9. A lipidek anyagcseréje

A lipidek kémiailag nem egységes vegyületek, fizikai tulajdonságaik viszont hasonlítanak egymásra. A lipideket funkció szerint csoportosíthatjuk:

**1. membrán lipidek** (főleg foszfolipidek, koleszterin, glikolipidek)

**2. energiaraktározó lipidek** (trigliceridek)

**3. speciális funkciókkal bíró lipidek** (szteroid hormonok, epesavak, eikozanoidok, epesavak)

Nem minden lipidféleséggel fogunk foglalkozni, csak a legfontosabbakkal.

**9.1 A lipidek emésztése**

**Emésztés**en általánosan a lipidekben található **észterkötés(ek) hidrolízisét** értjük. A hidrolízisért a **lipáz** enzimek felelősek. A táplálékban a lipideket először a szájüregben a nyál-lipáz, majd a gyomorüregben a gyomor-lipáz kezdi el emészteni, de ezek működése igen alacsony hatásfokú a lipidek hidrofób jellege miatt (csak a lipidcseppek felszínével tudnak az enzimek érintkezni). Az igazi emésztés a **vékonybélben** folyik, ahol **epesavak** (amelyek detergensek) segítségével a lipidcseppek **emulgeálódnak**; sok-sok apró csepp keletkezik, amelyek fajlagos felülete már jóval nagyobb. A hasnyálmirigynedvben (**hasnyál**) találhatóak a táplálkozás során felvett lipidek emésztéséért felelős enzimek. A legismertebb a **pancreas lipáz**, mely a **triglicerideket** bontja; a glicerin két szélső szénatomjáról hidrolizálnak a zsírsavak, **2-monoacil-glicerid** keletkezik. Működését egy, a tripszin proteáz által aktivált fehérje, a kolipáz segíti. A koleszterin észtereket **specifikus észterázok** bontják **koleszterinre és zsírsavakra**. A zsírcseppecske felszínén lévő **foszfolipidek foszfolipáz-A** segítségével emésztődnek; az egyik zsírsav lehidrolizál. A maradék lipidet **lizofoszfolipidnek** nevezzük. Ezután jut szerephez a **foszfolipáz-B**, amely leszedi a maradék zsírsavakat a lizofoszfolipidekről (ezért lizofoszfolipáznak is hívjuk), s maradékul foszfatidil-glicerolok keletkeznek. Az emésztés következtében létrejött kisebb egységeket (zsírsavak, foszfatidil-glicerolok, monoacil-gliceridek, koleszterin) a **bélhámsejtek már fel tudják szívni**.

A bélhámsejtekből a zsírsavak egy kisebb része azonnal a vérbe kerül, nagyobb része viszont még a sejteken belül reszintetizálódik trigliceridekké, foszfolipidekké, koleszterin-észterekké. A reszintetizálódott lipidek fehérjékkel együtt micellákba csomagolódnak (ezeket a lipid-fehérje micellákat **lipoproteineknek** hívjuk), és úgy hagyják el a bélhámsejteket.

9-1. ábra

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aufbau\_eines\_Lipoproteins.jpg, szerző: AntiSense

2012.11.30.

**9.2. A lipidek szállítása**

**9.2.1. Bélből a májba**

A lipidek szállítását a különböző szervek között döntően lipoproteinek végzik. Ezeknek a micelláknak a külső részét foszfolipidek, koleszterin és különböző fehérjék **(apoproteinek)** alkotják, míg belsejükben találhatóak a kizárólagosan hidrofób trigliceridek és koleszterin-észterek. A micellák felszínén lévő apoproteinek határozzák meg az adott lipoprotein feladatait: mely szervekbe kerüljön, milyen folyamatokban vegyen részt (9-1. ábra).

 A bélhámsejtek felől érkező lipoproteinek, az ún. **naszcens kilomikronok** először a **nyirokerekbe** kerülnek, onnan kerülnek a véráramba, elkerülve ezzel, hogy azonnal a máj-kapuéren keresztül a májba jussanak. Az a kevés zsírsav, ami szabadon áramlik, a vérben sem egyedül kering; mivel vízben való oldhatóságuk nagyon rossz, hozzátapadnak a vérben található **albumin fehérjéhez**, és annak a felületén szállítódnak.

A naszcens kilomikronok a vérben találkoznak más lipoproteinekkel, például **HDL-lel**, és képesek **apoproteineket** átvenni tőlük. Miután a kilomikronokra kerültek többek között az **ApoE** és az **ApoC** proteinek, **érett kilomikronokról** beszélünk; ezek a **perifériális szövetekbe** jutva már képesek leadni lipidtartalmuk egy részét. Ez úgy történik, hogy a perifériális szövetekben (például zsírszövetben) lévő hajszálerek (kapillárisok) falában membrán-kötött **ApoC recepto**rmolekulák és **lipoprotein-lipáz** enzimmolekulák vannak. A kilomikron az ApoC-n keresztül hozzáköt a receptorhoz, és az ApoC mindjárt aktiválja is a mellette lévő lipoprotein lipázt. A lipáz mintegy benyúl a kilomikron belsejébe, és zsírsavakat hidrolizál le a trigliceridekről. A felszabaduló zsírsavak azután a kapillárisok falán fel tudnak szívódni a zsírsavat is felhasználni képes szövetekbe. A szövetek sejtjeiben aztán vagy lebomlanak és energiát szolgáltatnak, vagy **trigliceridekké** (esetleg foszfolipidekké, koleszterin-észterekké) **szintetizálódnak**, és a sejtekben r**aktározódnak**.

Miután trigliceridjének jelentős mennyiségétől megszabadult, a **kilomikron-maradvány** leválik a kapilláris faláról, és eljuthat a májba. A májban az **ApoE receptor** felismeri, és a **májsejtek endocitózissal felveszik** (9-2 ábra).

9-2. ábra

**9.2.2. A májból a perifériára**

Kilomikronok **csak táplálkozás után** keletkeznek bennünk, viszont a lipidek szállítására éhezéskor is szükség van. A máj sejtjei a kilomikron-maradvány lipidjeinek alkotórészeiből és a saját maguk által szintetizált lipidekből újabb kis lipoprotein csomagocskákat szintetizálnak, melyek összetételében nagyon hasonlítanak a kilomikronhoz: belül találhatóak a trigliceridek és a koleszterin-észterek, kívül a foszfolipidek, a koleszterin és az apoproteinek. Ez a lipoprotein a **naszcens VLDL**; jellemző rá, hogy tartalmaz **ApoB100**-as apoproteint. A májból kijutva a kilomikronhoz hasonlóan ApoC-t és ApoE-t kap a HDL-től. A sorsa is eleinte hasonló; bejut a perifériális szervekbe, ott elveszíti triglicerid-tartalmának jelentős részét, és átalakul **IDL-lé**. Az IDL sorsa azonban itt **elágazik**, a szervek lipidszükséglete fogja meghatározni, melyik irány lesz inkább preferált. Az egyik verzió szerint az IDL-t a máj ApoE receptora felismeri, a lipoproteint a májsejt felveszi, sorsa ugyanaz lesz, mint a kilomikroné. Az IDL másik része a HDL-nek visszaadja az ApoE receptorát, ezzel a májsejttel való találkozáskor nem kerül endocitózisra. Ilyenkor a májsejt csak az IDL tirgliceridjeit emészti ki (úgy, ahogy azt a perifériális szöveteknél már említettük), az IDL pedig **LDL-lé alakul**. Az LDL triglicerideket alig tartalmaz, viszont annál több **koleszterint**; ez fogja a szükséges koleszterint a **perifériális szövetekhez** szállítani. Az LDL-t a perifériális sejtek **B-100-as receptorukkal** felismerik, felveszik. A kapott koleszterin egy részét azonnal a saját **sejtmembránjukba építik**, más részét **zsírsavval észteresítik**, és úgy raktározzák. A koleszterin-észterek szintézisében az **acil-KoA:koleszterin-aciltranszferáz (ACAT)** enzim katalizál (9-3 ábra). Természetesen a felvett koleszterin azonnal át is alakulhat; szükség szerint például **epesavak** vagy **szteroid hormonok** szintetizálódhatnak belőle.

9-3. ábra

**9.2.3. A perifériáról a májba**

Az utolsó lipoprotein, amelyről beszélnünk kell, a **HDL**. Ez a májban vagy a bélhámsejtek falában szintetizálódó, szinte **csak foszfolipidekből és apoproteinekből** álló üres zsákocskaként kezdi az életét. Szerepe sokrétű; az apoproteinek szállítgatásán kívül elsősorban a **retrográd** lipid (elsősorban **koleszterin**) **transzportért** felelős. A perifériális szövetekben a túl sok koleszterin bekerül a HDL-be, ahol a **HDL lecitin:koleszterin-aciltranszferáz (LCAT)** enzimjének a segítségével a foszfolipidek egyik **zsírsavával észteresedik**, a hidrofób **koleszterin-észter** pedig bejut a zsákocska **belsejébe**, ami így „kikerekedik”. A már teli HDL ekkor találkozhat a VLDL-lel, és egy transzfer-fehérje segítségével lipidek cserélődhetnek ki bennük (például koleszterin-észter trigliceridre). A HDL-ből is tud a májsejt máj-lipáz és koleszterin-észteráz segítségével lipideket kiemészteni; a csaknem üres HDL ekkor visszajuthat a körforgásba. A HDL végső sorsa azonban az, hogy **visszajut a májsejtbe**, hogy a máj a benne található lipideket felhasználja energiaforrásként, epesavak szintéziséhez vagy VLDL újra-szintéziséhez (9-4. ábra).

9-4. ábra

**9.3. Energiatermelés lipidekből**

**9.3.1. A zsírok mobilizációja**

A lipideken belül elsősorban a **zsírsavak lebontásával** tudunk energiát termelni. A zsírsavak többnyire trigliceridekben, mint tartalék tápanyagban raktározódnak a zsírszövetben. A **mobilizáció éhezéskor** vagy valamilyen **stressz hatására** történik. Ekkor egy, a zsírszövet sejtjeinek citoplazmájában lévő lipáz, a **hormonszenzitív-lipáz** aktiválódik, amely a trigliceridek első zsírsav észterkötésének hidrolízisét katalizálja. Az enzimszabályozás a már ismert séma szerint történik: **glukagon vagy adrenerg** receptorok stimulációjának hatására G-fehérjén keresztül aktiválódik az adenilát-cikláz. Az ATP-ből keletkező ciklikus AMP aktiválja a protein-kináz A-t, amely segítségével a hormonszenzitív lipáz **foszforilálódik, így aktiválódik**. A gátlás itt kétféleképpen is megtörténhet: az **inzulin jelpálya** működésének következtében nemcsak az aktív **foszfoprotein foszfatáz** hasítja le a foszforilcsoportot a hormonszenzitív lipázról, hanem egy foszfodiészteráz is aktiválódik, amely az aktivációs útvonalban fontos szerepet játszó **cAMP→AMP-vé történő hidrolízisét** katalizálja. Az aktiváció során még egy fontos lépés történik: az aktivált **PKA** segítségével foszforilálódnak a zsírsejtekben lévő lipidcseppek felszínén található **perilipin** fehérjék. A foszforilálódott perilipin **térszerkezete megváltozik**, így lehetővé teszi, hogy az aktivált hormonszenzitív lipáz hozzáférjen a lipidcsepp belsejében lévő trigliceridekhez.

A trigliceridekről csak az **első zsírsav leszakadása szabályozott**; ha már elindult a folyamat, mindhárom észterkötésnek fel kell bomlania. A másik két hidrolízist a **diacilglicerol-lipáz**, illetve a **monoacilglicerol-lipáz** katalizálja. A keletkező zsírsavak a vérbe kerülnek, és eljutnak a célszervekhez. Mi lesz a glicerinnel? Mivel **csak a májban** található **glicerin-kináz** enzim, a zsírsejt nem tud vele mit kezdeni. A glicerin is bejut a vérbe, onnan a májba, és ott glicerin-kináz enzim segítségével **ATP terhére foszforilálódik**. A glicerin-foszfát glicerin-3-P-dehidrogenáz segítségével beléphet a glikolízisbe/glukoneogenezisbe dihidroxiaceton-foszfát intermedieren keresztül (májban éhezéskor glukoneogenezis játszódik), vagy trigliceridek/foszfolipidek szintézisében is részt vehet (9-5. ábra).

9-5. ábra

**9.3.2. A zsírsavak β-oxidációja**

A zsírsavak a célszervek **mitokondriumában** bomlanak **acetil-KoA darabokra** oxidációs folyamat eredményeképpen. A legfontosabb ezek közül a **β-oxidáció**, mely során a zsírsavlánc β szénatomja (a karboxilcsoport felől számolva a harmadik szénatom) oxidálódik. Ismerünk még α- és ω-oxidációt is, de kisebb jelentőségük miatt ezeket itt nem tárgyaljuk.

9.3.2.1. Transzport

Az oxidáció elkezdődéséhez a zsírsavnak előbb **aktiválódni** kell, majd a zsírsavnak **át kell jutni** a mitokondrium belső membránján. Az aktiválódás KoA beépülésével történik, ehhez ATP két nagyenergiájú foszfátkötésének energiáját kell elhasználnunk. A folyamat két lépésben játszódik le; először a pirofoszfát leszakadását követően az AMP a zsírsavlánchoz kapcsolódik, majd az AMP lecserélődik KoA-ra (a foszfoanhidrid-kötés lecserélődik tioészterre). A folyamatot az acil-KoA-szintetáz katalizálja (9-6. ábra).

9-6. ábra

Az aktiválódott zsírsav (acil-KoA) **nem tud bejutni** a mitokondriumba, ehhez egy speciális transzportra van szüksége. Először a zsíracil-csoport leszakad a KoA-ról és átkerül egy **karnitin** nevű, kis mólsúlyú molekulára. A folyamatot az **acil-KoA:karnitin-aciltranszferáz I** enzim katalizálja, mely a mitokondrium külső membránján van. Az **acil-karnitin** aztán egy **karnitin/acil-karnitin transzporteren** keresztül jut a mitokondrium mátrixába, amely antiport mechanizmussal működik. A mátrixban a karnitinról ismét KoA-ra tevődik át az acilcsoport, ezt a belső membránhoz kötött **acil-KoA:karnitin-aciltranszferáz II** enzim katalizálja. A karnitin azután az előbb említett **antiporteren** keresztül visszajut az intermembrán térbe.

A mátrixban azután egy **négylépéses enzimreakció** következtében az **acil-KoA**-ból lehasad egy **acetil-KoA**, és marad egy **két szénatommal rövidebb** acil-KoA.

9.3.2.2. Oxidáció

Az első lépésben a második pozícióban lévő C-C kötés **telítetlenné** válik. A reakciót a **zsíracil-KoA dehidrogenáz** katalizálja. Erről az enzimről már volt szó; a **mitokondrium belső membránjában** található, a felvett elektronokat a FAD prosztetikus csoportja segítségével a mitokondriális elektrontranszport-láncba, az **ubikinonra** transzferálja. A transzállású kettős kötést tartalmazó **enoil-KoA** azután **enoil-KoA-hidratáz** enzim segítségével **felvesz egy vizet**, így **β-hidroxiacil-KoA**-t kapunk. A harmadik lépésben a **β-hidroxiacil-KoA-dehidrogenáz** enzim segítségével **újabb két elektron** szakad le a β szénatomról, amelyek a **NAD-**ra, majd többségben a mitokondriális elektrontranszport-lánc I komplexére kerülnek. A visszamaradó **β-ketoacil-KoA**-ról aztán egy belépő KoA molekula és **β-ketotioláz** enzim segítségével **acetil-KoA hasad le**, amely beléphet a citrátkörbe. A visszamaradó, rövidebb szénláncú acil-KoA azután ismét szubsztrátja lehet a β-oxidációnak. Ez a négylépéses oxidáció mindaddig ismétlődik, míg az utolsó lépésben az acil-KoA is acetil-KoA-vá rövidül (9-7. ábra).

9-7. ábra

**9.3.3. Energiamérleg**

Ha az egyik **leggyakoribb** zsírsav, a **palmitinsav** β-oxidációjának energiamérlegét számoljuk, akkor a lebontás során keletkezett 7 db ubikinol (7x1,5=10,5 ATP), 7 db NADH (7x2,5= 17,5 ATP) és 8 db acetil-KoA (8x10=80 ATP) összesen 108 ATP nyereséget jelent. Az aktivációhoz azonban be kellett fektetni 2 ATP energiáját, tehát 108–2=**106 ATP a tiszta nyereség** (ha a proton-grádiens csak ATP-szintézisre használódik).

**9.3.4. Rendhagyó esetek**

Természetesen nem csak palmitinsavakat bontunk le β-oxidációval. **Léteznek hosszabb szénláncú, telítetlen kötést vagy páratlan szénatomszámot** tartalmazó zsírsavak is; néhány kiegészítő reakcióval ezeket is tudjuk oxidálni a folyamat során. A **transzállású kettős kötések** elég ritkák; a transz-enoil-KoA-k **becsatlakoznak** az enoil-KoA hidratáz által katalizált reakcióba. Ha **ciszállású** kettős kötést tartalmaz a zsíracil-KoA, akkor előbb egy **hidratáz** segítségével vizet vesz fel, majd egy **epimeráz** segítségével megváltozik a hidroxilcsoport orientációja. Ezután képes belépni a ketotioláz által katalizált reakcióba. Előfordulhat az is, hogy a kettős kötés nem a második, hanem a harmadik pozícióban van. Ekkor egy **izomeráz** segít a kötés áthelyezésében. **Páratlan szénatomszámú** zsírsavak esetében végül egy három-szénatomos **propionil-KoA** marad, mely már nem tud hová oxidálódni, de a citrátkörbe sem tud belépni. Ekkor **propionil-KoA-karboxiláz** segítségével egy ATP energiájának befektetésével karboxilálódik, **metilmalonil-KoA** keletkezik. A metilmalonil-KoA egy izomeráz (metilmalonil-KoA-mutáz) segítségével **izomerizálódik, szukcinil-KoA** keletkezik (9-8. ábra), amely már citrátköri intermedier (kizárólag a páratlan szénatomszámú zsírsavak utolsó darabjából tudunk citrátköri intermediert gyártani).

9-8. ábra

A 18-nál nagyobb szénatomszámú zsírsavak lebontása a **peroxiszómákban** zajlik. A különbség annyi, hogy itt nincs mitokondriális elektrontranszport-lánc, ezért az első oxidációs lépésben a dehidrogenáz FADH2-je nem tudja az ubikinonnak adni az elektronjait. Ezért itt **közvetlenül oxigénre** kerülnek az elektronok: **H2O2 keletkezik** és jelentékeny mennyiségű hő. A H2O2 a peroxiszómában kataláz enzim segítségével vízzé és oxigénné alakul.

**9.4. A lipidek felépülése**

**9.4.1. Zsírsavak szintézise**

9.4.1.1. Transzport

Jóllakott állapotban a glükóz egy részéből glikogén lesz (például a májban), más része viszont a glikolízis során acetil-KoA-vá bomlik. Az **acetil-KoA** aztán képes zsírsavvá szintetizálódni. Hogyan történik ez? A folyamat hasonlít a β-oxidációhoz, természetesen fordítva, és más enzimekkel és szubsztrátokkal. A zsírsav-szintézis zömmel a **citoplazmában** zajlik, tehát az acetil-KoA-nak ki kell jutni a mitokondriumból. Ez viszont nem lehetséges, ezért csak az acetilcsoport fog kijutni, mégpedig kerülő úton. Az első lépésben az **acetilcsoport** rákapcsolódik az **oxálacetátra,** és **citrát** lesz belőle. Ezt már ismerjük, ez a citrátkör első lépése. Ezután a citrát egy **trikarbonsav-transzporteren** keresztül kijut a citoplazmába. Itt KoA belépésével ismét oxálacetát és acetil-KoA keletkezik, de mivel a citrát képződése irreverzibilis folyamat, ugyanezen az úton nem alakulhat vissza. Az **ATP-citrát liáz** katalizálta reakcióhoz egy ATP energiájára van szükség, az **ATP-ből ADP és Pi** lesz. Az oxálacetát pedig a már ismert módon a NADH-ról elektronokat vesz fel, és **malát formájában** visszajut a mitokondriumba (9-9. ábra).

9-9. ábra

9.4.1.2. Szintézis

Az aceti-KoA a citoplazmában először CO2 felvételével **karboxilálódik, malonil-KoA** keletkezik belőle. A folyamat energiaigényes, ATP-t használ az acetil-KoA karboxiláz enzim. A lépés a zsírsav-szintézis **elkötelező lépése**, ha ez végbement, akkor a többi lépés is lejátszódik (9-10. ábra).

9-10. ábra

A zsírsav szintézis a **zsírsav-szintáz enzimkomplexen** játszódik le. Ez egy hét alegységből álló komplex, mely igazából dimer formájában van jelen; a komplexek egyik tagjához kapcsolt növekvő zsírsavlánc a másik komplex enzimeinek segítségével redukálódik. Így **egyszerre két zsírsavlánc** növekedhet párhuzamosan.

A szintézisnek két irányból kell kiindulnia. A komplex egyik polipeptid-láncához, a **kondenzáló enzimhez** hozzákapcsolódik egy **acetilcsoport** az acetil-KoA-ról; a KoA felszabadul, az acetilcsoport szintén tioészter kötést létesít a kondenzáló enzim (KE) egyik cisztein oldalláncával. A másik, szemben lévő zsírsav-szintáz komplexének pedig az ún. **acil-carrier protein (ACP)** alegységéhez kapcsolódik a **malonilcsoport** az imént létrejött malonil-KoA-ról. Az előbbi reakciót az acetil-transzaciláz, a második reakciót a malonil-transzaciláz enzim katalizálja. Az ACP-hez a malonilcsoport egy prosztetikus csoporton (foszfo-pantetein) keresztül kapcsolódik, szintén **tioészter kötéssel**.

A szintézis első lépésében a kondenzáló enzimen lévő acetilcsoport hozzákapcsolódik az ACP-hez kötött malonilcsoporthoz, miközben **CO2 szabadul fel**. A reakciót maga a kondenzáló enzim katalizálja, a keletkező termék az **aceto-acetil-ACP**. Ezután az első komplex enzimei lépnek működésbe. Először a **β-ketoacil-ACP-reduktáz** enzim segítségével **NADPH** kárára redukálódik az oxocsoport, s **β-hidroxibutiril-ACP** keletkezik. Ezután a **β-hidroxiacil-ACP-dehidratáz** segítségével víz lép ki, keletkezik egy transz kettős kötésű **enoil-ACP**. Ez aztán az **enoil-ACP-reduktáz** segítségével újabb hidrogéneket vesz fel a **NADPH-ról**, így keletkezik egy **butiril-ACP**. Ez a butirilcsoport azután visszakerül az első komplex kondenzáló enzimére, a második komplex ACP-je pedig **újabb malonilcsoport** fogadására lesz alkalmas (9-11. ábra).

9-11. ábra

Ezután újraindul a **ciklus**, csak most már nem az acetil-, hanem a butirilcsoport fog a malonilcsoporthoz kapcsolódni. A ciklus mindaddig folytatódhat, amíg a zsírsav szénatomszáma el nem éri a 16-ot (palmitinsav). Ezután a zsírsavlánc a komplexről leválik, és más folyamatokban alakulhat tovább.

**9.4.2. A zsírsav-szintézis energiamérlege**

Mennyi felhasznált, illetve nem képződött ATP-be kerül egy palmitinsav felépítése? A számolás nem könnyű, mivel ki kell számítanunk a NADPH-k képződéséhez szükséges energiaveszteséget is. Az egyszerűség kedvéért számoljunk úgy, mintha a NADPH is 2,5 ATP-t tudna termelni a NADH-hoz hasonlóan. Kell tehát 8 acetil-KoA (=80 ATP), 7 ATP a malonil KoA-k létrejöttéhez, 8 ATP az acetil-KoA-k kijutásához és 14 db NADPH (=35 ATP). Ez így 130 ATP összesen, tehát itt is igaz az, hogy zsírsav-**szintézis és -lebontás** (106 ATP nyereség) **nem történhet egy időben**. A szabályozás az elkötelező lépéseknél van: a **malonil-KoA** (a szintézis első intermedierje) allosztérikusan **gátolja** a β-oxidációhoz szükséges transzport első lépését, az **acil-KoA/karnitin-aciltranszferáz I-et**. A zsírsavak szintézisének szabályozása szintén az első elkötelező lépésnél, az acetil-KoA-karboxiláz enzimnél valósul meg. Ez utóbbi enzimnek két formája van: egy **polimer, amely aktív**, és egy **monomer, amely inaktív**. Az enzimaktivitást szabályzó folyamatok lényegében a polimerizáció mértékét befolyásolják. Az egyik szabályozási mód a kovalens módosítás. Itt glukagon és adrenalin a már ismert módon aktiválja a PKA-t, amely foszforilálja, ezáltal inaktiválja az acetil-KoA-karboxilázt. Az inzulin jelpálya ezzel szemben foszfoprotein-foszfatázt aktivál, amely a foszfát hidrolízisét katalizálja, ezáltal aktiválódik az enzim. Allosztérikusan is szabályozódik az enzim; citrát aktiválja, palmitoil-KoA gátolja.

**9.4.3. A zsírsavak további sorsa**

Természetesen nem csak palmitinsavra van szükségünk, ezért ezek egy jó részének tovább kell alakulni. Az egyik fontos átalakulási forma a **zsírsavlánc hosszabbodása**. Ezt már nem képes a zsírsav-szintáz enzimkomplex katalizálni. A lánchosszabbítás az **endoplazmás retikulumban** történik, ugyanazon a módon, ahogy a citoplazmában. A különbség annyi, hogy az itt található enzimek nem állnak össze komplexszé, ezért ACP sincs. A kondenzációs és redukciós lépések ezért itt nem az ACP-hez, hanem a **KoA-hoz kötődve** történnek. A **mitokondriumban** is történik zsírsav-szintézis, mely mechanizmusa megegyezik a már megismerttel, de természtesem más enzimek katalizálnak. Itt gyakorlatilag **ugyanaz**, mint a **zsírsav oxidáció** megfordítása, csak ehhez **FADH2-vel** működő enzim **helyett NADPH**-val működő szükséges (hiszen az elektrontranszport-láncról már nem lehetséges visszaszívni az elektronokat).

A másik fontos átalakulási forma a **kettős kötések** létrehozása. Ezt a **sztearil-KoA-deszaturáz** végzi oxigén és **NADPH**-k segítségével. Az enzimnek nemcsak a sztearinsav, hanem más hosszú telített zsírsavak is a szubsztrátjai. A reakció eredményeképpen a lánc 9. kötése **cisz-konformációjú** telítetlen kötés lesz (9-12. ábra).

9-12. ábra

Emberben ezután már csak a 9. kötésnél kisebb sorszámú kötésen jöhet létre deszaturáció (telítetlenség). Ha a szervezetnek olyan zsírsavra van szüksége, amelynél a kötés a 9. kötésnél még távolabb van, azt szintetizálni nem tudjuk; az ilyen zsírsavakat tartalmazó zsírokat a táplálékkal kell elfogyasztanunk (esszenciális zsírsavak, például linolsav, linolénsav).

**9.4.4. Trigliceridek szintézise**

Mint ahogy arról már szóltunk, **a májban**, a **bélben** és a **zsírszövetben** tudnak trigliceridek szintetizálódni. A szintézis első lépése a glicerin-foszfát előállítása a májban. Itt található a glicerin-kináz enzim, amely a zsírok mobilizálása során más szövetben (például zsírszövetben) keletkező glicerint segít foszforilálni ATP terhére. A zsírsejtekben nincs glicerin-kináz enzim; a **glicerin-foszfát** a glikolízis során keletkező **dihidroxiaceton-foszfátból keletkezik** glicerin-foszfát-dehidrogenáz enzim segítségével, amihez az elektronokat NADH-ról kapja. A glicerin-foszfát aztán reakcióba lép egy zsíracil-KoA-val, egy szabad KoA és **lizofoszfatidsav** keletkezik. Ez reakcióba léphet még egy zsíracil-KoA-val, ekkor **foszfatidsav** és még egy szabad KoA keletkezik. A reakciókat a glicerin-3-P-aciltranszferáz, illetve az acilgliceril-3-P-aciltranszferáz enzim katalizálja. Ezután foszfatidsav-foszfatáz segítségével a **foszforilcsoport lehidrolizál**, és a keletkező **diacil-glicerol** egy harmadik **acil-KoA-val** tud reagálni (itt is egy acil-transzferáz az enzim), így keletkezik a triglicerid (9-13. ábra).

9-13. ábra

**9.4.5. Foszfolipidek szintézise**

Két ismert módja van a foszfolipidek szintézisének. Az egyikben a **foszfatidsav** reagál egy **CTP-vel,** **CDP-diacil-glicerol** és pirofoszfát keletkezik. A CDP-diacil-glicerol reagál aztán a foszfolipidhez szükséges, -OH csoportot tartalmazó vegyülettel, ekkor **CMP és foszfolipid** keletkezik (9-14. ábra). Ezen a módon keletkezik a **foszfatidil-inozitol,** a **foszfatidil-glicerol** és a **kardiolipin**.

9-14. ábra

A foszfolipid-szintézisnek a másik útján képződik például a **foszfatidil-etanolamin, foszfatidil-kolin, foszfatidil-szerin**. Itt először az alkoholos csoport **aktiválódik ATP-vel**; ADP-t és **foszforilált alkoholt** eredményezve. Ez a foszforilált alkohol **reagál** aztán a **CTP-vel**, pirofoszfát kihasadása után **CDP-alkohol** keletkezik. Ez a CDP-akohol reagál majd egy **diacil-glicerollal**, melynek következménye egy foszfolipid és egy CMP lesz.

Foszfatidil-kolin képes a foszfatidil-etanolaminból is képződni, **három S-adenozil-metionin** segítségével az amino-csoportra helyeződik **három metil-csoport**.

Foszfatidil-etanolamin az endoplazmás retikulumban tud foszfatidil-szerinné alakulni egy **szerin/etanolamin kicserélődési** reakciót katalizáló enzim segítségével. Visszaalakulni vagy **ugyanezen az úton** tud, vagy a máj mitokondriumában található enzim segítségével egyszerűen **dekarboxilálódik** (9-15. ábra).

9-15. ábra

**9.5. A koleszterin metabolizmusa**

A koleszterin nagyon fontos alkotóeleme a sejtmembránoknak; megfelelő arányban kell foszfolipidekkel keverednie, hogy a membrán **rigiditása optimális** legyen. Koleszterinszármazékok még az epesavak és bizonyos hormonok. A koleszterin többségét a táplálékkal vesszük magunkhoz, de jelentős mennyiségű koleszterin is szintetizálódik főleg a májban és a szteroid hormonokat szintetizáló szövetekben (gonádok, mellékvese-kéreg). A koleszterin szintézise **két acetil-KoA-ból** indul ki. β-ketotioláz enzim segítségével **acetoacetil-KoA** és szabad KoA keletkezik. Ezután még egy KoA reagál az acetoacetil-KoA-val: **hidroximetil-glutaril-KoA (HMG-KoA)** képződik, és felszabadul még egy KoA. A katalizáló enzim neve **HMG-KoA-szintetáz**. A következő lépésben **HMG-KoA-reduktáz** enzim segítségével, két NADPH felhasználásával a harmadik KoA is leszakad, és egy **mevalonsav** keletkezik.

 A mevalonsav aztán három ATP terhére három egymást követő reakcióban **foszforilálódik**, **3-foszfo-5-pirofoszfomevalonát** képződik. Ez aztán **dekarboxilálódik**, és a harmadik szénatomon **defoszforilálódik**: **öt-szénatomos** izopentenil-pirofoszfát keletkezik belőle. Az öt szénatomot és annak többszöröseit tartalmazó vegyületek lesznek a koleszterin építőkövei. Az izopentenil-PP egy izomeráz segítségével izomerizálódni képes, dimetil-allil-PP keletkezhet belőle (9-16. ábra).

9-16. ábra

A dimetil-allil-PP és az izopentenil-PP pirofoszfát felszabadulása mellett **összekapcsolódhat**, a keletkező vegyületet **geranil-PP**-nak hívjuk. Ez is reakcióba léphet még egy izopentenil-PP-tal: **15 szénatomos farnezil-PP**-ot kapunk, miközben újabb pirofoszfát szabadul fel.

 Két farnezil-PP összekapcsolódása, majd NADPH-val történő redukciója eredményezi a **30 szénatomos szkvalént**, amelyből többlépéses folyamat következtében **lanoszterin intermedieren** keresztül végül **koleszterint** kapunk (9-17. ábra).

9-17. ábra

A koleszterin-szintézis **szabályozása** tulajdonképpen az elkötelező lépést katalizáló **HMG-KoA-reduktá**z enzimen történik. A szabályozás részleteire itt nem térünk ki.

**9.6. Epesavak körforgása**

A korábbi fejezetekben láttuk, hogy a koleszterin felépítése igen **költséges** folyamat. Az emberi szervezetben nem is fejlődött ki olyan mechanizmus, amely a koleszterint lebontaná, a felesleges koleszterin többnyire koleszterin-észterek formájában raktározódik szervezetünkben. Az egyetlen komoly koleszterin-vesztő mechanizmusunk az epesavak formájában történő veszteség.

Az epesavak a **májban szintetizálódnak** koleszterinből. A szintézis soklépéses folyamat, melynek részleteit nem tárgyaljuk. Annyit érdemes megjegyezni, hogy egyes lépései négy különböző sejtszervecskében történnek (**citoszólban, endoplazmás retikulumban, mitokondriumban, peroxiszómákban**). A szintézis következtében **elsődleges epesavak** keletkeznek: glikokolát, taurokolát, glikokenodezoxikolát, taurokenodezoxikolát (9-18. ábra). Az epesavak az **epehólyagba** kerülnek, s onnan étkezéskor a bélbe ürülnek. A bélben bélbaktériumok hatására **dekonjugálódnak** (elvesztik a glicin- vagy a taurin-oldalláncot), és a 7-es szénatomon **dehidroxilálódnak**; 7-dezoxikolát és litokolát képződik belőlük. Ezeket hívjuk **másodlagos epesavaknak**, melyeket a bélhámsejteken keresztül képesek vagyunk **visszaszívni**. Az epesavaknak kb. a **90 %-a** szívódik vissza, a többi a széklettel kiürül (ezek adják a széklet barna színét).

9-18. ábra

**9.7. A ketontestek**

A ketontestek nem lipidek, részben átfedő metabolizmusuk miatt mégis ebben a fejezetben tárgyaljuk az átalakulásaikat. A ketontestek olyan tápanyagok, amely **alternatív tápanyagforrást** jelentenek a glükóz és zsírsavak helyett. Nagy mennyiségben hosszan tartó **éhezés** eredményeképpen keletkeznek. Ilyenkor főleg olyan szövetek használják fel, amelyek nem tudnak zsírsavat használni. Ilyen például az **idegszövet**, ugyanis a zsírsavak nem tudnak átjutni a vér-agy gáton. Éhezés során az idegszövet a glükóz-szükségletének akár 50%-át is pótolhatja ketontestekkel.

**9.7.1. Ketontestek szintézise**

A ketontestek a **májsejtek mitokondriumában** keletkeznek **acetil-KoA-ból**. Éhezés során a máj glükózt gyárt. A glukoneogenezis során felhasználódnak a citrátköri intermedierek (oxálacetát). Az éhezés következtében a zsírszövetben mobilizálódnak a trigliceridek, a zsírsavak eljutnak a májba. Itt a β-oxidáció során acetil-KoA keletkezik belőlük, az oxidáció során felszabaduló elektronok a mitokondriális elektrontranszport-láncba kerülnek, segítségükkel ATP termelődik. A keletkezett acetilcsoportok azonban **nem tudnak tovább oxidálódni** a citrátköri intermedierek hiánya miatt. Ezeket az acetilcsoportokat valahogy el kell távolítani a KoA-molekulákról, hogy azok további zsírsav-oxidációs folyamatban részt vehessenek. Ennek a folyamatnak a során keletkeznek a ketontestek.

 A ketontestek képződésének kezdeti lépései megegyeznek a koleszterin-szintézis indító lépéseivel (azzal a különbséggel, hogy a ketontestek a kizárólag a májsejt mitokondriumában keletkeznek). Két acetil-KoA-ból ketotioláz segítségével **acetoacetil-KoA** és KoA keletkezik, majd egy harmadik acetil-KoA és HMG-KoA-szintáz enzim segítségével **HMG-KoA** keletkezik újabb KoA felszabadulása mellett. Itt azonban a ketontestek szintézise már eltér a koleszterinétől: a HMG-KoA egy **HMG-KoA-liáz** enzim segítségével **acetoacetáttá** és acetil-KoA-vá hidrolizál. A keletkezett acetoacetát az egyik ketontest. Az acetoacetát **NADH** és β-hidroxi-butirát-dehidrogenáz enzim segítségével **β-hidroxi-butiráttá** redukálódhat, ami a másik ketontest. A ketontestek kijutnak a mitokondriumból és a májsejtből, és mivel **vízben jól oldódnak**, a vérrel eljutnak a célszervekig (a vér-agy gáton is képesek átdiffundálni). Az acetoacetát **spontán veszíthet CO2**-t, miközben **acetonná** alakul (9-19. ábra). Az aceton a harmadik ketontest. Az acetonból már nem tudunk energiát kinyerni, azt a tüdőben kilélegezzük (régóta éhező embernek acetonos a lehelete).

9-19. ábra

**9.7.2. Ketontestek felhasználódása**

A ketontestek eljutnak a célszervekhez, ott a sejtek felveszik őket, még a mitokondriumba is bejutnak. Itt a β-hidroxibutirát visszaalakulhat acetoacetáttá, miközben NAD redukálódik. A **NADH**-ról a **mitokondriális elektrontranszport-láncra** kerülnek az elektronok. Az actoacetát két úton kapcsolódhat az energiatermelés folyamatához. Egyrészt egy, a májban nem létező enzim, a szukcinil-KoA/3-ketoacil-KoA-transzferáz segítségével a **szukcinil-KoA-ról** a KoA átkerül az acetoacetátra; **acetoacetil-KoA** és szukcinát keletkezik. A másik úton az acetoactát **két ATP** energiáját felhasználódva kapcsolódhat a KoA-hoz, acetoacetil-KoA, AMP és két Pi keletkezik. Az acetoacetil-KoA a ketotiolázzal két acetil-KoA-vá alakul, amely azután be tud lépni a citrátkörbe (9-20. ábra). Mivel csak a máj (és kisebb mértékben a vese) termel glükózt, a többi szövetben normálisan működik a citrátkör, ezekben a szövetekben éhezéskor is termelődik energia acetil-KoA-ból.

9-20. ábra

**9.7.3. Cukorbetegség**

Az egyik leggyakoribb, széles tömegeket érintő népbetegség a cukorbetegség (**diabétesz**). Jellemző tünete a fokozott vizeletürítés, aminek következménye lehet a kiszáradás, súlyosabb esetben a hiperozmoláris kóma. A fokozott veseműködés vesekárosodásokhoz vezethet. A magas vércukorszint hosszabb távon az érrendszer sejtjeinek membránjában és az extracelluláris térben lévő fehérjék hiperglikációjához, a fehérjék fiziológiás tulajdonságainak megváltozásához, ezáltal az érrendszer károsodásához vezethet. A szemgolyó érrendszerének abnormális struktúrája és működése károsíthatja a retinát, ezért a diabétesz egyik súlyos szövődménye lehet a vakság.

A diabétesznek két típusa van, melyeket római számokkal I-es és II-es típusúnak neveznek. Az **I-es típusú az inzulinhiányos** diabétesz, ekkor a **pankreász** inzulin-termelő **β-sejtjei** többnyire valamilyen autoimmun-betegség következtében **elpusztulnak**, ezért az étkezések után nem jut inzulin a véráramba. Ennek következtében a szövetek folyamatosan úgy érzékelik, mintha éheznének. A zsírok nem tudnak lerakódni a zsírszövetbe, illetve onnan mobilizálódnak, ami **kóros soványságot** okozhat. A máj is úgy érzékeli, hogy állandóan glukózt kell termelnie, tehát a **glukoneogenezis** során **elhasználja** a citrátköri intermediereket. A májba bejutó zsírsavak végigmennek a β-oxidáció folyamatán, de az acetilcsoportokat a citrátkör **nem tudja felvenni**, ezért azokból **ketontestek keletkeznek**. A sok ketontest és a felszabaduló/nem raktározódó zsírsavak savas kémhatásúak, a vérben **ketoacidózist** okozhatnak. Ez a vér pH-jának csökkenését, ezáltal mentális zavarokat, akár kómát is okozhat. Az ilyen típusú, kezeletlen diabéteszben szenvedőket fel lehet ismerni acetonos leheletükről. A betegséget jól lehet kezelni étkezés előtti inzulin-injekciók adásával.

A **II-es típusú** az ún**. időskori diabétesz** (szemben az előbb ismertetettel, amelyet fiatalkori diabétesznek neveznek). Itt a fő ok a kövérség; a túltápláltság miatt a perifériális szervekben válaszreakcióként **inzulin-rezisztencia** alakul ki, ami az inzulin-jelpálya alulműködését eredményezi. Ennek megfelelően a zsír- és izomszövet nem veszi már fel a rengeteg glükózt, a vér cukorszintje tartósan magas lesz, ami a fent említett okok miatt súlyos szervi bajokat okozhat. A β-sejtek próbálják **egyre több inzulin** termelődésével kompenzálni a magas vércukorszintet, ami egyre nagyobb rezisztenciához, végső soron akár a β-sejtek túlműködés miatti pusztulásához vezethet.