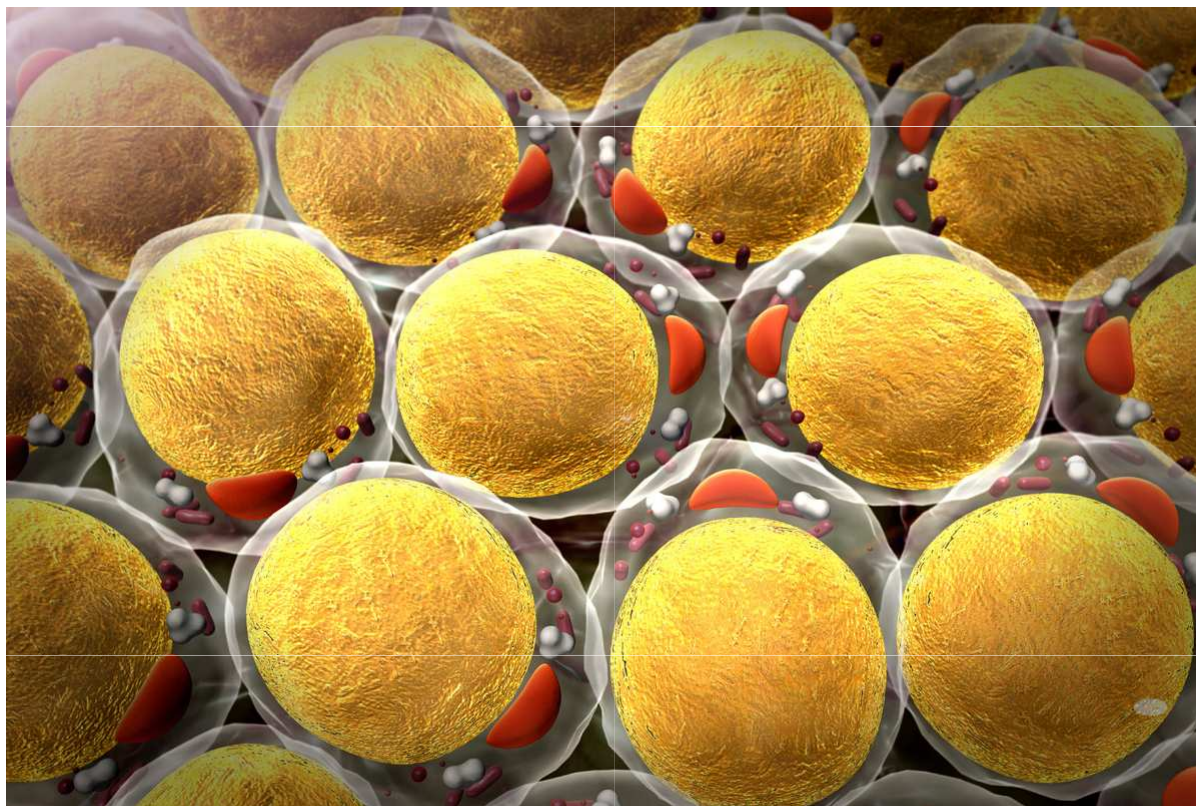
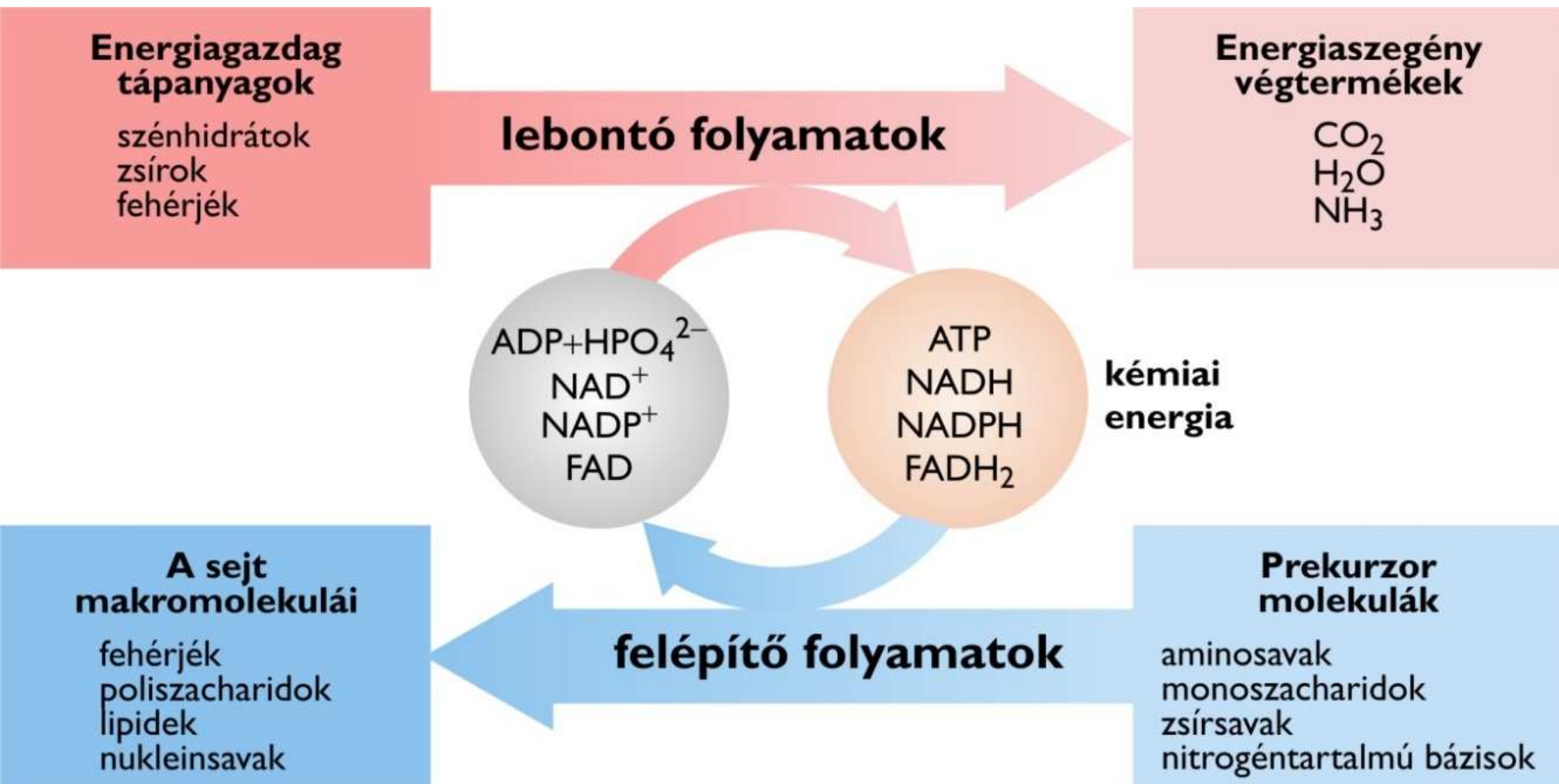


Lipid anyagcsere



Balajthy Zoltán, Sarang Zsolt

Anabolikus és katabolikus folyamatok a szervezetben



Lipidek osztályozása

szabad zsírsavak (FFA)

- nem észterezett zsírsavak
- albuminhoz kötött

trigliceridek (TG)

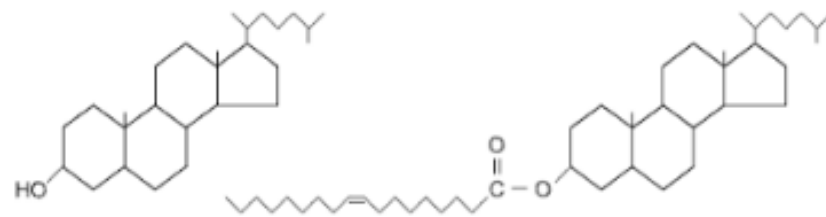
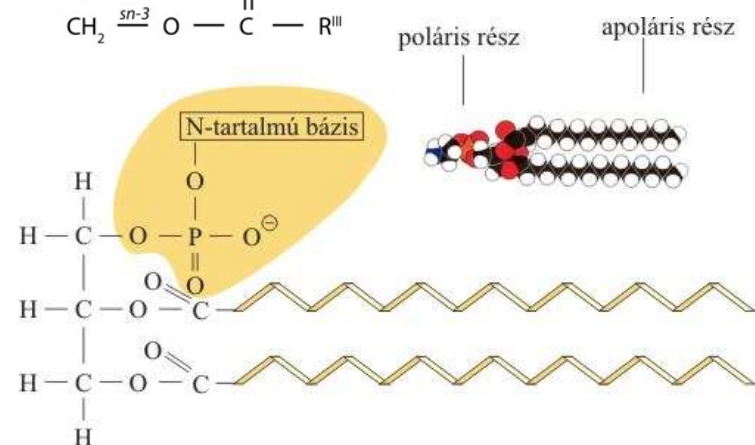
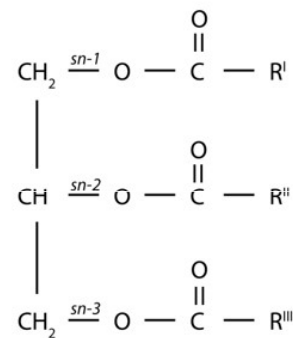
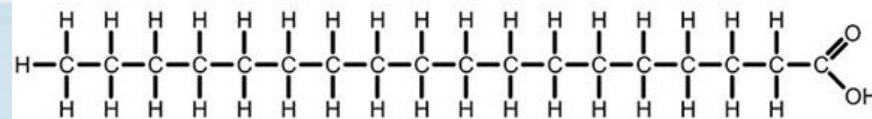
- energia metabolizmusban játszanak szerepet
- egy glicerín molekula és 3 zsírsav alkotja

foszfolipidek (PL)

- foszfátcsoportot tartalmaznak
- fontos strukturális komponensek:
 - lipoproteinek
 - véralvadási komponensek
 - mielin hüvely
 - sejt membrán

koleszterin és koleszterin észter (C és CE)

- nem tartozik a zsírsavakhoz
- szteroid magja zsírsavakból szintetizálódik
- kémiai aktivitásuk hasonlít a többi lipidhez
 - emeli a koleszterin szintet
 - emeli az atheroszklerózis rizikóját
 - emeli a szívroham és a stroke rizikóját



Lipidek szerepe a szervezetben

Energia Forrás: Energiát Tárol és Szolgál
(zsírszövet: trigliceridek, zsírsavak és ketontestek)

Membrán Lipid Komponensek:
foszfolipidek, szfingolipidek és koleszterin

Kommunikáció vagy Szignalizáció/Szignál transzdukció:
(szteroid hormonok, PAF és Vitamin D3, prosztaglandinok, leukotriének)

Enzim Kofaktorok és Ligandok: Vitamin K és zsírban oldódó vitaminok (vitamin A és D)

Látás: Vitamin A

Emésztés: Epesavak

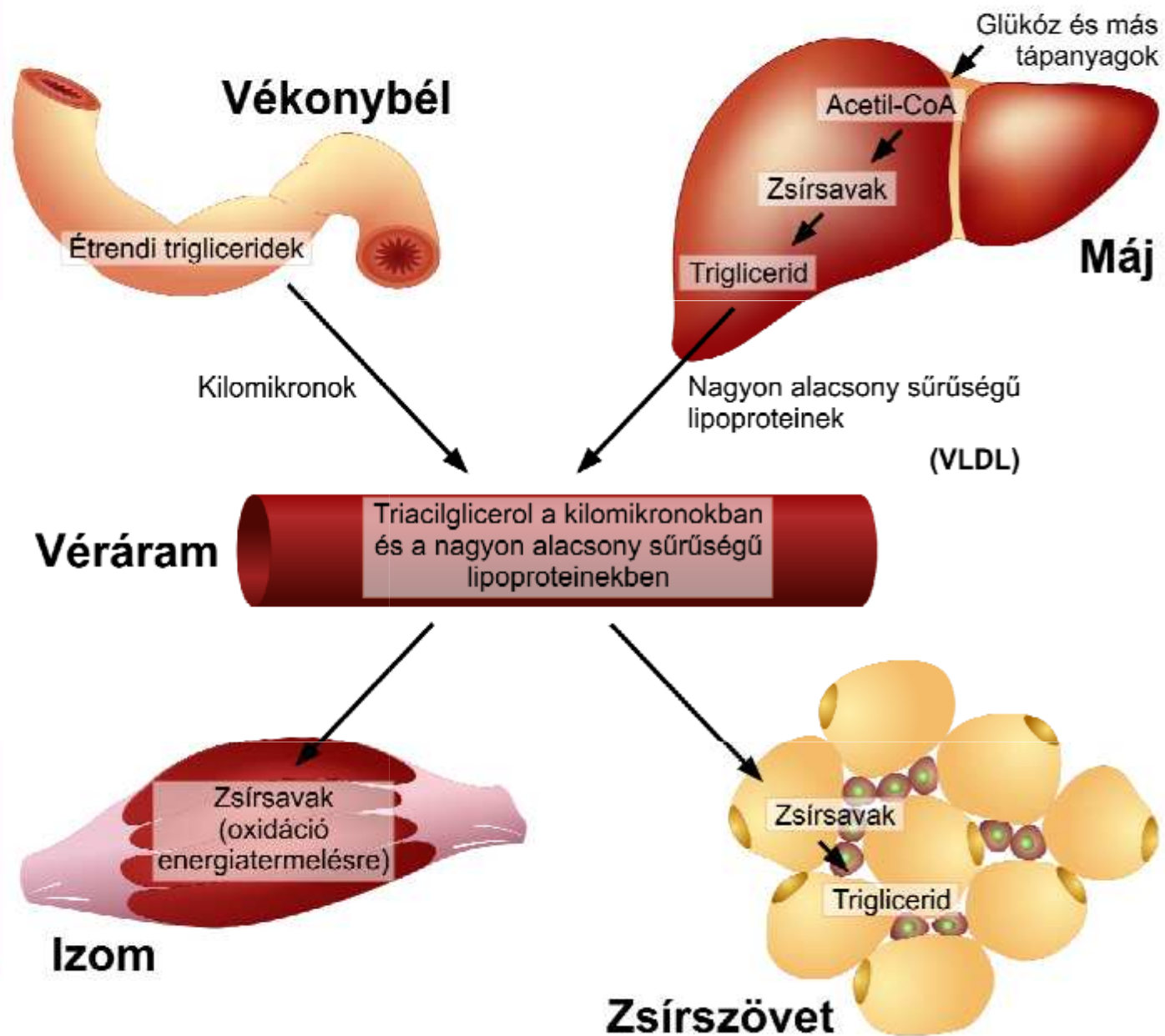
Antioxidáns: Vitamin E

ZSÍRSAVAK SZERVEK KÖZÖTTI TRANSPORTJA

Jóllakott állapot

Jóllakott állapotban a trigliceridek a zsírszövetben raktározódnak el.

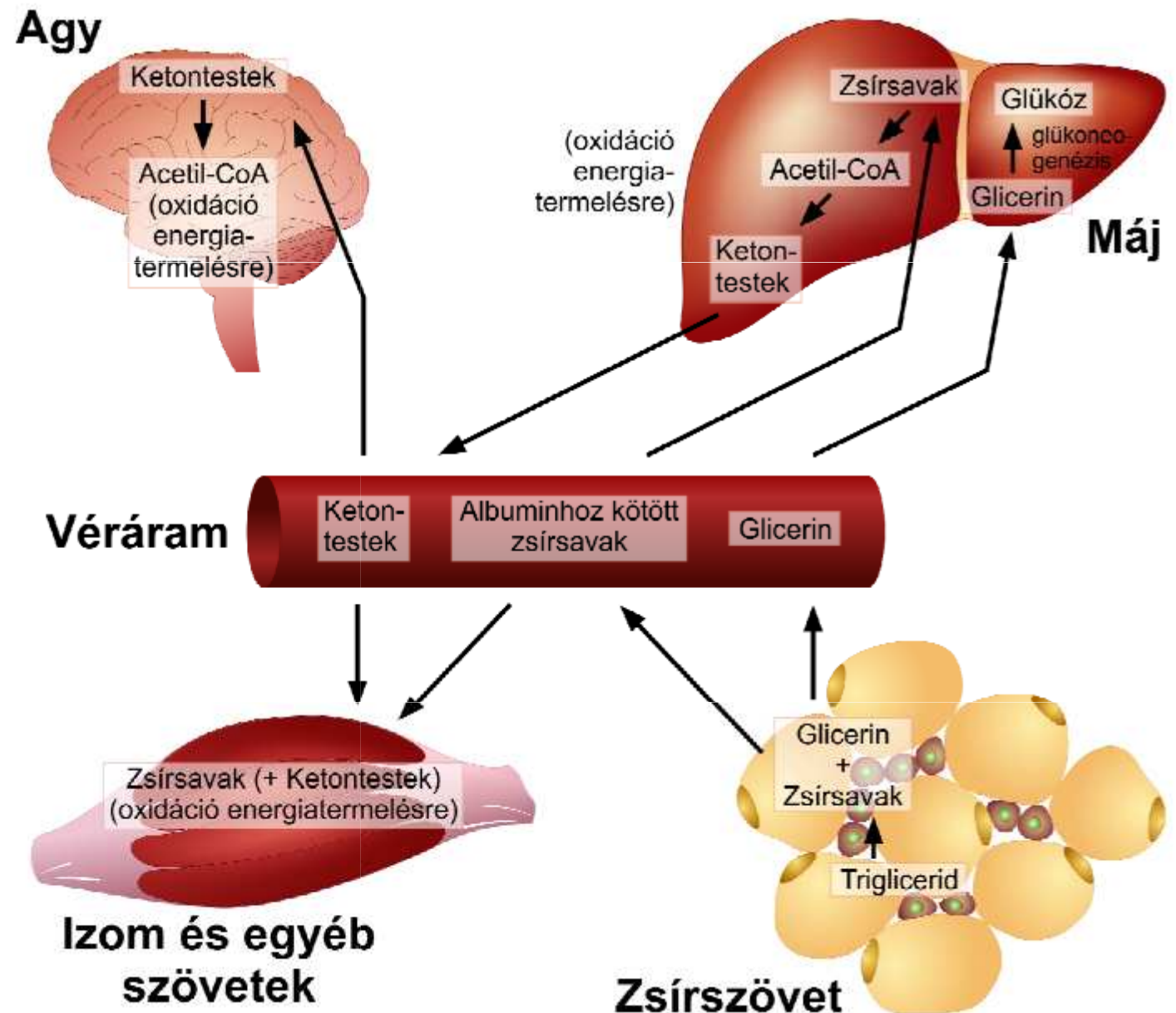
A forrásai a táplálékból származó zsír, és azok a zsírsavak, amelyek a többlett szénhidrátból és aminosavakból szintetizálódtak a májban.



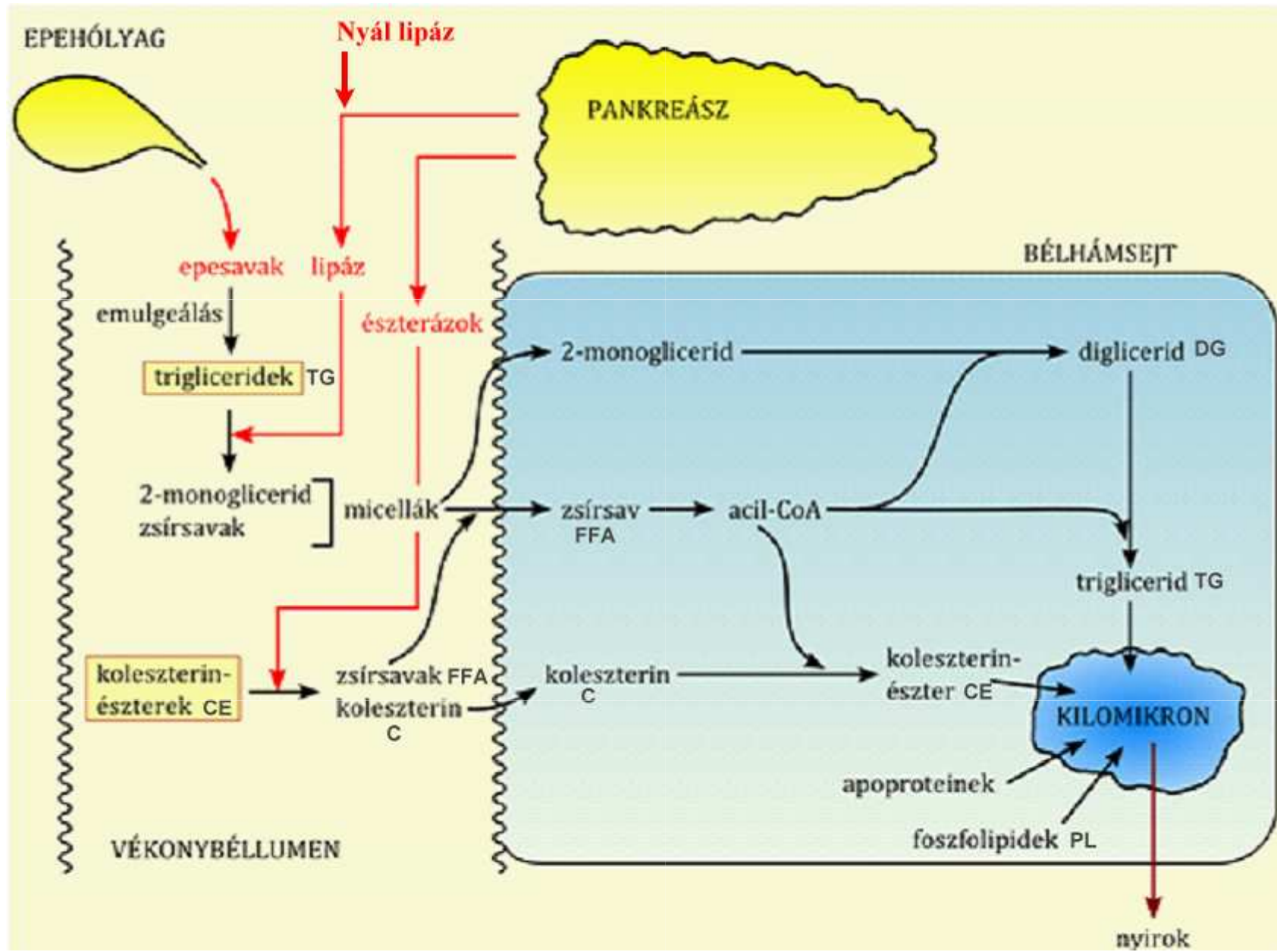
KETONTESTEK SZERVEK KÖZÖTTI TRANSZPORTJA

Éhezési állapot

Éhezési állapotban a zsírszövetben a trigliceridek hidrolizálódnak és a szabad zsírsav és glicerin tartalom a plazmába kerül, majd más szövetekbe.



Lipidek emésztése és felszívása



A nagyméretű zsírcseppeket epesavakkal emulzifikálni kell, hogy csökkenjen a méretük. Az epesavak visszaszívódnak a kevert micellákkal. Emésztőenzimek FFA-t és C-t hasítanak ki a TG-ből és CE-ből. A felvett lipideket a bélhámsejtek kilomikronokká (lipoprotein) alakítják és a nyirokkeringésbe juttatják ki.

Lipoproteinek szerepe és osztályozása

A lipoproteinek lipideket szállítanak a szervezetben. Lipideket és fehérjéket (apolipoproteineket, Apo-) tartalmaznak.

Apolipoproteinek szerepe:

- lehetővé teszik a lipoproteinek létezését,
- zsírok szállítása,
- ligandok a sejtfelszíni receptorok számára,
- enzimek ko-faktorai.

Lipoproteinek típusai:

Kilomikronok: bélhámsejtek állítják elő és a májba szállít FFA-t és PL-t.

VLDL: máj állítja elő, keringésben főleg FFA-t, PL-t és CE-t szállít. Endotél sejtek felszínén lévő lipoprotein lipáz FFA-t hasít ki belőle, így csökkentve a méretét előbb

IDL-é majd LDL-é alakítva. Az LDL receptorához kapcsolódva visszajuthat a májba vagy a perifériás szövetek (pl: izom, zsírszövet) veszik fel. Nagy mennyiség LDL hosszútávon érlemeszesedést okoz.

HDL: máj termeli, a keringésben összegyűjti a koleszterolt és visszaszállítja a májba, ahol raktározódik, szabad C vagy epesav formájában a bélbe kerül. A HDL csökkenti a keringésben a koleszterol mennyiségét. Véd az érlemeszesedés ellen.

A lipidek a zsírszövetekből albuminhoz kapcsolódó FFA formájában mobilizálódnak. Izom mint energiaforrás használja.

A plazma lipoproteinek összetétele

	Kilomikron	VLDL → IDL → LDL	HDL
Denzitás	<0.95	0.95-1.006	1.006-1.009 1.009-1.063 1.063-1.210
Méret (nm)	90-1000	30-90	25-30 20-25 7.5-20
Protein teljes (%)	1-2	7-10	11 21 33-57
Lipid teljes (%)	98-99	90-93	89 79 67-43
triacilglicerol	88	56	29 13 13-16
koleszterol	1	8	9 10 6-10
koleszteril észter	3	15	34 48 29-31
foszfolipidek	8	20	26 28 43-46
szabad zsírsavak	0	1	1 1 0-6
Forrás:	vékonybél	máj	VLDL VLDL máj
Hová:	máj	perifériás szövetek	

Zsírsavak lebontása és szintézise

	LEBONTÁS	SZINTÉZIS
HELYE	mitokondrium	- Citoszol C ₁₆ -ig - C ₁₆ -tól részben mitokondrium, részben mikroszómák
ENZIMEK	egymástól függetlenek	multifunkciós enzimkomplex
ÁTVIVŐ	H-CoA	ACP (acil-carrier protein), savtartó fehérje
REAKTÁNS INTERMEDIEREK	Acetil - CoA	Malonil - CoA
OXIDO-REDUKTÁZ KOENZIMEK	NAD ⁺ FAD	NADPH + H ⁺

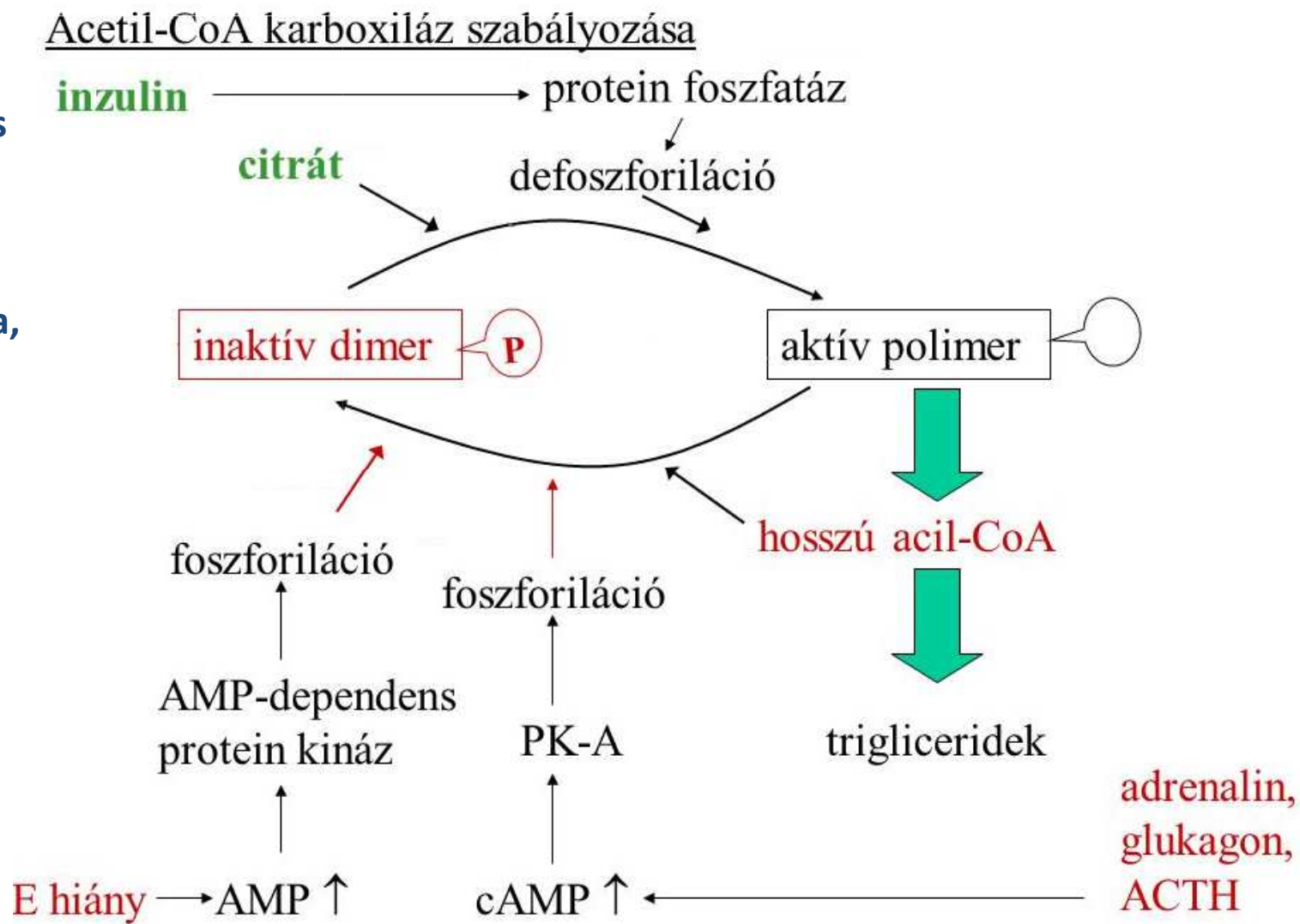
Zsírsavak szintézise

A táplálékból származó szénhidrátokat a máj és a zsírszövet zsírokká alakítja (**elhízás!**). A glikolízisből származó piruvát a mitokondriumban 2 szénatomos acetyl-CoA-vá (Ac-CoA) alakul, amelyből az acetyl-CoA karboxiláz (ACC) 3 szénatomos malonil-CoA-t állít elő. Ez szubsztrátja a zsírsav szintáz (FAS) enzimnek.

Az ACC a zsírsavszintézis elkötelező lépése. Hormonálisan (foszforilációval) és allostérikusan is szabályozott:

- adrenalin, glükagon és AMPK-dependens kináz foszforilálja és gátolja;
- inzulin defoszforilálja és aktiválja az enzimet.

Citromsav allostérikusan aktiválja, FFA pedig gátolja az enzimet.

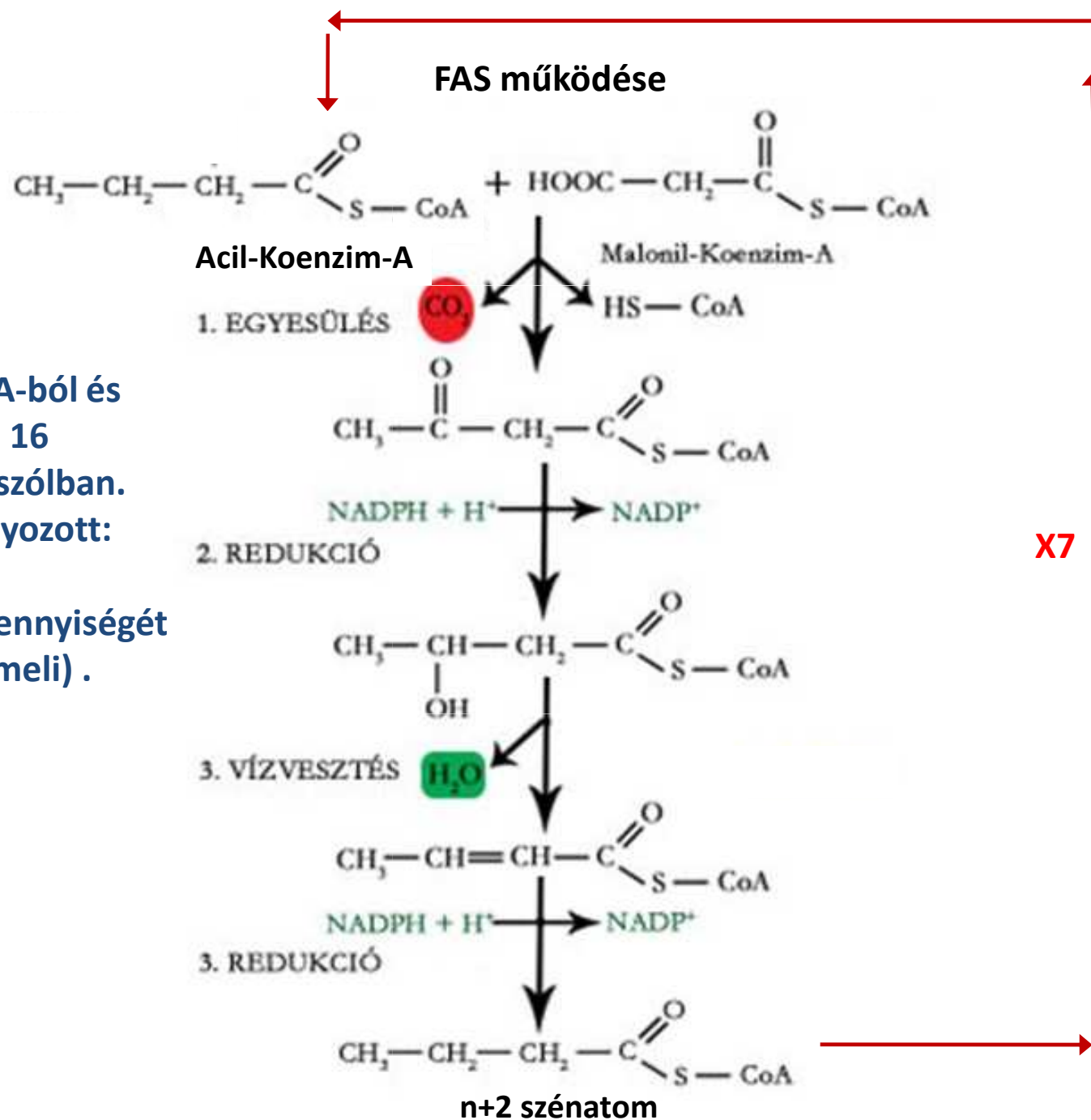


Zsírsavak szintézise

A zsírsav szintáz (FAS) acetyl-CoA-ból és malonil-CoA-ból több ciklusban 16 szénatomos FFA-t állít elő a citoszólban.

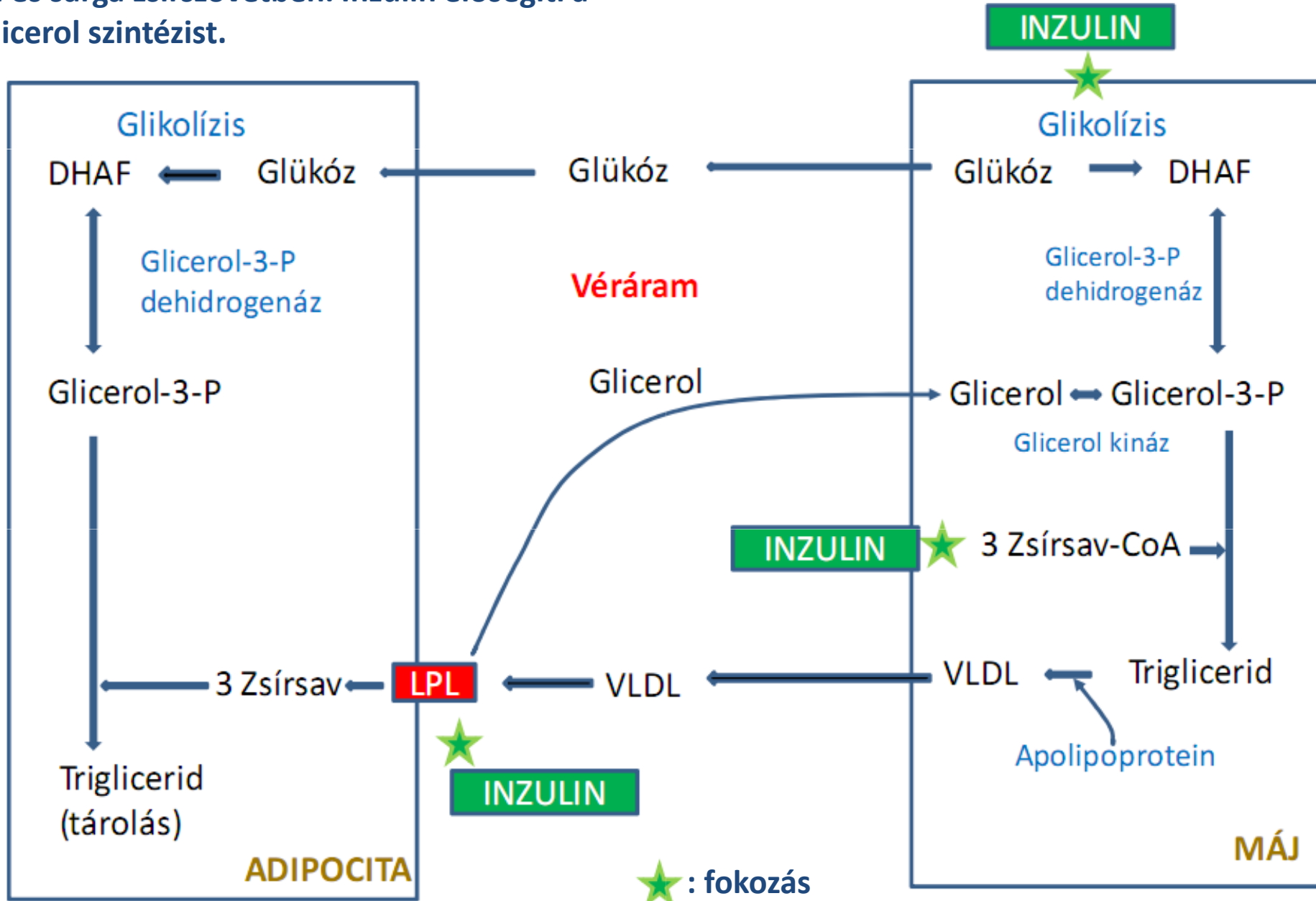
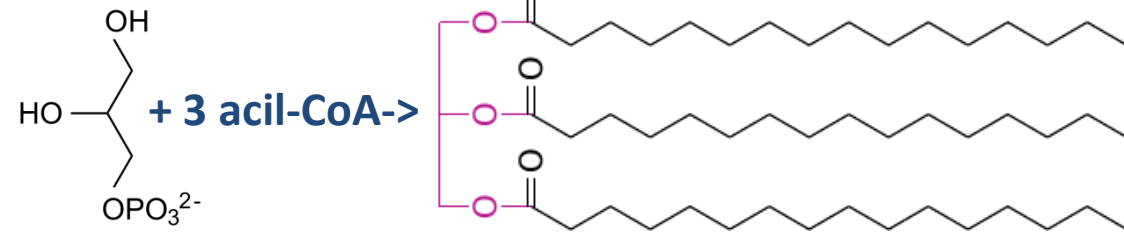
A FAS enzim mennyisége szabályozott:

- inzulin növeli;
- FFA és leptin csökkenti a mennyiségét (leptint a sárga zsírszövet termeli) .



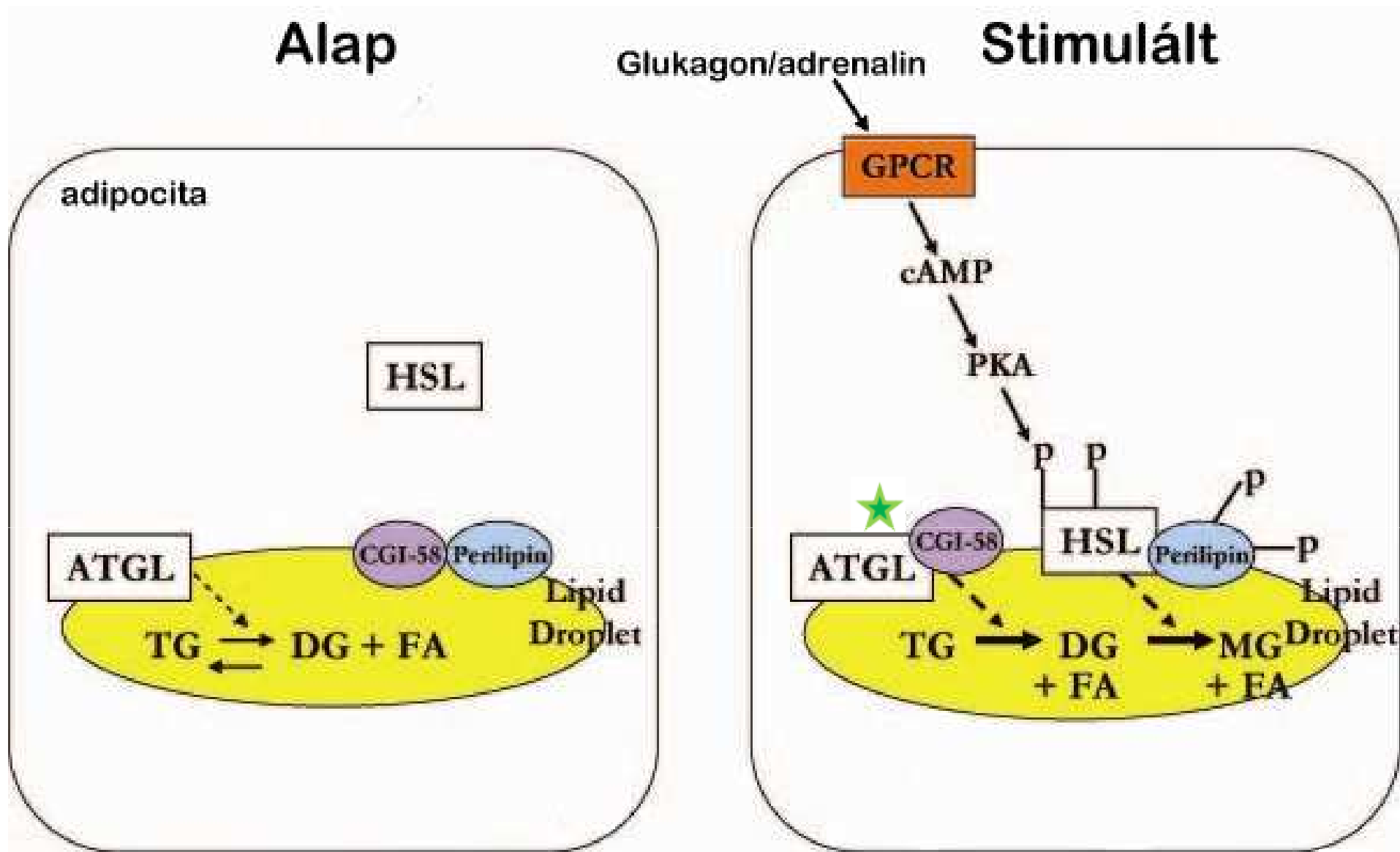
Trigliceridek szintézise

Fő energia tároló molekulánk. Glicerol-3-foszfátból és 3 aktivált FFA-ból (acil-CoA) történik májban és sárga zsírszövetben. Inszulin elősegíti a triacilglicerol szintézist.



Trigliceridek lebontása

Adipocitákban éhezés vagy stressz során a glukagon/adrenalin hormonok hatására foszforilálódnak a perilipin és HSL fehérjék (aktiválódnak). A foszforilált perilipin szerkezete megváltozik és hozzáférhetővé teszi az aktivált HSL számára a lipid cseppeket valamint elengedi a ATGL aktivátorát -> fokozott lipilízis.



ATGL: adipocita triacilglicerol lipáz; HSL: hormon szenzitív lipáz; PKA: protein kináz A

★ : fokozás

Zsírsavak lebontása/ β -oxidáció

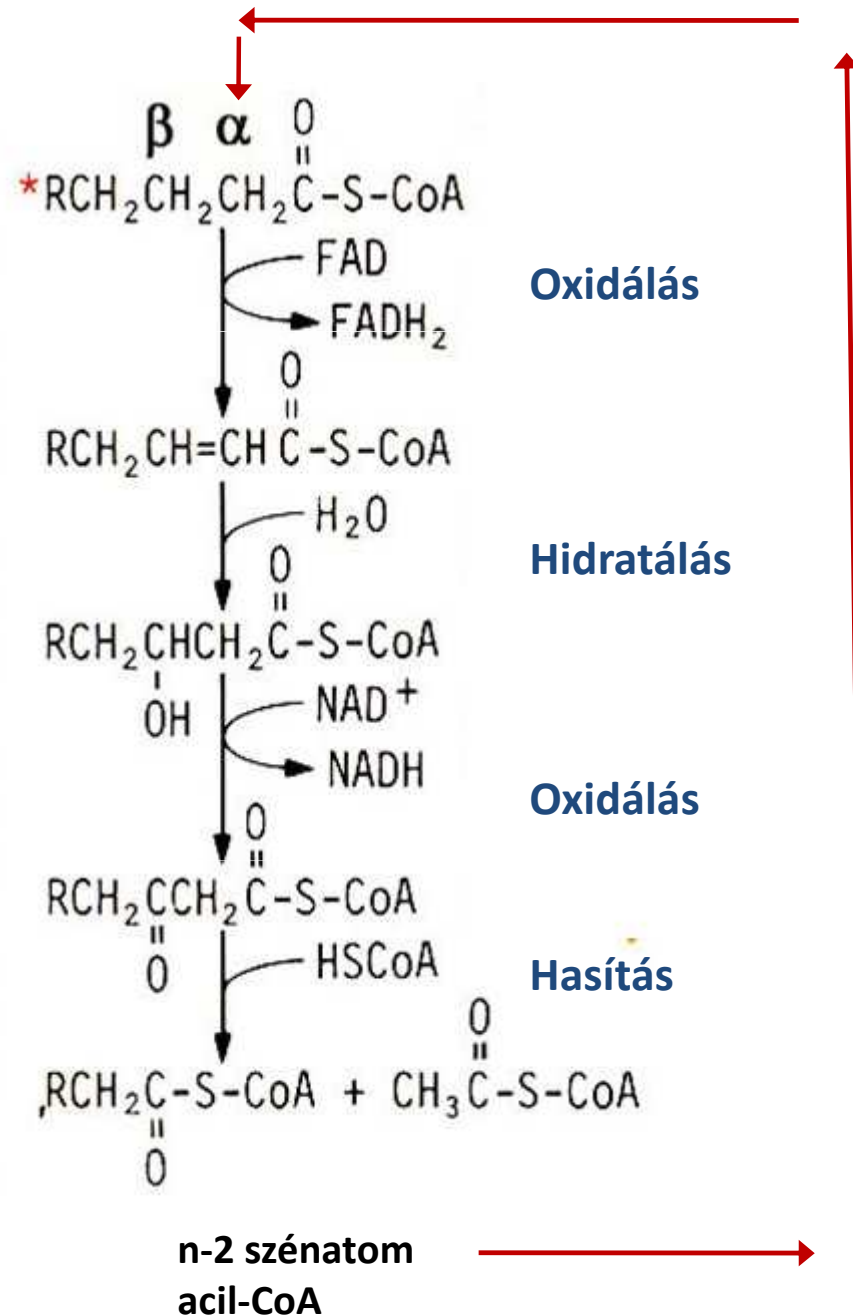
- A zsírsavak a membránokon átdiffundálva a sejtekbe kerülnek, ahol oxidálódnak és energiát szolgáltatnak.
- Az idegszövet, a vörösvértest, a mellékvese velőállománya nem hasznosítja a zsírsavakat, míg a szívizom és a harántcsíkolt izomzat számára a zsírsavak energiaforrást jelentenek.
- Hosszan tartó éhezésben a sejtek zsírsavat oxidálnak az energiaszükséglet fedezésére.
- Az oxidáció helye a mitokondrium mátrixa, ahová az aktivált zsírsavnak be kell jutni, ebben egy carrier molekula, a karnitin segít.
- A mitokondriumban a zsírsavak a béta-oxidáció során bomlanak le, ciklusonként két szénatommal rövidülnek.

Zsírsavak lebontása/ β -oxidáció

A szabadzsírsavakat lebontás előtt koenzim A-hoz kell kapcsolni (aktiválás, acil-CoA alakul ki). Ezt követően a mitokondrium mátrixba kell szállítani őket. Az ide történő transzport acil-karnitin formában történik (CoA karnitinre cserélése) és malonil-CoA-val gátolt (FFA szintézis intermedierje).

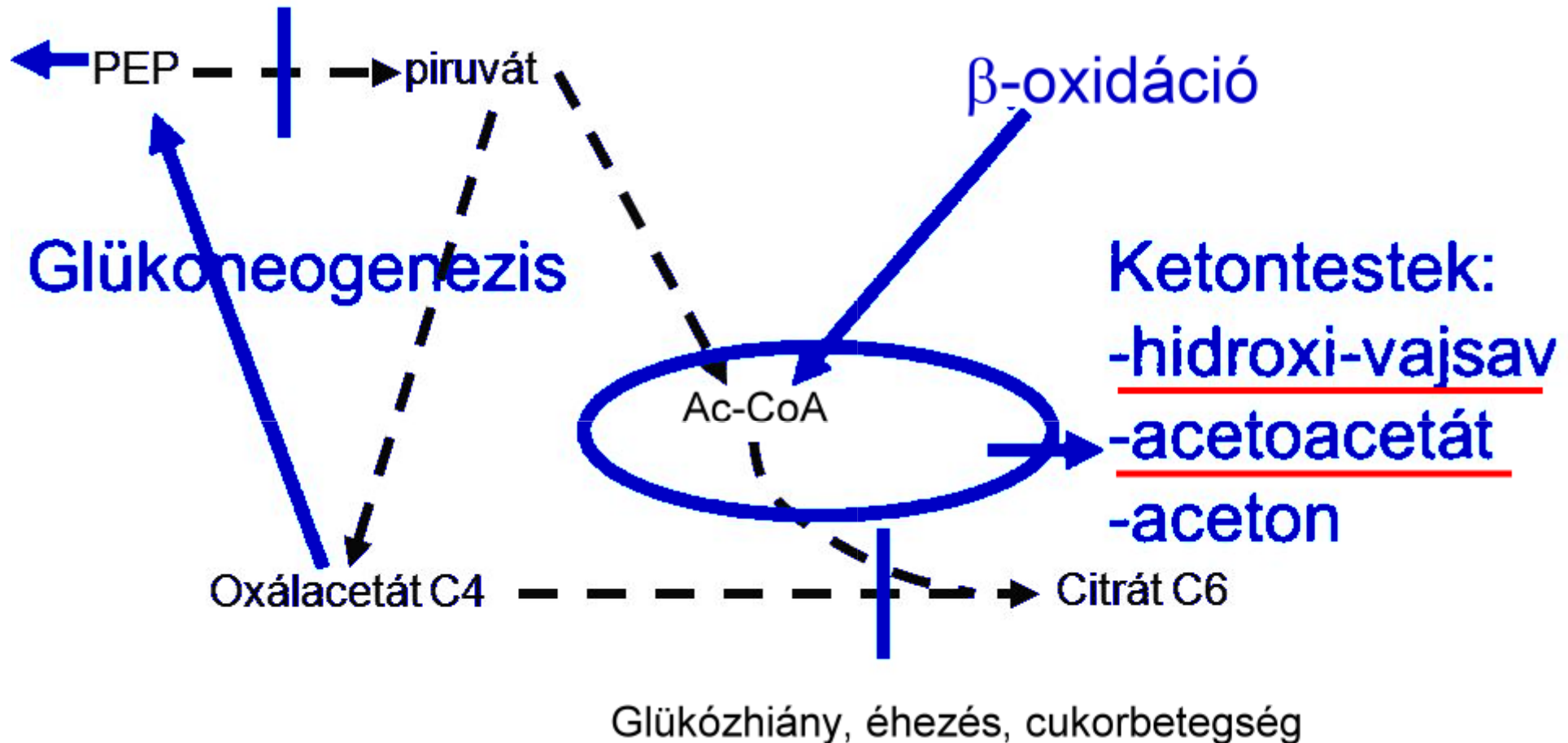
A termelődő NADH₂ és FADH₂ a mitokondrium belső membránjában lévő légzési láncon ATP termelésre használódik. A lebontás végterméke egy 2 szénatomos acetil-CoA és egy 2 szénatommal rövidebb acil-CoA.

Az acetil-CoA belép a mitokondrium mátrixban a citromsav ciklusba és CO₂-vé és FADH₂/NADH₂-vé ég el.



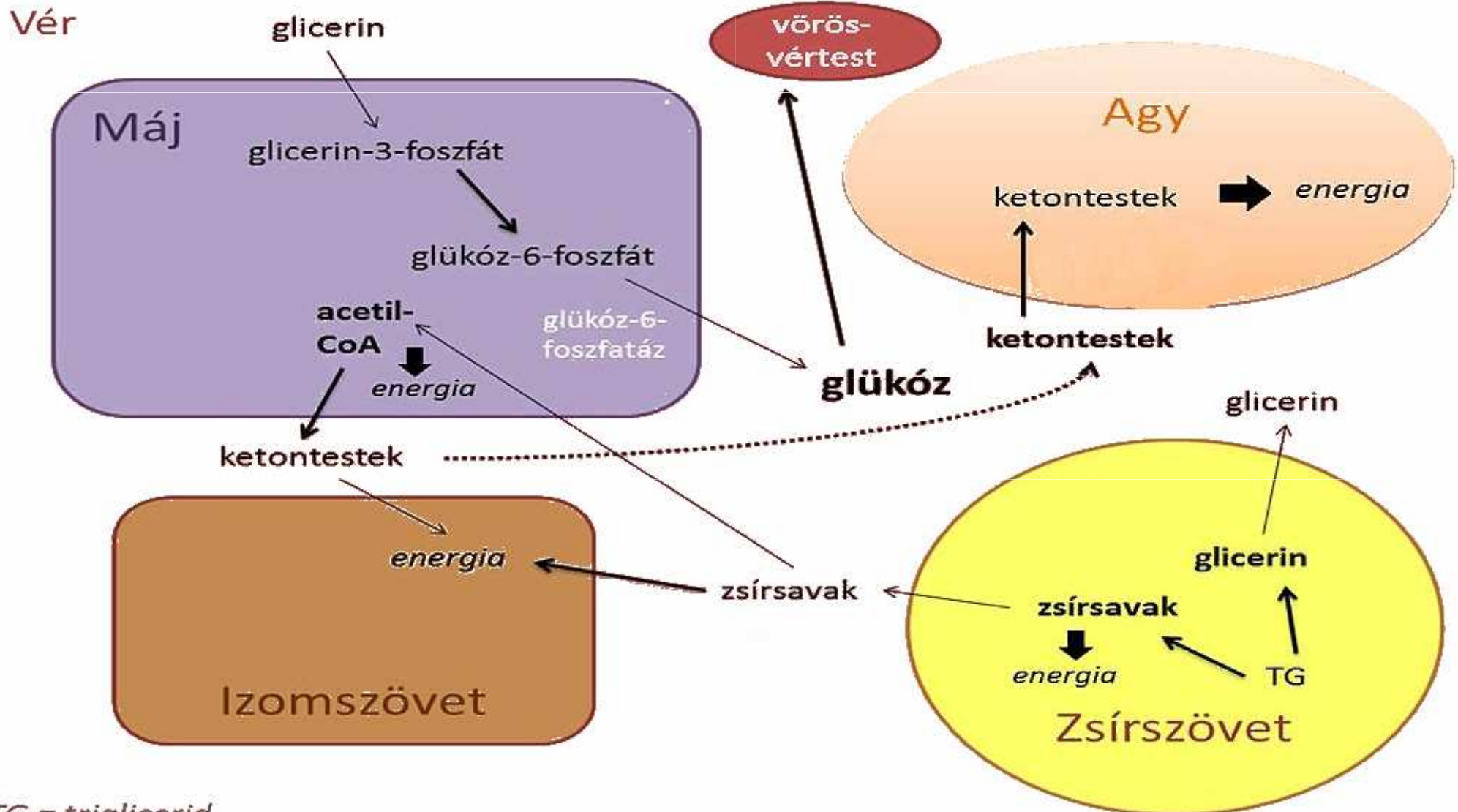
Ketontest szintézis

Adipocitákból éhezés során a glukagon hatására FFA szabadul fel. A FFA eljut a májba, ahol β -oxidációban Ac-CoA-vá alakul. Az Ac-CoA nem tud belépni lebontás irányába a citromsav ciklusba mivel a glukagon hatására beinduló glükoneogenezis felhasználja az oxálacetátot. A felszaporodó Ac-CoA ketontest szintézisre fordítódik. A ketontesteket az agy és izom használja energiaforrásként glükóz hiányában.



Ketontestek felhasználása

A ketontesteket az agy és izom használja energiaforrásként glükóz hiányában. Visszaalakítják 2 Ac-CoA-vá és ezeket beléptetik a citromsav ciklusba → NADH₂, FADH₂ és GTP termelés. Májban hiányzik a ketontestek felhasználásához szükséges egyik enzim.



Elhízás

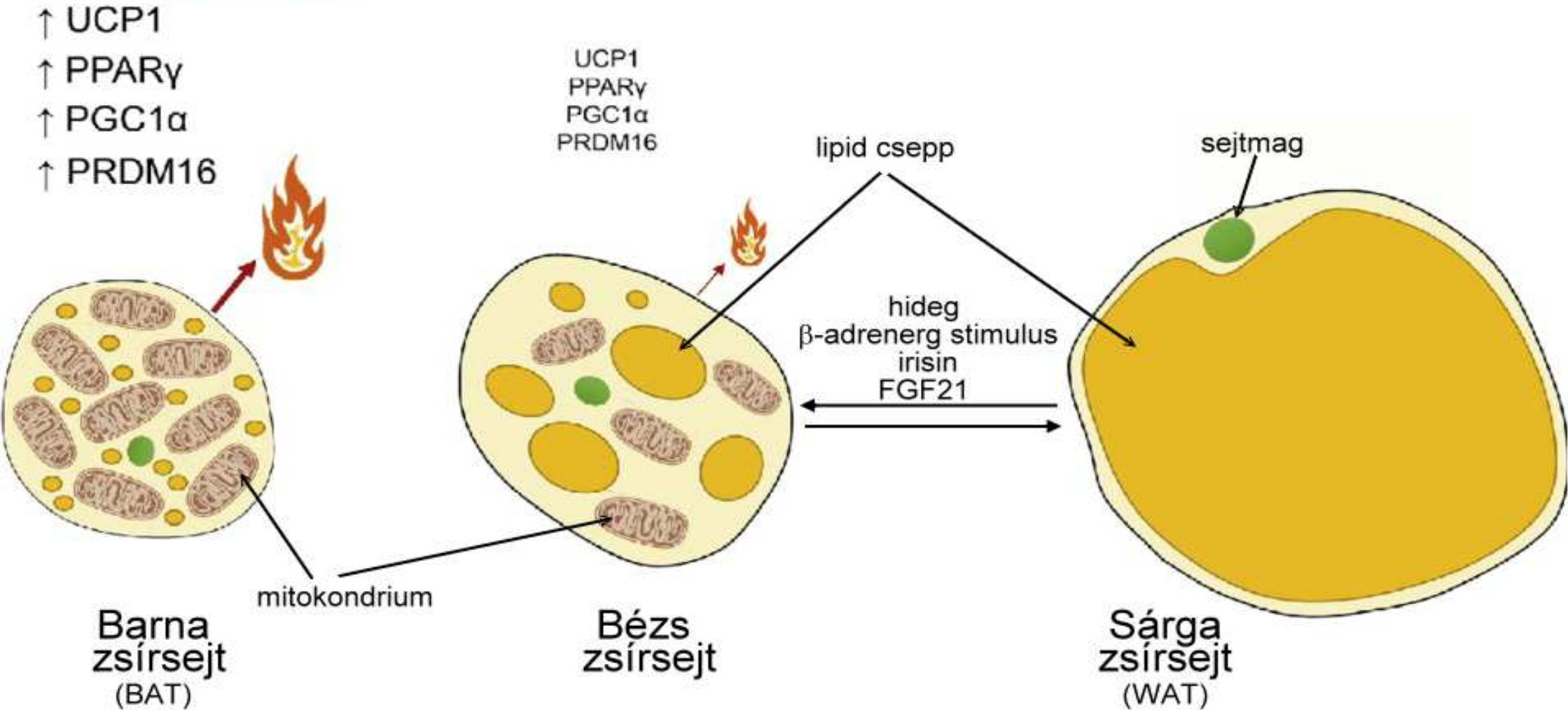
A kövérség és a súlyfelesleg magassághoz viszonyított testsúlyfölöslegre utal. A **testtömeg index (TTI)**, ami jól korrelál a test zsírtömegével, a súly és a magasság méterben négyzetre emelve (M²) hányadosaként adható meg. Súlyfelesleg: 25-30 TTI. Kövérség több mint 30 TTI.

A test zsírtömege, a tárolt triacilglicerol, a test különböző részeiben elhelyezkedő zsírszövetben található (izomban, bőr alatt erek körül, a hasüregben), 11 kg normál átlagos emberek esetében.

A kövérség kialakulásának biokémiai hátterét egyre jobban megismerjük. A genetikai faktorok szerepe dominánsnak tűnik. A legújabb eredmények az étkezési termogenezis zavarának és több, a táplálékfelvételt /étvágyat szabályozó gén károsodásának jelentőségre utalnak.

Zsírsejtek/adipociták

Hőtermelő képesség



Zsírsejt mérete

Zsírsejtek/adipociták

Sárga zsírszövet (WAT)	Barna Zsírszövet (BAT)
Egy nagy lipid csepp	Sok kicsi lipid csepp
Kevés mitokondrium	Sok mitokondrium
Adipokin szekretálás (pl: leptin, adiponektin, TNF- α)	BATokin szekretálás (pl: FGF21, IL6)
Triglicerid raktározás és szabadzsírsav felszabadítás éhezés során	Zsírégetés, hőtermelés UCP1 fehérjén keresztül
Bőr alatti, hasi zsírszövet	Hónalj árkában, a lapocka környékén, a mellkasi nagy erek mellett
Inzulin-függő glükóz felvétel	Inzulin-függő glükóz felvétel

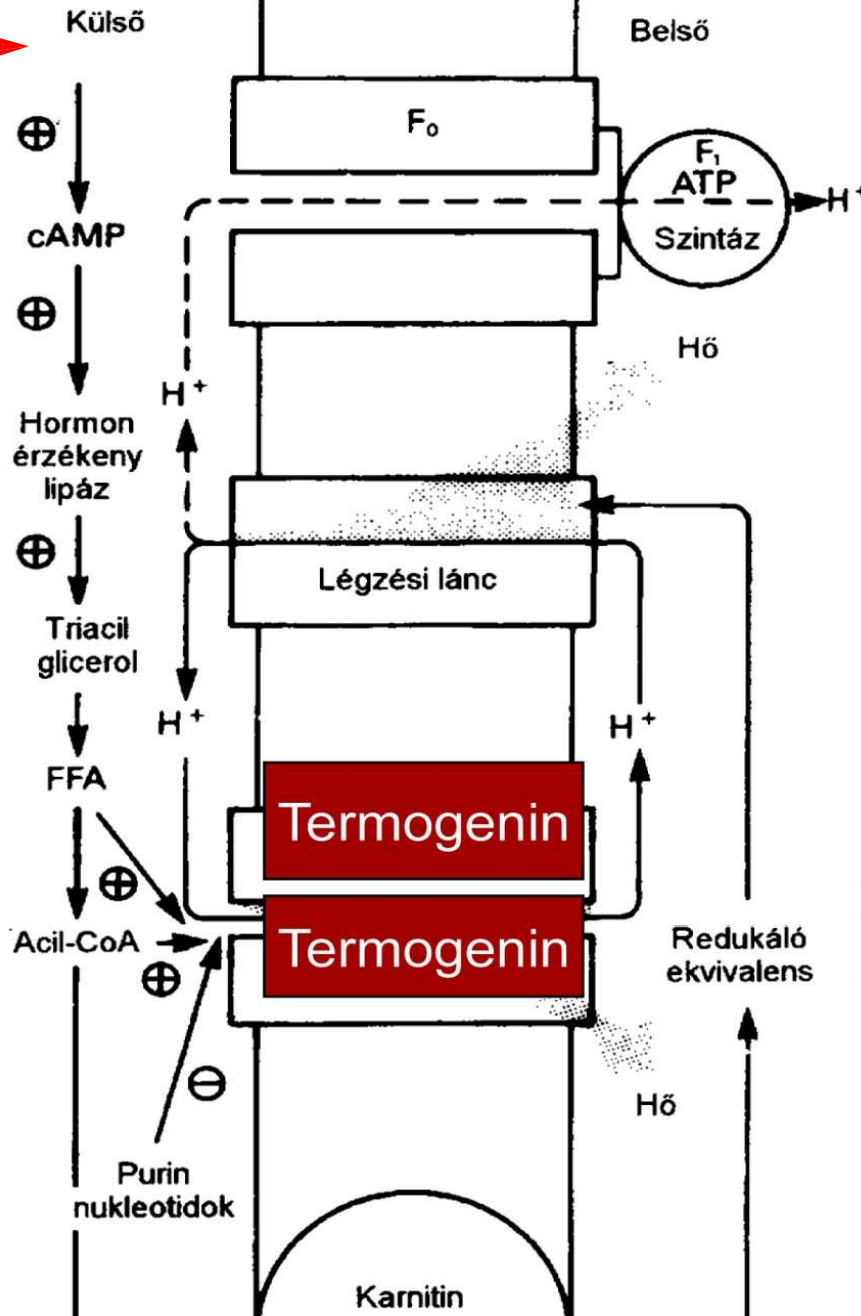


Bézs zsírszövet
Több és kisebb méretű lipid csepp
Hőtermelés: több mitokondrium és UCP1 expresszió
Inzulin független glükóz felvétel

Étvágycsökkentő
Stimulálja a szimpatikus idegrendszert
Emeli az energiafogyasztást/alapanyagcserét

Étkezés-indukált termogenezis

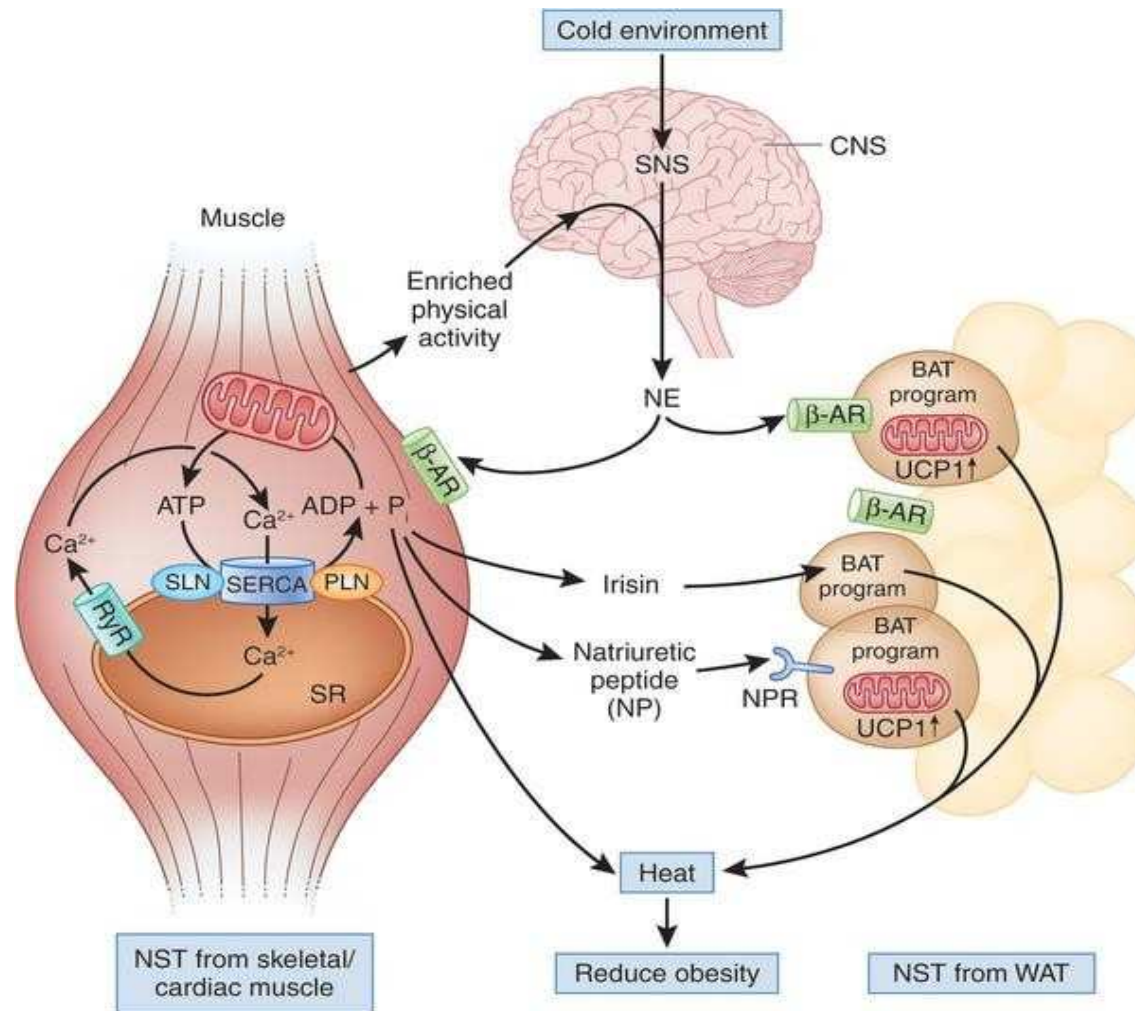
Szimpatikus idegrendszeri stimuláció vagy a leptin szint növekedése is kivált



UCP-1
„Uncoupling protein”
(termogenin)

Legújabb tudományos információ: A felnőtt emberekben is van barna zsírszövet (kb 60 gr): nyakizom és a kulcs csont mögött, a csigolyák mentén. A hidegre reagál, 15-szörös energia égetés fokozódás lehetséges. A 60 gr évente kb 4 kg zsírt égethet el.

„Non-shivering thermogenesis” az izomból és a barna zsírszövetből



Hidegben és fizikai aktivitás hatására a szimpatikus idegrendszer aktiválódik. A felszabaduló noradrenalin aktiválja a SERCA Ca-pumpát. Sarcolipin (SLN) szétkapcsolja a SERCA-mediált ATP hidrolízist a Ca-pumpálástól és az energia hő formájában szabadul fel.

Ugyanakkor a barna adipocita sejtek képződése fokozódik a noradrenalin (szimpatikus idegrendszer termeli) hatására, továbbá az irisin nevű peptid hatására amely a vázizomból. Ez fokozott UCP-1 mennyiséget és hőtermelést eredményez.

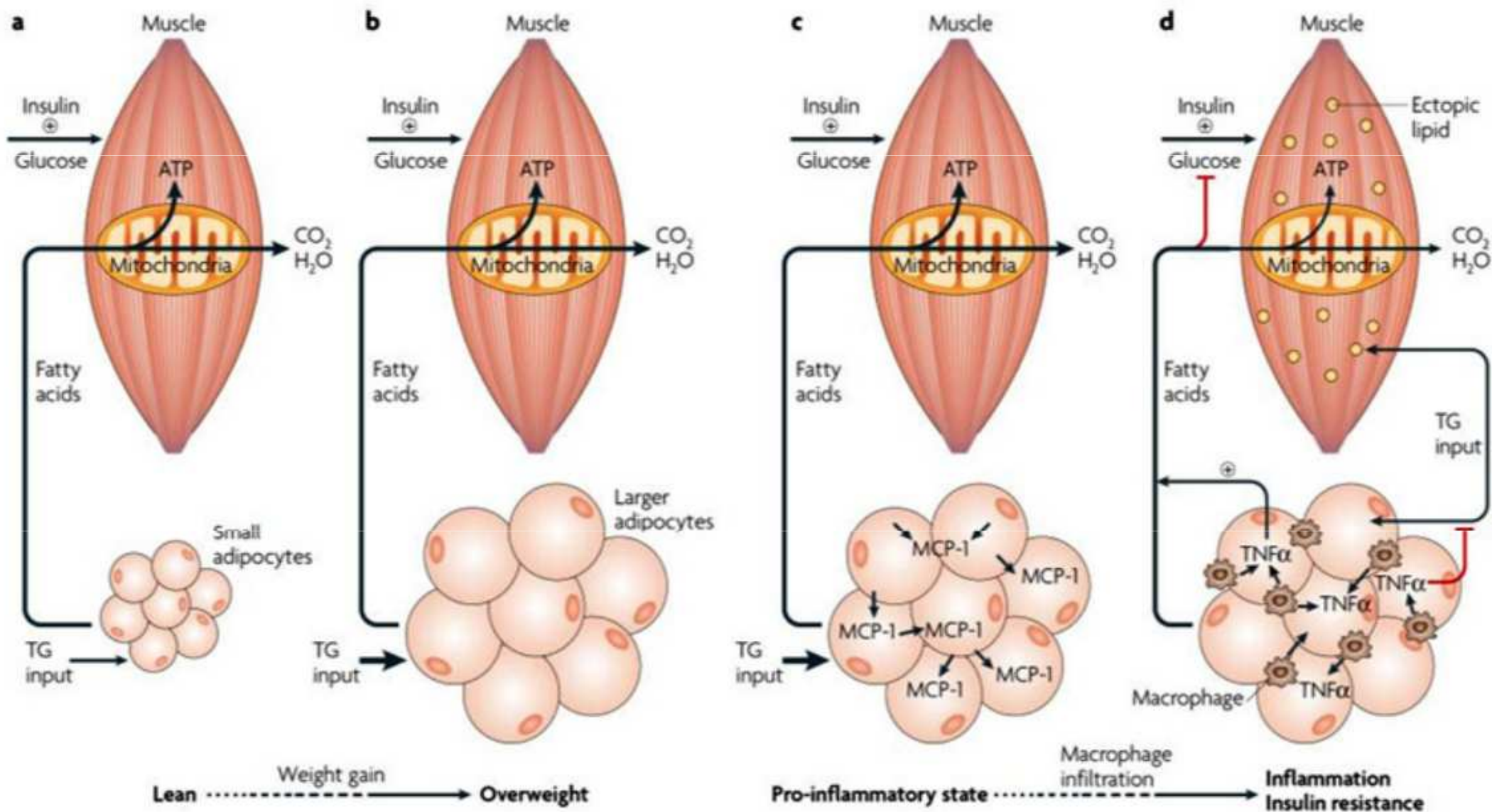
Metabolikus szindróma

Az IDF (Nemzetközi Diabétesz Szövetség) 2005-ben közzétett megfogalmazása alapján:

<u>Derékkörfogat:</u> (Hasra terjedő, „alma”-típusú elhízás.)	Férfi > 94 cm Nő > 80 cm
<u>Magas triglicerid-szint:</u>	>1,7 mmol/l
<u>Alacsony HDL-szint:</u>	Férfi < 1,03 mmol/l Nő < 1,3 mmol/l
<u>Koleszterin:</u>	> 4,5 mmol/l
<u>Magas éhgyomri glükóz-szint:</u>	> 5,6 mmol/l
<u>Magas vérnyomás:</u>	Szisztolés >130 Hgmm Diasztolés > 85 Hgmm

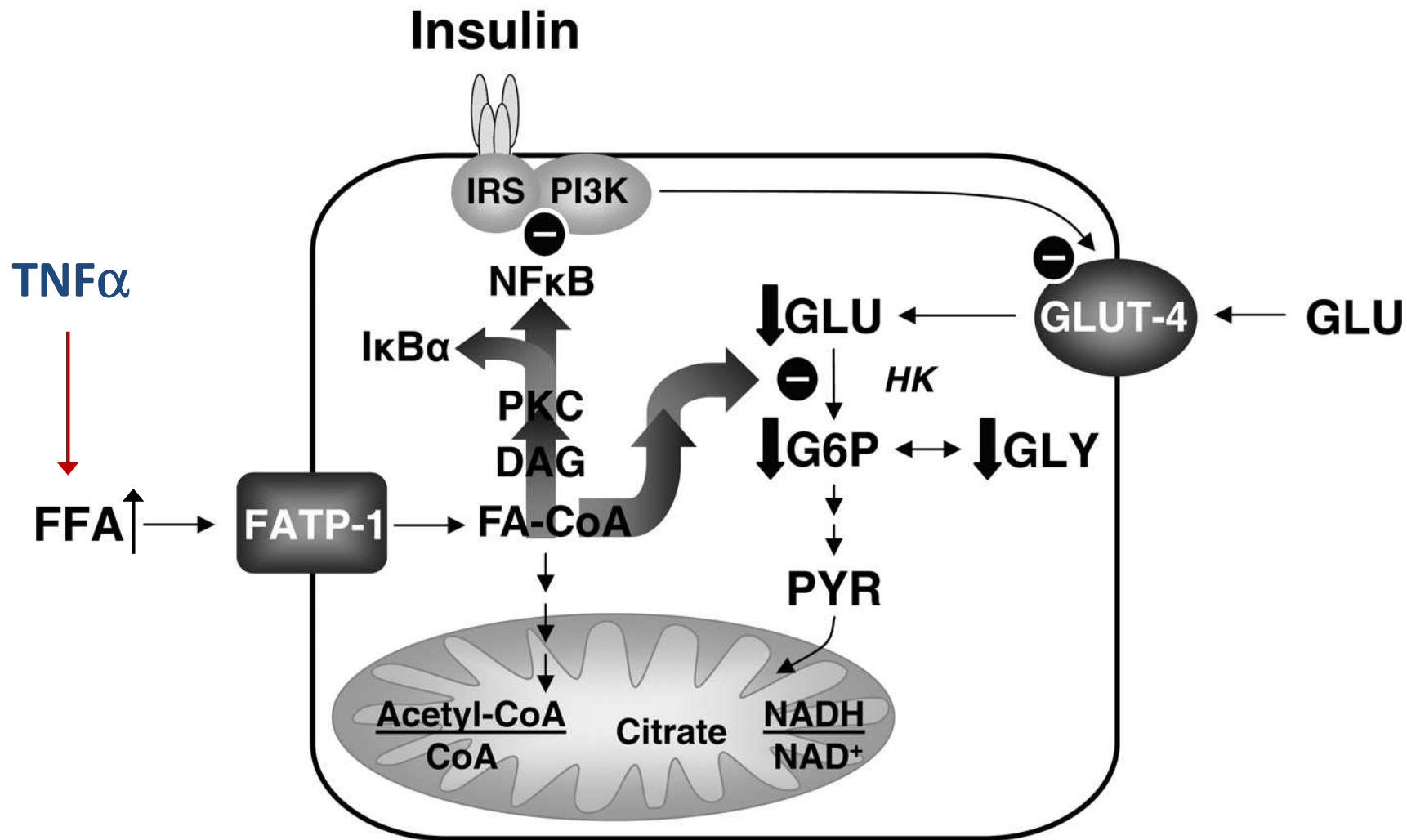
Három tünet együttes megléte metabolikus szindrómára utal.

A hipertrófizált zsírszövet szisztémás gyulladást okoz



TNFα= tumor necrosis factor α (gyulladásos mediátor)

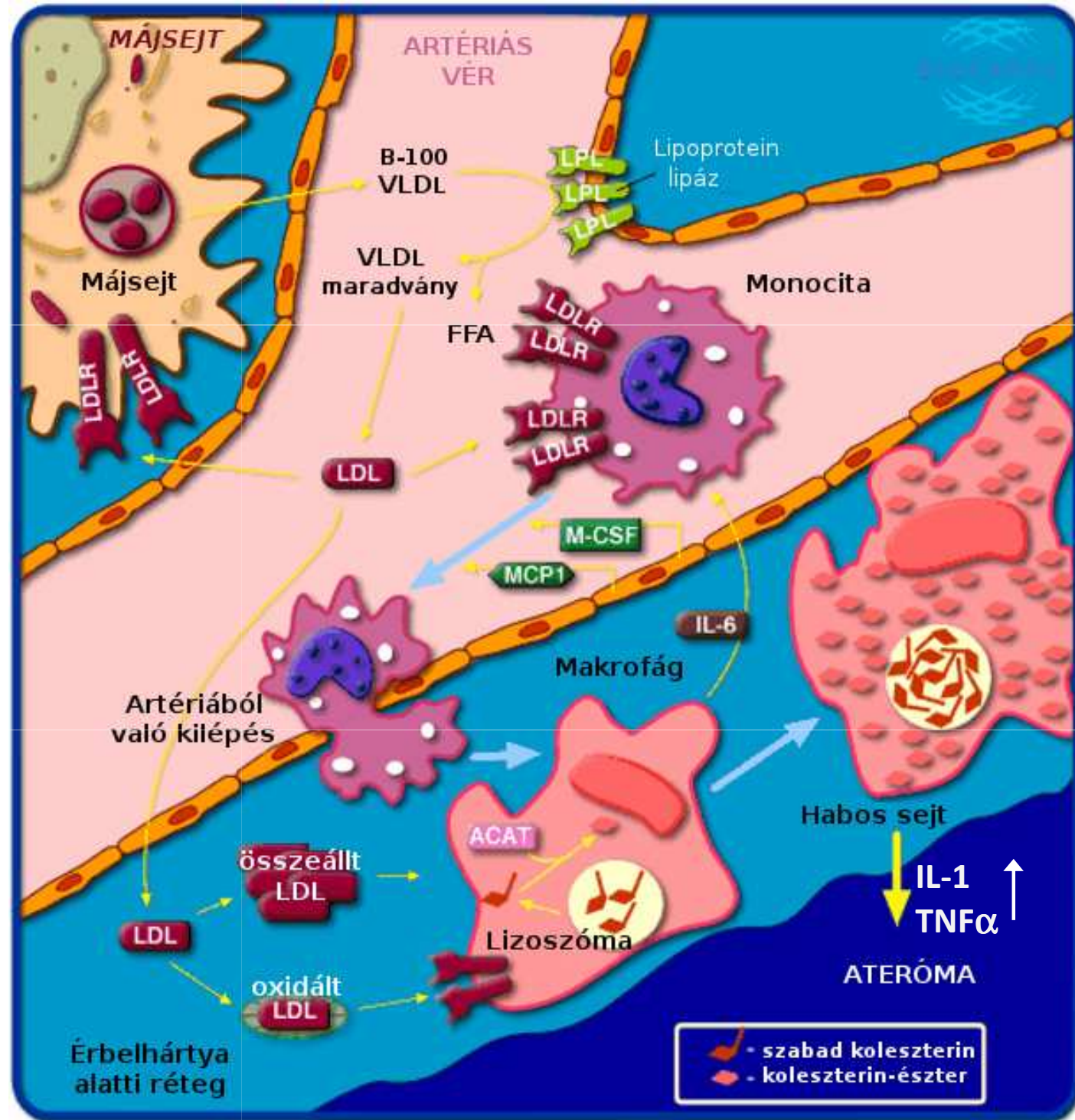
Magas FFA szint gátolja a GLUT4-függő glükóz felvételt



Magas FFA -> glükóz-intolerancia, II-es típusú diabétesz

Magas LDL és koleszterin szint érrelmeszesedést okoz

Az érrelmeszesedés kezdeti fázisában a magas koleszterinszint miatt károsodnak az erek endotél sejtjei. A sérült sejtek szabadgyököket termelnek, amelyek oxidálják a környezetükben lévő molekulákat, köztük az LDL-koleszterint is, ami tovább rongálja az érfalat. Az ér hámsérülését gyulladás követi. Az érrelmeszesedés folyamata akkor kezdődik, amikor az érfalon keletkezett sebhez fehérvérsejtek áramlanak, amelyek habos sejtekké alakulnak. Ezek sejtek további gyulladásos citokineket termelnek, amelyek tovább károsítják az endotél sejtet és simaizomsejt proliferációt indítanak. Az érfalba került zsírok idővel kalciumot kötnek meg, ilyenkor már meszes plakkról beszélünk. Magas HDL-szint csökkenti az érrelmeszesedést.



ÖSSZEFOGLALÁS

Lipidek emésztése és felszívása

Keringésben lévő lipoproteinek összetétele és szerepe

Zsírsavak szintézise

Zsírsavak lebontása

Ketontest szintézis és felhasználás

Különféle zsírszövetek jellemzése

Elhízás patológiája