

Poruchy trávení a vstřebávání lipidů; lipidózy; steatóza jater

Autoři

Prof. MUDr. Jaroslav Dršata, CSc., doc. PharmDr. Iva Boušová, Ph.D.

(drsata@faf.cuni.cz)

Katedra biochemických věd

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Lipidy jsou skupinou strukturně heterogenních látek s hydrofobní povahou. Pro organismus představují nejbohatší energetický zdroj a hlavní zásobní formu energie. Tyto sloučeniny jsou nezbytnou součástí biologických membrán, jsou výchozí látkou při syntéze signálních molekul (steroidní hormony, eikosanoidy) a dalších biologicky aktivních látek, ve formě lipoproteinů se podílejí na transportu řady molekul. Trávení lipidů probíhá zejména v duodenu působením pankreatických enzymů za výrazného přispění žluči, která tuky emulguje a umožňuje tak vznik menších micel a tím i lepší přístup trávicích enzymů. Po resorpci do enterocyty dochází k resyntéze triacylglycerolů a vzniku chylomiker, které lipidy získané z potravy transportují do jater. Cílem této části lekce je popsat základní procesy trávení a vstřebávání lipidů a poruchy s nimi spojené. Dalším cílem je popsat příčiny vzniku steatózy jater, která je provázána hromaděním lipidů v hepatocytech. Poslední část lekce je věnována poruchám odbourávání sfingolipidů, které se následně hromadí v lyzozomech buněk organismu a způsobují vznik strádavých onemocnění označovaných jako lipidózy.

Struktura lipidů

Lipidy zahrnují skupinu poměrně rozmanitých látek biologického původu, které mají podobné fyzikálněchemické vlastnosti. Jejich společným znakem je zejména nerozpustnost ve vodě a rozpustnost v nepolárních rozpouštědlech, což je dáno přítomností velkých nepolárních uhlovodíkových struktur v jejich molekulách. Těmito strukturami jsou u většiny lipidů vyšší mastné kyseliny (Tab. 1), které jsou navázány ve formě esterů. Část se jich vyskytuje i ve volné neesterifikované formě. Vedle jednoduchých lipidů, které splňují tuto charakteristiku, existují lipidy složené, které obsahují i polární složku, která dává části molekuly takového lipidu hydrofilní charakter (amfipatické struktury).

Typy molekul:

- triacylglyceroly (TAG)
- glycerolfosfatidy
- sfingolipidy
- isoprenoidní lipidy - steroidy
- mastné kyseliny (MK)

Tab. 1. Přehled vyšších mastných kyselin

Počet C	Počet dvojných vazeb	Název	Systematický název
12	0	Laurová	n-dodekanová
14	0	Myristová	n-tetradekanová
16	0	Palmitová	n-hexadekanová
18	0	Stearová	n-oktadekanová
20	0	Arachidová	n-eikosanová
22	0	Behenová	n-dokosanová
24	0	Lignocerová	n-tetrakosanová
16	1	Palmitolejová	cis- Δ^9 -hexadecenová
18	1	Olejová	cis- Δ^9 -oktadecenová
18	2	Linoleová	cis, cis- Δ^9, Δ^{12} -oktadekadienová
18	3	Linolenová	all-cis- $\Delta^9, \Delta^{12}, \Delta^{15}$ -oktadekatrienová
20	4	Arachidonová	all-cis- $\Delta^5, \Delta^8, \Delta^{11}, \Delta^{14}$ -eikosatetraenová

Význam lipidů

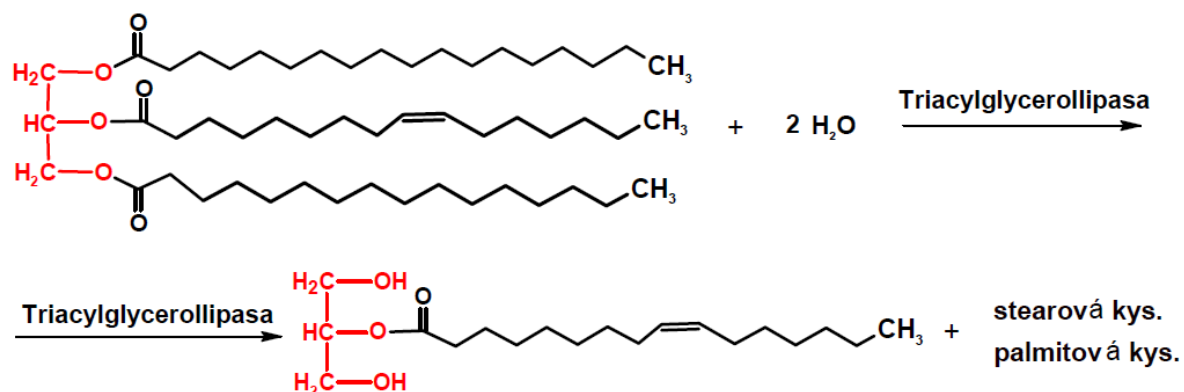
Zejména triacylglyceroly mají význam jako energetické zdroje a zásoby. Mají i funkci mechanické ochrany a výplně. Složené lipidy amfipatického charakteru jsou součástí membrán a izolačních pouzder (viz např. myelinové pochvy nervů) a hrají úlohu např. v metabolismu lipoproteinů jako součást jejich struktury. Lipidy jsou též základem některých signálních látek (např. prostanoidů).

Trávení lipidů

V potravě přijímáme lipidy různých struktur. Tyto lipidy procházejí procesem trávení, což je zpravidla štěpení na menší molekuly, které jsou následně vstřebány a využity v metabolismu. Štěpení lipidů začíná v žaludku, kde jsou z důvodu silně kyselého prostředí (kyselina chlorovodíková) štěpeny pouze mléčné tuky. Toto štěpení je proto málo významné.

Trávení triacylglycerolů

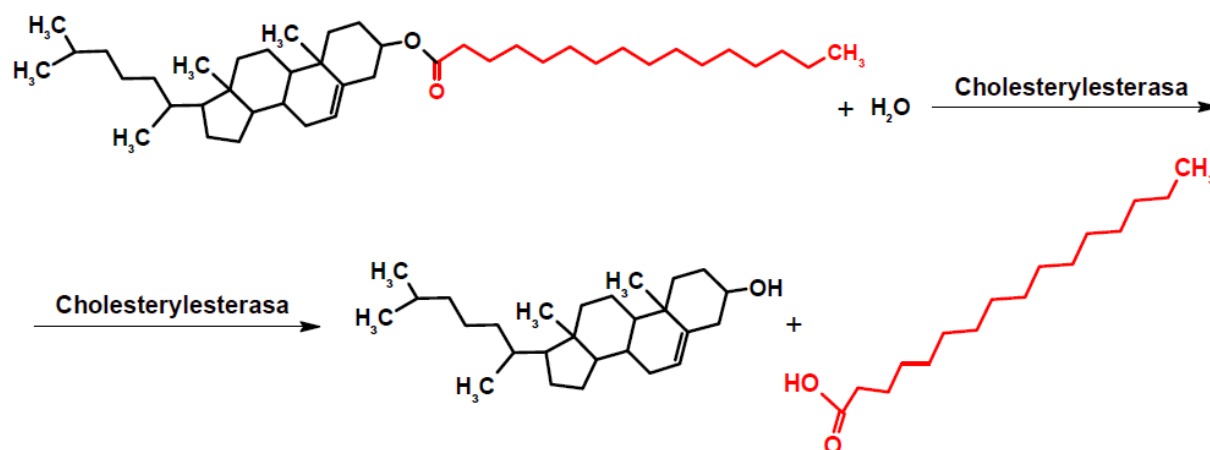
Dále pokračuje štěpení ve dvanáctníku. Trávení jednoduchých lipidů (TAG) je enzymaticky katalyzovaná hydrolýza esterové vazby mezi mastnou kyselinou a alkoholem (glycerolem). Tento děj probíhá zejména v tenkém střevě, kde je katalyzován pankreatickou triacylglycerolovou lipasou. Tato lipasa odbourává jednu až dvě mastné kyseliny z krajních poloh C1 nebo C3. Vzniká směs mastných kyselin, mono- a diacylglycerolů (Obr. 1). Kvantitativně převažují monoacylglyceroly. Část triacylglycerolů je rozštěpena úplně na glycerol a mastné kyseliny.



Obr. 1. Enzymaticky katalyzovaná hydrolýza triacylglycerolu za vzniku 2-monoacylglycerolu a volných mastných kyselin (Šarboch 2016)

Trávení cholesterolu

Cholesterol je v potravě reprezentantem steroidních struktur a je z větší části přijímán ve formě esterů s vyššími mastnými kyselinami. Z důvodu nerozpustnosti jsou estery cholesterolu v trávicím procesu štěpeny za vzniku volného cholesterolu a volné mastné kyseliny (Obr. 2). Produkty této reakce jsou rovněž zabudovány do micel a transportovány k enterocytům. Molekulární mechanismus absorpce cholesterolu stěnou enterocytů není doposud dostatečně popsán, avšak jsou známy nejméně tři typy membránových proteinů, které se tohoto transportu cholesterolu účastní. Cholesterol je pak v enterocyty reesterifikován.



Obr. 2. Hydrolýza cholesterylpalmitátu enzymem cholesterylesterasou (Šarboch 2016)

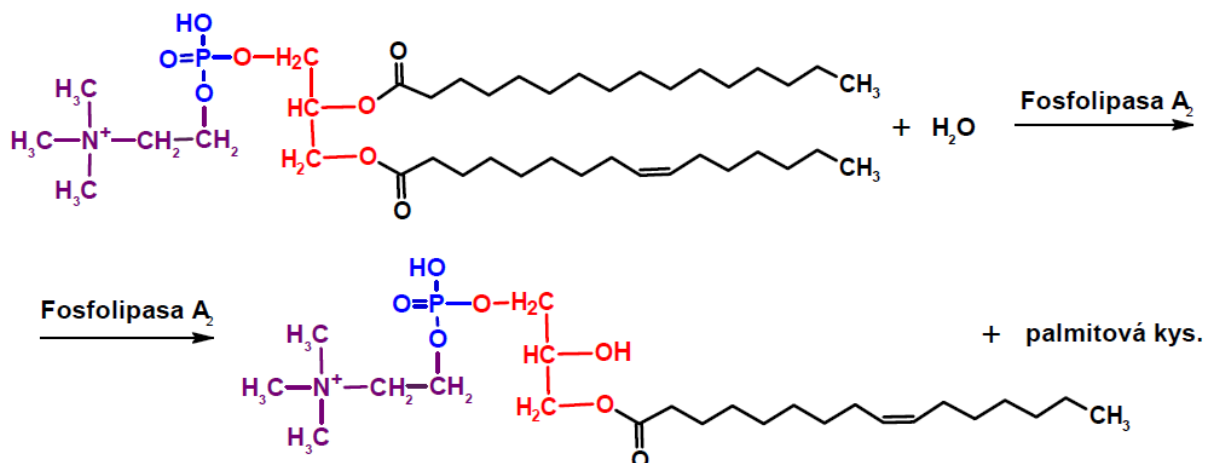
Trávení fosfolipidů

V potravě přijímáme i určité množství lipidů složených, zejména pak fosfolipidy (např. fosfatidylcholin - lecithin, který je nejčastějším zástupcem fosfolipidů v buněčných membránách).

Hydrolytické štěpení fosfolipidů katalyzuje enzym fosfolipasa A₂. Fosfolipasa A₂ odštěpuje mastnou kyselinu připojenou v pozici C2 glycerolu za vzniku samostatné mastné

kyseliny a lysofosfolipidu (Obr. 3). Mastné kyseliny, které jsou vázány na C2 glycerolu fosfolipidu, jsou zejména esenciální polynenasycené mastné kyseliny jako linolová a linoleová a kyselina arachidonová, která je v organismu základem pro syntézu lipidových signálních látek typu prostanoidů a leukotrienů.

Volné mastné kyseliny a lysofosfolipidy jsou po rozštěpení navázány v micelách a s jejich obsahem jsou transportovány do buněk enterocytů (viz dále).



Obr. 3. Enzymaticky katalyzovaná hydrolyza fosfatidylcholinu (lecithinu) za vzniku lysofosfolipidu a uvolnění kyseliny palmitové (Šarboch 2016)

Úloha žluči v trávicím systému

Žluč má v trávení lipidů zásadní úlohu. Je produkována játry a transportována do duodena vývodními cestami žlučovými. Žluč se zakoncentrovává ve žlučníku a mění se její vlastnosti (Tab. 2). Koncentrovaná žluč je pak uvolněna do duodena.

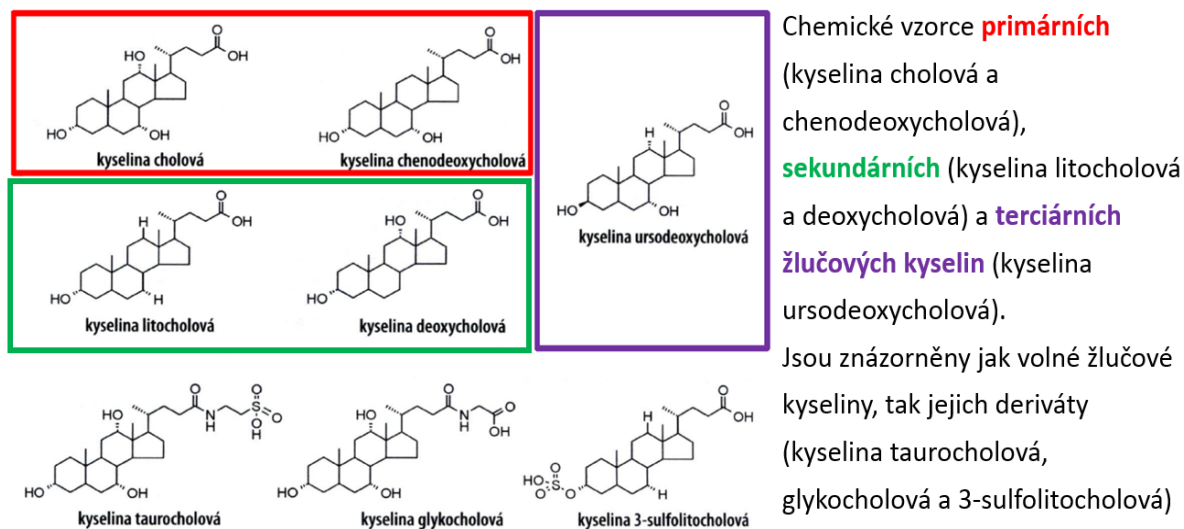
Tab. 2. Složení žluči (Žák a kol. 2011)

žatelná žluč	ionty (mmol/l)	Na	140–170
		K	2,5–6,7
		Cl	77–117
		HCO ₃ ⁻	15–55
		Ca ²⁺	2,5–6,5
		Mg ²⁺	1,5–3,5
	organické anionty (mmol/l)	žlučové soli	3–45
		bilirubin	1–2
	lipidy (mmol/l)	cholesterol	2,60–7,80
		fosfatidylcholin*	1,79–10,23
	proteiny, peptidy a aminokyseliny (g/l)		6–30
žlučnicková žluč	žlučové kyseliny		65,0–70,0**
	cholová		25
	chenodeoxycholová		25
	deoxycholová		14
	litholová		4
	ursodeoxycholová		2
	fosfolipidy		22,0
cholesterol		4,0	
bílkoviny		4,5	
bilirubin		0,5	
mucin		2,0	

* při MW_r fosfatidylcholinu 782 D; ** hodnoty uvedeny v % (w/w)

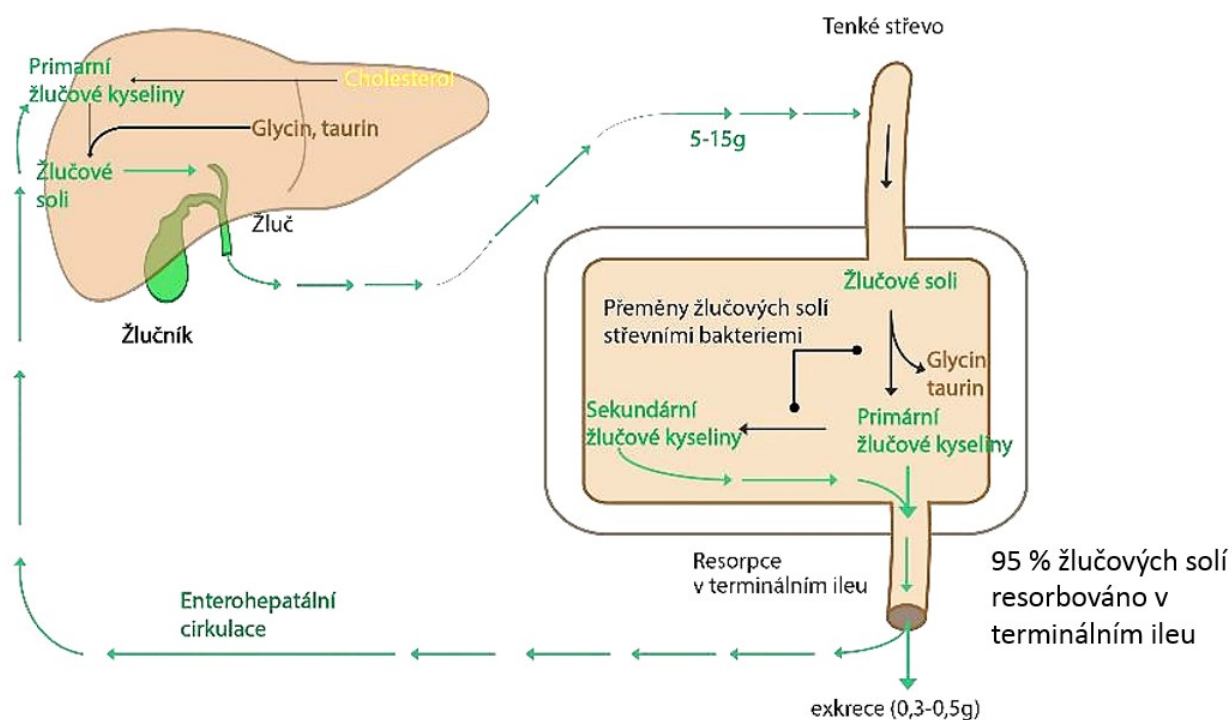
Žluč napomáhá emulgaci lipidů a usnadňuje vstřebání tuků a cholesterolu. Zároveň jsou žluči vylučovány hydrofobní odpadní produkty, jako jsou bilirubin a cholesterol.

Základem žluči jsou žlučové kyseliny (Obr. 4), které představují největší organickou složku žluči. Jsou syntetizovány v játrech z výchozí látky – cholesterolu.



Obr. 4. Struktura žlučových kyselin (upraveno z Žák a kol. 2011)

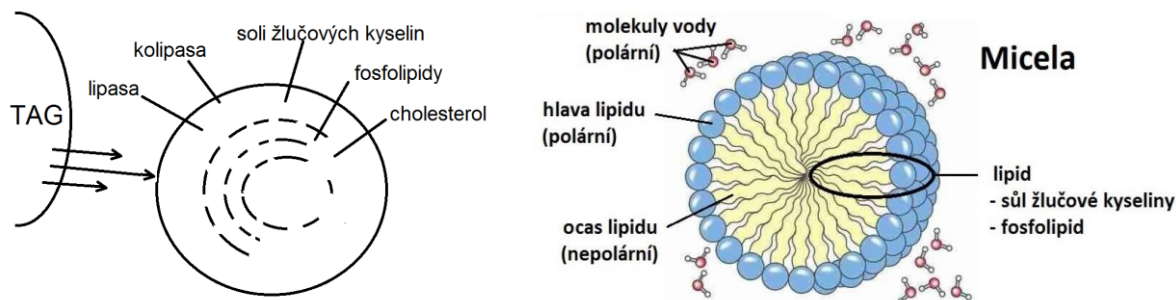
Žlučové kyseliny se částečně vrací ze střeva enterohepatální cirkulací a jsou znovu využity. Přitom vznikají sekundární a terciární produkty (Obr. 5).



Obr. 5. Enterohepatální cirkulace žluči (upraveno z Fontana et al. 2013)

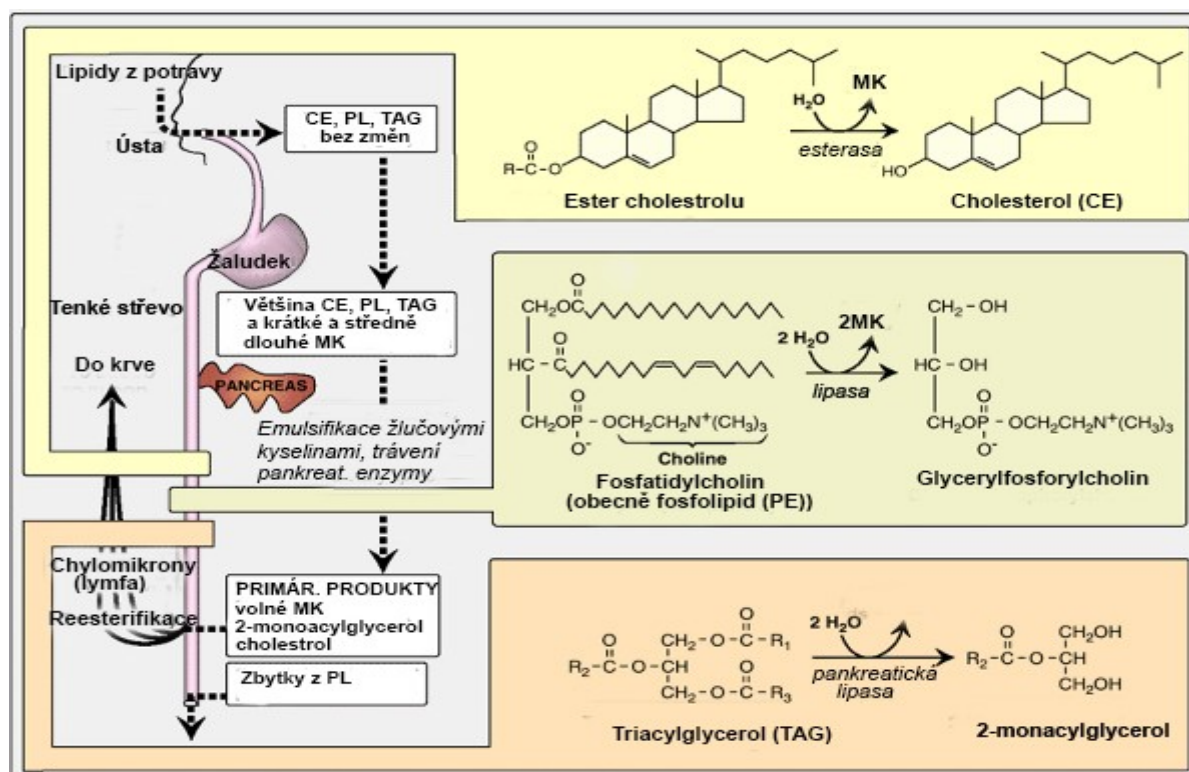
Lumen gastrointestinálního traktu představuje vodné prostředí, v němž přijaté lipidy tvoří tukové kapénky. Díky motilitě žaludku i střeva jsou tukové kapénky rozbíjeny na menší částičky a následně emulgovány solemi žlučových kyselin a fosfolipidy, čímž se zvětšuje povrch a lipidy jsou přístupné působení lipas.

Procesu se účastní další protein - kolipasa, která se váže na žlučovou kyselinu a na lipasu, kterou aktivuje. Vzniká micela, v níž trávení probíhá. Micely jsou asi o dva řády menší než tukové kapénky. V jádru micel jsou vedle mastných kyselin a monoacylglycerolů také další složky – fosfolipidy, cholesterol a vitaminy rozpustné v tucích (Obr. 6).



Obr. 6. Tvorba a struktura micely ve střevním lumen (částečně podle Šarboch 2016)

Vazbou micel na mikrovilky enterocytů vstupují lipidové složky do enterocytu. Přehled trávení lipidů v GIT je uveden v Obr. 7.



Obr. 7. Přehled trávení lipidů (upraveno z Harvey a Ferrier 2011)

Vstřebávání lipidů

Vstřebávání lipidů se odehrává hlavně v horní části tenkého střeva, kde se absorbuje více než 95 % přijatých tuků. Pohybem tráveniny se dostávají micely do kontaktu se střevní sliznicí. Na povrchu mikrokřků dochází k přilnutí micel k plazmatické membráně enterocytů. Monoacylglyceroly, cholesterol a mastné kyseliny se začnou v membráně enterocytu rozpouštět a procesem difúze pronikají dovnitř buňky. Děj probíhá jednak mechanismem prosté difúze, především však mechanismem usnadněné difúze pomocí přenašeče FATP („*fatty acids transporting protein*“, transportní protein pro mastné kyseliny). Existuje nejméně 6 různých FATP lokalizovaných v buňkách kosterního svalstva, tukové tkáně a střeva, z nichž některé vykazují acyl-CoA-syntetasovou aktivitu. Díky tomu jsou schopny aktivovat mastné kyseliny a podle momentální potřeby buňky umožnit jejich esterifikaci nebo oxidaci. Část vstřebeného cholesterolu se prakticky ihned vrací z enterocytu zpět do lumen střeva. K tomu buňka využívá přenašeč označený jako ABCA1, známý též jako CERP („*cholesterol efflux regulatory protein*“).

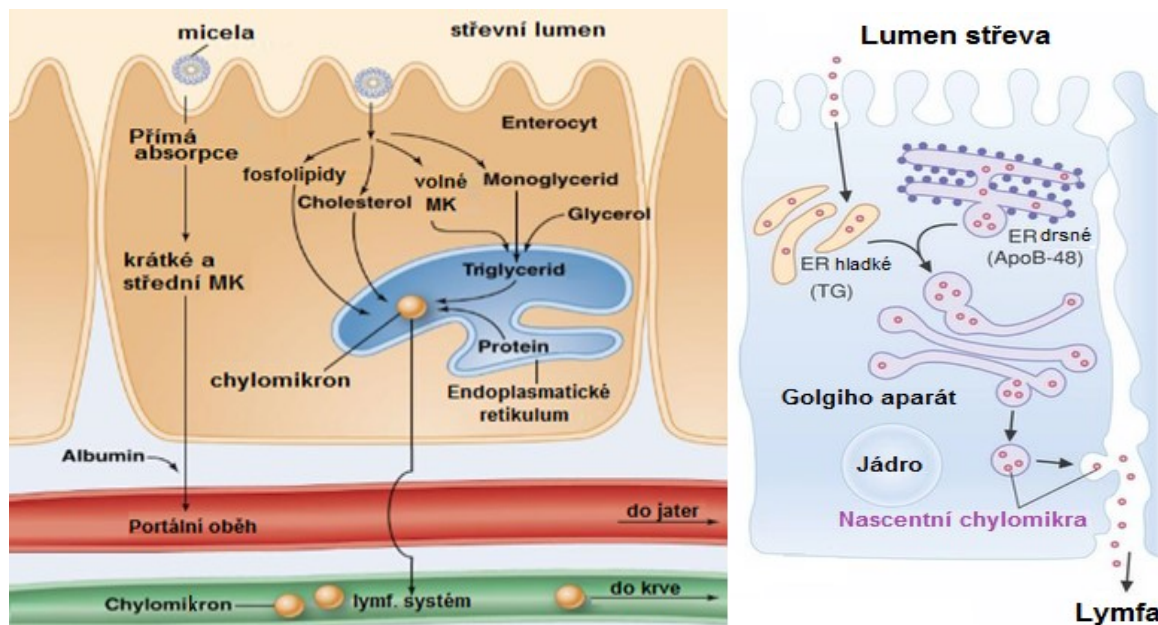
Zbytek rozpadlých micel je tráveninou posouván až do ilea, kde jsou aktivně vstřebávány žlučové kyseliny. Ty jsou pak portální krví přivedeny do jater a enterohepatální cirkulací opět do žluče. Nerozložené triacylglyceroly nebo diacylglyceroly jsou ve střevě vstřebávány velice špatně. Není to z důvodů jejich velikosti molekuly nebo tím, že by špatně do enterocytu difundovaly, ale nejsou součástí micel a neúčastní se tedy procesu splynutí micely s buněčnou membránou enterocytu. Tím se ukazuje mimořádná důležitost enzymu pankreatické lipasy a s ní spojené správné fungování kolipasy. Bez jejich správné funkce nevzniknou potřebné 2-monoacylglyceroly, které jsou základem pro vznik micel.

Vstřebané monoacylglyceroly (příp. i diacylglyceroly) jsou intracelulárními lipasami štěpeny na glycerol a volné mastné kyseliny. Průchod MK enterocytem je závislý na délce řetězce mastné kyseliny. Pokud molekula MK obsahuje v řetězci více než 10 atomů uhlíku (MK s dlouhým řetězcem - LCT, „*Long Chain Triglycerides*“), je využita k opětovné syntéze nových triacylglycerolů. Tyto TAG se pak na bazální straně enterocytů vylučují ve formě chylomiker do lymfy. Mastné kyseliny s nižším počtem atomů uhlíku (MK se středně dlouhým řetězcem - MCT, „*Middle Chain Triglycerides*“) prochází enterocytem k bazální straně beze změny, jsou přenášeny přímo do portální krve a jsou vychytávány jaterními buňkami.

Resyntéza triacylglycerolů v enterocytu

Většina vstřebaných mastných kyselin je uvnitř enterocytu využita pro opětovnou syntézu triacylglycerolů nebo pro esterifikaci cholesterolu (Obr. 8). V cytosolu enterocytů se nachází speciální protein (FABP, „*fatty acids binding protein*“), který na sebe váže vstřebané mastné kyseliny a transportuje je směrem k hladkému endoplazmatickému retikulu. Na rozdíl od jiných tkání probíhá syntéza triacylglycerolů v enterocytu monoacylglycerolovou dráhou, tedy na základě 2-monoacylglycerolů. Jak bylo popsáno výše, právě tyto struktury vznikají rozkladem

triacylglycerolů ve střevě a jsou tedy do enterocyty dodávány v odpovídajícím množství. V hladkém endoplazmatickém retikulu pak dochází k syntéze 1,2-diacylglycerolů (reakci katalyzují monoacylglyceroltransferasy) a následně k syntéze triacylglycerolů (reakci katalyzují diacylglyceroltransferasy). Tím, že se mastné kyseliny znovu používají k syntéze triacylglycerolů a jsou neustále vychytávány FABP, vzniká potřebný gradient pro vstřebávání dalších molekul monoacylglycerolů a volných mastných kyselin z lumen střeva do cytosolu enterocytů. Mastné kyseliny vázané na FABP mohou působit jako signální molekuly a ovlivňovat receptory v buněčném jádře (stimulace syntézy apoproteinů B).



Obr. 8. Resyntéza triacylglycerolů a tvorba chylomiker v enterocyty (upraveno z Thompson et al. 2011 a Lieberman a Marks 2013)

Produkty trávení lipidů jsou v enterocytech „zabaleny“ do částic, nazývaných chylomikra (Obr. 8). Základem pro tvorbu chylomiker je syntéza speciálních proteinů v ribosomech enterocytů, zejména apolipoproteinu B-48 (a rovněž apoproteinů A-I, A-II, A-IV). Apoproteiny jsou přenášeny do tubulů hladkého endoplazmatického retikula, kde se spojují s vytvářenými triacylglyceroly. Vzniká tak základ budoucích lipoproteinových komplexů označovaných jako chylomikra. Vytvářející se jádro chylomikronové částice je transportováno do Golgiho aparátu, kde dochází k navázání sacharidových zbytků. Na své cestě Golgiho aparátem směrem k buněčné membráně přibírají cholesterol a také polární fosfolipidy, které spolu s apoproteiny dotváří povrch vznikajících chylomiker. Ve formě sekrečních váčků jsou zformovaná chylomikra posouvána cytoplazmou směrem k buněčné membráně. Buňku pak opouští fúzí sekreční vakuoly s buněčnou membránou (proces reverzní pinocytózy). Chylomikra postupují do lymfatického systému a do krve jsou vypuštěna přes ductus thoracicus do hrudní žíly. Důvod pro tuto cestu je především v tom, že chylomikra jsou příliš velká na to, aby byla schopna přestoupit přímo do krve přes endotel kapilár. Tato cesta má zároveň význam pro osud

triacylglycerolů transportovaných v chylomikrech. Tím, že obejdou játra, dostávají se přednostně do svalů. Pokud by se vstřebaly přímo do portální krve, procházely by nejprve játry, kde by se začleňovaly do lipoproteinové frakce určené především pro přesun do tukové tkáně.

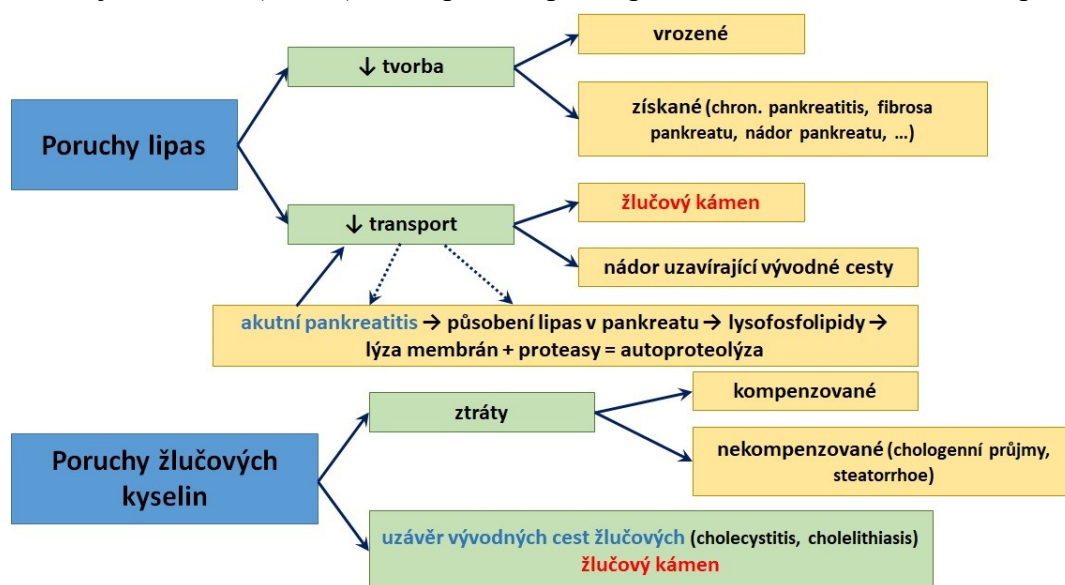
Přehled trávicích procesů probíhajících v GIT, přehled lipas a jejich funkce v trávicím traktu jsou sumarizovány v Tab. 3.

Tabulka 3. Přehled lipas a jejich funkce v trávicím systému

Zdroj enzymů a podnět pro sekreci	Enzym	Metoda aktivace a optimální podmínky pro aktivitu	Substrát	Konečné produkty nebo účinky
Žlázy jazyka	Linguální lipasa	Rozsah pH 2,0 - 7,5; optimální 3,0 - 6,0	Primární esterová vazba pozice 3 TAG	MK a 1,2-diacylglyceroly
Žlázy žaludku: Gastrin a reflexní podnět vyvolávají sekreci žaludeční šťávy	Žaludeční lipasa	Stejně s linguální lipasou	Stejný s linguální lipasou	Stejně s linguální lipasou
Pankreas: Kyselý chymus stimuluje duodenum k sekreci sekretinu (1), který hormonálně stimuluje sekreci pankreatické šťávy, pankreozyminu (2), který stimuluje sekreci enzymů	Lipasa	Aktivována žlučovými solemi, fosfolipidy a kolipasou. pH 8,0	Primární esterové vazby TAG	MK, 2-monoacylglycerol, glycerol
	Cholesterolesterasa	Aktivována solemi žlučových kyselin	Estery cholesterolu	Volný cholesterol, MK
	Fosfolipasa A ₂	Secernována jako proenzym. Aktivována trypsinem a Ca ²⁺	Fosfolipidy	MK a lysosofolipidy
Játra a žlučník: Cholecystokinin (hormon střevní sliznice) a pravděpodobně též gastrin a sekretin stimulují žlučník a sekreci žluči játry	(Soli žlučových kyselin a alkálie)		Tuky – neutralizuje kyselý chymus	Konjugát MK se solemi žluč. kyselin, jemně emulgované micely neutrálního tuku a žlučových solí, liposomy

Poruchy trávení a vstřebávání lipidů

Následující schéma (Obr. 9) uvádí přehled příčin poruch trávení a vstřebávání lipidů.



Obr. 9. Přehled poruch trávení a vstřebávání lipidů

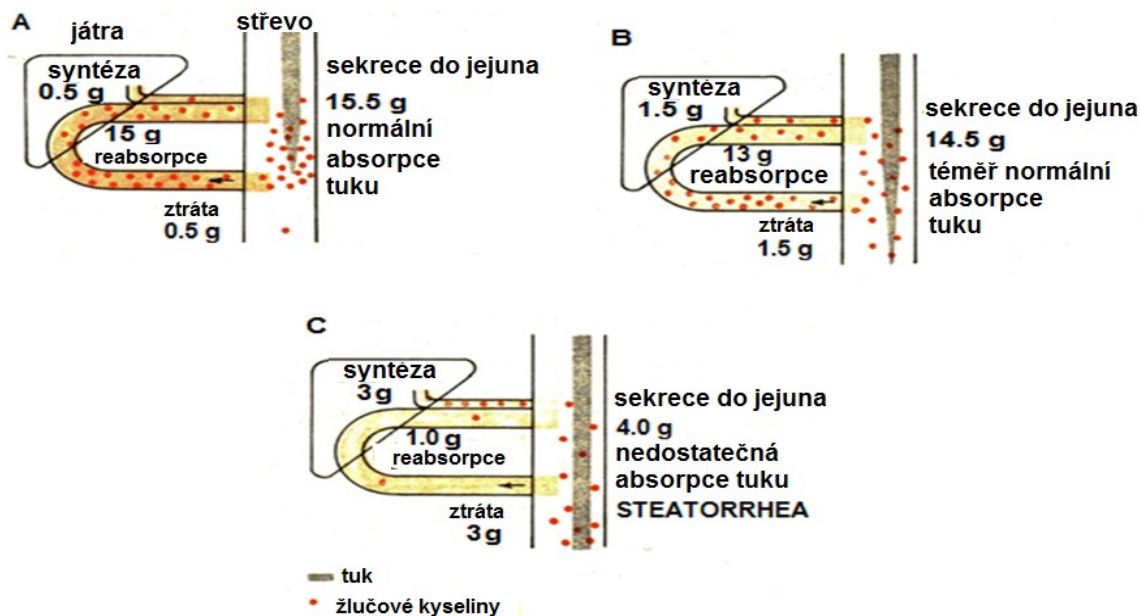
Poruchy lipas

Úplný vrozený defekt produkce pankreatických lipas je vzácný a dlouhodobě obtížně slučitelný se životem, i když při včasné diagnóze přichází v úvahu substituční terapie podobně jako u snížené produkce z jiných příčin. Získané poruchy produkce lipas jsou naopak velmi časté a provázejí choroby pankreatu, zejména chronickou pankreatitis nebo fibrózu pankreatu. U nádorů pankreatu je samozřejmě nejzávažnější samotná existence nádoru a jeho chirurgická léčba, doplnění trávicích enzymů je druhotné.

Další častou poruchou je omezení transportu lipas (a obecně trávicích enzymů) z pankreatu do duodena, nejčastěji v důsledku částečného nebo úplného uzávěru pankreatických vývodných cest kamenem (např. žlučovým kamenem uzavírajícím společný vývod žlučových a pankreatických cest). Nebezpečí takového uzávěru a městnání spočívá v aktivaci trávicích zymogenů již v pankreatu. Podobně jako při akutní pankreatidě (která může být primární, nebo je výsledkem městnání) dochází k rozrušení buněčných membrán a proteolýze buněk pankreatu až k akutní nekróze pankreatu.

Poruchy žluči a žlučových kyselin

Zde přichází v úvahu snížená produkce žluči nebo snížené vylučování při jaterních chorobách, případně ztráty z gastrointestinálního systému (zvýšená motilita, průjmy chologenní nebo z jiných příčin). Ztráty žluči mohou být kompenzovány zdravými játry plně nebo částečně (Obr. 10).



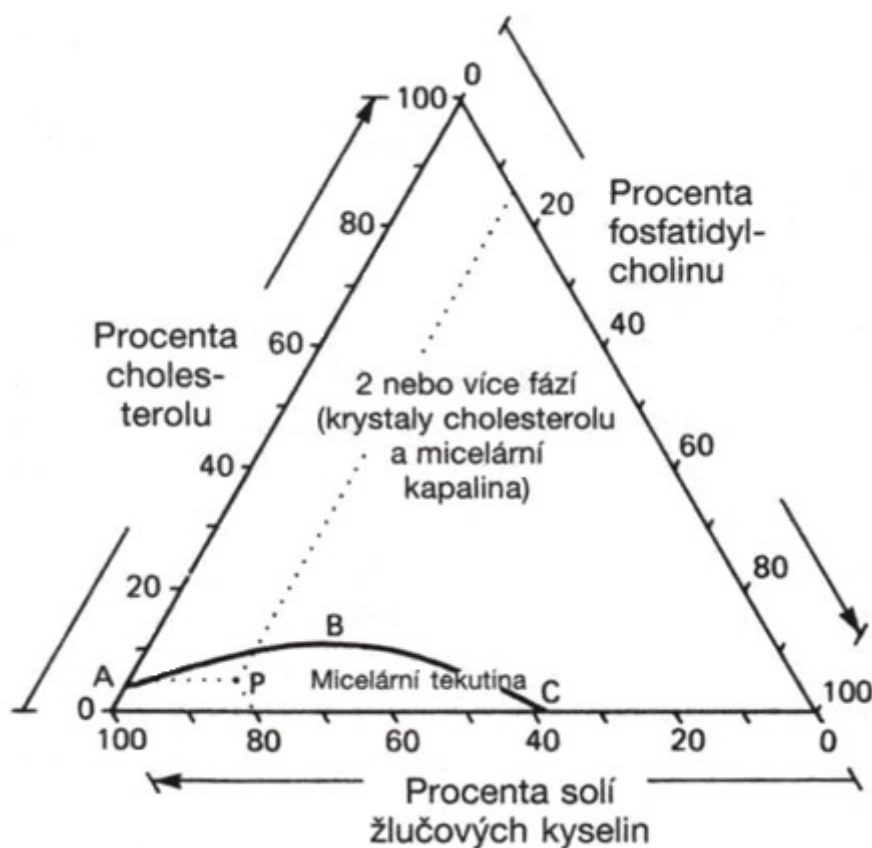
Obr. 10. Kompenzovaná (panel B) a nekompenzovaná ztráta (panel C) žlučových kyselin, panel A ukazuje normální stav (upraveno z Thielmann a Till 1985).

Cholelitiáza – žlučové kameny

Běžnou příčinou poruch trávení z nedostatku žluči v tenkém střevě jsou žlučové kameny. Žlučové kameny vznikají při nepoměru mezi koncentracemi základních složek žluči, jimiž jsou cholesterol, soli žlučových kyselin, fosfolipidy a bilirubin. Podle převažující složky se rozlišují kameny

- **cholesterolové** (charakteristické pro nadměrný příjem lipidů v potravě)
- **pigmentové**, které jsou charakteristické zvýšeným obsahem bilirubinu (typické pro hemolytický ikterus, cholestázu a zánět žlučových cest)
- **smíšené** (nejčastější).

O udržení žluči v jediné fázi nebo o vzniku kamenů rozhoduje poměr jejich základních složek. Obrázek 11 ukazuje relativně omezené podmínky pro udržení žluči v micelární fázi. Relativně vysoký podíl cholesterolu nebo nízký podíl solí žlučových kyselin je základem pro tvorbu litogenní žluči a žlučových kamenů.



Obr. 11. Trojúhelník vztahu koncentrací základních složek žluči k tvorbě žlučových kamenů (podle Murray et al. 2001). Plocha pod linií ABC představuje zónu, v níž tvoří cholesterol, soli žlučových kyselin a fosfolipidy jedinou fázi. Bod P je příkladem stabilního složení žluči obsahující 5 % cholesterolu, 15 % fosfatidylcholinu a 80 % žlučových solí a spadá dovnitř zóny jediné fáze micelární tekutiny. Žluč se složením nad linií ABC obsahuje nadbytek cholesterolu v supersaturovaném stavu nebo v precipitované formě.

Lipidózy

Lipidózy patří do skupiny lyzozomálních chorob, což jsou vzácná, dědičně podmíněná onemocnění, charakteristická hromaděním nefunkčních meziproduktů (střádivé choroby).

Lyzosomy jsou bohaté na hydrolyzující enzymy. Tzv. kyselé hydrolasy umožňují postupné štěpení velkých komplexních molekul (lipidů, glykoproteinů, mukopolysacharidů) z buněčných stěn zanikajících buněk. Nedostatečné množství či nedostatečná enzymatická aktivita vede k hromaděním substrátů těchto defektních enzymů v lyzosomech postižených buněk. Vedle defektů hydrolas mohou být příčinou lyzozomálních chorob např. poruchy transportu proteinů do lyzosomů, deficit lyzozomálních membránových proteinů nebo deficit aktivátorů lyzozomálních hydrolas.

Lyzozomální choroby jsou multisystémová onemocnění s trvalou progresí, která se mohou manifestovat kdykoli v průběhu života. Postižené jsou především metabolicky aktivní orgány a tkáně (kostní dřeň, kosti, kosterní svaly, myokard a CNS). Bylo popsáno cca 60 různých lyzozomálních poruch. Časně formy mívají těžký průběh s rychlou progresí a infaustní prognózou. Výskyt v naší populaci se odhaduje na 1:8200 živě narozených dětí. Většinou se jedná o autosomálně recesivně dědičné choroby, vzácně gonosomálně recesivní (Fabryho nemoc a mukopolysacharidóza typu II).

Výraznou skupinou lyzozomálních chorob jsou **sfingolipidózy**, charakteristické strukturou látek a tkáňovou lokalizací hromaděním meziproduktů.

Sfingolipidy

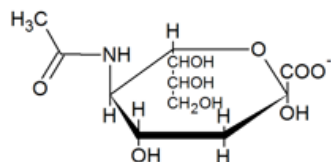
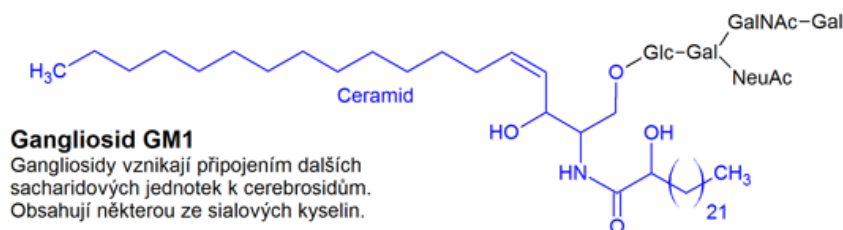
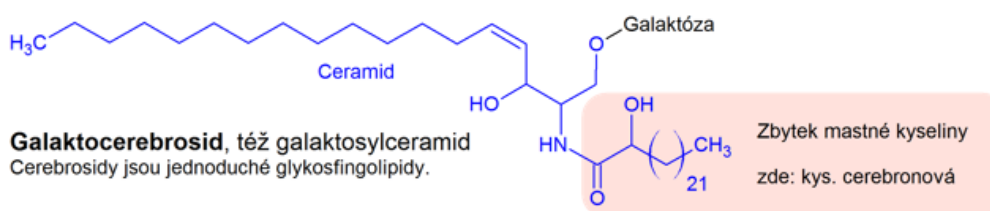
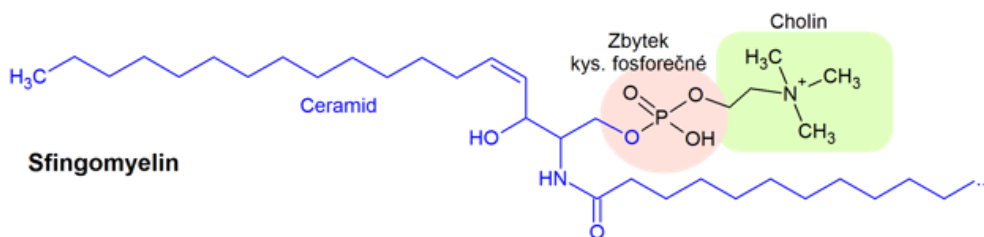
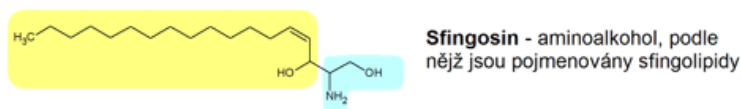
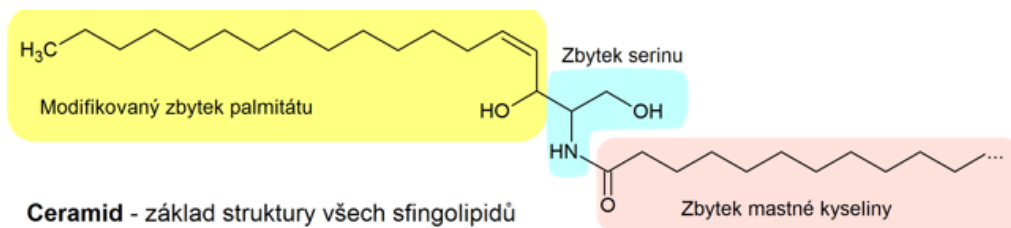
Sfingolipidy tvoří rozsáhlou skupinu lipidů, které ve své molekule obsahují alifatické nenasycené aminoalkoholy, tzv. sfingosiny. Základem struktury všech sfingolipidů je ceramid (*N*-acylsfingosin), který vzniká substitucí aminoalkoholu sfingosinu na C2 mastnou kyselinou. Substitucí polárním substituentem na C1 ceramidu vznikají fosfosfingolipidy (též sfingomyeliny) a glykosfingolipidy (cerebrosidy, gangliodidy, globosidy, sulfatidy) (Obr. 12).

Sfingomyeliny vznikají esterifikací primární alkoholové skupiny sfingosinu kyselinou fosforečnou, jejíž další hydroxylová skupina je esterifikovaná cholinem. Jedná se o nejrozšířenější sfingolipidy v živočišných tkáních. Nacházejí se v bílé hmotě mozkové a v myelinových pochvách nervových vláken.

V molekulách glykosfingolipidů je k primární alkoholové skupině sfingosinu *O*-glykosidickou vazbou připojena cukerná složka. Pokud se jedná o jednu hexosu (nejčastěji glukosu, galaktosu, nebo jejich deriváty) hovoříme o cerebrosidech. Ty tvoří strukturální základ složitějších glykosfingolipidů, jako jsou globosidy (přítomné v krevní plasmě a erythrocytech), sulfatidy (vyskytují se v mozku a ledvinách) a gangliosidy.

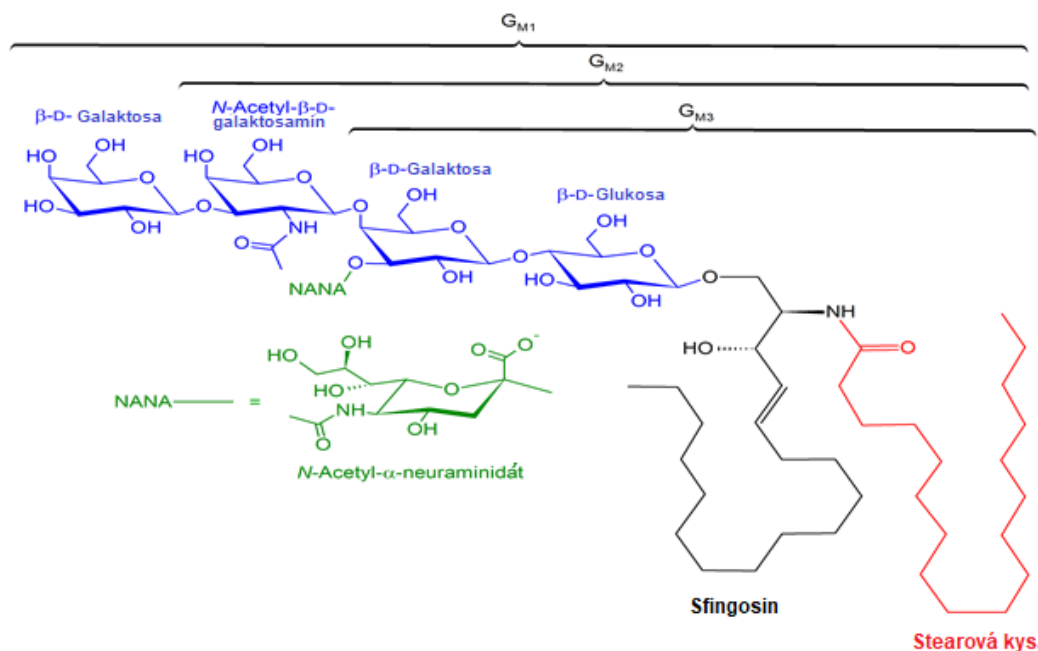
Gangliosidy obsahují kromě několika molekul monosacharidových jednotek i některou sialovou kyselinu, což jsou acylované deriváty neuraminové kyseliny. V lidských gangliosidech se vyskytuje kyselina *N*-acetylneuraminová (NANA). Tyto látky mají odlišné

složení mastných kyselin než ostatní glykosfingolipidy, vyskytuje se v nich především kyselina stearová (Obr. 13). Vyskytují se v šedé kůře mozkové a slezině a podílejí se na rozpoznávání buněk.



Kyselina N-acetylneuraminová
Jedna ze sialových kyselin - acylderivátů neuraminové kyseliny.
Kyselina neuraminová je devítihlíkatý cukr, derivát mannosaminu.

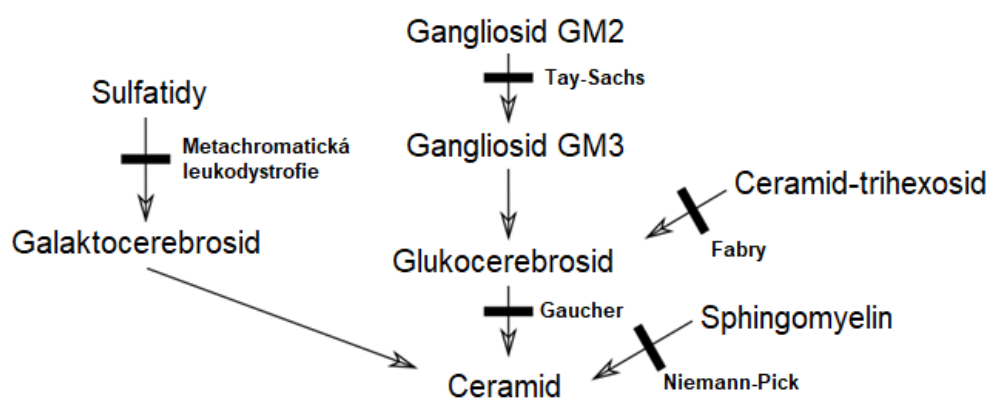
Obr. 12. Struktura sfingolipidů (Vejražka 2017)



Obr. 13. Struktura gangliosidů GM1, GM2, GM3 (Anonymní autor 2012)

Sfingolipidózy

Sfingolipidózy jsou dědičné choroby, způsobené genetickou mutací některého enzymu s následkem hromadění meziprojektu, na němž se štěpení zastavuje (Obr. 14). Postižen je zejména nervový systém, v němž je účast sfingolipidů v membránách charakteristická. Z hlediska patologie je důležité, že nemetabolizovatelné meziprojektu se hromadí. V centrálním nervovém systému je problém mj. v tom, že prostor je omezen lebeční dutinou, takže hromadění meziprojektů zároveň představuje významný útlak funkčních struktur. Odtud se odvíjí postižení funkce CNS, vč. mentálních poruch. U postižení periferních nervů se střádáním nemetabolizovatelných meziprojektů se nápadně objevuje neuroviscerální symptomatologie a také zvětšování parenchymatózních orgánů (hepatomegalie, splenomegalie, hepatosplenomegalie).



Obr. 14. Schéma defektů štěpení sfingolipidů (Anonymní autor 2010)

Příklady sfingolipidóz s klinickými příznaky uvádí tabulka 4.

Tabulka 4. Příklady sfingolipidóz (Murray et al. 2012)

Choroba	Deficit enzymu	Hromadí se lipid	Klinické příznaky
Tayova-Sachsova choroba	hexosaminidasa A	Cer—Glc—Gal(NeuAc)÷GalNAc G _{M2} gangliosid	mentální retardace, slepota, svalová slabost
Fabryho choroba	α-galaktosidasa	Cer—Glc—Gal÷Gal globotriaosylceramid	kožní vyrážka, selhání ledvin (plně rozvinuté příznaky jsou pouze u mužů; X-recesivní)
metachromatické leukodystrofie	arylsulfatasa A	Cer—Gal÷OSO ₃ 3-sulfogalaktosylceramid	mentální retardace a psychické poruchy u dospělých; demyelinizace
Krabbeho choroba	β-galaktosidasa	Cer÷Gal galaktosylceramid	mentální retardace, myelin téměř chybí
Gaucherova choroba	β-glukosidasa	Cer÷Glc glukosylceramid	zvětšená játra a slezina, eroze dlouhých kostí, mentální retardace u dětí
Niemannova-Pickova choroba	sfingomyelinasa	Cer÷P—cholin sfingomyelin	zvětšená játra a slezina, mentální retardace, v raném věku fatální
Faberova choroba	ceramidasa	Acyl÷sfingosin ceramid	chrapot, dermatitida, deformity skeletu, mentální retardace, v raném věku fatální

Zkratky: NeuAc – kyselina N-acetylneuraminová; Cer – ceramid; Glc – glukosa; Gal – galaktosa; ÷ – místo chybné enzymové reakce

Některé sfingolipidózy lze léčit substitučním podáváním rekombinantních enzymů (např. Gaucherova nebo Fabryho choroba), nebo dokonce omezením množství strádaného substrátu („substrát redukční terapie“ u Gaucherovy nemoci).

Ztukovatění jater a steatohepatitis

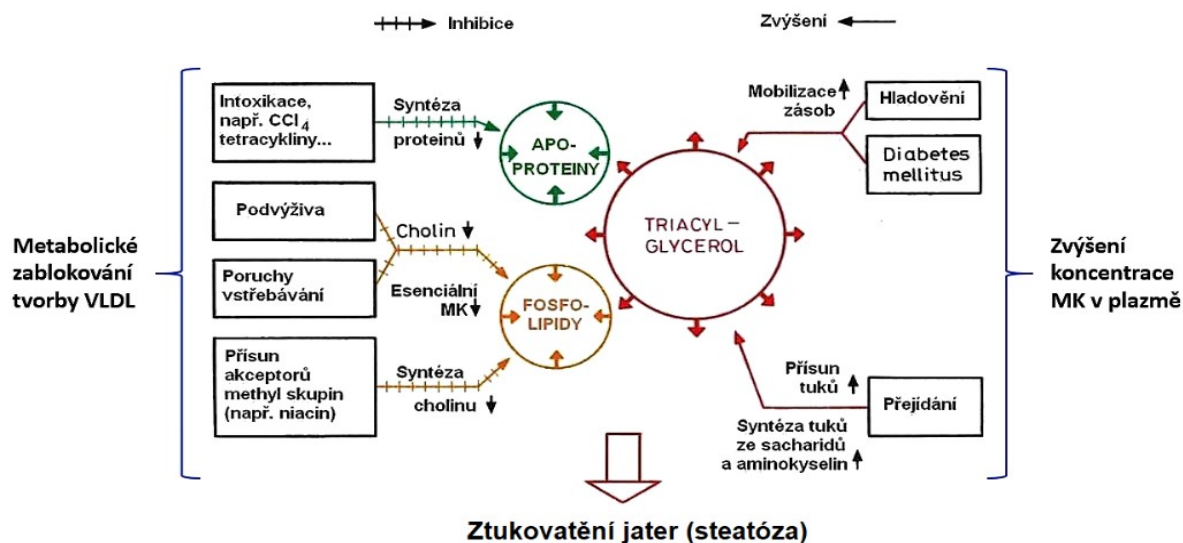
Funkční kapacita zdravých jater značně převyšuje běžné nároky. Za určitých okolností může docházet k hromadění lipidů, zejména triacylglycerolů v hepatocytech s postupným **ztukovatěním jater** (= **steatóza jater**). Jaterní steatóza sama je reverzibilní jev. Větší akumulace triacylglycerolů v tomto orgánu je však závažným patologickým stavem, který může být základem následných stavů, spojených s poruchami jaterních funkcí.

Při dlouhodobé steatóze dochází v jaterní tkáni ke zmnožení vaziva a vzniká **jaterní fibróza**. Chronické hromadění tuku v játrech je základem pro postupující zánětlivé a fibrózní změny, na jejichž podkladě se může vyvinout **cirhóza** a jaterní selhání, případně **hepatocelulární karcinom**.

Obvykle se u steatózy rozlišují příčiny vzniku **nealkoholové** a příčiny z důvodu **nadměrné konzumace alkoholu**. Zánětlivé a fibrózní změny jsou součástí pokračujícího procesu v obou případech. Proto se rozlišuje **nealkoholová steatohepatitis - NASH** nebo **NAFLD** („*non-alcoholic fatty liver disease*“) a **alkoholová steatohepatitis - ASH**.

V jednoduchém přiblížení lze příčiny vzniku steatózy jater hodnotit jako nerovnováhu mezi

- zvýšením přísunu plasmatických triacylglycerolů do jater nebo jejich jaterní tvorby na jedné straně a
- snížením tvorby a výdeje lipoproteinů játry (Obr. 15).



Obr. 15. Steatóza jako nerovnováha mezi koncentrací triacylglycerolů, syntézou apoproteinů a fosfolipidů v hepatocytu (upraveno z Thielmann a Till 1985).

Tato nerovnováha může mít řadu příčin. Rozvoj steatózy je komplexní děj, který je sledován z několika aspektů:

- Nerovnováha způsobená vysokou koncentrací volných mastných kyselin v plasmě
- Nerovnováha způsobená poruchou tvorby lipoproteinů
- Tvorba lipotoxinů
- Mitochondriální insuficience
- Teorie vícenásobného poškození (multiple-hit“)

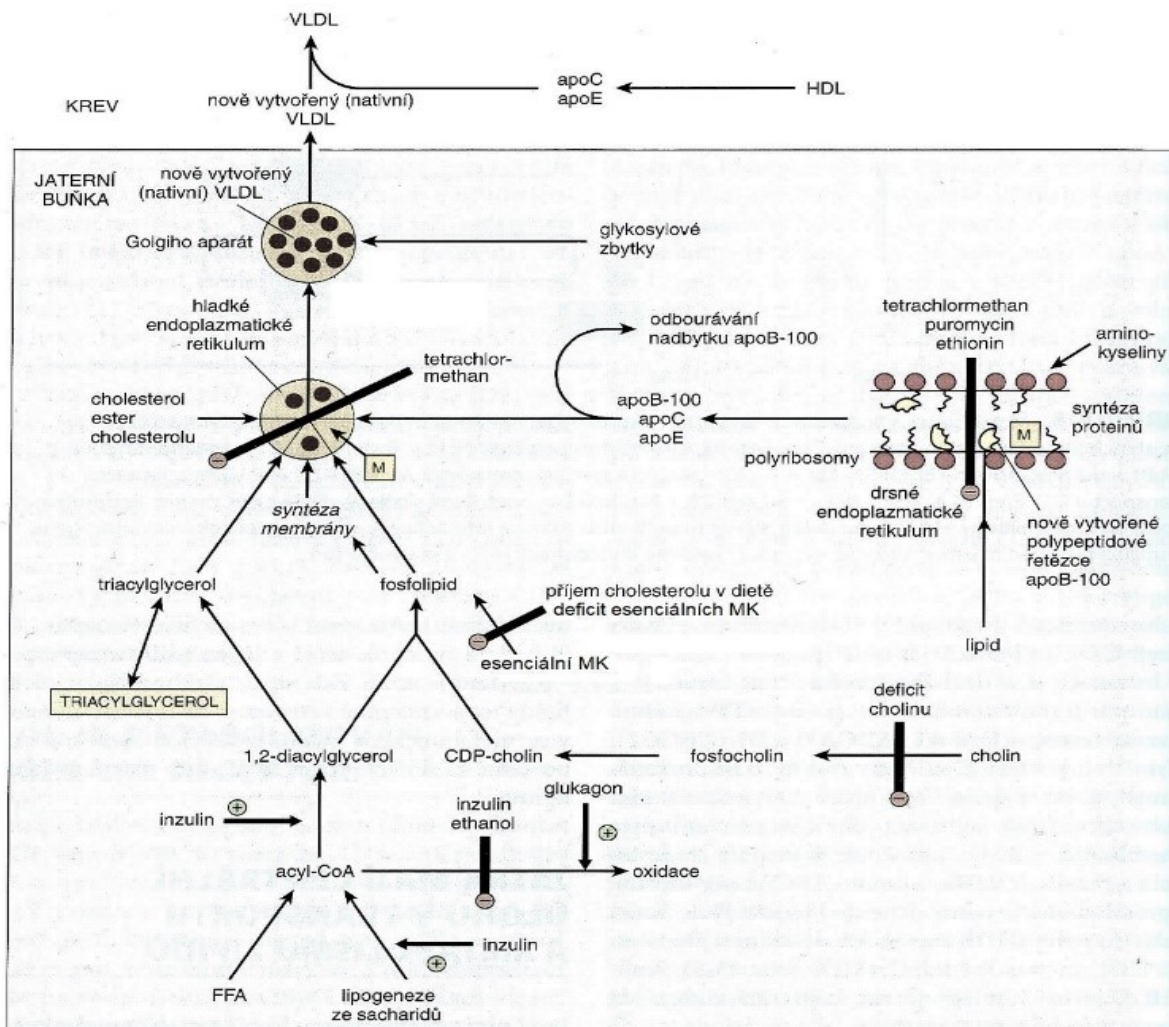
Nerovnováha způsobená vysokou koncentrací volných mastných kyselin v plasmě

Mobilizace tukových zásob v adipocytech nebo hydrolýza triacylglycerolů chylomiker a VLDL lipoproteinovou lipasou vedou ke zvýšení koncentrace volných mastných kyselin v plasmě a jejich nabídce játrům, která převyšuje schopnost hepatocytu vytvářet lipoproteiny VLDL a působí hromadění triacylglycerolů v jaterních buňkách. To je situace charakteristická pro obezitu, diabetes mellitus II. typu či dyslipoproteinémie. Do této kategorie patří i hladovění nebo naopak podávání diety s vysokým obsahem tuků a obecně přejídání (syntéza triacylglycerolů z přebytečných sacharidů).

Nerovnováha způsobená poruchou tvorby lipoproteinů

Nedostatečná produkce apoproteinu B-100 vede k porušení syntézy a sekrece lipoproteinů frakce VLDL. Příčinou může být defekt endoplasmatického retikula. Tato porucha může být dědičná nebo získaná, např. způsobená otravou tetrachlormetanem (dnes naštěstí méně častou vzhledem k tomu, že CCl_4 již není jako čisticí prostředek, ředidlo, náplň hasicích přístrojů nebo chladicích zařízení používán) nebo jinými látkami (ethionin, antibiotikum puromycin; viz obr.

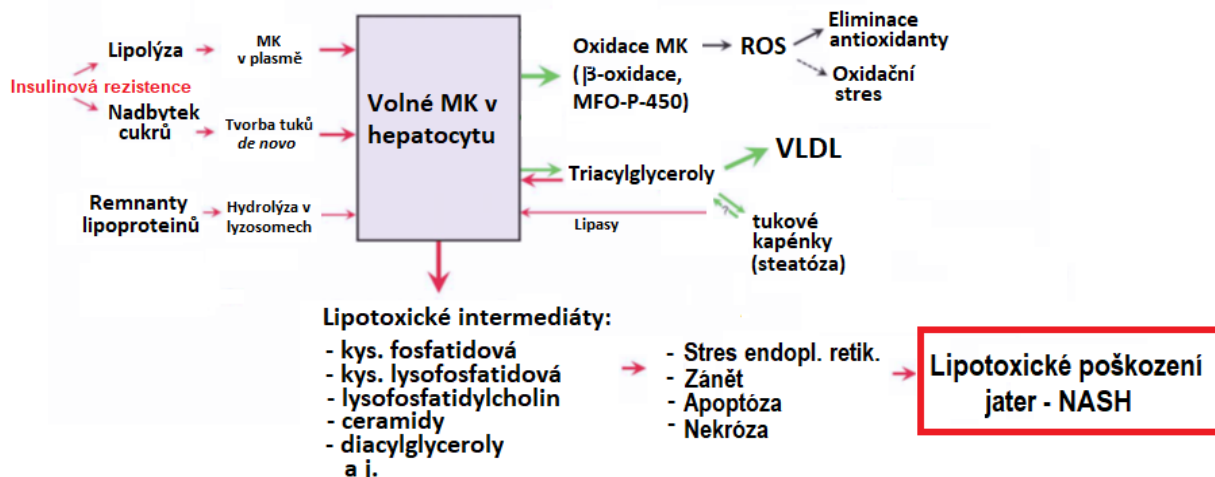
16). Experimentálně byla prokázána steatóza jater navozená nedostatkem cholinu (tzv. lipotropní faktor) u laboratorních potkanů.



Obr. 16. Možné zásahy do syntézy lipoproteinů frakce VLDL jako příčina steatózy jater (Murray et al. 2012). M představuje mikrosomální proteinový přenašeč triacylglycerolů

Tvorba lipotoxinů

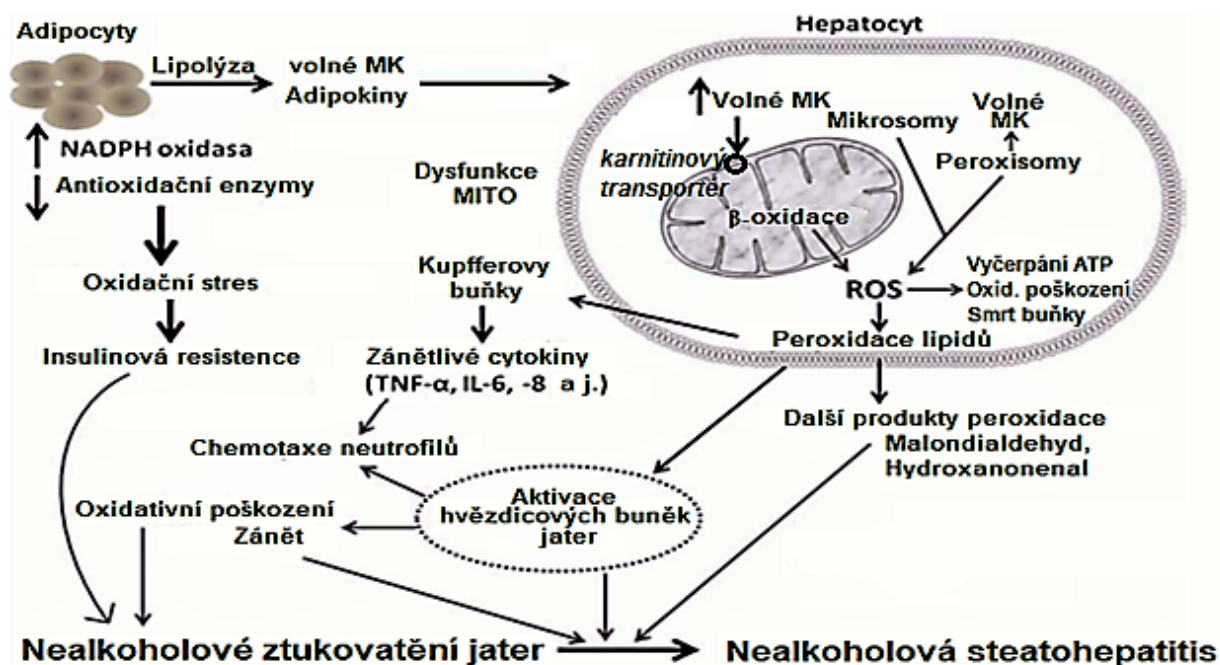
Jako příčina steatózy a steatohepatitidy jsou rovněž uváděny „**lipotoxiny**“, produkty vlastního metabolismu lipidů (viz obr. 17). Lipotoxické vlastnosti byly popsány např. u diacylglycerolů, ceramidů či lysofosfatidylcholinu. Lipotoxiny ovlivňují funkci intracelulárních organel (např. vyvolávají stres endoplasmatického retikula a mitochondriální dysfunkci) a přímo či nepřímo zasahují do buněčných signálních drah a spouštějí tak např. zánětlivou reakci a apoptosu.



Obr. 17. Účast lipotoxinů na nealkoholickém poškození jater (upraveno z Neuschwander-Tetri 2010).

Mitochondriální insuficience

K mitochondriální insuficienci dochází např. při poruše karnitinového přenašeče (CPT-1), kdy se mastná kyselina nemůže dostat do mitochondrie. Porucha karnitinového přenašeče může být dědičná (vrozený deficit karnitinu) nebo získaná (difterotoxin). Další příčinou snížené utilizace mastných kyselin je porucha β-oxidace v mitochondriích (Obr. 18). Nejčastějším důvodem je ischemie a hypoxie, toxické vlivy, případně dědičné choroby.



Obr. 18. Úloha mitochondrií v rozvoji jaterní steatózy a nealkoholové steatohepatitidy (upraveno z Ucar et al. 2013)

Prakticky ve všech současných představách o rozvoji steatohepatitidy se zdůrazňuje význam oxidačního stresu jako zásadního faktoru při postupu od steatózy ke steatohepatitidě.

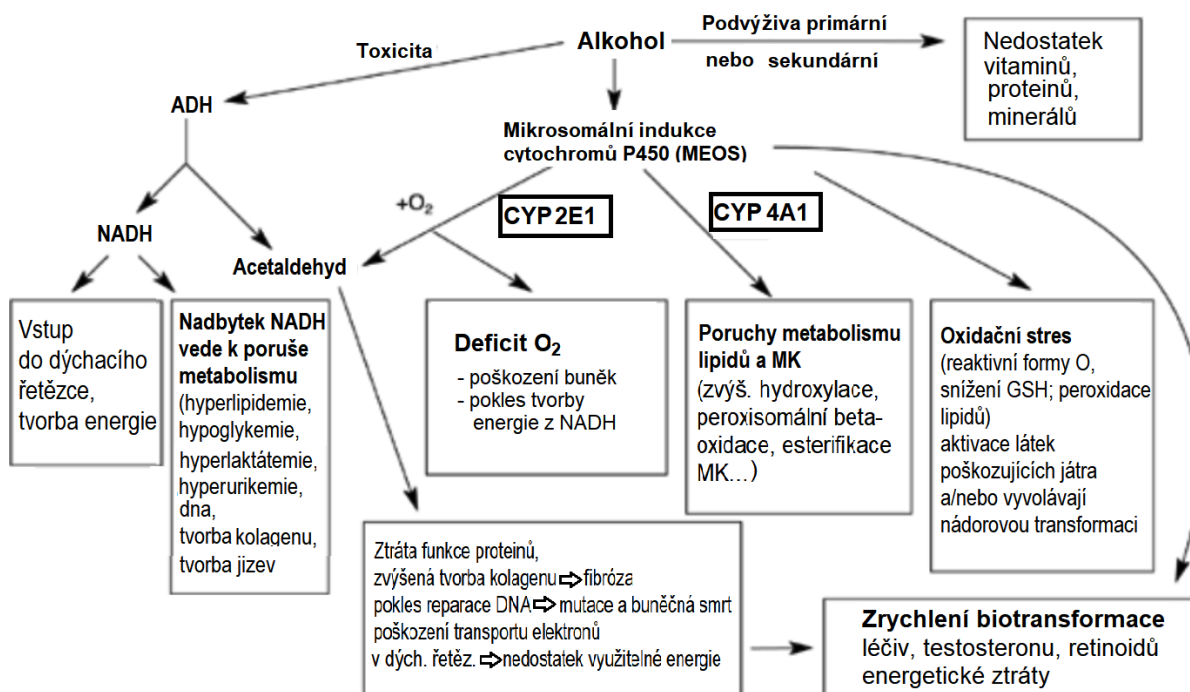
Teorie vícenásobného poškození („multiple-hit“)

Představa „teorie více zásahů“ („multiple-hit“ theory) je založena na tom, že prvním zásahem je např. insulinová rezistence nebo dysregulace metabolismu lipidů, vedoucí ke vzniku jednoduché steatózy, kdy se hepatocyty stanou citlivější k dalším paralelně-působícím zásahům, např. mitochondriální dysfunkci, působení toxinů vytvořených bakteriální střevní flórou, oxidačnímu poškození, prozánětlivému stavu, aktivaci profibrogenních faktorů aj., což vede ke steatohepatitidě a cirhóze.

Alkoholická steatohepatitis

Alkohol je v játrech metabolizován dvěma cestami. Cestou alkoholdehydrogenasy (ADH) a cestou mikrosomálního systému oxidujícího ethanol (MEOS). Systém MEOS, zahrnující některé isoformy cytochromu P450 (zejm. CYP2E1), se uplatní v metabolismu alkoholu zejména při vyšší konzumaci alkoholu. Vedle toho se podílí na celkovém rozvratu metabolismu podvýživa, u chronického alkoholismu běžná.

Steatohepatitis je u alkoholismu velmi častá, ethanol zasahuje do funkce jater několika způsoby. Ze schématu (Obr. 19) je zřejmá účast oxidačního stresu na procesu jeho působení.



Obr. 19. Metabolismu ethanolu a jeho konsekvence (upraveno z Lieber 1998).

Rozvoj alkoholické steatohepatitidy

Vychází ze změn, které se objevují po požití alkoholu. Po příjmu alkoholu se zvyšuje vstup mastných kyselin z krve do jater a je zaznamenána **zvýšená koncentrace vyšších mastných kyselin v cytosolu hepatocytů**. Podílí se na tom pravděpodobně zvýšený průtok krve a snad i vliv ethanolu jako organického rozpouštědla na plasmatickou membránu hepatocytů za fyziologických podmínek. β -Oxidace mastných kyselin v mitochondriích je podmíněna jejich transportem z cytosolu, který je zajištěn karnitinpalmitoyltransferasou 1 (CPT-1). Chronická konzumace alkoholu vede **ke snížení aktivity CPT-1**. Alkohol navíc **inhibuje β -oxidaci, poměr NADH/NAD⁺ posunuje ve prospěch oxidované formy**, vedle β -oxidace je **snížen i cyklus trikarboxylových kyselin**.

Naopak, chronický abúzus alkoholu (a podobně insulinová rezistence a obezita) **stimuluje lipogenezi** zvýšením transkripce genů pro lipogenní enzymy (synthetasa mastných kyselin, acetyl-CoA-karboxylasa) a zvýšením tvorby SREBP-1 (Obr. 20).

Zvýšený přísun mastných kyselin do jater spolu se sníženou β -oxidací vede k jejich vyšší esterifikaci za **tvorby triacylglycerolů**, které se pak ukládají. Ethanol indukuje pozitivní regulaci limitujícího enzymu syntézy triacylglycerolů - fosfatidátfosfohydrolasy (PAP).

Triacylglyceroly jsou za fyziologických podmínek zabudovány do lipoproteinových částic VLDL. Acetaldehyd, vznikající dehydrogenací požitého ethanolu, reaguje s lysinem v proteinovém řetězci, inhibuje syntézu apoproteinů (v tomto případě B-100) a rovněž inhibuje tvorbu fosfatidylcholinu.

ASH

Zvýšená syntéza MK *de novo*

- Chronické užívání ethanolu, obezita, insulinová rezistence » stimulace lipogeneze » **zvýšení transkripce genů pro lipogenní enzymy**
- Chronický příjem alkoholu » **↑ produkce SREBP-1** » ↑ exprese lipogenních genů » akumulace TAG v játrech
 - SREBP („sterol regulatory element binding protein“ – skupina transkripčních faktorů) – klíčové regulátory syntézu cholesterolu a MK

Zvýšená esterifikace VMK do TAG

- ↑ dodávka **MK** do jater u alkoholiků a obézních osob, spolu se ↓ schopností jater oxidovat tyto sloučeniny mohou vést k jejich **esterifikaci a ukládání jako TAG**
- Ethanol indukuje **pozitivní regulaci fosfatidátfosfohydrolasy (PAP)** = limitující enzym v syntéze TAG

Narušený export TAG z hepatocytů pomocí VLDL

- TAG jsou transportovány z jater přes VLDL částice
- Acetaldehyd poškozuje sekreci VLDL reakcí s Lys zbytky
- **Inhibice syntézy fosfatidylcholinu**
- **Inhibice syntézy apolipoproteinů**

Obr. 20. Faktory uplatňující se v rozvoji alkoholické steatohepatitidy

Poznámka k biochemické diagnostice steatohepatitidy: Jedno z nejběžnějších laboratorních vyšetření – stanovení aminotransferas v séru nebo plasmě, ukáže jejich zvýšení, které není tak dramatické, jako u hepatitid. Pro nealkoholickou steatohepatitidu (NASH) je charakteristické zejména zvýšení alaninaminotransferasy (ALT), která je pouze cytosolovým enzymem. Poměr

AST:ALT je nižší než 1,0. U alkoholické steatohepatitidy se poměr AST:ALT zvyšuje (vyšší než 2,0). Vzhledem k tomu, že AST je přítomna také v mitochondriích (mitochondriální isoenzym), ukazuje tato změna poměru na hlubší, tedy závažnější poškození hepatocytů.

Použitá literatura

- Anonymní autor: Structure of GM1, GM2, GM3 [online]. Wikimedia Commons, srpen 2012. Poslední revize 08.2012 [citováno 02-28-2019]. Dostupné z: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Structure_of_GM1,_GM2,_GM3.png
- Anonymní autor: Vstřebávání a transport lipidů [online]. Institut Galenus, 2008-2019. [citováno 02-28-2019]. Dostupné z: <https://www.galenus.cz/clanky/biochemie/biochemie-lipidy-vstrebavani-a-transport-lipidu>
- Anonymní autor: Steatóza [online]. WikiSkripta 2018. Poslední revize 11.2018. [citováno 02-28-2019]. Dostupné z: www.wikiskripta.eu/index.php?title=Steat%C3%B3za&oldid=416635
- Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA (2016) The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 65:1038-1048.
- Fontana J, Šajdíková M, Maďa P (2013) Játra a biotransformace xenobiotik. *In: Funkce buněk a lidského těla. Multimediální skripta.* [citováno 28-02-2019]. Dostupné z: <http://fblt.cz/skripta/ix-travici-soustava/5-jatra-a-biotransformace-xenobiotik/>
- Harvey R, Ferrier D (2011) Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5th edition. Wolters Kluwer, Baltimore, USA. 520 pp.
- Hyánek J a kol. (1990) Dědičné metabolické poruchy základní biochemické, klinické a genetické aspekty. 1. vydání. Avicenum, Praha. 342 s.
- Kalousová M a kol. (2006) Patobiochemie ve schématech. 1. vydání. Grada, Praha. 264 s.
- Kolektiv autorů (1990) Lékařská chemie a biochemie: Učebnice pro lékařské fakulty. 1. vydání, Avicenum, Praha. 661 s.
- Lieber CS (1998) Hepatic and other medical disorders of alcoholism: From pathogenesis to treatment. *J Stud Alcohol* 59:9–25.
- Lieberman M, Marks AD (2013) Marks' basic medical biochemistry: A clinical approach. 4th edition. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. 1014 pp.
- Masopust J (1998) Klinická biochemie, požadování a hodnocení biochemických vyšetření. 1. vydání. Karolinum, Praha. 832 s.
- Matouš B a kol. (2010) Základy lékařské chemie a biochemie. 1. vydání. Galén, Praha, 540 s.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW (2001) Harperova biochemie, 3. vydání v ČR (překlad z anglického originálu), H & H, Jinočany, 872 s.
- Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA (2012) Harperova ilustrovaná biochemie, 5. vydání, Galén, Praha, 730 s.

- Neuschwander-Tetri BA (2010) Hepatic Lipotoxicity and the Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: the Central Role of Nontriglyceride Fatty Acid Metabolites. *Hepatology* 52: 774-788.
- Šarboch D (2016): Trávení lipidů a jejich transport v lidském těle. Bakalářská práce. Katedra učitelství a didaktiky chemie. Přírodovědecká fakulta Univerzity Karlovy, Praha, 50 stran.
- Špilková H, Novosadová E, Zigmundová K (2015) Obecná charakteristika lipidů. *In: Špilková H, Novosadová E, Zigmundová K (eds.) Biochemie. Elektronická učebnice. Dostupné z: <https://eluc.kr-olomoucky.cz/verejne/lekce/2486>*
- Thielmann K, Till U (1985) *Pathobiochemie*. 1st edition. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin. 358 pp.
- Thompson JL, Manore MM, Vaughan LA (2011) *The Science of Nutrition*. 2nd edition. Pearson Education, San Francisco, USA. 942 pp.
- Ucar F, Sezer S, Erdogan S, Akyol S, Armutcu F, Akyol O (2013) The relationship between oxidative stress and nonalcoholic fatty liver disease: Its effects on the development of nonalcoholic steatohepatitis. *Redox Report* 18:127-133.
- Voet D, Voetová JG (1995) *Biochemie*. 1. vydání. Victoria Publishing, Praha. 1362 s.
- Žák A a kol. (2011) *Ateroskleróza. Nové pohledy*. 1. vydání. Grada, Praha. 183 s.