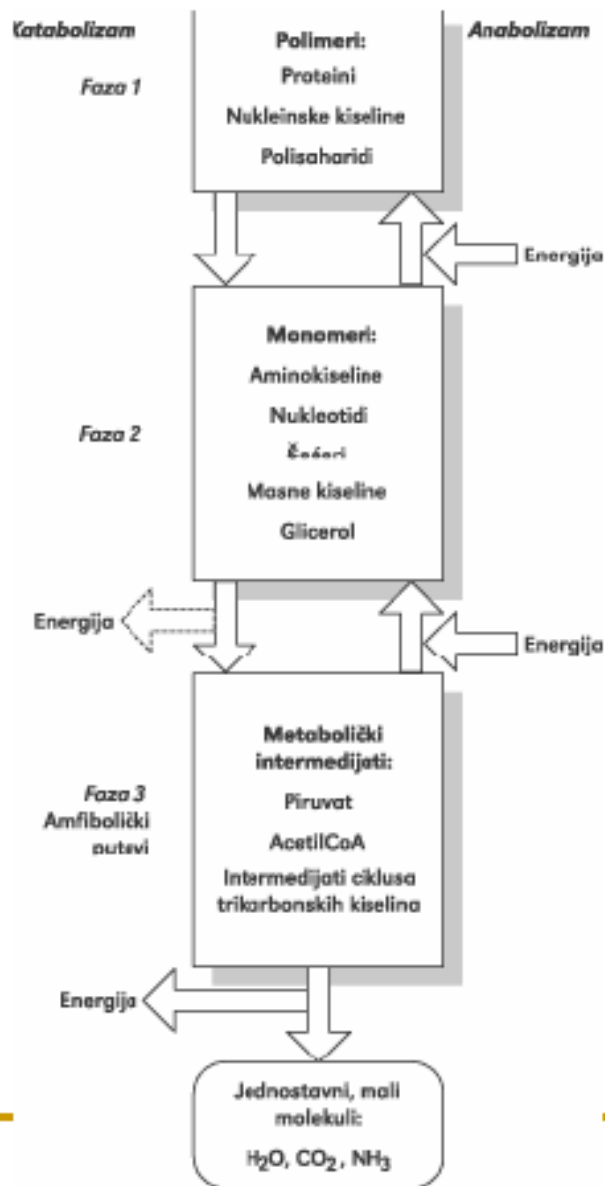


UNOS MATERIJA U ORGANIZAM

3 FAZE METABOLIČKIH PUTEVA

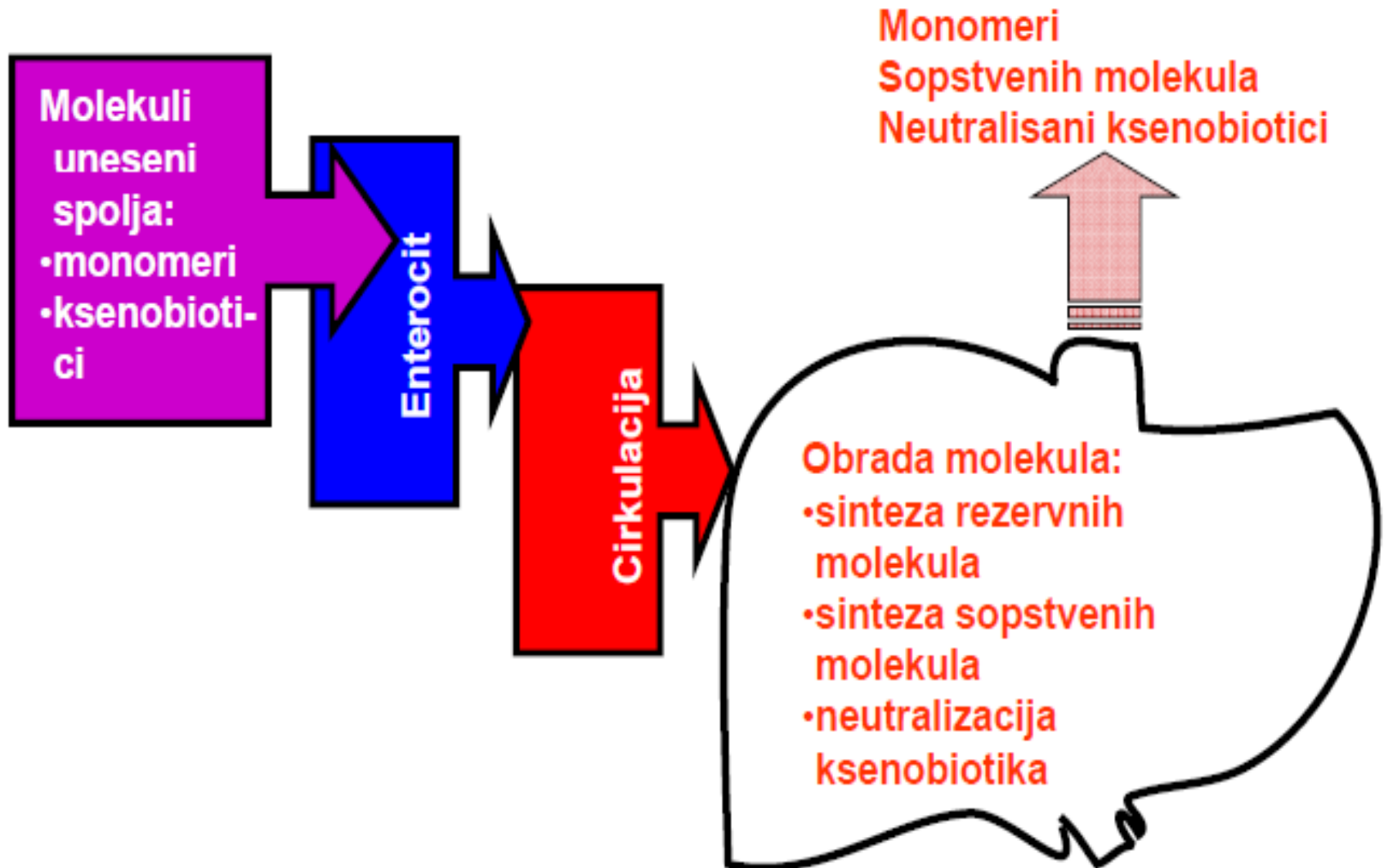


FAZA 1 - razgradnja molekula unetih hranom na jednostavnije sastavne molekule

FAZA 2 - dalja razgradnja do dvo- i trougljeničnih ostataka

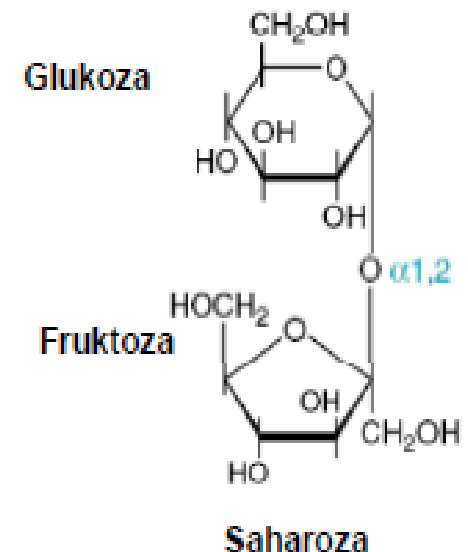
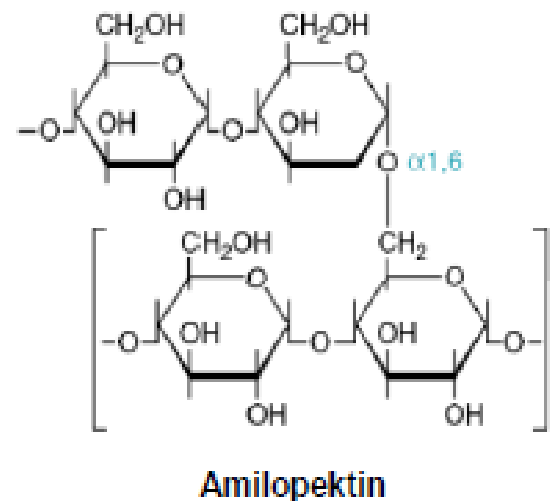
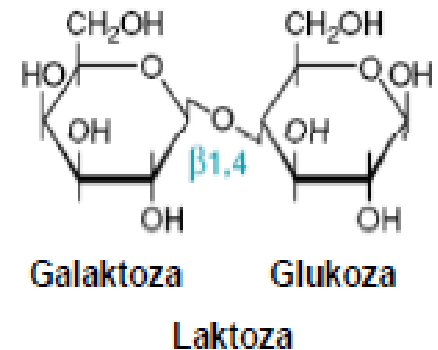
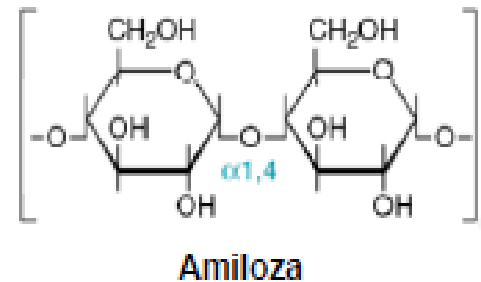
FAZA 3 - oksidacija do H_2O i CO_2

Unos materija u organizam



Unos materija u organizam - ugljeni hidrati

- Najzastupljenije hranljive materije u ishrani (skrob, saharoza, laktoza)
- Varenje ugljenih hidrata podrazumeva hidrolizu glikozidnih veza kojima su povezani molekuli monosaharida



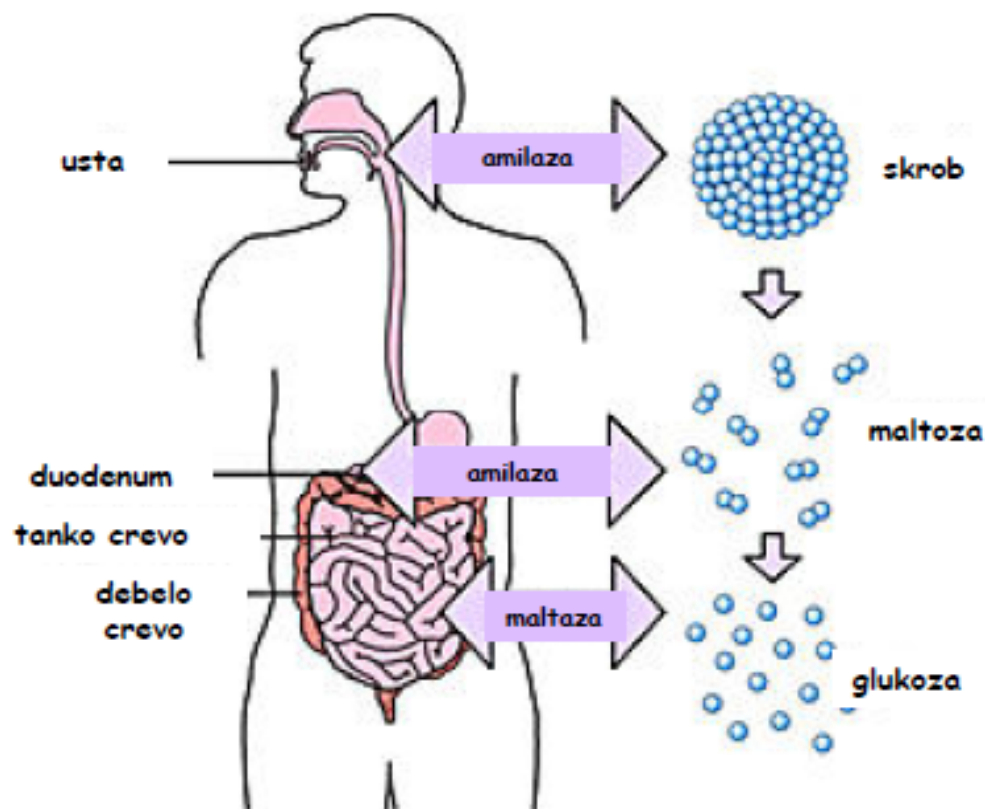
Varenje UH započinje u **usnoj duplji (pljuvačna α -amilaza)**

Pod dejstvom **pankreasne amilaze** škrob se razlaže do **graničnih dekstrina, maltoze i maltotrioze**

Dalja razgradnja se odvija pod dejstvom **disaharidaza** vezanih za površinu membrane mikrovila ćelija tankog creva.

Monosaharidi dobijeni dejstvom ovih hidrolaza se prenose u ćelije epitela tankog creva Na^+ -zavisnim aktivnom transportom i olakšanom difuzijom

Ne postoje enzimi za varenje polisaharida u dijetnim vlaknima. Delimično ih razgrađuju bakterije u debelom crevu, pri čemu nastaju gasovi.

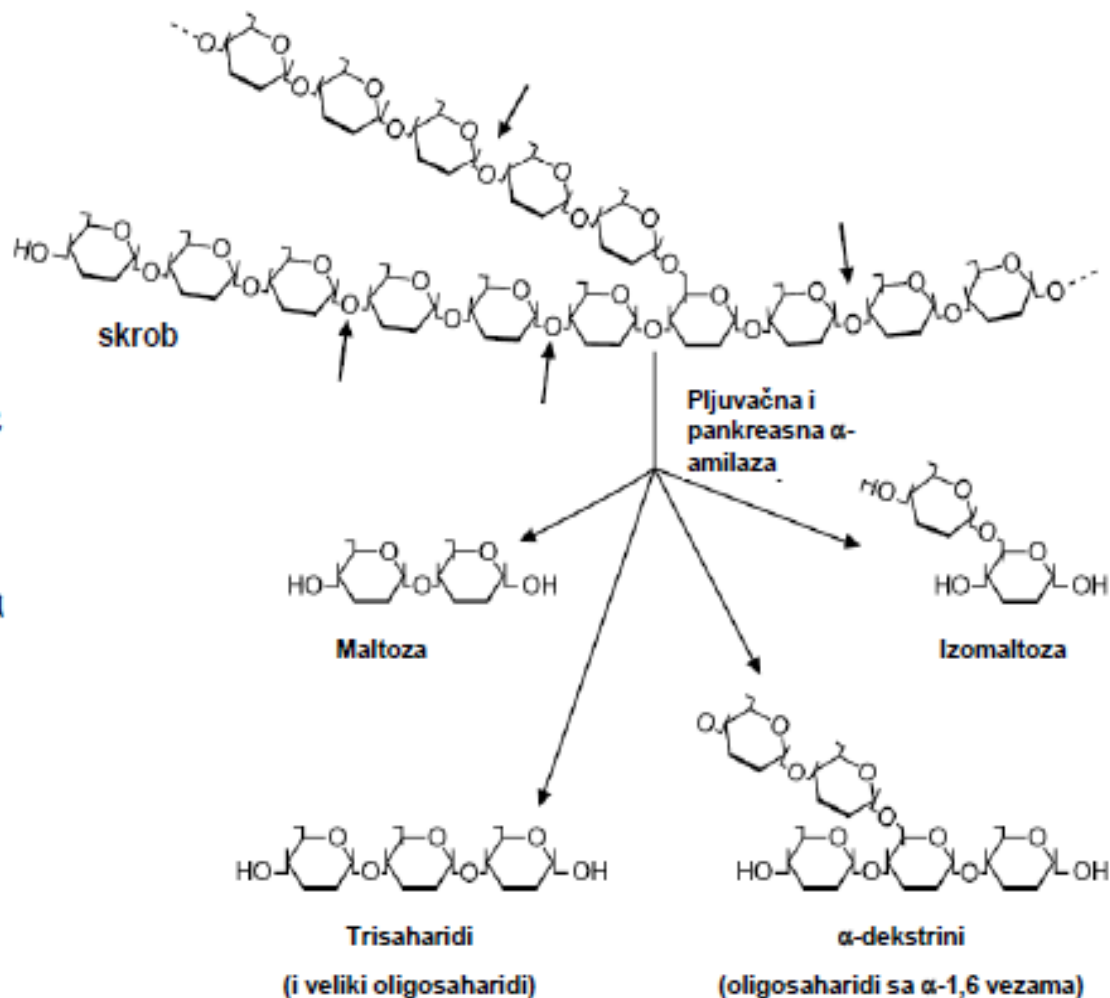


Dejstvo amilaze

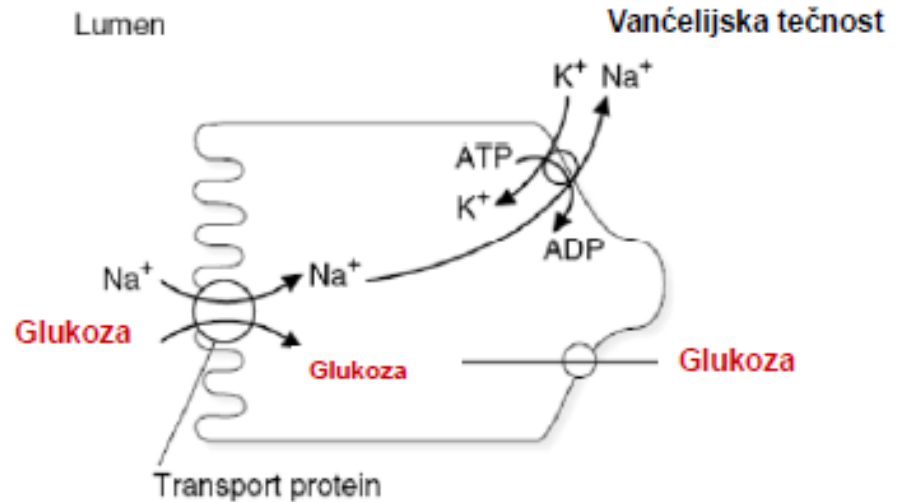
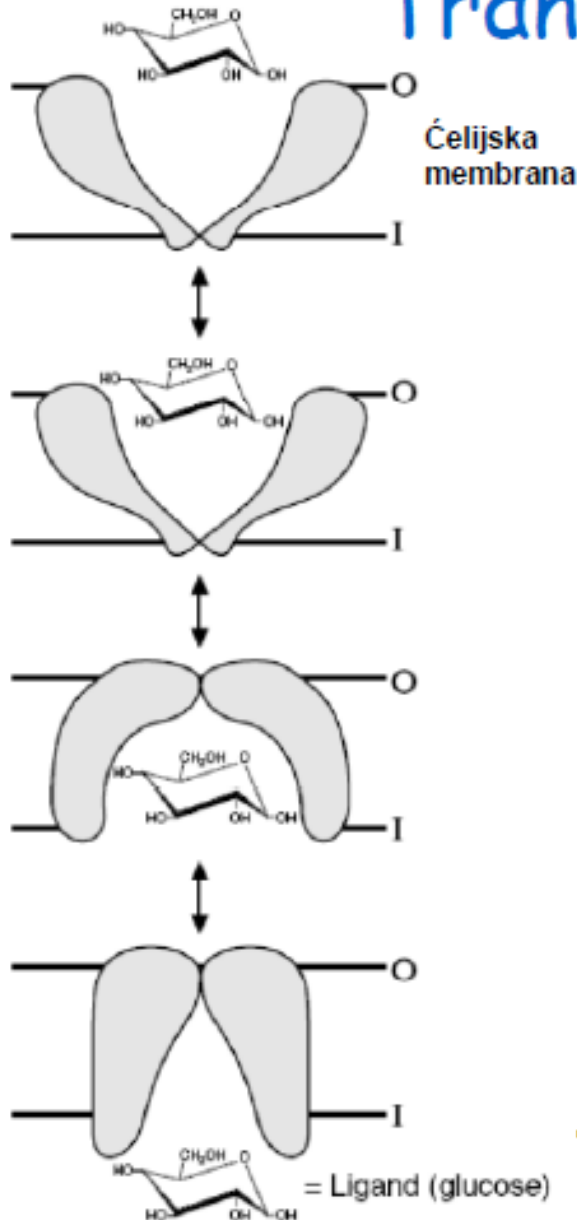
α -amilaza je endoglukozidaza (katališe hidrolizu unutrašnjih **α -1,4** veza između glukoznih ostataka u lancu polisaharida, čime nastaju **α -dekstrini**.

Amilazu iz pljuvačke inaktivira HCL u želucu.

Pankreasna amilaza nastavlja hidrolizu skroba i glikogena do oligosaharida (graničnih dekstrina), maltoze i maltotrioze. Amilaza **ne deluje** na **α -1,6** veze, već raskidanje takvih veza unutar disaharida katališe **izomaltaza**.



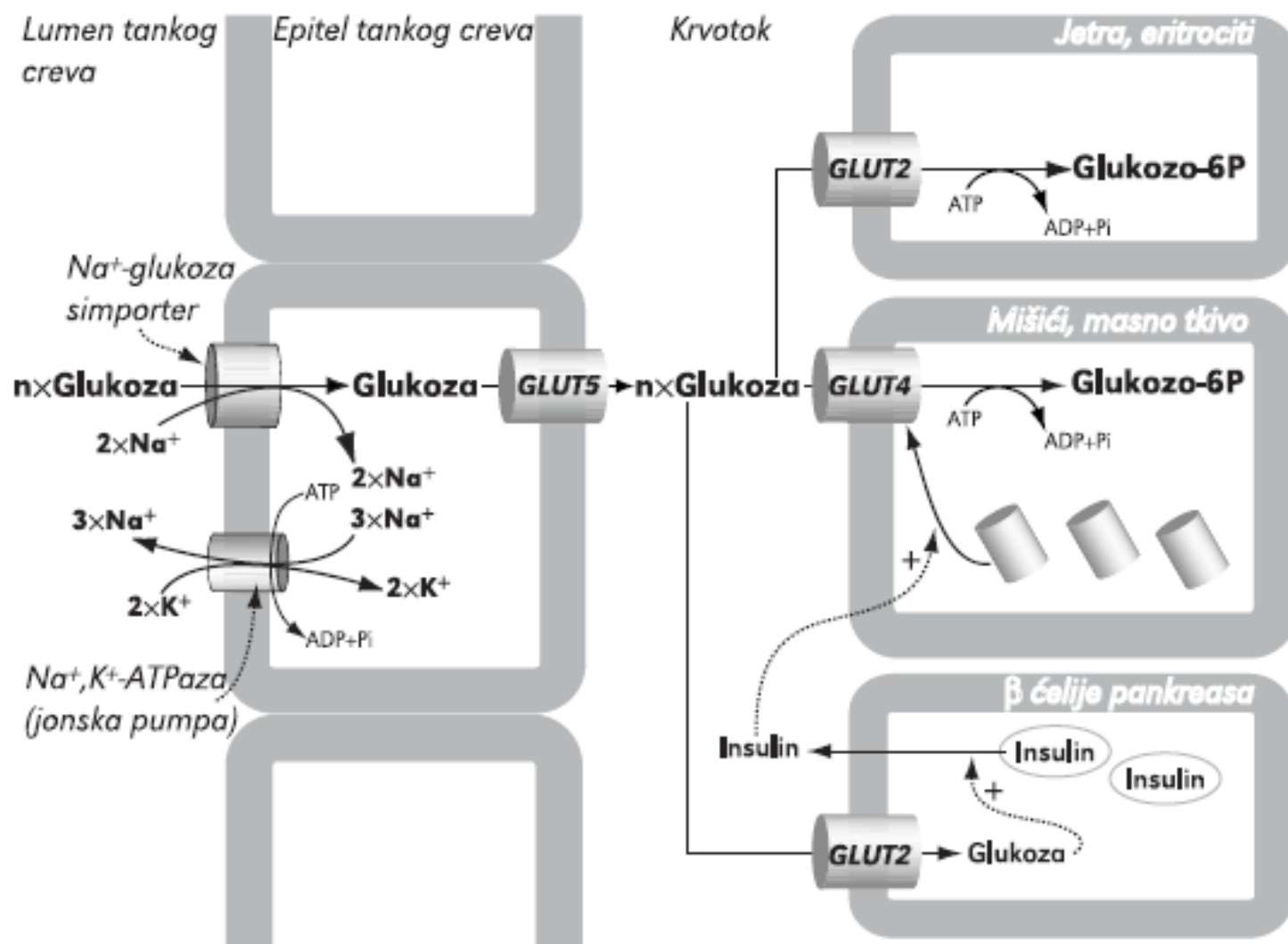
Transport glukoze



Jon Na⁺ se vezuje za transportni protein sa u luminalnoj membrani, čime obezbeđuje vezivanje glukoze. Nakon konformacione promene, sa proteina se u unutrašnjost ćelije oslobađaju Na i glukoza i on se vraća u originalnu konformaciju. Na,K-ATPaza u bazolateralnoj membrani obezbeđuje održavanje niske konc. Na u ćeliji.

Shodno tome, glukoza se kreće nasuprot gradijentu koncentracije iz lumena u ćeliju koristeći isti nosački protein kao Na. Glukoza potom prelazi u vančelijsku tečnost olakšanom difuzijom uz pomoć transportnog proteina.

Transportni proteini za glukozu (GLUT)



Transporter	Distribucija u tkivima	Komentar
GLUT 1	Eritrociti Krvno-moždana barijera (i barijere prema placenti, oku i testisu)	Prisutan u ćelijama koje imaju ulogu barijere Visok afinitet
GLUT 2	Jetra Bubreg β -ćelije pankreasa Serozna strana ćelija intestinalne mukoze	Veliki kapacitet, mali afinitet U pankreasu može da deluje kao senzor za glukozu
GLUT 3	Mozak (neuroni)	Visok afinitet
GLUT 4	Masno tkivo Skeletni mišići Srčani mišić	Zavisi od insulina (u njegovom prisustvu povećava se broj GLUT 4 na površini ćelije) Visok afinitet
GLUT 5	Intestinalni epitel spermatozoa	Transporter prevashodno za fruktozu

ENERGIJA

Oksidativna fosforilacija

- U eukariota u mitohondrijama
- Odigrava se redukcija O_2 do H_2O
- Donori elektrona su $NADH$ i $FADH_2$

Oksidativna fosforilacija

Peter Mitchell (1961)

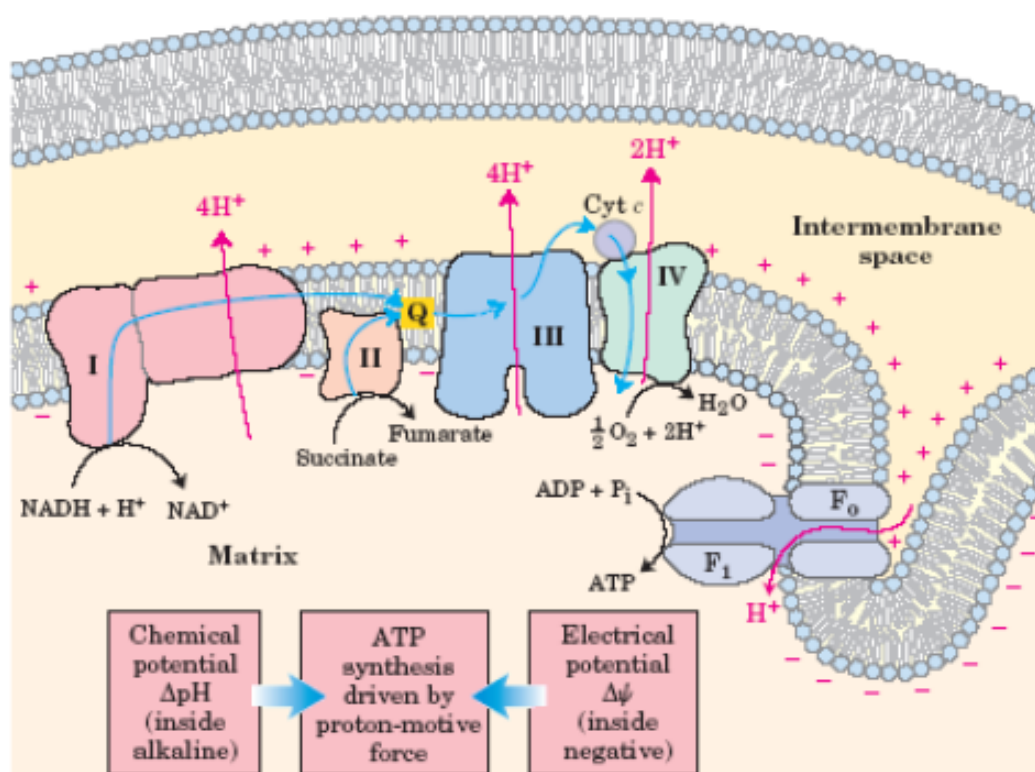
- hemiosmotska teorija -

Transmembranska razlika u **koncentraciji protona** rezervoar **za dobijanje energije** iz bioloških oksidacija

Dobijanje ATP-a u procesu oksidativne fosforilacije podrazumeva učešće:

- davaoca elektrona (NADH ili FADH_2),
- primaoca elektrona (O_2), kao i
- unutrašnju membranu mitohondrija koja je nepropusna za protone,
- sve komponente lanca prenosilaca elektrona i
- ATP sintazu.

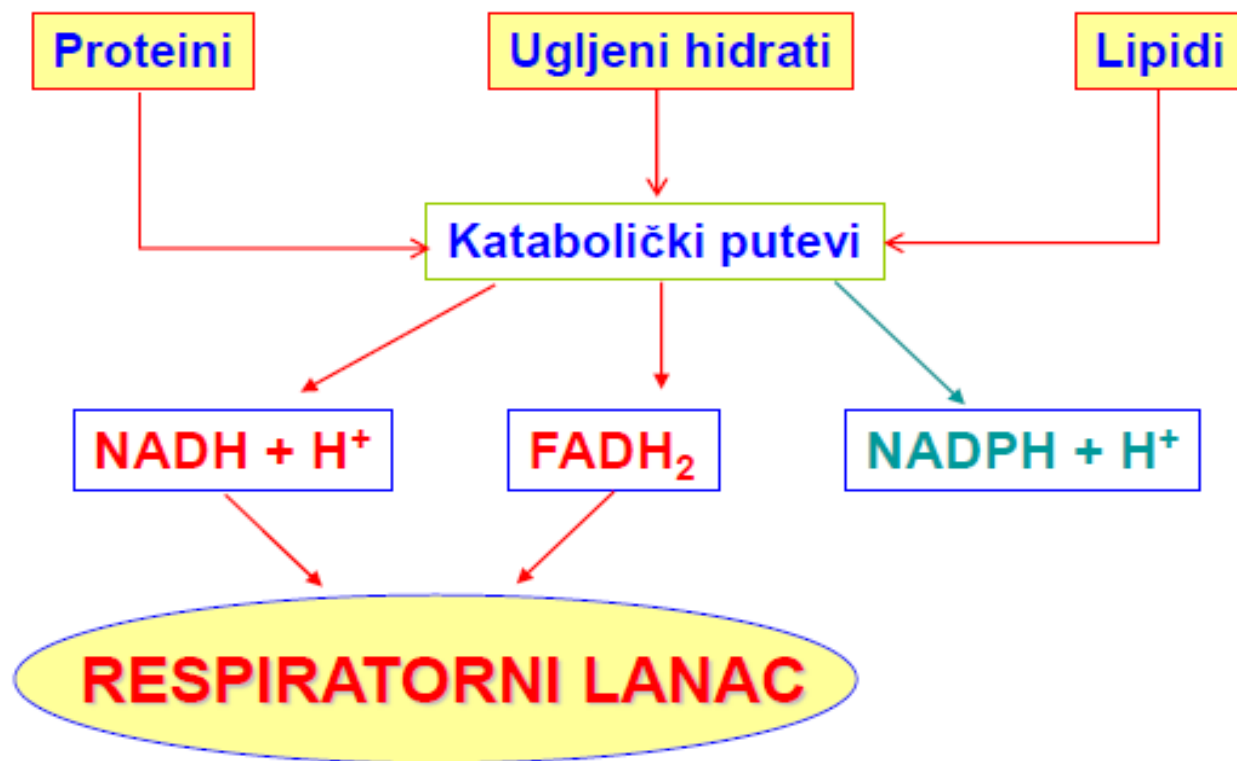
Oksidativna fosforilacija je regulisana stepenom iskorišćavanja ATP-a



OKSIDATIVNA FOSFORILACIJA

Reakcije transfera elektrona u mitohondrijama

Dehidrogenaze sakupljaju elektrone iz kataboličkih puteva i prenose do univerzalnih akceptora elektrona NAD^+ , NADP^+ , FMN ili FAD.

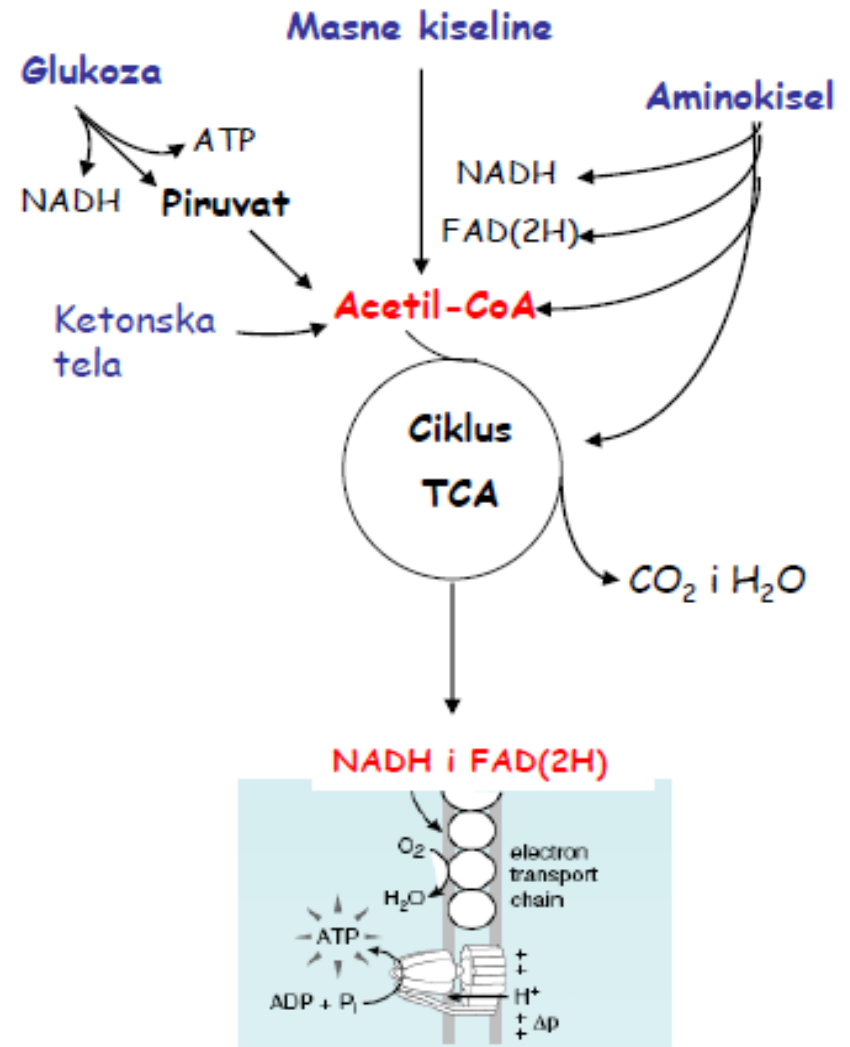


Redukcioni ekvivalenti ulaze u respiratorni lanac na dva mesta

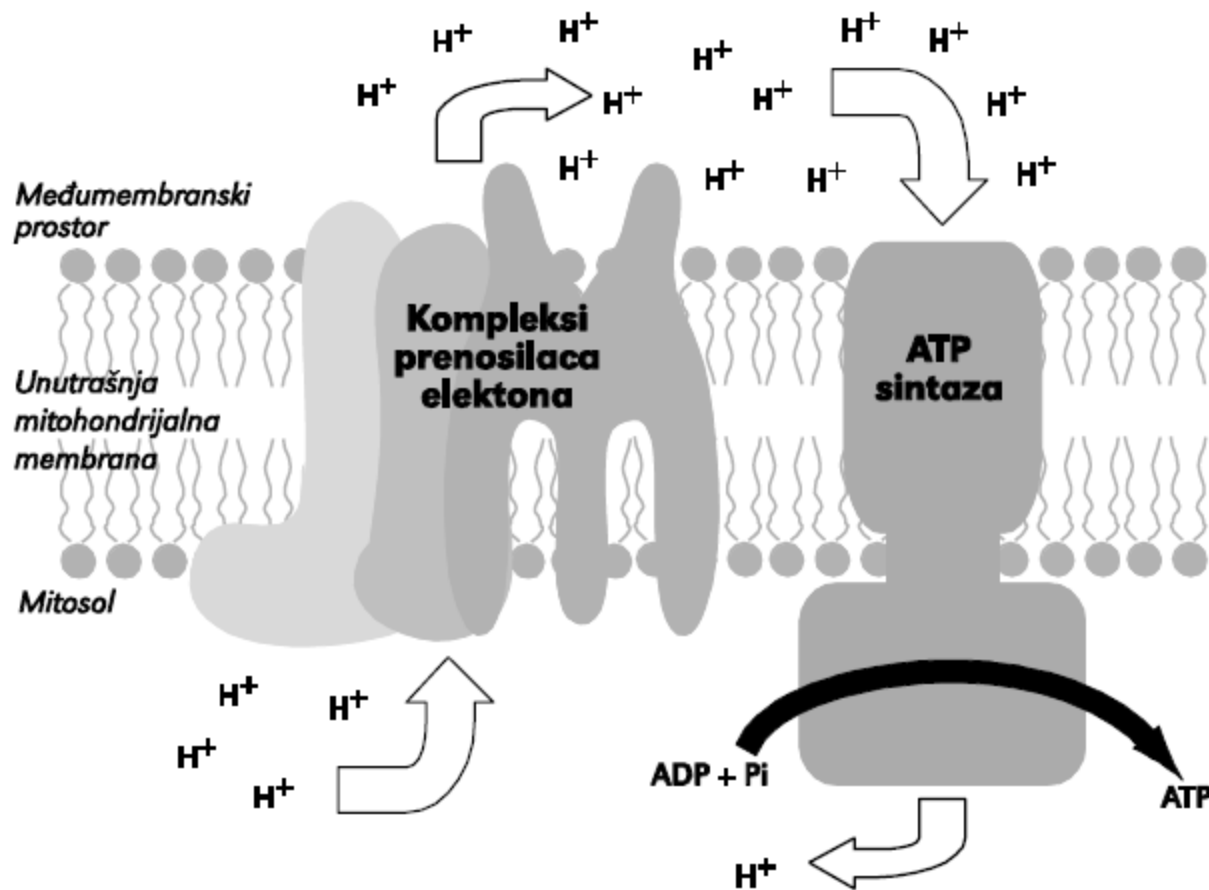
Redukcioni ekvivalenti za oksidativnu fosforilaciju potiču najvećim delom iz **ugljenih hidrata i lipida**, (manjim delom iz aminokiselina).

Centralno mesto prenosa redukcionih ekvivalenata na dehidrogenaze - njihove koenzime - je **Krebsov ciklus** trikarboksilnih kiselina.

Acetil-CoA, proizvod metabolizma glukoze, masnih kiselina i nekih AK, jedinstveni je proizvod razgradnje hranljivih materija i iz njega se u osnovi izdvajaju redukcioni ekvivalenti čijim se kasnijim prenosom na kiseonik oslobađa energija koju ćelija može da zahvati i iskoristi.

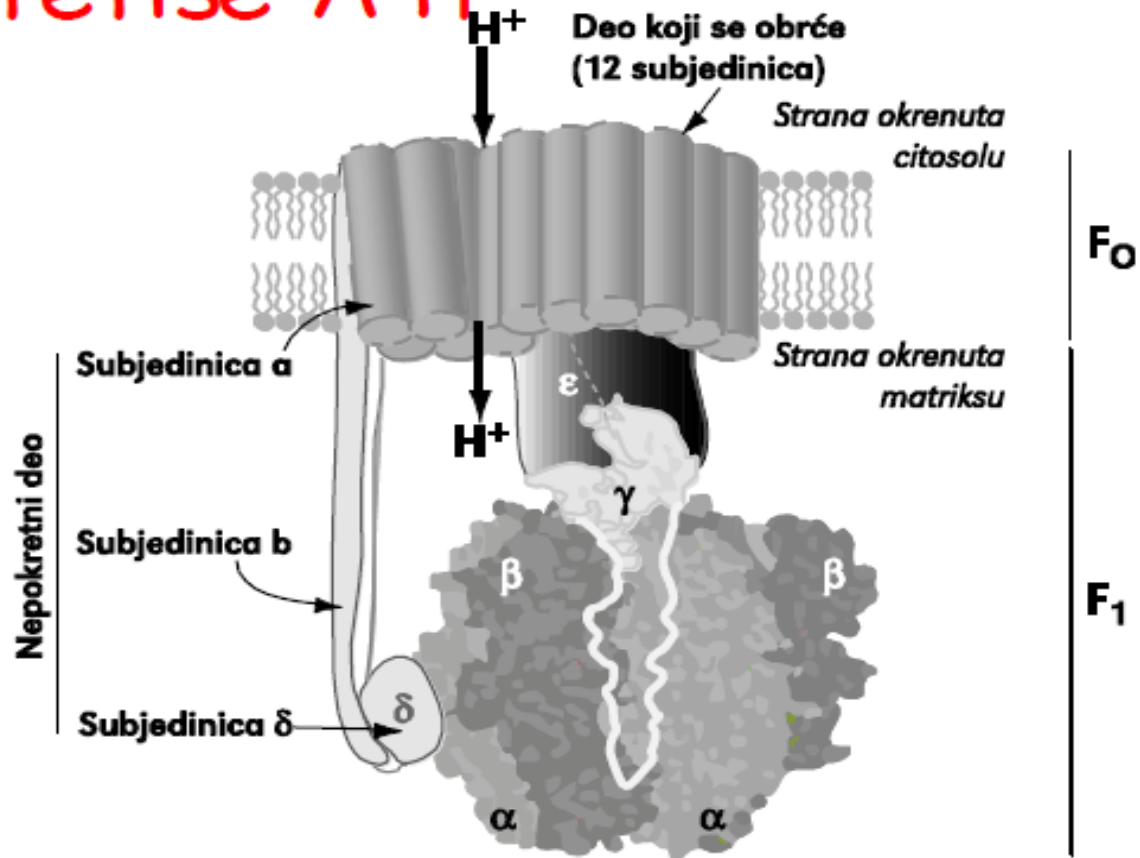


Translokaciju protona vrše kompleksi respiratornog lanca, a sintezu ATP-a ATP sintaza



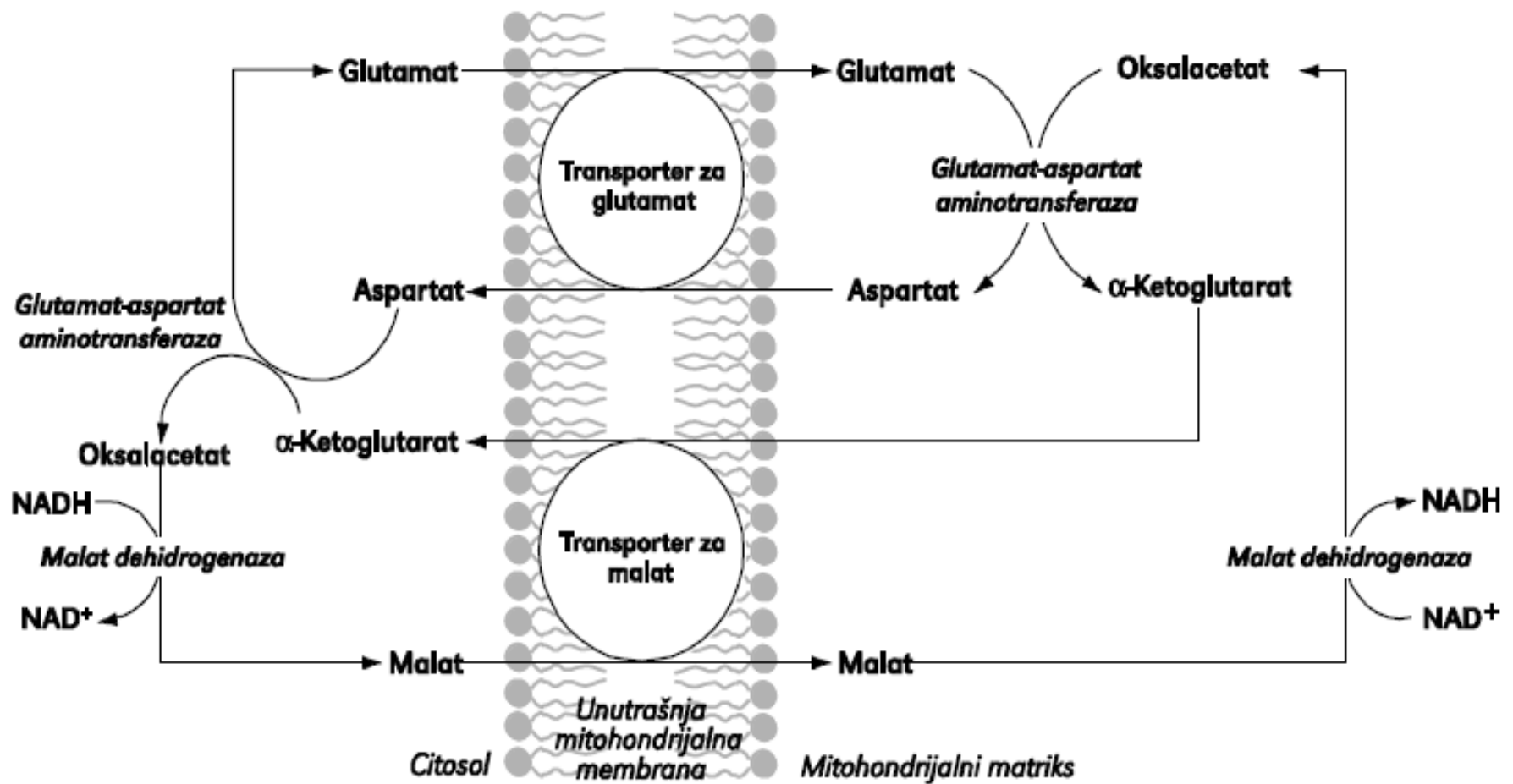
F_0F_1 ATP sintaza je enzim koji sintetiše ATP

F_0F_1 kompleks, ATP sintaza, sačinjena je od pet vrsta proteina ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$ i ϵ), koji čine čvor i peteljku; čvor i peteljka zajedno čine F_1 , čiji je sastav $\alpha_3\beta_3\gamma\delta\epsilon$. Uz to se nalazi osnova, F_0 , ugrađena u unutrašnju membranu mitohondrija

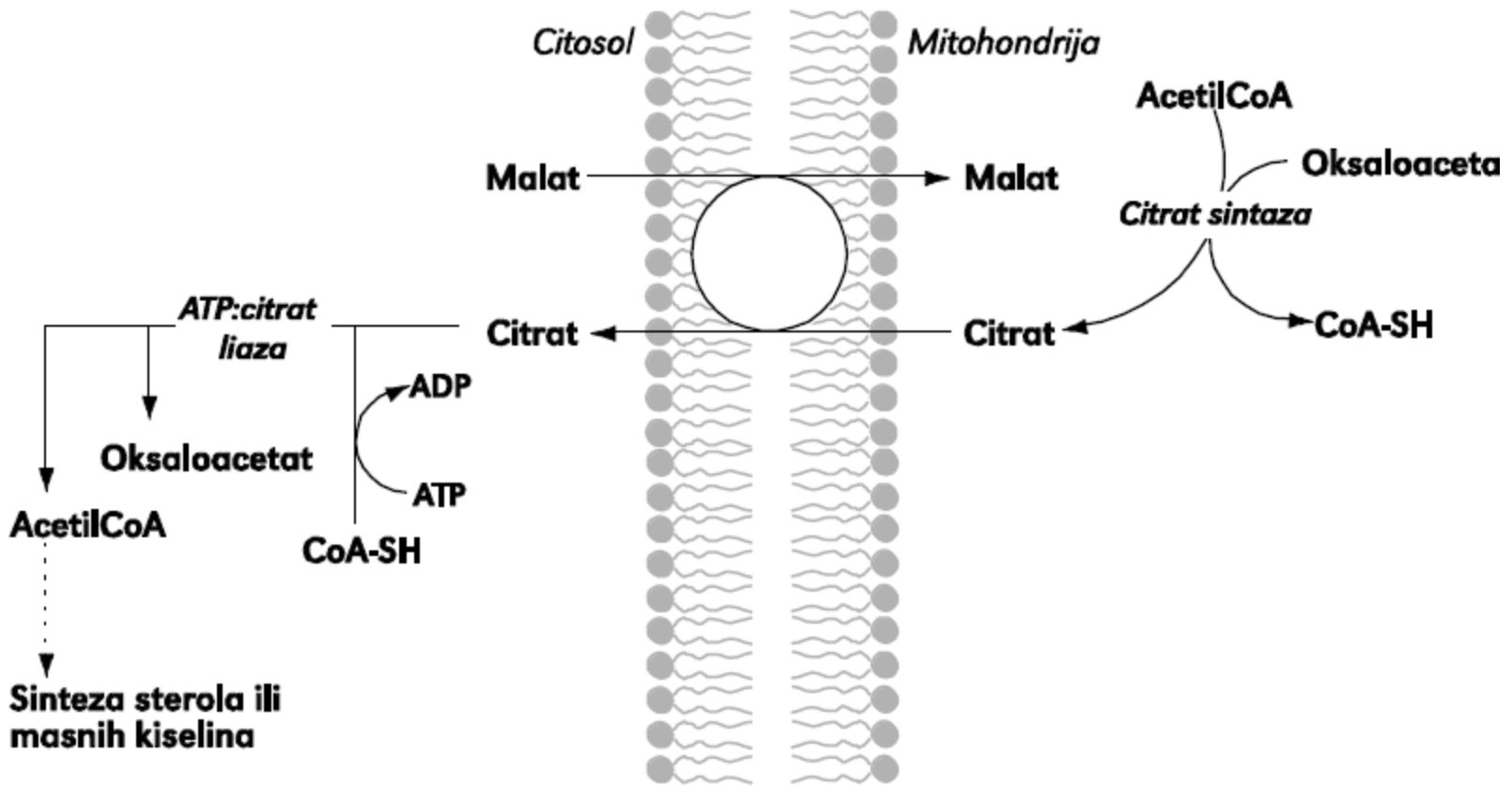


U osnovi ATP sintaze nalazi se kanal kroz koji prolaze protoni. Prolazak protona daje energiju za obrtanje osnove koje se prenosi na peteljku i menja konformaciju proteina u čvoru.

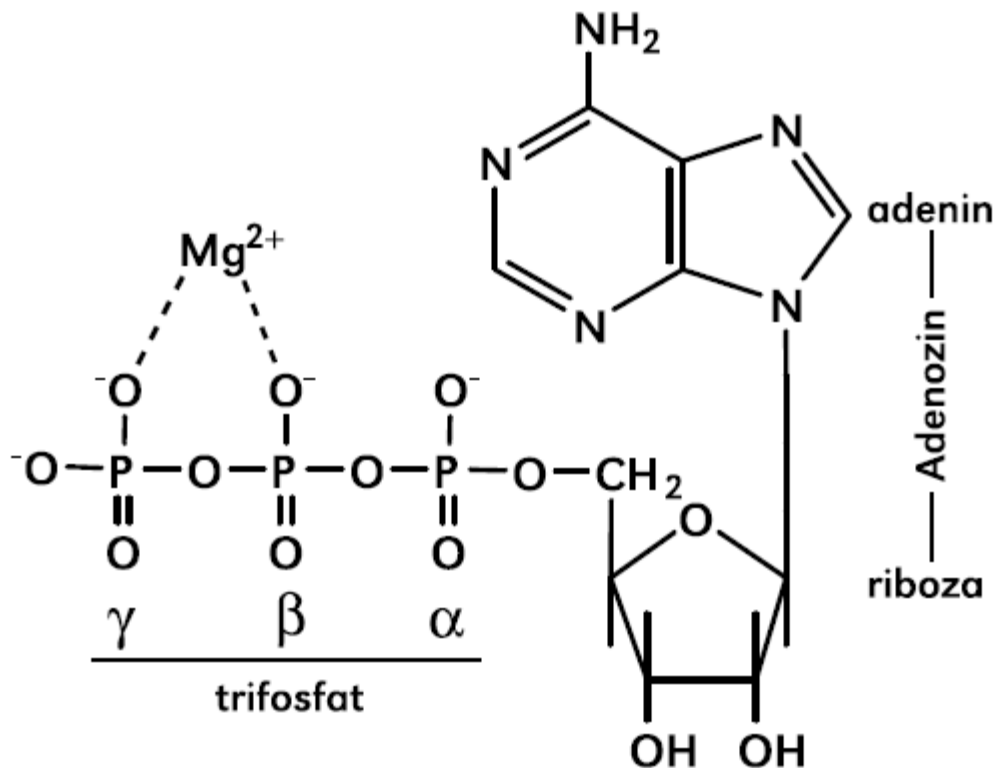
Malat-aspartat sistem povratnog transporta



Citratni sistem



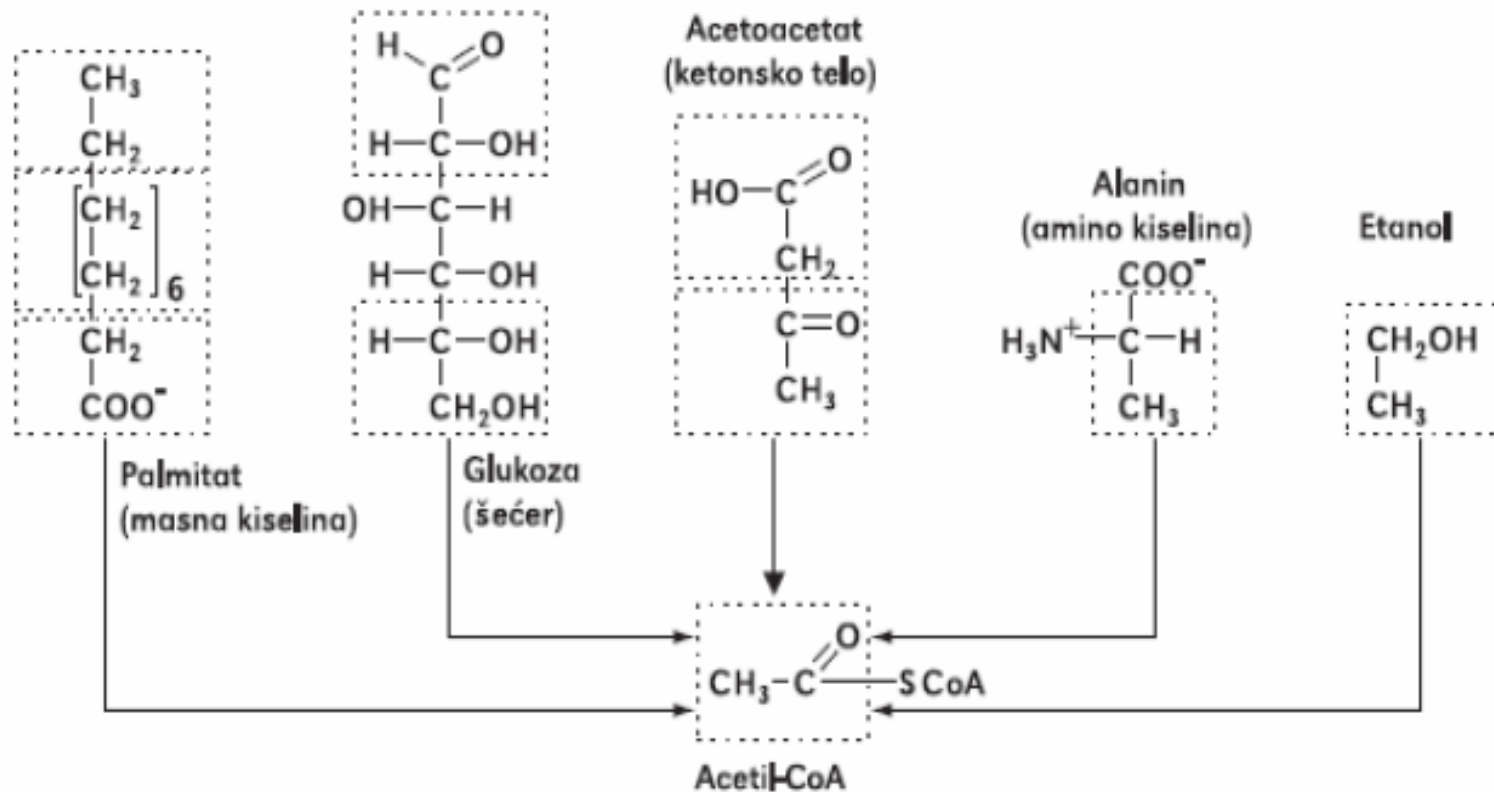
ATP u kompleksu sa Mg^{2+}



ATP je univerzalni energetska "novac" u ćeliji. Hemijska energija sadržana u njegovim visokoenergetskim vezama može se prevesti u druge oblike energije.

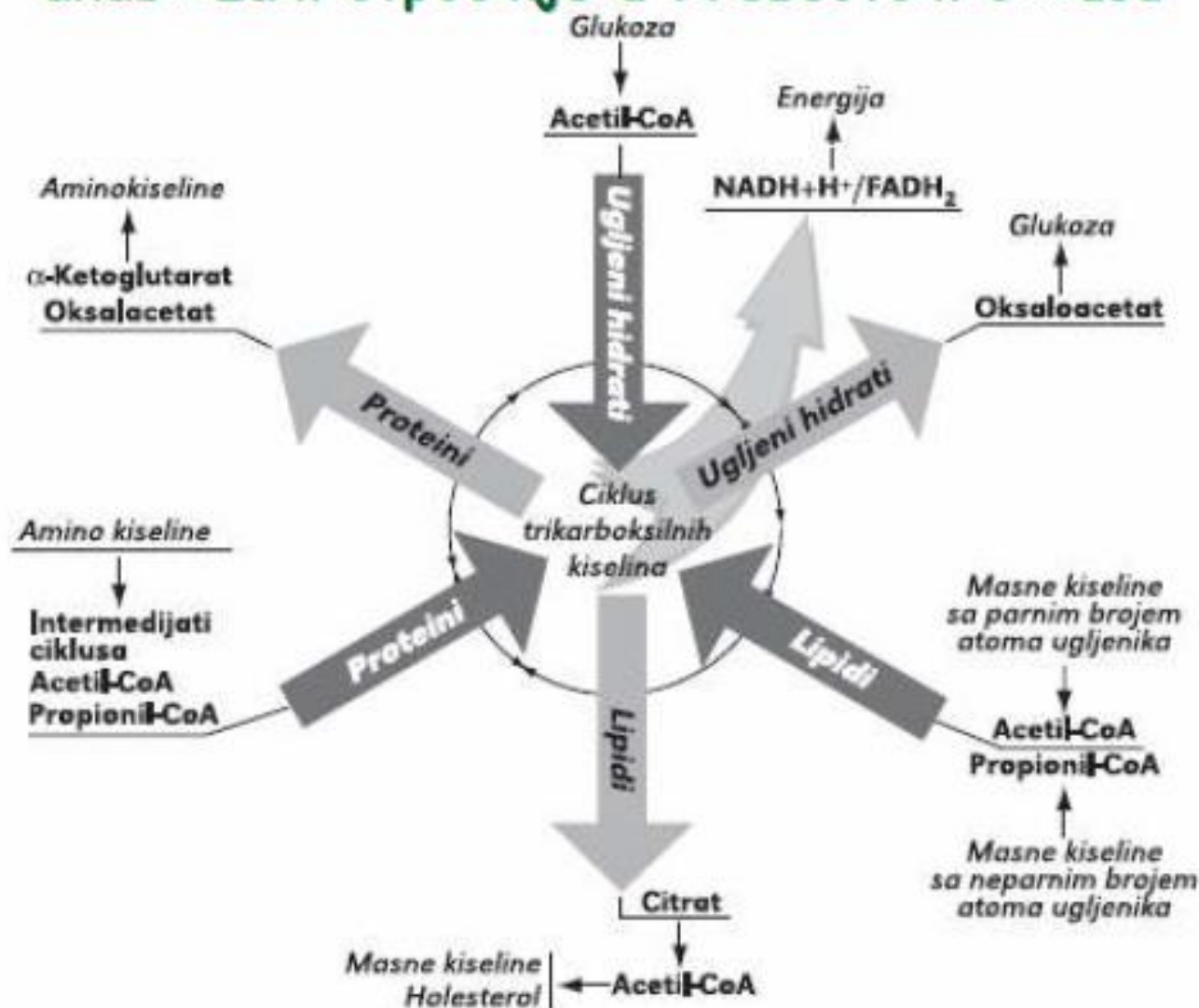
KREBSOV CIKLUS

Izvori acetil-CoA

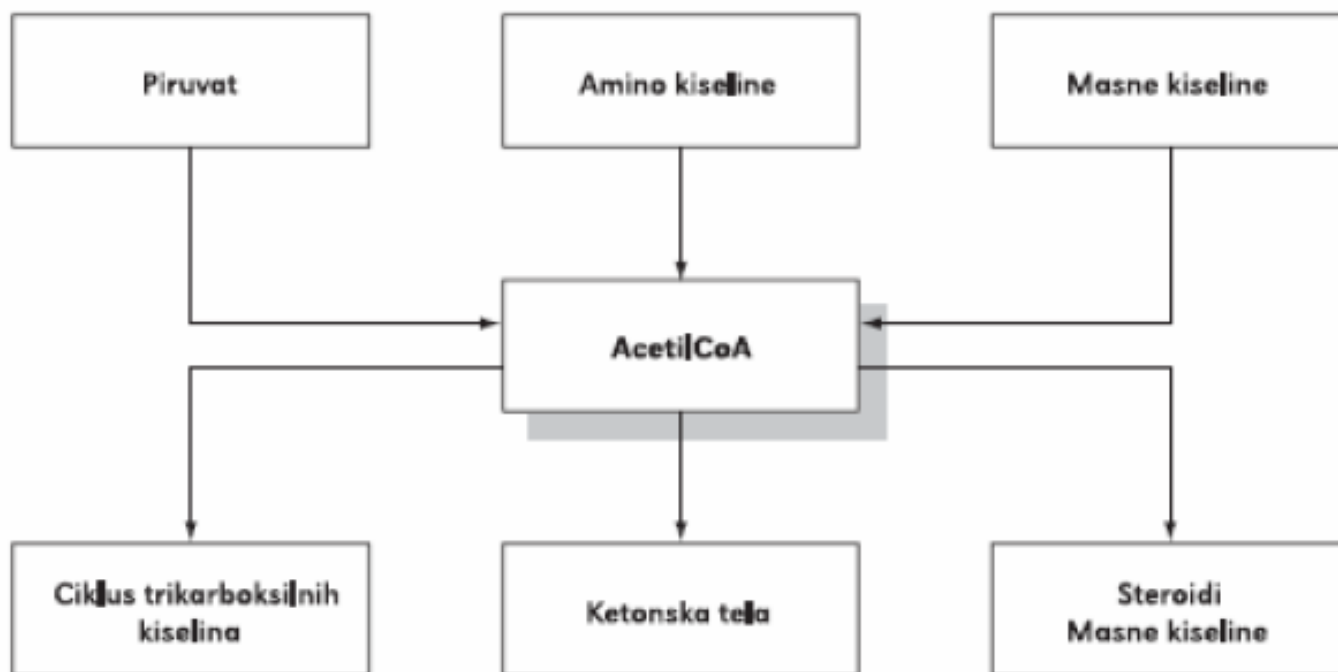


Acetil-CoA nastaje u katabolizmu **masnih i amino kiselina**, ali daleko je najvažniji izvor acetil CoA **piruvat koji nastaje u glikolizi**.
Oko **2/3 NADH i FADH₂** nastalih u oksidaciji hranjivih materija potiče od **oksidacije acetil CoA**.

Centralno mesto u metabolizmu- katabolizam završava a anabilizam otpočinje u Krebsovom ciklusu

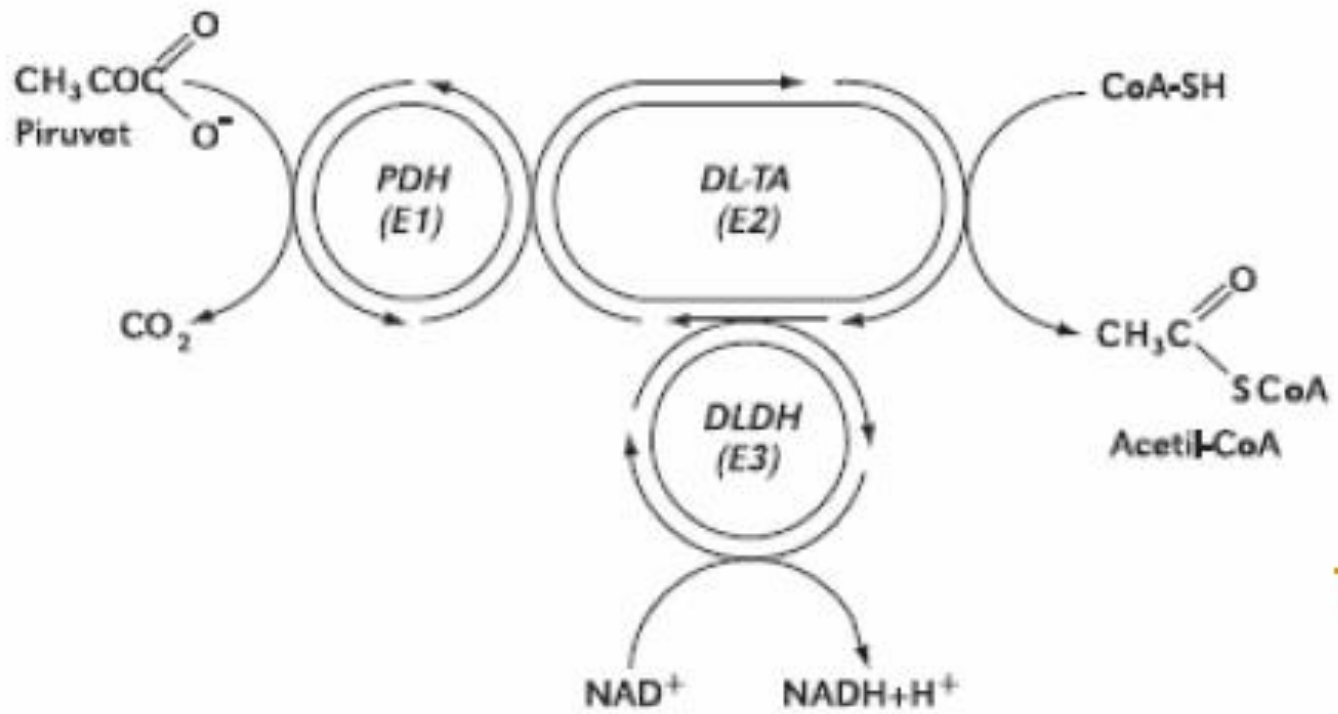


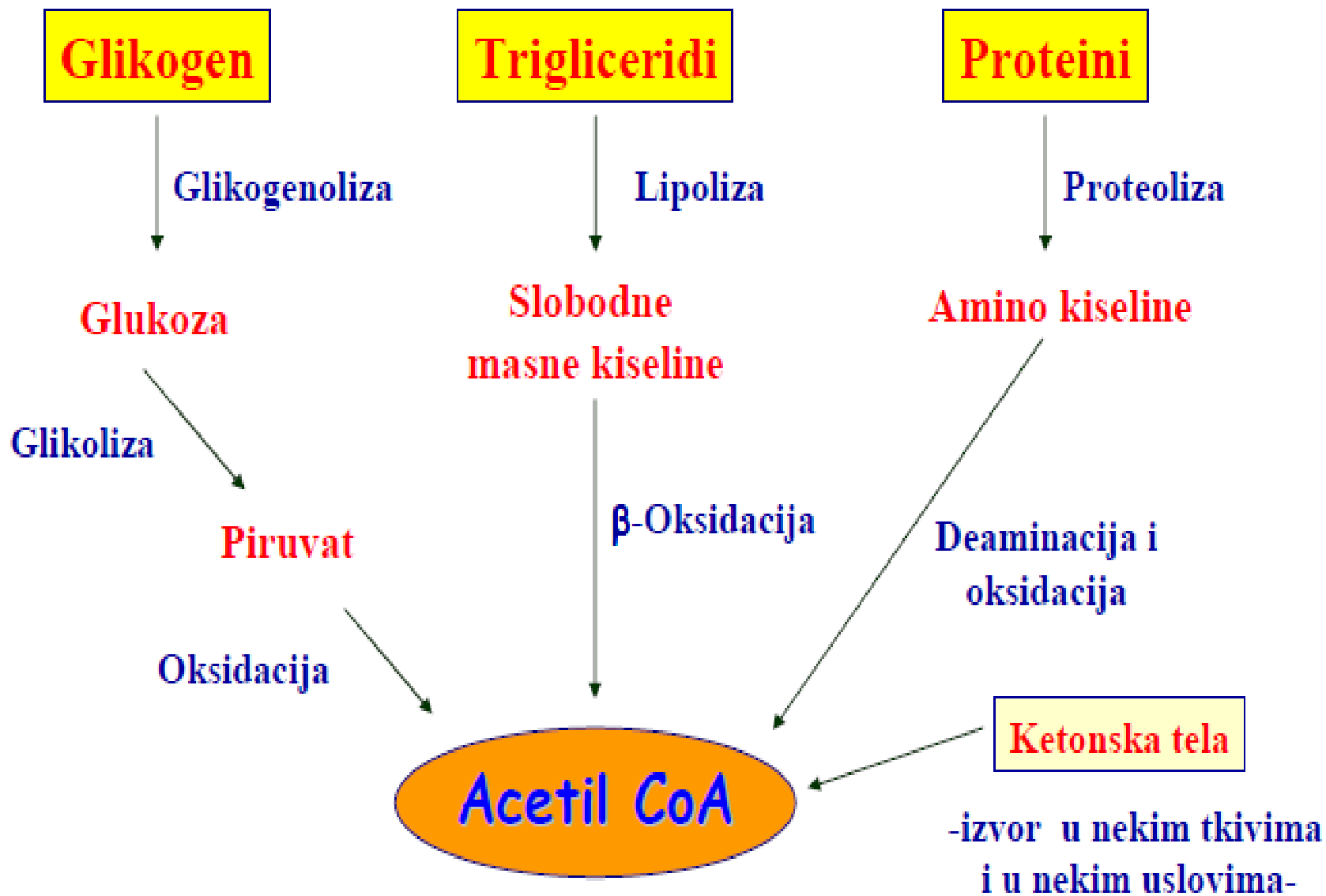
Metaboličko poreklo i sudbine acetil-CoA

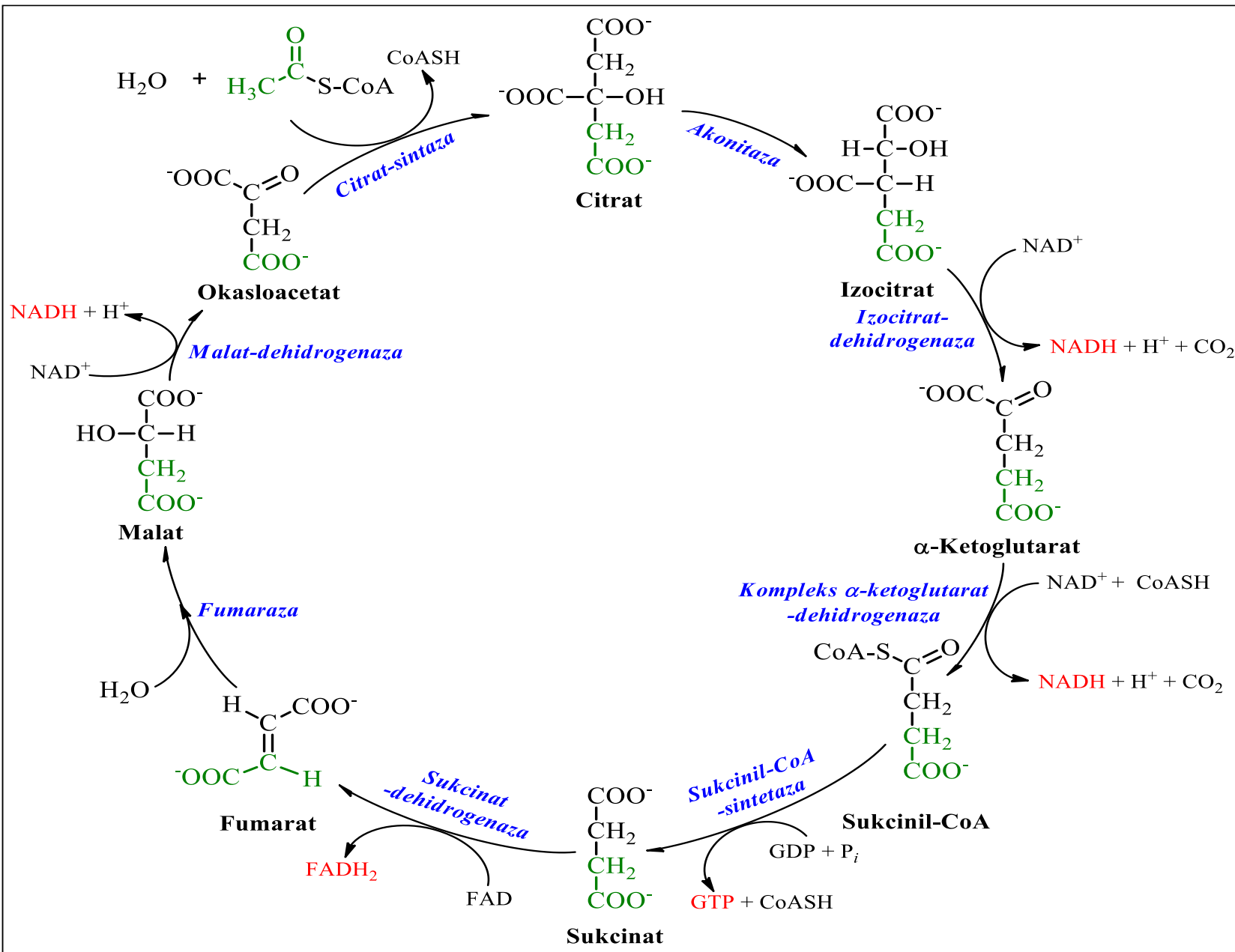


Acetil CoA može biti i **prekursor u sintezi masnih kiselina, steroida i ketonskih tela**. Za sintezu steroida i masnih kiselina acetil-CoA mora da bude prenesen iz mitohondrija (gde nastaje) u citosol

PDH







GLIKOLIZA
GLUKONEOGENEZA
GLIKOGEN

Metabolički putevi u koje je uključena glukoza

Najznačajniji metabolički putevi

glukoze (u odnosu na količinu glukoze koja u njih ulazi) u većini ćelija su:

Glikoliza

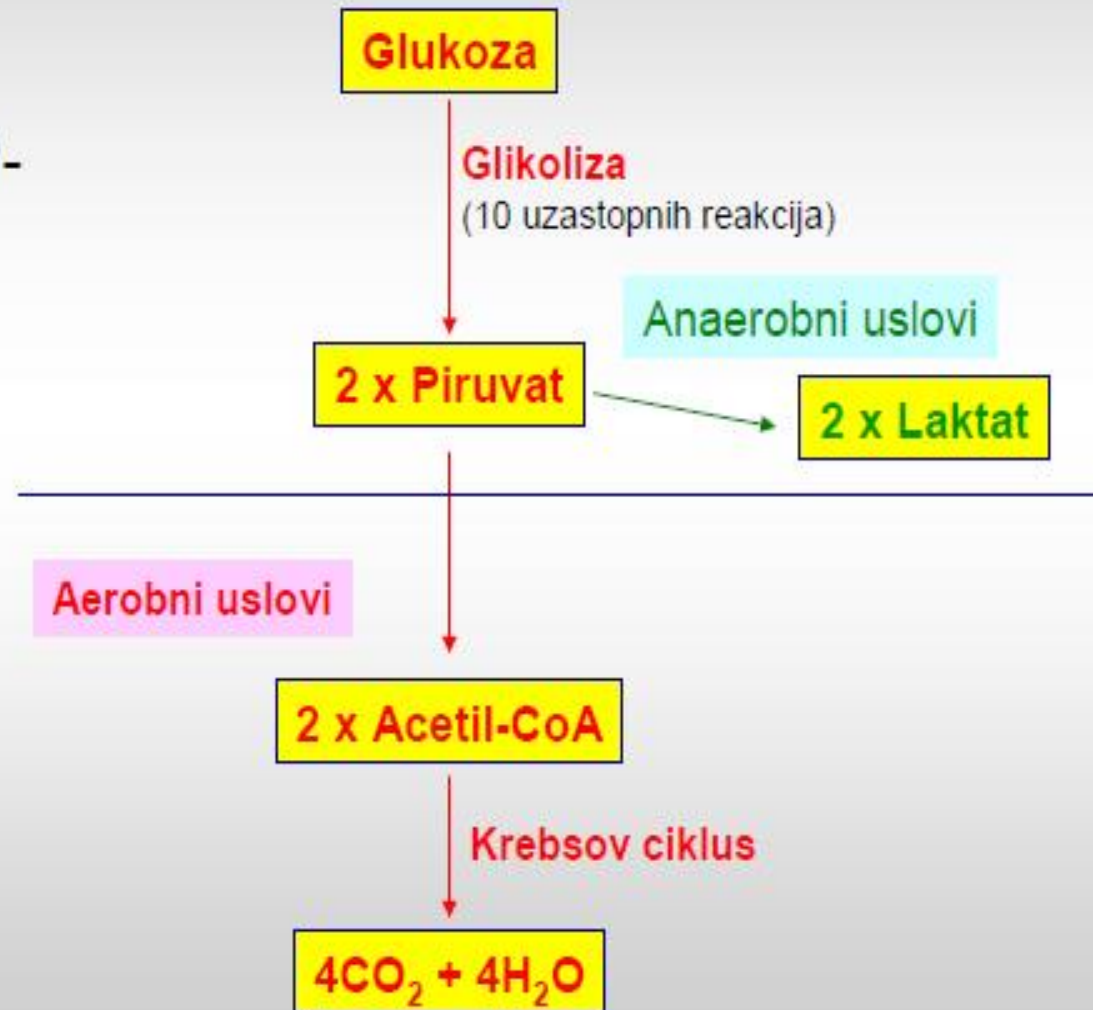
- **Sinteza glikogena**
- **Pentozofosfatni put**

Drugi putevi uključuju sintezu glukuronske kiseline, aminošećera, složenih ugljenih hidrata.



Glikoliza

- Jedan od glavnih puteva za sintezu ATP-a u ćelijama
- Prisutna je u svim ćelijama
- Odvija se u citosolu
- Može se odvijati i u aerobnim i u anaerobnim uslovima



Glukoza

Oksaloacetat

*Piruvat
karboksilaza*

Glikoliza

2× Etanol + 2× CO₂

2× Piruvat

Anaerobni uslovi

*Alanin
aminotransferaza*

O₂

Aerobni
uslovi

*Laktat
dehidrogenaza*

Alanin

CO₂

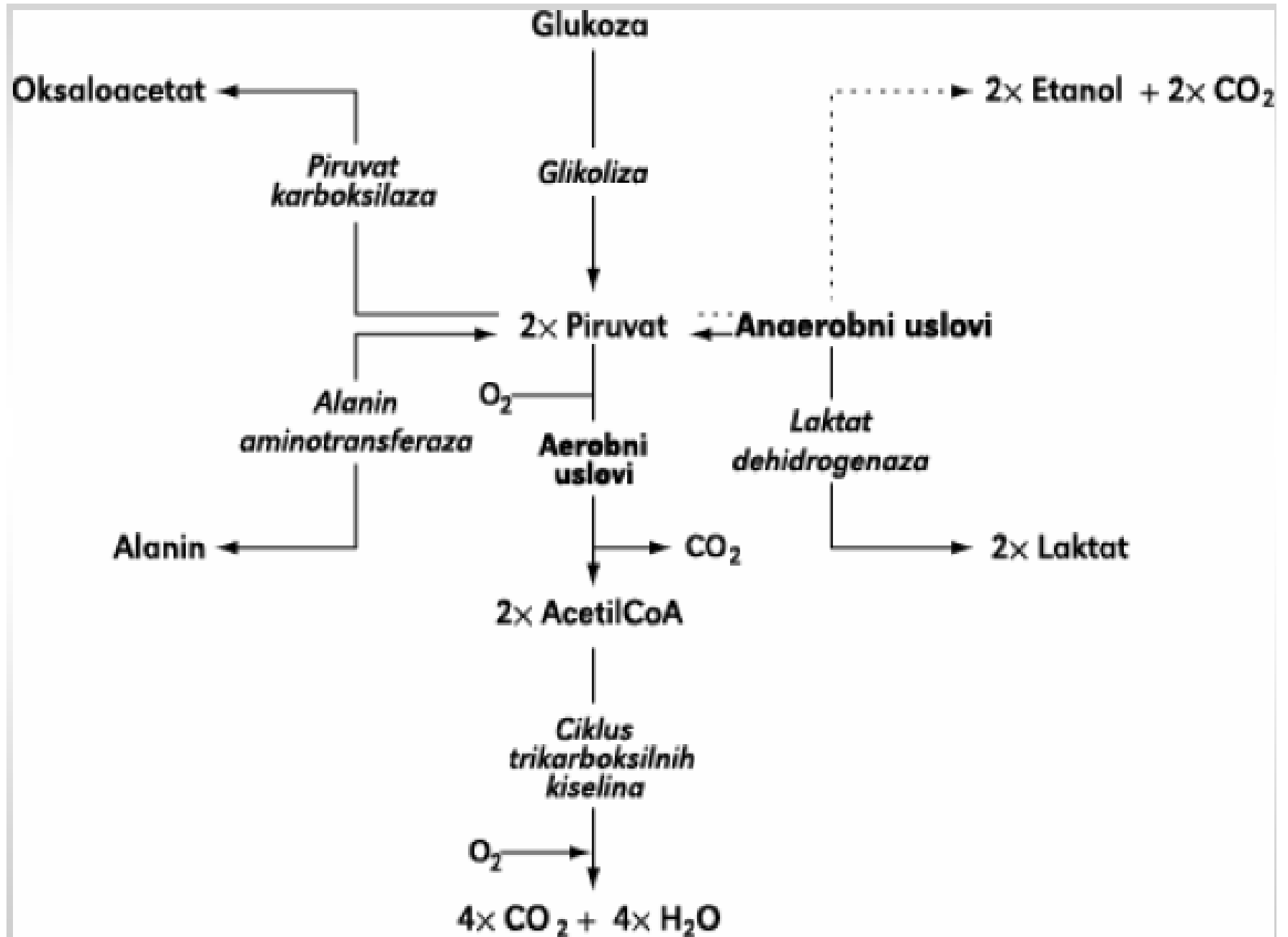
2× Laktat

2× AcetilCoA

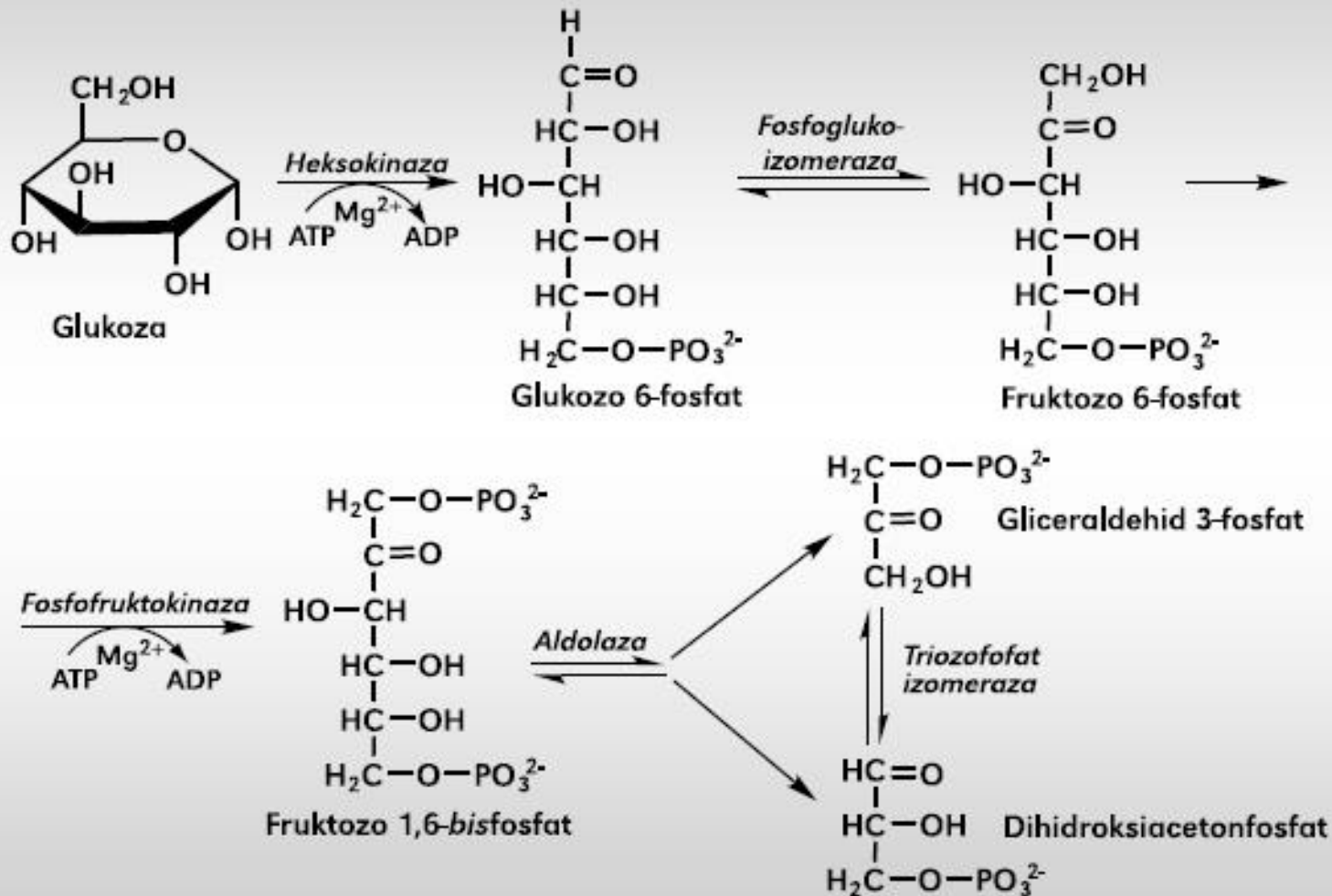
*Ciklus
trikarboksilnih
kiselina*

O₂

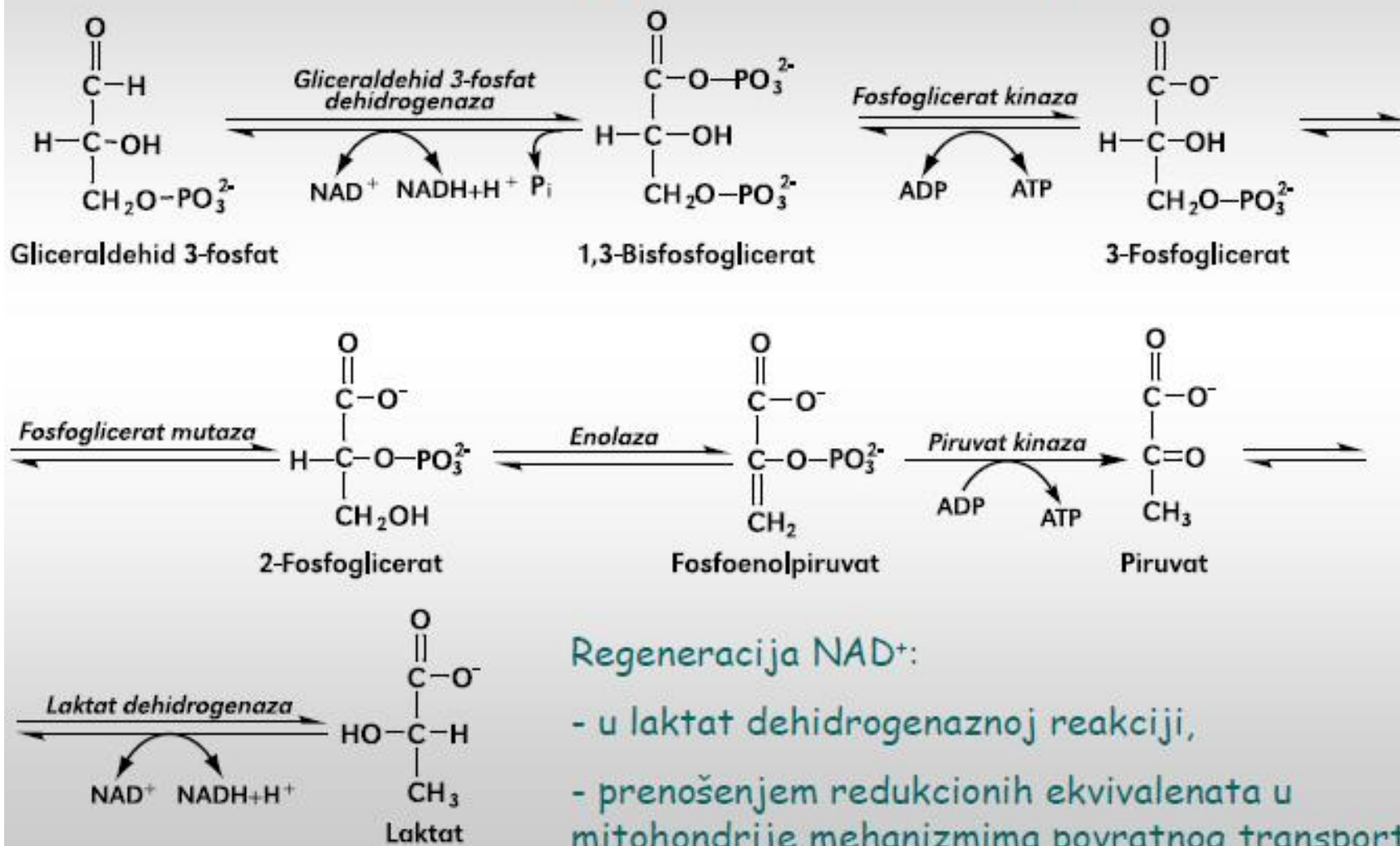
4× CO₂ + 4× H₂O



Pripremna faza - svođenje na gliceraldehid 3 fosfat

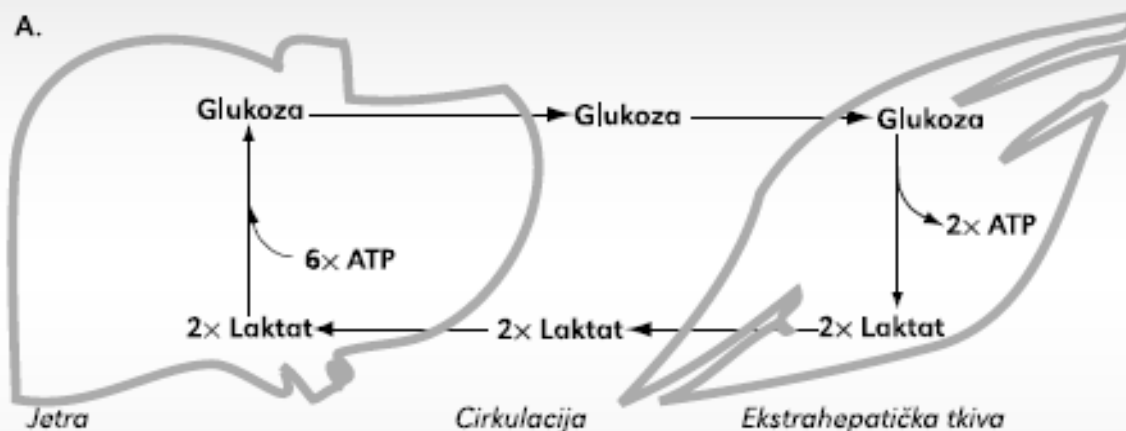


Faza dobijanja energije - oksidacija i fosforilacija na nivou supstrata



Sudbina laktata

Laktat oslobođen u glikolizi prihvataju ćelije drugih tkiva (jetra, srčani i skeletni mišić) gde se oksiduje ponovo u piruvat. U jetri, piruvat je prekursor u glukoneogenezi.



U ostalim tkivima laktat se oksiduje u piruvat, koji se dalje oksiduje u ciklusu TCA. Iako je laktat dehidrogenazna reakcija termodinamički povoljna u smeru nastajanja laktata, ukoliko se NADH brzo oksiduje u procesu oksidativne fosforilacije, ili koristi u procesu glukoneogeneze, smer reakcije se menja:

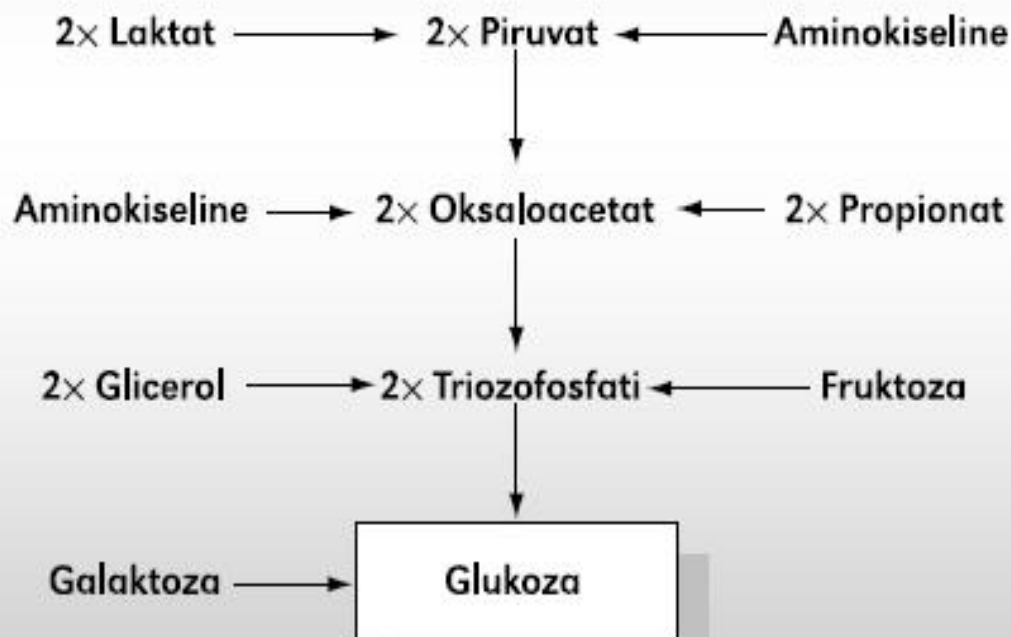


Srčani mišić, npr. može da iskoristi laktat oslobođen iz drugih tkiva, za dobijanje energije.

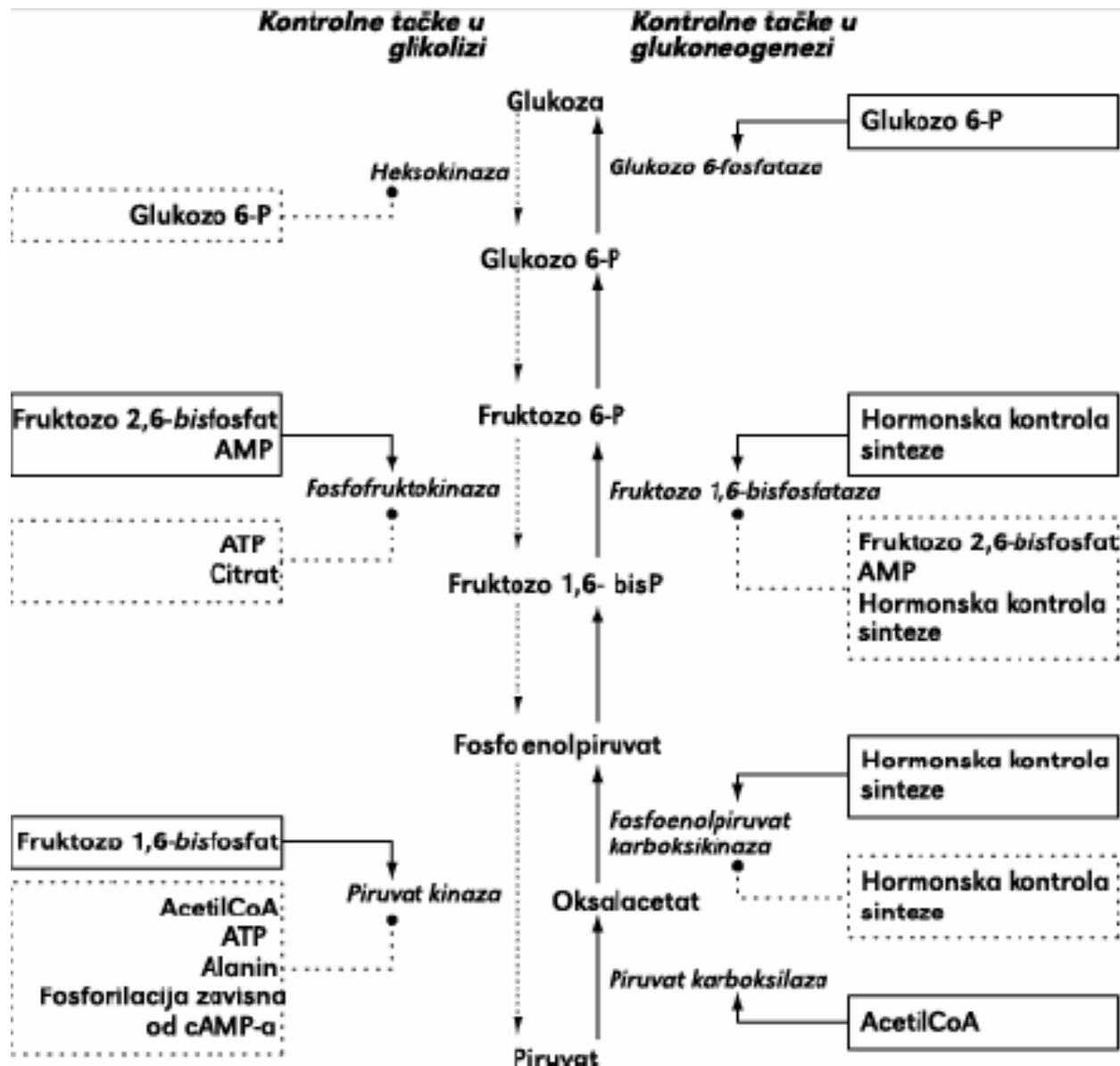
Glukoneogeneza

*U periodu između obroka, dolazi do sinteze glukoze iz neugljenohidratnih prekursora da bi se održao nivo glukoze u krvi. Ovaj proces je označen kao **glukoneogeneza**.*

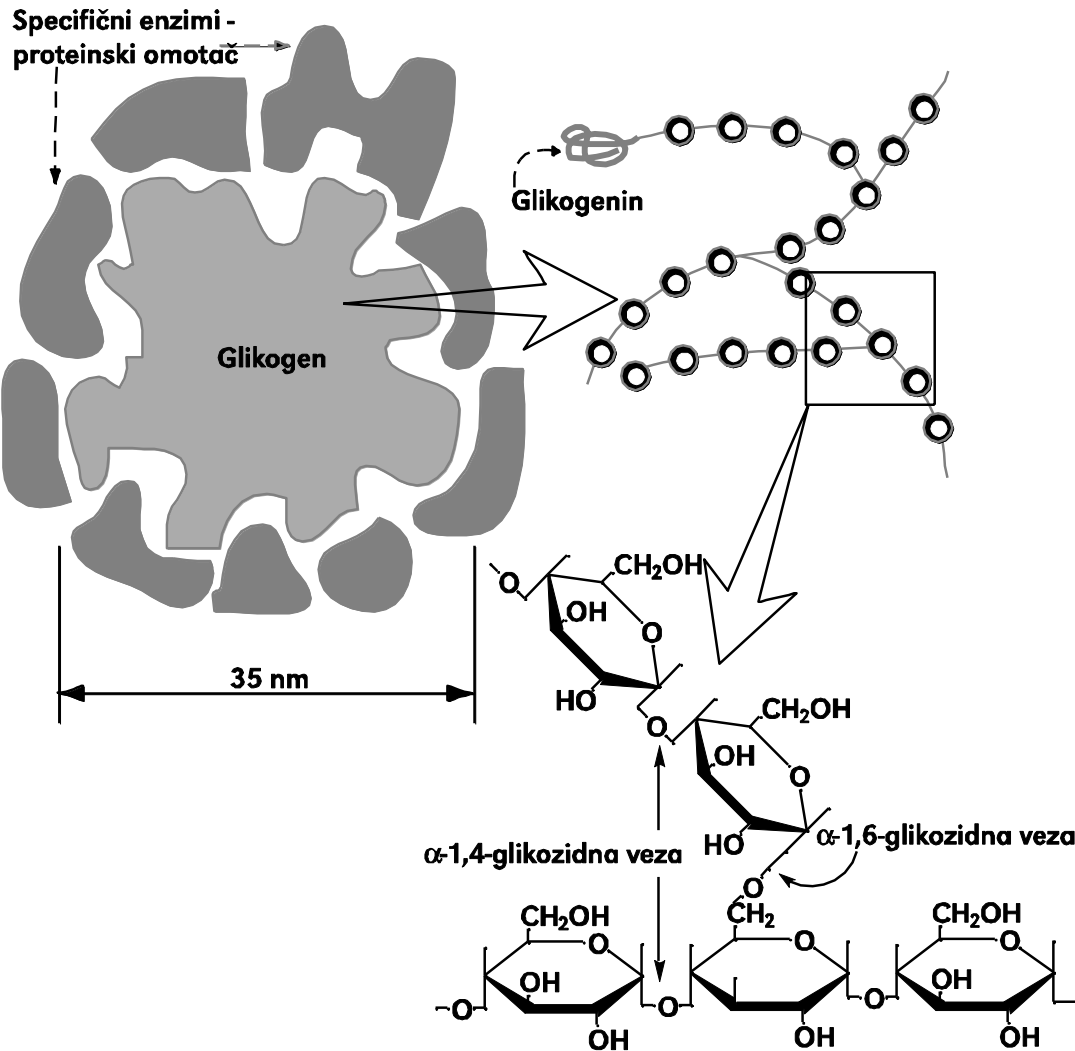
Glukoneogeneza, koja se odvija prevashodno u jetri, je metabolički put za sintezu glukoze iz supstanci koje nisu ugljenih hidrati.



*Kod ljudi, najvažniji prekursori u procesu glukoneogeneze su **laktat**, **glicerol**, **propionat** i **amino kiseline**, posebno **alanin**.*



Struktura glikogena

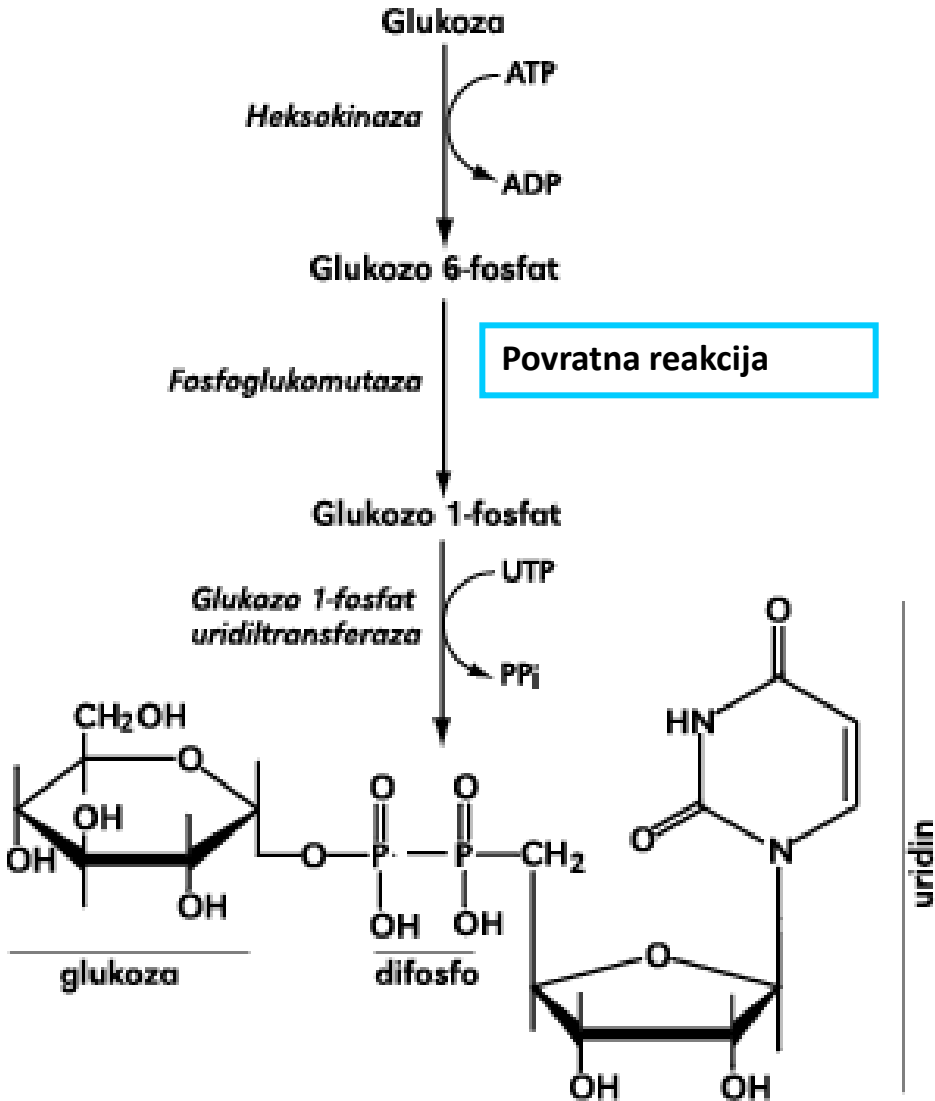


Glikogen se sastoji od glukoznih jedinica međusobno povezanih 1,4 i 1,6 glikozidnom vezama.

Razgranata struktura omogućava veoma brzu razgradnju i sintezu pošto enzimi mogu delovati istovremeno na više lanaca sa puno neredukujućih krajeva.

U tkivima, glikogen je prisutan u obliku čestica koje sačinjava polimer veoma velike molekulske mase (10^7 - 10^8). Enzimi odgovorni za procese sinteze i razgradnje, kao i neki od regulatornih enzima, nalaze se na površini čestica glikogena

Sinteza UDP-glukoze



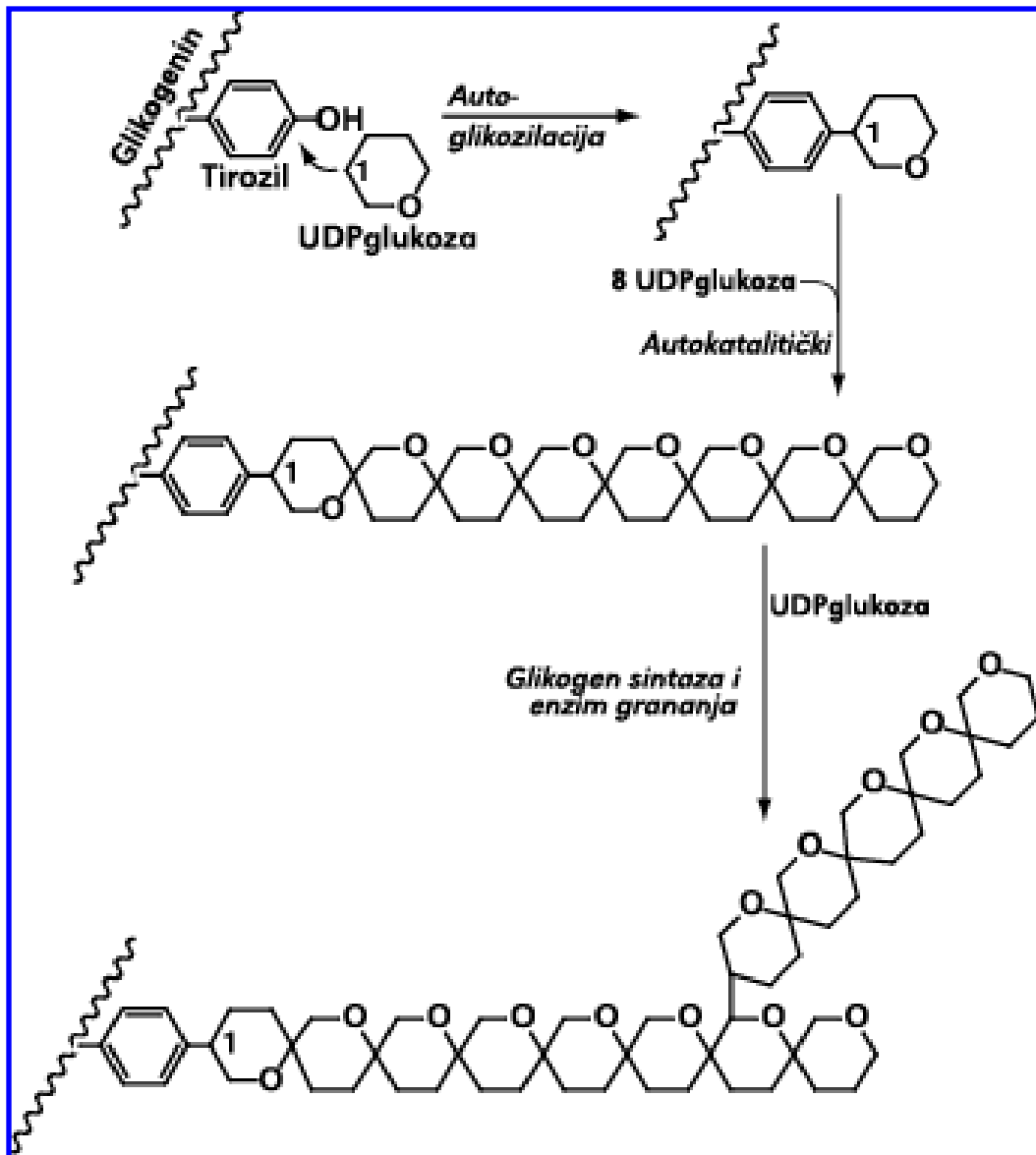
Sinteza glikogena je proces koji zahteva energiju.

Glikogen se sintetiše iz glukoze, koja se mora prevesti u tzv. aktivirani oblik glukoze, uridin difosfat glukoze (**UDP-glukoze**).

Aktivisani oblik glukoze neophodan je u sintezi glikogena, glikolipida i glikoproteina. Reakciju katališe **glukoza-1-fosfat uridiltransferaza**.

U ovoj reakciji se oslobađa pirofosfat, koji hidrolizuje na dva neorganska fosfata pod dejstvom pirofosfataze.

Sinteza glikogena

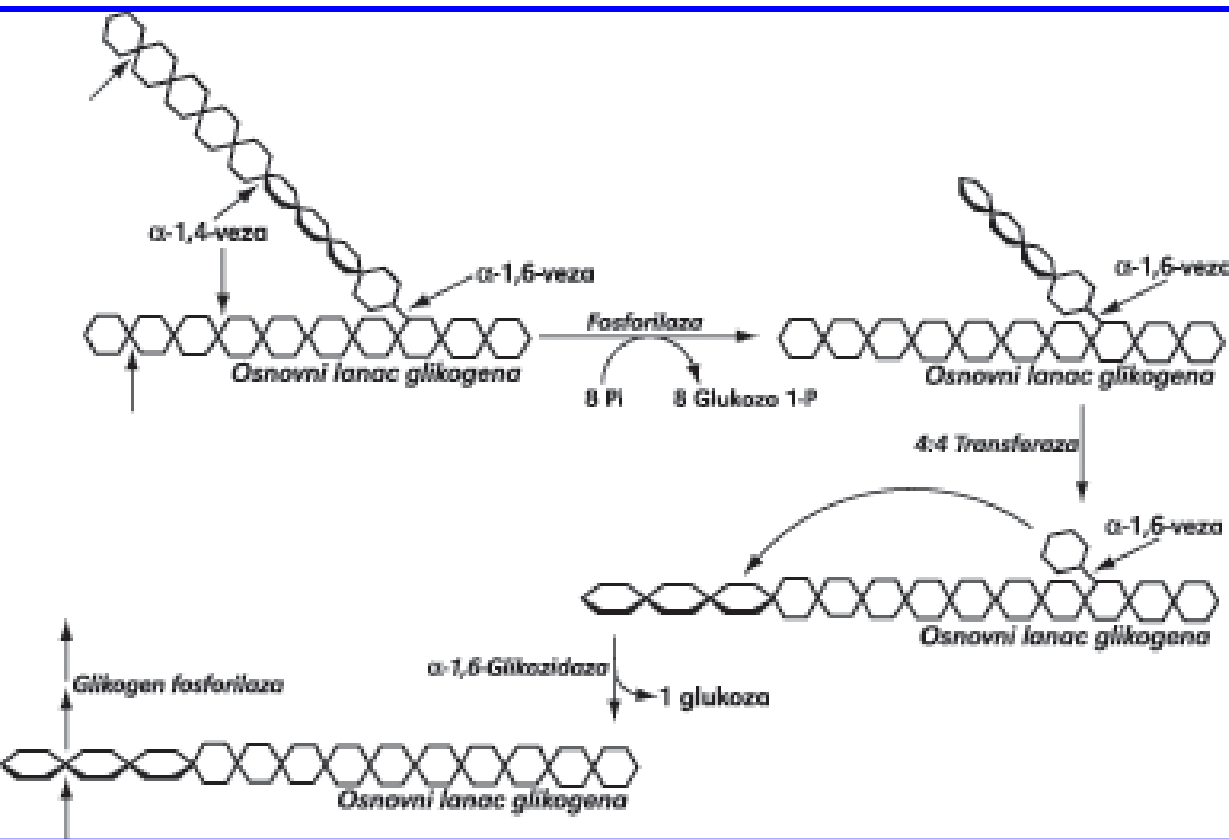


Glikogen sintaza katališe prenos glikozilnog dela UDP-glukoze na polisaharidni niz u molekulu glikogena, pri čemu se uspostavlja glikozidna veza između C1 aktivisanog šećera i C4 glikozilne grupe na rastućem lancu glikogena.

Glikogen sintaza katališe dodavanje glukoznih ostataka na polisaharidni niz koji sadrži više od 4 glukozne jedinice.

Za sintezu glikogena neophodna tzv. **početnica**. Najčešće je ova početnica postojeći molekul glikogena, jer pod fiziološkim uslovima gotovo nikada ne dolazi do potpune razgradnje glikogena.

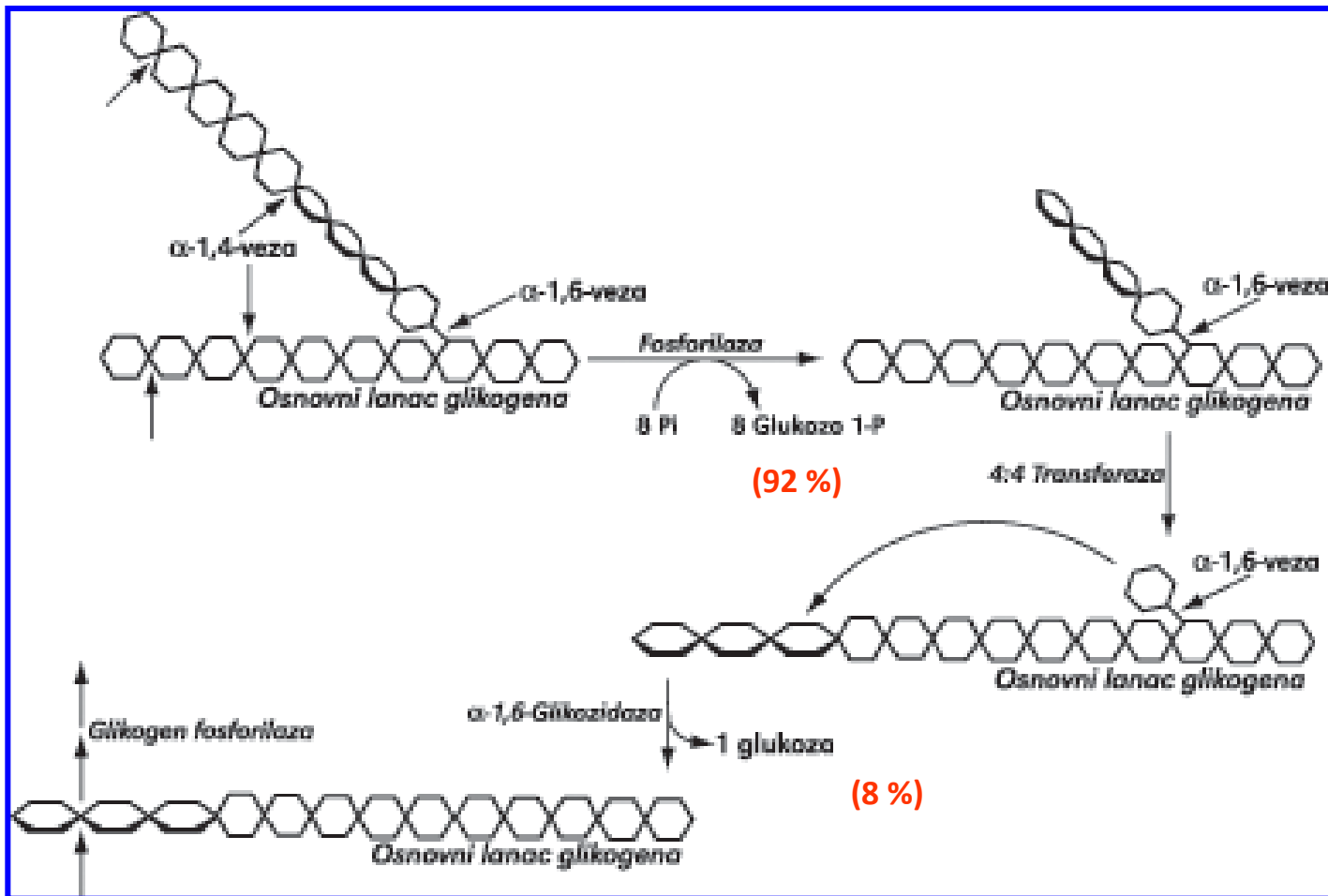
Razgradnja glikogena



Glikogen fosforilaza katališe fosforolitičko odvajanje glukoznih ostataka sa neredukujućih krajeva molekula glikogena i nastaje glukoza-1-fosfat, pri čemu fosfatna grupa potiče iz neorganskog fosfata (a ne iz ATP-a).

Nastali glukoza-1-fosfat se zatim u **fosfoglukomutaznoj reakciji** prevodi u glukoza-6-fosfat.

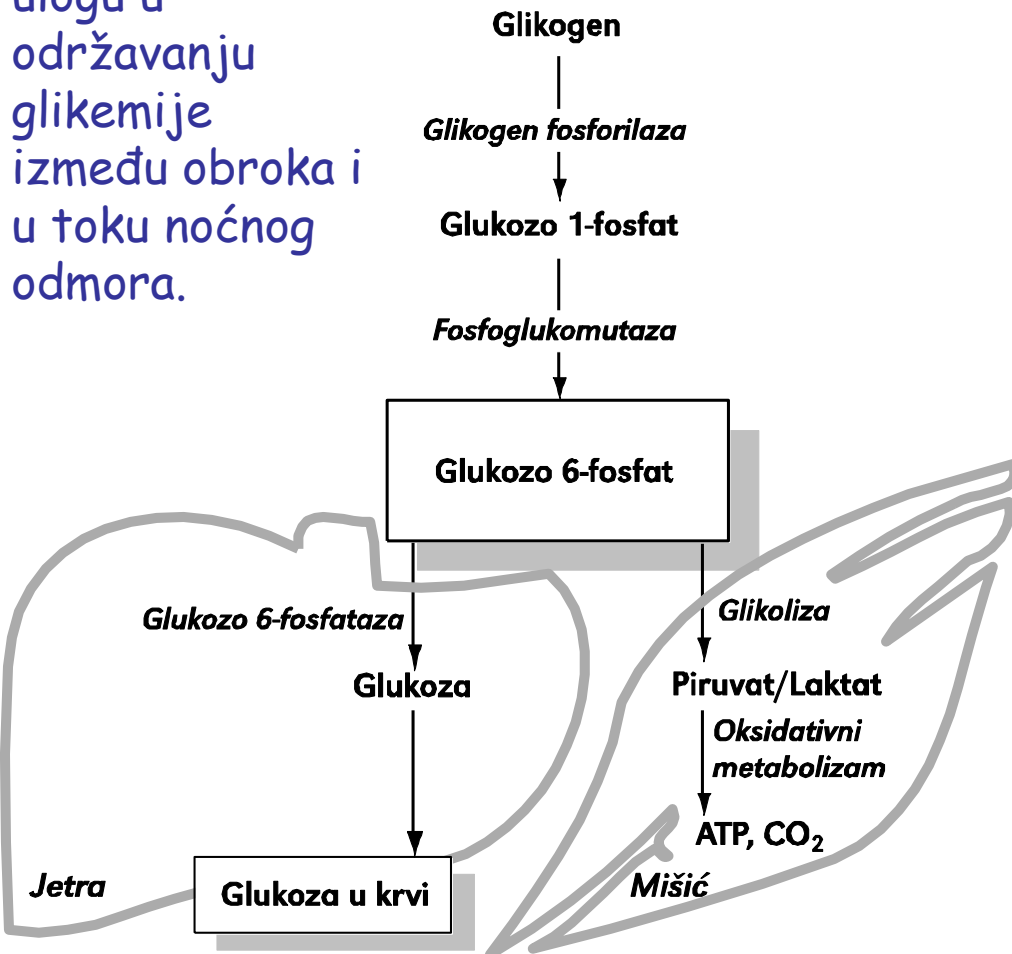
U jetri, dejstvom **glukoza-6-fosfataze**, glukoza-6-fosfat hidrolizuje na slobodnu glukozu (koja izlazi iz ćelije i prelazi u krv) i fosfat.



Četiri glukozne jedinice neposredno uz mesto grananja uklanjaju se dejstvom enzima odgranjavanja (enzima kresanja), koji deluje i kao glikozil 4:4 transferaza i kao α -1,6 glukozidaza.

Uloga glikogena jetre i mišića

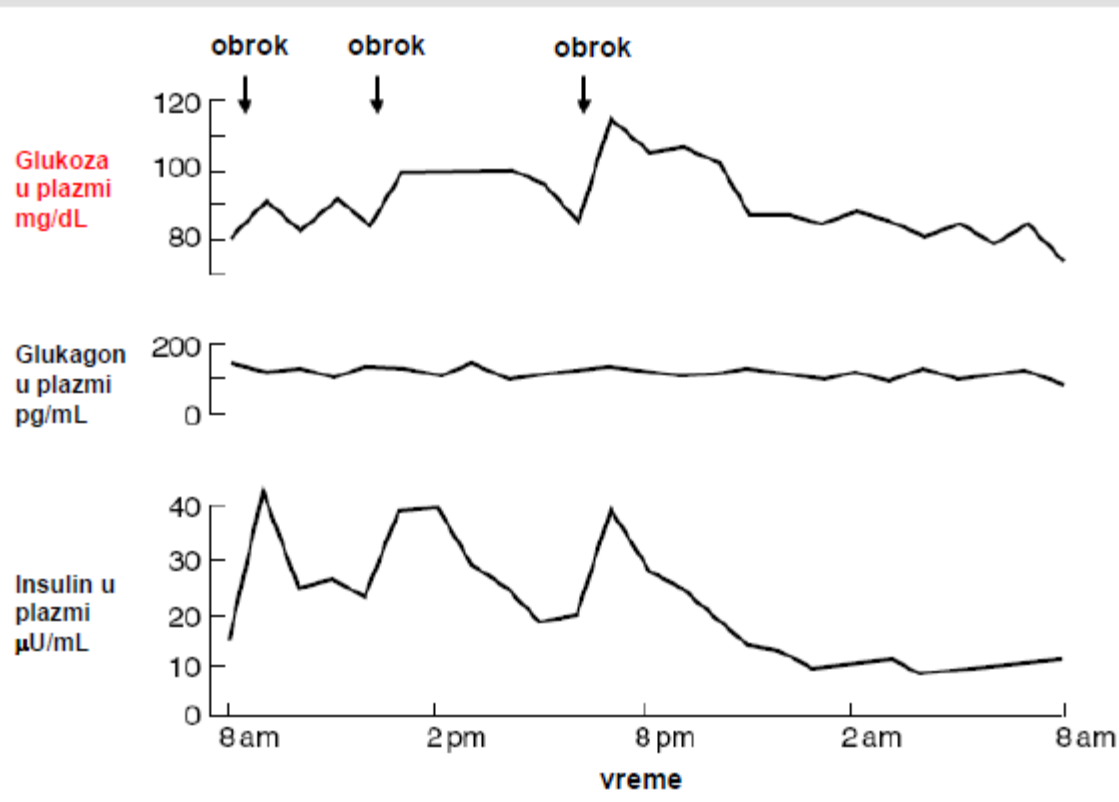
Glikogen jetre ima pufersku ulogu u održavanju glikemije između obroka i u toku noćnog odmora.

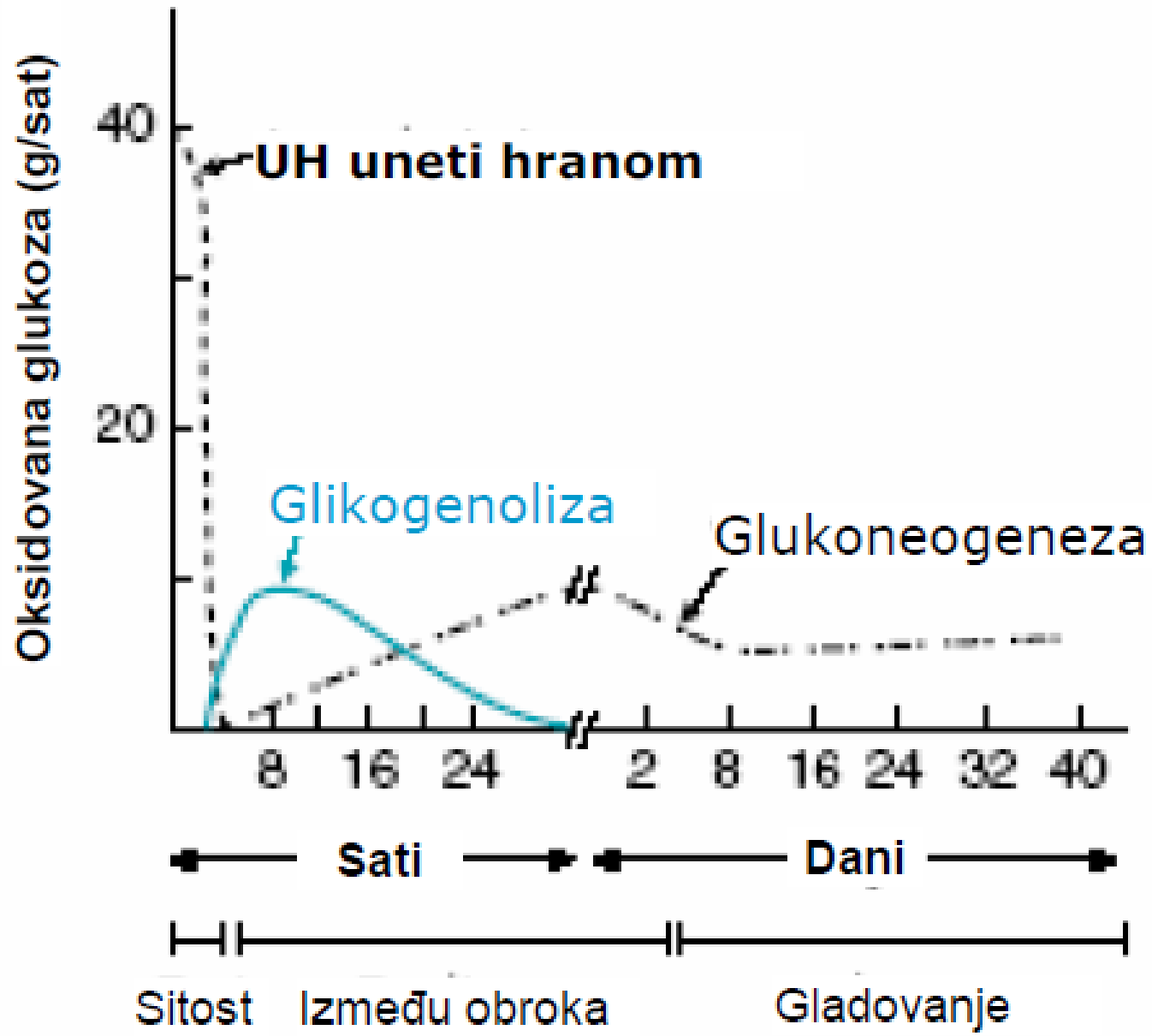


Glikogen koji se nalazi u mišićima ne može da se koristi za povišenje glikemije jer mišići ne sadrže **glukoza-6-fosfatazu**. Time je onemogućena defosforilacija glukoza-6-fosfata u ćeliji, i glukoza ne može da pređe u cirkulaciju. Međutim, glikogen iz mišića može da učestvuje u regulaciji glikemije indirektno, preko laktata koji se oslobađa iz mišića i jedan je od supstrata za glukoneogenezu u jetri (Korijev ciklus). Takođe, obzirom na veliki kapacitet mišića za sintezu glikogena, višak glukoze u krvi može veoma brzo da se deponuje u mišićnom glikogenu, čime dolazi do snižavanja koncentracije glukoze u krvi.

GLIKEMIJA 3,5 – 5,5 mmol/L

Nivoi glukoze i hormona u krvi u periodu nakon mešovitog obroka





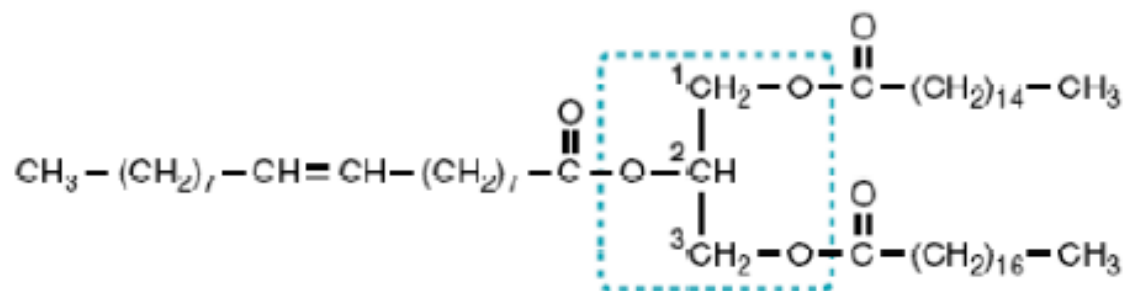
- INSULIN
- GLUKAGON, ADRENALIN, HORMON RASTA,
TIREOIDNI HORMONI, KORTIZOL

- $< 3,5$ HIPOGLIKEMIJA
- $< 2,2$ HIPOGLIKEMIJA U UŽEM SMISLU RIJEČI
- $> 5,5$ HIPERGLIKEMIJA

LIPIDI

Lipidi

Najzastupljenije masti u ishrani su **triacilgliceroli**, koji se sastoje od glicerola, čije su OH grupe esterifikovane trima masnim kiselinama. U ishrani su prisutni još i estri holesterola i fosfolipidi.



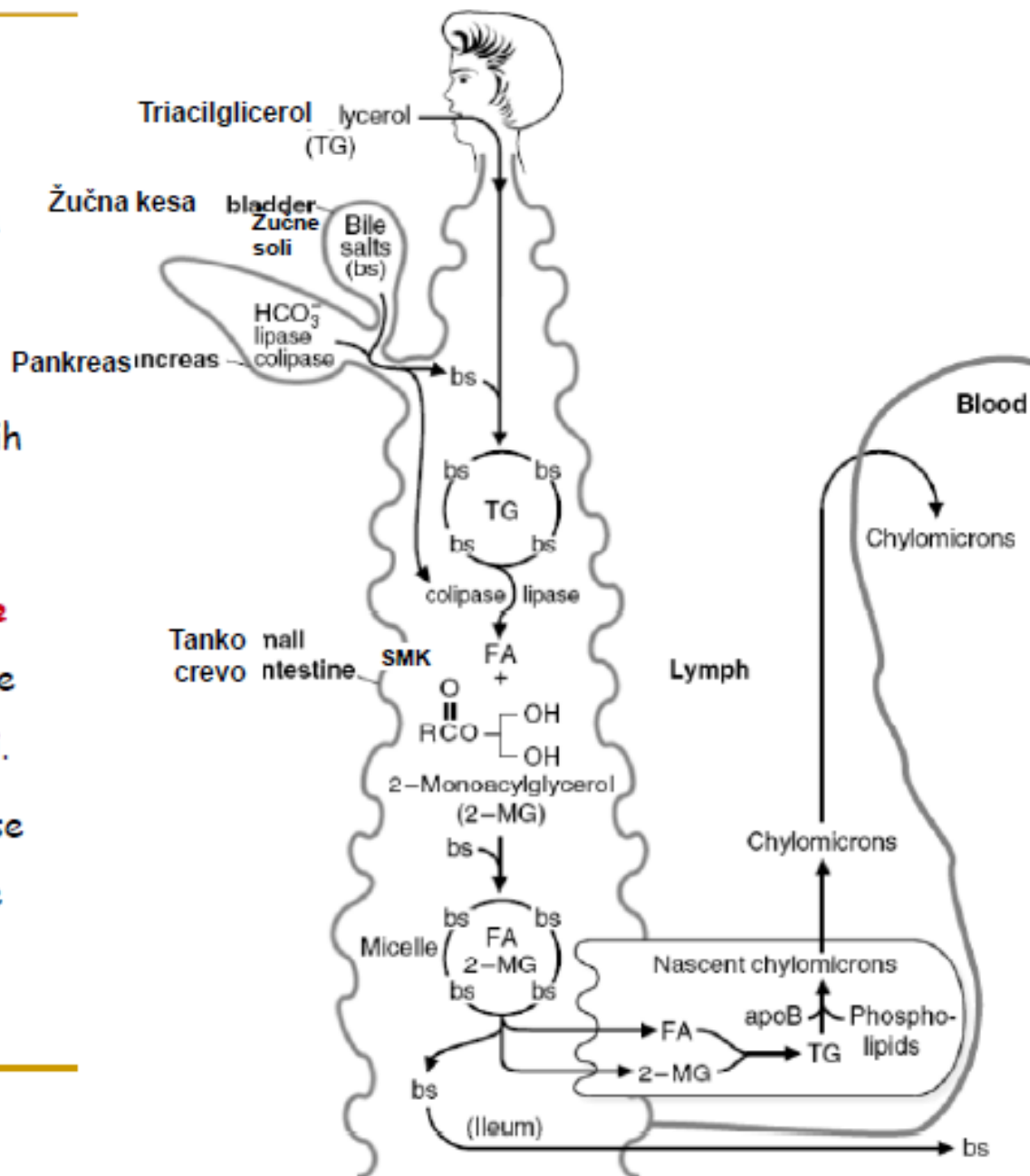
Triacilglicerol

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**.

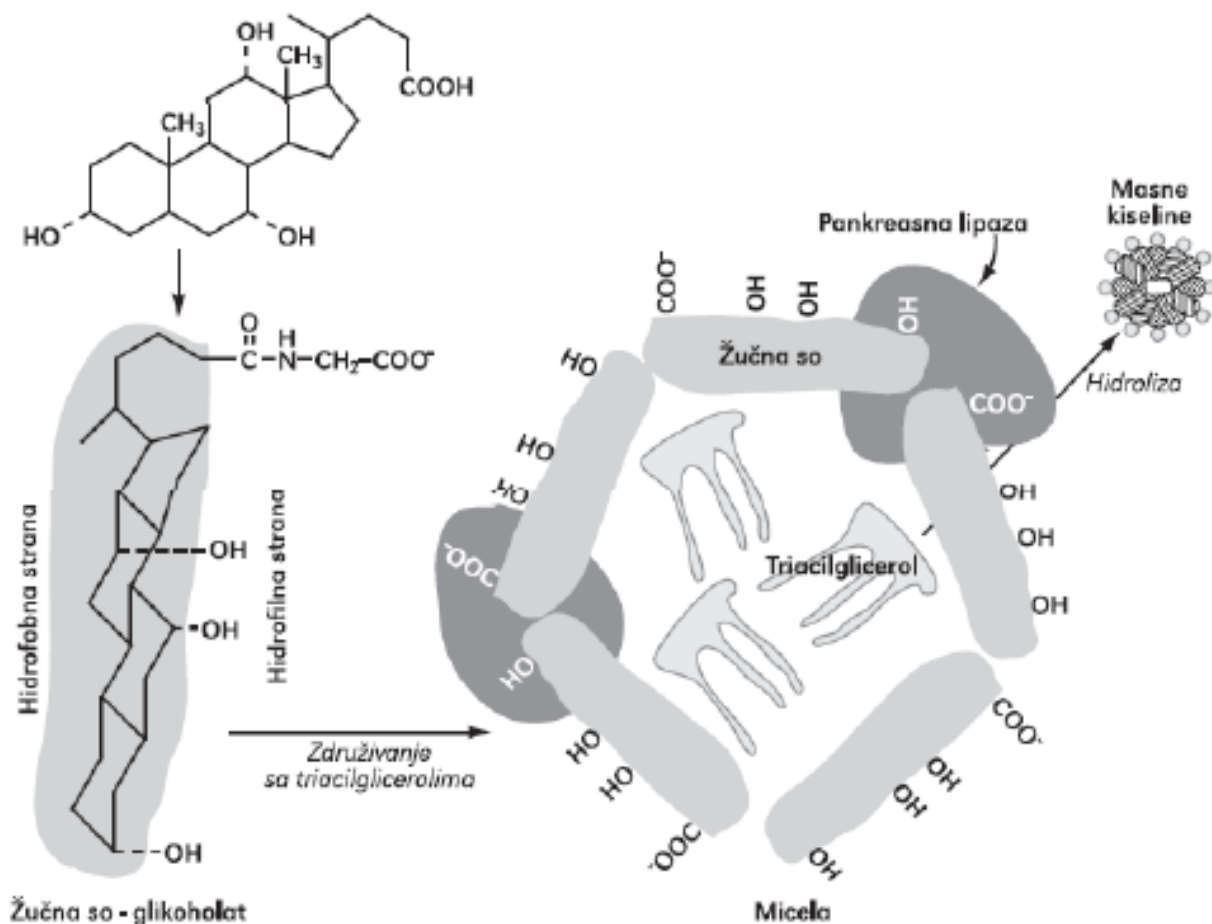
Kada delimično svarena hrana dospe do tankog creva, luči se hormon **holecistokinin**, koji daje signal **žučnoj kesi** da se kontrahuje, čime se oslobađaju soli žučnih kiselina, i **pankreasu** da otpočne sekrecija enzima varenja.



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

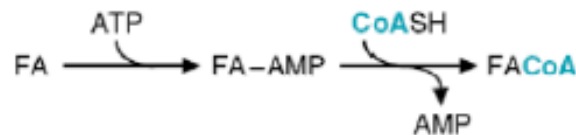
Kontrakciju žučne kese i sekreciju enzima pankreasa stimuliše crevni hormon holecistokinin, koji sekretuju ćelije tankog creva u kontaktu sa želudačnim sadržajem.



U epitelnim ćelijama tankog creva dolazi do resinteze triacilglicerola

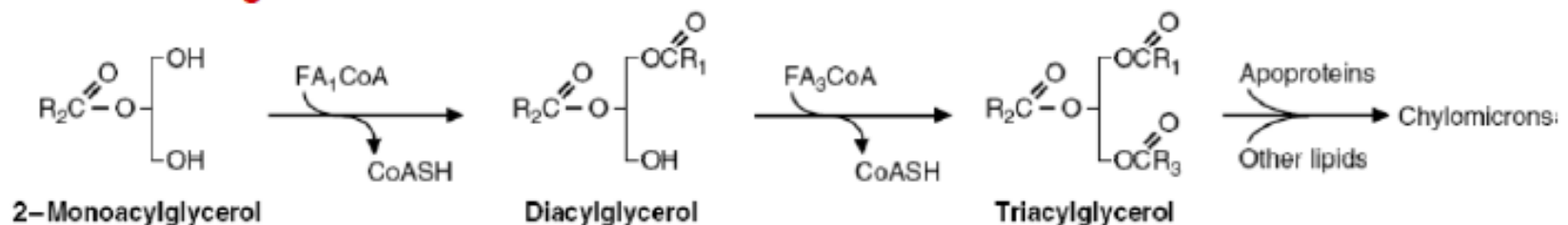
Da bi to bilo moguće, mora doći do aktivacije MK u odgovarajući acil-CoA istim mehanizmom kao i kod aktivacije MK pre otpočinjanja beta-oksidacije.

Aktivacija MK

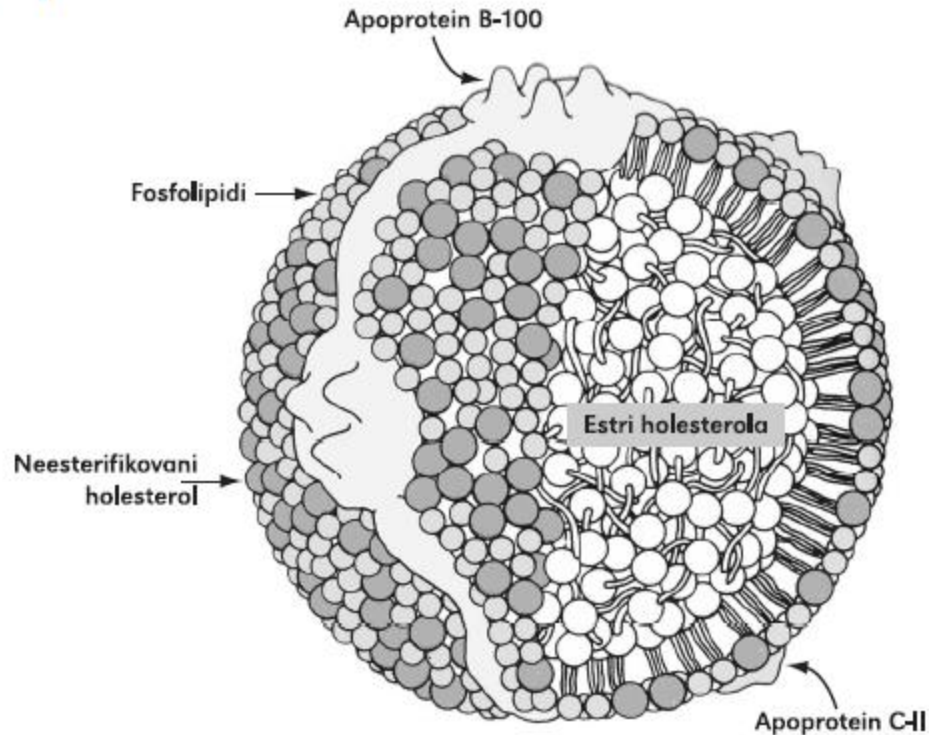


Acil-CoA potom reaguje sa 2-monoacilglicerolom i nastaje diacilglicerol, koji reaguje sa sledećim acil CoA i nastaje triacilglicerol. Reakcije sinteze triacilglicerola i epitelnim ćelijama tankog creva se razlikuju od onih u jetri i masnom tkivu pošto je u **tankom crevu međuproizvod u procesu sinteze 2-monoacilglicerol, dok je u drugim tkivima to fosfatidična kiselina**

Sinteza triacilglicerola



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

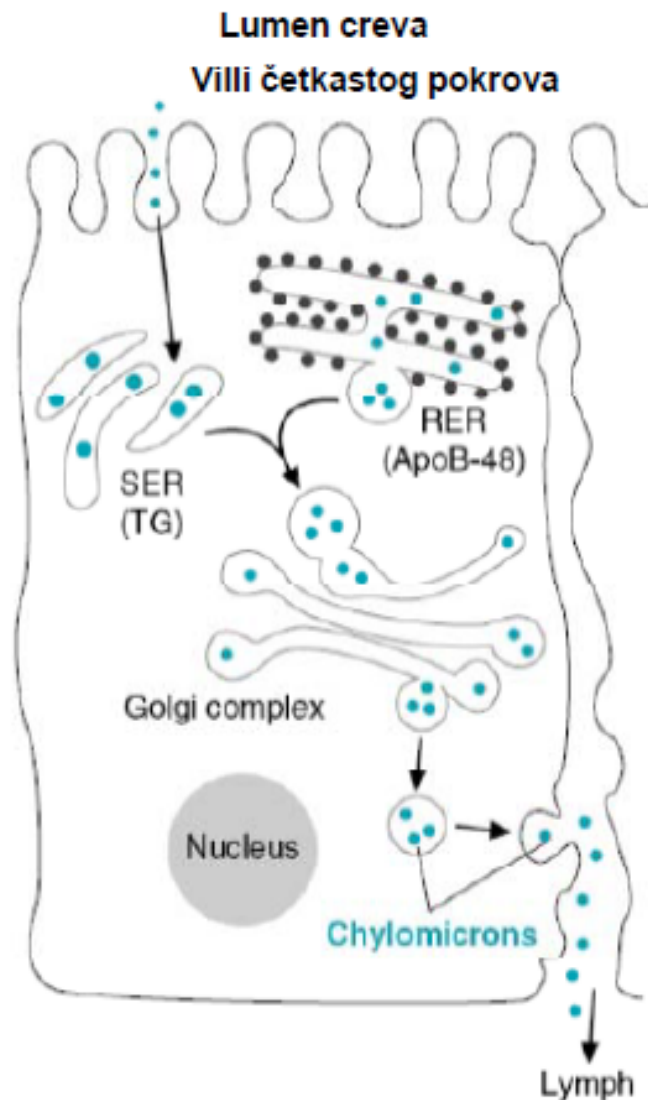
Nastajanje i sekrecija hilomikrona

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.

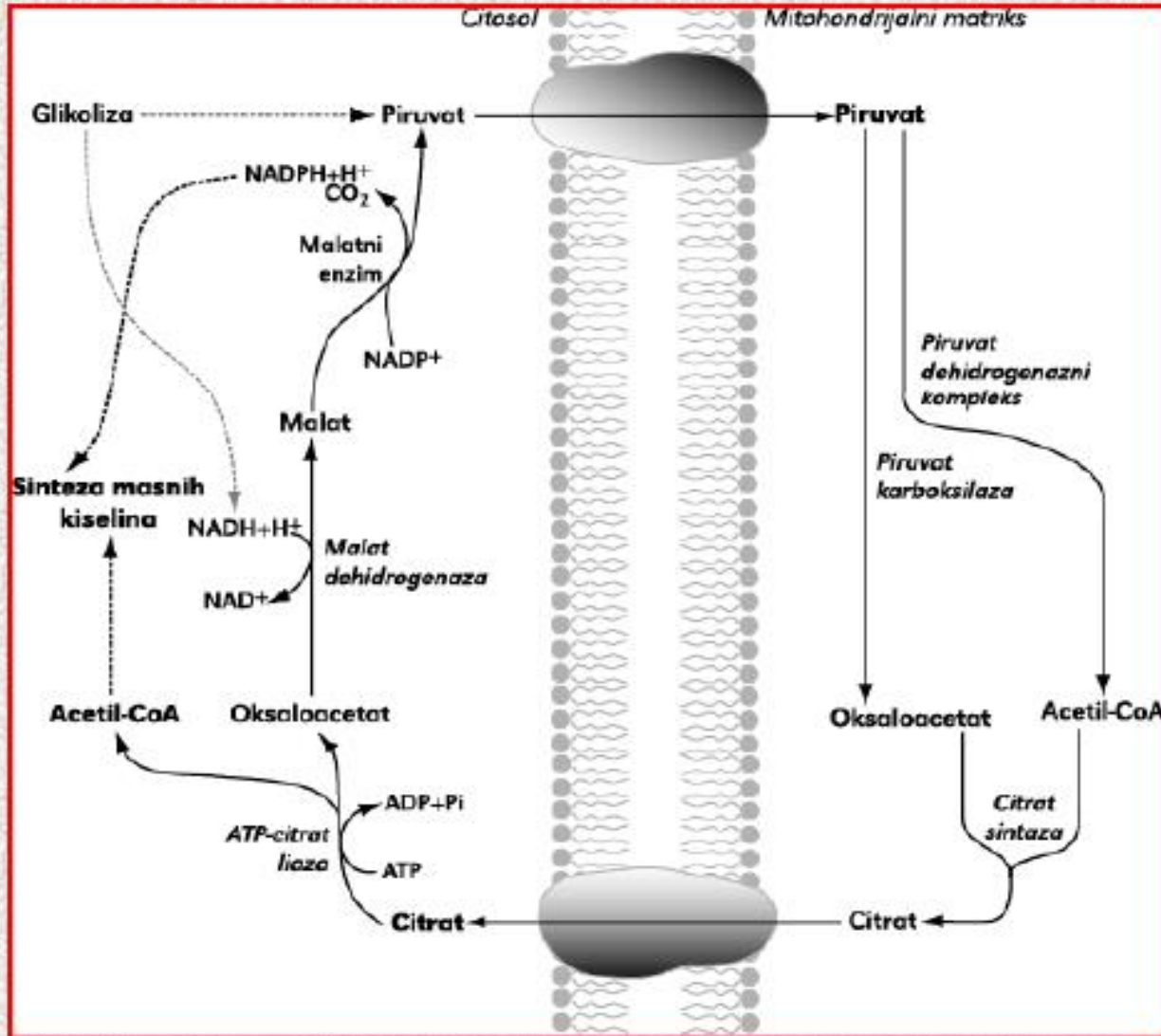


MASNE KISELINE SINTEZA I RAZGRADNJA

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

- Masne kiseline se sintetišu 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 sintetiše *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*.

Sinteza MK



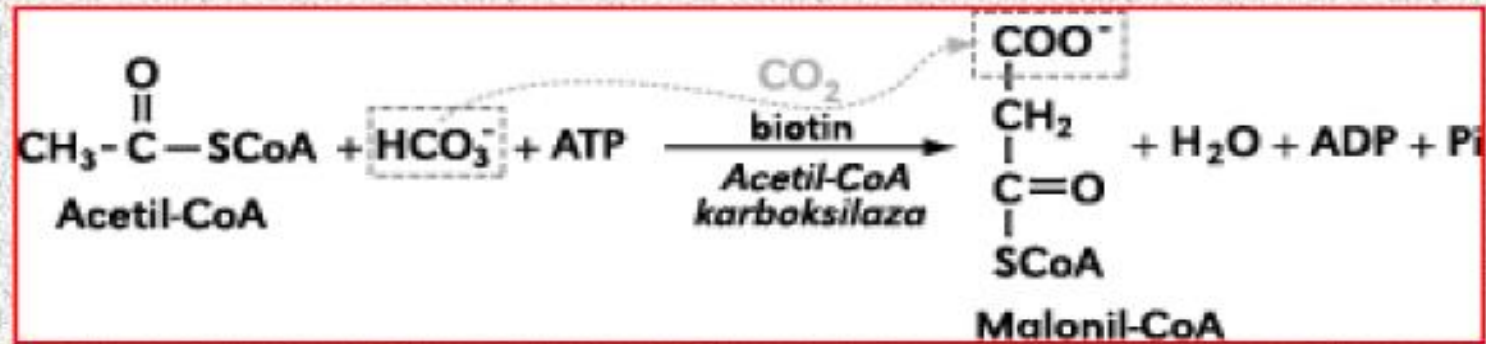
Postoji slobodna izmena citrata između mitohondrijalnog matriksa i citosola

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

Za palmitat:
8 Acetil CoA
14 NADH+H+



Sinteza malonil CoA



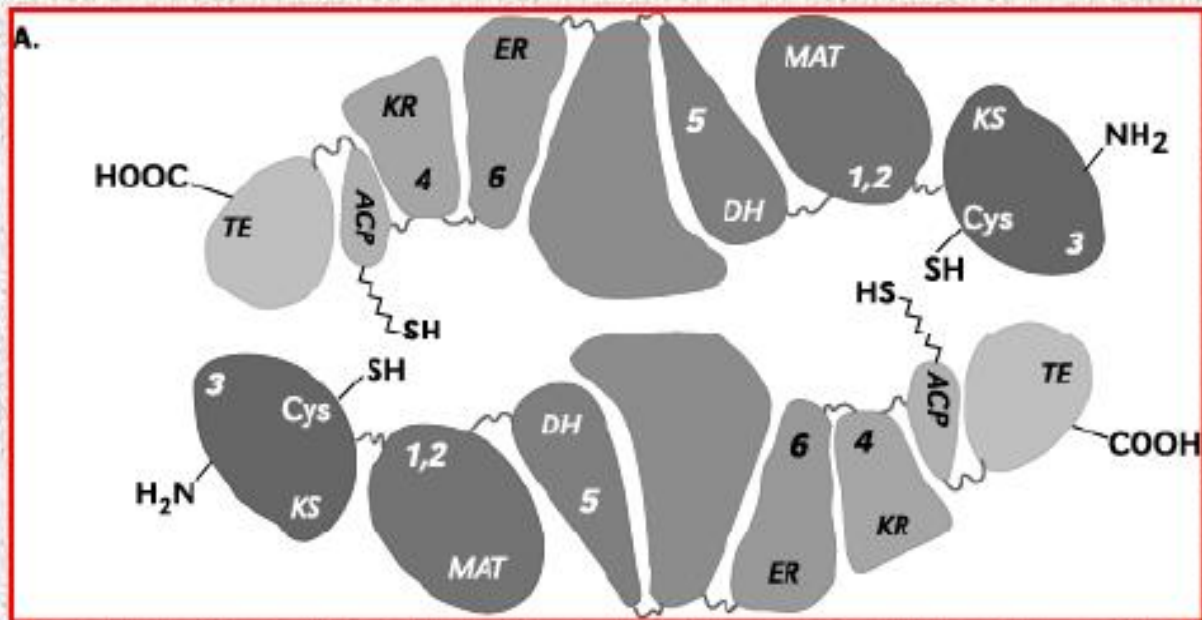
Acetil-CoA nastao u citosolu iz citrata se karboksilacijom prevodi u malonil-CoA.

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)

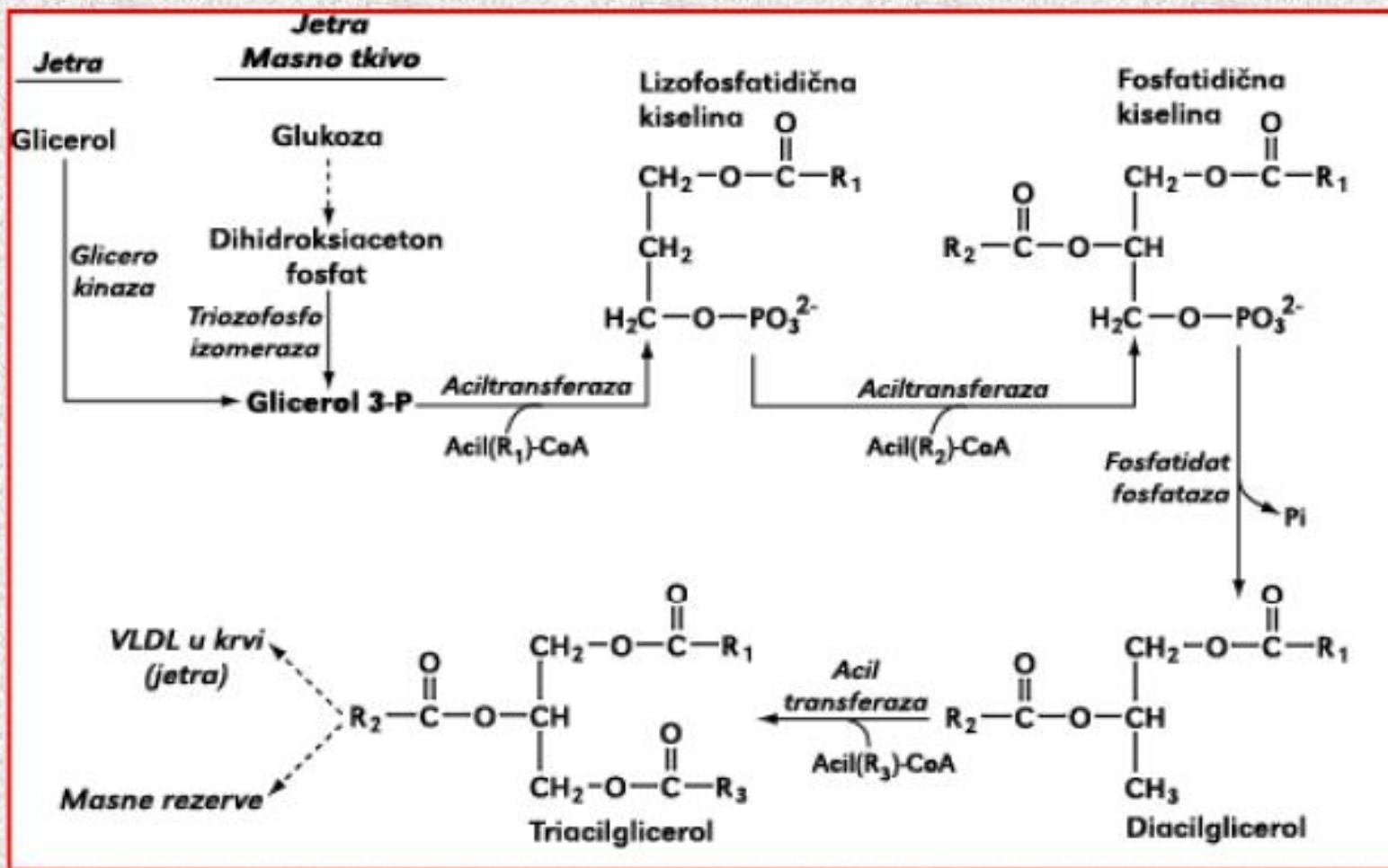
Sintaza masnih kiselina je multifunkcionalni protein



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

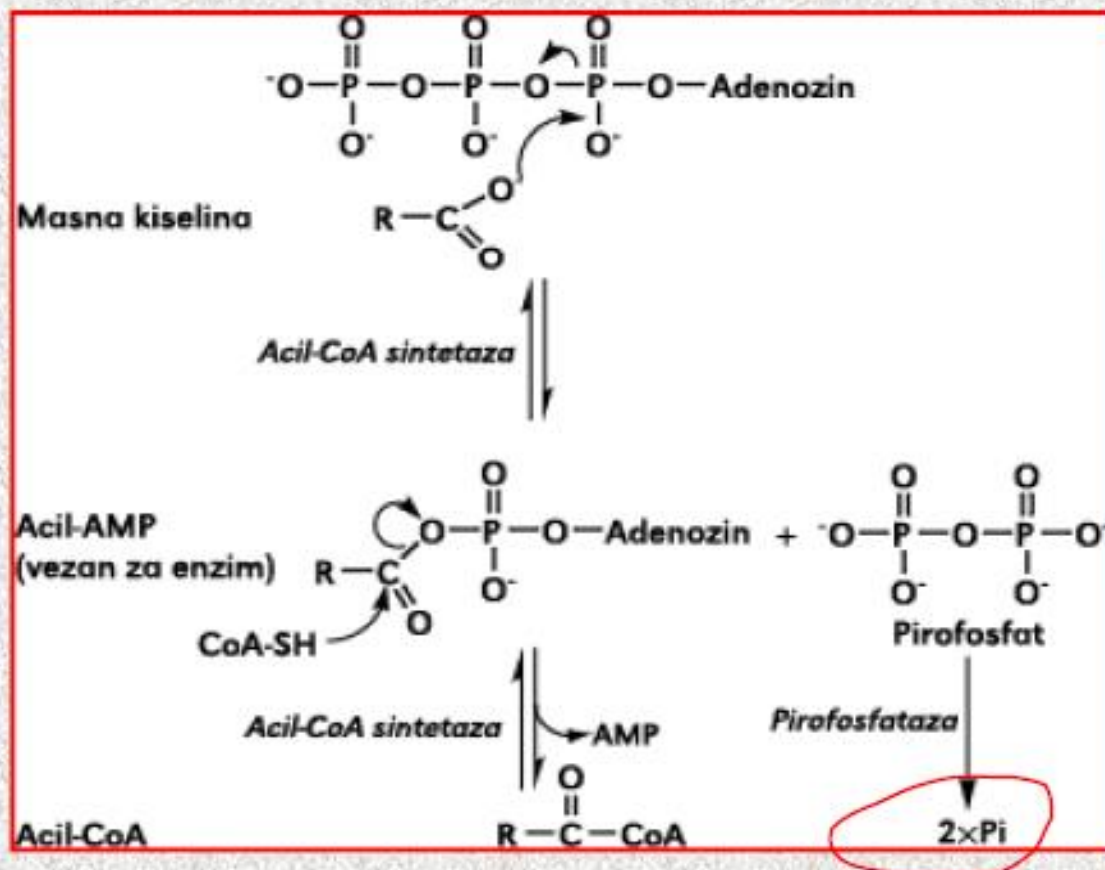
Istovremeno se sintetisju 2 molekula MK

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



RAZGRADNJA MK

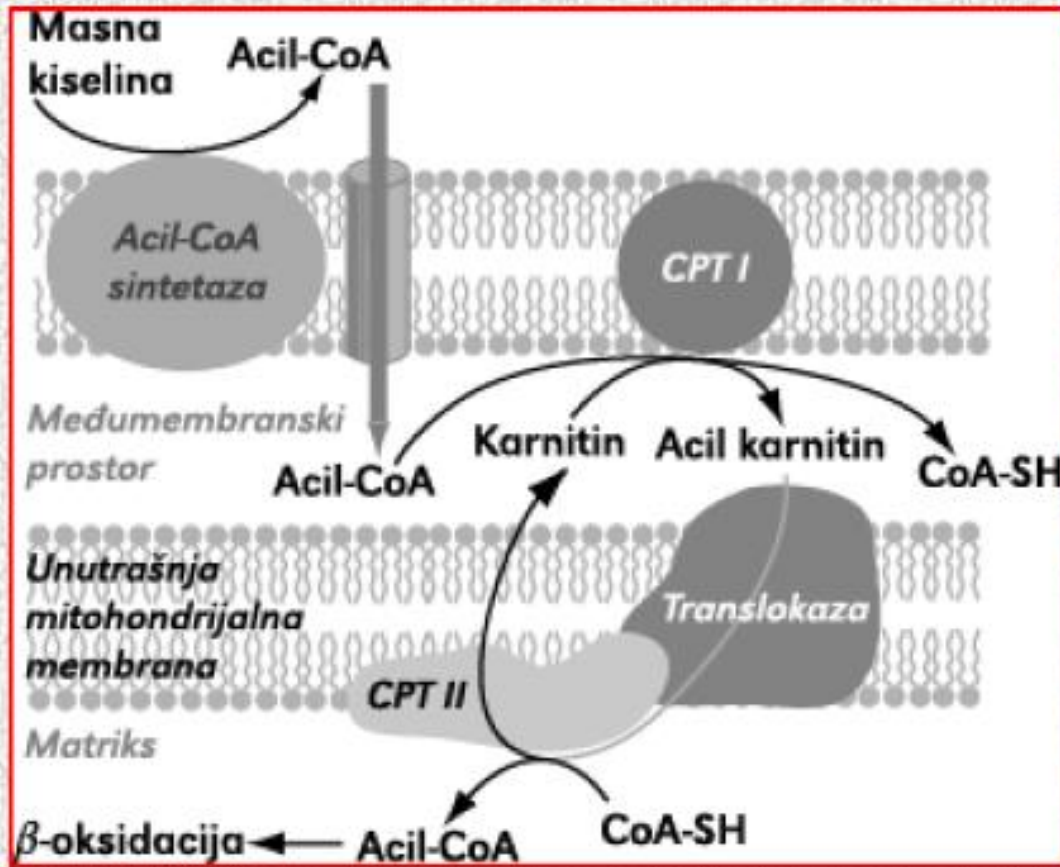
Aktivacija je prvi korak u katabolizmu masnih kiselina



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 β -oksidaciju masnih kiselina.

Prenos masnih kiselina u mitohondrije obavlja karnitinski transportni mehanizam

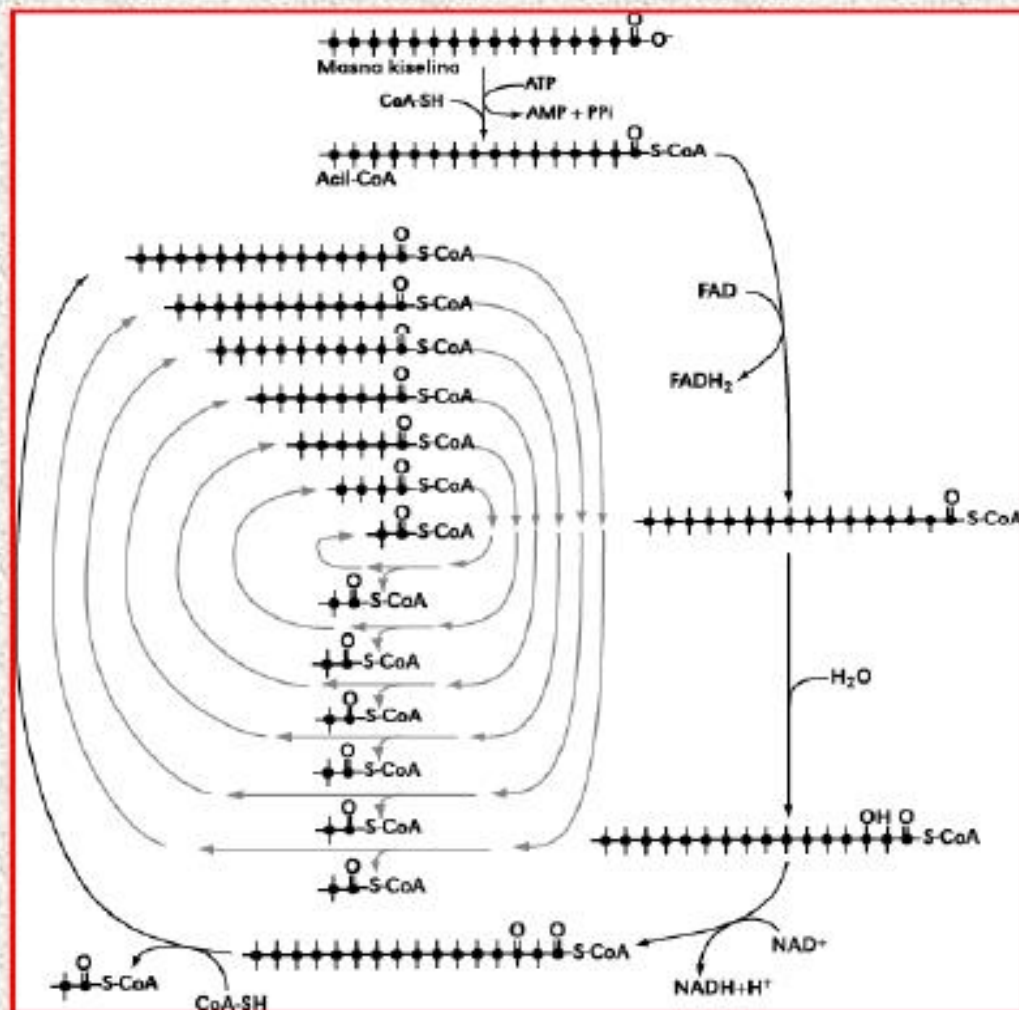


Nastali acilkarnitin se prenosi kroz unutrašnju mitohondrijalnu membranu uz pomoć karnitin-acilkarnitin antiporter *translokaze*, da bi se zatim acil grupa prenela na koenzim A u matriksu mitohondrija delovanjem

karnitin:aciltransferaze II;

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

β -oksidacija je postupno skraćivanje lanca masnih kiselina za 2C acetil jedinicu

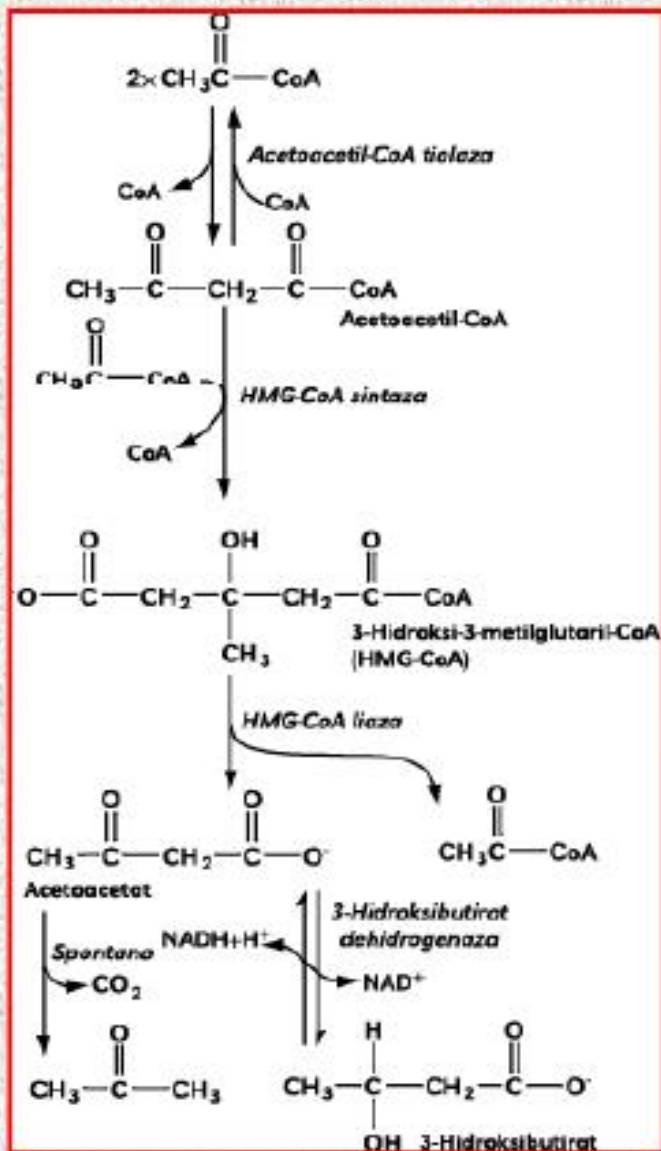


Masne kiseline se najčešće razgrađuju procesom oksidacije koji se odigrava na β -ugljenikovom atomu

Proces β -oksidacije MK odvija se u matriksu mitohondrija.

β -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.

Ketonska tela: acetoacetat, 3-hidroksibutirat i aceton

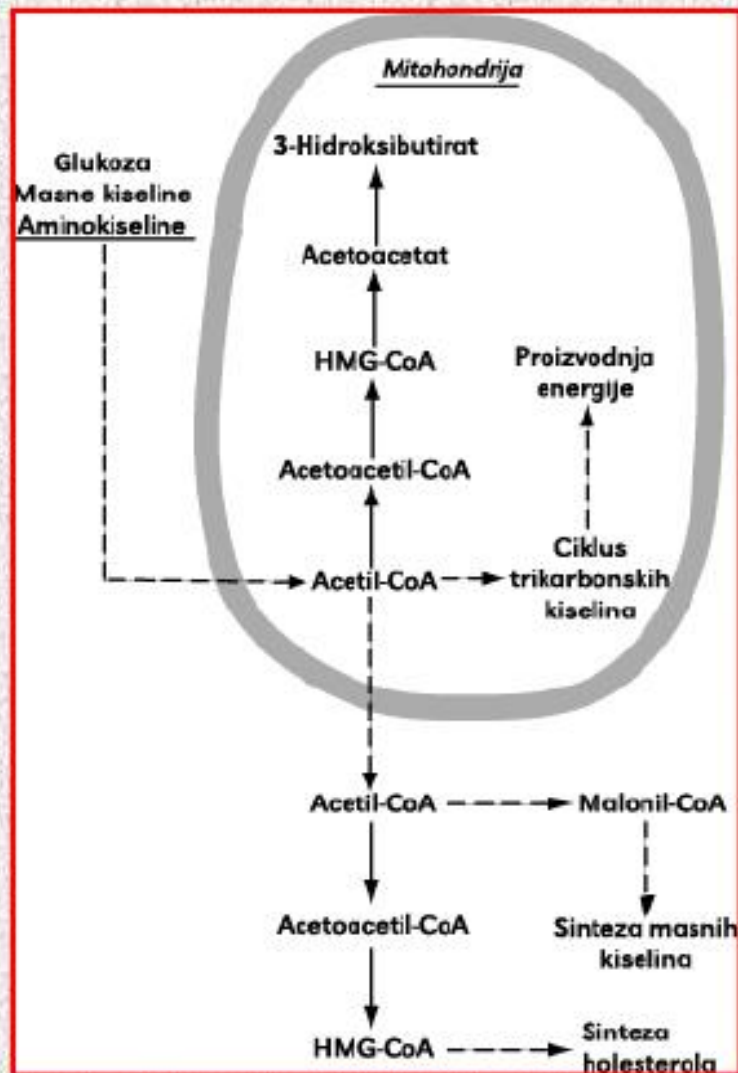


Masne kiseline se oslobađaju iz ćelija masnog tkiva u uslovima kada postoji višak masnih kiselina (u toku posta, gladovanja, pri ishrani bogatoj mastima a siromašnoj ugljenim hidratima). U mitohondrijama jetre se sintetišu acetoacetat i 3-hidroksibutirata.

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

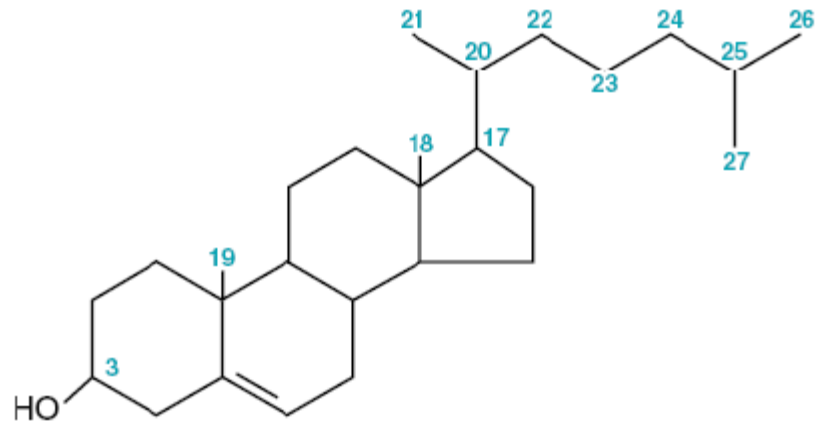


Prvi stepen regulacije u sintezi ketonskih tela je **stepen hidrolize triacilglicerola** u masnom tkivu i oslobadjanje masnih kiselina u cirkulaciju (svi faktori koji utiču na proces mobilizacije masnih kiselina iz masnog tkiva utiču i na proces sinteze ketonskih tela u jetri)

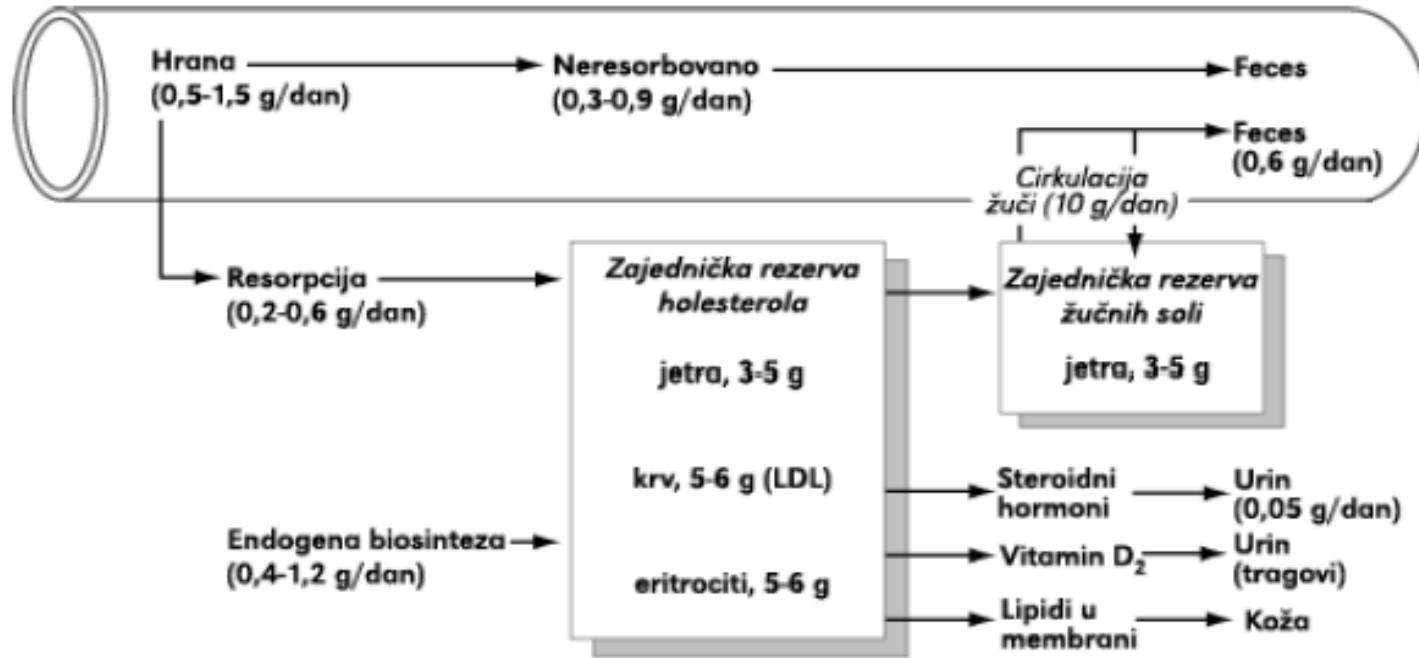
U jetri, masne kiseline mogu imati dvojaku sudbinu: može doći do njihove esterifikacije u acilglicerole i fosfolipide, ili do razgradnje putem β -oksidacije.

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.

HOLESTEROL



Metabolički obrt holesterola

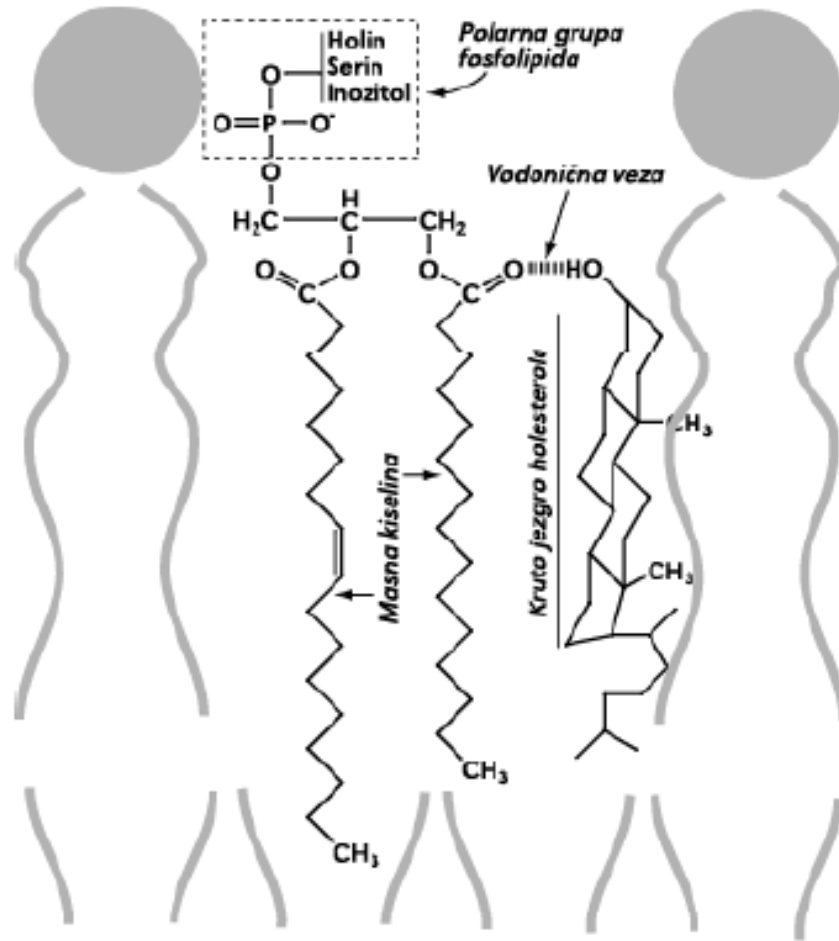


U epitelnim ćelijama tankog creva vrši se esterifikacija holesterola unetog hranom (acil-CoA holesterol acil transferaza, ACAT). Nastali estri se zajedno sa drugim lipidima i proteinima pakuju u hilomikrone.

Holesterol sintetisan u organizmu se, iz jetre u sastavu VLDL lipoproteina-(LDL) transportuje u periferna tkiva.

U plazmi se holesterol, nalazi prevashodno u sastavu lipoproteina

Lokalizacija u membrani



Sa povećanjem količine holesterola u membrani njena fluidnost se smanjuje i obrnuto.

Specifičan oblik pojedinih ćelija (npr. eritrocita) zavisi od odgovarajućeg stepena fluidnosti ćelijske membrane.

Holesterol je ishodno jedinjenje za sintezu:

Žučnih kiselina

Vitamina D3

Steroidnih hormona

Holesterol se sintetise od acetil-CoA u tri faze

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

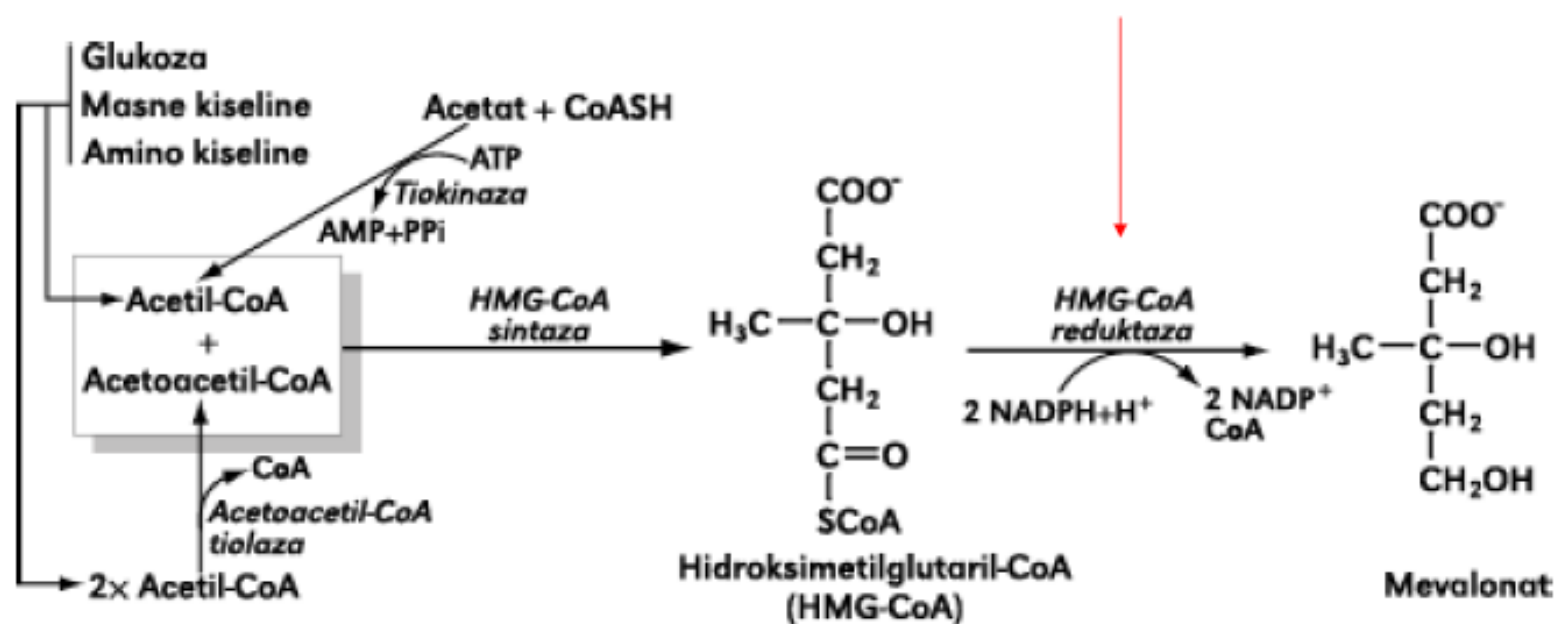
Sinteza holesterola odvija u *citosolu* i na *površini endoplazmatskog retikuluma*, pa nastali acetil-CoA mora da se prenese iz mitohondrija u citosol preko citratnog transportnog sistema (citrat/malat).

Sinteza holesterola se odvija u 3 faze.

1. Kondenzacijom acetil-CoA jedinica nastaje jedinjenje sa 6C, *mevalonat*.
2. Mevalonat se prevodi u C₅ *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.

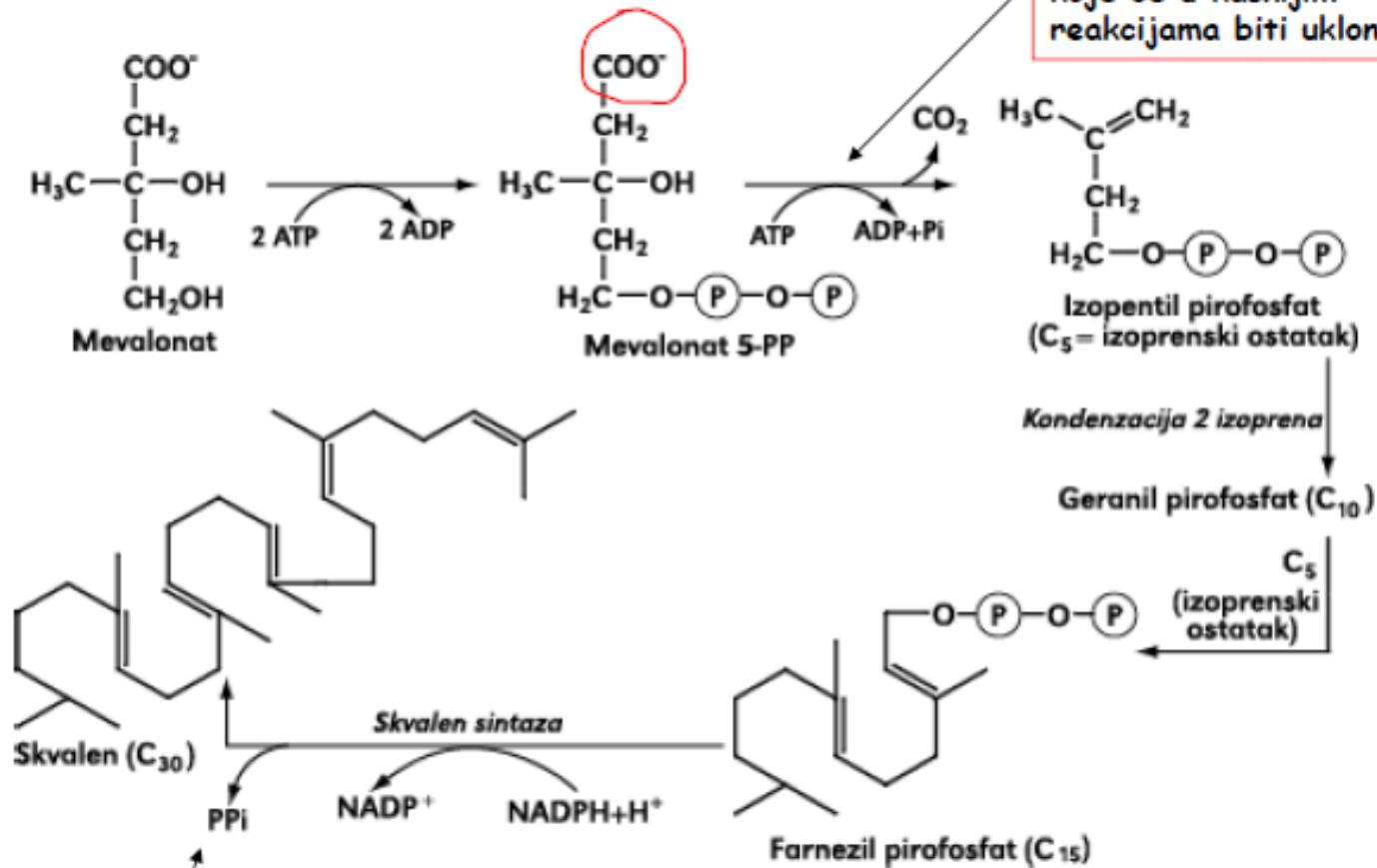
1. Sinteza mevalonata

Ključni enzim u sintezi holesterola



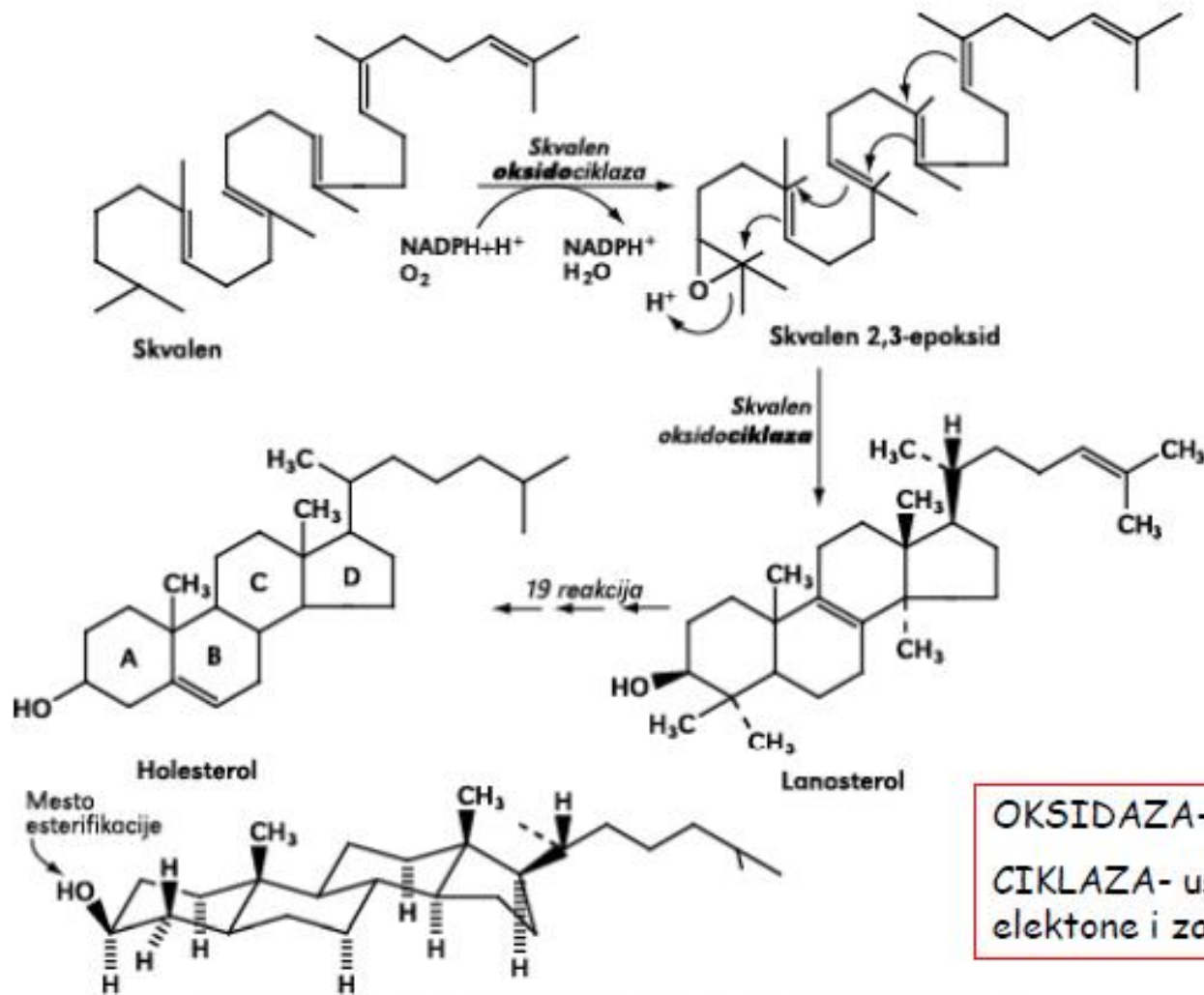
2. Sinteza skvalena

Aktivacija C5 i OH na C3, koje će u kasnijim reakcijama biti uklonjene



Izdvađa se PPI, i u daljem toku sinteze učestvuju nefosforilisana jedinjenja

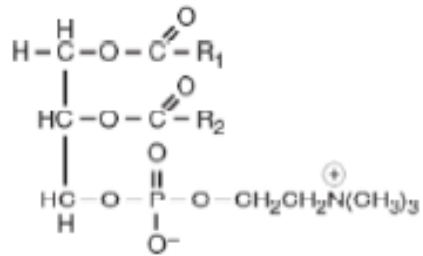
3. Prevođenje skvalena u holesterol



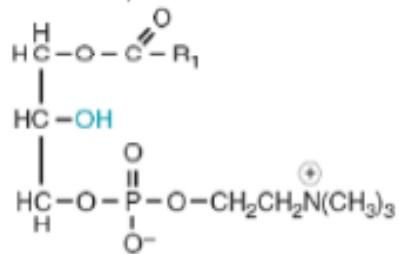
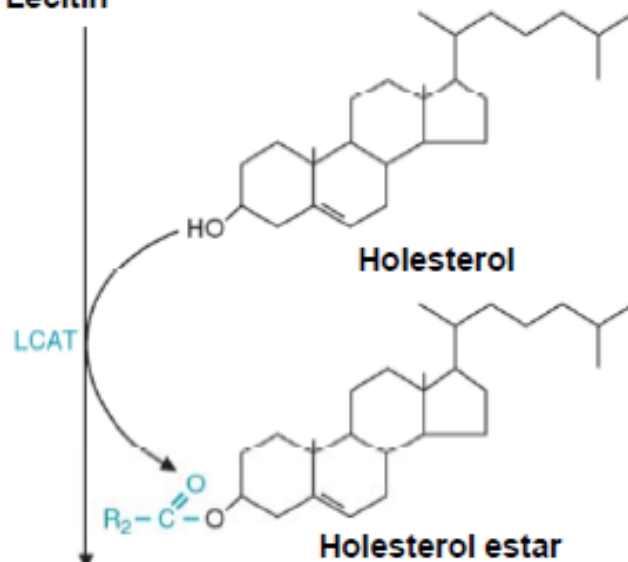
OKSIDAZA- stvaranje epoksida
CIKLAZA- usklađeno premeštanje elektrone i zatvaranje prstenova

Planarna struktura jezgra holesterola

Estri holesterola



Lecitin

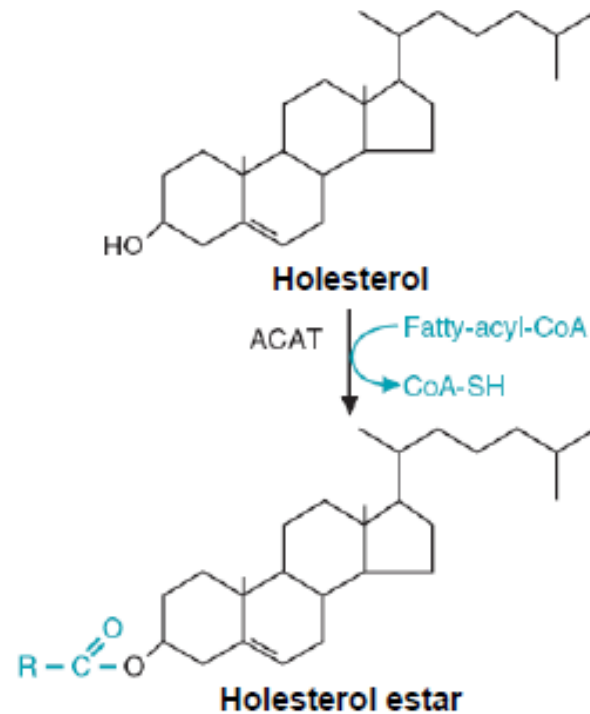


Lizolecitin

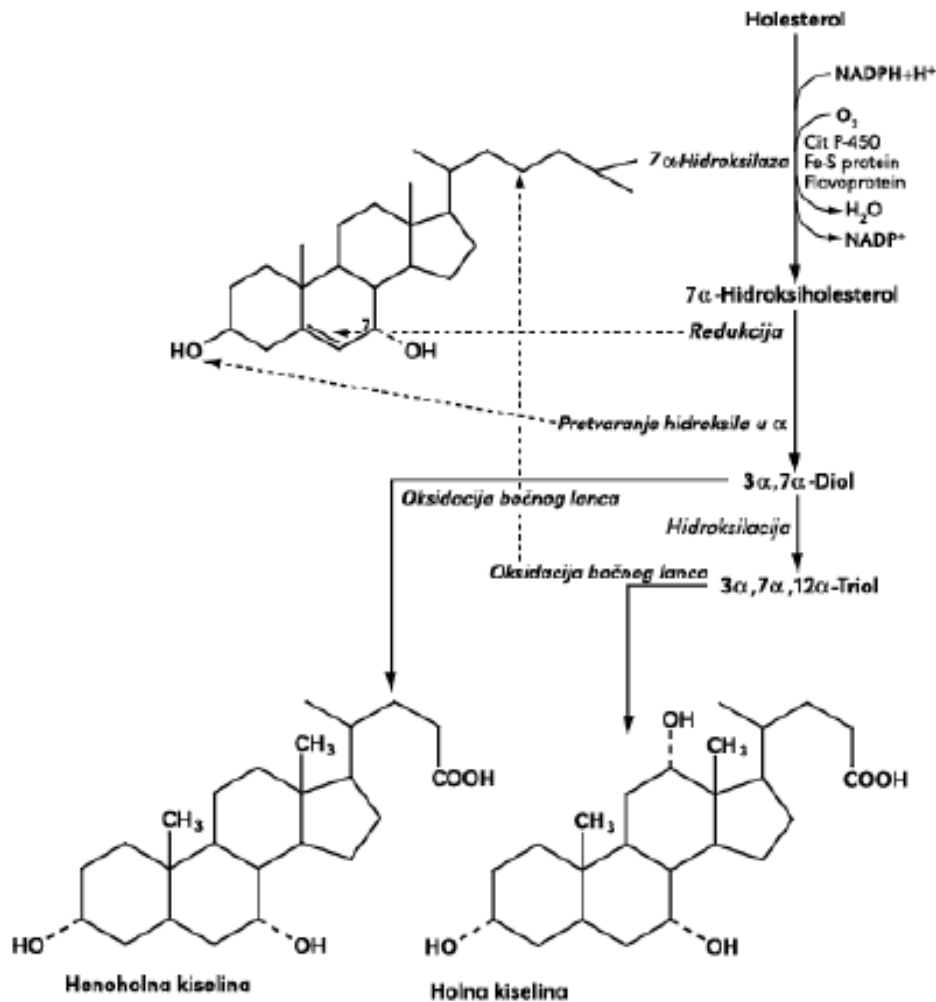
Najveći deo sintetosanog holesterola se sekretuje iz jetra i obliku estara holesterola, bilijarnog holesterola, ili žučnih soli.

Estri holesterola su hidrofobniji od samog holesterola.

Esterifikacija se vrši u položaju C3



Sinteza žučnih kiselina

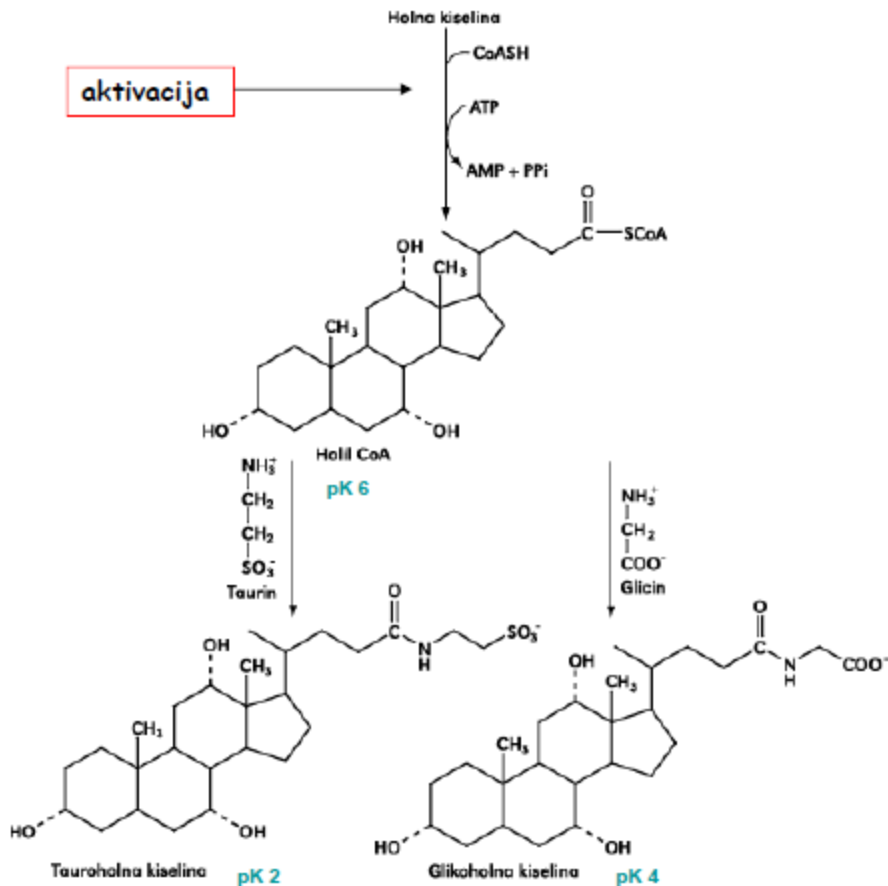


Primarne žučne kiseline (holna, henoholna) nastaju u hepatocitima direktno iz holesterola.

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

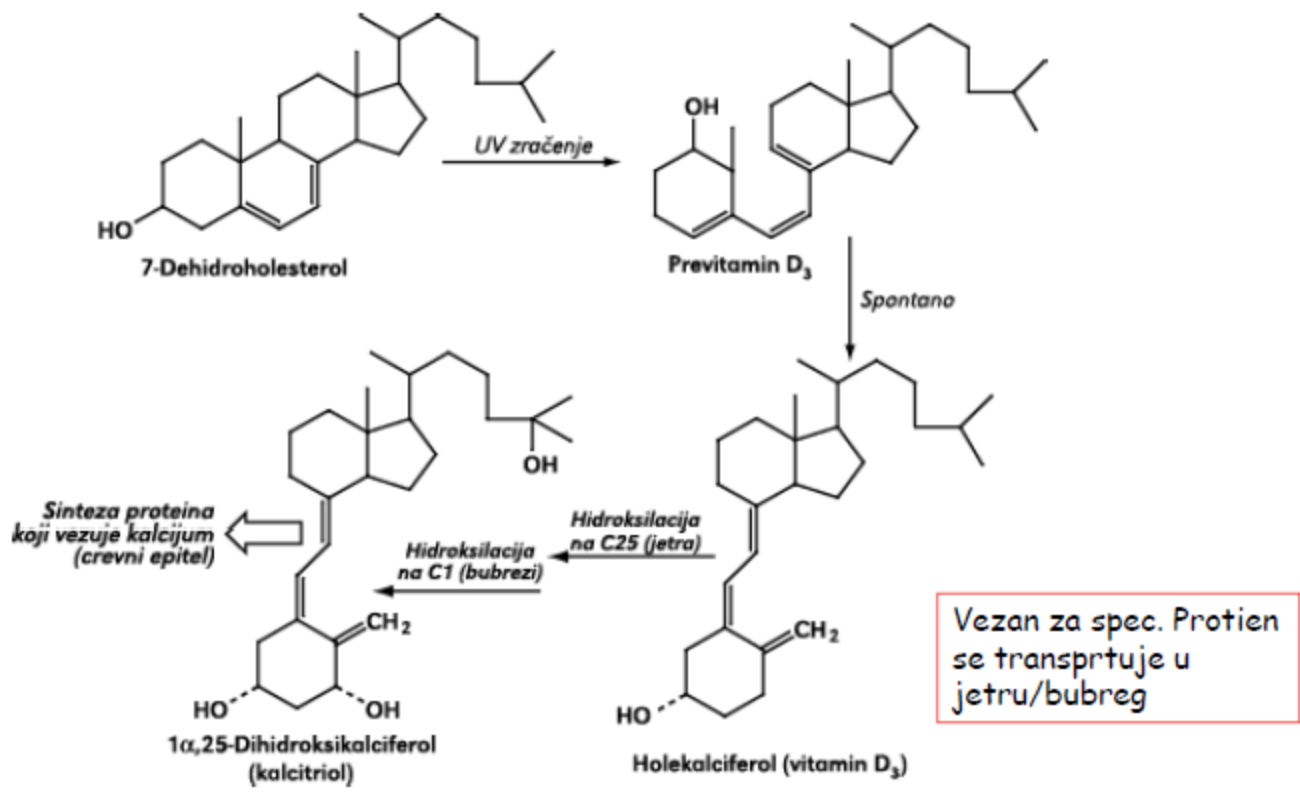


Žučne soli mogu da budu konjugovane glicinom ili/i taurinom pri čemu nastaju odgovarajuće konjugovane žučne soli.

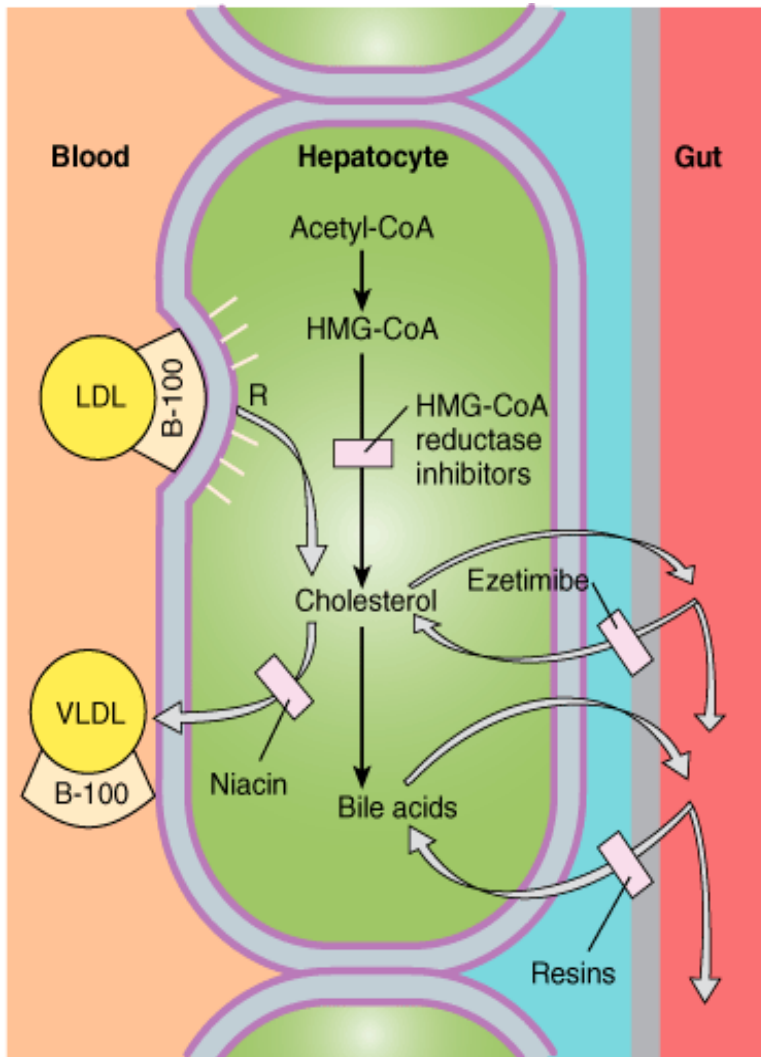
Konjugacija snižava pK žučnih soli, što im omogućava da budu bolji deterdženti. Naime, one su u lumenu tankog creva ($\text{pH } 6$) sada bolje jonizovane nego što su nekonjugovane žučne soli ($\text{pK } 6$).

Reakcije su iste i za henoholnu kiselinu.

Holesterol i vitamin D



Primjena lijekova za snižavanje holesterola



Inhibicija sinteze endogenog holesterola

- 1. Inhibicija HMG-KoA reduktaze **Statini (lovastatin)**
- 2. Inhibicija apsorpcije holesterola
 - a. iz hrane – **biljni steroli i Ezetimib**
 - b. iz žuči – inhibicija reapsorpcije holesterola
- 3. Povećan metabolizam holesterola u žučne soli **Holestiramin**, smole koje vezuju žučne kiseline

LIPOPROTEINI

LIPOPROTEINI

Transport hidrofobnih molekula **lipida** kroz plazmu je omogućen stvaranjem lipoproteina u kojima su oni **nekovalentno povezani sa amfipatičnim lipidima** (fosfolipidi i holesterol) **i proteinima**. Time je omogućen transport i lipida koji su uneti hranom (egzogeni) i lipida sintetisanih u jetri (endogeni).

Proteini koji ulaze u sastav lipoproteina se nazivaju apolipoproteini. Različiti apoproteini ulaze u sastav različitih lipoproteina. Osnova funkcija apoproteina je davanje hidrofилnog karaktera omotaču čestice, omogućavanje selektivnog ulaska lipoproteinskih čestica u pojedine ćelije (vezivanjem za membranske receptore) i aktivacija/inhibicija pojedinih membranskih enzima koji vrše razgradnju lipida.

LIPOPROTEINI

Lipoproteini se **dele na klase** na osnovu specifične gustine koja zavisi od procentulanog učešća lipida odnosno proteina. Sa povećanjem sadržaja proteina povećava se i specifična gustina.

Osnovne klase lipoproteina su:

Hilomikroni

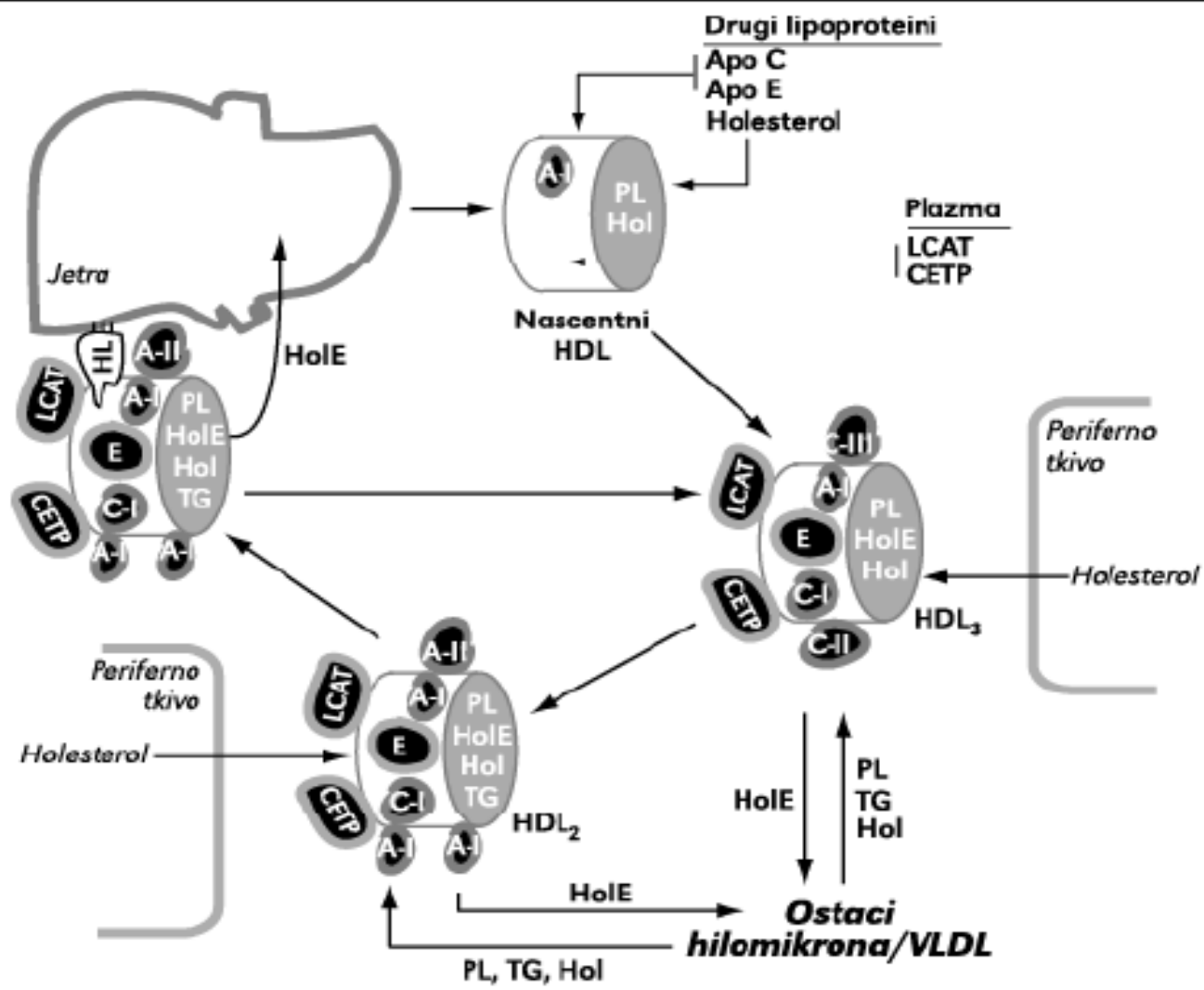
Lipoproteini veoma male gustine (VLDL)

Lipoproteini intermedijerne gustine (IDL)

Lipoproteini male gustine (LDL)

Lipoproteini velike gustine (HDL)

SINTEZA LIPOPROTEINA



HILOMIKRONI

Hilomikroni nastaju u enterocitima. Njihov najveći deo čine TAG resintetisani u enterocitima (iz TAG koji su uneti hranom), manji deo čini holesterol (unet hranom ili sintetisan u enterocitima) i najmanji deo čine apoproteini (**apo B-48**).

Glavna uloga hilomikrona je transport egzogenih TAG iz creva u masno i mišićno tkivo.

Oni se sintetišu kao nezreli i postaju zreli tek pošto od HDL dobiju ApoCII i ApoE. **ApoCII** aktivira lipoproteinsku lipazu (LPL) koja se nalazi na membrani endotela kapilara masnog i mišićnog tkiva dok **ApoE** prepoznaje receptore na membrani hepatocita.

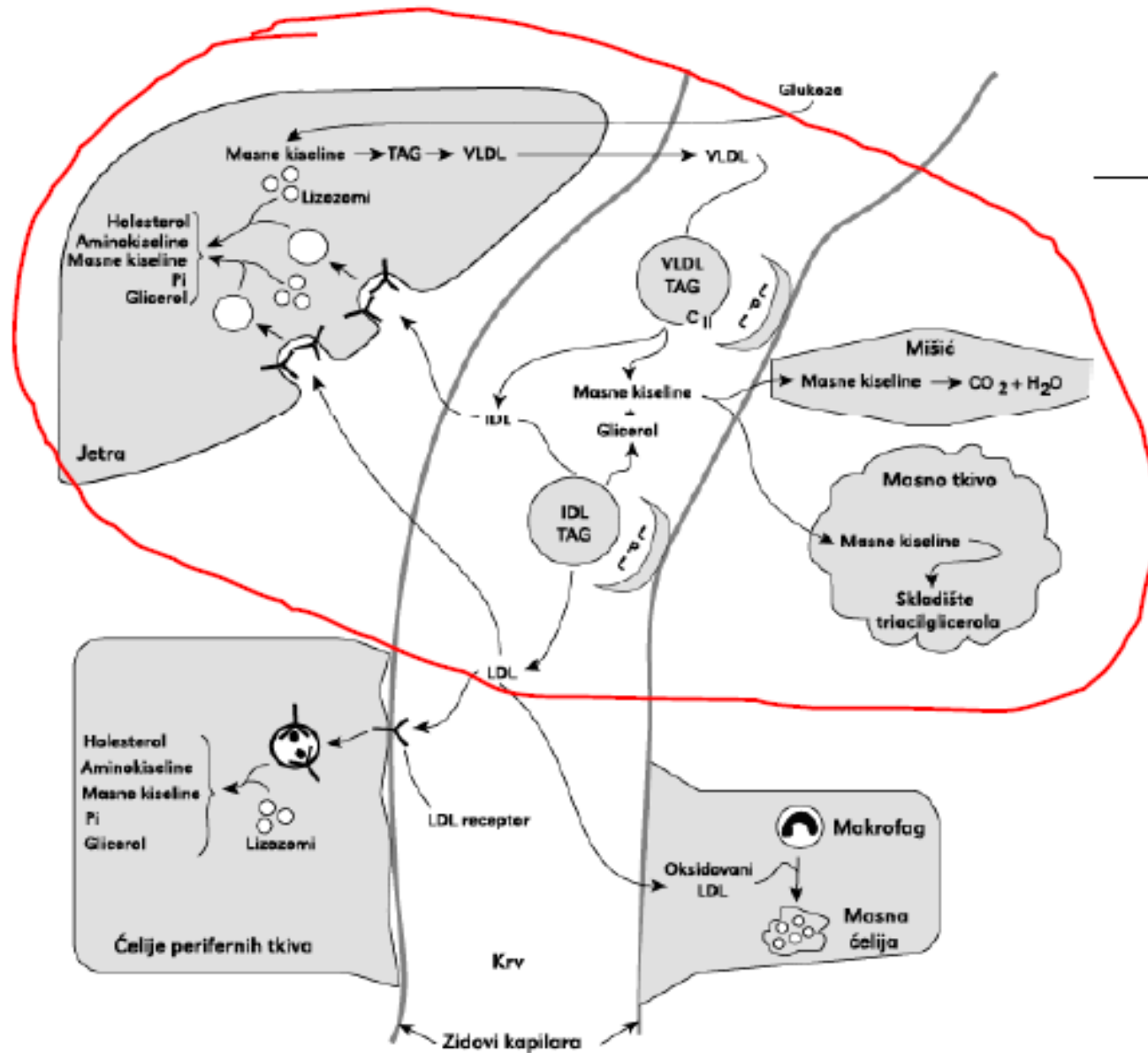
VLDL i LDL

VLDL se sintetišu u jetri. Njihov najveći deo čine TAG sintetisani u jetri (iz glukoze), manji deo čini holesterol i fosfolipidi. Apoprotein specifičan za VLDL je **apo B-100**.

Glavna uloga VLDL je transport endogenih TAG iz jetre u periferna tkiva.

Kao i hilomikroni i oni se sintetišu kao nezreli i postaju zreli tek pošto od HDL dobiju ApoCII i ApoE. **ApoCII** aktivira lipoproteinsku lipazu (LPL) koja se nalazi na membrani endotela kapilara masnog i mišićnog tkiva dok **ApoE** prepoznaje receptore na membrani hepatocita.

VLDL i LDL



Oko polovine VLDL ne bude preuzeto u jetru, već se prevodi u IDL.

Pošto LPL hidrolizuje TAG iz VLDL-a, nastaju IDL koji zbog toga **sadrže manje TAG**. Jedan deo IDL preko ApoE se vezuje za membranu hepatocita i unosi u njih (lizosomalna razgradnja). Ukoliko IDL ostane u cirkulaciji preostali deo TAG u njima se i dalje hidrolizuje pod dejstvom LPL menja se i njihov lipoproteinski sastav-ostaje samo apo B-100 a jedan deo holesterola se esterifikuje pod dejstvom Lecitin Holesterol Acil transferaze (LCAT) iz HDL.

Na ovaj način **IDL čestice sadrže manje TAG ali više holesterol estara u odnosu na VLDL**.

LDL

LDL čestice se iz cirkulacije uklanjaju preuzimanjem u ćelije pomoću **LDL receptora** (endocitoza) koji se nalaze na ćelijskim membranama. LDL se pomoću LDL receptora mogu uneti u ćelije ili kao oksidovane LDL čestice učestvovati u patogenezi ateroskleroze.

LDL čestica se enzimski (lizozomi) razgrađuje na komponente lipoproteina. Ovako oslobođeni holesterol u ćeliji može:

- Da se ugradi u ćelijsku membranu
- Da inhibira enzim HMG CoA reduktazu
- Da aktivira enzim Acetil Holesterol Acil Transferazu (ACAT)

HDL

HDL se sintetizira u jetri i enterocitima. Pošto nastanu u hepatocitima, HDL čestice su male i sadrže malo lipida. U plazmi se pune lipidima i poprimaju globularni oblik. HDL čestice koje nastaju u hepatocitima imaju sve apoproteine (apo A1, apo AII, apo CI i apo CII), dok su HDL iz enterocita nekompletni (sadrže samo Apo A) i neke apolipoproteine dobijaju tek kasnije u plazmi od HDL koji su nastali u jetri.

Glavna uloga HDL uklanjanje holesterola iz perifernih tkiva.

HDL preuzimaju holesterol iz sa površine ćelija perifernih tkiva kao i ostalih lipoproteinskih čestica. Pod dejstvom **LCAT** (aktivira ga Apo AI u sastavu HDL) ovaj holesterol se esterifikuje i nastali holesterol estri se predaju VLDL česticama u zamenu za TAG koji prelaze iz VLDL u HDL (**holesterol ester transfer protein, CETP**).

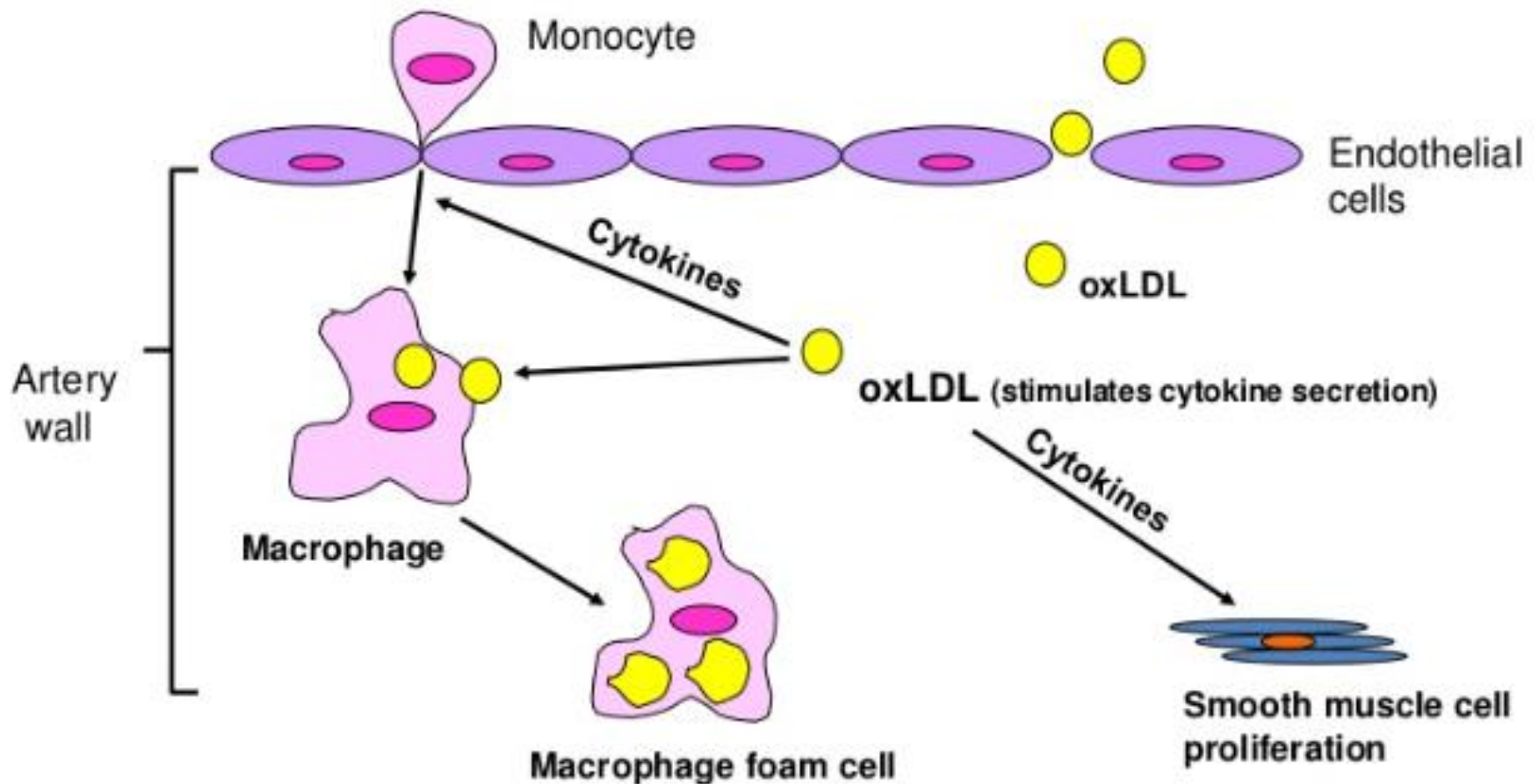
FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU ATEROSKLEROZE

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	

LDL and Atherosclerosis

Fitting the pieces together

Elevated LDL: Increased residence time in plasma
Increased modification/oxidation of LDL



EIKOSANOIDI

PROSTAGLANDINI

LEUKOTRIENI

TROMBOKSAN

Eikosanoide proizvode skoro sve ćelije. U ćeliji se ne akumuliraju već se po sintezi iz nje i sekretuju. Njihovo dejstvo je uglavnom lokalno, na samu ćeliju koja ih proizvodi (**autokrino**) i njoj susedne ćelije (**parakrino**).

U eikosanoide spadaju **prostaglandini, tromboksani i leukotrijeni**. Najčešći **izvor** iz koga se sintetišu eikosanoide je **arahidonska kiselina** (eikoza tetra-enoična kiselina).



Arahidonska kiselina

To je esencijalna, polinezasićena masna kiselina sa 20C atoma i 4 dvostruke veze. Prisutna je u lipidima ćelijske membrane i iz lipidnog dvosloja se odlobađa aktivacijom membranski vezanih enzima-**fosfolipaze A2 ili fosfolipaze C**.

Pregled metabolizma eikosanoida

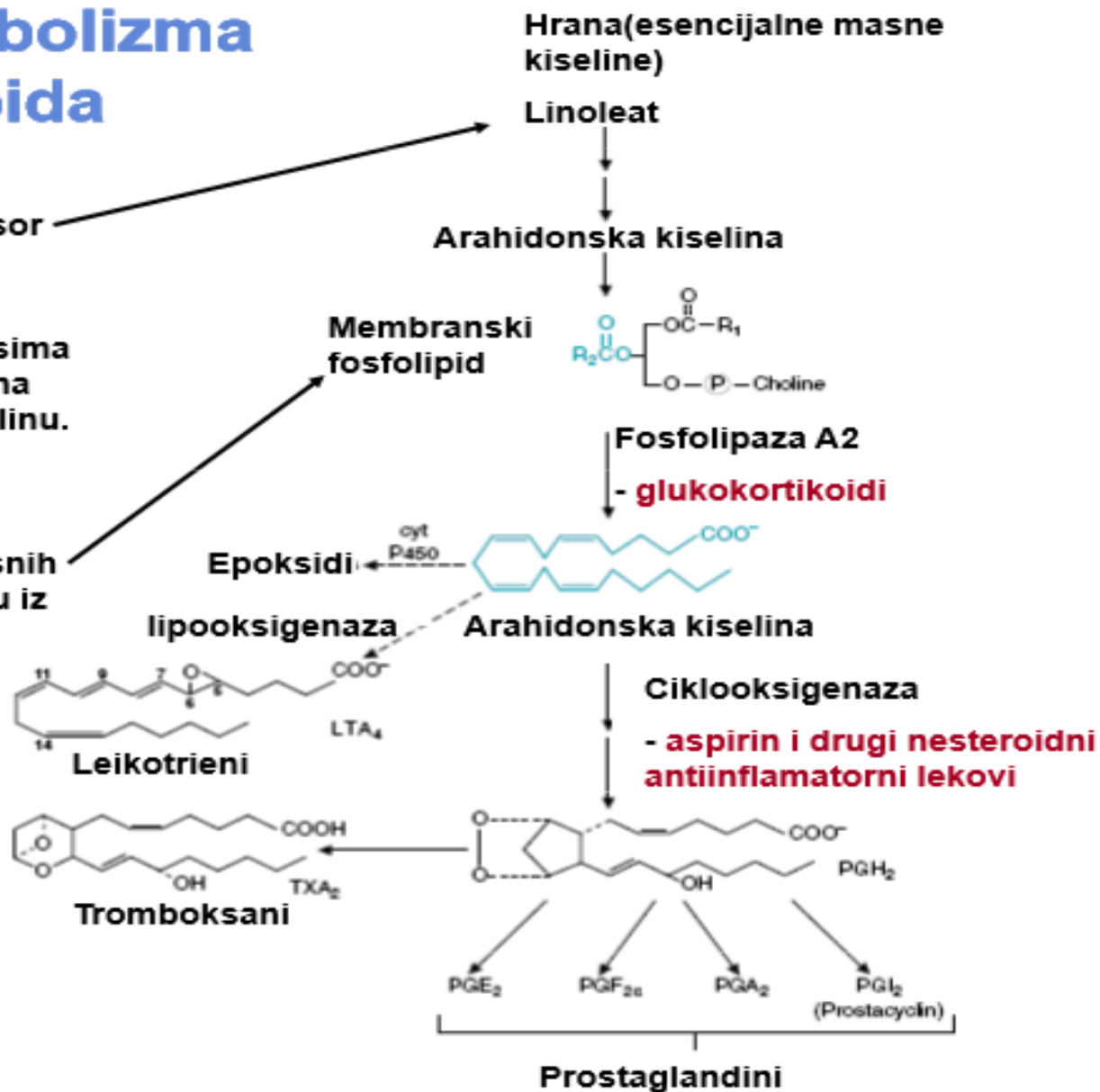
Njihov najznačajniji prekursor koji se unosi hranom je **LINOLEINSKA kiselina**.

U jetri se, delimično, procesima elongacije i desaturacije, ona prevodi u arahidonsku kiselinu.

Eikosanoidi nastaju iz masnih kiselina koje se oslobađaju iz **membranskih fosfolipida**.

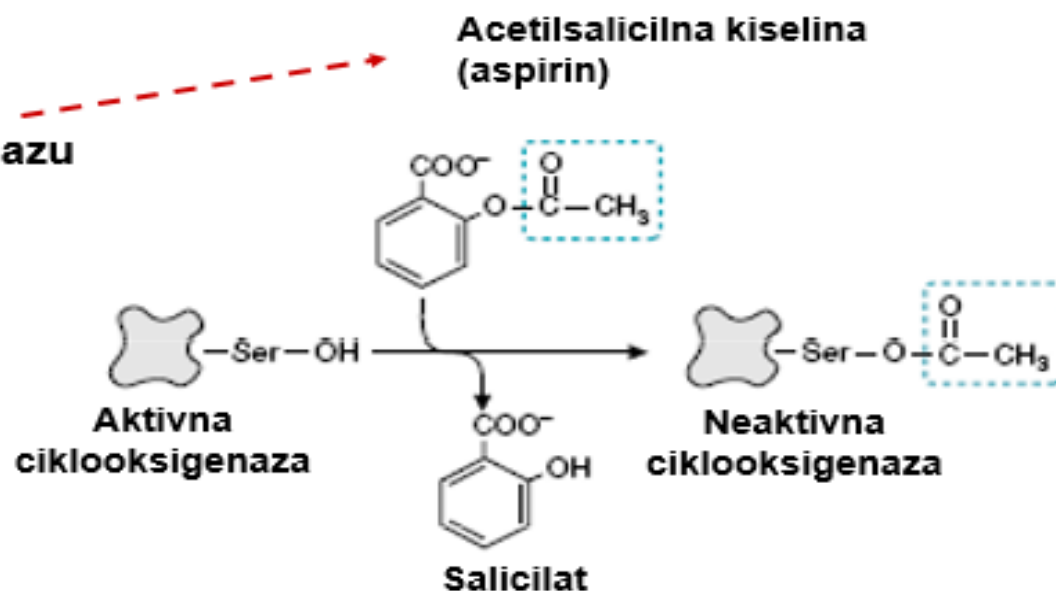
Antiinflamatorni steroidi-**glukokortikoidi**-

Indukuju sintezu proteina koji deluju inhibitory na fosfolipazu A2

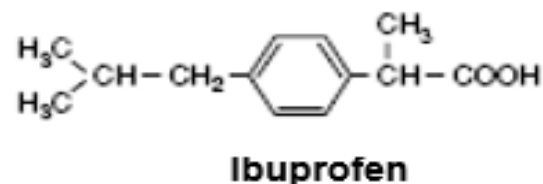
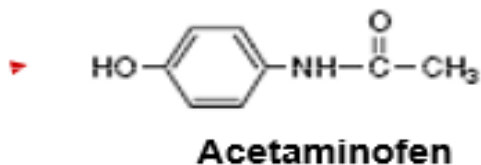


Delovanje aspirina i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova

Aspirin ireverzibilno inhibira ciklooksigenazu acetilacijom enzima.



Drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (**acetaminofen, ibuprofen**) deluju kao reverzibilni inhibitori ciklooksigenaze



HVALA ZA PAŽNJU

