

Lipoproteiny krevní plazmy. Přeměny cholesterolu. Žlučové kyseliny.

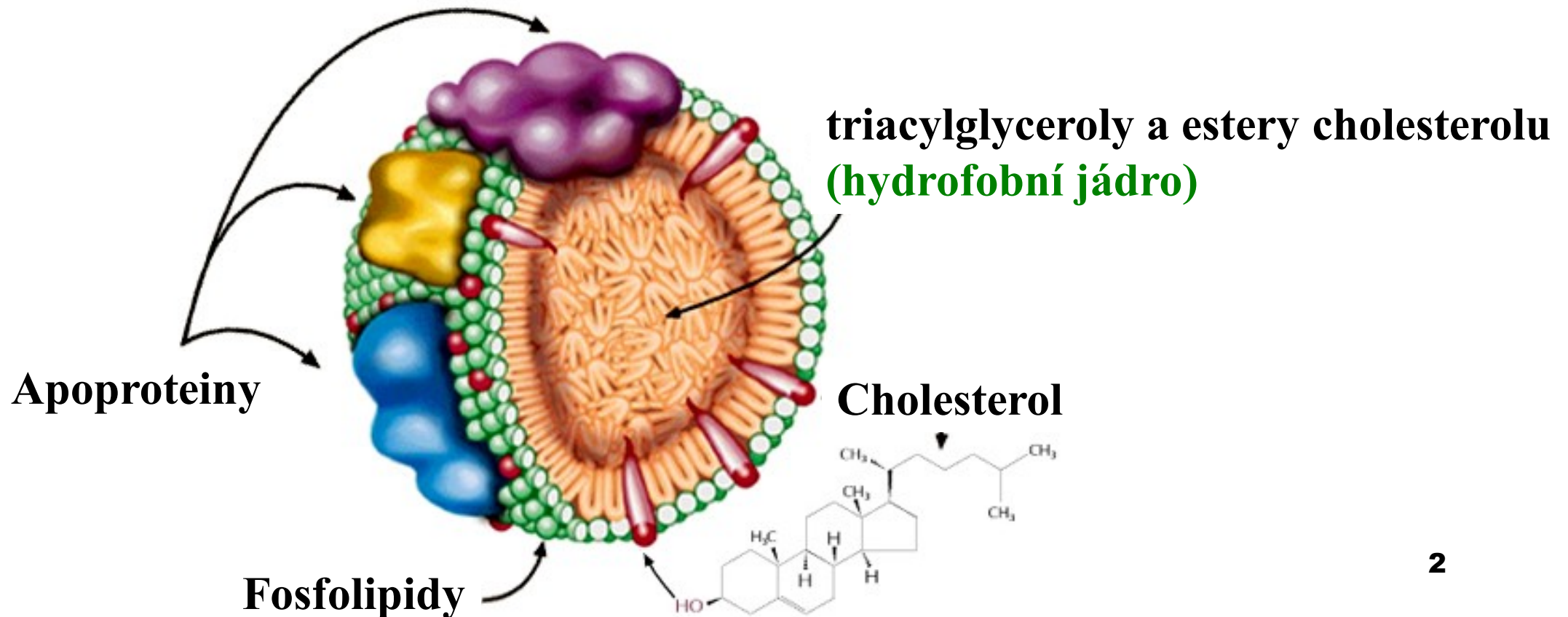
© Biochemický ústav LF MU (MK, ET, JS) 2018

Co jsou to lipoproteiny?

Jsou transportní formou lipidů v krvi.

Jsou to komplexy lipidů a proteinů.

Schéma lipoproteinové částice



Proteiny lipoproteinů = apoproteiny

- některé jsou nedílnou strukturní součástí obalu lipoproteinů (apo B), jiné jsou periferní proteiny a mezi částicemi se vyměňují (apo C, apo E)

- funkce apoproteinů: aktivátory a inhibitory enzymů
interakce s receptory
strukturní role
(transportní)

Typy a význam lipoproteinů

chylomikrony CM - transport lipidů z potravy

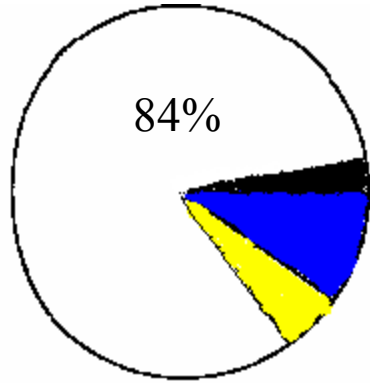
VLDL (very low density lipoproteins, lipoproteiny o velmi nízké hustotě) -
transport lipidů z jater

LDL (low density lipoproteins, lipoproteiny o nízké hustotě) -
transport cholesterolu do tkání

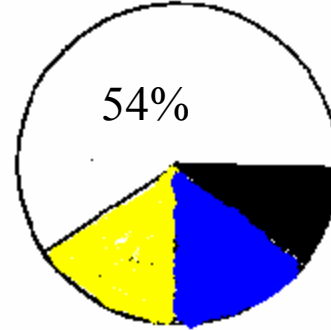
HDL (high density lipoproteins, lipoproteiny o vysoké hustotě) -
transport cholesterolu ze tkání

Typy a složení lipoproteinů

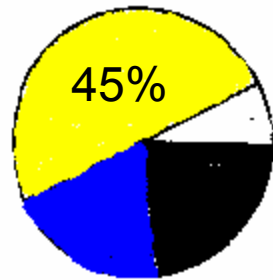
100 - 1 000 nm
0,95 g/cm³



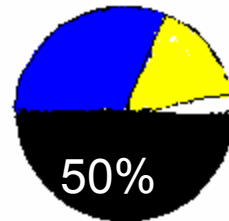
Chylomikrony CM



VLDL



LDL



HDL

5 -12 nm
1,063-1,21 g/cm³

TG

PL

CH

Prot

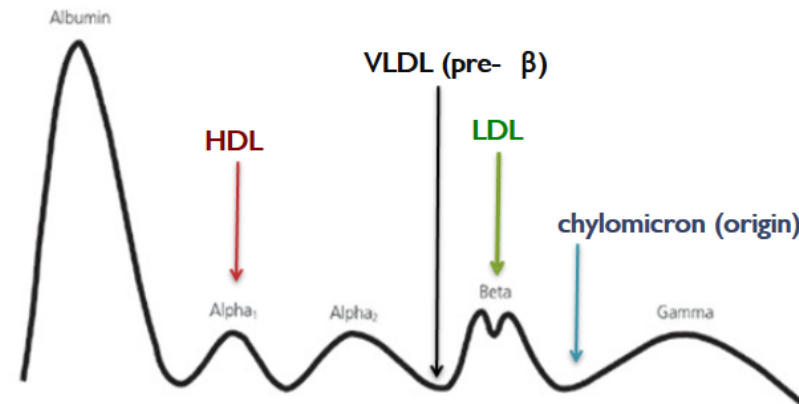
S rostoucí hustotou klesá objem lipoproteinových částic.

Charakteristika lipoproteinů

Třída	Průměr (nm)	Poločas přeměny	Hlavní lipid	Hlavní apo	Místo vzniku
CM	100-1000	~5-15 min	TG	B48	enterocyty
VLDL	30-90	~2h	TG	B100	játra
LDL	20-75	~2-4 dny	CHE	B100	krev
HDL	5-12	~10 h	PL/CHE	AI	játra, enterocyty, krev

Separace lipoproteinů

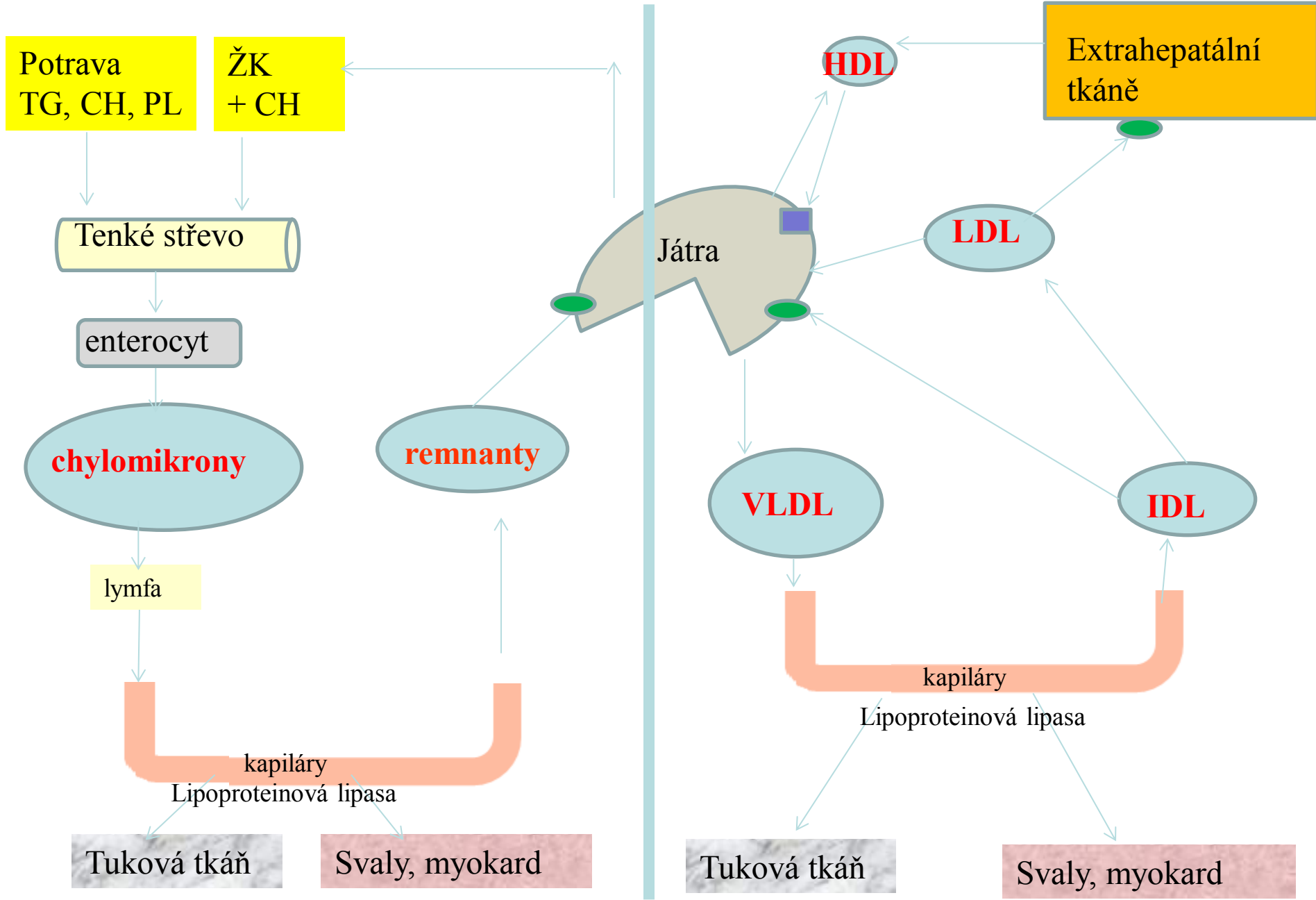
- ultracentrifugace v roztoku soli
- elektroforéza



Exogenní

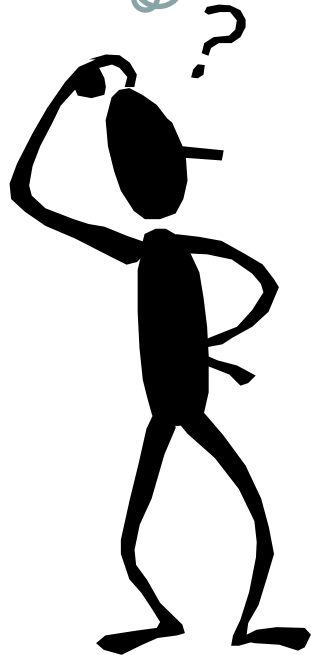
Metabolismus lipoproteinů - přehled

Endogenní



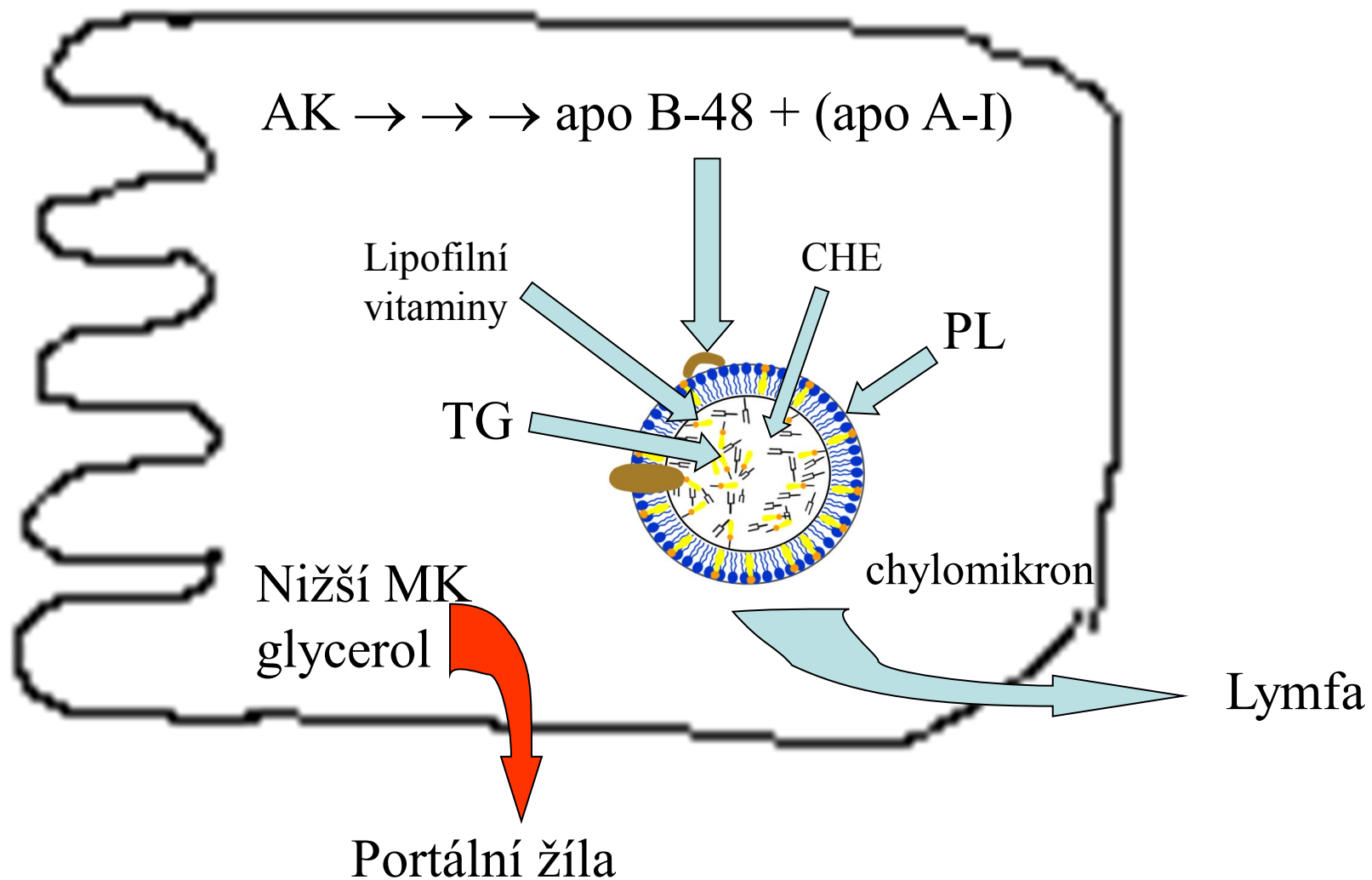
Trávení a resorpce lipidů přijatých potravou

Trávení a resorpce lipidů
Viz minulá přednáška

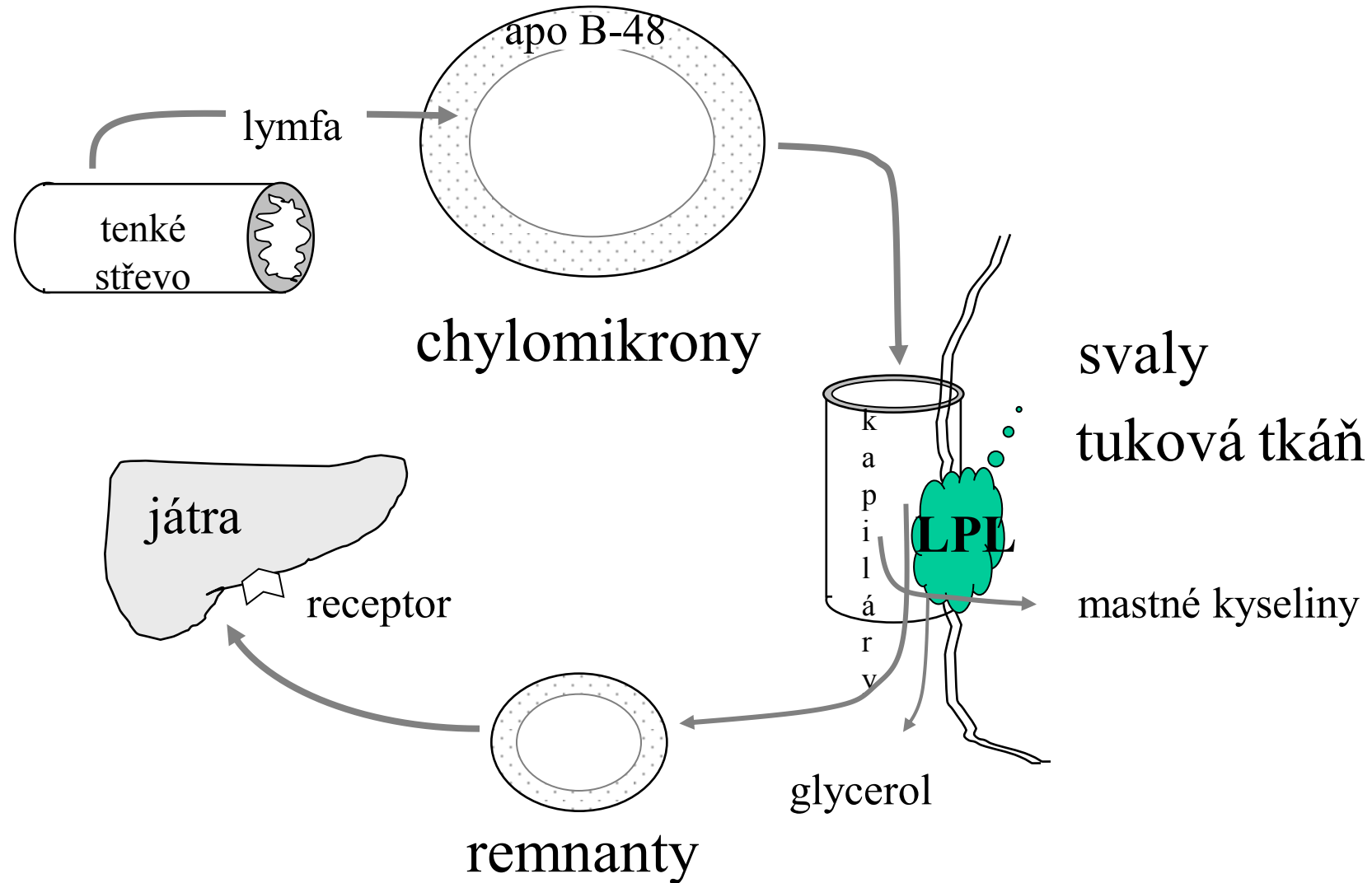


- Příjem lipidů
- Emulgace lipidů
- Štěpení lipidů lipasami
- Resorpce do enterocytů ve formě směsných micel
- Resyntéza lipidů v enterocytech

Vznik chylomikronů



Metabolismus chylomikronů



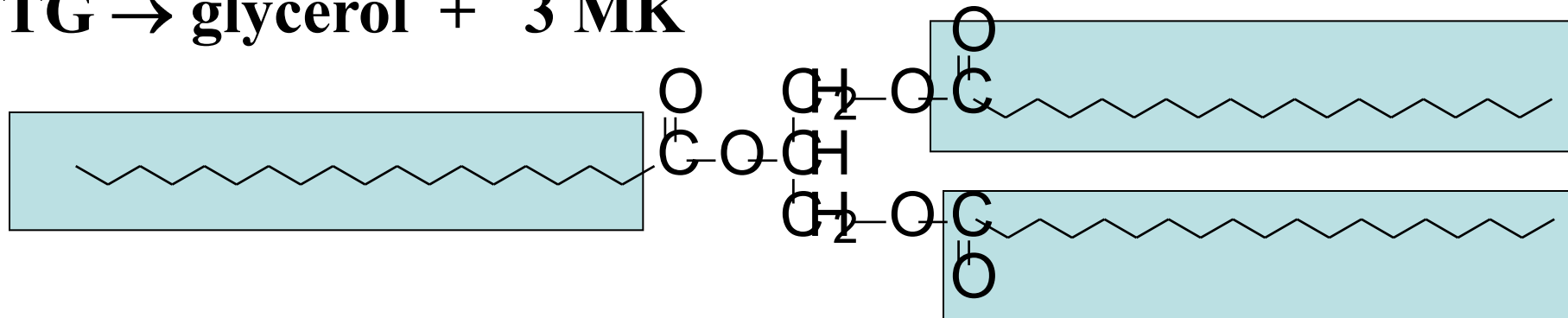
Metabolismus chylomikronů

- na chylomikrony v krvi působí lipoproteinová lipasa LPL
- štěpí triacylglyceroly na MK a glycerol
- mastné kyseliny přecházejí do tkání
- glycerol je transportován do jater
- z chylomikronů se stávají chylomikronové zbytky, které jsou vychytávány játry, **tím se do jater dostává cholesterol přijatý potravou**

Lipoproteinová lipasa (LPL)

- enzym na povrchu endotelových buněk kapilár tkání, hlavně **tukové tkáně, srdečního a kosterního svalu**
- k aktivaci je potřebný apo CII
- deficit LPL způsobuje triacylglycerolemii
- LPL katalyzuje hydrolýzu TG obsažených v cirkulujících lipoproteinech:

TG → glycerol + 3 MK



Osud MK uvolněných působením LPL

β - oxidace ve tkáních (svaly, myokard) - **zisk energie**

vstup do tukových buněk, kde jsou z nich resyntetizovány TG
- **zásoba energie**

Přeměna mastných kyselin na zásobní lipidy

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

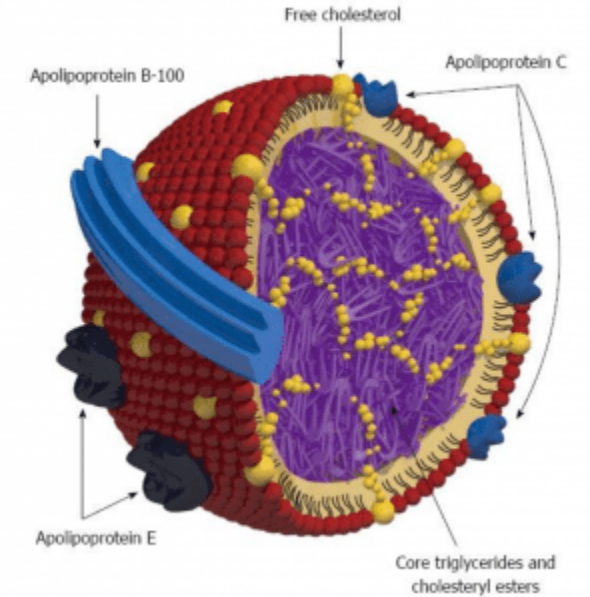
- zde dochází k syntéze triacylglycerolů:



- tuk (triacylglycerol) se ukládá v tukových buňkách
- při hladovění mohou být mastné kyseliny uvolněny zpět do krve
- **resyntéza triacylglycerolů probíhá pouze v tukové tkáni, játrech, tenkém střevě a mléčné žláze**

VLDL

- vznikají v hepatocytech
- syntéza probíhá kontinuálně dle potřeby (nejen po jídle)
- **nesou CH převážně přijatý potravou**
- **nesou TG syntetizované v játrech**
- obsahují apo B 100, malá množství Apo A a Apo CII
- jaterním parenchymem vylučovány do krve



Z čeho pochází TG v játrech ?

PO JÍDLE

v játrech probíhá syntéza MK z acetyl-CoA

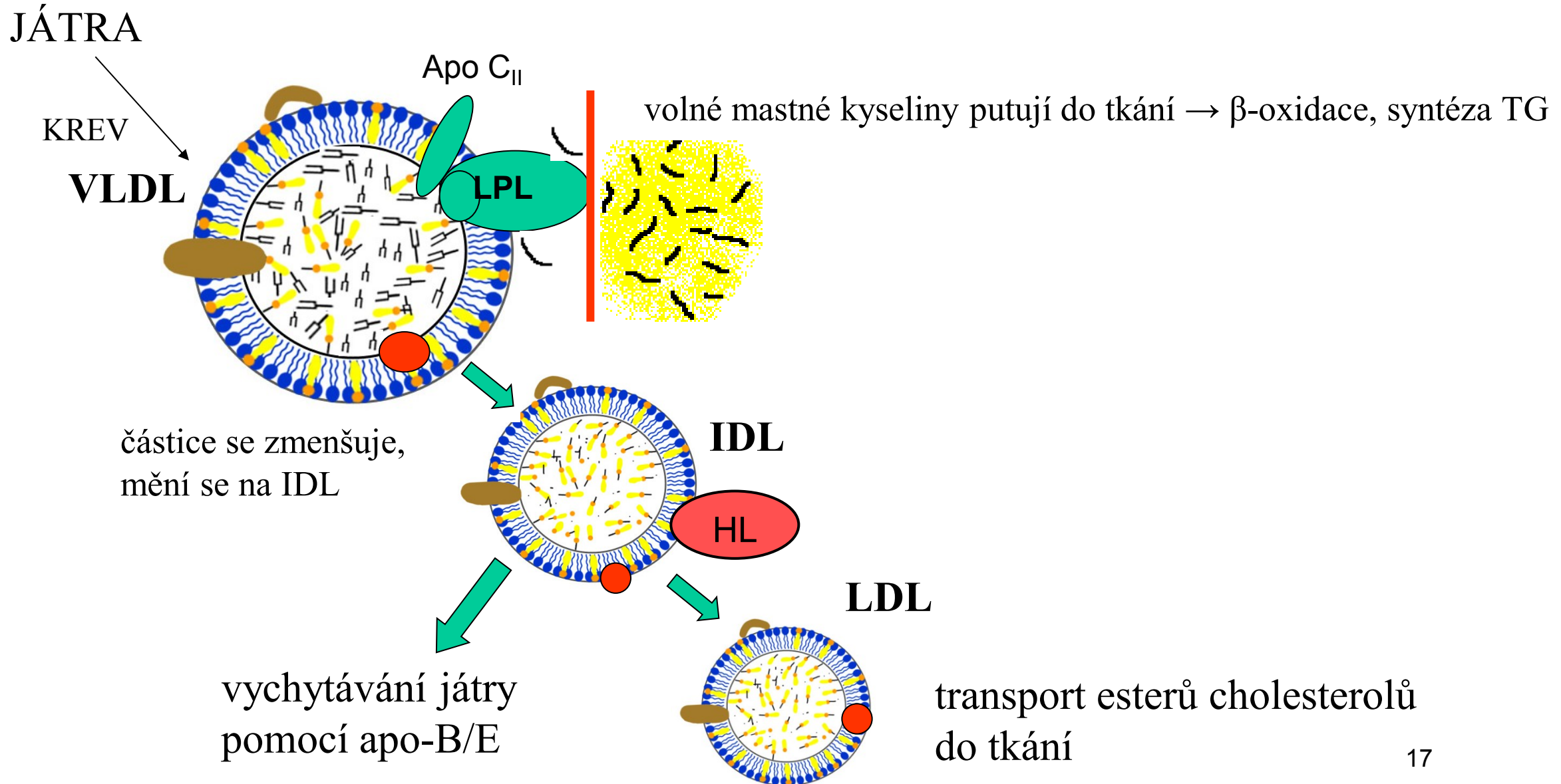
acetyl-CoA pochází převážně z metabolismu sacharidů

POSTRESORPČNÍ FÁZE, HLADOVĚNÍ

volné MK jsou uvolňovány tukovou tkání, částečně jsou vychytány játry

pokud MK nejsou rozloženy β -oxidací, jsou z nich resyntetizovány TG

Metabolismus VLDL



Metabolismus VLDL

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

Srovnej s
metabolismem
CM.



Jaterní lipasa

- enzym zakotvený na luminální stěně jaterních sinusoidů
- obdobný účinek jako LPL
- působí na **IDL** a HDL při průtoku krve játry a odbourává v nich TG

TG → glycerol + 3 MK

Další osudy IDL a LDL

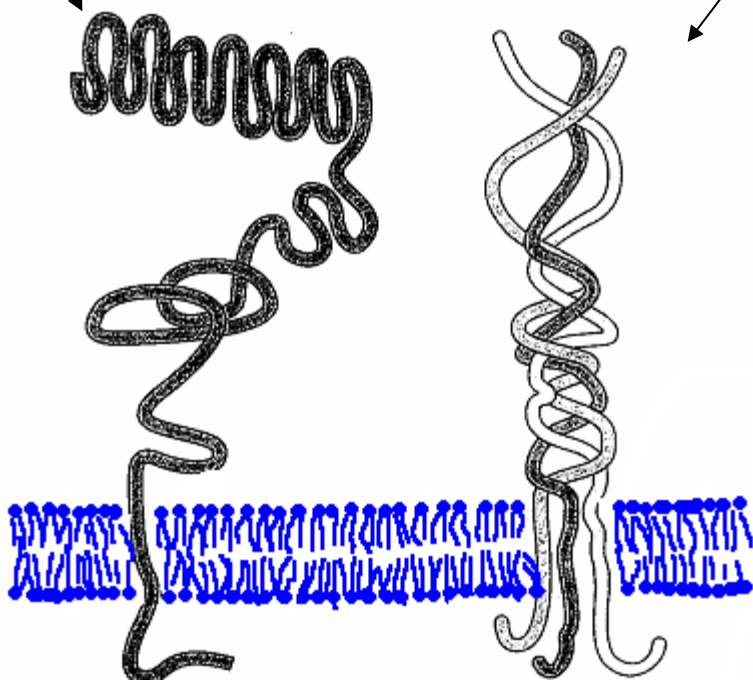
- IDL i LDL mohou být obohacovány o estery cholesterolu z HDL (role cholesterolester transfer proteinu CETP)
- **IDL částice jsou vychytávány játry** pomocí Apo-B/E receptoru
- **LDL jsou vychytávány periferními tkáněmi (1/3) a játry (2/3)** pomocí Apo-B/E receptoru, resp. scavengerového receptoru
- za fyziologických podmínek je během 24 hodin katabolizováno 30-40 % vzniklých LDL

Receptory pro LDL

LDL receptor (apo B/E receptor)

vychytává intaktní LDL

je regulován intracelulárním obsahem cholesterolu



Scavengerové receptory (SRA)

membránové receptory se širokou specifitou

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

vychytávají poškozené (oxidací, glykací) a nadbytečné LDL

nemají zpětnou regulaci

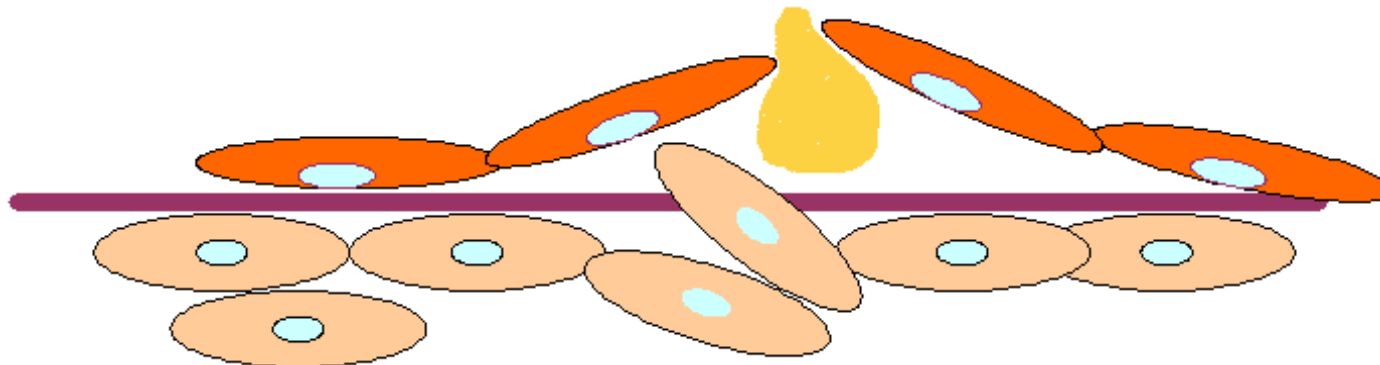
Vysoká hladina LDL-cholesterolu

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

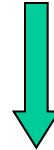
- zvýšená hladina LDL v plasmě
- LDL může pronikat porušenou stěnou cévní výstelky



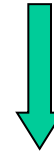
Je pohlcován makrofágy - vznikají pěnové buňky, ty se stávají základem aterosklerotického plátu, který zužuje průchodnost cévy



zvýšená hladina LDL v plasmě,



dlouhý poločas LDL, možnost oxidace MK, glykace apoproteinů



poškozené a nadbytečné LDL jsou vychytávány SRA receptory makrofágů



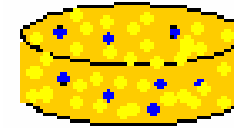
tvorba pěnových buněk

modifikované LDL jsou silně aterogenní

LDL cholesterol = lump, zlý cholesterol

Metabolismus HDL

ENTEROCYTY, JÁTRA:
tvorba nezralých HDL



fosfolipidy, proteiny
(apo AI, AII, E, C)

diskovitý tvar

*V krvi se
tvar mění
na sférický.*



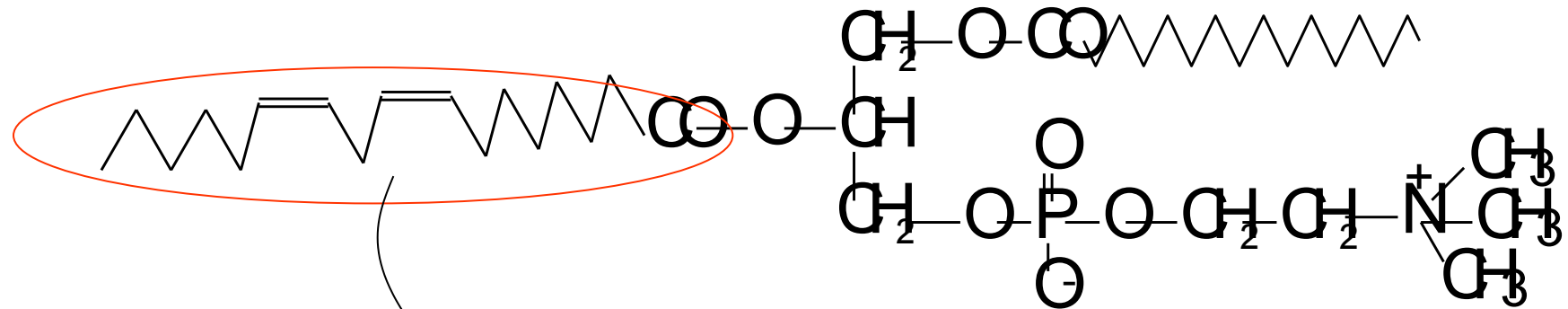
CHOL ze tkání,
esterifikace na
povrchu HDL

LCAT

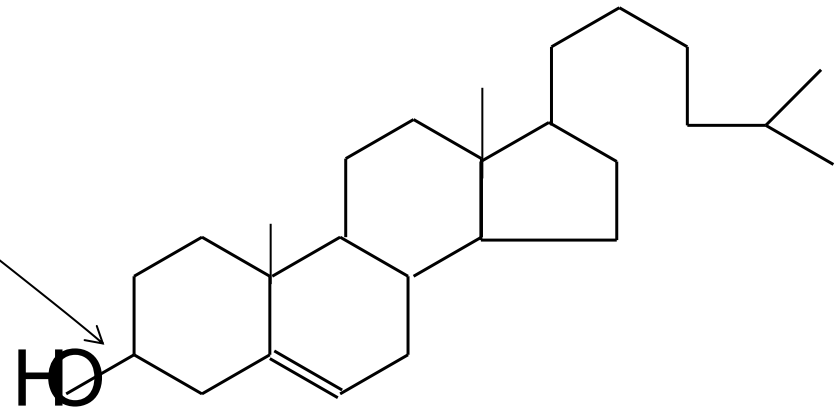
Přeměna na
sferické
HDL

Vychytávání játry

Funkce LCAT (lecithincholesterolacyltransferasy)



- přenáší MK z lecithinu na cholesterol
- plasmatický enzym, působí na povrchu HDL, je aktivován apo AI
- neesterifikovaný cholesterol se přeměňuje na esterifikovaný – ten je méně polární a objemnější, zanořuje se do nitra HDL



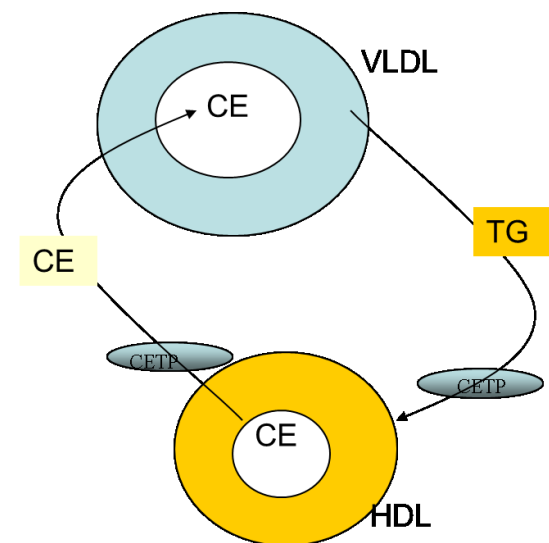
Další osudy HDL

- esterifikovaný cholesterol vznikající účinkem LCAT je nepolární a zanořuje se do nitra částice
- tak vznikají sférické HDL částice
- sférické HDL interagují s ostatními lipoproteiny
- v játrech (a steroidogenních tkáních) jsou HDL vychytány pomocí SR-BI receptoru

Výměna látek mezi lipoproteiny

mezi lipoproteiny probíhá výměna lipidů i proteinů:

- výměna periferních apoproteinů (apo A, C, E)
- výměna fosfolipidů
- výměna esterů cholesterolu - z HDL do VLDL, IDL, CM – část cholesterolu z tkání je transportována do jater formou LDL a IDL
- výměna TG mezi VLDL, CM a HDL



SR-B1 receptor a vychytání cholesterolu v játrech

- HDL se váže na receptor.
- Cholesterol je transportován do buněk.
- HDL se poté odděluje od receptoru a vstupuje znovu do cirkulace.

Co se děje s cholesterolem v játrech?

- Část cholesterolu je vyloučena do žluče.
- Část cholesterolu je přeměněna na žlučové kyseliny.
- Část cholesterolu je zabudována do VLDL.
- Část cholesterolu je využita pro výstavbu membrán.

Vysoké hladiny HDL-cholesterolu

=

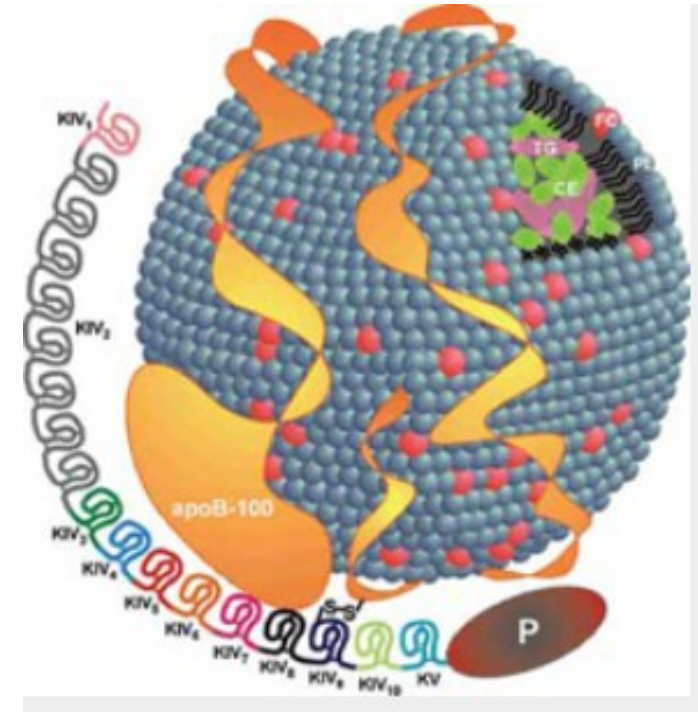
prognosticky příznivý faktor pro riziko aterosklerózy, koronárních onemocnění.

HDL-cholesterol = hodný cholesterol

Při zjištění vyšší hladiny cholesterolu v krvi je sledováno jeho zastoupení v LDL a HDL frakci lipoproteinů – stanovení HDL- a LDL-cholesterolu.

Lipoprotein (a) – nezávislý rizikový faktor aterosklerózy a trombózy

- Lp(a) má obdobné složení jako LDL.
- V plazmatických hladinách Lp(a) existují mezi jedinci výrazné rozdíly, řádově až 1000-násobné.
- Fyziologická funkce není známa. Téměř úplné chybění Lp(a) v plazmě nezpůsobuje žádnou chorobu ani syndrom z jeho deficitu.
- Koncentrace > 300 mg/l jsou vysoce rizikové.
- Obsahuje apo B 100.
- Navíc obsahuje glykoprotein nazývaný apolipoprotein (a) [apo(a)].
- Apo(a) má strukturu homologní s plazminogenem.



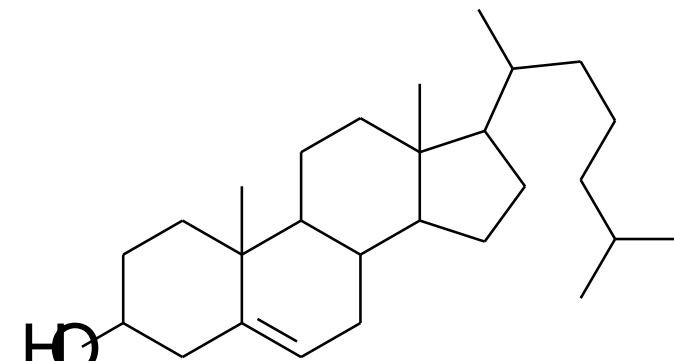
Teorie: Lp(a) zpomaluje odbourání krevní sraženiny a může usnadňovat vazbu LDL na stěny arterií.

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

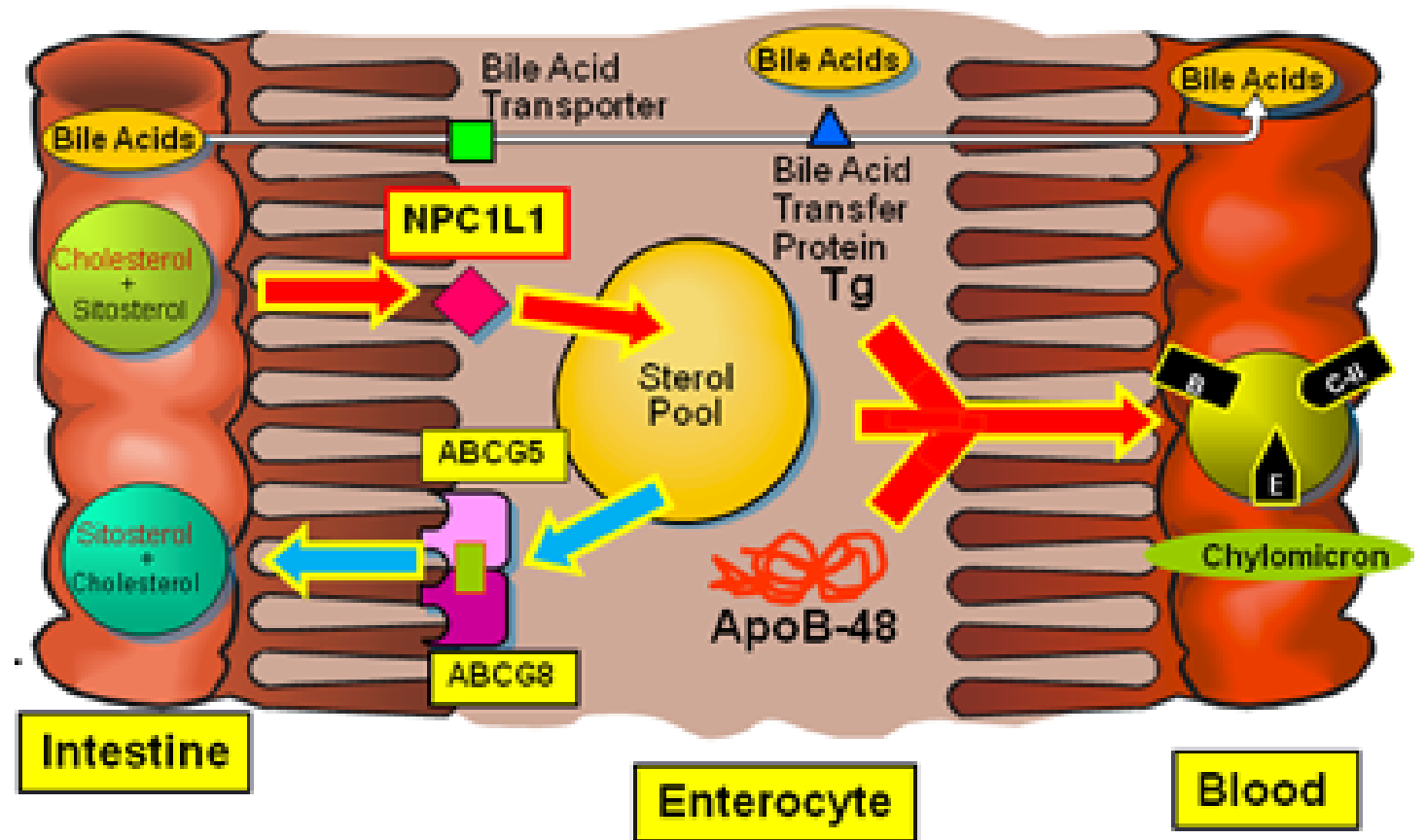
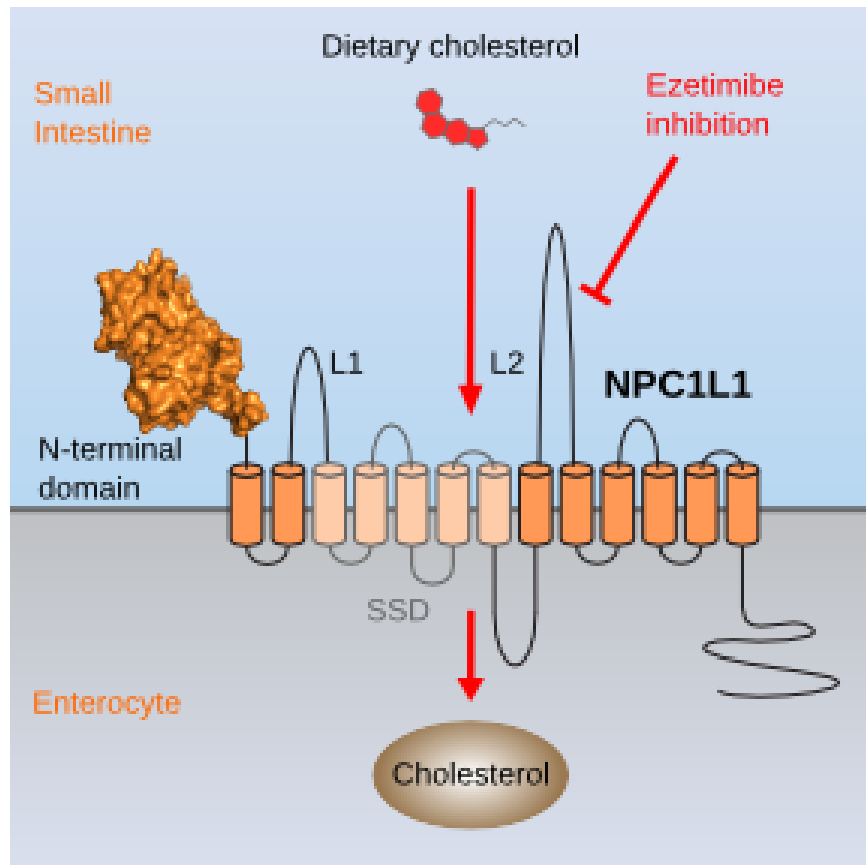


Je **přijímán potravou** (transport v chylomikronech do jater a odtud ve VLDL) i **syntetizován tkáněmi**.

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

Střevní resorpce cholesterolu

- transport cholesterolu je zprostředkován NPC1L1 (Nieman-Pick C1 like 1)



Endogenní syntéza cholesterolu

- lokalizace: většina buněk, **hlavně játra, enterocyty,** kůra nadledvin, gonády....
cca 2g / kg tělesné hmotnosti
- kde v buňce: cytoplazma, některé enzymy na povrchu ER
- prekursor: acetyl-CoA
- na syntézu je potřeba: 18 acetyl-CoA, 36 ATP, 16 NADPH

Fáze syntézy cholesterolu

Syntéza cholesterolu je velmi složitá, zahrnuje řadu reakcí, které můžeme rozdělit do několika fází.

- Syntéza HMG-CoA z acetyl-CoA
- Redukce HMG-CoA na mevalonát
- Přeměna mevalonátu na isoprenové (5C) jednotky
- Syntéza skvalenu ze 6 isoprenových jednotek
- Přeměna skvalenu (30C) na cholesterol (27C)

HMG-CoA reduktasa - klíčový enzym syntézy cholesterolu

- Klíčovou reakcí biosyntézy cholesterolu je redukce HMG-CoA (hydroxymethylglutaryl-koenzymu A) na mevalonát.
- Reakci katalyzuje enzym **HMG-CoA reduktasa**.
- Tento enzym je regulován na mnoha úrovních:
 - Při nedostatku cholesterolu je nově syntetizován, při dostatku cholesterolu je odbourán.
 - Insulin a thyroideální hormony jej aktivují, glukagon a rostlinné steroly inaktivují.
 - Léky statiny jsou jeho kompetitivními inhibitory.

„Odbourávání“ cholesterolu

- **cholesterol nemůže být v organismu odbourán** na CO_2 a H_2O
- pouze játra jsou schopna eliminovat cholesterol
- dva způsoby:

přeměna na žlučové kyseliny a jejich exkrece žlučí

vylučování cholesterolu žlučí

- malý podíl je přeměňován na steroidní hormony
- malé množství vylučováno odloučeným střevním epitelem, kožním a ušním mazem, ...

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

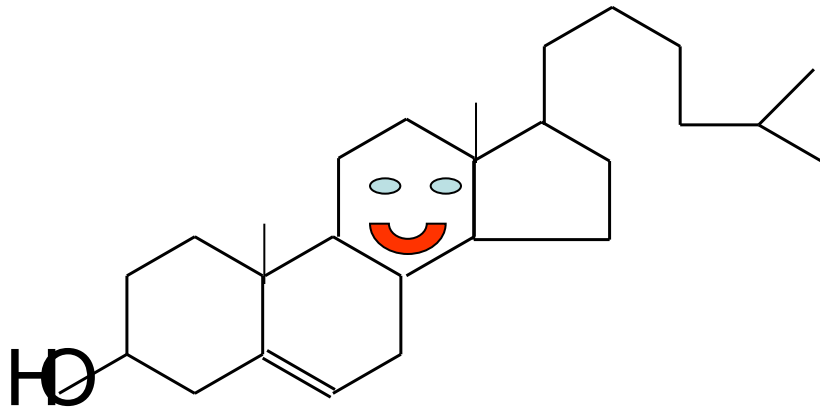
Stanovení podílu cholesterolu ve frakcích LDL a HDL

- 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

“Hodný” a “zlý” cholesterol

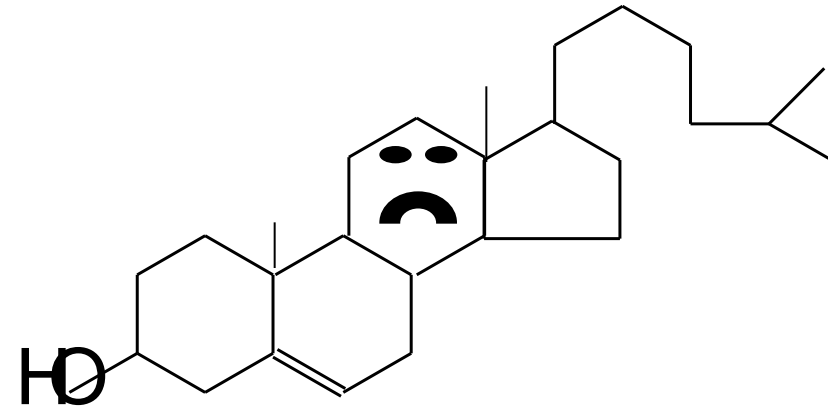
Celkový cholesterol v krvi má být < 5 mmol/l.

Vysoká hladina cholesterolu je jeden z rizikových faktorů srdečně cévních onemocnění.



Cholesterol přítomný v HDL

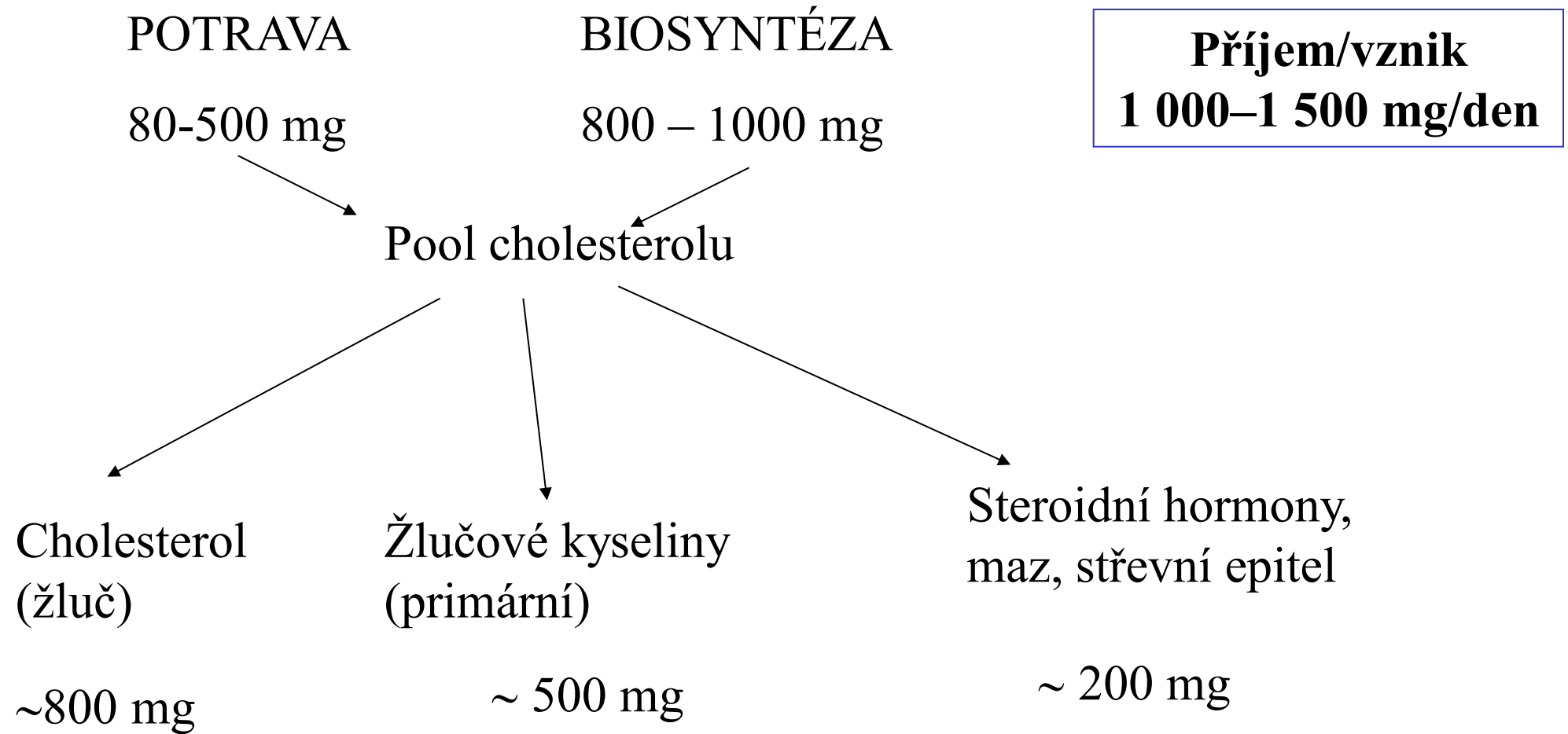
Má být > 1 mmol/l.



Cholesterol přítomný v LDL

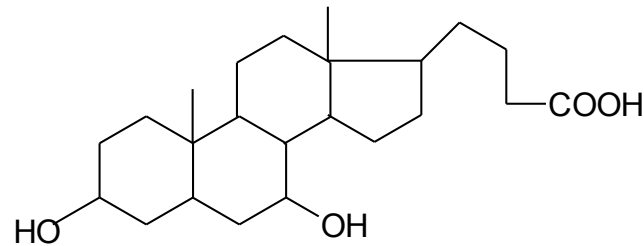
Má být < 3 mmol/l.

Bilance cholesterolu za 24 h

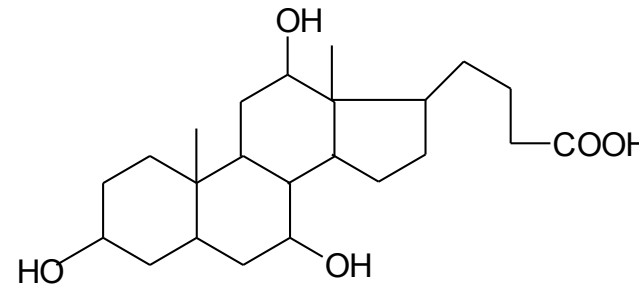


1000-1500 mg/den je vylučováno

Žlučové kyseliny



deoxycholová kys.



cholová kys.

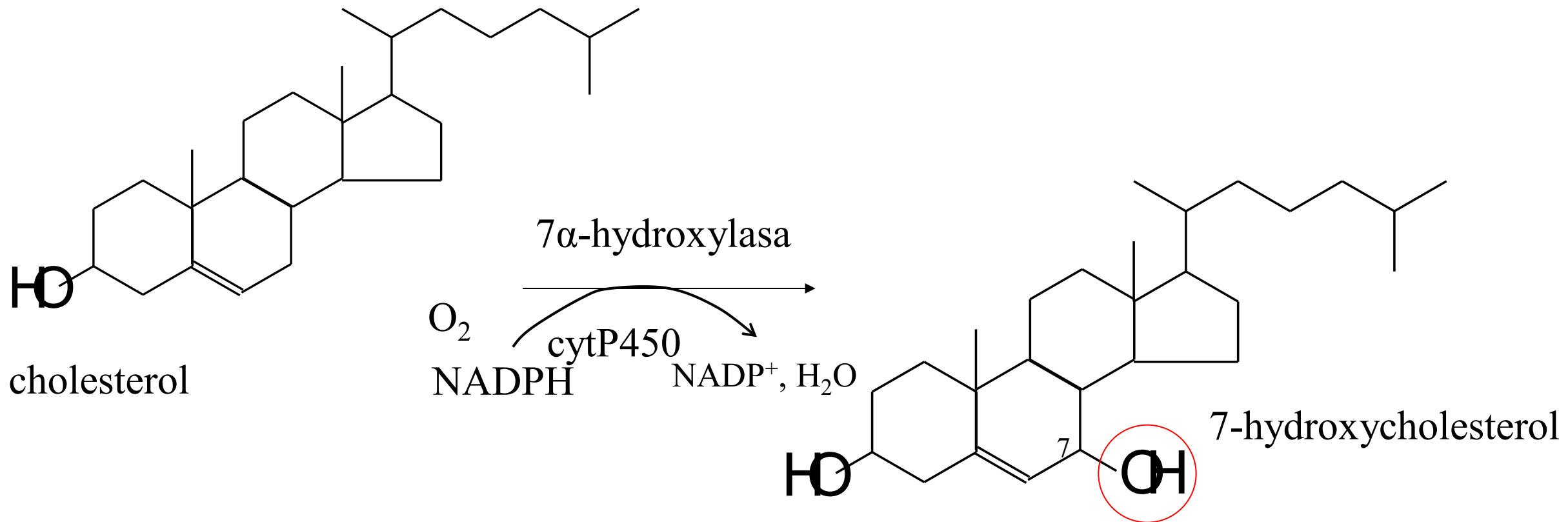
Vznik: v játrech z cholesterolu, vylučovány do žluče,
enterohepatální oběh

Význam: emulgace lipidů v trávicím traktu

Vylučování: stolicí 500 mg/den

Přeměna cholesterolu na žlučové kyseliny

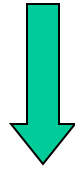
JÁTRA



probíhá v ER (monooxygenasová reakce)

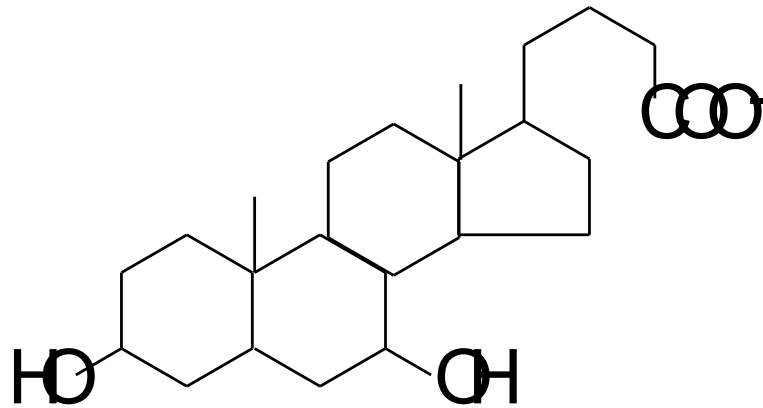


JÁTRA



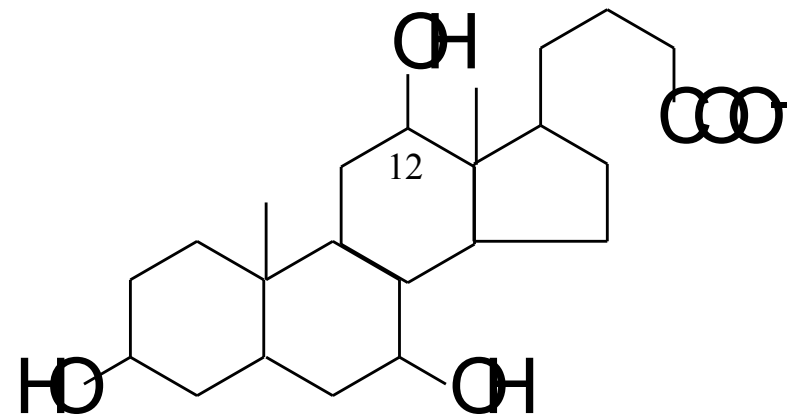
Další hydroxylace (pozice 12 α),
redukce, štěpení postr. řetězce

Primární ŽK (24 C)



chenodeoxycholát

$pK_A \approx 6$



cholát

$pK_A \approx 6$

JÁTRA

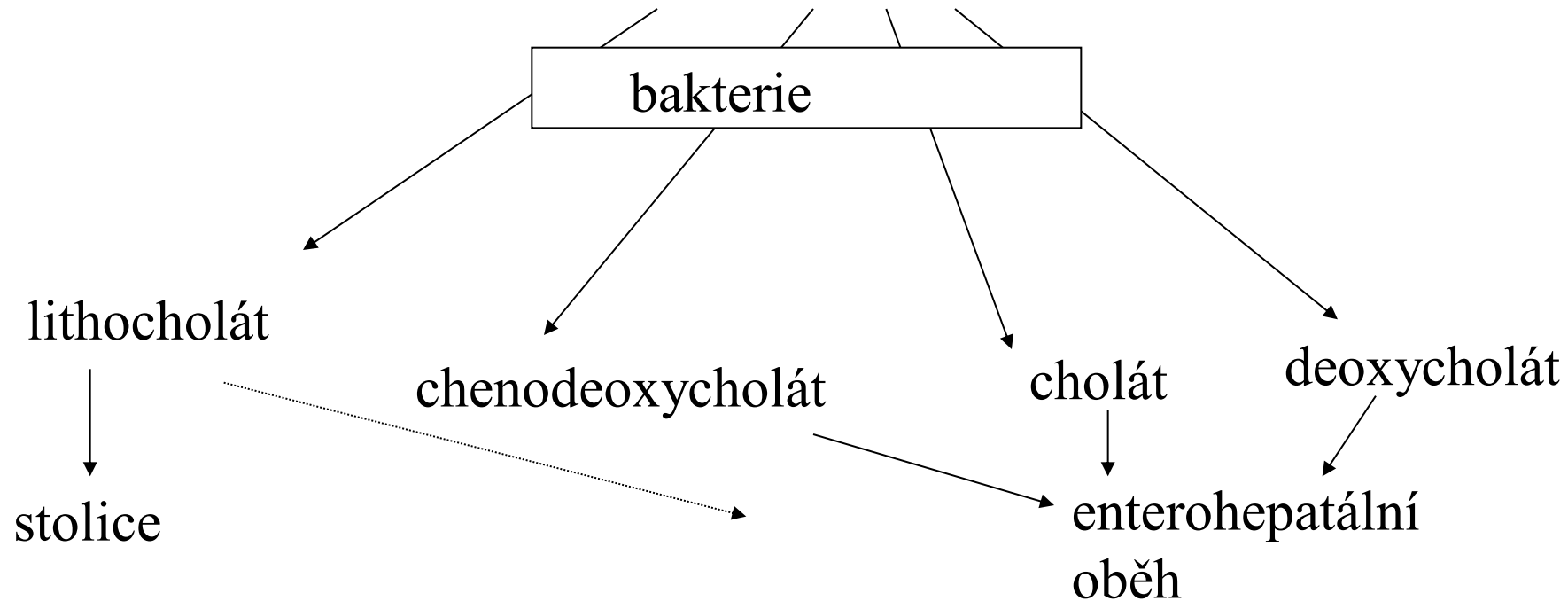
konjugace s glycinem a taurinem

glykocholát, taurocholát

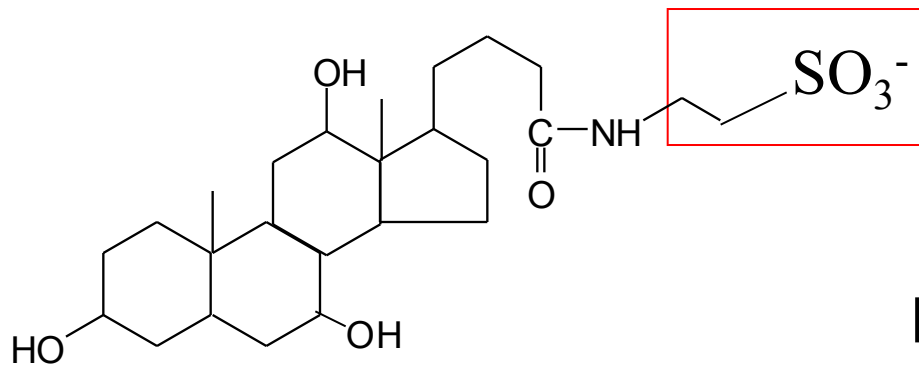
ŽLUČ

TENKÉ
STŘEVO

dekonjugace a částečná redukce (odstranění OH na C 7)

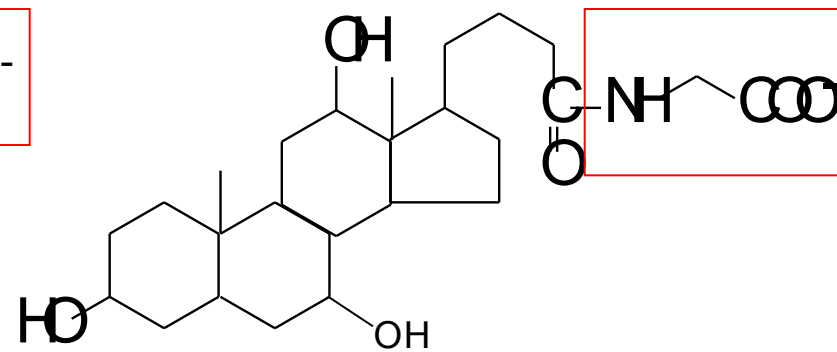


Konjugované žlučové kyseliny



taurocholát

$\text{pK}_A \approx 2$

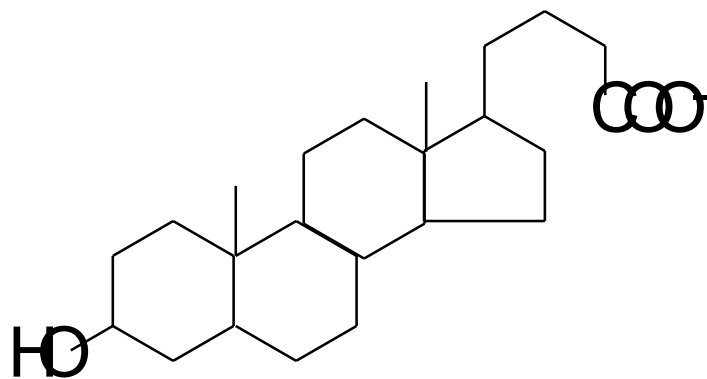


glykocholát

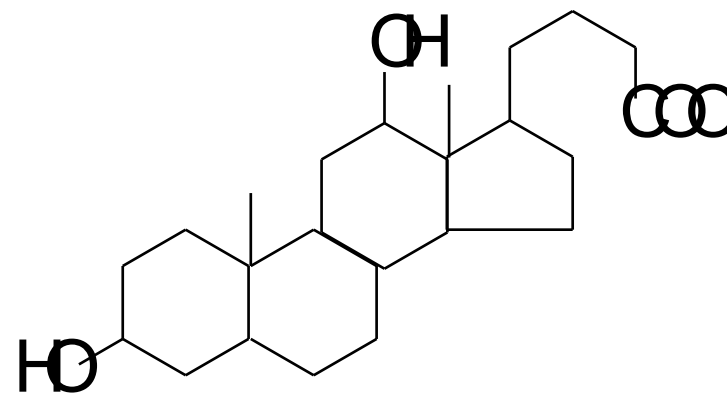
$\text{pK}_A \approx 4$

Konjugace snižuje hodnoty pK_A , zvyšuje detergenční (emulgační) účinnost.

Sekundární žlučové kyseliny – nemají OH na C7



lithocholát



deoxycholát

Méně rozpustná, více
vyučována stolicí

Enterohepatální oběh žlučových kyselin

