***ЛИПИДИ***

Липиди представљају хемијски разноврсну групу једињења које имају веома значајне улоге у организму. Масти представљају важан извор енергије, односно **највећи енергетски депо** у организму. **Фосфолипиди** као и **холестерол** улазе у састав структуре ћелијских мембрана, имају улогу у самом ћелијском пермабилитету. **Фосфолипиди** и **сфинголипиди** улазе у састав нервних ћелија, при чему имају есенцијалну улогу у преносу нервних импулса. Липиди су такође површински активне супстанце са улогом у очувању интегритета ћелијских мембрана алвеола, а у поткожном ткиву имају улогу термичког изолатора. Сви стероидни хормони воде порекло од холестерола, док еикосаноиди (протсагландини, леукотријени и трмбоксани) који предстaвљају групу локалних медијатораводе порекло од арахидонске киселине.

СТРУКТУРА МАСНИХ КИСЕЛИНА

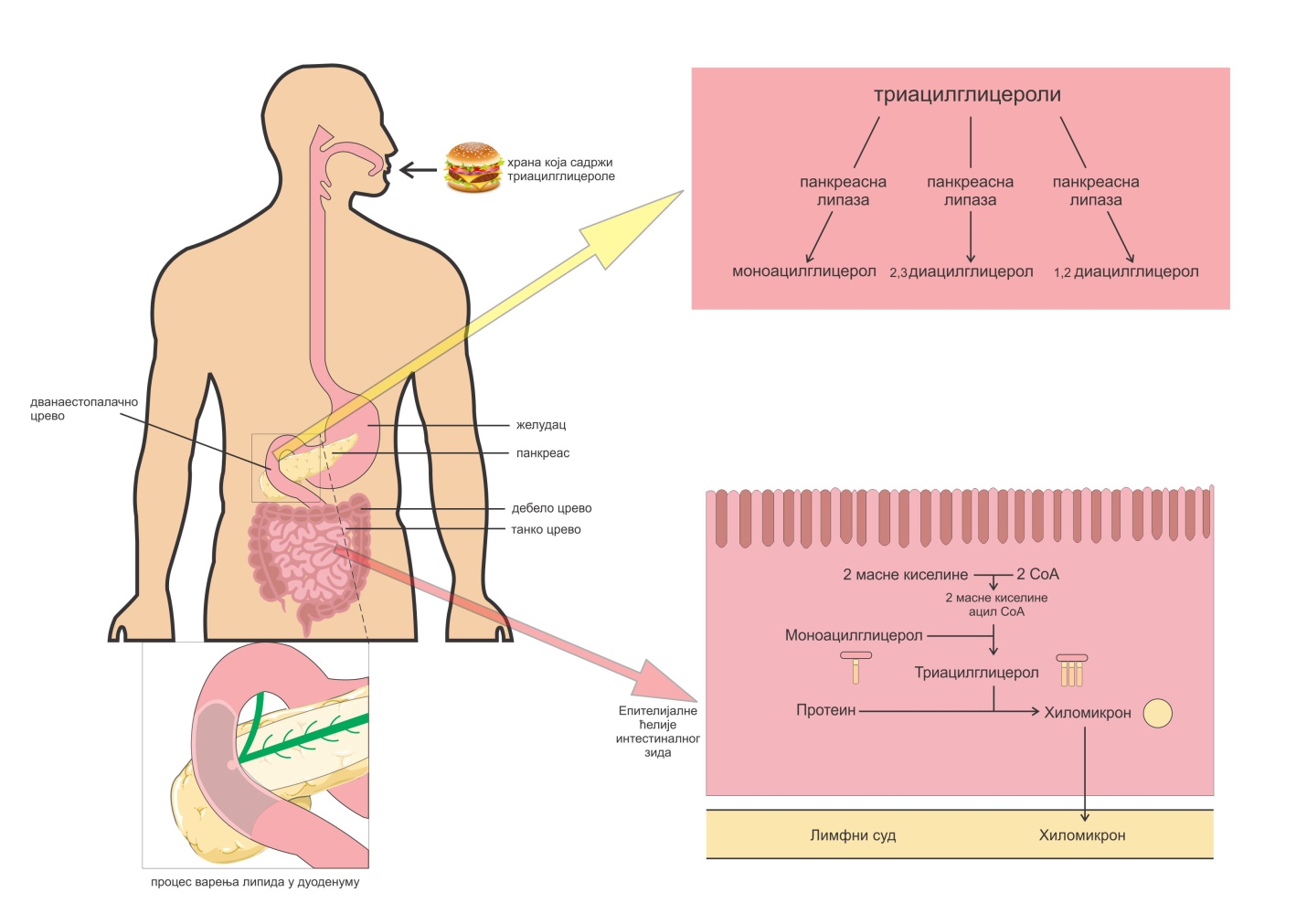
Масне киселине су изграђене од дугог **угљоводоничног ланца** (,,реп”) и **терминалне карбоксилне групе** (,,глава”). Присутне у биолошким системима у великим количинама веома ретко као слободне. Најчешће су естерификоване са глицеролом и другим структурама. Заједничка особина масних киселина које су од значаја за људски организам је паран број угљеникових атома. На основу хемијске структуре масне киселине могу бити **засићене** и **незасићене**. Засићене масне киселине у својој хемијској структури **не садрже двоструке везе**. У биолошки значајне засићене масне киселине спадају: лауринска, палмитинска, стеаринска, миристинска, арахинска, лингоцеринска. Ако масна киселина у својој структури има једну двоструку везу она се назива **мононезасићена** масна киселина, док масти које у својој структури садрже више двоструких веза називамо **полинезасићене** масне киселине. Есенцијалне масне киселине (масне киселине које организам не може са синтетише) у које спадају **линолна, линоленска** и **арахидонска** у својој хемијској структури имају више од једне незасићене везе (полинезасићене), улазе у састав простагландина, фосфолипида и представљају структурне компоненте митохондријалних мембрана.

ВАРЕЊЕ И РЕАПСОРПЦИЈА МАСТИ

Просечни унос масти код одраслих особа је 50 до 100g дневно. Треба напоменути да **триацилглицероли чине више од 90%,** док преостали унети део липида сачињавају холестерол, фосфолипиди, моноглицериди, диацилглицероли, липосолубилни витамини итд.

Процес варења унетих масти започиње у желуцу каталичком активношћу **ацид-стабилне липазе**, сматра се да овај ензим потиче из жлезди смештених иза језика. Активност овог ензима је највећа при неутралној pH вредности, а пошто је код деце pH желуца близу неутралног, овај ензим има улогу у варењу липида који улазе у састав млека. За разлику од деце, код одраслих триацилглицероли се не разлажу у желуцу и долазе непромењени до дуоденума.**Панкреасна липаза** представља главни ензим који разграђује триацилглицероле. Осим панкреасне липазе улогу у разградњи липида има и деловање **жучних соли** које врше емулзификацију липида. Да би ензими који учествују у разградњи триацилглицерола деловали ефикасније неопходно је да се одигра процес **емулзификације**. Емулзификација повећава површину липидних капи, на тај начин омогућава ензимима да делују ефикасније. Каталитичком активношћу панкреасне липазе најпре настају 1,2 диацилглицероли, а даљим дејством панкреасне липазе настају 2-моноацилглицероли и слободне масне киселине. Панкреасна липаза не делује на 2-моноацилглицероле већ је неопходно премештање ацил остатка са положаја 2 на положај 1 (каталитичком активношћу изомераза), а тиме је омогућено поново деловање панкреасне липазе.Панкреасни сок осим што садржи ензим липазу, садржи и друге ензиме који учествују у варењу липида:**неспецифичну естеразу** (разграђује естре холестерола на холестерол и масне киселине, естре витамина А) и **фосфолипазу** (разлаже фосфолипиде). Након дејства ензима панкреасних ензима (панкреасне липазе, неспецифичне естеразе и фосфолипазе) деградационе комоненте, односно мешавина масних киселина, моно и диацилглицерола, холестеролаформирају са жучним киселинама **мицеле** и на тај начин се транспортују кроз водени слој који облаже интестинални зид.

Код особа са опструкцијом жучних путева, липиди ће се у врло малој мери апсорбовати, односно више ће се елиминисати путем фецеса и то се стручно назива **стеатореја**. Из свега наведеног можемо закључити да жучне киселине имају две есенцијалне улоге у метаболизму липида, **помажу у варењу липида као и у њиховој апсорпцији**. Након апсорпције, унутар епителијалних ћелија интестинума масне киселине се везују за глицерол и заправо се врши **ресинтеза триацилглицерола** унутар ћелија. Затим долази до агрегације триацилглицерола са липопротеинима и формирања **хиломикрона**, а хиломикрони прелазе у лимфни систем и потом се транспортују до системске циркулације. Средњеланчане масне киселине могу одлазити директно у јетру, док дуголанчане обилазе јетру (у склопу хиломикрона), одлазе у лимфоток, а затим у велике вене. Венском циркулацијом најпре одлазе до плућа, а потом у капиларе периферих ткива, мишићно и масно, а затим одлазе у јетру. Највећу количну унетих масти преузимају **масно и мишићно ткиво** (*слика 1*).

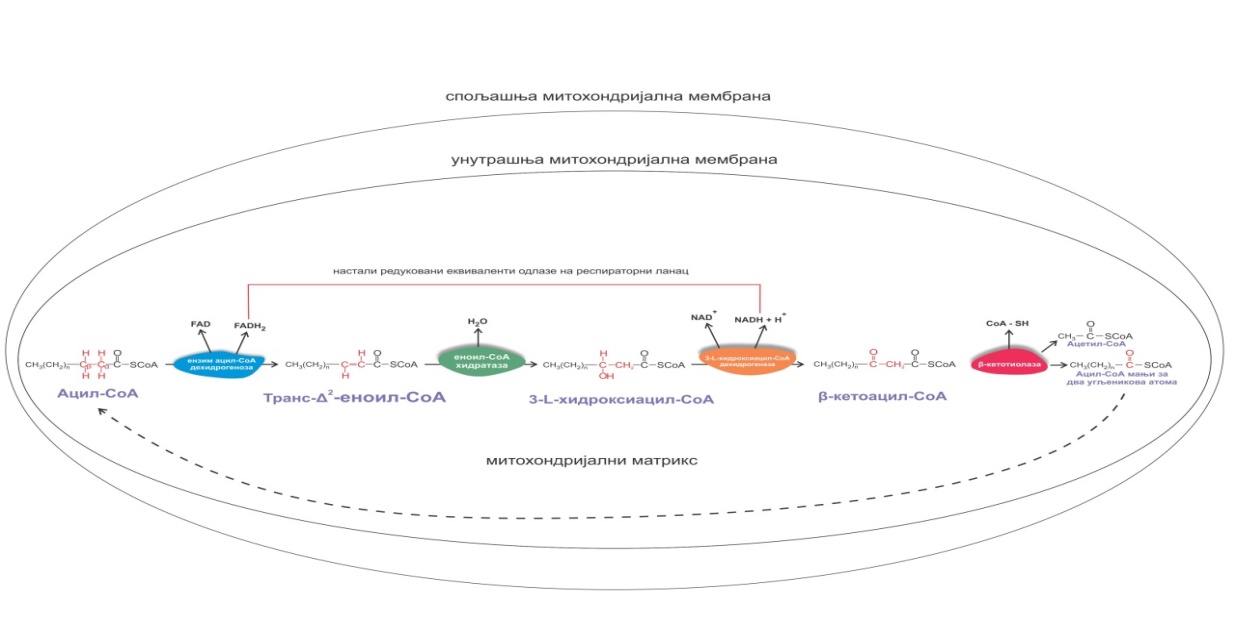


*Слика 1*. Варење липида

**β-ОКСИДАЦИЈА МАСНИХ КИСЕЛИНА**

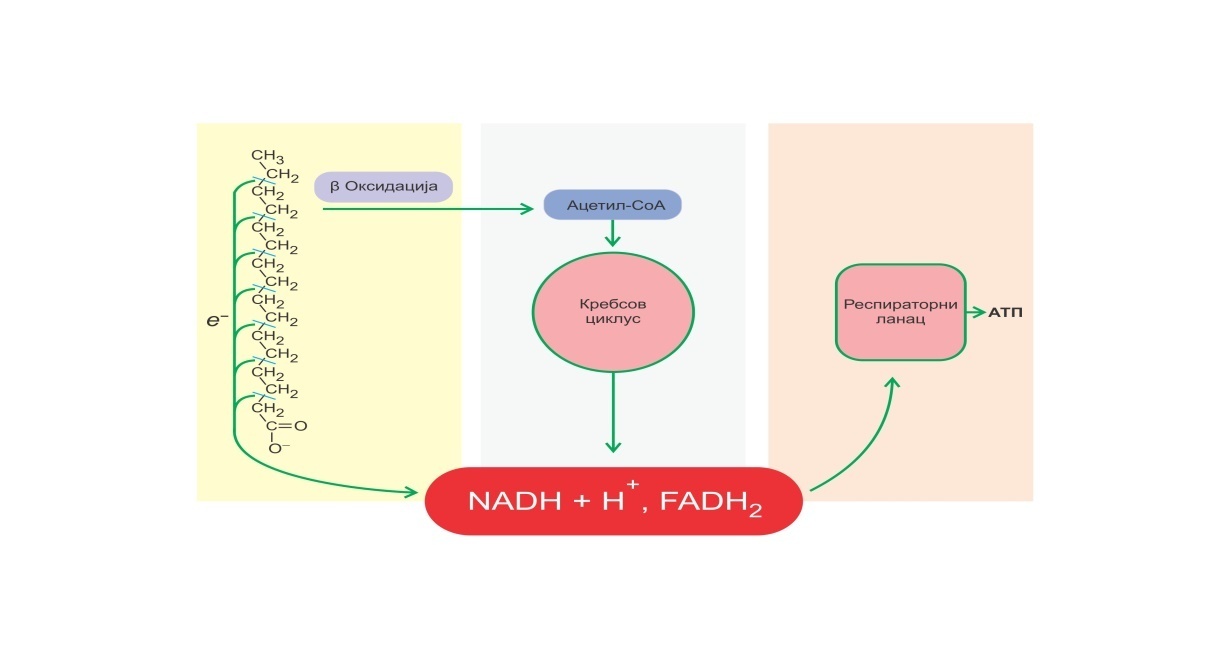
У циљу **добијања енергије** степен разградње масних киселина зависи од стања организма (стање ситости, стање гладовања,патолошка стања), физичке активности као и од конзумирања хране. Веома је битно напоменути да **нервно ткиво није у могућности да користи масне киселине** за добијање енергије, а за разлику од нервног ткива, срчани и скелетни мишићи користе масне киселине за добијање енергије. Такође, треба нагласити да код продуженог гладовања ткива користе и **кетонска тела** за добијање неопходне енергије (кетонска тела воде порекло од масних киселина) .

Масти се разграђују процесом који се назива **β-оксидација**. Овај процес је серијом експеримената доказао *Franz Knoop* почетком двадесетог века. Процес β-оксидације се одиграва **у митохондријама**, сличан метаболички пут се дешава и у пероксизомима. **Митохондријална β-оксидација обезбеђује неопходну енергију**, док пероксизомална β-оксидација је одговорна за скраћивање дуголанчаних масних киселина, које касније постају супстрати за митохондријалну β-оксидацију. Процес се одиграва кроз четири реакције, кључни ензими су: **ацил-CoA дехидрогеназа, еноил-CoA хидратаза, 3-L-Хидроксиацил-CoA дехидрогеназа** и**β-Кетоацил-CoA тиолаза**(*слика 2*).



*Слика 2*. Процес β-оксидације

Сама основа β-оксидације је скраћивање масне киселине за два угљеникова атома, односно стварање **ацетил CoA**. Енергетски богати интермедијери који се добијају процесом β-оксидације су редуковане форме **NADH+H+и FADH2**које одлазе на респираторни ланац, а створени ацетилCoA метаболички пут наставља у лимунском циклусу све у циљу добијања неопходне енергије (*слика 3*).



*Слика 3*. Повезаност β-оксидације са Кребсовим циклусом и респираторним ланцем

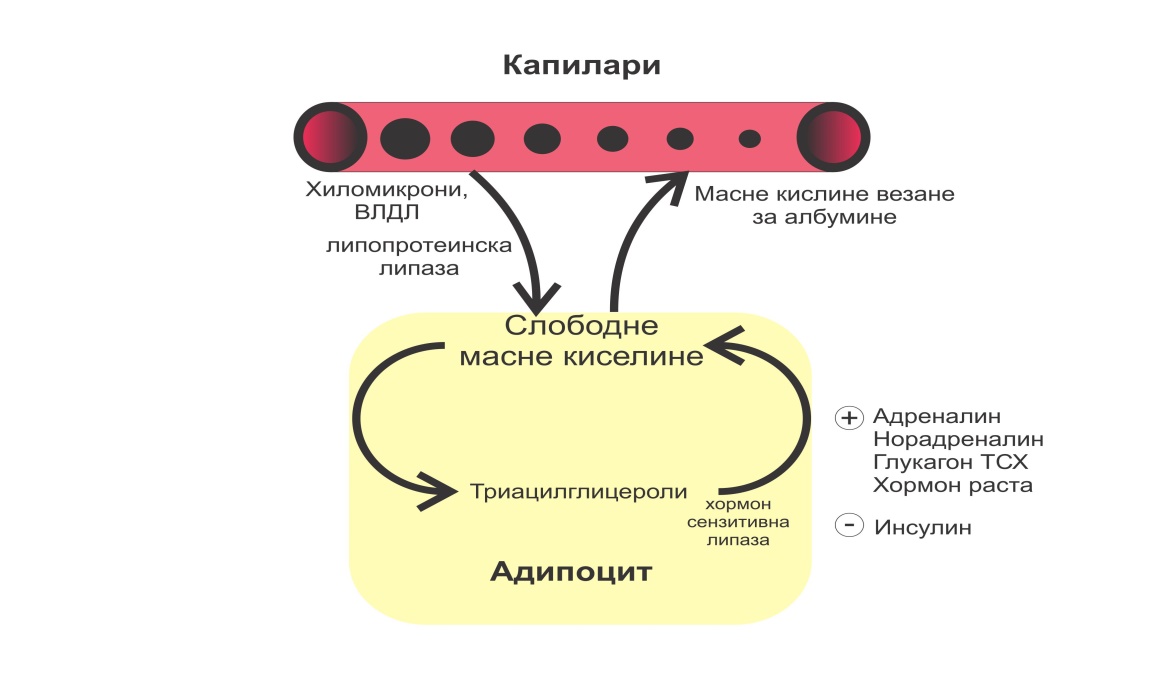
Дефицит ензима **ацил-CoA дехидрогеназе** се јавља код одојчади и један је од узрока синдрома нагле смрти одојчади. Механизам настанка синдрома нагле смрти одојчади се објашњава тиме што се глукоза као главни извор метаболичке енергије троши, а између оброка енергија се добија повећаном оксидацијом масних киселина. Услед дефицита ензима ацил-CoA дехидрогеназе процес β-оксидације у циљу добијања енергије не може да се одигра.

**ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛИ**

Главна улога триацилглицерола јесте да обезбеде енергију, односно представљају главни депо енергије у организму. Синтеза триацилглицерола се одиграва у јетри, масном ткиву, млечној жлезди за време лактације као и у интестинуму. Као што смо поменули у претходном тексту у енетроцитима долази до ресинтезе егзогено унетих триацилглицерола, који се из гастроинетсиналног тракта транспорутују у виду **хиломикрона**. Ендогени триацилглицероли се синтетишу у јетри и транспортују се у виду липопротеинских честица **VLDL**.

Након оброка, у стању када организам има **вишак енергије**, вишак масних киселина из хиломикрона и VLDL-a преузима преузима управо адипозно ткиво каталитичком активношћу **липоптотеинске липазе** (**ензим локализован у капиларима масног и мишићног ткива!**), конвертује их у триацилглицероле и то је највећи депо енегије у организму (*слика 3*).

Код стања гладовања долази до разградње триацилглицерола депонованих у адипозном ткиву и усмеравање масних кислеина првенствено ка мишићном ткиву које има највеће захтеве за енергијом. Мобилизација масних киселина из адипозног ткива се дешава каталитичком активношћу **хормон-сензитивне липазе** која је локализована у масном ткиву. Ензим хормон-сензитивне липаза подлеже **хормонској регулацији**, глукагон, андреналин, норадреналин активирају овај ензим, а инсулин инхибира (*слика* 3).



*Слика 3*. Метаболизам триацилглицерола

Закључак који можемо извести је да масно ткиво може да депонује и хидролизује триацилглицероле, односно код стања гладовања масне киселине се преузимају из адипозног ткива и усмеравају ка ткивима у циљу добијања енергије. У стању ситости масне киселине преузима масно ткиво, однoсно масне киселине се депонују у виду триацилглицерола.

КЕТОНСКА ТЕЛА

Приликом разградње масних киселина у процесу β оксидације извесна количина ацетил-CoA се укључује у процес кетогенезе. Кетонска тела су **ацетон, ацетоацетат** и **β-хидроксибутират**. Кетонска тела представљају заправо растворљиви еквивалнет масних киселина и ефикасно се транспортују до екстрахепатичних ткива где **могу служити као користан извор енергије када нема довољно глукозе**. Синтеза кетонских тела се врши **у јетри** прецизније у матриксу митохондријаиз разлога што се интрамитохондријална ***HMG-CoA* синтаза**, **регулаторни ензим** у синтези кетонских тела, у значајнијој количини налази само у јетри. Сама интензивна кетогенеза представља дисбаланс метаблизма масти и угљених хидрата. У нормалним условима **мозак користи искључиво глукозу** као извор енергије, из разлога што масне киселине не пролазе крвно-мождано баријеру. Међутим **током гладовања**кетонска тела су главни извор енергије за мождано ткиво.Да би се глукоза искористила у ћелијама неоходан је хормон инсулин. Код потпуног недостатка инсулина или резистенције на инсулин (што је случај код дијабетес мелитуса) глукоза не може да уђе у ћелију већ се нагомилава у крви и елиминише мокраћом. Пошто у ћелијама нема глукозе **користи се ацетил-CoA настао разградњом масних киселина**односноβ оксидацијoм и долази до нагомилавања ацетил-CoA и последичне синтезе кетонских тела.Осим нагомилавањa ацетил-CoA долази и до недостатка оксалацетата (који се укључује у глуконеогенезу), самим тим ацетил-CoA не може да се укључи у Кребсов циклус. **Пошто се не уључује у у Кребсов циклус јетра користи ацетил-CoA за синтезу кетонских тела**.

**У физиолошким условима**кетонска тела се налазе у ниској концентрацији док их у мокраћи нормално нема. Концентрација кетонских тела у крви се повећава услед гладовања или услед недовољног уноса угљених хидрата исхраном. Сваки пораст концентрације кетонских тела изнад референтних вредности у крви представља патолошку промену и стручно се назива **кетонемија**. Повећање концентрације кетонских тела у крви прати и присуство кетонских тела у урину и то се назива **кетонурија**. Кетонемија и кетонурија се могу јавити код одређених патолошких стања као што су дијабетес мелитус, дигестивни поремећаји услед повраћања при чему нема довољно глукозе за енергетске потребе.

1. Nelson DL, Lehninger AL, Cox MM. Lehninger principles of biochemistry. Macmillan; 2008.

2.Michael Lieberman, Allan D. Marks, Coleen Smith. Marksoveosnovemedicinskebiohemije.Klinickiprostup.Data status, Beograd. 2008.

3. Houten SM, Wanders RJ. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β-oxidation. J Inherit Metab Dis. 2010;33(5):469–4774.

4. Garrett RH, Grisham CM. Biochemistry updated third edition. Belmont, CA: Thomson Brooks/Cole. 2007..

5. Houten SM, Violante S, Ventura FV, Wanders RJ. The Biochemistry and Physiology of Mitochondrial Fatty Acid β-Oxidation and Its Genetic Disorders.Annu Rev Physiol. 2016;78:23.