

# I2. Metabolismus lipidů a glycerolu

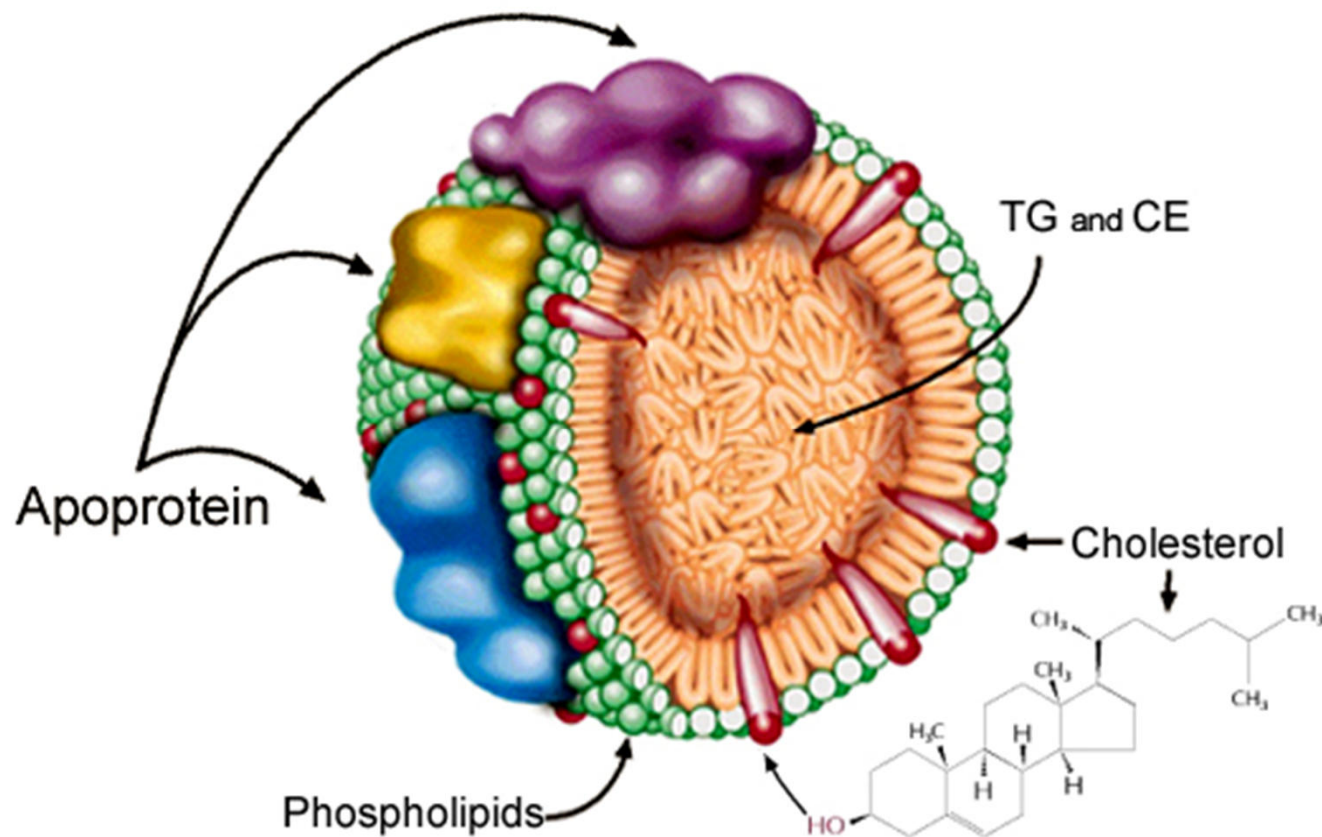
## funkce karnitinu a $\beta$ -oxidace

# LIPOPROTEINY

- Řadí se mezi složené lipidy
- Vznikají spojením (hydrofobními interakcemi nepolárních oblastí obou složek) lipidů se specifickými bílkovinami
  - **apolipoproteiny**
  - bílkovina činí hydrofobní lipidové struktury dispergovatelné a stabilní ve vodném prostředí.
- Pestrá škála látek s různým poměrem lipidové a bílkovinné složky.
- Lipidové části lipoproteinů tvoří především triacylglyceroly, jsou v nich však přítomná i různá množství fosfolipidů (hlavně lecithinů a sfingomyelinů) a dále volného a esterifikovaného cholesterolu.
- Triacylglyceroly a cholesterylestery tvoří lipofilní jádro lipoproteinové částice, které obaluje bílkovinná složka, fosfolipidy a neesterifikovaný cholesterol.



# Liporoteinová částice



Zdroj: <http://www.peprotech.com/content/focusarticles.htm?id=75>



## ○ Funkce lipoproteinů:

- Tvoří součásti buněčných membrán, cytoplasmy buněk, krevní plasmy a vaječného žloutku
- Nejprostudovanějšími jsou **plasmové lipoproteiny**, které zajišťují transport a distribuci lipoproteinů (vstřebaných lipidů potravy, lipidových hormonů a v tucích rozpustných vitamínů) prostřednictvím krve a lymfatického systému. Fungují též jako regulátory metabolismu lipidů



# ODBOURÁVÁNÍ LIPIDŮ

- A. Hydrolytické štěpení
- B. Vstřebávání a rozvod
- C. Odbourávání mastných kyselin cestou  $\beta$ -oxidace
- D. Odbourávání nenasycených, větvených a lichý počet uhlíkových atomů obsahujících mastných kyselin



## A. HYDROLYTICKÉ ŠTĚPENÍ

- Potřebuje-li organismus využít lipidy z potravy nebo z tukových rezerv jako zdroj energie nebo je přeměnit na lipidy, jejichž složení mastných kyselin odpovídá tělesným tukům, musí je odbourat.
- Prvním krokem je **hydrolytické štěpení**
  - přerušují se esterové vazby a uvolňují glycerol a mastné kyseliny.
  - Hydrolysu katalysují karboxylesterasy nazývané **lipasy**.
  - Z fosfolipidů se účinkem fosfolipas odštěpují kyselina fosforečná a aminoalkoholy,
  - Z glykolipidů se pomocí lykosidas odštěpují sacharidy.



# • Lipasy

- Jsou velmi rozšířené enzymy.
- Ve vysoké koncentraci jsou u savců přítomné v pankreasu a střevní stěně.
- K aktivaci potřebují emulgující látky a vápenaté ionty.
- Potravou přijaté lipidy štěpí lipasy v GIT systému.
- Orgánový tuk je odbouráván orgánovými lipasami (např. jaterními).
- Některé lipasy mají větší nebo menší specifitu k poloze acylu: např. pankreatické lipasy štěpí v triacylglycerolech pouze esterové vazby na vnějších atomech uhlíku ( $C_1$  a  $C_3$ ), kdežto střevní i na vnitřním ( $C_2$ ).

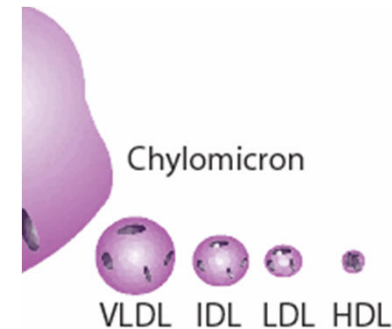


# Trávení lipidů

- začíná u savců v žaludku činností žaludeční lipasy
- Intenzivní hydrolyza lipidů nastává působením pankreatické lipasy v duodenu (dvanáctníku)
  - žlučové kyseliny způsobují emulgaci lipidů a tím usnadňují jejich štěpení
- Podobný účinek mají i z lipidů uvolňované mastné kyseliny:
  - spojují se s meziprodukty štěpení, monoacylglyceroly, za vzniku polymolekulových agregátů povahy micel o průměru 3 až 10 nm.
- Odbourávání lipidů ještě pokračuje v tenkém střevě činností střevních lipas.
- Pankreatické lipasy štěpí triacylglyceroly na di- a monoacylglyceroly a část mastných kyselin
- Střevní lipasy rozloží monoacylglyceroly na glycerol a mastné kyseliny



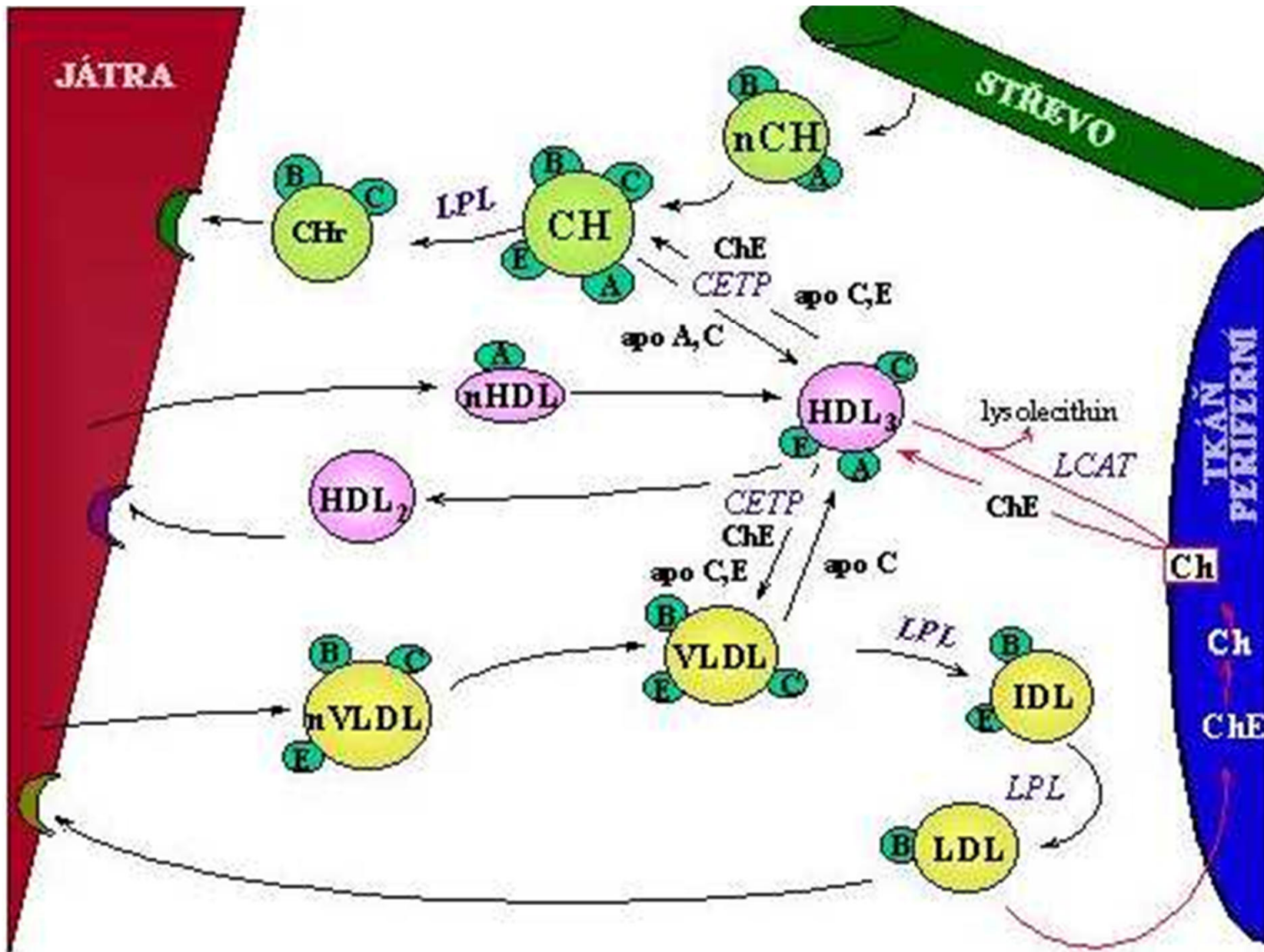
## B. VSTŘEBÁVÁNÍ A ROZVOD



Zdroj: <http://www.sigmaaldrich.com/life-science>

- **Vstřebávání (resorpce)** produktů trávení lipidů je velmi složitý proces.
- Ke vstřebávání dochází v tenkém střevě buď přímo, nebo za pomoci žlučových kyselin.
- Vstřebávání odštěpených mastných kyselin závisí na délce jejich řetězce.
  - **Mastné kyseliny** s kratším řetězcem obsahujícím **10 až 12 atomů uhlíku** procházejí z buněk střevní sliznice přímo do krve, kterou jsou **přenášeny v neesterifikované formě**.
  - **Mastné kyseliny s delším řetězcem** jsou v buňkách střevní sliznice reesterifikovány **na triacylglyceroly (TAG)**.
- TAG jsou spolu s nehydrolysovanými lipidy obaleny vrstvou lipoproteinu, cholesterolu a fosfolipidů za vzniku kulových částic o průměru 0,1 až 1  $\mu\text{m}$ , nazývaných **chylomikrony**.
- Chylomikrony se potom dostávají procesem připomínajícím obrácenou pinocytosu do krve a lymfy.
- Krví se lipidy a jejich složky dostávají do jater, kde se dále rozkládají nebo resyntetisují.
- Jaterní lipidy a lipidy z potravy, které neprošly játry, se rozvádějí ve formě lipoproteinových komplexů do jednotlivých tkání.





Zdroj: <http://www.lfhk.cuni.cz/rezacovam/lipoprot/lipoprot.htm>

## C. ODBOURÁVÁNÍ MASTNÝCH KYSELIN CESTOU $\beta$ -OXIDACE

- Štěpením lipidů se **uvolněné mastné kyseliny se používají na resynthesu lipidů nebo se odbourávají**
- Hlavní energeticky nejvýhodnější cestou je u živočichů, rostlin i mikroorganismů tzv.  **$\beta$ -oxidace (3-oxidace)**.
  - Byla objevena F. Knoopem již v roce 1904, její mechanismus však objasnil F. Lynen až v roce 1951
- **$\beta$ -oxidace** je cyklický pochod, který postupně **zkracuje řetězec mastné kyseliny vždy o dva atomy uhlíku**
- Odbourávání se tedy děje po spirále nazývané podle jejího objevitele **Lynenova spirála**: proces  $\beta$ -oxidace se opakuje tak dlouho, pokud se celá mastná kyselina nerozloží na acetylové zbytky vázané na CoA
- Sled reakcí, probíhajících během jednoho cyklu (jednoho závitů spirály), zahrnuje oxidaci na třetím atomu uhlíku s následným odštěpením dvouuhlíkového zbytku ve formě acetyl-CoA



- Vznikající acetyl-CoA může být:
  - oxidován v citrátovém cyklu
  - nebo může vstoupit do biosynthetických dějů
- Vlastní oxidaci na  $C_3$  předchází **aktivace mastné kyseliny** – vznik acyl-CoA – a závěr reakčního sledu tvoří **thiolytické štěpení**, při němž produkt  $\beta$ -oxidace,  $\beta$ -oxoacetyl-CoA, se za přítomnosti CoA rozpadá na acetyl-CoA a o dva atomy uhlíku kratší acyl-CoA



# MECHANISMUS PROCESU $\beta$ -OXIDACE MASTNÝCH KYSELIN

- 1) Aktivace mastné kyseliny
- 2) Vlastní  $\beta$ -oxidace
- 3) Thiolysa



## 1) AKTIVACE MASTNÉ KYSELINY

- **Mastné kyseliny jsou poměrně nereaktivní**, jejich reaktivita se však zvýší, prevedou-li se na makroergické thioestery
- **Aktivaci** provádí ligasa (acyl-CoA-synthetasa) za součinnosti CoA a ATP



- Volné mastné kyseliny s dlouhým uhlíkovým řetězcem neprocházejí mitochondriální membránou, proto jejich aktivace probíhá v cytosolu na vnější straně mitochondriální membrány a vzniklý acyl-CoA je převeden do matrix po vazbě na derivát máselné kyseliny - **karnitin**



## 2) VLASTNÍ $\beta$ -OXIDACE

- Dvě za sebou jdoucí dehydrogenace s vloženou hydratací.
- První dehydrogenaci, za vzniku dvojné vazby mezi  $C_{\alpha}$  a  $C_{\beta}$ , provádí **flavinová dehydrogenasa** (acyl-CoA-dehydrogenasa).
- Adici molekuly vody na tuto dvojnou vazbu za tvorby  $\beta$ -hydroxylacyl-CoA katalysuje **lyasa** (enoyl-CoA-hydratasa nazývaná krotonasa)
- Druhou dehydrogenaci katalysuje **pyridinová dehydrogenasa** (3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenasa)
  - > vzniká  $\beta$ -oxoacyl-CoA jako konečný produkt 3-oxidace.

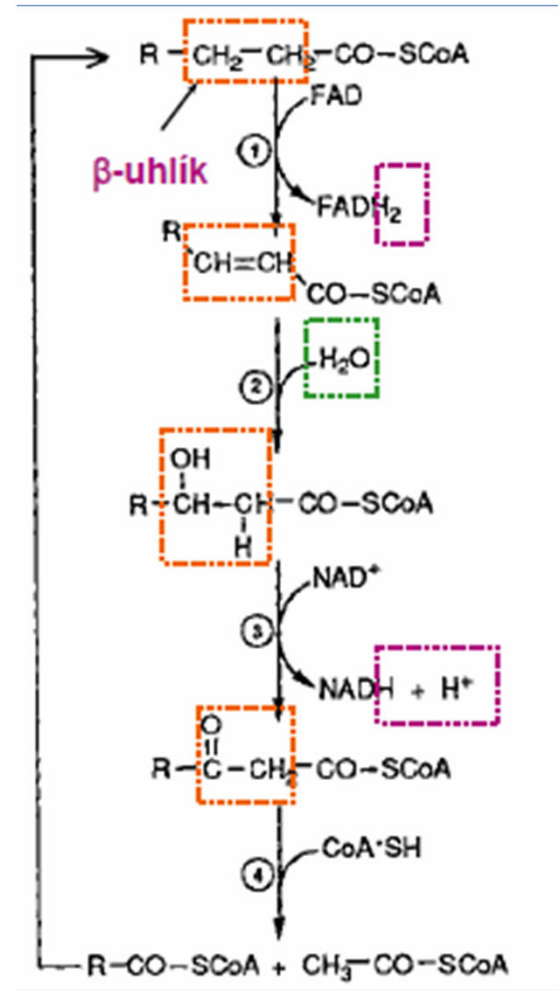


Dehydrogenace

Hydratace

Dehydrogenace

Přenos acylu na CoA



### 3) THIOLYSA

- Vzniklý  $\beta$ -oxoacyl-CoA je jako thioester velmi labilní a může se thiolyticky štěpit, přičemž mezi  $C_\alpha$  a  $C_\beta$  původní mastné kyseliny vstoupí nová molekula CoA a z řetězce se uvolní  $C_2$  jednotka jako acetyl-CoA.
- Tato reakce je klíčovým stupněm odbourávání a katalysuje ji **acyltransferasa  $\beta$ -oxothiolasa** (nazývaná též **thiolasa**).



## SOUHRN

- $\beta$ -oxidace mastných kyselin je pro buňku významný proces, umožňující jí získávat mnoho molekul ATP s uloženou energií
- Postupně odštěpované molekuly acetyl-CoA mohou ihned vstoupit do citrátového cyklu, který probíhá v matrix mitochondrií
- Všechny odebrané aktivované vodíky mohou být oxidovány v mitochondriálním dýchacím řetězci a uvolněná energie může být využita v procesu oxidační fosforylace
- Při jednom proběhnutí cyklu  $\beta$ -oxidace se získá jedna molekula  $FADH_2$  a jedna molekula NADH, takže po jejich reoxidaci v dýchacím řetězci lze získat 5 molekul ATP
- 12 molekul ATP se vytvoří při aerobním odbourání odštěpené molekuly acetyl-CoA



## 4) ODBOURÁVÁNÍ NENASYCENÝCH, VĚTVENÝCH A LICHÝ POČET UHLÍKOVÝCH ATOMŮ OBSAHUJÍCÍCH MASTNÝCH KYSELIN

- **Nenasycené mastné kyseliny** se odbourávají stejně jako nasycené, až se dvojná vazba dostane do polohy  $\beta$  -  $\gamma$ .
  - > Specifický enzym zajistí přesmyk dvojně vazby z této pozice do polohy  $\alpha$  -  $\beta$ . Oxidace pak pokračuje dále po Lynenově spirále (první dehydrogenace odpadá).



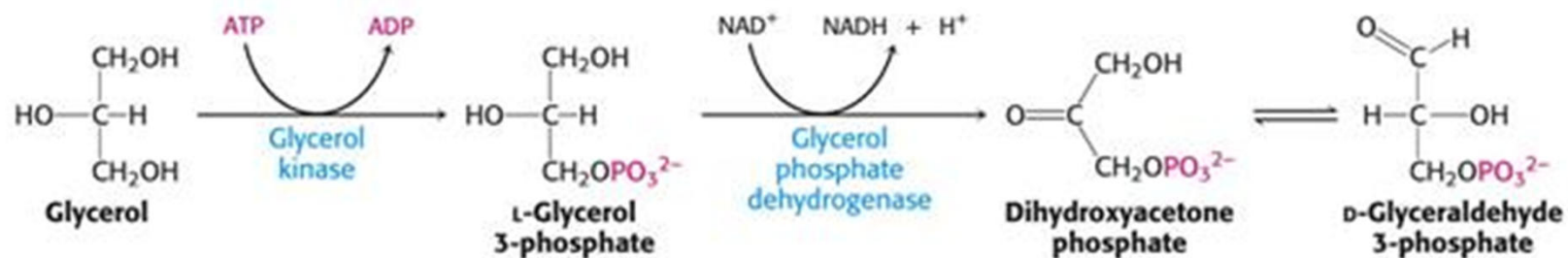
- **Větvené mastné kyseliny** se odbourávají  $\beta$ -oxidací až se místo větvení dostane do  $\alpha$ - nebo  $\beta$ - polohy ke karboxylu, další reakce už jsou speciální.
- **U mastných kyselin s lichým počtem atomů uhlíku** probíhá odbourávání stejným mechanismem jako u kyselin se sudým počtem uhlíkových atomů, na konci Lynenovy spirály však vzniká propionyl-CoA
- Propionyl-CoA -> karboxylací na sukcinyl-CoA  
-> odbouráván cyklickým dějem, analogickým citrátovému cyklu



# METABOLISMUS GLYCEROLU

## ○ Glycerol

- Štěpným produktem většiny lipidů.
- V úzkém vztahu k triosafosfátům, meziproduktů metabolismu sacharidů
- Může být zapojen do celkového metabolismu



- **Zdroj energie** - poskytne 1 molekula při úplném aerobním odbourání **20 ATP**:
  - odbouráním triosafosfátu se získají **2 ATP** substrátovou fosforylací
  - **(3-1) ATP** z redukovaného koenzymu glycerinaldehyd-3-fosfátdehydrogenasy (1 ATP je zapotřebí na vstup do mitochondrií)
  - **3 ATP** při oxidační dekarboxylaci
  - **12 ATP** z aerobní oxidace acetyl-CoA.
  - **(3-2) ATP** z dehydrogenace glycerol-3-fosfátu (1ATP je zapotřebí na fosforylaci a 1 ATP na vstup NADH do mitochondrií).



## LITERATURA

- Mathews, Ch. K. – Halde, K. E. – Ahern, K. G.,  
Biochemistry, 3. vydání, San Francisco,  
Benjamin Cummings, 1999, 1186 s., ISBN 99-  
043683
- Voet, D. – Voet, J. G. – Pratt, Ch. W.,  
Fundamentals of Biochemistry: life at the  
molecular level, 2. vydání, USA, Willey, 2006,  
1264 s., ISBN 0-471-21495-7

