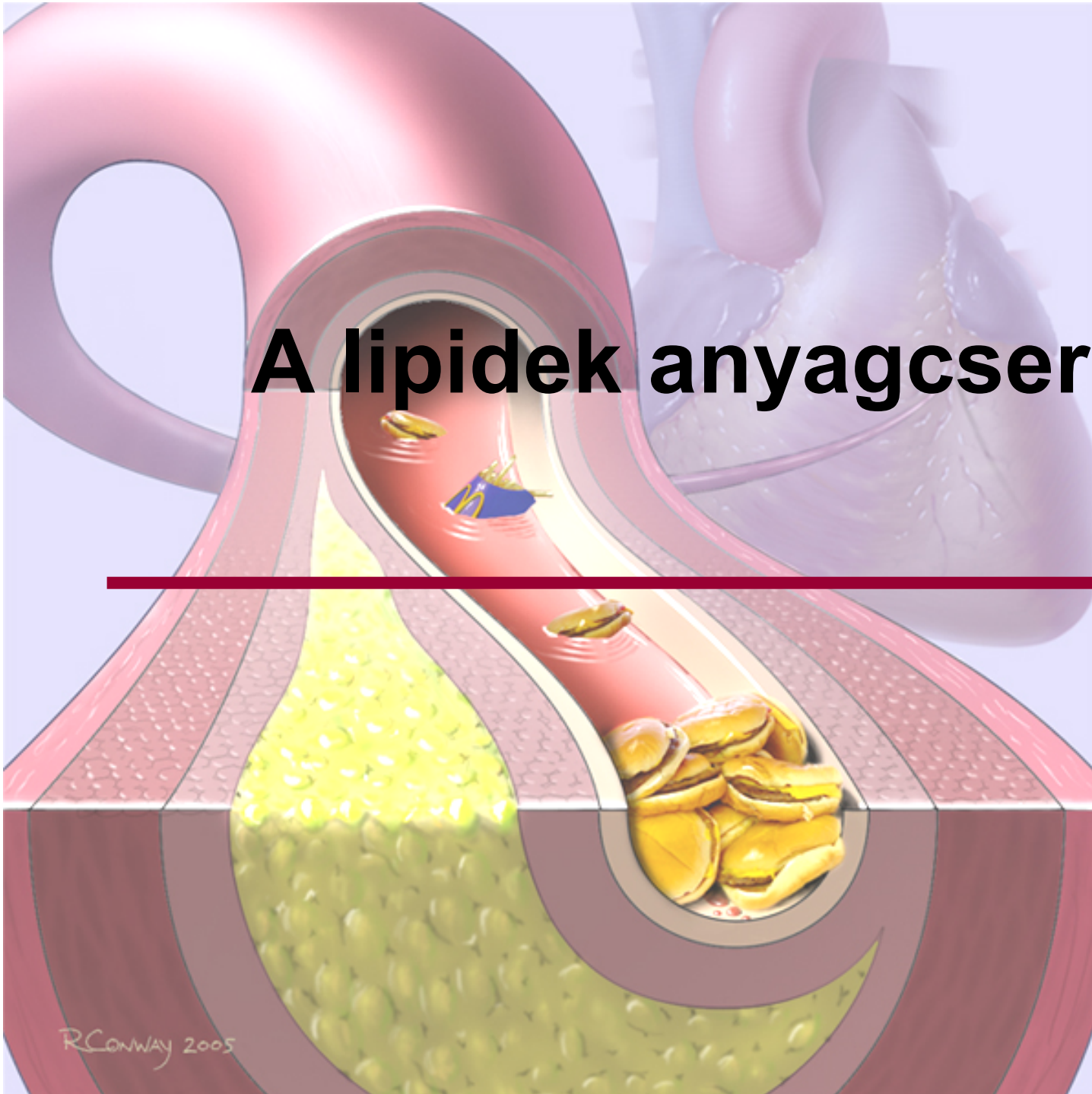
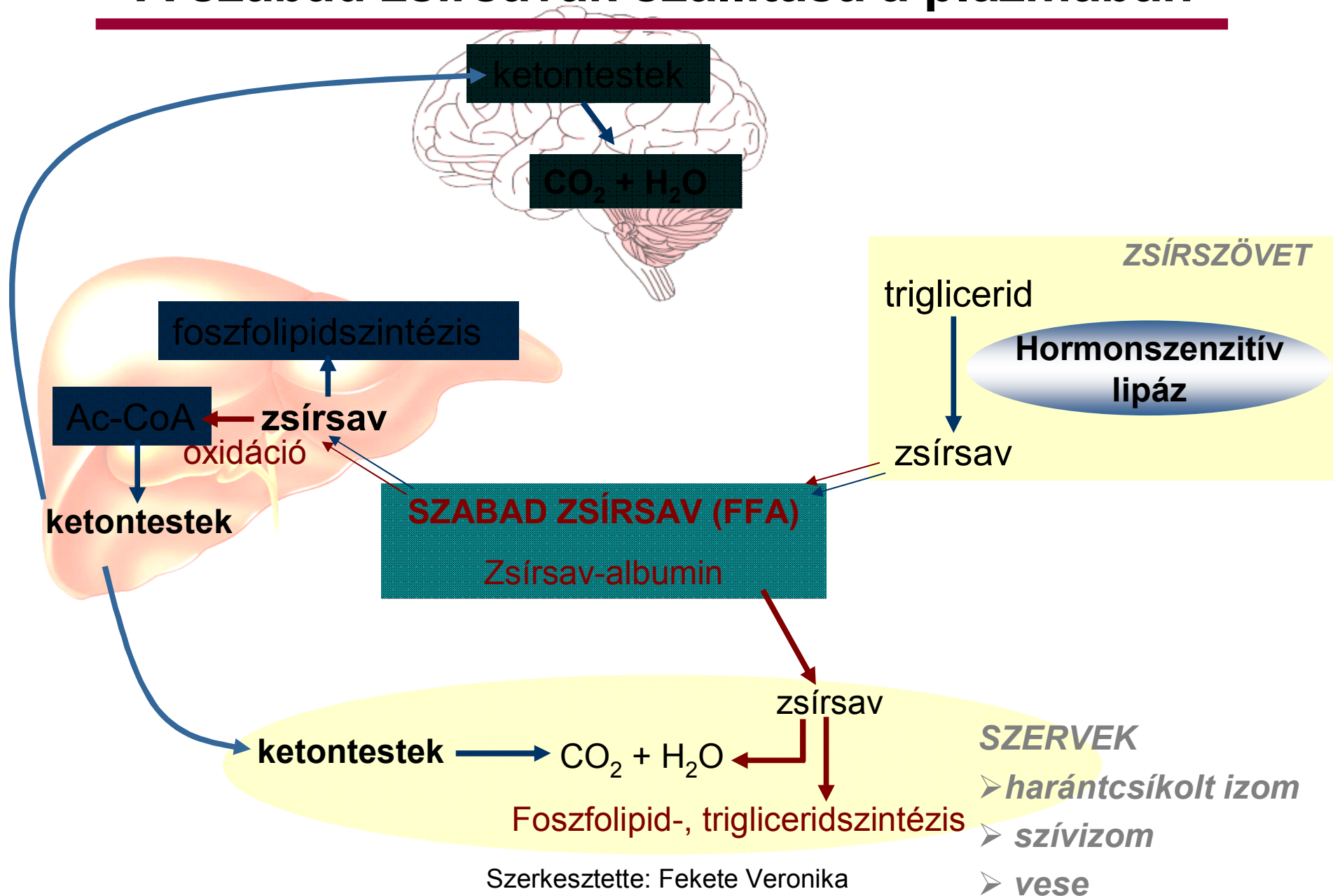


A lipidek anyagcseréje



A szabad zsírsavak szállítása a plazmában



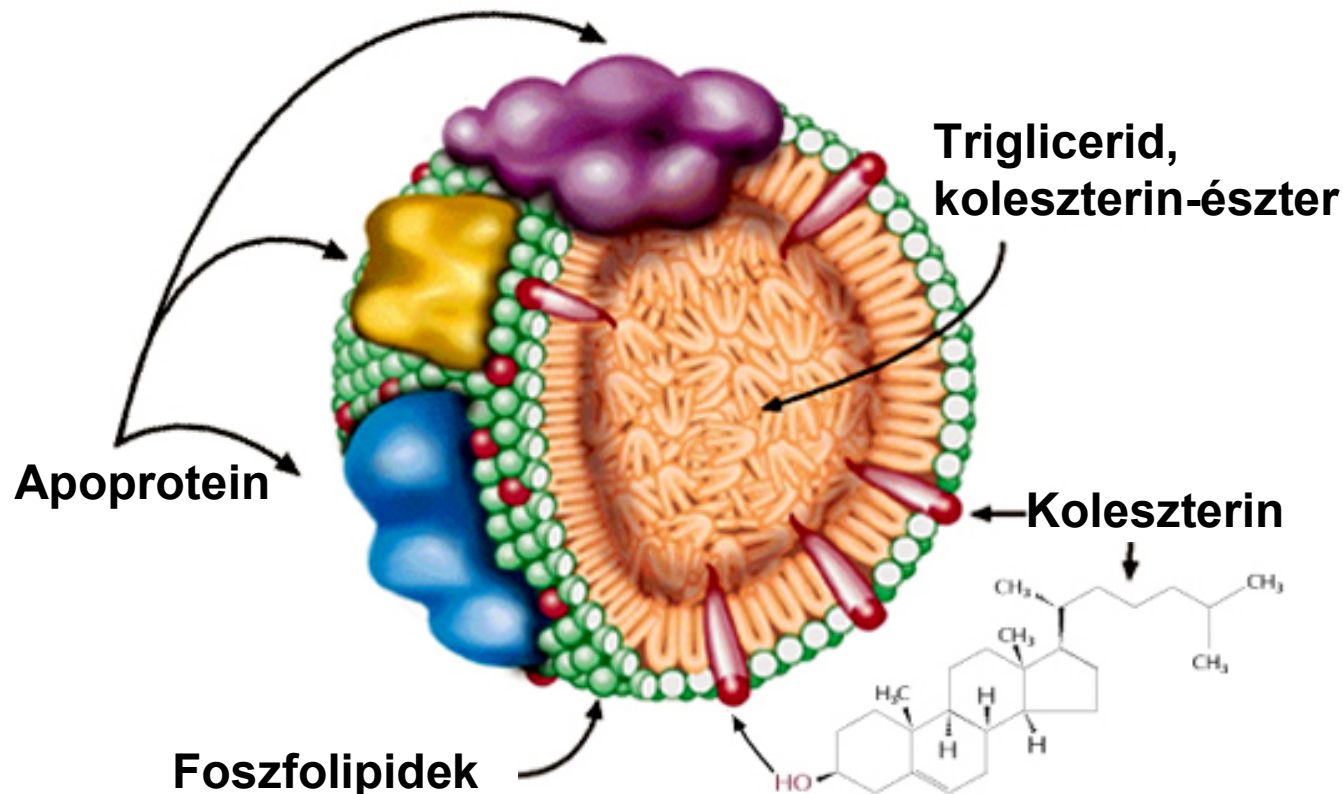
A lipoproteinek felépítése

• A burok alkotói:

- apoproteinek
 - foszfolipidek
 - koleszterin
- } poláros


• A belső rész alkotói:

- trigliceridek
 - koleszterin-észterek
- } apoláros



Szerkesztette: Fekete Veronika

A lipoproteinek tulajdonságai

Lipoprotein	Denzitás	Fehérje-tartalom (%)	Lipid-tartalom (%)	Legfontosabb lipid	Apoprotein
Kilomikron (CM)		1-2	98-99	Triglicerid	B-48, C-II, C-III, E
VLDL		7-10	90-93	Triglicerid	B-100, C-I, C-II, C-III, E
IDL		15-20	80-85	Triglicerid, koleszterin-észter	B-100, E
LDL		20-25	75-80	Koleszterin-észter	B-100
HDL		40-55	50-55	Foszfolipid, koleszterin-észter	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, E

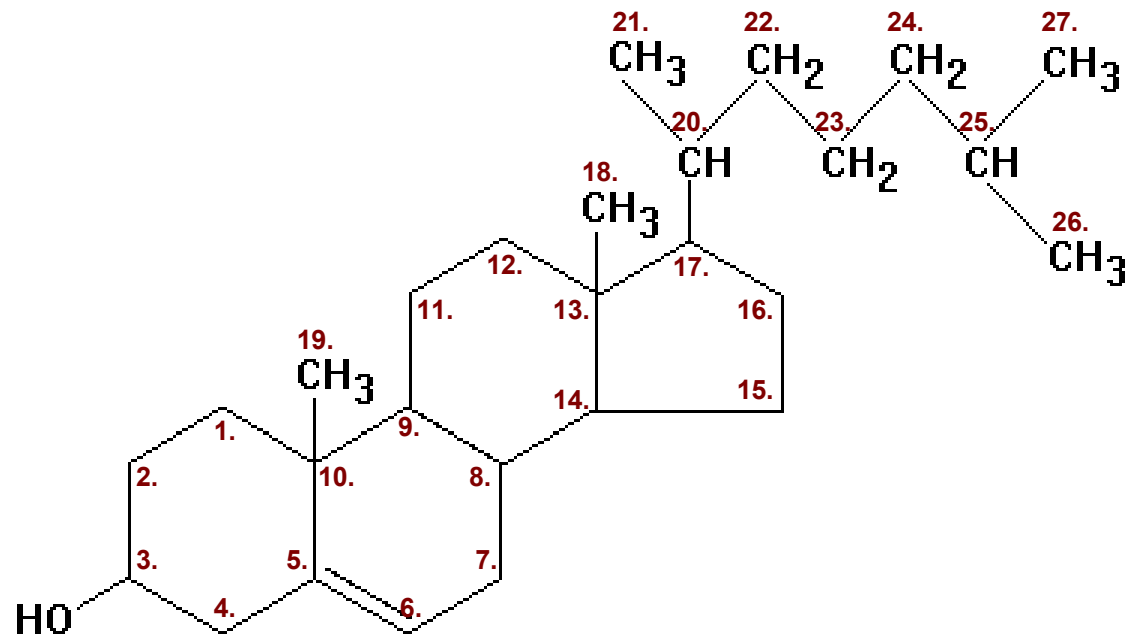
Szerkesztette: Fekete Veronika

A koleszterin szerkezete

Alapváza: szteránváz (ciklopentanoperhidrofenantrén váz)

Hidrofób, vízben nem oldódik

70 %-ban koleszterinészterként van jelen

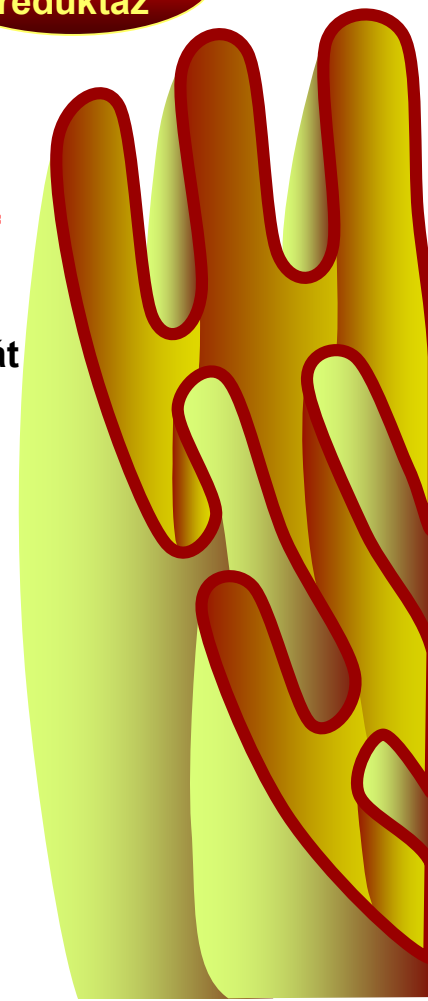
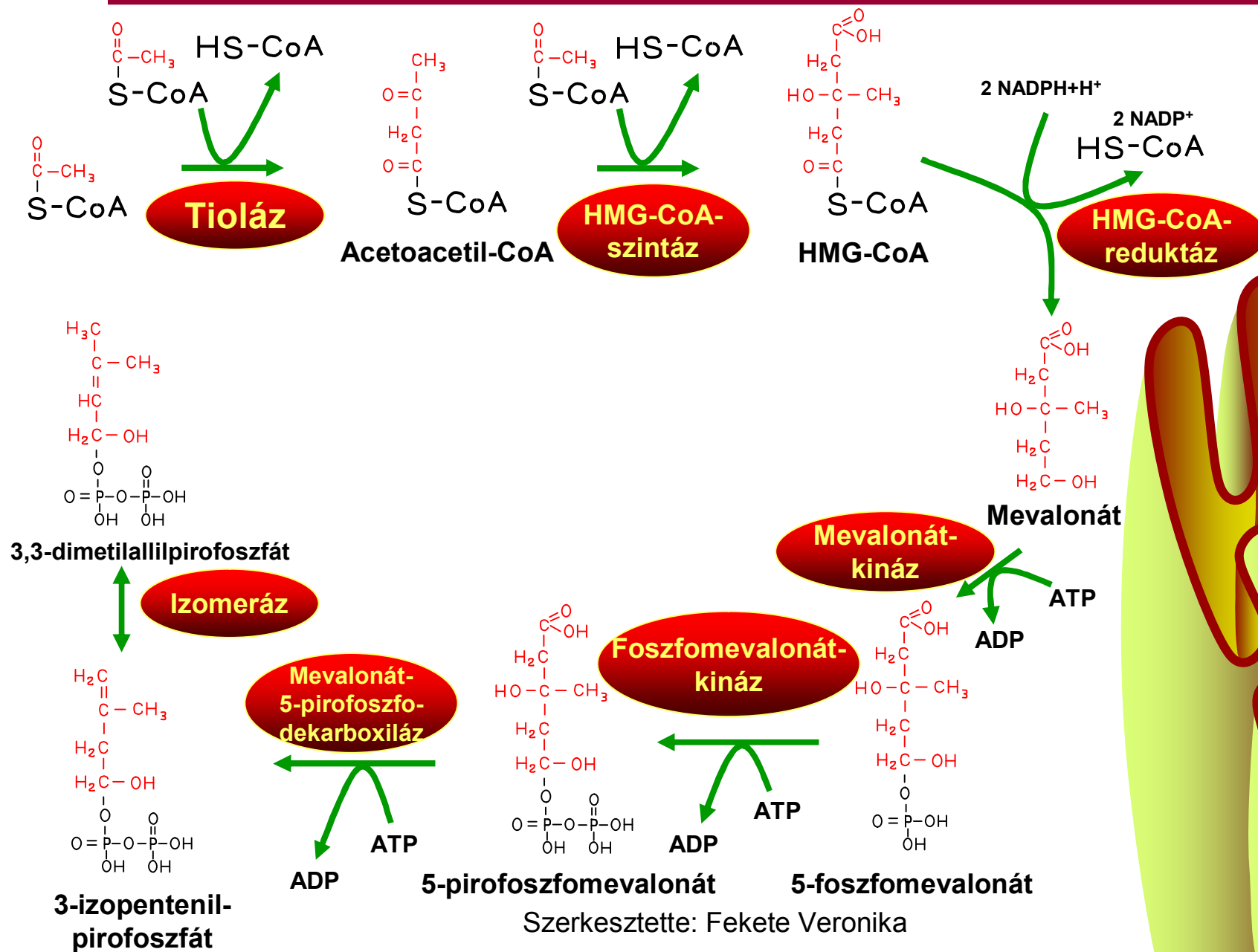


Szerkesztette: Fekete Veronika

A koleszterin szerepe

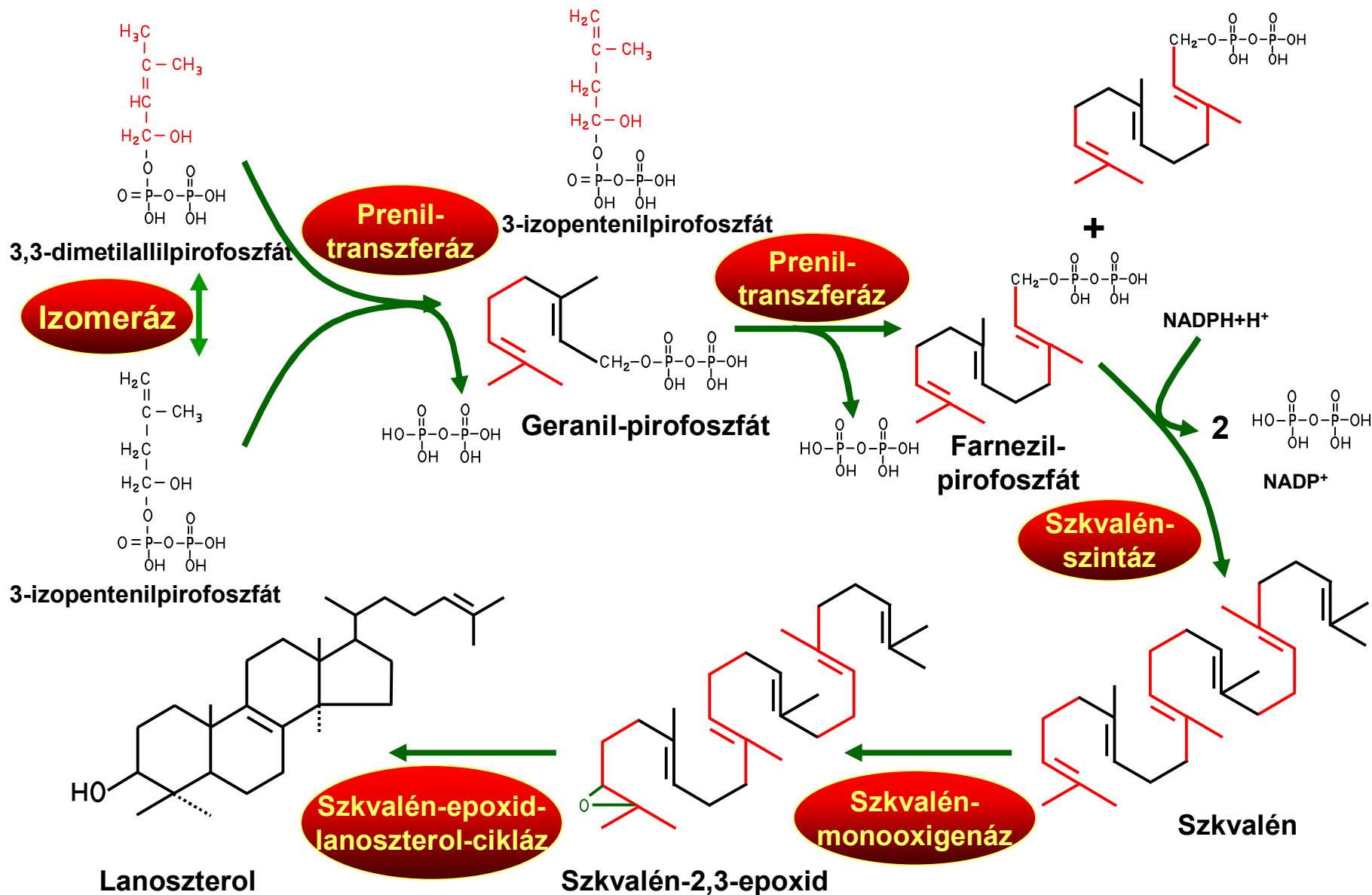
- Minden sejtben megtalálható
- Forrása:
 - táplálékból
 - de novo szintézis a sejtekben
- Szerepe:
 - membránok fluiditásának szabályozása
 - szteroidhormonok szintézise
 - epesavak szintézise
 - D₃-vitamin

A koleszterin szintézise I.



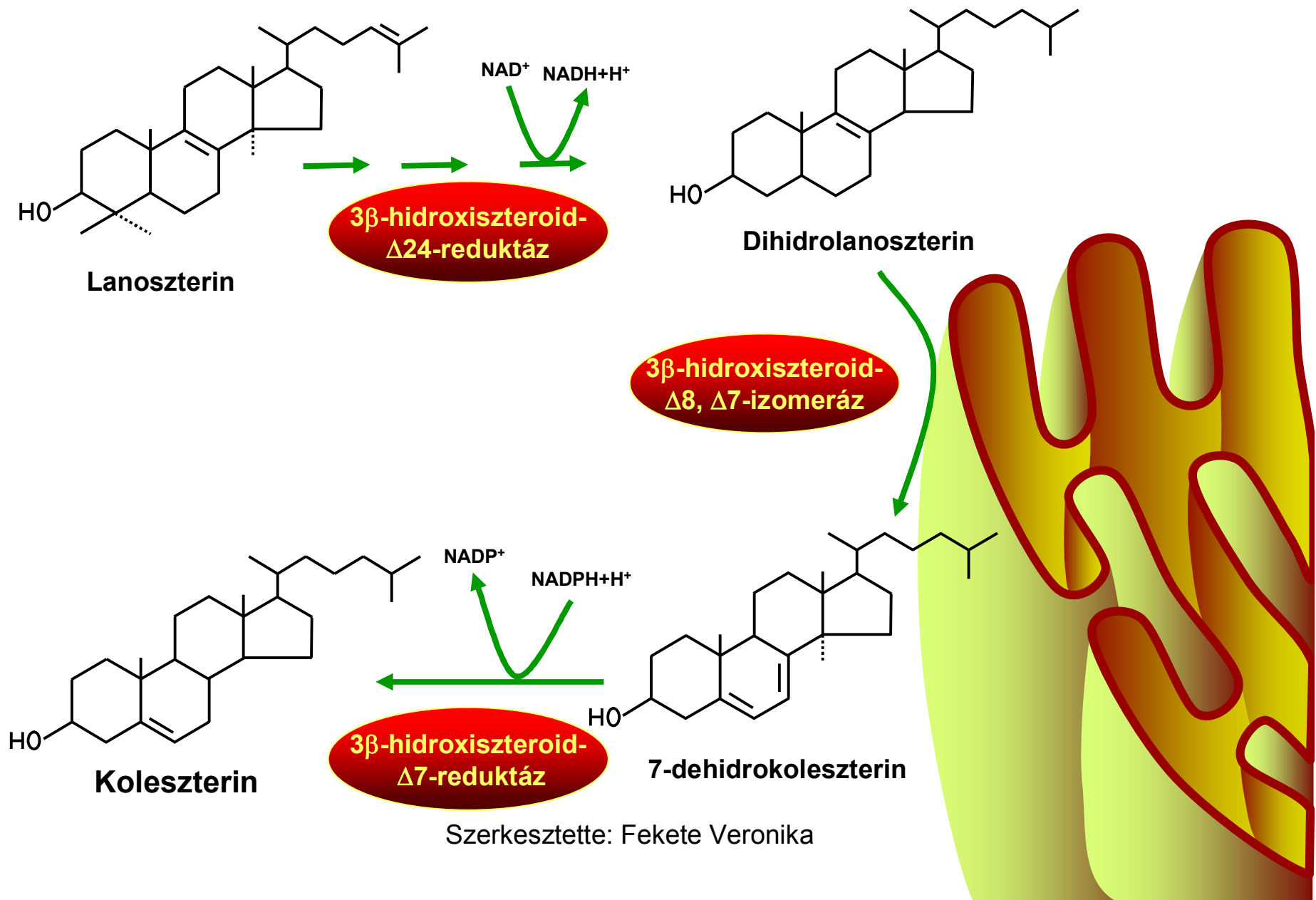
Szerkesztette: Fekete Veronika

A koleszterin szintézise II.

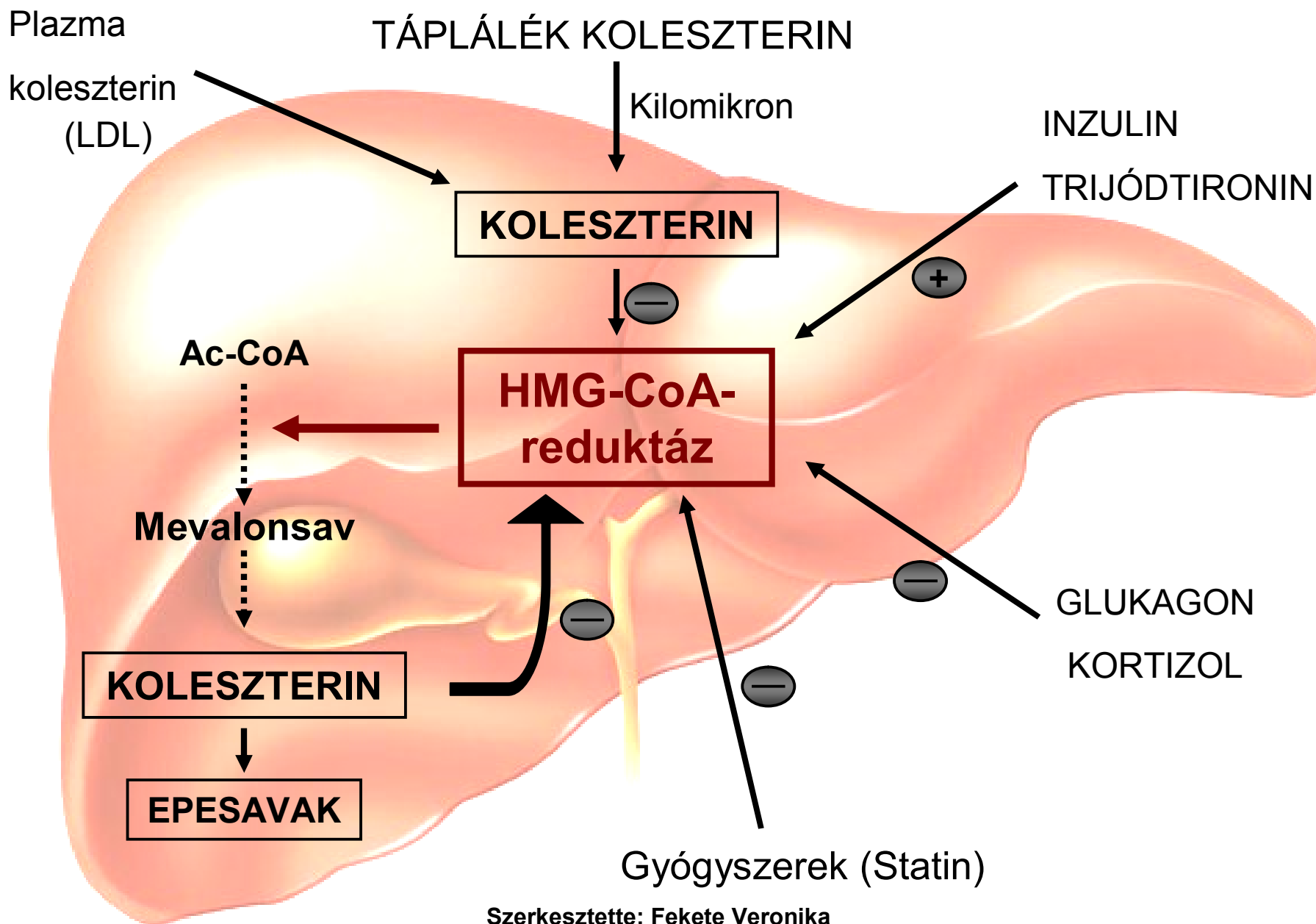


Szerkesztette: Fekete Veronika

A koleszterin szintézise III.

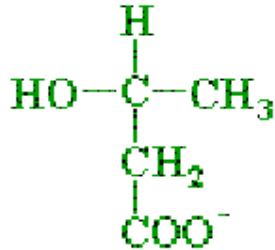


A koleszterinszintézis szabályozása

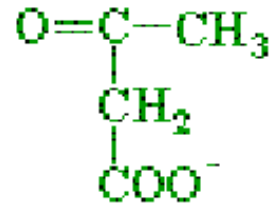


Bevezetés

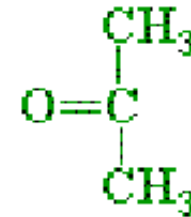
Ketontestek:



β-hidroxi-vajsav



acetoacetát



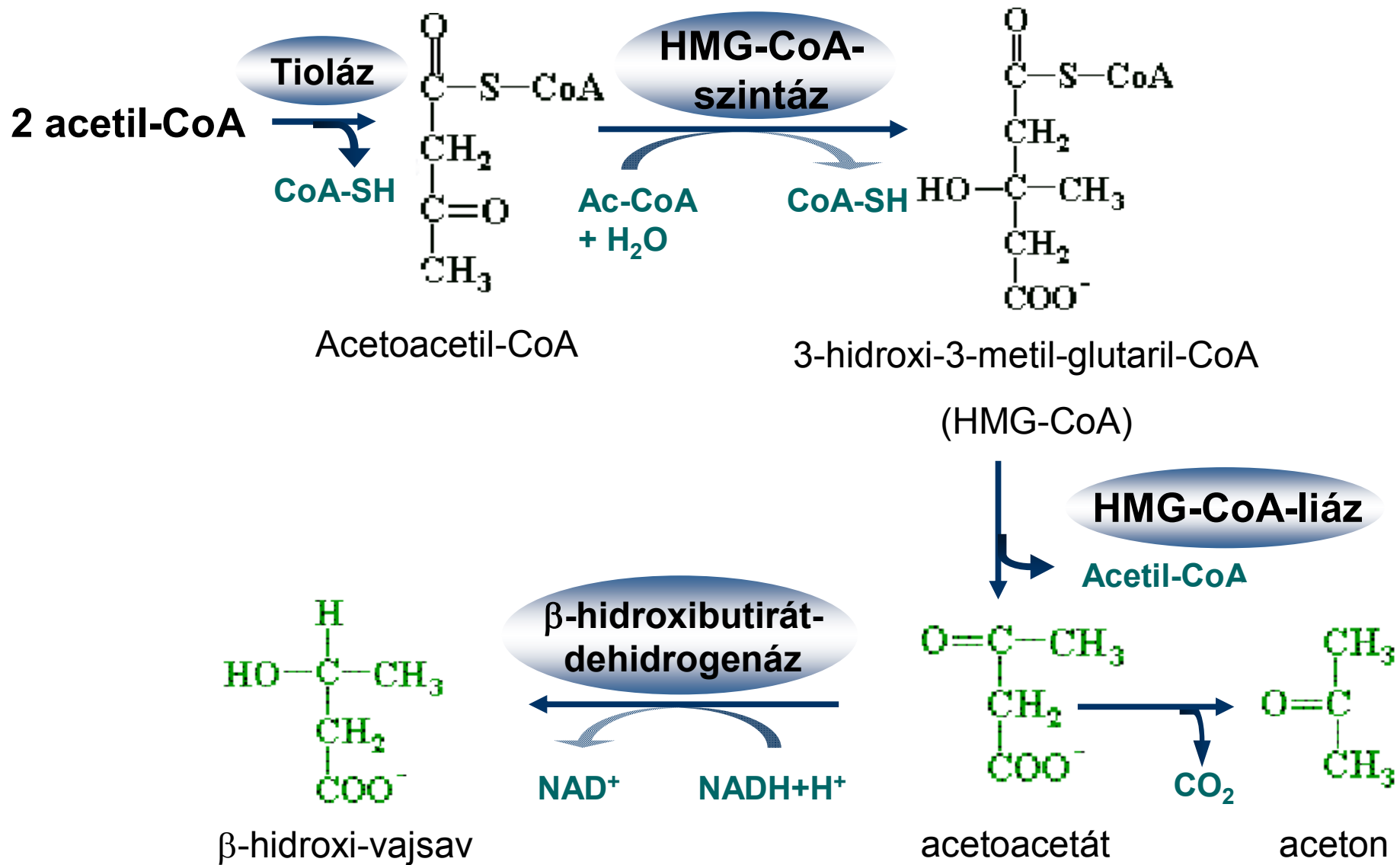
aceton

- Koncentrációjuk a vérben < 0,2 mM

Jellemzőik:

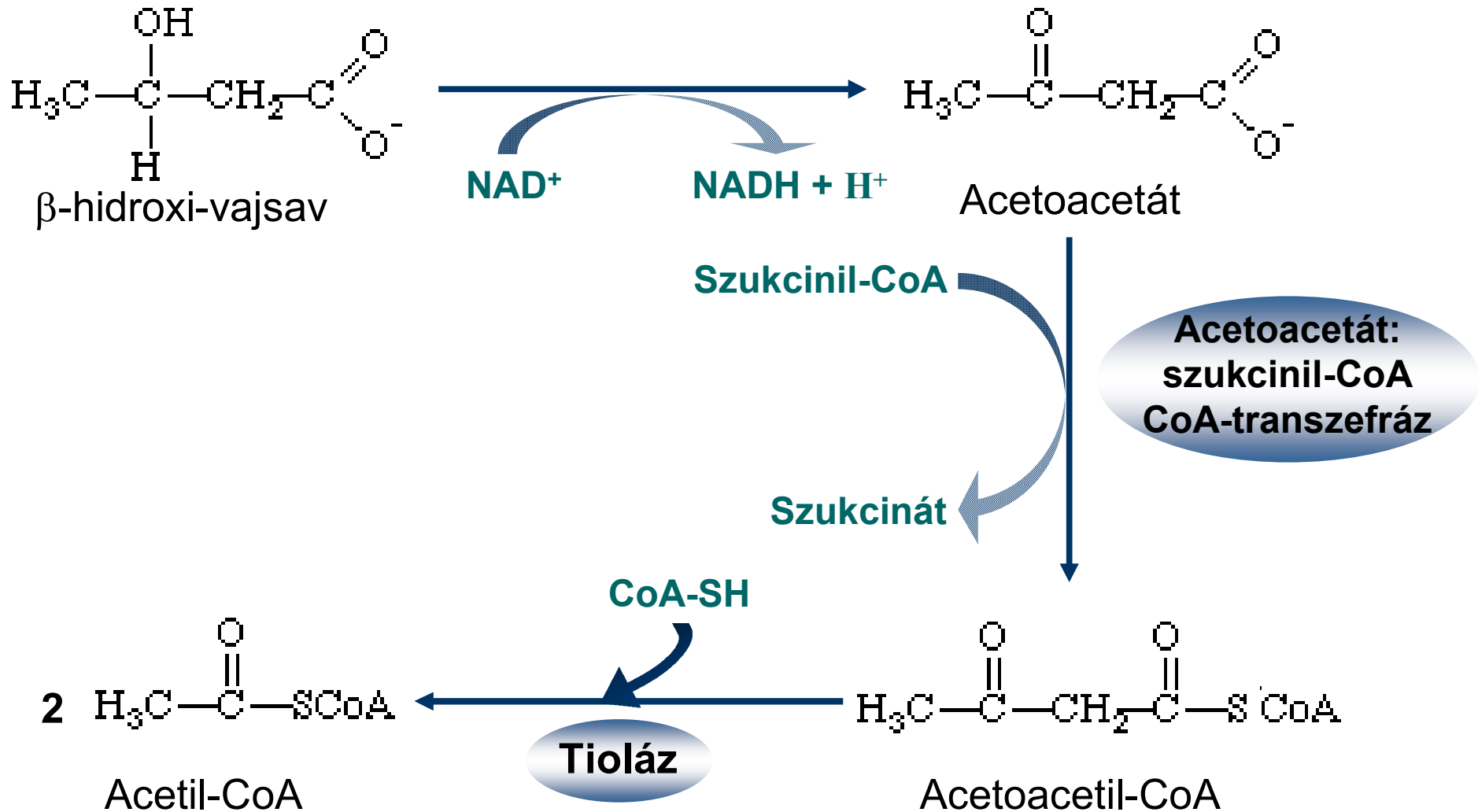
- Acetil-CoA-ból keletkeznek
- vízdékony molekulák
- elsősorban a májban, kisebb mértékben a vesében szintetizálódnak
- alternatív energiaforrássul szolgálnak a perifériás szövetek számára

A ketontestek szintézise



Szerkesztette: Fekete Veronika

A ketontestek felhasználása



Szerkesztette: Fekete Veronika

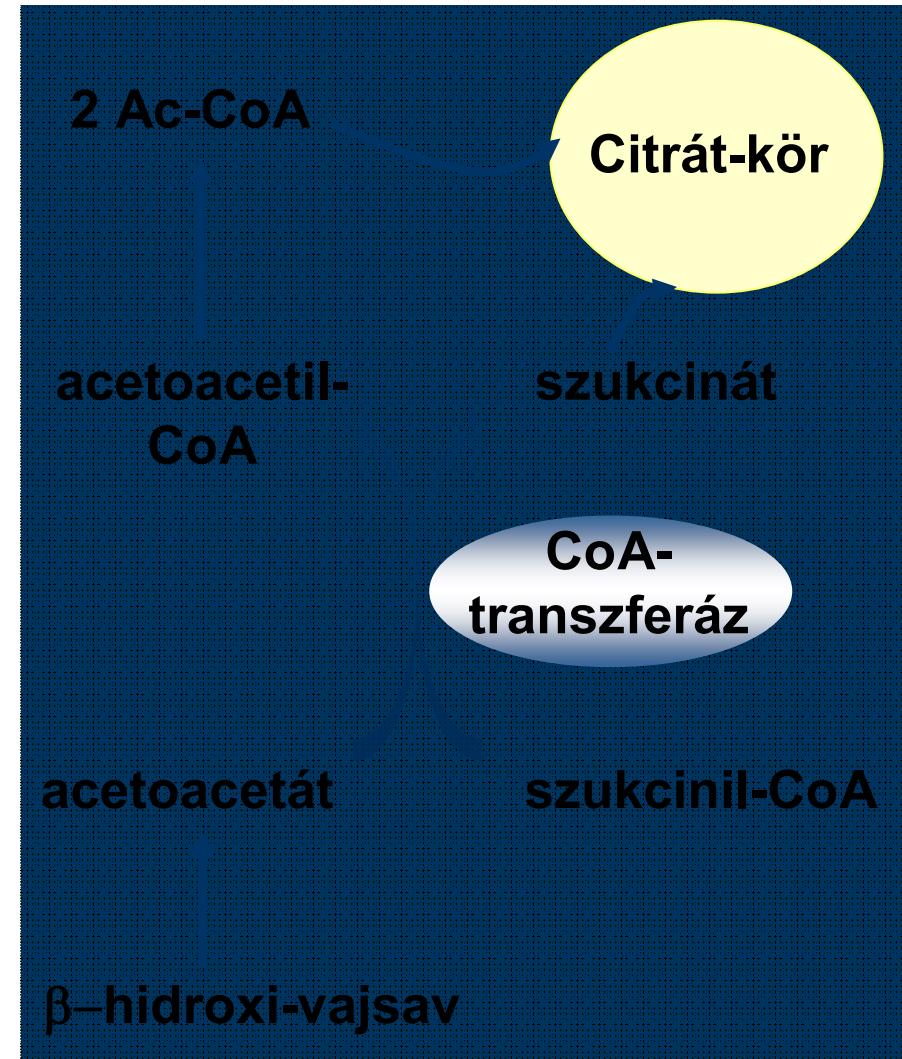
A ketontestek felhasználása

Perifériás szövetek:

- szívmusculus
- harántcsíkolt izom
- vese
- idegszövet

acetoacetát \Rightarrow

β -hidroxi-vajsav \Rightarrow



Szerkesztette: Fekete Veronika

A zsírsavak hasznosítása

A sejtek számára felhasználható zsírsavak eredete:

- szírszövetből származó szabad zsírsavak
- lipoproteinekből a lipoprotein-lipáz hatására keletkező zsírsavak

Zsírsavakat **nem** hasznosító szövetek:

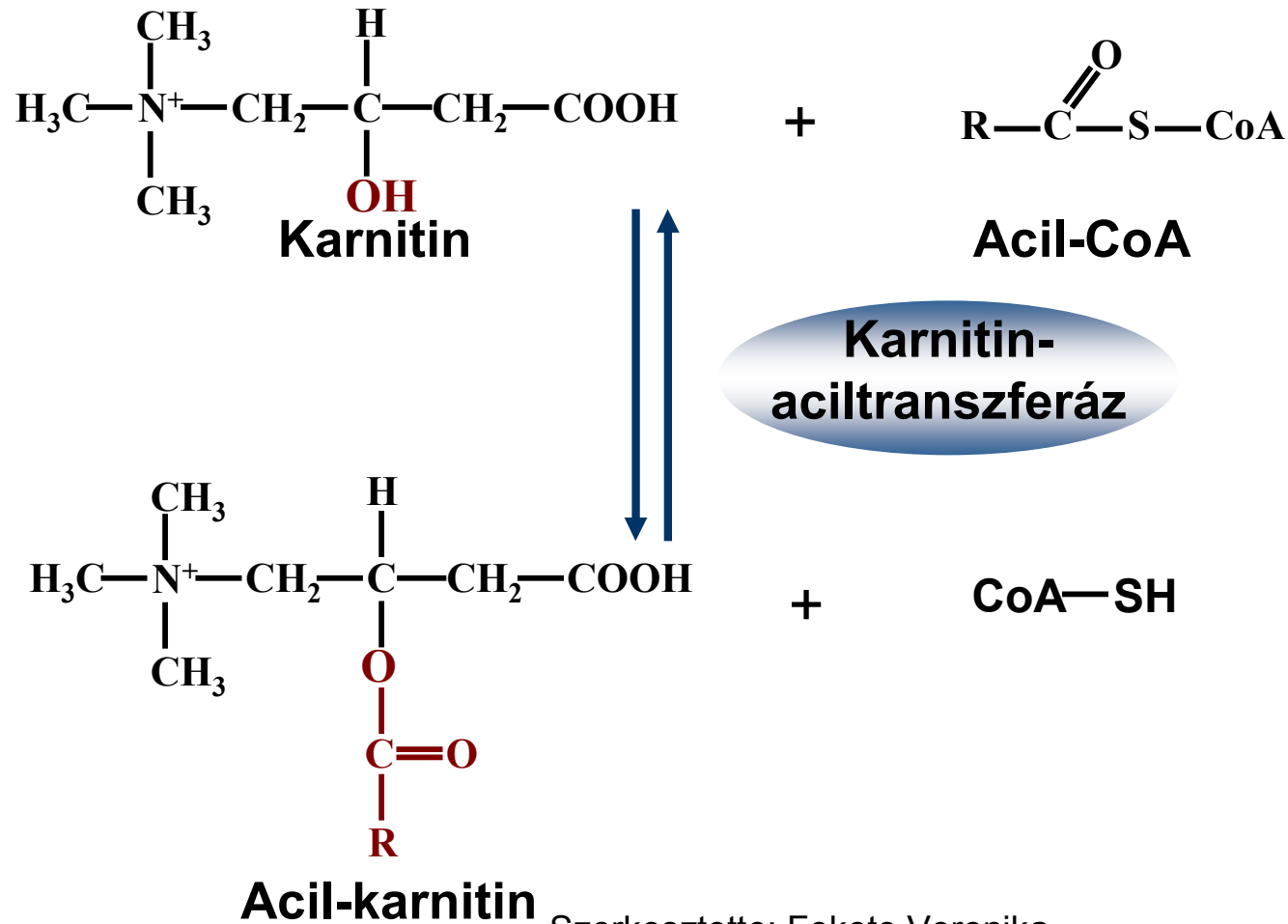
- idegszövet
- vörösvértest
- mellékvesevelő

A **szívizom** és a **harántcsíkolt izom** számára a zsírsavak jelentős energiaforrást jelentenek.

A szervek zsírsavfelhasználásának mértéke a metabolizmus állapotától függ.

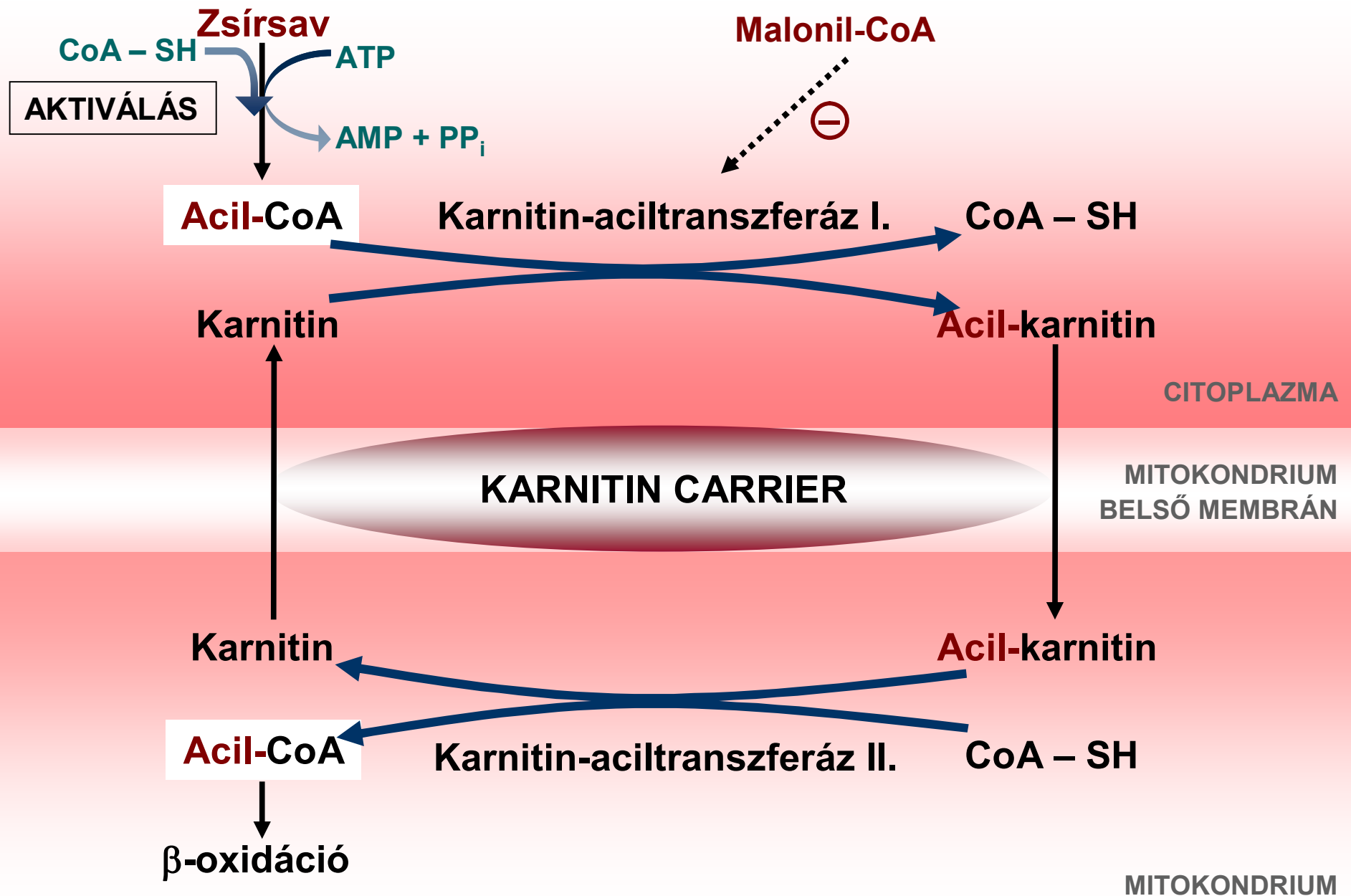
A karnitin-aciltranszferáz által katalizált reakció

Az endoplazmás retikulumban vagy a mitokondrium külső membránján CoA-val aktiválódott hosszú szénláncú zsírsavak bejutását segíti elő a mitokondriumba, az oxidáció helyére.

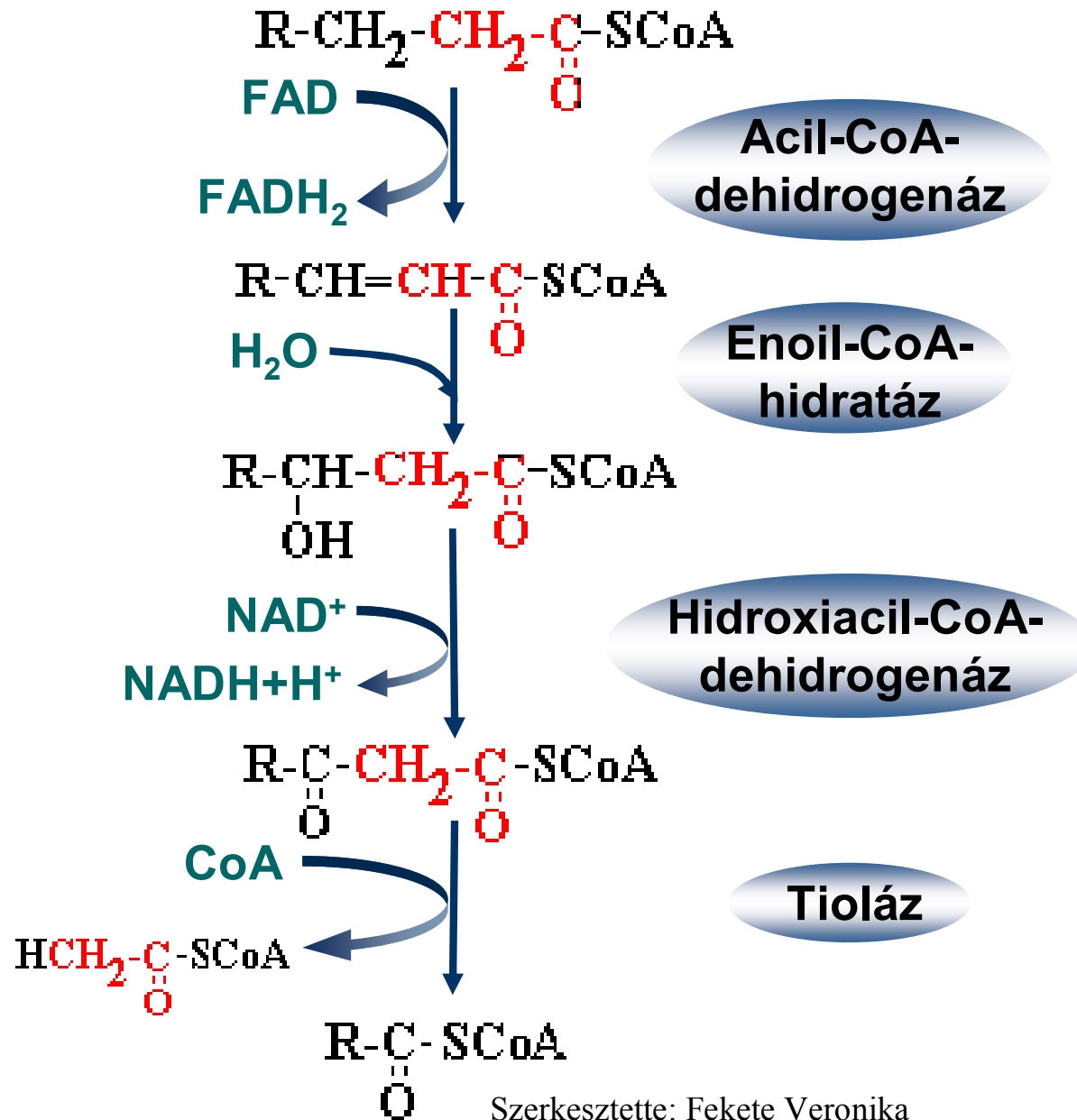


Szerkesztette: Fekete Veronika

A hosszú szénláncú zsírsavak transzportja a mitochondriumba



A páros szénatomszámú zsírsavak oxidációja – β -oxidáció



Szerkesztette: Fekete Veronika

A β -oxidáció és a de novo zsírsavszintézis összehasonlítása

β -oxidáció

- helye: mitokondrium
- CoA-hoz kötötten
- kofaktora: NAD^+ , FAD
- L-hidroxi intermedierek
- termék: acetyl-CoA

Zsírsavszintézis

- helye: citoplazma
- ACP-hez kötötten
- kofaktora: $\text{NADPH} + \text{H}^+$
- D-hidroxi intermedierek
- kiindulási molekula: malonil-CoA

A palmitinsav lebontásának energiamérlege

1 palmitinsavmolekulából keletkezik:

- 8 acetyl-CoA
- 7 FADH₂
- 7 NADH+H⁺

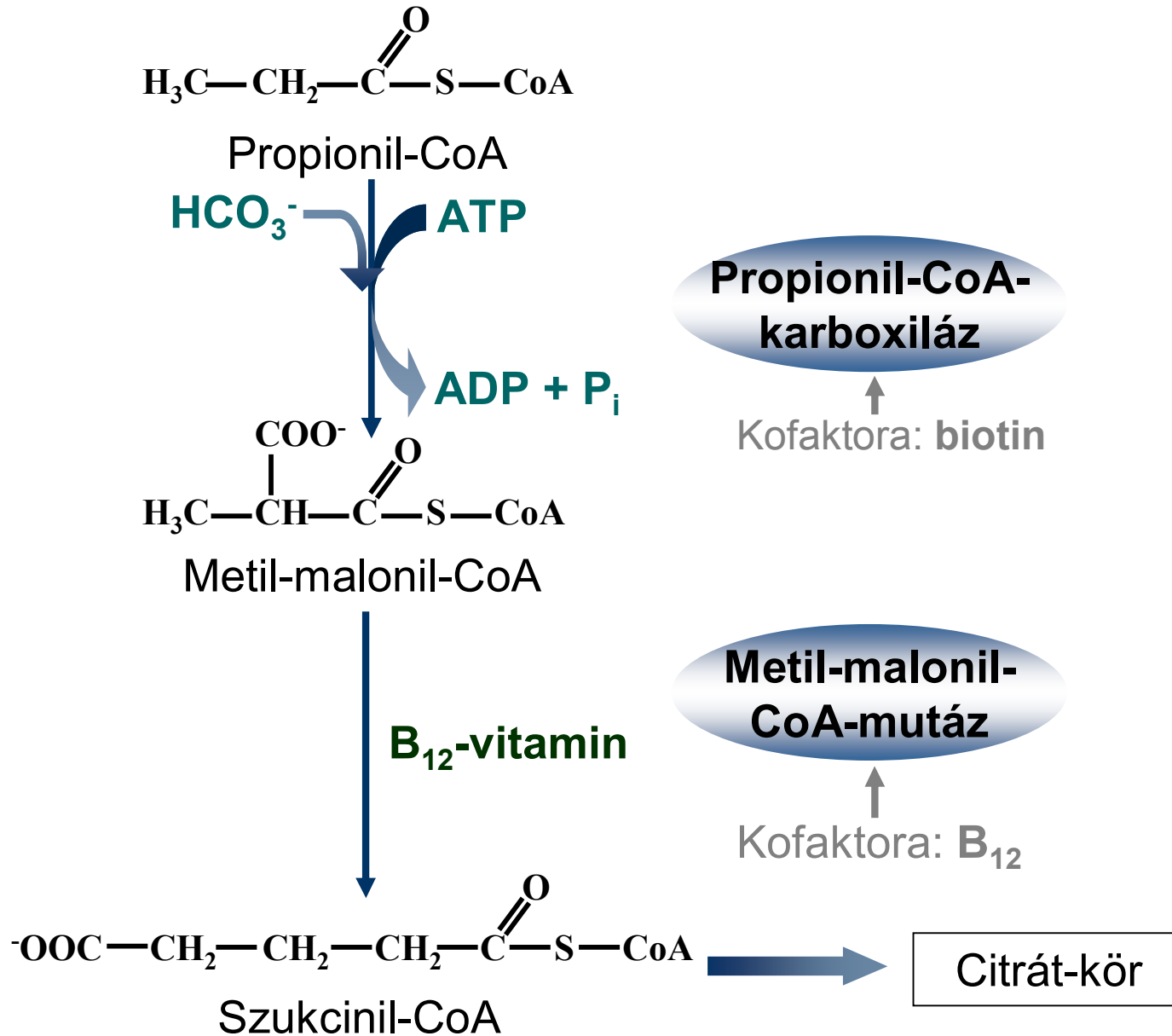
Az aktiválódás során felhasználódott: 2 ATP

Összesen: $8 \times 12 \text{ ATP} + 7 \times 2 \text{ ATP} + 7 \times 3 \text{ ATP} - 2 \text{ ATP} = \underline{\underline{129 \text{ ATP}}}$

A β -oxidáció szabályozása

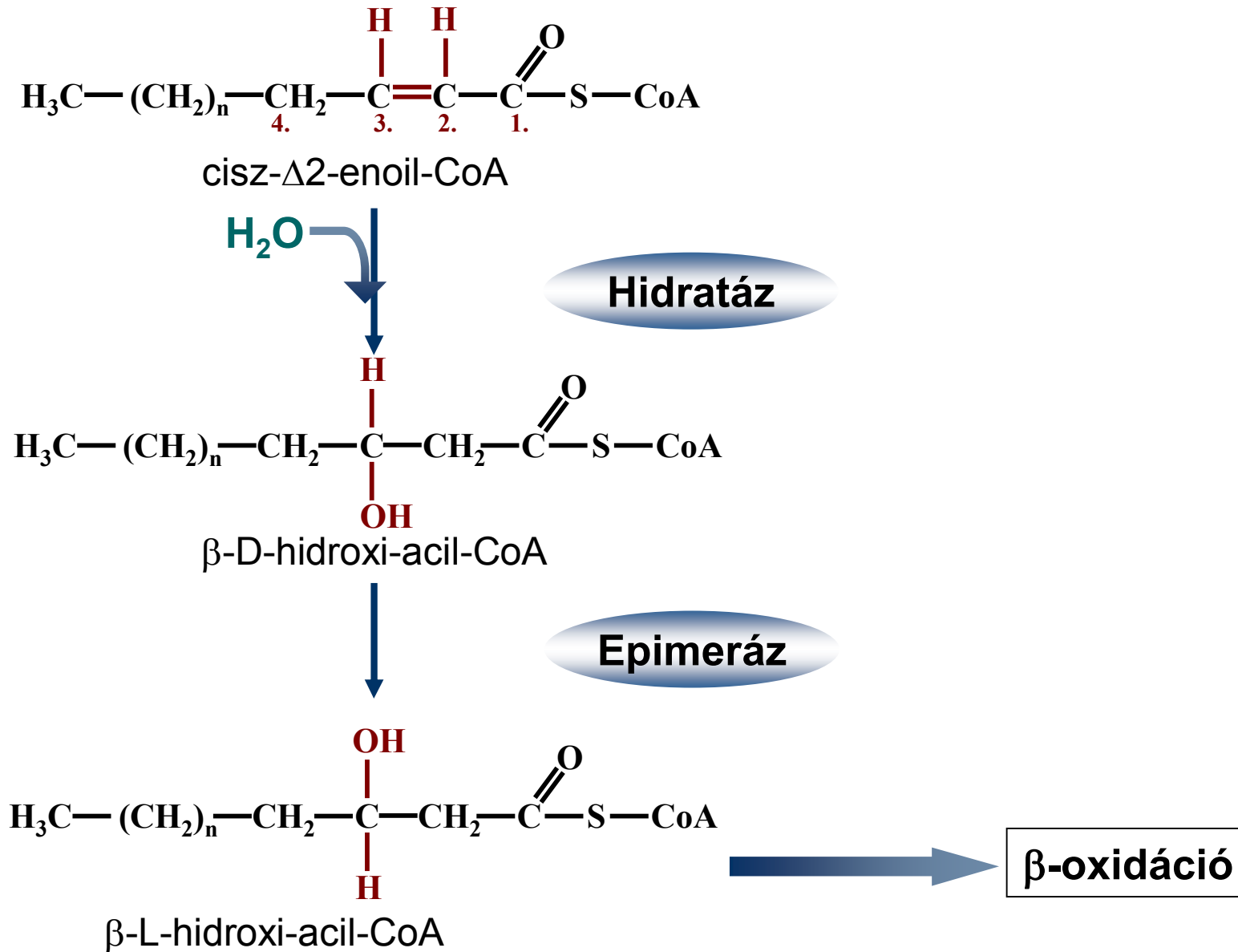
- az oxidáció mértéke a szubsztrátok és a kofaktorok jelenlététől függ
- malonil-CoA: gátolja a karnitin-aciltranszferáz I.enzimet, ezáltal a zsírsavak bejutását az oxidáció helyére

A propionil-CoA metabolizmusa



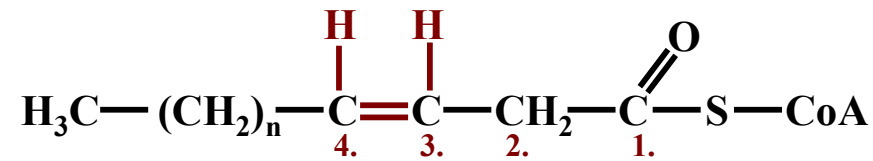
Szerkesztette: Fekete Veronika

A „cisz” konformációjú telítetlen zsírsavak oxidációja I.



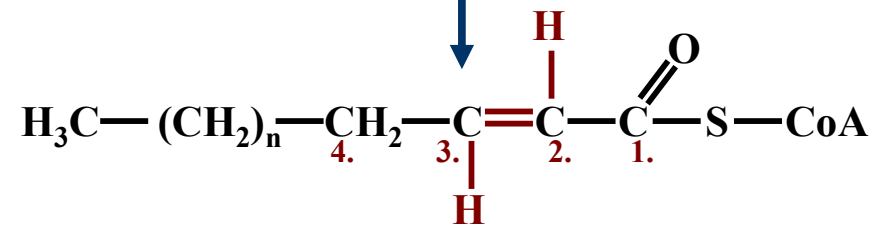
Szerkesztette: Fekete Veronika

A „cisz” konformációjú telítetlen zsírsavak oxidációja II.



cisz- Δ^3 -enoil-CoA

Izomeráz

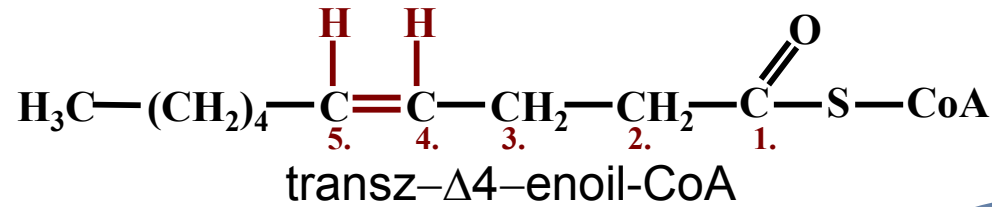


transz- Δ^2 -enoil-CoA

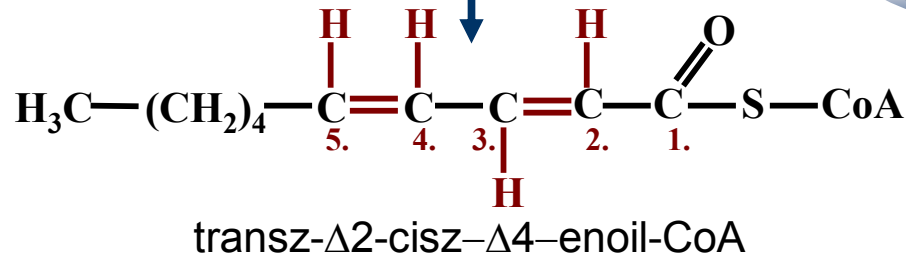
β -oxidáció

Szerkesztette: Fekete Veronika

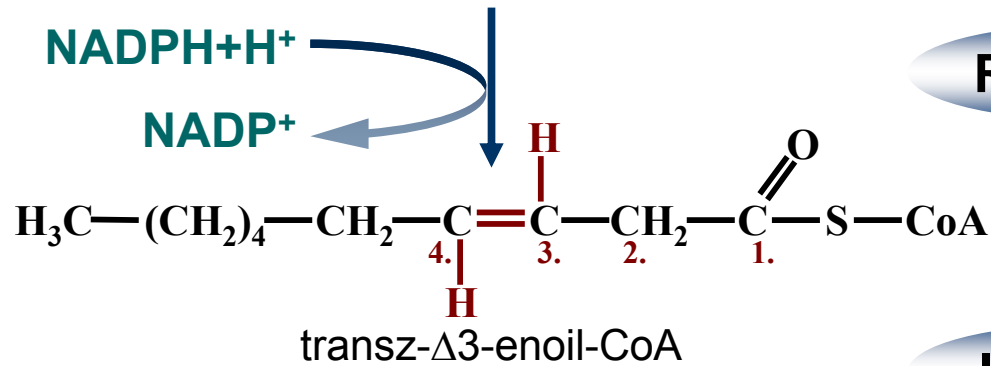
A linolsav (18:2 Δ 9,12) oxidációjának kiegészítő lépései



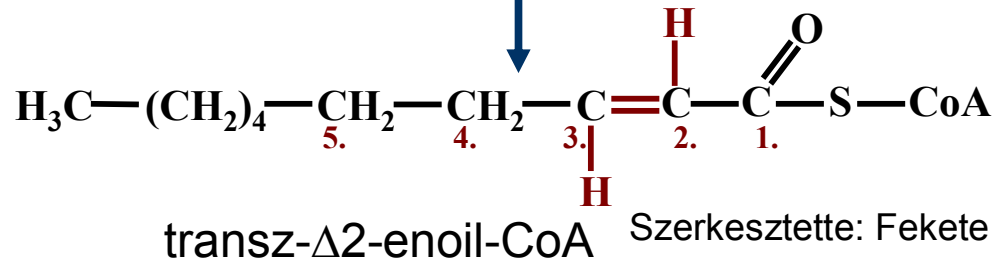
Acil-CoA-
dehidrogenáz



Reduktáz



Izomeráz



β -oxidáció

Szerkesztette: Fekete Veronika

A zsírsavak jellemzése

Szerepük:

- energiaraktározás, oxidációjuk során ATP keletkezik
- a foszfolipidek és a szfingolipidek részeként a membránok felépítése és tulajdonságfainak meghatározása
- glikolipidek szintézise
- koleszterinészterek szintézise
- prosztaglandinok szintézise

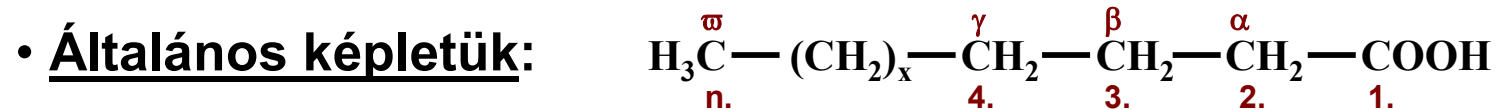
Szintézisük helye:

- máj
- zsírszövet
- laktáló emlő mirigyei
- vese

} sejtjeinek citoplazmájában

A telített zsírsavak jellemzői

- Egy szénhidrogénláncból és egy terminális karboxilcsoportból állnak
- A szénlánc nem tartalmaz kettőskötést
- Flexibilis, lineáris struktúrájúak



- rövid szénláncú: $n=2 - 5$
- közepes szénláncú: $n=6 - 11$
- hosszú szénláncú: $n=12 - 26$

A telítetlen zsírsavak

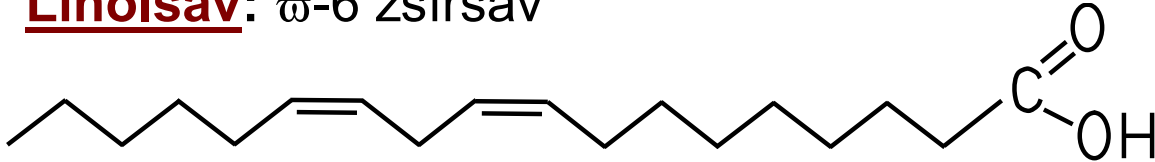
Zsírsav	C-atomok száma	Kettőskötések száma	Kettős kötések helyzete
palmitinsav	16	0	
palmitoleinsav	16	1	$\Delta 9$ $\omega-7$
sztearinsav	18	0	
olajsav	18	1	$\Delta 9$ $\omega-9$
linolsav*	18	2	$\Delta 9,12$ $\omega-6$
linolénsav*	18	3	$\Delta 9,12,15$ $\omega-3$
arachidonsav	20	4	$\Delta 5,8,11,14$ $\omega-6$

*: esszenciális zsírsavak

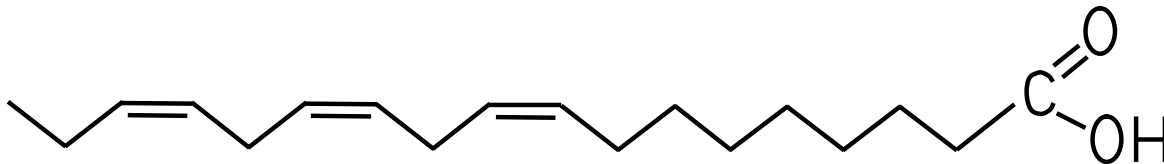
Szerkesztette: Fekete Veronika

Az esszenciális zsírsavak

Linolsav: ω -6 zsírsav



Linolénsav: ω -3 zsírsav



Szerepük:

- eikozanoidok szintézise
- membránalkotó többszörösen telítetlen zsírsavak szintézise

Előfordulásuk:

- linolsav: növényi olajokban
- linolénsav: tengeri halakban

A zsírsavak építőköveinek eredete

Acetil-CoA:

➤ a szénhidrátok metabolizmusából a piruvát-dehidrogenáz által katalizált reakcióban

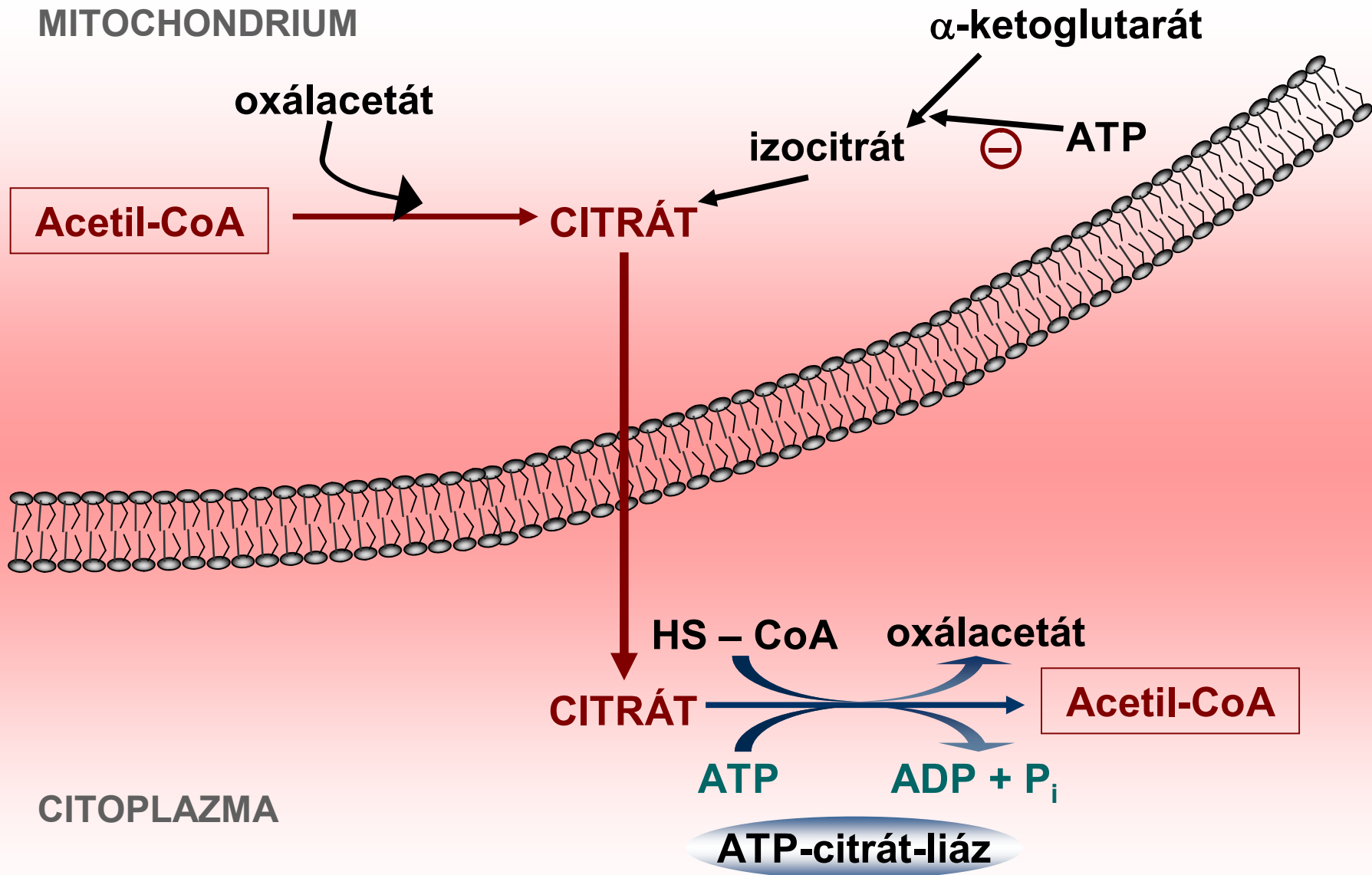
NADPH:

➤ a glükóz direkt oxidációjából

➤ a citoplazmatikus almasav enzim által katalizált reakcióból

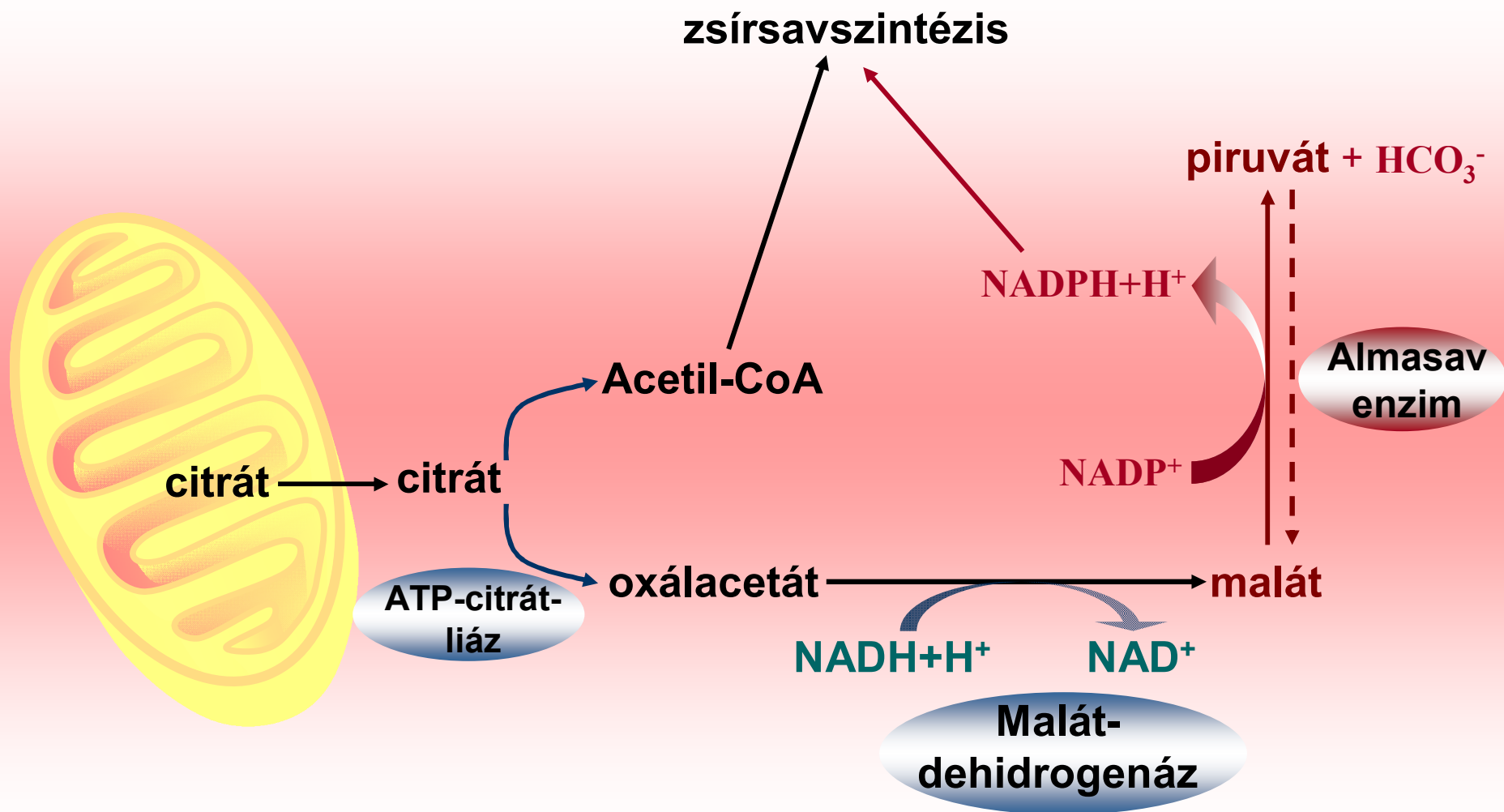
➤ az izocitrát-dehidrogenáz által katalizált reakcióból

Az acetyl-CoA transzportja a citoplazmába



Szerkesztette: Fekete Veronika

A NADPH forrása

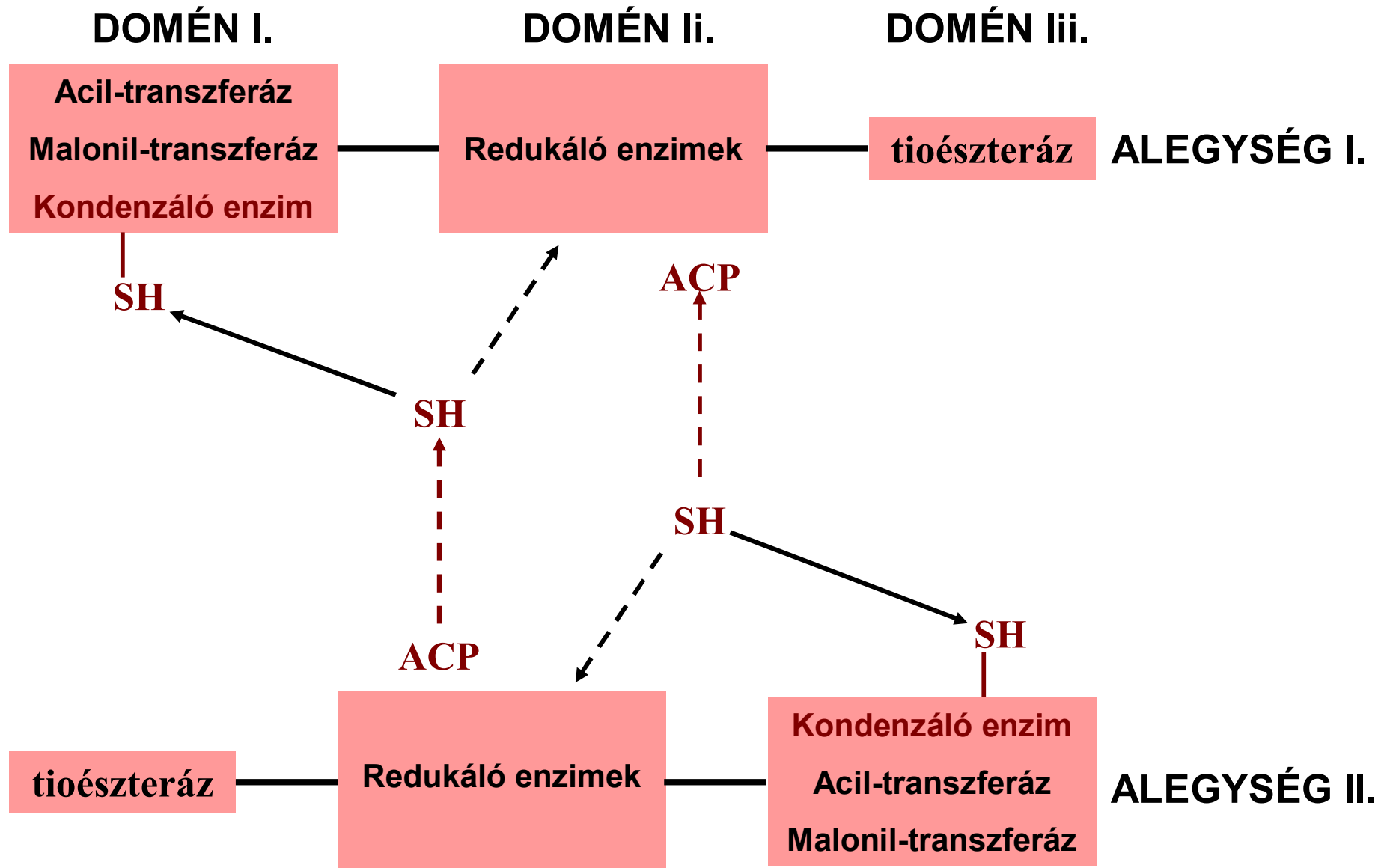


Szerkesztette: Fekete Veronika

A zsírsavak de novo szintézise

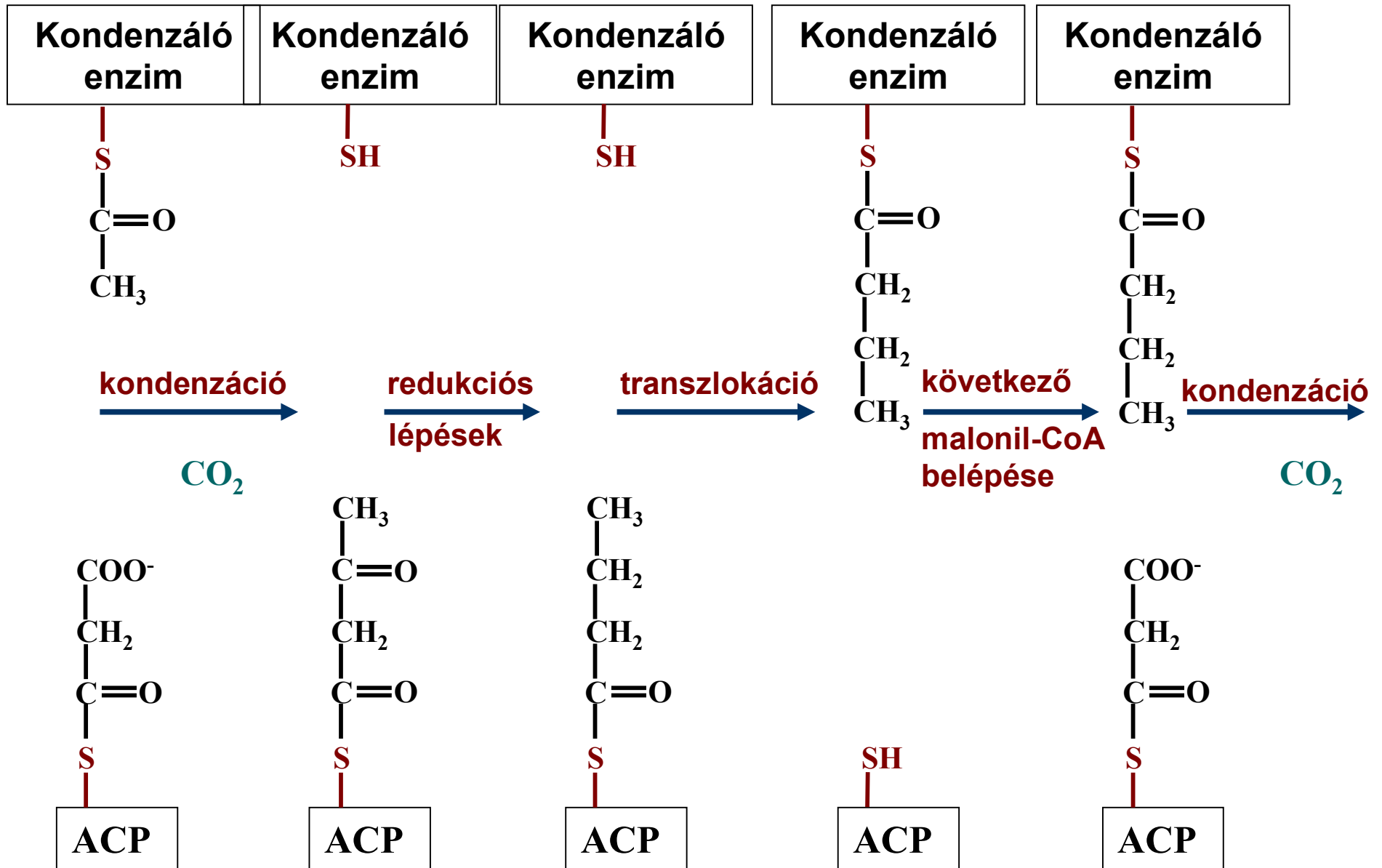
- Minden zsírsav palmitinsavból szintetizálódik
- Katalizáló enzim: zsírsav-szintáz
 - 2 alegység – 7 különböző enzimaktivitású fehérje
 - alegységenként 2 –SH-csoport az acil- és acetilcsoportok megkötésére
 - ACP (acil carrier protein): 4'-foszfoanteteint köt
 - Enzimei:
 - acil-transzferáz
 - malonil-CoA-ACP-transzacyláz (malonil-transzferáz)
 - β -ketoacil-ACP-szintáz (kondenzáló enzim)
 - redukáló enzimek
 - tioészteráz

A zsírsav-szintáz modellje

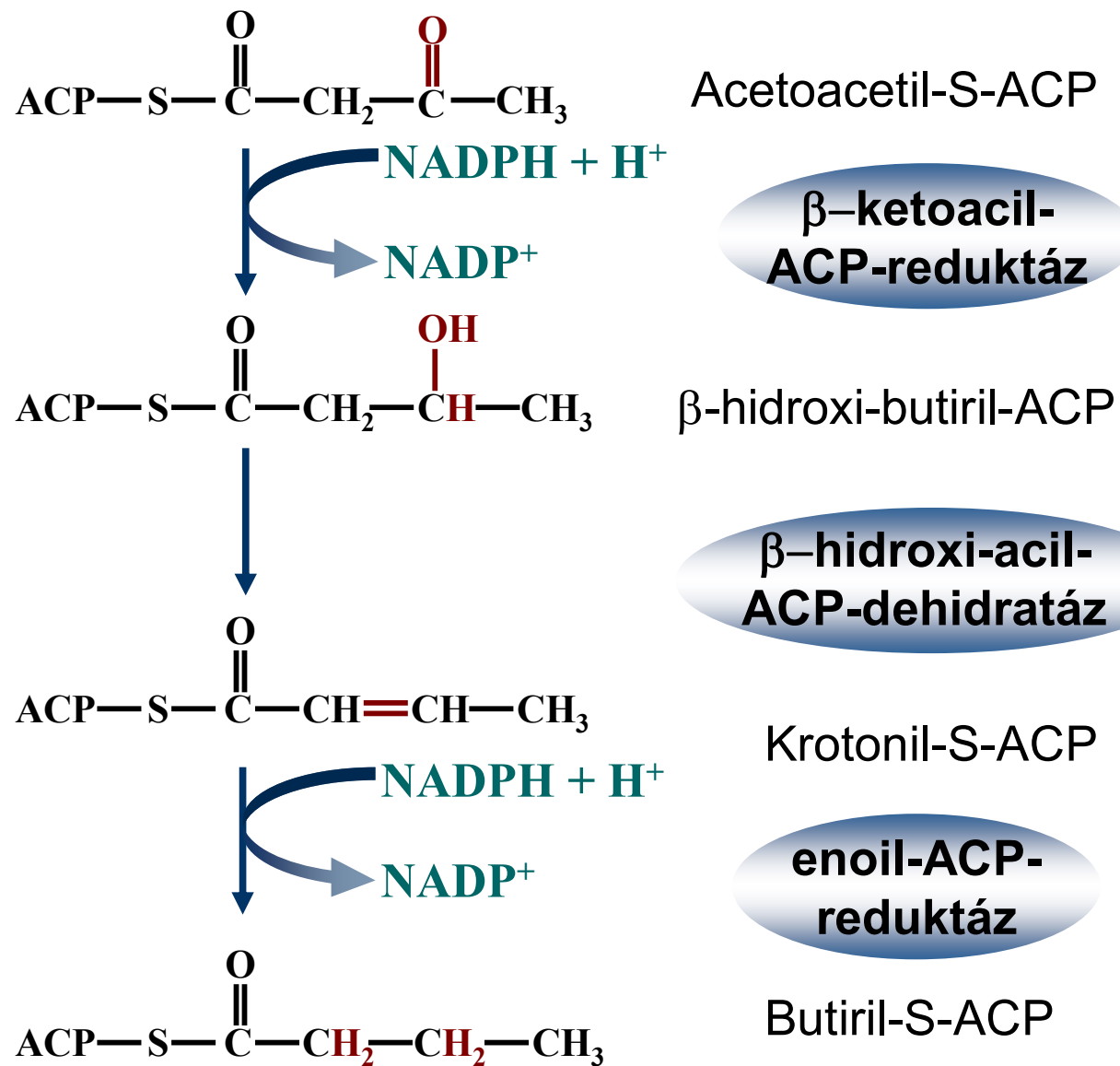


Szerkesztette: Fekete Veronika

A zsírsav szintézise

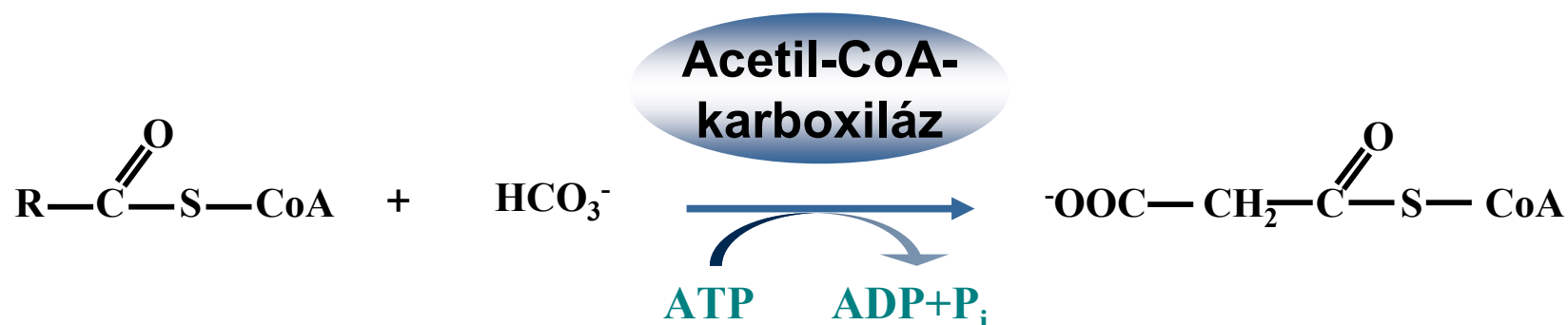


Redukciós lépések a zsírsavszintézisben



Szerkesztette: Fekete Veronika

A zsírsavszintézis elkötelező lépése, szabályozása



A zsírsavszintézis elkötelező lépése: acetil-CoA-karboxiláz

- Kofaktora: biotin – a CO₂ kötése ATP energiájának terhére
- Szabályozása:
 - allosztérikus aktivátor: citrát – az aktív polimer kialakulását segíti elő
 - gátló: malonil-CoA, palmitoil-CoA – gátolja az aktív polimer kialakulását
 - a tápláltsági állapothoz alkalmazkodik az enzim transzkripciójának változásával

A zsírsavlánc elongációja

Kiindulási zsírsav: palmitinsav

Az elongáció helye:

- mitochondrium – acetyl-CoA
- endoplazmatikus retikulum – malonyl-CoA

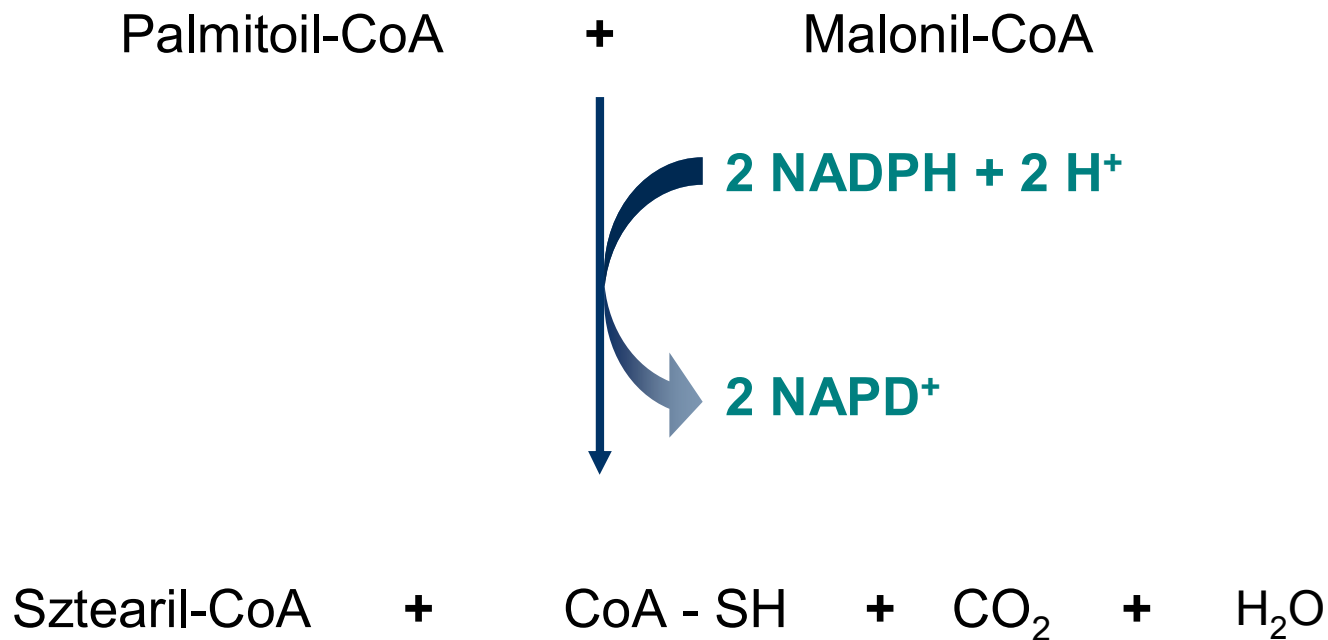
Az elongáció lépései azonosak a de novo szintézis lépéseivel.

Különbségek:

1. A reakciókat különálló enzimek katalizálják
2. A hosszabbodó zsírsav CoA-hoz kötött aktivált formában (makroerg tioészter-kötés) van
3. Az utolsó lépésben FADH helyett NADPH vesz részt a reakcióban

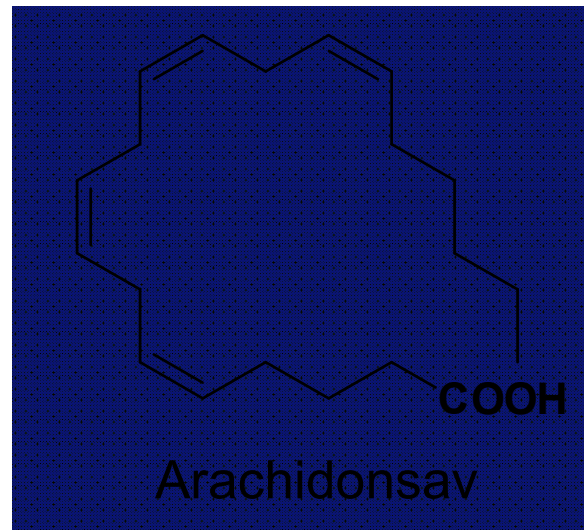
A zsírsavlánc elongációja

A leggyakoribb elongációs lépés: palmitinsav átalakulása sztearinsavvá
Helye: endoplazmatikus retikulum



Az arachidonsav jellemzői

- a szervezetben linolsavból és linolénsavból szintetizálódik
- a glicerofoszfolipidek 2-acil pozíciójában fordul elő
- a szabad arachidonsavkoncentráció a citoszolban nagyon alacsony
- a foszfolipidekből történő arachidonsav-felszabadulás az eikozanoidszintézis meghatározó lépése



Szerkesztette: Fekete Veronika

Az arachidonsav felszabadulása foszfolipidekből

1. Foszfolipáz A₂ (PLA₂)

a) nagy molekulatömegű PLA₂

- arachidonsavra specifikus
- az intracelluláris Ca²⁺ koncentrációjának növekedése a membránhoz történő transzlokációját segíti elő

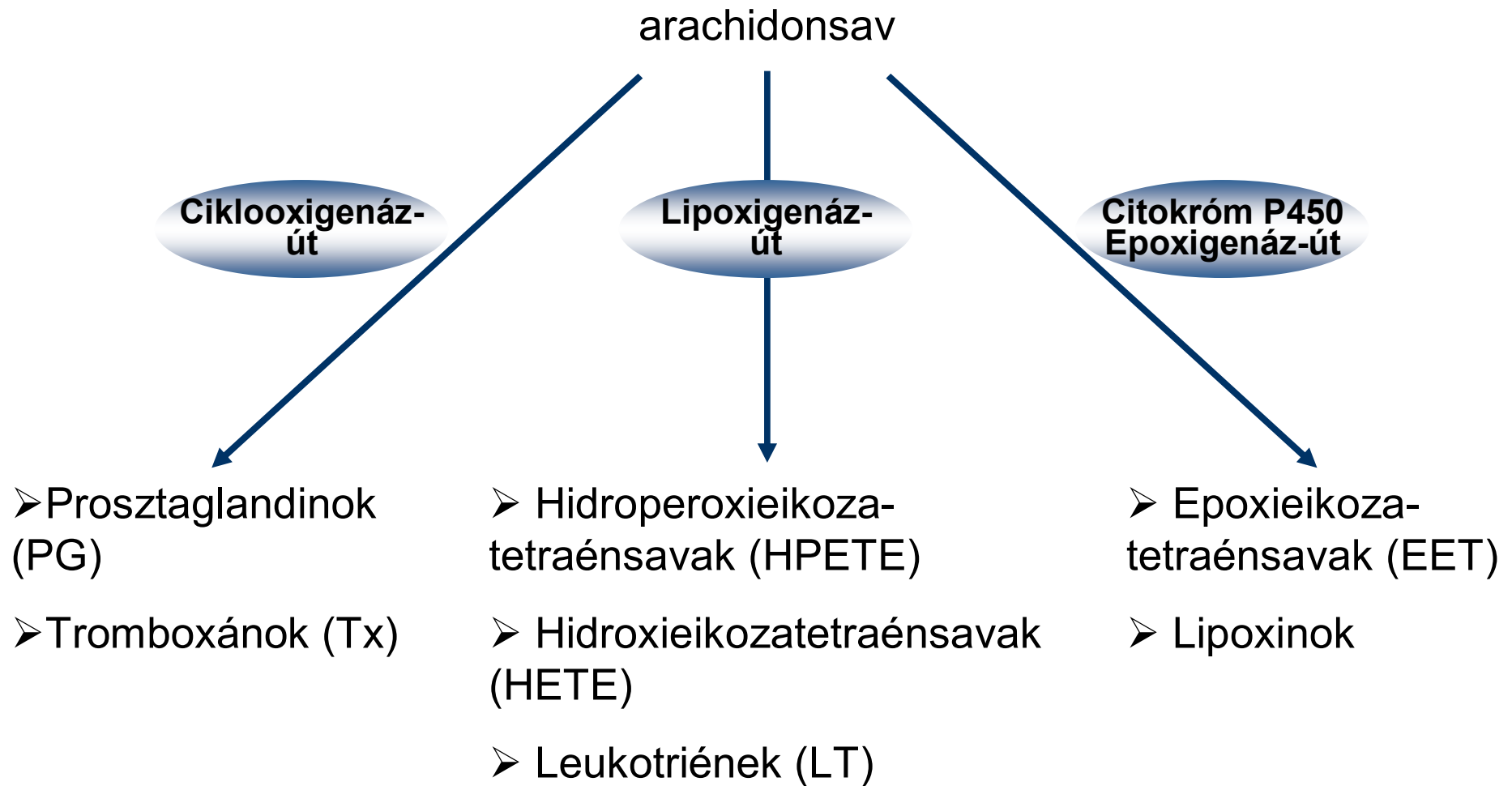
b) kis molekulatömegű PLA₂

- nem specifikus arachidonsavra
- a glükokortikoidok gátolják

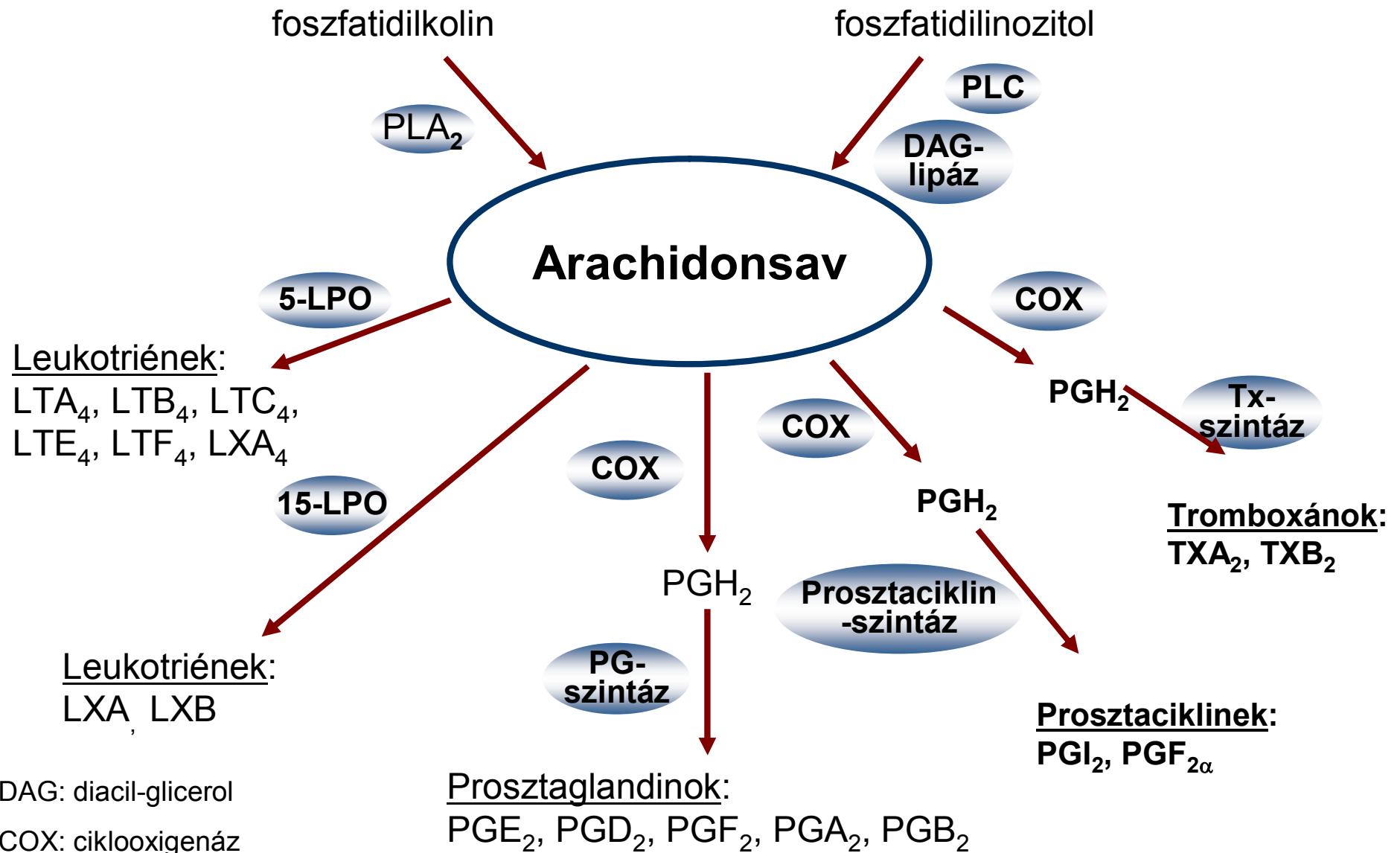
2. Foszfolipáz C (PLC) és DAG-lipáz

- a PLC hatására keletkezett diacil-glicerolból a DAG-lipáz hasítja le az arachidonsavat
- trombocitákban

Az arachidonsav oxidációja a sejtekben



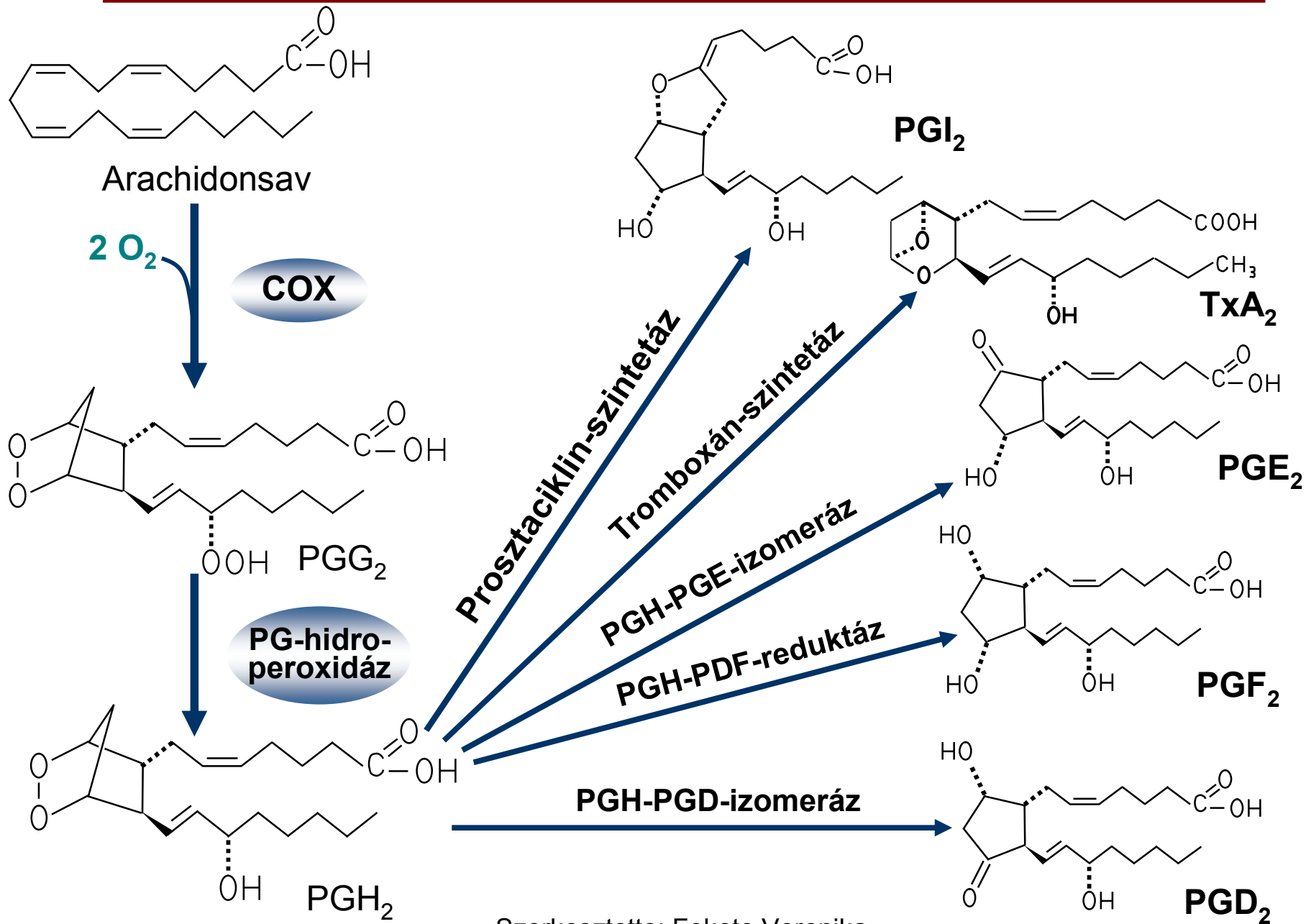
Az arachidonsav oxidációja



DAG: diacil-glicerol
 COX: ciklooxygenáz
 Tx: tromboxán
 LPO: lipoxigenáz

Szerkesztette: Fekete Veronika

A ciklooxygenáz-út



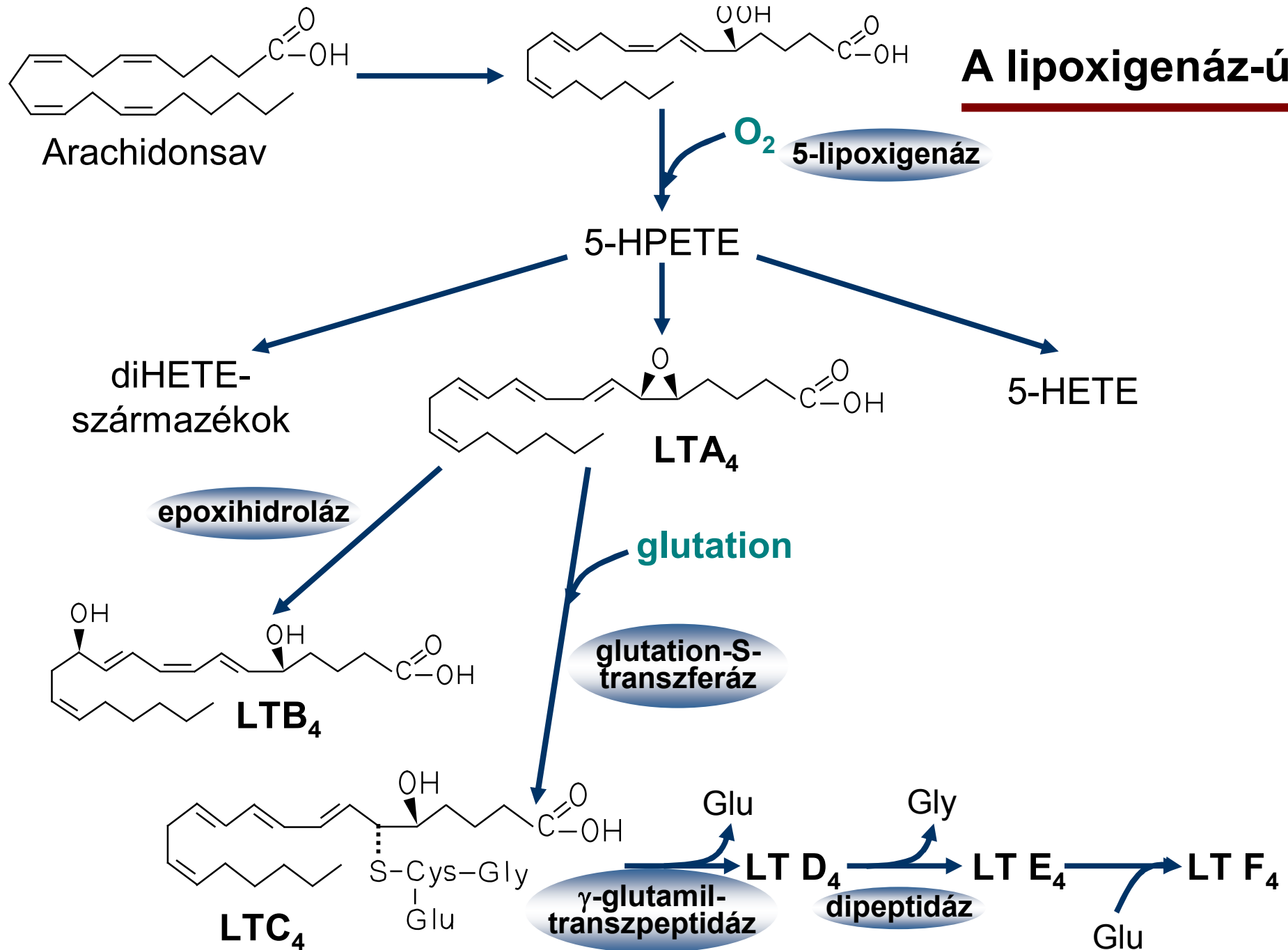
Szerkesztette: Fekete Veronika

A prosztanoidok és a tromboxán katabolizmusa

Lebontás helye:

- vér
 - tüdő
 - vese
 - máj
- a sejtek felveszik → ➤ **15-hidroxi-prostaglandin-dehidrogenáz**
- ✓ a 15-OH-csoport oxidációja
 - a 13. és 14. szénatom közötti kettőskötés redukciója → a biológiai aktivitás elvesztése
 - PG I₂ → 6-keto-PG F_{1α}
 - Tx A₂ → Tx B₂

A lipoxigenáz-út



Szerkesztette: Fekete Veronika

Az eikozanoidok biológiai hatásai

PG E₂:

- vazodilatátor, proaggregáns
- uterus simaizomkontrakció
- brochusdilatáció
- gyomorsavszekréció gátlása

PG F_{2α}:

- vazokonstriktor
- uterus simaizomkontrakció
- brochuskonstrukció
- idegrendszeri hatások
- gyulladás

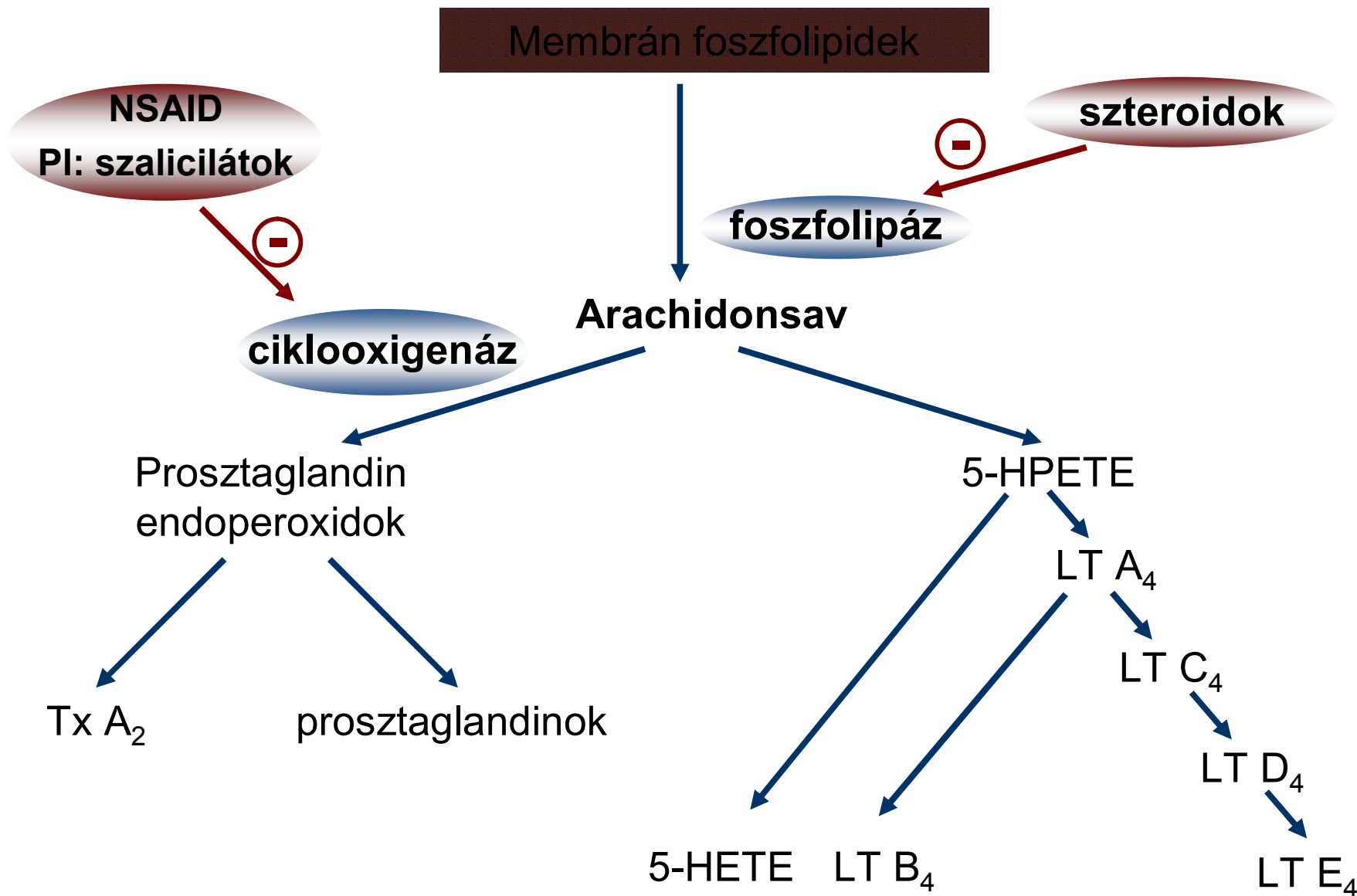
PG D₂:

- uterus simaizomkontrakció
- brochuskonstrukció
- gasztrointesztinális hatások
- idegrendszeri hatások
- tumornövekedés

PG I₂:

- gyomorsavszekréció gátlása
- citoprotektív
- idegrendszeri hatások
- gyulladás

A gyulladásgátlók hatásának helye



Szerkesztette: Fekete Veronika