

# Metabolizma lipida

*Dr sci med Snežana Pantović*

# 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

# ULOGA LIPIDA U ORGANIZMU

- **Depo energije**
  - masne kiseline u obliku triglicerida
- **Strukturni elementi ćelijskih membrana**
  - lipidni dvosloj
- **Hormoni**
  - steroidni hormoni, prostaglandini
- **Liposolubilni vitamini**
  - A,D,E,K
- **Holesterol**
  - strukturna uloga – u membranama
  - za sintezu žučnih kiselina
    - ž.k. - neophodne za varenje
    - ž.k. - oblik eliminacije viška holesterola

# Energetska uloga masti

Masti su osnovni vid deponovane energije.

Imaju najviši energetska potencijal (1 g daje sagorevanjem 39 KJ, dok 1g ugljenih hidrata ili proteina daje 17.1 KJ)

Deponuju se uz vezivanje najmanje količine vode, dok pri sagorevanju oslobadjaju najviše vode.

Kao izvori energije mogu biti u potpunosti zamenjeni ugljenim hidratima i proteinima.

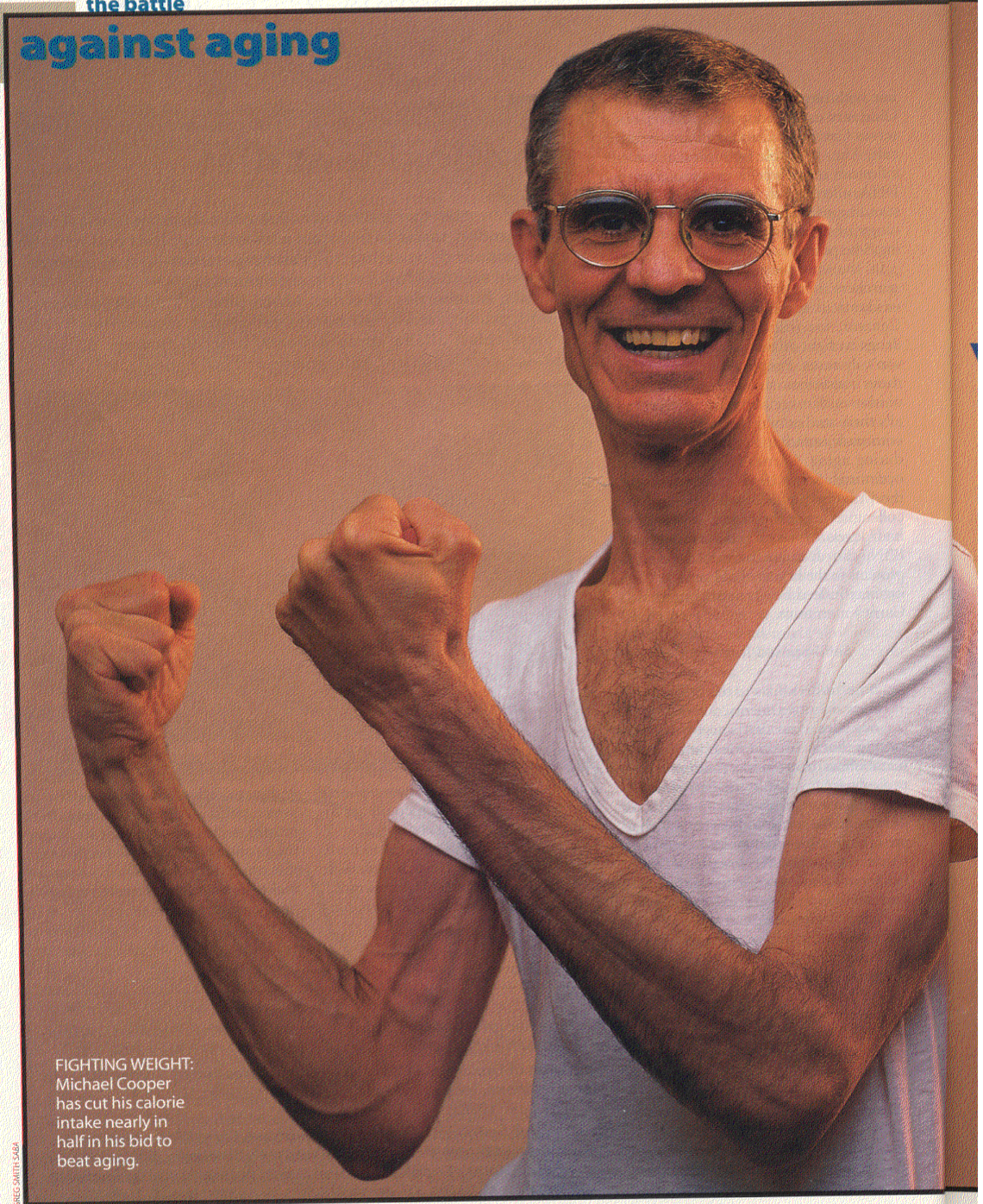
**Michael Cooper je smanjio svoj dnevni unos energije na polovinu potrebnih kalorija.**

**Nema nikakvih rezervnih masti i suočen je sa sledećim problemima:**

**1. Izgleda bolesno**

**2. Veoma mu je hladno čak i na 20°C jer nema nikakvu izolaciju**

**3. Ne može da gladije čak ni nekoliko dana, jer nema rezerve energije**



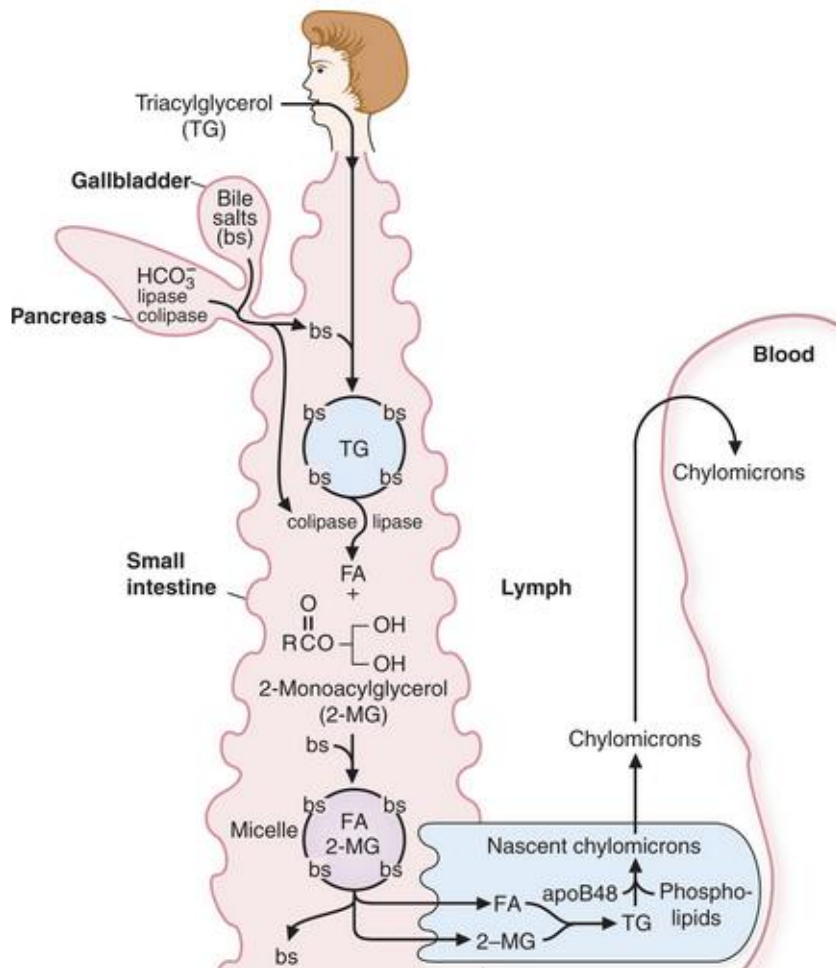
**FIGHTING WEIGHT:** Michael Cooper has cut his calorie intake nearly in half in his bid to beat aging.



# Varenje i apsorpcija lipida

- **Intraluminalna faza**
  - varenje masti u lumenu crijeva
  - fizička/hemijska promjena lipida unijetih hranom
- **Apsorptivna faza**
  - ulazak svarenih masti u intestinalne mukozne ćelije – remodelacija lipida
- **Transportna faza**
  - prenos apsorbovanih lipida iz intestinalnih mukoznih ćelija u druga tkiva – limfa, krvotok

# Osobine i uloge masti



- Koji su enzimi uključeni u intestinalno varenje lipida i gde ostvaruju svoje dejstvo?
- Koji hormoni stimulišu oslobađanje navedenih enzima?
- Kojim procesom se vrši apsorpcija lipida kroz membranu enterocita?
- Kako se vrši regulacija apsorpcije lipida?

# Intraluminalna faza varenja lipida

- **Usta**
  - usitnjavanje hrane; lingvalna lipaza
- **Želudac**
  - mehaničko usitnjavanje hrane
  - mehanička emulzifikacija masti
  - ekstrahepatične lipaze: гастриčna + lingvalna
- **Tanko crijevo**
  - emulzifikacija masti – priprema za djelovanje enzima
    - holecistokinin - signal za oslobađanje žučnih soli
    - mehanički – peristaltika crijeva
  - pankreasna i crijevna lipaza: MG + glicerol + MK



# HORMONI GIT-a

## difuzni GEP endokrini sistem

- **Gastrin**
- **Sekretin** (“vatrogasac” u tankom crevu)
- **Holecistokinin (CCK)**
- **Grelin**
- **Gastrični inhibitorski peptid (GIP)**
- **Motilin**
- **Enteroglukagon i glukagonu slični peptidi (GLP)**
- **Vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP)**
- **Somatostatin (SRIH-28)**
- **Gastrin oslobađajući peptid (GRP)**
- **PYY<sub>3-36</sub> i drugi**

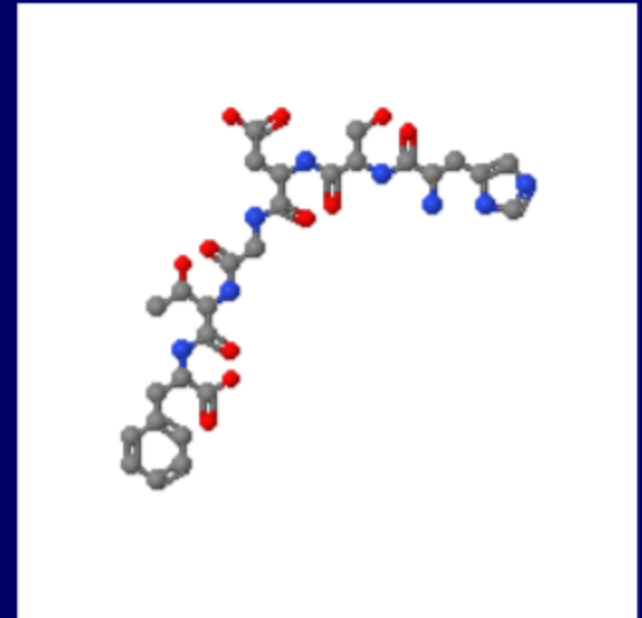
# Hormonska regulacija lučenja pankreasnih enzima

- **Pankreozimin-holecistokinin (jejunum i donji duodenum)**
  - luči se: prisustvo lipida i malih peptida u crijevima
  - stimulira žučnu kesu na kontrakciju - oslobađanje žuči u crijeva
  - stimulira pankreas da oslobađa enzime varenja u crijeva
  - usporavanje prelaska sadržaja želuca u tanko crijevo i dr.
- **Sekretin (crijeva)**
  - luči se: niska pH hrane koja dopijeva iz želuca
  - stimulira pankreas da oslobađa velike količine pankreasnog soka bogatog bikarbonatima (neutralizira pH sadržaja koji je dospio iz želuca da bi djelovali enzimi varenja u crijevima)

# SEKRETIN

“vatrogasac” u tankom crevu

- Polipeptid – 27 AK
- Sekrecija iz duodenuma
- Stimulus za lučenje
- Kiseli himus
- Dejstvo
- Stimuliše lučenje vodenastog pankreasnog soka ( $\text{HCO}_3^-$ )
- Inhibiše lučenje HCl
- Stimuliše lučenje CCK



# HOLECISTOKININ (CCK)

Nekoliko formi – najaktivnija forma sadrži 8 AK

Sekrecija iz duodenuma i jejunuma u prisustvu hrane

Stimulus za lučenje

Rastezanje duodenuma

Hrana bogata mastima

Dejstvo

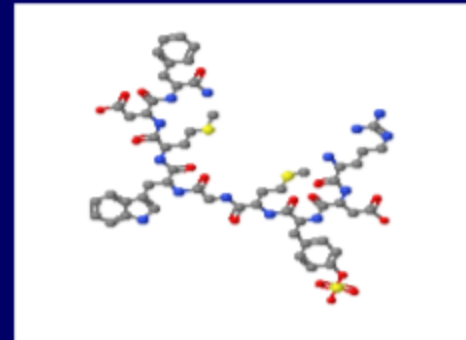
Stimuliše kontrakciju žučne kese i izlivanje žuči

Stimuliše sekreciju pankreasnih enzima

(“pankreoimin”)

Povećava motilitet želuca, tankog i debelog creva

Trofički uticaj na pankreas



# GRELIN

Polipeptid – 28 AK

Sekrecija iz epitela fundusa želuca, tankog i debelog creva

Stimulus za lučenje

Glad

Nizak BMI, P<sub>Sy</sub> stimulacija i dr.

Dejstvo – STIMULIŠE:

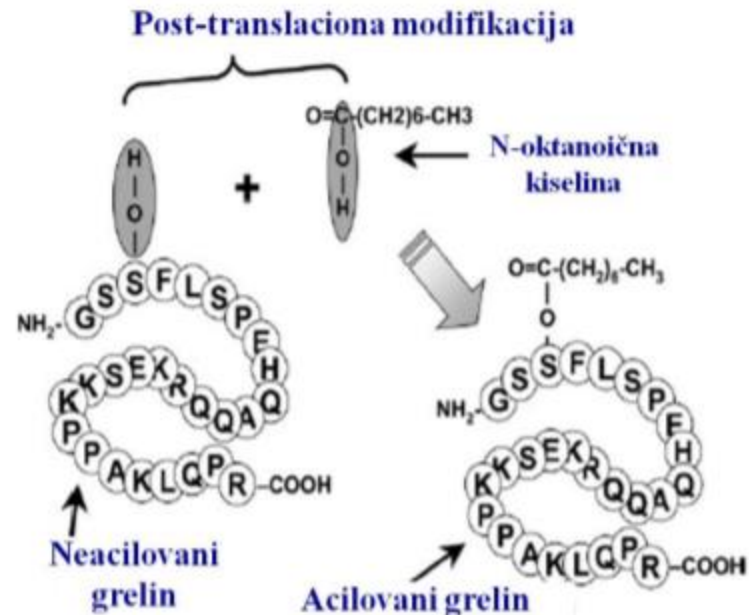
Apetit

Unos hrane

Želudačnu sekreciju

Motilitet creva

Sekreciju GH i ACTH



Unos hrane ↑

Spavanje ↑

Telesna temp. ↓

Anksioznost ↑

GH ↑

PRL ↑

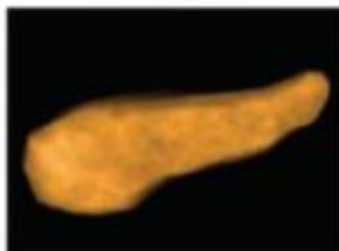
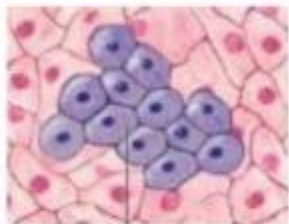
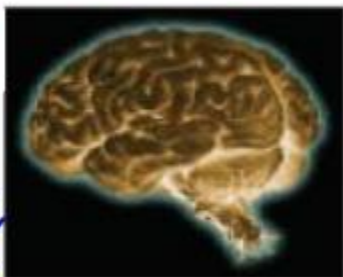
ACTH ↑

AVP ↑

Gonadotropin ↓

Motilitet creva ↑

Sekrecija želuca ↑



Proliferacija ćelija ↑↓

Inotropni efekti ↑

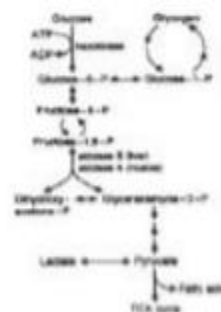
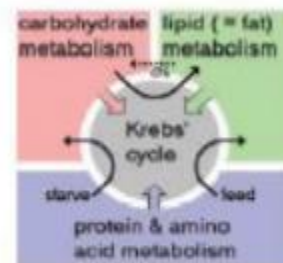
Vazodilatacija ↑

Energetski metabolizam ↑↓

Metabolizam ugljenih hidrata ↑↓

Egzokrina i endokrina funkcija pankreasa ↑↓

**GRELIN**





# NOBELOVE NAGRADE ZA ISTRAŽIVANJA GIT-a

- **I.P Pavlow 1904 - otkriće neuralne refleksne stimulacije gastrične i pankreasne sekrecije**
- **J.W. Black 1972 - identifikacija H<sub>2</sub> receptora**
- **S. Choen 1986 – otkriće epidermalnog faktora rasta u pljuvačnim žlezdama**
- **B.J. Marshal i R.J. Warren 2005 – otkriće H. Pylori (1983)**



**Barry J. Marshall**

Australia

NHMRC *Helicobacter pylori* Research Laboratory, QEII Medical Centre; University of Western Australia



**J. Robin Warren**

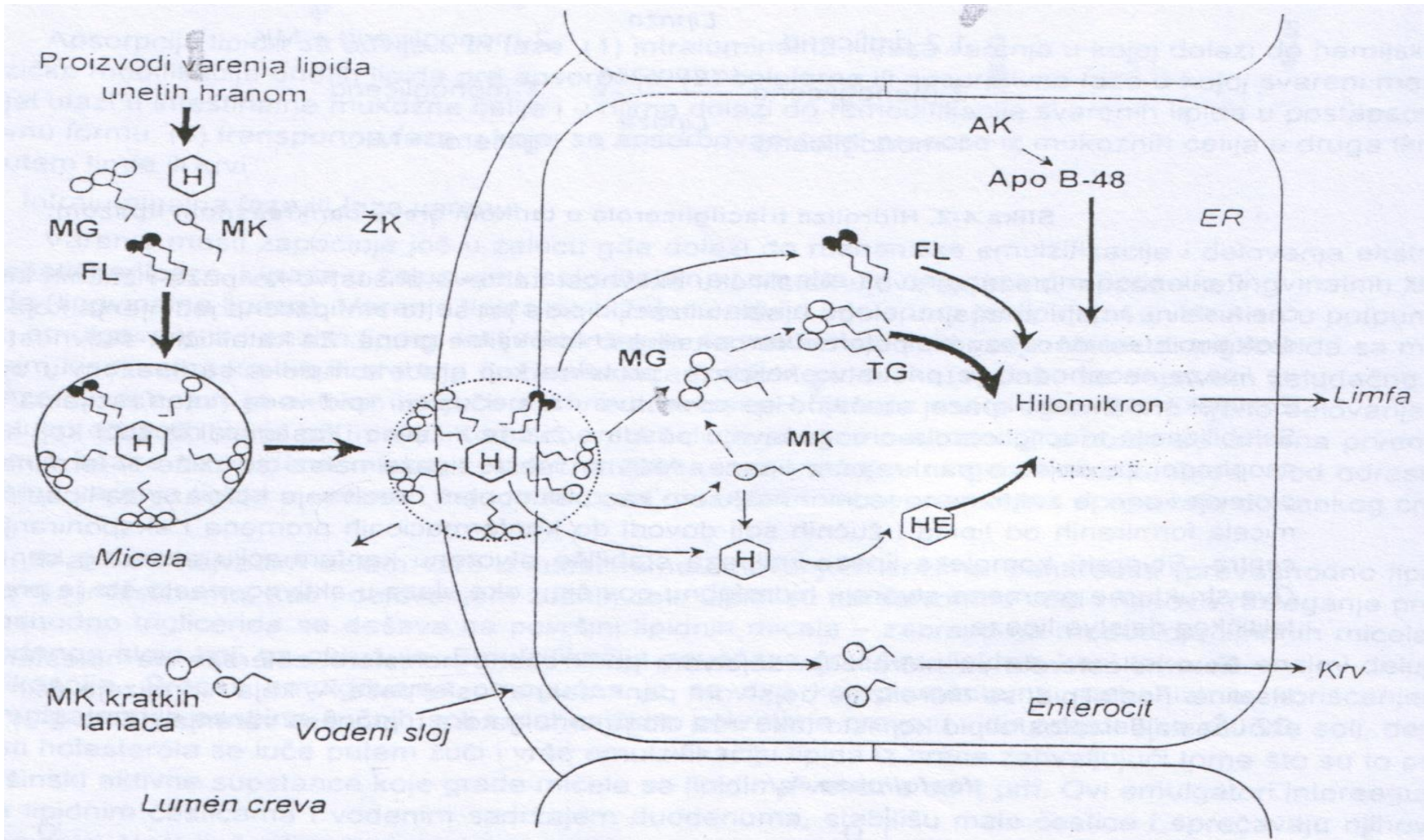
Australia

Perth, Australia

# Hidroliza lipida u lumenu crijeva

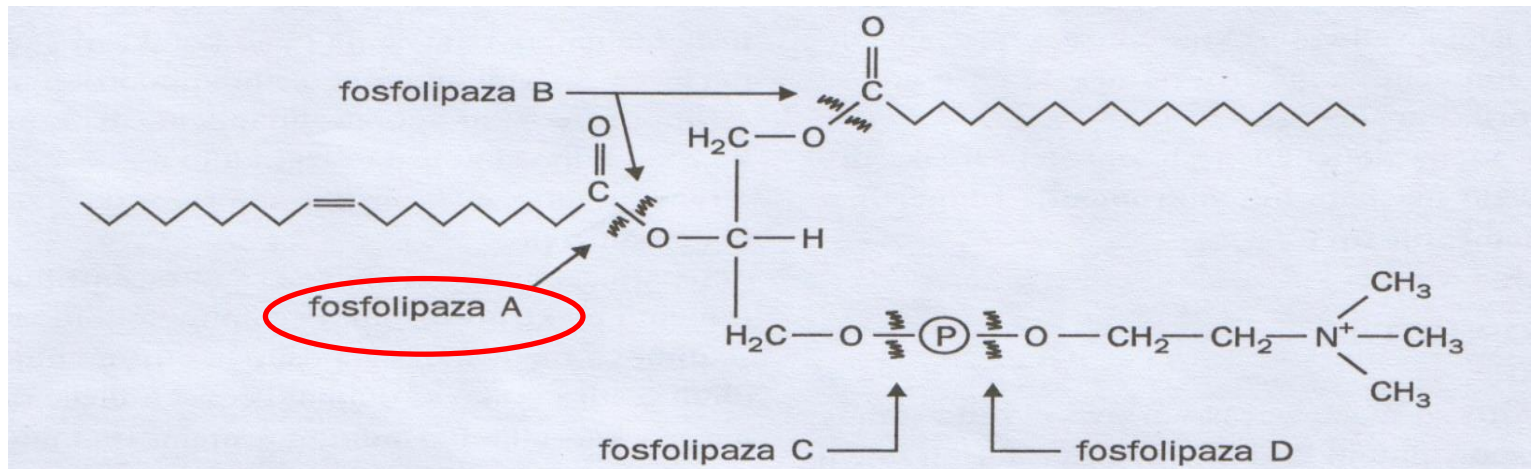
- Trigliceridi – NE MOGU direktno da se apsorbuju iz lumena crijeva u mukozne ćelije intestinalnih resica – djelovanje pankreasne lipaze (PL) i izomeraze (IM)
- Glicerol, MK- kratki/srednji lanac - MOGU da se apsorbuju iz lumena crijeva – direktno - portalnom cirkulacijom u jetru
- Monogliceridi i MK-dugi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

# Apsorpcija lipida u crevima



# Hidroliza fosfolipida i estra holesterola

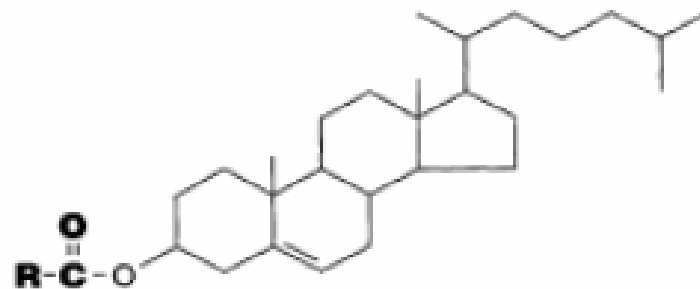
- ✓ Fosfolipidi se razgrađuju pod dejstvom **fosfolipaze A<sub>2</sub>**
- ✓ Estre holesterola hidrolizuje **holesterol esteraza**.
- ✓ Hidrolizovane masti se **apsorbuju prostom difuzijom** u ćelije crijevne sluznice i u njima se vrši resinteza triglicerida i fosfolipida.



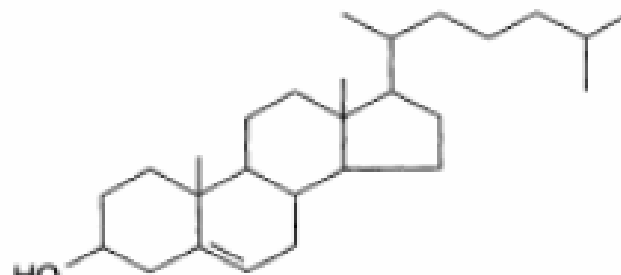
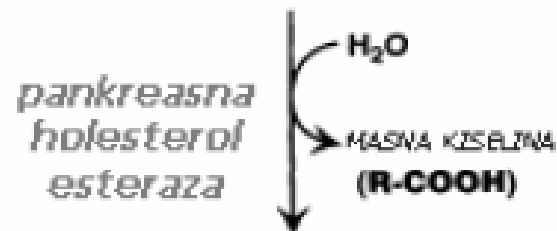




# HIDROLIZA HOLESTEROL ESTARA



Holesterol ester



HOLESTEROL



## Uloga žučnih kiselina u resorbciji masti

- Hepatociti produkuju žučne soli, holesterol, lecitin, žučne boje i izotonični rastvor elektrolita.
- **Žučne kiseline** su najzastupljeniji sastojak suve materije žuči. One nastaju oksidacijom holesterola. Molekul žučne kiseline je izrazito polaran i zato žučne kiseline već u žuči stvaraju agregate sa holesterolom i lecitinom koji se zovu **micelle**.
- **Osnovne uloge žučnih kiselina u varenju i apsorpciji masti su:**
  - Emulgovanje masti unetih hranom u sitne kapljice, čime se olakšava delovanje lipaza
  - Formiranje mešovitih micela rastvorljivih u vodi sa produktima varenja masti, čime se olakšava apsorpcija produkta varenja masti.



***MASNE KISELINE I  
SINTEZA  
MASNIH KISELINA***



| Simbol                           | Naziv masne kiseline | Struktura   |
|----------------------------------|----------------------|---|
| <b>Zasićene masne kiseline</b>   |                      |   |
| 12:0                             | Laurinska            | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$  |
| 14:0                             | Miristinska          | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$  |
| 16:0                             | Palmitinska          | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$  |
| 18:0                             | Stearinska           | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$  |
| 20:0                             | Arahinska            | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$  |
| 24:0                             | Lignocerinska        | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$  |
| <b>Nezasićene masne kiseline</b> |                      |   |
| 16:1                             | Palmitoleinska       | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$         |
| 18:1                             | Oleinska             | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$         |
| 18:2                             | Linolna              | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_2(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$ |
| 18:3                             | $\alpha$ -Linolenska | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$   |
| 18:3                             | $\gamma$ -Linolenska | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ |
| 20:4                             | Arahidonska          | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ |
| 20:5                             | EPA                  | $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_5(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$     |
| 24:1                             | Nervonska            | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOH}$      |

# ZASIĆENE MASNE KISELINE

| TRIV. NAZ   | BR C atoma | FORMULA             |
|-------------|------------|---------------------|
| Buterna     | C4         | $C_3H_5-COOH$       |
| Kaprnska    | C6         | $C_5H_{11}-COOH$    |
| Kaprilna    | C8         | $C_7H_{15}-COOH$    |
| Kaprinska   | C10        | $C_9H_{19}-COOH$    |
| Laurinska   | C12        | $C_{11}H_{23}-COOH$ |
| Miristinska | C14        | $C_{13}H_{27}-COOH$ |
| Palmitinska | C16        | $C_{15}H_{31}-COOH$ |
| Stearinska  | C18        | $C_{17}H_{35}-COOH$ |
| Arahinska   | C20        | $C_{19}H_{39}-COOH$ |

# NEZASIĆENE MASNE KISELINE

| TRIV. NAZ.  | BR. C i = | POLOŽ =   | FORMULA             |
|-------------|-----------|-----------|---------------------|
| Oleinska    | C 18:1    | 9         | $C_{17}H_{33}-COOH$ |
| Linolna     | C 18:2    | 9,12      | $C_{17}H_{31}-COOH$ |
| Linoleinska | C 18:3    | 9,12,15   | $C_{17}H_{29}-COOH$ |
| Arahidonska | C 20:4    | 5,8,11,14 | $C_{19}H_{31}-COOH$ |



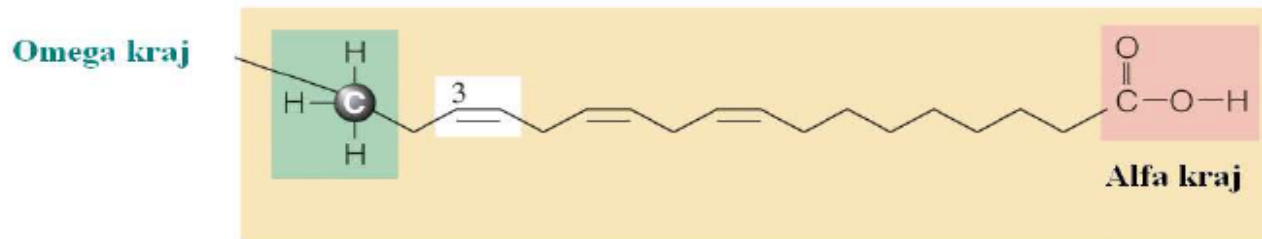
# Omega-3 masna kiselina

- **$n-3$  masne kiseline** ( $\omega-3$  masne kiseline, omega-3 masne kiseline) su esencijalne nezasićene masne kiseline sa dvostrukom vezom (C=C) počevši od trećeg atoma ugljenika sa kraja ugljenikovog lanca.
- Esencijalne masne kiseline su molekuli koji se ne mogu sintetisati u ljudskom tijelu ali su neophodni za normalni metabolizam. Jedna od dvije familije esencijalnih masnih kiselina su omega-3 masne kiseline.
- Prehrambeno važne  $n-3$  masne kiseline su  $\alpha$ -linoleinska kiselina (ALA), eikozapentaenoinska kiselina (EPA), i dokozaheksaenoinska kiselina (DHA), sve od kojih su polinezasićene.
- Uobičajeni izvori  $n-3$  masnih kiselina su riblje ulje i neka biljna ulja, kao što su ulja lana i algi.
- Sisari ne mogu da sintetišu  $n-3$  masne kiseline, ali imaju ograničenu sposobnost formiranja dugolančanih  $n-3$  masnih kiselina EPA (20 ugljenika) i DHA (22 ugljenika) iz masne kiseline ALA sa osamnaest ugljenika.

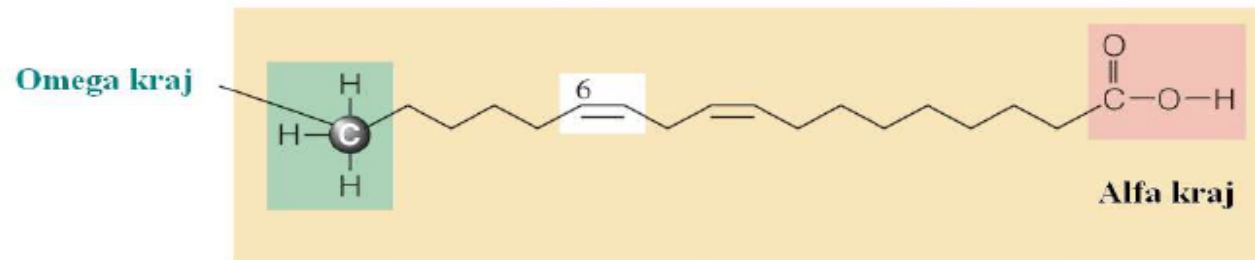
# Omega-3 i omega-6 masne kiseline

## esencijelne masne kiseline

Linoleinska kiselina - omega-3 masna kiselina



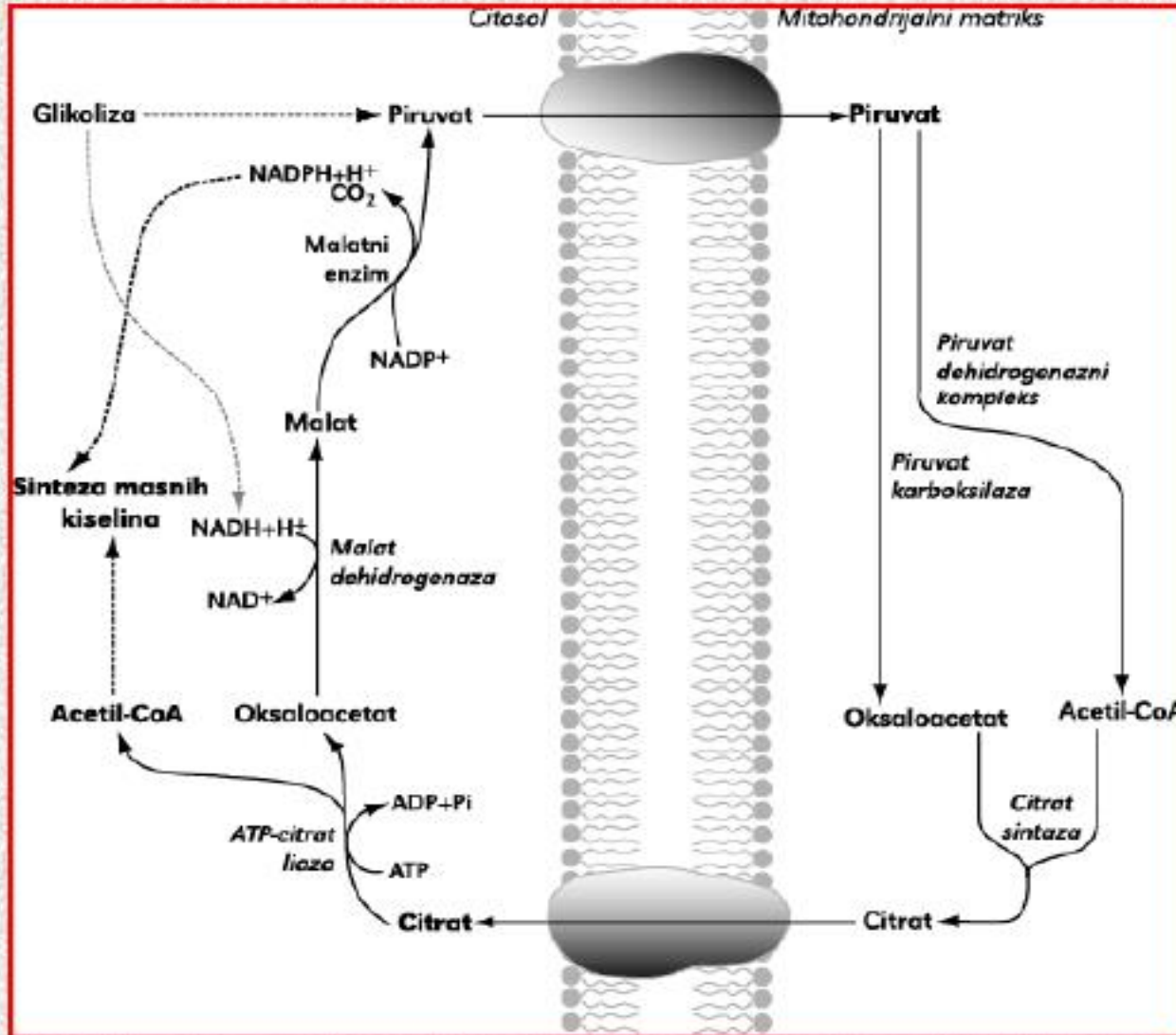
Linolna kiselina - omega 6 masna kiselina



# 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, prvo 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**.

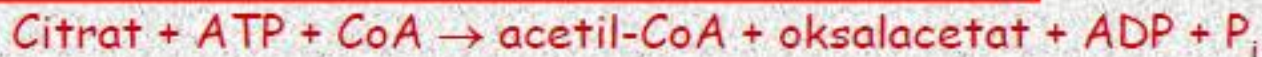
# Sinteza MK



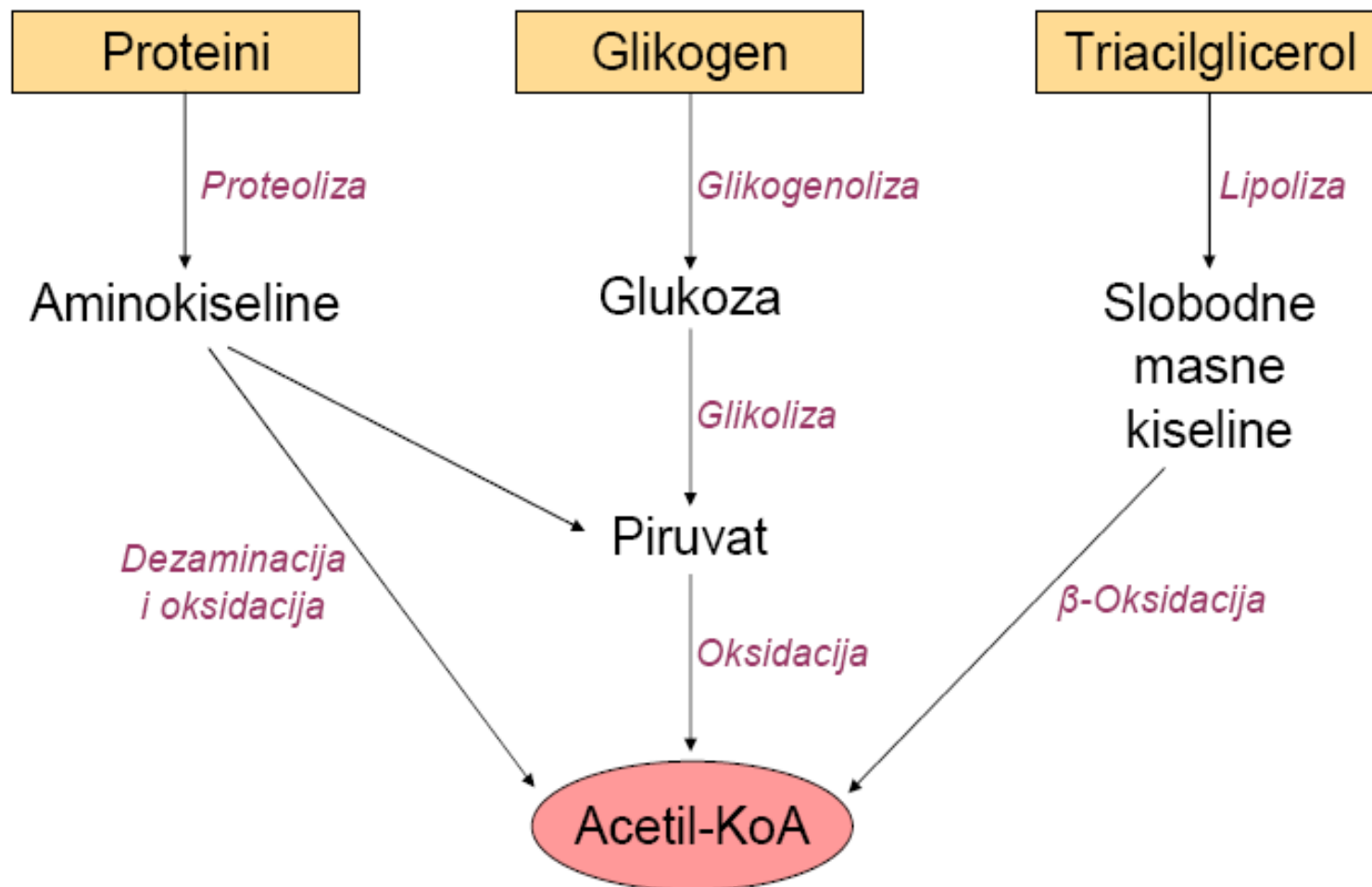
Postoji slobodna izmena citrata između mitohondrijalnog matriksa i citosola

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

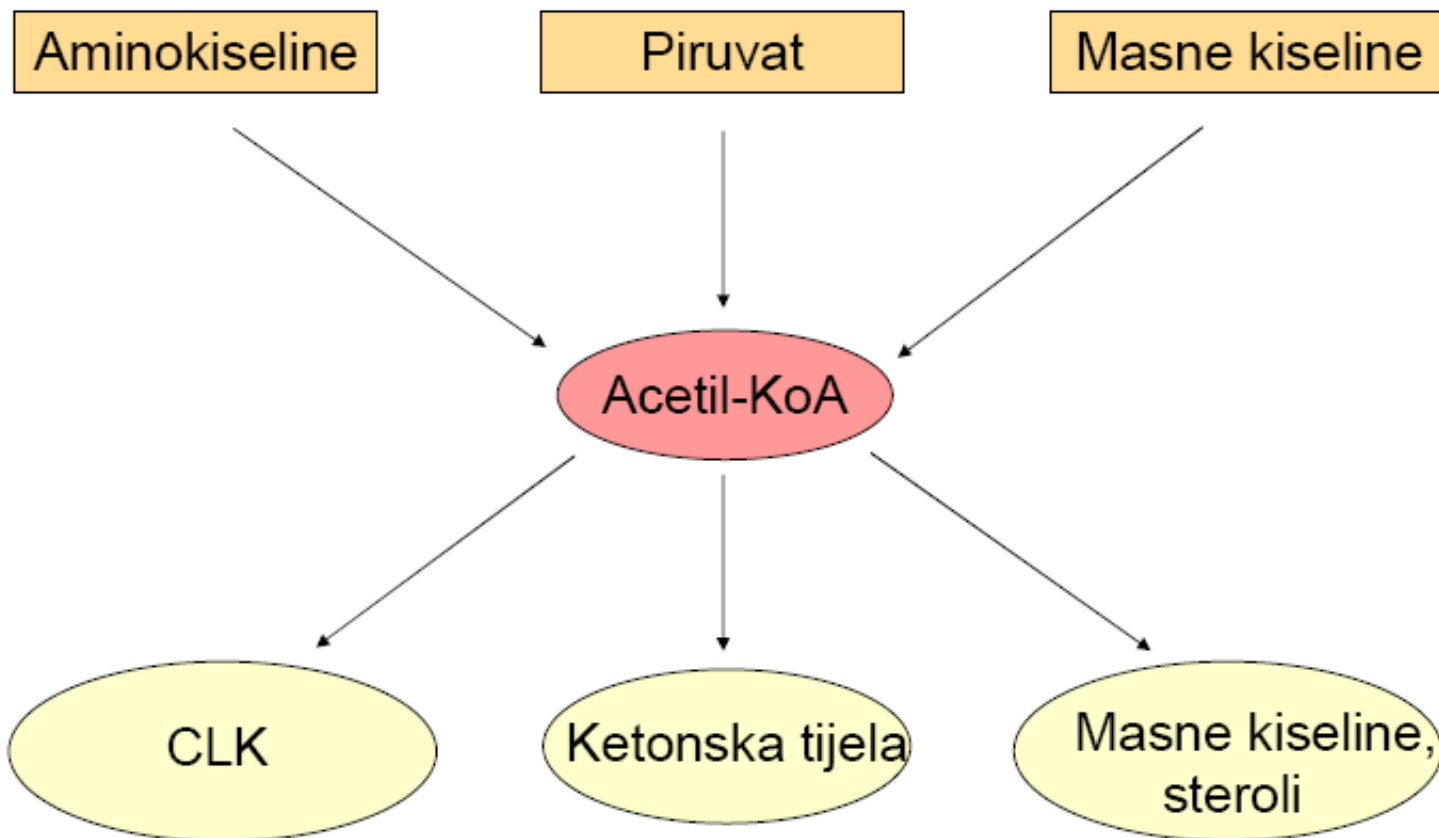
Za palmitat:  
8 Acetil CoA  
14 NADH+H+



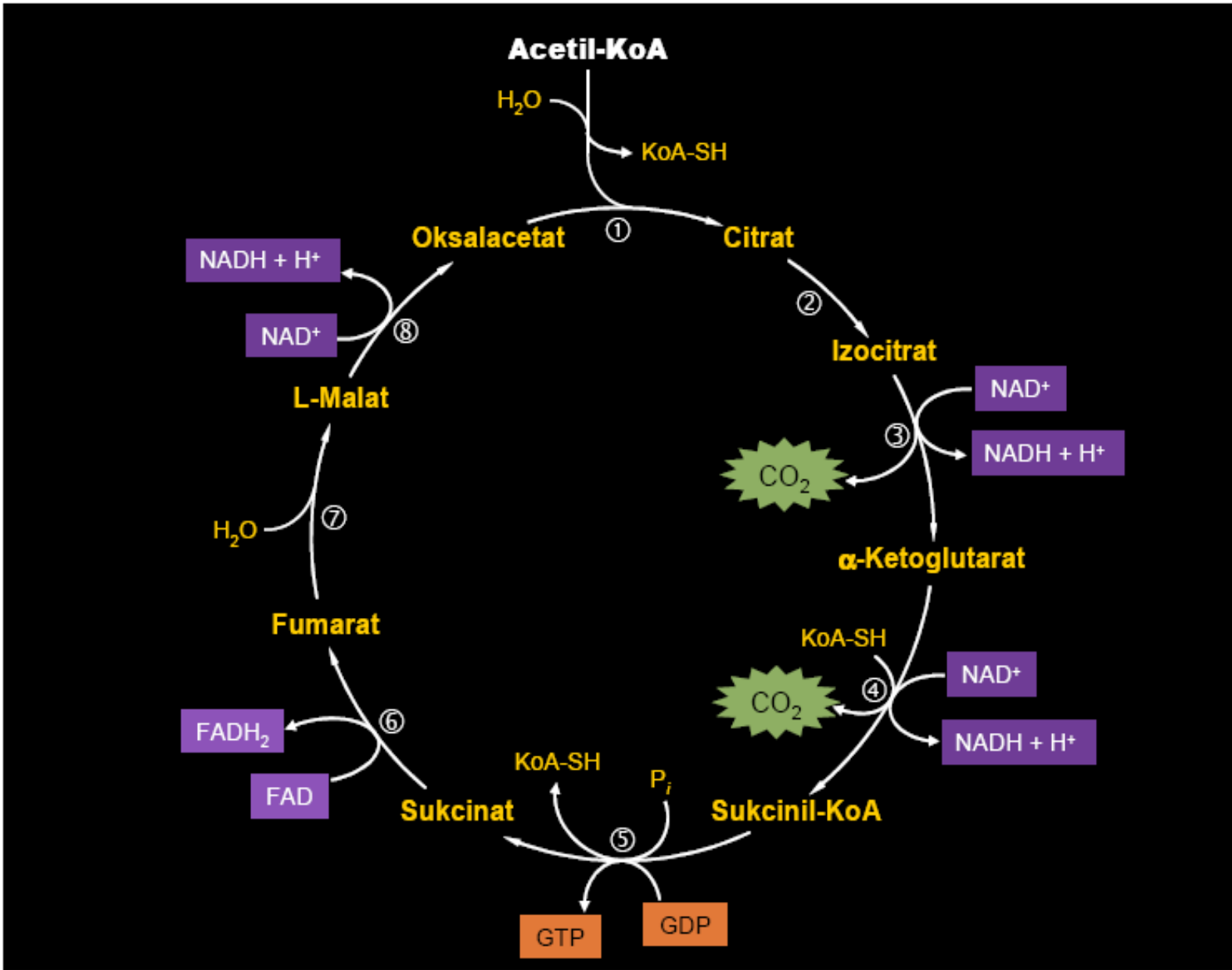
## Metabolički izvori acetil-KoA

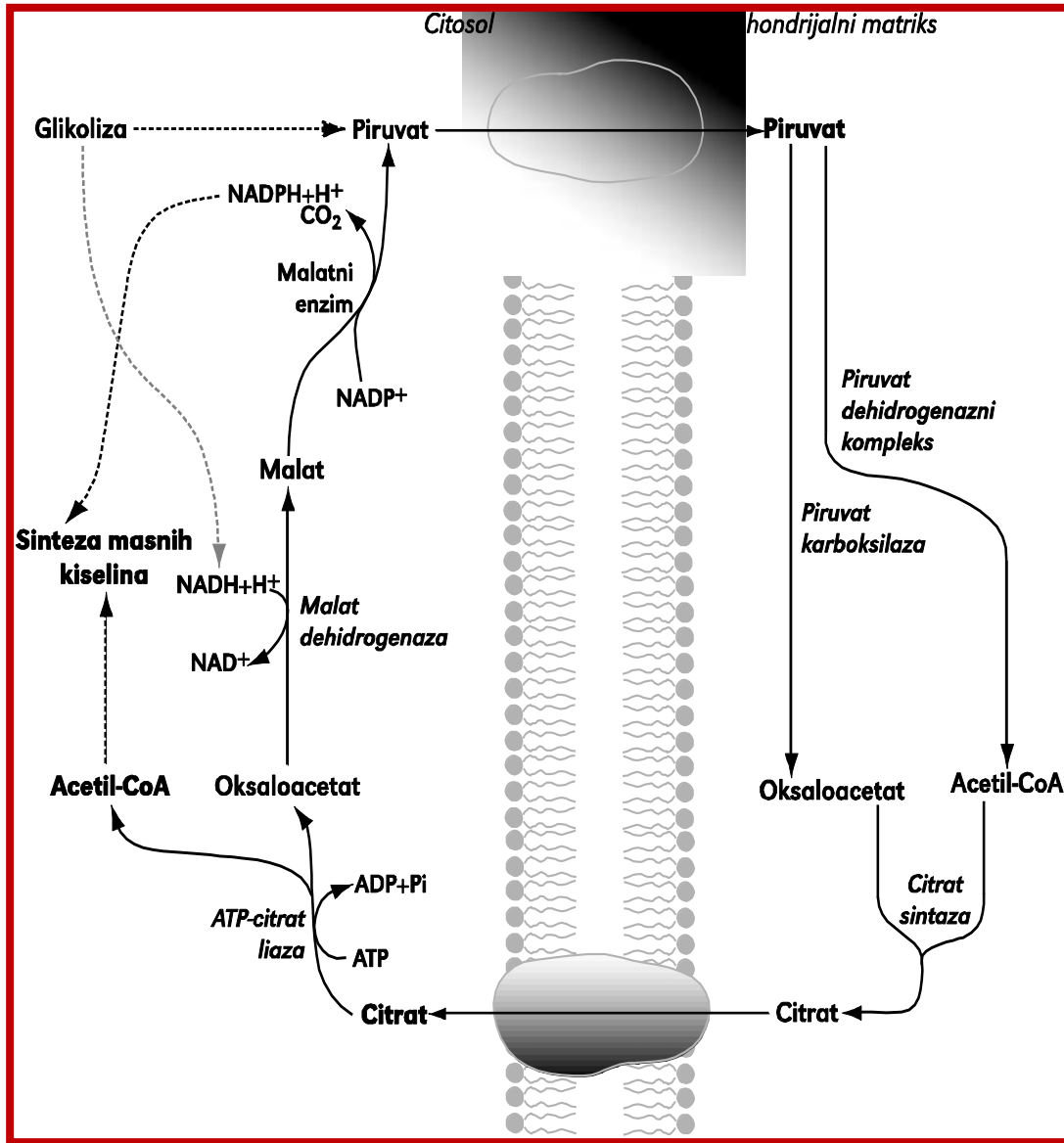


## Izvori i sudbina acetil-KoA







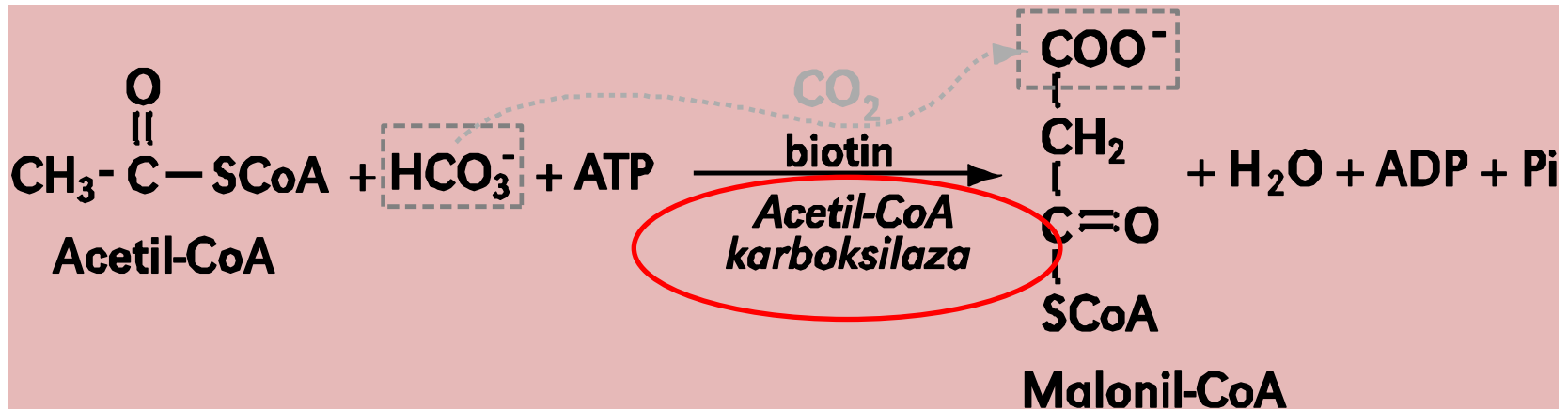


Postoji slobodna izmena citrata između mitohondrijalnog matriksa i citosola.

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

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

# Sinteza malonil CoA

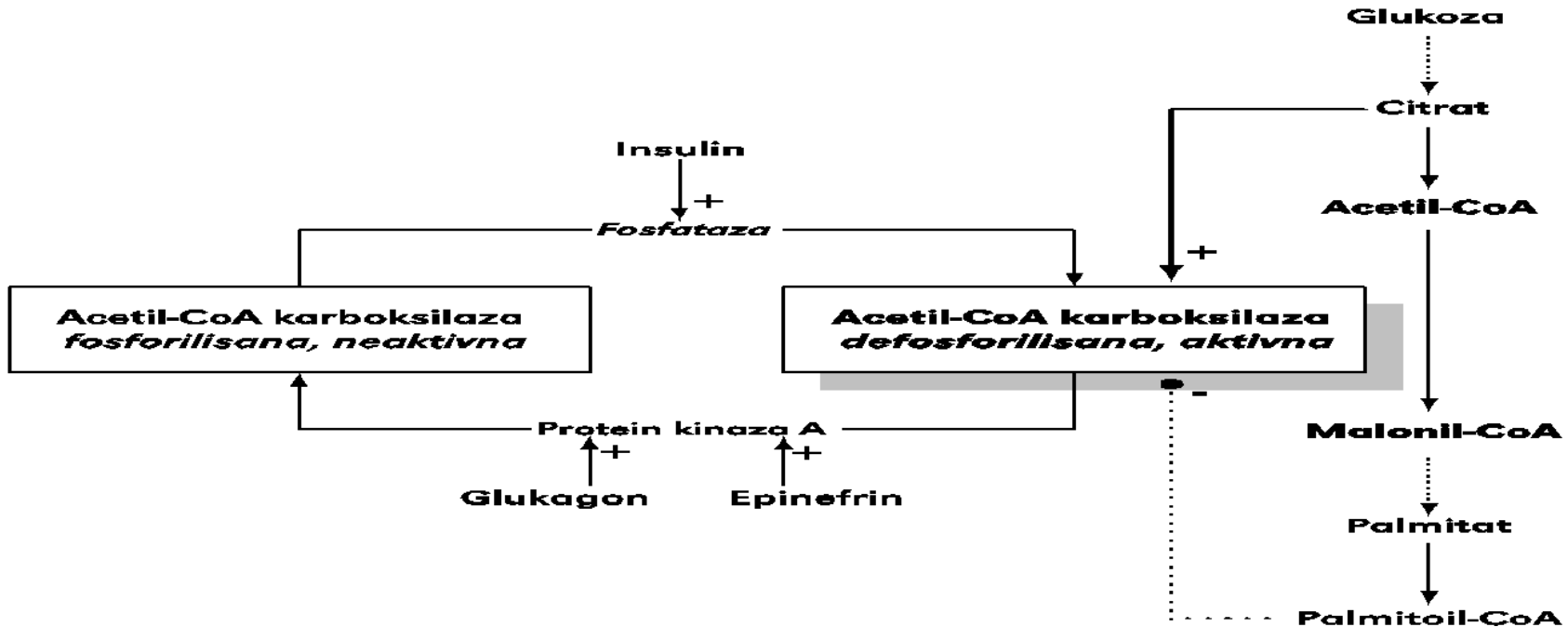


Acetil-CoA nastao u citosolu iz citrata (ATP-citrat liaza) se karboksilacijom prevodi u **malonil-CoA**, dejstvom ključnog enzima, **acetil-CoA-karboksilaza**, uz učešće **biotina** i **ATP**.

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), uz katalitičku aktivnost **acetil-CoA karboksilaze**.

# Regulacija acetil CoA karboksilaze



**Aktivnost acetil-CoA karboksilaza, regulisana je trojako:**

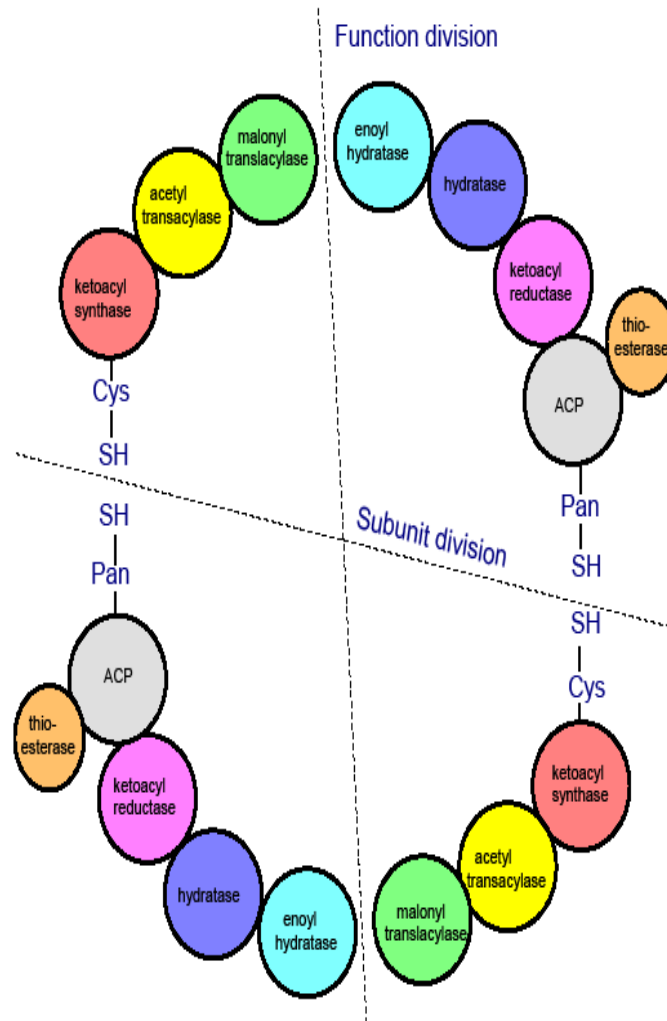
- 1. Fosforilacijom** – u gladovanju dolazi do fosforilacije enzima djelovanjem AMP-zavisnom protein kinazom, a kod sitosti, uz aktivnost insulina dolazi do defosforilacije
- 2. Alosternom modifikacijom** – citrat (alosterni modifikator) u gladovanju inhibira enzim
- 3. Indukcijom** – insulin/glukagon

# Enzim – sintaza masnih kiselina

## ■ *Multi enzimski kompleks, Dimer*

Svaki monomer, **7 domena – ACP**  
(prenos acil grupa)

Elongacija se završava oslobađanjem **palmitata**, koji se prevodi u palmitil-CaA





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.

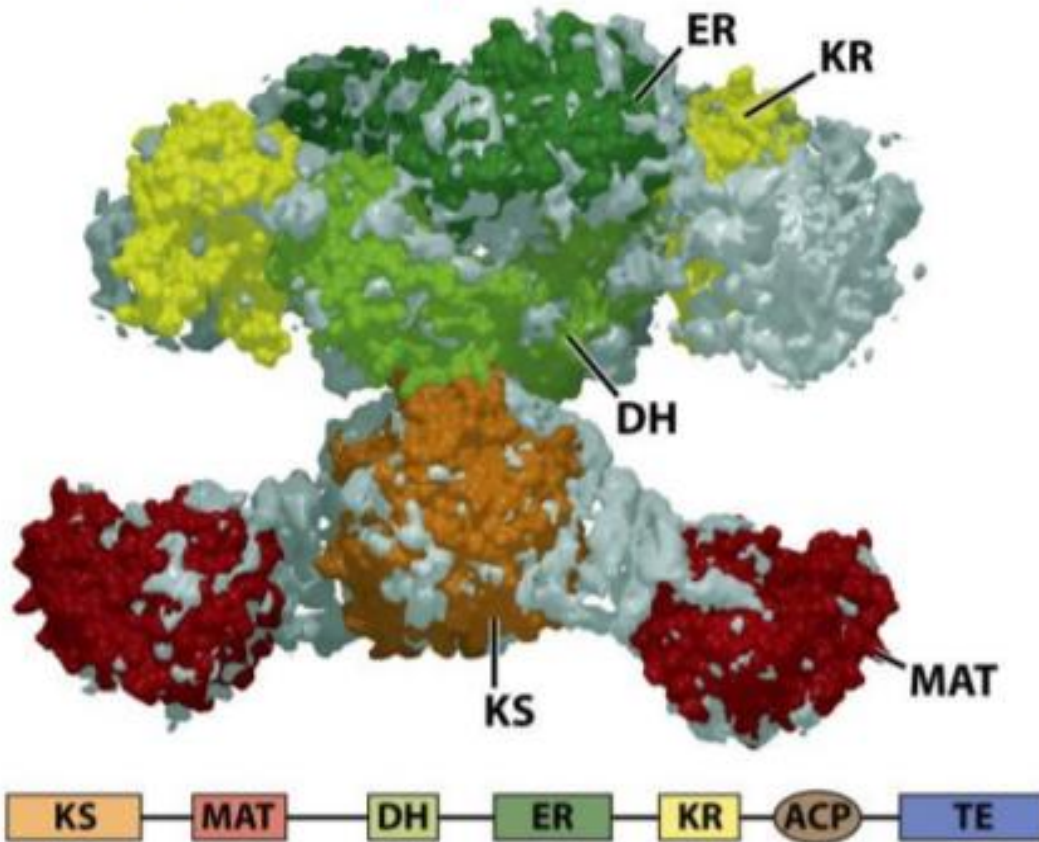


Figure 21-3a  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

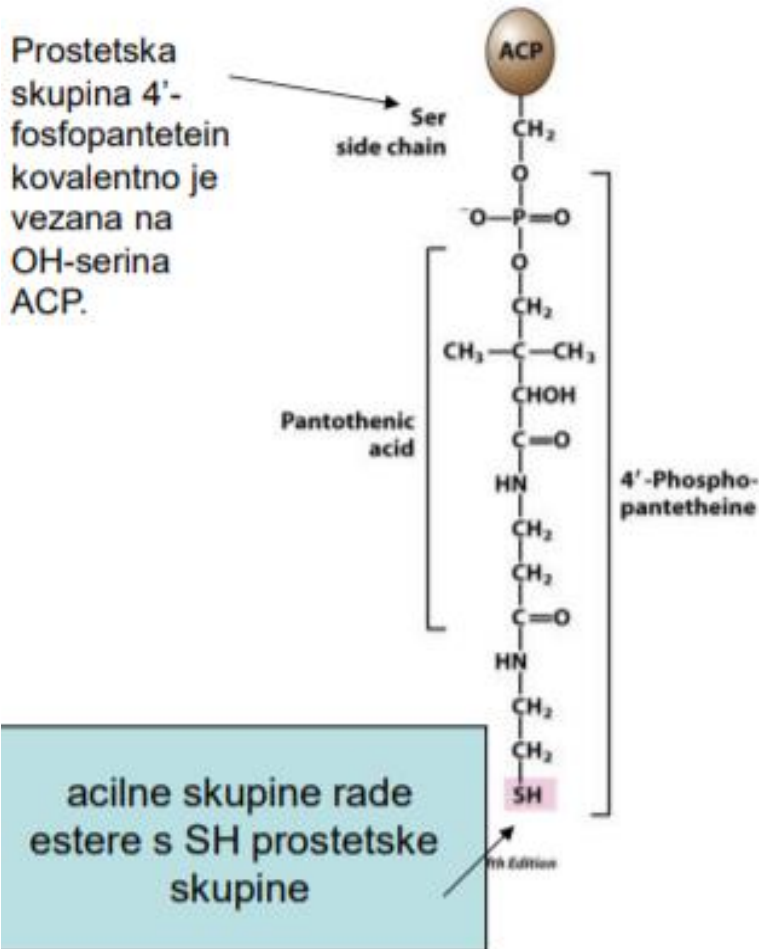
Linearna struktura različitih domena FAS I sintaze.





# Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze

## Faza sinteze – struktura i funkcija ACP



Međuprodukti, acilne skupine, koji nastaju tijekom sinteze masnih kiselina vezani su na protein nosač acilnih međuprodukata, (acyl carrier protein, ACP).

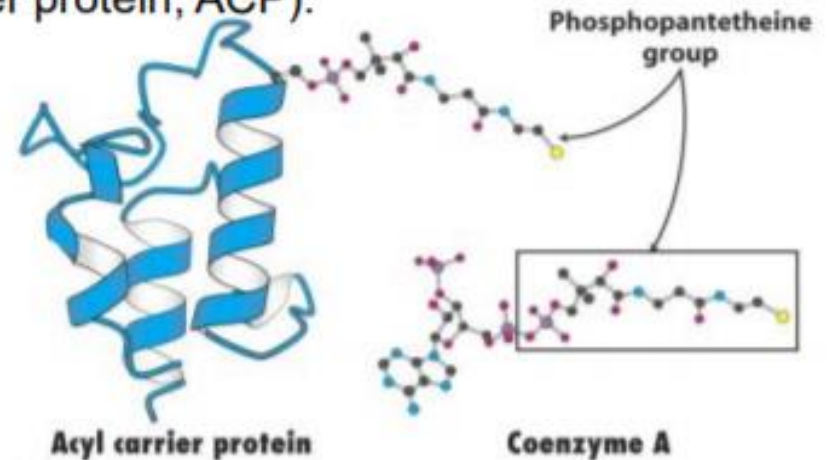
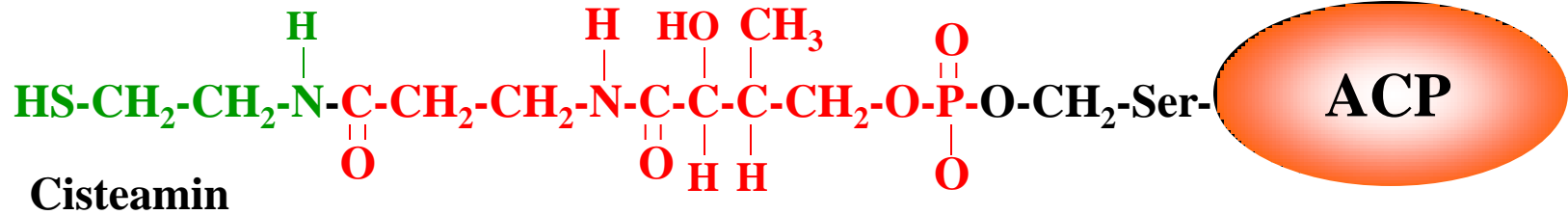


Figure 22-24  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2013 W. H. Freeman and Company

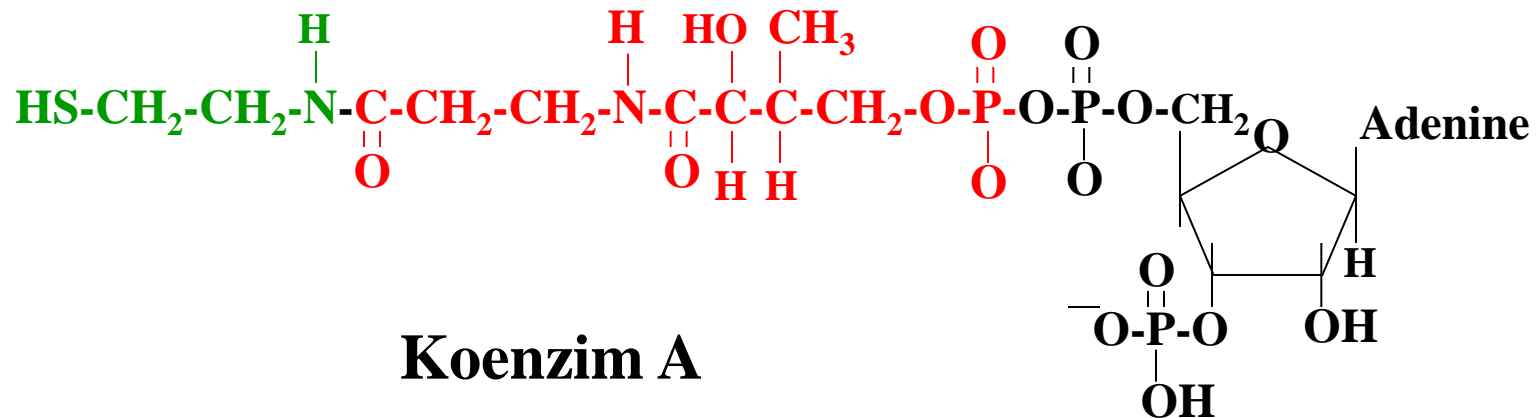
I prostetska skupina ACP-a kao i koenzim A imaju fosfopanteteinsku skupinu. ACP, protein od 77 ak. možemo smatrati "makro CoA".

# Acil Prenosni Protein - ACP

## Fosfopantoteonska grupa



10 kDa



# Sinteza masnih kiselina odvija se u tri faze

## Faza sinteze

Sinteza masnih kiselina odvija se nizom reakcija:

**kondezacija → redukcija → dehidratacija → redukcija**

Sintaza masnih kiselina je kompleks enzima koji katalizira sve reakcije potrebne za sintezu masnih kiselina.

Sintezu masnih kiselina provodi acilni nosač (carrier) ACP, polipeptid na kojeg je vezan CoA. Međuprodukti su vezani sulfhidrilnom skupinom CoA koja se nalazi na ACP. **Acetil-transacilaza i malonil-transacilaza vežu supstrate za ACP:**





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.

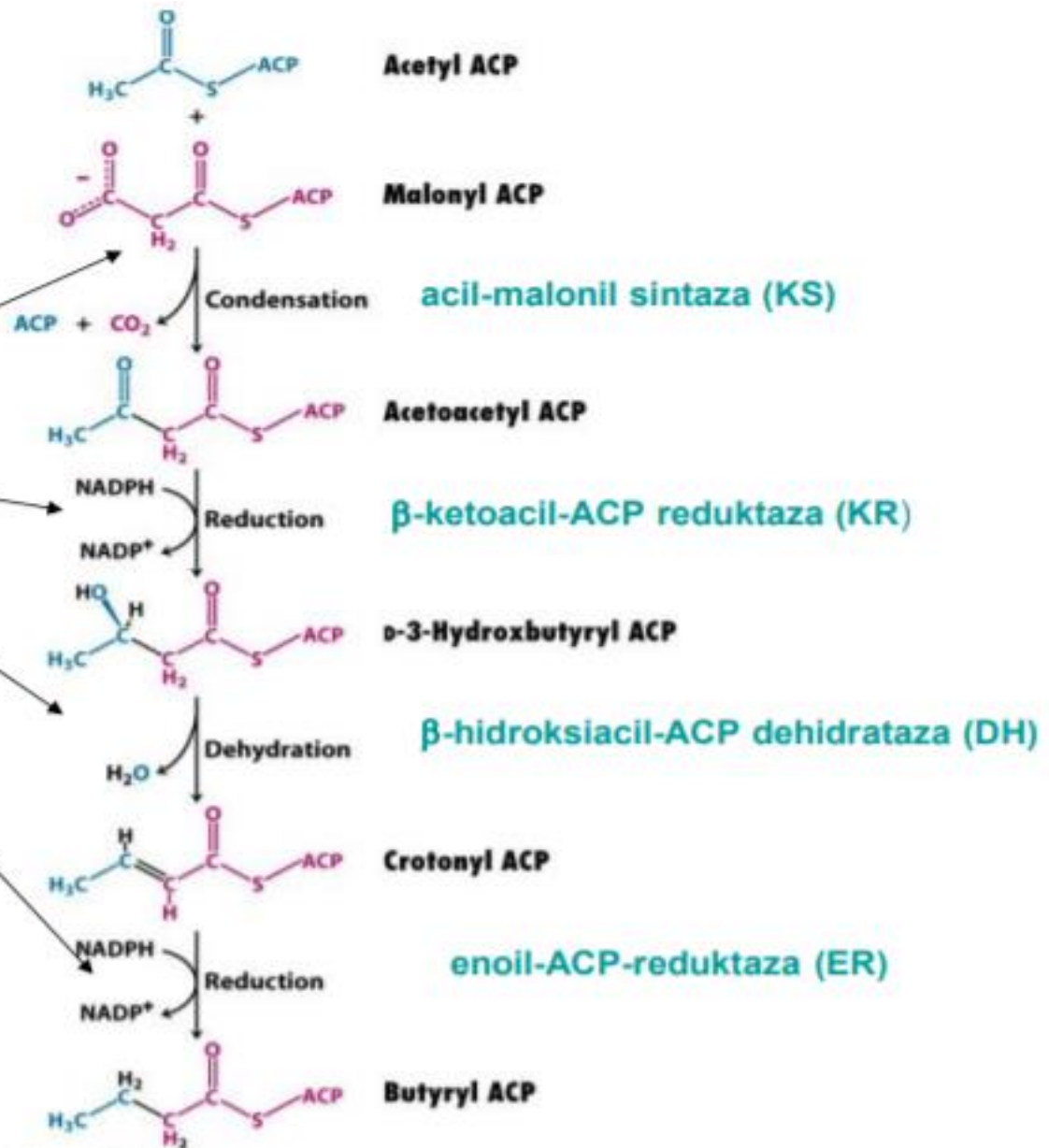


Figure 22-25  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

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.

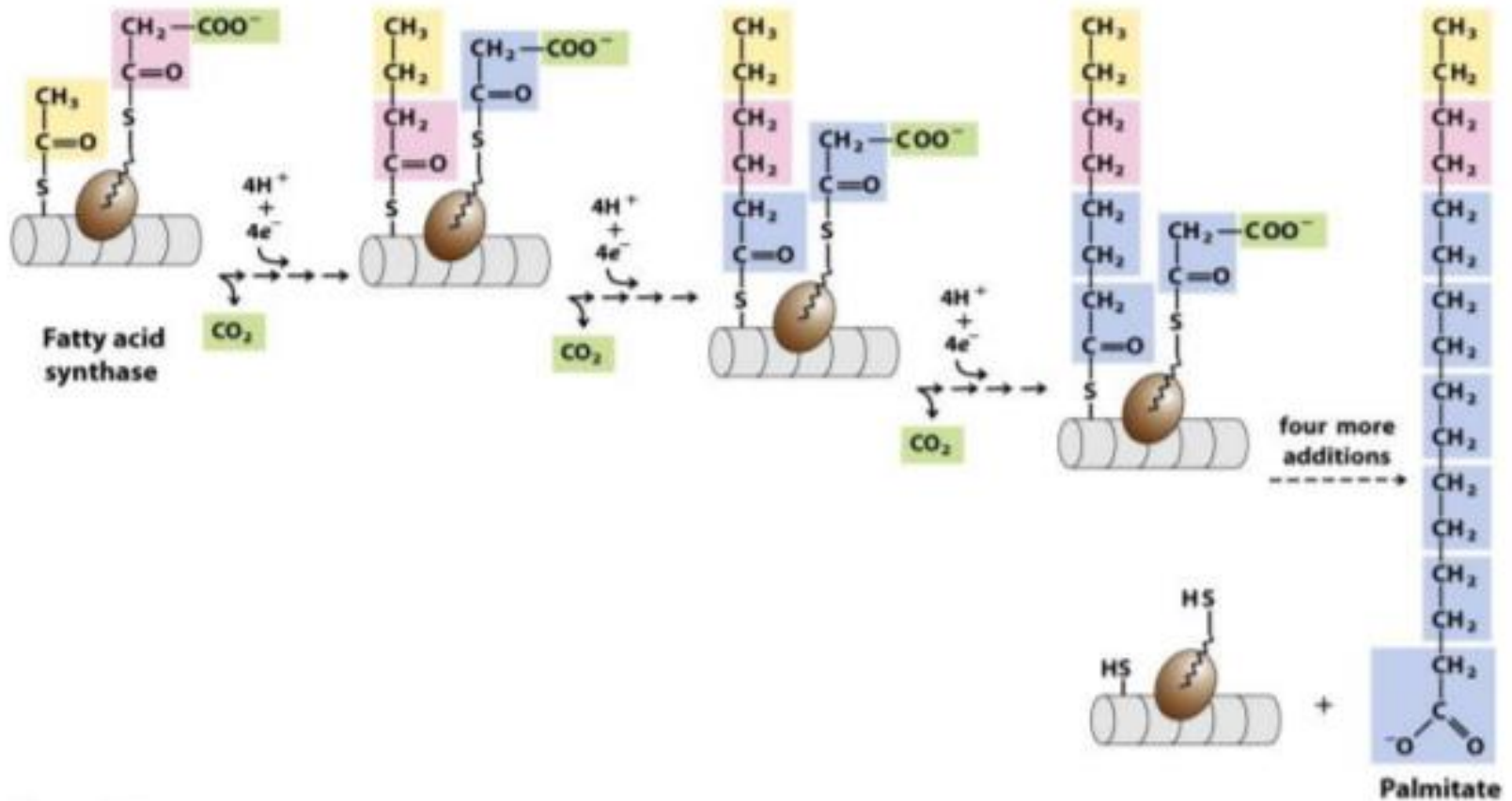


Figure 21-4

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:

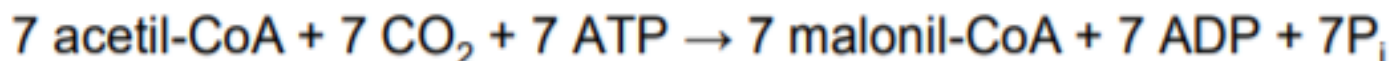
**DOK TRAJE PROCES SINTEZE MK, BLOKIRAN JE PROCES OKSIDACIJE !!!!**

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

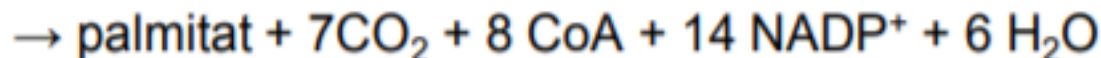
7 ciklusa kondenzacija i redukcija potrebno je za sintezu zasićene palmitoilne skupine koja je još vezana za ACP. Nisu još dovoljno poznati razlozi zašto se reakcija elongacije ovdje zaustavlja. U ovom koraku tioesteraza oslobađa palmitat.

Sumarni prikaz sinteze palmitata:

1) Sinteza 7 molekula malonil-CoA:

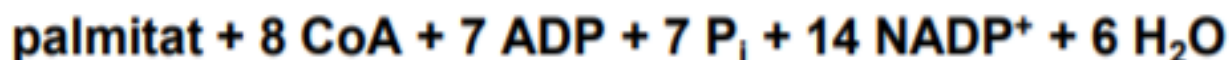
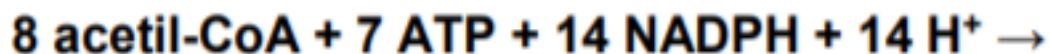


2) 7 ciklusa kondenzacija i redukcija:

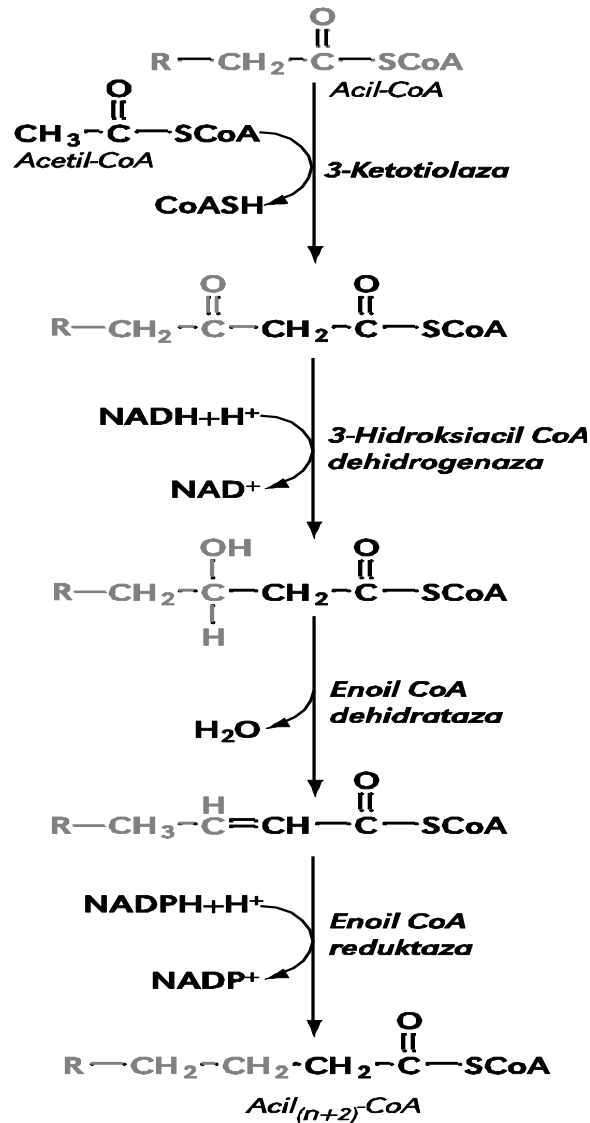


(jedna molekula H<sub>2</sub>O je potrebna za hidrolizu tioesterske veze palmitata i enzima)

Ukupna bilanca:



# Elongacija

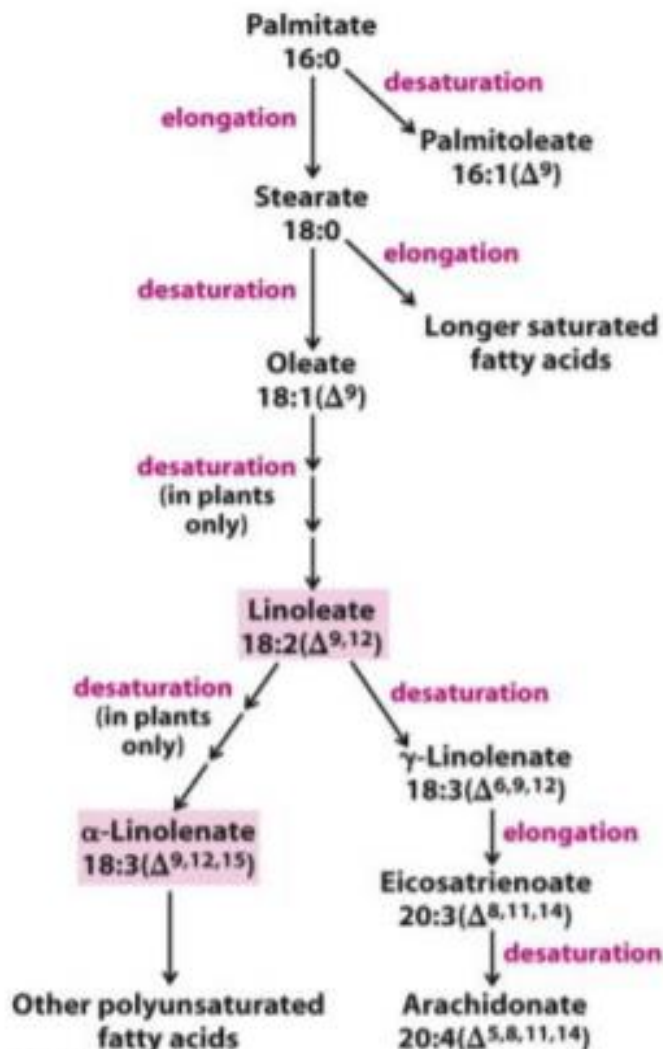


- ✓ Produžavanjem i dehidrogenacijom palmitata nastaju druge MK (palmitil-CoA).
- ✓ Ova i druge elongacije se odigravaju u EPR za po 2 C atoma iz malonil CoA uz NADPH.
- ✓ Najzastupljenija reakcija elongacije je prevođenje palmitil-CoA (C16) u stearil-CoA (C18).
- ✓ U mozgu sinteza MK dugih lanaca (C22-C24).



**sinteze drugih masnih kiselina.** Ljubičasto su osjenčane masne kiseline koje sisavci ne mogu sintetizirati (esencijalne masne kiseline).

Sustavi za produljenje, elongaciju, zasićenih i nezasićenih masnih kiselina nalaze se na citoplazmatskoj strani glatkog endoplazmatskog retikula kao i u mitohondrijima sisavaca. Princip produljenja u ER je isti kao i kod sinteze palmitata u citoplazmi: malonil-CoA donira dvije C-jedinice na karboksilni-kraj i zasićenih i nezasićenih masnih kiselina, a slijede redukcija, hidratacija te ponovno redukcija.

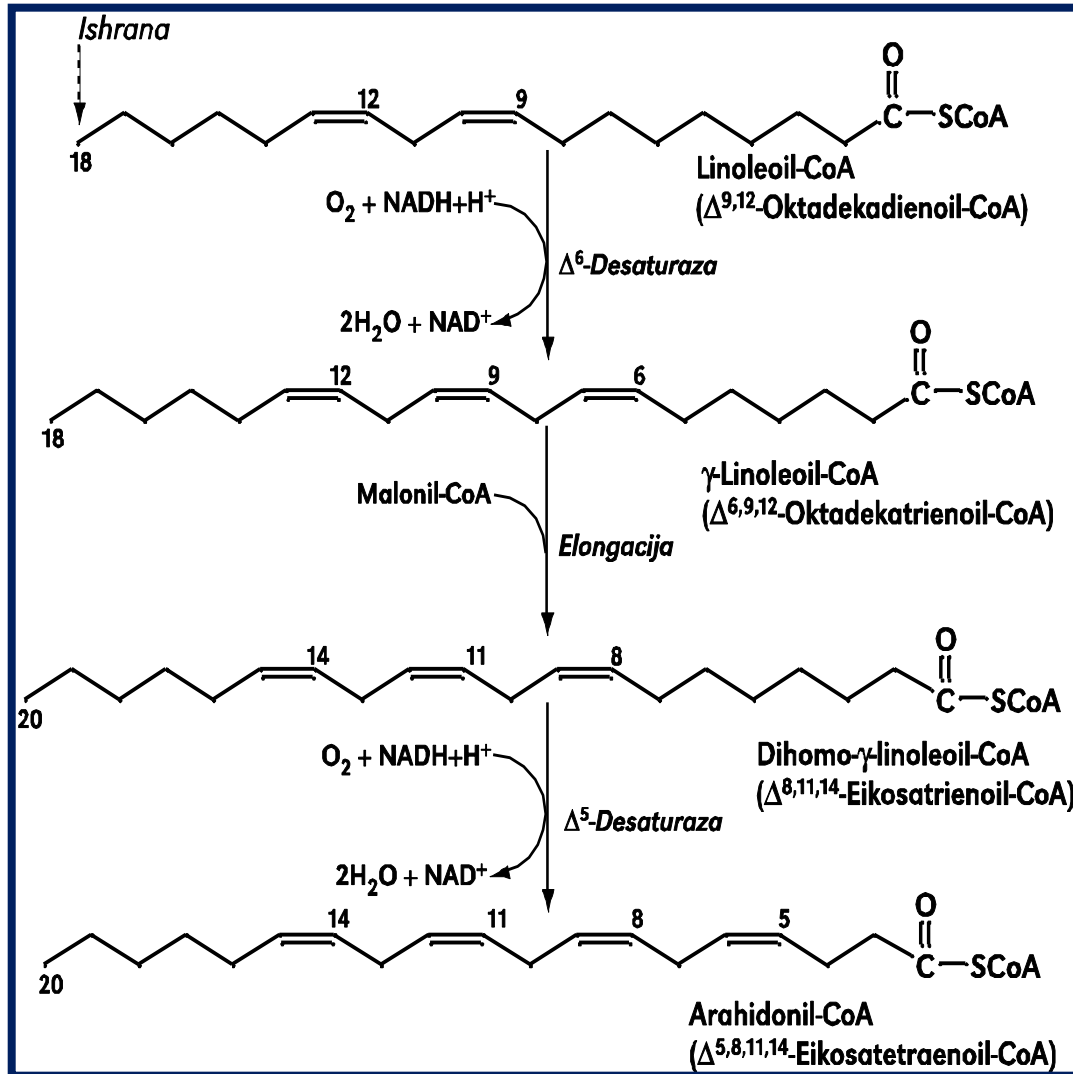


Za nastajanje nezasićenih veza potrebna je **acil-CoA desaturaza** koja je jedna od oksidaza s miješanom funkcijom.

Sisavcima nedostaju enzimi koji stvaraju dvostruke veze iza C-9 ugljika masne kiseline.

Figure 21-12  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

# 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**

Metabolizam masnih kiselina je vrlo kontroliran. Sinteza masnih kiselina je maksimalna kada ima dovoljno ugljikohidrata i energetskih rezervi, a relativno malo masnih kiselina. **Acetil Co A karboksilaza ima ključnu ulogu u sintezi i razgradnji masnih kiselina.** Acetil CoA karboksilazu kontroliraju i neposredni utjecaji okoline kao i hormoni.

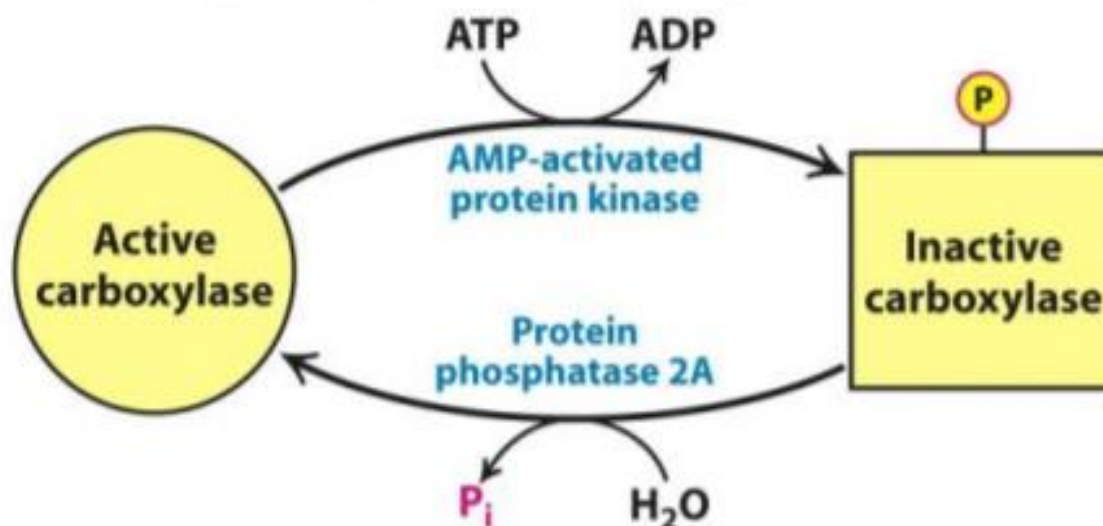


Figure 22-29  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

Neposredni čimbenici u stanici utječu na aktivaciju i deaktivaciju enzima. AMP-ovisna protein kinaza fosforilira Ser karboksilaze. Aktivnost AMPK ovisi o omjeru  $[AMP]/[ATP]$ . Visoka koncentracija AMP aktivira kinazu, a ATP je inhibira.



Acetil/malonil-CoA karboksilaza kontrolira i razgradnju masnih kiselina. Malonil-CoA inhibira karnitin aciltransferazu I, pa time sprječava ulazak acil-CoA u mitohondrije.

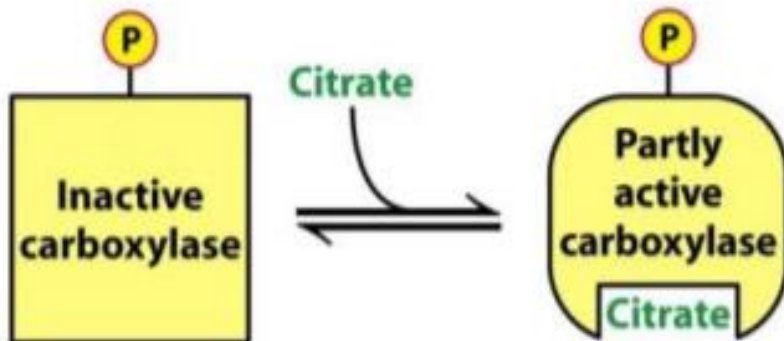


Figure 22-11a  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

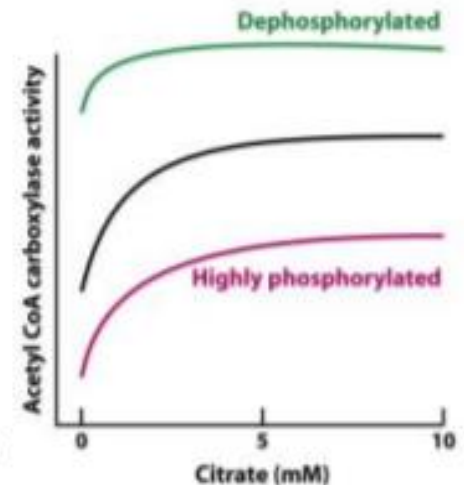


Figure 22-11b  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

Defosforilirani enzim je vrlo aktivan i kada nema citrata. Citrat djelomično aktivira fosforilirani enzim.

# Acetil-CoA karboksilazu reguliraju različiti hormoni

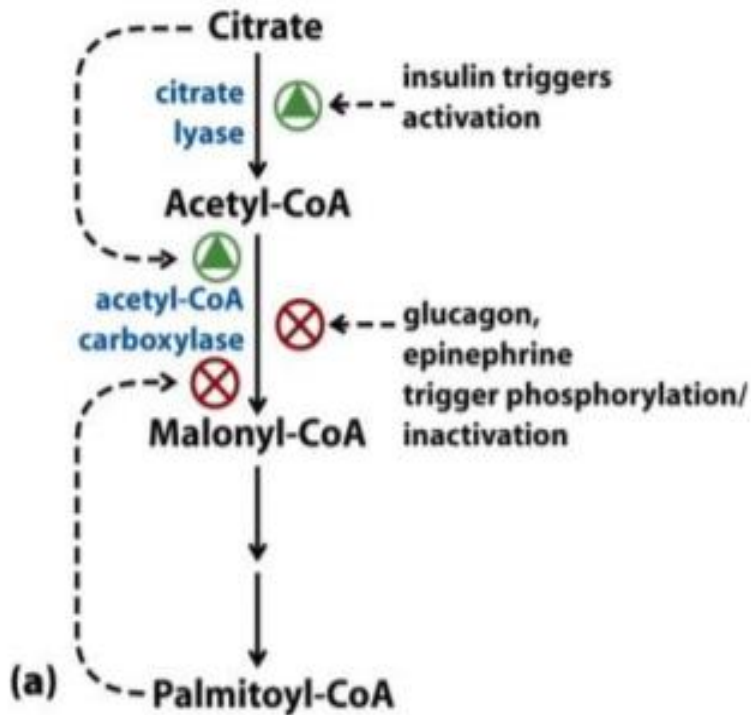


Figure 21-11  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

Glukagon i adrenalin inhibiraju karboksilazu jer povećavaju aktivnost AMPK.

Inzulin stimulira defosforilaciju te time i aktivaciju karboksilaze.

Enzimi sintaze masnih kiselina regulirani su i adaptacijama. Ako nema dovoljno triacilglicerola u hrani povećava se ekspresija sintaze masnih kiselina.

a) Prikaz hormonske kontrole enzima.

## **Inhibitori sintaze masnih kiselina mogu biti dobri lijekovi**

U tumorima velika je aktivnost sintaze masnih kiselina.

Inhibitori sintaze masnih kiselina sprječavaju rast tumora.

Miševi koji su tretirani inhibitorima sintaze masnih kiselina, gube tjelesnu masu, pa to sugerira da bi ovi lijekovi eventualno mogli liječiti i debljinu.



## **Eikozanoidni lijekovi nastaju iz polinezasićenih masnih kiselina**

Arahidonat, masna kiselina od 20 C-atoma s 4 dvostruke veze nastaje iz linoleata.

Arahidonat je preteča različitih signalnih molekula koje su izgrađene od 20 C-atoma, te se nazivaju eikozanoidima.

Signalne molekule, prostaglandini, lokalni su hormoni jer imaju kratak vijek života i djeluju samo na susjedne stanice.

# Arahidonat je glavni prekursor eikozanoidnih hormona

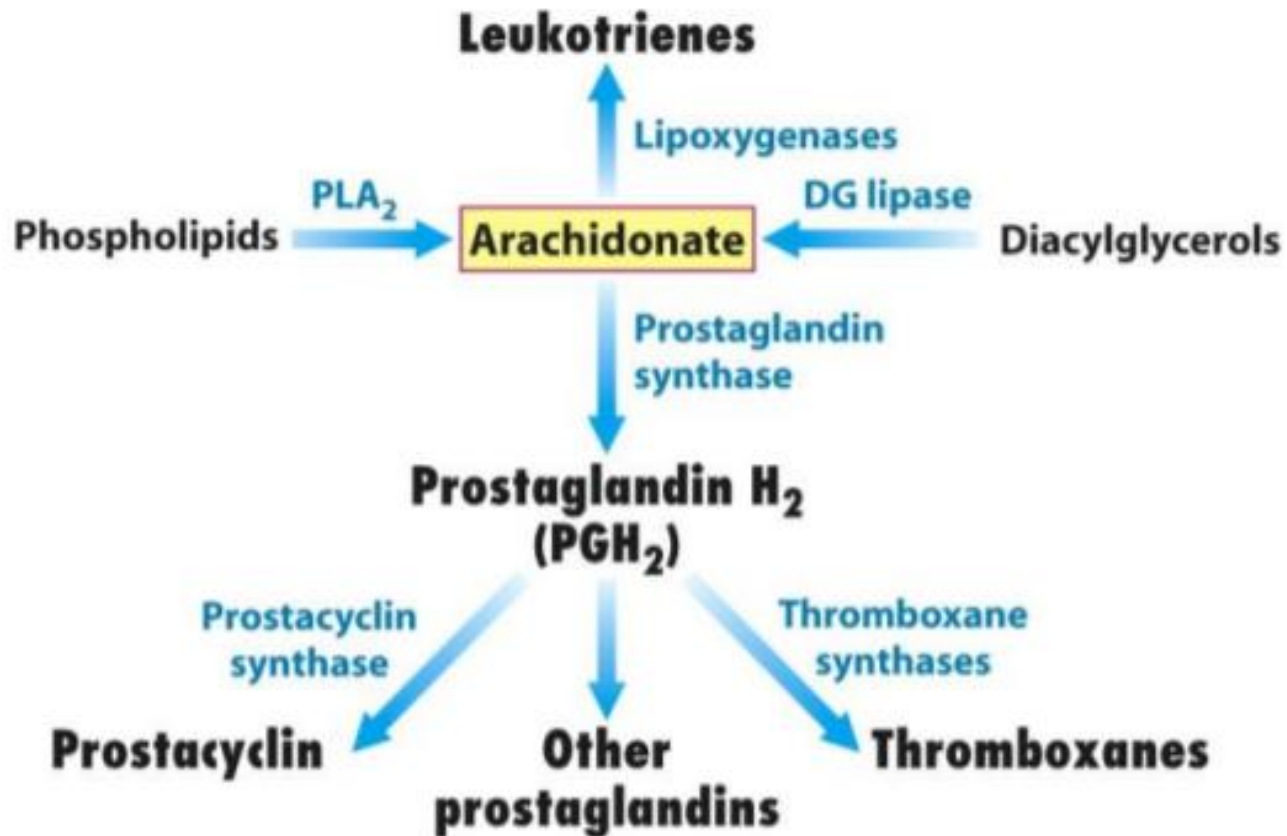


Figure 22-33  
Biochemistry, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

**Strukture eikozanoida koji su lokalni hormoni.** Oni aktiviraju stanice u kojima su sintetizirani, kao i druge susjedne stanice jer se vežu za 7 TM receptore. Njihovo djelovanje varira obzirom na vrstu stanica. Prostaglandini stimuliraju upale, reguliraju dotok krvi u organe, kontroliraju transport iona kroz membrane, moduliraju aktivnost sinapse, induciraju san.

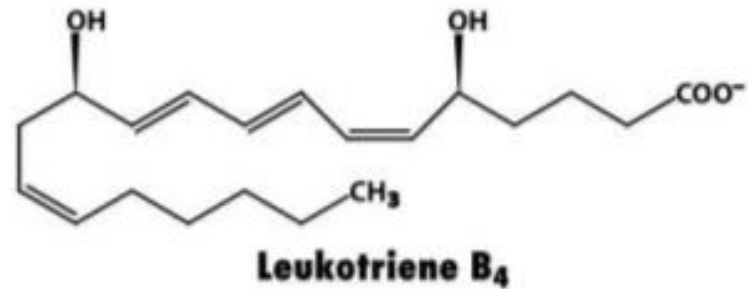
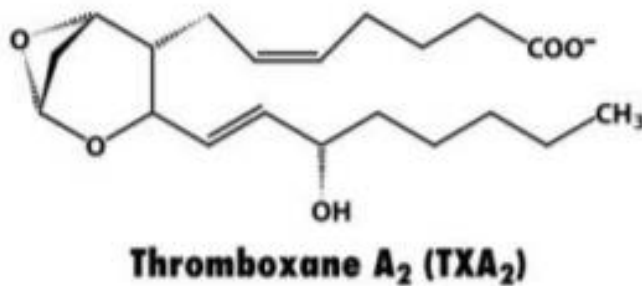
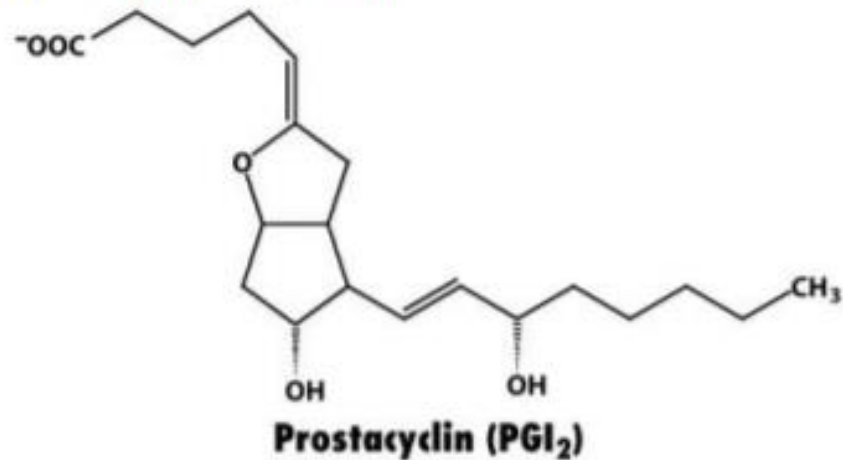
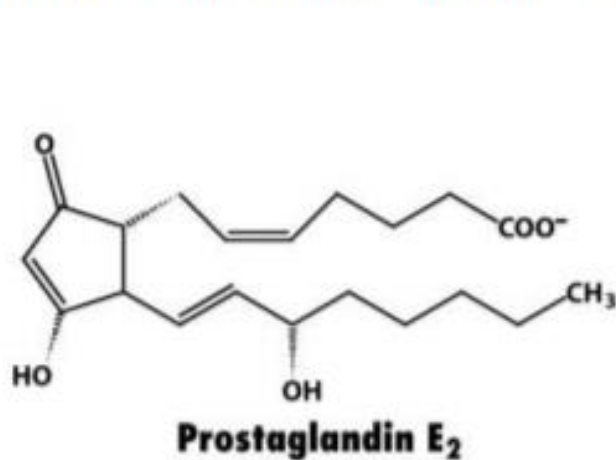


Figure 22-34  
*Biochemistry, Sixth Edition*  
 © 2007 W.H. Freeman and Company

# Lijekovi koji inhibiraju sintezu prostaglandina. (nesteroidni protu-upalni lijekovi, NSAID)

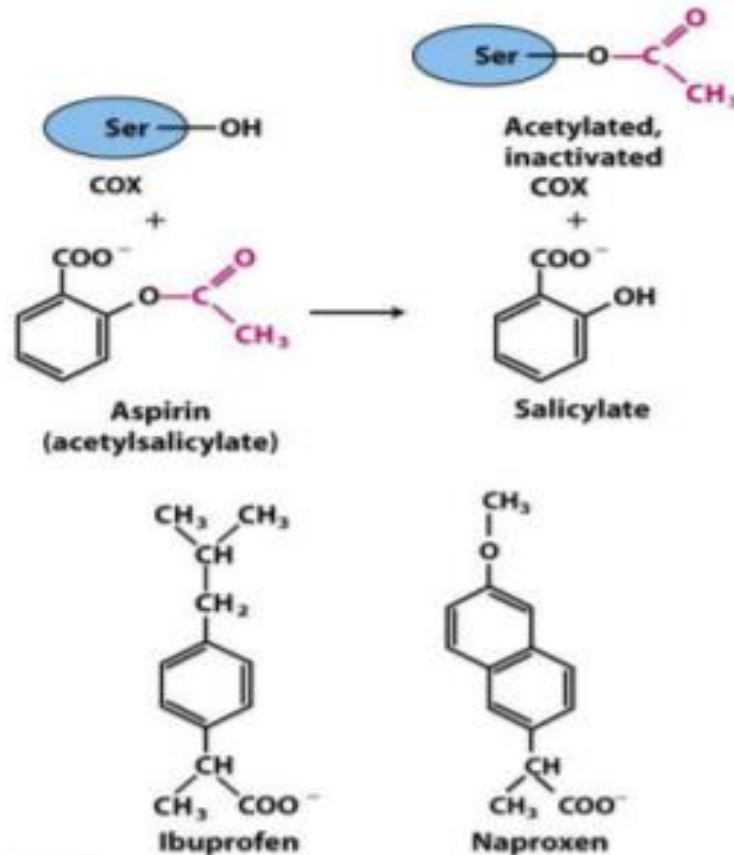


Figure 21-15b  
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

*OKSIDACIJA MASNIH  
KISELINA*

## ***Osnovni izvor energije u čoveka***

- 30-40% dnevnog kalorijskog unosa čine MK iz fosfolipida i triacilglicerola unesenih hranom;
- 60% energije u bazalnom stanju obezbeđuje oksidacija MK (UH daju oko 30%, a ostatak AK). Oksidacija je najčešća kod palmitinske, oleinske i sterinske MK.

Postoje razlike u obimu korišćenja masnih kiselina, kao energetskog izvora između raznih tkiva.

**Srčani mišić i skeletni mišići** troše značajne količine MK, dok **mozak gotovo uopšte ne oksidiše** ove molekule za energetske potrebe.

Pri **dugotrajnijem postu ili u gladovanju**, najveći broj tkiva koristi **masne kiseline ili ketonska tela** kao izvor energije.



***Masne kiseline potiču iz hrane, masnog tkiva ili se sintetišu u jetri***

Slobodne masne kiseline, koje tkiva preuzimaju iz cirkulacije i koriste za dobijanje energije, prevashodno nastaju razgradnjom triacilglicerola u masnom tkivu i VLDL iz jetre.

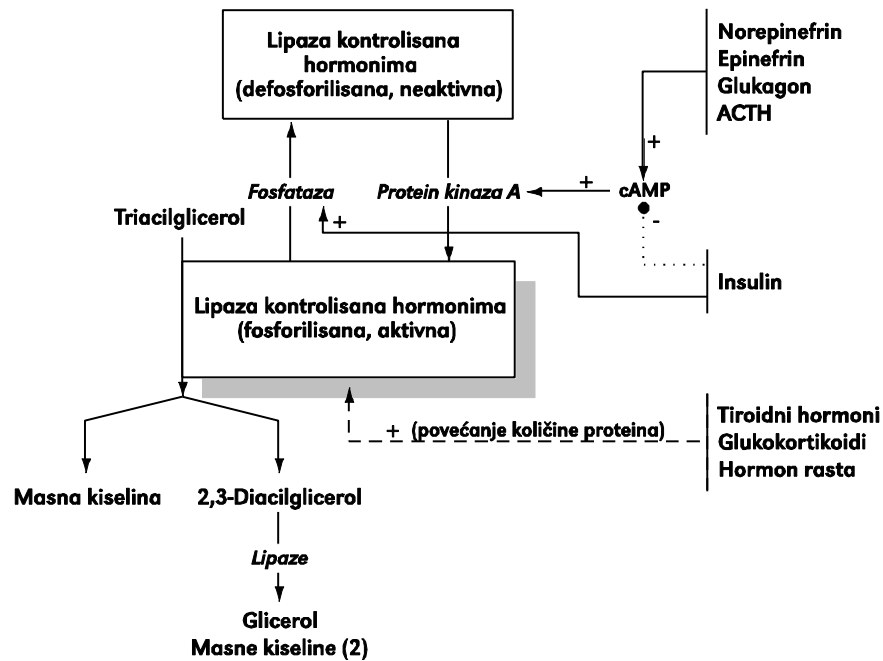
**Masne kiseline se oslobađaju iz masnog tkiva u toku lipolize** (hidrolize triacilglicerola), koja se vrši uzastopnom hidrolizom estarskih veza između masnih kiselina i glicerola.

Hidrolizu estarskih veza **katališu lipaze**, kojih ima više vrsta.

Prvu hidrolizu na molekulu triacilglicerola vrši lipaza, kontrolisana hormonima (**hormon-zavisna lipaza**) i ova reakcija određuje ukupnu brzinu razgradnje molekula triacilglicerola.

## Hormoni kontrolišu aktivnost ove lipaze:

- cAMP zavisnom fosforilacijom enzima,
- kontrolom aktivnosti fosfataze (defosforiliše lipazu),
- promenom količine enzima direktnim delovanjem na genom.

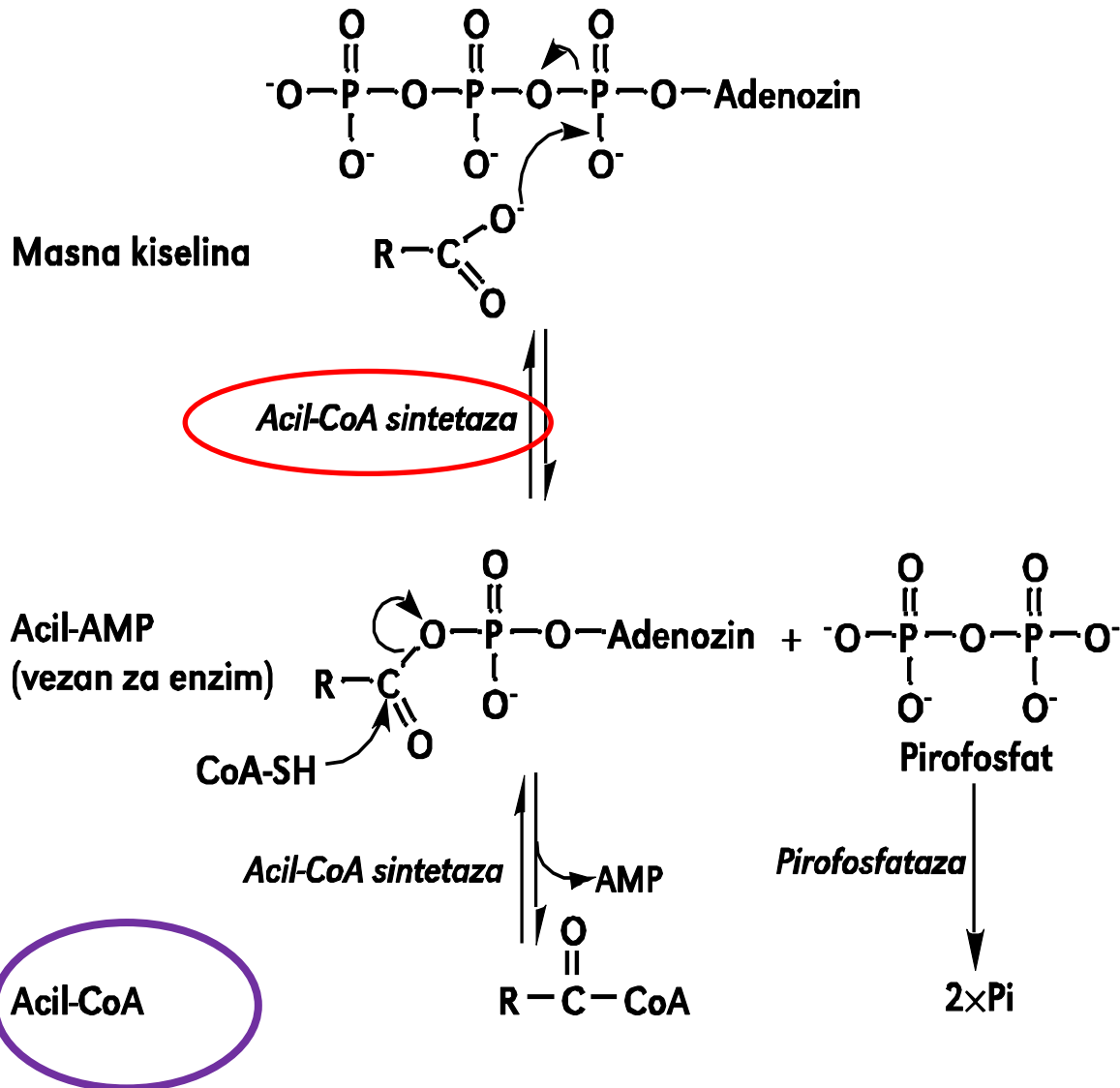


Masne kiseline oslobođene djelovanjem lipaza u masnom tkivu pojavljuju se u cirkulaciji kao **”slobodne masne kiseline”** nekovalentno vezane za albumine plazme.

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.**

# Aktivacija je prvi korak u katabolizmu masnih kiselina

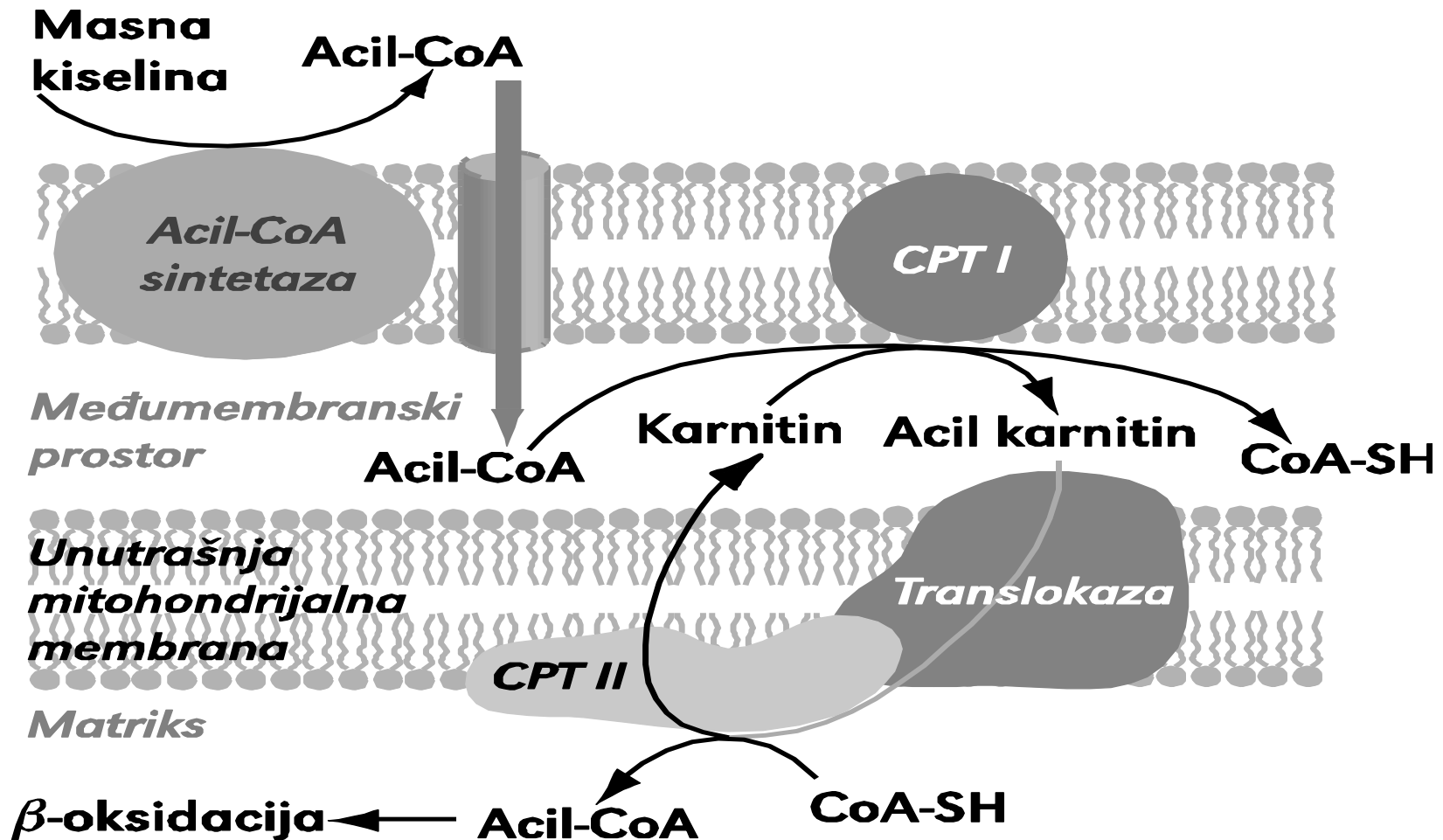


Neophodni preduslov za otpočinjanje procesa  $\beta$ -oksidacije je aktivacija masnih kiselina – Acil-CoA sintazom.

Lokacija enzima: EPR, vanjska membrana mitohondrija, membrana peroksizoma.

Aktivacijom, masne kiseline se prenose u mitohondrije, u kojima se smešteni enzimi za  $\beta$ -oksidaciju masnih kiselina.

Prelazak acil-CoA kroz mitohondrijalnu membranu vrši se pomoću posebnog transportnog sistema. Specifičan nosač za prenos acil-CoA iz citosola u mitohondrijalni matriks je **karnitin** (4- trimetilamino 3 hidroksibutirat). Karnitin se unosi hranom ili se sintetise u organizmu od aminokiseline lizina.



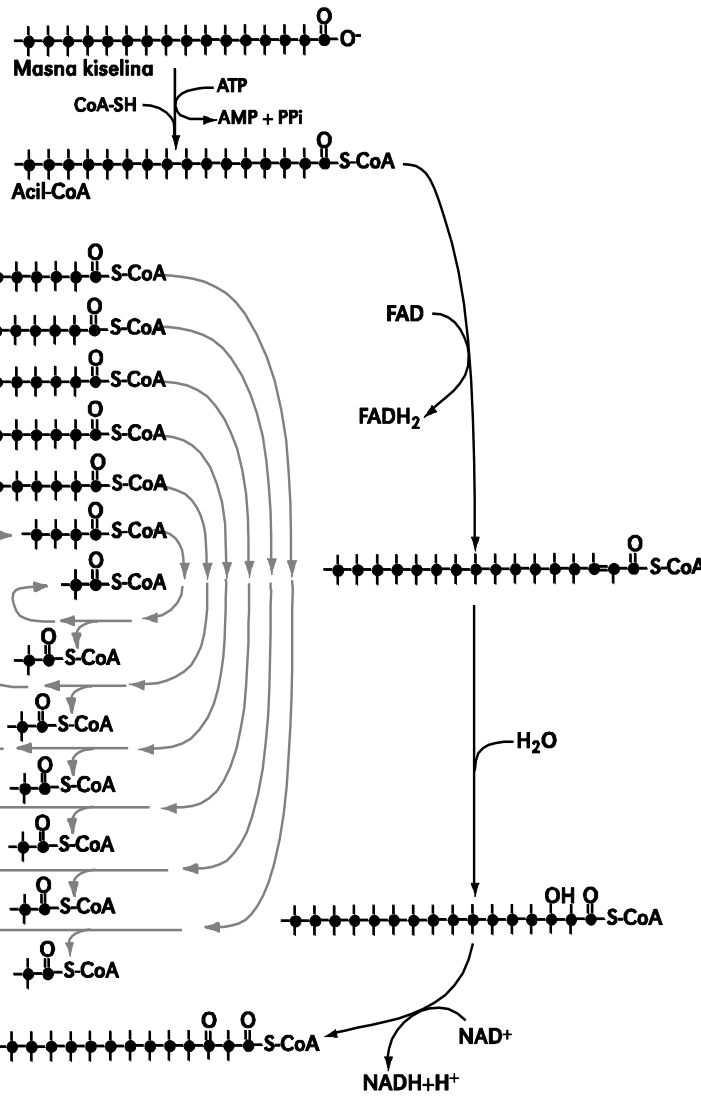


## Prenos masnih kiselina u mitohondrije obavlja karnitinski transportni mehanizam

U prvom koraku prenosa acil grupa iz acil-CoA biva prenesena na karnitin; ovu reakciju katališe **karnitin:aciltransferaza I (CPTI)**, enzim koji se nalazi u spoljašnjoj mitohondrijalnoj membrani. Ovaj enzim je **inhibisan malonil-CoA**, intermedijatom u sintezi masnih kiselina, čime se sprečava da se novosintetisane masne kiseline odmah oksidišu u mitohondrijama.

Nastali acilkarnitin **se prenosi kroz unutrašnju mitohondrijalnu membranu** uz pomoć **karnitin-acil-karnitin antiporter transllokaze**, 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.

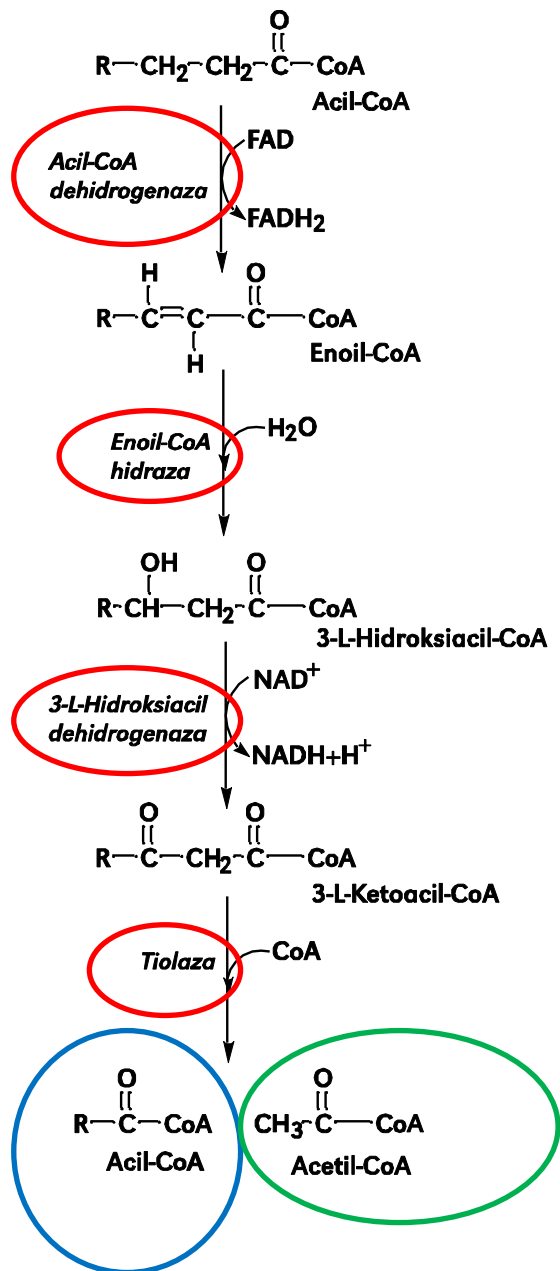
# $\beta$ -oksidacija je postupno skraćivanje lanca masnih kiselina za 2C acetil jedinicu



*Masne kiseline se najčešće razgradjuju procesom oksidacije koji se odigrava na  $\beta$ -ugljenikovom atomu (drugom atomu ugljenika od karboksi kraja masne kiseline).*

*Proces  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina 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

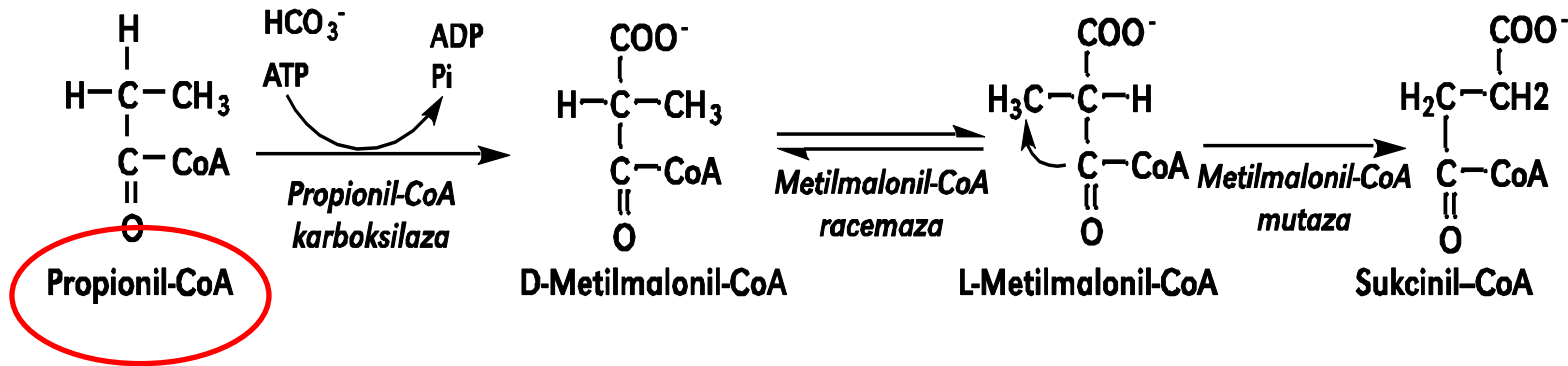
acetil CoA (CTK) – 12 ATP x 8 = 96 ATP

 **35 ATP**

---

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

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



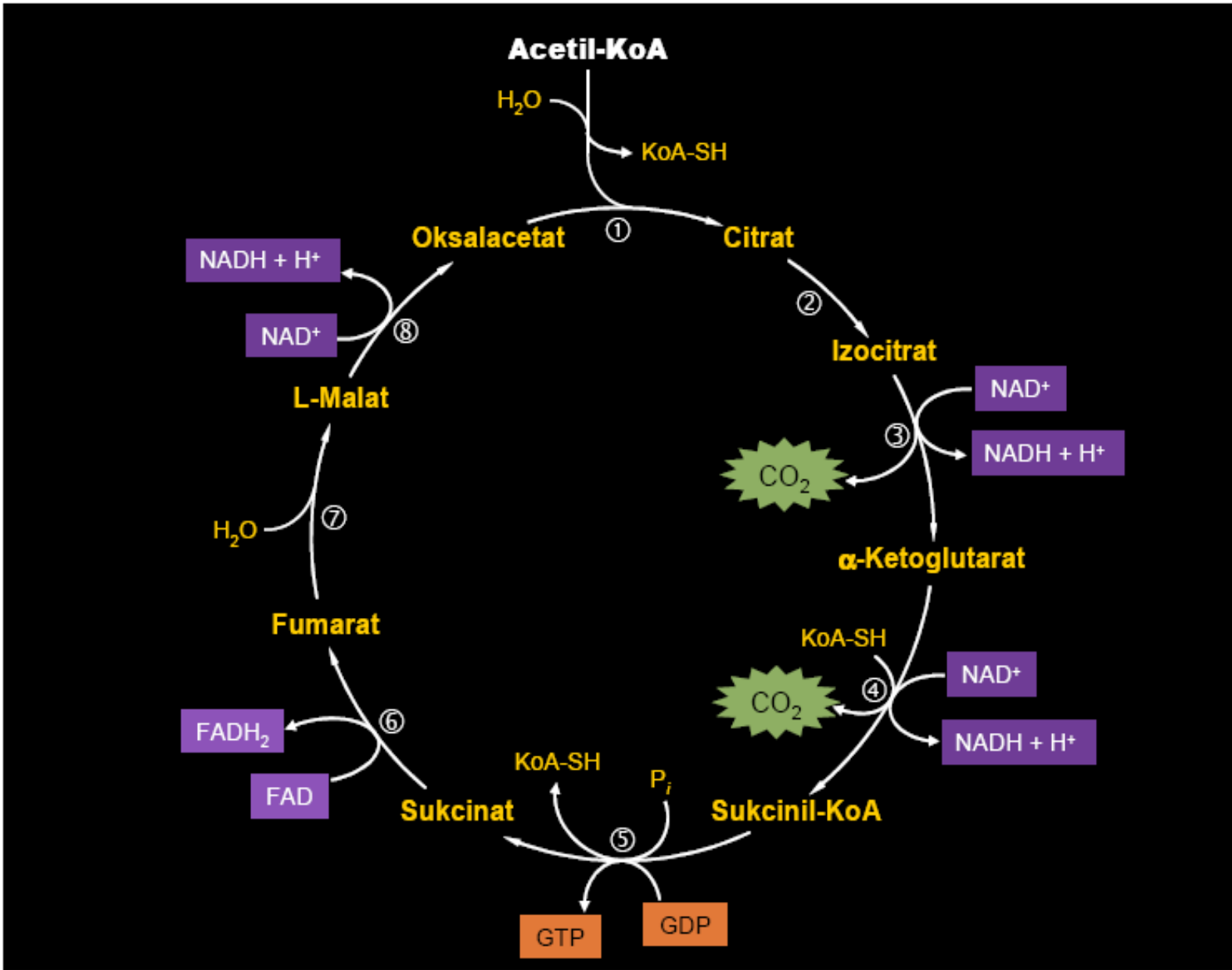
Oksidacijm masnih kiselina koje imaju **neparan broj C atoma** nastaje, pored više molekula acetil-CoA i trougljenični molekul **propionil-CoA**.

Propionil-CoA se može uključiti u:

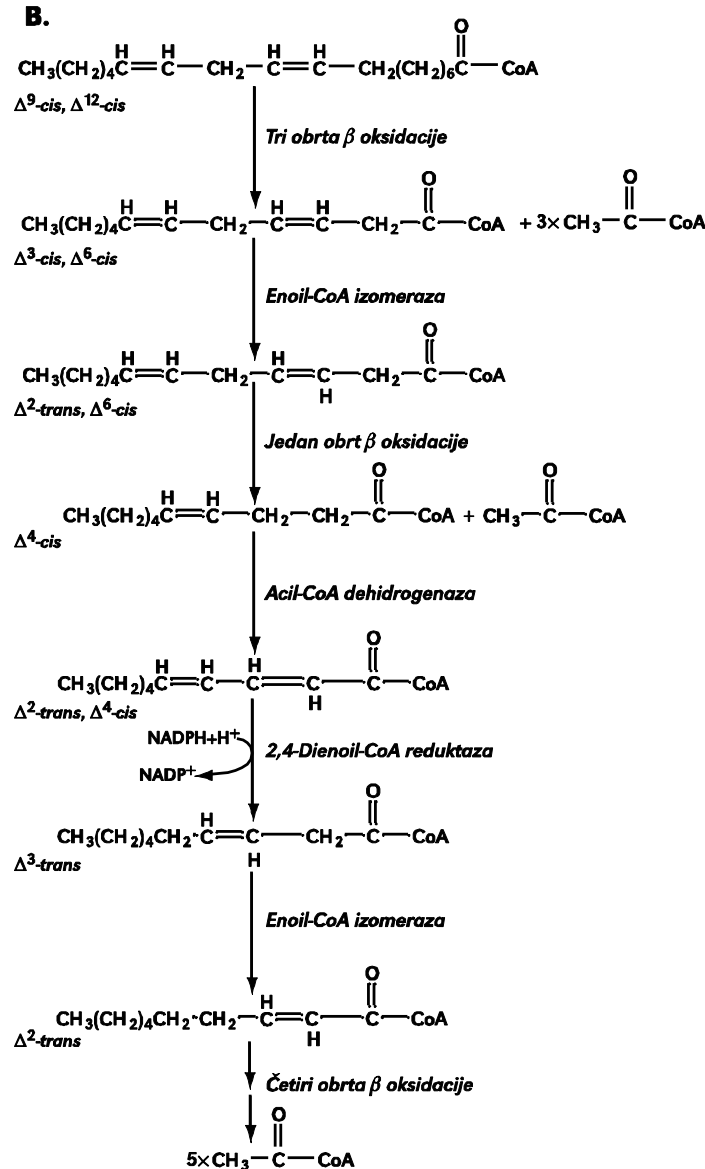
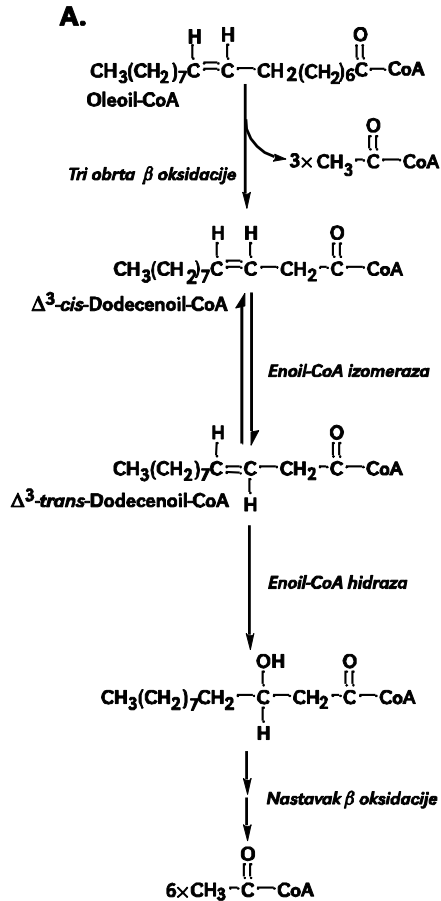
1. **ciklus trikarboksilnih kiselina**, prevodeći se u **sukcinil-CoA** (intermedijer ciklusa).

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).





# Oksidacija MK sa nezasićenim vezama zahtjeva dodatne enzime



Dvostruke veze u ovim molekulima moraju da budu prebačene u odgovarajući položaj da bi  $\beta$ -oksidacija mogla da se odvija, što čine izomeraza i reduktaza.

## 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.

# Razlika između procesa sinteze i razgradnje MK

| SINTEZA       | RAZGRADNJA            |
|---------------|-----------------------|
| KONDEZACIJA   |                       |
| REDUKCIJA     | OKSIDACIJA            |
| DEHIDRATACIJA | HIDRATACIJA           |
| REDUKCIJA     | OKSIDACIJA<br>TIOLIZA |



## Metabolički putovi sinteze i razgradnje masnih kiselina su različiti. Neke od razlika su:

- Sinteza se odvija u citosolu, dok se razgradnja odvija u matriksu mitohondrija;
  - Tijekom sinteze, međuproducti su kovalentno vezani na sulfhidrilne skupine “proteina nosača acilnih skupina”, eng. **acyl carrier protein (ACP)**, dok su međuproducti masnih kiselina tijekom razgradnje ( $\beta$ -oksidacije) kovalentno vezani na sulfhidrilne skupine koenzima A.
  - U višim organizmima, enzimi koji sudjeluju u procesu sinteze povezani su u jedan jedinstveni polipeptidni lanac kojeg nazivamo **sintaza masnih kiselina**. Nasuprot tome, enzimi koji sudjeluju u razgradnji masnih kiselina nisu povezani.
  - U svakom koraku sinteze masnih kiselina dodaju se po dvije ugljikove jedinice. Aktivni donator dvije C-jedinice u procesu elongacije je **malonil-ACP**. Tijekom elongacije otpušta se  $\text{CO}_2$ .
  - U sintezi masnih kiselina, kofaktor je NADPH, a u njihovoj razgradnji kofaktori su  $\text{NAD}^+$  i FAD.
  - Elongacija lanca masnih kiselina zaustavlja se kad se sintetizira palmitat ( $\text{C}_{16}$ ). Dalji produžetak lanca, kao i ugradnju dvostrukih veza vrše drugi enzimski sustavi.
-

# OBOLJENJA KARNITINSKOG PRENOSNOG SISTEMA

- Genetski deficit KARNITINA, manifestuje se blagom rekurentnom mišićnom paralizom, do teške slabosti i smrti. Deficit se javlja u dva oblika:

## 1. GENERALIZOVANI SISTEMSKI DEFICIT KARNITINA

## 2. DEFICIT OGRANIČEN SAMO NA MIŠIĆE

*Oba slučaja su nepoznate etiologije, Th – davanje karnitina i korekcija ishrane.*

- Deficit enzima CAT I,II se manifestuje blažim simptomima – reverzibilna mišićna paraliza i bolovi u toku mišićnog rada i gladovanja, bez akumulacije TG u mišićima.

# DEFICIT ACIL-CoA DEHIDROGENAZE

- SIDS – SY NAGLE SMRTI ODOJČETA

U 10 % ove djece je pronađen deficit srednjelančane acil-CoA dehidrogenaze (češće nego fenilketonurija)

Smrt najvjerojatnije nastaje zbog dizbalansa oksidacije glukoze i MK, kod novorođenčeta – glukoza je glavni izvor energije između obroka – teška **HIPOGLIKEMIJA** – smrt

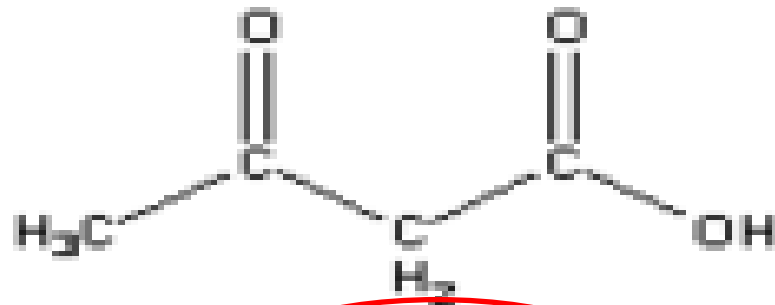
- JAMAICA VOMITING SICNESSIS

– praćen protrusnim povraćanjem, konvulzijama, komom i smrt zbog teške **HIPOGLIKEMIJE**

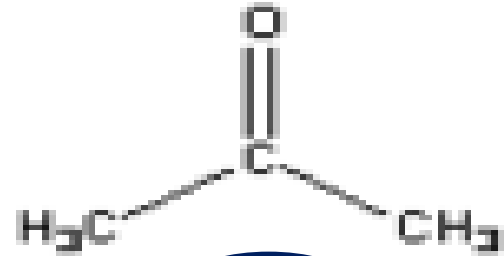


# KETONSKA TIJELA

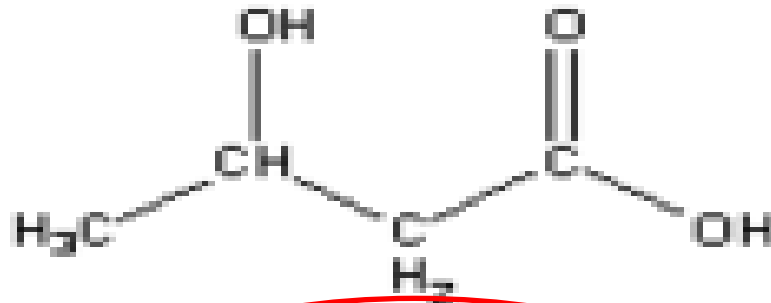
# METABOLIZAM KETONSKIH TIJELA



acetoacetat



acetone

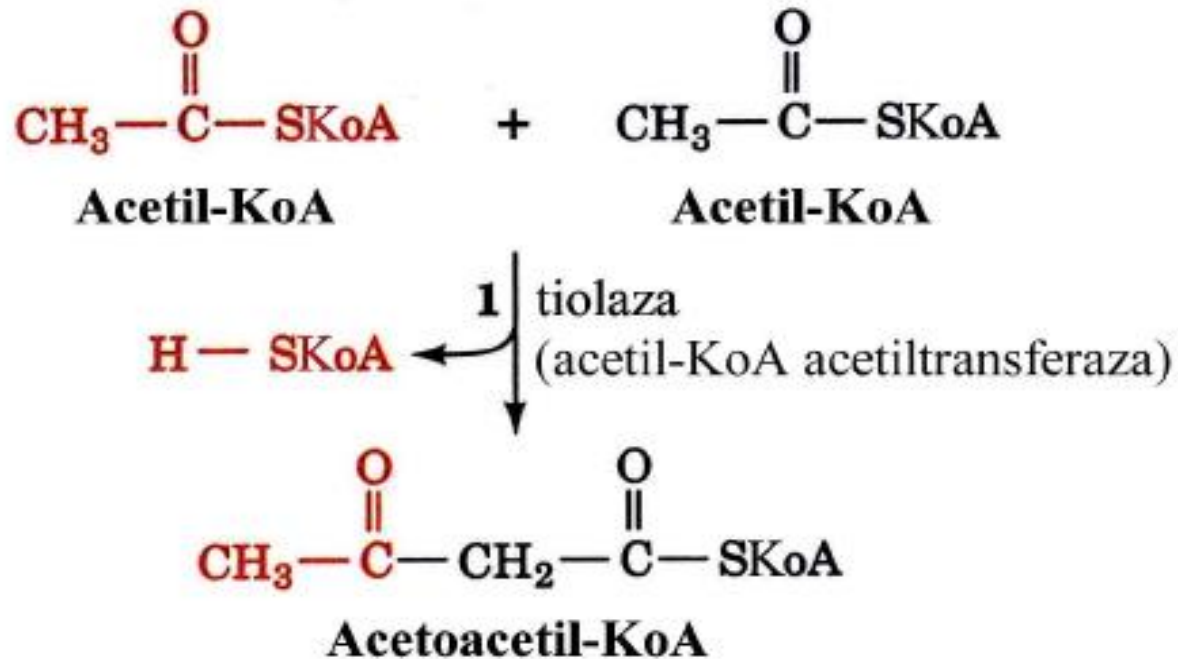


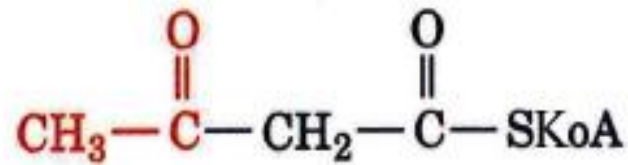
B-hidroksibutirat



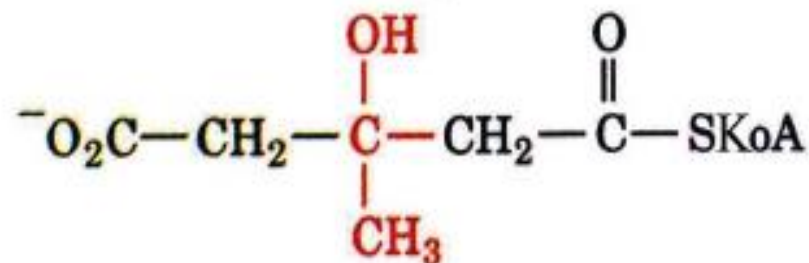
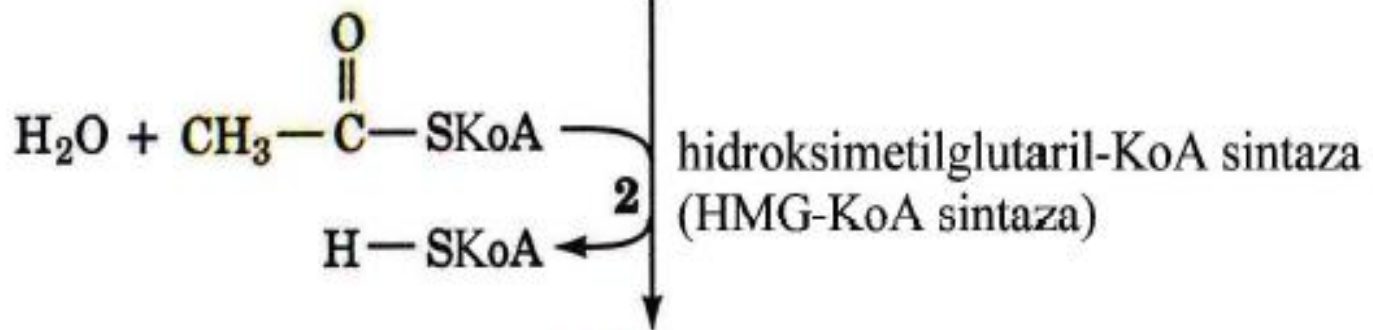
## Sinteza ketonskih tijela

---

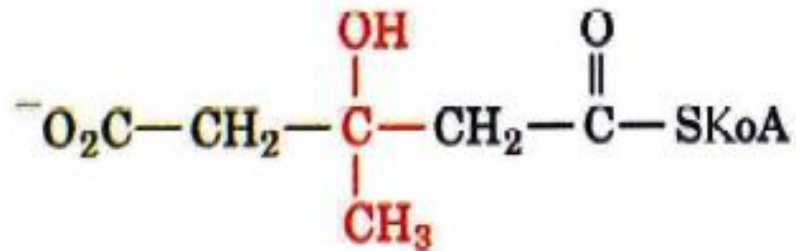




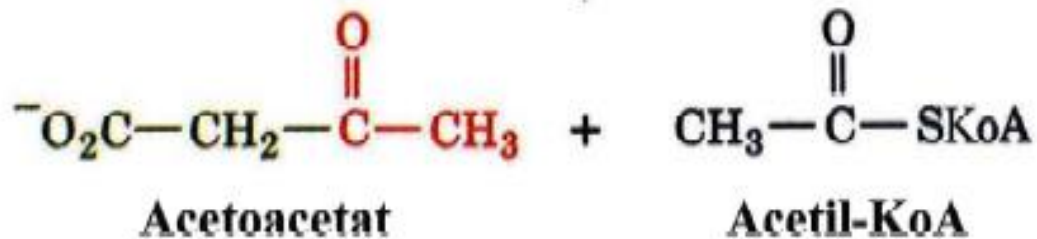
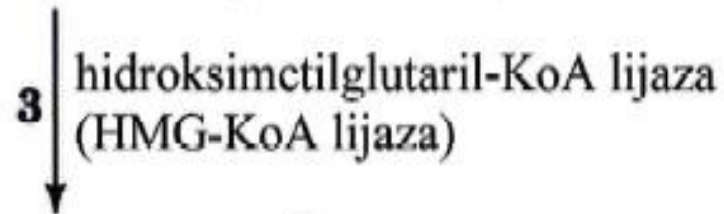
Acetoacetyl-KoA



$\beta$ -Hidroksi- $\beta$ -metilglutaril-KoA (HMG-KoA)



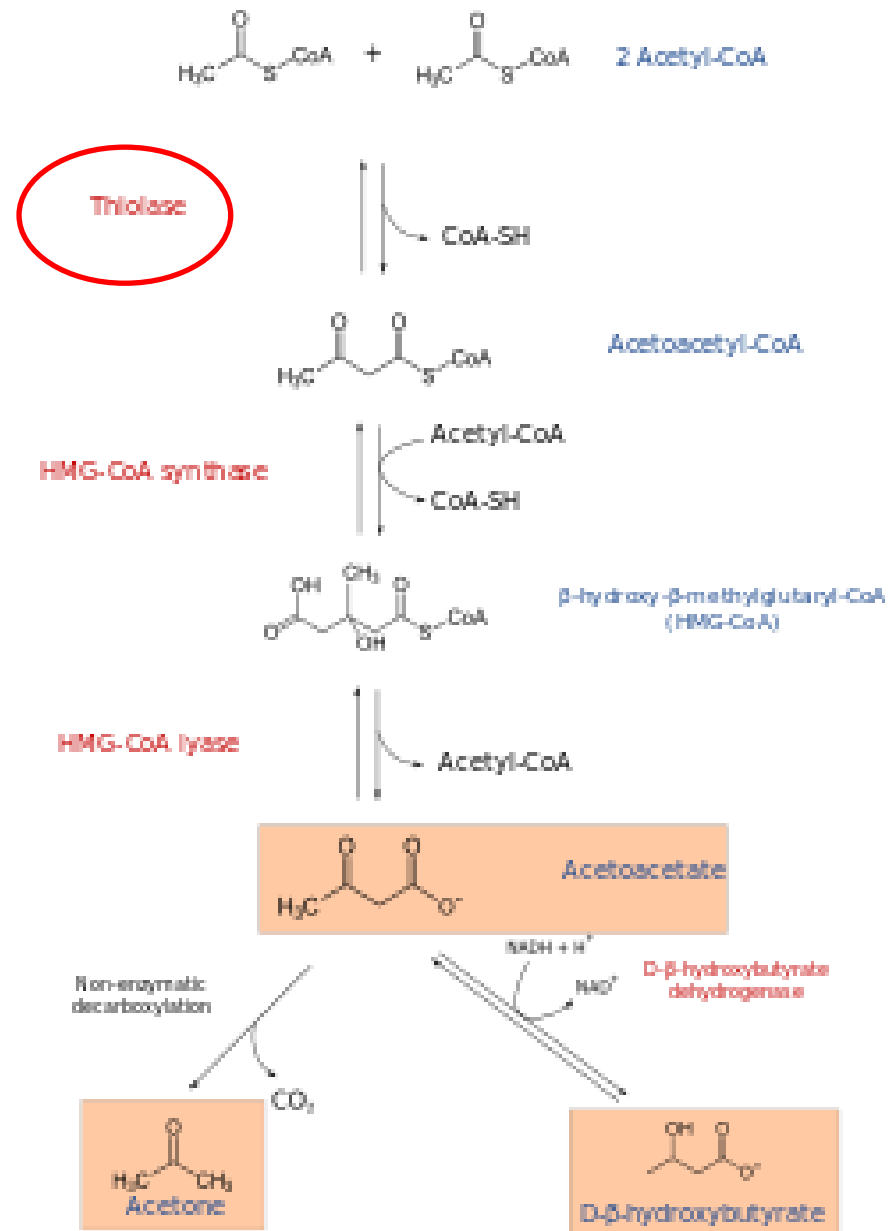
**$\beta$ -Hidroksi- $\beta$ -metilglutaril-KoA (HMG-KoA)**

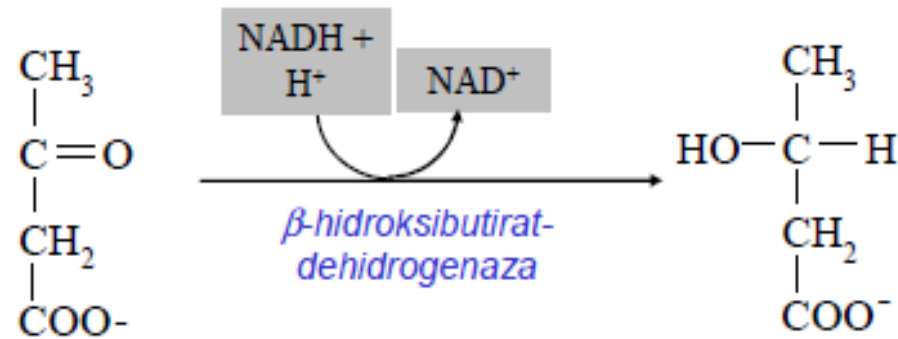


Enzim koji učestvuje u beta oksidaciji MK

Za aktivaciju acetoacetata koristi se CoA iz sukcinil CoA uz učešće enzima TRANSFERAZA.

Zbog nedovoljne količine TRANSFERAZA u jetri, ona NE KORISTI ketonska tijela kao izvor energije.



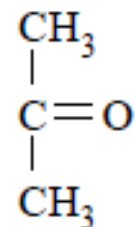


**Acetoacetat**

**D-β-Hidroksibutirat**

*Acetoacetat-dekarboksilaza  
ili spontano*

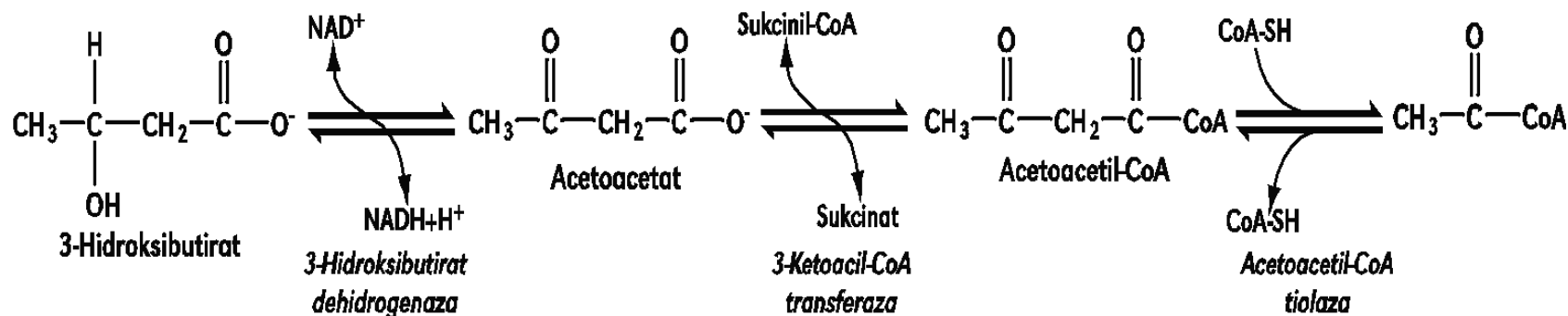
CO<sub>2</sub>



**Aceton**



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



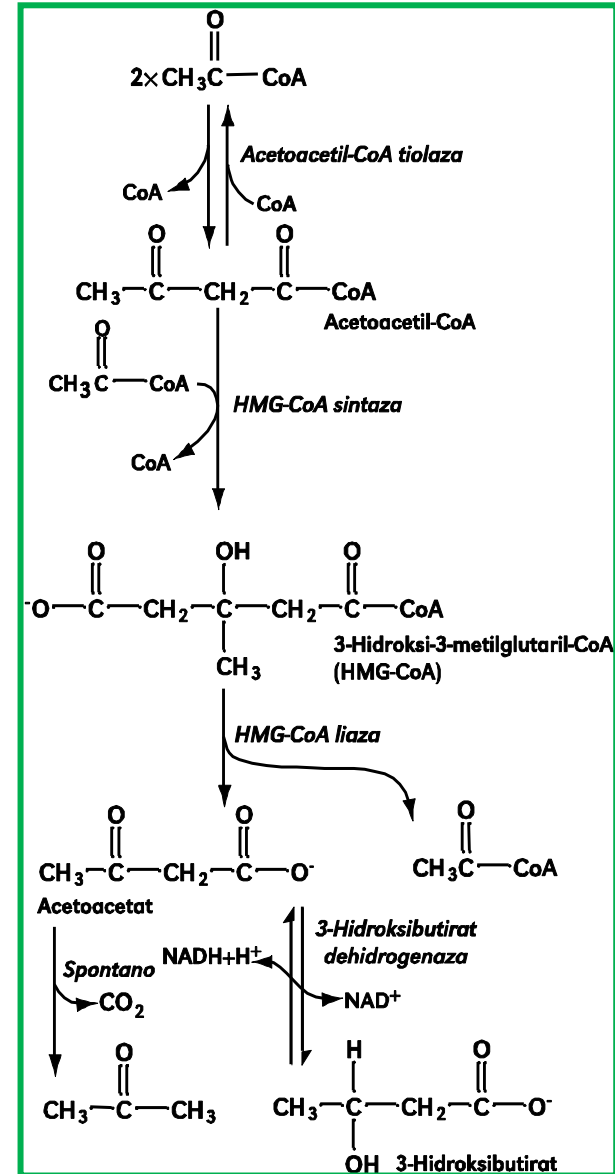
### Prioriteti iskorištavanja KETONSKIH TIJELA:

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).



# Regulacija sinteze ketonskih tijela: acetoacetat, 3-hidroksibutirat i aceton

1. PRILIV MK iz masnog tkiva - MK se oslobađaju iz ćelija masnog tkiva u toku posta, gladovanja, ishrani bogatoj mastima a siromašnoj ugljenim hidratima).
2. **SMANJEN** odnos insuli/glukagon
3. Kontrolni enzim u sintezi ketonskih tijela jeste **mitohondrijalna, HMG-CoA Sintaza (povećanje transkripcije gena je značajna u jetri)**.
4. **Koncentracija oksalacetata iz CTK**, radi njegovog uključenja u glukoneogenu (Acetoacetat i 3-hidroksibutirat prelaze u cirkulaciju i stavljaju se na raspolaganje perifernim tkivima, u kojima služe za dobijanje energije).



# ***METBOLIZAM TRIGLICERIDA***

# Masne kiseline su energetska rezerva i čuvaju se u obliku triacilglicerola

- ✓ Masne kiseline su **najvažnija dugoročna energetska rezerva** organizma.
- ✓ Oblik u kome se čuvaju za energetske svrhe su **triacilgliceroli**, estri masnih kiselina i glicerola.
- ✓ Većina tkiva u našem organizmu može da sintetiše triacilglicerole, ali su **jetra i masno tkivo mjesta gdje se ova sinteza obavlja u najvećoj meri**.
- ✓ Masno tkivo je specijalizovano vezivno tkivo namenjeno sintezi, čuvanju i hidrolizi triacilglicerola, zahvaljujući sposobnosti adipocita da u citosolu mogu da akumuliraju kapljice triacilglicerola.

# 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)

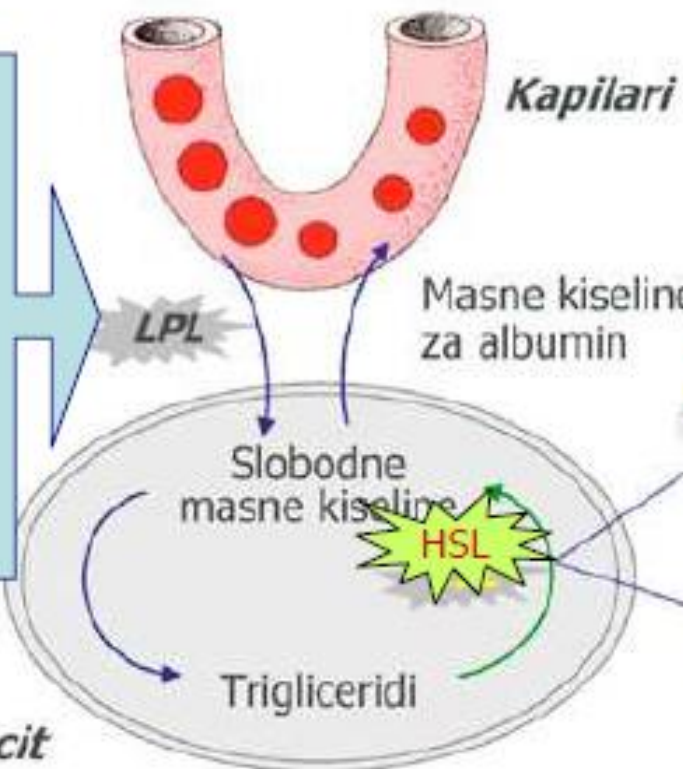
# ADIPOCITI: MOBILIZACIJA I DEPONOVANJE TRIGLICERIDA

*Deponovanje*

Endotel  
krvnih sudova

Primarno:  
adipociti  
skeletni mišići

Manje u:  
srcu, bubregu,  
plućima i jetri



*Mobilizacija*

⊕ Adrenalin  
Noradrenalin  
Glukagon TSH,  
hormon rasta

⊖ Insulin

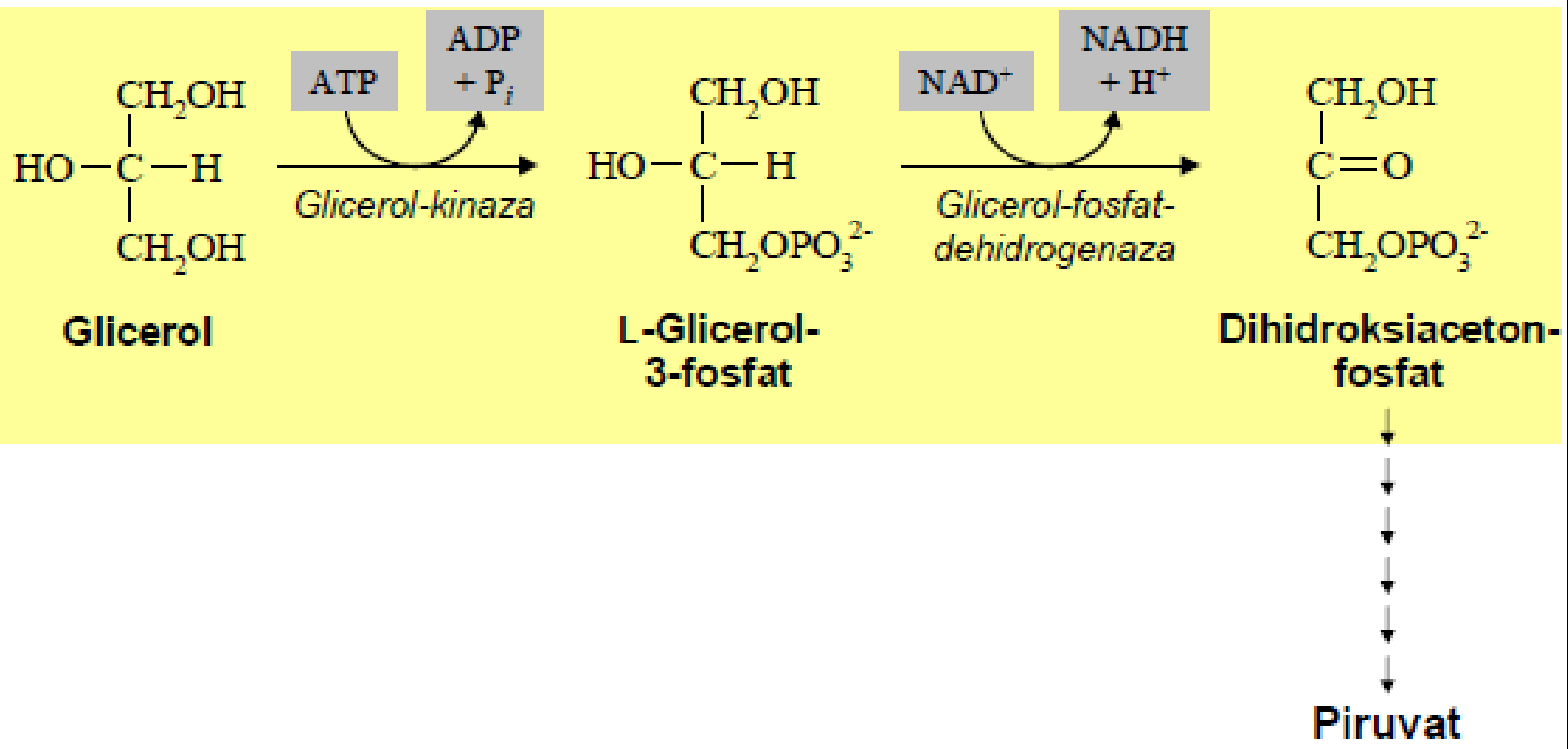
Animacija - varenje lipida:

[http://www.wiley.com/legacy/college/bover/0470003790/animations/fatty\\_acid\\_metabolism/fatty\\_acid\\_metabolism.htm](http://www.wiley.com/legacy/college/bover/0470003790/animations/fatty_acid_metabolism/fatty_acid_metabolism.htm)

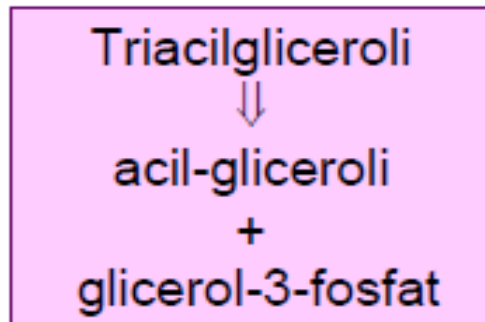


# Mobilizacija masnih kiselina: sudbina glicerola

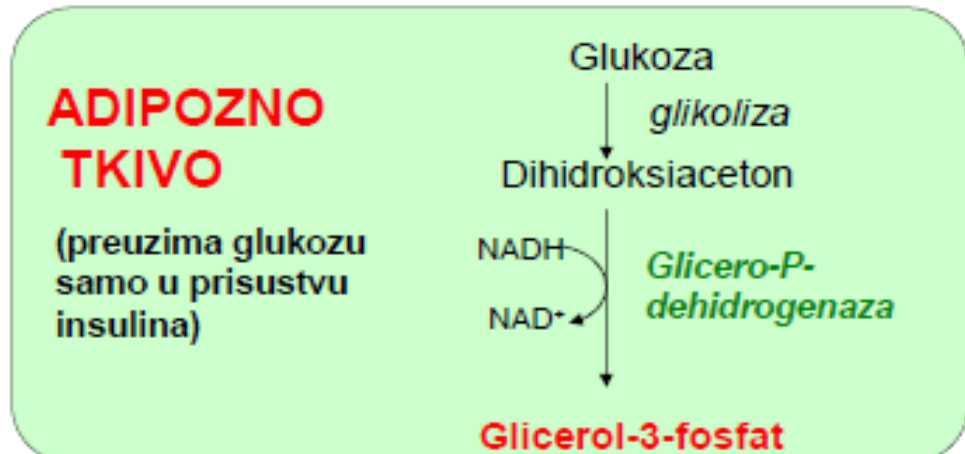
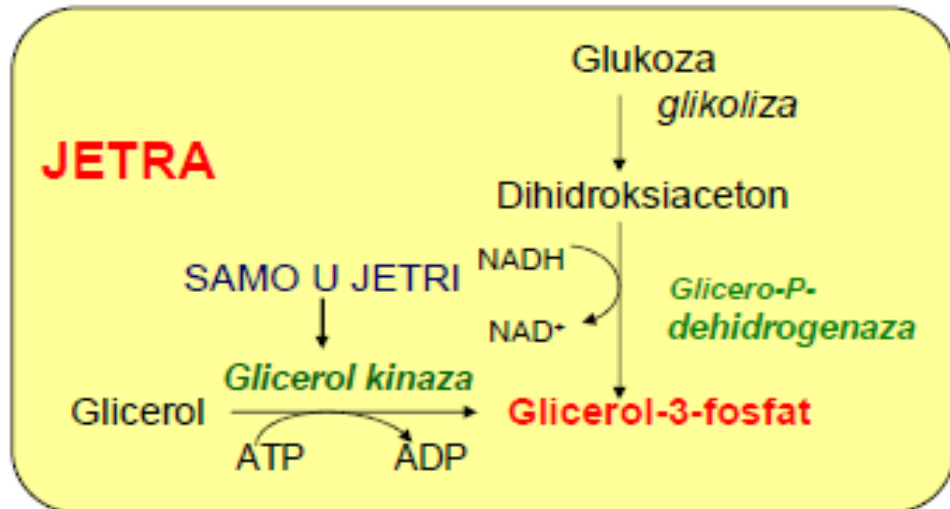
Jetra, bubrezi:



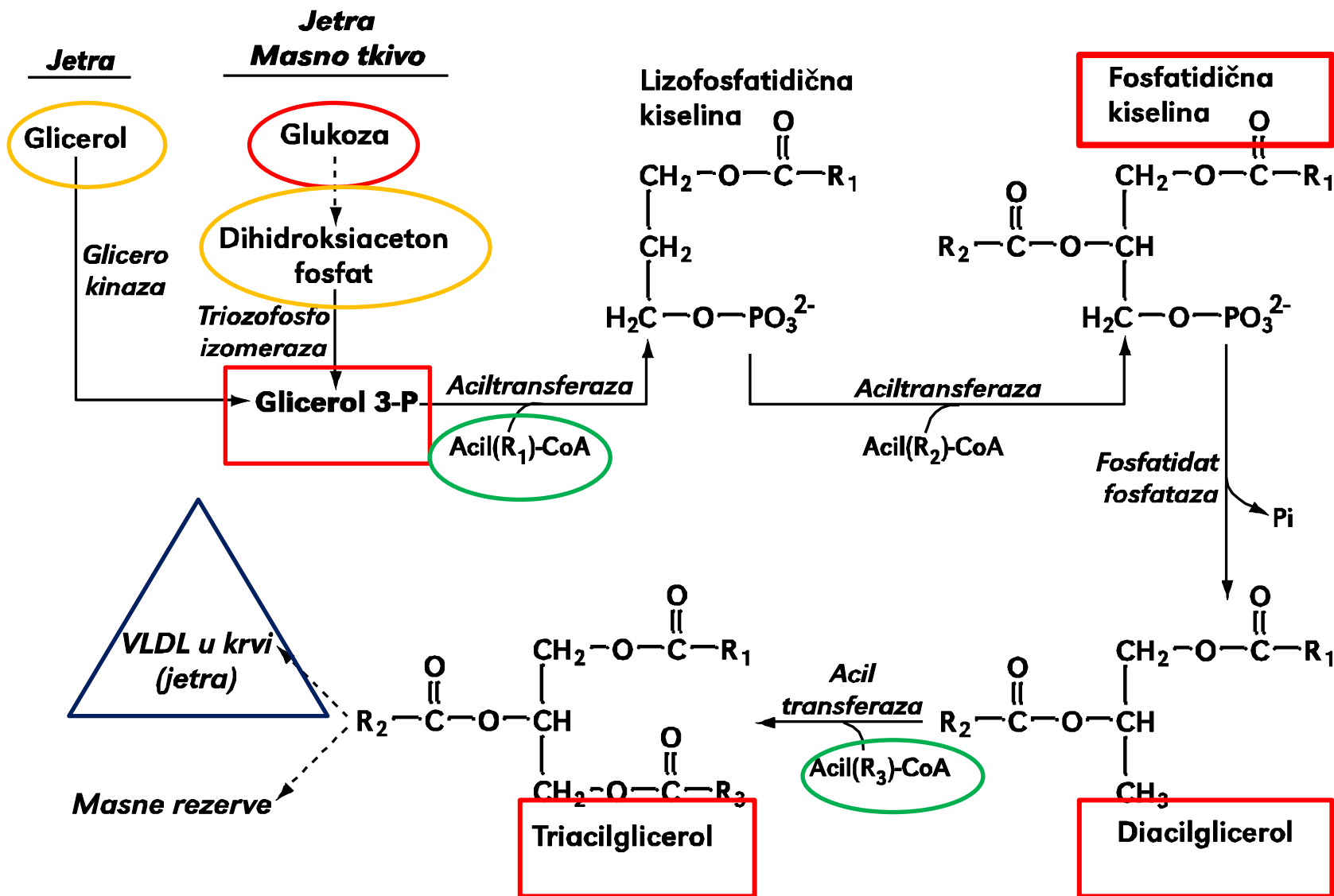
# BIOSINTEZA TRIACILGLICEROLA



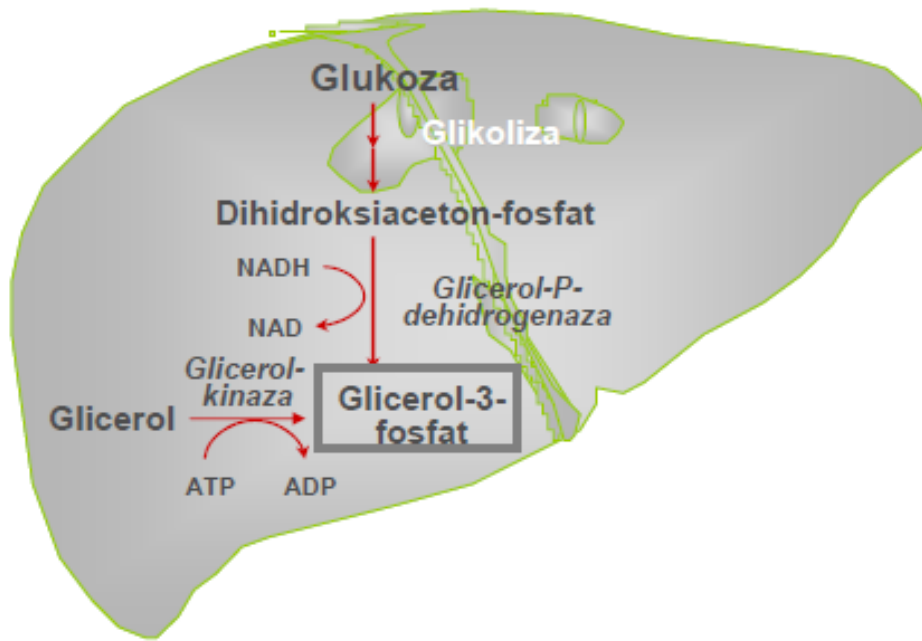
**ENTEROCITI**  
resinteza  
egzogenih Tg iz  
2-monoacilglicerola



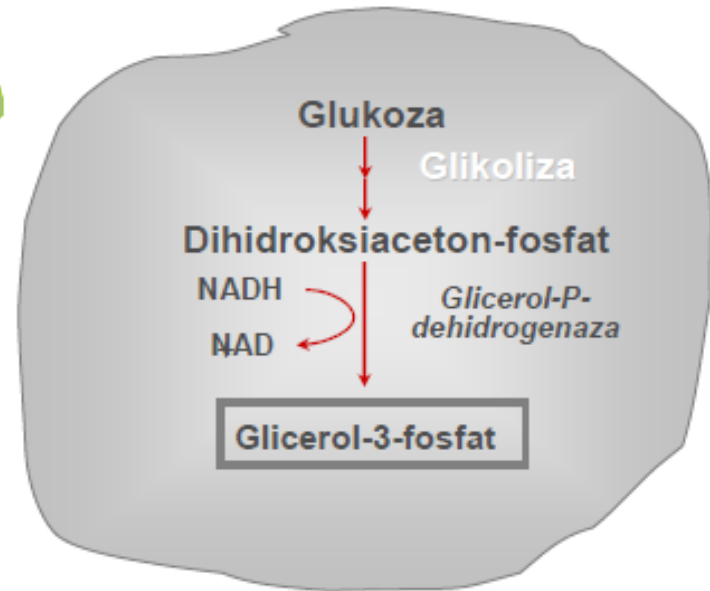
# Sinteza triacilglicerola



# Biosinteza triglicerida



JETRA



ADIPOZNO TKIVO

# *Transport triglicerida u plazmi*

- hilomikroni egzogeni TG*
- VLDL endogeni TG*
- Položaj triglicerida u Lp*
  - Hidrofobno jezgro*

# *Katabolizam triglicerida*

- intravaskularno
- u adipoznom tkivu
- u jetri

## *Lipoproteinska lipaza*

## *Hormon senzitivna lipaza*

- *aktivacija*
  - adrenalin, noradrenalin, TSH, glukagon, hormon rasta
- *inhibicija*
  - insulin

## *Hepatična lipaza*



# 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

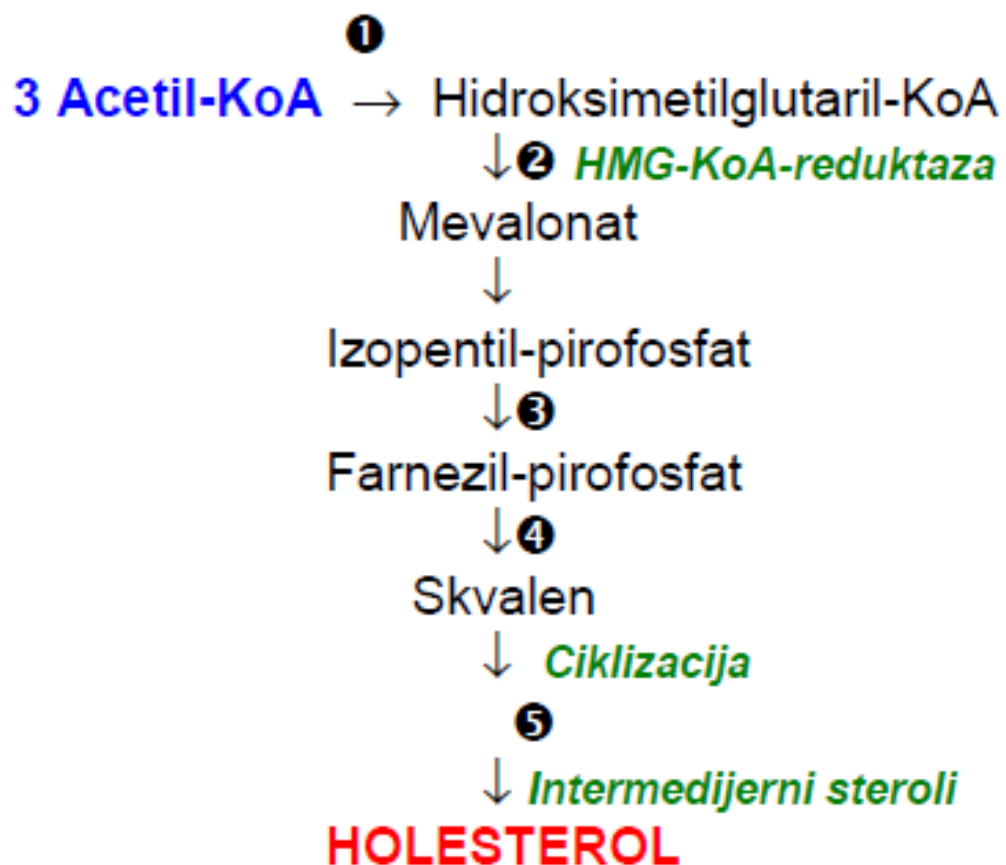
# HOLESTEROL

- Najznačajniji lipid – **steroidna** struktura
- Neophodan za normalnu funkciju organizma
  - u strukturi **plazma membrane** i organela
  - prekursor u sintezi **žučnih kiselina**
  - prekursor svih **steroidnih hormona**
- Prekomjerna akumulacija – štetna
  - aterogena supstanca
- Normalan metabolizam:  
unos i sinteza onoliko koliko je potrebno organizmu

# BIOSINTEZA HOLESTEROLA

- U skoro svim tkivima humanog organizma
- Intenzivnija sinteza u : jetri, crijevima, kori nadbubrežne žlijezde, reproduktivni organi (ovarijum, testisi)
- Polovina ukupnog holesterola je *de novo* sintetisani holesterol
- Važne funkcije: komponenta membrana, prekursor sinteze steroidnih hormona, žučnih kiselina i vitamina D
- Velika važnost - snabdijevanje tkiva holesterolom
- Važna regulacija sinteze da ne bi došlo do akumulacije
- Jetra-ključna uloga u regulaciji sinteze
- Izvori holesterola u jetri: hrana, sintetisan van jetre i sintetisan u jetri
- Sinteza holesterola: u citoplazmi i na ER
- Svi atomi holesterola potiču od: Acetil-KoA (uglavnom iz mitohondrija, iz  $\beta$ -oksidacije mk, oksidacije piruvata, oksidacije ketogenih ak (leucina i izoleucina))
- Neophodna velika količina NADPH (uglavnom iz fosfoglukonatnog puta)
- Energija za sintezu se dobija - hidrolizom visokoenergetskih veza: tioesterske veze Acetil-KoA i fosfoanhidridne veze ATP-a

## FAZE U BIOSINTEZI HOLESTEROLA





## Faktori koji utiču na nivo holesterola u organizmu

- Količina holesterola unijeta hranom
- Individualne varijacije u apsorpciji holesterola unijetog hranom
- Količina eliminisanog holesterola putem fecesa
- Količina endogeno sintetisanog holesterola
- Nivo sinteze lipoproteinskih čestica – nosilaca holesterola
- Efikasnost receptorskog puta metabolizma lipoproteinskih čestica

## Endogena sinteza holesterola

- U svim tkivima - najviše u jetri i intestinumu
- Regulacija HMG-KoA reduktaze:
  - Fiziološka
    - Kratkoročna:
      - Alosterni inhibitori: mevalonat i holesterol
      - Kovalentna modifikacija (P-neaktivan)
        - » inhibitori: glukagon, AMP; aktivator: insulin
    - Dugoročna:
      - holesterol utiče na transkripcione faktore – inhibicija sinteze enzima
      - insulin povećava brzinu sinteze enzima
  - Ishrana, hipoholesterolemijski lijekovi

## Oblici holesterola u organizmu

- Neesterifikovan - slobodan holesterol
- Esterifikovan holesterol - enzimaska esterifikacija:

- Intracelularno (u ćeliji):

- acil-KoA-holesterol-aciltransferaza (ACAT)

Acil-KoA (aktivirana MK) + H  $\rightarrow$  HE + KoA

- Intravaskularno (u plazmi):

- lecitin-holesterol-aciltransferaza (LCAT)

Lecitin (donor acil grupe) + H  $\rightarrow$  HE + lizolecitin

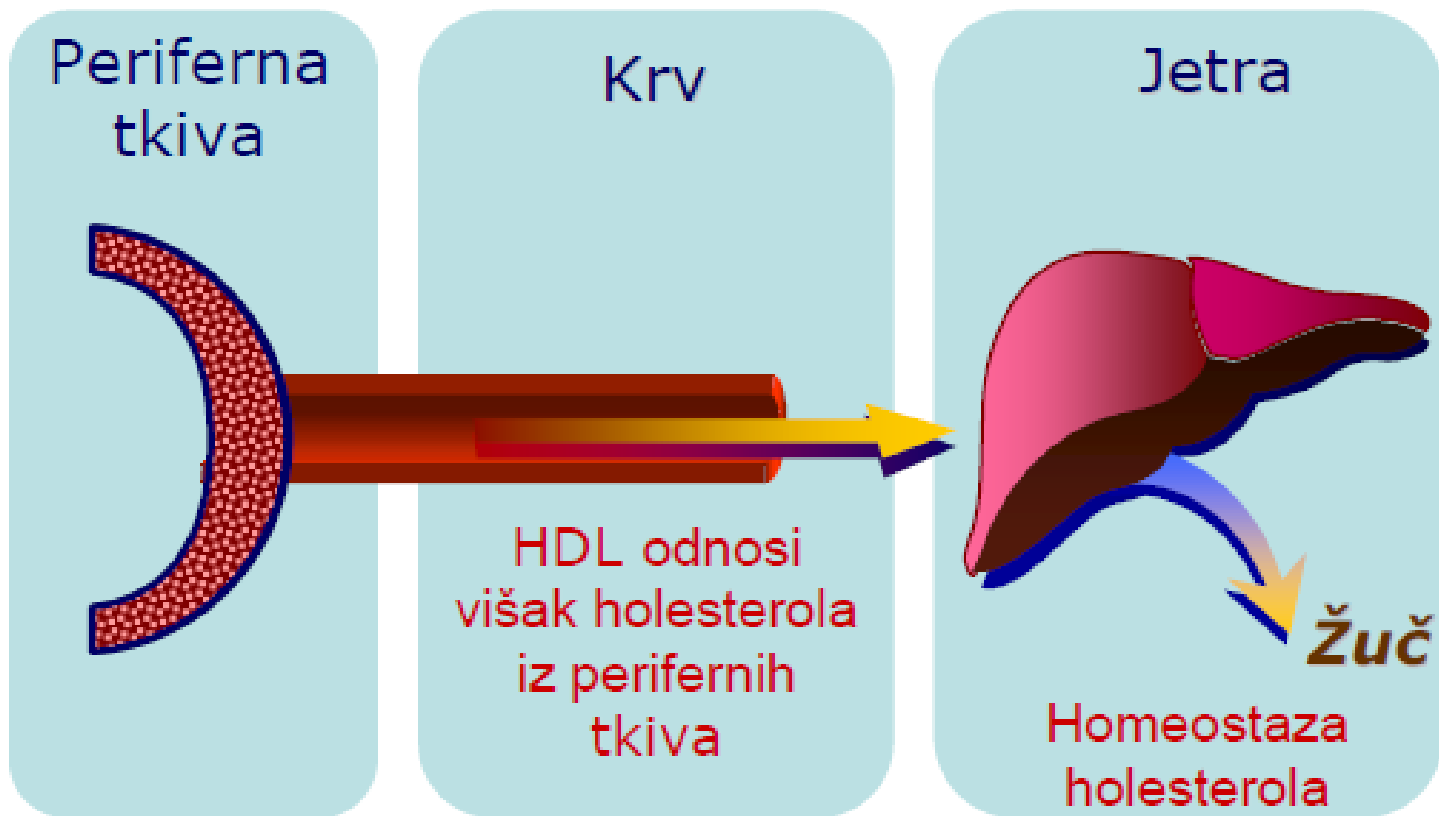
## METABOLIZAM HOLESTEROLA U JETRI



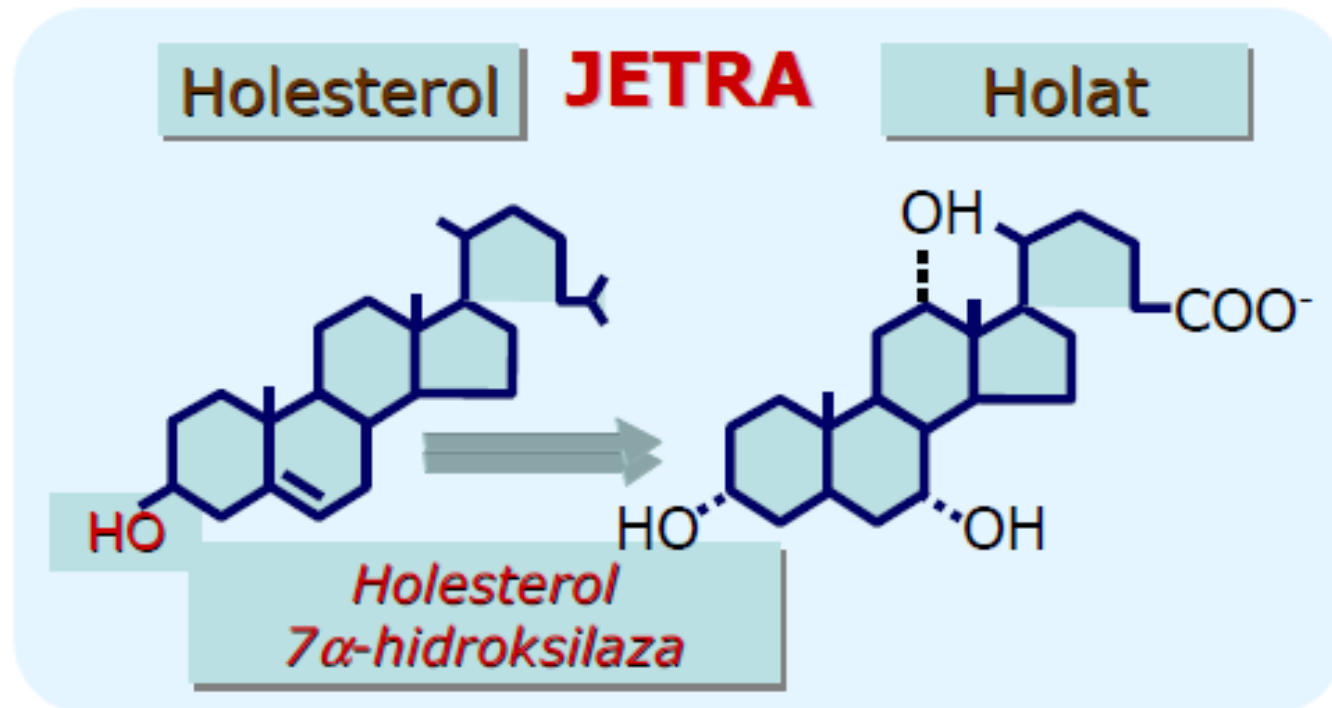
## Transport holesterola kroz plazmu

- Pomoću svih lipoproteinskih čestica
- Glavni transport holesterola putem LDL-a
  - LDL – doprema holesterol od jetre do perifernih tkiva
    - normalno: preuzimanje putem LDL receptora – kontrolisano, nema akumulacije H
    - patološki: preuzimanje putem receptora hvatača – nije kontrolisano, akumulacija H
- Reverzni transport holesterola putem HDL –a
  - HDL uklanja holesterol iz perifernih tkiva (i iz pjenastih ćelija) i doprema u jetru (metabolizam do žučnih kiselina i eliminacija)

## Uklanjanje viška holesterola iz perifernih tkiva (reverzni transport holesterola)



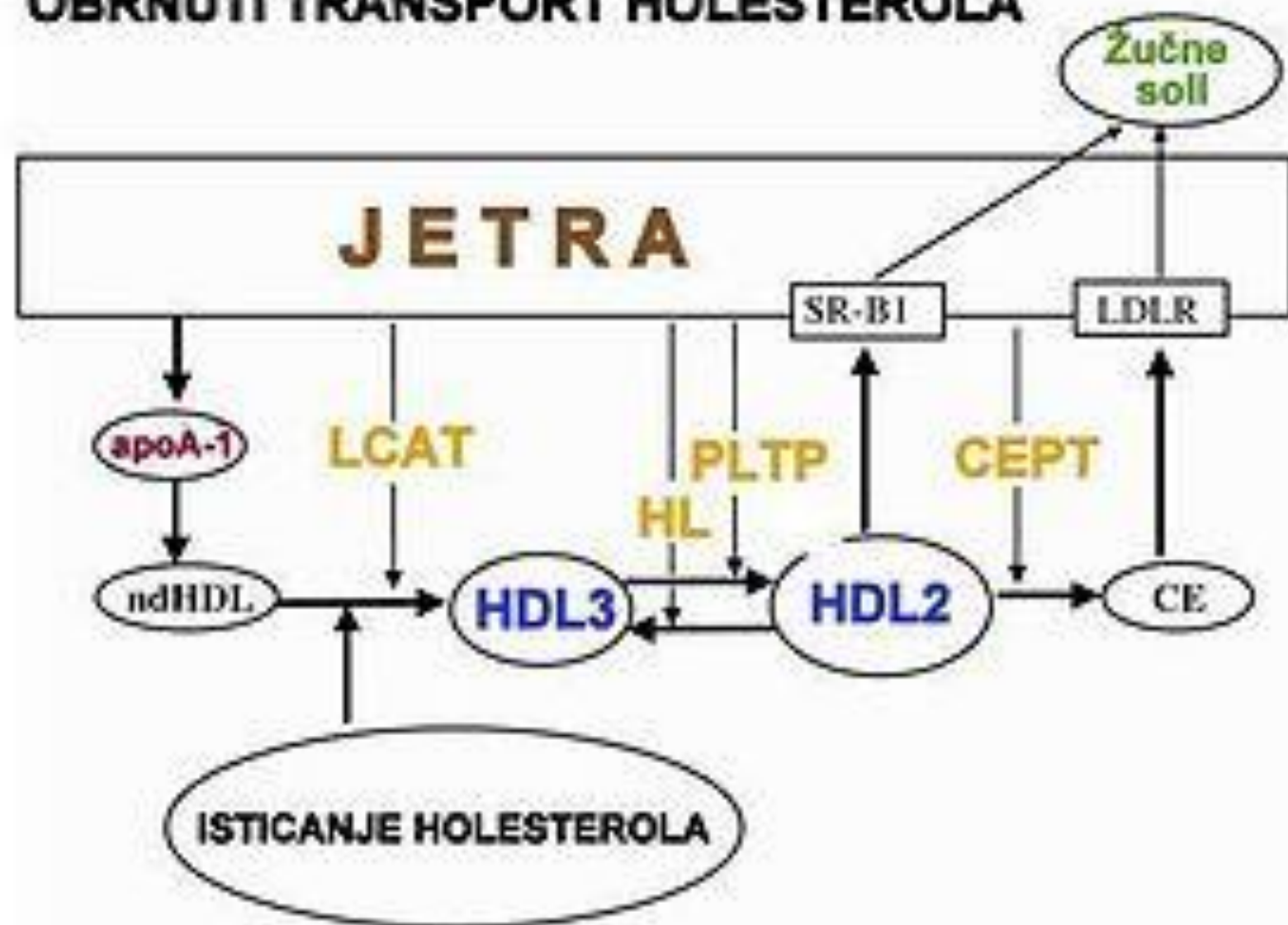
## Prevođenje holesterola u žučne kiseline



- ŽK koje se portalnom cirkulacijom vraćaju u jetru inhibiraju holesterol-7 $\alpha$ -hidroksilazu (regulatorni enzim)
- Smole za vezivanje ŽK iz lumena crijeva – **hipoholestolemiци**

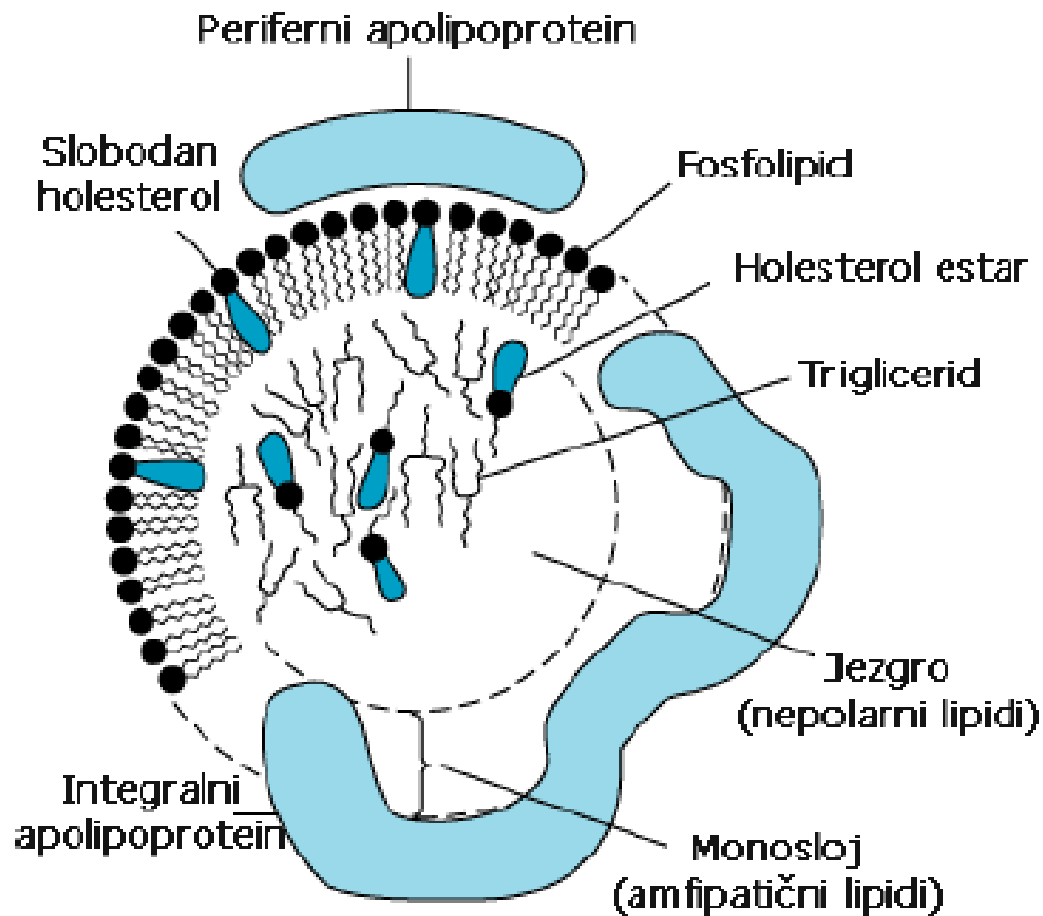


# OBRNUTI TRANSPORT HOLESTEROLA



# 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 este 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%).



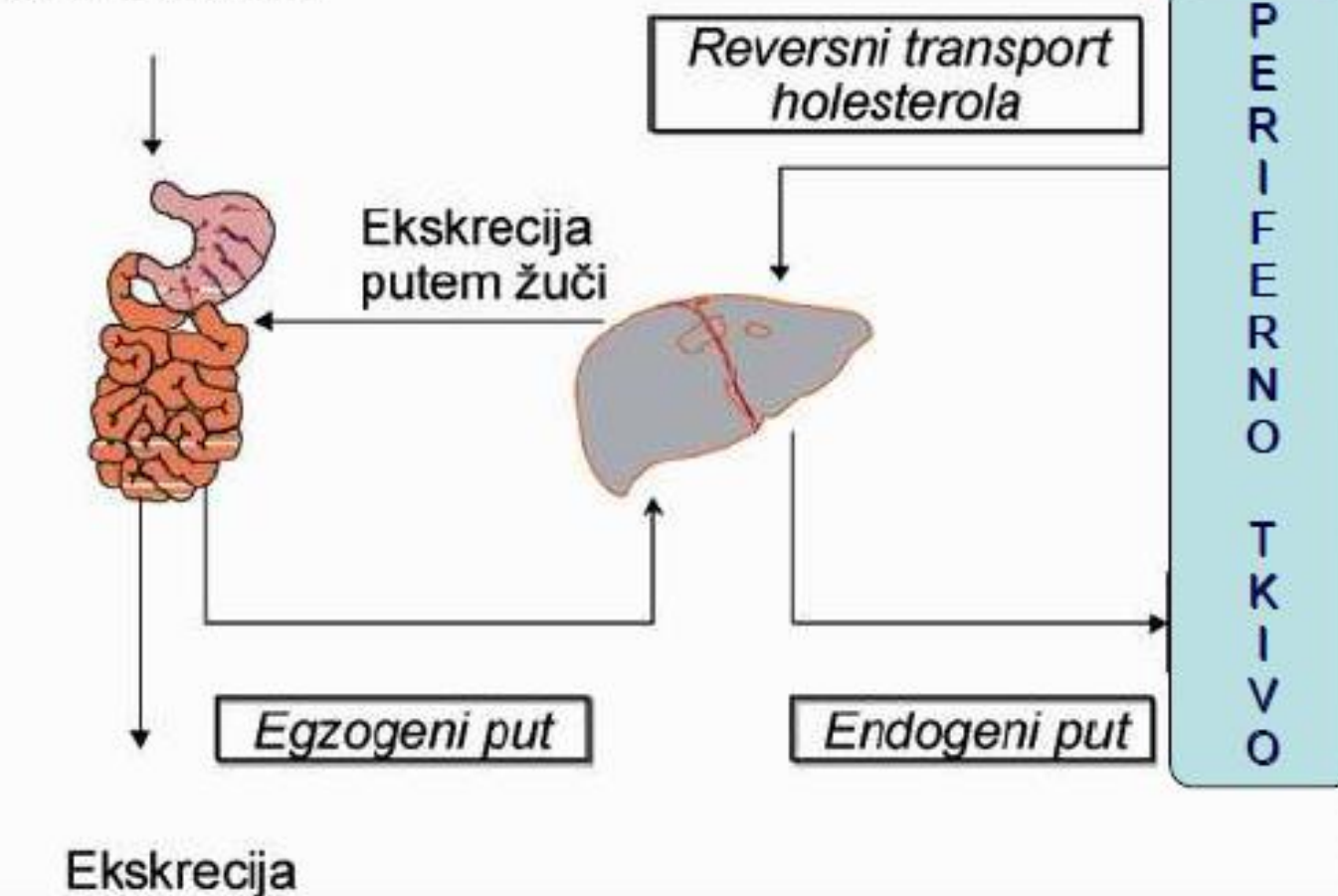
## APOLIPOPROTEINI (Apo)

- 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
  - Stukturna 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<br>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



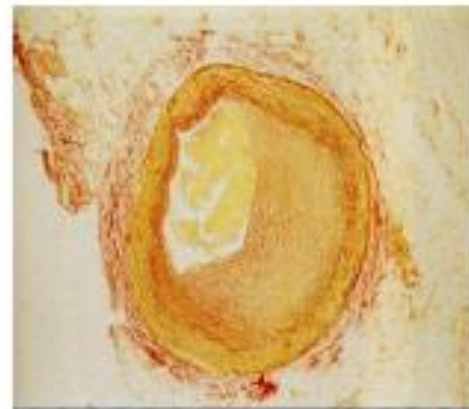
Ekskrecija

## 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

# ATEROSKLEROZA I METABOLIZAM LIPOPROTEINA

- Hroničan patofiziološki proces u zidovima krvnih sudova – taloženje holesterola i stvaranje aterosklerotskih ploča (plakova)
- **Uzroci:**
  - poremećaj u metabolizmu lipida
  - poremećaj hemostaze
  - inflamacija



# FAKTORI RIZIKA ZA POJAVU ATEROSKLEROZE

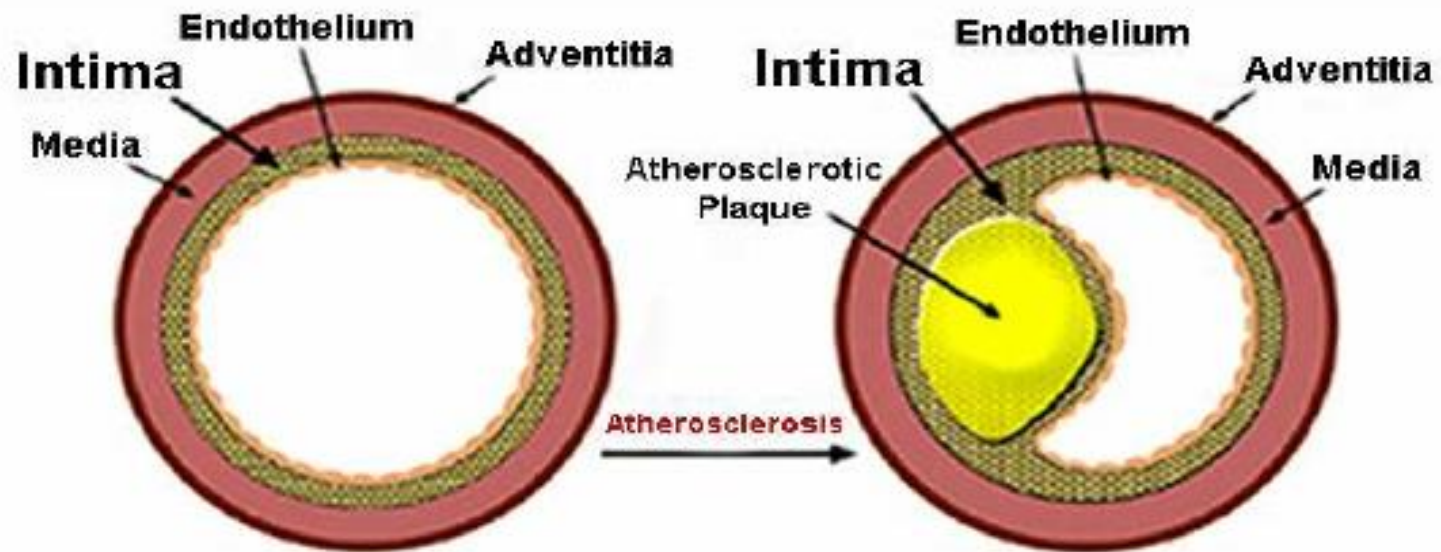
| PROMJENLJIVI     |                     | NEPROMJENLJIVI |
|------------------|---------------------|----------------|
| Lipidni          | Ne-lipidni          |                |
| ↑ Holesterol     | Dijabet             | Starost        |
| ↑ Trigliceridi   | Hipertenzija        | Pol            |
|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







# FORMIRANJE ATEROSKLEROTSKOG PLAKA U INTIMI KRVNOG SUDA

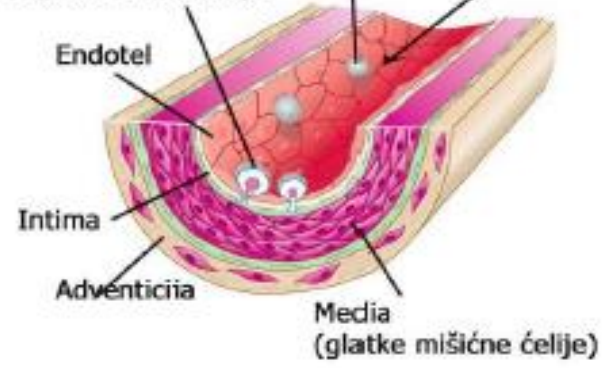


### NORMALAN ZID KRVNOG SUDA

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

Kretanje leukocita

Tok krvi kroz krvni sud



### FORMIRANJE MASNIH PRUGA

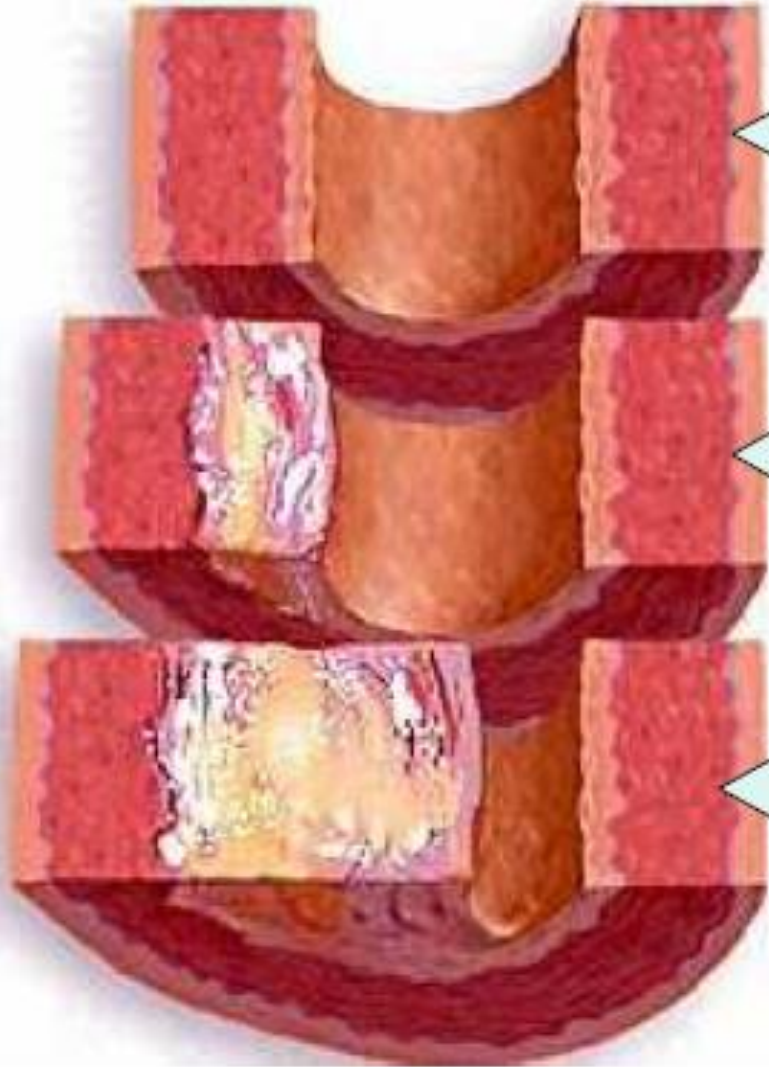


### FORMIRANJE ATEROSKLEROTSKOG PLAKA



### RUPTURA ENDOTELA I FORMIRANJE KRVNOG UGRUŠKA



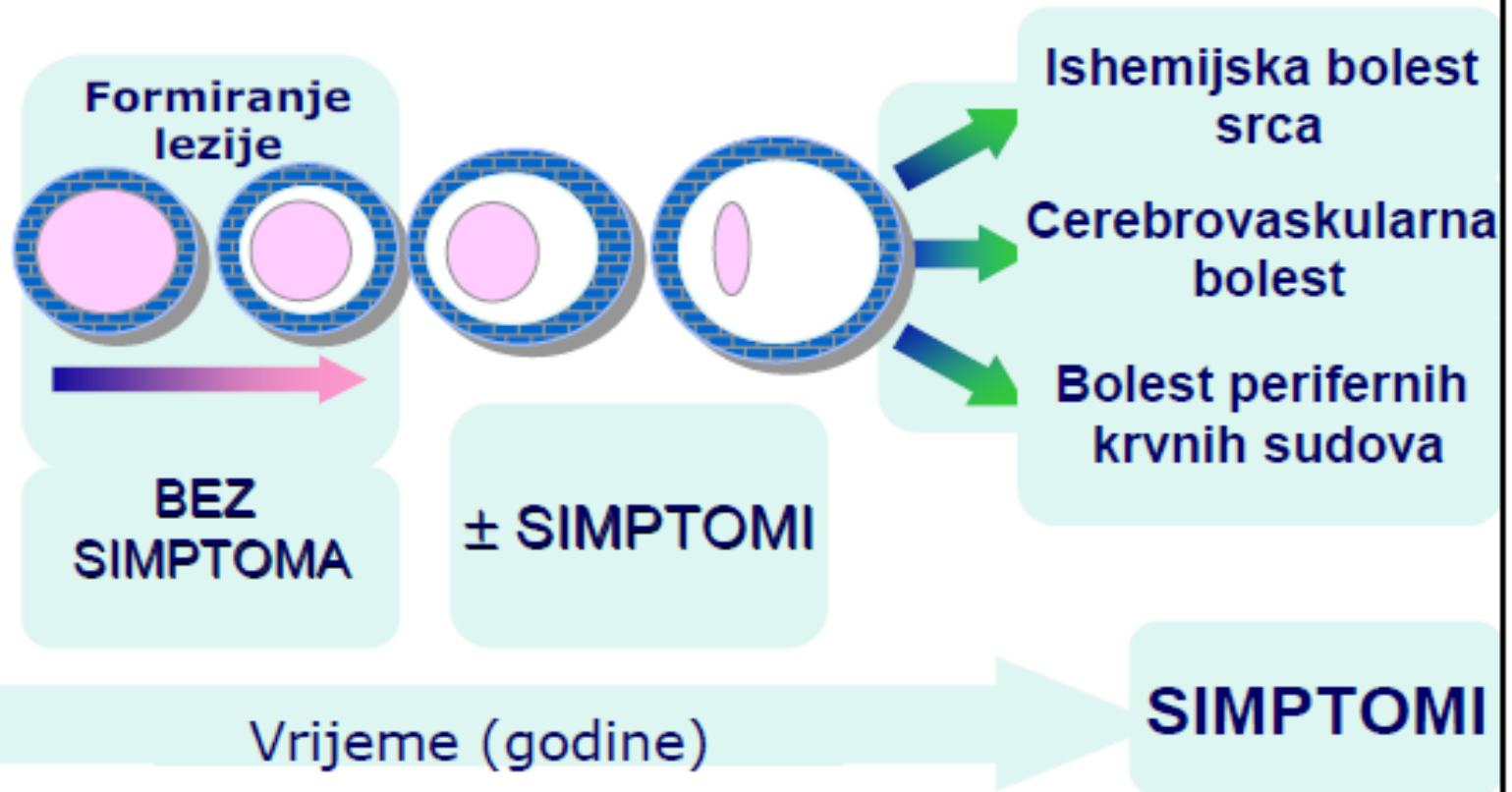


Normalna  
arterija

Umjerena  
ateroskleroza

Ozbiljna  
ateroskleroza

# ATEROGENEZA I POJAVA SIMPTOMA



## 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



## 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



## OSTALE KLASIFIKACIJE HIPERLIPIDEMIJA

- Primarne i sekundarne hiperlipidemije
- Hiperlipoproteinemije i hipolipoproteinemije
- Disbetalipoproteinemije i disalfalipoproteinemije
- Poremećaji egzogenog i endogenog metabolizma
- Poremećaji reverznog transporta holesterola

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

