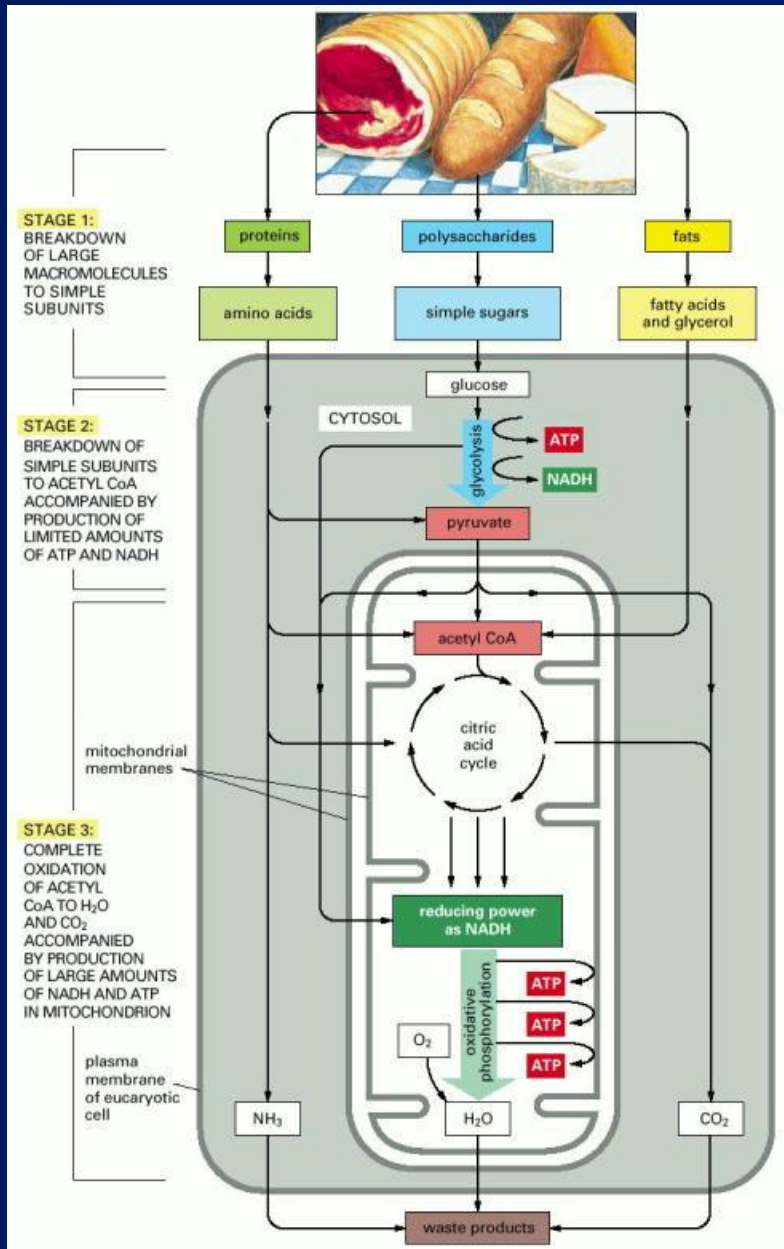


Zsíryanycsere



Szokásos táplálék összetétel:

- szénhidrát: 45-50%

- zsír: 35-40%

- fehérje: 10-15%

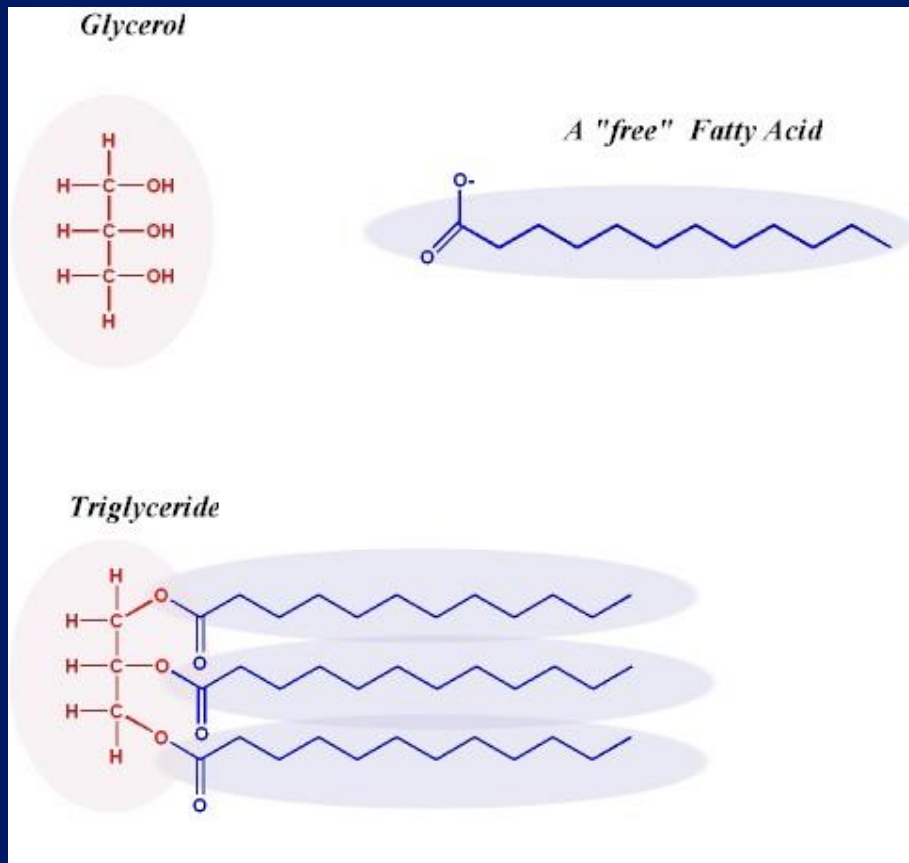
Lipidek: vízben nem, vagy kevéssé, apoláros oldószerben jól oldódó vegyületek

Felnőtt napi zsírfogyasztása: 50-150 g

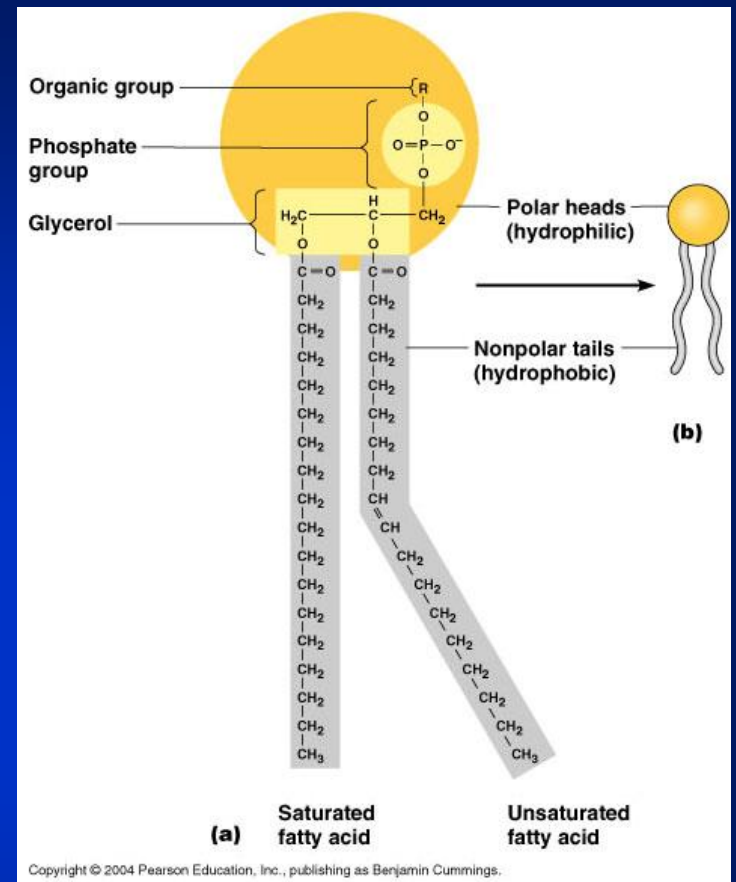
- 90% trigliceridek

- maradék: koleszterin, koleszterin-észterek, foszfolipidek, zsírsavak

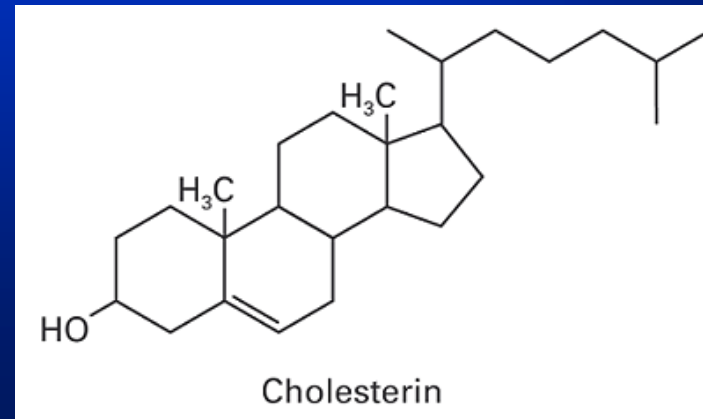
trigliceridek



foszfolipidek



koleszterin



Zsírok emésztése és felszívódása

Kezdet: szájüreg nyelv mirigyei által termelt lipázok, aktívak maradnak a gyomorban is.

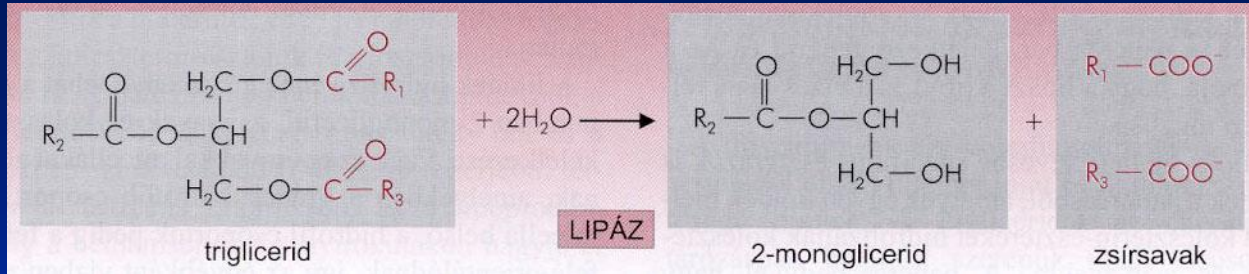
A zsírok nem oldódnak vízben → lassú folyamat
↓
epesavak

Tényleges emésztés: vékonybélben (duodenum, jejunum)

Béltartalom (fehérje, zsír) → kolecisztokinin, szekretin
↓
lipáz, kevésbé specifikus észterázok

Hasnyálmirigy lipáz

Segítség: kolipáz



Pancreasnedv: foszfolipáz A₂ proenzim

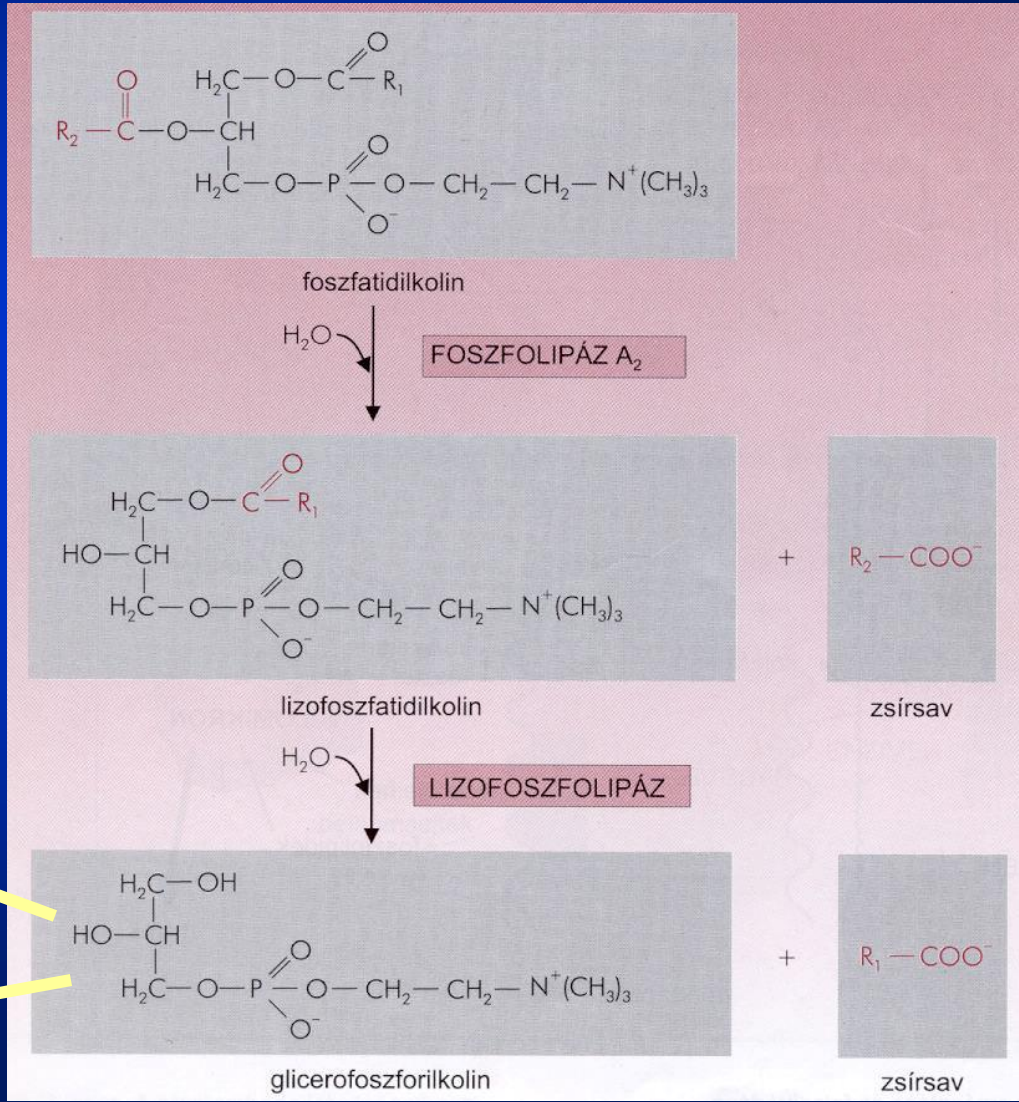


Aktív foszfolipáz A₂

Lizofoszfolipáz: a másik zsírsav hidrolízise

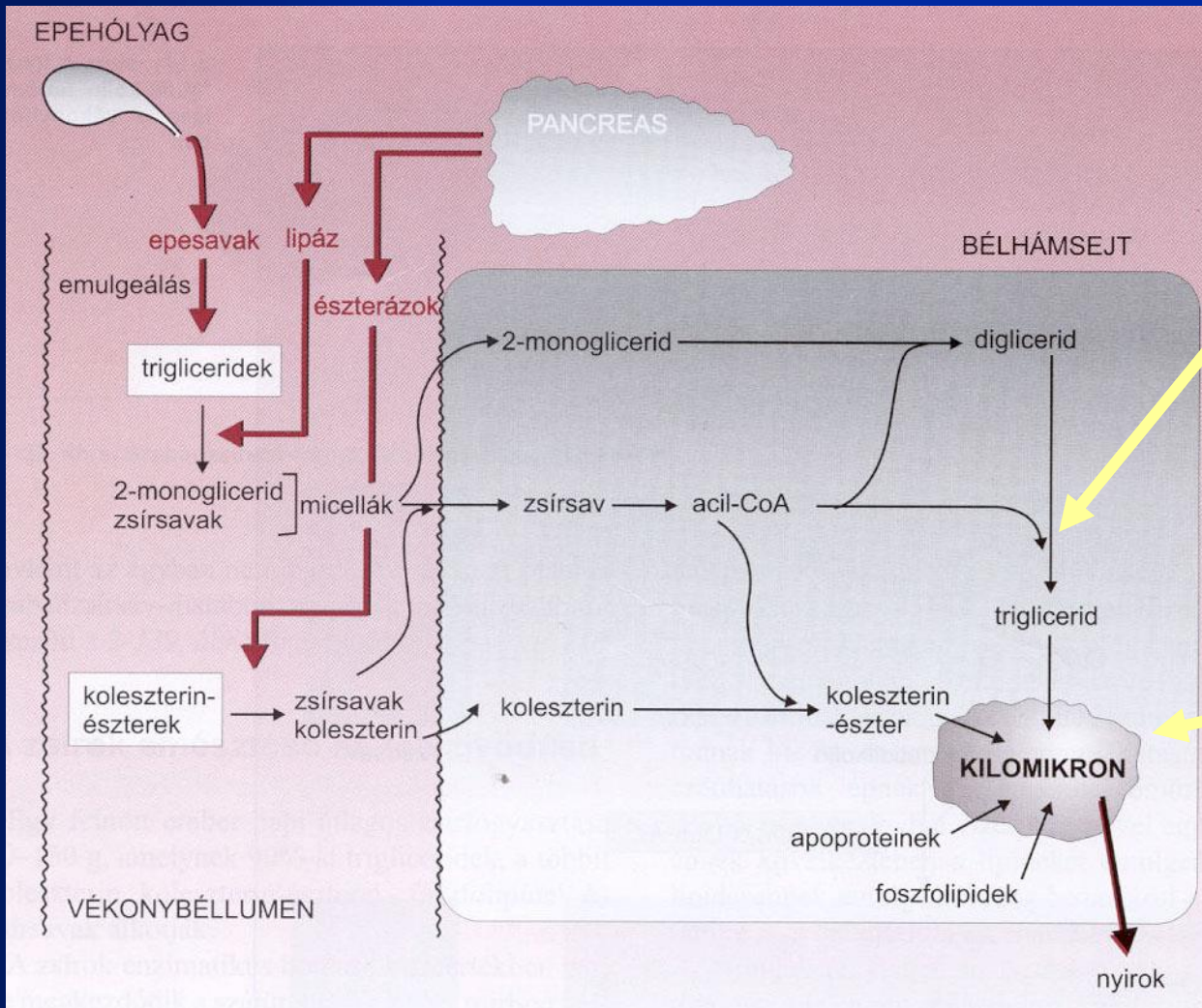
széklet

További bontás után felszívódik



Végeredmény: 2-monoglicerid, zsírsavak, koleszterin

Epesavakkal micellaképzés



**Triglicerid
újrászintézis**

**Kilomikron
kialakulás**

A lipidek szállítása, lipoproteinek

A táplálék lipidjeinek el kell jutni a felhasználó szövetekhez és a májhoz. A plazma **vizes közegében nem oldódnak**

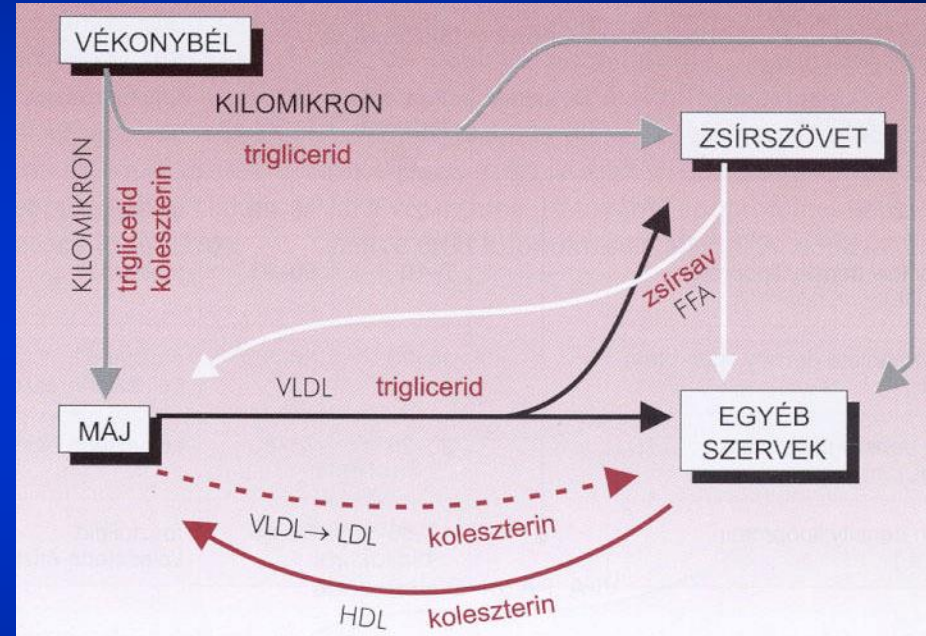
Leghidrofóbbab molekulák:
zsírsavak, trigliceridek,
koleszterin, koleszterin-
észterek



Különböző szállítási stratégiák:

**1. Zsírsavak: albuminhoz
kötve**

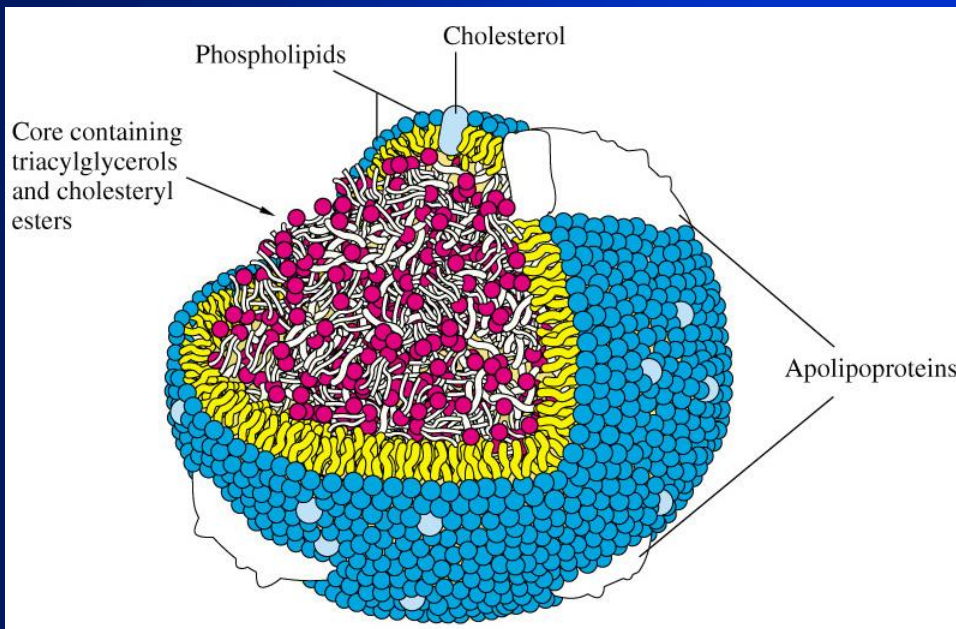
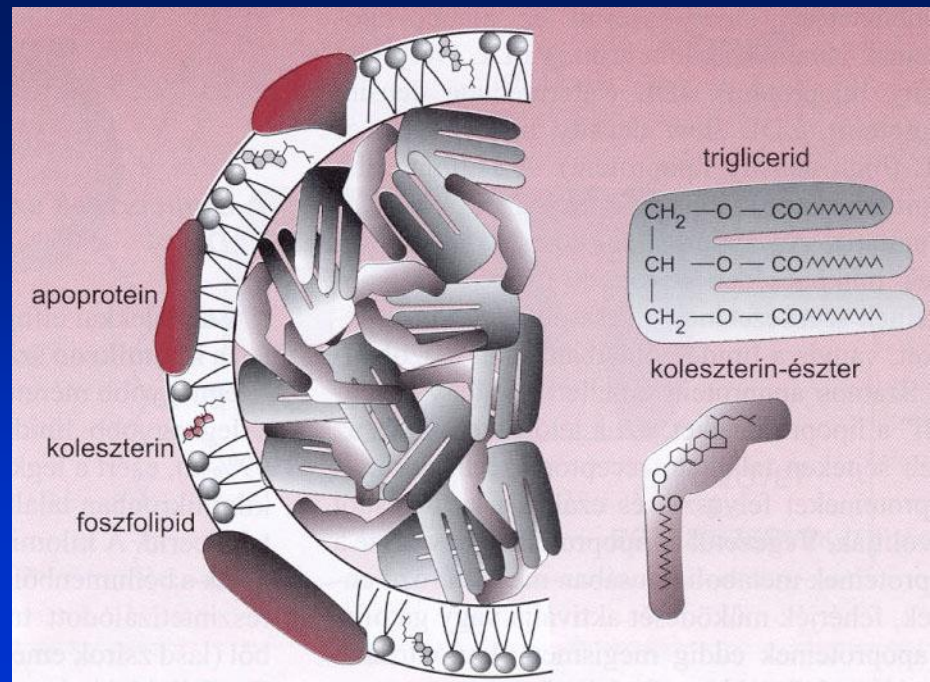
**2. trigliceridek, koleszterin, koleszterin-észterek: lipoproteinek
szállítják**



Lipoproteinek: hidrofil szállítóburok a hidrofób lipidek számára

Apoproteinek: a szállítóburok fehérje alkotói

Foszfolipidek: a burok lipidalkotói (amfipatikusak)



A burokban foglal helyet a **koleszterin** is.

A burok belseje: trigliceridek, koleszterin észterek. Kapcsolat van köztük és a burkot alkotó foszfolipidek között.

Ez az általános szerkezet minden lipoproteinre jellemző.

Összetételük azonban nem azonos: eltérő fehérje, lipid tartalom



Sűrűségük, (denzitásuk) nem azonos

Ultracentrifugálással, elektroforézissel választhatók el egymástól

Lipoprotein	Denzitás	Fehérje-tartalom (%)	Lipid-tartalom (%)	Legfontosabb lipid	Legfontosabb apoprotein
kilomikron		1–2	98–99	triglicerid	B 48, C-II, C-III, E
very low density lipoprotein (VLDL)		7–10	90–93	triglicerid	B-100, C-I, C-II, C-III, E
intermediate density lipoprotein (IDL)		15–20	80–85	triglicerid koleszterin-észter	B-100, E
low density lipoprotein (LDL)		20–25	75–80	koleszterin-észter	B-100
high density lipoprotein (HDL)		40–55	50–55	foszfolipid koleszterin-észter	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, E

Apoproteinek szerepe


- lipoproteinek szerkezetének kialakítása, lipidek oldatban tartása
- felszíni markerek a sejtek számára jel, felismerik és felveszik ezek alapján
- lipoproteinek metabolizmusában fontos enzimek aktivátorai, gátlói

Apoprotein	Funkció
A-I	aktiválja a LCAT enzimet
B-100	kötődik az LDL-receptorhoz
C-II	aktiválja a lipoprotein-lipázt
C-III	gátolja a VLDL felvételét a májban
E	elősegíti a kilomikron remnant felvételét a májban

Kilomikron:

- táplálékkal elfogyasztott lipidek bélből történő szállítása
- sok lipid (szárazanyagtartalom 98-99 %-a) → legkisebb denzitás
- bélhámsejtekben keletkezik reszintetizálódott trigliceridekből, koleszterinből
- a lipidmicellák kiegészülnek az apoproteinnel (apo B-48, A-I, A-IV)

nyirokerek → véráram

Lipoprotein	Denzitás	Fehérje-tartalom (%)	Lipid-tartalom (%)	Legfontosabb lipid	Legfontosabb apoprotein
kilomikron		1–2	98–99	triglicerid	B 48, C-II, C-III, E
very low density lipoprotein (VLDL)		7–10	90–93	triglicerid	B-100, C-I, C-II, C-III, E
intermediate density lipoprotein (IDL)		15–20	80–85	triglicerid koleszterin-észter	B-100, E
low density lipoprotein (LDL)		20–25	75–80	koleszterin-észter	B-100
high density lipoprotein (HDL)		40–55	50–55	foszfolipid koleszterin-észter	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, E

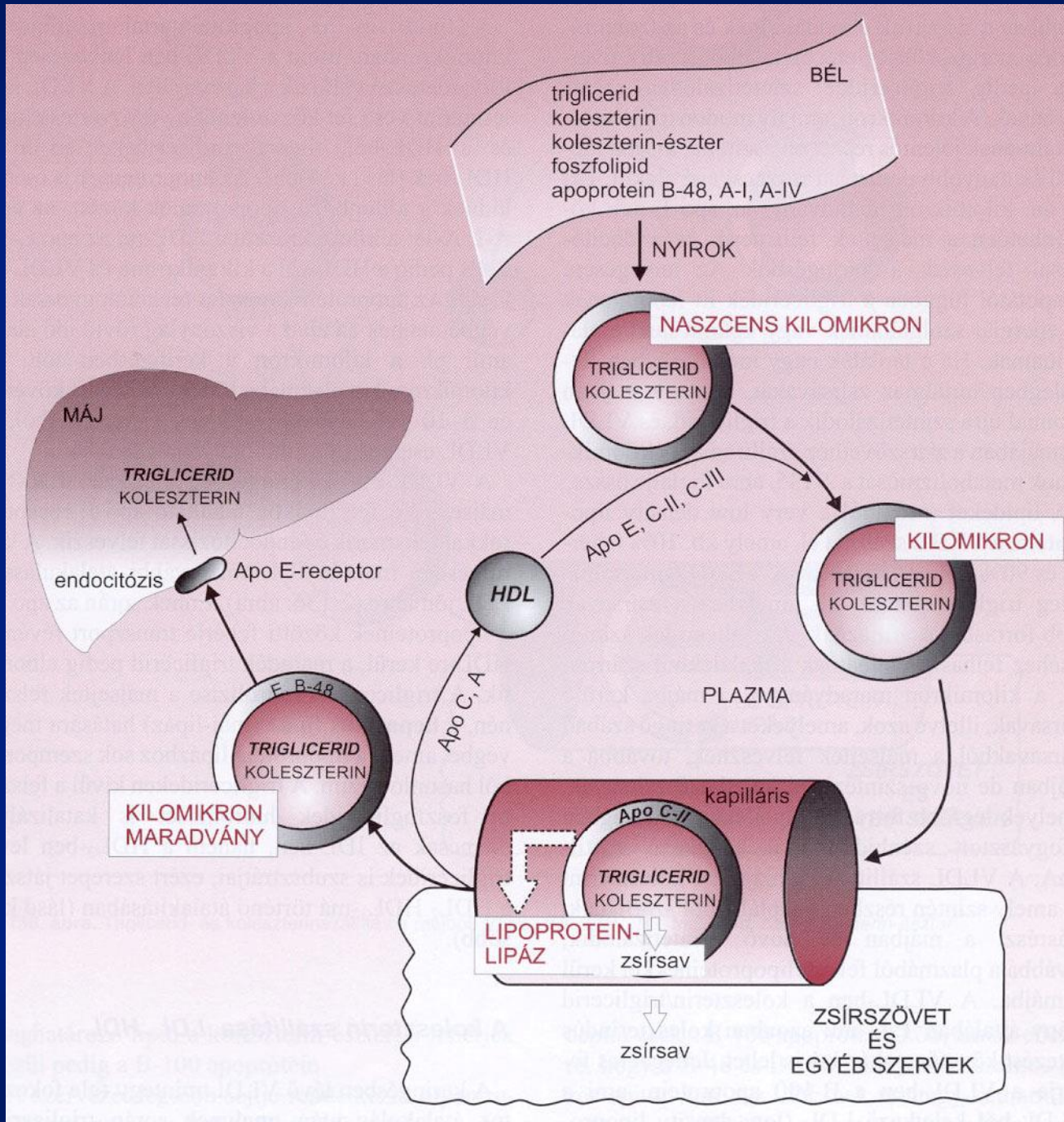
A véráramban újabb apoproteinekkal (apoE, CII, CIII) kiegészülve érett kilomikronná alakul.

C-II apoprotein: az enzim kofaktora


Zsírszövet, szívmusculus, harántcsíkolt izom, laktáló emlő: lipoprotein lipáz (triglicerideket glicerinné, zsírsavakra bontja)

Kilomikron maradvány: nagyobb denzitású, trigliceridben leszegényedett lipoprotein

Az apo E fehérje jelzés a májnak, endocitózissal felveszi



A lipideket a májból a Very Low Density Lipoprotein (VLDL) szállítja el.

Lipoprotein	Denzitás	Fehérje-tartalom (%)	Lipid-tartalom (%)	Legfontosabb lipid	Legfontosabb apoprotein
kilomikron		1–2	98–99	triglicerid	B 48, C-II, C-III, E
very low density lipoprotein (VLDL)		7–10	90–93	triglicerid	B-100, C-I, C-II, C-III, E
intermediate density lipoprotein (IDL)		15–20	80–85	triglicerid koleszterin-észter	B-100, E
low density lipoprotein (LDL)		20–25	75–80	koleszterin-észter	B-100
high density lipoprotein (HDL)		40–55	50–55	foszfolipid koleszterin-észter	A-I, A-II, C-I, C-II, C-III, E

Trigliceridek zsírsavainak forrása:

- kilomikrommaradvány
- máj által felvet szabad zsírsavak
- saját maga által szintetizált zsírsavak

Koleszterin forrása

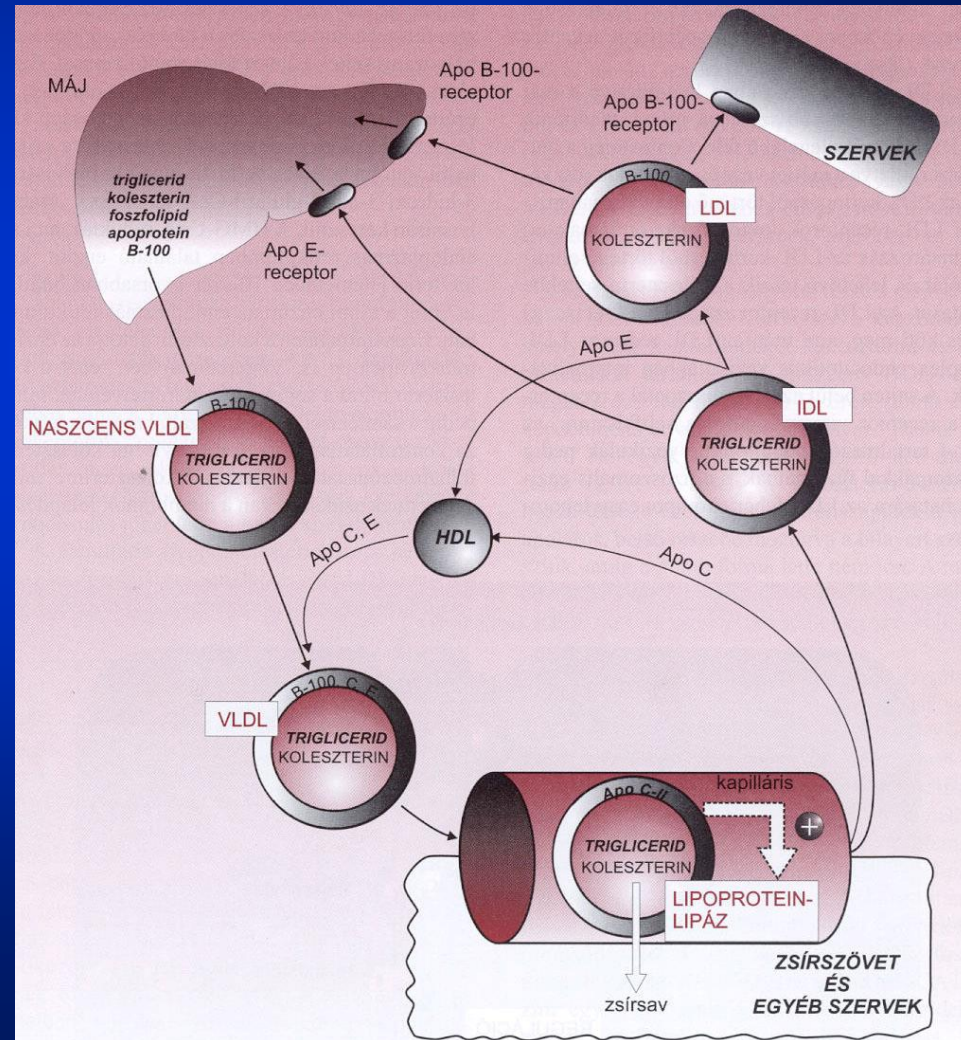
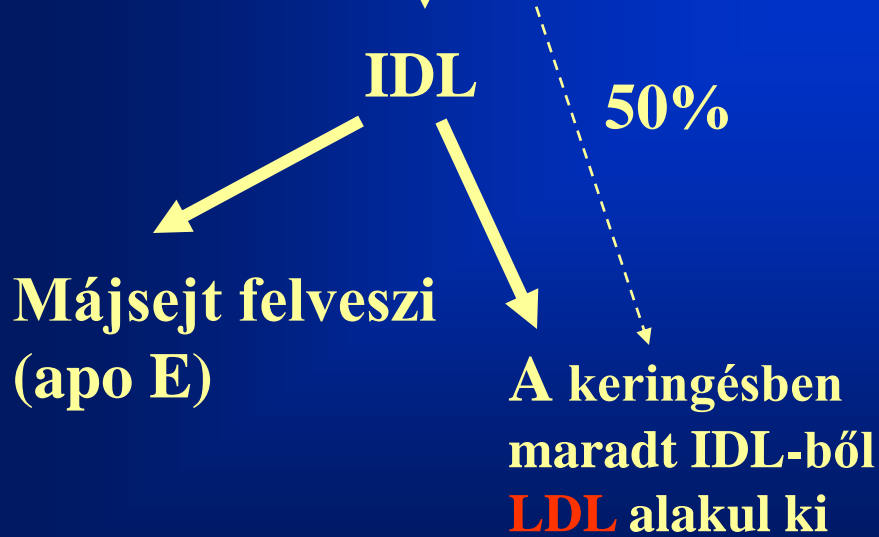
Táplálék, saját szintézis

Koleszterin/triglicerid arány a VLDL-ben: 1/4

Koleszterinindús táplálkozás esetén: 1/1

Jellegzetes apoprotein: B-100

A VLDL a szövetekhez szállítódik, ahol a lipoprotein-lipáz hatására a trigliceridek lebomlanak.



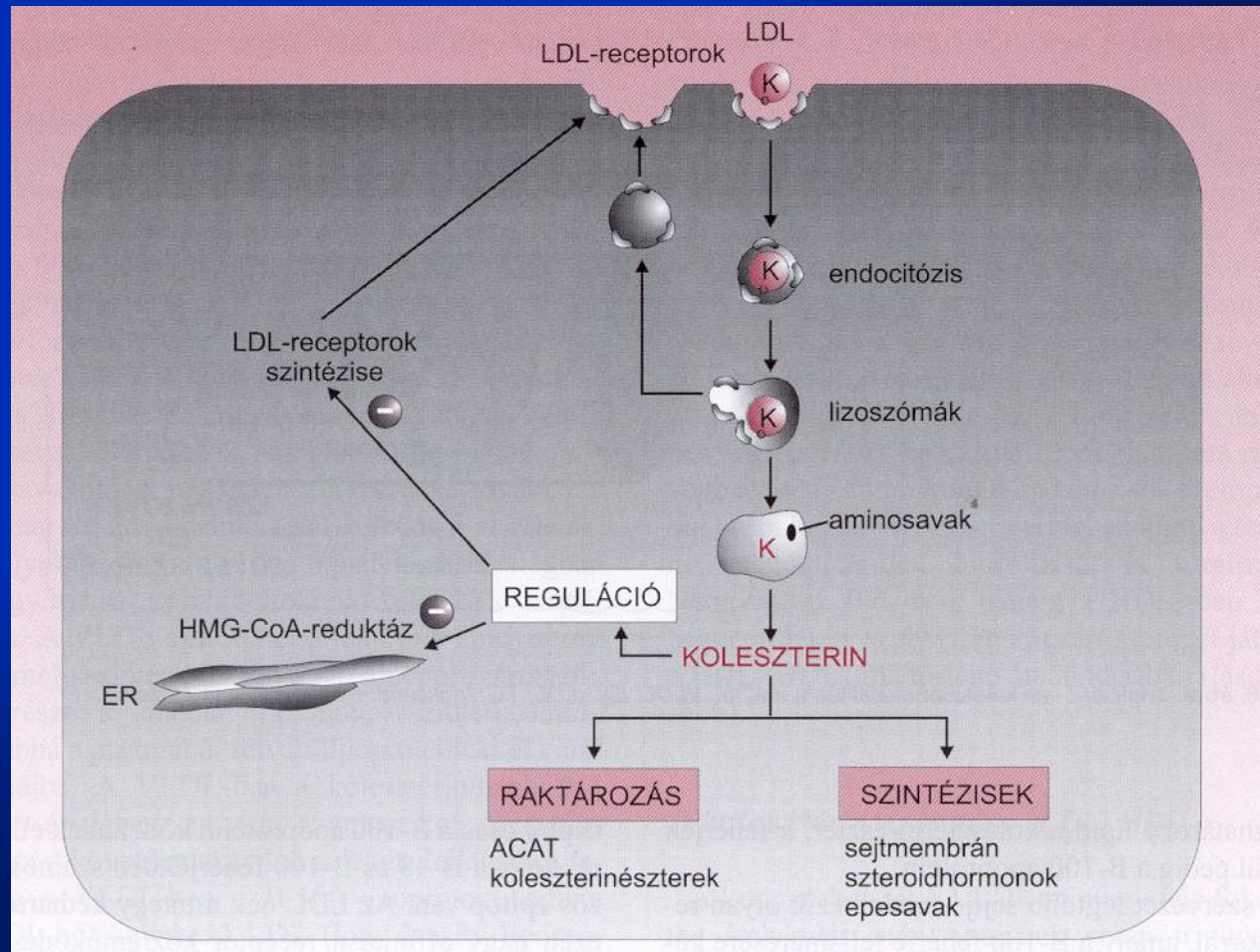
Low Density Lipoprotein: LDL

Meghatározó lipid: koleszterin-észter

Apoprotein: B-100

Az LDL 2/3-a B-100 receptorokon keresztül hagyja el a keringést.

Kiemelt szervek: máj, bélrendszer, mellékvese, gonádok



Familiáris hypercholesterinaemia

Általában a **B-100 receptor számának vagy funkciójának elégtelensége okozza.**

Mutáció következtében:

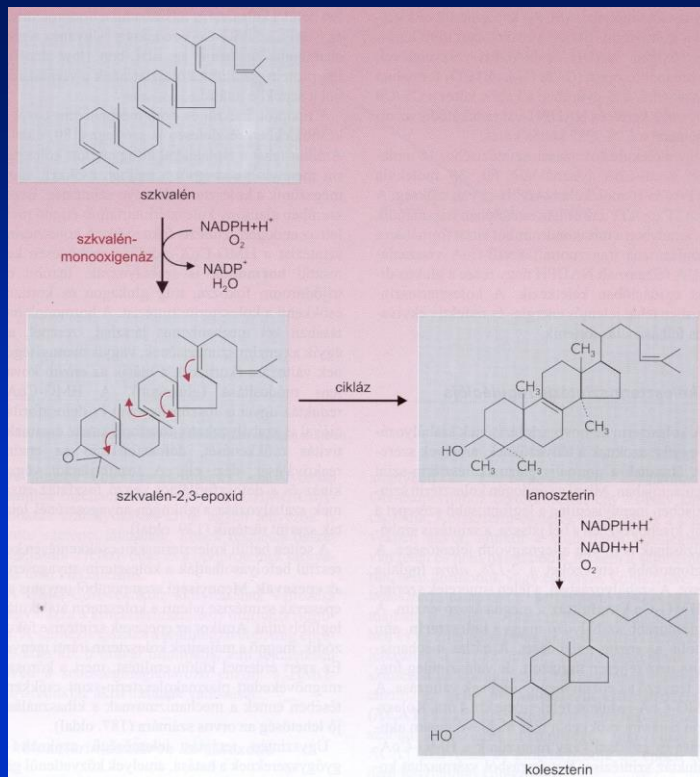
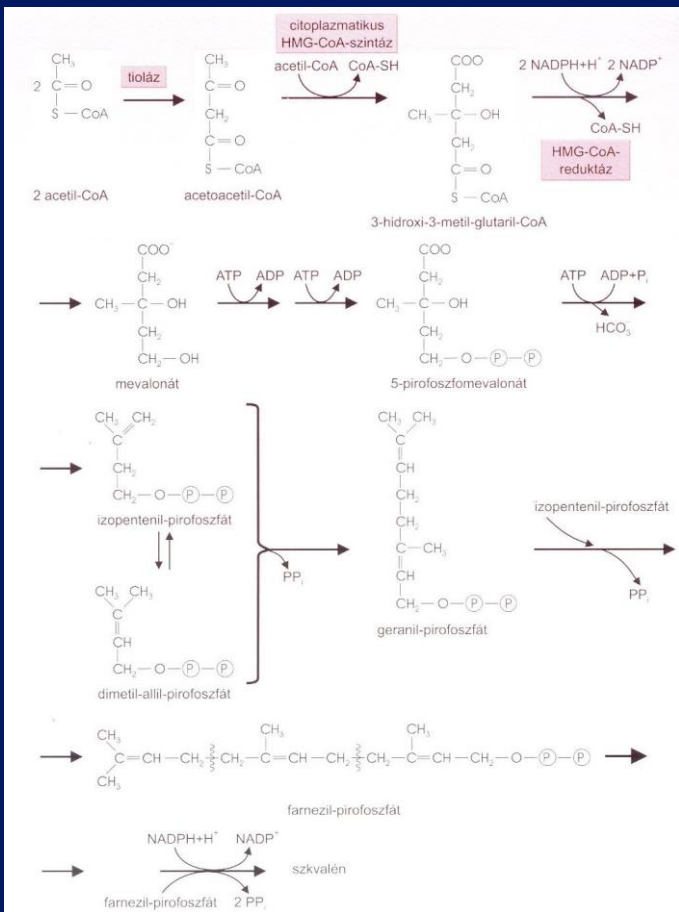
1. Receptor szintézishiány
2. Receptor poszttranszlációs módosulásának sérülése
3. Szerkezeti módosulás a ligandkötő doménben

Heterozigóta forma: fele annyi receptor

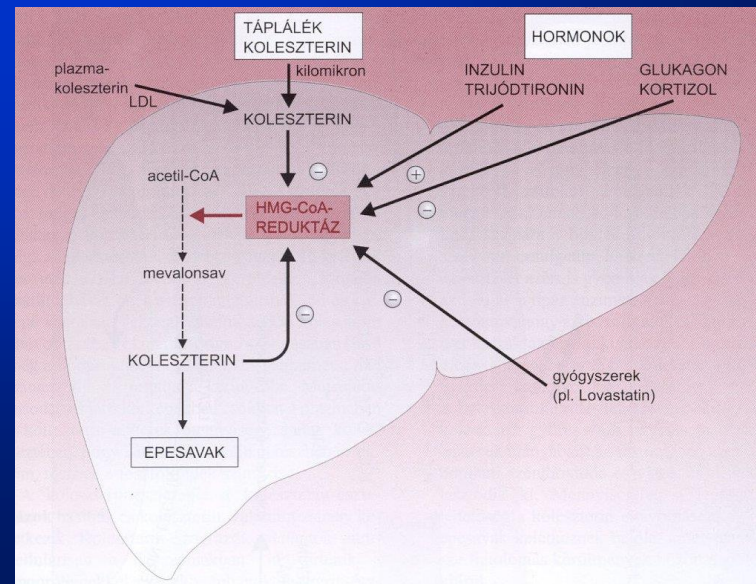
Terápia: koleszterinszintézis gátlása Lovastatinnal, vagy epesavkötő gyanták alkalmazása

Homozigóta forma: gyakorlatilag teljes receptorhiány

Terápia: minél korábbi májtranszplantáció



A koleszterin bioszintézis gátlása a 3-hidroxi-3-metil CoA reduktáz enzim gátlása révén Lovastatinnal.



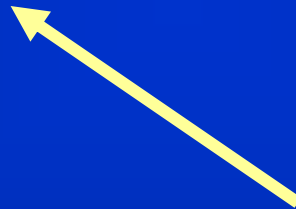
Alternatív LDL eltávolítás: Macrophagok (scavenger) receptokrok révén felveszik

Magas LDL koncentrációnál jelentősége megnő

Koleszterinészterrel történő telítődés

habsejtek

atheromatosus plakk tipikus komponense

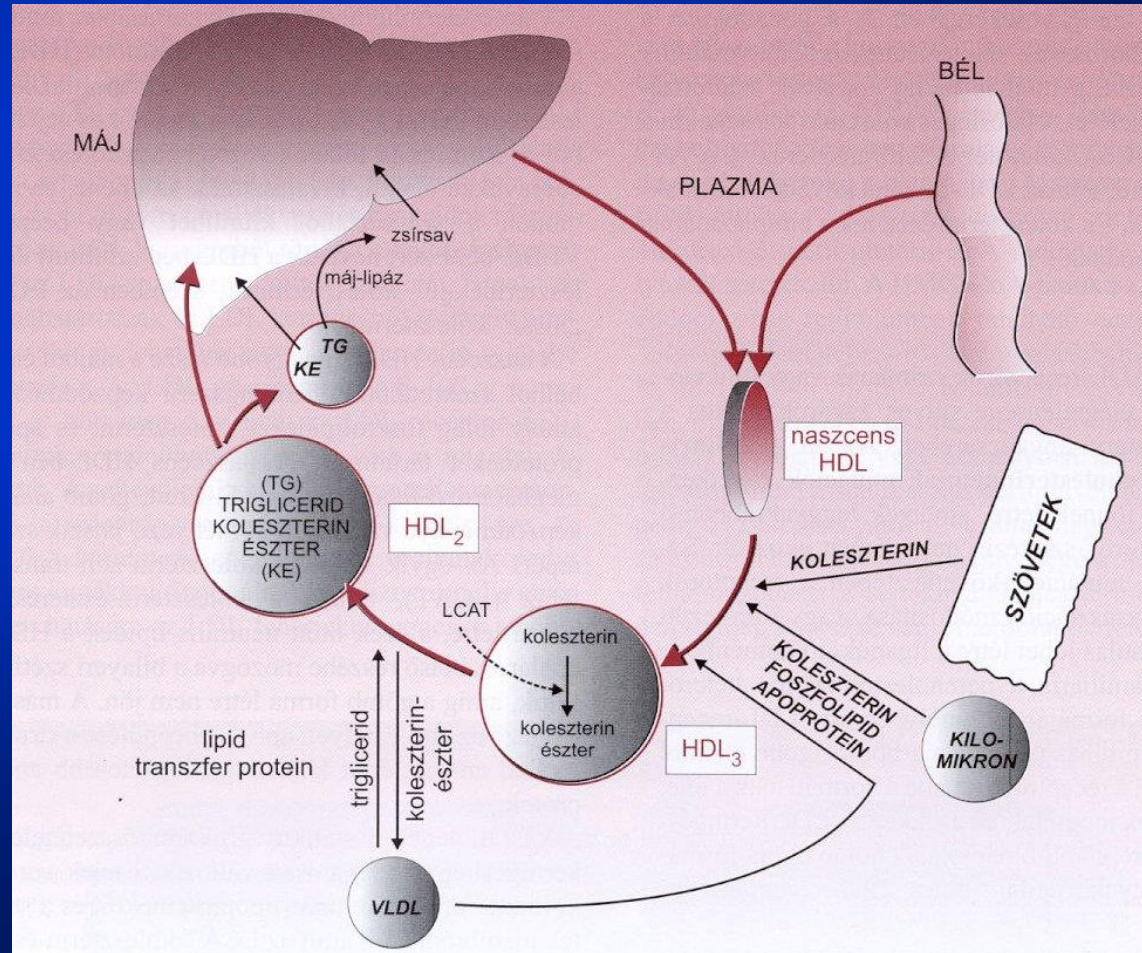


High Density Lipoprotein (HDL)

Koleszterint szállít az extrahepatikus sejtekből és az artériák falából a májba. Ahol a koleszterin kiürül epesav formájában, vagy a VLDL-be kerül. („védő vagy jó koleszterin”)

meghatározó fehérje: **apo E**, amely apo AI-re cserélődik.

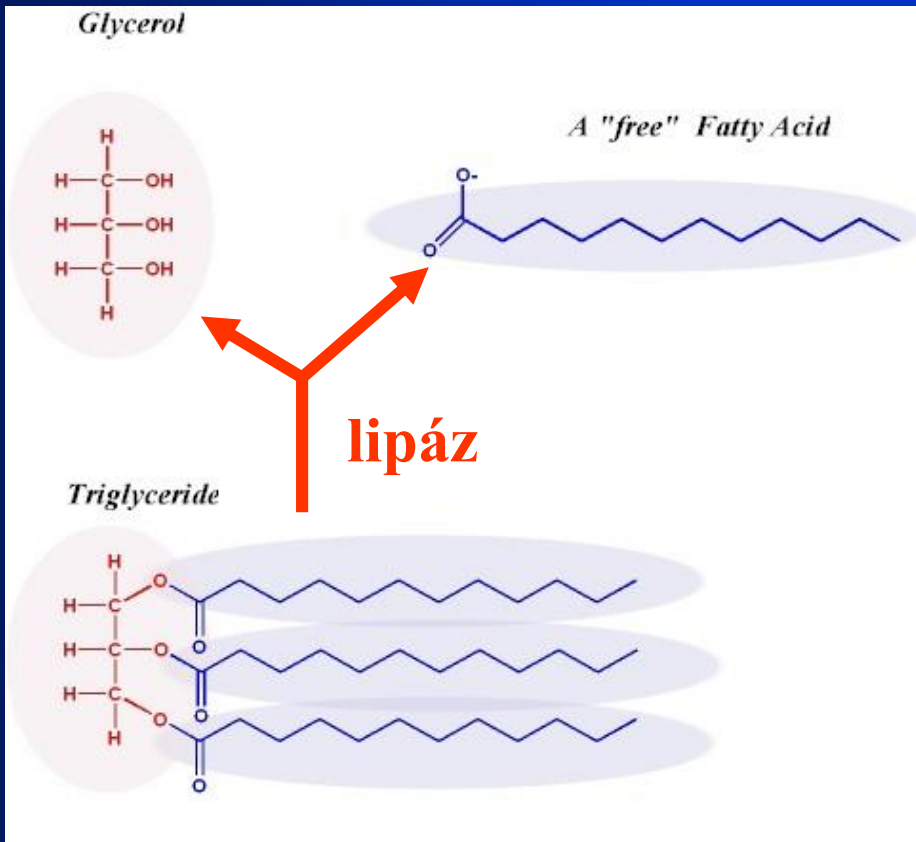
LCAT: lecitin:koleszterin aciltransferáz. Ez az enzim felelős a koleszterin-észterek létrejöttéért.



Szabad Zsírsavak

A keringésben a zsírsavak 95%-a kötött formában található. Néhány százalék albuminhoz kötve szállítódik.

Lipolízis: a raktározott zsírsavak felszabadulása a zsírszövetből



A zsírsavak töredéke ténylegesen szabadon, nem albuminhoz kötődve található. Ezeket használják fel a sejtek, majd helyükre újabb kerül az albuminról disszociálva.

A glicerín sorsa:

Vérkeringéssel a májba jut (az adipociták nem tartalmazznak glicerín kinázt)



A zsírsavak sorsa:

A vérkeringésbe kerül, ahol albuminhoz kötődik, így jut el a szervekhez

oxidáció → energia

Zsírsavfelhasználás

- szívizom
- harántcsíktolt izom

Nincs zsírsavfelhasználás

- idegszövet
- vörösvértest
- mellékvesevelő

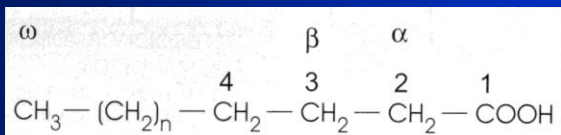
Jóllakottság függvénye is

Jóllakott: szénhidrátfelhasználás → zsírsavraktározás
nincs zsírsavoxidáció

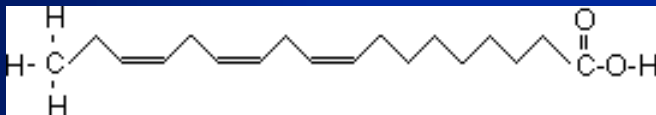
Éhezés, tartós fizikai munka: zsírsavoxidáció

telítetlen zsírsavak

Zsírsav neve	C-atomok száma	Kettős kötések száma	Kettős kötések helyzete	
palmitinsav	16	0		
palmitoleinsav	16	1	Δ9	ω-7
sztearinsav	18	0		
olajsav	18	1	Δ9	ω-9
linolsav	18	2	Δ9, 12	ω-6
linolénsav	18	3	Δ9, 12, 15	ω-3
arachidonsav	20	4	Δ5, 8, 11, 14	ω-6



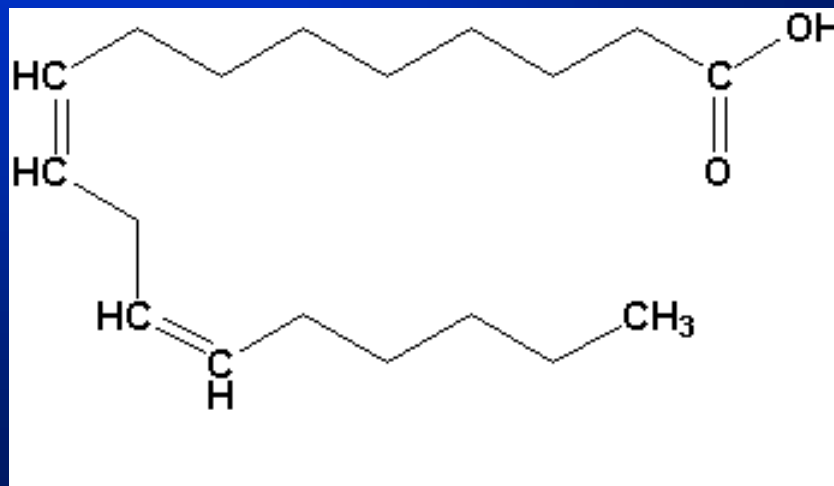
Linolénsav (ω-3)



Arachidonsav (ω-6)



Linolsav (ω-6)

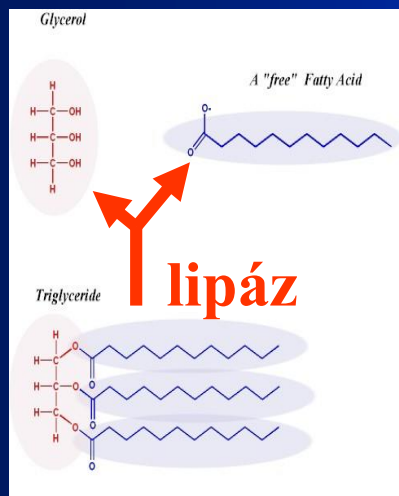


Lipoprotein szállítás anyagcsere összefoglalása



Trigliceridek meghatározása

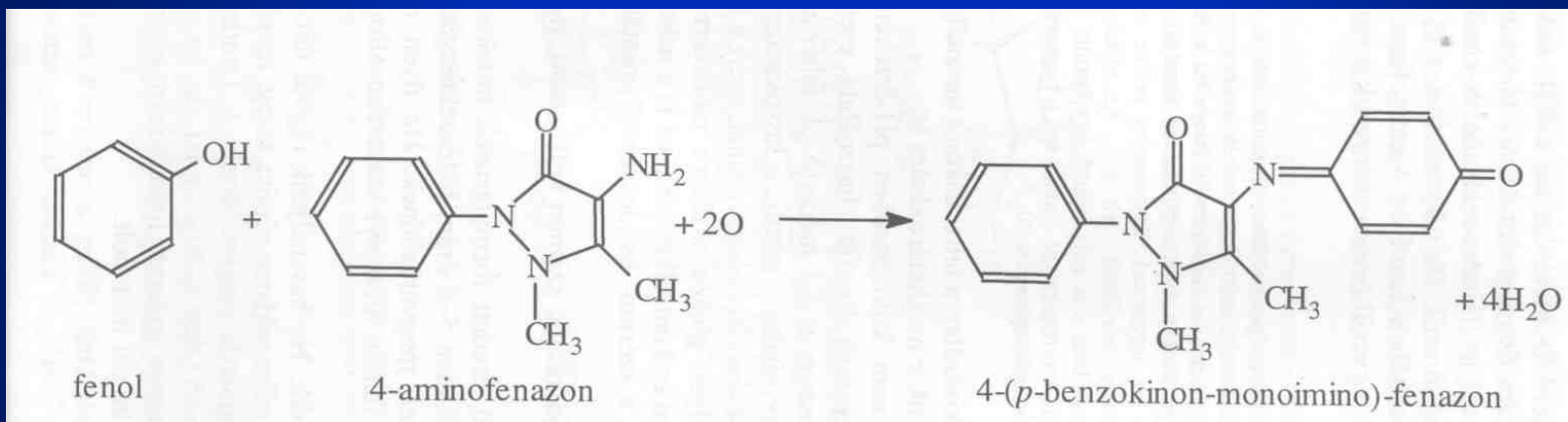
A trigliceridek meghatározása gyakorlatilag a glicerinnel meghatározását jelenti



glicerinnel $\xrightarrow{\text{glicerinnel kináz}}$ glicerinnel-3-foszfát

glicerinnel-3-foszfát + $\text{O}_2 \longrightarrow$ dihidroxil-aceton-foszfát + H_2O_2

H_2O_2 + 4-aminofenazon + fenol \longrightarrow kininoinim szinezék + H_2O

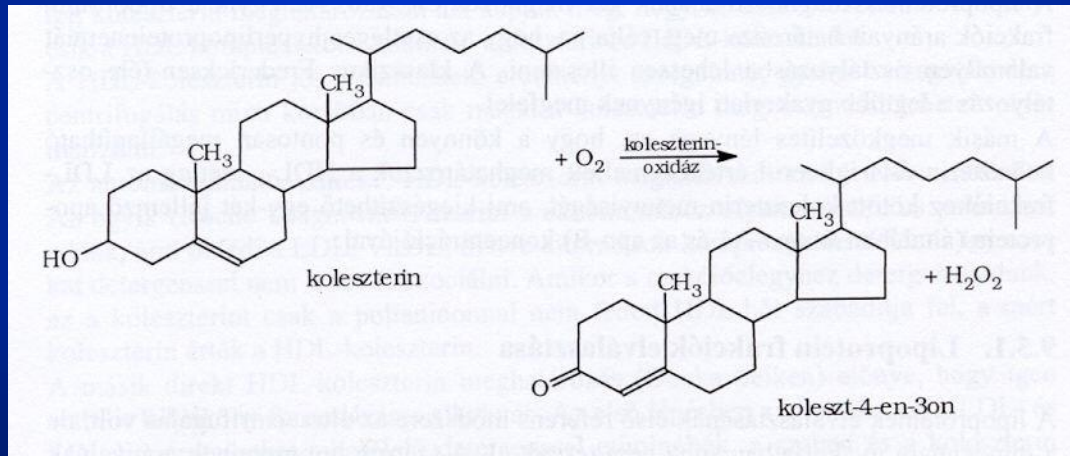


A koleszterin meghatározása

Liebermann-féle módszer: egyike a legrégebbi meghatározásoknak (1855).

A mintát ecetsavanhidridet és tömény kénsavat tartalmazó, erősen nedvszívó reagenssel kezelve intenzív kék színű telítetlen szénhidrogén polimerek keletkeznek. A veszélyes reagensek miatt ma már nem használatos.

Enzimes, koleszterin oxidázos módszer



A H₂O₂ meghatározása Trinder reakcióval történik.

Lipoproteinek frakcionálása

1. Ultracentrifugálással
2. Elektroforézissel

A különböző frakciók koleszterin meghatározása

A vérsavóhoz adott **polianion** (heparin, polivinil-szulfát) feleslegével **lecsaphatók a magasabb felületi lipidtartalmú lipoproteinek** (kilomikron, VLDL, LDL).

A centrifugálást követző **felülúszóból** a koleszterin **meghatározható: HDL koleszterin**. Az összkoleszterin-HDL koleszterin=LDL koleszterin.

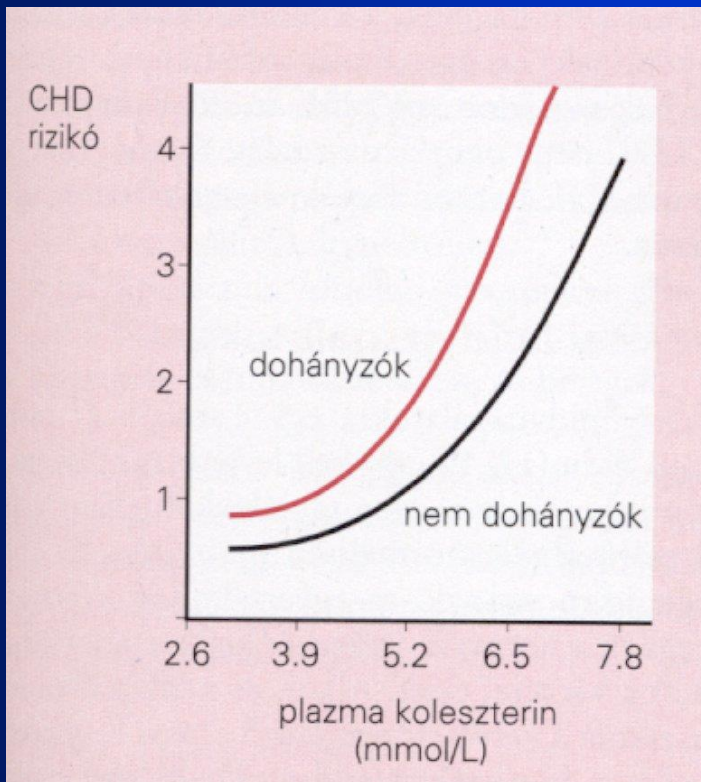
Automatizált eljárás: a polianion lefedi és hidrolizálhatatlanná teszi az alacsonyabb denzitású lipoproteineket, így a HDL koleszterin meghatározható.

Referenciatartományok: életkorfüggő

Születéskor: koleszterin < 2,6 mmol/l, LDL koleszterin: < 1 mmol/l

Gyerekkorban: koleszterin: 4,1 < mmol/l

Coronariabetegség mortalitás
plazmakoleszterin koncentráció összefüggése



Hatások a plazmalipoproteinekre			
Hatás	HDL-koleszterin	LDL-koleszterin	Triglicerid
nem	nő > férfi	férfi = nő	nő < férfi
kor	enyhén ↑ nőkben	↑	↑
magas P/S arány	- vagy ↓	↓	- vagy ↓
fizikai munka	↑	↓	↔
obesitas	↓	↓	↑
alkohol	↑	↓	↑
exogén ösztrogének	↑	↓	↑

Fokozott rizikótényezőkkel rendelkező betegek esetében tanácsos a lipidellenőrzés

-Coronariabetegség

-Agyi és perifériális vascularis betegség

-Coronariabetegség egyéb fő rizikófaktora (pl.: diabetes mellitus, hypertonia)

-Hyperlipidaemia klinikai gyanújával rendelkező betegek

-Lipaemias plazmával rendelkező betegek

Hyperlipidaemia

Primer: öröklött

szekunder

Szekunder hyperlipoproteinaemiák

Állapot	Túlnyomóan megnövekedett lipid:		
	koleszterin	triglicerid	HDL
obesitas	N vagy ↑	↑	↓
túlzott alkohol- fogyasztás	N	↑	↑
diabetes mellitus	N vagy ↑	↑↑	↓
hypothyreosis	↑	N vagy /	N
nephrosis- syndroma	↑↑	↑↑	↓
krónikus veseelégtelenség	N vagy ↑	↑↑	↓
cholestasis	↑	N	N

Primer hyperlipoproteinaemiák

Familiáris hypercholesterinaemia

Poligénes hypercholesterinaemia

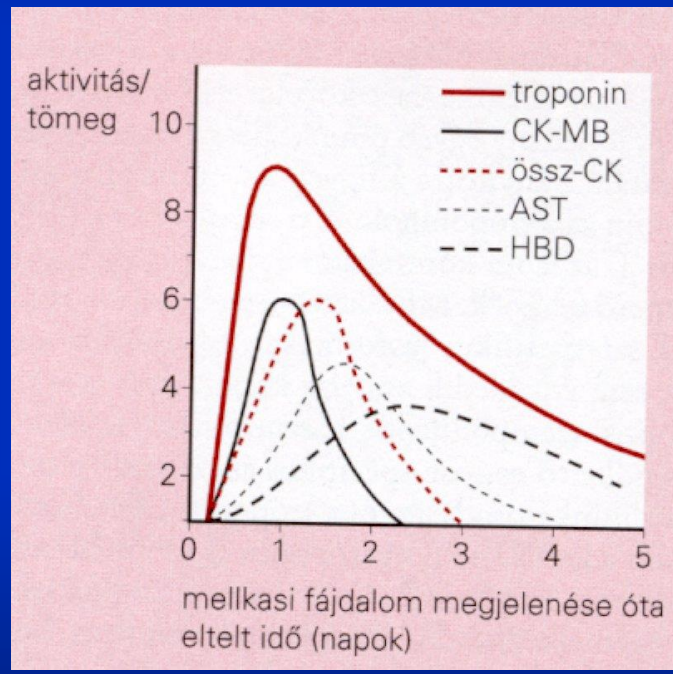
Familiaris dys-B-lipoproteinaemia

Familiaris chylomicronaemia (LPL vagy CII hiány)

Familiaris hypertriglyceridaemia (VLDL szint magas)

Familiaris kombinált hyperlipidaemia (magas apo B szint → magas LDL szint)

Familiaris hyperalphalipoproteinaemia (magas HDL szint)



Oxidatív stressz

Az oxidáns és az antioxidáns rendszer között megbomlott egyensúly.

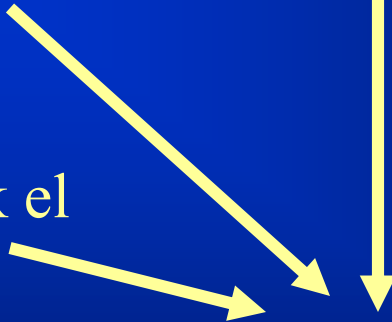
Leggyakoribb kiváltói: nem megfelelő helyen és/vagy megnövekedett mennyiségben keletkezett szabad gyökök

Szabad gyökök: legkülső elektronhéjukon párosítatlan elektront tartalmazó molekulák

Az elektronok párképzésre hajlamosak



Más molekuláktól elektronokat vonnak el



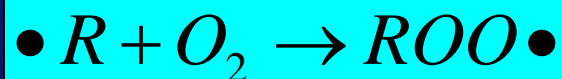
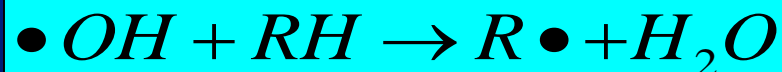
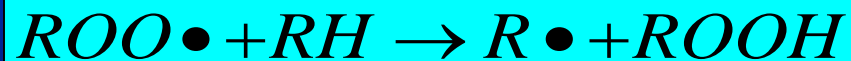
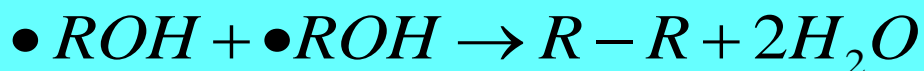
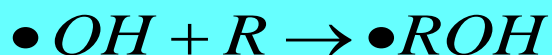
Rendkívül nagy reakciókészség

Biológiai szempontból legfontosabb szabadgyökök: O, N, S centrumú szabad gyökök

ROS: Reactive Oxygene Species, vagy reaktív oxigénvegyületek

Az oxigén centrumú szabad gyökökön kívül ide tartozik a H_2O_2

Oxidálják, vagy gyököt képeznek a legtöbb szerves vegyületből:



A legveszélyeztetettebb molekulák:

- telítetlen lipidek (membránok) lipidperoxidációja
- fehérjék (peptidfragmentációk, keresztkötések)
- DNS (deléció, mutáció) DNS-fehérje keresztkötések



A DNS messze a légzéstől a nukleuszban található

Néhány fontos szabadgyöktermelő folyamat:

- mitokondriális légzés
- mikroszómális alkohol, drogmetabolizmus
- fagociták szabadgyök képzése

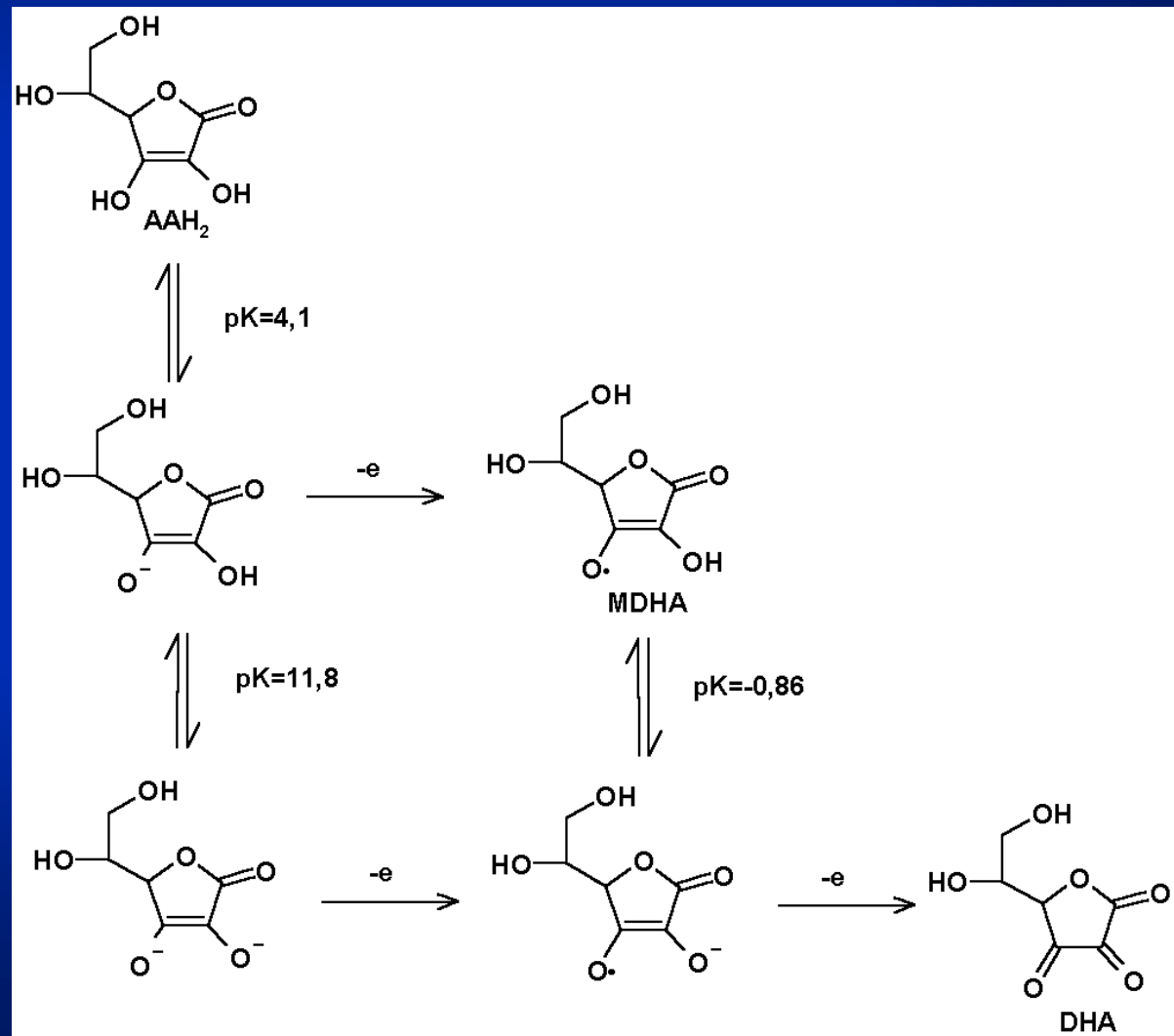
Védekezés az oxidatív stressz ellen: **Antioxidáns rendszerek**

Enzimes úton:

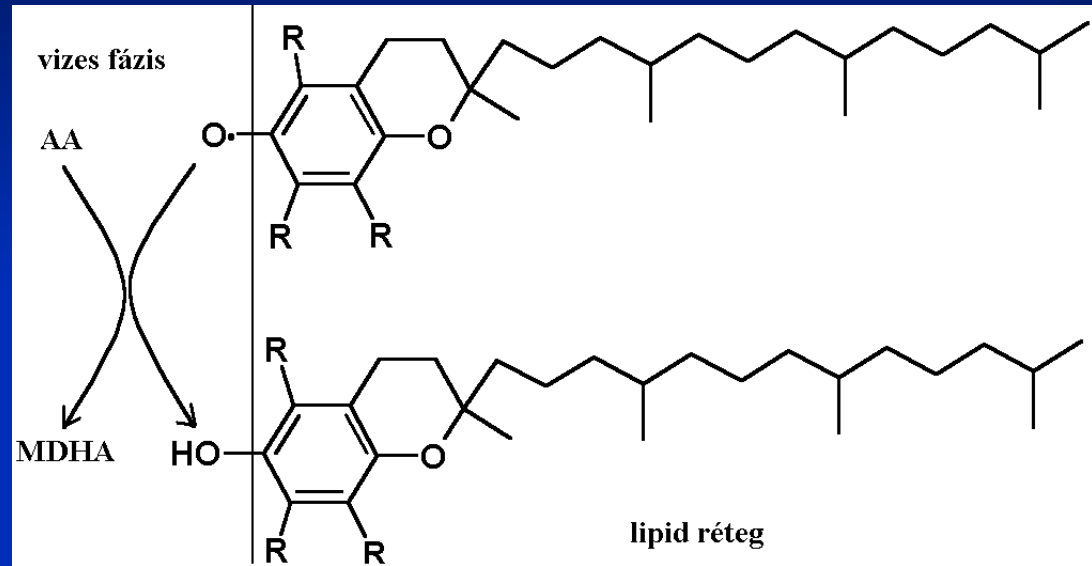
Enzim	Katalizált reakció
Szuperoxid diszmutáz	$\bullet O_2^- + \bullet O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$
Kataláz	$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$
Glutation peroxidáz	$2GSH + R-OOH \rightarrow GSSG + RH + 2 H_2O$
Aszkorbát peroxidáz	$AA + H_2O_2 \rightarrow DHA + 2H_2O$

Nem enzimes úton:

C-vitamin



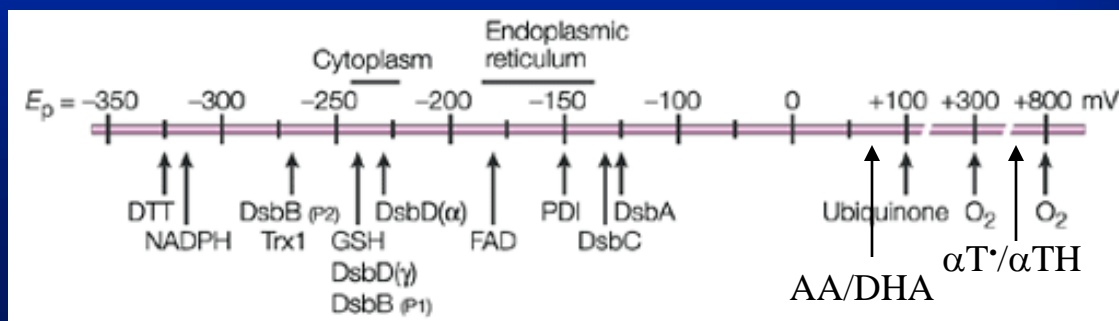
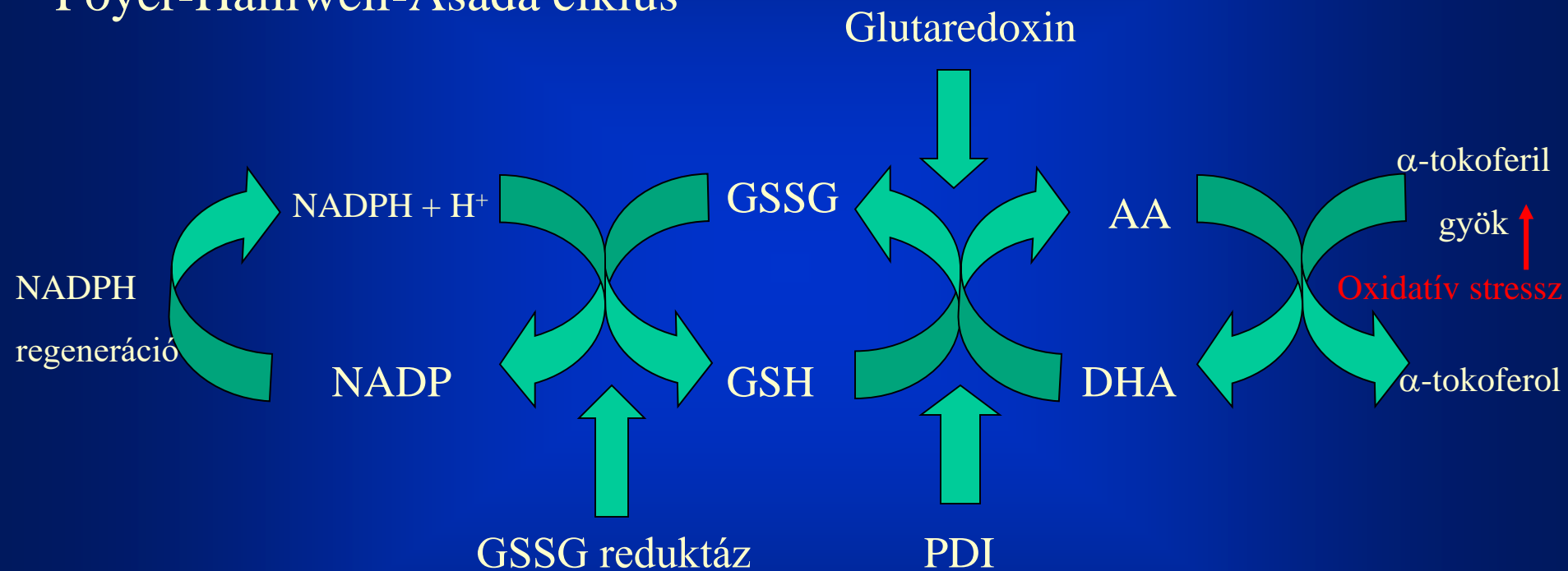
E-vitamin



Glutation, C-vitamin és E-vitamin

Összefonódó e⁻ transzfer, regenerációs mechanizmus

Foyer-Halliwell-Asada ciklus



Sevier *et al.* Nat Rev Moll Cell Biol 2002