

# Biološka uloga lipida i masnih kiselina

---

Stevanović, Roberta

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:485071>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijски odsjek

Roberta Stevanović

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# BIOLOŠKA ULOGA LIPIDA I MASNIH KISELINA

**Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za biokemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Marko Močibob

Zagreb, 2024.



Datum predaje prve verzije Završnog rada:

5. kolovoza 2024.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

20. rujna 2024.

Mentor rada: doc. dr. sc. Marko Močibob

Potpis:



# Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VII</b>
<b>§ 1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Masne kiseline .....	1
1.2. Lipidi .....	2
1.3. Kardiolipin.....	3
1.4. Cilj i svrha rada.....	4
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Biološka uloga masnih kiselina .....</b>	<b>6</b>
2.1.1. Masne kiseline kao izvor energije .....	6
2.1.2. Masne kiseline u membranama.....	7
2.1.3. Masne kiseline u sapunima .....	8
2.1.4. Utjecaj masnih kiselina na mozak, prijenos signala i neurološke poremećaje.....	9
2.1.5. Kontrola ekspresije gena masnim kiselinama.....	12
<b>2.2. Uloga lipida u organizmu .....</b>	<b>14</b>
2.2.1. Lipidi kao skladište energije .....	14
2.2.2. Membranski lipidi .....	15
2.2.3. Kolesterol.....	18
2.2.4. Aktivna uloga lipida.....	19
<b>2.3. Kardiolipin.....</b>	<b>20</b>
2.3.1. Utjecaj kardiolipina na mitohondrije.....	21
2.3.3. Bolesti uzrokovane poremećajem rada kardiolipina ili njegovim nedostatkom .....	22
<b>2.4. Zaključak .....</b>	<b>24</b>
<b>§ 3. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>26</b>



## § Sažetak

Kada je riječ o lipidima, temi se može pristupiti na više načina. Ako se počne od podjele lipida, ona može biti strukturna ili funkcionalna. Po strukturi se oni mogu prilično razlikovati, no imaju zajedničku karakteristiku, a to je hidrofobnost. Što se uloge tiče, ovisno o tome gdje su smješteni u tijelu, poprimaju razne uloge od skladišne, do gradivne i aktivne u obliku hormona ili signalnih molekula.

Lipide u većini molekula grade masne kiseline ili su im oni prekursori za sintezu. Masne kiseline, osim što grade lipide sudjeluju i u nizu biološki važnih procesa. Sastavni su dio lipida u adipocitima, koji nastaju unosom viška energije putem hrane. Tu se primjećuje i aktivna uloga masnih kiselina, koje ekspresijom gena mogu kontrolirati rast masnog tkiva u tijelu. S druge strane, masne kiseline iz hrane daju tijelu energiju potrebnu za rad. Mozak, međutim, ne može koristiti masne kiseline kao izvor energije, no to ne znači da one ne sudjeluju u prijenosu signala i da ne utječu na neurološko stanje organizma. U kombinaciji sa kationima metala tvore agregate potrebne u svakodnevnom životu: sapune. Sapune odlikuje amfipatska priroda.

Lipidi kao veća skupina spojeva imaju glavnu ulogu u izgradnji membrana. Iako naizgled jednostavne strukture fosfolipidnog dvosloja, struktura i svojstva membrana zahtijevaju kompleksan niz karakteristika potrebnih za pravilno funkcioniranje. Osim što grade membrane, grade lipide koji ulaze u sastav adipocita te time osiguravaju zalihu energije za tijelo. Među važnije lipide ubraja se i kolesterol, koji omogućuje prijenos masnih kiselina iz hrane do ciljnih tkiva, no u slučaju poremećaja rada receptora za kolesterol, može uzrokovati teške bolesti. Također, lipidi primjenu pronalaze i u obliku kofaktora određenih reakcija i prekursori su različitih, uglavnom steroidnih hormona. Još jedna važna sposobnost lipida jest njihova interakcija sa proteinima, gdje do izražaja dolazi kardiolipin.

Kardiolipin je, prije svega od velike važnosti za mitohondrije i za pravilno odvijanje respiratornog lanca. Bez kardiolipina mitohondriji ne bi mogli pravilno obavljati svoju ulogu u organizmu, što je uočeno povećanom apoptozom stanica uslijed nedostatka kardiolipina te, posljedično, pojavom teških kardiovaskularnih i neurodegenerativnih bolesti.





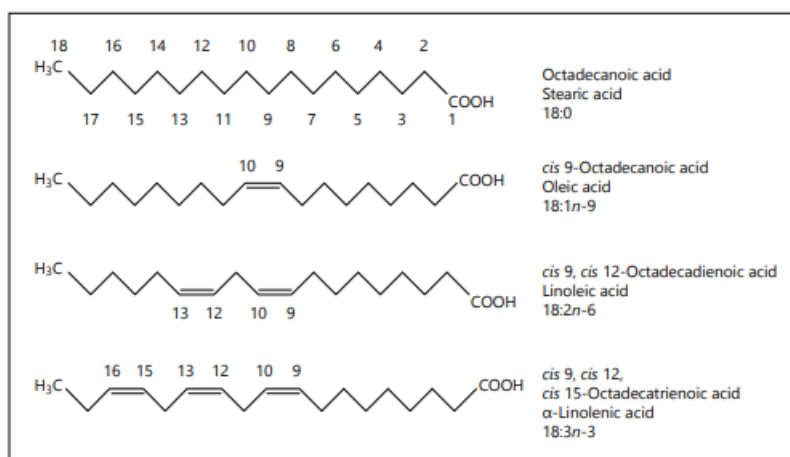
## § 1. UVOD

Lipidi su važna skupina spojeva koji su prisutni i zastupljeni kod svih živih bića. Odlikuju se hidrofobnošću i amfipatskim svojstvima što ih razlikuje od ostalih biološki važnih makromolekula poput proteina i ugljikohidrata. Podrazumijevaju širok spektar spojeva koji uključuje neutralne masti, fosfolipide, voskove, sterole i druge. Karakterizira ih netopljivost u vodi, ali topljivost u organskim otapalima. Uloga im ovisi o strukturi i lokaciji na kojoj se nalaze unutar organizma, o čemu će biti više informacija u daljnjem tekstu.

### 1.1. Masne kiseline

Masne kiseline su karboksilne kiseline koje posjeduju dugolančani rep ugljikovih atoma. Dije se na zasićene i nezasićene, ovisno o tome sadrže li dvostruke ugljik-ugljik veze unutar lanca ugljikovih atoma. Poznato je da su sastavni dio neutralnih masti tj. triacilglicerola koje grade masno tkivo, ali tvore i složenije spojeve kao što su lipidi, steroidi, hormoni itd. Jedna od glavnih uloga, no ne i jedina, im je izvor energije u tijelu, s obzirom na to da su vrlo bogati energijom (mnogo više od ugljikohidrata). Višak energije u tijelu skladišti se u obliku triacilglicerola u adipocitima tj. masnom tkivu. Osim kao izvor energije, masne kiseline imaju ulogu građivnog elementa za membrane, membranske proteine i druge molekule. Djeluju i kao glasnici kod metaboličkih procesa, što upućuje na to da nemaju samo pasivnu ulogu u organizmu.<sup>1a</sup>

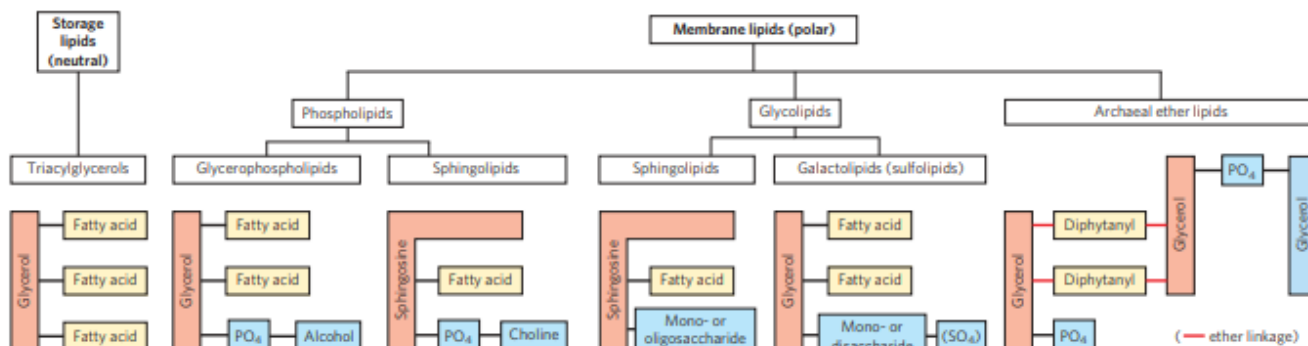
Podjela masnih kiselina može biti i na esencijalne i neesencijalne. Esencijalne masne kiseline unose se prehranom i one su uglavnom nezasićene te ih tijelo teško sintetizira, dok neesencijalne tijelo može sintetizirati i one su najčešće zasićene. Neke od esencijalnih masnih kiselina su linolenska kiselina i oleinska kiselina.<sup>2</sup> Primjeri masnih kiselina prikazani su na slici 1.



Slika 1. Struktura i nazivlje masnih kiselina. Slika prikazuje oktadekanoičnu (stearinsku) kiselinu, *cis* 9-oktadekanoičnu (oleinsku) kiselinu, *cis* 9, *cis* 12-oktadekadienoičnu (linolnu) kiselinu i *cis* 9, *cis* 12, *cis* 15-oktadekatrienoičnu (linolensku) kiselinu, čitane redom o vrha prema dnu slike. (ilustracija preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru: G. Burdge, P. Calder, *Introduction to Fatty Acids and Lipids*, 2015.)<sup>3a</sup>

## 1.2. Lipidi

Lipidi su hidrofobna skupina spojeva netopljivih u vodi, ali topljivih u organskim otapalima. Glavni gradivni elementi lipida su masne kiseline i alkoholi. Ulogama i svojstvima razlikuju se ovisno o strukturi. Podjela lipida prikazana je na slici 2.

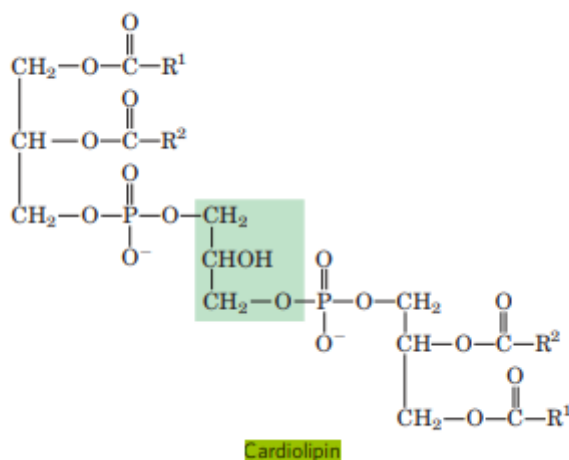


Slika 2. Klasifikacija lipida s obzirom na građu i svojstva. Lipidi su podijeljeni na neutralne tj. skladišne lipide (lijevo) i polarne tj. membranske lipide (sredina i desno). Skladišni lipidi se nazivaju triacilgliceroli i građeni su od alkohola glicerola i triju masnih kiselina. Membranski lipidi se dijele na fosfolipide, glikolipide i eterske lipide arheja. Fosfolipidi se dijele na glicerofosfolipide, građene od glicerola, dviju masnih kiselina te fosfatne skupine na koju je vezan alkohol te na sfingolipide građene od alkohola sfingozina na kojeg su vezani masna kiselina i fosfatna glava sa kolinom. Glikolipidi dijele se na sfingolipide i galaktolipide/sulfolipide. Sfingolipidi su ovdje građeni od sfingozina na kojeg su vezani masna kiselina i mono/oligosaharid. Galaktolipidi su građeni od glicerola na kojeg su vezane dvije masne kiseline i monosaharid/diasaharid sa sulfatnom skupinom. Lipidi arheja sastoje se od glicerola na kojeg su eterskom vezom vezana dva diftanila i fosfatna skupina. Dvije diftanilne skupine također su eterskom vezom vezane za drugu molekulu glicerola koja je povezana sa trećom molekulom glicerola preko fosfatne skupine. (ilustracija preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru D. Nelson, M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 2013.)<sup>4a</sup>

Glavne uloge lipida su pohrana energije u obliku neutralnih masti i gradivna uloga kod membrana. Kako lipidi posjeduju polarni i nepolarni dio, oni se u otopinama organiziraju u tzv. fosfolipidni dvosloj na način da su polarne glave okrenute prema polarnom mediju, dok unutrašnjost sačinjavaju hidrofobni dijelovi, što čini membrane selektivno propusnima. Takvi lipidi su najčešće membranski fosfolipidi. Osim navedenih uloga, lipidi mogu imati i aktivnu ulogu u organizmu kao glasnici u prijenosu informacija u signalnim putevima. Tada djeluju kao hormoni. Uz to, imaju važnu ulogu kao pigmenti time što hvataju vidljivu svjetlost te na taj način sudjeluju u procesima kao što je fotosinteza. Lipidi su također jedan od gradivnih elemenata kolesterola, kojem se pridaje poseban značaj u organizmu zbog raznih složenih funkcija. On može imati i štetne učinke o čemu će biti više govora kasnije.<sup>4a</sup>

### 1.3. Kardiolipin

Jedna od vrsta glicerofosfolipida je kardiolipin koji se nalazi u unutarnjoj mitohondrijskoj membrani. Strukturu kardiolipina čine dva diacilglicerola povezana preko polarnih glava. Nju prikazuje slika 3.



Slika 3. Struktura kardiolipina (ilustracija preuzeta prema literaturnom izvoru D. Nelson, M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 2013.)<sup>4b</sup>

Što se tiče uloge kardiolipina, ona je ponajviše vezana uz mitohondrije. On reagira sa mitohondrijskim proteinima aktivirajući ih, što je dakako, direktno povezano sa respiratornim lancem čiji se procesi odvijaju u mitohondriju. Nedostatak kardiolipina uzrokuje poteškoće u radu mitohondrija, što može dovesti do raznih tjelesnih problema i bolesti uzrokovanih apoptozom stanica.<sup>4b-5</sup>

#### 1.4. Cilj i svrha rada

Osim prethodno navedenih uloga, masne kiseline i lipidi imaju još cijeli niz svojstava i funkcija u organizmima koje su od velike važnosti za život. Da bi se približili i bolje razumjeli te pojedinosti, biti će govora ne samo o poznatim prednostima lipida i masnih kiselina u organizmima, već i kakve posljedice za funkcioniranje stanica i organa ima nedostatak ovih, za život ključnih, spojeva. Kako bi u potpunosti shvatili pojedine funkcije masnih kiselina i lipida u organizmu, moramo, dakako, istražiti i njihova svojstva, koja su u direktnoj korelaciji sa ulogama koje ovi spojevi imaju u organizmu. O svemu tome biti će govora u narednim poglavljima te će se nastojati što preciznije objasniti zašto baš određeni spojevi obnašaju određene uloge u organizmu.



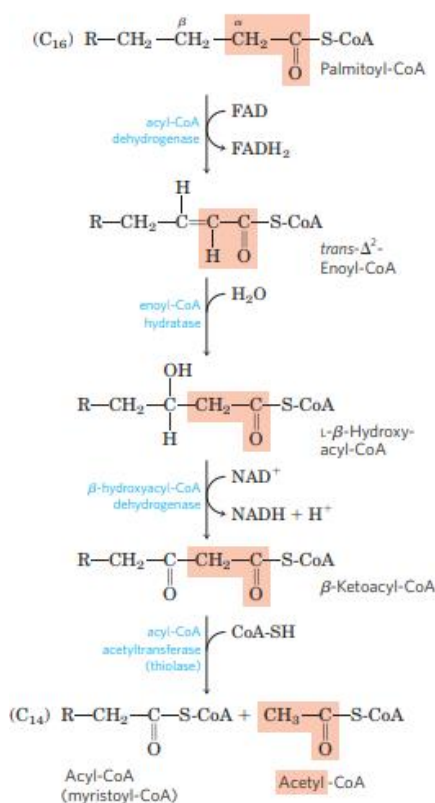
## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

### 2.1. Biološka uloga masnih kiselina

#### 2.1.1. Masne kiseline kao izvor energije

Kao što je već spomenuto u uvodu, jedna od glavnih i najvažnijih uloga masnih kiselina jest što služe kao izvor energije u tijelu. Kaže se da su glavni izvor energije iz razloga što osim masnih kiselina, tijelo koristi i zalihe ugljikohidrata i proteina kao izvor energije. Tijelo, u stanju mirovanja i stanju umjerene fizičke aktivnosti primarno troši zalihe masti zbog toga što se potpunom razgradnjom masnih kiselina oslobađa  $38 \text{ kJ g}^{-1}$  energije, dok se s druge strane, razgradnjom ugljikohidrata oslobađa  $17 \text{ kJ g}^{-1}$ . To proizlazi iz činjenice da su masne kiseline visokoreducirani spojevi, za razliku od ugljikohidrata koji su k tome i hidratizirani što doprinosi oslobađanju manje energije u odnosu na masne kiseline.<sup>1b</sup>

U metabolizmu masnih kiselina odcjepljuju se po dva ugljikova atoma iz lanca ugljikovih atoma u obliku molekula acetil-koenzima A (u daljnjem tekstu koristit će se kratica acetil-CoA). Proces razgradnje masnih kiselina do acil-CoA prikazuje slika 4.



Slika 4. Ključni koraci  $\beta$ -oksidacije zasićenih masnih kiselina. U prvom koraku razgradnje iz masne kiseline (konkretno palmitinske kiseline) uz pomoć enzima acil-CoA-dehidrogenaze i FAD kofaktora nastaje *trans*- $\Delta^2$ -enoil-CoA koji se, zatim hidrolizira u L- $\beta$ -hidroksi acil-CoA uz pomoć enoil-CoA-hidrataze. U idućem koraku, oksidacijom nastaje  $\beta$ -ketoacil-CoA katalizirano enzimom L- $\beta$ -hidroksi acil-CoA-dehidrogenazom uz kofaktor NAD<sup>+</sup>. Na posljétku se iz masne kiseline uz tiolazu i dodatkom koenzima A odcjepljuje molekula acetil-CoA, a masna kiselina je kraća za 2 C atoma te se postupak ponavlja do potpune razgradnje masne kiseline. (ilustracija preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru D. Nelson, M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 2013.).<sup>4c</sup>

Acetil-CoA biološka je molekula koja nastaje u tijelu na razne načine (razgradnjom masnih kiselina, razgradnjom pojedinih aminokiselina, iz piruvata katalizirano enzimom kompleks piruvat-dehidrogenaze, itd.) i od velike je važnosti u metabolizmu svih živih bića. Naime, acetyl-CoA ima ključnu ulogu kao supstrat ciklusa limunske kiseline. Ciklus limunske kiseline proces je koji zahtjeva niz enzima i prekursora za dobivanje kofaktora NADH koji se potom oksidira u respiratornom lancu i u kojem se nizom procesa dobiva ATP, tj. „nosač“ energije u tijelu. Na taj način se iz masnih kiselina dobiva energija u organizmu.

U slučaju prekomjernog unosa energije hranom, koju tijelo ne može potrošiti, višak energije skladišti se u obliku neutralnih masti tj. triacilglicerola u adipocitima (masnom tkivu). Triacilgliceroli nastaju iz alkohola glicerola iz kojeg uz pomoć enzima glicerol-kinaze nastaje glicerol-3-fosfat. Na njega se na slobodne hidroksilne skupine vežu aktivirani acil-koenzimi A pri čemu nastaju diacilglicerol-3-fosfati. Fosfatna skupina na trećem ugljikovom atomu može se hidrolizirati te se na hidroksilnu skupinu može vezati i treći acil-CoA pri čemu nastaju triacilgliceroli koji se potom skladište u obliku adipocita.<sup>4c</sup>

### 2.1.2. Masne kiseline u membranama

Kada se govori o membranama, prva pomisao je najčešće da se radi o fosfolipidnom dvosloju, stoga će o tome biti više govora u poglavlju 3 koje govori specifično o lipidima, no ipak se membrana treba dotaknuti i u ovom poglavlju, s obzirom da su lipidi građeni od masnih kiselina. Masne kiseline su pogodan gradivni element lipida, pa tako i membrana upravo zbog vlastitog svojstva hidrofobnosti, što ih drži očuvanima u pretežito vodenom mediju koji se



nalazi u organizmu. No, unošenjem velikih količina  $\omega$ -3 masnih kiselina (nezasićene masne kiseline sa dvostrukom ugljik-ugljik vezom na trećem C atomu od kraja) sa vrlo dugačkim lancem ugljikovih atoma, dolazi do promjena u fluidnosti membrane što ima za posljedicu i promjenu u svojstvima membranskih proteina.<sup>6</sup>

Svojstva membrana stanica ovise upravo o vrsti masnih kiselina od kojih se membrana sastoji, a kada se govori o svojstvima misli se primarno na fluidnost membrane kao jedno od najvažnijih svojstava. Dakle, vrsta masnih kiselina utječe na fluidnost membrane. Sadrže li membrane pretežno zasićene masne kiseline sa kratkim lancem C atoma, one će biti kompaktnije. S druge strane, membrane koje su građene od nezasićenih masnih kiselina kao što su  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 masne kiseline, biti će fluidnije. Jedan od faktora koji utječu na fluidnost membrane jest temperatura. Uočeno je da se stupanj zasićenosti masnih kiselina prilagođava uvjetima vanjske temperature. Iz tog razloga, membrane živih bića čiji su životni uvjeti pri višim temperaturama sadržavaju više zasićenih masnih kiselina tj. membrane su čvršće, dok ondje gdje prevladavaju niske temperature, živa bića se prilagođavaju na način da njihove membrane sadrže veći udio nezasićenih masnih kiselina (rigidnije su). Što se tiče unosa polinezasićenih masnih kiselina, riba, preciznije, riblje ulje, bogato je  $\omega$ -3 masnim kiselinama, kao i repičino ulje.<sup>7-8</sup>

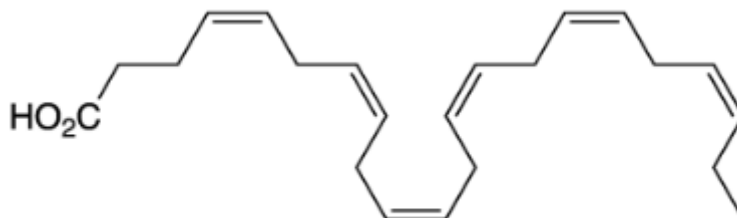
### 2.1.3. Masne kiseline u sapunima

Ovdje se konkretno ne dotiče uloge masnih kiselina u samom organizmu, već kako ovi derivati masnih kiselina doprinose živim bićima „izvana“. Sapuni su natrijeve ili kalijeve soli masnih kiselina. Oni nastaju reakcijom deprotoniranih masnih kiselina sa natrijevim ili kalijevim kationima, čime se povećava pH otopine te su zbog toga ovi derivati mnogo bolje topljivi u vodi od samih masnih kiselina. Zbog kombinacije svojstava masnih kiselina i alkalijskih metala, sapuni dobro reagiraju i sa vodom i sa masnoćom, odakle proizlazi njihova uloga. Oni u vodenom mediju agregiraju u micelle, na način da je polarni dio molekule okrenut prema vodenom mediju, dok je hidrofobni dio (dugolančani rep ugljikovih atoma) okrenut prema unutrašnjosti micelle. Ovakva pojava može stvarati problem unutar samog organizma. Stoga, kada se triacilgliceroli iz masnog tkiva razgrađuju zbog potrebe tijela za energijom, nastaju slobodne masne kiseline ponovo se esterificiraju i ugrađuju u lipoproteine koje potom krvotokom putuju do ciljnih tkiva gdje služe kao izvor energije. Razgradnjom neutralnih masti

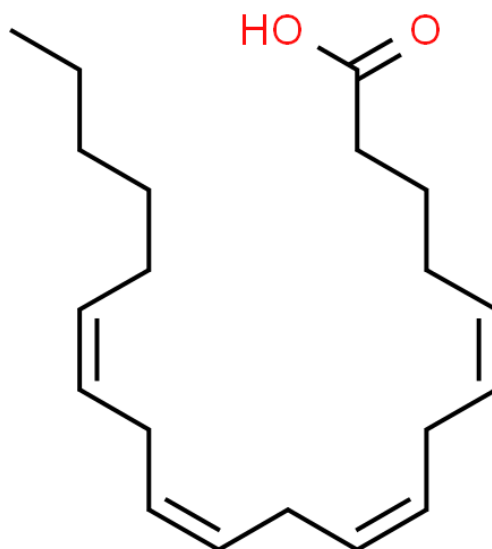
u masnom tkivu kada je organizmu potrebna energija, oslobađaju se slobodne masne kiseline u krvotok. Ovdje bi mogao nastati problem iz razloga što bi takve slobodne masne kiseline u krvotoku mogle stvoriti micelle i djelovati poput sapuna, razarajući nekovalentne lipidne tvorevine poput staničnih membrana ili narušiti strukturu i denaturirati proteine. To se, dakako, ne događa iz razloga što se slobodne masne kiseline u krvi vežu na serumski albumin, koji ih prenosi krvlju do ciljnih stanica.<sup>4d,6</sup>

#### 2.1.4. Utjecaj masnih kiselina na mozak, prijenos signala i neurološke poremećaje

Unos masti u organizam poželjan je iz razloga što daje više energije od ugljikohidrata, no to nije jedini razlog. Glavninu sastava mozga, čak do 60%, sačinjavaju lipidi, zbog čega nije iznenađujuće da upravo masne kiseline doprinose razvoju mozga. Jedne od najvažnijih kiselina za rad mozga su dokozaheksaenoična  $\omega$ -3 masna kiselina (skraćeno DHA) te arahidonska  $\omega$ -6 masna kiselina (skraćeno AA). Kiseline su prikazane na slikama 4. i 5. DHA sudjeluje u izgradnji i razvoju mozga od samih početaka. S obzirom da se mozak razvija do 18. mjeseca života, DHA i AA dijete u trbuhu majke dobiva preko posteljice, a po rođenju iz majčinog mlijeka. Nedostatak ovih kiselina može dovesti do raznih neuroloških i kognitivnih poteškoća.<sup>8</sup>



Slika 4. Struktura dokozaheksaenoične kiseline. Samo ime joj kaže, kao što je i vidljivo na slici, da se sastoji od 22 ugljikova atoma te da ima 6 dvostrukih veza, od kojih je prva na trećem C atomu od kraja hidrofobnog repa te je stoga ona  $\omega$ -3 masna kiselina. (slika je preuzeta iz izvora: <https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/d/docosahexaenoic-acid.html>; pristupljeno: 30. srpnja 2024.)



Slika 5. Struktura arahidonske kiseline. Ona se sastoji od 20 ugljikovih atoma, sadrži 4 dvostruke veze te je ona  $\omega$ -6 masna kiselina, iz razloga što joj je prva dvostruka veza na šestom ugljikovom atomu od kraja hidrofobnog repa. (slika je preuzeta iz izvora <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.392692.html>; pristupljeno 30. srpnja 2024.)

Osim utjecaja na mozak kao organ, masne kiseline aktivno sudjeluju u prijenosu signala u raznim procesima. Primjerice, uočeno je da polinezasićene masne kiseline imaju veliku ulogu u putevima prijenosa signala hormona kao što su adrenalin, serotonin i dopamin. Naime, svaki hormon ima receptor na koji se nakon lučenja veže kako bi se taj signal prenio. Za ove hormone konkretno, ti receptori su transmembranski. Funkcioniranje signalnog puta biti će objašnjeno na primjeru adrenalina. Hormon adrenalin, koji se luči u stresnim situacijama, veže se na  $\beta$ -adrenergični receptor na vanjskoj strani membrane stanice. Vežanje hormona potiče odcjepljivanje G proteina, smještenog na unutarnjoj strani membrane, koji aktivira enzim adenilil-ciklazu, a ona tvori ciklički adenzin-monofosfat (cAMP) iz AMP-a. On aktivira protein-kinazu A (skraćeno PKA), koja daje odgovor na hormonsku informaciju, konkretno PKA potiče razgradnju glikogena, utišava glikolizu, potiče oksidaciju masnih kiselina itd. Polinezasićene masne kiseline povećavaju aktivnost PKA i adenilil-ciklaze te se tako povećava prijenos signala.<sup>4e</sup>

Masne kiseline u diacilglicerolima također utječu na signalne molekule i upalne procese. Eikozanoidi su derivati polinezasićenih masnih kiselina sa preko 20 ugljikovih atoma. Većina njih kao prekursor imaju arahidonsku kiselinu. Najvažnija skupina eikozanoida su

prostaglandini. Sadrže peterociklički prsten koji potječe od arahidonske kiseline. Njihova uloga se očituje u regulaciji imunološkog sustava i upalnih procesa te kontrakciji glatkih mišića. Prostaglandini daju odgovore na upalne procese aktivacijom svojstvenih receptora povezanih sa G proteinima, što se najčešće očituje u regulaciji razine cAMP-a, kalcija i inozitol-trifosfata u stanicama.<sup>3b,9</sup> Sekundarni glasnici kao što su diacilgliceroli nastaju hidrolizom membranskih fosfolipida uz pomoć raznih fosfolipaza, a masne kiseline u takvim spojevima utječu na aktivnost protein-kinaze C. Protein-kinaza C je enzim čija je uloga fosforilacija serina i treonina u proteinima.<sup>4f</sup>

Mnogobrojne psihičke i neurološke bolesti mogu se povezati sa nedostatkom određene vrste masnih kiselina ili poremećajem u njihovoj građi ili metabolizmu. Upravo iz razloga što one imaju važnu ulogu u prijenosu (neuroloških) signala, za očekivati je da nedostatak istih dovodi do poremećaja. Kao što je ranije spomenuto, mozak djeteta razvija se još u majčinoj utrobi stoga su masne kiseline uvelike važan faktor za razvitak mozga od samog početka. Tako je nedostatak  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 polinezasićenih masnih kiselina u serumu jedan od razloga pojave ADHD-a i psihološkog stresa uslijed stresnih situacija, no suplementacijom  $\omega$ -3 masnim kiselinama moguće je postići željenu količinu DHA. S druge strane, neka od ranijih istraživanja pokazivala su da ljudi koji boluju od depresije i bipolarnih poremećaja pokazuju visoku razinu polinezasićenih masnih kiselina kao što je AA u fosfolipidima eritrocita. Kasnija istraživanja provodila su se na skupinama ljudi sa mnogo konkretnijim dijagnozama te se ustanovilo da veće doze suplemenata  $\omega$ -6 masnih kiselina smiruju bipolarne trenutke pacijenata koji boluju od depresije. Zatim, istraživanja su pokazala da se multipla skleroza češće pojavljuje kod ljudi nastanjenih u kontinentalnim dijelovima svijeta, za razliku od ljudi koji žive u priobalnom području i hrane se ribom kao izvorom masnih kiselina, iz razloga što je kod ljudi s multiplom sklerozom pronađen manjak  $\omega$ -3 i  $\omega$ -6 masnih kiselina u eritrocitima, plazmi i masnom tkivu. Stoga, liječenje dodatkom eikozapentanoične kiseline ( $\omega$ -3 masne kiseline sa 20 ugljikovih atoma i 5 dvostrukih veza) i DHA djelovalo je kao razumno rješenje za terapiju, što se i pokazalo djelotvornim. Uz to, pacijentima je dan plan prehrane baziran na hrani bogatoj masnim kiselinama. Ostalim bolestima neurološkog sustava poput Alzheimerove bolesti također se umanjuju simptomi suplementima koji sadržavaju  $\omega$ -3 masne kiseline.<sup>8</sup>

### 2.1.5. Kontrola ekspresije gena masnim kiselinama

Uz ekspresiju gena pod kontrolom masnih kiselina veže se ponajprije utjecaj na rast adipoznog tkiva i  $\beta$ -oksidaciju masnih kiselina. No, to nisu jedini procesi koje one kontroliraju. Način regulacije ekspresije gena ponajprije ovisi o duljini lanca C atoma masnih kiselina i o njihovoj zasićenosti. U većini slučajeva u regulaciji aktivnosti gena sudjeluju dugolančane masne kiseline, uz iznimke kao što je butirrat, koji regulacijom ekspresije gena utječe na sudbinu stanica. Kod dugolančanih masnih kiselina, ključnu ulogu igra zasićenost. Masne kiseline sa više od 18 ugljikovih atoma i barem 2 dvostruke veze inhibiraju regulaciju gena, a one koje aktiviraju regulaciju neovisne su o broju dvostrukih veza.<sup>10</sup> Gene pod njihovom kontrolom prikazuje Tablica 1.

Tablica 1. Geni pod kontrolom masnih kiselina. Lijeva strana prikazuje gene čija je regulacija ekspresije aktivirana, a desna strana prikazuje procese čija je regulacija ekspresije inhibirana utjecajem masnih kiselina (tablica preuzeta prema literaturnom izvoru: J. P. Pégrier, C. Le May, J. Girard, *Control of Gene Expression by Fatty Acids*, 2004.)<sup>10</sup>

Upregulated	Downregulated
<p><i>Fatty acid transport</i> Fatty acid binding protein (liver, adipose tissue, intestine) Adipocyte lipid-binding protein (aP2) Keratinocyte-lipid binding protein</p> <p><i>Activation of fatty acids</i> Acyl-CoA synthetase</p> <p><i>Mitochondrial <math>\beta</math>-oxidation and ketogenesis</i> Carnitine palmitoyltransferase I (liver, muscle) Medium chain acyl-CoA dehydrogenase Enoyl-CoA hydratase Ketoacyl-CoA thiolase Mitochondrial hydroxymethyl-glutaryl-CoA synthase</p> <p><i>Peroxisomal oxidation of fatty acids</i> Acyl-CoA oxidase</p> <p><i>Others</i> Glucose transporter glut-4 Phosphoenolpyruvate carboxykinase (adipocyte) 7<math>\alpha</math>-hydroxylase (CYP7A)</p>	<p><i>Lipogenesis</i> Fatty acid synthase Acetyl-CoA carboxylase ATP citrate lyase Spot 14</p> <p><i>Desaturation of fatty acids</i> Stearoyl-CoA desaturase 1</p> <p><i>Glycolysis</i> Pyruvate kinase (liver)</p> <p><i>Gluconeogenesis</i> Glucose-6-phosphatase (liver)</p> <p><i>Others</i> Transferrin Leptine</p>
<i>Lipoprotein metabolism</i>	
<p>Lipoproteine lipase Apolipoprotein AII</p>	<p>Apolipoprotein AI ApolipoproteinCIII</p>

Ekspresija gena regulirana masnim kiselinama proizlazi iz aktivnosti određenih transkripcijskih faktora. Prvi transkripcijski faktor o kojem će biti riječ je PPAR (*eng. peroxisome proliferator-activated receptor*). On se specifično veže na određenu sekvencu na genu koja se naziva PPRE (*eng. peroxisome proliferator responsive element*). Za njegovo funkcioniranje važno je vezanje

liganda (u ovom slučaju su to masne kiseline) jer ono uzrokuje konformacijsku promjenu koja zamjenjuje genski korepresor sa koaktivatorom koji omogućuje transkripciju, odnosno, ekspresiju gena. Na taj način, masne kiseline aktivacijom PPAR faktora reguliraju ekspresiju gena koji reagiraju na prisutnost tog faktora. No, on nije jedini faktor na koji djeluju masne kiseline.<sup>10</sup>

LXR-ovi (*eng. liver x receptors*) su transkripcijski faktori koji su odgovorni za sintezu žučnih kiselina na način da kontroliraju nastajanje enzima koji omogućuje sintezu. Primjer takvog enzima je 7 $\alpha$ -hidroksilaza. Ligandi koji se vežu na LXR-ove su dugolančane masne kiseline i oksisteroli (podvrsta sterola). Ekspresija gena odgovornog za nastajanje 7 $\alpha$ -hidroksilaze je pod kontrolom LXR-ova koji se aktiviraju vezanjem oksisterola i dugolančanih masnih kiselina, no u prisutnosti fibrata, ekspresija gena se utiša. Fibrati su skupina lijekova koji se koriste za liječenje raznih metaboličkih poremećaja, između ostalog za snižavanje razine kolesterola, a također djeluju kao aktivatori PPAR-ova. Tako za određene gene PPAR-ovi potiču ekspresiju gena, dok druge inhibiraju.<sup>10</sup>

Slijedeći u nizu transkripcijskih faktora jest HNF-4 $\alpha$  (*eng. hepatic nuclear factor-4 $\alpha$* ). Njega aktiviraju derivati masnih kiselina tj. dugolančani zasićeni acil-CoA. S druge strane vezanje polinezasićenih acil-CoA utišava djelovanje transkripcijskog faktora na ekspresiju gena. HNF-4 $\alpha$  odgovoran je za ekspresiju gena koji se nalaze u jetri, a povezani su sa metabolizmom ugljikohidrata, žučnih soli, lipoproteina itd.<sup>10</sup>

Još jedan važan faktor jest SREBP (*eng. sterol regulatory element binding protein*). On je jedini od navedenih faktora koji nije nuklearni, nego mora proći niz mehanizama kako bi došao iz endoplazmatskog retikuluma do jezgre, gdje će potom sudjelovati u transkripciji. Regulacija ekspresije gena masnim kiselinama ovdje se odvija na drugačiji način. Masne kiseline nisu ligandi ovog faktora, već one u jezgri, sukladno potrebama jezgre za ekspresijom gena, reguliraju količinu SREBP-a. Oni potiču transkripciju regulatornih gena za nastajanje enzima, ključnih za sintezu masnih kiselina. Polinezasićene masne kiseline smanjuju količinu SREBP-a u jezgri, što dovodi do utišane sinteze enzima potrebnih za sintezu masnih kiselina. Na taj način masne kiseline indirektno reguliraju ekspresiju gena.<sup>10</sup>

Vidjevši kako masne kiseline djeluju na ekspresiju gena, njihovo se djelovanje može dodatno promotriti na konkretnim slučajevima kao što je rast masnog tkiva i vidjeti kako na njega utječu masne kiseline iz prehrane. Unosom masnih kiselina prehranom, o čemu je već bilo govora, one djeluju kao aktivatori za transkripcijske faktore kao što je PPAR. Istraživanja

provedena na glodavcima (kasnije i na svinjama i kravama) pokazala su da aktivacija PPAR-ova potiče  $\beta$ -oksidaciju masnih kiselina, pri čemu se ekspresija gena odvija u masnom tkivu. Osim toga, *in vitro* istraživanja pokazala su da konjugirane linoleinske kiseline (skup geometrijskih izomera linoleinske kiseline) također mogu biti ligandi PPAR-ova te da inhibiraju umnažanje karakterističnih stanica masnog tkiva. Problem je nastao kada *in vivo* istraživanja nisu dala jednake rezultate, stoga se valjanost te hipoteze još uvijek ispituje. Što se tiče veličine adipocita, rezultati istraživanja su različiti. Kako se najviše istraživanja ovog tipa provodilo na svinjama, fokus će biti na utjecaju masnih kiselina na razvoj njihovog masnog tkiva. Unosom hrane bogate mastima ispostavilo se da se adipozno tkivo u svinja povećalo. Pretpostavlja se da je razlog tome povećanje veličine adipocita. S obzirom da se svinje hranilo energetski bogatom hranom, smatra se da se metabolizam ostalih unesenih nutrijenata ubrzao i k tome se povećala dostupnost ukupne zalihe energije. S druge strane, istraživanja o tome kako konjugirane linoleinske kiseline utječu na veličinu adipocita kod svinja pokazala su da svinje sa određenim postotkom masnog tkiva, unosom određene količine konjugiranih linoleinskih kiselina mogu reducirati količinu masnog tkiva. No, s obzirom da istraživanja tog tipa nisu dala ekvivalentne rezultate na drugim vrstama, teško je prihvatiti ove utjecaje na adipozno tkivo kao vjerodostojne.<sup>11</sup>

## 2.2. Uloga lipida u organizmu

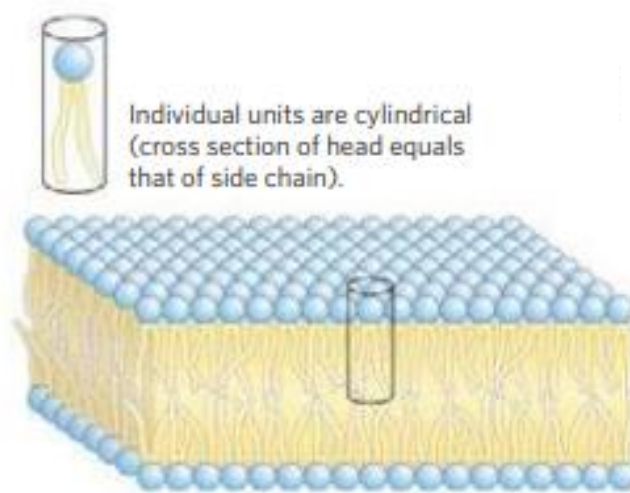
### 2.2.1. Lipidi kao skladište energije

U poglavlju 2.1. već je bilo govora o tome kako se višak masnih kiselina pohranjuje u masnom tkivu u obliku neutralnih masti tj. triacilglicerola. U ovom poglavlju fokus se stavlja na lipide i njihovu ulogu u tom procesu. Kada unos energije u organizam hranom premašuje tjelesne potrebe organizma za energijom, višak se pohranjuje u masnom tkivu. Kao što je već spomenuto, triacilgliceroli su esteri alkohola glicerola i triju masnih kiselina (koje ne moraju nužno sve biti iste). U slučaju potrebe za energijom, masno tkivo sadrži enzime lipaze, koji kidaju estersku vezu u triacilglicerolima i oslobađaju masne kiseline koje se oksidiraju uz dobivanje energije. Masne kiseline mogu biti skladištene i u obliku voskova. Voskovi su također esteri masnih kiselina, ali sa dugolančanim alkoholima. Oni su, kao i svi lipidi, hidrofobni, stoga imaju razne uloge, ovisno o vrsti koja ih sadrži.<sup>4g</sup>

### 2.2.2. Membranski lipidi

Uzimajući u obzir razne uloge membranskih lipida, za očekivati je da će se njihova građa razlikovati, ovisno o tipu membrane koju grade. Najčešći tip membranskih lipida su oni građeni od alkohola glicerola, specifičnije, fosfolipidi. Fosfolipidi kao polarnu glavu mogu sadržavati kolin, etanolamin, serin ili čak još jednu molekulu glicerola (iz čega proizlazi kardiolipin). Polarna glava fosfolipida ovisi o svojstvima membrane koju grade i njihovoj ulozi. Osim fosfolipida, membrane mogu graditi i sfingolipidi i steroli kao što je npr. kolesterol. Raznolikost u građi lipida ovisi i o duljini lanca masnih kiselina vezanih na alkohol te njihovoj zasićenosti, što ujedno određuje svojstva membranskih lipida. Fosfolipidi imaju tendenciju da sadrže nezasićene masne kiseline, dok su sfingolipidi češće zasićeni, no to je više opaženo podudaranje nego što je pravilo. Navedeno se uglavnom odnosi na eubakterije i eukariote.<sup>12-13</sup>

Kada je riječ o svojstvima membrana i membranskih lipida, naglasak treba staviti na fosfolipidni dvosloj. On je glavni gradivni element membrana te se sastoji od lipida agregiranih na način da su polarne glave okrenute prema vodenom mediju dok su hidrofobni dijelovi okrenuti prema unutrašnjosti dvosloja kako ne bi bili u doticaju sa polarnim medijem. Njega prikazuje slika 5.



Slika 5. Prikaz fosfolipidnog dvosloja. Individualne jedinice su cilindrične (poprečni presjek glave jednak je onomu od bočnog lanca). (ilustracija preuzeta i prilagođena prema literaturnom izvoru D. Nelson, M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 2013.).<sup>4a</sup>



Dvosloj najčešće sačinjavaju lipidi dugolančanih masnih kiselina. Razlog nastanka dvosloja jest stabilnost u polarnom mediju i energetski minimum takvog agregata. Događa se to da, u otopinama, lipidi postoje kao monomerne strukture sve dok je njihova koncentracija u otopini dovoljno niska. Povećanjem koncentracije lipida, narušavaju se interakcije polarnih dijelova lipida sa medijem te oni agregiraju u strukture poput dvosloja ili micela kako bi se postigao energetski minimum. Formiranje dvosloja proizlazi iz hidrofobnog efekta, koji zbog amfipatske prirode lipida narušava vodikove veze između molekula polarnog otapala, čime se lipidi dovode u stanje minimalne energije za nastanak dvosloja, tako da je što manji dio hidrofobnog kraja lipida okrenut prema polarnom mediju. Polarne glave ostvaruju vodikove veze ili elektrostatske interakcije s otopinom, što također pridonosi stabilizaciji. U određenim slučajevima, dvosloji se mogu pretvoriti u liposome (zatvoreni oblik dvosloja) kako bočni krajevi dvosloja, koji su dakako, hidrofobni, ne bi bili izloženi vodenom mediju. Osim stabilnosti, veliku važnost ima debljina sučelja (*eng. interface*) oko dvosloja u kojem se odvija veliki broj procesa oko membrane. Ono sadržava razne vrste poput vode, iona i drugih većih molekula važnih za te procese.<sup>12</sup>

Većina svojstava dvosloja ovisi o temperaturi. Fluidnost membrane ovisi, osim o temperaturi, i o duljini i zasićenosti alkilnog lanca lipida. Ona raste povećanjem udjela nezasićenosti lanca ili smanjenjem duljine lanca masnih kiselina. Dakako, za očekivati je da će povećanjem temperature rasti i fluidnost lipida. Dvosloj se može nalaziti u različitim fazama, od čega su najčešće gel ( $L_{\beta}$ ) i tekuća kristalna faza ( $L_{\alpha}$ ). Istraživanja pokazuju da se dvosloj preferentno nalazi u  $L_{\alpha}$  formi te promjenom uvjeta u okolini, dvosloj se adaptira tako da se zadrži ta forma. Dodatak lipida koji ne tvore dvosloj (*eng. non-bilayer-forming lipids*) narušava strukturu dvosloja, dovodeći do razdvajanja slojeva dvosloja. To nije uvijek negativan utjecaj, s obzirom na to da dodatak takvih lipida pridonosi ugradnji proteina u dvosloj, što upućuje na to da se u dvosloju nalazi određeni udio lipida koji ne tvore dvosloj. S druge strane, dodatak kolesterola dovodi do promjene forme u  $L_{\beta}$ . Otapalo oko dvosloja također dovodi do promjene faze u tzv. kubičnu  $H_{II}$  fazu. Na to najviše utječu ioni iz otapala poput  $Ca^{2+}$  i  $Mg^{2+}$  koji smanjuju utjecaj negativno nabijenih polarnih glava kako bi one formirale kubičnu formu. Sličan utjecaj ima i smanjenje pH vrijednosti. U slučajevima kada imamo sfingolipide, što je pronađeno kod kvašćevih gljivica, oni sa kolesterolom ostvaruju lipid-lipid interakcije tvoreći vodikove veze. Ovakve interakcije uzrokuju promjenu građe sfingolipida pod utjecajem gena koji kontroliraju

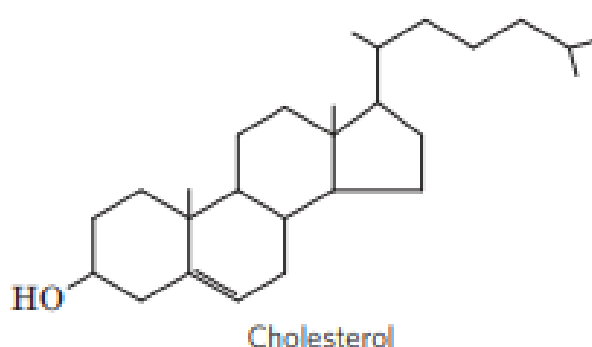
metabolizam sterola što upućuje na to da sfingolipidi i steroli djeluju kao funkcionalni parovi.<sup>12-13</sup>

Kada se govori o ulozi membranskih lipida u stanici, ponajviše se misli na to kako lipidi djeluju na stanične i transmembranske proteine. Lipidi koji omogućuju vezanje proteina nazivaju se fosfoinozitidi. Oni su regulirani fosforilacijom, što im omogućava vezanje proteina. Neki od lipida koji tome pridonose su fosfatidilserin i diacilgliceroli. Lipidi koji se vežu na membranske proteine mogu se podijeliti na prstenaste (*eng. annular lipids*) i ne-prstenaste lipide (*eng. non-annular lipids*) koji na različite načine djeluju na membranske proteine. Prstenasti lipidi djeluju kao otapalo za membranski protein, zbog čega se nazivaju i lipidi otapala (*eng. solvent lipids*) reagirajući s njima nespecifično i tvoreći prsten oko proteina. Ne-prstenasti lipidi se uglavnom vežu između transmembranskih dijelova proteina ili unutar samog proteina ili na sučelju proteina. Kod prstenastih lipida nekoliko čimbenika utječe na interakcije s proteinima. Polarna glava lipida u prostoru između lipida i proteina igra važnu ulogu jer će protein određene sekundarne strukture proći kroz dvosloj ovisno o tome koja je skupina vezana na polarnu glavu. Druga važna stavka je debljina hidrofobnog dijela dvosloja. Ona mora odgovarati debljini hidrofobnog dijela proteina, inače može doći do narušavanja stabilnosti fosfolipidnog dvosloja. U takvim slučajevima i dvosloj i protein podliježu promjenama kako bi neslaganje bilo što manje. Jedno od rješenja za to jest agregiranje membranskih proteina, no ono je moguće kada su proteini dovoljno mali te pri agregaciji „istisnu“ dio površinskog lipida van dvosloja. To je zato što se pokazalo da su heliks-heliks interakcije energetski povoljnije od heliks-lipid interakcija. U slučaju velikih proteina dolazi do barijere te oni teško tvore agregate. S obzirom da se proteini moraju adaptirati na okruženje u kojem se nalaze, slijedi da je također važna viskoznost dvosloja. Tu dolazi do komplikacija, iz razloga što se viskoznost dvosloja može pratiti promjenom strukture dvosloja (promjenom vrste masnih kiselina koje ga grade) pri određenoj temperaturi, a promjena u sadržaju dvosloja, dakako, utječe i na protein-lipid interakcije pa je teško mjerljivo koliko razlika u viskoznosti utječe na mogućnost proteina na adaptaciju unutar dvosloja. Dakako, viskoznost jest funkcija temperature, što znači da će se promjenom temperature mijenjati i viskoznost, ali to može dovesti i do promjene u svojstvima proteina, s obzirom da su oni vrlo osjetljivi na promjenu temperature. Ovo su neki od najvažnijih faktora za interakciju lipida i proteina, no, dakako, nisu jedini. Prstenasti lipidi interagiraju sa velikim hidrofobnim dijelovima membranskih lipida. S druge strane, ne-prstenasti lipidi su posebni lipidi s kojima određeni membranski proteini reagiraju specifično.

Takvi lipidi osiguravaju dobro slaganje u protein-protein sučelju i potencijalno igraju ulogu u kretanju transmembranskog heliksa unutar dvosloja.<sup>14</sup>

### 2.2.3. Kolesterol

Kolesterol, kao jedan od glavnih predstavnika sterola, pronalazi ulogu u raznim procesima u organizmu. Iako je kompleksne strukture, nastaje iz palmitoil-CoA, uglavnom u jetri, a jedan od glavnih prekursora mu je izopren. Strukturu kolesterola prikazuje slika 6.



Slika 6. Prikaz strukture kolesterola. (ilustracija preuzeta prema literaturnom izvoru D. Nelson, M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, 2013.).<sup>4h</sup>

Iz jetre, kolesterol izlazi prema tankom crijevu u obliku žuči, sadržane uglavnom od žučnih soli tj. derivata kolesterola. S obzirom na njihovu hidrofobnost, da bi prošli kroz polarni medij moraju imati prenositelje. Prenositelji koji prenose kolesterol i žučne soli do tankog crijeva nazivaju se apolipoproteini koji omogućavaju prolazak hidrofobnih molekula kroz vodeni medij formirajući lipoproteinske čestice. Lipoproteinske čestice razlikuju se u gustoći. Od najrjeđih (kilomikroni), do LDL-a, prema najgušćim (HDL), one prevode masti unesene hranom do ciljnih tkiva (miocita, adipocita), dok se ostatci kolesterola vraćaju u jetru, gdje se dalje uključuju u metaboličke procese. Uz prijenos lipoproteina vezana je bolest pod nazivom familijalna hiperkolesterolemija. To je genetska bolest uzrokovana nepravilnim radom receptora za LDL u jetri što dovodi do toga da jetra ne može primiti LDL te se on zadržava u krvotoku. Posljedice toga je ateroskleroza, pri čemu se na stjenke krvnih žila nakupljaju naslage masnoće što ih čini lomljivima. Lijekovi koji se koriste pri liječenju hiperkolesterolemije nazivaju se statini; oni inhibiraju sintezu kolesterola.<sup>4h</sup>

Osim što sudjeluje u prijenosu masti unesenih hranom do ciljnih tkiva, kolesterol je prekursor za sintezu svih steroidnih hormona. Postoji više vrsta steroidnih hormona. Mineralokortikoidi kontroliraju apsorpciju anorganskih iona u bubrežima, glukokortikoidi reguliraju glukoneogenezu i umanjuju upalne procese, a spolni hormoni androgeni i estrogenski odgovorni su za razvoj sekundarnih spolnih obilježja te progesteron koji je odgovoran za reprodukciju kod žena.<sup>4h</sup>

#### 2.2.4. Aktivna uloga lipida

Lipidi osim strukturnih uloga, sudjeluju u organizmu kao signalne molekule, kofaktori ili čak pigmenti. Takvih lipida je mnogo manje u organizmu od onih pasivnih tj. strukturnih, no zato imaju značajnu ulogu.

Neki od lipida koji sudjeluju u prijenosu signala su derivati fosfatidil-inozitola. Hormoni aktiviraju fosfolipazu C koja hidrolizira derivat fosfatidil-inozitola, fosfatidil-inozitol-4,5-bisfosfat te se on raspada na diacilglicerol i IP<sub>3</sub> (inozitol-1,4,5-trifosfat). IP<sub>3</sub> potiče oslobađanje kalcijevih iona iz endoplazmatskog retikuluma koji sa diacilglicerolom aktivira protein-kinazu C. S druge strane, sfingomijelin je regulator protein-kinaza te utječe na sudbinu stanica. Ranije spomenuti derivati arahidonske kiseline, eikozanoidi, su tzv. parakrini hormoni koji djeluju isključivo na stanice u svojoj neposrednoj blizini. Oni imaju širok spektar djelovanja. Dije se na prostaglandine, tromboksane i leukotriene. O prostaglandinima je već bilo riječi u prethodnom poglavlju, stoga je poznato kako sudjeluju u kontrakciji mišića i upalnim procesima. Uz to sudjeluju u dovođenju krvi do organa, bioritmu spavanja i odgovoru tkiva na hormone poput epinefrina i glukagona. Tromboksani, za razliku od prostaglandina, imaju šesteročlani prsten koji uključuje etersku skupinu. Oni sudjeluju u stvaranju krvnih ugrušaka (trombova) i usporavaju protok krvi. Leukotrieni sadrže tri konjugirane dvostruke veze. Oni utječu na kontrakciju mišića pluća tijekom disanja. U prevelikoj količini uzrokuju astmatični napadaj, a lijekovi za astmu djeluju upravo na utišavanje leukotriena.<sup>15a</sup> Osim eikozanoida, još jedna skupina spojeva sudjeluje u hormonalnim procesima u organizmu, a to su vitamini. Vitamini A i D<sub>3</sub> djeluju kao prekursori za sintezu hormona. Vitamin D<sub>3</sub> nastaje u stanicama kože pod utjecajem Sunčeve svjetlosti. Sam po sebi je neaktivan, dok se ne aktivira u jetri i bubrežima pri čemu utječe na količinu kalcija potrebnih za čvrstoću kostiju. Vitamin A, drugog imena retinol, osim kao hormon djeluje i kao pigment u oku. Derivati retinola djeluju na

ekspresiju gena u razvijanju epitelnog tkiva. Čak se koriste za liječenje suhoće kože ili kod ljudi koji imaju probleme sa aknama.<sup>4i</sup>

Vitamini osim kao hormoni mogu djelovati i kao kofaktori. Primjeri takvog načina djelovanja su vitamini K i E. Vitamin K sudjeluje u redoks procesima pri formiranju protrombina. To je protein nužan za stvaranje krvnih ugrušaka te se bez njega krv ne bi zgrušavala što bi dovelo do smrti. Vitamin E zapravo je skupina lipida pod nazivom tokoferoli i oni djeluju kao biološki antioksidansi. Reagiraju sa slobodnim radikalima kisika tzv. ROS-ovima i sprječavaju ih u oksidiranju masnih kiselina te time i u uništavanju membranskih lipida. Spojevi koji tvore prirodne pigmente najčešće su sačinjeni od konjugiranih izoprenskih lanaca koji im omogućavaju pobudu elektrona djelovanjem vidljive svjetlosti. Na taj način, spojevi apsorbiraju zračenje i emitiraju svjetlost određenih boja vidljivih ljudskom oku.<sup>4i</sup>

### 2.3. Kardiolipin

Kao što je ranije spomenuto, kardiolipin dimerni je fosfolipid karakterističan za mitohondrijsku membranu. Može se naći u nekoliko formi kao što su heksagonska, lamelarna i u obliku micela. Heksagonsku formu potpomažu niski pH, dvovalentni kationi, visoka ionska jakost te dodatak acilnih lanaca i njihova nezasićenost. Nedostatak acilnih lanaca i enzimi poput citokrom-oksidge favoriziraju lamelarnu formu. Daljnjom redukcijom, kardiolipin poprima formu micela. Što se tiče klasifikacije, ona je vrlo komplicirana s obzirom na količinu različitih masnih kiselina koje se mogu vezati na glicerol i na koju poziciju. Kod eukariota, lanci masnih kiselina gotovo u svim slučajevima sadrže 18 ugljikovih atoma, a dominantna acilna skupina je linoleoil. On se podjednako veže na prvu i drugu poziciju na glicerolu, dok se oleoil preferentno veže na drugu poziciju. Glavna zanimljivost vezana uz kardiolipin je njegova interakcija sa proteinima. Ne interagiraju specifično, već ima širok spektar proteina s kojima interagira, dok s druge strane, proteini često preferentno interagiraju sa kardiolipinom u odnosu na druge lipide. Iako su razlozi interakcije još uvijek djelomično neotkriveni, istraživanja su pokazala da je za interakciju važna tercijarna struktura proteina. Što se tiče kardiolipina, za interakciju je važna duljina acilnog lanca i negativan naboj fosfatne skupine.<sup>16</sup>

### 2.3.1. Utjecaj kardiolipina na mitohondrije

Kardiolipin je lipid karakterističan za mitohondrije. Istraživanja su pokazala da se nalazi u unutrašnjoj mitohondrijskoj membrani, ali i u vanjskoj. S obzirom na činjenicu da je kardiolipin lipid koji ne tvori dvosloj, može se naslutiti da to svojstvo omogućava stvaranje kontaktnog mjesta (*eng. contact site*) između vanjske i unutarnje mitohondrijske membrane što može potencijalno biti jedna od uloga kardiolipina u mitohondrijskoj membrani. Također, s obzirom na nespecifično vezanje kardiolipina na proteine, teško je odrediti „gleda“ li kardiolipin prema matriksu mitohondrija ili prema međumembranskom prostoru. U mitohondriju se nalaze svi enzimi potrebni za nastajanje kardiolipina, stoga, iako nije jedino (uz njega je i endoplazmatski retikulum) mitohondrij je glavno mjesto za sintezu kardiolipina.<sup>16</sup>

Jedan od značajnijih primjera kardiolipin-protein interakcija je upravo ADP-ATP nosač. Na nosač, koji je dimer, vezano je šest molekula kardiolipina koji se mogu odvojiti od proteina jedino denaturacijom. To daje naslutiti da kardiolipin djeluje kao prostetička skupina i da se odvaja od proteina jedino potpunim gubitkom funkcije proteina. Raznim pokusima potvrđeno je da nezasićenost acilnih skupina i broj acilnih skupina nisu ključni za vezanje kardiolipina na protein, iako je za odgovarajuće funkcioniranje proteina potreban cjeloviti kardiolipin. Što se tiče nosača, zamjenom cisteina na poziciji 73 serinom, onemogućeno je vezanje kardiolipina, što upućuje na to da je taj cistein važan za vezanje kardiolipina na protein.<sup>16</sup>

Kardiolipin se veže na razne komplekse oksidativne fosforilacije. Važan je za preparaciju kompleksa I i III, veže se na kompleks V te aktivira prijenosnike poput citokroma c. Vezanjem kardiolipina na citokrom c dolazi do promjene u sekundarnoj i tercijarnoj strukturi proteina, a pretpostavlja se da je uloga kardiolipina da drži citokrom c u neposrednoj blizini respiratornog lanca. Eksperimenti su pokazali kako je kardiolipin sastavni dio većine proteina mitohondrija tj. da je ugrađen u kvaternu strukturu proteina. Pokušaji uklanjanja kardiolipina iz proteina doveli su do zaključka da proteini, u određenoj mjeri, gube aktivnost i da se oksidativna fosforilacija bez kardiolipina ne odvija kako bi trebala. To se također provjerilo uvođenjem svojevrsnog analoga kardiolipina (modificirane „verzije“ kardiolipina), što je pokazalo da se oksidativna fosforilacija ne odvija u jednakoj mjeri kao sa netaknutim kardiolipinom. Pretpostavlja se da kardiolipin održava mitohondrijski membranski potencijal. To se pokazalo uvođenjem analoga kardiolipina. Eksperiment je pokazao da, iako se kardiolipin nalazi u većini važnih enzima u respiratornom lancu, on nije nužan za njegovo odvijanje, već samo osigurava veću efikasnost procesa i otpornost na promjenu uvjeta pod kojim se on odvija.<sup>16</sup>

### 2.3.2. *Apoptoza stanica*

Svaki tip stanica sastoji se od različitih komponenti i stoga je njihov rad specifičan za svaku pojedinu stanicu. Promjena u sastavu stanice ili samo jednoj od komponenti može uzrokovati prestanak rada stanice te na posljetku i njihovo odumiranje tj. apoptozu. S obzirom da je ovdje riječ o stanicama koje sadrže kardiolipin te im je on potreban za rad, promjena u njegovoj strukturi ili njegovom udjelu u stanici imati će različite posljedice na sudbinu stanice.

Nedostatak kardiolipina u mitohondrijima, pokazalo se, osim što negativno utječe na respiratorni lanac, uzrokuje i starenje i kardiovaskularne bolesti. Konkretna bolest koja proizlazi iz toga je ishemija srca pri čemu srce ne dobiva dovoljnu količinu krvi i kisika. Istraživanja su pokazala da se dodatkom vanjskog kardiolipina mogu povratiti funkcije enzima respiratornog lanca, ponajprije citokrom c-oksidge. Međutim, prisutnost ROS-ova (reaktivnih vrsta kisika), koji su nerijetko prisutni prilikom citokrom c-oksidge, dovodi do peroksidacije kardiolipina, što negativno utječe na proces respiratornog lanca. Prema tome, ne samo gubitak, već i modifikacija kardiolipina u mitohondriju utječe na cjelokupni proces respiratornog lanca, što posljedično dovodi do problema sa dovodom kisika do srca te naposljetku odumiranja stanica. Kardiolipin zbog svojih svojstava i interakcija sa citokromom c služi kao signalna molekula za apoptozu. Nakon peroksidacije kardiolipina, on gubi afinitet za vezanje na citokrom c te izlazi iz unutarnje mitohondrijske membrane prema vanjskoj i započinje apoptozu interakcijom sa nizom proteina pri čemu se apoptotički faktori ispuštaju u citosol. Zatim on prelazi u međumembranski prostor i pomaže u stvaranju proapoptotičnog proteina koji nizom procesa dovodi do apoptoze.<sup>15b</sup> Da bi se spriječila progresija bolesti, unošenje hrane bogate  $\omega$ -3 polinezasićenim masnim kiselinama kao što je npr. riblje ulje, sprječava smanjenje kardiolipina u mitohondrijima i povećava izdržljivost srčanih bolesnika. Iako je peroksidacija tijekom citokrom c-oksidge jedan od glavnih faktora nedostatka kardiolipina, postoji i niz drugih čimbenika poput oksidativnog stresa, prekomjerne količine  $\text{Ca}^{2+}$  iona, koji dovode do preopterećenja mitohondrija, gubitak ATP-a itd., koji uzrokuju promjene u radu mitohondrija te posljedično bolesti srca koje uzrokuju staničnu smrt.<sup>17</sup>

### 2.3.3. *Bolesti uzrokovane poremećajem rada kardiolipina ili njegovim nedostatkom*

Lipidi se u velikoj količini nalaze u središnjem živčanom sustavu i utječu na veliki broj procesa vezanih uz prijenos impulsa i održavanje pravilnog rada sustava. Iz tog razloga dalo se naslutiti

da poremećaji u radu ili količini lipida u živčanom sustavu dovode do neurodegenerativnih bolesti. To se konkretno odnosi na kardiolipin. Već kod prirodnih procesa, poput starenja, uočeno je kako je ono posljedica smanjenja količine lipida tj. kardiolipina u stanicama i pojava ROS-ova u mozgu. Kod bolesnika koji boluju od demencije ili lateralne skleroze utvrđen je nedostatak kardiolipina. To se, dakako, može povezati sa greškom u radu endoplazmatskog retikuluma i mitohondrija, s obzirom da su oni odgovorni za biosintezu kardiolipina, no konkretna poveznica još uvijek nije utvrđena. Jedna od kompleksnijih bolesti današnjice, kao što je Alzheimerova bolest, ima više faktora koji mogu biti uzrok njenog pojavljivanja. Alzheimerovu bolest karakterizira demencija, dezorijentiranost, promjene raspoloženja itd. Ispostavilo se da do tih poremećaja dolazi zbog toksičnih neurofibrilarnih petlji u tau proteinima u mozgu. Kod oboljelih je primijećena i promjena u mozgu i lipidima plazme, što sve može biti posljedica genetike, utjecaja okoliša i načina života. Znanje o ulozi kardiolipina je ovdje poprilično ograničeno. No, pokazalo se da se tau proteini preferentno vežu na dijelove mitohondrijske membrane bogate kardiolipinom te da kardiolipin ispušten od strane oštećenih stanica pospješuje prolongiranje života neurona. Kod traumatične ozljede mozga, uočen je gubitak kardiolipina ili ako sadrži polinezasićene masne kiseline, one bivaju oksidirane. Time se oslobađaju u krvotok i uzrokuju brojne upalne procese. No, organizam ima načine kako se zaštititi tj. odgoditi odumiranje stanica. Kardiolipin prelazi iz unutarnje mitohondrijske membrane u vanjsku, čime se aktivira traumatična ozljeda mozga, ali se također putem mitofagije eliminiraju oštećeni mitohondriji u mozgu. Na taj način se odgađa prekomjerna apoptoza stanica i signalni putevi koji je pokreću. Za sve navedene bolesti, kardiolipin može poslužiti kao jedna od komponenti za otkriće rješenja. U određenim slučajevima može služiti kao biomarker za otkrivanje bolesti. Postoje razne male molekule koje se vežu na kardiolipin i time sprječavaju uništavanje mitohondrija koje slijedi zbog neurodegenerativnih bolesti.<sup>15a</sup>

Osim neurodegenerativnih bolesti, valja spomenuti i poremećaje u radu štitne žlijezde. Još uvijek nije utvrđena točna korelacija između tiroidne disfunkcije i udjela kardiolipina u mitohondrijima, no pokazano je da liječenjem tiroidne disfunkcije dolazi do povećanja udjela kardiolipina u mitohondrijima. S druge strane, kod štakora sa hipotireozom uočena je niska koncentracija kardiolipina, popraćena poremećajem u funkciji raznih enzima poput nosača karnitina i piruvata te citokrom-oksidade, što pokazuje kako ti enzimi ovise o kardiolipinu.<sup>16</sup>



## 2.4. Zaključak

Svrha ovog rada bila je pobliže se dotaknuti svojstava lipida i njihovih derivata te sukladno tome objasniti zašto su im dodijeljene upravo one uloge koje imaju unutar organizma. S obzirom na njihovu raznolikost i širok spektar funkcija ustanovljeno je da masne kiseline, zahvaljujući svojoj strukturi i mogućnosti oksidacije, služe kao glavni izvor energije u tijelu, strukturne molekule (sastavni dio bioloških membrana) i signalne molekule. Sudjeluju u regulaciji ekspanzije masnog tkiva, pri čemu „glavnu riječ“ vode određeni transkripcijski faktori zaduženi za kontrolu rasta masnog tkiva. Glavne masne kiseline koje utječu na razvijanje mozga su DHA i AA, a uz neurološke poremećaje veže se, uglavnom, nedostatak pojedinih masnih kiselina.

Esteri masnih kiselina i glicerola, kao tipični predstavnici lipida, prije svega su odgovorni za nastanak masnog tkiva i staničnih membrana, s obzirom da su gradivni elementi obiju struktura, ali ne grade ih na jednak način. Masno tkivo se sastoji od triacilglicerola tj. neutralnih masti, dok membrane uglavnom grade fosfolipidi tvoreći fosfolipidni dvosloj, što pokazuje raznovrsnost svojstava te vrste lipida. Osim gradivnih uloga lipidi imaju i aktivnu ulogu u obliku hormona i signalnih molekula te kofaktora i pigmenata od kojih su najznačajniji vitamini. Kolesterol, kao glavni predstavnik jedne od skupina lipida, sterola, sudjeluje u prijenosu hranom unesenih masti do ciljnih tkiva u obliku lipoproteinskih čestica te je prekursor za sintezu steroidnih hormona.

Kardiolipin kao još jedan predstavnik lipida glavnu ulogu pronalazi kao sastavni dio mitohondrijske membrane bez kojeg se ne bi mogla odvijati oksidativna fosforilacija. Nedostatak ili promjena u strukturi kardiolipina, pokazalo se, dovodi do apoptoze stanica i može uzrokovati seriju neurodegenerativnih bolesti poput demencije ili Alzheimerove bolesti te poremećaje u radu štitnjače.



### § 3. LITERATURNI IZVORI

1. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto, Jr., L. Stryer, *Biochemistry*, W. H. Freeman and Company, New York, 2019., (a) str. 2054., (b) str. 2058.
2. M. G. Di Pasquale, *J. Dietary Suppl.*, **6** (2009.), 143
3. G. Burdge, P. Calder, *World Rev. Nutr. Diet.* **112** (2015.), (a) str. 2., (b) str. 13.
4. D. Nelson, M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, W. H. Freeman and Company, New York, 2013., (a) str. 363., 370., 387-388., (b) str. 673, 854., (c) str. 360, 672-675., 848-849. (d) str. 669-670. (e) str. 438-440., (f) str. 461. (g) str. 357-362. (h) str. 859-860., 864-869., 873-875. (i) str. 370-376.
5. M. Schlame, D. Rua, M. Greenberg, *Progress in Lipid Research*, **39** (2000.), 264, 271-274.
6. A. C. Rustan, C. A. Drevon, *Encyclopedia of life sciences*, John Wiley & Sons, Oslo, 2005., str. 1-6.
7. C. C. C. R. de Carvalho, M. J. Caramujo, *Molecules*, **23** (2018.), 9-10.
8. M. Haag, *Can J Psychiatry*, **48** (2003), 196-201.
9. E. Riccotti, G. A. FitzGerald, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **31** (2011.), 986.
10. J. P. Pégrier, C. Le May, J. Girard, *J. Nutr.*, **134** (2004), 2444-2448.
11. M. J. Azain, *J. Anim. Sci.*, **82** (2004), 916-920.
12. W. Dowhan, M. Bogdanov, *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*, **4** (2002.), str. 1-12., 19-24.
13. T. Harayama, H. Riezman, *Nature*, **19** (2018.), str. 281.-282., 284.-285., 288.
14. A. G. Lee, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1666** (2004) 64-82
15. M. Falabella, H. J. Vernon, M. G. Hanna, S. M. Claypool, R. D.S. Pitceathly, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **32** (2021.) (a) str. 224., 230-234., (b) str. 229-230.
16. M. Schlame, D. Rua, M. L. Greenberg, *Progress in Lipid Research*, **39** (2000.) 258-264., 271-279.
17. J. B. McMillina, W. Dowhan, *Biochimica et Biophysica Acta*, **1585** (2002.) 99-102.