**OСМА НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА - Метаболизам липида**

МАСНЕ КИСЕЛИНЕ И АЦИЛГЛИЦЕРОЛИ

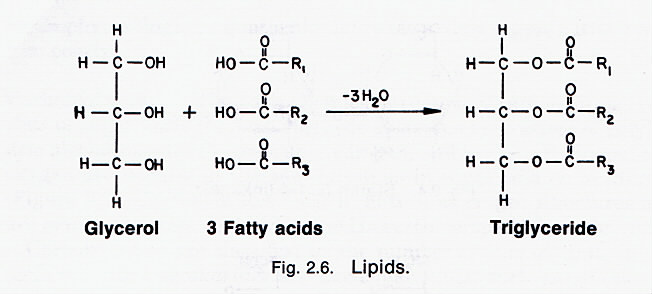
* масне киселине: врсте, извори и номенклатура масних киселина
* депоновање масних киселина као триацилглицерола
* интер-органски транспорт масних киселина и њихових примарних продуката
* регулација метаболизма триацилглицерола

ß ОКСИДАЦИЈА МАСНИХ КИСЕЛИНА

* реакције процеса ß оксидација масних киселина
* механизам транспорта масних киселина из цитозола у митохондрије
* модификације процеса ß оксидација масних киселина
* кетонска тела: врсте, синтеза и метаболичка судбина
* продукција кетонских тела у дијабетесу и гладовању

## Масне киселине, врсте, извори и номенклатура

Масне киселине су карбоксилне киселине које се добијају хидролизом естара глицерола и холестерола.



Врсте масних киселина су :

1. Засићене
2. Незасићене - Полинезасићене

- Мононезасићене

Засићене масне киселине се налазе највише у храни животињског порекла, у млеку и месу. Поред намирница животињског порекла засићене масне киселине налазе се и у кокосовом и палмином уљу. Према броју угљеникових атома деле се на:

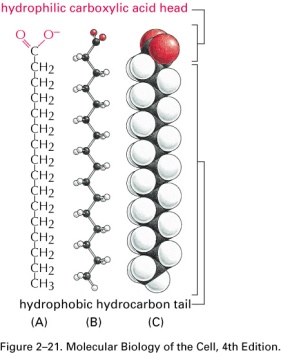
• кратколанчане МК – до 4С атома; са 2С-ацетат и са 3С-пропионат

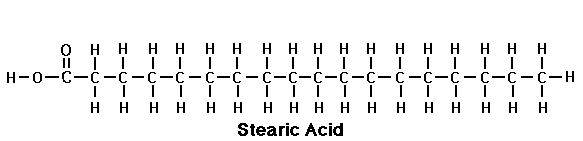
• средњеланчане МК – од 4 до 12 С атома

• дуголанчане МК – од 12 до 20 С атома и

• МК са веома дугим ланцима > 20 С атома.

У хуманом организму преовлађују МК од 14 до 20 С атома.

- Палмитинска киселина са 16C атома. ----------------- 

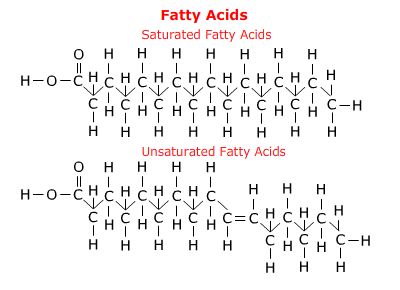
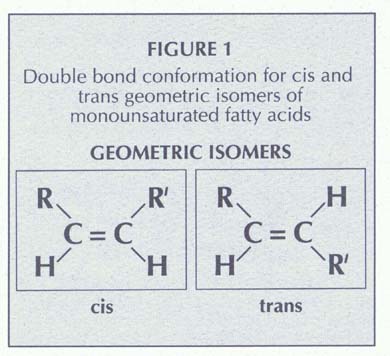
- Стеаринска киселина са 18C атома. ---------

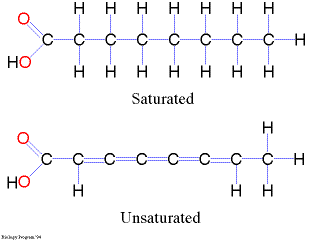
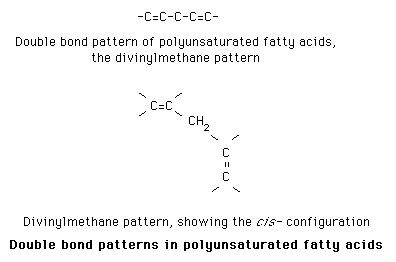
Постоје и **масне киселине са разгранатим ланцем**, оне су ретке, срећу се у липидима микроорганизама.

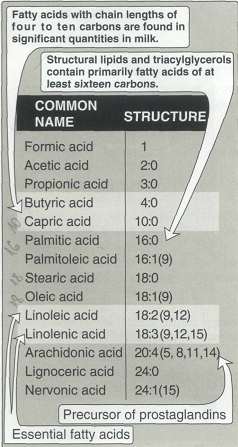
**Есенцијалне масне киселине** налазе се у високим концентрацијама у биљном уљу. Улазе у састав простагландина, фосфолипида, играју важну улогу структурном интегритету митохондријалних мембрана. У репродуктивним органима присутне су у већој концентрацији, њихов дефицит доводи до кожних поремећаја и поремећаја транспорта липида. есенцијалне масне киселине су:

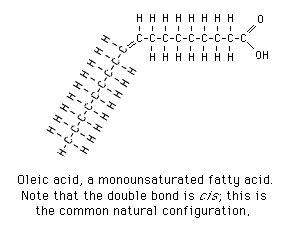
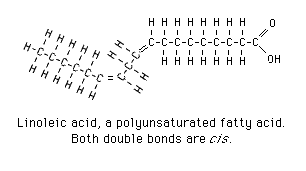
* **Линолна**
* **α линоленска**
* **арахидонска киселина**

**Незасићене масне киселине** се деле на поли и мононезасићене (имају једну C=C везу). Мононезасићене масне киселине налазе се у биљним уљима нпр. маслиново уље, док се полинезасићене масне киселине налазе у сунцокретовом и кукурузном уљу. У хуманом орг. присутне су незасићене МК са највише 4 двогубе везе (арахидонска киселина, 20C, двострука веза на C5, 8, 11 и 14).

Када дође до формирања двоструке везе она је **у цис положају**. Уколико постоји више двоструких веза оне се **појављују на сваком трећем угљениковом атому**. Ово се назива дивинилметанском шемом. Пример је АРАХИДОНСКА МК: Арахидонска киселина садржи 20 угљеникових атома и четири дупле везе између **5** и 6, **8** и 9, **11** и 12 и **14** и 15 C атома.

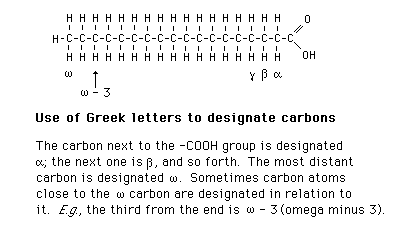


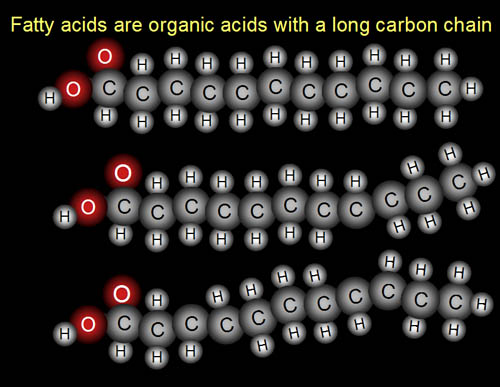
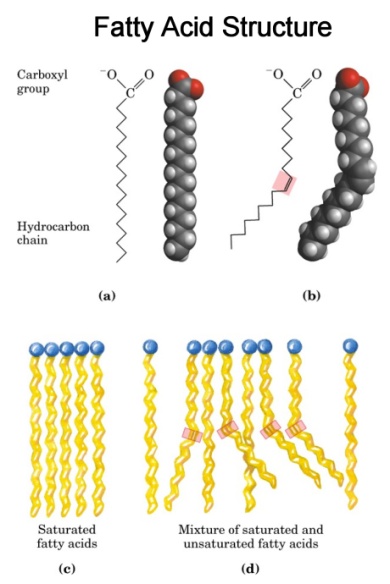
## Номенклатура масних киселина

Имена засићених масних киселина се завршавају наставком **–ста** а незасићене масне киселине добијају наставак **–енска**. Нумерисање угљеникових атома врши се од угљеника који улази у састав карбоксилне групе, тај угљеник има ознаку 1 и први C атом до њега је α (алфа) C атом, следећи угљеник је означен као β угљеников атом. Последњи угљеников атом се обележава као ω (омега).

Поред ове номенклатуре постоји и начин обележавања двогубих веза, нпр. Δ9 означава да је двогуба веза између 9 и 10 угљениковог атома.

440px-Fatty_acid_numbering





Обележавање двогубих веза може да иде и **од ω C атома**:

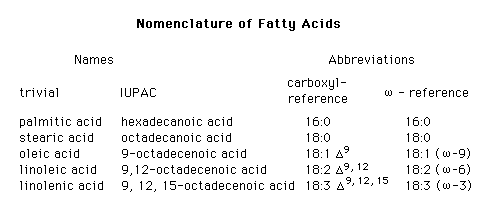
**ω 3** - двогуба веза на 3C од краја тј. последње метил групе супротно од карбоксилног краја

**ω 6** - двогуба веза на 6C од краја

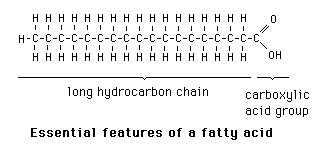
**ω 9** - двогуба веза на 9C од краја

Садашња, важећа номенклатура је IUPAC

Номенклатура масних киселина:



Свака масна киселина је сачињена од следећих елемената: **карбоксилне** групе и дугачког **угљоводоничног ланца** који може да се креће од 4-30 атома угљеника, а најчешће су МК које имају од 12-24 C атома. Ланац је линеаран и обично садржи паран број угљеникових атома.



Масти и уља представљају мешавину триацилглицерола који могу да се јаве у два агрегатна стања: течно и чврсто стање у зависности од састава тј. дужине C ланца. Триацилглицероли који садрже само засићене дуголанчане масне киселине на телесној температури имају чврсто стање, док они који садрже незасићене масне киселине кратких ланаца налазе се у течном стању. Већина липида које човек користи у исхрани су триацилглицероли.

## 

## Варење и ресорпција липида

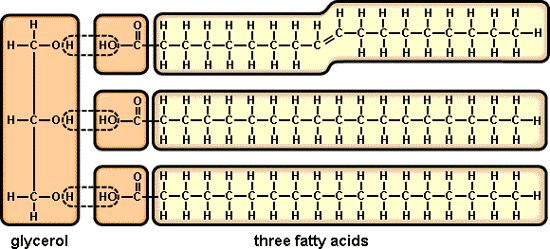
## Главни пут варења триацил-глицерола (ТАG) је хидролиза до масних киселина (МК) и 2-моноацил-глицерола, који се одвија у интестиналном лумену. Међутим, пут варења у извесној мери зависи од дужине Ц низа МК. Лингвалну липазу луче ћелије које се налазе на задњем делу језика, а гастричну ћелије желуца. Ове липазе хидролизују ТАG из хране које садрже МК средњег и кратког низа (до 12 Ц атома и краће). Најактивније су код мале деце и беба чија се исхрана углавном базира на уносу крављег млека. Код одраслих, главни део варења ТАG дешава се у танком цреву. прелазак садржаја желуца у танко црево стимулус је за лучење хормона холецистокинина (луче га интестиналне ћелије), који стимулише контракције жучне кесе и лучење жучи, са једне стране, а са друге стране, стимулише секрецију панкреасних ензима. У лумену дигестивног тракта, масти као хидрофобне и нерастворне у води заузимају форму глобуле. Функција жучних киселина из жучи је да емулгују масти, тј. да их разбију на што мање капљице и да њихову површину учине доступним дигестивним ензимима. Како су триацил-глицероли липосолубилни, а ензими хидросолубилни, варење триацил-глицерола се врши на липидно-воденој интерфази. Главни ензим хидролизе триацил-глицерола је панкреасна липаза. Она показује специфичност према естарским везама у α полозају глицерола и према масним киселинама са више од 10 угљеникових атома. Хидролиза триацил-глицерола помоћу панкреасне липазе се, такође, врши на водено-липидној интерфази емулгованих капљица масти. Као продукти настају слободне масне киселине, 1,2-диацил-глицероли и моноацил-глицероли. Присутне жучне киселине емулгују масти и повећавају површину за дејство липаза. Међутим, оне су и јак инхибитор ензима. Инхибиција ензима у току дигестије масти се спречава захваљујући присуству колипазе. Колипаза се везује за водено-липидну интерфазу и липазу у односу 1:1 и на тај начин причвршћује и активира ензим. Колипазу секретује панкреас као проколипазу, а активацију врши трипсин уклањајући декапептид са N-терминалног краја молекула. Поред липазе, панкреасни сок садржи једну мање специфичну естеразу која разлаже естре холестерола, моноацил-глицероле и друге естре липида као што су естри витамина А са карбоксилним киселинама. За разлику од триацил-глицерол липазе, ова естераза за максималну активност захтева присуство жучних киселина. Панкреасни сок садржи и специфичне фосфолипазе (фосфолипазу А2- лучи је панкреас у облику зимогена, активира се трипсином; разлаже фосфолипиде на слободне МК и лизофосфолипид), које се секретују у облику проензима, а разлажу фосфолипиде. Проензими се преводе у ензиме дејством трипсина, а активирајуће на ензиме делују жучне соли.

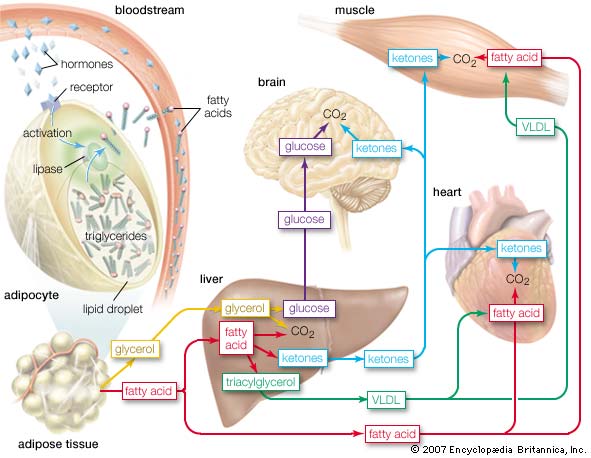
## Ресорпција масти од стране епителних ћелија танког црева врши се процесом дифузије кроз плазма мембрану. Ресорпција је скоро комплетна за масне киселине и моноацил-глицероле који су растворљиви у води, али мање ефикасна за липиде нерастворљиве у води. Тако се, нпр холестерол хране ресорбује само 30-40%. Ресорпција масних киселина зависи од дужине ланца. Масне киселине са средњим ланцима (6-10 Ц-атома) пролазе кроз ћелије црева у портални крвоток без модификације. Дуголанчане масне киселине са више од 12 Ц атома, везују се за специфични транспортни протеин у цитоплазми и транспортују до ендоплазматског ретикулума, где у активном облику служе за ресинтезу триацил-глицерола. За ресинтезу триацил-глицерола користи се ресорбовани 2- моноацил-глицерол и α-глицерофосфат добијен из глукозе. Ресинтетисани триацил-глицероли формирају глобуле на чијој се површини адсорбују фосфолипиди и специјални протеини који се зову аполипопротеини. Настале масне глобуле или хиломикрони мигрирају у склопу везикула кроз Голџијев апарат до базолатералне плазма мембране. Након фузије везикула са плазма мембраном, долази до ослобађања хиломикрона у интерћелијски простор, одакле лимфним судовима одлазе у ductus thoracicus.

## Дуголанчане масне киселине обилазе јетру јер одлазе из ентероцита у лимфоток, а преко ductusa thoracicusa у велике вене. Венама крв најпре одлази у плућа, а потом у капиларе периферних ткива, масно и мишићно, пре него што дође у јетру. Масно и мишићно ткиво преузимају највећу количину масти хране, које потом депонују или метаболишу. Заобилажење јетре спречава преоптерећивање овог органа непосредно након оброка.

## Депоновање масних киселина као триацилглицерола

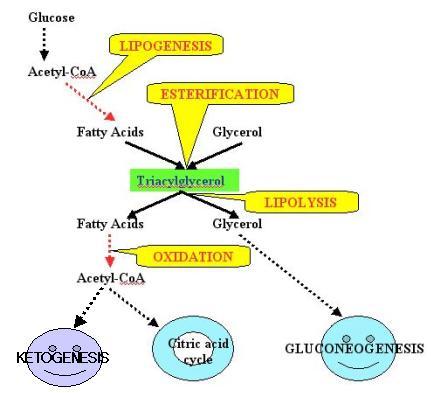
Масне киселине су битан извор метаболичког горива. Најчешће се депонују у виду неутралних липида тј. триацилглицерола. Као што њихово име каже, триациглицероли су састављени од 3 масне киселине естерификоване глицеролом. Триацилглицероли припадају групи изразито хидрофобних и високо редукованих молекула. Масне киселине из циркулације имају двојаку судбину: улазе у ћелије разних ткива и могу бити оксидоване процесом β-оксидације (служе да дају енергију) или се, нарочито после оброка, на нивоу адипоцита конвертују у триацилглицероле. МК које се у највећој мери оксидују су палмитинска, олеинска и стеаринска. Најзаступљеније су у липидима које уносимо храном, а синтетишемо их и у организму.



 слика 14.

### Интер-органски траспорт масних киселина и њихових примарних продуката

Након апсорпције свих продуката дигестије липида од стране ентероцита, долази до фузије везикула ресинтетисаних TAG и холестерил-естара тј. насталих ХИЛОМИКРОНА са плазма мембраном, долази до њиховог ослобађања у интерћелијски простор, одакле лимфним судовима одлазе у ductus thoracicus. Дуголанчане масне киселине обилазе јетру јер одлазе из ентероцита у лимфоток, а преко ductusa thoracicusa у велике вене. Венама крв најпре одлази у плућа, а потом у капиларе периферних ткива, масно и мишићно, пре него што дође у јетру. Масно и мишићно ткиво преузимају највећу количину масти хране, које потом депонују или метаболишу. Заобилажење јетре спречава преоптерећивање овог органа након оброка. Повезаност метаболизма угљених хидрата и метаболизма TAG најбоље је приказан на сликама 14 и 15.

слика 15.

Масне киселине (МК) у организму могу да буду у "слободном" тј. неестрификованом облику (тада су везане за протеине носаче) или као масни ацил естри који су саставни део сложенијих молекула, као што су триацил-глицероли (TAG). МК се ослобађају из масног ткива у току **липолизе** (хидролитичке разградње TAG) која се врши хидролитичком разградњом естраских веза између МК и глицерола. Хидролизу естарских веза врше ензими **липазе.** Постоји више врста липаза. **ЛИПОПРОТЕИНСКА ЛИПАЗА** је ензим који катализује хидролизу липида који се налазе у хиломикронима и VLDL-у при чему се добијају 3 молекула масних киселина и 1 молекул глицерола. За активност овог ензима потребно је присуство APO-C2 протеина као кофактора. Липопротеинска липаза специфично се налази у ендотелним ћелијама капилара мишићног и масног ткива. Регулација активности ензима је зависна од инсулина; повећана активност ензима је узрокована повећаном концентрацијом инсулина. Постоје различити **изоензими** липопротеинске липазе, она **у адипозном ткиву** активирана је инсулином док у мишићном ткиву није. <http://en.wikipedia.org/wiki/Lipoprotein_lipase>

**Липаза контролисана хормонима (хормон-зависна липаза, хормон сензитивна липаза, HSL)** врши прву хидролизу на молекулу TAG, и **ова реакција одређује укупну брзину разградње молекула TAG**. Присутна је у адипозном ткиву, првенствено, али и у ткивима у којима се складиште естри холестерола (адренални кортекс, срце, јајници...). **Хормони регулишу активност ове липазе** кроз дејство неколико механизама:

* cAMP зависном фосфорилацијом ензима (у гладовању - глукагон и стресу - адреналин)
* контролом активности фосфатазе која дефосфорилише липазу (у стању ситости - инсулин)
* променом количине ензима директним деловањем на геном.

Уобичајено, у плазми су присутни ниски нивои слободних МК, али током гладовања или поста, могу се наћи значајне количине неестерификованих, слободних МК. {МК дугог низа, оне са бројем Ц-атома од 12 до 22, које су и најзаступљеније у организму човека су хидрофобне и нерастворне у води. Осим тога, токсичне су за ћелије јер могу да наруше хидрофобне интеракције аминокиселинских остатака у терцијарној структури протеина. Због тога се у крви и ћелијама увек преносе везане за протеине.} Неестерификоване МК у плазми транспортују се нековалентно везане за албумине плазме и ослобађају се деловањем липаза у масном ткиву. Веза између МК и албумина се веома лако раскида, и МК могу да уђу у ткива где се користе као извор енергије. Оксидација МК зарад обезбеђивања енергије одиграва се у многим ткивима, највише у јетри, срчаном и скелетним мишићима. Ткива оксидишу МК кад год дође до пораста њихове концентрације у крви. МК су предоминантни извор енергије током гладовања и поста. Потреба за енергијом у виду АТР контролише брзину оксидације МК.

МК које се синтетишу у јетри не појављују се слободне у плазми, већ служе за синтезу TAG који улазе у састав липопротеина – хепатоцити синтетишу и у циркулацију отпуштају липопротеине веома мале густине (VLDL). МК су прекурсорски молекули за бројна једињења: гликолипиде, фосфолипиде, сфинголипиде, простагландине и естре холестерола. Естерификоване МК у форми TAG служе као главна енергетска резерва у телу.

**МОБИЛИЗАЦИЈА УСКЛАДИШТЕНИХ МАСТИ**

Масне киселине су ускладиштене у масном (адипозном) ткиву у форми неутралних триацил-глицерола (ТАG) и служе као главна енергетска резерва организму. ТАG представљају најефикаснији начин депоноваља метаболичке енергије јер су високо редуковани и анхидровани. Комплетном оксидацијом МК до СО2 и Н2О добија се 9,3 kcal/g масти, за разлику од угљених хидрата и протеина од којих се добија 4 kcal/g.



Слика 16. Енергетски принос главних нутрициената

**РАЗГРАДЊА ТРИАЦИЛГЛИЦЕРОЛА И ОТПУШТАЊЕ МАСНИХ КИСЕЛИНА**

Мобилизација ускладиштених масти је иницирана хидролитичком разградњом, липолизом, ТАG на глицерол и МК. То се дешава између оброка, ноћу и у периодима повећаних потреба за енергијом (током физичког напора). Да би хидролитичка разградња ТАG започела неопходно је дејство **хормон-сензитивне липазе** која уклања МК са С1 и С3 ТАG. Липаза специфична за моноацилглицероле или диацилглицероле уклања преосталу МК (са С2).

**Активација хормон-сензитивне липазе – Активна форма ензима је ФОСФОРОЛИСАНА**. Фосфорилација се врши под дејством ***3',5' – сАМР зависне протеин киназе***. (Аденилат-циклазни и сАМР систем секундарног гласника – везивање хормона **АДРЕНАЛИНА** тј. епинефрина за рецептор на мембрани адипоцита условљава активацију аденилат-циклазе и стварање сАМР и дејством сАМР зависне протеин киназе долази до **фофсфорилације липазе и њене активације**. Везивање ИНСУЛИНА за сопствени рецептор условљава дефосфорилацију хормон-сензитивне липазе тј. њену инактивацију).

**КАДА ДОЂЕ ДО АКТИВИРАЊА сАМР КАСКАДЕ: - РАЗГРАДЊА ТАG ЈЕ АКТИВИРАНА А СИНТЕЗА МАСНИХ КИСЕЛИНА ЈЕ ИНАКТИВИРАНА – РЕЦИПРОЧНА РЕГУЛАЦИЈА МЕТАБОЛИЧКИХ ПУТЕВА!!!**

**Субдина глицерола – Адипоцити не могу да метаболишу глицерол (немају глицерол киназу**), он се транспортује циркулацијом до јетре, где се фосфорилише и учествује у синтези ТАG или се конвертује у дихидрокси-ацетон фосфат (DHAP) под дејством глицерол дехидрогеназе, и учествује у гликолизи или глуконеогенези.

**Субдина масних киселина –** Слободне, неестерификоване МК пролазе ћелијску мембрану адипоцита, одмах се везују нековалентно за албумине плазме и циркулацијом разносе до ткива, где β-оксидацијом задовољавају енергетске потребе ткива. **Мозак, еритроцити и медула надбубрега** **не могу** да користе слободне МК за своје енергетске потребе, без обзира на ниво слободних МК у крви.

**БЕТА ОКСИДАЦИЈА МАСНИХ КИСЕЛИНА**

Главни катаболички пут засићених МК одиграва се у МИТОХОНДРИЈАМА, у матриксу митохондрија, процесом који се назива **β-оксидација** и где се од масног ацил-СоА, са карбоксилног краја, сукцесивно скида фрагмент по фрагмент од два угљеникова атома при чему настаје ацетил-СоА.

**Транспорт масних киселина у митохондрије – КАРНИТИНСКИ ШАТЛ**

МК улазе у ћелије процесом преноса засићењем и дифузијом кроз фосфолипидни двослој плазма мембране. Протеин плазма мембране који везује МК олакшава транспорт. други протеин који се налази унутар ћелије везује МК и убрзава њихов пренос у митохондрије. То је начин да се концентрација слободних МК инрацелуларно одржи на екстремно ниском нивоу.

Када ћелије преузму МК из циркулације, долази до конвертовања тј. активације МК у ацил-СоА деривате под дејством **ацил-СоА синтетазе (ТИОКИНАЗЕ)**, што се дешава у цитосолу (тј. на мембранама ендоплазматског ретикулума, на спољашњој мембрани митохондрија и на мембранама пероксизома – ова тиокиназа је специфична за МК од 12 до 20 Ц-атома). Реакција се одвија у два корака: МК се активише у реакцији у којој настаје ацил-АМР једињење везано за ензим; енергију за овај корак обезбеђују разградња АТР на АМР и пирофосфат (**потрошња две високоенргетске везе**) и затим хидролиза пирофосфата. Затим СоА замењује АМР (стварањем тиоестарске везе између карбоксилне групе МК и сулфхидрилне групе СоА) настаје ацил-СоА уз отпуштање АМР.



Слика 17. Активација МК дејствомацил-СоА синтетазе. МК се активира реаговањем са АТР и настаје масни ацил-АМР и пирофосфат. АМР се замењује СоА, а пирофосфат разграђује пирофасфатаза.

Пошто се **β-оксидација одиграва у митохондријалном матриксу**, активирана масна киселина мора се транспортовати кроз мембране митохондрија, које су непропусне за гломазне, поларне молекуле као што је коензим А. Због тога постоји специјални мембрански транспортер који ће ацил-групу пребацити из цитосола у митохондријални матрикс. Специфичан носач за пренос ацил-СоА из цитосола у митохондријални матрикс је **карнитин** (4-триметиламино 3-хидроксибутират). Он служи као носач који преноси активиране ацил-групе МК дугог низа кроз унутрашњу мембрану митохондрија. У првом кораку преноса, ацил-СоА из цитосола се везује за карнитин на спољашњој мембрани митохондрија. Ову реакцију каталише ензим **карнитин:ацил-трансфераза I (CPT I – карнитин палмитоил трансфераза I)** и настаје **ацил-карнитинински естар.** Р-ја је реверзибилна, што значи да ацил-СоА може да буде регенерисан из карнитинског естра.

У следећем кораку, ацил-карнитинсе под дејством ензима **транслоказе** преноси кроз унутрашњу митохондријалну мембрану, у матрикс. У митохондријалном матриксу ацил група се са карнитина преноси на СоА (ензим **карнитин:ацилтрансфераза II;CPT II**). Унутар митохондрија, ацил-СоА улази у процес β-оксидације. Карнитин се враћа на цитосолну страну унутрашње митохондријалне мембране помоћу исте транслоказе која преноси ацил-карнитин у матрикс, и на цитосолној страни може преузети следећи маснокиселински ланац.

**Инхибитор карнитинског шатла – Малонил-СоА**, је интермедијер у синтези МК, и делује тако што инхибира **карнитин: ацил-трансферазу I**, која каталише пренос ацил групе са коензима А на карнитин. Стога, током синтезе МК у цитосолу, малонил-СоА инхибира њихов транспорт у митохондрије и на тај начин спречава деградацију новосинтетисаних масних киселина.

****

Слика 18. Карнитински транспортер

масних киселина

**Генетски дефекти карнитинског шатла**

Недостатак транслоказе – иначе редак генетски поремећај, онемогућава унос МК у митохндрије а тиме и β-оксидацију. Обољење је смртоносно. Недостатак карнитин:ацил-трансферазе или ниска концентација карнитина због дефектне синтезе у скелетним мишићима огледа се у немогућности скелетних мишића да се користе дуголанчане МК као метаболичко гориво, што узрокује миоглобинемију и слабост после физичког вежбања, а огледа се мишићном слабошћу и неспособношћу за јачи мишићни рад.

Карнитин се уноси храном, или се синтетише у организму. Синтетише се из бочног ланца АК лизин у метаболичком путу који започиње у скелетним мишићима а завршава се у јетри. Коензими неопходни за његову синтезу су SAM – S-аденозил метионин за р-ју метилације и аскорбинска киселина (витамин Ц). Највећа количина карнитина ускладиштена је у скелетним мишићима.

**РЕАКЦИЈЕ β ОКСИДАЦИЈЕ**

Након активације МК у СоА-деривате у цитосолу и њиховог транспорта у матрикс митохондрија следи оксидација МК процесом β-оксидације. Тим процесом се са карбоксилног краја МК сукцесивно скида фрагмент од 2Ц-атома и добија се одређени број молекула ацетил-СоА у зависности од тога колики је био број Ц-атома у МК која је ушла у процес β-оксидације. енергија која се добије овим процесом садржана је у редукованим формама коензма FAD (FADH2) и NAD (NADH + H+) који се ре-оксидују на респиратоном ланцу и процесом оксидативне фосфорилације настаје АTP. ацетил-СоА се даље оксидује у циклусу лимунске киселине, или се у зависности од услова у ћелији, преводи у кетонска тела.

β-Оксидација представља пут који се састоји од 4 узастопне реакције:

1. **дехидрогенација (оксидација)**
2. **хидратација**
3. **дехидрогенација (оксидација)**
4. **тиолиза**

које доводе до уклањања двоугљеничног (С2) фрагмента, у форми ацетил-СоА, са карбоксилног краја ацил-СоА.

**У првој реакцији** врши се дехидрогенација ацил-СоА уз формирање *trans* – двоструке везе између α и β атома угљеника (ензим је **ацил-Соа дехидрогеназа**) при чему настаје еноил-СоА, уз пренос атома водоника на коензим FAD и његову следствену редукцију у FADH2. (FAD је простетска група; редуковани коензим FADH2 предаје електроне преко Fe-S протеина коензиму Q у ланцу преносилаца електрона, где се у процесу оксидативне фосфорилације добија око 1,5 молекула АТР).

**У другој реакцији** следи стерео-специфична хидратација двоструке везе (ензим је **еноил-СоА хидратаза**) и настаје 3-L-хидрокси-ацил-СоА. Долази до увођења молекула воде, при чему, ОH-група се додаје на β-угљеников атом, а H на α-Ц атом. (**ен**оил-хидратаза – хидратаза означава да је дошло да адиције молекула воде, а префикс "ен" да је присутна двострука веза)

**У трећој реакцији**, се оксидује хидроксилна група на β-Ц атому до кето-групе (ензим је **хидроксиацил-СоА-дехидрогеназа**) и настаје 3-L-кетоацил-СоА*,* уз редукцију коензима NAD у NADH + H+ (редуковани коензим NADH + H+ предаје електроне респираторном ланцу преносилаца електрона, где се у процесу оксидативне фосфорилације добија око 2,5 молекула АТР по реакцији).

**У завршној (четвртој) реакцији**, под утицајем ензима **β-кетотиолазе**, уз обавезно учешће СоА, раскида се веза између α- и β-атома угљеника и настају: један молекул **ацетил-СоА** и **ацил-СоА краћи за 2С атома**, који улази у следећи циклус β-оксидације. раскидањем везе између α и β атома угљеника, реакцијом у којој се СоА-SH везује на β-Ц и настаје ацетил-соА. ова р-ја означена је као **тиолиза** – лиза, због раскидања везе, тио – се односи на сумпор.

У ствари, пут β-оксидације више личи на спиралу него на циклус. У последњем понављању процеса β-оксидације ацил-СоА са 4С атома (бутирил-СоА) тиолизом даје два молекула ацетил-СоА. Ацетил-СоА настао у процесу β-оkсидације оксидује се у циклусу трикарбоксилних киселина. Палмитинска киселина која има 16 Ц-атома, 7 пута подлеже фрагментацији, тако да се укупно добије 7 FADH2, 7 NADH + H+ и 8 ацетил-СоА.

**УКРАТКО:**

1. **оксидација ацил остатка (увођење двоструке везе) и редукција** **FAD → FADH2**
2. **хидратација (на βС атом ацила уводи се ОН група)**
3. **оксидација на βС атому (ОН група се оксидује у кето-групу и редукција NAD+ у NADH + H+)**
4. **одвајање ацетилне јединице - тиолиза**

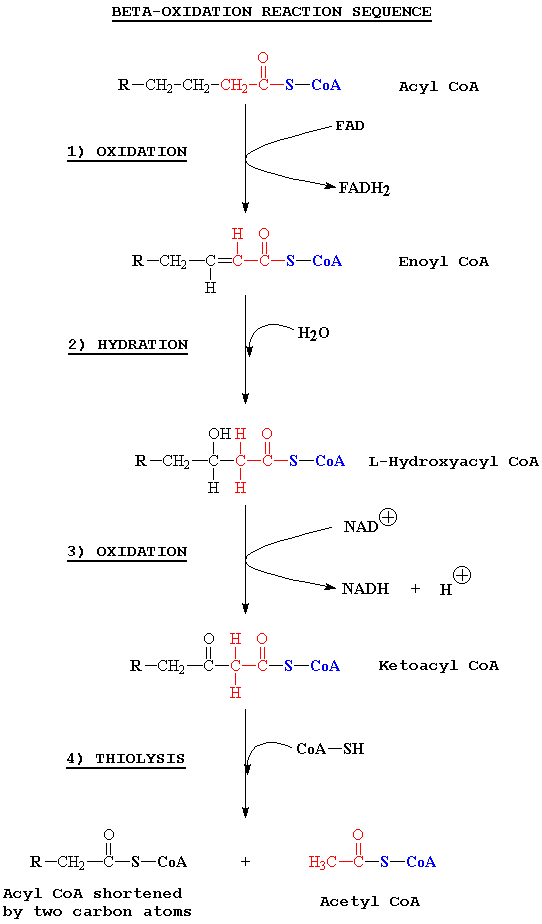
**Енергетски ефекти оксидације масних киселина -** Оксидација МК, удружена са циклусом трикарбоксилних киселина, даје више енергије по атому угљеника него било који други извор енергије.Сваки оксидативни низ у процесу β-оkсидације МК са парним бројем С атома завршава се стварањем ацетил-СоА.Оксидацијом палмитинске киселине, која има 16 С атома, циклус β-оkсидације понавља се 7 пута и добије се 8 молекула ацетил-СоА. 7 пута β-оkсидација + 8 ацетил-СоА:

* 7 FADH2 X 1,5 ATР = 10,5 ATР
* 7 NADH + H+  X 2,5 ATР = 17,5 ATР
* 8 ацетил-СоА (1 ацетил-СоА у ТСА циклусу даје 10 ATР) даје 80 ATР

Укупно, то је 108 молекула АТР. Међутим, будући да су **за активацију МК потрошене две високо-енергетске везе**, нето принос оксидације палмитинске киселине је **106 АТР**.

*Напомена:* FADH2 је простетична група и ковалентно је везан за апоензим ацил-СоА-дехидрогеназа, подлеже ре-оксидацији у FAD без одвајања од протеина. Електрони које ослободи FADH2 везан за ензим, прихватају флаво-протеини за пренос електрона, означени као ETF, који су смештени у матриксу митоходрија и предају их ETF-QO (електрон-транспортни флавопротеин-CoQ-оксидоредуктаза). ETF-QO је, такође, флавопротеин, налази се у унутрашњој мембрани митохондрија и предаје електроне CoQ у респираторном ланцу.

*Напомена 2:* Четири р-је β-оkсидације катализовани су низом ензима који су специфични за МК одређене дужине низа Ц-атома. ацил-Соа дехидрогеназе, које катализују прву р-ју, припадају групи ензима које одликују четири различита опсега специфичности. и еноил-СоА хидратаза, која катализује другу р-ју, специфична је за еноил-СоА деривате дугог или кратког низа. Специфичности ових ензима донекле се преклапају.

****

Слика 19. β-Оkсидација МК

**РЕГУЛАЦИЈА ПРОЦЕСА β ОКСИДАЦИЈЕ**

β-оксидација је **стриктно аеробни пут**, завистан од кисеоника, тј. од адекватног нивоа кисеоника у крви и добре снабдевености митохондрија. Ткива којима недостају митохондрије, као што су еритроцити, не могу оксидовати МК процесом β-оксидације. Оксидација МК ни за мозак није значајан енергетски извор; ни адипоцити не користе β-оkсидацију за задовољење енергетских потреба, функција адипоцита је да депонују TAG тј. МК и да их учине доступним за друга ткива. Ова ткива која не користе МК као гориво, или их користе у ограниченој мери, способна су да уместо МК користе кетонска тела за задовољење енергетских потреба.

FADH2, и NADH + H+ који настају процесом β-оксидације и у Кребсовом циклусу ре-оксидују се на респираторном ланцу, при чему се гради ATP. процес β-оксидације је регулисан ћелијским енергетским потребама (тј. концентрацијом ATP-а и NADH + H+) јер МК **НЕ МОГУ** да се оксидују брже него што се NADH + H+ ре-оксидује на респираторном ланцу и што се ATP ствара процесом оксидативне фосфорилације.

Брзину оксидације МК може да ограничи и количина доступног СоА-SH у митохондријама. Ацетил-СоА мора да се укључи у циклус лимунске киселине или неки други метаболички пут којим се ослобађа СоА-SH, јер је СоА-SH неопходан за синтезу ацил-СоА из одговарајућег ацил-карнитина.

Додатна регулација процеса β-оксидације одвија се и на нивоу карнитин-палмитоил трансферазе 1, CPT1, првог ензима карнитинског шатла. CPT1 је инхибирана малонил-СоА. Малонил-СоА настаје у цитосолу, као продукт реакције карбоксилације ацетил-СоА; р-ју каталише ензим ацетил-СоА-карбоксилаза и представља почетну р-ју синтезе МК. у јетри и скелетним мишићима ацетил-СоА-карбоксилаза је инхибирана фосфорилисањем у присуству АМР-зависне протеин киназе B. Када се при физичком напору (у мишићима) повећа количина АМР-а, АМР-зависна протеин киназа фосфорилише ацетил-СоА-карбоксилазу и преводи је у неактиван облик. Као последица тога, опада концентрација малонил-СоА, активира се CPT1, транспорт МК у матрикс и сама β-оkсидација и успоставља се хомеостаза АТР-а и смањује ниво АМР-а. У јетри, додатно, ацетил-СоА-карбоксилаза је активирана и инсулин-зависним мехамизмима, који поспешују превођење малонил-СоА у палмитат у процесу синтезе МК. На тај начин, инхибиција CPT1 посредована малонил-СоА у јетри спречава оксидацију новосинтетисаних МК.

****

Слика 20. Регулација β-оксидације

**РЕГУЛАЦИЈА** (слика 20.):

**1.** Хормони контролишу излазак МК из адипоцита у крв.

**2.** Карнитин:палмитоил трансфераза I је инхибирана малонил-СоА, који се синтетише дејством ацетил-СоА карбоксилазе. АМР– РК је АМР-зависна протеин киназа.

**3.** Стопа потрошње АТР контролише проток кроз електрон-транспортни ланац (респираторни ланац) што регулише оксидативне ензиме β-оkсидације и ТСА циклуса.

ЗАНИМЉИВОСТИ!!!

Дефицијенција средње-ланчане ацил СоА дехидрогеназе – SIDS

Први ензим β-оkсидације у митохондријама, ацил-Соа дехидрогеназа, има специфичност за МК према дужини ланца:

• кратколанчане МК – до 4С атома; са 2С-ацетат и са 3С-пропионат

• средњеланчане МК – од 4 до 12 С атома

• дуголанчане МК – од 12 до 20 С атома и

• МК са веома дугим ланцима > 20 С атома.

У хуманом организму преовлађују МК од 14 до 20 С атома.

Дефицијенција средње-ланчане ацил СоА дехидрогеназе се налази у 1:10 000 новорођенчади и има већу распрострањеност него фенилкетонурија. Узрокује смањење интензитета β-оkсидације и последично томе, озбиљну хипогликемију која је у до 10% случајева узрок синдрома изненадне смрти новорођенчета (sudden infant death syndrome – SIDS).

o very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD)

o long-chain acyl-CoA dehydrogenase (LCAD)

o medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD)

o short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD)

**Оксидација масних киселина са непарним бројем угљеникових атома**

МК са непарним бројем С атома су веома ретке у хуманом организму (и уопште код сисара). β-оkсидацијом, ове МК пролазе кроз серију поновљених корака као и МК са парним бр. С-атома, све до последњег цепања, у којем настаје по **1 молекул пропионил-СоА** (од 3С атома) и 1 молекул ацетил-СоА. Тако, оксидацијом МК са непарним бр. С атома настаје, више молекула ацетил-СоА и троугљенични молекул пропионил-СоА.

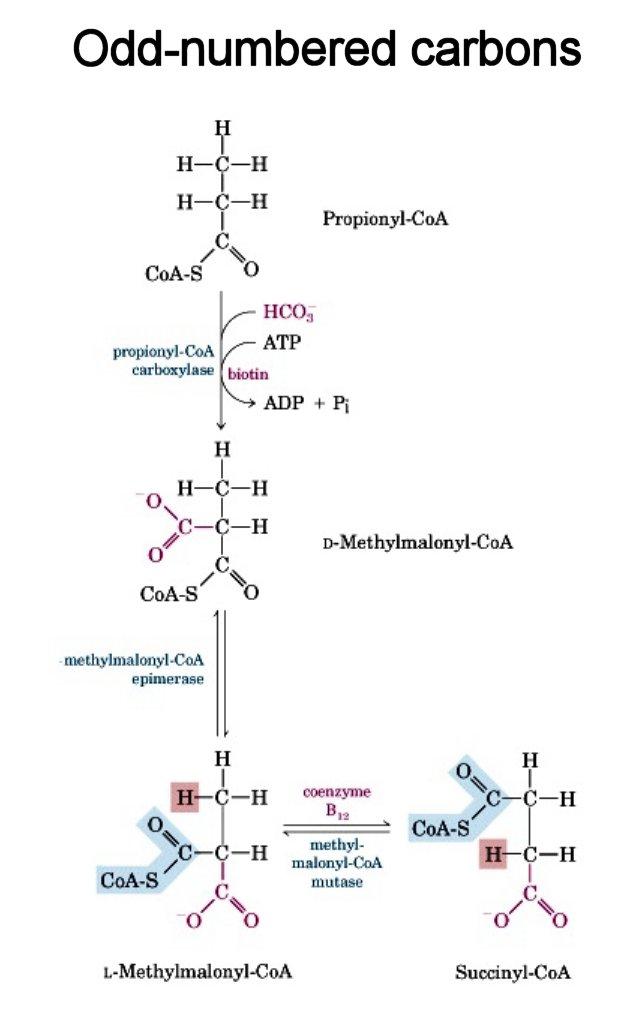
**Судбина пропионил-СоА**

Пропионил-СоА може да се укључи у ТСА циклус превођењем у **сукцинил-СоА**, серијом реакција које захтевају ***биотин*** (коензим **пропионил-СоА карбоксилазе**) и коензимску форму ***витамина Б12*** (коензим **метилмалонил-СоА мутазе**). Такође, пропионил-СоА може да буде супстрат за глуконеогенезу (за разлику од ацетил-СоА који то не може бити); превођењем пропионил-СоА у сукцинил-СоА, долази до пораста концентрације оксалацетата, што је предуслов за глуконеогенезу. Овај извор није од већег значаја за глуконеогенезу јер МК са непарним бројем С атома има мало.

**Синтеза метилмалонил СоА –** у првом кораку пропионил-СоА (3С атома) се карбоксилише и настаје метилмалонил-СоА уз утрошак 1 високо-енергетске везе из АТР-а. Ензим **пропионил-СоА карбоксилаза** апсолутно захтева свој коензим **биотин.** Затим, следи реаранжирање С атома пропионил-СоА, односносинтеза сукцинил-СоА, који онда може да уђе у ТСА циклус. **Метилмалонил-СоА мутаза** за свој коензим тражи **деокси-аденозил-кобаламин.**



Слика 21. Настанак пропионил-СоА код МК са непарним бројем С атома. Тачкицама су означене сукцесивне спирале β-оксидације када се ослобађа 2С јединица – ацетил-СоА, док на ω – крају остаје јединица од 3С атома - пропионил-СоА.



Слика 22. β-оксидација МК са непарним бројем С атома Сл. 23. β-оксидација МК са незасићеним везама

**Оксидација незасићених масних киселина**

Незасићене МК могу да послуже за добијање енергије процесом β-оkсидације, уколико се двострука веза помери у одговарајући положај, што захтева присуство два додатна ензима (**изомеразе** и **редуктазе**).

Оксидација мононезасићених МК одвија се уобичајено, процесом β-оkсидације све док двострука веза не дође у положај С3 – С4. Како је за наставак β-оkсидације потребно да се двострука веза преведе из *cis* у *trans* конфигурацију, ензим **еноил-СоА изомераза** преводи *cis* конфигурацију двоструке везе у *trans* конфигурацију. Настали *trans*-еноил-СоАје супстрат за ензим **еноил-СоА хидразу**, тако да се процес β-оксидације може наставити. Код МК са већим бројем двоструких веза, β-оkсидација се одвија док једна двострука веза не дође у позицију између С3 и С4, а друга двострука веза између С6 и С7. **Изомераза** помера 3,4 двоструку везу у 2,3 *trans* положај, након чега следи још један обрт β-оkсидације. Затим **2,4-диеноил-СоА редуктаза** преводи две двоструке везе (С2-С3 и С4-С5) у једну двоструку везу *trans* конфигурације између С3 и С4. Под дејством **изомеразе,** веза се помера у 2,3 *trans* положај и β-оkсидација се наставља.

**Оксидација масних киселина веома дугих ланаца у пероксизомима и глиоксизомима**

Веома мали удео у нашој исхрани имају МК са веома дугим ланцима (>20 С атома) или МК са разгранатим ланцима. Њихова оксидација одиграва се у пероксизомима процесом β-оkсидације. Први корак β-оkсидације је катализован FAD-оксидазом која електроне преноси са FAD (2Н) на молекулски О2 при чему настаје водоник-пероксид (Н2О2) (види слику 24).

МК са веома дугим ланцима, које садрже од 24 до 26 угљеникових атома се **оксидишу у пероксизомима процесом веома сличном β-оkсидацији**. **Разлика** је у првом ензиму, који **електроне не предаје** FAD-у, него **директно молекуларном кисеонику** (О2), при чему настаје водоник-пероксид (Н2О2) који може да доведе до продукције кисеоничних слободних радикала. Каталаза, ензим који је лоциран у пероксизомима спречава даљи настанак слободних радикала тако што конвертује Н2О2 до воде и молекуларног кисеоника. **Друга разлика** између β-оkсидације и оксидације у пероксизомима је у томе да **процес у пероксизомима не продукује АТР оксидативном фосфорилацијом**. Код оксидације у пероксизомима МК са веома дугим ланцима се конвертују у октаноил-СоА, који има 8С атома, а настаје, нормално, и ацетил-СоА. Оба се карнитинским транспортером пребацују у матрикс митохондрија где се оксидација завршава β-оkсидацијом куплованом са оксидативном фосфорилацијом.

Оксидација МК у глиоксизомима (код квасаца, гљивица и биљака) је потпуна, до ацетата и нема потребе за кооперацијом са митохондријама (осим регенерације NAD+).   Слика 24. Слика 25. Пероксизомална оксидација МК.

**ω (омега) – оксидација масних киселина**

MK могу бити оксидоване са ω–краја масно-киселинског ланца; то је С атом последње метил групе масно-киселинског ланца. Ензими за ω–оксидацију налазе се у **ендоплазматичном ретикулуму** (ER).

ω – метил група се прво оксидује до алкохола ензимом који користи цитохром Р450, молекуларни кисеоник и NADPH. Дехидрогеназе конвертују алкохолну групу до карбоксилне киселине тако настају ди-карбоксилни продукти који подлежу β-оkсидацији у митохондријама. Настали продукти имају 6 – 10 С атома и из организма се излучују урином.

****

**

Слика 27. α (алфа) -оксидација масних киселина

Слика 26. ω –оксидација

масних киселина

**α (алфа) - оксидација масних киселина**

МК са веома дугим ланцима (20 и више С атома) оксидују се и процесом који укључујеα – угљеников атом. Оксидација овог угљеника омогућава отпуштање карбоксилне групе као СО2. Процес се одиграва углавном **у мозгу и нервном ткиву** и доводи до уклањања једног по једног угљениковог атома.

Сличан процес је укључен у оксидацију МК са разгранатим ланцем, као што је *фитаноична киселина*, коју уносимо уношењем хране биљног порекла. Фитаноична киселина настаје оксидацијом *фитола*, 20 С алкохола који води порекло из хлорофила. Ова 20 С мулти-метилована МК се прво оксидује користећи α–оксидациони пут: хидролаза фитаноичне киселине уводи хидроксилну групу на α-угљеников атом, који се онда оксидује до карбоксилне групе и отпушта као СО2. Када се С низ скрати до интермедијера од 8 С атома пребацује се из пероксизома и преноси у митохондрије где се наставља β-оkсидација.

РЕГУЛАЦИЈА: Пероксизомална α и β-оксидација, као и микрозомална ω–оксидација **нису feedback регулисане**. Функција ових путева је да смање нивое хидрофобних МК и ксенобиотика (који имају сличну структуру као и МК) који могу да буду веома токсични при високим концентрацијама. Из тог разлога, ови путеви су регулисани доступношћу супстрата.

**СИНТЕЗА КЕТОНСКИХ ТЕЛА У ЈЕТРИ**

**Кетонска тела – алтернативно гориво за ћелије**

У кетонска тела се убрајају: *ацетоацетат, 3-хидроксибутират* и *ацетон.*

**Ацетоацетат** и **3-хидроксибутират** се синтетишу **у митохондријама јетре** у условима вишка МК. При високој концентрацији МК у плазми, оне улазе у ћелије где процесом β-оксидације настају ацетил-СоА, NADH и ATP. Уколико је исхрана богата мастима, а сиромашна угљеним хидратима, метаболизам угљених хидрата у јетри усмерен је ка гликонеогенези (при чему се троши оксалацетат (ОА)), што, уз нагомилавање ацетил-СоА води синтези кетонских тела. Најпре се два молекула ацетил-СоА кондензују у ацетоацетил-СоА (ензим **β-кетотиолаза** или **ацетоацетил-СоА тиолаза**). Још један молекул ацетил-СоА са ацетоацетил-СоА дају 3-хидрокси-3-метилглутарил-СоА (HMG-CoA), уз ослобађање једног коензима A (ензим је **HMG-CoA синтаза**). У завршној реакцији, ензим **HMG-CoA лиаза** цепа 3-хидрокси-3-метилглутарил-СоА тако да настају ацетил-СоА и ацетоацетат.

**Ацетон** настаје спонтаном декарбоксилацијом ацетоацетата у циркулацији (неензимска реакција). Под нормалним условима стварање ацетона је занемарљиво, али при патолошком нагомилавању ацетоацетата (нерегулисан дијабетес и последична дијабетесна кетоацидоза), ниво ацетона у крви може се повећати толико да се он може детектовати у издахнутом ваздуху.

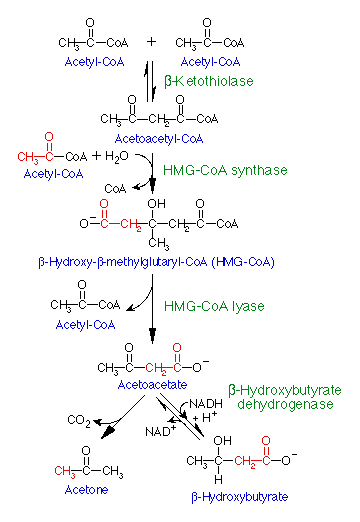
Ацетоацетат може бити редукован у 3-хидроксибутират дејством **3-хидроксибутират дехидрогеназе** (кофактор NAD+). Ова реакција је повратна и њено одвијање зависи од односа NADH/NAD+ унутар митохондрија јетре. Код људи, у условима уравнотежене исхране, 3-хидроксибутират се у плазми налази у већој концентрацији од ацетоацетата.

Јетра је главно мести синтезе кетонских тела јер се **интрамитохондријална HMG-CoA синтаза, контролни ензим у синтези кетонских тела**, у значајнијој количини налази само у јетри. HMG-CoA синтаза је регулаторни ензим; индуцибилан је, његова се количина повећава у току поста и гладовања, при уносу већих количина МК и у недостатку инсулина. Коензим А инхибира HMG-CoA синтазу.

**Регулација синтезе кетонских тела**

Први степен регулације синтезе кетонских тела је **интензитет хидролизе TAG у адипоцитима** и ослобађање МК у циркулацију. **Кетонска тела настају искључиво из ацетил-СоА, насталог оксидацијом МК**. Због тога, сви фактори који утичу на процес мобилизације МК из масног ткива утичу истовремено и на процес синтезе кетонских тела. У јетри, МК могу имати двојаку судбину: Може доћи до њихове естерификације у ацилглицероле и фосфолипиде, или до разградње путем β-оkсидације. **Сви фактори који у јетри поспешују β-оkсидацију**, имају позитиван утицај на процес синтезе кетонских тела.

Ацетил-СоА настао у процесу β-оkсидације може да уђе у циклус лимунске киселине (реакција са ОА, при чему настаје цитрат). Уколико ацетил-СоА има у вишку (више него расположивих оксалацетата тј. више него што може да уђе у Кребсов циклус) метаболизам ацетил-СоА ће се преусмерити ка синтези кетонских тела.



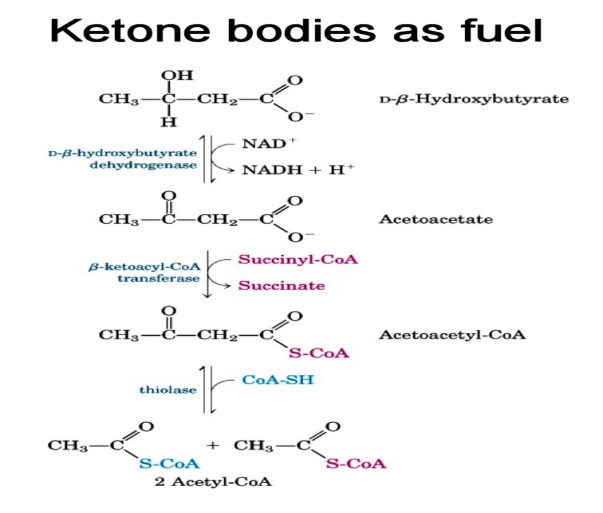
Слика 28. Синтеза кетонских тела

**ОКСИДАЦИЈА КЕТОНСКИХ ТЕЛА У ПЕРИФЕРНИМ ТКИВИМА**

МК се ослобађају из ћелија масног ткива и преносе (нековалентно везане за албумине плазме) до хепатоцита у чијим се митохондријама разграђују до ацетоацетата и 3-хидроксибутирата. Ацетоацетат и 3-хидроксибутират као мали молекули, растворљиви у води прелазе у циркулацију и стављају се на располагање периферним ткивима, у којима служе за добијање енергије. За срчани мишић, кору надбубрега, скелетне мишиће, кетонска тела представљају значајан извор енергије, нарочито у условима кад је унос глукозе недовољан (гладовање), или се глукоза не може искористити на адекватан начин (недостатак инсулина). Да би кетонска тела могла да се искористе за добијање енергије у екстрахепатичким ткивима, морају прво да се активирају у коензим А деривате. Дејством митохондријалног ензима **ацетоацетат: сукцинил-СоА трансферазе**, из ацетоацетата настаје ацетоацетил-СоА, при чему је давалац СоА сукцинил-СоА. **Тиолаза** цепа ацетоацетил-СоА на два ацетил-СоА, који улазе у ТСА циклус. Сваки мол ацетил-СоА даје око 10 мола АТР-а у циклусу трикарбоксилних киселина и ланцу преносилаца електрона. Због 1 АТР-а утрошеног за активацију, укупан биланс оксидације ацетоацетата износи око 19 molа АТР-а.

Претварањем 3-хидроксибутирата у ацетоацетат настаје 1 редуковани NADH, чијом оксидацијом на респираторном ланцу настаје 2,5 молекула АТР-а. Оксидација β-хидроксибутирата даје 2,5 мола АТР-а (из једног molа NADH) + 20 molа АТР-а (из два мола ацетил-СоА), што се мора умањити за 1 мол АТР-а утрошеног за активацију, што коначно даје 21,5 мол АТР-а.

Јетра не може да користи кетонска тела као извор енергије јер не поседује ензим ацетоацетат:сукцинил-СоА трансферазу (сукцинил-СоА:ацетоацетат-СоА трансферазу или тиофоразу).



Слика 29. Искоришћавање кетонских тела

****

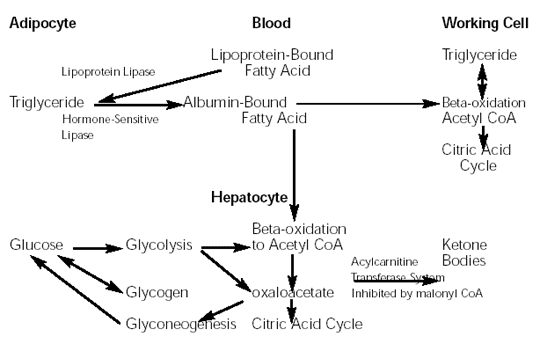
Судбина ацетоацетата може да буде двострука: може да се **редукује** до β-хидроксибутирата или да се спонтано, **неензимски декарбоксилише** до ацетона. Дехидрогеназа која интерконвертује ацетоацетат у β-хидроксибутират је специфична за D-изомере. Она се разлукује од дехидрогеназе из β-оксидације – тај ензим делује на 3-хидрокси ацил-СоА деривате и специфичан је за L-изомере.

**ЕКСЦЕСИВНА ПРОДУКЦИЈА КЕТОНСКИХ ТЕЛА У DIABETES MELLITUS-u**

Када је стопа стварања кетонских тела већа него брзина њихове потрошње, концентрација кетонских тела у крви почиње да расте (**кетонемија**) уз евентуалну појаву у урину (**кетонурија**). Овакво стање се може да јави или у стању дуготрајног гладовања или у стању нерегулисаног diabetes mellitus-a. Код особа са нерегулисаним diabetes-ом долази до озбиљне и кетонемије и кетонурије. Пораст концентарације кетонских тела у крви резултује ацидемијом. Карбоксилна група кетонских тела има рКа око 4, што значи да свако кетонско тело у крви губи свој протон тј. Н+, а то за последицу има снижавање рН крви тј. тела. Такође, екскреција глукозе и кетонских тела урином доводе до дехидратације организма. Тако, повећана количина Н+ циркулише у смањеном волумену плазме што доводи до озбиљне ацидозе – **кетоацидозе**.

**Регулација оксидације масних киселина и искоришћавања кетонских тела**

Оксидација МК је регулисана различитим механизмима који контролишу реоксидацију FADH2 и NADH на респираторном ланцу преносилаца електрона, једном речју, контролисана је ћелијским потребама за АТР-ом. За регулацију синтезе кетонских тела осим повећаног прилива МК из TAG из адипоцита, важна су још два фактора која поспешују синтезу кетонских тела у јетри у гладовању. Смањење односа инсулин/глукагон инхибира **ацетил-СоА-карбоксилазу** и доводи до смањења нивоа малонил-СоА. Због тога се активира **CPT I – карнитин палмитоил трансфераза I**, чиме је омогућено укључивање ацил-СоА у β-оксидацију. Када се оксидацијом ацил-СоА у ацетил-СоА створи довољна количина NADH и FADH2 да се задовоље потребе јетре за АТР-ом, ацетил-СоА се преусмерава из ТСА циклуса у процес кетогенезе. Истовремено, оксалацетат из ТСА циклуса се преусмерава ка малату и укључује у пут синтезе глукозе (глуконеогенезу). Ова метаболичка секвенца је регулисана односом NADH/NAD+, који је током β-оксидације релативно висок. Што се више продужава време гладовања, појачава се транскрипција гена за митохондријску **HMG-CoA синтазу**, а тиме и стварање кетонских тела.

****

Слика 30.

Током гладовања или у условима када је повећана концентрација МК у крви, оне постају главни енергетски извор за скелетне мишиће, срце, јетру. Нека друга ткива, у условима гладовања у већој мери користе кетонска тела: мозак, ентероцити (преносе МК из танког црева у крв, али током гладовања пре користе кетонска тела и амино-киселине него МК), адипоцити (депонују МК, али у гладовању као хранљиве материје користе кетонска тела). Кетонска тела пролазе кроз плаценту, тако да и фетус може да их користи. Сва ткива и типови ћелија, осим јетре и еритроцита, могу да користе кетонска тела као хранљиве материје.

**АНАБОЛИЗАМ МАСТИ**

* синтеза масних киселина: синтеза малонил-СоА, иницијација и елонгација масних киселина
* синтеза триацилглицерола

**Масне киселине (МК)** су најважнији састојак сложених липида. У нашем организму постоје као слободне тј. неестерификоване МК и као ацил-естри сложених молекула.

Естерификоване масне киселине у форми триацилглицерола (TAG), смештене у адипоцитима, служе као ***главни извор енергије у организму.***

Оксидација масних киселина, удружена са циклусом трикарбоксилних киселина даје више енергије по атому угљеника него било који други извор енергије.

Масне киселине садрже дуги **угљоводонични низ**, који је неполаран и **карбоксилну групу** која је поларна, нерастворљиве су у води, па се циркулацијом транспортују везане за протеине. Више од 90% масних киселина су у естерификованом облику, у форми триацилглицерола (TAG), естара холестерола и фосфолипида у саставу липопротеина.

Неестерификоване масне киселине транспортују се циркулацијом везане за албумине (нековалентном везом). Масне киселине и TAG се **могу унети путем хране,** а **могу се синтетисати** и у организму. Због ограничене могућности депоновања угљених хидрата сав њихов вишак се преводи у TAG односно масти, чији су депои неограничени.

Више-масне киселине могу бити потпуно засићене или незасићене. Незасићене МК са једном двоструком везом могу да се синтетишу у организму (неесенцијалне МК), **а више-масне киселине са две и више двоструких веза се не могу синтетисати у организму, већ се морају уносити путем хране (есенцијалне масне киселине).**

**Синтеза масних киселина** одвија се у јетри, бубрезима, мозгу, плућима, масном ткиву и млечној жлезди у периоду лактације. Сам процес синтезе масних киселина одвија се **у цитосолу** и обухвата уграђивање угљениковог атома из **ацетил-CoA** у растући ланац масних киселина уз коришћење **ATP-а** и редукованог никотинамид адениндинуклеотилфосфата (**NADPH+H+**).

Директни прекурсор свих C атома у масној киселини је **ацетил-CoA**, који може да потиче из глукозе, ретких аминокиселина и самих масних киселина.

**Главни извор ацетил-CoA**је **глукоза**, која се гликолизом разлаже до **пирувата**. Пируват (настао у цитосолу процесом гликолизе), улази у митохондрије, где се у процесу оксидативне декарбоксилације преводи у **ацетил-CoA** (**PDH коплекс**), а уз деловање пируват карбоксилазе у оксалацетат. Пошто настали ацетил-CoA не може да прође кроз мембрану митохондрија у цитосол, он се у митохондријама са оксалацетатом кондензује у **цитрат** деловањем **цитрат синтазе**. Настали цитрат се транспортује кроз унутрашњу митохондријалну мембрану у цитосол, где се разлаже на **ацетил-CoA** и оксалацетат (**ATP цитрат лиаза**).

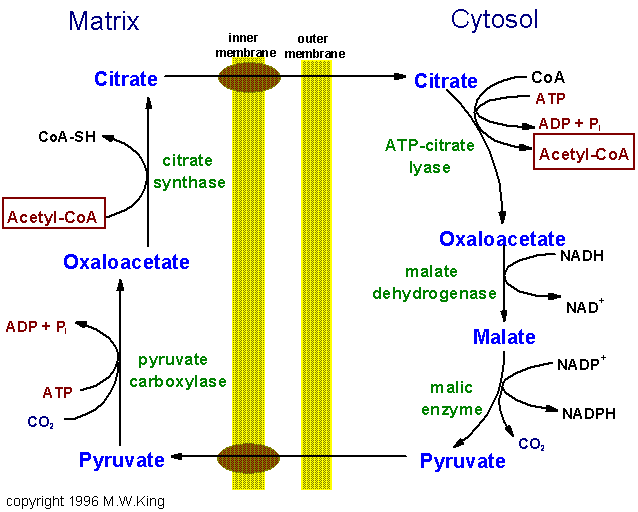
Оксалацетат се преводи у пируват у два корака:

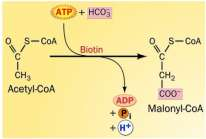
- редукцијом у малат

- оксадитивном декарбоксилацијом малата у пируват.

**Ацетил-CoA у цитосолу се укључује у синтезу масних киселина.**

Овакав транспортни пут за ацетил-CoA је неопходан пошто је ензим пируват дехидрогеназа присутан само у митохондријама и пошто ацетил-CoA не може директно да пређе кроз мембрану митохондрија у цитосол, где се одвија процес синтезе масних киселина.





Слика 1. Карбоксилација ацетил-CoA у малонил-CoA

**Кључни корак у синтези масних киселина је карбоксилација ацетил-CoA у малонил-CoA**. Реакција је иреверзибилна и катализована **ацетил-CoA карбоксилазом** уз утрошак ATP-а и бикарбоната (CO2) у присуству јона Mg2+.

Карбоксилација ацетил-CoA у малонил-CoA се одиграва у два корака:

1. карбоксилација биотина (ATP је неопходан као извор енергије)

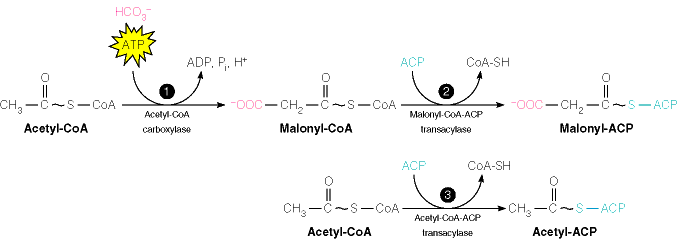
2. пренос карбоксилне групе са коензима карбокси-биотина на ацетил-CoA и настанак малонил-CоА

*Ацетил-CoA*

*Карбоксилаза*

**Ацетил-CoA + HCO3- + ATP ............................ Малонил-CoA + ADP + H2O + Pi**

**Настали малонил-CoA служи као донор угљоводоничних јединица које се додају на растући ланац масне киселине**. Овај низ вишеструко понављајућих реакција синтезе масних киселина се и даље одвија у цитоплазми, али на **мултикаталитичком ензиму синтази масних киселина**.



Слика 1а.

Ацетил-CoA карбоксилаза се јавља у два облика: мономерни (неактивни) и **полимерни (активни)** облик. Инактивна форма ензима, ацетил-CoA карбоксилазе се састоји од протомера од 4 субјединице. Коензим је **биотин**, ковалентно везан за лизин протеинског дала молекула, који омогућава пролазно везивање CO2 и настанак **карбокси-биотина**.

**Активност ензима је на нивоу ћелије регулисана алостерним ефекторима.**

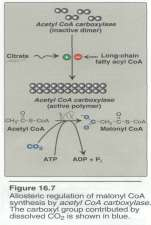
*Краткорочна контрола*: и супстрат и крајњи производ синтезе масних киселина регулишу активност ензима. **Цитрат** је **активатор** овог ензима и његовим дејством долази до полимеризације протомера што успоставља активну форму ензима, а самим тим и активацију процеса синтезе масних киселина; са друге стране **палмитоил-CoA**, завршни производ синтезе масних киселина, као и **малонил-CoA (има примарно инхибиторно дејство),** својим дејством доводе до **инактивације** тј. **деполимеризације** ензима ацетил-CoA карбоксилазе и тако имају инхибиторни ефекат на процес синтезе масних киселина.

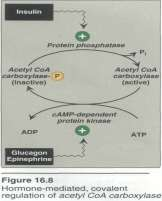
Други вид ензимске контроле остварује се **ковалентном модификацијом (фосфорилацијом/дефосфорилацијом)** која је под хормонским утицајем (**фосфорилисана форма ензима је инактивна**):

- **Глукагон** у краткотрајном и дуготрајном гладовању стимулише **фосфорилацију ацетил-CoA карбоксилазе**, чиме се овај ензим преводи у неактиван облик. **Адреналин**, такође, стимулише фосфорилацију ацетил-CoA карбоксилазе

- **Инсулин**  стимулише **дефосфорилацију** ацетил-CoA карбоксилазе и доводи **до њене активације**.

Висок однос инсулин/глукагон стимулише синтезу ацетил-CoA карбоксилазе и синтазе масних киселина, па су у току хипергликемије повећава и брзина и обим синтезе масних киселина.





Слика 2. Регулација ацетил-CoA карбоксилазе

*Дугорочна регулација ацетил-CoA карбоксилазе***:** узимање хране богате угљеним хидратима или хране која не садржи масти, у дужем периоду, довешће до **повећање синтезе** ензима **ацетил-CoA карбоксилазе**, а тако и до повећане синтезе масних киселина. Насупрот томе, узимање хране богате мастима или гладовање условиће смањење синтезе ензима ацетил-CoA карбоксилазе, а самим тим и смањење синтезе масних киселина. На исти начин може се утицати и на активност ензима **синтаза масних киселина.**

**Синтаза масних киселина је** **димер, који се састоји од два полипептидна ланца** (супротно оријентисана). Сваки мономер садржи **седам различитих каталитичких места** и **домен за који је ковалентно везан молекул 4'-фосфопантетеин** (код прокариота домен који носи 4'-фосфопантетеин је посебан протеин означен као протеин носач ацил остатка **ACP** – acyl carrier protein; у даљем тексту користићемо **ACP** кад говоримо о еукариотској синтази масних киселина и њеном домену за који је ковалентно везан молекул 4'-фосфопантетеин).Полипептидни ланци постављени су један наспрам другог и супротно оријентисани, што омогућава истовремену синтезу дваацил ланца. Сваки од полипептидних ланаца је састављен од три домена који су меĎусобно спојени флексибилним регионима:

- **Домен 1** садржи  **ацетил трансферазу** (везивање ацетил-CoA за -SH групу цистеина једног ланца синтетазе масних киселина), **малонил трансферазу** (везивање малонил CoA за -SH групу протеина носача ацил остатка ACP, али наспрамног ланца синтазе масних киселина) и **кетоацил синтетазу** (кондензација ацетил–CoA и малонил-CoA на SH групи ACP)

- **Домен 2** садржи: протеин носач ацил остатка (**ACP**) чији је коензим 4'-фосфопантотенска киселина, **кетоацил редуктазу, дехидратазу и еноил-редуктазу**. На овом домену се одигравају реакције редукције растућег ланца масне киселине, при чему сви настали интермедијери - међупроизводи остају везани за ACP.

- **Домен 3** садржи: **тиолазу** која врши одвајање синтетисаног палмитата (C16) од синтазе масних киселина.

Након почетног корака синтезе малонил-CoA, процес синтезе масних киселина се састоји од вишеструког понављања циклуса од четири узастопне реакције:

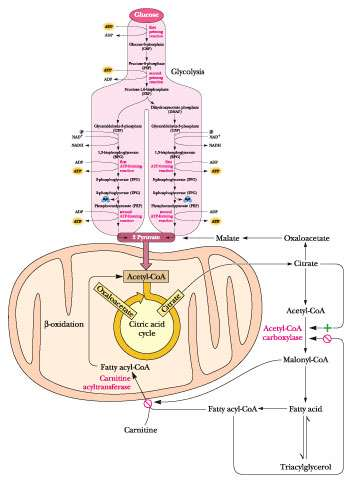
- **кондензације**

- **редукција**

- **дехидратације**

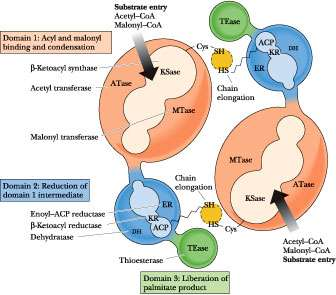
- **редукције**

**Ацетил група** из **ацетил-CoA** се преноси на SH групу цистеина кетоацил синтазе. Реакцију катализује **ацетил-CoA – ACP** **трансацилаза.**



Слика 3. Регулација синтезе масних киселина

**Малонил група са малонил-CoA** преноси се на SH групу фосфопантеина ACP, али другог ланца синтазе масних киселина. Ову р-ју катализује **малонил-CoA-ACP-трансацилаза.** Ацетил и малонил група постављене су једна наспрам друге што олакшава р-ју њихове **кондензације** коју катализује **β -кетоацил-ACP-синтаза**.



Слика 4. Мултикаталитички комплекс синтазе масних киселина

Ацетилска компонента се преноси на малонил, уз декарбоксилацију малонил остатка и губитак CO2 настаје **ацето-ацетил остатак.** У следећој р-ји настала **кето група** се **редукује** до **алкохолне дејством** ензима  **3 кетоацил-ACP редуктазе**, који садржи NADPH као коензим. Настаје **3-хидроксибутирил-ACP,** коензим се оксидује у NADP+.

**Дехидратацијом** 3-хидроксибутирил деривата (ензим **- 3 хидроксиацил-ACP дехидратаза***)* гради се кротонил дериват (транс–геометрија двоструке везе), који **редукцијом** двоструке везе (**2,3-транс-еноил-ACP редуктаза**) даје бутирил-ACP. Настали бутирил остатак се затим помера са ACP-а на кетоацил синтазу (кондензација) и синтеза масне киселине може ући у следећи циклус. Циклуси се понављају до синтезе **палмитоил остатка** који се одваја од синтазе (тиоестераза) као палмитат.

**ТЕКСТ КОЈИ ОБЈАШЊАВА СЛИКУ** **5**: Ензими који су наведени заправо представљају домене са различитим каталитичким, ензимским функцијама у мултикаталитичком комплексу синтазе масних киселина. (Бројеви означавају број реакције на слици.)

1. Молекул ацетата се преноси са ацетил-CoA на –SH (тиол) групу ACP-а; ензим је **ацетил-CoA-ACP трансацилаза**

2. Ацетатна јединица (2C атома) се са тиол групе ACP (са 4'-фосфопантетеина) преноси на цистеински остатак ензима – то је привремено везујуће место

3. На сада упражњено ACP место (тј. на тиол групу ACP) прима се малонилна јединица (3C атома) са малонил-CoA уз ензимско дејство  **малонил-CoA-ACP трансацилазе**

4. Ацетилна јединица напада малонил групу (на карбонилном C атому) и одузима јој CO2 (који је додат дејством ацетил-CoA карбоксилазе). Губитак слободне енергије из ове декарбоксилације покреће реакцију. Ензим је **β-кетоацил-ACP синтаза**.

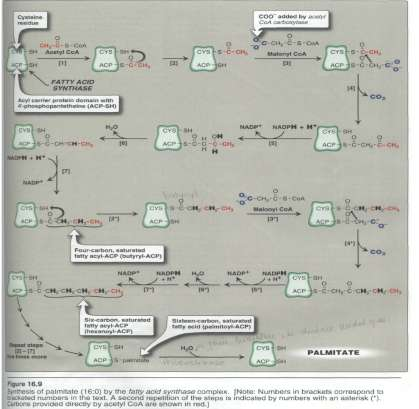
Следе три реакције (редукција, дехидратација, редукција) које конвертују β-кетоацил групу у одговарајућу засићену ацил групу.

5. Ацетоацетил група (на ACP-у) се редукује у β-хидроксибутирил (кето група се редукује у алкохол) при томе се NADPH+H+ оксидује у NADP+ уз ензимско дејство **β-кетоацил-ACP редуктазе** (њен коензим је NADPH+H+).

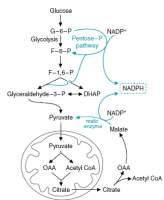
6. Одузимањем воде из β-хидроксибутирила, уводи се двострука веза (на другом C атому од С) па настаје **кротонил** везан за ACP што је све условљено каталитичкин деливањем  **β -хидроксиацил – ACP дехидратазе.**

7. II редукцијом кротонил се преводи у бутирил уз каталитичку активност  **еноил-ACP редуктазе** (њен коензим је NADPH+H+ и овде се опет оксидује).

Резултат ових 7 реакција је настанак **4C јединице** која је потуно засићена и остаје везана за тиол групу ACP-а. У следећем кораку ова 4C јединица премешта се на цистеински остатак ACP, док се на тиол групу везује нови малонил-CoA тј. малонат и настаје кондензација ова два молекула (4C јединице и малоната – карбонилна група малоната се редукује) уз отпуштање CO2. Циклус реакција се понавља 7 пута, сваки пут се додаје по јединица од 2C атома (која води порекло из малонил-CoA), док се не достигне дужина од 16C атома. Тада је синтетички процес завршен, и настаје потпуно засићен молекул **палмитата.** Под дејством ензима **палмитоил тиоестеразе** (деацилаза) палмитат се одваја од мултиензимског комплекса. Сви угљеници палмитинске киселине потичу од малонил-CоА, осим два која потичу од ацетил-CoA и они се налазе на метил крају масне киселине.



Слика 5. Кораци у синтези МК

Слика 6. Извори NADPH + H+ за синтезу МК

**ИЗВОРИ NADPH+H+:**

- главни извор је **хексозо-монофосфатни пут** (по сваком молекулу глукозе који уђе у HMP добије се 2 NADPH+H+)

- значајне количине NADPH+H+ добијају се

и конверзијом малата у пируват што се дешава у цитозолу. Малат се оксидује и декарбоксилише под каталитичким дејством цитосолне **NADP+-зависне малат дехидрогеназе (малатни ензим – malic enzyme).**

Везе између метаболизма глукозе и синтезе палмитата:

1. пируват из гликолизе је примарни извор митохондријалног ацетил-CoA

2. митохондријални оксалацетат настаје у првом кораку глуконеогенезе

3. ацетил-CoA створен у митохондријама кондензује се са оксалацетатом и настаје цитрат – I корак ТCА циклуса

4. цитрат напушта митохондрије и у цитосолу се цепа, те настаје цитосолни ацетил-CoA

5. цитосолни редукујући еквиваленти (NADH+H+) настали током гликолизе доприносе редукцији NADP+ у NADPH+H+ што је неопходно за синтезу масних киселина

6. C атоми из цитосолног ацетил-CoA се користе за синтезу палмитата, а NADPH+H+ је извор редукујућих еквивалената.

За изградњу палмитинске киселине понављају се описане реакције седам пута. Стога је збирна једначина синтезе палмитинске киселине:

**Ацетил-CoA + 7 Малонил-CoA + 14 NADPH+14H+ -----------> палмитинска кис.+ 7 CO2+**

**8 CoA-SH + 14NADP+ + 6H2О**

**Елонгација масних киселина**

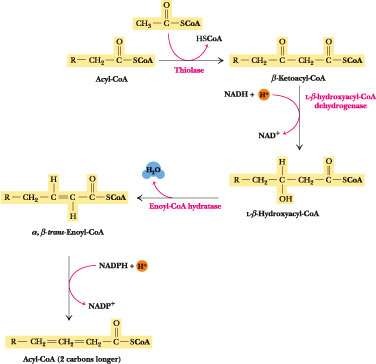
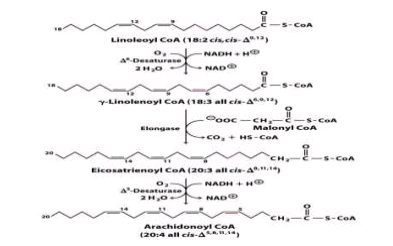
Елонгација масних киселина је модификација палмитинске киселине синтетисане у цитосолу **елонгацијом, десатурацијом и хидроксилацијом уз учешће различитих ензима.** Крајњи продукт који се ослобађа са мултикаталитичког протеина синтазе масних киселина је палмитат. Даљом модификацијом палмитата настају остале масне киселине. **Елонгација масних киселина је ваţна јер омогућава синтезу масних киселина веће дуţине од палмитинске** нпр. стеаринска. У нервном ткиву елонгацијом настају масне киселине са 22 и 24C атома које се оксидишу у масне киселине потребне за синтезу мијелина.

Елонгација се може вршити у **ендоплазматском ретикулуму** додавањем C2 фрагмената на палмитат. Извор C2 фрагмената је притом малонил-CoA, а редукционих еквивалената NADPH+H+.

Ако се елонгација одвија у **митохондријама** извор C2 фрагмената је ацетил-CoA, а редукционих еквивалената NADPH+H+ и NADH+H+.

**Синтеза једноструко незасићених масних киселина**

Синтеза једноструко незасићених масних киселина се одвија у микрозомима ендоплазматског ретикулума, уз присуство молекулског кисеоника. Процес је најинтензивнији у јетри али се може одвијати и у неким другим ткивима. Десатурацију масних киселина каталише систем десатураза кога чине NADH-цитохром б5 редуктаза, Цитохром б5 и десатураза. У току десатурације долази до оксидације масне киселине и NADH+H+. Прва двострука веза у засићеној масној киселини се уводи између C атома на позицији 9 и 10 у односу на карбоксилни крај, тако да од палмитинске настајe

  Слика 8. Синтеза 4-струко незасићене арахидонске МК

палмитолеинска, а од стеаринске олеинска киселина.

Код сисара не постоје ензими који би увели двоструку везу између C атома на положају 9 и омега краја масне киселине. Због тога су масне киселине са двоструким везама близу омега краја есенцијалне и морају се уносити храном (линолна, линоленска и арахидонска). У нашем организму је могућа синтеза свих масних киселина изузев есенцијалних масних киселина са вишеструким двоструким везама које су неопходне за синтезу еикосаноида.

**Синтеза триацилглицерола (TAG)**

За прву реакцију синтезе триацилглицерола (TAG) неопходна је **активирана масна киселина (ацил-CoA)** и **глицерол-3-P.** Постоји разлика у начину настанка глицерол-3 фосфата у јетри у односу на масно ткиво. **У јетри,** глицерол-3P може да настане фосфорилацијом глицерола (ензим-**глицерокиназа**). У **масном ткиву** међутим, **глицерокиназе** готово и **нема,** те се глицерол-3П добија редукцијом дихидроксиацетон-фосфата (DHAP). DHAP је интермедијер гликолизе, **што значи да се синтеза TAG у масном ткиву одвија само ако се одвија и гликолиза. Ацил трансферазе везују ацил-CoA за настали глицерол-3P најпре у положају 1, а затим у положају 2 чиме настаје фосфатидична киселина.** Њеном дефосфорилацијом (ензим - **фосфатидил фосфатаза**) настаје диацилглицерол (DAG) за кога се у положају 3 везује трећи молекул претходно активиране масне киселине (ацил-CoA), чиме је завршена синтеза TAG. Уколико је молекул TAG настао у **масном ткиву**, он ту и **остаје,** док се молекул синтетисан **у јетри уграђује у липопротеине веома мале густине (VLDL)** и у том облику улази у крв којом се преноси до ткива у којима се даље искоришћава.

**ПИТАЊА ЗА ВЕЖБУ**

1. Поделите засићене масне киселине према броју угљеникових атома на:

2. Наведите есенцијалне масне киселине:

3. У хуманом организму присутне су незасићене МК са колико двогубих везе и наведите која је то МК:

4. Шта је то дивинилметанска шема?

5. Шта означава α (алфа) C атом у молекулу МК?

6. Где се налази двогуба веза означена као **ω3** у молекулу МК?

6а.Направите име за двоструко незасићену линоленску киселину (18C атома) по IUPAC номенклатури, узимајући у обзир и **ω** крај:

7. Какву судбину имају МК из циркулације?

8. Какав је пут дуголанчаних МК кад дођу у ентероците?

9. Шта значи липолиза и који је ензим врши?

10. Шта супстрат за липопротеинску липазу и који су деградациони производи њеног дејства?

11. Шта активира липопротеинску липазу, где се она налази (у којим ћелијама) и за која је ткива специфична?

12. Како је регулисана активност липопротеинске липазе?

13. Шта ради хормон зависна липаза?

14. Који су механизми регулације хормон зависне липазе?

15. Како се транспортују неестерификоване МК у плазми и каква им је даља судбина?

16. Која ткива првенствено користе МК зарад обезбеђивања енргије?

17. Шта контролише брзину оксидације МК у ткивима?

18. Где (у ком ткиву) су ускладиштене МК и у ком облику и зашта служе?

19. Који ензими разграђују TAG у масном ткиву?

20. Који облик хормон зависне липазе је ензимски активан?

21. Који хормони регулишу активност хормон зависне липазе и како?

22. Каква је судбина глицерола насталог хидролизом TAG у адипоцитима?

23. Која ткива не могу да користе МК за своје енргетске потребе?

24. Шта подразумева процес бета-оксидације МК и где се он дешава у ћелији?

25. Која је функција ацил-СоА синтетазе (ТИОКИНАЗЕ), и где се то дешава у ћелији?

26. Како се МК пребаце у матрикс митохондрија?

27. Који су основни чиниоци карнитинског шатла (1 једињење и 3 ензима), наведите их?

28. Које једињење се понаша као инхибитор карнитинског шатла и који ензим специфично инхибира?

29. β-Оксидација представља пут који се састоји од 4 узастопне реакције, наведите их:

30. Шта се дешава у првој реакцији β-оксидације? Наведите ензим.

31. Шта се дешава у другој реакцији β-оксидације? Наведите ензим.

32. Шта се дешава у трећој реакцији β-оксидације? Наведите ензим.

33. Шта се дешава у четвртој реакцији β-оксидације? Наведите ензим.

34. Колико енергије се добије оксидацијом 1 мол палмитинске киселине (колико ATP-а, колико редукованих коензима и којих и колико ацетил-CoA)?

35. Регулација процеса β-оксидације?

36. Када се оксидишу МК са непарним бројем C атома, шта се добије у последњем кругу оксидације

37. Наведите два ензима и њихове коензиме за даље укључивање пропионил-CoA у метаболичке процесе?

38. Наведите све ензиме (правилним редоследом) који учествују у β-оксидацији незасићених МК

39. Код оксидације МК са веома дугим ланцима постоје разлике у односу на процес β-оксидације, које су то разлике:

40. Где се одиграва **ω-**оксидација МК?

41. Како се оксидује **ω**-метил-група

42. Где се одиграва и шта подразумева алфа-оксидација МК?

43. како су регулисани процеси алфа-оксидација и **ω-**оксидација МК?

44. Наведите три кетонска тела:

45. Где и у којим условима почиње синтеза кетонских тела?

46. Који су ензими укључени у процес синтеза кетонских тела?

47. Зашто је код људи у условима уравнотежене исхране већа концентрације 3(β)-хидроксибутирата него ацето-ацетата у плазми?

48. зашто је јетра главни место синтезе кетонских тела?

49. Како интензитет липолизе у адипоцитима утиче на синтезу кетонских тела?

50. Како се ацето-ацетат укључује у TCA циклус?

51. Колико се молекула ATP-а добије оксидацијом ацето-ацетата? А 3(β)-хидроксибутирата?

52. Зашто јетра не може да користи кетонска тела за добијање енергије?

53. Код особа са нерегулисаним диабетес-ом долази до:

54. Који све фактори регулишу синтезу кетонских тела?

55. Која ткива не могу да користе кетонска тела за добијење енергије?

1. У којим ткивима се одиграва синтеза МК?

2. У ком ћелијском делу се одиграва синтеза МК и шта је све потребно за синтезу МК?

3. Који је главни извор Ацетил-CoA? Објасните његов пут:

4. Који је кључни корак у синтези МК?

5. Карбоксилација ацетил-CoA у малонил-CoA се одиграва у два корака, наведите их:

6. Које једињење је донор угљоводоничних јединица за синтезу МК?

7. Низ вишеструко понављајућих реакција синтезе масних киселина се и даље одвија у:

8. Кључни корак у синтези МК је карбоксилација ацетил-CoA у малонил-CoA катализована ацетил-CoA карбоксилазом. Који је активни облик ензима и његов коензим?

9. Који је активни облик ацетил-CoA карбоксилазе? Како је регулисана активност ацетил-CoA карбоксилазе?

10. Која два типа регулације подразумева краткорочна контрола активности ацетил-CoA карбоксилазе? Наведите их:

11. Шта подразумева дугорочна контрола активности ацетил-CoA карбоксилазе?

12. Какву структуру има ензим синтаза МК?

13. Полипептидни ланци мултикаталитичког ензима синтаза МК постављени су и оријентисани , што омогућава истовремену синтезу .

14. Наведите каталитичка места домена 1 мултикаталитичког ензима синтаза МК:

15. Наведите каталитичка места и протеине-носаче домена 2 мултикаталитичког ензима синтаза МК

16. Наведите каталитичко место и функцију домена 3 мултикаталитичког ензима синтаза МК:

17. Након почетног корака синтезе малонил-CoA, процес синтезе масних киселина се састоји од вишеструког понављања циклуса од четири узастопне реакције, које представљају:

18. Мултикаталитички ензим синтаза МК има 7 каталитичких домена тј. Р-ја се дешава у 7 корака. Први корак подразумева:

19. Други корак подразумева:

20. Трећи корак подразумева:

21. Четврти корак подразумева:

22. Пети корак подразумева:

23. Шести корак подразумева:

24. Седми корак подразумева:

25. Резултат 7 реакција на синтази МК је настанак 4C јединице која је потуно засићена и остаје везана за тиол групу ACP-а. У следећем кораку ова 4C јединица, шта се даље дешава?

26. Када се синтетски процес заврши настаје потпуно засићен молекул палмитата. Одвајање палмитата од мултиензимског комплекса се врши под дејством ензима:

27. Од којих једињења потичу C атоми у новосинтетисаној палмитинској киселини?

28. Извори NADPH за синтезу палмитинске киселине, тј. засићених МК су:

29. Елонгација масних киселина је модификација палмитинске киселине синтетисане у цитосолу. Реакцијe елонгације подразумевају процесе:

30. Када се елонгација палмитата изврши у ендоплазматском ретикулуму Извор C2 фрагмената и редукционих еквивалената је:

31. Ако се елонгација одвија у митохондријама извор Ц2 фрагмената је ,а редукционих еквивалената

32. Синтеза једноструко незасићених масних киселина се одвија уз присуство

. Процес је најинтезивнији али се може одвијати и у неким другим ткивима.

33. Десатурацију масних киселина каталише

кога чине .

34. Прва двострука веза у засићеној MK се уводи између C атома на позицији тако да од палмитинске настаје , а од стеаринске киселина

35. За прву реакцију синтезе триацилглицерола (TAG) неопходна је масна киселина и .

36. Постоји разлика у начину настанка глицерол-3 фосфата у јетри у односу на масно ткиво.

У глицерол-3P може да настане фосфорилацијом глицерола, ензим . У међутим,готово и нема , те се

глицерол-3P добија .

37. Дихидроксиацетон-фосфат (DHAP) је интермедијер , што значи да се синтеза TAG у одвија само ако се одвија и .

38. Ацил трансферазе везују за настали најпре у положају 1, а затим у положају 2 чиме настаје . Њеном дефосфорилацијом, ензим

настаје за кога се у положају 3 везује трећи молекул претходно кативиране масне киселине , чиме је завршена синтеза TAG.