

Metabolismus acylglycerolů a sfingolipidů

Martina Srbová

Glycerolipidy

Triacylglyceroly

Tuková zásoba
Lipoproteiny

Glycerofosfolipidy

Fosfatidylcholin
Fosfatidylethanolamin
Fosfatidylserin
Fosfatidylinositoldifosfát
Fosfatidylglycerol
Kardiolipin

Fosfolipidy

Plasmalogeny

Plasmalogen
PAF

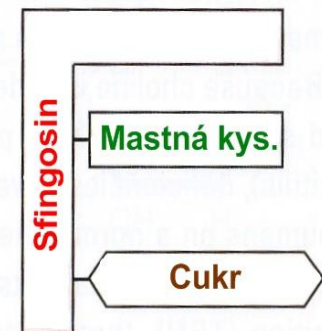
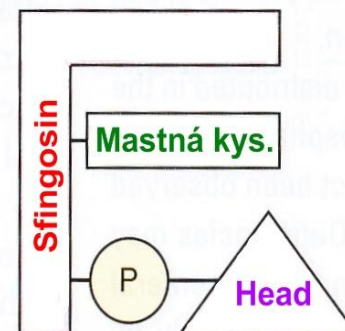
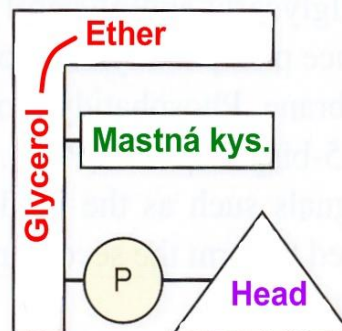
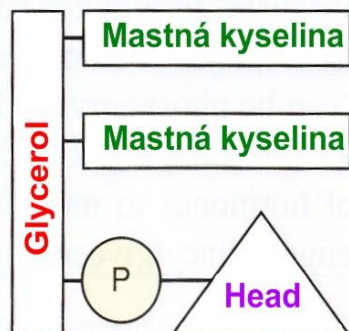
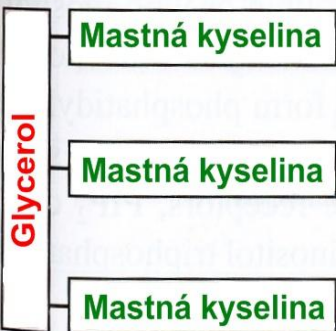
Sfingolipidy

Sfingofosfolipidy

Sfingomyelin

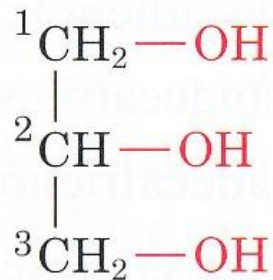
Glykolipidy

Cerebrosidy
Sulfatidy
Gangliosidy

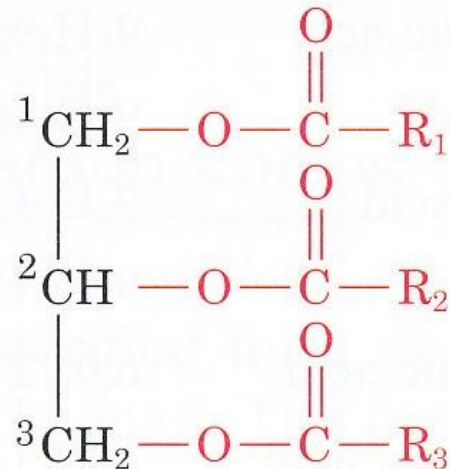


1. Triacylglyceroly

- zásoba energie
- tukové zásoby, lipoproteiny

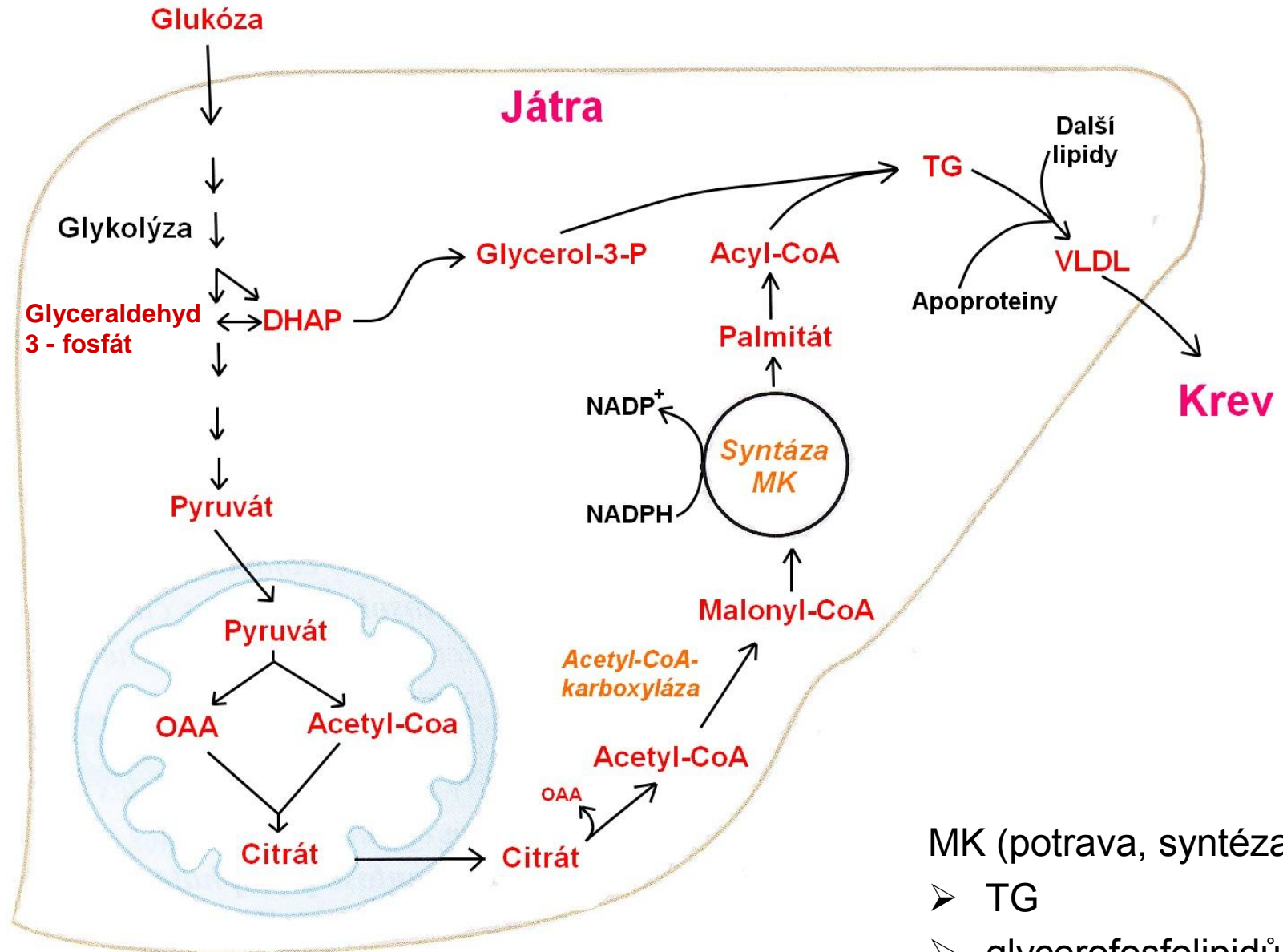


Glycerol



Triacylglycerol

Lipogeneze - syntéza TG z glukózy



MK (potrava, syntéza)

- TG
- glycerofosfolipidů
- sfingolipidů

Klinická korelace

Pacient s nadváhou dodržuje dietu s nízkým obsahem tuků, ale jeho váha se zvyšuje

Návštěva dietologa a analýza stravování: **Nadměrný příjem cukrů**

Příčina nárůstu váhy:

Zdroje MK v tukové tkáni jsou:

- ✓ chylomikrony (tuky z potravy)
- ✓ VLDL (cukry a aminokyseliny z potravy přeměněné na TG)

Syntéza TG

Endoplasmatické retikulum (hladké)

Zdroje glycerol-3-P:

1. fosforylace glycerolu (*glycerolkináza*)

játra

2. redukce dihydroxyacetonfosfátu

z glykolýzy

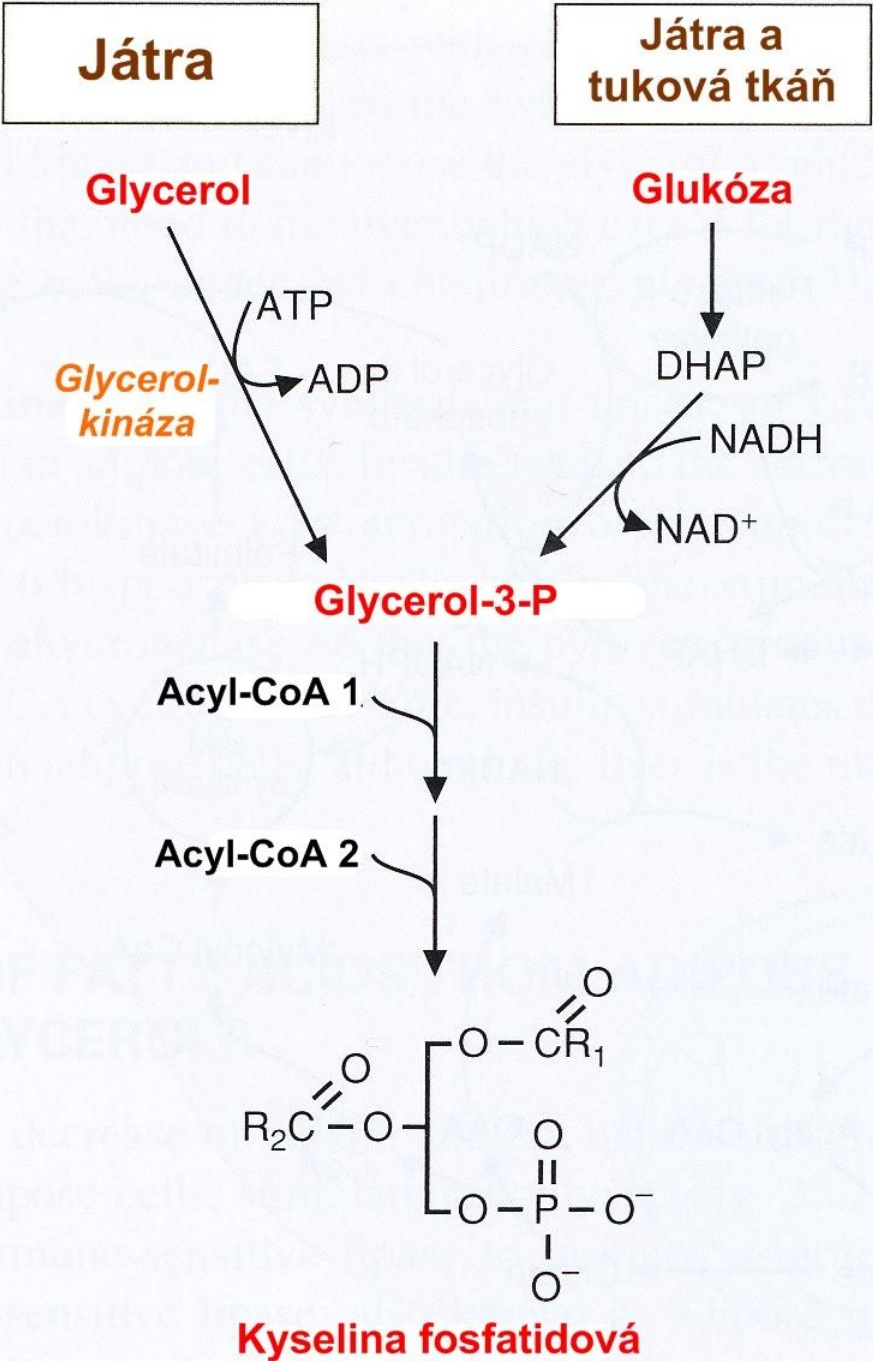
játra, tuková tkáň

Kyselina fosfatidová

- **prekurzor pro syntézu:**

1. TG

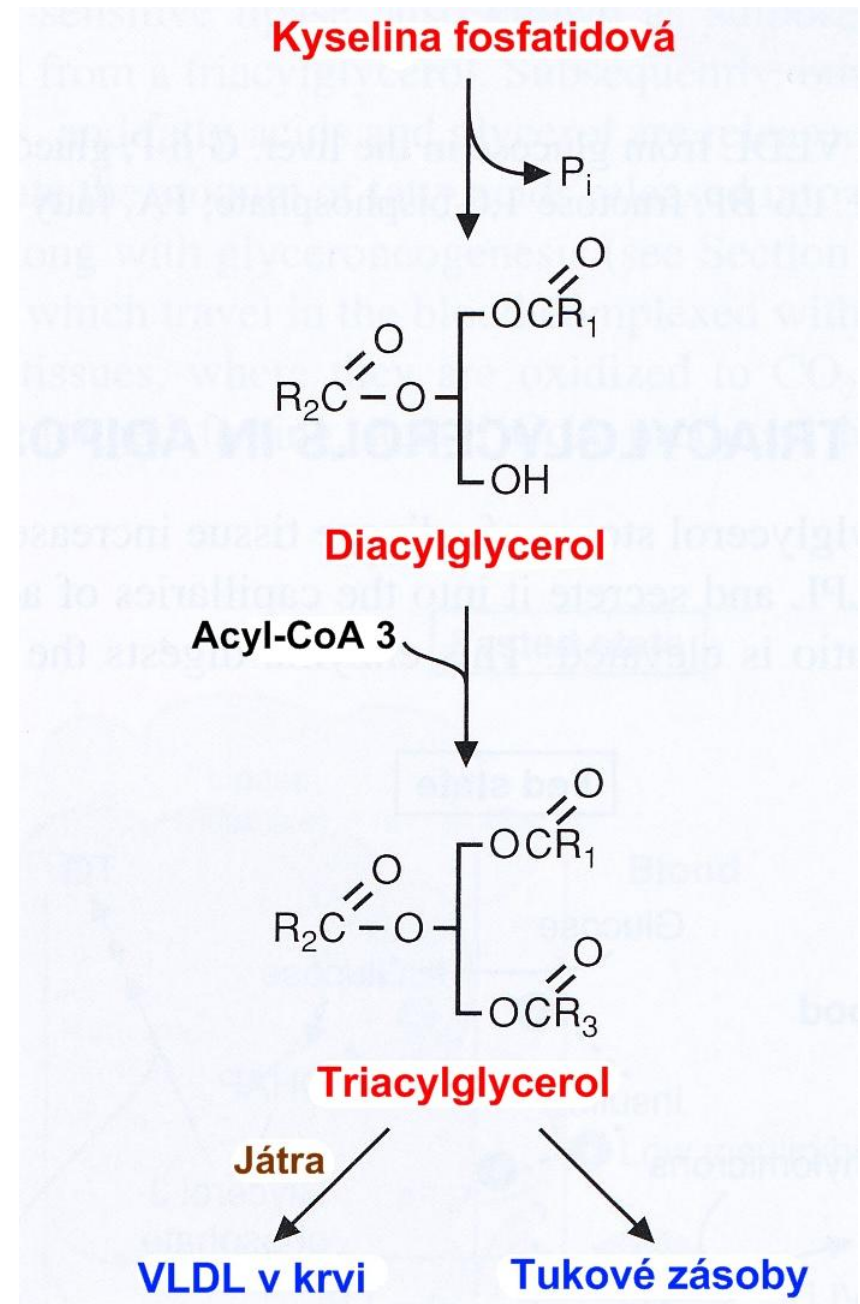
2. glycerofosfolipidů



Defosforylace kys. fosfatidové:

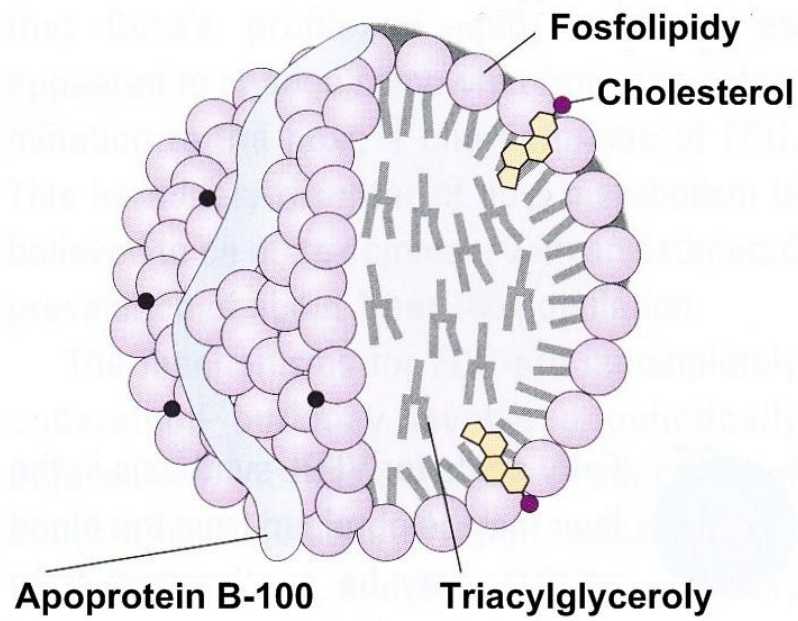
Navázání třetího acylu:

Tvorba triacylglycerolu:



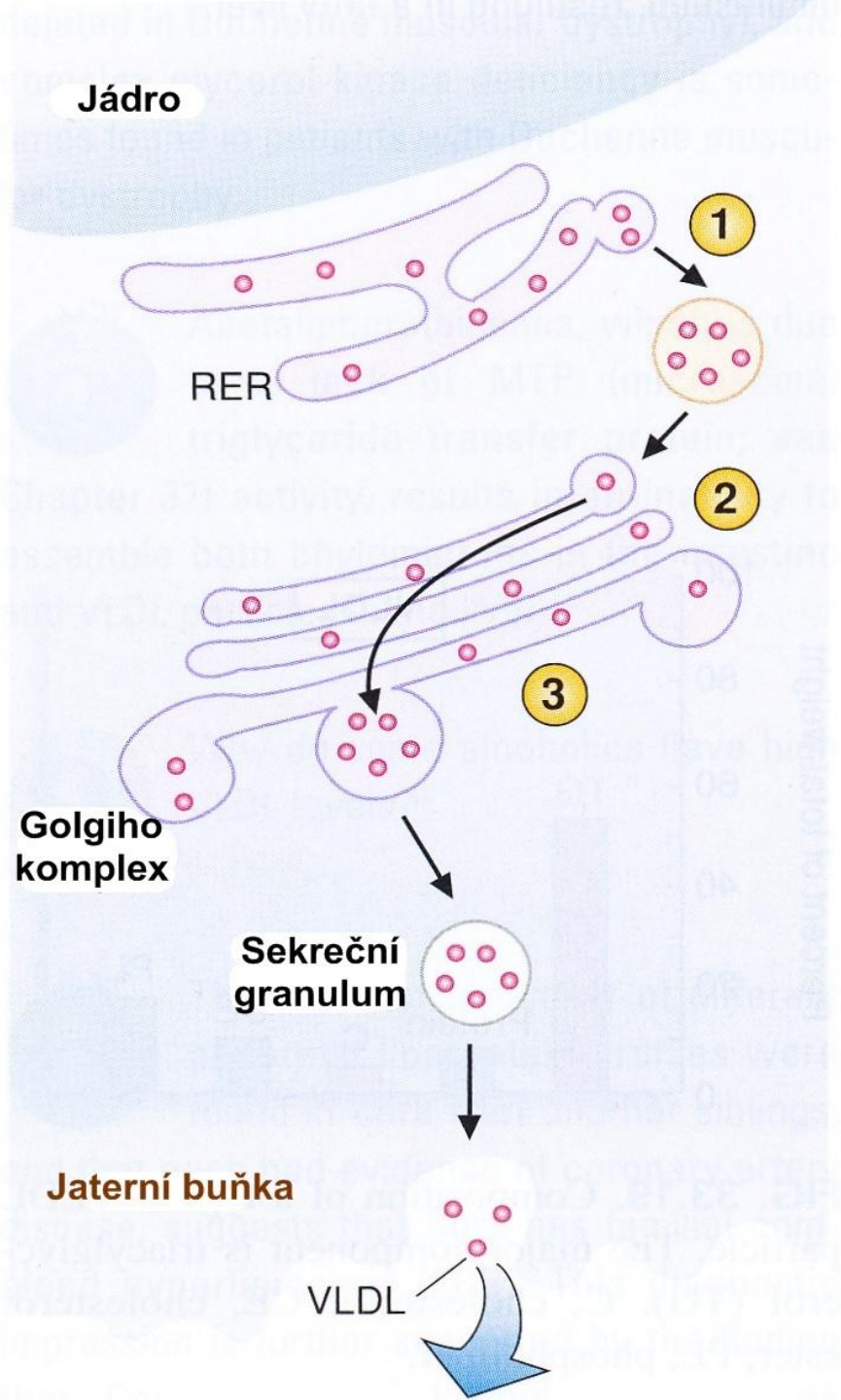
Syntéza a sekrece VLDL

Endoplasmatické retikulum, Golgiho komplex



VLDL

TG, cholesterol, fosfolipidy a proteiny



Klinická korelace

45 letá žena prodělala záchvat anginy pectoris

- Laboratoř: ↑TG, ↑LDL cholesterol, ↓HDL cholesterol
- Sourozenci abnormální lipidový profil, klinické potíže

Diagnóza: **Familiární kombinovaná hyperlipidémie**

Prevalence: 1/100 (nejčastější příčina ICHS)

Příčina: Zvýšená syntéza Apo B-100 (zvýšená tvorba VLDL)

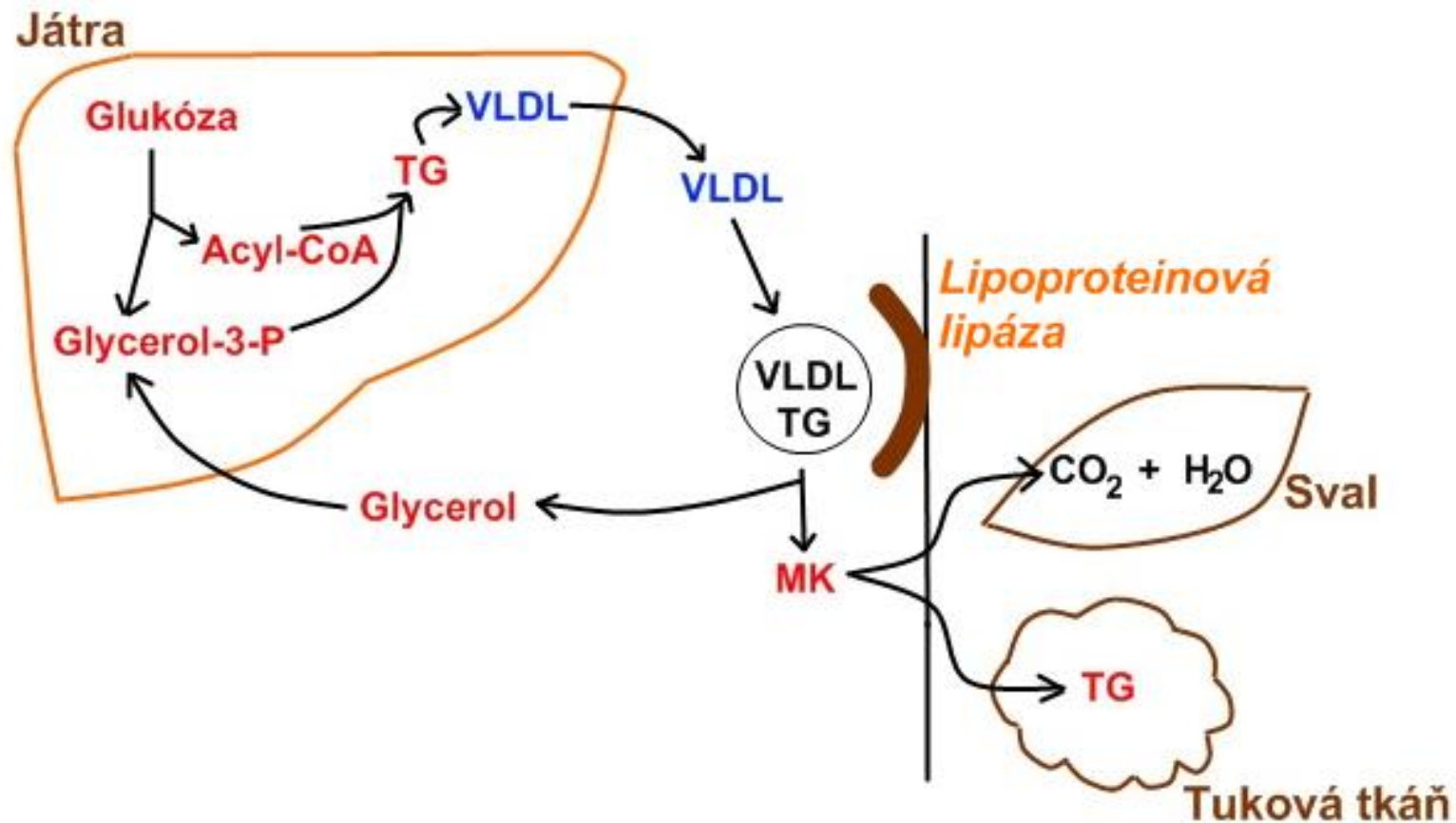
Dědičnost multigenní

Projevy: Nejsou tuková deposita v kůži a šlachách

ICHS před 50. rokem

Léčba: Dietní restrikce tuků, hypolipidemika

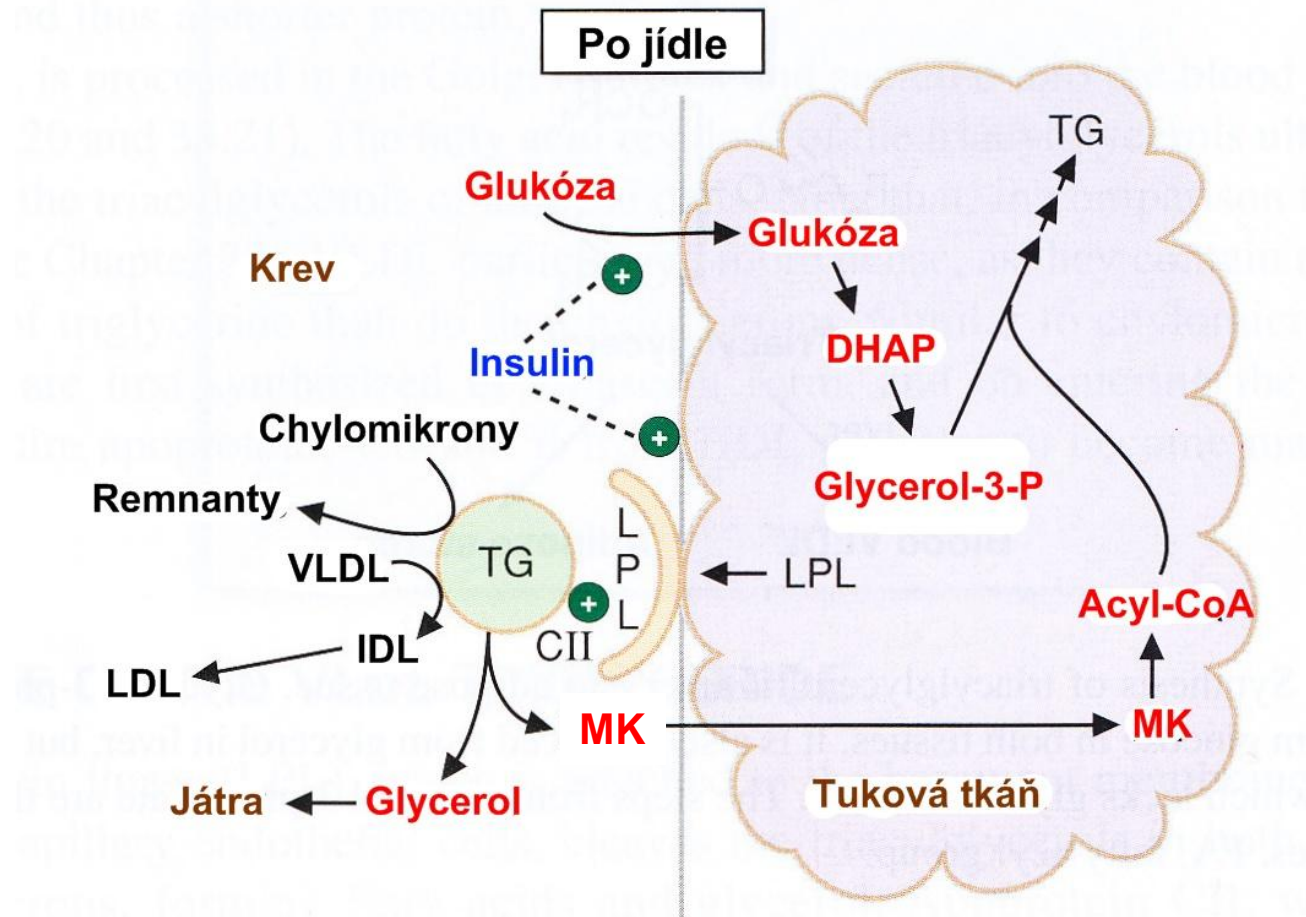
Osud VLDL TG



Lipoproteinová lipáza

- povrch endotelových buněk v kapilárách (hlavně svaly a tuková tkáň - rozdílné K_m)
- koenzym Apo C-II (z HDL)
- štěpí TG z VLDL a chylomikronů

Ukládání TG v tukové tkáni

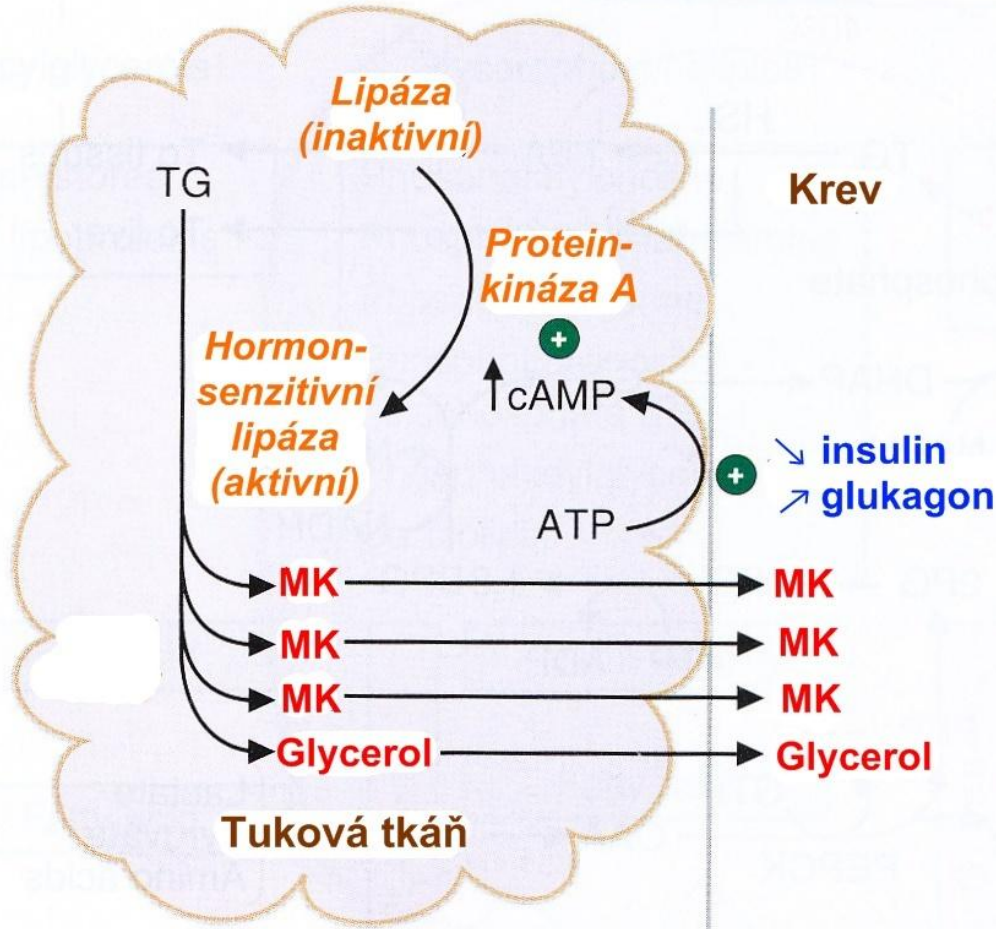


Insulin

- transport glukózy do buněk
- syntéza a sekrece LPL

Uvolnění TG z tukové tkáně

Hladovění



↓Inzulin, ↑Glukagon

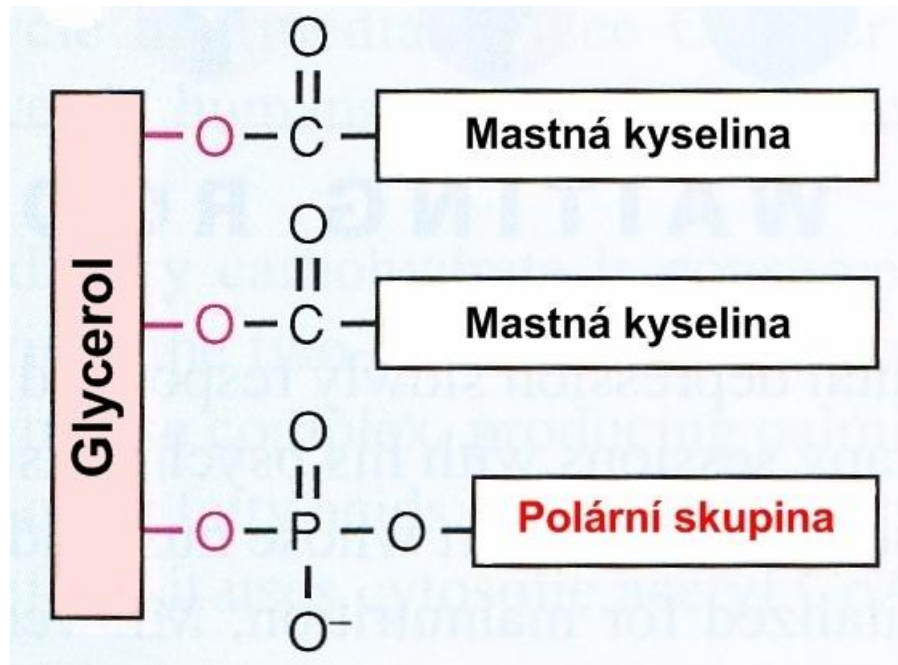
➤ nárůst cAMP - proteinkináza A - fosforylace hormon-senzitivní lipázy (TG lipáza)

MK - vazba na albumin, oxidace ve tkáních

Dlouhodobé hladovění - ketolátky (acetyl-CoA), glukoneogeneze (glycerol)

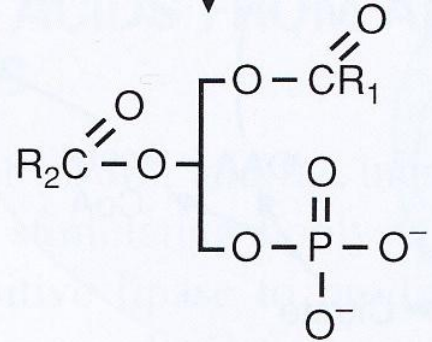
2. Glycerofosfolipidy

- hlavní složka biologických membrán
- lipoproteiny, žluč, plicní surfaktant
- zdroj PUFA (eikozanoidy)
- přenos signálu (PIP₂)



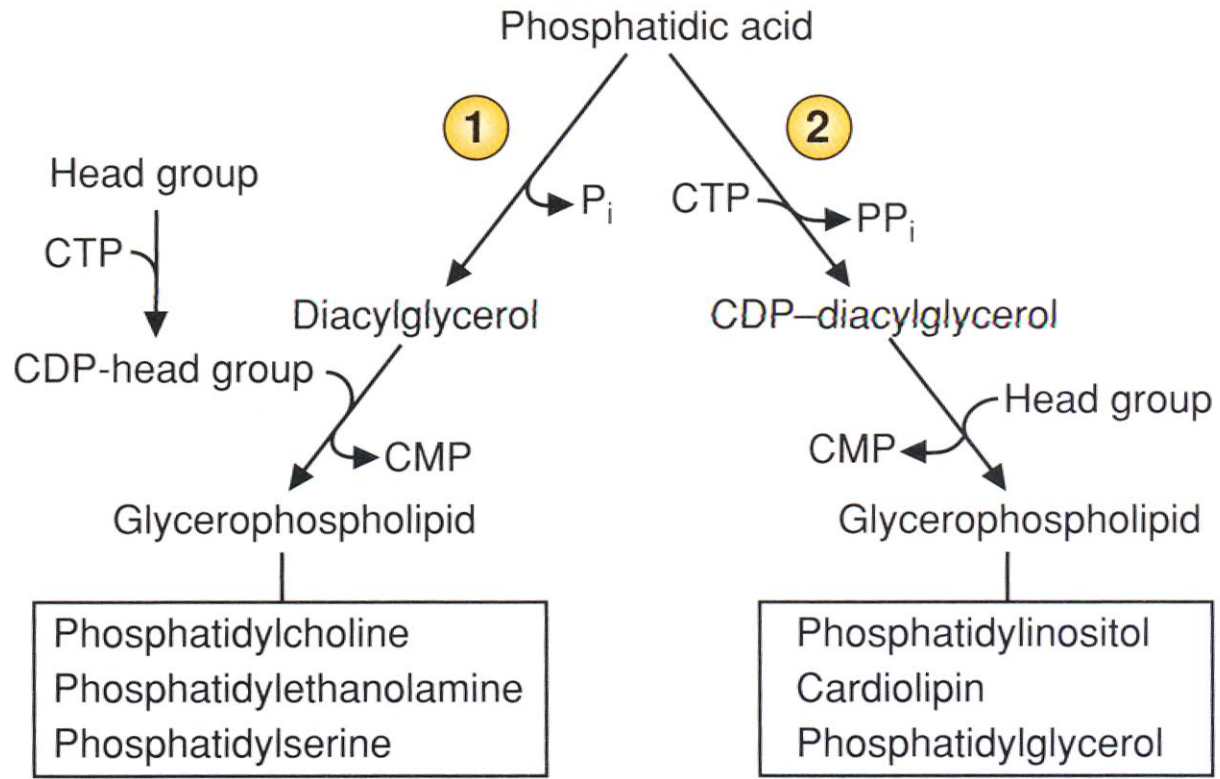
Syntéza glycerofosfolipidů

Prekurzor: kyselina fosfatidová

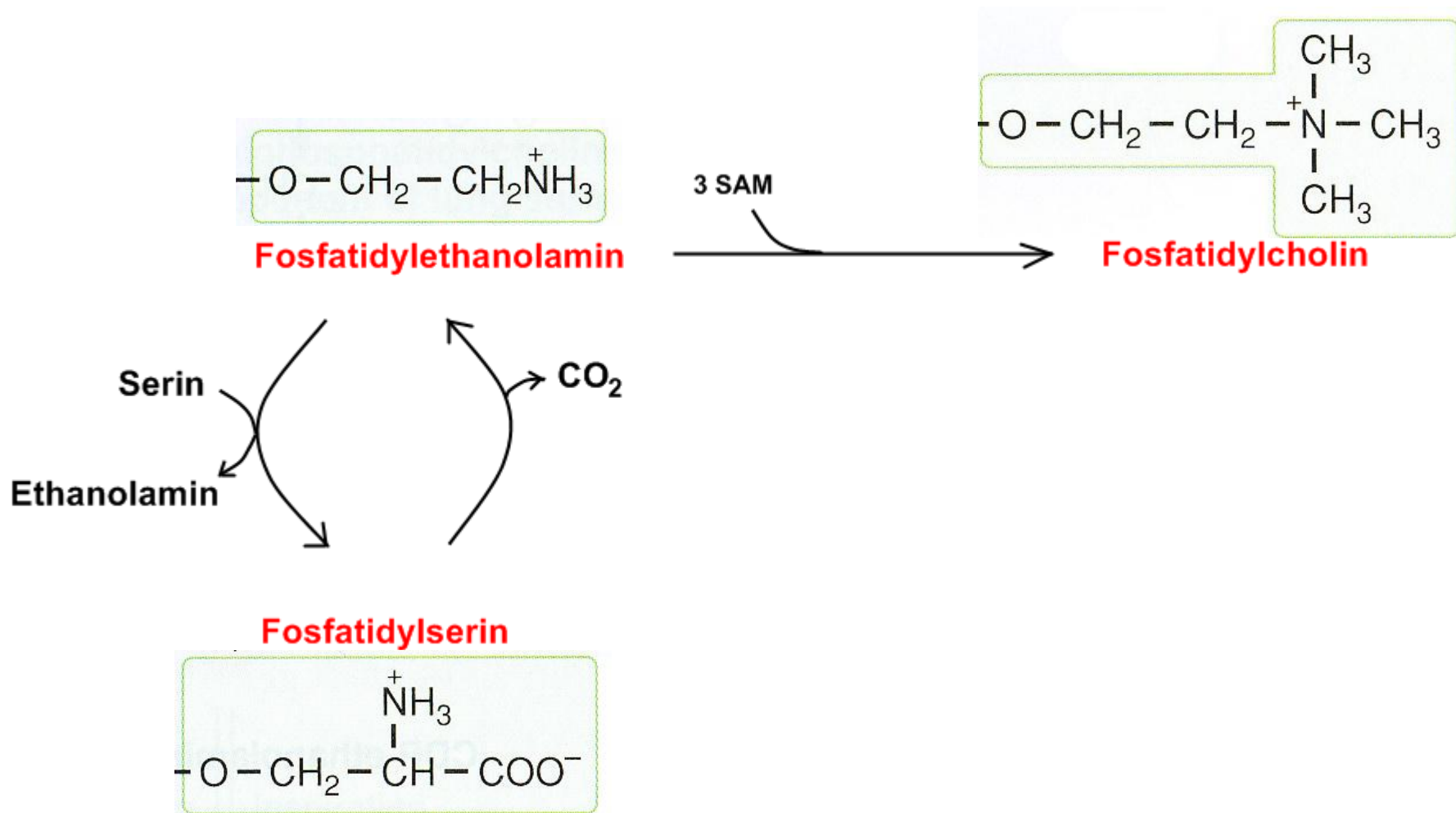


Kyselina fosfatidová

2 způsoby přidání polární skupiny



Vzájemné přeměny fosfolipidů:



Klinická korelace

Dítě narozené ve 34. gestačním týdnu

- **Klinika:** 30 minut po narození - zrychlené dýchání, mezižeburní prostor vtahován během inspirace, rozvoj cyanózy
- **Laboratoř:** arteriální krev $\downarrow pO_2$, $\uparrow pCO_2$ a $\downarrow pH$
- **Další vyšetření:** RTG plic

Diagnóza: **Syndrom respirační tísně (RDS)**

Hlavní příčina novorozenecké úmrtnosti (15-20%)

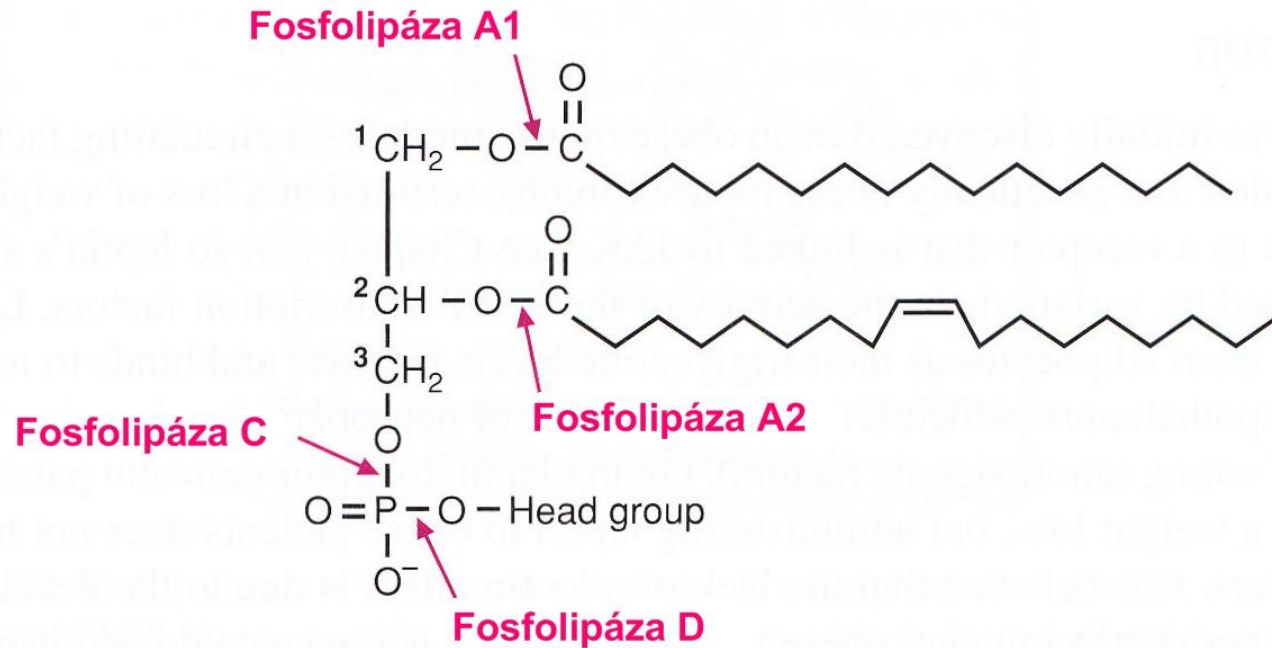
Poměr lecitin/sfingomyelin (L/S ~ 2)

Příčina: Nedostatečná syntéza plicního surfaktantu
(fosfatidylcholin, fosfatidylglycerol, proteiny, cholesterol)

Léčba: Ventilace

Prevence: Sledování rizikových plodů, podávání kortikosteroidů

Degradace glycerofosfolipidů



Fosfolipázy

membrány, lysozomy

Fosfolipáza A2

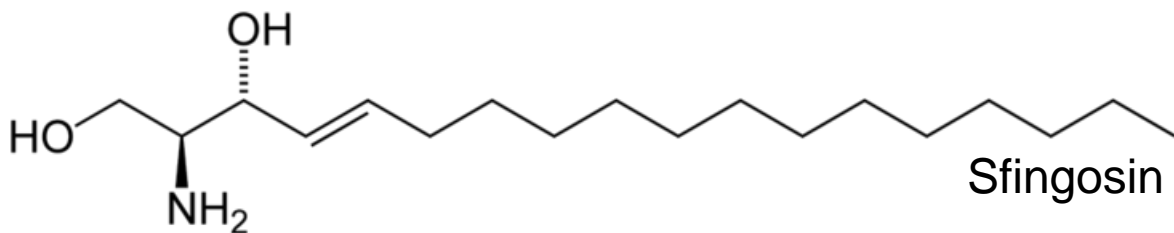
Kyselina arachidonová - eikozanoidy

Oprava poškozených membránových lipidů

Fosfolipáza C

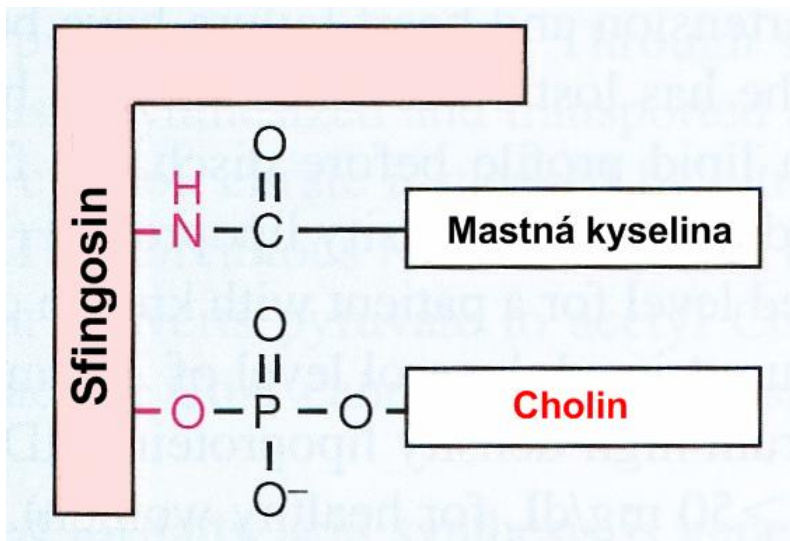
Hydrolýza PIP₂ - DAG a inositoltrifosfát

3. Sfingolipidy



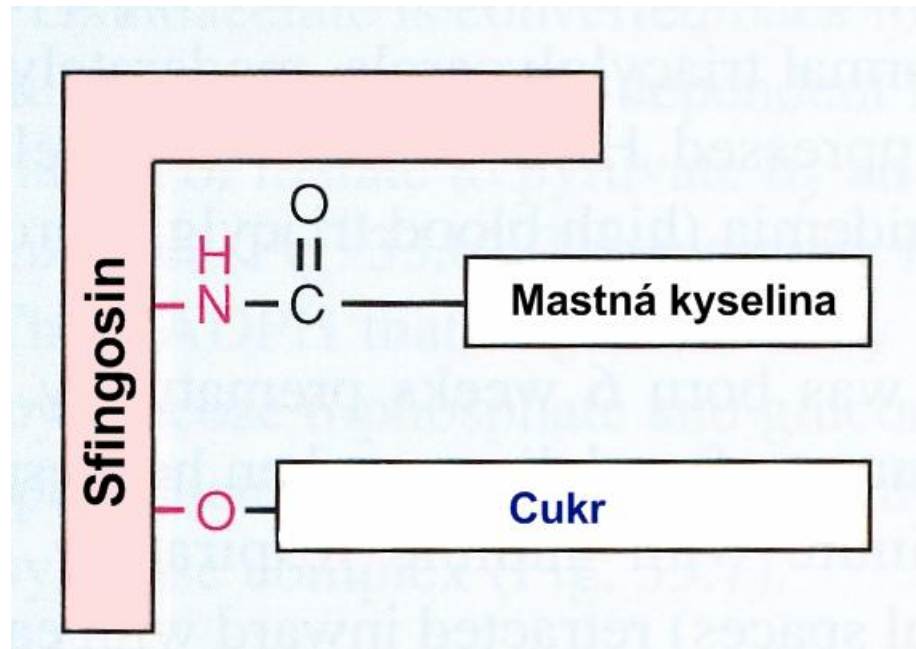
3a. Sfingomyeliny (sfingofosfolipidy)

- biologické membrány
- vysoký podíl v myelinu



3b. Glykolipidy

- vnější část membrán, receptory (hormony, toxin cholery), mezibuněčná komunikace, antigenní determinanty krevních skupin ABO
- cerebrosidy, sulfatidy, gangliosidy



Syntéza sfingolipidů

V Golgiho komplexu (membrána SV)

Tvorba ceramidu:

Prekurzor:

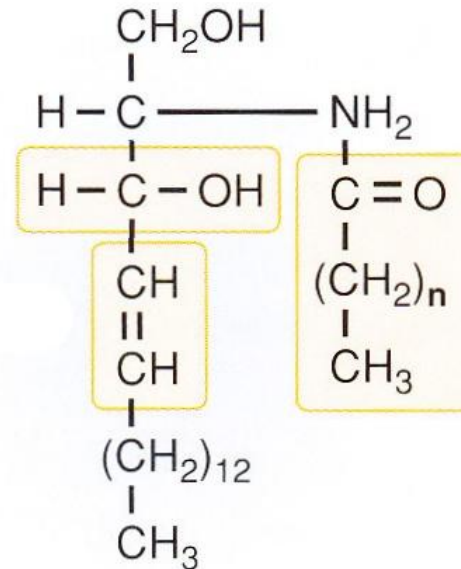
Serin + palmitoyl-CoA

Kondenzace serinu a palmitátu

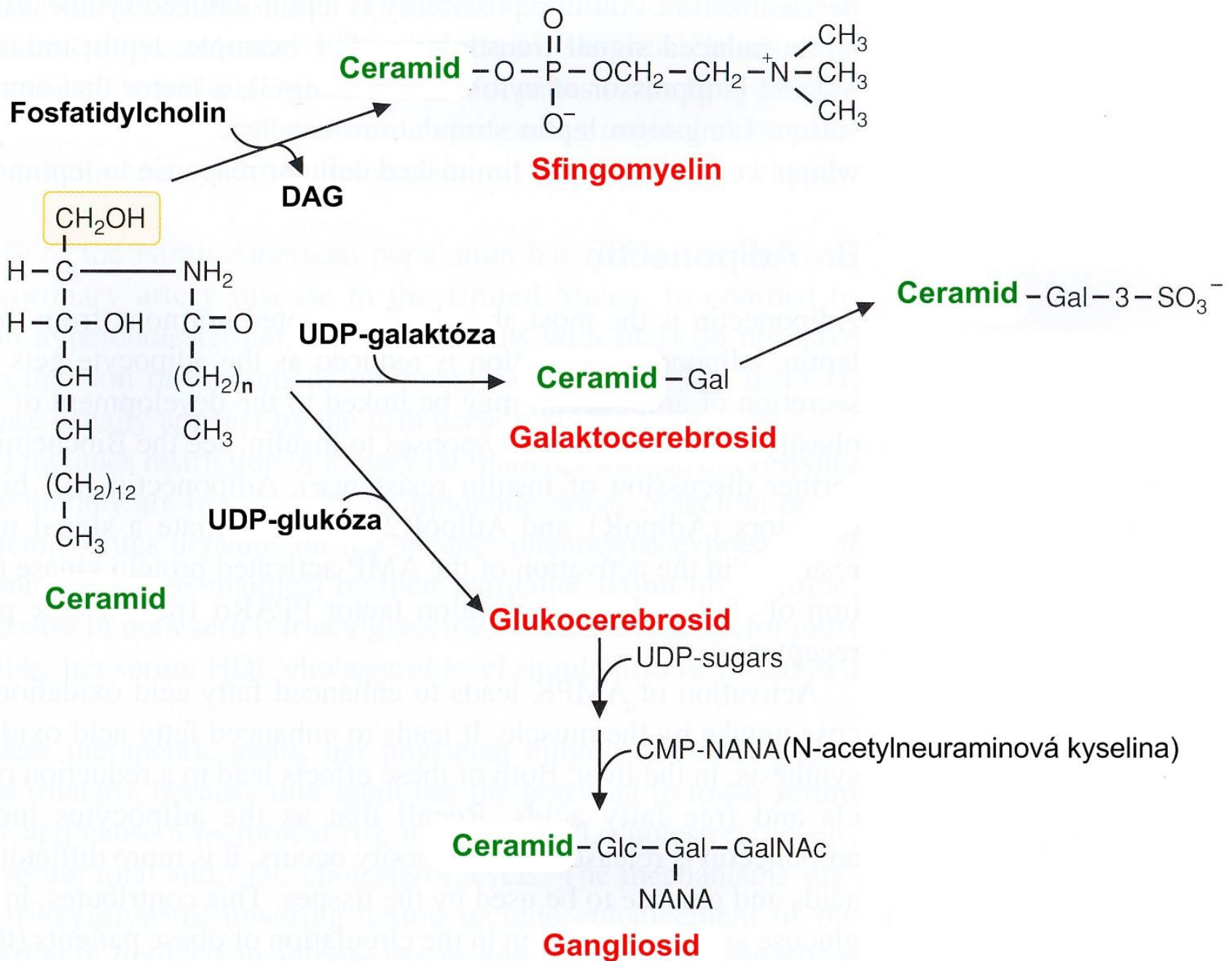
Redukce

Tvorba amidu (dlouhá MK)

Dvojná vazba



Ceramid



Degradace sfingolipidů

Lysozomální enzymy

➤ deficit = sfingolipidózy (lysozomální střešovací choroby)

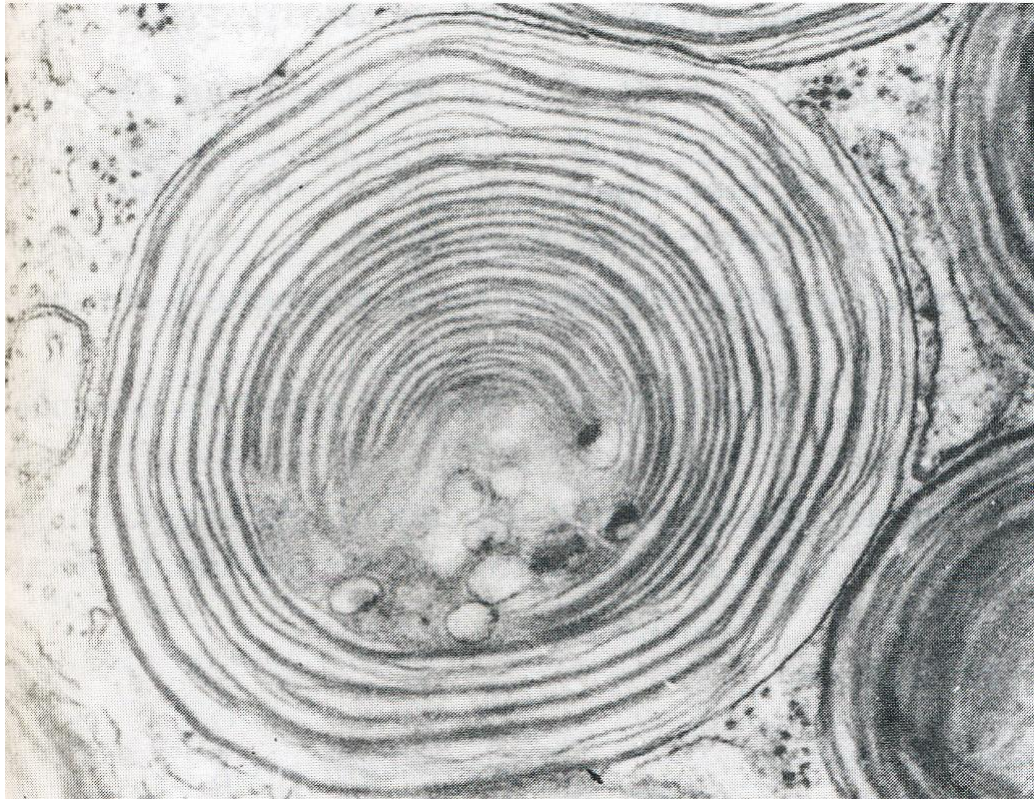
Sfingolipidózy

genetické mutace, často mentální retardace, smrt v dětském věku

Nemoc	Deficit enzymu	Kumulující lipid
Fukosidóza	α -Fukosidáza	H-Isoantigen
Generalizovaná gangliosidóza	G _{M1} - β -Galaktosidáza	G _{M1} -Gangliosid
Tay-Sachsova choroba	Hexosaminidáza A	G _{M2} -Gangliosid
Varianta Tay-Sachsovy ch.	Hexosaminidáza A a B	G _{M2} -Gangliosid
Fabryho choroba	α -Galaktosidáza	Globotriaosylceramid
Ceramidlaktosidová lipidóza	Ceramidlaktosidáza	Ceramidlaktosid
Metachromatická leukodystrofie	Arylsulfatáza A	3-Sulfogalaktosylceramid
Krabbeho choroba	β -Galaktosidáza	Galaktosylceramid
Gaucherova choroba	β -Glukosidáza	Glukosylceramid
Niemann-Pickova choroba	Sfingomyelináza	Sfingomyelin
Farberova choroba	Ceramidáza	Ceramid

Tay-Sachsova choroba

- kumulace gangliosidu v neuronech
- dá se detegovat testem plodové vody



Regulace tukového metabolismu

Regulace syntézy MK

1. Acetyl-CoA karboxylasa – enzym určující rychlost syntézy MK

Je **krátkodobě regulována**:

- ♦ **Fosforylací**: aktivní defosforylovaná (inzulin)

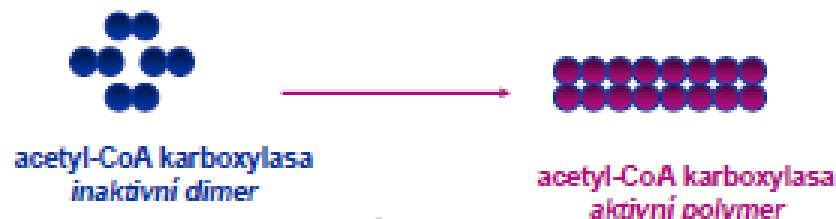
X

inaktivní fosforylovaná (glukagon, adrenalin)

- ♦ **Allostericky** působením lokálních metabolitů (citrát ji aktivuje X acylCoA s dlouhým řetězcem ji inaktivuje)

Konformační změny související s regulací:

- ♦ V **aktivní** konformaci je Acetyl-CoA karboxylasa ve formě polymeru vytvářející dlouhé filamenty.
- ♦ Přechod v **neaktivní** konformaci je spojen s disociací na jednotlivé protomery.

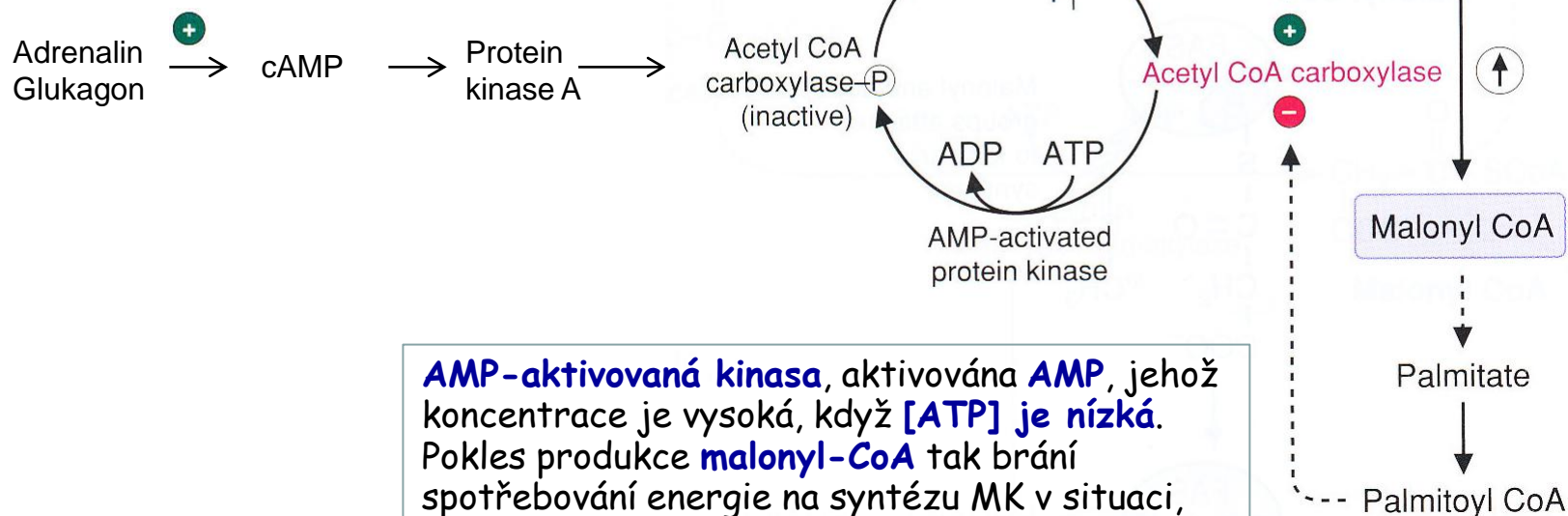


Palmitoyl-CoA (produkt syntasy mastných kyselin) podporuje **inaktivní** konformaci enzymu = **inhibice zpětnou vazbou**.

Citrát allostericky **aktivuje** acetyl-CoA karboxylasu. Vysoké koncentrace citrátu jsou úměrné množství acetyl-CoA, který vstupuje do citrátového cyklu.

Nadbytek acetyl-CoA je přeměněn na malonyl-CoA a následně na MK

Při ↓glukosy v krvi, dochází působením **glukagonu & adrenalinu** k aktivaci cAMP kaskády
→ inhibice acetyl-CoA karboxylasy, → acetyl-CoA využít k syntéze ketoláték



AMP-aktivovaná kinasa, aktivována **AMP**, jehož koncentrace je vysoká, když **[ATP] je nízká**. Pokles produkce **malonyl-CoA** tak brání spotřebování energie na syntézu MK v situaci, kdy buněčné zásoby energie jsou vyčerpány.

Regulace syntézy MK

- Dlouhodobá regulace acetyl-CoA karboxylasy
 - Dlouhodobý příjem energeticky bohaté potravy → zvýšená syntéza acetyl-CoA karboxylasy
 - Nízkokalorická dieta, hladovění → snížená syntéza acetyl-CoA karboxylasy

Regulace syntézy MK

2. Synthasa MK je regulována na transkripční úrovni.

- **Játra:**

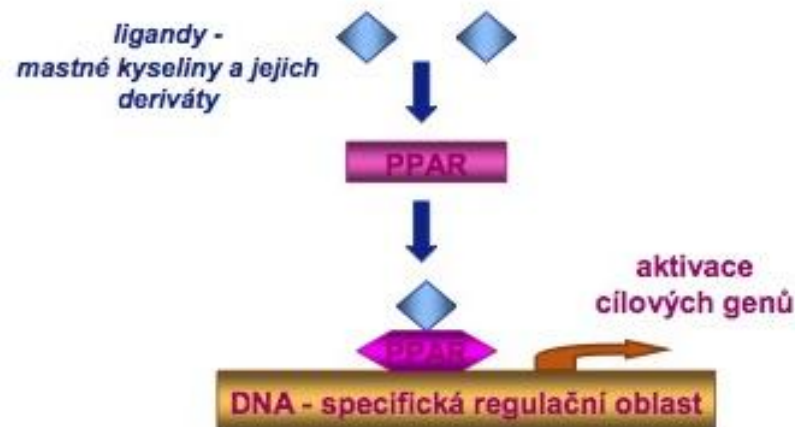
- ♦ **Inzulin stimuluje** expresi synthasy MK
- ♦ Nenasycené **mastné kyseliny potlačují** transkripci genu pro synthasu MK

- **Tukové buňky:**

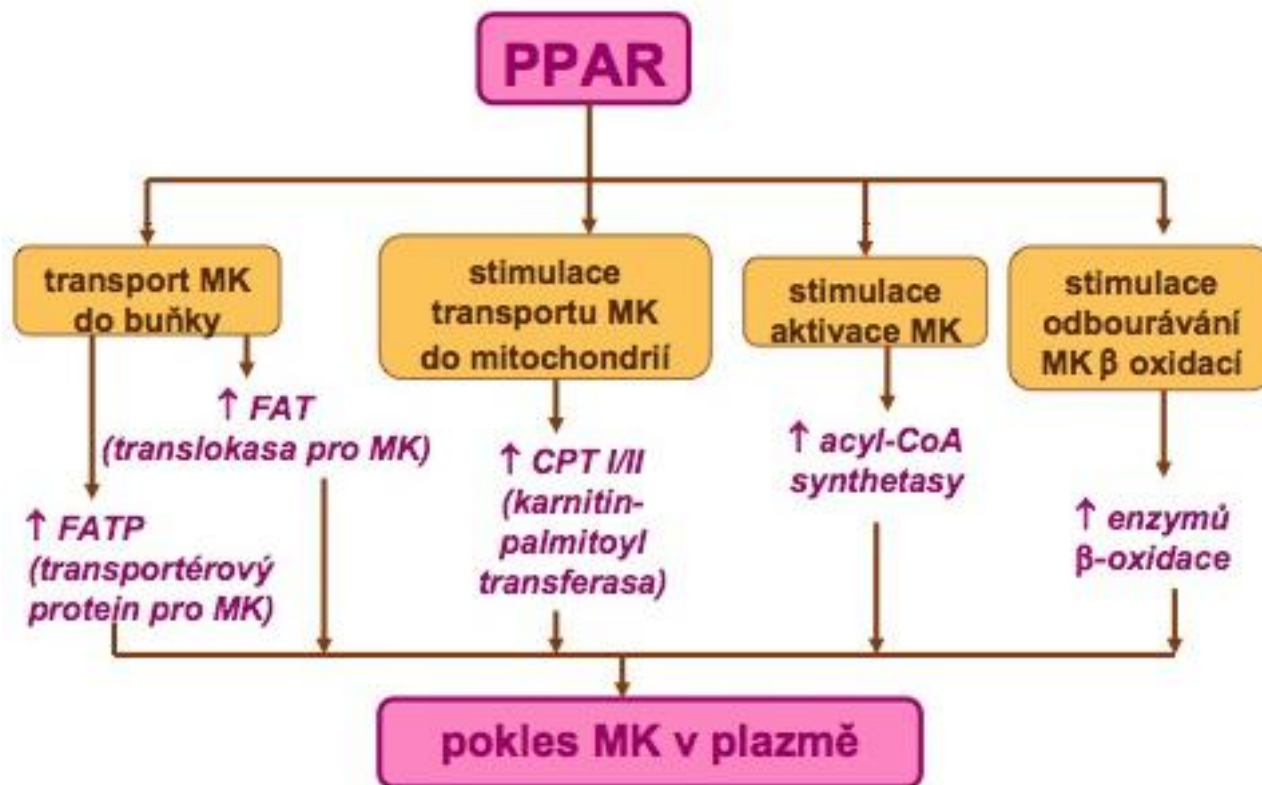
- Exprese synthasy MK je **inhibována leptinem** hormonem, který reguluje metabolismus tuků a příjem potravy.
- **Leptin** je produkován tukovými buňkami jako odpověď na zvýšené skladování tuků.

Regulace β -oxidace pomocí PPAR

- PPAR (peroxisome proliferator activated receptor) Receptory aktivované proliferátory peroxisomů
- fungují jako transkripční faktory –stimulují transkripci genů, jejichž produkty se účastní β -oxidace
- Exprese se zvyšuje během hladovění a stresu (tj. při uvolňování MK z tukové tkáně)
- Aktivované: mastnými kys. s $C > 12$, nejúčinnější jsou $\omega 3$ NMK fibráty (léčiva při dyslipidémii)



Úloha PPAR



Regulace β -oxidace MK

A) energetickými nároky buňky

hladinou ATP, NADH:

MK nemohou být oxidovány rychleji, než jsou NADH a FADH_2 reoxidovány v dýchacím řetězci

B) na úrovni karnitinpalmitoyltransferasy I (CPT I)

CPT I inhibována malonyl-CoA, který vzniká v syntéze MK účinkem acetyl-CoA karboxylasy (ACC)

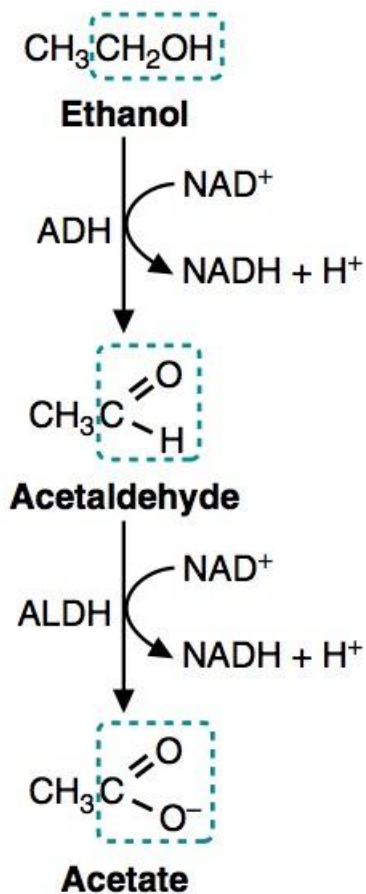
aktivní syntéza FA \Rightarrow inhibice β -oxidace



Klinická korelace

Proč mají chroničtí alkoholici ↑VLDL?

NADH ↑ → inhibice oxidace MK → MK z tukové tkáně jsou znovu v játrech použity pro syntézu VLDL → sekrece do krve



Tuková tkáň jako endokrinní orgán

- **Leptin**

reguluje metabolismus tuků a příjem potravy

produkován tukovými buňkami jako odpověď na zvýšené skladování tuků.

Váže se na receptory v hypothalamu – uvolnění neuropeptidů, které potlačují chuť k jídlu

Ve svalech a játrech stimuluje β -oxidaci

- **Adiponectin**

- \uparrow oxidaci MK
- \uparrow využití glukosy ve svalech
- \downarrow glukoneogenezi v játrech

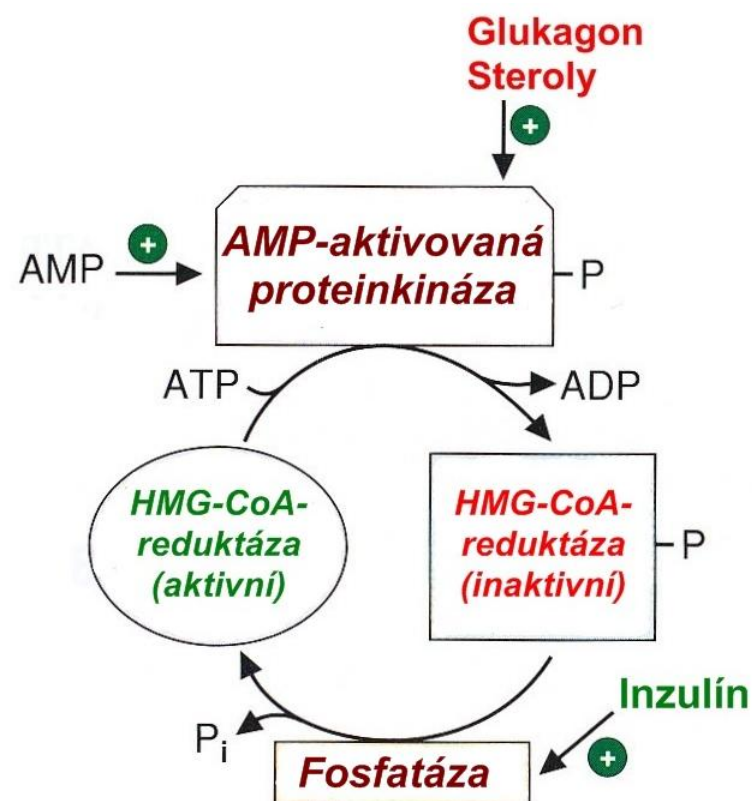
Regulace syntézy cholesterolu

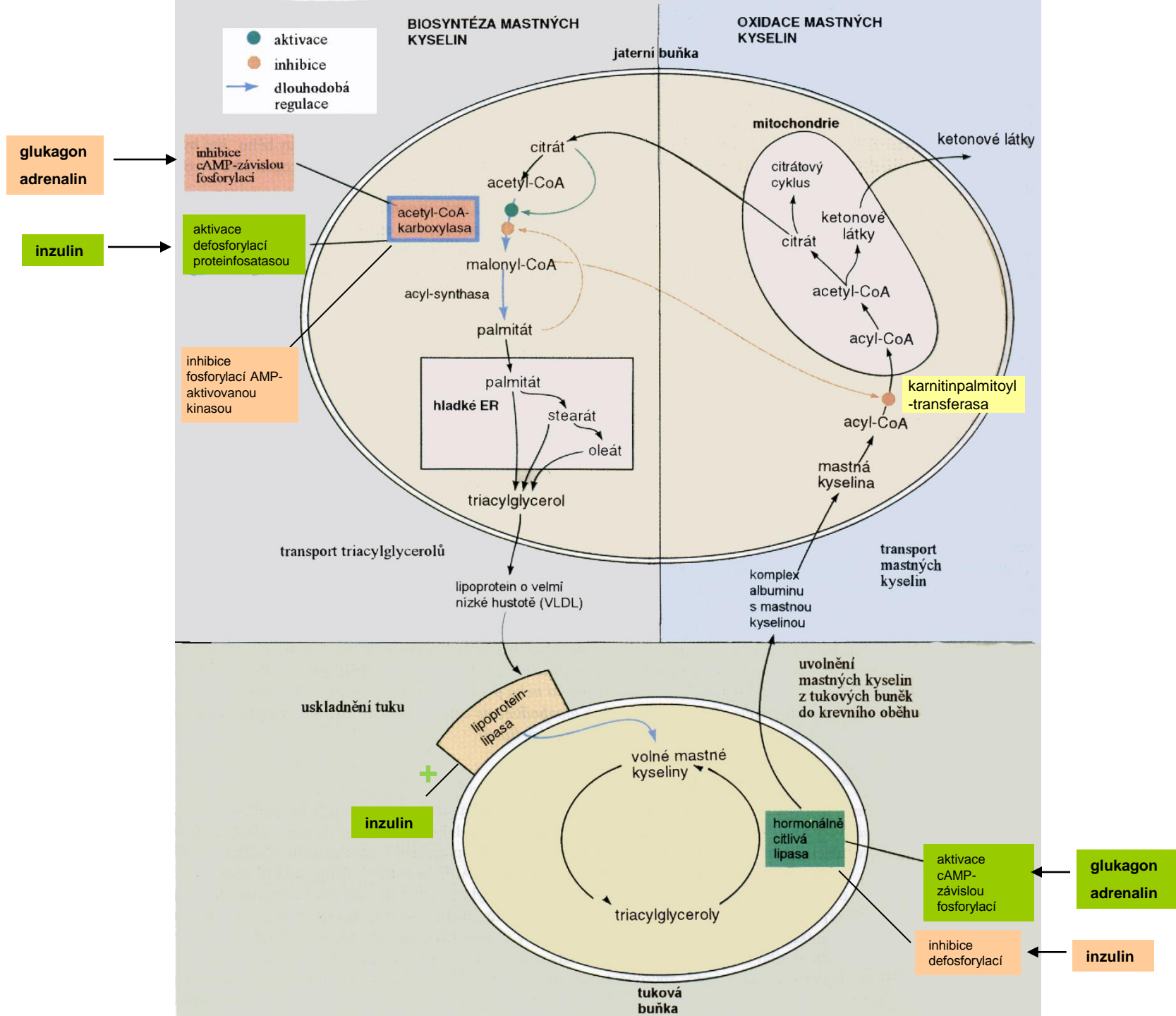
Regulace HMG-CoA-reduktázy:

A.kontrola transkripce (cholesterol)

B.proteolýza (cholesterol)

C.fosforylace (hormony)





Effect \ Hormone	Insulin	Glucagon
Activity:		
Acetyl –CoA-carboxylase	+	-
Hormone-sensitive lipase	-	+
Synthesis:		
Acetyl –CoA-carboxylase	+	-
FA synthase	+	-
Lipoprotein lipase <i>adipose tissue</i>	+	-

+ activation
- inhibition

Poměr inzulin / glukagon je hlavním faktorem určujícím metabolismus MK .

Degradace MK: poměr inzulin / glukagon je nízký

×

Syntéza MK: poměr inzulin / glukagon je vysoký

Schémata použitá v prezentaci:

Marks' Basic Medical Biochemistry, A Clinical Approach, third edition, 2009
(M. Lieberman, A.D. Marks)

Devlin, T. M. Textbook of biochemistry: with clinical correlations. 6th edition.
Wiley-Liss, 2006.

Barevný atlas biochemie: (Koolman, Rohm), 4. vydání, 2012

Biochemistry, Voet and Voet, 4th edition 2011