

MUNI
MED

Metabolismus lipidů

© Biochemický ústav LF MU (J.S.) 2022

Estery (amidy) vyšších mastných kyselin s alkoholy

Jednoduché

(velmi nepolární)

mastná
kyselina

alkohol

- triacylglyceroly (TG)
- Vosky

Složené

(polárně nepolární)

mastná
kyselina

alkohol

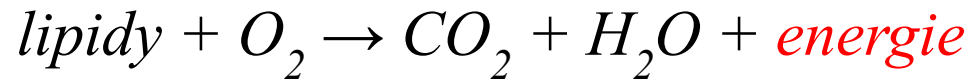
další
složka

- Fosfolipidy
- Glykolipidy

Funkce lipidů

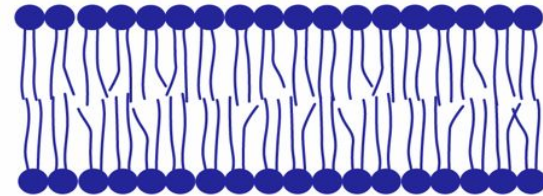
- **zdroj energie**

tukové buňky



- **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



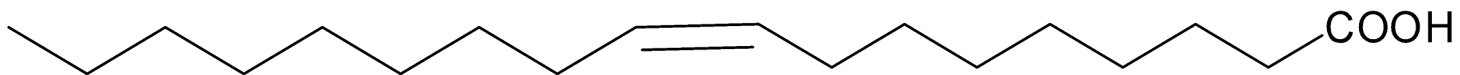
- alifatické monokarboxylové
- sudý počet uhlíků
- v přirozených tucích a olejích

Rozdělení mastných kyselin

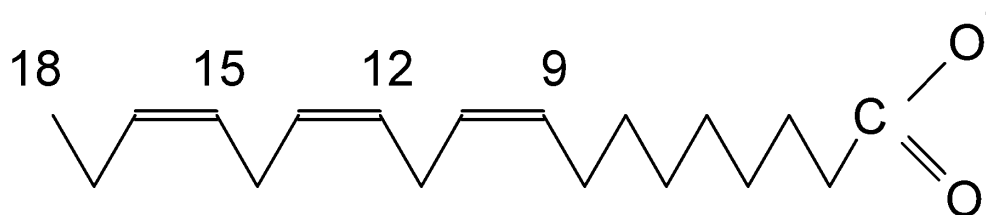
- nasycené mastné kyseliny - **SAFA**



- mononenasycené mastné kyseliny - **MUFA**



- polynenasycené mastné kyseliny - **PUFA**

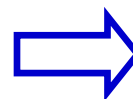


Mastné kyseliny

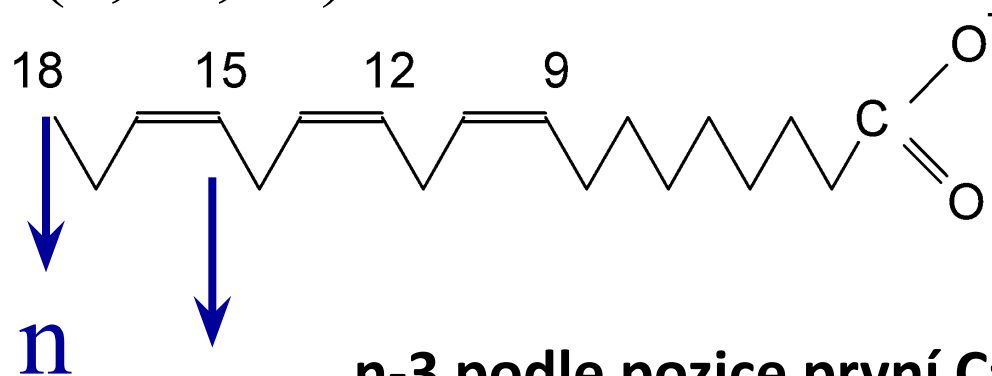
Zkrácený	kyselina	výskyt (příklady)	Komentář
4:0	máselná	Mléko, máslo	Snadno stravitelná, portální žilou do jater
16:0 18:0	palmitová stearová	Živ. tuky, palmový olej Živ. tuky, kakao	zdroj energie, aterogenní zdroj energie
18:1(9)	olejová	olivový olej, řepkový olej	zdroj energie, snižuje konc. LDL cholesterolu
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 biomembrány, lipoproteiny, n-3 vývoj mozku, n-3

Esenciální mastné kyseliny

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

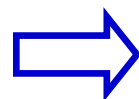


Řada n-3, ω -3



n-3 podle pozice první C=C počítáno z CH₃ 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)

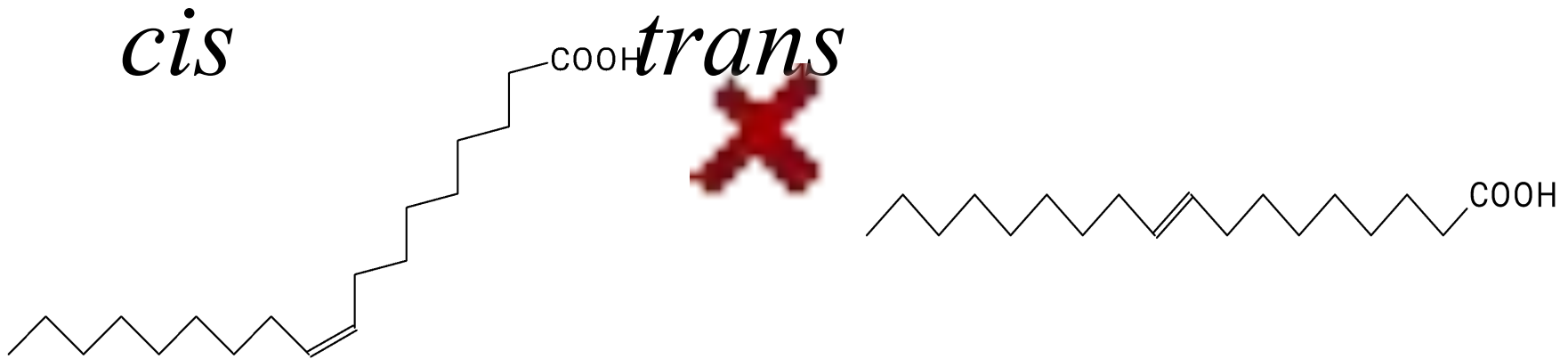
n-3 rybí tuky + omezeně některé rostlinné oleje

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



Přirozené MK

Vznik při ztužování tuků

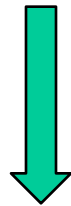
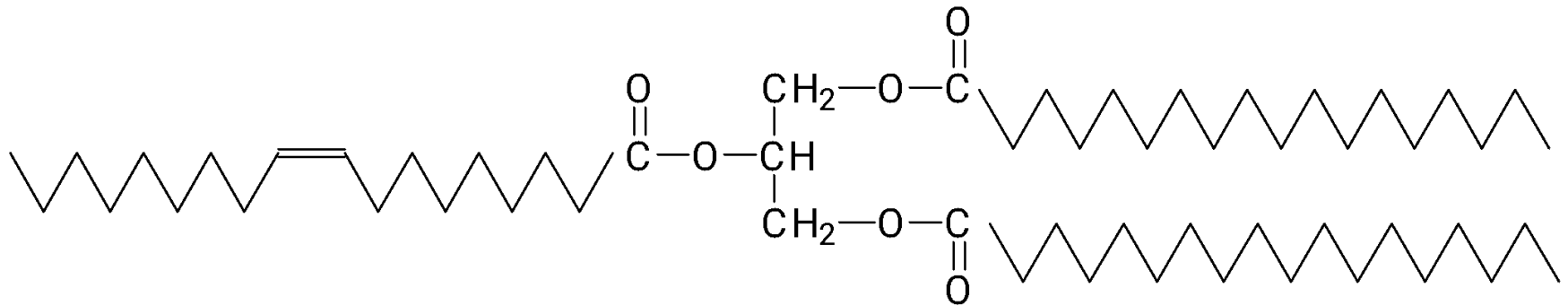
(pokrmový tuk, sušenky, zmrzliny...)

Trans-mastné kyseliny zvyšují riziko:

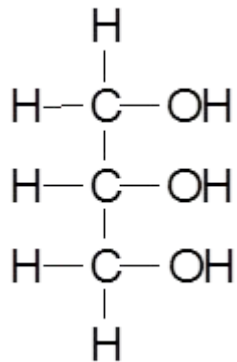
- vzniku diabetu 2. typu,
- rozvoje metabolického syndromu
- náhlých úmrtí na kardiovaskulární onemocnění

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

Triacylglyceroly



+ 3 H₂O



glycerol

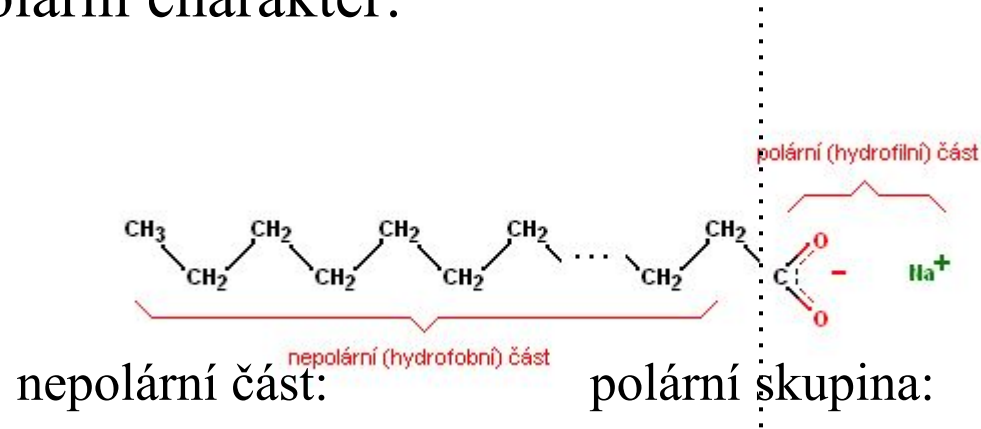
+



3 mastné kyseliny

Tenzidy

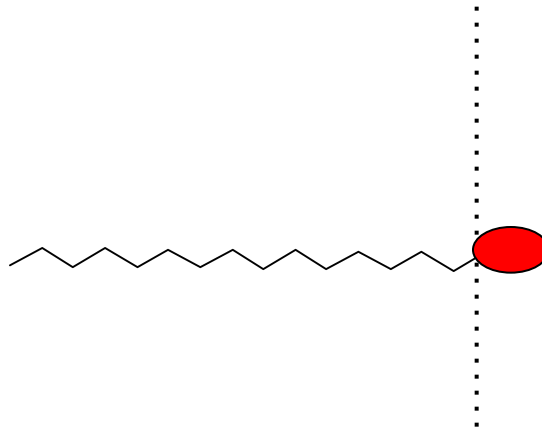
Polárně – nepolární charakter:



alkylový řetězec, uhlovodíkový cyklický skelet
amfoterní, neiontová

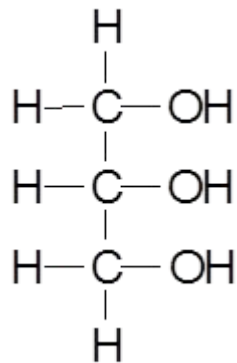
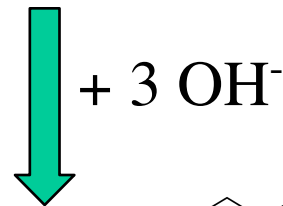
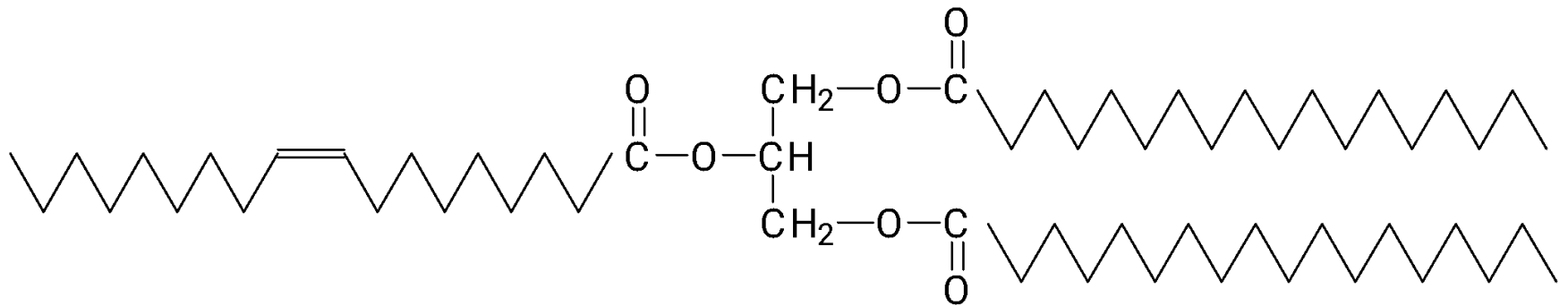
aniontová, kationtová

Zjednodušeně:

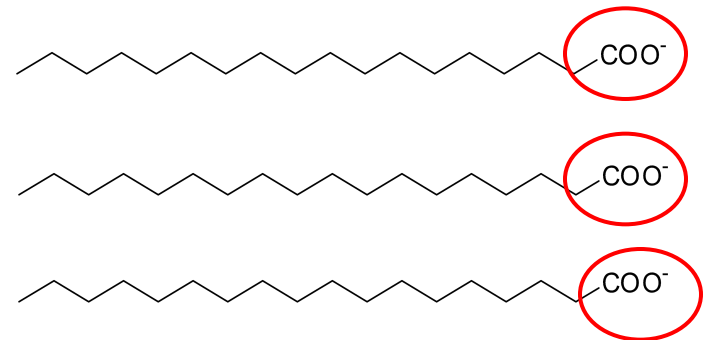


Mýdlo

sodná sůl vyšší mastné kyseliny RCOONa



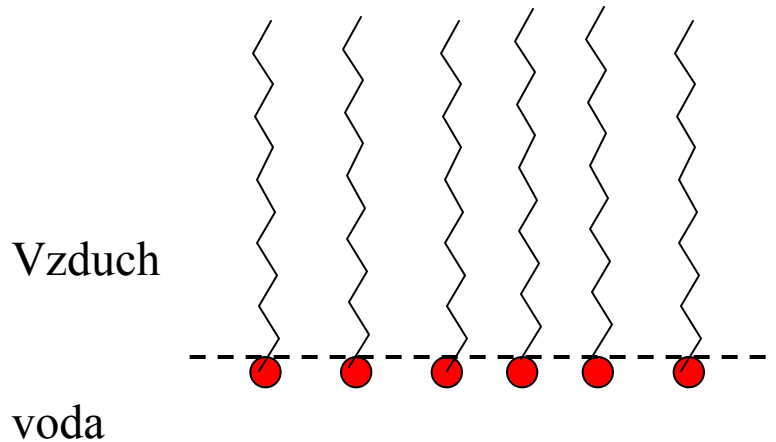
+



3 x anion (sůl) MK

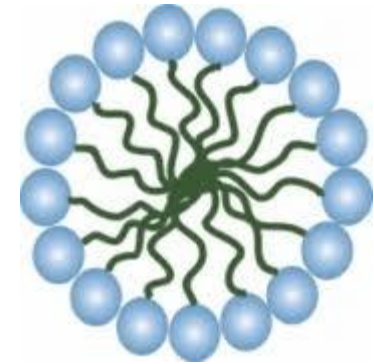
Chování tenzidu

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)

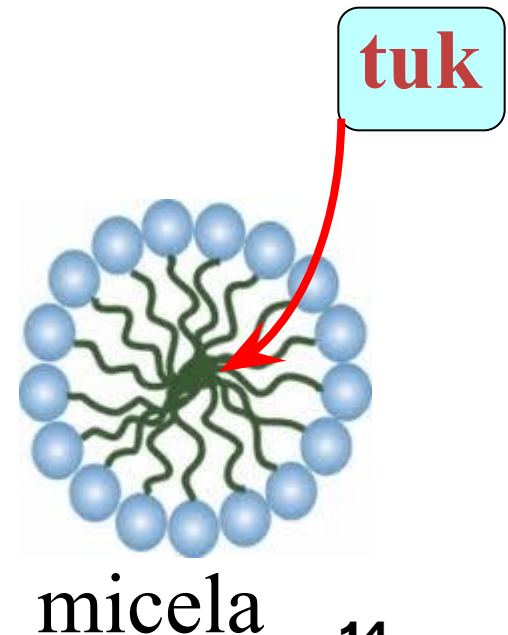
V organismu: emulgace tuků v tenkém střevě

tenzid - žlučové kyseliny

- fosfolipidy

- soli mastných kyselin

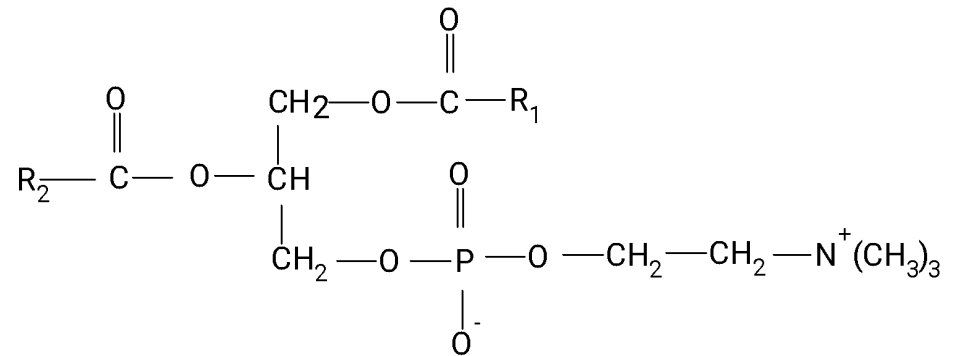
Detergenční účinek tenzidů:



Glycerolfosfolipidy



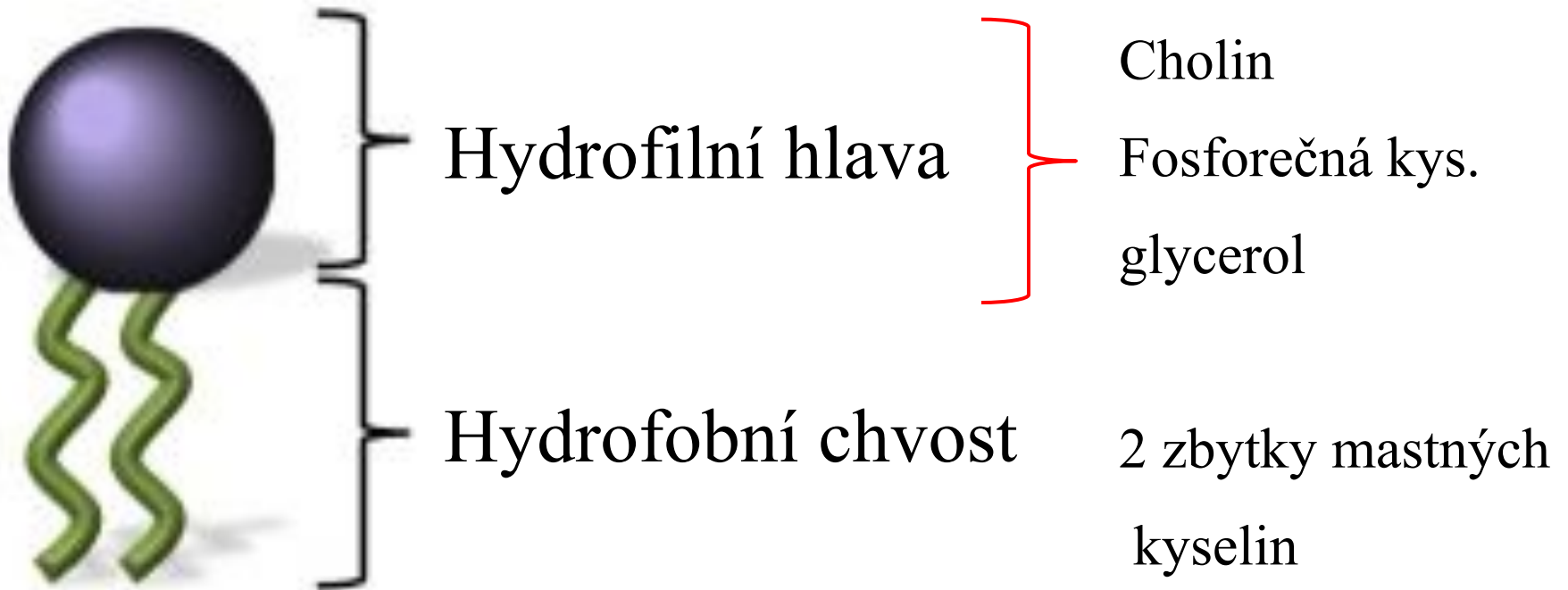
Lecitin
 (fosfatidylcholin)
 • buněčné membrány



Doplňěk stravy



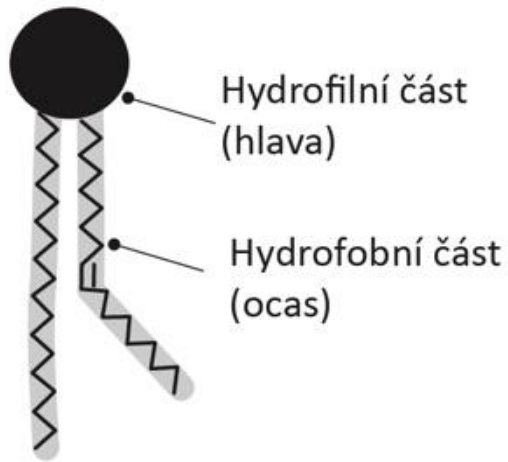
Fosfolipidy mají vlastnosti tenzidů



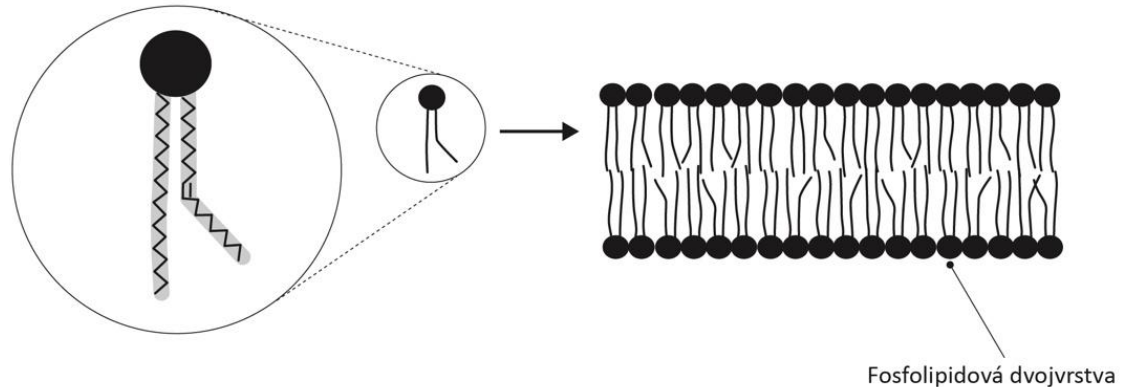
Význam fosfolipidů

- základní strukturní složka membrán

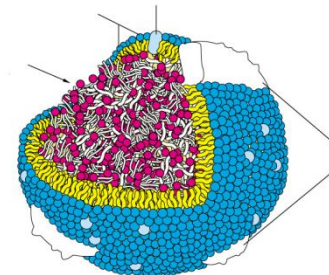
Polárně-nepolární
charakter molekuly



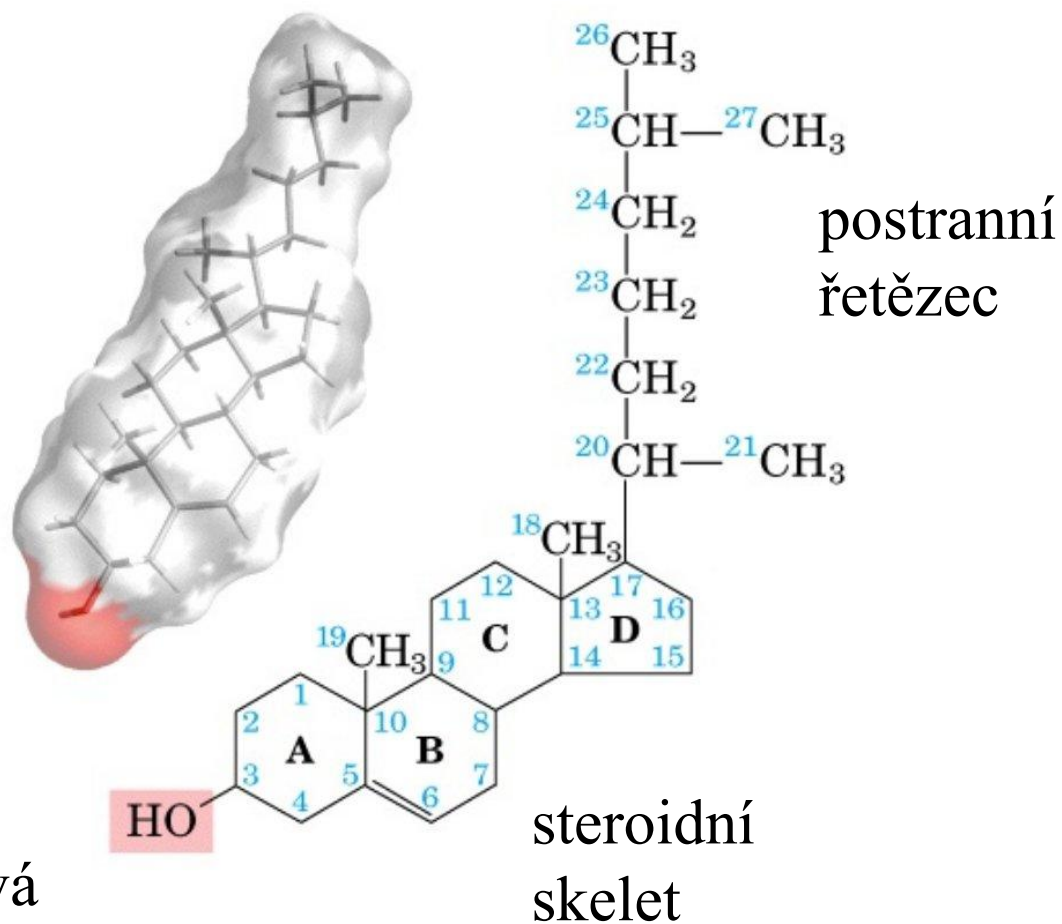
fosfolipidová dvojvrstva:



- zdroj T UFA
- součást lipoproteinů
- obsaženy ve žluči - emulgátor

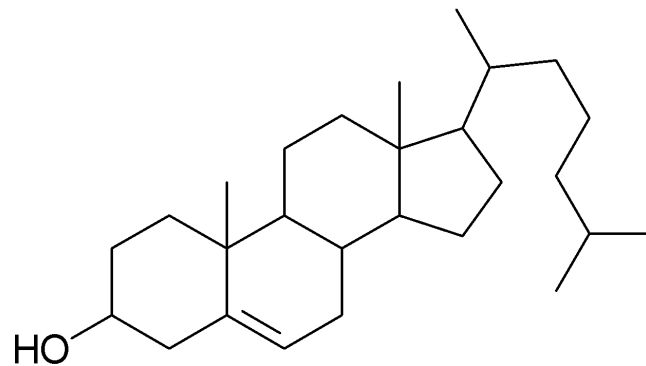


Cholesterol



Příjem cholesterolu

Cholesterol: tuky živočišného původu



Doprovodné látky lipidů

- lipofilní vitaminy

(retinol, ^{*A*}kalciol, ^{*D*}tokoferol, ^{*E*}fylochinon ^{*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

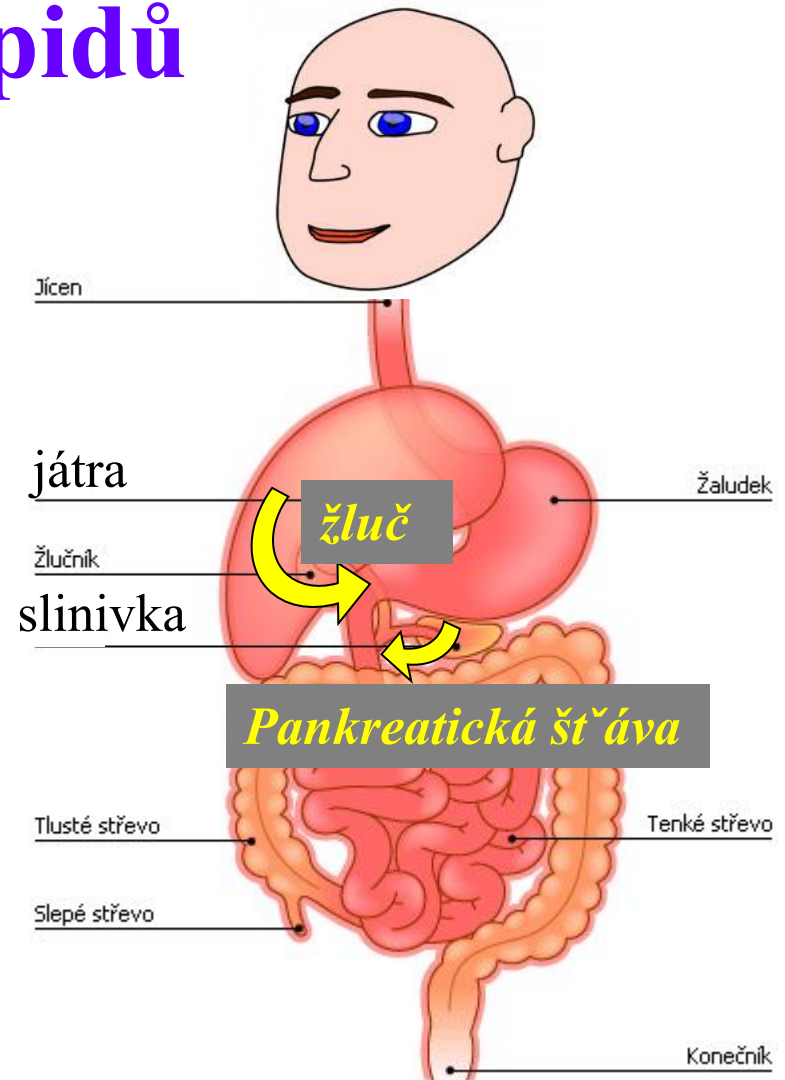
- **Lipidy** v tukové tkáni tvoří **85%** energetických zásob !

Trávení lipidů

V potravě:

triacylglyceroly, fosfolipidy,
estery cholesterolu, glykolipidy

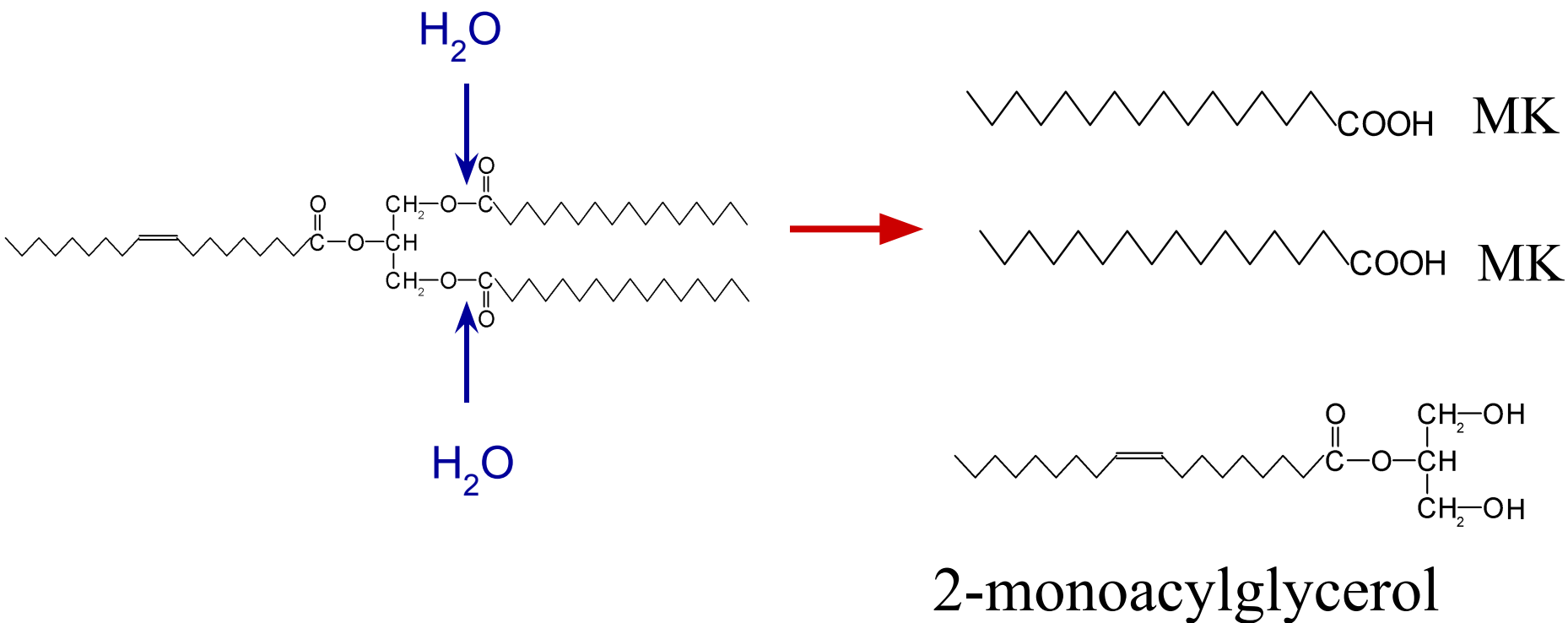
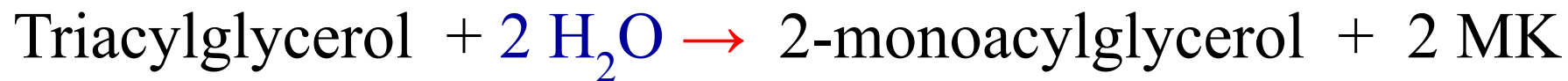
- **žlučové kyseliny** emulgují lipidy
- **pankreatické enzymy (lipasy)** hydrolyzují TG a estery cholesterolu
- tvoří se směsné micely
- probíhá resorpce do buněk střevní sliznice



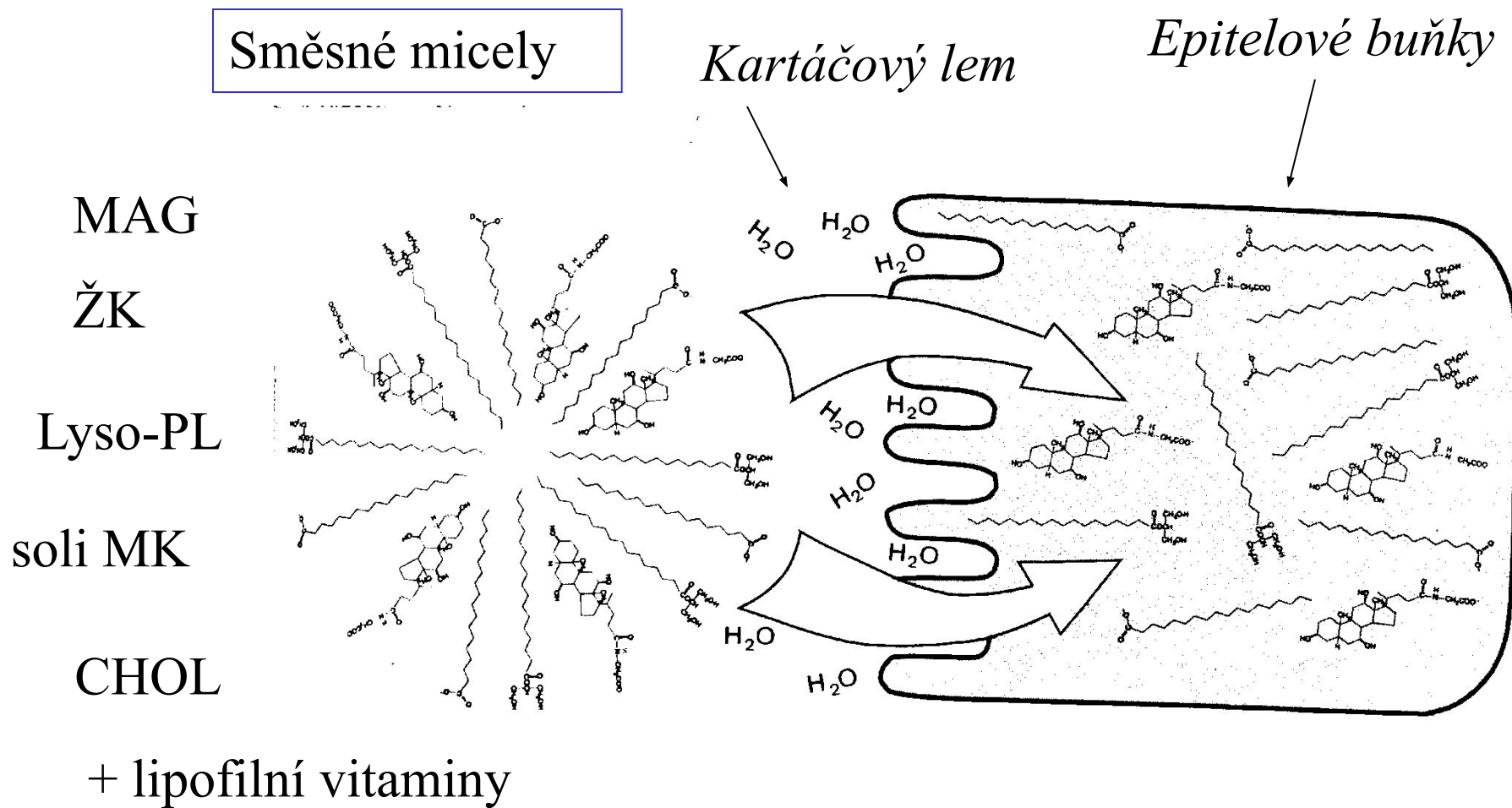
Lipidy jsou nepolární (hydrofobní) látky

- 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)

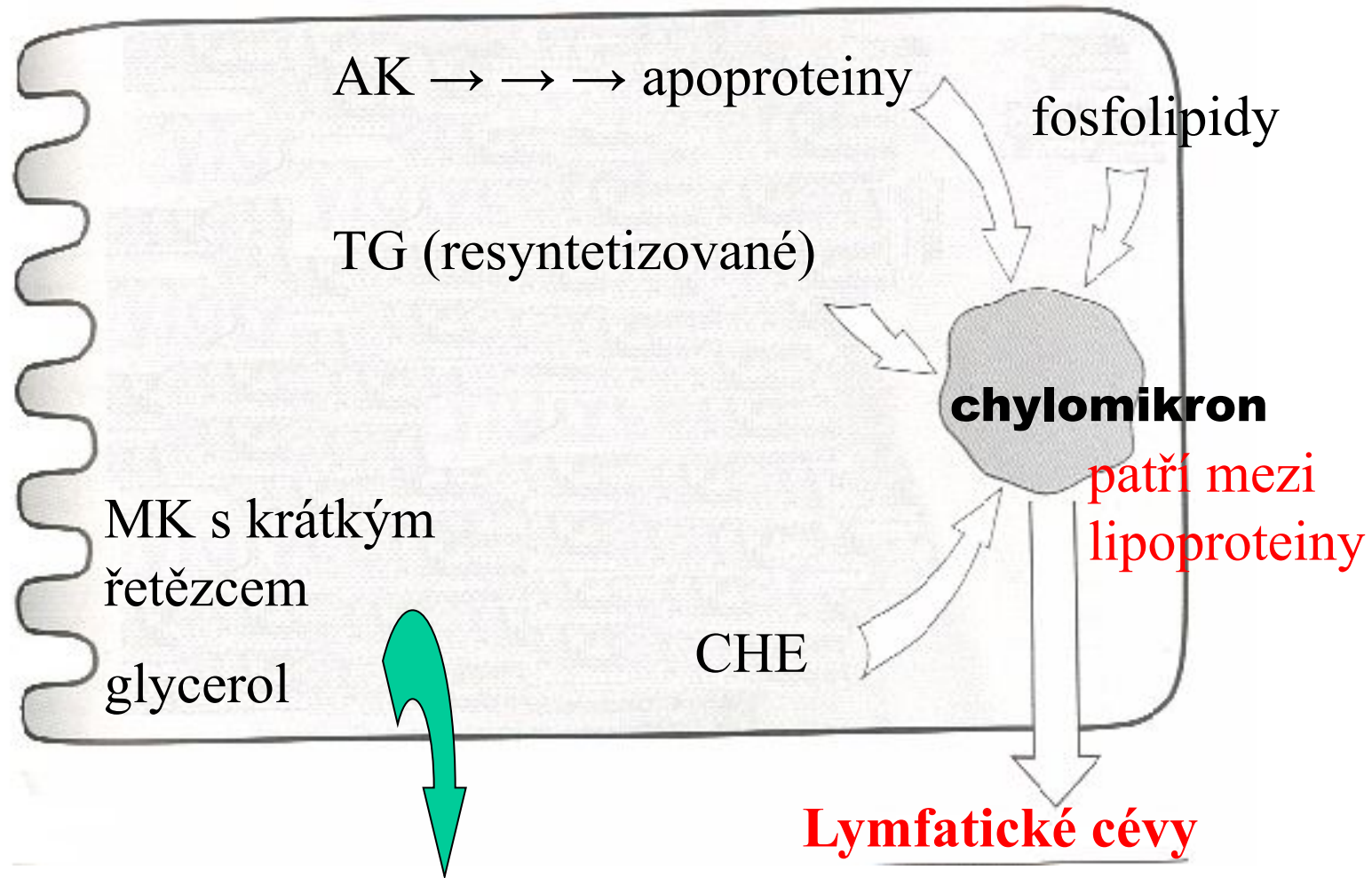
Pankreatická lipáza



Resorpce natrávených lipidů buňkami střevní sliznice



Transport lipidů z buněk střevní sliznice



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

Portální
žíla

Ductus thoracicus

Krev

Co se děje s lipidy v enterocyty?

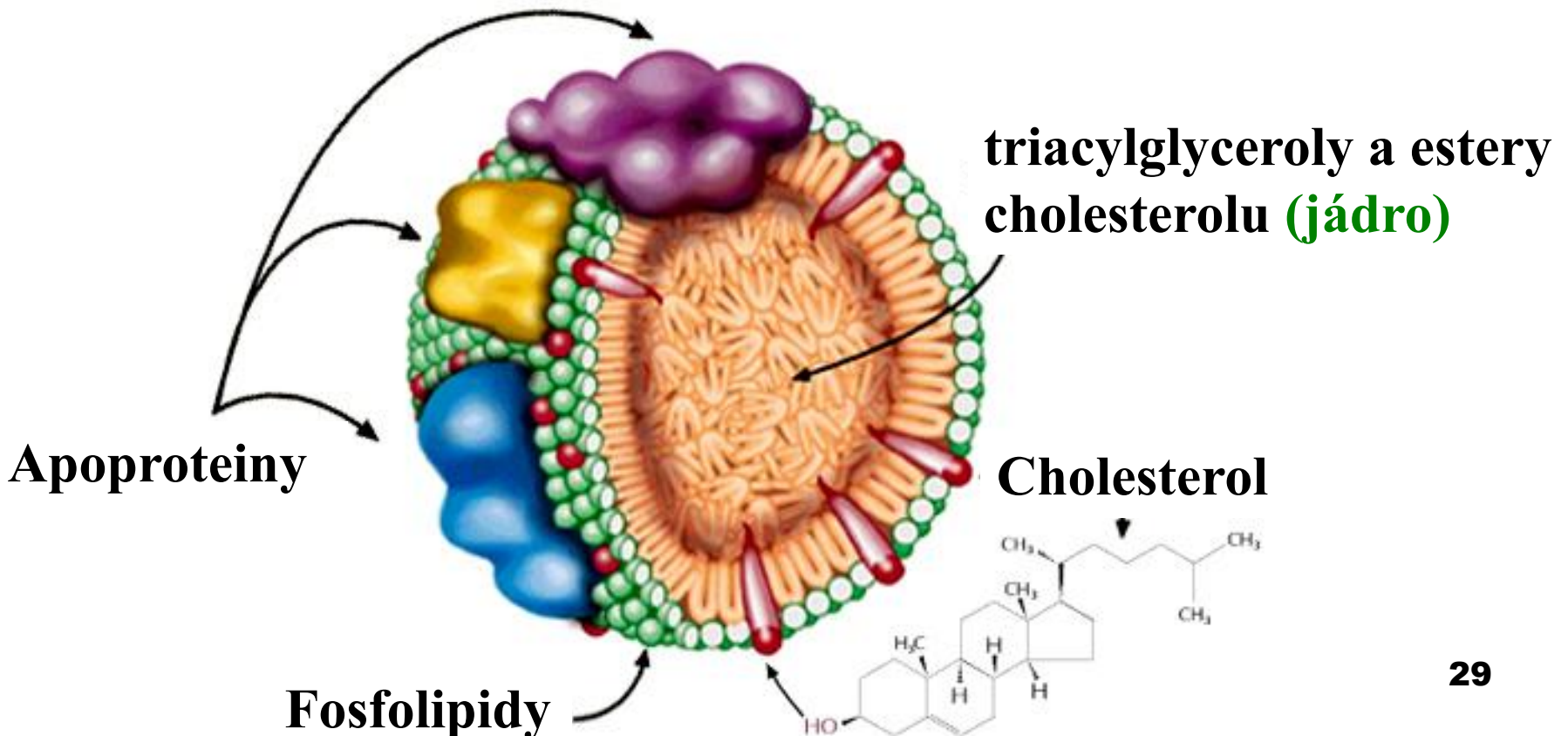
- **monoacylglyceroly** jsou znovu reesterifikovány na **triacylglyceroly**
- **cholesterol** je reesterifikován na estery cholesterolu
- probíhá syntéza speciálních proteinů – **apoproteinů**
- tvoří se **chylomikrony**

Co jsou to lipoproteiny?

Jsou transportní formou lipidů v krvi

Jsou to komplexy lipidů a proteinů

Schéma lipoproteinové částice



Typy lipoproteinů

Význam:

chylomikrony -

transport lipidů z
potravy

VLDL (lipoproteiny o
velmi nízké hustotě) -

transport lipidů z jater

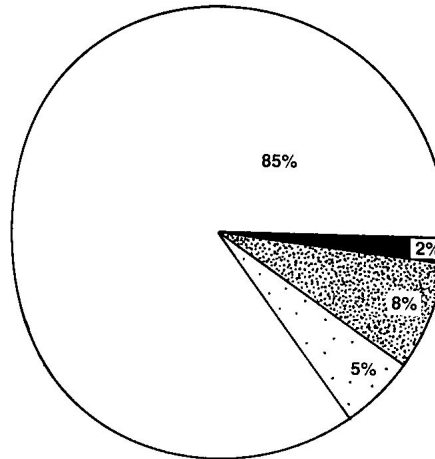
LDL (lipoproteiny o
nízké hustotě) -

transport cholesterolu
do tkání

HDL (lipoproteiny o
vysoké hustotě) -

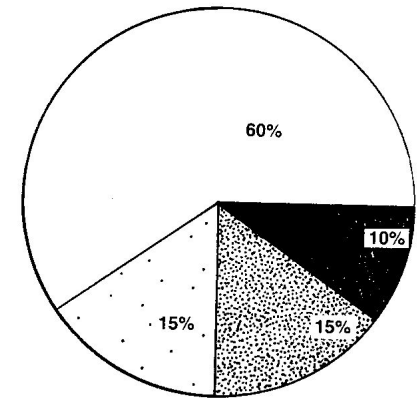
transport cholesterolu z
tkání do jater

chylomikrony



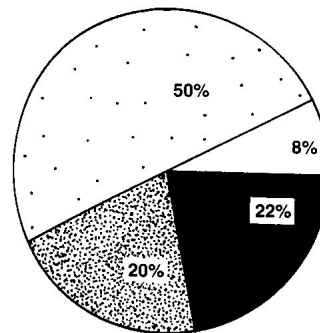
100-1000nm

VLDL

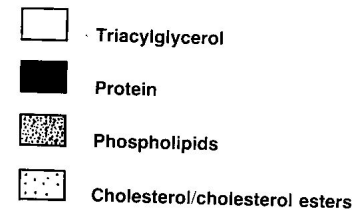


30-90nm

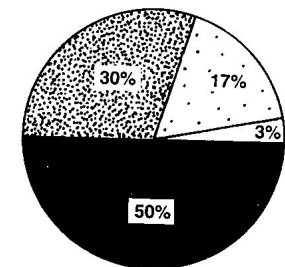
LDL



20-35 nm

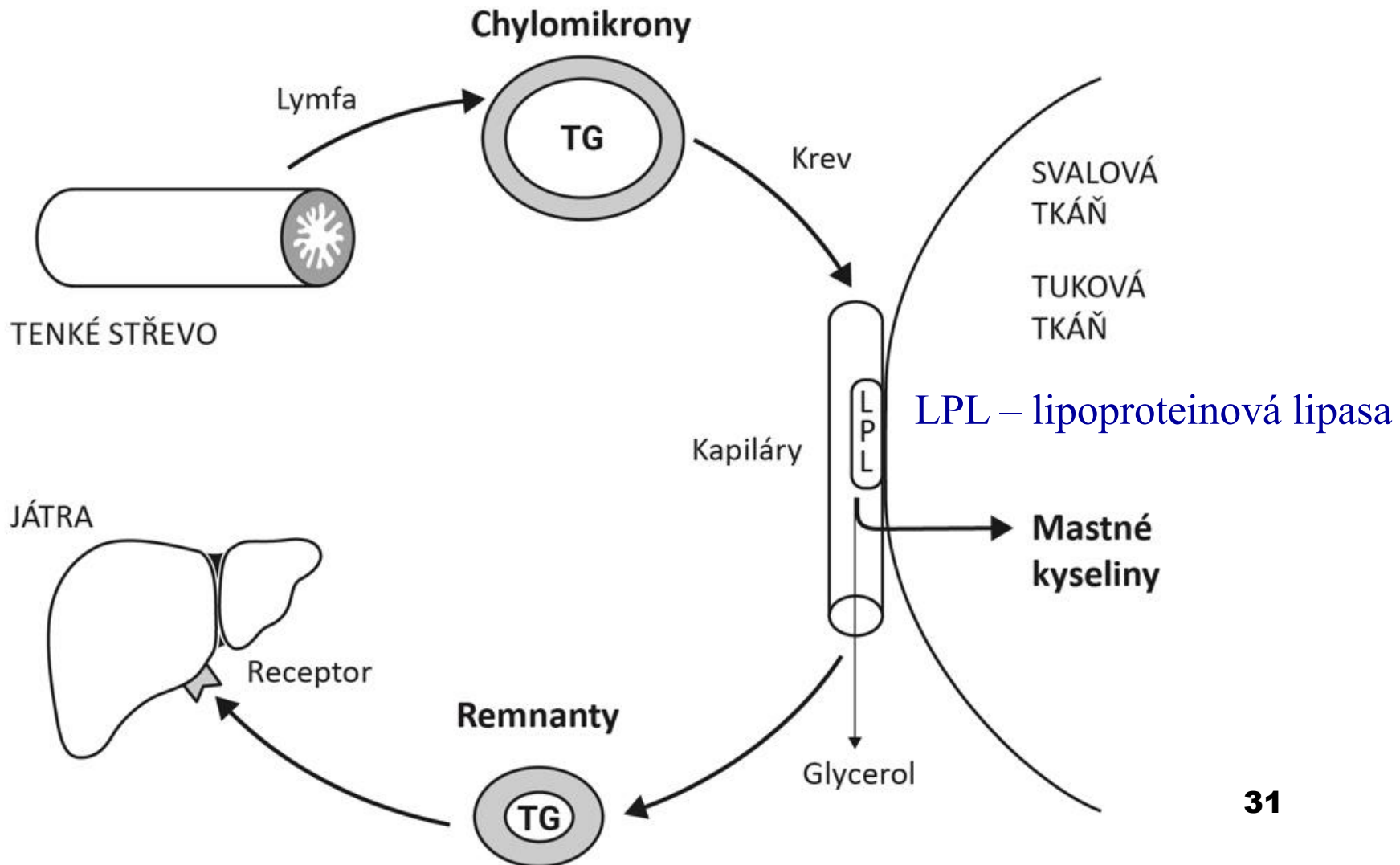


HDL



3,6 -6,3 nm

Metabolismus chylomikronů

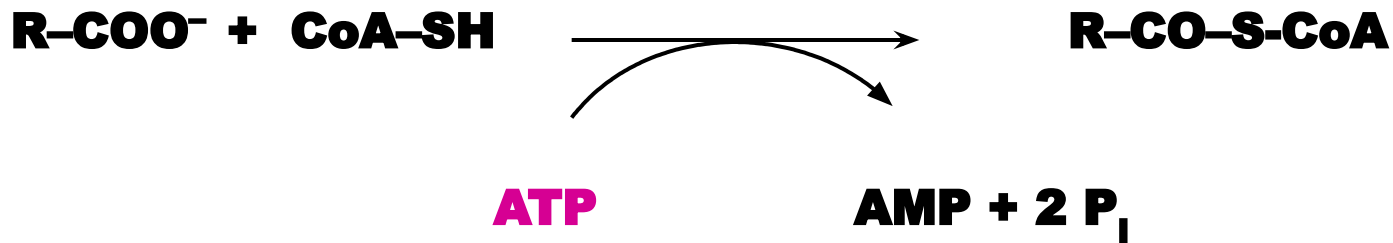


Metabolismus chylomikronů

- na chylomikrony v krvi působí lipoproteinová lipasa
- štěpí triacylglyceroly na MK a glycerol
- 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



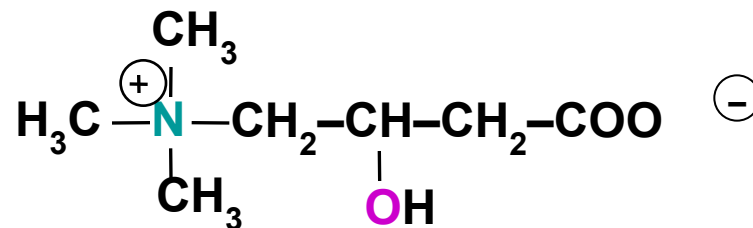
- transport MK do mitochondrií ve vazbě na **karnitin**

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

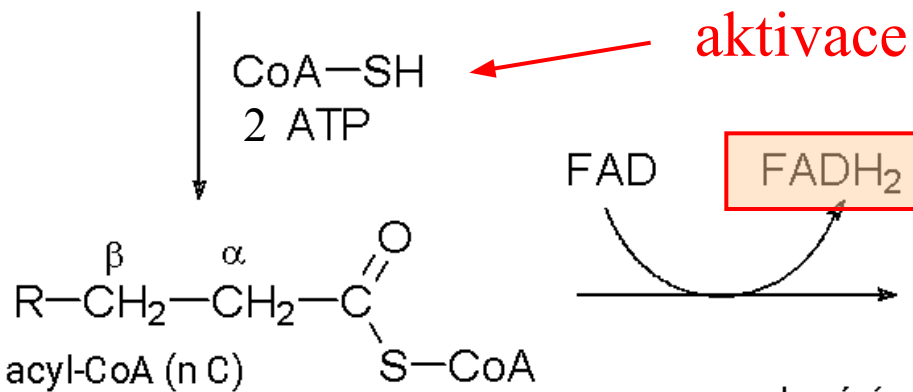
Symptomy nedostatku:

- Využití MK je nižší, deficit je prohlouben lačněním
- nonketotická hypoglykemie během lačnění
- Svalová slabost, kardiomyopatie

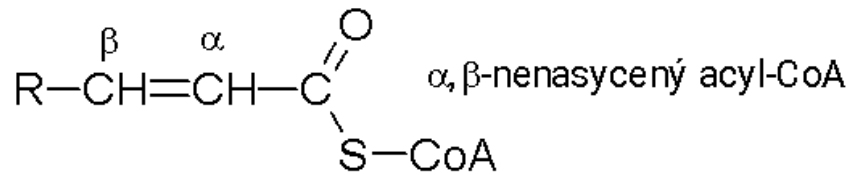
β -Oxidace mastných kyselin

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

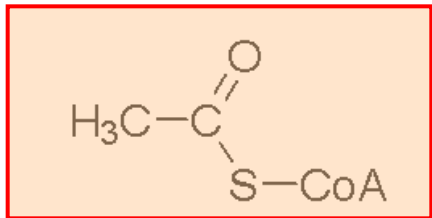
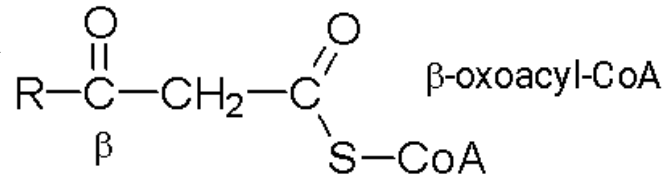
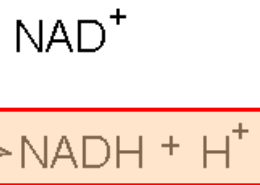
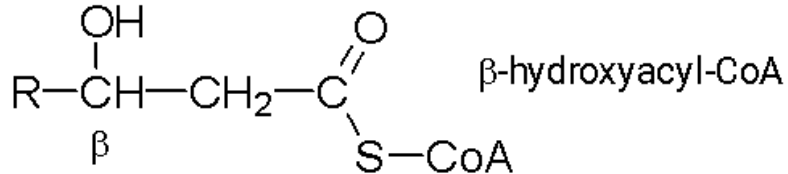
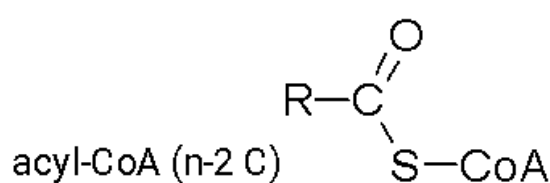
- opakující se sekvence reakcí
 - dehydrogenace (vznik FADH_2)
 - hydratace
 - dehydrogenace (vznik NADH)
 - odštěpení acetyl-CoA



produkty



opakování cyklu



acetyl-CoA



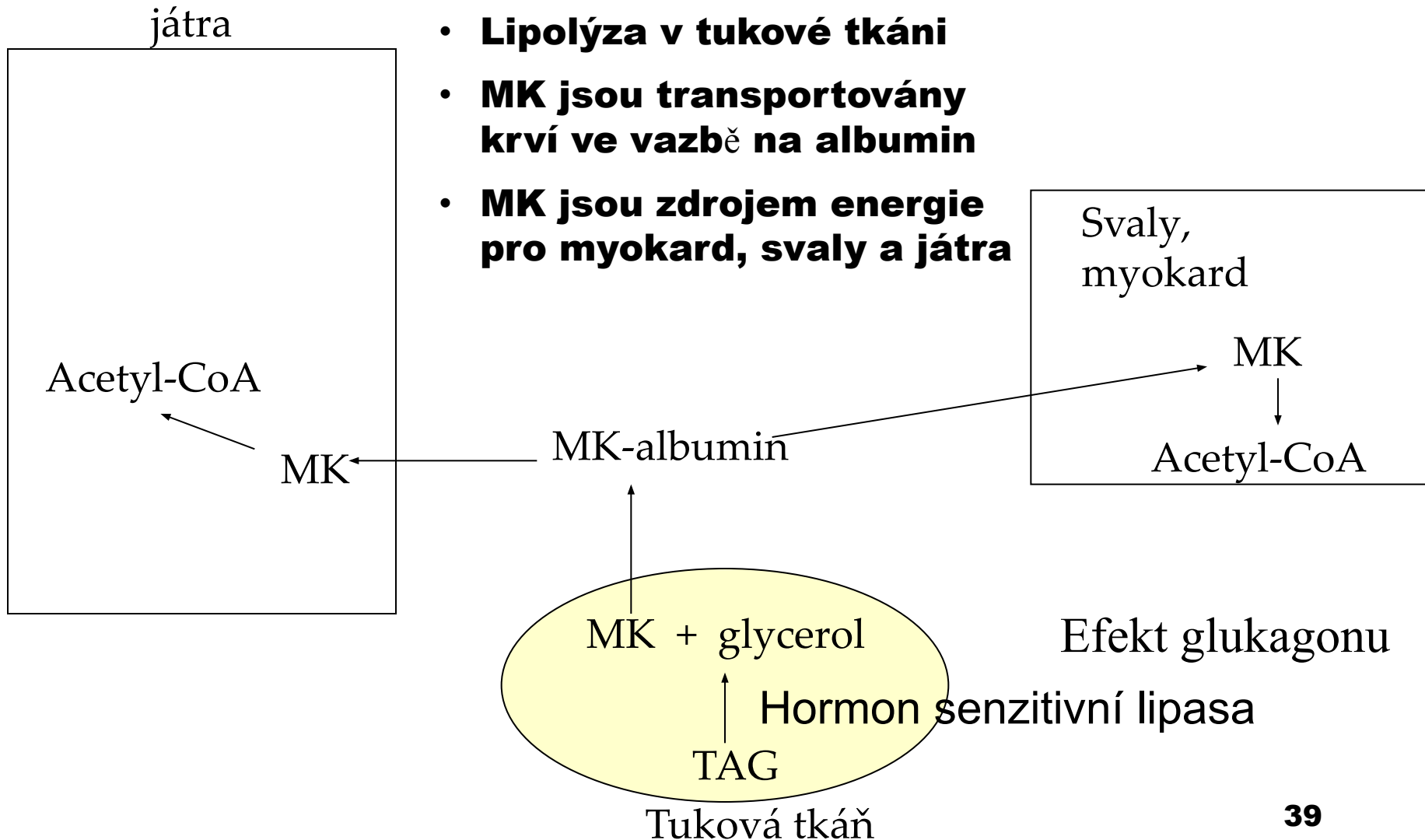
β -oxidace MK je významným zdrojem energie

Kdy jsou MK odbourávány?

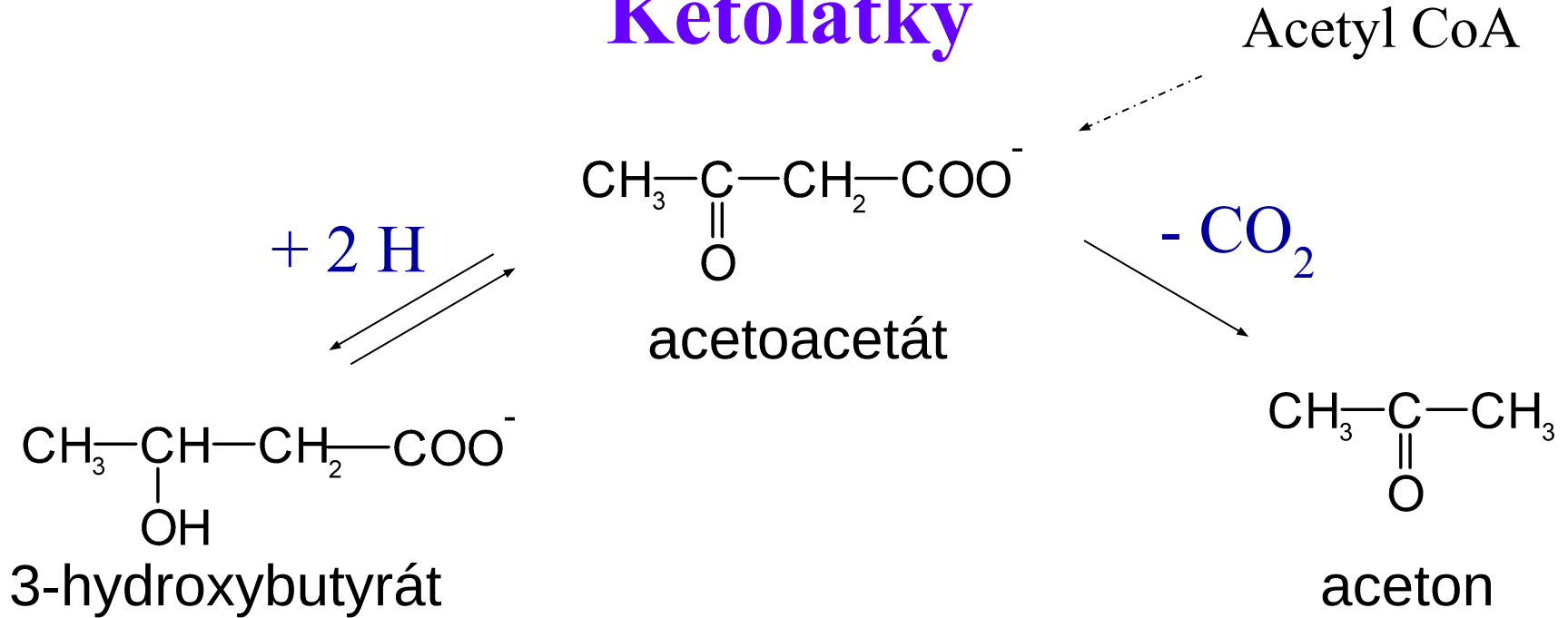
Když buňky potřebují energii (ATP) a je nízká dostupnost glukosy

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

Lipidy v postresorpční fázi (glukagon)



Ketolátky



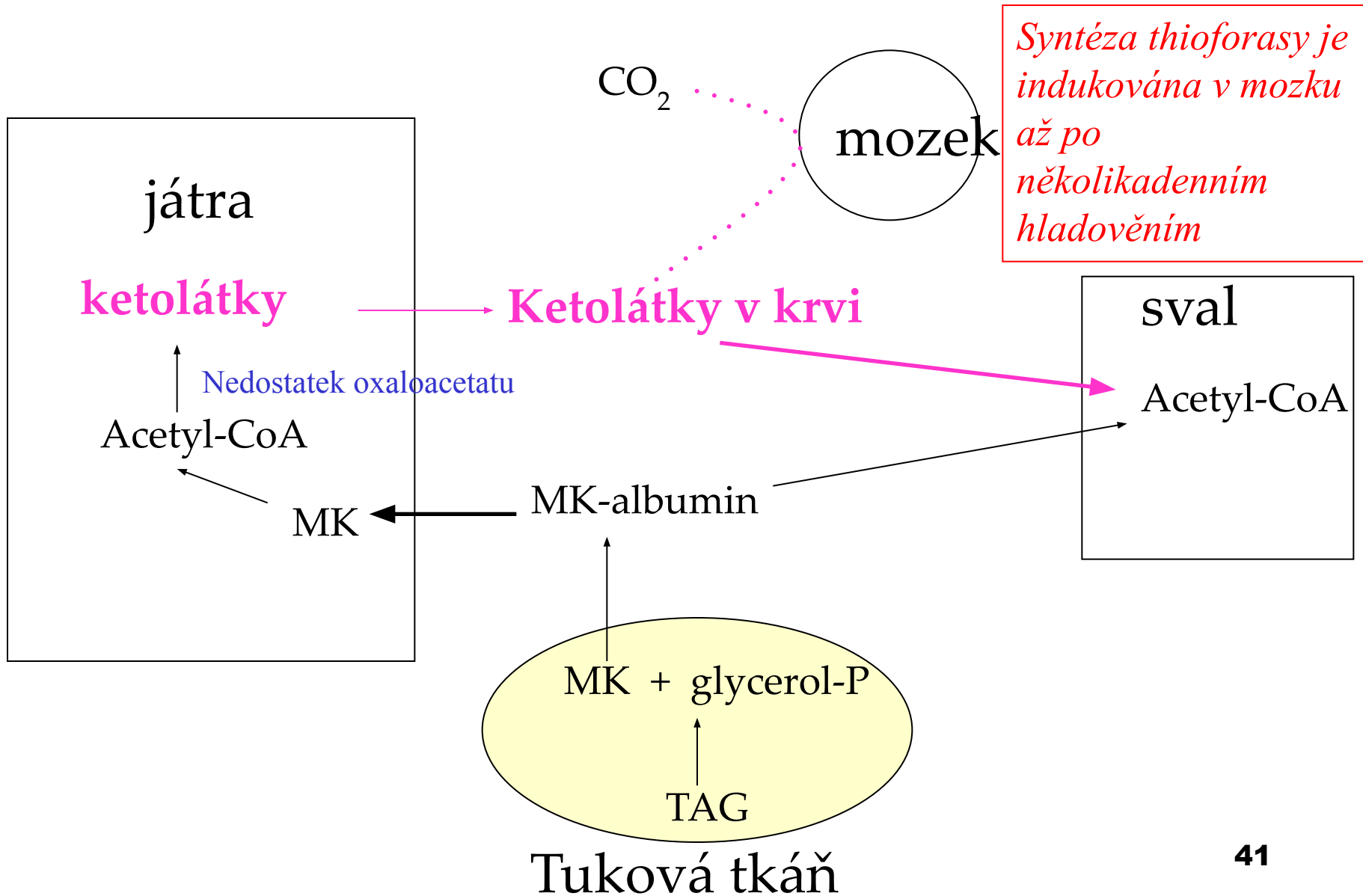
Význam: ve vodě rozpustné „palivo“ původem značně z MK

Místo vzniku: v játrech

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

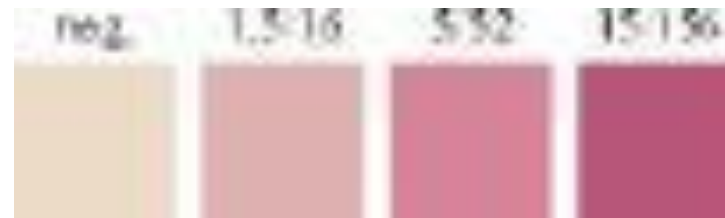
Nadprodukce: hladovění, nekompensovaný *diabetes melitus*
vede ke ketoacidóze

Vznik a využití ketoláték

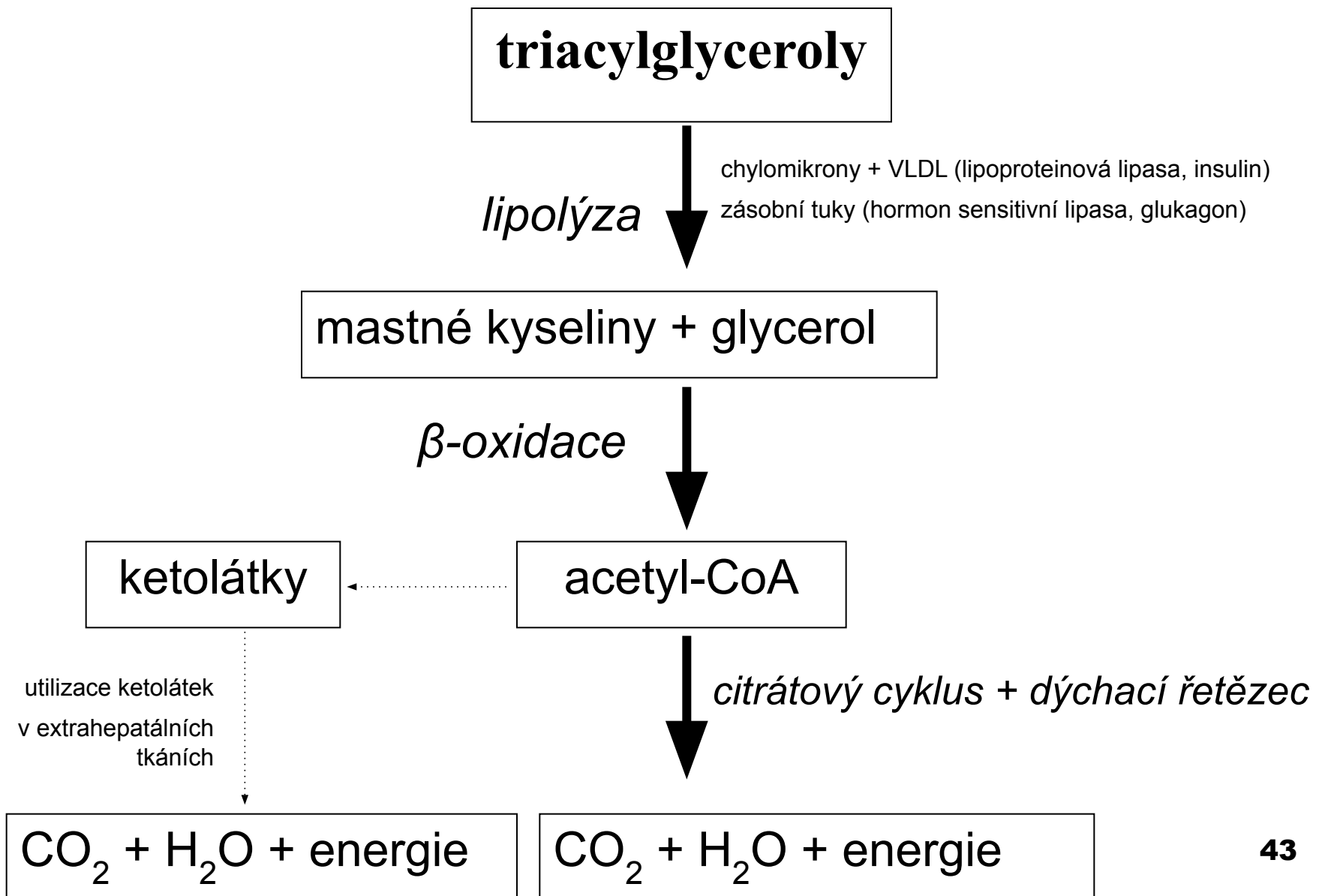


Ketolátky

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

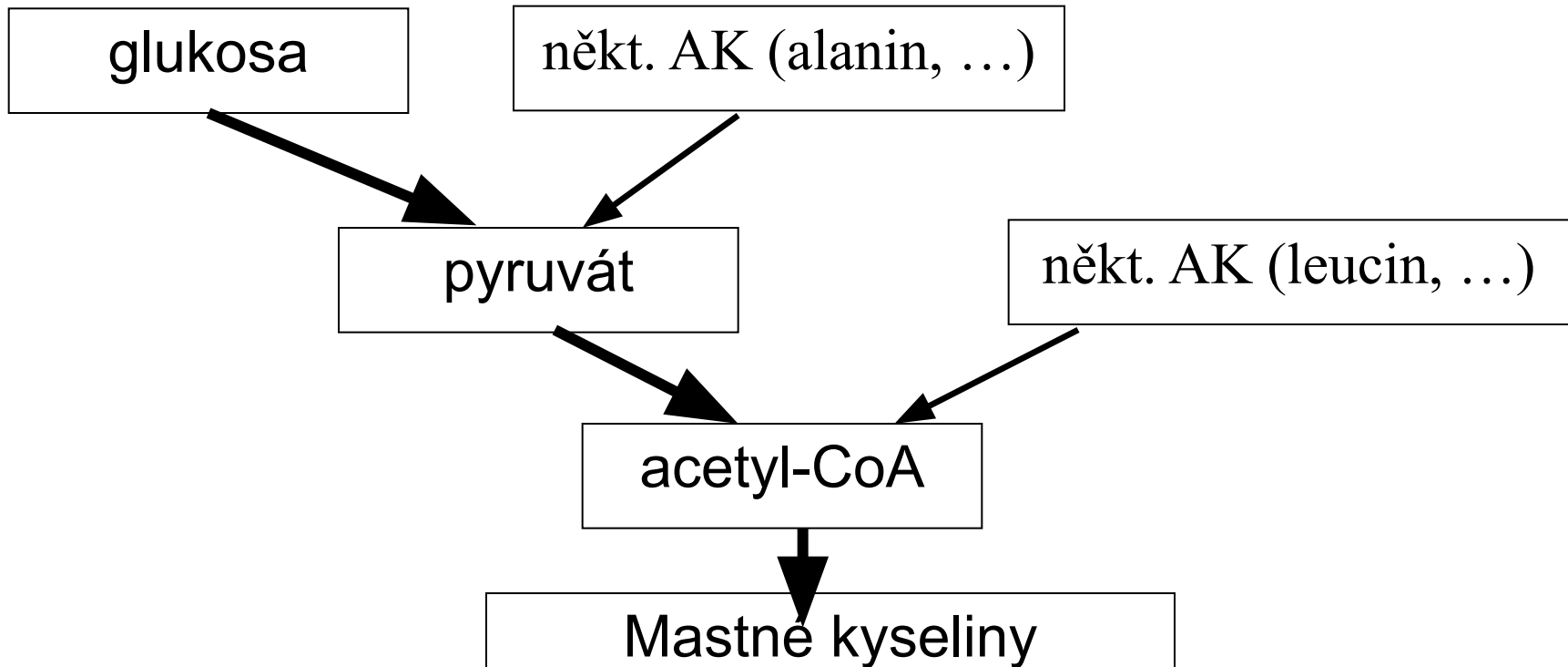


Katabolismus lipidů



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**

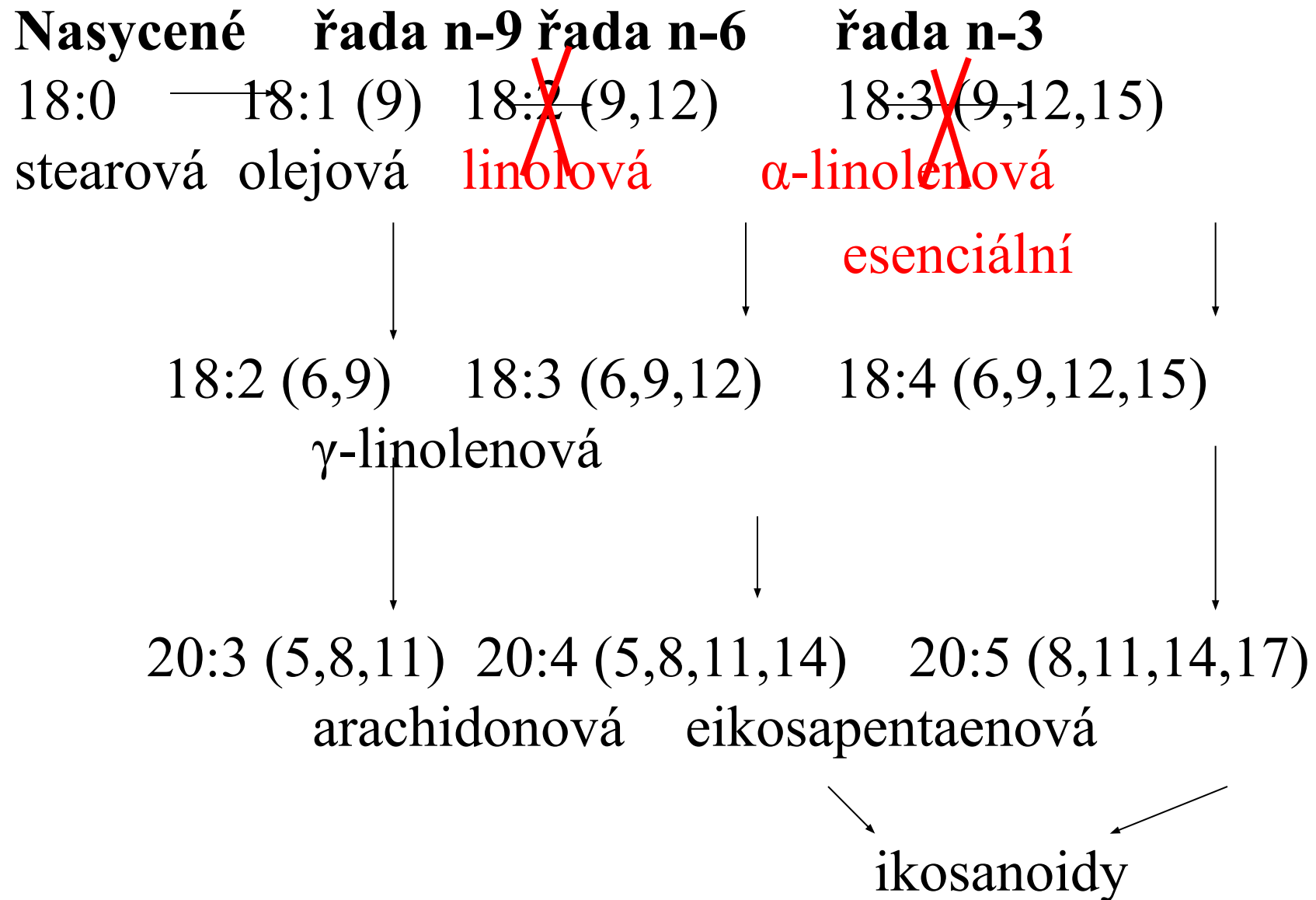
Syntéza nenasycených MK (PUFA)

Elongace - prodlužování řetězce MK

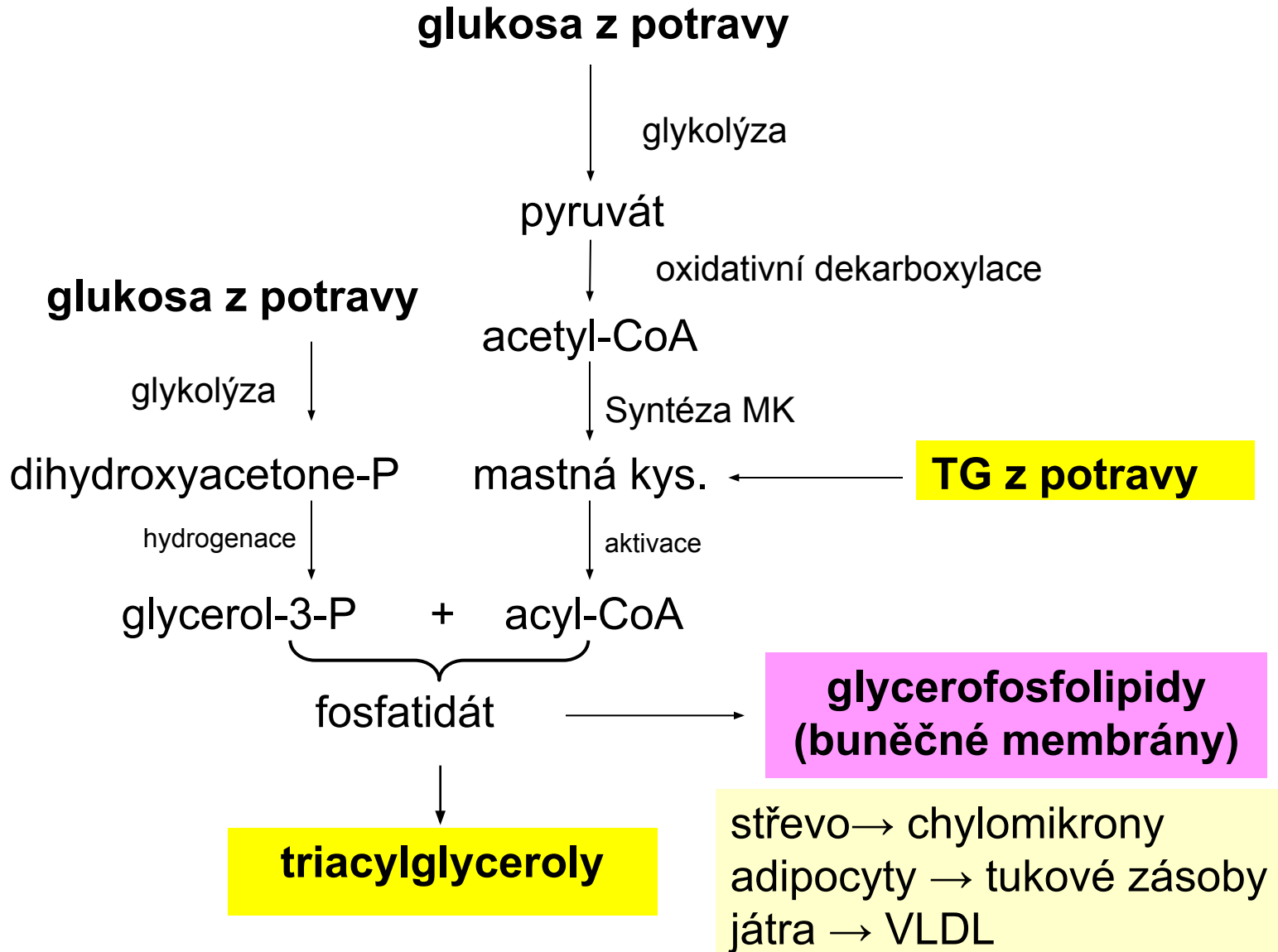
Desaturace – (tvorba dvojných vazeb)

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

Syntéza nenasycených MK (PUFA)



Anabolické přeměny: biosyntéza lipidů



Hormonální regulace

Insulin (po jídle)-

↑ syntézy MK (před. játra)

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

Glukagon (post-resorpční fáze, hladovění)

adrenalin (akutní stres)

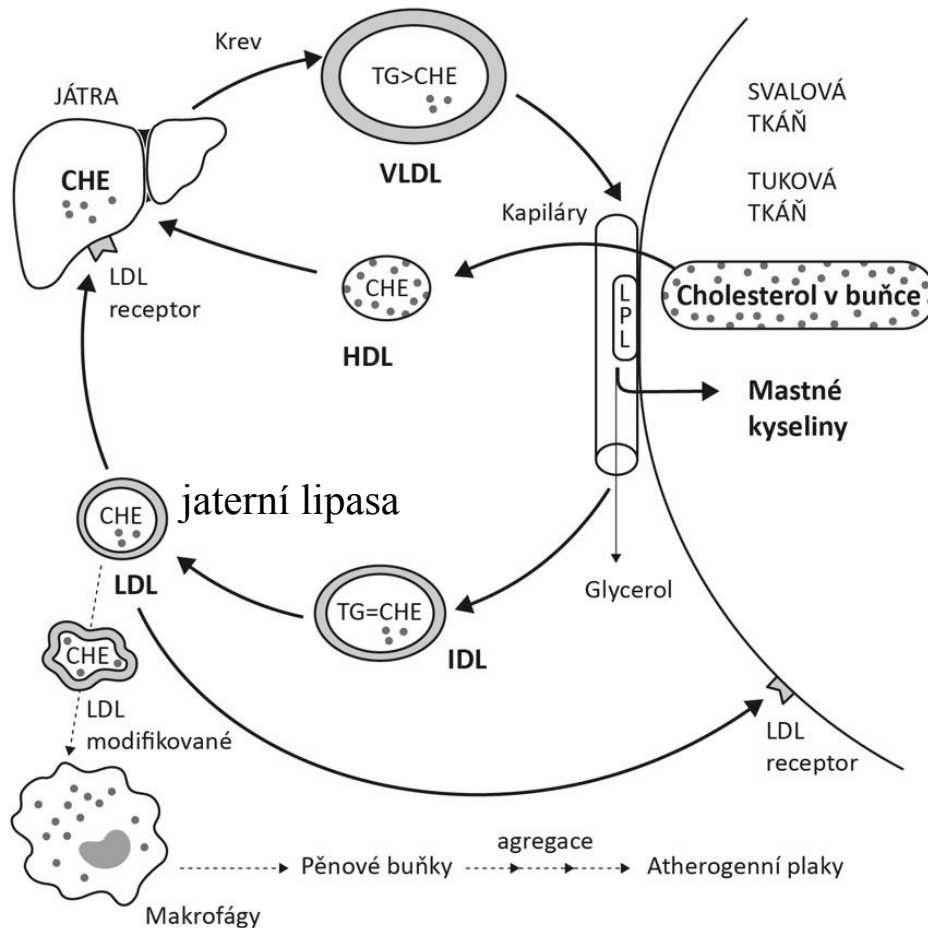
↑ aktivity hormon senzitivní lipázy v adipoc.

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**

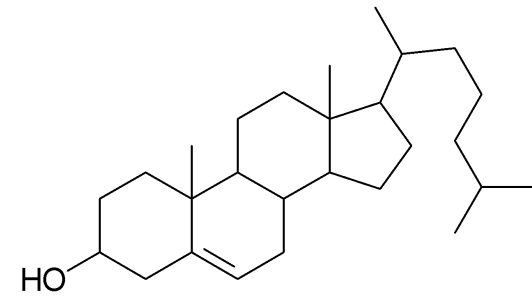
LPL – lipoproteinová lipasa uvolňuje MK z TG (ve VLDL)

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

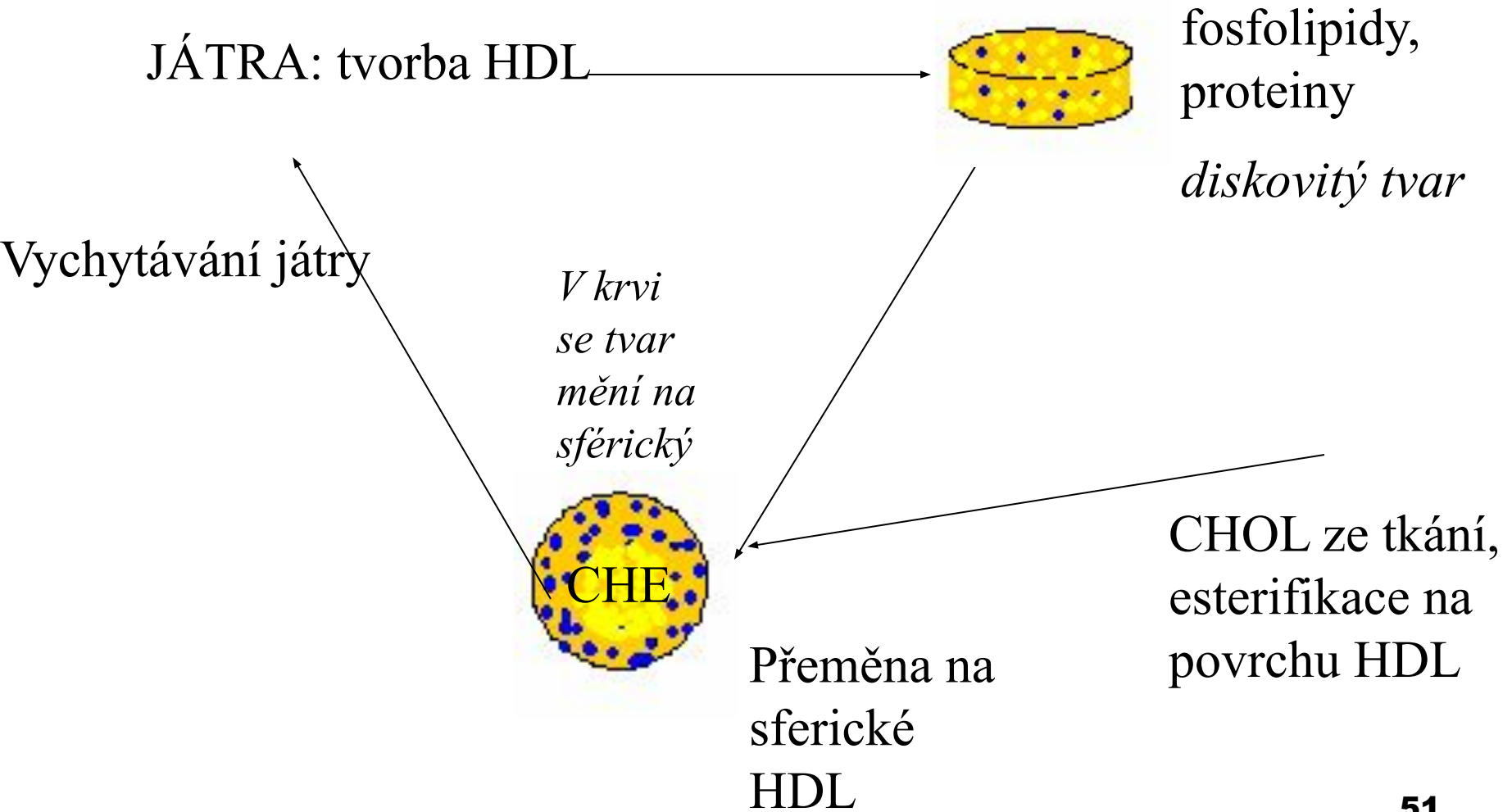
Zdroje: 80-500 mg/ den - živ. tuky, žloutek, maso, játra
800 - 1000 mg/ den - biosyntéza

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

Eliminace cholesterolu ze tkání - význam 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-cho – „zlý“ je aterogenní, nízké riziko < 3 mmol/l

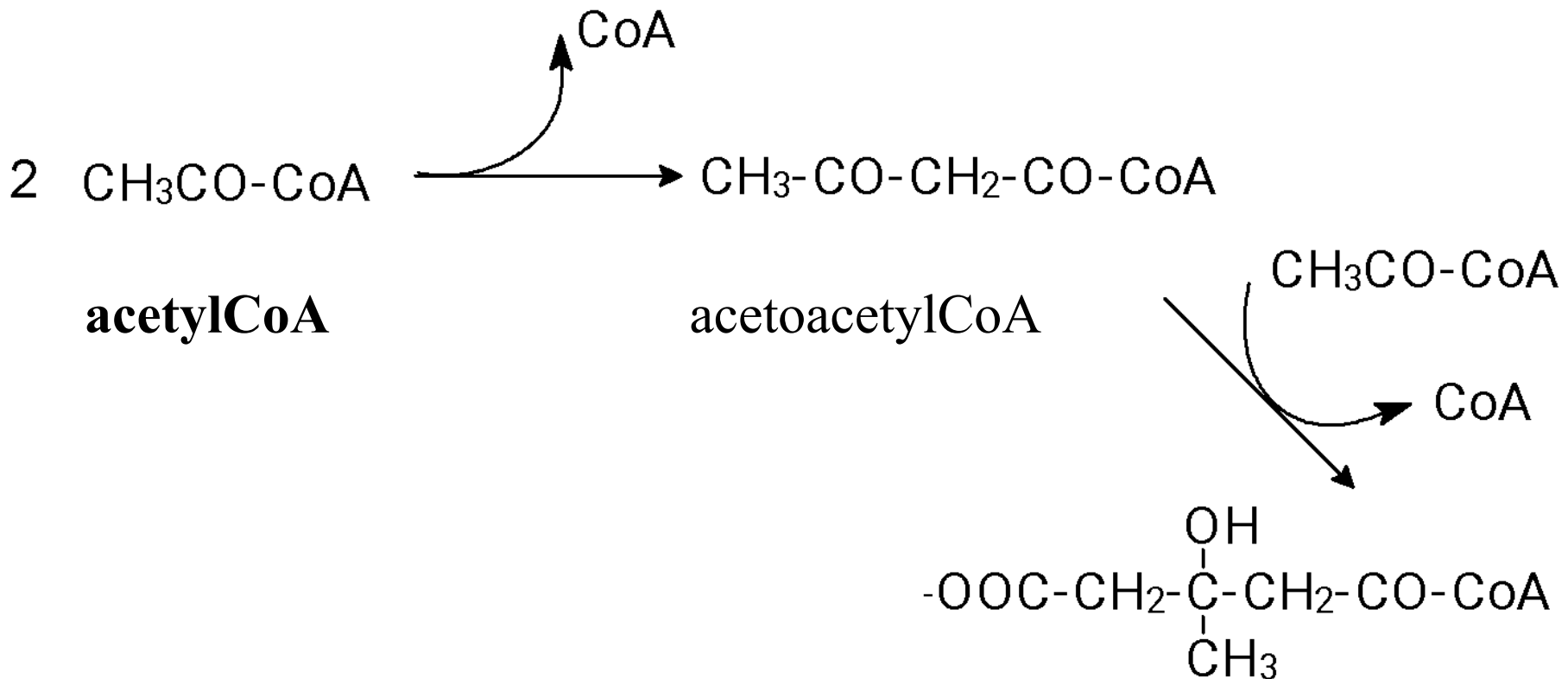
HDL-cho – „hodný“ snižuje riziko aterosklerosy > 1 mmol/l

Doporučená konc. celkového cholesterolu v plazmě:

Celk. CHOL < 5 mmol/l

Syntéza cholesterolu

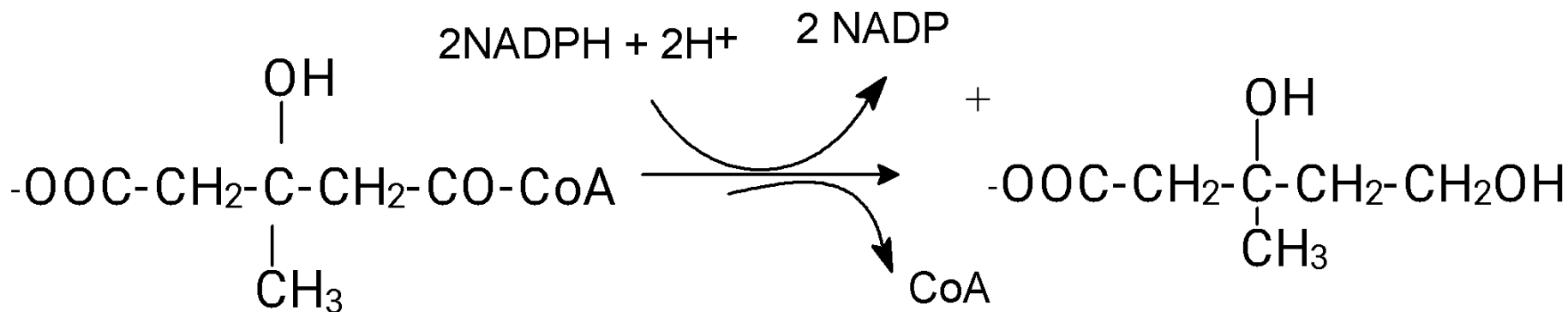
Z acetylCoA vzniká meziprodukt 3-HMG-CoA



**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

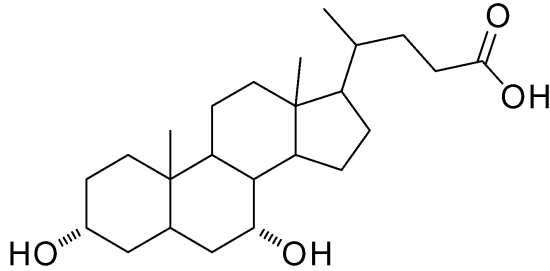
kompetitivní inhibice 3-HMG-CoA reduktasy léky – **statiny**

- **Statiny** snižují koncentraci CHOL v krvi

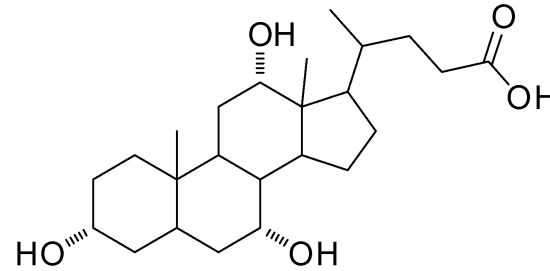
Eliminace zvýšené hladiny cholesterolu

- **snížení příjmu CHOL** potravou (dieta)
- **potlačení syntézy CHOL** (inhibitory 3-HMG-CoA reductasy – **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.



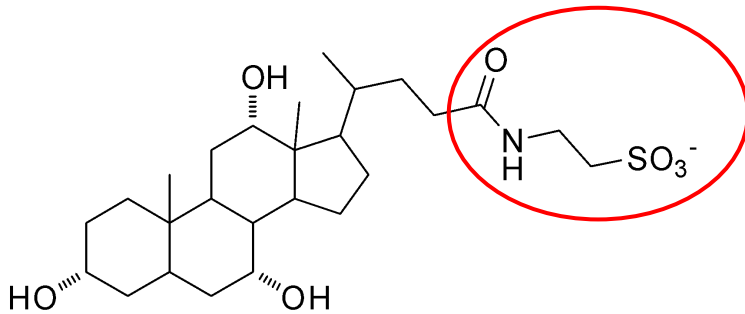
cholová kys.

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

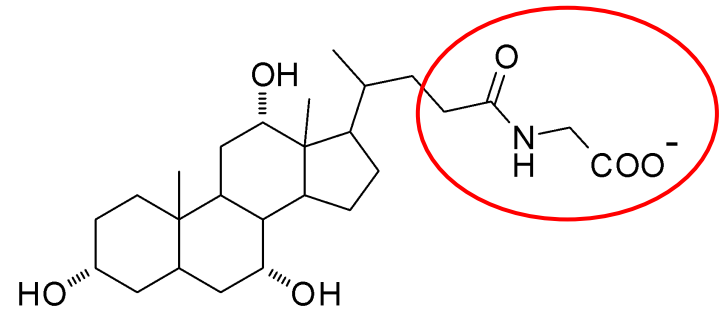
Význam: emulgace lipidů v trávicím traktu

Střevní bakterie: primární ŽK → sekundární ŽK

Konjugované žlučové kyseliny



taurocholát

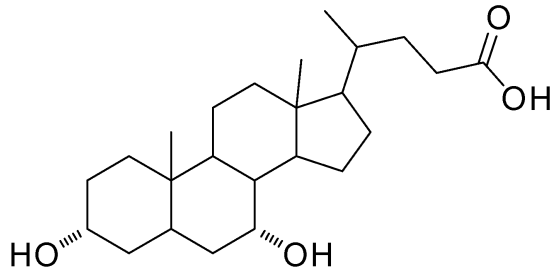


glykocholát

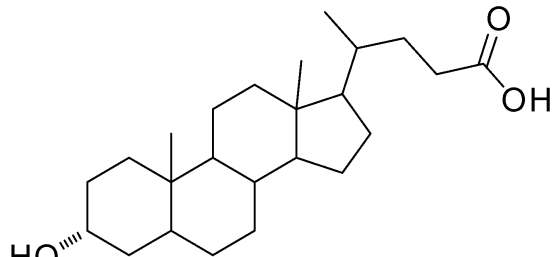
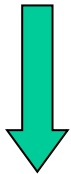
Konjugace v játrech vede k zápornému náboji (-SO₃⁻, -COO⁻), zvyšuje rozpustnost a detergenční účinnost

Ve střevě: konjugované ŽK podléhají bakteriální dekonjugaci

Sekundární žlučové kyseliny



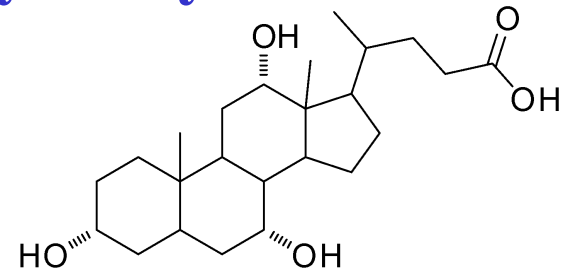
chenodeoxycholová kys.



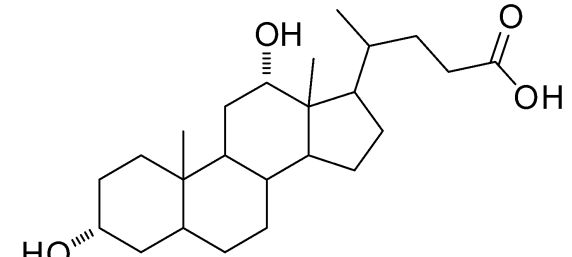
lithocholová kys.

Méně rozpustná, více
vyučována stolicí

primární ŽK



cholová kys.



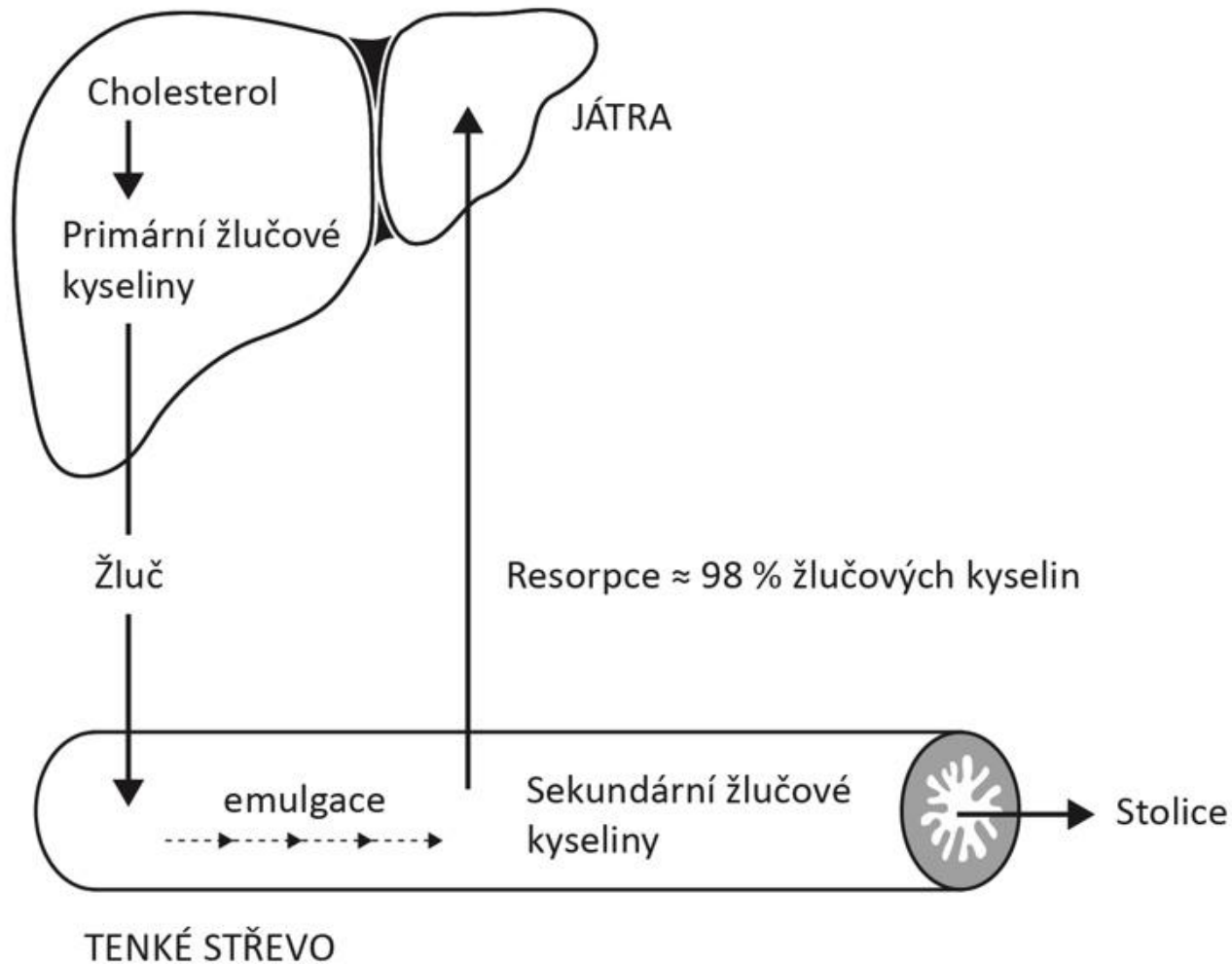
deoxycholová kys.

bakteriální redukce ve střevě

sekundární ŽK

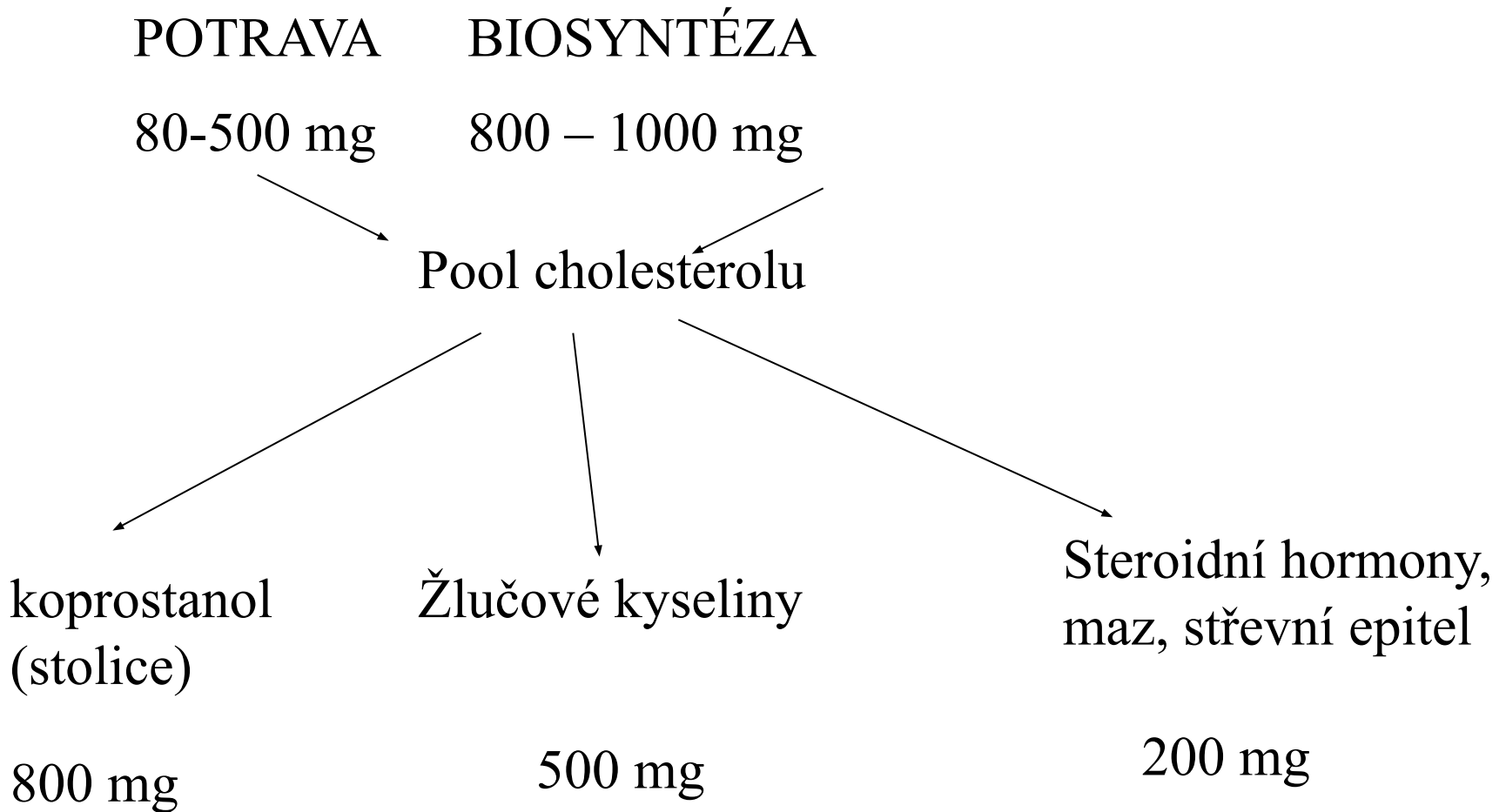
Zpětná resorpce ŽK ve střevě > 95%

Enterohepatální oběh žlučových kyselin



Žlučové kyseliny emulgují TAG v lumen tenkého střeva

Bilance cholesterolu za 24 hod



1000-1500 mg/den je vylučováno