

# Osnove kemije prirodnih organskih spojeva

## 5. Lipidi

Lipidi. Struktura masnih kiselina. Biosinteza. Kemijske sinteze. Prostaglandini.  
Strukture, biosinteza i sinteze. Tromboksani i leukotrieni.

doc. dr. sc. Đani Škalamera

## Lipidi

- Spojevi koji se mogu ekstrahirati iz stanica i tkiva upotrebom nepolarnih organskih otapala.
- Glavna podjela: **kompleksni lipidi i jednostavni lipidi**



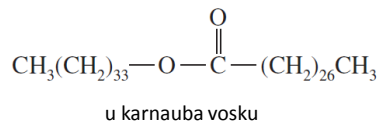
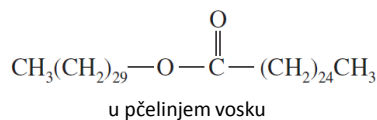
- Mogu se hidrolizirati na jednostavnije sastavnice, npr. trigliceridi hidrolizom daju masne kiseline

- dvije glavne skupine: **voskovi i gliceridi**

- **steroidi, prostaglandini, terpeni i terpenoidi** → iako su molekule složene strukture, ne mogu se kiselinom ili bazom hidrolizirati na jednostavnije sastavnice

## Voskovi

- esteri dugolančanih masnih kiselina s dugolančastim alkoholima
- biljke – na listovima (karnauba), pčelinji vosak – gradivni materijal, insekti – zaštitni sloj na egzoskeletu, sisavci – zaštita krzna, ptice – zaštita perja
- parafinski vosak nije ovaj tip voska, zapravo se radi o smjesi alkana velike molekulske mase
- upotreba u kozmetici, adhezivima, lakovima i materijalima otpornim na vodu. Sintetički materijali ih sve više zamjenjuju u tim primjenama



Biljka izlučuje voskasti sloj na površini listova kako bi umanjila gubitak vode isparavanjem.

U pčelinjem i karnauba vosku nisu prisutni samo prikazani spojevi. Oni su glavni konstituenti smjese sličnih spojeva koji se razlikuju po duljini lanaca, bilo s alkoholne, bilo s kiselinske strane estera.

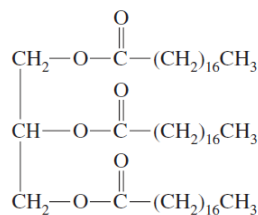
## Gliceridi

- esteri masnih kiselina s alkoholom glicerolom
- najčešći su trigliceridi (triacilgliceroli) u kojima su sve tri OH skupine glicerola u obliku estera s masnim kiselinama
- tristearin možemo naći u mesu
- puno su češći miješani trigliceridi, koji sadrže dvije ili tri različite masne kiseline
- **masti**: pri sobnoj temperaturi su krutine, najčešće životinjskog podrijetla

- **ulja**: pri sobnoj temperaturi su tekućine, najčešće biljnog podrijetla, također u hladnokrvnim životinjama i ribi

➤ Skladišni oblici energije u životinjama i biljkama

1 g masti ~ dvostruko više energije od 1 g glukoze/škroba



tristearin

gliceril-tristearat






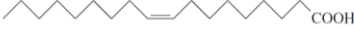
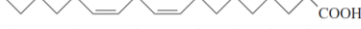



Masti i ulja razlikuju se po agregacijskom stanju, što je izravna posljedica utjecaja strukture. Njihova glavna uloga je skladištenje energije, ali nije jedina.

Na slajdu je prikazan primjer triglicerida u kojem su esterskom vezom povezane tri molekule stearinske kiseline s alkoholom glicerolom. Molekula je složena, ali je njezin strukturni motiv razmjerno jednostavan. Naravno, nije nužno da su sve tri masne kiseline jednake, pogotovo ne u prirodnim spojevima. Tako će prirodne masti i ulja uglavnom biti smjese triglicerida različite strukture (npr. 2 stearinske kiseline i 1 oleinska; linoleinska, oleinska i stearinska itd., mogli bi zamisliti velik broj mogućih kombinacija). Fizikalna svojstva (npr. talište) masti i ulja će jako ovisiti o tome o kakvoj se smjesi triglicerida radi (primjer s čokoladom u pojašnjenju slajda 6).

Zbog prisutnosti dugih alkilnih lanaca, molekule masti i ulja su prilično nepolarne, što je razlog zašto se masti i ulja ne miješaju s vodom. Manje su gustoće od vode.

## Masne kiseline

### Strukture i temperature tališta masnih kiselina

Ime	Broj C-atoma	Struktura	Talište (°C)
<b>Zasićene masne kiseline</b>			
laurinska kiselina	12		44
miristinska kiselina	14		59
palmitinska kiselina	16		64
stearinska kiselina	18		70
arahidna kiselina	20		76
<b>Nezasićene masne kiseline</b>			
oleinska (uljna) kiselina	18		4
linoleinska kiselina	18		-5
linolenska kiselina	18		-11
eleostearinska kiselina	18		49
arahidonska kiselina	20		-49

U tablici možemo odmah primijetiti da su tališta nezasićenih masnih kiselina znatno niža od tališta zasićenih kiselina s jednakim brojem C-atoma. Zbog toga su zasićene kiseline pri sobnoj temperaturi u krutom agregacijskom stanju - **masti**, a nezasićene u tekućem - **ulja**. Primijetite također ogromnu razliku u temperaturi tališta linoleinske i eleostearinske kiseline. Razlikuju se jedino u konfiguraciji dvostrukih veza – dok linoleinska ima sve veze cis, u eleostearinskoj su neke veze trans. To očito ima veliki utjecaj na ostvarivanje međumolekulskih interakcija, što se odražava na fizikalna svojstva, kao što je talište. Talištem masnih kiselina i ostvarivanjem međumolekulskih interakcija detaljnije ćemo se pozabaviti na sljedećem slajdu.

Primijetite još jedan detalj iz tablice – sve masne kiseline imaju paran broj ugljikovih atoma. To ukazuje na biosintetski put u kojem se molekula gradi iz jedinica koje sadrže dva C atoma. Detaljnije o biosintezi od slajda 14 na dalje.

/ Trebate znati prikazati strukture kiselina sa slajda: sve zasićene, a od nezasićenih: oleinsku, linoleinsku, linolensku. Upamtite da se prva dvostruka veza nalazi između C atoma 9 i 10 kad lanac brojimo počevši od COOH skupine. Kad dvostrukih veza ima više, one su razmaknute metilenskom (CH<sub>2</sub>) skupinom (nisu konjugirane).

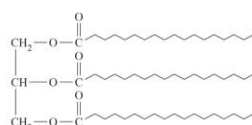
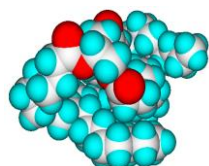
## Masne kiseline



stearinska kiselina,  $t_f = 70\text{ }^\circ\text{C}$



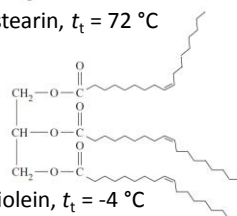
oleinska kiselina,  $t_f = 4\text{ }^\circ\text{C}$



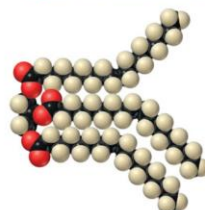
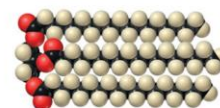
tristearin,  $t_f = 72\text{ }^\circ\text{C}$

Tristearin može prijeći u konformaciju u kojoj se maksimizira kontaktna površina među dijelovima molekule (kuglica) → više interakcija → više talište

Kod trioleina je fleksibilnost znatno manja pa ne može poprimiti kuglastu konformaciju → manje interakcija → to se odražava na temperaturu tališta



triolein,  $t_f = -4\text{ }^\circ\text{C}$



Na slajdu su strukturom i modelom prikazane molekule stearinske i oleinske kiseline. Njihova jedina razlika je u tome što je stearinska zasićena (sve veze u lancu su jednostruke), a oleinska nezasićena. Znamo iz osnovne organske kemije da rotacija oko dvostruke veze nije moguća, radi se o fiksiranoj geometriji. Tako je u molekuli oleinske kiseline uvedena određena krutost u strukturu i lanac će u sredini (gdje je = veza) promijeniti smjer i biti fiksiran, nema mogućnosti rotacije na tom dijelu. Možemo zamisliti puno štapićastih molekula stearinske kiseline naslaganih jedne kraj drugih, pri čemu se ostvaruje velik broj interakcija. Naprotiv, ako bismo molekule oleinske kiseline prikazali kao savijene štapiće (^), odmah je uočljivo da je broj interakcija (dodirna površina) kod takvih štapića znatno manji. To se odražava na temperaturu tališta, koja će za oleinsku kiselinu biti znatno niža ( $4\text{ }^\circ\text{C}$ ), nego za stearinsku ( $70\text{ }^\circ\text{C}$ ).

Ekvivalentno objašnjenje vrijedi za tristearin i triolein, koji su triesteri alkohola glicerola s molekulama masnih kiselina. Molekule tristearina mogu se gušće pakirati uvrtnjem svojih gipkih bočnih lanaca masnih kiselina u prilično sabijene lopte (prikazano na slajdu u sredini lijevo), stoga je na sobnoj temperaturi tristearin mast, a ne ulje (u čvrstom je agregacijskom stanju). Naprotiv, kod trioleina uvrtnje lanaca nije moguće jer dvostruka veza u sredini lanaca uvodi krutost u strukturu, pa će zbog

toga broj intra i intermolekulskih interakcija biti manji, što će za posljedicu imati niže talište.

Stolna ulja su često „pripremljena za hladnoću” na način da su hladjena i filtrirana. Tako se uklone masti koje se skrućuju i dovode do zamućenosti pri nižim temperaturama (npr. u hladnjaku).

Oleinska kiselina je prisutna u kakao-maslacu iz čokolade i daje mu zanimljivu osobinu. Većina masti i ulja složene su smjese triglicerida (dakle, kiselinski dijelovi u trigliceridnom esteru razlikuju se među molekulama koje tvore mast), te se stoga ne tale pri točno određenoj temperaturi, nego u širem rasponu temperature. Međutim, kakao-maslac je izrazito jednoličnog sastava: svaka molekula triglicerida ima „zastavu” oleinske kiseline koja iskače iz središnjeg ugljikovog atoma glicerolnog sidra, a druge dvije „zastave” često su ili stearinska kiselina, ili njoj srodna palmitinska kiselina. Ta se uniformnost očituje u puno oštrijem talištu no što je uobičajeno za masti, te je čokolada krhka skoro sve do svog oštro izraženog tališta pri 34 °C (jedva ispod temperature tijela koja je blizu 37 °C). Štoviše, taljenje je tako naglo i apsorbira energiju (kao bilo koje taljenje) da u ustima izaziva osjećaj svježine.

## Masne kiseline

- Zasićene masne kiseline – prevladavaju u mastima
- Nezasićene masne kiseline – prevladavaju u uljima

### Udio (%) masnih kiselina u raznim mastima i uljima

IZVOR	Zasićene masne kiseline				Nezasićene masne kiseline		
	laurinska	miristinska	palmitinska	stearinska	oleinska	linoleinska	linolenska
meso	0	6	27	14	49	2	0
mast (svinja)	0	1	24	9	47	10	0
mast (čovjek)	1	3	27	8	48	10	0
ulje haringe	0	5	14	3	0	0	30 <sup>a</sup>
kukuruzno ulje	0	1	10	3	50	34	0
maslinovo ulje	0	0.1	7	2	84	5	2
sojino ulje	0.2	0.1	10	2	29	51	7
kanola ulje	0	0	2	7	54	30	7
laneno ulje	0	0.2	7	1	20	20	52

<sup>a</sup> Dodatno, sadrži još i veće količine višestruko nezasićenih masnih kiselina (s >3 dvostuke veze).

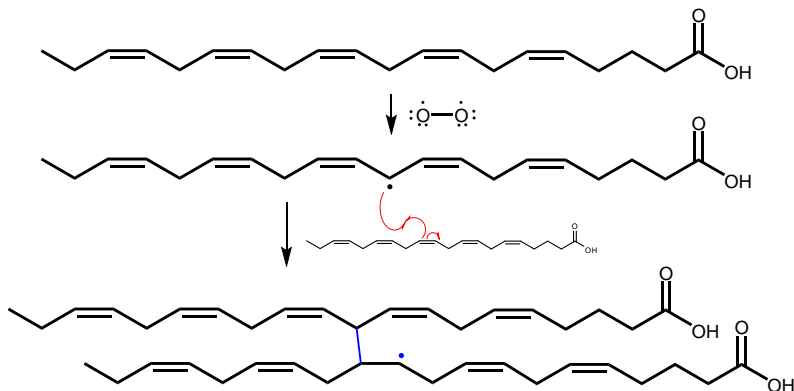
U tablici je prikazan udio masnih kiselina u raznim mastima i uljima. Možemo uočiti da se sastav masti čovjeka i svinje razlikuje vrlo malo. Oleinske kiseline ima najviše u svim prikazanim izvorima i čovjeku, dok ulje haringe odstupa od toga. U njemu je najveći udio linolenske kiseline. Stanične membrane sastoje se od dvosloja lipida, u čiji sastav ulaze masne kiseline (slajd 19). Ako bi masne kiseline bile zasićene, njihovo talište prilično je visoko pa bi membrane sačinjene od njih pri niskim temperaturama bile suviše krute. Kod vrsta koje obitavaju u hladnom okolišu, bitno je da je stanična membrana i dalje dovoljno tekuća da se procesi unutar stanice i izmjena tvari mogu neometano odvijati. Iz tog razloga će životinje koje obitavaju u hladnom okolišu (npr. haringe, bakalar i druge vrste riba koje žive u hladnim vodama) imati povećani udio nezasićenih i polinezasićenih masnih kiselina. Kako čovjek ne može metabolički proizvesti polinezasićene masne kiseline, riba (posebno plava) je njihov osobito vrijedan izvor.

Masti imaju i razne, sekundarne uloge u hrani. Otapalo su za mnoge začine i za neke od molekula koje stvaraju boju. Aroma i boja su u ovom slučaju često posljedica prisutstva terpena, koji će biti dobro topljivi u mastima, jer su kao i masti nepolarni spojevi. Goveđa je mast često obojena lagano žućkasto zbog karotena dobivenog iz trave. Baš kao što motorno ulje u automobilu služi za podmazivanje pokretnih



dijelova, tako i životinje rabe masti za „podmazivanje” svojih vlastitih vlakana mesa (mišića). Mekoća govedine dijelom je uzrokovana „podmazivanjem” tristearinom i njegovim analogima. Svinjsko, janjeće i meso peradi imaju veći udio nezasićenih masti nego što ih ima govedina i stoga su na dodir mekše.

## Antioksidacijska svojstva nezasićenih masnih kiselina

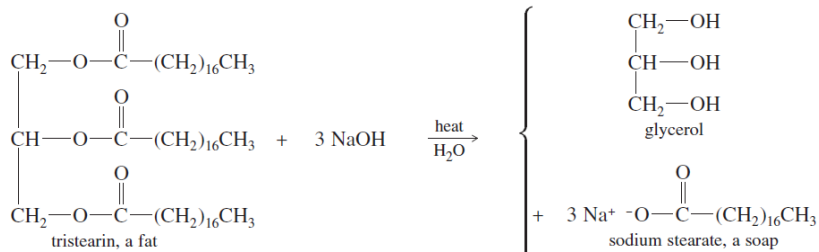


- stajanjem na zraku, kvalitetna ulja (s visokim sadržajem nezasićenih masnih kiselina) oksidiraju – postaju užegla - karakterističan miris
- kod lanenog ulja se stajanjem na zraku stvara opna na površini zbog oksidacije – upotreba kod uljanih boja u slikarstvu

Često se navodi da je ulje tim kvalitetnije, što je veći udio nezasićenih kiselina. Međutim, jako nezasićena ulja podložna su kvarenju. Dvostruke veze su reaktivne i izreagirat će s kisikom iz zraka, pogotovo kod polinezasićenih ulja. Jedna takva reakcija prikazana je na slajdu. Do reakcije zapravo dolazi zbog biradikalskog karaktera kisika. Reakcijom se generira radikal masne kiseline koji može sudjelovati u reakciji s dvostrukom vezom druge molekule masne kiseline, pri čemu se regenerira radikalski centar pa se reakcija može lančano nastaviti, što rezultira polimerizacijom. Naravno, ovaj proces se ubrzava ako je temperatura viša, npr. tijekom prženja. Tako na staro ulje, već korišteno pri prženju, ne bi trebalo dolijevati novo jer će radikali preostali iz starog ulja prouzročiti polimerizaciju u novom ulju.

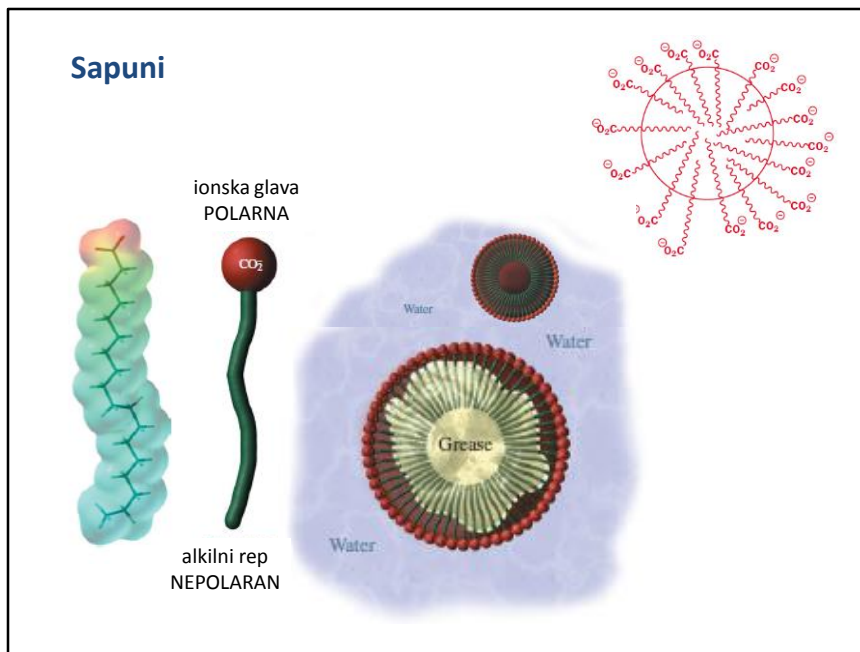
Međutim, nekad je polimerizacija ulja upravo ono što želimo postići. Tako je npr. laneno ulje primjer „isušujućeg ulja” jer ono stvara tanak sloj na površini zbog reakcije s kisikom iz zraka. Zapravo se radi o lančanoj reakciji koja će stvoriti veze između puno molekula masnih kiselina i tako stvoriti polimer. Takva polimerizacija je poželjno svojstvo u uljanim bojama, koje se sastoje od suspenzije boje u isušujućem ulju. Tradicionalno, to je laneno ulje koje dodatno sadrži i neki katalizator (isušivalo) koji ubrzava oksidaciju.

## Hidroliza triglicerida - saponifikacija



Esteri se mogu hidrolizirati i ta se reakcija obično provodi kuhanjem s lužinom. U slučaju masti i ulja produkti hidrolize (reakcije s vodom) biti će glicerol i natrijeva sol masne kiseline, tj. **sapun**. Iz tog razloga ovu reakciju nazivamo saponifikacija (čest naziv, čak i tada kada se radi o nekom sasvim običnom esteru).

Za pripravu sapuna najčešće se rabe kokosovo ulje i svinjska mast. Takav sapun sadrži visoki udio natrijevog stearata i natrijevog laurata. Naravno, svojstva sapuna ovist će o tome od kakvih je soli masnih kiselina sastavljen. Npr. kombinacija kalijevog sapuna sa suviškom stearinske kiseline daje sapunicu koja se sporo suši i koristi se u sapunima za brijanje. Natrijevi sapuni su tvrdi, a kalijeви meki.

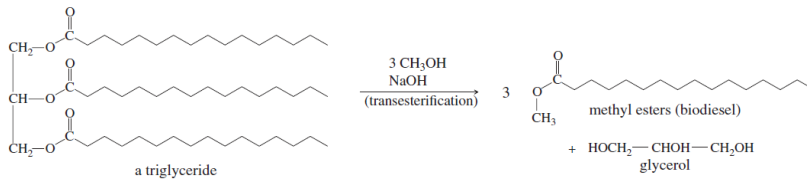


Na slajdu je prikazano kako se molekule sapuna orijentiraju u vodi i način na koji uklanjaju masnu nečistoću.

Molekule sapuna sastoje se od nepolarnog repa (alkilni lanac) i od polarne glave (karboksilat). Kako su alkilni lanci nepolarni, oni su hidrofobni pa s vodom ne tvore dobre interakcije, zbog čega se molekule grupiraju u micelle. Tako su nepolarni repovi okrenuti prema sredini micelle i međusobno tvore nepolarne interakcije, a polarne glave okrenute su prema molekulama vode s kojima ostvaruju interakcije. Slično postoji i u fosfolipidnim membranama (slajd 17). Masne nečistoće nisu topljive u vodi, ali ostvaruju dobre interakcije s nepolarnim dijelovima molekule sapuna, pa mast na kraju bude zarobljena u unutrašnjosti micelle i na taj način se suspendira u vodi te uklanja. To je princip na kojem rade sapuni i deterdženti. Kod deterdženata je karboksilna skupina najčešće zamijenjena sulfo-skupinom, a ukoliko se radi o kationskim deterdžentima, radi se o kvaternoj amonijevoj soli. Princip djelovanja je isti kao i kod sapuna.

\* Kakvu orijentaciju molekula sapuna u miceli očekujete u otapalu koje je nepolarno?

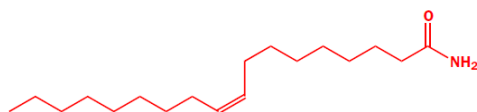
## Transesterifikacija - biodizel



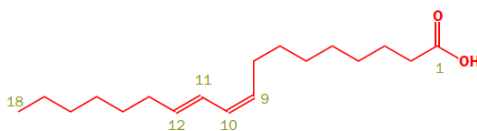
Važna reakcija u kemiji masnih kiselina je transesterifikacija metanolom (ili etanolom). U toj reakciji se biljno ulje pomiješa sa suviškom alkohola te se doda katalitička količina baze (NaOH ili bolje NaOMe). U reakciji će nastati metilni esteri masnih kiselina. Umjesto da su lanci masnih kiselina zajedno pričvršćeni kao u trigliceridu, svaki je lanac pojedinačna molekula estera i zbog toga tvori tekućinu koja je znatno manje viskozna od izvornog ulja. Značajna prednost ovakvog goriva je u tome što ne pridonosi globalnom zagrijavanju, jer iako pri sagorijevanju oslobađa ugljikov dioksid, samo je gorivo nastalo (fotosinteza) iz atmosferskog ugljikovog dioksida. Rast, konverzija i sagorijevanje samo recikliraju ugljikov dioksid koji je ionako već bio prisutan, a ne oslobađaju ugljikov dioksid kojeg do tad nije bilo, kao što je slučaj pri sagorijevanju fosilnih goriva.

\* Prikažite mehanizam reakcije kojim ćete objasniti zašto je potrebna samo katalitička količina baze, a ne ekvimolarna.

## Derivati masnih kiselina



derivat masne kiseline koji inducira spavanje  
*cis*-9,10-oktadecenkarboksamid



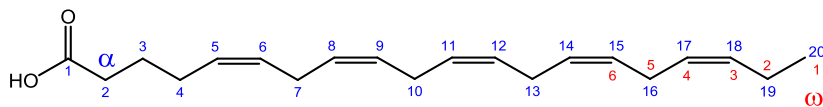
CLA (konjugirana linoleinska kiselina)  
*cis*-9-*trans*-11-konjugirana linoleinska kiselina  
Antikancerogeni učinak, unosimo je hranom

U metabolizmu se javljaju i različiti derivati masnih kiselina. Čini se da mačke mogu lako zaspati kad god požele. Iz njihove je cerebrospinalne tekućine izoliran spoj čija je struktura prikazana na slajdu (gore). Radi se o amidu oleinske kiseline, koji je kasnije pronađen i u cerebrospinalnoj tekućini te krvnoj plazmi čovjeka i drugih sisavaca. Radi se o iznenađujuće jednostavnom spoju za kojeg se smatra da ostvaruje interakcije s više sustava neurotransmitera, zbog čega ima utjecaj na indukciju spavanja kod sisavaca.

Razmatran je kao potencijalni lijek za tretman poremećaja raspoloženja i sna.

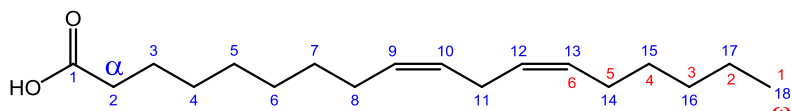
CLA – sjetimo se reakcije nezasićenih masti s kisikom (8. slajd). Upravo zbog te reakcije polinezasićene masti imaju antioksidacijska svojstva, jer kisik izreagira s njima, pa neće s nekom drugom metom u stanici, gdje bi izazvana šteta bila puno veća. Iako točan mehanizam antikancerogenog djelovanja nije poznat, smatra se da se temelji na antioksidacijskom djelovanju, odnosno reakciji s radikalima prisutnim u stanici.

### Omega-3 i omega-6 masne kiseline



eikosapentaenonska kiselina (EPA) je omega-3 masna kiselina

- u orasima, raznim sjemenkama, ribljem ulju, algama
- prekursor prostaglandina, tromboksana
- prevencija kardiovaskularnih bolesti – snižava koncentraciju triglicerida u krvi
- proučavan utjecaj na depresiju, na autizam kod djece – rezultati tih istraživanja upitni



linoleinska kiselina je omega-6 masna kiselina

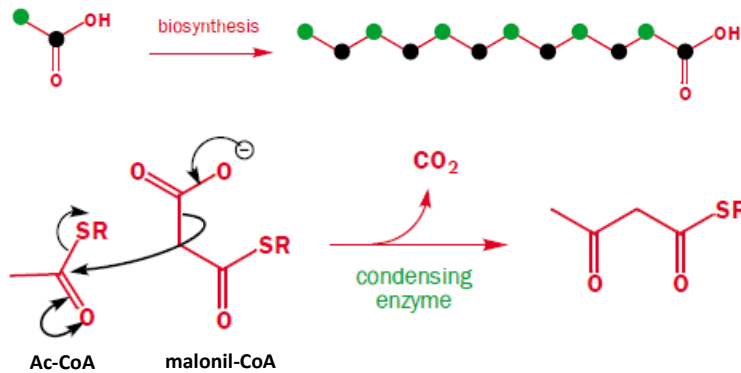
- u biljnim uljima, bademima, piletini, žumanjku, kakao maslacu
- promotor rasta, regulator u upalnoj kaskadi, sprječava oštećenje stanica

Često čujemo kako se govori o povoljnom utjecaju omega-3 i 6 masnih kiselina na zdravlje. Na slajdu su prikazana dva primjera, njihovi izvori i biološko djelovanje.

Što znači omega? Bez obzira na duljinu lanca, omega će uvijek biti zadnji ugljikov atom u lancu masne kiseline, onaj najudaljeniji od karboksilne skupine. Njemu pridjelimo lokant omega-1 i dalje brojimo prema karboksilnoj skupini. Ovisno nađe li se prva dvostruka veza na trećem ili šestom C-atomu, razlikujemo omega-3 i omega-6 masne kiseline.

## Biosinteza masnih kiselina

- prirodne masne kiseline (gotovo) uvijek sadrže paran broj C-atoma → ukazuje na to da se biosinteza odvija iz gradivnih jedinica koje sadrže 2 C atoma

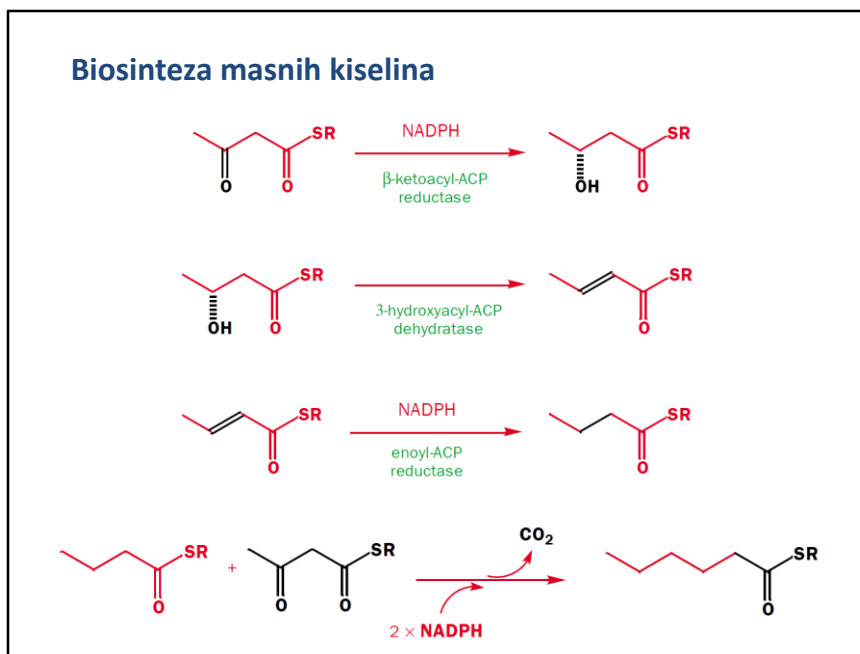


Možemo primijetiti da prirodne masne kiseline uvijek sadrže paran broj ugljikovih atoma. Razlog leži u tome da se one izgrađuju od C2 jedinica, točnije iz acetata. Ako se acetat obilježi izotopom (zelena točkica, npr. može biti <sup>13</sup>CH<sub>3</sub> ili CD<sub>3</sub> [deuterij, D = <sup>2</sup>H]), moći ćemo primijetiti da je u produktu izotopom obilježen svaki drugi ugljikov atom lanca.

Biosinteza započinje nukleofilnim napadom malonil-koenzima A na acetil-koenzim A, pri čemu se dobije lanac od 4 C-atoma koji ulazi u daljnje transformacije.



## Biosinteza masnih kiselina

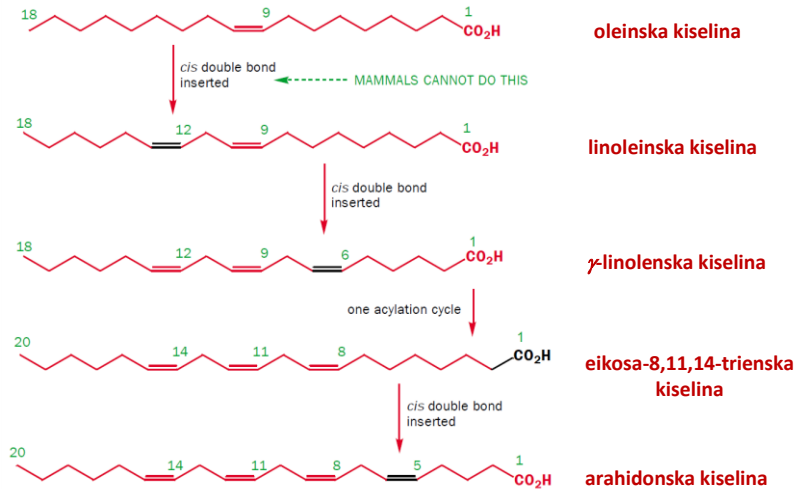


U sljedećem stupnju se keto-skupina reducira do alkohola, nakon čega dolazi do eliminacije vode i nastanka dvostruke veze. Dvostruka veza se potom reducira, pri čemu je dobiven butiril-CoA (produkt treće reakcije). Konačno, sada malonil-koenzim A može napasti na butiril-CoA i cijeli se niz reakcija ponavlja, pri čemu se lanac povećava za još dva C atoma. Ponavljanjem ovih koraka moguće je izgraditi duge lance, koji će uvijek imati paran broj C-atoma. Sve ove reakcije su enzimski katalizirane.

\* Koje bi reagense (/uvjete) upotrijebili u laboratoriju za provođenje reakcija koje u prikazane na slajdu?

## Biosinteza polinezasićenih masnih kiselina

- kod sisavaca se dvostruka veza u lanac može ubaciti najdalje na C9

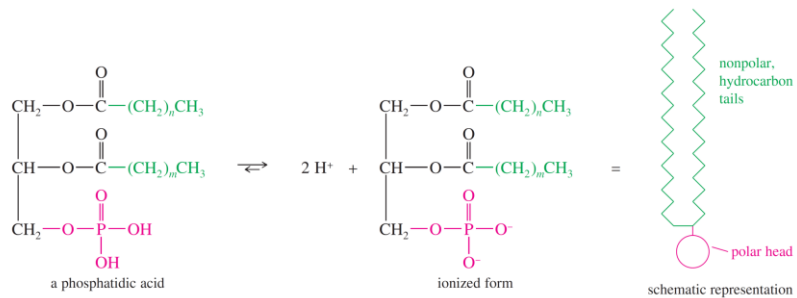


Kod sisavaca se dvostruka veza može u zasićeni lanac masne kiseline ubaciti najdalje na C atom broj 9, zbog čega linoleinsku i linolensku kiselinu moramo unositi hranom. One su nam važne zbog sinteze arahidonske kiseline, koja je C20 kiselina i važan prekursor nekih vrlo zanimljivih i važnih spojeva.

Prikazana je biosinteza arahidonske kiseline. Reakcije su katalizirane enzimima. Uočite da su sve dvostruke veze cis konfiguracije.

## Fosfolipidi

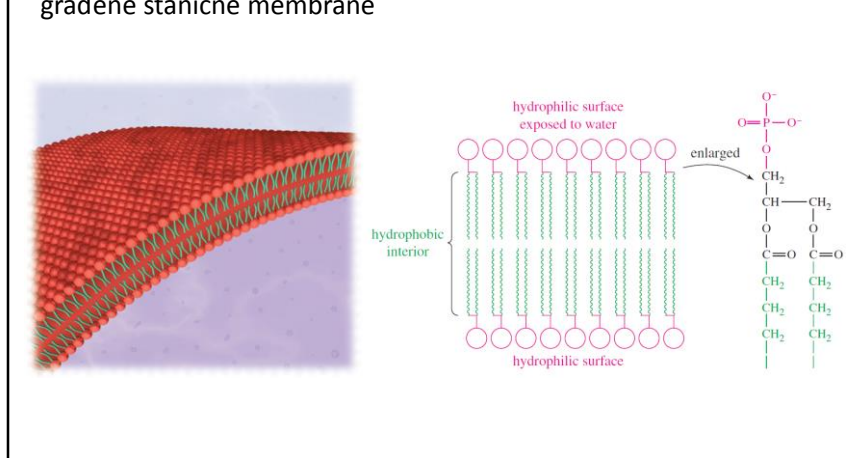
- lipidi koji sadrže fosfatne skupine
- najčešći su fosfogliceridi, koji su strukturno vrlo slični uobičajenim mastima i uljima – umjesto jedne masne kiseline sadrže fosfat vezan esterskom vezom
- pri neutralnom pH deprotonirani – negativno nabijeni



Isto kao što smo imali kod sapuna, fosfolipidi također sadrže polarnu glavu (u ovom slučaju fosfatna skupina) i nepolarni rep (alkilni lanci masnih kiselina).

## Fosfolipidi

- fosfolipidi stvaraju stabilne agregate - lipidni dvosloj od kojeg su građene stanične membrane

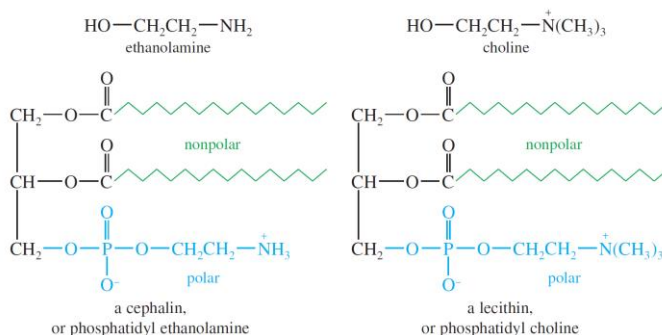


Fosfolipidni dvosloj je zapravo 2D tekućina. U sredini se nalazi nepolarni dio, a vodi je s obje strane izložen polarni nabijeni dio – fosfatne skupine. Kako polarne skupine imamo i s gornje i s donje strane, iz tog će razloga lipidni dvosloj biti prilično nepropustan, pogotovo za nepolarne molekule. U dvosloju su uronjeni brojni membranski i transmembranski proteini, koji često služe kao transportni sustav stanice, kuda ulaze ili izlaze specifični metaboliti. Fluidnost dvosloja ovisit će o tome koje su masne kiseline prisutne u fosfolipidima. Sjetimo se kako dvostruke veze utječu na talište masnih kiselina. Fosfolipidni dvosloj biti će to više tekuć (duž njega će se biti lakše pomicati), što sadrži više nezasićenih i polinezasićenih masnih kiselina. Postoje i drugi mehanizmi kojima se regulira fluidnost membrane, npr. ugradnjom kolesterola membrana postaje manje fluidna.

Osim stanične membrane, od fosfolipidnih dvosloja izgrađene su i stijenke organela.

## Fosfolipidi - cefalini i lecitini

- fosfatna skupina fosfolipida može biti i u obliku diestera - s jedne strane je vezan glicerol, a s druge neki drugi alkohol: **etanolamin** kod **cefalina**, **kolin** kod **lecitina**
- obje skupine spojeva široko su rasprostranjene u biljnim i životinjskim tkivima (npr. dipalmitoil-fosfatidil-kolin je surfaktant u ljudskim plućima)

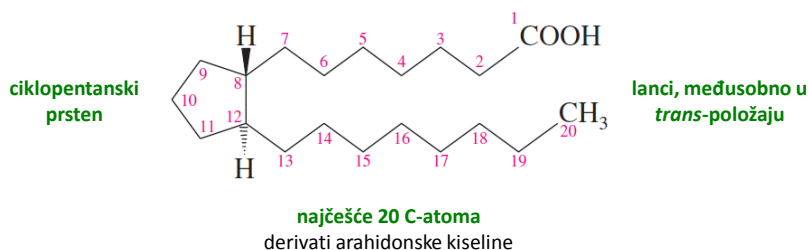


Spoj iz skupine cefalina, dipalmitoil-fosfatidil-kolin je glavni sastojak prirodno prisutnih plućnih surfaktanata. Oni služe tome da se pri disanju stijenke bronha i alveola ne bi slijepile. Prerano rođene bebe ne proizvode dovoljnu količinu ili ne proizvode uopće ovaj surfaktant, što je glavni razlog zbog kojeg se kod njih javljaju respiratorni problemi.

Sojin lecitin vrlo je često na popisu sastojaka brojnih prerađenih prehrambenih proizvoda. Koristi se kao emulgator, ali također ima i svojstva zaštite okusa zbog antioksidacijskih svojstava. \*Povežite svojstva lecitina da je emulgator i antioksidans s onime što je do sad spomenuto u predavanju (hint: masne kiseline u lecitinu mogu biti nezasićene i polinezasićene).

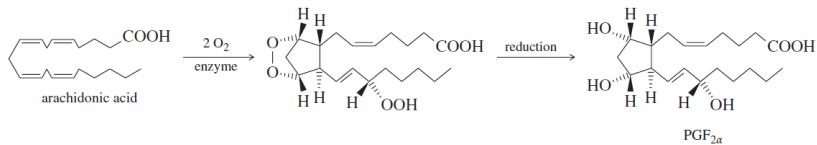
## Prostaglandini

- vrlo jaki biokemijski regulatori, jači i od steroida!
- utjecaj na: živčani sustav, glatke mišiće, krv (regulacija tlaka), reproduktivni sustav, upale, aktivnost probavnog sustava
- prvi put izolirani iz sekrecija prostate, ali je kasnije pokazano da su prisutni u svim tjelesnim tekućinama i tkivima, obično u vrlo malim količinama



Prostaglandini su skupina biološki aktivnih lipida koji spadaju u eikosanoide (eikosa znači 20 C atoma). Iako su početno pronađeni u prostati (od čega im potječe naziv), kasnije je utvrđeno da ih ima u svim tkivima čovjeka, ali i drugih sisavaca. Na slajdu je prikazan vrlo karakterističan strukturni motiv prostaglandina – peteročlani prsten s dva lanca koji su međusobno u *trans*-položaju (jedan ide prema gore, drugi prema dolje), od kojih jedan na svom kraju sadrži karboksilnu skupinu, a drugi završava metilnom skupinom. Ako pocijepamo kemijsku vezu između ugljikovih atoma 8 i 12 dobit ćemo masnu kiselinu, što nam ukazuje na biosintetski put ovih spojeva.

## Prostaglandini - biosinteza



- djelovanje aspirina temelji se na blokiranju enzima ciklooksigenaze, čime se inhibira sinteza prostaglandina odgovornih za upalni proces i osjećaj boli

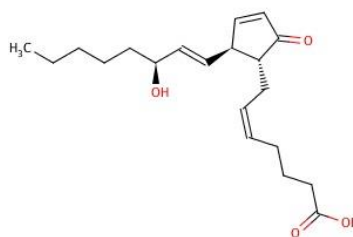
Biosinteza prostaglandina kreće iz arahidonske kiseline. U prvom koraku dolazi do adicije kisika i zatvaranja peteročlanog prstena pomoću enzima ciklooksigenaze. U sljedećim koracima dolazi do pucanja peroksidne veze (O-O) i raznih transformacija pomoću enzima, čime nastaje cijeli niz prostaglandina različite strukture i funkcije.

## Prostaglandini



*Plexaura homomalla* je izvor prostaglandina A<sub>2</sub>, koji se može sintetskim pretvorbama prevesti u druge medicinski vrlo korisne prostaglandine

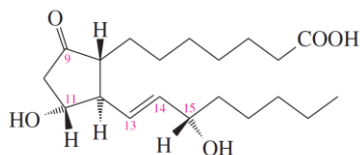
Koncentracija prostaglandina = 1% → vrlo koristan izvor polaznog materijala za sintezu



Nekad je koncentracija od svega 1% dovoljna da bi izvor bio isplativ za izolaciju polaznog materijala za sintezu. Razlog leži u tome što bi sintetska priprava tog istog polaznog materijala bila ekonomski i vremenski neisplativa.

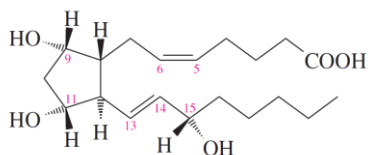


## Prostaglandini



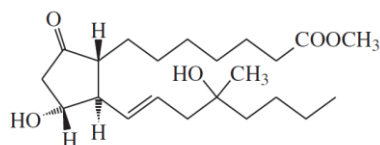
PGE<sub>1</sub>

(PG means prostaglandin;  
E means ketone at C9;  
1 means one C=C double bond)



PGF<sub>2α</sub>

(PG means prostaglandin;  
F means hydroxyl at C9, and α means down;  
2 means two C=C double bonds)



misoprostol

Ako se koriste kao lijekovi, prirodni prostaglandini ne pokazuju zadovoljavajuću aktivnost jer se brzo metabolički prevode u neaktivne produkte. Sintetske modifikacije mogu povećati njihovu aktivnost. Misoprostol je stabilan sintetski derivat PGE<sub>1</sub> koji se koristi kao lijek za čir.

Primjeri tri prostaglandina koji se koriste kao medikamenti. Vrlo male strukturne razlike mogu znatno utjecati na smjer biološke aktivnosti prostaglandina.

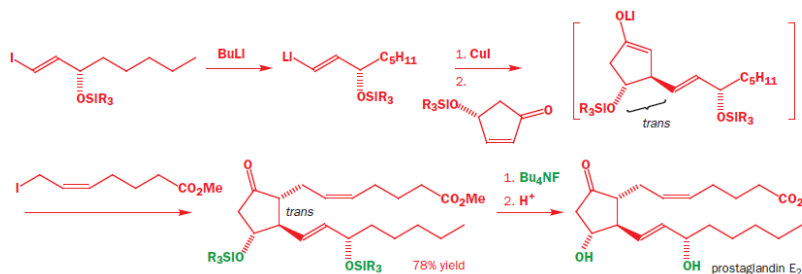
Prostaglandin E<sub>1</sub> – održavanje *ductus arteriosus* kod novorođenčadi (krvna žila koja postoji kod fetusa), kod kritične ishemije udova kako bi se umanjila bol i moguće spriječila potreba za amputacijom, kod određenih vrsta nefropatije, kod seksualne disfunkcije itd.

Prostaglandin F<sub>2α</sub> – kod indukcije porođaja ili abortusa

Misoprostol – kod prevencije i tretmana čira želuca, za indukciju porođaja ili abortusa i kod liječenja postporođajnog krvarenja

## Prostaglandini – kemijske sinteze

Ryoyi Noyori  
(1938.)  
2001. Nobelova  
nagrada za kemiju



U sintezi prostaglandina problem predstavlja stereoselektivnost reakcije. Vidjeli smo da je karakteristična struktura prostaglandina peteročlani prsten s alkilnim lancima koji su na susjednim C atomima prstena i u *trans*-položaju jedan u odnosu na drugi. Postizanje *trans*-stereokemije u reakcijama je ključan, ali vrlo zahtjevan korak ove sinteze. Nastanak smjese izomera nikome nije u interesu, jer se time nepotrebno troši polazni materijal (troškovi ↑), a također se uvodi potreba za pročišćavanjem (materijalni troškovi + vrijeme).

Japanski znanstvenik R. Noyori najpoznatiji je po asimetričnom hidrogeniranju korištenjem kompleksa Ir i Ru, za što je dobio Nobelovu nagradu. Asimetrično hidrogeniranje prokiralne dvostruke veze rezultirat će nastankom isključivo jednog enantiomera ili će on biti u velikom suvišku u odnosu na drugi (npr. 98:2). Osim asimetričnog hidrogeniranja, Noyori je uveo velik broj metoda pripreve kiralnih spojeva upotrebom kiralnih katalizatora.

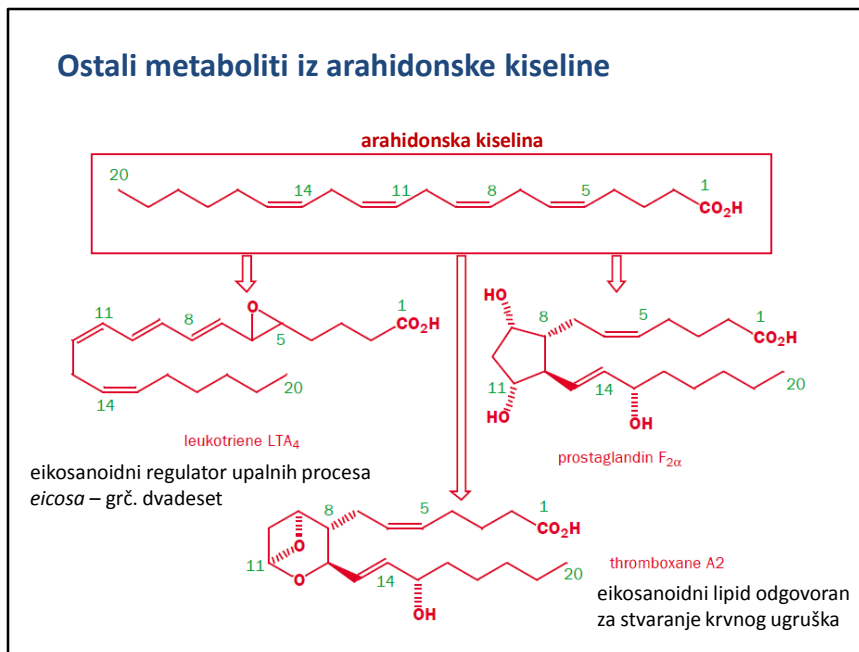
Primjer jedne asimetrične sinteze, u kojoj je pripremljen prostaglandin E<sub>2</sub>, prikazan je na slajdu. Sinteza kreće iz jodo-derivata čija je OH skupina zaštićena kao sililni eter. Dodatkom butil-litija, spoj se litira (izmjena halogen-litij, drugi produkt je butil-jodid). Dodatkom bakrovog jodida usmjerava se adicija na konjugirani keton u sljedećem stupnju, na način da ne bude 1,2-adicija (na C=O iz prstena), već konjugirana 1,4-

adicija (na  $C=C-C=O$  u prstenu). Pri tome već postojeća kiralnost u molekuli ima presudni utjecaj na kiralnost novonastalog kiralnog središta.  $R_3SiO$  skupina je vrlo velika pa ometa nukleofilni napad na susjedni C-atom. Tako će se adicija nukleofila dogoditi sa suprotne strane, jer su tamo manje steričke smetnje. Dobivenom litijevom enolatu (zadnja struktura iz gornjeg reda) doda se drugi jodo-derivat, koji na kraju lanca ima karboksilnu kiselinu zaštićenu u obliku estera. Ovdje se radi o običnoj nukleofilnoj supstituciji na zasićenom ugljikovom atomu. Ponovno, već postojeći kiralni centar u molekuli utječe na kiralnost novonastalog kiralnog centra, tako da na kraju lanci završe u željenoj trans-stereokemiji jedan u odnosu na drugi. To je ključni korak ove sinteze i njegovo je iskorištenje 78%. Konačno, nakon globalne deprotekcije (uklanjanja svih zaštitnih skupina) dobiven je prostaglandin  $E_2$ .

Sililne zaštitne skupine uklanjaju se pomoću fluorida, a ester je uklonjen u kiselim uvjetima. Bazični uvjeti nisu primjenjivi jer može doći do racemizacije kiralnog središta u alfa-položaju u odnosu na karbonilnu skupinu.

Cijela ova sinteza vrlo je pažljivo i vješto osmišljena kako bi rezultirala željenim produktom, bila vrlo efikasna i imala mali broj koraka, kako reakcijskih, tako i koraka pročišćavanja.

## Ostali metaboliti iz arahidonske kiseline



Osim što je prekursor prostaglandina, arahidonska kiselina je prekursor i nekih drugih važnih molekula koje susrećemo u sekundarnom metabolizmu. U ovu skupinu spadaju leukotrieni i tromboksani.

Leukotrieni su familija eikosanoidnih regulatora upalnih procesa koji se proizvode u leukocitima. Važni su u regulaciji imunološkog odgovora. Strukturna osobitost im je prisutnost epoksidnog prstena, hidrosilnih skupina ili aminokiseline cisteina, vezane preko bočnog ogranka (S-atoma) na lanac masne kiseline. Prekomjerna produkcija leukotriena D<sub>4</sub> odgovorna je za alergijski rinitis i astmu jer uzrokuje stezanje glatkih mišića bronha. Kako bi se spriječila produkcija ovog leukotriena, primjenjuju se lijekovi koji su njegovi antagonisti.

Tromboksani su skupina spojeva koji su izuzetno važni kod stvaranja krvnog ugruška. Strukturna osobitost im je šesteročlani eterski prsten (sadrži kisikov atom) s dva alkilna lanca međusobno u trans-položaju, od kojih jedan završava metilnom skupinom, a drugi karboksilnom skupinom (iz čega je uočljivo podrijetlo iz arahidonske kiseline). Starijim osobama se nerijetko preporuča uzimanje malih doza (40-100 mg) aspirina svaki dan, kako bi se spriječilo stvaranje krvnog ugruška i na taj način spriječio srčani ili moždani udar. Niske doze aspirina uzimane kroz dulji

vremenski period blokiraju put biosinteze tromboksana A<sub>2</sub> i na taj način utječu na zgrušavanje krvi. Veće doze aspirina uzimane kroz dulji vremenski period blokirat će i sintezu nekih prostaglandina, što može dovesti do neželjenih efekata.

## ZADACI

1.) Nacrtajte primjer strukture za svaki od sljedećih tipova lipida:

- a) zasićena mast
- b) polinezasićeno ulje
- c) vosak
- d) sapun
- e) fosfolipid
- f) prostaglandin

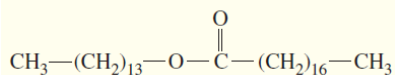
2.) Kako biste oleinsku kiselinu preveli u sljedeće derivate masnih kiselina:

- a) oktadekan-1-ol
- b) stearinsku kiselinu
- c) oktadecil-stearat
- d) nonanal
- e) 9,10-dibromstearinsku kiselinu

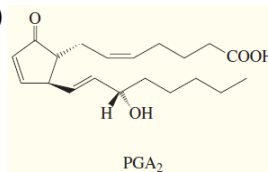
3.) Svrstajte sljedeće spojeve u odgovarajuće skupine (klasifikacija):

a) gliceril-tripalmitat

b)



c)



Objavit ću rješenja zadataka, ali preporučam da svakako prije nego dobijete rješenja pokušate sami riješiti zadatke. Ako nešto nije jasno ili želite znati više, svakako se javite preko foruma ili e-maila.

## DOMAĆA ZADAĆA

1.) Olestra® je spoj temeljen na mastima, koji se upotrebljava kao zamjena za masnoću u hrani, npr. u čipsu od krumpira. Prethodne zamjene za masti bile su temeljene na ugljikohidratima ili proteinskim smjesama, koje nisu bile zadovoljavajućeg okusa i nisu se mogle koristiti za prženje. U spoju Olestra® glicerol je zamijenjen saharozom, u kojoj je šest, sedam ili najčešće osam masnih kiselina vezano esterskom vezom na hidroksilne skupine. Ova neprirodna velika molekula ne prolazi kroz stijenku crijeva i ne apsorbira se, a također ju probavni enzimi ne mogu hidrolizirati (pojasnite zašto!). Olestra® prolazi kroz probavni sustav nepromijenjena, te joj je stoga energetska vrijednost 0 kalorija. Nacrtajte tipičnu Olestra® molekulu, koristeći bilo koju masnu kiselinu koja se uobičajeno može naći u biljnim uljima.

2.) Mogu li trigliceridi i fosfolipidi biti kiralni? Objasnite (prikažite strukturom).

3.) U svrhu određivanja udjela nezasićenih masnih kiselina u mastima i uljima, rabi se metoda određivanja jodnog broja, koja se temelji na adiciji joda na dvostruke veze. Jodni broj je definiran kao broj masenih dijelova joda (u gramima), koje može vezati 100 masenih dijelova ulja ili masti.

- Prikažite jednadžbom reakciju gliceril-trioleata sa suviškom joda. Izračunajte jodni broj za ovaj ester.
- Hoće li masti ili ulja imati veći jodni broj? Zašto?

Objavit ću rješenja zadataka, ali preporučam da svakako prije nego dobijete rješenja pokušate sami riješiti zadatke. Ako nešto nije jasno ili želite znati više, svakako se javite preko foruma ili e-maila.