MUNI
MED

Metabolismus lipidů

© Biochemický ústav LF MU (J.S.) 2022

MUNI MED

Lipidy

Estery (amidy) vyšších mastných kyselin s alkoholy

Jednoduché

(velmi nepolární)

mastná kyselina

alkohol

- triacylglyceroly (TG)
- Vosky

Složené

(polárně nepolární)

mastná kyselina

alkohol

další složka

- Fosfolipidy
- Glykolipidy

Funkce lipidů

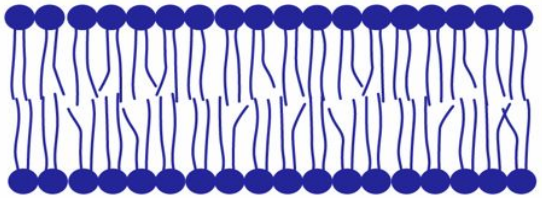
- **zdroj energie**

  tukové buňky

$$lipidy + O_2 \rightarrow CO_2 + H_2O + energie$$

- **strukturní funkce**

  biologické membrány



- **ochranná funkce**

  tuková tkáň – tepelná izolace

  neuron - myelinová pochva - „elektrická“ izolace

- **zdroj esenciálních mastných kyselin**

  některé polynenasycené MK

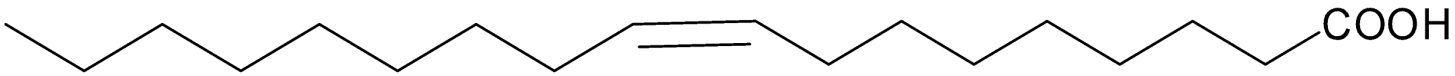
Mastné kyseliny
jako složka lipidů

- alifatické monokarboxylové
- sudý počet uhlíků
- v přirozených tucích a olejích

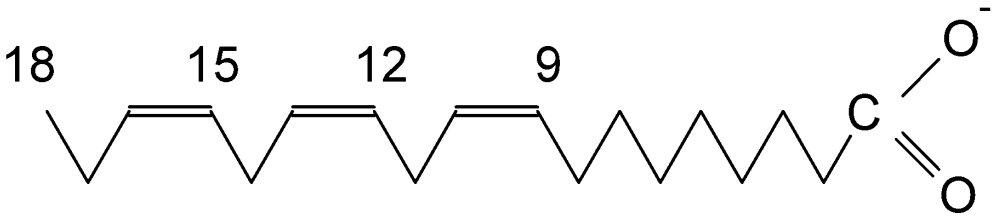
Rozdělení mastných kyselin

- nasycené mastné kyseliny - **SAFA**

- mononenasycené mastné kyseliny - **MUFA**



- polynenasycené mastné kyseliny - **PUFA**



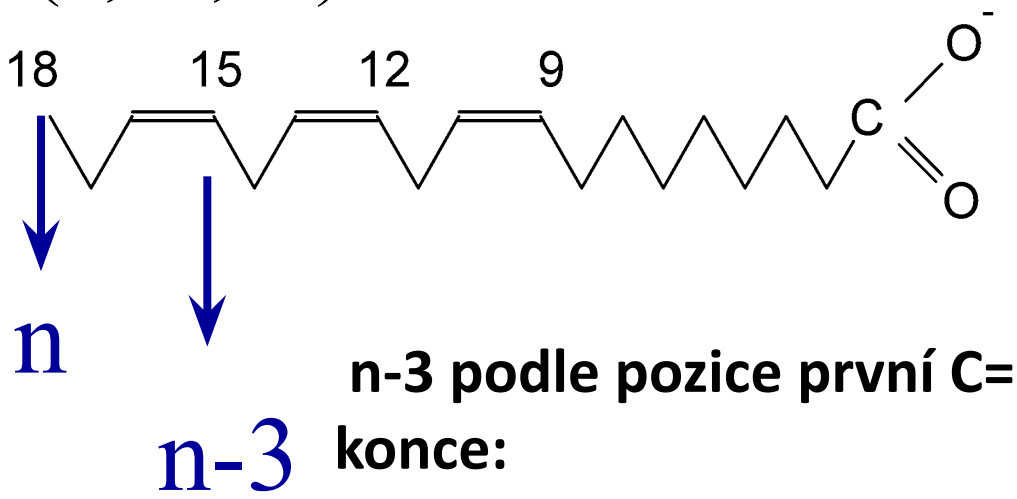
Mastné kyseliny

Zkrácený	kyselina	výskyt (příklady)	Komentář
4:0	máselná	Mléko, máslo	Snadno stravitelná, portální žilou do jater
16:0 18:0	palmitová stearová	Živ. tuky, palmový olej Živ. tuky, kakao	zdroj energie, aterogenní zdroj energie
18:1(9)	olejová	olivový olej, řepkový olej	zdroj energie, snižuje konc. LDL cholesterolu
18:2(9,12) 18:3(9,12,15) 20:4(5,8,11,14) 20:5 (EPA) 22:6	linolová α-linolenová arachidonová eikosapentaenová DHA	Slunečnic., lněný olej, lněný olej, vlašské oř. fosfolipidy tučné ryby, fosfolipidy tučné ryby, fosfolipidy	esenciální, n-6 esenciální, n-3 biomembrány, lipoproteiny, n-6 biomembrany, lipoproteiny, n-3 vývoj mozku, n-3

Esenciální mastné kyseliny

α−linolenová kyselina
18 : 3 (9,12,15)

⇨ Řada n-3, ω-3



n-3 podle pozice první C=C počítáno z CH_3 konce:

linolová kys.

⇨ Řada n-6, ω-6

18 :2 (9,12)

Esenciální MK

Zdroj: **n-6** **některé rostlinné oleje** – slunečnicový semena (slunečnicová, dýňová, lněná)

n-3 **rybí tuky** + omezeně některé rostlinné oleje

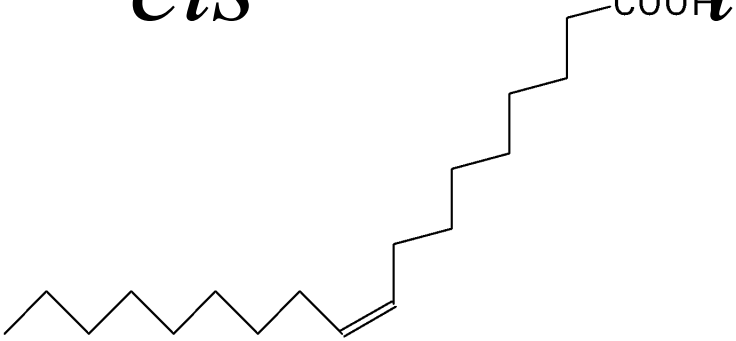
Význam: biosyntéza fyziologicky účinných látek (ikosanoidů)

biosyntéza PUFA jako složek fosfolipidů

Nedostatek: snížená obranyschopnost organismu, únava, zhoršená paměť, suchá pokožka, dermatitidy

Nenasycené mastné kyseliny - konfigurace

cis



trans

Přirozené MK

Vznik při ztužování tuků

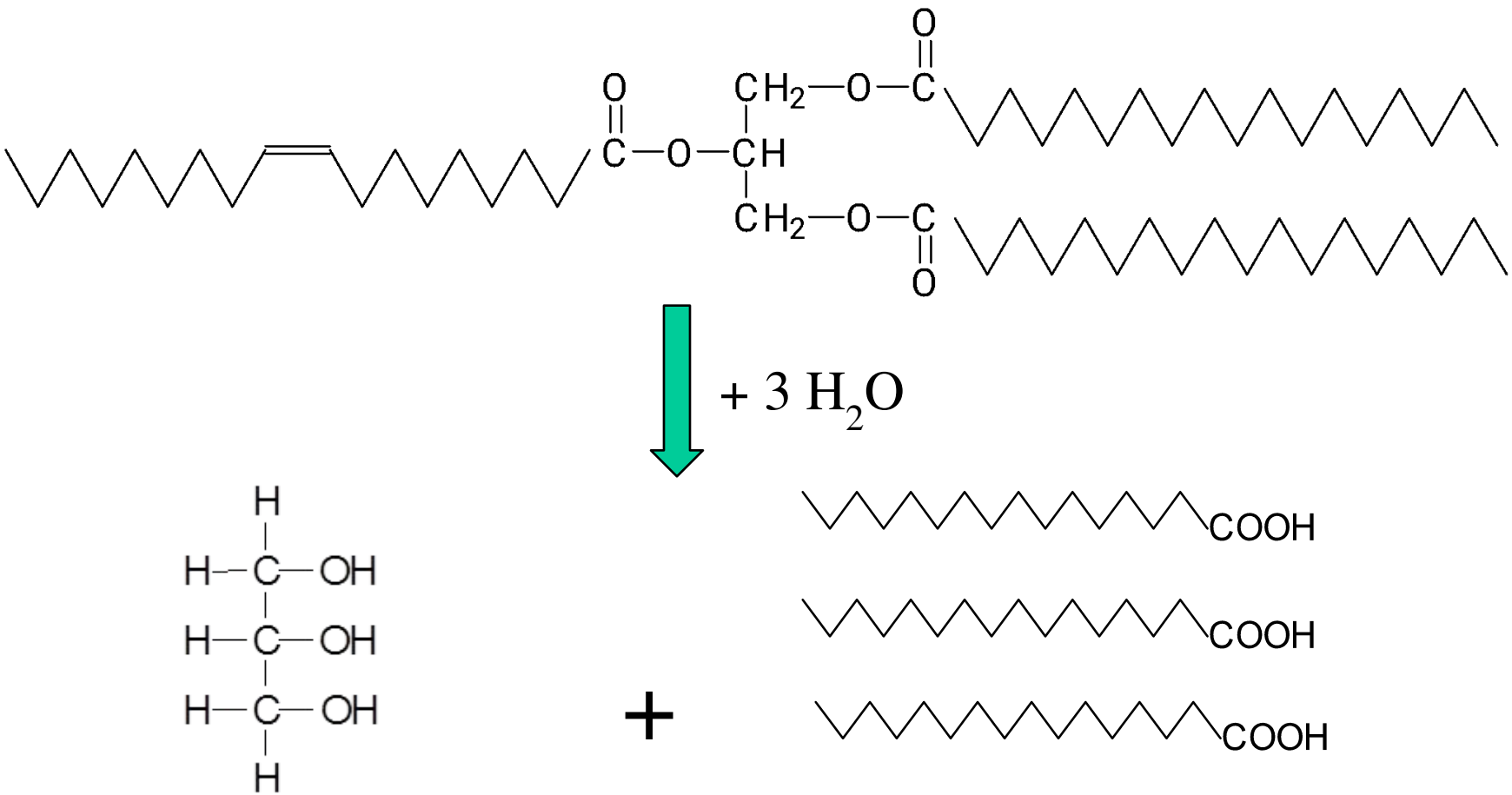
(pokrmový tuk, sušenky, zmrzliny…)

Trans-mastné kyseliny zvyšují riziko:

- vzniku diabetu 2. typu,
- rozvoje metabolického syndromu
- náhlých úmrtí na kardiovaskulární onemocnění

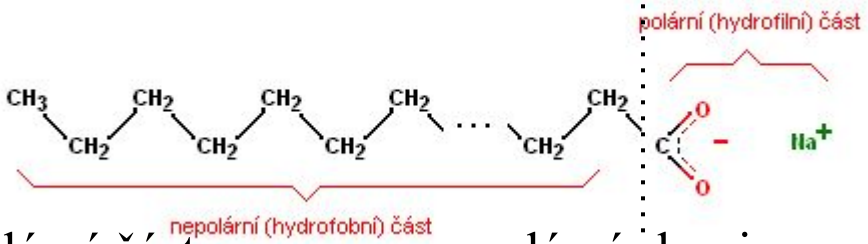
- doporučeno omezit přísun *trans*-mastných (**TFA**) kyselin

Triacylglyceroly



Tenzidy

Polárně – nepolární charakter:

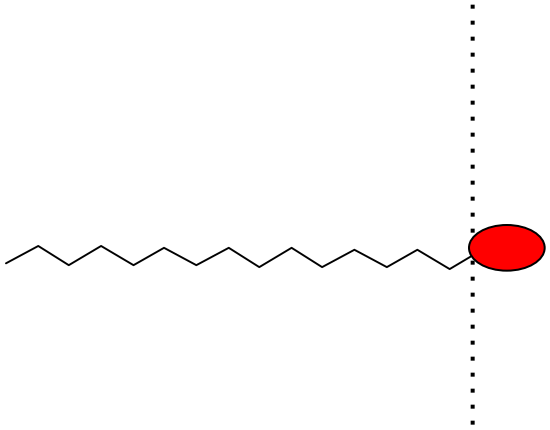


nepolární část: polární skupina:

alkylový řetězec, uhlovodíkový cyklický skelet aniontová, kationtová

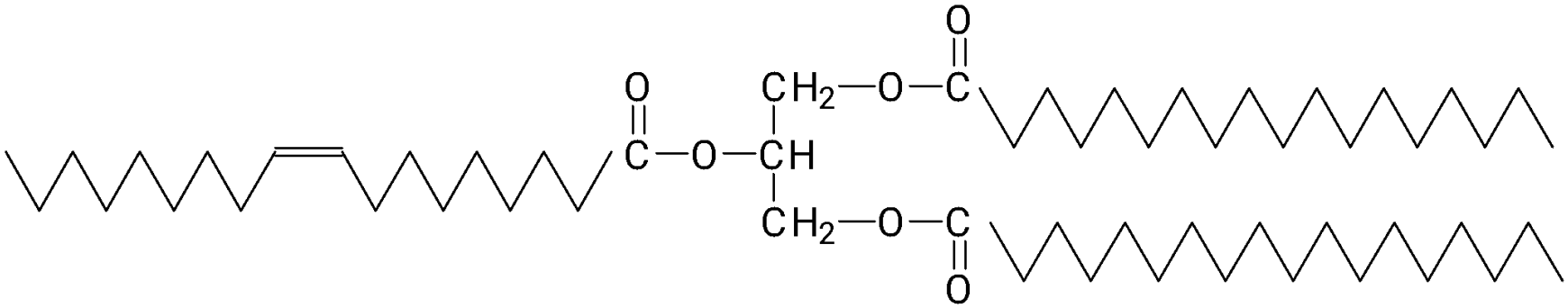
amfoterní, neiontová

Zjednodušeně:

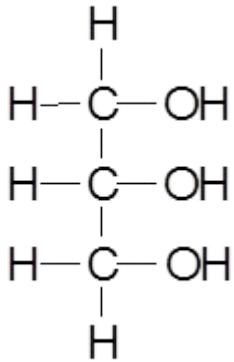


Mýdlo

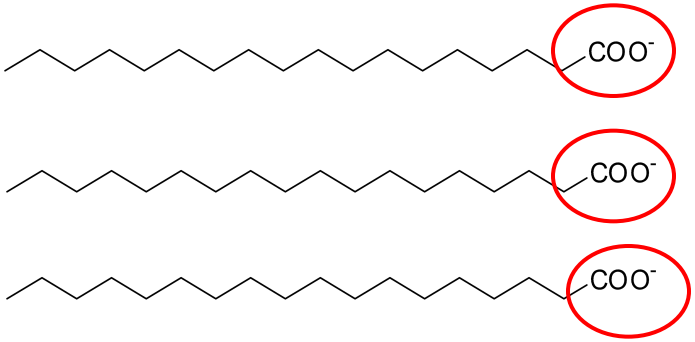
sodná sůl vyšší mastné kyseliny RCOONa



+ 3 OH^-



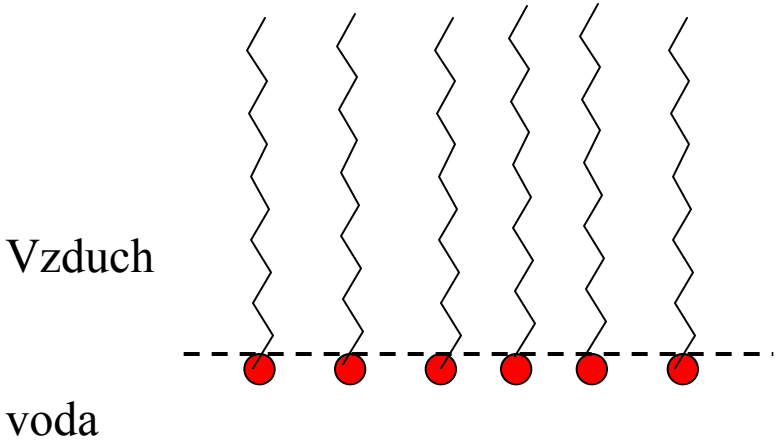
+



3 x anion (sůl) MK

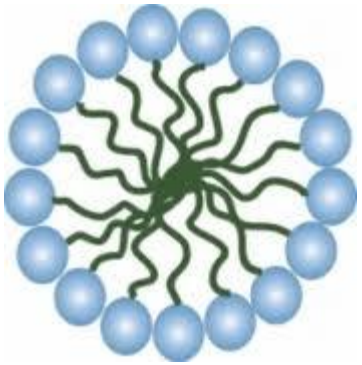
Chování tenzidu

Na fázovém rozhraní



Snižuje povrchové napětí
na fázovém rozhraní

Ve vodě



micela

Tenzidy jako emulgátory a detergenty

Emulgační efekt: stabilizace emulze

Emulze typu olej ve vodě o/v (př. mléko)

Emulze typu voda v oleji v/o (př. máslo)

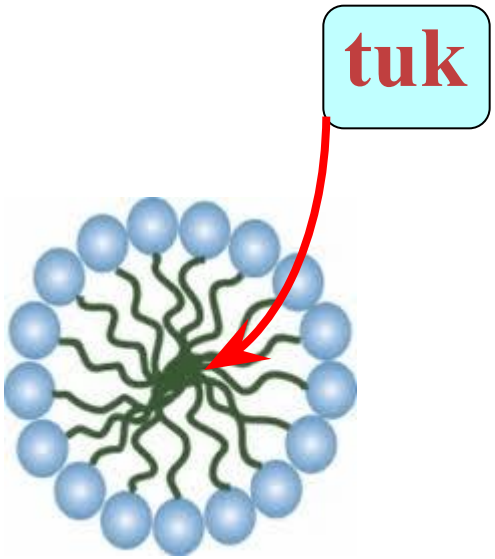
V organismu: emulgace tuků v tenkém střevě

tenzid - žlučové kyseliny

- fosfolipidy

- soli mastných kyselin

Detergenční účinek tenzidů:



micela

Glycerolfosfolipidy

esterová vazba mastná kyselina

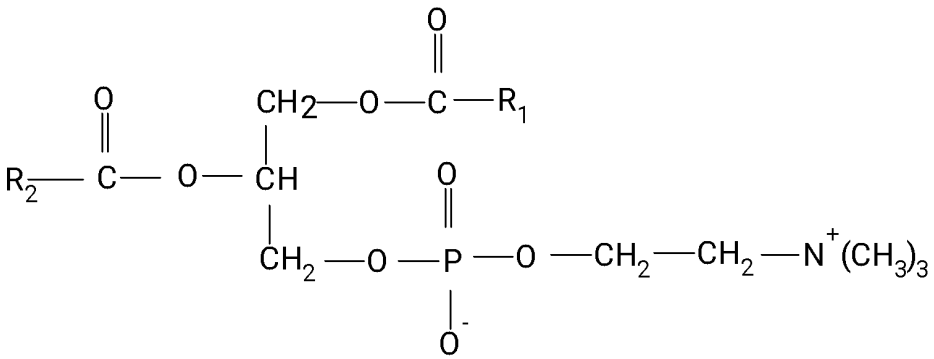
mastná kyselina — glycerol — *esterová vazba*

kyselina fosforečná - { cholin, serin, inositol }

Lecitin

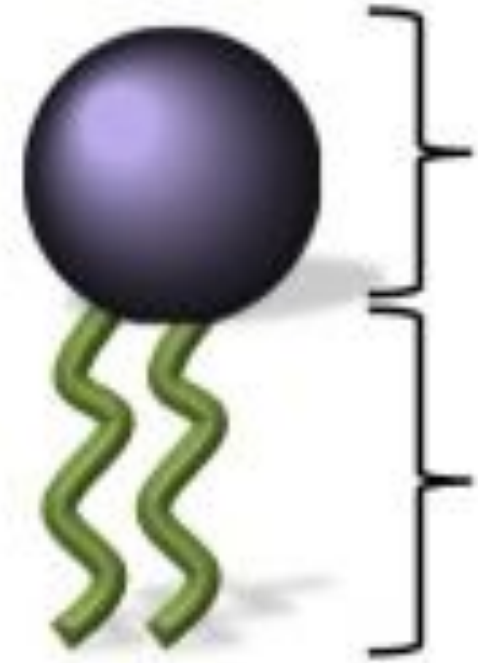
(fosfatidylcholin)

- buněčné membrány



Doplněk stravy

Fosfolipidy mají vlastnosti tenzidů



Hydrofilní hlava

Cholin

Fosforečná kys.

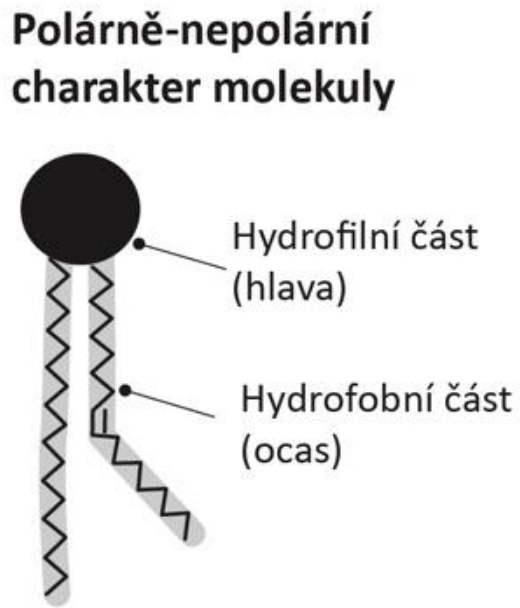
glycerol

Hydrofobní chvost

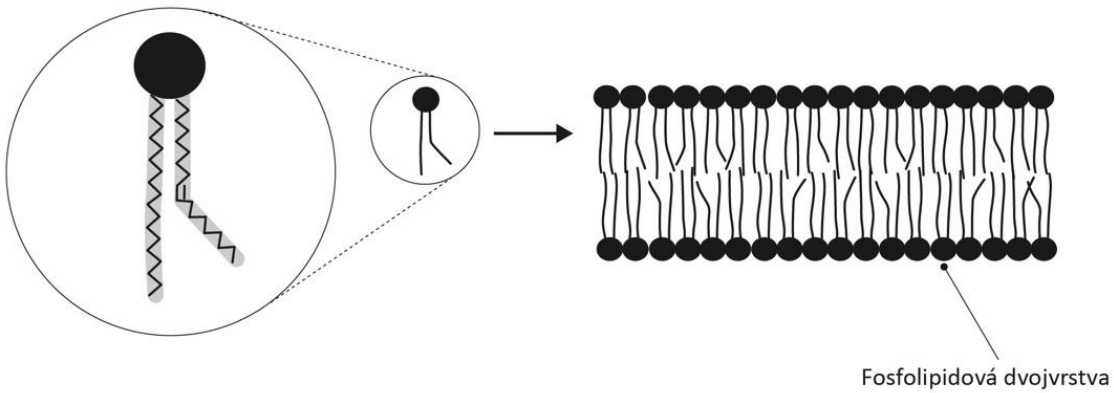
2 zbytky mastných kyselin

Význam fosfolipidů

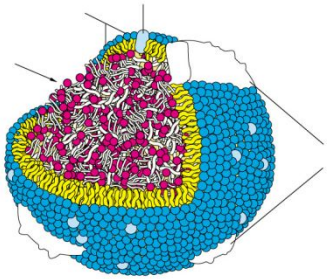
- základní strukturní složka membrán



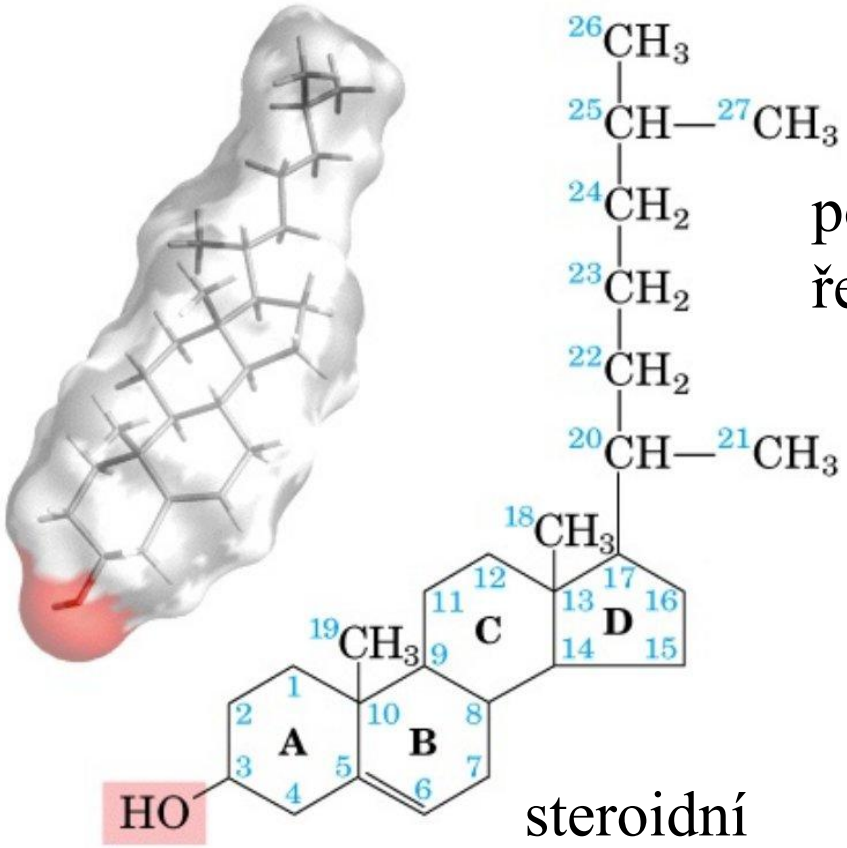
idová dvojvrstva:



- zdroj PUFA
- součást lipoproteinů
- obsaženy ve žluči - emulgátor



Cholesterol



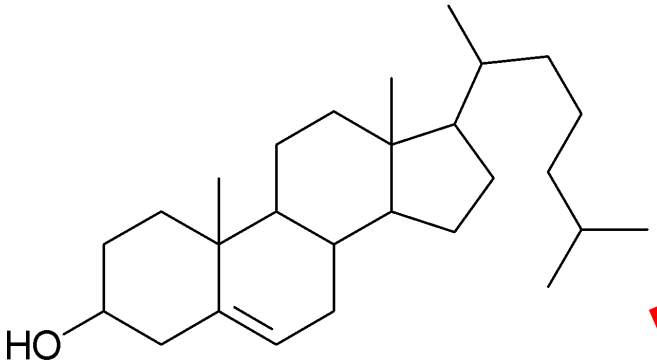
postranní řetězec

polární hydroxylová skupina

steroidní skelet

Příjem cholesterolu

Cholesterol: tuky živočišného původu



Doprovodné látky lipidů

- lipofilní vitaminy

  (retinol, kalciol, tokoferol, fylochinon)

  A *D* *E* *K*

- terpeny (karoteny – β-karoten je provitamin A, lykopen)
- steroidy (cholesterol, fytosteroly apod.)

Přísné beztukové diety mohou vést ke karenci (deficitu) lipofilních vitaminů a esenciálních mastných kyselin.

Doporučený příjem lipidů

vzhledem k celkovému energetickému příjmu (pro dospělé)

Lipidy$_{celk}$ +	SFA	MUFA	PUFA	TFA
25–35 %	**< 10 %**	15–20 %	**6–11 %** (ω-3+ω-6) **< 2 %** (ω-3)	**< 1 %**

≈ 60–90 g/den

+ min. 15–20 % kvůli dostatečnému příjmu PUFA

Obsah energie v živinách

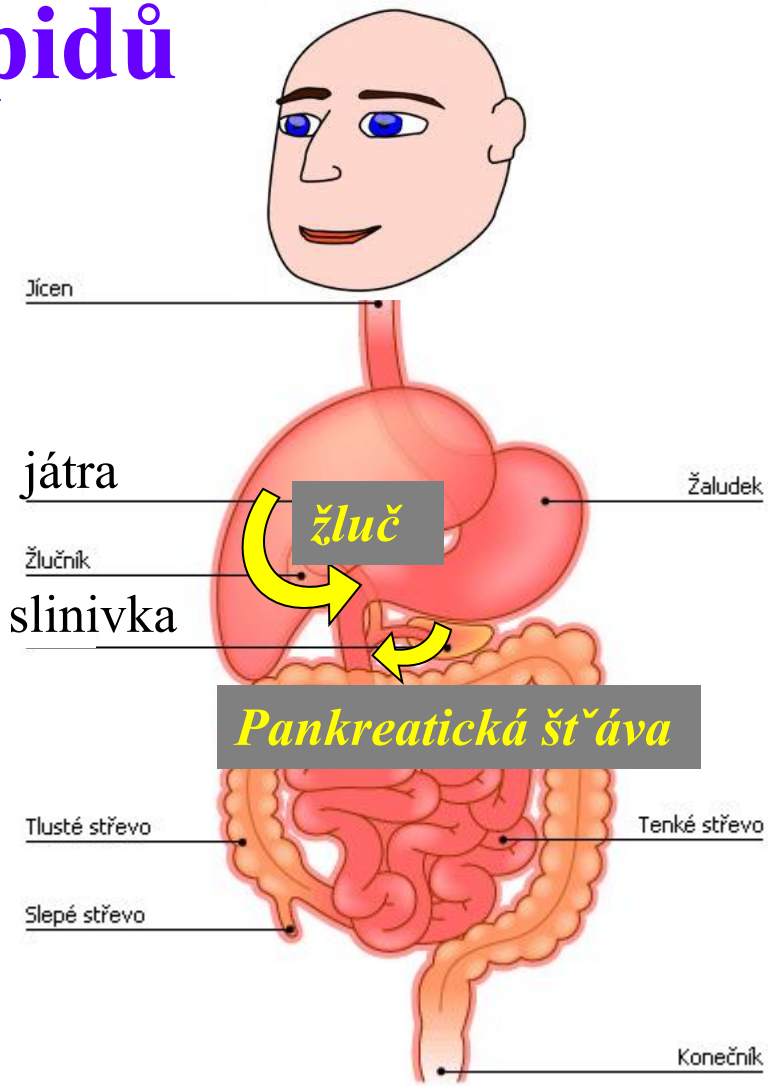
Lipidy	**38 kJ/mol**
Sacharidy	17 kJ/mol
Bílkoviny	17 kJ/mol

- **Lipidy** v tukové tkáni tvoří **85%** energetických zásob !

Trávení lipidů

V potravě:
triacylglyceroly, fosfolipidy, estery cholesterolu, glykolipidy

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

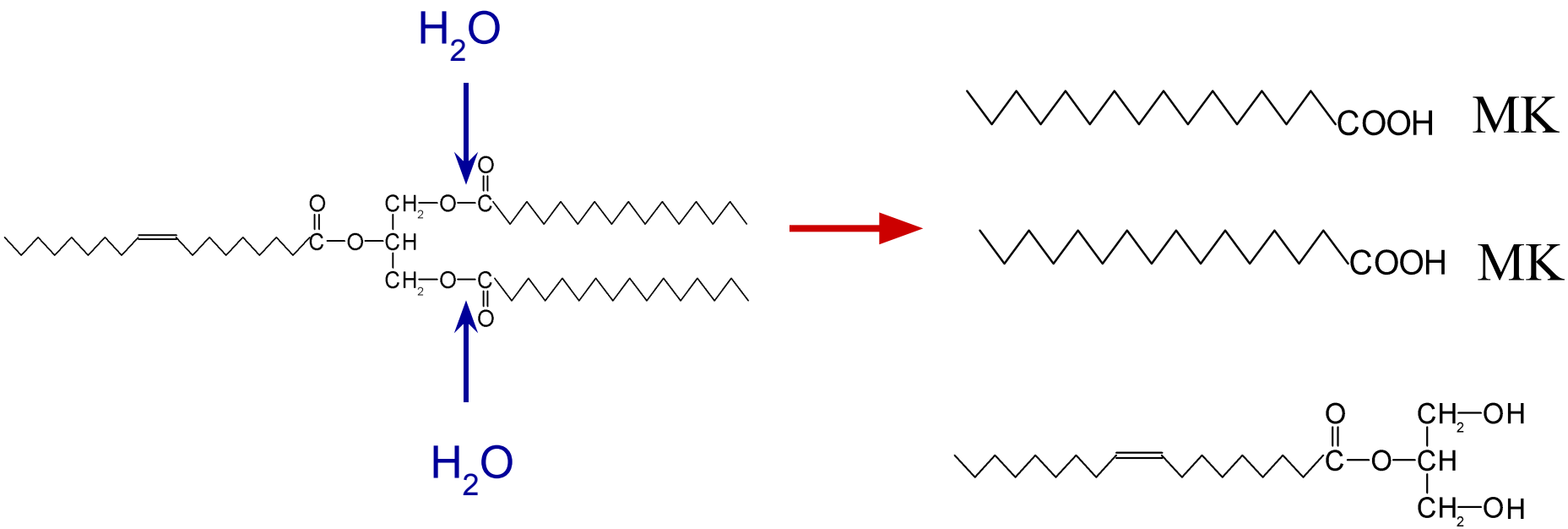


Lipidy jsou nepolární (hydrofobní) látky

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

Pankreatická lipáza

Triacylglycerol + 2 H_2O → 2-monoacylglycerol + 2 MK



Resorpce natrávených lipidů buňkami střevní sliznice

Směsné micely

Kartáčový lem

Epitelové buňky

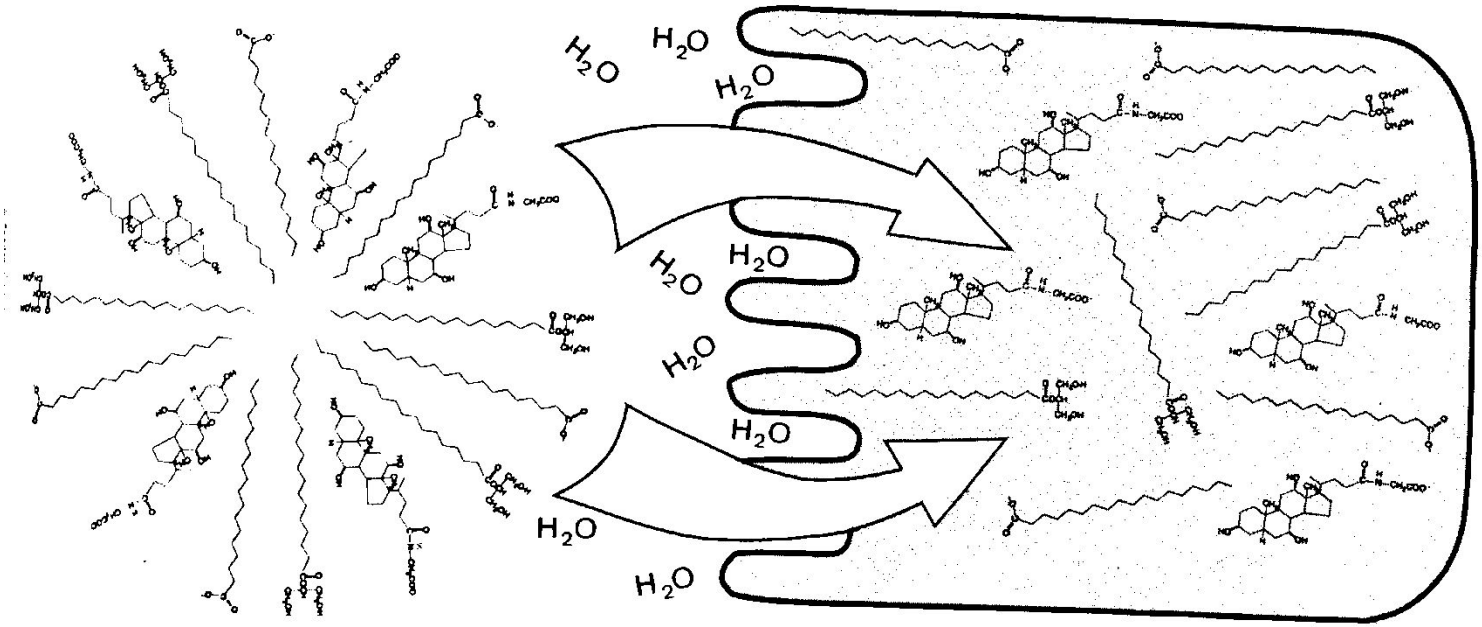
MAG

ŽK

Lyso-PL

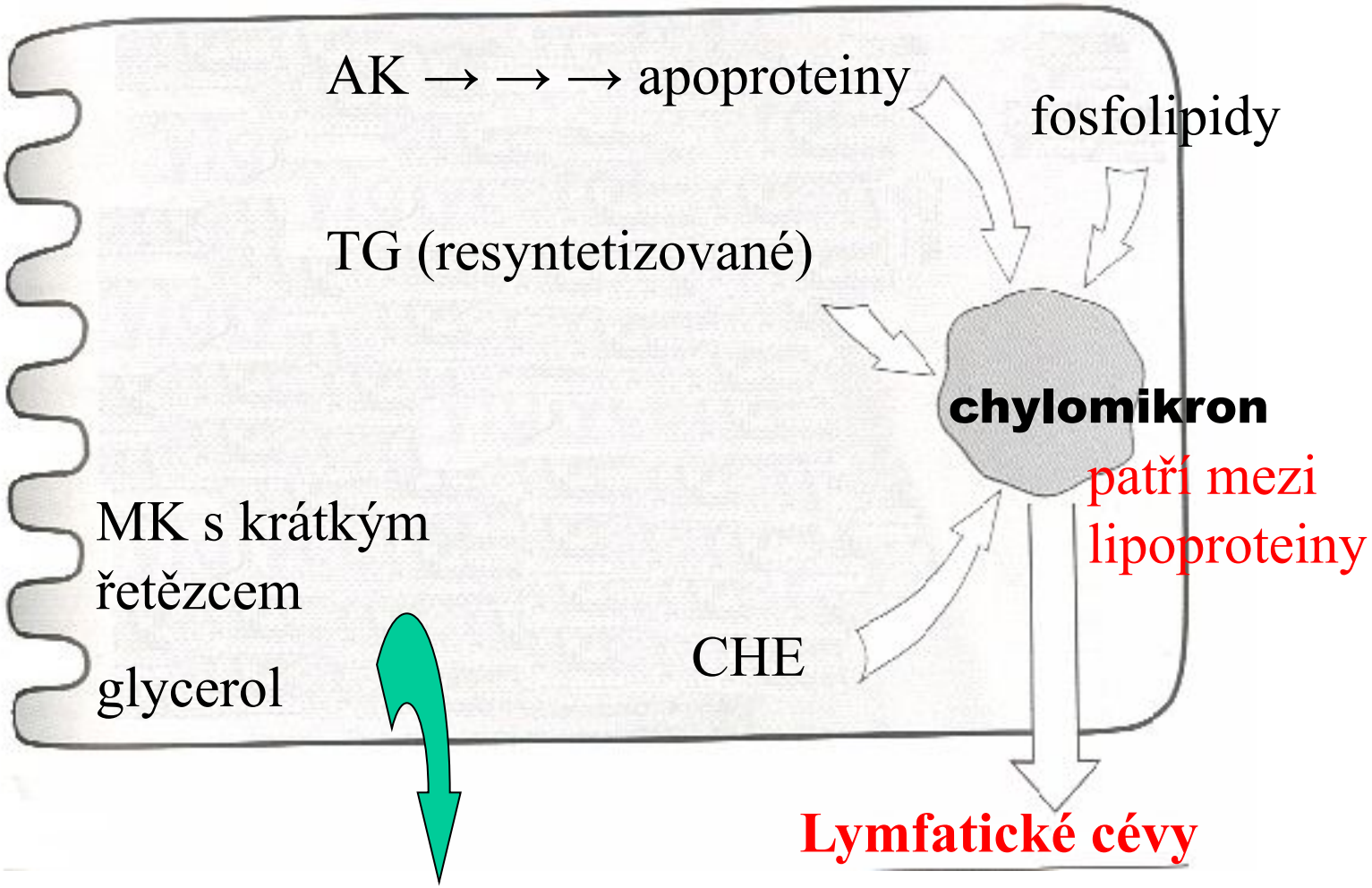
soli MK

CHOL



+ lipofilní vitaminy

Transport lipidů z buněk střevní sliznice



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

Co se děje s lipidy v enterocytu?

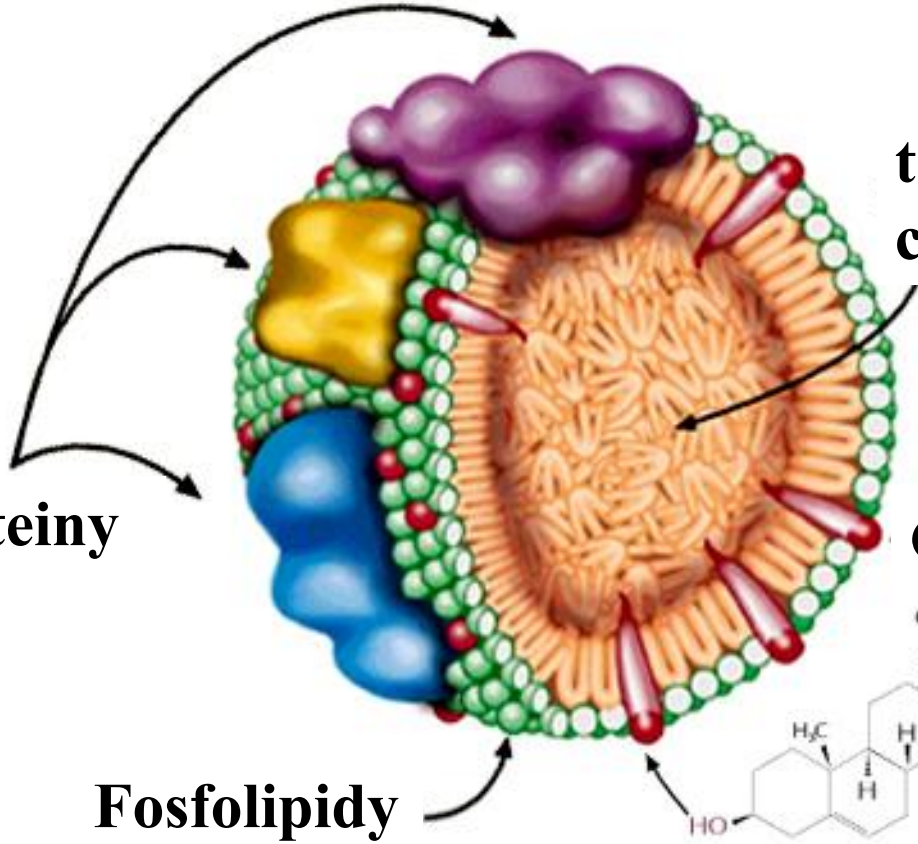
- **monoacylglyceroly** jsou znovu reesterifikovány na **triacylglyceroly**
- **cholesterol** je reesterifikován na estery cholesterolu
- probíhá syntéza speciálních proteinů – **apoproteinů**
- tvoří se **chylomikrony**

Co jsou to lipoproteiny?

Jsou transportní formou lipidů v krvi

Jsou to komplexy lipidů a proteinů

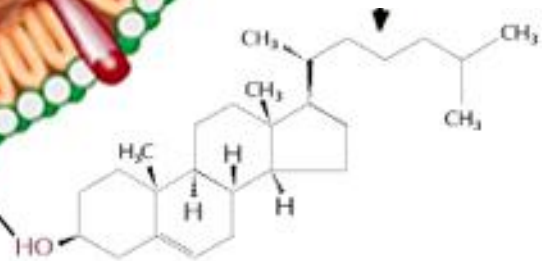
Schéma lipoproteinové částice



triacylglyceroly a estery cholesterolu (jádro)

Apoproteiny

Cholesterol



Fosfolipidy

Typy lipoproteinů

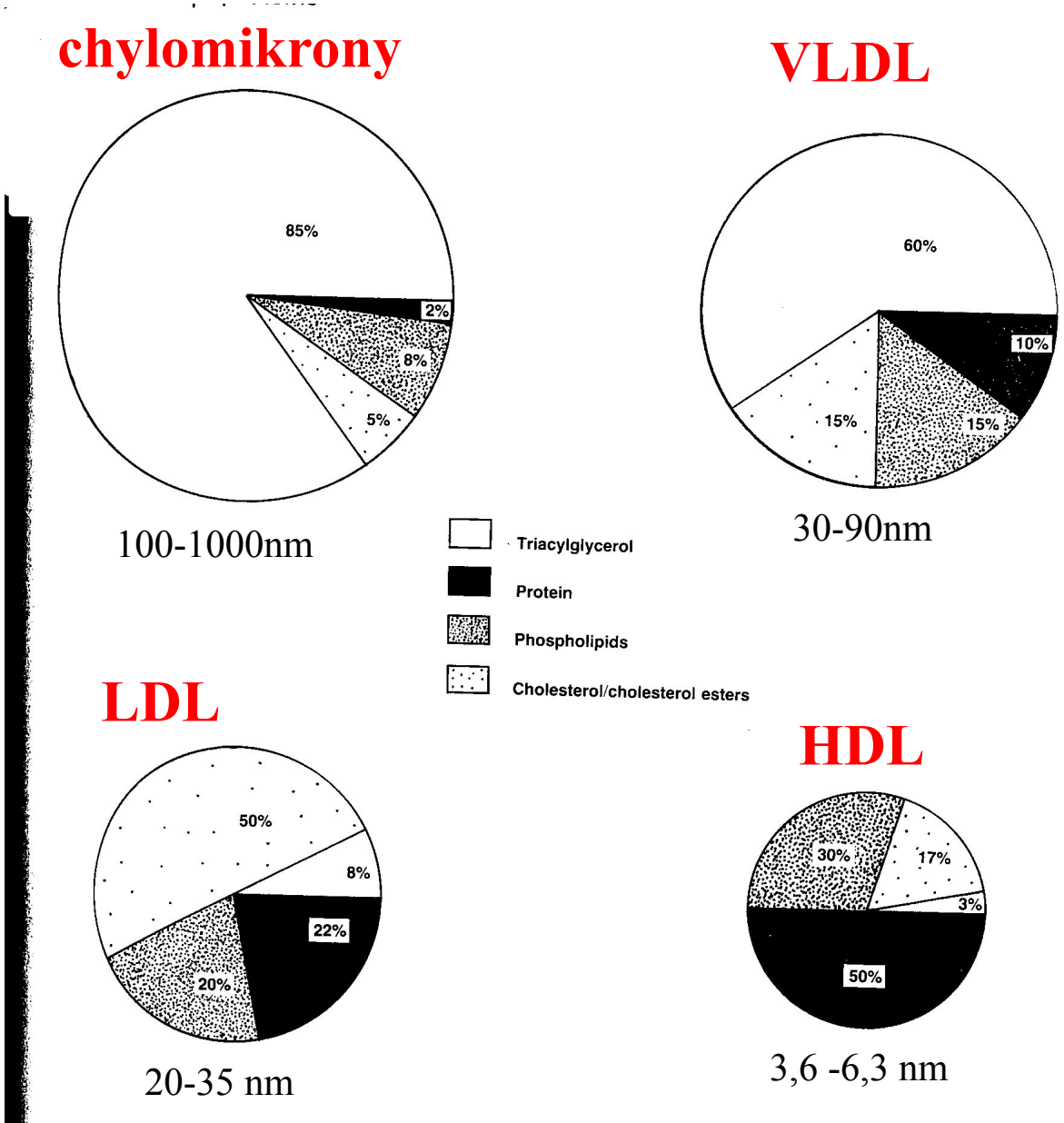
Význam:

chylomikrony - transport lipidů z potravy

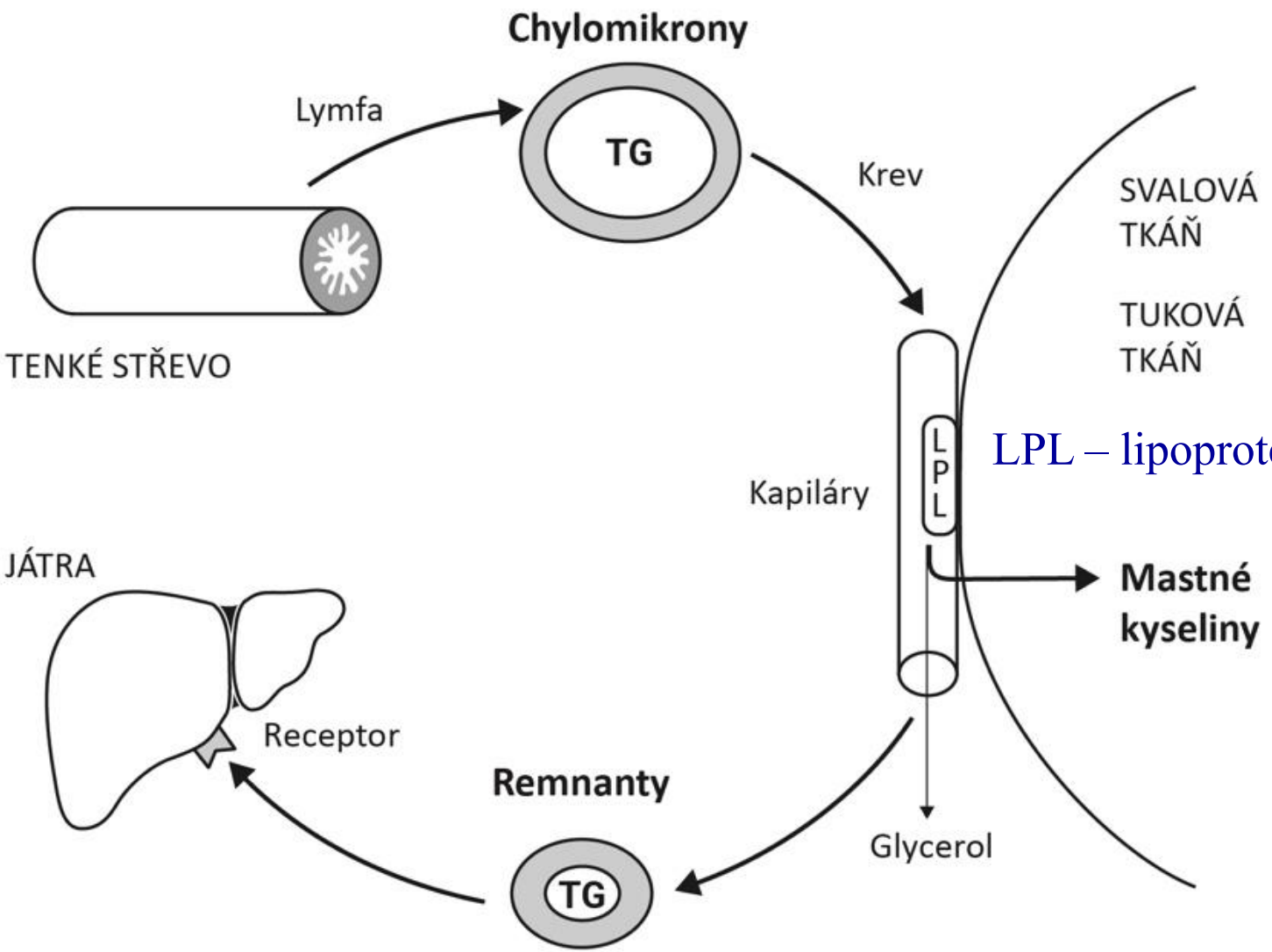
VLDL (lipoproteiny o velmi nízké hustotě) - transport lipidů z jater

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

HDL (lipoproteiny o vysoké hustotě) - transport cholesterolu z tkání do jater



Metabolismus chylomikronů



LPL – lipoproteinová lipasa

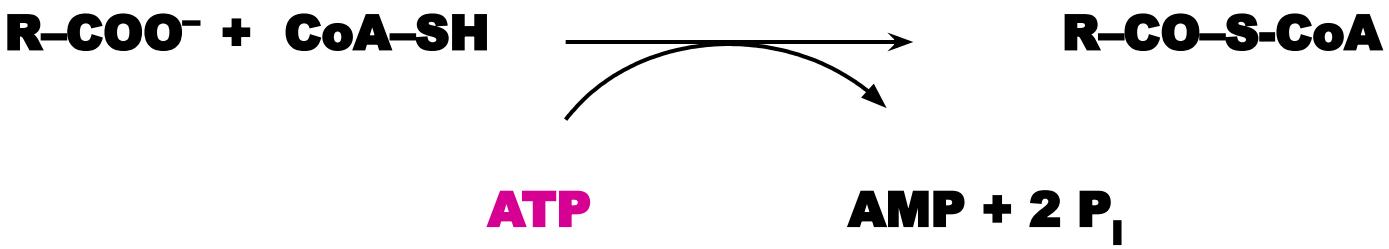
Metabolismus chylomikronů

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

Katabolismus mastných kyselin (β -oxidace)

- probíhá v mitochondriích buněk

- je zahájeno aktivací MK v cytoplazmě navázáním na CoA



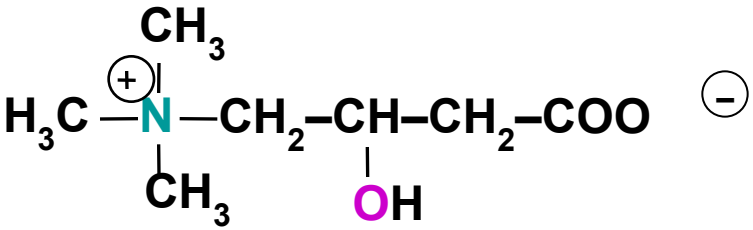
- transport MK **do mitochondrií** ve vazbě na **karnitin**

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

Karnitin

Zdroje: L-karnitinu (před. maso, mléko) a syntéza (AK: lysin a methionin)

- Zvýšená potřeba karnitin (těhotenství, popáleniny, trauma)
- ztráty karnitinu u hemodialyzovaných pacientů

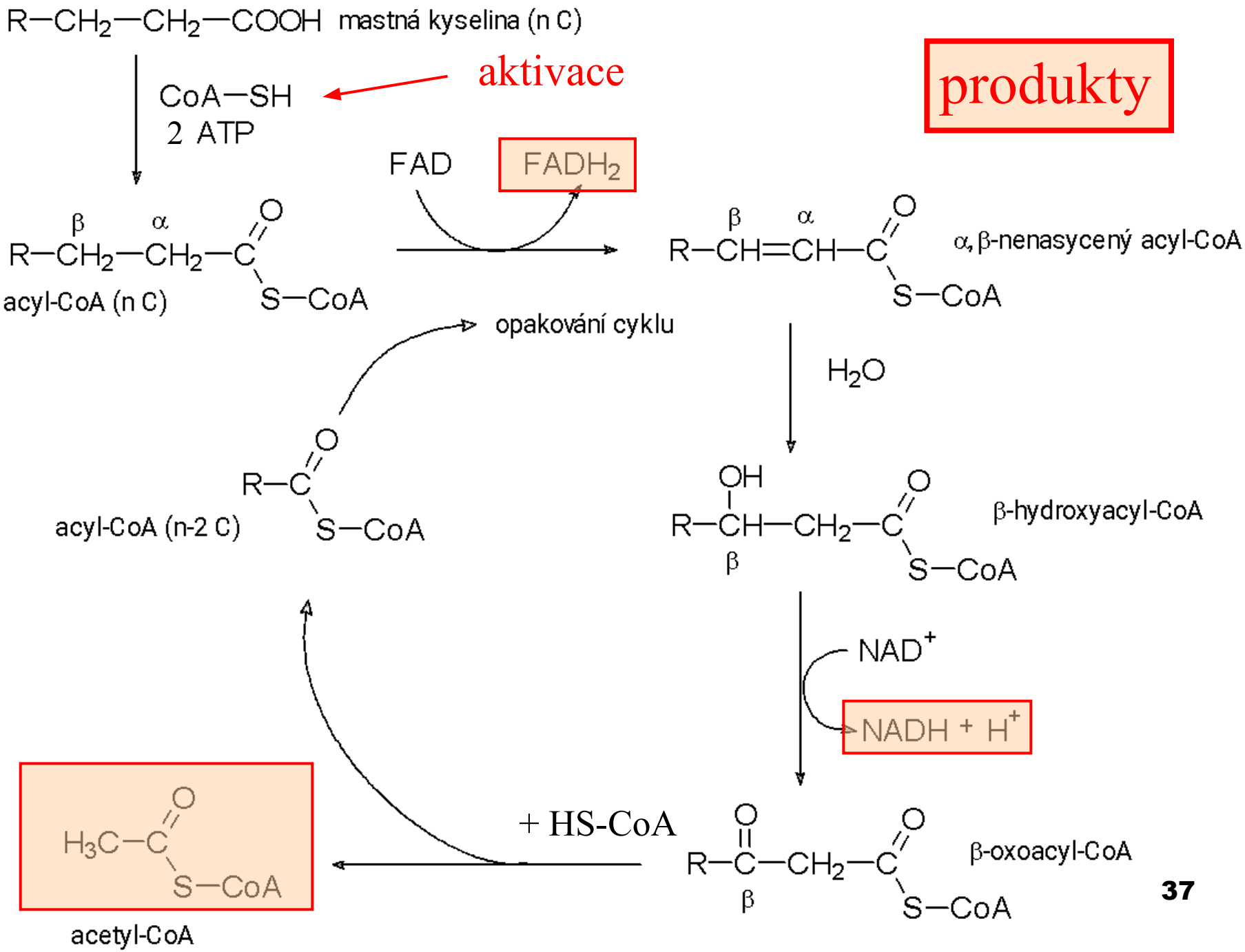
Symptomy nedostatku:

- Využití MK je nižší, deficit je prohlouben lačněním
- 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 v matrix mitochondrii:**

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


R—CH2—CH2—COOH mastná kyselina (n C)
CoA—SH
2 ATP
aktivace
produkty
FAD
FADH2
acyl-CoA (n C)
α, β-nenasycený acyl-CoA
opakování cyklu
H2O
acyl-CoA (n-2 C)
β-hydroxyacyl-CoA
NAD+
NADH + H+
+ HS-CoA
β-oxoacyl-CoA
acetyl-CoA

β-oxidace MK je významným zdrojem energie

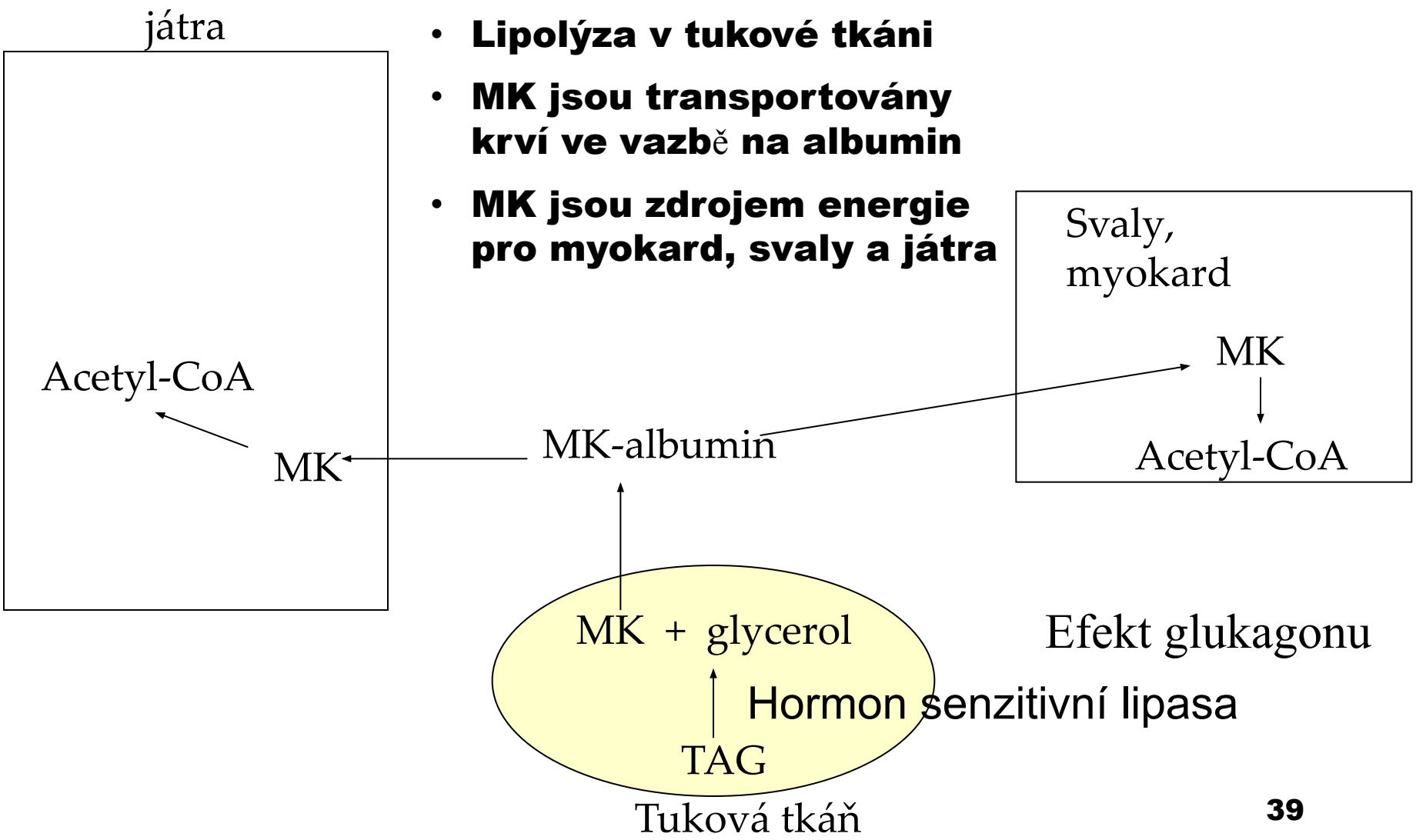
Kdy jsou MK odbourávány?

Když buňky potřebují energii (ATP) a je nízká dostupnost glukosy

β-oxidace je stimulována v post-resorpční fázi, hladovění, při akutním stresu :

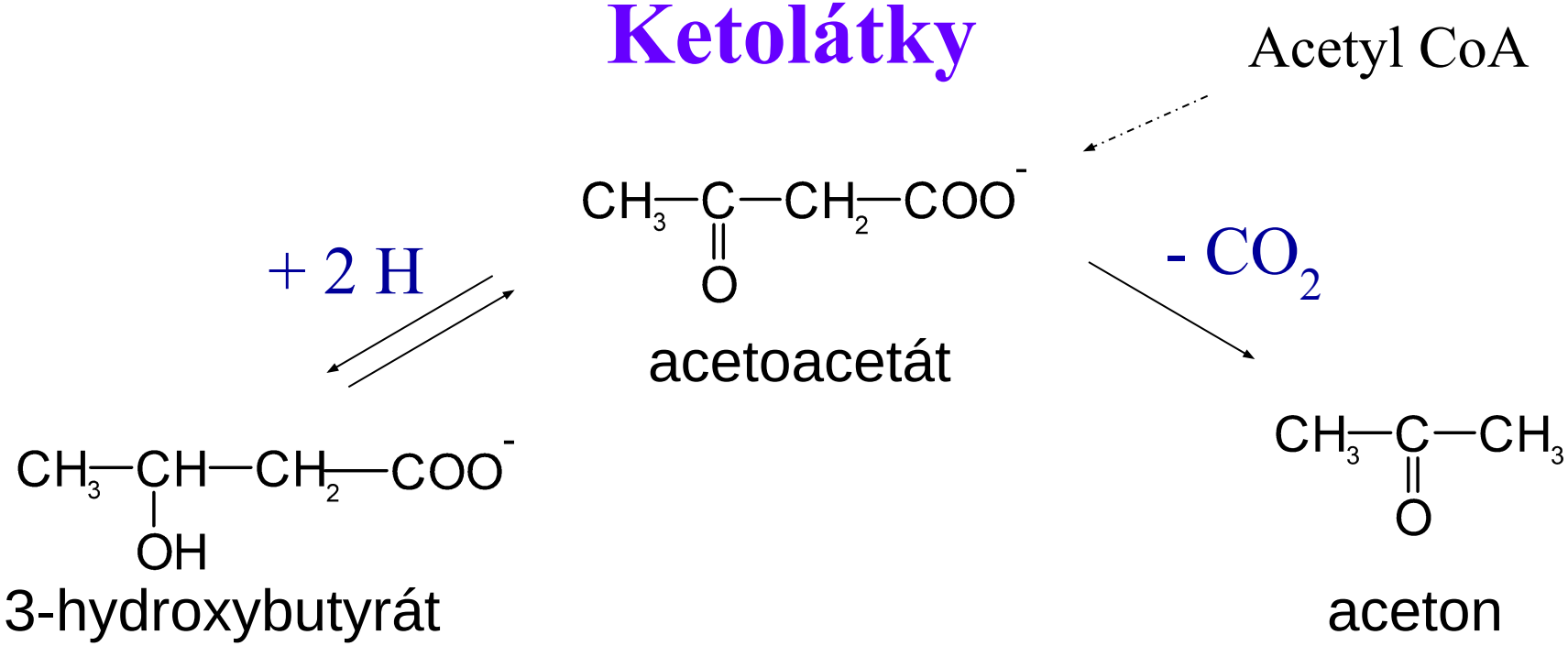
Lipidy v postresorpční fázy (glukagon)

- **Lipolýza v tukové tkáni**
- **MK jsou transportovány krví ve vazbě na albumin**
- **MK jsou zdrojem energie pro myokard, svaly a játra**



Efekt glukagonu

Ketolátky



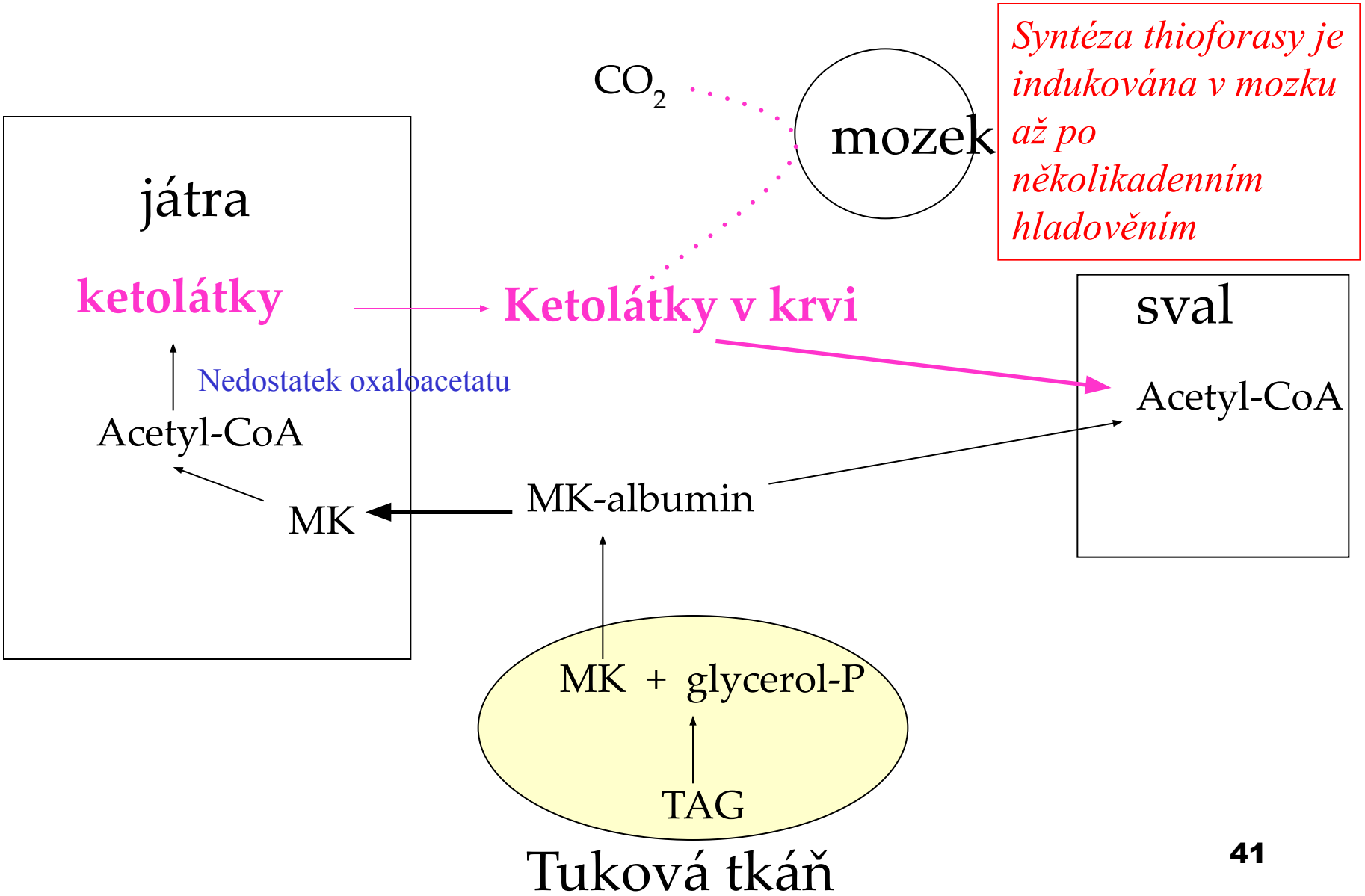
Význam: ve vodě rozpustné „palivo“ původem značně z MK

Místo vzniku: v játrech

Místo využití: extrahepatální tkáně (myokard, svaly, mozek..)

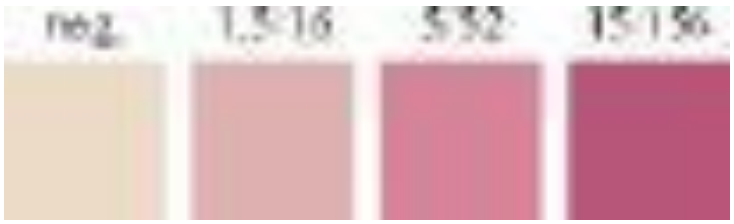
Nadprodukce: hladovění, nekompenzovaný *diabetes melitus*
vede ke ketoacidóze

Vznik a využití ketolátek

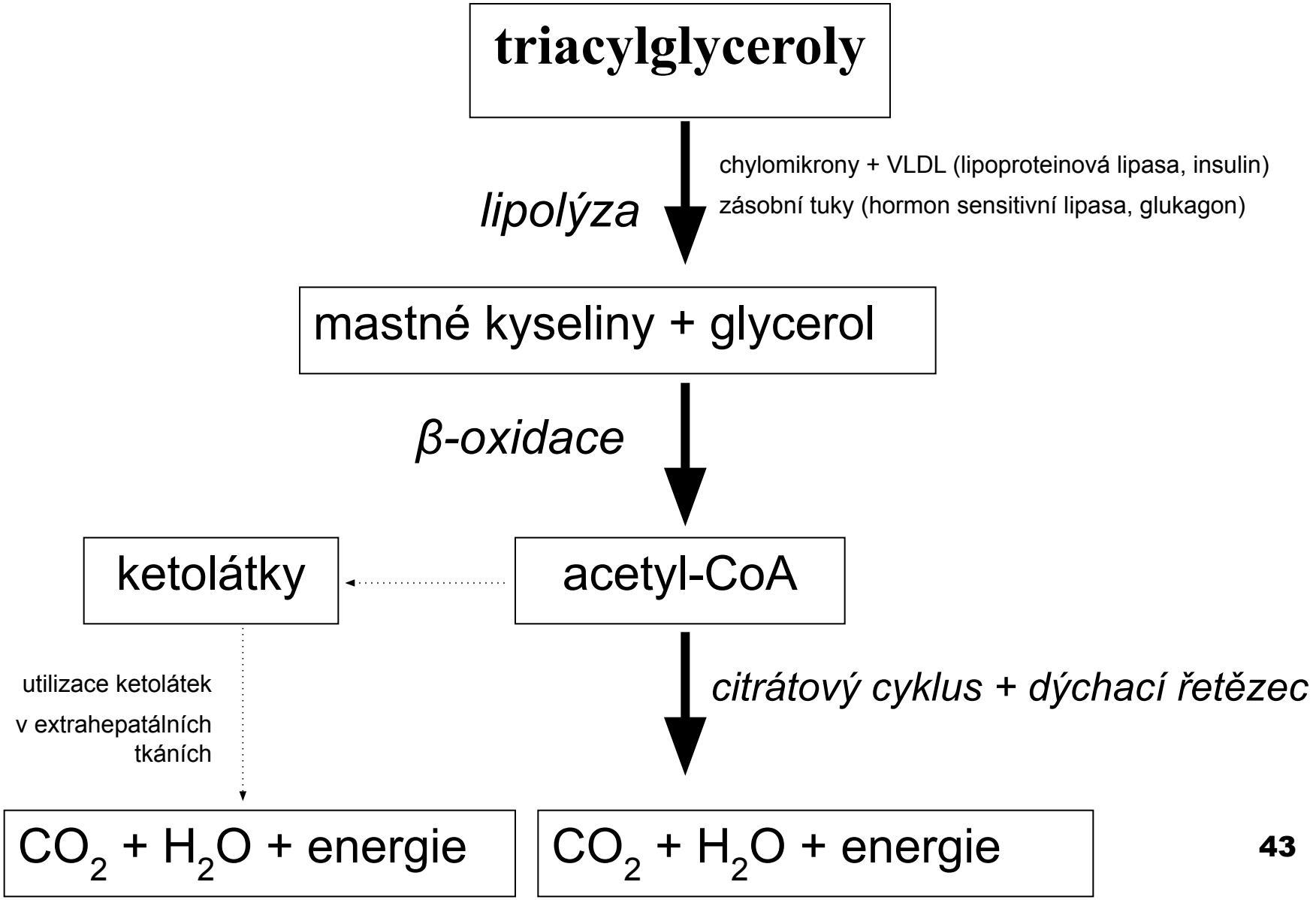


Ketolátky

- vylučují se močí, potem a dechem
- stanovují se v moči testem s nitroprusidem sodným

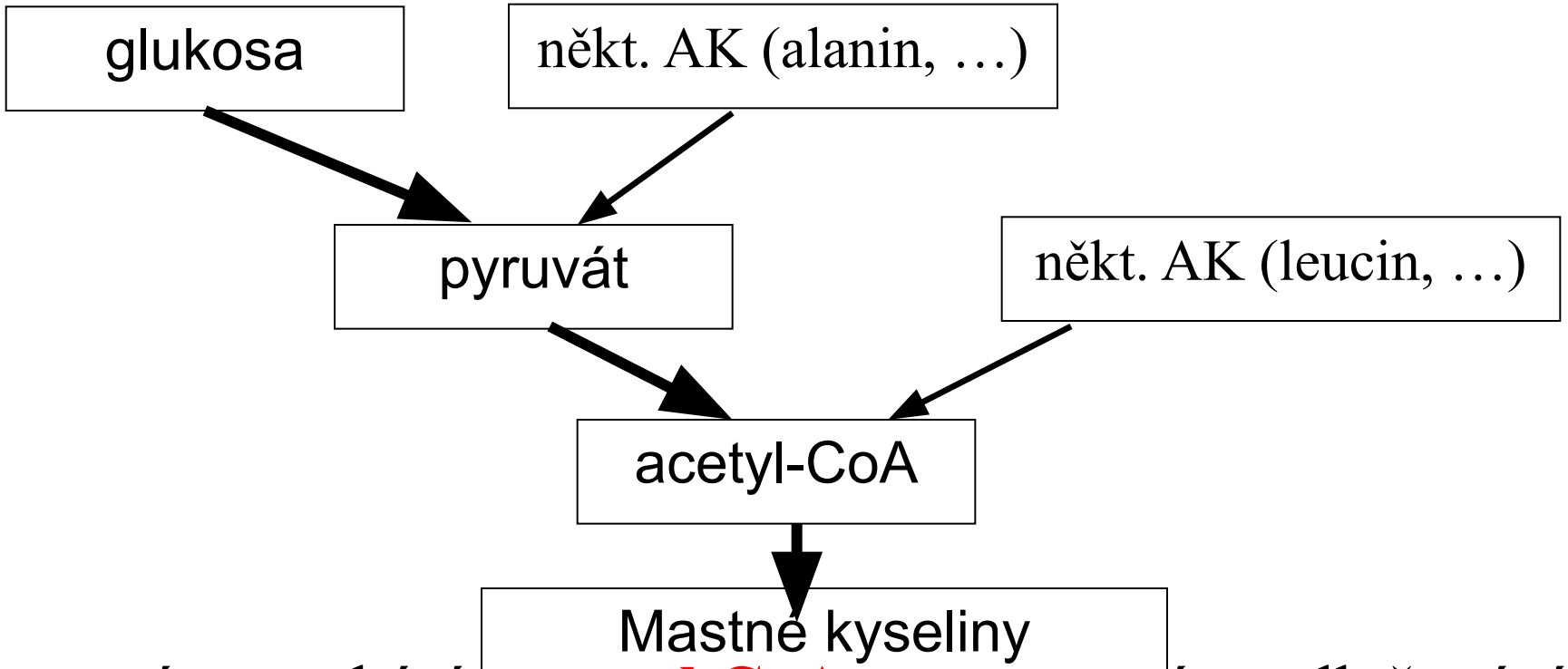


Katabolismus lipidů



Syntéza mastných kyselin

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



syntéza vychází z **acetyl CoA** → postupné prodlužování řetězce o 2 C, je potřebný **NADPH** jako kofaktor, stimulace **inzulinem**

Syntéza nenasycených MK (PUFA)

Elongace - prodlužování řetězce MK

Desaturace – (tvorba dvojných vazeb)

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

Syntéza nenasycených MK (PUFA)

Nasycené **řada n-9** **řada n-6** **řada n-3**

18:0 → 18:1 (9) 18:2 (9,12) 18:3 (9,12,15)

stearová olejová linolová α-linolenová

esenciální

18:2 (6,9) 18:3 (6,9,12) 18:4 (6,9,12,15)

γ-linolenová

20:3 (5,8,11) 20:4 (5,8,11,14) 20:5 (8,11,14,17)

arachidonová eikosapentaenová

ikosanoidy

Anabolické přeměny: biosyntéza lipidů

glukosa z potravy

↓ glykolýza

pyruvát

↓ oxidativní dekarboxylace

acetyl-CoA

↓ Syntéza MK

glukosa z potravy

↓ glykolýza

dihydroxyacetone-P

↓ hydrogenace

mastná kys. ← **TG z potravy**

↓ aktivace

glycerol-3-P + acyl-CoA

fosfatidát → **glycerofosfolipidy (buněčné membrány)**

↓

triacylglyceroly

střevo→ chylomikrony
adipocyty → tukové zásoby
játra → VLDL

Hormonální regulace

Insulin (po jídle)-

↑ syntézy MK (před. játra)

↑ syntézu a ukládání TG (játra, adipocyty, střevo)

Glukagon (post-resorpční fáze, hladovění)

adrenalin (akutní stres)

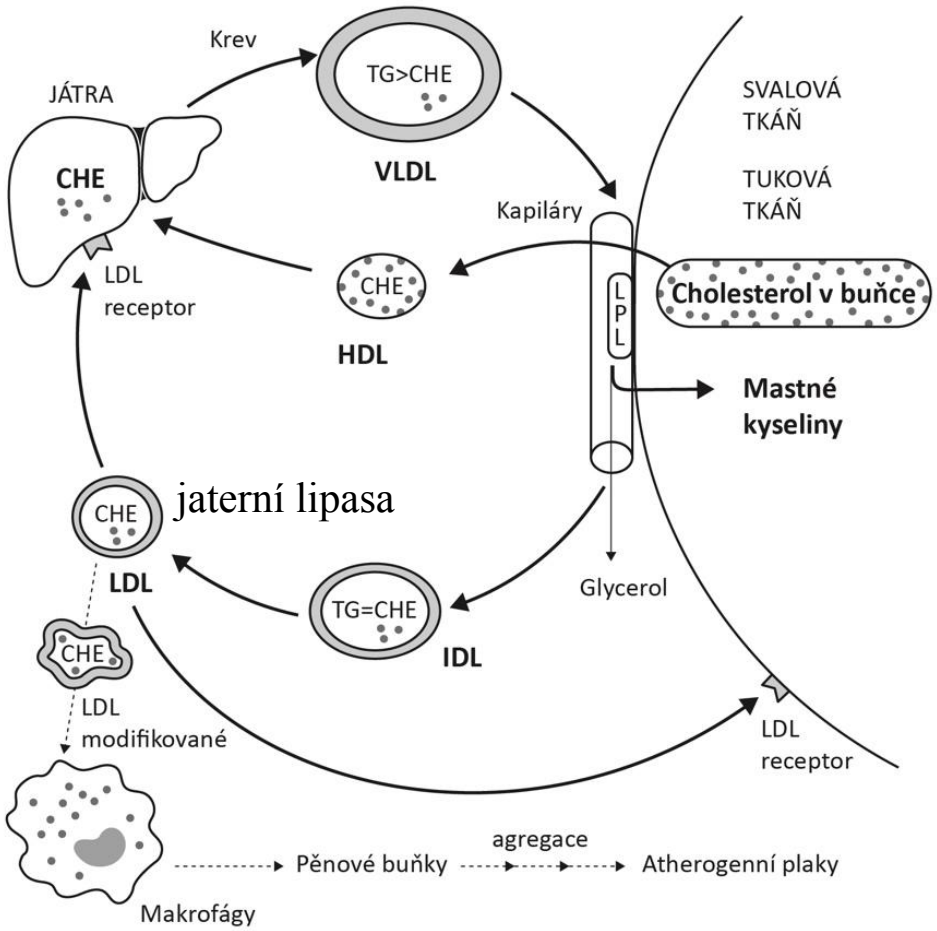
↑ aktivity hormon senzitivní lipázy v adipoc.

tzn. ↑ lipolýzy v tukové tkáni

Metabolismus VLDL a LDL

JÁTRA: syntéza VLDL

VLDL: **TG** + CHE + CHOL + apoproteiny (apo B100) + fosfolipidy



v krevních kapilárách působí na VLDL **lipoproteinová lipasa**

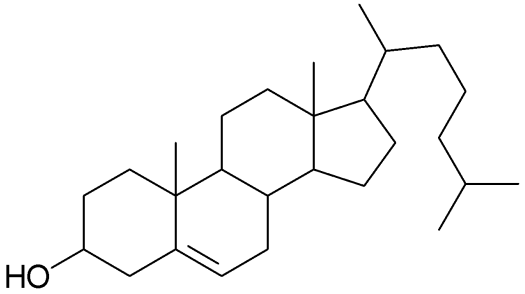
LPL – lipoproteinová lipasa uvolňuje MK z TG (ve VLDL)

volné MK putují do tkání (sval, myokard, adipocyty …)

IDL jsou přeměněny na LDL **jaterní lipasou**

LDL obsahují zejména CHOL, jsou vychytávány periferními tkáněmi (1/3) a játry (2/3)

Cholesterol



Nejvýznamnější sterol u živočichů

Zdroje: 80-500 mg/ den - živ. tuky, žloutek, maso, játra
800 - 1000 mg/ den - biosyntéza

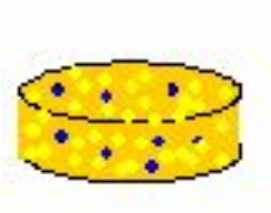
Funkce: komponenta membrán – fluidita membrán
prekursor - žlučových kyselin
- steroidních hormonů
- vitaminu D

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**

Eliminace cholesterolu ze tkání - význam HDL

JÁTRA: tvorba HDL

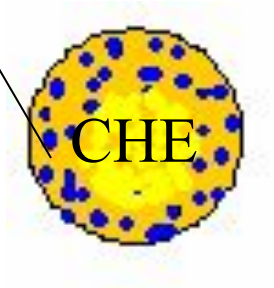


fosfolipidy,
proteiny

diskovitý tvar

Vychytávání játry

V krvi se tvar mění na sférický



CHOL ze tkání, esterifikace na povrchu HDL

Přeměna na sferické 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, poločas 2-3 dny

LDL-chol – „zlý“ je aterogenní, nízké riziko < 3 mmol/l

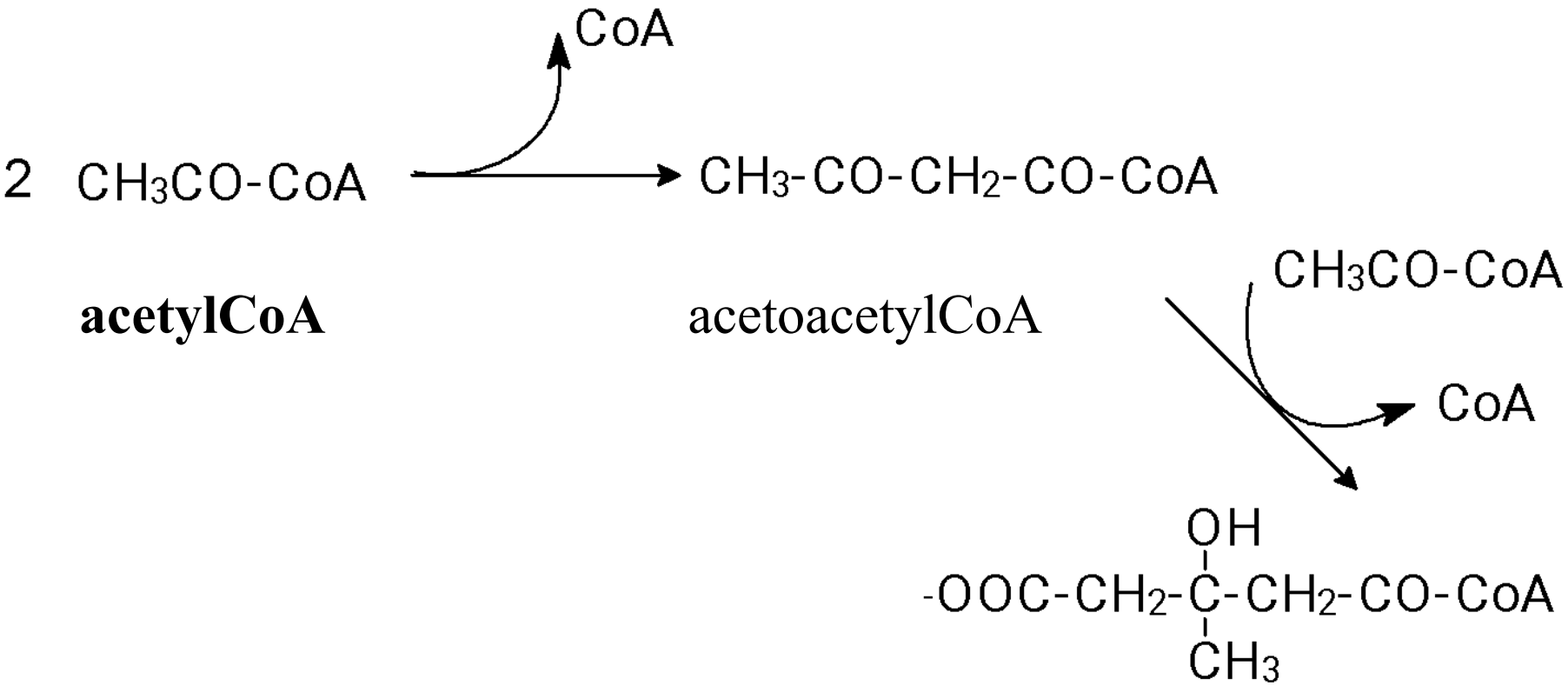
HDL-chol – „hodný“ snižuje riziko aterosklerosy > 1 mmol/l

Doporučená konc. celkového cholesterolu v plazmě:

Celk. CHOL < 5 mmol/l

Syntéza cholesterolu

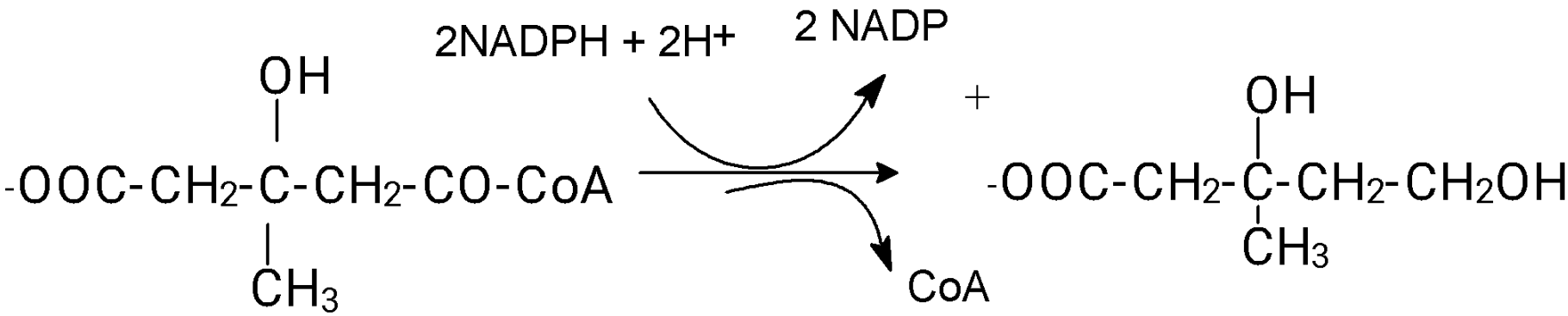
Z acetylCoA vzniká meziprodukt 3-HMG-CoA



3-hydroxy-3-methylglutarylCoA (HMG-CoA)

Syntéza cholesterolu

vznik mevalonátu – regulace syntézy cholesterolu



3-HMG-CoA reduktasa

3-HMG-CoA

Kyselina mevalonová

3-HMG-CoA reduktasa

kompetitivní inhibice 3-HMG-CoA reduktasy léky – **statiny**

- **Statiny** snižují koncentraci CHOL v krvi

Eliminace zvýšené hladiny cholesterolu

- **snížení příjmu CHOL** potravou (dieta)
- **potlačení syntézy CHOL** (inhibitory 3-HMG-CoA reduktasy – **statiny**)
- **snížení resorpce CHOL** a žlučových kyselin

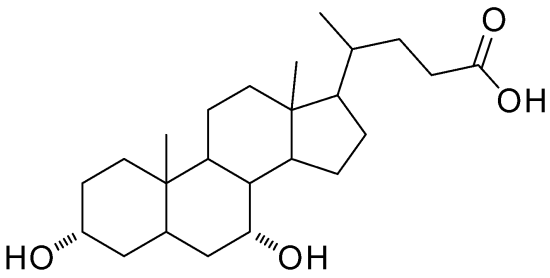
  - **vláknina** v potravě

  – léky – **ezetimib –** snižuje resorpci CHOL

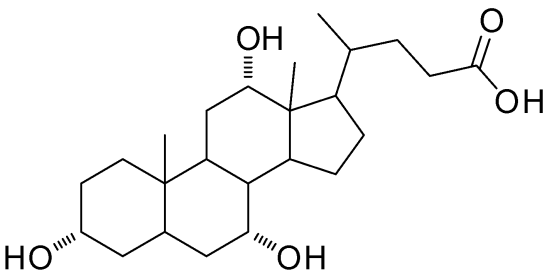
  pryskyřice (anexy – váží žlučové kyseliny)

  a zabraňují tak resorpci žlučových kyselin

Žlučové kyseliny



chenodeoxycholová kys.



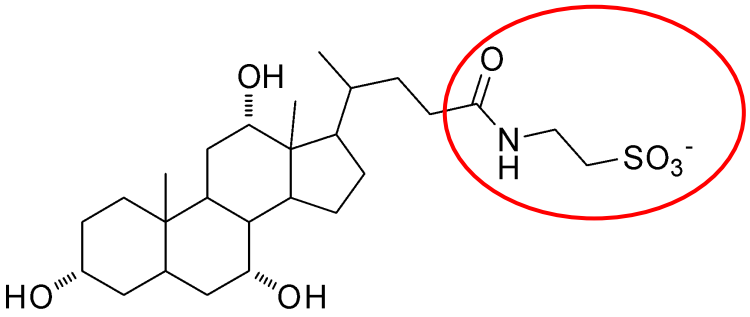
cholová kys.

Vznik: primární ŽK v játrech z cholesterolu,
konjugace s glycinem nebo taurinem (zvýšení účiku)
vylučovány do žluče, enterohepatální oběh

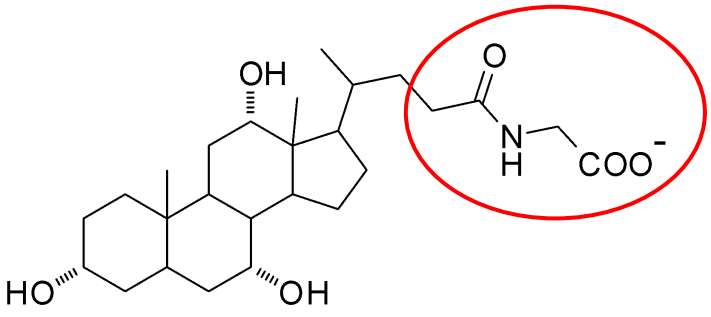
Význam: emulgace lipidů v trávicím traktu

Střevní bakterie: primární ŽK → sekundární ŽK

Konjugované žlučové kyseliny



taurocholát

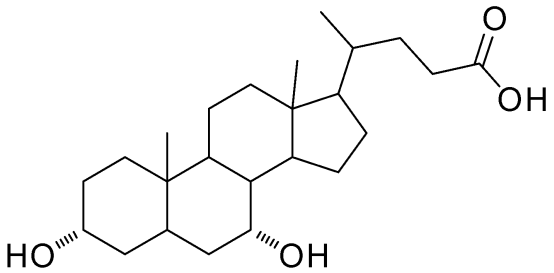


glykocholát

Konjugace v játrech vede k zápornému náboji ($-SO_3^-$, $-COO^-$), zvyšuje rozpustnost a detergenční účinnost

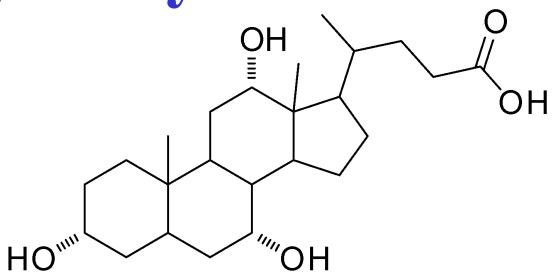
Ve střevě: konjugované ŽK podléhají bakteriální dekonjugaci

Sekundární žlučové kyseliny



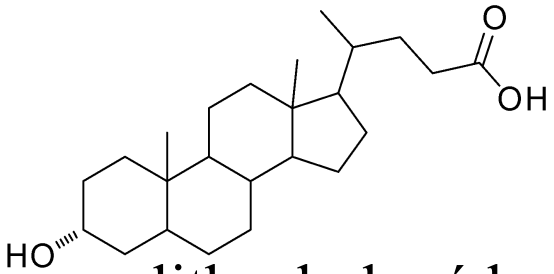
chenodeoxycholová kys.

primární ŽK



cholová kys.

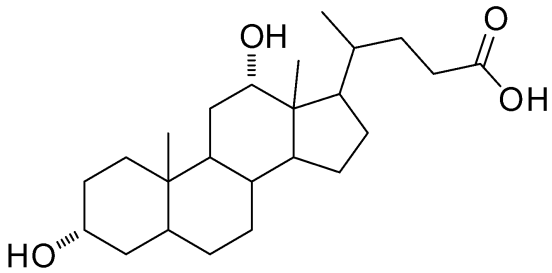
bakteriální redukce ve střevě



lithocholová kys.

Méně rozpustná, více vylučována stolicí

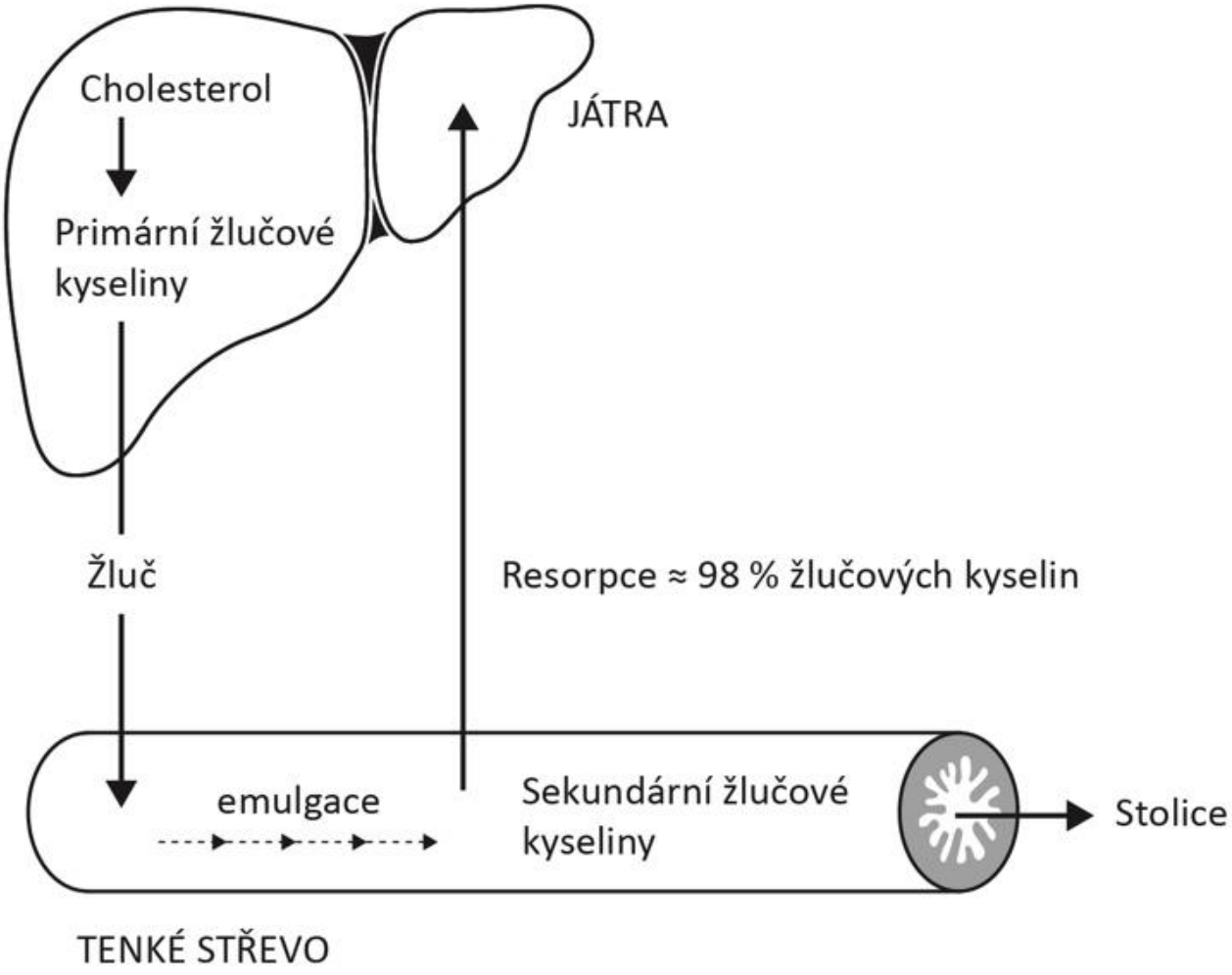
sekundární ŽK



deoxycholová kys.

Zpětná resorpce ŽK ve střevě > 95%

Enterohepatální oběh žlučových kyselin



Žlučové kyseliny emulgují TAG v lumen tenkého střeva

Bilance cholesterolu za 24 hod

POTRAVA

80-500 mg

BIOSYNTÉZA

800 – 1000 mg

Pool cholesterolu

koprostanol (stolice)

800 mg

Žlučové kyseliny

500 mg

Steroidní hormony, maz, střevní epitel

200 mg

1000-1500 mg/den je vylučováno