

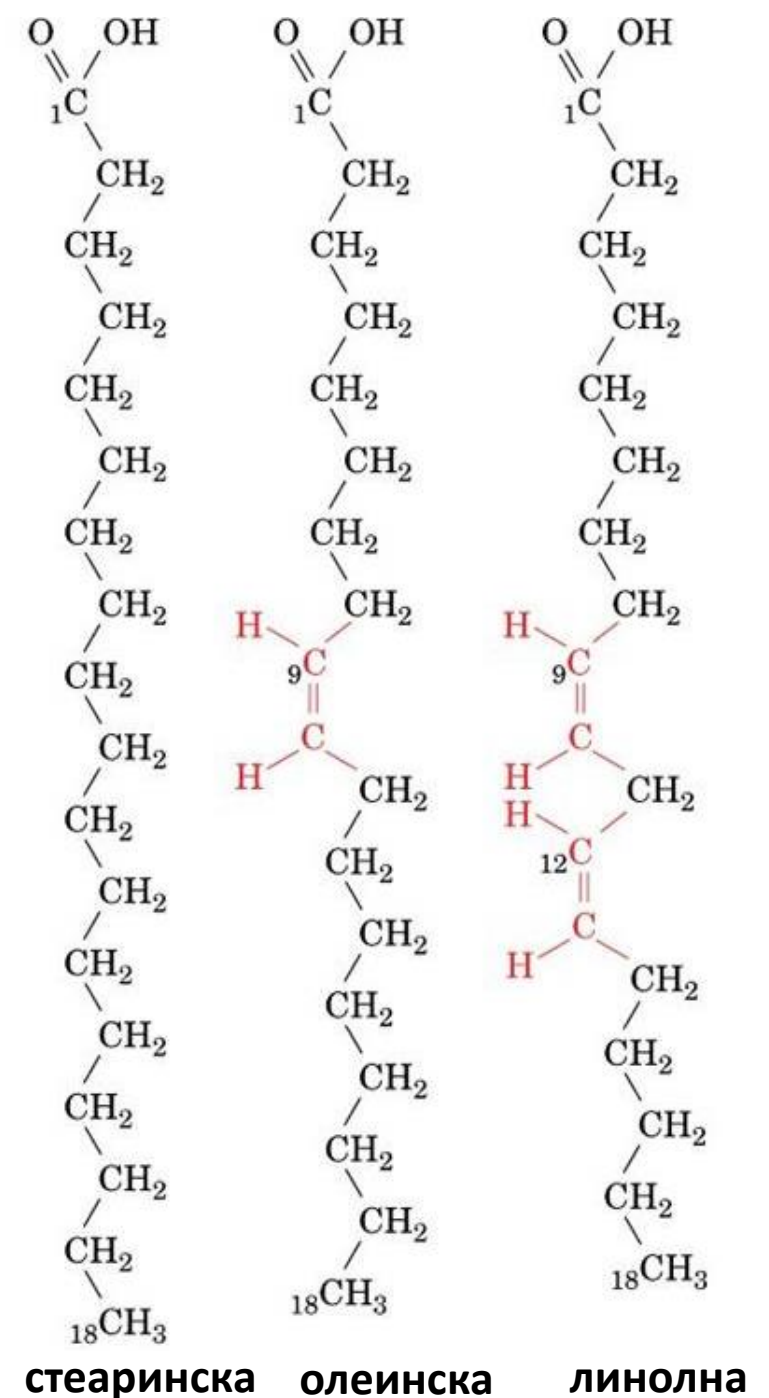
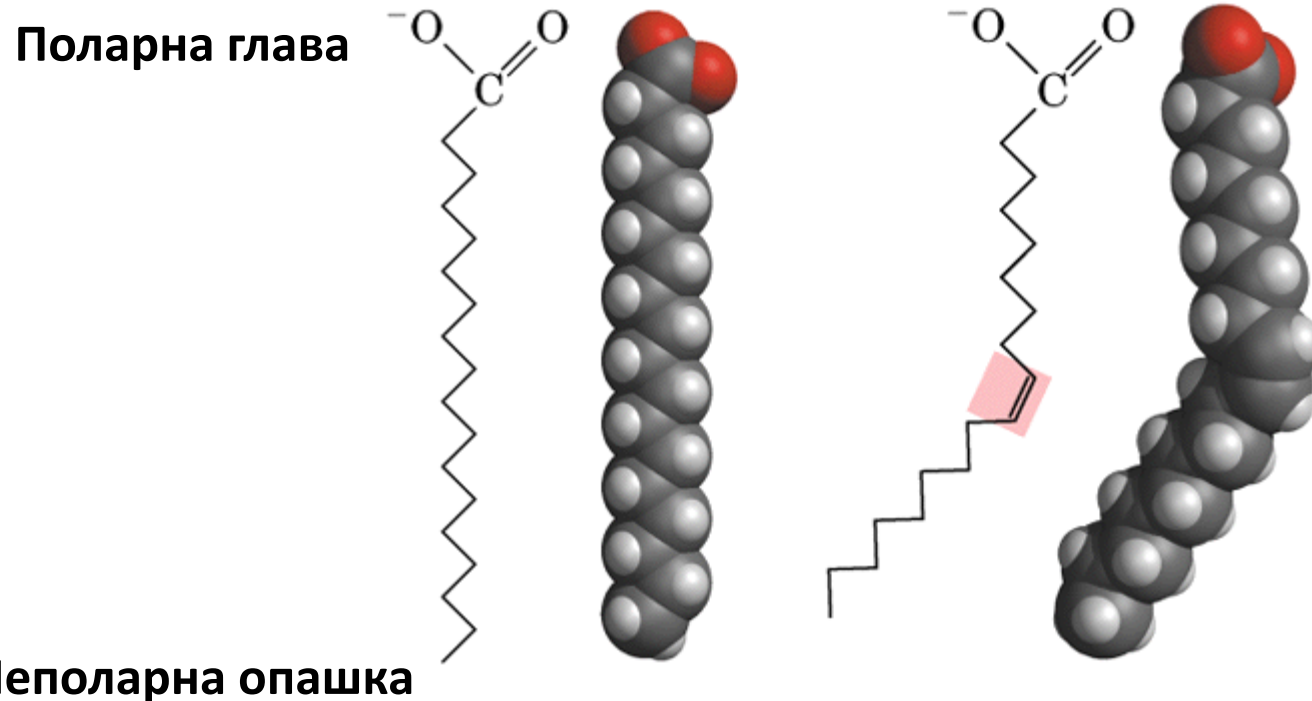
Катаболизам на масни киселини.

Дигестија, мобилизација и транспорт на мастите

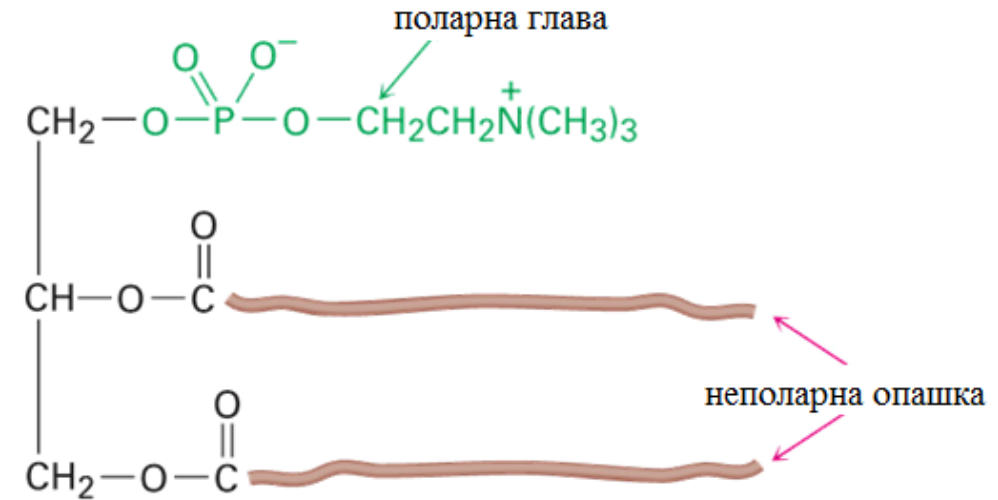
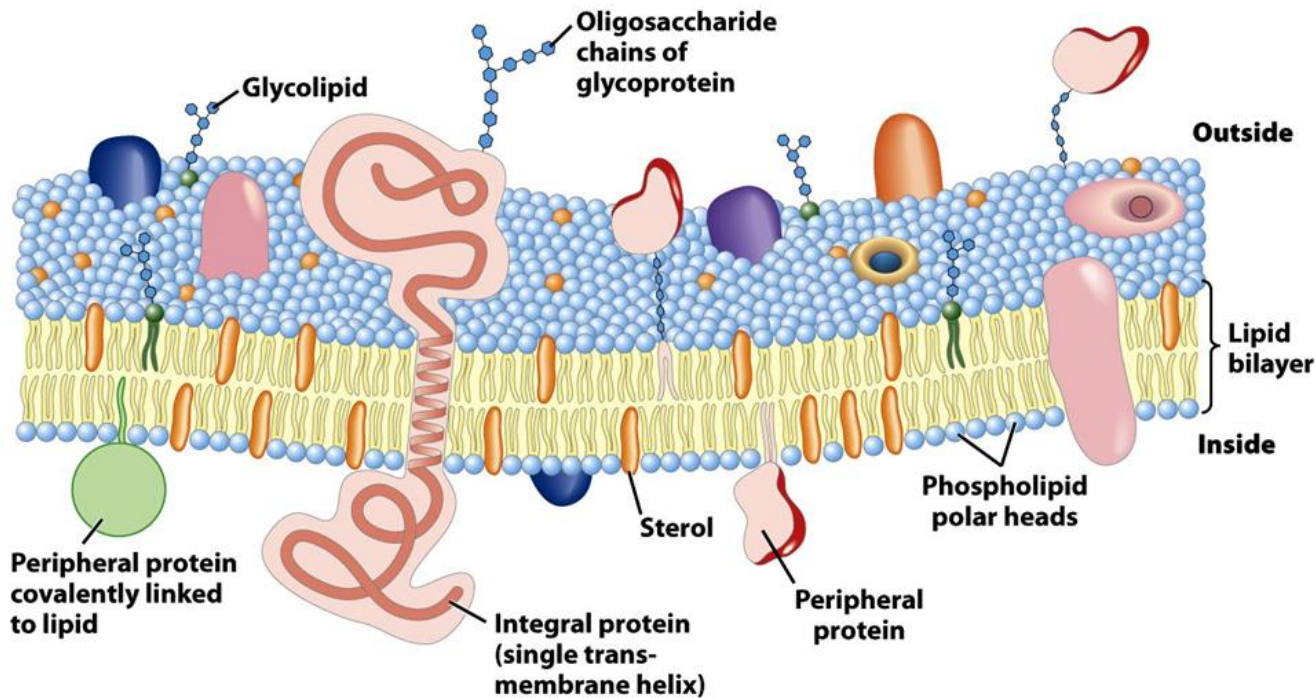
Доц.д-р Наташа Ристовска

Масни киселини

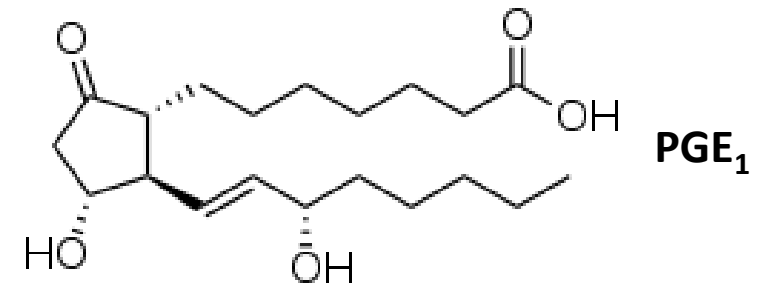
- Заситени и незаситени (карактеристична *cis*-геометриска изомерија)
- Разлики во должината на јаглеводородната низа, бројот и положбата на незаситените врски (TT).



Улога на масните киселини



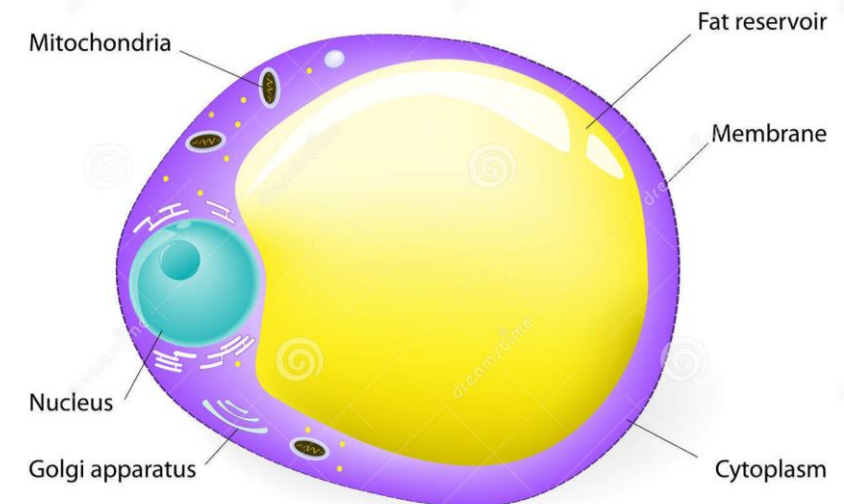
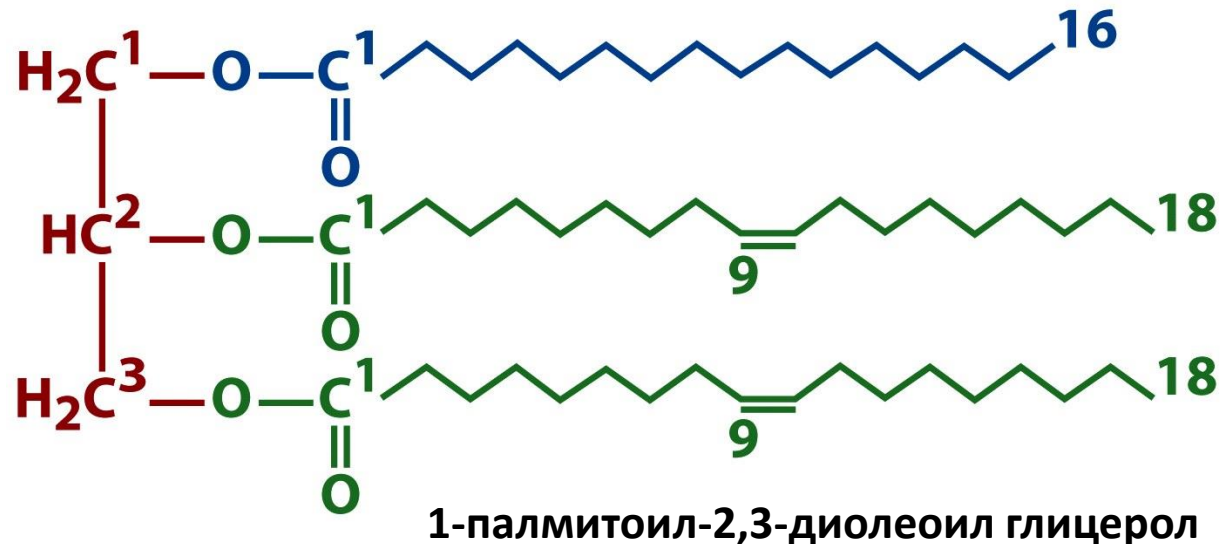
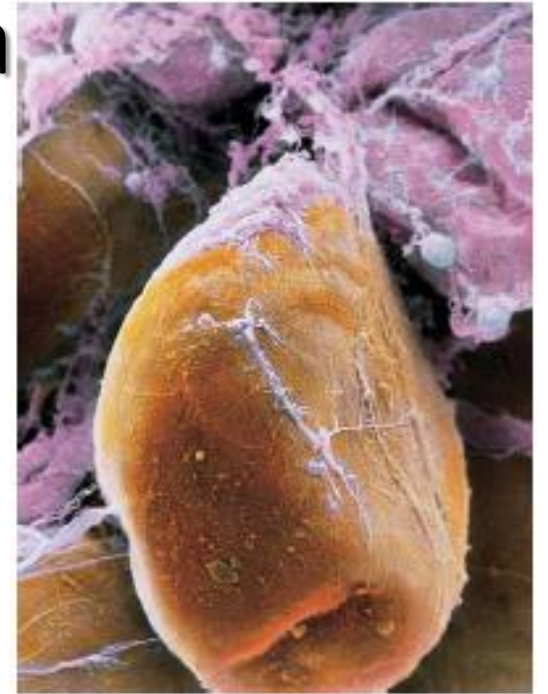
Фосфатидил холин (лецитин)



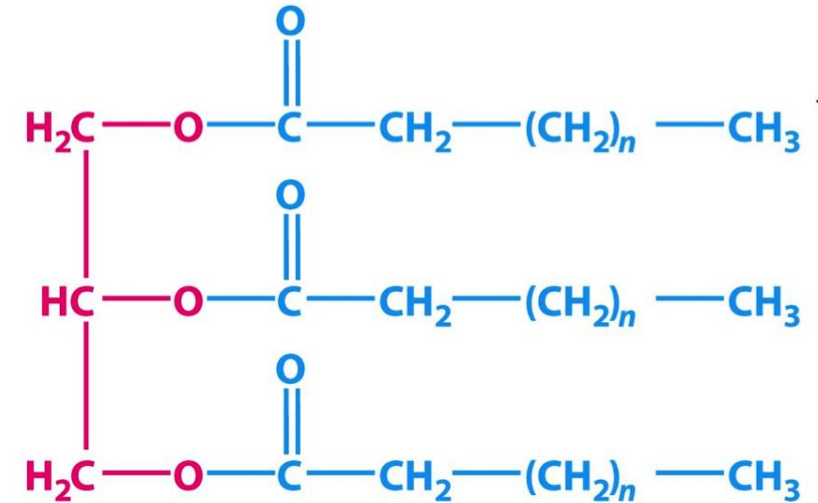
- Структурна улога: **фосфолипиди** и **гликолипиди**, како составни компоненти на клеточната мембрана.
- Транспортна улога: **липопротеини**
- Физиолошка активност: **еикосаноиди** (простагландини, леукотриени и тромбксани, чиј прекурсор е арахидонска киселина).

Масните киселини – резерви на енергија

- Една од поважните улоги:
- Резерва на енергија: **триглицериди (триацилглицероли – неутрални масти)**, диспергирани во цитоплазмата на клетката, во форма на микро капки.
- Триглицеридите кај цицачите се скалдираат во адипоцитите.

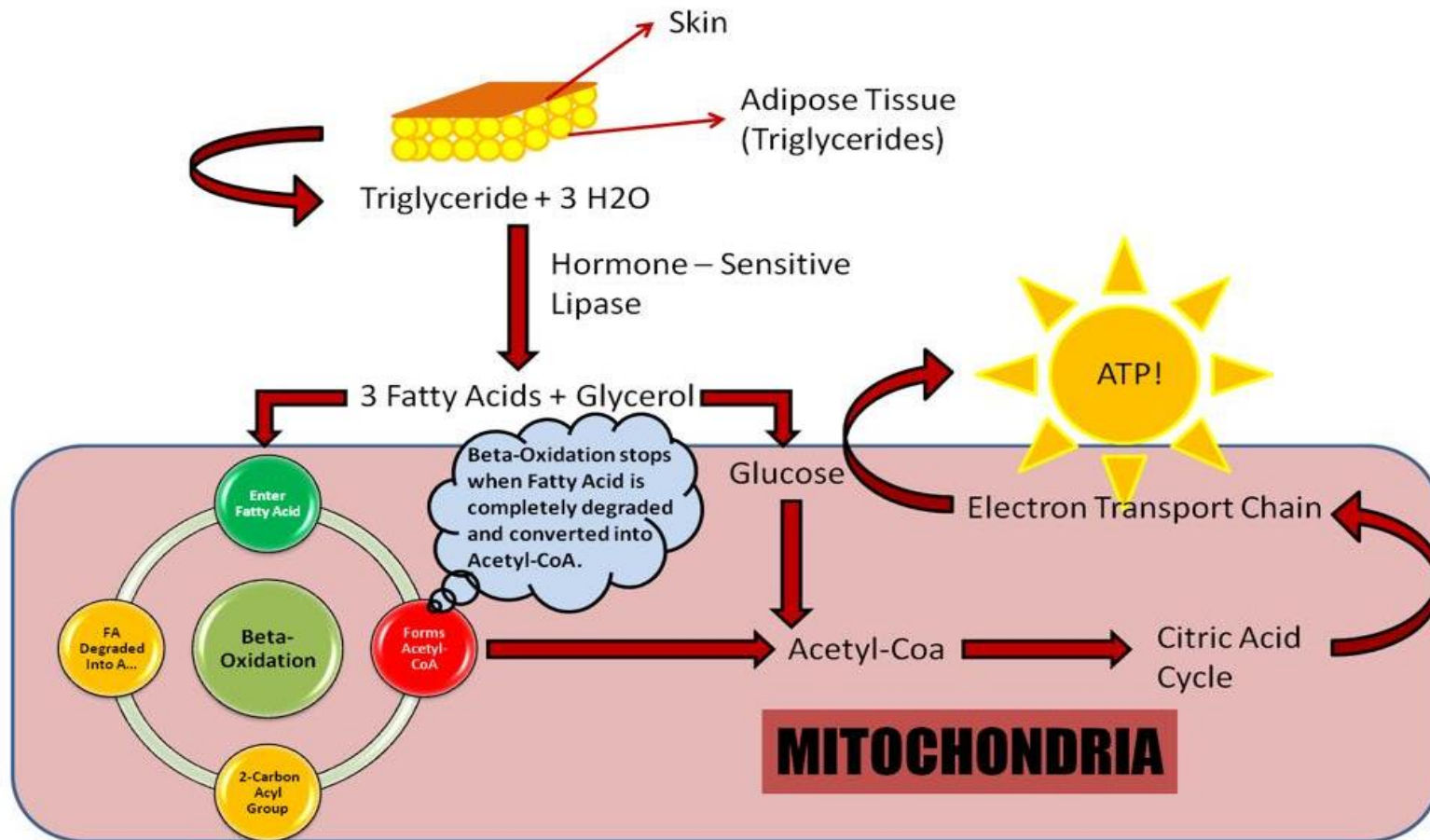


Зошто триглицеридите се погодни како резерви на енергија?



- Поради структурата: долгите алкил низи на масните киселини се високоредуцирани и богати со енергија.
- Поради нерастворливоста во вода: формираат масни капки кои не се солватизирани и не влијаат врз зголемување на осмомоларноста во цитосолот.
- Поради хемиската инертност: не постои опасност од несакани хемиски реакции со останатите клеточни конституенти.

Зошто масните киселини претставуваат главни резерви на енергија?



- Триацилглицеролите обезбедуваат повеќе од половина од енергетските потреби за некои органи.

Зошто масните киселини претставуваат главни резерви на енергија?

TABLE 5.4 Compositions and Fuel Values of Some Common Foods

	Approximate Composition (% by mass)			Fuel Value	
	Carbohydrate	Fat	Protein	kJ/g	kcal/g
Carbohydrate	100	–	–	17	4
Fat	–	100	–	38	9
Protein	–	–	100	17	4
Apples	13	0.5	0.4	2.5	0.59
Beer ^a	1.2	–	0.3	1.8	0.42
Bread	52	3	9	12	2.8
Cheese	4	37	28	20	4.7
Eggs	0.7	10	13	6.0	1.4
Fudge	81	11	2	18	4.4
Green beans	7.0	–	1.9	1.5	0.38
Hamburger	–	30	22	15	3.6
Milk (whole)	5.0	4.0	3.3	3.0	0.74
Peanuts	22	39	26	23	5.5

^a Beers typically contain 3.5 percent ethanol, which has fuel value

- При целосна оксидација на масните киселини се добива (~38 kJ/g), што е двојно поголема енергија во споредба со јагленхидратите и протеините, со иста маса.

Кои се извори на масни киселини за клетката?

- **Масти внесени со храната**, (40% или повеќе од дневните енергетски потреби кај луѓето);
- **Складирани масти во клетките** како липидни капки (адипозно ткиво) - единствен извор на енергија кај некои животни за време на хибернацијата и кај птиците за време на нивната преселба; и
- **масти синтетизирани во еден орган, кои се пренесуваат во друг орган** (во црниот дроб го претвораат вишокот од јаглехидрати внесени преку храната во масти, кои потоа се пренесуваат во други ткива).



Колкав е уделот на енергијата добиена од мастите?

- Ирена со својот оброк внела 200g јаглехидрати, 69g протеини и 120g масти. Колкав е уделот на енергијата која потекнува од мастите во однос на вкупната енергија добиена од главните конституенти во исхраната?

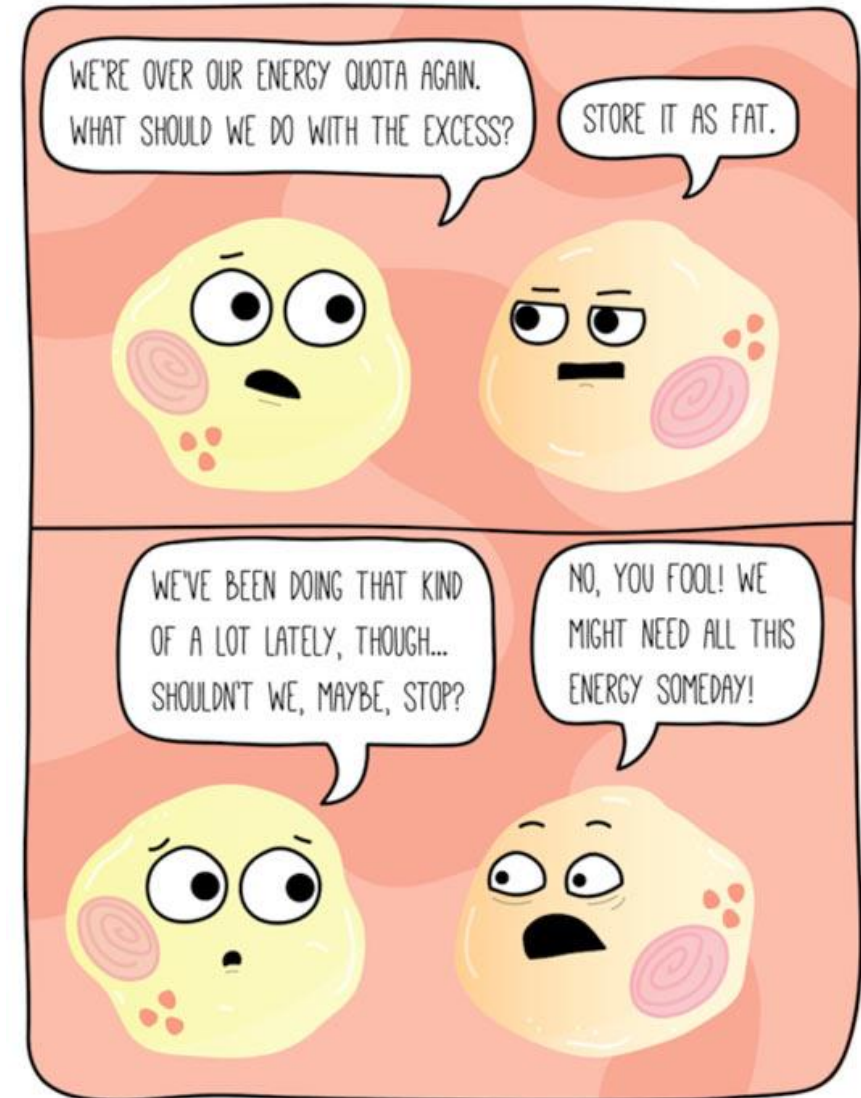
(јаглехидрати) $200\text{g} \times 17\text{ kJ/g} = 3400\text{ kJ}$

(протеини) $69\text{g} \times 17\text{ kJ/g} = 1173\text{ kJ}$

(масти) $120\text{g} \times 38\text{ kJ/g} = 4560\text{ kJ}$

Вкупна енергија = $3400\text{ kJ} + 1173\text{ kJ} + 4560\text{ kJ} = 9133\text{ kJ}$

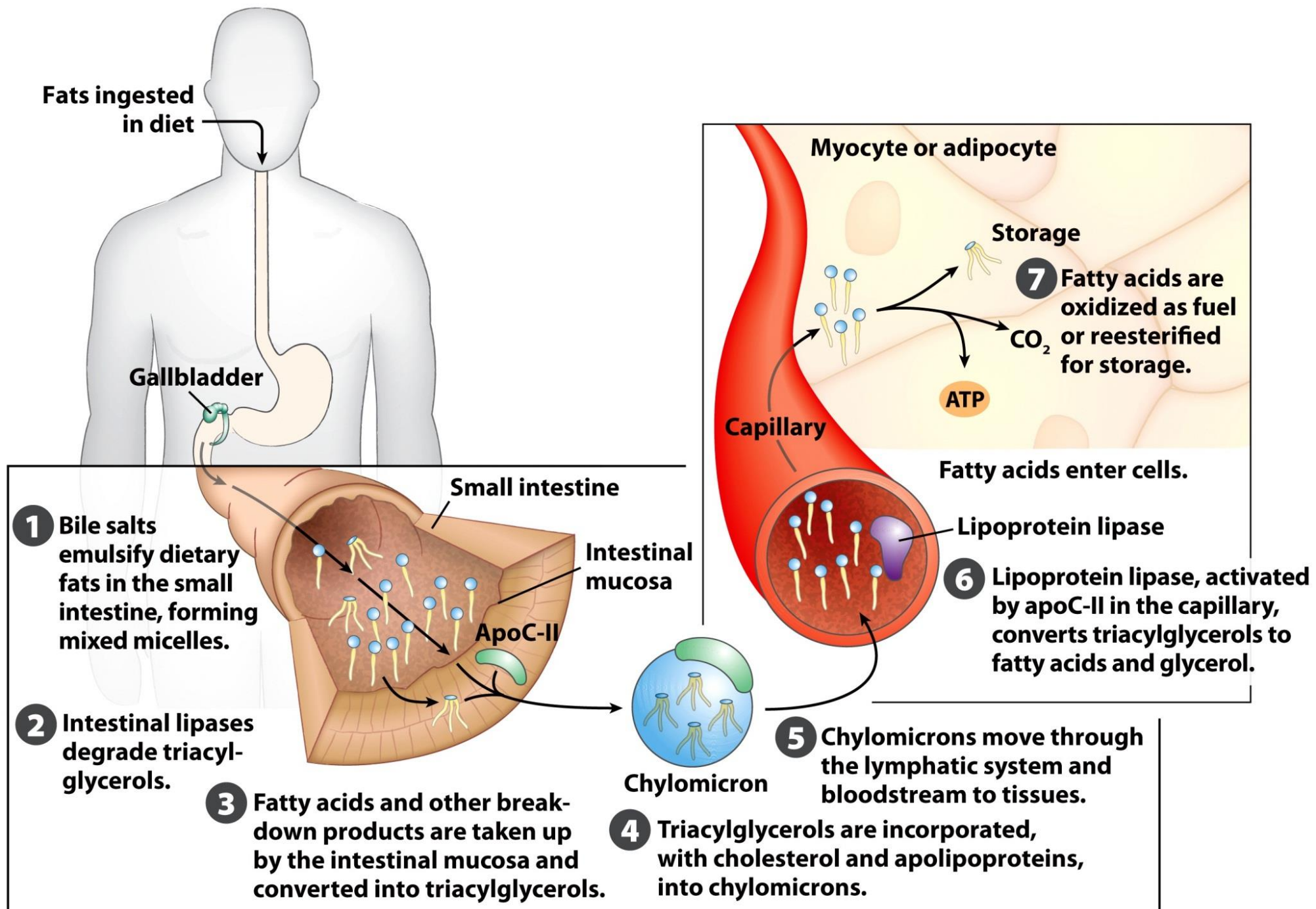
Енергија од масти = $4560\text{ kJ} / 9133\text{ kJ} = 49,92\%$



Кои се недостатоците на триглицеридите како резерви на енергија?

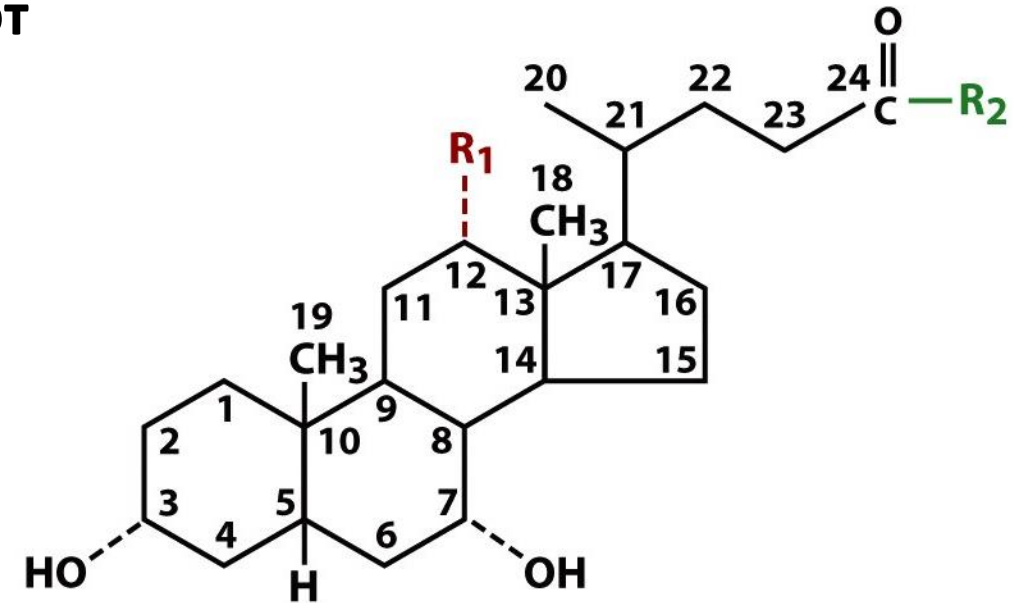
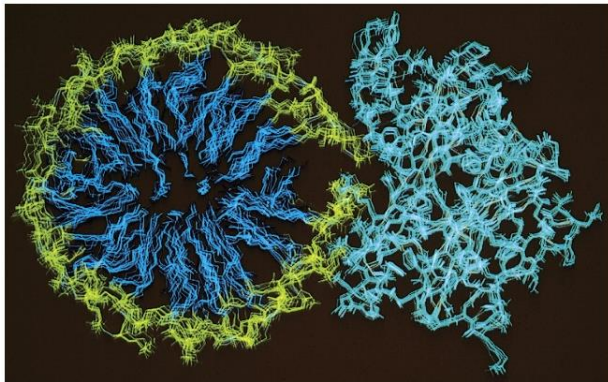
- Поради нерастворливоста во вода: триглицеридите внесени со храната мора да бидат емулгирани, за цревните ензими да може да ги дигестираат.
- Поради нерастворливоста во крв: треба да бидат сврзани за протеини-носачи (липопротеини).

Дигестија на липидите



Емулгирање на липидите внесени преку исхраната во дуоденумот и тенкото црево

- Процесот на **дигестија** започнува во дуоденумот со **емулгирање на триацилглицеролите** од страна на солите на жолчните киселини, таурихолна киселина (стероидна структура).
- Овие биолошки детергенти ги претворуваат масните во **мешани мицели** од соли на жолчни киселини и триацилглицероли (зголемена растворливост).



Cholic acid

Glycocholic acid

Taurocholic acid



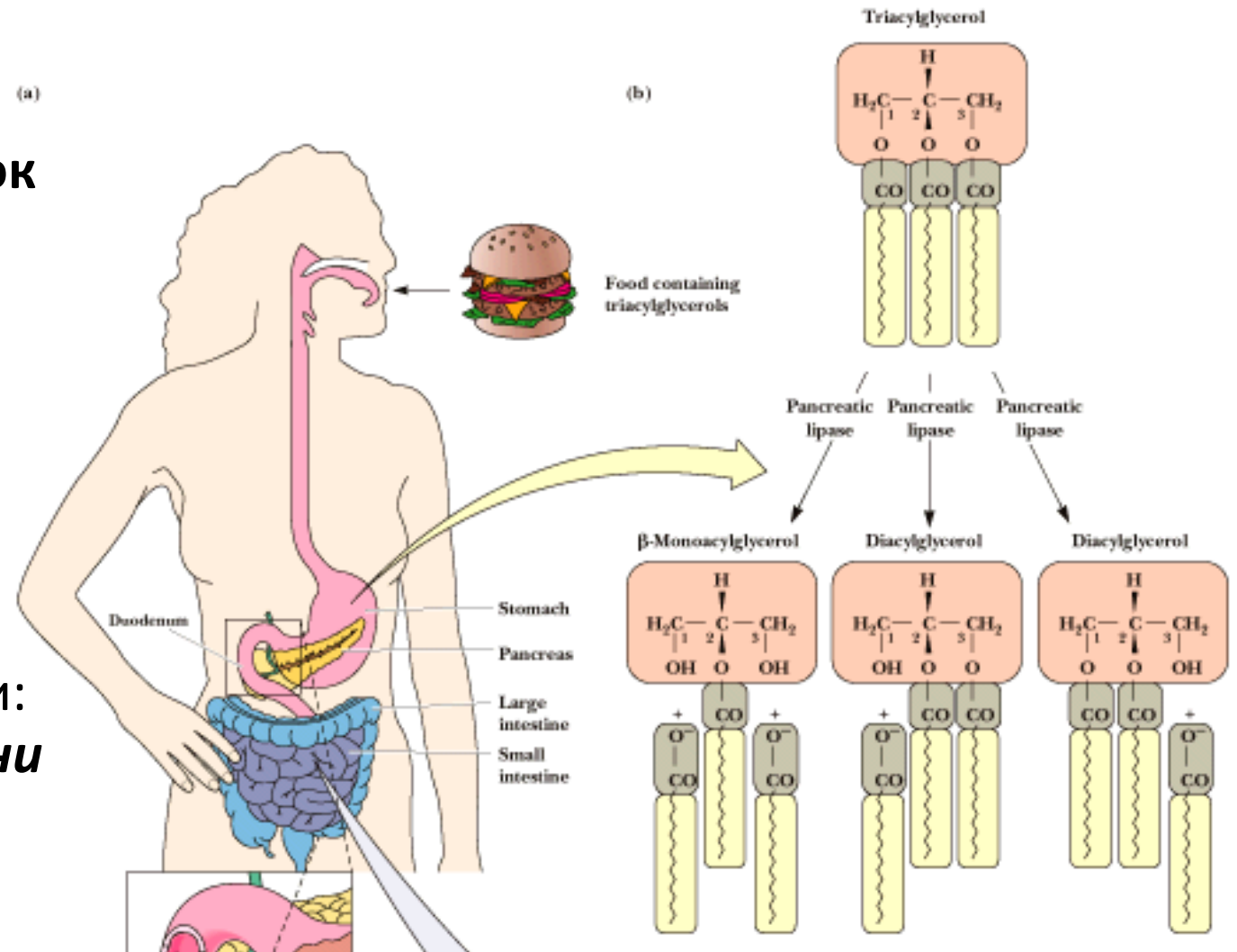
Chenodeoxycholic acid

Glychenodeoxycholic acid

Taurochenodeoxycholic acid

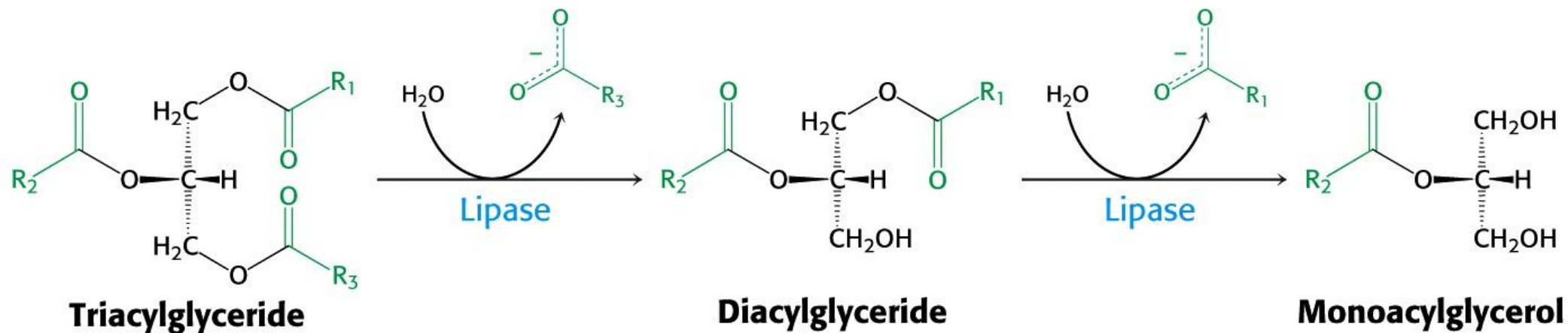
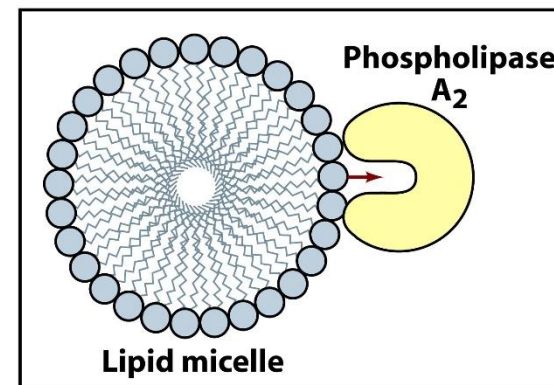
Хидролиза на липидите внесени преку исхраната во тенкото црево

- Излучениот алкален **панкреасен сок** во дуоденумот ја зголемува pH на дигестивната смеса, со што се овозможува хидролиза на триацилглицеролите (во состав на мешаните мицели) во сидовите на **тенкото црево**.
- Процесот е **ензимски катализиран** од страна на хидрофилните ензими: **панкреасна липаза** и **неспецифични естерази**.

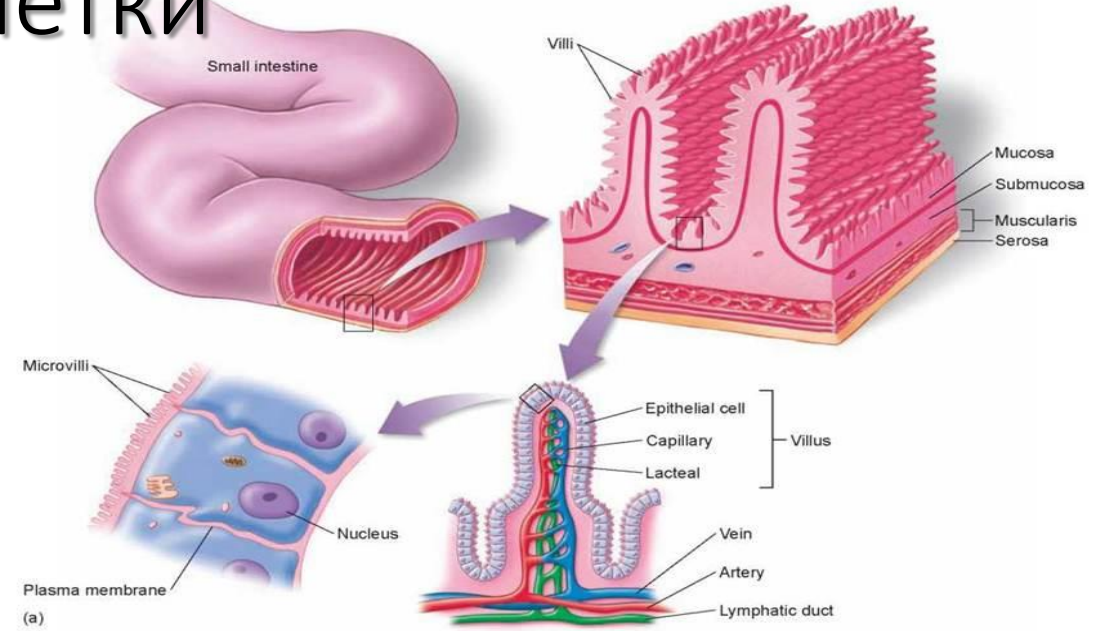
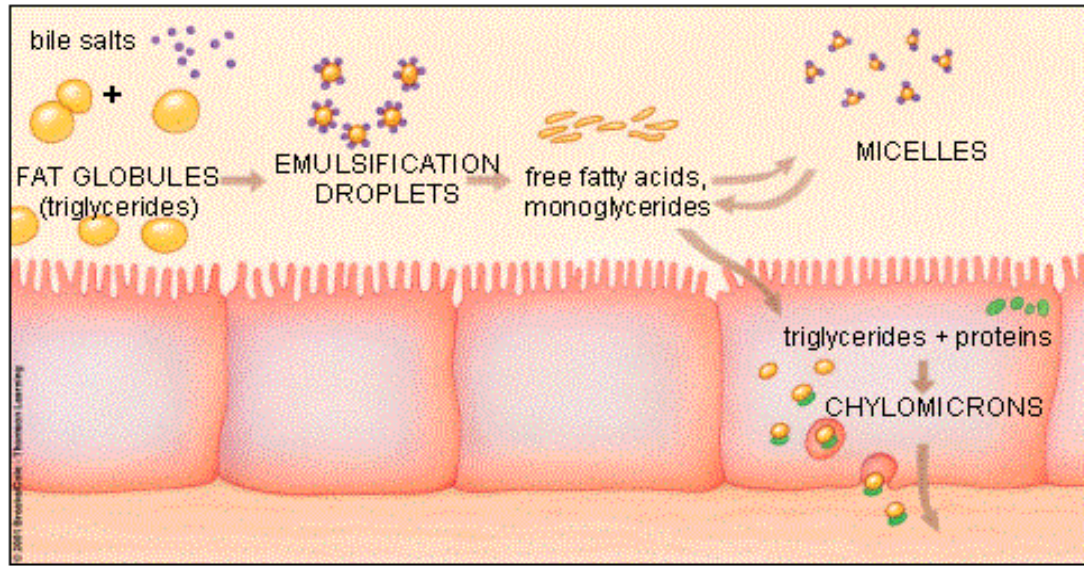


Дејство на интестиналните липази

- Под дејство на **панкреасната липаза** се раскинува естерската врска на глицеролот со масните киселини во положба C-1 и C-3.
- Останатите **липази и естерази** вршат хидролиза во положба C-2.



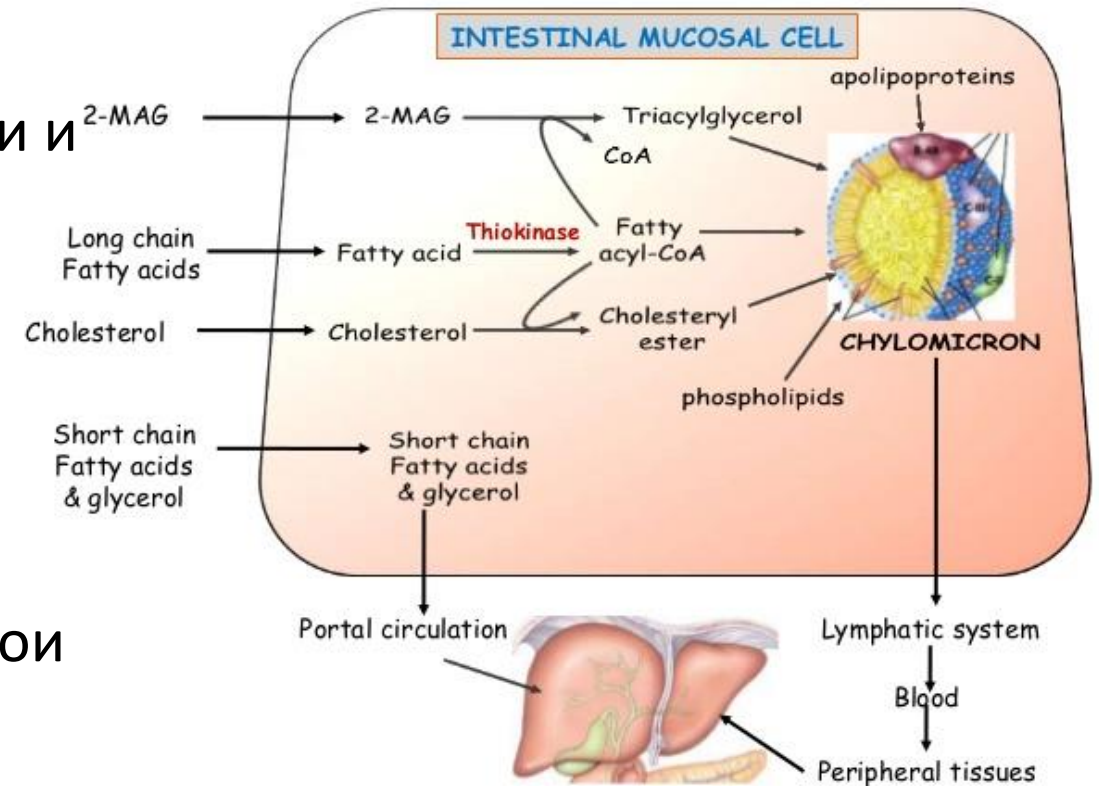
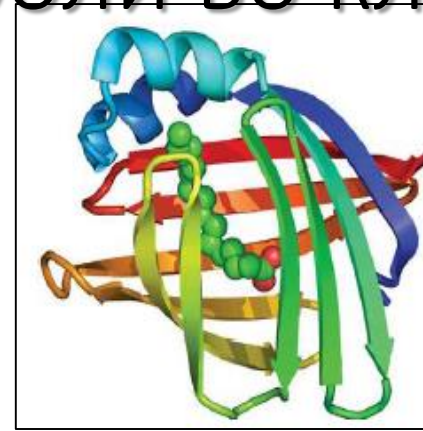
Апсорпција на масните киселини во интестиналните мукозни клетки



- Добиените моноацилглицероли, слободни масни киселини и глицерол, **дифундираат во епителните клетки од интестиналната мукоза.**
- Апсорпцијата на масните киселини со кратки низи (до 10 C-атоми) се одвива директно преку цревните ресички до интестиналната мукоза.
- Помалку растворливите масни киселини со подолги јаглевородни низи, најпрвин формираат мешани мицели со жолчните киселини, а потоа дифундираат преку површината на епителните клетки на цревните ресички.

Ресинтеза на триацилглицероли во клетките на интестиналната мукоза

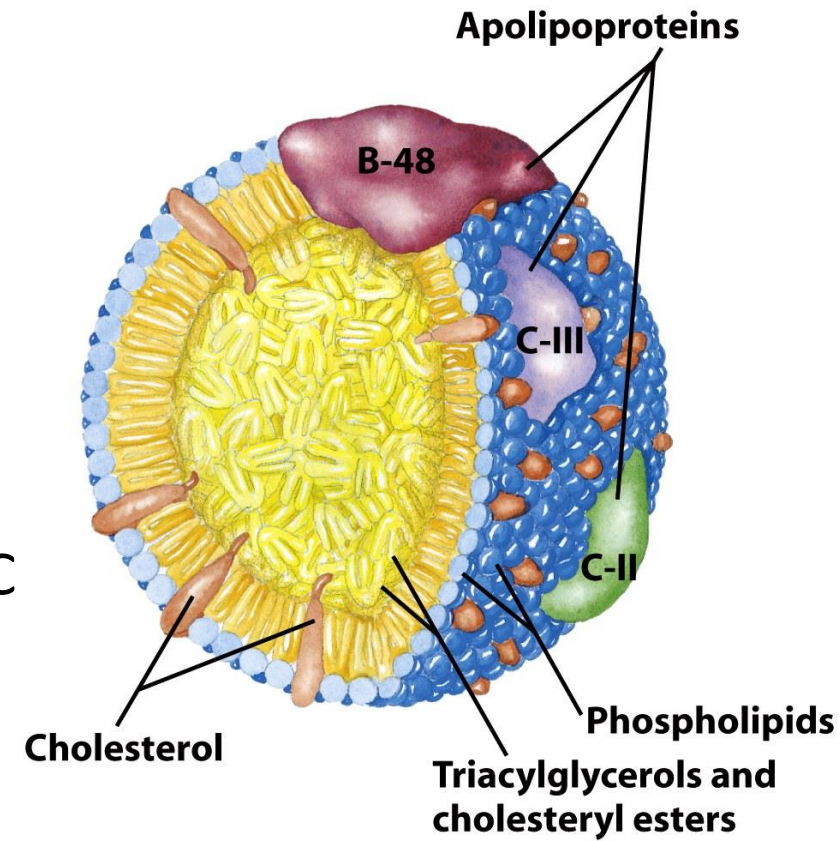
- Во цитоплазмата на интестиналните клетки, масните киселини формираат комплекс со **масна киселина сврзувачки протеин (I-FABP)**, со што се зголемува нивната растворливост.
- Во клетките на **интестиналната мукоза**, со кондензација на 2 ацил CoA масни киселини и моноацилглицерол се sintetизираат триацилглицероли, под дејство на ацил трансферази. Од холестеролот се добиваат соодветните **холестерил естери**.
- Липидите и некои специфични протеини (аполипопротеини) се пакуваат во липопротеински агрегати - **хиломикроци**, кои преку лимфниот систем влегуваат во крвотокот (лева субклавикална вена).



Транспорт на липидите

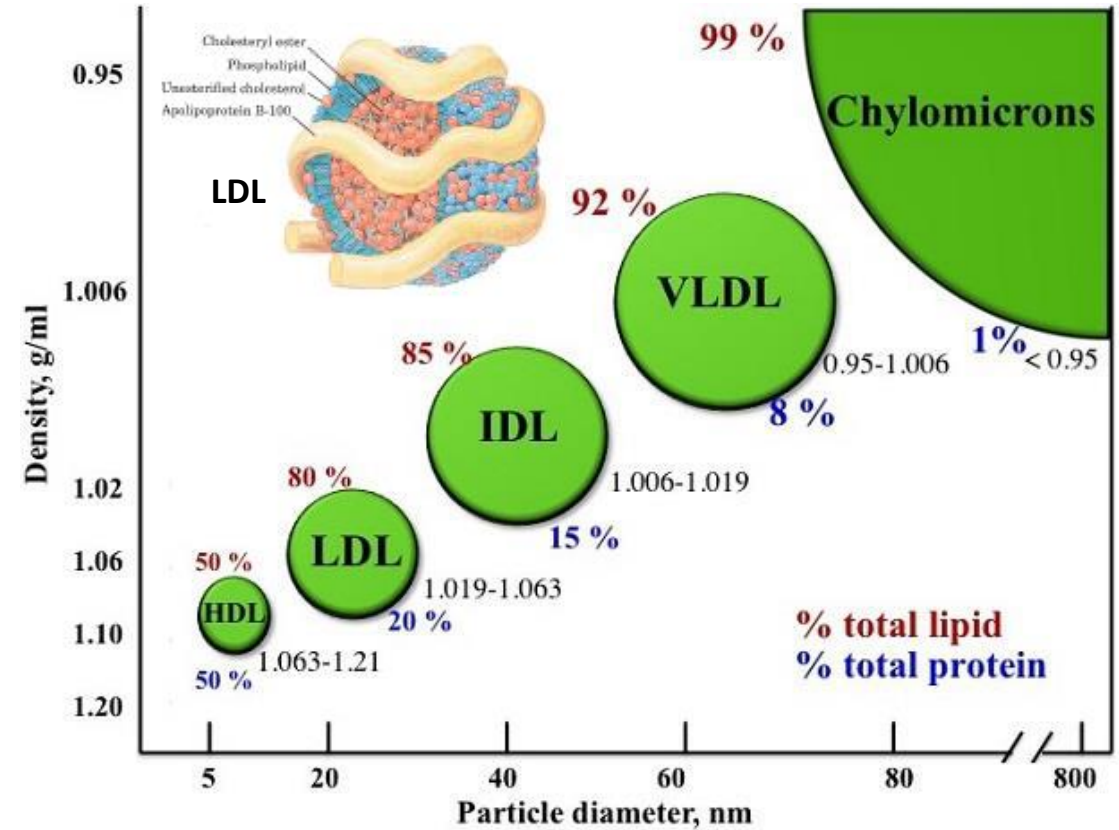
Молекуларна структура на хиломикрон

- **Хиломикрон** – макромолекуларен комплекс на специфични протеински носачи (апопротеини) со различен состав на TAG, CE, C и фосфолипиди.
- Внатрешноста (80% од масата на хиломикронот) ја сочинуваат триацилглицероли и естери на холестерол.
- Надворешната површина е **фосфолипиден слој** и **холестерол** (поларна глава).
- На површината од хиломикронот се наоѓаат неколку **аполипопротеини** – протеини без липид (APOB-48, APOC II, APOE и др.)
- Аполипопротеините дејствуваат како сигнали (**маркери**) кои ги насочуваат липопротеините кон специфични ткива, или ги активираат ензимите кои дејствуваат на липопротеините (**активатори**).



Липопротеини

- Липопротеините претставуваат сферни честички со хидрофобни липиди во јадрото и хидрофилни протеински странични низи и липидни „глави“ на површината.
- Липопротеините се разликуваат според:
 - Густината (класификација) и големината на честичките,
 - Видот на протеинската компонента
 - Реакциите со специфични антитела
- Специфичната функција на липопротеините зависи од:
 - Липидниот состав
 - Содржината на аполиппротеини
 - Местото на синтеза

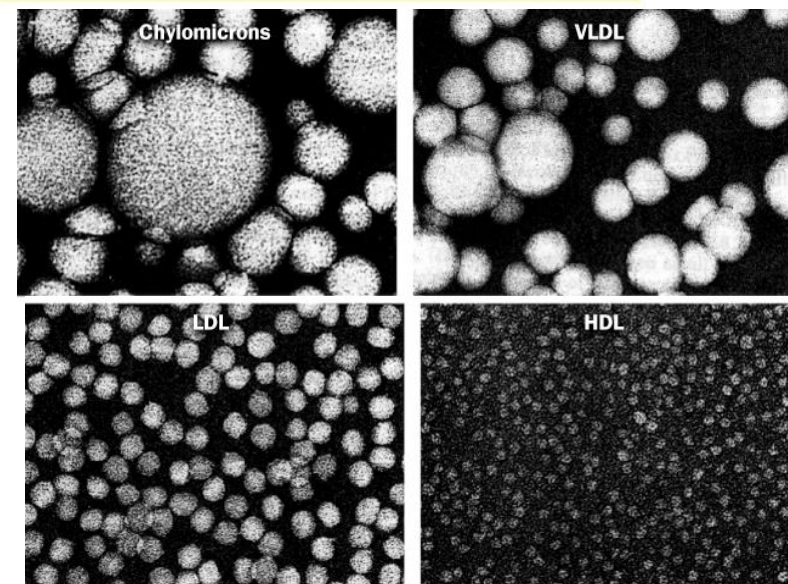


- Хиломикроми (CM)
- Липопротеини со многу мала густина - VLDL
- Липопротеини со средна густина - IDL
- Липопротеини со мала густина - LDL, познат како **лош холестерол**.
- Липопротеини со голема густина - HDL, познати како **добар холестерол**.

Table 20-1 Characteristics of the Major Classes of Lipoproteins in Human Plasma

	Chylomicrons	VLDL	IDL	LDL	HDL
Density ($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)	<0.95	<1.006	1.006–1.019	1.019–1.063	1.063–1.210
Particle diameter (Å)	750–12,000	300–800	250–350	180–250	50–120
Particle mass (kD)	400,000	10,000–80,000	5000–10,000	2300	175–360
% Protein ^a	1.5–2.5	5–10	15–20	20–25	40–55
% Phospholipids ^a	7–9	15–20	22	15–20	20–35
% Free cholesterol ^a	1–3	5–10	8	7–10	3–4
% Triacylglycerols ^b	84–89	50–65	22	7–10	3–5
% Cholesteryl esters ^b	3–5	10–15	30	35–40	12
Major apolipoproteins	A-I, A-II, B-48, C-I, C-II, C-III, E	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100, C-I, C-II, C-III, E	B-100	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, D, E

- VLDL, IDL и LDL содржат голем мономерен протеин наречен **АпоВ-100** (4636 аминокиселини).
- Хиломикроните содржат сличен протеин **АпоВ-48**.
- **АпоС-II** ја активира липопротеин липазата во капиларите на адипозното ткиво, срцето, скелетните мускули и ткивата кај цицачите кои се одговорни за лактацијата.
- Липопротеините се разделуваат со ултрацентрифугирање и се видливи со електронски микроскоп.

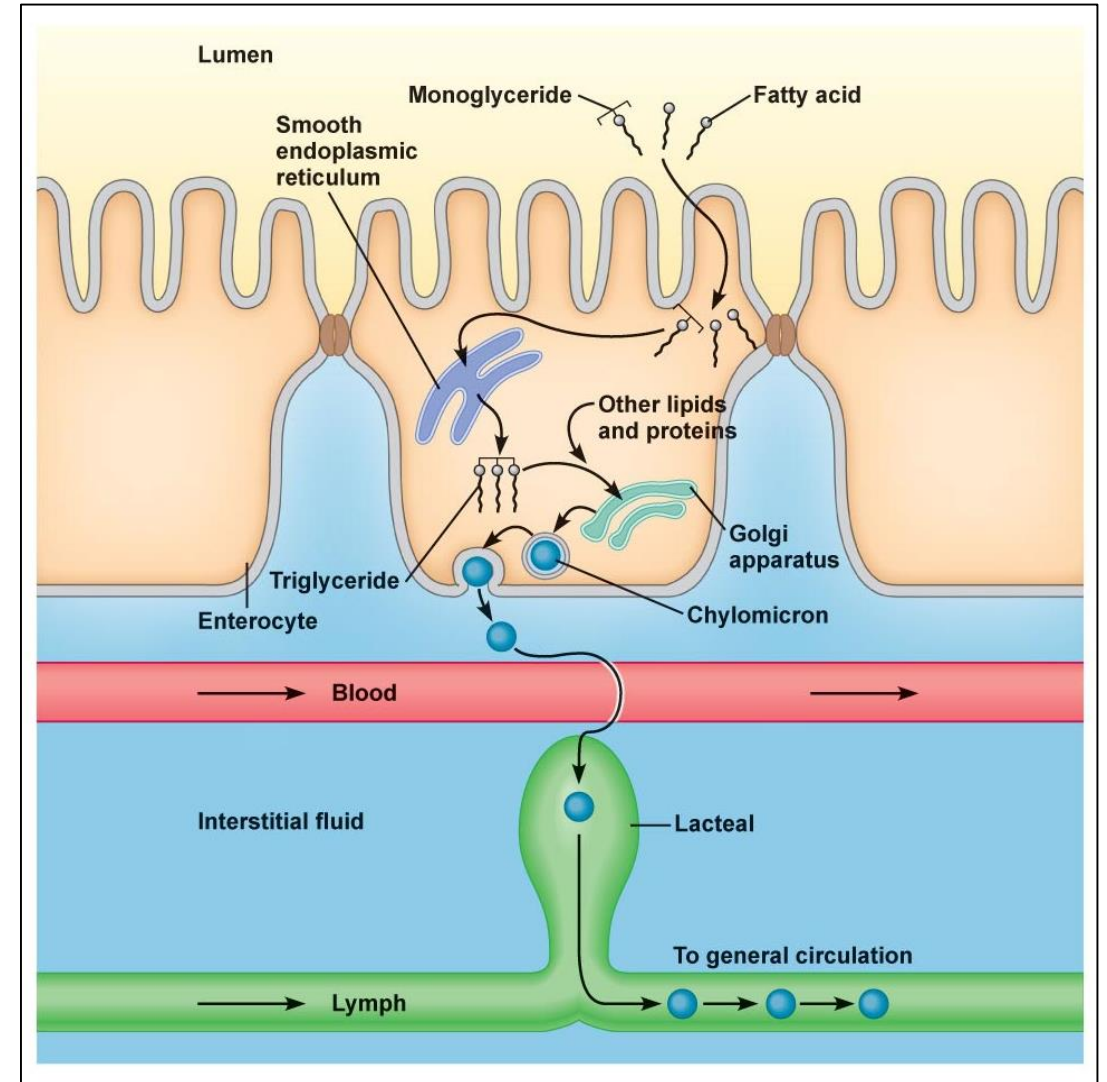
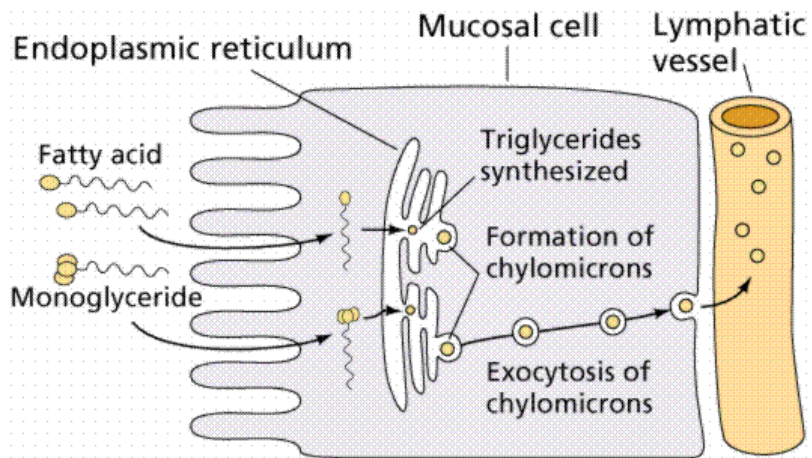


Аполипопротеини од липопротеините на хумана плазма

TABLE 21–2		Apolipoproteins of the Human Plasma Lipoproteins	
Apolipoprotein	Molecular weight	Lipoprotein association	Function (if known)
ApoA-I	28,331	HDL	Activates LCAT; interacts with ABC transporter
ApoA-II	17,380	HDL	Inhibits LCAT
ApoA-IV	44,000	Chylomicrons, HDL	Activates LCAT; cholesterol transport/clearance
ApoB-48	240,000	Chylomicrons	Cholesterol transport/clearance
ApoB-100	513,000	VLDL, LDL	Binds to LDL receptor
ApoC-I	7,000	VLDL, HDL	
ApoC-II	8,837	Chylomicrons, VLDL, HDL	Activates lipoprotein lipase
ApoC-III	8,751	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibits lipoprotein lipase
ApoD	32,500	HDL	
ApoE	34,145	Chylomicrons, VLDL, HDL	Triggers clearance of VLDL and chylomicron remnants

Егзоцитоза на хиломикроните од мукозните клетки

- Рецепторите на површините на клетките ги препознаваат протеинските групи од липопротеините.
- Хиломикроните кои содржат **АРОС-II** преминуваат од интестиналната мукоза во лимфниот систем по пат на егзоцитоза, а потоа се движат преку крвотокот до мускулите и адипозното ткиво.

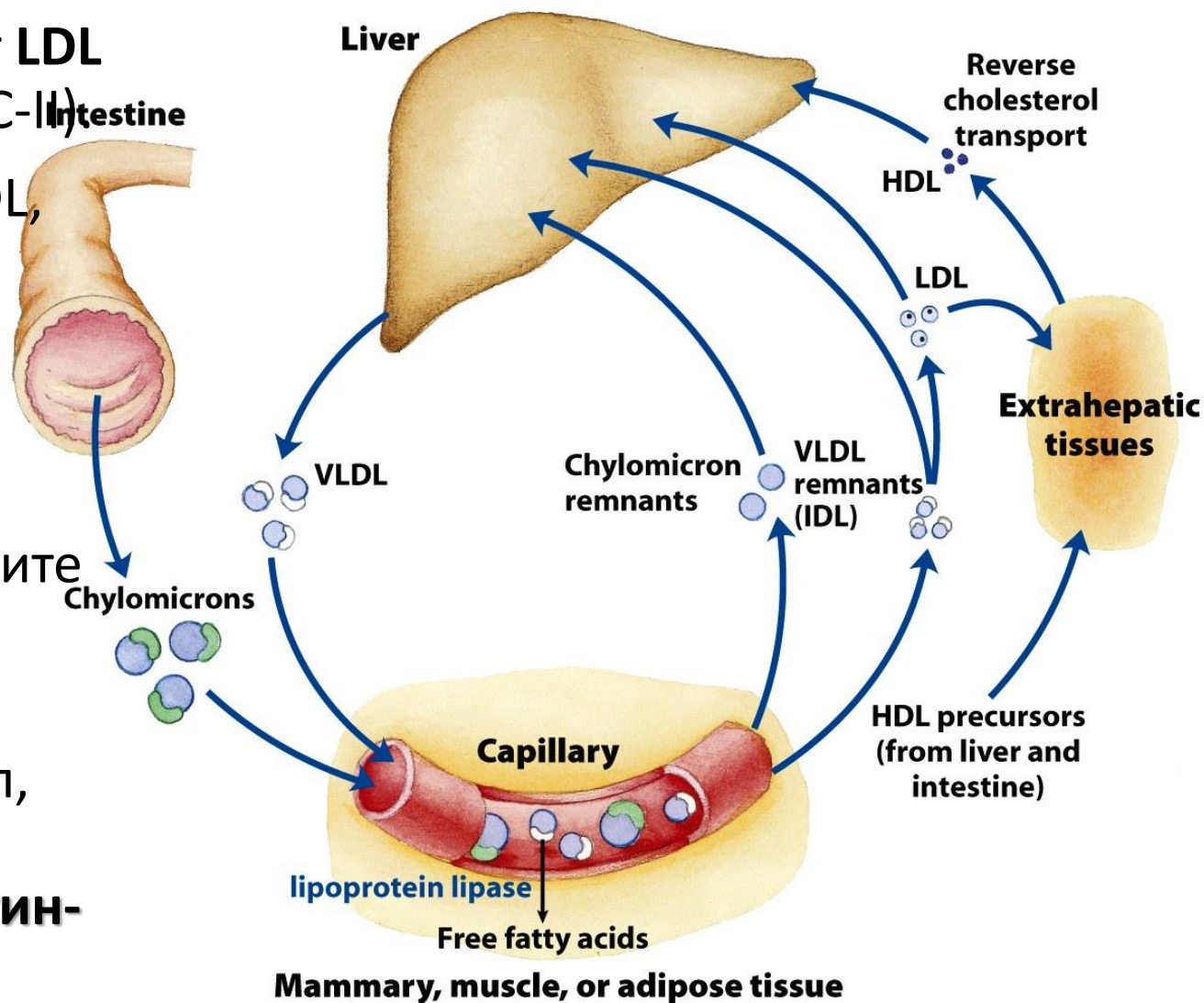


Липопротеини и транспорт на липидите

- Липопротеин липазата во капиларите активирана од страна на **АРОС-II**, придонесува голем дел од **TAG** да се ослободат од хиломикроните во **адипозното и мускулното ткиво (срце, скелетни мускули, ткива одговорни за лактација)**.
- **Хиломикронските остатоци** (холестерол и протеини АроЕ и АроВ-48) се пренесуваат низ крвотокот **до црниот дроб**.
- **АРО-Е** ги активира рецепторите во црниот дроб, каде холестеролот од хиломикронските остатоци се внесува во клетките **по пат на ендоцитоза**.
- Во црниот дроб се синтетизираат TAG од вишокот на масни киселини и јаглехидрати внесени со исхраната.
- TAG во црниот дроб се пакуваат со специфични аполиipoproteini (ароВ-100, ароС-I, ароС-II, ароС-III и ароЕ) и градат **VLDL** кои ги транспортираат TAG во **адипозното ткиво и мускулите**.

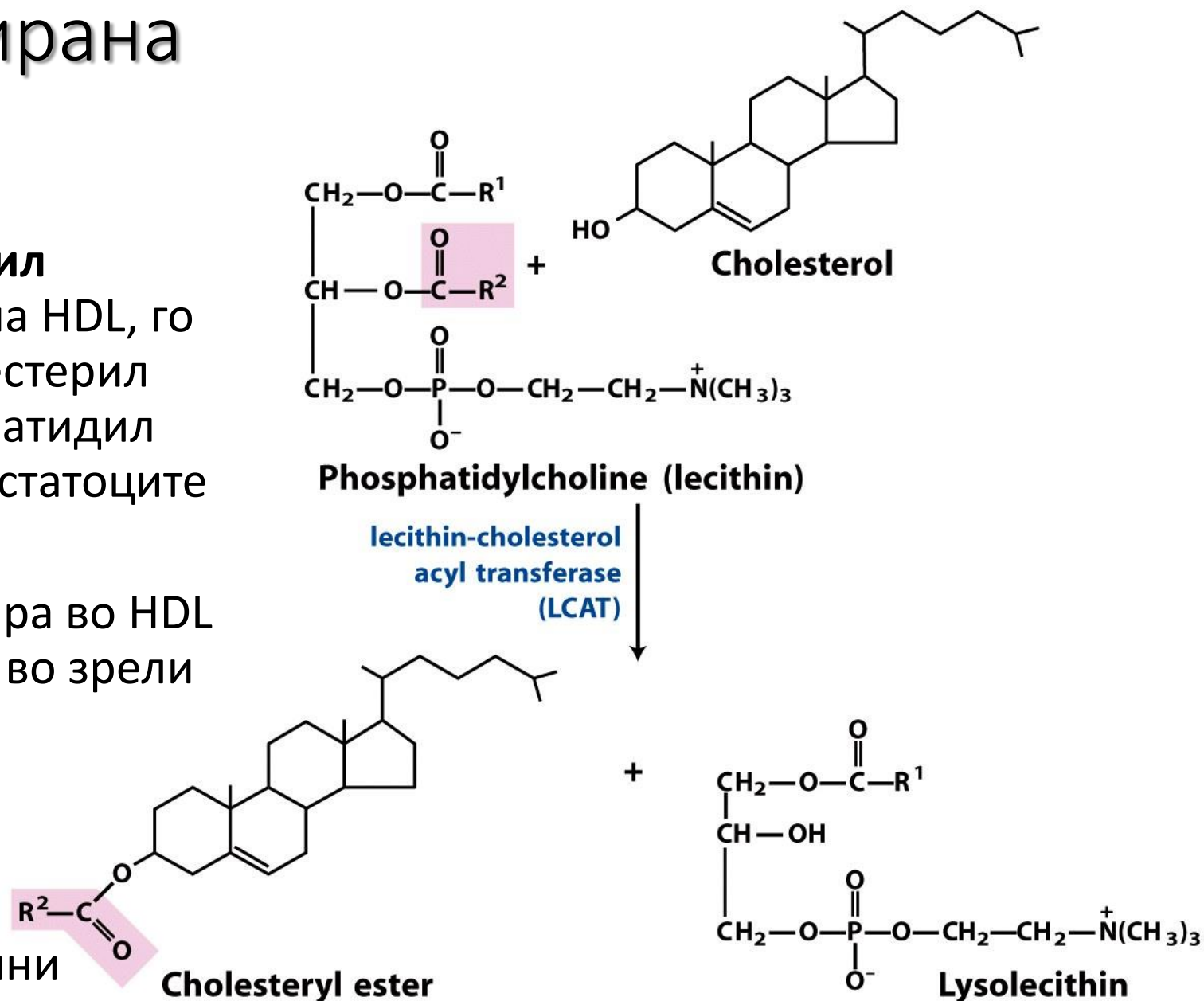
Лipoproteини и транспорт на липидите

- Со отстранување на липидите и некои аполиipoproteини од VLDL, се добиваат **LDL** (**холестерол, холестерил естери** и APOC-II).
- Остатоците од VLDL (наречени **IDL**) и LDL, се пренесуваат во црниот дроб со ендозитоза помогната со рецептор.
- LDL го пренесуваат холестеролот и до екстрахепатичните ткива.
- Вишокот холестерол во екстрахепатичните ткива се пренесува до црниот дроб - **обратен транспорт на холестерол**.
- Транспорт преку HDL (малку холестерол, немаат CE, аполиipoproteини: APOA-I, APOC-I, APOC-II.. и ензимот **LCAT- лецитин-холестерол ацил трансфераза**).



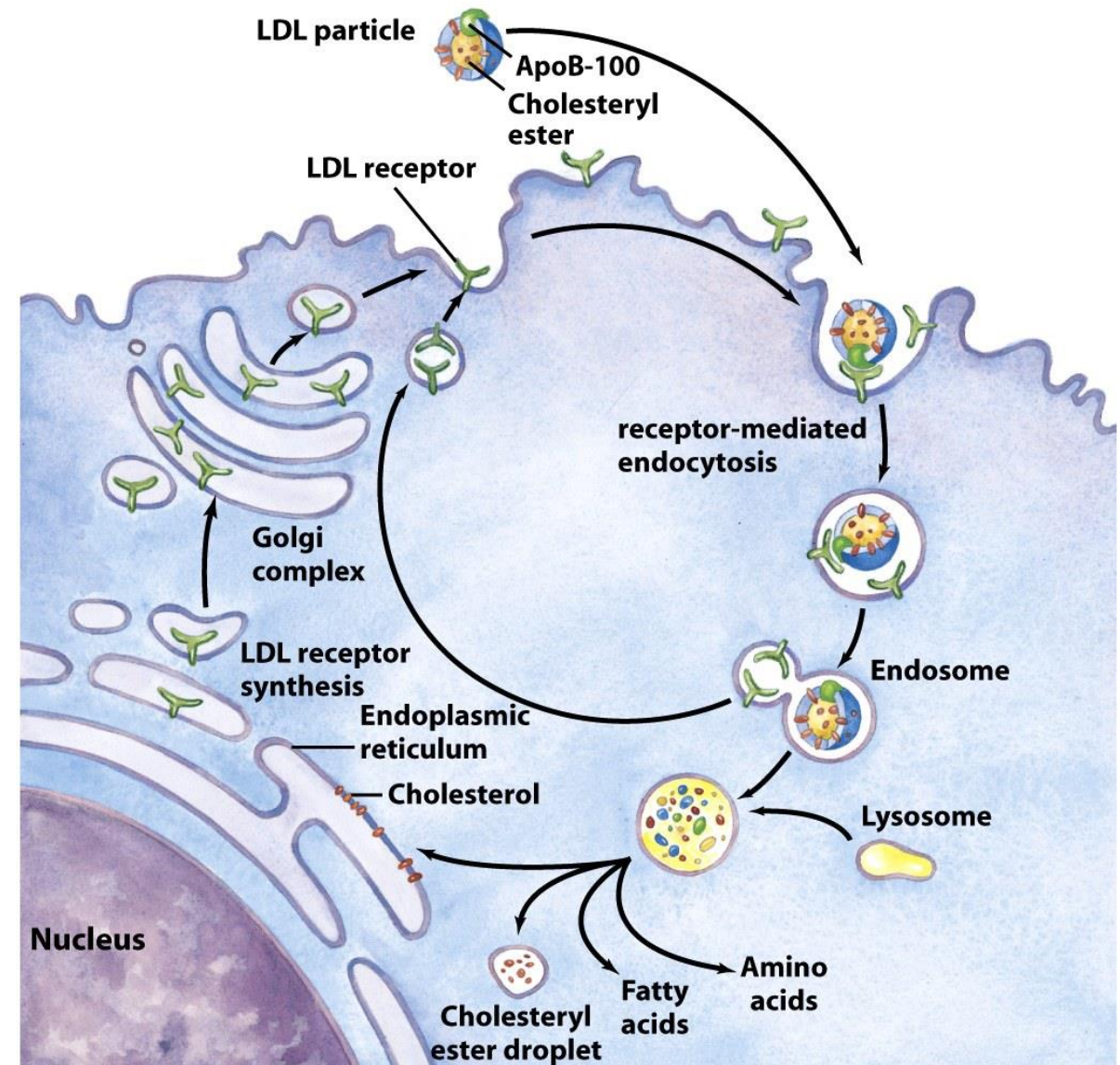
Реакција катализирана од ензимот LCAT

- **LCAT (лецитин –холестерол ацил трансфераза)** од површината на HDL, го катализира формирањето холестерил естери од холестеролот и фосфатидил холинот од хиломикроните и остатоците на VLDL.
- Холестерил естерот се акумулира во HDL липопротеините и ги претвора во зрели честички.
- Зрелите HDL честички го пренесуваат холестеролот до црниот дроб, каде се трансформира во соли на жолчни киселини.

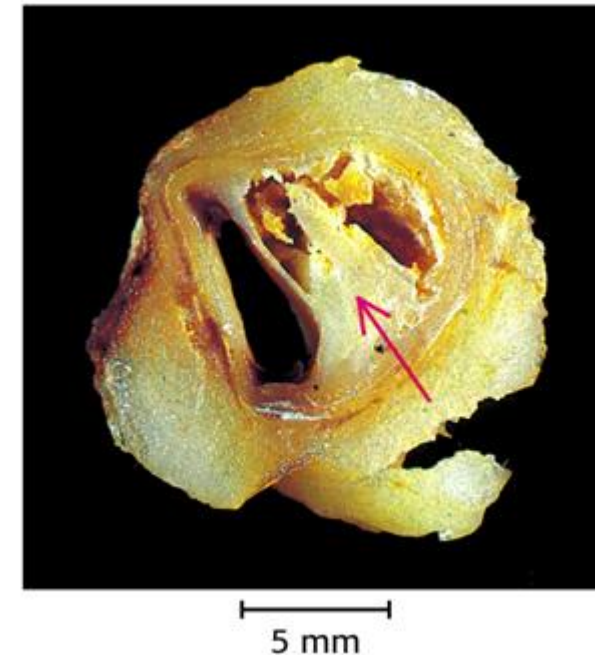


Ендоцитоза помогната со рецептор

- **АпоВ-100** од LDL е препознаен од специфични **LDL- протеински рецептори**, на мембраните од клетките.
- Се сврзуваат LDL со LDL рецепторот.
- LDL и неговиот рецептор се внесуваат во клетката во состав на **ендозомот**.
- Ендозомот се **фузира со лизозом**.
- Ензими од лизозомите ги хидролизираат холестерол естерот и АРОВ-100, до холестерол, масни киселини и аминокиселини.



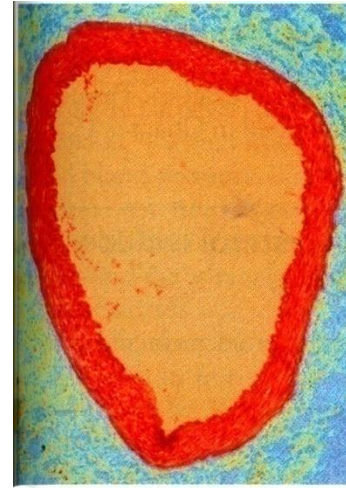
Транспорт на липиди - ниво на холестерол во крвта



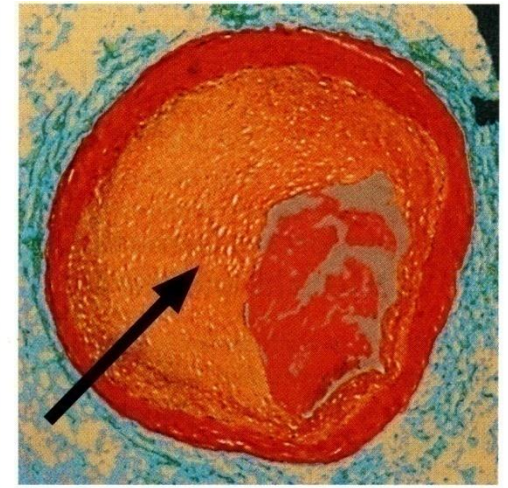
- LDL преку крвотокот вршат транспорт на молекулите холестерол од периферните ткива до црниот дроб и ја регулираат повторната синтеза на холестерол.
- Отсуство на LDL рецептори кои го препознаваат apo-B100 доведува до високи концентрации на LDL во крвотокот (Hypercholesterolemia).
- Се претпоставува дека oxLDL со имуните клетки - макрофаги обрзуваат т.н. пенести клетки кои се вградуваат во ѕидовите на крвните садови и се таложат како наслаги.
- Причина за стеснување на артериите (атеросклероза) и инфаркт на срцето.

Транспорт на липиди - ниво на холестерол во крвта

- LDL – лош холестерол
- HDL- добар холестерол
- HDL на површината го сврзува вишокот на холестерол преведувајќи го во холестерил естер (транспорт до црниот дроб и хепатоцитите: синтеза на жолчни киселини).
- HDL го спречува создавањето на наслаги од холестерол во крвните садови.
- Оваа спрега добро функционира ако лабораторискиот тест HDL/LDL е 3,5 : 1, што се припишува на присутните аполипопротеини (Апо-B100 за LDL и АпоА за HDL).



NORMAL ARTERY



PARTLY BLOCKED ARTERY

Липопротеини и транспорт на липиди

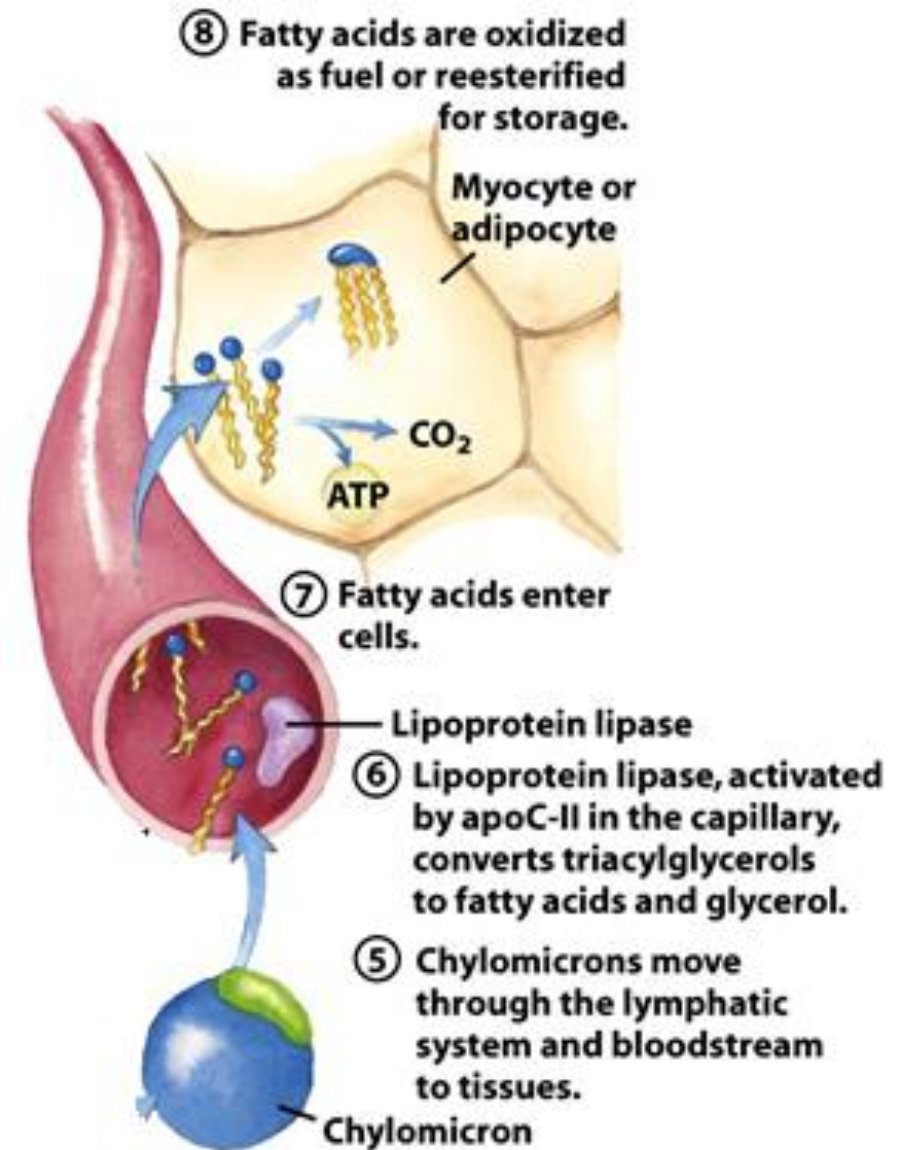
- Крвна плазма собрана по гладување и по оброк богат со масти.
- Хиломикроните кои се образуваат после оброкот богат со масти (десно) и даваат на плазмата заматен млечен изглед.



Апсорпција на липидите

Апсорпција на липидите внесени преку исхраната

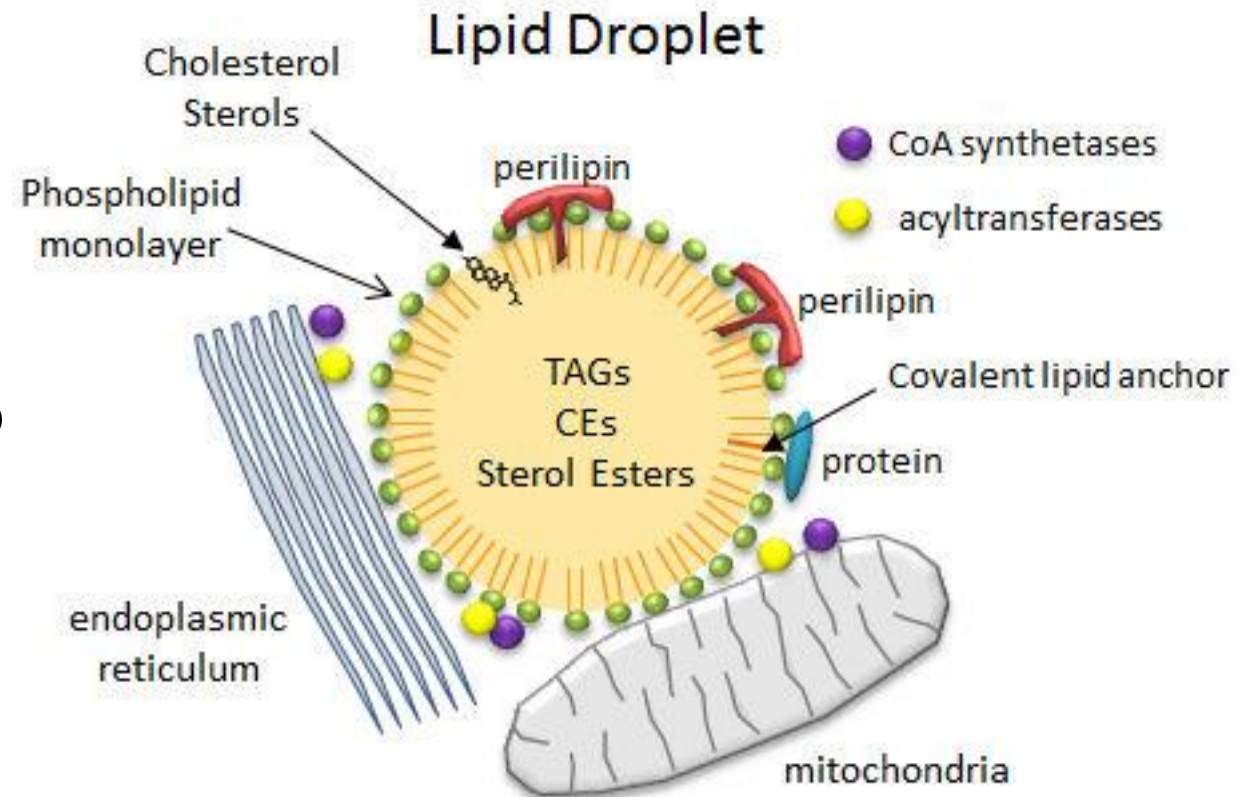
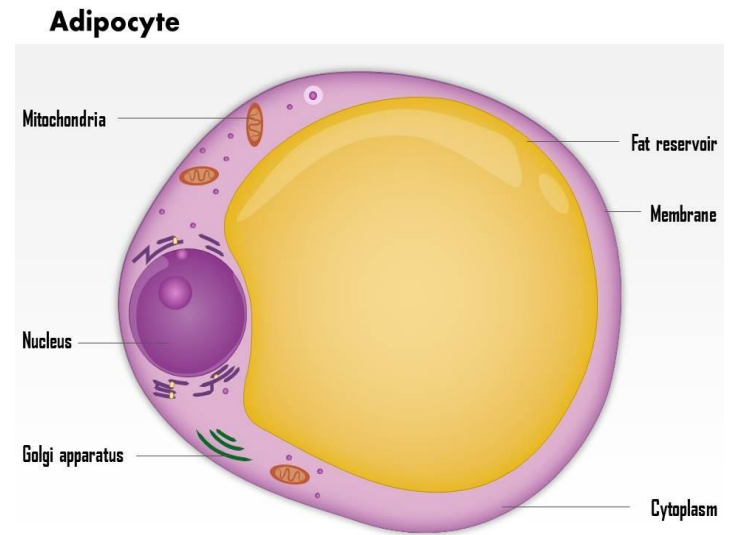
- Екстрацелуларниот ензим **липопротеин липаза**, активирана од ароС-II **во капиларите**, ги хидролизира **триацилглицеролите до масни киселини и глицерол** (чекор 6).
- Масните киселини преку крвотокот се преземаат од клетките на целното ткиво (чекор 7).
- Во мускулите, со оксидација на масните киселини се добива енергија;
- Во адипозното (масно) ткиво масните киселини се реестерифицираат до триацилглицероли и се складираат како енергетска резерва (чекор 8).



Мобилизација на липидите

Мобилизација на складираните липиди во адипозното ткиво

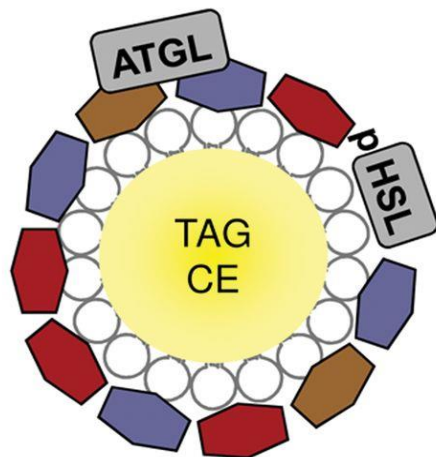
- Адипоцити – клетки на масното ткиво
- **Липидна капка:**
- **Јадро** од триацилглицероли и естерифицирани стероли
- **Надворешен слој** од фосфолипиди: фосфатидилхолин, фосфатидилетаноламин, поретко фосфатидилинозитол.
- Површината на овие капки е покриена со **перилипини**, фамилија протеини што го ограничуваат пристапот до липидните капки и ја спречуваат прерана мобилизација на липидите.



Липидна капка vs хиломикрон

Lipid droplet in adipocytes

Chylomicron in enterocytes



Size: 0.1-100 μm



Perilipin/PLIN1



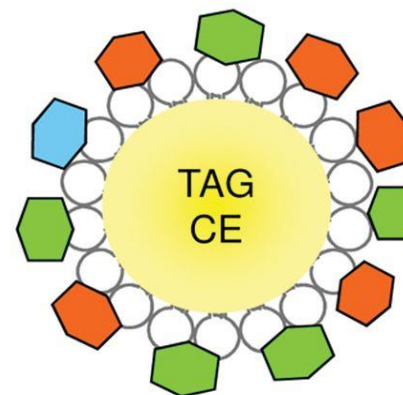
ADRP/PLIN2



Lipid droplet coating proteins
attached to the LD in the ER



Lipases (e.g. ATGL, HSL)



Size: 75-450 nm



ApoB48



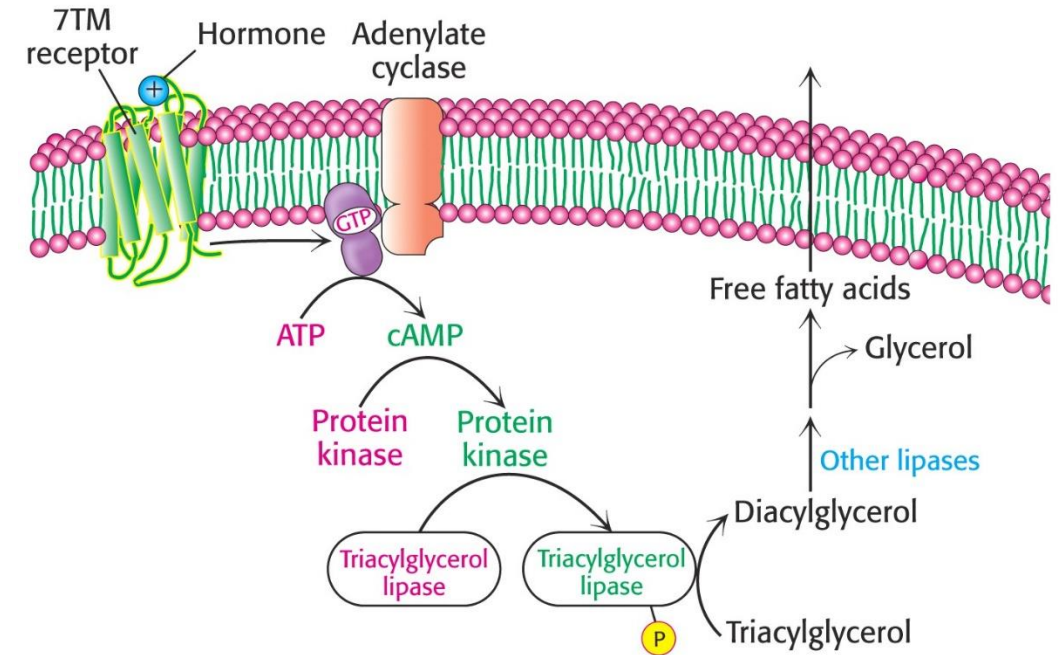
ApoA-I



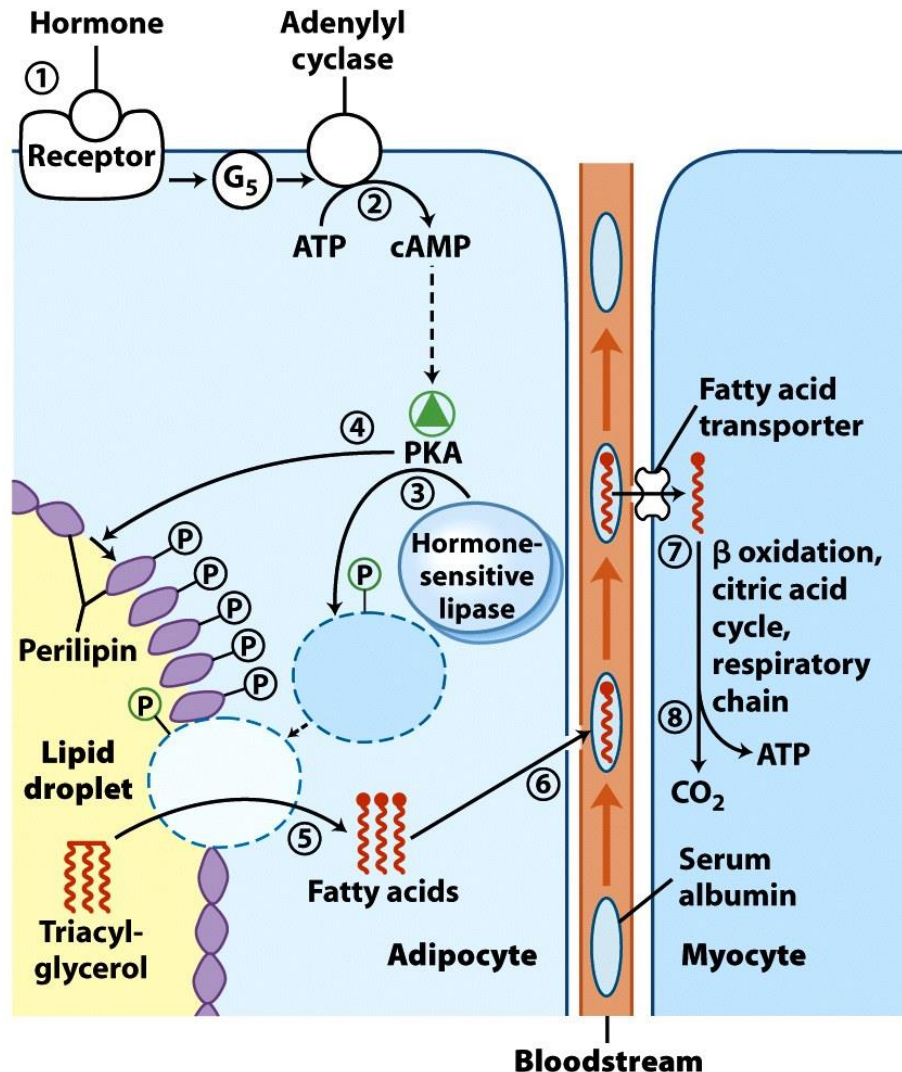
ApoA-IV

Мобилизација на складираните липиди во адипозното ткиво

- Процесот на мобилизација на масните од ткивото и адипозните клетки е **ензимски и хормонски контролиран**.
- Хормони кои ја активираат адипозната липаза: **епинефрин, норепинефрин, глюкагон** и **адренокортикотропните** хормони.
- Поради ниското ниво на глюкоза во крвта, се лачи хормонот **глюкагон**.
- Хормонот се врзува на **7ТМ рецепторот** на надворешната мембрана на адипозната клетка.
- Хормонот преку **G5 –протеинот** го активира **ензимот аденилат циклаза** и започнува сложена каскадна реакција со учество на АТР. Процес познат како т.н **трансдукционен пат**.



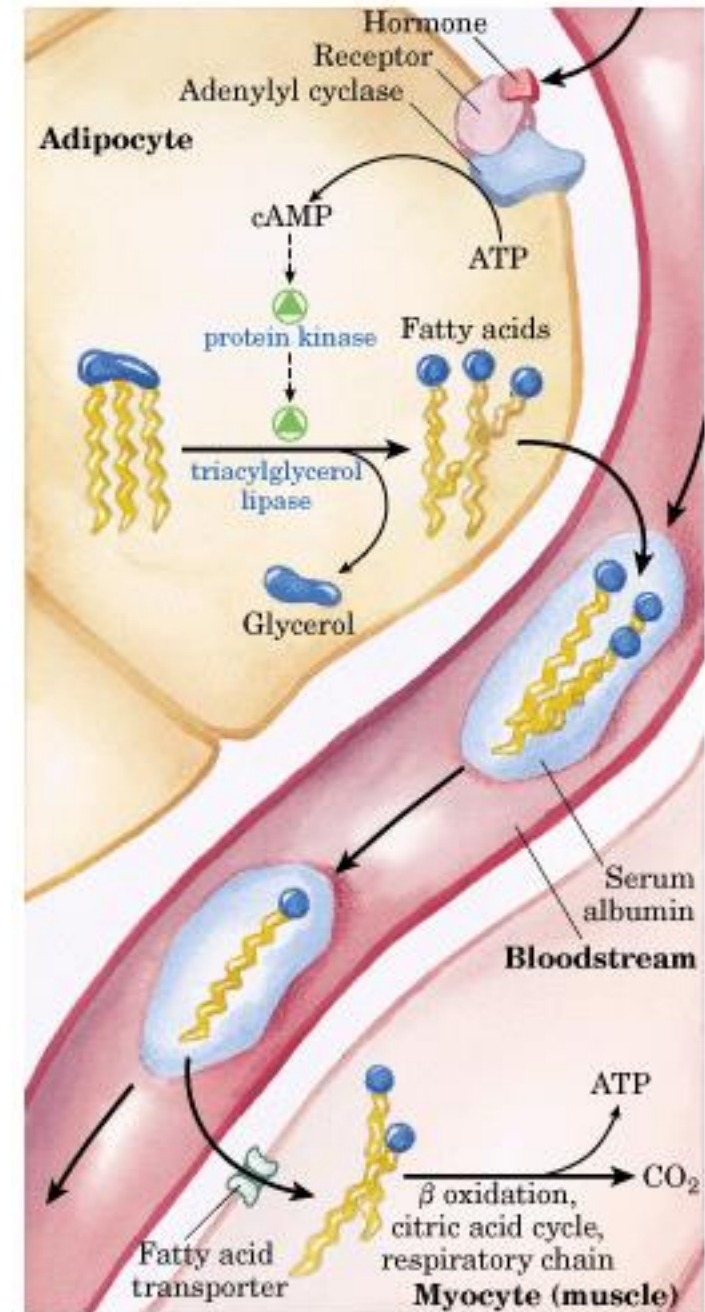
Мобилизација на складираните триацилглицероли во адипозното ткиво



- Цикличниот АМР има улога на интрацелуларен секундарен гласник (сигнална трансдукција).
- Се активира **РКА (сАМР - зависна протеин киназа)** да врши фосфорилација: на хормон-осетливата липаза (3) и на перилипинот А (4).
- Фосфорилираниот перилипин влијае врз придвижувањето на фосфорилираната **хормон-осетлива липаза** од цитосолот до површината на липидните капки.

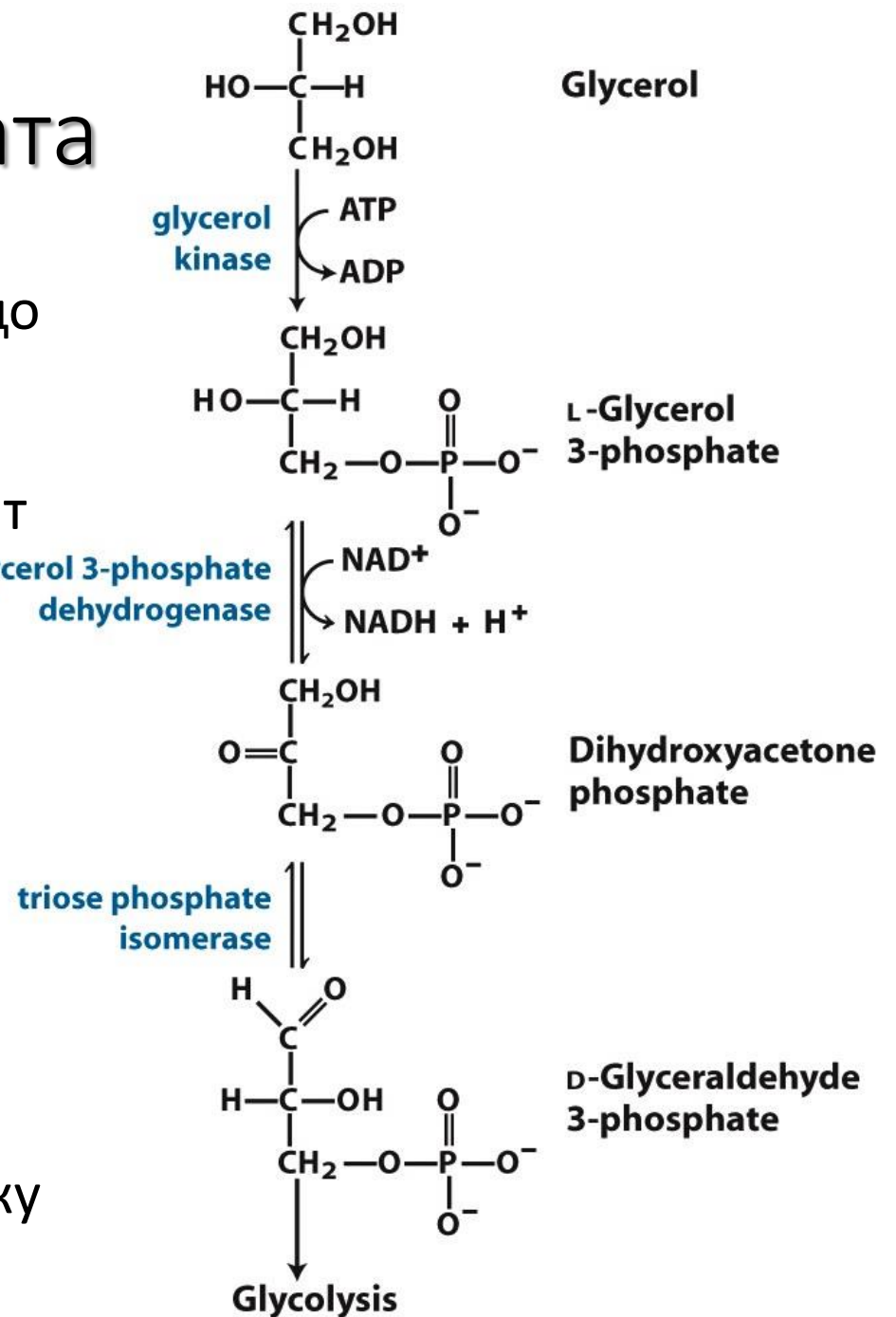
Мобилизација на складираните триацилглицероли во адипозното ткиво

- Хормон-осетливата TAG липаза на површината од липидната капка ги хидролизира триацилглицеролите до масни киселини (5) и глицерол.
- Нерасторливите **FFA** (free fatty acids) од адипоцитите преминуваат во крвта, каде се сврзуваат за растворливиот во вода протеин **серум албумин** (6). Еден протеински мономер нековалентно сврзува 10 масни киселини,
- Преку **специфичен транспортер за масни киселини**, ослободените од албуминот масни киселини навлегуваат во миоцитите (7) на скелетните мускули, срцето и бубрежната кора.
- **Во миоцитите**, масните киселини се оксидираат до CO_2 и се ослободува енергијата во облик на ATP (8), кој претставува извор на енергија за мускулна контракција и за други метаболички процеси.



Влез на глицеролот во гликолизата

- Со учество на липазата како катализатор, TAG на површината од липидната капка се хидролизираат до FFA (95% од енергијата) и глицерол (5%).
- Трансформациите на глицеролот за влез во гликолизата се ензимски катализирани и се одвиваат следните чекори:
 1. Фосфорилирање на глицеролот до L-глицерол-3-фосфат, под дејство на ензимот **глицерол киназа**.
 2. Оксидација на глицерол-3-фосфат во присуство на ензимот **глицерол-3-фосфат дехидрогеназа**, при што се добива дихидроксиацетон фосфат.
 3. Изомеризација на дихидроксиацетон во глицералдехид 3-фосфат, под дејство на **триоза фосфат изомераза**.
- Глицералдехид 3-фосфат понатаму се оксидира преку процесот на гликолизата.



Запомни

- Масните киселини од триацилглицеролите снабдуваат голем дел од **енергијата** за оксидација кај цицачите.
- Триацилглицеролите внесени преку храната **се емулгираат во тенкото црево** со помош на соли на жолчните киселини.
- Во сидовите на тенкото црево **се хидролизираат под дејство на интестинални липази**.
- Масните киселини **се апсорбираат преку интестиналните епителни клетки**, каде **се ресинтетизираат** во триацилглицероли.

- TAG се комбинираат со специфични аполипопротеини и **градат хиломикроми - липопротеини**.
- Хиломикроните **ги пренесуваат TAG до ткивата**.
- **Липопротеин липазата** ги ослободува масните киселини за да преминат во клетката.
- Складираните триацилглицероли во адипозното ткиво се **мобилизираат** преку **хормон-осетлива триацилглицерол липаза**.
- Ослободените масни киселини се сврзуваат **со серум албумин** и **се пренесуваат низ крвта** до срцето, скелетните мускули и до други ткива што ги употребуваат масните киселини како извор за енергија.

Запомни

