

# METABOLIZAM LIPIDA

# LIPIDI U ISHRANI

- Normalna ishrana ljudi - masti oko 40%  
(UH oko 48% i proteina oko 12 %)
  - **trigliceridi: 98 – 99 %**
    - masne kiseline: 92-95 % (važne esencijalne MK)
    - glicerol: 5-8 %
  - **ostali lipidi: 1-2 %**
    - holesterol, fosfolipidi, digliceridi, monogliceridi, liposolubilni vitamini, steroidi

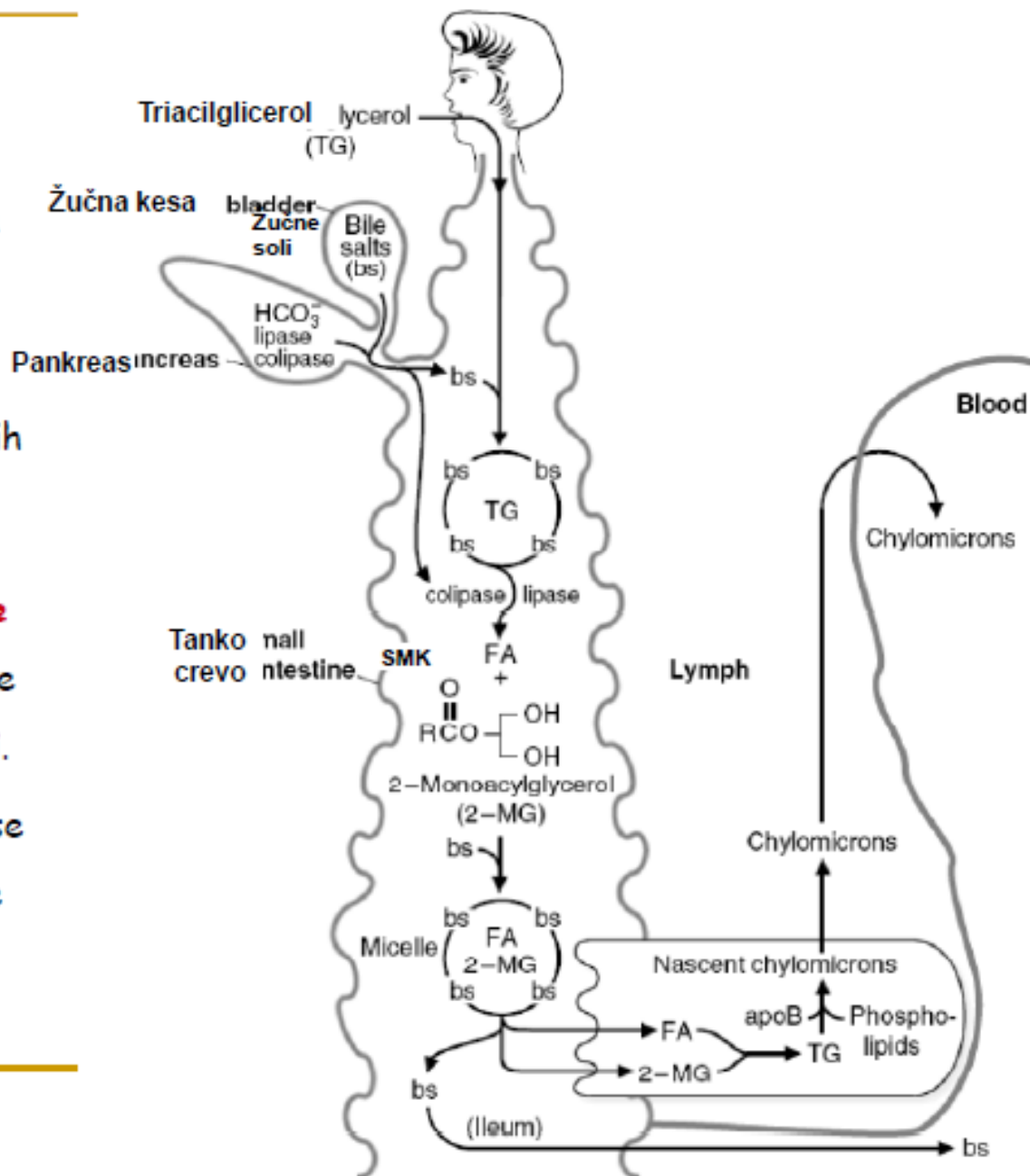


# Lipidi

Varenje triacilglicerola u ustima (**lingvalna lipaza**) i želucu (**gastrična lipaza**) je beznačajno, usled slabe rastvorljivosti ovih jedinjenja.

U **tankom crevu**, uz pomoć žučnih soli dolazi do **emulgovanja** masti. Tako se povećava površina kojom su masti dostupne delovanju **pankreasne lipaze** i **kolipaze** koje vrše hidrolizu triacilglicerola. Hidrolizom se dobijaju **slobodne masne kiseline** i **2-monoacilgliceroli**.

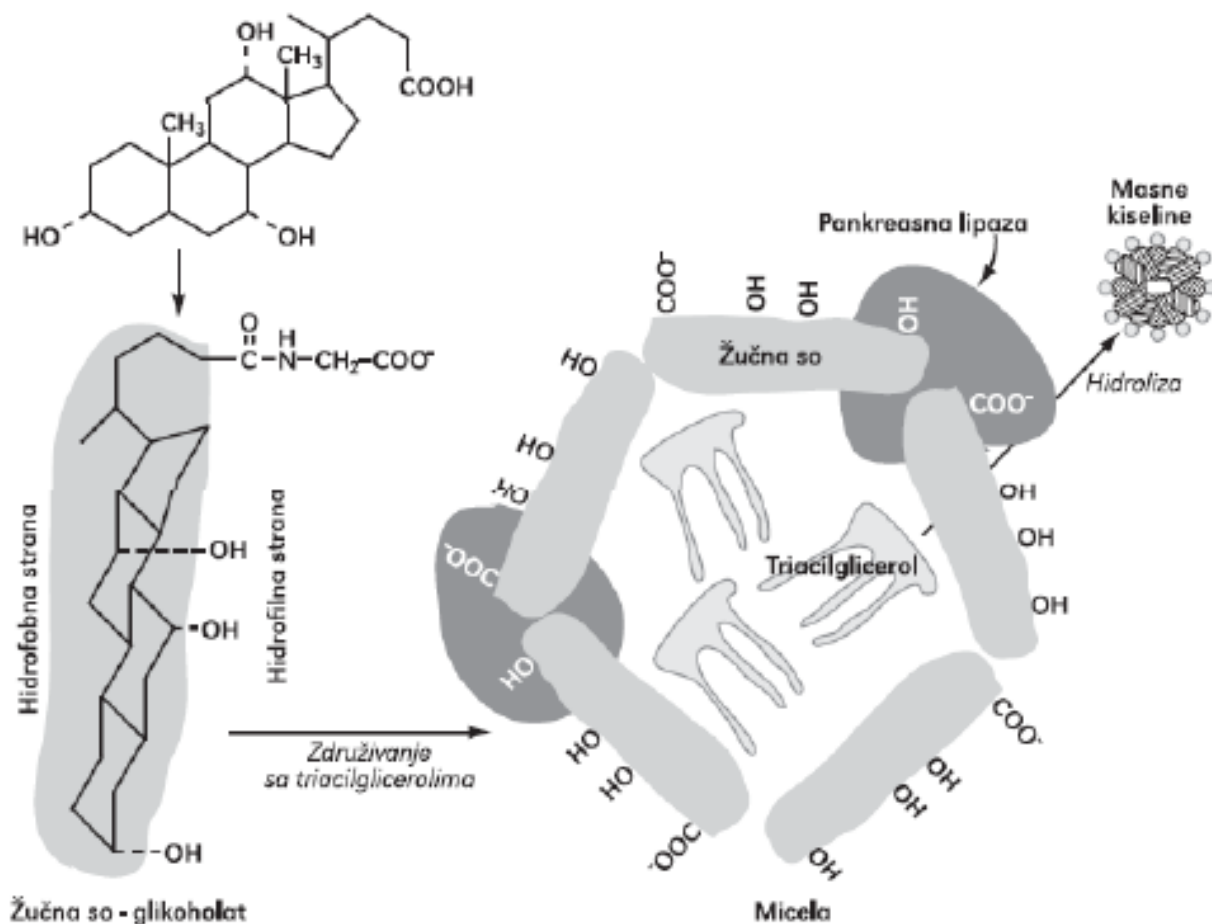
Kada delimično svarena hrana dospe do tankog creva, luči se hormon **holecistokinin**, koji daje signal **žučnoj kesi** da se kontrahuje, čime se oslobađaju soli žučnih kiselina, i **pankreasu** da otpočne sekrecija enzima varenja.



# Delovanje žučnih soli

Žučne soli deluju kao **detendženti**, vezuju se za globule masti koje se razbijaju u sitnije dejstvom crevne peristaltike. Na ovako **emulgovane masti**, koje imaju mnogo veću površinu u poređenju sa ne-emulgovanim, deluju enzimi pankreasa

Kontraksiju žučne kese i sekreciju enzima pankreasa stimuliše crevni hormon holecistokinin, koji sekretuju ćelije tankog creva u kontaktu sa želudačnim sadržajem.

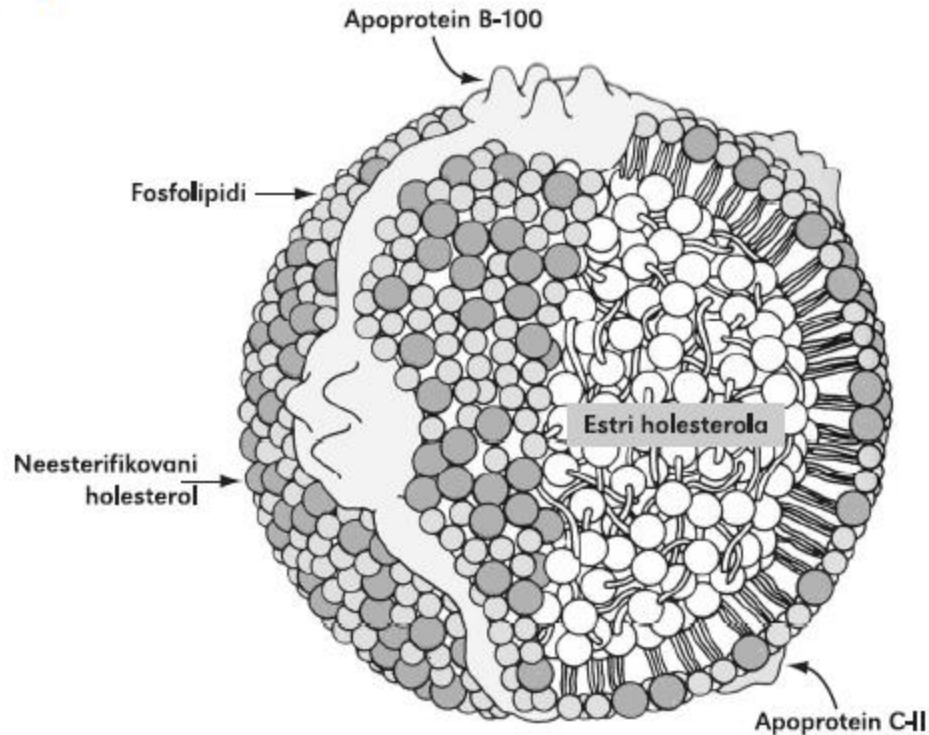


# Hidroliza lipida u lumenu crijeva

- Trigliceridi – NE MOGU direktno da se apsorbuju iz lumena crijeva u mukozne ćelije intestinalnih resica – djelovanje pankreasne lipaze (PL) i izomeraze (IM)
- Glicerol, MK- kratki/srednji lanac - MOGU da se apsorbuju iz lumena crijeva – direktno - portalnom cirkulacijom u jetru
- Monogliceridi i MK-dugi lanac ( $\geq 20$  C atoma) formiraju MICELE u mukoznim ćelijama intestinalnih resica



# Lipoprotein



Opšta struktura lipoproteina. Omotač lipoproteina čine polarne grupe fosfolipida i apolipoproteini i izvesna količina neesterifikovanog holesterola. U unutrašnjosti čestice se nalaze nerastvorni triacilgliceroli i estri holesterola



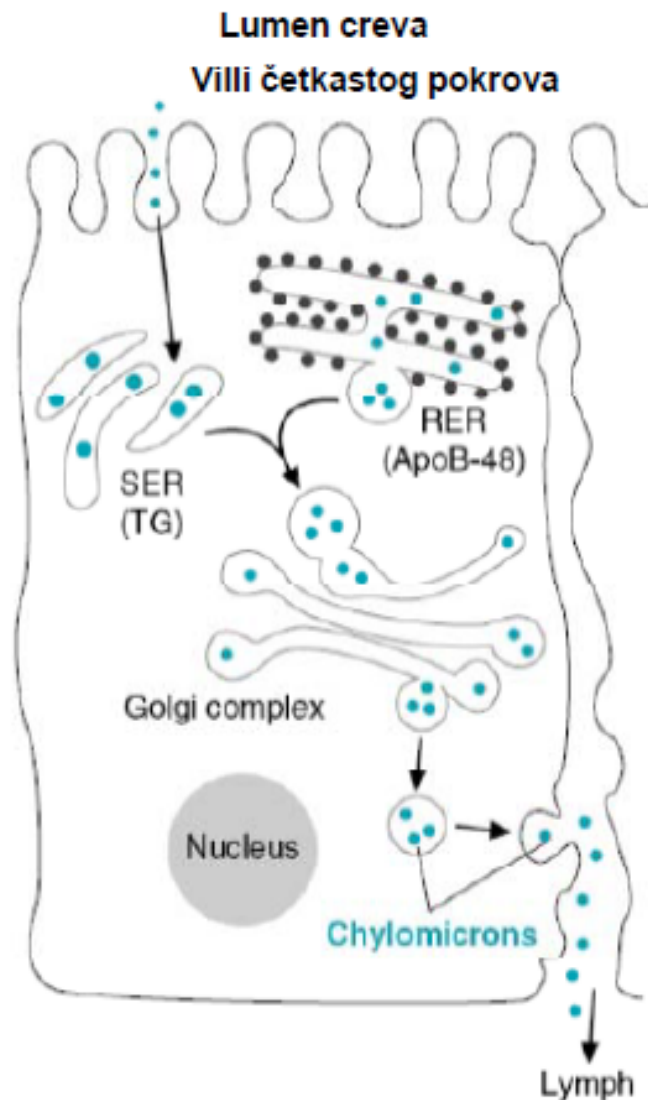
# Nastajanje i sekrecija hilomikrona

Unutar epitelnih ćelija tankog creva, masne kiseline i 2-monoacilgliceroli se kondenzuju enzimskom reakcijom u glatkom endoplazmatskom retikulumu (SER) i nastaju triacilgliceroli.

Protein se sintetise u zrnastom endoplazmatskom retikulumu (RER).

Najvažniji apoprotein u hilomikronima je B-48.

Pakovanje lipoproteina se odvija i u ER i u Goldžijevom kompleksu.



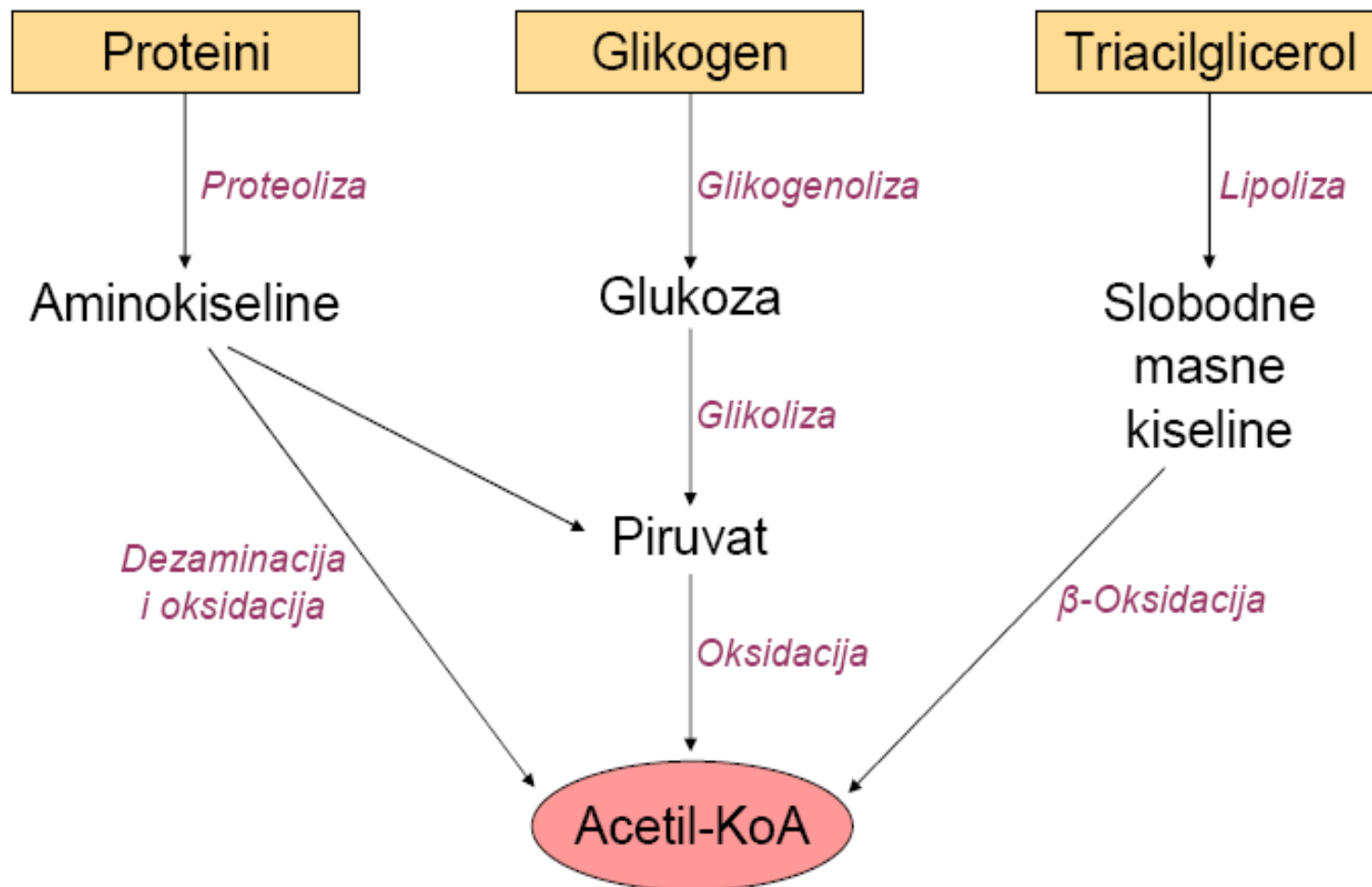
# MASNE KISELINE SINTEZA I RAZGRADNJA

# Acetil-CoA za sintezu masnih kiselina se dobija iz mitohondrijalnog citrata

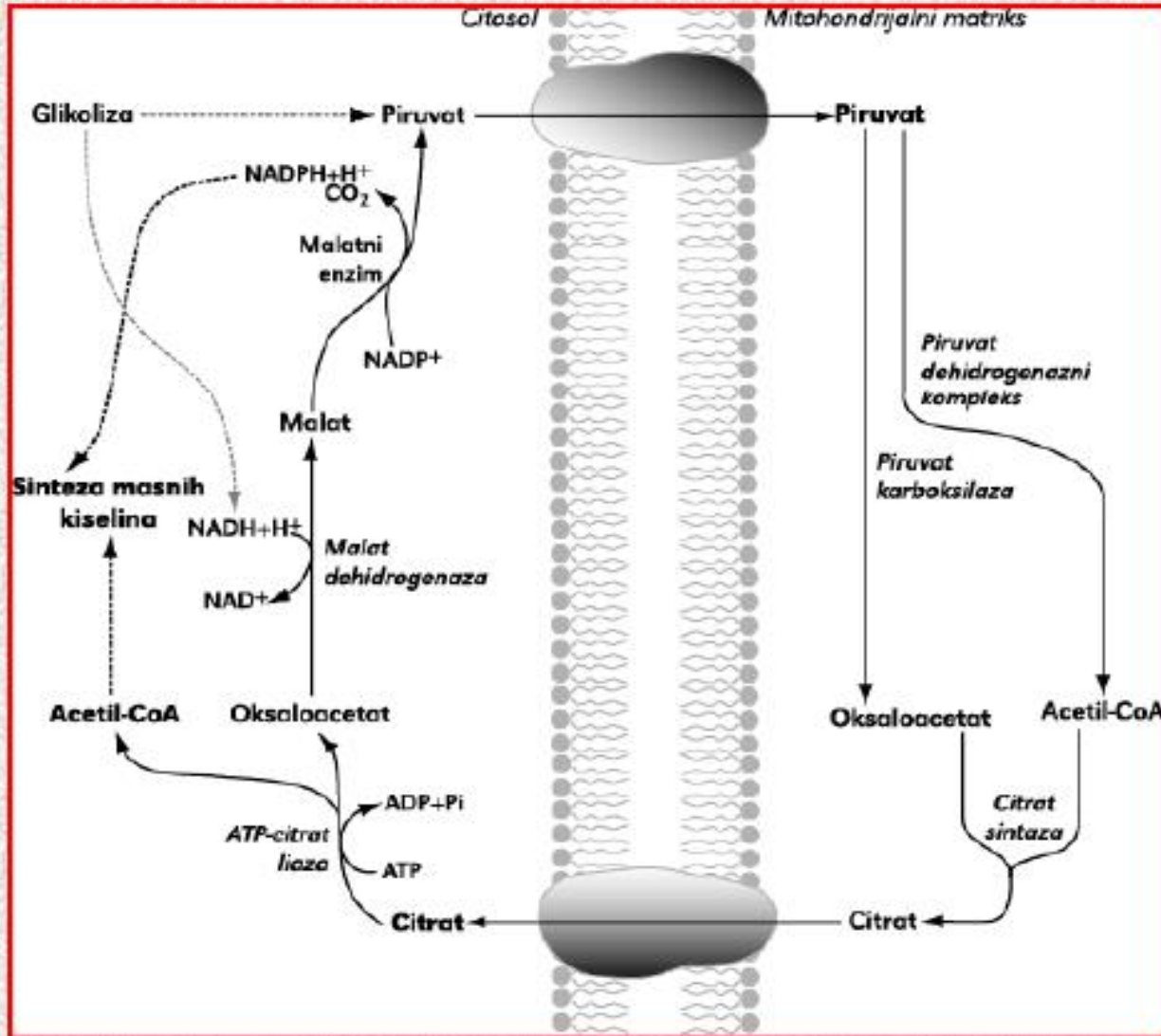
- Masne kiseline se sintetisu isključivo od acetil-CoA, uzastopnim dodavanjem dvougleničnih jedinica na aktivisani karboksilni kraj lanca koji raste sve dok se ne ostvari odgovarajuća dužina lanca.
- U najvećem broju slučajeva, najpre se sintetise *palmitat*, (16C), a od njega sa dobijaju druge masne kiseline.
- Sinteza MK se odvija u citosolu
- Osnovni izvor acetil-CoA za sintezu masnih kiselina je piruvat (dobija se u reakciji PDH u mitohondrijama).
- Acetil-CoA ne može da prođe kroz mitohondrijalnu membranu, 2C jedinice za sintezu palmitata se prenose u citosol *citratnim prenosnim sistemom*.



## Metabolički izvori acetil-KoA



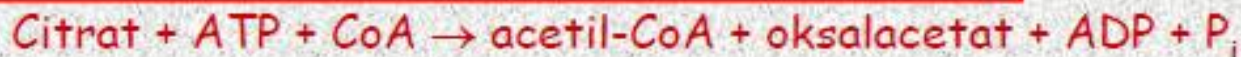
# Sinteza MK

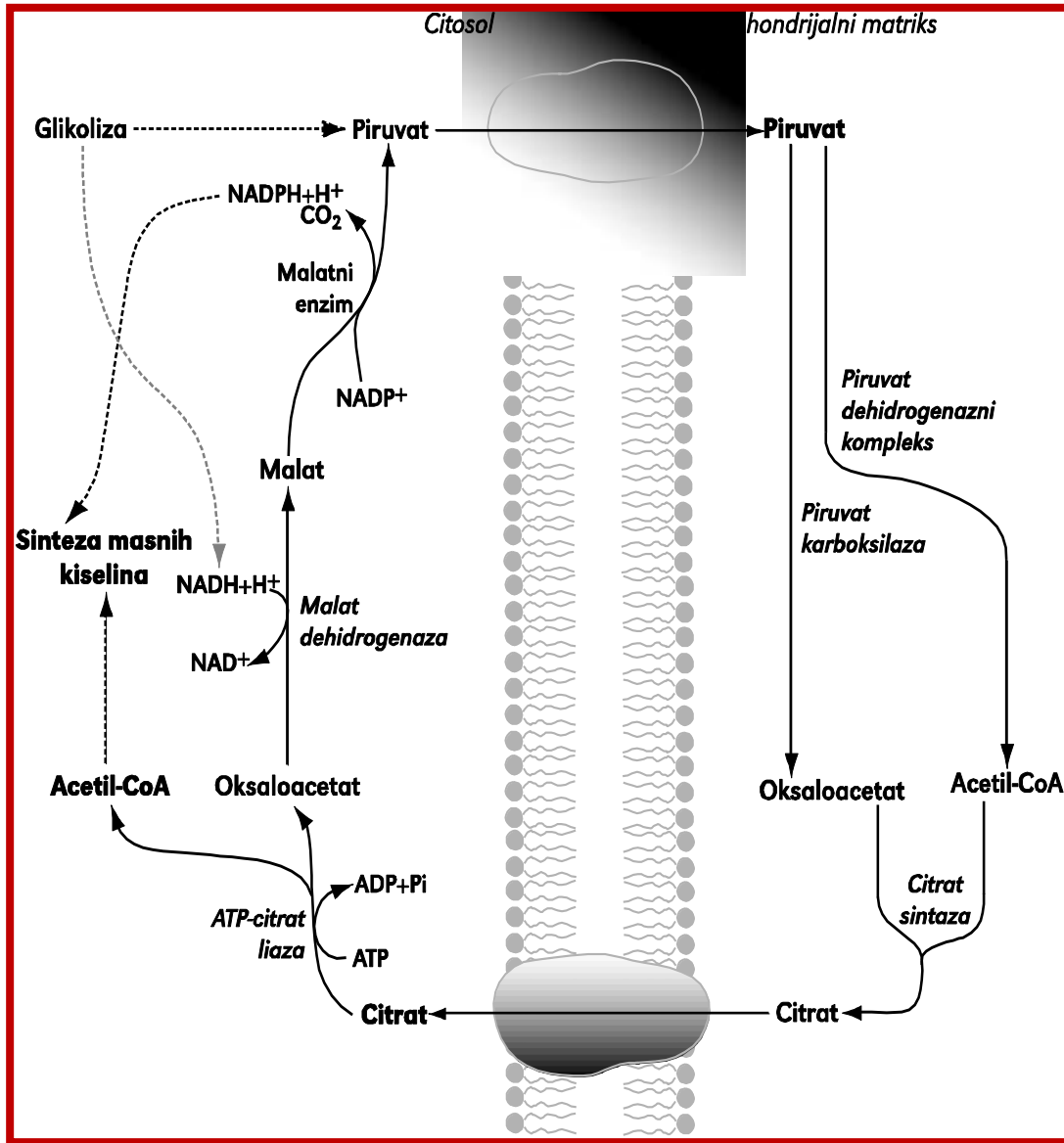


Postoji slobodna izmena citrata između mitohondrijalnog matriksa i citosola

U citosolu postoji enzim koji pretvara citrat u oksaloacetat i acetil-CoA

Za palmitat:  
8 Acetil CoA  
14  $\text{NADH} + \text{H}^+$





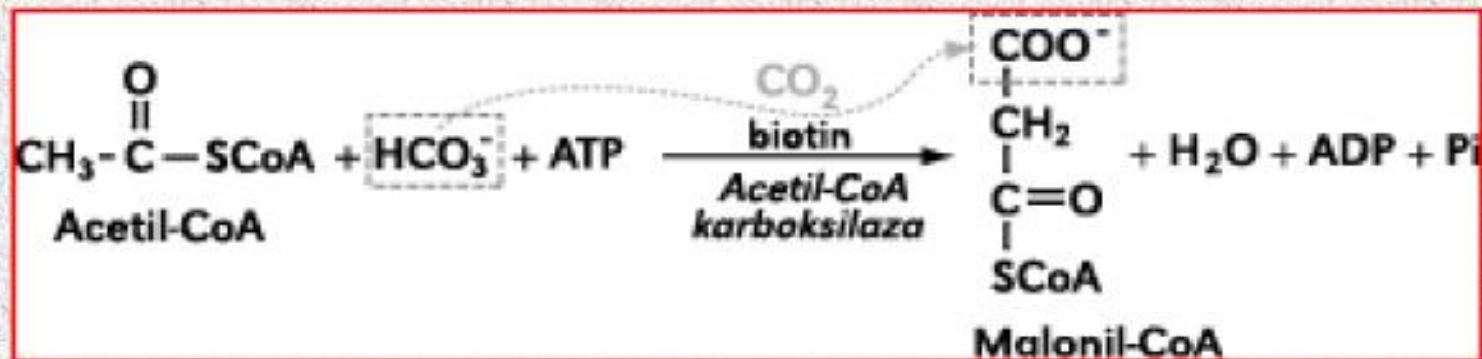
Postoji slobodna izmena citrata između mitohondrijalnog matriksa i citosola.

U citosolu postoji enzim koji pretvara citrat u oksalacetat i acetil-CoA.

**Za palmitat:  
8 Acetil CoA  
14 NADH+H+**



# Sinteza malonil CoA



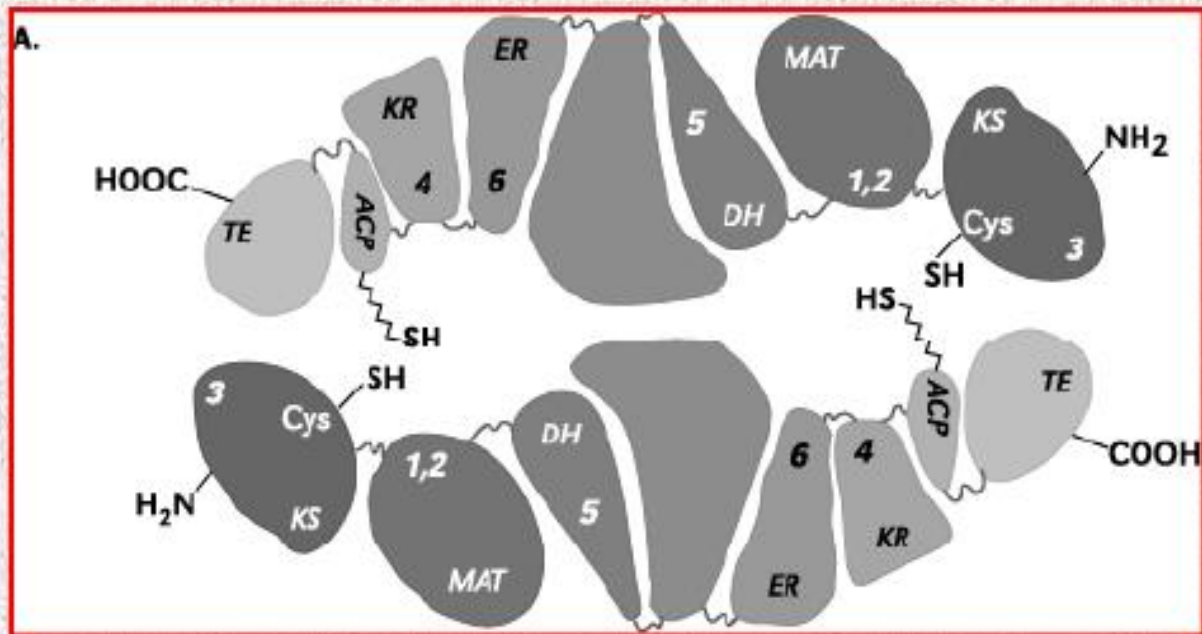
Acetil-CoA nastao u citosolu iz citrata se karboksilacijom prevodi u malonil-CoA.

Ova ireverzibilna reakcija predstavlja **ključni korak** u sintezi masnih kiselina.

Reakcija karboksilacije acetil-CoA u malonil-CoA se odigrava u dva koraka.

1. karboksilacija biotina (ATP je neophodan kao izvor energije)
2. prenos karboksilne grupe sa koenzima biotina na acetil-CoA (nastanak malonil-CoA)

# Sintaza masnih kiselina je multifunkcionalni protein



Na molekulu sintaze se nalaze sva katalitička mesta potrebna za reakcije u sintezi masnih kiselina

Istovremeno se sintetisju 2 molekula MK



Shema strukture FAS I sisavaca. Enzimske aktivnosti u sintazi masnih kiselina sisavaca nalaze se u različitim domenama jednog polipeptidnog lanca. 7 enzimskih aktivnosti su: 3-ketoacil-ACP sintaza (KS); malonil/acetil-CoA-ACP transferaza (MAT); 3-hidroksiacil-ACP dehidrataza (DH); enoil-ACP reduktaza (ER) i 3-ketoacil-ACP reduktaza (KR), ACP i posljednja, TE domena je tioesteraza koja otpušta palmitat s ACP pri završetku sinteze.

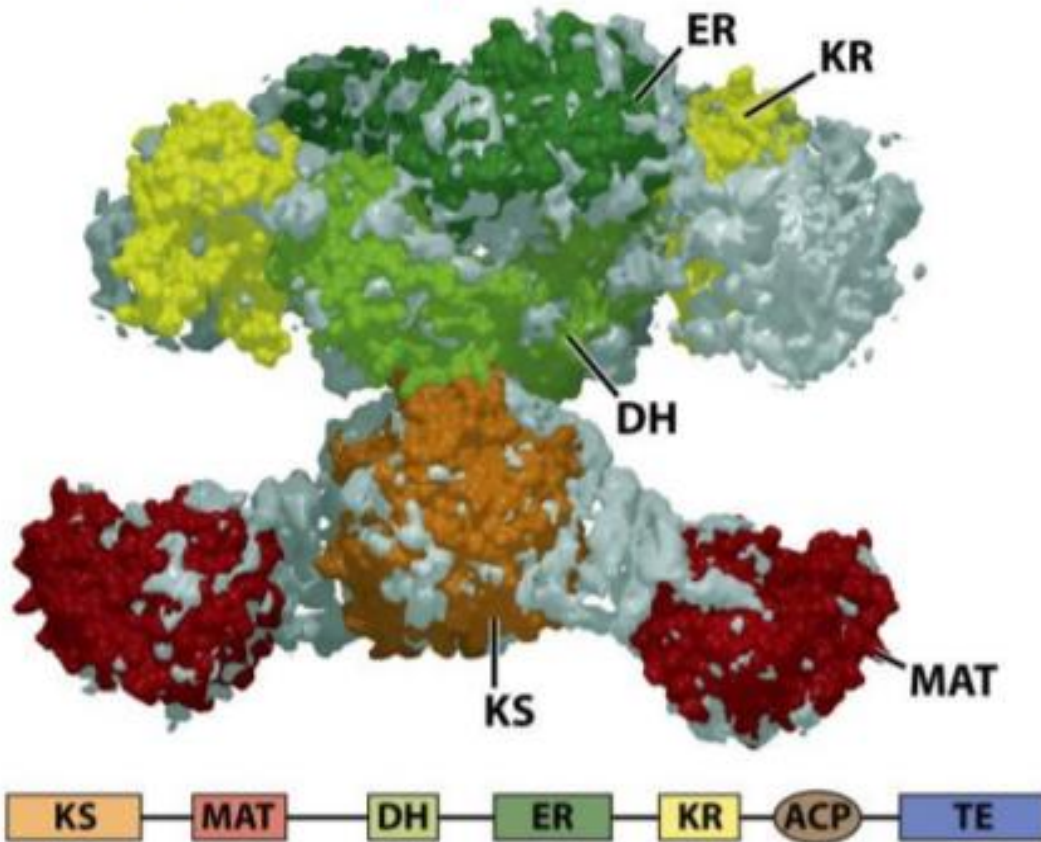


Figure 21-3a  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

Linearna struktura različitih domena FAS I sintaze.

Masne kiseline sintetiziraju se ponavljajući slijed reakcija:

**kondenzacija**  
**redukcija**  
**dehidratacija**  
**redukcija.**

Dva su osnovna tipa sintaza masnih kiselina:  
FAS I u kralježnjaka i gljiva i FAS II koji je aktivan u bakterijama i biljkama.

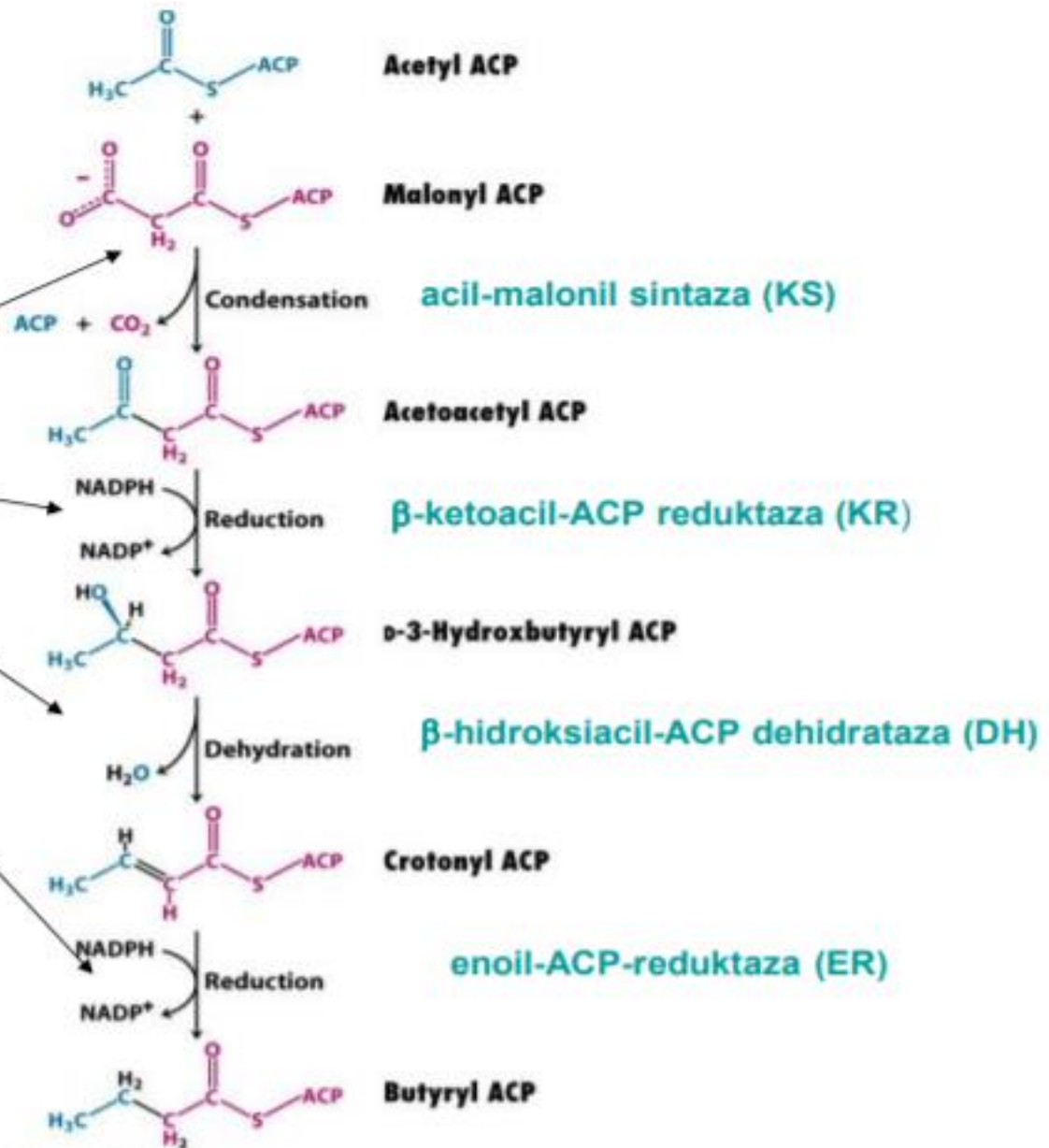


Figure 22-25  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

Shematski prikaz sinteze palmitata (16:0).

Acilni lanac masnih kiselina raste za po dvije ugljikove jedinice koje donira aktivirani malonat uz gubitak  $\text{CO}_2$  u svakom ciklusu.

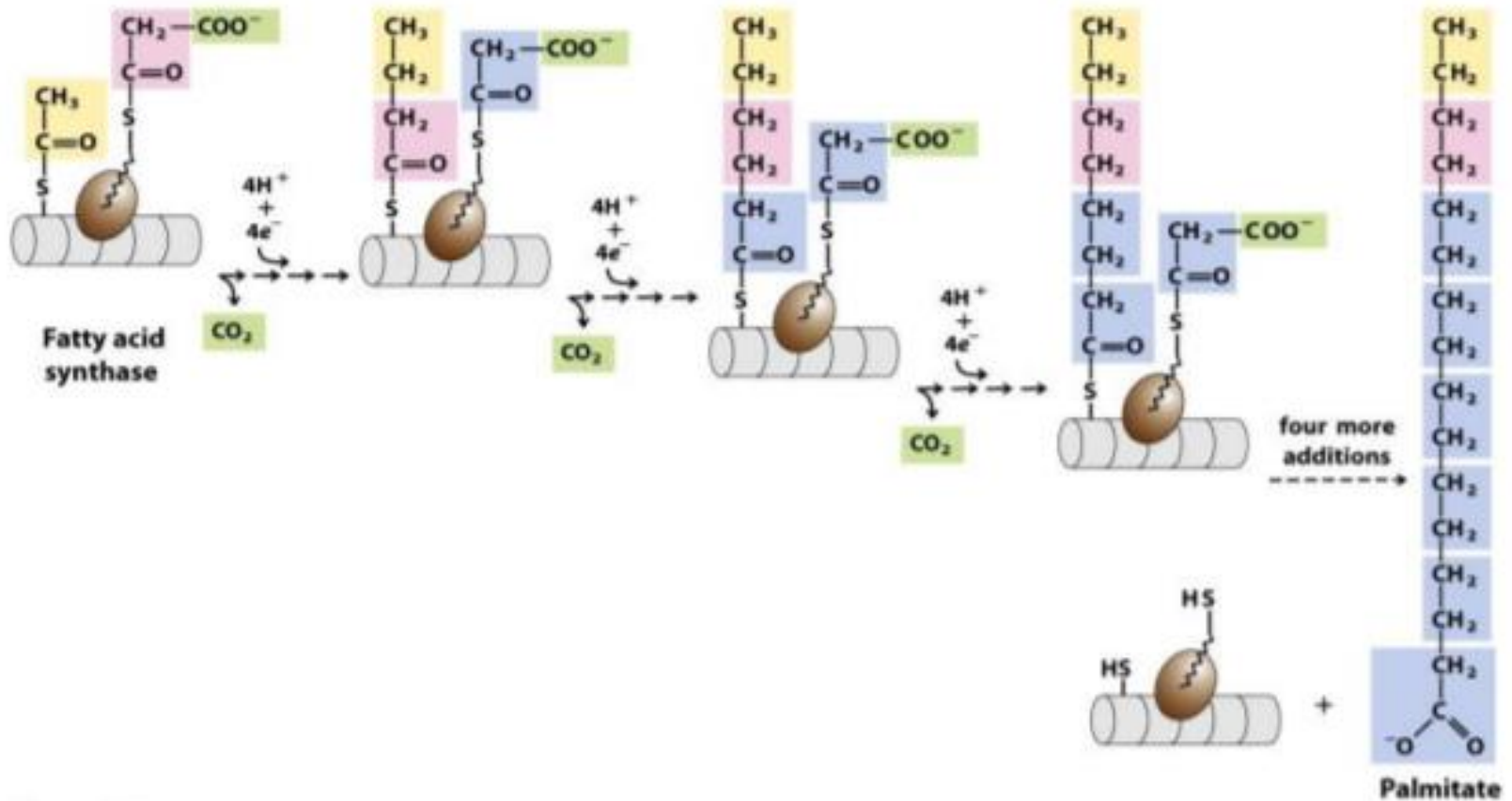


Figure 21-4

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W.H. Freeman and Company

## Oslobađanje proizvoda:

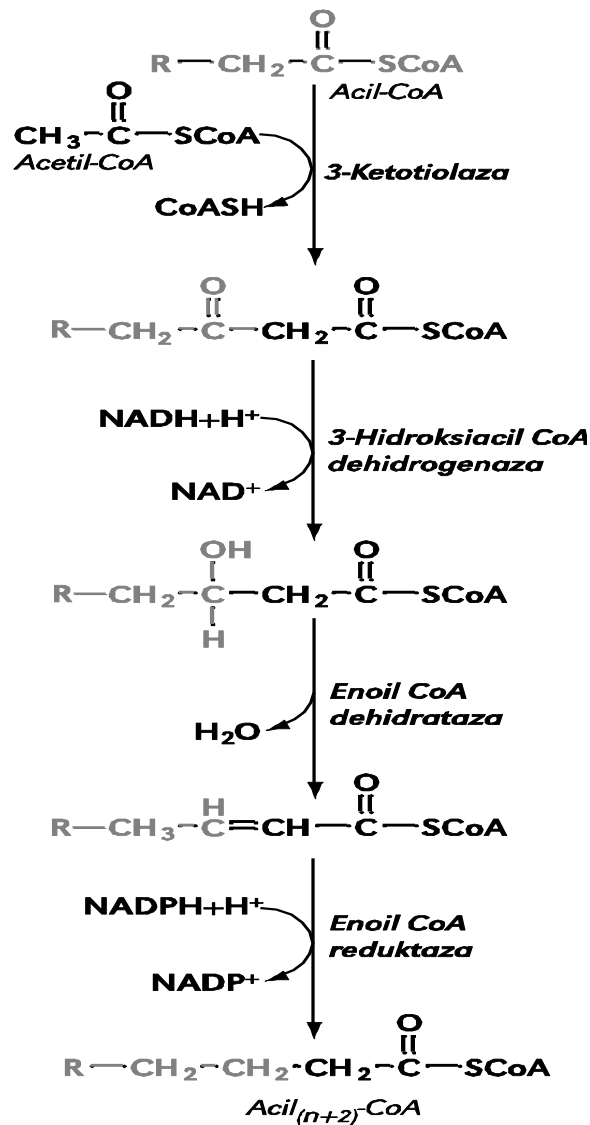
Kada se nagradi masna kiselina od 16 C atoma, **Tioesteraza** katalizuje hidrolizu tioesterske veze i oslobađa se masna kiselina od C16 – **palmitat i njegovo prevođenje u palmitil CoA.**

## Inhibicija:

**DOK TRAJE PROCES SINTEZE MK, BLOKIRAN JE PROCES OKSIDACIJE !!!!**

**Malonil-CoA inhibira karnitin-palmitoil transferazu I, enzim uključen u transport MK dugih lanaca u mitohondrije.**

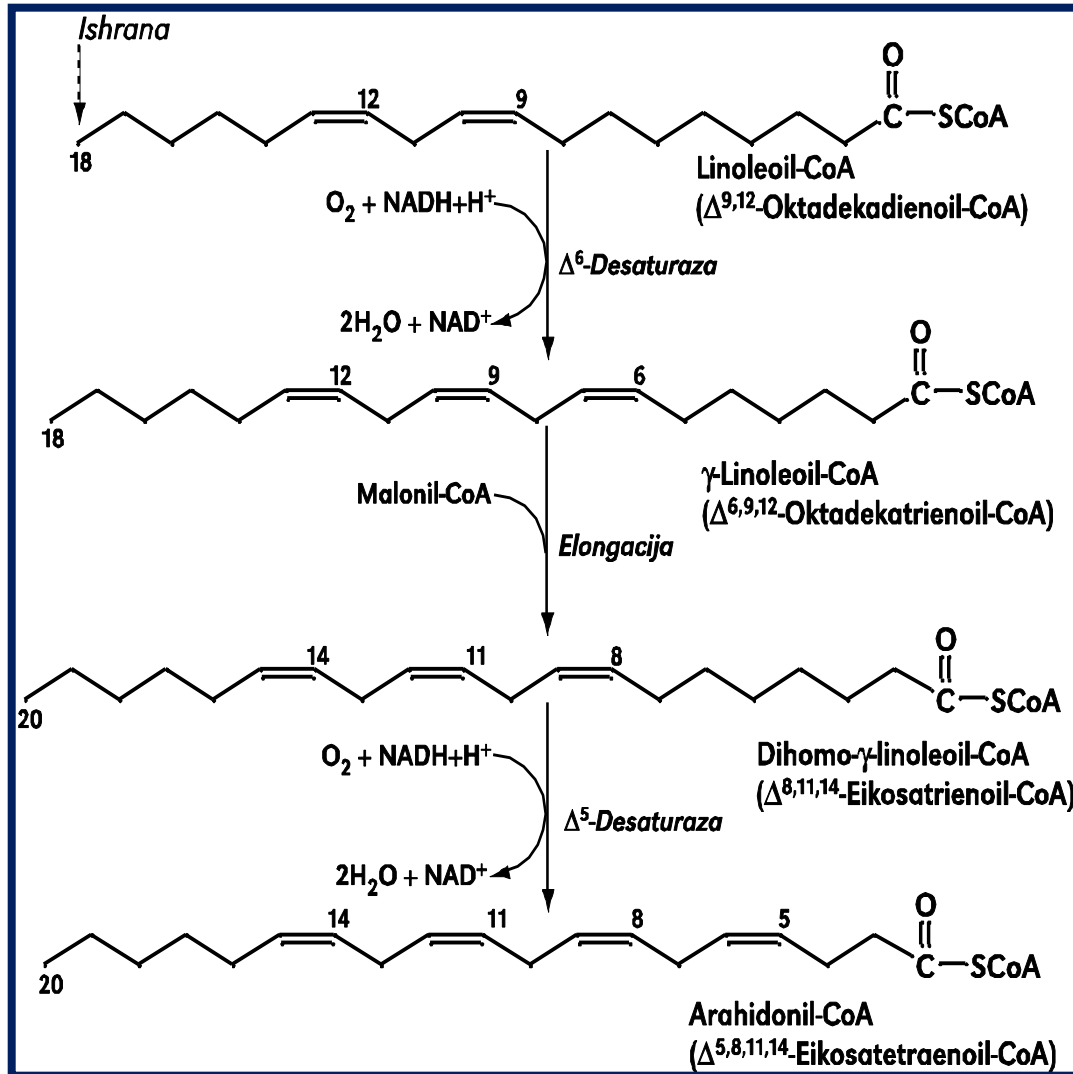
# Elongacija



- ✓ Produžavanjem i dehidrogenacijom palmitata nastaju druge MK (palmitil-CoA).
- ✓ Ova i druge elongacije se odigravaju u EPR za po 2 C atoma iz malonil CoA uz NADPH.
- ✓ Najzastupljenija reakcija elongacije je prevođenje palmitil-CoA (C16) u stearil-CoA (C18).
- ✓ U mozgu sinteza MK dugih lanaca (C22-C24).



# Sinteza nezasićenih MK



Kombinovanjem elongacije i desaturacije moguće je dobiti niz **nezasićenih masnih kiselina**, pa i onih sa većim brojem dvostrukih veza.

Desaturaciju obavljaju **desaturaze** vezane za Membrane EPR.

**Sistem desaturaze:**  
**NADH cit b5 reduktaza**  
**Cit b5**  
**desaturaza**

*OKSIDACIJA MASNIH  
KISELINA*

Masne kiseline oslobođene djelovanjem lipaza u masnom tkivu pojavljuju se u cirkulaciji kao **”slobodne masne kiseline”** nekovalentno vezane za albumine plazme.

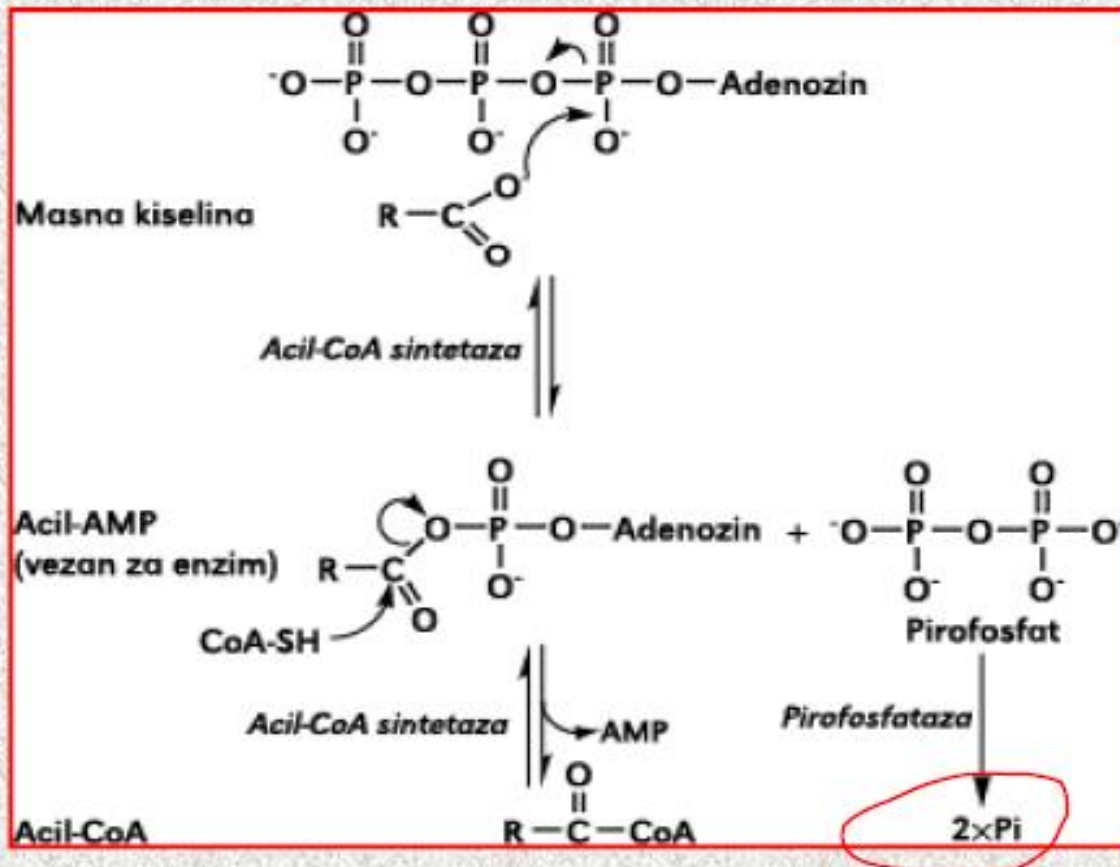
Ova veza se lako raskida i masne kiseline mogu da uđu u tkiva koja ih koriste kao izvor energije (npr. srčani mišić, skeletni mišići).

**Masne kiseline koje se sintetišu u jetri, ne pojavljuju se slobodne u serumu, već služe za sintezu triacilglicerola koji ulaze u sastav lipoproteina.**



# RAZGRADNJA MK

Aktivacija je prvi korak u katabolizmu masnih kiselina

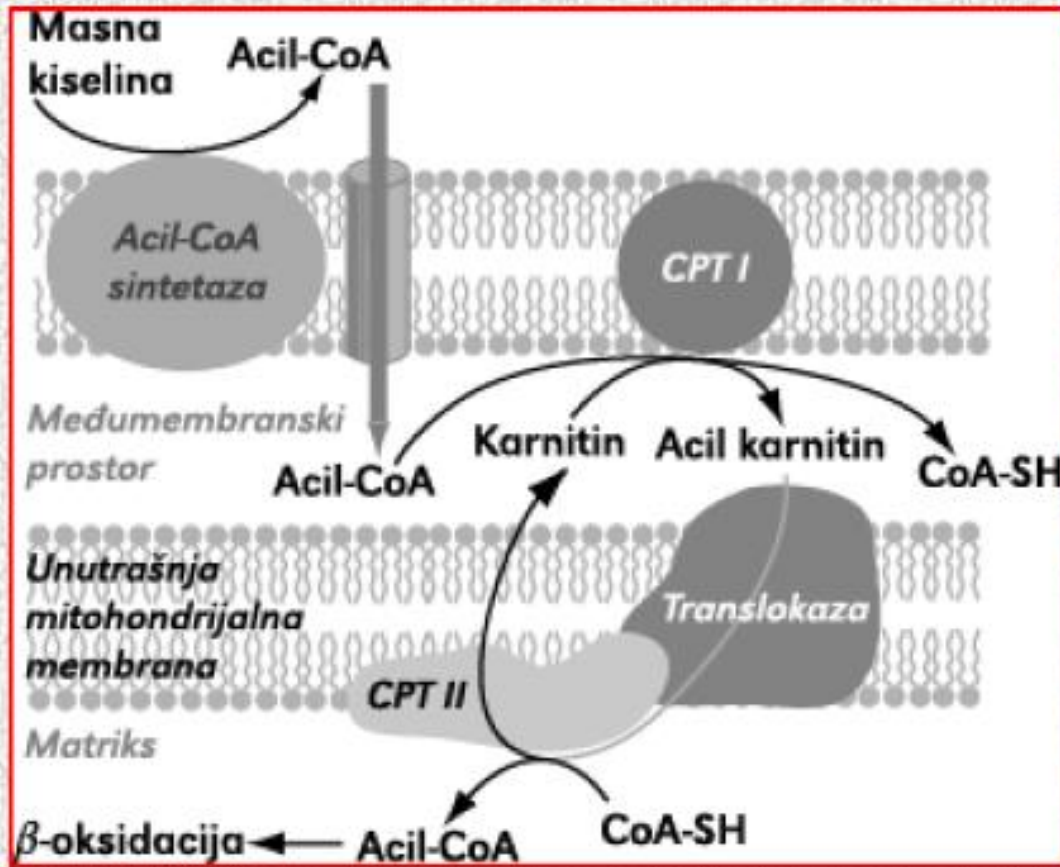


U citosolu (tj. na membranama endoplazmatskog retikuluma, spoljašnjoj membrani mitohondrija i na membranama peroksizoma) aktivaciju masnih kiselina katališe enzim **acil CoA sintetaza**

Nakon aktivacije, masne kiseline se prenose u mitohondrije, u kojima se smeštene enzimi za  $\beta$ -oksidaciju masnih kiselina.



# Prenos masnih kiselina u mitohondrije obavlja karnitinski transportni mehanizam



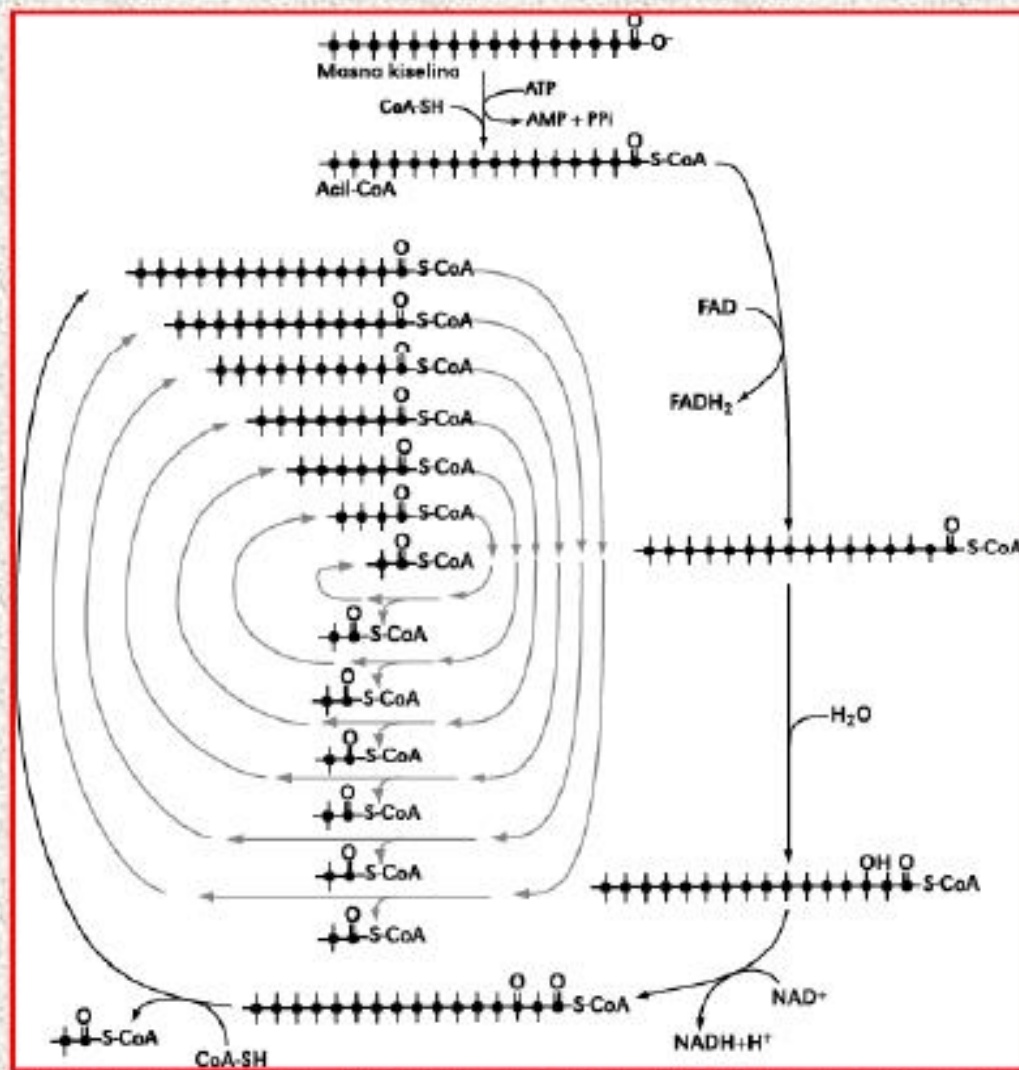
Nastali acilkarnitin se prenosi kroz unutrašnju mitohondrijalnu membranu uz pomoć karnitin-acilkarnitin antiporter *translokaze*, da bi se zatim acil grupa prenela na koenzim A u matriksu mitohondrija delovanjem

*karnitin:aciltransferaze II;*

karnitin se vraća u citosol i služi u prenosu sledećeg masnokiselinskog lanca



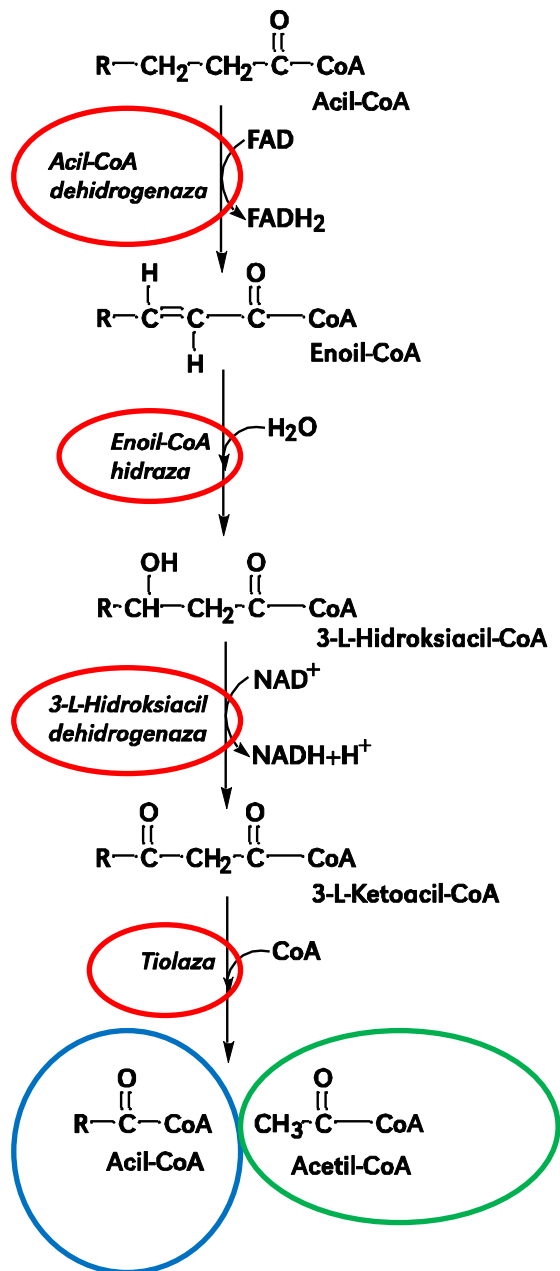
# $\beta$ -oksidacija je postupno skraćivanje lanca masnih kiselina za 2C acetil jedinicu



Masne kiseline se najčešće razgrađuju procesom oksidacije koji se odigrava na  $\beta$ -ugljenikovom atomu

Proces  $\beta$ -oksidacije MK odvija se u matriksu mitohondrija.

$\beta$ -oksidacija se može predstaviti kao spiralni niz reakcija tokom kojih se lanac masne kiseline skraćuje za dvougleničnu jedinicu (acetil ostatak u obliku acetil-CoA) u svakom krugu.



Beta-oksidacija, predstavlja put koji sa sastoji od četiri uzastopna koraka:

- Dehidrogenacija – acilCoA dehidrogenaza,
- Hidratacija – enoil-hidrataza,
- Dehidrogenacija – hidroksiacil-CoA dehidrogenaza,
- Tioliza – beta-ketotiolaza

koji dovode do uklanjanja dvougleničnog (C2) fragmenta, u formi acetil-CoA, sa karboksilnog kraja acil-CoA.

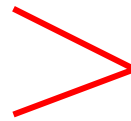
# ENERGETSKI BILANS BETA OKSIDACIJE

- **Značaj  $\beta$  oksidacije jeste u sintezi ATP.**
- Oksidacijom **PALMITIL-CoA** obavi se 7 ciklusa oksidacije + 2 acetil-CoA (ukupno 8 acetil CoA)
- Po ciklusu se dobije 1 NADH + 1 FADH<sub>2</sub> + 1 acetil-CoA

Za svaki FAD – 2 ATP x 7 = 14 ATP

NAD - 3 ATP x 7 = 21 ATP

acetil CoA (CTK) – 12 ATP x 8 = 96 ATP

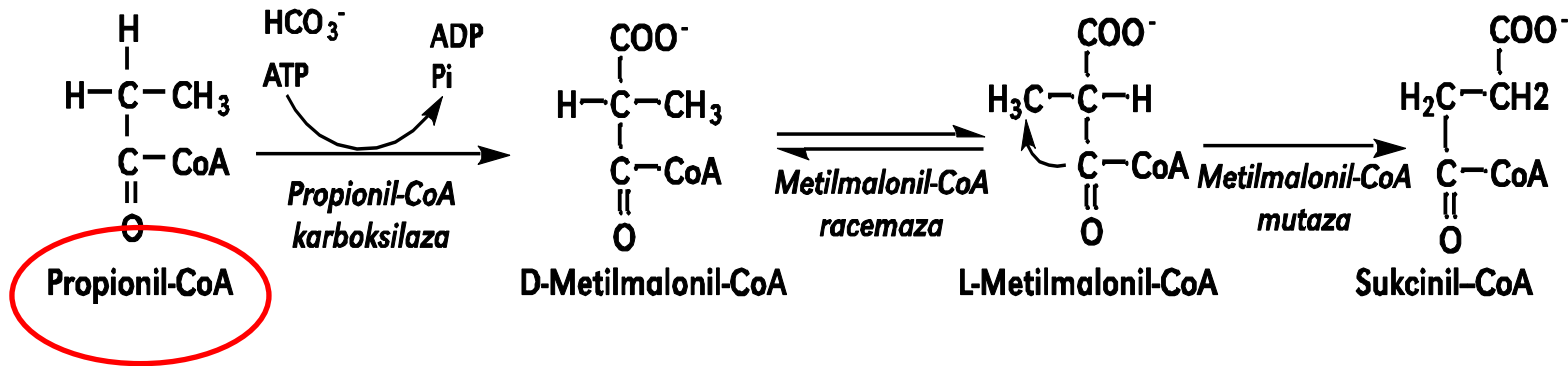


**35 ATP**

---

131 ATP – 2 ATP (za aktivaciju palmitinske kiseline) **129 ATP**

# Masne kiseline sa neparnim brojem atoma ugljenika se oksidišu do propionil-CoA



Oksidacijm masnih kiselina koje imaju **neparan broj C atoma** nastaje, pored više molekula acetil-CoA i trougljenični molekul **propionil-CoA**.

Propionil-CoA se može uključiti u:

1. **ciklus trikarboksilnih kiselina**, prevodeći se u **sukcinil-CoA** (intermedijer ciklusa).

2. propionil-CoA može biti **supstrat za glukoneogenezu** (**acetil-CoA ne može biti**), prelaskom u **sukcinil-CoA**, povećava se koncentracija **oksalacetata** - **glukoneogenezu**. Kvantitativno, ovaj izvor nije od većeg značaja (masnih kiselina sa neparnim brojem C atoma ima malo; za sintezu glukoze potrebna su bar dva molekula propionil-CoA).

## Masne kiseline sa veoma dugačkim lancem se oksidišu u peroksizomima

Masne kiseline sa veoma dugačkim lancem, sa 20-26 atoma ugljenika (u mozgu čak do 38 atoma ugljenika), se oksidišu u peroksizomima procesom koji podseća na  $\beta$ -oksidaciju. Razlika je, **međutim, u prvom enzimu, acil-CoA oksidazi**, koji prenosi vodonike direktno na molekularni kiseonik, nastaje vodonik peroksid, iz koga mogu da nastanu slobodni radikali. U normalnim okolnostima, katalaza “neutrališe” vodonik peroksid.

Oksidacija u peroksizomima, ne vodi stvaranju ATPa (redukcioni ekvivalenti se ne prenose na respiratorni lanac), za razliku od beta oksidacije. Oksidacija u peroksizomima se odvija do **oktanoil-CoA**, a zatim se ovaj osmougljenični intermedijat prenosi u mitohondrije, gde se dalje metaboliše  $\beta$ -oksidacijom.

Uloga peroksizomalne oksidacije masnih kiselina je da omogući metabolisanje kiselina sa veoma dugim lancem, koje su inače loš supstrat za  $\beta$ -oksidaciju u mitohondrijama.

# Regulacija beta oksidacije MK

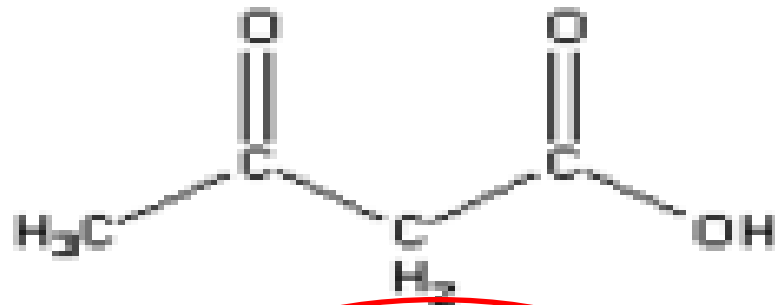
**Beta oksidacija MK se reguliše na više nivoa:**

1. Zavisi od **energetskih potreba** svake ćelije (ATP, NADH);
2. Na nivou **CPT I** – inhibicija od strane malonil-CoA;
3. Odnosa **insulin/glukagon** – učestvuju u aktivaciji acetil-CoA karboksilaze;
4. **Oksigenacija tkiva** – **eritrociti** - zbog nedostatka mitohondrija, ne mogu koristiti MK, **CNS** – koriste ketonska tijela, **adipociti** – MK deponuju u TG.

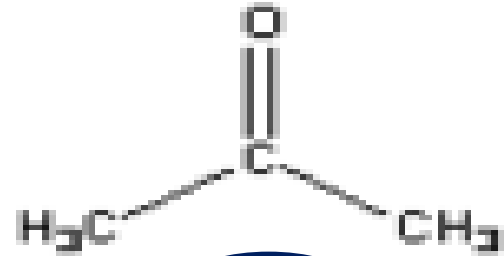


# KETONSKA TIJELA

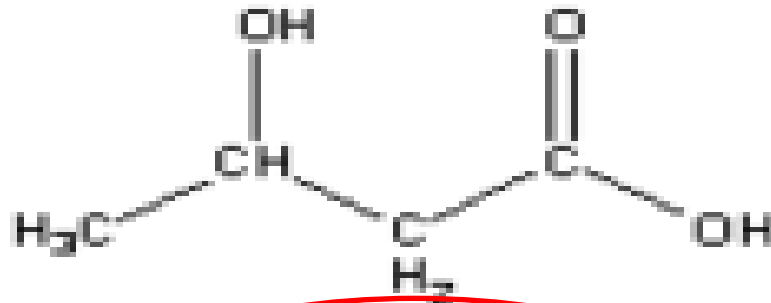
# METABOLIZAM KETONSKIH TIJELA



acetoacetat

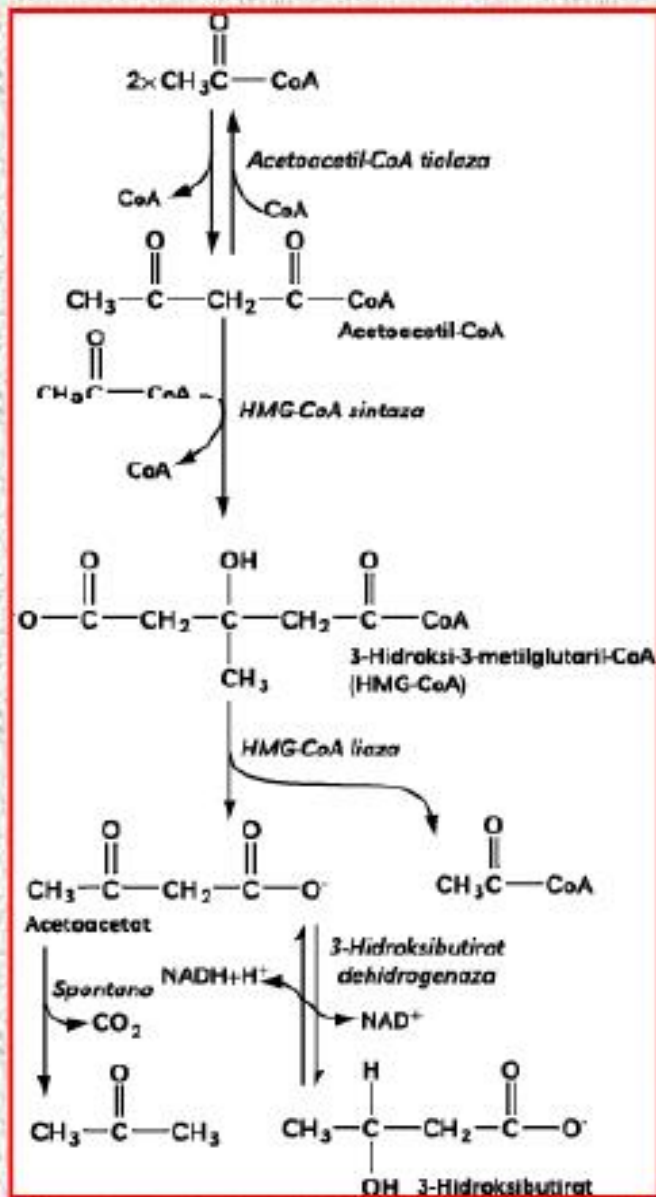


acetone



B-hidroksibutirat

# Ketonska tela: acetoacetat, 3-hidroksibutirat i aceton



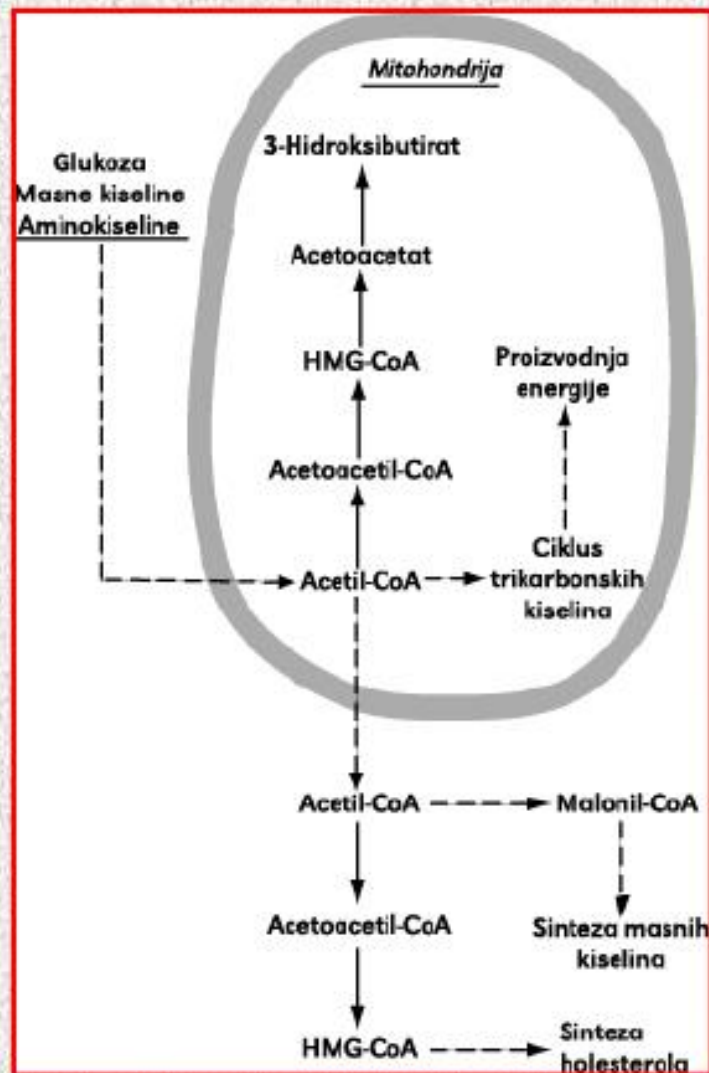
Masne kiseline se oslobađaju iz ćelija masnog tkiva u uslovima kada postoji višak masnih kiselina (u toku posta, gladovanja, pri ishrani bogatoj mastima a siromašnoj ugljenim hidratima). U mitohondrijama jetre se sintetišu acetoacetat i 3-hidroksibutirata.

Kontrolni enzim u sintezi ketonskih tela *unutarmitohondrijalna HMG-CoA sintaza*, nalazi se u značajnijoj količini samo u jetri.

Acetoacetat i 3-hidroksibutirat prelaze u cirkulaciju i stavljaju se na raspolaganje perifernim tkivima, u kojima služe za dobijanje energije.



# Ketoza se pojavljuje pri gladovanju i u nekim patološkim stanjima

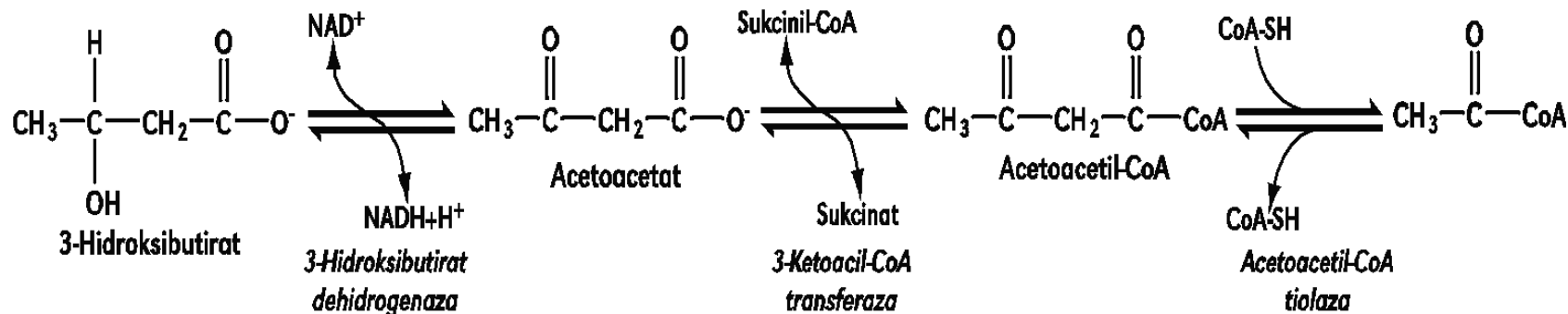


Prvi stepen regulacije u sintezi ketonskih tela je **stepen hidrolize triacilglicerola** u masnom tkivu i oslobadjanje masnih kiselina u cirkulaciju (svi faktori koji utiču na proces mobilizacije masnih kiselina iz masnog tkiva utiču i na proces sinteze ketonskih tela u jetri)

U jetri, masne kiseline mogu imati dvojaku sudbinu: može doći do njihove esterifikacije u acilglicerole i fosfolipide, ili do razgradnje putem  $\beta$ -oksidacije.

Ukoliko acetil-CoA ima u višku (više nego što ima raspoloživog oksalacetata, tj. više nego što može ući u ciklus trikarbonskih kiselina), metabolizam acetil-CoA će se preusmeriti ka sintezi ketonskih tela.

## Ketonska tela: acetoacetat, 3-hidroksibutirat i aceton



### Prioriteti iskorištavanja KETONSKIH TIJELA:

1. CNS, crijevni epitel, adipociti, fetus - kod gladovanja, **KORISTE** ketonska tijela kao izvor energije;
2. Eritrociti i jetra – **NE KORISTE** ketonska tijela kao izvor energije;
3. Ekstrahepatičnim tkivima, koristite **ketonska tijela, kao izvor energije samo u njihovom aktivnom stanju – acetoacetyl-CoA**, koji nastaje dejstvom mitohondrijalnog enzima, **acetoacetat: sukcinil-CoA transferaze**, (davalac CoA jeste sukcinil-CoA);
4. **Tiolaza** cijepa acetoacetyl-CoA na 2 acetyl-CoA, koji ulaze u ciklus trikarboksilnih kiselina – ATP dobijen njihovom oksidacijom čini **ENERGETSKI BILANS** ketonskih tijela (22 ATP).

# ***METBOLIZAM TRIGLICERIDA***

# TRIGLICERIDI

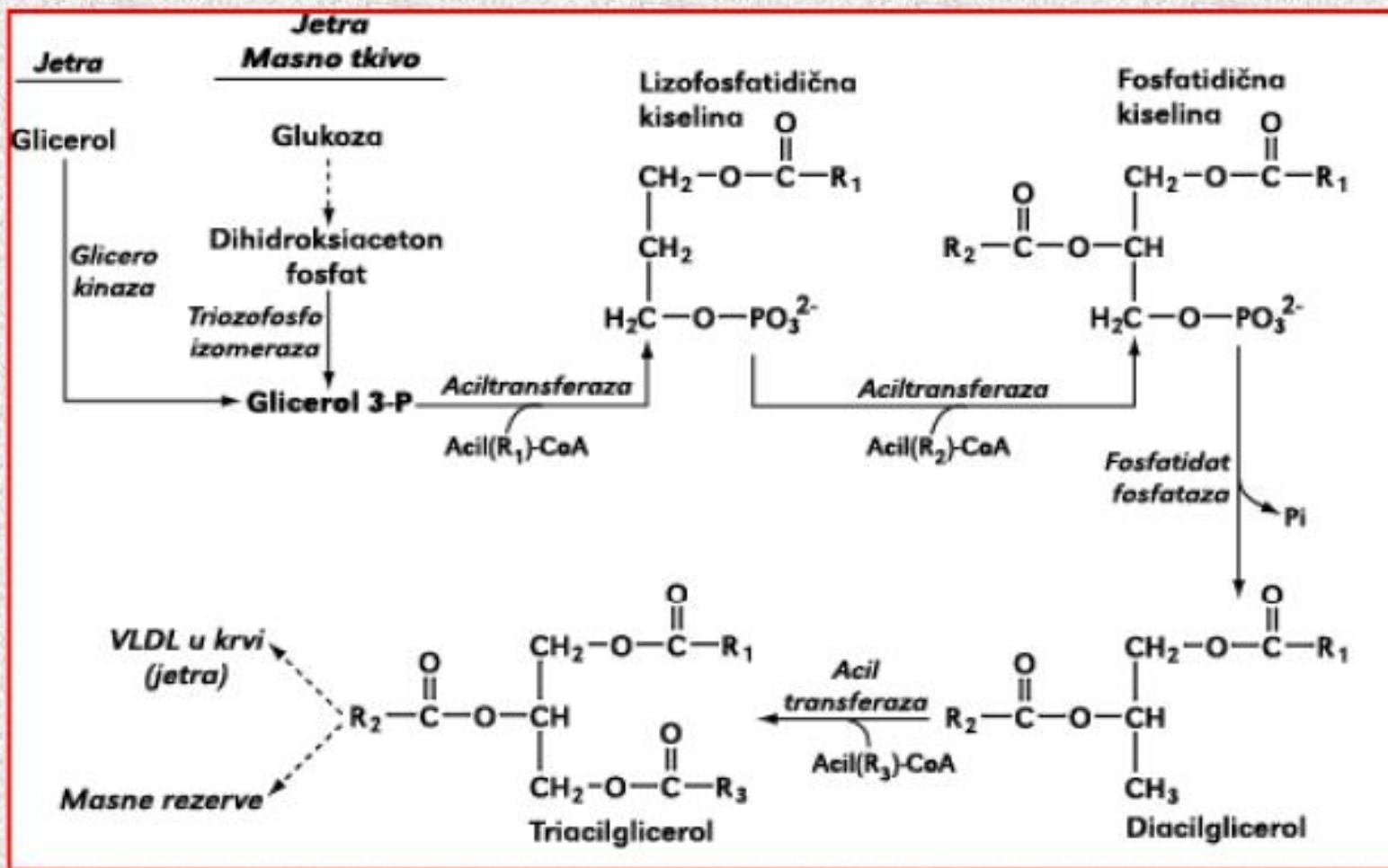
- **Osnovna uloga: obezbjeđivanje energije**
  - glavno skladište energije – adipozno tkivo
    - hidroliza TG  $\Rightarrow$  masne kiseline  $\Rightarrow$   $\beta$ -oksidacija  $\Rightarrow$  E
  - hidrofobne molekule – transport kroz plazmu u jezgru lipoproteina
- **Sinteza:** jetra, adipociti, enterociti
- **Katabolizam TG i uklanjanje iz lipoproteinskih čestica u cirkulaciji**
  - lipoproteinska lipaza (LPL) - na endotelu krvnih sudova (adipozno tkivo, srce, mišići, bubrezi, pluća ...)

# TRIGLICERIDI (nastavak)

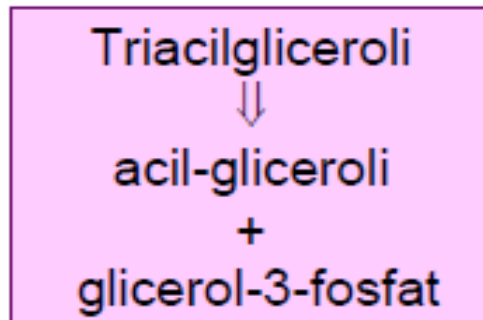
- Porijeklo triglicerida u plazmi:
  - Egzogeni TG
    - resinteza u enterocitima: MG (porijeklom iz hrane) + aktivirane MK
    - **upakovani u hilomikrone** – putem limfe u centralnu cirkulaciju
  - Endogeni TG
    - sinteza u jetri: glicerol + aktivirane MK (iz hrane ili sintetisane u jetri poslije obroka ili adipocitima-u gladovanju)
    - u jetri – **upakovani u jezgro VLDL čestice**
    - veličina/gustina lipoproteinskih čestica – zavisi od TG u njima (odraz unijete hrane)



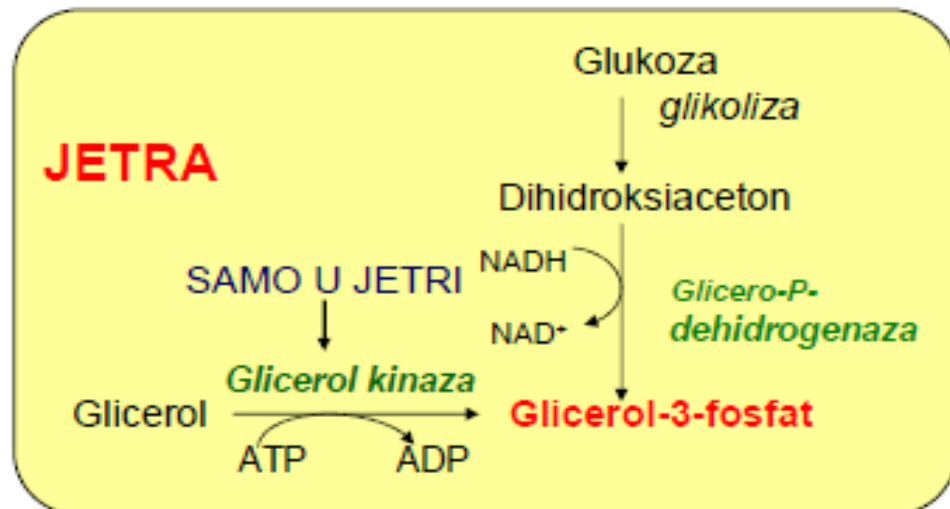
# Triacilgliceroli se najčešće sintetišu od glicerol 3-fosfata i masnih kiselina



# BIOSINTEZA TRIACILGLICEROLA



**ENTEROCITI**  
resinteza  
egzogenih Tg iz  
2-monoacilglicerola



# SKLADIŠTENJE TG U ADIPOCITIMA

- Nakon obroka, **povećana konc. TG u masnom tkivu** → ↗ odnos insulin/glukagon → **aktivacija LPL** → razlaganje TG iz hilomikrona i VLDL → **MK ulaze u adipocite** i aktiviraju se u **acil-CoA + glicero-3-fosfatom** → **sintezu TG**
- **Insulin**, istovremeno aktivira glikolitički enzim **fosfofruktokinazu 1** (PFK1), preko PFK2 → ↗ **fruktoze 2,6 difosfata** i **defosforilaciju piruvat dehidrogenaze** → oksidacija piruvata → stimulacija **deponovanje MK preko UH u adipocitima**

# METABOLIZAM HOLESTEROLA



Holesterol je najznačajniji predstavnik grupe jedinjenja označenih kao *steroidi*; u osnovi se radi o derivatima *perhidrociklopentanofenantrena*, jedinjenja sačinjenog od četiri prstena.

- Holesterol imati gradivnu ulogu (ima važnu ulogu u održavanju odgovarajuće fluidnosti membrane), a služi i kao ishodno jedinjenje za sintezu steroidnih hormona i žučnih kiselina.
- Esterifikovani holesterol se nalazi u sastavu lipoproteinskih čestica i lipidnih kapljica u citosolu ćelija
- Konačno, poremećaji u metabolizmu holesterola imaju značajnu ulogu u nastanku kardiovaskulnog oboljenja.

Holesterol je ishodno jedinjenje za sintezu:

Žučnih kiselina

Vitamina D3

Steroidnih hormona

# Holesterol se sintetiše od acetil-CoA u tri faze

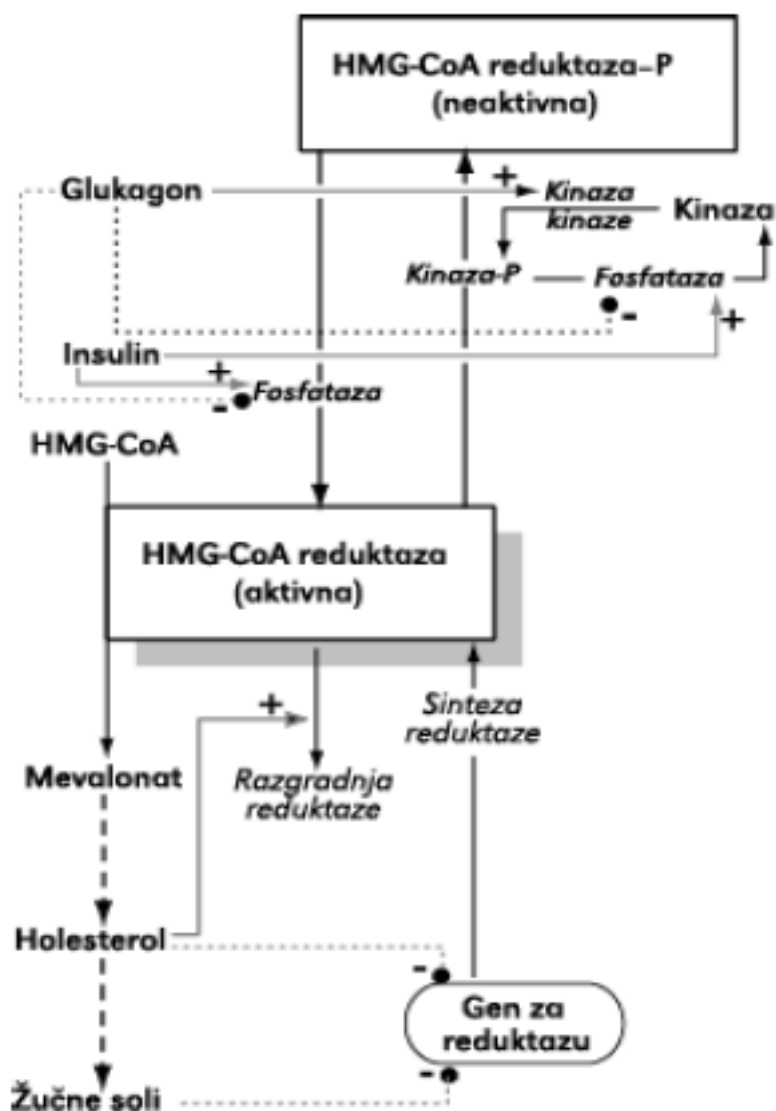
Svih 27 C atoma u molekulu holesterola potiču iz acetilnog dela *acetil CoA*.

Sinteza holesterola odvija u *citosolu* i na *površini endoplazmatskog retikuluma*, pa nastali acetil-CoA mora da se prenese iz mitohondrija u citosol preko citratnog transportnog sistema (citrat/malat).

Sinteza holesterola se odvija u 3 faze.

1. Kondenzacijom acetil-CoA jedinica nastaje jedinjenje sa 6C, *mevalonat*.
2. Mevalonat se prevodi u C<sub>5</sub> *izoprenske jedinice* koje bivaju fosforilisane i kondenzuju se u jedinjenje od 30 C, *skvalen*.
3. Dolazi do *ciklizacije skvalena* pri čemu nastaje *lanosterol*, jedinjenje koje sadrži steroidno jezgro. Modifikacijom lanosterola dobija se holesterol.

# Kontrola HMG-CoA reduktaze



## ➤ **Kratkoročna kontrola:**

- Alosterni efektori (AMP - inhibitor, ATP - aktivator)
- Kovalentna modifikacija (enzim je aktivan u nefosforilisanom obliku).

## ➤ **Dugoročna kontrola:**

- promene u obimu sinteze HMG-CoA reduktaze (SREPB - transkrip. faktor, vezu je se za SER na DNK) - osnovni mehanizam kojim egzogeni holesterol inhibira sintezu endogenog holesterola
- Promene u brzini razgradnje HMG-CoA reduktaze (↑ **holesterola** menja konformaciju enzima čineći ga osetljivijim na proteolizu)

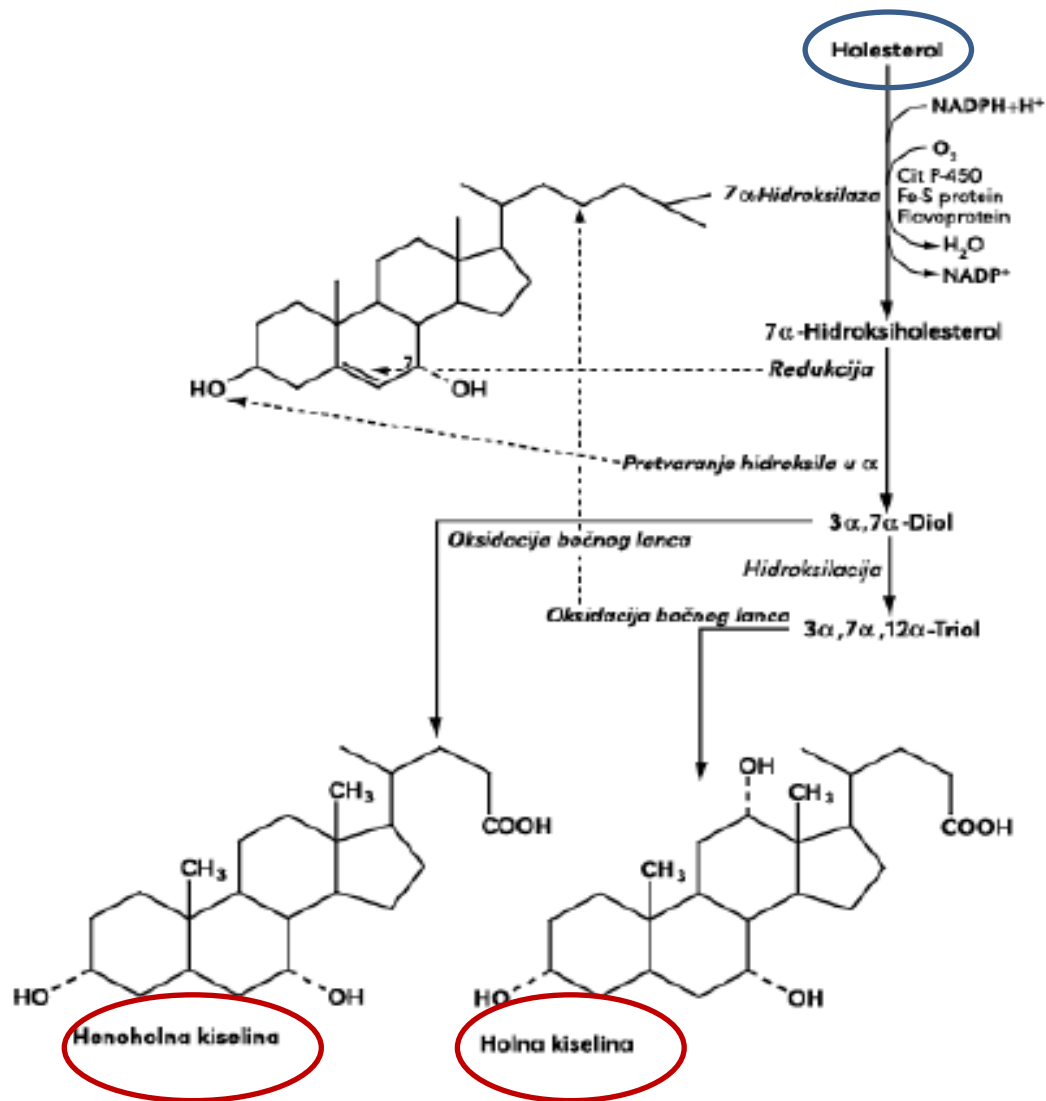
↑ **holesterola** u ćeliji ↓ količinu mRNK a time i količinu HMG-CoA reduktaze.

## Holesterol se izlučuje iz organizma u obliku žučnih kiselina

- Pretvaranje holesterola u žučne kiseline je konačna sudbina najvećeg dela holesterola u kičmenjaka, jer **ne postoji način da se steroidno jezgro holesterola otvori i razgradi u organizmu.**
- Obzirom da žuč ima baznu pH vrednost, - COOH grupa bočnog lanca žučnih kiselina je jonizovana. Zbog značajne količine jona  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  u žuči, **žučne kiseline** se nalaze u obliku soli, pa se zbog toga žučne kiseline preciznije nazivaju **žučnim solima.**
- Žučne soli se iz jetre izlučuju dalje u žuč.



# Sinteza žučnih kiselina

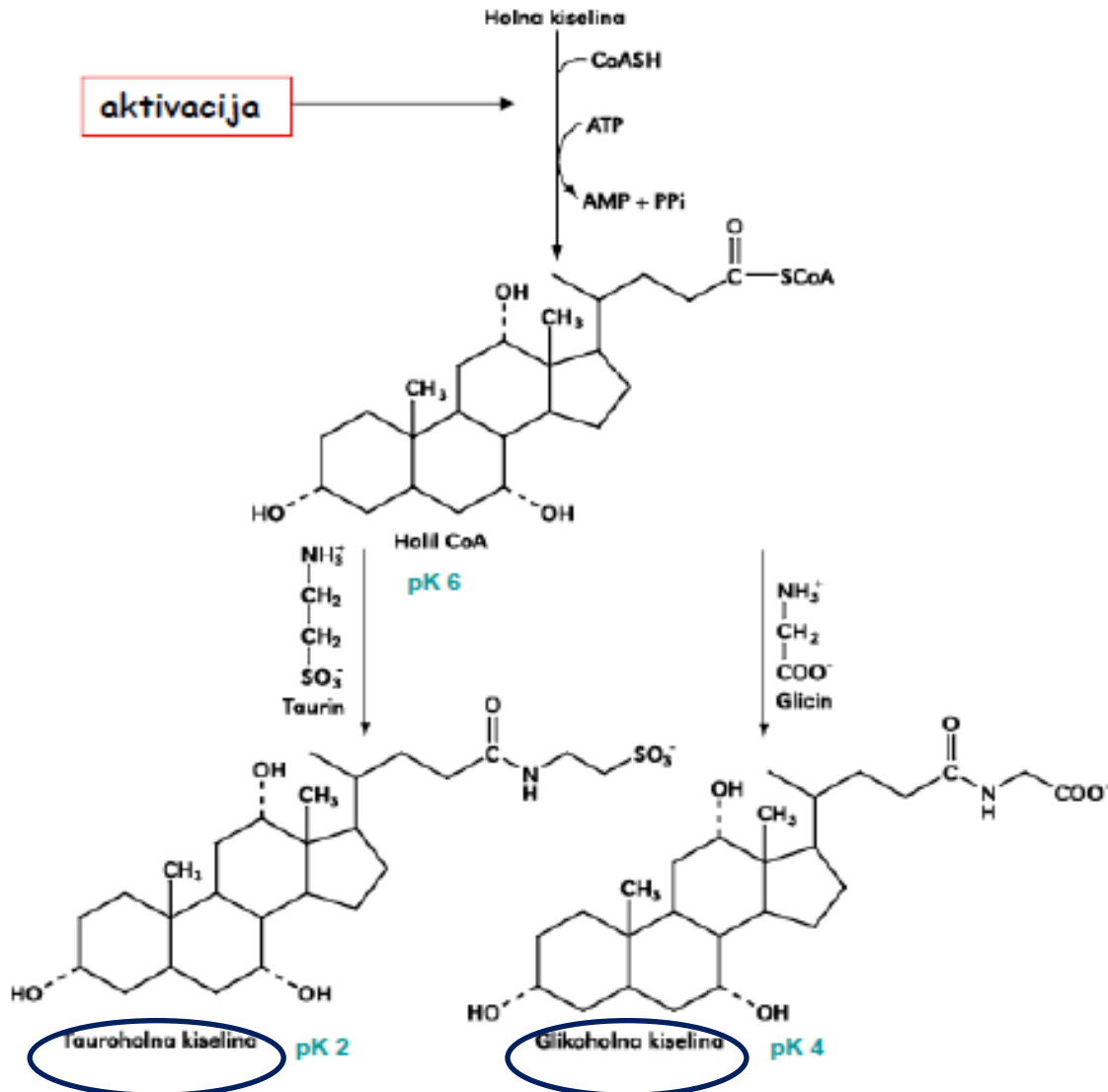


Primarne žučne kiseline (holna, henoholna) nastaju u hepatocitima direktno iz holesterola.

Enzim im akratko vreme poluživota (nekoliko sati) pa se kontrola aktivnosti vrši i regulacijom njegove sinteze. I promenom aktivnosti. Ovaj enzim se nalazi pod kontrolom samih sintetisanih žučnih kiselina koje ga povratno inhibiraju (inhibicija proizvodom) i količine holesterola (aktivacija supstratom).

Oksidacija bočnih lanaca žučnih kiselina se odvija u peroksizomima.

# Žučne soli

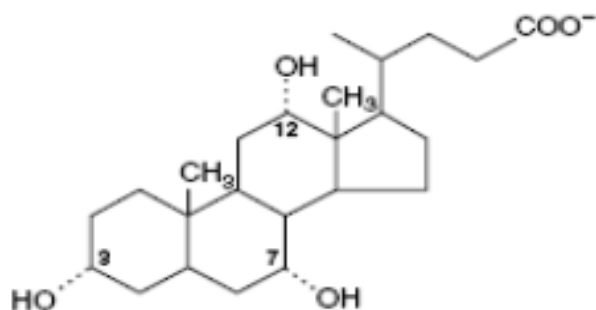


Žučne soli mogu da budu konjugovane glicinom ili/i taurinom pri čemu nastaju odgovarajuće konjugovane žučne soli.

Konjugacija snižava pK žučnih soli, što im omogućava da budu bolji deterdženti. Naime, one su u lumenu tankog creva (pH 6) sada bolje jonizovane nego što su nekonjugovane žučne soli (pK 6).

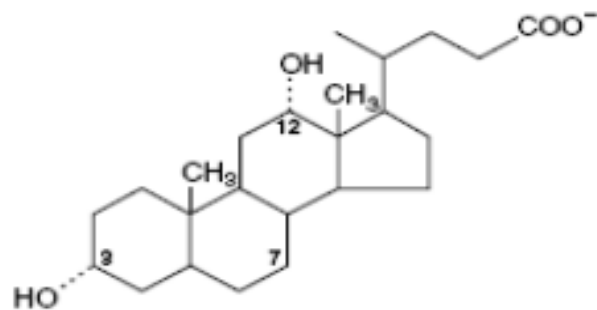
Reakcije su iste i za henoholnu kiselinu.

## Primarne žučne soli

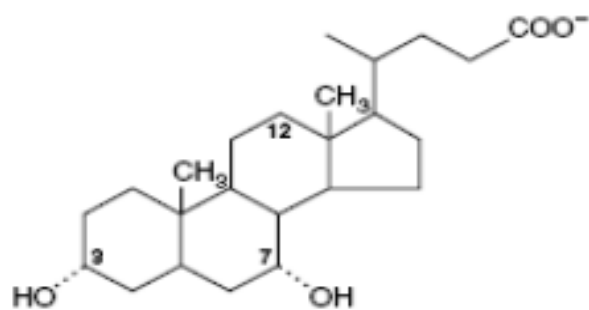


Holna kiselina

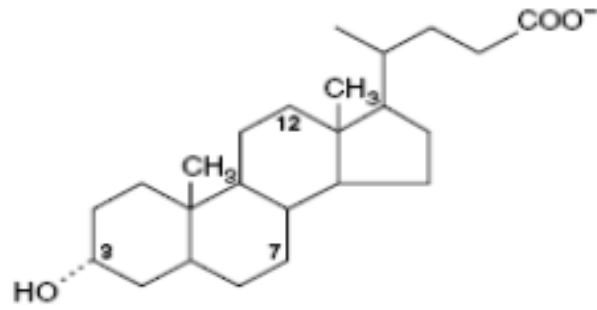
## Sekundarne žučne soli



Deoksiholna kiselina



Henoholna kiselina



Litoholna kiselina

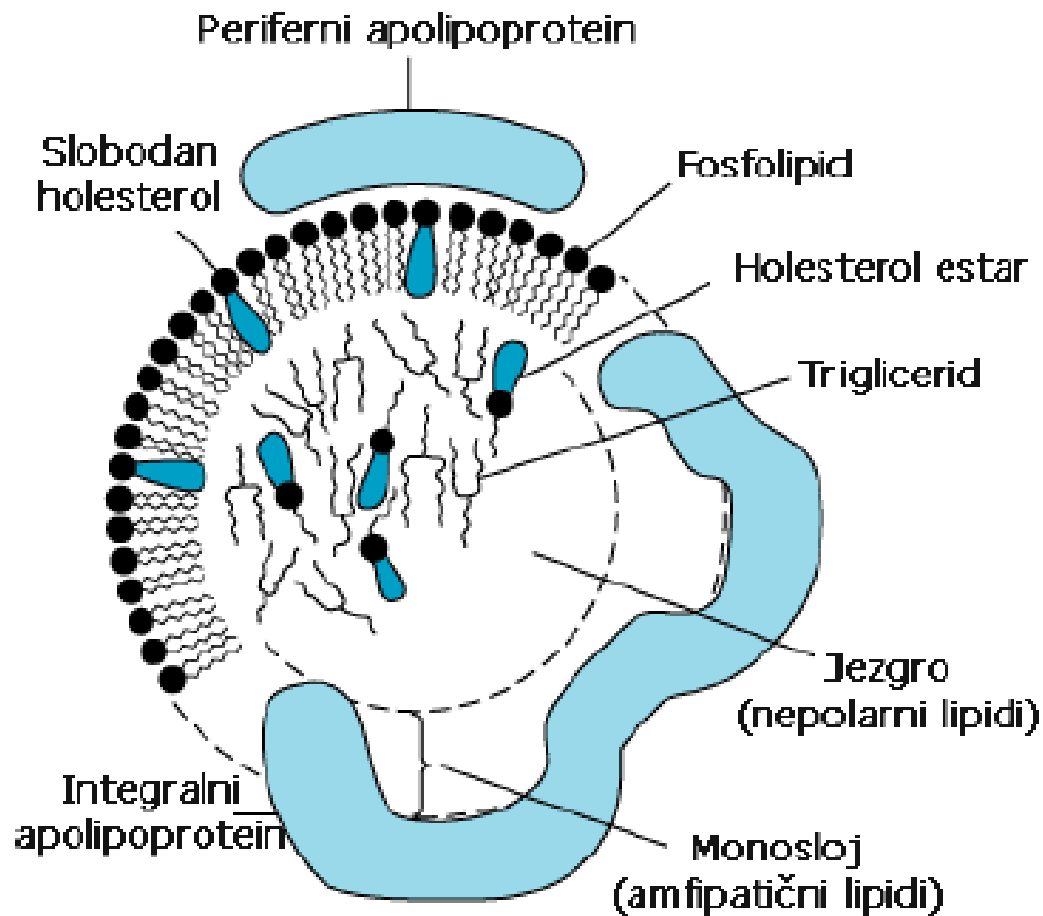
Crevne bakterije uklanjaju glicin/taurin iz žučnih soli kao i OH grupu sa položaja 7 (dekonjugacija i dehidroksilacija) i nastaju sekundarne žučne soli. Soli mogu ponovo da budu konjugovane ali ne i hidroksilirane

- Ove sekundarne žučne soli su slabije rastvorljive pa se zbog toga slabije resorbuju iz intestinuma tj. lakše se izlučuju iz organizma.
- Najveći deo (95%) žučnih soli se resorbuje u ileumu i vraća u jetru (enterohepatična cirkulacija) a samo mali deo (5%) se izlučuje fecesom.
- Resorbovane sekundarne žučne soli mogu u jetri ponovo biti konjugovane ali ne i hidrosilovane.

# LIPOPROTEINI KRVI



# STRUKTURA LIPOPROTEINSKE ČESTICE



## KLASIFIKACIJA LIPOPROTEONSKIH ČESTICA PREMA GUSTINI

- Ultracentrifugiranjem lipoproteini se prema gustini razdvajaju u 5 glavnih klasa:
  - Hilomikroni
  - Lipoproteini vrlo male gustine - VLDL
  - Lipoproteini srednje gustine - IDL
  - Lipoproteini male gustine - LDL
  - Lipoproteini velike gustine - HDL

Lipoproteini	Gustina (g/mL)	∅ (nm)	P (%)	FL (%)	H (%)	TG (%)	P:L	Elektroforeza
HDL <sub>2,3</sub>	1,063 – 1,21	5 – 12	48	30	20	2-5	1:1	α
LDL	1,019 – 1,063	18 – 25	20	25	45	10	1:4	β
IDL	1,006-1,019	25 – 53	15	25	27	30	1:6	široka β
VLDL	0,95 – 1,006	30-80	8-10	6-15	8-13	44-60	1:9	pre- β
Hilomikroni	< 0,95	800 - 1200	1 - 2	4	6	87	1:100	start

P-proteini; FL-fosfolipidi; H-holesterol; TG-trigliceridi; P:L=protein:lipid

- **Hilomikroni**
  - najveće čestice, najmanje gustine
  - poslije centrifugiranja plazme - na površini mliječni prsten
  - uloga u transportu egzogenih TG (87%) –
  - male količine H, FL
  - apo B-48, A-I, C-II i E.
- **VLDL (very low density lipoprotein)**
  - uloga u transportu endogeno sintetisanih TG (60%)
  - ostale lipidne komponente H, FL
  - apo B-100, A-I, C-II i E
- **IDL (intermediate density lipoprotein)**
  - podjednak sadržaj H i TG
  - apo B-100, A-I, C-II i E

- LDL (low density lipoprotein)
  - osnovna uloga:
    - dopremanje H ćelijama perifernih tkiva (sadrže estere holesterola)
  - apo B-100
- HDL (high density lipoprotein)
  - najmanje čestice, najveće gustine
  - 50% proteina: apo A-I, apo A-II, apoC, apoE
  - uloga u uklanjanju H iz perifernog tkiva
  - lipidne komponente:
    - H (20%), FL (30%), TG (2-5%).



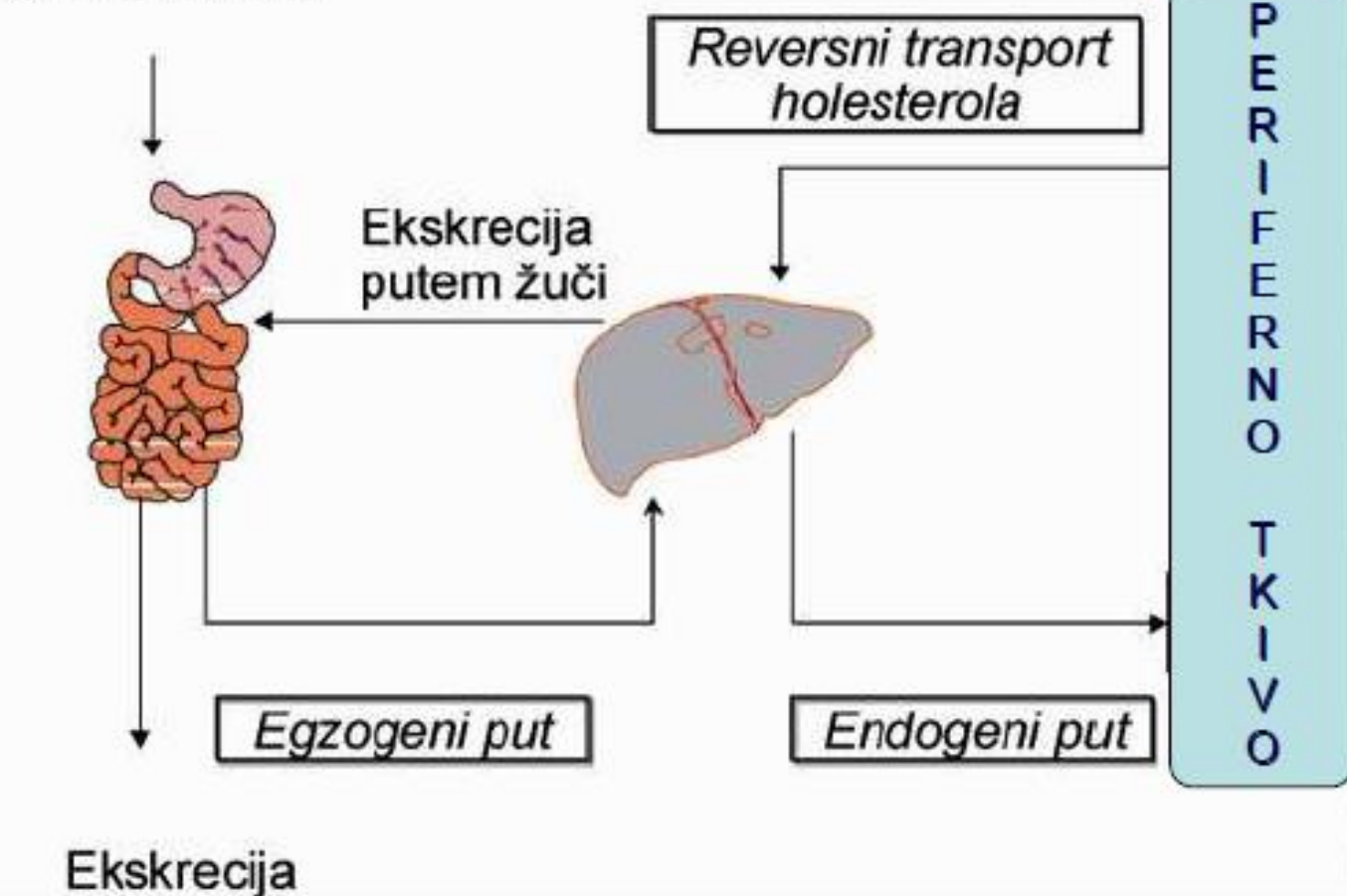
## APOLIPOPROTEINI (Apo)

- Proteinske komponente lipoproteina
- Svaka klasa lipoproteina – različite apolipoproteine na svojoj površini u različitoj koncentraciji, osim LDL-a koji ima samo apo B-100
- Stalna razmjena apolipoproteina između lipoproteinskih čestica
- Tri glavne funkcije
  - Modulacija enzima u metabolizmu lipoproteina
    - aktivatori
    - inhibitori
  - Strukturna uloga u održanju lipoproteina
  - Ligandi za receptore na površini ćelije

Apolipoproteini	Uloge	Veza sa koronarnom bolešću
Apo A-I	Struktura HDL, ligand za vezivanje HDL-a LCAT kofaktor	Da
Apo A-II	Ligand za vezivanje HDL-a, LCAT kofaktor	Ne
Apo A-IV	Ligand za vezivanje HDL-a, aktivator LCAT	Ne
Apo (a)	U strukturi Lp(a), sličan plazminogenu	Da
Apo B-48	U strukturi hilomikrona	Ne
Apo B-100	U strukturama: VLDL, IDL, LDL, ligand za LDL receptore	Da
Apo C-I	LCAT i LPL aktivator	Ne
Apo C-II	LCAT i LPL aktivator	Ne
Apo C-III	LPL inhibitor, HTGL inhibitor, modulator receptorskog preuzimanja čestica bogatih TG	Ne
Apo D	?, raste kod malignih bolesti	Ne
Apo E	Ligand za receptore	Fenotipovi-Da
Apo F, G, H, J	?	Ne

# METABOLIZAM LIPOPROTEINA

Unos hranom



## HDL i ateroskleroza

- **↑ koncentracija HDL-H u plazmi – ateroprotektivna**
  - povećavaju HDL: fizička aktivnost, vegetarijanska ishrana, UMJERENA konzumacija alkohola
- **↓ koncentracija HDL-holesterola u plazmi - aterogena**
  - snižavaju HDL: gojaznost, pušenje, DM tip II
- **Protektivna svojstva HDL čestica:**
  - sakupljanje H iz perifernih tkiva (HDL<sub>2</sub> subfrakcija)
  - sakupljanje H iz makrofaga – sprečavanje nastanka pjenastih ćelija
  - zaštita LDL od oksidacije – antioksidativne komponente HDL-a (enzim paraoksonaza, tokoferol, glutation peroksidaza ...)
  - sakupljanje TG sa VLDL-a i ostataka hilomikrona
- Poremećaj aktivnosti LCAT-a i deficit apoA-I ⇒ ↑ rizik
- Određivanje HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub> i apoA-I - specifičniji biohemijski markeri od koncentracije HDL-a – veći značaj u procjeni kardiovaskularnog rizika

# FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU ATEROSKLEROZE

PROMJENLJIVI		NEPROMJENLJIVI
Lipidni	Ne-lipidni	
↑ Holesterol	Dijabet	Starost
↑ Trigliceridi	Hipertenzija	Pol
↑ LDL-holesterol	Pušenje	Rasa
↓ HDL-holesterol	Alkohol	Genetska
	Gojaznost	predispozicija
	Fizička neaktivnost	
	Trombogeni faktori	



## ATEROGENOST LDL ČESTICA

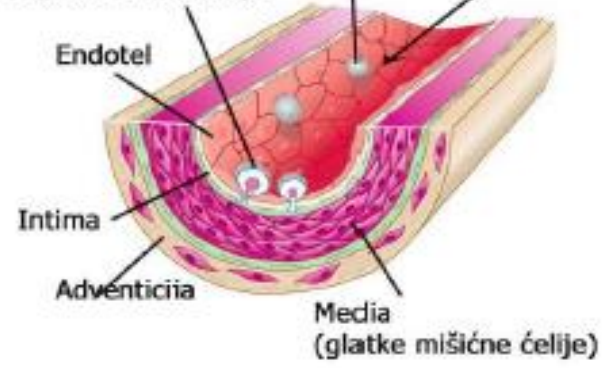
- ↑ LDL-H u plazmi – faktor rizika za pojavu ateroskleroze
- Modifikovane LDL čestice – podležu promijenjenom metabolizmu u subendotelu krvnih kapilara:
  - makrofage preuzimaju LDL alternativnim putem (nije kontrolisan): **receptori hvatači (scavenger)**
    - izostaje feedback inhibicija sinteze holesterola pod uticajem intracelularnog holesterola
    - stvaranje pjenastih ćelija

### NORMALAN ZID KRVNOG SUDA

Leukociti migriraju i adheriraju u zid krvnog suda kao odgovor na infekciju

Kretanje leukocita

Tok krvi kroz krvni sud



### FORMIRANJE MASNIH PRUGA



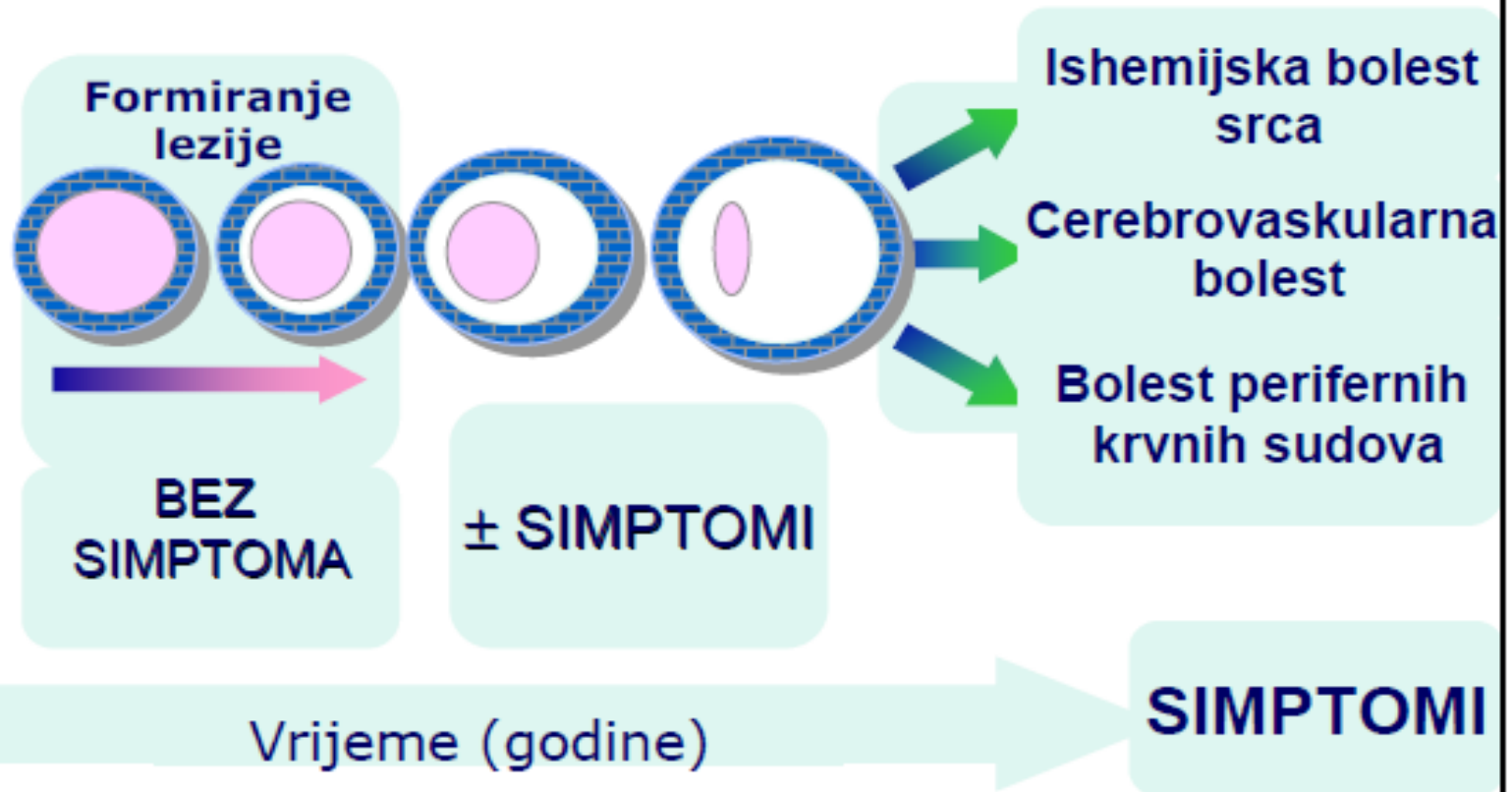
### FORMIRANJE ATEROSKLEROTSKOG PLAKA



### RUPTURA ENDOTELA I FORMIRANJE KRVNOG UGRUŠKA



# ATEROGENEZA I POJAVA SIMPTOMA



## POREMEĆAJI METABOLIZMA LIPOPROTEINA

- Promjena koncentracije lipida i/ili lipoproteina u krvi
- DISLIPIDEMIJE**
- hiperlipidemije
  - hiperlipoproteinemije
  - hipolipidemije
  - hipolipoproteinemije

## KLASIFIKACIJA HIPERLIPIDEMIJA PO FREDRICKSON-U

- **Fredrickson i Lees, 1965.** predložili sistem fenotipizacije hiperlipoproteinemija: I, II, III, IV i V (WHO-adaptirana)
  - koncept otkrivanja i prevencije koronarno-arterijske bolesti korišćenjem elektroforeze lipoproteina
  - značaj utvrđivanja tačnog fenotipa zbog:
    - različitog kliničkog izgleda bolesti
    - razlika u prognozi bolesti
    - razlika u liječenju bolesti
  - prednost: definisane promjene biohemijskih parametara
  - nedostatak: nije opisan uzrok poremećaja

Tip	Sinonimi	Poremećaj	Lipidni status	Aterogenost	Terapija
<b>I</b>	<i>Buerger-Gruetz sindrom,</i> ↑ hiperlipoproteinemija, Porodična <i>hiperhilomikronemija</i>	↓ Lipopr. lipaze ↓ apoC-II	↑ hilomikroni ↑↑↑ TG	↑	Dijeta
<b>IIa</b>	<i>Porodična hiperholesterolemija,</i> <i>Poligenska hiperholesterolemija</i>	Deficit LDL receptora	↑ LDL, ↑ apoB-100	↑↑↑	Smole Statin Niacin
<b>IIb</b>	Kombinovana hiperlipidemija	↓ LDL receptora ↓ apoB	↑ LDL ↑ apoB-100 ↑ VLDL ↑ TG	↑	Statin Niacin Fibrati
<b>III</b>	<i>Porodična disbetalipoproteinemija</i>	Deficit apoE	↑ IDL	↑	Fibrati
<b>IV</b>	<i>Porodična hiperlipemija</i>	↑ Stvaranje VLDL ↓ Uklanjanje VLDL	↑ VLDL	↑	Fibrati Niacin
<b>V</b>	<i>Endogena hipertriglicidemija</i>	↑ Stvaranje VLDL ↓ Lipopr. lipaze	↑ VLDL ↑↑↑ hilomikroni	↑	Fibrati Niacin



# HIPOLIPOPROTEINEMIJE

- Posljedice poremećaja u određenom metaboličkom putu
  - metabolizam hilomikrona
    - promjene u apsorpciji TG, H i liposolubilnih vitamina
  - deficit VLDL-a
    - poremećaj prenošenja TG iz jetre u periferna tkiva
  - poremećaji HDL-a ili LCAT-a
    - uklanjanje holesterola iz perifernog tkiva
    - smanjena protektivna uloga HDL-a

## STEČENE (SEKUNDARNE) HIPERLIPOPROTEINEMIJE

- Poremećaji metabolizma lipoproteina
  - posledica prisustva određenog patološkog stanja
    - dijabetes, nefrotski sindrom, hronična renalna insuficijencija, dijaliza, akutni i hronični hepatitis, holestaza, primarna bilijarna ciroza, pankreatitis, hipotireoidizam, disproteinemije (multipli mijelom, makroalbuminemija)
  - primjene određene terapije
  - prisustva egzogenih faktora rizika
- Stečene hiperlipoproteinemije
  - prolazne - liječenje osnovne bolesti
  - trajne – liječenje nema uticaja na metabolizam
- Dijagnostika primarnih hiperlipoproteinemija započinje isključivanjem sekundarnih

# ODREĐIVANJE LIPIDNOG STATUSA

- Kardiovaskularne bolesti – vodeći uzrok smrtnosti u svijetu
  - svake godine 17 miliona ljudi u svijetu umre od posljedica KVB
  - KVB čine 50 % uzroka smrti u odnosu na sve druge uzroke
- Ispitivanje lipidnog statusa – važno
- Značaj ispitivanja lipidnog statusa:
  - postavljanje dijagnoze poremećaja lipida
  - otkrivanje rizika od KVB - prevencija
  - određivanje terapije i njeno praćenje

## LABORATORIJSKO ISPITIVANJE LIPIDNOG STATUSA

- Određivanje koncentracije lipidnih parametara u krvi:
  - Ukupni holesterol
  - HDL-holesterol;
  - LDL-holesterol
  - Trigliceridi
- Specijalizovana (diferencijalna) dijagnostika - otkrivanje uzroka dislipoproteinemija – određivanjem:
  - apo A-I, apo B, Lp(a);
  - kvantitativna elektroforeza lipoproteina;
  - polimorfizam apo E i apo B-100;
  - oxLDL,
  - subklase LDL-a
  - aktivnost enzima (LPL, LCAT, CEPT)

## PREANALITIČKI FAKTORI KOJI UTIČU NA LIPIDNI STATUS

- Krv se uzima nakon 12<sup>h</sup> gladovanja
- Uobičajena ishrana, bez promjene težine 2 nedjelje
- Prije uvođenja terapije – lipidni status odrediti najmanje jednu nedjelju prije ili najviše 2 mjeseca prije uvođenja lijeka

## PREPORUCENE VRIJEDNOSTI ZA OSNOVNE LIPIDNE PARAMETRE

### Holesterol (mmol/L)

optimalan: < 5,19  
umeren rizik: 5,2 – 6,19  
visoki rizik: > 6,2

### Trigliceridi (mmol/L)

optimalan: < 1,7  
granični rizik: 1,7 – 2,25  
visoki rizik: 2,26 – 5,64  
vrlo visoki rizik: > 5,65

### LDL (mmol/L)

optimalan: < 2,59  
graničan rizik: 2,6 – 3,34  
visoki rizik: 3,35 – 4,89  
vrlo visok rizik: > 4,9

### HDL (mmol/L)

optimalan: 1,0-1,54  
nizak rizik: > 1,55  
visok rizik: < 0,9



