

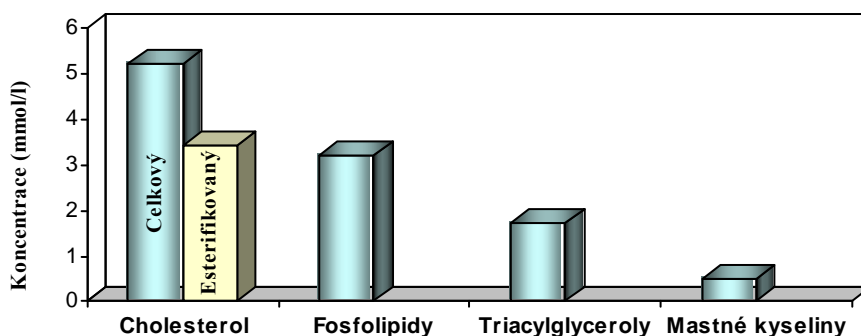


Tenzidy – struktura, přirozené tenzidy. Lipidy krevní plazmy – vztah struktury k polaritě molekuly. Lipoproteiny (LP) – struktura, klasifikace, složení, metabolismus, lipasy.

Apoproteiny. Enterohepatální oběh žlučových kyselin a cholesterolu.

Cholesterol – struktura, volný a esterifikovaný, LCAT, ACAT, denní bilance.

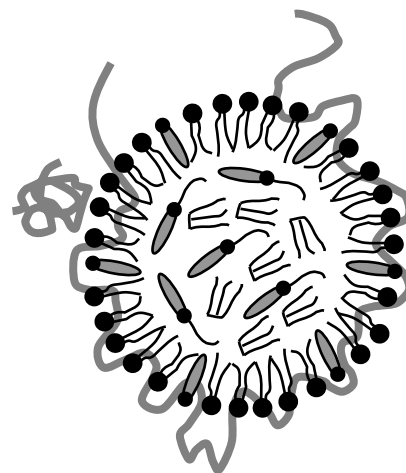
Lipidy krevní plazmy



1. Které základní typy lipidů se nachází v krevní plazmě? Jaká je jejich fyziologická koncentrace?
2. V jaké formě jsou transportovány neesterifikované mastné kyseliny a) v plazmě; b) v cytoplasmě; c) přes buněčnou membránu?
3. Jaký je původ neesterifikovaných mastných kyselin v plazmě?
4. Fyziologická koncentrace neesterifikovaných mastných kyselin v plazmě se pohybuje v rozmezí 0,4–0,8 mmol/l. Která z těchto hodnot odpovídá stavu a) nalačno; b) po jídle? Zdůvodněte.
5. Jaký je poločas přeměny neesterifikovaných mastných kyselin v porovnání s ostatními typy lipidů?

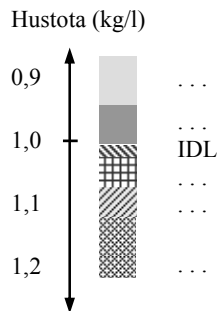
Struktura lipoproteinů

6. Charakterizujte strukturu lipoproteinové částice.
7. Které ze složek lipoproteinů mají amfipatickou strukturu?
8. Jaký náboj převažuje na povrchu lipoproteinové částice?
9. Nakreslete vzorce: a) cholesterolu; b) esteru cholesterolu s linolovou kyselinou; c) lecithinu; d) triacylglycerolu. Na základě struktury seřadte uvedené sloučeniny podle polarity.

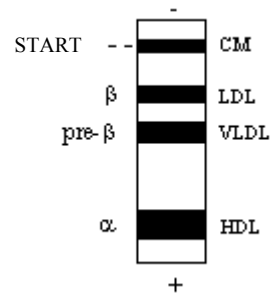


Separace lipoproteinů

a) podle hustoty
ultracentrifugace v roztoku soli ($\rho = 1,063$)

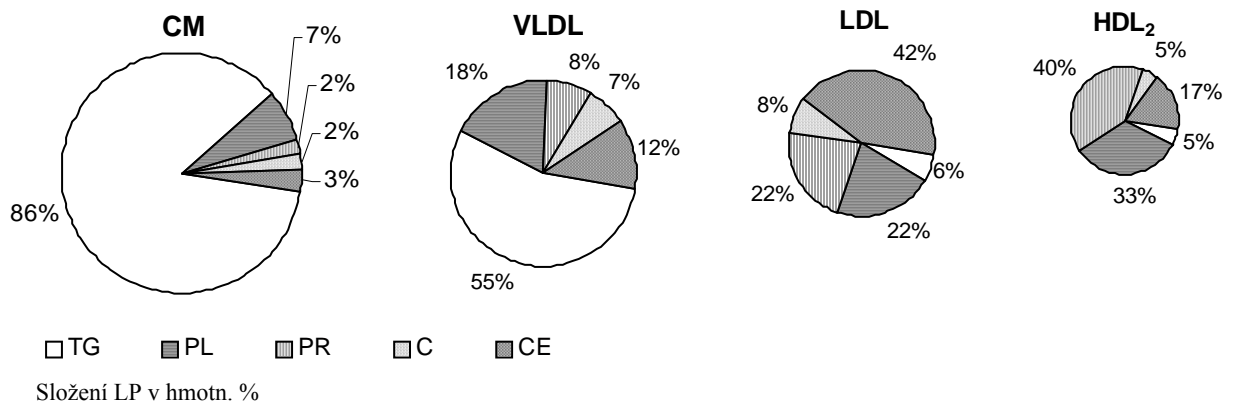


b) podle elektroforetické mobility
(v agarosovém gelu, pH 8,6)



- Seřadte základní frakce LP podle hustoty: chylomikrony CM, lipoproteiny o nízké hustotě LDL, lipoproteiny o střední hustotě IDL, lipoproteiny o velmi nízké hustotě VLDL, lipoproteiny o vysoké hustotě HDL₂ a HDL₃.
- Které frakce LP mají hustotu a) větší než roztok soli, v němž probíhá dělení; b) menší než voda?
- Navrhněte metodu, kterou lze dělit lipoproteiny podle jejich velikosti.
- Kterou frakci lipoproteinů označujeme jako β -lipoproteiny? V jaké frakci proteinů krevní plazmy se nachází?

Složení lipoproteinů



Průměr LP 100–1 000 nm

30–90 nm

20–25 nm

10–20 nm

- Jak složení lipoproteinů ovlivňuje jejich hustotu?
- Na základě diagramů charakterizujte rozdíly ve složení lipoproteinů.
- Kolem 70 % z celkového cholesterolu v plazmě je obsaženo ve frakci LDL. Jaký podíl tohoto cholesterolu je esterifikován?
- Asi 2/3 z celkového cholesterolu v plazmě jsou esterifikovány, z toho přibližně polovina s karboxylovou kyselinou (18:2, n-6). Jak se tato kyselina nazývá?

18. Při zvýšené syntéze TG v játrech se zvětšuje velikost VLDL částic. Zvažte, jak se změní transportní schopnost VLDL pro TG, jestliže se průměr částic zvýší z 30 nm na 90 nm. (~ 30krát)

Apo(lipo)proteiny

19. Doplňte do tabulky, které z uvedených apoproteinů mají funkci a) strukturní; b) ligandu pro interakci s receptorem; c) kofaktoru enzymu; d) transportní.

Apoprotein	Funkce	Poznámka / klinický význam
apo A-I	strukturní protein HDL	nízká hladina v krvi - riziko ICHS
apo A-II	aktivátor jaterní lipasy inhibitor LCAT	
apo B-100	vysoká hladina v krvi - riziko ICHS
apo B-48	48 % primární struktury apo B-100
apo C-II	
apo E	ligand pro LDL receptor ligand pro apoE receptor	fyziologická izoforma apo E3; u fenotypu E4 (incidence až 20 %) zvýšena frakce LDL, riziko ICHS a Alzheimerovy nemoci
apo (a)	neznámá	při zvýšené koncentraci – rizikový faktor aterosklerózy; glykoprotein ze 70 % homologní s plasminogenem
CETP <i>cholesterolster- transferprotein</i>	přenos CE z HDL do VLDL, IDL výměnou za TG	lokalizován na HDL

20. Které z uvedených apoproteinů jsou nezbytné pro tzv. reverzní transport cholesterolu z tkání do jater?

Původ a funkce lipoproteinů (doplňte)

Třída	Původ	Poločas přeměny	Hlavní apoproteiny	Hlavní lipidy	Funkce
CM	~ 5–15 min	B-48, A-I	transport lipidů
VLDL (střevo)	~ 1 h	B-100, E	transport lipidů
IDL	~ 2 h	B-100, E	meziprodukt katabolismu
LDL	~ 2–4 dny	B-100	transport
HDL nascentní HDL _{2,3}	játra, střevo plazma	~ 10 h 3–5 dní	A-I, A-II	reverzní transport cholesterolu z tkání do jater; výměna apo E, C-II s ostatními LP; remodelace lipoproteinů;

21. Porovnejte poločasy přeměny jednotlivých LP. Pokuste se zdůvodnit, proč částice IDL a LDL mají podstatně odlišný poločas přeměny.

22. Která frakce je nejvíce ovlivněna oxidačním stresem?

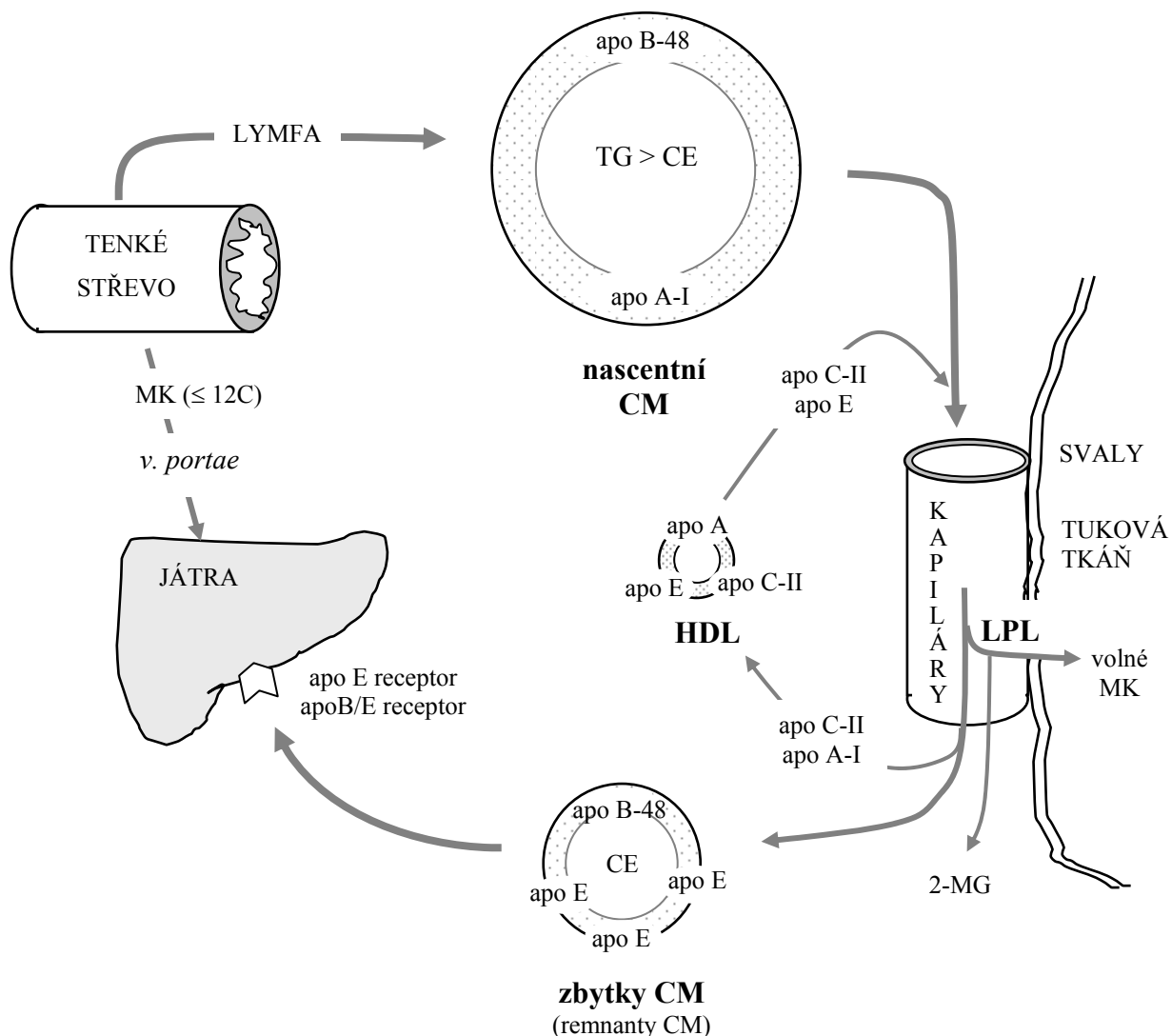
Enzymy významné v metabolismu lipoproteinů

Enzym	Typ reakce	Aktivace	Substráty	Místo působení
LCAT <i>lecithin:cholesterol-acyltransferasa</i>	apo A-I	C + lecithin	v plazmě (HDL)
ACAT <i>acyl-CoA:cholesterol-acyltransferasa</i>	cholesterol	C + acyl-CoA (hlavně oleoyl-CoA)	intracelulárně (v hepatocytech nízká aktivita)
LPL lipoproteinová lipasa	apo C-II (*inzulin)	TG (VLDL, CM)	kapiláry periferních tkání (nejvíce sval, tuková tkáň*, myokard, laktující mléčná žláza; ne játra)
HL jaterní lipasa	(inzulin)	TG + PL (IDL, HDL ₂)	jaterní sinusoidy
kyselá lipasa	nízké pH	TG, CHE	lyzosom

*při nedostatku inzulinu v krvi klesá syntéza LPL v adipocytech

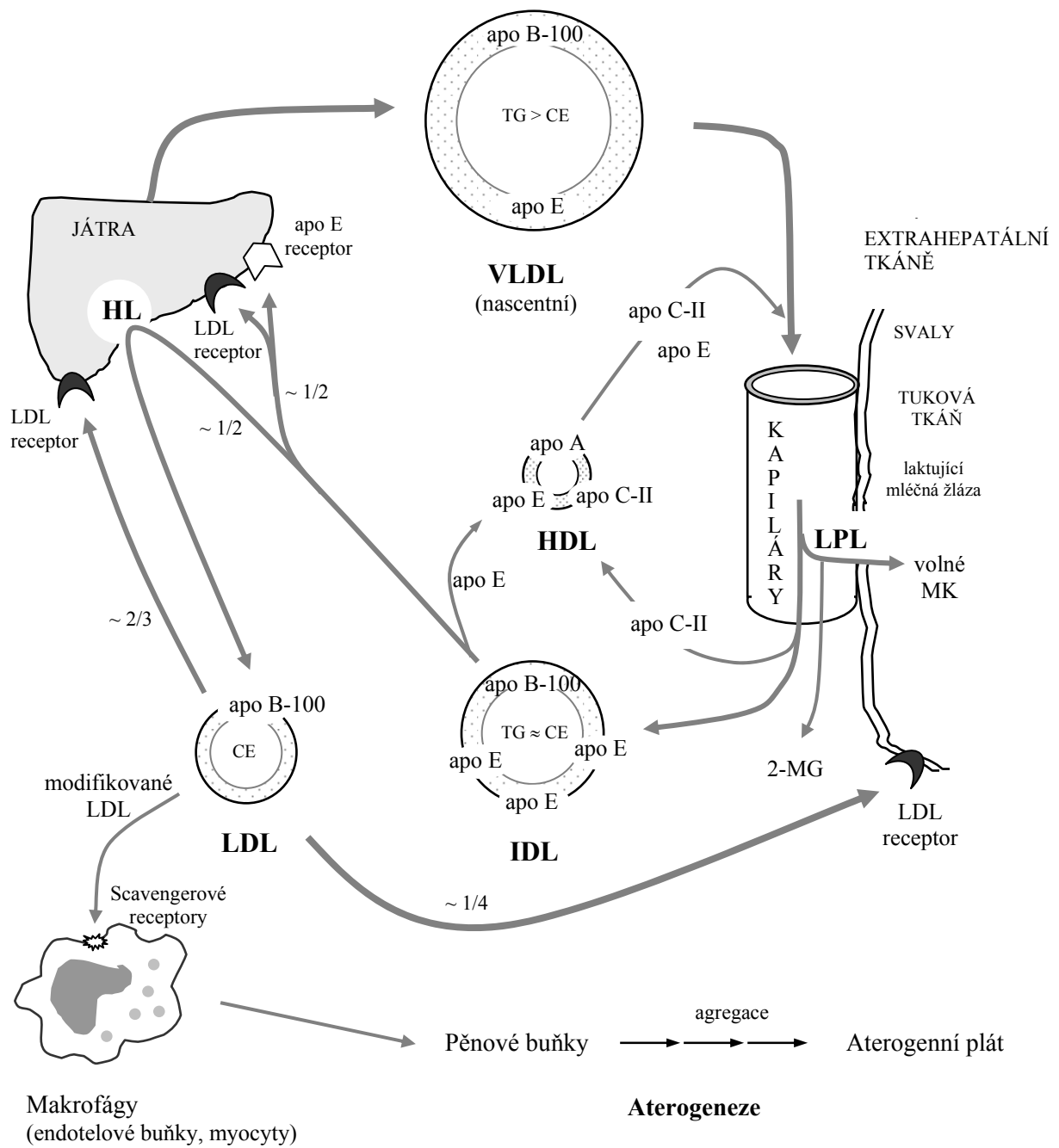
23. Doplňte v tabulce typy reakcí, které katalyzují uvedené enzymy.
24. Jakým způsobem je zakotvena LPL (a také HL) na povrch endotelu kapilár?
25. Jak se projeví deficit LPL na laboratorním nálezu?
26. Izoforma LPL v kapilárách tukové tkáně má 10krát vyšší hodnotu Michaelisovy konstanty K_m pro TG v porovnání s izoformou v kapilárách myokardu. Porovnejte aktivity obou izoform v resorpční a postresorpční fázi.
27. Zapište rovnice reakcí katalyzovaných a) LPL; b) LCAT; c) ACAT.
28. Zdůvodněte, které LP částice mohou být štěpeny LPL.

Metabolismus chylomikronů



29. V jaké formě jsou resorbovány TG přijaté potravou buňkami střevní mukózy?
30. Popište vznik TG a CM v enterocytech.
31. Které mastné kyseliny nejsou v enterocytech reesterifikovány, ale po vazbě na albumin v portální krvi transportovány do jater?
32. Jaký důsledek bude mít zcela chybějící syntéza apo B-48?
33. Které další látky, kromě TG a cholesterolu, nebudou vstřebávány ze střeva při porušené syntéze apo B-48?
34. Jak působí LPL a hormon-senzitivní lipasa na velikost tukových zásob? Které hormony je ovlivňují (antagonistický účinek hormonů na aktivitu lipas a na metabolismus TG)?

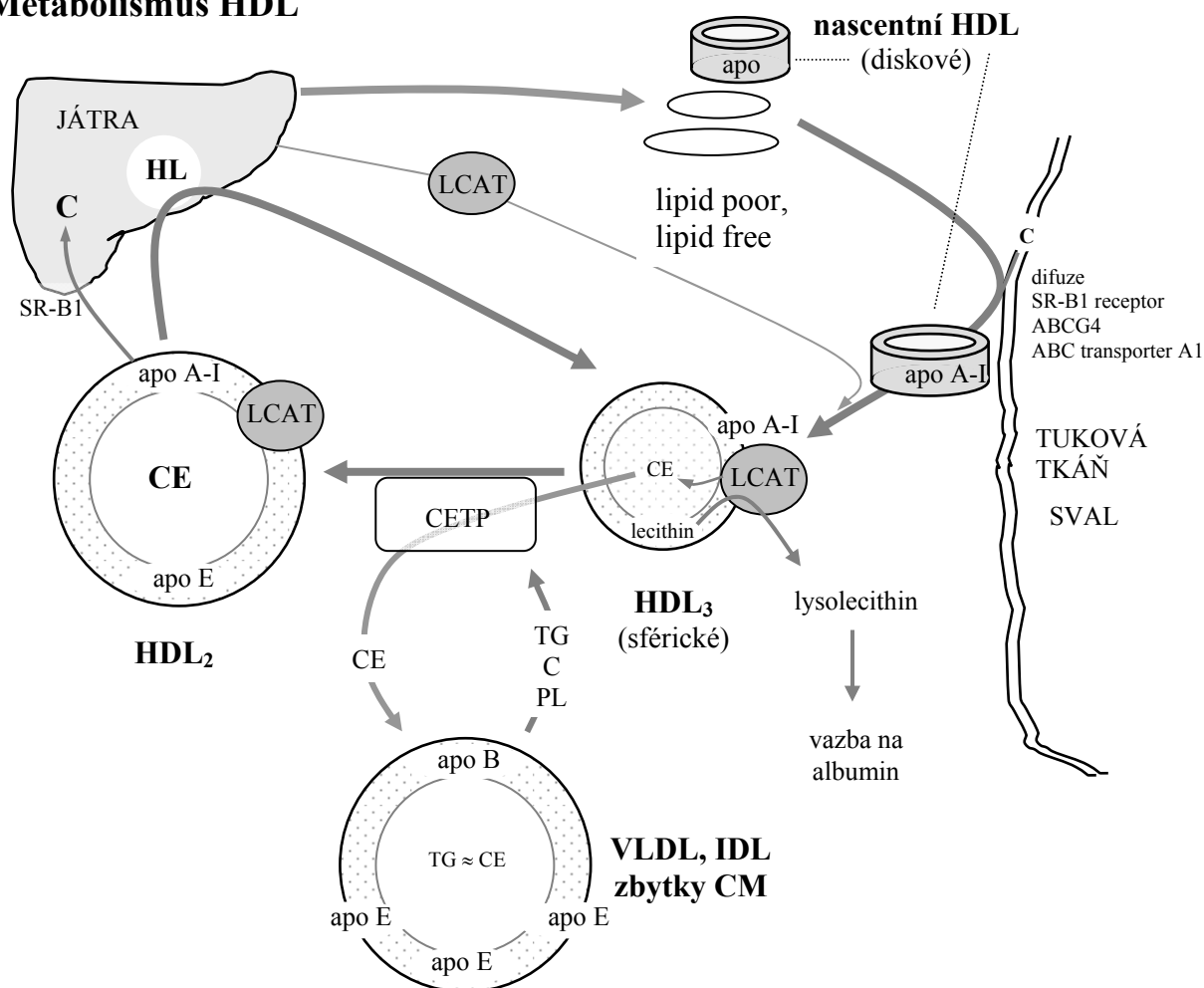
Metabolismus VLDL



35. Jaký je původ převážné většiny VLDL v plazmě (kde a z čeho vznikají)?
36. Které typy apoproteinů získávají částice VLDL až v krevním oběhu přenosem z HDL? Jaký je význam těchto apoproteinů pro metabolismus VLDL?
37. Jaké změny v hladině LP lze očekávat u pacientů se sníženou aktivitou LPL?
38. Jak jsou využity mastné kyseliny vznikající činností LPL a) v myokardu; b) v tukové tkáni; c) v kosterním svalu?
39. Jak jsou metabolizovány IDL?

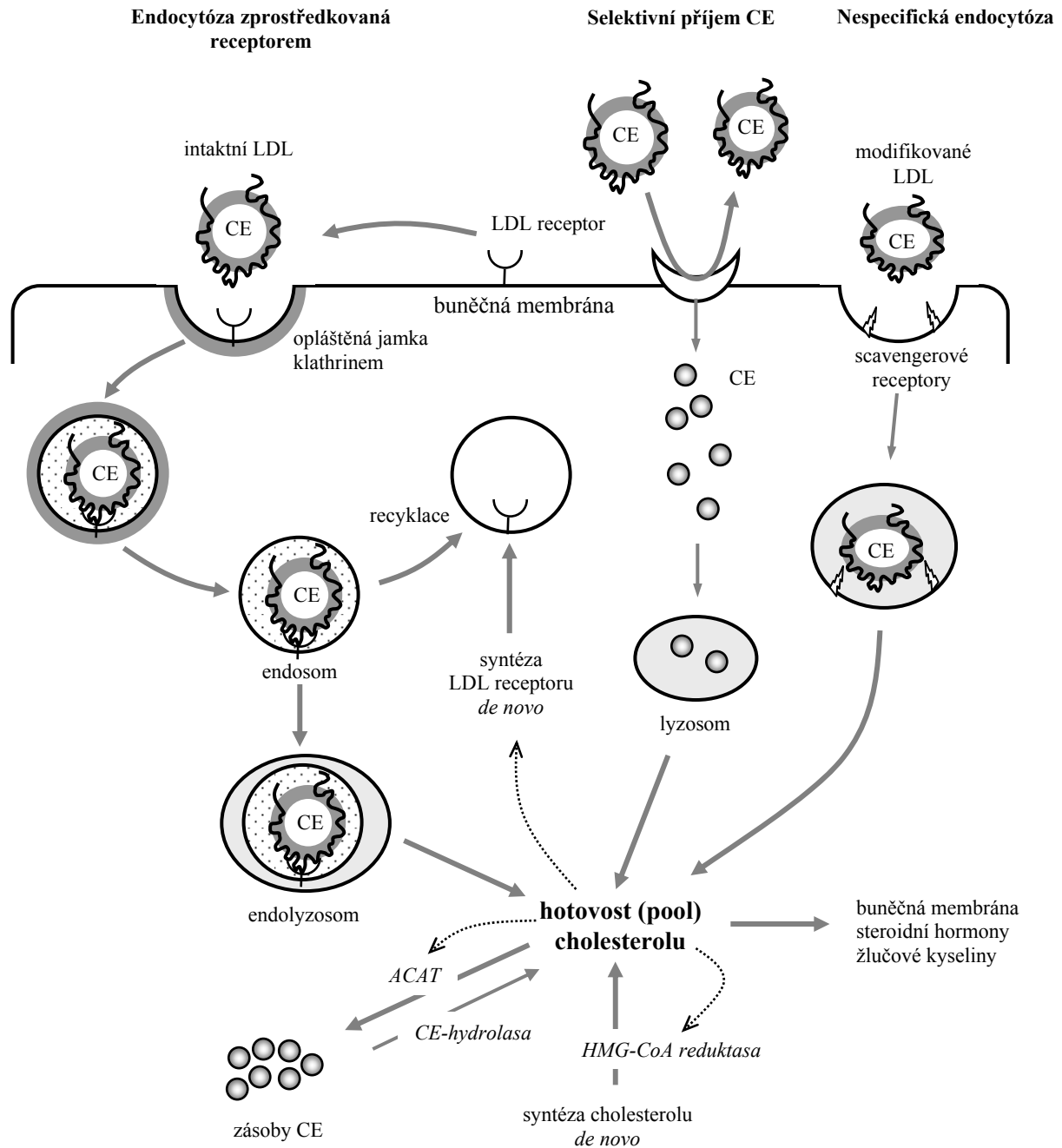
40. Proč IDL nejsou štěpeny LPL na rozdíl od VLDL?
41. Proč IDL částice téměř nejsou využívány extrahepatálními tkáněmi na rozdíl od LDL?
42. Jakým způsobem je využívána většina LDL?
43. K jakým poruchám metabolismu mohou vést defektní apo B-100?
44. Tvorba VLDL se zvyšuje s rostoucí koncentrací volných MK v plazmě. Jaký vliv budou mít na koncentraci celkového cholesterolu a TG v plazmě činitelé, které lipolýzu v tukové tkáni a) tlumí (např. nikotinová kyselina); b) stimulují (např. nikotin, psychický stres, dlouhé přestávky mezi jídly, káva)?

Metabolismus HDL



45. V jaké formě je cholesterol uchováván v buňkách?
46. Popište mechanismus reverzního transportu cholesterolu z tkání do jater prostřednictvím HDL.
47. Jak se cholesterol dostává z buněk do HDL?
48. Jaká je role LCAT v metabolismu HDL?
49. Jak se od sebe odlišují HDL₂ a HDL₃? Který typ má menší hustotu?
50. Co se děje s HDL v játrech?
51. Jaký význam je přiřítání hodnoty HDL- a LDL-cholesterolu v plazmě?

Příjem a degradace LDL v buňce



- Defektní LDL receptory – příčina familiární hypercholesterolemie (frekvence heterozygotů 1:500)

52. Čím je ovlivněn počet LDL-receptorů na povrchu buňky?

53. LDL částice mohou být modifikovány např. působením volných kyslíkových radikálů při oxidačním stresu. Kterou složku lipoproteinů volné kyslíkové radikály poměrně snadno napadají?

54. Proč jsou oxidované LDL silně aterogenní?

Syntéza a denní bilance cholesterolu

55. HMG-CoA-reduktasa je inaktivována fosforylací proteinkinasami. Uveďte, které hormony snižují/zvyšují aktivitu tohoto enzymu.
56. Který enzym je regulován při syntéze a) cholesterolu; b) žlučových kyselin?
57. Kde v buňce probíhá syntéza cholesterolu?
58. Statiny (např. *lovastatin*, *simvastatin*) je skupinový název pro léčiva, které působí jako kompetitivní inhibitor HMG-CoA-reduktasy. Při inhibici tohoto enzymu dochází v buňce k
V důsledku toho dochází v plazmě k
59. Nevstřebatelné pryskyřice – anezy (např. *cholestyramin*), váží na sebe ve střevě a tím inhibují jejich reabsorpci. V důsledku toho dochází v játrech a k zvýšené syntéze LDL receptorů, v plazmě tím dochází k poklesu LDL-cholesterolu.
60. Jaké množství cholesterolu je přibližně denně z těla vyloučeno a v jaké formě?
61. Jaký je princip regulace syntézy endogenního cholesterolu?
62. Které tkáně se podílejí větší měrou na syntéze cholesterolu?
63. Které žlučové kyseliny označujeme jako primární? Charakterizujte jejich strukturu.
64. Kde vznikají sekundární žlučové kyseliny? Lze je nalézt ve žluči? Vysvětlete.
65. Jak působí střevní bakterie na žlučové kyseliny a jak na cholesterol? V jaké podobě je vylučován cholesterol z organismu?