

Regulace metabolismu lipidů

Principy regulace

- A) krátkodobé (odpověď *s - min*):
 - Dostupnost substrátu
 - Alosterické interakce
 - Kovalentní modifikace (fosforylace/defosforylace)
- B) Dlouhodobé (odpověď *hod - d*):
 - Změny na úrovni syntézy a degradace enzymů

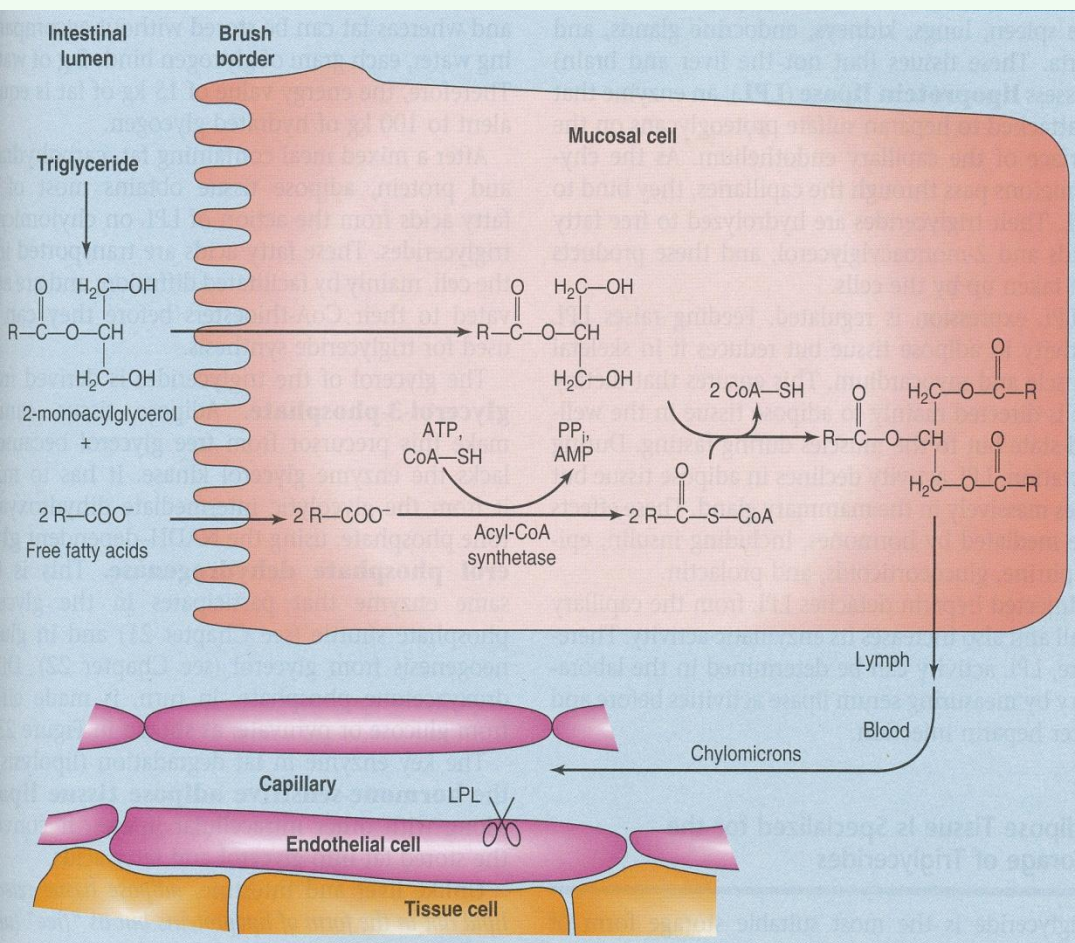
Regulace lipidového metabolismu

- Zahrnuje všechny zmíněné mechanismy
- Regulace – je odpověď na různé **energetické potřeby** and **nutriční stav** organismu
- α buňky pankreatu reagují na **nízké** hladiny krevní GLC (hladovění) sekrecí **glukagonu**; β buňky reagují na **vysoké** hladiny krevní GLC sekrecí **inzulinu** (stav po příjmu potravy)
- Klíčové působení: enzymy syntézy a degradace FA

Metabolizmus lipidů

- Procesy:
 - **1)** trávení, absorpce, transport
 - **2)** tvorba E
 - a) lipoláza
 - b) β -oxidace
 - **3)** zásoba

1) Absorbce a transport



- Produkty trávení lipidů jsou hlavně volné **FA** a **2-monoacylglyceroly**
- Po absorpci, jsou FA aktivované na **acyl-koenzym A** (v ER) kde reagují s 2-monoacylglyceroly na **triacylglyceroly**
- V ER, TAG jsou „zabaleny“ do **chylomikronů**

- TAG jsou v chylomikronech využívány tukovou tkání, srdcem, kosterním svalem, mamma lactans..
- Tyto tkáně (ale ne játra a mozek!) exprimují **lipoproteinovou lipázu** (LPL), navázanou na vnitřní povrch kapilárního endotelu, která hydrolyzuje TAG na FA a 2-monoacylglyceroly; produkty jsou vychytány buňkami

Regulace na úrovni LPL

- V *tukové tkáni*, podíl LPL se **zvyšuje** po **nasycení/ inzulín** a **snižuje** při **hladovění**

X

- Podíl LPL v *srdci* se **snižuje** působením **inzulinu** a **zvyšuje** hladověním



Tuk z potravy je v stave nasycení primárně transportovaný do tukové tkáně (zásoba)

Během lačnění se stává zdrojem E pro pracující sval

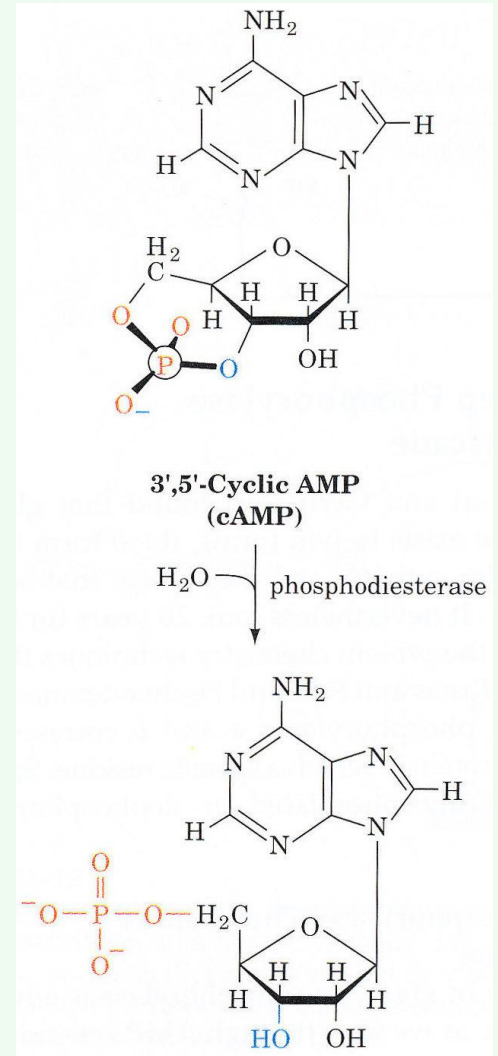
2a) Uvolnění FA z tukové tkáně

- **Hormon-senzitivní lipáza** mění tuk uskladněný v tukové tkáni na **glycerol a FA**, které jsou transportovány do periferii ve vazbě na albumin (x játra a střevou uvolňují lipidy ve formě lipoproteinů)
- Stupeň konverze FA v krvi reguluje rozsah oxidace **FA**

Regulace na úrovni hormon-senzitivní lipázy

- A) Noradrenalin, adrenalin a glukagon počas fyzické aktivity, stresu alebo hladovění **stimulují** lipolýzu cestou aktivace β -receptorů, cAMP, PKA, a HSL \Rightarrow \uparrow hladiny FA
 - \Rightarrow stimulace β -oxidace v ostatních tkáních(játra, sval)
 - \Rightarrow stimulace produkce ketoláték v játrech

- **B) Inzulin** se uvolňuje po příjmu Glc a AMK a signalizuje nutriční nadbytek - zásoby
 - Inzulin inhibuje HSL cestou **fosfodiesterázy** degradující cAMP
- Poměr **inzulin/glukagon** je hlavním regulačním faktorem mtb lipidů

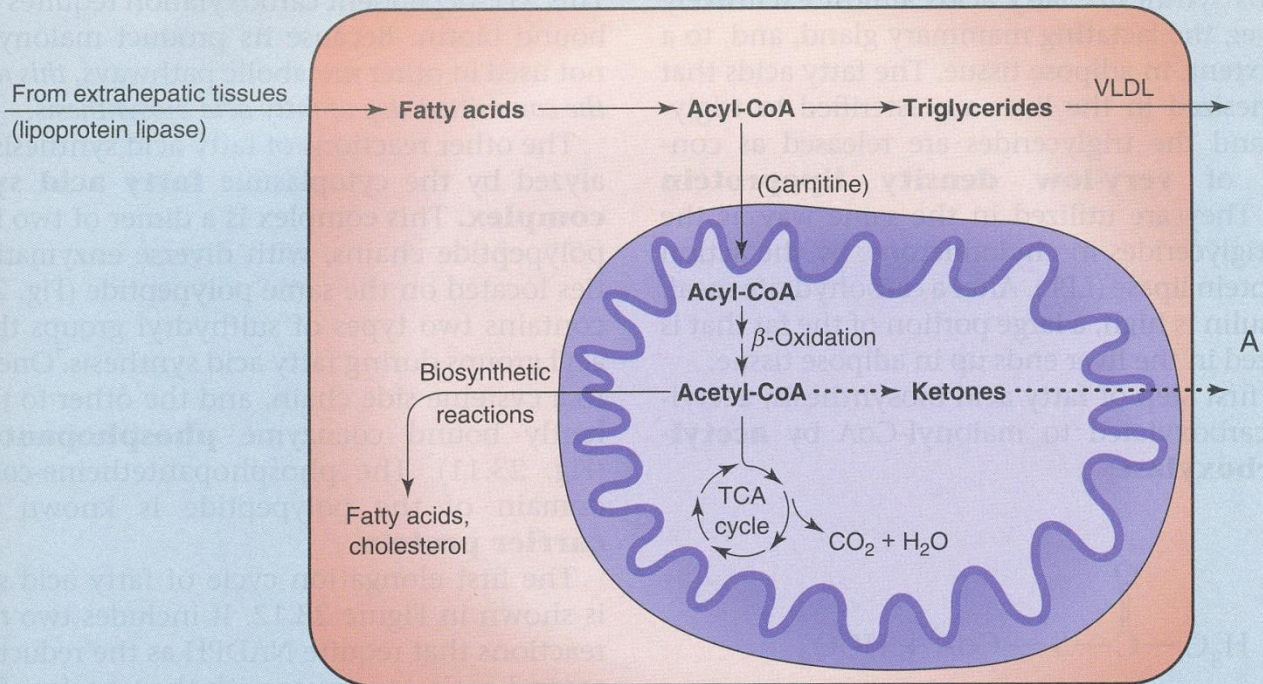


- C) **Glukokortikoidy, růstový hormon** a hormony **štítné žlázy** podporují lipolýzu
 - Glukokortikoidy indukují syntézu HSL

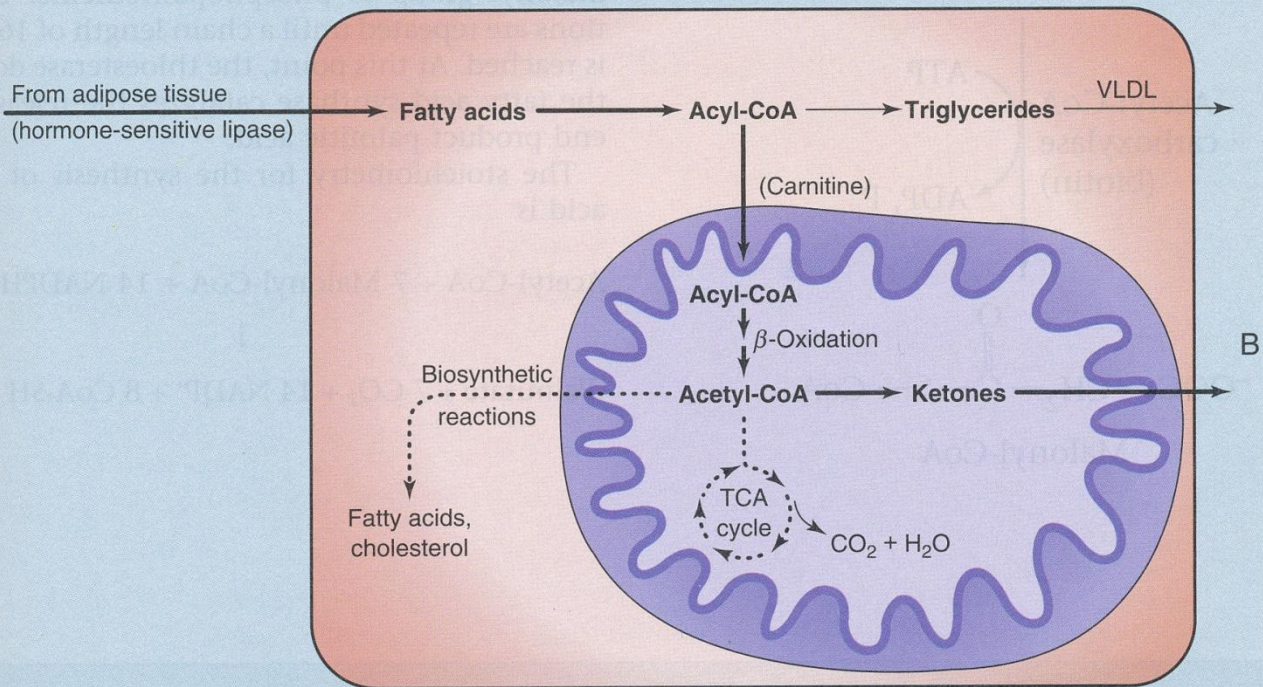
Regulace oxidace FA

- **A)** Využití FA tkáněmi je úměrné koncentraci FA v séru; proto je oxidace FA regulována na úrovni **HSL**
 - *Počas lačnění*, hormonální stimulace lipolýzy (HSL) uvolňuje velká množství FA
 - FA jsou preferenčně oxidovány (než esterifikovány) v játrech z důvodu zvýšené aktivity CPT1
 - acetyl-CoA produkovaný počas β -oxidace není použitý pro syntézu během *lačnění*, ale je preferenčně substrátem pro syntézu ketolátek

Po příjmu sacharidů



Během lačnění



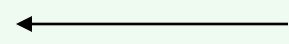
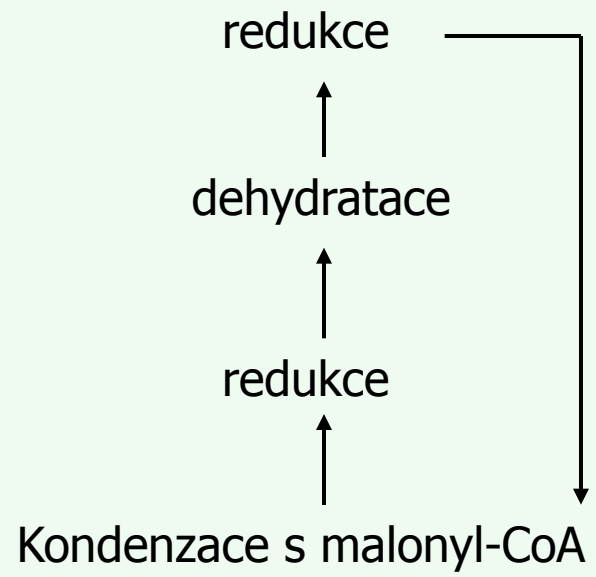
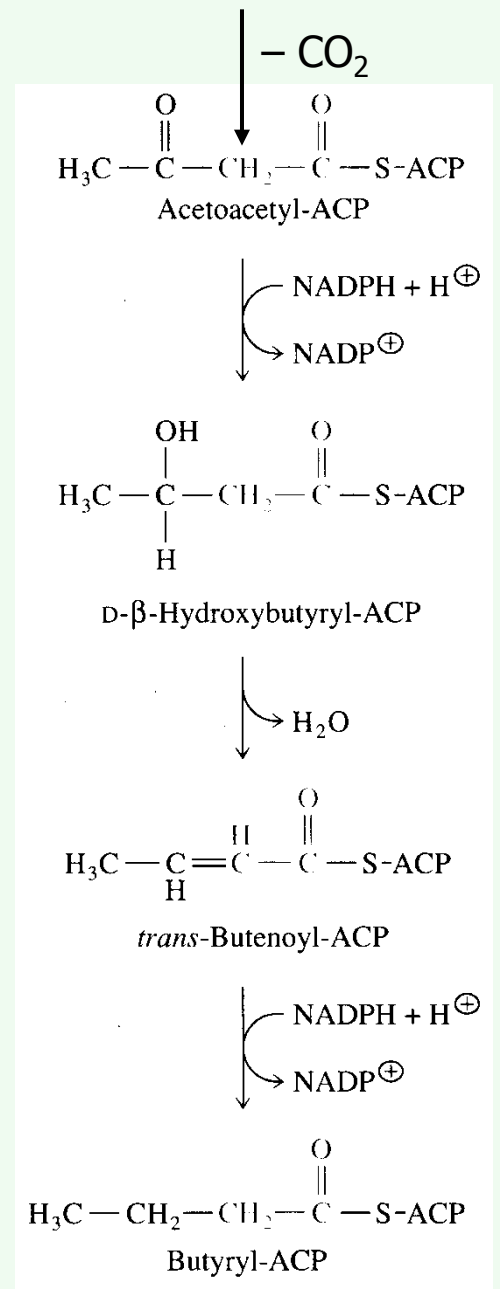
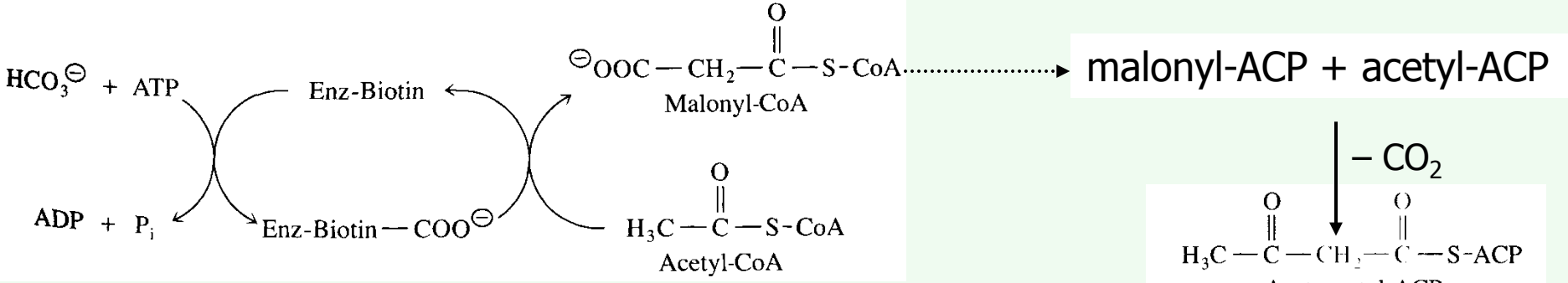
- **B) Karnitin-palmitoyl transferáza I (CPT1)** je inhibována **malonyl-CoA** který je tvořen acetyl-CoA karboxylázou ve fázi syntézy FA \Rightarrow β -oxidace je inhibována, pokud je syntéza FA aktivní



- Proto, v stave nasycení jsou téměř všechny FA vstupující do jater esterifikovány na TAG a transportovány ve formě VLDL do periferie
- Když se koncentrace FA začíná zvyšovat v důsledku lačnění, ACC je inhibována **acyl-CoA** a koncentrace malonyl-CoA se snižuje \Rightarrow aktivace β -oxidace

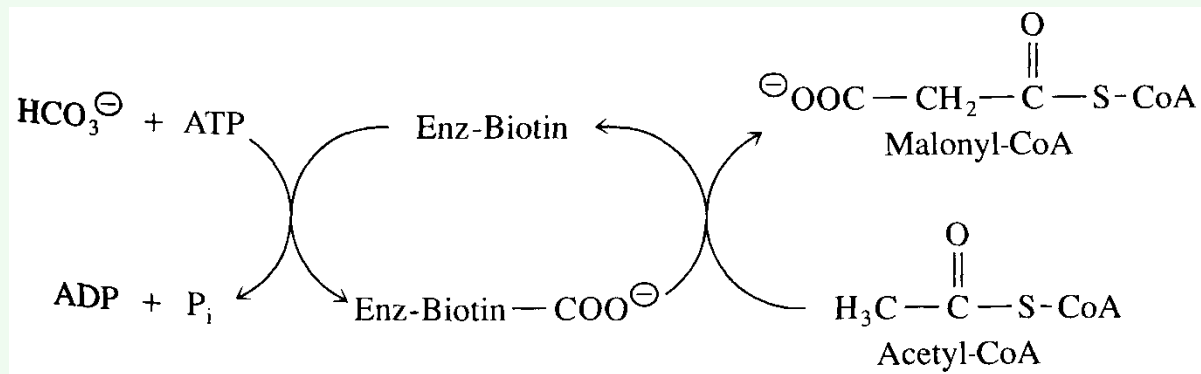
3) Biosyntéza FA

- Vysokosacharidová dieta vede ke kumulaci tuků
- Játra, mamma lactans a v menším rozsahu tuková tkáň
- FA syntetizované v játrech jsou esterifikovány na TAG a uvolněny ve formě VLDL
- VLDL jsou utilizovány **LPL** (hlavně v tukové tkáni)

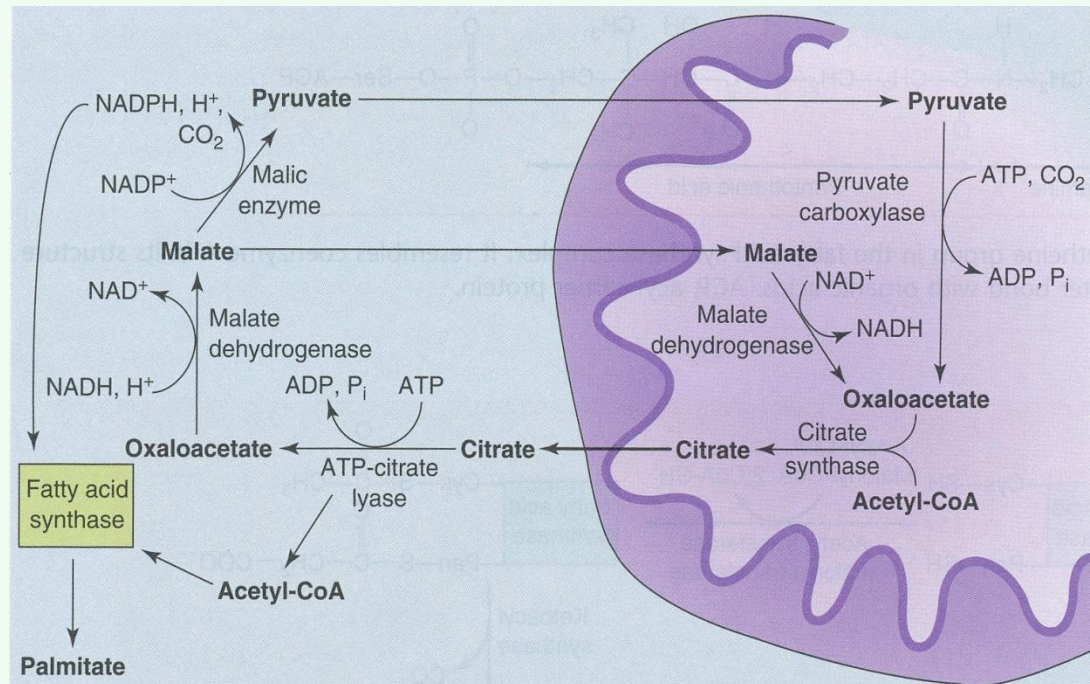


Regulace biosyntézy FA

- Hlavně na úrovni **acetyl-CoA karboxylázy (ACC)**:



- 1) Acetyl-CoA karboxylase je allostericky aktivována **citrátem** a inhibována **CoA-thioestery FA s dlouhým řetězcem** (palmitoyl-CoA) (



- 2) acetyl-CoA karboxyláza je stimulována **inzulinem** a inhibována **glukagonem** a **adrenalinem**
 - glukagon and adrenalin prostřednictvím aktivace cAMP-dependentní proteinkinázy A, která inaktivuje ACC
 - Inzulin antagonizuje kaskádu indukci **fosfodiesterázy**, která degraduje cAMP
 - Inzulin stimuluje syntézu **ACC a komplex syntézy FA**, hladovění inhibuje (dlouhodobé adaptivní mechanismy)
- cAMP-dependentní fosforylace simultánně inhibuje syntézu FA a stimuluje oxidaci FA (aktivace HSL)

- 3) acetyl-CoA karboxyláza je inhibována fosforylací **AMP-protein-kinázou** (AMPK)
 - AMPK je aktivována kritickou energetickou rezervou (**vysoký poměr AMP/ATP**)
 - V játrech je AMPK je inhibována **inzulinem**

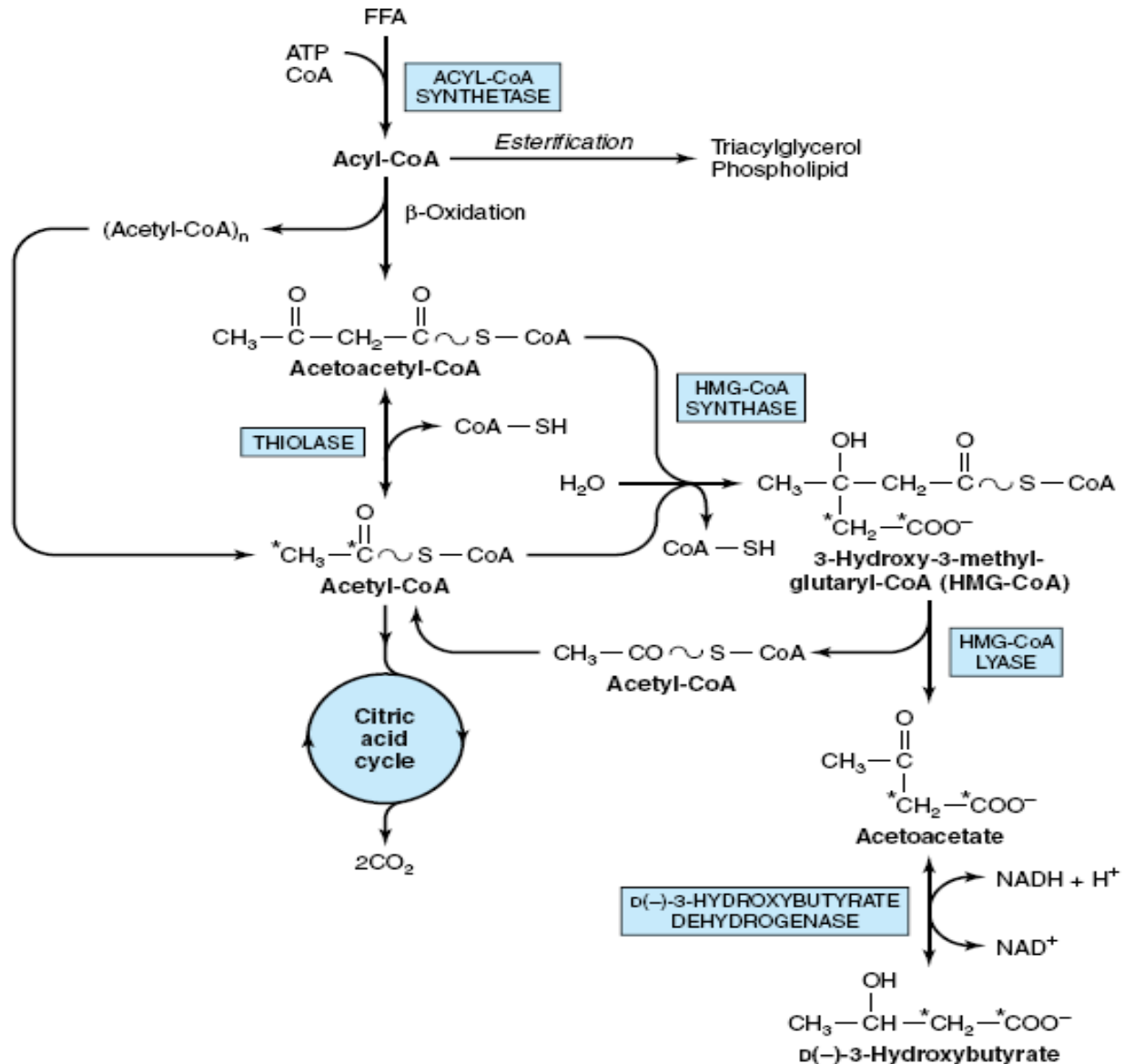
Dlouhodobá regulace

- Hladovění a/alebo pravidelné cvičení, snižováním hladiny Glc v krvi, mění hormonální rovnováhu organismu
- Důsledkem je **dlouhodobé zvýšení hladin enzymů oxidace FA** (srdeční LPL) doprovázeno **dlouhodobým snížením biosyntézy FA**

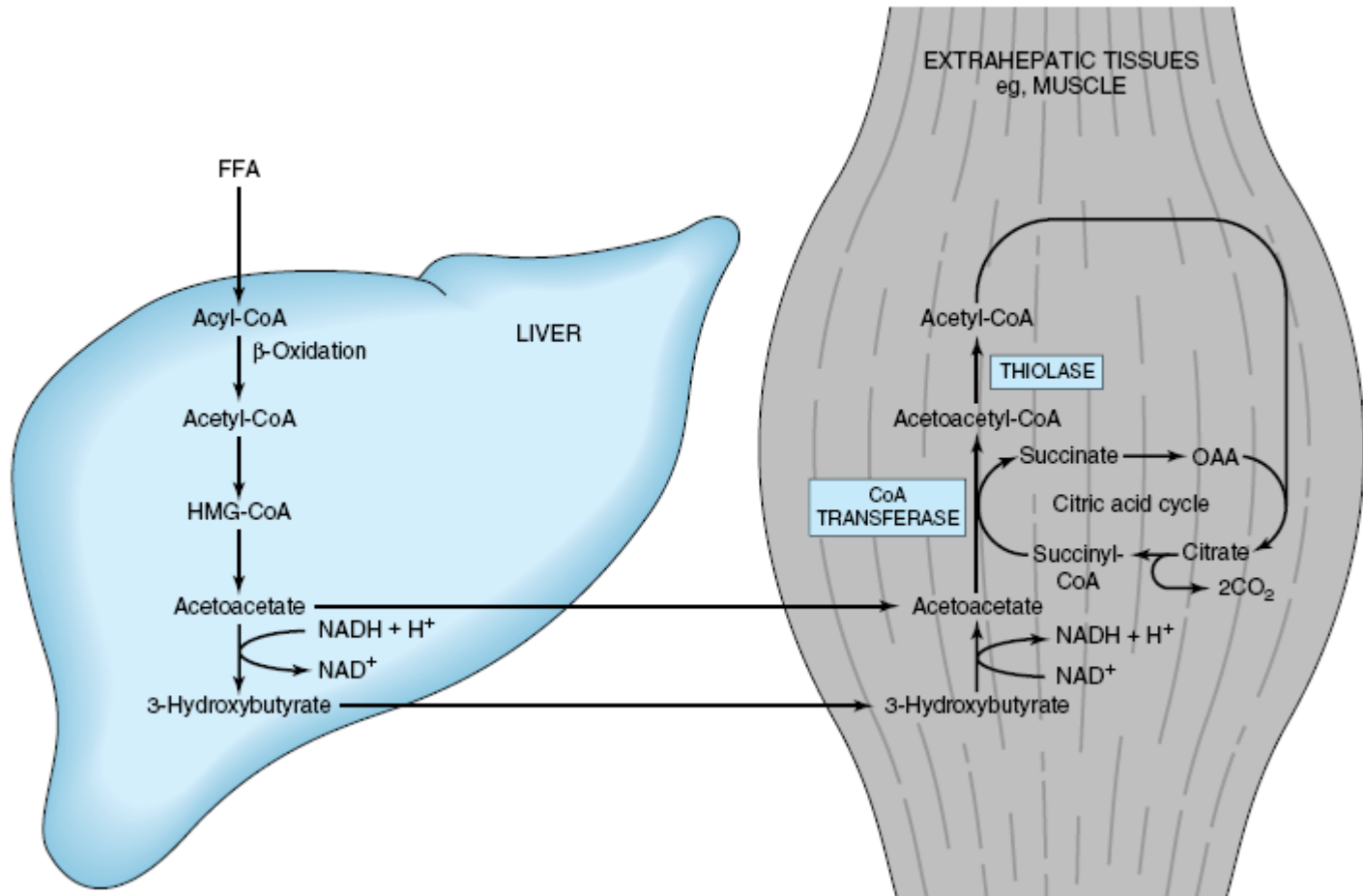
Shrnutí

Aktivita	Inzulin	Glukagon
ACC	+	-
HSL	-	+
Syntéza	Inzulin	Glukagon
ACC	+	-
Syntáza FA	+	-

Ketolátky



Ketolátky



Ketolátky

