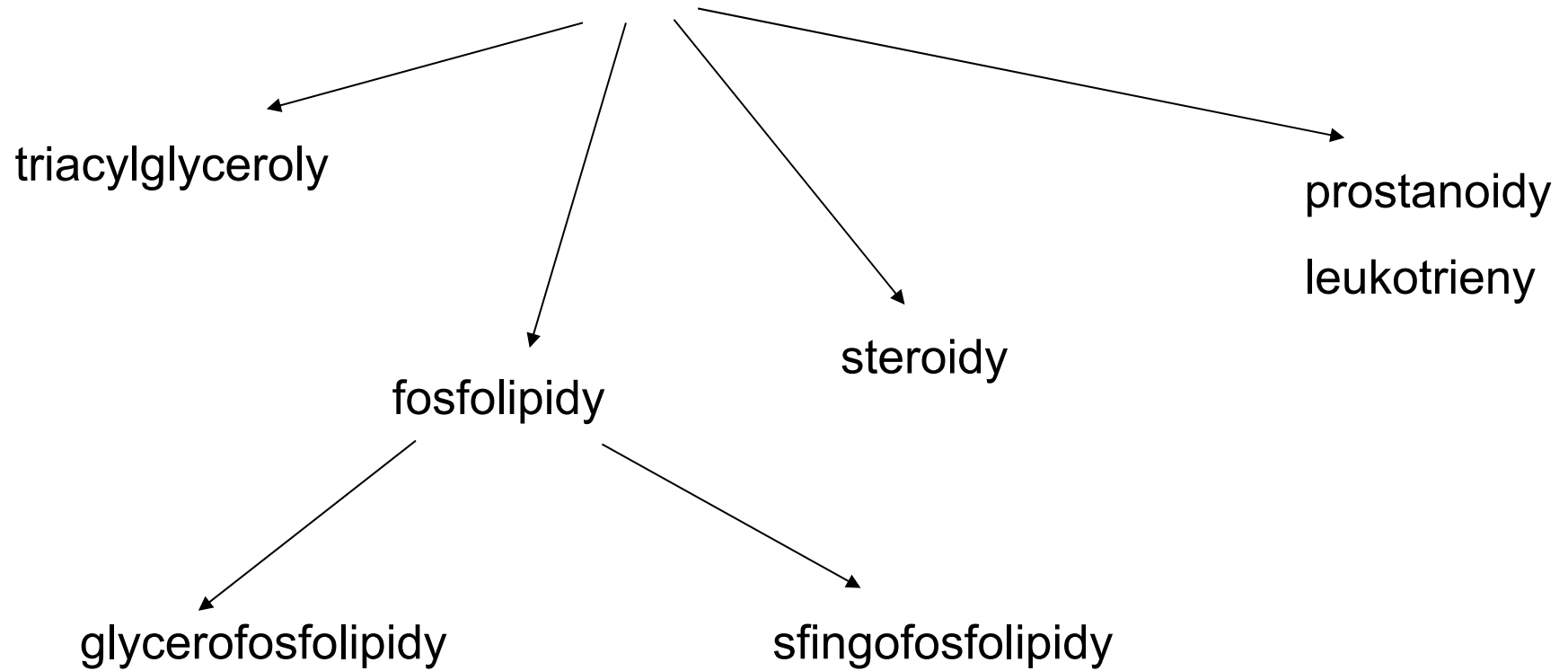


# Metabolismus lipidů

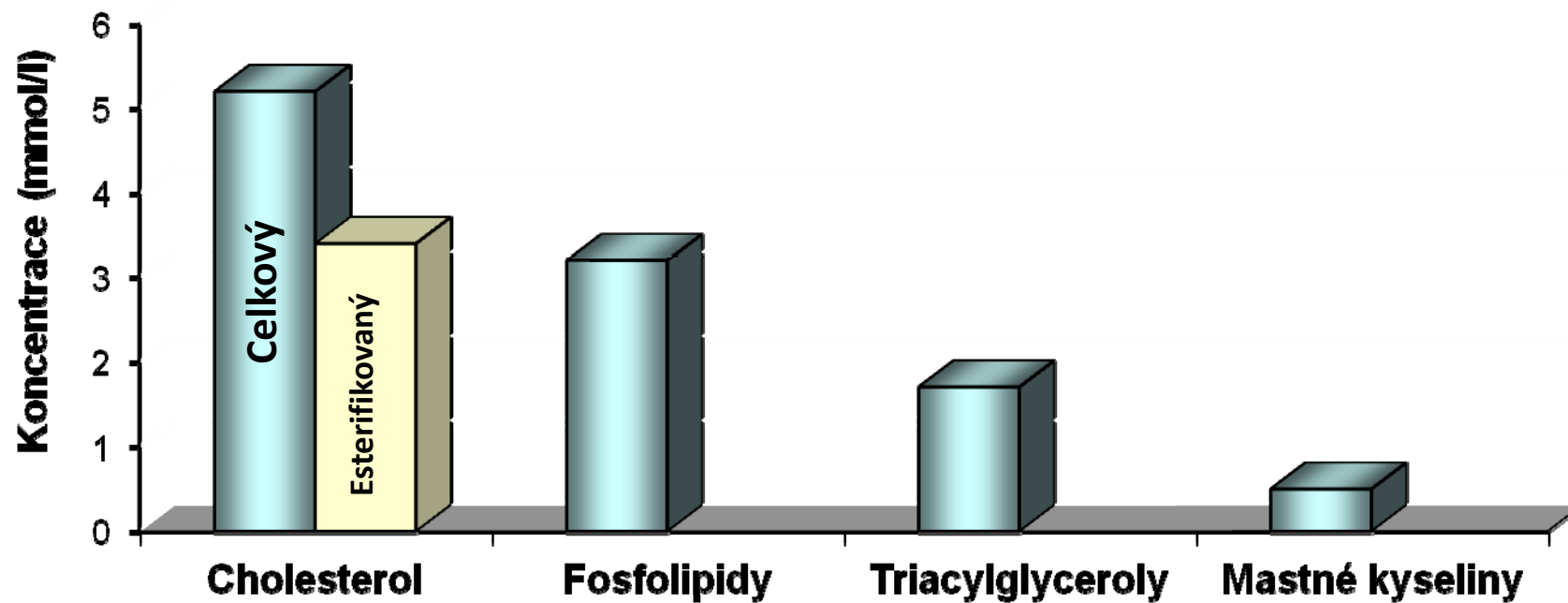
Mastné kyseliny, cholesterol,  
lipoproteiny

Josef Tomandl, 2013

# Typy lipidů



# Lipidy v krevní plazmě

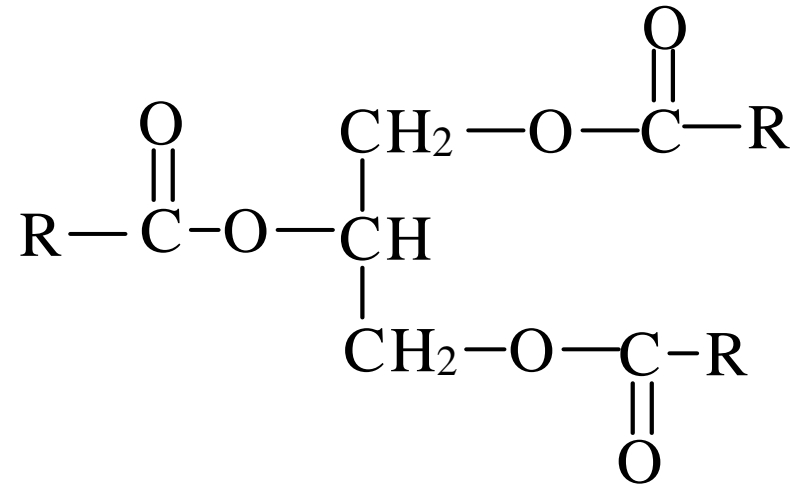


# TG jako zásoba energie

- nejefektivnější forma ukládání energie
- TG jsou ukládány bez vazby vody,  
zatímco gram glykogenu váže 2 gramy vody

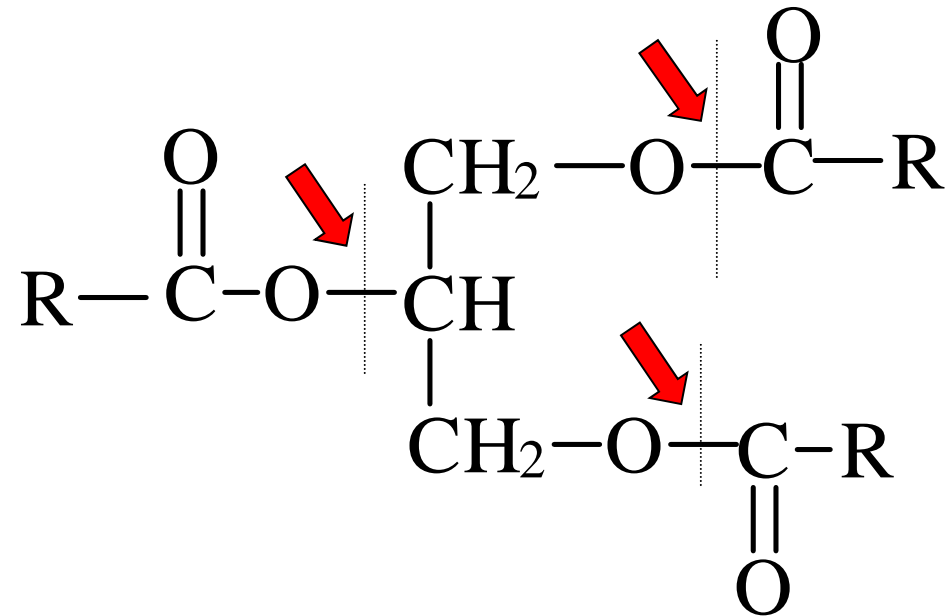
Sloučenina	Spalné teplo (kJ/g)
Glykogen	17
TG	38

# Metabolismus triacylglycerolů



1. Hydrolytické odštěpování mastných kyselin
2. Metabolismus mastných kyselin a glycerolu

# Lipasy katalyzují hydrolýzu triacylglycerolů



Štěpí esterovou vazbu mezi glycerolem a MK

# Lipasy

## Extracelulární

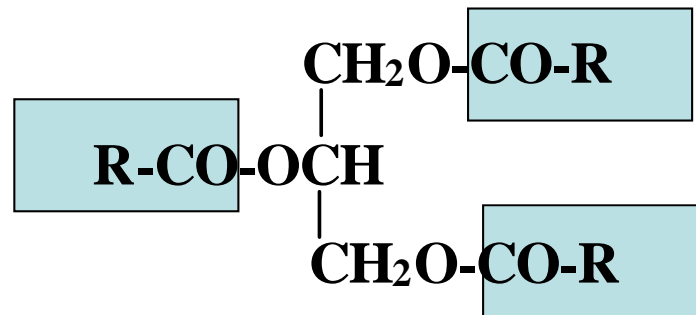
- pankreatická  
(slinivka → tenké střevo)
- lipoproteinová  
(stěna cévního endotelu)
- jaterní  
(na povrchu sinusoidů)

## Intracelulární

- hormon senzitivní (adipocytární)  
(tukové buňky)
- kyselá  
(lyzosomy)

# Lipoproteinová lipasa

- působí na chylomikrony a VLDL v krvi





# Hormon senzitivní lipasa

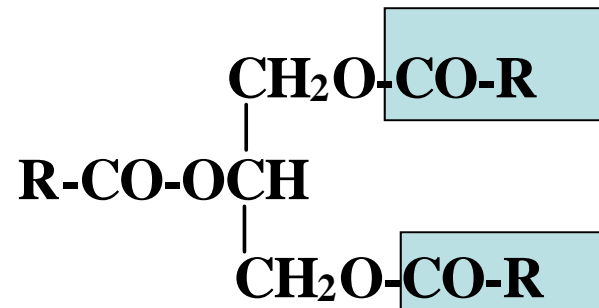
- působí v tukových buňkách
- závisí na působení hormonů
  - glukagon - klidové hladovění
  - adrenalin - stres
- uvolňuje mastné kyseliny do krve



# Pankreatická lipasa

(+ kolipasa)

- působí v tenkém střevě, štěpí tuky přijaté potravou



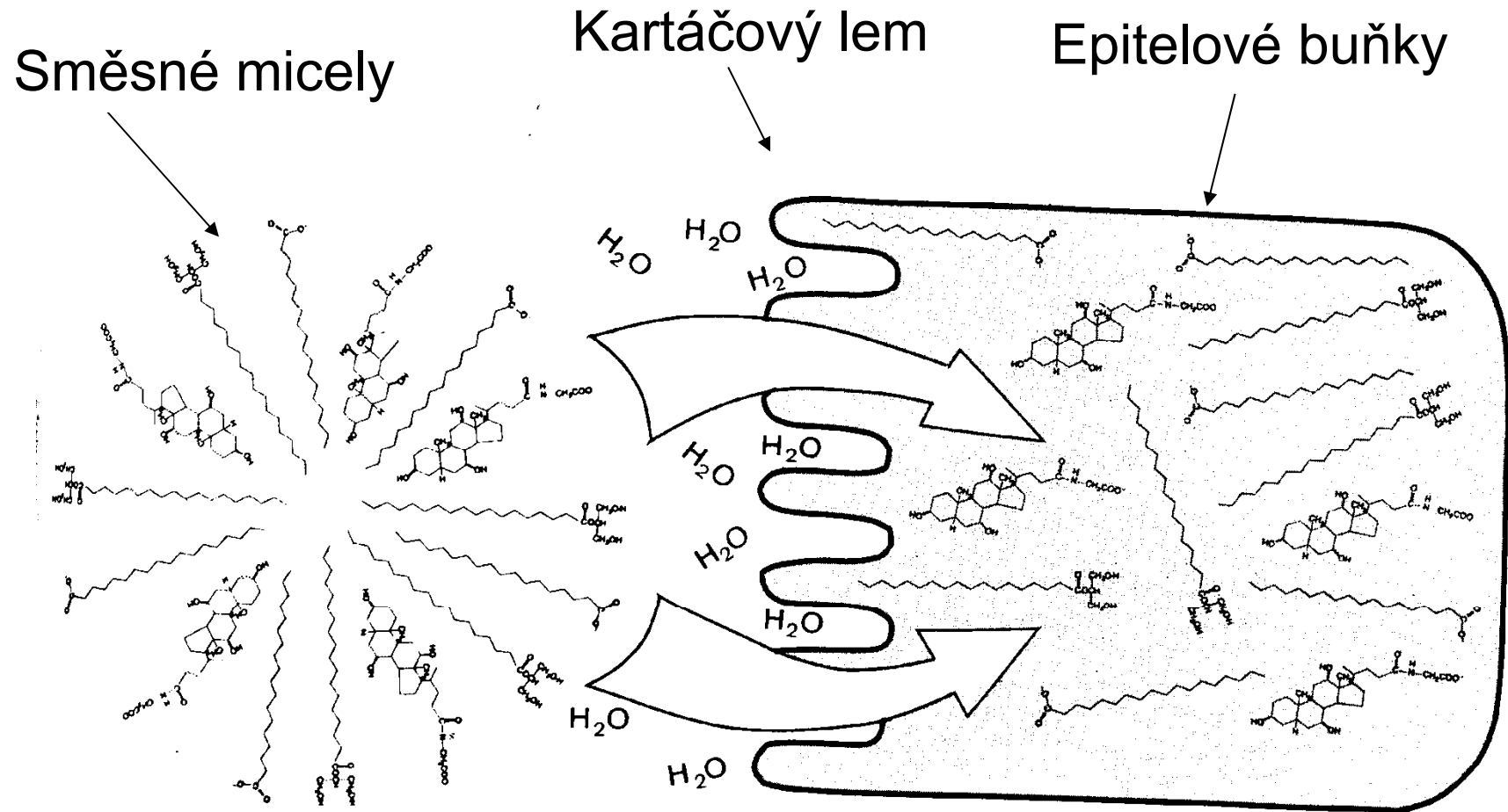
## **Emulgace lipidů**

- je podmínkou účinného trávení hydrofobních lipidů
- umožnění přístupu enzymů

## **Emulgátory v tenkém střevě**

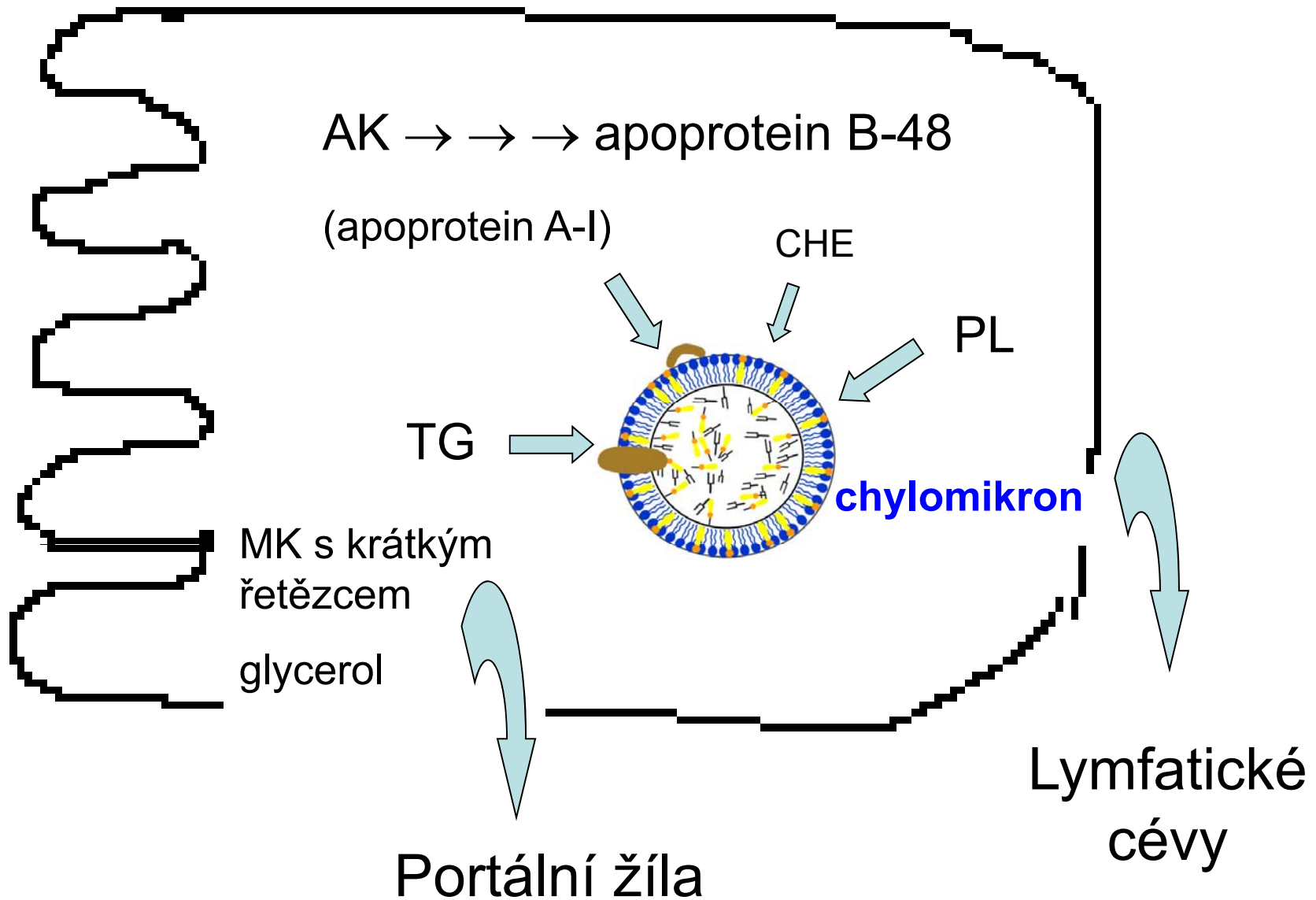
- soli žlučových kyselin
- fosfolipidy
- soli mastných kyselin

# Resorpce lipidů buňkami střevní sliznice



MK do 10 C nevstupují do micel, jsou absorbovány přímo

# Transport lipidů z buněk střevní sliznice



# Transport volných MK v ECT

Uvolnění z TG v ECT  
(CM, VLDL)

Uvolnění z TG v adipocytech

Lipoproteinová lipasa

Adipocytární lipasa

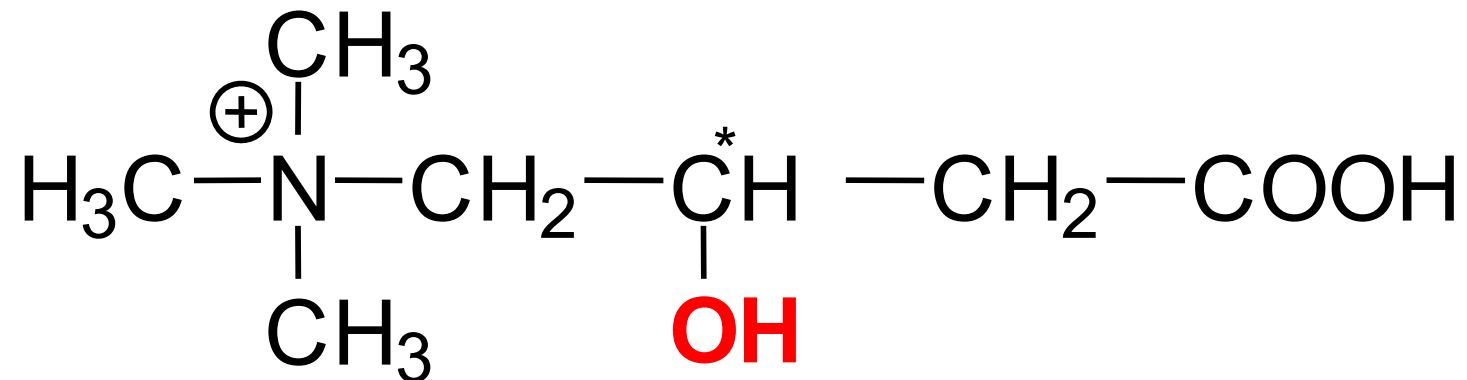
**MK v krvi - vazba na albumin**

**(~ 1 mmol/l, poločas 2 min)**

# Transport MK v buňkách

- přes buněčnou membránu speciálními proteiny
- v cytoplazmě pomocí **FABP** (fatty acid binding protein)

# Pro transport MK do mitochondrie je potřebný karnitin

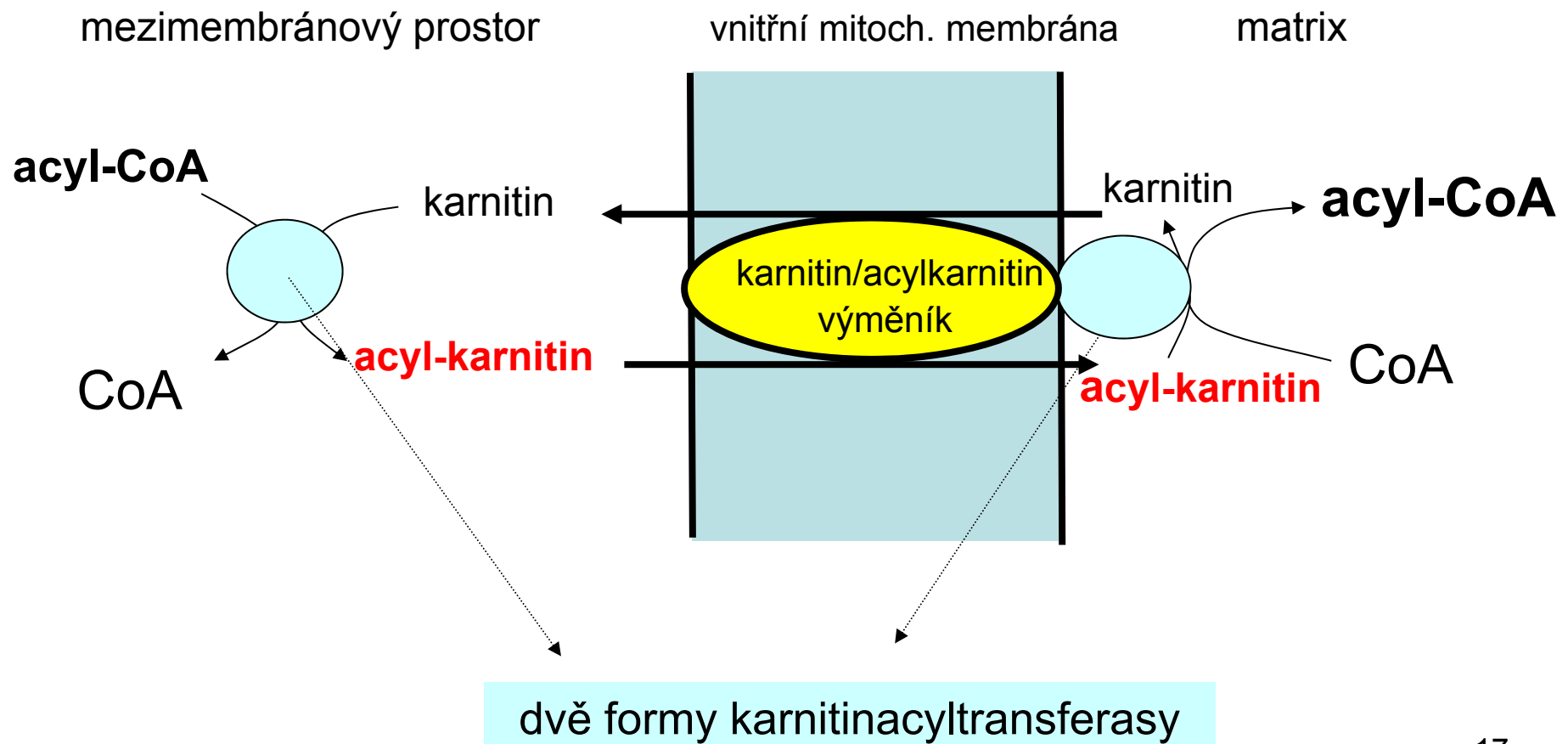


**MK s krátkým řetězcem karnitin nevyžadují**

**Doplňěk stravy – zlepšení fyzického výkonu, zhubnutí**



# Transport mastné kyseliny do mitochondrie



# $\beta$ -Oxidace mastných kyselin

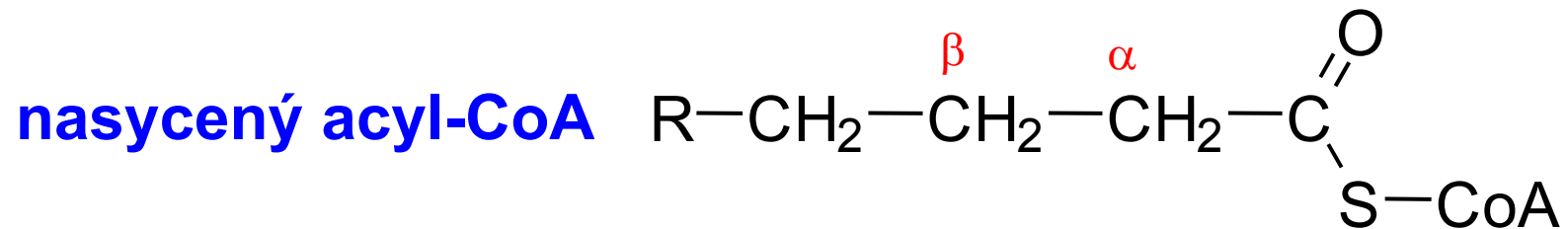
- Význam: získání energie
- Probíhá prakticky ve všech buňkách (ne v erc)
- Lokalizace: matrix mitochondrie
- Průběh: postupné odštěpování acetyl-CoA

# $\beta$ -Oxidace mastných kyselin

- hlavní cesta odbourání MK
- do reakce vstupuje acyl-CoA
- oxiduje se  $\beta$ -uhlík (C-3)
- obecný mechanismus – opakování čtyř reakcí:

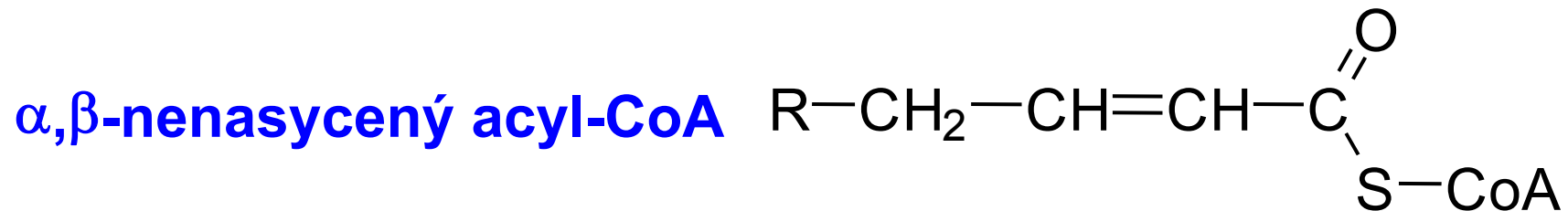
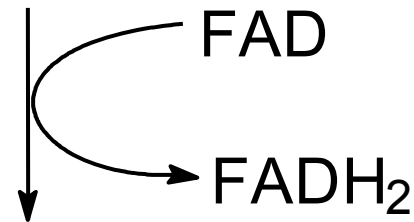
dehydrogenace → hydratace → dehydrogenace → odštěpení acetyl-CoA

# (1) Dehydrogenace acylu

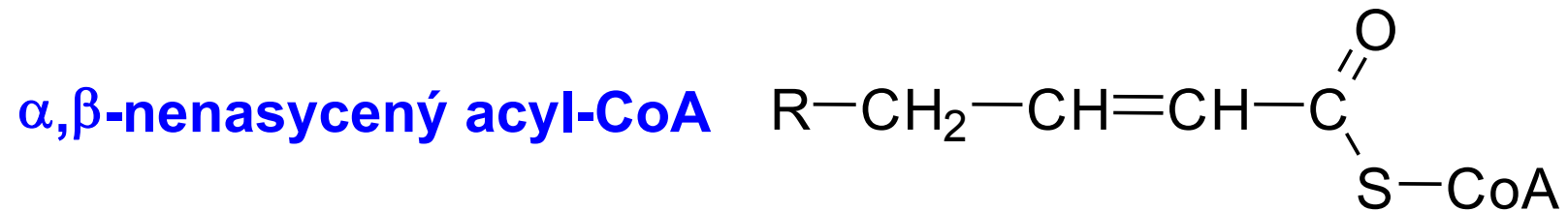


Vznik dvojné vazby v acyl-CoA

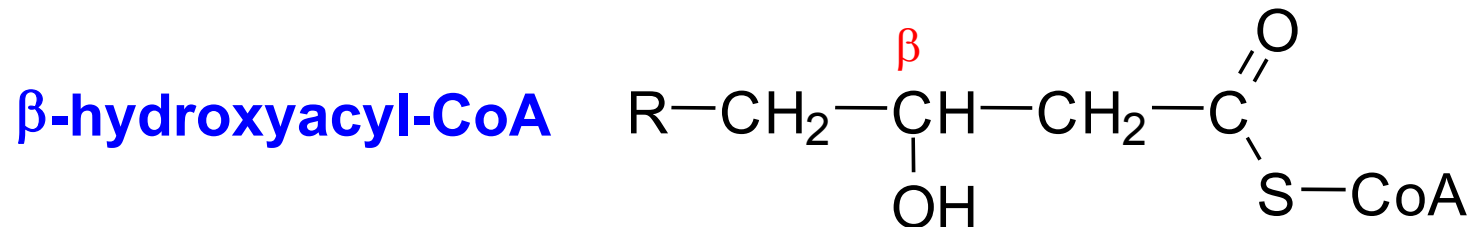
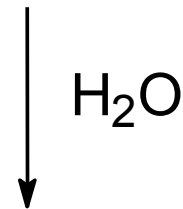
Vznik redukovaného kofaktoru  $\text{FADH}_2$



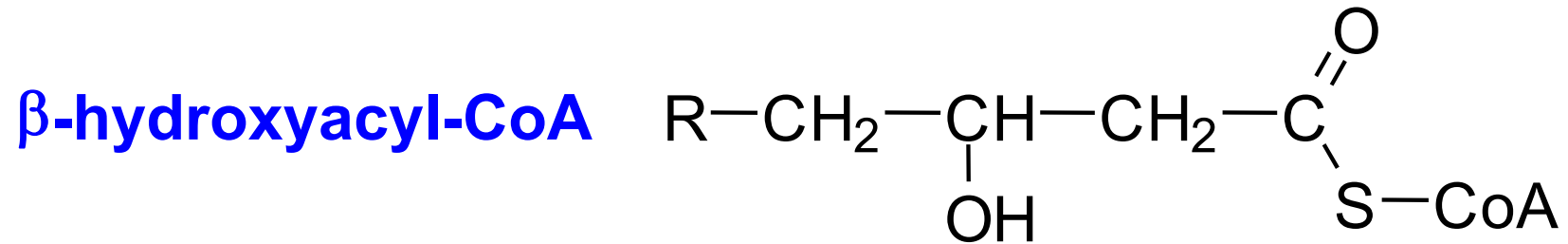
## (2) Hydratace dvojné vazby



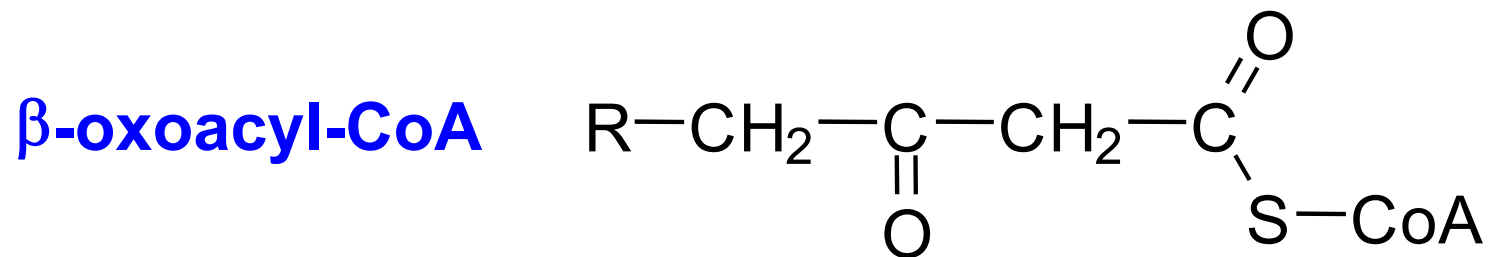
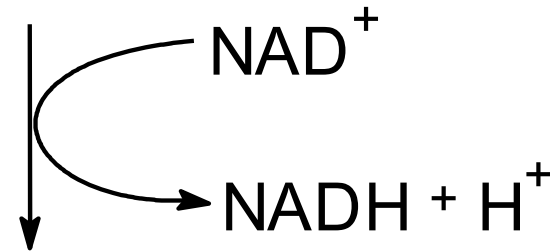
Vazba vody na dvojnou vazbu  
Vznik hydroxylovaného acylu



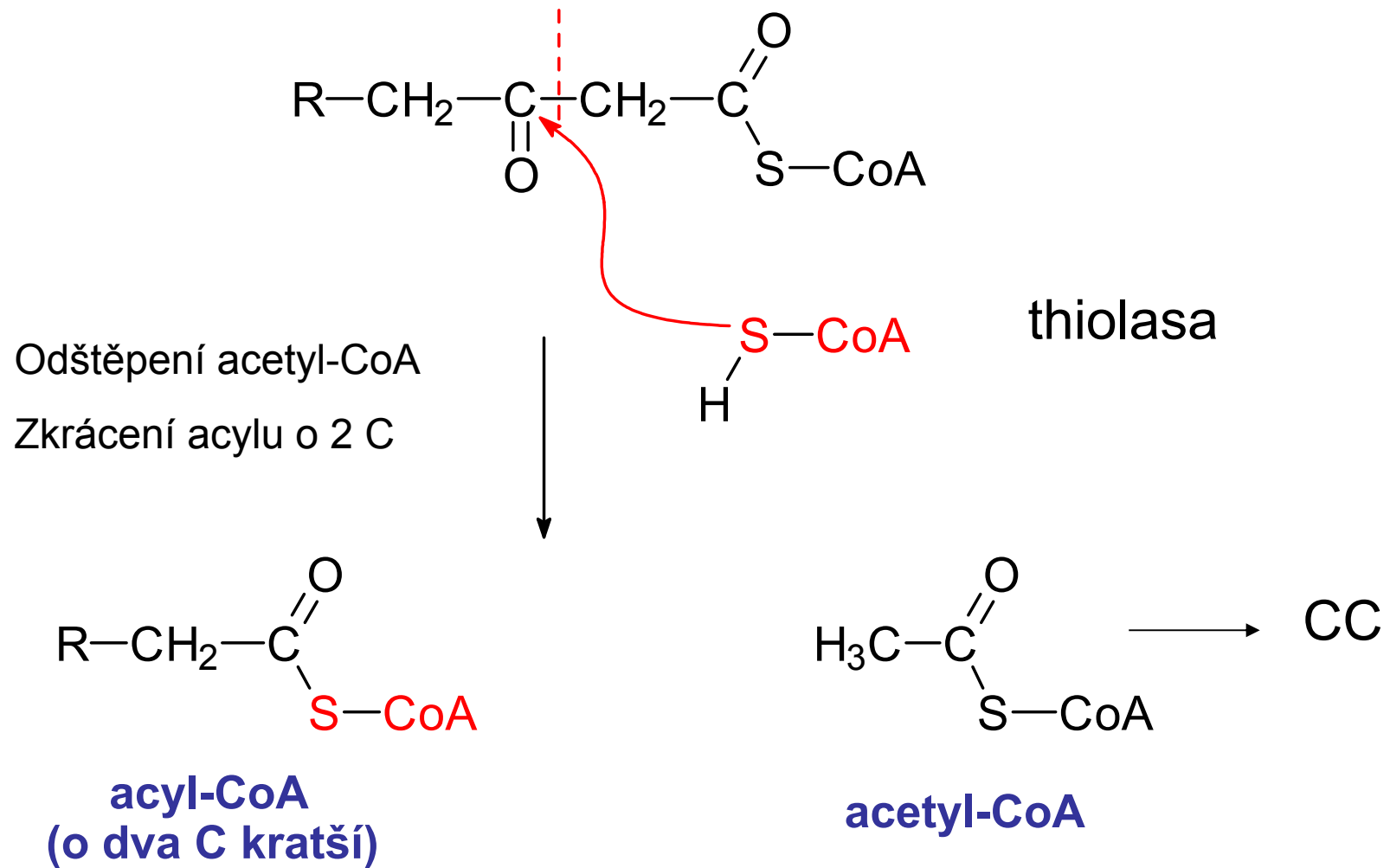
### (3) Dehydrogenace hydroxyacylu



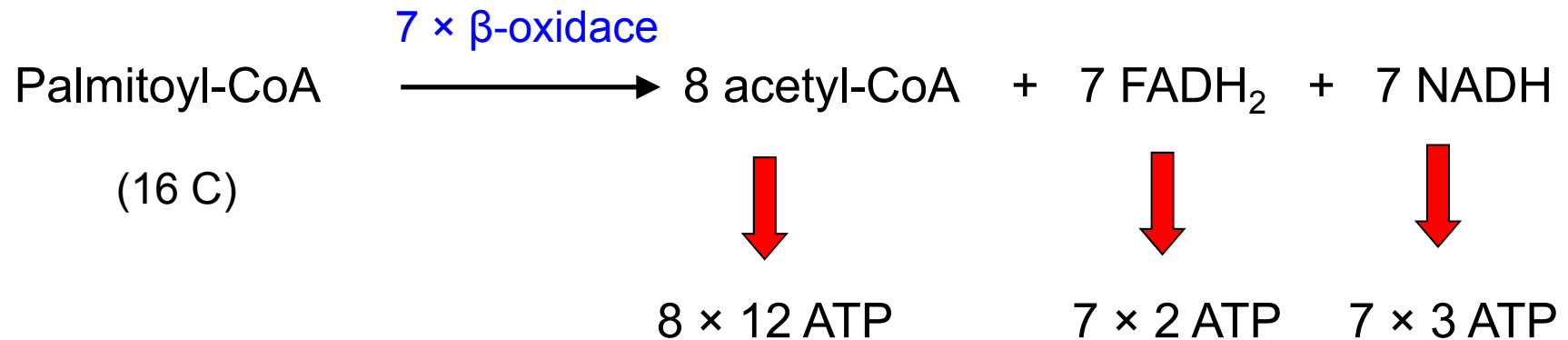
Oxidace hydroxyly na oxo-skupinu  
Vznik redukovaného kofaktoru NADH



## (4) Thiolytické odštěpení acetyl-CoA



# Energetický výtěžek oxidace palmitoyl-CoA



**Celkem 131 – 2 = 129 ATP / palmitát**

2 ATP je potřeba na vznik palmitoyl-CoA

*Srovnej*

Glukosa → pyruvát/laktát

zisk 2 ATP

Glukosa → CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O

zisk 36–38 ATP



## **$\beta$ -oxidace MK je významným zdrojem energie**

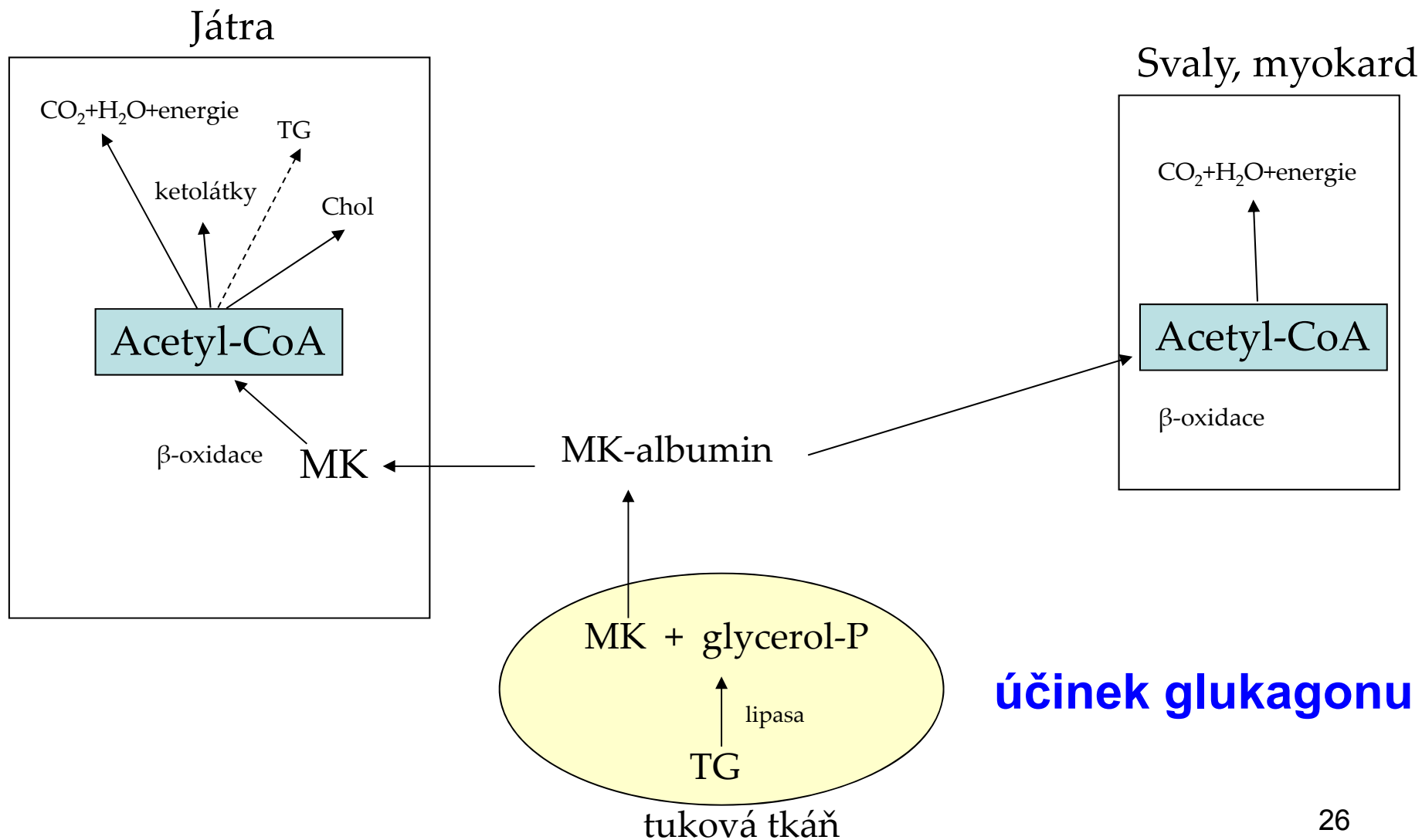
Kdy probíhá ?

Jestliže buňka potřebuje energii a nemá dost glukosy.

$\beta$ -oxidace probíhá v postresorpční fázi a při hladovění

- zejména ve svalech, myokardu a v játrech

# Lipidy v postresorpční fázi



# Ketolátky (ketonové) látky

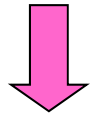
**Acetacetát, 3-hydroxybutyrát** - využitelné

**aceton** - odpadní produkt

- „rozpustné tuky“
- produkovány játry,
- využívány pouze extrahepatálními tkáněmi
- syntéza se zvyšuje při hladovění, diabetu  
(poměr **glukagon/inzulin >>> 1**)

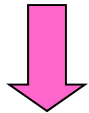
# Příčiny vzniku ketoláték

Zvýšená mobilizace MK z tukové tkáně → transport do jater



zvýšená produkce acetyl-CoA ( $\beta$ -oxidací)

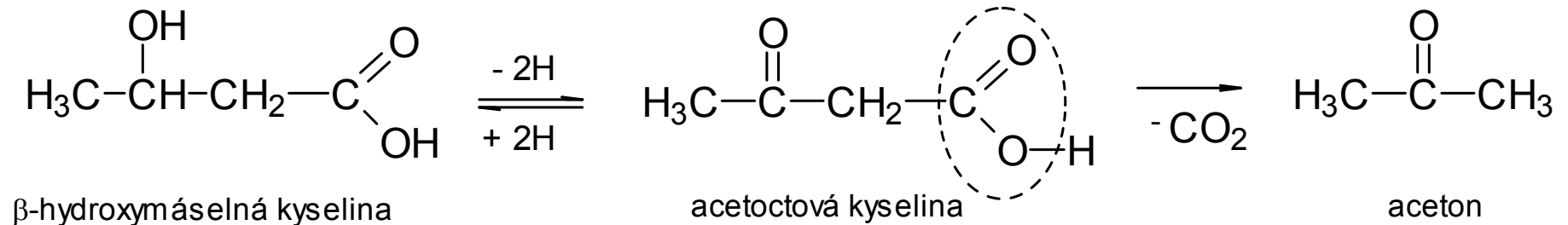
kapacita citrátového cyklu převyšena (resp. nedostatek oxalacetátu)



syntéza ketoláték

z jater vyloučeny do cirkulace

# Vzájemný vztah ketoláték



Kyselina	pK <sub>A</sub>
Acetoctová	3,5
β-Hydroxymáseľná	4,7

Dvě ketolátky jsou středně silné kyseliny

Jejich zvýšená produkce spojena s ketoacidózou ☹️

# Syntéza mastných kyselin z acetyl-CoA

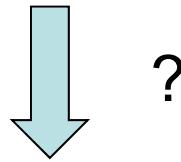
Kde probíhá:

- hlavně játra, limitovaně adipocyty, laktující mléčná žláza

~~(b.střevní sliznice)~~

Kdy probíhá ?

je-li dostatek acetyl-CoA,  
který není třeba  
metabolizovat na energii



po jídle, je-li dostatek glukosy, která  
je odbourávána na acetyl-CoA

# Syntéza mastných kyselin z acetyl-CoA

- probíhá v cytoplazmě buněk, je-li dostatek acetyl CoA
- zdroje acetyl-CoA:
  - glykolýza
  - odbourání proteinů (ketogenní AK)

**acetyl-CoA** → → → → → → → **palmitát (16 C)**

postupné prodlužování řetězce o 2 C

**8 Acetyl-CoA + 14 NADPH + 7 ATP** → palmitát

## Elongace MK

endoplazmatické retikulum – malonyl-CoA,  
NADPH

mitochondrie - zvrát  $\beta$ -oxidace

## Desaturace

v ER hepatocytů

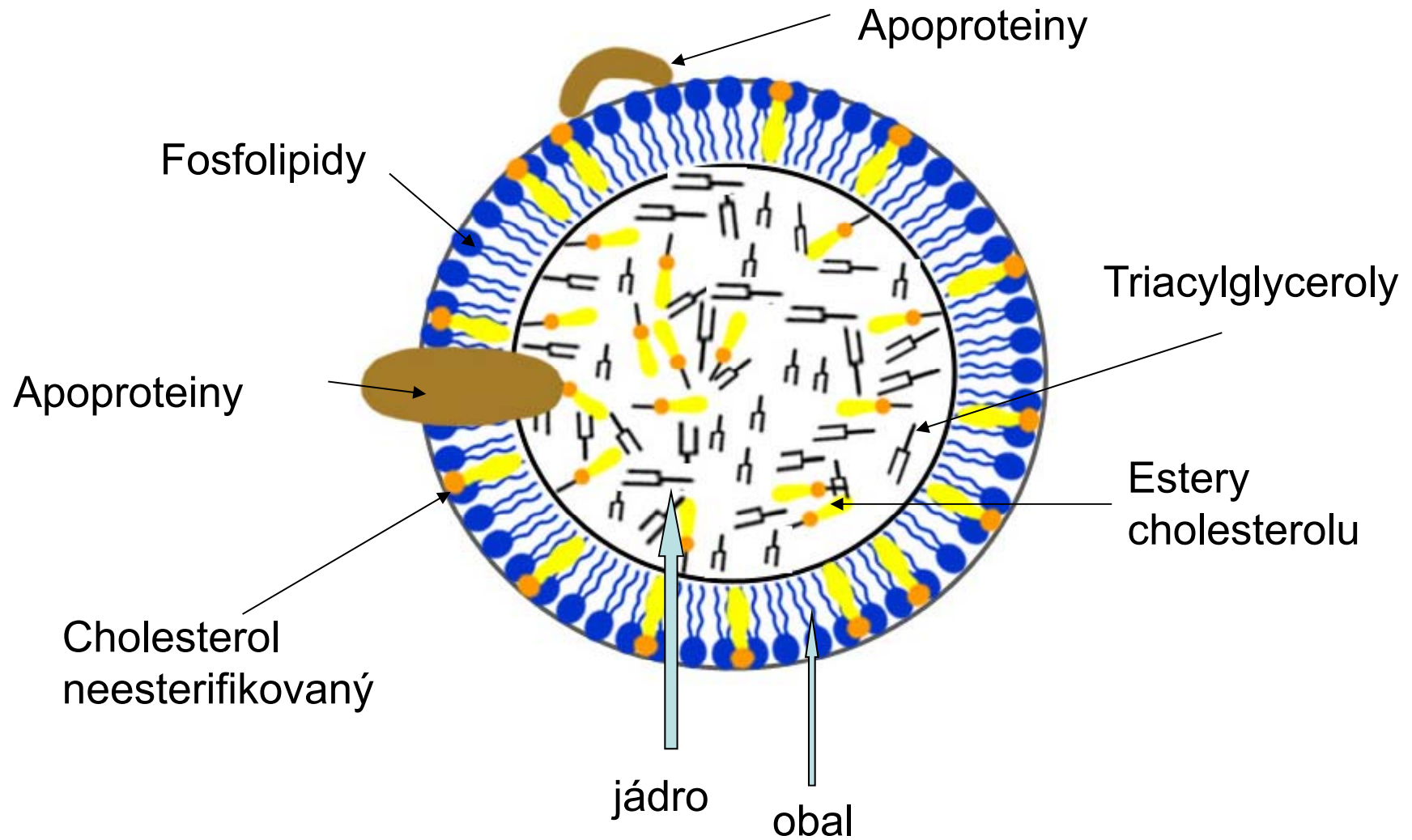
$\Delta^9$ ,  $\Delta^6$ ,  $\Delta^5$  desaturasy (rostliny též  $\Delta^{12}$ ,  $\Delta^{15}$  desaturasy)



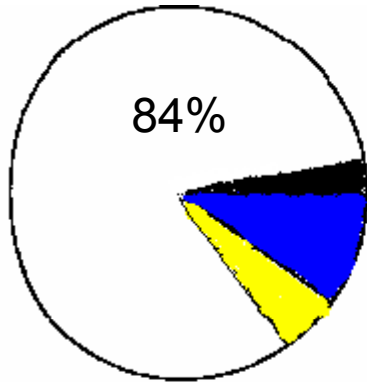
# Polynenasycené MK

- Polynenasycené MK (n-3) a (n-6) jsou nezbytné pro výstavbu membrán
- Linolová (18:2, n-6) a linolenová (18:3, n-3) kyselina jsou pro člověka esenciální (chybí  $\Delta^{12}$ ,  $\Delta^{15}$  desaturasy)
  - Zdrojem jsou rostlinné oleje a rybí tuk
- Arachidonová (20:4, n-6) a eikosapentaenová (20:5, n-3) kyselina jsou nezbytné pro syntézu ikosanoidů
- Deficit polynenasycených MK (n-3) a (n-6) u pokusných zvířat vyvolává poruchy permeability kůže, ztráty na váze, akumulace cholesterolu

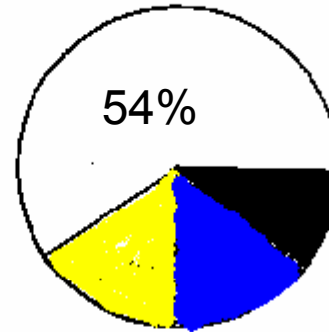
# Obecná struktura lipoproteinu



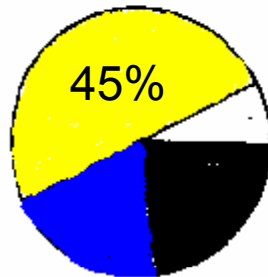
# Typy lipoproteinů



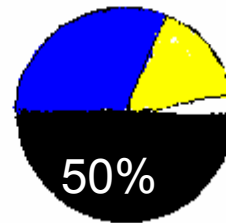
Chylomikron CM



VLDL



LDL



HDL

TG

PL

CH

Prot

# Charakteristika lipoproteinů

Třída	Průměr (nm)	Poločas přeměny	Hlavní lipid
CM	100-1000	~5-15 min	TG
VLDL	30-90	~2h	TG
IDL	25-35	~2h	TG/CHE
LDL	20-75	~2-4 dny	CHE
HDL	5-12	~10 h	PL/CHE

# Apoproteiny

- proteinová složka lipoproteinů
- funkce:   aktivátory a inhibitory enzymů  
              interakce s receptory  
              strukturní  
              (transportní)

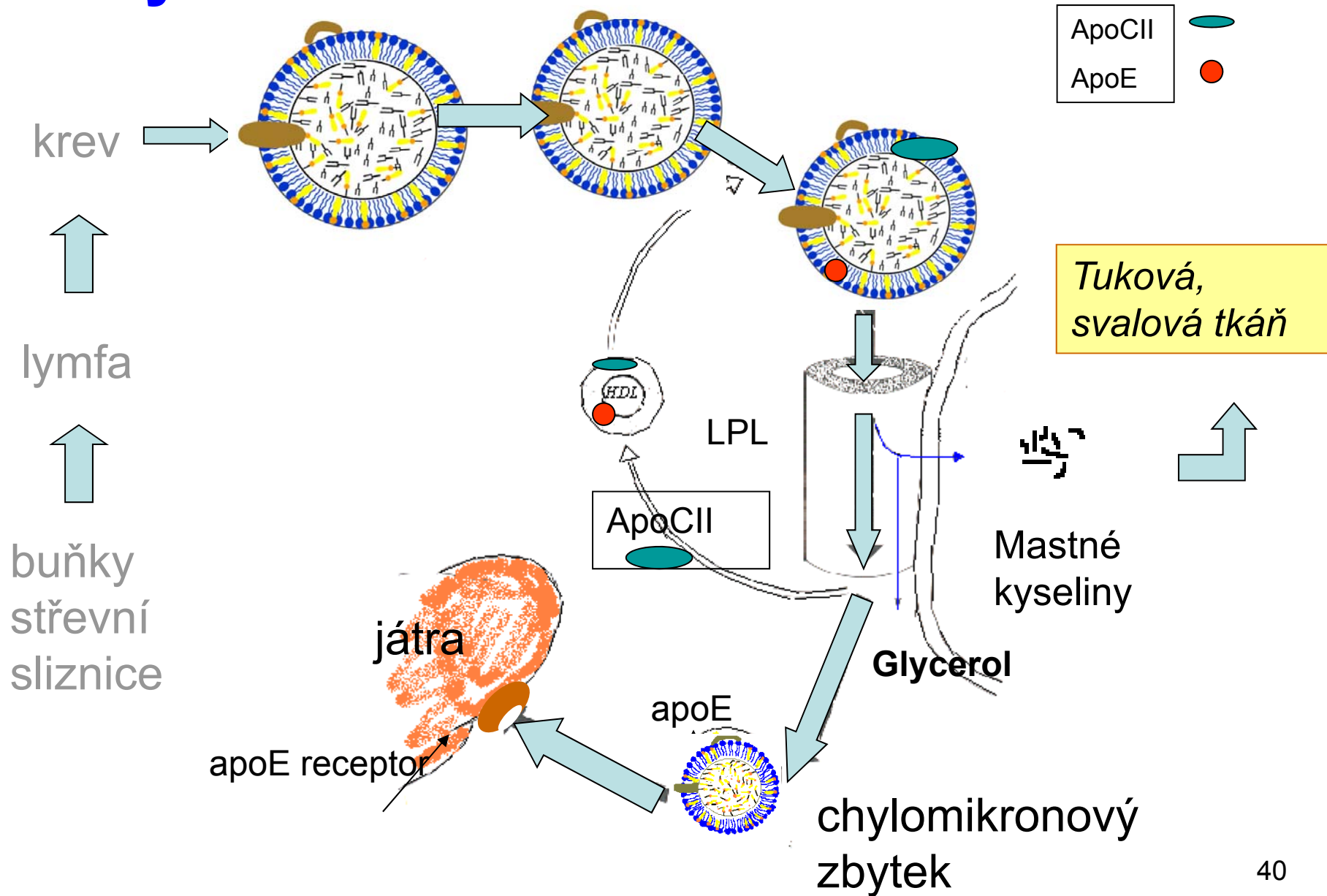
# Metabolismus chylomikronů (CM)

- vznikají v absorpčních buňkách střevní sliznice
- **nesou TG, CH a lipofilní vitaminy přijaté potravou**
- obsahují apo-B 48, syntéza apoB-48 limituje tvorbu CM
- prostřednictvím lymfatických cév jsou transportovány do krve (hrudní dučej)

# Jaký je osud chylomikronů v krvi ?

- do krve vstupují přes *ductus thoracicus* 1-2 h po zahájení jídla
- z HDL jsou na CM přenášeny apo E a apo C-II
- v krevních kapilárách na CM působí lipoproteinová lipasa (LPL)

# Chylomikron v krvi

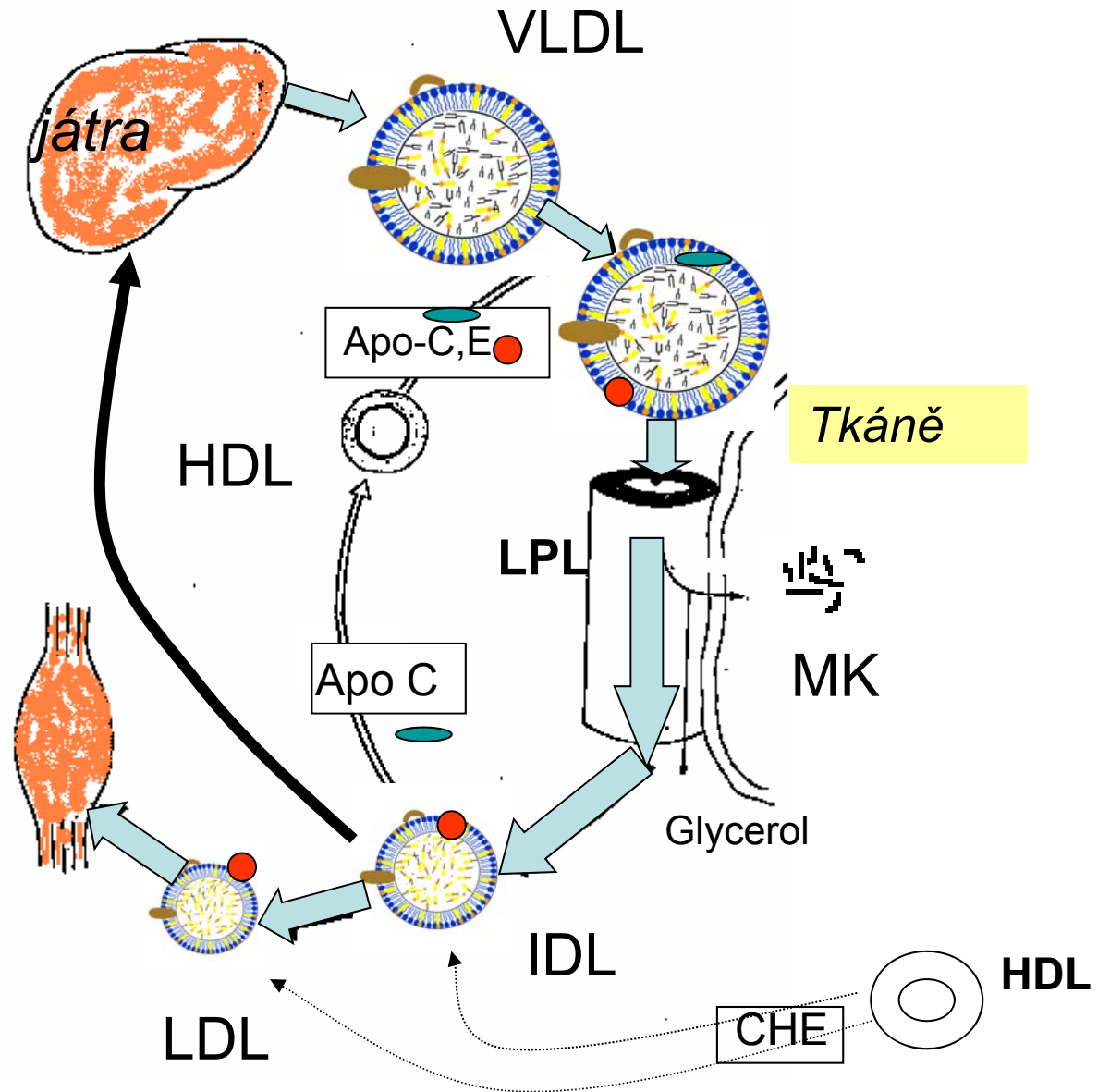




# Metabolismus VLDL

- vznikají v hepatocytech
- **nesou CH převážně přijatý potravou**
- **nesou TG syntetizované v játrech**
- obsahují apo-B 100, malá množství Apo-A a Apo-C
- z HDL jsou na VLDL přenášeny apo E a apo CII
- v krevních kapilárách působí na VLDL LPL
- VLDL se postupně mění na IDL
- IDL jsou buď vychytány játry nebo přeměněny na LDL

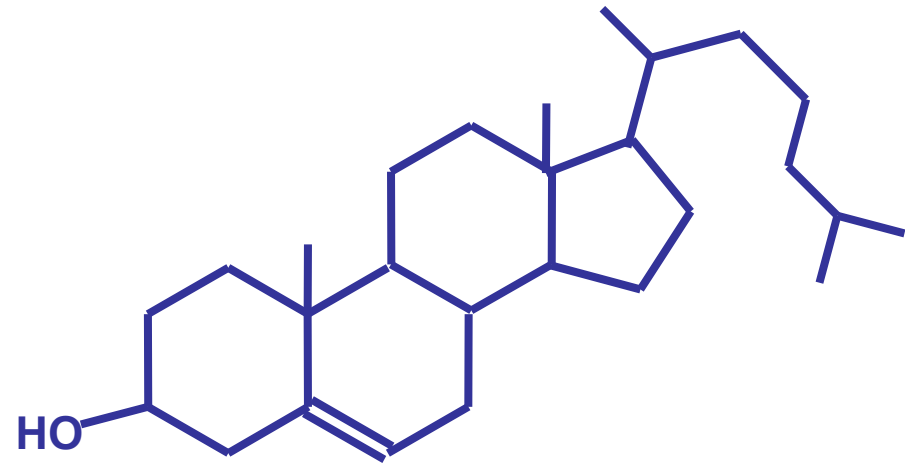
# Přeměny VLDL-přehled



# Role HDL v metabolismu

- **reverzní transport cholesterolu**
- HDL přejímají cholesterol z periferních tkání a zprostředkují jeho transport do jater
- **existuje několik typů HDL**
  - liší se velikostí, tvarem, obsahem lipidů a apoproteinů
  - mají i různé funkce
  - hlavní subfrakce dle denzity: HDL2, HDL3
- HDL podléhají v cirkulaci přeměnám (**remodelace HDL**)

# Cholesterol



5-cholesten-3 $\beta$ -ol

## Význam

- nezbytná komponenta membrán
- zdroj pro syntézu žlučových kyselin, steroidů, vitamínu D<sub>3</sub>

## Zdroje

- příjem potravou (žloutek, živočišné tuky, tučné maso, tučné mléčné výrobky, majonéza)
- biosyntéza

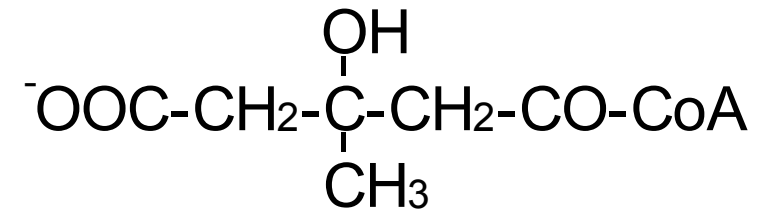
# Biosyntéza cholesterolu

- kde v těle: obecně většina buněk, **hlavně játra**, kůra nadledvin, enterocyty, gonády....
- kde v buňce: cytoplazma, některé enzymy na povrchu ER
- z čeho: acetylCoA
- bilance syntézy: 18 acetylCoA, 36 **ATP**, 16 **NADPH**

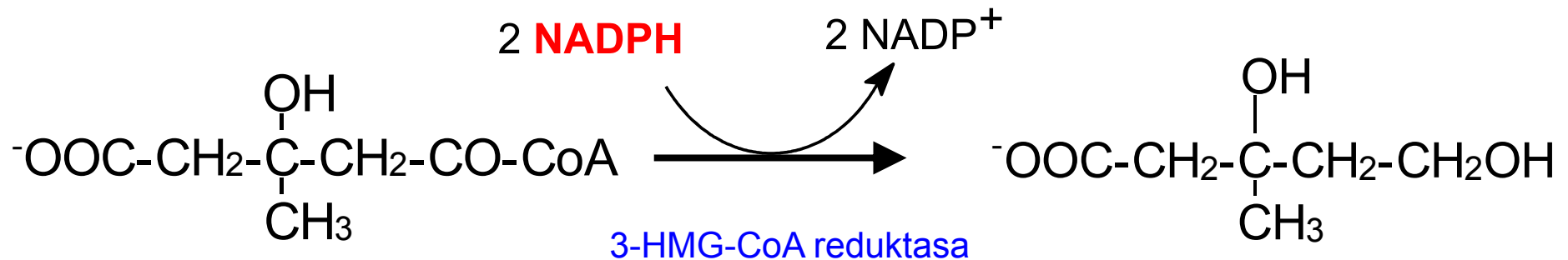
# 1. Fáze syntézy cholesterolu - syntéza 3-HMG-CoA

ER

3 Acetyl-CoA  $\longrightarrow \longrightarrow \longrightarrow$  3-Hydroxy-3-methyl- glutaryl-CoA



## Syntéza mevalonátu určuje rychlost syntézy cholesterolu



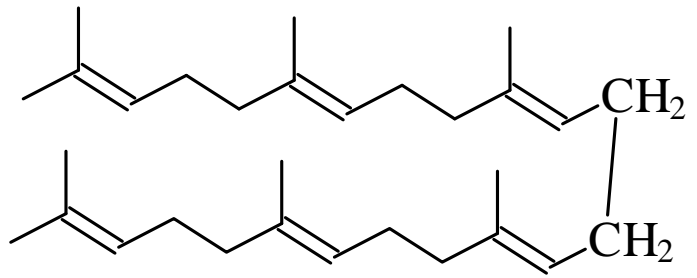
3-HMG-CoA

- membrána ER
- je vysoce regulován
- je cílem působení farmak  
(kompetitivní inhibice statiny (např. lovastatin))

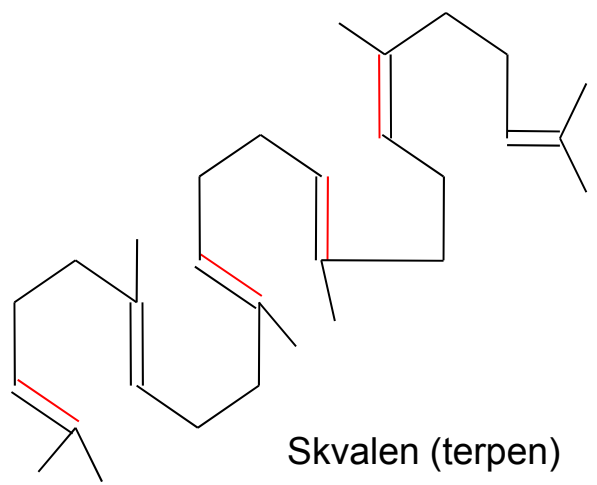
Mevalonát

# Dokončení syntézy cholesterolu

Mevalonát

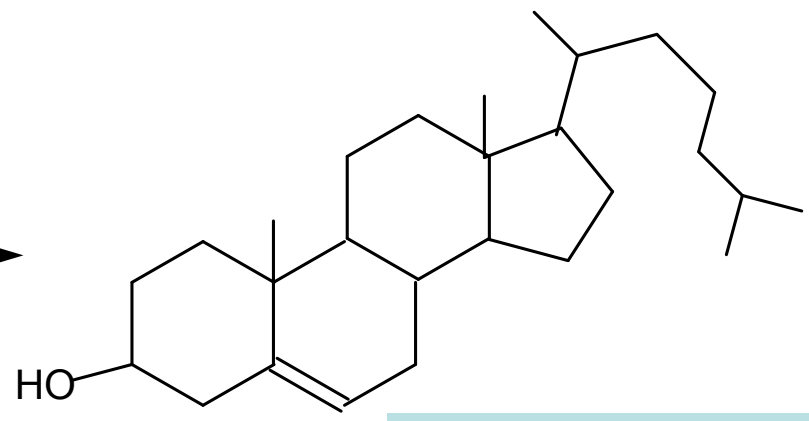
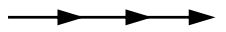


Skvalen (30 C)



Skvalen (terpen)

cyklizace



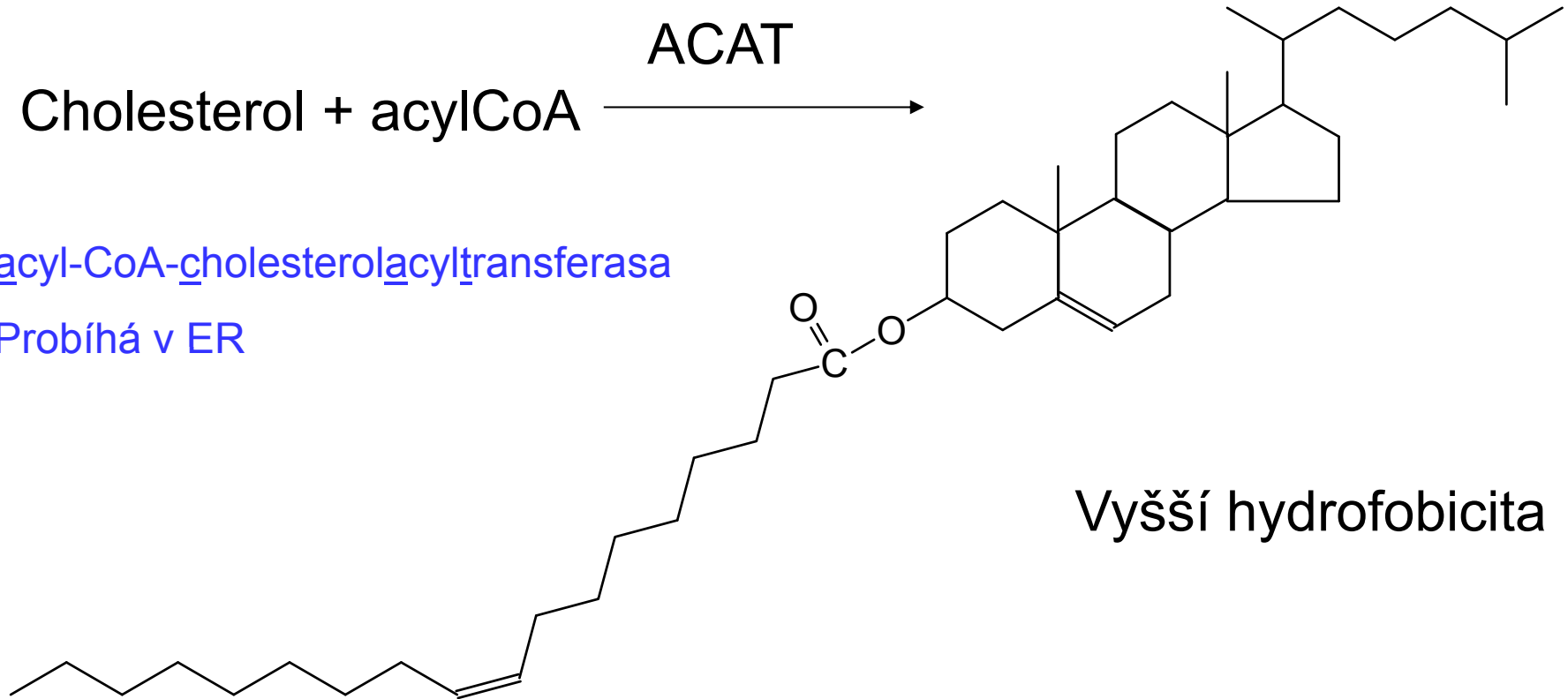
Cholesterol (27 C)



# Esterifikace cholesterolu v buňce



acyl-CoA-cholesterolacyltransferasa  
Probíhá v ER



Vyšší hydrofobicita

Nejčastěji linolová a linolenová kys.

# Hladina cholesterolu v krvi

Doporučená hodnota < 5 mmol/l

Při nálezu > 5 mmol/l je třeba provést vyšetření metabolismu lipidů

LDL-cholesterol = zlý cholesterol

HDL-cholesterol = hodný cholesterol

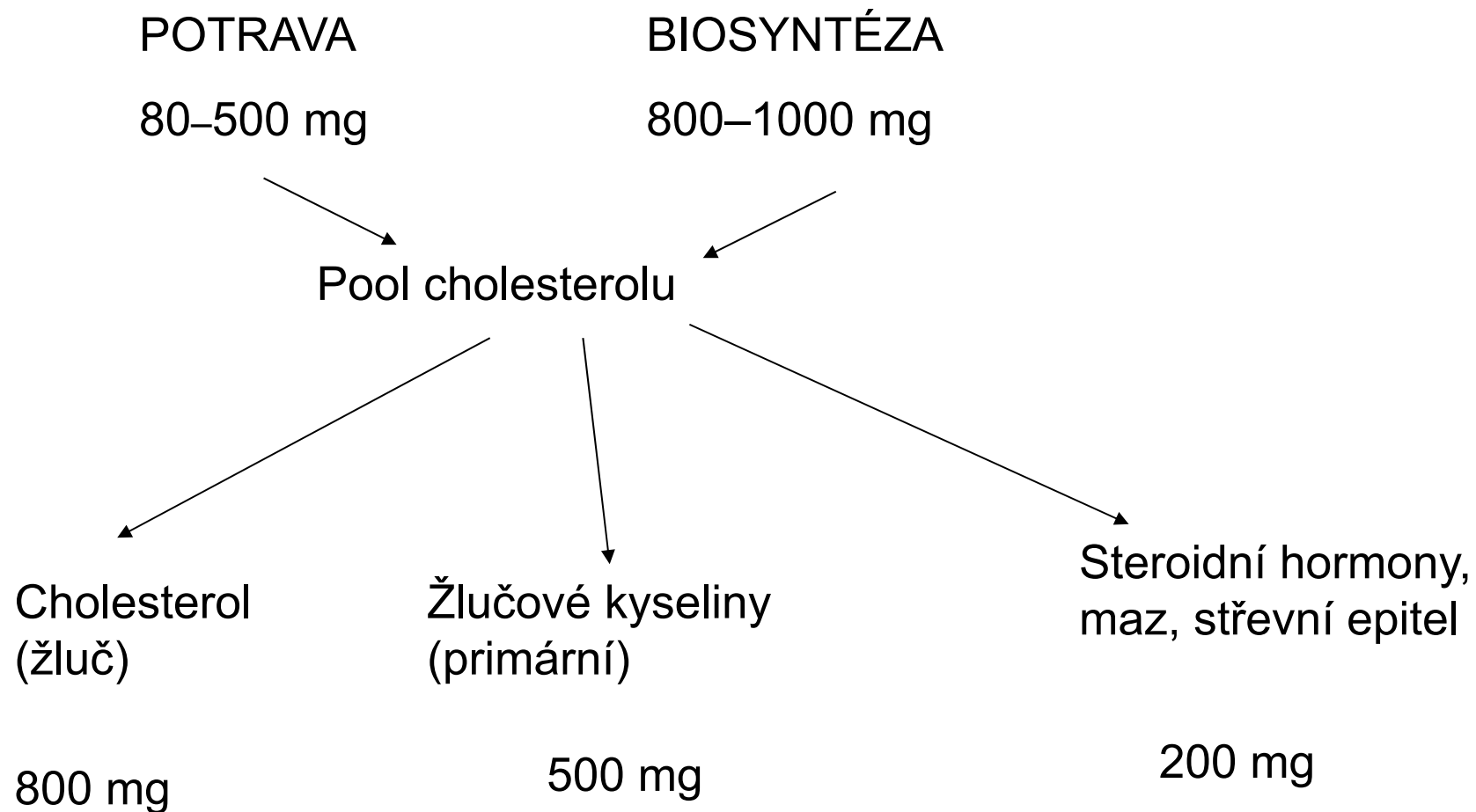
Při zjištění vyšší hladiny cholesterolu v krvi je sledováno jeho zastoupení v LDL a HDL frakci :

Vysoká hladina HDL cholesterolu – prognosticky příznivý faktor

# „Odbourávání cholesterolu“

- cholesterol nemůže být v organismu odbourán na  $\text{CO}_2$  a  $\text{H}_2\text{O}$
- pouze játra jsou schopna eliminovat cholesterol
- jsou dvě cesty, jak organismus eliminuje cholesterol:
  - přeměna na žlučové kyseliny (~0,5 g/d) a jejich exkrece (~0,5 g/d)
  - vylučování cholesterolu žlučí a jeho exkrece (~0,8 g/den)
- nepatrný podíl cholesterolu je přeměňován na steroidní hormony
- malé množství cholesterolu se vylučuje kožním a ušním mazem, odloučeným střevním epitelem

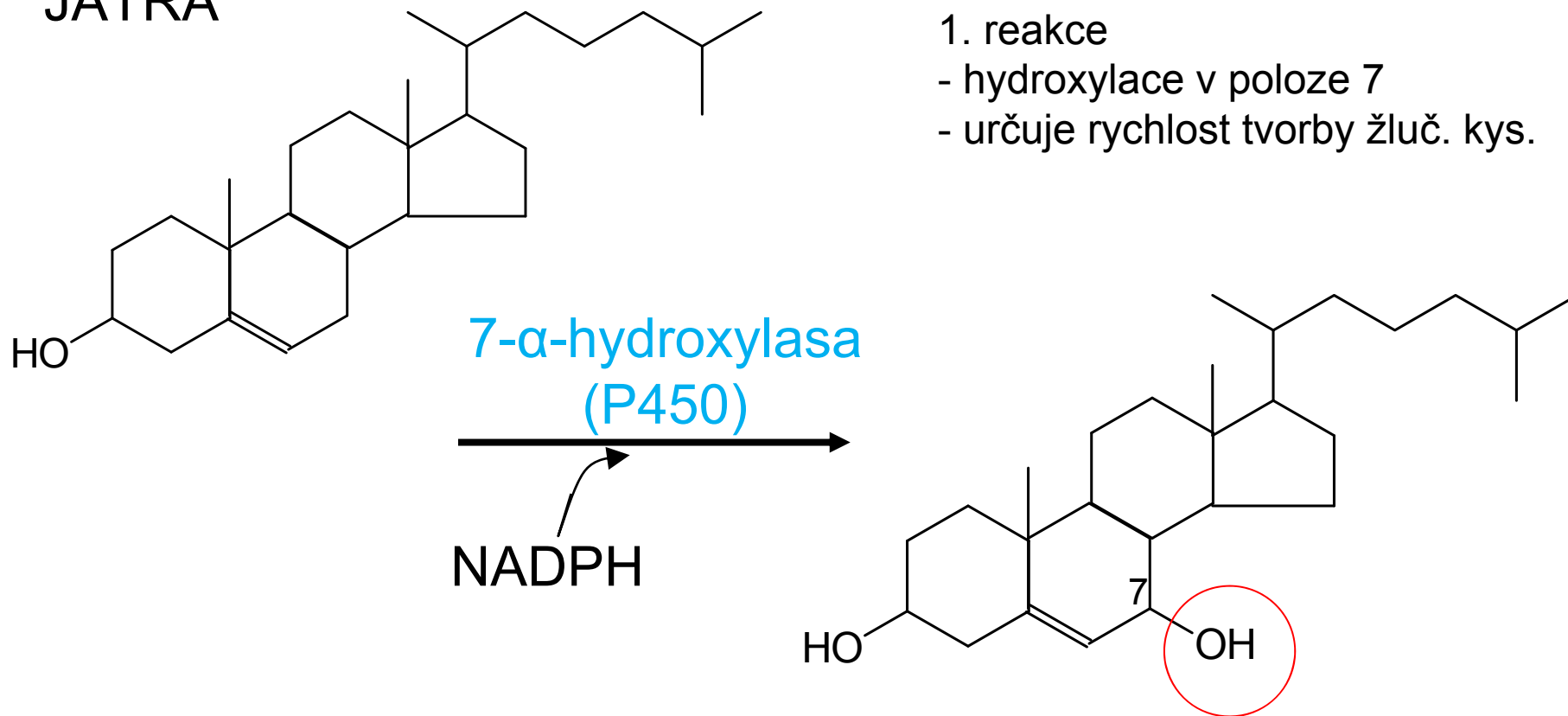
# Bilance cholesterolu za 24 h



1000-1500 mg/den je vylučováno

# Přeměna cholesterolu na žlučové kyseliny

JÁTRA



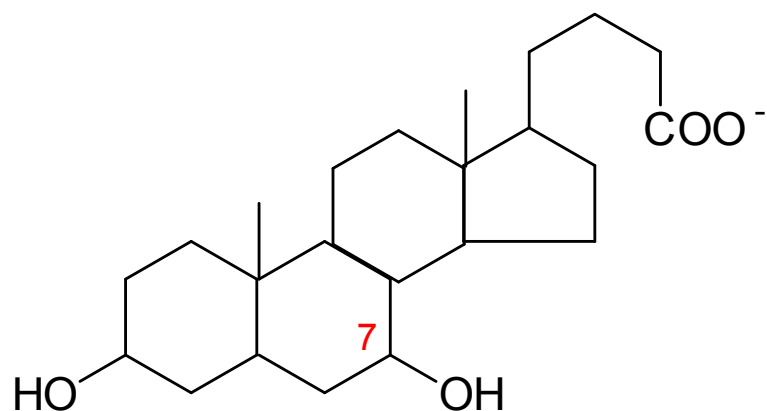
1. reakce

- hydroxylace v poloze 7
- určuje rychlost tvorby žluč. kys.

probíhá v ER

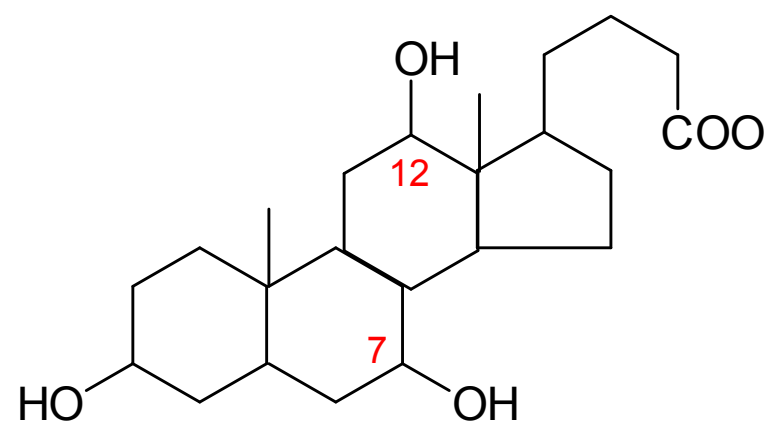
# Primární žlučové kyseliny

24 C



chenodeoxycholát

$pK_A \approx 6$

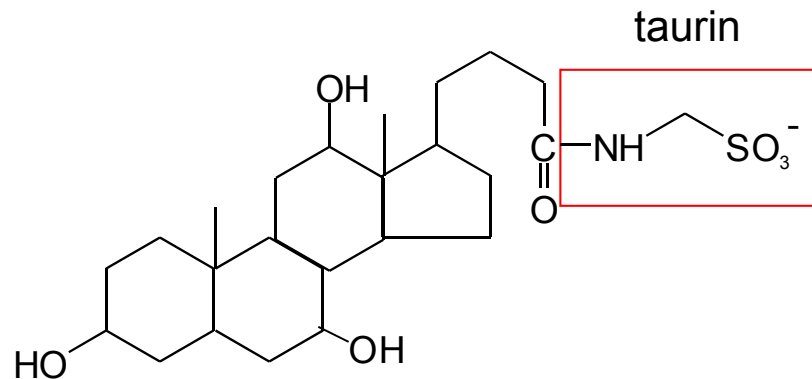


cholát

$pK_A \approx 6$

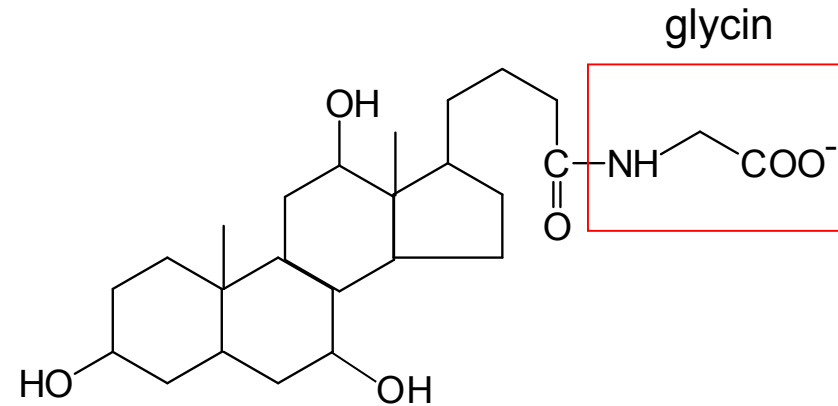
Velmi slabé kyseliny  
Disociované z cca 90 %

# Konjugované žlučové kyseliny



taurocholová

$pK_A \approx 2$



glykocholová

$pK_A \approx 4$

Konjugace snižuje hodnoty  $pK_A \rightarrow$  zvyšuje disociaci kyselin

↑ detergenční účinnost