

TŁUSZCZE– budowa i metabolizm

dr hab. Grażyna Wilczek

Tłuszcze – funkcje

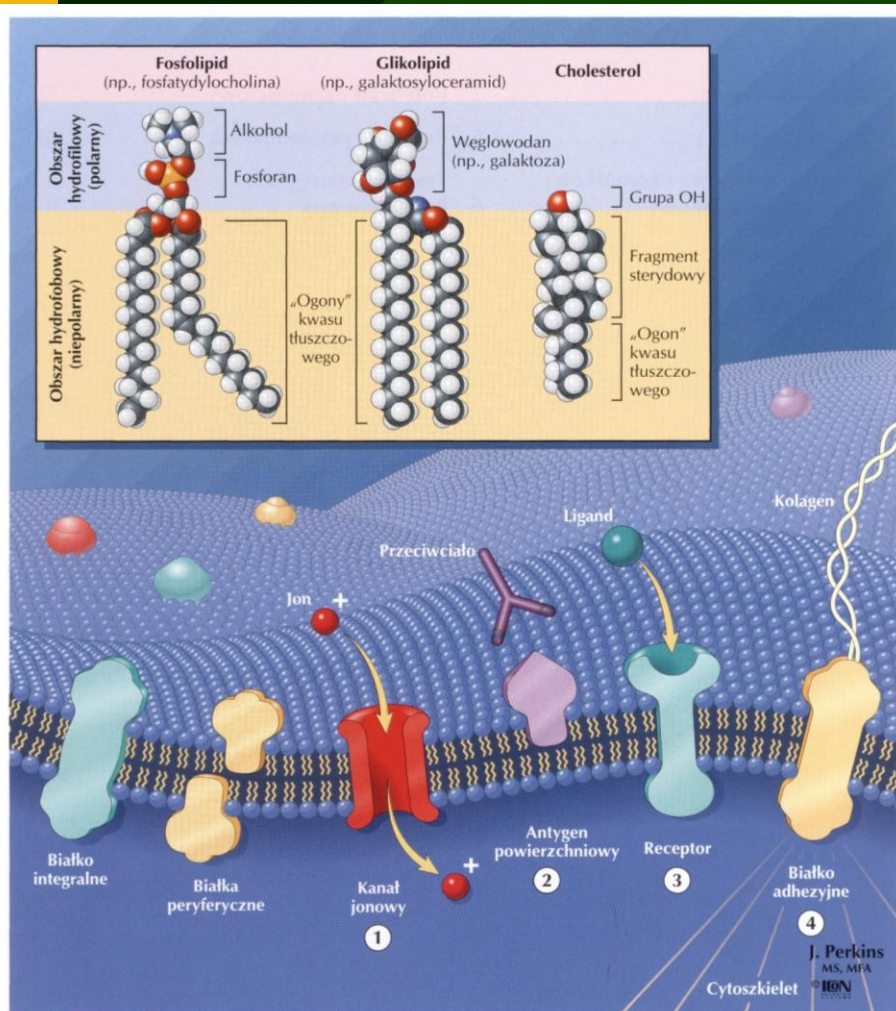
Funkcje:

- Źródło energii (1g tłuszczu = 9 kcal)
- Budulec błon komórkowych i białej istoty mózgu
- Dostarczają NNKT jako substratów do tworzenia hormonów tkankowych
- Nośniki witamin rozpuszczalnych w tłuszczach
- Hamują skurcze żołądka i wydzielanie kwaśnego soku żołądkowego
- Stabilizują i ochraniają nerki (tłuszcz okołonarządowy)

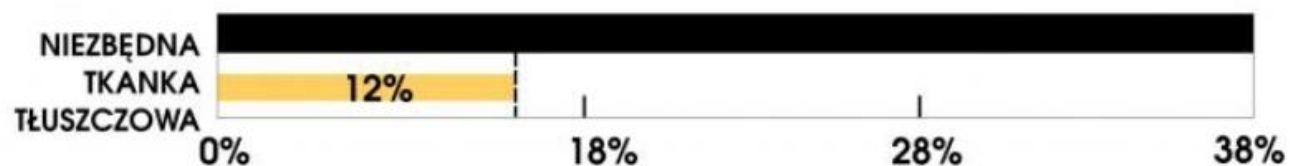
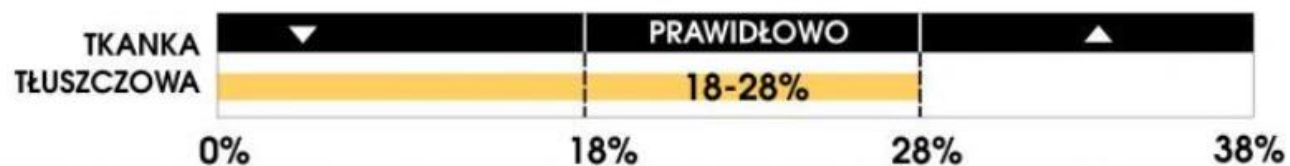
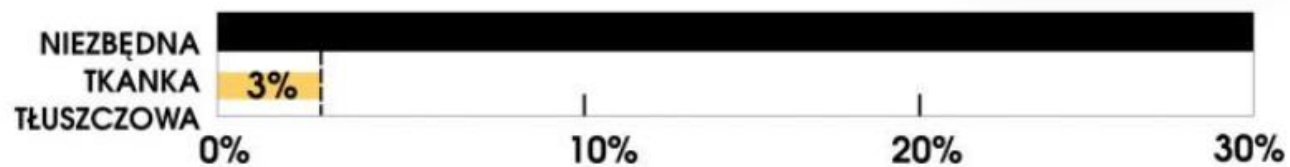
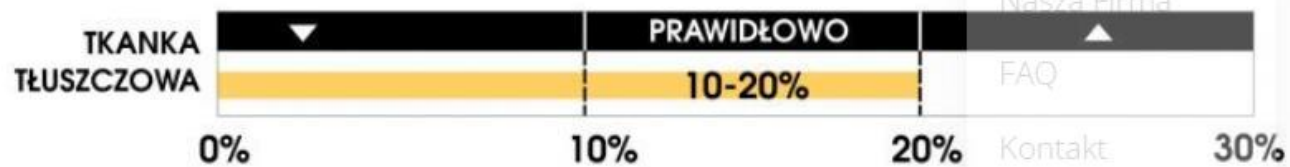
Fosfolipidy - hydrofobowy „ogon”, złożony z dwóch łańcuchów kwasu tłuszczowego oraz hydrofilowa „głowa”, gdzie znajduje się fosforan.

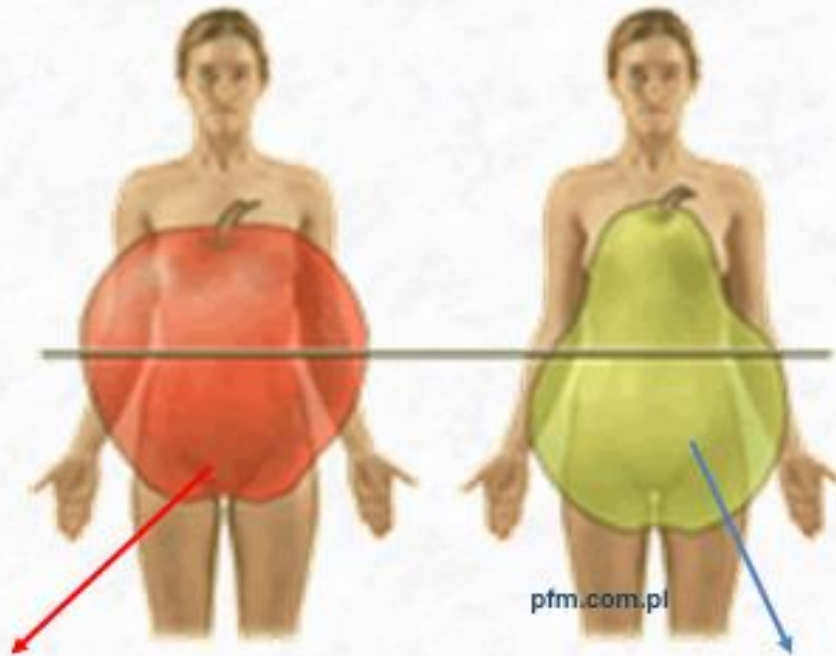
Glikolipidy –

- **asymetryczność** błony komórkowej,
- **stabilizują** błonę komórkową,
- są **receptorami** dla niektórych hormonów peptydowych i toksyn bakteryjnych,
- **określają** grupy krwi (ABO)



Sterole - Cholesterol jest podstawowym czynnikiem regulującym **przepuszczalność** błon komórkowych





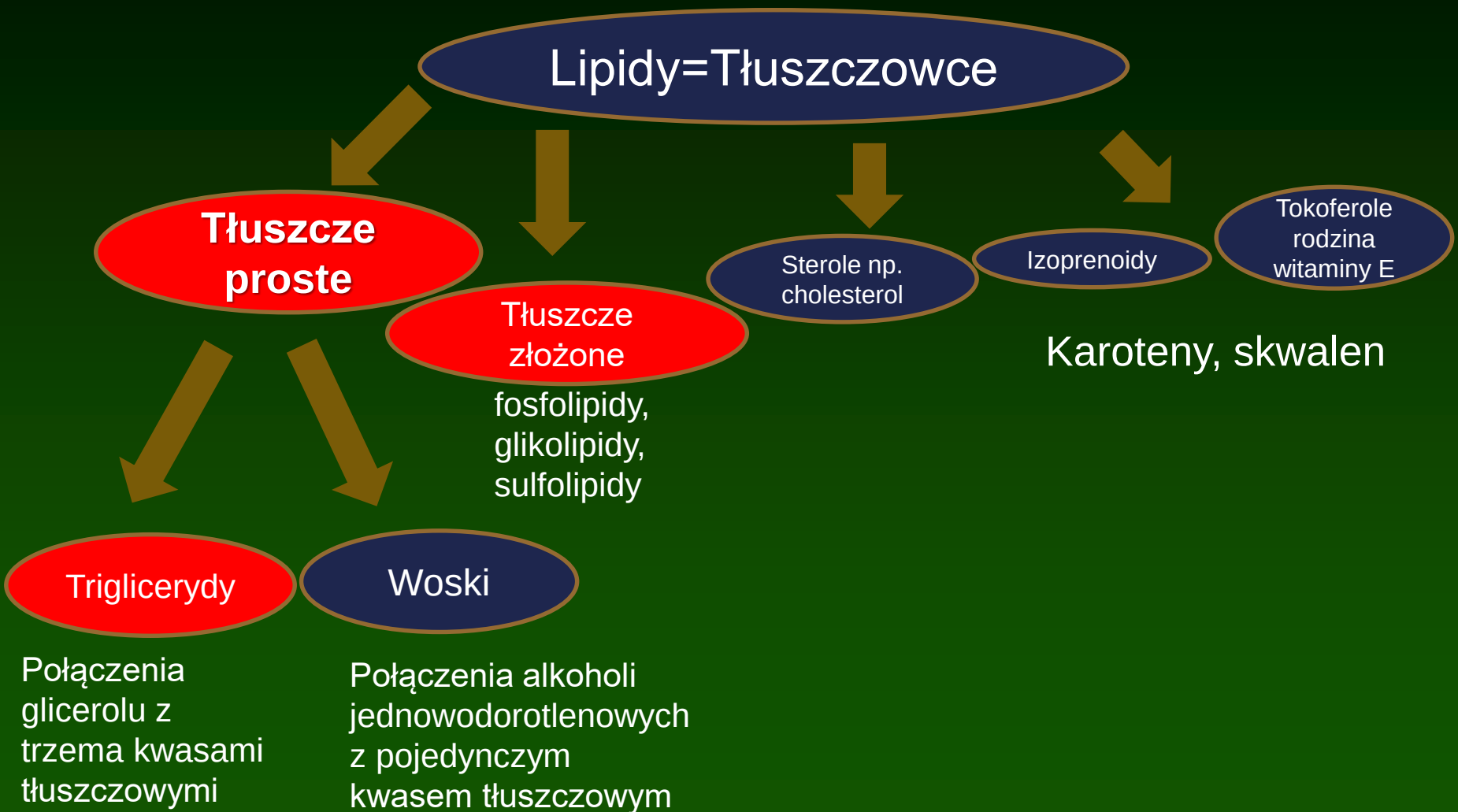
TKANKA TŁUSZCZOWA TRZEWNA

- ↑ IL-6
- ↑ receptory glikokortykosteroidów,
androgenów,
 β 3-adrenergiczne

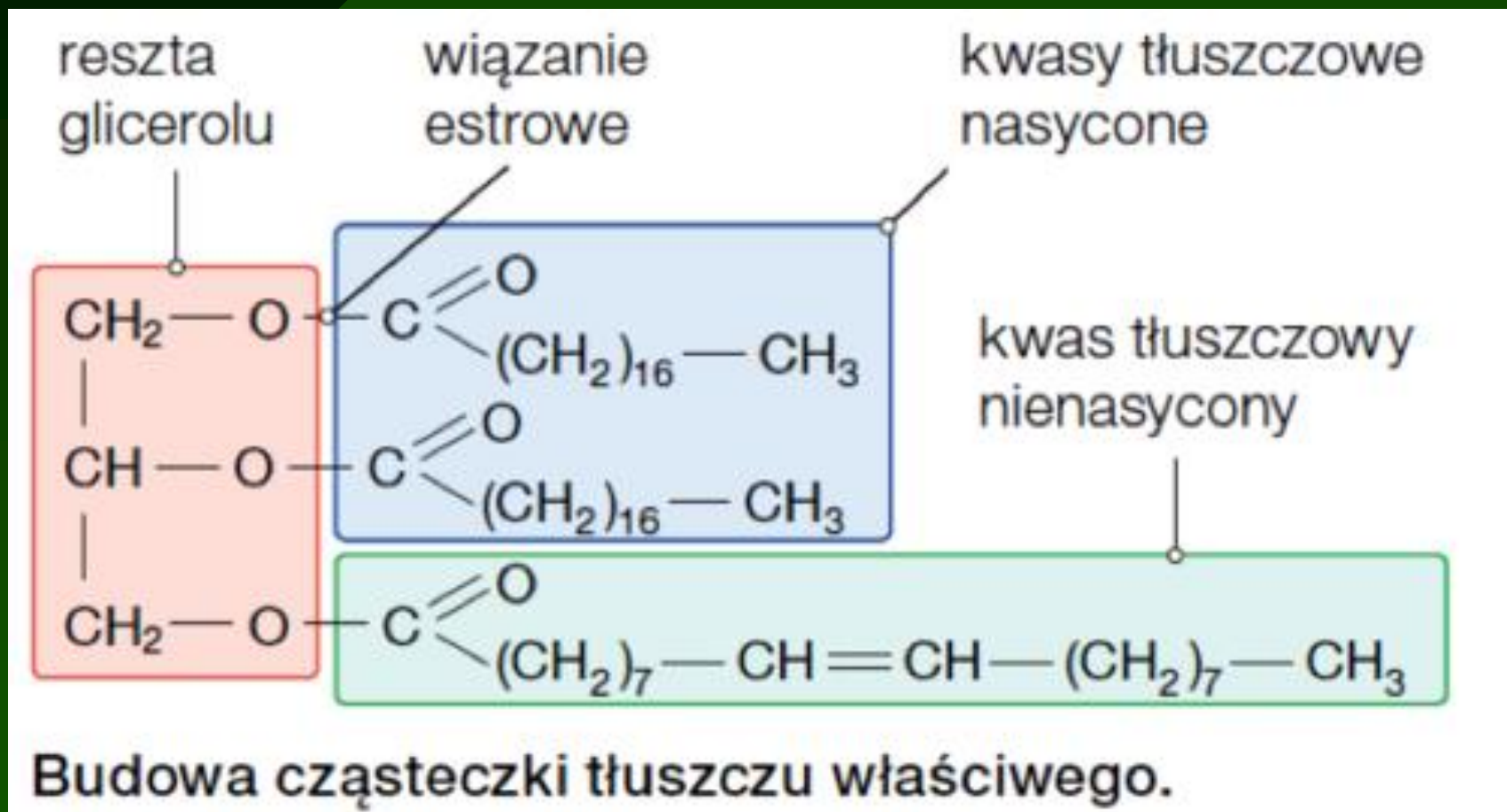
TKANKA TŁUSZCZOWA PODSKÓRNA

- ↑ LEPTYNA
- ↑ ADIPONEKTYNA

PODZIAŁ TŁUSZCZÓW



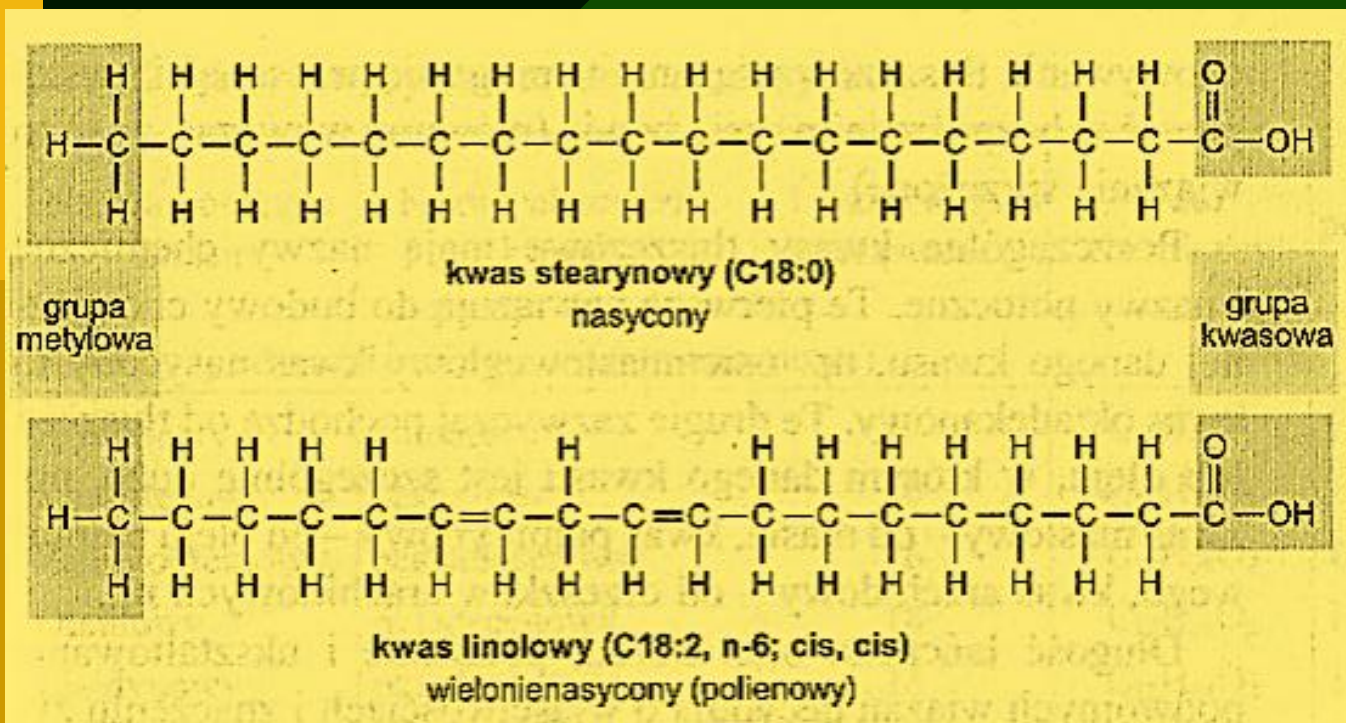
wiązanie estrowe - powstają w wyniku reakcji alkoholi z kwasami org. lub nieorganicznymi



O właściwościach biologicznych tłuszczu decydują wchodzące w jego skład kwasy tłuszczowe:

- związki organiczne o łańcuchu węglowym różnej długości

Kwasy tłuszczowe



Do 10 atomów C w łańcuchu to krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe; powyżej to kwasy tłuszczowe długołańcuchowe

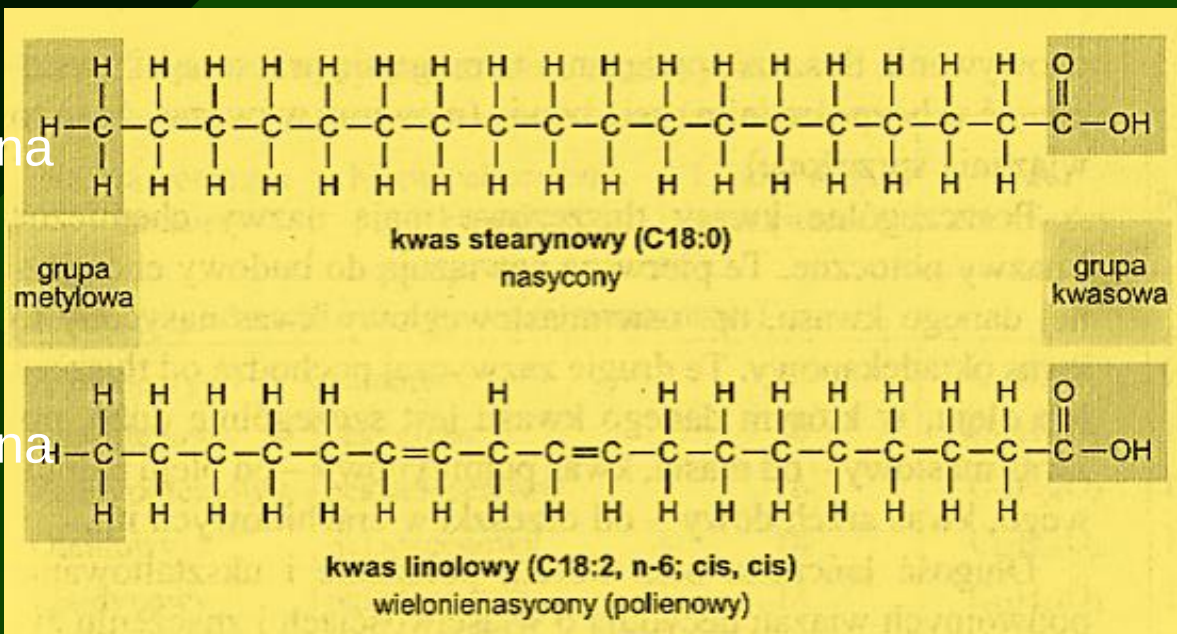
- Posiadają charakter amfipatyczny: hydrofobowy łańcuch węglowodorowy i fragment hydrofilny (grupa karboksylowa zdolna do dysocjacji)
- nierozpuszczalne w wodzie
- Większość występuje w postaci łańcuchów prostych (wyjątek kwas fitanowy w mleku)

Kwasy tłuszczowe

f. energetyczna

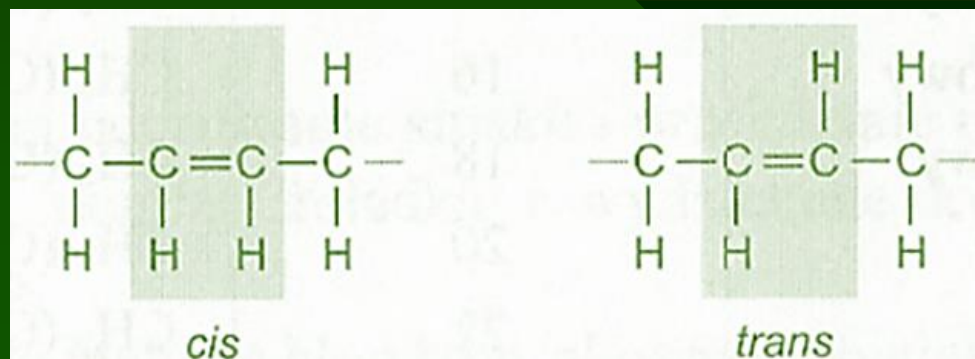
f. energetyczna

f. budulcowa



Kwasy
tłuszczowe
nasycone

Kwasy
tłuszczowe
nienasycone



konfiguracje przestrzenne

- Monoenowe (jednonienasycone)
- Polienowe (wielonienasycone)
- **Izomeria położeniowa**: różne położenie w cząsteczce wiązania podwójnego licząc od grupy metylowej
- **Izomeria przestrzenna**:

Kwasy tłuszczowe - przykłady

Nazwa potoczna	Liczba atomów węgla w cząsteczce
masłowy	4
kapronowy	6
kaprylowy	8
kaprynowy	10
laurynowy	12
mirystynowy	14
palmitynowy	16
stearynowy	18
arachidowy	20
behenowy	22
lignocerynowy	24
cerotynowy	26

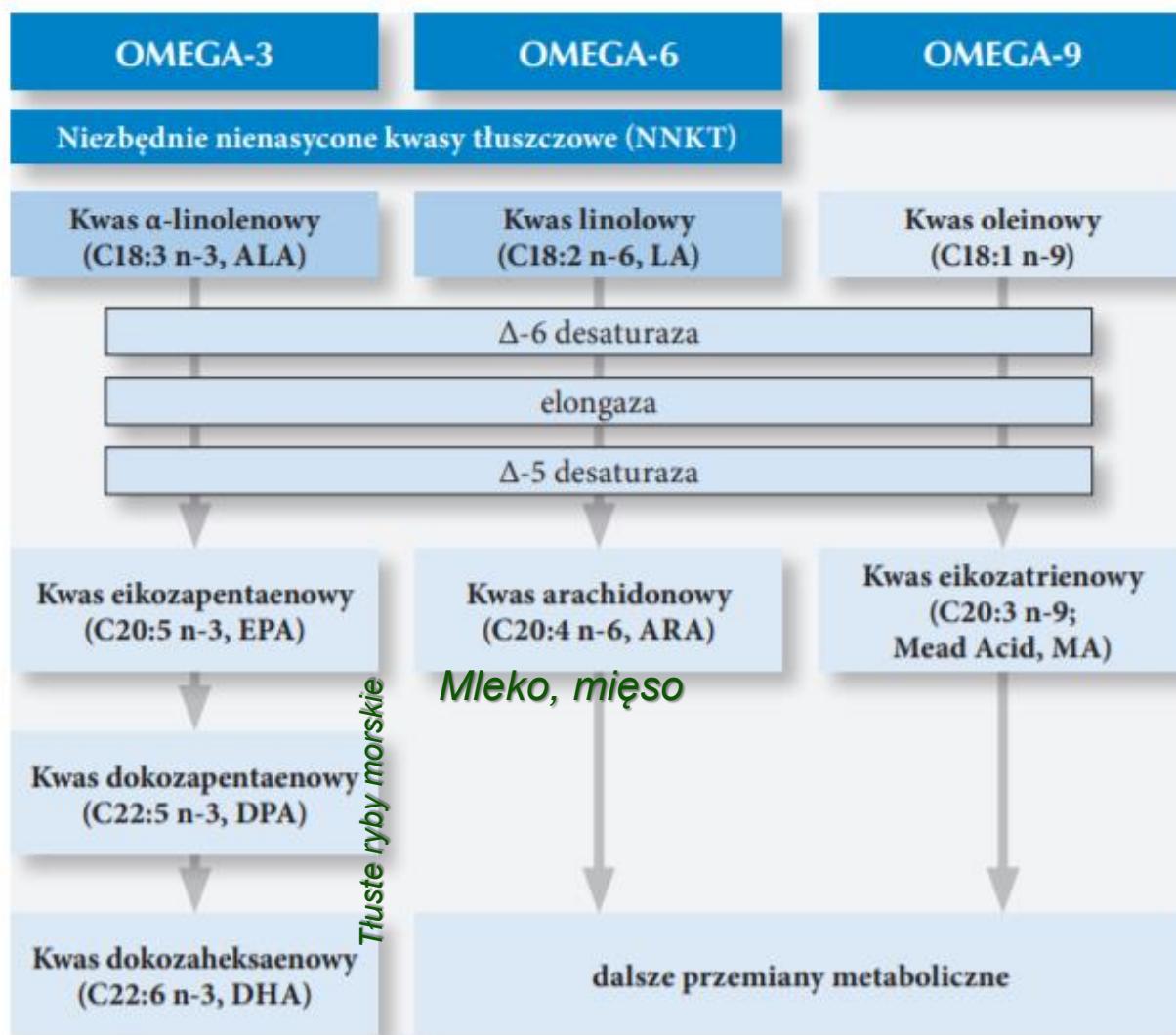
Nazwa potoczna	Liczba węgli w cząsteczce	Liczba wiązań podwójnych i ich położenie
Kwasy jednonienasycone (monoenowe)		
Krotonowy	4	1, n-2
Kaprolenowy	10	1, n-2
Palmitooleinowy	16	1, n-7
Oleinowy	18	1, n-9 cis
Elaidynowy	18	1, n-9 trans
Wakcenowy	18	1, n-7
Erukowy	22	1, n-9
Nerwonowy	24	1, n-9
Kwasy wielonienasycone (polienowe)		
Linolowy	18	2, n-6
Linolenowy	18	3, n-3
Linolenowy	18	3, n-6
Arachidonowy	20	4, n-6
Timodonowy	20	5, n-3
Klupadonowy	22	5, n-6

Niezbędne bo.....?

NNKT (ang. EFA)

- Brak możliwości wytworzenia
- Budowa błon komórkowych
- Zapobiegają zakrzepom krwi i nadciśnieniu
- Obniżają stężenie cholesterolu we krwi
- Materiał wyjściowy do produkcji **eikozanoidów** (hormony tkankowe)

omega-9: zapobiegają miażdżycy (niwelują zbyt wysoki poziom cholesterolu całkowitego, ale także podwyższają frakcję HDL; działanie przeciwnowotworowe; oleje roślinne, orzechy i nasiona, oliwa z oliwek



Izomery cis kwasu linolowego (C18:2, n-6) LA

Oleje słonecznikowy i sojowy

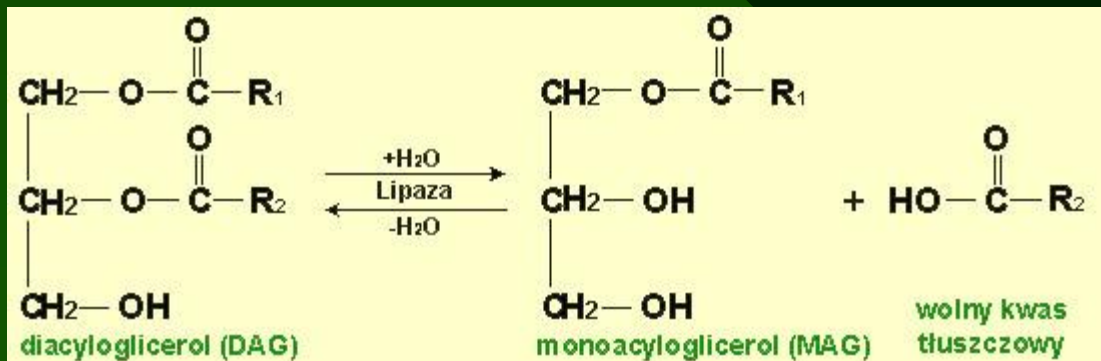
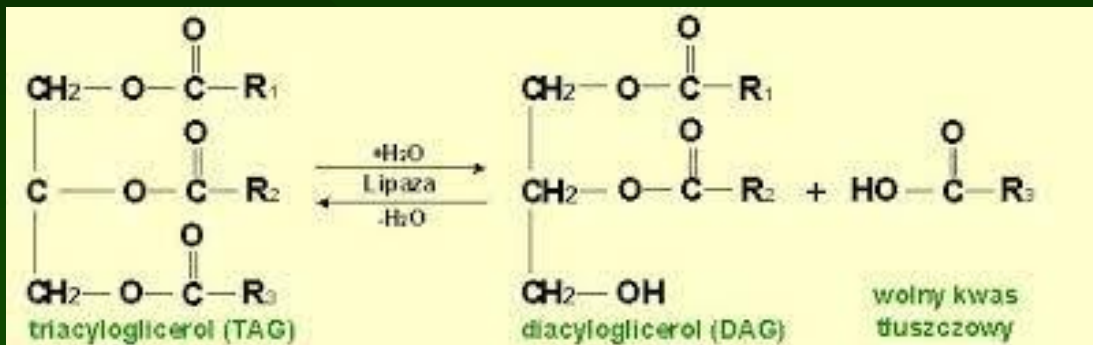
kwas α -linolenowy (C18:3, n-3) ALA

Oleje lniany i rzepakowy
kwas γ -linolenowy np. olej z wiesiołka

prawidłowe proporcje pomiędzy tymi kwasami wielonienasyconymi powinny wynosić 1:5/6 (n-3:n-6) zbyt wysoki poziom omega-6 w stosunku do omega-3 powoduje wypychanie tych drugich z ich szlaków metabolicznych i zakłóca pozytywne ich działanie

ACYLOGLICEROLE

- Estry glicerolu i kwasów tłuszczowych
- W zależności od liczby reszt kwasów tłuszczowych wyróżnia się: monoacyloglicerole, diacyloglicerole i triacyloglicerole



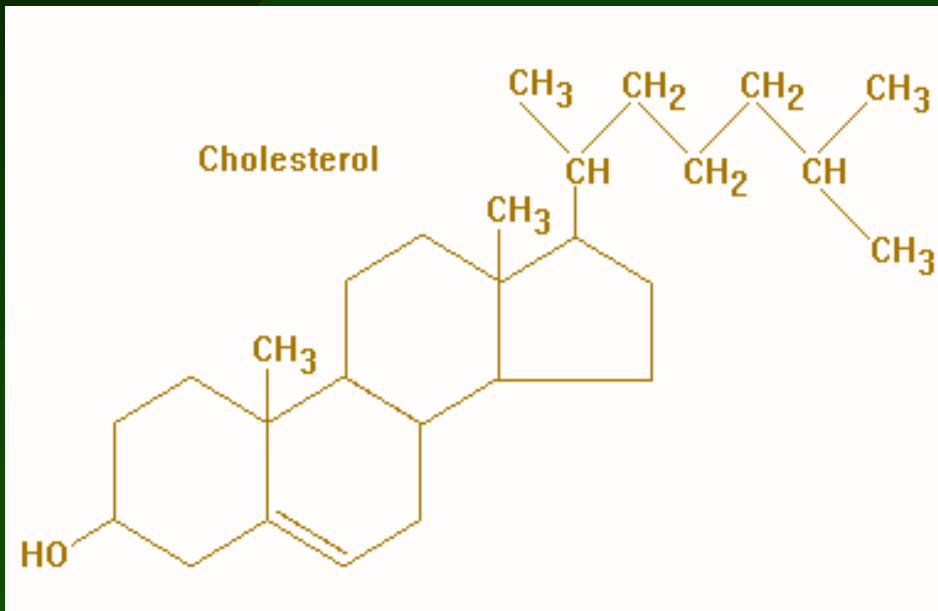
Triacyloglicerole
-główny rezerwuar energii
-stanowią 60-90% tkanki tłuszczowej

Trawienie acylogliceroli pokarmowych

Enzym	Substrat	Sposób działania
Lipaza ślinowa	triacyloglicerole	Odczepia krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe w pozycji -3
Lipaza żołądkowa	acyloglicerole	Atakuje wiązania estrowe naturalnie zemulgowanych tłuszczów
Lipaza trzustkowa	acyloglicerole	Atakuje wiązania estrowe tłuszczów zemulgowanych przez żółć
Fosfolipaza	fosfolipidy	Odczepia kwasy tłuszczowe od fosfolipidów
Esteraza karboksylowa	Estry cholesterolu	Odczepia kwasy tłuszczowe połączone z cholesterolem
Lipaza jelitowa	acyloglicerole	Atakuje wiązania estrowe tłuszczów zemulgowanych przez żółć
Fosfataza alkaliczna	fosfolipidy	Odczepia reszty fosforowe

CHOLESTEROL

- Przedstawiciel tzw. steroidów
- Rozpuszczalność cholesterolu w organizmie jest niska;
- w organizmie transportowany jest **z solami kwasów żółciowych** i fosfolipidami lub z osoczem w **kompleksach lipoproteinowych**

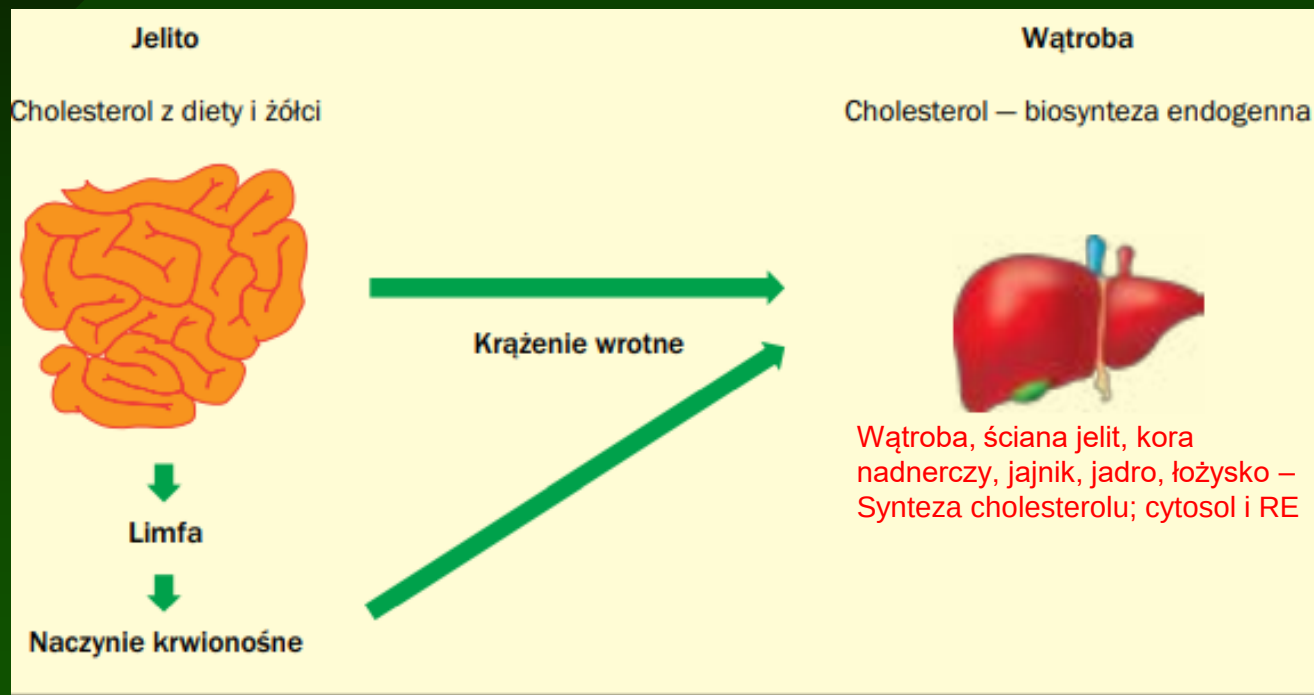


- Składnik błon komórkowych
- Związek wyjściowy do produkcji hormonów steroidowych, kwasów żółciowych i prowitaminy D3

We wszystkich produktach cholesterol jest tym samym związkiem !

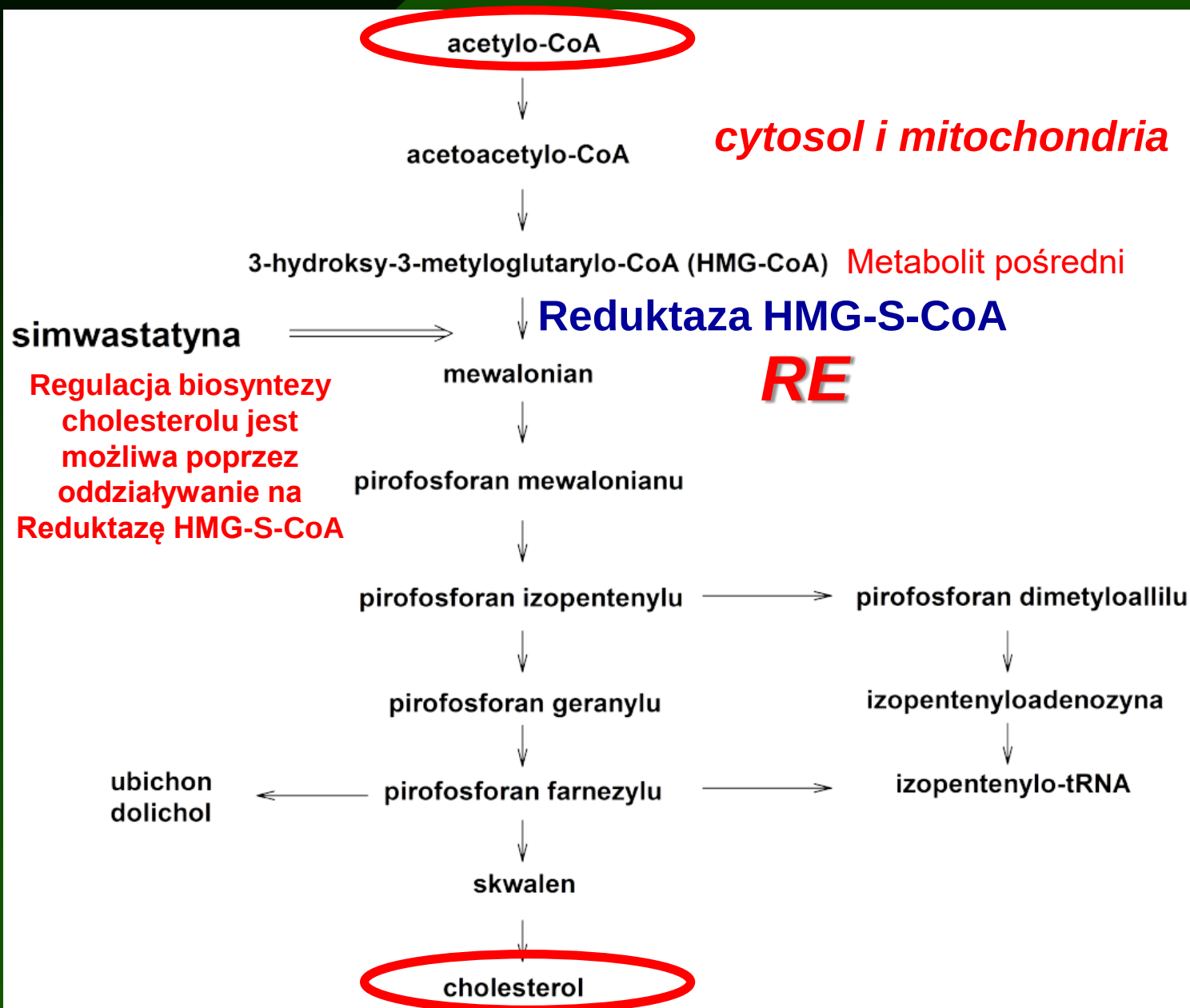
Źródła cholesterolu w ustroju

- Około 60% ogólnoustrojowej puli cholesterolu **jest syntetyzowana w organizmie** (synteza endogenna). Z pożywieniem dostarczana jest pula egzogenna ok. 40%).
- **Cholesterol jest syntetyzowany w komórkach wątrobowych (50%), jelitowych (30%) i nabłonkowych (15%).**



Endogenny cholesterol jest zatem albo syntetyzowany w wątrobie, albo dostarczany do wątroby z komórek obwodowych (ok. 2 g/d.). Egzogeny cholesterol pochodzący z diety, trawiony i wchłaniany (0,5–1 g/d.) w przewodzie pokarmowym, również ostatecznie trafia do wątroby krążeniem wątrobowo-jelitowym lub żylnym (ogólnoustrojowym)

BIOSYNTETYZA CHOLESTEROLU

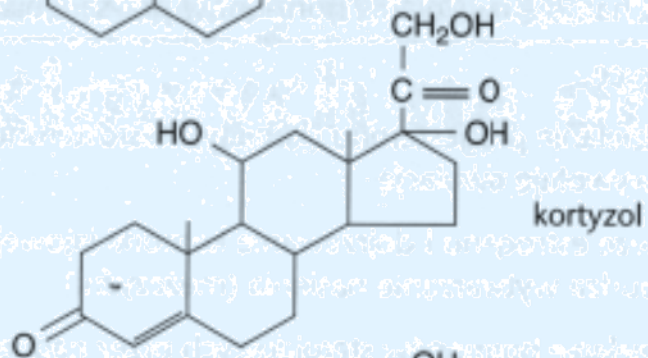


PRZETWARZANIE I WYDALANIE CHOLESTEROLU

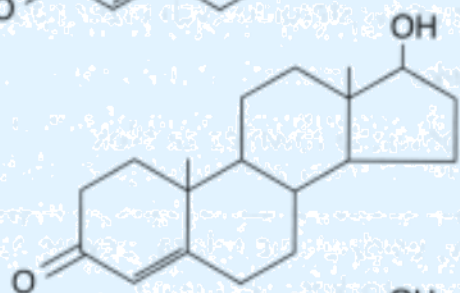
- **Wydalany w postaci niezmienionej; nie podlega degradacji do CO_2 i H_2O ze względu na złożoną strukturę**
- **Wydalany z żółcią przez przewód pokarmowy; Wątroba przekształca część cholesterolu w kwasy żółciowe, które po spełnieniu swojej funkcji są wydalone przez przewód pokarmowy**



szkielet cząsteczkowy
steroidów



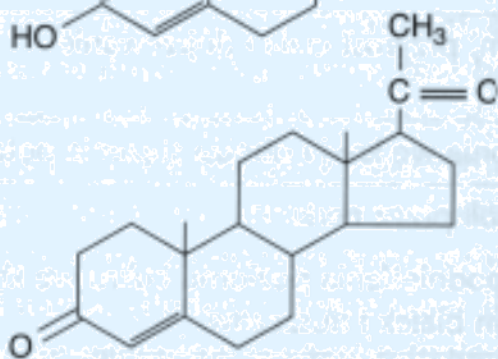
kortyzol



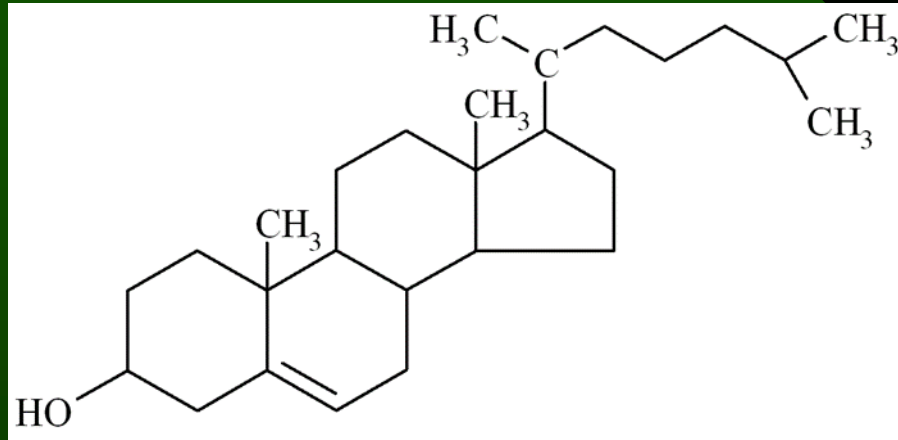
testosteron
(androgen)



estradiol
(estrogen)



progesteron

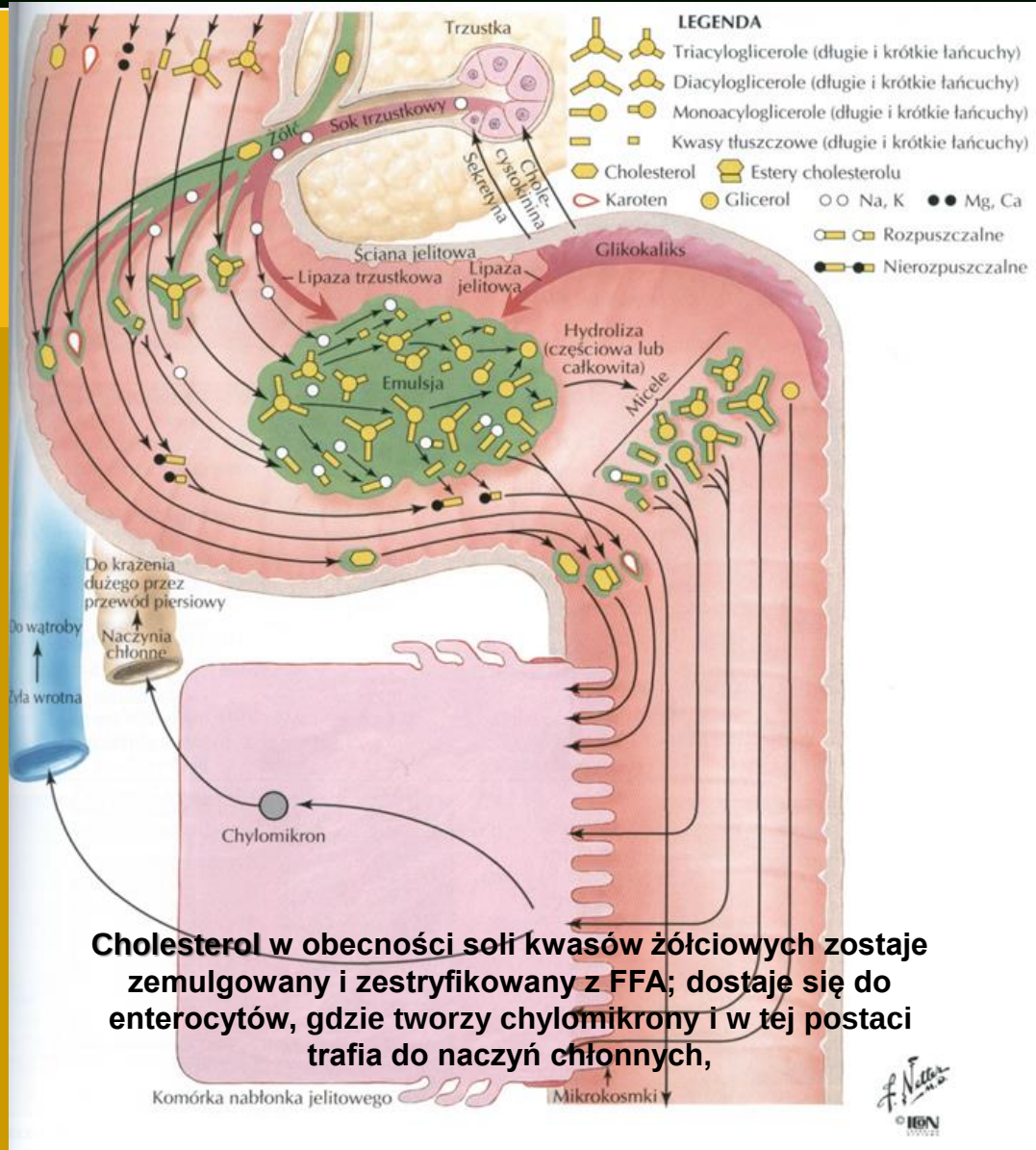


CHOLESTEROL

-Bierze udział w
powstawaniu hormonów
steroidowych

WCHŁANIANIE I TRANSPORT PRODUKTÓW ROZKŁADU ZWIĄZKÓW TŁUSZCZOWYCH

Wchłanianie acylogliceroli pokarmowych



Monoacyloglicerole i wolne kwasy tłuszczowe (FFA) wnikają do enterocytów. Resynteza triacygliceroli; tworzenie **chylomikronów** (**triacyglicerole, fosfolipidy, białka, FFA**) oraz ich uwalnianie z enterocytów do naczyń chłonnych.

We krwi **chylomikrony** osiadają na powierzchni śródbłónka naczyniowego.

Lipaza lipoproteinowa hydrolizuje triacyglicerole do FFA i glicerolu. **FFA trafiają do komórek tłuszczowych.** Pozostałość chylomikronu trafia do komórek wątroby.

METABOLIZM CHYLOMIKRONÓW

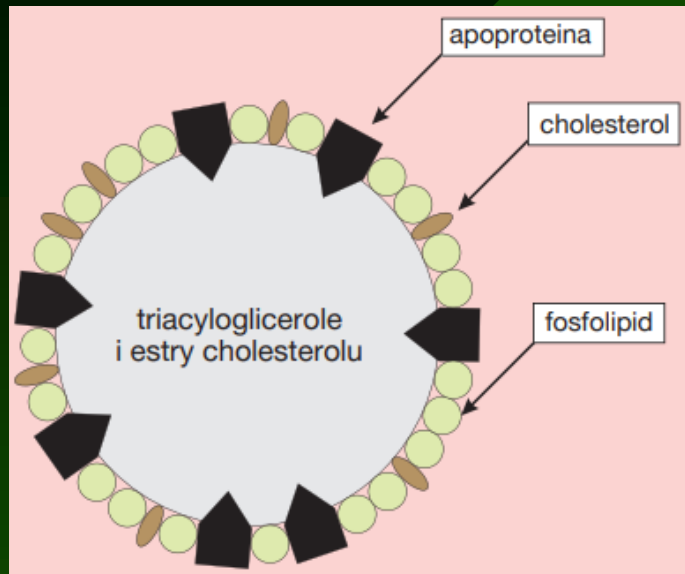
- Podczas przechodzenia przez naczynia włosowate **chylomikrony są wiązane przez receptory: w tkance tłuszczowej, w mięśniach szkieletowych, w mięśniu sercowym, w wątrobie i w trzustce**
- **Lipaza lipoproteinowa**, obecna na powierzchni komórek śródbłónka naczyń włosowatych, **hydrolizuje triacyloglicerole do 2-monoacyloglicerolu i wolnych kwasów tłuszczowych**; w dalszej kolejności do glicerolu i kwasu tłuszczowego.
- Część tych produktów wnika do sąsiednich komórek, gdzie służy do **resyntezy triacylogliceroli** (hepatocyty i adipocyty) lub zużywa się do celów energetycznych.
- Pozostałe **kwasy tłuszczowe wiążą się z albuminami** i w tej formie są transportowane do odległych tkanek.
- **Glicerol jest transportowany do wątroby i tam przetwarzany**

Lipaza lipoproteinowa jest silnie aktywowana przez egzogenną heparynę (glikozoaminoglikan). „efekt przejaśniający”.

Dożylne podanie heparyny  Aktywacja lipazy lipoproteinowej

triacyloglicerole zawarte w kompleksach lipoproteinowych ulegają szybkiej hydrolizie (mętne osocze staje się klarownym, słomkowożółtym płynem)

Cholesterol i jego estry oraz inne frakcje lipidowe (takie jak triglicerydy, fosfolipidy, kwasy tłuszczowe) są transportowane w osoczu pod postacią LIPOPROTEIN:



- **Chylomikrony:** przenoszą tłuszcze dostarczone z pożywieniem z jelita do wewnątrz organizmu
- **Lipoproteiny o bardzo małej gęstości VLDL:** lipidy wytwarzane w wątrobie i dostarczane do innych tkanek (Po dostarczeniu triglicerydów do tkanek np. mięśni czy tkanki tłuszczowej, VLDL tracą część tłuszczów i przekształcają się w lipoproteiny o pośredniej gęstości (IDL), a następnie w lipoproteiny o małej gęstości (LDL)
- **Lipoproteiny o małej gęstości LDL:** krążą po całym organizmie; osadza się w tętnicach, gdzie tworzy złoży zmniejszając przepływowość naczyń
- **Lipoproteiny o dużej gęstości HDL:** przenoszą lipidy z tkanek obwodowych z powrotem do wątroby; działanie przeciwzapalne i antyoksydacyjne, przenoszą nadmiar cholesterolu do wątroby

	Chylomikrony	VLDL	LDL	HDL
Gęstość (g/cm ³)	0,95	0,96–1,006	1,019–1,063	1,063–1,210
Średnica (nm)	80–500	30–80	18–28	5–12
Ruchliwość elektroforetyczna	nie wykazują	pre-β	β	α
Skład (% masy)				
Triacyloglicerole	85–95	45–65	3–9	2–7
Cholesterol	2–4	20–30	50–60	18–25
Fosfolipidy	4–6	15–22	16–25	26–32
Białko	1–2	6–10	18–22	45–55
Zawartość apoprotein	AI, AII, B48, CI, CII, CIII, E	B-100, CI, CII, CIII, E	B-100	AI, AII, D

Degradacja rdzenia triacyloglicerolowego sprawia, iż średnica kompleksu maleje, a jego gęstość rośnie.



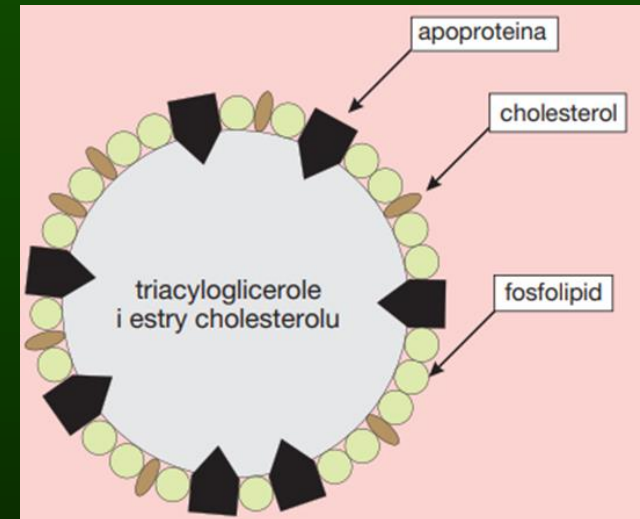
Chylomikrony resztkowe, pozbawione triacylogliceroli wymieniają apoproteiny z innymi lipoproteinami i stają się kompleksami wzbogaconymi w **estry cholesterolu, które transportują do wątroby.**



Składniki chylomikronu resztkowego są hydrolizowane, uwalniając: aminokwasy, cholesterol, kwasy tłuszczowe i zasady azotowe zawarte w fosfolipidach (cholina, etanoloamina).



Cholesterol uwolniony z chylomikronów **hamuje syntezę cholesterolu w komórkach wątrobowych** przez hamowanie reduktazy β -hydroksy- β -metyloglutarylo~S-CoA, (enzym regulujący syntezę cholesterolu)



Zaburzenia przemiany lipoprotein

NORMY:

stężenie triacylogliceroli w osoczu krwi:

**10–190 mg/dl,
cholesterolu 150–200 mg/dl**

Przekroczenie górnej granicy normy - **HIPERLIPIDEMIA.**

Ponieważ większość składników lipidowych osocza występuje w postaci kompleksów lipoproteinowych, stan taki nosi także nazwę **HIPERLIPOPROTEINEMII.**

PRZYCZYNA: wrodzone (pierwotne) lub nabyte (wtórne) zaburzenia metabolizmu tłuszczowego.

Lipidogram

- ma znaczenie w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego, czyli ryzyka wystąpienia choroby związanej z zaburzeniem przepływu krwi przez naczynia (zawał serca czy udar mózgu)
- Nieprawidłowe stężenie lipidów we krwi (dyslipidemia) wiąże się z większym ryzykiem zgonu z powodów chorób serca i naczyń krwionośnych.
- Dieta bogata w tłuszcze, szczególnie wysokoprzetworzone **tłuszcze trans** i **nasycone tłuszcze pochodzenia zwierzęcego**, a także zawierająca dużo **cukrów prostych** oraz niewielka aktywność fizyczna sprzyjają zwiększaniu stężenia LDL oraz trójglicerydów

NORMY

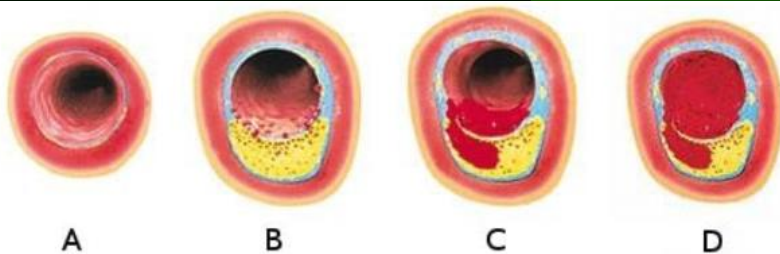
Zwykle przyjmuje się, że

- **stężenie cholesterolu całkowitego** - mniej niż 190 mg/dl,
- **stężenie cholesterolu LDL** poniżej 116 mg/dl dla niskiego ryzyka sercowo-naczyniowego,
- **stężenie cholesterolu LDL** poniżej 100 mg/dl dla umiarkowanego ryzyka sercowo-naczyniowego,
- **stężenie cholesterolu LDL** mniej niż 70 mg/dl dla wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego,
- **stężenie cholesterolu LDL** poniżej 50 dla bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.
- **stężenie trójglicerydów** – to mniej niż 150 mg/dl.

Poziom cholesterolu HDL określany jest przez minimalny pułap, w zależności od płci:

- U kobiet stężenie cholesterolu HDL nie powinno być niższe niż 45 mg/dl,
- natomiast u mężczyzn stężenie cholesterolu HDL powinno osiągnąć co najmniej 50 mg/dl.

Jak powstaje blaszka miażdżycowa



Ryc. 1. A - naczynie prawidłowe, B - blaszka miażdżycowa wyrastająca ze ściany tętnicy, C - pęknięta blaszka miażdżycowa, D - naczynie całkowicie zamknięte przez skrzepinę

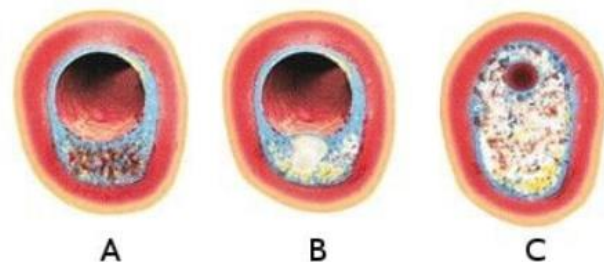
1. Powolne gromadzeniem w ścianie tętnic cholesterolu oraz monocytów

Monocyty, po przekształceniu w makrofagi, czyli **komórki żerne**, **pochlaniają** gromadzące się w ścianie naczyniowej cząstki lipoprotein LDL – **komórki piankowe**.

2. Blaszki miażdżycowe, bogate w cholesterol i komórki piankowe, łatwo pękają.

Jeśli pęknięcie jest duże, powstaje zakrzep zamykający tętnicę i dochodzi do nagłego niedokrwienia obszaru zaopatrywanego dotychczas przez chorą tętnicę, który może prowadzić nawet do jego martwicy

3. W miarę upływu czasu blaszka miażdżycowa ulega stopniowo **zwłóknieniu i umacnia się** (powstaje silna pokrywa, która chroni ją przed pęknięciem). W ten sposób (pomimo małego ryzyka pęknięcia) dochodzi do zwężenia światła tętnicy.



Ryc. 2. A - blaszka miażdżycowa z krwawieniem do wnętrza, B - blaszka z ogniskiem wapnienia, C - blaszka krytycznie zwężająca światło tętnicy

1. RODZINNY NIEDOBÓR LIPAZY LIPOPROTEINOWEJ

Niedobór lub brak aktywności enzymu **uniemożliwia prawidłowy rozkład triacylogliceroli** i zwiększenie stężenia chylomikronów w osoczu krwi (nawet ponad 2000 mg/dl).

Zawartość cholesterolu jest prawidłowa lub nieznacznie podwyższona.

Osocze jest mętne.

Wstrzyknięcie choremu heparyny **nie powoduje efektu przejaśniającego**, charakterystycznego dla osocza osób zdrowych

Klinicznym następstwem tego defektu **jest przede wszystkim zapalenie trzustki.**

Chylomikrony przechodzą przez naczynia włosowate tego narządu, gdzie zostają poddane działaniu lipazy trzustkowej, i rozkładane do kwasów tłuszczowych, lizolecytyny i innych produktów, które powodują uszkodzenie komórek trzustki

Ujawnia się w dzieciństwie

2. RODZINNA HIPERCHOLESTEROLEMIA

Wrodzona choroba metaboliczna (średnio 1 przypadek na 500 osób).
Przyczyną jest **defekt receptora tkankowego lipoprotein frakcji LDL**.

Utrata zdolności wiązania LDL przez tkanki lub niemożność przetransportowania lipoprotein związanych z receptorem do wnętrza komórki. **To powoduje 2–3-krotny wzrost stężenia cholesterolu w osoczu.**

Objawem klinicznym jest **wczesny rozwój miażdżycy, szczególnie w obrębie tętnic wieńcowych**; pojawienie się **kępek żółtych**, szczególnie w ścięgnach (guzki zbudowane z makrofagów wypełnionych cholesterolem);

Leczenie tej choroby polega na żywieniu dietą ubogą w cholesterol i nasycone kwasy tłuszczowe oraz na równoczesnym podawaniu nienasyconych kwasów tłuszczowych.

3. RODZINNA DYS- β -LIPOPROTEINEMIA

Przyczyna: **wrodzony brak apoproteiny E-III** (odpowiedzialne za prawidłowe wychwytywanie resztek VLDL przez wątrobę).

Powoduje to **zwiększenie stężenia resztek VLDL w osoczu**. Zawierają one triacyloglicerole i cholesterol.

Choroba ujawnia się dopiero w wieku dojrzałym.

Pojawiają się **zmiany skórne** w postaci charakterystycznych **kępek żółtych** na dłoniach oraz w okolicy stawów kolanowych i łokciowych.

Przedwcześnie rozwija się miażdżycy w obrębie tętnicy głównej i jej rozgałęzień.

4. RODZINNA HIPERTRIACYLOGLICEROLEMIA

Umiarkowane zwiększenie stężenia triacylogliceroli w osoczu krwi (200–500 mg/dl).

Jest to spowodowane **zwiększeniem zawartości VLDL**.

Na ogół ta wada metaboliczna nie daje objawów klinicznych, może jednak ujawniać się w przypadku współistnienia zaburzeń hormonalnych, np. **cukrzycy lub niedoczynności tarczycy**, albo współdziałania czynników toksycznych (stężenie triacylogliceroli wzrasta do 1000 i więcej mg/dl).

Zwiększone stężenie chylomikronów wywołuje objawy chorobowe, obserwowane w rodzinnym niedoborze lipazy lipoproteinowej. **Pojawiają się kępkі żółte na skórze, objawy zapalenia trzustki oraz przedwczesny rozwój miażdżycy.**

5. HIPERLIPIDEMIA SPOWODOWANA RÓŻNYMI DEFEKTAMI LIPOPROTEIN

Zwiększenie stężenia **VLDL** lub **LDL** albo równoczesne zwiększenie zawartości obu tych frakcji lipoproteinowych

Brak możliwości rozkładu nadmiaru VLDL wywołuje hipertriacyloglicerolemię i zwiększenie się stężenia cholesterolu.

Choroba ujawnia się w okresie dojrzewania, a jej pełny obraz wykształca się około 30 roku życia.

Nie daje typowych objawów klinicznych, jednak **sprzyja przedwczesnemu rozwojowi miażdżycy wraz z jej następstwami.**

Często towarzyszą jej otyłość i nietolerancja glukozy.

6. CHOROBA TANGERSKA

Nazwa tej choroby wywodzi się od wyspy Tanger (leżącej u wybrzeży Wirginii, USA), gdzie wykryto jej pierwsze przypadki.

Pierwotną przyczyną choroby tangerskiej jest **wrodzony niedobór apoproteiny A-I i apoproteiny A-II**.

Powoduje to znaczne zmniejszenie stężenia i wadliwą konstrukcję HDL. Ponieważ HDL są rezerwuarem różnych apoprotein, ich niedobór powoduje uogólnioną destrukcję lipoprotein. **Powstają nieprawidłowe chylomikrony i VLDL**.

Powoduje **odkładanie się estrów cholesterolu w wielu narządach**, przy równoczesnym zmniejszeniu stężenia cholesterolu w osoczu.

Migdałki są powiększone i wykazują pomarańczowe zabarwienie. Stwierdza się powiększenie śledziony, wątroby i węzłów chłonnych. Występują objawy neurologiczne w postaci osłabienia mięśni i zaburzenia czucia.