

Metabolismus lipidů

© Biochemický ústav LF MU (J.S.) 2016

Charakteristické vlastnosti

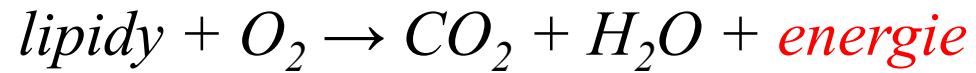
- **hydrofobní** (nepolární, lipofilní) charakter
- nerozpustné ve vodě
- rozpustné v nepolárních rozpouštědlech (např. chloroform, diethylether)
- složené lipidy se orientují na rozhraní voda - olej



Funkce lipidů

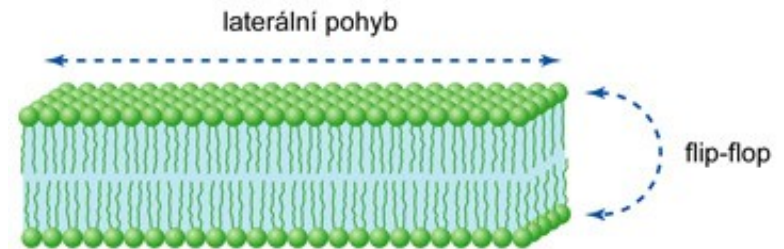
- **zdroj energie**

tukové buňky



- **strukturní funkce**

biologické membrány



- **ochranná funkce**

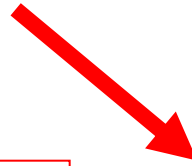
tuková tkáň –tepelná izolace

neuron - myelinová pochva - „elektrická“ izolace

- **zdroj esenciálních mastných kyselin**

některé polynenasycené MK

Metabolismus lipidů



metabolismus triacylglycerolů a
mastných kyselin

100 g/den

zdroj energie

metabolismus
strukturálních lipidů

2 g/den

Obsah energie v živinách

Tuky

38 kJ/mol

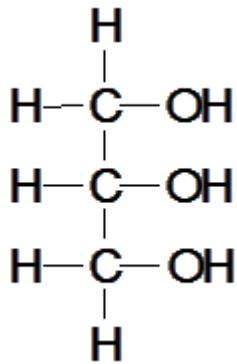
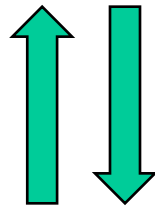
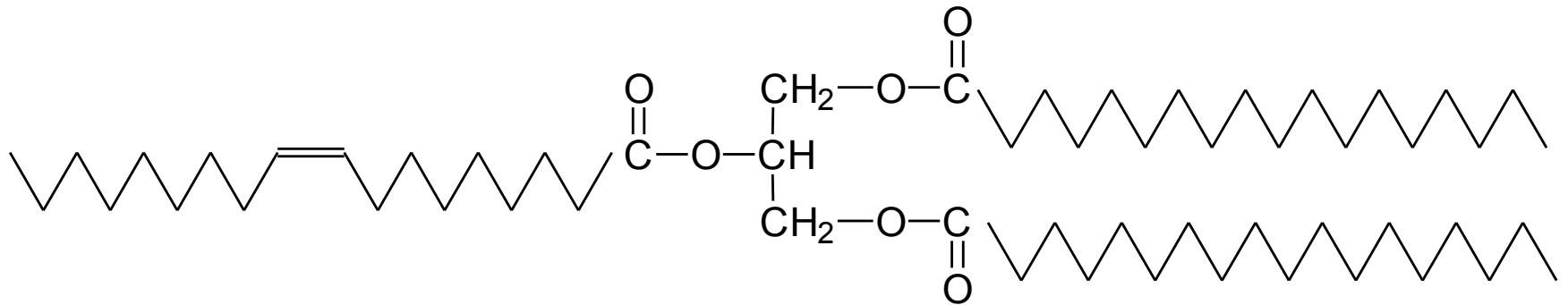
Sacharidy

17 kJ/mol

Bílkoviny

17 kJ/mol

Triacylglyceroly



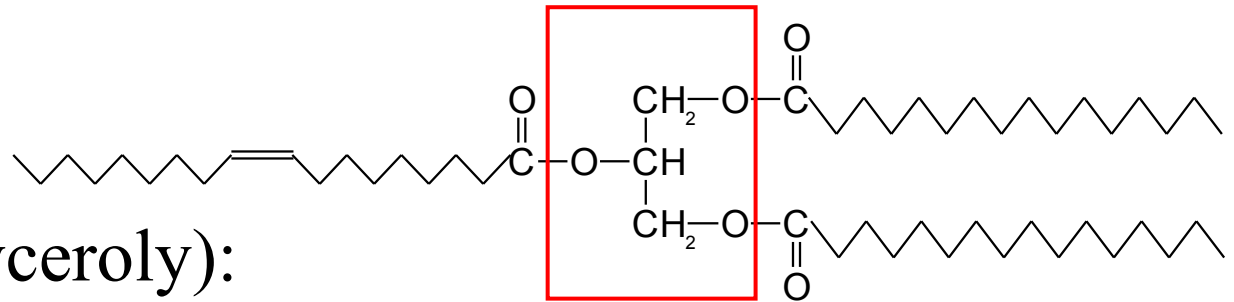
glycerol



3 mastné kyseliny

Příjem triacylglycerolů

Tuky (triacylglyceroly):



sádlo, máslo, oleje, tučné maso,
semena rostlin – rostlinné oleje

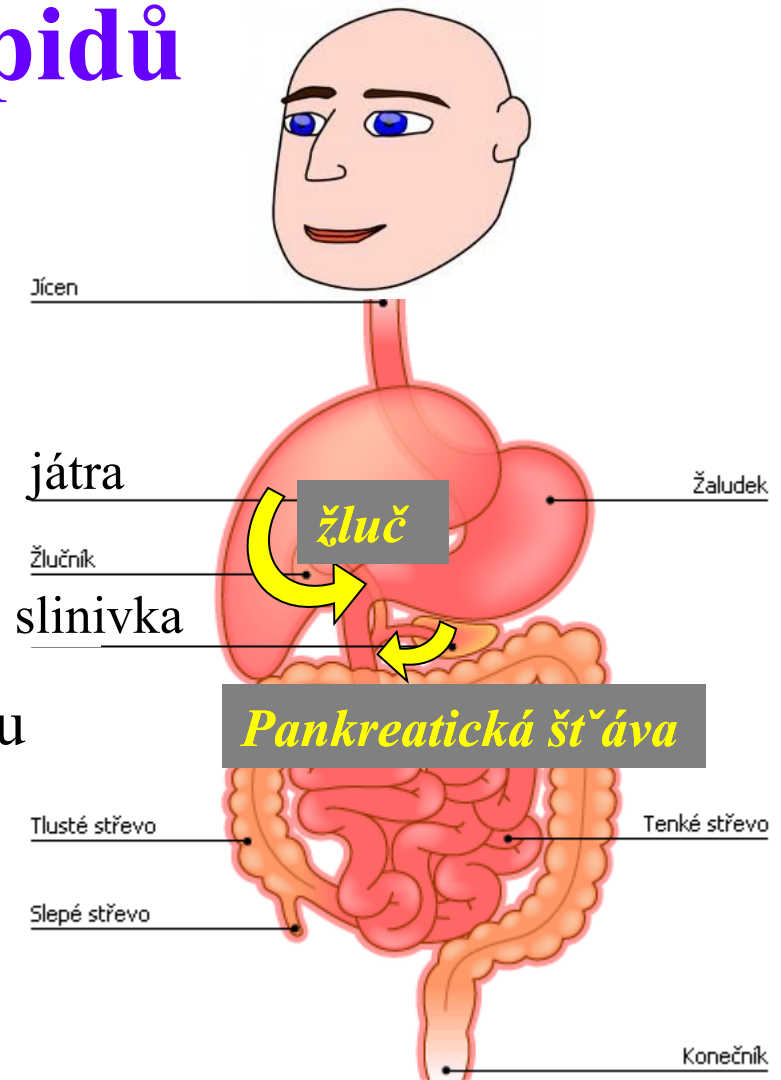


Trávení lipidů

V potravě:

triacylglyceroly, fosfolipidy,
estery cholesterolu, glykolipidy

- **žlučové kyseliny** emulgují lipidy
- **pankreatické enzymy (lipasy)** hydrolyzují lipidy a estery cholesterolu
- tvoří se směsné micely
- probíhá resorpce do buněk střevní sliznice

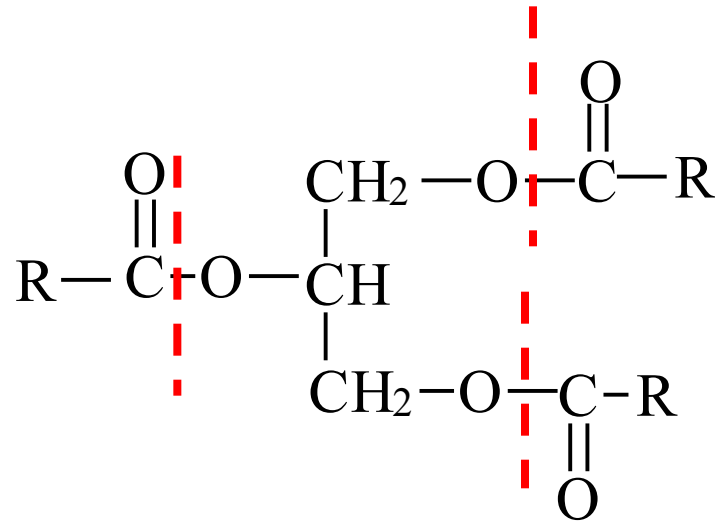


Lipidy jsou nepolární (hydrofobní) látky

- aby mohlo probíhat jejich štěpení, musí být ve střevě **emulgovány**
- hlavní podíl na emulgaci mají **žlučové kyseliny**
- ŽK jsou produkovány játry a transportovány žlučí
- převážná část žlučových kyselin je v ileu resorbována zpět (podléhají enterohepatálnímu oběhu)

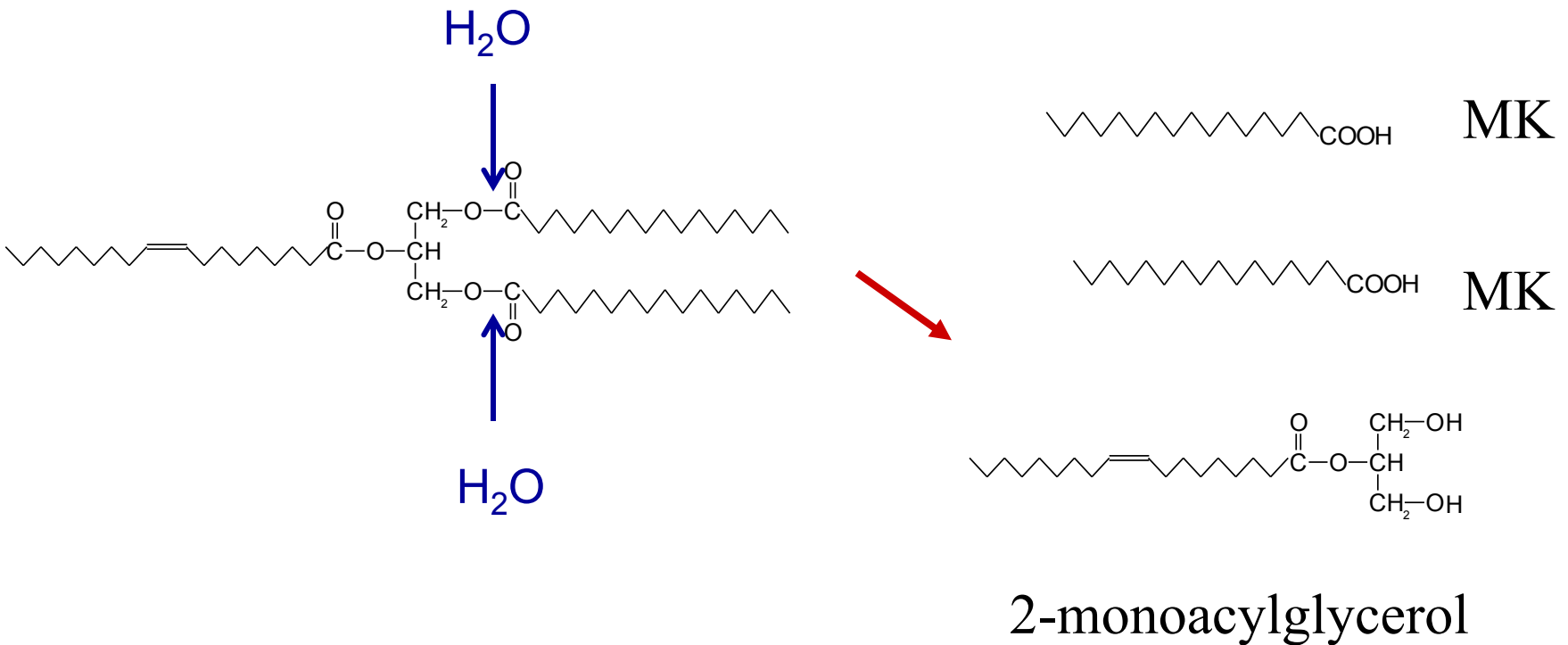
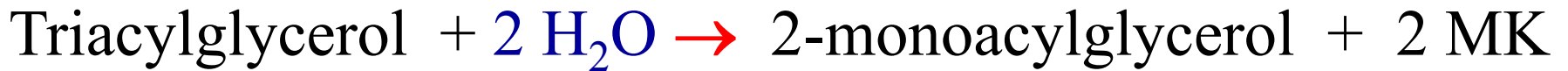
Co jsou lipázy?

Lipázy



Enzymy, které štěpí hydrolyticky esterovou vazbu mezi glycerolem a mastnou kyselinou

Pankreatická lipáza



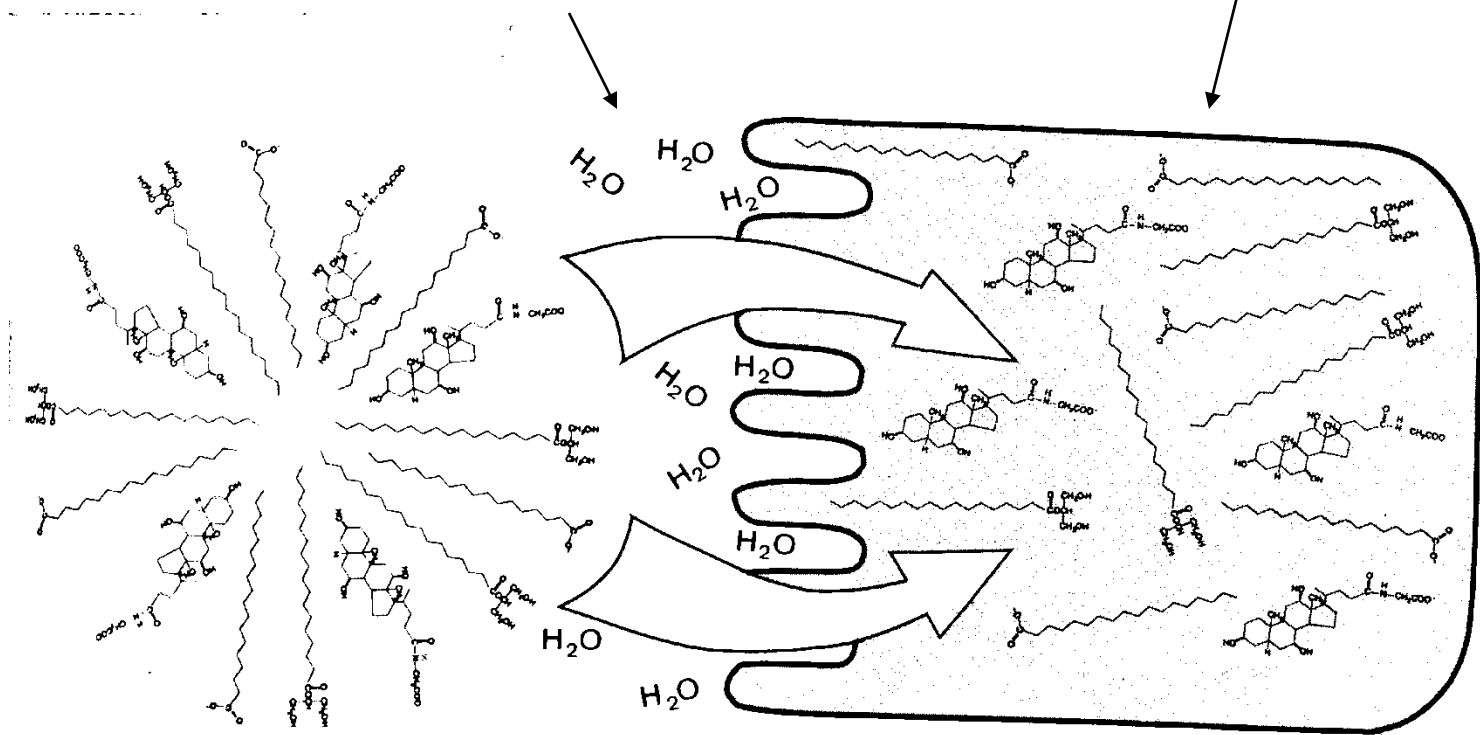
Resorpce natrávených lipidů buňkami střevní sliznice

Směsné micely

Kartáčový lem

Epitelové buňky

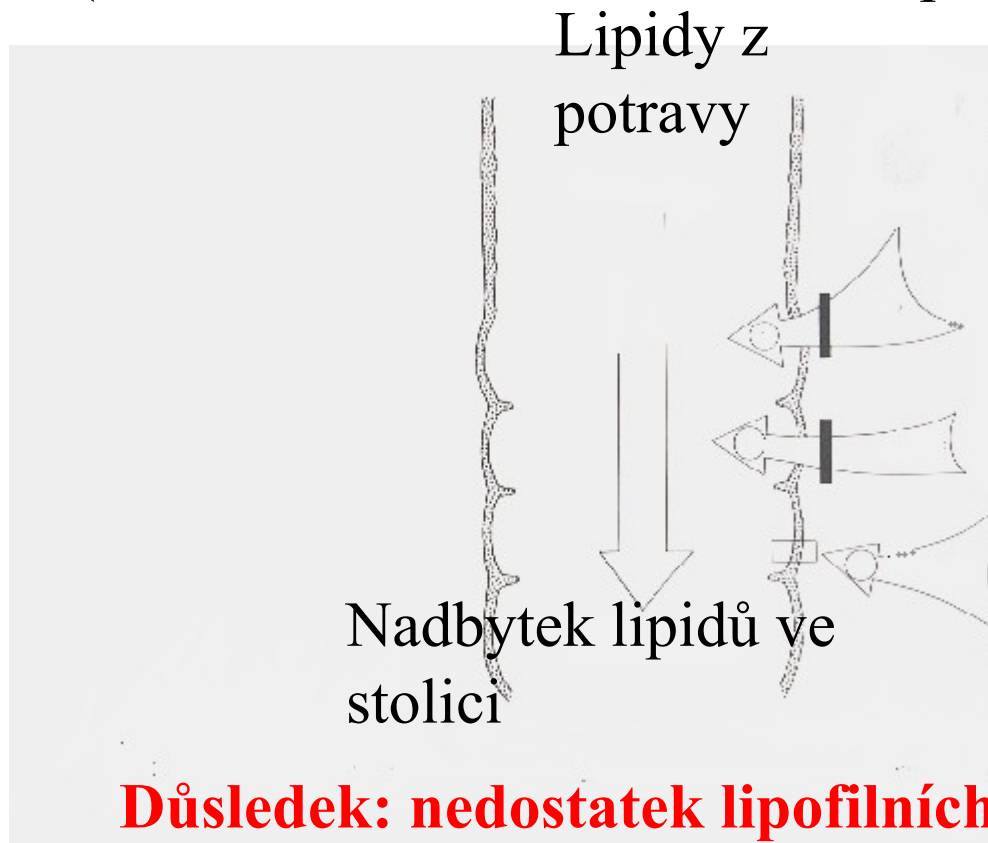
- MAG
- ŽK
- Lyso-PL
- solí MK
- CHOL
- + lipofilní vitaminy



Steatorea (lipidová malabsorpce)

ztráta lipidů stolicí

(normálně resorbováno ~ 98 % lipidů z potravy)



Možné příčiny

Nedostatečný přívod žluče (porucha jater, obstrukce žlučovýchodů)

Porucha ve funkci pankreatu

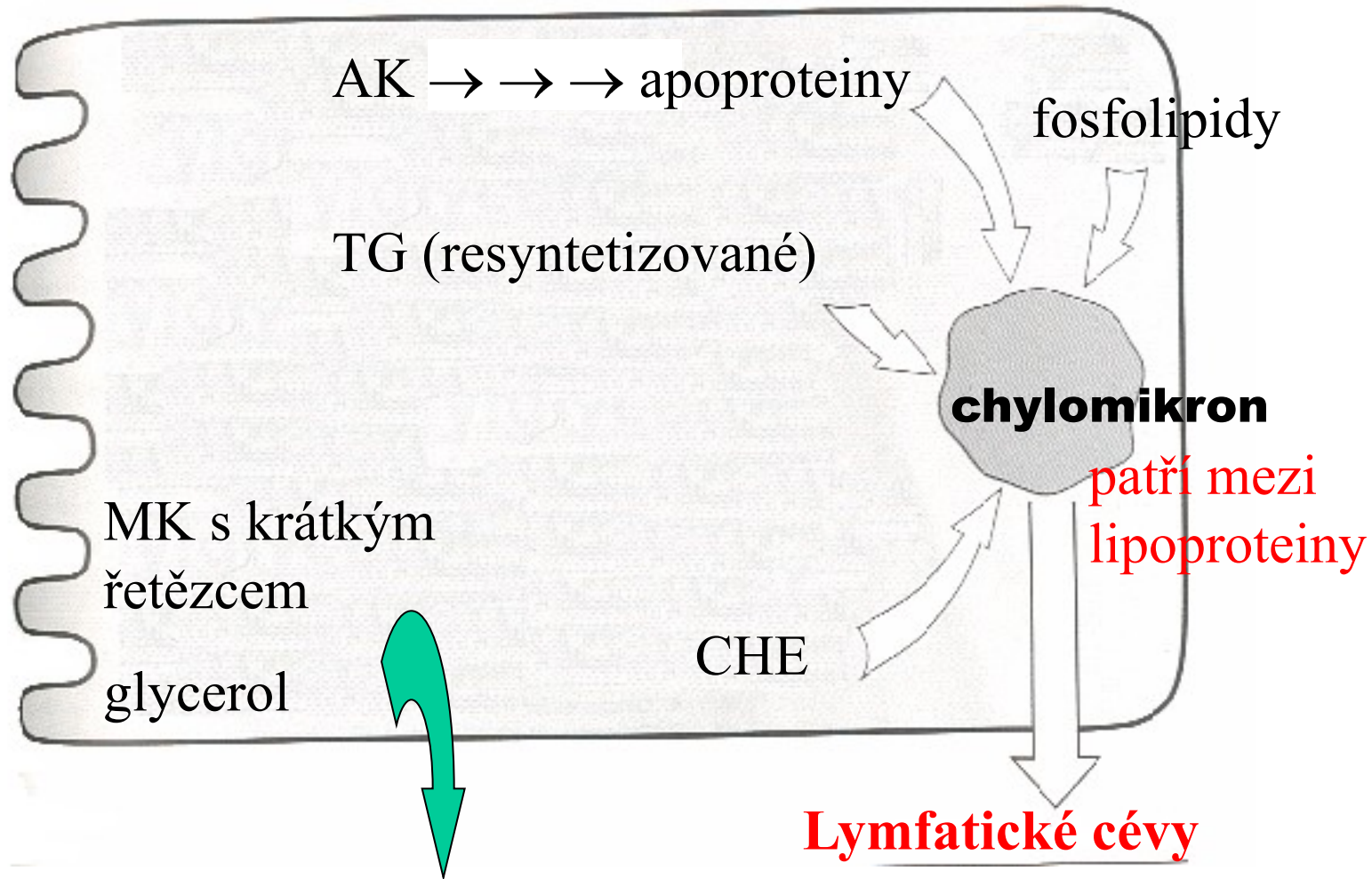
Porucha ve funkci střevní sliznice (trávení probíhá, porušená resorpce)

Důsledek: nedostatek lipofilních vitaminů

Co se děje s lipidy v enterocyty?

- **monoacylglyceroly** jsou znovu reesterifikovány na **triacylglyceroly**
- **lysofosfolipidy** jsou reesterifikovány na fosfolipidy
- **cholesterol** je reesterifikován na estery cholesterolu
- probíhá syntéza speciálních proteinů – **apoproteinů**
- tvoří se **chylomikrony**

Transport lipidů z buněk střevní sliznice



Pozn:
Chylus – lymlfa (míza)
v *ductus thoracicus*
(hrudní mízovod)

Portální
žíla

Lymfatické cévy

Ductus thoracicus

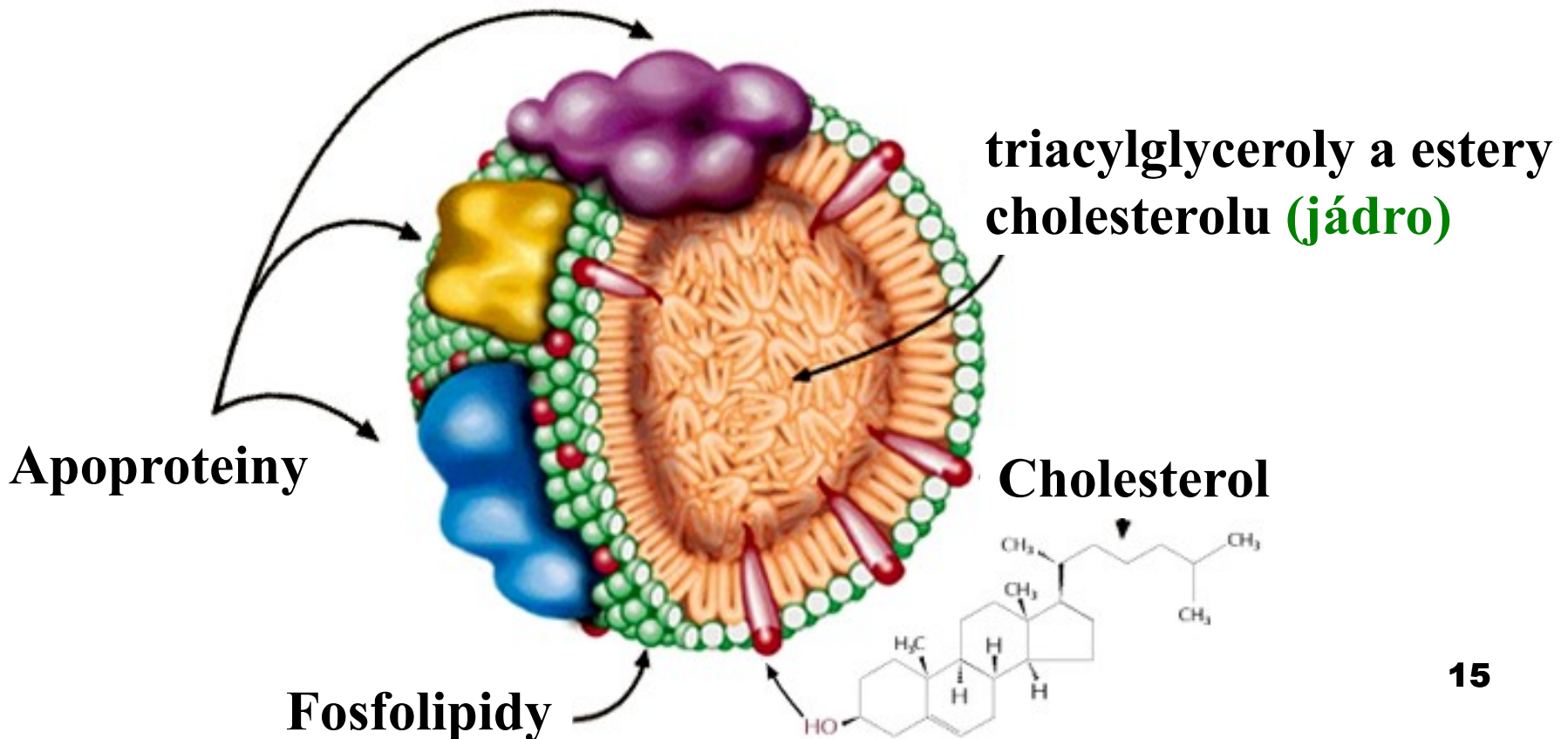
Krev

Co jsou to lipoproteiny?

Jsou transportní formou lipidů v krvi

Jsou to komplexy lipidů a proteinů

Schéma lipoproteinové částice



Typy lipoproteinů

Význam:

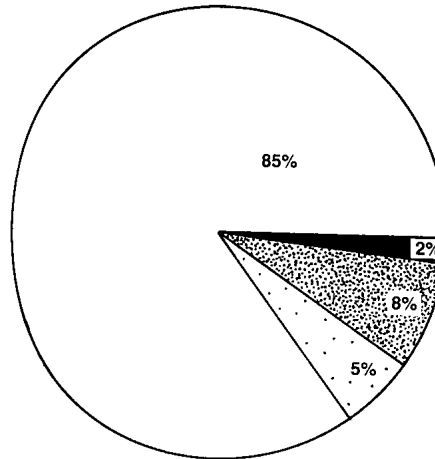
chylomikrony -
transport lipidů z
potravy

VLDL (lipoproteiny o
velmi nízké hustotě) -
transport lipidů z jater

LDL (lipoproteiny o
nízké hustotě) -
transport cholesterolu
do tkání

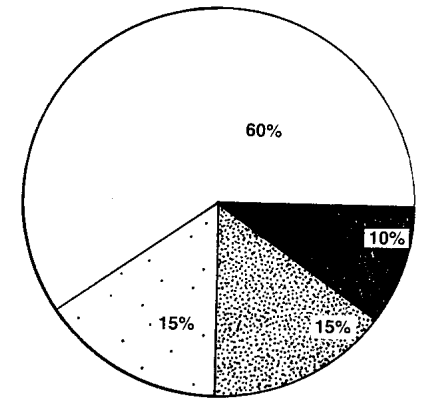
HDL (lipoproteiny o
vysoké hustotě) -
transport cholesterolu ze
tkání

chylomikrony

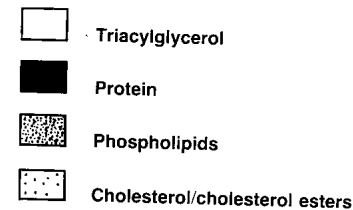


100-1000nm

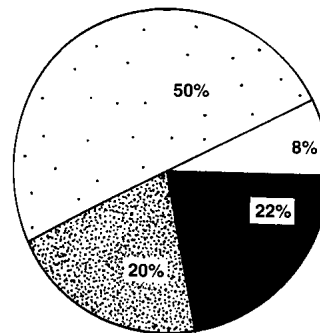
VLDL



30-90nm

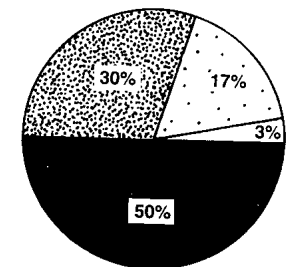


LDL



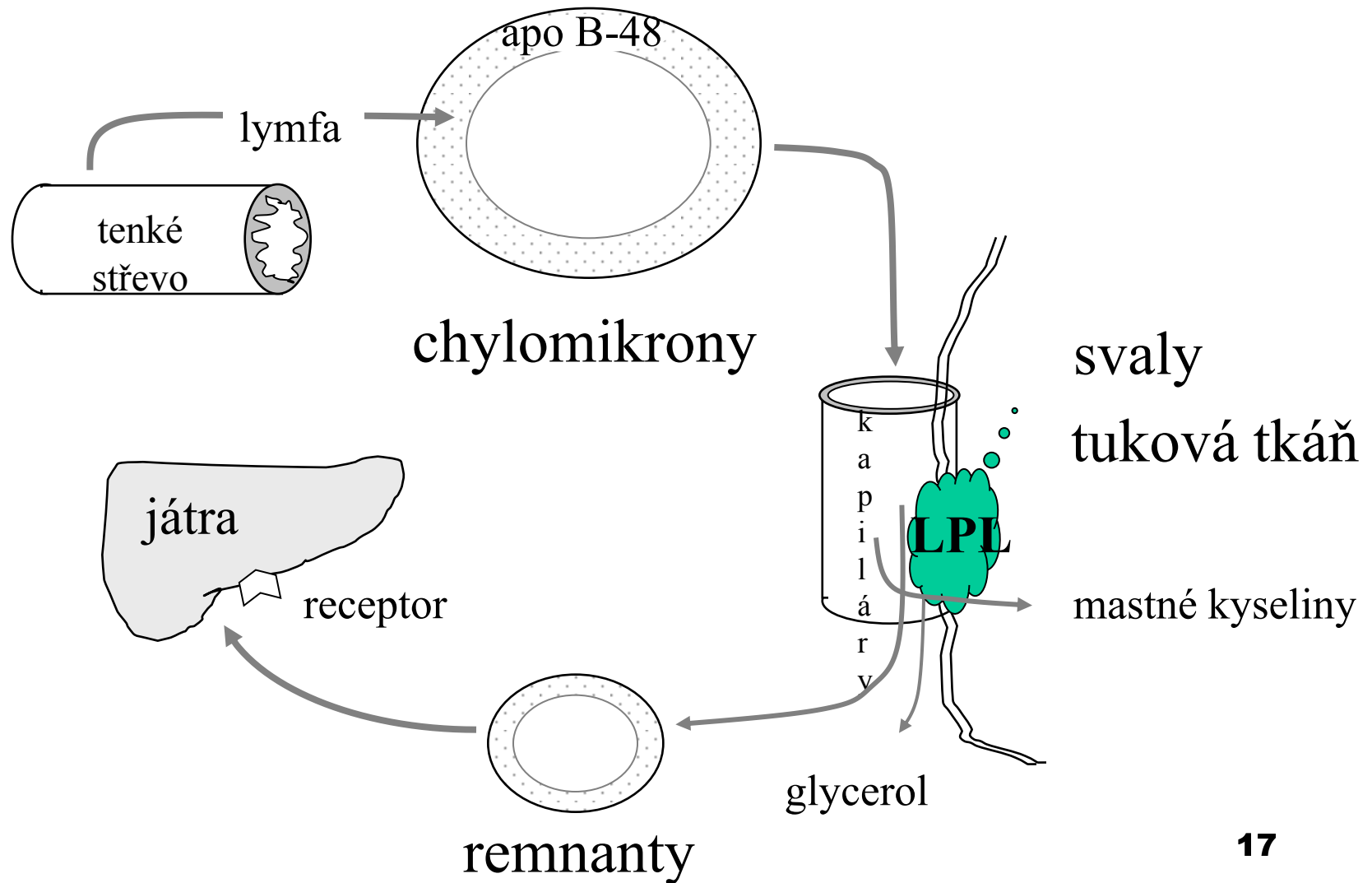
20-35 nm

HDL



3,6 -6,3 nm

Metabolismus chylomikronů



Metabolismus chylomikronů

- na chylomikrony v krvi působí lipoproteinová lipasa
- štěpí triacylglyceroly na MK a glycerol
- mastné kyseliny přecházejí do tkání, kde jsou metabolizovány β -oxidací nebo vstupují do tukových buněk, kde jsou z nich resyntetizovány TG
- z chylomikronů se stávají chylomikronové zbytky (nesou cholesterol z potravy), jsou vychytávány játry

Přeměna mastných kyselin na zásobní lipidy

- mastné kyseliny se po jídle resorbují z plazmy do tukových buněk (adipocytů)

- zde dochází k syntéze triacylglycerolů

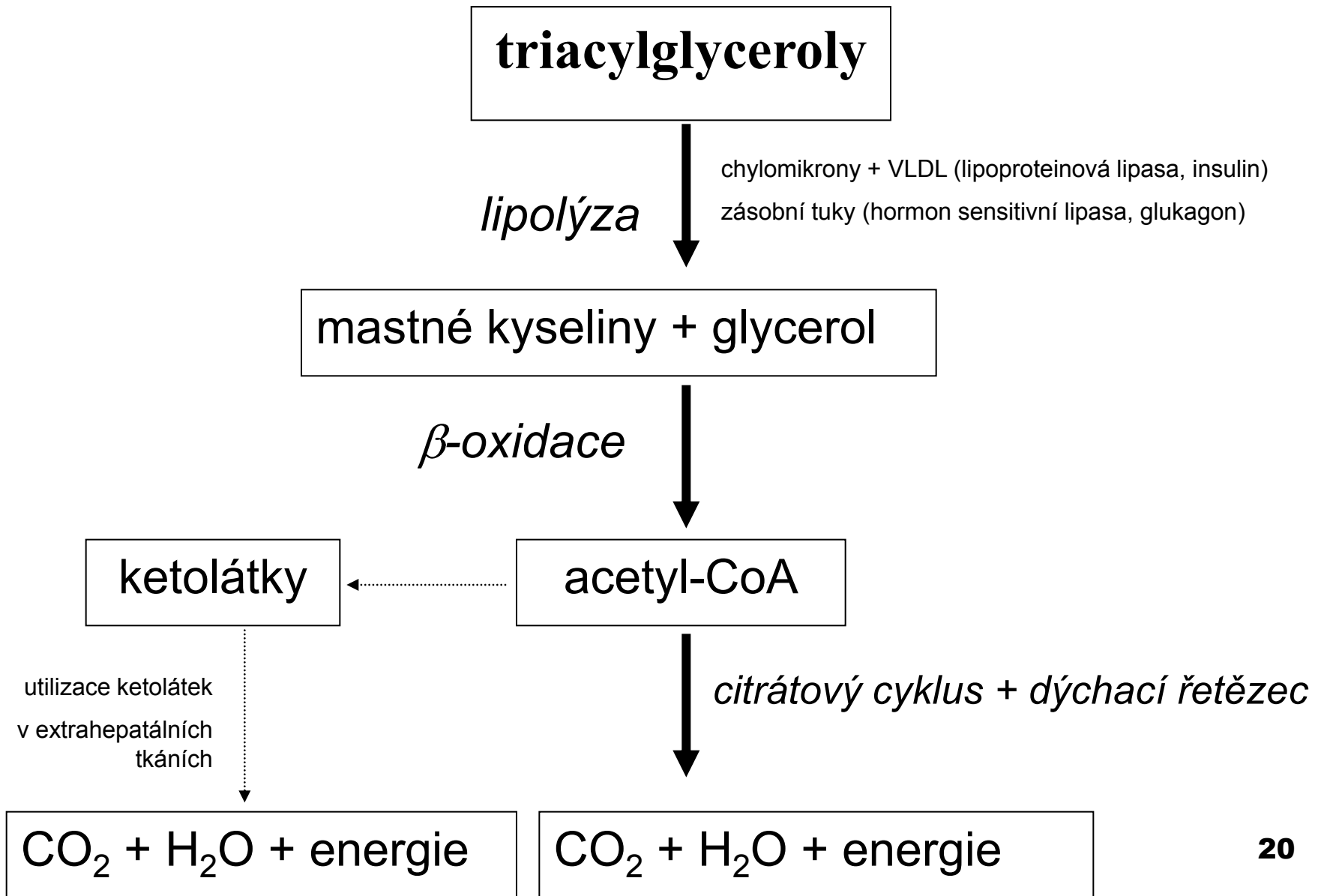
3 MK + glycerol → triacylglycerol

tuk se ukládá v tukových buňkách

- při hladovění mohou být mastné kyseliny uvolněny zpět do krve

- **resyntéza triacylglycerolů jen tuková tkáň, játra, tenké střevo a mléčná žláza**

Katabolismus lipidů



Metabolismus mastných kyselin

Uvolnění MK z chylomikronů v resorpční fázi **lipoproteinovou lipasou**

Uvolnění MK z TG v adipocytech působením **hormonsenzitivní lipasy** (hormonální regulace)

Mastné kyseliny se váží v krvi na albumin

≈ (1 mmol/l), poločas 2 min.

Odbourání mastných kyselin (β -oxidace)

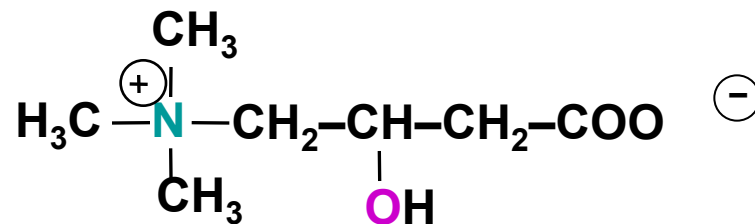
- probíhá v mitochondriích buněk, na multienzymovém komplexu
- je zahájeno aktivací MK v cytoplazmě navázáním na CoA
- transport MK do mitochondrií ve vazbě na **karnitin**

L-karnitin

Acyl-CoA nemůže projít mitochondriální membránou

Mastné kyselina je přenesena na karnitin, transportována přes membránu ve formě acylkarnitinu

Mastné kys. s krátkým řetězcem (4 – 10 uhlíkových atomů)
nevyžadují karnitinový člunek, procházejí přes mitochondriální membránu



Karnitin

Nedostatek L-karnitinu

- Zdroje L-karnitinu (před. maso, mléko) a syntéza (AK: lysin a methionin)
- Nemoci jater → snížená syntéza
- Malnutrice, vegetariánská dieta
- Zvýšená potřeba karnitin (těhotenství, popáleniny, trauma)
- ztráty karnitinu u hemodialyzovaných pacientů
- vrozené choroby metabolismu karnitinu

Snížená schopnost tkání využít mastné kyseliny s dlouhým řetězcem

Suplementace karnitinem je nutná

Projevy nedostatku karnitinu

Využití mastných kyselin je nižší, deficit je prohlouben lačněním (kdy katabolismus MK je nutný)

Symptomy:

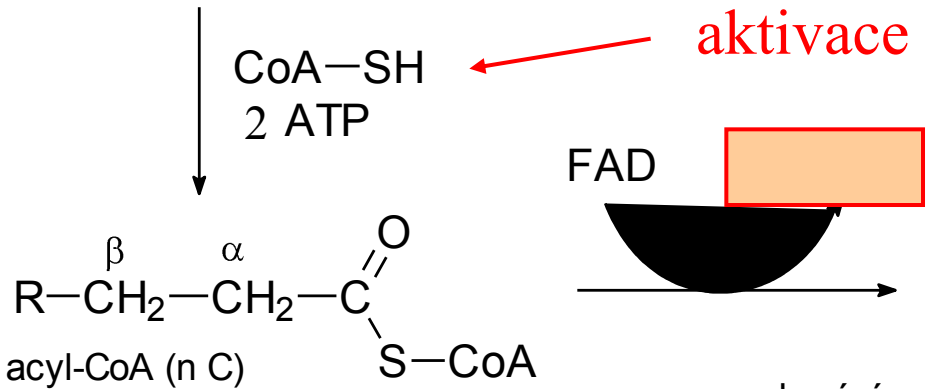
- nonketotická hypoglykemie během lačnění
- Svalová slabost, kardiomyopatie

β -Oxidace mastných kyselin

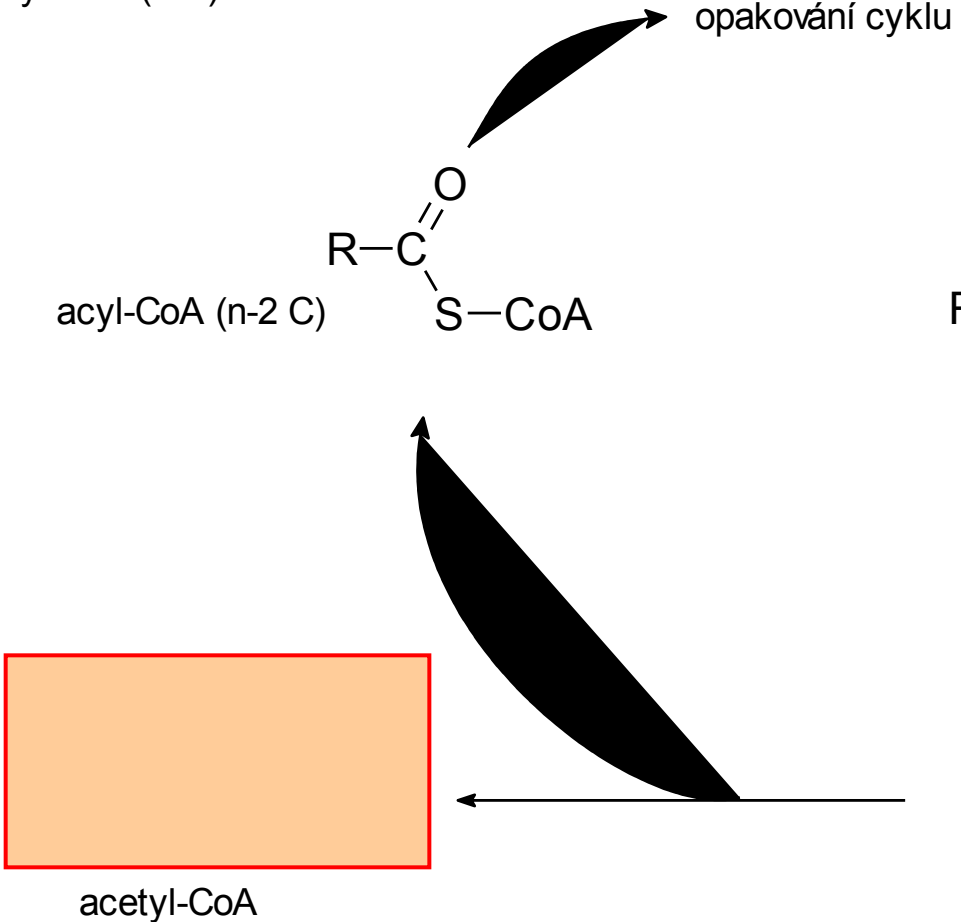
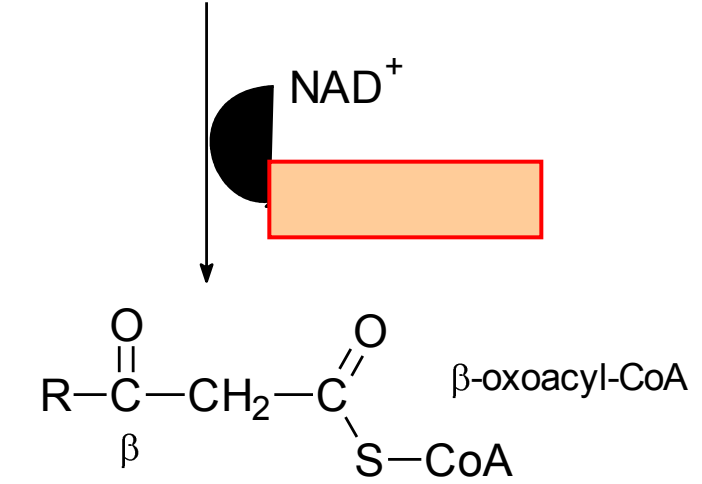
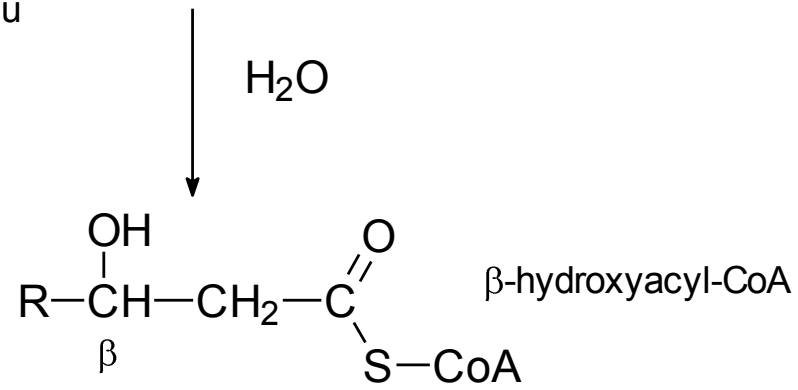
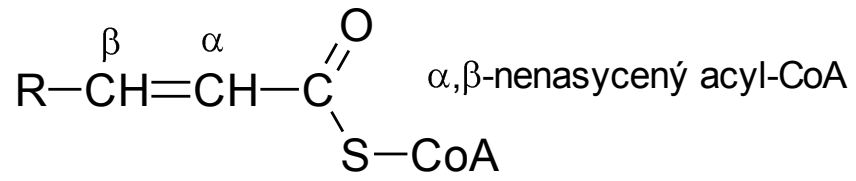
- Hlavní cesta katabolismu MK
- MK jsou katabolisovány na úrovni acyl-CoA
- β -uhlík je oxidován (C-3)
- Opakování 4 reakcí:

- opakující se sekvence reakcí
 - dehydrogenace (vznik FADH_2)
 - hydratace
 - dehydrogenace (vznik NADH)
 - odštěpení acetyl-CoA

$R-CH_2-CH_2-COOH$ masná kyselina (n C)



produkty



Energetická bilance β -oxidace

Při jedné otočce β -oxidace se MK zkrátí o 2C:

získá se 1 FADH_2 (2 ATP v dých. řetězci)

1 NADH (3 ATP v dých. řetězci)

Odbourání palmitové kyseliny - 16 C:

8 x acetyl CoA.....x 12 = 96 ATP

7 FADH_2 x 2 = 14 ATP

7 NADH x 3 = 21 ATP

131 ATP

Aktivace mastné kyseliny – 2 ATP

CELKEM

129 ATP

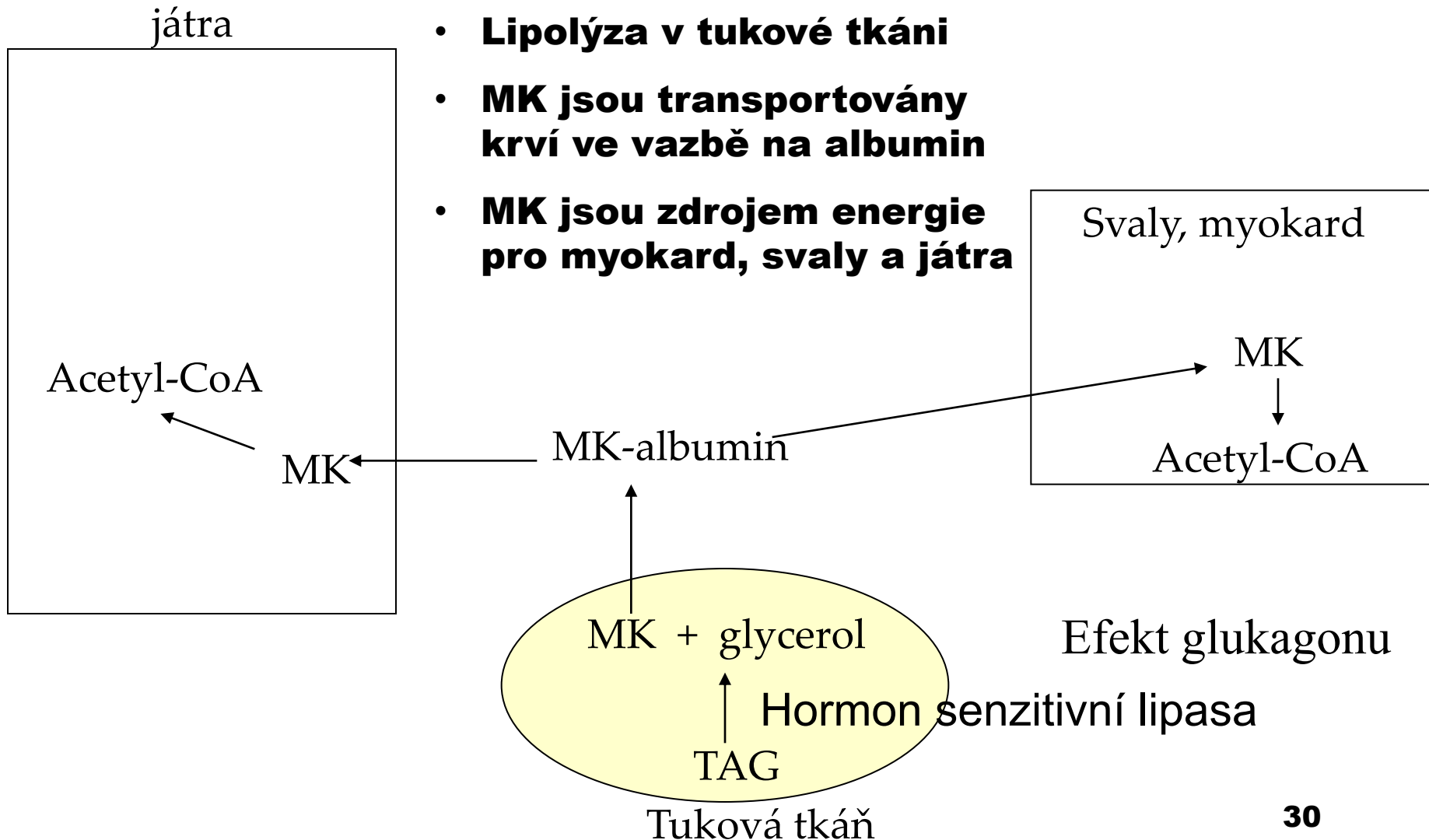
β -oxidace MK je významným zdrojem energie

Kdy jsou MK odbourávány?

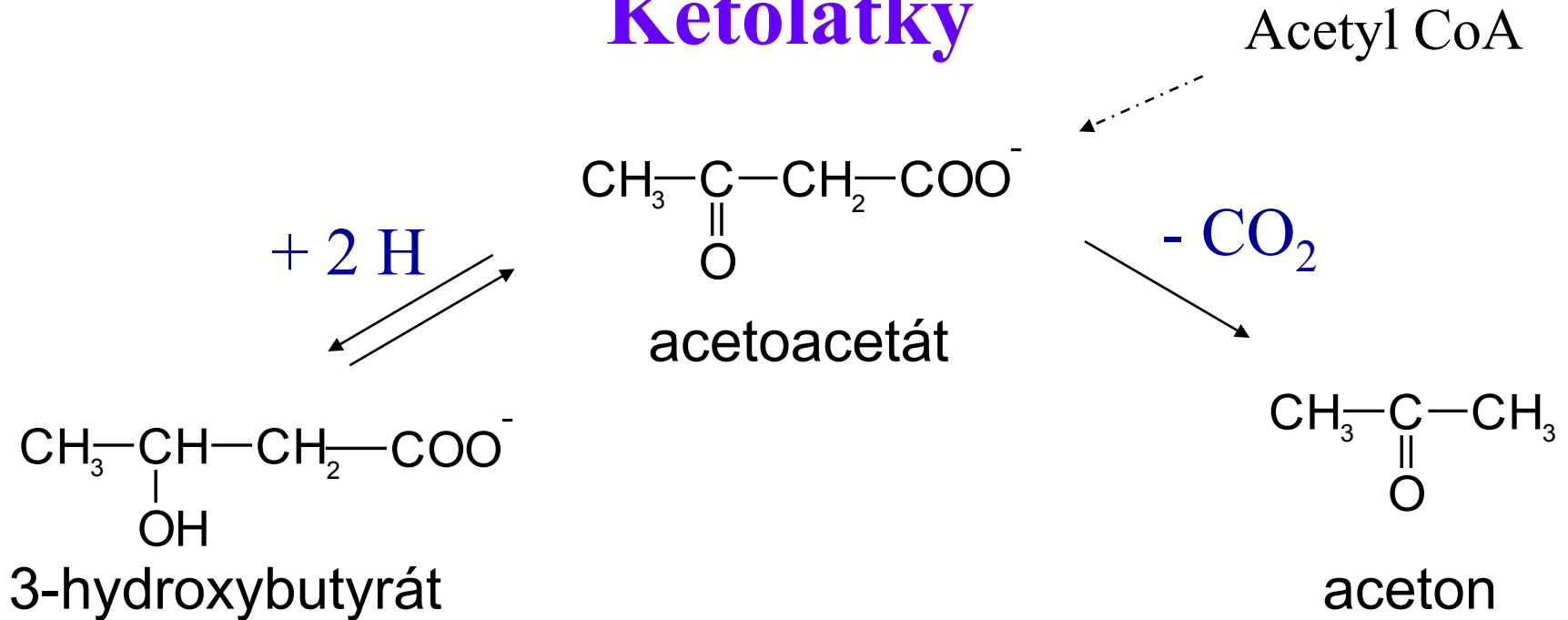
Buňky potřebují energii a dostupnost glukosy je nízká

β -oxidace je iniciována glukagonem v post-resorpční fázi nebo hladovění

Lipidy v postresorpční fázi (glukagon)

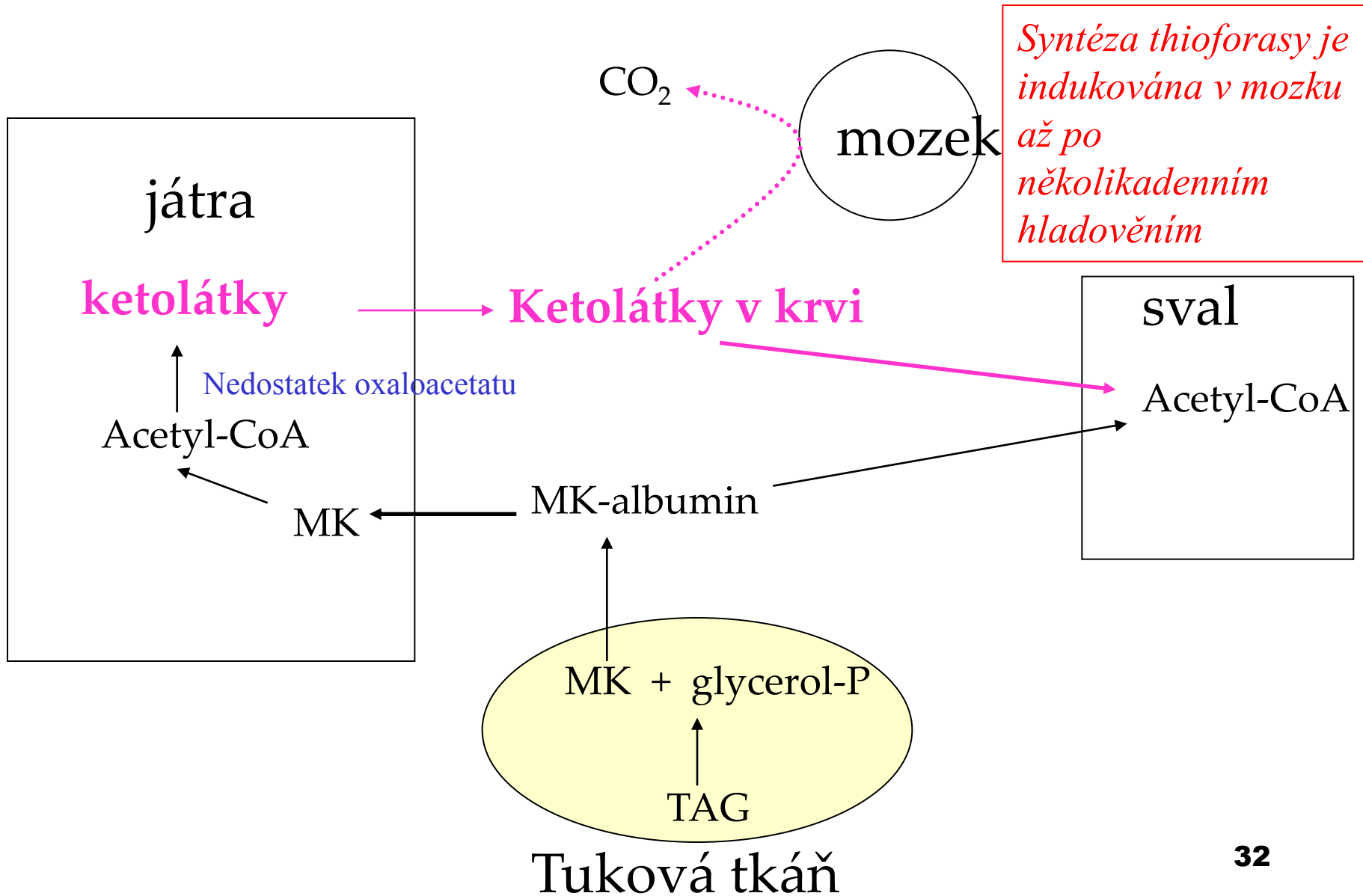


Ketolátky



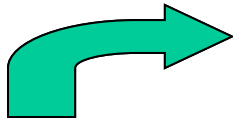
- **Význam:** ve vodě rozpustné „palivo“ původem značně z MK
- **Místo vzniku:** v játrech
- **Místo využití:** extrahepatální tkáně (myokard, svaly, mozek..)
- **Nadprodukce:** hladovění, nekompenzovaný *diabetes melitus* vede ke ketoacidóze

Vznik a využití ketoláték



Syntéza mastných kyselin

- probíhá v cytoplasmě buněk, je-li dostatek **acetyl CoA**



zdroje acetylCoA: mastné kyseliny

glykolýza

odbourání proteinů

- syntéza vychází z **acetyl CoA** → postupné prodlužování řetězce o 2 C, je potřebný **NADPH** jako kofaktor
- enzym: synthasa mastných kyselin (vyžaduje pantothenovou kyselinu)

Biosyntéza kyseliny palmitové

Sumární rovnice pro kyselinu palmitovou:



*Pi- zkratka pro
anorganický fosfát*



Porovnej

	β-oxidace	Synteza MK
lokalizace	mitochondrie	cytoplasma
základní jednotka	acetyl (C_2)	acetyl (C_2)
Kofaktory redox. r.	NAD^+ , FAD	NADPH
stimulace	glukagon	insulin

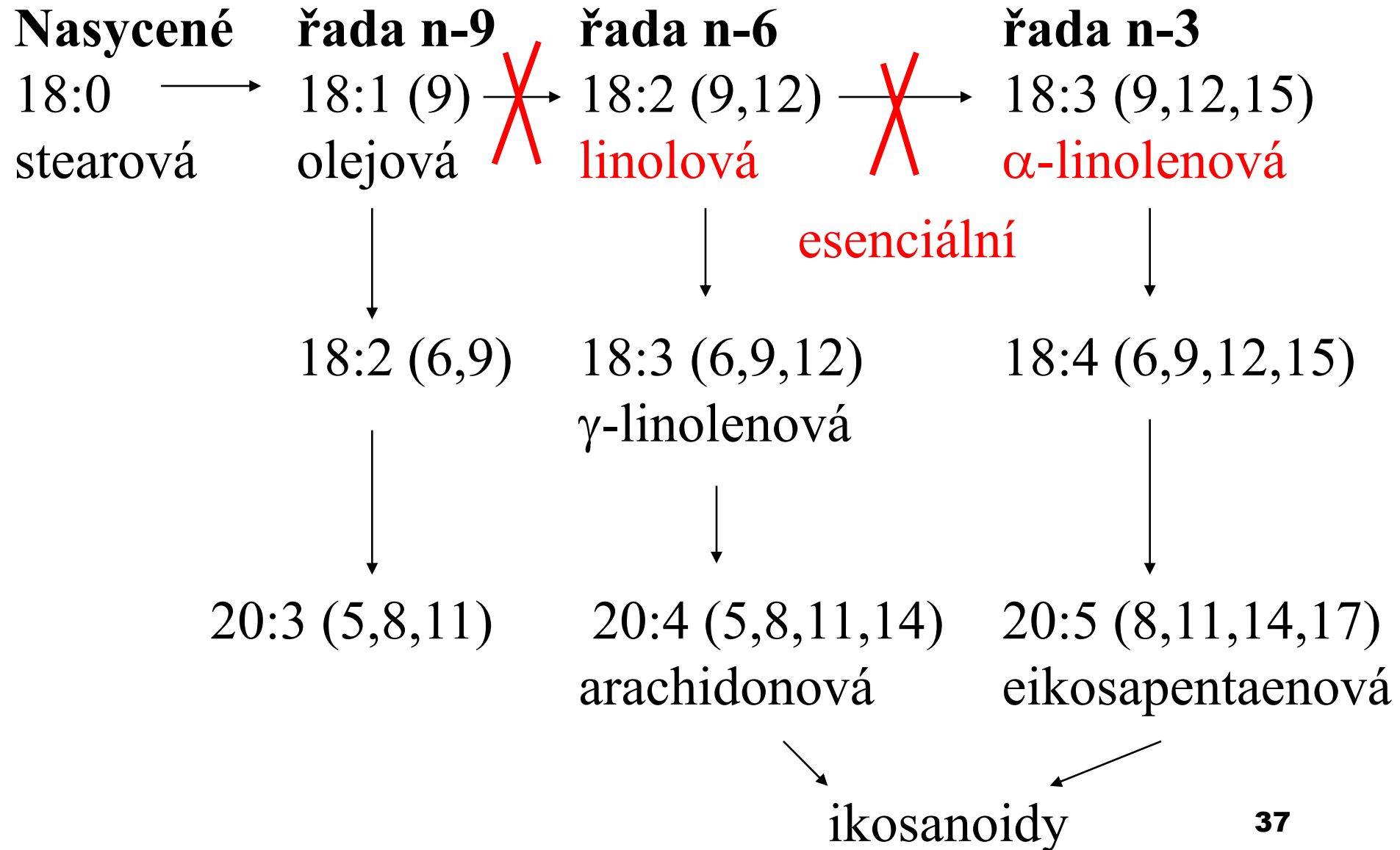
Prodlužování řetězce MK

- **endoplasmatické retikulum**
- **mitochondrie - zvrát β -oxidace**

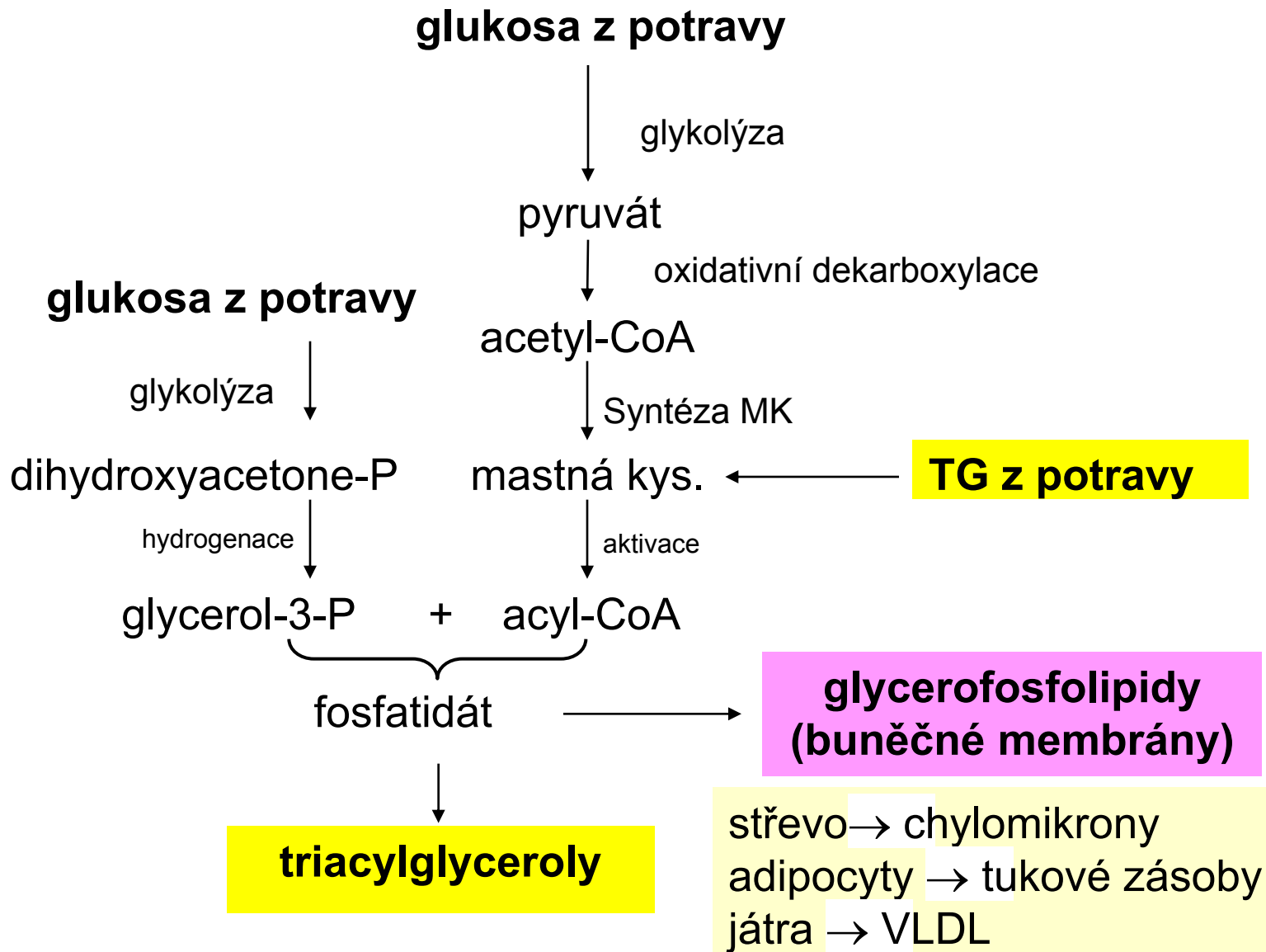
Desaturace – (tvorba dvojných vazeb)

$\Delta^9, \Delta^6, \Delta^5$ desaturasy - endoplasmatické retikulum
jaterních buněk (monooxygenázový systém)

Syntéza nenasycených MK

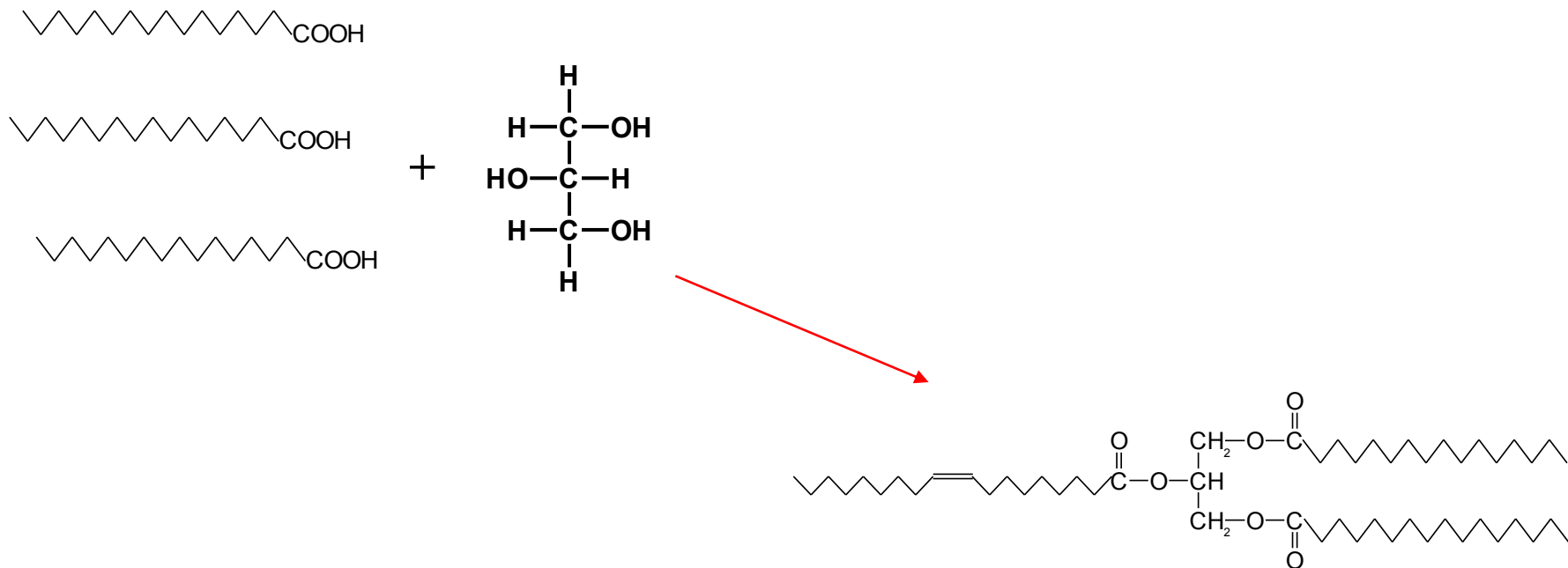


Anabolické přeměny: biosyntéza lipidů



Syntéza triacylglycerolů

3 Mastné kyseliny + glycerol \longrightarrow **triacylglycerol**

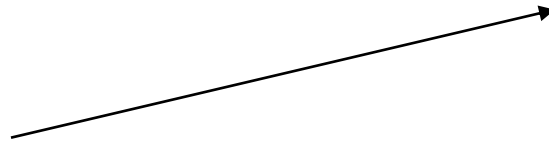


Kde probíhá syntéza triacylglycerolů?

Kde?

Význam?

Tenké střevo



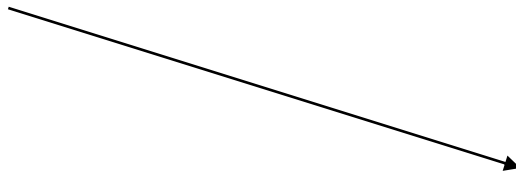
**Syntéza
chylomikronů**

játra



**Syntéza
VLDL**

tuková tkáň



**Ukládání
TG**

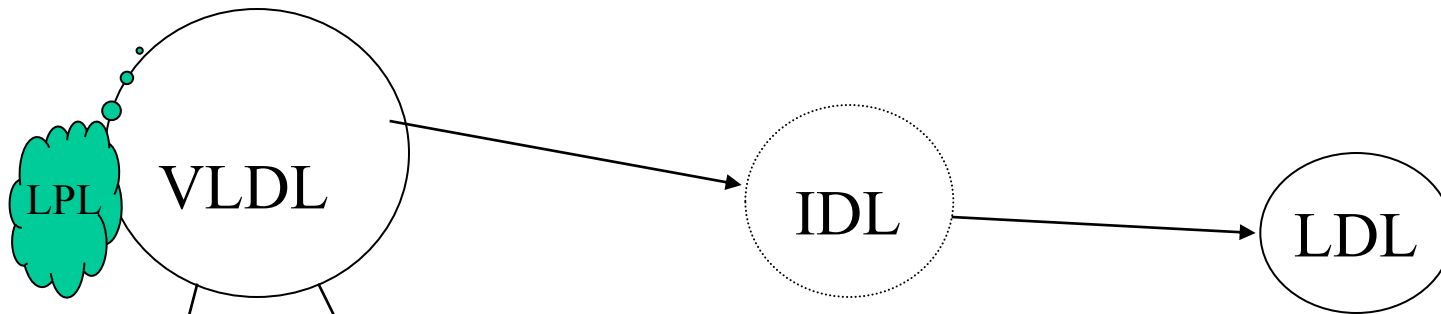
mléčná žláza

Syntéza a osudy VLDL

JÁTRA: syntéza VLDL

obsahují: **TG** + cholesterol + CHE + apoproteiny + fosfolipidy

Krev

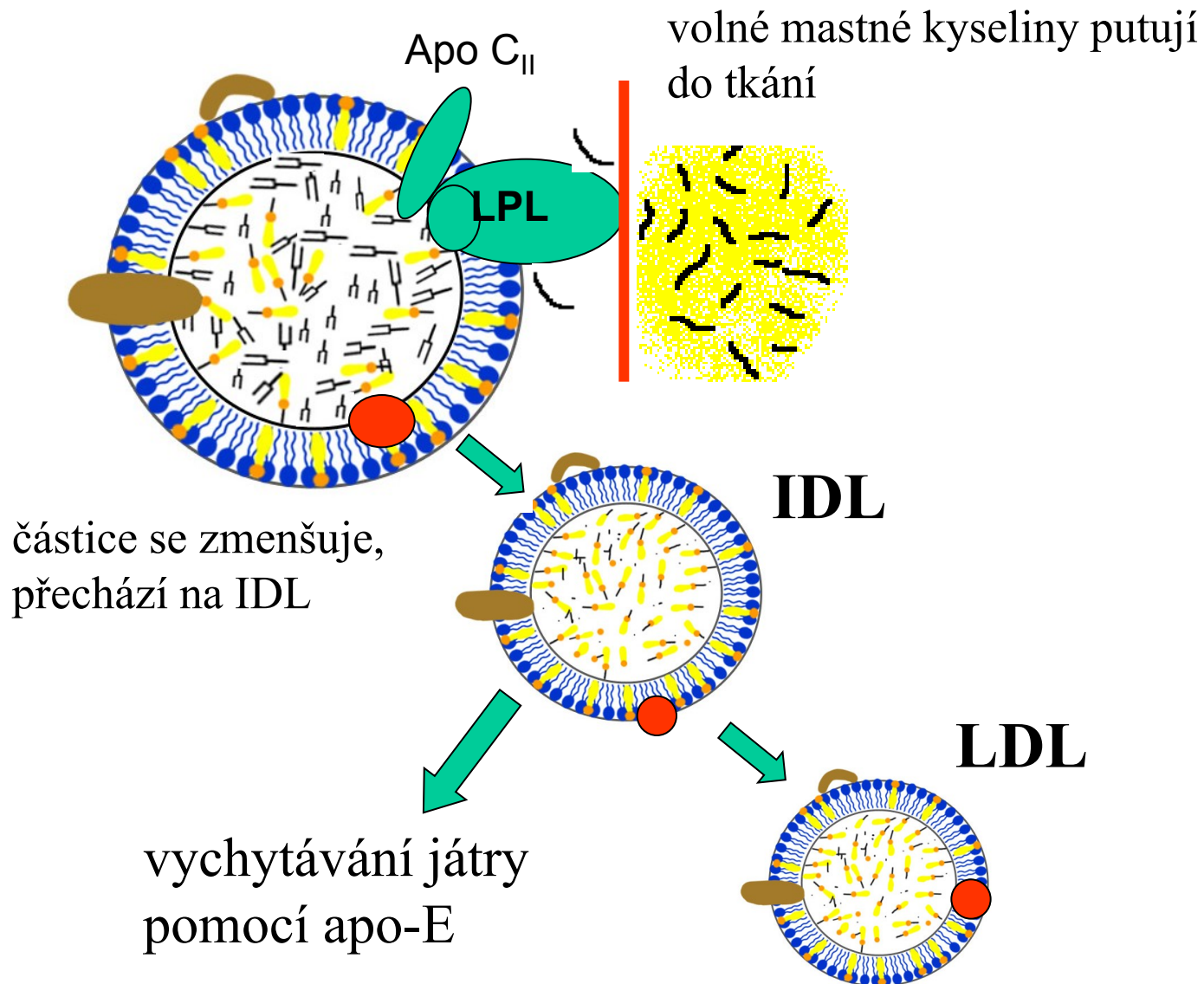


MK
tkáně

MK-tuková tkáň
(resyntéza TG)

Transport esterů
cholesterolů do
tkání

Účinek LPL na VLDL



Metabolismus VLDL

- z HDL jsou na VLDL přenášeny apo E a apo CII
- v krevních kapilárách působí na VLDL lipoproteinová lipasa (srovnej metab. CM)
- triacylglyceroly jsou štěpeny na MK a glycerol
- VLDL se mění na IDL
- IDL jsou buď vychytány játry (apo B/E) nebo přeměněny na LDL

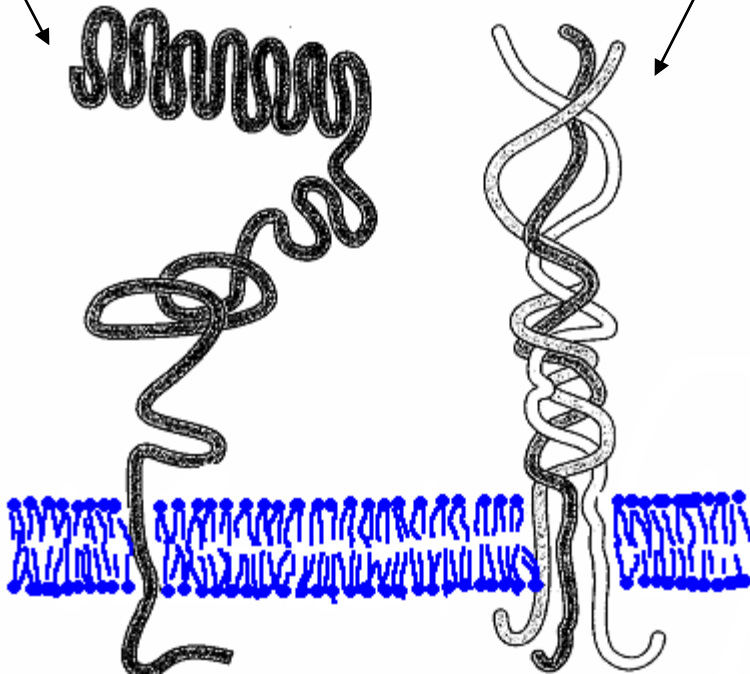
Další osudy IDL a LDL

- IDL i LDL mohou být obohacovány CHE z HDL (role cholesterol ester transfer proteinu CETP)
- IDL částice jsou vychytávány játry pomocí Apo-B/E receptoru
- LDL jsou vychytávány periferními tkáněmi (1/3) a játry (2/3) receptorově zprostředkovanou endocytózou (Apo-B/E)
- za fyziologických podmínek je během 24 hodin katabolizováno 30-40% vzniklých LDL

Receptory LDL

LDL receptor (apo B/E receptor)

je regulován intracelulárním obsahem cholesterolu



Nespecifické (scavengerové) receptory (SRA, SRB)

membránové receptory se širokou specifikou

přítomny na povrchu fagocytujících buněk, cévního endotelu a Kupferových b. v játrech

nemají zpětnou regulaci

vychytávají poškozené a nadbytečné LDL

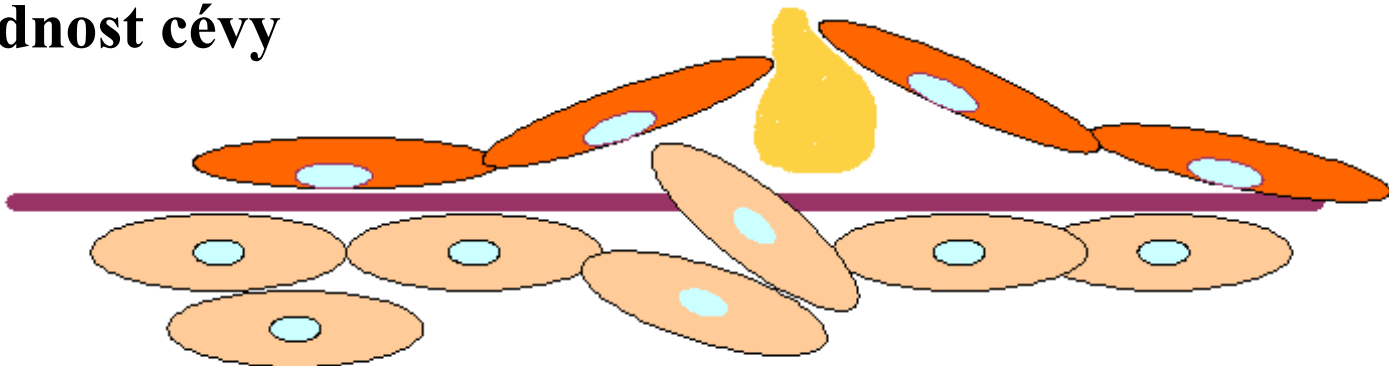
Vysoká hladina LDL-cholesterolu

Příčiny: zvýšený příjem cholesterolu potravou, mutace LDL receptorů, modifikace LDL (oxidační stres, diabetes ...)

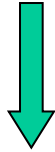
- zvýšená hladina LDL v plasmě
- LDL může pronikat porušenou stěnou cévní výstelky



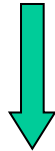
**Je pohlcován makrofágy - vznikají pěnové buňky,
Ty se stávají základem aterosklerotického plátu, který zužuje
průchodnost cévy**



Zvýšený příjem cholesterolu nebo poruchy LDL receptorů
zvýšená hladina LDL v plasmě,

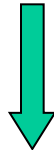


dlouhý poločas LDL, možnost oxidace MK



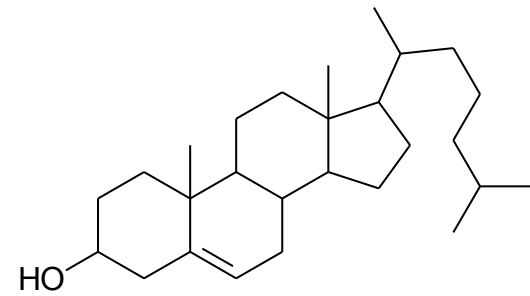
Poškozené a nadbytečné LDL jsou vychytávány SRA
receptory makrofágů, tvorba pěnových buněk

oxidované LDL jsou silně aterogenní



LDL cholesterol – zlý cholesterol

Cholesterol



Nejvýznamnější sterol u živočichů

Zdroje: 500 mg/ den - živ. tuky, žloutek, maso, játra
800 mg/ den - biosyntéza

Funkce: komponenta membrán
prekursor - žlučových kyselin
- steroidních hormonů
- vitamínu D

Je **přijímán potravou** (transport v chylomikronech do jater a odtud ve VLDL) i **syntetizován tkáněmi**

V krvi je transportován hlavně v lipoproteinech **LDL** a **HDL**

Role lipoproteinů při transportu cholesterolu

LDL - transportuje cholesterol **do tkání**

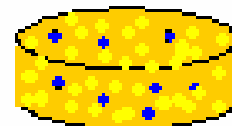
HDL - transportuje cholesterol **zpět do jater**

LDL jsou vychytávány játry nebo periferními tkáněmi, které mají LDL receptory

Hladina cholesterolu v plazmě: 3,8 - 5,2 mmol/l

Eliminace cholesterolu ze tkání - význam HDL

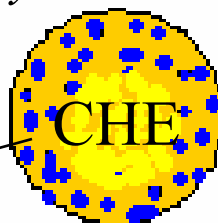
JÁTRA: tvorba HDL



fosfolipidy,
proteiny

*diskovitý
tvar*

*V krvi
se tvar
mění na
sferický*



CHOL ze tkání,
esterifikace na
povrchu HDL

Přeměna na
sferické
HDL

Vychytávání játry

Vysoké hladiny HDL-cholesterolu

- prognosticky příznivý faktor pro riziko koronárních onemocnění

HDL-cholesterol = hodný cholesterol

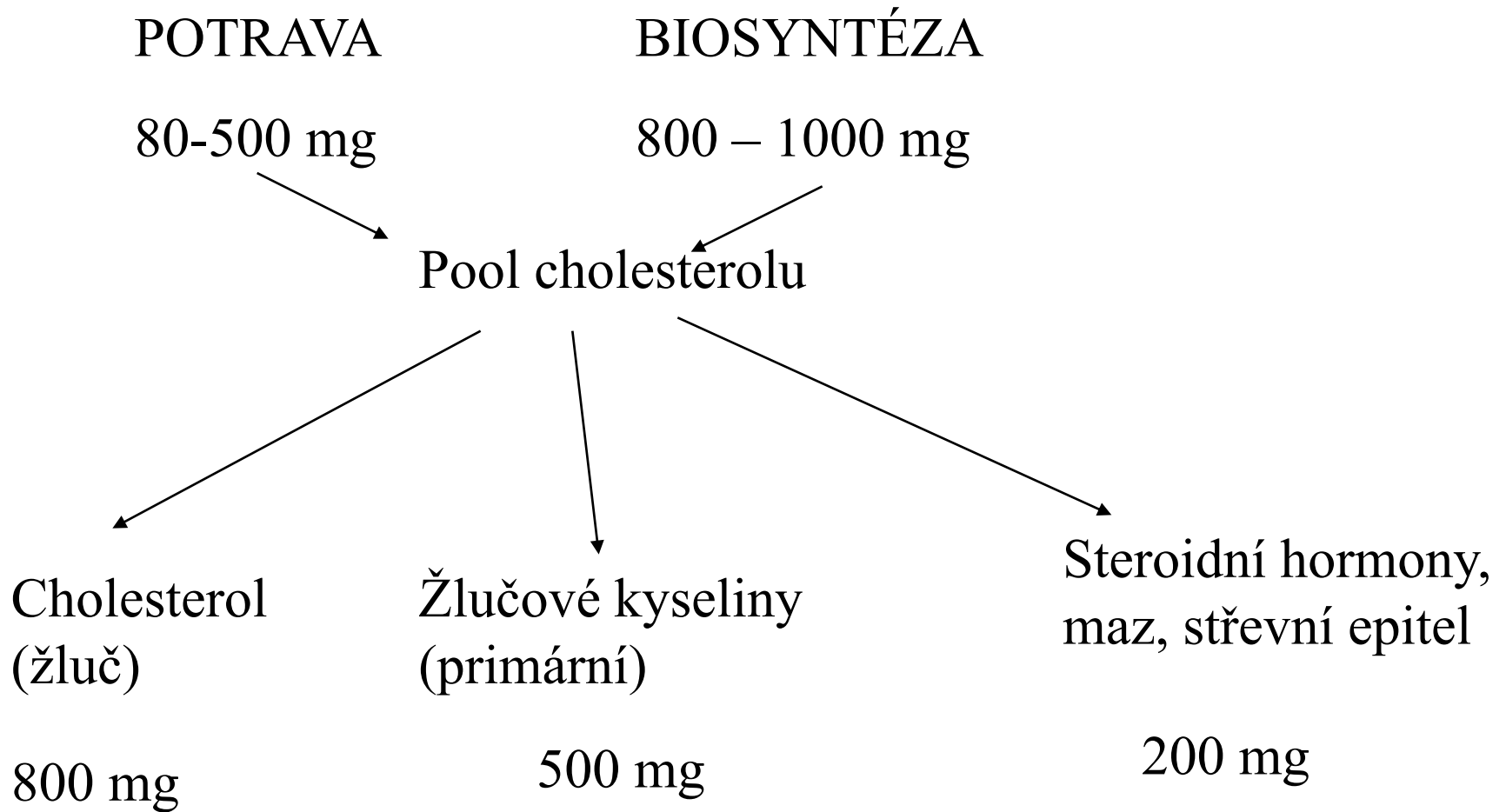
Při zjištění vyšší hladiny cholesterolu v krvi je sledováno jeho zastoupení v LDL a HDL frakci – stanovení HDL- a LDL-cholesterolu – viz praktické cvičení

↑ c (cholesterol) v plasmě ... **rizikový faktor** **aterosklerózy**

Stanovení podílu cholesterolu ve frakcích **LDL** a **HDL**

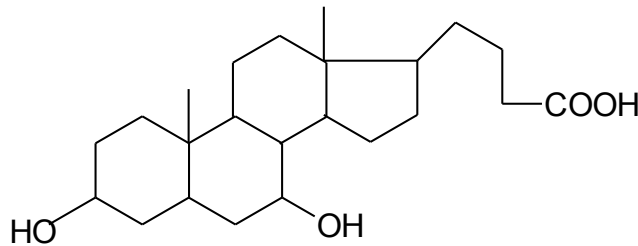
- provádí se, je-li hladina cholesterolu zvýšená
- **LDL-cholesterol** je mírou aterogenní hypercholesterolemie
- vysoký podíl z celkového cholesterolu vázaný v **HDL** se pokládá za známku dobré schopnosti vyloučit nežádoucí nadbytek cholesterolu

Bilance cholesterolu za 24 h

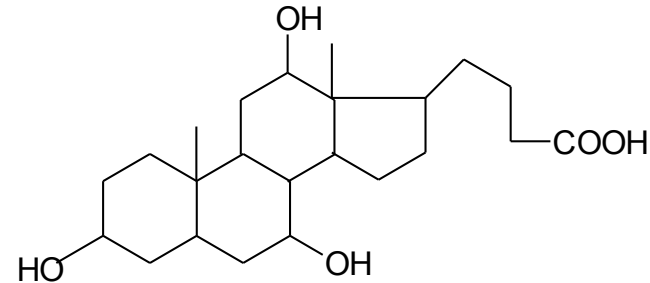


1000-1500 mg/den je vylučováno

Žlučové kyseliny



deoxycholová kys.



cholová kys.

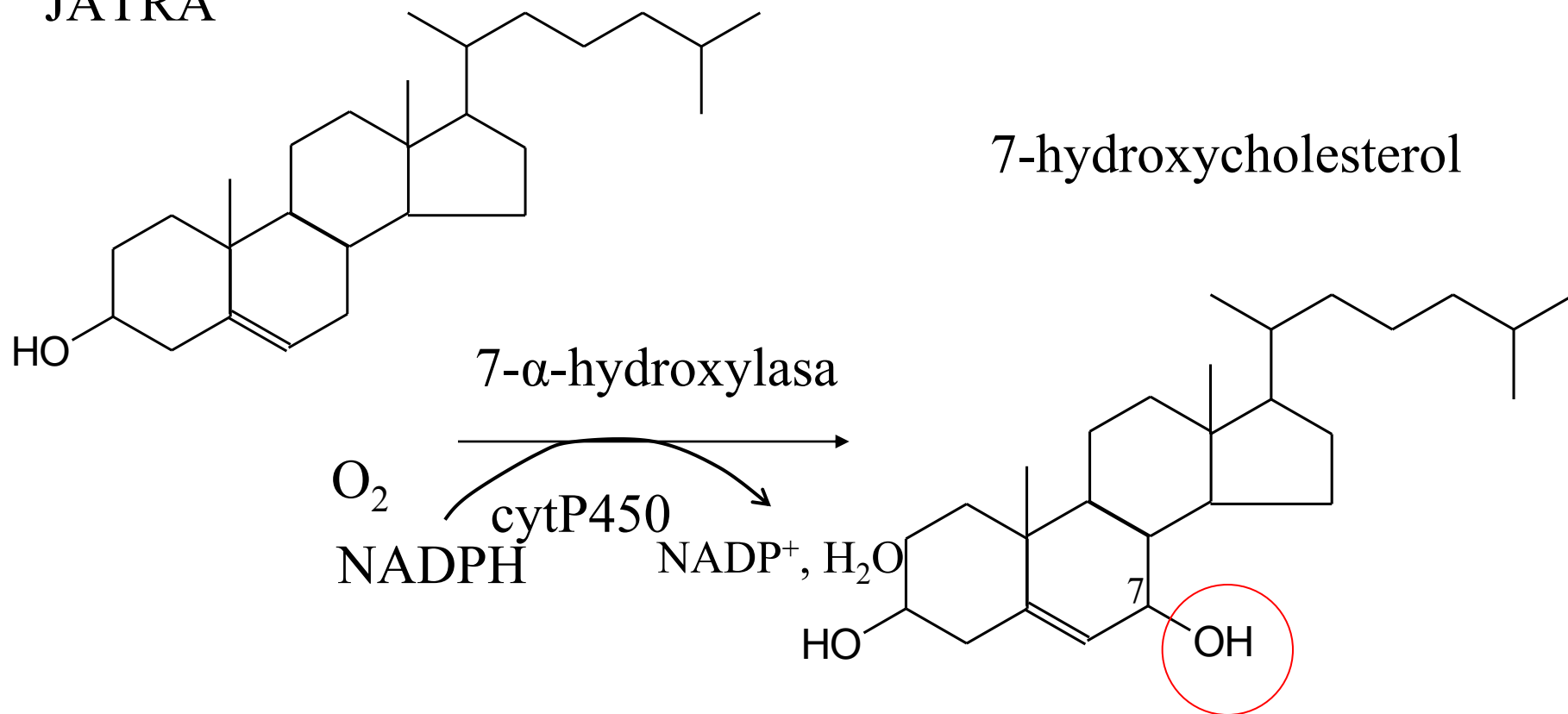
Vznik: v játrech z cholesterolu, vylučovány do žluče
enterohepatální oběh

Význam: emulgace lipidů v trávicím traktu

Vylučování: stolicí 500 mg/den

Přeměna cholesterolu na žlučové kyseliny

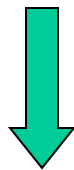
JÁTRA



probíhá v ER (monooxygenasová reakce)



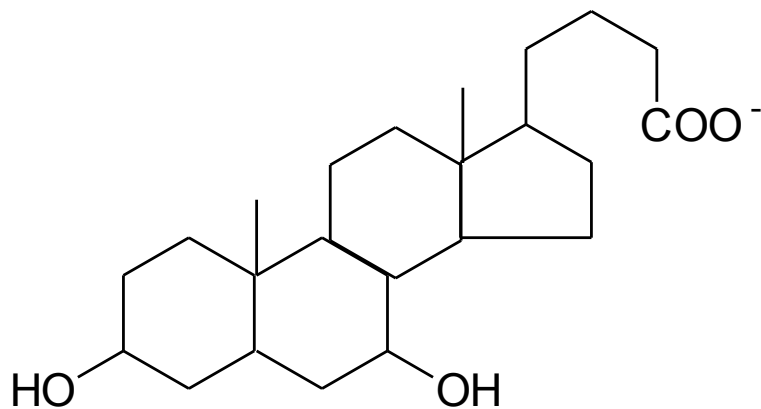
JÁTRA



Další hydroxylace (pozice 12 α),
redukce, štěpení postr. řetězce

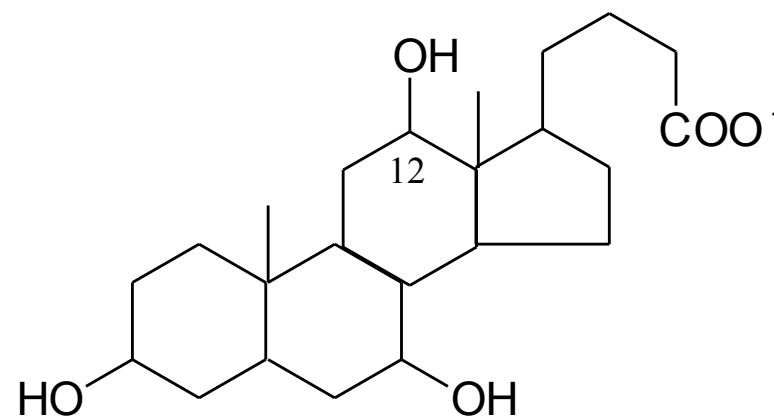
24 C

Primární ŽK



chenodeoxycholát

$\text{pK}_A \approx 6$



cholát

$\text{pK}_A \approx 6$

JÁTRA

Konjugace s glycinem a taurinem

ŽLUČ

TENKÉ
STŘEVO

dekonjugace a částečná redukce (odstranění OH na C-7)

bakterie

lithocholát

chenodeoxycholát

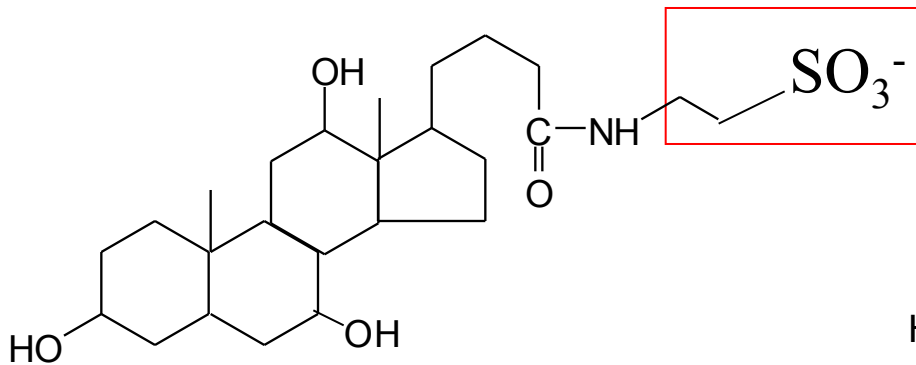
cholát

deoxycholát

stolice

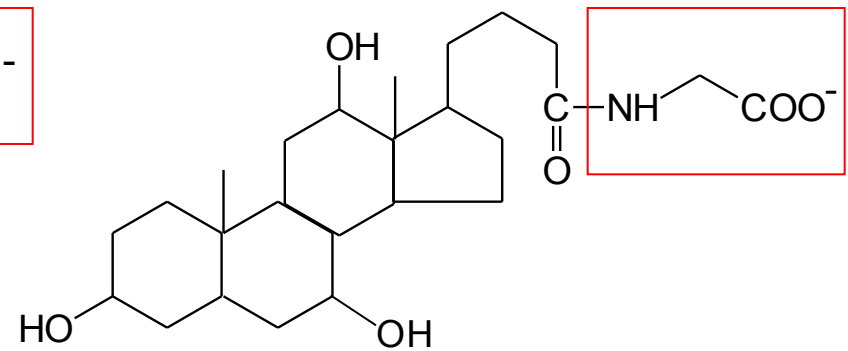
enterohepatální
oběh

Konjugované žlučové kyseliny



taurocholová

$\text{pK}_A \approx 2$

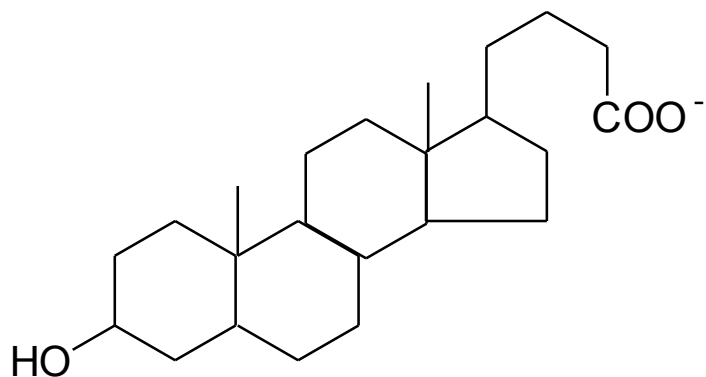


glykocholová

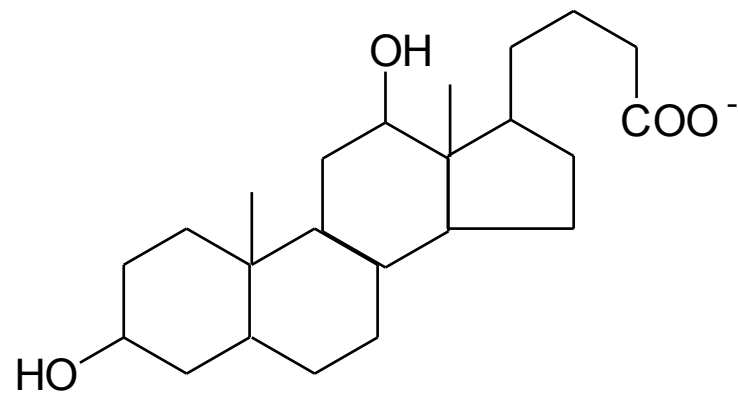
$\text{pK}_A \approx 4$

Konjugace snižuje hodnoty pK_A , zvyšuje detergenční účinnost

Sekundární žlučové kyseliny – nemají OH na C-7



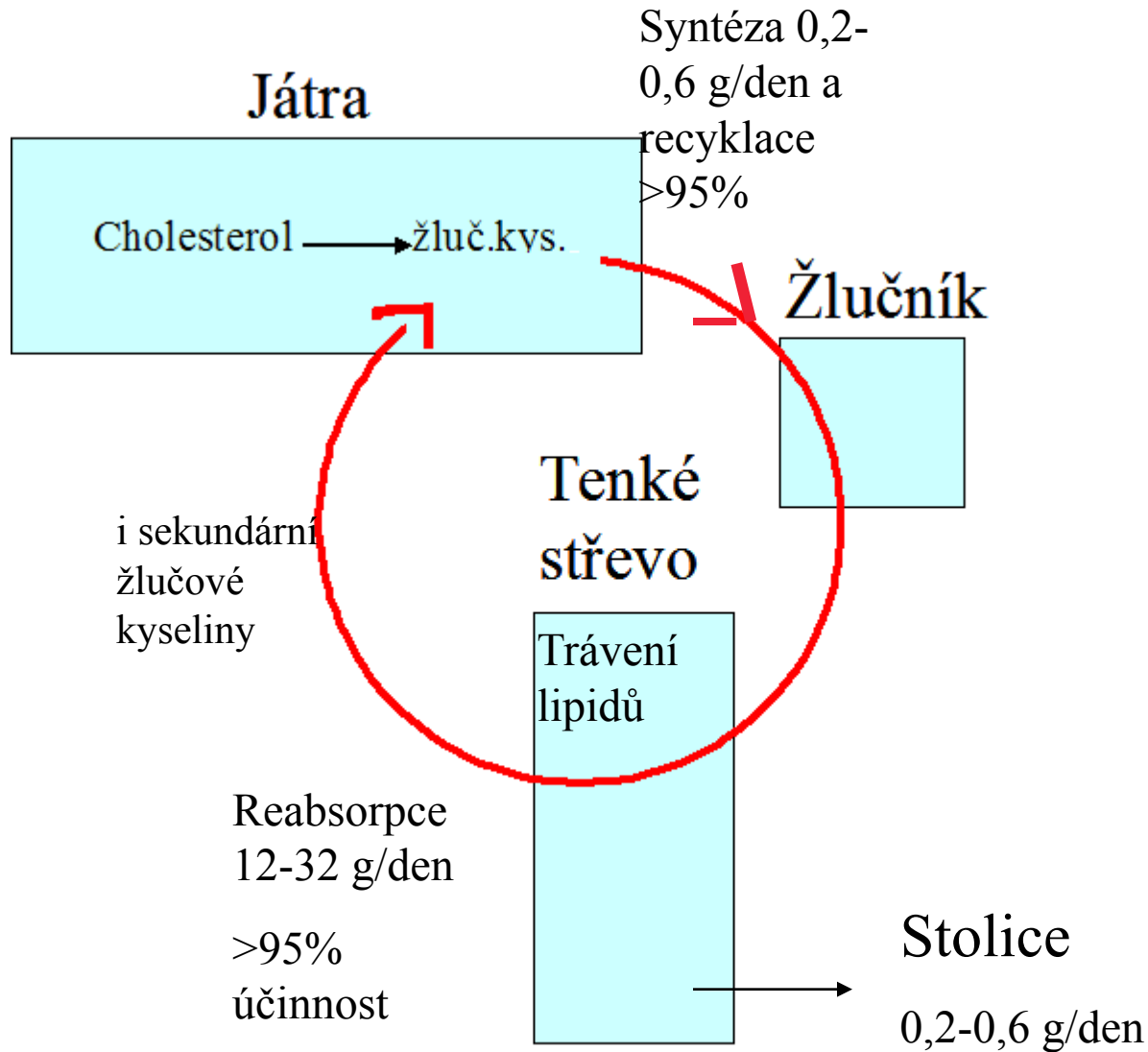
lithocholát



deoxycholát

Méně rozpustná, více
vylučována stolicí

Enterohepatální oběh žlučových kyselin



Hormonální regulace

Insulin - ↑ syntézy MK

↑ syntézu a ukládání TG

Glukagon, adrenalin

↑ aktivity hormon senzitivní lipázy

tzn. ↑ lipolýzy v tukové tkáni