Katedra Biochemii
ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin
tel. 081 445 66 08
www.biochwet.up.lublin.pl

Lipidy = tłuszczowce

WSTĘP

Nadwaga i nadmierne otłuszczenie to jeden z podstawowych problemów współczesnego społeczeństwa, dotykający nie tylko ludzi, ale w coraz większym stopniu także zwierzęta udomowione. Już w XIX wieku James Herriot w kultowej serii książek „Wszystkie stworzenia duże i małe" w pamiętny sposób zwalczał otyłość u pekińczyka, a dziś widok otyłych kotów lub koni nie należy do rzadkości. Gromadzące się w nadmiarze zasoby tłuszczu niepotrzebnie obciążają układ kostno-szkieletowy i sercowo-naczyniowy. Ponadto w tłuszczach zmagazynowanych w tkance tłuszczowej gromadzą się dodatkowo substancje szkodliwe, tzw. ksenobiotyki trudno rozpuszczalne w wodzie, które latami są kumulowane w organizmie i stanowią potencjalne czynniki uszkadzające wątrobę lub wyzwalające choroby nowotworowe. Złogi cholesterolu gromadzące się w naczyniach krwionośnych upośledzają przepływ krwi, a po oderwaniu się wędrują wraz z krwią i tylko przypadek decyduje o tym, w którym narządzie zablokują naczynia włosowate. Spowodowany nimi zator w sercu lub mózgu stanowi bezpośrednie zagrożenie życia. Ponadto zaburzenia przemian lipidów są przyczyną występowania hyperlipemii u koni, oraz zespołu nadmiernej mobilizacji tłuszczów lub ketozy u bydła. Choroby te są trudne do leczenia, a nie leczone prowadzą do śmierci.

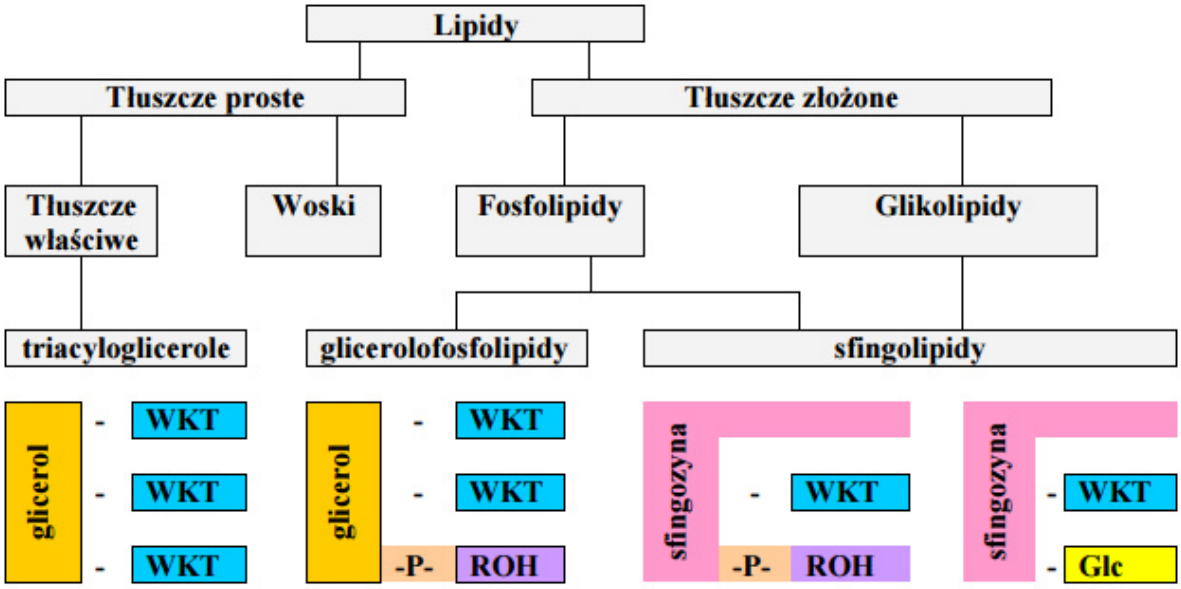
Jednak nie można traktować lipidów jedynie, jako źródła problemów. Stanowią cenne źródło energii, a podczas procesów utleniania 1 gram zgromadzonego tłuszczu daje dwa razy więcej energii, niż 1 gram cukrów. Ponadto związki o charakterze lipidowym współtworzą błony komórkowe, osłonki włókien nerwowych, pełnią funkcję hormonów, uczestniczą w procesach trawienia, w procesie widzenia, w regulacji przebiegu procesu zapalnego, w przekazywaniu sygnału wewnątrzkomórkowo i wielu innych.

Większość wspomnianych wyżej zagadnień wynika bezpośrednio ze specyficznej budowy tej grupy związków, i co za tym idzie, ich właściwości fizyko-chemicznych. Zatem prześledzić należy po kolei klasyfikację, budowę i właściwości lipidów. Najogólniej mówiąc, lipidy są to substancje pochodzenia biologicznego, nierozpuszczalne lub słabo rozpuszczalne w wodzie, które dobrze rozpuszczają się w rozpuszczalnikach organicznych, jak metanol, aceton, chloroform lub benzen. Tak określone lipidy stanowią bardzo niejednorodną grupę związków, takich jak tłuszcze roślinne i zwierzęce, fosfolipidy błon komórkowych, woski, steroidy, kwasy tłuszczowe, karotenoidy, a nawet węglowodory.

Zatem przyjmijmy biochemiczny punkt widzenia i uznajmy za obowiązującą następującą definicję: **lipidy są związkami, które ulegają hydrolizie do kwasów tłuszczowych i alkoholu. W zdecydowanej większości są to estry kwasów tłuszczowych i alkoholu.** Frakcja lipidów uzyskana z materiału biologicznego zawiera także domieszkę innych substancji nierozpuszczalnych w wodzie, takich jak cholesterol i inne steroidy (estrogeny, progesteron, testosteron, kortyzol, kwasy żółciowe), wolne kwasy tłuszczowe, prowitaminy i witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Substancje te definiujemy jako pochodne lipidów, gdyż pochodzą z przemian tłuszczowców i mogą być użyte do utworzenia cząsteczki tłuszczu. Często używa się określenia, że steroidy (cholesterol i jego pochodne), karotenoidy i witaminy rozpuszczalne w tłuszczach to pochodne izoprenoidu, gdyż wywodzą się ze wspólnego składnika, izoprenu (2-metylo-1,3-butadienu).

Zostawmy je na razie i skupmy się na lipidach ulegających hydrolizie. Te dzielą się wg poniższego schematu:

KLASYFIKACJA LIPIDÓW:



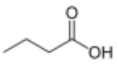
W powyższym schemacie podziału lipidów podano też schematycznie przedstawioną budowę poszczególnych rodzajów lipidów. Jak widać, tłuszcze mogą być estrami wyższych kwasów tłuszczowych (WKT) i glicerolu lub innego alkoholu – sfingozyny.

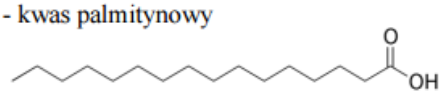
Tłuszcze proste (triacyloglicerole) składają się wyłącznie z glicerolu i kwasów tłuszczowych, a tłuszcze złożone, oprócz jednego z dwóch w/w alkoholi i WKT zawierają także inne składniki. Fosfolipidy posiadają resztę kwasu fosforowego (-P-) oraz resztę aminoalkoholu (ROH), a glikolipidy resztę cukrową (Glc).

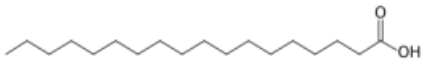
Natomiast nie ma takich lipidów, które zawierałyby i resztę fosforanową, i cukrową.

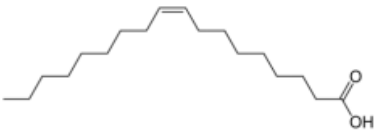
BUDOWA CHEMICZNA

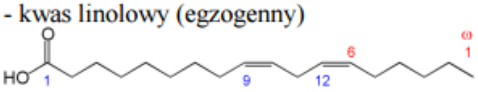
Kwasy tłuszczowe. W składzie tłuszczów występujących w tkankach roślin i zwierząt występują kwasy organiczne o stosunkowo prostej budowie, o wielu wspólnych cechach, dlatego używa się ogólnego pojęcia kwasy tłuszczowe. Są to proste kwasy monokarboksylowe o nie rozgałęzionych łańcuchach składających się z parzystej liczby atomów węgla (od 4 do 24 atomów C), gdyż wszystkie są syntetyzowane z fragmentów dwuwęglowych. Kwasy tłuszczowe wchodzące w skład lipidów roślin wyższych i zwierząt zbudowane są najczęściej z 16 lub 18 atomów węgla, rzadziej spotyka się kwasy 20-węglowe, a np. w mleku występuje kwas masłowy zbudowany z 4 atomów C. Oprócz długości łańcucha kwasy tłuszczowe mogą się różnić stopniem nasycenia poszczególnych wiązań. Mogą być związkami o charakterze nasyconym, lub nienasyconym, w tym ostatnim przypadku istotna jest ilość wiązań podwójnych, ich położenie w łańcuchu oraz rodzaj izomerii cis-, trans-. Do najważniejszych kwasów tłuszczowych zaliczamy:

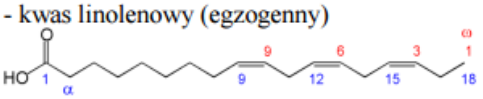
– kwas masłowy 

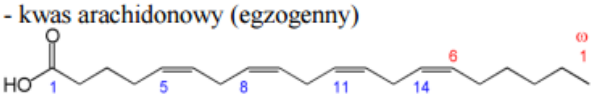
- kwas palmitynowy 

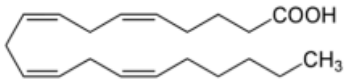
- kwas stearynowy 

- kwas oleinowy 

- kwas linolowy (egzogenny) 

- kwas linolenowy (egzogenny) 

- kwas arachidonowy (egzogenny) 



Zapamiętanie budowy poszczególnych kwasów tłuszczowych może ułatwić stosowanie specjalnej nomenklatury skrótów składających się z kilku cyfr, np. 4: 0 dla kwasu masłowego i 20:4; 5,8,11,14 dla kwasu arachidonowego. Pierwsza liczba podaje ilość atomów C w cząsteczce, cyfra po dwukropku - ilość wiązań podwójnych, a liczby po średniku oznaczają położenie wiązań nienasyconych w łańcuchu, a dokładniej rzecz biorąc oznaczają nr atomu węgla, przy którym występuje wiązanie podwójne, licząc od grupy karboksylowej. Specjaliści zajmujący się dietetyką i żywieniem używają natomiast określeń mówiących o położeniu podwójnego wiązania, licząc od końcowego atomu węgla (-CH3). Ponieważ pierwszy atom określany jest jako α, więc ostatni jako ω (omega), stąd mamy kwasy ω-3 (np. kwas linolenowy), ω-6 (kwasy linolowy i arachidonowy) lub ω-9 (kwas oleinowy). W naturalnych lipidach spotyka się prawie zawsze formy cis-. Wymienione wielonienasycone kwasy ω-3 i ω-6, podobnie jak witaminy, muszą być obecne w diecie zwierząt i ludzi, gdyż nie są wytwarzane w ich organizmach, dlatego są określane mianem **„niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe”** (NNKT).

Właściwości fizyko-chemiczne kwasów tłuszczowych zależą od długości łańcucha i liczby wiązań nienasyconych. Im dłuższy jest łańcuch, tym wyższa temperatura topnienia, oraz tym silniej wyrażony charakter hydrofobowy, a zatem trudniejsza rozpuszczalność w wodzie. Tzw. wyższe kwasy tłuszczowe, zawierające 12 i więcej atomów C, są praktycznie nierozpuszczalne w wodzie. Z kolei obecność wiązań podwójnych obniża temperaturę topnienia. Właściwości poszczególnych kwasów tłuszczowych wpływają na właściwości tłuszczu, w którego skład wchodzą. Dlatego tłuszcze zwierzęce, zawierające głównie kwas palmitynowy i stearynowy, mają w temp. pokojowej konsystencję stałą, a oleje zawierające kwasy ω-3 i ω-6 są w tych warunkach cieczami.

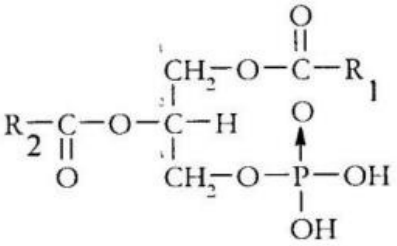
Tłuszcze właściwe są estrami glicerolu i kwasów tłuszczowych. Stanowią przede wszystkim materiał zapasowy. Ponadto ich złogi stanowią osłonę termiczną (np. w tkance podskórnej zwierząt żyjących w warunkach arktycznych) oraz osłonę mechaniczną (otoczka tłuszczowa nerek). Tłuszcze pochodzenia zwierzęcego są z reguły ciałami stałymi (wyjątek: tran), a tłuszcze roślinne są w temp. pokojowej cieczami. Różnica ta wynika z zawartości nienasyconych kwasów tłuszczowych w olejach. Mimo, że są nierozpuszczalne w wodzie, mogą być transportowane przez krew, ale tylko w połączeniu z białkami, tzw. apoproteinami. W zależności od stosunku ilościowego tłuszczu do białka mówi się o chylomikronach oraz lipoproteinach o bardzo małej gęstości (Very Low DensityLlipoproteins – VLDL), o niskiej gęstości (LDL) i o wysokiej gęstości (HDL). Wymienione frakcje lipidów różnią się nie tylko składem chemicznym, ale także pełnioną funkcją, np. chylomikrony transportują triacyloglicerole z przewodu pokarmowego do wątroby, VLDL z wątroby do tkanek obwodowych, a HDL zawierają stosunkowo najwięcej białka i służą do transportu lipidów z tkanek obwodowych do wątroby.

Należy znać następujące zagadnienia:

- pojęcia i wzory α iβ-monoacyloglicerolu, diacyloglicerolu, triacylogliceroli
- zjawisko utwardzania tłuszczów – reakcje
- hydroliza, w tym zmydlanie tłuszczów – reakcje
- jełczenie (kwasowe, aldehydowe, ketonowe, hydroksykwasowe)
- liczby charakteryzujące tłuszcze (liczba zmydlania, kwasowa, jodowa)
- glicerol – budowa, właściwości chemiczne

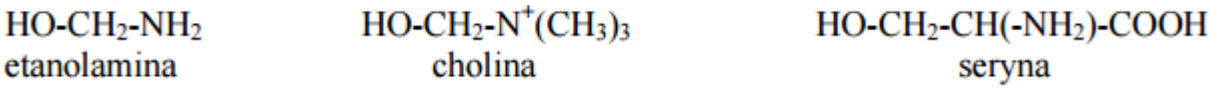
Fosfolipidy można podzielić na dwie grupy w zależności od tworzącego je alkoholu, tj. fosfoglicerydy i sfingofosfatydy (sfingofosfolipidy, sfingomieliny). Ich wspólną cechą jest występowanie reszty fosforanowej połączonej wiązaniem estrowym z alkoholem. Fosfolipidy są podstawowymi składnikami błon biologicznych. Obecność reszty fosforanowej sprawia, że w środowisku obojętnym fosfolipidy obdarzone są ładunkiem ujemnym.

Fosfoglicerydy. Jeśli w cząsteczce triacyloglicerolu jedna reszta kwasu tłuszczowego zostanie zastąpiona resztą kwasu fosforowego, to otrzymamy kwas fosfatydowy – związek, który jest wytwarzany w organizmie zarówno w procesie syntezy triacylogliceroli, jak i fosfolipidów. Jest jednocześnie najprościej zbudowanym przedstawicielem fosfolipidów. W pozycji α znajduje się z reguły reszta kwasu tłuszczowego nasyconego, a w pozycji β – nienasyconego.



kwas fosfatydowy (fosfatydan)

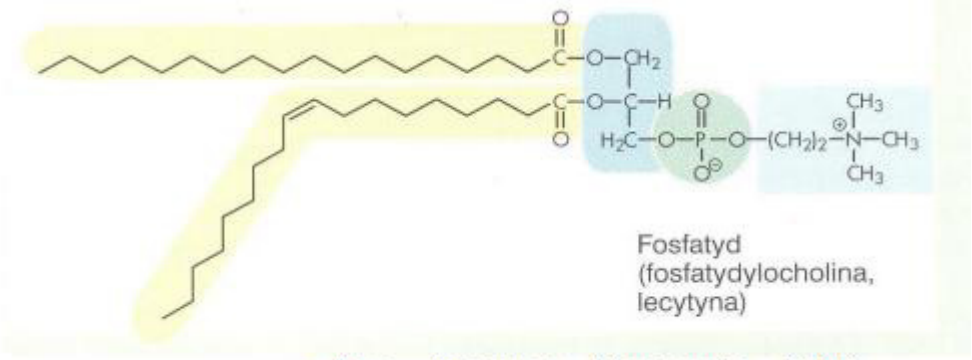
Kwas fosfatydowy pełni głównie funkcję substancji macierzystej w procesach biosyntezy lipidów. W błonach komórkowych występują przede wszystkim fosfoglicerydy, w których grupa fosforanowa kwasu fosfatydowego jest zestryfikowana aminoalkoholem (choliną, etanoloaminą, lub seryną) lub alkoholem cyklicznym – mio-inozytolem.



Zatem w fosfoglicerydach są aż 4 wiązania estrowe, występujące pomiędzy resztami:

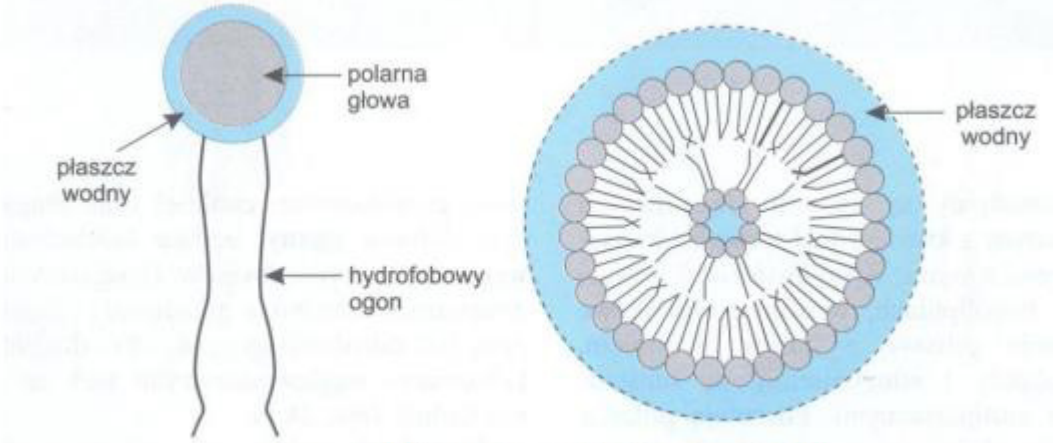
- glicerolu i kwasu tłuszczowego nasyconego
- glicerolu i kwasu tłuszczowego nienasyconego
- glicerolu i kwasu fosforowego
- kwasu fosforowego i aminoalkoholu lub inozytolu.

Jeśli w skład fosfoglicerydu wchodzi aminoalkohol etanoloamina (kolamina), to związek ten zwyczajowo nazywa się: kefalina, a jeśli w miejscu etanoloaminy znajduje się cholina, to jest to lecytyna.



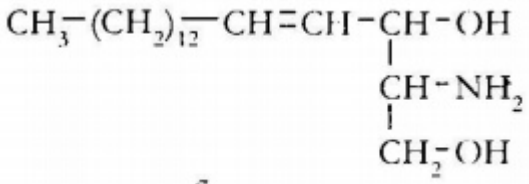
(ryc, Koolman: Biochemia, PZWL)

Oprócz ujemnego ładunku przy grupie fosforanowej, lecytyny i kefaliny mają również ładunek dodatni przy azocie aminoalkoholu. W rezultacie te dwa fosfatydy wykazują brak wypadkowego ładunku elektrycznego – pod względem elektrycznym są obojętne, natomiast silnie polarne w tej części swojej cząsteczki. Reszty kwasu fosforowego w połączeniu z aminoalkoholami tworzą tzw. polarną głowę, a reszty kwasów tłuszczowych - niepolarny ogon. Te cechy są podstawą udziału lecytyn i kefalin w tworzeniu błon komórkowych. Zawartość nienasyconych wiązań w resztach kwasów tłuszczowych oraz towarzysząca im struktura przestrzenna związana z izomerią cis-/trans- wpływają na stopień plastyczności błon komórkowych i ich odporność na działanie czynników mechanicznych.



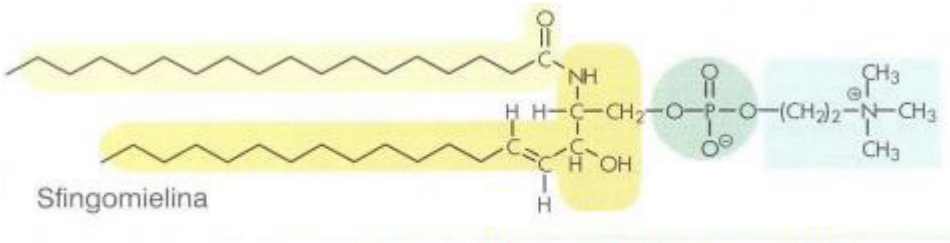
(ryc. Bańkowski: Biochemia, U&P)

Sfingofosfolipidy występują w dużych ilościach w błonach komórek nerwowych w mózgu i tkance nerwowej. Różnią się od fosfoglicerydów przede wszystkim zawartym w ich cząsteczkach alkoholem. Zamiast glicerolu zawierają nienasycony długołańcuchowy aminoalkohol.



sfingozyna

Sfingozyna łączy się z resztą kwasu tłuszczowego nie wiązaniem estrowym, a wiązaniem amidowym poprzez swoją grupę aminową. Taki związek to ceramid, który jest prekursorem sfingolipidów. Jeśli do **ceramidu** zostanie przyłączona reszta fosforanowa i cholina, to powstanie najważniejszy przedstawiciel sfingofosfolipidów: **sfingomielina**.



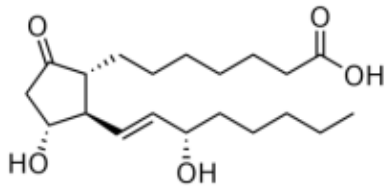
(ryc, Koolman: Biochemia, PZWL)

Glikolipidy składają się z ceramidu i reszt cukrowych połączonych wiązaniem glikozydowym, zatem nie zawierają wiązań estrowych. Cerebrozydy zawierają glukozę (glukozyloceramid) lub galaktozę (galaktozyloceramid). Jeśli cukier jest zestryfikowany kwasem siarkowym, to takie glikolipidy noszą nazwę **sulfatydów**. Możliwe jest też występowanie w cząsteczce glikolipidu wielocukru składającego się z cukrów prostych i ich pochodnych, włącznie z kwasem Nacetyloneuraminowym, który jest typowym składnikiem **gangliozydów**. Glikolipidy występują na zewnętrznej stronie błon komórkowych, gdzie pełnią m.in. funkcję sygnałową.

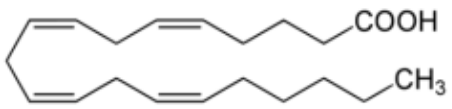
POCHODNE LIPIDÓW

Dzielimy je na:
- wolne (niezestryfikowane) kwasy tłuszczowe,
- sterydy i steroidy,
- wyższe alkohole i inne polarne związki organiczne.

Z tej grupy związków **kwasy tłuszczowe** stanowiące składniki lipidów zostały omówione wyżej. Jednak oprócz podstawowej roli – składnika lipidów, niektóre kwasy tłuszczowe są wykorzystywane do syntezy ważnych biologicznie pochodnych - eikozanoidów. Najważniejszym przedstawicielem tej grupy związków są **prostaglandyny**. Powstają w wyniku szeregu reakcji utleniania i redukcji kwasu arachidonowego i pod względem budowy chemicznej nadal są 20-węglowymi kwasami, posiadają tylko jedno podwójne wiązanie między węglem C13 a C14, a nowo powstałe wiązanie między C8 a C12 czyni je związkami pierścieniowymi.



Wzór prostaglandyny E1 (źródło: Wikipedia)

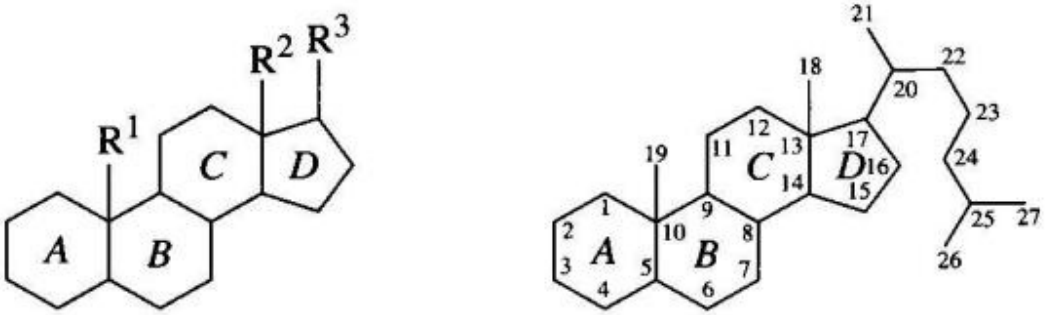


Wzór kwasu arachidonowego (źródło: Wikipedia)

Prostaglandyny powstają z kwasu arachidonowego uwalnianego z fosfolipidów błon komórkowych. Są hormonami tkankowymi, tzn. są wytwarzane przez komórki różnych tkanek, działają miejscowo na sąsiednie komórki wywołując w nich zmiany charakterystyczne dla stanów zapalnych: obrzęk wskutek zatrzymania Na+ i wody oraz wzrost przepływu krwi, co skutkuje podwyższoną temperaturą i przekrwieniem tkanek.

Powszechnie stosowany kwas acetylosalicylowy (aspiryna) działa przeciwzapalnie właśnie poprzez hamowanie wytwarzania prostaglandyn. Ponadto prostaglandyny hamują wydzielanie kwasu żołądkowego. Pozostałe grupy eikozanoidów to **leukotrieny** uczestniczące w regulacji procesów zapalnych i alergicznych oraz **tromboksany** biorące udział w procesach krzepnięcia krwi.

Przejdźmy teraz do omówienia kolejnej grupy pochodnych lipidów: **sterydów i steroidów.** Ogólnie ta grupa związków to sterydy. Pod tym pojęciem rozumiemy wszystkie związki zbudowane na bazie czteropierścieniowego szkieletu węglowego – cyklopentanoperhydrofenantrenu.

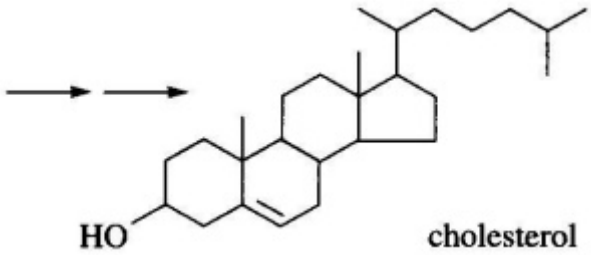


1,2-cyklopentanoperhydrofenantren szkielet węglowy cholesterolu

(Opr. i ryc. Kołodziejczyk: Naturalne związki organiczne, PWN)

Pochodne tego związku różnią się stopniem nienasycenia oraz długością łańcuchów bocznych R1 R 2 R 3. Omawiając budowę tych pochodnych posługujemy się „numeracją" pierścieni: A, B, C i D oraz numeracją węgli w cząsteczce, tak jak na załączonych rycinach. Sterydy zawierające grupy funkcyjne nazywamy **steroidami.** Wśród nich ważną grupę stanowią steroidy posiadające grupę –OH w pozycji 3, które naszą nazwę **steroli.** We wszystkich omawianych poniżej steroidach w miejscu R2 występuje grupa metylowa, a w miejscu R1 prawie zawsze grupa metylowa (tylko w estrogenach w miejscu R 1 znajduje się wodór). Najważniejszym przedstawicielem steroidów jest cholesterol. Cechy charakterystyczne budowy cholesterolu to:

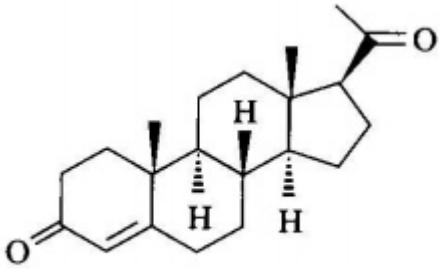
- składa się z 27 atomów węgla,
- w pozycji 3 posiada grupę hydroksylową,
- pierścieniu B występuje jedno wiązanie podwójne między węglem 5 i 6.



cholesterol

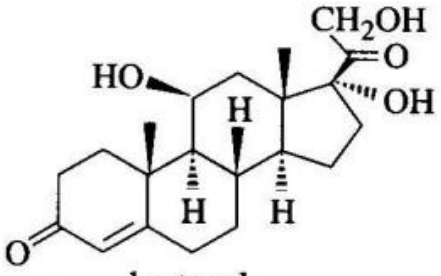
Związek ten znajduje się w błonach komórkowych wszystkich komórek ssaków. W tkance nerwowej wchodzi w skład otoczki mielinowej w takich ilościach, że stanowi 10–15% suchej masy mózgu. Jest prekursorem hormonów płciowych oraz hormonów kory nadnerczy, a także witaminy D i kwasów żółciowych. Zaburzenia w przemianach cholesterolu prowadzą do odkładania się jego złogów w naczyniach krwionośnych oraz do tworzenia się kamieni żółciowych. Dlatego u ludzi duże znaczenie ma kontrolowanie stężenia cholesterolu we krwi w poszczególnych frakcjach lipoprotein. Przyjmuje się, że bardziej niebezpieczna jest wysoka wartość stężenia cholesterolu we frakcji LDL, niż w HDL. Wysoka wartość HDL cholesterolu (tzw. „dobrego cholesterolu") świadczy o sprawnym mechanizmie usuwania tego związku z tkanek obwodowych. Jak wspomniano wyżej, cholesterol jest prekursorem ważnych hormonów. Skrócenie łańcucha R3 daje progesteron, związek który zawiera:

- 21 węgli,
- podwójne wiązanie w pierścieniu A, między 4 a 5 węglem,
- 2 ugrupowania ketonowe:
    - przy węglu 3 (a więc jest steroidem, a nie sterolem)
    - oraz w łańcuchu R3, czyli przy węglu 20.



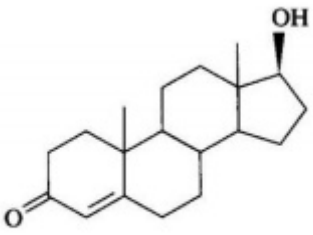
progesteron

Progesteron jest hormonem ciążowym. Jest też bezpośrednim prekursorem innych hormonów płciowych oraz kortykosteroidów. Typowym hormonem kory nadnerczy jest kortyzol. Różni się od progesteronu tylko pojawieniem się trzech grup –OH przy węglu 11, 17 i 21.



kortyzol
(hydrokortyzon)

Usunięcie łańcucha R^3 i utlenienie węgla 17 w progesteronie daje testosteron.

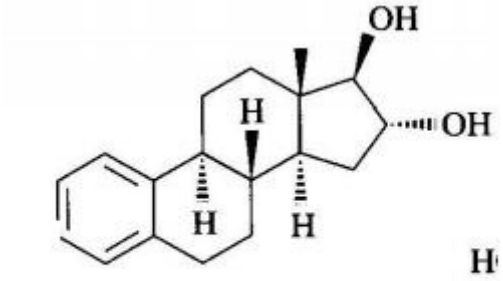


testosteron

Większe zmiany są konieczne, by testosteron został przekształcony w estrogeny. W zasadzie, estrogeny od testosteronu różnią się trzema cechami:

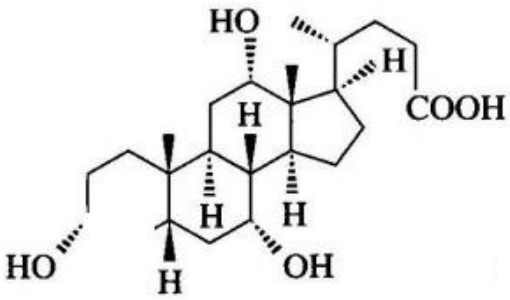
- pierścień A jest aromatyczny (posiada 3 wiązania podwójne),
- brak węgla 19 (R^1),
- przy węglu 3 występuje grupa -OH.

Typowym przykładem estrogenów jest estradiol:



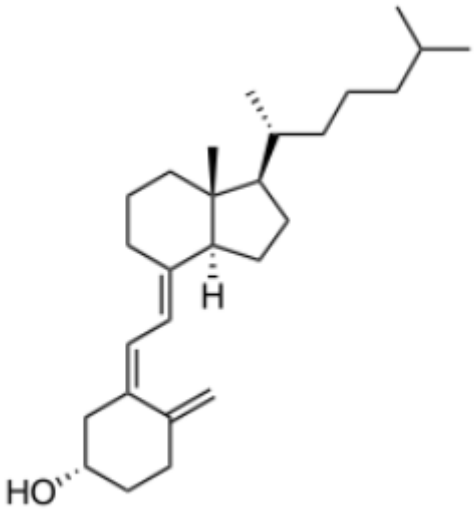
estriol

Inne pochodne cholesterolu to kwasy żółciowe, których głównym zadaniem jest wspieranie procesu trawienia tłuszczu poprzez jego emulgację oraz rozpuszczenie wydalanego z żółcią cholesterolu. Jak sama nazwa mówi, związki te zawierają grupę karboksylową, a ponadto grupy hydroksylowe. Nie posiadają natomiast wiązań podwójnych. Typowym przedstawicielem tej grupy jest kwas cholowy:



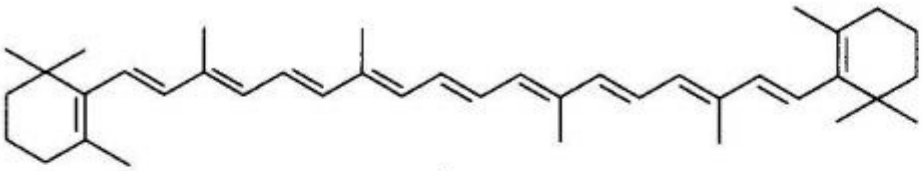
kwas cholowy

Jako ostatni związek będący pochodną cholesterolu zostanie omówiona witamina D. Nazwa może być myląca, ponieważ związek ten może być wytwarzany w organizmie ssaków, a jego aktywna forma - **cholekalcyferol** - działa jak hormon – reguluje wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym. Od innych steroidów odróżnia się głównie otwarciem pierścienia B i występowaniem w jego miejscu trzech sprzężonych wiązań nienasyconych.



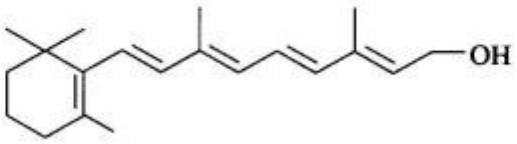
cholekalcyferol

Do pochodnych izoprenowych zaliczane są także pozostałe witaminy rozpuszczalne w tłuszczach. Związki te klasyfikujemy, jako apolarne związki organiczne inne niż sterole i wyższe alkohole. Omówimy już tylko witaminę A. Jest niezbędna do prawidłowego wzrostu i funkcjonowania nabłonków oraz współtworzy barwnik siatkówki odpowiedzialny za procesy widzenia. W organizmach zwierząt wit. A otrzymywana jest z barwnika roślinnego – β-karotenu, będącego prowitaminą wit. A:



β-karoten

czerwonobrązowy



witamina A_1

(retinol)

A kto wzory opanuje, ten po kolokwium świętuje …