (pericardium fibrosum), i unutrašnji sloj koji predstavlja pravu seroznu ovojnici (pericardium serosum).

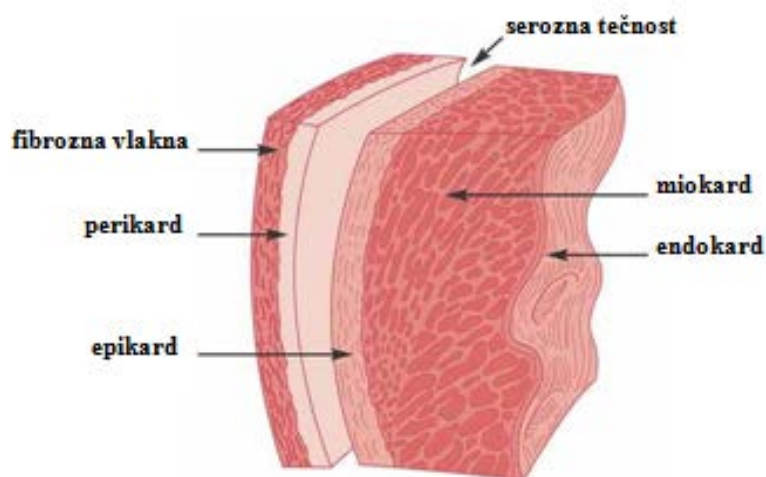
Fibrozno – serozna struktura perikarda sastoji se iz dva lista: *parijetalni list* (lamina parietalis), je spoljašnji list građen od vezivno-tkivnih elemenata, i unutrašnji, *visceralni list* (lamina visceralis), koji naleže direktno na srčani mišić. Parijetalni list naleže na tanku i neelastičnu fibroznu membranu koja limitira veličinu srca, sprečavajući prekomerno širenje srčanih mišićnih vlakana (sl. 5.3).



Slika 5.2 Srce obavijeno parijetalnim i visceralnim listom perikarda između kojih se nalazi serozna tečnost.

Zid srca sastoji se iz tri sloja:

- *epikard* (epicardium) je serozne građe, pokriva srce, odnosno presvlači sam srčani mišić
- *miokard* (myocardium) je mišićni sloj građen od srčanih mišićnih vlakana; miokard pretkomora sadrži dva mišićna sloja a miokard komora tri sloja
- *endokard* (endocardium) oblaže unutrašnju stranu miokarda i šupljine srca i dalje se nastavlja u unutrašnji sloj velikih krvnih sudova



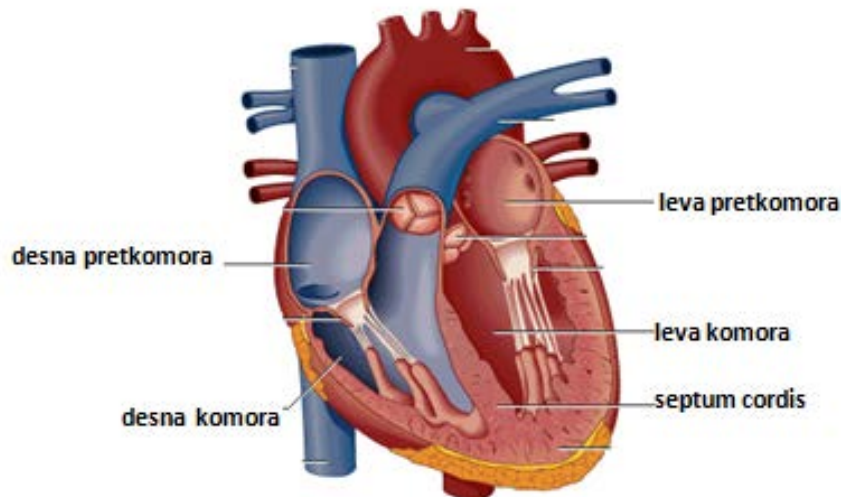
Slika 5.3 Struktura srca. Epikard (spoljašnji omotač), miokard (srednji sloj) i endokard (unutrašnji omotač).

Srce je iznutra podeljeno mišićnom pregradom (septum cordis) na levu i desnu polovinu koje u odraslih životinja ne komuniciraju međusobno. Kroz levu polovinu srca protiče *arterijska krv* bogata kiseonikom, dok kroz desnu polovinu srca protiče *venska krv*, bogata ugljen dioksidom.

Svaka polovina srca sastoji se iz *pretkomore* (atrium) i *komore* (ventriculus), koje međusobno komuniciraju preko jednog otvora (ostium atrioventriculare). Pretkomora je na izgled manji deo, nalazi se u bazi srca, u nju krv donose *vene* i na njihovim ušćima nema zalistaka. Komora je na izgled veća od odgovarajuće pretkomore i nalazi se ventralno od nje. Iz svake komore krv odvodi po jedna *arterija* i na njihovim ušćima se nalaze zalisci koji sprečavaju vraćanje krvi u komore.. Zid komore je nekoliko puta deblji i jači od zida pretkomore, pa se stiče utisak da su komore znatno veće iako su im zapremine iste.

Desna pretkomora (atrium dexter) je veća od leve, sa kojom ne komunicira, sem u doba fetalnog života. U tom periodu u pregradnom zidu između leve i desne pretkomore nalazi se ovalni otvor (foramen ovale), kroz koji krv iz desne pretkomore prelazi u levu pretkomoru, jer kod fetusa krv još ne protiče kroz plućnu arteriju u pluća. Ubrzo nakon rođenja ovaj otvor zarasta.

Desna pretkomora se nalazi iznad desne komore sa kojom komunicira preko pretkomorno-komornog otvora (ostium atrioventriculare dexter). Ovaj otvor se zatvara sa tri trouglasta zaliska, koji zajedno čine trolisnu membranu (valvula tricuspidalis). Otvaranjem i zatvaranjem pretkomorno-komornog otvora, reguliše se proticanje krvi iz pretkomore u komoru. U desnu pretkomoru krv dovode dve velike vene: *kranijalna* i *kaudalna* vena (vena cava cranialis i vena cava caudalis). Pored ovih vena u desnu pretkomoru uliva se 7 do 8 manjih vena koje dovode krv iz srčanog mišića.

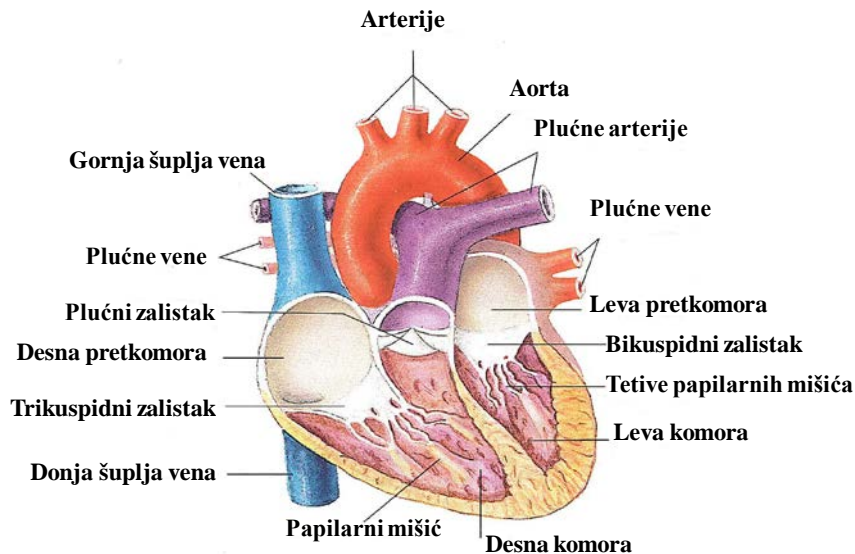


Slika 5.4 Shema srca

Desna komora (ventriculus dexter) komunicira sa desnom pretkomorom i sa otvorom plućne arterije. Na ovom otvoru nalaze se srčani zalisci (atrioventrikularni zalisci) koji sprečavaju vraćanje krvi iz komore u pretkomoru. Za slobodne krajeve atrioventrikularnih zalistaka pričvršćene su tetive papilarnih mišića (chordae tendineae) koji sprečavaju da se usled velikog pritiska krvi na zaliske za vreme sistole komore, ne uvrnu u pretkomoru.

Leva pretkomora (atrium sinister) leži iznad leve komore. U nju se uliva 5 do 8 plućnih vena (ostium venorum pulmonalium). Komunicira sa levom komorom preko pretkomorno-komornog otvora na kome se nalaze dva srčana zaliska.

Leva komora (ventriculus sinister) ima znatno deblje zidove od desne. Otvor između leve pretkomore i komore zatvara kružni zalistak. Drugi otvor iz leve komore vodi u aortu. Na ovom otvoru nalaze se tri zaliska koji sprečavaju vraćanje krvi iz aorte u levu komoru.



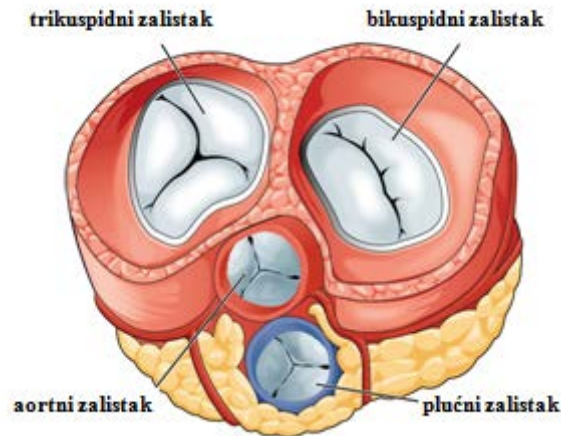
Slika 5.5 Longitudinalni presek srca

Funkcija srčanih zalistaka. Smer strujanja krvi kroz srčane šupljine određuju *srčani zalisci*. Zalisci se uvek otvaraju u pravcu toka krvi, to su fibrozni prstenovi koji dele muskulaturu pretkomora od muskulature komora.

Na otvorima između pretkomora i komora nalaze se *atrioventrikularni zalisci* (AV); sa desne strane srca *trikuspidni* a sa leve *bikuspidni* ili *mitralni*. Na slobodne krajeve zalistaka pričvršćene su tetive papilarnih mišića (*chordae tendineae*) koje sprečavaju da se usled velikog pritiska krvi na zaliske za vreme sistole komora, ovi ne potisnu u pretkomore. Tetive papilarnih mišića sprečavaju uvrtnje zalistaka u pretkomoru u trenutku kontrakcije komore.

Polumesečasti ili *semilunarni zalisci* zatvaraju otvore preko kojih se krv potiskuje iz desne komore srca u plućnu arteriju, a iz leve u aortu. Zalistak aorte se nalazi na spoju leve komore i aorte, a pulmonalni (plućni) zalistak na spoju desne komore i plućne arterije. Za vreme pražnjenja komora ovi zalisci se otvaraju u arterije. Čim pritisak u komorama počne da opada, oni se zatvaraju i sprečavaju vraćanje krvi iz arterija u srčane komore.

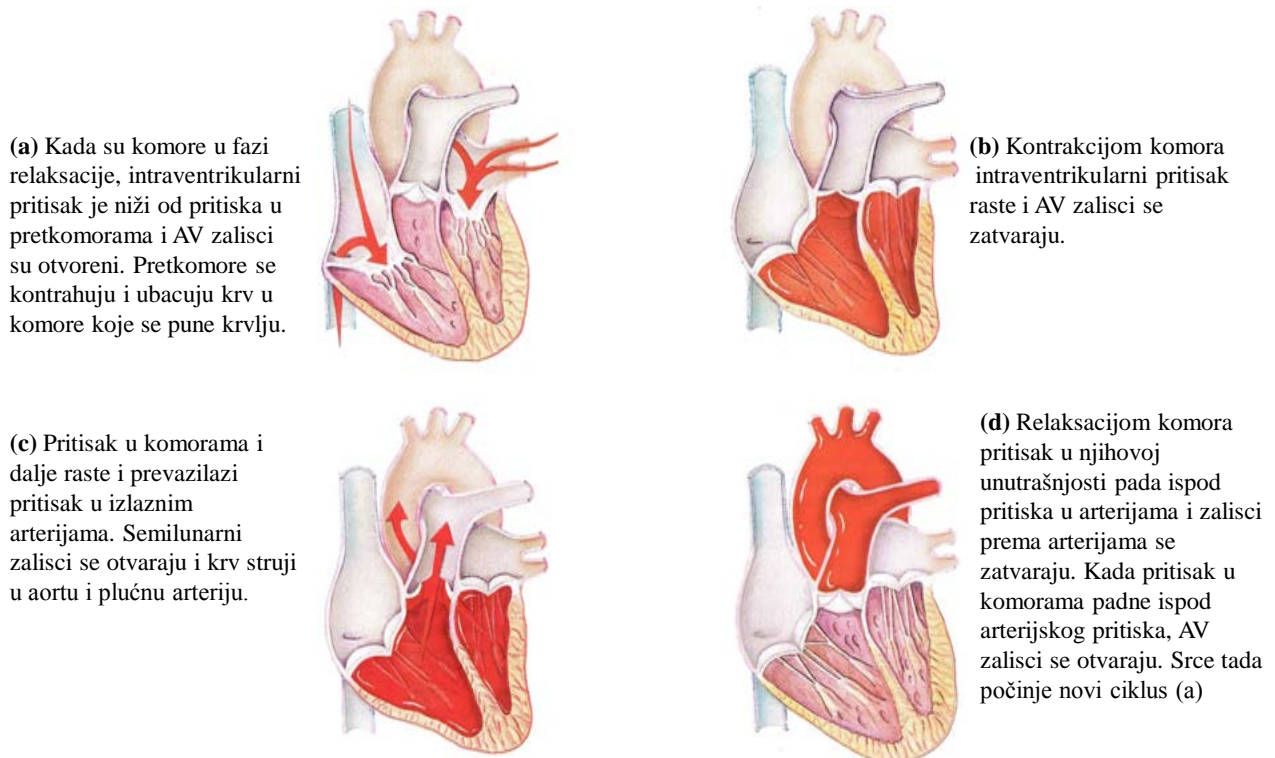
Atrioventrikularni zalisci sprečavaju da se krv za vreme sistole vraća iz komora u pretkomore, a semilunarni zalisci sprečavaju da se krv za vreme dijastole vraća iz aorte i plućne arterije u komore.



Slika 5.6 Protok krvi kroz srce regulišu 4 zaliska. Trikuspidni zalistak reguliše protok krvi između desne pretkomore i komore; pulmonalni zalistak reguliše protok krvi iz desne komore u plućnu arteriju koja odnosi krv do pluća; bikuspidni zalistak reguliše protok krvi između leve pretkomore i leve komore; aortni zalistak kontroliše protok krvi iz leve komore u aortu.

Otvaranje i zatvaranje srčanih zalistaka je pasivan proces, određen razlikom hidrostatičkog pritiska sa obe strane zaliska. Kada je pritisak u pretkomori veći nego u komori, AV zalisci su otvoreni i krv struji u komoru (Sl. 5.7a). U fazi kontrakcije komora intraventrikularni pritisak raste, prevazilazi pritisak u pretkomorama i AV zalisci su zatvoreni (Sl. 5.7b).

Aortni i plućni zalistak se nalaze na mestu izlaska arterija iz leve i desne srčane komore. Ovi zalisci su u obliku polumeseca i zbog toga se nazivaju *semilunarni zalisci*. Konkavna površina semilunarnog zaliska je okrenuta prema zidu arterije a konveksna površina je okrenuta prema lumenu srčane komore. Kada su komore u fazi kontrakcije, njihov unutrašnji pritisak je veći nego u arterijama, zalisci se otvaraju i krv struji u arterije (Sl. 5.7c). Građa semilunarnih zalistaka onemogućava vraćanje krvi u komore u fazi relaksacije kada je pritisak u njima niži nego u arterijama (Sl. 5.7d).



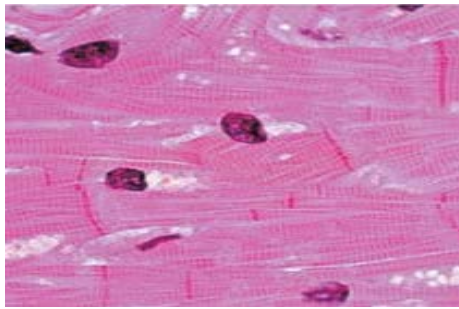
Slika 5.7 Faze srčanog ciklusa. Krv struji kroz vene u pretkomore za vreme svih faza. Strujanje krvi iz pretkomora u komore i iz komora u arterije se događa periodično.

Između pretkomora i velikih vena koje dovode krv nema zalistaka. Zbog toga, relativno mala količina krvi se vraća u vene, jer je pritisak unutar njih konstantno nizak.

Struktura i funkcija miokarda. Miokard je srednji sloj srčanog zida koga izgrađuje srčano mišićno tkivo. Poprečno- prugasta mišićna vlakna raspoređena su u slojevima i u odnosu na broj i raspored slojeva, razlikuje se debljina zidova pretkomora i komora. Debljina miokarda zavisi od visine pritiska potrebnog za transport krvi u pojedine delove cirkulatornog sistema. Muskulatura pretkomora je tanja od muskulature komora. Pritisak u sistemskim arterijama (sistemskom krvotoku) je viši nego u plućnim arterijama (plućnom krvotoku). Leva komora ima znatno deblje zidove od desne, jer pumpa krv u sistemski krvotok gde je pritisak najveći.

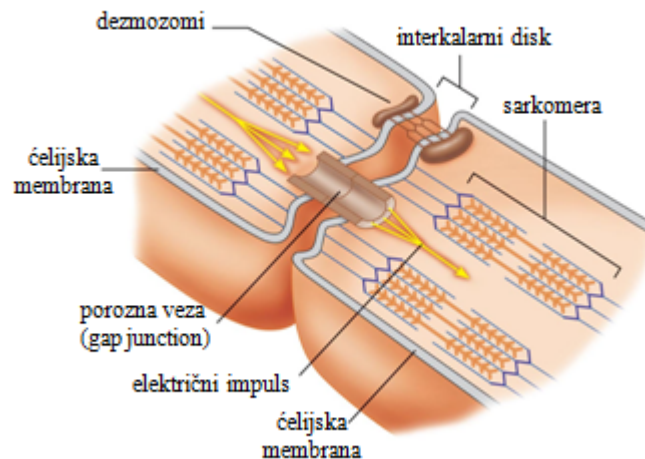
Srčani mišić svojim kontrakcijama stvara krvni pritisak neophodan za obezbeđenje svih delova tela krvlju. Zbog toga je neophodno da krv obilno snabde srce kiseonikom i energetskim supstancama, i da ga brzo i efikasno oslobađa nastalim produktima metabolizma.

U odnosu na histološku građu, miokard spada u poprečno- prugaste mišiće, ali se morfološki i funkcionalno razlikuje od njih. Srčani mišić se sastoji od poprečno ispruganih mišićnih vlakana sa jedrom postavljenim u centru. Mišićna vlakna formiraju razgranatu mrežu (sincicijum), na kojoj se uočavaju tamna područja koja se nazivaju *interkalarni diskovi* i čine granicu između dva susedna vlakna (Sl. 4.8).



Slika 5.8 Histološki presek miokarda. Interkalarni diskovi su mesta između dve susedne ćelije, koje međusobno komuniciraju putem poroznih veza (gap junction) i omogućavaju transport jona iz jedne ćelije u drugu.

Interkalarne diskove formiraju sarkoleme srčanih mišićnih vlakna na mestu gde kraj jednog vlakna graniči sa drugim. Interkalarni disk je građen iz interfibrilarnog regiona koji je postavljen poprečno u odnosu na miofibrile i intersarkoplazmatskog regiona, uzdužno postavljenog u sarkoplazmi. Komunikacija između dva mišićna vlakna odvija se preko dezmozoma i neksusa. Ovaj tip međućelijske komunikacije se naziva *porozna veza* (engl. gap junction) i omogućava transport jona sa jedne na drugu ćeliju bez učešća međućelijske tečnosti (Sl. 5.9). Putem neksusa, akcioni potencijal se prostire sa jednog na drugo mišićno vlakno, što omogućava da srčana muskulatura funkcioniše kao sincicijum. Mišićna vlakna koja izgrađuju pretkomore i komore čine dva posebna funkcionalna sincicijuma, međusobno razdvojena vezivnim tkivom.



Slika 5.9 Srčana mišićna vlakna. Između dezmozoma u intersarkoplazmatskom regionu raspoređeni su neksusi (porozne veze, gap junction) za prostiranje akcionog potencijala sa jednog na drugo mišićno vlakno. Depolarizacijom, akcioni potencijal se širi duž membrane i preko neksusa zahvata sarkolemu susednog mišićnog vlakna i na taj način se akcioni potencijal prenosi sa jednog na drugo vlakno.

Ćelije miokarda imaju dobro razvijen transverzalni tubularni sistem (T-tubule), koji sadrži duboke invaginacije (uvrnuća) membrane mišićne ćelije. U unutrašnjosti T-tubula nalazi se ekstracelularna tečnost koja komunicira sa ekstracelularnom tečnošću u okolini mišićnih vlakana. T-tubuli imaju važnu ulogu u provođenju akcionog potencijala sa površine mišićne ćelije u unutrašnjost. Akcioni potencijal se preko transverznog tubularnog sistema (T-tubula) sarkoplazmatskog retikuluma širi unutar mišićnog vlakna u svim smerovima po sarkolemi i njenim invaginacijama. Velika brzina

širenja akcionog potencijala sa jedne na susedne mišićne ćelije, omogućava prenos impulsa sa pretkomora na komore.

Autoritmičnost srca

Postoje dva tipa srčanih mišićnih ćelija:

- kontraktilne ćelije
- autoritmične ćelije

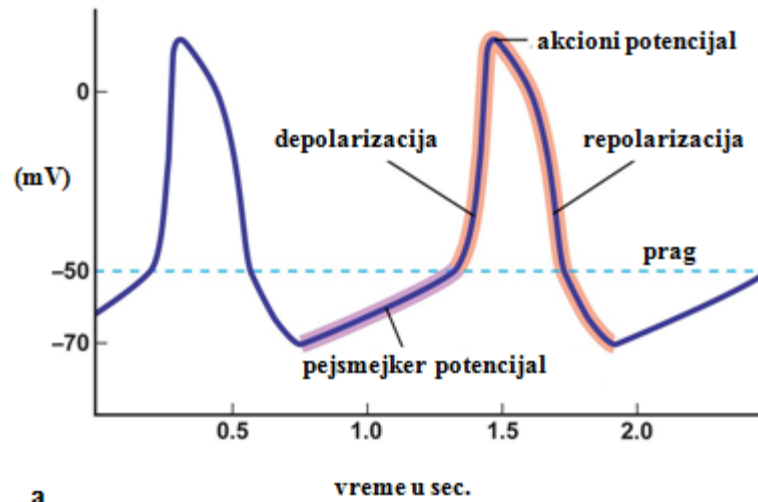
Kontraktilne ćelije čine 99% srčanih mišićnih ćelija. Akcioni potencijal srčanog mišića se razlikuje od akcionog potencijala ćelija skeletnog mišića. Srčani mišić poseduje sposobnost ritmičkih kontrakcija bez uticaja bilo kakvog spoljašnjeg nadražaja. Impulsi koje donose vlakna autonomnog nervnog sistema utiču na modifikaciju srčanog ritma, ali ga ne generišu, što znači da srce ima sposobnost kontrakcije i kada nije inervisano. Spojevi interkalarnih diskova između ćelija omogućavaju prenos akcionog potencijala između vlakana i širenje sa jedne ćelije na drugu.

Ovaj fenomen se naziva *autoritmičnost* i predstavlja osobinu srca da stimuliše sebe na kontrakciju u određenim vremenskim intervalima. Mehanizam autoritmičnosti se bazira na aktivnosti modifikovanih ćelija miokarda, autoritmičnih ćelija, koje se nalaze u određenim regijama srca. Ove ćelije spontano i u jednakim vremenskim intervalima generišu akcioni potencijal i preko sprovodnog sistema ga šire na kontraktilne srčane ćelije. Kao rezultat akcionog potencijala javlja se kontrakcija srčanog mišića. Brzina širenja i prenos akcionog potencijala kod srčanih ćelija se u početku odvija vrlo sporo.

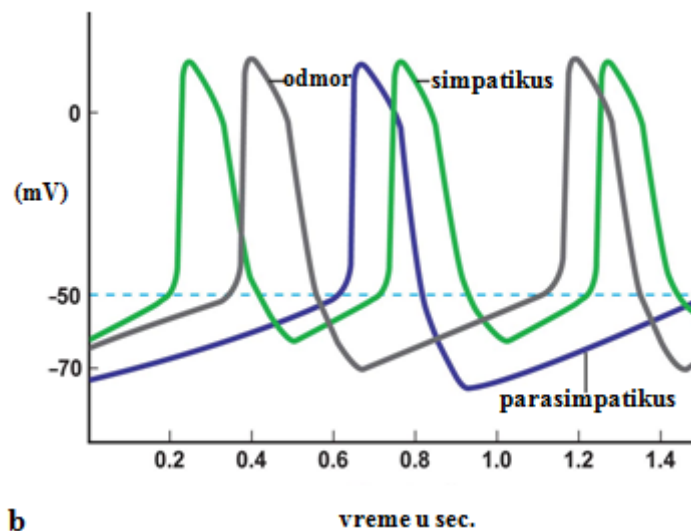
Razlikuju se dva tipa akcionog potencijala srčanih ćelija. Brzo prostiranje akcionog potencijala je karakteristično za srčano mišićno tkivo i za Purkinijeva vlakna. Sporo prostiranje akcionog potencijala počinje spontanom, sporom depolarizacijom u desnoj pretkomori u SA čvoru (sinoatrijalni). SA čvor je predvodnik srčanog ritma – pejsmejker (engl. pacemaker). U normalnim fiziološkim uslovima srce se kontrahuje ritmički pod uticajem impulsa iz primarnog centra (SA čvor). U SA čvoru, ćelije pejsmejкера generišu akcioni potencijal spontano i u jednakim vremenskim intervalima i potencijal se preko sprovodnog sistema širi na ostale srčane ćelije i uzrokuje kontrakciju srčanog mišića.

Ukoliko u toku kontrakcije u fazi sistole, na srce deluje vanredni nadražaj (ekstra nadražaj), ono neće reagovati kontrakcijom, što znači da je srčani mišić *refraktaran* (nenadražljiv) na ekstra nadražaj u toku trajanja faze sistole. Period nenadražljivosti naziva se period *apsolutne refraktarnosti* srčanog mišića. Ako ekstra nadražaj deluje na srčani mišić u fazi dijastole, srce reaguje ponovnom kontrakcijom i javlja se ekstrasistola. Ovaj period se naziva period *relativne refraktarnosti* srčanog mišića. Ekstrasistola nikada nije većeg intenziteta od spontane sistole, ali je naredna spontana sistola posle ekstrasistole veća nego prethodna spontana, usled punjenja komore krvlju zbog duže pauze.

Nervni centri srčanog rada smešteni su u produženoj moždini. Srčani mišić je inervisani simpatikusnim i parasimpatikusnim nervnim vlaknima. Simpatikus inerviše sve regije srčanog mišića, počevši od centara za stvaranje i provođenje impulsa, pa do svake ćelije miokarda pretkomora i komora. Parasimpatikus inerviše samo određene strukture srca: ćelije SA čvora, AV čvora (atrio-ventrikularni) i miokarda pretkomora. Stimulativno dejstvo simpatikusa i inhibitorno dejstvo parasimpatikusa omogućavaju odvijanje biohemijskih procesa u miokardu, autoritmičnost srčanog rada i podešavanje rada srca prema potrebama organizma.



a



b

Slika 5.10 Stvaranje akcionog potencijala u SA čvoru. Normalna aktivnost autonomnog nervnog sistema (a). Efekat promenjene aktivnosti autonomnog nervnog sistema. Simpatikus ubrzava stvaranje impulsa u SA čvoru, usled čega se povećava frekvencija srčanog rada. Efekat parasimpatikusa je suprotan, jer usporava frekvenciju srčanog rada (b).

Elektrofiziologija srca

Autoritmične ćelije ne samo da generišu akcioni potencijal, već formiraju i sistem *nodalnog tkiva* kojim ga provode kroz srce. Ovaj sistem je miogenog tipa i izgrađen je od mišićnih vlakana koja sadrže mali broj snopova miofibrila, odlikuju se slabo izraženom poprečnom ispruganošću i nemaju sposobnost kontrakcije. Provodni sistem ima dve važne funkcije.

Prva je, da osigura što veću brzinu provođenja akcionog potencijala kroz kontraktilne mišićne ćelije. Brza transmisija akcionog potencijala kroz komorni sistem omogućava istovremenu

kontrakciju mišićne komore i stvaranje odgovarajućeg pritiska u njima. Provodni sistem je mnogo slabije razvijen u obe pretkomore, pa je i provođenje akcionog potencijala kroz njih sporije.

Druga funkcija provodnog sistema je da *odloži (uspори) prenos impulsa između pretkomora i komora*. Usporenje akcionog potencijala u AV čvoru omogućava da se kontrakcija pretkomora dogodi i završi pre kontrakcije komora. Čelije AV čvora provode akcioni potencijal sporije jer je prečnik nodalnih ćelija mali a pored toga, imaju malu gustinu poroznih veza za transport jona. Odlaganje prenosa impulsa u AV čvoru omogućava da se komore dovoljno napune krvlju pre nego što dođe do kontrakcije komora i pumpanja krvi u aortu i plućne arterije.

Kao što je napred rečeno, srce ima sposobnost da samo stvara impulse za svoj rad. Svoјstvo srca da spontano stvara impulse za svoj rad naziva se *hronotropizam*. Za automatski rad srca odgovorne su specijalizovane *Purkinijeve (Purkyneove) ćelije*. Ove ćelije se nalaze u miokardu i obrazuju vlakna srčanog sistema za stvaranje i provođenje impulsa.

Sistem za provođenje akcionog potencijala u srcu čine:

- *sinoatrijalni ili Keith-Flackov (SA) čvor*
- *atrioventrikularni ili Aschoff-Tawarin (AV) čvor*
- *Hisov snop ili atrioventrikularni snop*
- *sistem Purkinijevih vlakana*

Sinoatrijalni (SA, Keith-Flackov) čvor formira grupa Purkinijevih ćelija u zidu desne predkomore neposredno ispod ušća gornje šuplje vene. Impuls koji pokreće rad srca potiče od sinoatrijalnog čvora. Iz SA čvora polaze impulsi ili depolarizacioni talasi kroz sistem srčanog mišića nakon čega usledi kontrakcija miokarda. Vlakna SA čvora povezana su sa sincicijumom pretkomore preko koga se akcioni potencijal širi na pretkomore i komore. Sinoatrijalni čvor ima najveću frekvencu okidanja akcionog potencijala, pa se označava kao predvodnik srčanog ritma (eng. pacemaker). *SA čvor je primarni centar srčanog automatizma.*

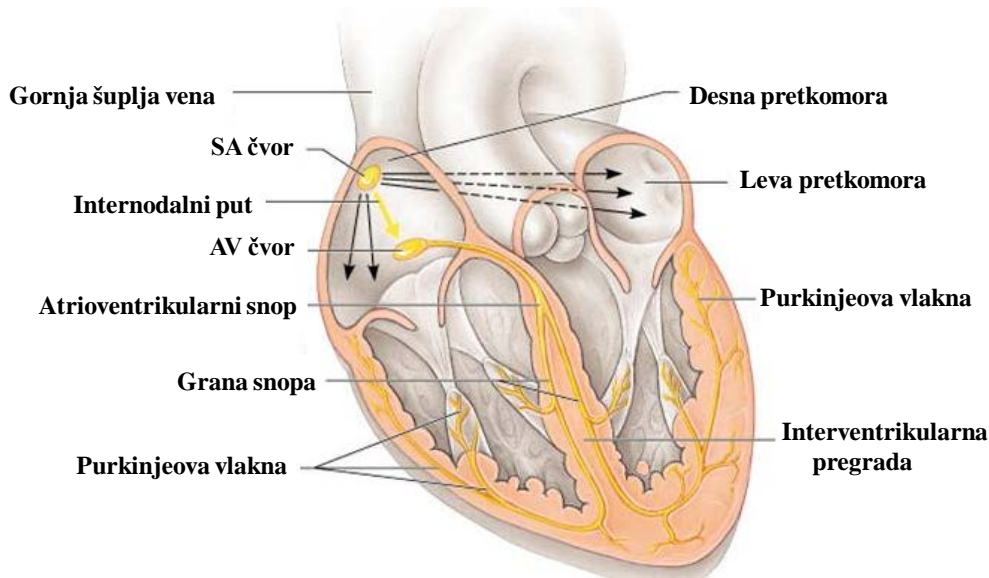
Atrioventrikularni (AV, Aschoff-Tawarin) čvor se nalazi u desnoj pretkomori, u desnom zadnjem delu interatrijalne pregrade, koja razdvaja predkomore od komora. AV čvor formiraju tri snopa Purkinijevih vlakana koji povezuju SA i AV čvor, i to je jedini provodni put između pretkomora i komora. Atrioventrikularni čvor provodi impulse sa pretkomora na komore ali je prostiranje akcionog potencijala usporeno, što omogućava da se sistola predkomora završi pre nego što počne sistola komora. U slučaju blokade SA čvora, vodeću ulogu predvodnika ritma preuzima AV čvor ali sa manjom frekvencom. *AV čvor je sekundarni centar srčanog automatizma.*

Hisov snop (atrioventrikularni snop) se nastavlja na AV čvor formiranjem debljeg snopa Purkinijevih ćelija koji se deli u dve grane sa leve i desne strane interatrijalne pregrade, a zatim se grana i stvara mrežu Purkinijevih vlakana u miokardu leve i desne komore srca. Brzina prostiranja impulsa se povećava i akcioni potencijal, šireći se preko grana Hisovog snopa i Purkinijevih ćelija, zahvata obe komore i dopire do vrha srca. *Hisov snop je tercijarni centar srčanog automatizma.*

Purkinijeva vlakna se nadovezuju na Hisov snop i po ulasku u srčane komore granaju se i razdvajaju provodne puteve za levu i desnu pretkomoru. Vlakna su velikog prečnika i provode električne impulse nekoliko puta brže od kontraktilnih mišićnih vlakana. Kod malih životinja, Purkinijeva vlakna se graniče sa endokardom, dok kod velikih životinja pojedina vlakna prodiru duboko u miokard. Debljina vlakana je znatno veća kod velikih životinja, npr. konja i goveda i imaju veću brzinu provođenja akcionog potencijala nego kod malih životinja.

Kroz Purkinijeva vlakna, akcioni potencijal se prenosi sa jedne na drugu mišićnu ćeliju. Provodljivost Purkinijevih vlakana u velikih životinja je oko 10 puta brža u odnosu na kontraktilne

srčane ćelije. Brzo širenje akcionog potencijala kroz Purkinijeva vlakna obezbeđuje istovremenu kontrakciju celokupne muskulature komora. Kontrakcija vrha komora počinje nešto ranije nego kontrakcija baze komora. Brzina provođenja akcionog potencijala u vlaknima pretkomore je 1.0 m/sekundi, u AV čvoru 0.05 m/sekundi, Hisovom snopu 1.0 m/sekundi, a u Purkinijevim ćelijama 4 m/sekundi.



Slika 5.11 SA čvor se nalazi u zadnjem zidu desne pretkomore, neposredno ispod ušća gornje šuplje vene. AV čvor se nalazi u desnom zadnjem delu interatrijalne pregrade. Postoje tri snopa pretkomornih vlakana koje sadrže Purkinijev tip vlakana, a koji povezuju SA i AV čvor.

Akcioni potencijal i provodljivost u miokardu

Srce normalno radi "sinusnim ritmom", jer je sinoatrijalni čvor primarni, vodeći centar. Sekundarni centar (Aschoff-Tawarin čvor) i tercijarni (Hisov snop) dolaze do izražaja samo ako primarni centar usled oštećenja prestane da šalje impulse.

Tkivo miokarda sastoji se od ćelija koje omogućavaju kontrakciju miokarda i ćelija provodnog sistema srca, koje stvaraju i provode nadražaje. Ritmička aktivnost srca inicirana je i kontrolisana električnim signalom koji se generiše u specijalizovanim ćelijama, koje formiraju SA čvor. Nodalno tkivo čini poseban sistem za automatsku genuzu i prostiranje akcionog potencijala. Tkivo je izgrađeno od mišićnih vlakana koja sadrže mali broj snopova miofibrila, poprečna ispruganost je slabo izražena i nemaju sposobnost kontrakcije. Sve ćelije nodalnog tkiva imaju sposobnost spontane, ritmičke geneze akcionog potencijala ali sa različitom frekvencijom. SA čvor ima najveću frekvenciju generisanja akcionog potencijala, pa se označava kao predvodnik srčanog rada. SA čvor kontroliše srčani ritam jer je njegova frekvencija impulsa veća od frekvencije u bilo kojem drugom delu srca.

Membrane mišićnih vlakana komora karakterišu se stabilnim mirovnim membranskim potencijalom od -80 do -90 mV, i u mirovanju je propustljivost za K^+ daleko veća od propustljivosti za ostale jone. To je najviše zbog toga što je koncentracija K^+ mnogo veća u

citosolu nego u ekstracelularnoj tečnosti. Pored toga, propustljivost membrane za jone K^+ je veća nego za Na^+ i Ca^{2+} čija koncentracija je veća izvan ćelije. Potencijal mirovanja membrane je nizak za vlakna koja imaju sposobnost spontanog stvaranja impulsa, što je karakteristika ćelija u SA čvoru. Odmah nakon završetka akcionog potencijala membranski potencijal ćelija u SA čvoru iznosi oko -65 mV, i smanjuje potencijal mirovanja na -40 mV, omogućava dostizanje tačke okidanja i nastaje novi akcioni potencijal.

To znači da pejsmejker potencijal u sinoatrijalnom čvoru određuju dva faktora:

- *Difuzija Na^+ i Ca^{2+} u ćeliju.* Nakon završetka akcionog potencijala dolazi do repolarizacije membranskog potencijala na -65 mV i posledično, Na^+ i Ca^{2+} kanali se otvaraju. Ulazna struja Na^+ jona omogućava dostizanje tačke okidanja i genuzu novog akcionog potencijala.
- *Redukcija difuzije K^+ van ćelije.* Ritam spontane depolarizacije, odnosno srčani automatizam, zavisi od koncentracije K^+ jona u ćelijama sinoatrijalnog čvora. U fazi emitovanja impulsa iz SA čvora i razvoja depolarizacionog talasa, propustljivost membrane za K^+ se postepeno smanjuje.

Tri vrste jona utiču na membranski potencijal srčanog mišića: joni kalijuma (K^+), natrijuma (Na^+) i kalcijuma (Ca^{2+}). U stanju mirovanja srčane mišićne ćelije su polarizovane, što znači da je njihova unutrašnjost elektronegativna u odnosu na spoljašnjost. Električni polaritet omogućuju membranske pumpe koje obezbeđuju da raspored jona K^+ , Na^+ i Ca^{2+} bude takav da je unutrašnjost ćelije negativno a spoljašnjost pozitivno naelektrisan. Do promene električnog polariteta ćelijske membrane dolazi procesima depolarizacije i repolarizacije. Depolarizacija je stanje membrane kada se naglo poveća propustljivost za Na^+ jone, otvaranjem voltažno-zavisnih Na^+ kanala na membrani i Na^+ joni ulaze u ćeliju povećavajući membranski potencijal. U procesu repolarizacije Na^+ kanali se zatvaraju, a K^+ kanali se otvaraju i K^+ joni difunduju van ćelije. Dolazi do smanjenja membranskog potencijala, tj. vraćanje membrane u stanje mirovanja.

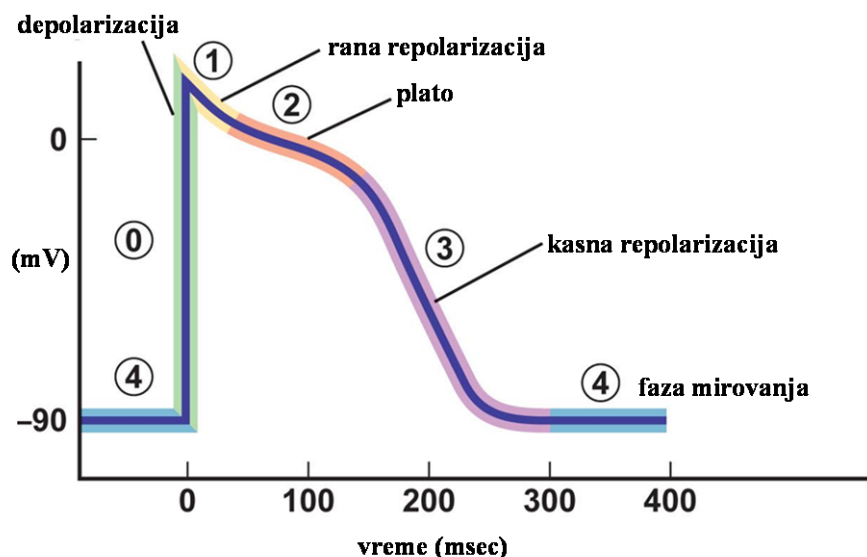
Nivo membranskog potencijala mirovanja srčanog mišićnog vlakna iznosi oko -90 mV. Za razliku od autoritmičnih ćelija, kontraktilne srčane mišićne ćelije se odlikuju stabilnim membranskim potencijalom mirovanja, koji obezbeđuje mnogo veća koncentracija K^+ u citosolu nego u ekstracelularnoj tečnosti. Kada je membrana mišićnog vlakna u fazi mirovanja, K^+ joni difunduju iz ćelije u ekstracelularnu tečnost. Akcioni potencijal kontraktilne srčane mišićne ćelije će otpočeti u momentu kada akcioni potencijal iz sinoatrijalnog čvora dopre do ćelije.

Faze akcionog potencijala srčane mišićne ćelije:

- *Faza depolarizacije.* Pod uticajem nadražaja, voltažno-zavisni Na^+ kanali se otvaraju i natrijumovi joni koji su u stanju mirovanja membrane u višku u ekstracelularnoj tečnosti, počinju da ulaze u ćeliju. Počinje faza depolarizacije akcionog potencijala srčane mišićne ćelije (povećanje pozitivnog naelektrisanja unutar ćelije). Na^+ joni difuzijom ulaze u ćeliju, izazivaju brzu depolarizaciju i pobuđuju kontrakciju srčanih mišićnih ćelija. U ovoj fazi membrana je manje propustljiva za K^+ jone, što takođe uzrokuje depolarizaciju i dovodi do manjeg protoka K^+ jona iz ćelije. Vreme trajanja depolarizacije kontraktilnih srčanih mišićnih ćelija traje 200-300 ms (0.2-0.3sec), dok je vreme trajanja kod skeletne mišićne ćelije 1-2 ms. Depolarizacija utiče i na otvaranje sporih voltažno-zavisnih Ca^{2+} kanala i Ca^{2+} joni ulaze u ćeliju.
- *Faza rane repolarizacije.* U ovoj fazi dolazi do inaktivacije Na^+ kanala koji se zatvaraju, a mali broj K^+ kanala ostaje otvoren. Prestaje ulazak Na^+ jona u ćeliju, a mali broj K^+ jona i dalje izlazi iz ćelije što uzrokuje postepeno smanjenje koncentracije pozitivnih jona unutar

ćelije. Vrednost potencijala počinje da opada i unutrašnja strana membrane postaje sve elektronegativnija. Ove promene vraćaju akcioni potencijal u stanje mirovanja membrane.

- *Plato faza.* Kod srčanih mišićnih ćelija važnu ulogu imaju kalcijumovi joni. Ca^{2+} joni koji ulaze u ćeliju tokom svake kontrakcije odgovorni su za produženje (pojačanje) kontrakcije. Prilikom aktivacije Na^+ kanala, otvaraju se i Ca^{2+} kanali, ali je njihovo otvaranje 10 do 20 puta sporije. Ca^{2+} joni ulaze na kraju faze depolarizacije izazvane ulaskom Na^+ jona, odnosno na samom početku repolarizacije. To znači da repolarizacija ne usledi odmah posle depolarizacije, što rezultira pojavom zaravnjenog dela (platoa) i širenja akcionog potencijala. Drugim rečima, plato predstavlja produžetak depolarizacije kada je potencijal relativno stabilan, i ne vrši se brza repolarizacija. Pojava platoa nastaje usled ravnoteže između ulaska Ca^{2+} jona kroz voltažno-zavisne Ca^{2+} kanale, koji teže da dalje depolarizuju membranu, i izlaska K^+ jona kroz sporo aktivirajuće voltažno-zavisne K^+ kanale koji teže da repolarizuju membranu. Voltažno-zavisni Ca^{2+} kanali značajni su zbog formiranja akcionog potencijala srčanih komora, predstavljaju mesto regulacije srčanog rada i određuju snagu kontrakcije.
- *Faza kasne repolarizacije.* Završetkom plato faze počinje faza repolarizacije u trenutku kada se Ca^{2+} kanali zatvore, a otvori se veliki broj K^+ kanala. Kalcijumovi joni prestaju da difunduju u ćeliju, ali se sa druge strane povećava difuzija kalijumovih jona koji izlaze iz ćelije.
- *Faza mirovanja.* Ponovno otvaranje K^+ kanala održava membranski potencijal mirovanja sve do pojave sledeće depolarizacije.



Slika 5.12 Promena permeabiliteta jona K^+ , Na^+ i Ca^{2+} za vreme akcionog potencijala u srčanoj mišićnoj ćeliji. Za vreme mirovanja, propustljivost membrane za K^+ je veća nego za Na^+ i Ca^{2+} . Depolarizacija (faza 0) nastaje snažnim ali kratkotrajnim porastom propustljivosti membrane za Na^+ . Na^+ kanali se brzo zatvaraju i membrana se repolarizuje (faza 1). Međutim, repolarizacija je usporena otvaranjem voltažno-zavisnih Ca^{2+} kanala, što rezultira pojavom platoa (faza 2). U plato fazi izlazak K^+ jona iz ćelije se kompenzuje slabim ulaskom Ca^{2+} i Na^+ jona u ćeliju. Kasna repolarizacija membrane (faza 3) usledi kada se Ca^{2+} kanali zatvore, a otvore K^+ kanali. Ponovno otvaranje K^+ kanala održava membranski potencijal mirovanja sve do nastanka sledeće depolarizacije (faza 4).

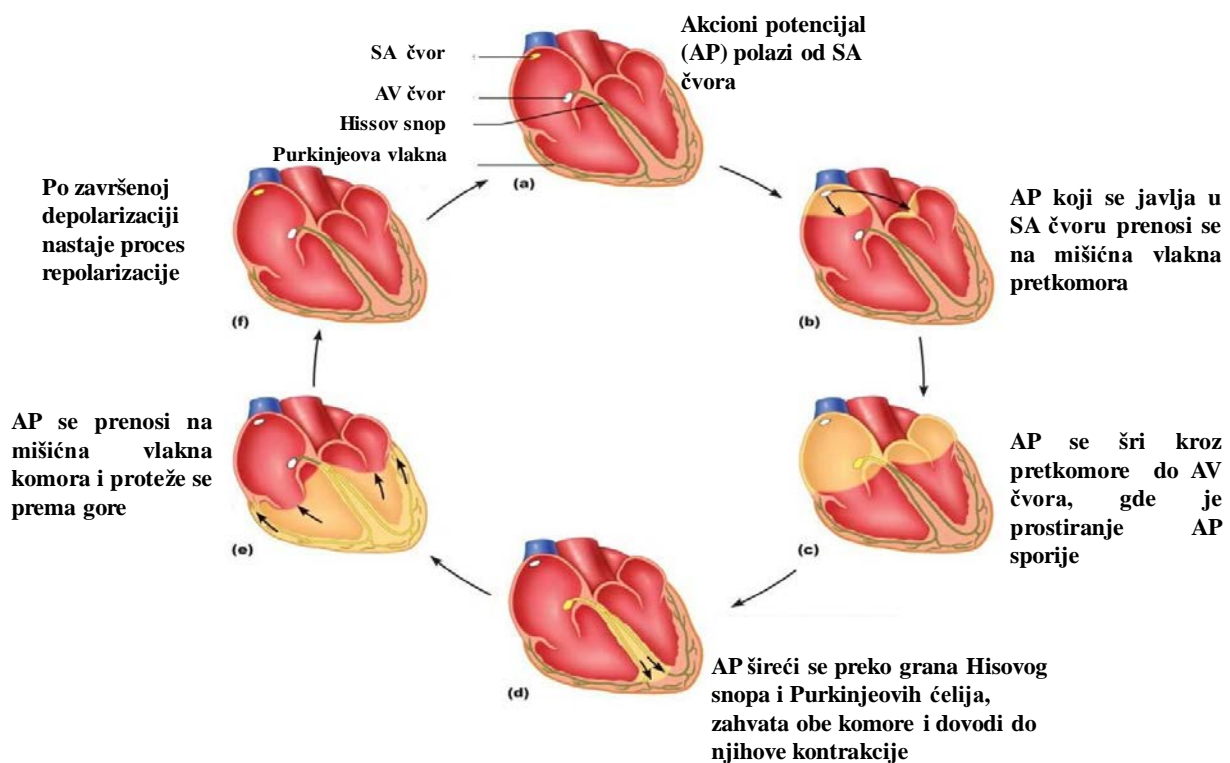
Srce radi na principu “sve ili ništa” jer ukoliko dođe do povećanja potencijala iznad praga, javlja se akcioni potencijal i srčani mišić reaguje maksimalnom kontrakcijom.

Kao što je napred istaknuto, srce poseduje osobinu autoritmičnosti, odnosno stvaranja impulsa za kontrakciju mišićnih vlakana i provođenje impulsa do pojedinih delova srca u pravilnim vremenskim intervalima.

Sinoatrijalni čvor ima osobinu ritmičnosti jer periodično stvara akcione potencijale i prosleđuje ih ostalim delovima srčanog sistema. Akcioni potencijal koji se javlja u SA čvoru prenosi se na mišićna vlakna pretkomora i izaziva njihovu kontrakciju. Električni signal generisan u SA čvoru, inicira *depolarizaciju ćelija leve i desne pretkomore*, što dovodi do kontrakcije pretkomora i pumpanja krvi u komore. Zatim nastaje *repolarizacija i relaksacija mišića pretkomora* a električni signal iz SA čvora prelazi u AV čvor. Prostiranje akcionog potencijala usporava se pri prolasku kroz AV čvor a zatim se brzina povećava i akcioni potencijal, šireći se preko grana Hisovog snopa i Purkinjeovih ćelija, zahvata obe komore što dovodi do kontrakcije komora.

Usporenje akcionog potencijala u AV čvoru omogućava da se kontrakcija pretkomora događa nešto ranije od kontrakcije komora. Srce se puni krvlju dok su pretkomore i komore u dijastoli (relaksaciji), zatim sledi kontrakcija pretkomora, što omogućava dodatno istiskivanje krvi u komore, a nakon toga kontrakcija komora koja omogućava pumpanje krvi u aortu i plućne arterije

Od posebnog značaja je svojstvo Hisovog snopa da provodi impulse samo u jednom smeru i to unapred - od pretkomora ka komorama. Mišići pretkomora i komora su odvojeni fibroznom barijerom koja sprečava prolaz impulsa između pretkomora i komora bilo kojim drugim putem osim jednosmernog provođenja kroz Hisov snop. Iz Hisovog snopa, srčani impuls ulazi u Purkinjeov sistem i inicira *depolarizaciju leve i desne komore* praćenu njihovom kontrakcijom i pumpanjem krvi u sistemski, odnosno pulmonalni krvotok. Nakon toga dolazi do *repolarizacije mišića komora* i njihove relaksacije, a zatim počinje novi ciklus.

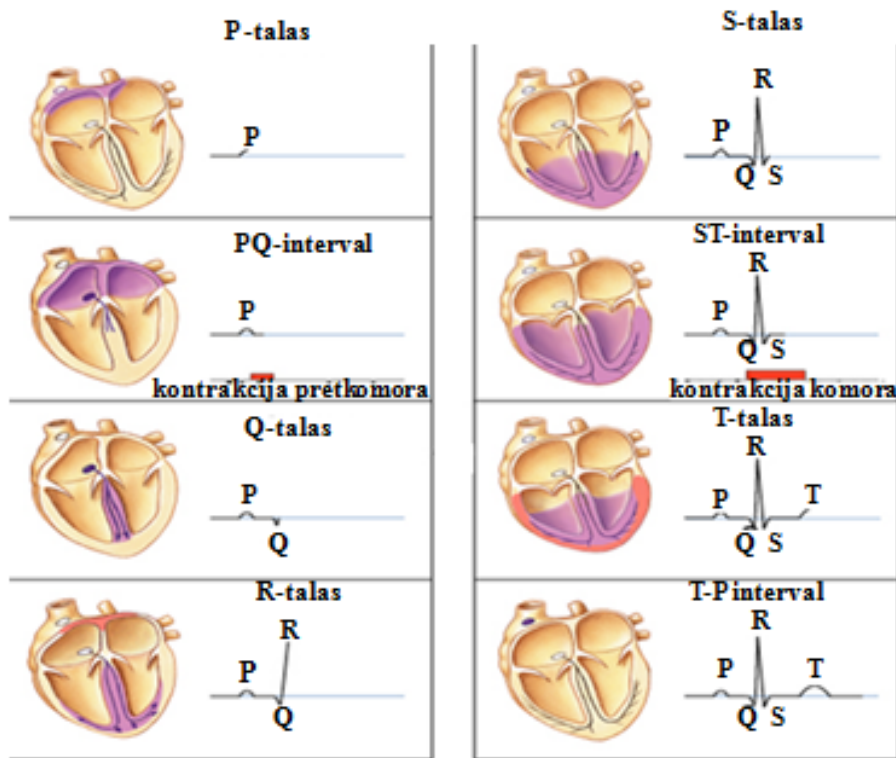


Slika 5.13 Sistem za automatsku genezu i provođenje akcionog potencijala u srcu.

Elektrokardiogram (EKG)

Elektrokardiogram (EKG) je algebarski zbir akcionih potencijala srčanih mišićnih vlakana koja predstavljaju bioelektrične struje srca. Promena akcionog potencijala u toku procesa depolarizacije i repolarizacije registruje se *elektrokardiografom*, kojim se mere potencijali između određenih tačaka na površini tela. Srce se nalazi u neposrednom kontaktu sa telesnim tečnostima okolnih organa i tkiva. Telesne tečnosti su dobri provodnici, pa sve promene potencijala mogu da se registruju sa površine tela. Zapis ovih promena tokom srčanog ciklusa označava se kao elektrokardiogram (EKG).

Elektrokardiogram se sastoji iz pet talasa (zubaca) koji odgovaraju pojedinim fazama srčane aktivnosti.



Slika 5.14 *Elektrokardiogram (EKG).* **P-talas** nastaje za vreme depolarizacije pretkomora; **PQ-interval** je vremenski interval između migracije impulsa iz SA u AV čvor; **Q-talas** nastaje za vreme depolarizacije Purkinijevih ćelija Hisovog snopa; **R-talas** nastaje depolarizacijom većeg dela komora; **S-talas** nastaje depolarizacijom baze leve komore; **ST-interval** nastaje potpunom depolarizacijom komora; **T-talas** nastaje repolarizacijom komora; **TP-interval** je vremenski interval između dve kontrakcije srca; Q, R i S čine **QRS kompleks** depolarizacije komora i širenja impulsa od vrha prema bazi srca.

U veterinarskoj medicini, elektrokardiografija nema čestu primenu. Elektrokardiografski pregledi se vrše u veterinarskim ambulancama kod pasa mačaka, sportskih konja i samo u izuzetnim slučajevima kod drugih vrsta domaćih životinja visokog genetskog potencijala.

Srčana revolucija

Srčana revolucija (*revolutio cordis*) je period od završetka jedne kontrakcije srca, do završetka druge kontrakcije. Srčani ciklus se sastoji od dve faze koje se odvijaju u pretkomorama i komorama: *sistole* (kontrakcija, grčenje) i *dijastole* (relaksacija, opuštanje).

Srčani ciklus započinje istovremenom kontrakcijom obe pretkomore (*sistola pretkomora*), za to vreme su komore relaksirane (*dijastola komora*). Zatim sledi *sistola komora* i skoro istovremeno *dijastola pretkomora*. Nakon toga, do početka sledećeg ciklusa pretkomore i komore su u dijastoli, ova faza se naziva *srčana pauza*.

Tokom srčane revolucije razlikujemo nekoliko pojava:

- *Srčani tonovi* su zvučne pojave koje nastaju kao rezultat rada srčanog mišića i zalistaka. Razlikujemo dva glavna srčana tona: prvi, koji je sinhron sa početkom sistole (sistolni ton) i drugi, koji nastaje u početku dijastole (dijastolni ton). Treći i četvrti srčani ton su dijastolni, ali su zbog niske frekvencije mnogo slabiji i mogu se čuti samo u fiziološkim uslovima. Prvi srčani ton nastaje u momentu zatvaranja AV zalistaka na početku faze sistole. Drugi srčani ton nastaje u momentu zatvaranja semilunarnih zalistaka aorte i plućne arterije odnosno, na početku faze relaksacije komora.
- *Udar srčanog vrha* (*ictus cordis*) se javlja prilikom svakog otkucaja srca, kada dolazi do uzdizanja grudnog koša. Nastaje usled zategnutosti zida leve komore za vreme sistole kada se srce okreće oko svoje uzdužne ose a srčani vrh udara u zid grudnog koša.
- *Srčana frekvencija* predstavlja broj srčanih kontrakcija u minutu. Ona se razlikuje kod životinja i promenljiva je u zavisnosti od fizioloških okolnosti. Na frekvenciju srčanog rada utiču aktivnost, varenje hrane, graviditet, laktacija, temperatura.
- *Sistolni volumen* je količina krvi koja se u toku jedne sistole istisne iz leve komore u aortu odnosno iz desne komore u plućnu arteriju
- *Minutni volumen* je količina krvi koju srce istisne iz leve komore u aortu u toku jednog minuta.

Nervna regulacija srčanog rada

Regulacija srčanog rada je pod uticajem nervnih centara smeštenih u produženoj moždini. Srce je inervisano *simpatičkim* i *parasimpatičkim* vegetativnim nervnim vlaknima. Preko vegetativnih vlakana, nervni centri šire impulse u srce i krvne sudove i regulišu cirkulaciju krvi prema potrebama organizma. Nervi na dva načina menjaju funkciju srca: prvo, menjaju srčanu frekvenciju, i drugo, menjaju jačinu kontrakcije.

Simpatikus deluje stimulatивно jer pojačava sve srčane funkcije, dok parasimpatikus usporava frekvenciju i snagu srčanih kontrakcija. Njihovu funkciju obezbeđuju hemijske supstance (medijatori) koji se oslobađaju na nervnim završecima u momentu kada do njih dopre impuls. Hemijski medijatori simpatikusa su hormoni srži nadbubrežne žlezde noradrenalin i adrenalin, a parasimpatikusa tkivni hormon acetyl-holin.

Simpatikus inerviše sve delove srca, uključujući pretkomore, komore i sistem za sprovođenje impulsa. Aktivno dejstvo simpatičkog nervnog sistema dovodi do povećanja frekvencije srca (pozitivni hronotropni uticaj), skraćuje zadržavanje u AV čvoru, povećava razdražljivost i snagu kontrakcija. Na krajevima postganglijskih simpatičkih vlakana oslobađa se noradrenalin koji se vezuje za adrenoceptore u srcu i povećava influks (propustljivost) Na^+ i Ca^{2+} u SA čvoru,

ubrzava sprovođenje impulsa u AV čvoru i povećava snagu kontrakcije komora. Adrenalin koji se oslobađa iz medule nadbubrežne žlezde izaziva iste efekte kao i noradrenalin.

Postganglijska vlakna parasimpatikusa inervišu samo određene strukture srca: pretkomore, SA i AV čvor. Povećana aktivnost parasimpatikusa odnosno stimulacija n. vagusa, smanjuje frekvenciju srca (negativni hronotropni uticaj), brzinu sprovođenja akcijskog potencijala kroz AV čvor, snagu kontrakcija i razdražljivost Na krajevima postganglijskih vlakana parasimpatikusa oslobađa se acetilholin (Ach). U srcu, Ach se vezuje za muskarinske receptore, što dovodi do smanjenog influksa Na^+ i Ca^{2+} i povećanog efluksa K^+ jona. Usled smanjenog influksa Na^+ i Ca^{2+} smanjuje se brzina depolarizacije i produžava vreme postizanja praga za nastanak akcionog potencijala. Zbog smanjenog influksa Ca^{2+} , smanjuje se i snaga kontrakcije. Efluks K^+ izaziva hiperpolarizaciju membrane i sporije se dostiže prag za akcioni potencijal.

Fiziologija cirkulacije

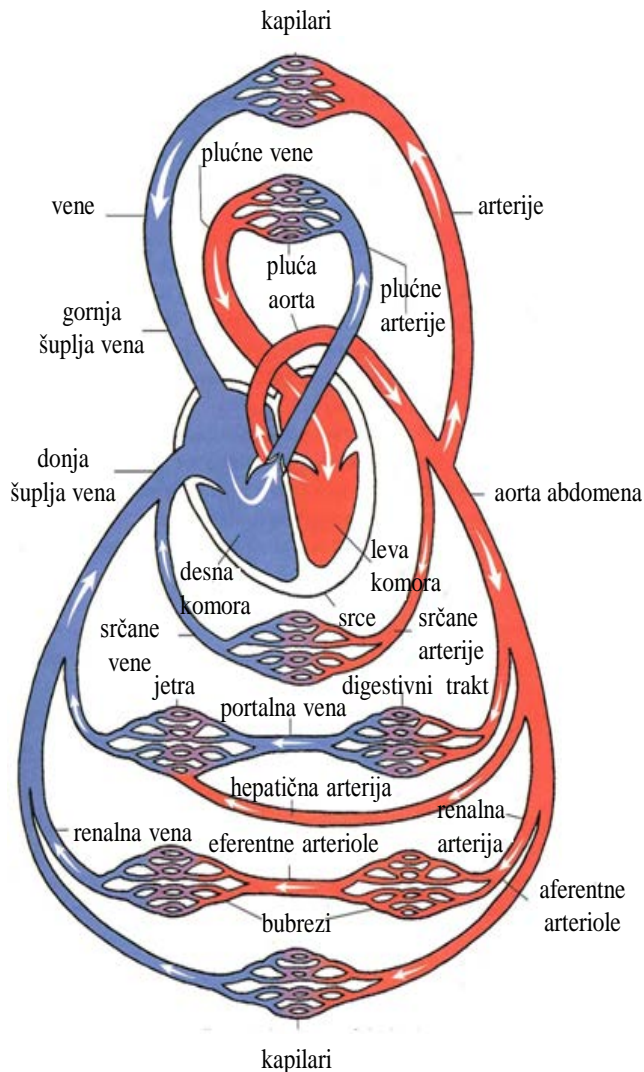
Srce ima ulogu pumpe u strujanju krvi, arterije su odvodni, a vene dovodni krvni sudovi. U kruženju krvi razlikujemo *sistemska* i *plućna* krvotok.

Sistemska krvotok polazi od leve komore srca, obuhvata telesne arterijske i venske sudove i preko kranijane i kaudalne šuplje vene dovodi krv u desnu pretkomoru. U ovom delu krvotoka odvija se *sistemska* cirkulacija.

Plućna krvotok polazi od desne komore srca, obuhvata plućnu arteriju, krvne kapilare pluća i plućne vene kojima se arterijska krv iz pluća odvodi u levu pretkomoru a iz nje u levu komoru. U ovom delu krvotoka odvija se *plućna* cirkulacija. Glavna funkcija ovog krvotoka je razmena gasova između krvi i vazduha u plućnim alveolama.

Putanja (protok) krvi u kardiovaskularnom sistemu je sledeći:

- u desnu pretkomoru srca, za vreme dijastole, preko kranijalne i kaudalne šuplje vene, dospeva krv iz tkivnih kapilara organizma osiromašena kiseonikom
- iz desne pretkomore, venska krv struji u desnu komoru
- iz desne komore, za vreme sistole, krv prelazi u plućnu arteriju
- plućna arterija se grana i krv ulazi u desnu plućnu arteriju za desno plućno krilo, odnosno levu plućnu arteriju za levo plućno krilo
- u alveolama plućnih kapilara odvija se izmena gasova, tako što ugljen-dioksid iz krvi prelazi u plućne alveole, a kiseonik iz alveola difunduje u krv (arterijska ili oksigenisana krv)
- iz plućnih kapilara sakuplja se arterijska krv i preko plućnih vena uliva u levu pretkomoru a potom prelazi u levu komoru
- za vreme sistole, leva komora pumpa krv u aortu iz koje se srce snabdeva arterijskom krvi pomoću koronarnih arterija (koronarni krvotok)
- aorta se grana na arterijske krvne sudove i kapilare, putem kojih se krv odvodi u tkiva kroz celu sistemska cirkulaciju
- nakon izvršene razmene materija između krvi i ćelija tkiva, pri čemu iz krvi u tkiva prelaze kiseonik i hranljive materije, a iz tkiva u krv ugljen-dioksid i produkti metabolizma, venska krv se ponovo vraća u srce



Slika 5.15 Sistemska i plućna cirkulacija. Desna komora pumpa vensku krv kroz pluća, dok leva pretkomora pumpa krv putem arterija u sve organe i tkiva. Crvenim je označena krv bogata O_2 a plavim krv siromašna O_2 .








Sistemska i plućna cirkulacija počinju i završavaju u srcu. Pre nego što dospe u sistemska cirkulaciju, krv prolazi kroz pluća i obogaćena kiseonikom snabdeva tkiva i organe.

Funkcija srca kao dve odvojene pumpe je značajna za odvijanje fizioloških procesa između respiratornog i kardiovaskularnog sistema:

- Kontrakcijom i relaksacijom pretkomora i komora stvara se različit pritisak krvi u srčanim šupljinama i venskim i arterijskim krvnim sudovima, koji dovode i odvođe krv u srce.
- Onemogućava bilo kakvo mešanje krvi bogate kiseonikom iz pluća, sa krvi osiromašene kiseonikom iz tkiva.
- Pritisak krvi u plućnoj cirkulaciji je mnogo niži nego u sistemska cirkulaciji. Niži pritisak u plućnoj cirkulaciji smanjuje rizik od nagomilavanja tečnosti u plućima i posledično stvaranje edema.
- Pritisak krvi u sistemska cirkulaciji je mnogo viši nego u plućnoj cirkulaciji. Taj pritisak obezbeđuje strujanje krvi kroz arterije, arteriole i kapilare i dobru snabdevenost svih tkiva i organa krvlju.

Krvni sudovi

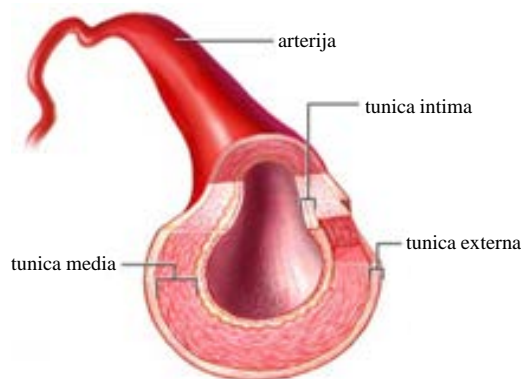
Sistem krvnih sudova predstavlja morfološku i funkcionalnu celinu čija je uloga da dovedu krv do svih ćelija organizma. Sistemska i plućna cirkulacija sadrži zatvoren sistem krvnih sudova. U sistemske cirkulaciji, arterije polazeći od aorte, transportuju krv i opskrbljuju sva tkiva organe. Arterije se granaju nekoliko puta i formiraju razgranatu mrežu manjih krvnih sudova. Najmanje arterije se nazivaju arteriole i u odrasle jedinke njihov broj iznosi nekoliko stotina miliona arteriola. Arteriole se dalje granaju u kapilare, veoma uske krvne sudove čiji prečnik je kao eritrocita (6-10 μm). U razgranatoj mreži kapilara čiji broj iznosi i do nekoliko biliona, odvija se razmena hranljivih materija, gasova i metabolita između krvi i ćelija tkiva. Na kapilare se nastavljaju venule i time počinje formiranje venskog krvotoka kojim se krv odvodi do srca.

	 aorta	 arterija	 arteriola	 kapilar	 venula	 vena	 šuplja vena
prečnik	2,5 cm	4 mm	30 μm	8 μm	40 μm	5 mm	3 cm
debljina zida	2 mm	1 mm	30 μm	1 μm	2 μm	0,5 mm	1,5 mm
elastično tkivo	+++	++	+			+	+
glatki mišići	+	++	++++			++	+++

Slika 5.16 Dimenzije i strukturne osobine krvnih sudova u sistemske cirkulaciji kod životinja srednje veličine.

Iako postoje neki opšti principi funkcije krvnih sudova, u zavisnosti od građe i specifične funkcije razlikujemo arterije, vene i kapilare.

Arterije su krvni sudovi čija je funkcija da prenose tkivima krv pod visokim pritiskom. Zidovi arterija su debeli i elastični, što je važan uslov u održavanju krvnog pritiska. Elastičnost je sve manja ukoliko se ide ka periferiji. Zid arterija sastoji se od tri sloja: spoljašnji sloj vezivnog tkiva (*tunica externa*), srednji sloj elastičnog i glatkog mišićnog tkiva (*tunica media*) i unutrašnji sloj endotelnih ćelija (*tunica intima*).

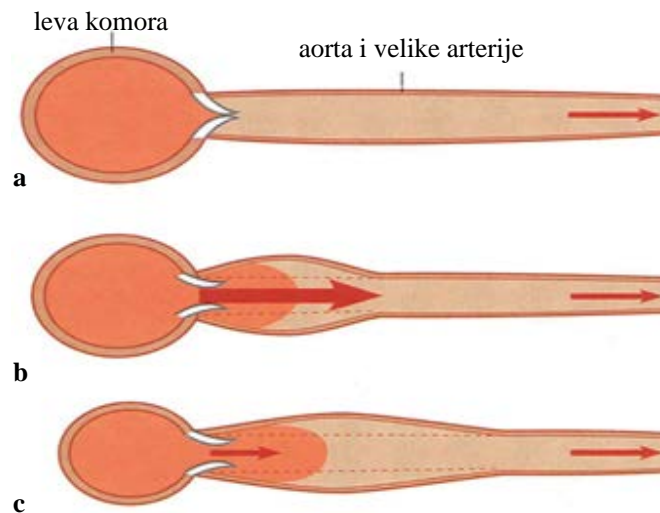


Slika 5.17 Građa arterije

U početnom delu aorte protok krvi je fazni, a pritisak se značajno menja tokom srčanog rada. Najveći pritisak je pri kraju sistole (*sistolni pritisak*), a zatim opada tokom dijastole. Najmanji pritisak je na početku sistole, neposredno pred otvaranje semilunarnih zalistaka (*dijastolni pritisak*).

U toku sistole srce snažno ubacuje krv iz leve komore u aortu, koja se usled elastičnosti zidova isteže. Usled toga pritisak krvi je ovde najveći a zatim malo opada u velikim arterijama.

Za vreme sistole mišićna vlakna leve komore se skraćuju i potiskuju krv u aortu. Deo krvi koji pod pritiskom krene natrag ka srcu, zatvara semilunarne zaliske koji sprečavaju povratak krvi u komoru. Ovaj pritisak nastao elastičnom reakcijom zida aorte u prvoj fazi služi daljem potiskivanju krvi, lumen aorte se proširuje usled pridolaska krvi i povećanog pritiska. U toku dijastole komore, posle zatvaranja semilunarnih zalistaka, prošireni deo aorte teži da se vrati u prvobitno stanje i time potiskuje krv prema periferiji, tj. ka arterijama i kapilarima.

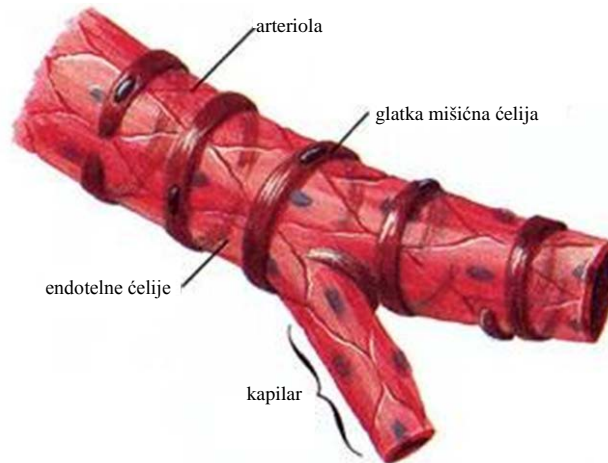


Slika 5.18 Promene elastičnog zida aorte za vreme potiskivanja krvi iz leve komore u sistemsku cirkulaciju. Mišićna vlakna leve komore se kontrahuju i naglo potiskuju krv u aortu (a). Pritisak nastao dejstvom elastičnog tkiva zida aorte omogućava povećanje njenog volumena i potiskivanje krvi u arterijski sistem (b). Na kraju sistole (c), kao i za vreme dijastole (a), arterijski zid se vraća u prvobitno stanje, prouzrokujući protok krvi kroz cirkulatorni sistem.

Energija kontrakcija komora srca prenosi se na krv. Jedan deo te energije troši se na savlađivanje otpora strujanju krvi koji se javlja zbog trenja između viskozne krvne tečnosti i zidova krvnih sudova (kinetička energija). Ovaj deo energije koristi se za potiskivanje krvi kroz krvne sudove. Drugi deo energije se troši na proširenje zidova aorte (potencijalna energija). Na taj način se deo kinetičke energije pretvara u potencijalnu.

Prema zakonima koji važe u fizici, svako elastično telo ima sposobnost skladišta energije, jer pri rastezanju pretvara kinetičku energiju u potencijalnu, a pri opuštanju ponovo u kinetičku. Ova činjenica ima veliki fiziološki značaj, jer zahvaljujući elastičnosti aorte pritisak u njoj za vreme dijastole ne pada na nulu, pa krv i dalje struji ka periferiji. Naime, kada počne dijastola, komora se opusti i pritisak u njoj padne na nulu, ali pritisak u aorti i dalje ostaje visok jer se njen zid vraća u prvobitni položaj i potiskuje krv. To zači da se potencijalna energija akumulirana u zidu aorte ponovo pretvara u kinetičku.

Arteriole su završne uske grane arterijskog sistema i nalaze se na prelazu između arterija i kapilara. Nastaju grananjem malih arterija. Imaju ulogu kontrolnih ventila kroz koje se krv propušta u kapilare. Zid arteriola je deo sa dobro razvijenim mišićnim slojem koji se može potpuno zatvoriti ili proširiti. Prilikom kontrakcije i relaksacije glatke muskulature u zidu arteriola menja se prečnik krvnog suda a time se menja i brzina protoka krvi kroz kapilarnu mrežu. Na taj način se stvara veći ili manji otpor proticanja krvi i dotok krvi u kapilare.



Slika 5.19 Građa arteriola. Na tonus glatkih mišića arteriola utiču vazomotorni nervi, dejstvo hormona i različitih metabolita u krvi, kao i mehanički pritisak.

Kapilari su uzani i kratki krvni sudovi, preko kojih se odvija najvažnija funkcija cirkulacije, tj. razmena materija između krvi i tkiva. Kapilari povezuju arterijski i venski krvotok i imaju višestruku ulogu:

- snabdevaju tkivne ćelije kiseonikom i hranljivim materijama
- uklanjaju ugljen-dioksid i produkte metabolizma koji iz tkiva prelaze u krv
- imaju značajnu ulogu u humoralnoj i hemijskoj regulaciji

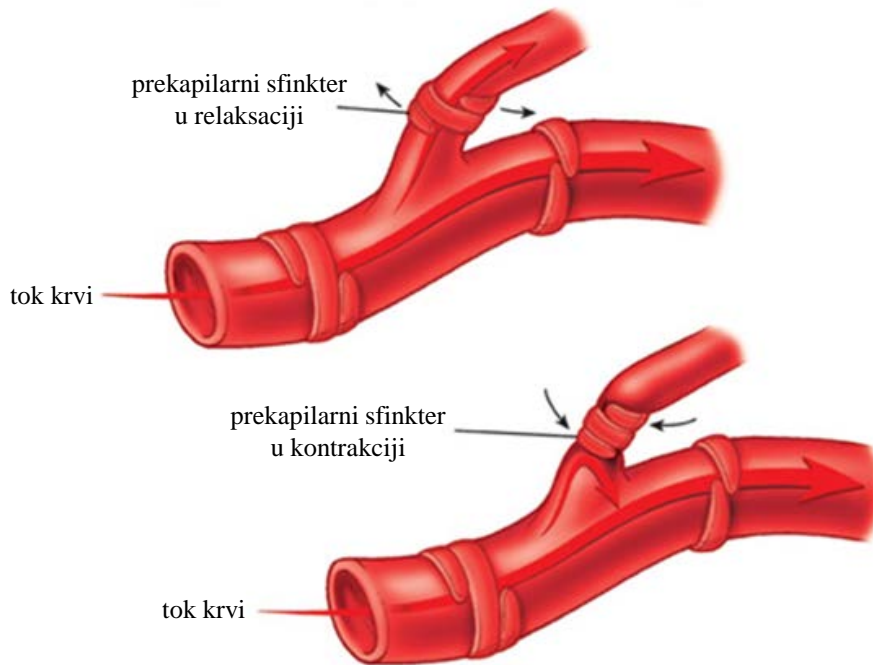
Kada izađe iz arterija, krv prolazi kroz arteriole, koje su dugačke svega nekoliko milimetara i malog prečnika. Svaka arteriola se mnogostruko grana i opskrbljuje krvlju kapilare. Od arteriola krv odlazi u kapilare. Na mestu odvajanja kapilara nalazi se prekapilarni sfinkter, građen od kružnih glatkih mišića, koji kontrolišu kretanje kroz kapilarnu mrežu. Mreža kapilara spaja arteriole i venule, međutim prelazak krvi iz arteriole u venulu može biti i direktan, preko arterio-venskih anastomoza.

Zidovi kapilara su veoma tanki i porozni i sastoje od vaskularnog endotela – sloja pločastih ćelija koje naležu na spoljašnju bazalnu membranu. Kapilari su vrlo propusni za razmenu materija između krvi i tkivne tečnosti. Razmena se vrši u oba pravca tako što iz kapilara kiseonik i hranljive materije prolaze kroz zid kapilara i ulaze u ćelije tkiva, i obrnuto, iz tkivnih tečnosti ugljen-dioksid i produkti metabolizma prelaze u krv.

Razmena gasova i hranljivih materija između krvi i tkivnih tečnosti događa se u kapilarnom području mikroskopskih krvnih sudova: arteriola, terminalnih arteriola, metarteriola, kapilara i venula. Ovaj razgranati, cirkulatorni sistem krvnih sudova naziva se *mikrocirkulacija*. Na arterijskom delu mikrocirkulacije vrši se filtracija supstanci iz krvi, dok se na venskom kraju vrši

reapsorpcija supstanci natrag u krv. Na regulaciju mikrocirkulacije utiču sistemski arterijski pritisak i glatki mišići arteriola, a za kontrolu protoka krvi odgovorne su metarteriole i kapilarni sfinkteri.

Protok krvi kroz kapilare regulišu prekapilarni sfinkteri reagujući na promene u tkivima koje uzrokuju njihovu vazokonstrikciju i vazodilataciju. Promena vaskularnog prečnika ili drugim rečima, sužavanje i širenje krvnih sudova, naziva se *vazomocija*. Protok krvi u kapilarima nije ujednačen, jer krv teče na mahove, pri čemu se proticanje uspostavlja i prekida svakih nekoliko sekundi ili minuta. Protok je isprekidan zato što se metaarteriole i prekapilarni sfinkteri kontrahiraju na mahove. To znači da na stepen vazomocije utiče promena tonusa glatkih mišića krvnih sudova i interval ritmičkih kontrakcija i relaksacija vaskularnih glatkih mišića.



Slika 5.20 Vazomocija prekapilarnih sfinktera.

Prolazak materija kroz kapilare odvija se – *difuzijom*, *filtracijom* i *pinocitozom*. Na kretanje tečnosti kroz kapilarnu membranu utiče hidrostatički (krvni) pritisak, i koloidno-osmotski (onkotski) pritisak. Pod fiziološkim uslovima svi kapilari su propustljivi u oba pravca za vodu, gasove, jone i sve druge molekule koji se nalaze u obliku pravih rastvora. Zid kapilara je delimično propustljiv i za makromolekule, pre svega proteine krvi. Kapilarni zid je građen od tanke propustljive membrane koju čini jedan sloj endotelnih ćelija između dve tečne sredine – krvi, koja prolazi kroz kapilar, i međućelijske tečnosti, koja se nalazi oko kapilara. Kao što je navedeno, voda i u njoj rastvorene hranljive materije i produkti metabolizma, difunduju kroz ovu membranu u oba smera.

Filtracija tečnosti se odvija kroz pore u kapilarnom zidu. Kroz kapilarnu membranu filtrira se voda, elektroliti, glukoza, aminokiseline, proteini krvne plazme i dr. Endotelne ćelije kapilarnog zida sadrže brojne pinocitozne vezikule koje se na pojedinim mestima spajaju i formiraju vezikularne kanale, prolaze kroz citoplazmu i transportuju materije na drugu stranu kapilara.

Gustina kapilarne mreže varira od tkiva do tkiva. U tkivima gde se odvija intenzivan metabolizam (srce, skeletni mišići, žlezdano tkivo) gustina kapilara je veća u odnosu na manje aktivna tkiva kao što je subkutano tkivo. U ovim tkivima površina za razmenu gasova i materija koju obezbeđuje kapilarna mreža je velika. U skeletnim mišićima, za vreme mirovanja, aktivno je svega 10%

kapilara. Za vreme aktivnosti arteriole i kapilarni sfinkteri su prošireni, intrakapilarni pritisak je povišen i krv protiče kroz čitavu kapilarnu mrežu.

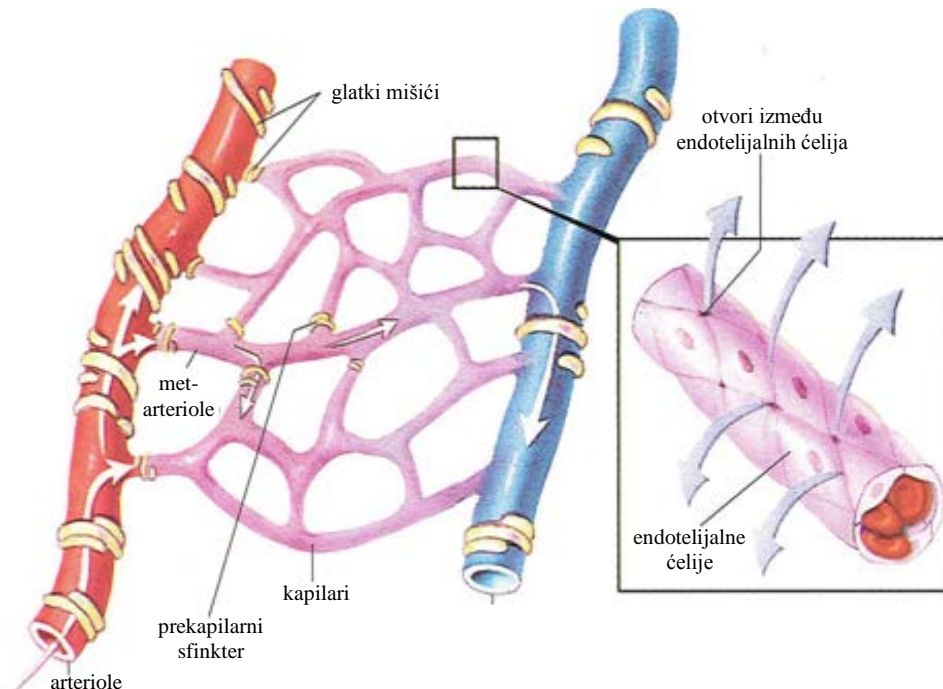
Kapilari nemaju iste morfološke i funkcionalne karakteristike u svim organima. Tip kapilara u pojedinim organima je povezan sa specifičnom funkcijom tih organa. U zavisnosti od strukture endotelnih ćelija i bazalne membrane, razlikuju se tri tipa kapilara: kontinuirani, fenestrirani i sinusoidni kapilari.

Kontinuirani kapilari sadrže bazalnu membranu i sloj endotelnih ćelija u kojima nema morfološkog prekida kontinuiteta. Između susednih endotelnih ćelija nalaze se pore kroz koje se odvija razmena materija između krvi i tkiva. Kapilari ovog tipa se nalaze u mišićima, koži, nervnom sistemu, plućima, placenti, vezivnom i adipoznom tkivu.

Fenestrirani kapilari su građeni od endotelnih ćelija između kojih se nalaze fenestre (okanca) dijametra 50-60 nm. Putem fenestri omogućena je brza razmena materija kroz tanak sloj endotelnih ćelija. Fenestrirani kapilari se nalaze u egzokrinim i endokrinim žlezdama, tkivima koja vrše lučenje ili resorpciju (glomeruli bubrega, crevne resice, pankreas, plućne žlezde).

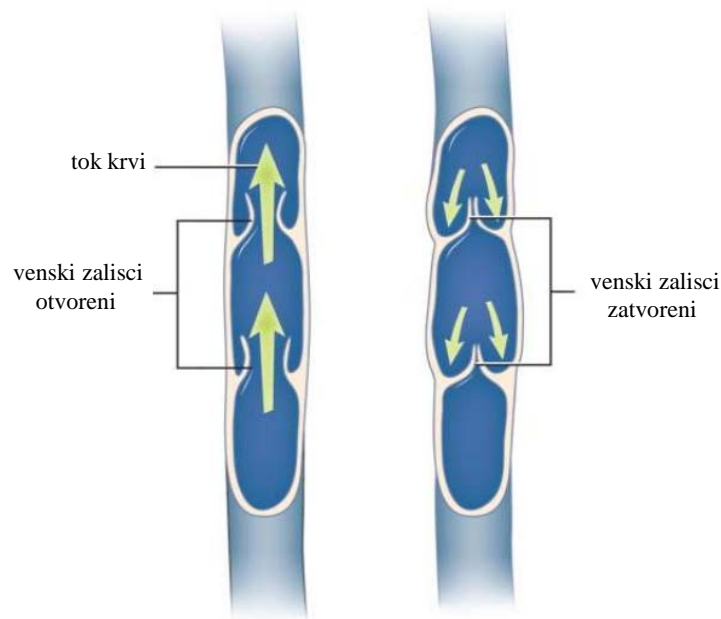
Sinusoidni kapilari se karakterišu prekidima kontinuiteta i velikim intracelularnim prostorima između endotelnih ćelija (preko 100 nm) i potpunim ili delimičnim odsustvom bazalne membrane. Intracelularne pukotine omogućavaju razmenu makromolekula i ćelijskih struktura kao što su eritrociti. Nalaze se u koštanoj srži, slezini i jetri.

Kapilari se spajaju u venule, koje se udružuju u sve veće i veće vene, i na kraju se sastaju u kranijalnoj i kaudalnoj šupljoj veni.



Slika 5.21 Shematski prikaz kapilarnog područja. Arteriole, metaarteriole i prekapilarni sfinkteri su krvni sudovi koji usmeravaju kapilarni krvotok. Na mestu grananja kapilara u metarteriole nalazi se prsten glatkih mišićnih ćelija – prekapilarni sfinkter. Od metarteriola, krv odlazi u dva pravca – u prave kapilarne sudove, preko kojih se deo arterijske krvi vraća u venski krvotok i zaobilaznim putem u posebne krvne sudove, arterijsko-venske kapilare (glavni kanali ili A-V kanali).

Vene su u prečniku veće od arterija, imaju tanje zidove a njihov kapacitet je oko tri puta veći od kapaciteta arterija. Arterije se završavaju kapilarima - vene počinju kapilarima. Krv se iz venula do srca odvodi sistemom venskih sudova. Više od 50% krvi koja se nalazi u cirkulaciji nalazi se u venama. Vene služe ne samo za provođenje krvi, već zahvaljujući sposobnosti da se mogu u velikoj meri proširiti i kao rezervoar u kome se zadržavaju znatne količine krvi. Srednje vene, a naročito vene ekstremiteta, imaju zaliske koji sprečavaju vraćanje krvi.



Slika 5.22 Venski zalisci su listaste strukture tkiva, oblikovane tako da omogućavaju neprekidan tok krvi ka srcu, a sprečavaju obrnut tok, odnosno osiguravaju usmereni tok strujanja krvi prema srcu.

Krvni pritisak u venama je pri normalnim fiziološkim uslovima nizak. Krvni pritisak opada u kapilarnom području kako krv napušta mikrocirkulatornu mrežu, i zidovi vena nisu izloženi visokom pritisku. Pritisak krvi koji generiše srce se u određenoj meri zadržava u venama, što takođe pomaže kretanju krvi ka srcu. Vene mogu da prime ili istisnu iz sebe znatne količine krvi a da se pri tome pritisak u njima ne menja. Na cirkulaciju krvi kroz vene utiče nekoliko faktora:

- kontrakcije srca, jer najveća količina krvi ulazi u pretkomore za vreme sistole komora
- kontrakcije skeletnih mišića, koji doprinose kompresiju zidova vena i pomažu cirkulaciju kroz venski sistem
- promene intratorakalnog pritiska za vreme disanja, kada za vreme inspirijuma (udisaja) pritisak opada i olakšava protok krvi
- pokreti delova tela, čiji mišići pritiskaju vene i potpomažu kretanje krvi kroz njih

Krvni pritisak

Krvni pritisak je sila kojom krv deluje na jedinicu površine zida krvnog suda. Izražava se u u kilopaskalima (kPa) ili u milimetrima živinog stuba (mmHg). Kontrakcijama srčanih komora, krv se pod pritiskom ubacuje u aortu i plućnu arteriju. Taj pritisak omogućuje strujanje krvi kroz arterije, arteriole i kapilare. Najviši pritisak u cirkulatornom sistemu je arterijski pritisak koji se stvara u trenutku istiskivanja krvi iz srca u aortu, dok je najniži venski pritisak na mestu ulaska

gornje i donje šuplje vene u srce. Zbog otpora (trenja) koje zidovi krvnih sudova pružaju strujanju krvi, pritisak se postepeno smanjuje duž arterijskog sistema. U kapilarima je znatno niži nego u arterijama, a u venama opada dalje, tako da čak postaje negativan u velikim venama koje se ulivaju u srce.

Arterijski pritisak koji stvara srce kontrakcijama leve komore i tonus elastičnih zidova arterija obezbeđuje stalni protok krvi u cirkulatornom sistemu. Arterijski pritisak je najveći u aorti u momentu istiskivanja krvi iz srca. U toku srčanog ciklusa pritisak u aorti i velikim arterijama varira. Najviši pritisak je pri kraju sistole (sistolni pritisak), a zatim opada tokom faze dijastole. Najniža vrednost pritiska (dijastolni pritisak) nastaje u intervalu između završetka dijastolne faze i početka sistole komora, pre otvaranja semilunarnih zalistaka. Razlika između visine sistolnog i dijastolnog pritiska je *pulsni pritisak* ili *srednji krvni pritisak* i predstavlja prosečni pritisak jednog srčanog ciklusa.

Vrednost krvnog pritiska varira u zavisnosti od fiziološkog stanja organizma. Fiziološko povećanje krvnog pritiska u domaćih životinja nastaje prilikom povećanih telesnih aktivnosti, za vreme konzumiranja hrane i preživljanja, u toku estrusnog ciklusa, graviditeta, partusa i stresnog stanja. Fiziološko smanjenje krvnog pritiska javlja se u stanju mirovanja organizma i za vreme sna.

Osnovne fiziološke oscilacije krvnog pritiska su trojake:

- *pulsne* oscilacije predstavljaju promene krvnog pritiska za vreme sistole i dijastole leve komore
- *respiratorne* oscilacije se javljaju za vreme disanja kada se za vreme udisaja snižava intratorakalni pritisak što olakšava priticanje krvi u srce, a otežava istiskivanje krvi iz srca; pri izdisaju je obrnuto
- *vazomotorne* oscilacije se javljaju usled razdraženosti i tonusa vazomotornih vlakana krvnih sudova

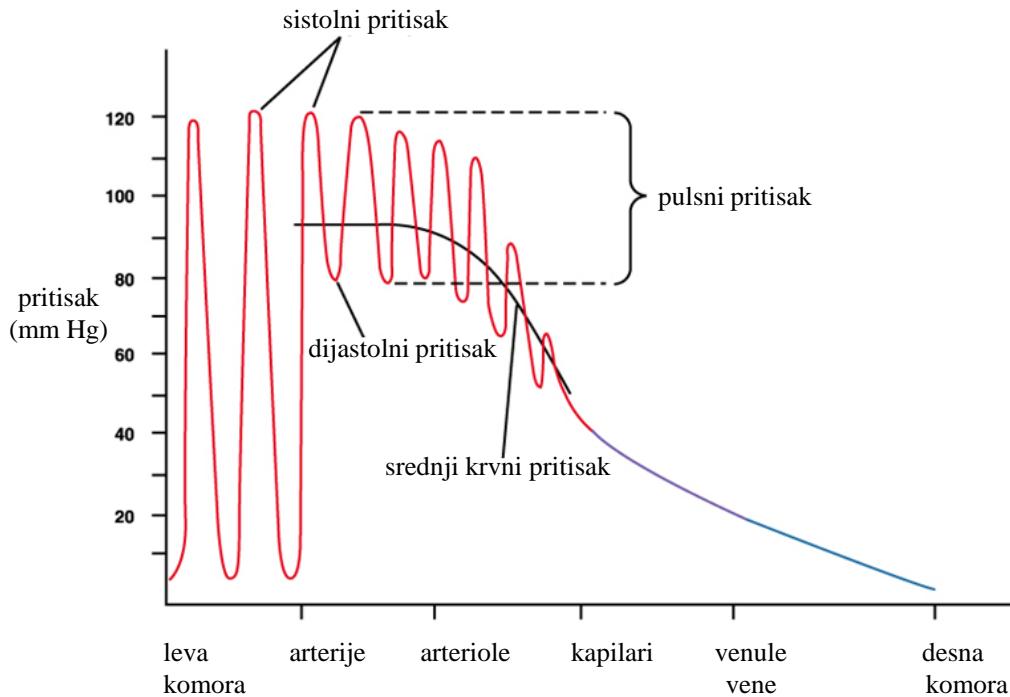
Visina krvnog pritiska zavisi od nekoliko činilaca:

- *frekvencije* srčanih kontrakcija i *sistolnog* (udarnog) volumena
- *perifernog otpora* u arteriolama i kapilarima
- *elastičnosti arterija* koje sprečavaju porast krvnog pritiska za vreme sistole, i njegovo sniženje u dijastoli
- *volumena krvi*, čije povećanje ima za posledicu porast, a smanjenje pad krvnog pritiska

Kapilarni krvni pritisak karakterišu srazmerno veće oscilacije pritiska u odnosu na ostale delove cirkulatornog sistema. Srednji krvni pritisak u kapilarima je veći od hidrostatičkog pritiska ekstracelularne tečnosti oko kapilara i iznosi oko 3,3 do 4,0 kPa. Razlika u pritiscima omogućava prolaz tečnosti iz krvne plazme kroz kapilarni zid u intresticijalni prostor. Sa druge strane, krvna plazma ima veći koloido-osmotski pritisak od ekstracelularne tečnosti, čime je omogućeno kretanje tečnosti u krvnu plazmu kroz kapilarni zid. To znači da odnos hidrostatičkog i osmotskog pritiska određuje kretanje tečnosti u kapilar ili iz kapilara.

Zapremina krvne plazme se smanjuje na arterijskom delu kapilara, a povećava na venskom delu kapilara. Međutim, ipak se više tečnosti izgubi na arterijskom, nego što se nadoknadi na venskom delu kapilara. Višak tečnosti u intersticijalnom prostoru prelazi u limfni sistem koji tečnost vraća u krv. Na arterijskom delu kapilarnog područja hidrostatički pritisak krvne plazme je veći od pritiska tkivne tečnosti i iznosi između 3,3-6,0 kPa, prosečno oko 4,7 kPa. Prolaskom kroz kapilar, hidrostatički pritisak krvi opada, postaje manji od koloido-osmotskog pritiska i na kraju venskih kapilara iznosi između 1,3-2,4 kPa, prosečno oko 2,0 kPa.

Venski krvni pritisak se karakteriše niskim pritiskom, venski zidovi su tanki a strujanje krvi sporo. Pritisak u venulama iznosi između 1,1 i 2,0 kPa, u većim venama sistemskog krvotoka je oko 1,0 kPa, a na ušću velikih šupljih vena u srce je oko nule ili beleži negativnu vrednost. Od visine ovog pritiska koji se naziva centralni venski pritisak, zavisi pritisak u perifernim venama. Organizam je naročito osetljiv na poremećaj krvnog pritiska u venskom sistemu krvnih sudova. Znatno smanjenje venskog pritiska može dovesti do kolabiranja vena i poremećaja cirkulacije. Povećanje pritiska u venama nastaje usled slabosti miokarda desne strane srca, što rezultira zastojem krvi u perifernim venama, poremećaj kapilarne apsorpcije vode iz tkiva i pojavi otoka u pojedinim delovima tela. Na vensku cirkulaciju utiče gradijent krvnog pritiska, kontrakcije skeletnih mišića, venski zalisci i intratorakalni pritisak za vreme disanja.



Slika 5.23 Sistolni i dijastolni pritisak u cirkulatornom sistemu.

Puls (bilo) predstavlja ritmično kolebanje zida arterija, prouzrokovano proširivanjem zida aorte za vreme sistole i vraćanje za vreme dijastole. Pošto je aorta elastična ona će se usled naglog priliva krvi proširiti i posle istiskivanja krvi ponovo vratiti u prvobitni prečnik. Ove oscilacije zida aorte se talasasto rasprostiru na arterijske krvne sudove, tako da prilikom pipanja neke površinske arterije osećamo udar odnosno puls. Kod životinja puls se može najlakše osetiti na podviličnoj ili butnoj arteriji.

Brzina prostiranja pulsa mnogo je veća od brzine proticanja krvi. *Arterijski puls* iščezava na periferiji cirkulacije gde je periferni otpor smanjen, talas pulsa prolazi kapilarima i pojavljuje se na venama gradeći *venski puls*. Kapilari i vene predstavljaju deo krvotoka sa niskim krvnim pritiskom. Nastanak venskog pulsa javlja se za vreme sistole (kontrakcije) pretkomora, zbog čega krv iz kranijalne i kaudalne šuplje vene ne može da pređe u desnu pretkomoru. U kratkom periodu vremena krv se zadržava u pomenutim venama, pritisak se povećava i prenosi na vene predela vrata, gde se puls najbolje uočava. Zbog načina nastanka ovaj puls se naziva negativni venski puls.

Regulacija krvnog pritiska i održavanje normalnih vrednosti pritiska u fiziološkim granicama je od presudnog značaja za odvijanje metaboličkih procesa u organizmu. Najvažniji regulatori vrednosti krvnog pritiska su minutni volumen i periferni otpor. Krvni pritisak regulišu složeni mehanizmi i uzajamno dejstvo nervnih, endokrinih i lokalnih mehaničkih i hemijskih faktora.

Svi regulatorni mehanizmi čine povezani kontrolni sistem regulacije krvnog pritiska, koji se na osnovu načina i brzine dejstva, dele u dve osnovne grupe:

- *kratkoročni mehanizmi regulacije krvnog pritiska*
- *dugoročni mehanizmi regulacije krvnog pritiska*

Kratkoročni mehanizmi regulacije arterijskog pritiska se uključuju unutar nekoliko sekundi u slučaju promene (poremećaja) krvnog pritiska i pokreću nervne reakcije. Brza, refleksna regulacija krvnog pritiska nastaje dejstvom tri mehanizma:

Mehanizam baroreceptora. Refleksna regulacija krvnog pritiska nastaje dejstvom samog krvnog pritiska na baroreceptore (intravaskularni receptori) koji se nalaze u zidu aorte i velikih arterija. Baroreceptori su osetljivi na mehaničke nadražaje (deformisanje, istezanje).

Pri normalnom krvnom pritisku, baroreceptori konstantno šalju impulse koji sadrže informacije o visini krvnog pritiska do nervnih centara u produženoj moždini. Intenzitet impulsa je srazmeran pritisku u krvnim sudovima. Refleksni centri memorišu i obrađuju primljene informacije i šalju impulse putem eferentnih nervnih vlakana u miokard srca i glatke mišiće krvnih sudova. Na taj način se reguliše minutni volumen, periferni otpor i održava vrednost arterijskog pritiska u normalnim granicama.

U slučaju povećanja krvnog pritiska, baroreceptori šalju veći broj impulsa, čime se inhibira dejstvo simpatikusa (vazokonstrikcija), i aktivira dejstvo parasimpatikusa što dovodi do vazodilatacije krvnih sudova, čime se smanjuje periferni otpor i pritisak brzo vraća na normalnu vrednost.

Baroreceptori sprečavaju i pad krvnog pritiska prilikom nagle promene položaja tela (npr. iz ležećeg u stojeći položaj). Kada se naglo promeni položaj tela, krv iz područja glave delovanjem gravitacije kreće prema dole. Pad krvnog pritiska u području glave, uzrokuje smanjeni dotok krvi u mozak i posledično može dovesti do gubitka svesti. Usled pada krvnog pritiska baroreceptori šalju manji broj impulsa i prilagođavaju minutni volumen i periferni otpor.

Refleksni mehanizam baroreceptora funkcioniše na principu negativne povratne sprege. Ovi refleksi neprestano registruju nivo krvnog pritiska, reaguju trenutno, i sprečavaju svako odstupanje vrednosti krvnog pritiska od optimalnog nivoa. Nedostatak ovog kontrolnog mehanizma je adaptacija na povišeni ili sniženi krvni pritisak u dužem vremenskom periodu, koji baroreceptori prihvataju kao normalan.

Mehanizam hemoreceptora. Primarna uloga hemoreceptora je u refleksnoj regulaciji disanja a sporedna funkcija u kontroli hemijskog sastava krvi. Ovi receptori reaguju na promene pH faktora krvi, povećanu koncentraciju ugljen-dioksida i nedostatak kiseonika u aorti, karotidnim arterijama i produženoj moždini. U slučaju sniženja koncentracije O₂ (hipoksija) ili povećanja koncentracije CO₂ povećava se frekvencija impulsa iz hemoreceptora, što dovodi do vazokonstrikcije sistemskog krvotoka, povišenja krvnog pritiska, ubrzanog rada srca (tahikardije), dubine i frekvencije disanja.

Ishemijska reakcija CNS. Ishemijska reakcija CNS-a se javlja kada arterijski pritisak u sistemskoj cirkulaciji padne na znatno niži nivo koji ugrožava odvijanje fizioloških procesa organizma. Naglo smanjenje arterijskog pritiska dovodi do reakcije vazomotornog centra u produženoj moždini i izaziva povećanje tonusa vazokonstriktornih vlakana simpatikusa. Vazokonstrikcija simpatikusa rezultira povećanjem krvnog pritiska u sistemskoj cirkulaciji, koja se ostvaruje putem reakcije CNS.

Dugoročni mehanizam regulacije krvnog pritiska zasniva se na funkcionalnoj aktivnosti bubrega. Krvni pritisak reguliše mehanizam enzimsko-hormonski sistem renin-angiotenzin-aldosteron.

Pored ovog sistema natrijum (Na) ima ključnu ulogu u regulaciji zapremine krvi, krvnog pritiska, osmotske ravnoteže i održavanja konstantne pH vrednosti. Bubrezi na nekoliko načina regulišu krvni pritisak. Kada se vrednost krvnog pritiska povisi, bubrezi izlučuju višak tečnosti urinom i natrijum, koji povlači vodu sa sobom. Time se volumen krvi smanjuje i snižava se krvni pritisak. Snižanjem krvnog pritiska bubrezi smanjuju ekskreciju zadržavajući tečnost, i luče enzim - renin koji zadržava vodu u telu. Renin aktivira hormone angiotenzin i aldosteron i dolazi do vazokonstrikcije glatkih mišića perifernih krvnih sudova, čime se povećava krvni pritisak.

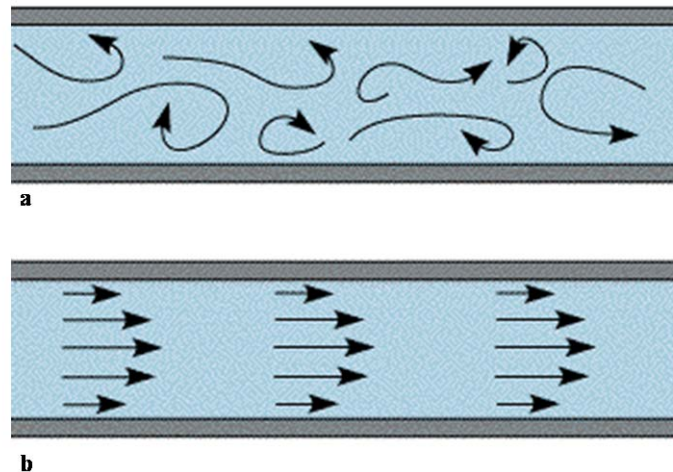
Hemijska regulacija krvnog pritiska nastaje dejstvom različitih hemijskih supstanci koje utiču na tonus krvnih sudova. Presorne supstance deluju vazokonstriktorno i povećavaju krvni pritisak, depresorne deluju vazodilatatorno i snižavaju krvni pritisak. Vazodilatatorno dejstvo izaziva tkivni hormon – acetilholin, parcijalni pritisak O₂ i CO₂ i neki metabolički proizvodi. Vazokonstriktorno dejstvo izaziva tkivni hormon – acetilholin, visina parcijalnog pritiska O₂ i CO₂ i neki metabolički proizvodi.

Brzina protoka krvi

Brzina proticanja krvi je različita u pojedinim delovima krvotoka i zavisi od nekoliko faktora. Oko 84% krvi nalazi se u sistemske cirkulaciji. Najveći deo krvi cirkuliše se u sistemskim venama (64%), arterijama 13%, arteriolama i kapilarima 7%, srcu 7% i plućima 9%. Pošto ista zapremina krvi protiče kroz sve delove krvotoka, brzina strujanja krvi je obrnuto proporcionalna površini preseka krvnog suda. U stanju mirovanja brzina protoka krvi kroz aortu iznosi 33 cm/s, dok je u kapilarima svega 0,30 mm/s. Protok krvi kroz cirkulatorni sistem se razlikuje od fizičkih zakonitosti koji objašnjavaju protok fluida u sistemu cevi. Brzina kretanja krvi u cirkulatornom sistemu predstavlja zapreminu krvi koja protiče u određenom vremenskom periodu kroz određenu površinu krvnog suda. Ona zavisi od razlike u pritiscima koji vladaju na krajevima krvnog suda, lumena i dužine krvog suda, kao i od viskoznih osobina krvi. Povećanjem razlike u pritiscima na krajevima krvog suda dolazi i do povećanja brzine kretanja krvi. Takođe, povećanjem viskoznosti krvi smanjuje se brzina protoka. Povećanje otpora kretanju krvi kroz krvne sudove dolazi do smanjenja brzine proticanja krvi. Način strujanja krvi u krvnim sudovima može biti laminaran i turbulentan.

Laminarno (ravnomerno) strujanje krvi je karakteristično za krvne sudove malog prečnika i manje brzine kretanja krvi. Sloj krvi koji se nalazi u kontaktu sa membranom krvnog suda se uopšte ne kreće ili se kreće veoma sporo, dok se krv u slojevima (laminama) koji idu ka centru krvnog suda sve brže i brže kreće kako je sloj bliži centru. Pošto se slojevi kreću različitom brzinom između dva sloja u kontaktu javlja se određeno trenje. Stepentrenja je utoliko veći ukoliko je prečnik krvnog suda manji, i viskoznost krvi veća.

Turbulentno (vrtložno) strujanje krvi nastaje pri većim brzinama strujanja krvi, tok krvi postaje turbulentan i dolazi do međusobnog mešanja slojeva i pojave vrtloga. Turbulentno kretanje je karakteristično za krvne sudove većeg prečnika i velike brzine kretanja krvi. Do turbulentnog strujanja dolazi kada sile inercije prevladavaju nad silama viskoziteta krvi.



Slika 5.24 Shematski prikaz turbulentnog (a) i laminarnog (b) strujanja krvi.

Viskozitet predstavlja određeni stepen trenja između dva sloja u kontaktu, koji se kreću različitim brzinama. Krv je tečni fluid koji se odlikuje velikim trenjem jer sadrži suspendovane ćelijske elemente i protiče kroz elastične krvne sudove. Brzina proticanja krvi zavisi od pritiska koji pokreće krv i veličine otpora krvi. Usled međusobnog trenja slojeva krvi tokom kretanja kroz krvni sud, dolazi do gubitka kinetičke energije i do pada pritiska na kraju suda.

Pritisak na početku krvnog suda koji se formira radom srca predstavlja potencijalnu energiju kretanja krvi. Jedan deo te energije se transformiše u kinetičku energiju koja omogućava kretanje krvi. Tokom strujanja krvi, jedan deo kinetičke energije trenjem o zidove krvnog suda se transformiše u toplotnu energiju i krv na izlasku iz krvnog suda ima manji pritisak nego na početku.

Otpor strujanju krvi kroz sistemsku cirkulaciju je velik. U aorti i većim arterijama gde trenje nije naročito veliko, krv se kreće približno istom brzinom i ne dolazi do značajnijeg gubitka pritiska. Prolaskom krvi kroz arteriole i kapilare pritisak opada zbog malog prečnika i velikog otpora protoku krvi. Ulaskom krvi u kapilarno područje brzina kretanja krvi drastično opada. U mikrocirkulaciji krv prolazi veoma sporo, kako bi se izvršila razmena materija na nivou kapilara.

Brzina protoka krvi kroz sistem krvnih sudova zavisi od nekoliko činilaca:

- Krv nije jednostavan fluid jer sadrži krvnu plazmu i suspendovane ćelijske elemente.
- Krv protiče kroz krvne sudove koji predstavljaju elastične tvorevine čiji prečnik se može menjati.
- Prilikom proticanja krvi kroz krvne sudove malog prečnika javlja se povećani otpor usled trenja tečnosti o zidove krvnog suda.
- Otpor strujanju krvi je veći ukoliko je prečnik krvnog suda manji a dužina veća.
- Porastom viskoznosti krvi dolazi do smanjenja brzine proticanja krvi kroz krvne sudove.
- Brzina protoka krvi raste sa porastom pritiska u krvnom sudu i povećanjem prečnika suda.

Koronarni krvotok

Snabdevanje srca krvlju odvija se preko posebnog krvotoka – koronarnog krvotoka. Dve koronarne arterije odvođe krv iz aorte u srčani mišić, tako da leva koronarna arterija snabdeva levu, a desna desnu polovinu srca. Desna koronarna arterija obezbeđuje oko 15% a leva oko 85% arterijske krvi srca. Proticanje krvi kroz srce se razlikuje u odnosu na sistemsku i plućnu cirkulaciju. Pravac kretanja arterijske krvi kroz miokard ide od epikarda prema miokardu. Protok

krvi reguliše pritisak miokarda za vreme srčanog ciklusa. U fazi sistole, na zidove koronarnih arterija deluje snažan pritisak miokarda, istiskuje krv iz arterija u aortu i onemogućava protok krvi. Krv se iz aorte ubacuje u koronarne arterije početkom dijastole, kada je pritisak na početku koronarnog krvotoka izjednačen sa dijastolnim pritiskom u aorti.

Desna koronarna arterija snabdeva srčani mišić desne komore, a nastala venska krv putem prednjih srčanih vena odlazi u desnu pretkomoru. Leva koronarna arterija snabdeva krvlju veći deo leve komore, a venska krv se vraća u desnu pretkomoru. Pretkomore dobijaju krv i od leve i od desne koronarne arterije.

Protok krvi kroz koronarni sistem regulisan je sopstvenim mehanizmom i zavisi od potreba srčane muskulature u pogledu hranljivih materija. Tokom napornog mišićnog rada povećava se snaga kontrakcije, raste istovremeno i koronarni protok krvi i obrnuto, smanjenu aktivnost prati smanjen koronarni protok.

Plućni krvotok

Glavna funkcija ovog krvotoka je razmena gasova između krvi i vazduha u plućnim alveolama. Količina krvi koja protiče kroz pluća skoro je jednaka količini krvi koja teče kroz sistemsku cirkulaciju.

Funkcionalno, plućni krvotok počinje od desne komore, plućne arterije (a. pulmonalis) i njenih ogranaka za desno i levo plućno krilo, plućnih kapilara, plućnih vena i leve pretkomore.

Najvažnije karakteristike plućnog krvotoka su :

- gusta i veoma razgranata mreža kapilara, što omogućava prijem znatne količine krvi
- velika rastegljivost svih krvnih sudova
- znatno manji pritisak plućnog u odnosu na sistemski krvotok, što je posledica manje snage desne komore
- otpor isticanju krvi iz plućnih arterija je mali, pa je strujanje kroz kapilare ritmično

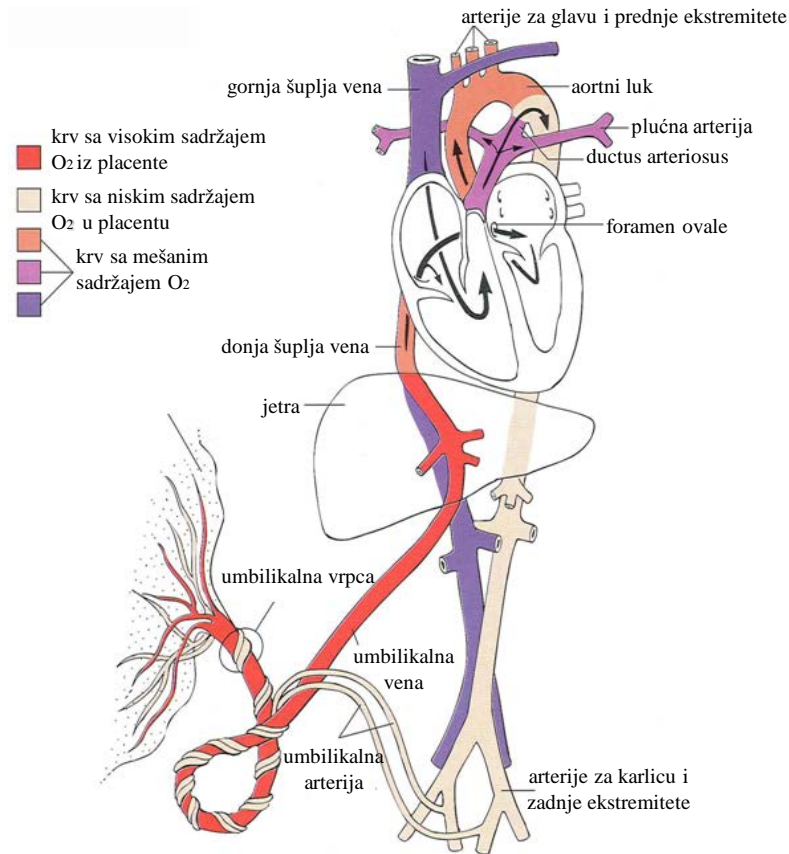
Putanja (protok) krvi u plućnom krvotoku je opisan u poglavlju o fiziologiji respiratornog sistema. Međutim, važno je istaći neke specifičnosti plućnog krvotoka. Kada usled fizičkog rada poraste metabolizam u organizmu, krvotok u plućima je intenzivniji, ali se njegov pritisak znatnije ne menja. Nakon razmene gasova u plućima, boja krvi se menja od plavkaste boje deoksigenisane krvi u svetlocrvenu oksigenisanu krv. U odraslih jedinki, plućna cirkulacija je jedino mesto gde se deoksigenisana krv nalazi u arterijama, dok se oksigenisana krv nalazi u venama.

Fetalni krvotok

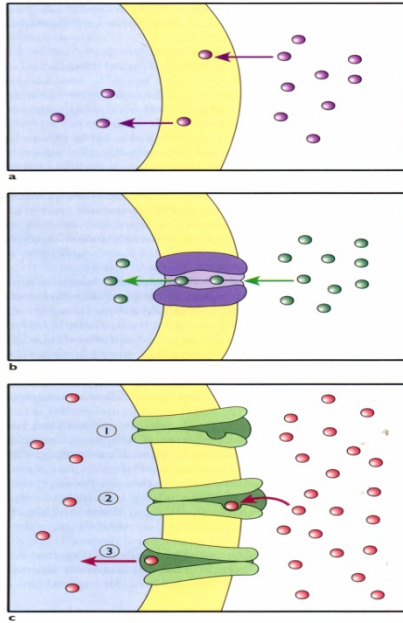
Krvotok fetusa s znatno razlikuje od krvotoka odraslih jedinki. Razmena gasova u toku embrionalnog razvića ne odvija se preko pluća, već preko placente putem pupčanih arterija i pupčane vene (ductus venosus). Za krvotok fetusa karakterističan je I ductus arteriosus, mali otvor koji spaja plućnu arteriju sa aortom, usmeravajući deo krvi u aortu. Pluća fetusa su nefunkcionalna a krvni sudovi pluća imaju visok otpor prema strujanju krvi. U fetalnom periodu između pretkomora se nalazi zalistak (foramen ovale) preko koga krv iz desne pretkomore ulazi u levu pretkomoru zaobilazeći tako plućnu cirkulaciju. Nakon rođenja foramen ovale i oba duktusa se zatvaraju i uspostavlja se kardiopulmonalna cirkulacija.

Kardiovaskularni sistem

Krv fetusa i krv majke razmenjuju O_2 , CO_2 , hranljive materije i produkte metabolizma u placenti, ali se ne mešaju. Fetusna krv dolazi do placentе kroz parne umbilikalne arterije, ogranke unutrašnje ilijačne arterije. Razmena materija se odvija u horionskim resicama placentе. Oksigenisana krv i hranljive materije iz placentе dospevaju u krvotok fetusa preko umbilikalne vene.



Slika 5.25 Cirkulacija krvi u fetusa.



6

RESPIRATORNI SISTEM

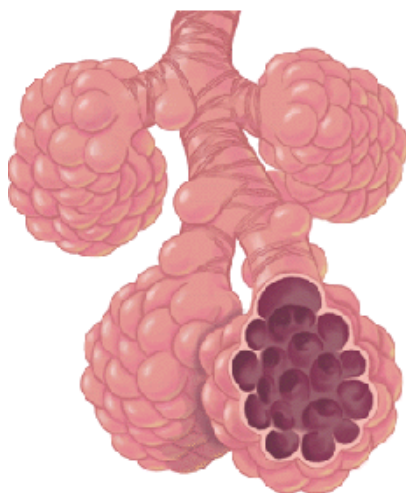
Respiratorni organi

Plućna ventilacija

Promene pritiska u plućima za vreme inspirijuma i ekspirijuma

Razmena gasova

6



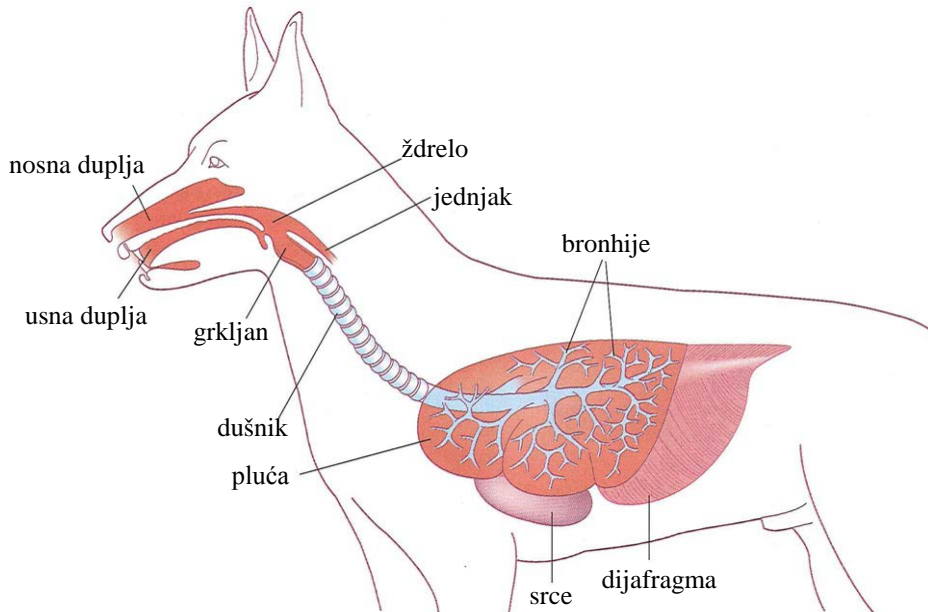
Respiratorni sistem domaćih životinja obuhvata čitav niz organa koji omogućavaju fiziološke procese stalne razmene gasova između organizma i spoljašnje sredine. Za normalan tok fizioloških procesa tokom kojih se oslobađa energija koju životinje koriste neophodan je kiseonik. Kiseonik je ključni činilac u energetske prometu, pri tome se organski molekuli transformišu a oslobađa se energija i ugljen-dioksid. Tokom oksidacionih procesa, u ćelijama stvoreni ugljen-dioksid se iz organizma izbacuje u spoljašnju sredinu. Krv kao posrednik, omogućava prenošenje kiseonika od pluća do tkiva, i ugljen-dioksida iz tkiva u pluća. Pod disanjem se podrazumevaju fiziološki procesi razmene gasova između organizma i spoljašnje sredine, što predstavlja uslov za normalno odvijanje svih životnih funkcija i održavanje homeostaze.

Termin *respiracija* (disanje) odnosi se na sve procese razmene gasova između spoljašnje sredine i ćelija organizma. Transport vazduha iz spoljašnje sredine u pluća i njegovo izbacivanje iz pluća pri disajnim pokretima naziva se *plućna ventilacija*. Razmena gasova koja se odvija u plućima između plućnih mehurića (alveola) i krvi plućnih kapilara, naziva se *spoljašnje disanje*, a razmena gasova između tkiva i krvi *unutrašnje disanje*. Termin *celularna respiracija* (ćelijsko disanje) označava intracelularne procese u kojima organski molekuli oksidacionim procesima proizvode CO_2 , vodu i ATP.

Respiratorni organi

Respiratorni sistem obuhvata sve organe koji omogućavaju unošenje kiseonika iz spoljašnje sredine u krv i odstranjivanje ugljen-dioksida iz organizma. Respiratorni i kardiovaskularni sistem su anatomske i funkcionalno povezani tako što se putem krvi odvija transport i razmena gasova u plućnom krvotoku. Kiseonik i ugljen-dioksid se prenose rastvoreni u krvi i telesnim tečnostima sistemskim krvotokom u sve ćelije organizma.

Respiratorni aparat sastoji se iz vazdušnih puteva koje čine nosna šupljina, ždrelo (pharynx), grkljan (larynx), dušnik (trachea), bronhije (bronchiae) i pluća (pulmo). U širem smislu, u pribor organa za disanje domaćih životinja spadaju: vazdušni putevi, pluća sa pleurom, grudni koš (rebra, sternum, kičmeni stub, međurebarni mišići i dijafragma), respiratorni mišići, krvni sudovi, aferentni i eferentni nervi i nervni respiratorni centri.



Slika 6.1 Respiratorni organi psa.

Nosna duplja. Nos u domaćih životinja nije strogo ograničen od ostalog dela lica, već je stopljen manje ili više sa gornjom usnom, u goveda gradi nosno-usno ogledalo (planum naso-labiale), u ovaca nosno ogledalo (planum nasale), a u svinja rilno ogledalo (planum rostrale). Nosnu duplju (cavum nasi) na dve polovine deli hrskavičava nosna pregrada (septum nasi). Sluzokoža nosnih šupljina obilno je snabdevena krvnim sudovima (naročito venskim) i sluznim žlezdama, što doprinosi zagrevanju vazduha, a pored toga sluz ima i zaštitnu ulogu jer se vazduh filtrira.

Nosne otvore obrazuju nozdrve (nares), građene su od kože, mišića i nosnih hrskavica. U blizini nosnih otvora, sluzokoža je svetloružičasta, glatka, sjajna i vlažna. U aboralnom nosnom predelu, u dnu nosa, sluzokoža je deblja i žućkastosmeđe boje. Epitel sluzokože ovog predela predstavlja mirisno polje čula mirisa (regio olfactoria), u kome se nalaze nervni receptori za miris. Sluzokoža nosne duplje sastoji se od višerednog prizmatičnog trepljastog epitela i krzna. Krzno čini rastresito vezivno tkivo u kome se nalaze tubuloalveolarne žlezde. Pojedini predeli krzna sadrže erektilno tkivo, koje zagreva vazduh pri prolasku prema plućima. Dlačice nosnog ulaza i sluzokoža nosnih hodnika vlaže i filtriraju vazduh, zadržavajući prašinu. Nosni izlazi ili hoane (choanae) su veliki otvori nosa prema ždrelu.

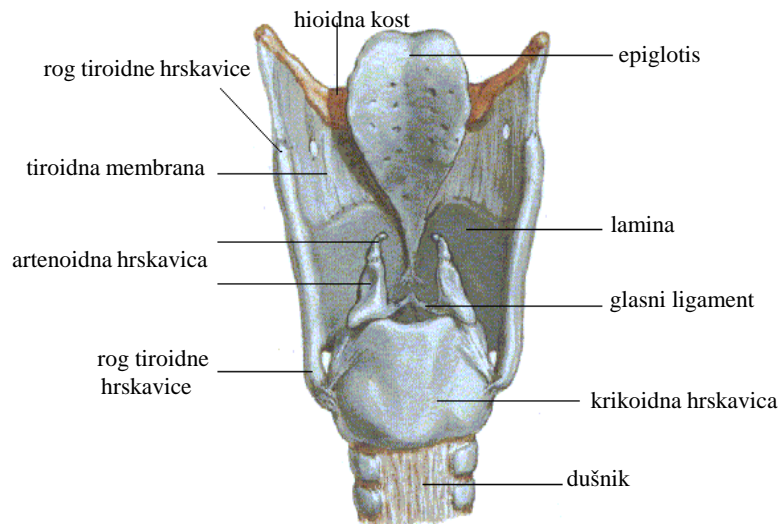
Ždrelo (pharynx) je šuplji organ, nalazi se aboralno od usne i nosne šupljine, a oralno od grkljana i jednjaka. Dorzalni deo ždrela presvučen je žlezdanom sluzokožom a ventralni kutanom. U ždrelu se ukrštaju respiratorni i digestivni putevi. Funkcija ždrela je usmeravanje protoka vazduha i kretanja hrane kroz njegovu šupljinu. Ovi putevi su zavisni od akta gutanja, odnosno od položaja mekog nepca i grlenog poklopca (epiglottis), koji regulišu komunikaciju između usta i ždrela sa jedne strane, i nosnih otvora (hoana). Ždrelna šupljina komunicira sa nosnom dupljom putem hoana, preko kojih ždrelo stoji u neposrednoj vezi sa obe polovine nosne duplje. Na ventralnom kraju ždrela se nalazi usno-ždrelni tesnac preko koga ždrelna šupljina komunicira sa usnom

dupljom. Respiratorni i digestivni deo ždrela usmeravaju pravilno kretanje vazduha i hrane. Pri disanju ovaj otvor je zatvoren, a pri gutanju hrane se otvara. Prilikom disanja meko nepce naleže na koren jezika i sužava usno-ždrelni tesnac, a pri gutanju hrane meko nepce se udaljava od korena jezika i širi usno-ždrelni tesnac.

Grkljan (larynx) je početni deo donjih disajnih puteva, smešten je u prednjem delu vrata, na njegovoj srednjoj liniji, u visini između 3. i 6. vratnog pršljena. Larinks je šupalj organ, nalazi se između ždrela i dušnika, građen je od sluzokože, hrskavica, mišića i fascija. Predstavlja deo respiratornog trakta kroz koji vazduh prodire iz ždrela u dušnik. Sluzokoža grkljana je žlezdana sa trepljastim epitelom, na bočnim zidovima obrazuje po jedan nabor – glasni nabor (plicae vocales). Hrskavičavi skelet grkljana povezuju zglobovi, membrane, ligamenti i mišići. Ulaz u grkljan zatvara grleni poklopac (epiglotis), građen od kutane sluzokože. Grkljan predstavlja vazdušni put i organ za formiranje glasa. Glasne žice i artenoidne hrskavice mogu zatezanjem ili zatvaranjem potpuno prekinuti respiratorni put, i time regulisati količinu udahnutog ili izdahnutog vazduha.

Grkljan ima nekoliko funkcija:

- reguliše količinu udahnutog i izdahnutog vazduha
- zatvara vazdušni put za vreme gutanja (kontrakcijama spoljašnjeg zida muskulature)
- glasne žice proizvode zvuk vibracijama usled prolaska vazduha i kontrakcijama unutrašnjeg sloja muskulature
- nadražaji mehanoreceptora izazivaju refleks kašljanja

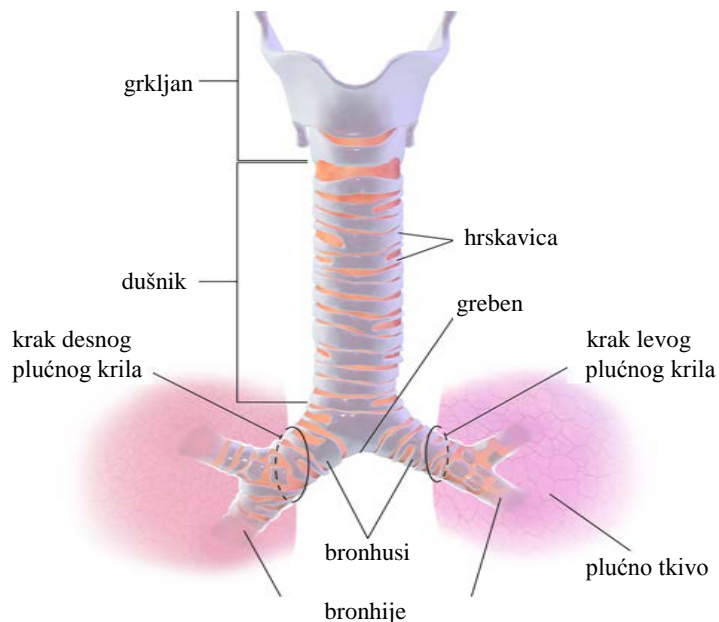


Slika 6.2 Grkljan. Hrskavičavi skelet grkljana sastoji se od štitne (tiroidne), prstenaste (krikoidne), artenoidne i hrskavice grlenog poklopca (epiglotisa), koji reguliše protok vazduha i gutanje.

Dušnik (trachea) je cevasti organ, počinje od grkljan i proteže se do pluća. Prostorno, sastoji se od dužeg vratnog i kraćeg grudnog dela. Zidove dušnika drže stalno otvorene hrskavičavi hijalini prstenovi, međusobno povezani ligamentima. Dušnik je spolja obavijen rastresitim vezivnim tkivom koje ga fiksira za okolne organe. Unutrašnjost dušnika obložena je sluzokožom koja sadrži mukozne žlezde i cilije- treplje. Sekretija sluzi mukoznih žlezda i smer pokretanja treplji (prema grkljanu), predstavljaju filter prodoru stranih čestica u donje delove respiratornog sistema.

Hrskavičavi prstenovi dušnika povezani su međusobno u vidu karika fibroelastičnim tkivom, uobličeni u vidu tankih prstenastih membrana. U vratnom delu dušnika ima ih više i srazmerno su veći u odnosu na grudni deo. Na u laz u pluća, hrskavičavi prstenovi su sve manji, nejednaki i postavljeni jedan preko drugog. Dušnik u goveda i konja se sastoji od 45 do 60, a u svinja od 32 do 35 prstenova hrskavice. Na dorzalnoj strani dušnika nalazi se poprečno postavljen trahealni mišić, građen od glatkog mišićnog tkiva. Kontrakcije ovog mišića imaju funkciju sužavanja i širenja prstena hrskavice.

Dušnik se grana u dva **bronhusa**, svaki za po jedno plućno krilo, koji imaju sličnu građu kao i grkljan. Zid bronhusa je obložen višeslojnim pločastim trepljastim epitelom. Bronhusi se u plućnim krilima dalje granaju u sve sitnije ogranke – **bronhije** i **bronhiole**. Najmanje bronhiole završavaju se alveolarnim kanalima, na čijim krajevima se nalaze alveole u vidu meškova. Bronhiola sa više alveolarnih meškova gradi *plućni acinus*.

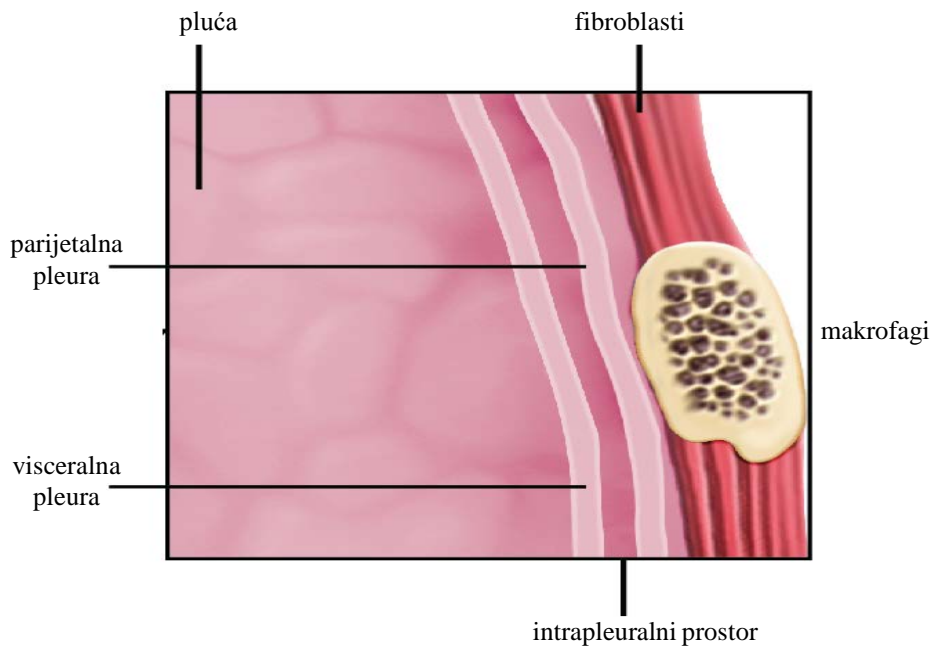


Slika 6.3 Dušnik. U zidu dušnika nalaze se hrskavičavi prstenovi koji daju čvrstinu i drže ga stalno otvorenim. U visini trećeg do petog međurebarnog prostora, dušnik se grana na levi i desni bronhus, koji su po strukturi i funkciji slični dušniku.

Pluća (pulmo) su mek, elastičan sunderast organ koji zauzima najveći deo grudne duplje. Sastavljena su od levog i desnog plućnog krila, međusobno povezanih bronhusima. Pluća sačinjavaju vazdušni putevi – bronhisi, bronhije, bronhiole, alveole i pripadajući krvni i nervni sudovi. Na plućnim krilima domaćih životinja, nalaze se usekline (incisure) koje odvajaju plućne režnjeve (lobuse). Lobusi su podeljeni na segmente, i svaki segment predstavlja deo parenhima pluća, u obliku piramide, čiji je vrh okrenut prema hilusu. Na svakom plućnom krilu razlikuju se kranijalni režnjevi koji formiraju vrhove pluća, i kaudalni režnjevi koji čine bazu pluća. Prema broju i obliku režnjeva, pluća domaćih životinja se morfološki razlikuju. Na desnom plućnom krilu u preživara i svinje između kranijalnog i kaudalnog režnja nalazi se srednji režanj. Kranijalni režnjevi preživara i levi kranijalni režanj svinje, podeljeni su useklinom na kranijalni i kaudalni deo. Pluća preživara sastoje se od tri leva i pet desnih režnjeva, u svinje tri leva i četiri desna režnja, u konja dva leva i tri desna režnja.

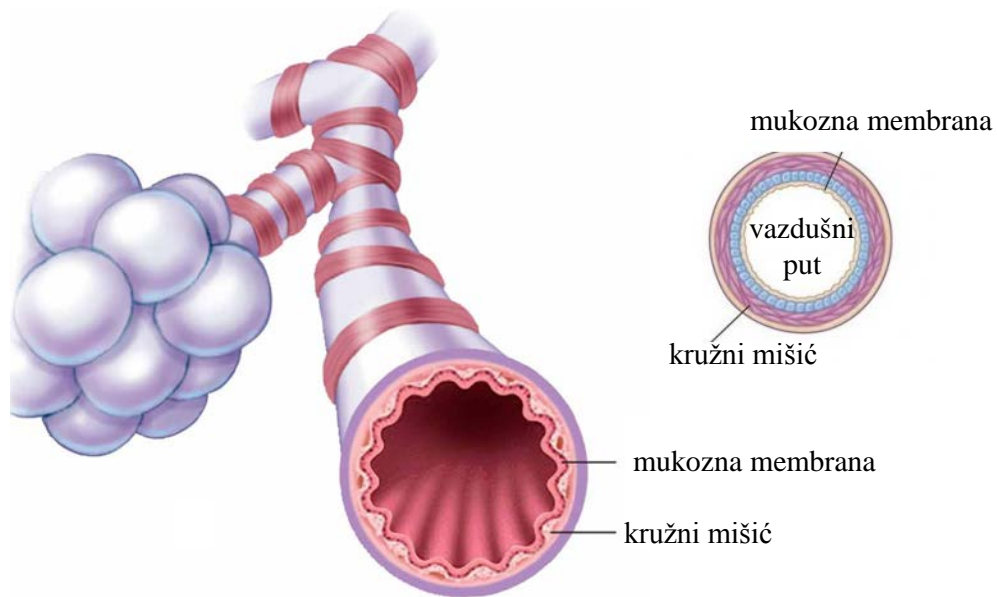
Pluća su obložena plućnom serozom koja se naziva poplućnica ili pleura. Spoljašnja površina pluća obložena je glatkom, vlažnom i providnom poplućnicom - *visceralnom pleurom*. Drugi list

pleure, *parijetalni list* oblaže unutrašnje zidove grudne duplje i prelazi na dijafragmu. Između ova dva sloja pleure (poplućnice i porebrice), koji su natopljeni seroznom tečnošću, nalazi se *interpleuralni prostor*. Interpleuralni prostor je ispunjen seroznom tečnosti koja smanjuje trenje između listova pleure prilikom disajnih pokreta.



Slika 6.4 Pleura je serozna membrana pluća, građena od kolagenih i elastičnih vlakana, sadrži fibroblaste i makrofage. Parijetalna pleura oblaže unutrašnji zid grudne duplje, a visceralna površinu pluća.

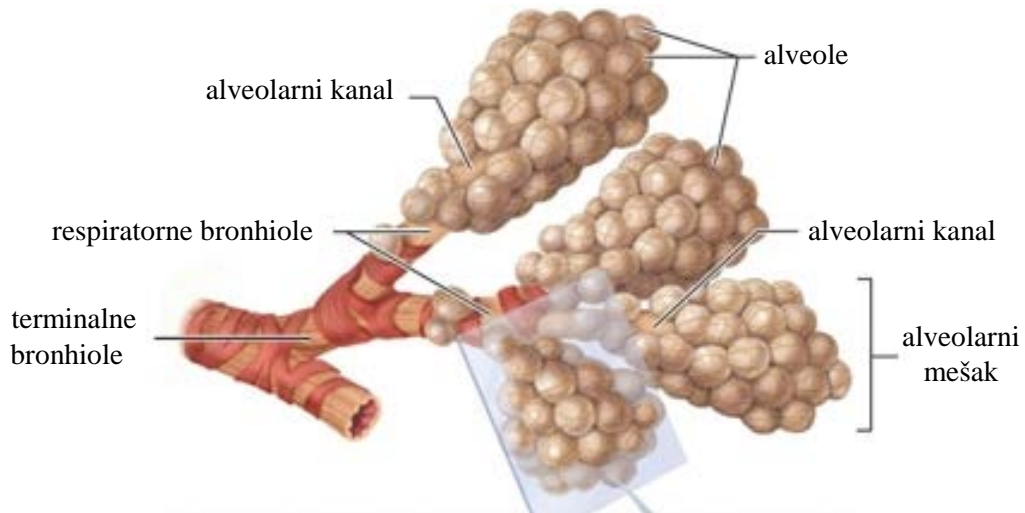
Svaki bronhus se grana u plućnom krilu na lobarne, potom na segmentarne bronhije da bi posle deljenja nastale bronhiole. Bronhije se razlikuju od bronhusa po tome što ne sadrže hrskavice i žlezde u svojoj sluzokoži. Bronhije se granaju u plućnom krilu i formiraju ogranke koji ulaze u plućne režnjiće. Završne grane su terminalne bronhiole koje ulaze u primarne plućne režnjiće i dele se dalje na dve ili više respiratornih bronhiola. Grananje bronhija završava se alveolarnim kanalima čije zidove čine brojna izbočenja u vidu grozda i nazivaju se plućne alveole.



Slika 6.5 Zidovi bronhija obloženi su glatkom muskulaturom, inervisanom vegetativnim nervnim sistemom (simpatikusom i parasimpatikusom). Uloga kružnog mišića bronhija je u promeni tonusa i prečnika a time i dotoka vazduha u funkcionalne delove pluća.

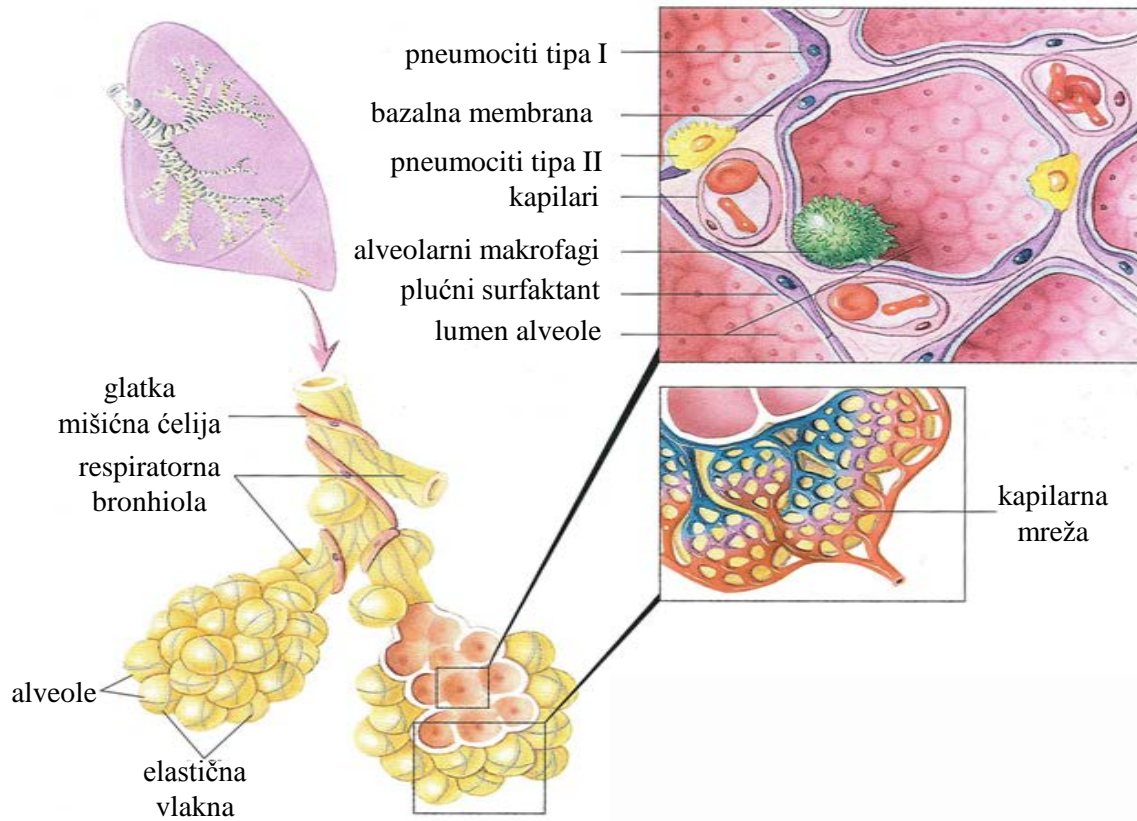
Alveole su funkcionalne respiratorne jedinice pluća, poluloptastog oblika, nastavljaju se na alveolarne kanale i formiraju plućni acinus od 2 do 4 alveole. Alveolarni mešak (kesa) sačinjava nekoliko alveola i alveolarni kanal. Respiratorna površina alveola kod većine domaćih životinja iznosi preko 100 m². Zid plućnih alveola sastoji se od jednoslojnog respiratornog epitela. U zidu alveola nalaze se elastična vlakna i respiratorna mreža krvnih kapilara.

Ćelije respiratornog epitela plućnih alveola imaju citoplazmatske produžetke kojima prekrivaju krvne kapilare. Citoplazmatski produžeci formiraju dodirnu površinu između respiratornog epitela i kapilara. Između unutrašnjosti alveola i krvi u plućnim kapilarima nalazi se veoma tanak zid, što omogućava difuziju gasova u oba pravca.

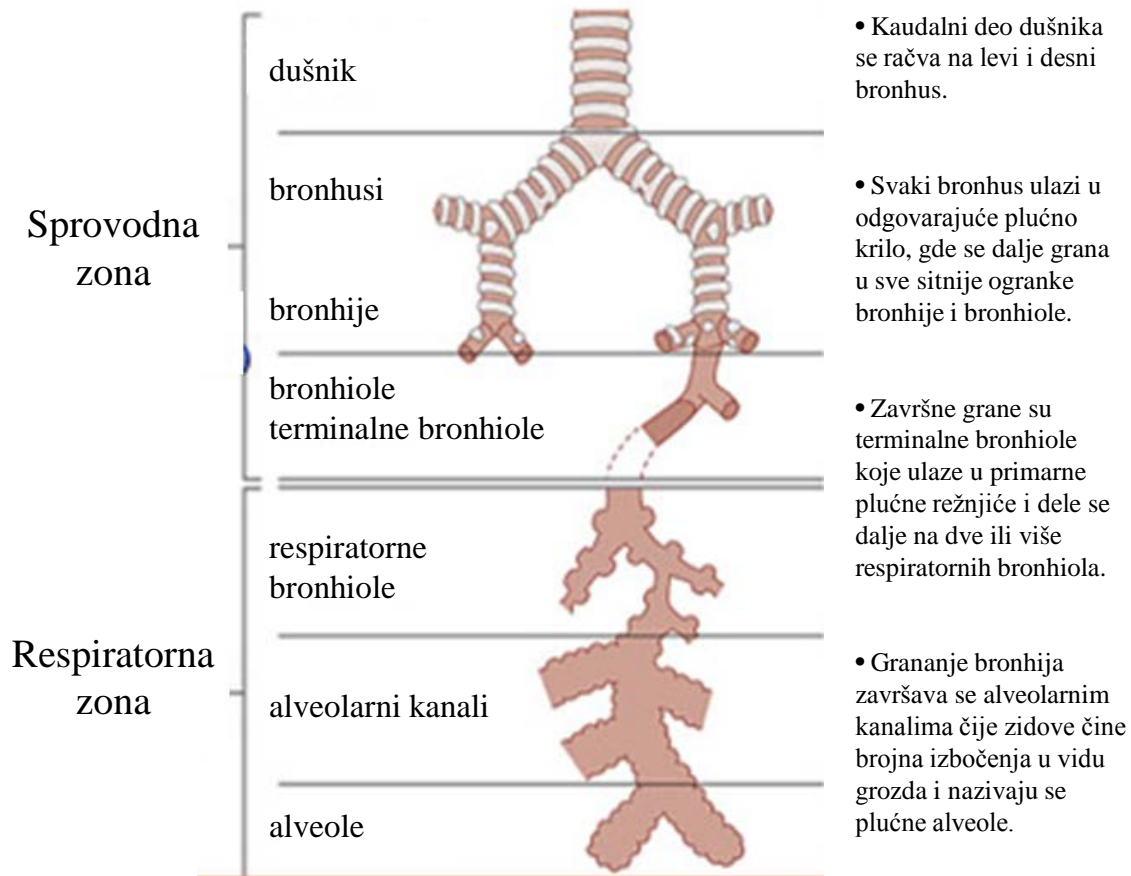


Slika 6.6 Plućne alveole

Respiratorni epitel koji oblaže plućne alveole grade dve vrste ćelija: *pneumociti tipa I* su male alveolarne ćelije, i *pneumociti tipa II* su septalne (sekretorne ćelije) koje sintetišu i egzocitozom luče *plućni surfaktant*. Surfaktant je supstanca građena od lipida i proteina koja oblaže plućne alveole i smanjuje površinski napon tečnosti koja se nalazi u alveoli. Takođe, surfaktant povećava elastičnost pluća, ima sposobnost da odstranjuje strane agense iz vazdušnih puteva i stimuliše i pomaže eliminaciju bakterija.



Slika 6.7 Prikaz pluća, respiratornih bronhiola i alveolarnih meškova (na slici levo). U desnom gornjem okviru prikazan je respiratorni epitel alveola sa epitelnim ćelijama (pneumociti tipa I – alveolarne ćelije), pneumociti tipa II koje sintetišu plućni surfaktant i alveolarni makrofagi. U desnom donjem okviru prikazana je kapilarna mreža koja okružuje alveole.



Slika 6.8 Shematski prikaz grananja vazdušnih puteva u respiratornom sistemu.

Plućna ventilacija

Osnovna funkcija pluća je razmena gasova. U normalnim fiziološkim uslovima pluća omogućavaju ventilaciju alveolarnih prostora, obezbeđuju oksigenaciju krvi i eliminaciju ugljen-dioksida nastalog u metaboličkim procesima. Plućna ventilacija je razmena gasova između spoljašnje sredine i alveolarnih prostora u plućima. Razmena gasova odigrava se samo u plućima. Nosne šupljine, ždrelo, grkljan, dušnik, bronhije i bronhiole predstavljaju samo disajne puteve (provodnike vazduha). Funkcija disajnih puteva je sprovođenje vazduha iz atmosfere do alveola (i natrag), vlaženje, grejanje i čišćenje vazduha koji prolazi kroz disajne puteve. U njima nema izmene kiseonika i ugljen-dioksida, pa se zbog toga ovi putevi nazivaju *mrtav prostor*. Postojanje mrtvog prostora je važno da se vazduh prilikom dolaska u pluća pročisti i zagreje. *Anatomski mrtvi prostor* je zapremina vazduha koja ostaje u velikim disajnim putevima i ne učestvuje u razmeni gasova. *Fiziološki mrtvi prostor* je zapremina vazduha koja dolazi do alveola ali ne učestvuje u razmeni gasova.

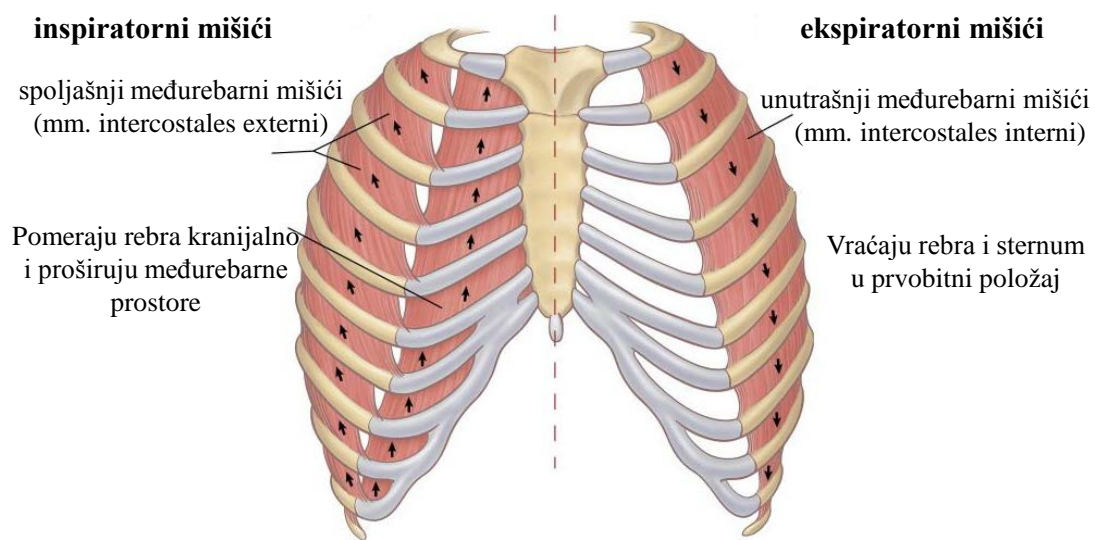
Respiratorna muskulatura je povezana sa kostima koje su sastavni deo grudnog koša: rebra, grudna kost, kičmeni stub i dijafragma koja zatvara grudni koš. Disajni pokreti odvijaju se unosenjem atmosferskog vazduha u pluća – *udisajem* ili *inspirijumom*, i istiskivanjem vazduha iz alveola - *izdisajem* ili *ekspirijumom*. Širenje pluća pri inspirijumu i smanjenje njegove zapremine pri ekspirijumu, posledica je širenja i skupljanja grudnog koša. Respiratorni mišići koji svojim kontrakcijama izazivaju udisaj nazivaju se inspiratorni mišići (dijafragma i spoljni međurebarni mišići), dok se izdisaj odvija uglavnom pasivno. Međutim, i prilikom izdisaja zapažaju se kontrakcije ekspiratornih mišića, pre svega unutrašnjih međurebarnih mišića.

U zavisnosti od faze disanja respiratorni mišići se dele u dve grupe :

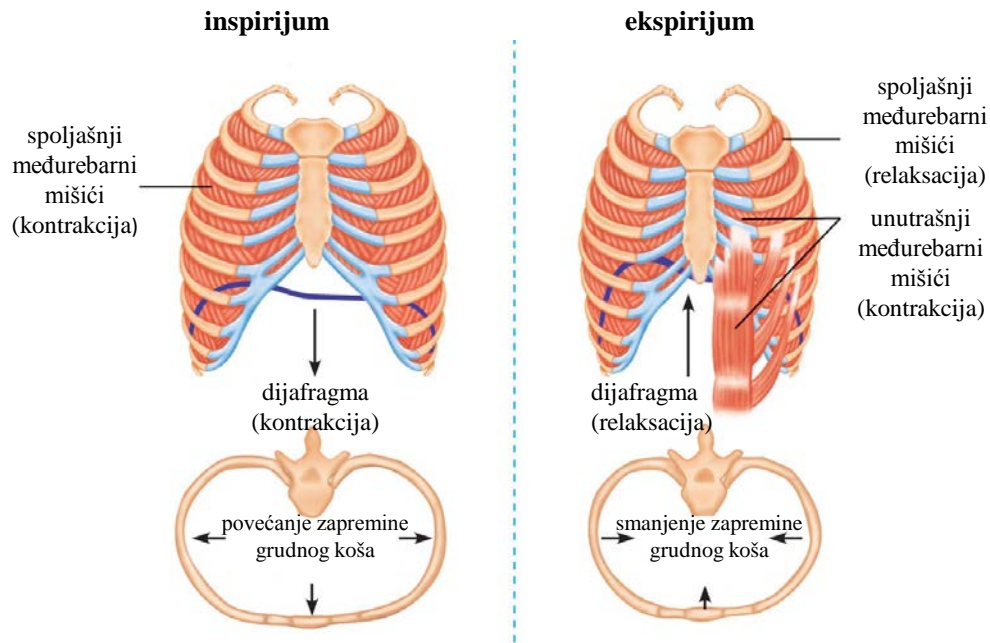
- *inspiratorni mišići*
- *ekspiratorni mišići*

U zavisnosti od frekvencije disanja respiratorni mišići se dele na :

- *glavne inspiratorne i ekspiratorne mišiće*
- *pomoćne inspiratorne i ekspiratorne mišiće*



Slika 6.9 Glavni inspiratorni i ekspiratorni mišići. Vlakna glavnih inspiratornih i ekspiratornih mišića imaju suprotan pravac kontrahovanja.



Slika 6.10 Dijafragma je glavni inspiratorni mišić – ispupčena je prema grudnom košu, za vreme inspirijuma se skraćuje i pomera kaudalno prema trbušnoj duplji, čime se povećava dužina grudnog koša.

Pri jačem udisaju, širenje grudnog koša pomažu pomoćni inspiratorni mišići : m. serratus dorsalis cranialis i m. transversus costarum. Pri otežanom izdisaju, aktivira se grupa pomoćnih ekspiratornih mišića: m. serratus dorsalis caudalis i m. obliquus abdominis.

U zavisnosti da li je u većoj meri pri disanju učestvovala dijafragma ili međurebarni mišići, razlikujemo tri tipa disanja: *grudno*, u kome su prvenstveno zastupljeni međurebarni mišići, *trbušno*, kod koga glavnu ulogu ima dijafragma, i *mešovito*, koje predstavlja kombinaciju prethodna dva.

Plućna ventilacija obezbeđuje stalni sastav alveolarnog vazduha koji se usled razmene gasova obogaćuje kiseonikom, a osiromašuje ugljen-dioksidom i zavisi od volumena pluća i pritiska u grudnoj duplji i plućima. Pokreti širenja i skupljanja grudnog koša izazivaju promene pritiska u unutrašnjosti pluća u kome učestvuju:

- *Atmosferski pritisak* (P_{atm}) se stvara unošenjem atmosferskog vazduha preko disajnih puteva u količini u kojoj se troši O_2 , odnosno stvara CO_2 . Atmosferski pritisak iznosi prosečno 760 mm Hg (101,3 kPa).
- *Intrapleuralni pritisak* (P_{pl}) je pritisak između visceralnog i parijetalnog lista pleure (P_{pl} je negativan – niži od atmosferskog). P_{pl} varira u zavisnosti od faze respiratornog ciklusa. Za vreme normalne respiracije, P_{pl} je uvek negativan, naročito na kraju inspirijuma. Međutim, P_{pl} dostiže pozitivnu vrednost za vreme forsirane respiracije i kašljanja. Za vreme udaha pri zatvorenom epiglotisu prilikom preživanja, podrigivanja i povraćanja, P_{pl} je nizak i dostiže vrednost od – 50 mm Hg.
- *Alveolarni pritisak* (P_{alv}) je pritisak koji vlada unutar plućnih alveola. P_{alv} je tokom insprijuma manji a tokom ekspirijuma veći od atmosferskog pritiska. U pauzi između inspirijuma i ekspirijuma $P_{alv} = P_{atm}$. Alveolarni pritisak je uvek veći od intrapleuralnog.

- *Transpulmonalni* pritisak (P_t) predstavlja razliku između alveolarnog i intrapleuralnog pritiska ($P_t = P_{alv} - P_{pl}$). Između intrapleuralnog prostora i alveola ne postoji direktni kontakt, i alveolarni pritisak je uvek veći od intrapleuralnog pritiska. Transpulmonarni pritisak je mera elastične sile pluća i predstavlja silu koja drži pluća rastegnutim i vezanim za grudni koš i prevenira kolaps alveola.

Promene pritiska u plućima za vreme inspirijuma i ekspirijuma

Pluća predstavljaju integrisani elastični prostor u kome je promenom pritiska omogućena promena zapremine. Razlika između atmosferskog i alveolarnog pritiska određuje transport vazduha u alveole i iz njih. Atmosferski pritisak koji se pri disanju unosi u pluća, teži da ih proširi. Tome se suprotstavlja elastičnost plućnog tkiva, pošto između oba lista plućne maramice deluje negativan pritisak, niži od atmosferskog. U intrapleuralnom prostoru vlada intrapleuralni pritisak i vrednost ovog pritiska predstavlja razliku između atmosferskog pritiska i elastičnosti pluća.

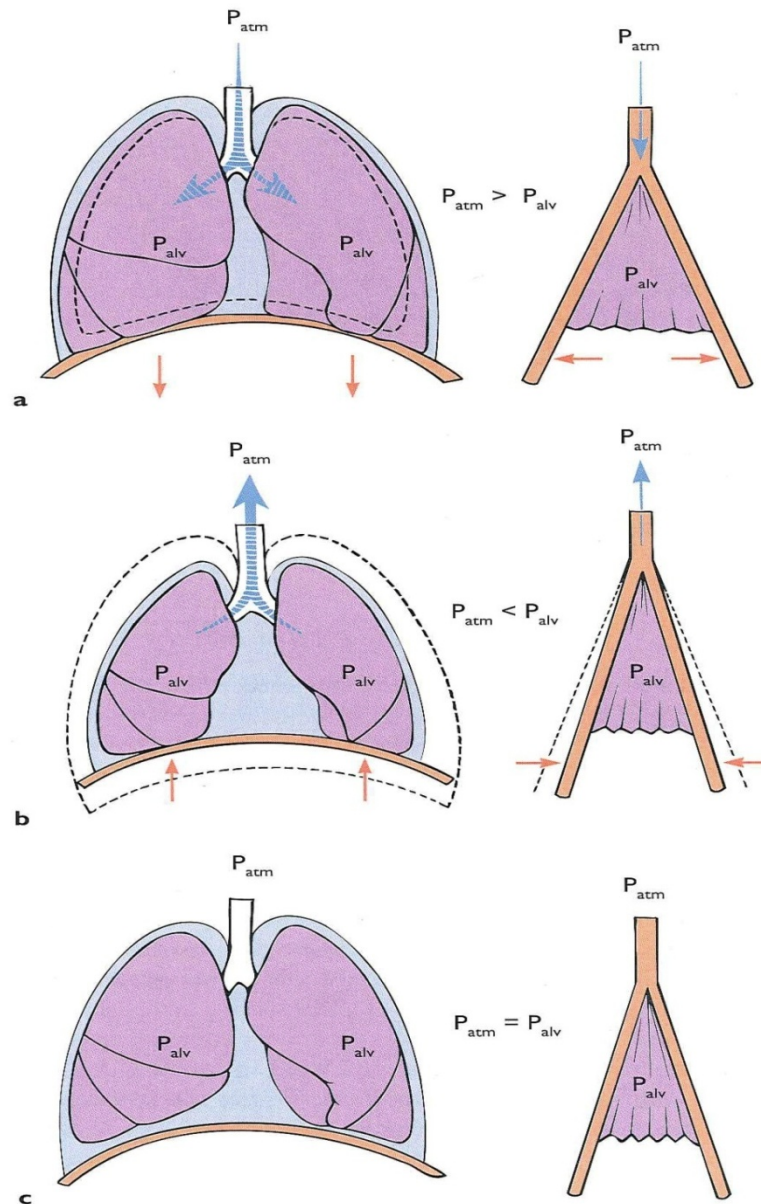
Mehanizam inspirijuma

Inspirijum je aktivni deo plućne ventilacije koji se odvija kontrakcijama respiratorne muskulature. Pre početka inspirijuma respiratorni mišići su opušteni a alveolarni pritisak je jednak atmosferskom ($P_{alv} = P_{atm}$). Pri udisaju dolazi do širenja grudnog koša (toraksa) usled kontrakcije međurebarnih mišića i dijafragme. Širenjem toraksa listovi pleure se razmiču, pritisak u intrapleuralnom prostoru se smanjuje i negativnost intrapleuralnog pritiska raste. Posledično, dolazi do širenje pluća i razređivanja vazduha u njima. Povećanjem zapremine pluća i plućnih alveola, pritisak vazduha u njima opada. Pošto razređeni vazduh ima niži pritisak od atmosferskog, vazduh iz spoljašnje sredine ulazi u pluća, krećući se u pravcu nižeg pritiska ($P_{atm} > P_{pl}$). Dejstvom atmosferskog pritiska, koji je veći od intrapleuralnog, alveole se šire i vazduh ulazi u njih ($P_{atm} > P_{alv}$).

Ekspanzija toraksa zavisi od kontrakcija inspiratorne muskulature. U stanju mirovanja, kada se životinja ne kreće, grudni koš povećava svoju zapreminu samo kontrakcijama dijafragme. Dijafragma je glavni respiratorni mišić i u toku kontrakcije, tj. za vreme inspirijuma ona se pokreće prema trbušnoj šupljini, pri čemu se povećava zapremina toraksa a opada vrednost pritiska u intrapleuralnom prostoru. Tokom fizičke aktivnosti, kontrahuje se pomoćna respiratorna muskulatura, koja obezbeđuje dodatnu snagu za savladavanje otpora inspirijumu.

Mehanizam ekspirijuma

Ekspirijum predstavlja pasivnu radnju i prilikom mirnog fiziološkog disanja u procesu izdisaja ne učestvuje respiratorna muskulatura. Kada kontrakcija međurebarnih mišića popusti, rebra, dijafragma i sternum se vraćaju u prvobitni položaj a ako je ekspirijum pojačan, pomažu i ekspiratorni mišići. Smanjenjem zapremine grudnog koša dolazi do smanjenja negativnosti intrapleuralnog pritiska koji se približava atmosferskom pritisku. Pritisak u alveolama i vazдушnim putevima raste sa smanjivanjem zapremine pluća. Kada pritisak u alveolama postane veći od atmosferskog ($P_{atm} < P_{alv}$), vazduh se istiskuje iz alveola i kroz vazdušne puteve odlazi u spoljašnju sredinu.

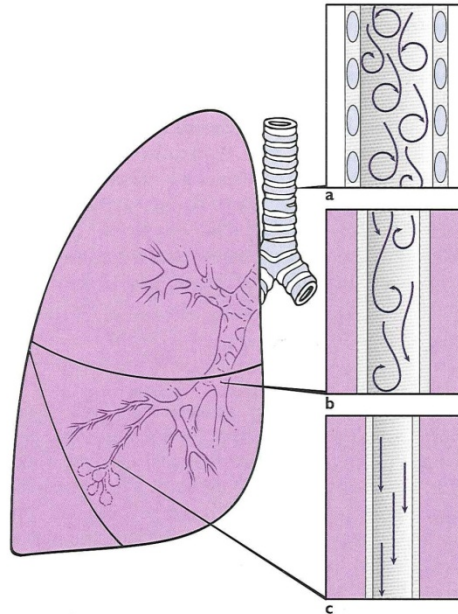


Slika 6.11 Odnos između alveolarnog pritiska (P_{alv}) i plućne ventilacije. Na početku inspirijuma dolazi do širenja grudnog koša i posledično do širenje pluća. P_{alv} je niži od P_{atm} i vazduh ulazi u pluća (a). Za vreme ekspirijuma, zapremina grudnog koša i pluća se smanjuje, što rezultira povećanjem P_{alv} iznad P_{atm} i vazduh izlazi iz pluća sve dok se pritisci ne izjednače ($P_{alv} = P_{atm}$) (b). Posle ekspirijuma sledi pauza, čije trajanje zavisi od frekvencije disanja. U pauzi između ekspirijuma i sledećeg inspirijuma, P_{alv} i P_{atm} su izjednačeni, i vazduh ne ulazi u pluća (c).

Na plućnu ventilaciju utiče otpor vazduha u vazдушnim putevima, elasticitet pluća i površinski napon alveola. Brzina strujanja vazduha u pojedinim delovima respiratornog sistema je različita. U dušniku i velikim bronhijama velika je brzina strujanja vazduha i takvo strujanje se naziva *turbulentno*. U malim bronhijama i bronhiolama strujanje je usporeno i označava se kao *laminarno*.

Otpor strujanju vazduha zavisi od brzine kretanja vazduha i prečnika lumena disajnog puta (ukoliko je brzina veća, veća je sila otpora). Nosne šupljine, ždrelce, grkljan i dušnik, čine oko 60% ukupnog otpora strujanju vazduha u disajnim putevima. Elasticnost pluća zavisi od sposobnosti elastičnih vlakana plućnog parenhima da se nakon inspirijuma vrate u prvobitni položaj.

Površinski napon između vazduha i tečnosti u plućnim alveolama se menja tokom respiratornog ciklusa, a direktno zavisi od debljine surfaktanta koji oblaže alveole. U inspirijumu, površina alveola je veća, molekuli surfaktanta nisu u bliskom kontaktu, i time povećavaju površinski napon. U ekspirijumu, alveole smanjuju površinu, molekuli surfaktanta se zbijaju i smanjuju silu površinskog napona. Ovim mehanizmom površinski napon se odupire prekomernom širenju ili skupljanju alveola.



Slika 6.12 Strujanje vazduha kroz respiratorni sistem. U dušniku i velikim bronhijama strujanje vazduha je turbulentno (a i b). U malim bronhijama i bronhiolama strujanje je laminarno (c).

Frekvencija disanja

Frekvencija disanja odnosno broj udisaja i izdisaja u minuti, različita je kod domaćih životinja i zavisi od fizioloških uslova: pol, životna dob, telesna aktivnost, spoljašnja temperatura i dr. Količina vazduha koja se bez naprezanja udahne odnosno izdahne iz pluća naziva se *respiratorni volumen*. Zapremina vazduha koja se posle maksimalnog inspirijuma izdahne iz pluća maksimalnim ekspirijumom, naziva se *vitalni kapacitet pluća*.

Vitalni kapacitet ili volumen sastoji se od:

- *respiratornog volumena* – zapremina vazduha koja se udahne pri normalnom inspirijumu ili izdahne pri normalnom ekspirijumu (bez napora)
- *rezervnog inspiratornog volumena* – zapremina vazduha koja se posle normalnog inspirijuma može udahnuti maksimalnim udisajem
- *rezervnog ekspiratornog volumena* – zapremina vazduha koja se posle normalnog ekspirijuma može izdahnuti maksimalnim izdisajem
- *rezidualnog volumena* – količina vazduha koja ostaje u plućima posle maksimalnog ekspirijuma

Zbir vitalnog kapaciteta i rezidualnog volumena naziva se *ukupni plućni kapacitet*, i predstavlja najveću zapreminu vazduha koja se može naći u plućima.

Vazduh koji prilikom svakog udisaja ispunjava disajne puteve naziva se *vazduh u mrtvom prostoru*. Prilikom udisaja mnogo svežeg vazduha mora ispuniti disajne puteve – nosne šupljine, ždrelo, dušnik, bronhije i bronchiole, da bi tek nakon toga stigao do alveola, gde se odigrava razmena gasova. Prilikom izdisaja prvo se izdahne sav vazduh iz mrtvog prostora, a tek zatim vazduh iz alveola izlazi u spoljašnju sredinu.

Razmena gasova

Sastav vazduha

Atmosferski vazduh koji se pri disanju unosi u pluća, izdahnuti vazduh i alveolarni vazduh imaju različit sastav.

Atmosferski vazduh je stabilna mešavina gasova prilično stalnog sastava: azota (78%), kiseonika (21%), inertnih gasova (1%) i ugljen-dioksida (0,03%). Pored ovih gasova atmosferski vazduh sadrži i izvesnu količinu vodene pare.

Izdahnuti vazduh je mešavina vazduha iz mrtvog prostora (1/3) i alveolarnog vazduha (2/3). Sastav izdahnutog vazduha nije konstantan, zavisi najpre od dubine disanja. Zasićen je vodenom parom, ima višu temperaturu (oko 33°C), sadrži manje kiseonika (16-17.5%), a koncentracija ugljen-dioksida povećana mu je preko sto puta (3-4,5%).

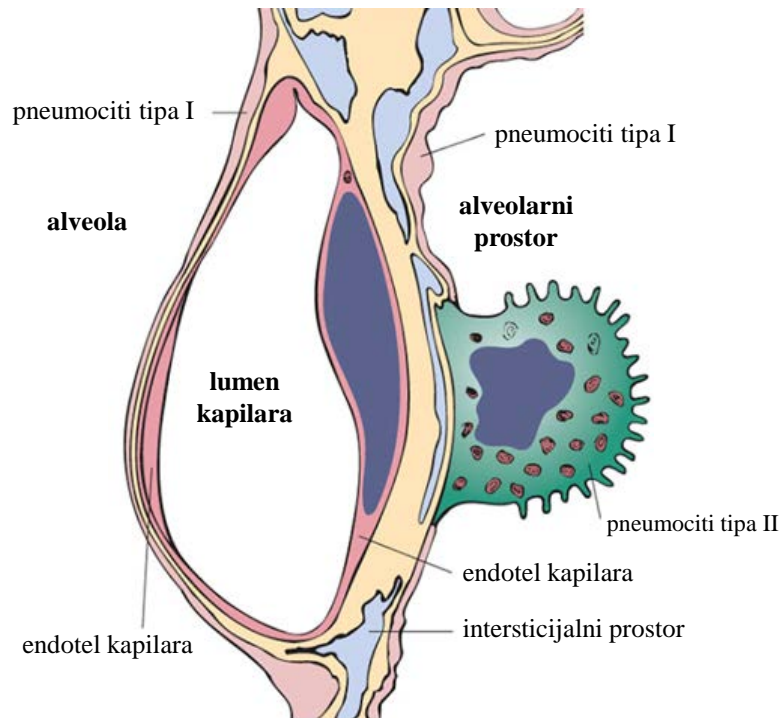
Alveolarni vazduh razlikuje se po sastavu i od spoljašnjeg, atmosferskog, i od izdahnutog vazduha. Udahnuti vazduh (respiratorni volumen) srazmerno je mali u odnosu na zapreminu vazduha sa kojom se on meša u plućnim alveolama. Odnos svežeg vazduha prema upotrebljenom još je nepovoljniji, jer pri izdisaju u mrtvom prostoru ostane iskorišćen alveolarni vazduh. To znači da se odmah nakon udisaja, vazduh u plućima sastoji od jednog dela svežeg i šest do osam delova iskorišćenog vazduha, dok se u početku izdisaja sastoji samo od iskorišćenog vazduha. Odnos između sveže udahnutog vazduha i zatečenog vazduha u alveolama naziva se *ventilacioni koeficijent*.

Razmena gasova u plućima

Razmena gasova između plućnih alveola i krvi odvija se po zakonima *difuzije*. Kontaktna površina endotela plućnih alveola sa endotelom kapilara vrlo je velika a istovremeno i veoma tanka (oko 4 mikrona). Zbog toga su alveolarni gasovi i kapilarna krv veoma blizu jedno drugom. Razmena gasova između alveolarnog vazduha i krvi u plućnim kapilarima, odvija se kroz membrane svih završnih delova pluća. Sve ove membrane zajedno čine *respiratornu membranu*. Respiratorna ili alveokapilarna membrana je složena struktura preko koje se odvija difuzija gasova između plućnih alveola i krvi u plućnim kapilarima.

Respiratorna membrana sastoji se od sedam slojeva (od alveola prema kapilarima) :

- *surfaktant*
- *alveolarna tečnost*
- *epitel alveole*
- *bazalna membrana alveolarnog epitela*
- *intersticijalni prostor između alveolarnog epitela i kapilarne membrane*
- *bazalna membrana kapilara*
- *endotel kapilara*



Slika 6.13 Kontaktna površina između plućnih alveola i kapilara.

Površinski napon plućnih alveola

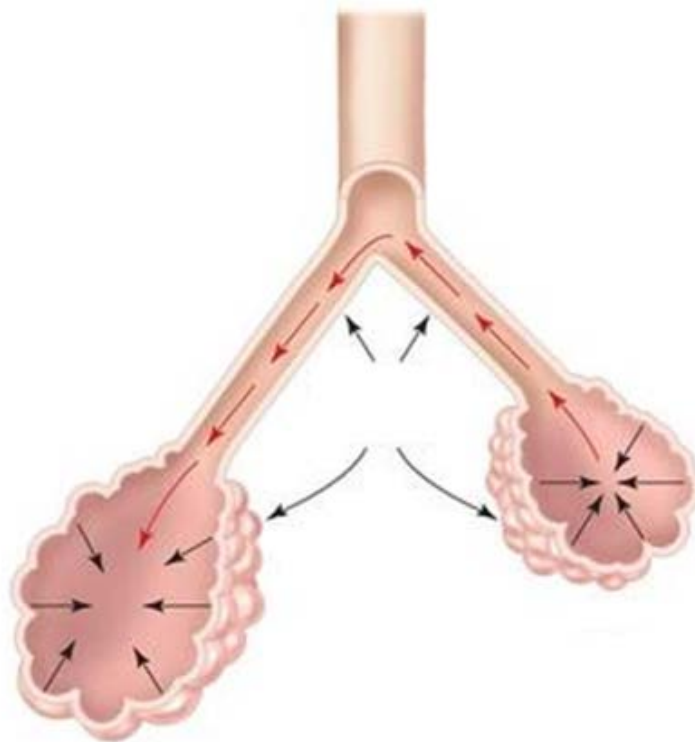
Respiratorna membrana se ponaša kao neutralna fizička membrana kroz koju se razmenjuju gasovi između plućnih alveola i krvi u plućnim kapilarima, po zakonima difuzije. Razmena gasova vrši se preko ćelija endotela i epitela. Između unutrašnjosti alveola i krvi u plućnim kapilarima nalazi se tanak zid, kroz koji se odvija intenzivna razmena gasova. Epitel alveola se sastoji od dve vrste ćelija koje imaju različitu funkciju. Pneumociti tipa I čine oko 90% ćelija respiratornog epitela i preko njih se vrši razmena gasova. Pneumociti tipa II su sekretorne ćelije koje sintetišu plućni surfaktant.

Plućni surfaktant je materija kompleksne strukture, sastoji se od mešavine fosfolipida, proteina i Ca^{2+} . Sloj surfaktanta (fosfolipidni molekuli) oblaže plućne alveole, formira dodirnu površinu između gasne i tečne faze, smanjuje površinski napon i onemogućuje prodiranje tečnosti iz kapilara u alveole. Mehanizam kojim molekuli plućnog surfaktanta vrše svoju funkciju omogućava specifična struktura njihovih molekula. Molekuli su polarizovani slično fosfolipidima ćelijske membrane i sastoje se iz hidrofilne glave koja je okrenuta prema kapilarima, i dva hidrofobna repa, orjentisana prema lumenu alveole. Hidrofilni deo vezuje tečnost i sprečava njen ulazak u lumen alveole. Proteini i Ca^{2+} u surfaktantu određuju brzinu i ravnomernu distribuciju fosfolipidnih molekula.

Unutar plućnih alveola deluju sile *površinskog napona*. Površinski napon postoji na površini bilo koje tečnosti u kontaktu sa vazduhom. Fizički se manifestuje zgušnjavanjem molekula vode i na taj način, stvara se barijera da se tečnost ne pomeša sa vazduhom. Prema Laplace-ovom zakonu pritisak koji plućnu alveolu drži otvorenom je srazmeran površinskom naponu tečnosti u zidu alveole, podeljenoj sa prečnikom alveole. Drugim rečima, smanjivanjem prečnika alveole povećava

se pritisak u njoj. Prema Laplace-ovom zakonu, to bi značilo da površinski napon uzrokuje nestabilnost alveola jer dovodi do slepljivanja alveola manjeg prečnika u korist onih sa većim prečnikom. Mehanizam koji sprečava slepljivanje alveola je prisustvo surfaktanta, koji doprinosi stabilizaciji plućnih alveola, promenom gustine unutar epitela. Kad se prečnik alveola smanji, gustina surfaktanta se poveća i smanjuje površinski napon koji teži slepljivanju alveola. Sa povećanjem prečnika alveola, gustina surfaktanta se smanjuje i time povećava površinski napon. Surfaktant, smanjujući površinski napon, održava suhu sredinu u plućnim alveolama.

Alveole se šire i skupljaju pri svakom udisaju i izdisaju, iznutra su ispunjene tankim slojem tečnosti koja stvara površinski napon. Plućni surfaktant smanjuje površinski napon alveola čime se sprečava kolaps alveola prema unutra. Tokom respiratornog ciklusa, molekulski sloj plućnog surfaktanta menja svoju gustinu zavisno od promena prečnika alveola. Za vreme ispirijuma volumen alveole se povećava, a za vreme ekspirijuma volumen se smanjuje. U fazi inspirijuma, molekuli surfaktanta se razmiču i povećavaju površinski napon koji se suprotstavlja daljem širenju alveola. U ekspirijumu, alveole se smanjuju usled zbijanja molekula surfaktanta, smanjujući dejstvo površinskog napona.



Slika 6.14 Plućne alveole su većeg prečnika u gornjim a manjeg u donjim delovima pluća, i ta razlika u dijametru je od velike važnosti kod razmene gasova. Tečnost unutar plućnih alveola sadrži surfaktant, koji redukuje površinski napon. Kada se alveola skuplja, površinski napon opada i sprečava kolaps. Kada se alveola širi, porast površinskog napona u početku ne dovodi do naglog širenja, a zatim dozvoljava dovoljnu ekspanziju alveole. Koncentracija surfaktanta je veća u malim nego u velikim alveolama. Zbog toga je pritisak u malim i velikim alveolama isti, i na taj način vazduh struji u sve delove pluća.

Parcijalni pritisci gasova u plućnim alveolama

Pravac kretanja gasova pri njihovoj razmeni u plućima zavisi od *parcijalnih pritisaka* u alveolarnom vazduhu i krvi. Atmosferski pritisak na nivou mora (vazdušni pritisak) iznosi prosečno 760 mm Hg ili 101,3 kPa i predstavlja pritisak od jedne atmosfere. Parcijalni pritisak kiseonika (pO_2) iznosi oko 21% od atmosferskog pritiska, ili 160 mm Hg (21,2 kPa). Parcijalni pritisak ugljen-dioksida (pCO_2) u vazduhu je svega 0,3 mm Hg (0,04 kPa).

U alveolarnom vazduhu, parcijalni pritisak kiseonika (pO_2) je veći (oko 100mm Hg) nego u krvi plućnih kapilara (oko 40 mm Hg), i O_2 zbog toga difunduje iz plućnih alveola u krv. Obzirom da je parcijalni pritisak ugljen-dioksida (pCO_2) veći u krvi plućnih kapilara (oko 46 mm Hg) nego u alveolama (oko 40 mm Hg), CO_2 difunduje u obrnutom pravcu, iz plućnih kapilara u alveole. U tkivima, razlika u parcijalnim pritiscima takođe omogućava respiratornim gasovima difuziju između ćelija i krvi u kapilarima, putem intersticijalne tečnosti. Razlika u parcijalnim pritiscima se kontinuirano održava, zbog toga što ćelije stalno koriste O_2 i proizvode CO_2 . U alveolarnom vazduhu, parcijalni pritisak O_2 zavisi od parcijalnog pritiska O_2 u atmosferskom vazduhu, alveolarne ventilacije i potrošnje O_2 od strane ćelija. Tokom respiratornog ciklusa, svega oko 15% alveolarnog vazduha se zameni svakim udahom, zbog čega se visina pO_2 ne menja značajno za vreme udisaja i izdisaja. U izdahnutom vazduhu koncentracija CO_2 je i do 100 puta veća nego u atmosferskom vazduhu. Ovako velika razlika u koncentraciji CO_2 u izdahnutom vazduhu nastaje zbog kontinuirane difuzije CO_2 iz plućnih kapilara u alveole.

Količina gasova koja se rastvara u vodi, zavisi od njihovih hemijskih osobina. U uslovima konstantnih parcijalnih pritisaka i temperature, brzina difuzije ugljen-dioksida je 20 puta veća od difuzije kiseonika. To znači da je CO_2 20 puta rastvorljiviji od O_2 . Razlika u brzini difuzije O_2 i CO_2 zavisi od nekoliko faktora:

- prilikom prolaska kroz respiratornu membranu, gasovi moraju proći kroz tečnu fazu koja razdvaja alveolarni vazduh i krv
- fizička rastvorljivost ugljen-dioksida je veća nego kiseonika, i CO_2 oko 20 puta brže difunduje od O_2
- kiseonik pored slabije rastvorljivosti mora proći kroz tečnu fazu krvne plazme, da bi se u eritrocitima vezao za hemoglobin, što usporava difuziju

Venska krv se mnogo brže oslobađa ugljen-dioksida, što povoljno utiče na vezivanje kiseonika za hemoglobin, nego u slučaju da CO_2 nije difundovao iz krvi u alveole. Kiseonik sa hemoglobinom gradi oksihemoglobin koji kao jača kiselina istiskuje ugljen-dioksid iz krvi.

Prenošenje gasova u krvi

Prenošenje gasova u krvi zavisi od razlike parcijalnih pritisaka O_2 i CO_2 u alveolama i krvi, vremena u kojem krv i vazduh ostaju u kontaktu, debljine alveokapilarne membrane, aktivne difuzione alveolarne površine i stepena rastvorljivosti gasova. Svi gasovi koji difuzijom prođu kroz zid alveola u krv, prvo se rastvore u krvnoj plazmi, pri čemu se pojedini gasovi rastvaraju srazmerno njihovom parcijalnom pritisku i stepenu rastvorljivosti.

Vezivanje i transport O_2 . Kiseonik iz alveolarnog prostora procesom difuzije prolazi kroz svih sedam slojeva respiratorne membrane. Pošto je difundirao iz alveola u krv, kiseonik se veže za hemoglobin crvenih krvnih zrnaca i prenosi do kapilara tkiva gde se otpušta da bi ga ćelije mogle iskoristiti. Prisustvo hemoglobina u eritrocitima omogućava krvi da prenese 30 do 100 puta više O_2 nego što bi ga mogla preneti da je rastvoren. Hemoglobin (Hb) je po strukturi protein koga čine dva α i dva β polipeptidna lanca, koji sadrže funkcionalni deo za vezivanje O_2 koji se naziva hem. U

jezgru hema se nalazi atom gvožđa Fe^{2+} i predstavlja mesto za koje se labavo vezuje molekulski kiseonik.

Spoj hemoglobina i O_2 se naziva oksihemoglobin. Labilna veza Fe^{2+} i O_2 omogućava lako oslobađanje O_2 prilikom razmene između krvi i tkiva.

Vreme u kome se između alveokapilarne membrane i krvi plućnih kapilara odvija proces vezivanja kiseonika, iznosi svega oko 0,25 sekunde. Na brzinu otpuštanja i vezivanja kiseonika utiče promena debljine alveokapilarne membrane (veća debljina = sporija difuzija i obrnuto). Difuziona distanca između vazduha u alveolama i krvi u kapilarima je svega 0,7 μm . Kada životinja duboko udahne, rastezanjem plućnog tkiva dodatno se smanjuje difuziona distanca. U stanju mirovanja, difuzija gasova je završena pre nego što krv prođe polovinu puta kroz plućne kapilare.

Takođe, i pozicija hemoglobina neposredno ispod membrane eritrocita omogućava brži transport O_2 kroz kapilarnu mrežu.

Oslobađanje vezanog kiseonika, oksigenacija hemoglobina i disocijacija (razlaganje) oksihemoglobina, zavisi od nekoliko faktora:

Uticaj parcijalnog pritiska kiseonika (pO_2). Pri niskom pO_2 hemoglobin vezuje manje kiseonika, što znači da je stepen zasićenosti Hb kiseonikom manji u raspoloživom rastvoru hemoglobina. Povećanjem pO_2 hemoglobin u eritrocitima postepeno povećava vezivanje O_2 . Kada parcijalni pritisak kiseonika dostigne vrednost kakva je u alveolarnom vazduhu, stepen zasićenosti hemoglobina kiseonikom je oko 95 procenata, a kada je pritisak O_2 nizak, kao u tkivnim kapilarima, kiseonik se oslobađa iz hemoglobina.

Uticaj parcijalnog pritiska kiseonika (pCO_2). Ugljen-dioksid venskom krvi dolazi u pluća i veoma brzo prelazi iz krvi u plućne alveole. Posledično, pCO_2 opada a pO_2 raste, i dolazi do vezivanja O_2 u plućima. U tkivima, O_2 iz kapilara difunduje u ćelije, a oksidacionim procesima stvara se CO_2 koji difunduje u tkivne kapilare. Porast pCO_2 olakšava oslobađanje O_2 iz hemoglobina i njegovu difuziju iz krvi u tkiva. Istovremeno, porast pCO_2 otežava vezivanje O_2 za hemoglobin i olakšava disocijaciju oksihemoglobina.

Uticaj temperature krvi na hemoglobin. Temperatura krvi značajno utiče na procese oksigenacije i dezoksigenacije hemoglobina. U plućima vlada niža temperatura krvi nego u tkivima. Niža temperatura krvi u plućima olakšava vezivanje O_2 za hemoglobin, dok viša temperatura krvi u tkivima otežava vezivanje O_2 za Hb, ali olakšava disocijaciju Hb iz O_2 .

Uticaj difosfoglicerinske kiseline (2,3 DPG). Ovo jedinjenje je prisutno u visokoj koncentraciji u eritrocitima u odnosu na druge ćelije. Pošto nemaju mitohondrije, eritrociti dobijaju svu potrebnu energiju glikolizom, pri čemu se kao metabolički produkt stvara 2,3 DPG. Difosfoglicerinska kiselina se vezuje za hemoglobin, ali je ta veza slabija sa oksihemoglobinom u odnosu na dezoksihemoglobin. Kada se 2,3 DPG veže za hemoglobin, afinitet Hb prema O_2 se smanjuje i olakšava dezoksigenaciju hemoglobina. Koncentracija 2,3 DPG u eritrocitima raste u svim slučajevima u kojima je snabdevanje kiseonikom smanjeno u dužem vremenskom periodu. Sinteza 2,3 DPG raste npr. za vreme povećane fizičke aktivnosti, u životinja koje borave u predelima sa visokom nadmorskom visinom i u životinja sa anemijom. Životinje manje telesne mase imaju srazmerno veću potrebu za O_2 u tkivima i time je sadržaj 2,3 DPG u eritrocitima povećan. Povećana produkcija 2,3 DPG u tim slučajevima, dovodi do povećane potrebe za O_2 ali takođe i smanjuje oksigenaciju Hb u plućima zbog visokog pO_2 .

Vezivanje i transport CO_2 . Ugljen-dioksid nastaje kao produkt ćelijskog metabolizma. U ćelijama tkiva kiseonik reaguje sa hranljivim materijama, stvarajući velike količine ugljen-dioksida. Ugljen-

dioksid ulazi u tkivne kapilare i prenosi se putem krvi natrag u pluća. I ugljen-dioksid se kao i kiseonik vezuje za hemijske materije u krvi, što omogućuje da se 15 do 20 puta lakše transportuje.

Ugljen-dioksid se transportuje u krvi na tri različita načina:

- fizički rastvoren CO₂
- vezan za proteine, uglavnom hemoglobin
- u obliku hidrogen karbonata (HCO₃⁻)

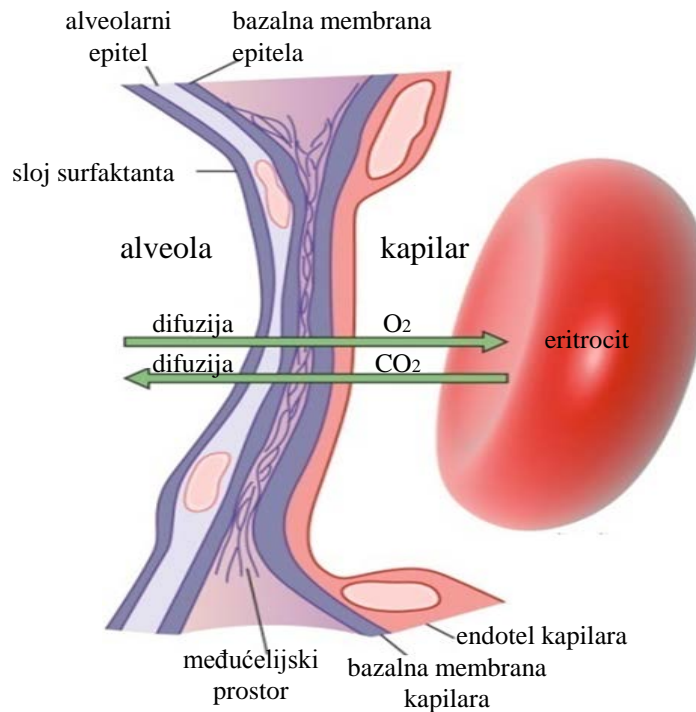
Transport rastvorenog CO₂. Ugljen-dioksid je 20 puta rastvorljiviji u krvi od kiseonika. Pored dobre rastvorljivosti, fizički rastvorenog CO₂ u krvnoj plazmi ima veoma malo. Svaki litar arterijske krvi nosi svega 3 ml rastvorenog O₂, dok arterijska krv (pCO₂ 40 mm Hg) nosi 25 ml, a mešana venska krv (pCO₂ 46 mm Hg) 29 ml rastvorenog CO₂. To znači da se 4 ml rastvorenog CO₂ odstrani svakim litrom krvi koja prolazi kroz pluća, što predstavlja oko 10% ukupnog CO₂ difundovanog iz plućnih kapilara u alveole pluća.

Transport CO₂ vezanog za proteine. Strujanjem krvi kroz organe, CO₂ difunduje iz ćelija, prolazi kroz intersticijalnu tečnost i ulazi u kapilare, gde se raspoređuje između plazme i krvnih ćelija. Oko 20% CO₂ koji se transportuje u pluća, vezuje se za protein, uglavnom hemoglobin. CO₂ stupa u reakciju sa slobodnim amino-grupama (NH₂) globinskog dela hemoglobina u obliku karbamino jedinjenja. Vezivanje CO₂ za deoksihemoglobin je mnogo jače nego za oksihemoglobin. To znači da oslobađanje O₂ iz perifernih kapilara dovodi do formiranja deoksihemoglobina i povećava kapacitet venske krvi za transport CO₂ u pluća.

Transport CO₂ u obliku hidrogen karbonata (HCO₃⁻). Najveći deo CO₂ (oko 70%) stvorenog u tkivima se u eritrocitima transformiše u hidrogen karbonat. Eritrociti sadrže enzim *karboanhidrazu*, koja katalizuje ugljenu kiselinu (H₂CO₃) iz CO₂ i vode. Karboanhidraza je takođe prisutna u ćelijama bubrežnih kanalića i parijetalnim ćelijama želudačne mukoze, gde je stvaranje ugljene kiseline i njeno razlaganje na ove sastojke inače spor proces. Međutim, u krvi, ova reakcija se odvija nekoliko stotina puta brže, što omogućava u tkivima brzo stvaranje, a u kapilarima pluća brzo razlaganje ugljene kiseline. Parcijalni pritisak CO₂ je veći u tkivima nego u krvi, i zbog toga CO₂ prelazi u tkivne kapilare, gde se rastvara u vodi krvne plazme i eritrocita. CO₂ u vodenom rastvoru uz pomoć enzima karboanhidraze gradi ugljenu kiselinu, koja disosuje na vodonikov jon (H⁺) i hidrogen karbonat (HCO₃⁻):



U daljem procesu, hidrogen karbonat i vodonikov jon stupaju u reakciju Na⁺ jonima, proteinima krvne plazme i eritrocita. Ugljen-dioksid ima veći stepen rastvorljivosti i veći pritisak u venskoj krvi nego u alveolama. Zbog toga se venska krv mnogo brže oslobađa CO₂ nego što se odvija proces oksidacije hemoglobina.



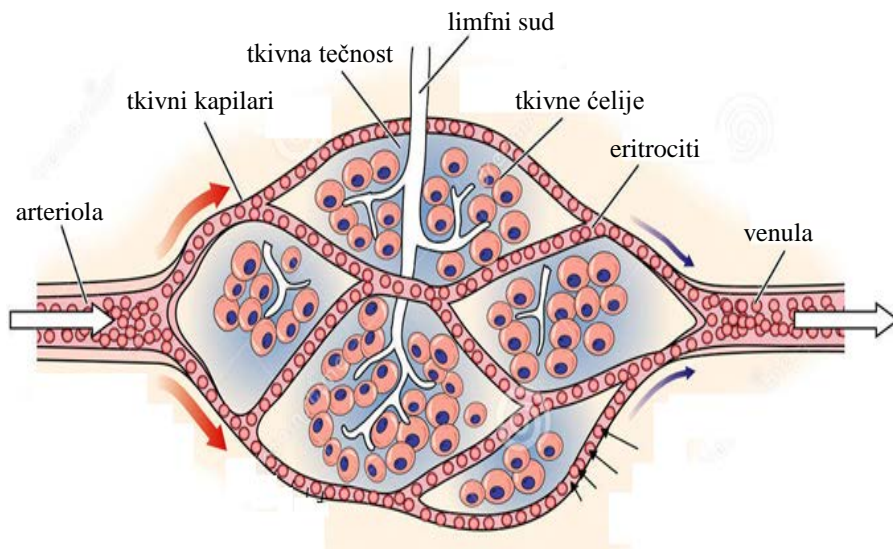
Slika 6.15 Prolazak gasova kroz respiratornu membranu.

Za proces razmene gasova i snabdevanja tkiva kiseonikom značajan je odnos između ventilacije plućnih alveola i protoka (perfuzije) krvi kroz pluća. Poremećaj jednog ili drugog mehanizma dovodi do disbalansa između ventilacije i perfuzije i posledično, do prestanka razmene gasova. Odnos između ventilacije i perfuzije se definiše *ventilaciono-perfuzionim* količnikom. Ventilaciono-perfuzioni količnik pokazuje koliko vazduha i krvi prođe kroz pluća u jedinici vremena. Kod većine domaćih životinja, za nesmetanu razmenu gasova optimalan ventilaciono – perfuzioni odnos iznosi približno 1 : 1.

Razmena gasova u tkivima

Transport gasova direktno zavisi od vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika (pO_2) i ugljen-dioksida (pCO_2). Kiseonik difunduje iz alveola u krv plućnih kapilara jer je pO_2 u alveolama veći od pO_2 u krvi plućnih kapilara, i potom se krvotokom prenosi do perifernih tkiva. U tkivnim ćelijama pO_2 je niži (40 mm Hg) nego u arterijskoj krvi koja dolazi u kapilare (100 mm Hg). Velika razlika pritiska kiseonika uzrokuje da kiseonik iz kapilara difunduje kroz intersticijske prostore u ćelije, odnosno u mitohondrije gde ga koriste u oksidacionim procesima.

U tkivnim ćelijama kiseonik reaguje sa hranljivim materijama, stvara se ugljen-dioksid u oksidacionim procesima, pritisak CO₂ u ćelijama raste na oko 46 mm Hg i CO₂ difunduje u tkivne kapilare gde je pritisak oko 40 mm Hg. Dolaskom u krv CO₂ se prenosi do plućnih kapilara gde difunduje iz krvi u alveole, jer je pCO_2 u alveolama niži nego u krvi plućnih kapilara.



Slika 6.16 Shematski prikaz kapilarnog područja u kome se odvija razmena gasova između krvi i tkivnih ćelija.

Razmenu gasova u tkivima pomaže i kontraktilnost krvnih kapilara; kada je krv u njima siromašna kiseonikom a bogata ugljen-dioksidom prekapilarni sfinkteri se otvaraju, kapilari se šire i pune krvlju, što doprinosi boljoj razmeni gasova.

Regulacija disanja

Nervni i hemijski nadražaji regulišu rad centra za disanje. Centar za disanje nalazi se u produženoj moždini, na dnu četvrte moždane komore. *Inspiratorni centar* reguliše frekvenciju i dubinu udisanja usled kontrakcije mišića grudnog koša i dijafragme, a nadraživanje *ekspiratornog centra* dovodi do prestanka inspirijuma, opuštanja muskulature odgovorne za disajne pokrete i nastaje izdisanje. I nervni nadražaji sa površine tela mogu uticati na centar za disanje. Poznato je da bol ili hladna voda u dodiru sa kožom izazivaju dublje i učestalije disanje.

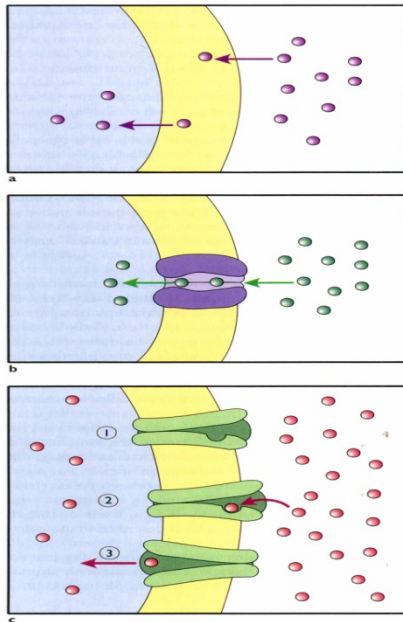
Uticaj hemijskih činilaca (hemoreceptora) koji podstiču rad centra za disanje ogleda se u njihovom reagovanju na promene sastava krvi. Povećanje koncentracije CO_2 u krvi i sniženje pH dovode do ubrzanog disanja. Prema tome, ukoliko je koncentracija CO_2 u krvi veća, disanje će biti češće a inspirijum dublji, čime se povećava eliminacija CO_2 . Obrnuto, smanjenjem količine CO_2 u krvi disanje postaje površnije i ređe.

Za regulisanje ravnomernog ritma disajnih pokreta posebno su značajni nadražaji koji u centar za disanje dospevaju preko plućnih grana nervusa vagusa. Prilikom udisanja nadražuju se senzibilna vlakna vagusa; ovi impulsi izazivaju inhibiciju centra za disanje i početak ekspirijuma. Pri kraju izdisaja periferni završetci vagusa u plućima bivaju ponovo nadraženi, a ovi impulsi dovode do početka novog inspirijuma.

I drugi činioci mogu uticati na rad centra za disanje: promena arterijskog i venskog krvnog pritiska, kora velikog mozga, termoregulacioni centar hipotalamusa, atmosferski pritisak.

Respiratorni centri

Mehanizam automatizma disanja je veoma kompleksan i regulisan preko nervnog sistema u centrima za disanje. U produženoj moždini i ponsu nalazi se respiratorni centar koji se sastoji od tri grupe neurona. Dorzalna grupa neurona sadrži uglavnom inspiratorne neurone, pa se zbog toga ovo područje naziva *inspiratorni centar*. Udisaj (inspirijum) nastaje dolaskom nervnih impulsa iz inspiratornog centra produžene moždine preko interkostalnih nerava i dovodi do kontrakcije mišića grudnog koša i dijafragme. Ventralna grupa neurona sadrži i inspiratorne i ekspiratorne neurone, koji su aktivni tokom udaha i tokom izdaha. Ovo područje se naziva *ekspiratorni centar*, jer njegovo nadraživanje dovodi do kontrakcije ekspiratornih mišića i prestanka inspirijuma. Treći centar se naziva *pneumotaksični centar* i nalazi se u dorzolateralnom delu ponsa. Pneumotaksični centar sadrži i inspiratorne i ekspiratorne neurone, kao i neurone koji su aktivni tokom obe faze disanja. Uloga pneumotaksičnog centra je u modifikaciji aktivnosti inspiratornog i ekspiratornog centra, funkcionišući kao prekidač koji omogućava ritmičku smenu inspirijuma i ekspirijuma.



7

DIGESTIVNI SISTEM

Fiziologija i biohemija varenja hrane

Varenje u želucu monogastričnih životinja

Varenje u želucu preživara

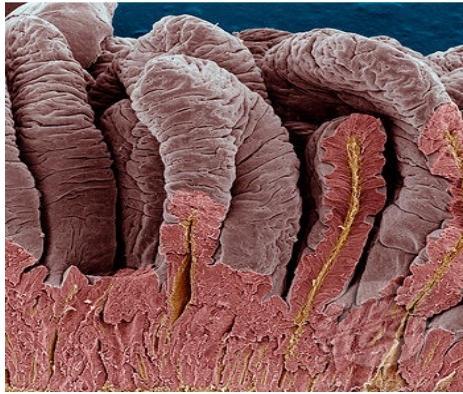
Varenje u tankom crevu

Pankreas

Jetra

Varenje u debelom crevu

7



Organske materije hraniva koje životinje unose u organizam sadrže velike molekule, makromolekule. Makromolekuli se moraju razložiti u manje molekule pre nego što se mogu iskoristiti kao izvor energije u organizmu i materijal za izgradnju telesnih tkiva. Razgradnja hranljivih materija se odvija u gastrointestinalnom traktu. Proces razgradnje velikih organskih molekula hraniva i apsorpcija hranljivih materija se označava kao varenje ili digestija, i pod njim se obično podrazumevaju sve aktivnosti gastrointestinalnog trakta.

Hrana je mešavina supstanci kao što su proteini, masti, ugljeni hidrati, voda, minerali i vitamini. Organizam može da iskoristi vodu, soli i vitamine u prirodnom, nepromenjenom stanju. Složenije, visokomolekulske organske materije - proteine, masti, ugljene hidrate; organizam ne može da usvaja u njihovom izvornom obliku. Organske materije unete hranom, imaju drukčiju hemijsku strukturu i druga svojstva u poređenju sa proteinima, mastima i ugljenim hidratima organizma. Zbog toga je osnovna uloga gastrointestinalnog trakta da pripremi i izmeni hranu, da bi je organizam mogao iskoristiti za stvaranje sopstvenih materija i energije.

Pod pojmom *varenja hrane* podrazumeva se veliki broj međusobno povezanih fizičkih i hemijskih procesa kojima se hrana u organima za varenje rastvara i razlaže do sastojaka koje organizam može da iskoristi za svoje potrebe.

Organi za varenje služe za unošenje i iskorišćavanje hrane u organizmu. Njihova uloga je da obezbede organizam potrebnim količinama hranljivih materija, vode i elektrolita i očuvanje acido-bazne ravnoteže. Iako gastrointestinalni trakt predstavlja morfološku i funkcionalnu celinu, svaki njegov deo ima karakterističnu strukturu i određenu ulogu u procesima varenja hrane.

Hrana sa jedne strane, služi kao izvor energije za organizam, a sa druge je materijal za izgradnju telesnih tkiva. U organima za varenje se odvijaju procesi razlaganja hranljivih materija na prostije sastojke. Proteini se razlažu do aminokiselina, ugljeni hidrati na glukozu i druge monosaharide, a masti na glicerol i masne kiseline.

Varenje hrane u životinja zavisno od vrste je različito, iako se proces varenja odigrava u principu jednako – razlaganje složenih jedinjenja na prostija koja organizam može usvojiti. Građa i funkcija digestivnog trakta u pojedinim vrsta domaćih životinja uslovljena je načinom ishrane.

Životinjske vrste se morfološki i funkcionalno veoma razlikuju u pogledu strukture digestivnog trakta. U zavisnosti od načina ishrane i anatomske građe gastrointestinalnog trakta, sisari se mogu podeliti u tri grupe:

- *karnivori (mesojedi)*
- *herbivori (biljojedi)*
- *omnivori (svaštojedi)*

Karnivori. Većina karnivora su predatori ili strvinari, i njihova prirodna hrana je meso drugih životinja, krv, masno tkivo i visceralni organi. Ova hrana se odlikuje visokom koncentracijom energije i dobrom svarljivošću. Karnivori su dobro prilagođeni takvom načinu ishrane jer imaju kratak i jednostavan digestivni trakt, koji omogućava enzimatsku razgradnju lako svarljivih proteina mesa. Hranu uzimaju velikom brzinom zahvaljujući želucu koji može primiti veliku količinu hrane odjednom. Iz želuca, hrana postepeno prelazi u creva gde se razlaže pomoću enzima i resorbuje iz digestivnog trakta.

Herbivori. Prirodna hrana biljojeda sadrži malu količinu masti i nisku koncentraciju energije. Najveći deo energije biljaka je u obliku karbohidrata, i ne može se razložiti enzimima žlezda digestivnog trakta. Biljna hraniva podležu procesu mikrobiološke razgradnje u digestivnom traktu.

U tom procesu, pod uticajem enzima koje stvaraju mikroorganizmi, razgrađuju se organska hraniva u oblik koji organizam može iskoristiti za stvaranje sopstvenih materija i energije. Mikrobiološka razgradnja koja se odvija bez prisustva kiseonika (anaerobna sredina), naziva se *fermentacija*. U preživara, mikrobiološka razgradnja biljnih hraniva se odvija u fermentativnoj komori (predželucima). U monogastričnih herbivora, kao što su konji, fermentativna komora je završni deo digestivnog trakta.

Podela herbivora se može izvršiti i na osnovu afiniteta za konzumiranje određenih vrsta biljnih hraniva. Mali preživari, zečevi i neki veliki preživari (žirafe) najradije konzumiraju voće, i delove lako svarljivih biljaka kao što su pupoljci, mladice, listovi. Goveda, ovce i konji, konzumiraju velike količine voluminoznih, celulozom bogatih biljaka, koje se odlikuju relativno niskom svarljivošću. Digestivni trakt ovih herbivora raspolaže velikim kapacitetom fermentativne komore. Treću grupu herbivora čine životinje koje se hrane raspoloživim biljnim vrstama, u određenom godišnjem dobu. Vrste iz ove kategorije borave na ispaši sa siromašnom vegeacijom (koze, severni jelen, irvas, kamile, neke vrste antilopa).

Omnivori. Omnivori su fleksibilniji u pogledu vrste hraniva od karnivora i herbivora. Predstavnici ove grupe su svinje, medvedi i čovek. Između pojedinih vrsta postoje velike varijacije u pogledu ishrambenih navika i anatomije gastrointestinalnog trakta. Na primer, medvedi imaju kratak, jednostavan gastrointestinalni trakt, koji se bitno ne razlikuje u odnosu na karnivore. Svinje i čovek imaju relativno dug gastrointestinalni trakt. Ako se ishrana pretežno zasniva na životinjskoj hrani, procesi varenja odvijaju se prvenstveno dejstvom enzima digestivnih sokova, slično kao u karnivora. Pored toga, završni delovi digestivnog trakta u svinja i čoveka, građom i funkcijom podsećaju na monogastrične herbivore. Konzumacijom biljnih hraniva, procesi varenja odvijaju se u velikoj meri bakterijskim razlaganjem hrane u debelom crevu.

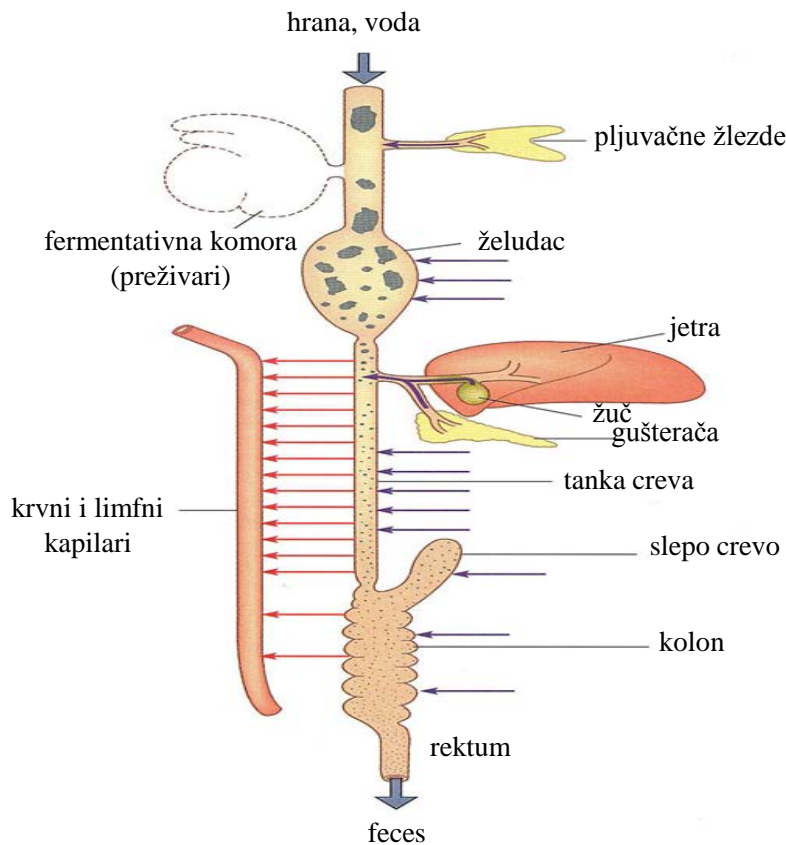
Fiziologija i biohemija varenja hrane

Pored specifičnosti u načinu obrade hrane i građe digestivnog trakta, varenje u svih domaćih životinja svodi se na nekoliko zajedničkih procesa:

- *mehanički procesi varenja hrane*, odnosno motorna funkcija digestivnog trakta
- *digestivna sekrecija*, natapanje hrane sekretima žlezda
- *hemijski procesi varenja*, razlaganje hranljivih materija enzimima

- *resorpcija hranljivih materija iz digestivnog trakta u krv i limfu*

Digestivni sistem se sastoji od digestivnog trakta i nekoliko žlezda koje se nalaze na njegovoj spoljašnjoj strani. Digestivni trakt se proteže kroz organizam, od usana do anusa, i većim delom je smešten unutar abdominalne duplje. Predstavlja morfološku i funkcionalnu celinu, jer svaki njegov deo ima karakterističnu strukturu i određenu ulogu u procesima varenja hrane. U nepreživara, organi aparata za varenje obrazuju alimentarno – digestivni kanal koji se sastoji od *usne duplje, ždrela, jednjaka, želuca, tankog creva, debelog creva* i *čmara*. Ovom aparatu pripadaju i žlezdani organi (*pljuvačne žlezde, jetra i gušterača*), koji svoje sekrete izlučuju u digestivni trakt. Preživari, zbog specifičnog načina ishrane i varenja hrane, između jednjaka i želuca imaju veliku fermentativnu komoru koju sačinjavaju predželuci: *burag, mrežavac i listavac*.



Slika 7.1 Shematski prikaz digestivnog sistema, koji se sastoji od digestivnog trakta i različitih žlezda lociranih izvan trakta. Crvene strelice ilustruju sekreciju unutar digestivnog trakta, plave strelice ilustruju apsorpciju. Sekrecija je intenzivna u želucu i tankom crevu, dok je apsorpcija najvećim delom intenzivna u tankom crevu.

Delovi alimentarnog kanala prelaze neposredno jedan u drugi, ali su istovremeno odvojeni mišićnim sfinkterima ili zaliscima pomoću kojih se mogu povremeno izolovati. Ovaj povremeni prekid kontinuiteta od velikog je značaja, jer se proces varenja može u jednom delu probavnog kanala potpuno završiti, pre nego što hrana pređe u sledeći deo alimentarnog kanala.

Alimentarno-digestivni kanal ima četiri osnovne funkcije:

- predstavlja rezervoar za prijem hrane
- luči enzime koji razgrađuju visokomolekulske organske materije
- služi za resorpciju i transport proizvoda varenja
- uklanja nesvarene delove hrane i druge proizvode metabolizma

Usna duplja (cavum oris)

Usna duplja predstavlja početak alimentarno-digestivnog trakta. Delove usne duplje čine koštana osnova, usne, meko i tvrdo nepce, jezik, mišići jezika i jezične kosti, desni i zubi. U sluzokoži usne duplje nalaze se pljuvačne žlezde i receptori čula ukusa (organum gustus).

Proces varenja počinje unošenjem hrane u usnu duplju, žvakanjem i natapanjem pljuvačkom, čime se hrana priprema za čin gutanja i pasažu preko ždrelo i jednjaka ka želucu. Životinje se pri uzimanju hrane služe usnama, jezikom i zubima.

Goveda hranu uzimaju uglavnom jezikom, a ako je hrana usitnjena služe se i usnama. Kad pase, goveče travu uzima pre svega jezikom, samo malo se pomaže usnama, dok visoku travu pregriza sekutićima ili je otkida pokretima glave na gore. Ovce i koze imaju donju usnu podeljenu u dva dela sposobnu za samostalne pokrete. Prilikom uzimanja hrane na paši, odsecaju travu sasvim do zemlje. Konji hranu uzimaju pretežno usnama, a služe se i jezikom kao pomoćnim organom. Na paši, uzimaju hranu usnama i sekutićima. Svinje se pri uzimanju hrane služe uglavnom jezikom.

Žvakanje

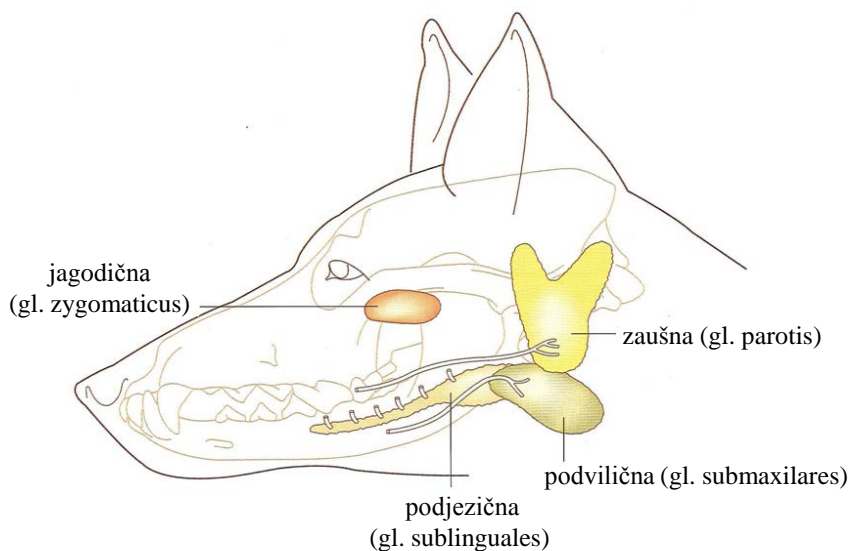
Pripremanje hrane za gutanje vrši se žvakanjem i natapanjem hrane. Žvakanje (masticatio) predstavlja ritmično pokretanje vilice, jezika i usana prilikom uzimanja hrane. Kod žvakanja gornja vilica je nepokretna, dok se donja naizmenično udaljava od donje i privlači do nje. Kod biljojeda, pri žvakanju vrše se i bočni pokreti vilice, čime se hrana drobi i usitnjava. Biljna hrana treba da bude bolje sažvakana nego animalna. U dobre žvakače spadaju svinja i kopitari, a u loše preživari. Preživari ne sažvaću hranu temeljno, već je kasnije ponovo žvaću - preživaju.

Cilj žvakanja je da se hrana usitni, pomeša sa pljuvačkom i stvori zalogaj koji životinja može da proguta. Mehaničkim sitnjenjem hrane stvara se veća površina za hemijsko dejstvo digestivnih sokova. Mastikacija takođe doprinosi osećaju prijatnosti pri jelu (ukus i miris dobre hrane), čime se stimuliše apetit i povećava sekrecija digestivnih sokova.

Mada je žvakanje akt koji stoji pod kontrolom volje jer može početi i biti prekinut voljno, ono je ustvari refleksni akt po prirodi pošto su mišići žvakači stimulisani na rad refleksno. Fiziološki nadražaj za početak žvakanja je prisustvo hrane u ustima.

Lučenje pljuvačke

Pljuvačne žlezde su egzokrinog tipa, koje luče svoje sekrete preko izvodnih kanala neposredno u usnu duplju. Različitog su oblika, položaja i veličine. U usnoj duplji, pljuvačka predstavlja mešavinu sekreta mnogobrojnih pljuvačnih žlezda. Pljuvačku luče velike parne pljuvačne žlezde koje se nalaze izvan zidova usne duplje i brojne sitne žlezde u usnoj sluzokoži. Najvažnije su *zaušne* (glandula parotis), *podvilične* (glandulae submaxilares) i *podjezične* (glandulae sublinguales). Pored njih u sluzokoži usta postoji i veliki broj sitnih pljuvačnih žlezda: jagodična (gl. zygomaticus), usnene (gl. labiales), obrazne (gl. buccales), nepčane (gl. palatinae), jezične (gl. linguales).



Slika 7.2 Pljuvačne žlezde psa

Pljuvačka kod napred pomenutih žlezda nije istog sastava. Zaušne žlezde luče seroznu pljuvačku bistru i bogatu belančevinama, podvilične i podjezične sero – mukoznu pljuvačku, koja je gusta, lepljiva i bogata mucinima.

Sekrecija pljuvačke vrši se neprekidno kod preživara, dok se kod ostalih domaćih životinja luči refleksno i uglavnom samo za vreme uzimanja hrane. Sitne pljuvačne žlezde luče pljuvačku neprekidno, tako da je sluzokoža usta stalno vlažna.

Pljuvačka je sluzava, prozirna tečnost bez boje i mirisa. Srednja vrednost pH kod preživara je *izrazito bazna* (pH iznad 8), dok je kod ostalih domaćih životinja *slabo bazna*.

Lučenje pljuvačke ima višestruki značaj:

- natapanje i podmazivanje zalogaja
- obezbeđenje stalne vlažnosti sluzokože usne duplje
- rastvaranje nekih supstanci iz hrane
- hemijsko razlaganje ugljenih hidrata (kod nekih vrsta pljuvačka sadrži enzim *amilazu*)
- kod preživara, pljuvačka neutrališe kiseline u buragu koje nastaju u procesu bakterijske fermentacije, i reguliše sadržaj tečnosti u njemu
- sadrži supstance koje imaju antibakterijsko dejstvo

Lučenje pljuvačke je refleksni čin, regulisan preko centra za lučenje koji se nalazi u produženoj moždini.

Ždrela (pharynx), jednjak (oesophagus)

Ždrela je šuplji organ koji se nalazi aboralno od usne duplje a oralno od jednjaka. U šupljini ždrela se ukrštaju putevi vazduha i hrane. Funkcija ždrela je usmeravanje i pravilan tok kretanja hrane i vazduha. Ždrelna šupljina komunicira sa usnom dupljom preko ždrelno-usnog otvora, a sa nosnom dupljom preko ždrelno-nosnog otvora (hoana).

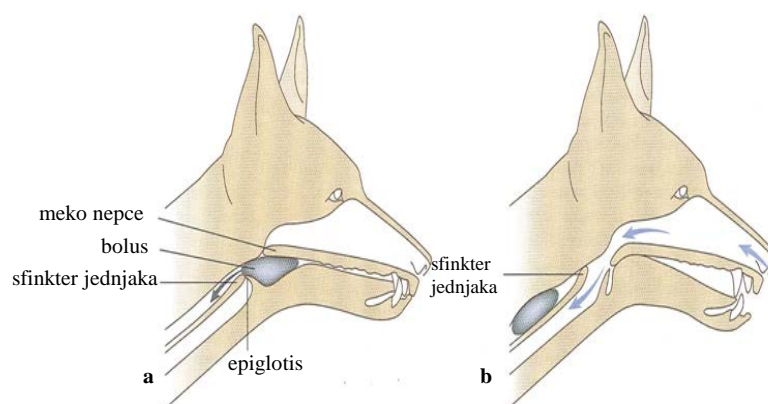
Jednjak je sluzokožno-mišićni organ koji se pruža od ždrela do želuca. Zid jednjaka je građen od površinskog vezivno-tkivnog omotača koji ga povezuje sa susednim organima, dva mišićna sloja (unutrašnji-kružni i spoljašnji-uzdužni) i sluzokože. Jednjak počinje od grkljana, pruža se dužinom vrata, grudne duplje, prolazi otvor dijafragme, ulazi u trbušnu duplju i spaja se sa želucom.

Gutanje

Akt gutanja je složen neuromuskularni proces kojim se hrana transportuje iz usne duplje u jednjak i želudac. Nakon što je zalogaj žvakanjem usitnjen i natopljen pljuvačkom, prenosi se gutanjem iz usne šupljine u želudac ili predželudce preko ždrela i jednjaka. Pokretima jezika formira se čvrsta masa, *bolus*. U ždrelu se ukrštaju putevi prolaska vazduha i hrane.

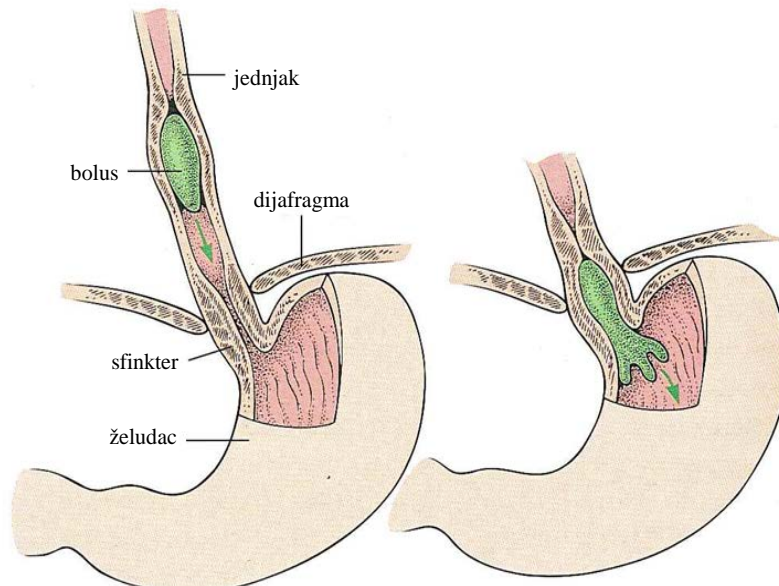
Čin gutanja počinje voljno a sprovodi se do kraja refleksno, i može se podeliti u tri faze:

- *Oralna ili voljna faza* gutanja počinje potiskivanjem zalogaja ka bazi jezika, pri tome je usna duplja zatvorena a donja vilica fiksirana.
- *Ždrelna faza* izvodi se refleksno, stimulisanjem senzornih nervnih završetaka mekog nepca, koji deluju na centar za gutanje u produženoj moždini. Jezik potiskuje epiglotis, zatvara se grkljan i respiratorni put (disanje se zaustavlja); zadnji deo jezika se podiže, mišići mekog nepca se kontrahuju, zalogaj se potiskuje unazad i dospeva u jednjak.
- *Jednjačka faza* odvija se pod uticajem peristaltičkih pokreta jednjaka (stezanje jednjaka, kontrakcija oralno od zalogaja, a proširivanje, dilatacija u pravcu želuca); gutanje se završava refleksnim opuštanjem mišićnog sfinktera na ulazu u želudac.



Slika 7.3 Kretanje hrane kroz ždrela i gornji deo jednjaka za vreme akta gutanja. **a** Dolaskom hrane u ždrela meko nepce se podiže, epiglotis se povlači unazad i naviše i zatvara ulaz u dušnik. **b** Dolaskom hrane u početni deo jednjaka sfinkter jednjaka se podiže, i potiskuje zalogaj. Čim zalogaj dospe u jednjak, otvara se respiratorni put.

Tečnost i tečna hrana prolazi drukčije nego čvrsta hrana. Kontrakcijama mišića jezika i ždrela tečnost se pod pritiskom ubrizgava u jednjak, tako da se tek u njegovom krajnjem delu pojavljuju peristaltički pokreti koji potiskuju tečnost do želudca. Brzina prolaska zalogaja kroz jednjak u domaćih životinja zavisi od anatomske građe alimentarnog kanala i sastava hrane. Muskulatura jednjaka sastoji se od unutrašnjeg cirkularnog i spoljašnjeg longitudinalnog sloja, kao i u želucu i crevima. Ipak, kod većine domaćih životinja mišići jednjaka se u odnosu na druge delove digestivnog trakta razlikuju zbog svoje prugavosti. U preživara, ova muskulatura je celom dužinom građena od prugastih ćelija. U svinje kaudalni deo jednjaka na ulasku u želudac sadrži glatka mišićna vlakna, a u konja distalna trećina jednjaka je građena od glatke muskulature. U preživara se pored peristaltičkih pokreta jednjaka, javljaju i antiperistaltički pokreti u fazi preživanja hrane.



Slika 7.4 Transfer hrane od jednjaka prema želucu. Uslov za pojavu peristaltičkih pokreta jednjaka je završetak ždrelnе faze gutanja. Pokreti jednjaka su refleksni, posredstvom impulsa iz nervnog centra u produženoj moždini.

Varenje u želucu monogastričnih životinja

Želudačno varenje u domaćih životinja se veoma razlikuje usled specifičnosti anatomske i histološke građe i funkcije želuca. Monogastrične životinje imaju prost želudac i procesi želudačnog varenja su uglavnom slični. Međutim, i među monogastričnim životinjama (karnivori i herbivori) postoje izvesne razlike u građi želuca, sluzokože, položaju i aktivnosti želudačnih žlezda. Specifičnosti želudačnog varenja proističu pre svega iz načina ishrane, odnosno vrste i sadržaja konzumiranih hraniva.

Želudac (lat. ventriculus, grč. gaster)

Želudac je mišićno – žlezdani organ koji se kao proširenje nastavlja na jednjak. Razlikujemo *jednocomorni, prost želudac* (ventriculus simplex), kakav imaju monogastrične životinje (svinja, konj, pas, mačka) i *složeni, višekomorni* (ventriculus compositus) u preživara (goveda, ovce, koze).

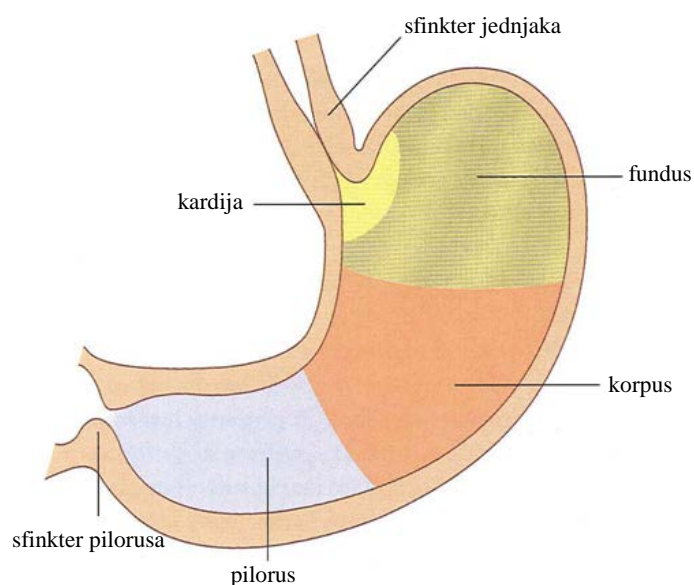
Složeni želudac se sastoji od tri predželuca: *buraga* (rumen), *mrežavca* ili *kapure* (reticulum) i *listavca* (omasus); te *sirišta* (abomasus) koje građom i funkcijom odgovara jednostavnom želucu monogastričnih životinja.

Prema građi sluzokože razlikujemo jednostavni želudac presvučen žlezdanom sluzokožom (pas, mačka, čovek) i složeni želudac koji sadrži kutanu i žlezdanu sluzokožu (konj, svinja, preživari).

Anatomski i histološki razlikuju se četiri dela (regije) želuca:

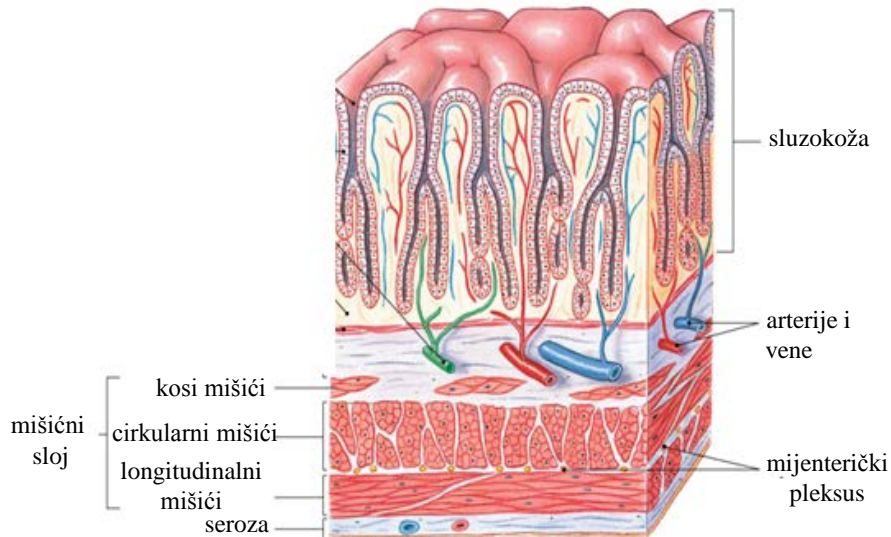
- *kardija*
- *fundus*
- *korpus*
- *pilorus*

Kardija predstavlja najmanji deo želuca u većine domaćih životinja, izuzev svinje. Regija kardije u svinje je velika i služi za lagerovanje hrane u dužem vremenskom periodu. U vrsta sa malom kardijalnom regijom, ulogu depoa hrane preuzima fundusni region. Korpus (telo želuca) funkcioniše kao komora za mešanje hrane sa pljuvačnim i želučanim sokovima. Mišićni sloj želuca je najrazvijeniji u pilorusnom delu. Kontrakcije muskulature pilorusa obezbeđuju efikasno mešanje hrane u korpusu. Sfinkter pilorusa funkcioniše kao zalistak, koji omogućuje transport sadržaj želuca u tanko crevo.



Slika 7.5 Četiri regije želuca psa: *kardija*, *fundus*, *korpus* i *pilorus*.

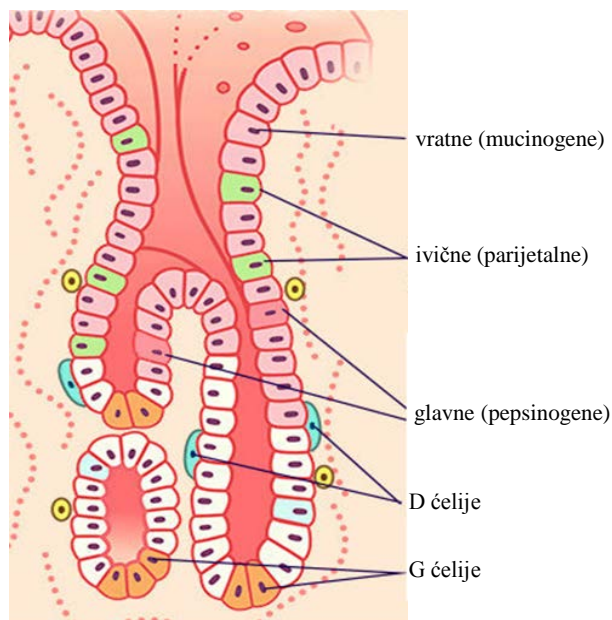
Zid želuca sastoji se iz tri sloja: seroze (tunica serosa), mišićnog sloja (tunica muscularis) i sluzokože (tunica mucosa). Sluzokoža usne, ždrelne duplje i jednjaka je kutana, dok je u želucu ili samo žlezdana ili se smenjuje žlezdana i kutana. U većine domaćih životinja se smenjuje žlezdana i kutana sluzokoža unutar želuca. Deo želuca na mestu ulaska jednjaka u želudac naziva se jednjački ili predželudačni deo, a drugi deo, obložen žlezdanom sluzokožom, predstavlja žlezdani ili pravi želudac. Mišićni sloj sastoji se od glatkomišićnih ćelija. Kružni sloj čine cirkularni mišići koji oblažu žlezdani deo želuca i grade sfinkter pilorusa. Kosi mišići oblažu predeo jednjaka, a uzdužni-longitudinalni mišići se nalaze u predelu obe krivine želuca. Serozni omotač sastoji se od visceralnog i parijetalnog lista peritoneuma i povezuje želudac sa dijafragmom, dvanaestopalačnim crevom i slezinom.



Slika 7.6 Presek zida želuca.

Sluzokoža je različita u pojedinim regijama želuca. Najvažniji je fundusni deo sluzokože u kome se nalaze želudačne žlezde: *glavne* ili *pepsinogene* koje luče enzime (pepsinogen, lab-ferment), *ivične* ili *parijetalne* koje luče hlorovodoničnu kiselinu, *vratne* ili *mucinogene* koje luče mucin, *D ćelije* sintetišu i luče somatostatin a *G ćelije* gastrin.

Produkti lučenja kardijalnih, fundusnih i pilorusnih žlezda kod monogastričnih životinja čine *želudačni sok*. To je bezbojna, bistra opalescentna tečnost, *izrazito kisele* elektrohemijske reakcije (pH 1,5 – 2,5). Lučenje želudačnog soka vrši se kod nekih životinja stalno a kod nekih periodično. Kod konja pri normalnoj ishrani želudac je skoro uvek pun, pa je lučenje želudačnog soka konstantno. U mesojeda želudačni sok se luči samo za vreme uzimanja hrane i prestaje kada se želudac isprazni.



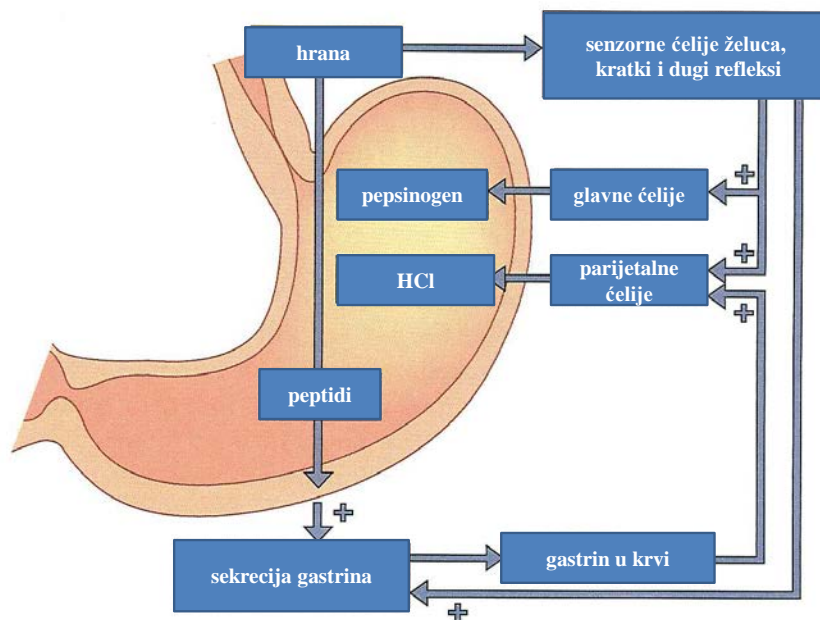
Slika 7.7 Želudačne žlezde

Sekrecija želudačnog soka

Želudačni sok luči se samo pod uticajem nervnih i hemijskih nadražaja i odvija se u tri faze: cefalična (nervna, refleksna) zasniva se na nervnom nadražaju, gastrična (želudačna, hemijska) počinje ulaskom hrane u želudac, i intestinalna (crevna faza) nastaje kada hranljivi sadržaj prelazi u dvanaestopalačno crevo.

Cefalična faza počinje dolaskom hrane u usta, pre nego što dospe u želudac. Izazvana je razdraženjem senzibilnih nerava usne duplje (bezuslovni refleksi) u procesu žvakanja hrane i lučenja pljuvačke. Refleksno lučenje traje 2 do 3 časa i pri tom pored безусловnih refleksa učestvuju i uslovni refleksi (miris hrane, pogled na jelo, zvuk posuđa). U ovoj fazi želudačni sok sadrži *pepsin* i *mucin*. Sekrecija HCl u cefaličnoj fazi stimulirana je vlaknima vagusa i u ovoj fazi izluči se oko 30% HCl.

Gastrična faza započinje ulaskom hrane u želudac i stimulacijom mehanoreceptora i hemoreceptora. Nadražaj želudačnih žlezda nije izazvan direktnom stimulacijom hemijskih supstanci, već se vrši humoralnim putem, tj. preko krvi. Sluzokoža pilorusa luči tkivni hormon *gastrin* koji prelazi u krv, i preko krvi dospeva u žlezdane želudačne ćelije i nadražuje ih na lučenje želudačnog soka. Gastrin stimuliše sekreciju hlorovodonične kiseline i pepsinogena. Pored toga, stimuliše peristaltičke pokrete muskulature zida želuca čime se mehanički meša sadržaj želuca, pospešuje delovanje HCl i pepsina, što dovodi do početka procesa varenja hrane. Nervna stimulacija sekrecije HCl vrši se preko kratkih i dugih refleksa. Regulacija motorne i sekretorne aktivnosti želuca zavisi i od kratkih i dugih refleksa u zidu želuca. Od želuca polaze aferentna vlakna za kratke i duge reflekse i ona prenose informacije o unutrašnjem pritisku i napregnutosti (ekspanziji) želuca. Intenzitet sekrecije HCl u gastričnoj fazi je slabiji nego u cefaličnoj fazi, ali dužina trajanja gastrične faze povećava sekreciju HCl između 50 i 60%.



Slika 7.8 Gastrična faza u regulaciji sekrecije želudačnog soka. Iz veće količine proteina varenjem nastaju peptidi koji stimulišu sekreciju gastrina. Proteini smanjuju kiselost želudačnog sadržaja što dovodi do povećane sekrecije HCl. Napregnutost želuca stimuliše senzorne ćelije u njegovom zidu, i izaziva kratke i duge reflekse. Refleksi direktno stimulišu sekretorne ćelije, a indirektno, preko oslobađanja gastrina.

Intestinalna faza lučenja želudačnog soka nastaje kada hrana iz želuca počne da prelazi u početni deo duodenuma. Prisustvo himusa u duodenumu aktivira nervne i endokrine mehanizme koji inhibiraju sekreciju HCl.

Želudačni sok sastoji se od *neorganskih* i *organskih* sastojaka. Fiziološki najvažniji neorganski sastojak želudačnog soka je hlorovodonična kiselina.

Hlorovodonična kiselina se nalazi u dva oblika, kao slobodna i vezana za proteine. Zbir vezane i slobodne HCl čini ukupni aciditet želudačnog soka. Nastaje iz hlorida krvi, jetre i koštanog sistema, a sintetiše se i luči u fundusnom delu želuca. Uloga ove kiseline je mnogostruka: aktivira pepsinogen u pepsin i stvara optimalnu elektrohemijsku reakciju za delovanje pepsina, olakšava delovanje pepsina jer stvara uslove za bubrenje proteina, rastvara soli nerastvorljive u vodi, denaturiše proteine i deluje baktericidno, tj. ima i zaštitnu funkciju crevnog trakta i organizma u celini s obzirom da se hranom neminovno unose i štetni mikroorganizmi. Inhibitori sekrecije HCl su *somatostatin* koga stvaraju D- ćelije sluzokože želuca i duodenuma, kao i visoka koncentracija HCl u sadržaju želuca.

Od organskih materija u želudačnom soku najvažniji su enzimi pepsin, lipaza i lab-ferment (u mladih preživara) i želudačna sluz – mucin.

Pepsin je najvažniji proteolitički enzim želudačnog soka. Njega luče glavne žlezde želudačne sluzokože u obliku neaktivnog proenzima pepsinogena, koji se pod dejstvom hlorovodonične kiseline kao nespecifičnog aktivatora transformiše u aktivni pepsin. Pepsin je proteolitički enzim, deluje na animalne i biljne proteine hraniva koji su prethodno pod dejstvom HCl pretvorene u denaturisane proteine acidalbumine, razlažući ih do polipeptida. Pepsin optimalno reaguje pri pH vrednostima od 1,5 do 2,0 što zavisi od sastava proteina koje razlaže.

U želucu mladunaca (sirištu mladih preživara) dok se hrane mlekom, nalazi se *lab-ferment* ili *himozin*. Njegova uloga je u razlaganju kazeina mleka na parakazein i surutkinu albumozu, a parakazein uz prisustvo jona kalcijuma gradi kalcijum-parakazeinat (sir). Optimalni pH za dejstvo lab-fermenta je između 5,0 i 6,0.

U želudačnom soku može se naći enzim *gastrična lipaza* koja hidrolitičkim putem razlaže masti. Nalazi se u malim količinama i slabo je aktivna. Razlaže samo emulgovane masti, odnosno deluje jedino na mlečnu mast. *Mucin* je mukoprotein koga luče ćelije površinskog epitela sluzokože želuca i vratne (mucinogene) ćelije kardije i pilorusa. Mucin je sluz viskozne konzistencije, koji u vidu filma oblaže sluzokožu želuca i svojim alkalnim svojstvom je štiti je od dejstva želudačnog soka. *Intrinsic* (unutrašnji, Kastlov) *faktor* je glikoprotein, proizvod parijetalnih ćelija, koji vezuje vitamin B12 gradeći kompleks čime ne dozvoljava njegovu razgradnju, a značajan je i za njegovu resorpciju u završnom delu tankog creva.

Punjenje, pokreti i pražnjenje želuca monogastričnih životinja

Osnovna uloga želudačne muskulature je da:

- pripremi želudac za prijem i deponovanje velike količine hrane
- razloži hranu na sitnije čestice i pomeša ih sa želudačnim sokovima
- omogući početak enzimske razgradnje hraniva
- omogući pražnjenje želudačnog sadržaja u tanko crevo odgovarajućom brzinom
- prevenira vraćanje sadržaja dvanaestopalačnog creva u želudac

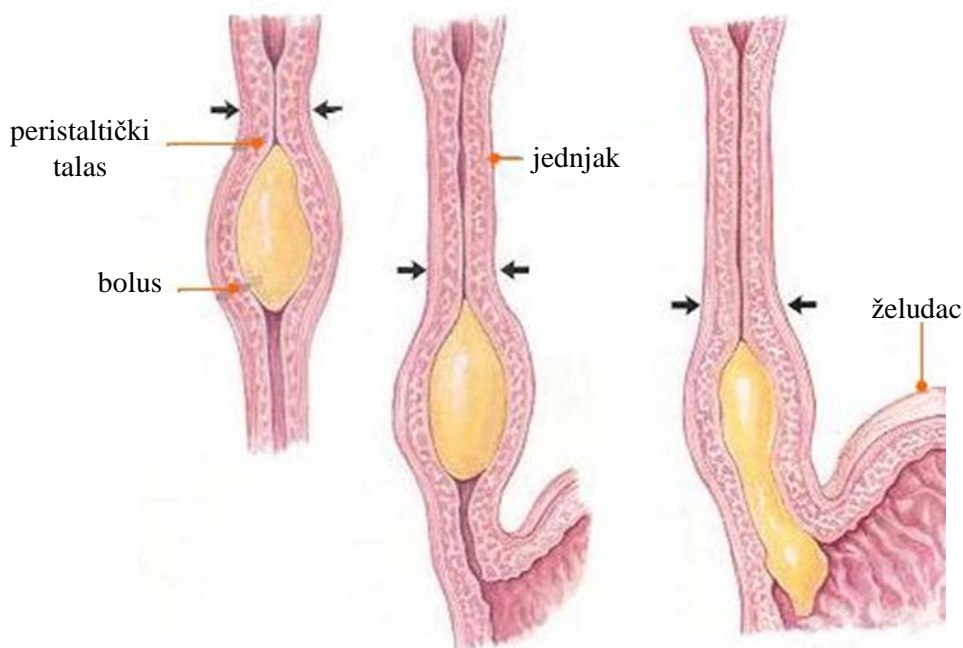
Želudac nepreživara ima samo jedan odeljak – jednokomorni želudac, kod koga se u anatomskom i funkcionalnom pogledu razlikuju dva osnovna dela: fundusni i pilorusni deo.

Fundusni deo je veći, sa slabo razvijenom muskulaturom i služi kao neka vrsta skladišta hrane i hemijske laboratorije. Pilorusni deo sa snažno razvijenom muskulaturom ima ulogu u pokretima želuca i njegovom pražnjenju. U sluzokoži fundusa i pilorusa nalaze se fundusne i pilorusne žlezde; u uskom delu želuca oko kardije nalaze se kardijalne žlezde.

Progutani zalogaj peristaltičkim pokretima jednjaka stigne do njegovog donjeg dela, kardija se refleksno otvara i propušta zalogaj u želudac. Kada je želudac prazan, njegovi zidovi su priljubljeni jedan uz drugi, a pri punjenju oni se razmiču i smanjenjem mišićnog tonusa mogu prilično da se razmaknu.

U želucu se hrana slaže slojevito, najpre uz zidove a zatim prema centru. Slojevito slaganje hrane zavisi i od same konzistencije hrane. Kako želudačni sok luče žlezde zidova želuca, razlaganje hrane počinje sa periferije a zatim postupno prodire ka sredini želuca. Centralni deo neko vreme ostaje bez sokova želuca, tako da se u njemu nastavlja varenje koje je bilo započeto u ustima. Tečnost odlazi odmah u želudac i samo u slučaju kada je želudac prazan meša se sa hranom, dok kod punog želuca tečnost najvećim delom odlazi u duodenum.

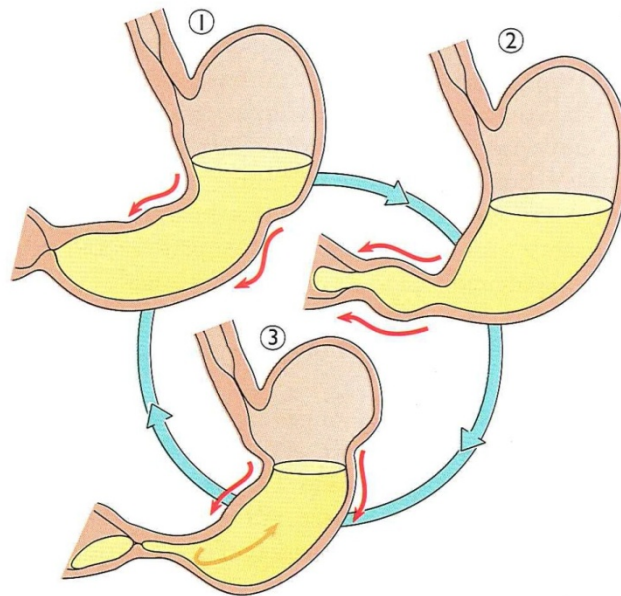
Peristaltički pokreti želuca prostiru se od kardije prema duodenumu. U fundusnom delu želuca ovi pokreti su slabi i površni, dok pilorusni deo vrši snažne ritmičke pokrete u talasima i to u razmaku od 15 do 20 sekundi. Ovi pokreti potpomažu sitnjenje i mešanje hrane i pražnjenje želuca. To znači da se potpuno mešanje hrane sa želudačnim sokom odvija samo u njegovom pilorusnom delu. Pokreti želuca su automatski i stoje pod uticajem lokalnih nerava (Auerbah-ov plexus) i vegetativnog nervnog sistema; parasimpatikus ubrzava a simpatikus usporava pokrete.



Slika 7.9 U jednjaku, peristaltičke kontrakcije cirkularnih i longitudinalnih mišića potiskuju zalogaj u želudac.

Pražnjenje želuca nastaje otvaranjem sfinktera pilorusa. Ovaj proces se odigrava u kontinuitetu i zavisi od više faktora, sastava hrane i njene konzistencije, čvrstoće i svarljivosti. Presudnu ulogu u regulaciji pražnjenja želuca ima elektrohemijaska reakcija pilorusnog dela želuca, odnosno duodenuma. Kada je u duodenumu bazna reakcija ili kada u njemu ima mnogo vode odnosno soli, dolazi do refleksnog otvaranja sfinktera pilorusa. Povećan sadržaj masti i visoka koncentracija kiselina inhibitorno deluju na želudačnu motoriku, što znači da kisela hemijska reakcija duodenuma refleksno zatvara pilorus. On ostaje zatvoren sve dok crevni sadržaj ne neutrališe kiselinu koja je došla iz želuca, odnosno sve dok reakcija u početnom delu duodenuma ponovo ne postane slabo bazna. Ako se u pilorusu nađe veća količina masti, tada on može nešto duže da ostane otvoren, pri čemu se sadržaj dvanaestopalačnog creva vraća u želudac. Ova pojava se naziva *regurgitacija*, u toku koje u želudac prelazi pankreasni sok, sastojci žuči i crevni sok.

Pražnjenje sadržaja želuca i prelazak himusa u dvanaestopalačno crevo zavisi pre svega od jačine mišićnih kontrakcija, a od manjeg značaja je veličina otvora pilorusnog sfinktera. Motilitet (pokreti) želuca nastaju usled mioelektrične i mehaničke aktivnosti anatomskih struktura želuca, odnosno koordinacije mišićnih i nervnih ćelija. Motilitet želuca kontrolisan je mioelektričnom funkcijom stalno prisutnih sporotalasnih električnih signala (membranski potencijal) i tzv. "šiljatih" potencijala (akcioni potencijal). Ritmičke i spontane oscilacije membranskog potencijala stvaraju intersticijalne pejsmejker *Cajalove ćelije*. Ove ćelije se nalaze između cirkularnog i longitudinalnog mišićnog sloja fundusne regije želuca. Spontane oscilacije membranskog potencijala intersticijalnih Cajalovih ćelija se prenose do glatkomišićnih ćelija pukotinastom vezom (gap junctions) i sinhronizuju električnu aktivnost glatkih mišića. Cajalove ćelije funkcionišu slično kao pejsmejker ćelije sinusnog čvora srčanog mišića. Ako na ćelije ne deluju nervni ili hormonalni nadražaji, ne dolazi do promene membranskog potencijala mirovanja i mišićnih kontrakcija. Depolarizacija ćelijske membrane i pojava akcionog potencijala (šiljati potencijal) nastaje pod uticajem hormona acetilholina, kada mirovni potencijal pređe -40 mV. Pojava akcionog potencijala otvara Ca^{2+} kanale u ćelijskoj membrani, kalcijumovi joni ulaze u mišićne ćelije što rezultira kontrakcijama.



Slika 7.10 Peristaltičke kontrakcije želuca. Peristaltički talas počinje u srednjem delu želuca i prostire se prema pilorusu (1). Kada kontrakcije dopru do pilorusa, pritisak u njegovom lumenu poraste i mala količina tečne hrane odlazi u dvanaestopalačno crevo (2). U pilorusnom delu, usled snažnih kontrakcija pritisak je veći nego u dvanaestopalačnom crevu. Kada peristaltički talas dopre do pilorusnog sfinktera, izaziva ritmičke kontrakcije i periodično potiskuje želudačni sadržaj u dvanaestopalačno crevo (3).

Povraćanje (vomitus, emesis) je akt suprotan gutanju. Odvija se antiperistaltičkim pokretima jednjaka što se manifestuje pražnjenjem sadržaja želuca i bolovima u jednjaku, grudima i trbuhu. Uzroci pojave povraćanja mogu nastati usled nadražaja sluzokože ždrela, iritacije sluzokože želuca i creva, prepunjenosti želuca, prisustva pokvarene hrane, neprijatnog mirisa i ukusa hrane. Nervni centar za povraćanje se nalazi u produženoj moždini. U navedenim slučajevima u centar za povraćanje dospevaju impulsi sa perifernih receptora, pa se ovakav čin naziva *periferno povraćanje*. U slučaju direktnog nadražaja centra za povraćanje izazvanog usled pojave tumora, potresa mozga, poremećaja čula ravnoteže, trovanja, nastaje *centralno povraćanje*. Domaće životinje se veoma razlikuju u pogledu akta povraćanja. Svinja, pas i mačka relativno lako povraćaju, u većini slučajeva bez težih posledica. U konja se povraćanje javlja veoma retko i često nastaje usled nekog patološkog poremećaja. Akt povraćanja praćen je znojenjem, drhtavicom, snažnim tonusima trbušnog zida i izbacivanjem hrane kroz nozdrve. U preživara, akt povraćanja se ne manifestuje vidljivim znacima, jer se hrana vraća iz sirišta u predželuce. Smatra se da različito reagovanje na akt povraćanja zavisi od osetljivosti centra za povraćanje i anatomske građe digestivnih organa.

Varenje hranljivih materija u želucu monogastričnih životinja

Hranljive materije se mogu klasifikovati na ugljene hidrate, masti, belančevine, vitamine i minerale. One se, međutim, ne mogu apsorbovati u gastrointestinalnom traktu u svom prirodnom obliku, pa zbog toga, bez prethodnog procesa varenja, ne mogu poslužiti kao hranljivi sastojci. U organima za varenje dolazi do potpunog razlaganja hranljivih materija na njihove prostije sastojke. To znači da se zadatak varenja sastoji u tome da hraniva izmeni i prilagodi tako da ih organizam može iskoristiti za stvaranje sopstvenih materija i energije.

Hrana u želucu podleže fizičkim i hemijskim promenama. U zavisnosti od sastava zadržava se u želucu 2-6 časova. Za to vreme ona se mehaničkim usitnjavanjem i delovanjem enzima pretvara u masu koja ima konzistenciju paste i naziva se *himus*. Rastvorljive materije se rastvaraju a visokomolekulske razlažu. Fizičko razlaganje stoji pod uticajem dejstva hlorovodonične kiseline, a hemijsko delovanjem različitih enzima iz želudačnog soka, pljuvačke, progutane hrane i bakterija, a pri regurgitaciji i iz duodenuma.

Ugljeni hidrati se razlažu pod dejstvom enzima *ptijalina* iz pljuvačke (svinje, ljudi, glodari). Ovaj enzim hidrolizuje skrob na *dekstrin* i *maltozu*; međutim, hrana ne ostaje dovoljno dugo u ustima da bi se dovršila razgradnja skroba, ali se dejstvo ptijalina nastavlja još i nekoliko sati pošto hrana stigne u želudac. Proces slojevitog punjenja želuca, slabo mešanje i postepeno prodiranje hlorovodonične kiseline ka centru želuca, uzrokuju aktivno dejstvo ptijalina na hranu i u samom želucu. Kada u celom želudačnom sadržaju elektrohemijska reakcija postane kisela (pH ispod 4), aktivnost ptijalina se blokira, jer ga kisela sredina razara. Otprilike 30 do 40% skroba pretvori se u maltozu pre nego što se hrana potpuno pomeša sa želudačnim sokom.

Proteini se u želucu denaturišu hlorovodoničnom kiselinom u acid-albumine i razlažu dejstvom pepsina do lako rastvorljivih peptona. *Pepsin*, važan želudačni enzim u razgradnji proteina, najaktivniji je pri pH oko 2, a potpuno je neaktivan pri pH od oko 5 i više. Prema tome, da bi ovaj enzim razlagao proteine, želudačni sok mora biti kiseo.

Pepsin može razlagati sve, pa i najrazličitije vrste proteina hrane. Proteini hraniva vode poreklo uglavnom iz mesa i povrća. Hlorovodonična kiselina i pepsin razlažu vezivno tkivo u mesu (kolagenska vlakna), i time oslobađaju mišićna vlakna za dalji proces razlaganja na proste sastojke. Pod uticajem pepsina dolazi do razaranja strukture biljne hrane i njene homogenizacije u želucu.

Kazein iz mleka pod hidrolitičkim dejstvom *lab-fermenta* se pretvara u parakazein, koji daje kalcijum-parakazeinat, a on se pod dejstvom pepsina dalje razlaže do polipeptida.

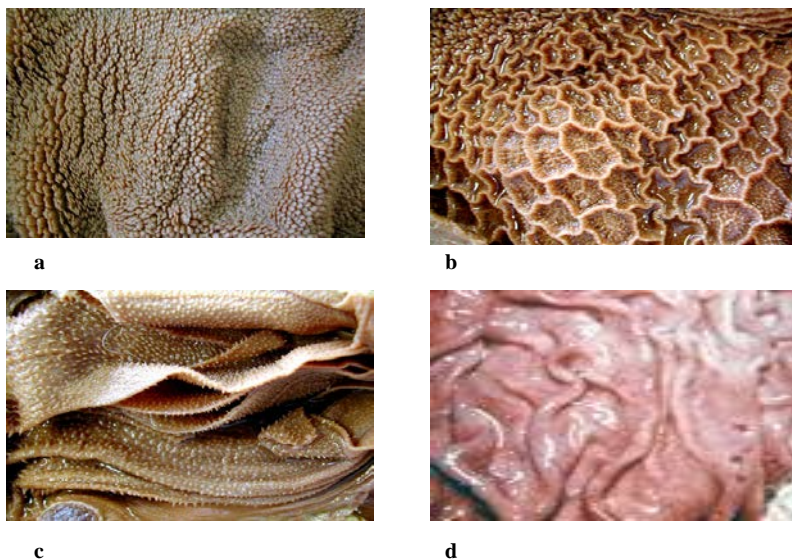
Masti u želucu obično ostaju nepromenjene. U slučaju kada hrana sadrži veliku količinu masti, tada se deo sadržaja duodenuma zajedno sa pankreasnom lipazom u njemu vraća u pilorusni deo (regurgitacija), neutrališe se kisela sredina i dolazi do razlaganja.

Opisani procesi razlaganja hranljivih materija u želucu nepreživara odvijaju se u dve faze: *amilolitičko* i *proteolitičko* razlaganje. Kod domaćih životinja (svinja, konj), prvo se odvijaju amilolitički procesi želudačnog varenja pod uticajem bazne pljuvačke koja stvara optimalne uslove za dejstvo amilolitičkih enzima. Povećanjem koncentracije hlorovodonične kiseline nastaje kisela sredina u želucu, inhibira se dejstvo amilolitičkih enzima i počinje proteolitička faza želudačnog varenja. Između ove dve faze ne postoji oštra granica, jer se promena bazne u kiselu sredinu odvija postepeno povećanjem koncentracije HCl, što znači da se u želucu istovremeno odvijaju amilolitički i proteolitički procesi varenja hrane.

Varenje u želucu preživara

Osnovna razlika između preživara i biljojeda nepreživara je u načinu obrade hrane unesene u organizam i procesima razlaganja hranljivih materija, što je uslovljeno anatomskim i fiziološkim karakteristikama digestivnog trakta. Preživari imaju višekomorni, složen želudac koji se sastoji od četiri dela koji se nadovezuju na jednjak: *burag* (*rumen*), *kapura ili mrežavac* (*reticulum*), *listavac* (*omasus*), *sirište* (*abomasus*). Prva tri dela su predželuci (proventriculi), dok je sirište pravi želudac. Želudac u preživara zauzima $\frac{3}{4}$ trbušne duplje, ispunjava gotovo celu levu polovinu, a delom prelazi i u desnu polovinu trbušne duplje. Prosečan kapacitet goveđeg želuca je 135 do 180 litara. Od ukupnog kapaciteta buragu pripada oko 80%, mrežavcu 5%, listavcu 7-8% i sirištu 7-8%.

Predželuci imaju centralnu ulogu u procesima varenja, u kojima se odvijaju mehaničke promene hrane i složeni hemijski i mikrobiološki procesi. Predželuci su obloženi sluzokožom bez žlezda, koja je građena od pločasto-slojevitog orožalog epitela, dok je sirište obloženo žlezdanom sluzokožom i po građi i funkciji odgovara želucu nepreživara. U predželucima se hrana mehanički priprema za varenje, a uporedo sa sitnjenjem, natapanjem i maceracijom neprekidno se vrši i njena fermentacija pod dejstvom ruminalne flore i faune. Pravo varenje odvija se u sirištu, u kome se nalaze žlezde koje odgovaraju žlezdama kod nepreživara.



Slika 7.11 Epitel sluzokože želuca preživara. Predželuci (*burag*, *kapura* i *listavac*) su obloženi kutanom sluzokožom (**a**, **b** i **c**). Sirište je obloženo žlezdanom sluzokožom (**d**).

Specifičnost želudačnog varenja u preživara ogleda se u činjenici da sluzokože predželudaca ne sadrže žlezde i ne stvaraju enzime koji bi razlagali celulozu iz biljnih hraniva. Međutim, ovaj deo digestivnog trakta sadrži brojne mikroorganizme čiji enzimi su odgovorni za obimnu, anaerobnu razgradnju sastojaka hrane. Mikrobijalni enzimi, za razliku od enzima žlezdanog epitela, imaju sposobnost kidanja hemijskih veza hraniva bogatih celulozom i hemicelulozom, supstanci koje obezbeđuju najveći deo energetske potrebe preživara. Mikrobijalna razgradnja bez prisustva kiseonika se naziva *fermentacija*. Prema tome, predželuci predstavljaju fermentacione komore u kojima se odvija fermentativna, tj. mikrobijalna razgradnja hrane. Krajnji produkti fermentacije su veoma različiti od krajnjih produkata varenja u nepreživara. Važno je istaći da je preduslov za efikasnu mikrobijalnu digestiju dugo zadržavanje hrane u predželucima.

Anatomija želuca preživara

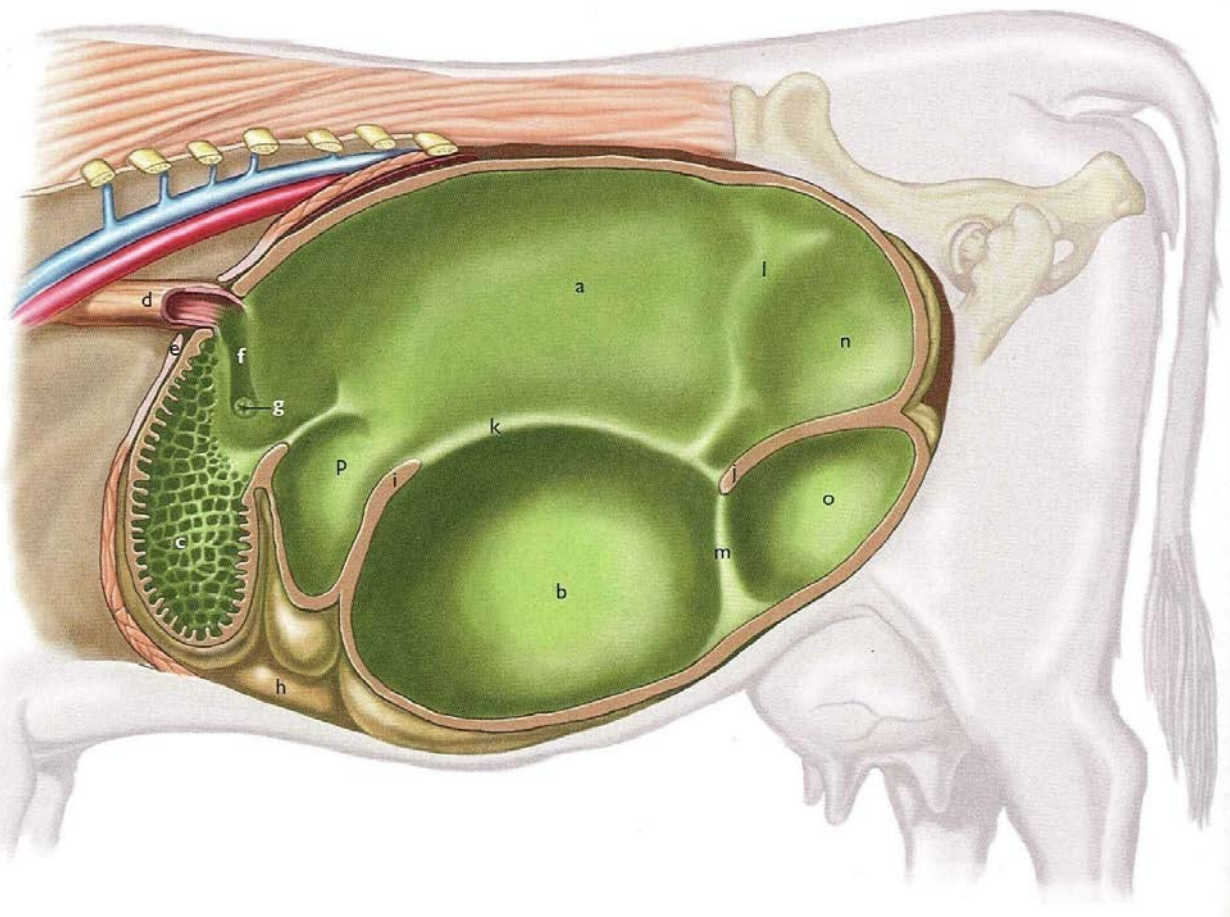
Želudac preživara u fetalnom dobu i prve 2 - 3 nedelje post-natalnog perioda se u mnogome razlikuje u odnosu na starije životinje. Nakon rođenja, funkcionalno je razvijeno samo sirište a predželuci: burag, mrežavac i listavac su slabo razvijeni i ne sadrže mikrofloru i mikrofaunu. U tom periodu sirište funkcioniše kao jedini deo želuca za vreme potpuno mlečne ishrane. U mlade teladi, sisanje ili napajanje mlekom izaziva stimulus u usnoj duplji koji se prostire do jednjačkog žleba. Sužavanjem jednjačkog žleba formira se kanal kojim mleko mimoilazi predželuce i odlazi direktno u sirište.

Prelaskom na biljnu ishranu, odnosno uzimanjem čvrste hrane stimuliše se razvoj i funkcije predželudaca i nakon 2-3 nedelje starosti postepeno se povećava njihova zapremina. U prve tri nedelje života teladi sirište je dva puta veće od buraga i kapure, u šestoj nedelji života ovaj odnos je 60: 40%, a posle dva meseca 40:60%. Krajem trećeg meseca kapacitet i funkcije predželudaca u goveda su sasvim razvijene i sadrže populaciju mikroorganizama kao kod odraslih grla.

Burag (rumen)

Burag je najveći predželudac i gotovo u potpunosti ispunjava levu polovinu trbušne duplje. Prostire se od dijafragme sve do karlične duplje, i dorzalno od kičme do ventralnog trbušnog zida. Na levoj i desnoj površini buraga nalazi se po jedna uzdužna brazda koje dele burag na *dorzalnu* i *ventralnu buragovu vreću*. Ove vreće međusobno komuniciraju preko otvora okruženog mišićnim gredicama (*pilae ruminis*). Na buragu razlikujemo *kranijalnu*, *kaudalnu* i *longitudinalnu buragovu gredicu*. Pored njih, na buragu se nalazi i više manjih mišićnih gredica. Kontrakcijama gredica vrši se mešanje i prebacivanje sadržaja iz dorzalne u ventralnu buragovu vreću, čime je omogućena adekvatna fermentacija pre nego što sadržaj dospe u listavac i sirište. Svaka vreća buraga se u kranijalnom i kaudalnom delu završava slepom vrećom. Kranijalno od dorzalne buragove vreće je kapura (mrežavac) sa kojim komunicira putem rumenoretikularnog otvora. U predvorje buraga u horizontalnom pravcu ulazi jednjak.

Zid buraga grade tri sloja: *sluzokoža* (*tunica mucosa*), *mišićni omotač* (*tunica muscularis*) i *serozni omotač* (*tunica serosa*). Unutrašnju površinu buraga prekriva neravna kutana sluzokoža, koja obrazuje veliki broj većih ili manjih resica (*papillae ruminis*). Dužina i broj resica je različita u pojedinim delovima buraga. Najviše su razvijene u ventralnom delu buraga i u slepim vrećama. Velika površina resica povećava površinski sloj sluzokože i omogućava bolju resorpciju sadržaja mikrobijalne razgradnje.



Slika 7.12 Sagitalni presek predželuca i sirišta velikog preživara posmatran sa leve strane, prikazuje unutrašnju strukturu i odnos pojedinih delova. **a** dorzalna buragova vreća, **b** ventralna buragova vreća, **c** kapura (mrežavac), **d** jednjak, **e** dijafragma, **f** jednjački (ezofagealni) žleb, **g** retikulo-omazusni otvor, **h** sirište, **i** kranijalna buragova gredica, **j** kaudalna buragova gredica, **k** longitudinalna buragova gredica, **l** dorzalna koronarna gredica, **m** ventralna koronarna gredica, **n** dorzokaudalna slepa vreća, **o** ventrokaudalna slepa vreća, **p** kraniodorzalna slepa vreća.

Kapura, mrežavac (reticulum)

Kapura se nalazi kranijalno o buraga, prema dijafragmi i od perikarda srca je udaljen svega nekoliko centimetara. Telo retikuluma je povezano sa buragom preko velikog otvora (ostium rumenoreticulare), a sa listavcem preko malog otvora (ostium reticuloomasicum). Zid retikuluma grade tri sloja: *sluzokoža* (tunica mucosa), *mišićni omotač* (tunica muscularis) i *serozni omotač* (tunica serosa). Sluzokoža retikuluma je kutana, obrazuje nabore u vidu tankih listića i formira mrežastu strukturu oblika pčelinjeg saća. Mišićni omotač je građen od unutrašnjeg, kružnog i spoljašnjeg, longitudinalnog sloja. Na mišićni omotač naleže seroza. Kapacitet retikuluma je u goveda između 10 i 20 litara sadržaja. U pogledu motorike, odnosno kontrakcija mišićnog sloja kapura i burag čine jednu funkcionalnu celinu.

Od otvora jednjaka sve do retikuloomazusnog otvora pruža se po unutrašnjoj strani desnog zida buraga i kapure *jednjački žleb* (sulcus esophagicus). Ima oblik osmice, spiralno je uvijen i dug 18-20 cm. Sa svake strane jednjačkog žleba nalazi se mišićni nabor koji ima oblik usana. Usne počinju na kardiji sve do otvora za listavac. Funkcija jednjačkog žleba je posebno važna u mladim preživara.

Za vreme mlečne ishrane usne jednjačkog žleba se refleksno približavaju jedna drugoj i obrazuju kanal koji direktno odvodi mleko u sirište.

Listavac (omasus)

Listavac se nalazi iznad kapure, sa desne strane buraga. Loptastog je oblika, bočno spljošten i sastoji se od četiri sloja: *sluzokože* (tunica mucosa), *podsluzokože* (tunica submucosa), *mišićnog omotača* (tunica muscularis) i *seroznog omotača* (tunica serosa). Na listavcu se nalaze dva otvora: prema kapuri (ostium reticuloomasicum) i prema sirištu (ostium omasoabomasicum). Kutana sluzokoža listavca i mišićni sloj grade karakteristične nabore u vidu listova (laminae omasi), nejednake dužine. U listavcu se hrana sitni pomoću kupastih papila listova pre nego što ode u sirište. Na ventralnom zidu listavca se nalazi žleb (sulcus omasi) koji vodi prema kapuri i sirištu. Preko ovog žleba kod mladih preživara mleko i tečnost odlaze direktno u sirište.

Sirište (abomasus)

Sirište u preživara predstavlja pravi želudac, kruškolikog je oblika, obložen žlezdanom sluzokožom. Nalazi se između ventralnog trbušnog zida i ventralne buragove vreće. Sastoji se od šireg, fundusnog dela okrenutog prema listavcu sa kojim komunicira preko omazoabomazalnog otvora i užeg, pilorusnog dela koji prelazi u dvanaestopalačno crevo. Na sluzokoži sirišta nalazi se 12 do 14 nabora (plicae spirales). Nabori počinju od fundusnog dela blizu otvora sa listavcem i pružaju se uzdužno sve do pilorusnog regiona sirišta. Mišićni zid sirišta je kao i kod želuca nepreživara razvijeniji u pilorusnom regionu.

Proces varenja hrane u želucu preživara

Proces varenja hrane sastoji se od 5 faza:

- *žvakanje hrane*
- *natapanje pljuvačkom*
- *punjenje i motorika predželudaca*
- *preživanje*
- *fermentativna rezgradnja*
- *varenje u sirištu*

Žvakanje hrane

Žvakanje hrane (lat. masticatio) predstavlja mehaničko sitnjenje hrane u usnoj duplji. Cilj žvakanja je da primarno usitni hranu, pomeša je sa pljuvačkom i stvori zalogaj (bolus) koji životinja može da proguta. Kompletno žvakanje hrane kod preživara završava se kasnije, kroz proces preživanja. U procesu žvakanja hrane učestvuju sinhronizovani pokreti usana, gornje i donje vilice, zubi, mišići obraza, jezika i jezične kosti. Preživari nisu dobri žvakači zbog specifične građe gornje i donje vilice, a pored toga u gornjoj vilici nemaju sekutiće. Žvakanje i sitnjenje hrane se vrši pomoću kutnjaka i bočnih pokreta donje vilice. Hrana je samo delimično usitnjena a kompletno žvakanje završava se kasnije, kroz proces preživanja.

Lučenje pljuvačke

Lučenje pljuvačke je izuzetno važno za varenje hrane kod preživara. Njime se pomaže žvakanje i gutanje hrane i obezbeđuju soli kalijuma i natrijuma koje imaju puferno dejstvo u buragu, da bi neutralizovali kiseline koje nastaju u procesu fermentacije. Pred toga, pljuvačkom se obezbeđuju hranljive materije (urea, fosfor, magnezijum i hlor) potrebne mikroorganizmima buraga, kao i glikoproteid mucin koji deluje protiv stvaranja pene i time sprečava nadun.

Nepotpuno sažvakana hrana, dobro natopljena pljuvačkom gutanjem se potiskuje u jednjak a odatle u burag i kapuru. Tu se podvrgava uglavnom mehaničkoj a delimično i hemijskoj obradi. Pokreti buraga i kapure su međusobno čvrsto povezani i čine funkcionalnu celinu u pogledu fizičkih i hemijskih procesa koji se odigravaju u njima.

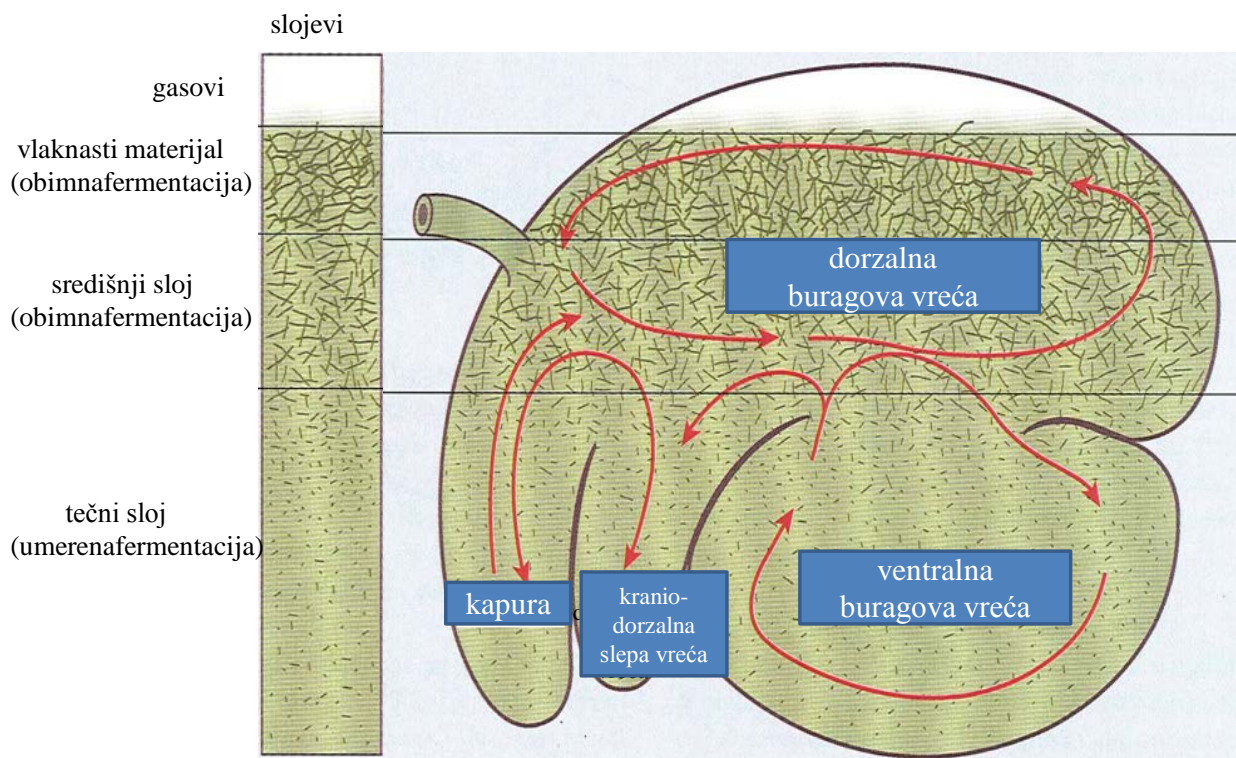
Punjenje i motorika predželudaca

Veličina, oblik, čvrstoća i svarljivost partikula hrane, određuju vreme zadržavanja hranljivog sadržaja i trajanje fermentacije u kapuri i buragu, pre nego što pređe u listavac. Žvakanje hrane i preživanje je važno za formiranje sitnih partikula biljnog materijala koji podleže mikrobijalnom razlaganju. Seno, silaža i druga vlaknasta hraniva se temeljno sitne tek nakon ponovnog žvakanja u procesu preživanja.

Progutani zalogaj prvo dospeva u dorzalnu buragovu vreću, potiskivan kontrakcijama mišićnog zida kapure. Lakše čestice prelaze u ventralnu vreću a teže se određeno vreme zadržavaju u predvorju buraga i kapuri. U buragu se lakše čestice prvo raspoređuju u gornjem sloju i naležu na donji tečni sadržaj. Mešanjem sadržaja i preživanjem čestice se natapaju tečnim sadržajem i talože u ventralnu vreću iz koje odlaze u kapuru.

Ciklus kontrakcije predželudaca počinje na kapuri a nastavlja se kontrakcijama buraga. Kontrakcija kapure odvija se u dve faze; u prvoj, kapura se delimično skuplja, zatim opušta, a odmah zatim nastaje drugi kontrakcioni talas, veoma jak, prilikom koga lumen kapure gotovo potpuno iščezava. Dvofazna kontrakcija kapure rezultira potiskivanjem tečnog sadržaja u burag. Taj talas tečnosti odnosi i potiskuje u burag i novoprispelu hranu. Tečnost kapure natapa suv sadržaj buraga i pospešuje razvoj mikroorganizama. Pre završetka druge kontrakcije kapure, kontrahuje se mišićni rub buraga i sprečava povratak hrane u kapuru.

Na kontrakciju kapure nadovezuju se kontrakcije buraga. Prvo se kontrahuje dorzalna buragova vreća i njen sadržaj se potiskuje u ventralnu vreću, zatim se relaksira dorzalna a kontrahuje ventralna vreća koja potiskuje hranu nazad u dorzalnu buragovu vreću i kapuru. Ovaj kompleks kontrakcija usmeren unazad naziva se *primarna kontrakcija buraga*. Posle toga sledi samostalna kontrakcija buraga kojoj ne prethodi kontrakcija kapure. To je *sekundarna kontrakcija buraga* ili kontrakcioni talas usmeren unapred. To znači da se na jednu dvofaznu kontrakciju kapure nadovezuju dve kontrakcije buraga.



Slika 7.13 Slojevito slaganje hrane u buragu goveda prilikom ishrane sa visokim sadržajem sena. Dvofazna kontrakcija kapure potiskuje tečni sadržaj u buragovu dorzalnu vreću i jednim delom u dorzalnu slepu vreću. Za vreme prve kontrakcije kapure kontrahuje se rumino- retikularni nabor, a za vreme druge kontrakcije prednja buragova gredica. Istovremenom kontrakcijom uzdužnih mišićnih gredica buraga, skuplja se dorzalna vreća i sadržaj prelazi u ventralnu vreću. Zatim se kontrahuje ventralna vreća (dorzalna je opuštena) i potiskuje hranu nazad u kranijalne delove dorzalne buragove vreće.

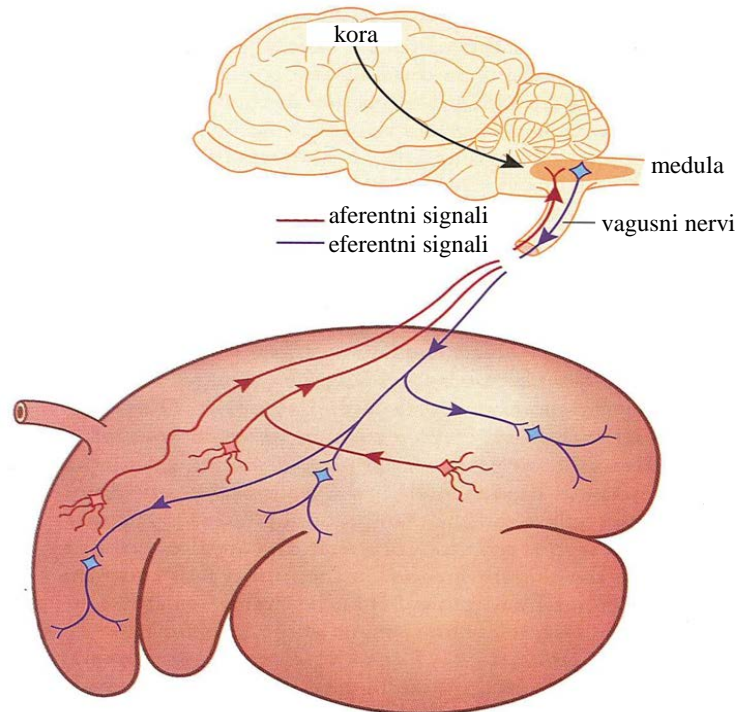
Pravilna i sinhronizovana motorika kapure i buraga pomaže u mešanju hrane, regurgitaciji i prebacivanju hrane u listavac. U buragu se odvija intenzivna fermentacija hranljivih materija hrane pod uticajem enzima koje stvaraju mikroorganizmi. Zbog toga je zadržavanje i mešanje sadržaja u kapuri i buragu važno za što bolju mikrobiološku razgradnju iza koje dolazi do obilne resorpcije.

Proces fermentacije kontinuirano traje tokom celog dana, međutim, paralelno se odvija i proces odliva sadržaja iz buraga i kapure kroz listavac do sirišta. Kada se sva hrana dovoljno isitni i razloži delovanjem fermentata mikroflore, ona prelazi u listavac. Prelaz sadržaja iz kapure u listavac se odigrava za vreme druge kontrakcije kapure. Tada je pritisak u kapuri veći nego u listavcu, sfinkter listavca se nalazi u stanju opuštenosti i deo tečnog odnosno fino isitnjenog sadržaja biva usisan u listavac. Nakon toga zatvara se retikulo-omazalni sfinkter.

Motorika listavca obuhvata dve uzastopne kontrakcije koje se vremenski podudaraju sa prvom i drugom kontrakcijom dorzalne vreće buraga. Čim se listavac ispunjen tečnim sadržajem sfinkter se zatvara i dolazi do prve, snažne kontrakcije. Tečni sadržaj se potiskuje između listova omazusa gde se usitnjavaju grublje čestice hrane pomoću brojnih papila koje strše iz listova. U drugoj fazi motorike listavca kontrakcije su polagane ali snažne i nepravilne. Istovremeno se otvara ulaz u sirište i sadržaj otiče direktno u njega.

Prolaz hrane kroz predželuce povećan je za vreme hranjenja kada se broj kontrakcija kapure povećava, dok se trajanje kontrakcija listavca smanjuje, što pospešuje pasazu sadržaja.

Nervni regulacioni centar motorike predželudaca nalazi se u zidu kapure i prednjoj buragovoj gredici. Motilitet predželudaca je najvećim delom regulisan dugim refleksima. Senzorne ćelije u zidu predželudaca šalju informacije u centralni nervni sistem putem vagusnih nerava. Signali se prenose iz CNS preko vagusnih nerava do glatke muskulature predželudaca. Kratki refleksi u zidu predželudaca takođe učestvuju u regulaciji motiliteta.



Slika 7.14 Shematski prikaz regulacije motiliteta predželudaca. Senzorne informacije iz predželudaca se prenose do nervnih ćelija kore velikog mozga. Dorzalna grana vagusa inervira burag i jednim delom kapuru i sirište. Ventralna grana vagusa inervira kapuru, listavac i sirište.

Preživanje (ruminatio)

Digestivni trakt preživara prilagođen je za obavljanje specifične funkcije u procesu varenja voluminozne, vlaknaste biljne hrane. Sposobnost vraćanja sadržaja buraga u usnu duplju na ponovno žvakanje, jedinstvena je karakteristika svojstvena jedino preživarima. Celokupan fiziološki proces se naziva *preživanje*, a vraćanje sadržaja retikulo-rumena u usnu duplju se naziva *rejekcija* ili *regurgitacija*. Preživanje je složen refleksni čin, izazvan dejstvom nekoliko simultanih refleksa koji nastaju kada grube i čvrste partikule hrane stimulišu nervne završetke u području jednjaka. U kapuri i buragu hrana se zadržava, podvrgava mešanju, maceraciji i fermentaciji, čekajući na drugu fazu obrade. Proces ponovne obrade hrane počinje pola časa do 45 minuta posle uzimanja hrane.

Nakon završetka hranjenja, kada se životinje zasite, počinje proces ponovne obrade hrane koji se odvija u četiri faze:

- *rejekcija (regurgitacija)*
- *remastikacija*

- *reinsalvacija*
- *redegluticija*

Rejkcija (regurgitacija) je dvofazni proces u kome se sadržaj retikulo-rumena vraća u usnu duplju. Počinje obilnim lučenjem i gutanjem pljuvačke, koja nakvasi unutrašnjost jednjaka. *Fazi usisavanja* prethodi jedna ekstra kontrakcija kapure, nezavisna od dvofazne kontrakcije prilikom uzimanja hrane. Kontrakcijom kapure hrana se nakuplja u predeo kardije. Grube i čvrste partikule hrane koje plivaju u gornjim slojevima buraga zajedno sa tečnim sadržajem selektivno se vraćaju u usnu duplju gde dolazi do odvajanja i gutanja tečnog i ponovnog žvakanja čvrstog dela sadržaja. Ulazak hrane u jednjak omogućen je jednim dubokim inspirijumom (grudni koš se širi, dijafragma pomera kaudalno), pri zatvorenom glotisu (grkljan). Ovaj čin prouzrokuje pad pritiska u grudnom košu (intratorakalni pritisak) plućima (intrapulmonalni pritisak) i jednjaku (intraezofagealni pritisak). Usled toga, grudni deo jednjaka se širi, otvor kardije se refleksno otvara i zbog razlike u pritiscima (u jednjaku negativan, u retikulo-rumenu pozitivan), izvesna količina sadržaja buraga usisava se u jednjak.

Nakon toga nastaje *faza istiskivanja*, koja se sastoji od pokreta izdisaja, opet pri zatvorenom glotisu. Tim pokretom snižava se negativni pritisak u grudnom košu, usled čega se hrana iz jednjaka potiskuje prema usnoj duplji a tečni deo sadržaja se vraća ka želucu. Potiskivanje hrane potpomažu i antiperistaltičke kontrakcije muskulature zida jednjaka.

Remastikacija (ponovno žvakanje) i **reinsalvacija** (ponovno natapanje pljuvačkom) se odvijaju istovremeno. Čvrsti deo hrane podleže temeljnom žvakanju a tečni deo životinje odmah gutaju, malim gutljajima za vreme prvih pokreta žvakanja. Trajanje remastikacije zavisi od zastupljenosti vlakana u obroku i obima konzumiranja hrane i prosečno traje oko 40 sekundi, pre nego što zalogaj biva progutan.

Redegluticija je faza ponovnog gutanja nakon završenog preživanja. Posle ponovnog gutanja, dobro sažvakani zalogaj odlazi u burag i kapuru gde se meša sa ostalim sadržajem. Na taj način sadržaj buraga biva i nekoliko puta sažvakan. Hrana prelazi u sirište tako što fino usitnjeni sadržaj dolazi u listavac, dospeva među listaste nabore gde se još više usitni a odatle odlazi u sirište.

Važno je istaći da se progutani zalogaj (posle remastikacije i redegluticije) ne vraća ponovo u usta zbog svoje veće specifične težine i dopunske kontrakcije kapure, koja prethodi sledećoj regurgitaciji. Preživanjem se smanjuje veličina čestica hrane i stvara povoljna sredina za bakterijsku fermentaciju.

Preživari provedu oko trećine svog životnog veka u preživanju. Ukupno vreme provedeno u preživanju u toku dana zavisi uglavnom od vrste hraniva (kabasta hraniva ili koncentрати), u proseku iznosi oko 7 časova i za to vreme goveda prežvaću 40 do 60 kg sadržaja buraga. Periodi preživanja su obično ravnomerno raspoređeni i njihov broj se kreće od 6 do 10 u toku 24 časa. Prosečno trajanje jednog ciklusa preživanja (rejkcija, remastikacija, reinsalvacija, redegluticija) traje oko 1 minut, sa pauzom od 3 do 4 sekunde između svakog ciklusa. Posle završenog ciklusa preživanja životinje ponovno konzumiraju hranu nakon 15 do 20 minuta.

Podrigivanje (eructatio, ructus)

U fermentativnim procesima mikroorganizmi buraga razlažu hranljive materije u predželucima, što dovodi do stvaranja velike količine gasova (ugljen-dioksid, metan, azot, amonijak, vodonik). Najviše gasova nastaje u toku prva 4 časa nakon hranjenja. Visokoproduktivne mlečne krave oslobađaju 2000-4000 litara gasova nastalih u retikulo-rumenu tokom 24 časa.

Gasovi iz buraga uklanjaju se putem *podrigivanja* a delimično i resorpcijom u krv. Podrigivanje je složen refleksni akt u kome učestvuju kapura i burag svojim kontrakcijama, sfinkter kardije i jednjak. Eruktacija nastaje u fazi sekundarne kontrakcije u kaudalnoj slepoj vreći koja se pomera kranijalno i potiskuje gasove prema kranijalnim delovima retikulo-rumena. Nakupljanje gasova u buragu dovodi do porasta pritiska, nadraženi receptori prouzrokuju kontrakciju dorzalne buragove vreće, čime se gasovi potiskuju u pravcu kardije. Porast pritiska izaziva otvaranje sfinktera jednjaka i gasovi kroz jednjak i ždrelo izlaze napolje. Jedan deo gasova izlazi kroz nos i usta ali veliki deo ulazi u dušnik i pluća pre nego što izdisajem biva izbačen u spoljašnju sredinu. Ako su u gasovima prisutne supstance intenzivnog mirisa, mogu se apsorbovati iz plućnih alveola u krv i promeniti miris mleka.

Količina stvorenih gasova zavisi od intenziteta mikrobiološke fermentacije u buragu. Količina gasova koji se ruktusom mogu odstraniti prilično je velika. U vreme najintenzivnijeg varenja govedo podrigne 1 do 2 puta u minuti, a svaki put se isprazni 0,5 do 1,7 litara gasa.

Izostajanje ruktusa usled začepjenja jednjaka, prepunjenosti i penušanja sadržaja buraga, poremećaja inervacije predželudaca dovodi do stanja koje se naziva *nadun* ili *timpanija*. Pri nastanku naduna glavni problem predstavlja nemogućnost izbacivanja gasova, a ne njihovo povećano stvaranje. U akutnom obliku nadun se javlja obično u proleće, prilikom naglog prelaska na pašu sa mladom lucerkom ili detelinom.

Mikroflora i mikrofauna predželudaca

U predželucima pored sitnjenja i natapanja hrane tečnošću, dolazi i do hemijskih promena hrane. S obzirom da predželuci nemaju žlezde pa ne luče sokove za varenje, a pljuvačka ne sadrži enzime, to se hemijski procesi razlaganja hranljivih materija odvijaju aktivnim dejstvom mikroorganizama.

Kapura i burag se mogu posmatrati kao jedan ekosistem u kome određene populacije mikroorganizama poreklom iz hrane, vode i zemljišta imaju povoljne uslove za rast i razmnožavanje. Preživari se rađaju sa sterilnim digestivnim traktom. Mikroorganizmi odgovorni za fermentativne procese u predželucima moraju se uneti iz spoljne sredine. Uspostavljanje bakterijske flore počinje od prvog dana života, kontaktom između majki i mladunčadi. Izolovanje mladih jedinki od odraslih prolongira uspostavljanje potrebne mikroflore u buragu, dok stvaranje mikrofaune može u potpunosti izostati.

Burag predstavlja prirodno mesto prebivanja i sredinu koja pogoduje životu i rastu velikog broja raznih vrsta mikroorganizama. U njemu se odvija veoma burna fermentacija hranljivih materija pod uticajem enzima koje stvaraju mikroorganizmi.

Burag obezbeđuje optimalne uslove za život populacije mikroorganizama i aktivnost enzima kojima oni vare hranu:

- optimalna temperatura od 38 do 40°C
- konstantan pH sadržaja između 5,5 i 7,0
- stalno pridolaženje hrane i vode (udeo vode oko 50%)
- anaerobna sredina
- velika količina bazne pljuvačke (pH između 7 i 9), kod goveda 150 do 170 l dnevno
- dinamička ravnoteža vodonikovih jona između hranljivog sadržaja i krvi
- resorpcija produkata bakterijske fermentacije
- kontinuirano mešanje i prelazak sadržaja u kaudalne partije digestivnog trakta

Preživari se razlikuju od monogastričnih životinja time što se hrana uneta u burag podvrgava bakterijskoj fermentaciji. Proces fermentacije kontinuirano teče tokom celog dana, međutim, paralelno se odvija i proces odliva sadržaja iz buraga i kapure kroz listavac u sirište. Dalji procesi varenja hrane slični su kao kod životinja sa jednokomornim želucem.

Bakterije sadrže enzime koji razlažu ugljene hidrate, prvenstveno celulozu, škrob i neke šećere. Dejstvu mikroorganizama podležu proteini, organske kiseline i neke druge komponente hrane. Konačni proizvodi bakterijske fermentacije su niže masne kiseline, ugljen-dioksid, metan, amonijak.

Važno je istaći da mikroorganizmi buraga imaju trojaku ulogu:

- razlaganje ugljenih hidrata i njihovo prevođenje u oblik iskoristiv u organizmu
- sinteza proteina, odnosno aminokiselina
- sinteza vitamina

Mikroorganizmi buraga

Mikroorganizmi buraga formiraju jedan raznovrstan simbiotski sistem, veoma važan u ishrani preživara. U buragu se nalaze tri najvažnije populacije mikroorganizama: *bakterije*, *protozoe* i *gljivice*. Bakterije i gljivice čine mikrofloru, a protozoe mikrofaunu buraga. Mikroorganizmi u predželucima svojim enzimima vare teško svarljive sastojke biljne hrane, a u sirištu i crevima postaju izvor hranljivih materija. Jedna grupa mikroorganizama fermentiše hranljive materije hrane a druga produkte njihove fermentacije. Sa druge strane, hranljive materije služe mikroorganizmima za rast, ćelijsku deobu i kretanje. Proces varenja utoliko su intenzivniji ukoliko je razvijenija njihova mikroflora i mikrofauna. Broj i populacija mikroorganizama zavise od vrste hrane, sastava pojedinih obroka i uzrasta životinje.

Tabela 7.1 Karakteristike najvažnijih populacija mikroorganizama predželudaca.

	životni vek	broj/ml	masa (g/l supstrata)	% mikrobijalne mase
Bakterije		$1 \cdot 10^{10}$	15-27	50-90
amilolitičke	20-30 min			
celulolitičke	18 h			
Protozoe	6-36 h	$4 \cdot 10^5$	3-15	10-50
Gljivice	24 h	$1 \cdot 10^4$	1-3	5-10

Bakterije buraga

Bakterije buraga su anaerobne ili fakultativno anaerobne, brzo smanjuju male rezerve kiseonika i na taj način stvaraju anaerobnu sredinu. Većinom pripadaju grupi *mikrokoka* i ima ih više stotina vrsta. Njihov broj u jednom mililitru tečnog sadržaja buraga se kreće od 10 do 100 milijardi.

Razlikujemo *celulolitičke* bakterije koje razlažu celulozu, *amilolitičke* koje razlažu škrob, *proteolitičke* koje razlažu proteine i *metanogene* bakterije koje uklanjaju CO₂.

Celulolitičke bakterije sadrže enzime kojima razlažu celulozu preko glukoze do nižih masnih kiselina – sirćetne, propionske, buterne, mlečne i valerijanske. U procesu razlaganja celuloze nastaju znatne količine gasova - ugljen-dioksid, metan, amonijak. Najjača aktivnost celulolitičkih bakterija je u ventralnoj vreći buraga (oko 60%). Najaktivnije celulolitičke bakterije su *Ruminococcus flavefaciens*, *Ruminococcus albus*, *Bacteroides succinogenes*, *Butyrivibrio fibrisolvens*.

Od amilolitičkih bakterija koje dobro razlažu skrob najaktivnije su *Bacteroides amylophilus*, *Streptococcus bovis*, *Bacteroides ruminicola*.

Proteolitičke bakterije (enzimi proteaze i peptidaze) hidrolizuju proteine hraniva na peptide i aminokiseline. Jedan deo nastalih aminokiselina se koristi u mikrobijalnoj sintezi, a drugi deo se pod dejstvom bakterijskih dezaminaza razlaže do amonijaka i organskih kiselina. Mikroorganizmi koriste amonijak za sintezu sopstvenih aminokiselina. Proteolitičke bakterije su veoma korisne za preživare jer stimulišu rast mikroorganizama koji razgrađuju ugljene hidrate.

Metanogene bakterije (*Methanobrevibacter ruminantium*) kontrolišu proces fermentacije i omogućavaju ostalim bakterijama povoljnu fermentativnu aktivnost. Gasovi buraga sadrže između 30 i 40% metana. Specijalizovane metanogene bakterije redukuju CO₂ i odgovorne su za produkciju metana.

Protozoe buraga

Pored bakterija u buragu se nalazi gusta populacija protozoa, većinom infuzorija. Infuzorije buraga predstavljaju specijalne vrste i mogu da žive samo u buragu. Većina protozoa koje se nalaze u buragu pripadaju klasi *ciliata* iz reda *oligotriha* i *holotriha*.

Od bakterija se razlikuju po više osobina: aktivno se kreću, stvaraju energetske rezerve, zavise od bakterija kojima se hrane i ne mogu da sintetišu aminokiseline. Iako ih brojčano ima znatno manje od bakterija (1 milion na 1 ml. sadržaja), čine oko 50% ukupne mikrobiološke mase zbog svoje veličine. Od svojstava hrane zavisi broj i vrste infuzorija. Pri ishrani bogatoj proteinima i ugljenim hidratima njihov broj se povećava, a smanjuje konzumiranjem grube hrane siromašnog hranljivog sadržaja. Takođe i mineralne materije imaju znatni uticaj jer pljuvačka preživara bogata fosfatima pospešuje njihov rast.

Za procese varenja u predželucima prisustvo protozoa nije neophodno. Njihova uloga se ogleda u pretvaranju biljnih proteina u životinjske, koji imaju veću iskoristljivost i biološku vrednost. Funkcija im je i u pretvaranju šećera i biljnog skroba u glikogen koji skladište u svojim ćelijama, čineći ih nedostupnim bakterijskom razlaganju.

Skrob je važan supstrat u ishrani buražnih protozoa. Naime, one inkorporiraju skrobna zrnca, fermentativno ih razgrađuju i potom deponuju u obliku glikogena. Sposobnost razgradnje skroba naročito je svojstvena protozoama iz reda *oligotriha*.

Protozoe iz reda *holotriha* svoje ugljeno-hidratne potrebe zadovoljavaju najvećim delom resorpcijom šećera iz supstrata. Pri ishrani bogatoj rastvorljivim šećerima, razlažu glukozu, fruktozu i njihove hidrolizovane prekursore, stvarajući na taj način sirćetnu, buternu i mlečnu kiselinu, ugljen-dioksid, vodonik i amilopektin.

Gljivice buraga

Gljivice čine do 8% biomase tečnog sadržaja buraga. Uloga gljivica u buražnoj mikroflori je u sintezi aminokiselina iz niskomolekularnih, često toksičnih jedinjenja azota. Njihov nedostatak dovodi do poremećaja i zadržavanja toksičnih materija. Učestvuju u stvaranju anaerobnih uslova potrebnih za aktivnost celulolitičkih bakterija. Smanjena populacija gljivica u predželucima dovodi do usporavanja bakterijske razgradnje celuloze. Zapažen je porast broja gljivica u buražnoj mikroflori kada se životinje hrane pretežno grubim kabastim hranivima. Takođe, gljivice kao i bakterije sintetišu vitamine.

Metabolizam hranljivih materija u buragu

Karakteristika varenja u preživara je u tome što značajan deo hranljivih materija podleže razgradnji delovanjem enzima koje stvaraju mikroorganizmi buraga. Kvalitetna ishrana i dobro izbalansiran obrok, imaju odlučujući uticaj na odnos brzine razlaganja hrane i brzine prolaska sadržaja kroz burag. Mikroorganizmi moraju da razlože hranljive materije i i umnože svoju populaciju pre nego što hrana napusti burag. Predželuci i creva sadrže efikasne mehanizme kojima apsorbuju produkte fermentacije. Negde oko 10% energije se gubi u procesu fermentacije, najviše u obliku metana, gasa koji nastaje pri bakterijskom razlaganju.

Mikroorganizmi buraga prerađuju oko 75% energije i oko 60% proteina pre nego što hrana dospe u sirište. Energiju u buragu oslobađaju bakterije koje stvaraju enzime za razlaganje ugljenih hidrata do prostijih šećera, koji se dalje koriste za stvaranje isparljivih masnih kiselina.

Da bi se ovi fiziološki procesi mogli odvijati potrebni su optimalni i konstantni uslovi:

- često nadopunjavanje buraga hranom, koja deluje kao supstrat za fermentativne procese
- snabdevanje dovoljnim količinama vode
- optimalna pH vrednost sekrecijom pljuvačke
- optimalni odnos između koncentracije supstrata i enzima
- održavanje optimalne temperature

Metabolizam ugljenih hidrata u buragu

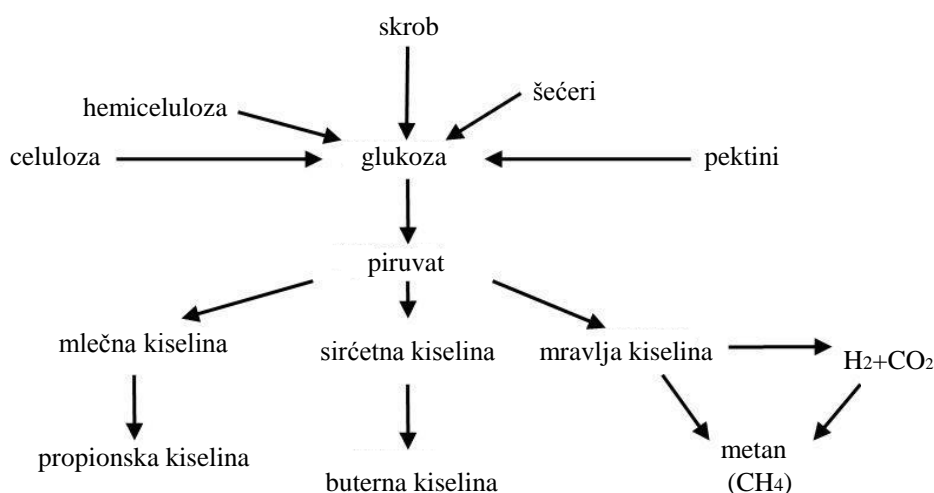
Ugljeni hidrati su osnovni izvor energije u obrocima preživara. Razlikujemo tri osnovne grupe ugljenih hidrata: *strukturni* ili *vlaknasti* (celuloza i hemiceluloza), *rezervni* ili *nestrukturni* (skrob) i *jednostavni šećeri* (glukoza, fruktoza). Oni čine između 50 i 80 procenata suve materije biljnih hraniva. Svi ugljeni hidrati dospeli u predželuce bivaju izloženi dejstvu raznih mikroorganizama i protozoa.

Celuloza i *hemiceluloza* su polisaharidi koji zajedno sa ligninom daju čvrstoću biljci. Buražna mikroflora razgrađuje oko 30 do 50% celuloze i hemiceluloze. Razlaganje celuloze i njihovo prevođenje u usvojiv oblik obezbeđuju mikroorganizmi putem specifičnih enzima.

Kada hranivo dospe u burag, mikroorganizmi se spajaju sa celuloznom supstratom, izlučuju enzim *celulazu*, koji razlaže celulozu na disaharid *celobiozu*, koja se pod uticajem enzima *celobiaz* hidrolitički razlaže na *glukoza*. U poslednjem stadijumu glukoza se razlaže do *nižih masnih kiselina* (NMK) koje se resorbuju u buragu. Pri tom nastaju *sirćetna* (oko 70%), *propionska* (oko 20%) i *buterna* (oko 10%) kiselina.

Kontinuirana resorpcija nižih masnih kiselina (NMK), odnosno njihovo uklanjanje iz buraga, od izuzetnog je značaja za održavanje konstantnosti populacije mikroorganizama i odstranjivanje produkata razlaganja. Takođe, resorpcijom nakupljenih kiselina omogućava se održavanje konstantne pH vrednosti i očuvanje flore i faune predželudaca.

Skrob je najrasprostranjeniji rezervni ugljeni hidrat. Ukoliko u obroku nije zastupljena previše velika količina skroba, on se gotovo u celosti razlaže u buragu. Smatra se da 60 pa čak i do 100% skroba biva razloženo, što zavisi od brzine prolaska hrane kroz digestivni trakt. Hidrolizom skroba pod dejstvom bakterijskih enzima nastaju *maltoza* i *glukoza*.



Slika 7.15 Bakterijsko razlaganje ugljenih hidrata u buragu.

Enzimi *alfa* i *beta amilaza* razlažu skrob do maltoze, a enzim *maltaza* razlaže maltozu do glukoze. Skrob koji se ne razgradi u buragu, biva svaren u tankom crevu, pri čemu se stvorena glukoza resorbuje.

Jednostavni šećeri (glukoza i fruktoza) su produkti fotosinteze biljaka. Oni se nalaze u sastavu biljne ćelije i predstavljaju komponente složenijih ugljenih hidrata. U procesu bakterijskog razlaganja nastali disaharidi (maltoza, laktoza, saharoza, celobioza), razlažu se do monosaharida. Šećeri su rastvorljivi u vodi, lako se razlažu i njihova fermentacija u buragu je potpuna.

Metabolizam proteina u buragu

U buragu preživara istovremeno se odvija proces *razgradnje proteina* hrane pod uticajem proteolitičkih bakterija, i sa aspekta fiziologije ishrane preživara mnogo važniji proces *sinteze bakterijskih proteina*. Mikroorganizmi buraga iskorišćavaju azot iz proteina, aminokiselina, amonijaka, nitrata i ureje.

Anaerobna razgradnja proteina u buragu odvija se u dve faze:

- hidrolitička razgradnja proteina dejstvom bakterijskih proteaza na niže molekularne materije - peptide i aminokiseline
- dekarboksilacija i deaminacija aminokiselina dejstvom bakterijskih dezaminaza na masne kiseline, ugljen dioksid (CO₂) i amonijak (NH₃)

Druga važna reakcija koja se odigrava u buragu je hidroliza uree i odvajanje amonijaka. Razlaganje uree do amonijaka i ugljen dioksida, odvija se pod dejstvom enzima *ureaze* bakterije *Lactobacillus bifidus*, koja se nalazi i u nekim biljkama (soja). Urea ima veliki ekonomski značaj u ishrani preživara jer u celini može zameniti proteine u obroku, pod uslovom da hrana sadrži dovoljne količine svarljivih ugljenih hidrata i mineralnih soli.

Količina stvorenog amonijaka zavisi od vrste proteina i ugljenih hidrata dospelih u burag. Rastvorljivi proteini daju veći procenat amonijaka koji se u buragu lako i brzo resorbuje u vensku krv difuzijom, putem vene porte dolazi u jetru i prevodi u ureu. Jedan deo amonijaka koriste bakterije za sintezu sopstvenih aminokiselina.

Bakterije u buragu sintetišu veliku količinu proteina. Preduslov za razmnožavanje bakterija je pre svega sinteza proteina. Ovaj proces je veoma značajan, pošto organizam preživara svoje aminokiselinske potrebe u najvećoj meri podmiruje sintetisanim bakterijskim aminokiselinama.

Bakterijska flora neprestano sintetiše vlastite aminokiseline upotrebljavajući azot iz amonijaka (oslobođen razgradnjom belančevina), iz uree i keto kiselina nastalih bakterijskom fermentacijom glukoze. Prelaskom bakterija iz predželudaca u sirište dolazi do njihove razgradnje enzimima digestivnog trakta, pa prema tome, predstavljaju važan izvor proteina za preživare.

Metabolizam lipida u buragu

Biljna hraniva siromašna mastima, čine najveći deo obroka u ishrani preživara. Sadržaj masnih materija u biljnoj masi je mali i iznosi između 1 i 4 procenta. Zbog toga su mikroorganizmi buraga osetljivi na povećanje masti u obroku. Biljne masti se menjaju pod dejstvom enzima buražne mikroflore, pretvarajući nezasićene više masne kiseline u zasićene masne kiseline, procesom hidrogenizacije. Hidrogenizacija sa jedne strane obezbeđuje potrebe organizma, a sa druge, pokazuje negativno dejstvo na sastav mlečne masti.

Sastav lipida koje životinje usvajaju znatno se razlikuje od onih koji su zastupljeni u hranivima. Mikroorganizmi buraga sa jedne strane imaju izraženu lipolitičku sposobnost, a sa druge strane sintetišu velike količine viših masnih kiselina. Hidrolizom triglicerida i fosfolipida oslobađa se glicerol i galaktoza, koji se brzo fermentišu do nižih masnih kiselina, pretežno u propionsku, a pored nje u neznatnim količinama nastaju mlečna i ćilibarna kiselina.

Sinteza vitamina

Mikroorganizmi buraga imaju sposobnost da sintetišu vitamine, i time postaju nezavisni od njihovog unošenja hranom. Svi faktori koji povoljno deluju na rast mikroorganizama buraga, deluju povoljno i na sintezu vitamina.

Vitamin K je liposolubilni vitamin, sintetiše se u buragu, ima važnu ulogu u obrazovanju protrombina i zgrušavanju krvi.

Vitamin B1 (tiamin, aneurin) sintetise se u buragu, povoljno deluje na rast mikroflore i indirektno utiče na sintezu ostalih vitamina B grupe, sem nikotinske kiseline.

Vitamin B2 (riboflavin, laktoflavin) sintetise bakterijska flora buraga u količini i do 100 puta većoj nego u unetoj hrani.

Biotin (H vitamin) sintetise bakterije buraga kao svoj esencijalni sastojak.

Nikotin-amid (nikotinska kiselina, PP faktor) nalazi se u sadržaju buraga u koncentraciji 3 do 4 puta većoj nego u unetoj hrani.

Vitamin B6 (piridoksin) nalazi se u sadržaju buraga i kravljem mleku u oko 5 puta većoj koncentraciji nego što ga je bilo u hrani.

Pantotenska kiselina se takođe sintetise u buragu, jer je njena koncentracija 20 do 30 puta veća u buragu, a 2 do 3 puta veća u kravljem mleku, u odnosu na količine unete hranom.

Vitamin B12 (cijanokobalamin, antiperniciozni vitamin) sintetise bakterije buraga i debelog creva, Zajedno sa folnom kiselinom ima važnu ulogu u prometu materija eritropoezi (stvaranju eritrocita)

Vitamin C (askorbinska kiselina, antiskorbutni vitamin) se ne sintetise u buragu već u samim tkivima preživara, dok se vitamin C unet hranom u buragu brzo razgrađuje dejstvom mikroorganizama.

Varenje u sirištu

Kao i kod prostog želuca, sluzokoža sirišta sadrži žlezde koje sintetise pepsinogen i hlorovodoničnu kiselinu. U mladih preživara, fundusne žlezde sirišta proizvode enzim *renin*, koji uzrokuje precipitaciju i koagulaciju mlečnog proteina *kazeina*. Koagulacijom se produžava vreme zadržavanja proteina mleka u sirištu i omogućava delovanje pepsina. Pepsin takođe učestvuje u koagulaciji mleka, ali mu je dejstvo mnogo sporije. Mleko u mladih preživara ne ulazi u predželuce, već direktno iz jednjačkog žleba odlazi u sirište.

U odraslih preživara sirište je u potpunosti razvijeno i konstantno u toku 24 časa prima sadržaj predželudaca. Za razliku od želuca nepreživara sirište je gotovo stalno ispunjeno sadržajem. U sirištu se odvijaju procesi želudačnog varenja uglavnom slični procesima u želucu nepreživara, samo što su ovde proteolitički procesi znatno slabiji, jer je dejstvo pepsina manje izraženo, a koncentracija vodonikovih jona niža nego u želucu nepreživara.

Peristaltika sirišta odgovara jednokomornom želucu nepreživara. Telo sirišta vrši mnogobrojne površinske kontrakcije, koje su prema pilorusu sve jače, pretvarajući se u snažne peristaltičke talase. Motorika sirišta zavisi i od sadržaja u duodenumu. Neke materije kao što su emulgovani lipidi ili slab rastvor hlorovodonične kiseline, deluju inhibitorno na motoriku sirišta, dok npr. hipertonična so ima nadražajno dejstvo.

Varenje u tankom crevu

Varenje u tankim crevima nepreživara je završna faza razgradnje hrane i resorpcije hranljivih materija kroz crevnu sluzokožu u krv i limfu. U procesima crevnog varenja odvija se hidrolitičko razlaganje ugljenih hidrata, proteina i lipida do sastojaka rastvorljivih u vodi i pogodnih za resorpciju. Za složeni proces varenja u tankim crevima neophodan je sok koji sintetiše i luči pankreas, žuč, proizvod ćelija jetre i crevni sok koji proizvode žlezde tankog creva. Hranljive materije se transformišu u prosta jedinjenja: ugljeni hidrati se razlažu do maltoze i glukoze; proteini, razloženi u želucu do polipeptida razlažu se u tankim crevima do aminokiselina; lipidi se razlažu na glicerol i masne kiseline.

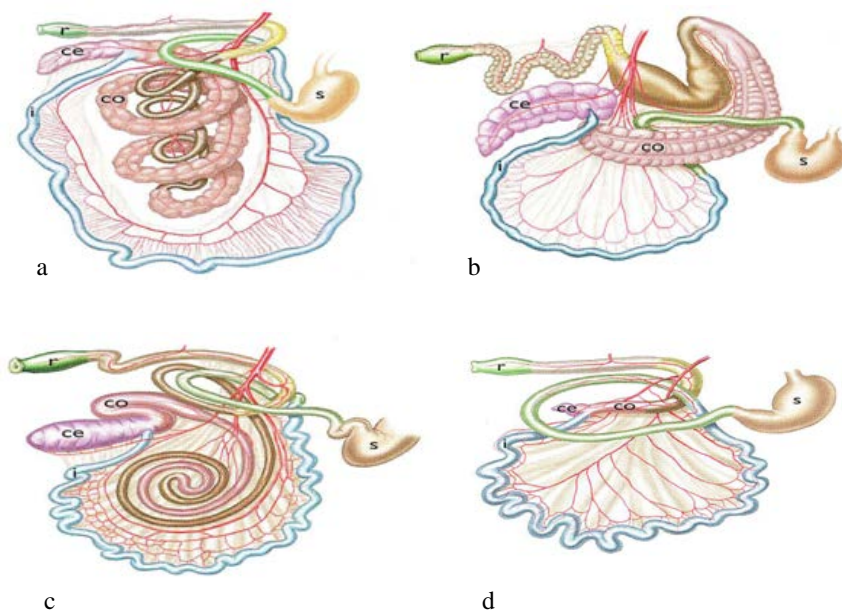
Tanka creva su deo digestivnog trakta od pilorusa do slepog creva. Sastoje se od *dvanaestopalačnog creva* (duodenum), *praznog creva* (jejunum) i *vitog creva* (ileum). Pričvršćena su duplikaturom peritoneuma (mezenterijum) za dorzalni zid trbušne duplje.

Dvanaestopalačno crevo je najkraći deo, u konja i goveda dužine oko jedan metar, pruža se od pilorusa do praznog creva. Njegov početni deo je najširi i naziva se ampula duodenuma (ampulla duodeni). Duodenum je funkcionalno povezan sa jetrom i pankreasom. U predelu ampule ulivaju se izvodni kanali pankreasa i žuči. U duodenum se preko izvodnika pankreasa (ductus pancreaticus major et minor) uliva pankreasni sok bogat enzimima koji razlažu ugljene hidrate, proteine, lipide i nukleinske kiseline. Preko žučnog izvodnika (ductus choledochus) u njega se uliva žuč, potrebna za razgradnju lipida.

Prazno crevo je najduži deo tankog creva (goveda 35 m, konji 20 m, svinje 16 m) nastavlja se na duodenum, visi na dugom mezenterijumu, pravi mnogo zavoja i neprimetno prelazi u vito crevo.

Apsorpcija hranljivih materija vrši se uglavnom u jejunumu.

Vito crevo se nastavlja na prazno crevo i utiče u početni deo debelog creva - slepo crevo. Dužina ileuma iznosi oko jedan metar, ima znatno deblji mišićni sloj od ostalog dela tankog creva.



Slika 7.16 Shematski prikaz tankih i debelih creva. **a** svinja, **b** konj, **c** govedo, **d** pas.

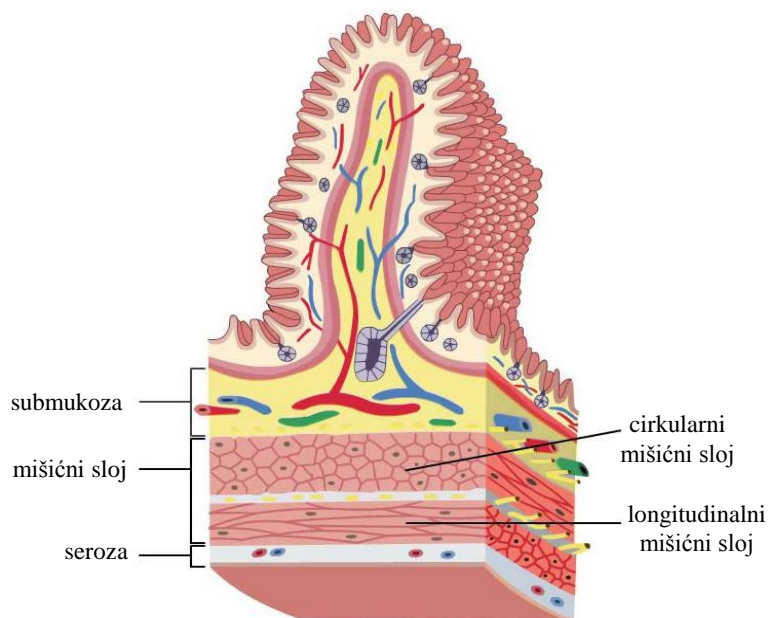
Dužina tankih creva domaćih životinja: preživari (goveda 40 m, ovce 30-40 m), svinja 15-20 m, konj 20 m, pas 4 m.

Građa tankih creva je u osnovi identična, pri čemu svaki segment ima određene histološke specifičnosti. Zid tankih creva od periferije ka lumenu, sastoji se od četiri sloja: *seroze* (tunica serosa), *mišićnog sloja* (tunica muscularis), *podsluzokože* (tunica submucosa) i *sluzokože* (tunica mucosa).

Seroza je spoljašnji omotač tankih creva. Potiče od seroze koja obavija trbušnu duplju i produžetak je peritoneuma. Delimično prekriva dvanaestopalačno a skoro u potpunosti prazno i vito crevo.

Mišićni sloj sadrži dva sloja glatkih mišića: unutrašnji – cirkularni sloj i spoljašnji – longitudinalni sloj. Između dva mišićna sloja nalazi se splet nervnih vlakana (plexus myentericus Auerbachi). Uloga mišićnog sloja je da obezbedi pokrete (motilitet) creva i time crevnog sadržaja u njima.

Podsluzokoža je građena od rastresitog vezivnog tkiva. Dobro je vaskularizovana i sadrži nervna vlakna koja formiraju submukozni nervni plexus (plexus myentericus Meissneri). Auerbach-ov i Meissner-ov plexus koordiniraju pokrete tankih creva. U submukozi duodenuma se nalaze tubulo-alveolarne *Brunerove žlezde* (glandulae intestinales Brünneri). Izvodni kanali ovih žlezda prolaze kroz mišićni list sluzokože i izlivaju sekret na dnu crevnih resica. Alkalni sekret Brunerovih žlezda u duodenumu neutrališe kiseli želudačni sadržaj iz pilorusa.



Slika 7.17 Shema preseka zida tankih creva.

Sluzokoža tankih creva je građena od epitela (lamina epithelialis mucosae), krzna (lamina propria mucosae) i mišićnog lista sluzokože (lamina muscularis mucosae). Na površini sluzokože nalaze se brojne specijalizovane ćelije i strukture, svaka sa određenom funkcijom. Generalno posmatrano, uloga pomenutih ćelija i struktura je u povećanju apsorpcione površine tankih creva.

Sluzokoža i jednim delom podsluzokoža grade *kružne nabore* (plicae circulares) visine 1,0-1,5 cm. Broj, veličina i raspored nabora najveći je u početnom delu dvanaestopalačnog creva, a gustina im

se smanjuje u praznom i vitom crevu. Uloga kružnih nabora je usporavanje pasaže crevnog sadržaja (himusa).

Sluzokoža epitela i krzna gradi *crevne resice* (villi intestinales) koje u vidu izraštaja u potpunosti prekrivaju lumen creva i daju mu somotast izgled. Visina crevnih resica je između 0,5 i 1,5 mm, prečnik oko 0,5 mm, a prosečna gustina resica iznosi 20-30 po mm². Između crevnih resica nalaze se intestinalne *Liberkinijeve žlezde* (glandulae intestinales Liberkühni), čije ćelije grade kripte. Liberkinijeve žlezde su tubularnog tipa, dužine 0,2-0,5 mm. Epitel Liberkinijevih kripta sastoji se iz nekoliko populacija ćelija: enterociti, peharaste (mucinogene) ćelije, Panetove (Paneth) ćelije, enterohromafine ćelije, M-ćelije i matične (nediferentovane) ćelije. Površina crevnih resica obložena je apsorptivnim ćelijama – enterocitima i peharastim ćelijama.

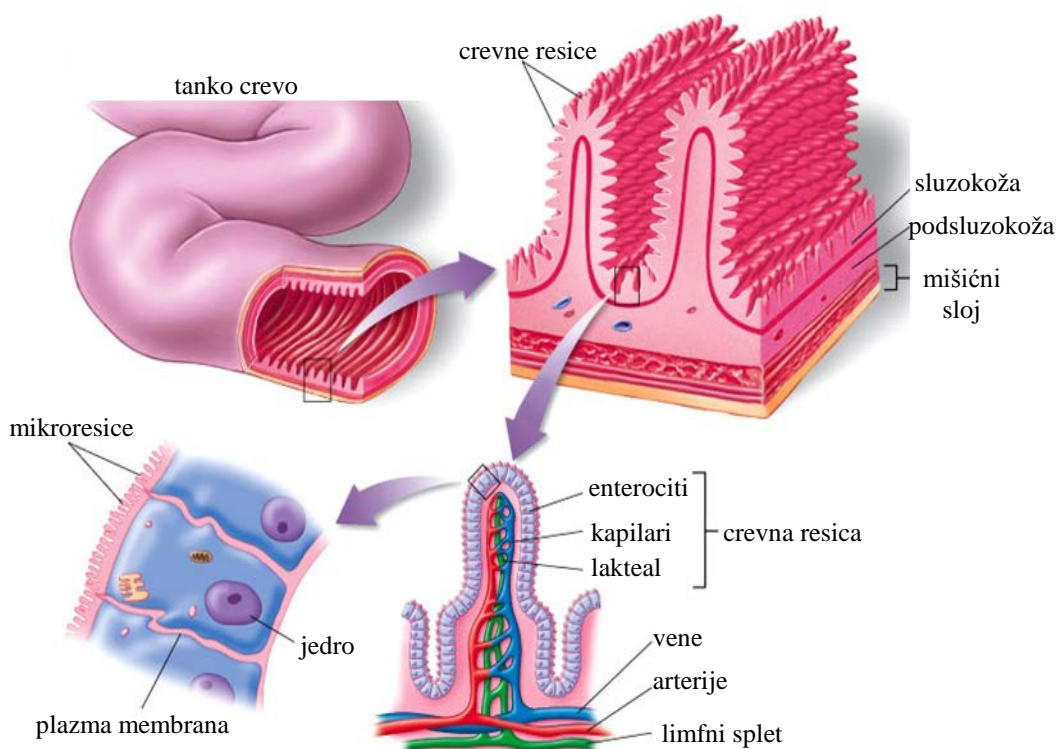
Enterociti su cilindrične ćelije, visine oko 25 µm, sadrže jedro, mitohondrije, ribosome, Goldžijev kompleks i endoplazmatski retikulum. Nastaju umnožavanjem matičnih ćelija Liberkinijevih kripta, dele se mitozom i migriraju ka vrhu crevnih resica. Životni vek enterocita je veoma kratak (2-7 dana), ljušte se i otpadaju u lumen creva i kontinuirano zamenjuju novim ćelijama. Središnji deo crevne resice sadrži krvne sudove, nerve i glatka mišićna vlakna (miocite). U sredini resice je smešten centralni limfni sud – *lakteal*. Miociti okružuju lakteal i svojim kontrakcijama prazne njegov sadržaj potiskujući limfu u laminu propriju. Enterociti su apsorptivne ali i sekretorne ćelije. Plazma membrana enterocita sadrži digestivne enzime koji hidrolizuju ugljene hidrate i proteine.

Peharaste ćelije takođe nastaju umnožavanjem matičnih ćelija Liberkinijevih kripta i migriraju sa baze kripte prema apikalnom delu crevne resice. Životni vek peharastih ćelija je od 4 do 6 dana. Sintetišu i luče sluzavi sekret – *mucin*, koji podmazuje i štiti crevni epitel od delovanja proteolitičkih enzima.

Na apikalnom delu enterocita se nalaze citoplazmatski produžeci – *mikroresice* (microvilli). Mikroresice su mikroskopske strukture, dužine 1 µm i debljine 0,1 µm. Svaki enterocit sadrži nekoliko hiljada mikroresica, čime se višestruko povećava apsorpciona površina tankih creva.

Panetove ćelije se nalaze na bazi Liberkinijevih kripta, cilindričnog su oblika i životni vek im je oko 30 dana. Citoplazma ovih ćelija sadrži dobro razvijen granulisani endoplazmatski retikulum i brojne lizosome. Panetove ćelije imaju izražen antibakterijski efekat i regulišu sastav bakterijske flore tankih creva. Lizozomi razaraju ćelijski zid bakterija, a pored toga ove ćelije imaju i fagocitnu sposobnost nekih bakterija i protozoa.

Enterohromafine ćelije imaju svojstva endokrinih ćelija i nazivaju se i enteroendokrine ćelije. Sintetišu hormonski aktivne supstance holecistokinin i sekretin koji pospešuju aktivnost pankreasa i žučne kese.



Slika 7.18 Shematski prikaz apsorptivne površine crevnih resica.

Crevni sok

Crevni sok nastaje mešavinom sekreta Brunerovih i Lieberkinijevih žlezda. Navedene žlezde luče sok pod uticajem mehaničkih, hemijskih i nervnih nadražaja. Pored ovih žlezda peharaste ćelije sintetišu i luče sluzavi sekret koji učestvuje u formiranju crevnog soka.

Crevni sok je bezbojna ili blago žuta sluzava tečnost, bazne elektrohemijske reakcije (pH 8,5-9,0 u duodenumu i 7,5-8,5 u jejunumu i ileumu). Sastav crevnog soka varira u zavisnosti od životinjske vrste, crevne regije, rasporeda crevnih žlezda i funkcionalnog stanja creva. Od neorganskih sastojaka crevnog soka najvažniji su hloridi i bikarbonati, a od organskih mucin, enterokinaza i drugi enzimi. Od enzima, crevni sok sadrži peptidaze (crevni erepsin), crevnu lipazu, crevna amilaza, crevne oligaze (saharaza, maltaza, i laktaza), nukleotidaze, fosfatidaze.

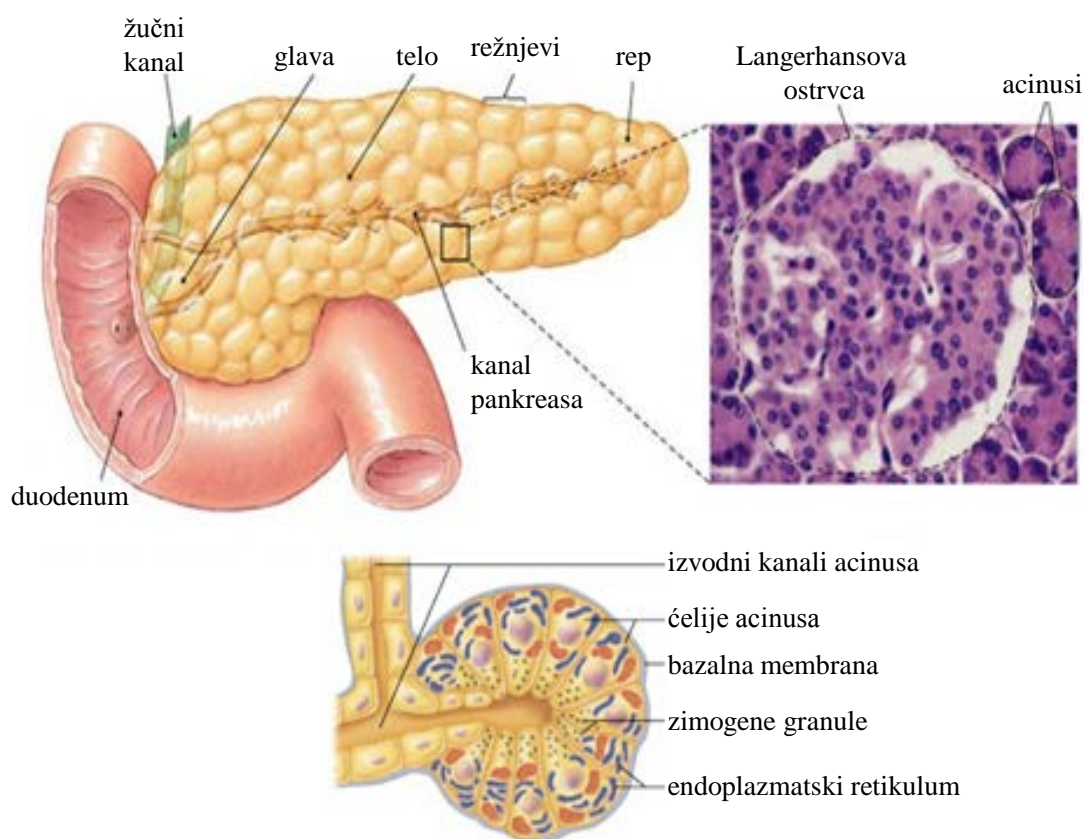
Svi enzimi crevnog soka, deluju tako što hidrolizuju sadržaj nastao dejstvom enzima želudačnog soka i pankreasa, ali ne deluju na nepromenjenu hranu, tj. onu koja nije prošla normalni put varenja.

Lučenje crevnog soka kod domaćih životinja zavisi od mehaničkih i hemijskih nadražaja crevnog sadržaja. Kod karnivora, u pojedinim vremenskim periodima tanka creva su prazna i sekret luče samo duodenalne Brunerove žlezde. Punjenjem želuca i pasažom želudačnog sadržaja u duodenum, počinje intenzivna sekrecija Lieberkinijevih žlezda i sekreta peharastih ćelija. Lučenje crevnog soka traje sve vreme varenja u tankim crevima. Kod herbivora proces lučenja crevnog soka traje kontinuirano u toku celog dana, jer je digestivni trakt stalno ispunjen hranom.

Pankreas (pancreas)

Pankreas je tubulo-alveolarna žlezda digestivnog trakta. Smešten je u trbušnoj duplji između želuca, bubrega, kaudalne šuplje vene i vene porte. Leži u mezoduodenumu i desnim režnjem dopire do duodenuma, a levo se pruža preko želuca do slezine i bubrega. Pankreas je pljosnat, duguljast organ, u preživara je u obliku četvorougaoika a u svinje i konja ima trouglast oblik. Sastoji se od *egzokrinog* i *endokrinog* dela. Egzokrini pankreas sintetiše i luči u duodenum gotovo sve enzime neophodne u procesima varenja hrane. Pored egzokrine ima i endokrinu ulogu jer se u sluzokoži i podsluzokoži sintetiše nekoliko hormona, od kojih su najvažniji *insulin* i *glukagon*.

Unutrašnja struktura pankreasa se sastoji od pregrada vezivnog tkiva koje dele žlezdu na režnjeve. U svakom režnju se nalaze sekretorne alveole (acinusi), izvodni kanali i krvni sudovi. Alveole grade ćelije piramidalnog oblika, u citoplazmi se nalaze zimogene (sekretorne) granule. Izvodni kanali alveola se udružuju i ulivaju u jedan ili dva veća izvodna kanala. Ovaj deo pankreasa predstavlja njegov egzokrini deo i izliva sekret u duodenum. U konja i psa postoje dva pankreasna izvodna kanala. Goveda i svinje imaju samo jedan kanal koji je anastomozirao još u embrionalnom razvoju. Endokrini deo pankreasa formiraju specijalizovane ćelije grupisane između alveola u vidu ostrvaca (*Langerhansova ostrvca*). To su enteroendokrine ćelije, koje se odlikuju prisustvom sekretornih granula u bazalnom delu i sposobnošću sekrecije ovih granula u intersticijum. Najveći broj ovih ćelija ima endokrinu ulogu i oslobađa svoje hormone u toku nervne, humoralne i hemijske stimulacije.



Slika 7.19 Građa pankreasa i unutrašnja struktura.

Pankreasni sok

Pankreasni sok je bistra, bezbojna tečnost, bez mirisa, alkalne reakcije (pH 7,5-8,5). Pankreasni sok ima dve komponente: vodeni rastvor elektrolita i enzimsku komponentu. Od neorganskih sastojaka najveći deo pankreasnog soka čini voda (98-99%), zatim natrijum bikarbonat, koji neutrališe kiseli želudačni sadržaj koji ulazi u duodenum, a u manjim količinama natrijum hlorid, sulfat i soli K, Ca, Mg, Fe. Vodena komponenta soka duodenuma je po sastavu jona slična plazmi. U ostalim delovima tankog creva vodenu komponentu crevnog soka proizvode epitelne ćelije. Voda se kreće na osnovu osmotskog gradijenta.

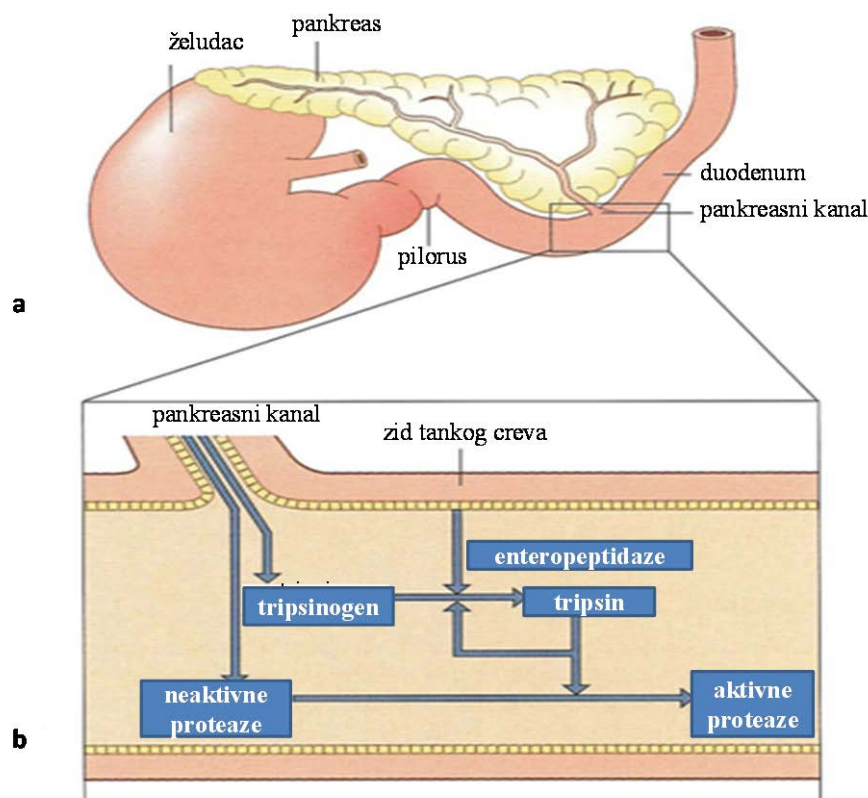
Organske sastojke pankreasnog soka čine enzimi: proteinaze, lipaza, amilaza, maltaza, polinukleaze). U malim količinama nalaze se mucin, albumini, globulini, nukleoproteidi, holesterol i lipoidi. Enzimi se nalaze u ćelijama acinusa u sastavu zimogenih granula.

Pankreasna lipaza je najvažniji i veoma aktivan lipolitički enzim digestivnog trakta. Aktivan je samo u baznoj sredini (pH oko 8). Lipazu aktiviraju žučne kiseline u duodenumu; hidrolizuje masti u tankom crevu na glicerol i masne kiseline, deluje na škrob i rastvara ga do maltoze. *Pankreasna amilaza* je najvažniji amilolitički enzim i za razliku od lipaze luči se u neaktivnom obliku. Aktivira je jon hlora (Cl^-) i razlaže škrob i glikogen do maltoze. *Maltaza* razlaže maltozu na dva molekula glukoze, a saharozu hidrolizuje na fruktozu i glukozu. *Polinukleaze* (dezoksiribonukleaza i ribonukleaza) razlažu nukleinske kiseline (DNK i RNK) na mononukleotide.

Proteolitički enzimi pankreasnog soka imaju važnu ulogu u razlaganju proteina. *Tripsin* i *himotripsin* se u pankreasu nalaze u neaktivnom obliku proenzima *tripsinogena* i *himotripsinogena*, a njihova aktivacija se vrši u lumenu creva. Mikroskopska struktura egzokrinog dela pankreasa je slična pljuvačnim žlezdama. Grade je grupe acinusa u vidu grozda, okruženih jednoslojnim cilindričnim epitelom. Sekretacija teče od acinusa u male ekskretorne kanaliće (interkalarni kanalići). Nekoliko interkalarnih kanalića sjedinjuju se u sistem kanala većeg dijametra.

Na kraju, produkti sekretacije dolaze u glavni izvodni kanal pankreasa, i izlivaju u duodenum. Crevni enzim *enterokinaza* je aktivator tripsinogena i pretvara ga u tripsin. Tripsin je odgovoran za proteolizu, hidrolizujući peptidne veze između karboksilnih grupa terminalnih aminokiselina, pri čemu se kao proizvod dobijaju slobodne aminokiseline. Pod normalnim fiziološkim uslovima, proenzim tripsinogen je neaktivan i u pankreasu se ne odvija njegova aktivacija i pretvaranje u tripsin. Međutim, mnogi faktori kao što su endotoksini, egzotoksini, virusne infekcije, aktiviraju tripsin unutar pankreasa i razaraju pankreasno tkivo (autodigestija).

Himotripsinogen se pod uticajem tripsina aktivira u himotripsin. Deluju u alkalnoj sredini i vrše proteolizu proteina do polipeptida a delimično i do aminokiselina.



Slika 7. 20 Anatomski odnos između pankreasa, želuca i duodenuma (a). Aktivacija proteolitičkih enzima pankreasa (b).

Regulacija pankreasne sekrecije

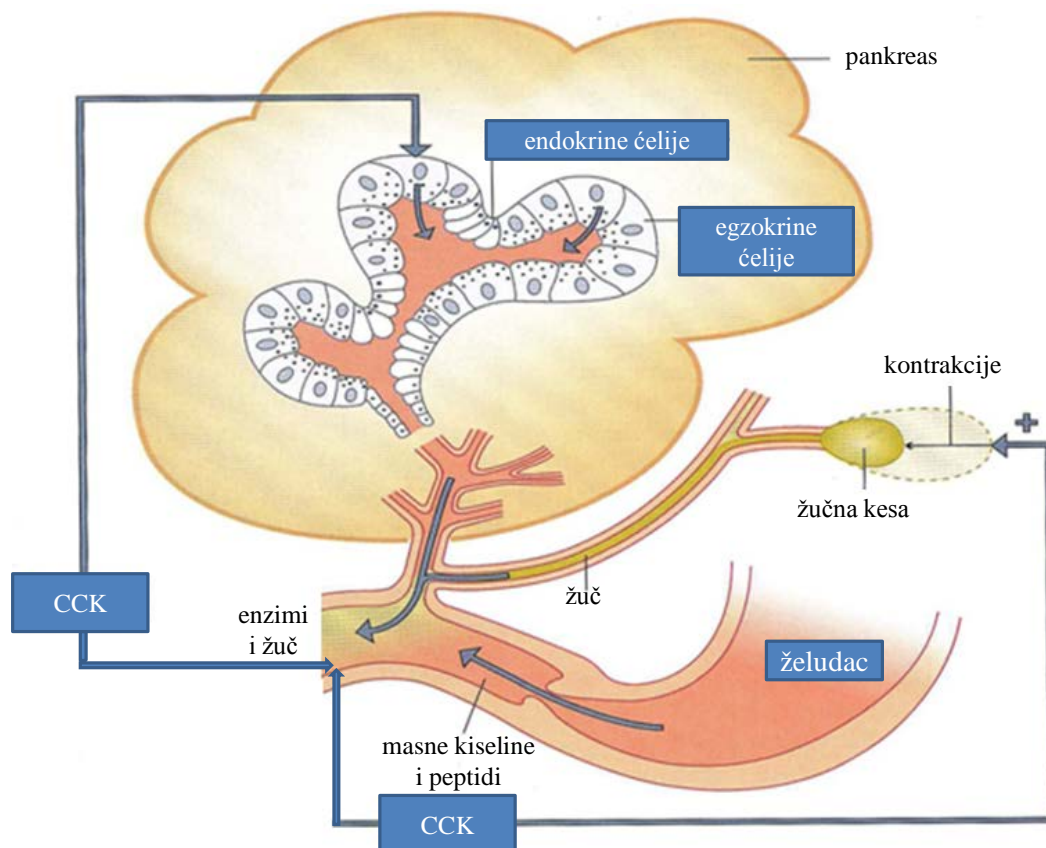
Pankreasna sekrecija, kao i želudačna, sastoji se iz tri faze: cefalična, gastrična i intestinalna. Međutim, za razliku od želudačnog soka sekrecija pankreasnog soka je najintenzivnija u intestinalnoj fazi, a inicirana je sastavom himusa u duodenumu i početnom delu jejunuma. Sekrecija je pod uticajem hormonske i nervne kontrole koje su uzajamno povezane. *Hormonalna kontrola* se aktivira prisustvom određenih sastojaka himusa. Kod većine domaćih životinja lučenje pankreasnog soka je povezano sa dolaskom hrane u početne delove tankih creva. Sok pankreasa je alkalne elektrohemijske reakcije jer sadrži znatnu količinu jona bikarbonata (HCO_3^-) i hlora (Cl^-). Epitelne ćelije i izvodni kanali pankreasa sekretuju jone bikarbonata i hlora. Time se obezbeđuje bazna sredina pankreasnom soku koji služi za neutralizaciju kiselog sadržaja iz želuca u duodenum. Bikarbonati štite osetljivu mukoznu membranu duodenuma od kiselog sadržaja želuca. Mehanizam regulacije pankreasne sekrecije regulišu gastrointestinalni hormoni – sekretin i holecistokinin.

Sekretin je peptidni hormon, oslobađaju ga epitelne ćelije duodenuma kada su izložene kiselim sadržaju koji dospeva iz želuca. Sekretin stimuliše egzokrini pankreas na sekreciju soka bogatog bikarbonatima, čime se neutrališe kisela sredina u početnom delu duodenuma. Na taj način se uspostavlja poželjan pH za delovanje enzima za varenje. Pored toga, sekretin stimuliše sekreciju žuči u jetri i povećava sekreciju vode i bikarbonata iz pankreasa, a takođe i iz Brunerovih žlezda, i time neutrališe kiseli sadržaj koji dospeva iz duodenuma.

Holecistokinin (skraćeni naziv CCK), sintetišu ćelije epitela duodenuma i jejunuma. Oslobađa se kada je u duodenumu visoka koncentracija metabolita masnih kiselina, proteina, monoglicerida i aromatičnih aminokiselina. Deluje na ćelije pankreasnih kanalića, pojačava dejstvo sekretina i

dovodi do sekrecije alkalnog, bikarbonatima bogatog pankreasnog soka. Pored toga, stimuliše ćelije acinusa na oslobađanje enzima.

Nervna kontrola egzokrine sekrecije pankreasa je brza i kratkotrajna. Holecistokinin aktivira parasimpatikus i putem aferentnih vlakna vagusa inerviše pankreas. Simpatikus inhibira sekretornu aktivnost pankreasa.

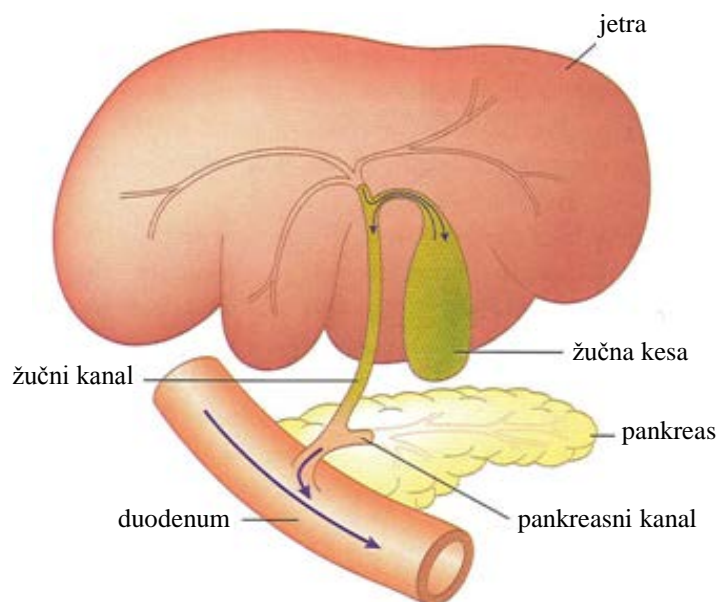


Slika 7.21 Hormonalna regulacija sekrecije pankreasnih enzima i kontrakcija žučne kese. Visoka koncentracija masnih kiselina i peptida u duodenumu oslobađa holecistokinin (CCK) iz epitelnih ćelija. CCK stimuliše i oslobađa enzimima bogat pankreasni sok i stimuliše kontrakcije žučne kese.

Jetra (hepar)

Jetra je najvažniji organ intermedijarnog metabolizma. Ona je istovremeno endokrini i egzokrini žlezda i sadrži mnogobrojne enzime koji omogućuju veoma raznovrsne hemijske procese sinteze i razgradnje. U svih domaćih životinja nalazi se u intratorakalnom delu trbušne duplje i pričvršćena je za susedne organe duplikaturama peritoneuma i krvnim sudovima. Kranijalnom stranom naleže na dijafragmu, na kaudalnu površinu jetre naležu želudac, delovi creva, pankreasa i desni bubreg.

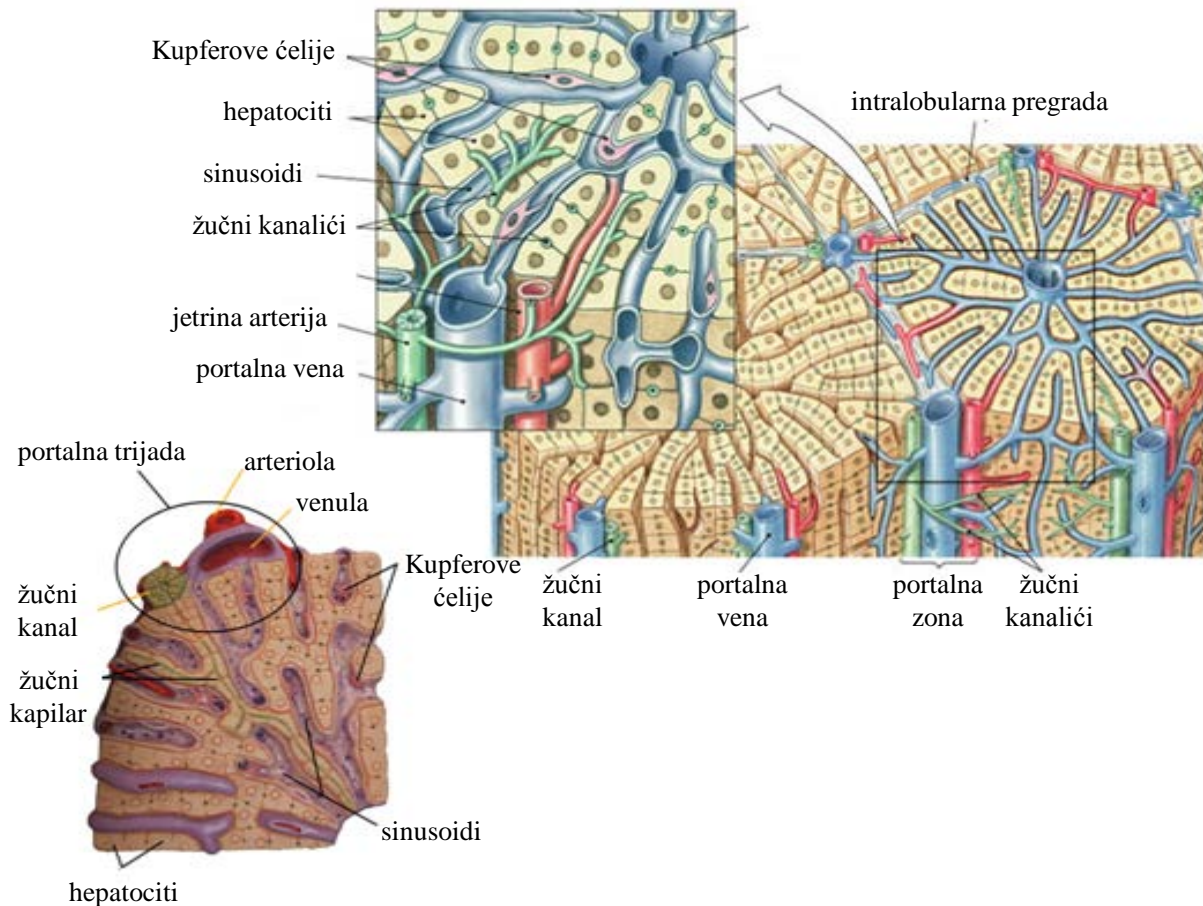
Jetra je parenhimatozna žlezda, obavija je seroza ispod koje se nalazi fibrozna kapsula. Parenhim jetre formiraju vezivne strukture u vidu pregrada ili useklina (incisurae interlobares) koje dele jetru na režnjeve (lobuli). Između režnjeva se nalazi vezivno tkivo (jetrin intersticijum) u kome su krvni sudovi, žučni kanali i nervi. Broj i veličina režnjeva je različit kod domaćih životinja. Jetra se sastoji iz desnog i levog dela (lobus hepatis dexter et sinister), a između se nalazi srednji deo (lobus hepatis medius).



Slika 7.22 Jetra, žučna kesha, pankreas i ekskretorni kanal žuči i pankreasnog soka.

Parenhim režnjeva čine jetrine ćelije – *hepatociti* koji su u vidu gredica (Remakove gredice) radijalno raspoređeni oko centralne vene. Jedan režanj se sastoji od jednog do tri reda hepatocita raspoređenih oko centralne vene. U prostorima između režnjeva se nalaze žučni kanalići, venski i arterijski krvni sudovi. Arteriola jetrine arterije, portalna venula i žučni kanalić formiraju *portalnu trijadu*.

U hepatocitima se sintetizira *žuč* i izlučuje u žučne kanaliće (ductus biliferi) koji se udružuju u veće žučne kanale i na kraju se uliva u jedan ili više velikih hepatickih kanala (ductus hepaticus). Hepatociti su istovremeno egzokrine i endokrine žlezdane ćelije. Na egzokrinom delu hepatocita se nalaze žučni kanalići i preko njih se izlučuje žuč. Drugi deo je endokrini, okrenut prema kapilarima i komunicira sa krvnom plazmom.

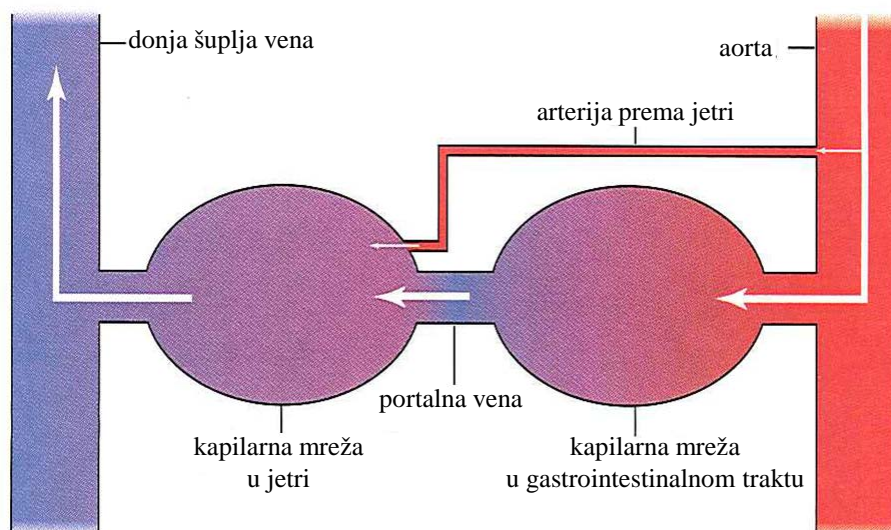


Slika 7. 23 Struktura jetrinog režnja.

Krvotok jetre

U predelu srednjeg dela jetre nalazi se žleb (porta hepatis, hilus), preko koga jetra prima *nutritivnu*, oksigenisanu krv od jetrine arterije, a portalnom venom dolazi *funkcionalna* krv iz želuca, pankreasa i creva. Nutritivni krvotok služi za ishranu jetrinih ćelija i čini oko 20% ukupnog protoka. Funkcionalni krvotok počinje portalnom venom, grananjem na manje sinusoidne (intralobularne i perilobularne) kapilare i formira kapilarnu mrežu na periferiji režnjeva. *Sinusoidni kapilari* su specifične građe i funkcije. Sinusoidi su veći od običnih kapilara, endotel zidova je diskontinuiran, nedostaje bazalna lamina, ćelije sadrže fenestre i ne predstavlja prepreku za kretanje makromolekula. Nekompletni zidovi sinusoida omogućavaju hepatocitima direktan kontakt sa krvnom plazmom. Veliki molekuli, kao što su proteini, mogu se slobodno kretati između jetrinih ćelija i krvi. Pored toga, na unutrašnjoj površini sinusoida nalaze se fiksni makrofagi (Kupferove ćelije) koje imaju fagocitnu sposobnost.

U sinusoidnim kapilarima dolazi do *mešanja arterijske i venske krvi* koja se odvodi u centrale vene (v. centralis) a zatim u 3 do 5 velikih jetrinih vena (v. hepaticae). One izlazi iz jetre i ulivaju se u donju šuplju venu (v. cava caudalis). U portalnom žlebu u blizini grananja portalne vene nalaze se limfni sudovi i nervi. Jetra je inervisana simpatikusnim i parasimpatikusnim nervima.



Slika 7.24 Shematski prikaz portalne cirkulacije

Funkcije jetre

Jetra je organ koji ima centralnu ulogu u metabolizmu, varenju, detoksikaciji i eliminaciji supstanci iz organizma. Celokupna krv iz digestivnog trakta u kojoj su hranljive materije prolazi kroz jetru gde se materije transformišu ili deponuju i transportuju sistemskim krvotokom u druga tkiva i organe. Jetrine ćelije proizvode žuč, koja je neophodna u procesu varenja i apsorpcije masti. Pored toga, u jetri se obrađuje većina hraniva apsorbovanih iz creva i reguliše njihovo oslobađanje u krv.

Funkcije jetre su mnogobrojne, od kojih neke nisu direktno vezane za proces varenja hrane:

- metabolizam lipida - sinteza triglicerida, holesterola, lipoproteina
- sinteza žučnih kiselina
- sinteza proteina
- metabolizam glukoze
- skladištenje (depo) supstanci
- ekskrecija mnogih endogenih i egzogenih supstanci
- pretvaranje i inaktivacija mnogih supstanci, kao što su hormoni, toksini i lekovi
- produkcija većine plazminih proteina
- produkcija faktora koagulacije
- učestvuje u regulaciji prometa vode
- učestvuje u održavanju stalnosti telesne temperature

Žučna kesha (vesica fellea)

Žučna kesha je smeštena uz donju stranu jetre između srednjeg i desnog dela. Kruškolike je građe, sastoji se od dna, tela i vrata na koji se nastavlja izvodni kanal žučne keshe (ductus cysticus). Žuč se izlučuje iz jetre kroz veliki hepatični kanal (ductus hepaticus) i u životinja koje imaju žučnu kesu, spaja se sa ductus cysticus. Formira se zajednički žučni kanal (ductus choledochus) i ulazi u duodenum. Na spoju između izvodnog kanala žuči i duodenuma nalazi se kružni mišić (Oddijev sfinkter) koji reguliše protok žuči u duodenum. U životinja koje imaju žučnu kesu, žuč se skuplja i po potrebi ritmičkim i tonusnim kontrakcijama ubacuje u duodenum. Mada se žuč iz jetre izlučuje kontinuirano, kod karnivora se u duodenum izliva samo za vreme obroka. Za vreme stajanja žuči u žučnoj keshi ona pretrpi izvesne promene, postaje koncentrovanija usled resorpcije vode i lučenja sluzi. U preživara i svinje varenje hrane u želucu i crevima je uglavnom kontinuirano, pa je i oticanje žuči u tanko crevo sinhrono sa pankreasnim sokom. Koncentracija žuči kod ovih životinja je razblažena, skoro identična hepatičnoj žuči.

Žuč

Sekrecija žuči ima primarni značaj u procesu varenja. Žuč je neophodna za digestiju i apsorpciju masti, kao i za ekskreciju sastojaka nerastvorljivih u vodi, kao što su holesterol i bilirubin. Žuč je proizvod lučenja jetrih ćelija (hepatocita), koje izlučuju žuč u žučne kanaliće, odakle ona dalje otiče ili direktno u duodenum ili u žučnu kesu. Žuč predstavlja *sekret* i *ekskret jetrih ćelija*. Sekret – jer ima važnu ulogu u crevnom varenju, a ekskret – jer sadrži krajnje štetne produkte metabolizma, koji se izlučuju putem creva.

Žuč je tečna, gorka, malo zamućena smeša sekreta i ekskreta, bazne elektrohemijske reakcije (pH 7,8 – 8,6). U čoveka i mesojeda žute je boje, kod nekih životinja je mrkožute (svinja) ili mrkozelene boje (konj). Stvaranje žuči zavisi od snabdevenosti jetre krvlju.

Od *neorganskih sastojaka* žuč sadrži anjone: hloride, bikarbonate, fosfate i sulfate; i katjone: Na, K, Ca, Mg. Sa žuči se izlučuju gvožđe, bakar, i organski spojevi joda.

Od *organskih sastojaka* najviše je zastupljen mucin, žučne kiseline, žučne boje, holesterol, lecitin, masne kiseline, sapuni, ureja.

Uloga žuči u organizmu je sledeća:

- svojom baznom elektrohemijском reakcijom neutrališe kiseli želudačni sadržaj i stvara alkalnu sredinu u tankom crevu
- pomaže varenju i resorpciji masti
- putem žuči se iz organizma izbacuju nepotrebni raspadni produkti hemoglobina

Žučne kiseline su najvažniji sastojak žuči i čine oko 65% suvog sadržaja žuči. Sintetišu se u hepatocitima oksidacijom holesterola. Iz hepatocita se izlučuju *primarne žučne kiseline*: holna, i henodezoksiholna u konjugovanom obliku. *Sekundarne žučne kiseline* nastaju dehidroksilacijom u završnom delu ileuma i kolona (srednji deo debelog creva). Iz holne nastaje dezoksiholna, a iz henodezoksiholne litoholna kiselina. Natrijumove i kalijumove soli ovih kiselina izlučuju se iz jetre u konjugovanom obliku sa glikokolom i taurinom i grade glikoholnu i taurohlornu kiselinu. Konjugovane žučne kiseline su u jetri skoro potpuno jonizovane u obliku anjona i zbog toga su rastvorljivije u vodi u odnosu na nekonjugovane kiseline. U domaćih životinja sastav žučnih kiselina je karakterističan za svaku vrstu. U žuči karnivora nalazi se samo taurohlorna kiselina, kod

herbivora najviše je zastupljena glikoholna, a kod svinje se umesto holne sintetiše henodezoksiholna kiselina.

Kada se završi varenje i apsorpcija masti, u tanka creva ulaze samo žučne kiseline. Iz terminalnog dela ileuma sekundarnim aktivnim transportom i difuzijom apsorbuje se oko 90 % žučnih kiselina. Između jetre i tankih creva nastaje kruženje žučnih soli (enterohepatična cirkulacija). Tokom apsorpcije masti, jedan deo žučnih soli iz creva se odvaja od masnih kiselina, resorbuje i portalnom venom vraća u jetru, a onda se iz hepatocita ponovo izlučuje u žuč. Kruženje žučnih soli je posebno izraženo kada hrana sadrži veliku količinu masti, a jetra nema dovoljan kapacitet za sintezu žučnih kiselina. To znači da veći deo žučnih soli (oko 80%) potiče iz resorbovanih žučnih kiselina.

Pored ovih karakteristika, žučne kiseline imaju sledeće osobine:

- smanjuju površinski napon tankih creva i stvaraju preduslov za dejstvo enzima pankreasne lipaze
- aktiviraju pankreasnu lipazu koja razlaže masti i pojačavaju dejstvo amilolitičkih i proteolitičkih enzima pankreasnog soka
- olakšavaju apsorpciju liposolubilnih vitamina
- stimulišu motoriku tankih creva

Holesterol pored masnih kiselina i fosfolipida predstavlja glavni lipid žuči. Sintetiše se u hepatocitima i prekursor je žučnih kiselina. U tankim crevima potiče iz dva izvora: biosinteze u jetri i holesterola unetog sa hranom. Mada je nerastvorljiv u vodi, u lumenu tankog creva uneti holesterol emulguju soli žučnih kiselina obrazujući micide. Žučne kiseline imaju hidrotropno dejstvo, jer sa produktima varenja masti formiraju micide rastvorljive u vodi i time olakšavaju apsorpciju holesterola. Holesterol se zajedno sa žuči izlučuje u tanka creva gde se jedan deo ponovo resorbuje (enterohepatična cirkulacija), a manji deo odlazi u debela creva i izlučuje fecesom.

Žučne boje (žučni pigmenti) nastaju razlaganjem hemoglobina u ćelijama tkivnih makrofaga (retikuloendotelni sistem) jetre, slezine i koštane srži. U žuči jetre se nalaze *bilirubin* od koga potiče tamnožuta boja žuči i *biliverdin*, pigment zelene boje. Degradacijom eritrocita u retikuloendotelnom sistemu iz porfirinskog prstena hema nastaje prvo biliverdin a potom, pod uticajem biliverdin reduktaze nastaje bilirubin. Bilirubin se vezuje za albumin krvnog seruma i ulazi u jetru. Kada kompleks bilirubina i albumina stigne u sinusoidne kapilare jetre, u hepatocitima dolazi do konjugacije sa glukuronskom kiselinom. Bilirubin-glukuronid, koji je rastvorljiv u vodi, izlučuje se u žuč. U slučaju oštećenja ili disfunkcije jetre javlja se hiperbilirubinemija. Nastaje nagomilavanjem bilirubina u plazmi u koncentraciji koju jetra ne može da izluči. Bilirubin difuzijom prelazi iz krvi u tkiva i oboji ih žutom bojom. Ovo obolenje se naziva žutica (icterus).

Regulacija lučenja žuči

Lučenje žuči i pražnjenje žučne kese je regulisano nervnim, humoralnim i hemijskim putem. Sekretacija žuči je stimulirana aktivacijom parasimpatikusa preko vlakana vagusa i dejstvom sekretina. Stimulacija simpatikusa inhibira pražnjenje žučne kese. Najvažniji humoralni faktor koji određuje zapreminu žuči je količina žučnih soli iz jetrinih ćelija. Ekskrecija žučnih soli u žučne kanale dovodi do razlike u osmotskom pritisku između lumena žučnih kanala i okolne intersticijalne tečnosti. Voda i disosovane supstance male molekulske težine mogu prolaziti kroz tkivnu tečnost putem čvrstih veza (tight junctions) u žučne kanale. Sekretacija žučnih soli u jetri regulisana je prvenstveno koncentracijom žučnih soli u krvnoj plazmi; što je njihova koncentracija u plazmi vene

porte veća, veća je i sekrecija iz jetre. Takođe i neke hemijske supstance nastale razlaganjem proteina i lipida, imaju *holeretičko* dejstvo, što znači da stimulišu stvaranje žuči.

Sekretin stimuliše istovremeno lučenje žuči i pankreasnog soka u početnoj fazi varenja hrane. Kiseli želudačni sadržaj u duodenumu stimuliše oslobađanje sekretina i izlučivanje bikarbonata (HCO_3^-) iz pankreasa a takođe povećava količinu HCO_3^- u jetri. Na taj način, HCO_3^- iz žuči pomaže neutralizaciju kiselog himusa koji ulazi u duodenum ili sirište.

Za vreme mirovanja, kada u u tankim crevima nema varenja hrane, Oddijev sfinkter je zatvoren (kontrahovan) a žučna kesica relaksirana. Žuč ulazi u žučnu kesu, deponuje se i koncentruje. Mehanizam koncentrovanja se zasniva na aktivnom transportu jona iz žučne kesice u krv, resorpcijom vode. Nakon obroka, žučna kesica se kontrahuje a Oddijev sfinkter relaksira. To je omogućeno delovanjem tkivnog hormona holecistokinina, koji se oslobađa iz epitelnih ćelija duodenuma i aktivira kada je visok sadržaj masti i proteina. Holecistokinin obezbeđuje varenje masti dejstvom proteolitičkih enzima i žuči. Završetkom procesa varenja nestaje stimulus za oslobađanje holecistokinina i žuč se ponovo deponuje u žučnu kesu.

Pražnjenje žučne kesice je najintenzivnije za vreme intestinalne faze varenja. Tada je najjači stimulus za kontrakcije zida žučne kesice takođe hormon holecistokinin. Supstance koje stimulišu pražnjenje žučne kesice nazivaju se *holagoga*, pored najaktivnijeg holecistokinina to su različite masti, ulja i rastvori nekih neorganskih soli.

Proces varenja u tankom crevu

Sem kod preživara, razgradnja hranljivih materija se ne završava kada himus napušta želudac. Većina hemijskih procesa razgradnje i apsorpcije odvija se u tankim crevima. Pre nego što hrana iz želuca dođe u tanka creva, lučenje HCl i pepsinogena iz želuca, enzima pankreasa i sekrecija žuči iz jetrinih ćelija, pomažu i pripremaju tanka creva za digestivne procese. U tankim crevima se razgrađuju hranjive materije do proizvoda malih molekula, koji su rastvorljivi u vodi i koji su u stanju da prođu kroz sluzokožu tankih creva i uđu u unutrašnju tečnu sredinu, krv i limfu. Ugljeni hidrati i proteini se razgrađuju enzimima pankreasa i crevnog soka. Ugljeni hidrati se razlažu do monosaharida glukoze a celuloza se u tankom crevu ne vari. Proteini su većim delom već u želucu razloženi do polipeptida, a enzimi pankreasnog i crevnog soka ih dalje hidrolizuju do aminokiselina. Lipidi se pod uticajem pankreasne i crevne lipaze i razlažu na glicerol i masne kiseline. Glicerol se odmah resorbuje, a masne kiseline uz dejstvo žučnih kiselina sa holesterolom grade estere koji su rastvorljivi u vodi i sposobni za resorpciju.

Motilitet tankih creva

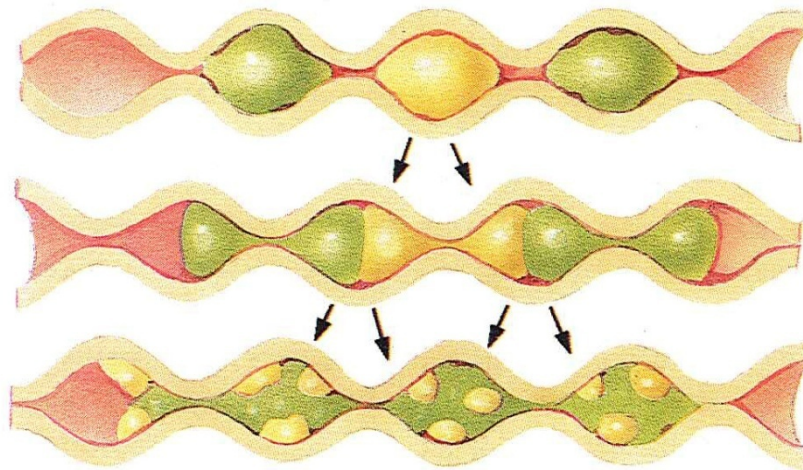
Peristaltika je motorna aktivnost glatke muskulature organa gastrointestinalnog trakta, a javlja se u svim delovima od jednjaka do rektuma. Predstavlja refleksni odgovor na istežanje zida izazvan povećanom zapreminom sadržaja u lumenu. Za razliku od jednjaka ili želuca, peristaltički talas nikad ne zahvata tanko crevo celom dužinom, već istežanje jednog segmenta dovodi do kontrakcije kružne muskulature iza stimulusa i relaksacije ispred, i pomera himus unapred. Peristaltičke kontrakcije su nezavisne od CNS, pošto creva poseduju sopstvene nervne elemente na koje utiče vegetativni nervni sistem. Pokreti creva pomažu u procesu varenja hrane i omogućavaju njeno mešanje i potiskivanje ka debelom crevu.

Mišične kontrakcije u zidu tankih creva imaju nekoliko funkcija:

- mešaju himus sa digestivnim sokovima
- dovode svež himus u kontakt sa apsorpcionom površinom sluzokože tankih creva
- transportuju himus kroz digestivni trakt određenom brzinom
- podstiču cirkulaciju krvi i limfe u crevnom zidu
- pomažu resorpciju hrane i aktivni transport materija

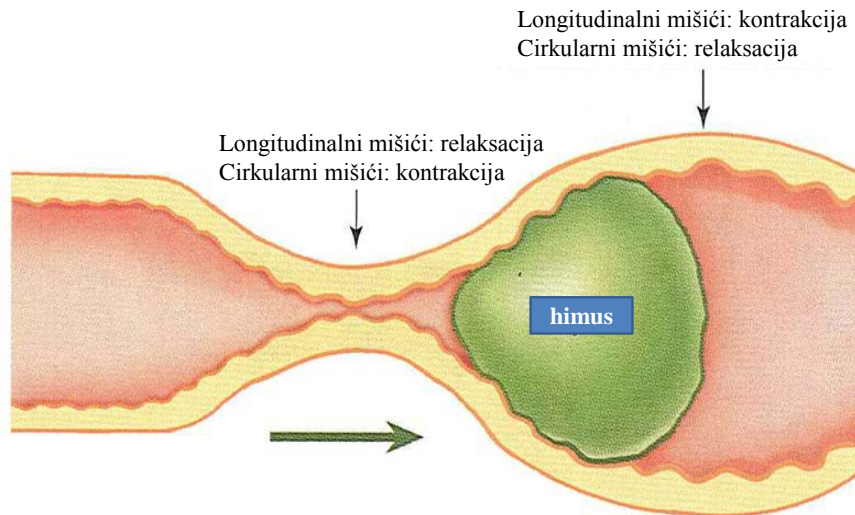
Pasaža himusa u tankim crevima najvećim delom zavisi od dve vrste kontrakcija: *segmentacione kontrakcije* su lokalne kontrakcije mešanja sadržaja i *peristaltičke kontrakcije* kojima se himus transportuje kroz creva u pravcu anusa.

Segmentacioni pokreti se sastoje od ritmičkih kontrakcija i relaksacija cirkularnih mišića koji istovremeno zahvataju crevo u pravilnim intervalima i dele ga na ovalne segmente. Kontrakcije u vidu prstena obuhvataju crevo i deo himusa potiskuju unazad, a deo unapred. Nakon relaksacije nastupa kontrakcija novih prstenova, podela creva u nove segmente i ponovno pomeranje himusa napred-nazad, čime se sadržaj creva efikasno meša. Segmentacioni pokreti su naročito aktivni tokom varenja i apsorpcije hranljivog sadržaja. U periodu intenzivne intestinalne digestije peristaltički pokreti su veoma slabi. Motilitet tankih creva za vreme digestije – jaki segmentacioni i slabi peristaltički pokreti – mešaju i polako pomeraju himus duž tankih creva. Istovremeno, to obezbeđuje dovoljno vremena za hemijsku digestiju i apsorpciju hranljivih materija. Za vreme punjenja distalnih delova tankih creva, peristaltički pokreti u proksimalnim delovima su inhibirani dejstvom nervnih i hormonalnih mehanizama. Mehanizam povratne sprege (feedback) je glavni koordinator propulzivnosti (protoka) himusa kroz tanka creva. Prosečna brzina kretanja crevnog sadržaja je oko 1cm u minuti.



Slika 7.25 Motilitet tankih creva. Ritmičke segmentacione kontrakcije doprinose temeljnom mešanju intestinalnog sadržaja.

Peristaltičke kontrakcije nikada ne zahvataju tanka creva celom dužinom, već najviše oko 10 cm creva i onda se talas kontrakcija gasi. Potiskivanje sadržaja kroz tanko crevo peristaltičkim pokretima je vrlo sporo. Sadržaj od duodenuma do završetka ileuma putuje 3-5 časova. Stimulus za peristaltičke pokrete je istezanje zida tankog creva.



Slika 7.26 Peristaltička propulzivnost himusa. Kontraksije cirkularnih i longitudinalnih mišića kranijalno i kaudalno na mestu istezanja zida tankog creva, uzrokuju kretanje himusa u kaudalnom pravcu. Peristaltički pokreti se prostiru u vidu talasa i podstiču evakuaciju himusa.

Kod ljudi i većine sisara, javlja se jedan poseban tip peristaltičkih pokreta nazvan *migracioni mioelektrični kompleks* (MMK). Nastaje u interdigestivnom periodu, u intervalima od 1 do 2 časa; započinje u želucu a zatim prelazi na tanka creva. Funkcija MMK je u periodičnoj evakuaciji nesvarenih sastojaka i čišćenju zaostalog sadržaja iz želuca i tankih creva. U kolonu, početnom delu debelih creva, nalazi se ogromna količina bakterija i deskvamiranih epitelnih ćelija. MMK kontrakcije sprečavaju migraciju i vraćanje bakterija iz kolona u tanka creva. Dolaskom nove hrane u želudac, kontrakcioni talas MMK se gasi. U mnogih herbivora nepreživara i preživara, želudac i tanka creva nikada nisu prazna i stoga nema jasne granice između digestivnog i interdigestivnog perioda. Uprkos tome, i kod ovih životinja javljaju se kontrakcije po istom obrascu u interdigestivnom periodu. Migracioni mioelektrični kompleks je pod uticajem gastrointestinalnog hormona *motilina*.

Regulacija motiliteta tankih creva

Motilitetom tankih creva upravljaju intersticijalne Cajalove ćelije koje funkcionišu kao pejsmejker ćelije. Njihovo delovanje se podudara sa ćelijama u kranijalnom delu želuca. U početnom delu tankih creva su stalno prisutne visoke oscilacije membranskog potencijala Cajalovih ćelija. Segmentacione kontrakcije su kontrolisane sporim talasima ili osnovnim električnim ritmom i nastaju ritmičkom depolarizacijom membrane modifikovanih glatkih mišićnih ćelija u pejsmejker zoni tankih creva. Talas depolarizacije se širi glatkom muskulaturom, sa jedne na drugu mišićnu ćeliju čvrstom vezom (gap junctions), ali izaziva vrlo slabe kontrakcije. Pojavom akcionog potencijala, nastaju daleko jače i precizno lokalizovane kontrakcije cirkularnih mišića koje dovode do segmentacionih pokreta.

Frekvencija akcionog potencijala a time i jačina kontrakcija tankih creva zavisi od nervnih i humoralnih faktora. Kontrola preko nervnog sistema se odvija putem enteričkog nervnog sistema, autonomnog nervnog sistema i gastrointestinalnih refleksa.

Enterički nervni sistem kontroliše unutrašnju inervaciju creva i sastoji se iz dva nervna spleta. Mijenterički (Auerbahov) plexus se nalazi između longitudinalnog i cirkularnog mišićnog sloja i proteže se duž čitavog intestinalnog zida. Enterički nervni sistem kontroliše motoriku gastrointestinalnog trakta. Submukozni (Mejsnerov) plexus je smešten u submukozi i kontroliše sekreciju i lokalnu pasažu u gastrointestinalnom traktu.

Autonomni nervni sistem kontroliše spoljašnju inervaciju putem motornih nerava parasimpatikusa i simpatikusa. Parasimpatička inervacija stimuliše kontrakcije crevne muskulature i generalno, uzrokuje povećanu aktivnost gastrointestinalnog trakta. Simpatička inervacija inhibira neurone enteričkog plexusa i uzrokuje smanjenu aktivnost gastrointestinalnog trakta.

Gastrointestinalni refleksi kontrolišu peristaltiku, sekreciju, kontrakcije mešanja, lokalne inhibicije, reflekse bola.

Humoralni faktori regulišu motilitet creva dejstvom hormona. Motoriku tankih creva pojačavaju gastrin, holecistokinin, insulin i serotonin. Sekretin, glukagon, adrenalin i noradrenalin, smanjuju motoriku tankih creva.

Pražnjenje tankih creva

Na prelazu između tankih i debelih creva nalazi se dobro razvijen sloj cirkularnih mišića u vidu sfinktera preko koga komuniciraju ileum i kolon. Ileo-cekalni sfinkter je uglavnom zatvoren (kontraovan) i služi kao vrata između tankih i debelih creva. Kada himus pasażom napušta krajnje delove tankih creva, širenje poslednjeg segmenta uzrokuje relaksaciju sfinktera i himus prelazi u prve partije debelih creva. Posledično, dolazi do širenja kolona, i refleksnog zatvaranja ileo-cekalnog sfinktera. Time su onemogućeni pokreti unazad, odnosno vraćanje himusa u tanka creva. U mnogih vrsta crevna mukoza formira poklopac koji se otvara samo u jednom pravcu i preventivno ne dozvoljava vraćanje sadržaja kolona u tanka creva.

Kontrola pražnjenja tankih creva je složen refleksni čin. Punjenjem želuca pojačava se njegov motilitet. Istovremeno, istezanje zida želuca stimuliše gastro-ilealni refleks i aktivira motoriku tankih creva. Za to vreme, sfinkter između tankih i debelih creva je relaksiran. Inhibicija sfinktera je uzrokovana aktivnošću simpatikusnog refleksnog luka iz želuca, i omogućava pražnjenje sadržaja tankih creva.

Enzimatska digestija i apsorpcija hraniva u tankim crevima

Digestija (varenje) je hemijska razgradnja složenih molekula hraniva na njihove osnovne sastojke. Tok varenja u tankom crevu odvija se u pravcu dva uporedna procesa. Proces počinje u tečnoj sredini lumena creva gde su rastvoreni sastojci hrane u neposrednom kontaktu sa enzimima digestivnih sokova (*luminalno varenje*). Nakon toga, delimično razložene čestice hrane apsorbuju se na ćelije sluzokože tankog creva. Na površini crevnog epitelnog sloja deluju enzimi vezani za membranu ćelija i počinje paralelni proces varenja. Ovaj drugi deo varenja naziva se *muralno* ili kontaktno varenje. Ova dva procesa omogućavaju i olakšavaju proces resorpcije hranljivih sastojaka i njihovog prelaska u unutrašnju sredinu.

Epitelne ćelije poredane na unutrašnjoj površini tankih creva kontinuirano se ljušte na vrhu resica i odlaze u lumen creva. Ćelije se obnavljaju mitotičkom deobom iz nediferenciranih ćelija na donjem delu invaginacija Liberkinijevih kripti. Novoformirane ćelije migriraju na vrh kripti a potom i crevnih resica, potiskujući starije ćelije u lumen creva. Migracija ćelija od baze kripti

prema vrhu resica traje 2-3 dana. Funkcija epitelnih ćelija se menja tokom migracije. U kriptama, ćelije luče crevni sok, dok su epitelne ćelije na crevnim resicama odgovorne za apsorpciju iz digestivnog trakta. Mukus formira omotač koji pokriva površinu epitela ispod koga se nalazi apsorptivna površina, različita od one u lumenu creva.

Apsorpcija (Resorpcija)

Tanko crevo je najvažniji organ odgovoran za apsorpciju hranljivih materija, čije uredne funkcije osiguravaju normalan rast i razvoj organizma. Apsorpcija predstavlja proces prelaska svarenih sastojaka hrane kroz sluzokožu digestivnog trakta u krv i limfu. Proces apsorpcije je obiman u duodenumu i jejunumu gde se odvija intenzivna intestinalna sekrecija žlezda. Najvećim delom produkti sekrecije su voda, mukus, joni natrijuma i bikarbonata. Epitelne ćelije prednjih delova tankih creva sintetišu enzime koji imaju najvažniju ulogu u razgradnji hrane.

Proces apsorpcije obuhvata transport na površini epitela, transport kroz ili između epitelnih ćelija i transport putem krvi i limfe. Apsorpcijom iz creva u krv, supstance prelaze u vene crevnih resica a zatim u portalni krvotok. Apsorpcijom iz creva u limfu, supstance iz centralnog limfnog suda (lakteala) preko limfnog spleta prelaze u krvotok kranijalne šuplje vene.

Većina organskih materija i monovalentnih jona kao što su Na^+ , K^+ , Cl^- kao i fosfata, su gotovo u potpunosti apsorbovani u tankim crevima nezavisno od potreba organizma. Apsorpcija dvovalentnih jona kao što su Ca^{2+} i Fe^{2+} i nekih mikroelemenata, zavisi od potreba organizma. U karnivora i omnivora, najveći deo organskih materija se apsorbuje mnogo pre nego što himus napusti zadnje delove tankih creva. I pored toga, značajne količine Na^+ i Cl^- odlaze u debela creva gde se završava apsorpcija.

Apsorptivna površina tankih creva je veoma velika i sačinjava je nekoliko struktura. U većine domaćih životinja izgrađena je od mnogobrojnih nabora, vidljivih golim okom. Unutrašnja površina creva je prekrivena mikroskopskim crevnim resicama, a svaka resica sadrži jedan sloj epitelnih ćelija. Na membrani epitelnih ćelija se nalazi između 3000-6000 mikroskopskih struktura u vidu citoplazmatskih produžetaka - mikroresica. Apsorpciona površina mikroresica je velika zahvaljujući karakterističnom tzv. „četkastom pokrovu” (brush border) u kome se sintetišu digestivni glikoproteinski enzimi (glikokaliks). Uloga digestivnih enzima mikroresica je u razgradnji ugljenih hidrata i peptida. Sve navedene strukture višestruko povećavaju apsorpcionu površinu tankih creva.

Mehanizmi apsorpcije zasnivaju se na već dobro poznatoj osobini ćelijske membrane kao selektivne barijere za prolaz supstanci u oba smera. Molekuli supstanci prolaze kroz membranu ćelija pasivnim i aktivnim transportom. Osnova pasivnog transporta su fizičko-hemijski procesi za koje nije potrebna energija. Odvija se putem difuzije, osmoze, filtracije, apsorpcije i pinocitoze. Aktivni transport se zasniva na aktivnosti ćelija epitela digestivnog trakta uz utrošak energije, a kao transporteri javljaju se enzimi.

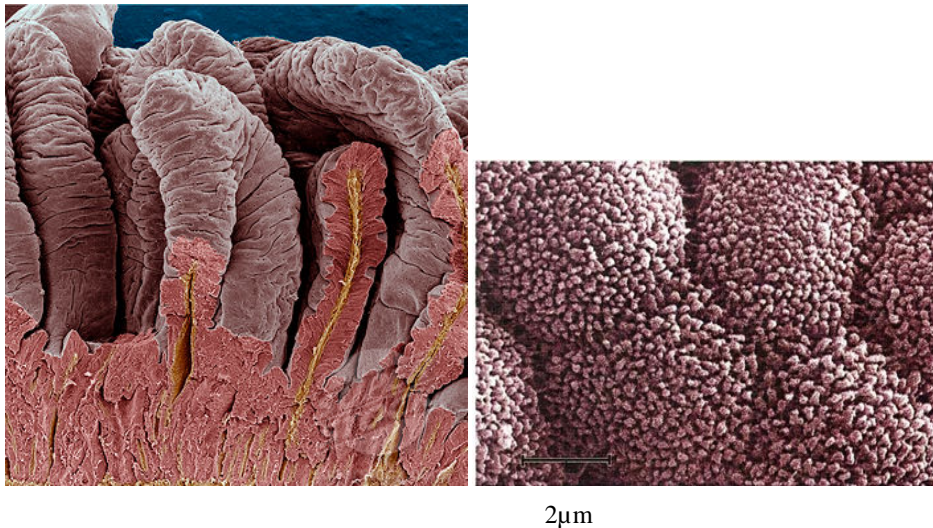
Proces apsorpcije u tankom crevu odvija se delom na osnovu razlike u koncentracionom gradijentu, dakle po zakonima difuzije. U njemu važnu ulogu imaju crevni pokreti i funkcija crevnih resica. Mehanizam resorpcije zasniva se na sposobnosti crevnih resica da se skupljaju i opružaju, Kontrakcijom mišićnih ćelija crevne resice se skupljaju i istiskuju resorbovane hranljive materije u limfnu kapilarnu mrežu. Opružanjem, ili bolje rečeno izduživanjem, resice se svojim vrhom ponovo potapaju u crevni sadržaj u kome se oscilatorno pokreću, te na taj način stalno obnavljaju slojeve tečnosti sa kojom su u dodiru. Pokreti crevnih resica vrše se samo za vreme resorpcije a miruju za vreme gladovanja.

Hemijska razgradnja hraniva se vrši *hidrolizom*. Hidroliza, u širem smislu, je reakcija neke supstance sa vodom pri kojoj se supstanca delimično ili potpuno razlaže. Hidroliza je jedan od najvažnijih fizioloških procesa u kome se delovanjem enzima razgrađuju ugljeni hidrati, proteini i lipidi. U digestivnom traktu enzimi zajedno sa digestivnim sokovima razgrađuju hraniva. Nalaze se u pljuvačnim žlezdama, želudcu, pankreasu, jetri, zidu tankih creva.

U zavisnosti od mesta delovanja u tankim crevima, enzimi se dela na dve velike grupe:

- enzimi koji dejstvuju u lumenu digestivog trakta
- enzimi koji dejstvuju na četkastom pokrovu enterocita

Enzimi koji dejstvuju u lumenu digestivog trakta potiču iz pljuvačnih žlezda, brojnih žlezda u zidu želuca i pankreasa. Ova početna razgradnja hraniva naziva se *luminalna faza* hemijske digestije. Konačna razgradnja ugljenih hidrata i proteina vrši se enzimima na četkastom pokrovu enterocita; povezana je sa apsorpcijom i naziva se *membranska faza* hemijske digestije.



Slika 7.27 Elektromikrografija apsorptivne površine crevnih resica.

Digestija i apsorpcija ugljenih hidrata

Struktura ugljenih hidrata

Ugljeni hidrati su jedinjenja velike molekulske mase, koja su široko rasprostranjena u hranivima biljnog porekla. Hemijski sastav ugljenih hidrata čine ugljenik, vodonik i kiseonik. Dele se u tri velike grupe: monosaharidi, oligosaharidi i polisaharidi.

Monosaharidi (glukoza, fruktoza, galaktoza) su jednostavni šećeri, koji se hidrolizom ne mogu razgraditi na prostije ugljene hidrate. Oligosaharidi su građeni od dva, tri ili četiri molekula jednostavnih šećera. Najznačajniji su disaharidi, saharoza, laktoza i maltoza. Disaharidi se pod

uticajem enzima hidrolizuju do odgovarajućih monosaharida. Polisaharidi su visokomolekulska jedinjenja sastavljena od velikog broja monosaharida. Pod uticajem enzima polisaharidi se razlažu na monosaharide. Najvažniji polisaharidi škrob, glikogen i celuloza sastavljeni su od glukoze ali se međusobno značajno razlikuju u strukturi i načinu vezivanja njenih molekula. Škrob (amiloza i amilopektin) je najvažniji izvor energije biljaka a glikogen životinjskog organizma. Celulozu sadrže vlakna nesvarljiva u prostom želucu, sem u predželucima preživara.

Digestija ugljenih hidrata

Razgradnja ugljenih hidrata u monogastričnih životinja počinje u želucu dejstvom enzima salivarne amilaze iz pljuvačnih žlezda. U usnoj duplji hrana se zadržava veoma kratko i razlaganje ugljenih hidrata je minimalno. Proces razlaganja se nastavlja i završava u tankim crevima. U luminalnoj fazi, škrob i glikogen se razlažu pod uticajem pankreasne i crevne amilaze na disaharide maltozu, laktozu i saharozu. U membranskoj fazi, enzimi spoljašnjeg dela membrane mikroresica (disaharidaze) razlažu maltozu i ostale disaharide u monosaharide. Disaharidaze su enzimi koji hidrolizuju disaharide do monosaharida i vezani su za apikalnu membranu enterocita tankog creva. To su saharaza (hidrolizuje saharozu na fruktozu i glukoze), laktaza (hidrolizuje laktozu do galaktoze i glukoze), maltaza (razlaže maltozu na dve glukoze).

Brzina razgradnje disaharida je različita i zavisi od konfiguracije molekula i od aktivnosti enzima u membrani mikroresica. Kod mladih životinja koje pretežno konzumiraju mleko, laktoza se razgrađuje brzo a maltoza sporije. Ako odrasle jedinice konzumiraju male količine mleka, razgradnja laktoze je spora, a dejstvom pankreasne amilaze raste brzina razgradnje maltoze.

Apsorpcija ugljenih hidrata

Procesom apsorpcije ugljeni hidrati se transportuju u epitelne ćelije tankih creva. Transport monosaharida u epitelne ćelije odvija se suprotno koncentracionom gradijentu i zahteva utrošak energije. Apsorpcija glukoze i galaktoze iz creva je vezana za transport Na^+ . Transport glukoze i galaktoze je primer sekundarnog aktivnog transporta, a energija za transport se obezbeđuje indirektno (kotransportom) preko održavanja gradijenta za Na^+ , aktivnim transportom Na^+ iz ćelije.

Epitelne ćelije tankih creva poseduju mehanizam Na^+/K^+ pumpe kojim održavaju koncentracioni gradijent i migraciju različitih jona sa obe strane membrane. Na^+/K^+ pumpa suprotno koncentracionom gradijentu ispumpava jone Na^+ iz epitelnih ćelija u ekstracelularnu tečnost i ubacuje jone K^+ u ćeliju. Na^+/K^+ pumpa je enzim ATP-aza jer energiju troši direktnom hidrolizom ATP-a na ADP i P, što znači da ima ATP-aznu aktivnost. Membrana epitelnih ćelija sadrži proteinski molekul koji ima dva aktivna mesta: za jedno se vezuje Na^+ , a za drugo glukoza ili galaktoza. Prvo se za proteinski nosač vezuje Na^+ jon, menja se konformacija nosača što omogućava vezivanje glukoze i njen transport zajedno sa Na^+ u unutrašnjost ćelije. Molekul glukoze se kreće suprotno svom koncentracijskom gradijentu jer je intercelularna tečnost bogata glukozom, a Na^+ jon se kreće u smeru svog elektrohemijskog gradijenta, ali se transport odvija u istom smeru kroz membranu.

Iz crevnog epitela glukoza prelazi u kapilare a višak Na^+ jona se pomoću Na^+/K^+ pumpe ispumpa iz intracelularne tečnosti. Transport kontinuirano traje sve dok se sva glukoza i galaktoza ne apsorbuju, budući da to zavisi od prisustva elektrohemijskog gradijenta za Na^+ . Nakon završene apsorpcije glukoza se akumulira unutar epitelnih ćelija. Njena koncentracija je veća u citosolu nego u krvi i sada pasivnim transportom prolazi kroz bazalni deo membrane, ulazi u kapilare portalnog krvotoka i deponuje se u jetri. Za apsorpciju glukoze, od velikog značaja je prisustvo značajnih

količina natrijuma u digestivnim sokovima. Time je omogućeno da se proces završi i u slučaju kada uneta hraniva sadrže minimalnu količinu glukoze.

Digestija i apsorpcija proteina

Hranljivi proteini potiču od biljaka i životinjskih tkiva. Pored hraniva, proteine sadrže digestivni sokovi i deskvamirane epitelne ćelije (endogeni proteini). U nekim slučajevima količina svarenih endogenih proteina može biti veća od količine proteina u hranivima. Razgradnja proteina počinje u želucu dejstvom pepsina iz želudačnih žlezda, dok je primarno mesto razgradnje u tankim crevima. Digestija proteina se odvija u određenim regionima creva: u intestinalnom lumenu, na membrani četkastog pokrova enterocita i u citoplazmi enterocita. Razgradnja proteina je složen proces u kome učestvuje veliki broj enzima. Enzimi koji hidrolizuju proteine klasifikuju se na endopeptidaze i egzopeptidaze. Endopeptidaze hidrolizuju peptidnu vezu u lancu aminokiselina, a egzopeptidaze odvajaju terminalne aminokiseline.

Mehanizam razgradnje i apsorpcije proteina i ugljenih hidrata ima mnogo sličnosti ali i razlika. Transport proteina, kao i kod ugljenih hidrata se odvija aktivnim transportom pomoću nosača i jona Na^+ (kotransport). Najvažnija razlika je u broju enzima koji učestvuju u razgradnji. Kod polisaharida, skrob sadrži samo jedan tip monomera, dok su proteini građeni od dvadeset različitih aminokiselina koje se mogu kombinovati na razne načine. Drugo, proteolitički enzimi nemaju sposobnost da podjednako dobro cepaju peptidne veze svih aminokiselina. Treće, u luminalnoj fazi krajnji proizvod su aminokiseline, dipeptidi i tripeptidi, dok se kod ugljenih hidrata skrob i glikogen razlažu na disaharide.

Digestija proteina

Proces razgradnje proteina počinje u želucu a nastavlja se u tankim crevima. U želudačnoj mukozi proteolitički enzim pepsin se nalazi u formi proenzima, pepsinogena. Kisela pH sredina želuca aktivira pepsinogen u aktivnu formu, pepsin. Pepsinogen aktiviraju H^+ želudačnog soka, cepajući peptidne veze u molekulu pepsinogena koje su osetljive na kiselu pH sredinu. Pepsin hidrolizuje peptidne veze između amino grupa nekih aminokiselina i razlaže proteine do polipeptida, proteoza i peptona. U želucu se svari oko 10-20% proteina. Kada proteini ili produkti digestije proteina dođu u tanka creva oni dalje bivaju izloženi delovanju pankreasnih enzima u intestinalnom lumenu (prva faza). Pankreasne endopeptidaze koje ispoljavaju hidrolitičko delovanje u tankim crevima su tripsin, himotripsin i elastaza a egzopeptidaze su karboksipeptidaza A i B. Nakon digestije enzimima želuca i pankreasa, produkti digestije proteina se sastoje od mešavine aminokiselina i oligopeptida. Druga faza njihovog razlaganja se odvija delovanjem endo- i egzopeptidaza koje se nalaze na membrani četkastog pokrova enterocita. Membranske oligopeptidaze vrše hidrolizu oligopeptida do aminokiselina i di- i tripeptida, koji se transportuju u ćelije epitela creva gde se u citoplazmi završava treća faza hidrolize proteina, delovanjem intracelularnih peptidaza.

Apsorpcija proteina

Aminokiseline, di- i tripeptidi se efikasno transportuju u epitelne ćelije sekundarnim aktivnim transportom uz kotransport jona Na^+ jona. Transport aminokiselina se odvija pomoću nekoliko različitih transportnih sistema koji se nalaze u četkastom pokrovu enterocita. Transportni sistemi su specijalizovani za transport pojedinih vrsta aminokiselina: neutralnih, kiselih, baznih i iminokiselina. Većina aminokiselina koje ulaze u epitelne ćelije su u obliku di- i tripeptida, a manji

broj su slobodne aminokiseline. Ovo se objašnjava time što se većina di- i tripeptida hidrolizuje u trećoj fazi razlaganja, odnosno u citoplazmi crevnih ćelija. U epitelnim ćelijama dolazi do cepanja malih peptida na aminokiseline. Za vreme digestije, koncentracija molekula aminokiselina i di- i tripeptida je veća unutar epitelnih ćelija nego u krvi. Usled toga, molekuli pasivnim transportom (olakšanom difuzijom) prolaze kroz bazalnu membranu u krvotok.

Nukleinske kiseline se pod uticajem ribonukleaze i ribonukleotidaza depolimerizuju u nukleotide a oni razlažu na nukleozide i fosforu kiselinu.

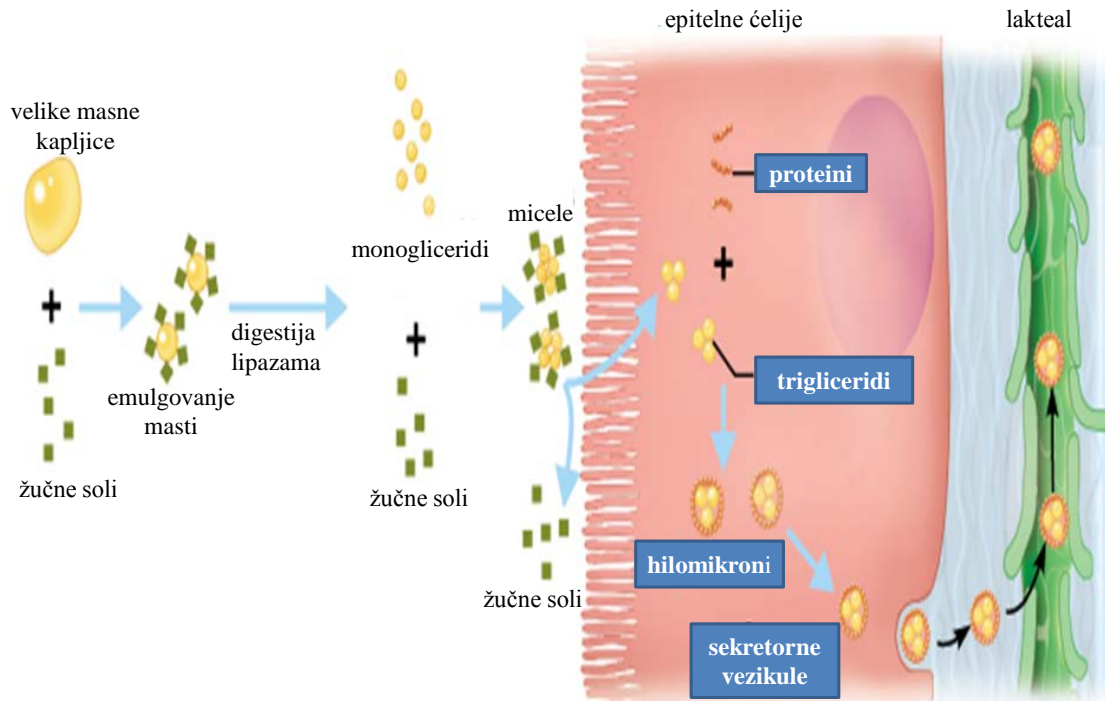
Digestija i apsorpcija lipida

Lipidi čine veći deo obroka karnivora i manje od 10% u herbivora. Međutim, želudac herbivora je u stanju da razloži i apsorbuje znatno veću količinu lipida u odnosu na njihov sadržaj u hranivima. Većina lipida u hranivima se nalazi u obliku neutralnih masti - triglicerida (triacilglicerola) i znatno manjih količina slobodnih masnih kiselina, fosfolipida i sterola. Masne kiseline triglicerida su kiseline dugih lanaca, obično se sastoje od 16 do 18 lanaca ugljenika. Pored triglicerida, biljna hraniva sadrže galakto-gliceride i fosfolipide, dok animalna tkiva sadrže holesterol estere i fosfolipide.

Digestija lipida

Digestija lipida je znatno kompleksniji i duži proces od razlaganja ugljenih hidrata i proteina. Razgradnja lipida se odvija u tankim crevima, tačnije u duodenumu. Masti dolaze u tanka creva iz želuca u obliku velikih kapljica. Većina lipida je nerastvorljiva u vodi, a enzim pankreasna lipaza ne hidrolizuje lipide u vodenoj sredini, već samo u emulziji na dodirnoj površini lipidi-voda. Emulgovanjem masti smanjuje se veličina lipidnih kapljica i povećava dodirna površina između vode i masti. Lipaze pljuvačnih i želudačnih žlezda nemaju većeg značaja u digestiji lipida. U usnoj duplji se razlaže veoma mala količina lipida. Želudačna lipaza je aktivna samo u neutralnoj pH sredini i digestija je veoma spora jer lipidi nisu emulgovani. Funkcija želuca u digestiji lipida je mehaničko emulgovanje i postepen transport lipida u tanka creva.

Pankreasna lipaza je najvažniji lipolitički enzim digestivnog trakta koji razlaže trigliceride do masnih kiselina i monoglicerida. Monogliceridi sadrže jednu masnu kiselinu vezanu za ugljenikov atom u glicerolu. Aktivnost pankreasne lipaze u razlaganju triglicerida stimuliše protein kolipaza. Ovaj protein se izlučuje u pankreasni sok i u inaktivnoj formi dospeva u tanka creva, gde ga aktivira tripsin. Da bi ovaj enzim delovao neophodno je da su masti pre toga emulgovane. U duodenumu se pod dejstvom žučnih soli masti emulguju (usitnjavaju do malih kapljica) što omogućava njihovo varenje. Žučne soli sadrže hidrofilni, polarni deo molekula rastvorljiv u vodi i hidrofobni, liposolubilni deo rastvorljiv u mastima. Liposolubilni molekuli žučnih soli deluju kao deterdžent, razbijaju masti na sitne kapljice formiranjem micela i na taj način stvaraju veću površinu na koju deluje pankreasna lipaza. Takođe i kontrakcije glatkih mišića u zidu creva pomažu usitnjavanje masnih kapljica. Na ovaj način veliki broj sitnih kapljica emulgovanih masti može postepeno biti razlagan i resorbovan iz tankih creva. Međutim, u nedostatku žučnih soli sitne kapljice masti se stapaju u veće kapljice.



Slika 7.28 Digestija i apsorpcija lipida.

Apsorpcija lipida

Žučne soli imaju i druge važne uloge u digestiji i apsorpciji lipida. Da bi se proces razgradnje masti nastavio, produkti emulgovanja se moraju odstraniti. Masne kiseline i monogliceridi koji nastaju razgradnjom lipaze su kao i trigliceridi, nerastvorljivi u vodi. Jedini način kojim se produkti razgradnje mogu ukloniti je apsorpcija. Velika apsorptivna površina mikroresica omogućava brzu apsorpciju. Međutim, emulgovane masne kapljice su suviše velike da bi prolazile kroz uzane prostore između mikroresica. Žučne soli formiraju micele, koje imaju funkciju transportera produkata razgradnje masti. Micele su veoma male i za razliku od masnih kapljica mogu prolaziti kroz prostore između mikroresica. U kontaktu sa emulgovanim masnim kapljicama micele odnose sa sobom monogliceride i masne kiseline srednjih i dugih lanaca. Kada dođu u kontakt sa apsorptivnim ćelijama epitela, otpuštaju molekule masnih kiselina i monoglicerida, koji difuzijom prolaze kroz ćelijsku membranu epitela.

Dalja sudbina masnih kiselina i monoglicerida zavisi od njihove veličine. Masne kiseline koje sadrže manje od 10-12 ugljenikovih atoma se transportuju u portalni krvotok jetre kao slobodne (neesterifikovane) masne kiseline. Masne kiseline koje sadrže više od 10-12 ugljenikovih atoma se u epitelnim ćelijama reesterifikuju u trigliceride, fosfolipide i holesterol estere. Ovaj proces se odvija u endoplazmatskom retikulumu. Molekuli triglicerida u kombinaciji sa fosfolipidima, holesterolom i njegovim estrima, formiraju lipoproteinske agregate *hilomikrone*. Spoljašnja površina hilomikrona je obložena proteinskim omotačem. Veoma mali dijametar čestica (0,004 mm) i proteinski omotač rastvorljiv u vodenoj sredini limfe i krvi, obezbeđuje transport hilomikrona direktno u limfu i krv bez prolaska kroz jetru. U Goldžijevom aparatu hilomikroni se gomilaju i pakuju u sekretorne vezikule, transportuju do ćelijske membrane i egzocitozom oslobađaju u krv i limfu.

Apsorpcija vode

Voda se u organizam životinja unosi napajanjem kao voda za piće i u sastavu hraniva. Telesne tečnosti (voda i rastvorene materije) se nalaze u vanćelijskoj sredini (ekstracelularna tečnost) i unutar ćelija (intracelularna tečnost). U digestivnom traktu voda se apsorbuje prostom difuzijom, odnosno osmozom. Najveći deo apsorbovane vode potiče iz digestivnih sokova pljuvačke, želudačnog, pankreasnog, crevnog soka i žuči. Pravac kretanja vode u tankim crevima je dvosmeran, zavisi od osmotske koncentracije crevnog sadržaja i time je veoma značajan za održavanje homeostaze tankih creva. Princip osmoze se zasniva na kretanju molekula rastvarača iz sredine sa nižom u sredinu sa višom osmotskom koncentracijom. Ako je crevni sadržaj hipotoničan ili izotoničan u odnosu na krvnu plazmu, apsorpcija je moguća i tečnost prelazi u krv. Hipertoničan sadržaj u tankim crevima onemogućava ili otežava apsorpciju. Voda u oba smera ulazi i izlazi kroz pore mikroresica epitelnih ćelija u zavisnosti od osmotske koncentracije crevnog sadržaja. Kada je osmotski pritisak u enterocitima veći u odnosu na lumen creva voda ulazi u enterocite, i obrnuto. Apsorpcija vode je vezana za prolazak Na^+ kroz epitelnu membranu.

U digestivnom traktu karnivora i omnivora intenzivna apsorpcija se odvija u distalnom delu tankih i debelih creva (80-90%), a u manjem obimu u želucu i proksimalnom tankih creva. U preživara, voda se apsorbuje u predželucima (naročito u listavcu) ali i u tankim i debelim crevima.

Varenje u debelom crevu

Debelo crevo (intestinum crassum) je završni deo digestivnog trakta, anatomski i funkcionalno veoma različit kod domaćih životinja. Građa i funkcija debelog creva u pojedinim vrsta životinja uslovljena je načinom ishrane. Kod karnivora varenje u debelom crevu je neznatno, jer crevni sadržaj dolazi u debelo crevo već svaren i apsorbovan u tankom crevu. Funkcija debelog creva se svodi na apsorpciju vode i nekih soli, crevni sadržaj se dobro izmeša sa sluzi, postaje gust i čvrst, a produkti razgradnje proteina podležu dejstvu mikroorganizama pri čemu se stvaraju gasovi. Fiziologija varenja u debelom crevu herbivora je mnogo složenija. Varenje u tankom crevu preživara nije završeno nego se nastavlja i u debelom crevu. Biljojedi imaju znatno duže i bolje razvijeno debelo crevo od mesojeda. Himus koji prelazi u debelo crevo sadrži enzime iz tankog creva i enzime hrane, a pored toga, debelo crevo ima bogatu saprofitnu mikrofloru koja učestvuje u završnim razgradnim procesima varenja hrane.

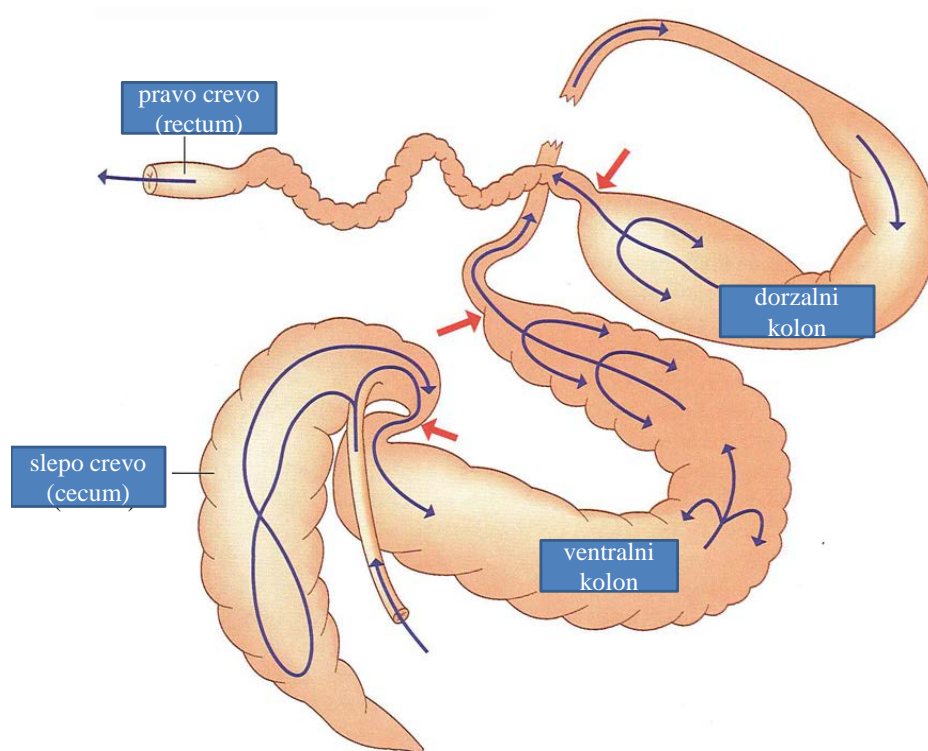
Najvažnije funkcije debelog creva su:

- apsorpcija vode i elektrolita
- mikrobiološka digestija nesvarenih ugljenih hidrata i proteina iz tankih creva i predželudaca
- formiranje, deponovanje i transport fekalne mase do mesta njene evakuacije

Debelo crevo ima veliku apsorptivnu sposobnost iako ne sadrži crevne resice. Žlezde debelog creva proizvode malu količinu tečnosti koja sadrži HCO_3^- i mucin, ali ne i enzime. Sekret žlezda debelog creva štiti epitelne ćelije i neutralizuje organske kiseline stvorene procesom fermentacije. Zid debelog creva se sastoji od četiri sloja: sluzokože (tunica mucosa), podsluzokože (tunica submucosa), mišićnog sloja (tunica muscularis) i seroze (tunica seroza).

Debelo crevo se nastavlja na tanko crevo a završava čmarom (anus). Sastoji se iz tri dela: početni deo ili *slepo crevo* (cecum), srednji deo ili *kolon* (colon), i završni deo ili *pravo crevo* (rectum). Slepo crevo se nastavlja na vito crevo (ileum) i na njemu se razlikuje telo (corpus ceci), vrh (apex

ceci) a kod konja je anatomski izražena glava (caput ceci). Sa ileumom i kolonom komunicira preko velikog otvora (ostium ileocecolicum). Slepno crevo je naročito razvijeno u konja i ima važnu ulogu u procesima varenja, naročito ugljenih hidrata. Kolon je srednji, najduži deo debelog creva. Sastoji se iz tri izvijana dela: ventralni, dorzalni i distalni kolon. Kod većine domaćih životinja otvor ileuma u debelo crevo predstavlja granicu između cekuma i kolona, u konja se tanka creva otvaraju direktno u cekum. Konji imaju mišićni sfinkter na uzanom prelazu između cekuma i kolona. Uloga sfinktera je da spreči vraćanje himusa iz kolona u cekum. Prvi deo kolona, ventralni kolon je voluminozan, može da primi oko 150 litara tečnosti, dugačak je 2-4 metra i prečnika 25-30 cm. Na prelazu između ventralnog i dorzalnog kolona nalazi se suženje. Longitudinalni mišićni sloj debelog creva u konja je isprekidan u vidu grupe zasebnih mišićnih ćelija – tenija koli (teniae coli). Spoljna površina debelog creva je građena od velikog broja invaginacija u vidu vrećica koje se nazivaju *haustre*. Funkcija haustra je mešanje sadržaja kolona i transport himusa kroz debelo crevo. U konja i svinje haustre se pružaju uglavnom duž ventralnog i dorzalnog kolona, dok su debela creva preživara i karnivora ravna. Dužina debelog creva u preživara je 6-11m, u konja 6-9 m, u svinje oko 4m, u karnivora 60-80 cm.



Slika 7.29 Debelo crevo konja. Himus iz ileuma ulazi u slepo crevo. Protok u kolonu je usporen između slepog creva i ventralnog kolona, i na prelazu između ventralnog u dorzalni kolon (crvene strelice). Plave strelice pokazuju pravac kretanja himusa.

Motilitet debelog creva

Motilitet debelog creva je manjeg intenziteta u odnosu na tanko crevo. Transport himusa kroz debelo crevo se odvija sporo, posebno u konja gde se u slepom crevu i početnom delu kolona pod uticajem mikroorganizama razlažu znatne količine celuloze. U debelom crevu herbivora nepreživara himus se zadržava nekoliko dana, a u preživara oko 24 časa. U konja, himus iz tankih creva prvo dolazi u cekum a zatim u kolon.

Pokreti debelog creva su segmentacioni, peristaltički, antiperistaltički i masovni pokreti. U cekumu, segmentacioni pokreti održavaju visoku mikrobiološku aktivnost i efikasnu apsorpciju. U intervalima od 3-5 minuta, segmentacioni pokreti prestaju i zamenjuju se masovnim pokretima. Masovni pokreti su poseban tip peristaltičkih kontrakcija, kojima se veliki delovi cekuma istovremeno kontrahuju. Masovni pokreti potiskuju sadržaj cekuma u kolon. Pokreti kolona u većine životinja su segmentacioni, peristaltički i antiperistaltički. Antiperistaltički pokreti su suprotnog pravca od peristaltičkih. Ovi pokreti se pojavljuju samo u prednjim partijama kolona u preživara, odakle ponovo vraćaju hranu u cekum i time pospešuju fermentaciju. U konja, antiperistaltički pokreti se javljaju na delu prelaza između ventralnog i dorzalnog kolona. Na taj način sprečavaju da himus naglo i brzo prođe kroz kolon, pomažu mešanje sadržaja i bolju apsorpciju vode.

Digestija u debelom crevu

Mikrobiološka razgradnja organskih materija u debelom crevu javlja se u svih vrsta domaćih životinja. Međutim, značaj i obim procesa koji se događaju kod pojedinih vrsta umnogome se razlikuju. U karnivora varenje u debelom crevu je neznatno i predstavlja deo digestivnog trakta gde se akumuliraju nesvareni i neapsorbovani delovi hrane. Za razliku od hrane, apsorpcija vode i soli u debelom crevu je od vitalnog značaja za karnivore.

U herbivora, naročito u konja, pojedini delovi debelog creva imaju ulogu fermentativnih komora, slično kao kod preživara. Mikrobiološka razgradnja ugljenih hidrata u debelom crevu je posebno važna za obezbeđenje energije. U slepom crevu i početnom delu kolona u konja pod dejstvom enzima mikroorganizama, dolazi do razlaganja znatnih količina celuloze (i do 90%) i nastaju niže masne kiseline (sirćetna, buterna i propionska). U svinja, varenje u debelom crevu zavisi od vrste hraniva. Proces razlaganja prilikom ishrane biljnom hranom gotovo su isti kao u herbivora nepreživara, a pri ishrani animalnim proizvodima slični su kao u karnivora.

U preživara, većina fermentativnih procesa se odvija u buragu i kapuri. Niže masne kiseline se najvećim delom apsorbuju već u buragu i kapuri a ostatak u listavcu i sirištu. Mikroorganizmi predželudaca u sirištu i crevima postaju glavni izvor proteina preživara. U konja, mikroorganizmi se izlučuju fecesom. To znači da je digestija celuloze mnogo efikasnija u preživara nego u konja. Mikrobiološkom razgradnjom ugljenih hidrata u debelom crevu nepreživara stvara se izvesna količina fermentativnih gasova, najviše CO₂ i CH₄. Gasovi iz buraga uklanjaju se putem podrigivanja i apsorpcijom u krv, a iz debelog creva peristaltikom u rektum odakle se izbacuju u spoljašnju sredinu.

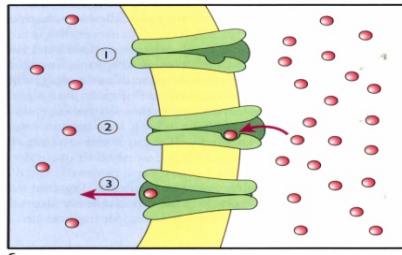
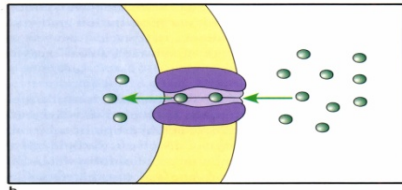
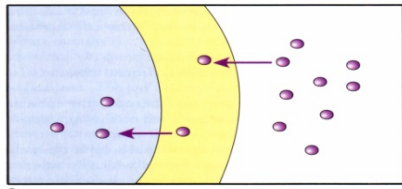
Defekacija (pražnjenje rektuma)

Himus tankog creva se procesima razlaganja postepeno u debelom crevu pretvara u feces. Prelaz fecesa iz debelog creva u rektum odvija se pod uticajem jačih peristaltičkih pokreta, što stvara nagon za defekaciju. Feces ne prolazi odmah kroz anus pošto je on zatvoren sa dva analna sfinktera: unutrašnji (m. sphincter ani internus) i spoljašnji (m. sphincter ani externus). Tonusom ovih mišića, odnosno otvaranjem i zatvaranjem anusa i pražnjenjem rektuma upravlja spinalni nervni centar za defekaciju, smešten u lumbosakralnom delu kičmene moždine.

Pražnjenje rektuma vrši se periodično. Frekvencija defekacije zavisi od vrste i svarljivosti hrane, kao i od procesa varenja u digestivnom traktu. Kod biljojeda pražnjenje je češće, svaka dva do tri časa, dok je kod mesoždera pri ishrani isključivo animalnim hranivima, svaka dva do tri dana.

Feces predstavlja crevni himus iz koga su apsorbirani hranljivi sastojci i voda, a ostatak se meša sa izumrlim epitelnim ćelijama i crevnom sluzi. Sastoji se iz nesvarljivih sastojaka hrane, svarljivih ali nesvarenih sastojaka, svarenih ali neresorbovanih sastojaka, bakterija i njihovih proizvoda, enzima, žuči, mineralnih materija, vode i sluzi.

Boja fecesa zavisi od prisutnosti žučnih boja, elektrohemijaska reakcija fecesa herbivora je kisela a karnivora i omnivora bazna. Neprijatan miris nastaje kao produkt truljenja belančevina.



8

METABOLIZAM I TERMOREGULACIJA

Intermedijarni i energetski metabolizam

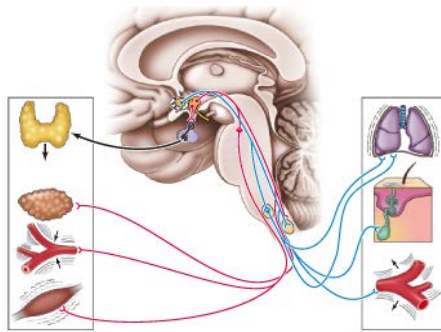
Kvantitativni i energetski metabolizam

Metode merenja metabolizma

Termoregulacija

Mehanizmi regulacije telesne temperature

8



U organizmu se kontinuirano odvijaju procesi razmene materija i energije. Metabolizam je skup mnogobrojnih fizioloških i biohemijskih procesa prometa, sinteze, razlaganja i transformacije sastojaka organizma. Ovi procesi doprinose konstantnosti i stabilnosti sastava unutrašnje sredine koja sa održava zajedničkim učešćem svih ćelija, tkiva, organa i organskih sistema. Pored toga, metaboličke reakcije omogućuju organizmu rast, razmnožavanje i održavanje njegove strukture.

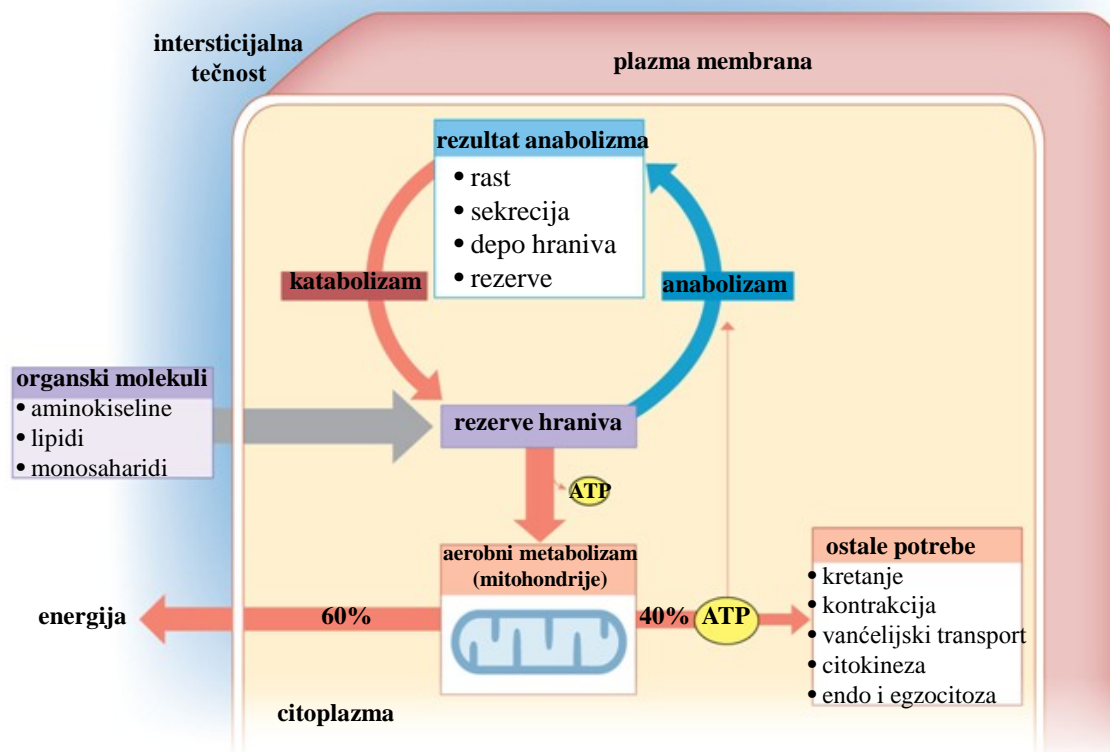
Pod metabolizmom se podrazumeva promet materija i energije u organizmu. Nauka o prometu materija proučava fiziološke i biohemijske procese kretanja, pretvaranja, razlaganja i sinteze pojedinih organskih i neorganskih sastojaka hrane, od momenta njihove apsorpcije do momenta izlučivanja iz organizma. Metabolizam predstavlja jedinstvenu celinu koja postoji između živog organizma i sredine koja ga okružuje i obuhvata široku lepezu brojnih jedinjenja, među kojima fundamentalnu ulogu u životu ćelije imaju ugljeni hidrati, proteini i lipidi.

Svi živi organizmi koriste energiju za održavanje životnih procesa. Prema prvom zakonu termodinamike, energija se ne može stvoriti ni iz čega niti se može uništiti, već se može samo preneti iz jednog oblika u drugi, ili sa jednog tela na drugo. Međutim, energija uneta u organizam putem hrane ne može se u potpunosti iskoristiti, jer se deo energije gubi ili je u obliku koji nije dostupan. Količina energije koja se iskoristi u poređenju sa količinom unete hranom je izraz energetske efikasnosti organizma.

U metabolizmu se odvija izuzetno veliki broj uzastopnih biohemijskih reakcija koje su regulisane različitim enzimima. Svi biohemijski procesi mogu se podeliti u dve grupe: *procesu katabolizma* odnosno procesi razlaganja ili disimilacije i *procesu anabolizma* tj. procesi sinteze ili asimilacije. Katabolizam je faza biorazgradnje hranljivih materija kojom se dobija energija potrebna za procese anabolizma. U anabolizmu dolazi do biosinteze sastojaka u ćeliji od prostih prekursora, pri čemu se koristi energija koja je dobijena iz procesa katabolizma. Obe faze se istovremeno odvijaju u ćeliji, i energija nastala kataboličkim procesima u vidu ATP-a, utroši se u anaboličkim procesima u ćelijama organizma.

Za vreme varenja hrane, makromolekuli organskih hraniva se razgrađuju do malih molekula koje crevni trakt može apsorbovati. Završni katabolički put je oksidacija hranljivih materija do ugljen-dioksida i vode. Energija koja se oslobađa za vreme oksidativnih procesa transformiše se u ATP i koristi za energetske potrebe ćelija. Energija ATP-a može biti upotrebljena za različite funkcije u

organizmu, kao što je mišićna kontrakcija, aktivni transport kroz ćelijsku membranu ili sinteza makromolekula. U slučaju kada organizam u potpunosti ne iskoristi hranljive materije iz crevnog trakta, višak se deponuje u obliku lipida i glikogena. Većina energetske rezerve organizma se sastoji od triglicerida uskladištenih u masnom tkivu koje sadrži veliku količinu energije po jedinici težine.



Slika 8.1 Pojednostavljena šema metaboličkih puteva

U organizmu se odvijaju biohemijski procesi od momenta kada životinja uzima hranu, preko razgradnje, apsorpcije i sinteze, sve do ekskrecije produkata. Metabolizam obezbeđuje izmenu materija i energije između spoljašnje i unutrašnje sredine čime nastaje neophodna energija za sve životne procese. Metabolički putevi protoka hranjivih materija i energije značajno se razlikuju u domaćih karnivora, omnivora i herbivora. Dok je ćelijama stalno potrebna energija za obavljanje svojih funkcija, energija se stvara samo u procesu varenja i apsorpcije hranjivih materija. Ovi procesi traju različito u domaćih životinja i zavise pre svega, od građe i funkcije digestivnog trakta. Kod domaćih mesojeda i svaštojeda (pas, mačka, svinja) varenje i apsorpcija hranjivih materija traje nekoliko časova tokom 24-h i u tom periodu ćelije primaju energiju direktno iz crevnog trakta. U preostalom delu dana, želudac i tanka creva su prazni. Da bi ćelije u kontinuitetu dobijale energiju, organizam ovih životinja mora biti u stanju da deponuje energiju i obezbedi energetske rezerve u periodu kada se egzogena energija ne stvara.

Iako složeni metabolički procesi čine jedinstvenu celinu, sa aspekta proučavanja metabolizam može biti:

- *Energetski metabolizam* ili energetski bilans između energije unete hranom i energije koja se odaje. Proučava oslobađanje energije u organizmu tokom različitih fizioloških procesa.
- *Kvantitativni metabolizam* predstavlja kvantitativni odnos pojedinih hranljivih materija i potrebe organizma za tim materijama u različitim fiziološkim stanjima i proizvodnim uslovima. Proučava odnos hranljivih materija i potreba organizma za različite funkcije.
- *Intermedijarni metabolizam* ili postupni promet materija, proučava procese razlaganja organskih materija posle njihove apsorpcije iz digestivnog trakta, transformaciju hranljivih materija kao i sintezu pojedinih sastojaka organizma

Obzirom da u proučavanju metabolizma nije uvek lako u potpunosti razdvojiti hemijske od energetskih događaja, energetske promene mogu se razmatrati istovremeno i kada je u pitanju intermedijarni i kvantitativni metabolizam.

Intermedijarni i energetski metabolizam

Energetski metabolizam čine hemijske reakcije kojima se energija iz hrane pretvara u oblik dostupan raznovrsnim ćelijskim fiziološkim sistemima. Ugljeni hidrati su primarni proizvodi oksidacije, aldehidi i ketoni viševalentnih alkohola; dele se na: monosaharide, oligosaharide i polisaharide. Kod domaćih životinja ugljeni hidrati predstavljaju najvažniji izvor energije. Uloga hemijskih reakcija koje se odigravaju u ćelijama je da energiju hrane učini pristupačnom potrebama različitih fizioloških funkcija ćelije.

Ugljeni hidrati koji potiču iz hrane obezbeđuju više od polovine energije koja je potrebna za:

- sintezu materija u anaboličkim procesima
- apsorpciju hranljivih materija iz digestivnog trakta
- održavanje membranskog potencijala u mišićnim i nervnim vlaknima
- sekreciju žlezda
- rad mišića

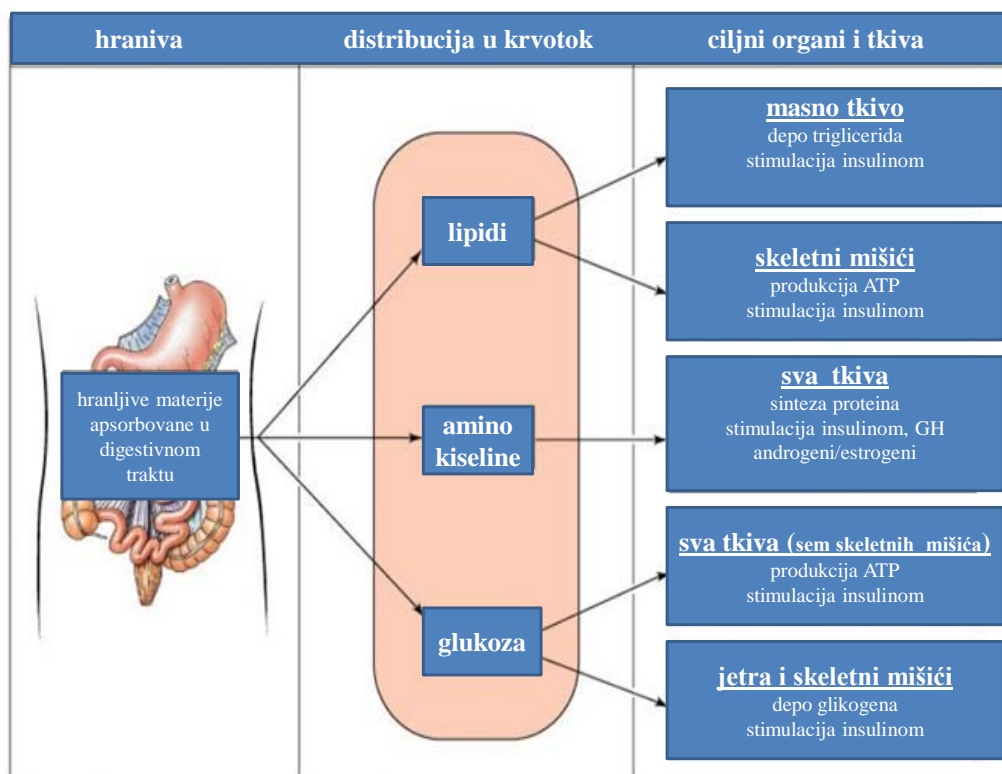
Većina ugljenih hidrata koji potiču iz hrane nalazi se u obliku *polisaharida* (skrob, celuloza, hemiceluloza, glikogen), zatim *disaharida* (maltoza, laktoza) i *monosaharida* (glukoza, fruktoza, galaktoza). Životinje sa jednodomnim želucem hidrolizuju skrob i glikogen do disaharida delovanjem enzima digestivnog trakta. U procesu apsorpcije, disaharidi se pod uticajem enzima hidrolitički razgrađuju u monosaharide. Nastali monosaharidi prelaze u portalnu vensku krv i dolaze u jetru. U jetri se jedan deo glukoze i nižih masnih kiselina (propionska, pirogroždana, mlečna) sintetiše u glikogen i deponuje u ćelijama jetre. Glikogen u jetri predstavlja rezervni ugljeni hidrat. Prema tome, ugljeni hidrati se kao energetska supstanca nalaze u dva oblika: *rezervni* – *glikogen* i *transportni* – *glukoza*.

Apsorptivno i postapsorptivno metaboličko stanje

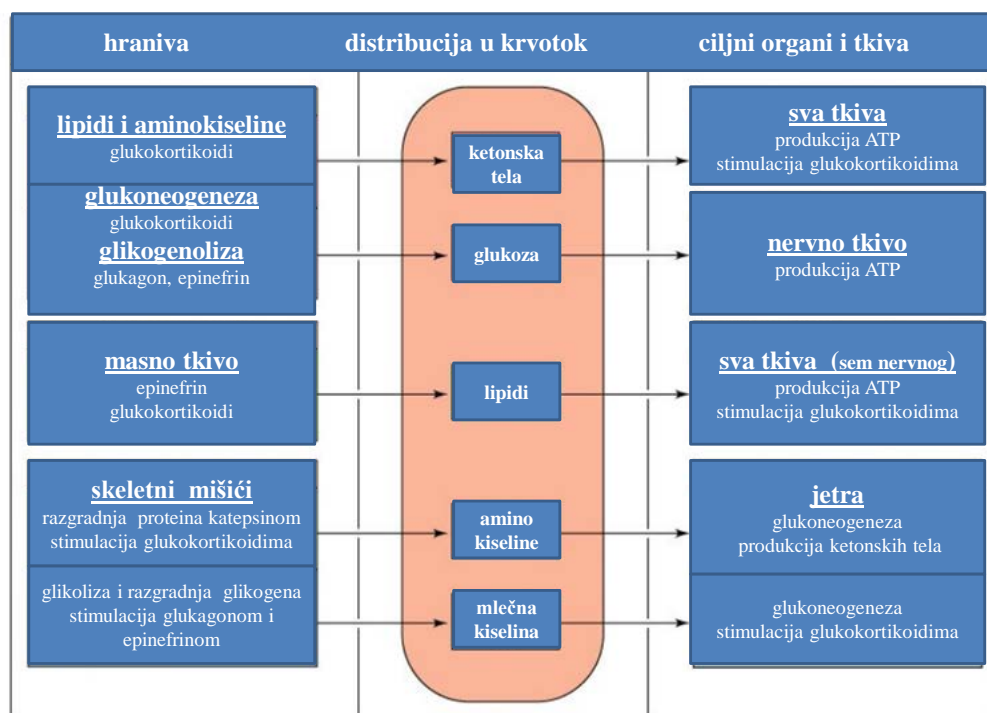
U mesojeda i svaštojeda, a manjoj meri u biljojeda, u metabolizmu se naizmenično odvijaju dve faze: *apsorptivno stanje* i *postapsorptivno stanje*. Tokom apsorptivnog stanja, organizam dobija energiju stvorenu oksidacijom hranljivih materija koje iz digestivnog trakta prelaze u krvotok, dok se tokom postapsorptivnog stanja hranljive materije mobilizuju iz energetskih depoa organizma. Ako je hrana u dužem vremenskom periodu nedostupna, dolazi do postepenog prelaska iz postapsorptivnog stanja u stanje gladi. U monogastričnih herbivora i naročito preživara proces varenja je kontinuiran, i zbog toga ne postoji jasna granica između apsorptivnog i postapsorptivnog stanja.

Apsorptivno stanje se javlja nakon uzimanja obroka, varenja i apsorpcije hranljivih materija i predstavlja prelaz iz kataboličkih u anaboličke procese. Iz digestivnog trakta monosaharidi, trigliceridi i aminokiseline se prenose do različitih tkiva. Varenje ugljenih hidrata počinje već u ustima, a varenje proteina i lipida počinje u želucu i tankim crevima. U mesojeda i svaštojeda, ugljeni hidrati se apsorbuju u formi glukoze, dok se kod svih ostalih životinja proteini apsorbuju u vidu aminokiselina. Glukoza i aminokiseline se transportuju preko intestinalnog zida, ulaze u portalni krvotok a potom do kapilara jetre. Lipidi iz crevnog trakta ulaze u limfni sistem i na kraju se ulivaju u kranijalnu venu blizu srca.

Postapsorptivno stanje je period kada je gastrointestinalni trakt prazan i hranljive materije se više ne apsorbuju iz crevnog trakta. U ovoj fazi organizam u potpunosti zavisi od mobilizacije deponovanih energetskih supstrata. Značaj postapsorptivne faze je u održavanju nivoa glukoze u krvi. Glukoza je osnovni izvor energije za životne procese ćelija sisara. Sve ćelije zahtevaju konstantno snabdevanje glukozom, a samo relativno male promene organizam toleriše bez negativnih efekata na zdravlje životinja. Naročito su mozak, eritrociti, srž bubrega i skeletni mišići zavisni od normalnog nivoa glukoze kao izvora energije. Hemijska energija glukoze se deponuje u organizmu i koristi u drugim metaboličkim reakcijama. U periodu graviditeta i laktacije potrebne su velike količine glukoze za održavanje fetalnog metabolizma i sintezu laktoze. U postapsorptivnoj fazi jetra ima centralnu ulogu u održavanju normalnog nivoa koncentracije glukoze u krvi.



Slika 8.2 Metabolički putevi u apsorptivnom stanju



Slika 8.3 Metabolički putevi u postapsorptivnom stanju

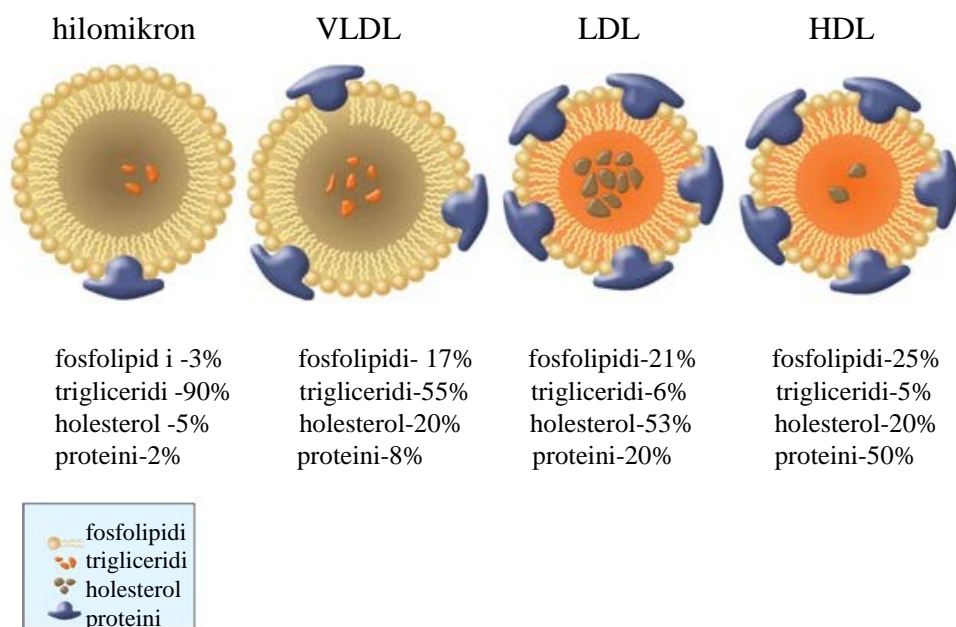
Metabolizam glukoze

Jetra ima ključnu ulogu u energetske metabolizmu i predstavlja centar gotovo svih metaboličkih procesa. U jetri se intenzivno odvija metabolizam ugljenih hidrata i lipida i zbog toga funkcioniše kao energetske depo organizma. Uloga jetre u energetske metabolizmu je u održavanju ravnoteže između skladištenja glukoze u formi glikogena (*glikogeneza*) i sinteze glukoze u procesima glikogenolize i glukoneogeneze. U apsorptivnoj fazi koncentracija glukoze u krvi raste, povećava se sekrecija insulina, pa se oko 2/3 glukoze apsorbovane iz crevnog trakta deponuje u jetri u obliku glikogena. U postapsorptivnoj fazi, kada koncentracija glukoze i sekrecija insulina opada, jetra oslobađa glukozu nazad u krv. Na taj način se u organizmu održava konstantnom koncentracija šećera u krvi, što je od vitalnog značaja za mnoga tkiva kojima je glukoza jedini izvor energije. Skladištenje glukoze u glikogenske depoe i njegovo oslobađanje nazad u cirkulaciju je od izuzetnog značaja za održavanje homeostaze organizma.

Pri sniženoj koncentraciji glukoze u krvi, u jetri i mišićima dolazi do razlaganja glikogena na glukozu i njenog prelaska iz glikogenskih depoa u krv. Iz krvi glukoza prelazi u sve ćelije organizma gde se koristi kao izvor energije. Ovaj proces se naziva *glikogenoliza* i reguliše ga hormon insulin. Koncentracija glukoze u krvi naziva se *glikemijom*, snižena koncentracija naziva se *hipoglikemijom*, a koncentracija iznad normalnih vrednosti dovodi do *hiperglikemije*.

U regulaciji metabolizma glukoze najvažniju ulogu imaju insulin i glukagon, hormoni koji u jetru dospevaju iz pankreasa putem portalne vene. Insulin se oslobađa u uslovima visoke koncentracije glukoze u krvi i odgovoran je za skladištenje glukoze u formi glikogena. Glukagon stimuliše oslobađanje glukoze u krv tokom postapsorptivne faze, i pokreće procese glikogenolize i glukoneogeneze. Glukoza može da se sintetiše u organizmu i iz drugih jedinjenja. Kod preživara, ugljeni hidrati hrane razlažu se u predželucu dejstvom bakterijske flore do nižih masnih kiselina. Sposobnost sinteze glukoze iz drugih jedinjenja (aminokiseline, glicerol, propionska kiselina) naziva se *glukoneogeneza*.

U jetri, deo glukoze se deponuje u obliku glikogena a deo se transformiše u lipide. Glukoza se transportuje i u ćelije mišića i deponuje u formi glikogena. Takođe, glukoza se nalazi i u ćelijama masnog tkiva gde se transformiše u trigliceride. Jedan deo lipida sintetizovanih iz glukoze deponuje se u jetri, ali najveći deo prelazi u krv u agregatnoj formi triglicerida, fosfolipida, holesterola i proteina. Agregatni kompleksi lipida i jedne posebne grupe proteina- apolipoproteina, nazivaju se *lipoproteini*. Klasifikovani su na osnovu prečnika, molekulske mase, gustine i odnosa lipida i apolipoproteina na: hilomikrone, lipoproteine vrlo male gustine (VLDL), lipoproteine male gustine (LDL) i lipoproteine velike gustine (HDL). Metabolizam lipoproteina je složen proces u kome aktivno učestvuju brojni ćelijski receptori i enzimske sistemi.

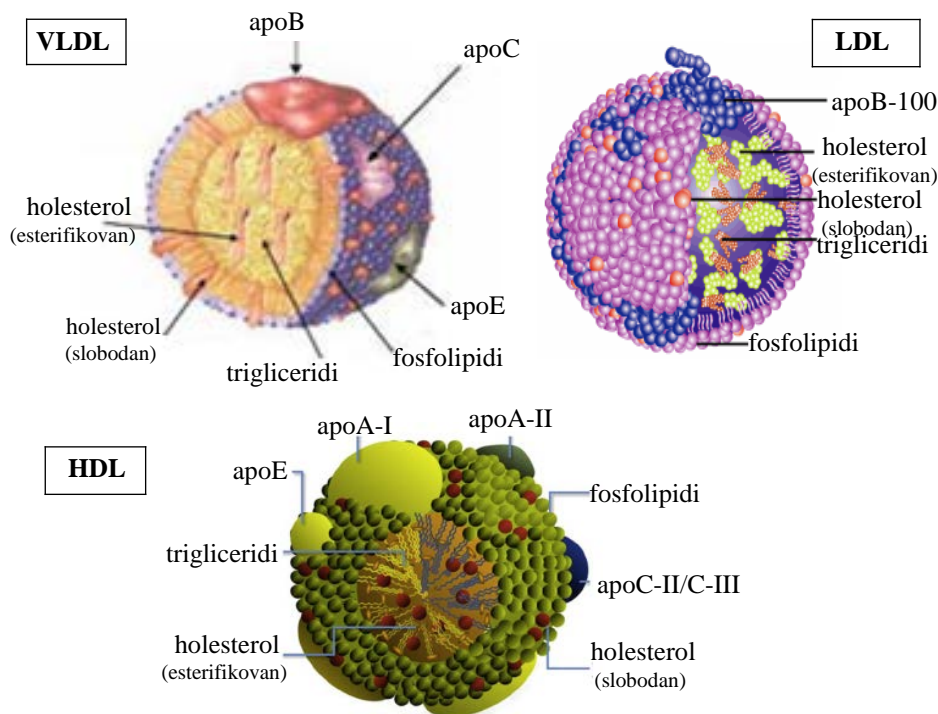


Slika 8.4 Klasifikacija lipoproteinskih kompleksa. Trigliceridi i esterifikovani holesterol su hidrofobni, nepolarni lipidi i čine jezgro lipoproteina. Fosfolipidi i neesterifikovani holesterol, koji su hidrofilni, pokrivaju površinu lipoproteinskog agregatnog kompleksa i formiraju međusloj između plazme i lipidnog jezgra.

Apolipoproteini su specifična grupa proteina koji se nalaze u površinskom sloju lipoproteina i stvaraju međuprostor između jezgra lipida i okolnog medijuma. Imaju nekoliko funkcija: pružaju strukturnu stabilnost lipoproteinskim partikulama, sadrže membranske receptore (ligande) koji posreduju u vezivanju lipoproteina za receptore na površini ćelija i regulišu ulaz i izlaz lipoproteina u ciljne ćelije.

Apolipoproteini su klasifikovani su prema mestu sinteze:

- *Apolipoproteini B (apoB)* - sintetišu se u jetri i nalaze se u dve forme, apoB-100 i apoB-48. ApoB-100 je neophodan za stvaranje i sekreciju VLDL iz jetre i sadrži membranski receptor za LDL. ApoB-48 reguliše sintezu hilomikrona.
- *Apolipoproteini C (apoC)* - sintetišu se u jetri i nalaze se u svim lipoproteinima. U zavisnosti od metaboličkog efekta klasifikovani su u nekoliko podvrsta: apoC-I (inhibira preuzimanje hilomikrona i VLDL-a od strane jetre), apoC-II (aktivira lipoproteinsku lipazu), apoCIII (inhibira LPL).
- *Apolipoprotein E (apoE)* - sintetiše se u hepatocitima, neuronima, glija ćelijama i makrofagima. ApoE se nalazi u hilomikronima, VLDL, HDL i reguliše transport lipoproteina od strane jetre.
- *Apolipoproteini A (apoA)* – sintetišu se u tankom crevu i hepatocitima. Nalaze se na lipoproteinima velike gustine (HDL). Klasifikovani su u nekoliko podvrsta: apoA-I (aktivira enzim koji esterifikuje slobodan holesterol u plazmi), apoA-II i apoA-IV (aktiviraju enzime).



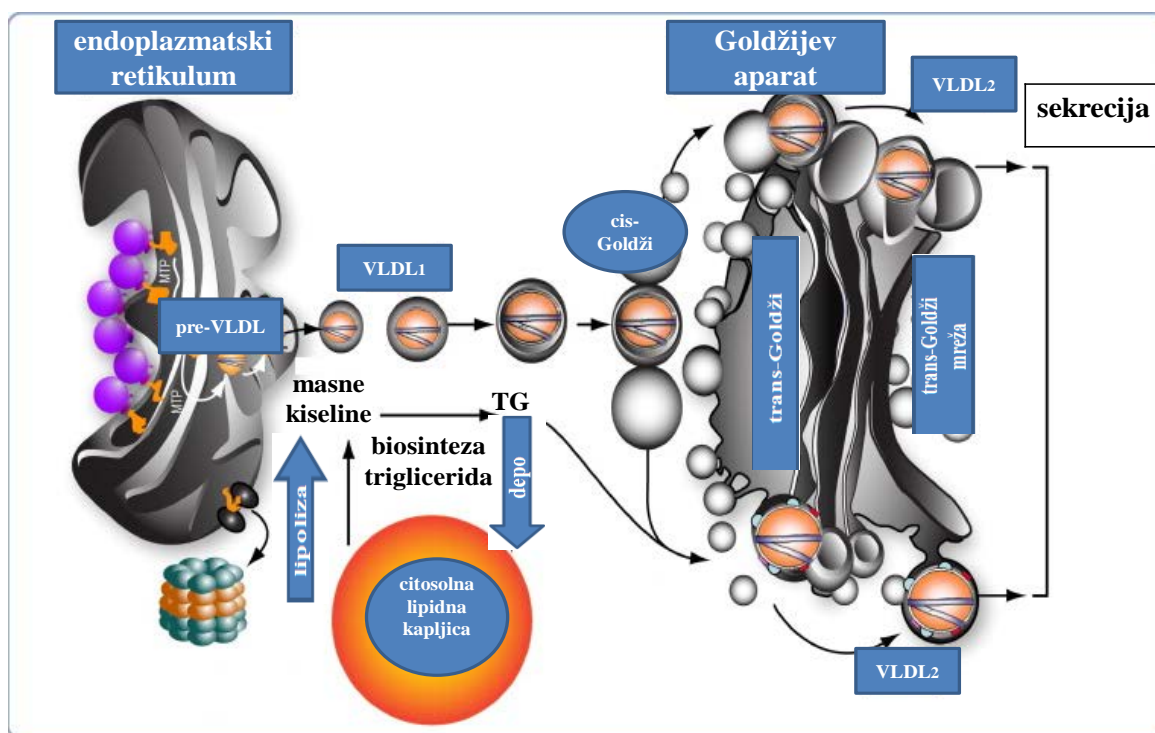
Slika 8.5 Struktura apolipoproteina u agregatnim kompleksima lipoproteina vrlo male gustine (VLDL), lipoproteina male gustine (LDL) i lipoproteina velike gustine (HDL).

Lipoproteini vrlo male gustine (VLDL), (engl. very low density lipoprotein) sintetisu se u endoplazmatskom retikulumu hepatocita i predstavljaju transportni oblik triglicerida iz jetre u ekstrahepatična tkiva. Javljaju se u dve forme, VLDL1 (veće partikule, bogate trigliceridima-preko 50%) i VLDL2 (manje partikule, sadrže manje triglicerida). Mehanizam formiranja VLDL je veoma sličan obrazovanju hilomikrona u enterocitima, jer su jetra i tanka creva jedina tkiva koja sekretuju masti u obliku čestica. Za razliku od hilomikrona, koji se sintetise samo u apsorptivnoj fazi, produkcija VLDL u jetri je kontinuirana tokom obe faze. U postapsorptivnoj fazi VLDL je najvažniji mehanizam transporta triglicerida do ćelija masnog tkiva.

Put sinteze lipoproteina vrlo male gustine (VLDL) u ćelijama jetre sličan je sintezi hilomikrona u epitelnim ćelijama tankog creva. Hilomikroni se formiraju u enterocitima nakon unosa hrane bogate mastima. Njihova funkcija je da trigliceride hrane dopreme do adipocita i ćelija mišića u obliku masnih kiselina. Fiziološki značaj lipoproteina u krvi je transport triglicerida i holesterola sintetisanih u jetri iz ugljenih hidrata, glicerola i masnih kiselina. Sinteza i sekrecija VLDL direktno zavisi od količine triglicerida u hepatocitima. Priliv masnih kiselina u jetru praćen porastom koncentracije jetrinih lipida dovodi do povećane sinteze triglicerida. Posledično, dolazi do sinteze i sekrecije VLDL. Partikule VLDL prelaze iz jetre u krv, ali su velikog prečnika i ne prodiru kroz kapilarni zid.

U daljem metaboličkom putu uključuje se lipoproteinska lipaza. *Lipoproteinska lipaza (LPL)* je glikoprotein i predstavlja glavni enzim za hidrolizu VLDL na slobodne masne kiseline i glicerol. LPL se nalazi u masnom i mišićnom tkivu, parenhimu mlečne žlezde i skeletnim mišićima. Naročito je aktivna u graviditetu i u mlečnoj žlezdi tokom laktacije. Sintetiše se u parenhimu tkiva

i transportuje kroz endotelne ćelije gde se vezuje za zid kapilara u lumen kapilarne mreže. Vezivanjem za lumen površine kapilara endotela masnog tkiva, a manjoj meri skeletnih i srčanog mišića, pretvara trigliceride u monogliceride, slobodne masne kiseline (SMK) odnosno FFA (eng. Free fatty acids) i glicerol. Slobodne masne kiseline potom difuzijom ulaze u ćelije, vezuju se sa glicerol fosfatima i ponovo formiraju trigliceride; ili se transportuju u plazmu vezane za albumin. Mnoga tkiva kao glavni izvor energije koriste slobodne masne kiseline preuzete iz krvi.



Slika 8.6 Shematski prikaz dvofazne sinteze VLDL u hepatocitima. U prvoj fazi formira se delimično lipidovana partikula lipoproteina vrlo male gustine (pre-VLDL) koja sadrži apoB u grubom endoplazmatskom retikulumu (ER) i lipidne partikule bez proteina u glatkom ER hepatocita. U ER se sintetiše apoB koji pri prolazu kroz membranu ER, odvaja fosfolipide dvoslojne membrane i dovodi do stvaranja proteinsko-lipidnog kompleksa. Lipidacija apoB se odvija pomoću triglicerid transfer proteina. Partikule pre-VLDL se spajaju i migriraju u lumen ER gde se polipeptidni lanac povezuje sa estrima holesterola i trigliceridima. Spojene čestice migriraju ka Golđijevom aparatu, gde se odvija proces glikolizacije, ulaze u sekretorne vezikule a potom difunduju i odlaze u cirkulaciju. Posle prelaska u cirkulaciju počinje druga faza sinteze VLDL. U cirkulaciji VLDL primaju od lipoproteina velike gustine (HDL) apolipoproteine apoC, apoA i apoE. Zatim se odvija proces delipidacije VLDL dejstvom lipoproteinske i hepatične lipaze koje hidrolizuju trigliceride i esterifikovani holesterol. Oslobođene masne kiseline se preusmeravaju u različita tkiva organizma.

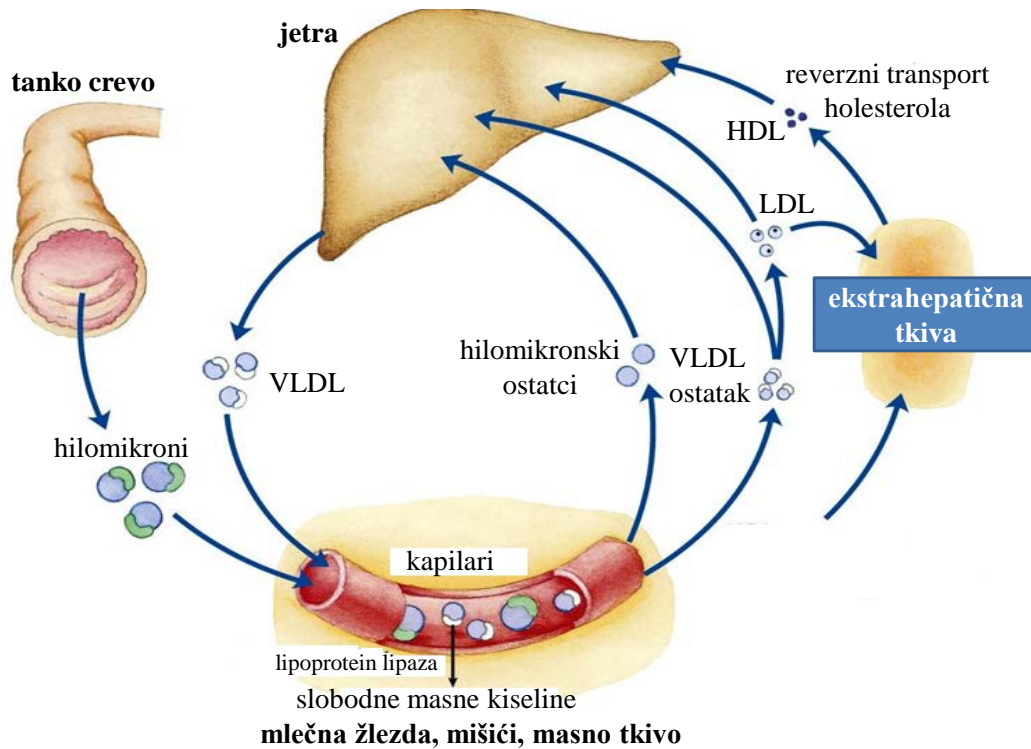
Lipoproteini male gustine (LDL), (eng. low density lipoprotein) nastaju intravaskularnim razlaganjem VLDL. Sadrže oko 70% celokupnog holesterola prisutnog u krvi i predstavljaju glavni transportni mehanizam holesterola do različitih tkiva. Najveći deo LDL partikula se uklanja iz cirkulacije posredstvom specifičnih LDL receptora posredstvom endocitoze i lizosomalnih enzima.

Holesterol se transportuje pomoću lipoproteina male gustine i prolazi kroz ćelijsku membranu. U citoplazmi se kolesterol skladišti u formi kolesterol estera. Lizosomalne proteaze hidrolizuju proteinski deo LDL partikule do aminokiselina, a kolesterol esteraza razlaže esterifikovani kolesterol. Nastali slobodni kolesterol odlazi u periferna tkiva, nadbubrežne žlezde, gonade, gde se koristi kao prekursor u sintezi steroidnih hormona.

Lipoproteini velike gustine (HDL), (eng. high density lipoprotein) sintetišu se u hepatocitima jetre i tankom crevu, a nastaju i u samoj cirkulaciji razgradnjom lipoproteinskih partikula bogatih trigliceridima. HDL su male diskoidalne partikule, sastoje se od fosfolipidnog dvosloja koji sadrži slobodni kolesterol i apo-A, apo-C i apo-E. Osnovna uloga HDL partikula je u otklanjanju viška kolesterola iz perifernih tkiva i njegovo vraćanje u jetru, posredstvom specifičnih HDL receptora, gde se dalje metaboliše ili se ponovo ugrađuje u druge lipoproteinske partikule. Holesterol se sintetiše u perifernim tkivima i transportuje do jetre, gde se odvija proces katabolizma. Time se smanjuje nagomilavanje kolesterola na zidovima krvnih sudova i nastanak kardiovaskularnih bolesti.

Hilomikroni su lipidne micle rastvorljive u vodi koje se formiraju u epitelu tankih creva i omogućavaju transport triglicerida u krvotoku. Trigliceridi su glavne komponente lipida unetih u organizam hranom i lipida deponovanih u obliku telesnih rezervi. Holesterol i fosfolipidi su sastavni delovi ćelijske membrane ali takođe imaju važnu ulogu i u metabolizmu lipida. Posle obroka, koncentracija lipida u krvi raste. Lipidi uneti hranom transportuju se iz epitelnih ćelija crevnog trakta u formi hilomikrona i deponuju u masnom tkivu kao trigliceridi. Hilomikroni se formiraju u enterocitima tankih creva nakon unosa hraniva bogatih mastima. U zavisnosti od sastava hraniva u obroku, potrebno je da prođe izvesno vreme pre nego što hilomikroni uklone iz cirkulacije. Ako je obrok bogat mastima potrebno je 4-5 časova da se apsorbovani lipidi uklone iz krvi i u tom periodu plazma ima mlečni izgled.

Trigliceridi, kolesterol i fosfolipidi ugrađuju se u enterocitima u hilomikronske čestice obložene slojem apolipoproteina. Proteinski sloj hilomikrona omogućuje njihovu rastvorljivost u vodi i transport iz ćelija u cirkulaciju. Enzim lipoprotein lipaza hidrolizuje trigliceride i fosfolipide iz hilomikrona na monogliceride, slobodne masne kiseline i glicerol. Oslobođene masne kiseline se priljube uz zid kapilara i difunduju kroz endotelne ćelije. Masne kiseline se koriste za ponovnu sintezu triglicerida u ćelijama masnog tkiva, mlečne žlezde i ostalih tkiva. Proizvod hidrolize hilomikrona je hilomikronski ostatak koji je bogat estrima kolesterola, fosfolipida, apolipoproteinima apoB-48 i apoE i odstranjuje se iz plazme receptorom za hilomikronski ostatak u hepatocitima. Hilomikronski ostatak se transportuje putem receptora za endocitozu u hepatocite jetre i razgrađuje na slobodne masne kiseline, glicerol, kolesterol i aminokiseline.



Slika 8.7 Shematski prikaz metabolizma hilomikrona i lipoproteina. Hilomikroni iz tankih creva i lipoproteini vrlo male gustine (VLDL) iz jetre prelaze u krv. U perifernim tkivima enzim lipoprotein lipaza hidrolizuje trigliceride iz hilomikrona i VLDL na monogliceride, slobodne masne kiseline i glicerol. Preostale čestice, hilomikronski ostaci odlaze u jetru i razgrađuju se na slobodne masne kiseline, glicerol, holesterol i aminokiseline. VLDL ostaci se dalje hidrolizuju i koriste za produkciju lipoproteina male gustine (LDL). LDL se razgrađuje u jetri ili posredstvom specifičnih LDL receptora u perifernim tkivima. Višak fosfolipida, slobodnog holesterola i apolipoproteina se prenosi na lipoproteine velike gustine HDL. HDL prima višak holesterola iz perifernih tkiva i pretvara ga u holesterol estar delovanjem lecitin holesterol acil-transferaze (reverzni holesterol transport).

Glukoneogeneza

Uloga glukoze u energetsom metabolizmu se pre svega, ostvaruje kroz održavanje homeostaze između apsorptivnog stanja (skladištenja glukoze u formi glikogena - glikogeneza) i postapsorptivnog stanja (sinteze glukoze - glikogenoliza i glukoneogeneza). Završetkom apsorptivne faze koncentracija glukoze u jetri i portalnom krvotoku opada. Organi i tkiva trošeći glukozu kao izvor energije za funkcionisanje svojih ćelija takođe doprinose smanjenju koncentracije glukoze u cirkulaciji. Kada koncentracija glukoze u krvotoku dostigne najniži nivo normalne granice, jetra počinje mobilizaciju glikogenskih rezervi i otpuštanje glukoze u krv. Tokom postapsorptivnog stanja, koncentracija glukoze u krvi se održava stabilnim dejstvom tri mehanizma: (1) mobilizacijom iz glikogenskih depoa, (2) sintezom glukoze iz drugih ne-ugljeno hidratnih jedinjenja, (3) korištenjem lipida kao izvora energije.

Rezerve glikogena u jetri su relativno male, i njegovom razgradnjom (glikogenolizom) obezbeđuje se dovoljna koncentracija glukoze u cirkulaciji za svega nekoliko časova. Nakon što se rezerve glukoze iz glikogenskih depoa potroše, u organizmu se pokreću mehanizmi produkcije glukoze iz ne-ugljeno hidratnih izvora. Proces sinteze glukoze iz ne-ugljeno hidratnih jedinjenja naziva se *glukoneogeneza*. Mehanizmi kojima se glukoza sintetise i transportuje u cirkulaciju (glikogenoliza i glukoneogeneza) i mesta u kojima se deponuje, zavise od dužine trajanja postapsorptivne faze. Kod prolongiranog postapsorptivnog stanja, zbog male količine glikogena deponovanog u jetri, doprinos glukoneogeneze u odnosu na glikogenolizu je mnogo veći. Takođe i uloga bubrega u procesu produkcije glukoze značajno raste. Za održavanje normalne homeostaze glukoze u postapsortivnom stanju (*izoglikemije*), faktori koji utiču na brzinu ulaska glukoze u cirkulaciju važniji su od onih koji utiču na brzinu uklanjanja glukoze iz cirkulacije.

Jetra i bubrezi su organi u kojima se odvija glukoneogeneza. Jetra kao veći organ od bubrega sintetise oko četiri puta veću količinu glukoze i odgovorna je za otprilike 80% oslobađanja glukoze u cirkulaciju u postapsorptivnoj fazi. U takvim uslovima oko 50% glukoze koja ulazi u cirkulaciju nastaje u procesu glikogenolize a 50% glukoneogenezom. Sinteza i oslobađanje glukoze jetrom i bubrezima se međusobno preklapa, tako da smanjenje funkcije od strane jednog organa dovodi do porasta funkcije drugog, kako bi se održala optimalna homeostaza glukoze. Ovaj odnos se naziva *hepato-renalni reciprocitet glukoze*.

Tabela 8.1 Oslobađanje glukoze u postapsorptivnoj fazi.

	količina (μmol/kg/min)	% od ukupne
glukoza - oslobođena	10.0	100
A jetra	8.0	80
1. glikogenoliza	5.0	50
2. glukoneogeneza	3.0	30
laktat	1.3	13
alanin	0.8	8
ostale aminokiseline	0.2	2
glicerol	0.4	4
glutamin	0.3	3
B bubrezi	2.0	20
1. glikogenoliza	0	0
2. glukoneogeneza	2.0	20
laktat	1.2	12
glutamin	0.4	4
glicerol	0.2	2
ostale aminokiseline	0.1	1
alanin	0.1	1

Proporcija se značajno menja trajanjem gladovanja budući da se rezerve glukoze iz glikogenskih depoa jetre brzo potroše, i posle 24 h od zadnjeg obroka glukoneogeneza čini oko 70% ukupne glukoze koja se oslobađa u cirkulaciju, a nakon 48 h i više od 90 procenata. U normalnim fiziološkim uslovima rezerve glikogena u ćelijama bubrega su veoma male, što znači da skoro sva količina glukoze nastaje u procesu glukoneogeneze. Prolongirano postapsorptivno stanje dovodi do

porasta funkcije bubrega i do četiri puta, tako da jetra i bubreg sintetišu i oslobađaju u cirkulaciju gotovo istu količinu glukoze.

Glavni prekursori glukoneogeneze su laktat, glicerol i aminokiseline glutamin i alanin, koje se oslobađaju iz skeletnih mišića razgradnjom proteina i transportuju plazmom do jetre i bubrega. Laktat je glavni glukoneogeni prekursor, glicerol koriste oba organa, alanin se selektivno koristi u jetri a glutamin u bubrezima. U postabsorptivnom stanju, glukoza se ne deponuje u tkivima već se oksidiše u CO₂ ili oslobađa ponovo u cirkulaciju kao laktat, alanin i glutamin za ponovnu ugradnju u glukozu putem glukoneogeneze.

Skeletni mišići sadrže otprilike istu količinu glikogena kao i jetra. Kada se u postabsorptivnoj fazi koncentracija glukoze u plazmi smanjuje, proces glukogenolize počinje i u skeletnim mišićima. Međutim, ćelije skeletnih mišića ne sadrže enzim glukozo 6-fosfatazu kojim bi defosforilisali glukozu u poslednjoj fazi glukoneogeneze i transportovali je do jetre. Razgradnja glikogena u mišićima rezultira produkcijom i otpuštanjem piruvata i laktata umesto glukoze, koji se potom prenose najvećim delom u jetru gde se glukoza resintetizuje putem reverzne glikolize.

Kod produženog gladovanja kada se depoi glikogena potroše, aminokiseline nastale degradacijom telesnih proteina, postaju glavni izvor prekursora glukoze. U takvim uslovima značajne količine ćelijskih proteina mogu se mobilisati za sinezu glukoze, bez značajnih poremećaja ćelijskih funkcija. Većina aminokiselina se može koristiti za glukoneogenezu, mada su glutamin i alanin iz skeletnih mišića najznačajniji. U postabsorptivnom stanju događa se da značajne količine alanina nastale transaminacijom u skeletnim mišićima prelaze u krv a zatim u jetru, gde se koriste u procesu glukoneogeneze. Preostale keto kiseline se oksidišu u mišićima ili se koriste za sintezu glukoze. Glutamin se transportuje iz ćelija tubularnog sistema bubrega u krvotok i jetru i učestvuje u glukoneogenezi.

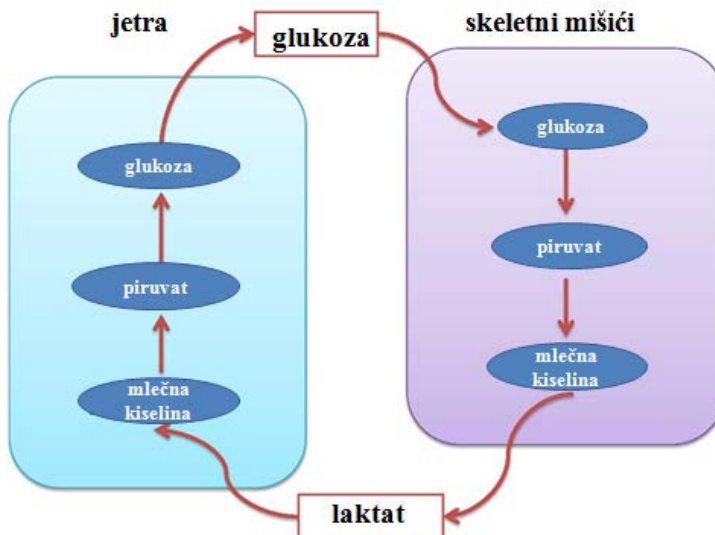
Tabela 8.2 Količina supstanci i regulatornih hormona posle noći, umerenog i dugotrajnog gladovanja.

	posle noći (12-16 h)	umereno gladovanje (30-60 h)	dugotrajno gladovanje (>1 nedelje)
supstance (mmol/l)			
glukoza	5.0	4.0	3.0
slobodne masne kiseline	0.5	1.0	1.5
glicerol	0.05	0.1	0.2
3-hidroksibutirat	0.02	0.5	1.0
laktat	0.8	0.8	0.7
glutamin	0.6	0.5	0.4
alanin	0.3	0.2	0.2
hormoni			
insulin (pmol/l)	60	40	20
glukagon (ng/l)	100	150	150
kortizol (mmol/l)	0.3	0.5	0.9
hormon rasta (ng/l)	< 2	4	8
trijodtironin (nmol/l)	1.8	1.6	0.9
epinefrin (nmol/l)	0.2	0.4	0.6

Prilikom gladovanja dolazi do promena i u metabolizmu lipida. U periodu dugotrajne gladi, primarni izvor glukoze je glukoneogeneza iz aminokiselina skeletnih mišića. Kako bi se obezbedila potreba za glukozom i time sačuvali mišićni proteini većina ćelija kao izvor glukoze koristi masno tkivo. Trigliceridi deponovani u masnom tkivu konstantno se nalaze u dinamičkom stanju sinteze i hidrolize. Tokom negativnog energetskeg bilansa dolazi do povećanog odavanja lipida iz depoa kako bi se zadovoljile energetske potrebe organizma. Trigliceridi odlaze u krvotok, a iz krvotoka u jetru, gde se formiraju ketonska tela koja se koriste za procese glukoneogeneze u jetri. Ako gladovanje napreduje, ketonska tela postaju i glavni energent mozga, smanjujući potrebu za glukozom.

Najveći deo glukoze koju koristi organizam raspoređen je u šest tkiva: mozak (45-60%), skeletni mišići (15-20%), bubrezi (10-15%), eritrociti (5-10%), splahnhički organi (3-6%), masno tkivo (2-4%).

Korijev ciklus kojim se laktat iz mišića putem krvi prenosi do jetre i uključuje u sintezu glukoze bitan je proces obnavljanja energetskeg rezervi organizma. Tokom aerobnog metabolizma troši se kiseonik i glukoza, a stvaraju se energija, CO₂ i H₂O. U anaerobnom metabolizmu troši se glukoza, a stvaraju se energija, CO₂ i mlečna kiselina. Količina energije koja se stvara u procesu aerobnog metabolizma značajno je veća nego u anaerobnom metabolizmu, ali aerobni metabolički put znatno sporije oslobađa energiju. Laktat je krajnji produkt anaerobnog metabolizma u mišićima. Tokom fizičke aktivnosti niskog intenziteta, aktivan je aerobni metabolički put. Kada su energetske potrebe takvog intenziteta da aerobni metabolizam mišića više nije dovoljan za produkciju potrebne energije, aktivira se anaerobni metabolički put i troše se dodatne količine molekuskog kiseonika (tzv. kiseonični dug). Nakon završetka intenzivnog mišićnog rada, procesi oksidativnog metabolizma intenzivni su još neko vreme da bi se obnovile rezerve ATP i glikogena.



Slika 8.8 Korijev ciklus. Proizvod anaerobnog metabolizma u mišićima je laktat koji difuzijom prelazi u krvotok a potom u jetru, gdje ga enzim laktat dehidrogenaza pretvara u piruvat. Piruvat se u procesu glukoneogeneze pretvara ponovno u glukozu. Resintetizovanu glukozu koriste ćelije skeletnih mišića kao izvor energije.

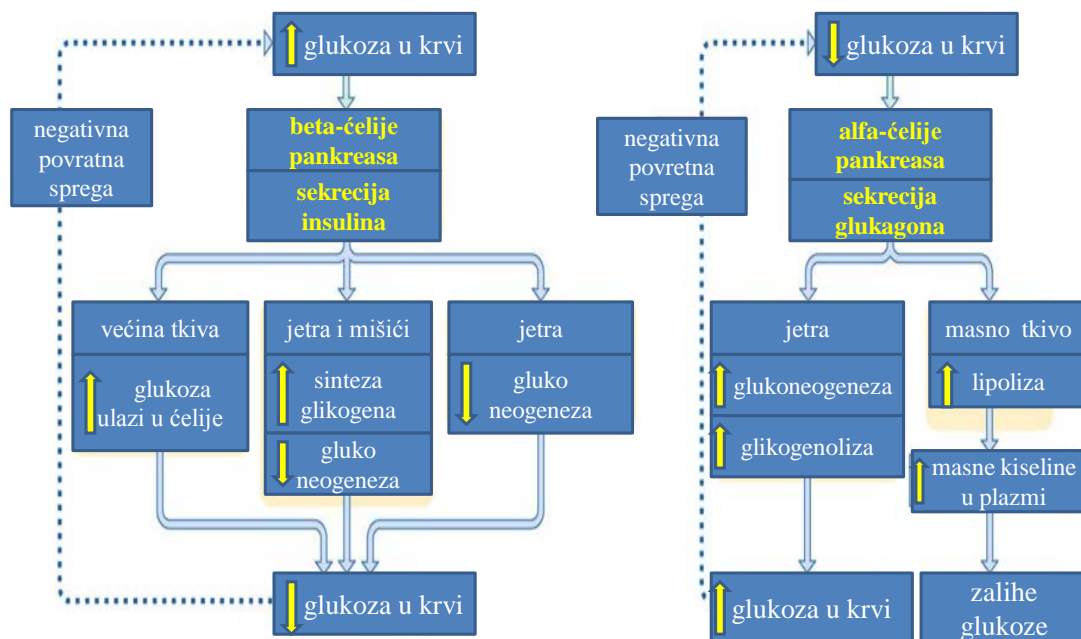
Glukogeneza je od velikog značaja za sve vrste domaćih životinja, ali se razlikuje u zavisnosti od funkcije digestivnog trakta. Prirodna hraniva karnivora najvećim delom sadrže proteine i masti a mnogo manju količinu ugljenih hidrata. Zbog toga su ove životinje naročito zavisne od sinteze glukoze iz ne-ugljeno hidratnih izvora. Kod preživara, glavna hraniva sadrže visoku koncentraciju polimera glukoze, kao što su celuloza i skrob. U predželucima se odvija intenzivna fermentacija ugljenih hidrata i apsorbuje pretežno u formi isparljivih masnih kiselina. Proces glukoneogeneze je izuzetno značajan za mlečne krave kada krava ne unosi dovoljno hraniva u odnosu na potrebe u periodu rane laktacije i pika laktacije ili u stanju gladovanja. U krava koje su u toku zasušenja imale značajno veću telesnu kondiciju kao posledica povećanog unosa hraniva, dolazi do promena u aktivnosti enzima jetre koji regulišu glukoneogenezu, što može biti predispozicija mnogih poremećaja metabolizma tokom laktacije i pojavi ketoze.

Regulatorni mehanizmi glikogenolize i glukoneogeneze

Na promet ugljenih hidrata utiču pre svega hormoni ali takođe i nervni sistem. Centar za promet ugljenih hidrata nalazi se u hipotalamusu. On deluje direktno na jetru preko vegetativnog nervnog sistema i nadbubrežne žlezde koja luči adrenalin. Simpatikus podstiče glikogenolizu i hiperglikemiju, a parasimpatikus sintezu i deponovanje glikogena. Otpuštanje glukoze iz jetre i bubrega različito je regulisano. *Insulin* supresivno deluje na oslobađanje glukoze u oba organa, direktno delovanjem na aktivaciju/deaktivaciju enzima i indirektno kroz dostupnost glukoneogenih supstrata i aktivatora (supresija SMK i glukagona). *Glukagon*, koji povećava glikogenolizu i glukoneogenezu u jetri, nema učinka na bubreg. Epinefrin, koji aktivira glikogenolizu u jetri, povećava otpuštanje glukoze, prvenstveno direktnom stimulacijom glukoneogeneze bubrega i u manjoj meri, povećanjem dostupnosti glukoneogenih prekursora i aktivatora (glicerol i SMK).

Značajnu ulogu u regulaciji nivoa glukoze u krvi imaju i *glukokortikoidni hormoni*, koji deluju antagonistički u odnosu na insulin i stimulišu proces glukoneogeneze. Veliki broj hormona utiče na endokrinu regulaciju glikemije. Hormon pankreasa *insulin* snižava glikemiju i stimuliše deponovanje glikogena u jetri, *glukagon* i *adrenalin* podstiču glikogenolizu i povećavaju nivo glukoze u krvi, *adrenokortikotropni hormon* regulišu proces glukoneogeneze, *somatotropni hormon* inhibira katabolizam glukoze. U periodu prolongiranog gladovanja, *kortizol*, hormon kore nadbubrežnih žlezda i *hormon rasta* (GH, STH) iz adenohipofize imaju značajnu ulogu.

Na promet ugljenih hidrata utiču *nervni sistem, hormoni* i *vitamini*. Centar za promet ugljenih hidrata nalazi se u hipotalamusu. On deluje direktno na jetru preko vegetativnog nervnog sistema i nadbubrežne žlezde koja luči adrenalin. Simpatikus podstiče glikogenolizu i hiperglikemiju, a parasimpatikus sintezu i deponovanje glikogena. Vitamini takođe učestvuju u metabolizmu ugljenih hidrata. Najvažniji su *vitamin B1, laktoflavin, pantotenska kiselina*.



Slika 8.9 Hormonalna kontrola glukoze u krvi insulinom i glukagonom

Metabolizam proteina

Proteini predstavljaju veliku grupu bioloških molekula od vitalnog značaja za sve životne procese. Uključeni su u gotovo svaki intracelularni proces i imaju širok spektar funkcija kao enzimi, hormoni, faktori transkripcije, vezujući proteini, transmembranski transporteri. Proteini čine $\frac{3}{4}$ suve materije organizma ili 16-18 % telesne težine odrasle životinje. Aminokiseline su glavni sastojci proteina. Organizam sadrži 21 aminokiselinu. Svi proteini nemaju istu biološku vrednost. U zavisnosti od aminokiselinskog sastava razlikujemo *esencijalne aminokiseline* koje organizam nije u stanju da sintetiše, i *neesencijalne aminokiseline* koje organizam sintetiše ukoliko hrana sadrži potrebnu količinu ukupnog proteinskog azota. Važno je napomenuti, da neke vrste domaćih životinja (svinje, živina) imaju veće potrebe za kvalitetnim proteinskim hranivima, za razliku od preživara, koji u predželucu mogu sintetizovati većinu aminokiselina.

Proteini iz hrane razgrađuju se u želucu i tankim crevima posredstvom delovanja hidrolitičkih enzima do aminokiselina. Aminokiseline se apsorbuju u tankim crevima, ulaze u krv i portalnim krvotokom dospevaju u jetru, a iz jetre odlaze u sistemski krvotok koji snabdeva aminokiselinama tkiva i organe.

Uloga aminokiselina u organizmu je višestruka:

- deo aminokiselina se ugrađuje u citoplazmu jetrinih ćelija i služi kao rezerva
- deo aminokiselina se koristi u sintezi proteina krvi (fibrinogen, serumalbumini, serumglobulini, protrombin)
- deo aminokiselina odlazi putem krvi u pojedine organe i učestvuje u obnavljanju tkivnih proteina, sintezi enzima, hormona, sekreta

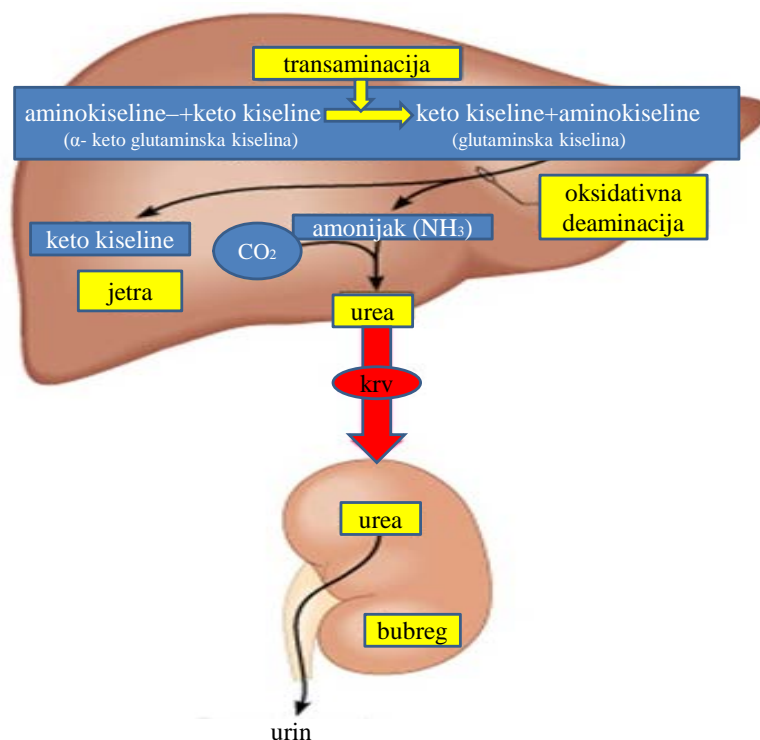
- deo aminokiselina se razlaže do krajnjih metaboličkih proizvoda, ili pretvara u ugljene hidrate i lipide

Od posebnog značaja je sinteza proteina krvne plazme pošto jetra sintezom obezbeđuje najveći deo krvnih proteina.

Aminokiseline se u organizmu razlažu putem biohemijskih procesa *deaminacije*, *dekarboksilacije* i *transaminacije*. Ovi procesi katabolizma aminokiselina odigravaju se prvenstveno u jetri, zatim u bubrezima, sluzokoži creva i drugim organima. Proteini se u ćelijama razgrađuju pomoću lizosomalnih enzima ili enzima citoplazme, a njihova sinteza se odvija na ribozomima. Produkti razgradnje proteina uključuju oligopeptide, di- i tripeptide, i slobodne aminokiseline. Krajnji produkti metabolizma proteina su urea, soli amonijaka i žučne boje. Odnos anabolizma i katabolizma proteina kvantitativno predstavlja azotnu ravnotežu i zavisi od ravnoteže između količine azota koji se svakodnevno unosi putem hraniva, i ravnoteže sa količinom azota koji se izluči u obliku uree i drugih azotnih jedinjenja u mokraći, znoju i fecesu.

U apsorptivnim stanju, količina aminokiselina deponovanih u jetri omogućava stabilnu koncentraciju aminokiselina u sistemske cirkulaciji. Najveći deo aminokiselina iz jetre se prevodi u keto kiseline uklanjanjem amino grupe. Jedan manji deo se koristi za sintezu enzima, albumina, fibrinogena, komplementa i faktora koagulacije. Keto kiseline ulaze u puteve metabolizma ugljenih hidrata gde se njihovom razgradnjom stvara energija za jetrine ćelije. Takođe, keto kiseline se mogu transformisati u glukozu i glikogen, ili masne kiseline za sintezu lipida. U slučaju niske koncentracije glukoze u plazmi, ćelije koriste aminokiseline kao izvor energije. Razgradnjom aminokiselina oslobađa se NH_3 koji ćelije jetre transformišu u ureu.

U monogastričnih životinja bubrezi izlučuju skoro svu količinu proizvedene uree. U preživara, proteini iz hraniva bivaju podvrgnuti metaboličkoj aktivnosti mikroorganizama u buragu i transformišu se u proteine ćelija mikroorganizama i postaju lako svarljivi u abomazumu. Mikroorganizmi koriste proteinski azot iz proteina hraniva, ali takođe imaju i sposobnost korišćenja ovog izvora iz neproteinskih jedinjenja. Oko polovine proteina unetih putem hraniva razlaže se u buragu a preostali deo u abomazumu i crevnom traktu. Proteini se razlažu hidrolizom do polipeptida i slobodnih masnih kiselina. U daljem procesu od aminokiselina nastaju niže masne kiseline (sirćetna, buterna, propionska), amonijak i ugljen-dioksid. Mikroorganizmi koriste amonijak za sintezu sopstvenih aminokiselina i tako preživari dolaze do esencijalnih aminokiselina, koje se ne unose u dovoljnoj meri hranivima. Višak amonijaka se apsorbuje iz buraga i portalnim krvotokom odlazi do jetre, u kojoj se toksični amonijak transformišu u ureu. Apsorbovane aminokiseline odlaze u krvotok i koriste se za sintezu proteina u mišićima i mlečnoj žlezdi.



Slika 8.10 Metabolički putevi aminokiselina u jetri. U procesu transaminacije sa aminokiseline se prenosi amino grupa na ketokiselinu pri čemu nastaje nova aminokiselina i ketokiselina. Urea se stvara u jetri procesom oksidativne deaminacije uklanjanjem amino grupe iz aminokiselina i nastaje amonijak i keto kiseline. Dejstvom enzima uz učesće molekula CO₂ amonijak se pretvara u ureu. Urea difunduje u krv i izlučuje se u putem bubrega.

Kvantitativni i energetskeki metabolizam

Stepen iskorišćavanja hranljivih materija i promet energije u organizmu proučava kvantitativni metabolizam. Upoređivanjem kvantitativnog odnosa unetih hranljivih materija sa izlučenim supstancama iz organizma i pri tom oslobođenom energijom, može se utvrditi stepen iskorištavanja hranljivih materija. Za održavanje svih vitalnih funkcija organizma domaćih životinja neophodna je energija. Hraniva sadrže energiju neophodnu za održavanje telesnih funkcija, formiranje tkiva i za proizvodne potrebe. Domaće životinje se razlikuju u pogledu građe i funkcije digestivnog trakta i prema tome su i metabolički putevi katabolizma i anabolizma hranljivih materija različiti. Međutim, za sve životinje je zajedničko da ugljeni hidrati, proteini i lipidi predstavljaju “pogonsko gorivo” koje ćelije pretvaraju u različite oblike energije. U procesu varenja hrane, najveći deo energije apsorbuje organizam u vidu glukoze, aminokiselina i masnih kiselina. Različite frakcije ovih molekula učestvuju u sintezi novih organskih molekula a ostatak se oksidiše u ćelijama. Energija se u organizmu oslobađa u vidu hemijske energije (ATP) i toplotne energije. U organizmu se svakodnevno vrši transformacija energije iz jednog oblika u drugi i to: iz hemijske u toplotnu (oksidacija masti, glukoze ili aminokiselina), pretvaranje hemijske u mehaničku energiju (mišićni rad) i pretvaranje hemijske u električnu energiju (nevni impuls).

Ukupna količina energije stvorena u organizmu u jedinici vremena naziva se *metabolički stepen*. Organizam u određenom vremenskom periodu može da sadrži konstantnu količinu hemijske energije. U tom slučaju, procesi katabolizma i anabolizma su izjednačeni i sa metaboličkog aspekta životinja se nalazi u *energetskom balansu*. Ako je količina apsorbirane hemijske energije veća od iskorištene, organizam se nalazi u *pozitivnom energetskom balansu*. Obrnuto, kada je količina energije oslobođena iz depoa ugljenih hidrata, proteina i lipida veća od količine energije apsorbirane iz digestivnog trakta, životinja se nalazi u *negativnom energetskom balansu*.

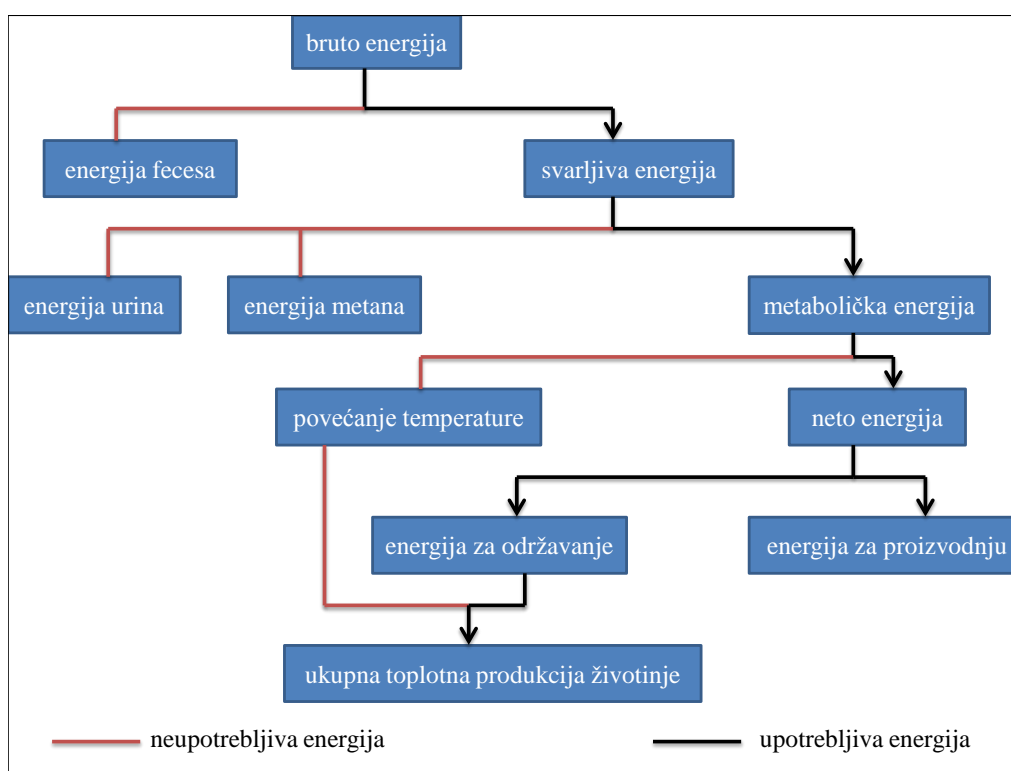
U stanju potpunog ili delimičnog gladovanja dolazi do nedostatka hemijske energije i organizam je prisiljen da troši sopstvene zalihe hranljivih materija, pre svega lipide, zatim glikogen iz mišićnog tkiva i na kraju proteine. Gladovanje može biti *potpuno*, kada životinja u dužem vremenskom periodu ne konzumira hranu. Organizam prilikom gladovanja gubi znatnu količinu vlastitih soli, a menja se i sastav krvi. Posledice potpunog gladovanja su brzo gubljenje telesne mase, poremećaji fizioloških funkcija, opšta slabost i smrt, koja obično nastupa kada organizam izgubi više od 50 % telesne težine. *Delimično gladovanje* može biti kvantitativno, kada se u organizam unosi hrana, ali ne u dovoljnim količinama za normalne fiziološke potrebe. Kvalitativno gladovanje nastaje usled nedostatka neke hranjive materije ili konzumacije nekvalitetnih hraniva. Posledice delimičnog gladovanja su slične kao i kod potpunog gladovanja, ali se ispoljavaju daleko sporije.

Brzina i vrednost metabolizma varira i zavisi pre svega od fizičke aktivnosti, ambijentalne temperature u kojoj životinja boravi i reproduktivnog statusa. U postapsorptivnom stanju, kada je proces varenja i apsorpcije hrane završen i kada se životinja odmara, energetski metabolizam je nizak. Ovakvo stanje se naziva *bazalni metabolizam* i podrazumeva minimalan nivo energije potreban za održavanje vitalnih funkcija organizma u mirovanju, sa normalnom telesnom temperaturom i boravak u termoneutralnom okruženju. Faktori koji dominantno utiču na vrednost bazalnog metabolizma su veličina organizma (površina tela), starost, pol, telesna temperatura, termički efekat hraniva (proteini-veći, ugljeni hidrati i masti-manji termički efekat). Takođe, nakon dugotrajne fizičke aktivnosti povećava se stepen bazalnog metabolizma kao posledica stvaranja kiseoničkog duga. Oko 25% ukupne energije se utroši na bazalni metabolizam za potrebe cirkulacije, disanja i tonusa mišića. Unutrašnji organi doprinose stopi bazalnog metabolizma u različitoj meri. Jetra je najveći potrošač energije u mirovanju (oko 30%), mozak (20%), mišići (18%), srce (10%), pluća (9%) i bubrezi (7%). Energija koju troše mišići u mirovanju primarno se koristi za održavanje tonusa i tenzije koja ne prestaje ni za vreme mirovanja. *Metaboličke potrebe za održavanje* podrazumevaju samo onu količinu hrane koja je dovoljna za održavanje telesne mase ali ne i za proizvodne potrebe životinja. Odnos između proizvodnje toplotne energije i telesne mase varira u zavisnosti od veličine životinje. Proizvodnja toplote po jedinici težine male životinje je daleko veća od proizvodnje toplotne energije po jedinici težine velike životinje. Ovo je direktna posledica većeg odavanja toplotne energije u okolinu kod malih životinja nego velikih, jer je površina tela u odnosu na masu relativno veća kod malih nego kod velikih životinja.

U odnosu na varenje i iskorištavanje energije u organizmu, definisane su različite funkcije energije:

- *Bruto energija* predstavlja ukupnu količinu hemijske energije u hranivima koja se može osloboditi procesom oksidacije

- *Svarljiva energija* je količina energije u hranivima koja se apsorbuje u digestivnom traktu i predstavlja razliku između količine bruto energije i sadržaja energije izlučene fecesom. Energija fecesa potiče od nesvarljivih komponenti kao što su celuloza, kreatin, vosak i hitin.
- *Metabolička energija* je količina hemijske energije iskorištene u metaboličkim procesima ćelija. Predstavlja razliku između količine svarljive energije u hranivima i energije koja se eliminiše urinom i gasovima. Energija urina potiče uglavnom od uree, alantoina i kreatinina. Gasovi (uglavnom metan i hidrogen) nastaju mikrobiološkom fermentacijom u predželucima preživara.
- *Neto energija* je razlika između metabolizovanog sadržaja energije i količine hemijske energije koja se prevodi u toplotu u procesu varenja i intermedijarnog metabolizma apsorbiranih hraniva. To je deo energije koji je u potpunosti dostupan organizmu za održavanje svih fizioloških procesa. Ona predstavlja najveći deo gubitaka u metabolizmu i veoma je osetljiva na promene temperature okoline ako se životinja ne nalazi u termoneutralnoj zoni.



Slika 8.11 Dijagram toka iskorištavanja energije hraniva

Metode merenja metabolizma

Glavni izvor energije je hemijska energija uneta hranom (bruto energija) koja se određuje sagorevanjem hrane u kalorimetrijskoj bombi. Razlike u bruto energiji hranljivih materija variraju obrnuto proporcionalno sa odnosom molekula ugljenika prema vodoniku i sadržajem kiseonika i azota. Proteini imaju veći sadržaj bruto energije od ugljenih hidrata dok masti sadrže 2,5 puta više energije od ugljenih hidrata. Sadržaj bruto energije organskih jedinjenja dobijen sagorevanjem u kalorimetrijskoj bombi ima sledeće vrednosti: ugljeni hidrati 4.1 kcal/g (17 kJ), masti 9.3 kcal/g (39 kJ) i proteini 5.7 kcal/g (24 kJ). Za oksidaciju masti potrebno je više kiseonika i time se oslobađa više toplote. Od bruto energije jedan deo se gubi fecesom, a drugi deo ulazi u organizam u vidu

svarljive energije. Energetska vrednost organskih jedinjenja dobijenih sagorevanjem u kalorimetrijskoj bombi i energetska vrednost katabolizma u organizmu nije ista. Krajnji produkt oksidacije ugljenih hidrata i masti u organizmu su CO₂ i H₂O i pošto je oksidacija potpuna, dobijaju se približno iste vrednosti kao i u kalorimetrijskoj bombi. Međutim, krajnji produkt katabolizma proteina je urea, koja je organsko jedinjenje i zbog toga je energetska vrednost proteina u organizmu manja (4.1 kcal/g ili 17 kJ) u odnosu na vrednost u kalorimetrijskoj bombi.

Metabolizam se kod domaćih životinja može meriti pomoću dve metode:

- *direktna kalorimetrija* - merenje proizvedene toplote i retencije energije u organizmu
- *indirektna kalorimetrija* – merenje zapremine potrošenog O₂ i nastalog CO₂ i određivanje respiratornog koeficijenta

Direktna kalorimetrija je postupak kojim se životinja stavlja u posebno konstruisani kalorimetar (hermetički izolovana komora). Komore su građene od dvostrukog zida ispunjenog vodom i sadrže dva termometra koji mere temperaturu ulazne i izlazne vode. Životinja provodi određeno vreme u hermetički izolovanoj komori i hrani se količinom hrane koja je dovoljna za bazalni metabolizam. Potom se povećava količina hrane, kako bi se utvrdilo koliko toplote se oslobađa usled povećanog konzumiranja hrane, dok bazalni metabolizam ostaje na istom nivou. Toplota koja se oslobađa zagreva vodu i na osnovu razlike između temperature ulazne i izlazne vode, izračunava se količina oslobođene toplote.

Indirektnom kalorimetrijom se određuje zapremina gasova posle stavljanja životinje u respiratornu komoru. Jednostavniji i efikasniji način merenja je upotreba maski koje se fiksiraju na glavi životinje. U ovim zatvorenim sistemima se meri respiratorni koeficijent, koji predstavlja odnos između zapremine proizvedenog CO₂ i utrošenog O₂. Respiratorni količnik za ugljene hidrate iznosi 1.0 (oslobađa se 0.829 l CO₂ a utroši 0.829 l O₂), za proteine 0,8 (0.773 l CO₂ i 0.996 l O₂) i za masti 0,7 (1.427 l CO₂ i 2.038 l O₂). Određivanje respiratornog količnika nam omogućuje da vidimo koje organske materije u organizmu jedinka troši za zadovoljenje potreba. Povećanje respiratornog koeficijenta oko vrednosti 1.0 i više ukazuje na povećanju potrošnju ugljenih hidrata, a smanjenu upotrebu lipida, i time dolazi do taloženja masti i tovljenja.

Bazalni metabolizam

Vrednost bazalnog metabolizma može se definisati kao stanje u kome se potroši minimalna količina energije za održavanje funkcija organizma. Da bi životinja ispunila uslove za merenje bazalnog metabolizma, treba da se nalazi u postapsorptivnom stanju, termoneutralnoj sredini bez znojenja ili drhtanja, stanju odmora ali ne i spavanja i bez stresa. Procene potreba za bazalnim metabolizmom su da je oko 25% energije potrebno za cirkulaciju, disanje, izlučivanje i tonus mišića. Ostatak je potreban za održavanje elektrokemijskih gradijenta kroz ćelijske membrane i proces razmene proteina i drugih makromolekula. U stanju odmora i mirovanja životinje, temperatura tela se održava u rasponu od 0.5-1.0°C. Svaki porast telesne temperature za 1°C povećava vrednost bazalnog metabolizma za oko 15%.

Određivanje intenziteta bazalnog metabolizma kod ljudi se koristi kao standardna metoda za vrednost metabolizma. Merenje intenziteta bazalnog metabolizma se vrši *metodom indirektno kalorimetrije* u metabolatoru. Antropometrijskim ispitivanjima se dobijaju podaci za ocenu stanja energetske rezervi i kondicije. Na osnovu telesne visine, telesne mase, debljine kožnog nabora, obima nadlaktice, struka i kukova, izračunavaju se podaci o relativnoj telesnoj masi, indeksu telesne mase i procenat masti u organizmu. Na osnovu ovih parametara određuju se ukupne energetske potrebe organizma (osnovne metaboličke potrebe, energetske potrebe u mirovanju, energetski efekat hrane i fizička aktivnost).

Kod domaćih životinja je teško obezbediti rigorozne uslove merenja bazalnog metabolizma, jer jedinka mora biti mirna, u stojećem, a za veoma precizno merenje u ležećem položaju. Zbog toga se kod domaćih životinja umesto određivanja bazalnog metabolizma meri *vrednost metabolizma u mirovanju*, u uslovima postapsorptivnog stanja i termoneutralnosti. Postapsortivno stanje je neophodno kako bi se što je moguće više smanjila proizvodnja toplote koja nastaje fermentacijom hrane i toplota metabolizma hranjivih materija. Termonutralni uslovi su potrebni jer se brzina metabolizma menja kada je životinja pod uticajem toplotnog stresa ili u ekstremno hladnim uslovima. Temperatura vazduha od 20-25°C obično se smatra termoneutralnim rasponom za većinu životinja, iako raspon zavisi od fizioloških, bihevioralnih i ambijentalnih činilaca. U takvim uslovima merenje metabolizma i dobijeni rezultati kod domaćih životinja su negde između stvarnog bazalnog metabolizma i njegovih gornjih graničnih vrednosti.

Metabolizam vode

Voda čini količinski najvažniji sastojak organizma. Ona je univerzalni biološki rastvarač, neophodan za odvijanje metaboličkih procesa u organizmu. Voda se nalazi u organizmu kao *slobodna voda* koja ima ulogu rastvarača (oko 10%), i *vezana voda* u sastavu koloidnih makromolekula i raznih elektrolita (oko 90%).

Prema mestu gde se nalazi razlikujemo: *ekstracelularnu vodu* koja je u sastavu krvne plazme i tkivne tečnosti, *intracelularnu vodu* koja se nalazi u ćelijama i *vodu intersticijske tečnosti* koja ispunjava međucelijske prostore.

Kretanje vode u organizmu je kružno, kroz krvotok po celom organizmu, i iz krvi u tkiva i obrnuto. Najveći deo vode resorbuje se u tankom a manji deo u debelom crevu, dok se u preživara znatan deo vode resorbuje u predželucima. Resorpcija se odvija usled razlike u osmotskom pritisku crevnog sadržaja, koji je hipotoničan. Ako sadržaj creva ima veliku sposobnost bubrenja (hipertonija), resorpcija je znatno otežana. Belančevine nekih tkiva, naročito potkožnog vezivnog tkiva, skeletni mišići i jetra, imaju sposobnost bubrenja pa na taj način vezuju velike količine vode. Zbog ove sposobnosti pomenuta tkiva i organi imaju ulogu depoa vode. Prelazak vode iz krvi u depoe i obrnuto zavisi pre svega od osmotskog pritiska krvi.

Na promet vode u organizmu deluje hipotalamus, koji je u tesnoj vezi sa zadnjim režnjom hipofize i preko hormona vazopresina reguliše izlučivanje vode. I neke endokrine žlezde imaju značajnu ulogu u prometu vode. Prednji režanj hipofize pojačava lučenje vode, dok zadnji režanj stimuliše proces resorpcije vode u bubrežnim kanalčićima i na taj način deluje antidiuretično.

Metabolizam mineralnih materija

Mineralne soli su važan sastojak ćelija i telesnih tečnosti. Njihov značaj često je otkrivan i upoznavan u slučaju kada ih organizam ne sadrži u dovoljnoj količini, što posledično dovodi do promena koje se manifestuju u vidu deformiteta u građi tela ili u fiziološkim poremećajima.

Fiziološka uloga mineralnih materija je višestruka:

- regulišu osmotski pritisak u ćelijama i telesnim tečnostima
- regulišu elektrohemijsku reakciju krvi, limfe, tkivne tečnosti
- regulišu permeabilitet ćelijskih membrana i izmene materija između ćelija i tkivne tečnosti
- regulišu sekretorne i ekskretorne procese resorpcije
- imaju važnu ulogu u sintezi hemoglobina, kofermenata, hormona i vitamina
- sastavni su deo građe kostiju, hrskavice, zuba

Neorganske soli dele se na: *makroelemente*, neorganske soli čija je ukupna količina u organizmu pojedinačno veća od 100 mg/kg telesne mase - natrijum (Na), kalijum (K), hlor (Cl), kalcijum (Ca), fosfor (P), magnezijum (Mg), sumpor (S), i *mikroelemente*, gvožđe (Fe), bakar (Cu), cink (Zn), mangan (Mn), molibden (Mo), kobalt (Co), selen (Se), jod (J), fluor (F), brom (Br), silicijum (Si), stroncijum (Sr).

Natrijum se nalazi pretežno u telesnim tečnostima, u ćelijama ga ima malo, najvažniji depoi Na su kosti (45% od ukupnog Na u organizmu), nalazi se u obliku hlorida, fosfata, karbonata i bikarbonata. Natrijum-hlorid (NaCl) ima važnu ulogu u održavanju osmotskog pritiska, aktivator je pojedinih fermenata (amilaza), učestvuje u sintezi hlorovodonične kiseline (HCl) želudačnog soka. Važna uloga Na je u procesima varenja. Fosfati Na imaju ulogu pufera, karbonati i bikarbonati imaju ulogu u održavanju elektrohemijske reakcije svih telesnih tečnosti i sekreta.

Kalijum se nalazi pretežno u ćelijama, mada ga ima i u telesnim tečnostima gde je u određenom odnosu sa natrijumom. Ako se ovaj odnos poremeti, dolazi do teških poremećaja. Biljna hrana sadrži više kalijuma nego natrijuma, zbog čega je kod biljojeda povećana potreba za NaCl, pa je potrebno u obroku obezbediti dodatne količine kuhinjske soli. Glavni regulatori metabolizma Na i K su hormoni mineralo-kortikosteroidi kore nadbubrežne žlezde (aldosteron).

Kalcijum se nalazi u kostima (99%) u obliku fosfata i karbonata, u dentinu i gleđi zuba. Učestvuje u građi kostiju, smanjuje disperzitet koloida, propustljivost ćelijskih opni, povećava razdražljivost ćelija, ima važnu ulogu u procesima zgrušavanja krvi i mleka, aktivator je nekih fermenata.

Fosfor se nalazi u organizmu u obliku organskih jedinjenja (složene masti i belančevine-fosfolipidi, fosfoproteidi, nukleoproteidi); i neorganskih jedinjenja (kosti, zubi, krvna plazma, ćelije). Učestvuje u građi kostiju i zuba, katalizator je pri prometu ugljenih hidrata. Resorpcija fosfora odvija se u tankom crevu, a izlučuje se preko bubrega i debelog creva.

Magnezijum se nalazi u kostima u obliku fosfata i karbonata; zajedno sa Ca daje čvrstinu kostima, aktivator je nekih fermenata. Nedostatak magnezijuma u preživara dovodi do hipomagnezemije i magnezijumske tetanije, naročito kod krava na početku laktacije.

Hlor se nalazi u obliku natrijum i kalijum- hlorida i kao sastojak hlorovodonične kiseline želudačnog soka; najvažniji je anjon ekstracelularne tečnosti.

Gvožđe je važan sastojak krvnog pigmenta hemoglobina i mišićnog pigmenta mioglobina, gde se nalazi gotovo polovina ukupne količine. Gvožđe iz krvi odlazi u koštanu srž gde služi za sintezu hemoglobina, i u mišiće gde se sintetiše mioglobin. Ima važnu ulogu u oksido-redukcionim procesima organizma, deo gvožđa se deponuje u jetri i slezini. Gvožđe se iz organizma izlučuje putem žuči i izmetom.

Bakar se nalazi se u koži, dlaci, jetri i epitelnim ćelijama digestivnog trakta. Bakar služi kao katalizator pri sintezi hemoglobina, jer samo uz prisustvo Cu gvožđe može da se iskoristi za sintezu hemoglobina. Bakar se nalazi u jetri, srcu, bubrezima i mrežnjači. Izlučuje se putem žuči i izmeta.

Cink je najvećim delom je vezan za belančevine; ima ulogu u aktiviranju nekih fermenta, u fiziologiji procesa oplodnje i razvoja ploda; ulazi u građu insulina. Resorbuje se u tankom crevu, a izlučuje preko izmeta.

Mangan se resorbuje u tankom crevu; učestvuje u procesu stvaranja hemoglobina; neophodan je za održavanje plodnosti, rast i razvoj polnih organa, procese razvoja kostiju i okoštavanje.

Molibdena najviše ima u jetri i slezini; sastojak je nekih enzima; nedostatak molibdena kod ovaca zaustavlja rast, dok je višak molibdena toksičan- prolivi, anemije, degenerativne promene u mišićima, oštećenja koštanog tkiva.

Kobalta najviše ima u jetri, pankreasu, nadbubrežnoj žlezdi, timusu i koštanoj srži. Potreban je za iskorišćavanje Fe i stvaranje krvnih elemenata; ulazi u građu vitamina B₁₂; preživarima je neophodno da unose Co putem hrane jer nedostatak dovodi do ozbiljnih poremećaja.

Selen ima ulogu u metaboličkim procesima, dejstvo mu je sinergično sa vitaminom E. Deficit Se kod goveda dovodi do tzv. bolesti belog mesa, miopatije srca i nekroze jetre; kod svinja i prasadi oštećenje jetre, degeneracija srčanog mišića („dudoliko srce“), distrofija mišića i oštećenje krvnih sudova; kod ovaca i jagnjadi-bolest belog mesa, miopatija srca i neplodnost.

Jod se resorbuje se u tankom crevu; nalazi se uglavnom u štitnoj žlezdi (60-80%); važan za biosintezu tireoidnih hormona-tiroksina i trijodtironina.

Fluor se nalazi se u organizmu u obliku jedinjenja sa kalcijumom; najviše ga ima u zubima (gled), štitnoj žlezdi i kostima, kojima daje čvrstinu.

Termoregulacija

Jedan od najvažnijih mehanizama homeostaze je regulacija telesne temperature. Termoregulacija je sposobnost organizma da održava telesnu temperaturu u fiziološkim granicama. Sve ćelije organizma stvaraju toplotu. U sisara i ptica, količina proizvedene toplote je dovoljna da održi telesnu temperaturu koja je obično iznad ambijentalne temperature. Organizam domaćih životinja poseduje regulatorne mehanizme koji održavaju telesnu temperaturu stabilnom. Visoka telesna

temperatura nastala usled visoke ćelijske aktivnosti, omogućava životinjama brzu reakciju na oscilacije temperature spoljašnje sredine čak i pri veoma visokim ili niskim temperaturama.

Značaj termoregulacije je u tome što promene telesne temperature utiču na vitalne procese u organizmu:

- odvijanje enzimskih reakcija i metaboličkih procesa (npr. povećanje temperature za 10°C ubrzava enzimske reakcije, metabolizam i srčani rad 2 do 3 puta)
- fizičke osobine ćelijske membrane, naročito lipidne komponente

Prema tradicionalnoj temperaturnoj klasifikaciji životinja razlikujemo:

- *homeotermne* ili *toplokrvne životinje*, koje održavaju telesnu temperaturu u uskim fiziološkim granicama (sisari 37 – 39°C, ptice 38-42°C)
- *poikilotermne* ili *hladnokrvne životinje*, kod kojih telesna temperatura varira u zavisnosti od temperature spoljašnje sredine

Danas se sve više koristi nova, savremena temperaturna klasifikacija životinja:

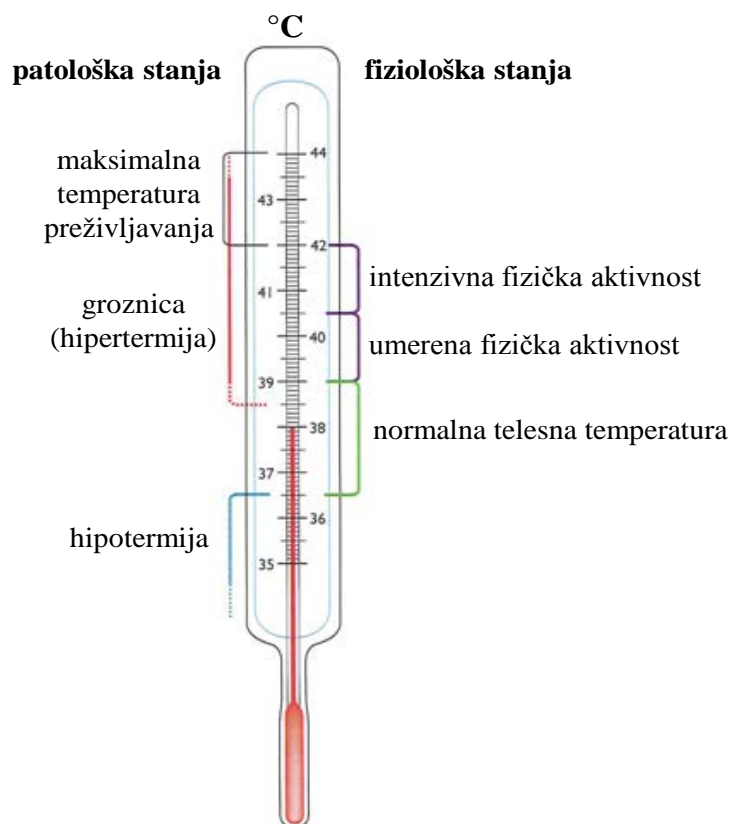
- *endotermi*, koji proizvode sopstvenu toplotu
- *ektodermi*, se oslanjaju na toplotu iz spoljašnje sredine
- *heterotermi*, koji su sposobni za različite stepene endotermičke toplotne produkcije, ali ne regulišu telesnu temperaturu u okviru uskih fizioloških granica

Životinje koje održavaju prilično konstantnu telesnu temperaturu (sisari i ptice) nazivaju se endotermi, dok one sa promenljivom telesnom temperaturom se nazivaju se ektodermi. Endotermi održavaju normalnu telesnu temperaturu između 35 i 40°C i održavaju je konstantnom i pri velikim oscilacijama spoljašnje temperature. Razlika između dve grupe je u tome što endotermne životinje koriste spoljašnje korektivne mehanizme, dok ektodermi koriste mehanizme ponašanja i prilagođavanja. Kontrola ponašanjem podrazumeva premeštanje životinja na mesta gde je temperatura približna optimalnoj ili promenu dnevnog položaja (npr. izlaganje sunčevoj svetlosti kada je hladno ili boravak u hladovini kada je toplo).

U organizmu domaćih životinja stalno se odvijaju metabolički procesi i pri tom pretvaranje potencijalne hemijske energije u kinetičku (toplota, lučenje, mehanički rad). Jedan deo ove toplote organizam koristi za održavanje stalne telesne temperature a drugi deo se gubi. To znači da visina telesne temperature zavisi od odnosa između proizvedene toplote i njenog gubitka. Ako je ovaj odnos uravnotežen (izjednačen) telesna temperatura je konstantna. Ako je odnos manji od jedan temperatura je snižena (*hipotermija*), a ako je veći od jedinice temperatura je povišena (*hipertermija*). U homeotermnih organizama, smer promena u prometu energije je suprotan smeru promena ambijentalne temperature. Međutim i pored toga, temperatura tela homeoterma je stalna ali samo u određenim granicama variranja spoljašnje temperature. U zoni visokih i niskih temperatura postoje temperaturne granice - *gornja i donja kritična temperatura* iznad i ispod kojih nije moguće održavanje homeotermije. U okviru temperaturnih granica spoljašnja temperatura ne utiče na telesnu temperaturu ali znatno menja nivo energetskog prometa i predstavlja *zonu akomodacije termoregulacije*. Telesna temperatura iznad 43-44°C je fatalna za organizam, jer visoka temperatura razara skoro sve enzime i regulatorne proteine. Sa druge strane, većina ćelija normalno funkcioniše

na temperaturi do 0°C, ali sa svakim stepenom sniženja temperature ispod nule, metabolizam se usporava za oko 10 %.

Pored spoljašnje temperature, stepen prenosa toplote na ili iz organizma zavisi od odnosa površine i mase tela, provodljivosti površinskih tkiva i prirode telesnog pokrivača. Životinje sa visokom provodljivošću površinskih tkiva imaju telesnu temperaturu približnu spoljašnjoj.



Slika 8.12 Telesna temperatura životinja u uslovima različitih fizioloških i patofizioloških stanja.

Mehanizmi regulacije telesne temperature

Telesna temperatura organizma može biti regulisana promenom nivoa metabolizma, prenosa ili razmene toplote. Mehanizmi koji obezbeđuju održavanje telesne temperature obuhvataju autonomne, somatske i endokrine reakcije, kao i promene ponašanja životinja. Količina toplote u organizmu je određena metaboličkom produkcijom toplote i razmenom toplote između organizma i spoljašnje sredine. Stalnost telesne temperature održava se zahvaljujući ravnoteži između stvaranja toplote u organizmu (*termogeneze*) i odavanja toplote u spoljašnju sredinu. U fiziološkom smislu, termogeneza je termoregulacioni odgovor organizma na hladnoću u vidu grčenja mišića ili intenziviranja metaboličkih procesa u tkivima, kako bi se sprečilo rashlađenje na niskim temperaturama.

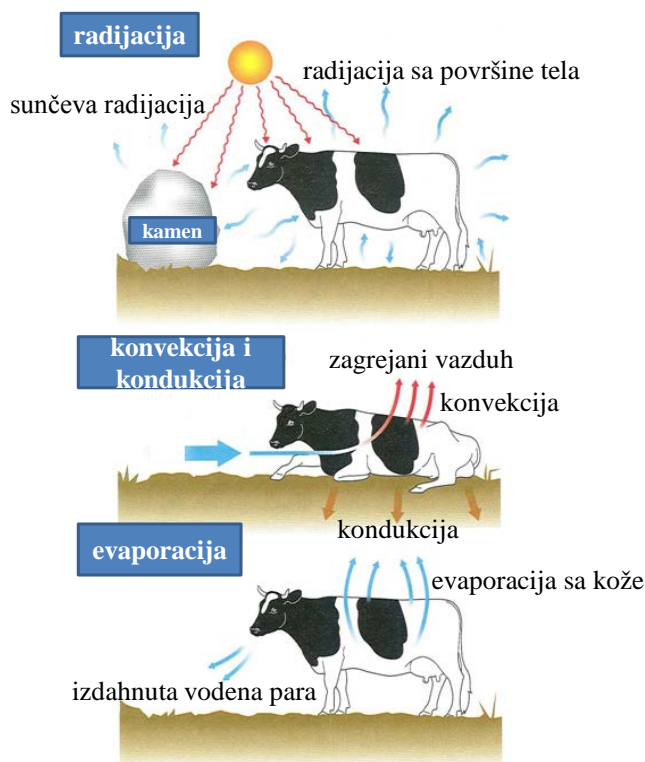
Kada temperatura spoljašnje sredine padne ispod donje kritične vrednosti, endotermi reaguju produkcijom veće količine toplote iz energetske rezerve i sprečavaju smanjenje temperature u unutrašnjosti organizma. Step termoregulacione aktivnosti koji domaće životinje koriste za održavanje stalne telesne temperature raste kako se temperatura spoljašnje sredine približava ekstremnim vrednostima. U uslovima termičke neutralnosti vrednost energetskog metabolizma je najmanja i produkcija toplote je izjednačena sa gubitkom toplote u spoljašnju sredinu. Bazalni metabolizam je najmanji energetski promet koji se događa na temperaturi termičke neutralnosti i zavisi od prethodne temperaturne sredine u kojoj je životinja boravila. U životinja adaptiranih na hladnoću, vrednost bazalnog metabolizma je veća u poređenju sa onima koje su adaptirane na visoke temperature. Organizam se od visokih i niskih spoljašnjih temperatura brani fizičkom i hemijskom termoregulacijom.

Termoregulacija u uslovima visokih temperatura

U temperaturnoj zoni višoj od termičke neutralnosti sve do gornje kritične temperature organizam prvo reaguje fizičkom termoregulacijom. U uslovima visokih temperatura spoljašnje sredine organizam na razne načine odaje višak toplote. Refleksno širenje krvnih sudova u koži (vazodilatacija) dovodi do pojačane cirkulacije krvi, a time se povećava gubitak toplote zračenjem. Isparavanje znoja sa površine tela veoma je važno i efikasno odavanje toplote. Ubrzano disanje i dahtanje praćeno pojačanim lučenjem pljuvačke može znatno doprineti odavanju toplote sa respiratornih površina. Hemijskom termoregulacijom se smanjuje proizvodnja toplote u organizmu, a zasniva se na smanjenju intenziteta oksidacionih procesa. U uslovima visokih temperatura energetski metabolizam se smanjuje ispod nivoa bazalnog metabolizma.

Načini gubitka (odavanja) toplote mogu biti različiti:

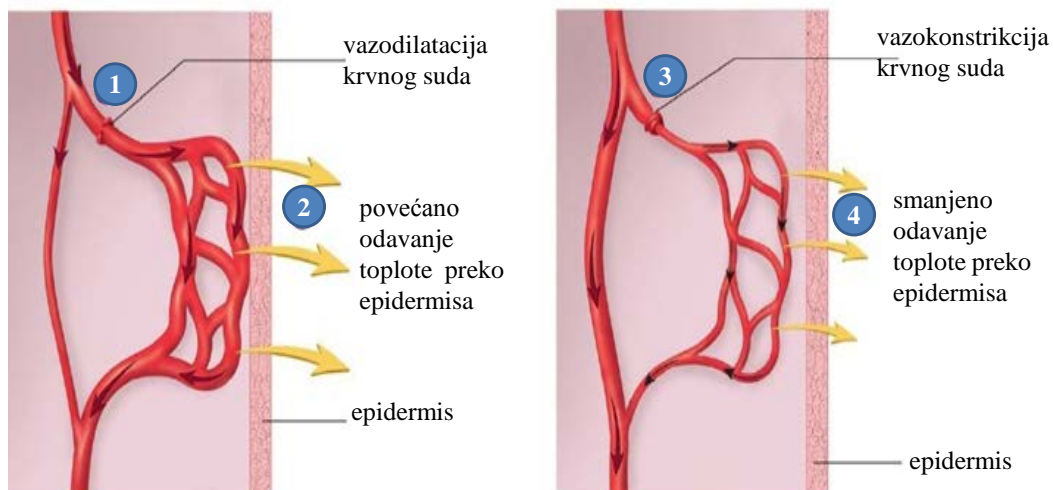
- *konvekcija* je provođenje toplote kretanjem okolnog vazduha, npr. kretanje „toplije“ krvi iz centralnih u periferne organe
- *kondukcija* je direktno prenošenje toplote sa površine tela na druge, hladnije predmete
- *evaporacija* je prelazak molekula vode sa površine tečne faze u gasovitu fazu, odnosno isparavanje vode sa površine tela
- *radijacija* je prenos toplote emitovanjem elektromagnetnog zračenja bez direktnog kontakta između tela koja izmenjuju toplotu



Slika 8.13 Mehanizmi odavanja toplote.

Termoregulacija u uslovima niskih temperatura

Kada se toplokrvna životinja nalazi u sredini sa nižom temperaturom od njene telesne temperature, ona čini napore da spreči odavanje toplote. Skupljanjem tela životinja se trudi da smanji površinu tela koja je izložena niskoj temperaturi. Refleksnim sužavanjem krvnih sudova u koži (vazokonstrikcija), krv se iz kože povlači u dublje predele i na taj način organizam sprečava odavanje toplote preko krvi. Debljina masnog potkožnog tkiva i dlake ima takođe važnu ulogu u očuvanju telesne temperature. Kada je temperatura spoljašnje sredine niska, organizam reaguje povećavanjem procesa sagorevanja, a time i do pojačanog stvaranja toplote u unutrašnjim organima, pre svega u jetri. Pored toga dolazi i do voljnog ili bezvoljnog (refleksnog) pojačavanja aktivnosti skeletnih mišića (drhtanja) i stvaranja toplote. Od voljnih radnji kod životinja se zapaža ubrzano kretanje, a od refleksnih radnji drhtanje mišića trupa. Sve ovo dovodi do pojačavanja oksidacionih procesa i stvaranja veće količine toplote.



Slika 8.14 Vazodilatacija i vazokonstrikcija krvnih sudova u koži. Refleksna reakcija širenja krvnog suda (1), omogućava pojačan protok krvi i povećano odavanje toplote iz dubljih delova kože (2). Refleksnom reakcijom sužavanja krvnog suda (3), u koži i potkožnom tkivu smanjuje se odavanje toplote (4).

Glavni procesi za produkciju toplote su mišićna aktivnost povezana sa fizičkom aktivnošću: (1) nevoljne kontrakcije mišića ili drhtanje, (2) termogeneza zasnovana na povećanju metabolizma bez učešća mišićnih kontrakcija. Ove procese reguliše autonomni nervni sistem (simpatikus) i hormonalne aktivnosti (tiroksin i adrenalin).

Drhtanje je nevoljna refleksna reakcija skeletnih mišića prilikom koje se oslobađa toplota. Nervni centar u hipotalamusu reaguje na nadražaje receptora za hladnoću sa površine tela. Eferentnim vlaknima impulsi dolaze do motornih neurona u kičmenoj moždini koji aktiviraju periferne neurone skeletnih mišića i povećavaju tonus mišića u celom organizmu. Aktivacija ovih mišića dovodi do povećane potrošnje kiseonika i hidrolize ATP, pri čemu se stvara energija za kontrakciju. Drhtanje počinje kada se tonus skeletnih mišića poveća iznad kritičnog nivoa. Mišićne kontrakcije nastale drhtanjem povećavaju tonus skeletne muskulature pri čemu se ne proizvodi nikakav rad, već se oslobađa hemijska energija u vidu toplote.

Drugi način termogeneze aktivira enzime koji učestvuju u metabolizmu lipida, pri čemu se lipidi oksidišu i oslobađa se toplota. Neke vrste sisara poseduju mrko masno tkivo specijalizovano za potpunu termogenezu iz lipida, u kome se odvija intenzivan metabolizam i oslobađa velika količina toplote. Čelije mrkog masnog tkiva sadrže veliki broj mitohondrija i enzima koji metabolišu lipide. Mrko masno tkivo je prisutno i kod dece i nalazi se u regionu vrata, ramena, kičme i grudnog koša.

Pojačana ili smanjena aktivnost štitaste žlezde dovodi do disbalansa mehanizma povratne sprege na nivou hipotalamus – hipofiza – štitasta žlezda. Na nivou hipotalamusa hladnoća povećava oslobađanje tireotropnog hormona iz hipotalamusa (TRH) koji podstiče sintezu i sekreciju tireostimulirajućeg hormona (TSH) adenohipofize, dok toplota ima inhibitorni efekat. Nedostatak

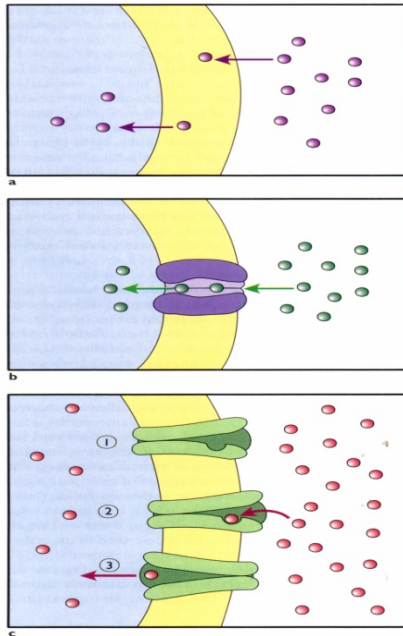
tiroksina i trijodtironina usled poremećaja ili obolenja štitaste žlezde definiše se kao primarni hipotireoidizam. Ako poremećaj nastaje u hipotalamusu ili hipofizi, nedostaje adekvatan stimulus na štitastu žlezdu i dolazi do inhibicije sinteze i sekrecije ovih hormona (sekundarni hipotireoidizam). Hipotireoidizam se manifestuje smanjenjem telesne temperature, oksidacionih procesa i bazalnog metabolizma. Hormoni srži nadbubrežnih žlezda kateholamini (adrenalin i noradrenalin) imaju važnu ulogu u termoregulaciji. Adrenalin učestvuje u termoregulaciji, regulaciji intermedijarnog metabolizma, a kod nekih životinja ima značajnu ulogu u buđenju iz hibernacije. Visok nivo kateholamina kao odgovor na hladnoću, povećava termogenezu i oslobađanje toplote.

Domaće životinje su veoma osetljive na pojavu ekstremnih temperatura, pa je zbog toga neophodno stvoriti dobre ambijentalne uslove u proizvodnim objektima. Visoke temperature nepovoljno utiču na goveda, posebno na proizvodnju mleka. Odrasle svinje su jako osetljive na visoke temperature zbog slabog mehanizma termoregulacije. Na niske temperature su naročito osetljiva prasada, zbog nerazvijenog centra termoregulacije. Ovce najbolje podnose ekstremne temperature, s obzirom na dobru termoregulaciju i mogućnost obilnog znojenja u slučaju visokih temperatura. Takođe dobro podnose i niske temperature, zbog dobre izolacije runa.

Centri termoregulacije

Termoregulacioni centar se nalazi u hipotalamusu i funkcioniše kao „telesni termostat“. Gotovo u svim delovima tela nalaze se neuroni senzitivni na oscilacije temperature spoljašnje sredine. Time se obezbeđuju informacije termoregulacionom centru u hipotalamusu o promeni temperature. Hlađenje hipotalamusa dovodi do povećanja metabolizma i porasta telesne temperature dok zagrevanje hipotalamusa ima obrnut efekat. Termoregulacioni centar hipotalamusa se sastoji od nekoliko grupa neurona koncentrisanih u preoptičkoj regiji i prednjem delu hipotalamusa. Centar za odavanje toplote prima impulse od termoreceptora u hipotalamusu koji prate temperaturu krvi. Povećanjem temperature u hipotalamusu iznad određene vrednosti termičke ravnoteže, aktivira mehanizme za odavanje toplote (vazodilatacija, dahtanje, znojenje). Centar za stvaranje i čuvanje toplote prima impulse sa periferije putem receptora za hladnoću na koži. Niske temperature aktiviraju mehanizme kojima se povećava tonus mišića i drhtanje. Integrativni centar svih impulsa koji dolaze sa termoreceptora nalazi se u zadnjem delu hipotalamusa.

U centrima hipotalamusa koji pokreću i kontrolišu mehanizme aktivirane hladnoćom važnu ulogu ima neurotransmiter serotonin a u centrima koji kontrolišu mehanizme aktivirane toplotom norepinefrin. Regulacija veličine površinskih arterijskih krvnih sudova i aktivnosti znojnih žlezda je važno sredstvo kojim organizam može zadržati ili odavati toplotu. Autonomni nervni sistem kontroliše ove reakcije; simpatikus dovodi do efekata kojima se čuva toplota, a aktivacija parasimpatikusa oslobađa toplotu.



9

BUBREZI I URINARNI TRAKT

Morfologija bubrega i urinarnog trakta

Proces formiranja urina

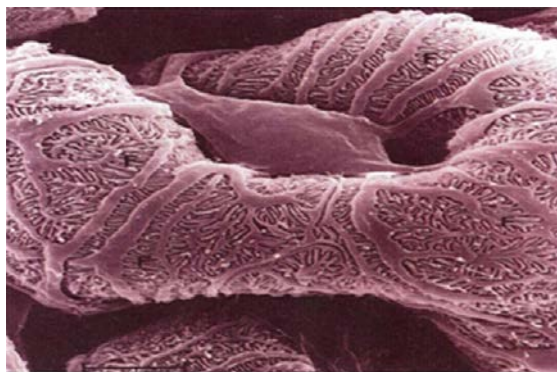
Glomerularna filtracija

Tubularna funkcija

Mehanizam bubrega za koncentrovanje i razređivanje mokraće

Izlučivanje mokraće

9



Najvažnija funkcija bubrega je regulacija sadržaja vode i koncentracije jona u vanćelijskoj tečnosti, kao i otklanjanje metaboličkih produkata. Prvenstveno su bubrezi ti koji omogućavaju sisarima da prežive u uslovima u kojima pristupačnost vodi i solima značajno varira. Kada bubrezi prestanu sa radom, promena u zapremini i koncentraciji jona u vanćelijskoj tečnosti izaziva zdravstvene probleme čak i pre nego što metabolički produkti dostignu toksični nivo.

U bubrezima, velika količina plazme bez plazminih proteina se filtrira kroz veliki broj sićušnih tubularnih struktura. Višak jona, metabolički produkti i toksini u filtratu napuštaju organizam urinom, dok se potrebne supstance vraćaju u organizam putem krvi.

Iako je u osnovi način rada bubrega jednostavan, njihova funkcija se zasniva na interakciji mnogobrojnih mehanizama.

Za pravilno funkcionisanje ćelija bitno je postojanje konstantnog sastava ekstracelularne tečnosti. Promene ovog sastava, bilo u kvantitativnom ili kvalitativnom odnosu pojedinih parametara, štetno deluju na aktivnost životnih procesa u ćeliji. Homeostatski mehanizmi održavaju konstantnost sastava i volumena krvne plazme. Iako se između intersticijalne tečnosti i krvne plazme odvijaju obimni procesi i česte promene, sastav ekstracelularne tečnosti u celini ostaje stabilan.

Mnogi organi (npr. jetra) i organski sistemi (digestivni, respiratorni) doprinose regulaciji sastava i volumena krvi, i time učestvuju u stabilizaciji ekstracelularne tečnosti. Međutim, bubrezi imaju primarnu ulogu u stabilizaciji i održavanju volumena i koncentracije jona ekstracelularnih tečnosti. Procesima stvaranja i eliminacije mokraće, bubrezi učestvuju u održavanju izojonije, izotonije i izohidrije. Ako životinja konzumira veliku količinu vode ili soli, višak se izlučuje iz organizma pomoću bubrega. Ako je količina vode ili soli nedovoljna, izlučivanje se redukuje na minimum.

Sledeća značajna funkcija bubrega je eliminacija nepotrebnih i štetnih materija, organskih produkata koji se stvaraju u procesu metabolizma, kao i otrova i lekova koji se rastvaraju u vodi. Bubrezi imaju sposobnost da u procesu ekskrecije izlučuju samo štetne, organizmu nepotrebne materije, i da ne dozvole izlučivanje važnih supstanci kao što su glukoza, aminokiseline i proteini. Endokrina uloga bubrega se sastoji u sintezi i sekreciji nekoliko hormona i humoralnih faktora, koji značajno utiču na ekskretornu i regulatornu funkciju bubrega i na održavanje arterijskog krvnog pritiska. Žučni pigmenti nastali razgradnjom hemoglobina, daju urinu žutu boju.

Najznačajnije funkcije bubrega u procesu urinarne ekskrecije:

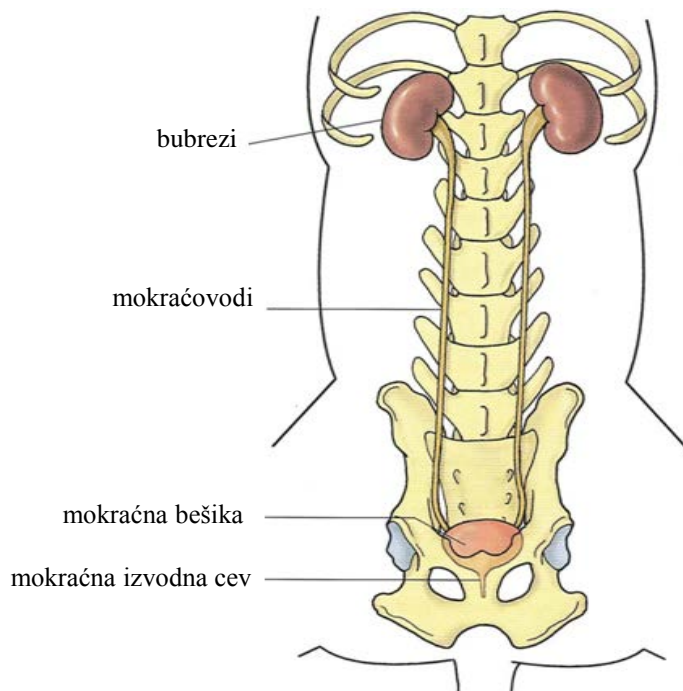
- *stabilizuju osmolarnost i volumen ekstracelularne tečnosti*
- *regulišu koncentraciju jona u ekstracelularnoj tečnosti*
- *regulišu acido-baznu ravnotežu*
- *uklanjaju metaboličke produkte iz krvi*
- *eliminiraju strane supstance iz krvi*
- *izlučuju konačne proizvode razlaganja materije iz organizma*

Ostale važne funkcije bubrega:

- *produkcija glukoze, iz supstanci koje po svom hemijskom sastavu nisu ugljeni-hidrati (glukoneogeneza), u uslovima produženog gladovanja*
- *produkcija eritropoetina, hormona koji stimuliše stvaranje i sazrevanje eritrocita (eritropoeza)*
- *produkcija renina, enzima koji reguliše aktivnost peptidnog hormona angiotenzina II, koji utiče na održavanje volumena krvi i arterijskog krvnog pritiska*
- *produkcija kalcitriola, aktivnog oblika vitamina D, koji je od vitalnog značaja u regulaciji metabolizma kalcijuma u organizmu*

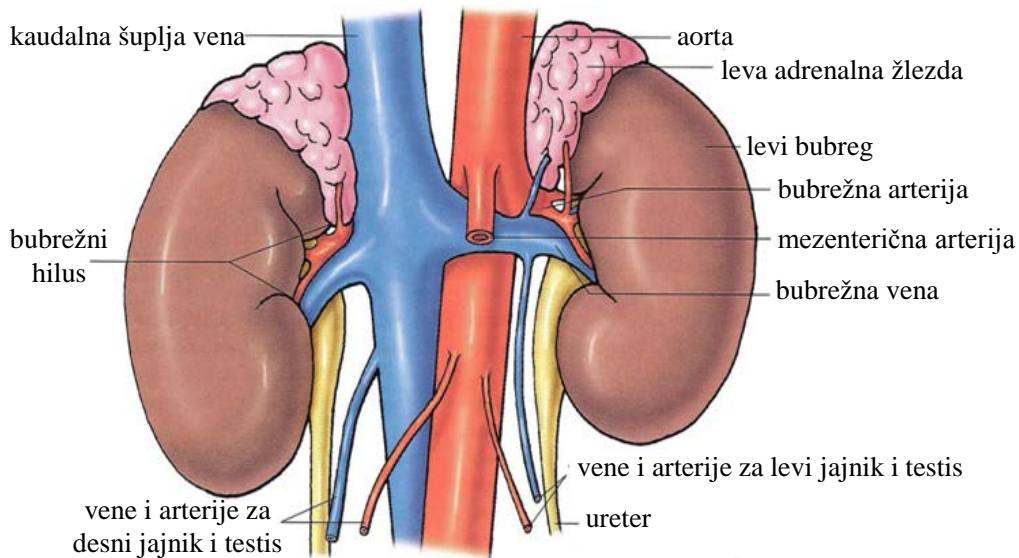
Morfologija bubrega i urinarnog trakta

U organe za stvaranje i lučenje mokraće domaćih životinja ubrajaju se: *bubrezi* (renes), *mokraćovodi* (ureteres), *mokraćna bešika* (vesica urinaria) i *mokraćna izvodna cev* (urethra).



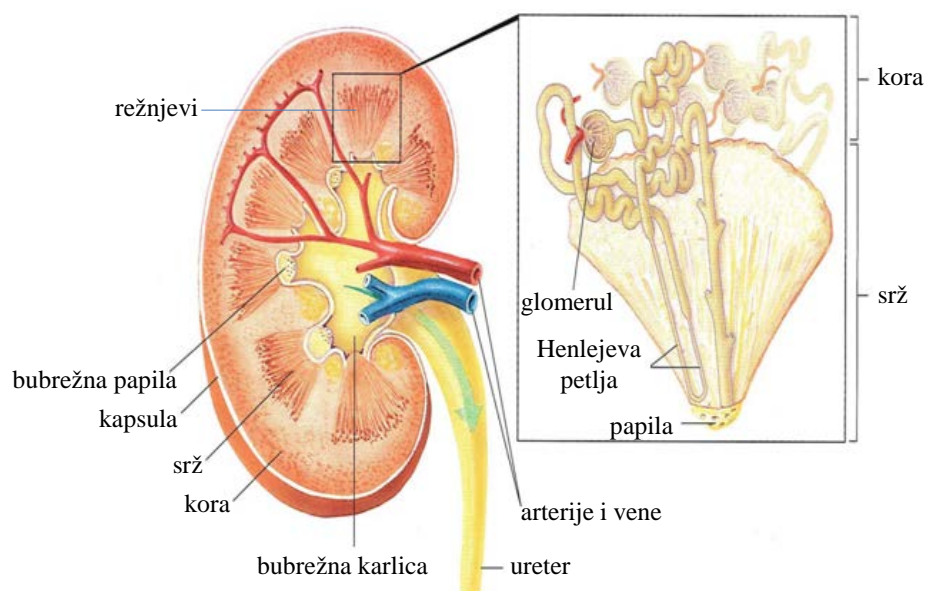
Slika 9.1 Ventralni izgled bubrega i urinarnog trakta sisara.

Bubrezi su parni žlezdani organi koji leže u abdominalnoj šupljini, u slabinskom predelu sa leve i desne strane kičmenog stuba. Kod preživara oba bubrega smeštena su u desnoj polovini abdominalne duplje. Oblik bubrega je pasuljast, izuzev desnog bubrega konja, koji je srcolik. Bubrežni obavija fibrozna čaura oko koje se nalazi masno tkivo (*capsula adiposa*). Ispod masnog tkiva su vezivna vlakna i glatkomišićne ćelije. Na sredini medijalnog ruba bubrega nalazi se ulaz i otvor – *bubrežni hilus* (*hilus renalis*) koji vodi u *bubrežnu duplju* (*sinus renalis*). Kroz bubrežni hilus prolaze krvni sudovi (ogranci bubrežne arterije i bubrežne vene), mokraćovod, limfni sudovi i nervi. Proširenje mokraćovoda u bubrežnom sinusu predstavlja *bubrežnu karlicu* (*pelvis renalis*).



Slika 9.2 Ventralni položaj bubrega i adrenalnih žlezda sisara u odnosu na aortu i kaudalnu šuplju venu.

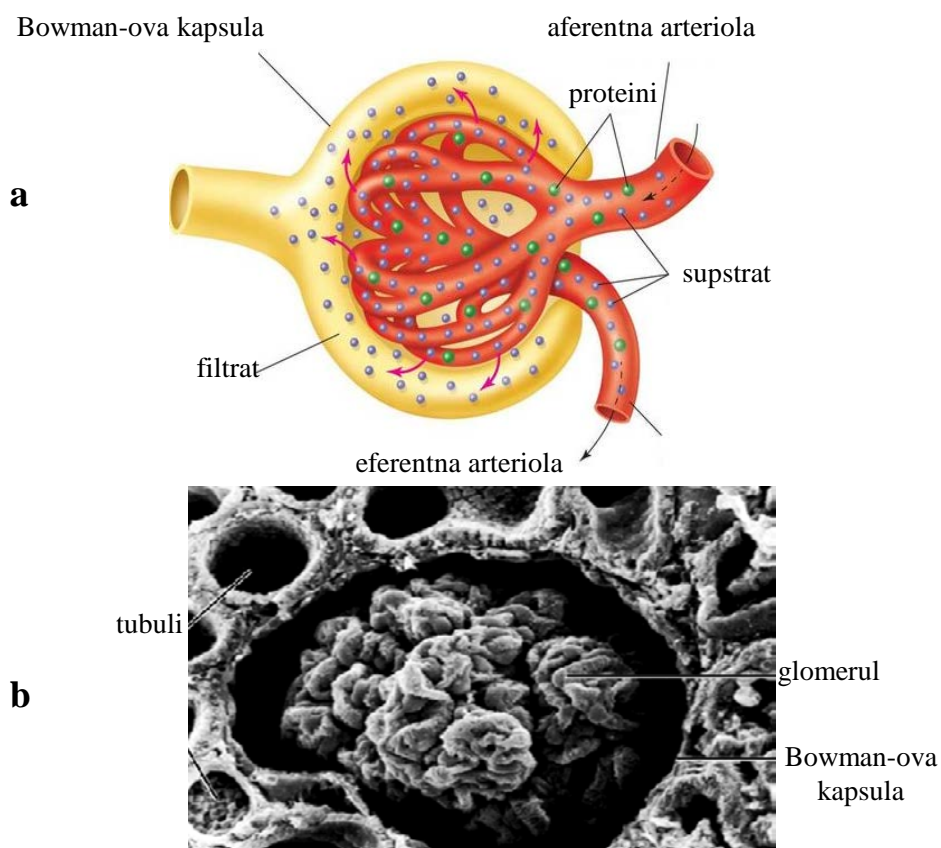
Bubrezi se sastoje od režnjeva (*lobi renales* ili *renculi*), a njihovi režnjevi imaju oblik piramida čiji je vrh okrenut prema bubrežnom sinusu. Na uzdužnom preseku bubrega zapaža se tamniji sloj – *kora bubrega* (*cortex renis*), zrnaste strukture koju čine *Malpigijeva telašca* (*corpusculus Malpighii*), i središnji svetliji sloj – *srž bubrega* (*medulla renis*) na čijem kraju se nalaze ispupčenja (*papillae renalis*).



Slika 9.3 Uzdužni presek bubrega. Na uvećanom delu je prikazana struktura režnja sa bubrežnom papilom.

Bubreg je složen cevasti organ sastavljen od velikog broja bubrežnih kanalića – *nefrona*. Nefron je osnovna morfološka i funkcionalna jedinica bubrega. Nefroni se nalaze u kori bubrega, čiji se broj u oba bubrega kreće od oko 1 milion u ovce, oko 2 miliona u svinje i preko 5 miliona u konja. Nefron je specifična struktura u kome se odvija filtracija primarne mokraće.

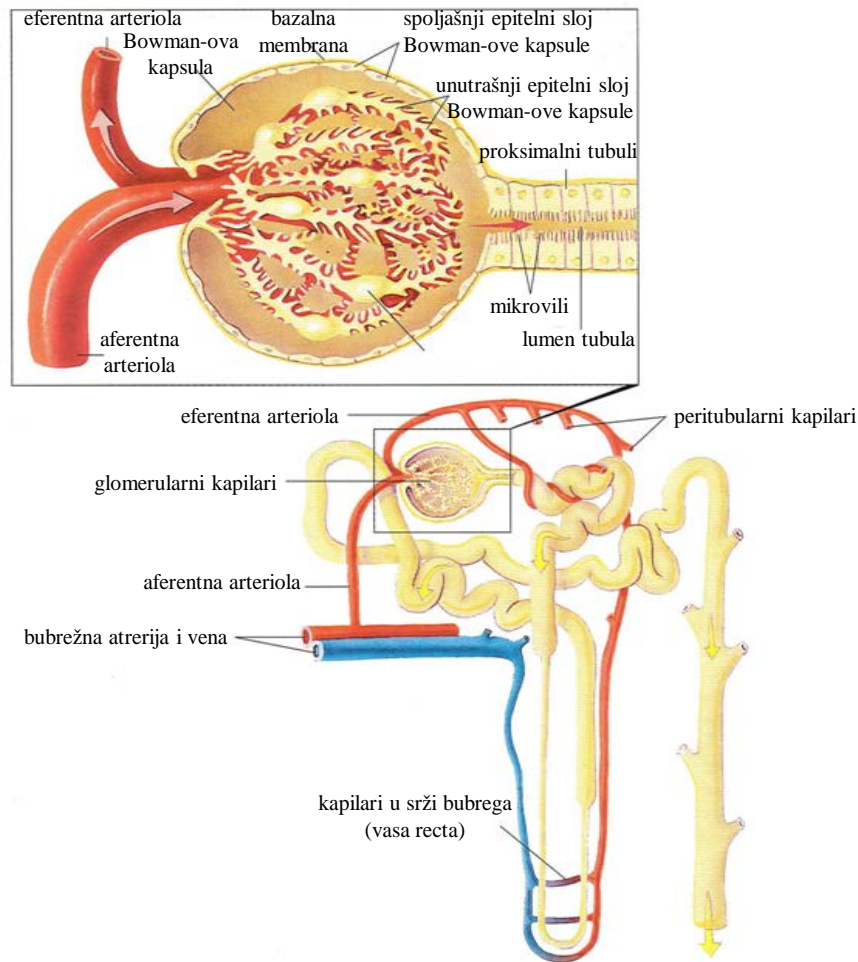
Glomerul. Bubreg se snabdeva krvlju preko bubrežne arterije (a. renalis) koja se grana na sitnije ogranke - arteriole. Grananjem aferentne arteriole (vas afferens) nastaje splet paralelno postavljenih kapilara koji se nazivaju *glomerularni kapilari* ili *glomerul*. Splet glomerularnih kapilara formira strukturu koja se naziva *Malpigijevo telašće*. Glomerul je obavijen *Bowman-ovom kapsulom* koja se produžava u *bubrežni kanalić*. Između glomerularnih kapilara i Bowman-ove kapsule se uspostavlja prisan kontakt koji čini barijeru između krvi i spoljašnje sredine. Glomerularna membrana je filter koji razdvaja krv u glomerulu od od tečnosti filtrata u Bowman-ovoj kapsuli. Ova specifična membrana ima visok stepen propustljivosti u odnosu na kapilarne membrane sistemskog krvotoka. Potpuno je propustljiva za vodu, a u zavisnosti od stepena hidratisanosti i vrste naelektrisanja propustljiva je za neke molekule jona. Prolaz makromolekula je selektivan i zavisi od njihove strukture, mase i naelektrisanja.



Slika 9.4 Malpigijevo telašće se sastoji od glomerula i Bowmanove kapsule koja okružuje glomerul. Glomerul je splet kapilara koji nastaje grananjem aferentne arteriole koja dovodi krv u glomerul. Aferentna arteriola se unutar glomerula grana na nekoliko manjih arteriola koje grade kapilarnu mrežu. Iz kapilarne mreže polazi drugi ogranak koji formira eferentnu arteriolu. Eferentna arteriola odvodi krv iz glomerula u interlobularne vene (a). Elektromikrografija glomerula (b).

Glomerularni kapilari nastali od aferentne arteriole (vas afferens) ne spajaju se sa venulama kao drugi kapilari, već se ponovo skupljaju u arteriolu koja na drugom delu Bowman-ove kapsule izlazi iz Malpigijevog telašca i formira eferentnu (izvodnu) arteriolu - vas efferens. Eferentna arteriola nakon izlaska iz Malpigijevog telašca ponovo se grana u arterijske kapilare – *peritubularne kapilare*, pa tek tad prelazi u venske kapilare, gradeći tako peritubularnu kapilarnu mrežu u oblasti tubularnog sistema nefrona.

Razmena supstanci između lumena tubula i peritubularnih kapilara ima ključnu ulogu u određivanju zapremine i sastava urina. Venski kapilari se skupljaju u venule, potom u intertubularne vene i izlaze iz bubrega bubrežnom venom (v. renalis).



Slika 9.5 Protok krvi kroz nefron. Od peritubularnog kapilarnog spleta polaze pravi krvni sudovi (*vasa recta*) koji silaze u srž bubrega, a potom prave zavoj i vraćaju se prema kori bubrega. Preitubularni kapilari nose krv koja je već prošla kroz mrežu glomerularnih kapilara. Od ključne važnosti za funkciju bubrega je činjenica da su glomerularni kapilari povezani sa arteriolama na oba kraja.

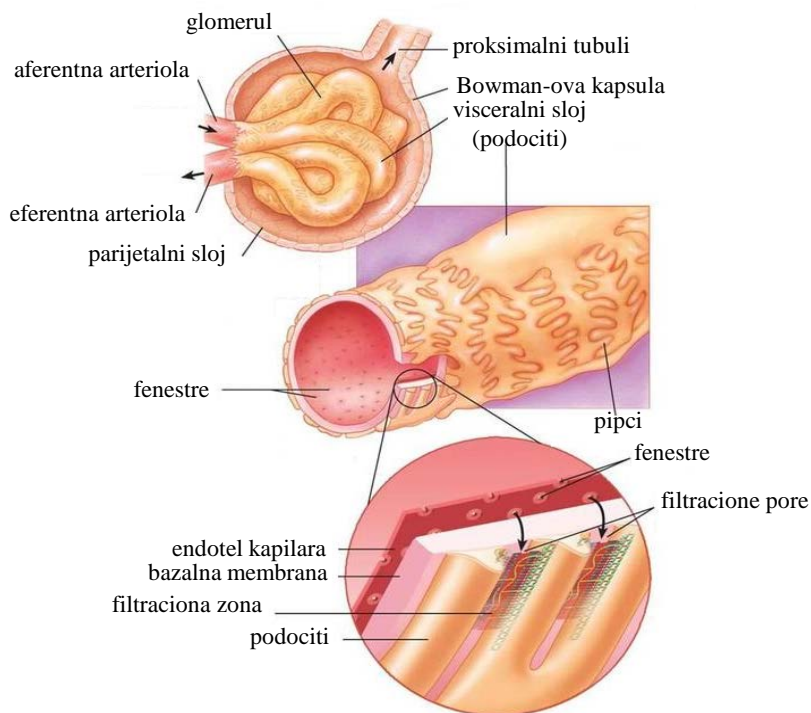
Glomerularna membrana se sastoji od tri sloja:

- *endotel kapilara* – sadrži otvore (*fenestre*)
- *bazalna membrana* – sastoji se od glukoproteida koji sintetišu epitelne ćelije
- *epitelne ćelije (podociti)* - oblažu spoljašnju površinu glomerulskih kapilara

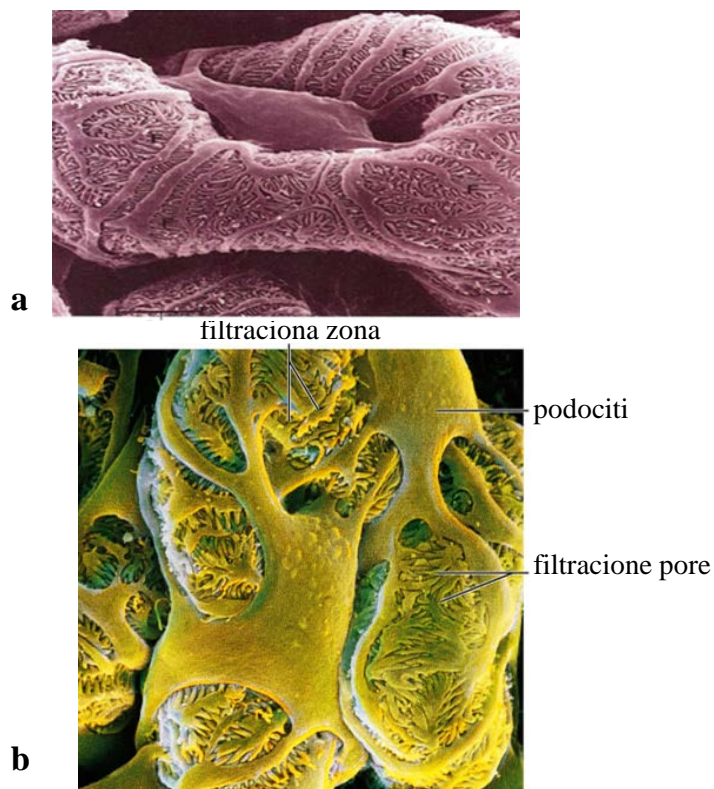
Podociti imaju brojne citoplazmatske produžetke – pipke koji se nalaze oko kapilarnih spletova.

Bowman-ova kapsula koja okružuje glomerul građena je iz dva sloja :

- *parijetalni sloj* – spoljašnji, nastavlja se u tubulocite tubulskog dela nefrona
- *visceralni sloj* – unutrašnji, prekriva kapilare glomerula, sastavljen je od ćelija podocita



Slika 9.6 Shematski prikaz struktura Bowman-ove kapsule i membrane glomerularnih kapilara.



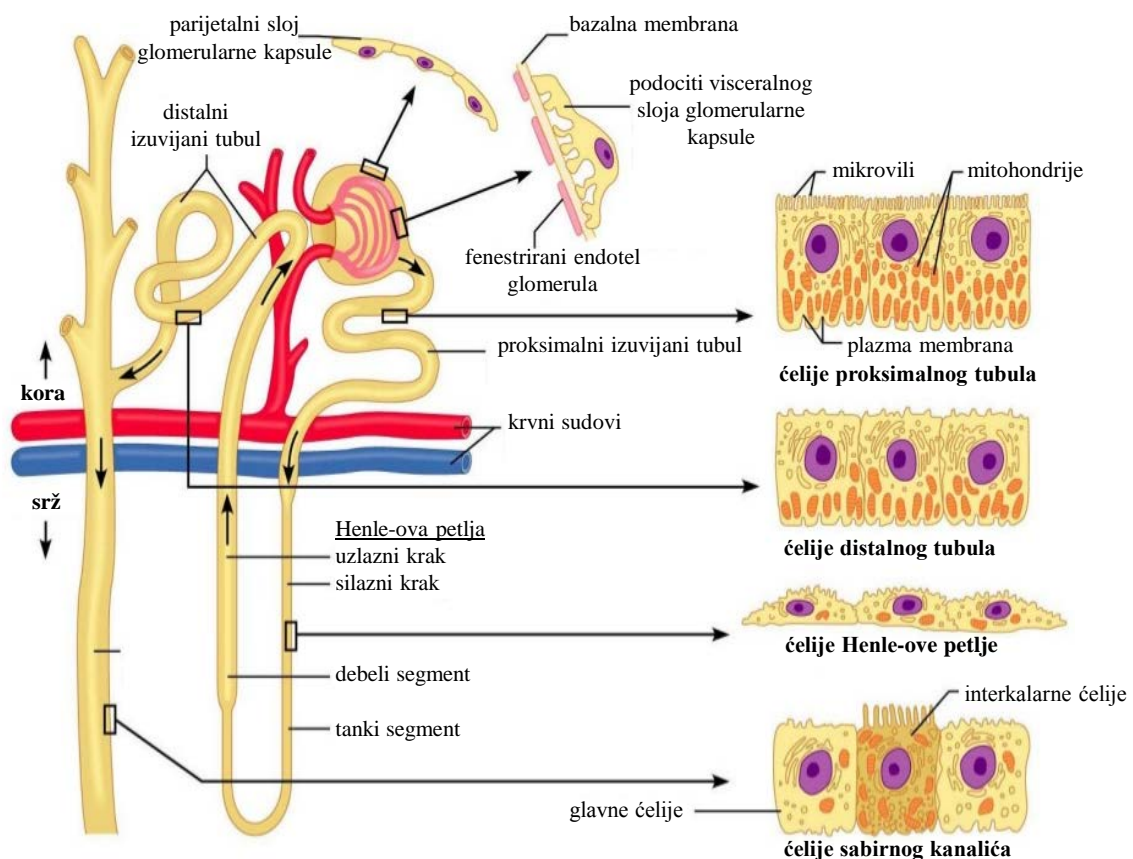
Slika 9.7 Membrana glomerula perforirana brojnim fenestrama (a). Podociti su epitelne ćelije koje oblažu spoljašnju površinu glomerularnih kapilara (b).

Tubularni sistem. Zidovi tubula se sastoje od jednog sloja epitelnih ćelija i bazalne membrane. Tokom formiranja nefrona, glomeruli odlaze prema krajevima tubula, proširuju se i formiraju strukturu u obliku pesnice - Bowman-ovu kapsulu. Kapsulu obavlja spoljašnji i unutrašnji sloj epitelnih ćelija. U prostor između dva epitela, Bowman-ov interkapsularni prostor, ulazi filtrat iz glomerularnih kapilara. Sloj endotela glomerularnih kapilara, bazalna membrana i sloj podocita grade glomerularnu membranu, kroz koju se odvija proces ultrafiltracije. Iz krvi kroz glomerularnu membranu u lumen Bowman-ove kapsule se filtrira tečnost - glomerularni filtrat ili primarna mokraća. To je ultrafiltrat krvne plazme i sadrži gotovo sve sastojke krvne plazme osim proteina.

Od Bowman-ovog prostora počinje drugi deo nefrona formiranjem sistema kanalića (tubularni sistem), koji se sastoji iz četiri segmenta:

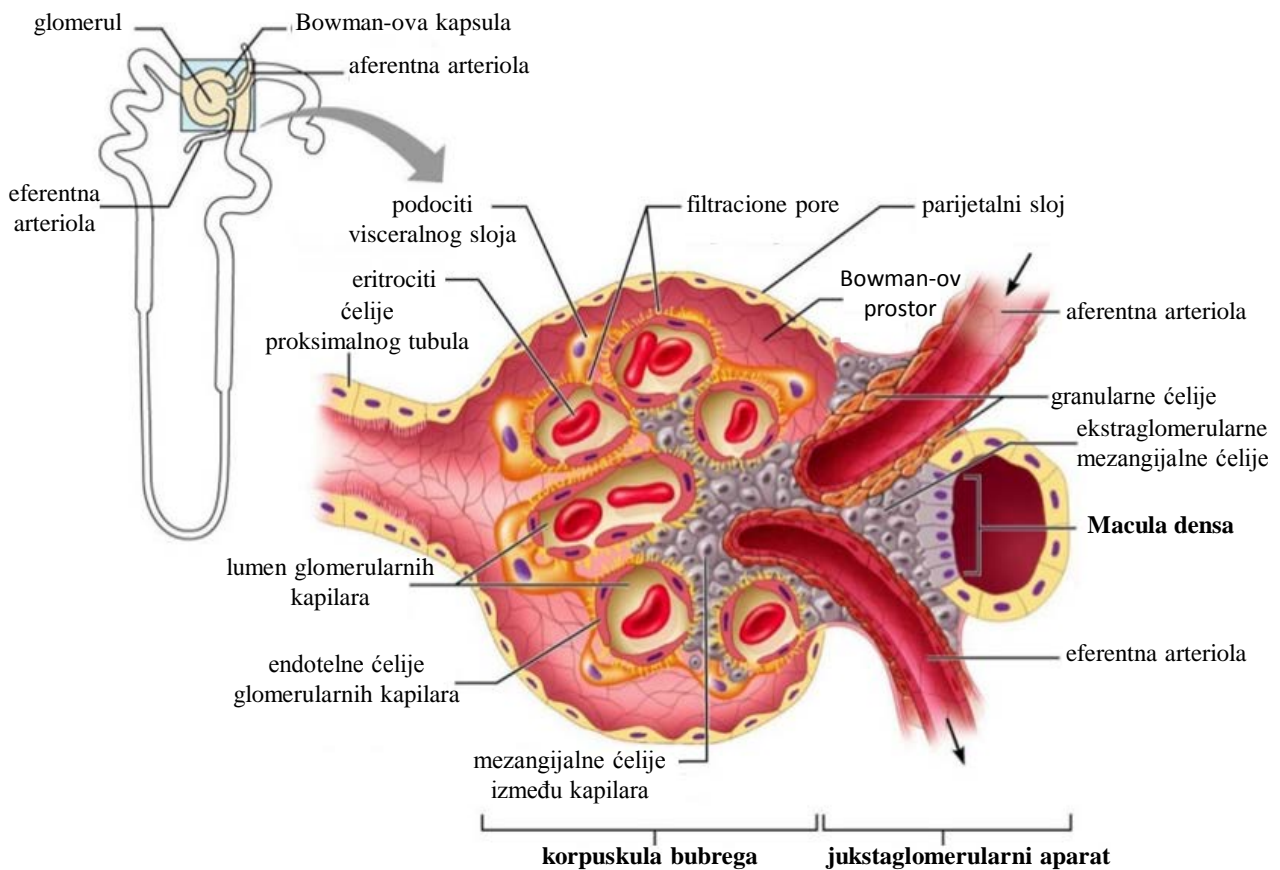
- *proksimalni tubuli*
- *Henle-ova petlja*
- *distalni tubuli*
- *sabirni kanalići*

Iz Bowman-ove kapsule izlaze proksimalni tubuli, izvijani kanalići koji se još nalaze u kori bubrega. Sledeći segment je Henle-ova petlja, suženi deo kanala u srži bubrega u obliku slova „u” i sastoji se od tanjeg, silaznog i debljeg, uzlaznog kraka. Na uzlazni krak Henle-ove petlje se nastavlja distalni kanalić koji se vraća nazad prema glomerulu i prolazi između aferentne i eferentne arteriole glomerula. Distalni tubuli su takođe izvijani i ulivaju se u sabirni kanaliće, više sabirnih kanalića se udružuje i formiraju papilarni kanalić koji se uliva u bubrežnu karlicu na vrhu bubrežne bradavice. Glomerularni filtrat ili primarna mokraća nakon ultrafiltracije protiče kroz proksimalni deo bubrežnog kanalića, Henleovu petlju i distalni deo tubula.



Slika 9.8 Strukturni delovi tubularnog dela nefrona.

Svaki segment tubularnog dela nefrona je histološki i funkcionalno različit i prilagođen procesima iz kojih će od primarne mokraće nastati konačna mokraća. U proksimalnom delu tubula, tubulociti sadrže veliki broj mitohondrija i grade prizmatični epitel. Na apikalnom delu tubulocita se nalaze mikrosesice (mikrovili), koje formiraju pokrivač u obliku četke, čime se povećava apsorptivna površina supstanci iz glomerularnog filtrata. U membrani tubulocita se nalaze proteinski nosači za transport supstanci iz lumena tubula u citoplazmu. Proksimalni tubuli su okruženi peritubularnim kapilarima. Silazni krak Henle-ove petlje je građen od niskoprizmatičnog, a uzlazni krak od visokoprizmatičnog epitela. U distalnom segmentu se nalaze sitni tubulociti sa malim brojem mikrovila, koji grade jednoslojan prizmatični epitel bez četkastog pokrivača. Početni deo distalnog segmenta se nalazi između aferentne i eferentne arteriole glomerula. Epitelne ćelije ovog segmenta dodiruju aferentnu arteriolu i ostvaruju specifičan kontakt sa glomerulom. U regionu kontakta između distalnog segmenta i aferentne arteriole znatno je izmenjena njihova struktura. Na dodirnoj površini ćelije distalnog segmenta su modifikovane i nazivaju se *macula densa* (mutna mrlja). Sa druge strane, glatko-mišićne ćelije aferentne arteriole su takođe modifikovane, sadrže deponovane granule renina i nazivaju se *jukstaglomerularne ćelije* (juxta = blizu). Kompleks makule dense i jukstaglomerularnih ćelija predstavlja *jukstaglomerularni aparat*. U perikapilarnom tkivu glomerula se nalaze *mezangijalne ćelije* koje imaju potpornu ulogu i učestvuju u procesu filtracije.



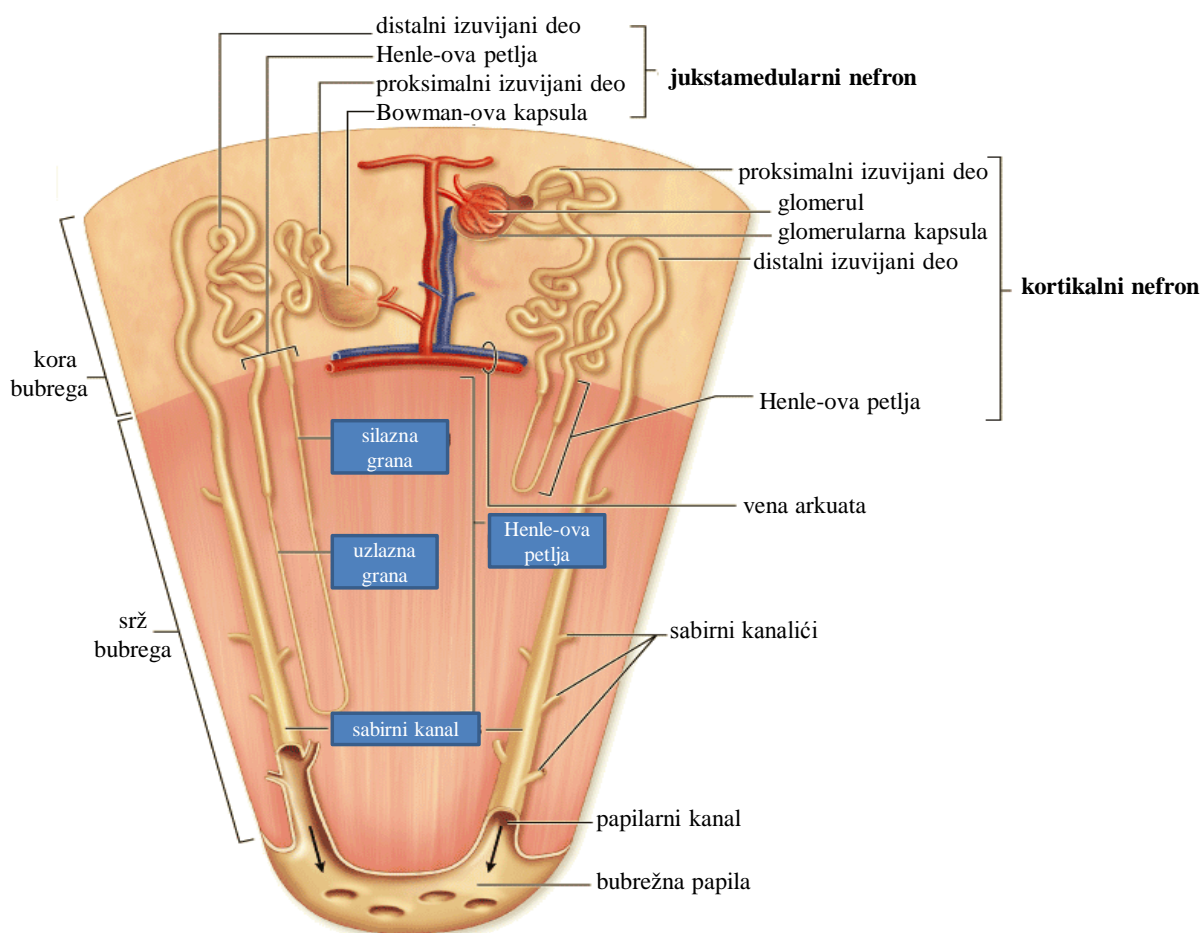
Slika 9.9 *Macula densa*. Na granici između tubula i arteriola, modifikovane glatko-mišićne ćelije arteriola (*jukstaglomerularne ćelije*) sadrže vezikule sa reninom. Sa druge strane, epitelne ćelije na dodirnoj površini između distalnog segmenta tubula i aferentne arteriole se nazivaju *macula densa*.

Bubrežni kanalić se uliva u sabirni kanalić, više sabirnih kanalića se udružuje i grade papilarni kanalić koji se uliva u bubrežnu karlicu na vrhu bubrežne bradavice. Vezom između nefrona i sabirnih kanalića, omogućeno je izlučivanje mokraće preko bubrežne karlice i izvodnih kanala u mokraćnu bešiku, odnosno u spoljašnju sredinu.

Prema položaju nefrona, anatomskim i funkcionalnim karakteristikama, razlikuju se dva tipa nefrona:

- *kortikalni nefroni*
- *jukstamedularni nefroni*

Kortikalni nefroni se nalaze u spoljašnjim delovima kore bubrega, imaju kratku Henle-ovu petlju koja jedva dodiruje srž bubrega. Jukstamedularni nefroni se protežu od unutrašnjih delova kore, ulaze duboko u srž (medulu) bubrega, i imaju dugačke Henle-ove petlje. Od ukupnog broja nefrona, jukstamedularni nefroni čine oko 20%. Jukstaglomerularni aparat reguliše protok krvi kroz glomerule, utiče na intenzitet glomerularne filtracije i ima važnu ulogu u koncentrovanju urina.



Slika 9.10 Shematski prikaz kortikalnog i jukstamedularnog nefrona.

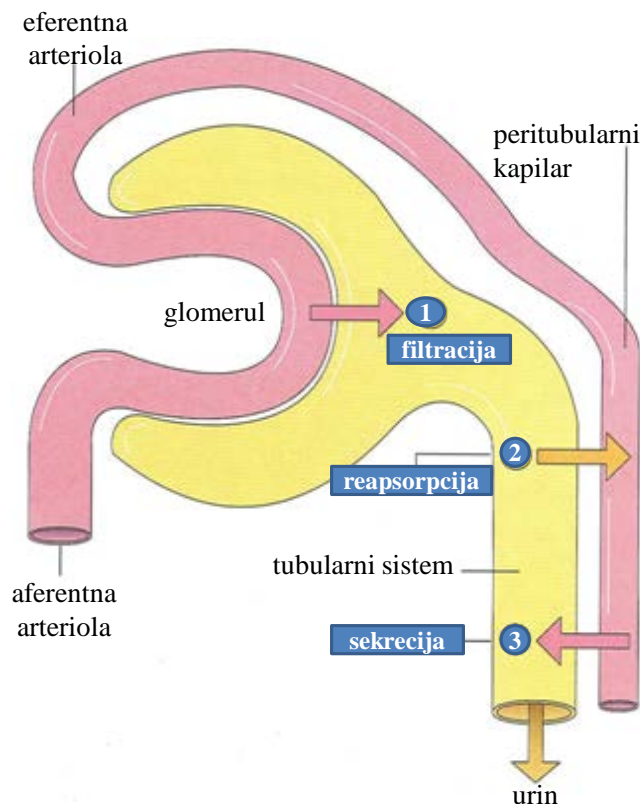
Proces formiranja urina

Osnovna fiziološka uloga bubrega je lučenje mokraće. Ovim ekskretom odstranjuje se iz organizma čitav niz nepotrebnih i štetnih produkata metabolizma, kao što su urea, mokraćna kiselina, amonijak, kreatinin i dr.

U nefronima se vrši ultrafiltracija krvne plazme i stvara *primarna mokraća* ili *glomerularni filtrat*, a u bubrežnim kanalicima se filtrirana tečnost pretvara u *konačnu mokraću*. Prolaskom glomerularnog filtrata kroz bubrežni kanalić, primarna mokraća podleže nizu promena. Štetne i nepotrebne materije se izbacuju napolje, dok se potrebne kao što je voda, glukoza, aminokiseline i elektroliti, ponovo vraćaju u krv. Pored ultrafiltracije, nefroni imaju sposobnost da mehanizmom sekrecije direktno izlučuju nepoželjne materije iz krvne plazme, kroz epitelne ćelije kanalića u lumen kanalića.

Ekskretornu funkciju bubrega regulišu tri povezana i usklađena procesa:

- *glomerularna filtracija*
- *tubularna reapsorpcija*
- *tubularna sekrecija*



Slika 9.11 Shematski prikaz tri osnovna procesa formiranja urina. Filtracija (1) reapsorpcija (2) sekrecija (3).

Glomerularna filtracija

Glomerularna filtracija je prva faza formiranja urina i odvija se kroz *glomerularnu membranu*. Tečnost koja se iz glomerula filtrira kroz glomerularnu membranu se naziva *glomerularni filtrat*. Predstavlja ultrafiltrat krvne plazme i naziva se primarna mokraća.

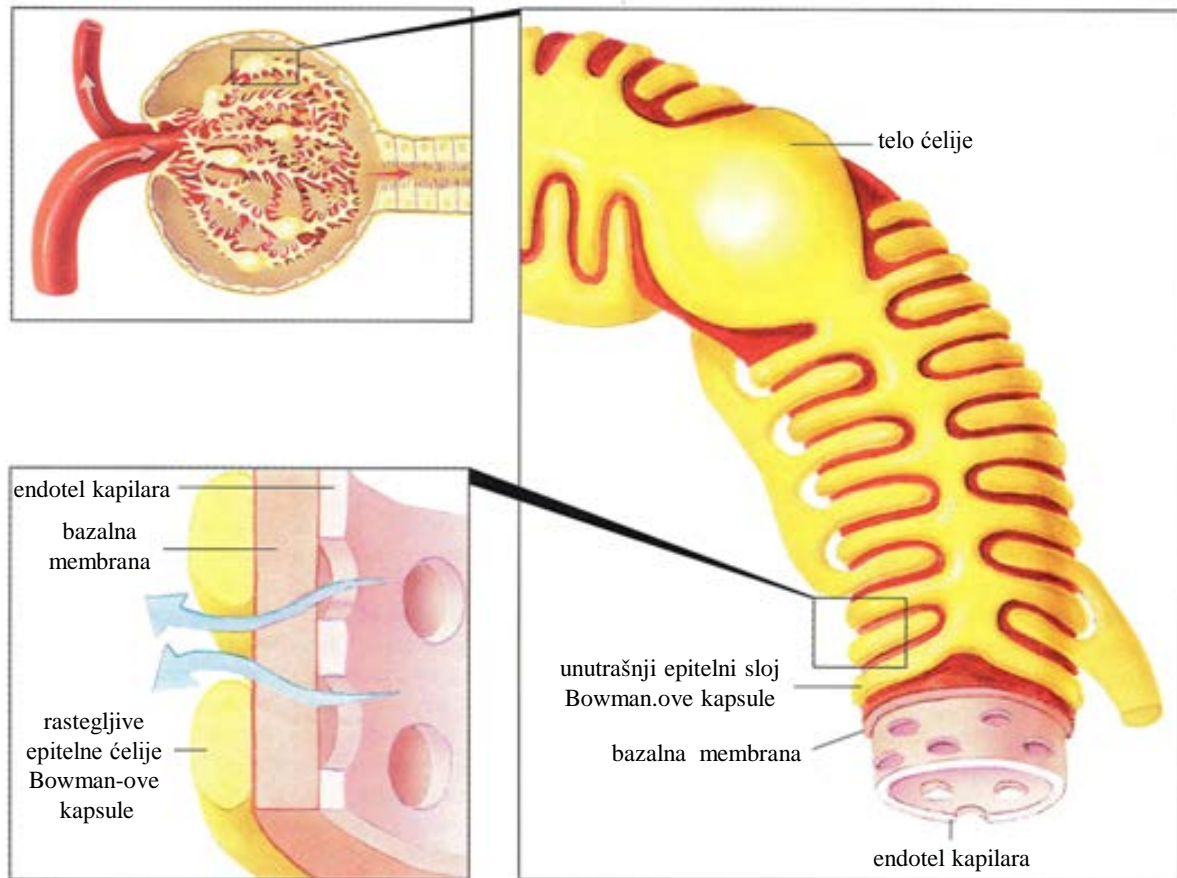
Glomerularna ili filtraciona membrana je barijera kroz koju glomerularni filtrat prolazi iz glomerula u Bowman-ov prostor i sastoji se iz tri sloja:

- *endotela glomerularnih kapilara*
- *bazalne membrane*
- *epitelnih ćelija Bowman-ove kapsule*

Kapilarne endotelne ćelije su perforirane brojnim sitnim otvorima – fenestrama i zbog toga se ovi krvni sudovi nazivaju *fenestrirani kapilari*. Prostorno, fenestre zauzimaju oko 10% površine endotelnih ćelija. Fenestre su relativno velikog prečnika i ne sprečavaju prolaz sastojaka plazme, ali čine filtracionu barijeru za prolaz čestica veličine iznad 16 nm. Drugi sloj, koji naleže na endotelne ćelije je propustljiva bazalna membrana, građena od mreže proteinskih vlakana u želatinoznom matriksu. Bazalna membrana sprečava prolaz gotovo svih plazminih proteina prečnika iznad 11 nm.

Treći sloj filtracione membrane je građen od podocita, ćelija visceralnog lista Bowman-ove kapsule. Podociti predstavljaju diskontinuirani sloj epitelnih ćelija koji se sastoje od nastavaka u obliku prstiju i opkoljavaju proreze nazvane „pukotinaste pore“. Ovaj sloj sprečava filtraciju čestica prečnika iznad 7 nm.

U odnosu na membranu sistemskih kapilara, glomerularna membrana je nekoliko stotina puta permeabilnija za vodu i rastvorljive supstance (izuzev proteina velike molekularne mase). Pored veličine čestica, glomerularna membrana zadržava sastojke krvne plazme i u zavisnosti od njihovog naelektrisanja. Sva tri dela membrane sadrže negativno naelektrisan površinski omotač, ali glavna elektrostatička barijera je sloj glikoproteina bazalne membrane. Negativno naelektrisana membrana onemogućava filtraciju negativno naelektrisanih jona. Pošto su proteini plazme uglavnom anjoni, to znači da pored veličine molekula, negativno naelektrisanje otežava njihovu filtraciju. Glomerularni filtrat ne sadrži ćelije krvi, proteine velike molekularne mase i frakcije supstanci male molekularne mase vezane za plazmine proteine.



Slika 9.12 *Struktura glomerularne filtracione membrane. Endotelne ćelije su perforirane brojnim fenestrama. Ćelije unutrašnjeg epitelnog sloja Bowman-ove kapsule (podociti) prekrivaju spoljašnjost kapilara. Podociti imaju brojne izraštaje u vidu prstiju koji naležu na bazalnu membranu. Prostori između susednih izraštaja se nazivaju pukotinaste pore. Strelice prikazuju smer filtracije od kapilara prema Bowman-ovoj kapsuli.*

Međutim, glomerularna membrana nije idealna barijera za sve plazmine proteine. Male količine albumina, koji je najmanji protein plazme, molekularne težine 69000 daltona, se nalazi u glomerularnom filtratu. U odnosu na koncentraciju proteina u plazmi, u Bowman-ovom prostoru se nalazi oko 1/2000 deo plazminih proteina. Hemoglobin je protein male molekularne težine (oko 68 000) daltona, ali svega oko 5% se filtrira iz plazme. Naime, u procesu dezintegracije starih eritrocita, glikoproteid haptoglobin vezuje hemoglobin i stvara sa njim kompleks koji je suviše velik da bi prošao kroz filtracionu membranu. U slučaju hemolize velikog broja eritrocita u kratkom vremenskom periodu, kapacitet vezivanja haptoglobina sa hemoglobinom je zasićen i hemoglobin se pojavljuje u urinu (hemoglobinurija). Veća koncentracija plazminih proteina se filtrira i izlučuje urinom kod pojave nekih oboljenja kada filtraciona membrana izgubi negativni naboj ili se poveća prečnik pora. Povećana koncentracija albumina u urinu naziva se albuminurija, dok je pojava krvi u urinu hematurija.

Filtracija tečnosti iz glomerularnih kapilara u Bowman-ovu kapsulu odvija se po istom principu kao i filtracija tečnosti u međućelijske prostore drugih kapilara. Stvaranje mokraće započinje filtracijom velikih količina tečnosti iz glomerularnih kapilara u Bowman-ovu kapsulu. Tečnost koja nastaje filtracijom u glomerulu uliva se u prostor između dva sloja Bowman-ove kapsule. Većina supstanci iz krvne plazme osim proteina, slobodno se filtrira, pa je njihova koncentracija u glomerularnom filtratu Bowman-ove kapsule gotovo jednaka (izotonična) sa krvnom plazmom.

Proces glomerularne filtracije regulišu tri pritiska :

- *hidrostatički pritisak unutar glomerularnih kapilara (Hgk)*
- *hidrostatički pritisak u Bowman-ovoj kapsuli (HBk)*
- *koloido-osmotski pritisak plazminih proteina u glomerularnim kapilarima (KOGk)*

Hidrostatički (krvni) pritisak u glomerularnim kapilarima (Hgk) je jedina sila koja pokreće filtraciju. Sile koje se suprotstavljaju filtraciji su hidrostatički pritisak u Bowman-ovoj kapsuli (HBk) i koloido-osmotski pritisak plazminih proteina u glomerularnim kapilarima (KOGk). Vrednost hidrostatičkog pritiska u glomerularnim kapilarima zavisi od arterijskog pritiska u sistemskoj cirkulaciji i otpora u aferentnoj i eferentnoj arterioli. Hidrostatički pritisak u Bowman-ovoj kapsuli nastaje usled pritiska tečnosti i iznosi oko 15 mm Hg. Koloido-osmotski pritisak plazminih proteina predstavlja pritisak kojim proteini vezuju molekule vode za sebe i takođe je nizak (oko 30 mm Hg), zbog male koncentracije proteina u glomerularnom filtratu. Međutim, KOGk je visok u odnosu na koloido-osmotski pritisak u kapilarima sistemskog krvotoka zbog toga što filtracijom krvne plazme u Bowman-ovu kapsulu poraste koncentracija proteina.

Neto filtracioni pritisak (Fp) je pritisak kojim se tečnost filtrira kroz glomerularnu membranu i predstavlja razliku između hidrostatičkog pritiska u glomerularnim kapilarima i zbira koloido-osmotskog pritiska plazme i pritiska u Bowman-ovoj kapsuli: $Fp = Hgk - (HBk + KOGk)$. *Filtracioni koeficijent (Fk)* zavisi od stanja glomerularne membrane, odnosno permeabilnosti površine endotela glomerularnih kapilara kroz koje se odvija filtracija. Filtracioni koeficijent je u fiziološkim uslovima prilično konstantan. Intenzitet glomerularne filtracije zavisi od ukupnog filtracionog pritiska i koeficijenta filtracije.

Proces filtracije omogućen je strukturnom građom glomerula i visokim hidrostatičkim pritiskom u glomerularnim kapilarima (60-80 mm Hg). Pošto je ovaj pritisak mnogo veći od koloido-osmotskog pritiska proteina krvne plazme (25-30 mm Hg), kroz zid kapilara izlazi iz krvi u šupljinu Malpigijevog telašca (Bowman-ove kapsule) veliki deo sastojaka plazme, uključujući štetne i nepotrebne materije.

Kao što je napred istaknuto, na visinu pritiska u glomerularnim kapilarima utiče arterijski pritisak i kontraktilno dejstvo aferentne i eferentne arteriole. Na protok krvi kroz bubrege u većoj meri utiče otpor u aferentnim i eferentnim arteriolama, nego variranje arterijskog krvnog pritiska. U sistemskim kapilarima, povećanje ili smanjenje arterijskog krvnog pritiska dovodi do povećanja kapilarnog pritiska, međutim, u bubrezima to nije slučaj. Bubrezi poseduju specifičan homeostatski *autoregulacioni mehanizam*, kojim održavaju kapilarni pritisak relativno konstantnim uprkos varijacijama arterijskog krvnog pritiska. Kratkotrajne promene arterijskog krvnog pritiska u rasponu od 80 do 170 mm Hg uzrokuju mala variranja kapilarnog pritiska u glomerulima i ne utiču značajno na intenzitet glomerularne filtracije. Međutim, ako je arterijski pritisak niži od 80 mm Hg, mehanizam autoregulacije nije u stanju da održava konstantnost protoka krvi kroz bubrege i intenzitet glomerularne filtracije se značajno smanjuje.

Na autoregulaciju glomerularne filtracije utiču dva različita mehanizma povratne sprege:

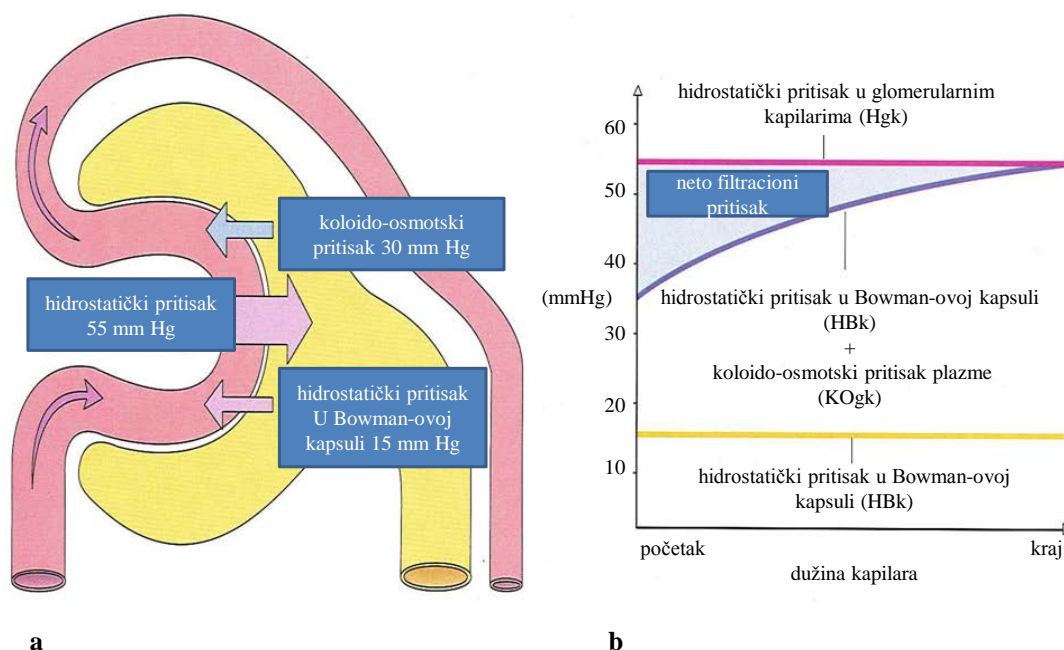
- *miogeni mehanizam povratne sprege*
- *tubulo-glomerularni mehanizam povratne sprege*

Miogenim mehanizmom povratne sprege arteriole održavaju svoj prečnik nepromenjenim pri promeni pritiska u sistemskom krvotoku. U slučaju porasta arterijskog krvnog pritiska glatko-mišićne ćelije aferentnih arteriola se kontrahuju. Vazokonstrikcijom aferentne arteriole

hidrostatički pritisak u glomerulu se smanjuje, a time i intenzitet glomerularne filtracije. Kada se pritisak u aferentnoj arterioli smanji usled niskog arterijskog pritiska, arteriola reaguje vazodilatacijom i njen prečnik i protok krvi ostaju nepromenjeni. Efekat vazokonstrukcije eferentne arteriole je sličan samo u slučaju umerenog povećanja arterijskog pritiska. U slučaju naglog porasta arterijskog pritiska i povećanog protoka krvi kroz bubrež, mehanizam povratne sprege reaguje vazodilatacijom eferentne arteriole i smanjenjem intenziteta glomerularne filtracije. Eferentna arteriola, koja se nalazi između glomerularnih i peritubularnih kapilara učestvuje u regulaciji hidrostatičkog pritiska u oba seta kapilara.

Pored miogenog mehanizma, i tubularni deo nefrona učestvuje u regulaciji obima i intenziteta glomerularne filtracije. Porastom arterijskog pritiska i posledično povećanjem priliva krvi u glomerul, senzorne ćelije makule dense registruju promene tečnosti u tubularnom delu nefrona. Kada se koncentracija tečnosti poveća, senzorni signali aktiviraju glatko-mišićne ćelije u aferentnoj arterioli i izazivaju kontrakciju. Protok krvi i filtracija se vraćaju u normalne granice.

Na prečnik arteriola značajno utiče peptidni hormon angiotenzin II koji ima jako vazokonstriktorno dejstvo. Aktivira ga renin, proteolitički enzim, koji luče ćelije jukstaglomerularnog aparata bubrega. Lučenje renina podstiče smanjena glomerularna filtracija, smanjen glomerularni pritisak i povećan tonus simpatikusa. Pad krvnog pritiska je uzrok smanjene glomerularne filtracije. Aktiviranjem sekrecije renina dolazi do porasta krvnog pritiska, odnosno njegovo vraćanje na normalnu vrednost. Renin se oslobađa u krv, gde stupa u reakciju sa proteinom krvne plazme angiotenzinogenom. Razlaganjem angiotenzinogena nastaje neaktivni peptid angiotenzin I. U endotelnim ćelijama plućnih kapilara angiotenzin I se konvertuje u aktivni angiotenzin II. Ovaj peptid dovodi do snažne vazokonstrukcije eferentne arteriole. Male količine angiotenzina II se proizvode i lokalno u bubrezima.



Slika 9.13 Pritisaci koji utiču na glomerularnu filtraciju. Hidrostatički pritisak u glomerularnim kapilarima favorizuje filtraciju, a hidrostatički pritisak Bowman-ove kapsule i koloido-osmotski pritisak plazminih proteina se suprotstavljaju filtraciji (a). Promena pritiska od početka do kraja glomerularnih kapilara. Plavo polje ukazuje na promene neto filtracionog pritiska dužinom kapilara (b).

Tubularna funkcija

Glomerularni filtrat je po svom sastavu veoma sličan tečnosti koja se filtrira u međucelijske prostore iz bilo kog arterijskog kapilara. Koncentracija svih materija u primarnoj mokraći jednaka je koncentraciji u plazmi, izuzev proteina kojih u normalnim okolnostima nema u konačnoj mokraći. Pored toga, osmotski pritisak primarne mokraće jednak je pritisku u plazmi, smanjen za onkotski pritisak plazminih proteina. U tubularnom delu nefrona primarna mokraća se pretvara u konačnu mokraću (urin) kroz procese:

- *reapsorpcije*
- *sekrecije*

Tubularna reapsorpcija je proces kojim se supstance iz lumena tubula vraćaju u peritubularne kapilare. Ovim procesom se voda i supstance koje su posle glomerularne filtracije bile privremeno uklonjene iz plazme putem peritubularnih kapilara vraćaju u cirkulaciju. Tubularna sekrecija je proces kretanja supstanci iz peritubularnih kapilara kroz zid tubula u lumen tubula. Sekrecija je proces suprotan reapsorpciji i predstavlja način eliminacije metabolita iz organizma. Prema tome, volumen i sastav konačne mokraće regulišu procesi reapsorpcije i sekrecije u tubularnom delu nefrona. Ukupna količina reapsorbovanih supstanci je neuporedivo veća od količine supstanci koje se sekrecijom izlučuju iz organizma.

Tubularna reapsorpcija

Glomerularna filtracija je neselektivan proces jer u filtrat prelaze i supstance iz krvne plazme koje su neophodne organizmu kao i one koje će se kao nepotrebne eliminisati urinom. Za razliku od glomerularne filtracije, tubularna reapsorpcija je visoko selektivan proces kojim se većina supstanci iz glomerularnog filtrata važnih za organizam (voda, glukoza, aminokiseline, elektroliti) reapsorpcijom zadržava u organizmu. Vraćanje neke supstance u krv zavisi od potreba organizma. Supstance značajne za funkcionisanje organizma se u potpunosti reapsorbuju iz primarne mokraće, neke se delimično reapsorbuju, a neke u potpunosti izlučuju. Tubulociti imaju visok kapacitet za transport supstanci potrebnih organizmu, a veoma mali ili skoro nikakav kapacitet prema supstancama koje nisu potrebne organizmu. Zbog toga se nepotrebne supstance zadržavaju u tubulima i izlučuju urinom.

U tubularnom delu nefrona glomerularni filtrat nakon ultrafiltracije protiče kroz proksimalni deo bubrežnog kanalića, Henleovu petlju i distalni deo tubula. U svakom delu tubula veoma je jasan odnos između strukture i funkcije ćelija. Tokom prolaska primarne mokraće kroz sistem bubrežnih kanalića, epitelne ćelije kanalića selektivno reapsorbuju (secerniraju) materije duž celog puta. Tečnost koja na kraju dospeva u bubrežnu karlicu predstavlja konačnu mokraću. U proksimalnim tubulima, velike količine vode i rastvorenih supstanci se transportuje iz lumena tubula u krv. Na epitelnom delu ćelijske membrane nalaze se brojne mikrosesice koje oblažu lumen tubula i formiraju veliku kontaktnu površinu, čime je omogućen intenzivan transport. U distalnom delu tubula i sabirnim kanalićima, epitelne ćelije imaju manji kapacitet za transport u poređenju sa ćelijama proksimalnih tubula. Mikrosesice u ovom delu nefrona su sitne i malobrojne, a permeabilitet epitelnih ćelija je nizak. Reapsorpcija je usporena i najveći deo supstanci se zadržava u lumenu tubula. Struktura ćelija distalnih tubula i jednim delom sabirnih kanalića je prilagođena formiranju sastava i volumena konačne mokraće.

Mehanizam reapsorpcije

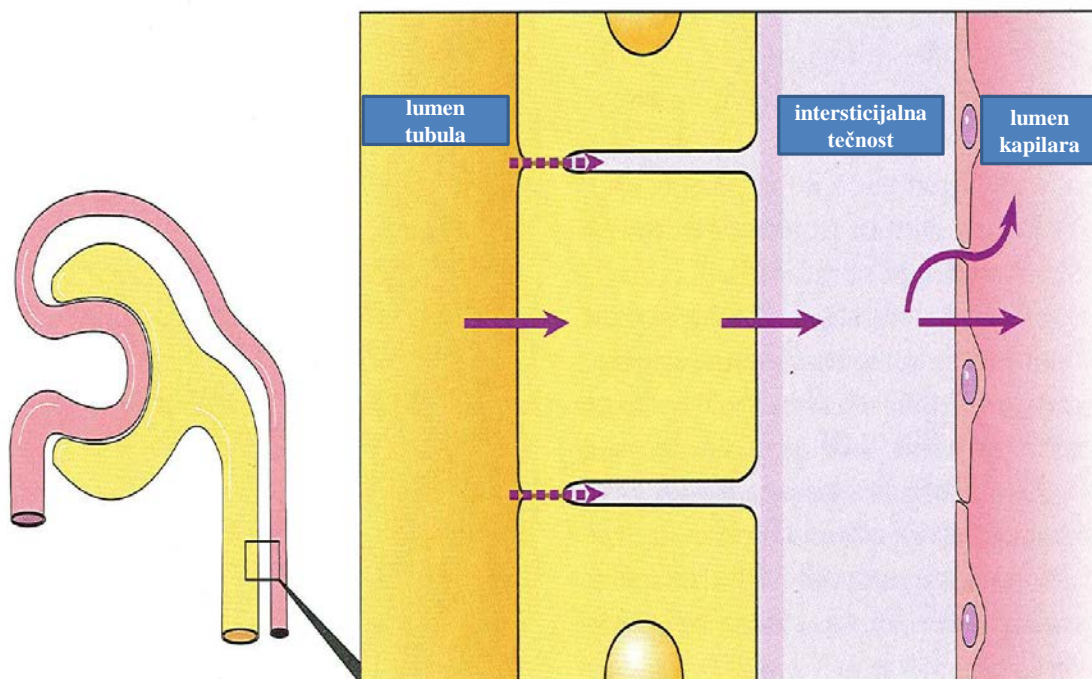
U procesu tubularne reapsorpcije supstance se transportuju iz lumena tubula preko epitelnih ćelija u peritubularne kapilare i moraju proći kroz nekoliko funkcionalno različitih membrana. Mehanizam reapsorpcije odvija se na dva načina:

- *transcelularna reapsorpcija*
- *paracelularna reapsorpcija*

Transcelularnom reapsorpcijom molekuli prolaze kroz apikalnu i bazo-lateralnu membranu kao i kroz intersticijalni prostor između epitelnih ćelija i kapilara. Ovakav način prolaska molekula naziva se *transepitelni transport*. Paracelularnom reapsorpcijom prolazi voda i joni između epitelnih ćelija kroz čvrste veze (tight junctions) između apikalnih delova susednih ćelija.

Mehanizmi transcelularnog transporta supstanci su:

- *pasivna i olakšana difuzija*
- *primarni i sekundarni aktivni transport*
- *pinocitoza*
- *osmoza*



Slika 9.14 Proces reapsorpcije. U transcelularnoj reapsorpciji (neisprekidane strelice), supstance prolaze kroz citoplazmu epitelne ćelije i dve funkcionalno različite ćelijske membrane (apikalnu i bazo-lateralnu). Isprekidane strelice prikazuju paracelularni transport vode i jona između epitelnih ćelija. Paracelularna reapsorpcija je naročito intenzivna u proksimalnim tubulima.

Reapsorpcija supstanci u pojedinim delovima tubularnog sistema

Reapsorpcijom primarne mokraće najveći deo vode, glukoze, vitamina i aminokiselina, iz tubularnog sistema se ponovo vraća u krv, a mokraća postaje koncentrovanija. Stepent koncentrovanja supstanci je veoma različit. Voda se uvek transportuje pasivno (osmozom) a organske i neorganske supstance se transportuju transcelularno aktivnim i pasivnim mehanizmima. Sa vodom se u bubrežnim kanalićima reapsorbuje i čitav niz sastojaka koji se nazivaju *supstance sa pragom*. To su sastojci krvi i primarne mokraće koji se u konačnoj mokraći javljaju tek kada je njihova koncentracija u krvi iznad jedne granične vrednosti, koja se naziva prag. Ukoliko je koncentracija neke supstance u krvi ispod praga, ona se potpuno reapsorbuje iz primarne mokraće; ukoliko je veća, višak se ne reapsorbuje već se izlučuje u konačnoj mokraći.

Reapsorpcija vode se vrši u proksimalnom tubulu, silaznom tankom kraku Henle-ove petlje i sabirnim kanalićima. U proksimalnom tubulu se reapsorbuje najveća količina vode i zajedno sa njom aktivnim transportom čitav niz sastojaka (glukoza, aminokiseline, Na^+ joni). Iz silaznog kraka Henle-ove petlje voda osmozom prelazi u intersticijalnu tečnost srži bubrega čime se tečnost u lumenu tubula koncentriše i izjednačava sa osmolalnošću okolne intersticijalne tečnosti. Uzlazni debeli segment Henleove petlje je nepropustljiv za vodu. U sabirnim kanalićima reapsorpcija vode je pod uticajem antidiuretičnog hormona *vazopresina* koji se sintetisuje u neurosekretornim ćelijama hipotalamusa, prenosi do neurohipofize i na odgovarajući stimulus u bubrežnim kanalićima stimuliše reapsorpciju vode i inhibira retenciju natrijuma. Procentualno, 70% vode iz glomerularnog filtrata se reapsorbuje u proksimalnom tubulu, 10% u Henle-ovoj petlji i 20% u distalnom tubulu i sabirnom kanaliću.

Reapsorpcija jona Na^+ je prilično konstantna u svim delovima tubularnog sistema, pa je njegova koncentracija u urinu gotovo jednaka kao i u primarnoj mokraći. Aktivni transport Na^+ prati pasivni transport vode. Regulacija reapsorpcije Na^+ značajno utiče na održavanje elektrolita i vode u krvi i doprinosi kontroli arterijskog krvnog pritiska. Reapsorpcija Na^+ omogućava transport kroz zid tubula mnogih neorganskih i organskih supstanci (glukoza, aminokiseline, Cl^- , fosfati). Aktivni transport se odvija kroz bazo-lateralnu membranu, koja sadrži Na^+/K^+ pumpu i ispumpava 3 jona Na^+ iz ćelije i upumpava u ćeliju 2 jona K^+ . Ovaj proces je moguć samo uz utrošak energije tj. hidrolize ATP-a na proteinskom kanalu za transport natrijuma i kalijuma, koji pri tom menja svoju konformaciju. Neto efekat niske koncentracije Na^+ unutar ćelije je povećanje volumena intersticijalne tečnosti, krvne plazme i krvnog pritiska. U većini ćelija organizma Na^+/K^+ pumpa je ravnomerno raspoređena dužinom ćelijske membrane. Međutim, kod tubularnih ćelija bubrega apikalni delovi membrane nemaju Na^+/K^+ pumpu. Zbog toga joni Na^+ struje iz tečnosti tubula u ćelije ali se ne vraćaju u lumen, što znači da se transport Na^+ u bubregu odvija uvek iz lumena tubula u peritubularne kapilare. Transport jona Na^+ je primer *primarne aktivne reapsorpcije*.

Reapsorpcija Na^+ u proksimalnom tubulu, debelom uzlaznom segmentu Henle-ove petlje i distalnom tubulu je relativno konstantna. U proksimalnom delu tubula i Henle-ovoj petlji reapsorbuje se najveći deo Na^+ . Reapsorpcija u distalnom tubulu i sabirnim kanalićima korteksa se odvija na isti način kao i u proksimalnom tubulu ali intenzitet reapsorpcije direktno zavisi od *aldosterona*, hormona kore nadbubrežne žlezde. Značaj ovog hormona je u održavanju optimalne količine i odnosa Na^+ i K^+ jona u organizmu. On reguliše odnos Na^+ i K^+ u ekstracelularnoj tečnosti, delujući na reapsorpciju natrijumovih jona i istovremenu sekreciju kalijumovih jona. Visoka koncentracija aldosterona u krvi stimuliše reapsorpciju natrijumovih jona otvaranjem većeg broja kanala za Na^+ u apikalnoj membrani i ulazak Na^+ u ćelije. Time indirektno utiče na zapreminu ekstracelularne tečnosti, zapreminu krvi i krvni pritisak. Procentualno, 70% Na^+ iz glomerularnog filtrata se reapsorbuje u proksimalnom tubulu, 20% u Henle-ovoj petlji i 10% u distalnom tubulu i sabirnom kanaliću.

Reapsorpcija glukoze se skoro u potpunosti odvija u prvom segmentu proksimalnog tubula i u konačnoj mokraći je praktično nema. Glukoza se kroz bazolateralnu membranu transportuje olakšanom difuzijom. Kada se dostigne difuziona ravnoteža glukoze sa obe strane membrane, aktivira se sekundarni aktivni transport. Apikalna membrana tubulocita sadrži proteinski molekul koji ima dva aktivna mesta: za jedno se vezuje Na^+ , a za drugo glukoza. Na^+ joni vezani za nosač ulaze u tubulocite i "vuku" nosač na kom je glukoza (kotransport). Natrijum izlazi u ekstracelularnu tečnost a glukoza odlazi prostom difuzijom iz tubulocita u krv. Energiju za aktivni transport glukoze obezbeđuje Na^+/K^+ pumpa u bazo-lateralnoj membrani. Transport glukoze je primer *sekundarne aktivne reapsorpcije*.

Sposobnost tubula da reapsorbuje glukozu je limitirana. U normalnim fiziološkim uslovima, gotovo sva glukoza iz glomerularnog filtrata se reapsorbuje u proksimalnim tubulima. Međutim, ako se nivo glukoze u krvi značajno poveća i pređe prag granične koncentracije za glukozu, ona ne može potpuno da se reapsorbuje i pojavljuje se u konačnoj mokraći. Pojava glukoze u urinu naziva se glukozurija i najčešće je simptom šećerne bolesti (dijabetes melitus).

Reapsorpcija aminokiselina se najvećim delom odvija u proksimalnom tubulu, pomoću sekundarnog aktivnog transporta. Aminokiseline se kroz apikalnu membranu tubulocita kotransportuju sa Na^+ , a kroz bazolateralnu membranu prolaze olakšanom difuzijom. Pošto aminokiseline imaju različitu hemijsku strukturu, postoji 4 različitih molekula protein nosača (svaki nosač je karakterističan za određenu vrstu AK – baze, kisele itd). Afinitet nosača i brzina transporta aminokiselina iz lumena tubula u krv zavisi od koncentracije pojedinih AK u filtratu.

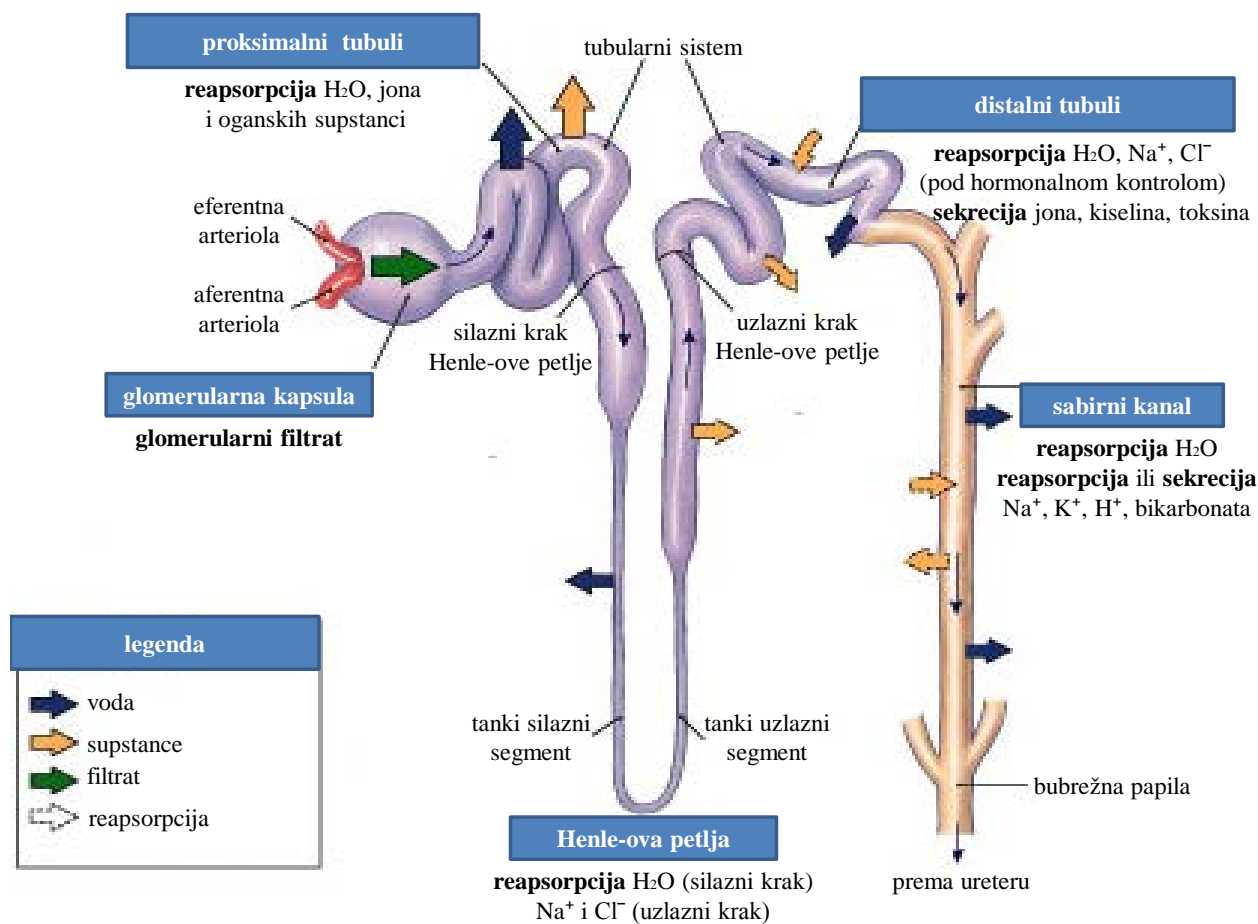
Reapsorpcija proteina se vrši u proksimalnom delu tubula procesom *pinocitoze*. Iako je glomerularna membrana efikasna barijera za prolaz proteina, proteini plazme malog prečnika (peptidni hormoni i albumini) se nalaze u filtratu. Unutar epitelnih ćelija tubularnog sistema većina proteina se razgrađuju do aminokiselina i olakšanom difuzijom transportuju u intersticijalnu tečnost. Izvesna količina proteina se može naći u konačnoj mokraći kod nekih vrsta (pas).

Tubularna sekrecija

Tubularna sekrecija je proces kretanja određenih supstanci iz peritubularnih kapilara, kroz tubularne ćelije u lumen tubula. Smer kretanja supstanci je suprotan od onoga u procesu reapsorpcije. Sekrecija nekih supstanci se odvija pomoću primarnog aktivnog transporta. Druge supstance se transportuju sekundarnim aktivnim transportom, zajedno sa transportom Na^+ jona.

Na primer, vodonikov jon koji nastaje u tubulocitima se transportuje sekundarnim aktivnim transportom. H^+ jon unutar ćelije i Na^+ jon u lumenu tubula se vezuju za isti nosač molekula. Kada natrijumov jon nošen svojim elektrohemijskim gradijentom ulazi u ćeliju, vodonikov jon se transportuje u suprotnom pravcu i oslobađa u tubularnu tečnost. Isti slučaj je i sa jonima kalijuma. U distalnim tubulima i sabirnim kanalićima odvija se sekrecija K^+ jona.

Razlikuju se dva transportna sistema *primarne aktivne sekrecije* organskih molekula u bubrežima. Jedan sistem je za organske baze a drugi za organske kiseline. Samo jonizovani organski molekuli se mogu transportovati ovim sistemima. Sekrecija organskih baza i kiselina kao što su soli žučnih kiselina, oksalati, soli mokraćne kiseline, kateholamini, se odvija u proksimalnim tubulima. Mnogi nepoželjni organski molekuli koji uđu u organizam nisu jonizovani i ne mogu se eliminisati sekrecijom. Kreatinin, urea, urati i drugi produkti katabolizma azotnih jedinjenja se ne resorbuju, a neki od njih se izlučuju, zbog čega je njihova koncentracija u konačnoj mokraći veća od koncentracije u primarnoj mokraći.



Slika 9.15 Shematski prikaz reapsorpcije i sekrecije supstanci u pojedinim delovima tubularnog sistema.

Mehanizam bubrega za koncentrovanje i razređivanje mokraće

Bubrezi predstavljaju savršen homeostatski mehanizam kojim se održava konstantnost količine vode u organizmu. Volumen izlučene mokraće zavisi pre svega, od količine vode koja se unosi u organizam. Konzumiranjem velikih količina vode dolazi do povećanja volumena ekstracelularne tečnosti i posledično do smanjenja osmotske koncentracije, i bubrezi izlučuju višak razređene mokraće. U slučaju deficita vode, bubrezi izlučuju malu količinu koncentrovane mokraće u kojoj se nalaze produkti metabolizma i druge, organizmu nepotrebne materije.

Mehanizam bubrega kojim se izlučuje koncentrovana ili razređena mokraća naziva se *protivstrujni mehanizam*. To znači da bubrezi imaju sposobnost *koncentracije mokraće* u slučaju deficita vode, i *dilucije*, izlučivanjem razređene mokraće u slučaju suficita vode u organizmu.

Protivstrujni mehanizam bubrega se odvija složenim dejstvom sledećih delova nefrona:

- silazni i uzlazni krak Henle-ove petlje
- distalni tubul
- sabirni kanalić
- kapilarni splet vasa recta

Protiv-strujni mehanizam Henle-ove petlje

Posebni značaj u koncentrovanju mokraće ima Henle-ova petlja jukstamedularnih nefrona. Osmolaritet glomerularnog filtrata koji se uliva u proksimalni tubul i osmolaritet u intersticijalnoj tečnosti kore bubrega je oko 300 mOsmol/l (mOsmol = miliosmol). Na granici između kore i srži bubrega, osmolaritet intersticijalne tečnosti postepeno raste, i u najdubljim delovima srži na zavoju Henle-ove petlje dostiže vrednost od oko 1200 mOsmol/l. Mehanizam koncentrovanja mokraće zavisi od porasta visine osmolariteta intersticijalne tečnosti u srži bubrega.

Na visinu osmolariteta intersticijalne tečnosti utiče:

- *aktivna reapsorpcija jona Na^+ , K^+ i Cl^- iz uzlaznog kraka Henle-ove petlje*
- *aktivna reapsorpcija jona iz sabirnog kanalića u intersticijum srži bubrega*
- *pasivna difuzija uree iz sabirnog kanalića u intersticijum srži bubrega*
- *difuzija manje količine vode u odnosu na supstance iz lumena tubula u intersticijalnu tečnost*

Henle-ova petlja sadrži dva paralelna kraka koji se protežu od kore prema srži i potom ponovo vraćaju u koru bubrega. U silaznom i uzlaznom kraku tečnost protiče u obrnutim smerovima. Epitelne ćelije uzlaznog kraka Henle-ove petlje pumpaju Na^+ , K^+ i Cl^- u relativnoj proporciji od 1:1:2 iz lumena tubula aktivnim transportom, dok apikalni delovi membrane nemaju Na^+/K^+ pumpu i nepropusni su za vodu. Epitelne ćelije silaznog kraka Henle-ove petlje ne sadrže aktivne pumpe i prilično su propusne za prolaz vode.

Izlaskom jona Na^+ , K^+ i Cl^- iz uzlaznog kraka osmolaritet intersticijalne tečnosti raste. Porast osmolariteta intersticijalne tečnosti povlači vodu iz silaznog kraka Henle-ove petlje. Na taj način, tečnost koja struji kroz silazni krak na svom putu prema uzlaznom kraku će biti koncentrovanija u odnosu na osmolaritet u silaznom kraku, zbog povlačenja sve većih količina vode iz silaznog kraka Henle-ove petlje. U ovom slučaju, u uzlaznom kraku se postepeno povećava koncentracija tečnosti, a osmolaritet intersticijalne tečnosti raste. Razdvajanje soli i vode u uzlaznom kraku Henle-ove petlje određuje osmotski gradijent intersticijalne tečnosti u kori i srži bubrega.

Rezultat ovog procesa je sledeći: kada je mala razlika u osmolaritetu između tubularne i intersticijalne tečnosti (oko 200 mOsmol/l) u oba horizontalna kraka, veća je razlika u osmolaritetu u kori bubrega i dubljih delova srži. Visok osmolaritet u srži bubrega izvlači vodu iz sabirnih kanalića osmozom i posledično, mokraća postaje koncentrovanija.

Izlučivanjem razređene mokraće u bubrezima se reapsorbuju soli ali ne i voda. Epitelne ćelije uzlaznog kraka Henle-ove petlje pumpaju Na^+ , K^+ i Cl^- iz lumena tubula u intersticijalnu tečnost, i lumen tubula postaje hipo-osmotski. Ako je u organizmu prisutan višak vode, tečnost iz Henle-ove petlje protiče kroz nefron i izlučuje se mokraćom.

Henle-ova petlja funkcioniše kao **protiv-strujni pojačivač**, jer se pri svakom ulasku nove količine tubularne tečnosti iz proksimalnog tubula, koncentracija NaCl u srži bubrega povećava.

Reapsorpcija vode u distalnim tubulima i sabirnim kanalićima

Kada tečnost iz tubula prolazi kroz sabirne kanaliće, struji kroz region konstantno visokog osmolariteta intersticijalne tečnosti. Voda može izlaziti iz tubularne tečnosti kada epitelne ćelije sabirnih kanalića postanu propustljive. Permeabilnost sabirnih kanalića reguliše antidiuretini hormon.

Antidiuretični hormon (ADH, vazopresin) se sintetiše u neuroendokrinim ćelijama hipotalamusa i sekrecijom djeluje na neurohipofizu koja predstavlja depo ovog hormona. Regulacija sekrecije ADH se odvija mehanizmom povratne sprege između:

- *osmoreceptorskih (senzornih) ćelija hipotalamusa*
- *osmotske koncentracije ekstracelularne tečnosti*
- *količine izlučenog ADH*

Povećanje osmolariteta ekstracelularne tečnosti je potreban stimulus za sekreciju ADH. Senzorne ćelije hipotalamusa vrše kontinuirani monitoring osmolariteta ekstracelularne tečnosti i regulišu nivo sekrecije ADH. Povećanje osmolariteta ekstracelularne tečnosti deluje nadražajno na osmoreceptorske ćelije čiji impulsi dolaze do neurohipofize i aktiviraju oslobađanje ADH. Ovaj hormon povećava propustljivost distalnih tubula i sabirnih kanalića za vodu. ADH deluje na sabirne kanaliće u kori i srži bubrega, tako što povećava broj kanala za vodu u apikalnoj membrani i posledično reapsorpciju vode.

Za razliku od bazo-lateralne membrane epitelnih ćelija koje sadrže kanale za prolaz vode, apikalna membrana distalnih tubula i sabirnih kanalića nema kanale i nepropusna je za vodu. Regulacija bilansa vode vrši se vezikularnim transportom i signalnom transdukcijom. Cirkulacijom u krvi, ADH deluje na receptore u bazo-lateralnoj membrani distalnih tubula i sabirnih kanalića. Receptori ADH aktiviraju adenil-ciklazu i povećavaju signalnu kaskadu cAMP. Rezultat toga je aktiviranje protein-kinaze i oslobađanje (egzocitoza) sadržaja vezikula u apikalnoj membrani koje sadrže *akvaporine*, specifične glikoproteine. Akvaporini se ugrade u apikalnu membranu i formiraju *akvaporinske kanale* za transport vode. Struktura ovih kanala obezbeđuje prolaz samo za molekule vode, pošto elektrostatički naboj selektivno zadržava sve jone. Padom nivoa koncentracije ADH, akvaporinski kanali se uklanjaju iz apikalne membrane endocitozom. Ugradnja i uklanjanje akvaporinskih kanala na apikalnoj membrani je postepen proces, i permeabilitet vode u distalnim tubulima i sabirnim kanalićima direktno zavisi od koncentracije antidiuretičnog hormona.

Veliki deficit vode u organizmu aktivira sekreciju ADH i propustljivost vode u distalnim tubulima i sabirnim kanalićima dostiže maksimalni nivo. Voda će izlaziti iz tubularne tečnosti sve dok se osmolaritet u svakom segmentu lumena tubula ne izjednači sa okolnom intersticijalnom tečnosti. U krajnjem segmentu distalnog tubula koji se nalazi u kori bubrega, osmolarnost tubularne tečnosti je ista kao i u plazmi (oko 300 mOsm/l).

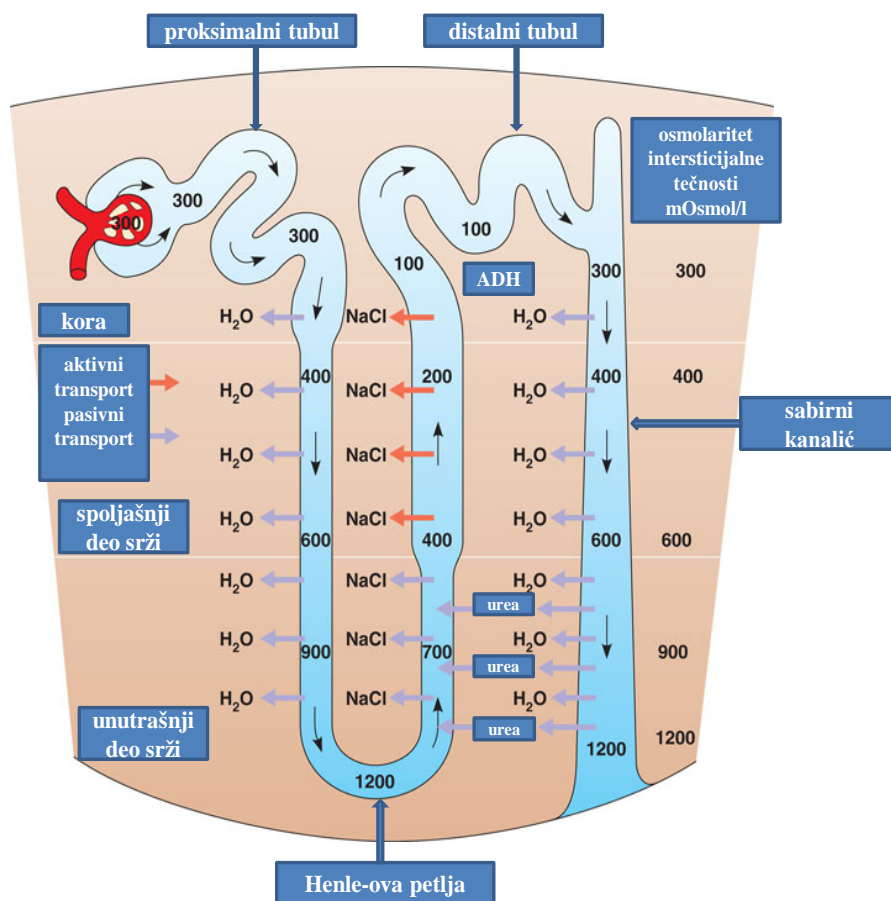
Čak i kada je voda u dužem periodu uskraćena organizmu, minimalna količina mokraće se izluči da bi se uklonile nepoželjne materije. Ova voda se naziva obligatorna ili obavezna količina koja se mora izlučiti. Ako životinja naglo konzumira veliku količinu vode izostaje sekrecija antidiuretičnog hormona iz neurohipofize i epitelne ćelije distalnih tubula i sabirnih kanalića su nepropusne za vodu. Zbog toga ne dolazi do izjednačavanja osmolarnosti između tubularne i intersticijalne tečnosti u srži, i iz bubrega se izlučuje razređena mokraća. Osmolaritet mokraće tada može biti još niži od osmolariteta na kraju uzlaznog kraka Henle-ove petlje, gde se odvija aktivna reapsorpcija natrijuma i hlorida.

Značaj uree u koncentrovanju mokraće

Pored jona Na^+ i Cl^- i urea učestvuje u stvaranju visokog osmolariteta intersticijalne tečnosti. Urea je osmotski aktivno jedinjenje. Oko 50% filtrirane uree se reapsorbuje u proksimalnim tubulima. Koncentracija uree raste prilikom prolaska kroz proksimalne tubule, zbog toga što se 70% filtrirane vode reapsorbuje u ovom delu nefrona. Tanki uzlazni krak Henle-ove petlje, distalni tubuli

i sabirni kanalići u kori bubrega su uglavnom nepropusni za ureu. U procesu stvaranja koncentrovane mokraće, događa se intenzivna reapsorpcija vode u distalnim tubulima i sabirnim kanalićima. Posledično, koncentracija uree u tečnosti tubula raste. Prolaskom tubularne tečnosti kroz sabirne kanaliće u srži bubrega, urea difunduje u intersticijalnu tečnost zbog visoke permeabilnosti epitelnih ćelija u ovom delu nefrona. Pored toga, permeabilitet za ureu raste zbog delovanja ADH na epitelne ćelije u procesu koncentrovanja mokraće. Difuzija uree u sabirnim kanalićima srži bubrega dovodi do porasta njene koncentracije u intersticijalnoj tečnosti i difuzije u Henle-ovoj petlji. Kada tubularna tečnost protiče kroz uzlazni krak Henle-ove petlje, distalne tubule i sabirne kanaliće u kori bubrega, urea se dodatno koncentruje. U tom slučaju, urea može recirkulirati nekoliko puta kroz poslednje delove nefrona, pre nego što se izluči u bubrežnu karlicu. Ovaj proces uzrokuje stalni porast koncentracije uree u intersticijalnoj tečnosti srži bubrega sve dok se koncentracije ne izjednače. Difuzija uree iz sabirnih kanalića praćena je osmozom vode. Izlazak vode iz sabirnih kanalića u srži bubrega dovodi do porasta koncentracije uree.

Urea doprinosi stvaranju hiperosmolariteta intersticijalne tečnosti u srži bubrega i učestvuje u procesu koncentrovanja mokraće. Recirkulacijom uree u nefronu se postiže njena visoka koncentracija u krajnjem segmentu sabirnog kanalića. Time je omogućeno da bubrezi izluče potrebnu količinu uree u relativno maloj zapremini vode.



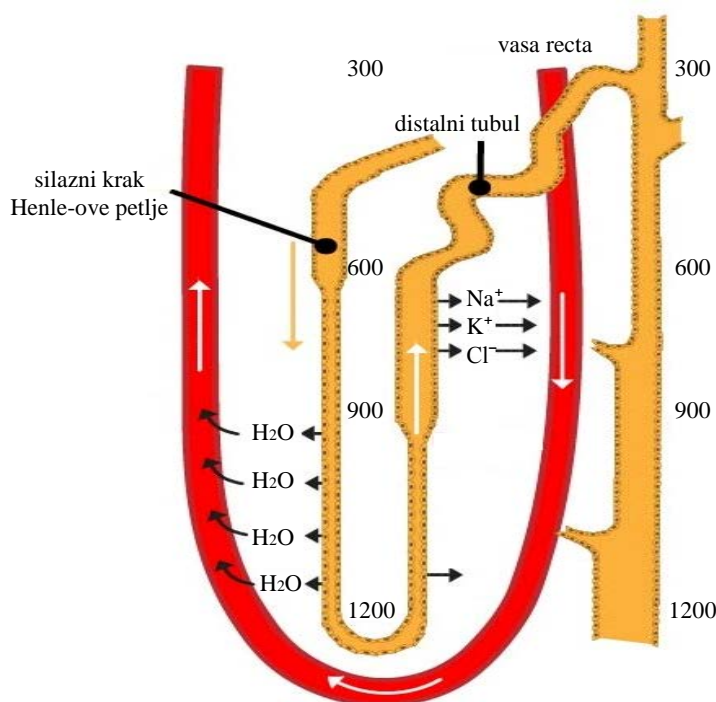
Slika 9.16. Mehanizam bubrega za koncentrovanje mokraće. Kada je u organizmu deficit vode, neurohipofiza luči ADH. ADH povećava permeabilitet epitelnih ćelija za vodu u distalnim tubulima i sabirnim kanalićima. Velika količina vode se reapsorbuje osmozom, zbog visoke osmolarnosti intersticijalne tečnosti u srži bubrega. Izlučuje se mala količina koncentrovane mokraće, a voda se zadržava u organizmu. Urea takođe doprinosi visokoj osmolarnosti intersticijalne tečnosti u srži bubrega i ekskreciju koncentrovane mokraće.

Značaj vaza rekta u koncentrovanju mokraće

Splet krvnih kapilara koji se nazivaju vaza rekta (vasa recta) se nalaze u srži bubrega. Nastaju od eferentne arteriole jukstamedularnih nefrona, od koje se grana serija krvnih kapilara u obliku slova „U” ili ukosnice, spuštajući se duboko u medulu, okružujući uzlazni krak Henle-ove petlje i sabirne kanaliće. Kraci vaza rekta su postavljeni paralelno sa Henle-ovom petljom a krv se kroz njih kreće suprotnim smerom. Krvni sudovi vaza rekta snabdevaju srž bubrega kiseonikom i hranljivim materijama. Kroz krvne kapilare krv struji veoma sporo i prolazi svega 1-2% od ukupne količine krvi koja se filtrira u bubrezima.

Kroz zidove silaznog kraka ovih kapilara slobodno prolaze voda, soli i urea, i osmolarnost krvi vaza rekta postepeno raste u najdubljim delovima srži bubrega. Na zavoju vaza rekta osmolarnost dostiže 1200 mOsmol/l, koliko iznosi i u intersticijalnoj tečnosti najdubljeg dela srži bubrega. Proticanjem krvi kroz petlju vaza rekta, krv se vraća uzlaznim krakom iz srži u koru bubrega, prolazeći iz sredine se nižim u sredinu sa višim osmolaritetom. U uzlaznom kraku, soli i urea izlaze iz krvi i odlaze u intersticijalnu tečnost, a deo vode se ponovo vraća u krv. Osmolarnost krvi koja napušta srž bubrega je neznatno viša od krvi koja ulazi u srž. Time je omogućeno da se joni i urea koji se ispumpavaju iz uzlaznog kraka Henle-ove petlje zadržavaju u srži bubrega i prouzrokuju visoku osmolarnost.

Kao rezultat ovog procesa soli i urea recirkulišu u srži a višak vode se odstranjuje iz srži bubrega. Protiv-strujna izmena soli i vode je pasivan proces. Krvni kapilari vaza rekta na ovaj način održavaju hiperosmolarnost intersticijalne tečnosti srži bubrega. Ako kapilari vaza rekta ne bi bili u obliku ukosnice, bilo bi nemoguće stvaranje osmotskog gradijenta intersticijalne tečnosti i koncentrovanja mokraće. Zbog svoje specifične funkcije vaza rekta dejstvuju kao *protivstrujni izmenjivač*.



Slika 9.17 Transport vode i supstanci između intersticijalne tečnosti i kapilara vaza rekta. Na svakom horizontalnom nivou, krv je identične osmolarnosti sa intersticijalnom tečnošću. Osmolarnost krvi koja napušta vaza rekta je neznatno viša od krvi intersticijalne tečnosti u drugim delovima organizma (oko 300 mOsmol/l). To je preduslov za sposobnost Henle-ove petlje da uspostavi visoku osmolarnost u intersticijalnoj tečnosti bubrežne papile.

Izlučivanje mokraće

Konačna mokraća dospeva u bubrežnu karlicu, odakle se preko mokraćovoda odvodi u mokraćnu bešiku. U bešici se prikuplja i povremeno izlučuje u spoljašnju sredinu. Iz bubrežne karlice mokraća se prenosi ritmičkim i talasastim kontrakcijama mišićnog zida mokraćovoda. U mokraćovodima se sastav mokraće ne menja, sem kod konja, čija sluzne žlezde luče sluz koja se meša sa mokraćom. Ureteri su inervisani parasimpstikusnim i simpatikusnim vlaknima vegetativnog nervnog sistema. Ureteri obavljaju svoj rad autonomno, dok vegetativni sistem utiče samo na brzinu ritmičkih kontrakcija.

Iz uretera mokraća se mlazevima izlučuje u mokraćnu bešiku, koja predstavlja kesasto proširenje mokraćnog izvodnog puta i služi kao rezervoar mokraće. Zid mokraćne bešike grade sluzokoža, mišićni sloj i seroza. Mišićni sloj je elastičan i sastoji se iz slojevite glatke muskulature, koja je u stalnom tonusu. Prema uretri bešiku zatvaraju glatka vlakna sfinktera koja ulaze u muskulaturu bešike.

Mokraćna bešika i uretra inervisane su simpatičkim i parasimpatičkim vlaknima. Stimulusi koji pristižu simpatičkim vlaknima inhibiraju pražnjenje mokraće jer zatvaraju glatka vlakna sfinktera, dok oni koji pristižu preko parasimpatičkih vlakana izazivaju pražnjenje bešike.

Pražnjenje bešike je refleksno i reguliše ga centar koji se nalazi u lumbosakralnom delu kičmene moždine. Zatezanje zidova bešike, usled prisustva veće količine mokraće u njoj, nadražuje receptore u zidu bešike. Aferentna vlakna prenose nadražaje do vezikospinalnog centra i kore velikog mozga. Ako postoje uslovi za mokrenje, iz spinalnog centra šalju se impulsi preko parasimpatičkih vlakana u bešiku, popušta tonus sfinktera, kontrahuje se zid bešike i mokraća se izlučuje u spoljašnju sredinu.

Odlaganje pražnjenja bešike vrši se i uticajem volje, obrazovanjem posebne funkcionalne veze između kičmene moždine i velikog mozga, ali to ne može da traje isuviše dugo.

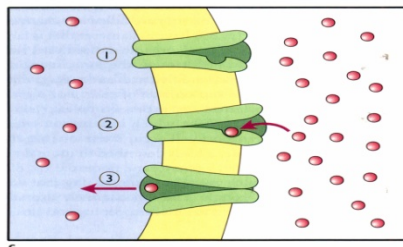
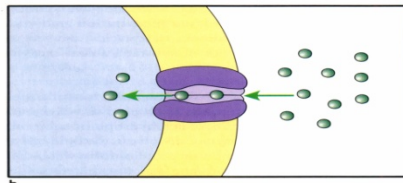
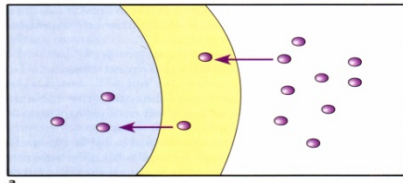
Sastav mokraće

Mokraća je ekskret kojim se iz organizma izlučuje višak vode, mineralnih soli i krajnjih proizvoda metabolizma, posebno azotnih jedinjenja. Boja mokraće varira od blede žute do mrke, i zavisi od vrste životinja, ishrane i količine izlučene mokraće. Kod preživara boja mokraće zavisi od vrste hrane, jer stajanjem sve više tamni usled oksidacije aromatičnih alkohola. Kod kopitara mokraća je mutna usled taloženja kalcijum-karbonata. Miris mokraće kod biljojeda je aromatičan, a kod mesojeda i svaštojeda neprijatan. Ukus mokraće je kod svih gorke-slan, zbog prisustva natrijum-hlorida i ureje. Elektrohemijaska reakcija u zavisnosti od životinjske vrste varira od pH-5 do pH-8. Mokraća mesojeda je kisela a biljojeda bazna.

Mokraća sadrži najviše vode (95 do 97%) i 3 do 5% rastvorenih mineralnih materija i organskih sastojaka. Voda je najvažniji sastojak mokraće, univerzalni rastvarač i prenosilac.

Od neorganskih sastojaka u mokraći se nalazi: natrijum najčešće u obliku natrijum-hlorida, kalijum u obliku hlorida ili fosfata, kalcijum u obliku hlorida, kiselih fosfata ili bikarbonata, i amonijak u malim količinama. Gvožđe, bakar, cink, magnezijum i drugi oligoelementi nalaze se samo u tragovima. Hlor je najvećim delom vezan za natrijum i kalijum. Sulfati i fosfati su dvojakog porekla: delom potiču od neorganskog sumpora i fosfora hrane, a delom od organskih jedinjenja koja sadrže sumpornu, odnosno fosforu kiselinu.

Od organskih sastojaka, urea je kvantitativno najvažniji sastojak mokraće. Urea je krajnji proizvod metabolizma proteina. Zastupljenija je u mokraći mesojeda nego biljojeda. U mokraći se nalazi i kreatinin, hipurna kiselina, aminokiseline (u tragovima), urobilin i urobilinogen. U malim količinama nalazi se veći broj fermenata, vitamini, posebno je prisutan u većoj količini vitamin C. Mokraćom se izlučuje i veći broj hormona steroidne i polipeptidne strukture.



10

NERVNI SISTEM

Nervno tkivo

Stvaranje i provođenje akcionog potencijala

Sinapse

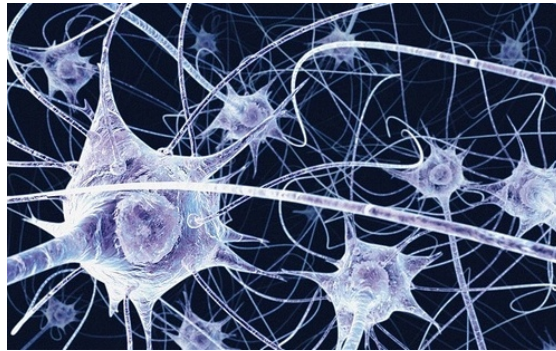
Refleks

Receptori

Struktura centralnog nervnog sistema

Autonomni nervni sistem

10



Nervni sistem je glavni telesni koordinirajući i regulatorni sistem koji kontroliše gotovo sve funkcije u organizmu. Fiziološka ravnoteža telesnih funkcija, delom se postiže odgovarajućim dejstvom endokrinog sistema, a najvećim delom je pod kontrolom nervnog sistema. Komunikacija između različitih ćelija organizma često se odvija na priličnoj udaljenosti. Uloga endokrinog i nervnog sistema je da funkcionalno povežu i omoguće komunikaciju između različitih ćelija organizma. Za razliku od endokrinog sistema, u kome se fiziološki procesi odigravaju relativno sporo, nervni sistem prenosi senzorne informacije do ćelija i organa velikom brzinom. Nervni sistem najbrže reaguje i deluje, jer se prenos informacija odvija putem akcionog potencijala bioelektričnih nervnih impulsa koji imaju veliku brzinu provođenja informacija.

Osnovna funkcija nervnog sistema je prenos informacija od receptora koji detektuju promene različitih vidova energije u spoljašnjoj sredini i unutrašnjosti organizma do efektora koji brzim adaptivnim reakcijama obezbeđuju održavanje homeostaze organizma. Sličan mehanizam prenosa informacija funkcioniše i u endokrinom sistemu. Međutim, dok se hormoni iz endokrinih ćelija transportuju kroz organizam putem krvi, nervna komunikacija se odvija direktnim kontaktom između receptora i efektora. Električni nervni impulsi se šire velikom brzinom duž nervnog vlakna od tela nervne ćelije (neurona) do kontaktne površine druge ćelije. Kontaktna površina između dva neurona ili između neurona i mišićne ili endokrine ćelije, naziva se *sinapsa*. Sinaptički prenos signalnih molekula ili *neurotransmitera*, se odvija u uzanom prostoru koji razdvaja dve ćelije i izaziva akcioni potencijal ili neku drugu reakciju u targetnoj (ciljnoj) ćeliji. Direktni kontakt između neurona i targetne ćelije omogućava precizan prenos signala i veliku brzinu prenosa nervnih impulsa dužinom nervnog vlakna.

Sposobnost organizma da reaguje na promene u spoljašnjoj sredini predstavlja nadražljivost, a promene različitih vidova energije koje se događaju u spoljašnjoj sredini i unutrašnjosti organizma označene su kao stimuli.

Nervni sistem ima dvojaku ulogu:

1. Obezbeđuje primanje nadražaja iz spoljašnje sredine i njihovo prenošenje do efektornih organa – mišića, žlezda i drugih unutrašnjih organa, koji reaguju na promene i zbivanja u spoljašnjoj sredini.

Pri ostvarivanju ove funkcije odigrava se niz povezanih procesa:

- mehanički, toplotni, svetlosni, zvučni, električni, hemijski i drugi nadražaji koji dejstvuju na organizam koji utiske o njima prima putem sistema čula
 - od čulnih receptornih organa impuls se prenosi preko nervnih vlakana na određeni deo centralnog nervnog sistema (CNS)
 - iz CNS impuls se ponovo širi prema perifernim nervnim vlaknima koja inervišu efektorne organe
 - izazvanom aktivnošću inervisanih (nadraženih) organa ostvaruje se reagovanje organizma u celini ili pojedinih njegovih delova na nadražaj, odnosno na promenu nastalu u spoljašnjoj sredini.
2. Druga važna funkcija nervnog sistema je korelacija (usklađivanje) funkcija pojedinih organa i povezivanje organizma u jednu funkcionalnu celinu. Mnogobrojne promene koje se zbivaju u pojedinim organima deluju kao nadražaj na receptore koji se u njima nalaze; impulsi se nervnim putem prenose do drugih organa, utičući na njihov rad, a često i na funkcije organizma u celini.

Anatomska podela

Nervni sistem čini nedeljivu celinu, ali se iz didaktičkih razloga u cilju postupnog i lakšeg razumevanja deli na:

- *centralni nervni sistem*
- *periferni nervni sistem*

Centralni nervni sistem (CNS) je deo nervnog sistema koga grade neuroni skoncentrisani u nervnim centrima i smešten je u šupljini lobanje i kičmenom kanalu. Pruža se duž uzdužne ose tela i kod kičmenjaka se sastoji od: *mozga*, smeštenog u lobanjskoj šupljini i *kičmene moždine*, smeštene u kičmenom kanalu. Između lobanjskog dela i nervnog tkiva nalaze se tri moždane membrane: spoljašnja, vezivnotkivna membrana (*dura mater*), srednja, kroz koju prolaze arterije i vene mozga (*arahnoidea mater*) i unutrašnja membrana (*pia mater*), koja direktno naleže na mozak i kičmenu moždinu.

Strukturu CNS sačinjavaju dva tipa nervnog tkiva: *siva moždana masa* (*substantia grisea*) i *bela moždana masa* (*substantia alba*). Siva masa je građena od tela nervnih ćelija i kratkih nastavaka i na periferiji velikog i malog mozga gradi koru (*cortex*), a u kičmenoj moždini se nalazi u unutrašnjosti. Bela moždana masa je građena od dugih, rastegljivih mijelinskih nervnih vlakana i nalazi se u sredini moždanih struktura. Obe moždane mase sadrže nekoliko vrsta porpornih – *glija ćelija*, koje su različite građe i funkcije.

Delovi centralnog nervnog sistema su:

- *kičmena moždina (medulla spinalis)*
- *produžena moždina (medulla oblongata)*
- *moždani most (pons)*
- *mali mozak (cerebellum)*
- *srednji mozak (mesencephalon)*
- *međumozak (diencephalon)*
- *veliki mozak (cerebrum)*

Periferni nervni sistem sastoji se od tri pod-sistema:

- *senzorni nervni sistem* – prenosi informacije do CNS
- *somatski motorni sistem* – kontroliše funkcije skeletnih mišića
- *autonomni nervni sistem* – kontroliše funkcije srca, žlezda i glatkih mišića

Funkcija senzornog nervnog sistema je da sakuplja informacije iz organa čula i prenosi ih do centralnog nervnog sistema. Senzorna nervna vlakna šalju električne impulse u CNS putem senzornih ćelija, prenoseći informacije iz spoljašnje sredine i unutrašnjosti organizma. Tela senzornih neurona nalaze se grupisana u vidu perifernih ganglija izvan CNS. Senzorna nervna vlakna se zbog pravca svoga prostiranja nazivaju *afherentna* (lat. afferens, od affere – donositi, koja vode prema).

Senzorne informacije, koje se putem senzornih ćelija prenose do CNS mogu kao odgovor pokrenuti specifičnu automatsku reakciju – *refleks*. Senzorne ćelije refleksnih reakcija se nalaze u kičmenoj moždini i produženoj moždini. Preko njih senzorne informacije dolaze do ostalih delova CNS gde se obrađuju. Za životinjske vrste, analiza informacija je obrazac percepcije (opažanja) i motivacije koja određuje njihovo ponašanje. Mozak pokreće instinkte i predstavlja centar pamćenja i emocija.

Funkcija somatskog motornog sistema je prenos signala iz CNS motornim nervnim vlaknima do različitih efektornih organa. Ciljne ćelije u efektornim organima mogu biti mišićne i žlezdane ćelije. Tela ćelija motornih neurona se nalaze grupisane u sivoj masi CNS. Motorna nervna vlakna se nazivaju i *eferentna* ((lat. efferens, od effere – odnositi, koja vode od).

Voljne komande do skeletnih mišića polaze od motornih regiona u velikom mozgu, i prenose se u telo ćelija motornih neurona kičmene moždine. Odavde, nervni impulsi se prostiru dužinom nervnih vlakana perifernog nervnog sistema do mišićnih ćelija. Centar nevoljnih refleksa za funkciju srca, žlezda, glatko-mišićnih ćelija krvnih sudova i visceralnih organa, nalazi se u kičmenoj i produženoj moždini.

Autonomni nervni sistem je deo nervnog sistema koji nije pod kontrolom kore velikog mozga, a uloga mu je u regulaciji rada unutrašnjih organa i žlezda - poput srca, želuca, bubrega i pankreasa. Za razliku od somatskog nervnog sistema koji ima dve glavne komponente - sistem čula i motorike, autonomni nervni sistem prima informacije o spoljnom svetu preko organa čula kao što su oči, koje sadrže posebne receptorske ćelije. Postoje slične ćelije za bol, dodir i temperaturu kože. Signali ovih receptora se prenose do CNS kroz senzorna nervna vlakna.

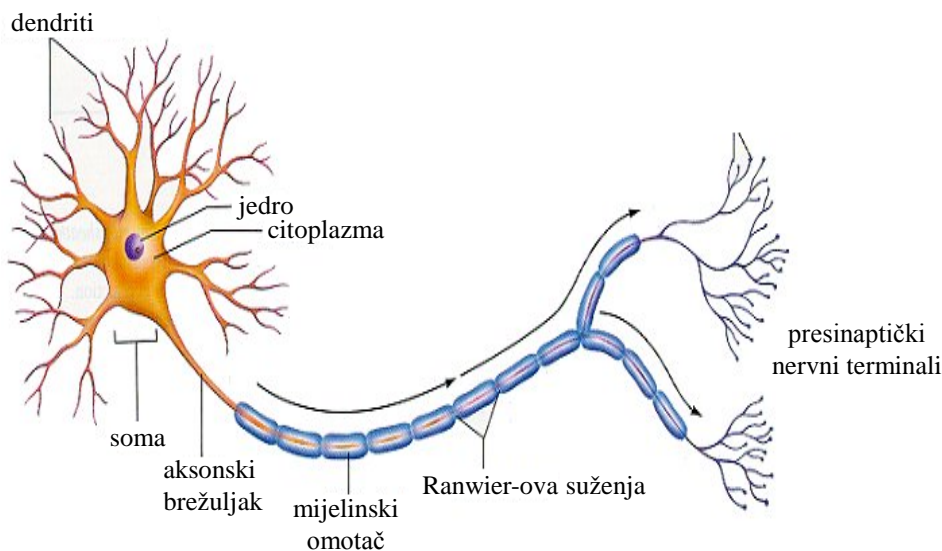
Nervno tkivo

Neuron

Nervna ćelija – *neuron* je morfološka i funkcionalna jedinica nervnog sistema. Razlikuju se po građi i veličini u zavisnosti od lokacije i funkcije koju vrše. Zajednička uloga svih neurona je generisanje i provođenje impulsa. Neuroni imaju ulogu provodnika (konduktora) nadražaja od receptora do CNS-a, od CNS-a do odgovarajućih ćelija i organa (efektori) koji će odreagovati na nadražaj, i ulogu prenosa i skladištenja informacija u nervnom sistemu.

Struktura neurona sastoji se od četiri morfološki različite regije:

- *telo neurona ili soma*
- *dendriti*
- *akson ili neurit*
- *presinaptički nervni terminali*



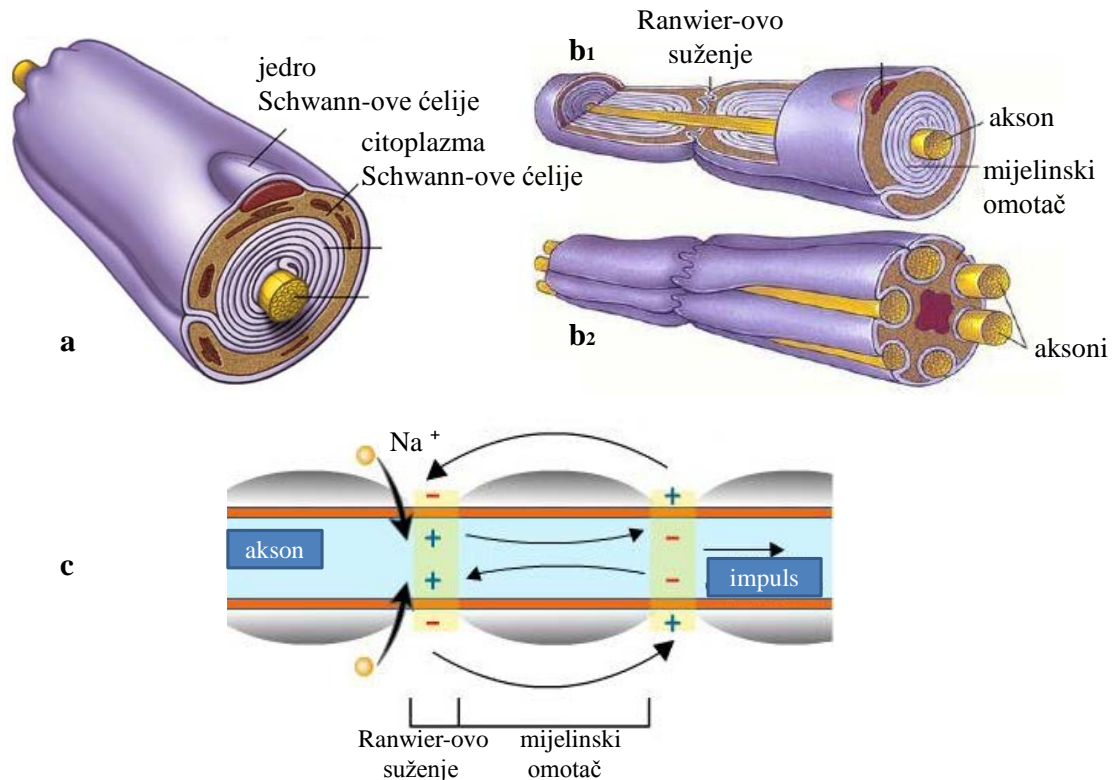
Slika 10.1 Struktura neurona.

Telo neurona (soma) sastoji se od jedra i ćelijskih organela koje su po funkciji slične organelama drugih ćelija u kojima se odvijaju fiziološki procesi. U telu se nalaze: hromozomi, DNK, RNK, jedarce (nucleolus), mitohondrije, Golgijev aparat, endoplazmatski retikulum. Specifičnost some je u tome što endoplazmatski retikulum sadrži *Nisslovu supstancu*, neurotubule i neurofibrile ili neurofilamente.

Dendriti (grč. dendron - drvo) su vlaknasti razgranati nastavci. Sa tela neurona polaze dve vrste nastavaka, kraći i duži, dendriti i aksoni. Dendriti su kratki nastavci, specijalizovani za primanje nadražaja iz okoline ili drugih neurona. U citoplazmi dendrita nalazi se mRNK, ribizomi, Golgijev aparat i mreža mikrotubula.

Akson (grč. axon - središnja linija) je duži nastavak, neparni, koji je specijalizovan za stvaranje ili sprovođenje nervnih impulsa na druge ćelije (nervne, mišićne i žlezdane). Akson takođe može da prima informacije od drugih neurona. Membrana aksona (*aksolema*) sprovodi nervne impulse. Akson polazi sa tela neurona i u početnom delu formira aksonski brežuljak. Početni deo aksona ne

obavija mijelinski omotač, i predstavlja inicijalni segment sa kog se razdraženje sa dendrita i some neurona prenosi na druge neurone. Akson okružuje mijelinski omotač koji je često deblji od samog aksona i jednom na svakih 1 do 3 mm duž aksona mijelinski omotač prekidaju *Ranvier-ova suženja*. Ovaj mijelinski omotač stvaraju *Schwann-ove ćelije*. Kraj aksona obično se grana i čini završno grananje. Svaki ogranak u okviru ovog grananja završava se proširenjem na susednoj ćeliji i naziva se završno zadebljanje. Ovo završno zadebljanje stupa u interakciju sa drugim neuronom ili nekom drugom vrstom ćelija stvarajući strukturu koja se naziva *sinapsa*. Svaka nervna ćelija je preko sinapsi (veza između aksona jedne i dendrita druge ćelije) povezana sa oko 10.000 drugih nervnih ćelija.



Slika 10.2 Struktura aksona. Mijelinski omotač sintetišu Schwann-ove ćelije. Svaki segment mijelinskog omotača formiran je od jedne Schwann-ove ćelije (a). Mijelinska nervna vlakna imaju sržni omotač sastavljen od mijelina i nalaze se u većini perifernih nerava. Na određenim razmacima, postoje prekidi mijelinskog omotača usled čega se na vlaknima javljaju useci ili suženja – Ranvier-ova suženja (b1). Amijelinska vlakna nemaju mijelinsku opnu i nalaze se pretežno u autonomnom nervnom sistemu. Ona sadrže samo vlakno i Schwann-ovu opnu (b2). Mijelin nervnog vlakna ima funkciju izolatora, jer se nervni impuls prenosi skokovito (saltatorna kondukcija) od jednog do drugog Ranvier-ovog suženja (c).

Neuron sa svoja četiri funkcionalna segmenta ima sledeće osobine:

- prima i integriše stimulse - dendriti, soma, aksonski brežuljak
- generiše nervni impuls (akcioni potencijal) - inicijalni segment
- sprovodi akcioni potencijal - akson
- prenosi informaciju na target ćeliju (neuron, mišić, žlezda) - aksonski (nervni) terminali

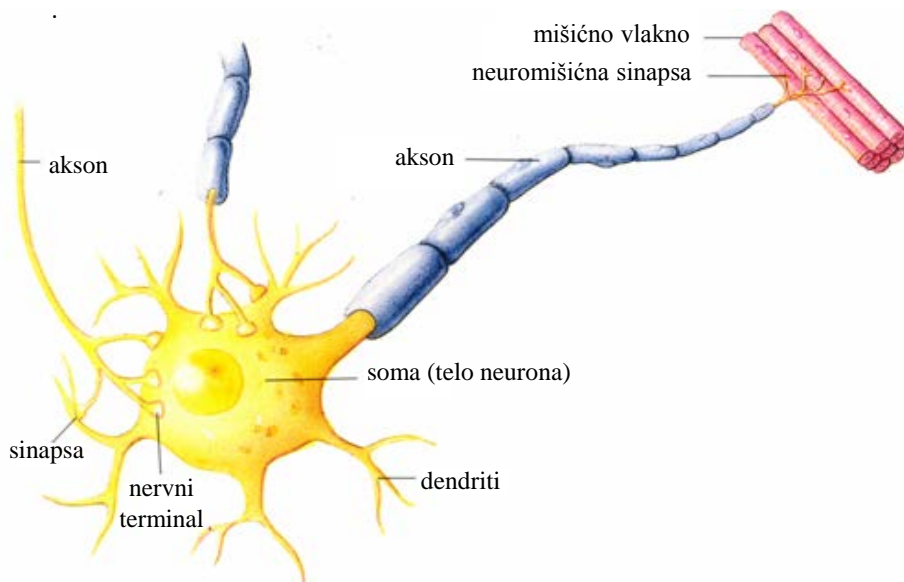
Dendriti prenose impulse prema stomi – aferentno, a aksoni prenose impulse od some prema periferiji – eferentno. To znači da dendriti provode impulse od nervnih završetaka na periferiji (npr. receptori za bol) do tela neurona a zatim ulaze u kičmenu moždinu. Aksoni provode impulse od tela motornih neurona pa do efektora na periferiji, a to su uglavnom skeletni mišići. Soma i dendriti su najčešće smešteni u sivoj masi kičmene moždine ili moždanim jedrima i čine osnovu centralnog nervnog sistema, a aksoni se uglavnom prostiru prema periferiji.

Presinaptički nervni terminali su amijelinska nervna vlakna nazvana neurofili. U ovom završnom delu neurona, aksonskim transportom iz some se u sinaptičke čvoriće prenose enzimi, neurotransmiteri, molekuli proteina i ATP, koji se sintetišu ili formiraju u somi neurona.

Aksolema je membrana aksona koja okružuje *aksoplazmu*. U njoj se nalaze *mikrotubuli* i *neurofilamenti*. Ove strukture aksona su glavni transporter materija koje se sintetišu i formiraju u somi i provode duž aksona do nervnih završetaka.

Prema broju produžetaka koji polaze sa some, neuroni su svrstani u tri grupe:

- *unipolarni neuroni*, koji imaju jedan produžetak – akson (beskičmenjaci)
- *bipolarni neuroni*, sadrže po jedan akson i dendrit (npr. neuroni retine) ili dva aksona bez dendrita (spinalni aferentni neuroni)
- *multipolarni neuroni*, imaju veoma brojne i razgranate dendrite (npr. neuroni moždane mase)



Slika 10.3 Motorni neuron u kontaktu sa ćelijom skeletnih mišića.

Glija ćelije

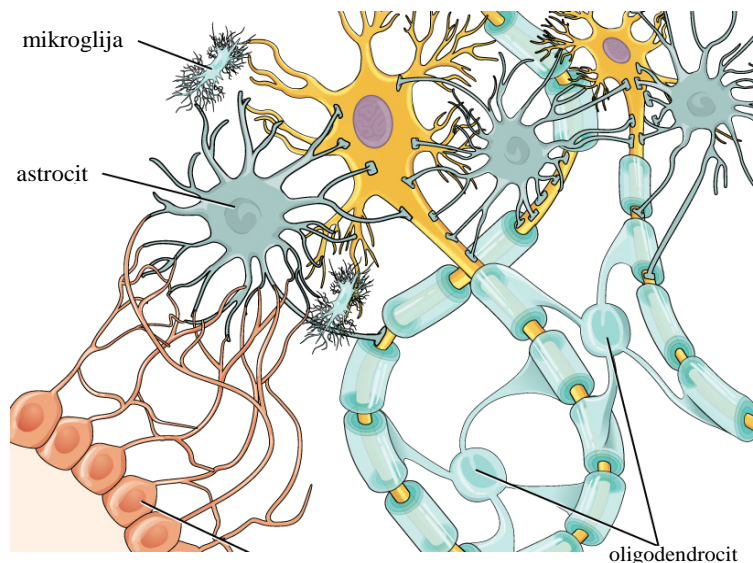
Glija ćelije (grč. glue = lepak), su potporne ćelije nervnog tkiva, učestvuju u izgradnji centralnog i perifernog nervnog sistema. Imaju sposobnost razmnožavanja i regeneracije. Ove ćelije formiraju zaštitnu mrežu oko neurona u centralnom nervnom sistemu i pomažu održavanje stabilne strukture tečnog tkiva oko neurona. Postoji nekoliko vrsta glija ćelija, svaka sa različitom funkcijom.

Glija ćelije centralnog nervnog sistema su :

- *astrociti*
- *oligodendrociti*
- *mikroglija*

Astrociti se nalaze pretežno u sivoj masi CNS. Razgranata mreža protoplazmatskih produžetaka astrocita završava se proširenjima u vidu papučica kojima obuhvataju sa jedne strane neurone a sa druge strane kapilare. Time je onemogućena direktna komunikacija i metabolizam između neurona i vaskularnog sistema mozga. Astrociti formiraju krvno-moždanu barijeru (selektivna fiziološka barijera) koja sprečava ulazak štetnih materija iz krvi u mozak. Astrociti imaju nekoliko funkcija: učestvuju u metabolizmu hranljivih materija i vode, kontrolišu ekscitabilnost neurona, održavaju jonsku homeostazu, reaktivni oblik ima sposobnost fagocitoze i formiraju ožiljno tkivo.

Mikroglija su makrofazi nervnog tkiva koji sintetišu citokine, medijatore i regulatore nespecifičnog i specifičnog imuniteta i stimulišu makrofage. Poseduju receptore za viruse i druge imunogene važne za imunsku reakciju u CNS. Prilikom oštećenju nervnog tkiva povećava se njihov broj, ulaze u nervni sistem kroz krvne sudove i fagocituju imunogene supstance.



Slika 10.4 Glija ćelija nervnog tkiva.

Oligodendrociti se nalaze se u sivoj i beloj masi CNS. Posreduju u metabolizmu glukoze, koja je glavni ugljeni hidrat nervnog tkiva. Učestvuju u mijelinizaciji aksona u centralnom nervnom sistemu. U perifernom nervnom sistemu se nazivaju Schwann-ove ćelije. U vreme fetalnog perioda razvoja, ove ćelije obmotaju akson, prilikom čega se izgubi veći deo citoplazme a od ostatka se formira tanak sloj lipidne membrane. Na rastojanju od 1-2 mm nastaju prekidi mijelinskog omotača dužine 1-2 μ m, koji se nazivaju Ranvier-ova suženja.

Stvaranje i provođenje akcionog potencijala

Osobine nervnog tkiva su *nadražljivost* i *provodljivost*. Nadražljivost je svojstvo neurona da reaguje na mehaničke, termičke, hemijske i svetlosne stimuluse. Provodljivost je sposobnost neurona da primljeni nadražaj u vidu električnog signala (nervnog impulsa, akcionog potencijala)

prenese i prosledi drugim ćelijama. Akcioni potencijal koji se stvara u neuronu je pojava koja se još naziva i nervni impuls, razdraženje, nadražaj. Ćelije sposobne da generišu akcioni potencijal nazivaju se ekscitabilne ćelije, a to su neuroni, skeletni mišići, glatki mišići i srčani mišić. Jedan od osnovnih preduslova koji nadražaj mora zadovoljiti, da bi doveo do pojave akcionog potencijala, je da mora imati odgovarajuću jačinu (prag nadražaja).

Membranski potencijal postoji na ćelijskoj membrani gotovo svih ćelija. Nastaje usled različite koncentracije jona sa obe strane ćelijske membrane, kao i različite propustljivosti ove membrane za jone. Membranski potencijal je bitan za nastanak i prenošenje nervnih impulsa, kao i za membranski transport. Nervni signali se prenose akcionim potencijalima koji predstavljaju brze promene membranskog potencijala, i brzo se šire duž membrane nervnog vlakna. Svaki akcioni potencijal započinje naglom promenom od negativnog membranskog potencijala u mirovanju do pozitivnog potencijala, a onda se završava skoro podjednako brzim vraćanjem nazad na negativni potencijal. Mehanizam nastanka membranskog i akcionog potencijala objašnjen je u poglavlju 2.

Nervni impuls nastaje kao rezultat stimulacije senzornih ćelija, sinaptičkim prenosom sa drugih neurona ili spontanom depolarizacijom ćelijske membrane neurona. U svakom slučaju, nervni impuls je izazvan depolarizacijom ćelijske membrane do određenog *praga nadražaja*. Stimulus predstavlja promenu sredine u kojoj se nalazi nadražljivo tkivo. Da bi neki stimulus bio delotvoran mora imati intenzitet praga nadražaja, vreme trajanja i brzinu promene.

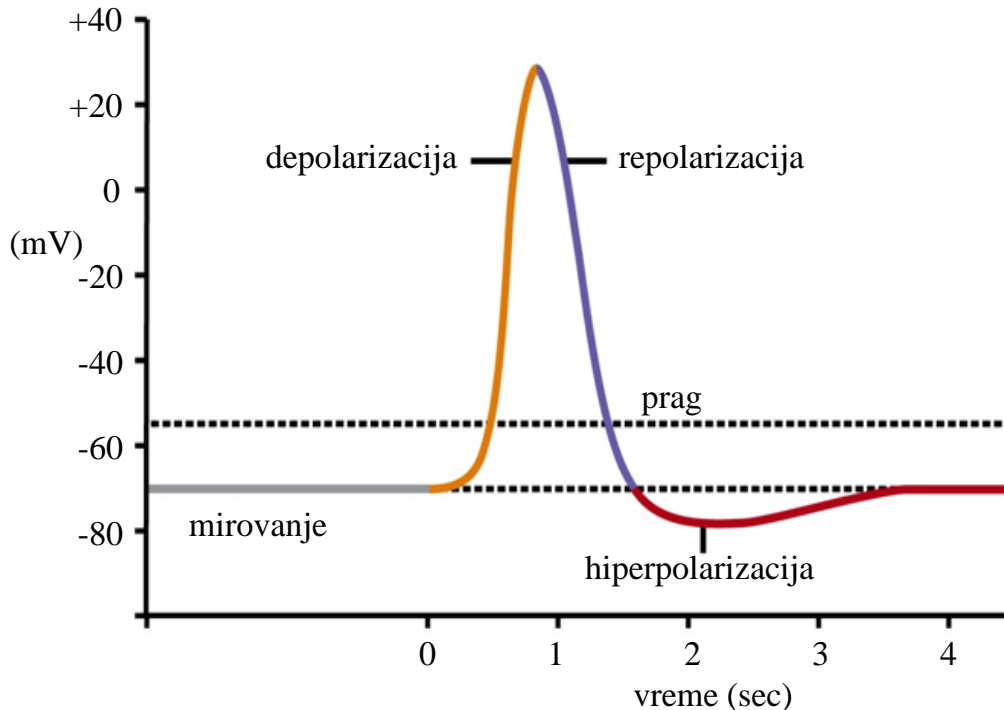
Neuroni imaju ulogu prenosilaca signala sa receptora prema nervnim centrima ili obrnuto, od centara u efektore. Primanje i slanje informacija u nervne centre vrši se nervnim impulsima. Da bi se preneo sa jednog neurona na drugi, neuronski signal (nervni impuls) najpre mora da putuje duž aksona. Nervni impuls nastaje bioelektričnim pražnjenjem, odnosno depolarizacijom membrane neurona izazvane receptorskim potencijalom. Neuron je za vreme mirovanja polarizovan, tako što je višak pozitivnih naboja na spoljašnjoj strani membrane, a negativnih na unutrašnjoj. Polarizacija membrane neurona nastaje *depolarizacijom*, kada se smanjuje negativnost membranskog potencijala (unutrašnjost ćelije postaje manje negativna) i joni ulaze u ćeliju. *Repolarizacijom* negativnost membranskog potencijala se vraća na normalu (unutrašnjost ćelije postaje negativna) i joni izlaze iz ćelije.

Transport jona kroz membranu nervne ćelije odvija se mehanizmom aktivnog transporta Na^+ / K^+ pumpe. Potencijal mirovanja ili membranski potencijal je električni napon koji postoji između unutrašnje (negativno naelektrisana) i spoljašnje strane (pozitivno naelektrisana) membrane nervne ćelije u stanju mirovanja, odnosno pre njenog nadraživanja. Kada se ove ćelije nadraže, onda potencijal mirovanja postaje akcioni potencijal (nervni impuls), pri kome se obrće polarizovanost membrane tako da unutrašnja strana postaje pozitivno, a spoljašnja negativno naelektrisana

U procesu nastanka i prenošenja nervnih impulsa razlikuju se tri stadijuma:

- **Stadijum mirovanja.** Neuron je u mirovanju. Potencijal njegove membrane iznosi -90 milivolti. To znači da je potencijal unutar nervnog vlakna 90mV negativniji od potencijala u prostoru izvan vlakana. Ovaj potencijal se naziva još i *membranski potencijal mirovanja* pošto egzistira na membrani ćelije u mirovanju. Tokom ovog stadijuma membrana je polarizovana zbog prisustva -90 milivolti negativnog membranskog potencijala.
- **Stadijum depolarizacije.** Membrana naglo postaje propustljiva za jone natrijuma, dozvoljavajući tok ogromnog broja pozitivnih Na^+ jona u unutrašnjost aksona. Normalno polarisano stanje od -90 milivolti se trenutno neutrališe zbog uticaja natrijumovih jona i potencijal brzo raste u pozitivnom smeru. Depolarizacija za nekoliko milisekunda dostigne nulti nivo, ali se tu ne zadržava, već potencijal membrane postaje pozitivan; oko +20 do +30 mV. Ovaj potencijal naziva se *prebačeni potencijal*.

- **Stadijum repolarizacije.** Tokom nekoliko 10.000-ih delova sekunde pošto je membrana postala visoko propustljiva za jone natrijuma, Natrijumovi kanali počinju da se zatvaraju, a kalijumovi kanali se otvaraju. To dovodi do ponovnog uspostavljanja ravnoteže između jona Na^+ i K^+ , čime se ponovno upostavlja membranski potencijal od -90 milivolti. Period repolarizacije je usporen, a ovaj period se naziva se *naknadni negativni potencijal*. Međutim, repolarizacija se ne zaustavlja na nivou mirovanja membrane, nego se spušta ispod njega. Ova spora repolarizacija membrane naziva se *naknadni pozitivni potencijal*.



Slika 10.5 Stadijumi akcionog potencijala.

Provođenje impulsa u nervnim vlaknima

U aferentnim nervnim vlaknima impuls se prenosi od receptora nervnim vlaknom prema telu neurona – nervnom centru, a u motornim neuronima od some aksonom prema nervnim završetcima i efektorima. Impuls nastaje depolarizacijom i repolarizacijom membrane aksona (aksoleme).

Provođenje impulsa u amijelinskim nervnim vlaknima odvija se zahvaljujući nastanku lokalnih jonskih struja. Sa mesta razdraženja impuls se prenosi duž membrane aksona spontano. Membrana aksona (aksolema) je sa spoljašnje strane negativno, a sa unutrašnje strane pozitivno naelektrisana. Tokom akcionog potencijala polarizovanost se menja, i u kratkom vremenskom periodu dolazi do inverzije polarizovanosti. Do depolarizacije membrane na mestu razdraženja dolazi usled ulaska Na^+ jona u aksoplazmu, koji svojim pozitivnim nabojem menja polaritet membrane. To znači da sa unutrašnje strane membrane postoji pozitivan naboj u odnosu na spoljašnju membranu. Stanje izmenjene polarizacije uzrokuje kretanje natrijumovih jona.

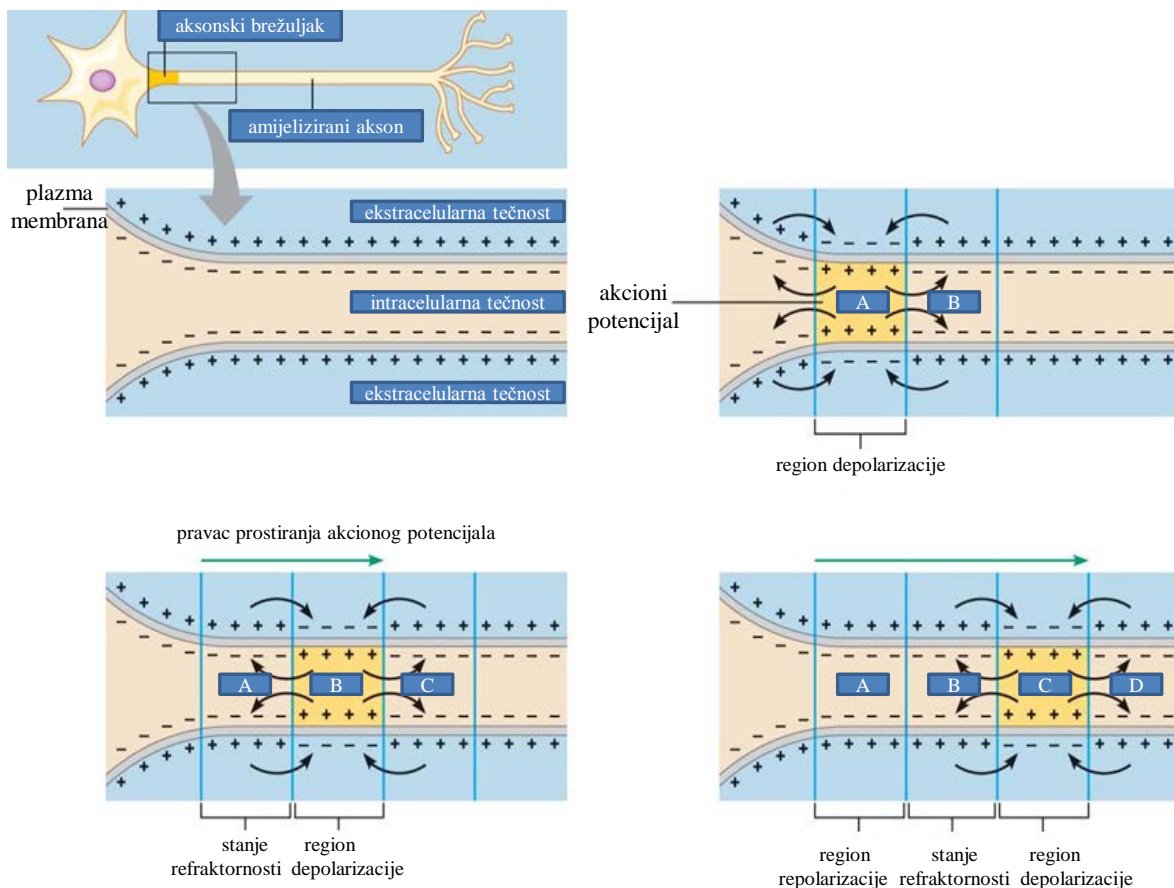
Voltažno-zavisni jonski kanali su otvoreni u aktiviranom regionu membrane aksona. Kada su jonski kanali otvoreni Na^+ joni se kreću kroz otvorene kanale prema svom koncentracijskom gradijentu. Osnovna funkcija Na^+ kanala jeste brza depolarizacija membrane i formiranje uzlazne faze akcionog potencijala. Na mestu ulaska Na^+ , unutrašnjost aksona akumulira pozitivno naelektrisanje. Depolarizacija koja nastaje ulaskom Na^+ u ćeliju predstavlja uzlaznu fazu akcionog

potencijala. Spoljašnjost membrane aksona na mestu ulaska Na^+ gubi pozitivni naboj Na^+ jona, i postaje u većoj meri negativna od susednog dela membrane. Zbog toga, po spoljašnjem delu aksona struja pozitivnog naboja se kreće kroz tkivnu tečnost prema regionu aktivacije, dok u unutrašnjosti pozitivni naboj iz regiona aktivacije, struji u susedni region. Jačina struje najveća je u regionu aktivacije membrane, a opada sa udaljenošću od mesta nastanka akcionog potencijala. Uspostavljeno kolo struje izaziva lokalnu depolarizaciju membrane ispred akcionog potencijala. Depolarizacijom se dostiže tačka okidanja i geneza akcionog potencijala ispred aktivnog regiona membrane i nervni impuls se provodi dalje duž aksona.

Prema tome, širenje akcionog potencijala se zasniva na kružnom toku struje i depolarizaciji dela membrane ispred akcionog potencijala. Pravac prostiranja nervnog impulsa duž aksona je jednosmeran, jer akcioni potencijal ne depolariše do tačke okidanja deo membrane iza sebe.

Provođenje impulsa u mijelinskim nervnim vlaknima razlikuje se samo tokom strujanja kroz membranu aksona na mestima Ranvier-ovih suženja. U aksolemi Ranvier-ovih suženja postoje natrijumovi i kalijumovi kanali. Jedno Ranvier-ovo suženje povlači jone iz susednog suženja, pri čemu se između njih uspostavlja jonski tok i impuls se širi u mijelinskom aksonu skokovito. Način prenosa impulsa u mijelinskom aksonu se naziva *saltatorna kondukcija*.

Mijelinski omotač aksona značajno povećava brzinu prostiranja nervnih impulsa koja može dostići i 100 m/s. Sloj mijelina predstavlja izolator koji povećava otpor plazma membrane, pa se akcioni potencijal širi dužinom aksona skokovito od jednog do drugog Ranvier-ovog čvora.



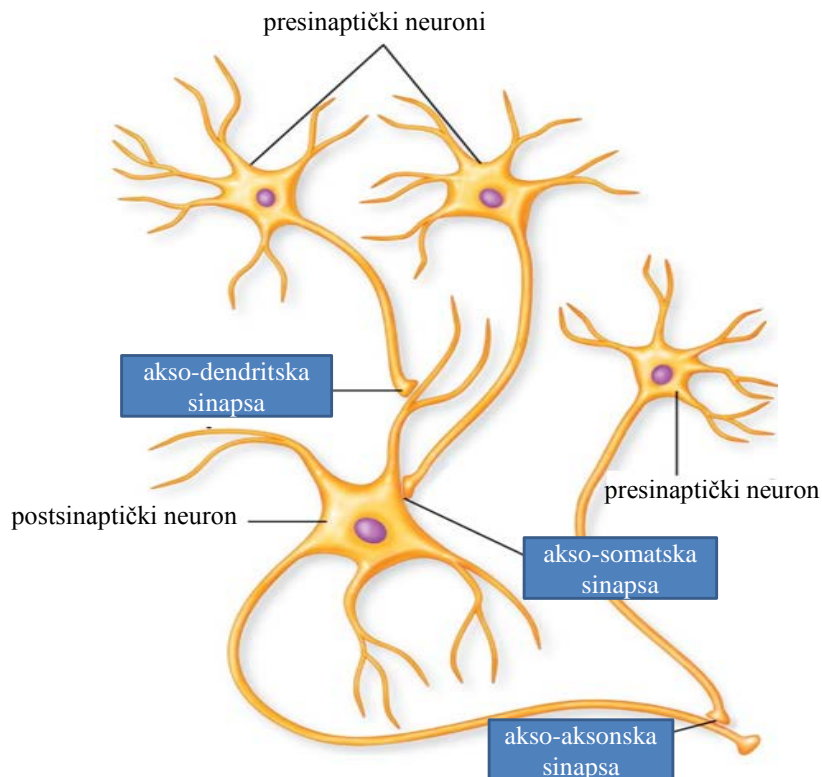
Slika 10.6 Tri faze provođenja impulsa dužinom amijelinskog aksona. U amijelinskim nervnim vlaknima svaki segment membrane uključen je u prostiranje akcionog potencijala. Lokalne kružne struje ne aktiviraju deo membrane koji je neposredno pre bio aktivan, što znači da akcioni potencijal ne depolariše deo membrane iza sebe jer se taj deo membrane nalazi u stanju refraktarnosti.

Sinapse

Sinapse su od posebne važnosti za funkcionisanje nervnog sistema. Za sposobnost mozga da prosleđuje informacije kao što je prenošenje poruka od senzornih organa i njihovo usmeravanje do mišića, odgovorne su sinapse. Nervni impulsi se prenose samo membranom ćelije i ne mogu neposredno da prelaze sa jedne ćelije na drugu. Prenošnje nervnih impulsa omogućeno je posredstvom sinapse (grč. *synapsis* = veza). Sinapsa je funkcionalni spoj i mesto kontakta između dva neurona ili između neurona i drugih ćelija kao što su mišićne ili žlezdane ćelije.

Funkcionalni sinaptički spojevi u nervnom sistemu mogu biti različiti:

- *akso-aksonska sinapsa* je spoj između aksona presinaptičkog neurona i aksona postsinaptičkog neurona
- *akso-dendritska sinapsa* je spoj između aksona presinaptičkog neurona i dendrita postsinaptičkog neurona
- *akso-somatska sinapsa* je spoj između aksona presinaptičkog neurona i some postsinaptičkog neurona
- *neuromišićna sinapsa* je spoj između aksona presinaptičkog neurona i membrane mišićne ćelije



Slika 10.7 Funkcionalni sinaptički spojevi između neurona

Periferne sinapse su kontakti između neurona i mišićne ćelije. *Centralne sinapse* su komunikacije između dva neurona i u 98% slučajeva su akson-dendritske. Na svakom neuronu je 40% površine pokriveno sinapsama (najviše ih ima na dendritima), a ukupan broj sinapsi se kreće od 10 000 – 40 000 po jednom neuronu. Svaki neuron šalje informacije u preko 10 000 drugih neurona (divergencija), a prima informacije iz isto toliko neurona (konvergencija).

Prema načinu prenosa razlikuju se:

- *električne sinapse*
- *hemijske sinapse*

Električne sinapse u nervnom sistemu domaćih životinja su ređe zastupljene. Komunikacija između neurona se odvija preko međučelijskih spojeva koji se nazivaju *neksusi*. Prenos nervnog impulsa u električnoj sinapsi je brz, uključuje veći broj neurona, ali ne omogućava obradu signala. Akcioni potencijal se prenosi sa presinaptičkog terminala jednog neurona i izaziva depolarizaciju postsinaptičkog terminala drugog neurona. Ovaj način prenosa je karakterističan za ćelije glatko-mišićnih vlakana i srčane muskulature.

Hemijske sinapse su kompleksne strukture i obezbeđuju obradu signala unutar nervnog sistema. Prenos nervnog impulsa u hemijskoj sinapsi se vrši putem specifičnih signalnih molekula označenih kao *neurotransmiteri*. Kod domaćih životinja komunikacija u nervnom sistemu se odvija uglavnom putem hemijskih sinapsi. Kada nervni impuls dođe do završnog dela aksona, signalni molekul (neurotransmitter) se oslobodi sa nervnog terminala i difunduje u membranu ciljne ćelije. Molekul neurotransmitera se vezuje za receptore na membrani ciljne ćelije i menja njen membranski potencijal. Ova promena membranskog potencijala može delovati ekscitacijom ili inhibicijom na ciljnu ćeliju. Kod hemijske sinapse, prenos nervnog impulsa je moguć samo u jednom smeru. Hemijske sinapse su znatno brojnije i za njihovo funkcionisanje neophodan je hemijski medijator - neurotransmitter.

Neurotransmiteri su hemijske supstance koje regulišu prenošenje električnih signala između samih nervnih ćelija. Neurotransmitter se stvara u telu nervne ćelije, pakuje u vezikule (kesice) i spušta duž aksona do presinaptičkog završetka. Uloga neurotransmitera je da se oslobađa iz vezikula u sinaptičku pukotinu za vreme prenošenja impulsa, a zatim se vezuje na receptore drugog neurona tj. za postsinaptički završetak. Ovo vezivanje dovodi do stvaranja impulsa u membrani sledećeg neurona.

Na osnovu veličine molekula, neurotransmiteri se dele na dve glavne grupe: *transmiteri male molekulske mase* i *neuropeptidi*. Do sada je poznato postojanje više od 20 transmitera male molekulske mase, dok broj neuropeptida prelazi 100. Transmiteri male molekulske mase se sintetišu u nervnim terminalima. Enzimi odgovorni za sintezu se proizvode u telu neurona i transportuju aksonom do nervnih terminala. U većini slučajeva, membrana nervnog terminala sadrži specifične transportne proteine (vezikule) koji nose oslobođene transmitere male molekulske mase nazad do terminala, omogućavajući da kod pojave sledećeg akcionog potencijala budu ponovo upotrebljeni. Ispražnjene vezikule u terminalu se endocitozom ponovo pune neurotransmiterom na presinaptičkoj membrani. To znači da se recirkulacijom sinaptičkih vezikula uvek oslobađa određena, mala količina transmitera.

Neuropeptidi sadrže od 3 do 40 molekula aminokiselina i sintetišu se u telu neurona. Tu se pakuju u vezikule i transportuju mikrotubulima aksona do nervnih terminala. Po oslobađanju iz vezikula neuropeptide razlažu ekstracelularni enzimi (peptidaze). Depolarizacija membrane nervnog terminala aksona dovodi do egzocitoze vezikula i oslobađanja molekula neuropeptida. Potom, oni deluju na ciljne ćelije ili se deponuju u krvi do momenta aktivacije. Nakon njihovog dejstva razgrađuju se u ciljnim ćelijama, i za razliku od transmitera male molekulske mase ne vraćaju se nazad na ponovno punjenje.

Prema hemijskom sastavu, transmiteri male molekulske mase sastoje se od aminokiselina i biogenih amina. Grupi biogenih amina - kateholamina pripadaju noradrenalin (norepinefrin), adrenalin (epinefrin) i dopamin. *Noradrenalin* sintetišu neuroni hipotalamusa i moždanog stabla. Deluje stimulatorno na srce i krvne sudove, a inhibitorno na muskulaturu visceralnih organa. *Adrenalin* potiče iz srži nadbubrežnih žlezda, ali ga sintetišu i neuroni produžene moždine. Ubrzava

rad srca, širenje bronhija, deluje vazodilatatorno i vazokonstriktorno na krvne sudove srca i mozga. *Dopamin* sintetišu neuroni hipotalamusa i ima uglavnom inhibitorno dejstvo. *Glutamat* je glavni ekscitatorni neurotransmitter sinapsi u centralnom nervnom sistemu. Po hemijskom sastavu spada u aminokiseline. Sintetišu ga neuroni kore velikog mozga i senzornog sprovodnog sistema od receptora do CNS. *Gama-aminobuterna kiselina* (GABA) je najvažniji inhibitorni neurotransmitter centralnog nervnog sistema. *Glicin* je inhibitorni neurotransmitter koji sintetišu neuroni u kičmenoj moždini. Inhibira provođenje nervnih impulsa povećanjem propustljivosti K^+ jona u postsinaptičkoj membrani. Transmiteri male molekulske mase su značajni za funkcionisanje centralnog nervnog sistema, dok su acetilholin i norepinefrin dominantni u perifernom nervnom sistemu.

Adenozin-trifosfat (ATP), pored mnogobrojnih funkcija u organizmu je veoma značajan ekstracelularni signalni molekul. Sve sinaptičke vezikule sadrže određenu količinu ATP, koji se oslobađa zajedno sa drugim neurotransmiterima. Međutim, ATP funkcioniše kao neurotransmitter samo u slučaju kada postsinaptičke ćelije imaju receptore za ATP (purinergični receptori).

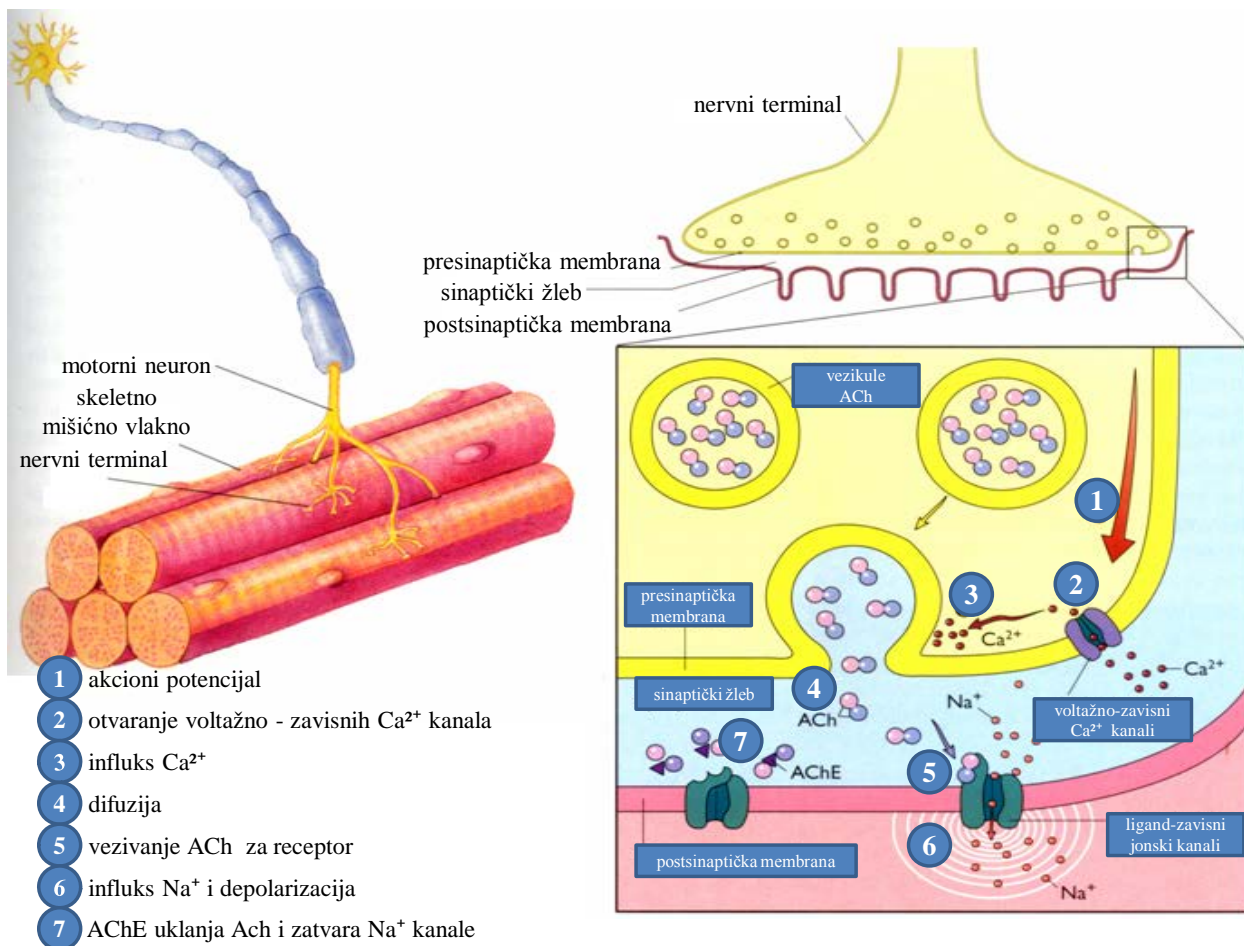
Receptori. Jedna od značajnih osobina neurotransmitera je sposobnost vezivanja za različite vrste receptora. Receptori se nalaze na postsinaptičkoj i presinaptičkoj membrani. Aktivacija postsinaptičkih receptora rezultira ekscitacijom a presinaptičkih receptora inhibicijom oslobađanja neurotransmitera. U mnogim sinapsama, postsinaptički receptori predstavljaju integralni deo jonskih kanala (*jonotropni receptori*) i vezivanje molekula transmitera za receptor direktno aktivira otvaranje kanala. Ovi receptori su odgovorni za veoma brzu sinaptičku transmisiju. *Metabotropni receptori* su posebna grupa odvojena od jonskih kanala, koji regulišu njihovu aktivnost indirektno preko G-proteina ili sekundarnih glasnika. Aktivacijom G-protein vezujućih receptora metabotropni receptori posredno izazivaju brzi transfer signala. Aktivacija preko sekundarnih glasnika izaziva sporu sinaptičku transmisiju koja traje nekoliko sekundi ili čak minuta. Ovako sporo dejstvo na ciljnu ćeliju se naziva *neuromodulacija*. Većina transmitera male molekulske mase poseduju i jonotropne i metabotropne receptore, dok su receptori za neuropeptide uglavnom metabotropni.

Neuro-mišićna sinapsa

Mijelinska nervna vlakna se granaju u blizini mišićnih ćelija, završavajući se sa nekoliko velikih amijelinskih nervnih vlakana. Terminalna membrana okrenuta mišićnoj ćeliji se naziva presinaptička membrana. Sinaptička pukotina (žleb) od 30-50 nm odvaja ovu membranu od mišićne ćelije. Membrana mišićne ćelije u kontaktu sa sinaptičkom pukotinom se naziva postsinaptička membrana. Membrana neuromišićne sinapse je naborana što povećava kontaktnu površinu. Nervni terminal sadrži brojne vezikule, male sferične membranske kesice, koje sadrže signalne molekule – neurotransmitere. U neuromišićnoj sinapsi vezikule sadrže nekoliko hiljada molekula neurotransmitera *acetilholina* (Ach), koji se egzocitozom oslobađa sa nervnih terminala. Vezikule se spajaju sa presinaptičkom membranom i otvaraju u pravcu sinaptičke pukotine. Molekuli neurotransmitera difunduju kroz sinaptičku pukotinu i vezuju se za receptore na jonskim kanalima (acetilholin receptorski kanali) na postsinaptičkoj membrani. Ovi ligand-zavisni jonski kanali su za razliku od voltažno-zavisnih Na^+ kanala propustljivi za Na^+ ali i za K^+ . Pošto Na^+ ima veći elektrohemijski gradijent od K^+ , velika količina Na^+ jonske struje prolazi kroz kanale i posledično, izaziva depolarizaciju mišićne ćelije u sinaptičkom regionu. Istovremeno oslobađanje neurotransmitera iz brojnih vezikula je dovoljno da izazove akcioni potencijal. Sledi niz reakcija koje kulminiraju kontrakcijom mišićnih ćelija.

Oslobađanje neurotransmitera reguliše koncentracija kalcijumovih jona (Ca^{2+}) u citoplazmi presinaptičkog nervnog terminala. U stadijumu mirovanja, koncentracija Ca^{2+} je svega 1/10 000 deo od koncentracije Ca^{2+} izvan ćelije. Kada nervni impuls (akcioni potencijal) stigne do završnih

delova nervnog terminala, zahvata sinaptičku pukotinu i dovodi do otvaranja voltažno - zavisnih Ca^{2+} kanala. U sinaptičku pukotinu difuzijom ulaze velike količine jona Ca^{2+} (influks Ca^{2+}).



Slika 10.8 Neuromišićna sinapsa. Nervni terminali motornog neurona formiraju sinapse sa ćelijama skeletne muskulature. Sinaptički žleb razdvaja membrane nervnog terminala i mišićnih ćelija. Nervni terminal sadrži vezikule sa neurotransmiterom (acetilholin), koji se oslobađa iz sinaptičke pukotine egzocitozom. Sa druge strane, membrana mišićne ćelije sadrži jonske kanale sa receptorima za acetilholin. Akcioni potencijal depolarizuje nervni terminal i izaziva otvaranje voltažno - zavisnih Ca^{2+} kanala. Influks Ca^{2+} je okidač za lanac događaja koji dovodi do depolarizacije mišićnih ćelija.

Povećanje koncentracije Ca^{2+} u citoplazmi završnog dela izaziva pomeranje sinaptičkih vezikula prema presinaptičkoj membrani, njihovo spajanje sa njom i oslobađanje acetilholina iz vezikula u sinaptičku pukotinu procesom egzocitoze. Oslobodeni acetilholin difunduje kroz sinaptički žleb i vezuje se za receptore na postsinaptičkoj membrani. Receptorski kompleks na postsinaptičkoj membrani sadrži ligand – zavisne jonske kanale za jone Na^{+} . Pod uticajem ACh, ligand – zavisni jonski kanali se otvaraju i velika količina jona Na^{+} ulazi u unutrašnjost mišićnog vlakna a mala količina jona K^{+} izlazi iz mišićnih ćelija. Joni Na^{+} iz okolne ekstracelularne tečnosti kroz otvore na kanalima ulaze u mišićnu ćeliju. Širi se talas depolarizacije (razdraženja) duž mišićne membrane a ove jonske struje stvaraju *akcioni potencijal motorne ploče*.

Depolarizacija postsinaptičke membrane traje svega nekoliko milisekundi. Oslobađanje neurotransmitera je kratkotrajno i prolazno, što znači da se pojavom narednog akcionog potencijala oslobađa samo mala količina acetilholina. Kao rezultat, jedan nervni impuls generiše samo jedan akcioni potencijal u mišićnoj ćeliji. Sinaptička pukotina sadrži enzim acetil-holinesterazu (AChE),

koji iz sinaptičkog prostora uklanja Ach, razlažući ga na holin i sirćetnu kiselinu, pri čemu se zatvaraju Na⁺ kanali u membrani. Ovim procesom završava se depolarizacija mišićne membrane.

Sinapse između neurona

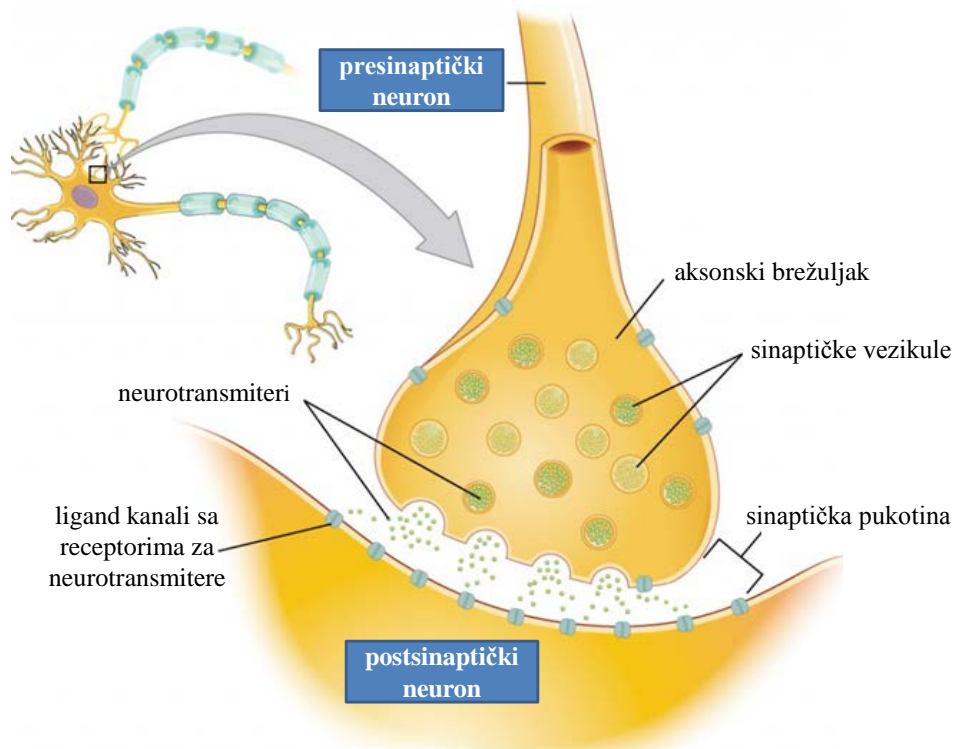
U hemijskim sinapsama, proces oslobađanja neurotransmitera između neurona je sličan kao u neuromišićnim sinapsama. Međutim, postoji nekoliko značajnih razlika u načinu funkcionisanja sinapsi između neurona:

- pojedinačni neuroni primaju sinaptički signal od velikog broja drugih neurona
- signalna transmisija izaziva ekscitaciju (ekscitatorne sinapse) ili inhibiciju (inhibitorne sinapse) ciljne ćelije
- nervni impuls ekscitatorne sinapse ne dovodi uvek do pojave nervnog impulsa u ciljnoj ćeliji
- nervni sistem sadrži pored acetilholina, veliki broj različitih neurotransmitera koji aktivno regulišu prenos impulsa u sinapsama

Prema tome, sinapse mogu biti ekscitatorne i inhibitorne, što zavisi od vrste neurotransmitera i receptora na postsinaptičkoj membrani.

Sinapsa između neurona se sastoji od:

- *presinaptičkog neurona*; koji oslobađa nervni impuls. Presinaptički neuron uvek sadrži brojne vezikule (kesice) u kojima se nalazi neurotransmiter.
- *postsinaptičkog neurona*; zona na površini druge ćelije koja prima impuls oslobođen od presinaptičkog završetka. Na ovom završetku se nalaze brojni receptori za koje se vezuje neurotransmiter.
- *sinaptičke pukotine*; uskog prostora koji se nalazi između presinaptičkog i postsinaptičkog neurona.



Slika 10.9 Sinapse između neurona. U centralnom nervnom sistemu, sinaptička transmisija se odvija između velikog broja neurona. U zavisnosti od vrste neurotransmitera, sinapse mogu biti ekscitatorne ili inhibitorne.

Ekscitatorne sinapse. Nastaju stvaranjem *ekscitatornog postsinaptičkog potencijala* (EPSP) usled depolarizacije membrane postsinaptičkog neurona. Kada nervni impuls stigne do završnih delova presinaptičkog neurona, zahvata sinaptičku pukotinu i dovodi do otvaranja voltažno - zavisnih Ca^{2+} kanala. Velike količine Ca^{2+} jona difuzijom ulaze u sinaptičku pukotinu, što omogućava oslobađanje neurotransmitera procesom egzocitoze. Oslobođeni neurotransmiter difunduje kroz sinaptički žleb i vezuje se za receptore na postsinaptičkoj membrani. Pod uticajem neurotransmitera otvaraju se receptorski ligand – zavisni jonski kanali i velika količina jona Na^+ ulazi u unutrašnjost membrane. Ulazna Na^+ struja koja je jača od izlazne K^+ struje dovodi do lokalne depolarizacije membrane i stvara se ekscitatorni postsinaptički potencijal neurona.

Depolarizacija je najintenzivnija na inicijalnom segmentu neurona, jer sadrži veliki broj receptora za jonske kanale Na^+ . Priliv Na^+ jona kroz jonske kanale postsinaptičke membrane izaziva stvaranje lokalnih kružnih struja na mestu nastanka EPSP i talas depolarizacije se širi na susedne regione membrane. Jedna sinapsa ne može da stvori EPSP dovoljne amplitude koji bi generisao akcioni potencijal i doveo do stvaranja lokalnih kružnih struja dovoljnog intenziteta da depolariše membranu inicijalnog segmenta. To znači da pražnjenje neurotransmitera iz samo jedne sinapse nije dovoljno da izazove ekscitatorni postsinaptički potencijal. Međutim, ako je u istom momentu aktivno više sinapsi koje oslobađaju veću količinu neurotransmitera, nastaje *prostorna sumacija*, i amplitude pojedinačnih EPSP se sumiraju. Takođe, za nastanak EPSP je važno da u kratkom vremenskom intervalu istim presinaptičkim vlaknom stigne nov impuls pre nego što je prethodni iščezao. Vrednosti novog i prethodnog EPSP se sumiraju i stvara dovoljna amplituda akcionog potencijala (*vremenska sumacija*).

Inhibitorne sinapse. Početna sekvenca signalne transmisije u ekscitatornoj i inhibitornoj sinapsi je identična, ali je efekat molekula neurotransmitera na ciljnu ćeliju potpuno različit. Molekuli neurotransmitera u inhibitornoj sinapsi otvaraju ligand-zavisne kanale za jone Cl^- i K^+ na

postsinaptičkoj membrani ciljne ćelije. Joni K^+ izlaze iz ćelije, a joni Cl^- ulaze u ćeliju, i struje oba jonska toka povećavaju elektronegativnost membrane unutar ćelije. Ova promena membranskog potencijala se naziva *inhibitorni postsinaptički potencijal* (IPSP) i predstavlja lokalnu hiperpolarizaciju postsinaptičke membrane. Pošto je vrednost mirovnog potencijala membrane neurona manja od ravnotežnog potencijala za jone K^+ , otvaranje kalijumovih kanala izaziva pojavu izlazne K^+ i ulazne Cl^- struje. Inhibitorni postsinaptički potencijal takođe izaziva pojavu lokalnih kružnih struja između mesta gde je došlo do lokalne hiperpolarizacije membrane. Struja se izliva na mestu nastanka IPSP i talas hiperpolarizacije se širi na susedne regione membrane.

Refleks

Refleks predstavlja reagovanje efektora na nadražaje koji su primljeni od strane receptora posredstvom CNS. Prenošenje nadražaja sa receptora na efektore preko određenog centra, naziva se *refleksna reakcija*. Nadražaji iz spoljašnje sredine i unutrašnjih organa dejstvuju na receptore sa kojih se impulsi provode putem CNS do efektora i izazivaju njihovu reakciju. Za odigravanje nekog refleksa potrebno je da postoje određeni morfološki i funkcionalni elementi, koji se jednim imenom nazivaju *refleksni luk*.

Po svojoj građi refleksni luk može biti prostiji (monosinaptički) ili složeniji (polisinaptički). Najprostiji refleksni luk ima samo dva neurona – aferentni i eferentni. Veliki broj refleksnih lukova sadrži manji ili veći broj *posredničkih neurona – interneurona*.

Monosinaptički refleksni luk ima samo jednu sinapsu (centralna sinapsa i postoji samo kod miotatičkog refleksa – refleks istezanja mišića). To su najbrži refleksi organizma, jer imaju samo jednu centralnu sinapsu (malo je sinaptičkog zadržavanja).

Polisinaptički refleksni luk ima mnogo centralnih sinapsi jer se između senzornog i motornog neurona nalaze brojni interneuroni. Reakcije su sporije zbog velikog sinaptičkog zadržavanja.

Refleksni luk ima najmanje 5 komponenti:

- *receptor*, senzibilni organ ili čulne ćelije koje primaju nadražaj
- *aferentno (centripetalno) nervno vlakno*, koje provodi nadražaje (nervne impulse) iz receptora u nervni centar
- *refleksni centar* (centralna sinapsa), koji se nalazi u raznim delovima CNS, u kome nadražaj prelazi sa centripetalnog na centrifugalni neuron
- *eferentno (centrifugalno) nervno vlakno*, koje prenosi razdraženje od refleksnog centra do efektoru u organima na periferiji
- *efektor*, mišić, žlezda ili unutrašnji organ, koji reaguje na primljen nadražaj

Uslov za odvijanje refleksnog procesa je da refleksni luk nije oštećen, jer presecanje ili oštećenje bilo kog njegovog dela, onemogućuje refleksne reakcije. Iako su refleksi u osnovi automatski, na njih utiču impulsi iz različitih delova mozga. Refleksi kontrolišu funkciju glatkih mišića, srčanog mišića, žlezda i održavaju stalnost unutrašnje sredine organizma.

Pupilarni refleks je zaštitni refleks oka koji štiti oko od prevelike količine svetlosti, tj. reguliše količinu svetlosti koja pada na fotoreptore. Nadražaj je svetlost, receptori su čepići i štapići od kojih impulsi idu vlaknima u sastavu n. opticus do subkortikalnog centra za vid koji se nalazi u talamusu (corpus geniculatum laterale). Od njega impulsi idu u kortikalni centar za vid (area striata, tj. fisura calcarina), a zatim u Badžov centar (centrom ciliospinale) iz koga polaze vlakna III – VII kranijalnog nerva. Odatle izlaze vlakna koja putem n. oculomotoriusa stimulišu kontrakcije m.

sphinctera pupillae, pa dolazi do mioze. Mioza je parasimpatikusni efekat, a midriaza je simpatikusni efekat. Atropin blokira muskarinske efekte Ach, pa izaziva midriazu, tj. isključuje pupilarni refleks.

Kornealni refleks je zaštitni refleks oka koji štiti oko od upadanja stranih predmeta. Nadražaj je dodir, tj. pokušaj dodira, receptori su receptori za dodir kornee. Aferentni put ide vlaknima n. ophthalmicusa do centra u produženoj moždini. Eferentni put ide vlaknima n. facialis do efektor, a to je m. orbicularis oculi, koji zatvara oko. Istovremeno se m. levator palpebrae superior opušta i gornji kapak pada. Ovaj refleks ima veliki praktični značaj jer mu se centar nalazi u produženoj moždini gde su i vitalni centri. Gubitak ovog refleksa dovodi do gubitka vitalnih funkcija.

Somatski refleksi kontrolišu skeletnu muskulaturu. *Refleks istezanja* ili *miotatički refleks* reguliše tonus mišića koji održavaju položaj tela u prostoru. Receptori miotatičkog refleksa su mišićna vretena. Krajevi skeletnih mišića se tetivama vezuju za kosti. Tetive su veoma osjetljive i relativno slabe veze u mišićno-skeletnom sistemu i u slučaju jačih mišićnih kontrakcija može doći do njihovog kidanja. *Tetivni refleksi* imaju ulogu u kontroli napetosti mišića. Senzorni organi u ovom refleksnom luku se nazivaju *Goldžijevi tetivni organi* i nalaze se u tetivama, blizu mesta vezivanja sa mišićima.

Nervni centri

Nervni centri su anatomske i funkcionalne delove refleksnog luka koji su neophodni za odigravanje refleksa. Sastoje se od najmanje dve a obično od nekoliko nervnih ćelija. Nastavci nervnih ćelija svojim razgranatim završetcima grade isprepletanu mrežu – nervnu sinapsu, preko koje se odvija prenošenje nervnih impulsa sa jednog neurona na drugi.

Nervni centri imaju niz funkcionalnih osobina:

- *jednosmernost provođenja osobina*; proces razdraženja u nervnim centrima provodi se samo u jednom pravcu – sa aferentnog na eferentni neuron
- *zadržavanje impulsa u nervnim centrima*; impulsi se zadržavaju u nervnim centrima, što rezultira znatno sporijem provođenju impulsa u nervnoj sinapsi u odnosu na periferne nerve
- *ritam i transformacija ritma impulsa u nervnim centrima*; svojstvo centralnih nervnih sinapsi da imaju svoj sopstveni ritam, koji se razlikuje od ritma kojim impulsi pristižu u nervni centar
- *spособnost sumacije nadražaja*; u slučajevima kada nervni centri dobiju od receptora više slabih impulsa koji pojedinačno nisu u stanju da izazovu nadražaj, u nervnom centru dolazi do sumacije (sabiranja) efekata koji će u nervnom centru izazvati razdraženje i reakciju efektor
- *širenje impulsa u nervnim centrima*; proces širenja razdraženja u CNS odvija se određenim redom kojim će efektori reagovati, pri čemu razdraženje najpre zahvata nervne centre koji su u neposrednom dodiru sa razdraženim centrom (proces gutanja, reakcija skeletnih mišića)
- *proces inhibicije u nervnim centrima*; inhibicija se javlja u slučaju istovremenog dejstva dva jaka impulsa na nervni centar, što rezultira prestankom emitovanja impulsa iz nervnog centra i zaustavljanja reakcije efektor. Nervni centri viših delova CNS mogu izazvati inhibiciju nižih nervnih centara
- *zamor nervnih centara*; javlja se u slučaju učestalog ponavljanja jednog refleksa, što dovodi do opadanja ili zaustavljanja refleksne reakcije. Ova pojava je uzrokovana zamaranjem nervnih centara, a nastaje usled nagomilavanja proizvoda prometa materija
- *intenzivan metabolizam u nervnim centrima*; u toku aktivnosti, CNS troši veliku količinu kiseonika, a glavni izvor energije je razlaganje ugljenih hidrata direktnom oksidacijom glukoze

Receptori

Centralni nervni sistem prima informacije preko senzornog (aferentnog) dela nervnog sistema putem receptora. Somatski i autonomni nervni sistem sadrži čitav niz receptora na površini tela i u unutrašnjim organima (krvni sudovi, tetive, mišići i dr.) i vezuje ih sa efektornim organima koji se nalaze na periferiji. Nadražaji koji dejstvuju na receptore prenose se preko različitih nervnih centara koji se nalaze u pojedinim delovima CNS, na efektore, i izazivaju njihovu reakciju.

Receptori su specijalizovani završeci aferentnih nervnih vlakana, čija uloga je da različite tipove nadražaja pretvaraju u električni signal (nervni impuls), prenesu ih do CNS, a zatim se preko eferentnih neurona predaju efektorima. Za različite nadražaje postoje i različite vrste receptora, koji nadražaje transformišu poput „transdjusera“ u električni signal. Svaki receptor je specijalizovan da prima određeni oblik energije (npr. fotoreceptori registruju svetlost) međutim, oni mogu da registruju i drugi oblik energije ali je potreban jači nadražaj. Zato se za receptore kaže da su transdjuseri jer primljenu energiju pretvaraju u električni signal.

Prema vrstama nadražaja koje registruju, razlikuju se sledeći receptori:

- *mehanoreceptori*, registruju različite vrste mehaničkih nadražaja
- *termoreceptori*, registruju temperaturne promene unutrašnje i spoljašnje sredine; jedni reaguju na toplo a drugi na hladno
- *hemoreceptori*, registruju senzitivne promene u nosnoj sluzokoži (čulo mirisa), gustativni receptori na sluzokoži jezika (čulo ukusa)
- *osmoreceptori*, registruju promene osmotske koncentracije u krvi, nalaze se u hipotalamusu i nekim krvnim sudovima
- *fotoreceptori*, registruju svetlosne zrake na mrežnjači oka
- *fonoreceptori*, registruju zvučne talase određene frekvencije, nalaze se u unutrašnjem uhu
- *nocioreceptori*, (receptori za bol) registruju oštećenja tkiva, rasprostranjeni su u koži

Podela receptora prema lokalizaciji u organizmu:

- *eksteroreceptori*, nalaze se na površini tela; u ovu grupu se ubrajaju mehanoreceptori, termoreceptori i nociceptori kože
- *interoreceptori*, nalaze se u unutrašnjosti organizma; tu spadaju glomusi, stretching receptori, receptori u zidu bešike i pluća i osmoreceptori
- *proprioceptori*, receptori dubokog senzibiliteta. To su receptori posturalnih refleksa, tj. refleksa koji učestvuju u održavanju ravnoteže tela. Tu spadaju: mišićna vretena – registruju istegnutost, Goldžijevi tetivni organi – registruju istezanje tetiva i receptori zglobnih kapsula – registruju ugao pod kojim su kosti uzglobljene

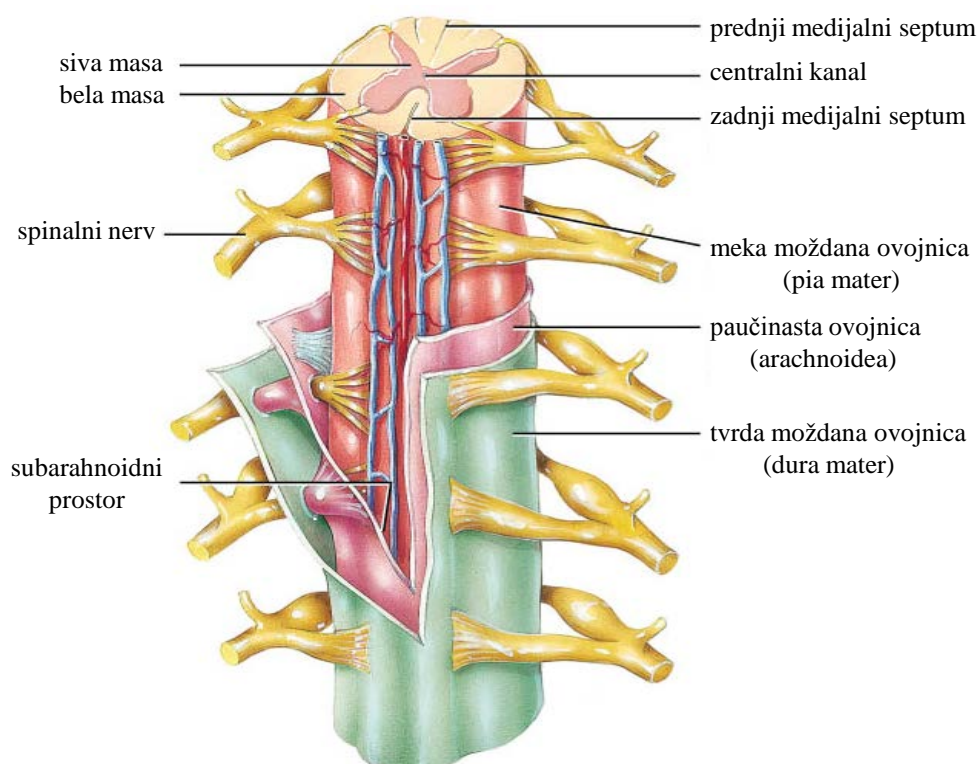
Adaptacija receptora je privikavanje receptora na nadražaj. Neki receptori su lako adaptibilni (receptori za miris i dodir); neki se teže adaptiraju (ukus), a neki se ne mogu adaptirati (proprioceptori – koji informišu o položaju tela i nociceptori).

Struktura centralnog nervnog sistema

Kičmena moždina (medulla spinalis)

Kičmena moždina je deo centralnog nervnog sistema koji je smešten u kičmenom kanalu od prvog vratnog pršljena do sredine krsne kosti. Ima oblik cilindra koji je dorzoventralno spljošten, i deli se na vratni, leđni, slabinski i krsni deo.

Kičmena moždina je građena kao i ostali delovi CNS, od *bele* i *sive mase* (supstance). Bela masa (supstantia alba) nalazi se spolja, a siva (supstantia grisea) unutra i na poprečnom preseku ima izgled leptira. U centru kičmene moždine nalazi se centralni kanal (canalis centralis), koji kranijalno prelazi u četvrtu moždanu komoru. Obavijena je sa tri moždane ovojnice: *tvrda* (dura mater), *paučinasta* (arachnoidea) i *meka* (pia mater), između kojih je cerebrospinalna tečnost (liquor cerebrospinalis).



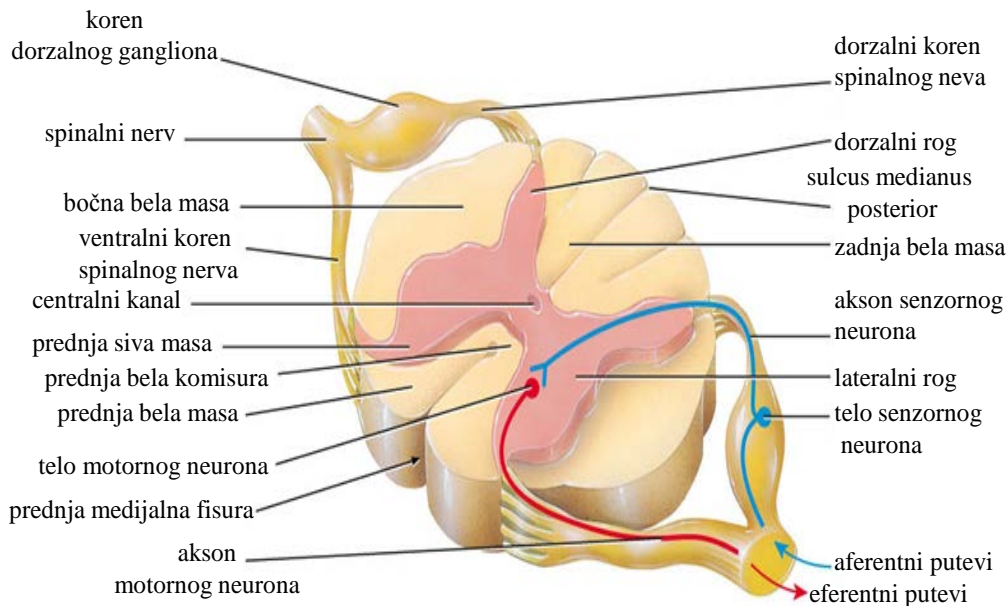
Slika 10.10 Kičmena moždina i spinalni nervi.

Bela masa kičmene moždine sastoji se od mijelinskih aksona koji predstavljaju puteve i vezuju periferne delove tela sa centralnim nervnim sistemom. Belu masu čine *ushodna* (*aferentna*) nervna vlakna koja povezuju receptore sa perifernih nerava do CNS, i *nishodna* (*eferentna*) nervna vlakna kojima se prenose impulsi iz motornih oblasti kore velikog mozga u neurone ventralnih rogova kičmene moždine, a odatle u efektorne organe. Kičmena moždina je sprovodnik nadražaja u pravcu mozga kao i impulsa koji se šalju od mozga.

Siva masa je smeštena centralno. Na poprečnom preseku ima oblik slova H, i obrazuje jedan par leđnih i jedan par trbušnih rogova. Sa leđnih rogova polaze senzitivna, a sa trbušnih motorna nervna

vlakna koja se na izlasku iz kičmene moždine sjedinjuju u zajednički nerv. U svojoj masi se nalaze tela neurona, amijelinska vlakna, neuroglije i krvni sudovi.

Siva masa kičmene moždine predstavlja sedište nervnih centara, dok bela moždana masa obavlja provodnu funkciju preko aferentnih i eferentnih nervnih vlakana i moždanih nerava. Prema tome, kičmena moždina ima dve funkcije: (a) njena siva masa predstavlja sedište refleksnih i vegetativnih nervnih centara; (b) preko neurona i interneurona spaja više delove CNS – produženu moždinu i mozak, sa perifernim nervima.



Slika 10.11 Poprečni presek kičmene moždine sa aferentnim (ushodnim) i eferentnim (nishodnim) putevima.

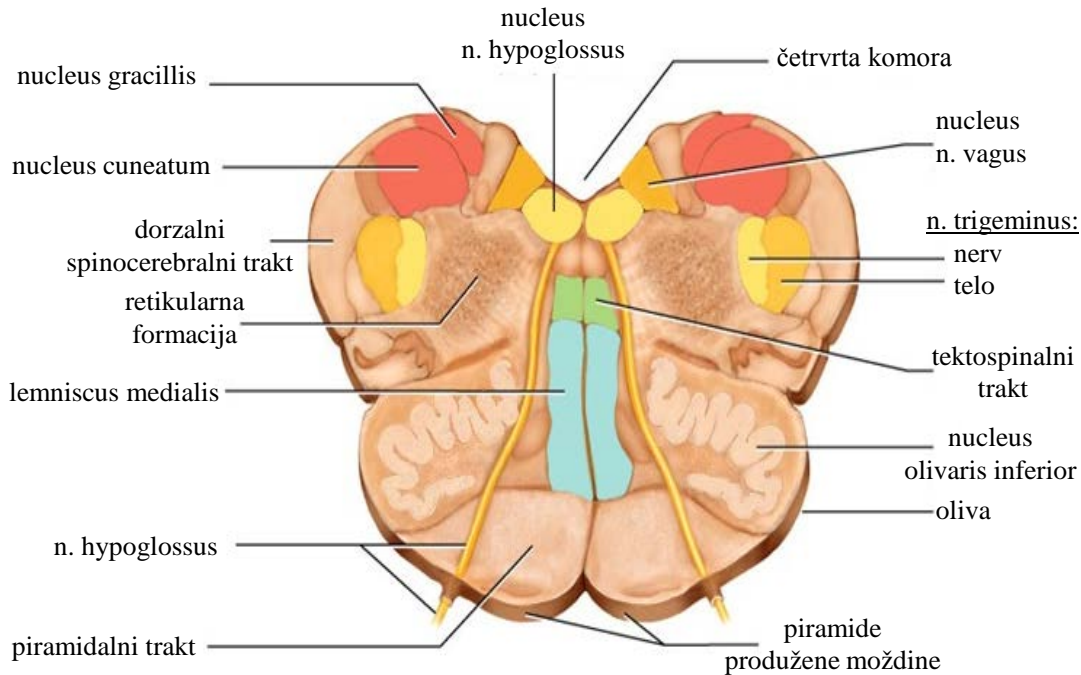
Produžena moždina (medulla oblongata)

Produžena moždina je deo moždanog stabla na koji se nastavlja kičmena moždina, ali se u njoj gubi pravilan raspored sive i bele mase. Slučno kičmenoj moždini, i produžena moždina ima provodnu ulogu i sedište je velikog broja nervnih centara. Ima izvanredno važnu fiziološku ulogu, jer kroz nju prolazi niz aferentnih puteva koji povezuju periferne nerve i centre kičmene moždine sa višim delovima CNS, kao i eferentnih puteva koji prenose impulse od kore velikog mozga i drugih viših delova CNS do kičmene moždine i perifernih efekatora.

Pored provodne funkcije u produženoj moždini nalaze se i veoma važni nervni centri:

- *automatski centri* – za disanje, rad srca, znojenje, grčeve, fonaciju (glas), vazomotorni centri regulišu tonus krvnih sudova
- *digestivni centri* – za salivaciju, žvakanje, gutanje, eruktaciju, sisanje i lučenje želudačnog soka
- *zaštitni refleksni centri* – za lučenje suza, kihanje, kašljanje, povraćanje i centar kornealnog refleksa (refleks rožnjače)

Centri produžene moždine iako autonomni, stoje pod kontrolom viših centara smeštenih u hipotalamusu i kori velikog mozga.

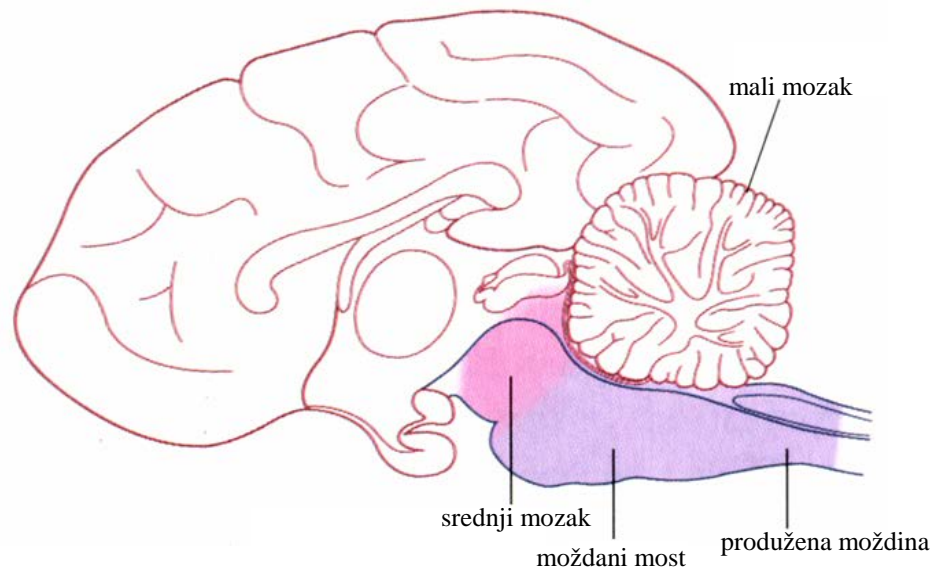


Slika 10.12 Prikaz produžene moždine sa nervnim centrima aferentnih i eferentnih nervnih vlakana.

Srednji mozak (mesencephalon)

Srednji mozak čine moždane strukture koje se prostiru od moždanog mosta (pons) do međumozga (diencephalon). Predstavlja deo centralnog nervnog sistema povezanog sa čulima vida, sluha, motorne kontrole, spavanja i regulacije temperature. Sastoji se od četvorne ploče, moždanih kraka i kanala srednjeg mozga. U srednjem mozgu nalazi se nekoliko jedara: crveno jedro (nucleus ruber), substantia nigra, nucleus nervi vestibularis, corpora quadrigemina.

Crveoi jedro je važan motorni centar; od njega polaze eferentna (motorna) vlakna koja prolaze kroz produženu i kičmenu moždinu i završavaju se u blizini motornih neurona ventralnih rogova kičmene moždine. Pored crvenog jedra u *tegmentumu* (somatsko-motorička oblast srednjeg mozga) nalazi se *substantia nigra*, nukleusna masa čije ćelije sadrže pigment melanin. Oba ova centra učestvuju u regulisanju pokreta glave putem akustičnih (zvučnih) i optičkih (svetlosnih) nadražaja i mišićnog tonusa pri promeni položaja tela.



Slika 10.13 Moždano stablo. Sagitalni presek mozga psa.

Mali mozak (cerebellum)

Mali mozak se nalazi iza velikog mozga, a iznad mosta i produžene moždine i od njih je odvojen četvrtom moždanom komorom. Na malom mozgu se razlikuje centralni deo (vermis) i bočno, dve parne prostrane hemisfere. Centralni deo je podeljen na dva dela (lobusa), prednji lobus koji reguliše refleksnu i voljnu motornu aktivnost i zadnji lobus koji kontroliše voljne pokrete.

Mali mozak kontroliše regulatorne mehanizme koji su odgovorni za pravilnu motornu aktivnost životinje, pa su prema tome, njegove glavne funkcije:

- *koordinacija pokreta*, putem impulsa koji dolaze iz kičmene moždine, crvenog jedra i kore velikog mozga
- *regulisanje tonusa skeletne muskulature*, pravilnim rasporedom tonusa određenih mišićnih grupa
- *održavanje položaja i ravnoteže tela*, preko vestibularnog aparata (senzorni organ za održavanje ravnoteže)

U svim ovim funkcijama mali mozak deluje u koordinaciji sa čulom ravnoteže, produženom moždinom i nekim delovima centralnog nervnog sistema.

Međumozak (diencephalon)

Međumozak se nalazi između leve i desne hemisfere prednjeg mozga i pokriven je sa svih strana osim donje, koja leži slobodno u udubljenju baze lobanje. Najvažniji delovi međumozga su talamus i hipotalamus.

Talamus je građen od dve strukture sive mase prednjeg dela moždanog stabla. Talamus je sistem jedara raspoređenih oko treće moždane komore i čine ga grupe jedara koje imaju različite funkcije. Na osnovu položaja, jedra talamusa grupisana su u tri oblasti: *epitalamus*, *dorzalni talamus* (thalamus dorzalis), i *ventralni talamus* (thalamus ventralis).

Talamus ima važnu ulogu u regulaciji mišićnog tonusa i kontroli složenih mišićnih pokreta, održavanju položaja tela i kretanja. U tesnoj vezi je sa korom velikog mozga i komunicira u oba pravca. U jedrima talamusa završavaju se svi aferentni nervni putevi koji dospevaju iz nižih delova CNS, a iz talamusa polaze drugi aferentni putevi do kore velikog mozga.

Uloga talamusa je da u jedrima „obradi“ informacije koje dolaze u koru velikog mozga. Talamus funkcioniše kao relejni centar za senzorne informacije auditivnih i vizuelnih puteva. Svaki impuls sa receptora provodi se ushodnim nervnim putevima kičmene moždine u talamus, gde se informacije integrišu i moduliraju (pojačava bitne informacije) a potom odlaze u tačno određene zone kore velikog mozga.

Hipotalamus je smešten na bazi mozga, ispod talamusa, na dnu treće moždane komore i iznad hipofizne peteljke preko koje ostvaruje vezu sa hipofizom. U hipotalamusu je smešteno više vitalnih centara koji upravljaju svim vegetativnim i većinom endokrinih procesa u organizmu, pa je tako najznačajniji organ u homeostatskoj kontroli unutrašnje sredine.

U sivoj moždanoj masi hipotalamusa nalaze se najviši centri autonomnog nervnog sistema, naročito simpatikusa, koji regulišu rad srca i krvnog pritiska, promet vode, ugljenih hidrata i masti; regulišu intenzitet oksidacionih procesa, toplotu, termoregulaciju i san. Putem anatomske i fiziološke povezanosti hipotalamusa i hipofize, ostvaruje se jedna od najvažnijih veza između nervnog i endokrinog sistema.

Kao što je već pomenuto, domaće životinje na dva načina regulišu životne procese, nervnim i humoralnim sistemom. Hipotalamus je najznačajniji organ u homeostatskoj kontroli unutrašnje sredine koji upravlja svim vegetativnim i većinom endokrinih procesa u organizmu. Tesno je povezan sa limbim sistemom, retikularnom formacijom i preko talamusa sa cerebralnim korteksom. Hipotalamus reguliše hormonske, somatske i nervne procese.

Centralni nervni sistem preko senzornih organa prima neprekidno informacije o promenama u unutrašnjoj i spoljašnjoj sredini organizma i pokreće efektorske mehanizme da prilagodi organizam tim promenama. Pored somatskih i autonomnih mehanizama u efektorske mehanizme ubrajamo i endokrini sistem. Hipotalamus kontroliše lučenje hormona hipofize, i to neurohipofizu – nervnim putem, a adenohipofizu – hipotalamusnim hormonima koje luči u hipotalamo-hipofizni portalni sistem.

Hipotalamus čini manje od 1% ukupne zapremine mozga ali sadrži veliki broj nervnih centara koji regulišu vitalne funkcije organizma:

- *regulacija telesne temperature*
- *regulacija gastrointestinalnog trakta i uzimanja hrane*
- *regulacija količine vode u organizmu*
- *regulacija srčanog rada i krvnog pritiska*
- *kontroliše endokrine funkcije*

- kontroliše ponašanje životinje (emocionalno ponašanje)
- kontroliše budnost i spavanje

Višestruke neuroendokrine funkcije hipotalamusa omogućavaju organizmu da reaguje na promenljive uslove spoljašnje sredine. Telesne funkcije većine živih bića pokazuju ritmične fluktuacije u trajanju od oko 24 časa i nazivaju se cirkadijalni ritmovi. Cirkadijalni ritmovi su sinhronizovani uglavnom sa ciklusom svetlosti u spoljašnjoj sredini, dan – noć (ciklus budnost-spavanje, ciklus telesne temperature) a upravljaju i lučenjem hormona (ACTH, hormon rasta, melatonin). Iz hipotalamusa, nervni i endokrini putevi upravljaju cirkadijalnim ritmovima telesnih funkcija.

Regulacija telesne temperature se odvija preko dva termoregulatorna centra hipotalamusa: centar za odavanje toplote i centar za stvaranje i čuvanje toplote. Termoreceptori su smešteni u koži dubokim tkivima, kičmenoj moždini i drugim moždanim regionima uključujući hipotalamus. Termoreceptori “čitaju” temperaturu tela i šalju informacije u hipotalamus koji upoređuje temperaturu tela sa spoljašnjom temperaturom. Hladnoća pokreće refleksne odgovore preko zadnjeg hipotalamusa (centar za hladno) a toplota preko prednjeg hipotalamusa (centar za toplo).

Hipotalamus integriše grupu refleksnih odgovora koji održavaju telesnu temperaturu unutar vrlo uskih granica uprkos širokih fluktuacija temperature u spoljašnjoj sredini, u odgovoru na informacije iz senzornih receptora (prvenstveno receptora za hladno) u koži, dubokim tkivima, kičmenoj moždini, mozgu i samom hipotalamusu.

Regulacija uzimanja hrane se odvija preko centra za glad koji se nalazi u lateralnom delu, i centra za sitost koji ja smešten u medijalnim delovima hipotalamusa.

Regulacija uzimanja i izlučivanja vode stoji pod uticajem hipotalamusnog centra koji kontroliše unošenje vode izazivanjem osećaja žeđi (centar za žeđ), i drugog centra, koji kontroliše izlučivanje vode urinom.

Kontrola ponašanja životinje je pod uticajem hipotalamusa i limbusnog sistema. Tu se nalaze centri osetnih senzacija životinja kao što je nagon za napad ili bežanje, bes, nagrada i kazna.

Budnost i spavanje se ritmički neprekidno smenjuju u cirkadijalnom ritmu dan – noć. Budno stanje održava retikuloaktivacijski sistem moždanog stable, talamus i medijalna bazalna jedra telencefalona. Spavanje se može definisati kao „normalno ciklično neurofiziološko i psihičko stanje smanjene ili karakteristično izmenjene aktivnosti neurona u centralnom nervnom sistemu, koje se regularno smenjuje u toku svakog 24 - časovnog perioda sa budnim stanjem ili stanjem povišene aktivnosti. Nervni centri za spavanje nisu jasno anatomske definisani, već se sastoje od nekoliko grupa neurona. Neuroni uključeni u započinjanje i održavanje spavanja nalaze se u retikularnoj formaciji produžene moždine, talamusu i hipotalamusu.

Veliki mozak (cerebrum)

Veliki mozak predstavlja fiziološki najsloženiji deo nervnog sistema. Dok ostali delovi centralnog nervnog sistema imaju ulogu u održavanju i koordinaciji važnih životnih funkcija ali bez uticaja svesti, dotle je veliki mozak centar viših nervnih funkcija. U njemu se odvijaju funkcije raspoznavanja, sposobnost razlikovanja, voljni postupci, svest, pamćenje i dr.

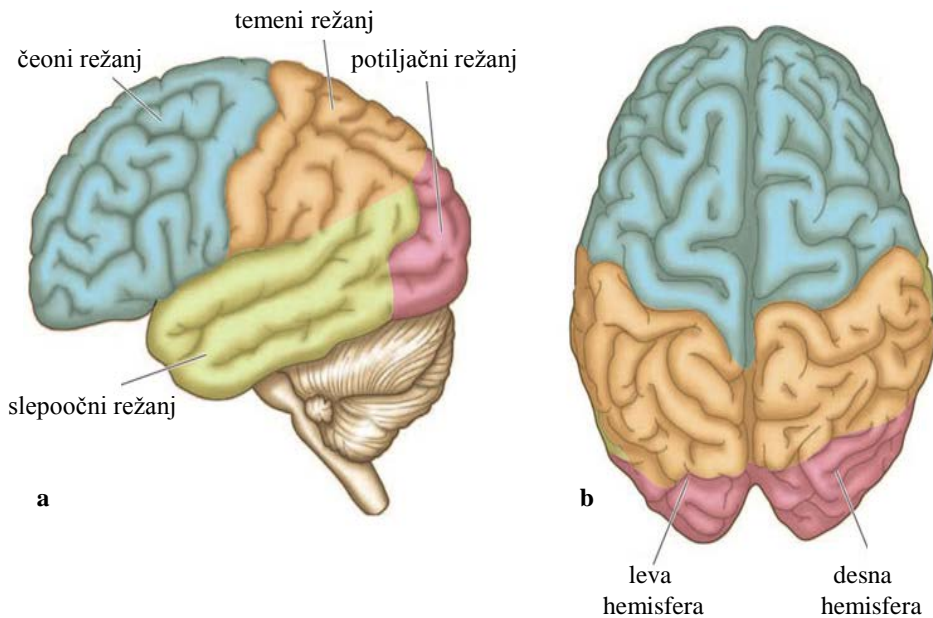
U velikom mozgu završavaju se svi aferentni nervni putevi. Kora velikog mozga, posredstvom nižih delova CNS prima informacije (utiske) o stanju organizma, odnosno o spoljašnjim i unutrašnjim nadražajima koji deluju na organizam.

S druge strane, iz velikog mozga polaze svi eferentni putevi, čime utiče na efektore i obezbeđuje reakciju organizma ili njegovih pojedinih delova na određene nadražaje. U fiziološkim procesima primanja nadražaja iz spoljašnje sredine, kora velikog mozga funkcionalno je povezana sa čulnim organima.

Veliki mozak se sastoji iz dve hemisfere, leve i desne, između kojih se nalazi longitudinalna brazda. Na svakoj hemisferi razlikuje se gornja konveksna strana, medijalna strana i donja strana, koje su odvojene dobro izraženim rubovima.

Površinu kore velikog mozga čine funkcionalni regioni podeljeni na nekoliko režnjeva (lobusa) koji su međusobno odvojeni odgovarajućim brazdama:

- *čeonni režanj* (lobus frontalis)
- *temeni režanj* (lobus parietalis)
- *slepoočni režanj* (lobus temporalis)
- *potiljačni režanj* (lobus occipitalis)
- *skriveni režanj* tzv. ostrvo (lobus insularis, insula)



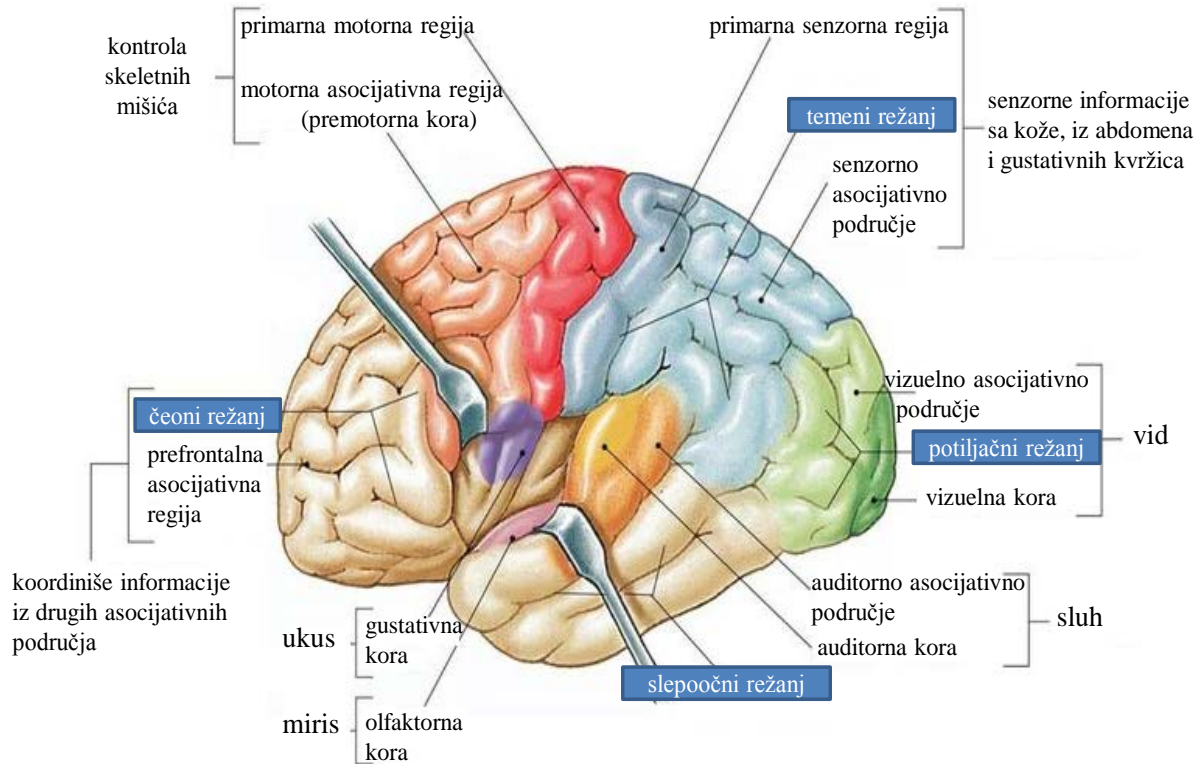
Slika 10.14 Funkcionalni regioni (režnjevi) velikog mozga (a), hemisfere velikog mozga (b).

Veliki mozak je građen od sive i bele mase. Bela masa je u unutrašnjosti, a siva masa obrazuje koru velikog mozga. Kору velikog mozga čini tanki sloj nervnih ćelija ispod kojih se nalaze snopovi nervnih vlakana. Funkcionalno, kora velikog mozga se može podeliti na *senzorno*, *motorno* i *limbusno* područje. Svako područje kore velikog mozga sastoji se od *primarne*, *sekundarne* i *asocijativne regije*.

Primarna regija je oblast odgovorna za senzibilitet i motorne funkcije. Prema tome, razlikujemo *primarne senzorne regije* u kojima se projektuju specifične senzacije – vizuelne, auditivne i telesne; i *primarne motorne regije* koje kontrolišu osnovne motorne funkcije.

Sekundarne regije nalaze se oko svake primarne, a odgovorne su za složeniju analizu osetnih informacija ili složeniju motornu aktivnost. U ove zone određene informacije stižu preko primarnih zona (regija) tj. indirektnim putem.

Asocijativne regije ne mogu se strogo odvojiti od sekundarnih, jer svaka sekundarna zona povezuje i vrši prostiju integraciju ili senzitivnih (senzornih) informacija ili motornog pokreta. U asocijativnim regijama odvija se završna, vrlo složena obrada raznih vrsta informacija i njihova integracija. Ovo područje omogućava obavljanje najsloženijih moždanih funkcija, kao što su pisanje, čitanje, prepoznavanje objekata i lica, vizuelno-prostornu orijentaciju.



Slika 10.15 Primarne, sekundarne i asocijativne regije velikog mozga.

Senzorna funkcija kore velikog mozga

Senzitivna površina tela zastupljena je u kori velikog mozga u vidu *senzornih polja*. Svaki receptor somatskog senzibiliteta sa površine tela (čulo vida, sluha, ukusa) ima svoju *projekciju* u senzornim poljima kore velikog mozga. Na taj način, senzorna struktura tela predstavljena je topografski u pojedinim regionima (zonama) korteksa.

Do senzornih zona kore velikog mozga stižu informacije posredstvom talamusa. Impulsi se sa receptora provode ushodnim nervnim putevima kičmene moždine u talamus, a od njega u tačno određene zone kore velikog mozga. Na taj način svaki receptor sa površine tela se projektuje prvo u

talamusu, a zatim u korteksu. Informacije dolaze do primarnih senzitivnih zona, a odatle do sekundarnih i asocijativnih zona. Svi delovi čula zastupljeni su u senzornim zonama kore, na njima postoji mapa čula.

Čulima veće osetljivosti pripada veća površina senzorne zone. Drugim rečima, kod domaćih životinja projekciona polja pojedinih delova tela su dominantna u senzornim zonama kore velikog mozga. Kod konja dominantni senzorni signali stižu u korteks iz nozdrva i usana. Ovce imaju izraženu inervaciju gornje i donje usne. Preživari imaju izraženu inervaciju usana i čula mirisa. Kod svinja, glavnu senzornu ulogu ima njuška koja dominira u najvećem delu senzorne zone.

Prema složenosti funkcija, u pojedinim regijama kore velikog mozga razlikujemo:

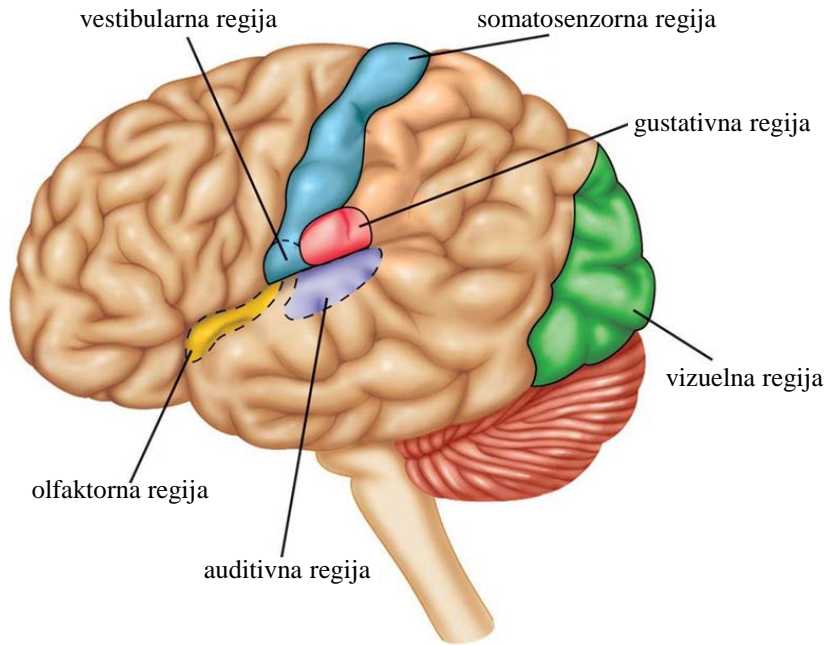
- *primarna somatosenzorna polja*, koja predstavljaju centar za prijem i identifikaciju opštih senzacija (naročito dodira), koje dolaze iz kože, mišića, zgobova i tetiva suprotne strane tela
- *sekundarna somatosenzorna polja*, čija funkcija je u sintezi somatosenzitivnih informacija sa vizuelnim i slušnim informacijama; može se smatrati i asocijativnom somatosenzitivnom zonom

Senzorne oblasti čula

Prenose utiske posebnog, čulnog senzibiliteta, iz čulnih organa do kore velikog mozga, koji primljene utiske analizira i na njih adekvatno odgovara.

Senzorne oblasti čula su:

- *oblast vida* predstavlja optički centar za analizu elementarnih optičkih informacija iz retine oka (primarno vidno polje), i finu vizuelnu analizu posmatranog objekta (sekundarno vidno polje)
- *oblast sluha* predstavlja akustički centar za opažanje elementarnih zvukova i šumova (primarno slušno polje) i diferencijaciju složenih slušnih informacija (sekundarno slušno polje)
- *oblast čula mirisa* predstavlja olfaktorni centar za registrovanje samo određenog broja mirisa (primarno olfaktivno polje) i u kombinaciji konačnog osećaja za miris (sekundarno olfaktivno polje)
- *oblast čula ukusa* predstavlja gustativni centar za četiri primarna osećaja ukusa: kiselo, slano, slatko, gorko, i kao stotine kombinacija različitih ukusa; osećaj ukusa takođe može biti prijatan, neprijatan i indiferentan.



Slika 10.16 *Senzorne oblasti čula velikog mozga.*

Motorni nervni sistem

Svaki deo periferije tela ima svoju strogo određenu oblast u kori velikog mozga u kojoj se završavaju, odnosno od koje počinju senzitivni i motorni putevi, tako da te oblasti predstavljaju projekciju pojedinih delova tela u korteksu. Motorne projekcione oblasti skoncentrisane su na srazmerno mali i jasno ograničeni deo korteksa, naročito u primata i čoveka, kod kojih obuhvataju prednju centralnu vijugu i paracentralnu vijugu. U toj oblasti, svi mišići i mišićne grupe glave, trupa, prednjih i zadnjih udova imaju svoju projekciju, odnosno grupe nervnih ćelija iz kojih polaze impulsi što izazivaju kontrakciju određenih mišića.

Senzitivni nervni sistem snabdeva centralni nervni sistem informacijama o aktivnosti trupa i udova, a motorni sistem daje signale određenim mišićima za pokretanje. Motorne aktivnosti počinju od receptora koji aferentnim nervnim vlaknima dolaze u kičmenu moždinu. Motorni neuroni kičmene moždine ushodnim putevima prenose informacije na motorne centre moždanog stabla, a zatim preko talamusa u motorne zone i konačno, u motorne zone kore velikog mozga. Nishodnim putevima motorni korteks projektuje informacije nazad u kičmenu moždinu i šalje signale u određene mišiće tela i udova.

Motorna funkcija kore velikog mozga

Zona kore velikog mozga koja dovodi do pokretanja udova, trupa, mišića lica, regulaciju kretanja i kontrole položaja životinje, naziva se *motorna kora*. U kontrolu motorike uključena je motorna kora, ali i druga područja CNS-a (asocijativna i senzorna). Iz kore polaze putevi koji mogu završiti direktno na motoneuronima kičmene moždine ili se prekidati u subkortikalnim strukturama. Kora je potrebna za pokretanje voljne motorne aktivnosti. Za neke vrste pokreta moždana kora ima gotovo direktne puteve do motoneurona prednjih rogova kičmene moždine naročito pri preciznim pokretima prstiju i šake.

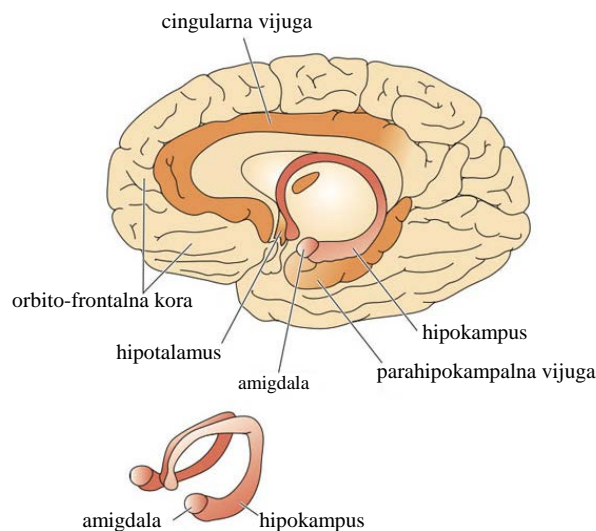
Motorna kora se deli na *primarnu* i *sekundarnu* motornu kora. Primarna motorna kora je zona odgovorna za izvođenje elementarnih kao i preciznih pokreta. Sekundarna motorna kora kontroliše grupe mišića koji učestvuju u izvođenju nekog voljnog pokreta. Sekundarna motorna kora obuhvata *premotorno* i *suplementarno područje*. Premotorno područje se nalazi neposredno ispred primarne motorne kore. Topografska organizacija premotorne kore je ista kao i kod primarne motorne kore. Da bi se izvršio određeni pokret signali iz premotornog područja idu direktno u primarnu motornu kora. Suplementarno motorno područje se nalazi neposredno iznad i ispred premotornog područja. Deluje zajedno sa premotornim područjem kako bi omogućilo pokrete za stav tela i pokrete fiksacije pojedinih delova tela. Motorne signali iz primarne motorne kore, premotornog i suplementarnog motornog područja prenose se u kičmenu moždinu preko kortikospinalnih puteva ili nakon obrade u bazalnim ganglijama, malom mozgu i moždanom stablu.

Limbusni sistem

Limbusni sistem je deo CNS odgovoran za složene mentalne funkcije (memorija, učenje), afektivne i emotivne reakcije, ponašanje, seksualne, endokrine i vegetativne funkcije, pa se naziva i visceralni mozak.

Ovaj sistem predstavlja niz struktura koje su uključene u nadzor nad emocijama, ponašanjem, nagonima i pamćenjem. U centru tih struktura je hipotalamus koga okružuje niz subkortikalnih struktura, a oko njih je limbusna kora u vidu prstena. Pojedini delovi limbusnog sistema posebno su važni za afektivnu prirodu osetnih senzacija. Centri za kaznu su smešteni duž medijalnog telencefalnog snopa i njihovim nadraživanjem se izaziva bes. Centri za nagradu su smešteni u sivom području mezencefalona i nadražaji koji pobuđuju ove centre uzrokuju mirnoću. Pojedini delovi limbusnog sistema imaju specifične funkcije – amigdalna jedra šalju u limbusni sistem informacije o čovekovom trenutnom stanju a hipokampus pomaže učvršćivanju trenutnog u dugotrajno pamćenje, i predstavlja centar pamćenja.

Pored toga, limbusni sistem ima ulogu biološkog časovnika, regulišući oscilacije pojedinih funkcija organizma u odnosu na promene u spoljašnjoj sredini (dan – noć, godišnje doba, promene krvnog pritiska, telesne temperature).

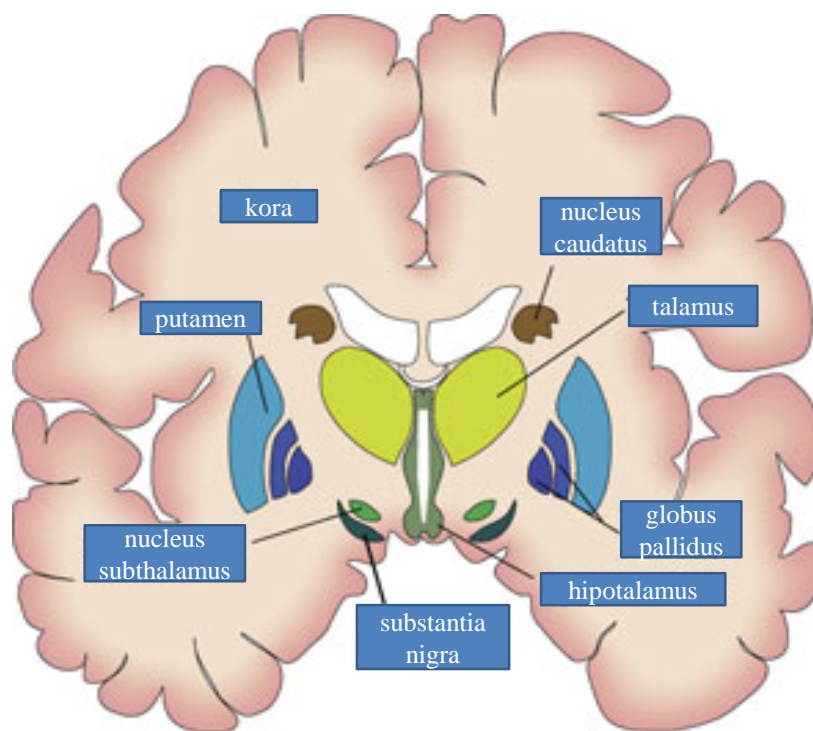


Slika 10.17 Limbusni sistem obuhvata medijalnu hemisferu moždane kore. Aferentnim i eferentnim nervnim putevima kora je funkcionalno povezana sa strukturama limbusnog sistema – amigdalom i hipokampusom. Limbusni sistem je tesno povezan sa hipotalamusom koji predstavlja njegov efektorni organ.

Bazalne ganglije

Bazalnim ganglijama se nazivaju grupe neurona smeštenih u centralnim regijama obe moždane hemisfere. U kontroli motorike kao ni cerebellum ne deluju samostalno i ne šalju direktne eferentne signale na motoneurone kičmene moždine, niti iz nje primaju senzorne informacije.

Kontroli motorike doprinose indirektno kroz senzorno-motornu koru. Učestvuju zajedno sa korom u planiranju i programiranju voljnih pokreta. Bazalne ganglije pomažu kori velikog mozga da realizuje naučene pokrete. Funkcionalno su povezane sa motornom korom i talamusom kao glavnim senzornim jedrom. Učestvuju u kognitivnom i afektivnom ponašanju, pri čemu se ostvaruju reakcije instiktivnog ponašanja i emocija, tj. afektivna stanja životinje. Posebna im je uloga u započinjanju pokreta, kontroli položaja tela koja omogućuje izvršenje pokreta i modifikovanje pokreta (usporavanje, ubrzavanje, pojačavanje ili smanjivanje intenziteta).



Slika 10.18 Bazalne ganglije su formacija neurona u dubljim slojevima bele mase kore velikog mozga. Predstavljaju moždane strukture subkortikalnih jedra nazvanih nucleus caudatus, putamen i globus pallidus. Funkcionalno su povezani sa motornom korom velikog mozga, moždanim stablom, malim mozgom i talamusom.

Autonomni nervni sistem

Autonomni (vegetativni) nervni sistem (ANS) je deo nervnog sistema koji kontroliše unutrašnje, visceralne funkcije organizma. Inerviše glatku i srčanu muskulaturu, egzokrine žlezde i time reguliše visceralne telesne funkcije kardiovaskularnog, respiratornog, digestivnog i urogenitalnog sistema. Drugim rečima, preko njega se obezbeđuje regulacija krvnog pritiska, srčanog ritma, motilitet creva, lučenje crevnih sokova, pražnjenje mokraćne bešike, znojenje, i mnoge druge aktivnosti koje ANS kontroliše gotovo sasvim, a druge samo delimično. Takođe, ANS učestvuje u regulaciji visceralnih funkcija, koje su od životne važnosti (uzimanje hrane i vode, reprodukcija, termoregulacija).

Osnovna uloga i najvažniji zadatak ANS ispoljava se u održavanju stalnog sastava unutrašnje sredine (homeostaze). Svi unutrašnji organi, svojim radom uključeni su u održavanju homeostaze, čime se u funkcionisanju organizma ostvaruje stanje dinamičke ravnoteže. Kontrolu aktivnosti organa i koordinaciju tih aktivnosti vrši autonomni nervni sistem. Bez obzira što radi bez uticaja volje, autonomni nervni sistem je pod kontrolom centralnog nervnog sistema, naročito hipotalamusa i limbusnog dela kore velikog mozga, koji utiču na stanje i tonus ANS.

Autonomni nervni sistem aktiviraju centri koji se nalaze u kičmenoj moždini, moždanom stablu i hipotalamusu i sastoji se od:

- *vegetativnih nervnih centara*, koji se nalaze u hipotalamusu i kori velikog mozga
- *ganglija* koje su građene od ganglijskih ćelija i nalaze se između vegetativnih nervnih centara i efektora. Ganglije uz kičmeni stub nazivaju se vertebralne, smeštene u blizini efektora – paravertebralne, a smeštene u zidu efektornih organa – intramuralne
- *vegetativnih nervnih vlakana*, koja se dele prema pravcu provođenja impulsa na aferentna, jer provode impulse od unutrašnjih organa do CNS, i eferentna, koja provode impulse od CNS do unutrašnjih organa. Eferentna nervna vlakna između nervnih centara i ganglija nazivaju se preganglijska, a između ganglijskih sinapsi i efektor postganglijska

Oba nervna sistema (somatski i autonomni) imaju aferentne i eferentne neurone. Glavna razlika između njih je u eferentnim putevima neurona. Aferentnim neuronima, odnosno njihovim aksonima, nervni impulsi se prenose u CNS, a eferentnim obrnuto, od CNS prema periferiji. Dok su putevi aferentnih neurona isti u oba nervna sistema, eferentni putevi se razlikuju strukturno i funkcionalno.

Kod autonomnog nervnog sistema, između centralnog nervnog sistema i organa koje inervišu nalaze se dva neurona, što znači da eferentna vlakna prenose nadražaj preko niza od dva neurona. Vegetativna eferentna nervna vlakna ne teku celom svojom dužinom bez prekida, već se prekidaju u *ganglijama*.

Na osnovu funkcija koje vrše, ganglije predstavljaju periferne centre vegetativnog sistema. Nervna vlakna do ulaska, odnosno prekida u gangliji nazivaju se preganglijska, a iz ganglija izlaze postganglijska nervna vlakna. Prvi neuron je *preganglijski*, njegov akson se pruža do autonomne ganglije smeštene izvan CNS. Od autonomne ganglije pruža se drugi neuron i naziva se *postganglijski*. Preganglijski neuron preko autonomne ganglije stupa u sinaptičku vezu sa postganglijskim neuronom čiji akson se pruža do efektornog organa. Sinaptička transmisija odvija se posredstvom različitih neurotransmitera.

Autonomni nervni sistem funkcioniše pomoću *visceralnih refleksa*. Senzorni impulsi sa periferije tela odlaze u centre – kičmenu moždinu, moždano stablo i hipotalamus, a iz centara se šalju refleksni odgovori (eferentni signali) nazad u visceralne organe, čime se reguliše njihova aktivnost.. Zahvaljujući ovom sistemu organizam je stanju da za vrlo kratko vreme odgovori na razne uticaje iz spoljašnje i unutrašnje sredine npr. da za par sekundi udvostruči srčanu frekvenciju ili krvni pritisak.

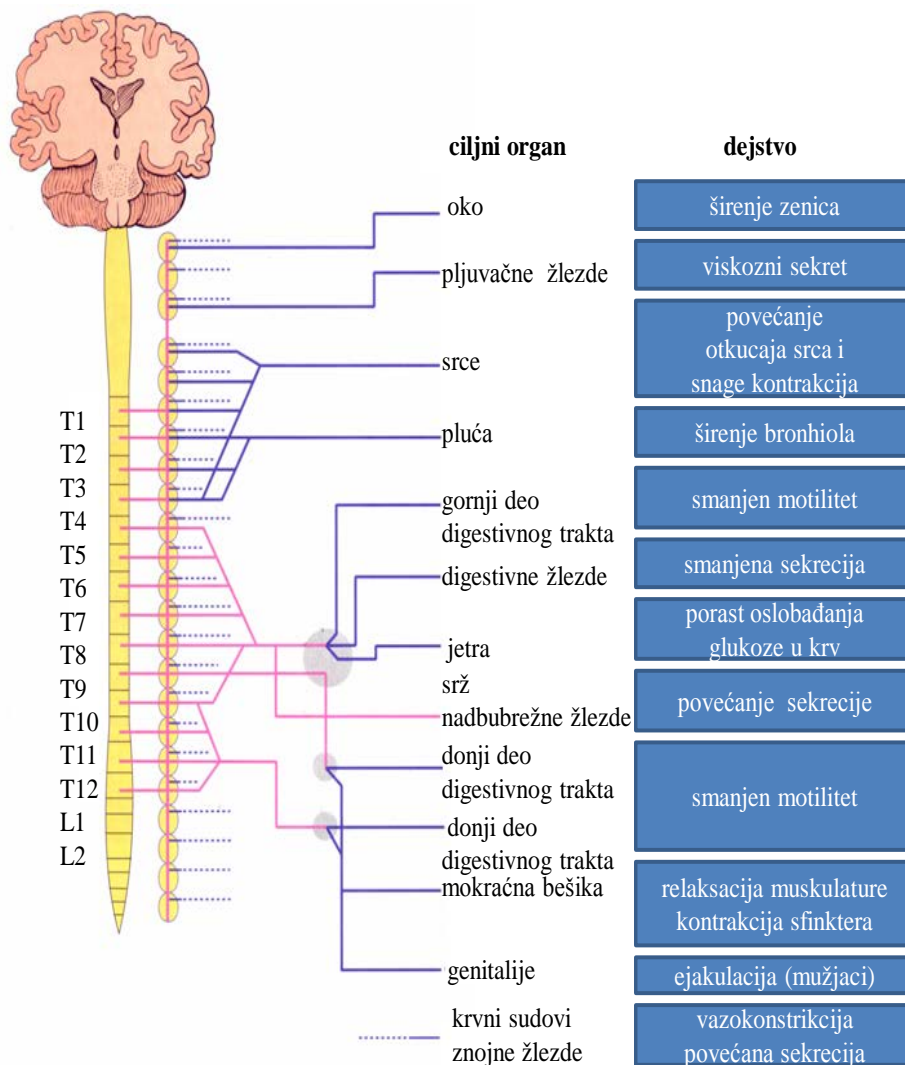
Morfološki i funkcionalno autonomni nervni sistem se deli na *simpatikusni* i *parasimpatikusni nervni sistem*. Oba nervna sistema inervišu većinu unutrašnjih organa, međusobno su antagonisti, tj. jedan od njih stimuliše, a drugi inhibira aktivnost istog organa (npr. simpatikus deluje na srce stimulatивно, parasimpatikus inhibitorно). Međutim, simpatikusni i parasimpatikusni sistemi ne rade odvojeno jedan od drugog, jer se impulsi prenose neprekidno duž nervnih vlakana oba dela, što

doprinosi dinamičkoj aktivnosti i ravnoteži. Time je omogućeno da svaki sistem ostvari stimulativne i inhibitorne efekte preko promene u organima o kojima je reč.

Simpatikusni nervni sistem

Simpatikusni nervni sistem se aktivira u uslovima fizičke aktivnosti i stresa, tako da povećanje simpatičke aktivnosti rezultira u stimulaciji efektonih organa.

Simpatikusni nervni put je sastavljen od *preganglijskog* i *postganglijskog* neurona. Simpatikusna inervacija perifernih organa počinje od eferentnih simpatikusnih preganglijskih neurona, čije su ćelije smeštene u bočnim rogovima sive mase kičmene moždine. Odatle polaze nervna vlakna (aksoni) u spinalni nerv, izlaze iz kičmene moždine i ulaze u simpatikusnu vrpcu. Kada spinalni nerv izađe iz kičmenog stuba, preganglijska simpatikusna vlakna napuštaju ovaj nerv i putem belih komunikativnih grana ulaze u ganglije simpatikusnog lanca.



Slika 10.19 Simpatikusni nervni sistem. Simpatikusna nervna vlakna izlaze iz kičmene moždine između prvog grudnog (T1) i drugog lumbalnog segmenta (L2). Preganglijska i postganglijska vlakna su obojena crvenom, odnosno plavom bojom. Isprekidane linije ukazuju na postganglijska vlakna za krvne sudove i znojne žlezde.

Postoje dve grupe simpatikusnih ganglija:

- *paravertebralne ganglije*, nalaze se duž obe strane kičmenog stuba
- *prevertebralne ganglije*, nalaze se u abdomenu, ispred aorte

U simpatikusnim ganglijama (paravertebralnim i prevertebralnim) dalji put preganglijskih vlakana je različit:

- stvaraju sinapsu sa postganglijskim neuronima u gangliji u koju su dospele (u istom lancu)
- pružaju se na gore i na dole u lancu i stvaraju sinapsu u nekoj drugoj gangliji u lancu
- prolaze kroz sinaptički lanac bez prekida i završavaju u udaljenim prevertebralnim ganglijama gde stvaraju sinapsu

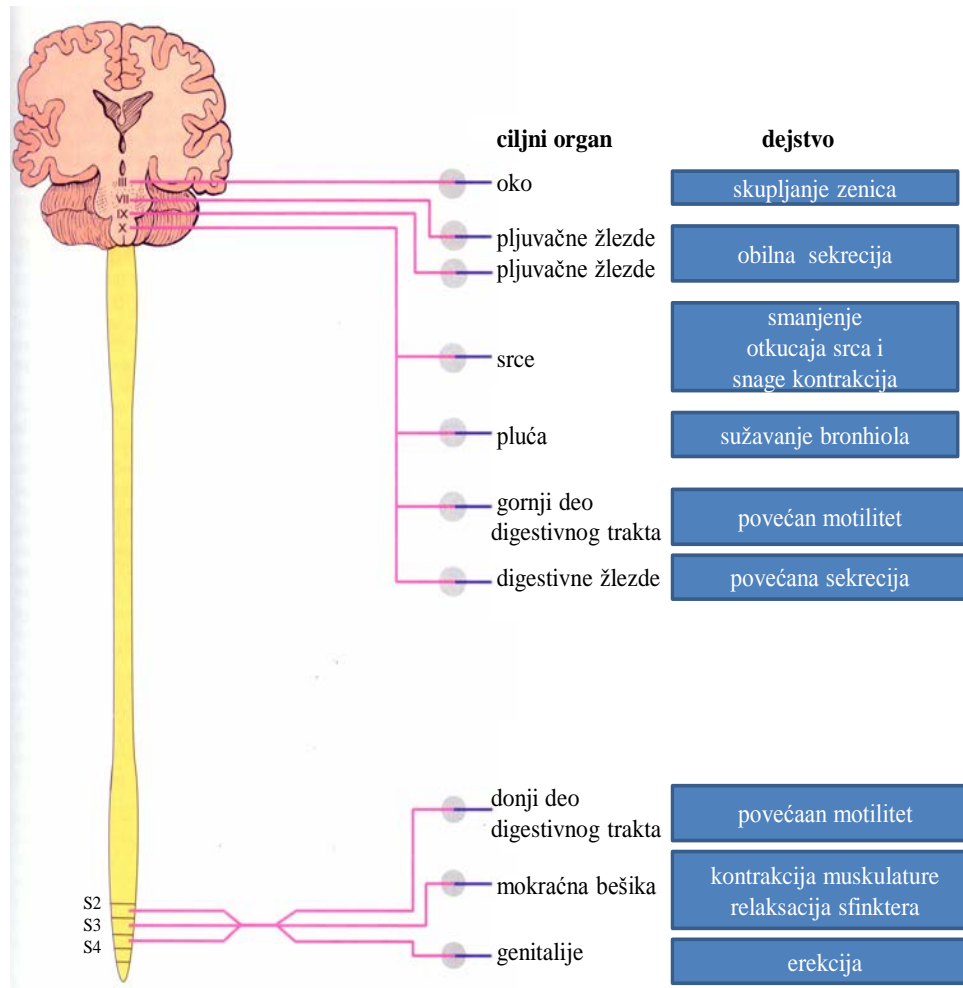
Postganglijska vlakna putuju do svojih ciljnih odredišta, odnosno unutrašnjih organa. Neka postganglijska vlakna, koja inervišu krvne sudove i znojne žlezde iz paravertebralnih ganglija se vraćaju putem sivih komunikativnih grana nazad u spinalne nerve i zajedno sa njima inervišu pomenute strukture. Preganglijska simpatička vlakna koja inervišu srž nadbubrežne žlezde prolaze kroz sve ganglije bez ostvarivanja sinapse i stižu do ove žlezde. Tu se povezuju sa hromofilnim ćelijama koja luče hormone adrenalin i noradrenalin. Ove ćelije predstavljaju modifikovane postganglijske simpatičke neurone.

Parasimpatikusni nervni sistem

Parasimpatikusni nervni sistem je najaktivniji u uslovima mirovanja organizma, kada se odvijaju različiti vegetativni procesi kao što je digestija, defekacija, pražnjenje mokraćne bešike.

Centar parasimpatikusnog nervnog sistema nalazi se u mozgu u parasimpatikusnim jedrima kranijalnih živaca i kičmenoj moždini. Oko 75% svih parasimpatikusnih nervnih vlakana nalazi se u nervusu vagusu. Vagus inerviše organe vrata, grudnog koša (srce, pluća), želudac, jednjak, žučnu kesu, pankreas, tanko i debelo crevo. Vlakna iz kičmene moždine, iz sakralnog centra, inervišu zadnji deo debelog creva, rektum, mokraćnu bešiku i genitalije.

Kao i simpatikusni nervni sistem i ovaj sistem se sastoji od preganglijskih i postganglijskih vlakana. Međutim ovde se ganglije nalaze u zidu ciljnog organa, tako da su preganglijska vlakna duga, a postganglijska jako kratka, svega nekoliko milimetara. Preganglijska vlakna idu neprekinuto do organa koje inervišu parasimpatikusnim impulsima. U zidovima organa smešteni su postganglijski neuroni parasimpatikusnog sistema. Preganglijska vlakna formiraju sa njima sinapsu, a veoma kratka postganglijska vlakna (od 1 mm do nekoliko cm) napuštaju neurone i difuzno se raspoređuju u tkivu organa.



Slika 10.20 Parasimpatikusni nervni sistem. Parasimpatikusna vlakna izlaze iz moždanog stabla i sakralnog segmenta (S) kičmene moždine. Preganglijska i postganglijska vlakna su obojena crvenom, odnosno plavom bojom.

Razlika između simpatikusnog i parasimpatikusnog nervnog sistema

Većina unutrašnjih organa je inervisana nervnim vlaknima simpatikusnog i parasimpatikusnog nervnog sistema. U organima sa dvojnomo inervacijom, autonomni nervni sistem funkcioniše na bazi suprotnog efekta. U većini organa koje inerviše, simpatikus podstiče aktivnost, a parasimpatikus je inhibira (npr. rad srca). Impulsi koji dolaze iz viših nervnih centara utiču na aktivnost i prevagu jednog ili drugog dela autonomnog nervnog sistema.

Razlika između simpatikusnog i parasimpatikusnog nervnog sistema je u sledećem:

- efekti dejstva simpatikusa i parasimpatikusa su najčešće antagonistički (jedan sistem podstiče aktivnost nekog organa, a drugi ga inhibira)
- efekti dejstva simpatikusa i parasimpatikusa mogu biti i sinergistički (npr. i simpatikus i vagus podstiču aktivnost pljuvačnih žlezda)
- neka tkiva i organi imaju samo simpatičku ili samo parasimpatičku inervaciju (simpatikus – jetra, znojne žlezde, srž nadbubrežne žlezde; parasimpatikus – inervacija akomodacije oka)

- mesto postganglijskih neurona u simpatikusnom i parasimpatikusnom sistemu je različito (simpatički postganglijski neuroni su uvek smešteni u simpastičkom lancu ili posebnim ganglijama; parasimpatički posganglijski neuroni su smešteni u samim organima)
- prenos informacija u ova dva sistema je različit (simpatička preganglijska vlakna imaju sinaptički prekid jer stvaraju sinapsu sa postganglijskim neuronima u gangliji u koju su dospele; parasimpatička preganglijska vlakna idu neprekinuto do organa koje inervišu)
- simpatikus ima kratka preganglijska a duga postganglijska vlakna, dok je kod parasimpatikusa slučaj obrnut

Neurotransmiteri autonomnog nervnog sistema

Neurotransmiteri su prenosnici nervnih signala. To su supstance koje regulišu prenošenje nervnih impulsa sa preganglijskih na postganglijske neurone, a sa postganglijskih neurona na efektorne ćelije. **Neurotransmiteri** su sinaptički transmiteri male molekulske mase koji se sintetišu direktno u nervnom završetku (sinaptički završetak) i skladište u sinaptičkim vezikulama. Nervni završeci simpatičkog i parasimpatičkog sistema sadrže veliki broj transmitterskih vezikula.

Neurotransmiteri autonomnog nervnog sistema su *acetyl-holin* (ACh) i *noradrenalin* (NA). Acetyl-holin se sintetiše u nervnim završecima iz holina i acetyl-CoA i transportuje u sinaptičke vezikule. Noradrenalin sintetiše aminokiselina tirozin u noradrenergičnim neuronima putem enzimske transformacije.

Simpatički i parasimpatički neuroni na svojim nervnim završecima mogu da luče acetyl-holin ili noradrenalin. Neuroni koji sintetišu i luče acetyl-holin nazivaju se *holinergički neuroni*, a njihove sinapse su *holinergičke sinapse*, a ako sintetišu i izlučuju noradrenalin, nazivaju se *noradrenergički neuroni* i *noradrenergičke sinapse*.

Osnovni principi neurotransmisije u autonomnom nervnom sistemu su:

- preganglijski neuroni simpatikusa na svojim krajevima oslobađaju ACh
- postganglijski neuroni simpatikusa oslobađaju noradrenalin, koji je glavni neurotransmiter simpatikusnog sistema
- izuzetak su postganglijski neuroni simpatikusa za inervaciju znojnih žlezda, mišića kože i krvnih sudova kože, koji sintetišu i luče ACh
- preganglijski i postganglijski neuroni parasimpatikusa sintetišu i luče ACh

Receptori autonomnog nervnog sistema

U prethodnom tekstu detaljno je izložena uloga neurotransmitera kao supstance koju neuron oslobađa u sinaptičku pukotinu i koja na specifičan način utiče na aktivnost efektornih organa. Sinaptičke membrane efektornih ćelija sadrže specifične molekule proteina koji se nazivaju *receptori ćelijskih membrana*, za koje se vezuju neurotransmiteri ANS acetyl-holin i noradrenalin. Dolaskom impulsa u sinaptičku membranu efektorne ćelije nastupa proces egzocitoze kojim se oslobađa neurotransmiter, vezuje se za receptor i gradi kompleks transmiter – receptor.

Autonomni nervni sistem ima dve grupe receptora: *holinergičke* (reaguju na Ach) i *adrenergičke* (reaguju na NA). Reakcija između neurotransmitera acetil-holina i receptora naziva se *holinergička transmisija*, a između noradrenalina i odgovarajućih receptora *adrenergička transmisija*.

Holinergička transmisija predstavlja nervnu transmisiju koja se odvija putem neurotransmitera acetil-holina. To je jedini vid transmisije u parasimpatikusnom sistemu, a odvija se u svim autonomnim sinapsama (ganglijama ANS), kao i na neuro-mišićnim sinapsama. Acetil-holin deluje na holinergičke receptore i na taj način proizvodi svoje efekte.

Postoje dve glavne grupe acetilholinskih receptora:

- *muskarinski receptori*, nalaze se u svim efektornim ćelijama koje stimulišu postganglijski holinergički neuroni simpatikusa i parasimpatikusa (srce, krvni sudovi, glatka muskulatura unutrašnjih organa, egzokrine žlezde)
- *nikotinski receptori*, nalaze se u autonomnim ganglijama neuro-mišićnim sinapsama, srži nadbubrežnih žlezda

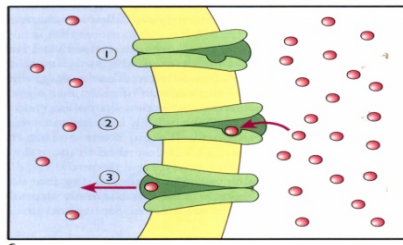
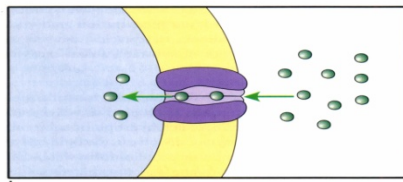
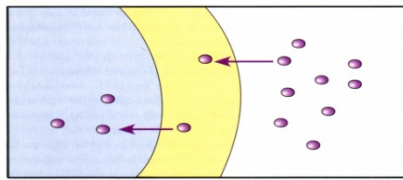
Adrenergička transmisija predstavlja nervnu transmisiju koja se odvija putem kateholamina. Ovakav vid transmisije odvija se na postganglijskim neuronima simpatikusnog sistema, dok se na preganglijskim završecima odvija holinergička transmisija. Ovaj vid transmisije odvija se i u centralnom nervnom sistemu.

Postoje dva tipa adrenergičkih receptora:

- *α receptori*, nalaze se na glatkim mišićima krvnih sudova mozga, pluća, uterusu, bubrega; ima ih u jetri, slezini, pljuvačnim i znojnim žlezdama
- *β receptori*, nalaze se u srcu (povećanje frekvence, snage srčane kontrakcije, nadražljivosti i sprovodljivosti), bubregu (podstiču oslobađanje renina), pljuvačnim žlezdama (podstiču lučenje amilaze), jetri (stimulišu glikogenolizu)

Kontrola autonomnog nervnog sistema

Autonomni nervni sistem nema samo značaj za rad unutrašnjih organa, već utiče i na funkcionisanje organizma kao celine. On omogućava prilagođavanje rada pojedinih organa potrebama organizma u različitim uslovima. Autonomni nervni sistem je u tesnoj funkcionalnoj vezi sa endokrinim sistemom. Zbog toga se razvila posebna oblast fiziologije – **neuroendokrinologija**, koja svoju aktivnost usmerava u dva pravca: na izučavanje svih faktora u višim moždanim centrima koji su od uticaja i na centralni nervni sistem i na žlezde sa unutrašnjim lučenjem, kao i na bolje i sadržajnije davanje odgovora na pitanja koliko sami hormoni utiču na funkcije mozga i centralnog nervnog sistema.



11

FIZIOLOGIJA ČULA

Telesna čula

Čulo ukusa

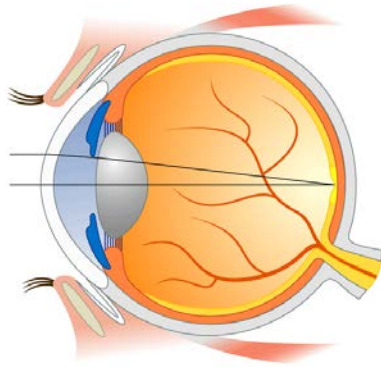
Čulo mirisa

Čulo sluha

Čulo ravnoteže

Čulo vida

11



Čula primaju i prenose različite vrste nadražaja iz spoljašnje sredine i unutrašnjosti organizma, i prenose ih do centralnog nervnog sistema. Sa druge strane, nervni sistem utiče na funkcije pojedinih organa. Bez čula, nervni sistem ne bi bio u stanju da kontroliše telesne funkcije. Primanje nadražaja i percepcija utisaka iz spoljašnje sredine, kao i reakcije nervnog sistema u velikoj meri se razlikuju kod životinjskih vrsta.

Čula domaćih životinja predstavljaju organe putem kojih organizam prima čitav niz nadražaja iz spoljašnje sredine i unutrašnjih organa i prenose ih do odgovarajućih viših nervnih centara. Bez čula, nervni sistem ne bi bio u stanju da kontroliše funkcije organizma. Tokom evolucije diferencirale su se specifične senzitivne ćelije koje pretvaraju nadražaje u električne signale i prosleđuju ih nervnom sistemu. Ove senzitivne ćelije nazivaju se *receptori* i reaguju na hemijske, mehaničke, toplotne, svetlosne i zvučne nadražaje, osećajem mirisa, ukusa, dodira, toplote, hladnoće, pritiska, bola vida i sluha. Postoji mnogo tipova senzitivnih ćelija skoncentrisanih u specijalnim senzitivnim organima ili raspoređenih na velikim površinama tela.

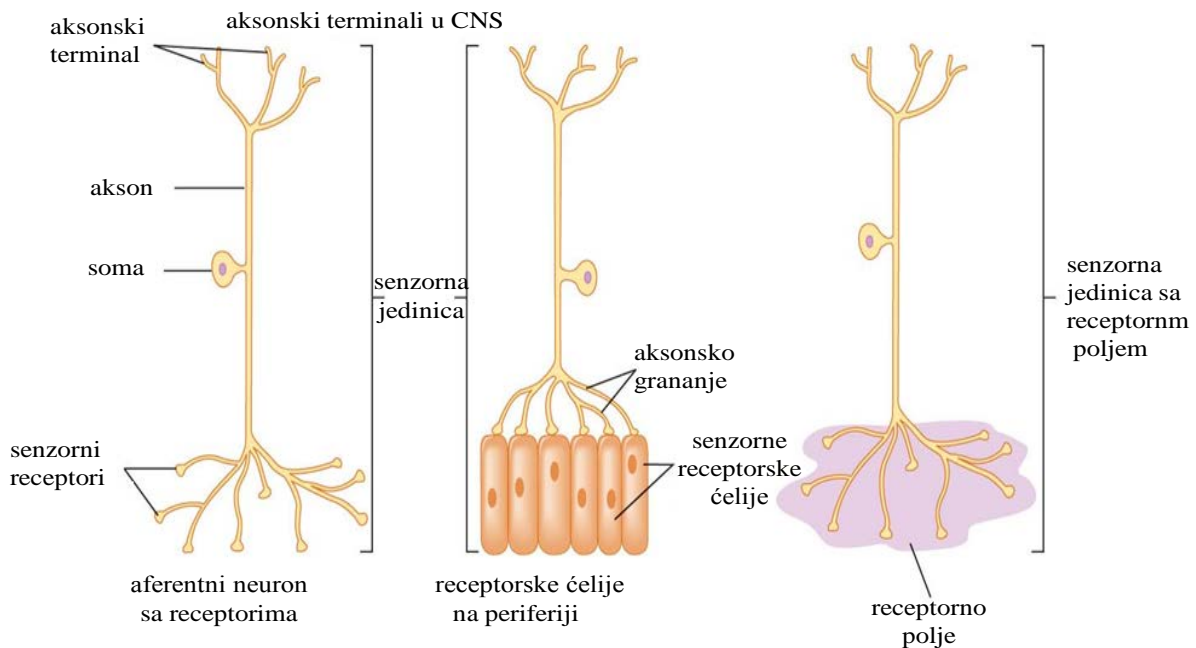
Receptori primaju nadražaje, predaju ih senzitivnim (afherentnim) nervnim vlaknima a ona ih prenose do nervnih centara. Na taj način je omogućeno memorisanje informacija, sticanje utiska u centrima nervnog sistema i specifično reagovanje odgovarajućih organa ili delova tela. Svaki čulni organ sastoji se od *receptora* koji prima nadražaje, *afherentnog nervnog vlakna* koje prenosi nadražaj i *nervnog centra* koji registruje čulni utisak.

U zavisnosti od tipa nadražaja koje primaju senzitivne ćelije, receptori se mogu svrstati u nekoliko osnovnih grupa:

- *mehanoreceptori* su osetljivi na mehaničke nadražaje, nalaze se u unutrašnjem uhu, na koži, mišićima, tetivama i velikim krvnim sudovima
- *proprioceptori* informišu o stanju i položaju mišića, ekstremiteta, zglobova
- *hemoreceptori* reaguju na različite hemijske agense, nalaze se u usnoj duplji, nosu, mozgu i krvnim sudovima
- *termoreceptori* reaguju na temperaturne promene okoline, nalaze se na koži i u mozgu
- *fotoreceptori* reaguju na svetlost, nalaze se na membrani oka
- *elektroreceptori* imaju sposobnost detekcije magnetnog polja i karakteristični su za neke vrste riba
- *nocioreceptori* su receptori za bol, nalaze se na skoro celoj površini tela

Senzorni sistem sastoji se od nekoliko komponenti, svaka sa specijalnom funkcijom. Senzorne ćelije su uvek opkoljene tkivom koje modifikuje stimulus pre nego što dopre do samih ćelija. Kod čula vida na primer, rožnjača i očno sočivo imaju funkciju prelamanja svetlosti formirajući jasan odraz (sliku) na retini. Nadražaji koji dejstvuju na receptore predstavljaju različite oblike energije. Ako modifikacija stimulusa ne bi proizvela pretvaranje jedne vrste energije u drugu, ne bi došlo do reakcije senzornih ćelija na receptorskoj membrani. Energija stimulusa pretvara električnu energiju i menja membranski potencijal senzornih ćelija, što rezultira receptorskim potencijalom. Ovaj proces naziva se *transdukcija*. U slučaju kada je stimulus veoma slab, senzorne ćelije imaju funkciju „pojačala“ (engl. *amplifier*) receptorskog potencijala.

Mnoge senzorne ćelije su senzorni neuroni koji sadrže receptorna polja na krajevima nerava. Ovakve ćelije nazivaju se *primarne senzorne ćelije*. Svaka od ovih ćelija sadrži nervno vlakno (akson) čija funkcija je da provodi nervne impulse do centralnog nervnog sistema. Primarne senzorne ćelije se nalaze u koži, mišićima, visceralnim organima kao i olfaktorne ćelije u nosu. *Sekundarne senzorne ćelije* nemaju akson i formiraju sinapse sa senzornim nervnim vlaknima, a receptorski potencijal reguliše oslobađanje neurotransmitera iz senzornih ćelija. Sekundarne senzorne ćelije se nalaze u uhu, oku i usnoj šupljini.



Slika 11.1 Primarne senzorne ćelije sa receptornim poljem senzornog neurona

Da bi neki nadražaj proizveo dejstvo, odnosno izazvao čulni utisak mora imati:

- *intenzitet nadražaja* (prag), ispod koga je neosetljiv za određeno čulo
- *vreme apercepcije* (dejstva) je vreme od početka nadražaja do pojave čulnog utiska (pravo vreme reakcije) i vreme percepcije i određivanja kvaliteta nadražaja (specijalno vreme reakcije)
- *vremenski interval između nadražaja* je vremenski razmak potreban da bi se razlikovala dva uzastopna nadražaja

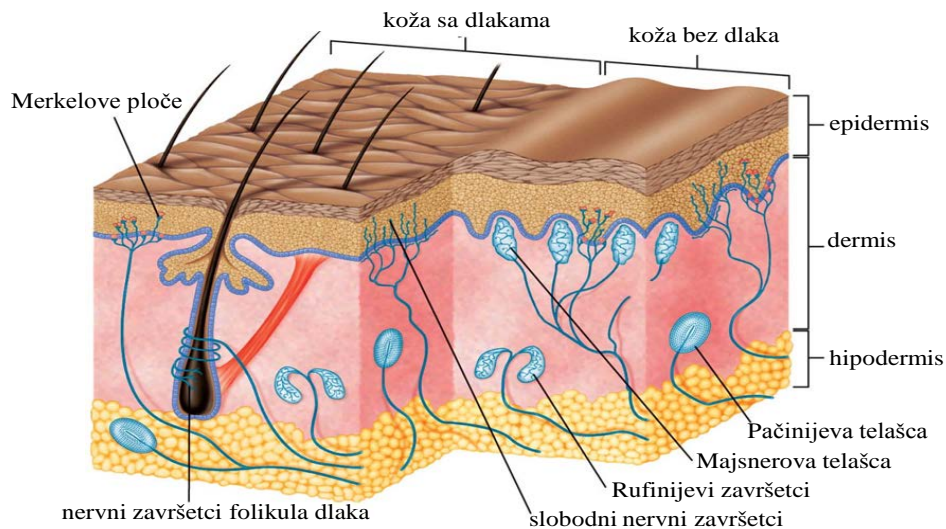
Sva čula se mogu podeliti na *telesna* ili *opšta čula* i *specifična čula*. U opšta čula se ubrajaju *čulo kožne senzibilnosti*, *čulo mišićne senzibilnosti* i *čulo visceralne senzibilnosti*. Specifična čula su *čulo ukusa*, *mirisa*, *sluha*, *ravnoteže* i *čulo vida*.

Telesna čula

Koža, mišići i tetive sadrže različite tipove senzornih ćelija. Senzorni sistem prenosi informacije iz receptora u koži (eksteroreceptori), receptora izazvanih mehaničkim promenama u položaju mišića i zglobova (proprioreceptori) i receptora u unutrašnjim organima (hemoreceptori). Čula u koži i mišićno-skeletnom sistemu se nazivaju *somatska čula*, a senzorne ćelije u unutrašnjim organima se nazivaju *visceralna čula*. Somatska i visceralna čula se zajedno nazivaju telesna čula.

Čulo kožne senzibilnosti sadrži receptore raspoređene na određenim delovima (zonama) tela, koji primaju specifične nadražaje iz spoljašnje sredine za dodir ili pritisak, bol, toplo i hladno. *Površinski senzibilitet* predstavlja specifične nadražaje sa površine organizma, pre svega kože, ali i sluzokoža koje pokrivaju ili ograničavaju prirodne otvore kao što su sluzokože nosa i usta. Receptori kožne senzibilnosti ostvaruju direktan kontakt organizma sa spoljašnjom sredinom preko *taktilnih čula* koja obuhvataju veliki broj različitih tipova primarnih senzornih ćelija na koži. Ove ćelije karakteriše osetljivost na mehaničke nadražaje, temperaturu, bol i spora provodljivost impulsa do nervnih centara u kičmenoj moždini.

Koža sadrži nekoliko tipova mehanoreceptora. Pačinijeva telašca su fazni receptori koji se aktiviraju na pritisak i bol. Majsnerova telašca se nalaze samo u koži bez dlaka, na spoju između epidermisa i dermisa i aktiviraju se na dodir. Na promenu temperature aktiviraju se Rufinijeva telašca (na povišenju temperature) i Krauzeova telašca (na sniženju temperature).



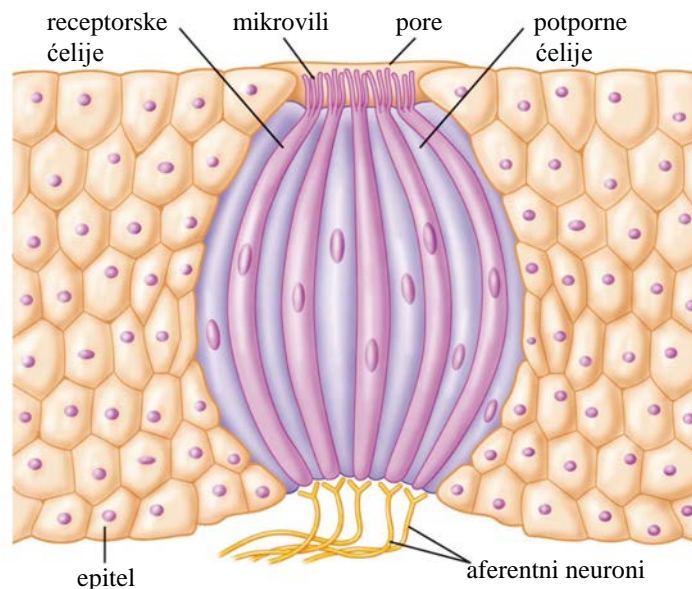
Slika 11.2 Senzorne ćelije u koži. Receptorske membrane se nalaze u nervnim završecima senzornih neurona. Nervni završetci su ili slobodni (bol, temperatura) ili su prekriveni specijalnim strukturama vezivnog tkiva koje modifikuje stimulus (pritisak, dodir). Koža bez dlaka ima deblji sloj epidermisa od kože sa dlakama. Oko folikula dlaka nalaze se nervni završetci senzitivni na pokrete dlačnog pokrivača.

Čula mišićne senzibilnosti nalaze se na mišićima, zglobnim kapsulama i tetivama. Specifični nadražaji za ove receptore su pritisci na duboka tkiva preko kože, zatezanje i popuštanje mišićnog tonusa, promene položaja tela. Duboki senzibilitet se odvija putem receptora u mišićnim vlaknima i u tetivama. Preko receptora mišićne senzibilnosti primaju se utisci o stanju napetosti i zamora mišića, položaju tela, jačini potrebne snage za obavljanje određenog rada. Osetljivost i provodljivost ovih receptora je mnogo veća nego kod receptora kožne senzibilnosti.

Čula visceralne senzibilnosti nalaze se u unutrašnjim organima. Putem receptora ovog čula organizam prima utiske o stanju i potrebama unutrašnjih organa: osećaj gladi, žeđi, sitosti, osećaj za polni nagon, potrebe za mokrenjem i defekacijom. Pored navedenih, receptori visceralne senzibilnosti imaju receptore za bol, koji su veoma osetljivi na promenu tonusa glatke muskulature unutrašnjih organa (pojava grčeva).

Čulo ukusa

Čulo ukusa nalazi se u sluzokoži jezika i ždrela. Receptori čula ukusa su *gustativne kvržice* u obliku pupoljaka, građene od potpornih i trepljastih gustativnih ćelija. Većina gustativnih ćelija se nalaze u bočnim zidovima jezičnih papila i raspoređene su na gornjoj površini jezika. Nekoliko gustativnih kvržica se nalazi u usnoj šupljini i ždrelu. Broj gustativnih kvržica značajno varira između vrsta. Kopitari imaju 10 000-20 000 gustativnih kvržica, dok predatori imaju mnogo manje (mačka oko 500, pas oko 2000). Kod ljudi, broj gustativnih kvržica se kreće negde oko 10 000. Takođe i raspored gustativnih kvržica varira između pojedinih vrsta. Kod goveda, većina gustativnih kvržica se nalazi na bazi jezika, dok su kod pasa distribuirane uglavnom na vrhu jezika.

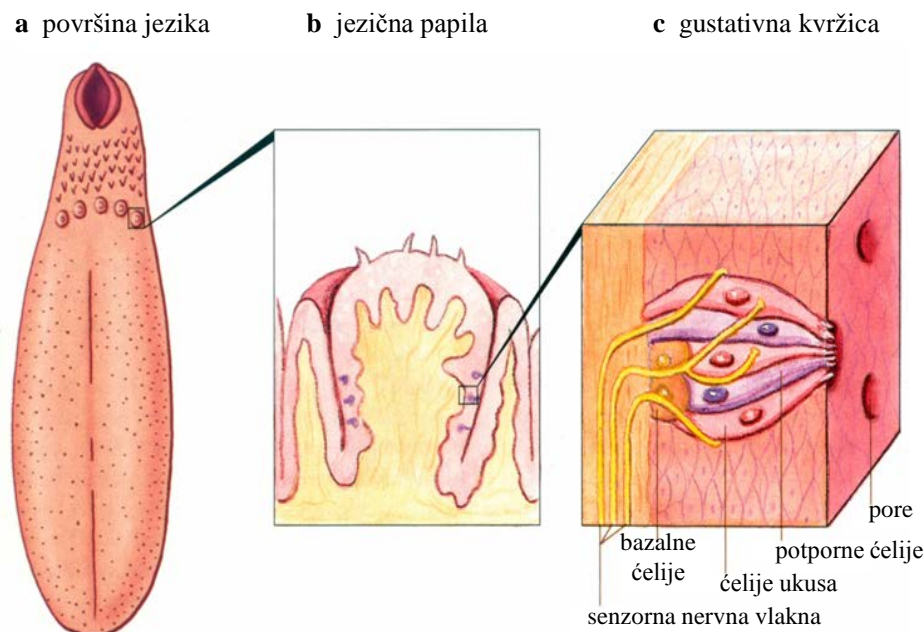


Slika 11.3 Građa gustativne kvržice.

Gustativne ćelije predstavljaju neuroepitelne ćelije, čije se trplje pružaju unutar gustativne pukotine. Apikalni delovi ćelija završavaju se mikrovilima (produžecima) na kojima se nalaze senzorne ćelije (hemoreceptori) i za koje se vezuju supstance rastvorene u sekretu pljuvačnih žlezda. Gustativne ćelije pripadaju grupi sekundarnih senzornih ćelija, nemaju sopstvene aksone već putem neurotransmitera indukuju akcioni potencijal u aksonima gustativnih neurona. Razlikuju

se četiri gustativna utiska: *gorko* (na bazi jezika), *slano* i *slatko* (na vrhu jezika) i *kiselo* (na rubovima jezika).

Pored receptora čula ukusa u usnoj duplji nalaze se receptori za dodir (usne, vrh jezika) i termoreceptori (receptori za bol). Čulo ukusa kod domaćih životinja omogućava razlikovanje hranljivih od štetnih ili otrovnih hraniva i materija, a od posebnog značaja je za lučenje digestivnih sokova.

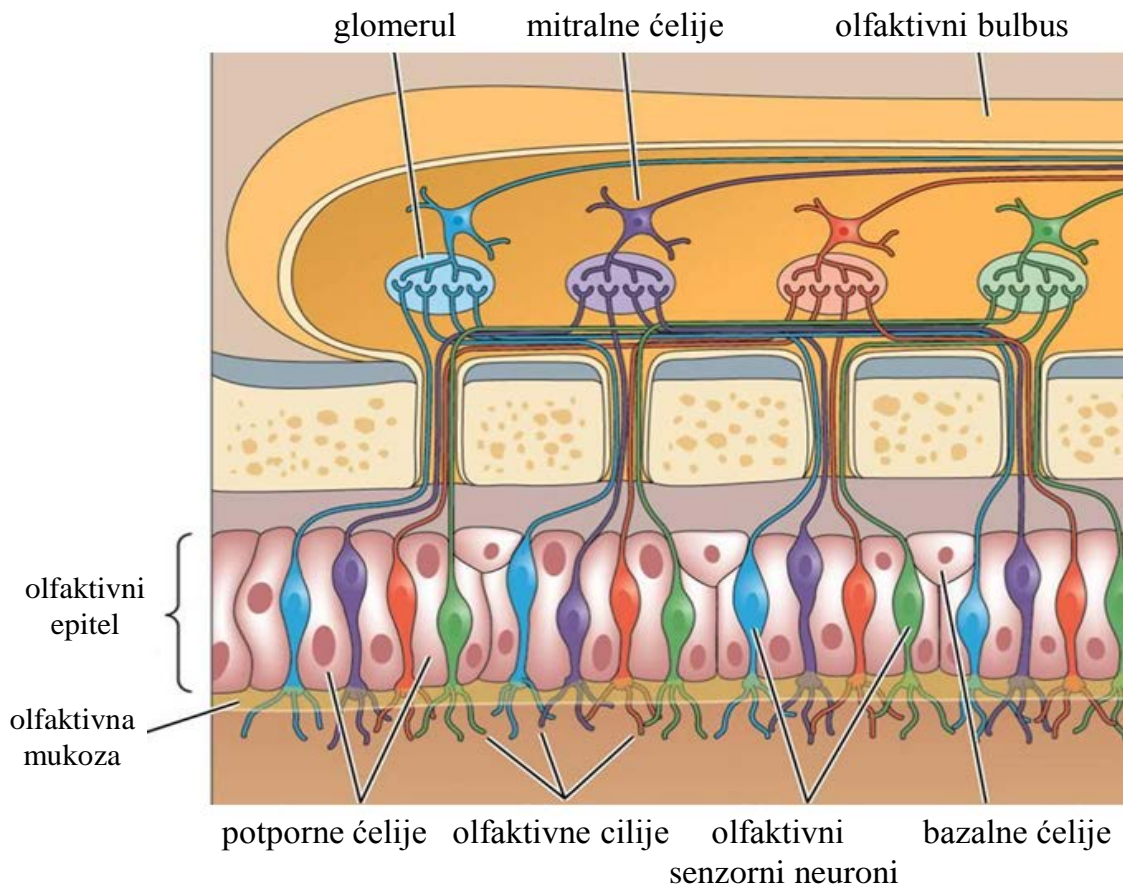


Slika 11.4 Površina jezika psa. Jezične papile sadrži gustativne kvržice raspoređene na površini jezika (a). Presek papile na bazi jezika (b). Gustativna kvržica sa gustativnim ćelijama i senzornim ćelijama koje formiraju sinapse sa senzornim nervnim vlaknima (c).

Čulo mirisa

Čulo mirisa nalazi se u mirisnom epitelu koji zahvata ceo prostor gornjeg dela nosa i delove nosne pregrade (olfaktivna oblast). U sluzokoži olfaktivne oblasti nalaze se dve vrste receptora za miris. U gornjem delu nosne šupljine nalaze se receptori za miris koji čine *glavni olfaktivni sistem*, a u prednjem delu nosne šupljine smešteni su receptori *pomoćnog olfaktivnog sistema*.

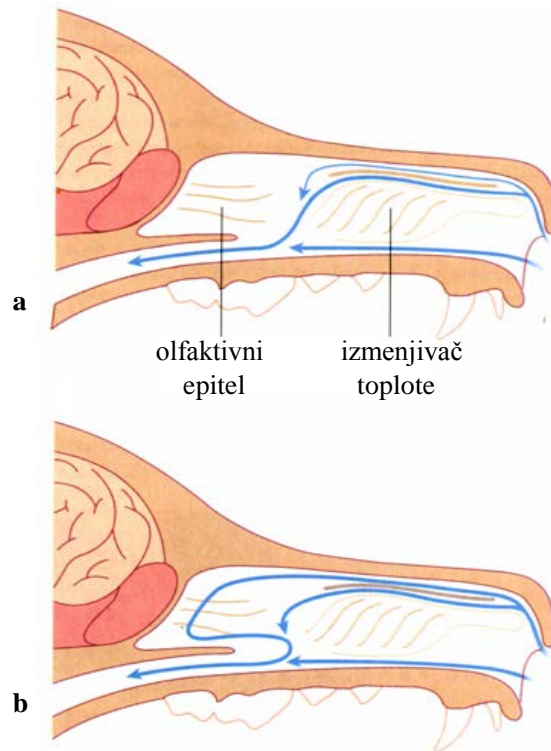
Glavni olfaktivni predeo se nalazi u zadnjem gornjem delu nosne šupljine. Epitel sluzokože olfaktivnog predela se sastoji od *olfaktivnih ćelija*, koje predstavljaju receptorske ćelije čula mirisa, *potpornih ćelija* i *bazalne ćelije* od kojih se formiraju nove receptorske ćelije. Olfaktivne ćelije su primarne senzorne ćelije (mirisni neuroni) sa dendritima koji se pružaju izvan površine epitela. Na krajevima dendrita se nalazi 10-20 cilija (treplji). Membrane olfaktivnih cilija sadrže receptorske molekule. Cilije formiraju veliku kontaktnu površinu ćelija sa okolnom sredinom.



Slika 11.5 Struktura olfaktivne sluzokože.

Epitel sluzokože sadrži specijalne žlezde (Bowman-ove žlezde) koje sintetišu i luče mukus. Žlezde kontinuirano proizvode mukus i mukozni sloj obavija olfaktivni epitel, čineći ga vlažnim i čistim. U mukozni sloj su uronjeni apikalni delovi cilija. Uloga mukusa je da rastvori mirisne molekule i pripremi ih za kontakt sa receptorskim molekulima. Amijelizirani aksoni olfaktivnih aksona provode nervne impulse kroz otvore *kribriformne ploče* (razdvaja moždanu i nosnu šupljinu), do sinapsi *mitralnih ćelija* u olfaktivnom bulbusu, koji predstavlja deo velikog mozga. Svaka mitralna ćelija formira sinapse sa više od 1000 olfaktivnih ćelija. Životni vek olfaktivnih neurona je oko 2 meseca, međutim, to su jedine nervne ćelije koje se mogu obnavljati mitotičkom deobom i nakon rođenja.

Pomoćni olfaktivni sistem je poseban hemosenzitivni organ (*vomer nazalni* ili *Jakobsonov organ*), kod nekih vrsta domaćih životinja specijalizovan za prijem posebnih stimulusa – feromona. Specifični nadražaji za receptore čula mirisa su hemijske materije, čije čestice vazдушnim putevima dospevaju na olfaktivnu sluzokožu. Na sluzokoži se mirisne supstance rastvaraju u sluzi i tako rastvorene deluju na mirisne receptore. Nadražaji se nervnim putevima prenose do centra za miris u mozgu, gde se stvara čulni utisak.



Slika 11.6 Prolaz vazduha kroz nosnu šupljinu kod psa u stadijumu inspirijuma. Za vreme mirnog disanja, vazduh prolazi kroz niže delove nosnog hodnika i stvara se veoma slab kontakt sa olfaktivnim epitelom (a). Za vreme njuškanja, vazduh prolazi kroz gornje delove nosnog hodnika i usmerava vazduh na olfaktivni epitel pre nego što prođe kroz nosni deo ždrebla. Njuškanje uzrokuje turbulentno strujanje vazduha i povećava kontakt između udahnutog vazduha i olfaktivnog epitela (b).

Čulo sluha

Čulo sluha je čulni aparat za prijem zvučnih vibracija putem slušnih ćelija, transformišući ih u u nervne impulse koji se preko auditivnih nerava prenose do centralnog nervnog sistema. Kod domaćih životinja receptori čula sluha nalaze se u uhu. Specifični nadražaj za čulo sluha je zvuk. Zvuk nastaje longitudinalnim oscilacijama čvrstih tela, čije se vibracije prenose u elastičnoj sredini, najčešće u vazduhu i vodi.

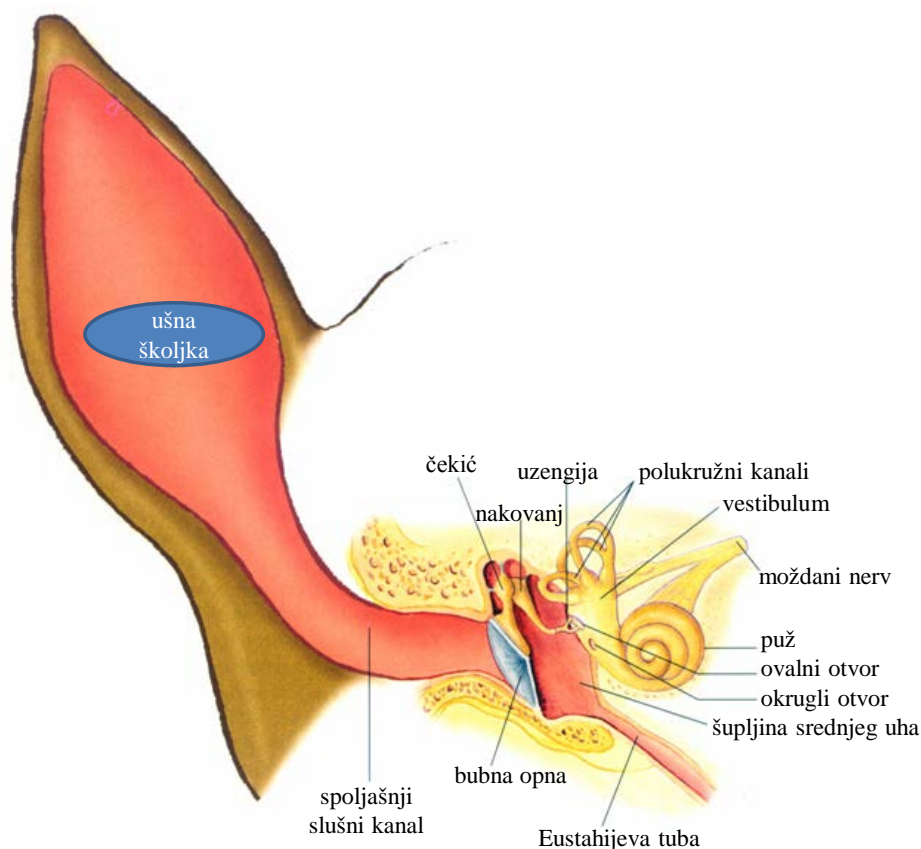
Uho, organ za sluh i ravnotežu, anatomski je građen od *spoljašnjeg*, *srednjeg* i *unutrašnjeg uha*, a funkcionalno se može podeliti na *pomoćni* i *receptivni* deo slušnog aparata.

Spoljašnje uho se sastoji iz:

- *ušne školjke*, koja ima ulogu u lokalizaciji izvora zvuka i primanju zvučnih signala (talasa)
- *spoljašnjeg slušnog kanala*, koji prenosi zvučne talase do bubne opne i održava stalnu toplotu i pritisak vazduha
- *bubne opne*, koja prima zvučne talase i prenosi ih na slušne koščiće u srednjem uhu

Srednje uho čine *bubna* ili *timpanična duplja* i *unutrašnji slušni kanal*. Ovaj deo slušnog aparata povezan je sa spoljašnjim slušnim kanalom preko bubne opne, a sa unutrašnjim uhom komunicira preko ovalnog i okruglog otvora. Sa nosno – ždrelnom šupljinom srednje uho je povezano sa

kanalom Eustahijeve tube. Uloga Eustahijeve tube je veoma važna u izjednačavanju pritiska u srednjem uhu sa atmosferskim pritiskom. Uslov za dobru funkciju bubne opne je izjednačavanje pritiska vazduha u spoljašnjem slušnom kanalu i srednjem uhu. U bubnoj duplji se nalaze tri *slušne koščiće* koje imaju funkciju mehaničkog prenosa vibracija vazduha od bubne opne do unutrašnjeg uha. Neposredno na bubnu opnu naleže *čekić* (malleus), zatim *nakovanj* (incus) a na njega *uzengija* (stapes). Osnova funkcije slušnih košćica je način njihove međusobne veze, delujući kao sistem poluge. Unutrašnji slušni kanal spaja bubnu duplju i ždrelo.



Slika 11.7 Prikaz spoljašnjeg, srednjeg i unutrašnjeg uha sisara.

Fiziološka uloga srednjeg uha je u prenosu, regulaciji i transformaciji zvučnih oscilacija sa bubne opne do unutrašnjeg uha. Bubna opna, zahvaljujući svojoj građi ima visok intenzitet treperenja zvučnih talasa, dok srednje uho ima sposobnost niske amplitude treperenja. Uloga srednjeg uha je da visoke amplitude treperenja u spoljašnjem slušnom kanalu i bubnoj opni transformiše i pretvori u niske amplitude koje odgovaraju srednjem uhu.

Funkcionalnu ulogu promene amplitude treperenja vrše slušne koščiće. One su povezane sistemom poluga u koštani lanac putem koga se treperenje bubne opne prenosi na unutrašnje uho. Oscilacije bubne opne dovode do treperenja najpre čekića, potom nakovnja i na kraju uzengije. Tokom prenosa oscilacija, menja se amplituda treperenja iz sredine intenzivnog treperenja (bubna opna) u sredinu niskog praga treperenja u srednjem uhu.

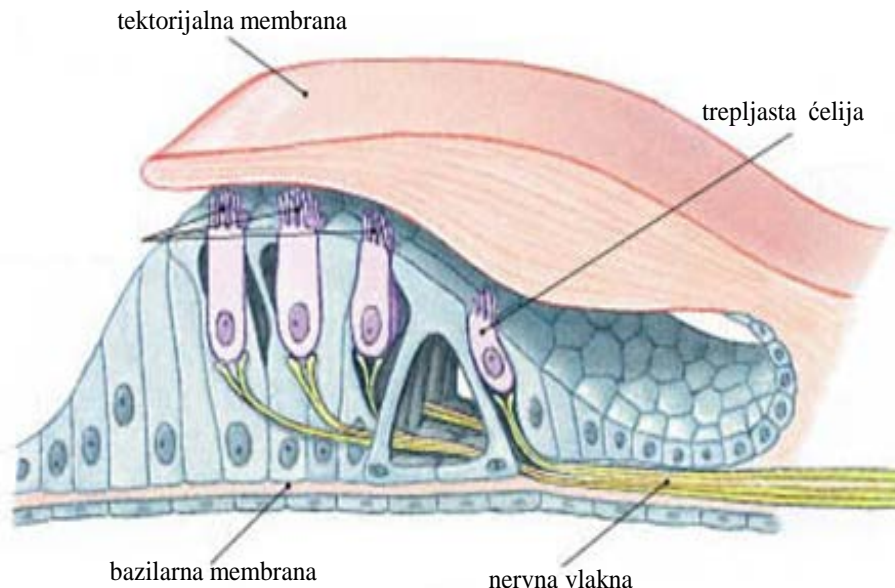
Bubna duplja je ispunjena limfnom tečnošću – perilimfom. Preko sistema poluga slušnih košćica titraji vazduha se u ušnom kanalu predaju limfnoj tečnosti unutrašnjeg uha. Uzengija funkcioniše kao klip i pritiska perilimfu što dovodi do znatnog talasanja tečnosti u unutrašnjem uhu. Dva mišića, mišić koji reguliše zatezanje i treperenje bubne opne i mišić koji reguliše refleksnu reakciju

uzengije, prilagođavaju funkcionisanje slušnih košćica različitom intenzitetu nadražaja. Kada zvuk dopre do uha, mišići se refleksno aktiviraju sprečavajući da zvučni talasi prođu mimo slušnih košćica, štiteći na taj način unutrašnje uho od jakih zvukova i omogućavaju primanje slabih nadražaja.

Unutrašnje uho sadrži dva čulna organa sa različitim funkcijama, koji morfološki čine jedinstven sistem. Sastoji se od *koštanog lavirinta* u koji je smešten *membranski lavirint*. Između ove dve strukture nalazi se prostor ispunjen tečnošću – perilimfom, koja ima važnu ulogu u prenošenju zvučnih vibracija sa srednjeg uha na akustični deo unutrašnjeg uha. Pored toga, perilimfa ima i zaštitnu ulogu, štiteći unutrašnje uho od potresa. Prostor unutar membranskog lavirinta naziva se endolimfatični prostor i ispunjen je endolimfom.

Koštani lavirint grade tri međusobno povezana dela: predvorje ili vestibulum, polukružni kanali i puž. Vestibulum i polukružni kanali čine vestibularni sistem koji kontroliše čulo ravnoteže, dok je puž slušni organ.

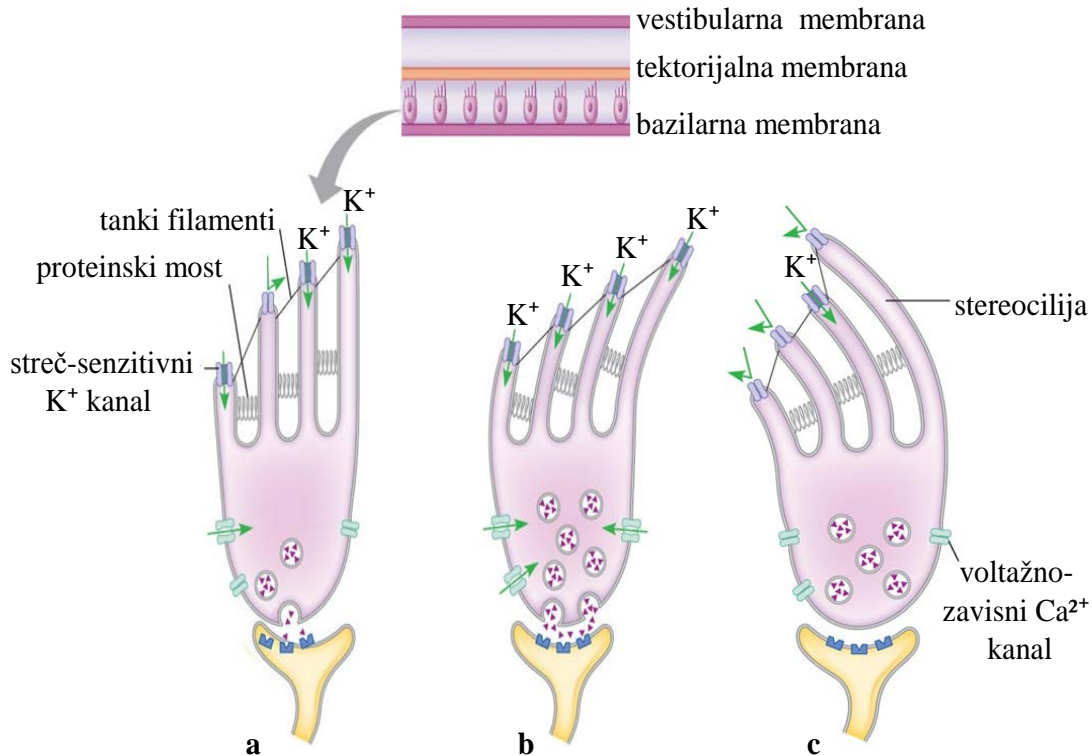
Puž (cochlea) predstavlja sistem tri spiralno savijene cevčice: *skala vestibuli*, *skala media* i *skala timpani*. Prve dve odvojene su *vestibularnom* (Rajsnerovom) *membranom* a između skale medije i skale timpani nalazi se *bazilarna membrana*. Skala vestibuli i skala timpani uronjene su u tečnost – perilimfu, dok je skala medija ispunjena endolimfom. Skala vestibuli se prostire od ovalnog otvora do vrha puža (helikotrema). Na površini bazilarne membrane smešten je *Kortijev organ* koji je centar receptora za sluh. Sastoji se iz receptorskih (čulnih) trepljastih ćelija osetljivih na zvuk. Iznad trepljastih ćelija se nalazi *tektorijalna membrana* koja je u kontaktu sa stereocilijama. Puž predstavlja receptorski deo unutrašnjeg uha, koji transformiše mehanički pritisak tečnosti u nervni impuls.



Slika 11.8 Kortijev organ.

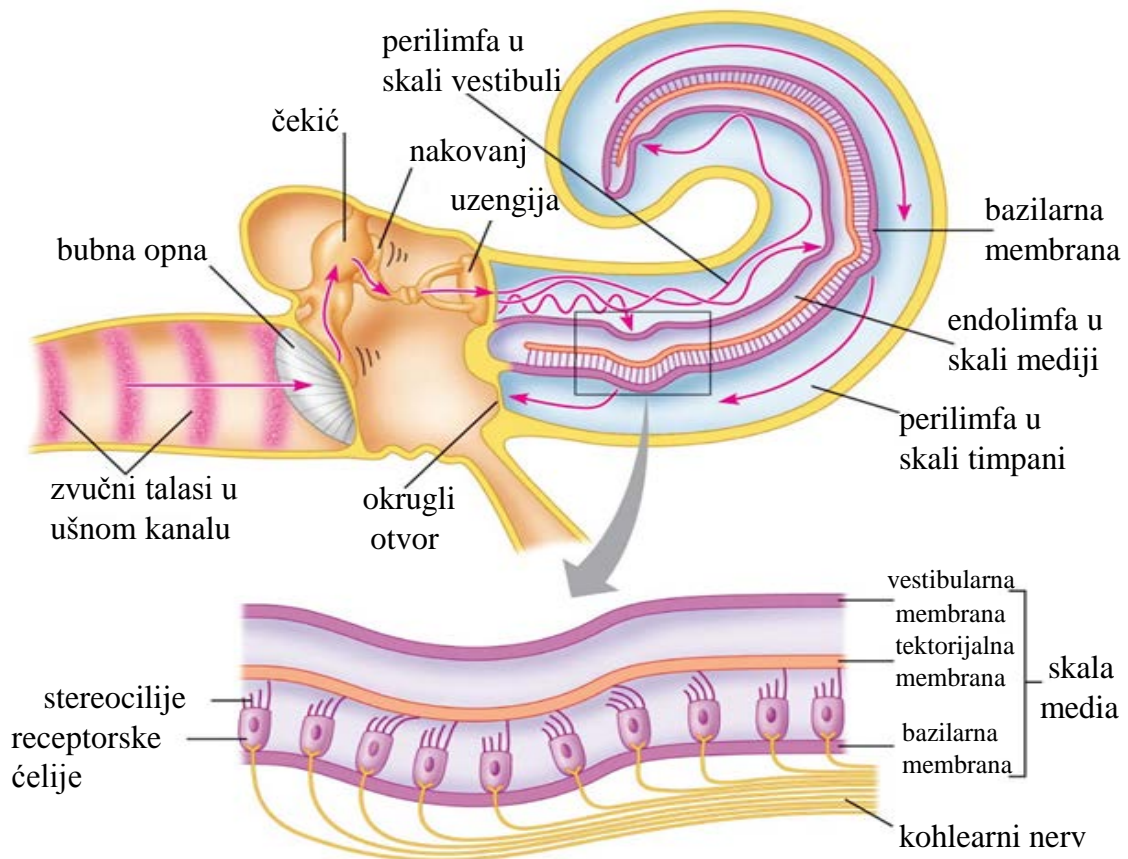
Pretvaranje zvučnog talasa u mehaničke vibracije

Zvučni talasi izazivaju vibracije bubne opne koje se prenose u srednje uho (čekić, nakovanj i uzengiju) a zatim na ovalni prozor. Oscilacije uzengije stvaraju u perilimfi skale vestibuli putujuće talase i pomeranje bazilarne membrane gore-dole. Iznad trepljastih ćelija se nalazi *tektorijalna* membrana koja je u kontaktu sa stereocilijama. Pomeranje tektorijalne membrane uzrokuje savijanje stereocilija trepljastih ćelija napred-nazad i dovodi do promene u provodljivosti membrane. Na apikalnim delovima stereocilija se nalaze *streč-senzitivni* kanali. Za ovaj tip jonskih kanala je karakteristično da se otvaraju pod uticajem mehaničke sile i zbog toga se nazivaju i mehano-senzitivni kanali.



Slika 11.9 Zvučna transdukcija stereocilija. Faza mirovanja (a), faza depolarizacije (b), faza hiperpolarizacije (c).

Stereocilije su senzorne treplje čiji su streč-senzitivni kanali povezani tankim filamentima. Savijanjem stereocilija trepljastih ćelija zatežu se tanki filament i otvaraju se streč-senzitivni kanali. Pošto je u endolimfi koncentracija jona K^+ veća nego u trepljastim ćelijama, K^+ ulazi u ćeliju, depolarizuje membranu i javlja se generatorski potencijal. Visoka koncentracija K^+ predstavlja glavni nosač ulazne struje koja depolarizuje membrane trepljastih ćelija kada su kanali otvoreni. Depolarizacija membrane aktivira voltažno-zavisne Ca^{2+} kanale, kalcijum ulazi u ćeliju i oslobađaju se neurotransmiteri. Trepljaste ćelije su preko sinapsi u kontaktu sa aferentnim senzitivnim neuronima susednih ćelija. Neurotransmiteri depolarizuju aferentne senzitivne neurone i dolazi do geneze akcionog potencijala. Savijanje stereocilija trepljastih ćelija u suprotnom smeru dovodi do hiperpolarizacije, zatvaranja kanala za K^+ i oslobađanje neurotransmitera se prekida. Trepljaste ćelije stvaraju sinapse sa ganglijskim ćelijama skale timpani i formiraju aferentni *kohlearni nerv* receptora za sluh.

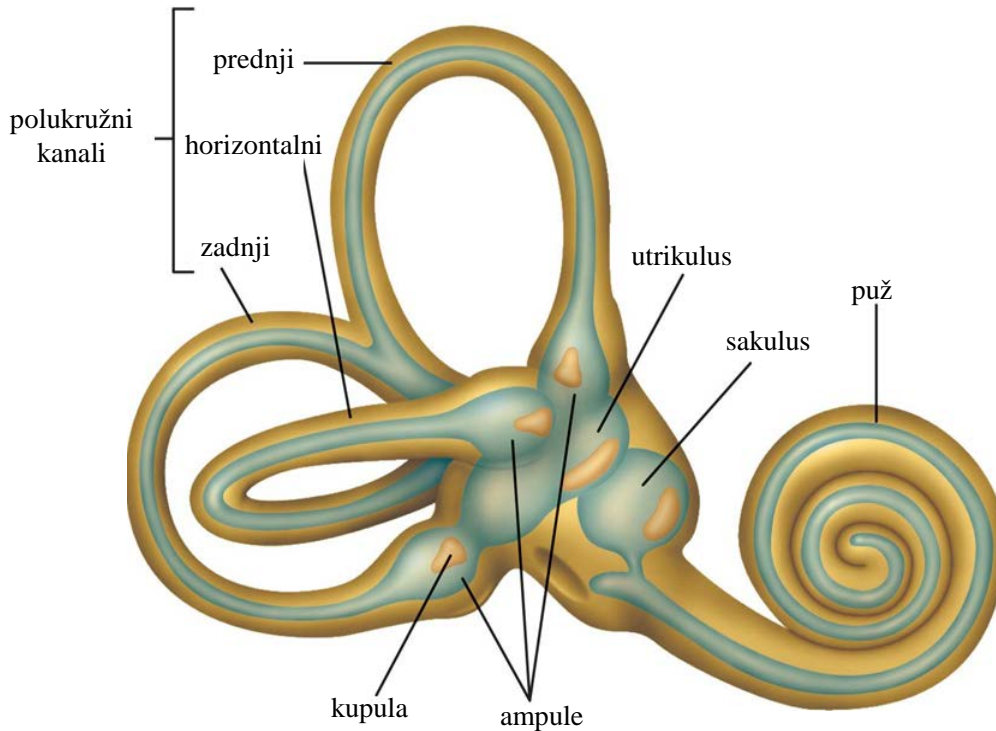


Slika 11.10 *Mehanizam prenosa zvučnih talasa i formiranja zvučne slike. Vibracije zvuka u srednjem uhu aktiviraju sistem poluga slušnih koščica. Uzengija kao klip vrši pritisak na perilimfu u skali vestibuli izazivajući talasanje perilimfe. Talasanje perilimfe prenosi se na vestibularnu membranu a zatim preko bazilarne membrane na endolimfu stvarajući longitudinalne oscilacije. Vibraciono kretanje bazilarne membrane registruju receptorske ćelije i na osnovu toga centri u mozgu kontinuirano dobijaju sliku stanja vibracija cele bazilarne membrane. Vibracije bazilarne membrane aktiviraju treperenje Kortijevog organa i razdraženje slušnih receptora. Dolazi do depolarizacije ćelija, generatorskog i akcionog potencijala u kohlearnom nervu. Oslobađaju se neurotransmiteri kohlearnog nerva i putem aferentnih vlakana nervni impulsi se preko produžene moždine i talamusa prenose u slušnu oblast korteksa. U korteksu se vrši prijem signala i određuju reakcije na određeni zvuk.*

Čulo ravnoteže

Čulo ravnoteže (vestibularni aparat) je smešteno u delu temporalne kosti zajedno sa čulom sluha. Čini ga složen sistem koštanih šupljina koje se nalaze u unutrašnjem uhu: *tri polukružna kanala* (prednji, zadnji i horizontalni) i dva *otolitna organa*, *utrlikulus* i *sakulus*. U ovim koštanim šupljinama nalazi se vestibularni lavirint koji je deo membranskog lavirinta ispunjen tečnostima, a na kraju svakog polukružnog kanala je greben, koje se naziva *ampula* (*crista ampullaris*). Na zidovima ampula polukružnih kanala smeštene su trepljaste ćelije koje se aktiviraju kretanjem. Stereocilije trepljastih ćelija su uronjene u želatinoznu masu ampula koja se naziva *kupula*. Bazalni deo ćelije je u kontaktu sa senzitivnim neuronima koji formiraju vestibularni nerv. Pokretima kupule napred-nazad savijaju se stereocilije i stimulišu trpljaste ćelije senzornog epitela ispod kupule. Za razliku od stereocilija u Kortijevom organu, stereocilije ampula sadrže jednu dugu ciliju, *kinociliju*. Tanki filamenti povezuju apikalne delove susednih stereocilija i na kraju se povezuju sa

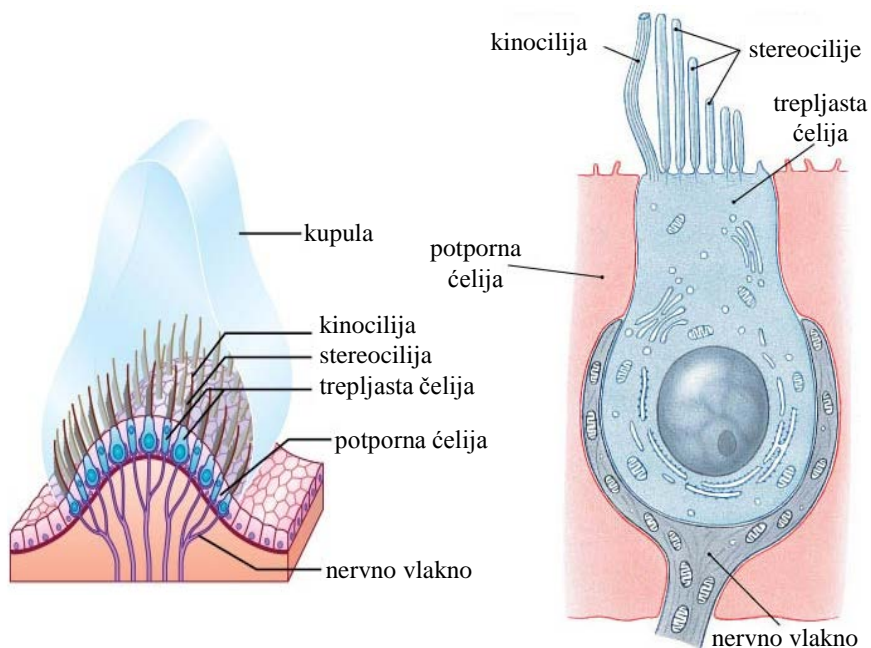
kinocilijom. Depolarizacija i otvaranje jonskih kanala nastaje usled savijanja stereocilija u pravcu kinocilije, a hiperpolarizacija ako se pomeraju na suprotnu stranu. Receptorske ćelije kriste ampularis obavestavaju mozak o pokretima glave i reaguju na rotaciono ubrzanje.



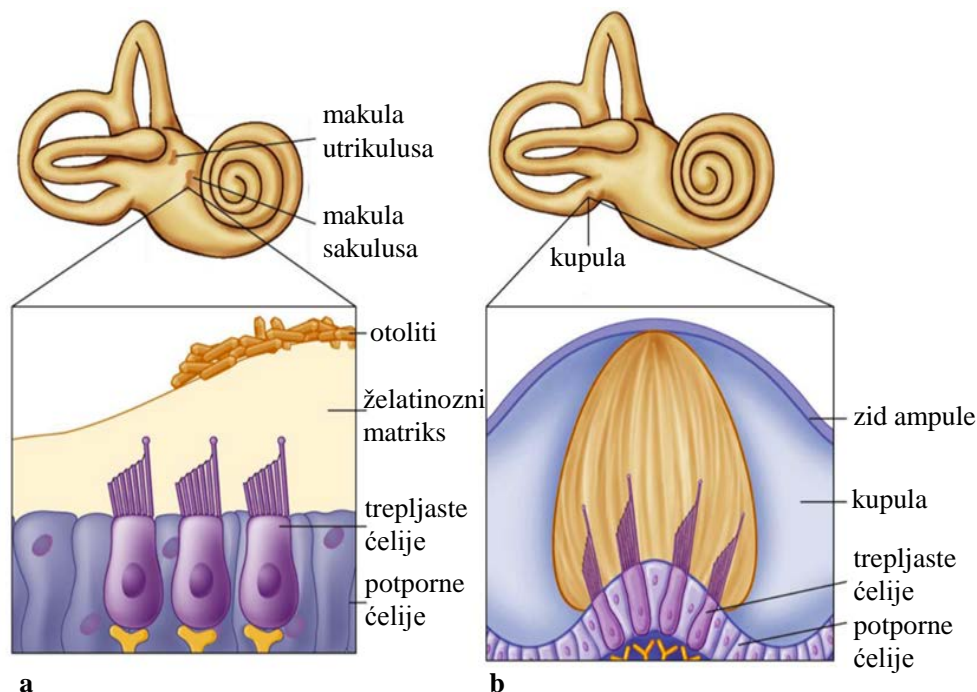
Slika 11.11 Strukturni elementi čula ravnoteže.

Polukružni kanali su postavljeni jedan prema drugom pod uglom od 90 stepeni i *registruju pokrete glave i održavaju ravnotežu kretanja*. Pokretima glave u jednu ili drugu stranu aktiviraju se receptorske ćelije u polukružnim kanalima i stvara se osećaj pokreta rotacije. Svi kanali se zajedno otvaraju u predvorje ili vestibulum u kome su smeštena još dva dela perifernog čula za ravnotežu - utrrikulus i sakulus. To su membranozne tvorevine ispunjene endolimfom. Sakulus je postavljen vertikalno a utrrikulus horizontalno.

U utrrikulusu i sakulusu se nalaze receptorske strukture koje se nazivaju *makule*, polja koja sadrže senzorne trepljaste ćelije. Makule su pokrivene želatinoznom membranom na kojoj se nalaze mali kristali kalcijum karbonata (CaCO_3). Želatinozna masa otolitnih organa je gušća od endolimfe i omogućava veći stepen inercije. Makule utrrikulusa i sakulusa šalje informacije mozgu o *pravolinijskom kretanju glave, ubrzanju, gravitacionoj sili i ravnoteži mirovanja*.



Slika 11.12 Trepljaste ćelije u senzornom epitelu otolitnih organa omogućavaju složene pokrete.



Slika 11.13 Otolitni organi. Makula utrikulusa omogućava ravnotežu glave u vertikalnom položaju i pokrete glave levo-desno. Makula sakulusa određuje ravnotežu glave u horizontalnom položaju i pokrete glave gore-dole (a). Presek polukružnog kanala sa trepljastim ćelijama uronjenih u kupulu (b).

Senzorna nervna vlakna polukružnih kanala i otolitnih organa se projektuju u kičmenu moždinu, moždano stablo, cerebelum i cerebralni korteks. Vestibularni aparat utiče na održavanje ravnoteže i pokreta tela, položaja glave, pokrete očiju i održavanje tonusa skeletnih mišića.

Čulo vida

Čula vida i sluha su najvažnija čula kod domaćih životinja u pogledu komunikacije između jedinki iste vrste, ali je čulo vida dominantno za percepciju utisaka sa spoljašnjim okruženjem životinja. Oči su složeni čulni organi i predstavljaju fotoreceptivni aparat za prijem svetlosnih nadražaja. Čulo vida čine *oko* (oculus) i *pomoćni organi oka* (organa oculi accessoria). Sastavni delovi oka su *očna jabučica* (bulbus oculi) i *vidni živac* (nervus opticus).

Pomoćni organi oka

Očni kapci su nabori kože koji grade gornji i donji kapak i pokrivaju prednju površinu oka. Sastoje se iz kožnog dela, trepavica, lojnih i znojnih žlezda i mišića zatvarača i podizača kapka. Imaju ulogu da štite očnu jabučicu od naglih i jakih svetlosnih nadražaja. Pored toga, gornji kapci ravnomerno raspoređuju izlučene suze po površini oka, održavajući ga konstantno vlažnim.

Vežnjača (konjunktiva) je sluzokoža u vidu tanke membrane koja se nalazi sa unutrašnje strane očnog kapka. Građena je od peharastih ćelija, čiji sekret formira zaštitni sloj na površini očne jabučice.

Suzni aparat čine suzne žlezde, suzni kanali, suzne kesice i nosni suzni kanal. Sekret suznih žlezda – suze, su blago alkalna tečnost koja sadrži proteine, sluz, masti i baktaricidni enzim lizozim. Putem suznih kanalića, suze dospevaju u suzne kesice a odatle u nosni suzni kanal i nosnu duplju.

Mišići očne jabučice vrše fiksaciju očne jabučice u očnoj duplji i omogućavaju pokretanje oka u orbiti.

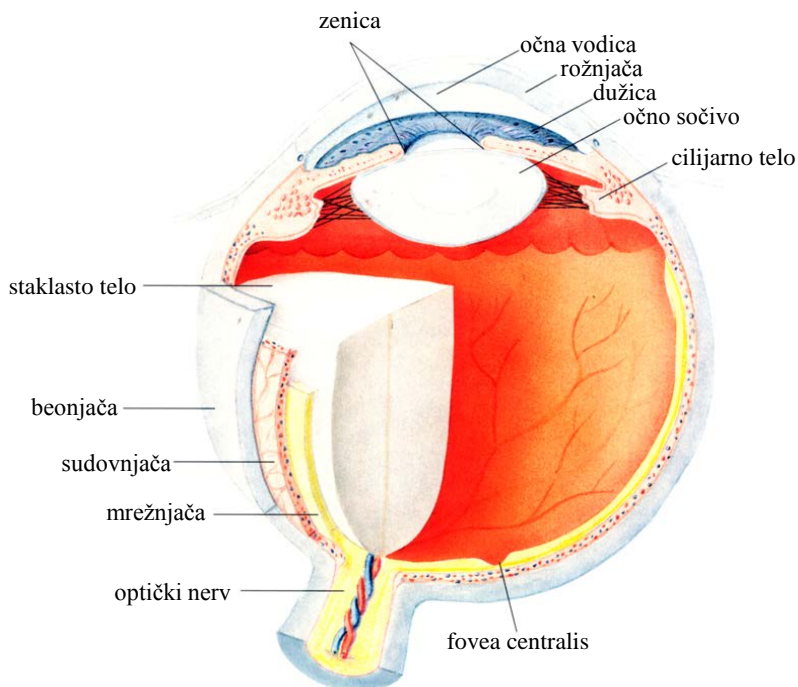
Orbita (očna duplja) sa periorbitom i masnim tkivom nalazi se u domaćih životinja na bočnim delovima glave. U njoj su smešteni očna jabučica i pomoćne strukture oka. Periorbita je vezivnotkivni omotač u kome leži očna jabučica sa mišićima, krvnim sudovima i nervnim vlaknima. Masno tkivo se nalazi sa spoljašnje i unutrašnje strane periorbite i ima ulogu u potiskivanju (pomeranju) očnog kapka preko prednje površine oka.

Očna jabučica

Očna jabučica je senzorni organ sferoidnog oblika u vidu kugle, smeštena u očnoj duplji (orbiti). Zid očne jabučice sastoji se iz tri sloja: beonjače, sudovnjače i mrežnjače.

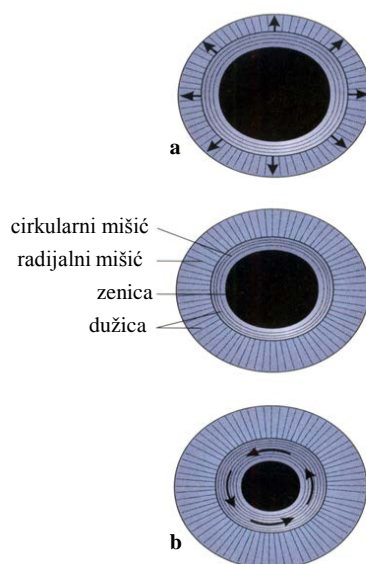
Beonjača (sclera) je tvrda, neprozirna, bela očna opna koja služi kao zaštitni omotač unutrašnjim strukturama oka. Prekriva skoro celu površinu očne jabučice i povezana je sa očnim mišićima koji omogućavaju kretanje oka.

Rožnjača (cornea) je prozirna struktura spoljašnje očne opne smeštena u prednjem delu oka. Potpuno je prozirna, čvrste konzistencije i glatke sferične površine, nema krvnih sudova pa se snabdeva hranljivim materijama i kiseonikom putem arterijskog krvotoka beonjače. Na zadnjem polu očne jabučice, rožnjača prolazi kroz beonjaču i ulazi u vidni nerv očne jabučice. Funkcija rožnjače je prelamanje i prolaz svetlosti pri ulasku u oko.



Slika 11.14 *Struktura očne jabučice.*

Sudovnjača (choroidea) se nalazi ispod beonjače i pokriva skoro celu površinu očnog dna a na prednjem delu oka prelazi u **cilijarno telo**. Sadrži mrežu krvnih sudova koji snabdevaju unutrašnje delove oka kiseonikom i hranljivim materijama. Na cilijarno telo nastavlja se *dužica* (iris). U centru dužice nalazi se okrugao otvor koji se naziva *zenica* (pupilla). Veličina zenice određuje količinu svetla koje ulazi u oko a regulišu je dva mišića dužice. Cirkularni mišić ima funkciju stezača zenice koji sužava otvor, dok radijalni mišić ima ulogu proširivača zenice koji širi otvor. Ova dva mišića su inervisana simpatikusnim i parasimpatikusnim nervnim vlaknima. Dužica reguliše količinu svetlosnih zraka koji dolaze na fotoreceptivni deo oka. U njoj sa nalaze pigmentne ćelije koje daju boju dužici.



Slika 11.15 *Promena prečnika zenice u zavisnosti od jačine svetlosti koja ulazi u oko. Slaba svetlost aktivira radijalni sloj mišića i širi otvor zenice (a). Jaka svetlost aktivira cirkularni sloj mišića i sužava otvor zenice (b).*

Mrežnjača (retina) je treći, unutrašnji sloj očne jabučice koji deluje kao složeni optički sistem. Ovaj sistem sastoji se iz očnog sočiva staklastog tela i mrežnjače. *Očno sočivo* je prozirna, bikonveksna struktura smeštena iza rožnjače i dužice a između prednje očne komore i staklastog tela. Sastoji se od kapsule, epitela i vlakana. Očno sočivo je deo oka koji ima funkciju prelamanja svetla i podešavanja prelamanja slike. Omogućava fokusiranje svetlosnih zraka na mrežnjači. Očna komora je ispunjena *očnom vodicom* koja snabdeva očno sočivo i rožnjaču hranljivim materijama i ima metaboličku ulogu. *Staklasto telo* je sastavljeno od koloidnog pihtijastog tkiva koje ispunjava prostor zadnjeg dela očne jabučice.

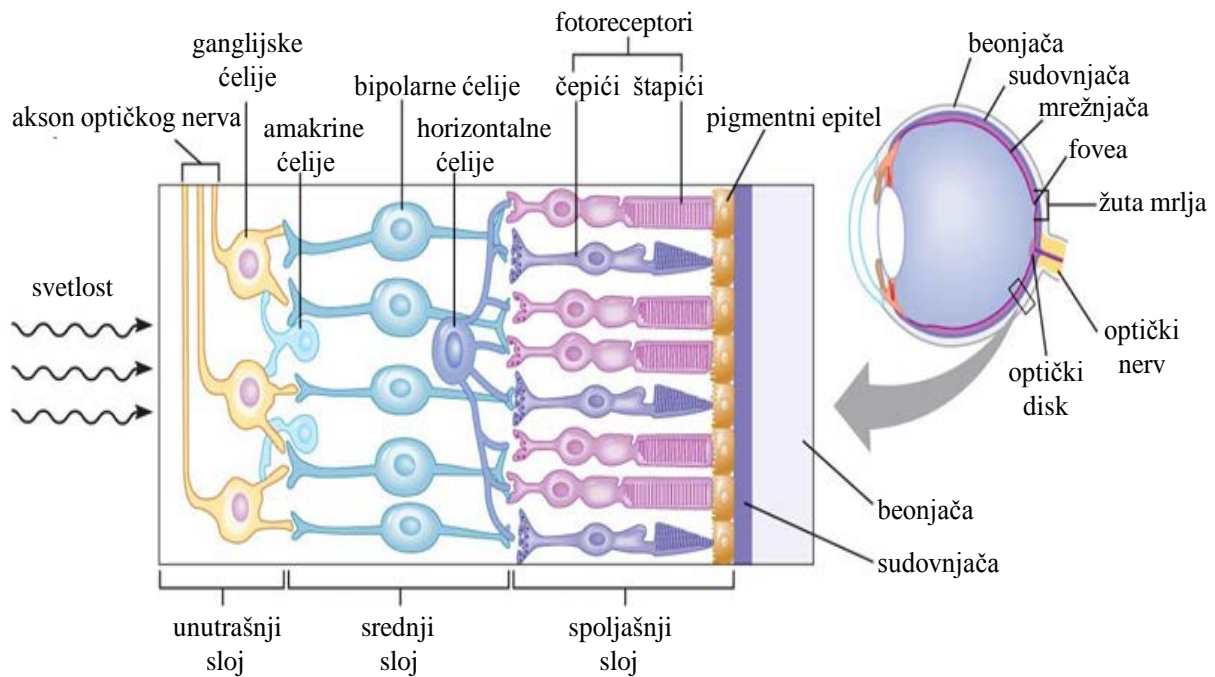
Mrežnjača je unutrašnji sloj očne jabučice u kome se nalaze brojne neuroepitelne ćelije (fotosenzitivni receptori), *čepići* i *štapići*. Podeljena je na tri regije: slepa mrlja, žuta mrlja i periferni deo mrežnjače. Slepa mrlja ne sadrži fotosenzitivne ćelije i nije osetljiva na svetlosne zrake. To je mesto na mrežnjači na kome krvni sudovi i nervna vlakna formiraju očni (vidni) živac. Žuta mrlja je deo mrežnjače u kome se nalaze fotosenzitivne ćelije odgovorne za jasan vid. Sadrži žuti pigment potreban za proces vida pa odatle i potiče njeno ime. Periferni deo mrežnjače sastoji se od jednog sloja cilindričnih ćelija koje prelaze na cilijarno telo.

Optički sistem oka čine rožnjača, očno sočivo, očna vodica i staklasto telo. Uloga rožnjače i sočiva je da svetlost refraktuju na taj način da se zraci ukrste tačno na mrežnjači odnosno na tački najjasnijeg vida, žutoj mrlji.

Mehanizam optičkog sistema oka se odvija na sledeći način:

- svetlosni zraci prolaze i prelamaju se u rožnjači i dolaze u zenicu
- zenica se širi ili skuplja u zavisnosti od intenziteta svetlosti
- nakon toga, svetlosni zraci se prelamaju kroz očno sočivo i staklasto telo
- sočivo prelama svetlost, usmerava je prema mrežnjači i ona pada na žutu mrlju; tu se stvara obrnuta slika
- mrežnjača svetlosni stimulus pretvara u nervne impulse koji se preko vidnog nerva i moždanih puteva prenose u centar za vid u potiljačnom delu mozga; u mozgu nastaje ispravljena slika

Fotohemijski procesi u mrežnjači odvijaju se u fotoreceptorskim ćelijama - štapićima i čepićima. Fotoreceptori sadrže hemijsku supstancu *rodopsin*, pigment mrežnjače koji je medijator za aktiviranje fotoreceptorskih ćelija u percepciji svetlosti. Rodopsin je izuzetno osetljiv na svetlost i kada apsorbuje energiju svetla dolazi do njegovog razlaganja. Produkti razlaganja rodopsina nadražuju završetke nervnih ćelija, koji te nadražaje prenose na neurone, odakle se nervnim vlaknima dalje prenose do mozga.

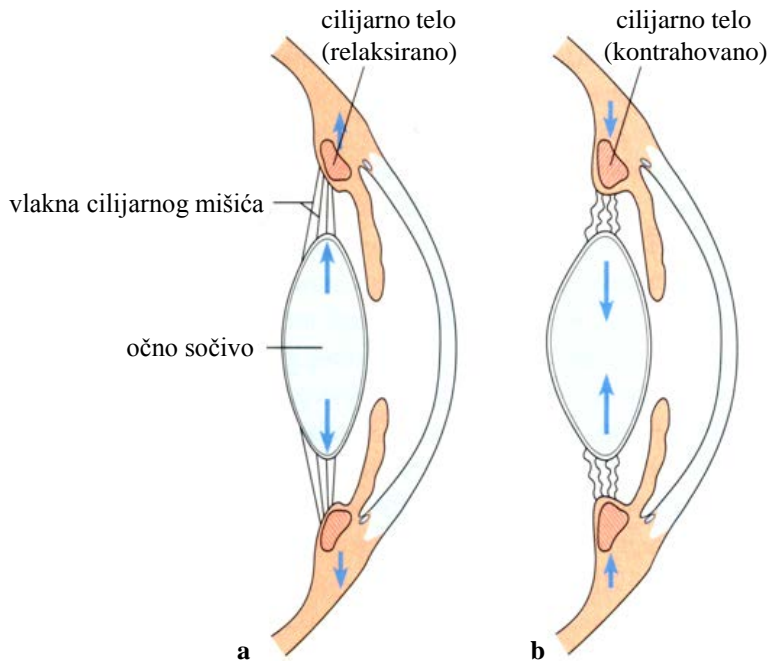


Slika 11.16 *Senzorne ćelije i neuroni mrežnjače. Svetlost prvo prolazi kroz sloj neurona pre nego što dođu u kontakt sa senzornim ćelijama mrežnjače.*

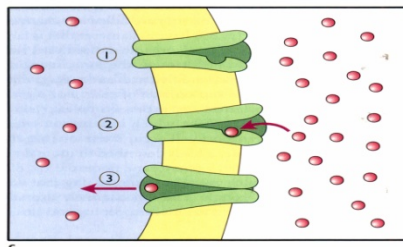
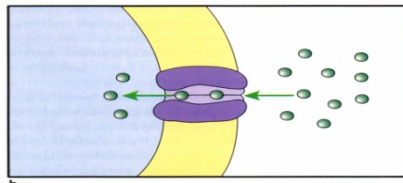
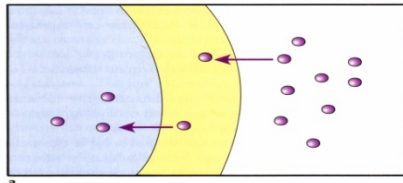
Akomodacija je sposobnost oka da zahvaljujući prelomnoj moći očnih sočiva, jasno vidi različito udaljene predmete. Akomodacija oka omogućava jasan vid i orijentaciju u prostoru u najrazličitijim situacijama. Oko dobro vidi i na daljinu i na blizinu, dobro se adaptira na razne intezitete svetla, precizno razlikuje boje i istovremeno uočava predmete u vidnom polju. Pri tome je veoma razvijen osjećaj prostora (stereoskopski vid).

U aktu akomodacije učestvuju očno sočivo i cilijarno telo. Da bi se dobio jasan lik nekog predmeta potrebno je da nakon prelamanja svetlosnih zraka u očnoj sočivi žiža bude tačno na mrežnjači. Mehanizam akomodacije zasniva se na elasticitetu očne sočive i kontrakcijama cilijarnog mišića. Optički sistem oka je u stanju mirovanja prilagođen za posmatranje udaljenih predmeta. Kada oko miruje, odnosno kada se posmatraju udaljeni predmeti, očna kapsula je zategnuta a očno sočivo je spljošteno. Međutim, kod pogleda na blizinu cilijarni mišić se kontrahuje, smanjuje se zategnutost kapsule, pa očno sočivo dobija isupčeni izgled. Time sočivo povećava prelomnu moć, jače prelama svetlost i usmerava svetlosni zrak tačno na mrežnjaču.

Većina domaćih životinja (naročito biljojedi) ima slabu moć akomodacije, za razliku od mesoždera koji imaju dobro razvijen cilijarni mišić. Refleksni put akomodacije sačinjavaju: vidni korteks, akomodacioni centar, parasimpatikusna vlakna okulomotornog nerva, cilijarni nervi i cilijarni mišić.



Slika 11.17 Akomodacija oka. Kada se posmatra udaljeni predmet, cilijarni mišić se nalazi u stanju relaksacije, mišićna vlakna se zatežu i očno sočivo je spljošteno (**a**). Kada se posmatra predmet u blizini oka, cilijarni mišić se kontrahuje, očno sočivo poprima sferičan oblik i adaptira se na posmatranje bliskog predmeta (**b**).



12

FIZIOLOGIJA MIŠIĆA

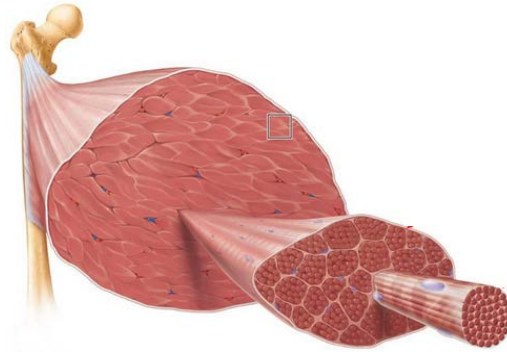
Skeletni mišići

Mehanizam mišićne kontrakcije

Glatki mišići

Mehanizam mišićne kontrakcije

12



Mišići čine oko 40% telesne mase odrasle životinje. Mišići su aktivni deo lokomotornog aparata, pokrivaju veći deo skeleta, sudeluju u oblikovanju životinjskog tela i omogućavaju pokretanje pojedinih delova tela ili celog organizma. Većina mišića je vezana za skelet. Skeletni mišići omogućavaju životinji pokrete i kretanje u prostoru. Druge vrste mišića – glatki mišići i srčani mišić, su sastavni deo mnogih unutrašnjih organa i odgovorni su za odvijanje unutrašnjih pokreta i transport, kao što je kretanje krvi kroz krvne sudove i transport hrane kroz digestivni trakt. Takođe, pomoću mišića mozak dobija vizuelne informacije.

Muskulatura domaćih životinja sastoji se od tri vrste mišića, koji se razlikuju u građi, funkciji i lokalizaciji u organizmu: *skeletni mišići*, *glatki mišići* i *srčani mišić*.

Mišićne ćelije se nazivaju *miociti* i predstavljaju specijalizovani tip ćelija čija se efektorna funkcija bazira na sposobnosti kontrakcija. Citoskelet svih ćelija organizma omogućava određeni stepen pokretljivosti, u zavisnosti od njihove građe i funkcije. Za razliku od drugih ćelija, citoskelet mišićne ćelije ima sposobnost maksimalne pokretljivosti i stvaranja kontrakcija. Mišićne ćelije se takođe nazivaju *mišićna vlakna* i sadrže mikrofilamente (miofilamente) koji se sastoje od dugačkih lanaca proteinskih molekula.

Miociti su mezodermalnog porekla, nastaju tokom embriogeneze spajanjem većeg broja embrionalnih mišićnih ćelija (mioblasta). Nakon rođenja, razvoj mišićnih ćelija je limitiran jer nemaju sposobnost deobe. Međutim, mišićna vlakna imaju sposobnost rasta i povećanja volumena, u skladu sa razvojem organizma, ishranom i fizičkom aktivnosti. Potpuno razvijene, odrasle mišićne ćelije sadrže nekoliko nukleusa skoncentrisanih uz membranu dužinom cele ćelije.

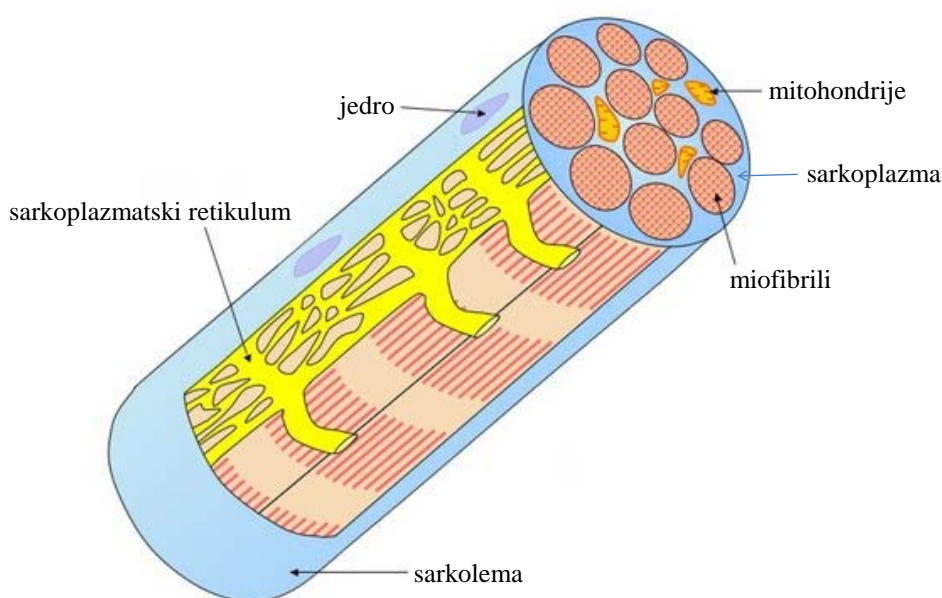
Mišićne ćelije su nadražljive i generišu akcioni potencijal čije prostiranje duž ćelijske membrane izaziva kontrakciju i pretvaranje hemijske energije u mehanički rad. Osnovne odlike mišićnih ćelija su :

- *elastičnost* - prilikom opterećenja istežu se srazmerno jačini sile, po prestanku dejstva vraćaju se na prvobitnu dužinu

- *ekscitabilnost* (nadražljivost) – sposobnost mišića da primi i odgovori na stimulus (reaguju na različite nadražaje - hemijske, mehaničke, električne)
- *kontraktilnost* - reaguju na nadražaj kontrakcijom ili grčenjem

Mišići predstavljaju funkcionalne strukture koje se sastoje od skupova mišićnih vlakana sa elementima vezivnog tkiva (fibroblasti, kolagena vlakna), krvnih sudova i nerava. Funkcije mišića u životinjskom organizmu su sledeće:

- *mišići su aktivni deo lokomotornog aparata*
- *pokrivaju veći deo skeleta*
- *oblikuju telo životinje*
- *omogućavaju pokretanje delova tela i celog organizma*
- *grade zidove velikih telesnih duplji*
- *grade zidove šupljih organa (creva, materice, srca)*

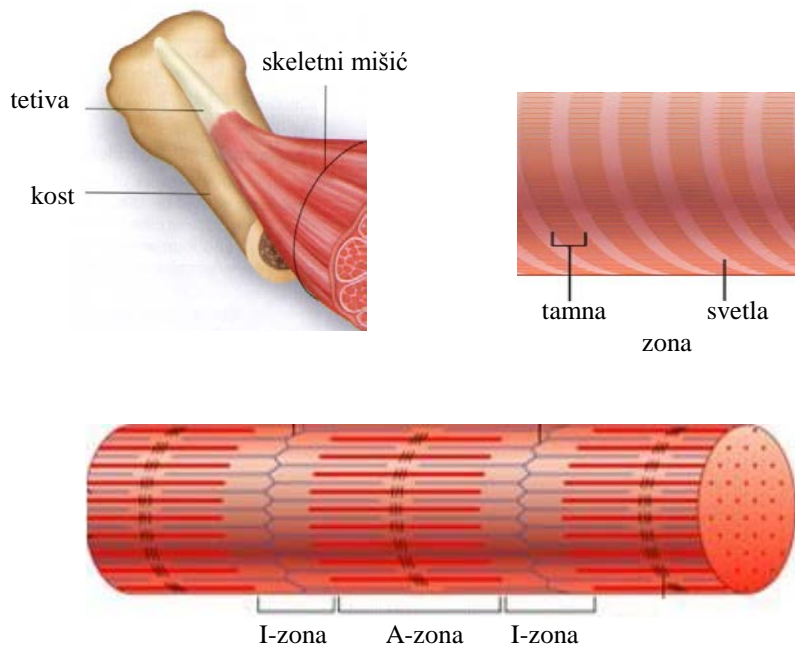


Slika 12.1 Građa mišićne ćelije. Strukturni elementi mišićne ćelije su označeni specifičnom terminologijom. Koriste se prefiksi *myo*-mišić i *sarco*-meso: *sarkolema* – plazmina membrana, *sarkoplazma* – citoplazma, *sarkoplazmatski retikulum* – endoplazmatski retikulum.

Hemijski sastav mišića varira u zavisnosti od vrste životinja, pola, starosti i kondicije i sadrži od 70-80 % vode i 20-30 % suve materije. *Voda* u mišićima se nalazi u dva oblika : slobodna i vezana. Sadrži uglavnom mineralne soli. Ekstracelularna voda se nalazi u vezivnom tkivu a intracelularna voda unutar mišićnih ćelija. Voda učestvuje u procesima mišićne kontrakcije. Od *ugljenih hidrata*, glikogen je glavni ugljeni hidrat mišića i predstavlja osnovni energetski izvor za mišićnu kontrakciju. *Lipidi* se u mišićima nalaze u dva oblika, prosti i složeni. Lipidi su ugrađeni u međucelijske prostore mišića. Količina lipida varira od 3 do preko 20 % u zavisnosti od položaja mišića u organizmu i kondicije životinje. *Proteini* su najvažniji organski sastojak mišića (15–20 %). Dele se na proteine sarkoplazme koji obezbeđuju energiju za mišićnu kontrakciju, proteine miofibrila koji učestvuju u kontrakciji mišićne ćelije i mišića kao celine, i proteine vezivnog tkiva čija funkcija je povezivanje mišićne ćelije u jedinstvenu celinu – mišić.

Skeletni mišići

Skeletni mišići su naziv dobili po tome što su anatomski i funkcionalno vezani za skeletne elemente – kosti. Pored toga, u upotrebi su nazivi *voljni mišići* jer mogu da vrše voljne pokrete i *poprečnoprugasti mišići* jer mišićna ćelija posmatrana pod svetlosnim mikroskopom pokazuje karakterističnu poprečnu ispruganost (tamne i svetle zone). Poprečna ispruganost skeletnih mišića nastaje usled pravilno raspoređenih tankih i debelih filamenata miofibrila koji su poređani paralelno dužinom mišićnog vlakna. Skeletni mišići su građeni od velikog broja mišićnih vlakana, dužine do 12 cm i prečnika od 10 do 150 mikrometara. Osnovna funkcija skeletnih mišića je kretanje i proizvodnja toplote.

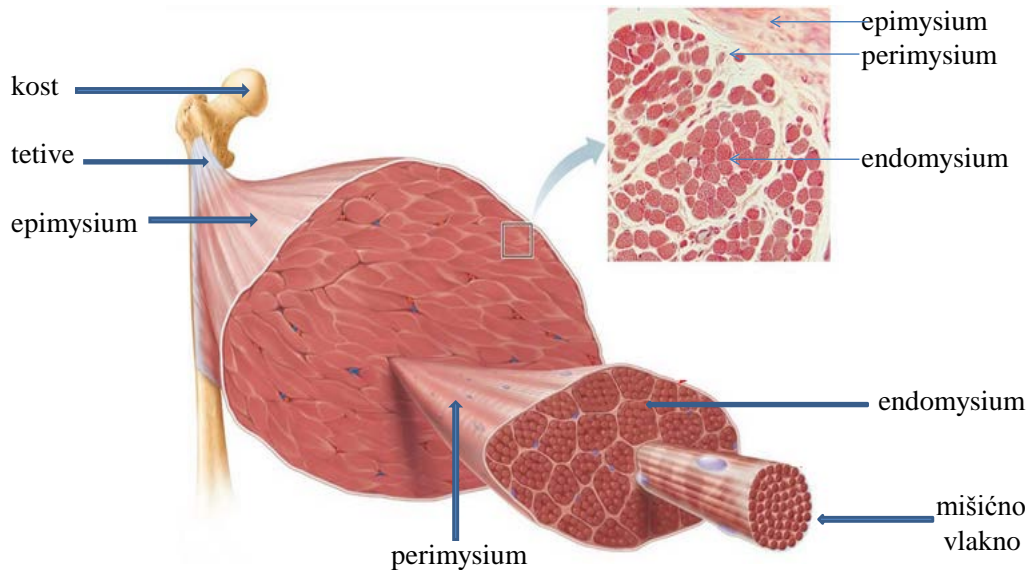


Slika 12.2 Poprečna ispruganost skeletnih mišića je odraz naizmeničnog prelamanja polarizovane svetlosti tankih i debelih niti miofibrila. Izotropna zona (I-zona) sadrži samo tanke niti i jednostruko prelama polarizovanu svetlost. Anizotropna zona (A-zona) sadrži i tanke i debele niti i dvostruko prelama polarizovanu svetlost.

Skeletni mišić je obavijen sa tri vezivnotkivna omotača:

- *epimysium* je vezivnotkivni omotač koji obavija ceo mišić
- *perimysium* obavija više primarnih mišićnih snopova
- *endomysium* je unutrašnji omotač, odvaja jedan mišićni snop od drugog

Mišićno vlakno se nastavlja u tetivno vlakno, koje prenosi kontraktilnu funkciju mišića na kost ili fascije.



Slika 12.3 Vezivnotkivni omotači skeletnog mišića

Svako mišićno vlakno obavijeno je membranom koja se naziva *sarkolema*. Spoljni sloj sarkoleme sadrži kolagena vlakna koja grade jedan mišićni snop, na krajevima mišićnih vlakana prelaze u tetive i pričvršćuju se za skelet. Tetivna vlakna, slično kao i mišićna, udružuju se u tetivne snopove i grade tetivu. Više mišićnih vlakana, povezanih vezivnim tkivom, gradi primarni mišićni snop, a oni ulaze u sastav većih, sekundarnih mišićnih snopova. Sekundarni mišićni snopovi grade tercijarne snopove, a više tercijarnih snopova formiraju skeletni mišić. U vezivnom tkivu nalaze se krvni sudovi, nervi i masno tkivo. Mišićne tetive se pričvršćuju za kost na taj način što se njihova vlakna isprepliću sa vlaknima pokosnice, ili zajedno sa vlaknima pokosnice ulaze u koštane kanale.

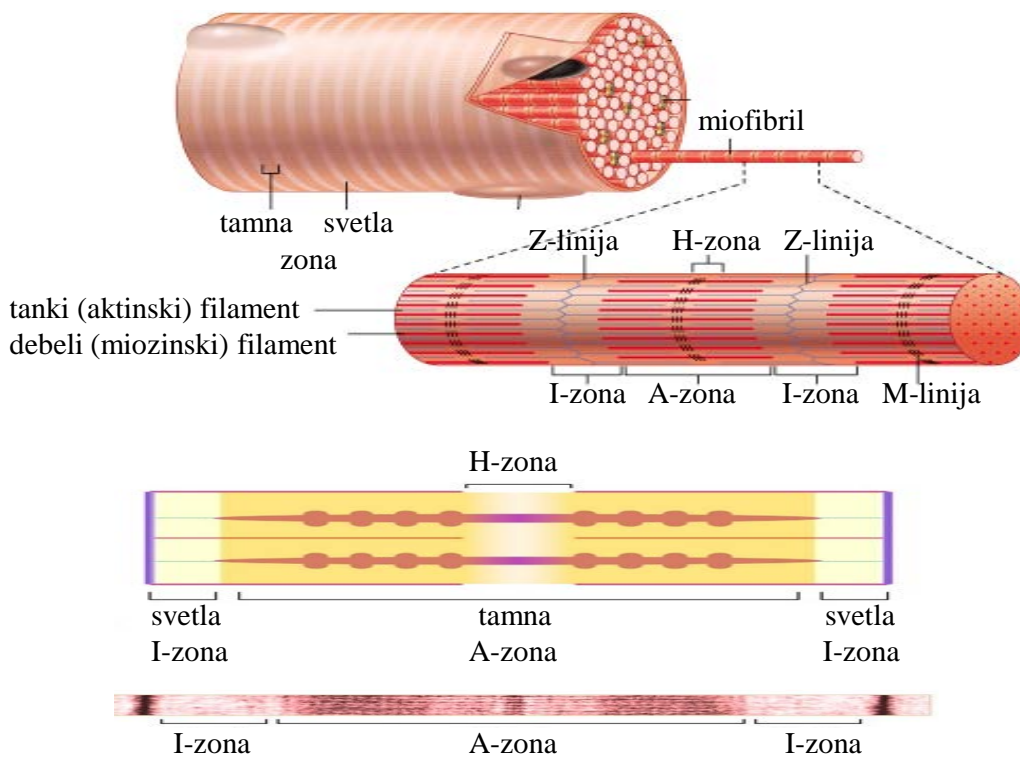
Pričvršćujući se za površinske delova skeleta, skeletni mišići daju oblik pojedinim telesnim delovima i telu kao celini. Kontrakcijama skeletnih mišića pripojenih za kost omogućeno je pokretanje pojedinih delova skeleta, pri čemu kosti imaju ulogu poluga.

Struktura miofibrila

Unutrašnji deo mišićne ćelije čini ćelijska tečnost - *sarkoplazma* i kontraktilna vlakna - *miofibrili*. U sarkoplazmi se nalazi više ćelijskih jedara, veliki broj mitohondrija i znatna količina kalijuma, magnezijuma, fosfata i enzimskih proteina. Miofibrili su cilindričnog oblika, jasne poprečne ispruganosti, pružaju se duž mišićnog vlakna potopljeni u sarkoplazmu. Građeni su od vlaknastih tvorevina *miofilamenata* koji skeletnom mišiću daju poprečnoprugast izgled.

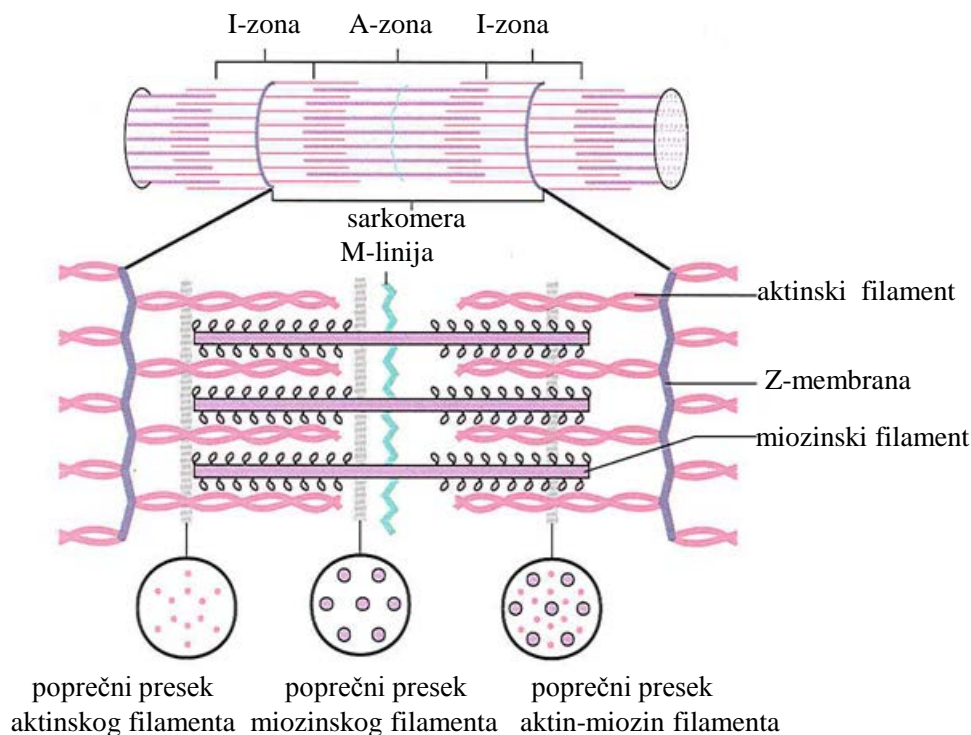
Dužinom svakog miofibrila zapaža se gušća tamnija struktura koja se naziva *Z-membrana*. Oko Z-membrane nalaze se *tanki* i *debeli filamenti*, proteinske građe, koji imaju primarni značaj u složenom procesu skraćivanja i opuštanja mišića. Tanki filamenti su građeni od kontraktilnog proteina *aktina*, a debeli filamenti su sastavljeni od kontraktilnog proteina *miozina*. Ovi proteini su odgovorni za mišićnu kontrakciju. Tanki i debeli filamenti se u određenim segmentima preklapaju i stvaraju svetle i tamne pruge. Svetla zona naziva se *izotropna* ili I-zona i sastoji se samo od tankih

(aktinskih) filameta. Tamna zona naziva se *anizotropna* ili A-zona i sastoji se od debelih (miozinskih) filameta. Svaka svetla zona (I-zona) podeljena je na dva dela vijugavom Z-linijom ili membranom. Z-membrana je područje zgusnute, vijugave citoplazme. U sredini svake A-zone proteže se svetlija pruga nazvana H-zona (Hensenova membrana), a u njenom središtu se nalazi tamna M-linija. M-linija, koja se prostire sredinom H-zone, sastoji se od proteinskih vlakana, i povezuje susedne debele filamente.



Slika 12.4 *Struktura miofibrila. Segment miofibrila između dve Z-membrane naziva se sarkomera, koja predstavlja strukturnu i kontraktilnu jedinicu mišićnog tkiva*

Deo miofibrila između dve susedne Z-membrane naziva se *sarkomera*. Svaka sarkomera predstavlja zasebnu funkcionalnu strukturu skeletnog mišića. U perifernim, svetlijim delovima sarkomere nalaze se samo tanki filamenti, a u centralnom, gušćem i tamnijem delu, preklapaju se tanki i debeli filamenti. Miozinski i aktinski filamenti su proteinski molekuli posebne strukture i funkcije.

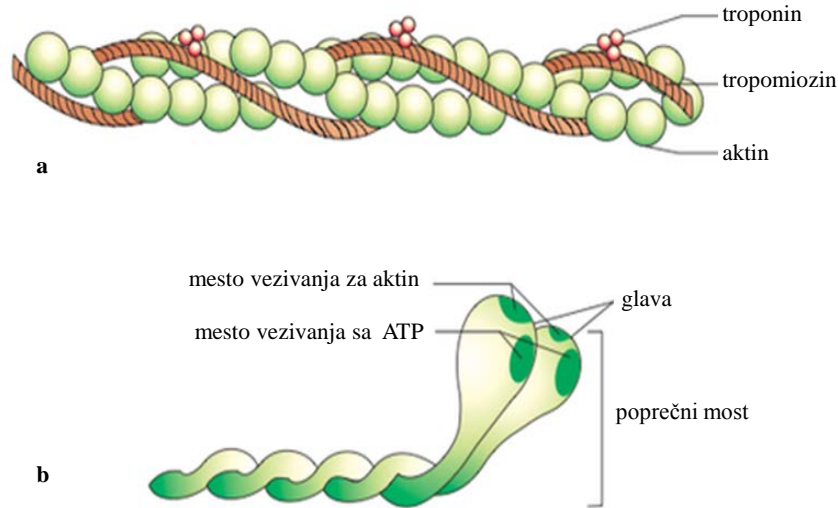


Slika 12.5 *Struktura sarkomere. U regionu A-zone miozinski filamenti su poređani paralelno, a između njih se preklapaju aktinski filamenti koji su krajevima pričvršćeni za Z-membranu. Ovakav raspored aktinskih i miozinskih filamenata je karakterističan za miofibrile u stanju relaksacije.*

Aktinski filamenti se sastoje od tri molekula: *aktina*, *tropomiozina* i *troponinskog kompleksa*. U aktinskim filamentima protein aktin najviše zastupljen. Sastoji se od podjedinica, uvijenih u obliku heliksa i formira spiralni lanac. Aktin je proteinski molekul globularne strukture. Građen je od dva lanca aktina-G, uvijenih u obliku heliksa. Na svakoj globuli aktina-G nalazi se jedan molekul ADP, koji predstavlja aktivno mesto za vezivanje sa miozinom. Tropomiozin je proteinski molekul, sastavljen od dva peptidna lanca uvijena jedan oko drugog koji formiraju dugačku nit. U stanju mirovanja mišića, molekuli tropomiozina se nalaze na površini aktivnih mesta na aktinu i sprečavaju aktinsko-miozinsku reakciju i pokretanje mišićne kontrakcije. Troponin kompleks je globularne građe, sastavljen od tri proteinska molekula: *troponin-T (TnT)*, *troponin-I (TnI)* i *troponin-C (TnC)*. Troponin- T povezuje troponinski kompleks sa tropomiozinom. Troponin - I sprečava interakciju između aktina i miozina. Troponin-C vezuje jone Ca^{2+} i predstavlja okidač mišićne kontrakcije.

Kao integralni deo aktinskog filameta nalazi se još i strukturni protein *nebulin*. Molekul nebulina je vezan duž tankog filameta i ima ulogu da veoma precizno poravnava aktinske filamente na istu dužinu (1,05 μm). Glatki i srčani mišići ne sadrže nebulin, i zbog toga su njihovi aktinski filamenti podložni variranju u pogledu dužine.

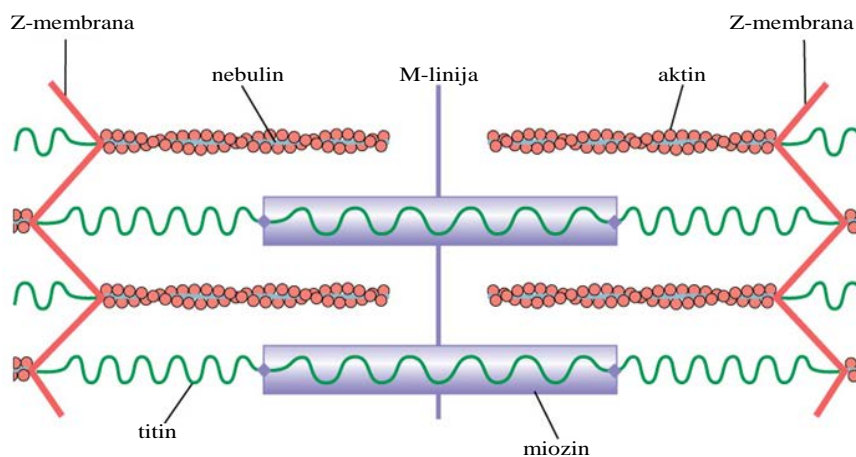
Miozinski filamenti se sastoje od agregatnih molekula miozina, koji sadrže šest polipeptidnih lanaca. Dva teška lanca su pravi delovi umotani u vidu dvostrukog heliksa i grade rep, a vrh teškog lanca formira dve miozinske glave. Četiri laka lanca se nalaze na površini svake miozinske glave.



Slika 12.6 Aktinski (a) i miozinski (b) filament

Na glavi miozina nalazi se aktivno mesto za koje se vezuje ATP koji oslobađa hemijsku energiju potrebnu za odvijanje mišićne kontrakcije i aktivno mesto preko koga se glave miozina vezuju za aktivna mesta na aktinu. Deo na kraju teškog lanca miozina prema glavi naziva se vrat i sa glavom miozina gradi poprečan most. Poprečni most je savitljiv na dva mesta: u zglobu, gde se glava odvaja od vrata miozinskog filameta i na bazi vrata, gde se vrat i glava odvajaju od tela miozinskog filameta. Glava miozina se može pomicati napred - nazad i ta sposobnost miozina snabdeva mišić energetske zamahom za mišićnu kontrakciju. *Energetski zamah* predstavlja fleksibilno pokretanje glava (eng. cross- bridge) miozina, koje povlače filamente aktina prema unutrašnjosti - centru sarkomere.

Za održavanje strukture sarkomere značajan je protein *titin*. Miozinski filamenti su precizno postavljeni između dve Z-membrane zahvaljujući titinu, velikom proteinu koji povezuje Z-membrane sa M-zonom miozina. Jedan kraj titinskog molekula je vezan za miozinski filament a drugi kraj za Z-membranu, tako da se miozinski filamenti uvek nalaze u centru sarkomere.



Slika 12.7 Nebulin i titin, proteini koji kontrolišu pravilan položaj i raspored aktinskih i miozinskih filamenata.

Struktura i funkcija sarkoplazmatskog retikuluma

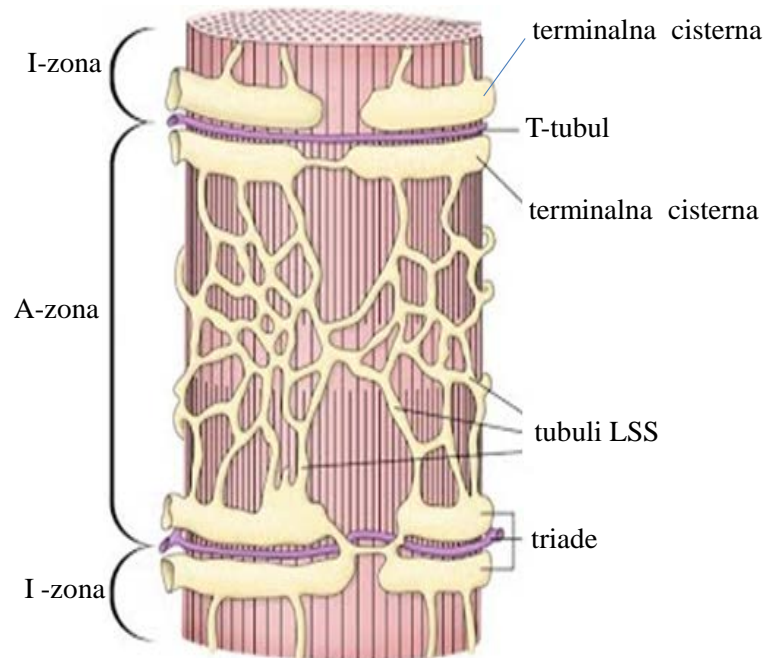
Sarkoplazmatski retikulum je specijalni tip glatkog endoplazmatskog retikuluma koji se nalazi u mišićnim ćelijama i učestvuje u procesu kontrakcije. Sarkoplazmatski retikulum je organela tubularne strukture, obavija mišićna vlakna, održava koncentraciju jona kalcijuma (Ca^{2+}) i omogućava mišićne kontrakcije.

Sastoji se od dva uzdužno postavljena kanalikularna sistema :

- *longitudinalni sarkotubularni sistem* – okružuje svaku miofibrilu u vidu mreže
- *transverzalni tubularni sistem* - predstavlja invaginaciju (uvrnuće) sarkoleme

Longitudinalni sarkotubularni sistem (LSS) se pruža paralelno sa miofibrilima i na granici između svetle i tamne pruge tubuli se spajaju gradeći veća proširenja – *terminalne cisterne*. Terminalne cisterne sadrže kiseli protein *kalsekvestrin*, koji ima sposobnost vezivanja velikih količina jona kalcijuma. Joni Ca^{2+} se nalaze unutar terminalnih cisterni u visokoj koncentraciji (oko 1000 puta većoj nego u zoni sarkomere).

Transverzalni tubularni sistem (TTS) predstavlja invaginaciju (uvrnuće) sarkoleme. Sastoji se iz uskih kanalića (T-tubula) koji su postavljeni popreko u odnosu na miofibrile. Na svakoj sarkomeri se nalaze dva T-tubula. Struktura koju čini jedan T-tubul i dve terminalne cisterne naziva se *trijada*, i jedna sarkomera ima dve trijade.

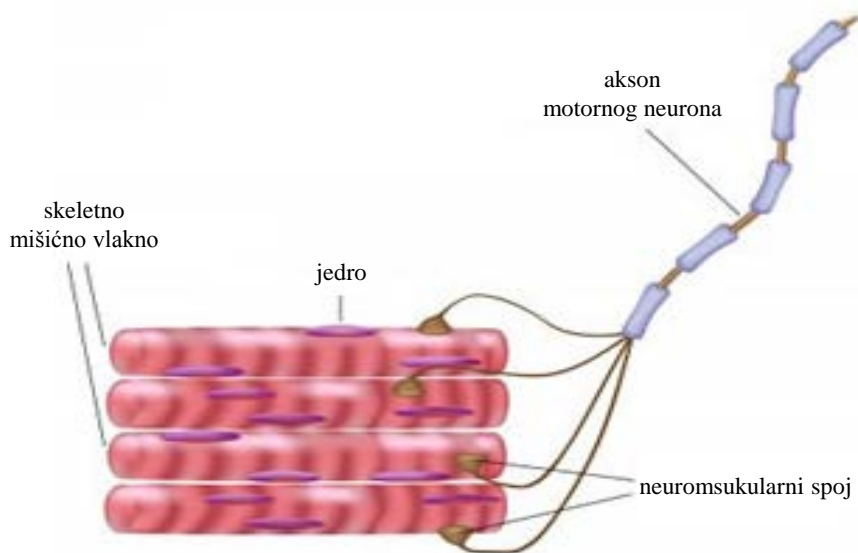


Slika 12.8 Sarkoplazmatski retikulum

Mehanizam mišićne kontrakcije

Skeletni mišići imaju *motornu* i *senzornu inervaciju*. Senzorni i motorni nervni sistem omogućavaju pokrete mišića. Skeletne mišiće inervišu senzorna i motorna vlakna. Senzorna vlakna su dendriti neurona, registruju brzinu i stepen kontrakcije i nalaze se u samom mišiću. Motorna vlakna su aksoni neurona i oni pokreću kontrakciju mišića.

Motorni neuroni uzrokuju kontrakcije, a senzorni učestvuju u regulaciji stepena i brzine kontrakcije. Motorna inervacija se ostvaruje preko nervnih ćelija smeštenih u kičmenoj moždini. Odatle polaze mijelinska vlakna koja inervišu mišićna vlakna, i na mestu spoja sa mišićem gube mijelinski omotač. U svaku mišićnu ćeliju ulazi jedno nervno vlakno, pa se ovakva formacija naziva *motorna ploča*. Senzorni neuroni šalju u centralni nervni sistem informacije o dužini, stepenu istezanja, zategnutosti i brzini kontrakcije mišića.



Slika 12.9 Neuromuskularni spoj je mesto gde motorni neuron nadražuje mišićnu ćeliju.

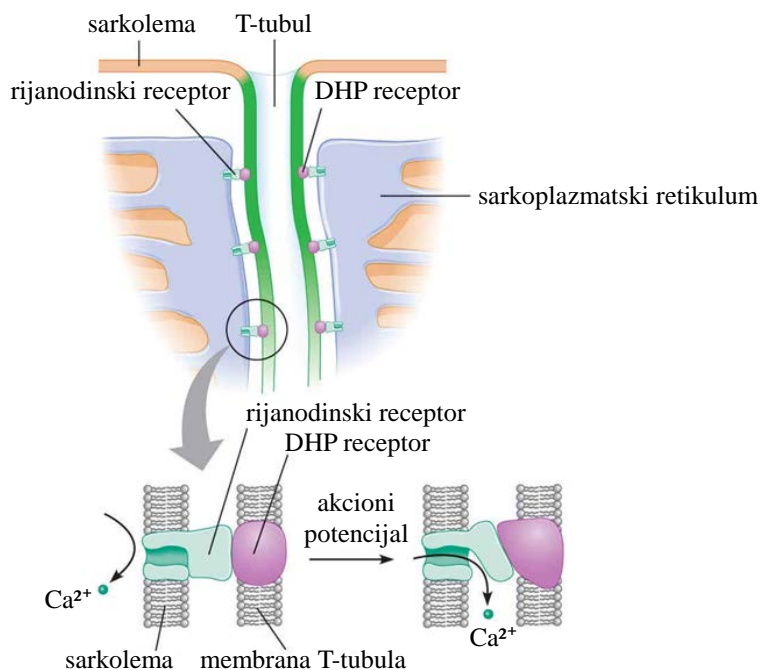
Mišićnu kontrakciju pokreće nervni impuls motornog neurona. Acetilholin se oslobađa iz vezikula u sinaptičku pukotinu. Oslobođeni ACh difunduje kroz sinaptički žleb i vezuje se za receptore na postsinaptičkoj membrani. Pod uticajem ACh, ligand – zavisni jonski kanali se otvaraju i velika količina jona Na^+ ulazi u unutrašnjost mišićnog vlakna. Širi se talas depolarizacije (razdraženja) duž mišićne membrane a jonske struje stvaraju akcioni potencijal – potencijal motorne ploče.

Akcioni potencijal se preko transverzalnog tubularnog sistema (T-tubula) sarkoplazmatskog retikuluma širi unutar mišićnog vlakna u svim smerovima po sarkolemi i njenim invaginacijama. Dolazi do depolarizacije membrane terminalnih cisterni i do izlivanja Ca^{2+} jona iz cisterni u okolinu miofibrila. Kalcijum zauzima centralno mesto u kontroli mišićnog rada i njegove kontraktlnosti. U skeletnom mišiću, glavni izvori Ca^{2+} koji je potreban za kontrakciju i relaksaciju sarkomera, jesu depoi kalcijuma u sarkoplazmatskom retikulumu. Mehanizam mišićne kontrakcije nastaje kada se uspostavi interakcija između oslobođenih Ca^{2+} jona, aktinskih i miozinskih filamenata. Otpuštanje Ca^{2+} iz terminalnih cisterni u sarkoplazmu mišićne ćelije je okidač mišićne kontrakcije u kojoj uz Ca^{2+} učestvuju miozin, aktin, tropomiozin, troponin i ATP. Mehanizam interakcije aktinskih i miozinskih filamenata nastaje uspostavljanjem interakcije između oslobođenih Ca^{2+} jona i aktiviranjem sila koje se pokreću između njih (cross-bridge ciklus).

Aktivacija aktinskog i miozinskog filameta

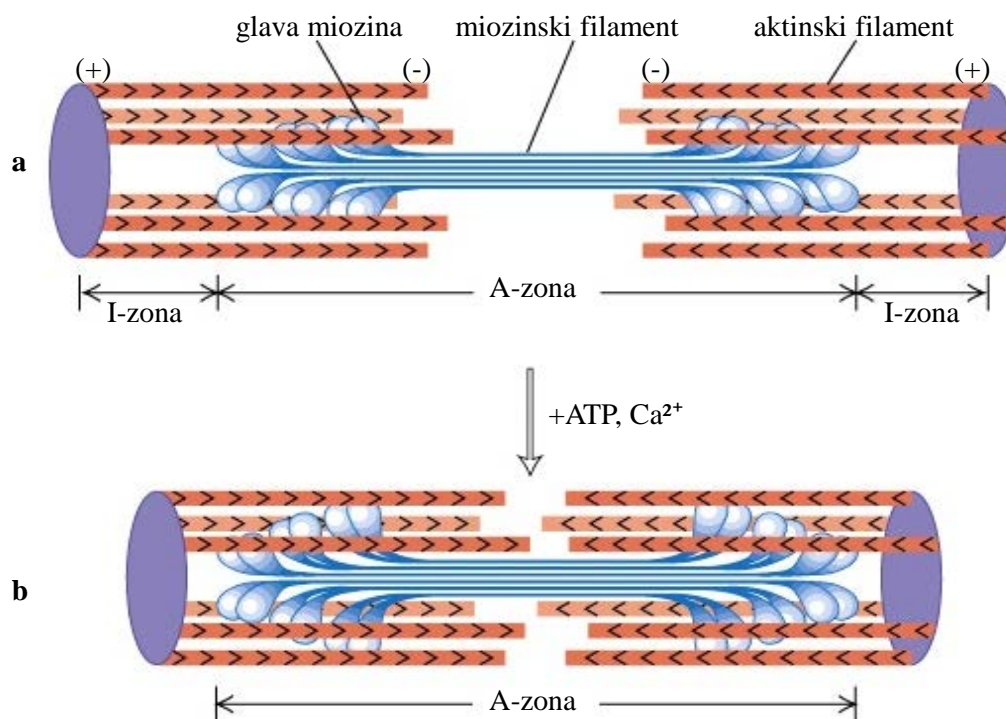
Prilikom mišićne kontrakcije aktinski i miozinski filamenti se ne menjaju po dužini, već se skraćuje sarkomera. Mehanizam kontrakcije se zasniva na klizanju i preklapanju između aktinskih i miozinskih filamenata, čime se menja dužina sarkomere. Svaki molekul aktina ima aktivno mesto za vezivanje sa miozinom. Za vreme mirovanja mišića, tropomiozin pokriva aktivna mesta na aktinu za koje se vežu glave miozina i na taj način sprečava vezivanje aktina i miozina. Da bi se oslobodila mesta na aktinu, koja služe za vezivanje sa miozinom, molekul tropomiozina se mora pomaknuti u stranu. Kada je mišićno vlakno aktivno, dejstvuje troponin koji sam po sebi, ne može pomaknuti tropomiozin sa aktivnih mesta na aktinu za vezivanje sa miozinom. Za troponin TnC se vežu četiri jona Ca^{2+} što prouzrokuje promenu u strukturi tropomiozin-troponin kompleksa, dolazi do svlačenja tropomiozinskih niti i otkrivaju se aktivna mesta na aktinskim subjedinicama za vezivanje sa miozinom. Jedan molekul tropomiozina prekriva 6-7 aktivnih mesta aktinskog molekula.

Koncentracija Ca^{2+} u citosolu je ključni faktor u kontroli kontrakcije. U relaksiranom mišićnom vlaknu, koncentracija Ca^{2+} u citosolu je niska, kao što je to slučaj kod drugih tipova ćelija. Međutim, sarkoplazmatski retikulum sadrži veliki depo Ca^{2+} . Akcioni potencijal u skeletnim mišićima kao odgovor na inicijaciju akcionog potencijala motornih nervnih vlakana, sprovodi se dužinom ćelijske membrane u T-tubulima i putuje velikom brzinom površinom centralnih delova ćelije. T-tubuli okružuju sarkoplazmatski retikulum. Membrana sarkoplazmatskog retikuluma koja je u bliskom kontaktu sa T-tubulima sadrži poseban tip Ca^{2+} kanala koji se nazivaju *rijanodinski receptori*. Većina rijanodinskih receptorskih kanala su direktno spojeni sa voltažno-senzitivnim proteinskim kanalima smeštenim u membrani T-tubula. Na voltažno-senzitivnim kanalima se nalaze *dihidropiridinski receptori (DHP receptori)* koji funkcionišu kao naponski senzori, a smešteni su u membranama T-tubula.



Slika 12.10 Povezanost između akcionog potencijala u T-tubulima i oslobađanja Ca^{2+} jona iz sarkoplazmatskog retikuluma. Ca^{2+} kanali u sarkoplazmatskom retikulumu (rijanodinski receptori) su direktno vezani za voltažno-senzitivne proteine (DHP receptori) u membrani T-tubula. Depolarizacija membrane T-tubula izaziva promenu konformacije ovih kanala, aktivira rijanodinske receptore, kanali se otvaraju i Ca^{2+} izlazi iz terminalnih cisterni.

Za razliku od odgovarajućih membrana drugih ćelija, kroz voltažno-senzitivne proteinske kanale u membrani T-tubula nema protoka jona. Ovi kanali imaju regione sa električnim nabojem koji menjaju svoju konformaciju kada je membrana T-tubula depolarizovana. Kada akcioni potencijal depolarizuje membranu T-tubula, menja se konformacija voltažno-senzitivnih proteinskih kanala i aktiviraju se rijanodinski receptori. Kanali u sarkoplazmatskom retikulumu se otvaraju i Ca^{2+} izlazi iz T-tubula u sarkoplazmu. Povećana koncentracija Ca^{2+} u sarkoplazmi omogućava vezivanje za troponin (TnC) a promena konformacije troponina pomera tropomiozin i otkriva aktivna mesta na aktinu za vezivanje miozinskih glava. Počinje ciklus stvaranja poprečnih veza između aktina i miozina, klizanje aktinskih između miozinskih filamenata i skraćivanje sarkomere. Kontrakcioni talas traje sve dok je koncentracija Ca^{2+} dovoljno visoka, odnosno dok je stimulus na mišić dovoljno jak da izazove akcioni potencijal. Relaksacija mišića nastaje završetkom akcionog potencijala i prestankom oslobađanja Ca^{2+} iz sarkoplazmatskog retikuluma. Membrana sarkoplazmatskog retikuluma sadrži jonske pumpe koje kontinuirano pumpaju jone Ca^{2+} iz sarkoplazme u sarkoplazmatski retikulum. Prema tome, nivo koncentracije Ca^{2+} u sarkoplazmi određuje balans između Ca^{2+} oslobođenog u sarkoplazmi i aktivno pumpanje Ca^{2+} nazad u sarkoplazmatski retikulum. Ca^{2+} pumpa stvara potrebnu energiju za hidrolizu ATP. Za relaksaciju je neophodno aktivno pumpanje Ca^{2+} u sarkoplazmatski retikulum i vezivanje ATP za miozinske glave, da bi došlo do razdvajanja miozina i aktina. Posle završetka jednog akcionog potencijala, prođe 10-100 ms pre nego što se koncentracija Ca^{2+} u sarkoplazmi vrati na pređašnji nivo.

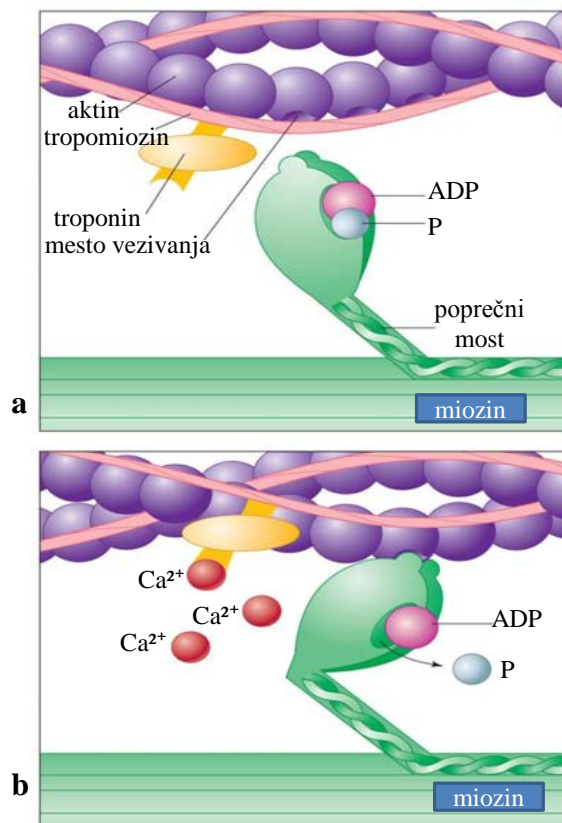


Slika 12.11 Promena odnosa između aktinskih i miozinskih filamenata u sarkomeri tokom relaksacije (a) i kontrakcije (b) miofibrila.

Molekul miozina ima oblik golf palice sa dve glave. Na glavi miozina nalaze se dva aktivna mesta: aktivno mesto preko koga se glave miozina vezuju za aktivna mesta na aktinu, i aktivno mesto za koje se vezuje ATP i oslobađa hemijska energija potrebna za odvijanje mišićne kontrakcije. Miozinski molekul je fleksibilno pokretljiv u dva smera. Glava se može pokretati napred-nazad, i ta sposobnost miozina opskrbljuje mišić energetske zamahom za mišićnu kontrakciju. Rep miozina se može pomicati vertikalno, što omogućuje spajanje glave miozina sa

aktinom. Sinhronizacija pokreta glave i repa miozinskog molekula je od ključnog značaja za spajanje sa aktinskim molekulom i njegovo povlačenje prema centru sarkomere.

Spajanje aktina i miozina nastaje nakon što je na aktinu mesto za vezivanje sa miozinom otkriveno, i glava miozina se vezuje za aktin. Aktin ubrzava i povećava kapacitet ATP-azne aktivnosti miozina, i vezivanje miozinskih glava rezultira otpuštanjem ADP i fosfora. Nastaje energetski udar, pri čemu se miozinska glava savija u regionu poprečnog mosta i potegne aktinski filament unutra prema središtu sarkomere. „Zaveslaj” miozinskih glava izaziva klizanje aktinskih filamenata. Hemijska energija ATP-a se transformiše u mehaničku energiju kontrakcije mišićne ćelije. Nakon toga dolazi do razdvajanja miozina i aktina i vraćanje miozina u prvobitan položaj. Kada miozinska glava napravi jedan zaveslaj, oslobađa se od ADP-a i fosfora, a na njihovo mesto se ponovo vezuje ATP, što dovodi do odvajanja miozinske glave od aktivnog mesta na aktinu.



Slika 12.12 Aktivacija aktinskog i miozinskog filameta. Mišić u stanju relaksacije - tropomiozin pokriva aktivna mesta na aktinu za koje se vežu glave miozina i blokira vezivanje aktina i miozina (a). Mišić u stanju kontrakcije – kada se za troponin vezuju joni Ca^{2+} , dolazi do promene konformacije troponina, i tropomiozin se pomera pa se otkrivaju aktivna mesta na aktinskom molekulu (b).

Osobine skeletnih mišića

Odlike skeletnih mišića su elastičnost, razdražljivost i kontraktilnost. *Elastičnost* je osobina mišića da se prilikom opterećenja istežu srazmerno jačini sile, a po prestanku toga dejstva vraćaju se na svoju prvobitnu dužinu. Mišići u telu su mnogo elastičniji od izolovanih mišića. *Razdražljivost* je osobina mišića da reaguju na različite nadražaje: hemijske, mehaničke, električne.

Prag razdraženja je najmanji intenzitet nadražaja koji može da izazove minimalnu mišićnu kontrakciju. *Kontraktilnost* je osobina mišića da na nadražaj reaguju kontrakcijom ili grčenjem.

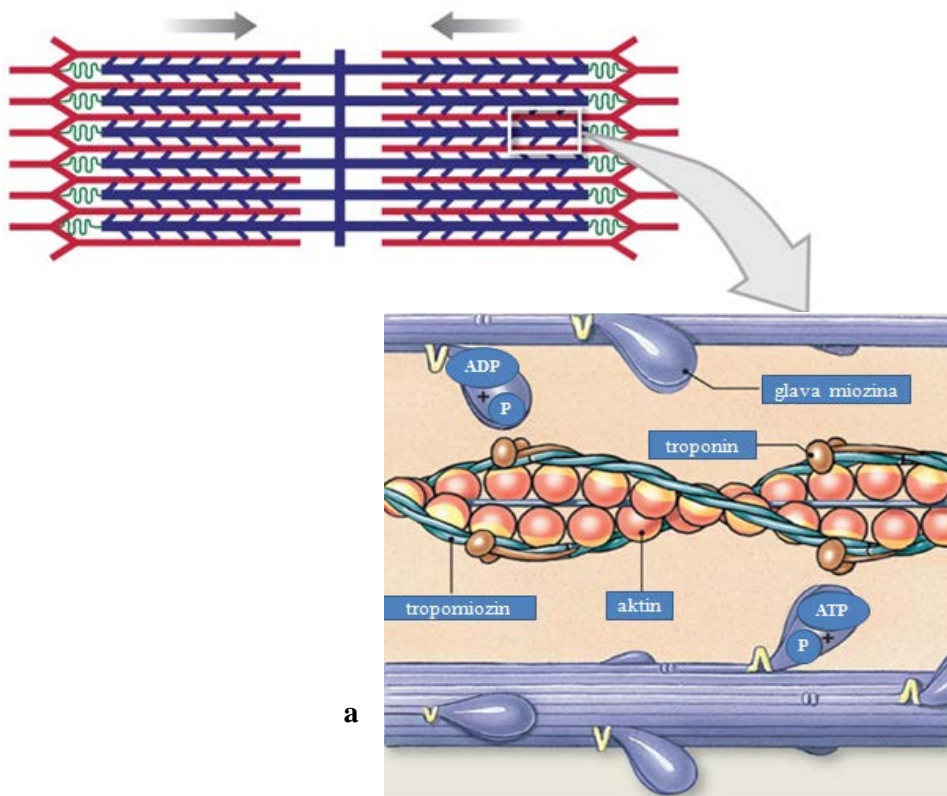
Prilikom nadražaja, moguće su dve vrste mišićne kontrakcije:

- *izotonusna kontrakcija* nastaje skraćivanjem mišića pri nepromenjenoj zategnutosti mišićnih vlakana
- *izometrijska kontrakcija* nastaje kada se nadraži mišić čija su oba kraja fiksirana; u tom slučaju mišić se ne skraćuje već se zateže – povećava tonus (napetost)

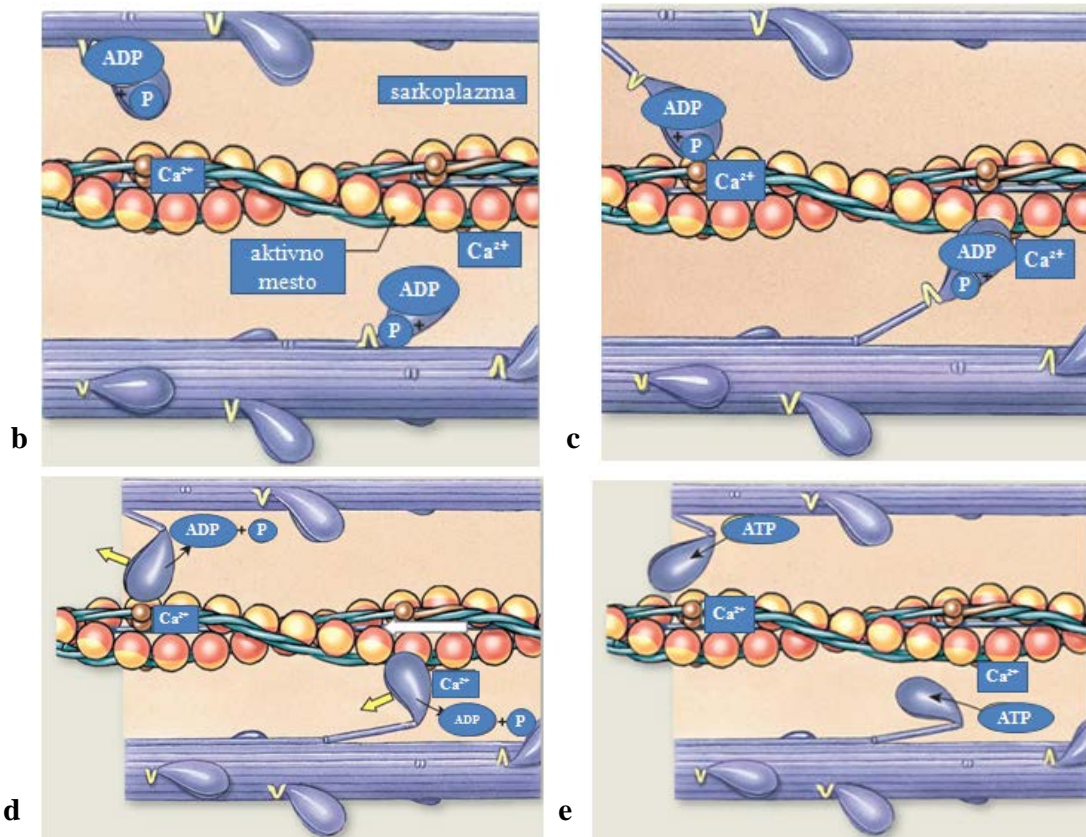
Mišićna kontrakcija u organizmu je uglavnom mešovita i odvija se naizmenično. Izotonusna kontrakcija je češća (npr. savijači i ispruživači ekstremiteta) od izometrijske kontrakcije (žvakaći mišići). Na mišićnu kontrakciju utiče temperatura spoljnje sredine, zamor, promena razdražljivosti mišića u toku kontrakcije.

Prosta mišićna kontrakcija se javlja ako na slabo opterećani mišić deluje samo jedan nadražaj. Mišić se se brzo skraćuje a odmah potom opušta. Faze proste mišićne kontrakcije su latentni period, kontrakcija, relaksacija i oporavak.

Složena mišićna kontrakcija ili tetanus, nastaje kao rezultat frekventnog nadražaja mišića i sumiranja kontrakcije. Složene kontrakcije su efikasnije od prostih, jer razvijaju veću snagu, pa su i više zastupljene u organizmu. Veća snaga tetanusnih kontrakcija posledica je akumulacije kalcijuma u sarkoplazmi. Tetanus može biti potpun ili nepotpun, u zavisnosti od frekvencije nadražaja.



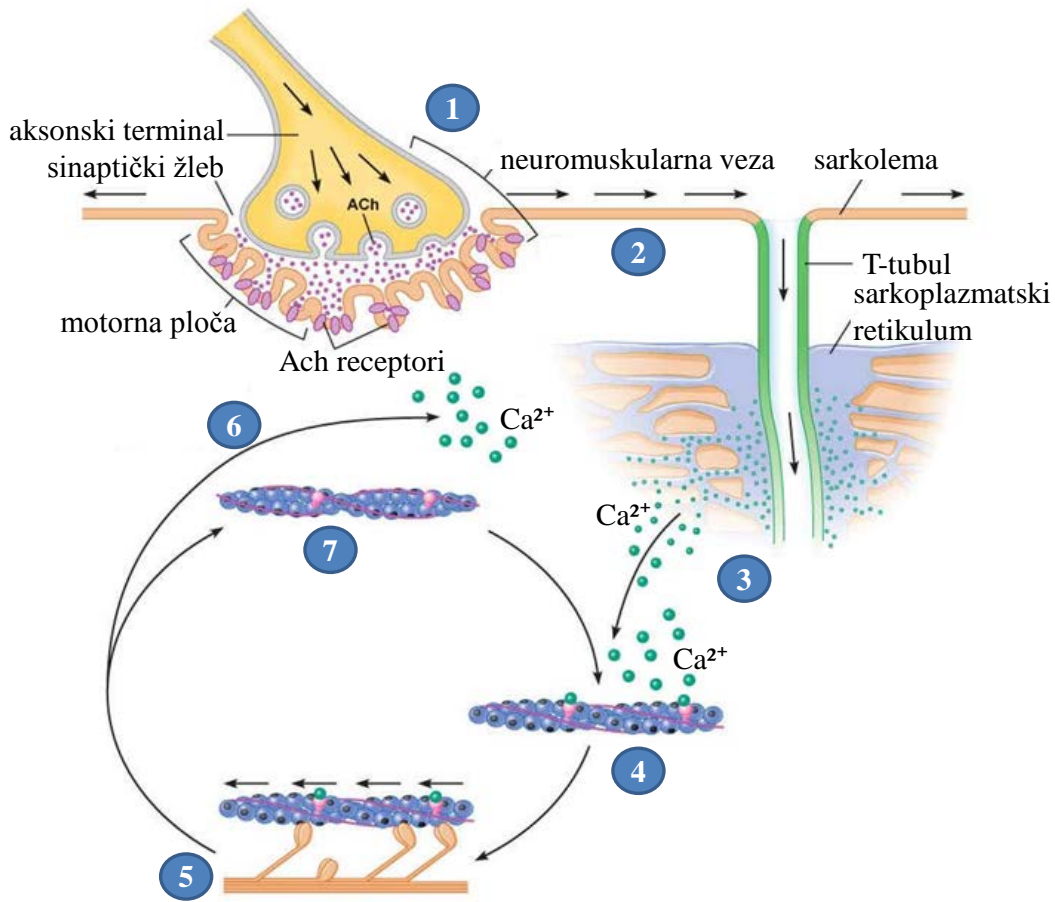
Slika 12.13(A) *Ciklus uspostavljanja i prekidanja poprečnih veza između aktina i miozina. U fazi mirovanja aktivna mesta na aktinu su pokrivena tropomiozinom (a).*



Slika 12.13(B) Ciklus uspostavljanja i prekidanja poprečnih veza između aktina i miozina. Joni Ca^{2+} ulaze u sarkoplazmu i vezuju se za troponin, tropomiozin menja poziciju i oslobađa mesta vezivanja za glave miozina na aktinskim filamentima (b). Hidrolizom ATP oslobađa se ADP i P, i oslobođena hemijska energija izaziva konformacione promene glave miozina (c). Glava miozina se pomera u odnosu na ostali deo molekula i pravi zaveslaj, a pri tome aktinski filamenti klize ka centru sarkomere (d). Novi molekul ATP ulazi u miozinsku glavu, čime se smanjenjuje afinitet miozina za aktin i dolazi do njihovog razdvajanja (e).

Tabela 12.1 Sekvence događaja od momenta stvaranja nervnog impulsa u motornom neuronu i kontrakcija mišićnih vlakana u motornoj ploči.

1	Nervni impuls (akcioni potencijal) dolazi do završnih delova motornog nervnog vlakna i zahvata sinaptički pupoljak.
2	Dolazi do otvaranja voltažno - zavisnih Ca^{2+} kanala i u sinaptički pupoljak difuzijom ulaze velike količine jona Ca^{2+} .
3	Povećanje koncentracije Ca^{2+} u citoplazmi završnog dela izaziva pomeranje sinaptičkih vezikula prema presinaptičkoj membrani, njihovo spajanje sa njom i oslobađanje ACh iz vezikula u sinaptičku pukotinu procesom egzocitoze.
4	Oslobodeni ACh difunduje kroz sinaptički žleb i vezuje se za receptore na postsinaptičkoj membrani.
5	Receptorski kompleks na postsinaptičkoj membrani sadrži ligand – zavisne jonske kanale za jone Na^+ . Pod uticajem ACh, ligand – zavisni jonski kanali se otvaraju i velika količina jona Na^+ ulazi u unutrašnjost mišićnog vlakna a mala količina jona K^+ izlazi iz mišićnih ćelija.
6	Joni Na^+ iz okolne ekstracelularne tečnosti teku u pravcu motorne ploče i kroz otvore na kanalima ulaze u mišićnu ćeliju. Širi se talas depolarizacije (razdraženja) duž mišićne membrane a ove jonske struje stvaraju akcioni potencijal – potencijal motorne ploče.
7	Akcioni potencijal se preko transverzalnog tubularnog sistema (T-tubula) sarkoplazmatskog retikuluma širi unutar mišićnog vlakna u svim smerovima po sarkolemi i njenim invaginacijama.
8	Ca^{2+} ulazi u citosol i vezuje se za troponin.
9	Molekuli tropomiozina menjaju poziciju i oslobađaju mesta vezivanja za glave miozina na aktinskim filamentima.
10	Glave miozina se vezuju za aktinske filamente.
11	Glave miozina se savijaju, aktinski filamenti kližu i preklapaju se sa miozinskim filamentima.
12	ATP se vezuje za glavu miozina i raskida vezu između glave miozina i aktina.
13	Hidrolizom ATP-a oslobađa se energija i prenosi do miozinskih glava koje se ispravljaju i vraćaju u prvobitni položaj.
14	Sekvence od 10 do 13 se ponavljaju sve dok je Ca^{2+} vezan za troponin a mišićna vlakna kontrahovana.
15	Jonske pumpe u sarkoplazmatskom retikulumu ispumpavaju Ca^{2+} iz citosola i vraćaju ga u sarkoplazmatski retikulum.
16	Ca^{2+} raskida vezu sa troponinom.
17	Tropomiozin pokriva aktivna mesta na aktinu za koje se vežu glave miozina i blokira aktinsko-miozinsku reakciju.
18	Mišićna vlakna se vraćaju u stanje relaksacije.



Slika 12.14 Mehanizam interakcije aktinskih i miozinskih filamenata i razvoj sila kontrakcije (cross-bridge ciklus). Acetilholin (ACh) se oslobađa sa aksonskog terminala, difunduje kroz sinaptički žleb i vezuje za receptore na postsinaptičkoj membrani (1). Akcioni potencijal se širi duž sarkoleme i ulazi u T-tubule sarkoplazmatskog retikuluma (2). Otpuštanje Ca^{2+} iz T-tubula u sarkoplazmu mišićne ćelije je okidač mišićne kontrakcije (3). Oslobađanje Ca^{2+} jona iz T-tubula u sarkoplazmu prouzrokuje otkrivanje mesta na molekulu aktina za vezivanje miozinskih glava (4). Energetski udar miozinskih glava (cross bridges) i spajanje miozinskih i aktinskih filamenata izaziva klizanje aktinskih filamenata (5). Transport Ca^{2+} jona natrag u sarkoplazmatski retikulum (6). Tropomiozin blokira aktinsko-miozinsku reakciju i mišić se vraća u stanje relaksacije (7).

Glatki mišići

Glatki mišići obuhvataju oko 3 % telesne težine i u poređenju sa skeletnim i srčanim mišićima imaju raznovrsne funkcije u organizmu. Glatki mišići su svetliji od skeletnih i ne pripajaju se za kosti. Histološka jedinica glatke muskulature je glatka mišićna ćelija, koja ima oblik izduženog vretena i sadrži samo jedno jedro. Glatki mišići u vidu mišićnih snopova čine sastavni deo respiratornog, digestivnog, urogenitalnog trakta. Kao pojedinačne ćelije nalaze se u jetri, slezini, prostati, limfnim čvorovima, prekapilarnim sfinkterima.

Glatka mišićna ćelija sadrži kontraktilne miofilamente aktina i miozina, ali ne pokazuje ispruganost, usled njihovog nepravilnog rasporeda i znatno manje količine. Glatka muskulatura ima sposobnost kontraktilnosti, ali ne podleže uticaju volje, jer je inervišu nervi vegetativnog nervnog sistema (simpatikus i parasimpatikus). Za razliku od skeletnog tkiva, ovi mišići su sposobni za

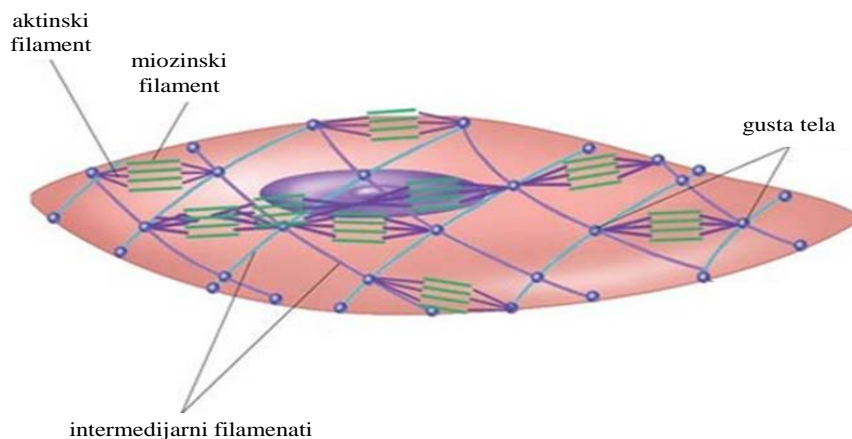
dugotrajne kontrakcije i veoma teško se zamaraju. Pored toga, poseduju dve karakteristične osobine koje nemaju skeletni mišići: automatizam i toničnost.

Automatizam glatkih mišića je sposobnost kontrahovanja pod dejstvom impulsa koji se stvaraju u samim organima. *Toničnost* je sposobnost glatkih mišića a naročito stezača šupljih mišićnih organa (sfinkter kardije, pilorusa, čmara, mokraćne bešike) da mogu biti u stanju kontrahovanosti veoma dugo, ponekad i više časova.

Struktura glatkih mišića

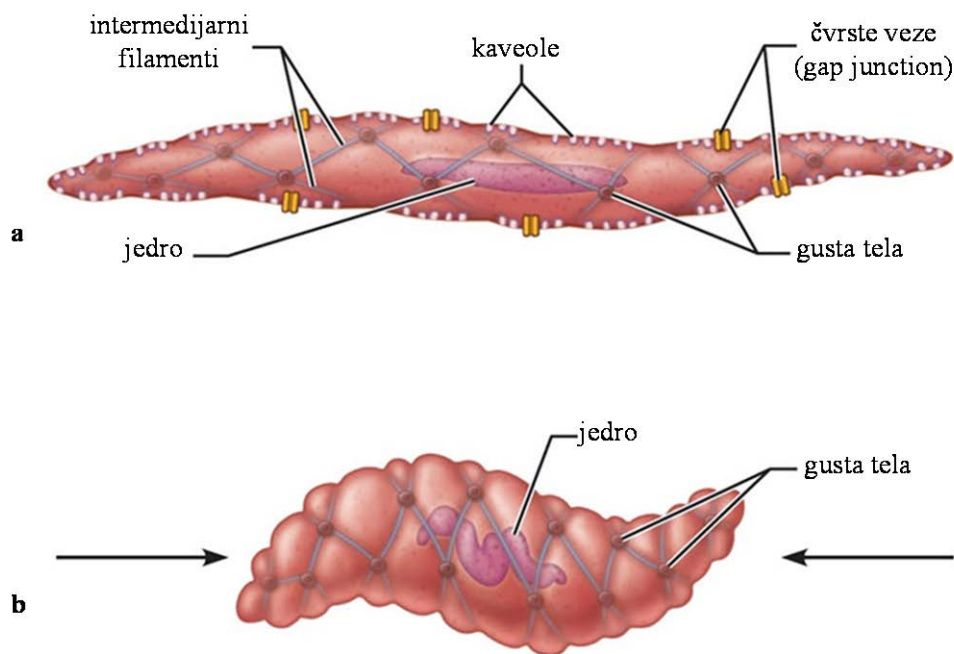
Glatka mišićna ćelija je mnogo manja od skeletnih i srčanih mišićnih ćelija. Dužina vlakana iznosi između 0,1-0,2 mm a prečnik je manji od 0,01 mm. Ima oblik izduženog vretena, samo jedno jedro i dva ili više jedarca. Sadrži kontraktilne miofilamente aktina i miozina koji su znatno manje zastupljeni i nepravilno raspoređeni u odnosu na ćelije skeletne muskulature. Miofilamenti se pružaju longitudinalno, dijagonalno i spiralno i formiraju trodimenzionalnu mrežu. Glatka mišićna ćelija nema Z-membranu i prema tome, filamenti aktina i miozina nisu organizovani unutar sarkomere. Sarkoplazmatski retikulum je veoma slabo razvijen i ne sadrži tubularni sistem (T-tubule). Ulogu trijada u glatkim mišićnim ćelijama imaju brojne *kaveole* na čitavoj površini ćelijske membrane.

Umesto sarkomere osnovne kontraktilne jedinice mišićnog vlakna skeletne muskulature, glatka mišićna ćelija formira strukture koje se nazivaju *gusta tela*. Gusta tela predstavljaju analoge Z-membrane, vretenastog su oblika i nastaju od zgusnutih delova sarkoplazme. Pričvršćena su za membranu mišićne ćelije ili su difuzno raspoređena po sarkoplazmi i fiksirana pomoću mreže intermedijarnih filamenata. Između dve strukture gustih tela raspoređeni su aktinski i miozinski filamenti. Na gusto telo naleže aktinski filament, na koji se nastavlja miozinski filament. Ovakav raspored filamenata unutar glatke mišićne ćelije omogućava mehanizam kontrakcije. Miozinski filamenti su građeni od miozina, dok su aktinski građeni od molekula aktina i tropomiozina, dok je troponin odsutan. Intermedijarni filamenti u glatkim mišićima preuzimaju ulogu Z-membrane. Ne učestvuju u procesu kontrakcije, ali čine deo citoskeleta koji određuje oblik glatke mišićne ćelije. Interakcija između miofilamenata i intermedijarnih filamenata u citoskeletu omogućava skraćivanje ćelije prilikom klizanja aktinskih i miozinskih filamenata.



Slika 12.15 Glatka mišićna ćelija. Citoplazma i ćelijska membrana sadrže mrežu proteinskih struktura koje se nazivaju gusta tela. Gusta tela predstavljaju mesta vezivanja aktinskih i intermedijarnih filamenata. Kratki miozinski filamenti umetnuti su u nizove relativno dužih aktinskih filamenata.

Aktinski filamenti ne sadrže regulatorni protein troponin, i zbog toga formiranje poprečnih veza između molekula aktina i miozina nije uslovljeno otkrivanjem aktivnih mesta na aktinu. Funkciju troponina zamenjuje kalcijum - vezujući protein sarkoplazme - *kalmodulin*, koji posreduje u procesu kontrakcije glatkih mišića. Umesto sarkoplazmatskog retikuluma regulaciju nivoa Ca^{2+} u sarkoplazmi preuzima sarkolema glatke mišićne ćelije.



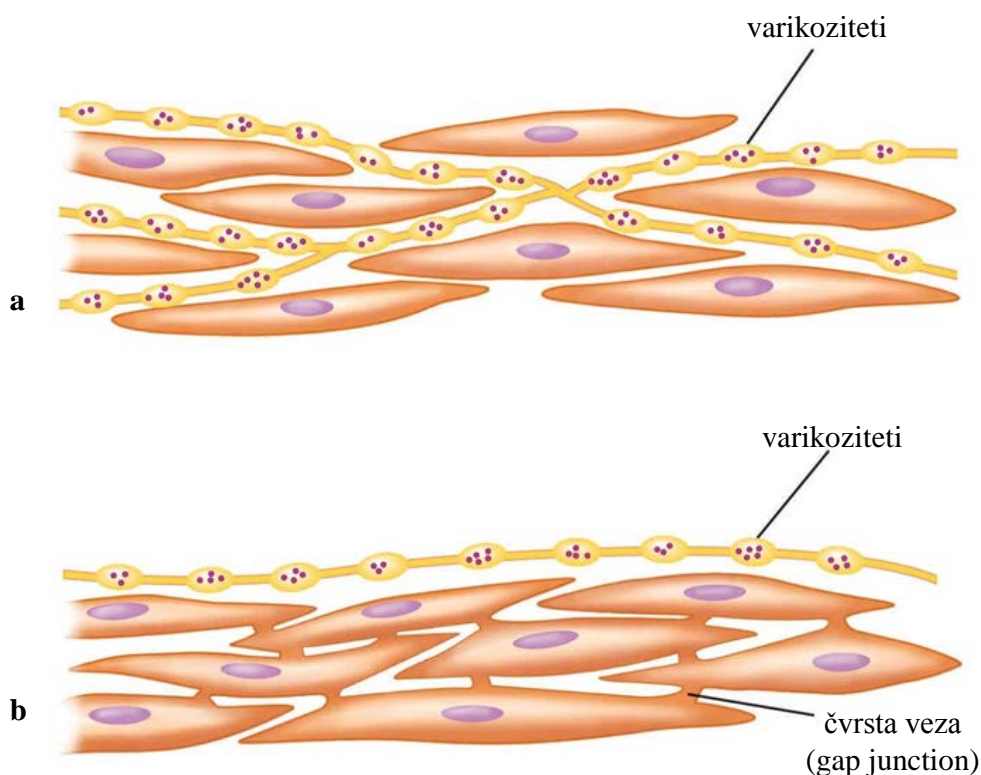
Slika 12.16 Glatka mišićna ćelija u stadijumu relaksacije (a) i kontrakcije (b).

Glatki mišići u sastavu unutrašnjih organa obavljaju funkcije karakteristične za taj organ, pa se prema svojim fiziološkim osobenostima i načinu funkcionisanja dele na dva tipa: visceralni i višejedinični glatki mišići.

Visceralni glatki mišići se nalaze u sastavu zidova digestivnog i urogenitalnog trakta, gde formiraju longitudinalne i kružne slojeve. Visceralni mišić funkcioniše kao celina, njega izgrađuju vlakna koja su organizovana u listove ili snopove, i zajedno se kontrahuju. Posebna fiziološka odlika visceralne muskulature je spontana aktivnost, koja je delimično u vezi sa svojstvom mišićnih ćelija da se razdražuju prilikom istezanja. Usled rastezanja nastaje depolarizacija membrane i pojava akcionog potencijala, a posle toga sledi kontrakcija ćelija. Mišićni zid digestivnog trakta se kontrahuje rastegnuto hranom, i pomera crevni sadržaj u sledeći segment crevnog trakta. Rastezanje ovog segmenta dovodi do kontrakcije njegovog mišićnog zida što obezbeđuje dalje pomeranje, odnosno transport himusa u sledeće partije digestivnog trakta. U nervnoj regulaciji kontrakcije glatkih mišića učestvuju dva medijatora – *acetilholin* i *noradrenalin*.

Kontrakcije visceralne muskulature su ritmičke i tonusne. Ritmičke kontrakcije nastaju spontanom genezom akcionih potencijala u pravilnim vremenskim intervalima. Tonusne kontrakcije su dugotrajne i omogućavaju visceralnim mišićima kontrakcije tokom dužeg vremenskog perioda. Tonus nastaje ili sumacijom većeg broja akcionih potencijala, ili dejstvom hormona i lokalnih humoralnih faktora.

Višejedinični glatki mišići su izgrađeni od odvojenih vlakana, koja su inervisana posebnim nervnim završecima i funkcionišu nezavisno jedni od drugih. Svako vlakno funkcioniše potpuno nezavisno od drugih vlakana i inervisano je nervnim završetkom. Glavna osobina vlakana višejediničnog glatkog mišića je u tome što se ne kontrahuju spontano i što ih kontrolišu gotovo isključivo nervni impulsi, a tek u manjoj meri nadražaji koji potiču iz tkiva. Ovi mišići izgrađuju cilijarne mišiće oka i očnog kapka, a nalaze se i u zidovima krvnih sudova.



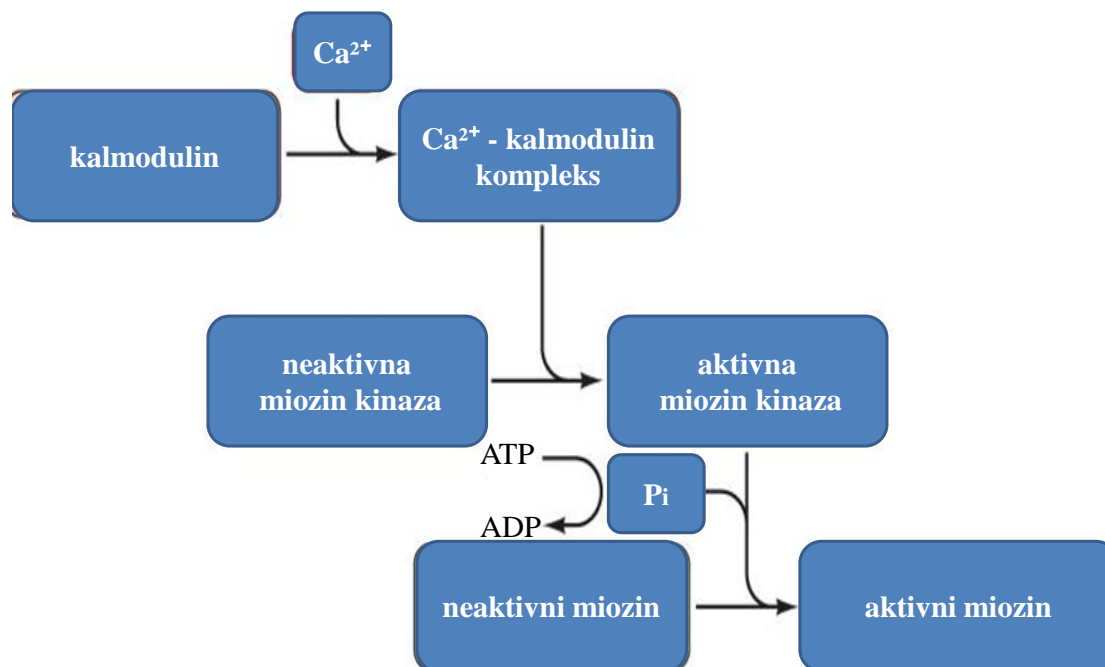
Slika 12.17 Struktura visceralnih glatkih mišića (a) i višejediničnih glatkih mišića (b). Motorna nervna vlakna vegetativnog nervnog sistema su difuzno raspoređena između ćelija u sarkoplazmi. Na nervnim vlaknima se nalaze varikoziteti (proširenja) u kojima su deponovani neurotransmiteri.

Mehanizam mišićne kontrakcije

Mehanizam kontrakcije skeletnih i glatkih mišića ima nekoliko sličnosti ali i razlika. Inicijator kontrakcije kod obe vrste mišića su Ca^{2+} joni, koji povezuju i sinhronizuju bioelektričnu i mehaničku fazu kontraktilnih elemenata. Na aktivaciju glatkih mišića pored nervnih nadražaja utiču mnogi hormoni, humoralni faktori i metaboliti. Umesto neuro-mišićne sinapse kojom se prenose impulsi u skeletnoj muskulaturi, kod glatkih mišića impulsi se prenose putem difuznih sinapsi. Nervna vlakna nisu u direktnom kontaktu sa ćelijama, već se difuzno granaju u sarkoplazmi i na svojim krajevima formiraju sinapse u vidu proširenja – varikozitete. Iz ovih završnih proširenja nervnih vlakana se oslobađaju neurotransmiteri. Akcioni potencijali nastaju otvaranjem voltažno-zavisnih Ca^{2+} kanala koji su znatno sporiji od Na^{+} kanala, pa je potrebno duže vreme za genezu i širenje akcionog potencijala.

Glatka mišićna ćelija pored aktinskih i miozinskih filamenata sadrži i intermedijarne filamente koji u citoskeletu preuzimaju ulogu Z-membrane i omogućavaju skraćivanje ćelije prilikom formiranja sarkolema. Aktinski filamenti nemaju troponin pa su aktivna mesta za vezivanje miozina otkrivena.

Međutim, kada glatki mišići nisu stimulirani, miozinske glave su neaktivne i ne mogu hidrolizovati ATP i vezati se za aktin. Stimulacijom ćelije i porastom koncentracije Ca^{2+} u sarkoplazmi dolazi do vezivanja Ca^{2+} jona za kalmodulin koji zatim aktivira enzim *miozin kinazu*. Enzim prenosi fosfatnu grupu iz ATP na miozinske glave, menja njihovu konformaciju i one postaju aktivne. Fosforilisane miozinske glave se tada mogu vezati za aktin. To znači da kontrakcija, odnosno klizanje aktinskih među miozinske filamente nastaje fosforilacijom lakih lanaca miozina dejstvom kompleksa kalmodulin - Ca^{2+} .

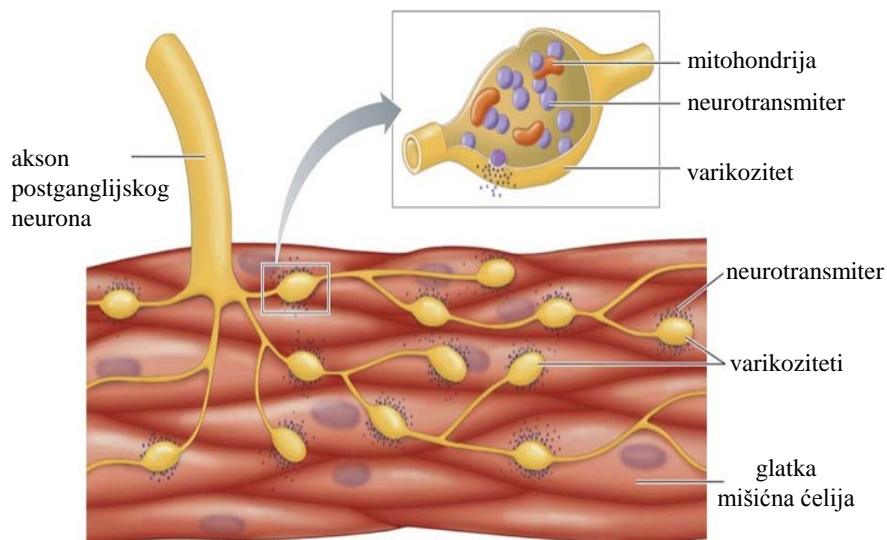


Slika 12.18 Regulacija kontrakcije glatkih mišića pomoću Ca^{2+} jona i proteina kalmodulina

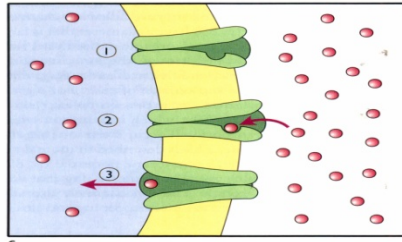
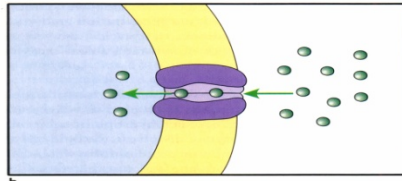
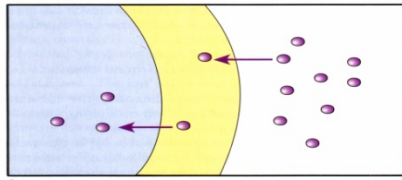
Relaksacija nastaje uklanjanjem Ca^{2+} iz sarkoplazme i defosforilacijom lakih lanaca miozina. Glatke mišićne ćelije sadrže poseban enzim, *miozin fosfatazu*, koji defosforiliše i time inaktivniše miozinske glave. Step en fosforilacije miozina zavisi od odnosa i aktivnosti miozin kinaze i miozin fosfataze. Kada je koncentracije Ca^{2+} u sarkoplazmi visoka, dominira kinaza i mišić se kontrahuje. Ako mišić nije stimulisan, koncentracija Ca^{2+} u sarkoplazmi se postepeno smanjuje na nivo koji nije dovoljan da kinaza fosforiliše miozin i mišić se relaksira.

Tabela 12.2 Sekvence događaja između stimulacije, kontrakcije i relaksacije glatkih mišićnih ćelija.

1	Stimulacija glatke mišićne ćelije rezultira porastom koncentracije Ca^{2+} u sarkoplazmi, otvaraju se voltažno-zavisni Ca^{2+} kanali i javlja se ulazna Ca^{2+} struja.
2	Joni Ca^{2+} se vezuju za kalmodulin i formiraju biološki aktivni kompleks Ca^{2+} - kalmodulin.
3	Ca^{2+} - kalmodulin kompleks aktivira miozin kinazu.
4	Aktivirana miozin kinaza prenosi fosfatnu grupu iz ATP na miozinske glave.
5	Fosforilisane miozinske glave hidrolizuju ATP i vezuju se za aktin.
6	Formiraju se poprečni mostovi sve dok su miozinske glave fosforilisane, i nastaje kontrakcija mišićnih ćelija.
7	Prestankom stimulacije glatke mišićne ćelije Ca^{2+} pumpe u ćelijskoj membrani uklanjaju Ca^{2+} iz sarkoplazme.
8	Koncentracija Ca^{2+} u sarkoplazmi opada, dolazi do disocijacije (razdvajanja) Ca^{2+} - kalmodulin kompleksa i dejstvo miozin kinaze prestaje.
9	Miozin fosfataza defosforiliše miozinske glave, koje time gube ATP-aznu aktivnost i sposobnost vezivanja za aktin.
10	Mišićna ćelija se vraća u stanje relaksacije.



Slika 12.19 Spoj između autonomnog nervnog vlakna i visceralnog glatkog mišića. Nervni završetci nisu u kontaktu sa svim mišićnim ćelijama. Nervni impuls se prenosi sa jedne na drugu ćeliju na mestima kontakta između membrana dve susedne ćelije. Neurotransmiteri se oslobađaju iz serije varikoziteta dužinom nervnih završetaka.



13

ENDOKRINI SISTEM

Hormoni

Neuroendokrini regulatorni mehanizmi

Hormoni hipotalamusa

Hormoni adenohipofize

Mehanizam povratnih sprega

Hormon rasta

Prolaktin

Štitasta žlezda

Paraštitaste žlezde

Nadbubrežne žlezde

Endokrini pankreas

Tkivni hormoni

Hormoni sluzokože digestivnog trakta

13

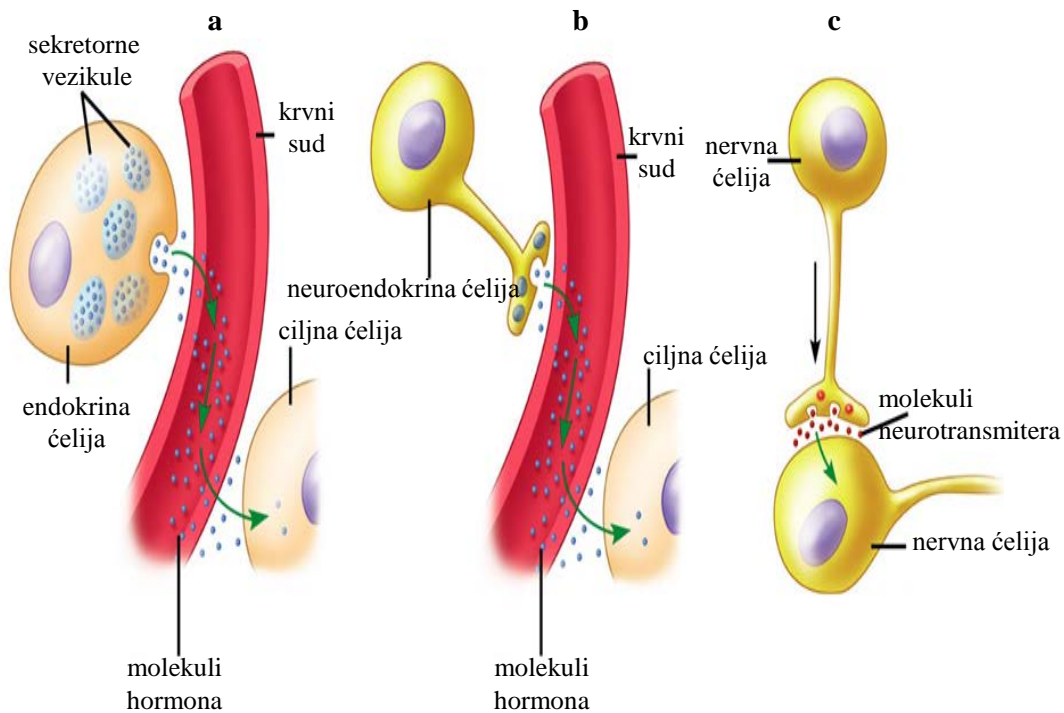


Organizam je izgrađen od velikog broja specijalizovanih ćelija koje u većoj ili manjoj meri funkcionišu u cilju obezbeđenja homeostaze unutrašnje sredine. Komunikacija između ćelija omogućava njihovu adaptaciju na nivo aktivnosti koji u određenom momentu zahteva organizam. Povećanje intenziteta rada jednog organa ili sistema organa dovodi do pojačane aktivnosti rada drugih, uz istovremeno smanjenje funkcije onih delova organizma koji nisu u tom momentu značajni. Dva glavna sistema komunikacije i koordinacije između ćelija u organizmu su nervni i endokrini sistem. Anatomsku i funkcionalnu povezanost nervnog i endokrinog sistema izučava neuroendokrinologija, posebna naučna disciplina.

Endokrini sistem svoju regulatornu funkciju sprovodi dejstvom hemijskih glasnika, hormona, specifičnih hemijski aktivnih materija koji se izlučuju direktno u krv i putem krvi stižu do svih delova organizma. Hormoni ispoljavaju svoj efekat na ciljne ćelije koje poseduju specifične receptore za određeni hormon za koje se dati hormon vezuje. Međuzavisnost nervnog i endokrinog sistema omogućava koordinaciju i interakciju različitih uticaja iz spoljašnje i unutrašnje sredine organizma. Preko nervnog sistema ostvaruje se kontrola „brzih“ procesa, jer je nervnom impulsu potrebno 0,01 do 1 sekunde za aktivaciju ciljne ćelije, dok je hormonima potrebno 30-60 sekundi. Putem hormona reguliše se uglavnom opšti metabolizam, gde je adaptacija ćelijske aktivnosti relativno spora, kao što je digestija, reprodukcija, rast i razvoj.

Endokrini sistem se sastoji od ćelija koje sintetišu i izlučuju različite tipove signalnih molekula u ekstracelularni prostor. Signalni molekuli ispoljavaju svoju aktivnost u neposrednoj blizini sekretornih ćelija (lokalni hormoni) ili iz ekstracelularnog prostora ulaze u cirkulaciju i putem krvi dospevaju do svih ćelija tkiva organizma. Sekretorne ćelije mogu biti difuzno raspoređene u većini organa i tkiva ili grupisane u definisanom prostoru u vidu organa nazvanih *endokrine žlezde*. Za razliku od *egzokrinih žlezda*, endokrine žlezde nemaju ekskretorne kanale i svoje produkte izlučuju direktno u krv i putem krvi stižu do efektor, odnosno ciljnih ćelija. Neke funkcije u organizmu reguliše samo jedna endokrini žlezda, međutim, većina funkcija je kontrolisana interakcijom hormona različitih endokrinih žlezda. Aktivnost mnogih endokrinih žlezda reguliše autonomni nervni sistem.

Nervni i endokrini sistem imaju dominantnu ulogu u obezbeđenju homeostaze organizma i njihove aktivnosti se međusobno dopunjuju. Način prenošenja informacija u nervnom sistemu odvija se preko nervnih impulsa, dok u endokrinom sistemu tu ulogu vrše hemijski aktivne materije - hormoni. U nervnom sistemu komunikacija između ćelija odvija se putem neurotransmitera koji se oslobađaju u sinaptičke pukotine i deluju na postsinaptičke ćelije. U endokrinom sistemu produkti lučenja endokrinih žlezda oslobađaju se direktno u krv i deluju na udaljene ćelije.



Slika 13.1 Regulacija ćelijskih funkcija. (a) Endokrinska regulacija. Hormoni se transportuju iz endokrinskih ćelija do ciljnih ćelija putem krvi. (b) Neuroendokrinska regulacija. Neurohormoni se oslobađaju sa nervnih završetaka neuroendokrinskih ćelija i transportuju do ciljnih ćelija putem krvi. (c) Nervna regulacija. Neurotransmiteri se oslobađaju sa nervnih završetaka i putem sinapsi dospevaju do ciljnih ćelija.

Iako se anatomski značajno razlikuju, nervni i endokrini sistem u funkcionalnom smislu imaju nekoliko zajedničkih karakteristika. Zajedničko za oba sistema je dejstvo na ciljne organe, u većini slučajeva na priličnoj udaljenosti. Takođe, isti signalni molekuli mogu delovati i kao neurotransmiteri i kao hormoni. Način regulacije i kontrola aktivnosti nervnog i endokrinog sistema obezbeđuje se sistemom povratnih sprega. Većina mehanizama endokrinog sistema dejstvuje kao negativna povratna sprega. Promene u aktivnosti ciljnih organa registruju regulatorni centri nervnog i endokrinog sistema. Uloga regulatornog centra je neutralizacija nastalih promena. Negativna povratna sprega se sastoji od niza promena koje će stimulus koji je izazvao neku promenu vratiti natrag prema srednjoj vrednosti.

Mnoge aktivnosti autonomnog nervnog i endokrinog sistema reguliše hipotalamus, glavni kontrolni centar endokrinog sistema. Hipotalamus i hipofiza su centralni endokrini organi, anatomski i funkcionalno povezani u hipotalamusno-hipofiznu osovину preko koje se ostvaruje kontrola rada perifernih endokrinih žlezda. Kontrola produkcije hormona odvija se sinhronizovanim dejstvom hormona hipotalamusa, hormona adenohipofize i hormona ciljne, periferne endokrine žlezde.

Na sva tri nivoa kaskadnog mehanizma regulacije, informacije se prenose putem hormona. Neurohormoni hipotalamusa stimulišu ćelije adenohipofize na sekreciju odgovarajućeg hormona koji deluju stimulatивно na ciljnu endokrinu žlezdu. Endokrinska žlezda sintetisuje i izlučuje hormon koji ispoljava određeni efekat u organizmu. Kada nivo hormona periferne endokrine žlezde dostigne maksimalnu koncentraciju (prag), događa se reakcija koja rezultira negativnim (inhibitornim)

dejtstvom na hipotalamus i adenohipofizu, što predstavlja negativnu povratnu spregu. To znači da visoka koncentracija hormona endokrine žlezde deluje inhibitorno i smanjuje nivo hormona hipotalamusa i adenohipofize. Molekuli hormona se značajno razlikuju u odnosu na veličinu. Najmanji se sastoje od jedne aminokiseline i imaju molekularnu masu manju od 200 daltona, dok najveći sadrže nekoliko stotina aminokiselina.

Hormoni

Hormoni (hormao – nadraživati, podsticati) su inkreti žlezda sa unutrašnjom sekrecijom. Predstavljaju biohemijske supstance koje se sintetišu u endokrinim žlezdama, a putem krvi dospevaju do određenih organa i tkiva gde utiču na ritam njihove aktivnosti, povezuju i regulišu funkcionisanje pojedinih delova organizma. Drugim rečima, uloga hormona je da regulišu životne funkcije organizma i da ih integrišu u harmoničnu celinu.

Hormoni imaju nekoliko zajedničkih osnovnih karakteristika:

- endokrine žlezde luče hormone direktno u krv ili limfu
- hormoni regulišu (stimulišu ili inhibiraju) biohemijske procese u ćelijama, a da sami ne pokreću reakcije
- hormoni imaju izraženi efekat u minimalnim količinama
- obim sekrecije hormona nije uvek jednak, zavisi od vrste hormona i funkcije koju obavljaju

Mehanizam dejstva hormona sastoji se u kontroli nivoa aktivnosti ciljnih ćelija. Kontrolnu funkciju hormoni ostvaruju na taj način što menjaju hemijske reakcije unutar ćelije, permeabilitet ćelijske membrane, ili aktiviraju neke druge specifične ćelijske mehanizme. Mehanizam njihovog dejstva sastoji se u sledećem: u ciljnim (efektnim) ćelijama nalaze se vezujuća mesta velikog afiniteta za određene hormone. Ova specifična mesta za koje se vezuju hormoni nazivaju se *receptori*. Molekul hormona koji ima afinitet za specifično vezivanje sa receptorom naziva se *ligand* za dati receptor. Vezivanjem liganda nastaju promene u konformaciji receptorskog proteina što dovodi do uzročno-posledičnih reakcija koje rezultiraju biološkim odgovorom ciljne ćelije.

Postoje dve grupe receptora, obe proteinskog sastava. Hormoni velikih molekula vezuju se za specifične receptorske proteine na membrani ćelija, čime počinje njihova aktivnost. Hormoni manjih molekula ulaze u ćelije i vezuju se za unutarćelijske receptore u protoplazmi ili ulaze u jedro gde se vezuju za hromatin. Vezivanje hormona za specifične receptorske molekule na membrani ćelija predstavljaju *primarne glasnike*. Vezivanjem primarnog glasnika za receptor, informacije se prenose u unutrašnjost ćelije i formiraju se molekuli koji se nazivaju *sekundarni glasnici*.

Kada cirkulišući hormon dospe do ćelije, vezuje se za *receptorske molekule* i dolazi do aktivacije hormona. Hormoni ispoljavaju svoj efekat jedino na ćelije koje poseduju receptorske molekule za određeni hormon i takve ćelije se nazivaju ciljne ili target ćelije. U kojoj meri će ciljne ćelije ispoljavati senzitivnost za određeni hormon zavisi od broja receptorskih molekula na njihovoj membrani.

Prema mestu sinteze razlikuju se tri tipa hormona:

- *pravi hormoni*
- *neurohormoni*
- *lokalni hormoni*

Pravi hormoni se sintetišu u endokrinim ćelijama i izlučuju direktno u tkivne tečnosti. Hormoni difuzijom ulaze u cirkulatorni sistem i putem krvi odlaze u sve delove organizma. Koncentracija ovih hormona u plazmi je prilično konstantna u svim delovima organizma.

Neurohormoni se sintetišu u neuroendokrinim ćelijama, najvećim delom u hipotalamusu. Ovi hormoni se oslobađaju sa nervnih završetaka i difunduju u krvotok, odakle odlaze do ciljnih organa na isti način kao i pravi hormoni.

Lokalni hormoni sintetišu sekretorne ćelije u blizini ciljnih organa i deluju u neposrednoj blizini mesta na kom su izlučeni, (parakrini hormoni), ili na same ćelije u kojima su stvoreni (autokrini hormoni).

Prema hemijskoj strukturi hormoni se dele na četiri klase:

- *hormoni derivati aminokiselina*
- *hormoni derivati masnih kiselina*
- *peptidni i proteinski hormoni*
- *steroidni hormoni*

Hormoni derivati aminokiselina nastaju od aminokiseline tirozina. Tirozin je prekursor tiroidnih hormona u tiroidnoj žlezdi i kateholamina, adrenalina i noradrenalina u nadbubrežnoj žlezdi. Derivati tirozina su tiroksin i trijodtironin, (hormoni štitaste žlezde).

Hormoni derivati masnih kiselina potiču uglavnom od arahidonske kiseline. Polinezasićena arahidonska kiselina se nalazi u sastavu fosfolipida svih ćelijskih membrana. Nastaje razgradnjom fosfolipidnog sloja pomoću enzima fosfolipaze A2. Fosfolipazu A2 aktiviraju hormoni, neurotransmiteri ili toksične materije. Molekuli arahidonske kiseline se mogu transformisati u biološki aktivne supstance koje se jednim imenom nazivaju *eikosanoidi*. Naziv potiče od grčke reči eikosi, što znači dvadeset, jer sve biološki aktivne supstance sadrže u svojoj strukturi 20 ugljenikovih atoma. Najznačajnije grupe eikosanoida su *prostaglandini* (sintetišu se u endotelu zida krvnih sudova), *tromboksani* (u membranama trombocita) i *leukotrieni* (u mastocitima, leukocitima, plućima, jetri, slezini, mozgu, srcu). Najvažnije osobine eikosanoida su: utiču na kontrakciju glatkih mišića, stimulišu agregaciju trombocita prilikom povrede krvnog suda, posreduju u inflamatornom odgovoru, učestvuju u alergijskim reakcijama i regulišu funkciju žutog tela u jajnicima.

Peptidni i proteinski hormoni predstavljaju najveću grupu hormona (hormoni hipofize, pankreasa, paratireoidne žlezde). Peptidni i proteinski hormoni se veoma razlikuju po veličini. Veličina ovih hormona varira od malih peptida sa samo tri aminokiseline, do proteinskih hormona sa 200-400 aminokiselina. Prekursori za njihovu sintezu su preprohormoni koji se enzimima razgrađuju do malih prohormona. Nakon sinteze prohormoni se pakuju i skladište u vezikule u blizini ćelijske membrane. Dejstvom nekog stimulusa na endokrine ćelije dolazi do fuzije vezikula i ćelijske membrane i sadržaj hormona se egzocitozom prazni u ekstracelularnu tečnost.

Steroidni hormoni su derivati holesterola kao prekursora ili imaju hemijsku strukturu sličnu holesterolu. Sintetišu se u kori nadbubrežne žlezde (kortizol i aldosteron), jajnicima, placenti i testisima (estrogen, progesteron, testosteron). Suprotno peptidnim hormonima, steroidni hormoni se ne skladište u vezikulama sekretornih ćelija, nego se po potrebi sintetišu i odmah izlučuju procesom difuzije. Proces sinteze reguliše veliki broj intracelularnih enzima. Endokrine ćelije steroidnih hormona aktiviraju ili produkuju enzime koji regulišu sintezu hormona. Većina enzima se nalazi u mitohondrijama i glatkom endoplazmatskom retikulumu. Endokrine ćelije ne sadrže intracelularne

vezikule, što znači da se po završenoj sintezi hormoni putem krvi odmah transportuju do ciljnih ćelija. Sekrecija i transport steroida kroz ćelijsku membranu se odvija prostom difuzijom, vezivanjem za proteinske nosače. Steroidni hormoni imaju važnu ulogu u regulaciji ekspresije gena ciljne ćelije. Ulaskom u citoplazmu ciljne ćelije kompleks hormon-proteinski receptor difunduje u jedro, vezuje se za DNK i stimuliše ili inhibira transkripciju iRNK. Transkribovana iRNK odlazi u citoplazmu, gde se procesom translacije sintetišu proteini i posledično nastaju različite promene u ciljnoj ćeliji, u pravcu njenog rasta, razvoja ili diferencijacije.

Sekrecija, transport i metabolizam hormona

Hormoni prenose informacije i imaju ulogu fizioloških regulatora na funkcije ciljnih ćelija. Izlučuju se u ekstracelularni prostor odakle procesima difuzije ulaze u cirkulaciju i dospevaju do određenih ćelija organizma. Biološki efekti hormona zavise od njihovog afiniteta i sposobnosti vezivanja za receptore, kao i od koncentracije slobodnih hormona u plazmi. Veličina njihovog dejstva zavisi od koncentracije hormona u ekstracelularnoj tečnosti koja okružuje ciljne ćelije. Međutim, koncentracija receptorskih molekula može varirati, što utiče na stepen senzitivnosti ciljnih ćelija na određeni hormon. Hormoni se transportuju do ciljnih ćelija putem cirkulatornog sistema i tkivnih tečnosti. Transport hormona zavisi pre svega od njihove rastvorljivosti u krvnoj plazmi. Pošto je krvna plazma vodeni rastvor, hormoni moraju biti ili rastvorljivi u vodi ili se transportuju vezani za specifične receptore na ćelijskoj membrani.

Prema rastvorljivosti u vodi hormoni se dele na:

- *liposolubilne* ili *hidrofobne*, koji lako prolaze ćelijsku membranu (steroidni i tireoidni hormoni)
- *hidrosolubilne* ili *hidrofilne*, ne prolaze membranu i zahtevaju nosače (proteinski i peptidni hormoni)

Liposolubilni hormoni su rastvorljivi u mastima i dejstvuju intracelularno, u citoplazmi. Receptori za liposolubilne signalne molekule se nalaze u citoplazmi i jedru ćelije i nazivaju se intracelularni receptori.

Hidrosolubilni hormoni su rastvorljivi u vodi i uglavnom dejstvuju na membrani ćelije jer ne mogu da prođu kroz lipidni dvosloj plazma membrane. Prenos informacija u unutrašnjost ćelije se odvija pomoću membranskih receptora (transmembranski proteini).

Prema mestu gde se nalaze receptori sa kojima se hormoni vezuju, dele se u dve grupe. Prvu grupu čine hormoni čiji se receptori nalaze na površini ćelije (membranski receptori) i deluju po principu primarnog i sekundarnog glasnika. U odnosu na način prenosa informacija, razlikuju se membranski receptori sa direktnom enzimskom aktivnošću i receptori vezani za G proteine koji indirektno aktiviraju enzime. Hormoni koji krvotokom donose informaciju do ćelija odgovarajućih tkiva i u kontaktu sa specifičnim receptorom ćelijske membrane se vezuju za receptor, nazivaju se *primarni glasnici*. Kompleks hormon-receptor nastao vezivanjem primarnog glasnika za receptor prenosi informacije u unutrašnjost ćelije i naziva se *sekundarni glasnik*. Postoji nekoliko vrsta sekundarnih glasnika kao što su ciklični adenzin monofosfat (cAMP), ciklični guanozin monofosfat (cGMP), inozitol-3-fosfat (IP3), diacil-glicerol (DAG), kalmodulin i joni kalcijuma. U unutrašnjosti ćelije kompleks hormon-receptor aktivira proteinski enzim adenil ciklazu koja dovodi do pretvaranja ATP u cAMP. Sekundarni glasnik cAMP zatim aktivira kaskadu enzima u ćeliji i dovodi do biološkog odgovora na prvobitni endokrini signal. Putem cikličnog cAMP ciljne organe stimulišu svi polipeptidni hormoni i prostaglandini.

U drugoj grupi su hormoni koji ulaze u unutrašnjost ćelije i vezuju se za intracelularne receptore. Ovi receptori su proteinske strukture sa specifičnim afinitetom za intracelularne hormone kao što su steroidni i tiroidni hormoni. Dejstvuju u jedru ciljnih ćelija, tako što regulišu aktivaciju gena i uzrokuju sintezu proteina. Hormoni se prvo vezuju za intracelularne receptore i dovode do pojačane transkripcije pojedinih gena u jedru. Kompleks hormon-receptor predstavlja transkripcijski faktor jer aktiviranjem gena dovodi do transkripcije pomoću RNK polimeraze i stvaranja iRNK. U ribozomima iRNK učestvuje u sintezi novih proteina i time menja strukturu ćelije.

Odnos između sinteze i sekrecije hormona varira i zavisi od delovanja kontrolnih mehanizama. Povećana sekrecija nekog hormona rezultira većom koncentracijom u cirkulaciji i većim odgovorom ciljne ćelije. Koncentraciju hormona u plazmi određuju dva suprotna procesa: brzina sekrecije hormona u krvi i brzina uklanjanja hormona iz krvi. Hormoni se uklanjaju enzimatskom degradacijom u tkivnim tečnostima, unutar ciljnih ćelija ili pomoću enzima i transportnih sistema u jetri i bubrezima. Peptidni hormoni imaju kratak polu-život od svega nekoliko sekundi do nekoliko minuta, i veoma su podložni enzimatskoj degradaciji u krvi i tkivima. Steroidni i tiroidni hormoni su u cirkulaciji vezani za transportne proteine i zbog toga je stepen i brzina njihovog uklanjanja sporija. Polu-život ovih hormona je od nekoliko sati do nekoliko dana, što omogućava visok i stabilan nivo stimulacije ciljnih ćelija. Degradacija se odvija u jetri, gde se steroidni i tiroidni hormoni konvertuju u jedinjenja rastvorljiva u vodi, napuštaju krvotok i izlučuju se putem bubrega.

Neuroendokrini regulatorni mehanizmi

Endokrina regulacija odvija se u korelaciji složenih neuroendokrinih procesa, na osovini centralni nervni sistem – hipotalamus – hipofiza. Hipotalamus je smešten na bazi mozga u regionu diencefalona na dnu treće moždane komore i iznad hipofizne peteljke preko koje ostvaruje vezu sa hipofizom. Hipofiza se nalazi na bazi lobanje, u udubljenju klinaste kosti i za međumozak je vezana peteljkom (infundibulum, processus infundibularis). Hipofiza je najznačajnija endokrina žlezda sa unutrašnjim lučenjem kako po broju hormona koje sintetiše, tako i po uticaju na funkciju ostalih žlezda sa unutrašnjim lučenjem. Funkcionalno, hipofiza je povezana sa hipotalamusom venskim portalnim krvotokom preko dva spleta kapilarnih krvnih sudova. Hipofiza se sastoji iz tri morfološki, funkcionalno i poreklom različita dela: prednji režanj (*adenohipofiza*), srednji režanj (*pars intermedia*) i zadnji režanj (*neurohipofiza*).

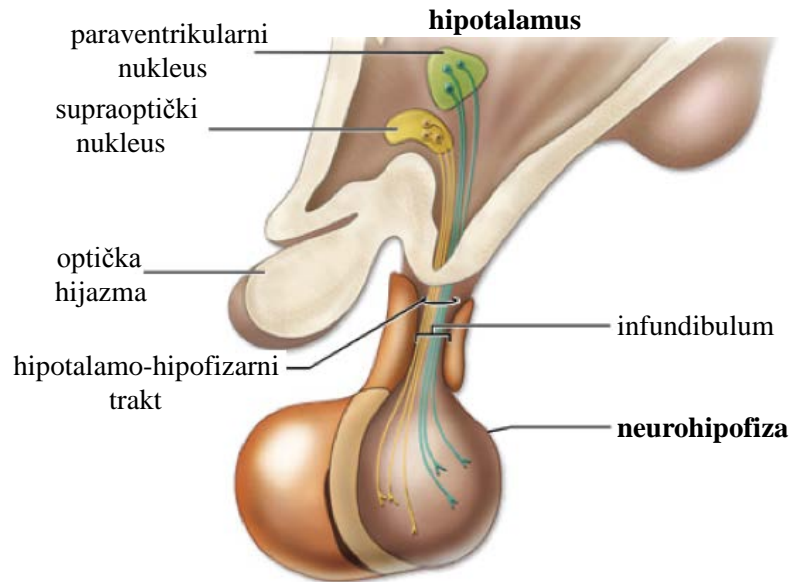
Hormoni hipotalamusa

Hipotalamus je regulatorni centar autonomnog nervnog i endokrinog sistema i sa hipofizom je povezan nervnom i humoralnom vezom. Struktura nervnog tkiva hipotalamusa sastoji se od dva tipa neuroendokrinih ćelija.

Magnocelularni neuroni su smešteni u supraoptičkom i paraventrikularnom nukleusu hipotalamusa a njihovi aksoni prolaze i završavaju se u neurohipofizi. Veza između hipotalamusa i neurohipofize je nervne prirode i odvija se preko hipotalamo-hipofizarnog trakta. Neuroendokrine ćelije hipotalamusa sintetišu dva peptidna hormona, vazopresin (ADH) i oksitocin, koji putem aksona odlaze i deponuju se u neurohipofizi.

Parvicelularni neuroni su heterogeno raspoređeni u ventralnom delu hipotalamusa i produkuju hormone koji preko hipotalamo-hipofizarnog portalnog sistema dolaze do ćelija prednjeg režnja hipofize i utiču na produkciju njenih hormona. Ovi hormoni deluju stimulatивно ili inhibitorno na sintezu i lučenje pojedinih hormona adenohipofize. Veza između hipotalamusa i adenohipofize je

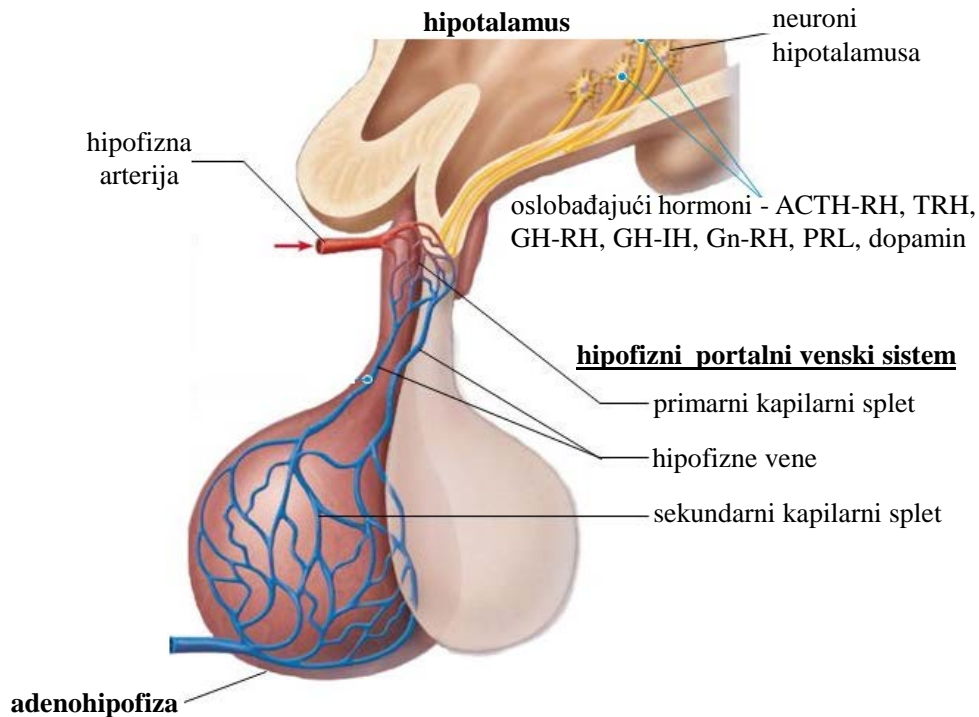
humoralne prirode. Adenohipofiza sadrži endokrine ćelije i brojne krvne sudove, ali veoma mali broj nervnih vlakana. Zbog toga se veza između hipotalamusa i adenohipofize odvija preko dva kapilarna spleta *portalnog venskog sistema*, koji se nalazi u hipofiznoj peteljci. U parvicelularnim nukleusima hipotalamusa sintetisu se hormoni koji iz aksonskih završetaka dospevaju do primarnog kapilarnog spleta, a zatim kroz portne sudove do ćelija prednjeg i srednjeg režnja hipofize, odnosno do sekundarnog kapilarnog spleta. Zbog različitog porekla i funkcionisanja između hipotalamusa i prednjeg, srednjeg i zadnjeg režnja hipofize, može se reći da oni predstavljaju nezavisne strukture, sa kojima hipotalamus komunicira na različite načine.



Slika 13.2 Odnos između hipotalamusa i neurohipofize. Neuroendokrine ćelije paraventrikularnog nukleusa hipotalamusa sintetisu oksitocin, a supraoptičkog nukleusa vazopresin (ADH).

U hipotalamusu se sintetisu sledeći hormoni:

- *ACTH-oslobađajući hormon (ACTH-RH)* - adrenokortikotropni oslobađajući hormon stimuliše sintezu adrenokortikotropnog hormona hipofize koji stimuliše izlučivanje hormona nadbubrežne žlezde, održava integritet kore nadbubrega
- *TSH-oslobađajući hormon (TRH)* - tireostimulirajući oslobađajući hormon stimuliše sintezu tireostimulirajućeg hormona hipofize koji stimuliše sintezu i lučenje tireoidnih hormona, tiroksina i trijodtironina, održava integritet štitne žlezde
- *GH-oslobađajući hormon (GH-RH)* – somatorelin, stimulatorni hormon, deluje na sintezu hormona rasta (GH) koji reguliše rast, povećava sintezu proteina, povećava nivo glukoze u krvi, stimuliše lipolizu
- *Somatostatin (GH-IH)* - inhibitorni hormon, inhibira hormon rasta i TSH
- *Gonadotropni oslobađajući hormon (GnRH)* – stimuliše sekreciju folikulostimulirajućeg (FSH) i luteinizirajućeg (LH) hormona
- *PRL-RH* – prolaktin oslobađajući hormon – stimuliše sekreciju prolaktina koji podstiče razvoj tkiva mlečne žlezde tokom bremenitosti, stimuliše proizvodnju mleka u postpartalnom periodu
- *Dopamin (PRL-IH)* – inhibira sekreciju prolaktina



Slika 13.3 Odnos između hipotalamusa i adenohipofize. Neurosekretorne ćelije hipotalamusa sintetisju i luče neurohormone - oslobađajuće (releasing) hormone koji pokreću sintezu i sekreciju hormona prednjeg režnja hipofize. Putem neurosekretornih vlakana hipotalamusa, neurohormoni se prenose u hipofizarni portalni krvotok a odatle do adenohipofize.

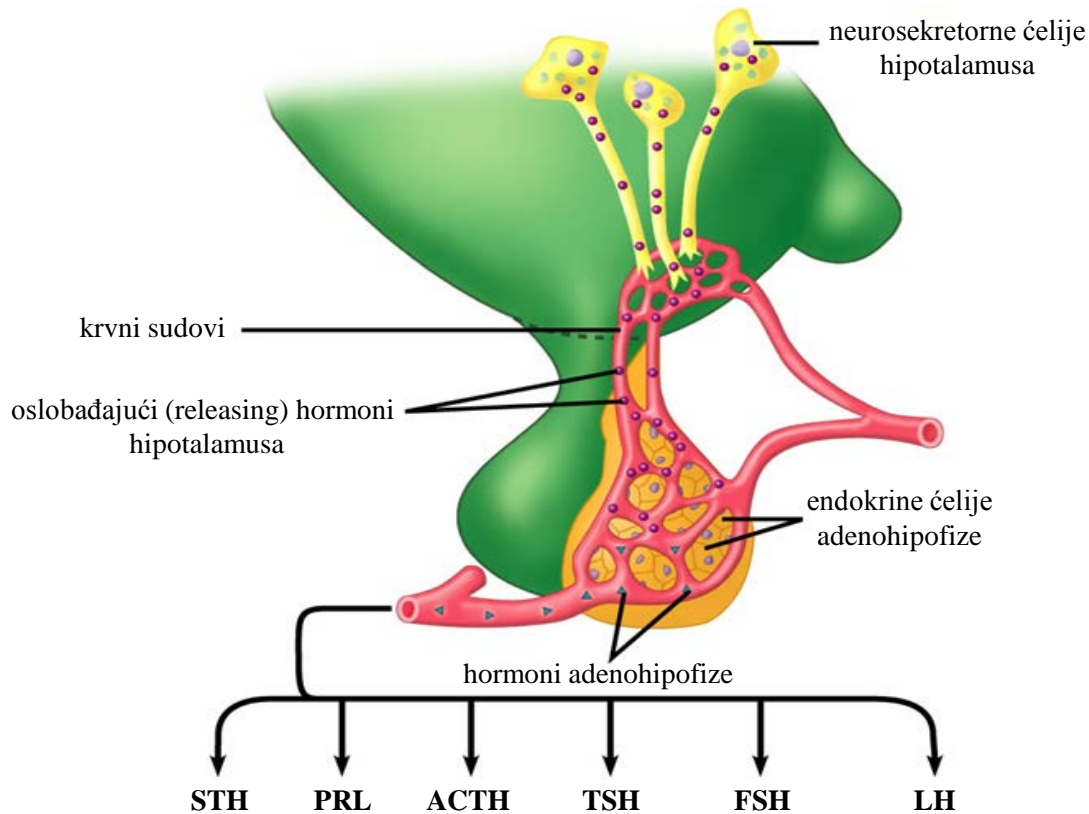
Hormoni adenohipofize

Adenohipofiza sadri tri vrste žlezdanih ćelija, specijalizovanih za sintezu određenih hormona: α -ćelije (acidofilne), β -ćelije (bazofilne) i hromofobne ćelije - prekursore α i β -ćelija. U bazofilnim ćelijama se sintetisju gonadotropni hormoni. Pored žlezdanih ćelija, u adenohipofizi je bogata mreža krvnih sudova, ali veoma malo nervnih vlakana. Međutim, u infundibulumu se nalazi poseban portalni venski sistem (*hipotalamo-hipofizarni portalni krvotok*), strukturno sličan portalnom venskom sistemu jetre. Venski portalni krvotok ima dva kapilarna spleta, poređanih jedan ispod drugog. Aksoni hipotalamusnih neurona su u direktnom kontaktu sa prvom kapilarnom mrežom koja počinje u infundibulumu. Kapilarni zidovi sadrže pore, permeabilne za relativno velike molekule koji se oslobađaju sa aksonskih terminala. Krvni sudovi prve kapilarne mreže transportuju hormone u drugu kapilarnu mrežu koja okružuje žlezdane ćelije adenohipofize i srednjeg režnja. Značaj hipotalamo-hipofizarnog portalnog krvotoka je u činjenici da se *hormoni hipotalamusa* direktno, najbližom putanjom i u istoj koncentraciji, oslobađaju u lumen adenohipofize. GnRH se sastoji od 10 aminokiselina, u krvi se brzo razgrađuju (poluživot 2-4 minuta), što znači da ulaskom u sistemski krvotok nebi imali odgovarajuće dejstvo.

Adenohipofiza je žlezdani deo hipofize. Ćelije adenohipofize sintetisju i izlučuju u krv šest hormona:

- *somatotropni hormon (STH, GH)* ili *hormon rasta*, podstiče rast životinja delujući na mnoge metaboličke funkcije organizma, a posebno na stvaranje proteina
- *prolaktin* ili *luteotropni hormon (PRL, LTH)* podstiče razvoj mlečne žlezde, sekreciju mleka i održava laktaciju

- *adrenokortikotropni hormon (ACTH)* stimuliše razvoj i funkciju kore nadbubrežne žlezde, smanjuje intenzitet zapaljenskih procesa, stimuliše metabolizam glukoze
- *tireotropni ili tireostimulirajući hormon (TSH)* stimuliše razvoj štitne žlezde i sintezu tireoidnih hormona
- *folikulostimulirajući hormon (FSH)* je gonadotropni hormon, reguliše funkciju polnih žlezda (gonada), u ženskih životinja stimuliše rast i razvoj folikula jajnika, a u muških životinja reguliše procese spermatogeneze u testisima
- *luteinizirajući hormon (LH)* je takođe gonadotropni hormon, stimuliše sazrevanje folikula, podstiče razvoj žutog tela, podstiče stvaranje i lučenje ženskog polnog hormona progesterona, a u kod muških životinja lučenje testosterona



Slika 13.4 Hormoni adenohipofize

Srednji režanj hipofize luči hormon stimulacije melanocita – *melanotropni hormon (MSH, intermedin)* koji utiče na stanje pigmentnih ćelija u koži, izazivajući širenje melanofora (pigmentnih ćelija kože), i time pojačava njenu pigmentaciju.

Regulacija produkcije adenohipofiznih hormona

Funkcionisanje različitih ćelija i tkiva organizma regulisano je koordinisanim dejstvom nervnog i endokrinog sistema. Kontrola endokrinog sistema je rezultat neuroendokrine aktivnosti hipotalamusnih neurona. Neuroendokrine ćelije hipotalamusa proizvode neurohormone koji putem hipotalamo-hipofizarnog portalnog sistema direktno regulišu sintezu i sekreciju hormona adenohipofize. Hormoni hipotalamusa se sintetisaju u telima neurona i transportuju aksonima i portalnim venskim sistemom do adenohipofize. Ćelije adenohipofize poseduju specifične receptore

za odgovarajući neurohormon hipotalamusa koji kontroliše sintezu i sekreciju odgovarajućeg adenohipofiznog hormona. Endokrine ćelije adenohipofize sintetiziraju i izlučuju hormone koji deluju stimulatивно na odgovarajuću endokrinu žlezdu. Hormoni hipotalamusa imaju stimulatorni efekat na sekreciju pet adenohipofiznih hormona (STH, TSH, ACTH, LH, FSH) a inhibitorno deluju na sekreciju prolaktina.

Hipotalamo-hipofizarni portalni sistem počinje i završava se krvnim sudovima i kapilarima tako da krv ne prolazi kroz srce i sistemski krvotok. Ovakav sistem prenosa doprinosi da veoma male koncentracije hipotalamusnih hormona izazivaju efekte u endokrinim ćelijama adenohipofize.

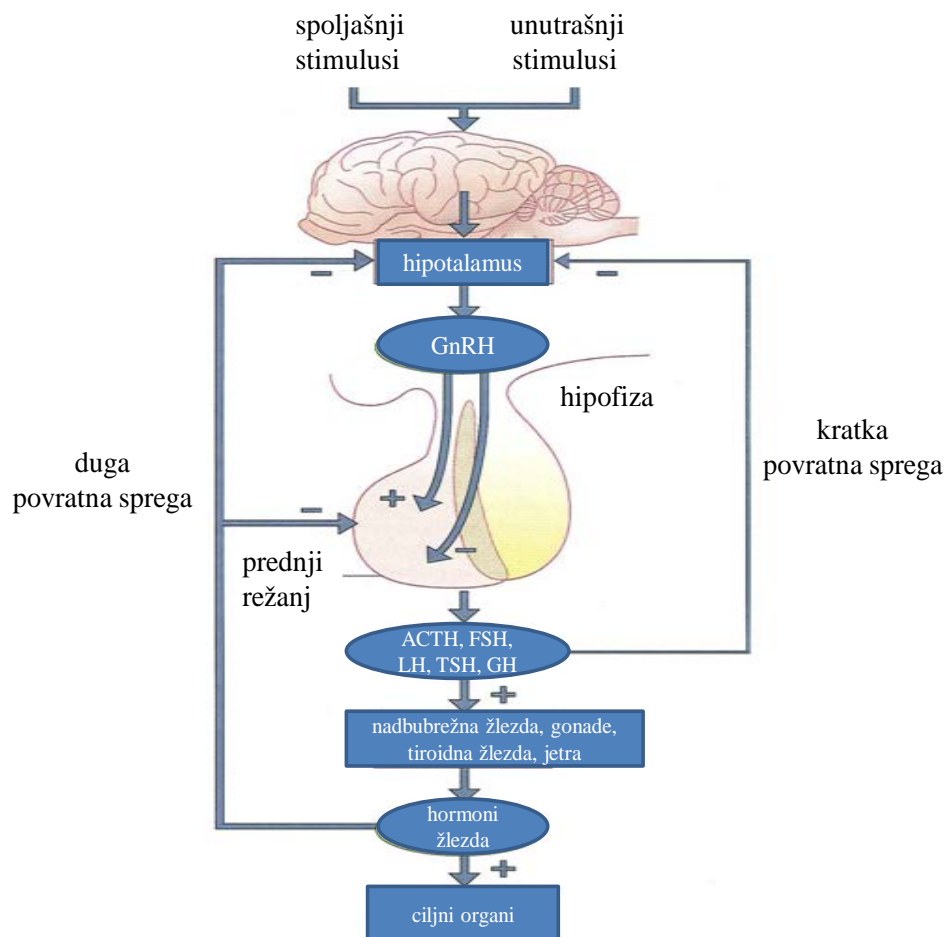
Neuroni hipotalamusa primaju informacije o promenama iz spoljašnje sredine i unutrašnjosti organizma i pokreću efektorske mehanizme kojima regulišu sekreciju hipotalamusnih hormona. Sekrecija hormona se odvija epizodično, egzocitozom sadržaja vezikula u određenim kratkim vremenskim intervalima (*pulsatorna sekrecija*). Pod uticajem centralnog nevnog sistema ritam sekrecije nekih hormona ispoljava cikličnu aktivnost u toku 24 časa jer zavisi od smenjivanja dnevno-noćnog svetlosnog ciklusa spoljašnje sredine (*cirkadijalni ritam*).

Epizodična ili pulsatorna sekrecija je karakteristična za neke adenohipofizne hormone, naročito gonadotropine FSH i LH koji su esencijalno važni za funkciju gonada. Ovi hormoni se ne oslobađaju iz adenohipofize stalno, već dostižu svoj pik u određenim manje-više regularnim vremenskim intervalima (12-14 oscilacija) u periodu od 24 časa.

Mehanizam povratnih sprega

Interakcija između hipotalamusa, adenohipofize i endokrinih žlezda je regulisana mehanizmima *povratnih sprega*. Hormoni hipotalamusa stimulišu i inhibiraju sekreciju hormona adenohipofize, a hormoni adenohipofize stimulišu sekreciju hormona endokrinih žlezda. Spoljašnji ili unutrašnji nadražaji izazivaju depolarizaciju nervnih vlakana u centralnom nervnom sistemu, dolaze do hipotalamusa i stimulišu lučenje oslobađajućih hormona. Ulazeći u krvotok, ovi hormoni dospevaju preko hipotalamo – hipofizarnog portalnog sistema u adenohipofizu. Hormoni hipotalamusa se vezuju za specifične receptore plazma – membrane ćelija adenohipofize, pri čemu dolazi do oslobađanja određenog hormona. Koji hormon će se osloboditi iz adenohipofize zavisi od toga koji oslobađajući hormon je izlučen iz hipotalamusa. To znači da se za svaki hormon adenohipofize aktivira tačno određen hormon hipotalamusa. Kada količina hipofizarnih hormona dostigne maksimalnu koncentraciju to deluje povratno na hipotalamus smanjujući ili inhibirajući sekreciju hormona hipotalamusa. Ovakva reakcija naziva se *kratka negativna povratna sprega*.

Ćelije endokrinih žlezda na svojim membranama poseduju specifične receptore za hormone adenohipofize. Vezivanje ovih hormona za receptore pokreće reakcije koje regulišu procese sinteze i sekrecije hormona endokrinih žlezda. Pod uticajem hipofizarnih hormona, endokrine žlezde izlučuju odgovarajuće hormone koji ispoljavaju određene efekte u organizmu. Kada koncentracija hormona neke endokrine žlezde u cirkulaciji dostigne maksimalni nivo, putem povratne sprega deluje inhibitorno na aktivnost neurona hipotalamusa. Posledično, smanjuje se nivo hormona hipotalamusa koji portalnim krvotokom stižu do ćelija adenohipofize, što rezultira manjim oslobađanjem adenohipofiznih hormona, a time je smanjeno i njihovo dejstvo na ćelije endokrinih žlezda. To znači da povećanje nivoa hormona endokrinih žlezda iznad graničnih vrednosti rezultira negativnim (inhibitornim) dejstvom na nivou hipotalamusa i adenohipofize. Ovakva reakcija naziva se *duga negativna povratna sprega*.



Slika 13.5 Interakcija između hipotalamusa, adenohipofize i endokrinih žlezda. Hormoni hipotalamusa stimulišu i inhibiraju sekreciju hormona adenohipofize, a hormoni adenohipofize stimulišu sekreciju hormona endokrinih žlezda. Hormoni endokrinih žlezda inhibiraju hormonalnu sekreciju adenohipofize i hipotalamusa (duga povratna sprega). U nekim slučajevima, adenohipofiza inhibira sekreciju hormona hipotalamusa (kratka povratna sprega).

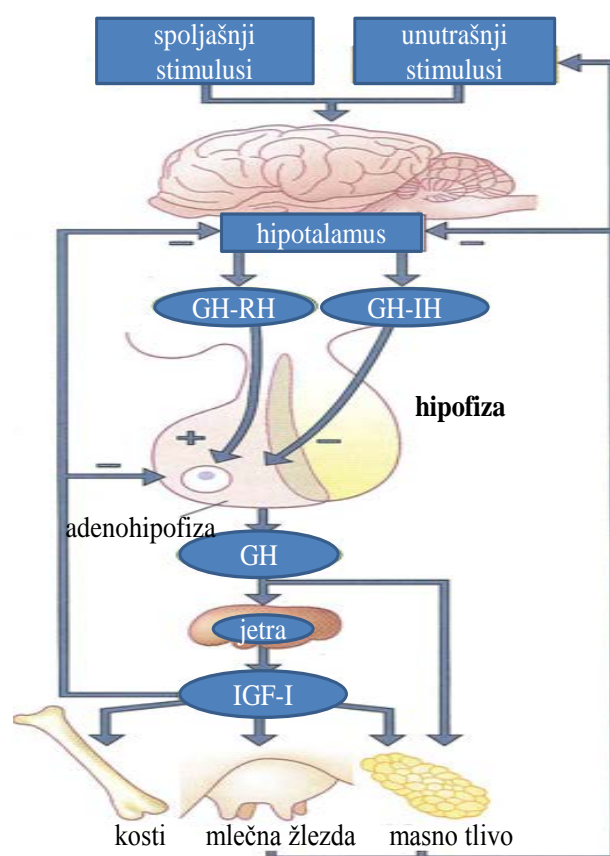
Hormon rasta

Hormon rasta (GH, STH) stimuliše rast telesne mase i linearan rast kostiju, delujući na različita tkiva u organizmu. Posebno je značajan kod mladih životinja u procesu srastanja epifize dugih kostiju. Iako je aktivan već za vreme fetalnog perioda razvoja jedinke, ne reguliše rast fetusa u ranom neonatalnom periodu. U postpubertetskom periodu života kada je završen rast organizma hormon rasta je i dalje aktivan i deluje kao metabolički hormon, jer utiče na metabolizam proteina, ugljenih hidrata, lipida i elektrolita.

Hormon rasta proizvode specijalizovane, somatotropne ćelije adenohipofize. Sintezu i sekreciju GH primarno reguliše hipotalamus, koji proizvodi dva neurohormona – stimulatorni hormon (GH-RH) i inhibitorni hormon, somatostatin (GH-IH). Somatostatin takođe ima i parakrinu funkciju u gastrointestinalnom traktu, regulišući unos hrane u organizam.

Hormon rasta je proteinski hormon koji se sastoji od oko 200 aminokiselina. Polipeptidni lanac hormona rasta može biti kodiran sa nekoliko različitih gena i prema tome mu i struktura varira u zavisnosti od vrste životinja. Efekti hormona rasta ne deluju direktno na ciljna tkiva. Indirektno dejstvo se odvija posredstvom peptidnih molekula koji čine grupu faktora rasta – *somatomedina*. Postoji nekoliko tipova somatomedina i svi pripadaju faktorima rasta koji deluju na različita tkiva u organizmu. Ovi faktori su po svojoj strukturi vrlo slični insulinu i nazivaju se *insulinu slični faktori rasta* (IGF). U cirkulaciji su najzastupljeniji faktori rasta IGF-I i IGF-II. Hormon rasta stimuliše produkciju somatomedina IGF-I i IGF-II u jetri, bubrezima, mišićima, hrskavici i mnogim drugim tkivima. IGF-I je peptid koji sadrži 70 aminokiselina i negativnom povratnom spregom inhibira sekreciju hormona rasta adenohipofize i neurohormona hipotalamusa.

Regulacija sekrecije hormona rasta iz adenohipofize se odvija mehanizmom povratne sprege. Neurohormoni hipotalamusa GH-RH i GH-IH regulišu sintezu i sekreciju hormona rasta. GH-RH stimuliše sekreciju hormona rasta (GH) iz adenohipofize, a GH stimuliše produkciju somatomedina IGF-I. IGF-I inhibira sekreciju GH na nivou adenohipofize, a na nivou hipotalamusa stimuliše sekreciju GH-IH. Povećano oslobađanje GH-IH smanjuje izlučivanje hormona rasta iz adenohipofize i posledično dovodi do manjeg izlučivanja IGF-I.

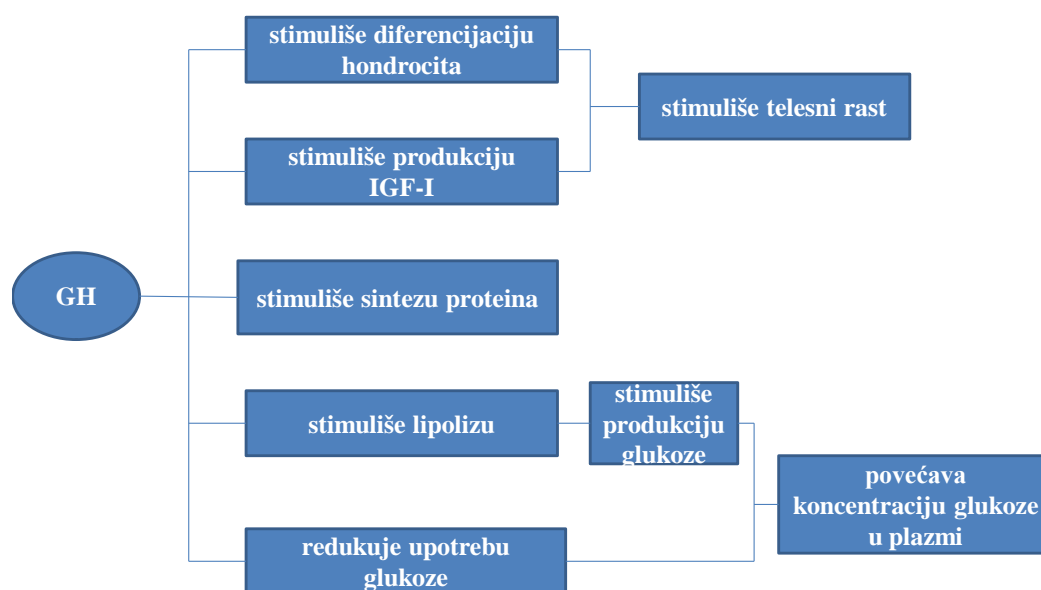


Slika 13.6 Sekrecija hormona rasta (GH) je regulisana GH-oslobađajućim hormonom (GH-RH) i GH inhibirajućim hormonom (GH-IH) hipotalamusa i insulinu sličnim faktorom rasta (IGF-I) iz jetre i drugih tkiva. GH stimuliše produkciju IGF-I i utiče na metaboličke procese u mnogim tkivima.

Hormon rasta deluje na većinu ćelija organizma i pri tome ispoljava različite efekte. Uticaj na rast neke jedinke pre svega zavisi od genetske predispozicije, odnosno naslednih faktora i ishranbenog statusa organizma od rođenja do završetka puberteta i regulisan je dejstvom nekoliko hormona. Na intenzivan rast u pubertetskom periodu utiče i anaboličko dejstvo androgena, estrogena,

glukokortikoida i insulina kod oba pola. U pubertetskom periodu kod mladih životinja hormon rasta stimuliše razvoj skeleta, naročito vezivnog tkiva i hrskavice dugih kostiju (hondrogeneza). Nakon rođenja hormon rasta stimuliše sintezu i sekreciju faktora rasta IGF-I i IGF-II. Hormon rasta ima kratak poluživot u plazmi (oko 20 minuta u cirkulaciji) i epizodičnu sekreciju. Za razliku od GH, IGF-I i IGF-II se u cirkulaciji vezuju za transportne proteine plazme što im produžava poluživot. IGF-I sintetišu mnoga tkiva, naročito jetra. Koncentracija IGF-I u plazmi raste u prepubertetskom periodu, dostiže najviši nivo u pubertetu, a zatim opada u odraslih jedinki. IGF-II ima ulogu u razvoju fetusa pre rođenja.

Metaboličko dejstvo hormona rasta ima značajan uticaj na anabolizam svih organskih materija. U mnogim tkivima hormon rasta stimuliše sintezu proteina održavanjem pozitivnog balansa između azota, fosfora i aminokiselina u krvi. U završnoj fazi sinteze proteina istovremeno povećava nivo fosfora a smanjuje nivo azota u krvi. Ubrzava proces sinteze proteina jer sa jedne strane utiče na smanjenje potrošnje aminokiselina kao izvora energije, a sa druge strane povećava transport aminokiselina u ćeliju.



Slika 13.7 Efekti hormona rasta (GH).

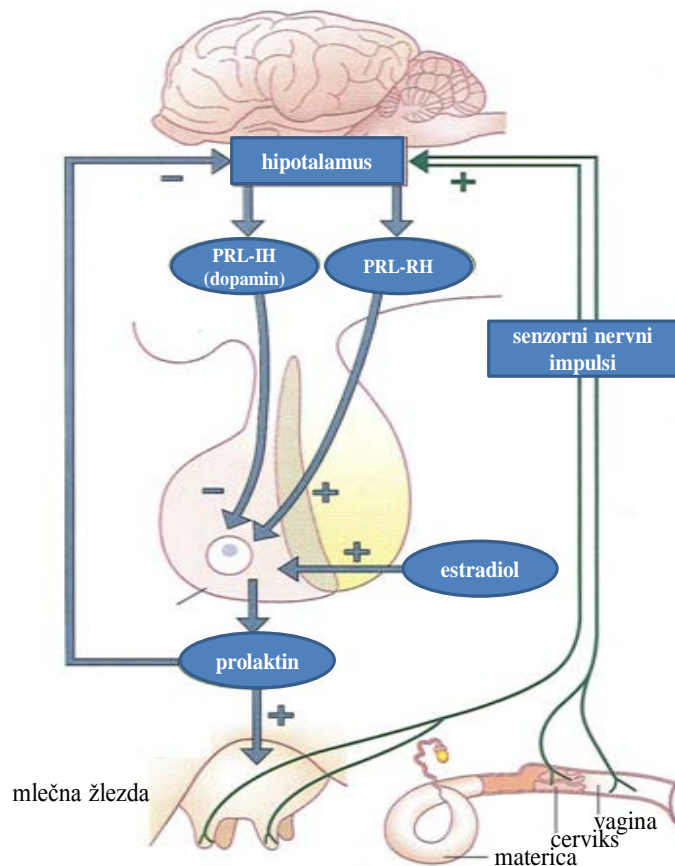
Hormon rasta utiče i na metabolizam lipida i ugljenih hidrata. U uslovima homeostatskog fiziološkog statusa organizma ovi efekti se ne ispoljavaju u značajnoj meri, ali njihov značaj raste za vreme laktacionog perioda i u slučaju deficita ili suficita hormona rasta. Hormon rasta stimuliše lipolizu u masnom tkivu i povećava koncentraciju masnih kiselina i glicerola u krvi. U slučaju hipoglikemije ili usled gladovanja, slobodne masne kiseline obezbeđuju izvor energije za tkiva. Pod uticajem hormona rasta povećava se deponovanje glukoze u jetri i mišićima u obliku glikogenskih depoa. Na taj način se smanjuje količina glukoze za potrebe stvaranja energije u ćelijama. Ovaj proces je indirektan, hormon rasta stimuliše lipolizu i ćelije koriste masne kiseline umesto glukoze za proizvodnju energije. Takav efekat ima anti-insulinsko dejstvo, jer hormon rasta redukuje broj insulinskih receptora u ćelijama mišića i time smanjuje potrošnju glukoze.

Prolaktin

Prolaktin (PRL) je dobio naziv zbog svog stimulativnog dejstva na sintezu mleka, početak laktacije nakon porođaja i održavanje njenog toka. Naziva se i luteotropni hormon (LTH) jer stimuliše oslobađanje progesterona iz lutealnih ćelija žutog tela. Funkcije prolaktina u organizmu su brojne, od efekata na rast, razvoj, reprodukciju i metabolizam. Sa jedne strane deluje stimulatивно (razvoj mlečne žlezde, sinteza mleka, održavanje laktacije i funkcije jajnika) a sa druge strane ima i inhibitorski uticaj (inhibicija gonadotropnog oslobađajućeg hormona - GnRH).

Prolaktin sintetišu specijalizovane, laktotropne ćelije adenohipofize a sekreciju reguliše nekoliko neurohormona hipotalamusa, među kojima je najvažnije inhibitorsko dejstvo dopamina (PRL-IH). U poređenju sa ostalim hormonima adenohipofize, prolaktin je jedini hormon koji je pod dominantno inhibitorskom kontrolom dopamina iz hipotalamusa. U slučaju prekida portalnog krvotoka između hipotalamusa i adenohipofize koncentracija hipofiznih hormona opada sem prolaktina čija koncentracija raste. Oštećenje ili prekid hipofizarne peteljke dovodi do povećane sekrecije prolaktina koji kratkom negativnom povratnom spregom kontroliše sopstvenu produkciju, povećavajući nivo dopamina.

Na sekretorno dejstvo prolaktina utiče stimulus sisanja ili muže koji preko senzornih nervnih impulsa deluje na prolaktin oslobađajući hormon (PRL-RH) hipotalamusa. Neuroendokrina regulacija sekrecije prolaktina između hipotalamusa i adenohipofize se odvija na isti način kao i kod ostalih adenohipofiznih hormona. Oslobođeni prolaktin se vezuje za receptore na ćelijskoj membrani ciljnih ćelija aktivirajući intracelularnu tirozin kinazu i dovodi do biološke reakcije.

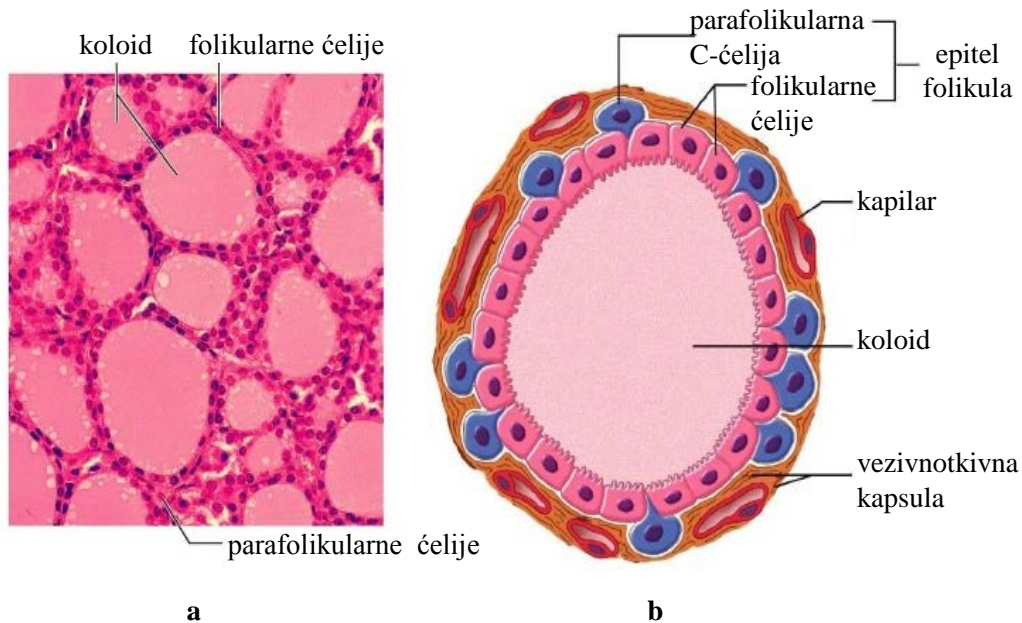


Slika 13.8 Sekreciju prolaktina regulišu dopamin (PRL-IH) i prolaktin oslobađajući hormon (PRL-RH) hipotalamusa i estrogen iz jajnika.

Štitasta žlezda (glandula thyreoidea)

Štitasta žlezda (gl. thyreoidea) se sastoji od dva režnja međusobno povezanih istmusom, koji se nalaze sa svake strane dušnika neposredno ispod grkljana. Anatomski varira u zavisnosti od vrste, u svinje je srcolikog oblika a režnjevi i istmus čine jedinstvenu strukturu. U konja, režnjevi su u obliku šljive sa slabo izraženim istmusom, dok je u goveda trouglastog oblika sa veoma izraženim režnjevima. Štitasta žlezda je dobro vaskularizovana. Arterijsku krv dobija od dva para tireoidnih arterija, a vensku krv odvođe gornja, srednja i donja tireoidna vena.

Štitastu žlezdu obavija kapsula građena od fibroelastičnog tkiva. Tireoidno tkivo se sastoji od velikog broja folikula različite veličine. Zid folikula je izgrađen od sloja polarizovanih epitelnih ćelija, *folikularnih ćelija*. Bazalnim delom folikularne ćelije naležu na membranu a apikalnim delom su okrenute prema lumenu folikula. Na apikalnim delovima folikularnih ćelija se nalaze mikrovili. Folikularni lumen je ispunjen viskoznom, proteinima bogatom tečnošću koja se naziva *koloid*. Komunikacija između folikularnih ćelija se odvija putem čvrstih veza (tight junctions). Folikuli su međusobno odvojeni vezivnotkivnim pregradama u kojima se nalazi gusta mreža krvnih i limfnih kapilara koje okružuju svaki folikul. U međuprostorima između bazalne membrane folikula i folikularnih ćelija nalaze se *C-ćelije*, takođe nazvane i *parafolikularne ćelije*. U ovim ćelijama se sintetiše polipeptidni hormon *kalcitonin*, glavni regulator nivoa kalcijuma u krvi.



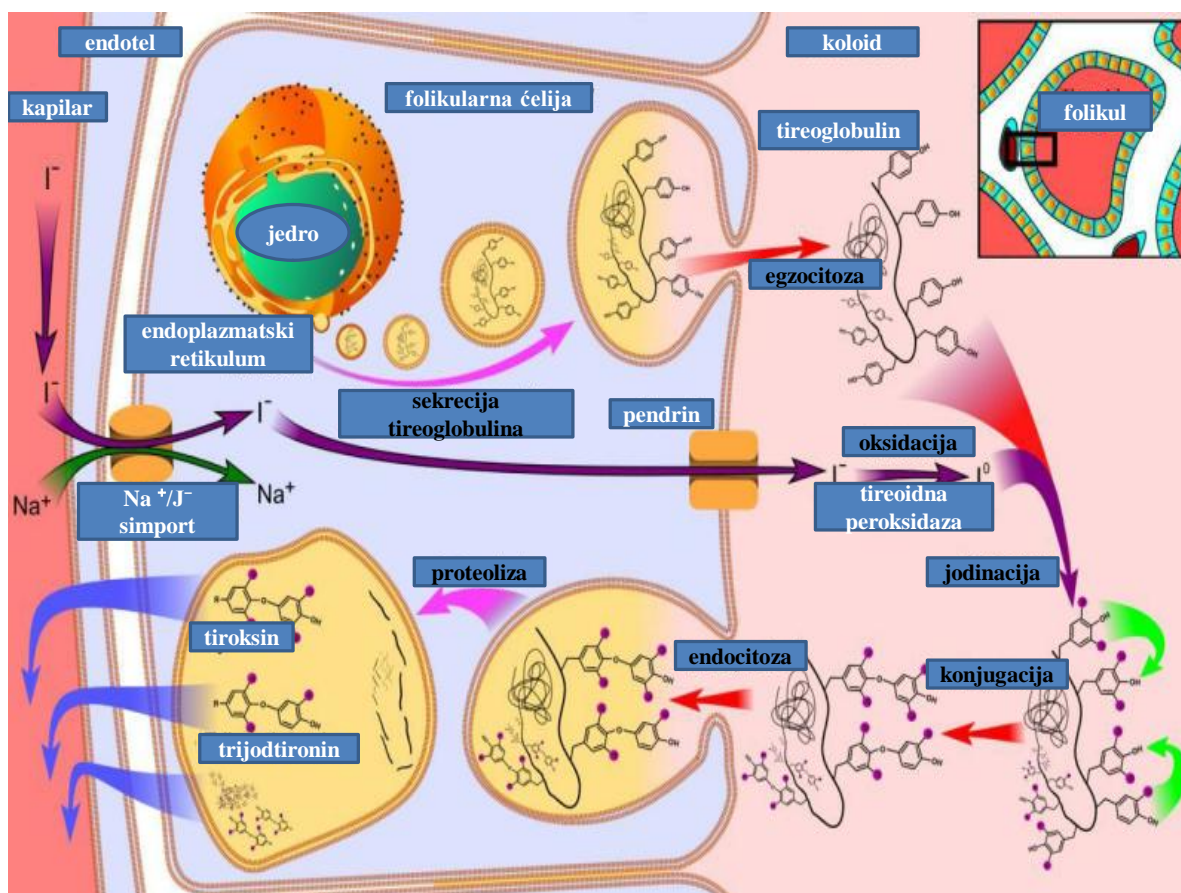
Slika 13.9 Histološka građa štitaste žlezde (a), struktura parenhima (b).

Štitasta žlezda proizvodi dva hormona, *tiroksin (T4)* i *trijodtironin (T3)*. Tireoidni hormoni su derivati aminokiseline tirozin koji sadrže jod. Za sintezu i sekreciju hormona štitaste žlezde neophodni su: tireotropni ili tireostimulirajući hormon (TSH) adenohipofize, glikoprotein tireoglobulin (Tg), jod i tireoidna peroksidaza. Sinteza tiroksina i trijodtironina se odvija u folikularnim ćelijama iz glikoproteina *tireoglobulina*, glavnog sastojka koloida koji u svom molekulu sadrži hormone štitaste žlezde.

Proces sinteze je složen i sastoji se od nekoliko faza. Folikularne ćelije sintetišu tireoglobulin i oslobađaju ga u lumen folikula. Za sintezu ovog glikoproteina je potrebna aminokiselina tirozin i ugljenohidratne komponente kao što su galaktoza, fruktoza, sijalinska kiselina. Nakon sinteze, tireoglobulin se u Goldžijevom aparatu pakuje u sekretorne vezikule, transportuje kroz apikalne delove ćelijske membrane i **egzocitozom** oslobađa u lumen folikula. Svaki molekul tireoglobulina sadrži oko 120 molekula tirozina.

Za sintezu tiroksina i trijodtironina neophodan je neorganski jod koji folikularne ćelije resorbuju iz krvne plazme. Jod je esencijalni element u sintezi tireoidnih hormona. U štitastoj žlezdi jod se redukuje u jonsku formu i prisutan je u obliku *jodida* (J^-) u koncentraciji oko 30 puta većoj nego u plazmi. Unošenje velike količine jodida iz krvi i transport u folikularne ćelije odvija se sekundarnim aktivnim transportom uz učesće *jodidne pumpe* (Na^+/J^- simport). Iz bazalnog dela ćelijske membrane jodid difunduje prema apikalnom delu gde se vrši **oksidacija** jodida delovanjem vodonik peroksidaze (H_2O_2) u molekulsku formu *jodin* (J_2) i transportuje u šupljinu folikula jonskim nosačem *pendrinom*.

Za aminokiselinu tirozin vezuje se jod i u procesu **jodinacije** tirozinskih molekula pomoću enzima tireoidna peroksidaza formiraju se dve *jodoamino kiseline*: *3-monojod tirozin* (*MIT*) i *3,5 dijod tirozin* (*DIT*). Povezivanjem i kombinacijom jodoamino kiselina nastaju biološki aktivne forme hormona štitaste žlezde nazvanih *jodotironini*: *tiroksin* (*3,5,3',5' tetrajodtironin*, *T4*) i *trijodtironin* (*3,5,3'trijodtironin*, *T3*).

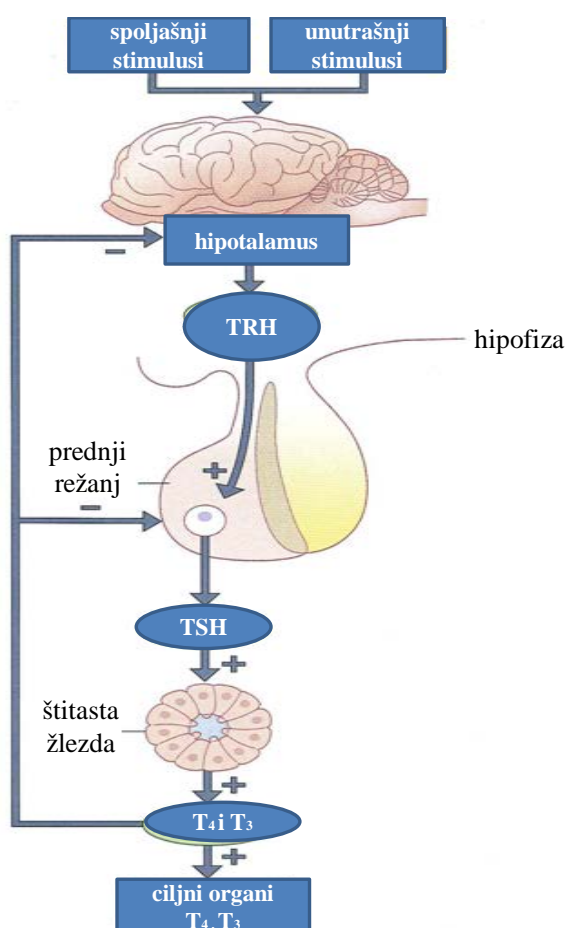


Slika 13.10 Sinteza i sekrecija hormona štitaste žlezde.

Nakon sinteze, tiroksin i trijodtironin ostaju vezani za tireoglobulin sve do momenta izlučivanja. Sekrecija hormona štitaste žlezde regulisana je mehanizmom povratne sprege na nivou hipotalamus

– hipofiza – štitasta žlezda. TRH-oslobađajući hormon hipotalamusa stimuliše produkciju TSH i posledično, TSH adenohipofize potom stimuliše sintezu i sekreciju hormona štitaste žlezde. Visoka koncentracija tiroksina i trijodtironina u cirkulaciji inhibira stimulatorni efekat TRH na produkciju TSH i time se uspostavlja mehanizam negativne povratne sprege. Na negativnu povratnu spregu utiče samo slobodna frakcija tireoidnih hormona u krvi, pri čemu se tiroksin mehanizmom *dejodinacije* konvertuje u trijodtironin. U procesu dejodinacije učestvuju enzimi, pomoću kojih se najveći deo tiroksina pretvara u trijodtironin (T3) i delom u neaktivnu formu trijodtironina (reverzni T3 - RT3). Dejodinacija tiroksina se odvija u mnogim perifernim tkivima, bubrezima i jetri.

TSH je po hemijskoj strukturi glikoprotein, sadrži preko 200 aminokiselina, heksozu, heksozamine i sialinsku kiselinu. Membrana bazalnih delova folikularnih ćelija bogata je receptorima za TSH. Svaka folikularna ćelija sadrži oko 1000 receptora, i posle vezivanja sa TSH aktivira enzim adenil ciklazu i cAMP, koji posreduju u reakciji između membranskih receptora i TSH.



Slika 13.11 Sekreciju tireostimulirajućeg hormona (TSH) adenohipofize reguliše TRH-oslobađajući hormon hipotalamusa i tiroksin (T₄) i trijodtironin (T₃) štitaste žlezde.

Stimulacija TSH na folikularne ćelije ima višestruko dejstvo. Pod uticajem TSH menja se izgled folikularnog epitela tako što folikularne ćelije na apikalnoj membrani formiraju mikroresice. Pokretima mikroresica stvaraju se vezikule koje endocitozom u folikularne ćelije unose koloid i tireoglobulin. U bazalnim delovima folikularnih ćelija vezikule se spajaju sa lizozomima i delovanjem proteaza prekidaju se peptidne veze između jodiranih tirozinskih ostataka i tireoglobulinskih molekula, a tiroksin (T₄), trijodtironin (T₃), dijod tirozin (DIT) i monojod tirozin

(MIT) oslobađaju se u citoplazmu. Oslobođeni tiroksin i trijodtironin difuzijom prolaze kroz bazalni deo ćelijske membrane i otpuštaju se u kapilarni sistem. MIT i DIT se ne izlučuju u krv jer se jod u ćelijama uklanja delovanjem jodotirozin dehalogenaze. Kao produkti enzimske reakcije, jod i tirozin se ponovno upotrebljavaju za sintezu hormona.

Hormoni štitaste žlezde se u cirkulaciji nalaze u slobodnom obliku, a najvećim delom su vezani za transportne proteine. Dolaskom u krv, tiroksin i trijodtironin se vezuju za proteine plazme i pomoću njih dospevaju do ciljnih ćelija. Najvažniji transportni protein hormona štitaste žlezde je *tireoidni vezujući globulin (TBG)*. Po hemijskoj strukturi TBG je glikoprotein koji proizvodi jetra a kapacitet vezivanja cirkulišućeg tiroksina i trijodtironina je između 70 i 80%. Preostali deo tireoidnih hormona vezuju *albumin (TBA)* i *prealbumin (TBPA)*.

Tiroksin i trijodtironin utiču na funkciju i intenzitet skoro svih biohemijskih reakcija u organizmu. Oba hormona utiču na bazalni metabolizam, rast i sazrevanje organizma i diferencijaciju ćelija. U krvotoku, koncentracija tiroksina je 50-60 puta veća od koncentracije trijodtironina. Samo mala količina slobodnog, biološki aktivnog tiroksina (0,03%) i trijodtironina (0,3%) u krvi je fiziološki aktivna a ostali deo je vezan za proteine plazme. Međutim, između ove dve frakcije, slobodnog i vezanog hormona postoji ekvilibrijum. Molekuli tireoidnih hormona vezani za TBG protein predstavljaju veliki depo hormona koji se u zavisnosti od potreba organizma mogu aktivirati. T4 i T3 regulišu mnogobrojne telesne funkcije: utiču na povećanje potrošnje O₂ (kalorigeno delovanje), metabolizam ugljenih hidrata, sintezu proteina, produkciju i razgradnju holesterola i triglicerida, brzinu rada srca, funkcije reproduktivnih organa, razvoj nervnog sistema.

Pojačana ili smanjena aktivnost štitaste žlezde dovodi do disbalansa mehanizma povratne sprege na nivou hipotalamus – hipofiza – štitasta žlezda. Na nivou hipotalamusa hladnoća povećava oslobađanje TRH i TSH, dok toplota ima inhibitorni efekat. Usled poremećaja na nivou štitne žlezde, hipofize ili hipotalamusa, može doći do smanjenog lučenja tiroksina i trijodtironina. Nedovoljna količina T4 i T3 u tkivima ili nesposobnost tkiva da koristi tireoidne hormone naziva se *hipotireoidizam*. Ako u organizmu nema dovoljno joda, sinteza T4 i T3 se smanjuje a sa druge strane povećava se lučenje TSH iz adenohipofize što dovodi do hipertrofije tkiva štitaste žlezde. Nedostatak T4 i T3 usled poremećaja ili obolenja štitaste žlezde definiše se kao *primarni hipotireoidizam*. Ako poremećaj nastaje u hipotalamusu ili hipofizi, nedostaje adekvatan stimulus na štitastu žlezdu i dolazi do inhibicije sinteze i sekrecije T4 i T3 (*sekundarni hipotireoidizam*). Autoimuni procesi su veoma čest uzrok *autoimunog hipotireoidizma* koji nastaje zbog poremećaja imunološkog sistema, kada dolazi do oštećenja štitaste žlezde imunološkim ćelijama i antitelima.

Hipotireoidizam se manifestuje smanjenjem oksidacionih procesa, bazalnog metabolizma i telesne temperature, usporenim srčanim radom i bubrenjem potkožnog tkiva. U domaćih životinja javlja se *enzootska struma* sa simptomima poremećaja rasta i razvika, poremećaja u reprodukciji, slabe mlečnosti i suve, naborane kože. Hipofunkcija ove žlezde kod odraslih životinja dovodi do zadržavanja vode u potkožnom tkivu i do pojave *miksedema* (sluznog otoka tkiva).

Hipertireoidizam (tireotoksikoza) se kod ljudi najčešće javlja kao *Bazedovljeva bolest*. Kod domaćih životinja, mada u retkim slučajevima, može se javiti u goveda i konja. Hiperfunkciju štitne žlezde prate simptomi kao što su pojačani oksidacioni procesi, povišena temperatura, ubrzan rad srca, obilno znojenje, egzoftalmus (iskolačenost očnih jabučica).

Paraštitaste žlezde (glandulae parathyreoideae)

Paraštitaste žlezde su sitni, ovalni endokrini organi, smešteni u blizini štitaste žlezde. Kod biljojeda su jasno izdvojene, dok se kod mesojeda nalaze u lobusima štitaste žlezde, ali su

sopstvenom vezivnom kapsulom odvojene od okolnog tkiva. Njihov broj varira, ali ih obično ima dva para. Paraštitaste žlezde se sastoje od strome i parenhima. Stromu žlezda čini kapsula izgrađena od gustog vezivnog tkiva i vezivne septe koje se uvlače duboko u parenhim žlezde. U kapsuli se nalaze krvni sudovi i nervna vlakna.

Parenhim žlezde grade dva tipa ćelija: glavne i oksifilne ćelije. Glavne ćelije sintetišu i luče *parathormon* (PTH) koji kontroliše homeostazu kalcijuma, fosfata i vitamina D, sa ciljnim delovanjem na kosti, bubrege i creva. Parathormon je peptidne strukture, sastoji se od 84 aminokiseline i njegov poluživot u citoplazmi je izuzetno kratak (oko 10 minuta). Hormon se sintetiše u formi prekursora (pre-pro-PTH) od koga nastaje pro-PTH, a zatim u poslednjoj fazi sinteze konverzijom nastaje aktivna forma parathormona. Sinteza i sekrecija PTH regulisana je nivoom kalcijuma u krvi i aktivnošću lizozoma u glavnim ćelijama paraštitastih žlezda. Nizak nivo kalcijuma stimuliše sekreciju PTH, dok visok nivo kalcijuma u krvi inhibira sekreciju. Glavne ćelije paraštitastih žlezda kontinuirano sintetišu PTH, čime je omogućeno da reaguju na male promene u koncentraciji kalcijuma menjajući brzinu sinteze i lučenja.

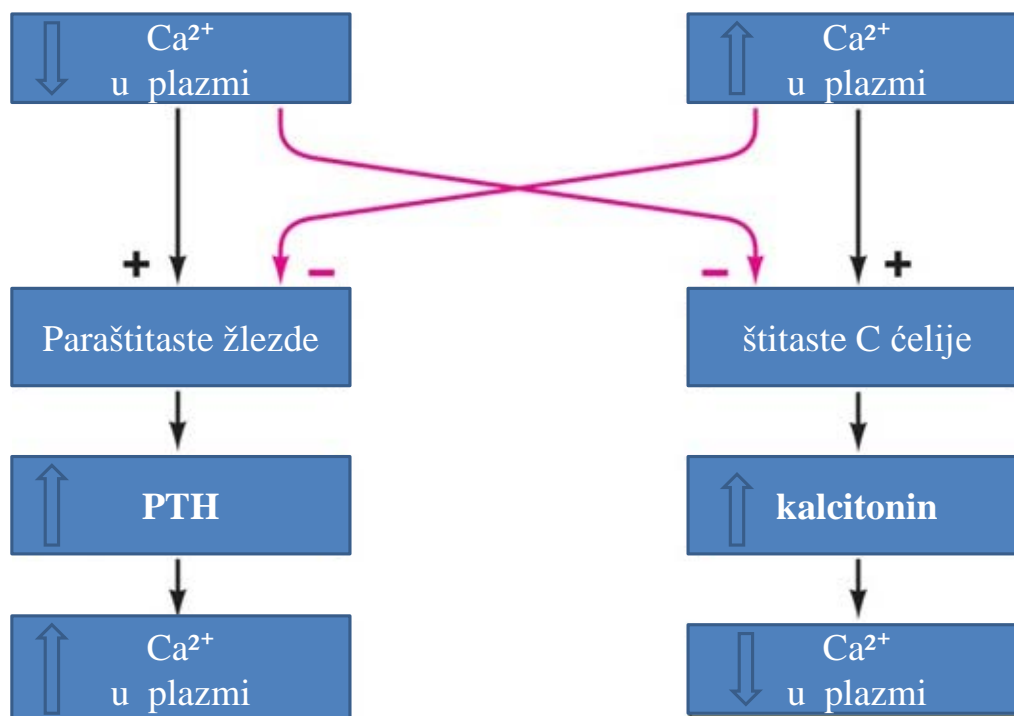
Osnovna uloga paraštitastih žlezda je u održavanju određenog nivoa kalcijumovih jona (Ca^{2+}) u krvi i ekstracelularnoj tečnosti. Kalcijum nije samo bitan sastojak kostiju, već je kao jon koji se nalazi u plazmi izuzetno značajan za niz procesa koji se odvijaju u tkivima. Kalcijumovi joni su neophodni za normalno funkcionisanje nervnih i mišićnih ćelija, permeabilitet ćelijskih membrana, aktivaciju enzimskih sistema i koagulaciju krvi.

Kontinuiranu i stabilnu koncentraciju Ca^{2+} u ekstracelularnoj tečnosti reguliše PTH direktnom negativnom povratnom spregom. U zavisnosti od potreba organizma u slučaju promene koncentracije Ca^{2+} , glavne ćelije paraštitastih žlezda imaju sposobnost prilagođavanja brzine sinteze i sekrecije PTH.

Metabolički efekti PTH su višestruki:

- stimuliše ćelije koštanog tkiva (osteoklasta i osteoblasta) na povećano oslobađanje Ca^{2+} iz koštane tečnosti u krvnu plazmu
- povećava reapsorpciju Ca^{2+} u distalnim tubulima bubrega, čime se redukuje gubitak Ca^{2+} uz istovremenu ekskreciju fosfata mokraćom
- povećava apsorpciju Ca^{2+} iz gastrointestinalnog trakta stimulacijom produkcije kalcitriola koji omogućava apsorpciju Ca^{2+}
- stimuliše sintezu aktivne forme vitamina D (kalcitriol, 1,25-dihidroksiholekalciferol) u bubrezima, čime povećava apsorpciju Ca^{2+} u tankim crevima

Kalcitriol je hormonski aktivna forma vitamina D koji povišava nivo Ca^{2+} u krvi unosom Ca^{2+} iz gastrointestinalnog trakta u krv i omogućava povećano otpuštanje Ca^{2+} iz kostiju u krv. *Kalcitonin* je peptidni hormon, koji se sintetiše u C-ćelijama štitaste žlezde i ima ulogu u regulaciji koncentracije Ca^{2+} u krvi. Sprečava resorpciju kalcijuma iz kostiju tako što inhibira osteoklaste koji razgrađuju kosti i na taj način se smanjuje koncentracija Ca^{2+} u krvi. Ima suprotno dejstvo parathormonu. Pored toga, kalcitonin smanjuje resorpciju Ca^{2+} u bubrezima i gastrointestinalnom traktu. Povećana koncentracija Ca^{2+} u krvi (hiperkalcemija) stimuliše, a smanjena koncentracija Ca^{2+} u krvi (hipokalcemija) inhibira sekreciju kalcitonina.



Slika 13.12 Efekat koncentracije Ca^{2+} u krvnoj plazmi na sekreciju PTH i kalcitonina.

Hiperparatireoidizam nastaje najčešće kao posledica tumora paratireoidne žlezde. Znaci poremećaja du sledeći: hiperkalcemija sa hipofosfatemijom krvi, mobilizacija kalcijuma iz kostiju i njegovo deponovanje u parenhimatoznim organima.

Hipoparatireoidizam dovodi do oboljenja koje se naziva *peratireoprivna tetanija*. Simptomi ovog oboljenja se manifestuju povećanom nervno – mišićnom razdražljivošću, tetaničnim grčevima i obično nastupa smrt usled grča mišića larinksa. Nivo kalcijuma u krvi je snižen (hipokalcemija), a nivo neorganskih fosfata povećan (hiperfosfatemija). Hiperfosfatemija se javlja i kao relativna, zbog narušenog međusobnog odnosa kalcijuma i fosfora u telesnim tečnostima.

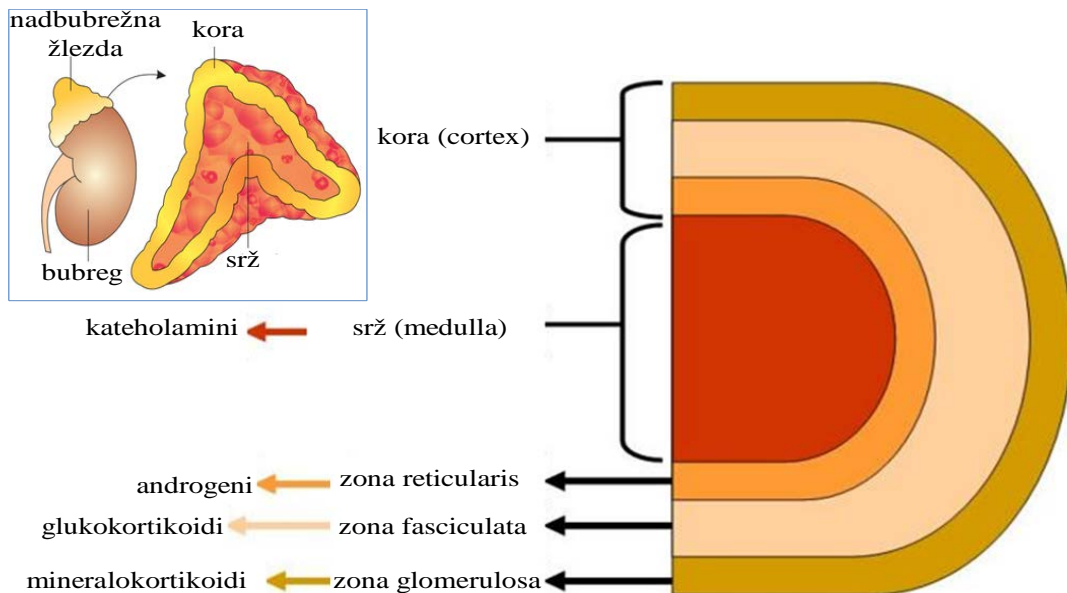
Nadbubrežne žlezde (glandulae suprarenales)

Nadbubrežne žlezde leže na gornjim polovima bubrega ispod peritoneuma. Tkivo žlezde okruženo je vezivnotkivnom kapsulom i sastoji se iz dva sloja: *kora* (cortex) i *srž* (medulla). Kora čini oko 90% mase nadbubrežnih žlezda i sastoji se iz tri zone: spoljašnja (zona glomeruloza), središnja (zona fasciculata) i unutrašnja (zona reticularis). Čelije kore sadrže visoku koncentraciju holesterola iz koga se sintetišu steroidni hormoni, zajedničkim imenom nazvani *adrenokortikoidi*. Srž nadbubrežnih žlezda se razvija za vreme fetalnog perioda života jedinke kao deo autonomnog nervnog sistema. Čelije srži su inervisane simpatikusnim preganglijskim vlaknima, dok postganglijske ćelije ne sadrže akson. Stimulacijom ćelija srži simpatikusnim preganglijskim vlaknima, ćelije izlučuju hormone u krvotok. Hormoni srži nadbubrežnih žlezda nazivaju se *kateholamini*.

Hormoni kore nadbubrežnih žlezda

Sve tri zone kore nadbubrežnih žlezda sintetiziraju tri glavne grupe hormona:

- *mineralokortikoidi* se obrazuju u zoni glomerulozi i regulišu metabolizam neorganskih jona (Na^+ , K^+ , Cl^-)
- *glukokortikoidi* se obrazuju u zoni fascikulati i regulišu metabolizam glukoze
- *androgeni hormoni* se obrazuju u zoni retikularis i imaju fiziološko dejstvo slično androgenim hormonima muških polnih žlezda



Slika 13.13 Struktura nadbubrežnih žlezda. Adrenokortikoidi se sintetiziraju iz holesterola u različitim zonama kore. Kateholamini se sintetiziraju iz aminokiseline tirozin u srži nadbubrežnih žlezda.

Svi adrenokortikoidi nastaju iz holesterola koji se najvećim delom unosi iz krvi u ćelije kore endocitozom pomoću lipoproteinskih molekula. Receptori na membrani adrenokortikalnih ćelija imaju visok afinitet za vezivanje i prolaz lipoproteinskih molekula i holesterola u ćelije. Holesterol se u citoplazmi esterifikuje i deponuje u lipidne kapljice sve do momenta sinteze kortikoida.

Proces sinteze adrenokortikoidnih hormona se odvija postepenom konverzijom iz holesterola dejstvom enzima citohroma P-450. U mitohondrijama i endoplazmatskom retikulumu ćelija sve tri zone, uz učešće enzima, iz holesterola se stvara pregnenolon. Ovu reakciju reguliše ACTH adenohipofize i prva faza sinteze je ista za sve adrenokortikoidne hormone. U drugoj fazi, serijom reakcija iz pregnenolona nastaju različiti adrenokortikoidni hormoni. Ćelije sve tri zone kore nadbubrežnih žlezda sadrže specifične enzime, i prema tome su u stanju da sintetiziraju različite hormone. Nakon sinteze, adrenokortikoidni hormoni se vezuju za različite transportne proteine na ćelijskoj membrani i transportuju u krv.

Mineralokortikoidi (*aldosteron* i *dezoksikortikosteron*) su dobili naziv zbog svog dejstva na metabolizam mineralnih materija, pre svega Na^+ , K^+ i Cl^- . Aldosteron stimuliše reapsorpciju Na^+ i utiče na povećanu sekreciju K^+ u distalnim tubulima i sabirnim kanalima bubrega. Zajedno sa natrijumovim jonima, odvija se i reapsorpcija jona hlora i vode, čime se smanjuje izlučivanje soli i vode iz organizma. Molekuli aldosterona difunduju kroz ćelijsku membranu i vezuju se za intracelularne receptore u citoplazmi ciljnih ćelija. Kompleks aldosteron-receptor transportuje se do

jedra gde reguliše transkripciju gena i sintezu proteina. U jedru, receptor se vezuje za određene segmente DNK i kao rezultat transkripcije podstiče sintezu RNK koja ima ključnu ulogu u sintezi proteina. Sintezu i sekreciju aldosterona reguliše sistem renin-angiotenzin i koncentracija kalijumovih jona. Sistem renin-angiotenzin-aldosteron reguliše arterijski pritisak, homeostazu elektrolita i telesnih tečnosti, aktivira simpatikus, stimuliše centar za žeđ. Deluje i na pljuvačne i znojne žlezde kao i na sluzokožu digestivnog trakta, gde povećava reapsorpciju Na^+ i vode.

Glukokortikoidi su dobili naziv zbog svoje uloge u metabolizmu glukoze. U visokim koncentracijama glukokortikoidi uzrokuju hiperglikemiju i smanjuju iskoristljivost glukoze kao izvora energije u ćelijama. Najznačajniji glukokortikoid je *kortizol*, a u malim količinama ćelije kore nadbubrežnih žlezda izlučuju *kortikosteron* i *kortizon*. Sinteza i sekrecija kortizola regulisana je mehanizmom negativne povratne sprege na nivou hipotalamus-adenohipofiza-kortizol. U stresnim situacijama, različiti nadražaji mogu da stimulišu sekreciju ACTH-RH hipotalamusa i posledično, mehanizmom povratne sprege sekreciju ACTH, odnosno povećanje nivoa glukokortikoida. Stresni stimuli aktiviraju ACTH-RH hormon hipotalamusa koji stimuliše oslobađanje ACTH iz adenohipofize i kortizola iz kore nadbubrežnih žlezda. ACTH se vezuje za specifične receptore na membranama ćelija kore nadbubrežnih žlezda, aktivira adenil-ciklazu i povećava koncentraciju cAMP. U citoplazmi ćelija, cAMP mobilise holesterol iz depoa lipidnih kapljica i dejstvom enzima citohroma P-450, postepenom konverzijom nastaje kortizol. Povećanje nivoa kortizola u krvi negativnom povratnom spregom na nivou hipotalamusa i adenohipofize smanjuje sekreciju ACTH-RH, odnosno ACTH.

Molekuli kortizola difunduju kroz ćelijsku membranu i vezuju se za intracelularne receptore u citoplazmi ciljnih ćelija. Kompleks kortizol-receptor transportuje se do jedra, vezuje za DNK i deluje stimulatorno ili inhibitorno na transkripciju specifičnih gena. Za sekreciju ACTH i kortizola je karakterističan periodičan (*cirkadijalni* ili *diurnalni*) ritam sekrecije, praćen različitom pulsativnom frekvencom lučenja tokom dana. U domaćih životinja nivo hormona je najveći rano ujutro a najmanji u večernjim časovima. Ovaj fenomen sekrecije glukokortikoida je poznat i pod nazivom biološki časovnik.

Glukokortikoidi kao esencijalni hormoni imaju značajnu ulogu u metabolizmu proteina, ugljenih hidrata i lipida. Kortizol zajedno sa drugim glukokortikoidima deluje na sve ćelije sa višestrukim efektom:

- Kortizol ima *posredan efekat*, što znači da je njegovo prisustvo neophodno za odvijanje specifičnih hemijskih reakcija, ali ih sam ne pokreće jer su regulisane nekim drugim hormonima. Na primer, u procesu transkripcije i sinteze enzima i regulatornih proteina u ćeliji, prisustvo kortizola olakšava odvijanje reakcija drugih hormona, kao što su epinefrin (adrenalin) i glukagon.
- Kortizol je najznačajniji *stres hormon*, jer njegova koncentracija u krvnoj plazmi značajno raste u slučaju izloženosti organizma dugotrajnom stresu. Pojačava efekat norefineprina (noradrenalina) u regulaciji krvnog pritiska, tako što prevenira pad krvnog pritiska. Pored toga, kortizol je izuzetno važan za održavanje normalnog nivoa krvnog pritiska.
- U stresnim situacijama, kortizol *stimuliše glukoneogenezu*, oslobađanjem glukoze iz jetre i povećanjem koncentracije glukoze u krvi. U perifernim tkivima deluje *antiinsulinski*, smanjujući potrošnju glukoze kao izvora energije.
- Visoka koncentracija kortizola stimuliše *katabolizam proteina, ugljenih hidrata i lipida*, povećavajući koncentraciju masnih kiselina i aminokiselina u plazmi.
- Kortizol utiče na *metabolizam vode* i normalno izlučivanje većih količina vode unetih u organizam i sprečava intoksikaciju natrijumovim jonima.
- Kortizol ispoljava *anti-inflamatorni efekat*, u slučaju povrede tkiva usmerava leukocite u inflamatorno područje.

- Dugotrajno povećanje koncentracije kortizola deluje *imunosupresivno* na imuni sistem celog organizma, a u hroničnom toku dovodi do inhibicije aktivnosti imunog sistema. Visok nivo kortizola u krvi smanjuje broj limfocita i produkciju antitela.

Androgeni su steroidne strukture i funkcionalno su slični muškom polnom hormonu testosteronu. Najznačajniji androgeni su *dehidroepiandrosteron* i *androstendion*. Ovi hormoni se mogu pretvarati u testosteron i estrogen. U žena, za vreme menopauze količina estrogena iz jajnika značajno opada. Androgeni srži imaju sposobnost konverzije u estrogen i predstavljaju značajan izvor estrogena za vreme menopauze. Androgeni nadbubrežnih žlezda u muških jedinki namaju fiziološki značaj i ne mogu zameniti nedostatak muških polnih hormona.

Hormoni srži nadbubrežnih žlezda

Hormoni srži nadbubrežnih žlezda su *epinefrin (adrenalin)* i *norepinefrin (noradrenalin)* i zajedničkim imenom nazivaju se *kateholamini*. Nastaju u procesu sinteze u ćelijama srži iz aminokiseline tirozina i njihova količina varira u zavisnosti od vrste. U čoveka, količina proizvedenog epinefrina je nekoliko puta veća od norepinefrina, dok je u domaćih životinja približno jednaka. Srž nadbubrežnih žlezda funkcioniše po principu neuroendokrine regulacije zbog svoje funkcionalne veze sa autonomnim nervnim sistemom. Zbog toga, kateholamini su hormoni i hemijski neurotransmiteri koji imaju važnu ulogu u fiziološkim regulatornim mehanizmima. Za razliku od adrenokortikoida, kateholamini nisu esencijalni za život, ali je njihova uloga u preveniranju stresnih situacija kojima organizam može biti izložen, značajna.

Srž nadbubrežnih žlezda predstavlja simpatičku gangliju u kojoj su postganglijski neuroni izgubili akson i funkcionišu kao sekretorne ćelije. Sinteza kateholamina se odvija u ćelijama srži (medulocitima) koje su inervisane simpatikusnim preganglijskim vlaknima. Osim u srži, kateholamini se endogeno stvaraju u simpatičkim nervnim završecima. Epinefrin se sintetiše u ćelijama srži, a norepinefrin u postganglijskim simpatikusnim neuronima i srži. Nakon sinteze, kateholamini se deponuju u sekretorne vezikule, oslobađaju egzocitozom i cirkulišu slobodno krvotokom. Sekrecija hormona iz ćelija srži nastaje reakcijom simpatikusnog nervnog sistema na stres. U uslovima fizičkog ili emocionalnog stresa, preganglijska nervna vlakna oslobađaju acetilholin koji depolarizuje ćelijsku membranu. Depolarizacijom nastaje akcioni potencijal, oslobađanje Ca^{2+} i egzocitoza kateholamina iz sekretornih vezikula. Epinefrin i norepinefrin se metabolišu u jetri i bubrezima, i njihov poluživot u plazmi je svega 1-3 minuta.

Kateholamini spadaju u jedinjenja koja svoje delovanje ostvaruju interakcijom sa različitim *adrenergičkim receptorima* koji se nalaze na membranama target ćelija. Ovi receptori prenose signal kroz ćelijsku membranu u citosol gde pokreću mehanizam specifičnih reakcija u kome učestvuju sekundarni glasnici. Dve glavne grupe adrenergičkih receptora, α (alfa) i β (beta) se klasifikuju u nekoliko podgrupa (α_1 , α_2 , β_1 , β_2) u zavisnosti od njihove sposobnosti vezivanja različitih molekula kateholamina. Svaki adrenergički receptor se vezuje sa G-proteinom koji ima značajnu ulogu u transmembranskom prenošenju signala. Adrenergički receptori deluju na niz ćelijskih funkcija i mnogi organi sadrže samo alfa ili samo beta adrenoceptore. Adrenalin stimuliše oba tipa receptora, ali veći afinitet ima prema β receptorima, dok noradrenalin više deluje na α receptore.

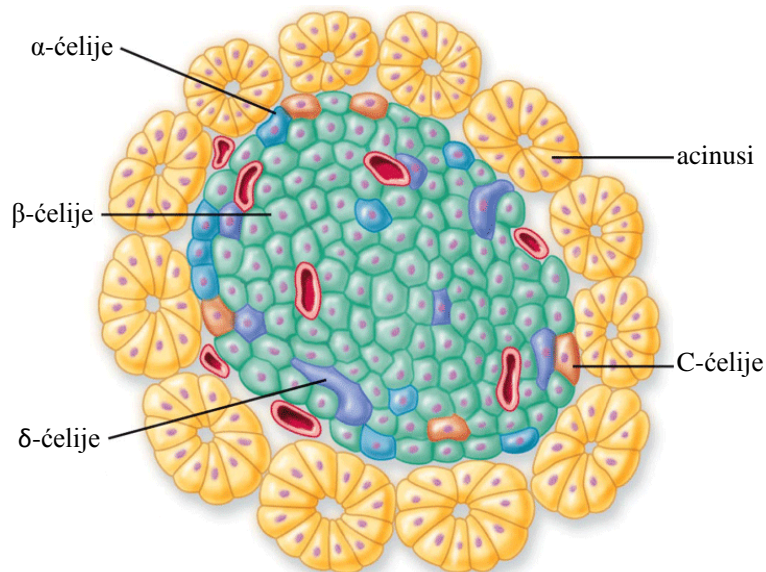
Primarno dejstvo kateholamina je mobilizacija fizioloških resursa u odgovoru organizma na stres. Efekat kateholamina na specifične organe zavisi od količine i vrste adrenergičkih receptora i koncentracije epinefrina i norepinefrina. Kateholamini utiču na funkcije kardiovaskularnog sistema, skeletnih mišića, krvnih sudova kože i sluzokoža, kao i na većinu visceralnih organa:

- epinefrin se intenzivno oslobađa tokom stresa dovodeći do povećavanja srčanog ritma, tonusa krvnih sudova i volumena ekstracelularne tečnosti, čime doprinosi povećanju krvnog pritiska
- epinefrin prouzrokuje glikogenolizu i lipolizu, povećava nivo glukoze i koncentraciju lipida u krvi i time obezbeđuje energiju za potrebe organizama
- epinefrin reguliše sekreciju insulina (povećanje ili sniženje)
- epinefrin dovodi do širenja krvnih sudova u skeletnoj muskulaturi i izaziva dilataciju bronhijalne muskulature
- epinefrin učestvuje u termoregulaciji, regulaciji intermedijarnog metabolizma, a kod nekih životinja ima značajnu ulogu u buđenju iz hibernacije
- norepinefrin uzrokuje opštu vazokonstrikciju i deluje inhibitory na aktivnost gastrointestinalnog trakta

Endokrini pankreas

Pankreas je kombinovana, tubulo-alveolarna žlezda digestivnog trakta sa dvojnomo funkcijom, egzokrinom i endokrinom. U egzokrinom delu se sintetišu i luče u duodenum enzimi neophodni u procesima varenja hrane, a u endokrinom delu se sintetiše nekoliko hormona, od kojih su najvažniji *insulin*, *glukagon* i *somatostatin*. Endokrini deo pankreasa formiraju specijalizovane ćelije grupisane u vidu ostrvaca, tzv. *Langerhansova ostrvca*, raspoređena najviše u glavi i repu pankreasa i čine svega oko 1-2% tkiva. Endokrino tkivo je obilno snabdeveno krvnim sudovima iz kojih se krv sliva u portalnu venu.

Endokrini pankreas se sastoji od nekoliko tipova ćelija: α (alfa), β (beta), δ (delta) i C ćelija. Beta ćelije su najmnogobrojnije (oko 60-70%) i u njima se sintetiše insulin. Alfa ćelije čine oko 20-25% i sintetišu glukagon, a somatostatin se sintetiše u delta ćelijama (oko 10%). Pored navedenih hormona, endokrine ćelije pankreasa luče i gastrointestinalni hormon *holecistokinin* (CCK), *pankreasni polipeptid*, *gastrični inhibitoryni peptid* (GIP).



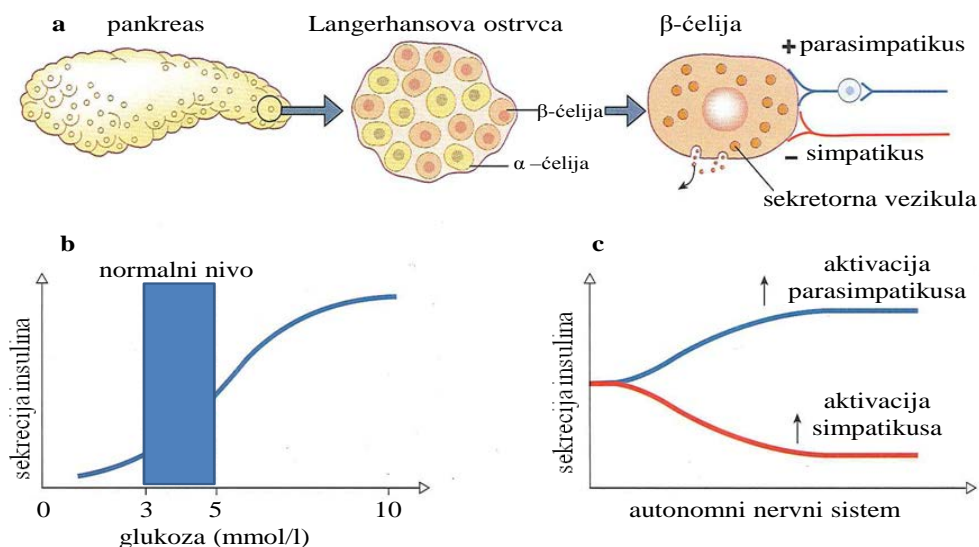
Slika 13.14 Endokrini deo pankreasa formiraju ćelije grupisane između alveola (acinusa) u vidu Langerhansovih ostrvaca. α -ćelije sintetišu glukagon, β -ćelije insulin, δ -ćelije somatostatin, C-ćelije pankreasni polipeptid.

Insulin

Insulin je peptidni hormon koji se sintetisuje u β -ćelijama Langerhansovih ostrvaca pankreasa. Molekul insulina se sastoji iz dva polipeptidna lanca (A i B) koji ukupno sadrže 51 aminokiselinu. Polipeptidni lanac A se sastoji od 21 aminokiseline, a lanac B od 30. Međusobno su povezani sa dve disulfidne veze, a treća disulfidna veza povezuje aminokiseline unutar lanca A. Sinteza insulina nastaje nakon unosa hranljivih materija u organizam. U procesima varenja i resorpcije monosaharida u gastrointestinalnom traktu povećava se koncentracija glukoze u krvi. Povećani nivo glukoze u cirkulaciji nervnim i humoralnim stimulusima deluje na β -ćelije pankreasa i sekreciju insulina.

Sekreciju insulina stimulišu brojni faktori. Porast koncentracije glukoze u krvi nakon obroka dovodi od povećanja lučenja insulina. Najvažniji regulator sekrecije insulina je koncentracija glukoze u krvi i odvija se u dve faze. U prvoj, 5-15 minuta nakon naglog povećanja nivoa glukoze u krvi, nastaje pražnjenje već sintetisanog insulina iz depoa β -ćelija pankreasa. Ova faza traje duže i zavisi od koncentracije glukoze u cirkulaciji. U drugoj fazi, oslobađa se novosintetisani insulin. Dodatno lučenje insulina je pre svega posledica pokretanja sinteze novog insulina. Nakon normalizacije koncentracije glukoze u krvi, lučenje insulina se normalizuje tokom nekoliko narednih minuta.

Povećana koncentracija aminokiselina putem direktnog mehanizma povratne sprege a nezavisno od dejstva drugih hormona i nervnih nadražaja, stimuliše sekreciju insulina. Gastrointestinalni hormoni (glukagon, gastrin, sekretin, gastrični inhibicioni peptid) se oslobađaju kada hrana uđe u tanko crevo i stimulišu sekreciju insulina na početku apsorpcije hranljivih materija. Autonomni nervni sistem takođe reguliše sekreciju insulina. Povećana aktivnost parasimpatikusa na n. vagus stimuliše sekreciju insulina dejstvom holinergičnih receptora na β -ćelije pankreasa. Dejstvo refleksa parasimpatikusa naročito je izraženo za vreme uzimanja hrane. Sa druge strane, aktivacijom simpatikusa povećava se koncentracija epinefrina u plazmi koji putem adrenergičnih receptora deluje inhibitory na lučenje insulina.



Slika 13.15 β -ćelije Langerhansovih ostrvaca endokrinog pankreasa sintetisuje i luče insulin kao odgovor na povećanje koncentracije glukoze u krvi (a). Normalni nivo glukoze u krvi (b). Autonomni nervni sistem učestvuje u regulaciji sekrecije insulina. Povećana aktivnost parasimpatikusa stimuliše sekreciju insulina, dok aktivnost simpatikusa deluje inhibitory na lučenje insulina (c).

Sinteza insulina počinje transkripcijom gena za insulin u jedru β -ćelija Langerhansovih ostrvaca:

- Na ribozomima granulisanog endoplazmatskog retikuluma β -ćelija pankreasa prvo se sintetiše prekursor inzulina, *preproinsulin*.
- Proteolitički enzimi cepaju peptidne fragmente preproinsulina, formiraju disulfidne veze i uz prisustvo vezujućeg C-peptida pretvaraju preproinsulin u *proinsulin*.
- Proinsulin se transportuje vezikulama u Goldžijev aparat, pakuje u sekretorne granule i deponuje u citoplazmi β -ćelija.
- Proinsulin ima relativno nisku biološku aktivnost, svega oko 10% u odnosu na insulin.
- U procesu sazrevanja sekretornih granula dolazi do proteolitičkog cepanja proinsulina na *insulin* i *C-peptid*.
- Membrane sekretornih granula se spajaju sa membranama β -ćelija i oslobađa se sadržaj granula iz ćelija.
- Neposredno pre lučenja, pod uticajem enzima, odvaja se C-peptid, a insulin se izlučuje u cirkulaciju egzocitozom.
- Insulin slobodno cirkuliše u plazmi i njegov poluživot je veoma kratak, 5-8 minuta, ali se efekat na povećanje koncentracije glukoze u krvi manifestuje znatno duže.

Insulin je najvažniji anabolički signalni molekul u kontroli metabolizma glukoze, aminokiselina i lipida. Njegova sinteza i koncentracija raste za vreme uzimanja obroka, a smanjuje se nakon apsorpcije hranljivih materija. Glukoza je najznačajniji izvor energije i održavanje glikemije je jedan od važnih parametara homeostaze.

Insulin omogućava transport glukoze kroz ćelijsku membranu skoro svih ćelija organizma. Molekuli glukoze prolaze kroz ćelijsku membranu ciljnih ćelija putem specifičnih transportnih proteina. Ovi transportni molekuli se nazivaju *transportni molekuli za glukožu* ili *Glut-molekuli* (GLUT). Postoji najmanje sedam GLUT molekula koji imaju sposobnost transporta glukoze u različite tipove ćelija. Insulin se vezuje za receptore na membranama ciljnih ćelija. Receptor za insulin pripada grupi transmembranskih receptora koji poseduju tirozin kinaznu aktivnost i sadrži dve alfa (2α) i dve beta (2β) subjedinice spojene disulfidnim vezama. Za alfa subjedinice na spoljašnjoj strani membrane ciljne ćelije se vezuje insulin, a beta subjedinice kroz membranu ulaze u citoplazmu. Kada se insulin veže za alfa subjedinicu na spoljašnjoj strani receptora, dolazi do autofosforilacije beta subjedinice i aktivacije enzima tirozin kinaze na unutarćelijskoj strani. Na taj način insulin povećava propusnost ćelijske membrane i aktivira transportne proteine za glukožu.

Fiziološko dejstvo insulina :

- Insulin ima hipoglikemijski efekat jer smanjuje koncentraciju glukoze u krvi. Deluje na metabolizam ugljenih hidrata tako što smanjuje koncentraciju glukoze u krvi zbog njenog brzog ulaska u ćelije jetre, mišićnog i masnog tkiva.
- Insulin ne deluje na unos i iskorištavanje glukoze u mozgu. Moždane ćelije su propusne za glukožu i mogu je iskorištavati i bez posredovanja insulina ako je koncentracija glukoze dovoljno visoka.
- U jetri, insulin pomaže brzo odlaganje glukoze u obliku glikogena iz kojeg se glukoza prema potrebi može mobilisati.
- U jetri insulin inhibira glukoneogenezu, odnosno sintezu glukoze iz neugljenohidratnih jedinjenja
- Insulin stimuliše pretvaranje viška glukoze u masne kiseline ako je količina glukoze u ćelijama jetre veća nego što se može iskoristiti ili deponovati kao glikogen. Masne kiseline se putem krvi prenose do masnog tkiva gdje se skladište u obliku triglicerida.
- U mišićima insulin stimuliše aktivni transport glukoze i aminokiselina iz krvi u ćelije, pojačava sintezu proteina i istovremeno inhibira njihovu razgradnju. Insulin deluje na brz

prenos glukoze u mišićne ćelije koje koriste glukozu kao izvor energije kada su aktivne. Ako mišići nisu aktivni, najveći deo glukoze se deponuje u obliku glikogena, koji kasnije može poslužiti kao izvor glukoze za energetske potrebe.

- Na metabolizam proteina insulin deluje indirektno, stimuliše sintezu proteina, translaciju informacione RNK na ribozomima i transkripciju DNK u jedru. Stimuliše aktivan transport aminokiselina kroz ćelijsku membranu, rast ćelija a sprečava razgradnju proteina. Zajedno sa hormonom rasta deluje sinergistički i utiče na rast celog organizma.

Razgradnja insulina se u fiziološkim uslovima prvenstveno odvija u jetri, bubrezima i mišićima (oko 70-80%), gde se inaktivira dejstvom enzima insulin proteaza. Ovi enzimi redukuju disulfidne veze, razdvajaju A i B lanac i nastaju dva nepovezana lanca aminokiselina koji su fiziološki neaktivni. Pored specifičnih ćelija za insulin i neke druge ciljane ćelije poseduju receptore za insulin i imaju sposobnost njegove razgradnje.

Poremećaji u metabolizmu glukoze nastaju usled manjka (hipoglikemija) i viška (hiperglikemija) glukoze u krvi. Hipoglikemija nastaje kao posledica smanjenog unosa hrane i negativnog energetskog bilansa u organizmu. Kao posledica hipoglikemije dolazi do smanjene sekrecije insulina, i organizam aktivira druge hormone (epinefrin i norepinefrin) kako bi se povećala koncentracija glukoze. Hiperglikemija, odnosno povišena koncentracije glukoze u krvi događa se u normalnim fiziološkim uslovima posle uzimanja obroka. Višak glukoze u krvi se pod dejstvom insulina deponuje u jetri u vidu glikogena. Međutim, nedostatak insulina kao posledica smanjene funkcije endokrinog pankreasa, dovodi do poremećaja u metabolizmu ugljenih hidrata, proteina i lipida i pojave šećerne bolesti (*diabetes mellitus*). Razlikuju se dva tipa šećerne bolesti: *insulin zavisni dijabetes* (tip I) i *insulin nezavisni dijabetes* (tip II). Insulin zavisni dijabetes nastaje najčešće kao posledica hronične ili akutne upale pankreasa, praćeno gubitkom beta ćelija. Kod insulina nezavisnog dijabetesa i pored prisustva dovoljne količine insulina u krvi, glukoza ne ulazi u ćelije. Kod ovog tipa dijabetesa insulin je rezistentan na glukozu, usled smanjene funkcije beta ćelija pankreasa ili smanjene osetljivosti glukoze na insulin.

Glukagon

Glukagon je katabolički hormon, čiji efekat suprotno insulinu povećava koncentraciju glukoze u krvi. Stimuliše razgradnju telesnih rezervi i održava stabilnom koncentraciju glukoze u krvi. Sinteza i razgradnja glikogena se uglavnom odvija u jetri i mišićima. U mišićima, rezerve glikogena se koriste za mišićnu kontrakciju, a u jetri kao izvor glukoze za ekstrahepatična tkiva.

Glukagon je po sastavu peptid, sadrži 29 aminokiselina. Sintetiše se u α -ćelijama endokrinog pankreasa pri čemu prvo nastaje *preproglukagon*, koji proteolitičkom razgradnjom prelazi u *proglukagon*, a zatim u aktivni oblik *glukagon*. U α -ćelijama Langerhansovih ostrvaca preproglukagon se deponuje u granule, a po potrebi se odvaja i egzocitozom izlučuje molekul aktivnog glukagona. U plazmi glukagon cirkuliše slobodno i poluživot u cirkulaciji iznosi 5-6 minuta, nakon čega se razgrađuje u jetri i bubrezima.

Na ciljane ćelije glukagon deluje preko receptora na ćelijskoj membrani. Nakon vezivanja za receptor dolazi do kaskadne reakcije i aktivacije G-proteina koji aktivira enzim adenil ciklazu. Ovaj enzim podstiče proizvodnju cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP) koji zatim aktivira enzim protein kinazu. U daljem procesu, protein kinaza aktivira enzime koji stimulišu razgradnju glikogena na glukozu koja se potom iz ćelija jetre otpušta u krv.

Fiziološko delovanje glukagona i insulina je od presudnog značaja za održavanje homeostaze glukoze u krvi. Glukagon svojim uticajem na koncentraciju glukoze u krvi stimuliše lučenje

insulina. Porastom koncentracije glukoze u krvi raste koncentracija insulina, a opada koncentracija glukagona. Ovakvo zajedničko dejstvo oba hormona ima pozitivan efekat na metabolizam ćelija organizma. Glukagon deluje u jetri na povećano stvaranja glukoze iz aminokiselina, glukoneogenezu i povećanu razgradnju glikogena, glikogenolizu zbog čega se povećava koncentracija glukoze u krvi. U masnom tkivu glikogen stimuliše katabolizam masti i oslobađanje slobodnih masnih kiselina, a smanjuje sintezu triglicerida i holesterola u jetri.

Regulacija lučenja glukagona se odvija negativnom povratnom spregom koja se pokreće kada se smanji koncentracija glukoze u krvi. Niska koncentracija glukoze u krvi (hipoglikemija) dovodi do povećanog lučenja glukagona. Povećano oslobađanje glukoze iz ćelija jetre, povećava koncentraciju glukoze i mehanizmom negativne povratne sprege koči lučenje glukagona. Na lučenje glukagona utiče i povećana koncentracija aminokiselina u krvi koje se koriste za proizvodnju glukoze u procesu glukoneogenezu.

Somatostatin

Somatostatin je petidni hormon koji sintetišu delta ćelije endokrinog pankreasa. Somatostatin se luči i iz hipotalamusa i inhibira sekreciju hormona rasta iz adenohipofize. Delimično se izlučuje u krv i deluje inhibitorno na gastrointestinalni trakt tako što smanjuje motilitet želuca kao i sekreciju i apsorpciju u crevima. U pankreasu dejstvuje lokalno na α i β -ćelije, inhibira sekreciju insulina i glukagona u slučaju kada se u krvi poveća koncentracija glukoze i aminokiselina. Sekreciju somatostatina stimuliše porast koncentracije glukoze, aminokiselina i slobodnih masnih kiselina u krvi kao i sekrecija nekih gastrointestinalnih peptida.

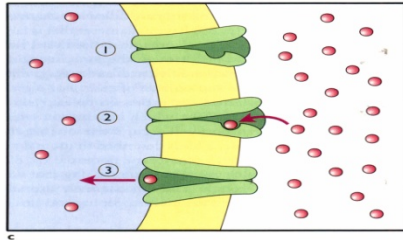
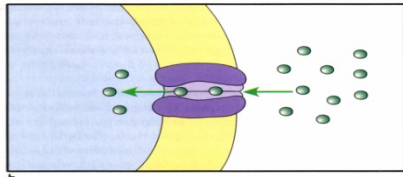
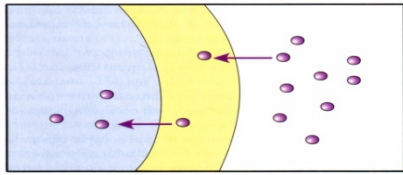
Tkivni hormoni

Tkivni hormoni predstavljaju fiziološki aktivne supstance koje se oslobađaju u krv i limfu i utiču na funkciju raznih organa. **Acetil-holin** se oslobađa u mnogim tkivima organizma: nervnim sinapsama, na završecima vegetativnih nervnih vlakana, na završecima somatskih nerava mišića. Acetil-holin utiče na propustljivost ćelijskih membrana, razdražljivost i prenošenje nervnih impulsa.

Pored toga ispoljava specifično delovanje na rad pojedinih organa: usporava rad srca, izaziva vazodilataciju i pad krvnog pritiska, izaziva bronhijalni grč, povećava peristaltiku crevnih resica i sekreciju sokova. **Tiramin** nastaje dekarboksilacijom tirozina i spada u biološki aktivne materije. Deluje na vazokonstrikciju krvnih sudova i povećava krvni pritisak. **Histamin** nastaje dekarboksilacijom histidina. Nalazi se u mnogim organima i tkivima: koža, pluća, glatki mišići, trombociti. Oslobađa se u tkivu prilikom anafilaktične reakcije, pa se smatra da je odgovoran za simptome anafilaktičnog šoka. Izaziva vazodilataciju, pad krvnog pritiska, grč bronhijalne muskulature, pojačava crevnu peristaltiku i propustljivost kapilara. **Serotonin** se nalazi u sluzokoži creva, hipotalamusu, srži nadbubrežne žlezde, trombocitima. Izaziva kontrakcije bronhijalne muskulature i glatke muskulature digestivnog trakta, usporava ili ubrzava rad srca, povećava krvni pritisak. Na centralni nervni sistem deluje depresivno. Prilikom ozlede krvnih sudova, serotonin se oslobađa iz raspadnutih trombocita krvnog koaguluma, deluje vazokonstriktorno na kapilare i skraćuje vreme krvarenja. **Hipertenzin** (angiotonin) se nalazi u krvnoj plazmi u neaktivnom obliku, a aktivira ga renin, enzim koji se oslobađa u bubrezima u slučaju pada krvnog pritiska. Izaziva vazokonstrikciju krvnih sudova i povećanje krvnog pritiska.

Hormoni sluzokože digestivnog trakta

Sluzokoža pilorusa i duodenuma luči veći broj tkivnih hormona, koji imaju funkciju da oslobođeni, prelaze u krvotok i stimulišu ili inhibiraju lučenje pojedinih žlezda. **Sekretin** i **pankreoizimin** luči sluzokoža duodenuma, stimulišu lučenje pankreasnog soka. **Holecistokinin** luči sluzokoža tankog creva, stimuliše kontrakcije žučne kese i izbacivanje žuči u tanko crevo. **Hepatokrinin** luči sluzokoža duodenuma, čije dejstvo se ispoljava u stimulaciji retke žuči siromašne solima. **Gastrin** je hormon sluzokože pilorusa, koji stimuliše sekreciju želudačnog soka. **Enterokinin** je hormon sluzokože duodenuma i tankog creva, stimuliše lučenje crevnog soka. **Vilikinin** luči sluzokoža duodenuma, stimuliše kontrakcije crevnih resica.



14

REPRODUKTIVNI SISTEM

Ženski reproduktivni organi

Muški reproduktivni organi

Neuroendokrina regulacija reproduktivnih funkcija

Polni hormoni

Reproduktivni ciklus ženke

Reproduktivni ciklus mužjaka

Polno ponašanje domačih životinja

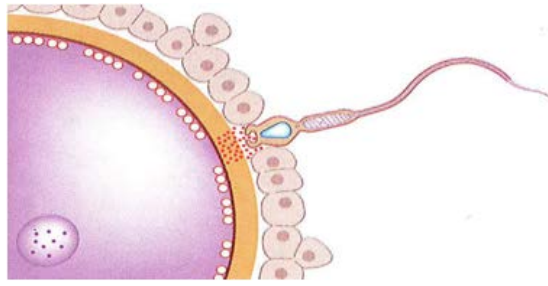
Oplodnja

Fiziologija bremenitosti

Porodaj

Imunološki aspekti reproduktivnih procesa

14



Reprodukcija je osnovni životni proces. Kroz seksualnu reprodukciju, na potomstvo se prenosi genetski materijal koji predstavlja kombinaciju naslednih karakteristika oba roditelja. Rekombinacija genetskog materijala kao posledica seksualne reprodukcije omogućava vrstama, da se tokom vremena prilagođavaju promenama u njihovom okruženju i da steknu nova staništa. Osim toga, seksualna reprodukcija predstavlja osnovu za stvaranje novih naslednih karakteristika stečenih kroz mutacije.

Sposobnost domaćih životinja da se razmnožavaju i na svet donose zdrave i vitalne potomke, omogućava održavanje vrsta, rasa, sojeva i linija. Reproductivni procesi u organizmu domaćih životinja odvijaju se aktivnošću polnih organa, anatomski i fiziološki povezanih u celinu koja se naziva reproduktivni trakt. Poznavanje fizioloških procesa razmnožavanja domaćih životinja i mehanizama po kojima se oni odigravaju ima za cilj povećanje reproduktivne efikasnosti životinja.

Pod fiziologijom reprodukcije podrazumeva se fiziologija gonada, akcesornih polnih žlezda i mlečne žlezde. Reproductivne funkcije su ograničene na određeni period života, od momenta postizanja polne zrelosti do vremena kada starenjem organizma postepeno prestaje njihova funkcija. Kao i ostale funkcije organizma, reproduktivne funkcije su genetski određene, a u velikoj meri zavise od nervnog i endokrinog sistema, metaboličkih procesa, ishrane, biotehnoških metoda i opšteg zdravstvenog stanja organizma. Suština fizioloških procesa reprodukcije domaćih životinja je u posmatranju živog organizma kao jedinstvene funkcionalne celine koja je obezbeđena balansom homeostatskih mehanizama.

Da bi se razumeli složeni fiziološki procesi reprodukcije domaćih životinja, potrebno je poznavanje anatomske, histološke i morfološke građe reproduktivnog sistema ženskih i muških životinja.

Prenatalni razvoj polnih karakteristika

Polni način razmnožavanja podrazumeva stvaranje muških i ženskih polnih ćelija – *gameta* i njihovo spajanje u procesu oplodnje da bi se dobilo genetski različito potomstvo, kako od svojih roditelja, tako i međusobno. Razvojem muških i ženskih polnih organa formira se reproduktivni trakt, čija je funkcija, u najširem smislu, da produkuje gamete i da ih dovede u vezu sa gametama suprotnog pola da bi se omogućilo oplodjenje i stvaranje nove jedinke.

Primarne germinativne ćelije, odnosno ćelije iz kojih će se razviti muške i ženske polne žlezde (gonade) testisi i jajnici, stvaraju se u vrlo ranoj fazi embrionalnog života iz genitalnog nabora smeštenog u medijalnom delu embrionalnog bubrega, pa se u ranoj fazi embriogeneze pol ne raspoznaje.

Anatomska građa reproduktivnih organa je određena jednim hromozomskim parom, polnim hromozomom. Geni u polnim hromozomima determinišu diferencijaciju gonada na testise i jajnike. U prvom mesecu embrionalnog razvoja tkivo genitalnog nabora se diferencira u *Wolff-ov* i *Müller-ov sistem kanala*. Daljim razvojem reproduktivnih kanala (biopotencijalnog prekursora) razvijaju se muški ili ženski polni organi.

Fetalni testisi imaju veoma važnu ulogu za određivanje pola u periodu embriogeneze. Leydigove ćelije testisa prominiraju već u trećem mesecu života i luče testosteron i glikoproteinsku supstancu nazvanu anti – Müller-ov hormon (MIS), koji inhibira Müller-ov kanal, a dalje se razvija Wolff-ov kanal iz koga se formiraju muški polni organi (semeni mehurići, semenovod, prostata), a testisi se spuštaju u skrotum.

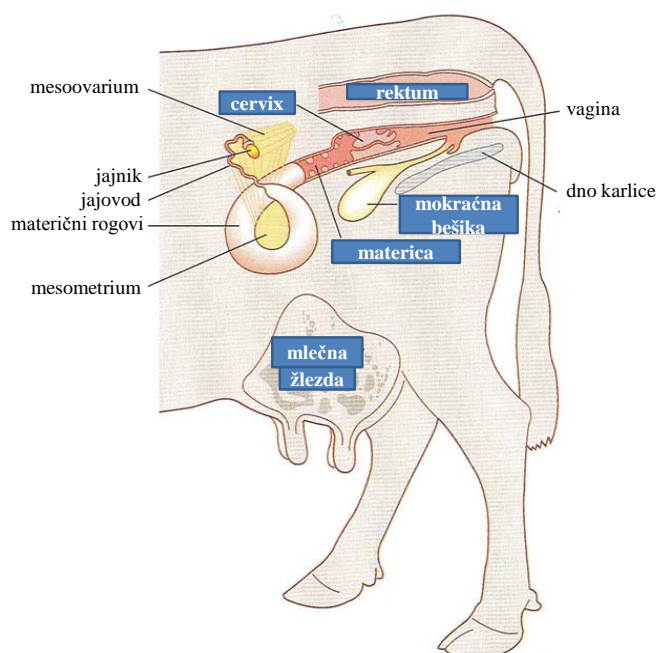
Ako je u pitanju plod ženskog pola, jajnici ne proizvode androgene, tako da Wolff-ovi kanali rudimentiraju, a iz Müller-ovih se razvijaju ženski polni organi (materica, jajovodi, gornji deo vagine). Na taj način se već tokom intrauterinog razvoja diferenciraju jedinke muškog i ženskog pola.

Ženski reproduktivni organi (organa genitalia feminina)

Ženski reproduktivni trakt nalazi se u abdominalnoj šupljini, kanalikularnog je izgleda, građen od mukoznog i submukoznog sloja ćelija koje opkoljavaju lumen, sloja glatkomišićnih vlakana i površinskog sloja koji čine vlakna vezivnog tkiva.

Ženski reproduktivni trakt se sastoji od unutrašnjih polnih organa: *jajnika* (ovaria), *jajovoda* (tuba uterina, oviductus), *materice* (uterus, metra), *rodnice* (vagina) i spoljašnjih polnih organa: *stidnice* (vulva), *dražice* (clitoris) i *vestibularnih žlezda* (glandulae vestibulares). *Mlečna žlezda* (glandula mammae, glandula lactifera) je funkcionalno povezana sa reproduktivnim traktom.

Unutrašnji polni organi su pričvršćeni uterusnim ligamentima (*ligamenta lata uteri sinister et dexter*) za zid abdominalne duplje.



Slika 14.1 Reproductivni trakt krave

Jajnici (ovarium)

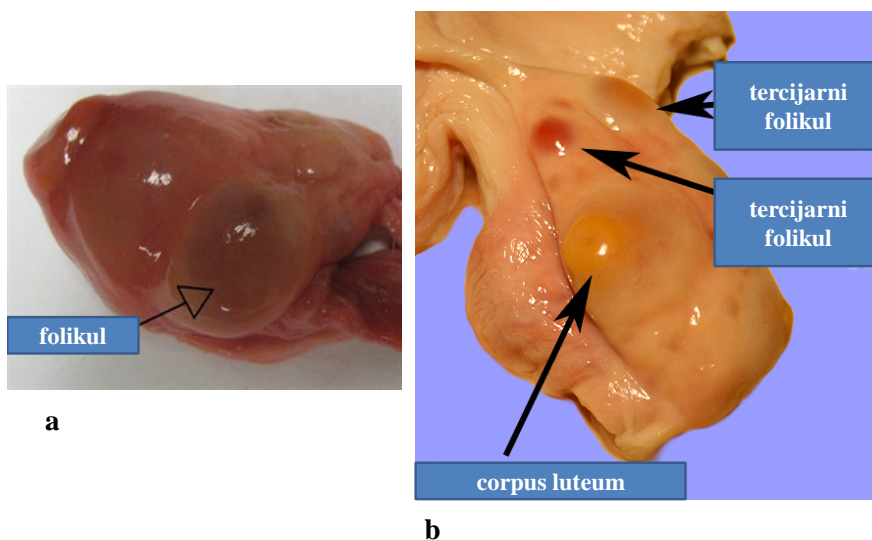
Jajnici su parne ženske polne žlezde sa egzokrinom i endokrinom funkcijom. Njihova endokrina funkcija se ogleda u produkciji ženskih gameta – *jajnih ćelija* (oocit, ovum), dok je druga funkcija endokrina, jer se u jajnicima sintetišu i luče ženski polni hormoni koji regulišu razvoj reproduktivnih organa, polno ponašanje i doprinose adaptaciji organizma majke na razvoj fetusa za vreme graviditeta.

Jajnik je građen iz dva sloja: periferni, parenhimatozni sloj (zona parenchymatosa) i unutrašnji sloj (zona vasculosa). Spoljašnju površinu perifernog sloja jajnika prekriva jednoslojni nisko prizmatični germinativni epitel. Ispod epitela je sloj vezivnog tkiva (tunica albuginea). Iz ćelija germinativnog epitela – *oogonija* se u procesu mitotičkih i mejotičkih deoba formiraju jajne ćelije. U parenhimatoznom sloju se nalaze folikuli, u kojima se razvija i sazreva jajna ćelija i žuta tela (corpora lutea). Folikularne ćelije sintetišu ženske polne hormone *estrogene*, a luteinske ćelije *progestine*. U zoni vaskulozi se nalazi vezivno tkivo, glatkomišične ćelije, krvni sudovi i nervi.

Funkcionalne strukture jajnika su *folikuli* i *žuta tela* (corpora lutea):

- *u folikulima se razvija i sazreva jajna ćelija, a folikularne ćelije sintetišu estrogene hormone*
- *žuto telo se formira nakon ovulacije (prskanja zrelog folikula i oslobađanja jajne ćelije)*
- *luteinske ćelije žutog tela sintetišu drugu grupu ženskih polnih hormona - progestogene*

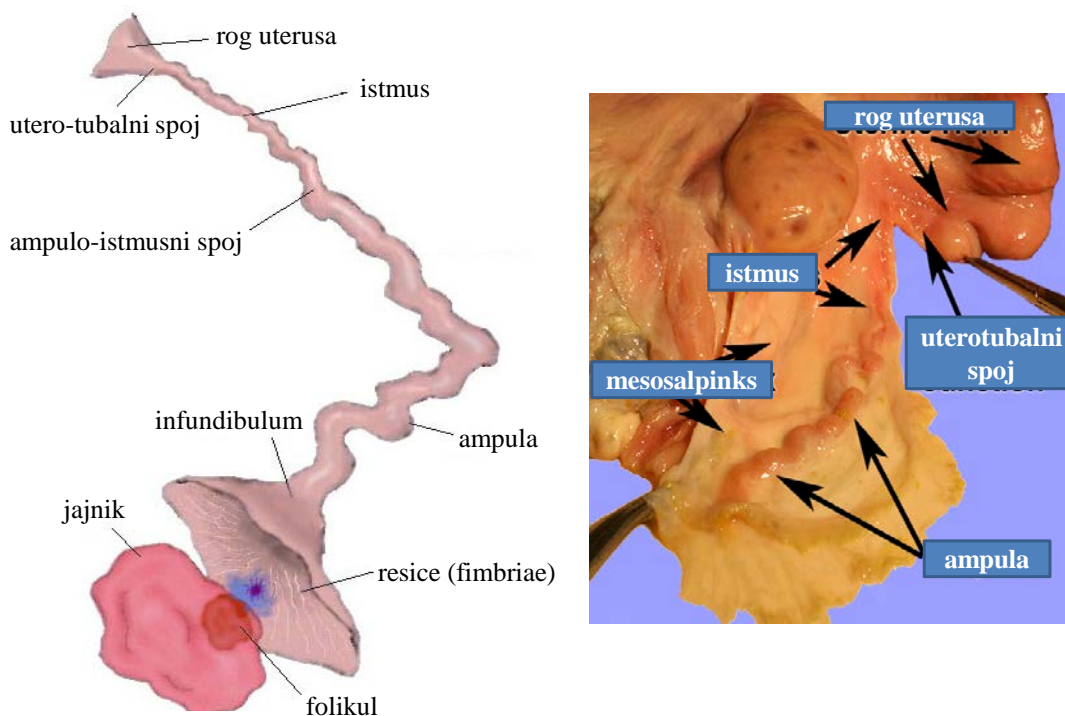
Aktivnost jajnika počinje još u embrionalnom stadijumu razvoja ženske jedinice stvaranjem primordijalnih folikula. Ovaj proces se nastavlja postizanjem puberteta, formiranjem zrelih folikula i jajne ćelije. Rast i razvoj jajne ćelije (oocita) odvija se u ovarijalnoj strukturi koja se naziva folikul. Sve do puberteta jajnik je neaktivan organ. Na njegovoj površini se vide brojni primarni folikuli od kojih se u toku reproduktivnog doba razvije i sazri samo mali broj.



Slika 14.2 Jajnik krave. Predovulatorni folikul (a), corpus luteum i tercijarni folikuli (b).

Jajovodi (oviductus, salpinx, tuba Fallopii)

Jajovodi su parni organi ženskog reproduktivnog trakta i predstavljaju mesto oplodnje, odnosno spajanja jajne ćelije i spermatozoida. Smešteni su u duplikaturi ligamenta (mesosalpinx) i protežu se od jajnika do vrha materice. Jajovodi predstavljaju mišićno - sluzokožni organ u obliku dugih i izvijanih kanala. Početni deo jajovoda je proširen u obliku levka i naziva se *infundibulum*, na svojim rubovima sadrži *resice* (fimbriae) pomoću kojih se hvata za jajnik. Proksimalni deo je takođe proširen i naziva se *ampula* jajovoda. U donjoj trećini ampule odvija se proces oplodnje. Na ampulu se nastavlja *istmus*, vrlo malog prečnika lumena koji se spaja sa vrhom roga materice – *uterotubalni spoj*.



Slika 14.3 Poprečni presek jajovoda krave, shematski (levo) i na preparatu (desno).

Zid jajovoda je građen iz tri sloja: unutrašnji - sluzokoža (tunica mucosa), srednji - mišićni omotač (tunica muscularis) i spoljašnji - serozni omotač (tunica serosa).

Sluzokoža je unutrašnji sloj građen od cilijarnih (trepljastih) epitelnih ćelija koje trepere u pravcu materice i omogućavaju transport jajne ćelije kroz jajovod. Pokretima treplji oplodena jajna ćelija rotira u lumenu jajovoda, čime je onemogućeno ugnježđenje (implantacija) ranog embriona, pre nego što dospe u matericu. Mukozna membrana u svom proksimalnom delu sadrži veliki broj žlezda. Žlezdane epitelne ćelije sintetišu i luče mukus, sekret jajovoda koji ima ulogu hranljivog medijuma za spermatozoide i jajne ćelije.

Mišićni omotač je građen od glatke muskulature, i to od uzdužnog sloja mišića čija primarna funkcija je transport ovulirane jajne ćelije i spermatozoida do ampule jajovoda gde se odvija oplodnja, i kružnog sloja mišića, koji kontrakcijama sfinktera u distalnim delovima jajovoda zadržava oplodenu jajnu ćeliju narednih 2 do 5 dana za vreme prvih nekoliko deoba.

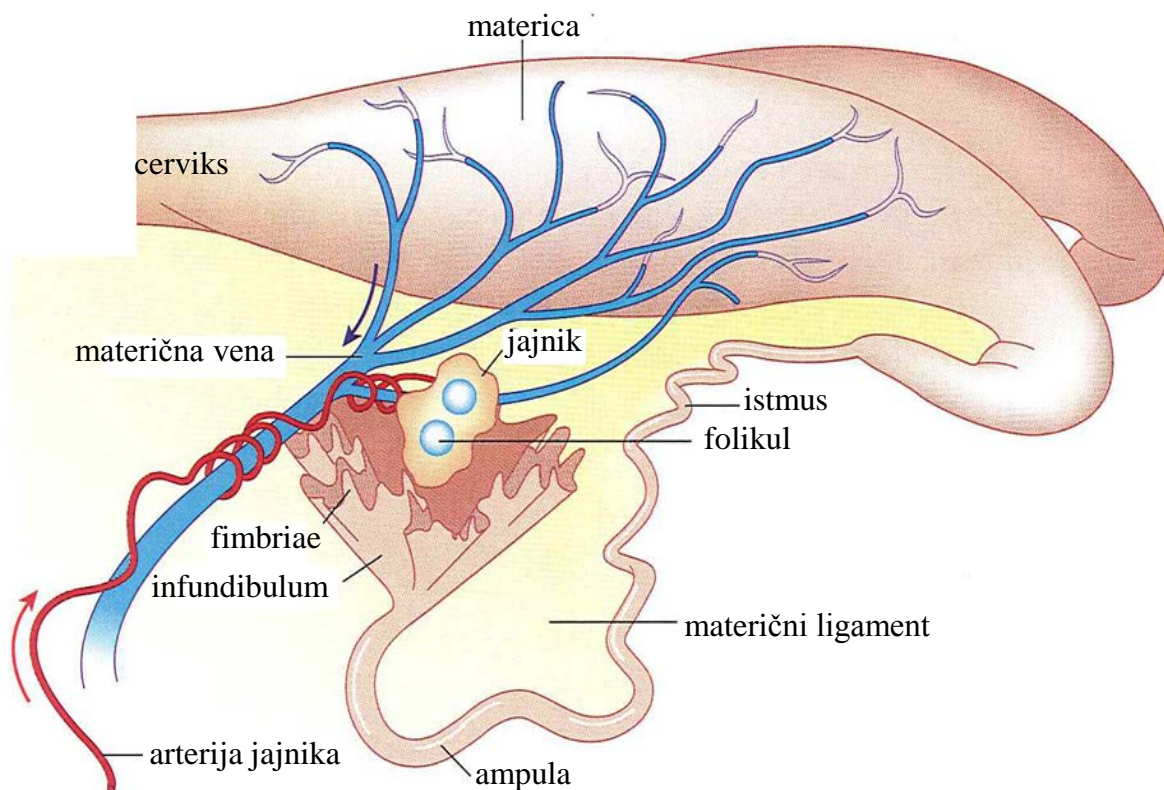
Neuroendokrini regulacija kontraktilnosti gladke muskulature jajovoda je pod uticajem polnih hormona (estrogena i progestina), i simpatikusnih nervnih vlakana.

Serozni omotač formira duplikaturu ligamenta, dobro je snabdeven krvnim sudovima i snabdeva jajovod krvlju.

Fiziološke funkcije jajovoda su:

- *transport jajne ćelije sa površine jajnika u lumen jajovoda*
- *transport spermatozoida kroz uterus do gornjih delova jajovoda (mesta oplodnje)*
- *stvaranje hranljivog medijuma koji će omogućiti kapacitaciju spermatozoida, fertilizaciju jajne ćelije i inicijalni rast zigota*
- *transport embriona do uterusu*

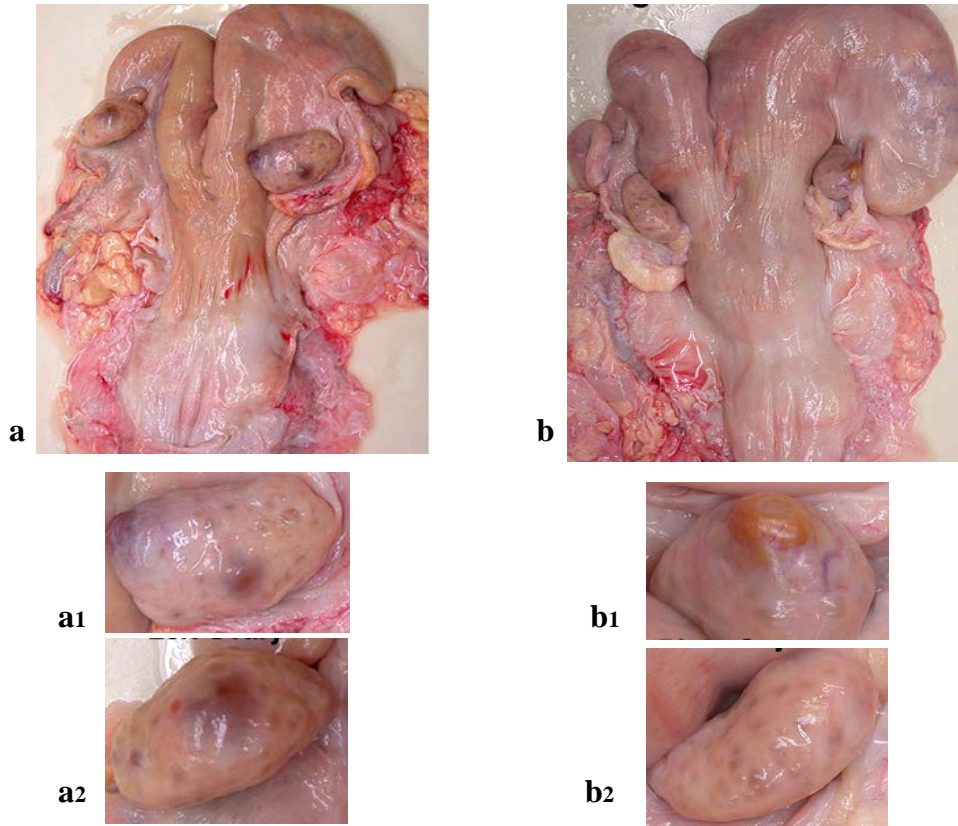
Dužina jajovoda varira od 5 cm u mačaka i malih pasa, do između 15 i 30 cm u krmača, krava i kobilu.



Slika 14.4 Reproductivni organi ovce.

Materica (uterus, metra)

Materica je mišićni organ, koji se nalazi između jajovoda i vagine i duplikaturom peritoneuma (mesometrium) pričvršćena je za bočne i dorzalni zid karlične duplje. U domaćih životinja sastoji se od *dva roga* (cornua uteri), *tela* (corpus uteri) i *grlića* (cervix uteri). Anatomska građa materice u velikoj meri se razlikuje između pojedinih vrsta. U krmače i krave rogovi su dobro izraženi, dok je telo materice slabije razvijeno, dok kobilica ima slabije razvijene robove materice u odnosu na telo. Gravidnost se odvija u rogovima uterusa, sem u kobila u koje se plod razvija u telu materice.



Slika 14.5 Materica krave. Negravidna (**a**), desni jajnik (**a1**), levi jajnik (**a2**). Gravidna (**b**), desni jajnik (**b1**), levi jajnik (**b2**).

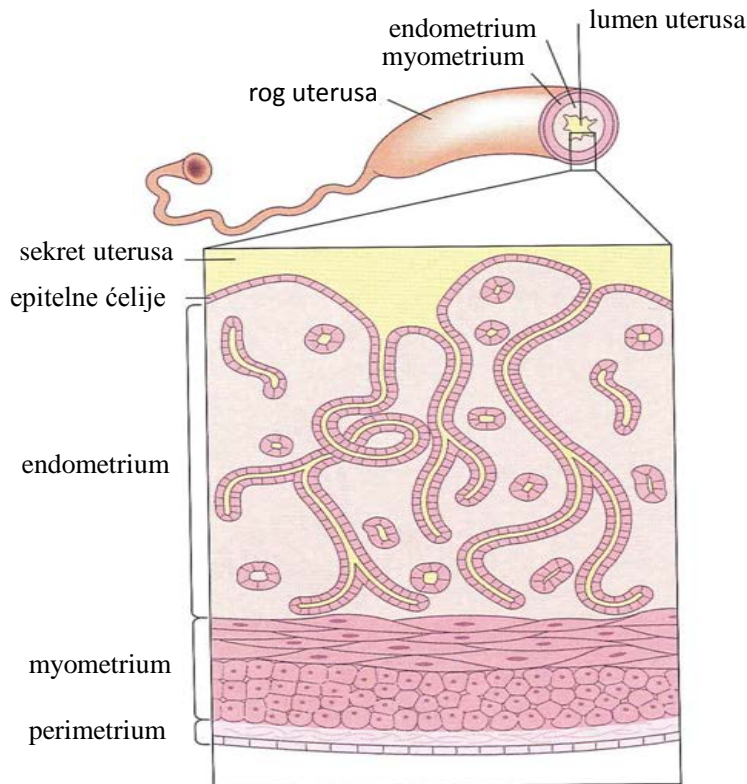
Histološki, zid materice sastoji se iz tri sloja: *sluzokože* (endometrium), *mišićnog sloja* (myometrium) i *seroznog omotača* (perimetrium).

Endometrium je unutrašnji, mukozni sloj izgrađen od sekretornog epitela sa bogatom mrežom arterijskih krvnih sudova i uterušnih žlezda koje sintetišu i luče materično mleko, u fazi ishrane ranih embriona, i enzime, čija uloga je u ishrani spermatozoida. U lutealnoj fazi, uterušna mukoza sintetiše prostaglandin F2 α koji kontroliše trajanje estrusnog ciklusa. Visoka koncentracija prostaglandina F2 α dovodi do regresije cikličnih žutih tela i onemogućava prrsustvo drugih embriona u materici. Iz tkiva endometrijuma, prostaglandin F2 α se transportuje u uterušne vene, a određena količina difunduje u krv arterije jajnika i time povećava koncentraciju prostaglandina F2 α u lutealnom tkivu. Na kraju lutealne faze, koncentracija prostaglandina u lutealnom tkivu je dovoljno visoka da indukuje luteolizu, odnosno razgradnju žutog tela. Sekretornu aktivnost uterušnih žlezda regulišu hormoni jajnika

Myometrium ili mišićni sloj, izgrađen je od tri sloja glatke muskulature. U unutrašnjem i spoljašnjem sloju (*stratum longitudinalae internum et externum*) mišićna vlakna se pružaju

uzdužno, a u središnjem sloju (*stratum circularae*) vlakna su postavljena poprečno. Kontraktilnost miometrijuma omogućava transport spermatozoida kroz uterus, a kod porođaja istiskivanje ploda i plodovih ovojnica. Aktivnost glatkih mišića reguliše ovarium i oksitocin.

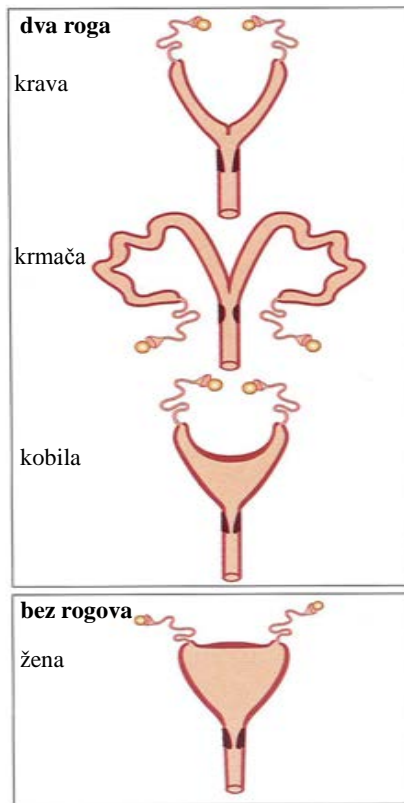
Perimetrium ili spoljašnji serozni omotač, predstavlja ovojnicu materice izgrađenu od vezivnog tkiva, arterijskih i venskih krvnih sudova, limfnog sistema i nervnih vlakana.



Slika 14.6 Shematski prikaz strukture zida materice

Najvažnije funkcije materice su:

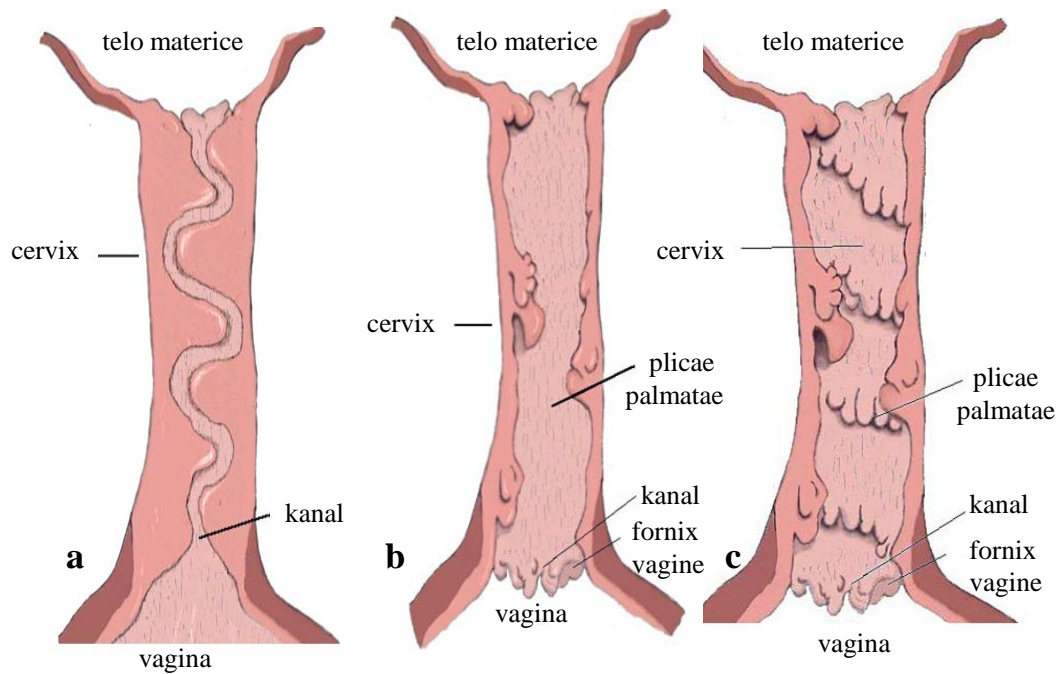
- *transport spermatozoida od mesta ejakulacije do utero-tubalnog spoja*
- *ishrana fetusa za vreme bremenitosti i uklanjanje produkata fetalnog metabolizma*
- *zaštita fetusa*
- *istiskivanje fetusa, fetalne ovojnice i tečnosti za vreme porođaja*
- *održavanje graviditeta*



Slika 14.7 Shematski prikaz tipova materice u domaćih životinja i žene. Rogovi materice krave su povijeni u vidu polukruga i dobro razvijeni u odnosu na srazmerno malo telo. Dužina rogova u krave je između 20-30 cm. Fetus se razvija unutar rogova. U krmača, rogovi materice su izvijani i veoma dugi (oko 2 m), u graviditetu se naslanjaju na trbušni zid. U kobila, materica se prostire delom u karličnoj duplji a većim delom u abdomenu. Telo je dobro razvijeno u odnosu na rogove. Kod humane materice dominira telo i nedostaju materični rogovi.

Cerviks ili grlić materice spaja telo materice sa vaginalnom šupljinom. Kaudalni otvor cerviksa prominira u vaginalnu šupljinu i naziva se fornix vagine. Cerviks je građen od glatke muskulature, vezivnog tkiva, kolagenih i elastičnih vlakana. Struktura vezivnog tkiva se menja u toku estrusnog ciklusa i stoji pod uticajem estrogena i progesterona. Cerviks reguliše pasažu kroz uterusnu šupljinu, izoluje unutrašnjost materice za vreme graviditeta i time obezbeđuje zaštitu od spoljašnjih uticaja. Mukozna membrana pod uticajem estradiola luči mucin koji ima ulogu lubrikatora vagine u aktu kopulacije.

Za vreme bremenitosti i u lutealnoj fazi, mala količina mucina se izlučuje pod uticajem progesterona. Mucin ima zaštitnu ulogu, jer sprečava prodor bakterija i drugih antigenih supstanci u reproduktivni trakt. Cerviks služi i kao depo spermatozoida odakle se oni u talasima distribuiraju u matericu. U preživara, za vreme estrusa mucin se izlučuje kroz otvor vagine, dok je to kod drugih vrsta manje izraženo.



Slika 14. 8 Shematski prikaz cerviksa svinje (a), kobile (b), krave (c).

Rodnica (vagina)

Rodnica je ženski kopulacioni organ, nalazi se u karličnoj duplji i sa matericom komunicira preko cervikalnog kanala. Vagina služi da primi muški kopulacioni organ za vreme akta kopulacije. Kaudalni deo vagine se naziva trem (vestibulum vaginae) i završava se suženjem koje se označava kao ulaz u vaginu. U zidu trema se nalaze vestibularne ili Bartholini-eve žlezde (glandulae vestibulares) koje luče sluz pod uticajem ženskih polnih hormona. Na granici između vagine i trema uliva se mokraćni izvodnik. Zid vagine oblaže vezivno-tkivni omotač (*tunica adventitia*), koji pričvršćuje vaginu za okolne organe. Mišićni sloj se sastoji od unutrašnjih – kružnih i spoljašnjih–uzdužnih glatko-mišićnih vlakana, koji omogućavaju dobru kontraktinost vagine.

Sluzokoža vagine se sastoji od epitelnih pločasto-slojevitih ćelija čija debljina se menja u zavisnosti od faze estrusnog ciklusa u kojoj se ženka nalazi. U folikularnoj fazi, pod uticajem visoke koncentracije estrogena, epitel sluzokože je deblji a sluzokoža prokrvljena i hiperemična, uz pojačano lučenje sluzi. U lutealnoj fazi, pod uticajem progesterona, epitel sluzokože je tanji a sluzokoža je bleđa i bez sluzi. Na površini epitela, stalno prisutne bakterije vaginalne flore proizvode mlečnu kiselinu koja stvara kiselu sredinu, reguliše pH ravnotežu i štiti epitel od infekcija, naročito za vreme estrusa.

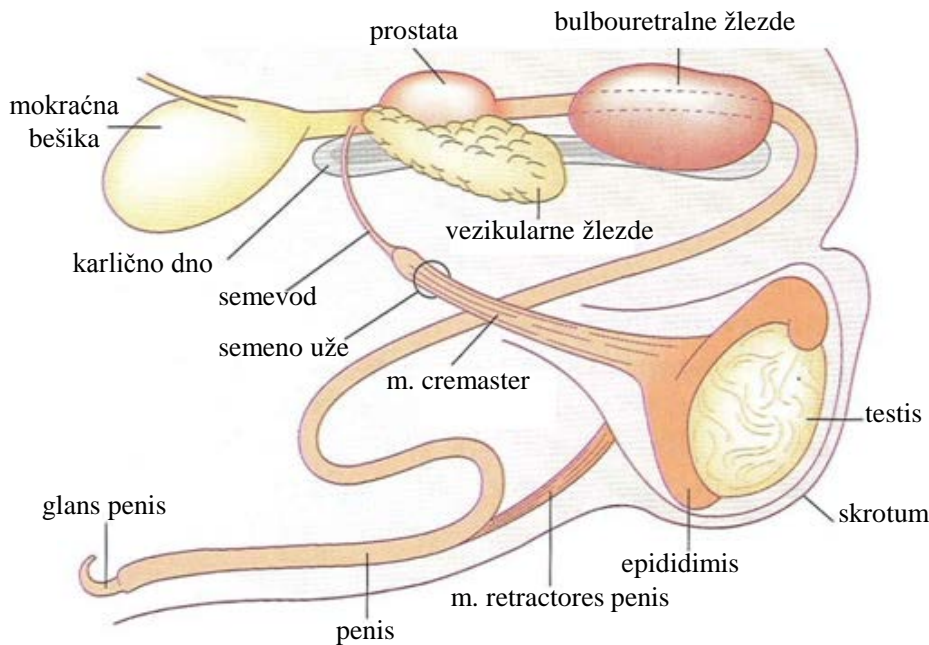
Spoljašnje genitalije

Spoljašnje genitalije u ženskih životinja sastoje se od stidnice (vulva), stidnih usana (labia vulvae) i dražice (clitoris). Sluzokoža stidnih usana dobro je snabdevena krvnim sudovima i žlezdama koje luče sluz. Za vreme estrusa sluzokoža stidnice naglo buja i intenzivno luči suz, postaje crvena i vlažna. Ove promene predstavljaju vizuelne znake estrusa. Klitoris je rudimentirani homologni organ penisa koji sadrži veliki broj senzornih nervnih vlakana.

Muški reproduktivni organi (organa genitalia masculina)

Reproduktivni procesi muških životinja odvijaju se putem funkcije muških polnih organa, a kontrolisani su neuro – endokrinim mehanizmima na osovini centralni nervni sistem – hipotalamus – hipofiza – testisi. Najvažnija funkcija u reprodukciji mužjaka je produkcija muških polnih ćelija – spermatozoida, i sinteza i sekrecija muških polnih hormona – androgena.

Reproduktivni trakt mužjaka čine: *semenici* (testes), *pasemenici* (epididymis), *semevodi* (ductus deferens), *kopulatorni organ* (penis), *mošnjica* (scrotum), *puzdra* (praeputium), *semeno užje* (funiculus spermaticus) i *akcesorne polne žlezde* (glandulae genitales accessories).



Slika 14.9 *Reproduktivni organi nerasta. Testis i epididimis se nalaze izvan abdominalne duplje. Spermatozoidi se semevodom transportuju do uretre. Akcesorne polne žlezde svoje sekrete izlučuju u uretru za vreme ejakulacije. Kontrakcijama mišića koji okružuju uretru ejakulat se potiskuje do vrha (glans) penisa, odakle se ubacuje u ženski reproduktivni trakt.*

Muške gonade imaju dve važne funkcije:

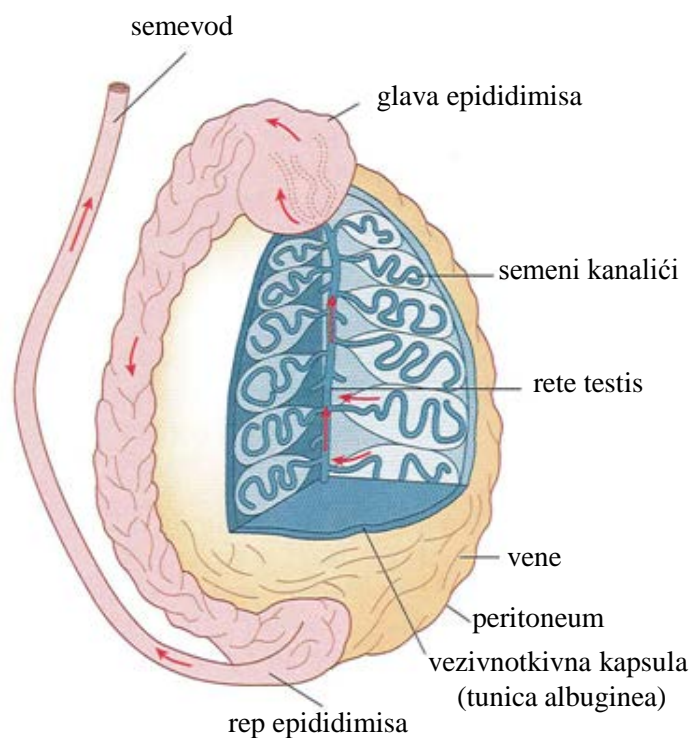
- *gametogena* - produkcija spermatozoida i njihov transfer do ženskog reproduktivnog trakta
- *endokrina* - sinteza i regulacija muških polnih hormona (androgena) koji utiču na rast, razvoj i funkcije reproduktivnih organa i formiranje sekundarnih polnih karakteristika

Semenik (testis)

Semenik je spoljašnji, parni reproduktivni organ, smešten u duplikaturi kože koja se naziva skrotum. Za vreme rane faze fetalnog razvoja testisi se nalaze ispod peritoneuma u nivou desetog grudnog pršljena. Pre rođenja muške jedinice, testisi migriraju i počinju da se spuštaju kroz kanal u abdominalnom zidu, prolaze ingvinalni kanal i dospevaju u skrotum. Tokom spuštanja kroz ingvinalni kanal, testise obavijaju dva sloja peritoneuma, jedan obavija testise, a drugi pokriva spoljašnji zid skrotuma. (tunica vaginalis propria et communis). Proces migracije testisa naziva se

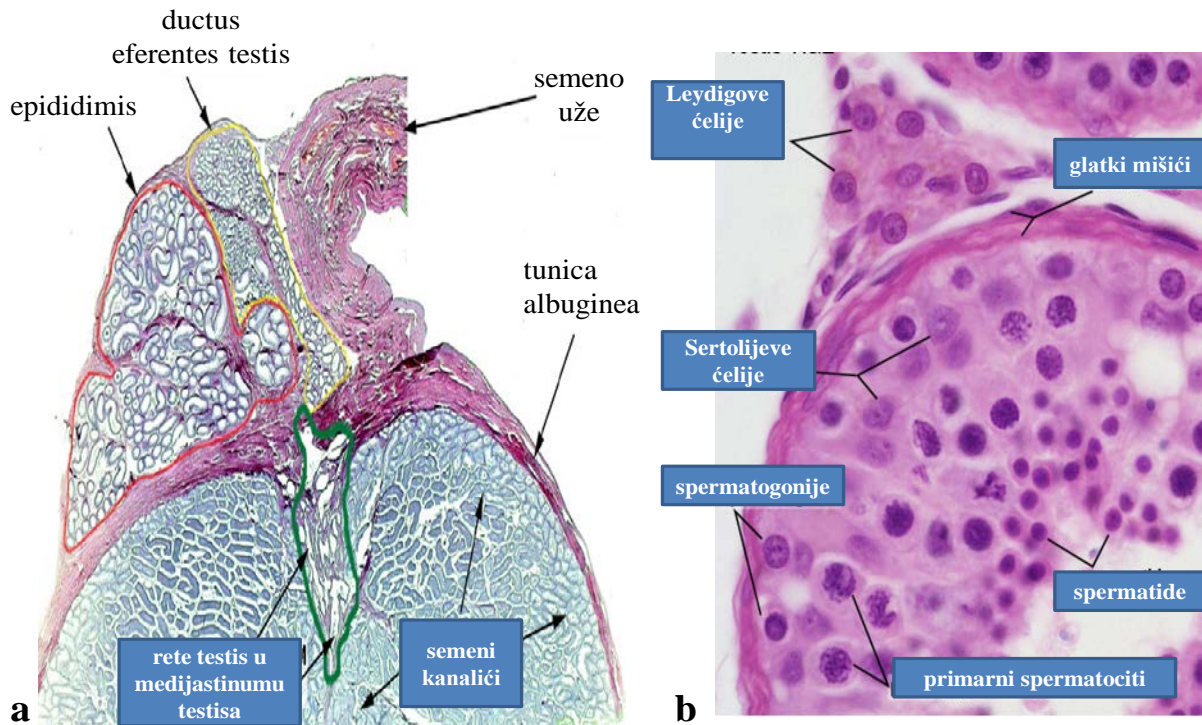
spuštanja testisa (descensus testicularum) i predstavlja kompleksnu interakciju anatomskih, hormonalnih i mehaničkih faktora. U domaćih životinja, spuštanje testisa događa se u drugoj polovini fetalnog razvoja. Ukoliko ne dođe do spuštanja testisa u skrotum, već oni zaostanu u abdomenu ili ingvinalnom kanalu, zbog više temperature tela, atrofiraju i gube aktivnost, što dovodi do steriliteta.

Semenici su obavijeni vezivnotkivnom kapsulom (tunica albuginea), od koje polaze kratke septe i dele parenhim semenika na režnjiće - *lobuli testis*. Svaki lobulus sadrži dva veoma izvijana semena kanalića - *tubuli seminiferi*, koji se pre izlaska iz režnjića ispravljaju i spajaju (tubuli recti), gradeći mrežu testisa - *rete testis*. Iz mreže kanalića izdvaja se splet od 15 do 20 eferentnih kanala (ductuli eferentes testis) i grade glavu epididimisa. Semeni kanalići su obavijeni bazalnom membranom čija je unutrašnjost obložena jednoslojnim germinativnim epitelom. Čelije germinativnog epitela nazivaju se *spermatogonije*, i iz njih će se mitotičkim i mejotičkim deobama formirati *spermatozoidi*.



Slika 14.10 Shematski prikaz testisa i epididimisa. Spermatozoidi se formiraju u semenim kanalićima i ulaze u mrežu testisa (*rete testis*). U epididimisu, spermatozoidi sazrevaju i ostaju do momenta oplodnje. Semevodima se spermatozoidi transportuju u uretru za vreme akta ejakulacije. Strelice prikazuju pravac kretanja spermatozoida.

Između semenih kanalića je intersticijalno tkivo, sadrži *Leydigove ćelije* koje proizvode muške polne hormone (androgene), krvne sudove, nerve i vezivna vlakna. Pored njih, nalaze se *Sertolijeve ćelije* koje ne učestvuju u razmnožavanju, već samo ishranjuju spermatogonije. Između septi se nalazi tanak sloj glatko-mišićnih ćelija. Kontrakcijama ovih ćelija stvara se pritisak u tkivu koje okružuje semene kanaliće. Usled povećanog pritiska, spermatozoidi koji još nemaju razvijenu sposobnost kretanja (motilitet), prolaze kroz semene kanaliće u rete testis a zatim u epididimis.



Slika 14.11 Histološki presek testisa i epididimisa (a), izgled Leydig-ovih i Sertoli-evih ćelija (b).

Pasemenik (epididymis)

Pasemenik je parni kanalikularni organ koji spaja testis i semevod. Izvodni kanalići izlaze iz tkiva testisa i na proksimalnom kraju formiraju početni deo pasemenika koji se naziva *glava epididimisa* (caput epididymis). Spajanjem izvodnih kanalića formira se *telo epididimisa* (corpus epididymis) i spušta se prema distalnom polu testisa, formirajući *rep epididimisa* (cauda epididymis). Izvijani kanal repa se postepeno ispravlja i nastavlja u semevod. Tankih je zidova, građenih od dvorednog prizmatičnog trepljastog epitela, vezivnog tkiva i glatke muskulature. Epididimis predstavlja depo spermatozoida koji kroz njega prolaze relativno sporo (10 do 15 dana), jer se u njemu završava njihovo sazrevanje i počinje kapacitacija spermatozoida. Dužina epididimisa je oko 2 m u mačaka i malih pasa i više od 60 m u pastuva i bikova.

Najvažnije funkcije epididimisa su:

- *transport spermatozoida od testisa do semevoda*
- *spermatozoidi se u repu epididimisa čuvaju do momenta oplodnje*
- *u epididimisu spermatozoidi sazrevaju i povećavaju kapacitet za pokretanje i fertilizaciju*

Semevod (ductus deferens)

Semevod se nadovezuje na rep epididimisa i pruža se prema proksimalnom kraju testisa u sastavu semenog užeta. Tubularne je građe, uskog lumena sa debelim muskuloznim zidom sastavljenim od

elastičnih mišićnih vlakana, čijom kontrakcijom se seme iz semevoda ubacuje u uretru. Sa dorzalne strane mokraćne bešike uliva se u početni deo uretre zajedničkim kanalom (ductus ejaculatorius) sa izvodnim kanalom vezikularnih žlezda. Pre ulivanja u uretru, semevodi su prošireni u vidu ampula (ampula ducti deferens) u čijim zidovima se nalaze tubularne žlezde koje luče sekret semevoda.

Semevodi imaju transportnu ulogu u prenosu spermatozoida za vreme akta ejakulacije od repa epididimisa do uretre i dalje do uretre penisa, odakle se izbacuju u spoljašnju sredinu.

Uretra penisa (urethra masculina)

Uretra penisa je mokraćni izvodnik koji počinje od vrata mokraćne bešike, pruža se kaudalno, prolazi kroz karličnu šupljinu i ulazi u telo penisa. Završetak uretre je na glansu penisa, sem u bika, ovna i jarca, gde prominira iz glansa penisa u vidu nastavka (procesus urethrae). Na mestu ulivanja ductus ejaculatorius, funkcionalno počinje zajednički kanal za mokraću i spermu. Sluzokoža uretre je građena od epitela prelaznog tipa u kome se nalaze uretralne žlezde (glandulae urethrales). Ispod sluzokože je sloj glatkomišićnih ćelija i kavernožno ili sunderasto erektilno tkivo (*corpus cavernosum seu spongiosum urethrae*). Eretilno tkivo uretre obuhvataju dva mišića: u karličnoj šupljini – m. urethralis, u spoljašnjem delu – m. bulbocavernosus. Kontrakcijom mišića izbacuje se sadržaj uretre, odnosno mokraću ili sperma. Za vreme akta kopulacije, erektilno tkivo zatvara otvor uretre i sprečava izbacivanje mokraću i mešanje sa spermom.

Semeno uže (funiculus spermaticus)

Semeno uže se prostire od unutrašnjeg ruba ingvinalnog kanala, skrotuma i završava na uzdužnom rubu testisa. Pridržava testis za ingvinalni kanal, odnosno za ventralni zid abdomena. Sastoji se snopa različitih struktura: semevoda, arterija i vena spermatica, limfnih sudova, nerava simpatikusa, musculus cremastera, parijetalnog i visceralnog lista (*parietal et visceral tunica vaginalis*).

Uloga semenog užeta je u termoregulaciji testisa. Mišići funikulusa (musculus cremaster) i tunica dartos svojim refleksnim kontrakcijama podižu testise prema ingvinalnom kanalu, dok relaksacijom izdužuju skrotum i spuštaju testise.

Kopulacioni organ (penis)

Penis je muški kopulacioni organ, složene strukture i sastoji se iz:

- *korena* (radix penis) - počinje sa dva kraka i vezuje se za lateralne delove stidne kosti
- *tela* (corpus penis) - najduži deo penisa, sastoji se od tri sunderasta tela, dva smeštena dorzalno (corpora spongiosa seu cavernosa penis) i jedno manje na ventralnoj strani obavija uretru
- *glavića* (glans penis) - građen od erektilnog tkiva, spleta venskih kapilara i senzornih nerava koji iniciraju ejakulaciju

Kod domaćih životinja razlikujemo dva osnovna tipa penisa, u zavisnosti od mase sunderastih tkiva i fibroelastičnih vlakana. Pastuv ima *kavernožni* tip penisa sa velikom masom sunderastih tela, dok bik, nerast, ovan i jarac imaju *fibroelastični* tip penisa, koji se znatno ne produžava prilikom erekcije. Penis nerasta je svrdlaste građe, savijen je u vidu slova “s” i obrazuje sigmoidnu fleksuru

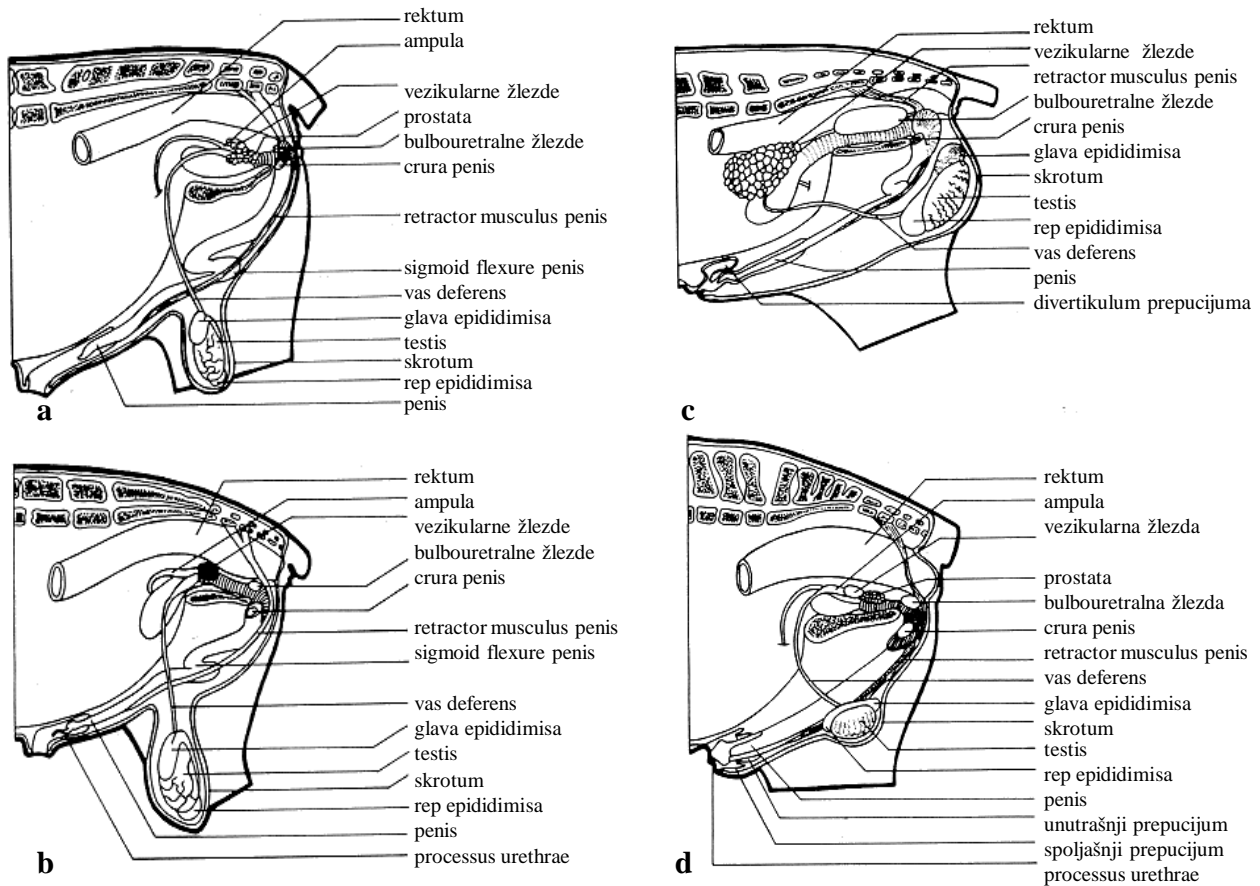
(flexura sigmoidea penis). Penis pastuva je valjkast i bočno spljošten, sa razvijenim sunderastim tkivom. Vrh penisa je u obliku pečurke. Penis bika je dug i srazmerno tanak, u stanju mirovanja obrazuje krivinu (flexura sigmoidea penis) koja se ispravlja za vreme erkcije. Vrh penisa je ovalnog oblika. Mišić penisa – musculus ischiocavernosus je vezan za luk sedne kosi i proteže se od korena sve do tela penisa. Funkcija ovog mišića je da za vreme erekcije, spreči oticanje krvi iz kavernoznog tkiva penisa. Druga dva mišića – mm. retractores penis se nalaze na ventralnim stranama tela penisa i imaju ulogu da uvlače penis u prepucijum, posle erekcije.

Erekcija penisa stoji pod složenom kontrolom autonomnog nervnog sistema. Dejstvom parasimpatikusne stimulacije dolazi do erekcije, odnosno do punjenja krvlju kavernoznog tkiva, što penisu daje čvrstinu prilikom akta kopulacije. Kroz ventralno sunderasto telo (corpus cavernosum urethrae) prolazi uretra, kroz koju se izbacuje sperma i mokraća. Penis je obavijen kožnim naborom, duplikaturom kože trbušnog zida, koji se naziva *prepucijum* (praeputium). Prepucijum je građen od parijetalnog lista koji obavija ulaz prepucijalne vreće i visceralnog lista, koji obavija vrh penisa. Sluzokoža prepucijuma sadrži žlezde koje luče sekret (smegma preputii).

Mošnica (skrotum)

Mošnica predstavlja kožnu tvorevinu podeljenu po sredini vezivno-tkivnom pregradom (septum scroti) na dve podjednake polovine u kojoj su smešteni po jedan testis, epididimis, deo semevoda, ovojnice, krvni sudovi i nervi. Zid skrotuma se sastoji od kože bogato opskrbljene lojnim i znojnim žlezdama. U potkožnom tkivu se nalazi tunica dartos, ovojnica koja sadrži fibroelastična i mišićna vlakna (*musculus dartos*) i parijetalna seroza (tunica vaginalis communis). Preko semenika naleže visceralna seroza (tunica vaginalis propria), a između dva lista je šupljina (cavum vaginale). Mala količina tečnosti u šupljini razdvaja visceralni od parijetalnog sloja, zbog čega se testis može slobodno kretati u *scrotumu*.

Funkcija skrotuma je zaštitna, štiti testise od fizičkih povreda, a tunica dartos reaguje na promene spoljašnje temperature i ima važnu ulogu u termoregulaciji testisa. Za proces spermatogeneze neophodna je niža temperatura (5-7° C) u odnosu na temp. u trbušnoj šupljini. Tunica dartos sadrži glatka mišićna vlakna, koja kontrakcijama uzrokuju boranje skrotalne vreće (skupljanje ili širenje) u zavisnosti od spoljašnje temperature.



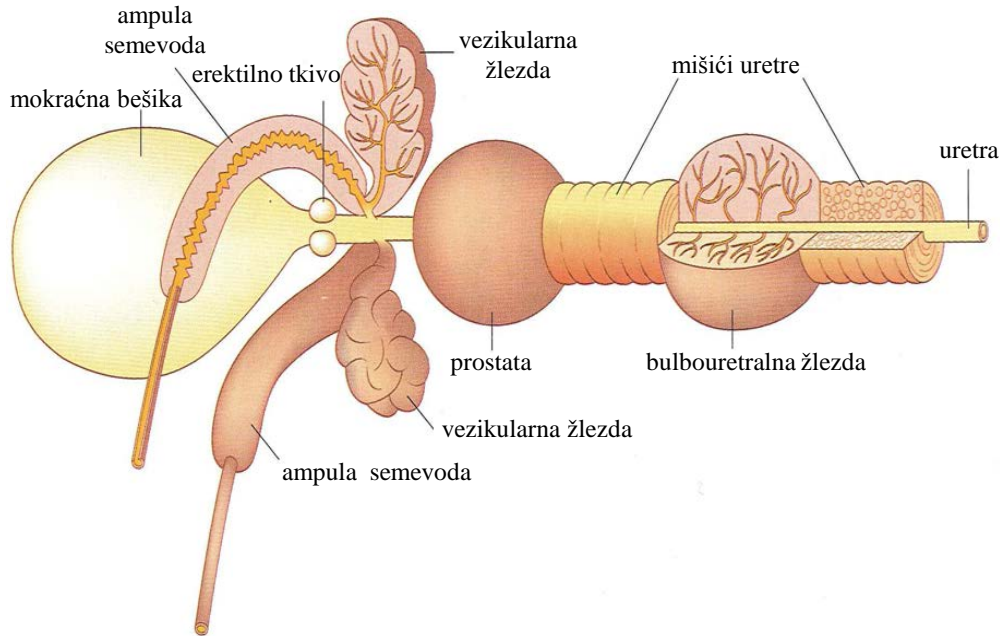
Slika 14.12 Reproductivni organi bika (a), ovna (b), nerasta (c), pastuva (d)

Muške pomoćne polne žlezde (glandulae accesories masculine)

Akcesorne polne žlezde proizvode sekrete koji čine najveći deo spermalne plazme. Svoje sekrete izlučuju u uretru, gde se mešaju sa spermatozoidima i formiraju spermu. U epididimisu, koji ima ulogu depoa spermatozoida, relativno je mala količina sekreta. Zbog toga je sekrecija akcesornih polnih žlezda neophodna da obezbedi transport spermatozoida kroz uretru i ženski reproduktivni trakt. Sekretornu aktivnost akcesornih polnih žlezda reguliše testosteron. Sastav sekreta ovih žlezda sadrži mnoge supstance među kojima je najvažnija fruktoza kao glavni izvor energije za spermatozoide.

Akcesorne polne žlezde su:

- *Vezikularne žlezde* (glandulae vesiculares) su parne, kruškolike i režnjevite žlezde. Leže iznad mokraćne bešike i luče obilan, lepljivo - tekući sekret, kiselog pH; čine 50 % volumena ejakulata bika, a 80 % u nerasta i pastuva
- *Prostata* (glandula prostatica) je neparna žlezda, leži na izlazu uretre iz mokraćne bešike. Luči bistar, vodenasto-serozni alkalni sekret bogat enzimima koji ima za cilj da održi pokretljivost spermatozoida. Glatki mišići prostate se kontrahuju da bi pomogli ejakulaciju
- *Bulbouretralne ili Kuper-ove žlezde* (glandulae bulbourethrales, seu glandulae Cupherii) luče bistri, viskozni sekret poznat kao pre-ejakulat koji ima funkciju lubrikanta uretre za prolazak spermatozoida, neutrališući kiseli sadržaj urina u uretri. Sekret ovih žlezda u ejakulatu nerasta je želatinozan.



Slika 14.13 Akcesorne polne žlezde pastuva. Sekrecija žlezda čini najveći deo volumena ejakulata. Izvodni kanal vezikularnih žlezda spaja se sa semevodom i izliva svoj sekret u uretru. Prostata je tubulo-alveolarna žlezda, izliva svoj sekret u uretru preko većeg broja izvodnih kanala. Bulbouretralne žlezde su tubulo-alveolarne žlezde, lobularne građe. Za vreme akta kopulacije, erektilno tkivo koje se nalazi u zidu uretre na mestu izlaza iz mokraćne bešike, se puni krvlju. Kompresija uretre sprečava povratni tok spermatozoida i sekreta akcesornih žlezda u mokraćnu bešiku.

Termoregulacija testisa

Održavanje konstantne telesne temperature testisa je od vitalnog značaja za produkciju spermatozoida. Za proces spermatogeneze neophodna je niža temperatura u testisima u odnosu na temperaturu abdomena. Termoregulacioni sistem testisa funkcionalno zavisi od istovremenog dejstva krvnih sudova testisa, epididimisa i semenog užeta, mišićnog tkiva i znojnih žlezda skrotuma.

Arterije koje snabdevaju testis krvlju su *a. testicularis*, *a. ductus deferentis*, *a. cremasterica*. *Aa. testicularis* nastaju grananjem abdominalne aorte, ulaze u ingvinalni kanal i kroz semeno uže dolaze do testisa. Na nivou testisa arterijska krv iz ovih izvora međusobno komunicira. Vene koje polaze od testisa i epididimisa formiraju *plexus pampiniformis*, mrežu od 8-12 vena i okružuju *a. testicularis* u semenom užetu. Splet arterija i vena i njihov blizak kontakt u pampiniformnom pleksusu semenog užeta, ima ulogu u selektivnom hlađenju testisa. Funkcija pampiniformnog venskog pleksusa je da hladi okolnu arterijsku krv sa telesne na skrotalnu temperaturu, mehanizmom izmene toplote suprotnim protokom u krvnim sudovima. U bikova i drugih vrsta kod kojih testisi vise udaljeni od abdomena, toplota se prenosi od arterijske krvi (38-39°C) u hladniju vensku krv testisa (oko 33°C). Prenos toplote održava temperaturu testikularnog tkiva 4-6°C nižom od temperature tela. U nerastova i vrsta kod kojih su testisi anatomske bliže abdomenu, temperaturna razlika je manja. Temperaturu testisa regulišu znojne žlezde skrotuma, stimulacijom senzornih nervnih vlakana i povećanim izlučivanjem znoja. Evaporacijom (isparavanjem) znoja skrotum se hladi i smanjuje temperaturu testisa. U hladnoj sredini, testisi se povlače prema abdominalnom zidu.

Primarnu ulogu u termoregulaciji testisa imaju mišićna vlakna semenog užeta i skrotuma. Spoljašnji deo semenog užeta obavlja mišić (*m. cremaster*) koji kontrakcijom primiče testis prema abdomenu, ili ga odmiče od trbušne šupljine, kada se relaksira. U dermisu skrotuma, fibroelastična i mišićna vlakna (*m. dartos*) kontrakcijama uzrokuju skupljanje ili širenje skrotalne vreće u zavisnosti od spoljašnje temperature i regulišu distancu testisa od abdominalnog zida.

Neuroendokrina regulacija reproduktivnih funkcija

Reproduktivne funkcije domaćih životinja regulisane su dejstvom nervnog i humoralnog sistema. Hipotalamus i hipofiza su centralni endokrini organi, anatomski i funkcionalno povezani u *hipotalamusno-hipofiznu osovinu* preko koje se ostvaruje kontrola rada drugih endokrinih žlezda, organa i tkiva. Hipotalamus je glavni kontrolni centar endokrinog sistema.

Hormoni su aktivne supstance koje sintetišu endokrine žlezde ili žlezde sa unutrašnjim lučenjem. Fiziološko dejstvo hormona ogleda se u njihovoj specifičnosti: imaju različitu hemijsku strukturu, izlučuju se direktno u krv, nijedan hormon ne luči se stalnim, ujednačenim ritmom, stimulišu ili inhibiraju procese u organima ili tkivima, dejstvuju u vrlo niskim koncentracijama. Hormoni se vezuju za receptore na površini ćelije ili unutar same ćelije. Vezivanje hormona na receptor ubrzava, usporava ili na neki drugi način menja ćelijsku funkciju. Kontrolišu rast i razvoj, reprodukciju i polne karakteristike.

Spoljašnji ili unutrašnji nadražaji izazivaju depolarizaciju nervnih vlakana u centralnom nervnom sistemu, dolaze do hipotalamusa i simuliraju sintezu i lučenje hormona. Ulazeći u krvotok, ovi hormoni dospevaju preko hipotalamo – hipofizarnog portalnog sistema u hipofizu. Hipotalamusni hormoni se vezuju za specifične receptore plazma membrane hipofize, pri čemu dolazi do oslobađanja određenog hormona iz njenih ćelija.

Hipotalamus i hipofiza funkcionišu na principu *negativne povratne sprege*. Negativna povratna reakcija događa se na svim nivoima kaskadnog mehanizma regulacije. Hormoni hipotalamusa stimulišu lučenje hormona hipofize, i kada njihova količina dostigne maksimalnu koncentraciju, to deluje povratno i koči izlučivanje hipotalamusnih hormona. Ovakva reakcija naziva se kratka povratna sprega. Sličan fiziološki proces dešava se sa hormonima gonada koji deluju na hipofizu i hipotalamus, smanjujući ili delujući inhibitory na sekreciju njihovih hormona (duga povratna sprega).

Reproduktivne funkcije kontrolišu tri nivoa hormonalne regulacije, u zavisnosti od mesta sinteze, hemijskih osobina i dejstva koje proizvode:

- *hipotalamus* - sintetiše *gonadotropin oslobađajuće (releasing) hormone (GnRH)*
- *hipofiza* - sintetiše *gonadotropne hormone (hipofizarne gonadotropine)*
- *polne žlezde* - muških i ženskih gonada sintetišu *polne (steroidne) hormone*

Hipotalamus

Reproduktivne funkcije domaćih životinja koordinisane su dejstvom složenih neuroendokrinih mehanizama koji se odvijaju između centralnog nervnog sistema, hipotalamusa, hipofize i gonada. Centralni nervni sistem preko senzornih organa prima neprekidno informacije o promenama iz spoljašnje sredine i unutrašnjosti organizma i pokreće efektorske mehanizme da prilagodi organizam nastalim promenama. Hipotalamus predstavlja moždanu masu regije diencefalona, nalazi se ispod talamusa i obuhvata dno i ventrolateralne zidove treće moždane komore. U hipotalamusu je smešteno više vitalnih centara koji upravljaju svim vegetativnim i većinom endokrinih procesa u organizmu, pa je tako najznačajniji organ u homeostatskoj kontroli unutrašnje sredine. Funkcije hipotalamusa kontrolisane su različitim stimulusima nervne, hormonske, metaboličke i fizičke prirode.

Hipotalamus i hipofiza su morfološki i funkcionalno povezani i čine jedinstven i efikasan sistem neuroendokrine integracije. *Hipotalamus kontroliše sekreciju hormona hipofize, hipotalamusnim hormonima koje sintetiše i izlučuje u hipotalamo-hipofizarni portalni krvotok. Neurosekretorne ćelije hipotalamusa sintetišu i luče neurohormone - gonadotropin oslobađajuće (releasing) hormone (GnRH) koji pokreću sintezu i sekreciju hormona hipofize.* U supraoptičkoj regiji hipotalamusa neurosekretorne ćelije supraoptičkog nukleusa sintetišu oslobađajuće i inhibirajuće hormone za hormone prednjeg režnja hipofize (adenohipofiza). U paraventrikularnoj regiji, neurosekretorne ćelije sintetišu oksitocin i vasopresin, koji neurosekretornim vlaknima odlaze u zadnji režanj hipofize (neurohipofiza).

Regulacijom izlučivanja GnRH, hipotalamus reguliše sintezu i izlučivanje FSH i LH. Aktivnost neurona koji proizvode GnRH je regulisana koncentracijom estrogena u krvi. Ovi neuroni takodje primaju informacije u okruženju životinje (fotoperiod, socijalni faktori) i njihova aktivnost je modifikovana signalima iz mehanoreceptora u koži i u reproduktivnim organima.

Neuroni koji proizvode GnRH su koncentrovani u dva centra hipotalamusa:

- *tonični centar* - folikularni rast i luteinska funkcija su stimulisani toničnim izlučivanjem gonadotropina koji nastaje kao odgovor na usklađene pulseve GnRH. Nivo toničnog oslobađanja GnRH je regulisan inhibicijom folikularnog estradiola ili luteinskog progesterona
- *talasni centar* - talasno oslobađanje gonadotropina je izazvano ili estradiolom, ili mehaničkim stimulusom. Pulsatorni talas gonadotropina izaziva ovulaciju i luteinizaciju

Neuroni koji formiraju tonični centar su ventralno lokalizovani u hipotalamusu sa obe strane treće moždane komore. Tonični centar je odgovoran za bazalno izlučivanje GnRH. Neuroni toničnog centra su aktivni kod oba pola i oslobađaju GnRH u redovnim kratkim pulsevima u toku dužeg vremenskog perioda. Izlučivanje pre puberteta je retko.

Neuroni koji formiraju talasni centar zauzimaju prednju lokaciju hipotalamusa. Ovi neuroni oslobađaju male količine GnRH sve dok ne budu stimulisani povišenom koncentracijom estrogena u krvi. Kada koncentracija estrogena, pre ovulacije, premaši određene vrednosti, velike količine, odnosno "talas" GnRH-a je oslobođen. Odgovarajući vrhunac izlučivanja LH prati ovaj talas GnRH, a vrhunac LH za uzvrat stimuliše ovulaciju. Talasni centar se stoga još naziva i *preovulacioni centar*. Kod mužjaka, talasni centar postaje neaktivan u ranom fetalnom periodu, i ne dolazi do vrhunca izlučivanja sličnog ovulaciji kod ženki.

Izlučivanje gonadotropnih hormona iz hipofize izaziva refleksno dejstvo na izlučivanje GnRH. Pulsevi LH koncentracije u perifernoj venskoj krvi su posledica odgovarajućih pulseva u

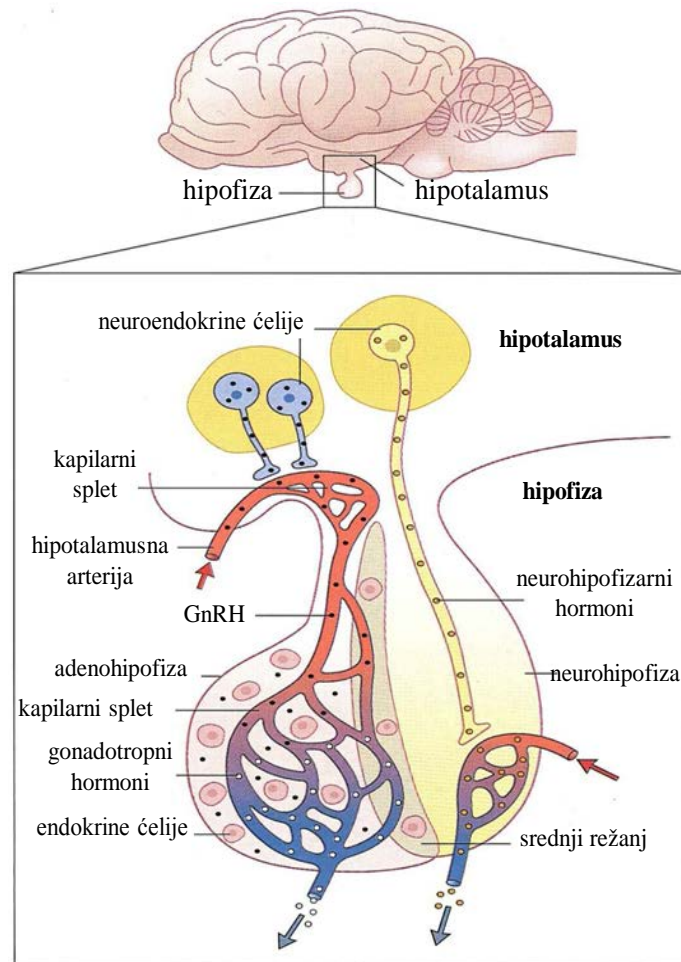
izlučivanju GnRH. GnRH stimuliše izlučivanje i LH i FSH. To znači da hipotalamus ne može da kontrolise izlučivanje LH i FSH nezavisno. Međutim, izlučivanje FSH i LH može da se distancira (razdvoji), zbog toga što ovarijalni folikuli izlučuju povećane količine hormona inhibina, koji sprečava izlučivanje FSH iz adenohipofize. Inhibicija sekrecije FSH-a ima važnu ulogu u regulaciji povratne sprege folikularnog rasta.

Polni hormoni utiču na izlučivanje GnRH iz hipotalamusa mehanizmom duge negativne povratne sprege. Visoke koncentracije progesterona i testosterona sprečavaju izlučivanje GnRH i shodno tome, inhibiraju izlučivanje FSH i LH iz hipofize. Kod ženki, postepeno povećavanje koncentracije estradiola u krvi tokom folikularne faze, ima stimulatorno dejstvo na izlučivanje GnRH iz preovulatornog centra. Pozitivan povratni mehanizam omogućava rapidno povećanje izlučivanja LH, koje za uzvrat indukuje ovulaciju.

Posmatrano sa aspekta neuroendokrine regulacije reprodukcije, značajna su tri *gonadotropin* oslobađajuća (releasing) hormona hipotalamusa:

- *RH-FSH*, oslobađa folikulostimulirajući hormon (FSH) iz adenohipofize
- *RH-LH*, oslobađa luteinizirajući hormon (LH) iz adenohipofize
- *PIH* (prolaktin inhibirajući hormon), inhibira oslobađanje prolaktina (LTH) iz adenohipofize

Putem neurosekretornih vlakana hipotalamusa, neurohormoni se prenose u hipofizarni portalni krvotok a odatle do adenohipofize. *Gonadotropin* oslobađajući hormoni deluju na žlezdane ćelije adenohipofize i kontrolišu sekreciju pojedinih adenohipofiznih hormona. Koji hormon će se osloboditi iz adenohipofize, zavisi od toga koji oslobađajući hormon je izlučen iz hipotalamusa, što znači da aktivira tačno određen rilizing hormon za svaki hormon adenohipofize.



Slika 14.14 Odnos između hipotalamusa i hipofize. Portalnim venskim sistemom neurohormoni se transportuju iz hipotalamusa u ćelije adenohipofize i srednjeg reznja hipofize. Neurohormoni hipotalamusa se oslobađaju u neurohipofizi i kapilarima transportuju hormone u telesni krvotok.

Hipofiza

Hipofiza je žlezda sa unutrašnjim lučenjem koja zauzima centralno mesto među endokrinim žlezdama, kako po broju hormona koje sintetiše, tako i po uticaju na funkciju ostalih žlezda u organizmu. Nalazi se na bazi lobanje, u udubljenju klinaste kosti i za međumozak je vezana peteljkom (infundibulum, processus infundibularis). Funkcionalno, hipofiza je povezana sa hipotalamusom venskim portalnim krvotokom preko dva spleta kapilarnih krvnih sudova.

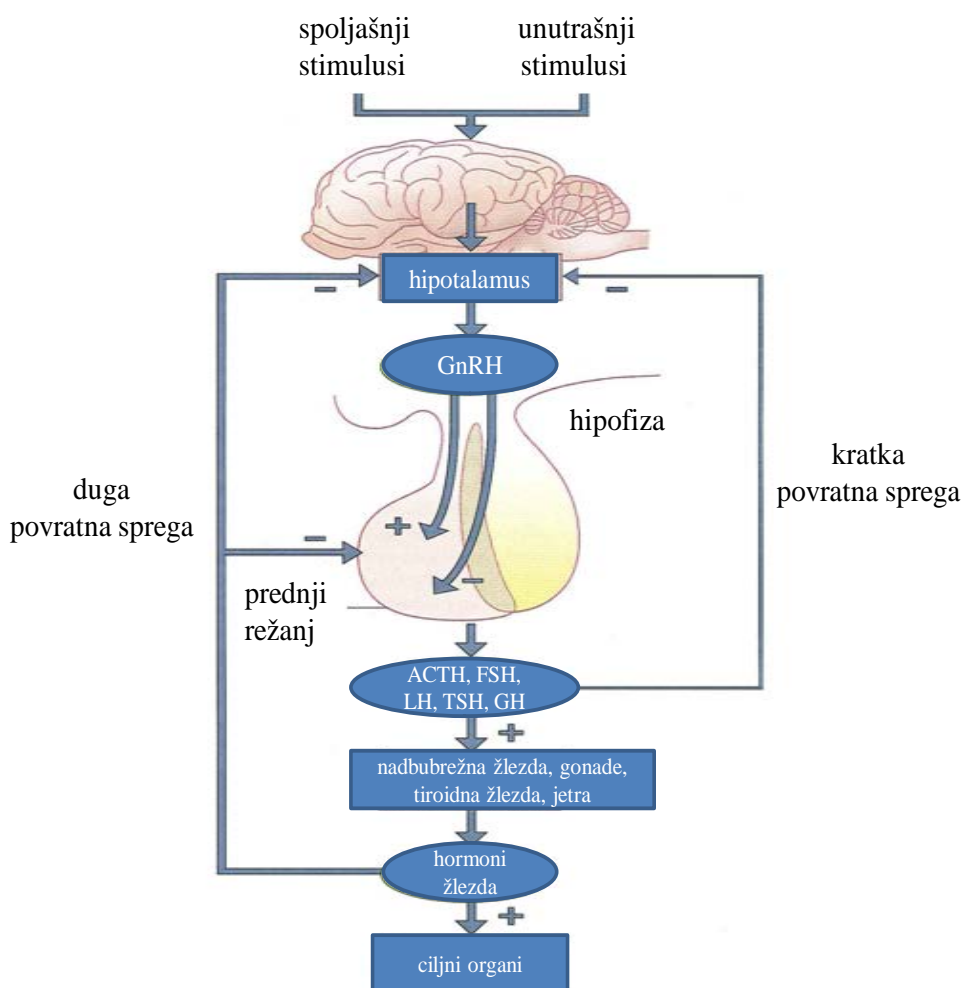
Hipofiza se sastoji iz tri morfološki, funkcionalno i poreklom različita dela:

- *adenohipofiza* (pars anterior)
- *srednji (intermedijalni) režanj* (pars intermedia)
- *neurohipofiza* (pars posterior)

Adenohipofiza sadrži tri vrste žlezdanih ćelija, specijalizovanih za sintezu određenih hormona: α -ćelije (acidofilne), β -ćelije (bazofilne) i hromofobne ćelije - prekursore α i β -ćelija. U bazofilnim ćelijama se sintetišu gonadotropni hormoni. Pored žlezdanih ćelija, u adenohipofizi je bogata mreža krvnih sudova, ali veoma malo nervnih vlakana. Međutim, u infundibulumu se nalazi poseban

portalni venski sistem (*hipotalamo-hipofizarni portalni krvotok*), strukturno sličan portalnom venskom sistemu jetre. Venski portalni krvotok ima dva kapilarna spleta, poređanih jedan ispod drugog. Aksoni hipotalamusnih neurona su u direktnom kontaktu sa prvom kapilarnom mrežom koja počinje u infundibulumu. Kapilarni zidovi sadrže pore, permeabilne za relativno velike molekule koji se oslobađaju sa aksonskih terminala. Krvni sudovi prve kapilarne mreže transportuju hormone u drugu kapilarnu mrežu koja okružuje žlezdane ćelije adenohipofize i srednjeg režnja. Značaj hipotalamo-hipofizarnog portalnog krvotoka je u činjenici da se *hormoni hipotalamusa* direktno, najbližom putanjom i u istoj koncentraciji, oslobađaju u lumen adenohipofize. GnRH se sastoji od 10 aminokiselina, u krvi se brzo razgrađuju (poluživot 2-4 minuta), što znači da ulaskom u sistemski krvotok ne bi imali odgovarajuće dejstvo.

Adenohipofiza sintetizira šest hormona: folikulostimulirajući hormon (FSH), luteinizirajući hormon (LH), prolaktin ili luteotropni hormon (LTH), tireostimulirajući hormon (TSH), somatotropni hormon (STH) i adrenokortikotropni hormon (ACTH).



Slika 14.15 Interakcija između hipotalamusa, adenohipofize i endokrinih žlezda. Hormoni hipotalamusa (GnRH) stimulišu i inhibiraju sekreciju hormona adenohipofize, a hormoni adenohipofize stimulišu sekreciju hormona endokrinih žlezda. Hormoni endokrinih žlezda inhibiraju hormonalnu sekreciju adenohipofize i hipotalamusa (duga povratna sprega). U nekim slučajevima, adenohipofiza inhibira sekreciju hormona hipotalamusa (kratka povratna sprega).

Gonadotropni hormoni adenohipofize

Adenohipofiza sintetizira tri hormona koji direktno regulišu reproduktivne procese:

- *folikulostimulirajući hormon* (FSH) stimuliše rast i razvoj ovarijalnih folikula jajnika, sintetizira ženski polni hormon estradiol, u muških životinja podstiče proces spermatogeneze
- *luteinizirajući hormon* (LH) zajedno sa FSH stimuliše dalji rast i sazrevanje ovarijalnih folikula, izaziva prskanje zida zrelog folikula (ovulacija), podstiče razvoj žutog tela i sekreciju progesterona, a takođe i sintezu estrogena i androgena
- *prolaktin* ili *luteotropni hormon* (PRL, LTH) stimuliše početak laktacije i održava njen tok, stimuliše oslobađanje progesterona iz lutealnih ćelija žutog tela

Neurohipofiza sa hipotalamusom čini morfološku celinu. Sastoji od nervnih vlakana koja polaze iz supraoptičkih i paraventrikularnih nukleusa hipotalamusa, glija ćelija i β -ćelija. Neurohipofiza ne sintetizira hormone, ima ulogu depoa hormona koji se proizvode u neurosekretornim ćelijama hipotalamusa. Sa aspekta reprodukcije značajan je *oksitocin* koji stimuliše kontrakcije miometrija i dovodi do partusa, izaziva kontrakcije uterusa, olakšava puteve spermatozoida prema jajnoj ćeliji i deluje na mlečnu žlezdu u cilju ejakcije mleka. Srednji režanj hipofize sintetizira hormon *melanotropin α i β* , koji pojačava pigmentaciju kože i utiče na dnevni ritam metaboličkih procesa.

U sisara, tokom fetalnog perioda života, adenohipofiza i srednji režanj hipofize razvijaju se iz epitelnog tkiva krova usne šupljine. Iz epitelnog tkiva diencefalona nastaje neurohipofiza. Zbog različitog embrionalnog porekla, adenohipofiza, srednji režanj i neurohipofiza funkcionišu kao nezavisne strukture i komuniciraju sa hipotalamusom na različite načine.

Gonadotropini placente

Placenta je endokrini organ koji nastaje u ranoj gravidnosti i poseduje biohemijsku i hormonalnu aktivnost tokom intrauterinog života ploda. Osim što predstavlja mesto komunikacije između krvotoka majke i ploda placenta ima i čitav niz endokrinih funkcija. Placenta sintetizira i luči gonadotropne hormone slične hipofizarnim gonadotropinima. Placentarni gonadotropini su po svojim fiziološkim i imunološkim osobinama slični hipofizarnim FSH i LH, ali se po hemijskoj građi značajno razlikuju.

Horionski gonadotropin ždrebni kobilica (eCG - Equine Chorionic Gonadotropin) je hormon placente gravidne materice, poznat i po starom nazivu *serum ždrebni kobilica* (SŽK ili PMSG - Pregnant Mare Serum Gonadotropin). Sintetizira se u placenti i pojavljuje u krvi kobile posle 40. dana ždrebosti, maksimalnu koncentraciju dostiže oko 60. dana, a zatim njegova koncentracija opada. Deluje slično kao hipofizarni FSH, izaziva rast i luteinizaciju folikula i akcesornih žutih tela koja preuzimaju funkciju progesterona tokom preostalog perioda gravidnosti, dok primarno žuto telo regresira.

Horionski gonadotropin (HCG – Human Chorionic Gonadotropin) se luči iz humane placente gravidnih žena, i pošto se veoma rano može ustanoviti u mokraći, koristi se za ranu dijagnostiku gravidnosti. Fiziološko dejstvo HCG je slično hipofizarnom LH.

Pored placentarnih gonadotropina, placenta luči i polne steroide – *estrogen* i *progesteron*, i polipeptidni hormon *relaksin*. Kod većine sisara placenta sintetizira placentarni *laktogen* koji se još naziva i somatomotropin. On je prisutan i može se dokazati u serumu krava nakon 160. dana gravidnosti. Njegova funkcija je u pravilu dvojaka: deluje poput STH-somatotropnog hormona tako što reguliše i podstiče rast fetusa stimuliše razvoj mlečne žlezde (laktogeni efekat).

Polni hormoni

Polne hormone sintetisu i izlučuju muške i ženske polne žlezde (jajnici i testisi) i placenta. Endokrina funkcija polnih žlezda je sinteza hormona steroidne strukture i peptidnih hormona. Razvoj i funkcija polnih žlezda su pod direktnim uticajem gonadostimulina adenohipofize. Odnos adenohipofize i polnih hormona zasniva se na mehanizmu povratne sprege. Lučenje polnih hormona reguliše intenzitet gonadotropne aktivnosti hipofize. Polni hormoni su steroidne strukture, sadrže ugljenikove atome (C steroidi) i aromatični prsten u steroidnom skeletu. Polni steroidi se razlikuju u zavisnosti od hemijskog sastava i strukture molekula i prema tome, njihovo specifično fiziološko delovanje je različito. Steroidne hormone sintetisu i jajnici i testisi, samo što kod muških životinja prevladava koncentracija muških, a kod ženskih životinja koncentracija ženskih polnih hormona. Prekursor za sintezu steroidnih hormona je holesterol. Dejstvo polnih hormona na organizam je trojako: na primarne polne odlike, na sekundarne polne odlike i na metaboličke procese.

Ženski polni hormoni

Ženski polni hormoni su produkti jajnika koji predstavlja glavni izvor ovih hormona. Njihova sinteza i oslobađanje povezano je sa cikličnim promenama na ženskim reproduktivnim organima u toku estrusnog ciklusa. Prema mestu sinteze i fiziološke funkcije, podeljeni su u dve grupe: *estrogeni* ((estradiol, estron i estriol) i *progestageni* ili *progestini* (progesteron i pregnandiol).

Estrogeni

Estrogene hormone sintetisu granulosa ćelije teke interne antralnih folikula. Uloga estrogena je da pripremi ženske reproduktivne organe za kopulaciju i transport spermatozoida do mesta oplodnje. Najjače estrogeno dejstvo ima *estradiol*, dok estron i estriol predstavljaju njegove metaboličke produkte. Estradiol je steroidne strukture, sadrži 18 ugljenikovih atoma (C18 steroid) i aromatični a-prsten u steroidnom skeletu. Funkcionalno, 17β-estradiol je biološki aktivna forma, dok je 17α-estradiol produkt razgradnje koji se u visokoj koncentraciji nalazi kod fetusa. Estron i estriol su po hemijskoj strukturi bliski estradiolu, ali im je biološki efekat mnogo manji.

Najvažnije funkcije estradiola su:

- izaziva polni žar (*estrus*)
- stimulacijom sinteze proteina podstiče sazrevanje folikula i oocita (*folikulogenezu i oocitogenezu*)
- stimuliše umnožavanje epitelnih ćelija sluzokože uterusa
- izaziva vaskularizaciju sluzokože uterusa i vagine i razmekšavanje karličnih ligamenata
- utiče na povećanje nivoa antitela u uterusu
- stimuliše kontraktilnu sposobnost muskulature jajovoda
- stimuliše razvoj mlečne žlezde
- utiče na povećanje nivoa rilizing hormona hipotalamusa
- mehanizmom povratne sprege utiče na oslobađanje hipofizarnih gonadotropina
- utiče na ispoljavanje sekundarnih ženskih polnih karakteristika
- stimuliše retenciju vode, natrijuma, kalcijuma i fosfora u organima i utiče na smanjenje koncentracije lipida u krvi

Progestageni

Progestageni se sintetišu prvenstveno luteinskim ćelijama u žutog tela, a u toku gravidnosti placenta mnogih vrsta predstavlja važan izvor ovih hormona. U manjim količinama progestagene proizvodi i kora nadbubrežne žlezde. Uloga progestagena je da omoguće proces implantacije i održavanje normalnog toka gravidnosti, pa se zbog toga može reći da su progestageni regulatori fiziološkog toka bremenitosti. Najaktivniji progestagen je progesteron, koga sintetišu luteinske ćelije žutog tela, čime počinje progesteronska ili lutealna faza estrusnog ciklusa. Sinteza progesterona je stimulisana hipofizarnim LH. Sekretija progesterona kulminira kada su žuta tela u stadijumu punog razvoja za vreme faze diestrusa. Luteolizom, sekretija progesterona i koncentracija u krvnoj plazmi se rapidno smanjuje.

Koncentracija progesterona u plazmi i mleku (kod krava) se koristi u dijagnozi gravidnosti. Visok nivo koncentracije progesterona u krvi nije uvek pouzdan dokaz gravidnosti. U momentu uzimanja uzorka krvi, može doći do preklapanja između visoke koncentracije progesterona u lutealnoj fazi sa koncentracijom za vreme graviditeta. U krava, visoka koncentracija progesterona u mleku između 19. i 21. dana nakon inseminacije je pouzdan dokaz gravidnosti, dok se negravidne krave nalaze u folikularnoj fazi i ne luče progesteron.

Najvažnije funkcije *progesterona* su:

- *stvara povoljne uslove za rast i razvoj fetusa*
- *održava gravidnost*
- *deluje sinergistički sa estrogenima na razvoj polnih organa*
- *stimuliše i kontroliše sekretornu aktivnost sluzokože materice (snabdevenost krvlju, proliferaciju žlezdanog epitela i sekretiju žlezda)*
- *inhibira kontrakcije uterusa*
- *supresivno deluje na funkcije jajnika sprečavajući estralne pojave*
- *stimuliše rast i razvoj žlezdanog parenhima vimena*
- *pozitivno utiče na imunološke procese između majke i embriona*

Relaksin

Relaksin je po hemijskom sastavu polipeptidni hormon, sintetiše se u luteinskim ćelijama žutog tela (corpus luteum graviditatis), i placenti gravidnih životinja. Po hemijskoj strukturi relaksin je sličan insulinu. Koncentracija relaksina u krvi povećava se tokom graviditeta i dostiže svoj maksimalni pik koji se održava sve do pred partus.

Najvažnije funkcije relaksina su:

- *zajedno sa estrogenom, stimuliše rast uterusa*
- *relaksira karlične ligamente i olakšava širenje karlice za vreme porođaja*
- *inhibira kontraktilnost uterusa*
- *izaziva opuštanje grlića materice, čime se olakšava normalan porođaj*
- *stimuliše razvoj mlečne žlezde*

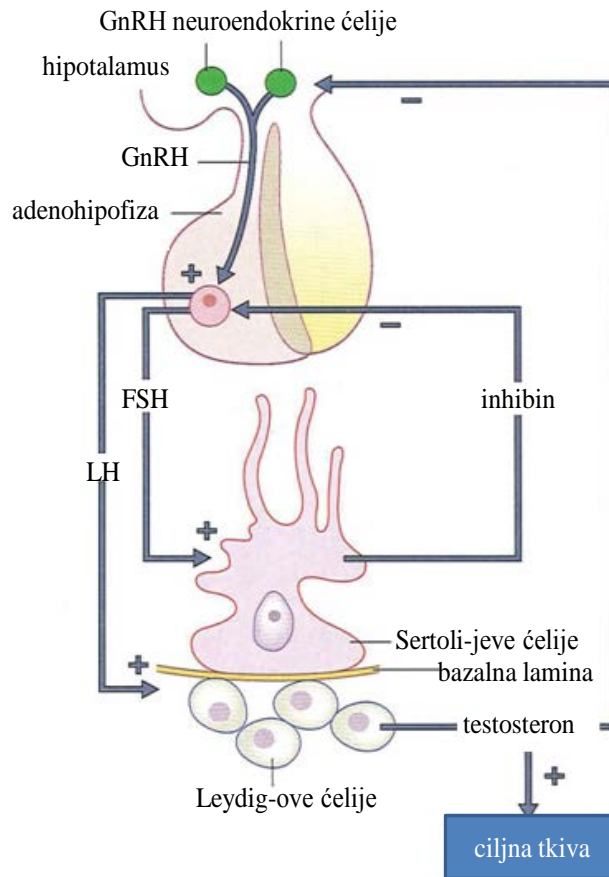
Muški polni hormoni

Glavni hormoni muških polnih žlezda (androgeni) su *testosteron* i *androstenon*. Testosteron i androstenon se sintetišu u intersticijskim ćelijama (Laydig-ove ćelije) testisa. Oba hormona su steroidi, a fiziološko dejstvo testosterona je znatno veće. Lučenje androgenih hormona iz testisa regulisano je delovanjem hipofizarnih gonadotropina. FSH stimuliše razvoj i funkciju semenih kanalića i rast testisa, a LH stimuliše sintezu testosterona u Leydigovim ćelijama testisa.

Hormonalnu funkciju testisa odraslog mužjaka regulišu tri endokrine žlezde: testis, prednji režanj hipofize, i hipotalamus, koje su kompleksno povezane svojim hormonskim sekrecijama. Reproductivni kontrolni mehanizmi zavise od funkcionalne povezanosti nervnog i endokrinog sistema. Hipotalamo – hipofizarna osovina odgovorna je za regulisanje sekrecije gonadotropnih hormona muških životinja. Ona reguliše endokrinu i gametogenu funkciju testisa, ali istovremeno i nju kontrolišu androgeni hormoni, mehanizmom povratne sprege. Osnovna razlika između polova, kad je reč o funkciji gonada, je u tome što se gametogeneza i sekrecija polnih steroida kod mužjaka odvija posle puberteta kontinuirano, a u ženki ciklično.

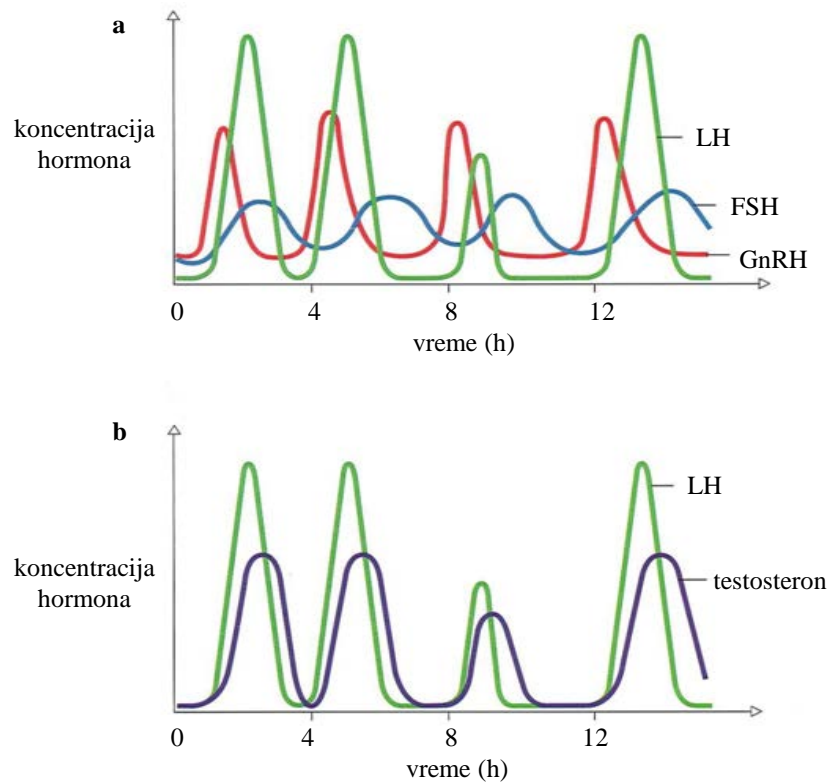
Sinteza i sekrecija muških polnih hormona regulisana je delovanjem sistema povratne sprege na nivou hipotalamusa, hipofize i testisa. Gonadotropin oslobađajući hormoni (GnRH) hipotalamusa stimulišu sekreciju FSH i LH. Aktivnost GnRH neurohormona je određena spontanitim ritmovima i senzornim impulsima koji prenose informacije iz spoljašnje sredine i unutrašnjosti organizma. Polni hormoni testisa utiču na oslobađanje GnRH putem mehanizma negativne povratne sprege.

Za razliku od ženskih životinja, kod kojih je aktivnost hipofizarnih gonadotropina ciklična, (zavisi od faze estrusnog ciklusa), kod muških životinja se funkcija hormona odvija kontinuirano. U ovaca i drugih vrsta sa izraženom sezonskom polnom aktivnošću, mozak, hipotalamus, adenohipofiza i testisi ispoljavaju sinergističko dejstvo u regulaciji funkcije testisa. U toku godine, produkcija androgena i proces spermatogeneze mogu biti usporeni ili u potpunosti prekinuti. Kod ženskih životinja sa cikličnom pojavom estrusa, funkcije testisa su relativno stabilne tokom celog perioda reproduktivnog života i posledično, neprekidno se odvija produkcija androgena i proces spermatogeneze.



Slika 14.16 Regulacija sekrecije muških polnih hormona. Gonadotropin oslobađajući hormoni (GnRH) iz neuroendokrinih ćelija hipotalamusa, portalnim venskim sistemom se transportuju iz hipotalamusa u ćelije adenohipofize. GnRH stimuliše sekreciju folikulostimulirajućeg (FSH) i luteinizirajućeg (LH) hormona adenohipofize. LH stimuliše Leydig-ove ćelije na produkciju testosterona. FSH stimuliše Sertoli-jeve ćelije na produkciju estradiola i peptidnog hormona inhibina. Testosteron i estradiol imaju efekat negativnog povratnog dejstva na sekreciju GnRH hipotalamusa. Inhibin deluje kratkom povratnom spregom na adenohipofizu i inhibira sekreciju FSH.

Ritam sinteze i sekrecije androgena je kontrolisan delovanjem hipofizarnog LH. Sekrecija GnRH, LH i FSH je pulsatorna. U muških životinja, zapaža se 4-12 pulsatornih talasa GnRH dnevno. Visoka koncentracija LH u plazmi ("pik LH") se javlja oko 10 minuta nakon pika GnRH, a zatim opada na početni nivo posle 60-90 minuta. Visoka koncentracija LH stimuliše sintezu i sekreciju testosterona u Leydig-ovim ćelijama testisa. Sekrecija testosterona je takođe pulsatorna. GnRH takođe stimuliše sekretornu aktivnost FSH, međutim, koncentracija FSH ne oscilira kao koncentracija LH zbog dejstva inhibina iz Sertoli-jevih ćelija.



Slika 14.17 Sekrecija muških polnih hormona. Sekrecija GnRH i gonadotropnih hormona adenohipofize (LH i FSH) je pulsatorna (a). Sekrecija testosterona iz Leydig-ovih ćelija je stimulisana visokom koncentracijom LH i takođe je pulsatorna (b).

Funkcije testisa kontrolišu dva hormona adenohipofize:

- *LH* kod mušjaka se naziva i *ICSH* (engl. interstitial cell – stimulating hormone) jer stimuliše Leydig-ove intersticijalne ćelije da proizvode androgene (testosteron, androsteron i dehidrotestosteron). Androgeni hormoni stimulišu spermatogenezu. Vezuju se za nosač androgenih hormona ABP (androgen-binding-proteins) koji ih nosi kroz krvotok, ulaze u ćeliju i dolaze u jedro. Testosteron stimuliše deobu spermatogonija, odnosno kontroliše odvijanje procesa spermatogeneze. Mehanizam regulacije lučenja LH zasniva se na dejstvu negativne povratne sprege testosterona, koji krvotokom dolazi do hipotalamusa i stimuliše lučenje neurosekreta odgovornog za LH funkciju hipofize.
- *FSH* stimuliše spermatogenezu i neophodan je za početak proizvodnje spermatozoida. FSH se spaja sa specifičnim receptorima na Sertolijevim ćelijama semenih kanalića, što uzrokuje njihov rast i sintezu spermatogenih supstanci. Uloga sertolijevih ćelija je višestruka: stimulišu sintezu proteina u Sertolijevim ćelijama semenih kanalića za koji se vezuje testosteron (ABP protein), regulišu ishranu spermatozoida tokom razvoja, sintetišu anti-Milerov hormon (determinacija pola), imaju fagocitnu ulogu i predstavljaju barijeru između krvi i testisa. Sa druge strane, u Sertolijevim ćelijama se sintetiše hormon inhibin, koji negativnim povratnim dejstvom na hipotalamus i adenohipofizu, kontroliše produkciju i oslobađanje FSH i LH.

Androgeni utiču na funkcije muškog reproduktivnog trakta i na pojavu sekundarnih polnih karakteristika. Biosinteza androgena u organizmu se odvija iz holesterola. Početkom puberteta

njihova produkcija počinje naglo, što dovodi do višestrukog povećanja semenika, semenih vezikula, prostate, skrotuma i penisa. Androgeni stimulišu anaboličke procese u organizmu i ubrzavaju rast i razvitak organa kod mladih životinja, a na kraju svoje funkcije podležu procesu katabolizma.

Testosteron je odgovoran za odvijanje procesa spermatogeneze. Testosteron je steroidne strukture, sadrži 19 ugljenikovih atoma (C19 steroid) i aromatični D-prsten u steroidnom skeletu.

Najvažnije funkcije testosterona su:

- *stimuliše proces spermatogeneze uz sinergističko delovanje hipofizarnih gonadotropina; FSH deluje na Sertolijeve ćelije i potpomaže odvijanje spermatogeneze, a LH na Leydigove ćelije i lučenje testosterona*
- *produžava period preživljavanja spermatozoida u epididimisu, i time proces njihovog sazrevanja*
- *stimulišu sekretornu aktivnost akcesornih polnih žlezda*
- *anabolički efekti – stimuliše sintezu proteina i time porast mišićne mase, razvoj koštanog tkiva, povećavaju bazalni metabolizam*
- *stimuliše agresivno ponašanje muških životinja, posebno prema drugim mužjacima iste vrste*

Androstenon je polni steroid koji ima fiziološko dejstvo kao feromon i izlučuje se pluvačkom. U nerastova ima izražen, karakterističan neprijatan miris, koji kod ženki u estrusu izaziva refleks stajanja prilikom kopulacije. Zajedno sa skatolom, koji je produkt bakterijske razgradnje u debelom crevu, androsteron kod odraslih nerastova je odgovoran za neprijatan miris mesa i masnog tkiva.

Reproduktivni ciklus ženke

Reproduktivni procesi uključuju fiziološke funkcije organizma kojima se direktno omogućava razmnožavanje. Reproductivna aktivnost ženskih životinja počinje sa postizanjem polne zrelosti i završava se starošću životinja. Tokom polnog sazrevanja dolazi do intenzivnog razvoja i rasta polnih organa. Kada ukupni rast i razvoj mladog organizma dostigne određenu starost i telesnu razvijenost, prolazi kroz fazu polnog sazrevanja koja se manifestuje početkom cikličnih promena na jajnicima u pogledu produkcije zrelih polnih ćelija sposobnih za oplodnju. Fiziologija reproduktivnih funkcija ženskih životinja odvija se u polnim organima zrelih ženki.

Reproduktivni procesi se moraju posmatrati sa tri aspekta:

- *reproduktivne funkcije su genetski određene*
- *reproduktivne funkcije su regulisane neuro-endokrinim mehanizmima*
- *reproduktivne funkcije su podvrgnute snažnom uticaju spoljašnjih (paragenetskih) faktora*

Polna zrelost

Polna zrelost u ženskih životinja nastaje kada postignu starost i telesnu razvijenost karakterističnu za određenu vrstu. Pojam puberteta se definiše stadijumom razvoja reproduktivnih organa u kome započinje ciklična aktivnost gonada. Polna zrelost ženske jedinke se postiže uspostavljanjem prvog estrusnog ciklusa normalnog trajanja, ovulacije i formiranja žutog tela. Na

postizanje polne zrelosti utiču genetski faktori i faktori okoline: vrsta, rasa, individualne karakteristike, telesna masa i intenzitet porasta, način ishrane i uzgoja, mikroklimatski činioci, primena biotehnoških metoda.

Proces polnog sazrevanja počinje razvojem ovarijalnih struktura na jajnicima, koji je uslovljen složenim mehanizmima na osovini centralni nervni sistem – hipotalamus – hipofiza – gonade. Znatno pre pojave puberteta jajnici luče male količine estrogena, a hipofiza sadrži značajne količine gonadotropnih hormona (FSH i LH). Međutim, na jajnicima se ne zapaža ciklična ovarijalna aktivnost, a takođe i hipofiza ne oslobađa u telesnu cirkulaciju dovoljne količine gonadotropina.

Tokom određenog vremena, dolazi do promena koje pokreću mehanizam povratne sprege na osovini CNS – hipotalamus – hipofiza – ovarium. Početak ovog procesa počinje smanjenom senzitivnošću hipotalamusa na negativnu povratnu spregu i razvoj pozitivne povratne sprege prema estradiolu, u pogledu izlučivanja gonadotropin oslobađajućih hormona (GnRH). Pod uticajem GnRH i promenama senzitivnosti hipofize, u telesnu cirkulaciju adenohipofiza izlučuje FSH i LH, a oni stimulišu folikularni rast, ovulaciju i formiranje žutog tela.

Oogeneza i folikulogeneza

Oogeneza i folikulogeneza su procesi nastanka ženskih polnih ćelija, sazrevanja i regresije folikula. *Oogeneza je proces formiranja, razvoja i sazrevanja jajne ćelije u specifičnoj strukturi koja se naziva folikul. Folikulogeneza je proces formiranja folikula, struktura jajnika u kojima mitotičkim i mejotičkim deobama nastaje jajna ćelija.* Jajne ćelije moraju proći kroz nekoliko faza sazrevanja pre nego što budu sposobne za oplodnju. Tokom procesa oogeneze i folikulogeneze samo mali broj folikula dostiže stadijum zrelog folikula i ovulira. Vremenski period u kome je zrela jajna ćelija sposobna za oplodnju relativno je kratak, obično iznosi oko 24 časa. Zbog toga su svi procesi u ženskom reproduktivnom traku fokusirani na stadijume sazrevanja jajne ćelije, u cilju obezbeđivanja povoljnih uslova za oplodnju u kratkom periodu njene vitalnosti.

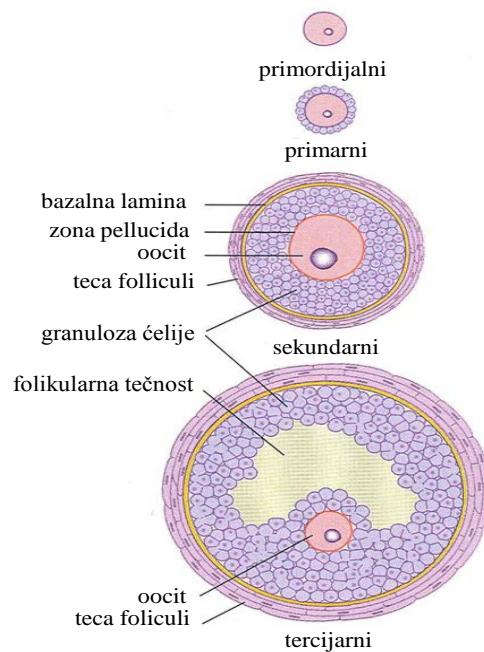
Na osnovu promena koje se događaju na jajnicima pod uticajem sekrecije gonadotropnih i polnih hormona, razlikuju se dve faze estrusnog ciklusa:

- *folikularna faza*, za vreme koje se na jajnicima odvija intenzivan rast i razvoj folikula i sazrevanje jajne ćelije. U ovoj fazi, estradiol iz ovarijalnih folikula je dominantan reproduktivni hormon. Folikularna faza se završava prskanjem zrelog folikula i oslobađanjem jajne ćelije (ovulacija).
- *lutealna faza*, za vreme koje se na mestu prsnutog folikula formira žuto telo. U ovoj fazi, progesteron iz corpus luteuma je dominantan reproduktivni hormon. Zbog efekta negativne povratne sprege progesterona, životinja ne ulazi u sledeći estrusni ciklus, sve dok se na jajnicima nalaze funkcionalna žuta tela. Zbog toga, *trajanje funkcionalne aktivnosti žutog tela određuje trajanje estrusnog ciklusa.*

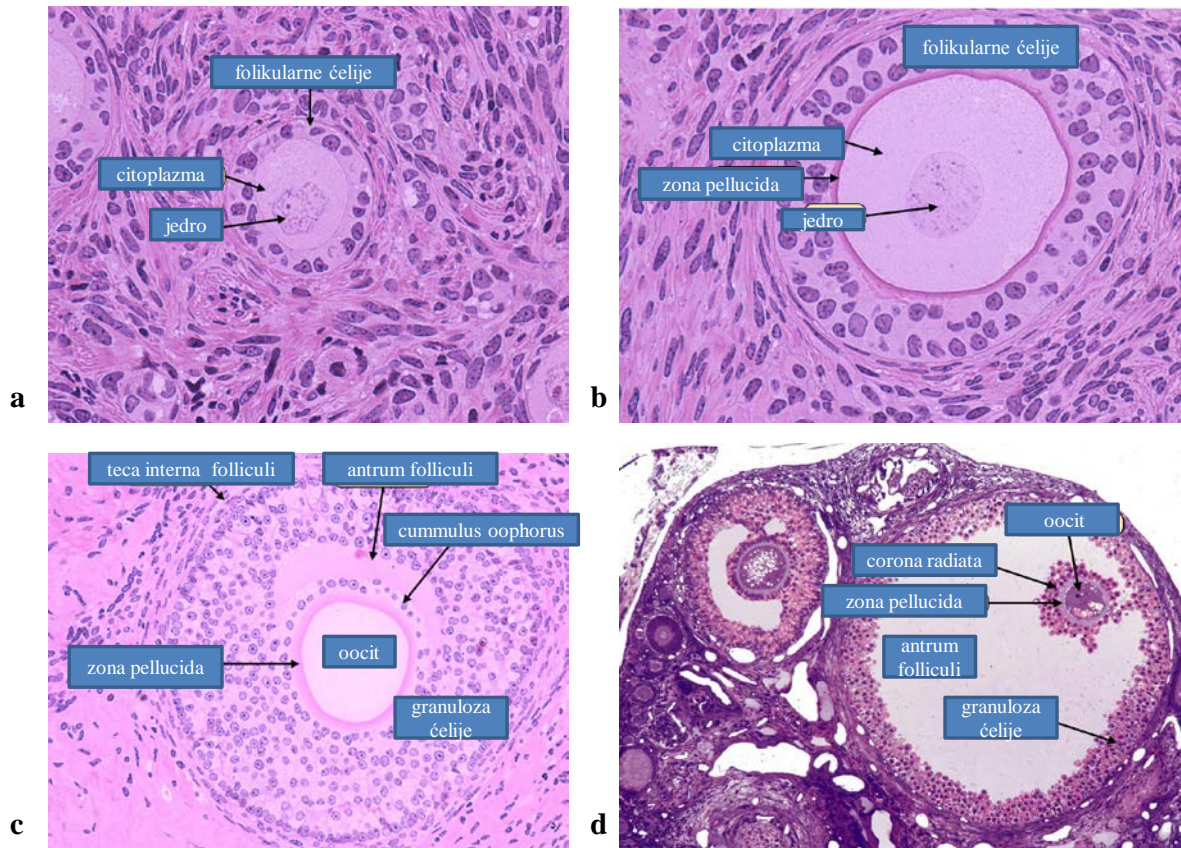
Fiziološki procesi i stadijumi oogeneze i folikulogeneze su sledeći:

- *oocit* nastaje iz ćelija germinativnog epitela jajnika – *oogonija*
- u procesu formiranja jajne ćelije, oogonije prolaze kroz proces dve mitotičke deobe i formiraju *primarni oocit* koji je obavijen jednim slojem granuloza ćelija – ovakva struktura se naziva *primarni folikul*
- primarni oocit počinje prvu mejotičku deobu i zaustavlja sazrevanje u diplotenu prve mejotičke deobe

- u ovom stadijumu primarni oociti ostaju sve do pred ovulaciju, kada se stimulacijom polnih hormona nastavlja mejotička deoba
- u daljem razvoju primarni oocit podleže procesu redukcione deobe (mejoze), pri čemu se diploidan broj hromozoma smanjuje na haploidan i formiraju se dve ćelije, *sekundarni oocit* i prvo polarno telašće
- ovako formirana jajna ćelija, koja je započela drugu mejotičku deobu, prekinutu u metafazi, ostaje u folikulu sve do ovulacije
- sekundarni oocit je obavijen sa nekoliko slojeva granuloza ćelija - ovakva struktura naziva se *sekundarni folikul*
- kada sekundarni folikul dostigne određenu veličinu oocit prestaje sa rastom, folikularne granuloza ćelije se razmiču stvarajući šupljinu (antrum) u koju se nakuplja folikularna tečnost
- ovakva struktura naziva se *tercijarni, vezikularni* ili *antralni folikul*
- za vreme faze konačnog sazrevanja, folikul se povećava, postiže predovulatornu veličinu i kada se u njemu nalazi zrela jajna ćelija, tada se ovaj folikul naziva zreo ili *predovulatorni folikul*
- zreo tercijarni folikul usled pritiska folikularne tečnosti prska, a oocit biva istisnut zajedno sa folikularnom tečnošću i dospeva u jajovod - ovaj proces naziva se *ovulacija*
- u slučaju da je došlo do oplodnje, ovulacijom izbačena oocita završava drugu mejotičku deobu, i od sekundarne oocite nastaje jajna ćelija i drugo polarno telašće
- posle ovulacije, u šupljini folikula umnožavaju se granuloza ćelije koje se transformišu u luteinske ćelije i grade novu strukturu *žuto telo (corpus luteum)*



Slika 14.18 Faze razvoja ovarijalnih folikula. Primordijalni folikuli se stvaraju u embrionalnom stadijumu razvoja i transformišu u primarne folikule. Ženska jedinka se rađa sa određenim brojem primarnih folikula, u kojima se nalazi po jedna jajna ćelija. U primarnom folikulu se nalazi oocit okružen jednim slojem granuloza ćelija. Sekundarni i tercijarni folikuli se formiraju u folikularnoj fazi estrusnog ciklusa. U ovoj fazi razvoja folikula, nekoliko slojeva granuloza ćelija okružuju i ishranjuju oocit. Spoljašnjost folikula prekriva bazalna lamina. Zid folikula građen je od spoljašnjeg omotača (*teca externa folliculi*), srednjeg sloja (*membrana Slaviansky*) i unutrašnjeg sloja (*teca interna folliculi*). Granuloza ćelije teke interne tercijarnih folikula sintetišu estradiol.

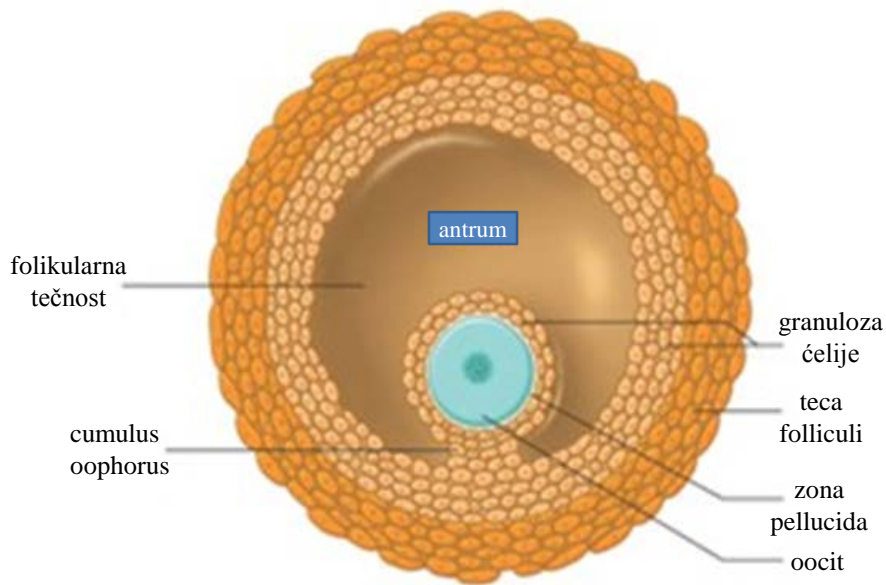


Slika 14.19 Histološki presek primordijalnog (a), primarnog (b), sekundarnog (c), tercijarnog (d) folikula.

Folikularna faza

Proces oogeneze i folikulogeneze počinje još u ranoj fazi embrionalnog razvoja, usporava se u periodu do puberteta, a nastavlja postizanjem fiziološke polne zrelosti. Prilikom rođenja u jajnicima ženskih jedinki se nalazi između 200.000 i 400.000 primarnih folikula. Iz oogonija se formiraju primarne jajne ćelije, čije sazrevanje se zaustavlja u fazi diplotena prve mejotičke deobe. U ovom stadijumu, jajna ćelija ostaje neposredno pre početka ovulacije a jedro jajne ćelije sadrži diploidan broj hromozoma ($2n$), jer je mejoza prekinuta. Mejoza se dalje odvija u polno sposobnom dobu, neposredno pred ovulaciju kada se stimulacijom pomoću polnih hormona nastavlja mejotička deoba, koja dovodi do nastanka sekundarnih oocita.

Daljom deobom umnožava se sloj granuloza ćelija. Između sekundarnih oocita i folikularnih ćelija stvara se prostor ispunjen folikularnom tečnošću, ograđen zonom pelucidom. Formira se tercijarni folikul u kome je jajna ćelija pričvršćena folikularnim ćelijama za zid folikula. Na zidu folikula formira se brežuljak (cumulus oophorus), u kome je jajna ćelija okružena granuloza ćelijama. Direktno na zonu pelucidu naleže sloj granuloza ćelija (corona radiata) koji komunicira sa plazma membranom jajne ćelije.



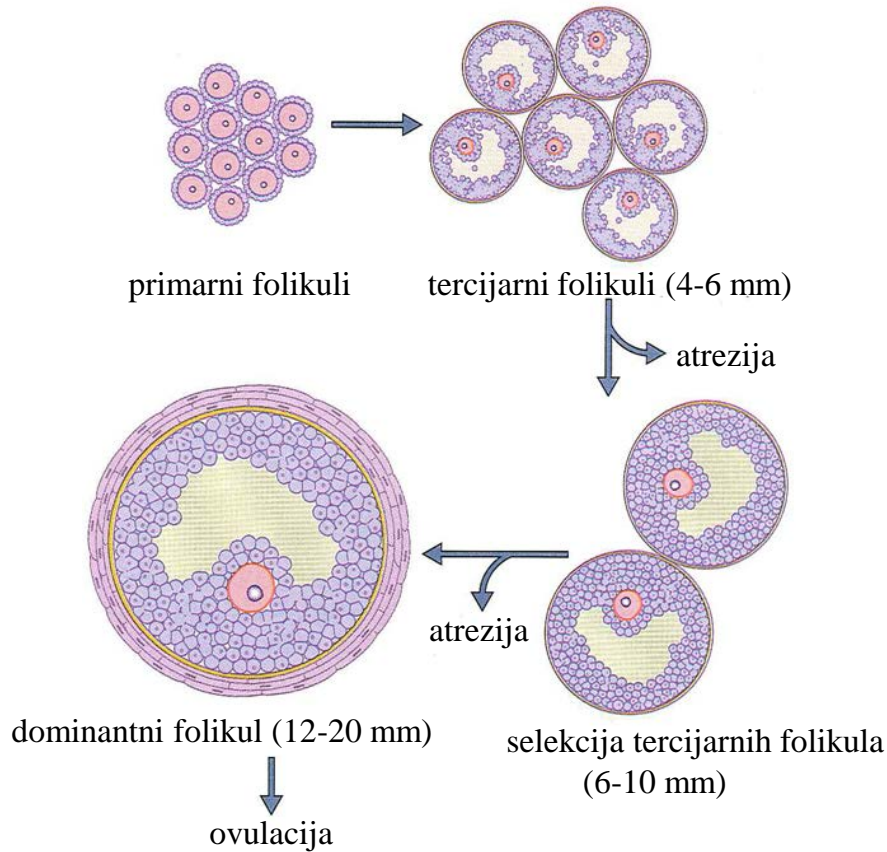
Slika 14.20 Poprečni presek tercijarnog (antralni, *De Graph-ov*) folikula

Mali tercijarni folikuli prečnika manjeg od 1 mm su stalno prisutni na jajniku. U normalnim fiziološkim uslovima, sazrevanje tercijarnih folikula je sinhronizovano. Ovi folikuli su hormonski aktivni, stupaju u interakciju jedan sa drugim i produkcijom hormona stvaraju povoljan medijum za dalji razvoj. Sinhronizovani razvoj grupe tercijarnih folikula se naziva *folikularni talas*.

Događaji koji se dešavaju u folikularnom talasu, odvijaju se u tri faze:

- *diferencijacija*
- *selekcija*
- *dominacija*

U jajniku se hormonski aktivira mali broj folikula. Pod uticajem FSH stimuliše se rast više folikula istovremeno. U fazi *diferencijacije* tercijarni folikuli počinju rast i sekreciju estradiola. Međutim, u toku jednog estrusnog ciklusa, sazreva mali broj folikula ali ne ovulira svaki, već se razgrađuju (*atresia folliculi*). Takvi folikuli nisu u stanju da snabdeju jajnu ćeliju hranljivim materijama i omoguće njen dalji razvoj i sazrevanje. Ipak, folikuli koji su pretrpeli atreziju doprinose razvoju proestrusa i verovatno estrusa, sekrecijom estradiola. U sledećoj fazi dolazi do *selekcije* i jedan broj folikula nastavlja razvoj, ali i od njih ne sazrevaju svi. Iz folikularnog talasa izdvaja se *dominatni* folikul(i), koji nastavlja dalji rast i razviće potiskujući sazrevanje drugih folikula. Razviće drugih folikula suprimira inhibin, koji se stvara u folikularnoj tečnosti dominantnog folikula. Od potencijalno ovulirajućih folikula samo će jedan (krava, konj), ili nekoliko (svinja) dominantnih folikula ovulirati.



Slika 14.21 Faze folikularnog talasa. Znatno broj primarnih folikula razvija se pod uticajem visoke koncentracije FSH, stvarajući "folikularni talas". Međutim, samo određeni broj folikula dostiže prečnik od 4-6 mm. Selekcijom, jedan manji broj folikula nastavlja razvoj, a ostali podležu atreziji. Od potencijalnog broja folikula samo će jedan ili nekoliko dominantnih folikula ovulirati.

Razvoj dominantnih folikula zavisi od hormonalnog statusa i kontrolnog sistema organizma. Ako je koncentracija progesterona visoka, npr. kada se životinja nalazi u lutealnoj fazi estrusnog ciklusa ili je nastupila gravidnost, hipotalamus ne stimuliše izlučivanje LH iz adenohipofize i suprimira ovulaciju dominantnih folikula. U tom slučaju, dominantni folikuli podležu atreziji. Međutim, za vreme proestrusa, koncentracija progesterona je niska. Rastući folikuli izlučuju povećane količine estradiola koji pozitivnom povratnom spregom dejstvuje na preovulatorni centar hipotalamusa uzrokujući izlučivanje visokih koncentracija LH. Istovremeno, postepeni porast koncentracije inhibina izaziva pad koncentracije FSH u krvnoj plazmi. Ipak, dominantni folikul ne regresira jer ima visok afinitet prema FSH, što mu omogućava da i pri niskim koncentracijama FSH nastavi svoj rast.

U krava, folikularni talas traje između 4 i 6 dana. U tom periodu u jednom ili dva talasa folikuli podležu atreziji, pre nego što nastane folikularni talas u kome se formira dominantni folikul. U momentu ovulacije, prečnik folikula iznosi 15-20 mm u krave, 8-11 mm u krmače i 35-55 mm u kobile.

Ovulacija

Ovulacija predstavlja proces razgradnje zida ovulatornog folikula iz koga zajedno sa folikularnom tečnošću izlazi jajna ćelija u infundibulum jajovoda. Granuloza ćelije koje opkoljavaju ovuliranu jajnu ćeliju, prijanjaju se za sluzokožu jajnika i jajovoda. Cilije (trepljastih) epitelnih ćelija jajovoda transportuju oocit prema ampuli. U većine vrsta, prskanje folikula i ovulacija se može dogoditi na bilo kom delu jajnika. U kobilu, ovulacija se događa u specifičnoj zoni jajnika, tzv. ovulacionom žlebu.

Visoka koncentracija LH rezultira brojnim promenama u strukturi jajnika neposredno pre ovulacije:

- *povećanje sinteze enzima kolagenaze dovodi do slabljenja sloja vezivnih vlakana na površini jajnika*
- *pojačana kontraktilnost glatkomišićnih ćelija jajnika*
- *povećan protok krvi u jajniku i akumulacija tečnosti u tkivu ovulatornog folikula*
- *akumulacija folikularne tečnosti dovodi do porasta pritiska u ovulatornom folikulu*

Kao što je napred istaknuto, ovulacija se događa kada ovulatorni talas LH dostigne svoj “pik” u plazmi. Ovulacija koja se događa nezavisno (spontano) od akta kopulacije, naziva se *spontana ovulacija*, i karakteristična je u krave, kobile, svinje, ovce, koze, kuje i žene. Kod mačke i zečice, ovulacija je povezana i inicirana aktom parenja i naziva se *indukovana ovulacija*. Kod ovih životinja visoka koncentracija estrogena nije dovoljna da izazove potreban nivo sekrecije GnRh iz preovulatornog centra hipotalamusa, koji bi doveo do ovulacije. Za vreme akta parenja, senzorne ćelije u zidu vagine i cerviksa su stimulisane i šalju signale u preovulatorni centar hipotalamusa. Osim toga, na pokretanje neuroendokrinih mehanizama stimulatивно deluje prisustvo polno zrelog mužjaka, kao i vizuelni, taktilni i auditivni stimuli. Svi navedeni senzorni signali stvaraju potreban nivo sekrecije GnRh i posledično, “pik” LH.

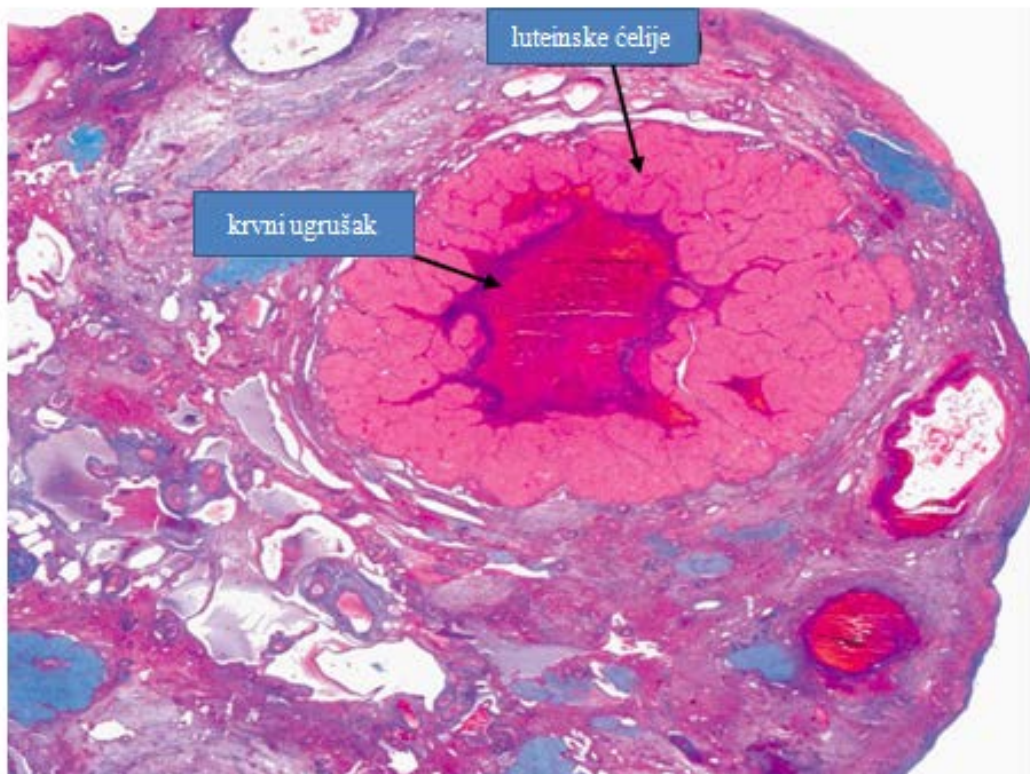
Lutealna faza i formiranje žutog tela

Posle ovulacije, počinje lutealna ili progesteronska faza estrusnog ciklusa. U prvom delu lutealne faze, na mestu ovuliranog folikula, folikularne ćelije formiraju endokrinu žlezdu koja se naziva žuto telo (corpus luteum). Neposredno posle ovulacije, prsnuti folikul splasne a lumen folikula se ispuni krvnim ugruškom, nastalim pucanjem kapilara u zidu folikula. U šupljini folikula, događa se umnožavanje i transformacija granuloza ćelija unutrašnjeg sloja teca foliculli i nastaje novo tkivo – luteinsko tkivo. Ovakva struktura se formira u naredna 2-3 dana nakon ovulacije i naziva krvavo telo (corpus haemorrhagicum). U sredini lutealne faze, krvni ugrušak je resorbovan, luteinsko tkivo se umnožava, pigmentiše (pigment žute boje) i postaje kompaktno. Nastaje nova funkcionalna struktura jajnika – žuto telo (corpus luteum). Formirano žuto telo obavlja kapsula vezivnog tkiva i izdvaja ga od ostalog dela jajnika.

Lutealne ćelije počinju sintezu i izlučivanje u krv ženskog polnog hormona, progesterona. U sredini lutealne faze, corpus luteum izlučuje veliku količinu progesterona. Progesteron deluje negativnom povratnom spregom na hipotalamus i inhibira izlučivanje GnRH. Usled visoke koncentracije progesterona, u krvnoj plazmi pada koncentracija gonadotropnih hormona adenohipofize (FSH, LH) i estradiola. Zbog efekta negativne povratne sprege progesterona, u lutealnoj fazi je inhibiran rast folikula i ženka ne ulazi u naredni estrusni ciklus sve dok se na jajniku nalazi funkcionalno žuto telo. Na kraju lutealne faze, ukoliko nije uspostavljena gravidnost,

corpus luteum morfološki i funkcionalno regresira i dolazi do pada koncentracije progesterona. Strukturna i funkcionalna regresija corpus luteuma u negravidnih životinja se naziva *luteoliza*.

U preživara, kobile i svinje, funkcija corpus luteuma regulisana je hormonalnom interakcijom između endometrijuma uterusa i corpus luteuma. Žlezdano tkivo endometriuma negravidnog uterusa sintetiše prostaglandin F2 α (PG F2 α) koji ima luteolitičko dejstvo i u roku 1-3 dana izaziva regresiju žutog tela. Prostaglandin F2 α je modifikovana masna kiselina koja zbog visokog stepena rastvorljivosti difunduje kroz zidove krvnih sudova. U slučaju da nije došlo do oplodnje i uspostavljanja gravidnosti, luteinske ćelije pulsatornim talasima izlučuju oksitocin i stimulišu produkciju prostaglandina F2 α iz žlezdanog epitela endometriuma. Prostaglandin F2 α difunduje iz utero-ovarijalne vene u ovarijalnu arteriju i vrši luteolizu žutog tela. Luteinsko tkivo pretrpi apoptozu (programirana ćelijska smrt) a ostatke tkiva fagocituju ovarijalni makrofagi. Na površini jajnika ostaje nefunkcionalan, beličast ožiljak koji se naziva belo telo (corpus albicans). Završetkom lutealne faze stvaraju se uslovi za početak novog estrusnog ciklusa. Faza funkcionalne aktivnosti žutog tela u krave, kobile i svinje traje 15-16 dana, a u ovce 11-12 dana.



Slika 14.22 Histološki prikaz corpus haemorrhagicum

Estrusni ciklus

Estrusni ciklus je vremenski period između dva uzastupna estrusa. Ciklus započinje pojavom jednog estrusa (polnog žara), a završava se početkom narednog. Estrusni ciklus kod krave, krmače kobile i koze prosečno traje 21 dan (18 do 24 dana), dok je kod ovce kraći i traje 17 dana (15 do 19 dana). U toku estrusa dešavaju se promene na polnim organima i ponašanju ženki. Sve promene su posledica delovanja ženskih polnih hormona, koje izlučuje jajnik, pod kontrolom gonadotropina adenohipofize (FSH, LH i LTH).

Uporedo sa cikličnim promenama koje se odvijaju u jajnicima polno zrelih ženki, javljaju se i morfološke i fiziološke promene na polnim organima, kao i promene u ponašanju koje su relativno lako uočljive. Estrusni ciklus je podeljen na četiri faze: proestrus, estrus, metestrus i diestrus.

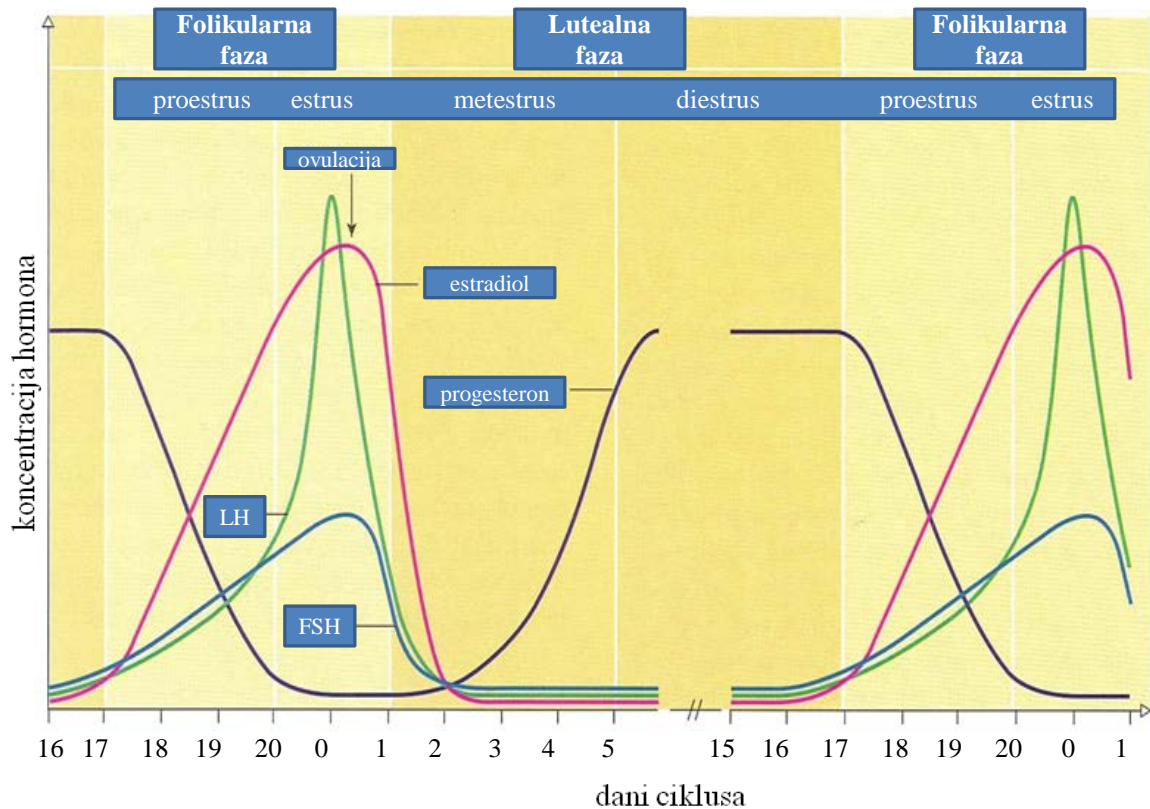
Proestrus je faza u kojoj započinju ciklične promene na polnim organima. Ovaj stadijum karakteriše rast i sazrevanje folikula i sekrecija estradiola. Proestrus počinje završetkom prethodnog estrusnog ciklusa, regresijom žutog tela usled pada koncentracije gonadotropnog LH na bazalni nivo. U telesnoj cirkulaciji se povećava koncentracija FSH što dovodi do rasta i sazrevanja folikula koji dostiže predovulatornu veličinu. Rastući folikuli izlučuju povećane količine estradiola u telesnu cirkulaciju i iniciraju promene na polnim organima koje direktno prethode estrusu. Materica se povećava, na endometrijumu se javlja kongestija (prokrvljenost) i edem a njegove žlezde pojačavaju sekretornu aktivnost. Sluzokoža vagine je hiperemična, povećava se broj slojeva ćelija u epitelu vagine.

Estrus je faza estrusnog ciklusa u kojoj dolazi do ovulacije. Visoka koncentracija FSH pred ovulaciju naglo opada, a postepeno raste koncentracija LH (ovulatorni talas LH) i dostiže svoj pik nekoliko sati pre ovulacije. Ovulatorni talas LH predstavlja stimulus koji izaziva prskanje zrelog folikula i ovulaciju. Ovulacija se događa na početku zadnje trećine estrusa (krmača), na kraju estrusa (kobilica, ovca i koza) i posle prestanka spoljašnjih znakova estrusa (krava).

Estrus je faza estrusnog ciklusa u kome ženka ispoljava specifične spoljašnje, vidljive promene na spoljašnjim polnim organima i psihičke znake (promena ponašanja). Spoljašnji polni organi su usled pojačane cirkulacije otečeni i crveni, životinja ispoljava karakterističan refleks stajanja (standing estrus), što je jedini siguran znak da je spremna za osemenjavanje. Plotkinja u ovom periodu skače na druge životinje i dozvoljava da bude zaskočena, nemirna je i ima izrazito smanjen apetit. U ovom stadijumu dozvoljava celokupni akt kopulacije i samo u ovom periodu je sposobna za uspešnu (fertilnu) oplodnju.

Metestrus uvodi estrusni ciklus u lutealnu ili progesteronsku fazu ciklusa. Nakon ovulacije, šupljina prsnog folikula ispunjena je krvnim ugruškom i formira se krvavo telo (corpus haemorrhagicum). Granuloza ćelije prsnog folikula luteiniziraju i formiraju drugu ovarijalnu strukturu – žuto telo (corpus luteum). Lutealne ćelije sintetišu progesteron, čija povećana koncentracija redukuje kontrakcije, hiperemiju i edem uterusa, cerviksa i vagine. Koncentracija estradiola pada na bazalni nivo, a raste koncentracija progesterona i LH.

Diestrus karakteriše faza potpuno formiranog žutog tela i visoka koncentracija progesterona u telesnoj cirkulaciji. Uterusne žlezde podležu hiperplaziji i hipertrofiji i luče sekret („materično mleko“), sluzokoža vagine postaje bleđa a cerviks je potpuno zatvoren. Dalja sudbina žutog tela zavisi od toga da li je jedinka ostala gravidna ili ne. Ako je došlo do oplodnje, žuto telo nastavlja sa svojom funkcijom i naziva se graviditetno žuto telo (corpus luteum graviditatis). Ako gravidnost nije uspostavljena, žuto telo je funkcionalno narednih 13 do 14 dana i naziva se ciklično (corpus luteum ciclicum), nakon čega regresira (luteoliza). Faza diestrusa se završava luteolizom žutog tela i padom nivoa progesterona u telesnoj cirkulaciji.



Slika 14.23 Endokrine promene u estrusnom ciklusu krave. U prvom delu folikularne faze, proestrusu, porast koncentracije FSH izaziva rast ovarijalnih folikula i lučenje estradiola. Za vreme estrusa, maksimalna koncentracija estradiola se podudara sa ovulatornom veličinom folikula. Dolazi do pada koncentracije FSH i naglog oslobađanja ovulatornog talasa LH, koji izaziva ovulaciju. Posle ovulacije, u metestrusu, zapaža se nagli pad koncentracije estradiola, FSH i LH, a na mestu prsnutog folikula formira se žuto telo i postepeno raste koncentracija progesterona. Progesteron ispoljava negativno povratno dejstvo na hipotalamus i adenohipofizu, i inhibira lučenje FSH i LH. U diestrusu, potpuno formirano žuto telo održava visoku koncentraciju progesterona u telesnoj cirkulaciji. Tokom ove faze, ukoliko nije uspostavljena gravidnost, posle dve nedelje žuto telo morfološki i funkcionalno regresira. Dolazi do pada koncentracije progesterona, izostaje njegovo inhibitorno dejstvo na sekreciju FSH i LH, čime se stvaraju uslovi za novi estrusni ciklus.

Reproduktivni ciklus mužjaka

Najvažnija funkcija u reprodukciji mužjaka je produkcija i transport muških polnih ćelija – spermatozoida u ženski reproduktivni trakt. Spermatozoidi se stvaraju u sistemu mikroskopskih struktura tubularne građe unutar testisa. Polno zreli mužjaci proizvode između 10.000 i 1 milion spermatozoida svake sekunde. Za vreme akta kopulacije, u ženski reproduktivni trakt ulazi ogroman broj spermatozoida, ali samo mali broj dolazi do unutrašnjih genitalija.

Epididimis predstavlja depo spermatozoida u kome oni sazrevavaju i ostaju do momenta ubacivanja u ženski reproduktivni trakt za vreme kopulacije. Na svom putu kroz epididimis spermatozoidi se mešaju sa sekretom akcesornih polnih žlezda. Alkalni sekret žlezda stvara povoljan medijum za sazrevanje, vitalnost i fertilizacionu sposobnost spermatozoida u uretri i ženskim polnim organima.

Muški polni hormon testosteron reguliše razvoj brojnih organa i formiranje sekundarnih polnih karakteristika. Dejstvom na nervni sistem testosteron utiče na razvoj i formiranje polnog ponašanja muških životinja.

U brojnih vrsta životinja, polno ponašanje i komunikacija između polova zavisi od feromona. Feromoni su hemijske materije koje se izlučuju pljuvačkom, urinom ili iz žlezda na površini tela. Dejstvo feromona je posebno značajna kod krmača, koje u estrusu ispoljavaju karakterističan refleks stajanja i dozvoljavaju da budu osemenjene.

Polna zrelost (pubertet)

Polna zrelost i razvoj sekundarnih polnih odlika nastaje nešto kasnije u mužjaka nego u ženki. Kod većine domaćih životinja polna aktivnost mužjaka ne zavisi od sezone, već im je spermatogeneza kontinuirana i u toku cele godine su sposobni za akt kopulacije.

Polna zrelost muških životinja počinje kada se u testisima uspostave sve fiziološke funkcije potrebne za odvijanje procesa spermatogeneze, formiranje spermatozoida sposobnih za oplodnju, seksualni libido i polna moć.

U razvoju testisa razlikuju se tri karakteristična perioda:

- *period polne diferencijacije, koji se događa u ranom intrauterinom razvoju*
- *period neposredno pre i posle rođenja, kada se značajno povećava masa testisa*
- *period razvoja za vreme puberteta, kada se razvija endokrina funkcija testisa i uspostavlja povratna sprema na nivou testis – hipotalamus – hipofiza i obrnuto*

Sa praktičnog stanovišta, smatra se da su mladi mužjaci postigli polnu zrelost kada prvi put daju ejakulat čiji se volumen kreće u granicama normalnim za rasu kojoj pripadaju, a da vrednost parametara fertilizacionog kapaciteta iznosi 75% vrednosti ovih parametara u odraslih jedinki. Pored toga, polno zreli mužjaci moraju imati izraženi libido i sposobnost da izvrše uspešan skok, erekciju, penetraciju i ejakulaciju.

Na ispoljavanje polne zrelosti utiču: vrsta, rasa, individualne karakteristike, metod odgajivanja, ishrana, nega, mikroklimatski činioci kao i zdravstveno stanje organizma.

Spermatogeneza

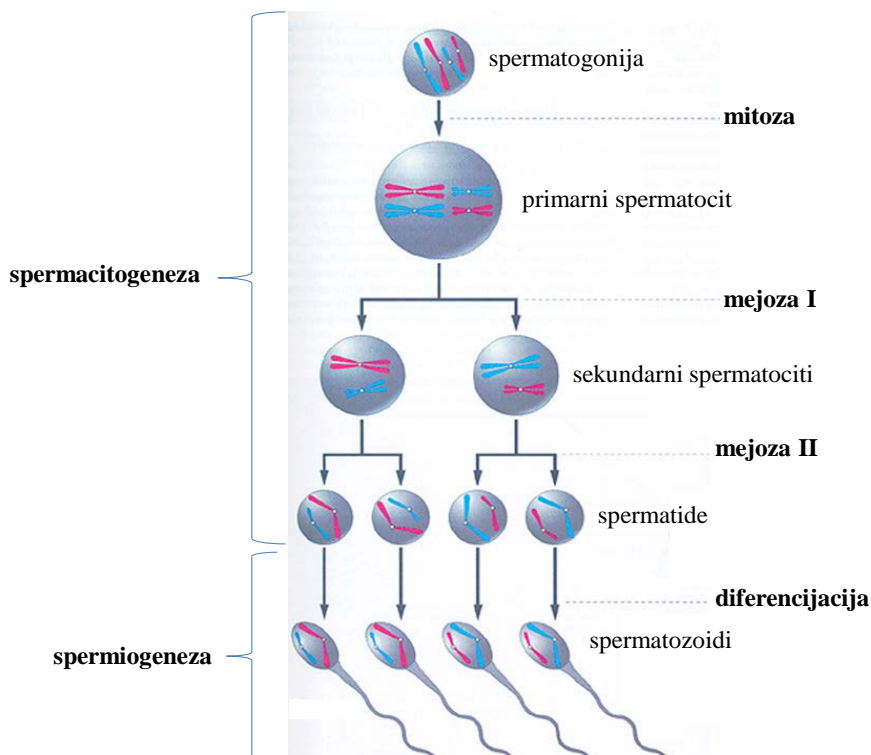
Spermatogeneza je proces stvaranja muških polnih ćelija - spermatozoida koji se odvija u semenim kanalićima testisa. Proces spermatogeneze je podeljen u dve faze:

- *spermatocitogeneza*, počinje deobom ćelija germinativnog epitela semenih kanalića – *spermatogonija*, u toku koje dolazi do nekoliko mitotičkih i mejotičkih deoba i nastaju spermatide
- *spermiogeneza*, obuhvata uobličavanje spermatida u visokodiferencirane muške polne ćelije – spermatozoide

Proces spermatogeneze se odvija u nekoliko faza:

- u prvoj fazi iz prvobitnih klicinih (germinativnih) ćelija *spermatogonija*, mitotičkim deobama obrazuje se jedna aktivna i jedna pasivna spermatogonija sa diploidnim brojem hromozoma. Pasivna se izvesno vreme ne deli, a aktivna prolazi kroz četiri uzastopne mitotičke deobe i nastaju *primarni spermatociti*
- u drugoj fazi primarne spermatocite podležu prvoj mejotičkoj deobi čiji rezultat je stvaranje *sekundarnih spermatocita* sa haploidnim brojem hromozoma
- u trećoj fazi sekundarne spermatocite koje imaju kratak životni vek, vrlo brzo ulaze u drugu mejotičku deobu i formiraju *spermatide* sa haploidnim brojem hromozoma
- u četvrtoj fazi spermatide prolaze kroz proces spermiogeneze, tokom koje podležu reorganizaciji (metamorfozi) postojećih i formiranju novih ćelijskih organela: odbacivanje najvećeg dela citoplazme, obrazovanje biča (repa), formiranje akrozoma i kondenzacija hromatina

Ovako diferencirani spermatozoidi se odlažu u epididimisu i još uvek su nesposobni da oplode jajnu ćeliju. Krajnje dozrevanje spermatozoida događa se tokom prolaska kroz epididimis, gde stiču sposobnost pokretljivosti i fertilizacije. Njihov transport kroz epididimis traje jednu do dve nedelje. Proces spermatogeneze, odnosno vreme od početka deobe spermatogonije do njihovog dolaska u semevod traje između 40 i 60 dana.

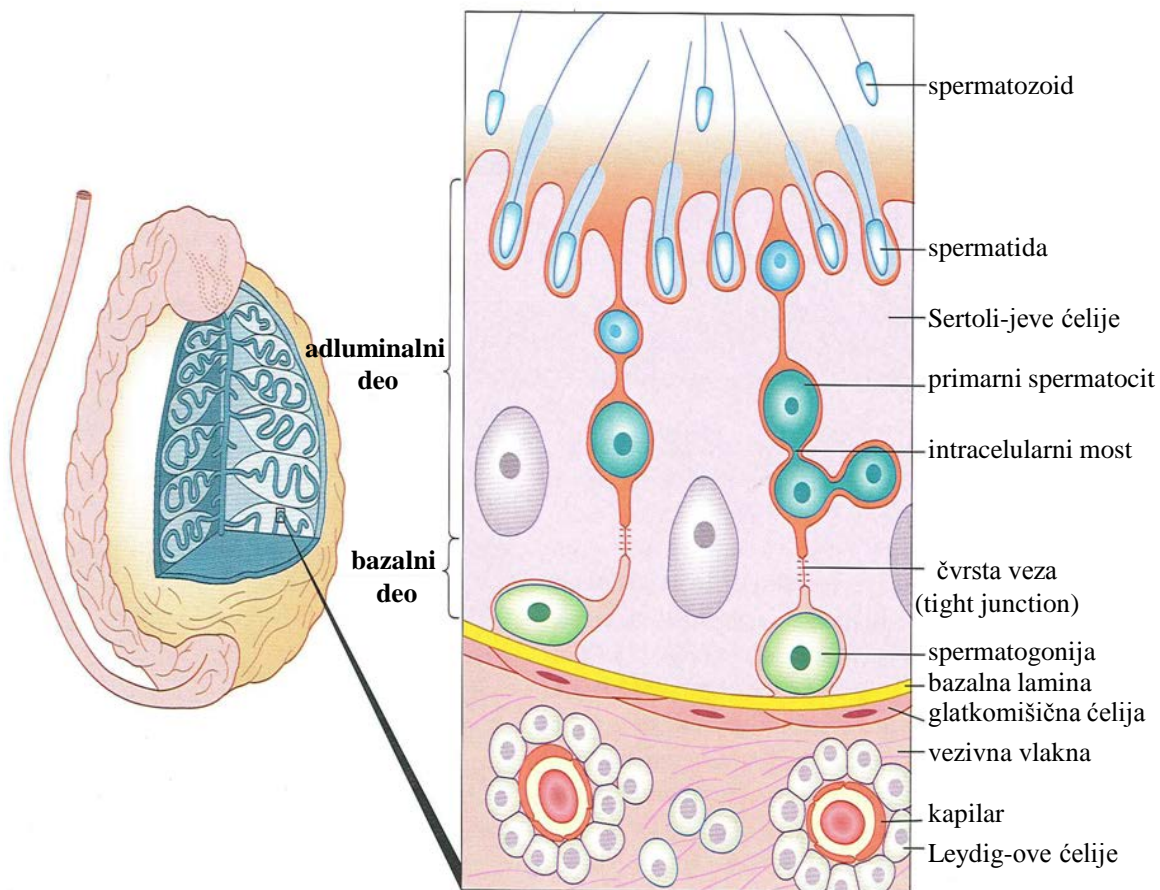


Slika 14.24 Proces spermatogeneze.

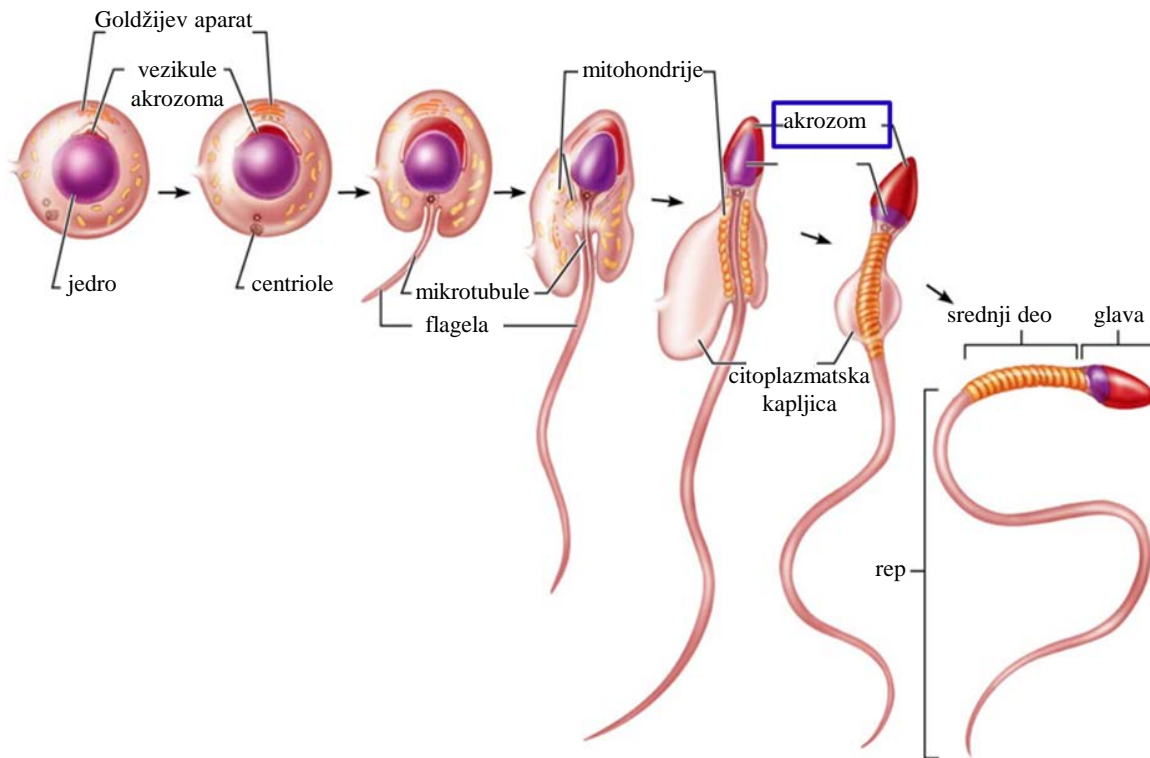
Spermatogeneza se odvija celom dužinom lumena semenih kanalića. Germinativne ćelije, spermatogonije, smeštene su neposredno uz Sertoli-jeve ćelije blizu bazalne lamine semenih kanalića. Sertoli-jeve ćelije ne sadrže ćelijsku membranu i u lumenu semenih kanalića formiraju

Sertoli-jev sincicium. Uloga Sertoli-jevih ćelija u procesu spermatogeneze je snabdevanje svih oblika diferenciranih ćelija hranljivim materijama i regulacija njihovog sazrevanja. Semeni kanalići ne sadrže krvne sudove, i zbog toga hranljive materije jedino difuzijom mogu prolaziti kroz bazalnu laminu i ulaziti u ćelije.

U procesu deobe, formiraju se citoplazmatski mostovi (engl. intercellular bridge) preko kojih se odvija komunikacija između diferenciranih ćelija od spermatogonija, spermatocita, spermatida i spermatozoida. Čvrste veze (engl. tight junction) između susednih Sertoli-jevih ćelija dele epitel semenih kanalića na *bazalni deo* koji sadrži spermatogonije i *adluminalni (centralni) deo* koji sadrži spermatocite i spermatide. Barijera između bazalnog i adluminalnog dela predstavlja imunološku barijeru, *krv-testis barijeru*, koja odvaja zrele spermatozoide od intersticijalne tečnosti. Nastajuće ćelije spermatozoida su imunološki različite od ostatka organizma i barijera sprečava izloženost spermatozoida imunološkom sistemu. Steroidni hormoni difuzijom lako prolaze kroz krv-testis barijeru i tečnost u lumenu semenih kanalića sadrži visoke koncentracije androgena.



Slika 14.25 Poprečni presek semenih kanalića. Mitotičkim i mejotičkim deobama od spermatogonija nastaju spermatozoidi. Čvrste veze (engl. tight junction) između Sertoli-jevih ćelija dele epitel semenih kanalića na bazalni deo i adluminalni deo. Glatkomišićne ćelije se nalaze sa spoljašnje strane semenih kanalića. Leydig-ove ćelije, smeštene u vezivnom tkivu oko semenih kanalića sintetišu testosteron.



Slika 14.26 Proces spermiogeneze. Spermatide podležu reorganizaciji (metamorfozi) postojećih i formiranju novih ćelijskih organela. Akrozom nastaje kondenzacijom Goldžijevog aparata na apikalnom delu jedra. Akrozom je sekretorna vezikula koja sintetiše enzime hijaluronidazu i esterazu koji će pri penetraciji spermatozoida razložiti membranu jajne ćelije. U procesu metamorfoze, količina citoplazme se redukuje na minimum, a takođe izostaju organele koje nisu potrebne u procesu oplodnje. Odbacivanjem najvećeg dela citoplazme obrazuje se rep, smanjuje ćelijska masa spermatozoida (kondenzacija DNK) i time omogućava bolja pokretljivost. U prvom segmentu repa, mitohondrije se slažu spiralno i proizvode ATP, stvarajući energiju za pokretanje repa.

Struktura i funkcija spermatozoida

Spermatozoid je visoko diferencirana, specijalizovana muška polna ćelija sposobna za oplodnju ženske jajne ćelije, oocita. U toku spermiogeneze odvija se proces metamorfoze spermatida u spermatozoide. Potpuno formiran spermatozoid sastoji se od glave, vrata, srednjeg dela i repa.

Glava spermatozoida sadrži jedro, ispred njega je akrozom, a pokriva ga glava akrozoma (galea kapitis). Hromatinski materijal jedra sadrži veliku količinu kompaktnih makromolekula DNK koja je nosilac nasledne osnove muškog pola. Akrozom je neophodna organela glave bez koje je nemoguć prodor spermatozoida u jajnu ćeliju. Nastaje u procesu diferencijacije spermatozoida od Goldžijevog aparata i sintetiše hidrolitičke enzime (hijaluronidazu i esterazu), koje spermatozoid aktivira u momentu penetracije jajne ćelije. Prilikom oplodjenja, kada spermatozoid akrozomom dodirne primarnu opnu jajne ćelije, dolazi do akrozomske reakcije i izlučuje enzime procesom egzocitoze.

Vrat spermatozoida je deo u kome su smeštene dve centriole. Jedna će obrazovati deobno vreteno prve deobe posle oplodjenja, a druga predstavlja bazalno telašće repa spermatozoida.

Srednji deo je nešto širi od ostalog dela spermatozoida. U njemu se nalaze izdužene i spiralno postavljene mitohondrije koje proizvode adenzin – trifosfat (ATP). Energija oslobođena hidrolizom ATP se transformiše u pokrete mikrotubula repa. Spermatozoidi domaćih životinja koriste fruktozu koju luče akcesorne polne žlezde za sintezu ATP.

Rep spermatozoida ima cilijarnu strukturu, sastoji se od nekoliko parova mikrotubula pokrivenih produžetkom ćelijske membrane. Pokretanje spermatozoida (cilijarni pokreti) omogućeno je lokomotornim aparatom smeštenim u repu spermatozoida. Energija mikrotubula omogućava pokretanje repa u vidu talasa sa frekvencijom od 30-40 ciklusa u sekundi. Drugi segment repa, glavni deo, je najduži, sastoji se od snopa mikrotubula koji se protežu celom dužinom spermatozoida. Zadnji deo repa sadrži samo tanka kontraktilna vlakna.

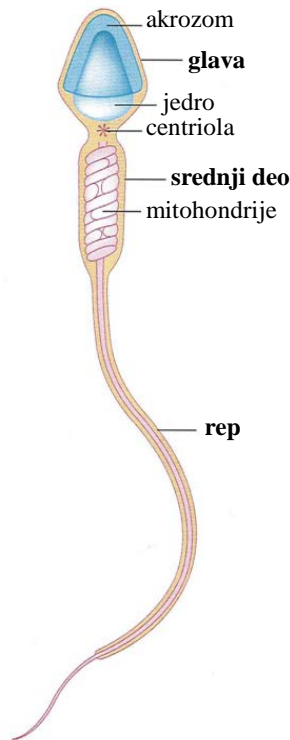
Svoju pokretljivost spermatozoidi stiču tokom prolaska kroz epididimis, kada u njima dolazi do značajnih hemijskih, metaboličkih i morfoloških promena. Pasivni transport spermatozoida kroz epididimis traje 1-2 nedelje. U toku tog vremena, spermatozoidi sazrevaju reapsorbujući višak citoplazme iz glave i razvijaju sposobnost kretanja. U epididimisu većine domaćih životinja deponuje se $10\text{-}50 \times 10^9$ spermatozoida, što je dovoljno za veći broj ejakulacija. Frekvencija ejakulacija ne utiče na broj i vreme zadržavanja spermatozoida u proksimalnim delovima epididimisa. Međutim, ako mužjak kopulira nekoliko puta u toku istog dana, gustina spermatozoida u distalnim delovima epididimisa i ejakulatu se znatno smanjuje.

Zadovoljavajuća pokretljivost i sazrevanje spermatozoida u epididimisu nije jedini uslov koji je neophodan da bi došlo do oplodnje. Spermatozoidi koji nisu određeno vreme proveli u ženskom reproduktivnom traktu nemaju sposobnost da izazovu fertilizaciju. Proces kroz koji prolaze naziva se kapacitacija spermatozoida.

Sperma je visoko specifičan sekret koji se sastoji od uobičenih ćelijskih struktura – *spermatozoida* i tečnog dela – *spermalne plazme*. Količina sperme koja se izbacila prilikom akta kopulacije naziva se *ejakulat*. Tečni deo ejakulata sastoji se od sekreta testisa, epididimisa, semevoda i najvećim delom sekreta akcesornih polnih žlezda. Spermalna plazma je specifičan sekret koji sadrži veliki broj supstanci važnih za održavanje vitalnosti i motiliteta spermatozoida u muškom i ženskom reproduktivnom traktu.

Najvažnije supstance spermalne plazme su fruktoza (glavni izvor energije za pokretljivost spermatozoida), glicerilfosforilholin, sorbitol, inozitol i fosfolipidi. Sperma sadrži i aminokiseline, vitamine, minerale, enzime, elektrolite, pufere, organske kiseline, zaštitne i stimulatívne materije.

Sastav i količina sperme koja se izbacuje prilikom ejakulacije znatno varira između pojedinih vrsta životinja, kao i između individua iste rase. Od posebnog značaja za reproduktivno iskorištavanje mužjaka su sezonske i dnevne varijacije u sastavu i karakteristikama sperme.



Slika 14.27 Spermatozoid bika. Glava spermatozoida sadrži akrozom, depo enzima neophodnih u momentu penetracije korone radijate i zone pelucide jajne ćelije. Jedro sadrži genetski materijal. U srednjem delu se nalaze spiralno postavljene mitohondrije koje proizvode ATP. Rep je građen od mikrofilamenata koji obezbeđuju pokretanje spermatozoida (cilijarni pokreti).

Polno ponašanje domaćih životinja

Polno ponašanje predstavlja specifično ponašanje mužjaka i ženke tokom akta parenja. Prvi znaci polnog ponašanja se javljaju u pubertetu postizanjem fiziološke polne zrelosti i traju do senilnosti, odnosno sve dok funkcije reproduktivnih organa omogućavaju razmnožavanje. Pod uticajem testosterona, estrogena i progesterona razvijaju se primarne (u polnim organima) i sekundarne polne karakteristike (u pubertetu). Tokom embrionalnog razvoja gonadotropni hormoni su od posebnog značaja za funkcionalnu organizaciju mozga. Pod njihovim uticajem nastaju specifične razlike u organizaciji mozga između polova, što rezultira razlikama u ponašanju.

Za nastanak tih razlika neophodno je prisustvo testosterona u određenom periodu embrionalnog razvoja, koji uzrokuje maskulinizaciju mozga. Odsustvo testosterona u mozgu dovodi do razvoja mozga karakterističnog za ženski pol. Svoje efekte testosteron ispoljava tako što se u moždanim ćelijama transformiše u estradiol i aktivira senzorne neurone hipotalamusa, koji stimulišu maskulinizaciju mozga i polnu aktivnost. Pulsatorna sekrecija testosterona, sa mnogo pikova u toku 24 časa, obezbeđuje dovoljnu količinu estradiola u mozgu i time održava polnu aktivnost mužjaka u toku čitave reproduktivne sezone. Stimulusi koji potpomažu polnu aktivnost prenose se do centralnog nervnog sistema putem čula vida, sluha, mirisa i ukusa, kao i preko senzornih ćelija u koži.

U ženskih životinja polno ponašanje je slabije povezano sa hormonalnom aktivnošću, odnosno nije utvrđena visoka korelacija između hormonalne aktivnosti i polnog ponašanja. Povećana koncentracija estradiola u fazi proestrusa stimuliše neurone u određenim delovima mozga ženskih

životinja. To rezultira promenom polnog ponašanja i spremnosti za akt oplodnje. Regija mozga koja koordiniše polno ponašanje nalazi se u prednjem delu hipotalamusa i nezavisna je od regije koja kontroliše sekreciju gonadotropin oslobađajućih hormona. U vreme pred ovulaciju ženke ispoljavaju spoljšnje znake estrusa (pojava refleksa stajanja) i dozvoljavaju skok mužjaka, dok u svim ostalim periodima većina ženki nije spremna za akt kopulacije.

Seksualno ili polno razmnožavanje zavisi od prethodno formiranih gameta i od čina oplodnje. Oplodnja (fertilizacija) je proces u kome se dve gamete spajaju i daju zigot. Oplodnji mora prethoditi akt osemenjavanja, transport i preživljavanje spermatozoida i jajne ćelije u ženskom reproduktivnom traktu.

Mušjak i ženka ispoljavaju specifično ponašanje pre i za vreme akta parenja. Sam akt parenja nije isti u svih vrsta domaćih životinja, i zavisi od anatomije kopulacionih organa, mesta ejakulacije u ženski reproduktivni trakt, volumena ejakulata i koncentracije spermatozoida u ejakulatu. U osnovi, akt parenja se zasniva na polnim refleksima kao odgovor organizma na stimulse iz spoljašnje sredine, koji se neuroendokrinim mehanizmima prenose do pojedinih organa.

Iako polno ponašanje značajno varira između vrsta domaćih životinja, postoji nekoliko zajedničkih karakteristika:

- *osobine polnog ponašanja su genetski određene*
- *polno ponašanje zavisi od složene interakcije faktora spoljašnje sredine i neuroendokrinog sistema*
- *mušjaci ispoljavaju visok stepen agresivnosti prema mužjacima iste vrste tokom cele godine ili u sezoni parenja*
- *mušjaci su aktivniji od ženki, što je veoma važno za otkrivanje i stimulaciju estrusa*

Akt parenja se može podeliti u tri faze:

- *udvaranje* (priprema za kopulaciju, erekcija penisa)
- *kopulacija* (skok, intromisija penisa u vaginu, ejakulacija)
- *završetak skoka i relaksacija penisa*

Preduslov uspešnog akta parenja je dobro izražen nagon za parenjem (libido sexualis) reproduktivno zrelih mužjaka i ženki. Trajanje i intenzitet udvaranja se znatno razlikuje kod domaćih životinja, ali pre svega zavisi od stepena seksualnog libida oba pola, faze estrusa u kojoj se nalazi ženka, kao i od iskustva mužjaka u aktu parenja.

U fazi udvaranja, mužjak pokazuje zainteresovanost za ženku, stalno se nalazi u njenoj blizini, njuška i liže njene genitalije, specifično se oglašava i pokušava da izvede skok. U bikova i pastuva se javlja karakteristično podizanje gornje usne i širenje nozdrva (engl. flehmen). U prednjem delu nosne šupljine smešteni su receptori pomoćnog olfaktornog sistema, posebnog hemo-senzornog organa koji je kod nekih vrsta domaćih životinja specijalizovan za prijem posebnih stimulusa – feromona. Nerast intenzivno luči pljuvačku bogatu feromonima, njuškom gura ženku u predelu glave, bokova i abdomena. Ovan miriše ženske genitalije, pruža vrat, podiže gornju usnu, i prednjom nogom udara o zemlju. Najsigurniji znak da je ženka spremna za akt parenja je kada ispoljava “refleks stajanja” (engl. standing estrus), i dozvoljava mužjaku da je zaskoči. Pored toga, spoljni (vidljivi) znaci estrusa su iscedak iz vulve, često uriniranje i skakanje na druge ženke.

Erekcija je poslednji deo faze udvaranja i obično je u potpunosti završena pre naskakivanja mužjaka na ženku. Nastaje stimulacijom erektilnog centra u lumbalnom delu kičmene moždine za

vreme faze udvaranja. Eretilni centar prima senzorne stimuluse sa nervnih završetaka polnih organa. Erekcija počinje dilatacijom arteriola koje ispunjavaju krvlju erektilno tkivo penisa. Eretilno tkivo nabrekne i istovremeno sužava prečnik venskih sudova koje odvede krv iz penisa. Posledično, količina krvi i pritisak u krvnim sudovima erektilnog tkiva raste. Za vreme pune erekcije, pritisak u erektilnom tkivu jednak je arterijskom pritisku. U bika i nerasta, koji imaju fibroelastični tip penisa, volumen erektilnog tkiva je relativno mali i erekcija se postiže za nekoliko sekundi. U pastuva, erektilno tkivo ima veći kapacitet, i potrebno je duže vreme za postizanje pune erekcije penisa. Dilatacija arterio-venskog sistema za vreme erekcije penisa je pod istovremenim uticajem simpatikusa i parasimpatikusa. Delovanje parasimpatikusa (n. errigentes) utiče na širenje arteriola i ubrzava protok krvi u erektilno tkivo. Dejstvom simpatikusa nastaju kontrakcije koje snabdevaju ostali deo penisa krvlju.

Kada ženka ispolji refleks stajanja, dozvoljava mužjaku da izvede kompletan akt kopulacije koji obuhvata skok, intromisiju penisa i ejakulaciju. Ejakulacija je sinhronizovana refleksna aktivnost u kojoj učestvuju kontrakcije muskulature epididimisa, semevoda, akcesornih polnih žlezda i uretre. Nastaje stimulacijom senzornih nervnih vlakana u glavi penisa. Transport spermatozoida u uretru počinje kontrakcijama glatkih mišića u epididimisu i zidu semevoda. U uretri, spermatozoidi se mešaju sa sekretom akcesornih polnih žlezda. U poslednjoj fazi ejakulacije, sperma se izbacuje iz uretre usled snažnih kontrakcija uretralnih mišića.

Vreme trajanja ejakulacije je u većini slučajeva povezano sa vremenom trajanja akta parenja i volumenom sperme. Akt parenja kod bika i ovna traje nekoliko sekundi, kod konja nekoliko minuta, a kod svinja 5-20 minuta. Bik i ovan imaju mali volumen sperme, ali veliku koncentraciju spermatozoida, dok su ejakulati nerasta i pastuva velikog volumena, sa malom koncentracijom spermatozoida. Kod bika, pritisak krvi u krvnim sudovima penisa je 10-50 puta veći od arterijskog pritiska. Ejakulacija u bika je trenutna, traje nekoliko sekundi i praćena je snažnom kontrakcijom abdominalne muskulature (ejakulatorni udar). Ejakulacija u nerasta i pastuva je frakciona (prespermalna, spermalna i postspermalna). Kod pastuva, ejakulacija traje 10-15 sekundi, a kod nerasta nekoliko minuta.

Posle ejakulacije, nastaje refraktorni period u kome erekcija splahnjava, mužjak završava skok i silazi sa ženke.

Oplodnja (fertilizacija)

Oplodnja (fertilizacija) je proces tokom koga se spajaju gamete muškog i ženskog pola (spermatozoid i jajna ćelija) i formiraju prvu strukturu novog organizma - *zigot*. Oplodnji prethodi akt osemenjavanja, transport i preživljavanje spermatozoida i jajne ćelije u ženskom reproduktivnom traktu. *Primarni uslov uspešne oplodnje je da se u optimalno vreme, na mestu oplodnje u kaudalnoj trećini ampule jajovoda, istovremeno nalaze fertilizaciono sposobni spermatozoidi i zrele jajne ćelije.*

Kopulacija i ovulacija su obično koordinisani na takav način da spermatozoidi dolaskom u ženski reproduktivni trakt kompletiraju svoju biohemijsku strukturu i postanu fertilizaciono sposobni za oplodnju jajne ćelije. Proces morfološke transformacije i promena biohemijske strukture spermatozoida tokom kojih stiču fertilizacionu sposobnost, naziva se *kapacitacija*. Kod većine domaćih životinja, spermatozoidi zadržavaju fertilizacionu sposobnost između 24 i 48 časova.

Sa druge strane, u oocitima se neposredno pred ovulaciju dešavaju promene tokom kojih postaju fertilizaciono sposobni. Pod uticajem hipofizarnog LH, u predovulatornim folikulima oociti završavaju prvu mejotičku deobu i u perivitelusni prostor izbacuju prvo polarno telašće. Oociti

odmah nastavljaju drugu mejotičku deobu koja se prekida u metafazi. U ovom stadijumu, oocit je zreo i sposoban za oplodnju u vreme ovulacije. Jajne ćelije su fertilizaciono aktivne nakon ovulacije, ali gube sposobnost da budu oplodene u proseku posle 24 časa.

Transport spermatozoida

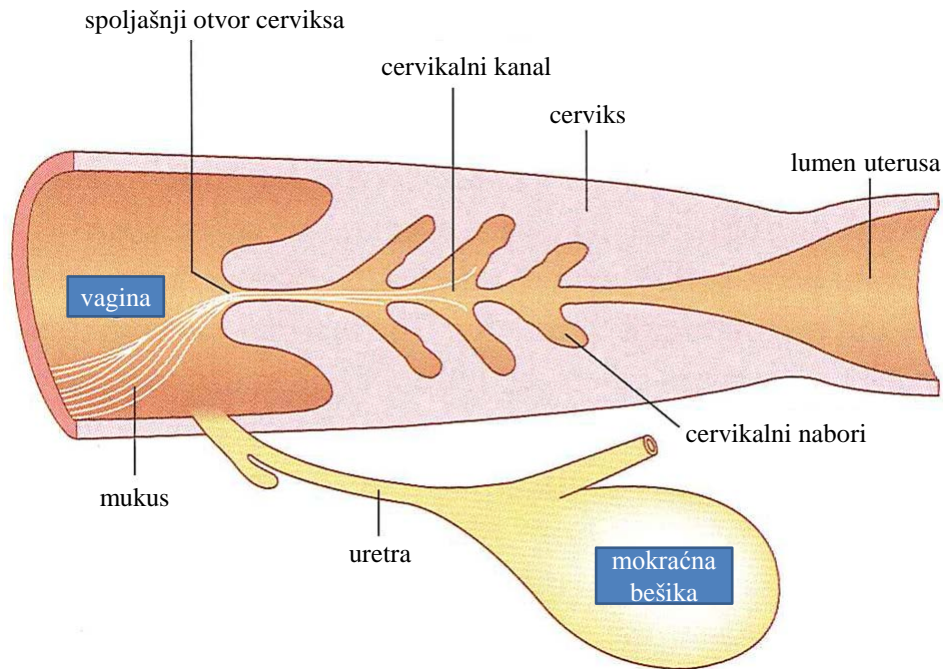
Prilikom koitusa, ejakulat biva ubačen u unutrašnji deo vagine (krava, ovca, koza), u spoljašnji deo cerviksa (kobila) ili u telo i rogove uterusa (krmača), odakle se spermatozoidi antiperistaltičkim talasima transportuju do utero – tubalnog spoja i dalje u jajovode. Prolaz spermatozoida kroz ženski reproduktivni trakt odvija se *pasivnim* i *aktivnim transportom*.

Najveći deo puta od mesta ejakulacije do mesta oplodnje spermatozoidi prolaze pasivnim transportom, koji je omogućen kontrakcijama kanalikularnih organa ženskog reproduktivnog trakta. Ove kontrakcije su regulisane neuro – endokrinim mehanizmima na osovini hiptalamus – hipofiza – jajnik – materica – jajovod. Za vreme estrusa, koncentracija estrogena u telesnoj cirkulaciji je vrlo visoka. Estrogen senzibilise glatku muskulaturu cerviksa, uterusa i jajovoda, što dovodi do sekrecije oksitocina iz neurohipofize, koji izaziva kontrakcije ovih organa. Pored toga, semena plazma sadrži prostaglandine koji takođe stimulišu kontraktilnu aktivnost miometrijuma.

Intenzivnim kontrakcijama rogova uterusa, prvi talas spermatozoida dospeva u proksimalne delove jajovoda svega nekoliko minuta posle kopulacije. Usled veoma frekventnih kontrakcija miometrijuma uterusa, prvi talas spermatozoida je u velikoj meri morfološki oštećen. Zbog toga nisu u stanju da se fiksiraju za sluzokožu kaudalnog istmusa jajovoda i izvrše kapacitaciju. Ova populacija spermatozoida nema potencijal da učestvuje u procesu oplodnje. Međutim, prisustvo prvog talasa spermatozoida u proksimalnim delovima jajovoda ima specifičnu fiziološku funkciju u sinhronizaciji i stimulaciji procesa oplodnje. Njihovo prisustvo stimuliše jajnik na ovulaciju i sinhronizuje vreme dolaska fertilizaciono kompetentnih spermatozoida na mesto oplodnje. Drugi talas spermatozoida (nekoliko stotina) se znatno sporije transportuje kroz rogove uterusa i utero-tubalni spoj.

Aktivno pokretanje spermatozoida događa se za vreme prolaska kroz utero–tubalni spoj, bazu istmusa i prilikom penetracije jajne ćelije. Utero–tubalni spoj i istmus imaju višestruku funkciju. Utero–tubalni spoj predstavlja morfološku barijeru za prolaz spermatozoida. Zbog suženog lumena kanalića spermatozoidi kroz njega mogu proći samo aktivnim kretanjem, što znači da prolaze samo vitalni i progresivno pokretljivi spermatozoidi. Iz utero–tubalnog spoja spermatozoidi ulaze u kaudalni istmus koji služi kao fiziološki rezervoar spermatozoida, i u kome započinje proces kapacitacije. Boravak spermatozoida u kaudalnom istmusu je veoma značajan za formiranje fertilizaciono sposobne populacije spermatozoida.

Za vreme akta ejakulacije, spermatozoidi se mešaju sa spermalnom plazmom i obavijaju mukopolisaharidnom membranom, koja sprečava prerani proces kapacitacije. U kaudalnom istmusu, spermatozoidi se svojim akrozomima vezuju za cilijarne ćelije epitela i time uspostavljaju aktivan kontakt. Nekoliko narednih časova ovako fiksirani spermatozoidi miruju i održavaju vitalnost i fertilizacionu sposobnost do momenta ovulacije. Samo spermatozoidi koji nisu počeli proces kapacitacije imaju sposobnost fiksiranja za epitel kaudalnog istmusa. Time se stvaraju uslovi za početak procesa kapacitacije spermatozoida i njihovu završnu migraciju do ampule jajovoda.



Slika 14.28 Shematski prikaz vagine i cerviksa u krave. Dužinom zida cervikalnog lumena nalaze se kesasti nabori za koje se hvataju spermatozoidi. Cervikalni nabori imaju ulogu fiziološkog rezervoara spermatozoida. Epitelne ćelije cervikalnog kanala luče mukus različitog viskoziteta. U preživara, pod uticajem estradiola za vreme estrusa, epitelne ćelije cerviksa izlučuju u otvor vagine sialomucin, sekret niskog viskoziteta. Zbog niskog viskoziteta, spermatozoidi mogu da prolaze kroz mukusni sloj vagine i odlaze u uterus. Kod krmače i kobile, najveći deo ejakulata biva ubačen kroz cerviks i zbog toga, cerviks ne predstavlja barijeru za prolaz spermatozoida.

Svojom građom i kontrakcijama utero–tubalni spoj omogućava postepeno ubacivanje manjih količina spermatozoida u jajovod u relativno dugom periodu estrusa i sprečava pojavu polispermije. Kada spermatozoidi stignu u ampulu jajovoda, njihov motilitet a time i fertilizaciona sposobnost raste.

Posmatrano sa imunološkog aspekta, spermatozoidi su ćelije strane ženskom organizmu i mogu izazvati imunološke reakcije. Za vreme proestrusa, koncentracija neutrofilnih granulocita u endometrijumu naglo raste. Nakon oplodnje, neutrofilni migracijom dospevaju u uterusnu šupljinu i fagocituju spermatozoide, mikroorganizme i druge strane ćelije, dospele u ženski reproduktivni trakt za vreme kopulacije.

Kapacitacija

Spermatozoidi nemaju sposobnost oplodnje jajne ćelije odmah nakon ejakulacije. Zadovoljavajuća pokretljivost spermatozoida nije jedini uslov koji je neophodan da bi došlo do oplodnje, jer spermatozoidi koji nisu određeno vreme proveli u ženskom reproduktivnom traktu nisu fertilizaciono sposobni. Proces morfološke i biohemijske transformacije spermatozoida tokom kojih stiču fertilizacionu sposobnost, naziva se *kapacitacija*.

Kapacitacija je složen proces, koji se sastoji iz dve faze:

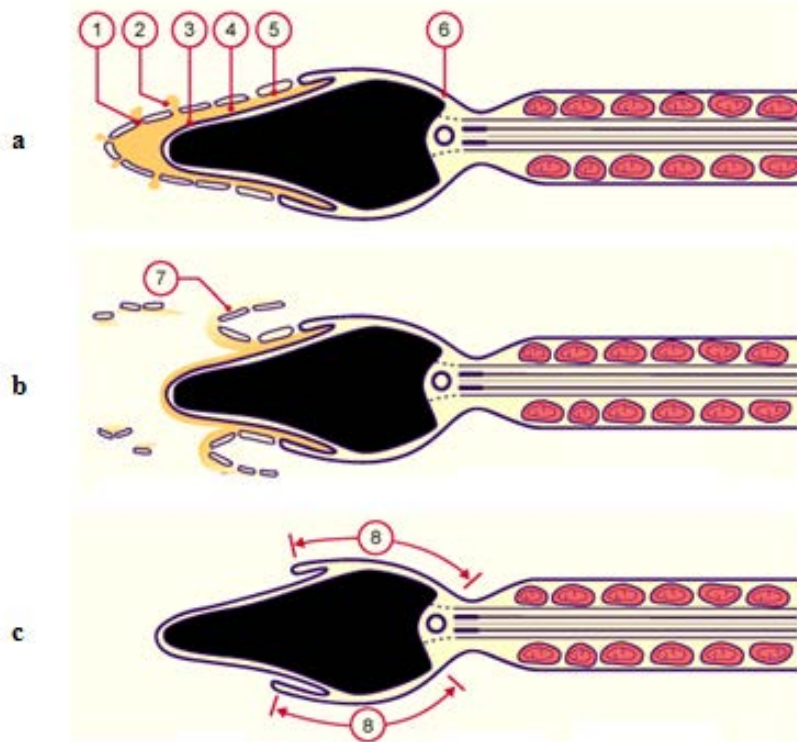
- *denudacija*
- *akrozomalna reakcija*

Denudacija. U kaudalnom istmusu jajovoda spermatozoidi se akrozomom vezuju za epitelne ćelije i smanjuju pokretljivost. Spermatozoidi koji se ne fiksiraju za epitel ćelija istmusa, ne mogu da izvrše kapacitaciju i nisu fertilizaciono sposobni. Za vreme prvih 4 do 6 časova boravka u ženskom reproduktivnom traktu, dolazi do ubrzanja metabolizma spermatozoida i citoloških i biohemijskih promena na ćelijskoj membrani. Proces denudacije obuhvata uklanjanje mukopolisaharidne membrane poreklom od spermalne plazme sa površine spermatozoida i promenu lipidne strukture ćelijske membrane. Promenama u strukturi spermatozoida oslobađaju se receptori na ćelijskoj membrani glave, koji imaju važnu ulogu u procesu prepoznavanja i spajanja sa jajnom ćelijom. Neposredno pred ovulaciju, spermatozoidi završavaju proces denudacije, odvajaju se od epitelnih ćelija istmusa, postaju pokretljivi i dolaze u ampulo-istmusni spoj ovidukta. Koordinacija između početka ovulacije i momenta pokretanja spermatozoida prema mestu oplodnje je veoma sinhronizovana. Pretpostavlja se da prvi talas spermatozoida, koji vrlo brzo nakon ejakulacije dospeva u kranijalne delove jajovoda, stimuliše sinhronizaciju ovog procesa.

Akrozomalna reakcija. Uklanjanjem mukopolisaharidne membrane sa površine spermatozoida dolazi do druge faze u procesu kapacitacije spermatozoida - *akrozomalne reakcije*, koja se odvija u ampuli jajovoda. Akrozom je sekretorna vezikula koja pokriva jedro apikalne regije glave spermatozoida. Sastoji se iz dve membrane: unutrašnje, koja naleže na membranu nukleusa i spoljašnje, koja se nalazi ispod membrane spermatozoida. Akrozomalnom reakcijom dolazi do spajanja ćelijske membrane spermatozoida i spoljašnje membrane akrozoma. Najverovatnije da ovu reakciju izazivaju proteinski molekuli iz folikularne tečnosti, koji prilikom ovulacije zajedno sa jajnom ćelijom dospevaju u jajovod.

Proces akrozomalne reakcije odvija se u predelu glave spermatozoida na sledeći način:

- *membrana spermatozoida spaja se na više mesta sa spoljašnjom membranom akrozoma*
- *na mestima spajanja nastaju otvori (perforacije) kroz koje izlaze enzimi akrozoma (akrozin i fertilin)*
- *akrozin olakšava probijanje spermatozoida kroz zonu pelucidu tako što razlaže opnu jajne ćelije, a fertilin posreduje u fuziji sa membranom jajne ćelije*
- *spermatozoid sa završenom akrozomalnom reakcijom počinje penetraciju jajne ćelije*



Slika 14.29 Akrozomalna reakcija spermatozoida. Spajanje membrane spermatozoida sa spoljašnjom membranom akrozoma (a). Mestimičnim spajanjem membrana nastaju perforacije kroz koje izlaze enzimi akrozoma (b). Prednji deo glave spermatozoida je pokriven samo unutrašnjom membranom akrozoma, koja stupa u reakciju sa površinom zone pelucide oocita (c). 1- pore; 2- sadržaj akrozoma; 3-unutrašnja membrana akrozoma; 4-enzimi akrozoma; 5-spoljašnja membrana akrozoma; 6-membrana spermatozoida; 7-membranske rezidue; 8-post-akrozomalni membranski region.

Proces oplodnje

Oplodnja (fertilizacija) je akt spajanja muške i ženske gamete i formiranja zigota. Posmatrano sa embriološkog aspekta, oplodnja je proces spajanja spermatozoida i jajne ćelije u cilju deobe novonastalog nukleusa i formiranja novog organizma. Sa genetskog stanovišta, oplodnjom se u procesu singamije (spajanje muškog i ženskog pronukleusa) unose i rekombinuju geni oba roditelja.

Oplodnja se kod domaćih životinja događa u zadnjoj trećini ampule jajovoda. Za vreme oplodnje spermatozoid unosi svoj nukleus u jajnu ćeliju. To se događa nakon što se ćelijska membrana glave spermatozoida spoji sa membranom jajne ćelije. Pre spajanja, spermatozoid mora proći zid granulosa ćelija koji okružuje i štiti jajnu ćeliju (corona radiata) a zatim izvršiti penetraciju zone pelucide.

Samo mali broj spermatozoida dospeva na mesto oplodnje. Prvo, za vreme akta kopulacije, znatna količina ejakulata se izbacuje iz ženskog polnog trakta. Drugo, broj ejakuliranih spermatozoida koji dospevaju u ženski reproduktivni trakt se tokom transporta do ampulo-istmusnog spoja jajovoda znatno redukuje. Broj spermatozoida se smanjuje usled peristaltičkih kontrakcija miometrija uterusa, fagocitozom polimorfonuklearnih leukocita, adhezijom za epitel uterusa i prolazom kroz selektivnu barijeru utero-tubalnog spoja. Od nekoliko desetina milijardi spermatozoida u momentu ejakulacije, u utero-tubalnom spoju se nalazi nekoliko miliona spermatozoida. Od ovog broja, u

kaudalnom istmusu se formira funkcionalni rezervoar optimalnog broja fertilizaciono sposobnih spermatozoida na mestu oplodnje (nekoliko stotina).

U toku procesa oplodnje odvijaju se sledeći procesi:

- *penetracija spermatozoida*
- *aktivacija jajne ćelije*
- *spajanje jedara polnih ćelija*
- *razvoj pronukleusa i singamija*

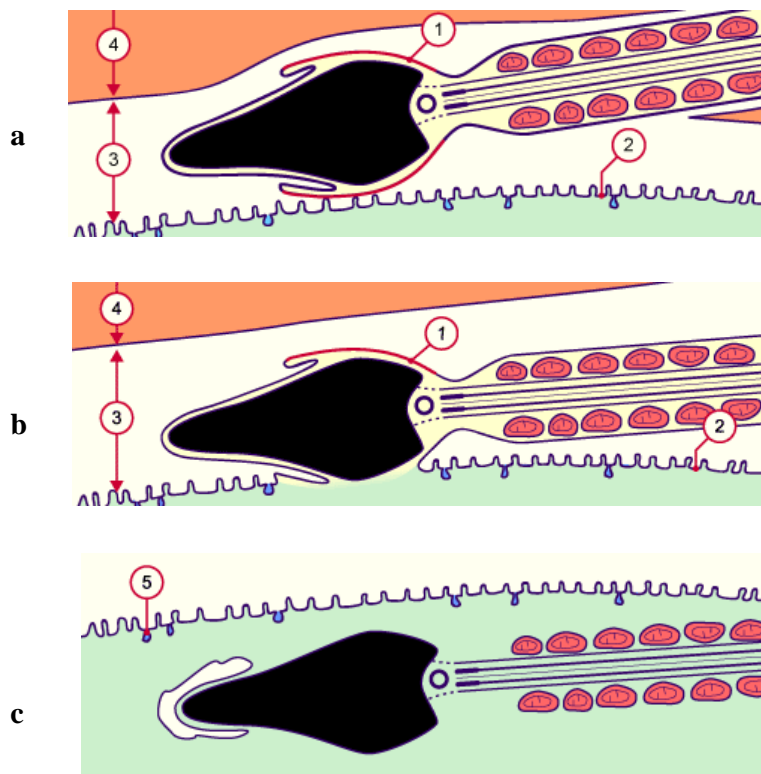
Aktivacija spermatozoida počinje kada on dodirne omotač jajne ćelije što dovodi do akrozomalne reakcije. Tokom ove reakcije dolazi do izduživanja akrozoma u vidu cevi i oslobađanja njegovog sadržaja (enzima) koji će razložiti omotače jajne ćelije.

Najvažnije faze penetracije spermatozoida su:

- *penetracija ćelija corona radiata*
- *kontakt spermatozoida sa zonom pelucidom*
- *oslobađanje akrozomalnih enzima spermatozoida*
- *penetracija zone pelucide i spajanje sa membranom jajne ćelije*
- *ulazak nukleusa spermatozoida u jajnu ćeliju*
- *formiranje bloka zone pelucide*

Pod dejstvom akrozomalnih enzima spermatozoid prvo prodire kroz nekoliko slojeva granuloza ćelija cumulus oophorus-a razlaganjem pomoću enzima hialouronidaze, zatim CP-enzimom (engl. cell penetration enzyme) razgrađuje i prolazi kroz sloj ćelija korone radijate. Na taj način, glava spermatozoida dolazi u kontakt sa zonom pelucidom i dospeva u perivitelusni prostor. Enzim neuroamidaza razlaže perivitelusnu membranu i aktivira jajnu ćeliju. Zona pelucida sadrži glikoproteinske mikrofilamente (mikrovili) u obliku trodimenzionalne mreže na površini ćelijske membrane oocita. Kada spermatozoid dođe u kontakt sa zonom pelucidom, vezuju se mikrovili zone pelucide i donjeg dela glave spermatozoida. Ovo izaziva egzocitozu sadržaja akrozoma i događa se akrozomalna reakcija.

Enzimi akrozoma hidrolizuju glikoproteine u zoni pelucidi i formiraju kanal za prolaz spermatozoida. Nakon toga, spermatozoidima je potrebno svega nekoliko minuta da prodru kroz zonu pelucidu i uđu u nukleus jajne ćelije. Tokom ovog procesa od nukleusa spermatozoida formira se muški pronukleus sa haploidnim brojem hromozoma. Istovremeno sa aktivacijom spermatozoida, jedro jajne ćelije kreće se u pravcu glave spermatozoida i dolazi do reakcije jajne ćelije na penetraciju.



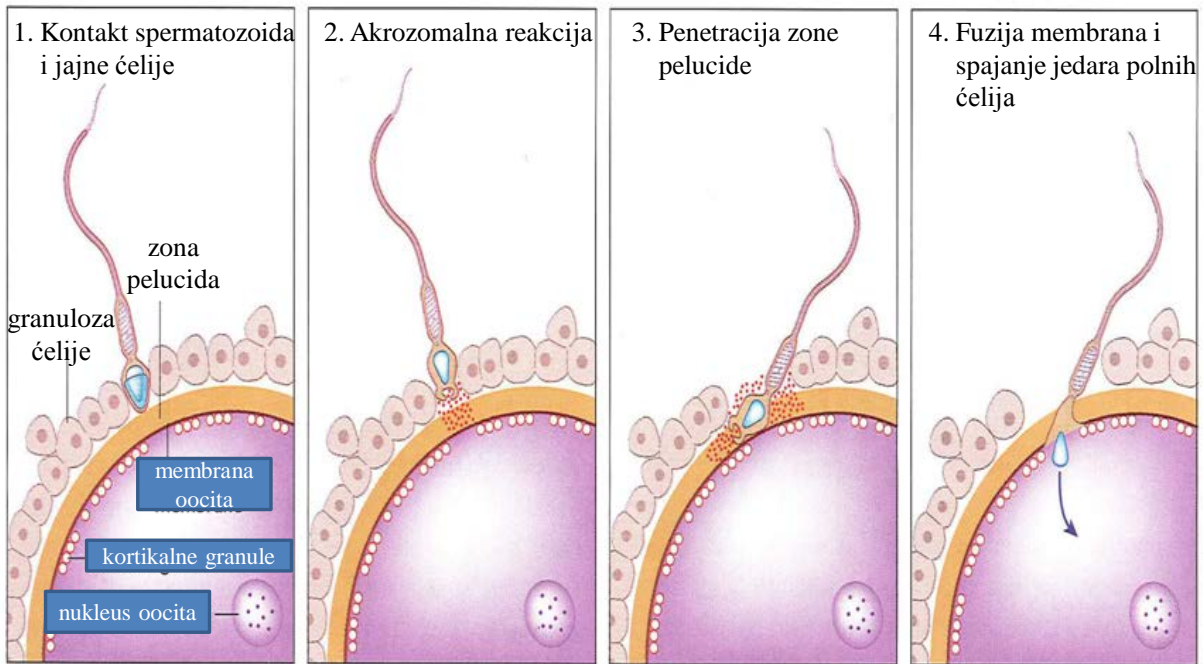
Slika 14.30. Spermatozoid sa završenom akrozomalnom reakcijom počinje penetraciju jajne ćelije. Spermatozoid u perivitelusnom prostoru (a). Post-akrozomalni membranski region spermatozoida se spaja sa mikrovilima ooplazme (b). Spajanje membrane spermatozoida i ooplazme izaziva kortikalnu reakciju oocita i formiranje bloka zone pelucide (c). 1-post-akrozomalni membranski region; 2-ooplazma sa mikrovilima; 3-perivitelusni prostor; 4-zona pelucida; 5-kortikalne granule na površini oocita.

Najvažnije faze aktivacije jajne ćelije su:

- završetak deobe ćajne ćelije
- kortikalna reakcija

Reakcija jajne ćelije nastaje u momentu penetracije spermatozoida, kada se nastavlja druga mejotička deoba. U momentu ovulacije, jajna ćelija se nalazi u metafazi druge mejotičke deobe, koja će biti završena samo ako dođe do oplodnje. Penetracija spermatozoida u perivitelusni prostor oocita je stimulus za nastavak i završetak druge mejotičke deobe. Po završetku ove deobe, formira se drugo polarno telašće, preostali hromozomi se vraćaju u centar ooplazme (vitelusa) i formira se ženski pronukleus sa haploidnim brojem hromozoma. Kontakt spermatozoida sa jajnom ćelijom dovodi do njene aktivacije koja se ogleda u kortikalnoj reakciji. U površinskom sloju jajne ćelije (cortex – kora) nalaze se vezikule (kesice) sa granulama (zincima). Čim prvi spermatozoid dodirne jajnu ćeliju, ćelijska membrana se depolarizuje, koncentracija kalcijumovih jona (Ca^{2+}) u citoplazmi se povećava, vezikule prskaju i granule se oslobađaju. Kortikalne vezikule sadrže enzime koji modifikuju glikoproteine u zoni pelucidi i formiraju neprobojnu barijeru (blok zone pelucide) za prodor drugih spermatozoida. Time se sprečava pojava polispermije.

Spajanje jedara polnih ćelija počinje kada spermatozoid prođe kroz zonu pelucidu i dodirne membranu jajne ćelije. Mali deo membrane njegove glave spaja se sa membranom oocita i spermatozoid je u unutrašnjosti. Na ovaj način, meša se sadržaj citoplazme spermatozoida i vitelusa jajne ćelije, sve dok se ceo spermatozoid ne opkoli membranom vitelusa.



Slika 14.31 Proces oplodnje

Spajanje muškog i ženskog pronukleusa dešava se nekoliko sati posle penetracije spermatozoida i naziva se *singamija*. Proces formiranja pronukleusa počinje spajanjem njihovih membrana i spajanjem homologih hromozoma dva pronukleusa. Time se završava proces oplodnje i formira *zigot*, inicijalna ćelija novog organizma sa diploidnim brojem hromozoma i započinje embrionalni period razvoja.

Fiziologija bremenitosti (graviditet)

Bremenitost (graviditet) je fiziološko stanje tokom koga se u reproduktivnim organima ženke razvija novi organizam. Period između oplodnje i porođaja se naziva *gestacija*. U toku gestacije se događaju specifične promene na reproduktivnim organima ženke i interakcija između organizma majke i ploda, usled delovanja složenih neurohormonalnih mehanizama.

Razvoj nove individue čine tri stadijuma:

- *period deobe ćelija* - preembrionalni period
- *embrionalni period* - u kome počinje razvoj organa i formiranje izgleda karakterističnog za vrstu (organogeneza)
- *fetalni period* - u kome se odvija rast organa do njihove adultne veličine.

Kod domaćih životinja, embrionalni stadijum čini 20-30% gestacionog perioda. Pred kraj graviditeta fetus sazreva i prolazi kroz fazu finalne pripreme za porođaj i život van uterusa.

Brazdanje (segmentacija)

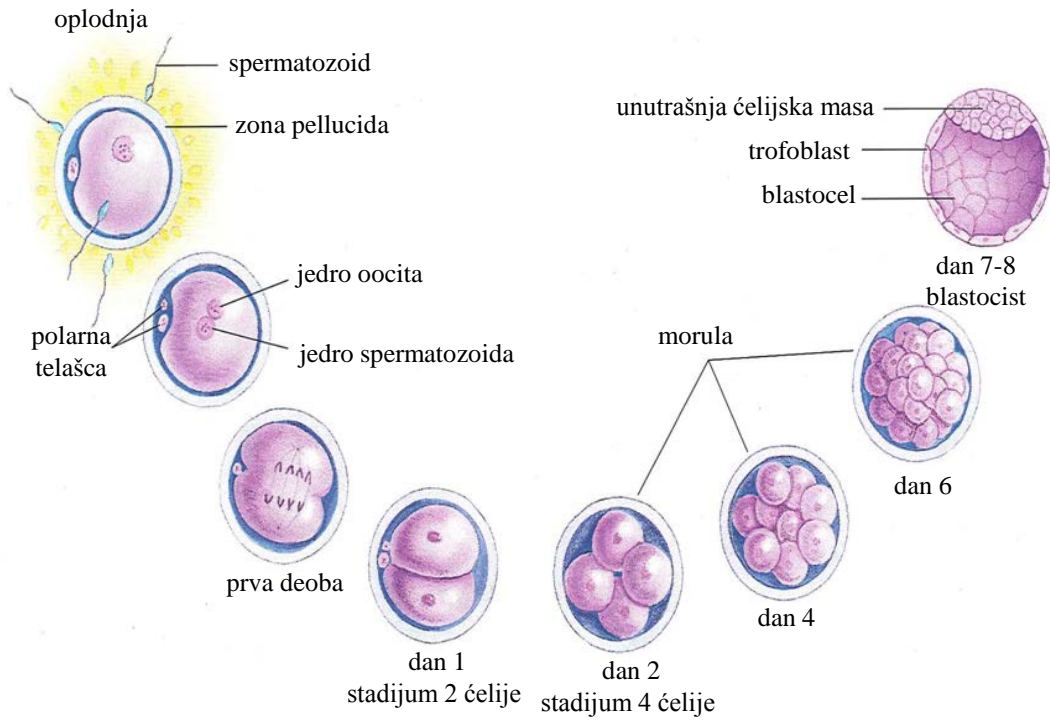
Brazdanje je početna faza embrionalog razvića u kojoj se oplodena jajna ćelija uzastopno mitotički deli, čime se broj novonastalih ćelija umnožava geometrijskom progresijom. Deoba zigota počinje odmah nakon formiranja. Zigot je velika ćelija, sadrži mnogo citoplazme i relativno malo jedro. U domaćih životinja, stadijumi brazdanja zigota odvijaju se unutar svakih 24 časa.

Prvog dana počinje brazdanje zigota i formiraju se dve ćelije *blastomere*. U narednih pet dana, mitotičkim deobama blastomere prelaze iz stadijuma dve, četiri, osam i kada dostignu stadijum 16 blastomera formiraju strukturu koja se naziva *morula*. U stadijumu osam blastomera, embrion prelazi iz jajovoda u vrh roga uterusa, 2-5 dana posle ovulacije. U procesu diferencijacije blastomere izlučuju produkte metabolizma u intercelularne prostore i formira se šupljina ispunjena tečnošću – *blastocel*, koju ograničava spoljašnja ćelijska masa (*trofoderm*). Ovakva struktura naziva se *blastocist* i sastoji se iz dva pola: animalnog, koji sadrži unutarćelijsku masu i od koga će se formirati plod; i vegetativnog, koji okružuje blastocist i od koga će se kasnije formirati embrionalne ovojnice. Od momenta oplodnje do formiranja stadijuma blastocista i njegovog transporta u uterus prođe 5 do 8 dana. Pod uticajem progesterona, intenzivira se sekretorna funkcija endometrijalnih žlezda i počinje lučenje sekreta u šupljinu uterusa.

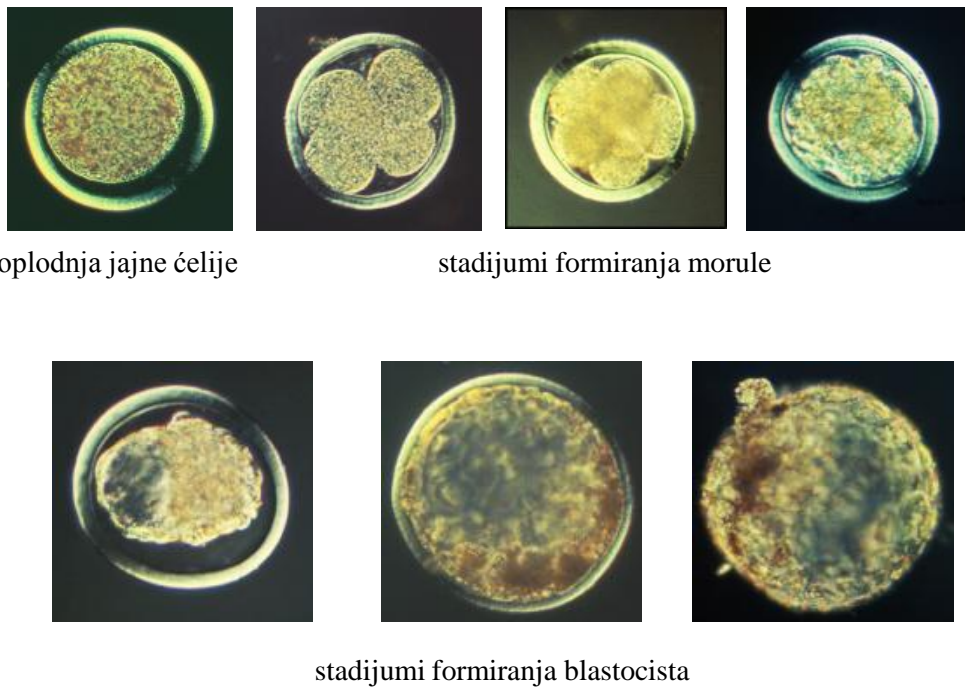
U ovom periodu, embrioni se nalaze u vrhovima rogova uterusa, a zatim migriraju i raspoređuju se na površini slutokože materice. Proces migracije embriona se naziva *transuterina migracija* embriona, i značajno se razlikuje kod ženki domaćih životinja. Krmača je multipara životinja, što znači da u jednom estrusnom ciklusu ovulira veći broj oocita i shodno tome rađa veći broj potomaka. Migracija embriona se događa između 11. i 13. dana gestacije, raspoređivanjem embriona u oba roga materice. Krava i kobila su unipare životinje, što znači da najčešće ovuliraju jednu jajnu ćeliju, odnosno, rađaju jedno tele. Embrion ostaje u rogu uterusa, na istoj strani ovuliranog jajnika.

Dolaskom u vrh roga uterusa blastocist još uvek sadrži zonu pelucidu, koja ima funkciju zaštitnog omotača. Razaranje zone pelucide događa se između 6 i 11 dana posle oplodnje. Prskanje zone pelucide nastaje zbog pritiska tečnosti koja se nakuplja u šupljini blastocista kao i usled razaranja uz pomoć enzima ranog embriona. Nekoliko dana kasnije, blastocist dostiže prečnik od 2 – 10 mm. Polarizacija blastocista sastoji se u umnožavanju i diferencijaciji ćelija unutarćelijske mase i formiranju ploda na animalnom polu, kao i izduživanju ćelija vegetativnog pola, na koji način nastaje *trofoblast* u čijem centru je smešten embrion. Uloga trofoblasta je metabolička, jer preko ovog organa embrion dobija hranljive materije iz sekreta uterušnih žlezda (*histotrofni način ishrane*).

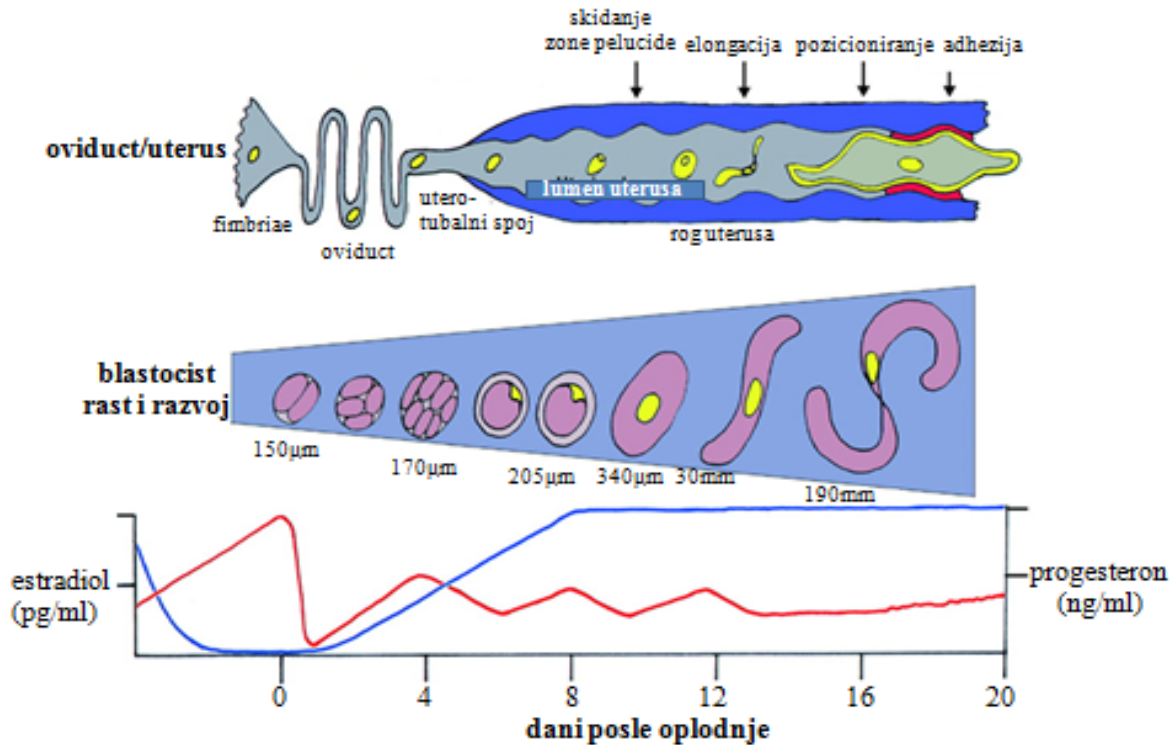
Intenzivan razvoj embriona zahteva veće količine hranljivih materija i kiseonika, što nije moguće obezbediti histotrofnim načinom ishrane. Zbog toga ćelije trofoblasta formiraju strukture koje se nazivaju *embrionalne ovojnice* ili *fetalne membrane*, koje preuzimaju ulogu kontakta između krvotoka majke i fetusa, i time fetus prelazi na hemotrofni način ishrane.



Slika. 14.32 Oplodnja jajne ćelije i period deobe ćelije do formiranja blastocista.



Slika. 14.33 Stadijumi formiranja morule i blastocista.



Slika 14.34 Razvojni stadijumi embriona ovce.

Prepoznavanje gravidnosti i održavanje funkcionalne aktivnosti žutog tela

Uspeh i očuvanje gestacije zasniva se na materinskom prepoznavanju graviditeta i implantacije. Kod većine domaćih životinja ženka ne prepoznaje gravidnost sve do 15.-16. dana nakon ovulacije. Za održavanje graviditeta neophodno je postojanje žutog tela i sekrecija progesterona u telesnoj cirkulaciji. Izostanak luteolize je od ključne važnosti za opstanak embriona. Luteoliza nastaje pod dejstvom prostaglandina $F2\alpha$ ($PGF2\alpha$) iz sluzokože uterusa. Kod svih vrsta domaćih životinja održavanje graviditeta se bazira na supresiji izlučivanja $PGF2\alpha$. Međutim, postoje značajne fiziološke razlike u načinu dejstva ovih mehanizama između preživara i nepreživara.

Kod preživara, uspostavljanjem graviditeta luteoliza izostaje jer horion sintetiše *interferon- τ* (interferon tau, $IFN\tau$). Interferon- τ je glikoprotein koji deluje na endometrijum i površinski sloj epitela materičnih žlezda, dovodeći do supresije receptora za oksitocin i estradiol. Inhibirajući porast ekspresije receptora za oksitocin i estradiol, koji su neophodni za sintezu i lučenje prostaglandina, $IFN\tau$ supresivno deluje na porast sekrecije prostaglandina $F2\alpha$. Na ovaj način se indirektno inhibira mehanizam luteolize i omogućava produženje životnog veka žutog tela i sekrecije visoke koncentracije progesterona, dolazi do implantacije i uspešnog embrionalnog razvoja.

Kod krmače, embrioni održavaju lutealnu funkciju direktnim delovanjem na jajnik, sekrecijom estradiola-17 β , koji inhibira sintezu $PGF2\alpha$ i preusmerava njegovo izlučivanje u uterus. Na taj način, $PGF2\alpha$ ne dospeva do jajnika i izostaje luteolitički efekat. Pored toga, estradiol podstiče kontrakcije miometriuma čime pomaže migraciju plodova i njihov proporcionalan smeštaj u oba roga uterusa.

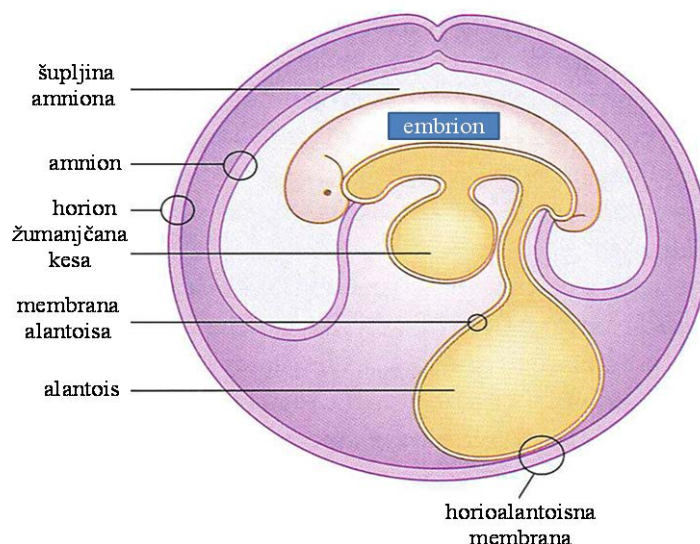
Kod kobile, primarno žuto telo (corpus luteum graviditatis) održava održava lutealnu funkciju sintezom i sekrecijom visoke koncentracije progesterona do 60. dana graviditeta. U tom periodu, preciznije između 35. i 60. dana, u endometrijumu gravidnog uterusa se događaju značajne morfološke promene. Čelije alantohoriona urastaju u kripte endometrijuma i formiraju *endometrijalne kupe*, specifične strukture koje funkcionišu kao placentalni endokrini organi. Primarno graviditetno žuto telo regresira i prestaje sa sintezom progesterona oko 60. dana posle oplodnje. Produkciju progesterona preuzimaju ćelije endometrijalnih kupa, sintezom eCG, koji stimuliše rast folikula na jajnicima. Folikuli ne završavaju svoj razvoj i ne ovuliraju, ali luteiniziraju i formiraju nekoliko sekundarnih (akcesornih) žutih tela. Ova pomoćna žuta tela počinju sintezu dovoljne koncentracije progesterona za održavanje graviditeta.

Fetalne membrane

Trofoblast formira tri fetalne membrane:

- *amnion* je membrana koja direktno obavija plod i sadrži tečnost u kojoj se skupljaju metaboliti ploda. Uloga amnijske membrane je da štiti plod od mehaničkih udara i pritisaka.
- *alantois* je membrana povezana sa mokraćnom bešikom ploda i ima funkciju rezervoara ekskreta metabolizma (urina ploda)
- *horion* je potpuno zatvorena membrana koja obavija prethodne dve i plod. Na površini horiona nalaze se horionske resice i kapilarni sistem ploda. Horionske resice su funkcionalno povezane sa kriptama (šupljine) endometrijuma i formiraju strukturu koja se naziva *placenta*. Preko placente se uspostavlja razmena materija između majke i ploda.

U periodu između 9. i 11. dana embrioni prolaze kroz jajovode, ulaze u vrhove rogova uterusa i pričvršćuju se za sluzokožu materice. Uspostavljanje funkcionalne i fiziološke aktivnosti između embriona i majke naziva se *implantacija*. Proces implantacije je završen kada horionska membrana uspostavi fizički i fiziološki kontakt sa sluzokožom materice i fiksira plod na određenoj poziciji uterusa.



Slika 14.35 Fetalne membrane.

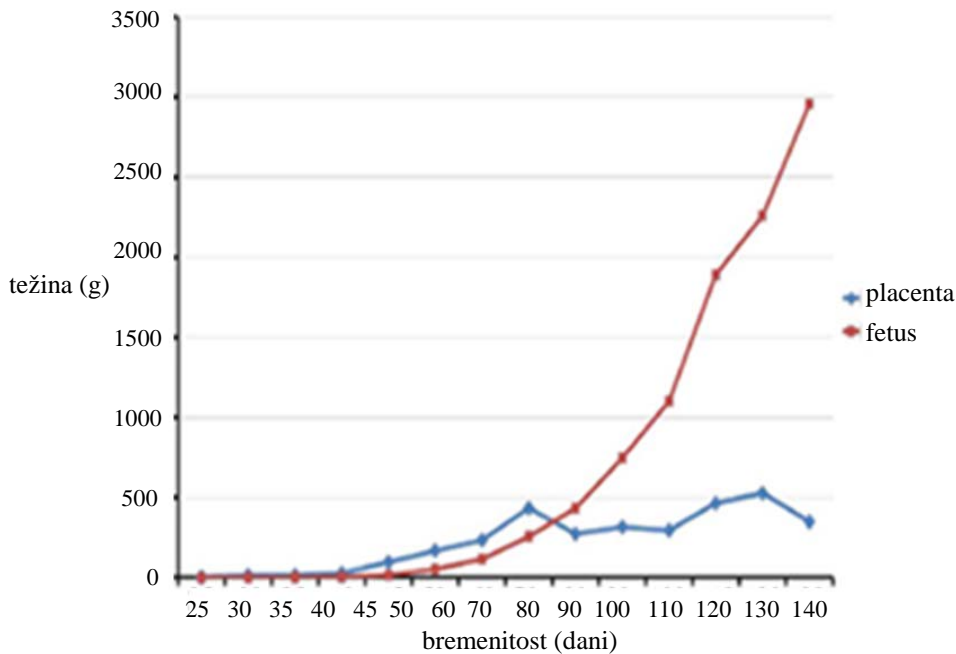
Implantacija i formiranje placente

Pod implantacijom se podrazumeva fizički kontakt i fiziološka aktivnost između horiona i endometrijuma. Po svojoj funkciji, horion i endometrijum se mogu uporediti sa crevnim epitelom jer imaju digestivnu i apsorptivnu funkciju. Implantacijom ploda nastaje prisna veza između embriona i organizma majke i na taj način se obezbeđuje izmena materija. Implantacioni stadijum se nastavlja u *placentaciju*, pri čemu dolazi do formiranja novog organa za izmenu materija – *placente*.

Placenta ima višestruku ulogu:

- *nutritivnu*, snabdeva fetus hranljivim materijama
- *respiratornu*, omogućava disanje fetusa
- *ekskretornu*, uklanja produkte metabolizma fetusa
- *zaštitnu*, štiti plod od fizičkih povreda, uticaja stranih supstanci i mikroorganizama
- *endokrinu*, sintetisuje i luči horiagonadotropine, slične hipofizarnim gonadotropinima, polne steroide (estrogen i progesteron) i polipeptidni hormon relaksin

Nutritivna i respiratorna funkcija placente odvija se preko krvotoka placente i ploda, zaštitna putem placentalne barijere, a endokrina se uspostavlja već tokom nekoliko prvih dana razvoja embriona. Veličina placente proporcionalna je rastu i težini ploda tokom graviditeta.




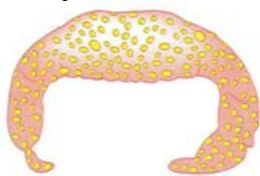
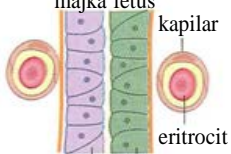


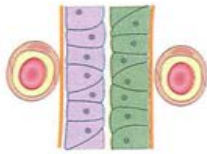

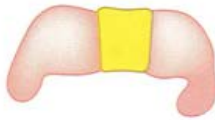



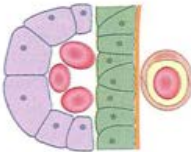
Slika 14.36 Odnos između težine placente i težine ploda ovce u toku bremenitosti. Posle implantacije (16.-20. dana) brže se razvijaju fetalne membrane a sporije plod. Kako gravidnost odmiče, ubrzava se rast i razvoj ploda a fetalne membrane rastu sporije.

Tipovi placenti

Morfologija placente veoma varira u zavisnosti od vrste domaćih životinja. Funkcionalna struktura placente je horionska resica. Tokom placentacije dolazi do uspostavljanja veze između resica horiona fetusa i kripta endometrijuma. Između ove dve strukture uspostavlja se kontaktna površina preko koje se odvija fiziološka razmena materija. Makroskopska struktura kontaktne površine predstavlja osnovu za klasifikaciju različitih tipova placenti.

Prema rasporedu horionskih resica, razlikuju se sledeći tipovi placenti:

- *difuzna* (placenta difusa) - resice su raspoređene po celoj površini horiona (krmača, kobila, magarica)
- *kotiledonarna* (placenta cotyledonaria) - resice su grupisane u vidu rozeta (kotiledona) između kojih su delovi glatkog horiona. Kotiledoni resica stvaraju kontakt sa karunkulima uterusa. Ovakva struktura naziva se *placantom* (krava, ovca).
- *zonarna* (placenta zonaria) - resice su raspoređene u vidu pojasa (pas, mačka)
- *diskoidalna* (placenta discoidallis) - resice su ograničene na dva predela oblika diska a ostali delovi horiona su glatki. Ovakva struktura naziva se *decidua* (primati, čovek).

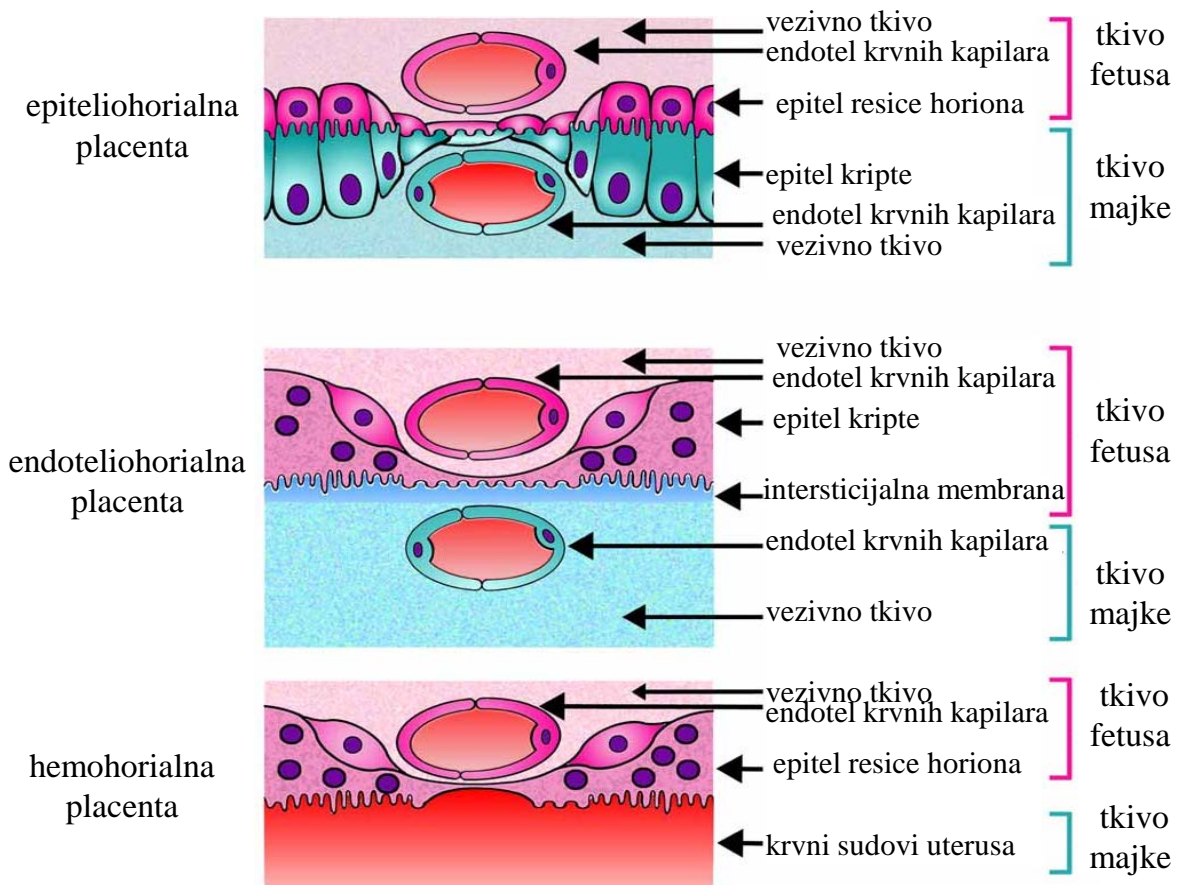
lokalizacija horionskih resica na fetalnoj membrani		placentalna barijera
herbivori-nepreživari omnivori 	difuzna (placenta difusa) 	placenta epitheliochorialis majka fetus kapilar eritrocit 
preživari 	kotiledonarna (placenta cotyledonaria) 	placenta syndesmohorialis 
karnivori 	zonarna (placenta zonaria) 	placenta endotheliochorialis 
primati, žena 	diskoidalna (placenta discoidallis) 	placenta hemochorialis 

Slika 14.37 Tipovi placenti.

Između horionske resice i kripte endometrijuma uspostavlja se kontaktna površina preko koje se odvija fiziološka razmena materija. Materije koje se razmenjuju između fetusa i majke prolaze kroz tkiva zida kripte i zida resice. Zid horionske resice sastoji se od epitela resice, vezivnog tkiva i endotela krvnih kapilara. Zid kripte građen je od endotela krvnih kapilara, vezivnog tkiva i epitela kripte. Zid resice je uvek građen od sva tri tkiva, dok pojedina tkiva zida kripte mogu nedostajati u nekih vrsta sisara.

Na osnovu broja i vrste tkiva na kontaktnoj površini, razlikuju se četiri tipa placente:

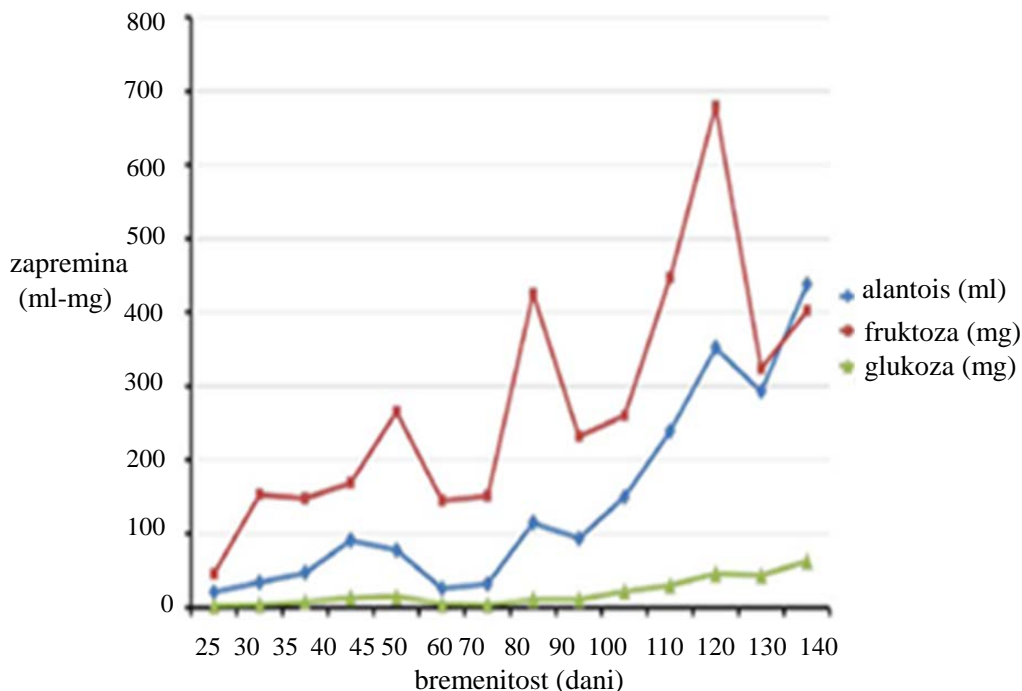
- *placenta epitheliochorialis* sadrži svih šest tkiva između krvi majke i krvi fetusa (krmača, kobilica)
- *placenta syndesmohorialis* sadrži pet tkiva, jer nedostaje epitel kripte. Epitel resice naleže direktno na vezivno tkivo kripte (krava, ovca, koza)
- *placenta endotheliochorialis* sadrži četiri tkiva, jer nedostaje epitel i vezivno tkivo kripte. Epitel resice naleže direktno na endotel krvnih kapilara kripte (pas, mačka)
- *placenta hemochorialis* sadrži samo tri tkiva resice. Kod ovog tipa placente horionske resice ulaze u krvne sudove uterusa i stvaraju krvna jezercica (žena, primati, kunić, miš)



Slika 14.38 Kontaktna površina između horionskih resica fetusa i kripte endometrijuma majke.

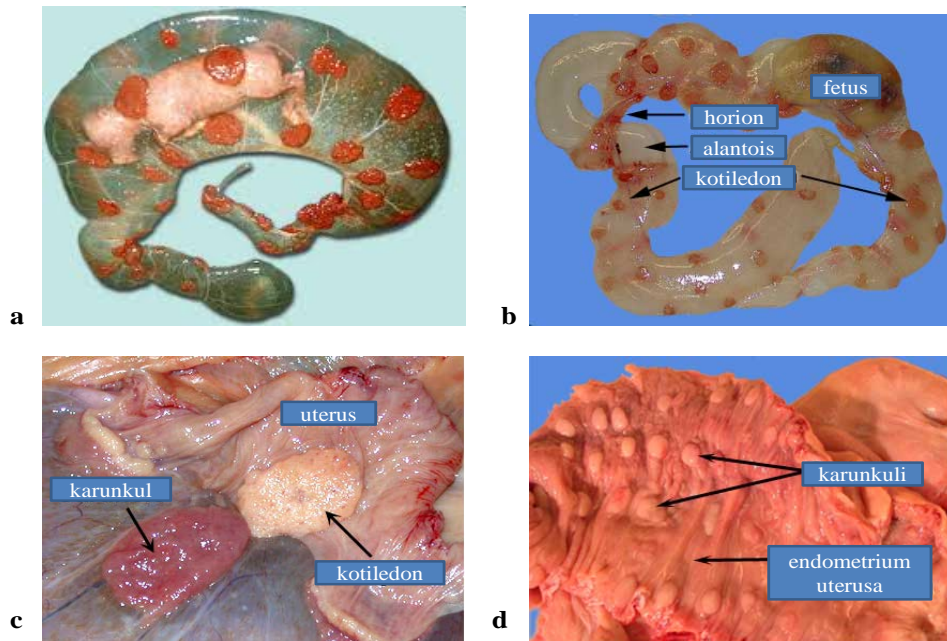
Između krvotoka majke i krvotoka fetusa postoji placentalna barijera, koja sprečava mešanje krvi majke i embriona. Razmena materija iz krvi majke i fetusa odvija se preko *pupčane vrpce*. Ona predstavlja embrionalnu strukturu kojom prolaze glavni krvni sudovi. Pupčane arterije dovode vensku krv iz fetusa u placentu, gde se odvija izmena gasova, a pupčane vene dovode arterijsku krv iz placente u fetus. Arterije su posebnog oblika i povećanog prečnika kako bi prolazak krvi s majčine strane prema placenti bio što intenzivniji.

Placentalna barijera se ponaša kao polupropustljiva membrana. Razmena hranljivih materija i gasova vrši se u prostoru između horionskih resica. Za vreme embrionalnog perioda, plod dobija hranljive materije iz sekreta endometrijalnih žlezda a alantois predstavlja rezervoar ekskretornih produkata metabolizma. U fetalnom periodu, razvojem placente njegova uloga se smanjuje. Posle formiranja placente, razmena hranljivih materija i gasova vrši se preko krvotoka majke i fetusa. Transport vode, kiseonika i ugljen-dioksida odvija se difuzijom. Glukoza i fruktoza su najvažniji izvori energije fetusa. Fetus ima sposobnost sinteze sopstvenih proteina iz aminokiselina koje iz krvotoka majke dospevaju u fetalni krvotok. Koncentracija aminokiselina je veća u fetalnom krvotoku nego u krvotoku majke. Imunoglobulini mogu prolaziti kroz placentalnu barijeru kod placente endoteliochialis i hemochialis. Placenta hidrolizuje sopstvene lipide (trigliceride i fosfolipide) koji razgrađeni iz krvotoka majke, prolaze placentalnu barijeru i potom se ponovno sintetizuju u lipide fetusa. Potrebe fetusa u kalcijumu, fosforu i gvožđu povećavaju se u kasnijoj fazi graviditeta, tako da je koncentracija Ca oko 20% veća u plazmi fetusa nego u plazmi majke.

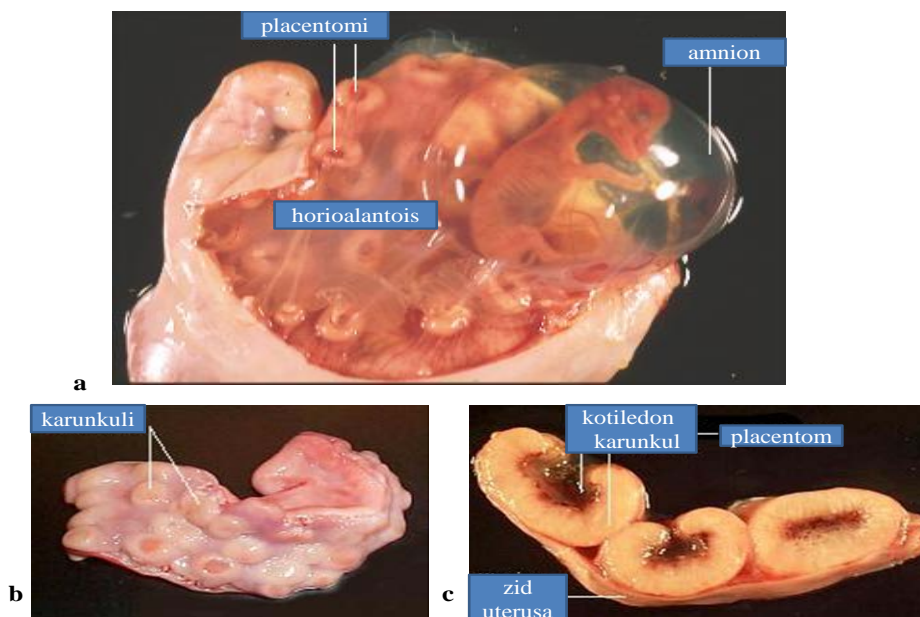


Slika 14.39 U embrionalnom periodu, alantois predstavlja rezervoar ekskretornih produkata metabolizma. U fetalnom periodu, razvojem placente funkcija alantoisa se smanjuje. Mnoge supstance prolaze kroz epitelnu barijeru difuzijom (O_2 i CO_2) ili aktivnim transportom. Glukoza i fruktoza su najvažniji izvori energije za razvoj fetusa.

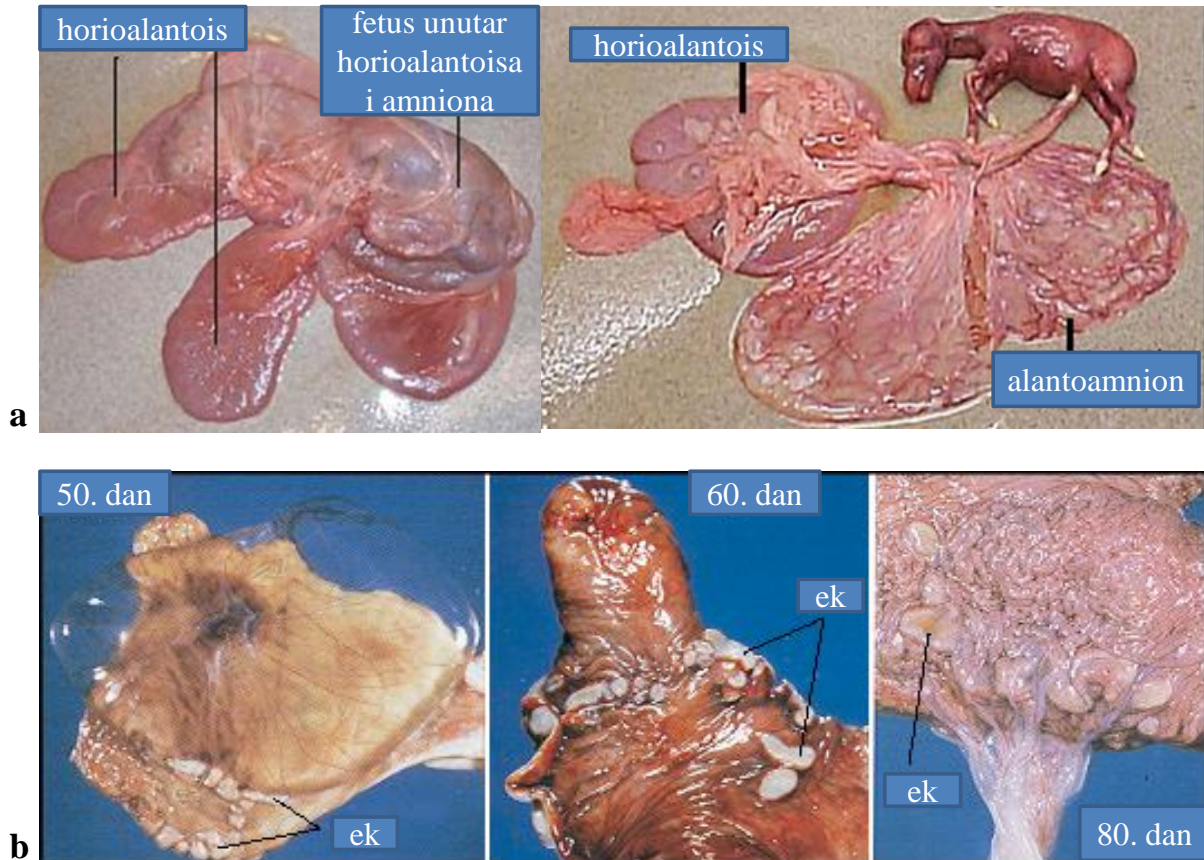
Plod je obavijen *plodovom tečnošću* koja se nalazi u šupljini amniona. U domaćih životinja razlikujemo amnijsku i alantoisnu tečnost. Amnijska tečnost je sekretorni produkt amniona, a alantoisna tečnost predstavlja pretežno fetalnu mokraću. Plodove tečnosti su blago alkalne reakcije i sadrže proteine, lipide, neorganske soli, šećere glukozu i fruktozu. Fetalne tečnosti štite plod od mehaničkih udara za vreme graviditeta, a tokom partusa šire meke delove porođajnog kanala.



Slika 14.40 Konceptus krave. Kotiledonarna placenta (a). Fetalne membrane (b). Kotiledoni resica u kontaktu sa karunkulima uterusa. Ova struktura se naziva placentom (c). Endometrijum uterusa sa karunkulima na površini. Kod krave se 25. dana nakon oplodnje diferenciraju karunkuli na sluzokoži uterusa a proces placentacije se završava 40. dana nakon oplodnje (d).



Slika 14.41 Konceptus ovce. Fetus ovce star oko 50 dana obavijen amnijskom membranom (a). Karunkuli na sluzokoži uterusa. Kod ovce se 16. dana nakon oplodnje diferenciraju karunkuli na sluzokoži uterusa a proces placentacije se završava 30. dana nakon oplodnje (b). Placentom (c).



Slika 14.42 Konceptus kobile. Fetus konja i fetalne membrane (a). Endometrijalne kupe (ek), (b).

Porodaj (partus)

Porodaj (partus) je složen fiziološki proces kontrolisan uticajem i dejstvom hormonalnih mehanizama kojima se iz gravidnog uterusa potiskuje *konceptus* (plod, plodove membrane i tečnosti). Početni stimulus za pokretanje mehanizma porođaja potiče od fetusa, pa se može reći da u aktu porođaja podjednako učestvuju i majka i plod.

Proces porođaja odvija se dejstvom neurohormonalnih mehanizana na osovini *hipotalamus fetusa – hipofiza fetusa – adrenalni korteks fetusa – placenta – gravidni uterus*. Fetalni adrenalni korteks (nadbubreg) ima važnu ulogu u iniciranju faktora koji se zajedničkim imenom nazivaju „fetalni stres“. U završnom stadijumu gestacije, događaju se značajne promene usled intenzivnog rasta ploda, manjka prostora u uterusu i povećanih metaboličkih zahteva ploda. Navedene promene predstavljaju inicijalni faktor koji stimuliše neurosekretorne ćelije hipotalamusa fetusa na izlučivanje kortikotropin oslobađajućeg hormona (ACTH-RH). Putem neurosekretornih vlakana, stimulus se prenosi do adenohipofize fetusa i oslobađa adrenokortikotropni hormon (ACTH). Oslobađanje većih količina ACTH iz fetalne adenohipofize stimuliše sintezu i sekreciju *kortizola* iz kore nadbubrega fetusa.

Promena koncentracije kortizola u fetalnoj plazmi stimuliše produkciju placentalnih hormona. Kortizol prelazi u majčinu cirkulaciju i izaziva produkciju $\text{PGF}_{2\alpha}$ i estrogena u placenti. $\text{PGF}_{2\alpha}$ dospeva u tkivnu tečnost uterusa i stimuliše kontrakcije miometrijuma, inhibira sekreciju progesterona u placenti ili u graviditetnom žutom telu. Kortizol takođe prouzrokuje sintezu

placentalnih enzima, što dovodi do naglog pada koncentracije progesterona i povećanja nivoa estrogena u cirkulaciji majke neposredno pred porođaj. Početak uterušnih kontrakcija iniciran je dominacijom estrogena i oksitocina iz majčine neurohipofize. Oksitocin utiče na frekvenciju i intenzitet kontrakcija miometrijuma uterusa. Visoka koncentracija oksitocina i PGF2 α dovodi do rapidnog porasta kontrakcija uterusa i potiskivanje fetusa kroz porođajni kanal. Povećana koncentracija estrogena u plazmi stimuliše žlezde cerviksa i vagine na izlučivanje viskoznog sekreta, koji podmazuje porođajni kanal.

Tok porođaja obuhvata postepeni prelaz između tri stadijuma:

- *pripremni stadijum*, u kome kontrakcijama miometrijuma dolazi do porasta pritiska u amnionskoj tečnosti i otvaranja cerviksa. Fetalne membrane i tečnost se utiskuju u cervikalni kanal i vaginalni zid, tako da uterus, cerviks i vagina čine jedinstven porođajni kanal. U ovom stadijumu javljaju se kontrakcije uterusa, ali ne i kontrakcije abdominalne muskulature.
- *porođaj i istiskivanje ploda*, nastaje pod uticajem visoke koncentracije oksitocina, koji stimuliše sve intenzivnije kontrakcije uterusa. Senzorne ćelije zida uterusa i vagine prenose nervne impulse do neurona hipotalamusa, koji reguliše oslobađanje oksitocina iz neurohipofize. Kada se veći deo fetusa nađe u vagini, dolazi do refleksnih kontrakcija abdominalne muskulature i u sadejstvu sa kontrakcijama uterusa potiskuju plod kroz porođajni kanal.
- *istiskivanje fetalnih membrana*, odvija se dejstvom još uvek snažnih ali ne i učestalih peristaltičkih kontrakcija uterusa, dok se kontrakcije abdominalne muskulature postepeno smiruju. U ovoj fazi oksitocin i PGF2 α i dalje stimulišu kontrakcije uterusa kako bi došlo do prekida fizičkog kontakta između fetalnih membrana i endometrijuma i njihovog istiskivanja kroz porođajni kanal.

Puerperium

Puerperium je period tokom kojeg se promenjeni reproduktivni organi vraćaju na oblik i veličinu pre uspostavljanja gravidnosti. Proces vraćanja polnih organa na pređašnje stanje, naziva se *involucija*. U periodu puerperijuma materica se retrahuje, endometrijum se postepeno obnavlja a iz uterusa se izbacuju lohijalne tečnosti koje sadrže krv, delove placente i tkivo karunkula. U ovom procesu učestvuju granulociti, čija populacija se naglo povećava u šupljini uterusa. Fagocitne ćelije veoma brzo uklanjaju ostatke tkiva i mikroorganizme koji su prodrli u uterus tokom partusa. Nastaje crvenkasto-braon iscedak, koji se izbacuje kroz vaginu u prvoj nedelji posle porođaja.

Regeneracija endometrijuma u krave je završena 45-tog dana post partum, u kobile u drugoj, a u krmače u trećoj nedelji post partum. Volumen krvi ponovo dolazi na normalnu vrednost i smanjuje se opterećenje srca kao centralnog organa krvotoka.

Nakon normalnog toka porođaja i involucije polnih organa, dolazi do ponovnog uspostavljanja estrusnih ciklusa i ciklične ovarijalne aktivnosti. U krava pojava estrusa i ovulacija se javlja između 15 i 16 dana posle telenja ali su oni obično kraći, pa se normalno trajanje estrusnog ciklusa može očekivati tek posle drugog estrusnog ciklusa post partum. U kobile prvi estrus se javlja između 6 i 13 dana, ali se zbog niže vrednosti koncepcije, praktikuje osemenjavanje u kasnijim estrusima posle ždrebljenja. Krmače ne ispoljavaju znake estrusa tokom laktacije, niti se na jajnicima dešavaju ovulacije. Laktacija deluje supresivno i produžava vreme do pojave estrusa (tzv. laktacioni anestrus). Sisanje prasadi stimuliše nervne signale senzornih ćelija sisa. Nervni signali inhibitorno deluju na sekreciju gonadotropin hormona hipotalamusa što rezultira suviše niskim nivoom

sekrecije FSH da bi izazvao folikularni rast. Inhibitorski efekat nestaje posle zalučanja prasadi i krmače obično ulaze u estrus za 3 do 5 dana.

Imunološki aspekti reproduktivnih procesa

Imunologija reprodukcije je grana imunologije koja se bavi proučavanjem međusobnih odnosa imunološkog sistema i procesa vezanih za reprodukciju.

Imunologija reprodukcije obuhvata:

- *imunološki aspekti oplodnje i graviditeta*
- *imunološki sistem fetusa*
- *imunološki sistem novorođenčadi*
- *autoimunost i autoimune bolesti*

Imunološki aspekti oplodnje i graviditeta

Imunološki aspekti oplodnje i graviditeta obuhvataju: karakteristike antigena gameta, odnos imunološkog sistema majke i ploda, mehanizme koji sprečavaju odbacivanje fetusa i imunizaciju tokom graviditeta.

Kod muških jedinki, mogu se stvarati autoantitela na određene antigene sperme kada sperma dođe u kontakt sa spovstvenim imunim sistemom. Ovakve pojave se dešavaju relativno retko, zbog postojanja efikasne barijere krv – testis. Tu barijeru čine Sertolijeve ćelije semenih kanalića i kompleksni spojevi između susednih ćelija u testisu, nepropusni za imunokompetentne ćelije i imunoglobuline iz krvi. Ovakvo delovanje obezbeđuje da sperma ne izlazi izvan sistema kanalića i ne dolazi u kontakt sa imunim sistemom. Ako se barijera krv – testis ošteti usled infekcije, dejstva hemijskih supstanci, visokih ili niskih temperatura, može doći do imunološke aspermatogeneze.

Antigeni sperme mogu biti: antigeni na površini spermatozoida, antigeni spermalne plazme i specifični spermalni antigeni. U nekim slučajevima antigeni sperme mogu da deluju kao autoantigeni, koji indukuju autoimunu reakciju. Antigenske komponente specifične za spermu, formiraju se u pubertetskom periodu razvoja kada je već završen proces uspostavljanja tolerancije na sopstvene antigene. Zbog toga antigeni mogu da budu uzrok autoimune reakcije kod muških jedinki.

Ženski reproduktivni trakt može biti izložen spermijским antigenima i rastvorljivim antigenima spermalne plazme. Sperma može uzrokovati imuni odgovor kod ženskih jedinki stvaranjem antitela. Ova pojava se dešava relativno retko, zbog postojanja imunosupresivnih i imunoregulatornih faktora.

Uspešnost graviditeta zavisi od imunološkog balansa između majke i ploda. Plod je u uterusu okružen fetalnim membranama koje predstavljaju anatomske barijere. Sa majčinim tkivom dolazi u dodir jedino na mestu trofoblata. U toku graviditeta ne dolazi do mešanja krvi između majke i ploda jer postoji barijera sačinjena od endotela krvnih sudova fetusa, vezivnog tkiva i ćelija trofoblata. Fetus nasleđuje deo genetske a time i antigenske osobine oca, što znači da poseduje antigene strane imunološkom sistemu majke. S obzirom da plod u uterusu nosi deo transplantacijskih antigena oca, on predstavlja neku vrstu alotransplantata (alografu) za majku. Postoji više mehanizama zbog kojih majka toleriše fetus i ne odbacuje ga. Fetoplacentarna barijera ne dozvoljava prolaz limfocita majke u cirkulaciju fetusa. Zaštitu fetusa od imunološke reakcije majke imaju i supresorski mehanizmi na fetalnom trofoblastu, koji koče efektorne mehanizme

majčine imunološke reakcije. Amnionska tečnost sadrži velike količine imunosupresivnih fosfolipida koji inhibiraju brojne imunološke reakcije. Takođe i delovanje estradiola, progesterona i horionskih gonadotropina deluje imunosupresivno.

U graviditetu placenta razdvaja dva imunološka sistema – majčin, koji je imunološki kompetentan i fetalni, koji tek stiče kompetenciju. Ukoliko fetus dođe u kontakt sa majčinim antigenima pre nego što bude imunološki zreo, do reakcije obično ne dolazi, već fetus prihvata antigen kao sopstveni. U kasnijim fazama graviditeta, fetus stiče sposobnost stvaranja sopstvenih antitela i ukoliko dođe u kontakt sa antigenima virusa ili bakterija, imunološka reakcija se događa.

Imunološki sistem fetusa

Mladunci većine domaćih životinja dolaze na svet bez imunoglobulina (fiziološka agamaglobulinemija) i jedina zaštita koju dobijaju je preko kolostruma majke. Međutim, razlog ovoj pojavi nije nezrelost imunološkog sistema mladunčeta, kako se to ranije smatralo, već činjenica da u materici plod ne dolazi u kontakt sa antigenima a preko placente ne dobija antitela. Imuni sistem fetusa počinje svoj razvoj relativno rano, već početkom graviditeta. Od limfoidnih organa koji sadrže imunoglobuline prvo se razvija timus, zatim slezina, koštana srž i limfni čvorovi. Kod domaćih životinja imuni sistem fetusa može da reaguje na antigene mnogo pre rođenja, međutim plod se razvija u sterilnoj sredini uterusa i ne dolazi sa njima u kontakt.

Imunološki sistem novorođenčadi

Pasivni prirodni imunitet je otpornost organizma nastala unošenjem antitela poreklom od majke u organizam mladunčeta. Zato je po dolasku na svet pasivni prirodni imunitet od presudnog značaja za njegovu odbranu od infekcije. Ova zaštita se ostvaruje kolostralnim imunoglobulinima i limfocitima majke koji preko kolostruma prelaze u krvotok ploda. Resorpcija kolostralnih imunoglobulina se odigrava u prvim časovima života i ona mora biti veoma efikasna kako bi mladunčad odmah po dolasku na svet dobila odgovarajuću zaštitu. Kolostralna antitela se zadržavaju u krvotoku mladunčadi oko 30 dana i štite ih od svih antigena sa kojima je majka dolazila u kontakt. Proces resorpcije imunoglobulina najintenzivniji je u prvih nekoliko časova nakon rođenja a zatim se postepeno usporava. Razlog ovome je zamena epitelnih ćelija u tankim crevima mladunčadi i smanjena sposobnost resorbovanja imunoglobulina.

Kolostrum je proizvod sekrecije mlečne žlezde koji se stvara poslednjih nedelja graviditeta. U kolostrumu se nalaze sve klase imunoglobulina potrebne mladim jedinkama u prvim danima i nedeljama života. Ako mladunče ne unese dovoljnu količinu kolostruma a time i antitela biće izloženo povećanom riziku od infekcija. Ova pojava može biti posledica smanjene produkcije kolostruma, smanjenog unošenja kolostruma i smanjene resorpcije.

Autoimunost i autoimune bolesti

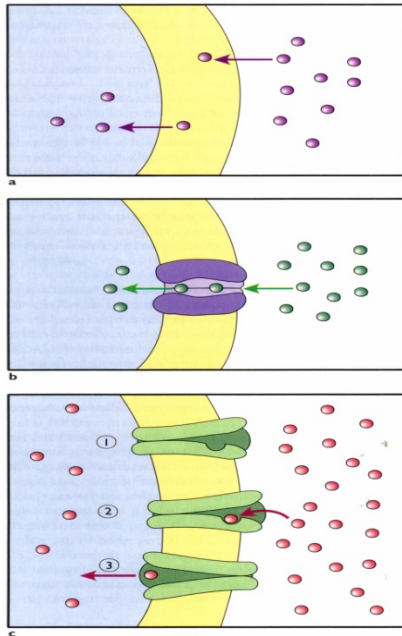
Jedna od značajnih postavki na kojima počiva funkcionisanje imunološkog sistema, jeste pojava da imunološki sistem razlikuje sopstveno – na koje postoji imunološka tolerancija (nereagovanje) od tuđeg, na koje reaguje humoralnim ili celularnim mehanizmima. Prirodna imunološka tolerancija na sopstvene antigene koja je prisutna postnatalno, stvara se intrauterino, u toku sazrevanja imunološkog sistema jedinke u primarnim limfatičnim organima (timus, slezina, koštana srž, limfni čvorovi).

Autoimunološko reagovanje je neželjena pojava imunološke reakcije na sopstvene antigene. Reagovanje može biti celularnim mehanizmima ili autoantitelima. Autoimunološko reagovanje predstavlja poremećaj u ispunjavanju jednog od bazičnih postulata imunologije - „ne oštetiti sopstveno“.

Autoimune bolesti su one kod kojih nema poremećaja autoantigena koji se prepoznaje, nego je greška u ćelijama koje prepoznaju. U nastanku mnogih bolesti poznat je mehanizam autoalergije ili autoagresije, gde promena kompozicije vlastitih ćelija, zbog raznih štetnih uticaja, dovodi do pojave antigenosti tih ćelija. Organizam tako promenjene ćelije ne prepoznaje kao svoje i uništava ih specifično stvorenim antitelima.

Uzroci nastanka autoimunih bolesti javljaju se usled promene sopstvenih antigena, poremećaja imunoloških ćelija, infekcija virusima i mikroorganizmima i poremećaja hormonalnih činioca. Sa aspekta reproduktivne imunologije, od posebnog značaja su autoimuna oboljenja nastala disfunkcijom gonada. Polni steroidi imaju značajnu ulogu u regulaciji humoralnog i celularnog imunog odgovora. Nesumnjivo je dokazano postojanje međusobne povezanosti između estrogena, progesterona, androgena i imunološkog odgovora. Poremećaji u funkciji gonada u smislu sekrecije polnih steroida menjaju imuni odgovor, imajući u vidu da organi imunog sistema sadrže specifične receptore za gonadne steroide.

Infektivni agensi dospeli u placentu, mogu oštetiti placentarne membrane i time stvoriti uslove za pokretanje imunološke reakcije na antigene placentne. Probijanje kroz placentarni međuprostor može se javiti sa ili bez oštećenja imunoloških barijera. Mikroorganizmi to vrše aktivnim kretanjem, a virusi fagocitozom od strane horioalantoisnog epitela ili pasažom od ćelije do ćelije. U tim prostorima infektivni agensi nalaze se van domašaja odbrambenih mehanizama i predstavljaju stalnu opasnost za embrione i fetuse.



15

LAKTACIJA

Mlečna žlezda

Hormonalna regulacija sekrecije mleka

Sinteza mleka u žlezdanim epitelnim ćelijama

Pražnjenje vimena

15



Za vreme fetalnog i neonatalnog perioda, rast, razvoj i uopšte život i opstanak potomstva domaćih životinja zavisi od međusobnog funkcionisanja fizioloških procesa između majke i mladunaca. U fetalnom periodu života, hranljive materije i kiseonik se obezbeđuju preko placentalnog krvotoka. Od momenta rođenja do zalučenja, mleko predstavlja nezamenljivu, dobro izbalansiranu i visoko svarljivu hranu za mlade jedinke. Mleko, specifičan proizvod nastao u procesu laktacije, sintetiše se u specijalizovanim žlezdama koje mladunci stimulusom sisanja prazne kada imaju potrebu za hranom. Pored toga, tokom sisanja stvara se dragocen, visoko emotivan odnos povezanosti između majke i potomstva. Ovaj odnos predstavlja osnovu za učenje i snalaženje mladih životinja u kontaktu sa drugim jedinkama i spoljašnjom sredinom. Primeri ovakve povezanosti koja je važna za opstanak mladih jedinki je formiranje čula ukusa i mirisa za razlikovanje ukusnih hraniva od otrovnih, kod herbivora. Novorođeni mladunci u prvih nekoliko dana posle rođenja putem mleka dobijaju antitela majke i time pasivnu imunološku zaštitu, bez koje infektivni agensi mogu lako oštetiti organizam. Posmatrano iz ugla humane populacije, jedan od razloga domestikacije mnogih vrsta životinja je pored mesa, dobijanje mleka za ishranu ljudi.

Sekrecija je proces stvaranja i lučenja neke specifične supstance radom žlezda. Funkcija žlezda može se sastojati od izdvajanja neke supstance iz krvi, stvaranja neke potpuno nove supstance ili čak od stvaranja novih ćelija. Žlezdane ćelije odlikuju se specifičnim metabolizmom, jer sintetišu supstance koje imaju tačno određenu ulogu u organizmu. Iz krvi, žlezdane ćelije uzimaju potrebne hranljive materije (selektivno primanje) i u svojim ćelijama stvaraju specifične supstance (intracelularna prerada), koje se skupljaju u kapljice i izlučuju u ćelije (celularna ekskrecija).

Prema načinu lučenja i namene supstanci koje se izlučuju razlikuju se *žlezde sa unutrašnjim lučenjem* – endokrine žlezde i *žlezde sa spoljašnjim lučenjem* – egzokrine žlezde. Ako žlezde sa spoljašnjim lučenjem izlučuju supstance koje imaju određenu fiziološku ulogu u organizmu, nazivaju se *sekreti*, a ako supstance predstavljaju krajnje produkte metabolizma i namenjene su izlučivanju, nazivaju se *ekskreti*.

Prema načinu i tipu lučenja sve žlezde se mogu podeliti u tri grupe:

- *žlezde sa holokrinim tipom lučenja* – u ovu grupu spadaju *lojne žlezde*, kod kojih se cela ćelija zajedno sa svojim proizvodom odvajaju sa svog mesta i izlučuju preko izvodnog kanala u spoljašnju sredinu
- *žlezde sa apokrinim tipom lučenja* – u ovu grupu spada *mlečna žlezda*, kod koje se proizvodi nakupljaju u citoplazmi, apikalni deo ćelije prska i proizvod se izlučuje u šupljinu mlečnih alveola i preko izvodnih kanala u spoljašnju sredinu
- *žlezde sa ekrinim tipom lučenja* – u ovu grupu spadaju *znojne žlezde*, čije ćelije prilikom lučenja ostaju neoštećene, a luče većinom seroznu, slabo alkalnu tečnost (znoj)

Mlečna žlezda (glandula lactifera)

Mlečna žlezda je kožna žlezda tubulo-alveolarnog tipa sa apokrinim lučenjem i predstavlja modifikovanu kožnu žlezdu. Razvoj i funkcija mlečne žlezde u najužoj su vezi sa polnim organima, pa je zbog toga možemo smatrati njihovim pomoćnim organom. Mlečne žlezde su anatomske i funkcionalno razvijene kod životinja ženskog pola, dok su kod mužjaka rudimentirane. Morfologija mlečnih žlezda je različita kod domaćih životinja, a sve mlečne žlezde jedne ženske jedinke grade *vime*.

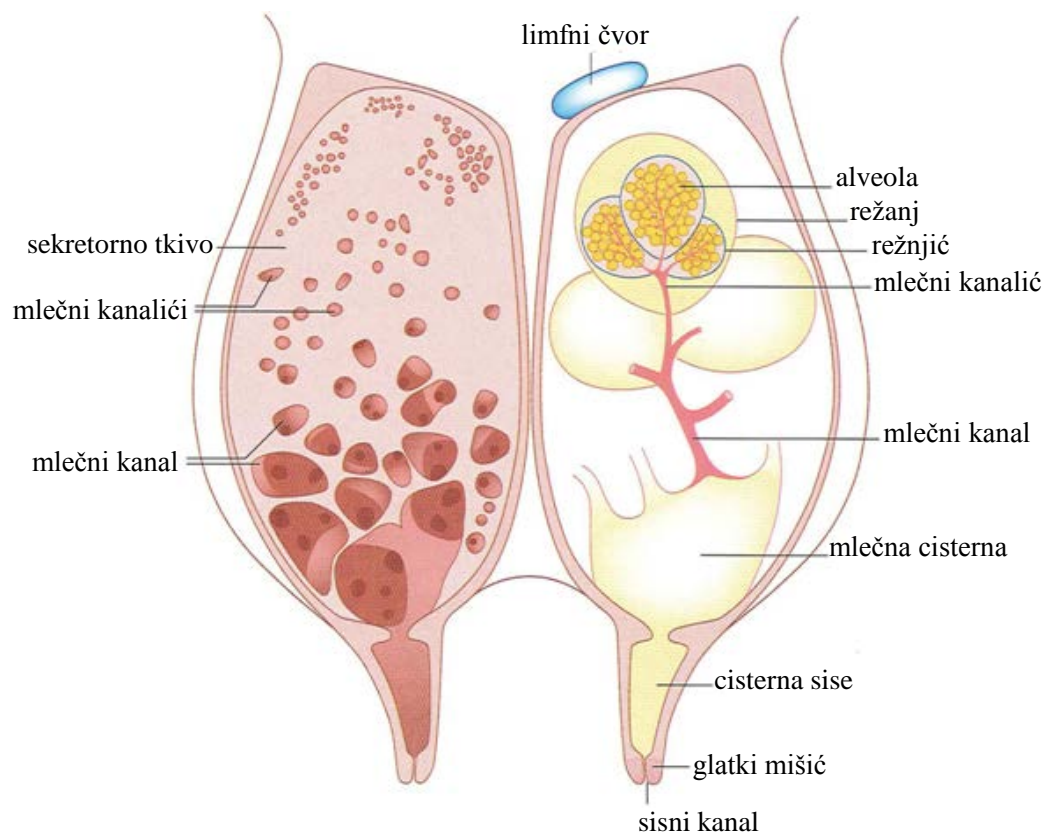
Vime je simetričan organ, nalazi se na ventralnom delu trbušnog zida, levo i desno od medijalne ravni u preponskoj i ingvinalnoj regiji. U krave, ovce, koze i kobile, vime se nalazi između zadnjih nogu. Na fasciju trupa nastavlja se površinska i duboka fascija vimena (*fascia superficialis et profunda*). Duboka fascija ulazi medijalno u vime i formira dva ligamenta suspenzornog sistema vimena. Medijalni suspenzorni ligament se sastoji od vezivnog tkiva i u vidu ligamentozne ploče deli vime na dve polovine. Istezanjem ovog ligamenta povećava se zapremina vimena prilikom punjenja mlekom. Lateralni suspenzorni ligament čine uglavnom kolagena vlakna i oblaže spoljašnju površinu vimena. Ispod duboke fascije se nalazi tanka, vezivno-tkivna kapsula sa elastičnim vlaknima i masnim tkivom. U krmače, vime je postavljeno duž ventralnog zida, a prostire se od preponske regije do grudne kosti. Dubokim medijalnim žlebom, vime je podeljeno na levu i desnu polovinu, a svaka se sastoji od 5 do 9 mamarnih kompleksa. Kompleksi su manje ili više razdvojeni jedan od drugog. Na vrhu sise se nalaze 1-3 otvora preko kojih se mleko izlučuje iz sisnih kanala.

Kod svih vrsta domaćih životinja vime se sastoji od određenog broja mlečnih žlezda – *mamarnih kompleksa*. Vime kobile, ovce i koze sastoji se od dva mamarna kompleksa, od kojih se po jedan nalazi sa leve i desne strane i završava se sa po jednom sisom. Vime krave ima sa svake strane po dva mamarna kompleksa, koji se takođe završavaju sa po jednom sisom. Vime krmače ima više mamarnih kompleksa, simetrično raspoređenih sa leve i desne strane bele linije (*linea alba*).

Površinu vimena pokriva tanka i mekana koža obrasla finim dlačicama. U građi vimena razlikuje se *žlezdano telo* (*corpus mammae*) koje se sastoji iz žlezdanog parenhima i intersticijuma, a obloženo je fascijama i kožom. Svaki mamarni kompleks ima po jednu mlečnu *cisternu* (*sinus lactiferi*), koja predstavlja šupljinu u kojoj se skuplja mleko. Mamarni kompleks se završava sa po jednom *sisom* (*papilla mammae*) u kojoj se nalazi cisterna sise, sa jednim ili više izvodnih kanala postavljenim na vrhu sise.

Intersticijum vimena je izdeljen na režnjeve i režnjiće. U vezivnom tkivu između režnjeva i režnjića nalaze se mlečni (ekskretorni) kanali, krvni i limfni sudovi, nervi i masno tkivo. U svakom režnjiću mlečne žlezde nalaze se intralobularni kanali koji se završavaju *mlečnim alveolama*. Veličina alveola varira u prečniku od 0,1-0,3 mm, i kada je puna sadrži prosečno 0,1 ml mleka. Za produkciju 10 litara mleka potrebno je oko jedan bilion alveola. Svaka alveola ima izvod u vidu kanala, a više kanala se udružuju u jedan, koji se izliva u cisternu vimena.

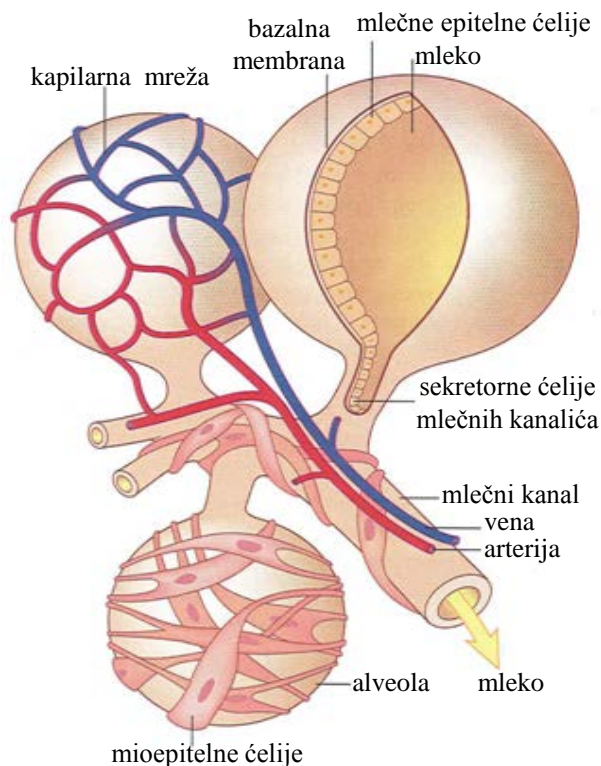
Osnovna strukturna i funkcionalna jedinica žlezdanog parenhima vimena je mlečna alveola. Sekretorni aparat mlečne žlezde sadrži žlezdano tkivo sa *mlečnim (sekretornim) epitelnim ćelijama* u kojima se stvara mleko. Žlezdano tkivo je odvojeno od okolnog tkiva kolagenim i elastičnim vlaknima. Sekretorne ćelije na unutrašnjim zidovima mlečnih kanalića takođe imaju sposobnost produkcije mleka. Spoljašnju površinu alveola obavija mreža glatko-mišićnih ćelija – *mioepitelne ćelije*. Funkcija mioepitelne ćelije mlečnih alveola je da svojim kontrakcijama povećavaju hidrostatički pritisak u lumenu alveola. Mioepitelne ćelije koje okružuju mlečne kanale su raspoređene dužinom ose kanala i kontrakcijama pomažu istiskivanje mleka.



Slika 15.1 Shematski prikaz vimena koze.

Vezivno tkivo koje okružuje grupu alveola formira *režnjiće* ili *lobuluse* (ductuli lactiferi). U krava, svaki režnjić sadrži između 150 i 200 mlečnih alveola. Grupa režnjića opkoljena vezivnim tkivom formira makroskopski vidljive strukture koje se nazivaju *režnjevi* ili *lobusi* (ductus lactiferi). U vezivnom tkivu se nalaze arterijski krvni sudovi čija uloga se sastoji u snabdevanju krvlju kapilarne mreže oko alveola i limfni sudovi u koje se uliva limfa iz različitih delova žlezdanog tkiva. Oblik vimena zavisi od broja mlečnih žlezda, broja sisa i količine mleka koja se može deponovati u alveolama i ekskretornim kanalima.

Vime je dobro snabdeveno krvnim sudovima, jer je za sintezu mleka potreban veliki protok krvi kroz vime. Hranljive materije i voda potrebne za produkciju mleka difunduju iz kapilarnog sistema vimena i preko bazalne membrane ulaze u epitelne ćelije. Arterije vimena su grane arterije pudentalis. Venski krvotok je kod mlečne žlezde 50 do 100 puta jače razvijen od arterijskog. Brzina strujanja krvi je mala, što omogućava mlečnoj žlezdi da iz krvi odabere i preradi materije potrebne za sintezu mleka. Količina krvi koja protiče kroz mlečnu žlezdu veoma je velika. U krava i koza za sintezu 1 litra mleka potrebno je da kroz vime prođe oko 400-500 litara krvi. Kod krava visoke mlečnosti, višestruko se povećava cirkulacija krvi kroz vime i predstavlja oko 20% minutnog volumena krvi. U fazi laktacije, tkivo vimena apsorbira oko 50% ukupne količine kiseonika u krvotoku i oko 20-35% glukoze.

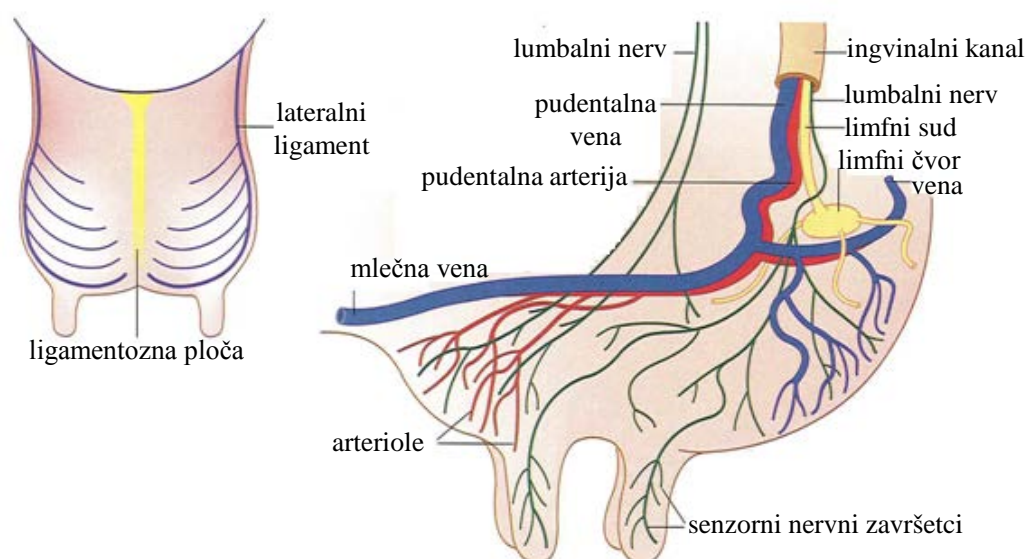


Slika 15.2 *Struktura sekretornog aparata mlečne žlezde. Mlečne epitelne ćelije sintetišu i izlučuju mleko u lumen alveola. Mleko teče iz alveola u sistem mlečnih kanalića potiskivano kontrakcijama mioepitelnih ćelija, koje formiraju mrežu na površini alveola i mlečnih kanalića. Kapilarna mreža okružuje alveole i snabdeva epitelne ćelije hranljivim materijama i kiseonikom potrebnim za sintezu mleka.*

U životinja kod kojih vime leži u ingvinalnoj regiji, arterije prolaze kroz ingvinalni kanal i dopiru do samog vrha vimena. Tok arterija je izuvijan ali se ispravljaju u fazi kada je vime ispunjeno mlekom. Na vrhu vimena velike arterije se dele na kranijalnu i kaudalnu mlečnu arteriju, koje daljim grananjem snabdevaju krvlju žlezdano i vezivno tkivo zadnje četvrtine vimena. Venska krv iz vimena se sakuplja u velike vene na vrhu vimena i odvodi kroz ingvinalni kanal. Najveća količina krvi se kaudalnom šupljom venom (vena cava caudalis) odvodi do srca. Manja količina krvi oko jedne trećine), protiče alternativnim putem kroz subkutane mlečne vene u ingvinalnu i preponsku regiju. Ove vene transportuju krv do kranijalne šuplje vene (vena cava cranialis) u grudnom košu.

Limfotok vimena sadrži razgranatu mrežu limfnih sudova. Količina limfe varira najviše u zavisnosti od faze laktacije i funkcionalnog stanja vimena. Za vreme laktacije, limfni sudovi vimena vraćaju u venski sistem 1-2 litra limfe po litri proizvedenog mleka. U krave, limfa iz vimena otiče preko dva velika supramamarna limfna čvora, koji se nalaze u vezivnom tkivu dorzalno od vimena.

Vime inervišu grane slabinskih nerava, a kod svinje pored slabinskih, kranijalne delove vimena inervišu i grane međurebarnih nerava. Senzorna nervna vlakna prenose aferentne impulse sa kože vimena i sisa u lumbalni region kičmene moždine. Većina nervnih vlakana prate putanju krvnih sudova i zajedno sa njima izlaze kroz ingvinalni kanal. Naročito su senzorna vlakna na koži sisa osetljiva na nadražaje.



Slika 15.3 Shematski prikaz krvnih i limfnih sudova, nerava i ligamenata vimena krave.

Razvoj i rast mlečne žlezde

Period od početka stvaranja vimena do potpunog morfološkog i funkcionalnog razvića mlečnih žlezda naziva se mamogeneza. Formiranje mlečne žlezde prolazi kroz nekoliko perioda razvoja i rasta mlečne žlezde:

- razvoj tokom prenatalnog perioda
- razvoj od rođenja do puberteta
- razvoj u pubertetu
- razvoj tokom gravidnosti i laktacije

Razvoj tokom prenatalnog perioda počinje još u ranom stadijumu embriona iz zadebljanja ektoderma koji formira specifično područje sa obe strane trbušnog zida u obliku žlezdane linije. U goveda, ova linija postaje vidljiva već posle 35. dana. Grananjem ektoderma formira se začetak sise a oko trećeg meseca i sisni kanal. U daljem procesu razvoja iz ćelija vezivnog tkiva se razvijaju ekskretorni kanali i alveole. Ekskretorni sistem kanala je potpuno razvijen na kraju druge trećine fetalnog perioda. Takođe, i kod jedinki muškog pola se razvija žlezdana linija, sise i kratki ekskretorni kanali. U toku prenatalnog perioda života, početni razvoj struktura mlečne žlezde se odvija bez uticaja hormona, a u kasnijoj fazi razvića placentalni hormoni preuzimaju kontrolnu ulogu.

Razvoj od rođenja do puberteta karakteriše nekoliko faza u formiranju mlečne žlezde. U prvom delu postnatalnog perioda, zapaža se *izometrijski rast*, u kome vime raste istom brzinom kao i telo životinje. U periodu između 3. i 12. meseca života, vime krave raste 2-4 puta brže od ostalih delova tela. Prioritet rasta jednog organa u odnosu na drugi(e), se označava kao *alometrijski rast*. U fazi

rasta, dolazi do proliferacije masnog tkiva vimena, formiranja ekskretornih kanala i sekretornog tkiva. U prepubertetskom periodu uporedo se razvija masno i sekretorno tkivo. Kvantitativni odnos između masnog i sekretornog tkiva zavisi pre svega od nivoa ishrane. Intenzivnom ishranom krava u prepubertetskom periodu povećava se količina masnog tkiva, što može značajno redukovati potencijal mlečne žlezde za produkciju mleka.

Razvoj mlečne žlezde u pubertetu povezan je sa uspostavljanjem ciklične funkcije jajnika i lučenjem polnih hormona, estrogena i progesterona. Pod uticajem estrogena dolazi do razvoja i grananja mlečnih kanala i formiranja režnjeva. Pored estrogena, na razvoj ovih organa utiču hormon rasta (somatotropni hormon) i glukokortikoidi. Posle toga razvoj mlečne žlezde regulišu progesteron i prolaktin. Kod nekih vrsta progesteron stimuliše razvoj sekretornih ćelija u alveolama. Sekretacija estradiola u domaćih životinja je ograničena samo na folikularnu fazu, a progesterona na lutealnu fazu estrusnog ciklusa. Zbog toga u pubertetu nema simultanog dejstva polnih hormona, i mlečna žlezda nije u stanju da vrši sintezu i sekreciju mleka.

Razvoj mlečne žlezde tokom gravidnosti i laktacije se odvija pod uticajem složene interakcije nekoliko hormona. U prvoj polovini gravidnosti se razvija sekretorni i kanalikularni sistem vimena. Na razvoj i diferencijaciju sekretornog tkiva utiče istovremeno povećanje koncentracije estrogena i progesterona kao i visoka koncentracija prolaktina. Međutim, u toku gravidnosti koncentracija polnih hormona varira i značajno se razlikuje kod domaćih životinja. U preživara, placenta sintetisuje placentalni laktogen (somatomotropin) koji vezivanjem za receptore prolaktina stimuliše rast i diferencijaciju epitelnih ćelija na isti način kao i prolaktin. U svinja, slično dejstvo ispoljava relaksin, hormon žutog tela. Visoka koncentracija relaksina u krvi omogućava stabilnu sredinu za razvoj velikog broja fetusa. U drugoj polovini gravidnosti, mlečne žlezde su funkcionalno potpuno razvijene i sposobne za sintezu i sekreciju mleka. Nekoliko dana pre porođaja sekreciju i puštanje mleka u kanalikularni sistem vimena pokreće prolaktin. Posle porođaja, u laktacionom periodu se odvija sinteza, sekrecija i istiskivanje mleka kontrakcijom mioepitelnih ćelija iz alveola kroz sprovodni sistem vimena.

Hormonalna regulacija sekrecije mleka

Proces pokretanja sekrecije mleka naziva se *laktogeneza*, a kontinuitet sekrecije mleka *galaktopoeza*. U poslednjoj fazi graviditeta žlezdane epitelne ćelije se diferenciraju u funkcionalno aktivne sekretorne ćelije. Neposredno pre porođaja u mlečnim alveolama se sintetisuje prvo mleko – *kolostrum*, koji se po sastavu znatno razlikuje od mleka u laktacionom periodu. U odnosu na pravo mleko, kolostrum sadrži veću količinu proteina, mlečne masti i mineralnih materija. Pored hranljivih materija, u kolostralnom mleku se nalaze imunoglobulini, antitela neophodna za stvaranje pasivnog imuniteta mladunaca u prvim danima života. Kod nekih domaćih životinja sekrecija kolostruma počinje već u poslednjem stadijumu graviditeta, a u drugih u vreme i posle porođaja.

Peripartalni period (period oko porođaja) se odlikuje brojnim metaboličkim promenama u organizmu, kada dolazi do narušavanja endokrino-metaboličke ravnoteže kao odgovor na povećanu sintezu i sekreciju mleka. U ovom periodu životinja prelazi iz stanja graviditeta u fazu laktacije (rani postpartalni period), i zbog toga predstavlja najkritičniju fazu u pokretanju i održavanju kontinuiteta laktacije. Neuro-endokrina kontrola metabolizma u vreme oko porođaja zavisi od međusobnog odnosa hormona mnogih endokrinih žlezda i nivoa njihove aktivnosti.

Na sintezu mleka direktno i indirektno utiče u većini slučajeva sinergističko dejstvo brojnih hormona. Tokom peripartalnog perioda u organizmu se događaju značajne metaboličke i endokrine adaptacije u cilju podrške nastupajućoj laktaciji. Ovaj proces se definiše kao *homeoreza* i on se karakteriše intenzivnim metabolizmom u mlečnoj žlezdi i povećanim potrebama u energiji i

hranljivim materijama. Kao što je poznato, homeostaza je opšti termin za fiziološke procese koji doprinose održavanju stabilne unutrašnje sredine organizma. Promene u metabolizmu ćelija i odstupanja od homeostaze u većini slučajeva je regulisano hormonima. U periodu između visokog graviditeta i početne faze laktacije posebno je izražen energetska disbalans koji nastaje kao posledica naglog prelaza iz postojećeg pozitivnog energetskog statusa koji je dominantan u visokom graviditetu i negativnog energetskog bilansa u ranoj laktaciji. U ovom periodu su karakteristične brojne metaboličke transformacije u organizmu kada preovladavaju homeoretski procesi nad procesima homeostaze. Organizam pokreće brojne adaptacione procese kao odgovor na sve veću napregnutost u cilju povećane biosinteze i sekrecije mleka. Pored toga, porođaj i rana laktacija predstavljaju stanja koja kod životinje mogu da izazovu metabolički stres. Homeoretski procesi preusmeravaju biološke prioritete organizma, kao što je npr. povećana sinteza glukoze i aminokiselina iz plazme u mlečnu žlezdu i matericu. Zbog toga su ovi organi u povlašćenom položaju u korišćenju izvora energije u odnosu na mišićno ili masno tkivo. Svi navedeni procesi zahtevaju koordinisano preusmeravanje u iskorištavanju hranljivih materija za potrebe prioriternih organa.

Kontrola lučenja mleka odvija se humoralnim mehanizmima, dejstvom neurohumoralnog refleksa koji uzrokuje spuštanje mleka iz alveola u sprovodni sistem i cisterne vimena, odakle se sisnim kanalima stimulusom sisanja ili muže istiskuje iz vimena.

Hormoni koji utiču na laktogenezu su:

- *kortizol*
- *estrogen*
- *progesteron*
- *prolaktin*

Visoka koncentracija progesterona u plazmi tokom graviditeta deluje inhibitorno na lučenje kortizola i prolaktina. Posle rođenja, zbog niske koncentracije progesterona, efekat kortizola i prolaktina naglo raste. Kortizol je glukokortikoid, hormon kore nadbubrežne žlezde. Povišena koncentracija kortizola podstiče rast i diferencijaciju endoplazmatskog retikuluma i Goldžijevog aparata. Ove organele imaju ključnu ulogu u procesima sinteze koja se odvija u sekretornom aparatu žlezdanih epitelnih ćelija.

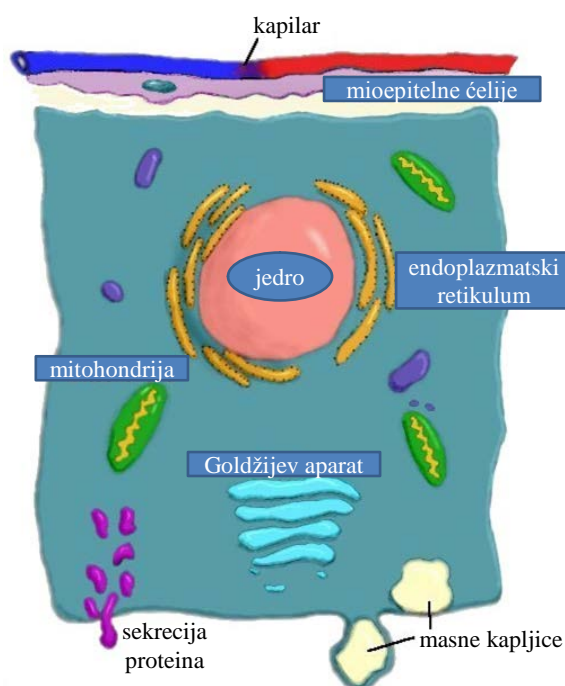
Somatotropni hormon (hormon rasta, STH, GH), insulin, glukagon, trijodtironin i tiroksin regulišu metaboličke procese u mlečnoj žlezdi i obezbeđuju adekvatno snabdevanje hranljivim materijama. Povišena koncentracija kortizola i hormona rasta pozitivno utiče na laktogenezu, dok smanjena koncentracija insulina povećava količinu glukoze u mlečnoj žlezdi. U preživara, pod uticajem hormona rasta u jetri se sintetiše polipeptidni hormon IGF-I (somatomedin) koji podržava sekreciju mleka i time može zameniti ulogu prolaktina. Na početku laktacije, niska koncentracija trijodtironina i tiroksina u krvi i tkivima omogućava preusmeravanje telesnih rezervi organizma u mlečnu žlezdu.

Aktom rođenja događaju se značajne endokrine promene u funkciji mlečne žlezde. Sekreciju mleka pokreće i održava prolaktin, hormon prednjeg režnja hipofize. Koncentracija prolaktina u plazmi raste u završnoj fazi gravidnosti. U vreme kasnog graviditeta visoka koncentracija progesterona inhibira vezivanje prolaktina za receptore na žlezdanim epitelnim ćelijama. Posle porođaja, usled pada koncentracije progesterona naglo se povećava koncentracija prolaktina (u krave 5-10 puta). Prolaktin dovodi do aktivacije gena koji kodiraju sintezu enzima uključenih u nastanak proteina mleka, masti i laktoze. Vezivanjem za receptore na površini epitelnih ćelija prolaktin stimuliše sintezu α -laktoalbumina, kazeina i ostalih proteina mleka. α -laktoalbumin

zajedno sa ostalim proteinima snabdeva mladunce aminokiselinama i ima stimulatorni i regulatorni efekat na sintezu laktoze.

Sinteza mleka u žlezdanim epitelnim ćelijama

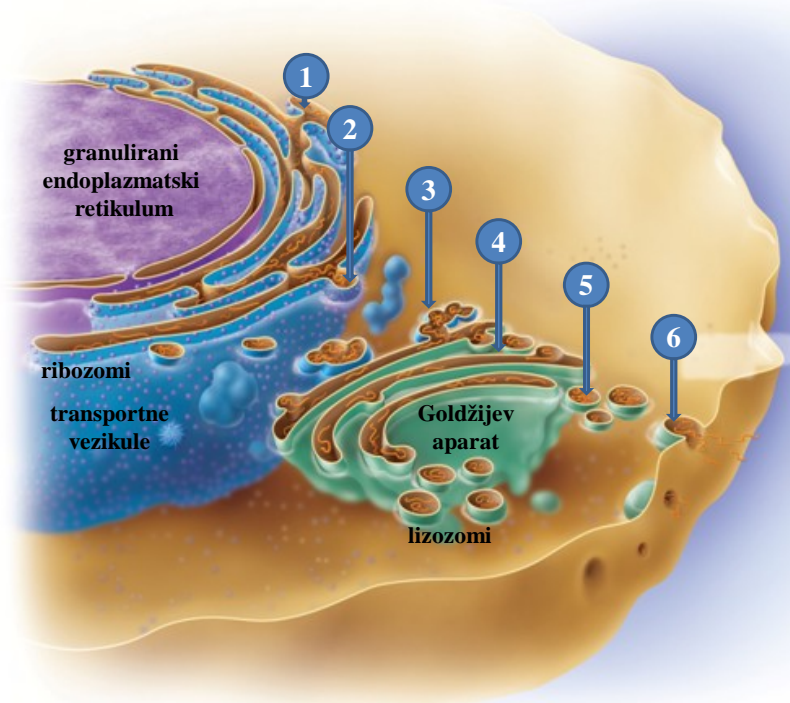
Većina organskih supstanci mleka se sintetiše jedino u žlezdanim epitelnim ćelijama i ne mogu se naći u drugim tkivima. Mleko je po svom biohemijskom sastavu specifičan proizvod emulgovanih masti, ugljenih hidrata, proteina, vitamina i mineralnih soli. Osnovni sastojci mleka (proteini, mlečna mast i mlečni šećer – laktoza) se sintetišu u žlezdanim ćelijama mlečnih alveola. Kao prekursore za sintezu, epitelne ćelije koriste glukozu, aminokiseline i masne kiseline iz ekstracelularne tečnosti. Mleko sadrži vitamine i mnogobrojne male organske molekule, koji kao intaktni molekuli dolaze iz krvi, prolaze kroz membrane epitelnih ćelija i ulaze u sastav mleka. Proteini krvi kao što su plazmin albumin i imunoglobulini, takođe kao intaktni molekuli prolaze kroz epitelne ćelije i ulaze u mlečne alveole. U većoj koncentraciji prisutni su u kolostrumu, a u mleku normalnog sastava ih gotovo nema. U fazi kasne laktacije njihova koncentracija se ponovo povećava.



Slika 15.4 Žlezdane epitelne ćelije sa organelama i sekretornim produktima.

Za vreme laktacije, žlezdane epitelne ćelije imaju visok nivo metabolizma, i žlezdano tkivo koristi više od 50% kiseonika iz arterijske krvi. Epitelne ćelije imaju visok afinitet prema mitohondrijama koje proizvode ATP. Adenozin trifosfat učestvuje u procesima sinteze i transportu komponenti mleka u alveole i usmerava prekursore za sintezu mleka. Određeni metaboliti koji učestvuju u sintezi masnih kiselina i neesencijalnih aminokiselina se takođe obrazuju u mitohondrijama. Žlezdane epitelne ćelije sadrže dobro razvijeni granulirani endoplazmatski retikulum sa brojnim ribozomima, multienzimskim strukturama neophodnim za odvijanje procesa sinteze proteina. Sinteza proteina, triglicerida i fosfolipida počinje u endoplazmatskom retikulumu a konačnu strukturu dobijaju u Goldžijevom aparatu. Sinteza masnih kiselina i glikoliza odvija se u citosolu. Mlečni proteini se transportuju iz endoplazmatskog retikuluma u Goldžijev aparat, gde se pakuju u sekretorne vezikule. Procesi sinteze proteina, laktoze i mlečne masti su međusobno povezani.

Sinteza mlečnih proteina započinje na ribozomima. Vezikularnim transportom proteini dospevaju iz endoplazmatskog retikuluma u Goldžijeve cisterne, a iz njih u sekretorne vezikule. Proteinski molekuli koji se transportuju u sekretorne vezikule prolaze kroz cisterne Goldžijevog aparata u smeru cis-trans regiona i sakupljaju se u vidu agregata u trans regionu Goldžijevog aparata. U toku prolaska proteina kroz Goldžijev aparat, enzimi u njegovoj membrani uzrokuju sintezu laktoze i oslobađaju je u lumen sekretornih vakuola. Vezikule se prazne egzocitozom i oslobađaju svoj sadržaj u mlečne alveole.



Slika 15.5 Sinteza proteina počinje u ribozomima granuliranog endoplazmatskog retikuluma (1). Transportne vezikule se grupišu i prazne u Goldžijev kompleks (2). Golžijev kompleks modifikuje strukturu proteina (3). Goldžijeve vezikule sadrže formirane proteine (4). U Goldžijevom aparatu proteini se pakuju u sekretorne vezikule (5). Vezikule se prazne egzocitozom i oslobađaju svoj sadržaj u alveole (6).

Žlezdane epitelne ćelije sadrže brojne sekretorne vezikule koje transportuju u vodi rastvorene sastojke mleka iz citosola i usmeravaju ih prema apikalnom delu ćelije. Za transport jednog litra mleka potrebna je aktivna površina sekretornih vezikula od oko 20 000 m².

Za vreme sinteze, trigliceridi se akumuliraju u masne kapljice, transportuju na apikalni deo membrane. Membrana prska i masne kapljice se oslobađaju u lumen alveola. Oko masnih kapljica membrana formira polarni površinski sloj čija uloga je u održavanju stabilne strukture triglicerida. U procesu sekrecije masnih kapljica žlezdane epitelne ćelije gube deo svoje membrane. Na mestima prekida ćelijske membrane sintetišu se nove strukture membrane i zamenjuju na oštećenim delovima. Apikalni delovi epitelnih ćelija su povezani čvrstim vezama (tight junctions), čime je onemogućena difuzija laktoze i mlečnih proteina iz alveolarnog mleka u ekstracelularnu tečnost.

Sinteza mlečnih proteina

Proteini mleka su specifični proizvod sinteze sekretornih ćelija mlečne žlezde koja se odvija pod genetskom kontrolom u granuliranom endoplazmatskom retikulumu. Najveći deo proteina nalazi se samo u mleku (oko 95%), a manji deo potiče iz krvi. Osim spomenutih proteina, u mleku se nalaze i proteini koji nastaju u membrani žlezdanih epitelnih ćelija i citoplazmatskim strukturama. Proteini iz ovih izvora poseduju imunološke, enzimske i specifične funkcionalne osobine. Sinteza i sekrecija mlečnih proteina nastaje istovremeno sa sintezom ostalih sastojaka mleka koji se formiraju u mlečnoj žlezdi. Prekursori sinteze su esencijalne aminokiseline apsorbovane iz krvotoka ili neesencijalne sintetizovane procesom transaminacije u mlečnoj žlezdi.

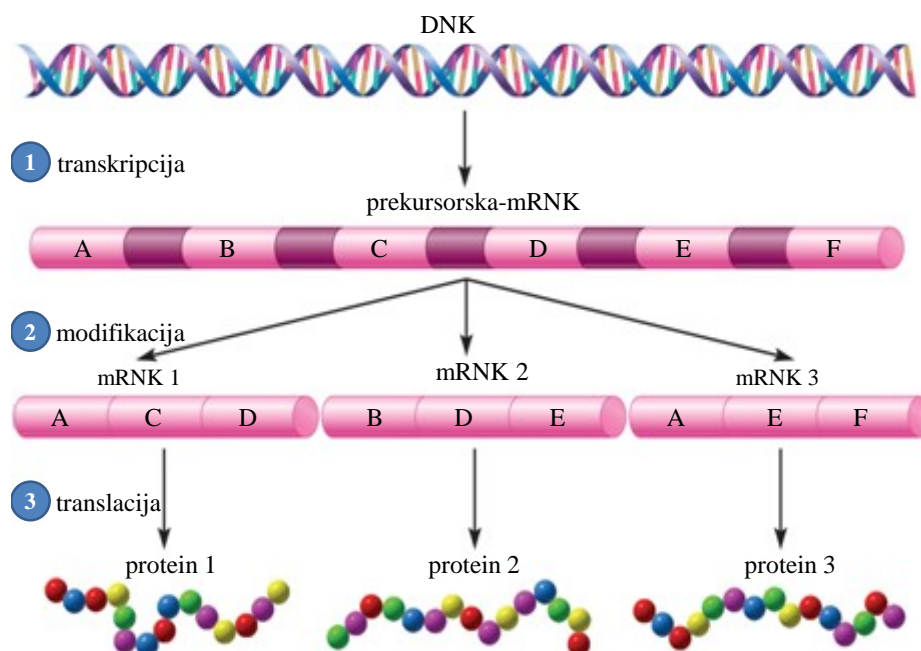
Sinteza proteina u žlezdanim epitelnim ćelijama odvija se mehanizmom koji se bitno ne razlikuje od onog koji je ustanovljen u drugim tkivima. Strukturu proteina (redosled aminokiselina) određuju geni genetičkim kodom u molekulu DNK. Geni se nalaze u jedru i sadrže informacije za izgradnju proteina, dok se sinteza proteina odvija u ribozomima. Genetska informacija za sintezu polipeptidnog lanca proteina nalazi se u molekulu DNK.

Prenos genetskih informacija sa DNK na proteine sastoji se iz tri faze: *transkripcije*, *modifikacije* i *translacije*. Kao posrednici između DNK sa jedne i proteina sa druge strane, umeću se molekuli mRNK. Da bi se sintetizovao određen protein, potrebno je da se pripadajući gen prvo prepíše (transkripcija) u molekulu mRNK, a nakon toga se mRNK prevede (translacija) u protein. Između transkripcije i translacije se odvija još jedan proces - modifikacija transkribovane mRNK.

Transkripcija je sinteza mRNK kao kopije dela jednog lanca DNK, koju katalizuje enzim RNK polimeraza. U procesu transkripcije, lanci DNK se razdvajaju i služe kao kalup na osnovu koga se ređaju komplementarni nukleotidi mRNK. Početna nemodifikovana kopija gena nastala na osnovu kalupa DNK, naziva se prekursorska mRNA. Modifikacijom mRNA nastaje zrela RNA.

Translacija je proces u kome se genetska informacija prepisana sa DNK na molekul mRNK pretvara u specifičan redosled aminokiselina polipeptidnog lanca. Aminokiseline se povezuju u polipeptidni lanac na osnovu informacije zapisane u mRNA. Niz nukleotida u mRNK se prevodi u redosled aminokiselina u proteinu. Proces se naziva i prevođenje jer se "jezik" nukleotida prevodi u jezik aminokiselina. Transkripcija i modifikacija mRNK se odvija u jedru, a translacija na ribozomima u citoplazmi ćelije.

Transkripciju gena koji kodiraju različite vrste mlečnih proteina aktiviraju hormonalne promene u vreme oko porođaja. Prekursori mlečnih proteina su esencijalne aminokiseline iz kojih žlezdane epitelne ćelije procesom transaminacije sintetišu neesencijalne aminokiseline. Transaminacija je proces prenosa amino grupe sa jedne aminokiseline na ketokiselinu pri čemu nastaje neesencijalna aminokiselina. Mlečni proteini se sintetišu u ribozomima granuliranog endoplazmatskog retikuluma epitelnih ćelija. Posle izlaska iz endoplazmatskog retikuluma proteini odlaze u Goldžijev aparat, gde neki od njih pretrpe određene modifikacije pre nego što pređu u sekretorne vakuole i transportuju se na površinu ćelije. Za vreme ovih modifikacija, hidroksilne grupe aminokiselina serina i treonina se fosforilišu protein kinazama. Fosforilacija je naročito karakteristična kod kazeina, najzastupljenijeg proteina mleka.



Slika 15.6 Sinteza proteina. Shema procesa transkripcije i translacije. Transkripcija DNK je ključni proces u prenošenju genetskih informacija od DNK do proteina.

Prema hemijskoj strukturi i fiziološkim karakteristikama, najznačajniji mlečni proteini su:

- kazein
- laktoalbumin i laktoglobulin
- imunoglobulini
- enzimi i drugi proteini sa specifičnom funkcijom

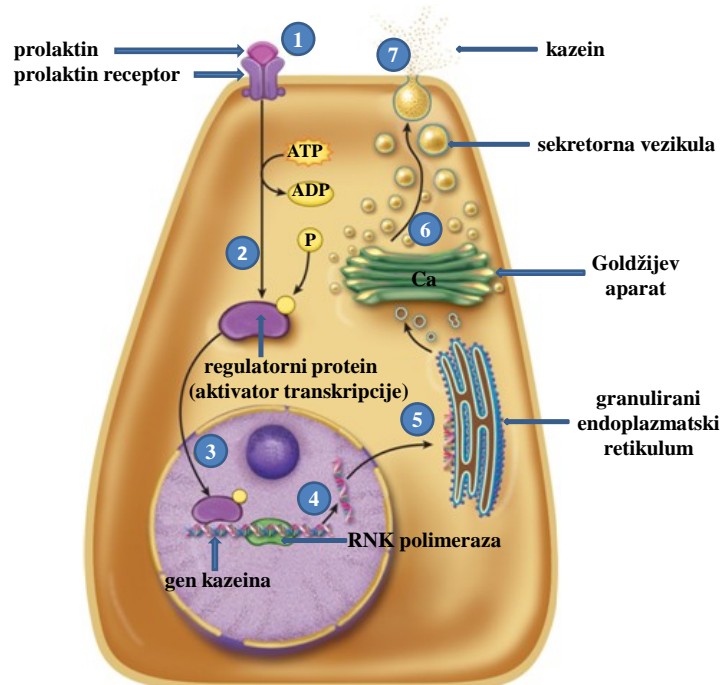
Kazein je fosfoprotein složene strukture i sadrži sve aminokiseline koje ulaze u sastav proteina. U mleku se nalaze tri glavna tipa kazeina (α , β i κ -kazein) koji se razlikuju po aminokiselinskom sastavu i hemijskim svojstvima. U odnosu na sadržaj ukupnih proteina mleka procenat kazeina varira kod domaćih životinja (preživari 80 %, kobile 50 %). Kazein sadrži veliki broj hidrofobnih aminokiselinskih sekvenci. Molekuli su obavijeni sferičnim, koloidnim partikulama sa hidrofobnim sekvencama smeštenim u centru. U Goldžijevom aparatu kalcijum se vezuje za kazeinske molekule i formiraju se agregatne strukture – *kazeinske micelle*. Agregacija kazeina i formiranje kazeinskih micela je spontan proces, koji nastaje međusobnim dejstvom između molekula i jona. U kravljem mleku, oko 65 % kalcijuma i 50 % fosfora je vezano za kazeinske micelle.

Laktalbumine predstavlja populacija proteina koji se stvaraju sintezom u žlezdanim epitelnim ćelijama, kao što je α -laktalbumin, i *serumalbumin* koji se prenosi iz krvi u mlečnu žlezdu. Količina serumalbumina je povećana u kolostralnom mleku i u slučaju zapaljenskih procesa mlečne žlezde.

Laktoglobulini predstavljaju najznačajniji deo (oko 55 %) proteina surutke. Za razliku od α -laktalbumina, funkcija β -laktoglobulina nije poznata.

Imunoglobulini su svrstani u pet glavnih klasa prema strukturi molekula i njihovim biološkim i imunološkim svojstvima: *IgA*, *IgD*, *IgE*, *IgG* i *IgM* klase. Kravlje mleko sadrži imunoglobuline klase IgG, IgA, IgM i IgE. U pravom mleku, najviše su zastupljeni IgG frakcije i to IgG1 i IgG2 u približno istim količinama. Međutim, kolostrum sadrži 5–10 puta više IgG1 od IgG2.

Imunoglobulini klase G dolaze iz krvi u kolostrum aktivnim transportom, prolaze kroz bazalnu membranu epitelnih ćelija endocitozom i izlučuju se egzocitozom kroz apikalnu membranu u lumen mlečnih alveola. Ovaj transport je od posebnog značaja za životinje (preživari, kobilu, krmača) kod kojih je placenta nepropustljiva za IgG, ali se izlučuju u kolostrumu i mladunci ih resorbuju u digestivnom traktu posle rođenja. IgA i IgM sintetišu plazma ćelije koje se nalaze u vezivnom tkivu između mlečnih alveola. IgA predstavlja najvažniju barijeru kod lokalnih infekcija u odbrani mukozne membrane vimena. Uloga IgA je da već na površini sluzokože stupe u kontakt sa antigenima i na taj način spreče njihovo prodiranje u organizam.



Slika 15.7 Sinteza kazeina

Enzimi i drugi proteini sa specifičnom funkcijom utiču pre svega, na sastav već formiranog mleka. *Lipaze* cepaju trigliceride u masnim kapljicama. Žlezdane epitelne ćelije sintetišu specifični mlečni protein – *laktoferin*, koji zajedno sa transferinom iz krvi održava stabilnu strukturu gvožđa u krvi. Gvožđe u vezanoj formi nepovoljno utiče na razvoj gvožđe-zavisnih bakterija koje izazivaju mastitis. Mleko sadrži lizosome, koji predstavljaju deo imunog sistema vimena i imaju antibakterijski efekat.

Sinteza lipida mleka

Mlečna mast je smeša triglicerida, fosfolipida i holesterola i sastoji se od mikroskopskih, membranom oivičenih kapljica triglicerida. Trigliceridi čine 97-98 % od ukupnih lipida mleka a ostatak čine fosfolipidi i holesterol, koji formiraju deo membrane oko masnih kapljica. U mlečnoj žlezdi sintezom nastaje oko 25 % od ukupnih masnih kiselina. Masne kiseline potrebne za sintezu triglicerida mlečne masti obrazuju se u predželucima preživara mikrobiološkom fermentacijom acetata a u želucu nepreživara iz glukoze. Drugi deo masnih kiselina dolazi iz krvi. Deo mlečne masti koji sadrži više masne kiseline sintetiše se u mlečnoj žlezdi, dok drugi deo koji sadrži niže masne kiseline vodi poreklo iz krvi.

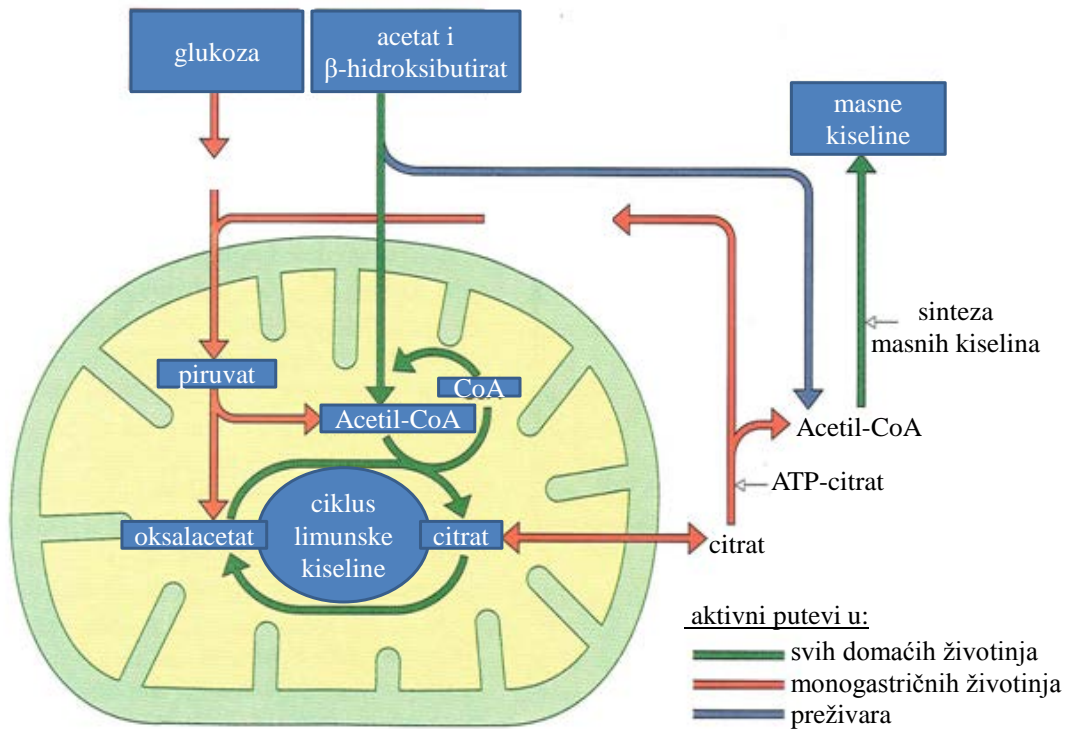
Trigliceridi su najznačajniji depo metaboličke energije. Razgradnjom triglicerida u digestivnom traktu nastaju masne kiseline koje predstavljaju najveći izvor energije u organizmu i glicerol koji

jetra koristi za sintezu glukoze glukoneogenezom, stvaranje energije glikolizom i sintezu triglicerida u jetri. Prilikom prolaska kroz epitelne ćelije digestivnog trakta, masne kiseline i glicerol se ponovo sjedinjuju u nove molekule triglicerida koji ulaze u limfu a potom u venski krvotok. Trigliceridi koji se transportuju iz tankog creva u krv sadrže lipoproteine male gustine koji se ugrađuju u hilomikrone. Hilomikrone proizvode epitelne ćelije tankog creva, čija uloga je prenos triglicerida iz digestivnog trakta do jetre, mišićnog i adipoznih (masnih) tkiva. Iz digestivnog trakta trigliceridi se transportuju krvotokom do mlečne žlezde. Taj prenos se obavlja u obliku slobodnih masnih kiselina. Pre nego što uđu u epitelne ćelije mlečne žlezde, delovanjem enzima lipoprotein-lipaze trigliceridi se razgrađuju na glicerol, mono- i digliceride i slobodne masne kiseline.

U preživara, najvažniji prekursori u sintezi masnih kiselina u epitelnim ćelijama mlečne žlezde su acetati nastali fermentacijom u buragu i β -hidroksibutirat iz zida rumena. Više od 90 % triglicerida i drugih biljnih lipida iz hraniva se hidrolizuje u rumenu. Travne smeše sadrže najviše α -linolne kiseline a zrnasta hraniva linolensku i oleinsku kiselinu. Većina ovih nezasićenih masnih kiselina se u predželucima potpuno hidrogenizuje i transformiše u stearinsku kiselinu. Nezasićene masne kiseline se nalaze u dva stereoisomerna oblika, u cis- ili trans konfiguraciji. Nezasićene masne kiseline nastale *de novo* sintezom i iz hraniva imaju cis-konfiguraciju. U predželucima se sintetišu trans-masne kiseline i masne kiseline sa konjugovanim dvostrukim vezama. Za sintezu triglicerida mlečne masti važne su i cis i trans nezasićene masne kiseline apsorbivane iz tankih creva. U nedostatku navedenih izvora masnih kiselina koriste se masne kiseline iz depoa masti u organizmu životinja.

U nepreživara, koji imaju jednostavni želudac ne odvija se hidrogenizacija nezasićenih masnih kiselina i prekursor masnih kiselina je glukoza. U preživara, sastav masnih kiselina u mlečnoj masti zavisi od vrste unetih hraniva i aktivnosti predželudaca. U životinja sa jednostavnim želucem, ako su hraniva bogata nezasićenim masnim kiselina i mleko će imati u svom sastavu visok sadržaj ovih kiselina.

Na početku laktacije naglo se povećava količina proizvedenog mleka i zbog toga su potrebe u hrani i energiji značajno povećane. Međutim, upravo u tom periodu životinje ne mogu uneti dovoljnu količinu hrane za zadovoljenje tih potreba, usled čega se javlja negativan energetski bilans. Tada organizam pokreće brojne adaptacione procese kao odgovor na povećanu potrebu za hranljivim materijama u cilju povećanja proizvodnje mleka. U nedostatku navedenih izvora masnih kiselina mlečna žlezda koristi masne kiseline iz depoa lipida u organizmu životinja za sintezu triglicerida. Osnovne promene u metabolizmu lipida u ranoj laktaciji su nizak nivo apsorbivane glukoze (snižena glikemija), povećanje glukoneogeneze, snižena količina acetata, povećana mobilizacija lipida iz masnih depoa uz povišenu koncentraciju neesterifikovanih masnih kiselina (masne kiseline vezane za albumin) i njihovu povećanu upotrebu u perifernim tkivima.

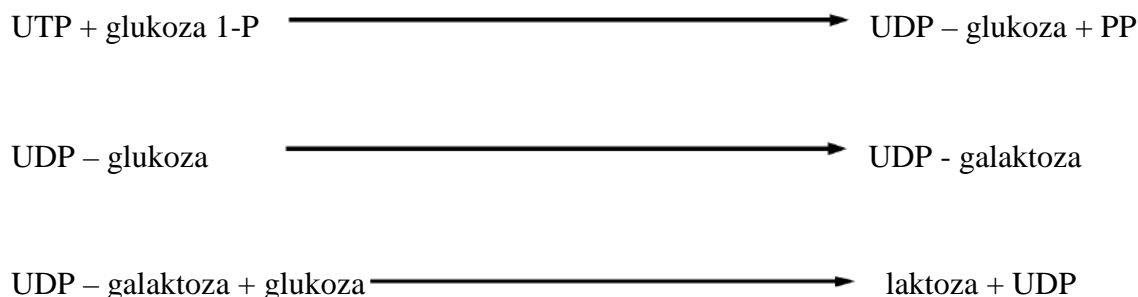


Slika 15.8 Sinteza masnih kiselina u mlečnoj žlezdi. Glikoliza je proces koji se sastoji od niza metaboličkih puteva u katabolizmu glukoze i odvija se u citosolu ćelija u kome se glukoza razlaže do piruvata (pirogroždane kiseline). Da bi pirogroždana kiselina mogla da se uključi u reakcije ciklusa limunske kiseline (Krebsov ciklus), prvo se mora transformisati u acetil-CoA, što se odvija ulaskom piruvata u mitohondrije. Piruvat u reakciji sa oksalacetatom u mitohondrijama se pretvara u citrat. Citrat difunduje kroz membranu mitohondrija u citosol gde se cepa pomoću enzima citratliaze i uz prisustvo CoA formira acetil-koenzim A. Acetil-CoA je aktivna forma acetata koja se koristi u sintezi masnih kiselina. Preživari ne mogu da koriste glukoze u reakcijama sinteze masnih kiselina jer im nedostaju citrati, i zbog toga koriste acetate nastale fermentacijom u buragu. Acetil-Co A se vezuje za oksalsirćetnu kiselinu i ulazi u Krebsov ciklus. Prvi korak u sintezi mlečne masti je polimerizacija acetil-CoA preko malonil-koenzima A. Malonil-koenzim A je početni supstrat za formiranje lanca masnih kiselina. Multienzimski kompleks - sintaza masnih kiselina katalizuje enzimske reakcije i dovodi do formiranja masnih kiselina.

Sinteza laktoze

Laktoza (mlečni šećer) je disaharid, sadrži jedan molekul glukoze i jedan molekul galaktoze povezanih preko β -1-4 glikozidne veze. Laktoza se obrazuje u Goldžijevom aparatu iz glukoze. Zbog velike polarnosti molekula glukoza ne može direktno da difunduje kroz lipidni dvosloj membrane. Difuziju glukoze kroz Goldžijevu membranu olakšava i ubrzava proteinski transporter glukoze (GLUT-1). GLUT je integralni membranski protein građen od 12 transmembranskih heliksa. Heliksi su amfipatični – hidrofobne grupe usmerene su prema lipidnom dvosloju, a hidrofilne grupe heliksa u vodenom rastvoru grade H-veze sa glukozom.

Sinteza laktoze je reakcija koja se sastoji iz nekoliko faza. Nukleotid uridin trifosfat (UTP) aktivira glukoze:



Treća faza reakcije se odvija uz dejstvo enzima laktoza sintetaze. Enzim sadrži katalitički domen (deo), galaktozil transferazu koji ima ulogu povezivanja glukoze i galaktoze. Drugi deo galaktozil transferaze ima regulatornu ulogu i određuje koja vrsta supstrata će se vezivati sa UDP – galaktozom. Epitelne ćelije mlečne žlezde sintetišu specifični protein mleka α -laktoalbumin. Vezivanjem α -laktalbumina za regulatorni domen laktoza sintetaze, enzim povezuje UDP – galaktozu sa glukozom i formira laktozu. U početnoj fazi laktacije, hormon prolaktin podstiče sintezu α -laktalbumina i stimuliše produkciju laktoze. Za sintezu laktoze iskoristi se između 70- 80 % glukoze koju iz krvi apsorbuju epitelne ćelije mlečne žlezde. Laktoza je glavni osmoregulator količine mleka, što znači da količina proizvedenog mleka direktno zavisi od sinteze laktoze.

Ejkcija (pražnjenje) vimena

U životinja koje imaju velike žlezdane i sisne cisterne deo mleka odlazi u cisterne kada su alveole skoro pune. Međutim, pošto je prečnik ekskretornih kanala alveola mali, otpor protoku mleka je velik i većina mleka ostaje u alveolama do sledećeg pražnjenja. U krava visoke mlečnosti, više od 80 % mleka ostaje u alveolama a ostali deo mleka se nalazi u ekskretornim kanalima i cisternama. U krava niske mlečnosti, srazmerno više mleka ostaje u alveolama. Koze imaju veliki kapacitet mlečnih cisterni i srazmerno mala količina mleka se zadržava u alveolama.

Za vreme sisanja ili muže, kontrakcijama mioepitelnih ćelija u zidu alveola, mleko izlazi iz alveola, prolazi kroz ekskretorne kanale i dospeva u sise. Kontrakcije mioepitelnih ćelija stimulisane su refleksom ejkcije mleka.

Refleks ejkcije mleka

Refleks ejkcije mleka je neuroendokrini refleks koji stimuliše pražnjenje mlečnih žlezda. U koži vimena i sisa nalaze se nervni završeci senzitivni (osetljivi) na dodir i aferentna nervna vlakna koja prenose signale u kičmenu moždinu. Nervni impulsi nastaju kada mladunci stimulišu receptore za dodir na koži vimena ili masažom u toku pranja vimena neposredno pre muže. Nervni signali se prenose kroz kičmenu moždinu do talamusa i hipotalamusa. Neuroendokrine ćelije paraventricularnih i supraoptičkih nukleusa hipotalamusa sintetišu peptidni hormon *oksitocin*. Oksitocin se pakuje u vezikule i transportuje duž aksona do nervnih završetaka u neurohipofizi, gde se deponuje. Stimulusom neuroendokrinih ćelija oksitocin se oslobađa u krv u talasima od 2 do 10 minuta i dovodi do snažne stimulacije mioepitelnih ćelija koje svojim kontrakcijama potiskuju mleko ka mlečnim cisternama.

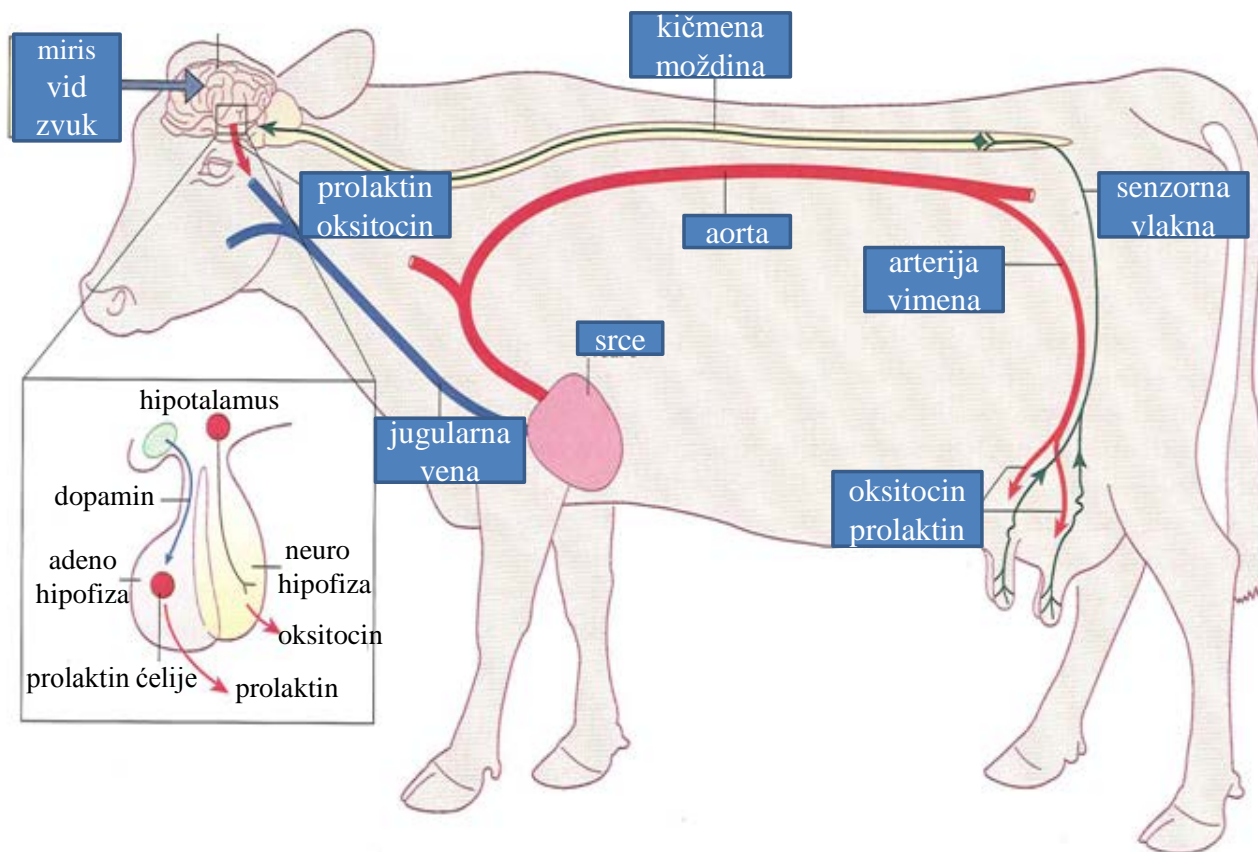
Dejstvo oksitocina na mlečne žlezde je kompleksno:

- povećava pritisak u alveolama
- smanjuje otpor u malim ekskretornim kanalima
- smanjuje otpor u sisnim kanalima

Oksitocin se vezuje za receptore na membrani mioepitelnih ćelija koje okružuju alveole i zidove malih ekskretornih kanala. Ovo vezivanje dovodi do kontrakcije mioepitelnih ćelija i posledično do povećanja pritiska u lumenu alveola. U ekskretornim kanalima mioepitelne ćelije su postavljene dužinom osovine kanala i kontrakcioni talasi uzrokuju širenje i skraćivanje lumena kanala. Time se istovremeno sa porastom pritiska u alveolama smanjuje otpor u ekskretornim kanalima. Takođe, oksitocin relaksira glatku muskulaturu sfinktera na vrhu sisa, smanjuje otpor u sisnom kanalu i povećava protok mleka kroz kanal. Od momenta stimulacije sisa do dolaska impulsa u hipotalamus, prenos neuroendokrinog refleksa za ejakciju mleka traje jednu sekundu. Još jedna sekunda je potrebna da bi se oksitocin oslobodio u krv i oko 20 sekundi da putem krvotoka dopre do vimena. U narednih nekoliko sekundi mioepitelne ćelije postižu maksimalni stepen kontrakcije i istiskuju mleko iz alveola. Zbog malog prečnika ekskretornih kanala potrebno je 20-30 sekundi da se mlečne cisterne ispunе mlekom. Hidrostatički pritisak koji deluje na mleko iznosi oko 60 mm Hg. Ukupno protekne 45-60 sekundi od momenta stimulacije do formiranja maksimalnog pritiska. Pad koncentracije oksitocina u krvi na nivo pre stimulacije dovodi do relaksacije mioepitelnih ćelija i smanjivanja pritiska u vimenu.

Efekat oksitocina je kratkotrajan jer relaksacija mioepitelnih ćelija nastaje 5-8 minuta posle stimulacije. Zbog toga je veoma važno posebno kod krava, početi mužu što pre, u prvom minutu posle stimulacije. Moguće je i formiranje uslovnog refleksa ejakcije mleka. Kod krava u laktaciji, vizuelni i taktilni stimulusi sisanja ili muže indukuju oslobađanje oksitocina u cirkulaciju.

Mlečne žlezde u krmače su specifične po tome što ne sadrže cisterne i mleko iz alveola ne odlazi u sise pre stimulacije i formiranja refleksa ejakcije. Period sekrecije oksitocina je kraći nego u krava i iznosi 20-30 sekundi. Za vreme ejakcije mleka krmače efektom groktanja privlače pažnju prasadi i stimulišu ih na sisanje. Aktivno učešće prasadi ima pozitivan efekat na povećanje pritiska i ejakciju mleka. Ovaj fenomen pražnjenja mleka, verovatno otklanja negativan povratni efekat za sintezu mleka. Snažna stimulacija takođe uzrokuje povećanje koncentracije prolaktina, koji stimuliše mlečne žlezde.



Slika 15.9 Neuroendokrini refleks sekrecije oksitocina i prolaktina. Oba hormona se oslobađaju iz hipofize stimulacijom nervnih vlakana u koži sisa. Signali iz spoljašnje sredine kao što su vizuelni i taktilni stimulusi takođe mogu izazvati oslobađanje oksitocina. Aferentni nervni signali od receptora u koži vimena se prenose do kore velikog mozga i hipotalamusa. Akcioni potencijal u nervnim ćelijama paraventricularnih i supraoptičkih nukleusa hipotalamusa se prenose do neurohipofize, gde se oksitocin oslobađa sa nervnih terminala.

LITERATURA

1. Aidley D.J. *The physiology of excitable cells*. 4th ed. Oxford: Oxford university Press; 1998.
2. Anderson R., Božić A., Callaway T., Jung Y., Genovese K., Edrington T., Harvey R., McReynolds J., Byrd J., Nisbet D. *On farm Interventions to reduce Epizootic Bacteria in Food Producing Animals and the Environment*. Editors Steven C.Ricke, Frank T.Jones, Perspectives on Food Safety Issues of Animal Derived Foods, str.49-62, Fayetteville, University of Arkansas, 2010.
3. Apić I., Jotanović S., Radović I., Apić J., Zvekić D., D'Inca R., Maksimović Ž. *Postweaning estrus reaction in the sows fed diets supplemented with live yeast probiotic preparation (Actisaf Sc 47[®]) during gestation and lactation*. 10th International Scientific Conference "Biotechnology And Quality Of Raw Materials And Foodstuffs", Stara Lesna Slovakia, January 28 – 30, 2015.
4. Apić I., Jotanović S., Apić J., Zvekić D., D'Inca R., Maksimović Ž. *Effects of live yeast (Actisaf Sc 47[®]) supplementation to gestation and lactation diets on sows post weaning estrus reaction*. The International Symposium on Animal Science (ISAS) & 19th International Congress on Biotechnology in Animal Reproduction (ICBAR) Novi Sad, Serbia, 09.-11.09. 2015.
5. Apić I., Savić B., Stančić I., Živkov-Baloš M., Bojkovski J., Jotanović S., Radović I., Zvekić D., Maksimović Ž. *Litters health status and growth parameters in the sows fiding diets supplemented with probiotic Actisaf Sc 47[®] within pregnancy or lactation*. Proc. International symposium on animal science, September, 23 – 35, Beograd-Zemun, pp. 386-393, Serbia, 2014.
6. Apić I., Savić B., Stančić I., Živkov-Baloš M., Bojkovski J., Jotanović S., Radović I., Zvekić D., D'Inca R., Maksimović Ž. *Effects of supplementing Saccharomyces cerevisiae (Actisaf Sc 47[®]) in gestating and lactating diets on sow and nursing piglets performances*. Livestock Sciences, 2014.
7. Apić I., Zvekić D. *Litter parameters in primiparous sows treated with immunomodulators supplemnted in diets*. Proc. 23rd International symposium „New Technologies in Contemporary Animal Production”, Novi Sad (Serbia), 19. – 21. Jun, 2013.
8. Apić I., Zvekić D., Apić J., Savić B., Stančić I. *Litter parameters after newborn piglets peroral treatment with „Hokovit“ immunomodulator preparation*. Journal of the Faculty of Veterinary medicine, Kafkas University, 2013.
9. Božić A.K., Anderson R.C., Ricke S.C., Philip G. Crandall P.G., Corlis.A.O'Bryan C.A. *Comparison of nitroethane, 2-nitro-1-propanol, lauric acid, Lauricidin and the Hawaiian marine algae, Chaetoceros, for potential broad-spectrum control of anaerobically grown lactic acid bacteria*. Journal of environmental science and health, part B – pesticides food contaminants and agricultural wasters. Vol 47(4),269-274, 2012.
10. Božić A.K., Anderson R.C., Callaway T.R., Nisbet D.J, Ricke S.C., Crandall P.G., O'Bryan C.A. *In Vitro Comparison of Nitroethane, 2-Nitro-1-Propanol, Lauric Acid, Lauricidin® and the Hawaiian Marine Algae, Chaetoceros Activity Against Anaerobically Grown Staphylococcus aureus* The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine Vol. 8, No. 3 , 180-184, 2010.
11. Božić A., Anderson R., Carstens G., Ricke S., Callaway T., Yokoyama M., Wang J. *Effects of the methane-inhibitors nitrate, nitroethane, lauric acid, Lauricidin and the Hawaiian*

- marine algae Chaetoceros on ruminal fermentation in vitro*. Bioresource Technology, Volume 100, Issue 17, Pages 4017-4025, 2009.
12. Bradbury J.W., and S.L. Vehrencamp S.L. *Principles of Animal Communication*. Sinauer Associates, Sunderland, MA. 1998.
 13. Campbell N.A., Reece J.B. *Biology*. 7th ed. Pearson, Benjamin Cummings, New York. 2005.
 14. Castilho L.R., Morales A.M., Augusto E.F.P., Butler M., *Animal Cell Technology: From Biopharmaceuticals to Gene Therapy*. Published by Taylor and Francis Group, UK. 2008.
 15. Coon P.M., Freeman M.E. *Neuroendocrinology in Physiology and Medicine*. Springer Science+Business, Published by Humana Press inc. New York, 2000.
 16. Cronjè P.B., ed. *Ruminant physiology: digestion, metabolism, growth and reproduction*. Wallingford: CABI Publishing; 2000.
 17. Csillag A. *Atlas of the sensory organs*. Humana Press. Inc. Totowa, New Jersey, 2005.
 18. Delves P.J., Roitt I.M. *The Immune System* (First of Two Parts). The New England Journal of Medicine, Volume 343, Number 1, London, 2000.
 19. Dijkstra J., Forbes J.M., France J. *Quantitative Aspects of Ruminant Digestion and Metabolism*. 2nd ed. Wallingford: CABI Publishing; 2005.
 20. Elliott W.H., Elliott D.C. *Biochemistry and Molecular Biology*. 2nd ed. Oxford University Press; 1997.
 21. Frandson R.D., Wilke W.L., Fails A.D. *Anatomy and Physiology of Farm Animals*. 7th ed. Wiley-Blackwell Publishing, Iowa, 2009.
 22. Hafez B., Hafez E.S.E. *Reproduction of farm animals*. 7th ed. Baltimore, Lippincott, Williams and Wilkins; 2000.
 23. Heeg K. *The Innate Immune System*. In NeuroImmune Biology, Vol.7, (87-100). Elsevier's Science & Technology rights Department, Oxford, 2008.
 24. Jänig W. *Organization of the Sympathetic Nervous System: Peripheral and central Aspects*. In NeuroImmune Biology, Vol.7, (55-86). Elsevier's Science & Technology rights Department, Oxford, 2008.
 25. Kaneko J.J., Harvey J.W, Bruss M.L, eds. *Clinical biochemistry of domestic animals*. 5th ed. San Diego: Academic Press; 1997.
 26. Kao C.Y., Carsten M.E. *Cellular aspects of smooth muscle function*. Cambridge: Cambridge University Press; 1997.
 27. Katz A. *Physiology of the heart*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.
 28. Keynes R.D., Aidley D.J., Huang C.L.H. *Nerve and Muscle*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
 29. Klabunde R.E. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.
 30. Lefkovits I., Du Pasquier L. *Specific Immune Response*. In NeuroImmune Biology, Vol.7, (101-126). Elsevier's Science & Technology rights Department, Oxford, 2008.
 31. Lodish H., Baltimore D., Berk A., Zipursky B.L., Mastysdaira P., Darnell J. *Molecular Cell Biology*. Scientific American Books, Inc. NY. 2004.
 32. Maina J.N. *Comparative respiratory physiology: the fundamental mechanisms and the functional designs of the gas exchangers*. Open Access Animal Physiology, 2014;6 53-66.
 33. Melmed S., Polonsky K.S., Reed Larsen P., Kronenberg H.M. *Williams textbook of endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Saunders; 2015.

34. Milnor W.R. *Cardiovascular Physiology*. Oxford: Oxford University Press; 1990.
35. Pocock G., Richards C.D., Richards D.A. *Human Physiology*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
36. Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., Katz L.C., LaMantia A.S., McNamara J.O., Williams S.M., eds. *Neuroscience*. 2nd ed. Sunderland: Sinauer Associates; 2001.
37. Reece W.O. *Physiology of Domestic Animals*. 2nd ed. Baltimore, Williams and Wilkins; 1997.
38. Samper J.C. *Equine Breeding Management and Artificial Insemination*. 2nd ed. Saunders Elsevier, USA, 2009.
39. Seely R.R., T.D. Stephens and Tate *Anatomy and Physiology*. 5th ed. McGraw-Hill, Boston, London, 2000.
40. Sekulić S., Božić A., Žarkov M., Keković G., Podgorac J., Novakov-Mikić A., Martać Lj., Barna T., Milovanović A., Pušić I., Stojanović D., Pepelčević N. *Changes in the Anterior Presentation in Sheep Fetuses Due to Their Ventro-Sacral Position in the Second Half of Gestation*. The Philippine Journal of Veterinary Medicine. Vol49(1),51-56,2012.
41. Sekulić S., Božić K., Božić A., Borota J., Čulić M. *Precocial rodents as new experimental model to study the effects of altered gravitational conditions on fetal development*. Microgravity Science and Technology, Bremen ,vol. 18; no 3-4 str.223-225, 2006.
42. Sompayrac L. *How the immune system works*. Oxford: Blackwell Science; 1999.
43. Squire L.R., Bloom F.E., McConnel S.K., Robert J.L., Spitzer N.C., Zigmond M.J., eds. *Fundamental neuroscience*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2002.
44. Sreekumar S. *Basic Physiology*. Published by Asoke K. Ghosh P.H.I., Learning Private Limited, M-97, Connaught Circus, New Delhi, 2010.
45. Stančić B., Zvekić D., Radović I., Božić A., Erdeljan M. *Increasing reproductive exploitation of AI boars*. Proc. 23rd International symposium „New Technologies in Contemporary Animal Production”, Novi Sad (Serbia), 19. – 21. Jun, 2013.
46. Stančić B., Radović I., Božić A., Gagrčin M., Anderson R. *Sow fertility after conventional AI with insemination doses of various volumes and spermatozoa number*. Contemporary Agriculture, vol 58; no 1-2; pp.62-66, 2009, 180-184 2010.
47. Stančić B., Radović I., Stančić I., Dragin S., Božić A., Gvozdić D. *Fertility of sows after intracervical or intrauterine insemination with different spermatozoa number in reduced volumen doses*. Acta Veterinaria (Beograd), Vol. 60, No. 2-3, 257-262, 2010.
48. Stančić B., Zvekić D., Popov R., Radović, I. *Vrednost prašenja krmača prirodno ili veštački osemenjenih u prvom postlaktacijskom estrusu*. Letopis naučnih radova Poljoprivrednog fakulteta. Vol. 27, br. 1, str. 51-55 UDK:636.082,453:6364 ISSN: 0546-8264, 2003.
49. Sugi H., Pollack G.H. *Mechanisms of work production and work absorption in muscle*. Plenum Press, New York, 1998.
50. Vedder H. *Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis*. In NeuroImmune Biology, Vol.7, (17-32). Elsevier's Science & Technology rights Department, Oxford, 2008.
51. White R., Parker M.G. *Molecular mechanisms of steroid hormone action*. Endocrine-Related Cancer 5 1-14, Journal of Endocrinology, Great Britain, 1998.
52. Vuković D., Božić A., Relić R., Stančić B., Gvozdić D, Kučević D. *Progesterone concentration in milk and blood serum and reproductive efficiency of cows after Ovsynch treatment*. Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences. 10.3906/vet-1505-17. 2015.
53. Vuković D., Stančić I., Gvozdić D., Kučević D., Božić A., Jovanović, Milanović S., Stančić B. *Einfluss einer Ovsynch – Behandlung auf die Progesteron- konzentrationen im Blutserum und Trächtigkeitstraten bei Kühen nach künstlicher Besamung*. Züchtungskunde, Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart. Vol 2(86),123-129, 2014.

54. Weiss D.J., Wardrop K.J. *Veterinary Hematology*. 6th ed. Blackwell Publishing Ltd, USA, 2010.
55. Zvekić D., Apić I., Gagrčin, M. *Dietary supplementation with natural immunomodulators and sows fertility*. Contemporary agriculture. The Serbian Journal of agricultural sciences. Vol. 61, No. 3-4 2012. P. 199-204 UDC:63(497.1)(051)-,540.2“ ISSN: 0350-1205, 2012.
56. Zvekić, D. *Influence of immunomodulators on the reproductive parameters of sows in the farm conditions*. Univerzitet u Novom Sadu, Letopis naučnih radova Poljoprivrednog fakulteta. Vol. 32, br. 1. Poljoprivredni fakultet, Departman za stočarstvo, 2011.
57. Zvekić D., Smarda J. *Managing an outbreak and persistent cycling of PRRS, CIRCO virus, and other damaging diseases in pig intensive unit*. Hokovit Press, Switzerland, 2005.

IZVORI ŠEMATSKIH PRIKAZA I ILUSTRACIJA

(modifikovano)

Physiology/Zool website, Bio Geo Nerd

Slika 1.1-1.4, 1.7, 1.8, 2.20-2.22, 5.8. 4.8, 4.10, 7.11.

Sand O., Sjaasad Ó.V., Haug E. Menneskets fysiologi. Published 2011 by Gyldendal akademisk, Hardcover.

Slika 1.9, 2.17, 3.4, 7.28, 14.12, 14.29, 14.30, 14.34.

Sjaastad Ó.V., Hove K., Sand O. Physiology of Domestic Animals. Scandinavian Veterinary Press, 2003.

Slika 1.5, 1.6, 1.10, 2.3, 2.19, 2.30, 3.3, 3.5, 5.7, 5.16, 5.23, 4.2, 4.9, 6.1, 6.7, 6.8, 6.11, 6.12, 7.1-7.5, 7.8, 7.10, 7.12-7.14, 7.16, 7.20-7.22, 7.24, 7.26, 7.29, 9.1, 9.3, 9.5, 9.11-9.14, 14.1, 14.4, 14.6, 14.7, 14.9, 14.10, 14.13-14.16, 14.18, 14.21, 14.23, 14.25, 14.27, 14.28, 14.31, 14.35, 14.37, 10.3, 10.8, 10.13, 10.19, 10.20, 11.4, 11.7, 11.15, 11.16, 11.18, 15.1-15.3, 15.8, 15.9, 13.5, 13.6, 13.8, 13.11, 13.15.

Wheller School /Preskot Library, Human Body PSA, Science 6.

Slika 6.2, 6.9, 6.10, 6.13, 7.25, 7.27, 8.6, 10.14-10.16, 11.6, 11.8, 11.9.

Pearsons Education, Inc. Publishing as Benjamin Cummings 2011.

Slika 2.4-2.16, 2.18, 2.23-2.26, 3.1, 3.2, 5.3-5.6, 5.11, 5.17, 5.22, 5.24, 4.1, 4.3, 4.4, 4.11-4.14, 6.3, 6.14, 6.15, 7.6, 7.17, 7.18, 8.1, 8.2, 8.3, 8.5, 9.2, 9.6, 9.15, 14.24, 14.32, 14.38, 10.1, 10.4, 10.9, 12.1, 12.10, 12.15, 11.3, 11.17, 15.4, 15.5, 15.7, 13.1-13.4.

The Wikibook [Animal Physiology](#), 2017.

Slika 5.25, 6.4, 7.7, 14.2, 14.3, 14.5, 14.11, 14.19, 14.22, 14.33, 14.40-14.42.

Human Anatomy, AoF com.

Slika 8.7, 9.4, 9.7, 9.16, 10.17, 10.18.

Khan Academy, <https://khanacademy.zendesk.com/hc/en-us>, 2017.

Slika 4.6, 4.8, 10.6, 11.1, 11.2.

Božić A., Zvekić D. Fiziologija domaćih životinja.

Slika 2.2, 2.28, 5.10, 5.12, 7.15, 8.8, 8.10, 10.5, 14.17, 14.36, 14.39, 10.5, 12.18, 13.7, 13.12.

Tabela 2.1, 4.1, 4.2, 7.1, 8.1, 8.2, 12.1, 12.2.

The McGraw Hill Companies, Inc.

Slika 2.27, 2.29, 4.2, 5.9, 5.13-5.15, 5.18-5.21, 4.5, 4.7, 6.5, 6.6, 6.16, 7.9, 7.19, 7.23, 8.3, 8.4, 8.9, 9.8, 9.10, 9.17, 14.8, 14.20, 14.26, 10.2, 10.7, 10.10-10.12, 12.2-12.9, 12.11-12.14, 12.16, 12.17, 12.19, 11.10-11.14, 15.6, 13.9, 13.10, 13.13, 13.14.

