

A lipidek anyagcseréje és annak szabályozása

A kémia vizsgától a biokémia szigorlatig

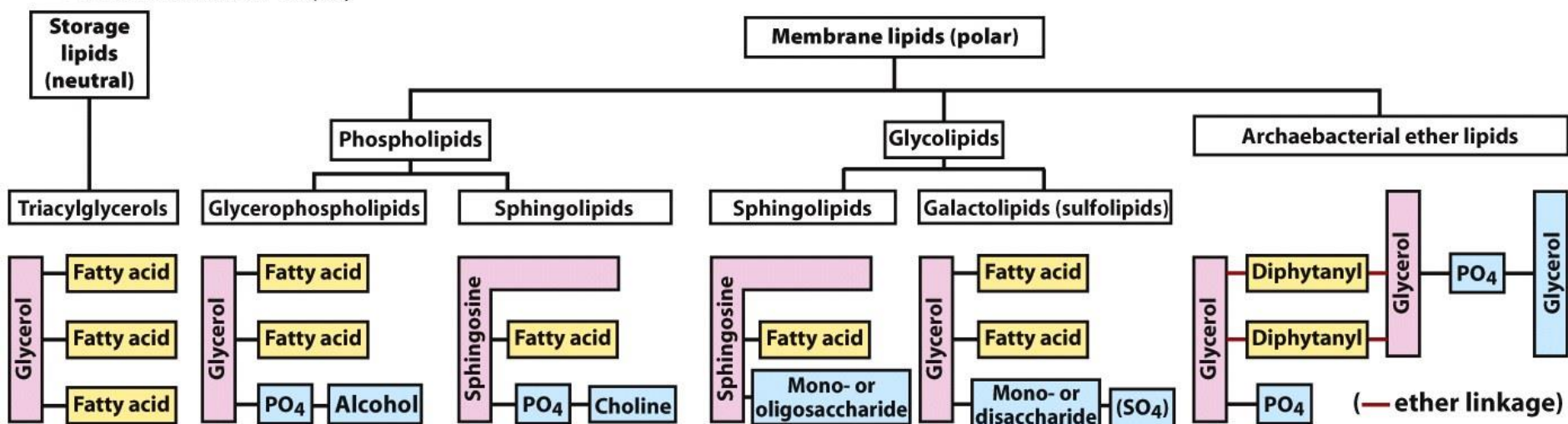
Dr. Lengyel Anna

TABLE 10-3
Eight Major Categories of Biological Lipids

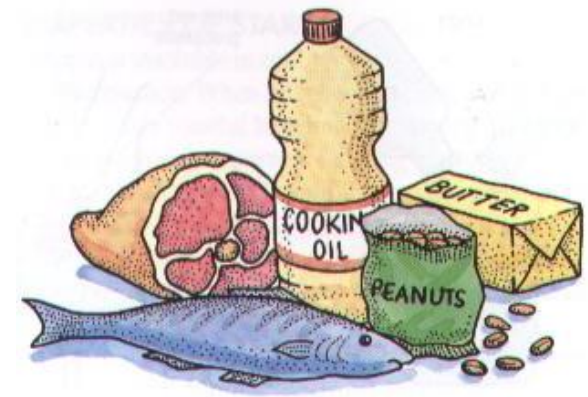
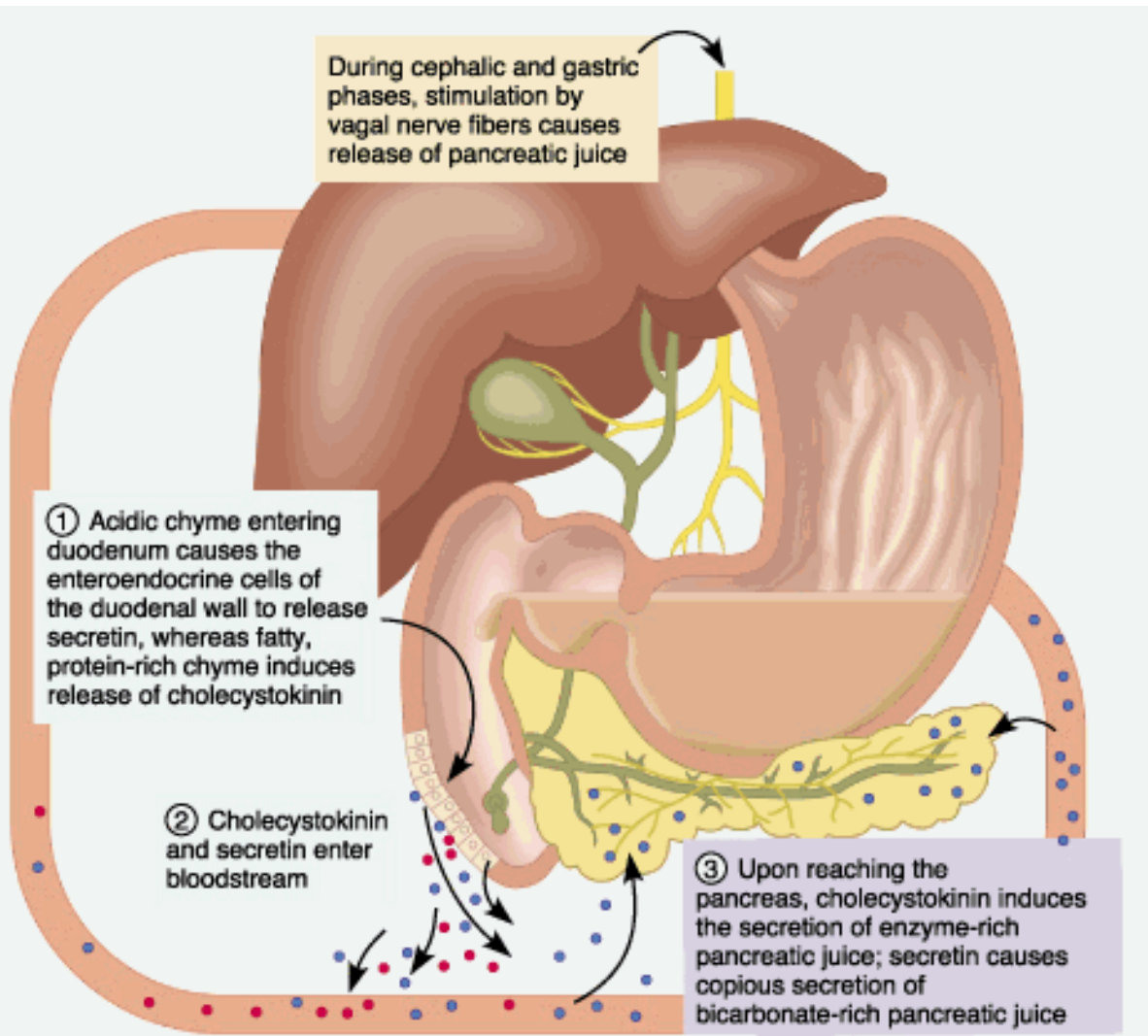
Category	Category code	Examples
Fatty acids	FA	Oleate, stearoyl-CoA, palmitoylcarnitine
Glycerolipids	GL	Di- and triacylglycerols
Glycerophospholipids	GP	Phosphatidylcholine, phosphatidylserine, phosphatidylethanolamine
Sphingolipids	SP	Sphingomyelin, ganglioside GM2
Sterol lipids	ST	Cholesterol, progesterone, bile acids
Prenol lipids	PR	Farnesol, geraniol, retinol, ubiquinone
Saccharolipids	SL	Lipopolysaccharide
Polyketides	PK	Tetracycline, aflatoxin B ₁

Table 10-3
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company


Figure 10-7
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company



LIPID DIGESTION

Substrate	Extracellular enzymes	Intestinal mucosal enzymes	End Products
Triglycerides	<i>Lipase</i> <i>Colipase</i>		β -mono-glyceride Fatty Acids
Phospholipids	<i>Phospholipase</i>	<i>Phosphatase</i>	Alcohols Fatty Acids Phosphate
Cholesterol Esters	<i>Cholesterol Esterase</i>		Cholesterol Fatty Acid
Waxes	<i>Lipase</i>		Monohydric Alcohol Fatty Acid

Az epevezeték felső részét epekő zárja el.
A felsoroltak közül melyik növekedését okozza ez?

- (A) Kilomikron képződés
- (B) Epesók visszaszívása
- (C) Epesók kiválasztása
- (D) Epesók konjugációja
- (E) Széklet zsírtartalma

Absorption Of Food Lipids

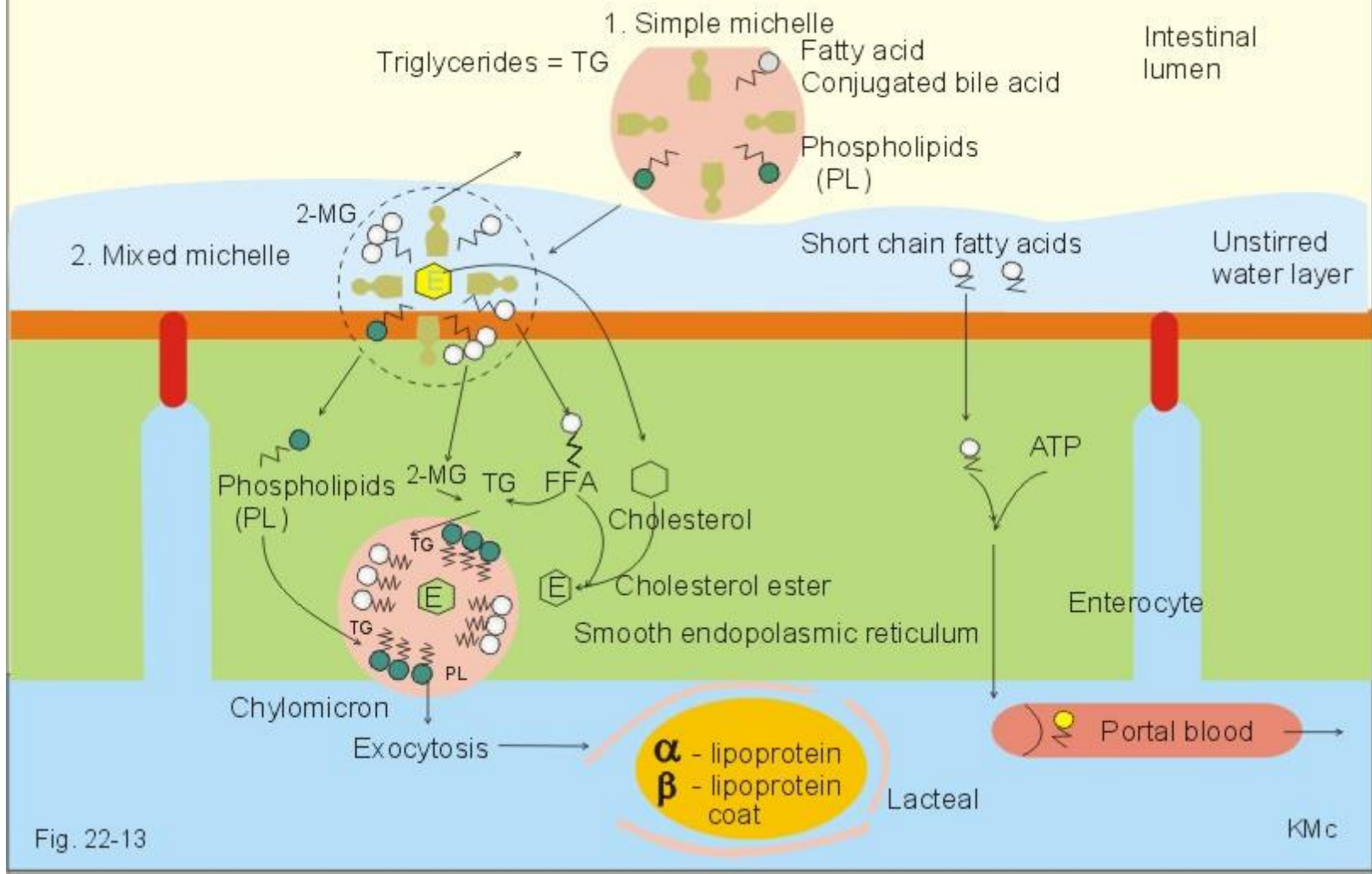


Fig. 22-13

KMc

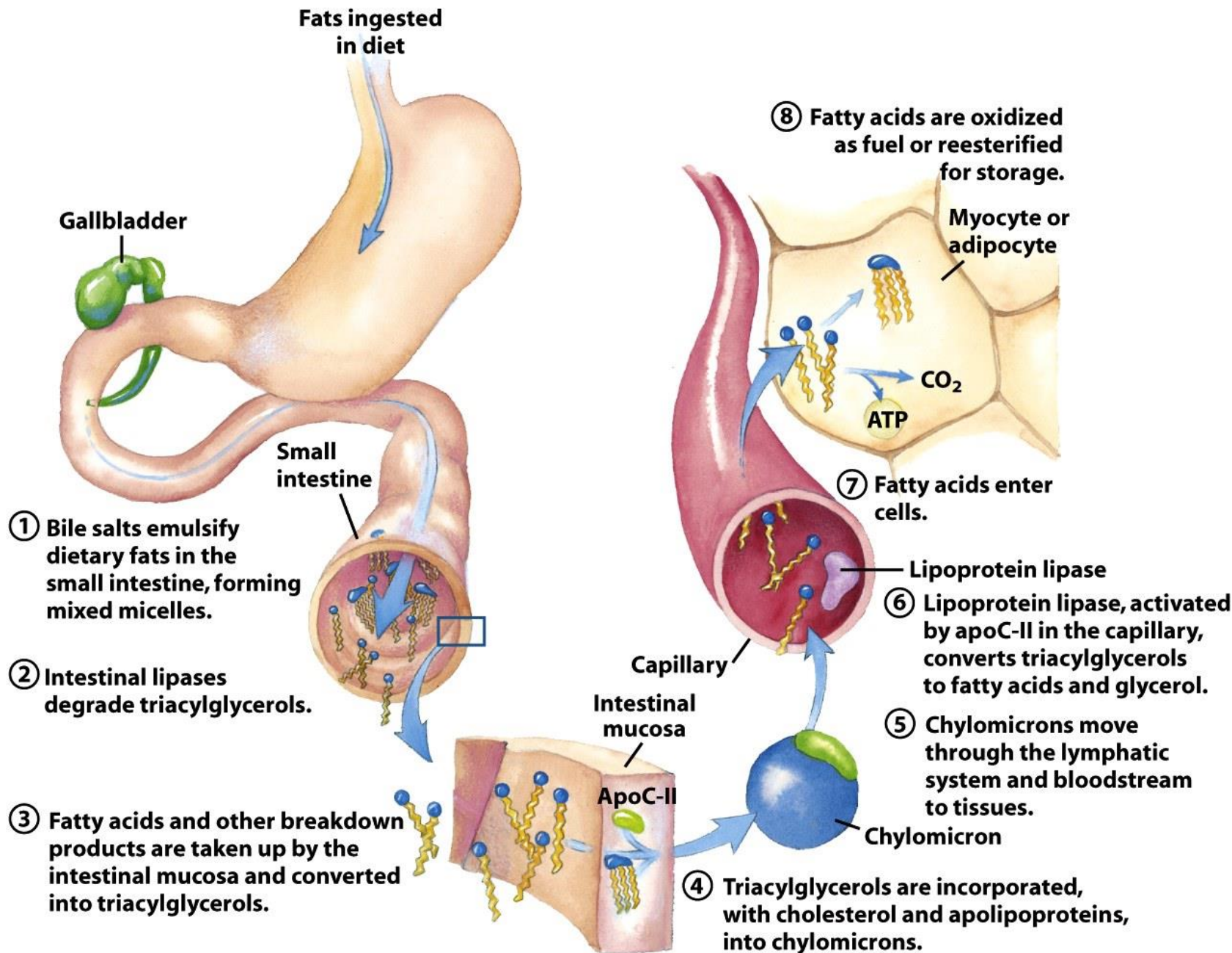


Figure 17-1

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

Melyik helyes a következő állítások közül máj- és zsírsejtek esetében?

(A) A zsírsejtek tartalmaznak glicerín-kinázt.

(B) A májsejtek tartalmaznak hormon-szenzitív lipázt.

(C) A zsírsejtek glukóz-transzportját inzulin nem szabályozza.

(D) A májsejtek alacsony inzulinszint mellett lipoproteineket szekretálnak.

(E) A zsírsejtek magas inzulinszint mellett lipoprotein lipázt szekretálnak.

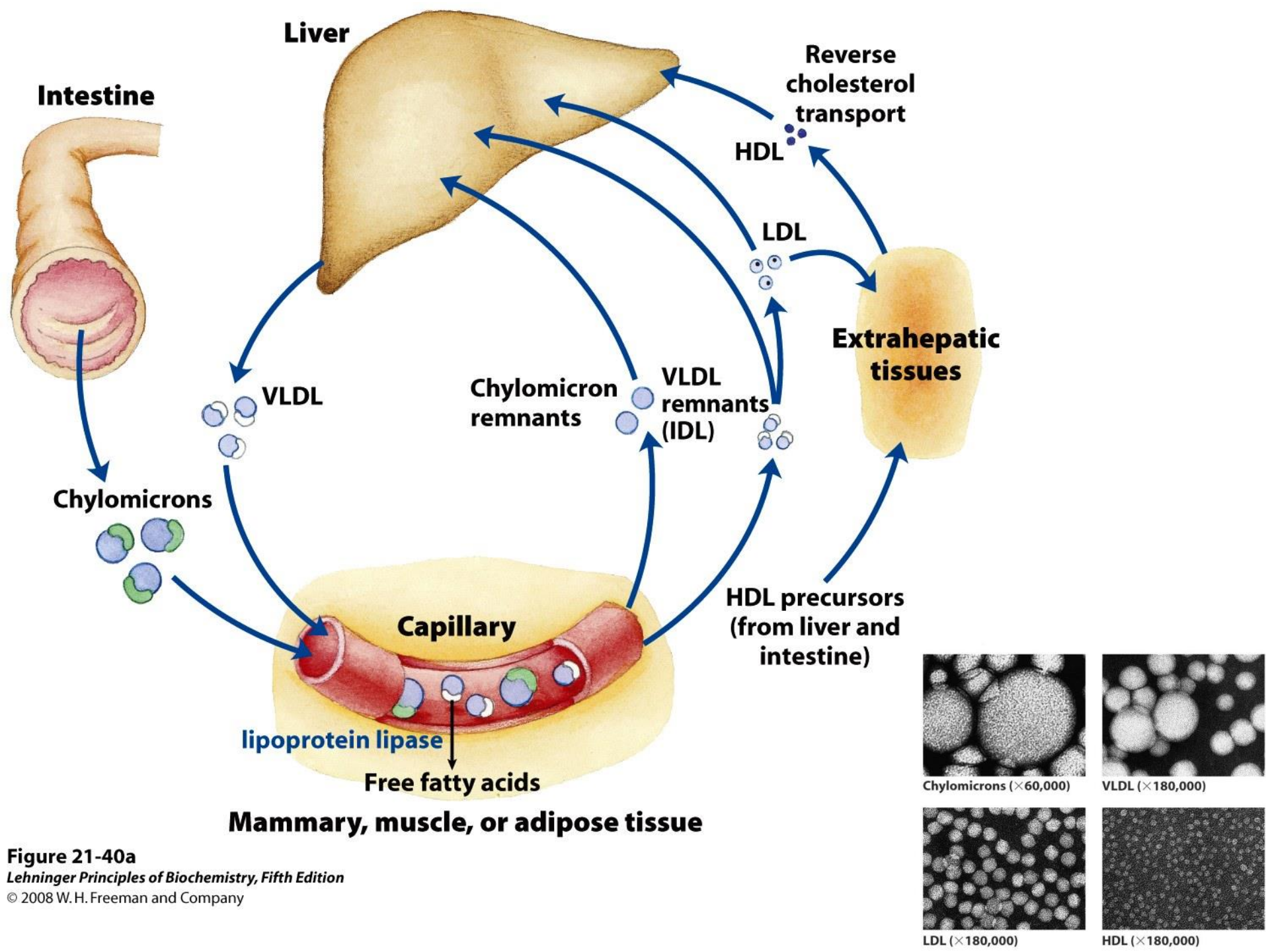


Figure 21-40a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Composition of lipoproteins

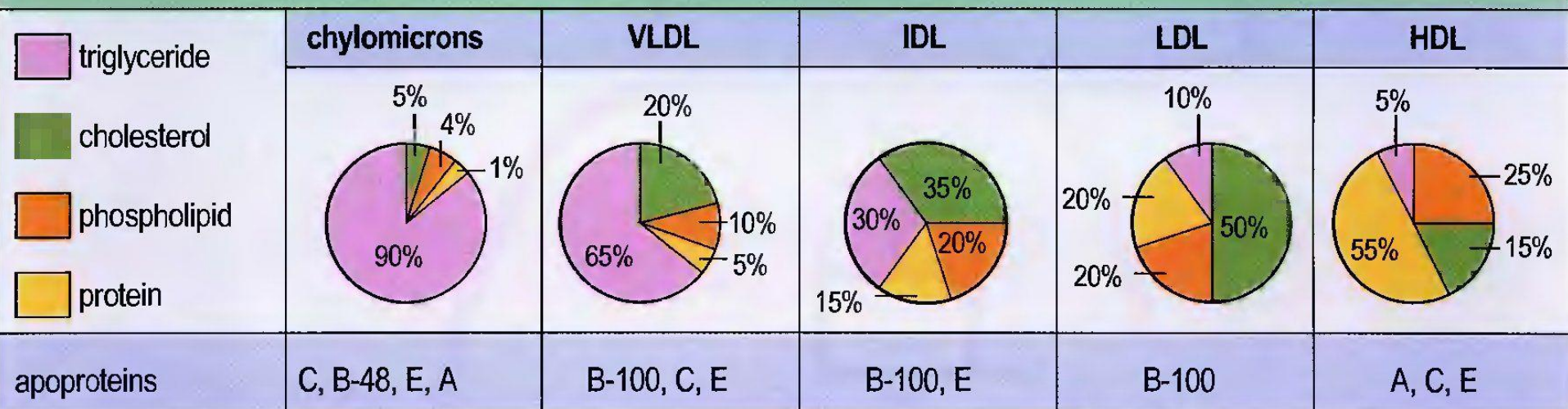


TABLE 21-1

Major Classes of Human Plasma Lipoproteins: Some Properties

Lipoprotein	Density (g/mL)	Composition (wt %)				
		Protein	Phospholipids	Free cholesterol	Cholesteryl esters	Triacylglycerols
Chylomicrons	<1.006	2	9	1	3	85
VLDL	0.95-1.006	10	18	7	12	50
LDL	1.006-1.063	23	20	8	37	10
HDL	1.063-1.210	55	24	2	15	4

A következő apoproteinek közül melyik aktiválja a lipoprotein-lipázt?

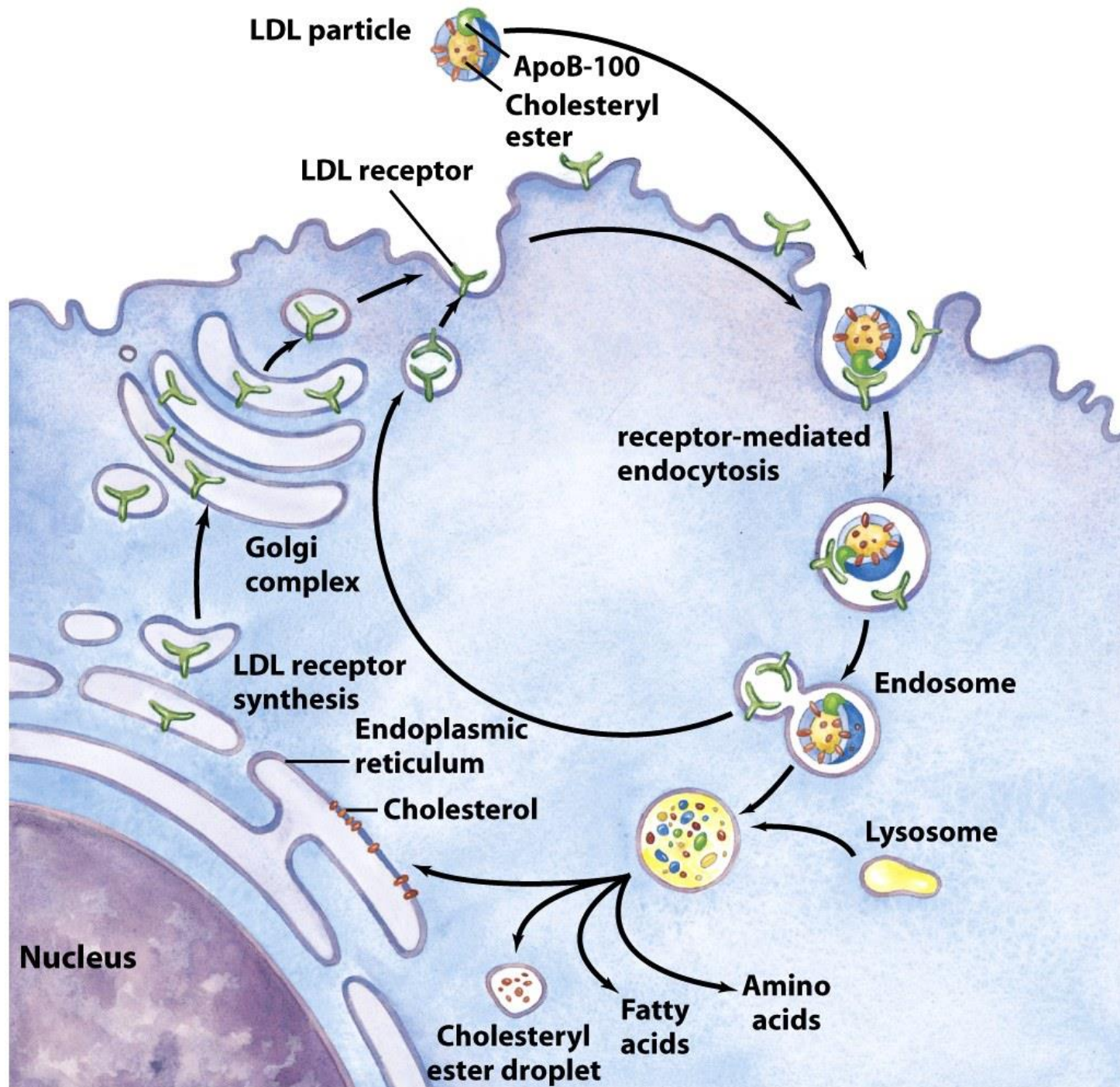
a) Apo A

b) Apo B

c) Apo C II

d) Apo D

e) Apo E



Animal cells, yeast cells

Plant cells

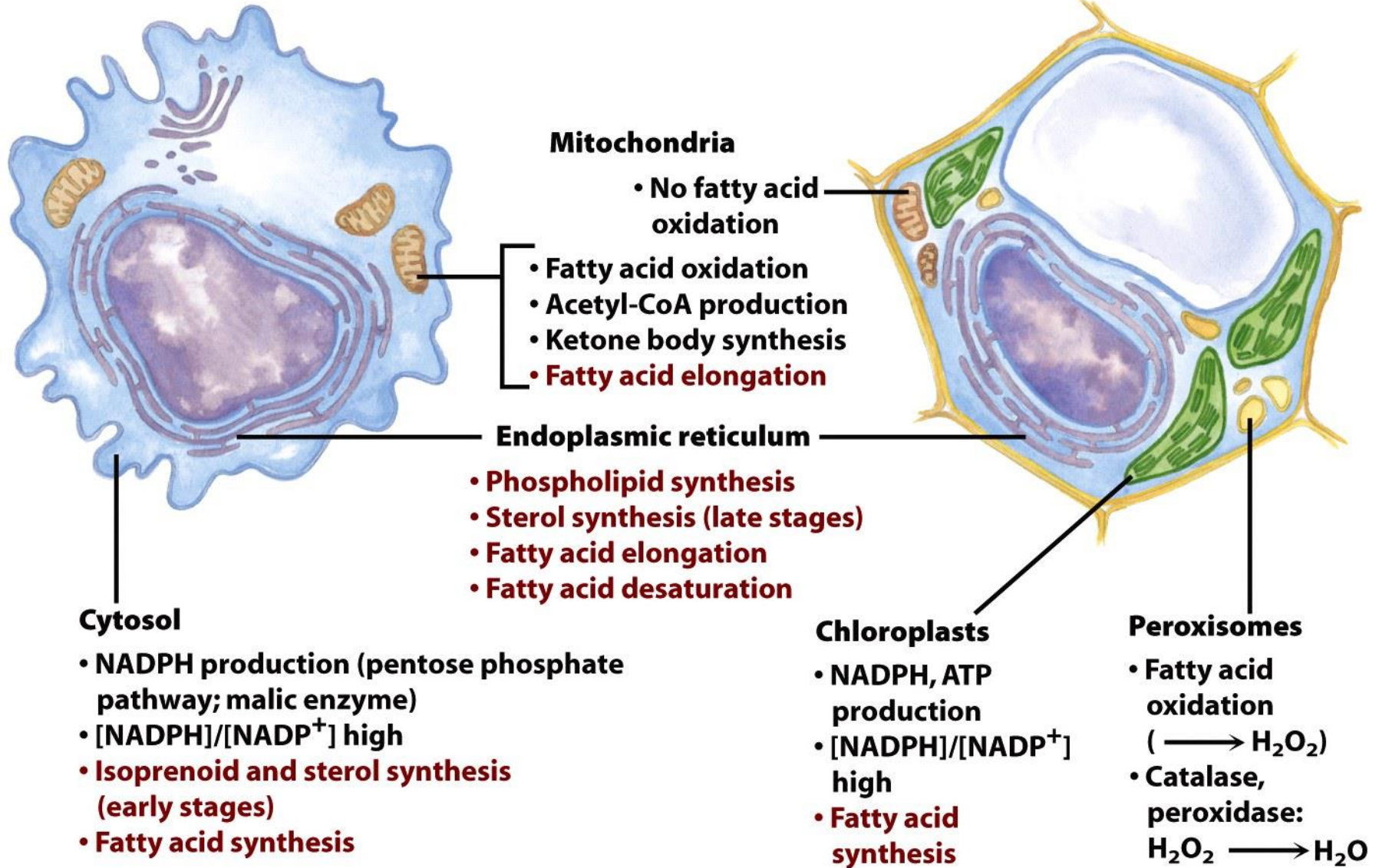


Figure 21-8

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Egy 5 éves kisfiú jelentkezik megváltozott mentális állapotban, szívelégtelenséggel és izomgyengeséggel. A vérszérum keton- és glukózsintje abnormálisan alacsony. Primer karnitin hiánnyal diagnosztizálják.

Az alábbiak közül miben vesz részt a karnitin?

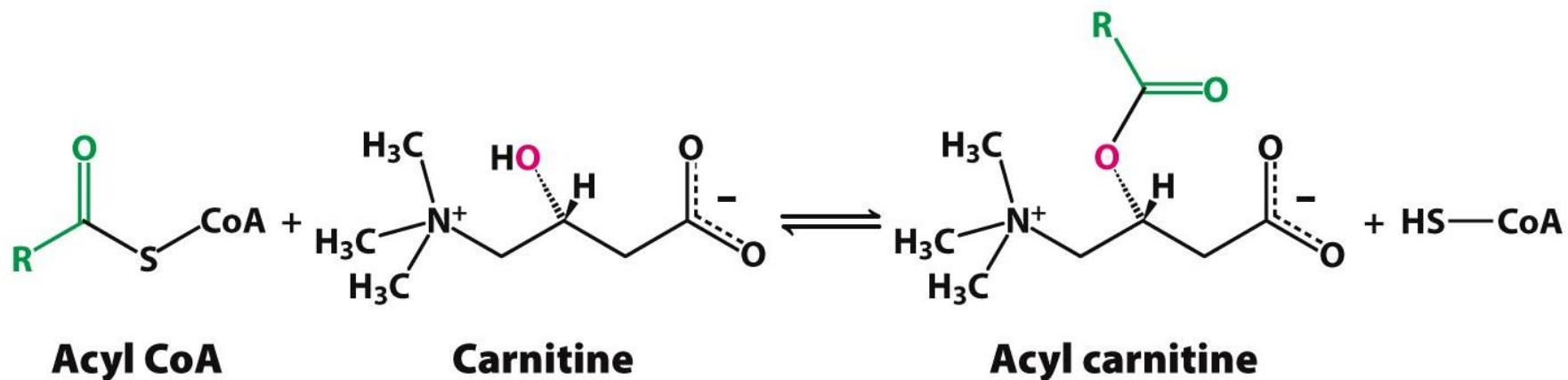
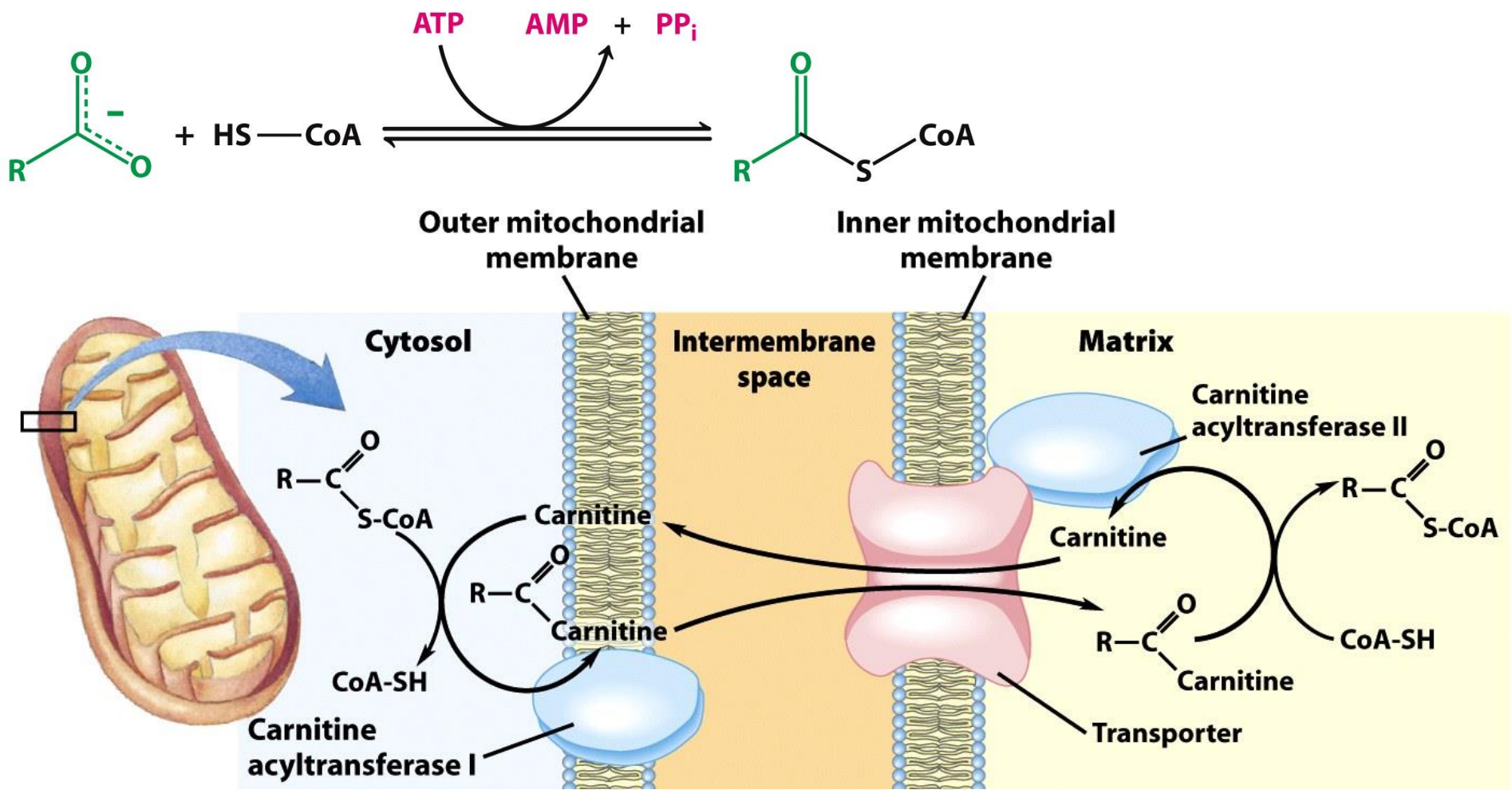
(A) Zsírsavak aktivációja

(B) Acil-CoA transzportja

(C) β -oxidáció

(D) ω -oxidáció

(E) α -oxidáció



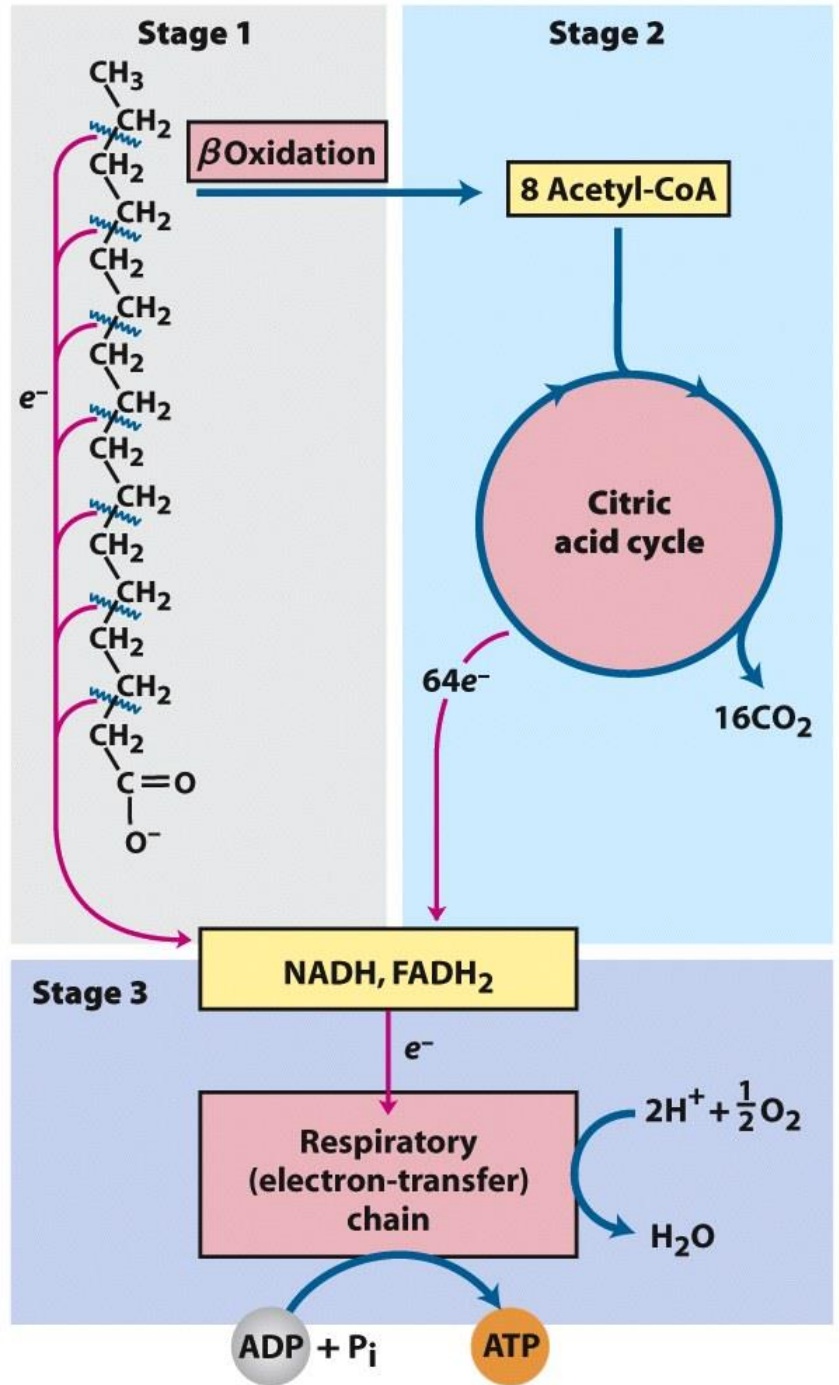
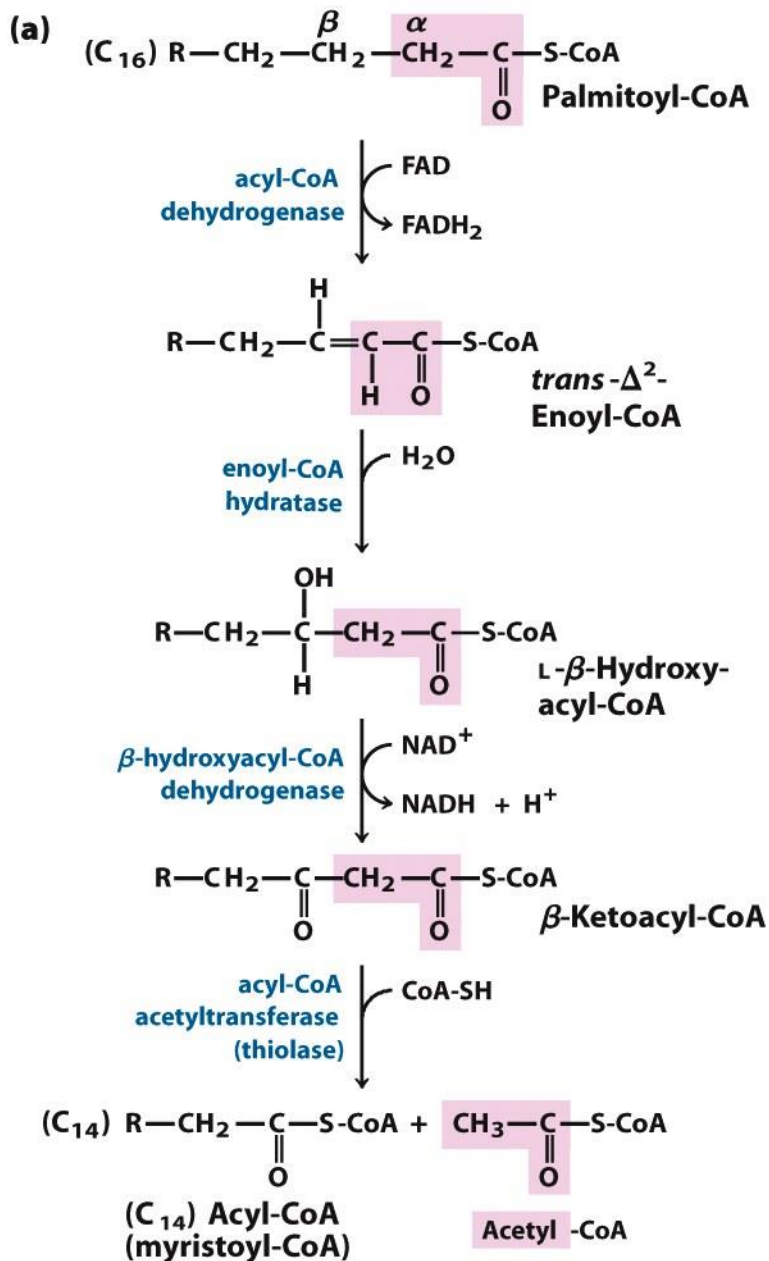


Figure 17-8

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company



TABLE 17–1 Yield of ATP during Oxidation of One Molecule of Palmitoyl-CoA to CO₂ and H₂O

Enzyme catalyzing the oxidation step	Number of NADH or FADH ₂ formed	Number of ATP ultimately formed*
Acyl-CoA dehydrogenase	7 FADH ₂	10.5
β-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	7 NADH	17.5
Isocitrate dehydrogenase	8 NADH	20
α-Ketoglutarate dehydrogenase	8 NADH	20
Succinyl-CoA synthetase		8 [†]
Succinate dehydrogenase	8 FADH ₂	12
Malate dehydrogenase	8 NADH	20
Total		108

*These calculations assume that mitochondrial oxidative phosphorylation produces 1.5 ATP per FADH₂ oxidized and 2.5 ATP per NADH oxidized.

[†]GTP produced directly in this step yields ATP in the reaction catalyzed by nucleoside diphosphate kinase (p. 510).

The energetic cost of activating a fatty acid is equivalent to **2 ATP**, and the net gain per molecule of **palmitate** is **106 ATP**.

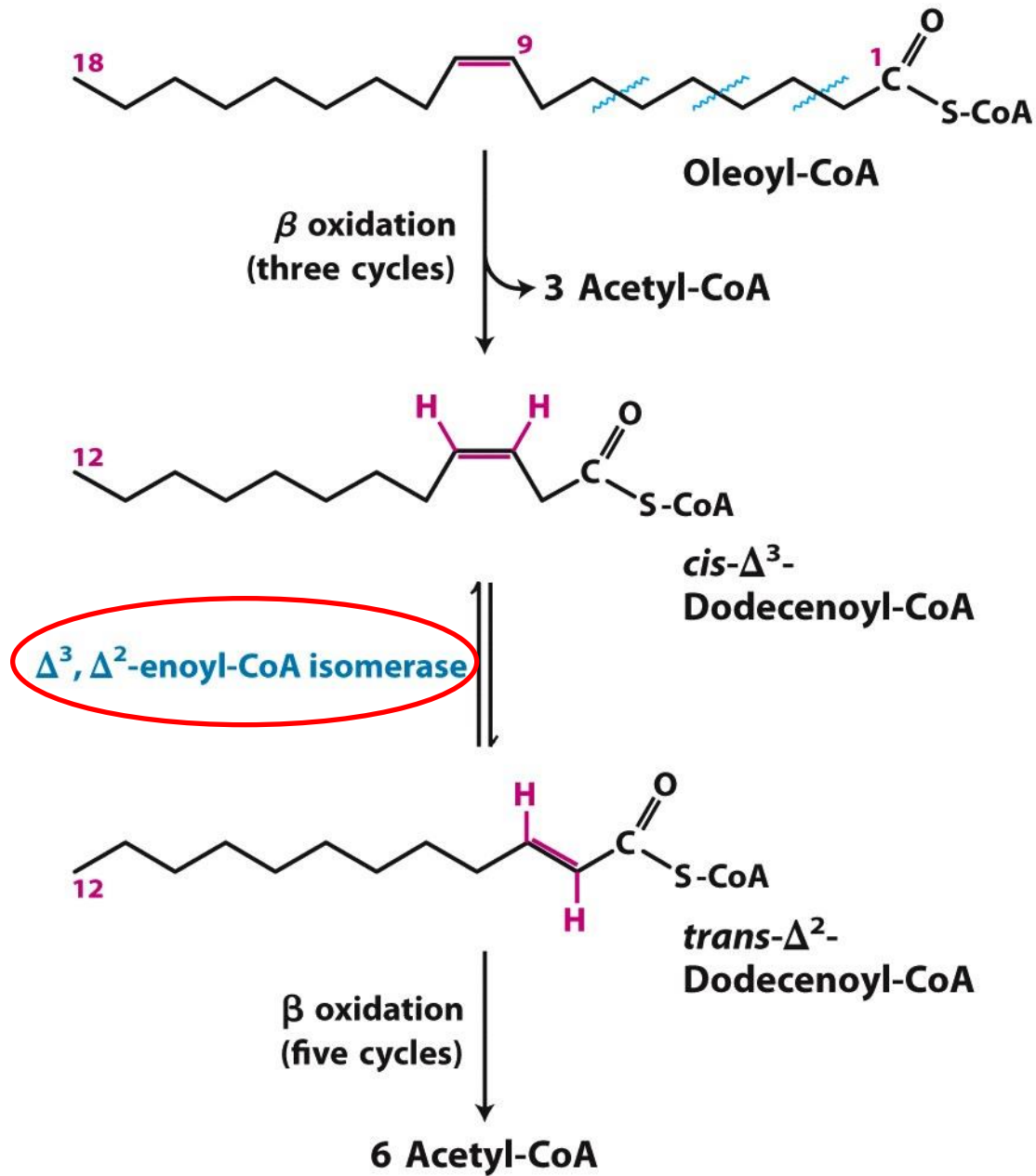


Figure 17-9

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

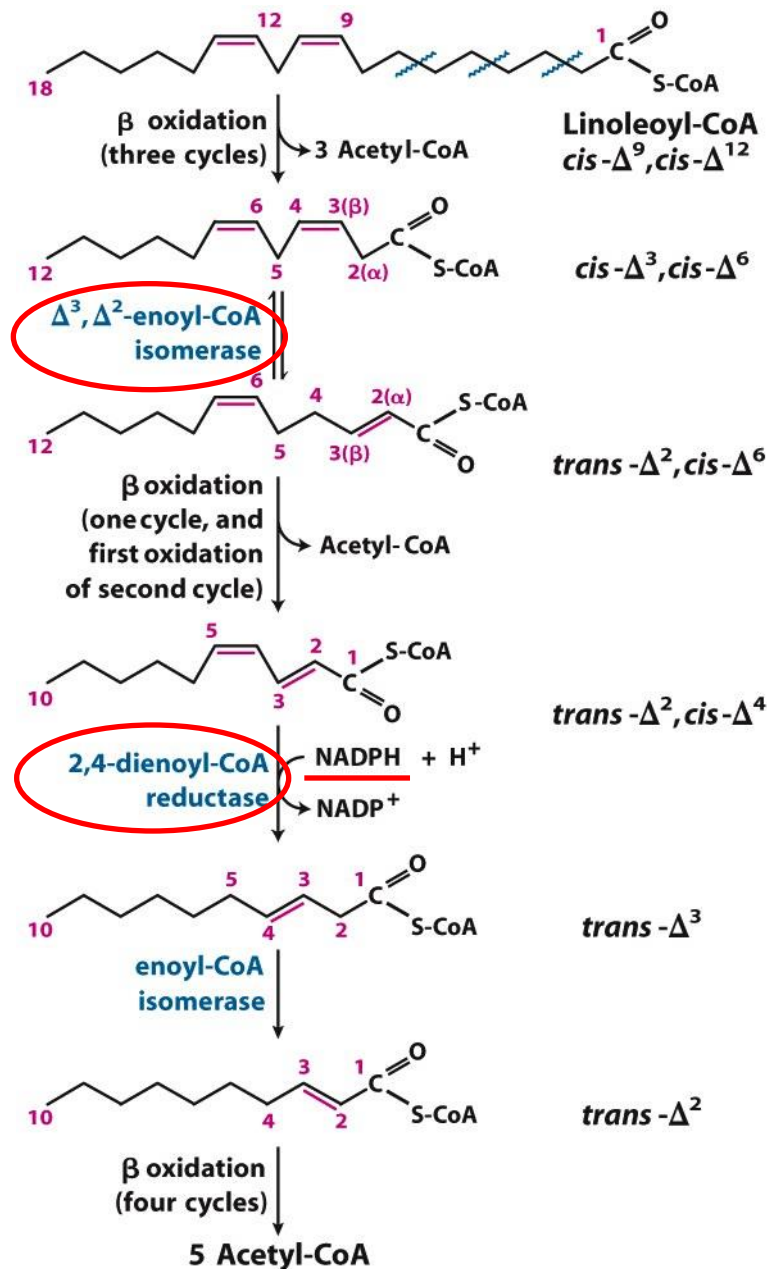


Figure 17-10

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

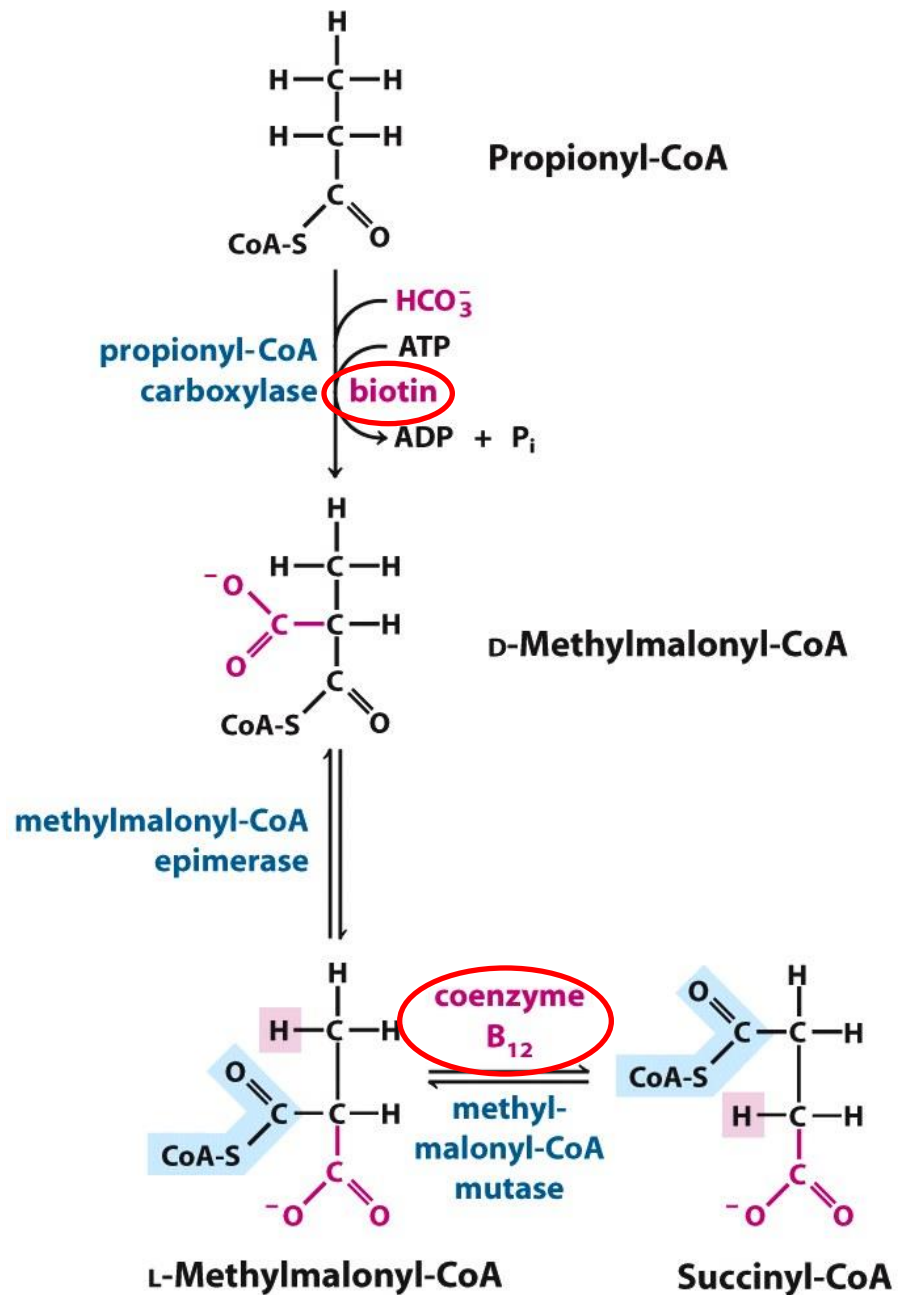
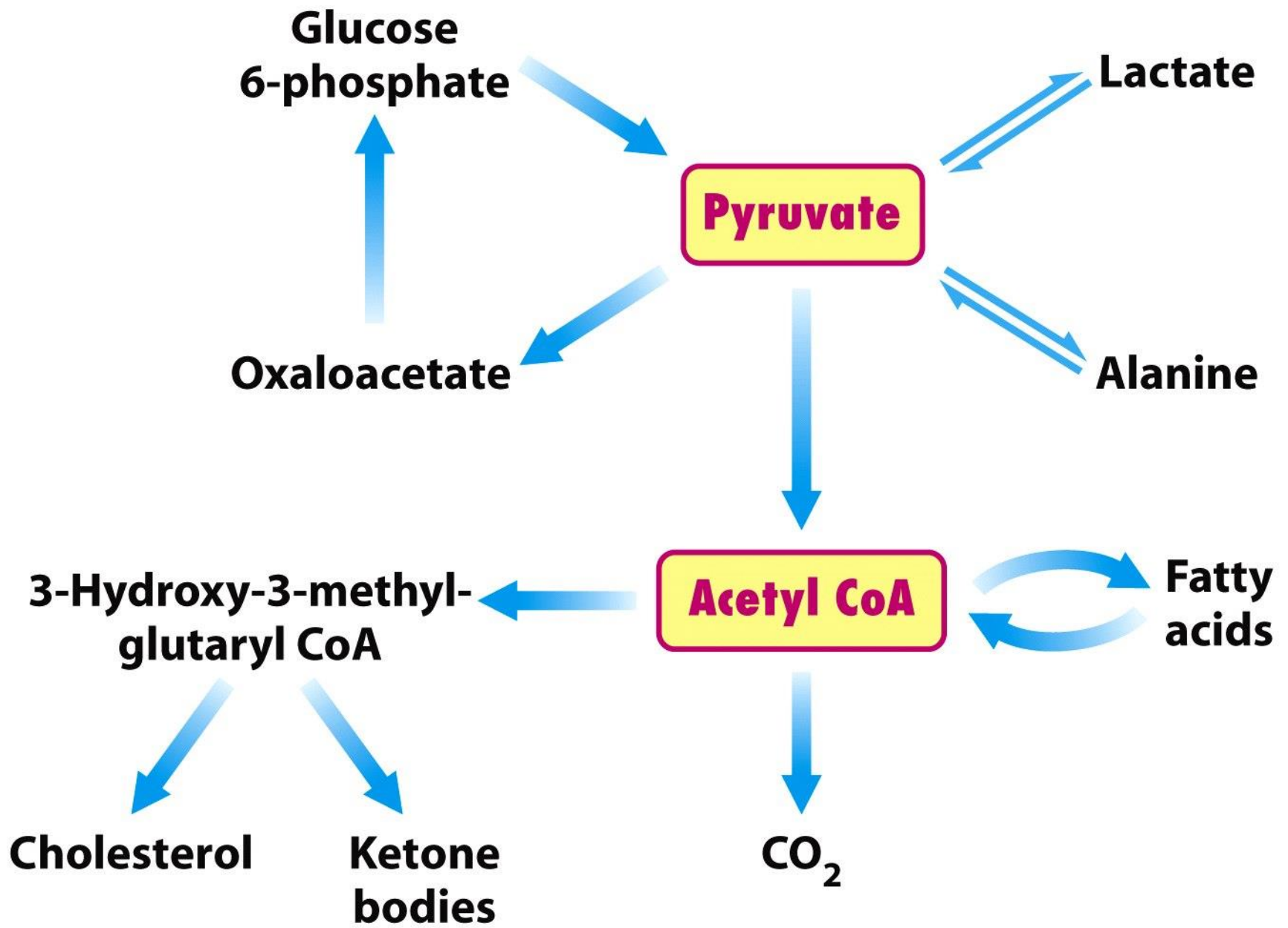


Figure 17-11
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company



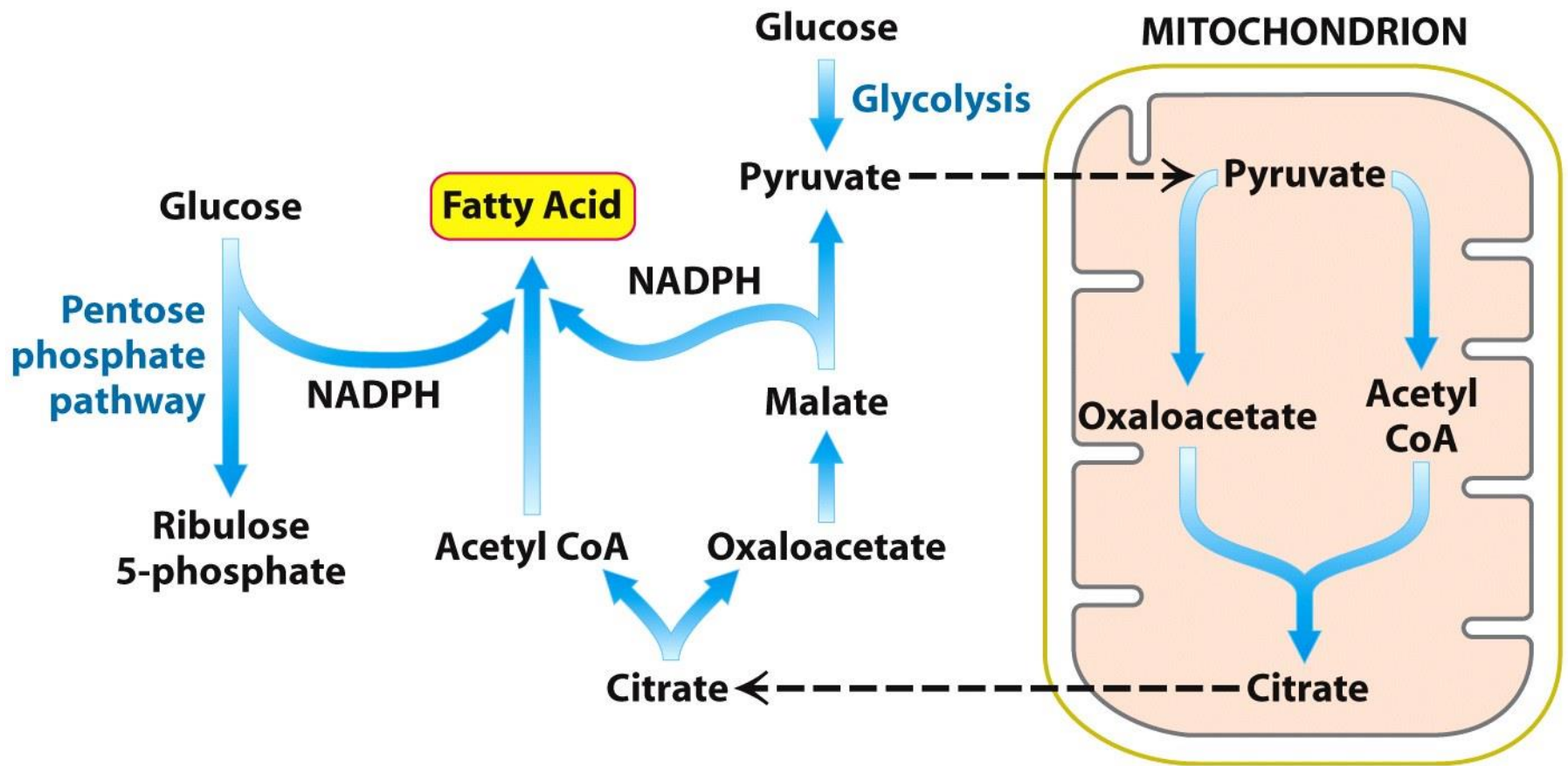
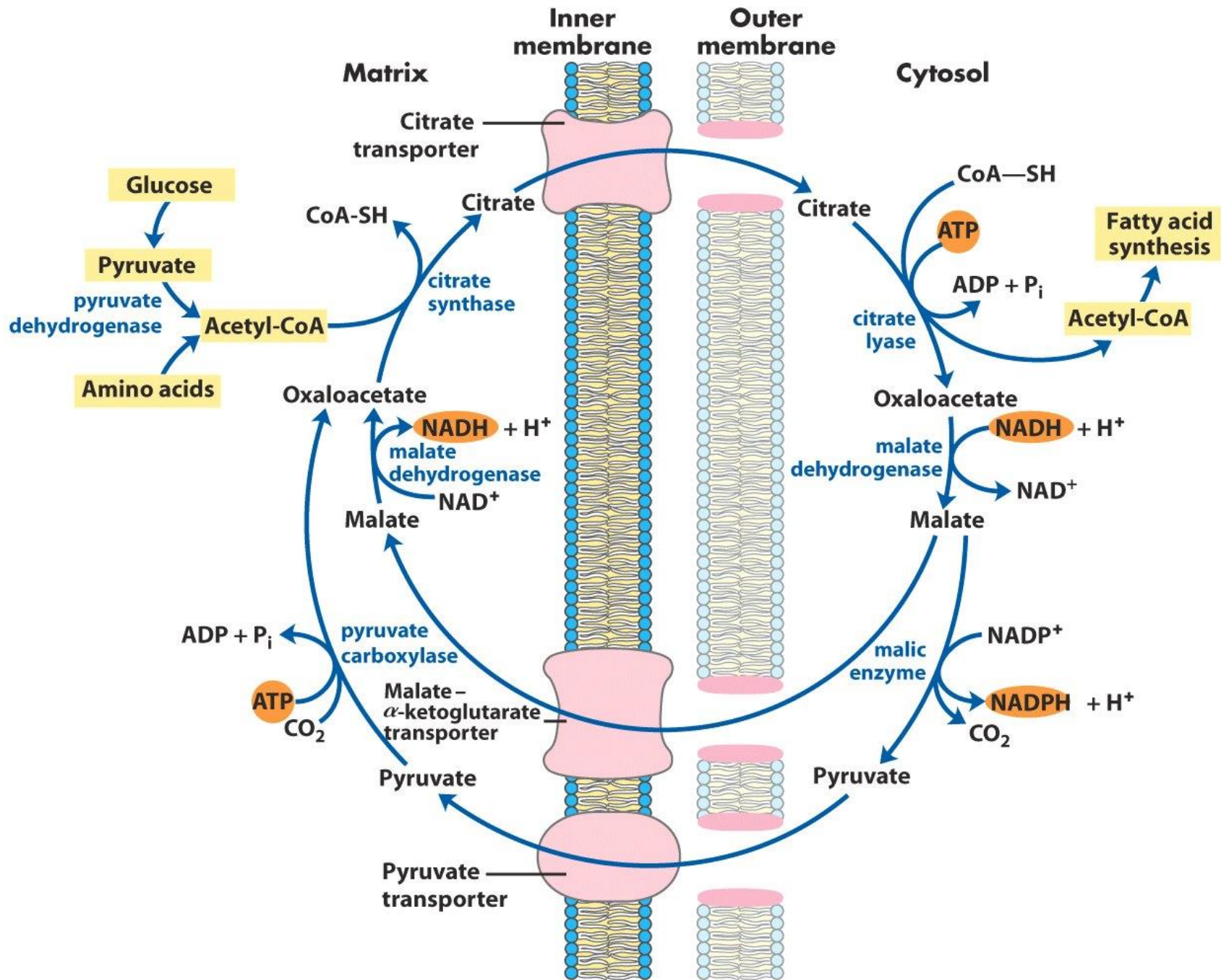
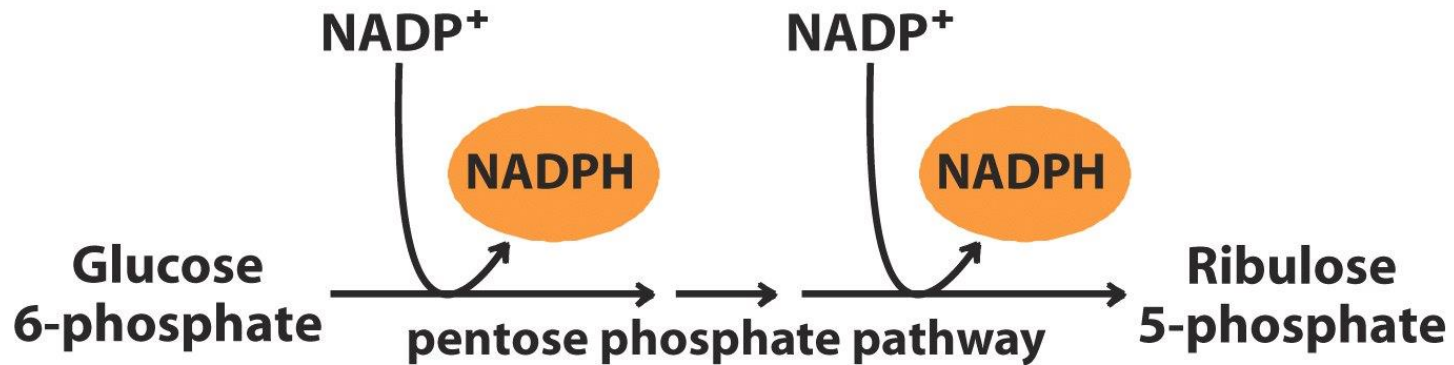
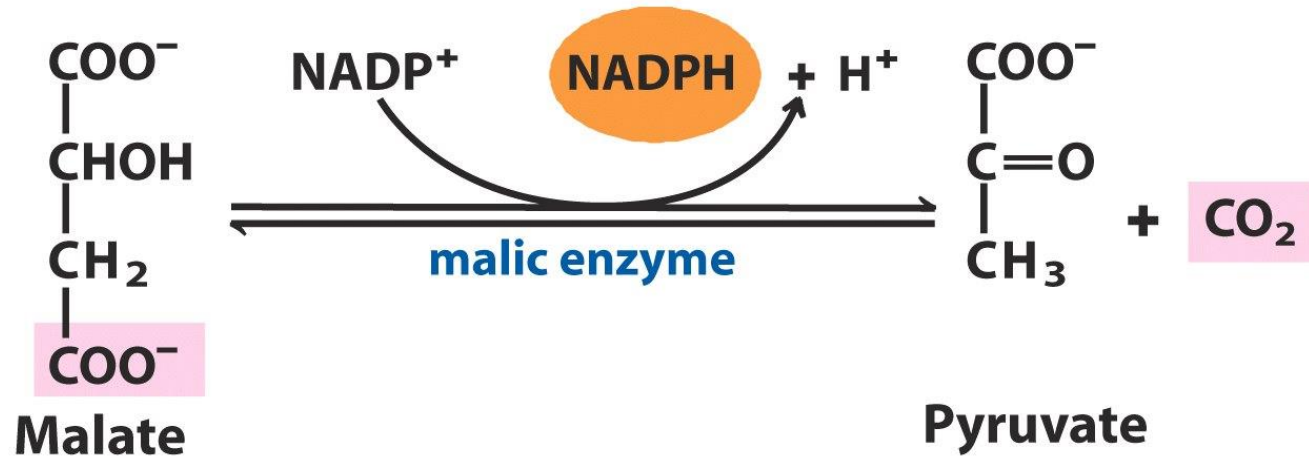


Figure 22.30
Biochemistry, Seventh Edition
 © 2012 W. H. Freeman and Company



A NADPH citoszolikus forrásai



Citoszolikus koenzim

NADPH/NADP⁺ ~75

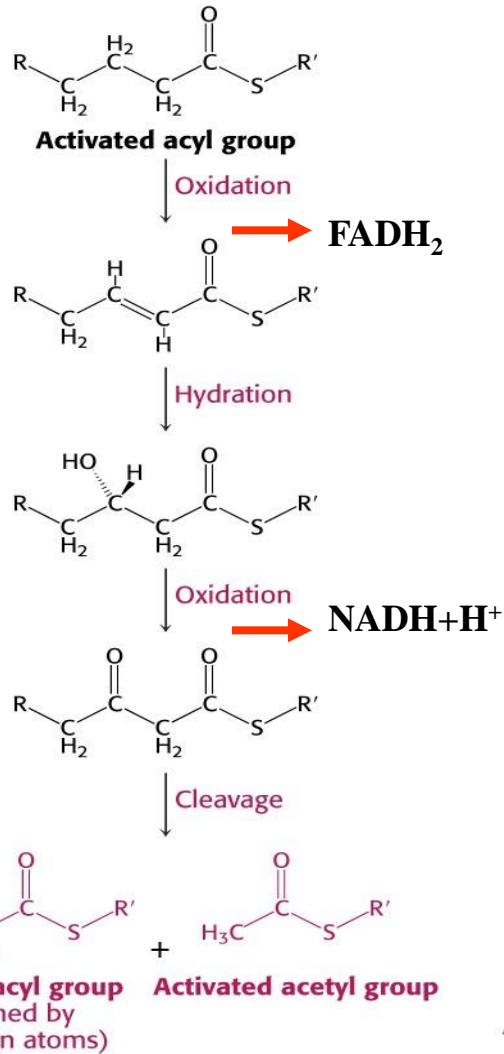
Májsejtbeli koncentrációja:

NADH/NAD⁺ ~8x10⁻⁴

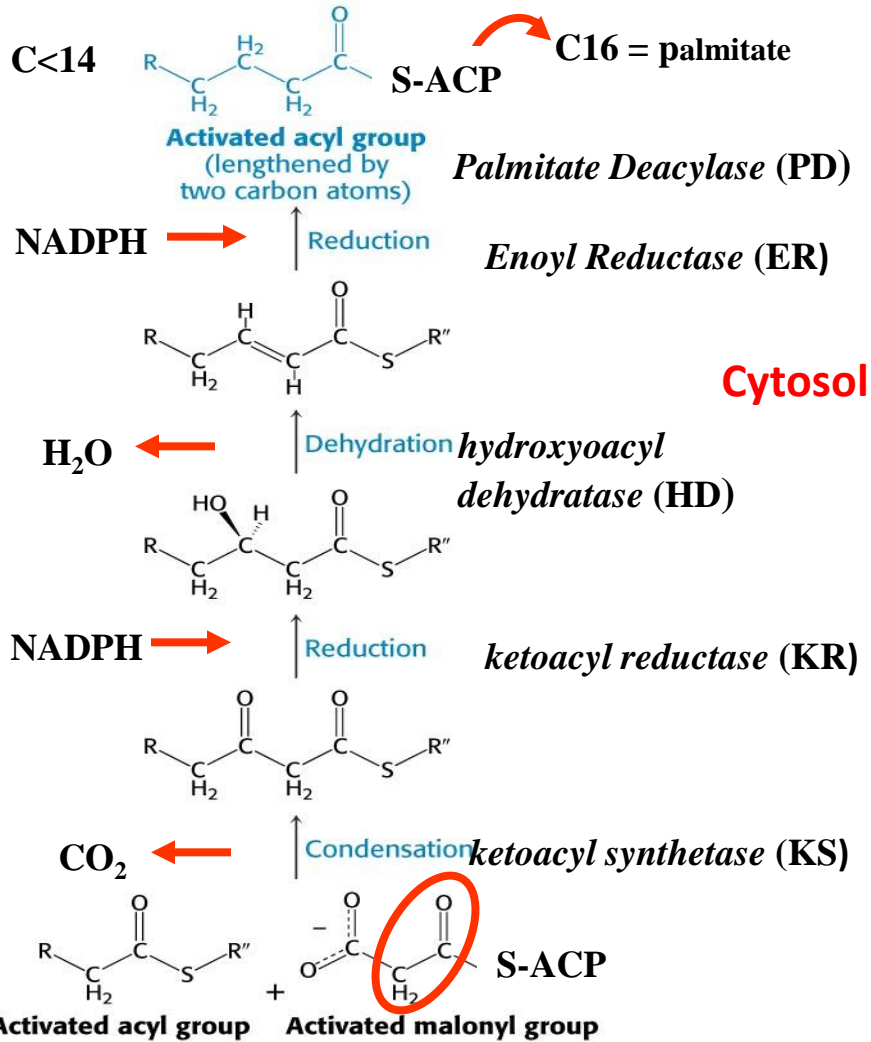
Egy 30 éves állapotos nő cukoréhséggel jelentkezik. Nagy adag sütemény elfogyasztása után a szérum glukóz-szintje megemelkedik, és inzulin elválasztást okoz. Az inzulin növeli az acetil-CoA karboxiláz enzim aktivitását, mely a sebesség-meghatározó lépése a zsírsav-szintézisnek. Mely állítás jellemzi ezt az enzimet?

- a) Karboxilálás aktiválja.
- b) Acetil és malonil csoportok kondenzációját végzi.
- c) Az általa katalizált reakció biotint és ATP-t igényel.
- d) Malonil-CoA-t alakít Acetil-CoA-vá
- e) Malonil-CoA aktiválja.

FATTY ACID DEGRADATION

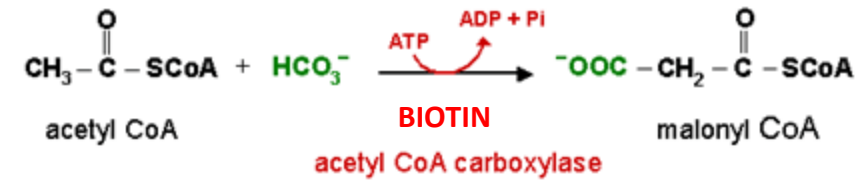
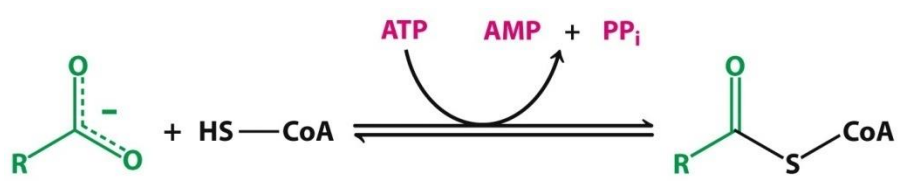


FATTY ACID SYNTHESIS

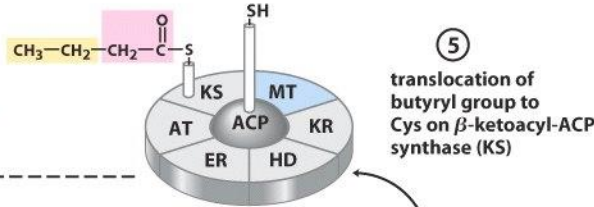
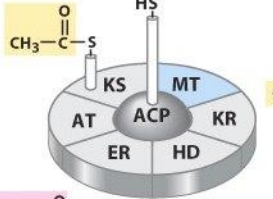
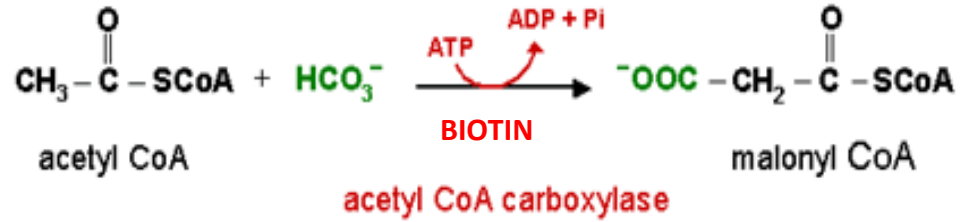
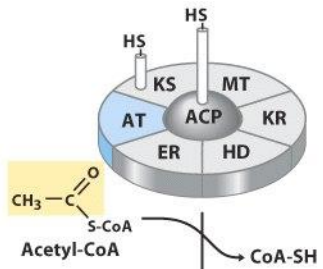


Mitochondria

Cytosol



A zsírsav-szintézis mechanizmusa



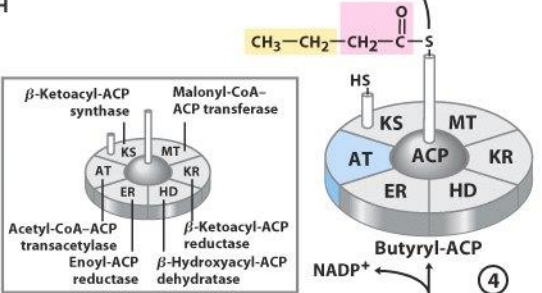
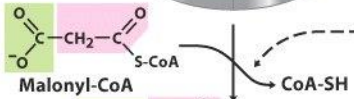
Ketoacyl Synthase (KS)

Ketoacyl Reductase (KR)

Hydroxyacyl Dehydratase (HD)

Enoyl Reductase (ER)

four "basic"



Acyl Carrier Protein (ACP)

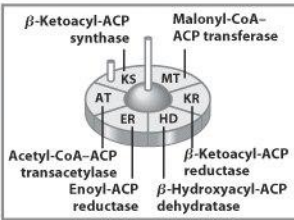
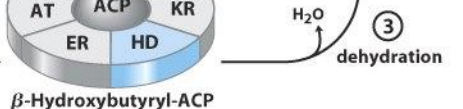
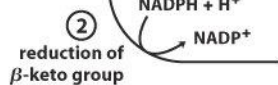
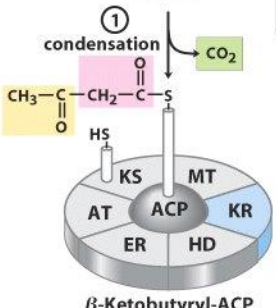
Malonyl-CoA-ACP acyltransferase (MAT)

Acetyl-CoA-ACP-acyltransferase (AT)

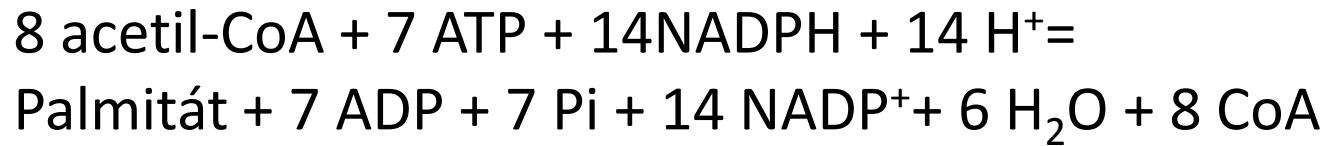
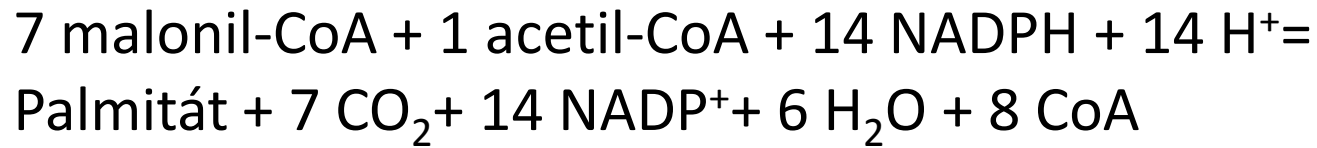
*Palmitate Deacylase (PD)
(Thioesterase TE)*

other four

Fatty acid synthase complex charged with an acetyl and a malonyl group



A palmitát szintézis anyag és energia mérlege:



Megjegyzések:

- Mivel a zsírsavak C2 egységekkel hosszabbodnak, a legtöbb zsírsav páros szénatomszámú
- A citoszolban található zsírsav-szintáz maximum 16 C-atom hosszúságú, telített zsírsavakat hoz létre.
- A hosszabb, és/vagy telítetlen zsírsavakat a mitokondrium és az ER enzimrendszerei hozzák létre
- Páratlan C-atomszámú zsírsavak akkor jönnek létre, ha az AT tévedésből propionil-CoA-t fogad el szubsztrátként

Az újonnan szintetizált zsírsavak nem kerülnek azonnal lebontásra. Melyik állítás magyarázza ezt?

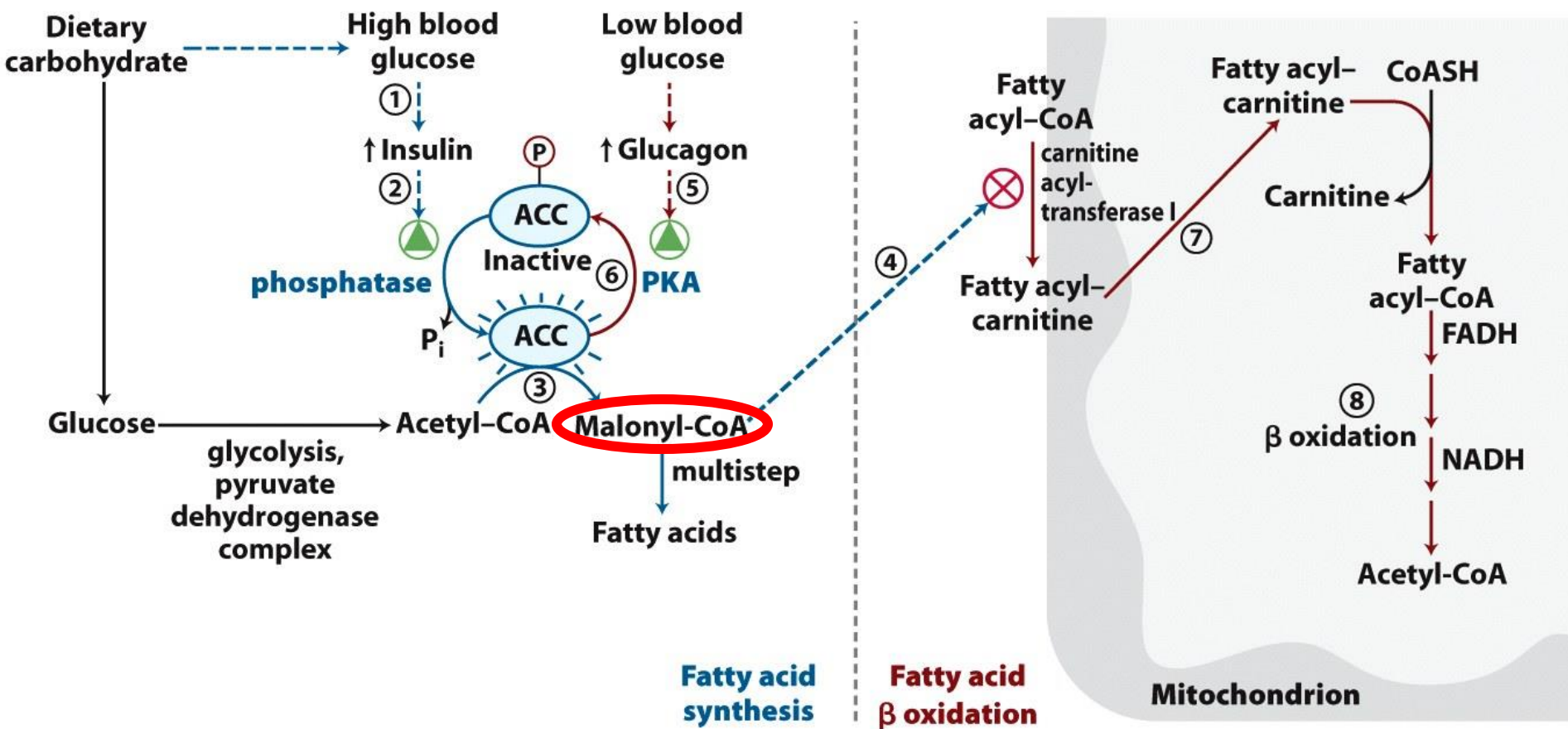
(A) A zsírsav-szintézis azon szövetekben zajlik, melyek nem tartalmazzák a lebontás enzimeit.

(B) Magas NAD^+ koncentráció gátolja a zsírsavak lebontását.

(C) A zsírsavak mitokondriális transzportja gátolt a zsírsav-szintézissel egyidejűleg.

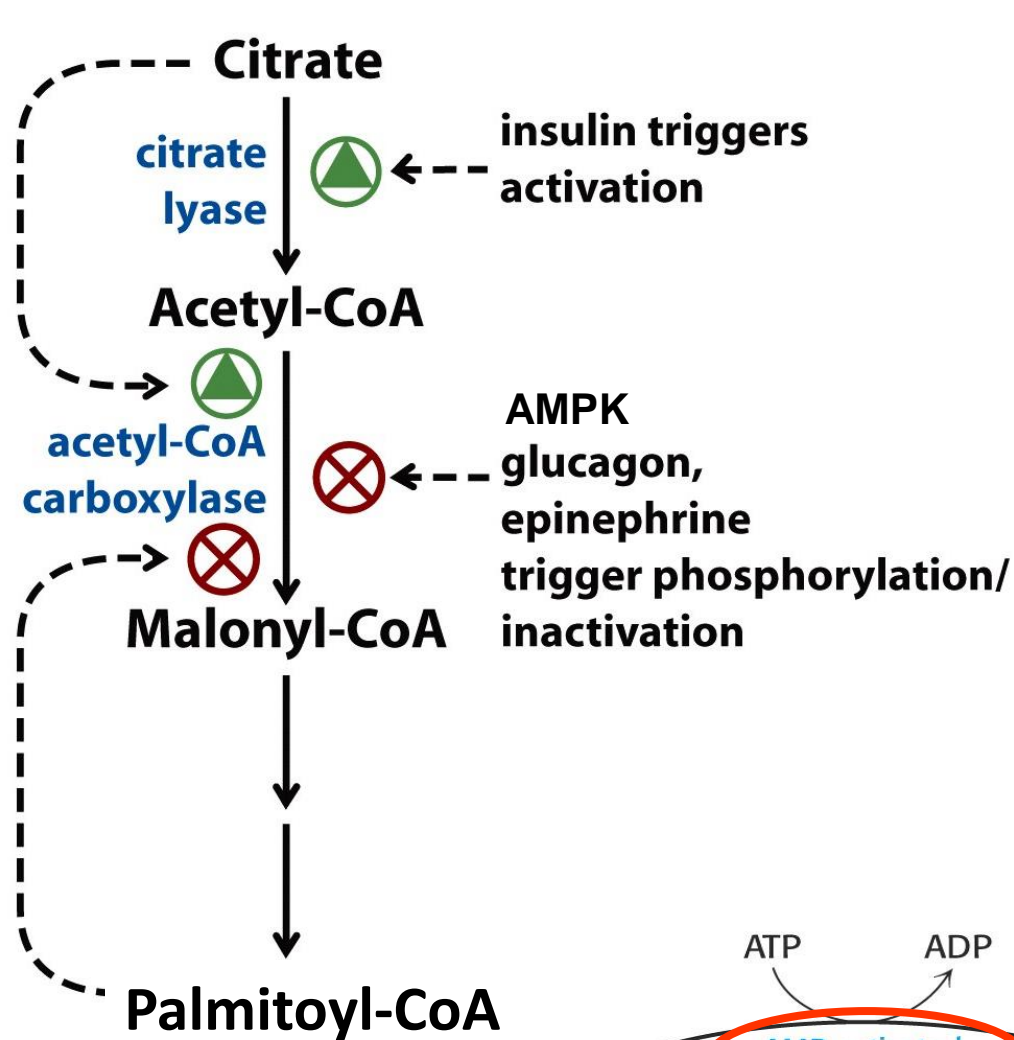
(D) A zsírsav-szintézis a mitokondriumban zajlik, míg a β -oxidáció citoszólban.

(E) Az újonnan szintetizált zsírsavakat nem lehet a megfelelő coenzimA (CoA)-vá átalakítani.



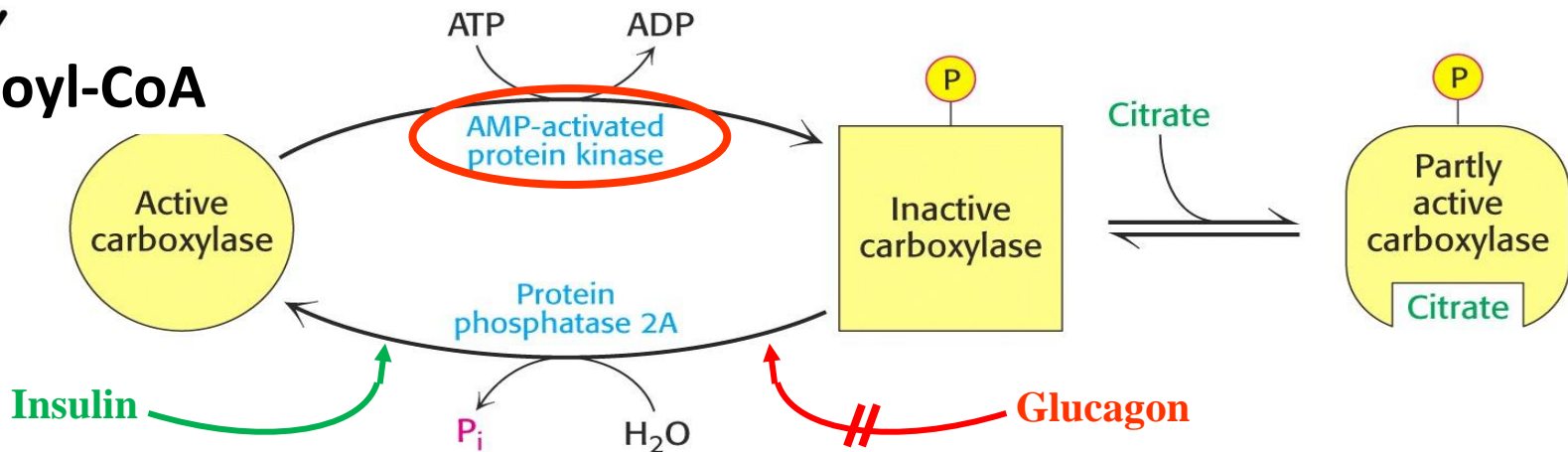
NADH gátolja a hidroxil-acyl-CoA dehidrogenázt

Ac-CoA gátolja a tiolázt



Izommunka vagy éhezés:

ATP ↓ AMP ↑
 AMPK aktiválódik a magas AMP szint miatt
 ACC foszforilálódik = gátlódik
 Malonil-CoA szint ↓
 β-oxidáció ↑
 ATP ↑



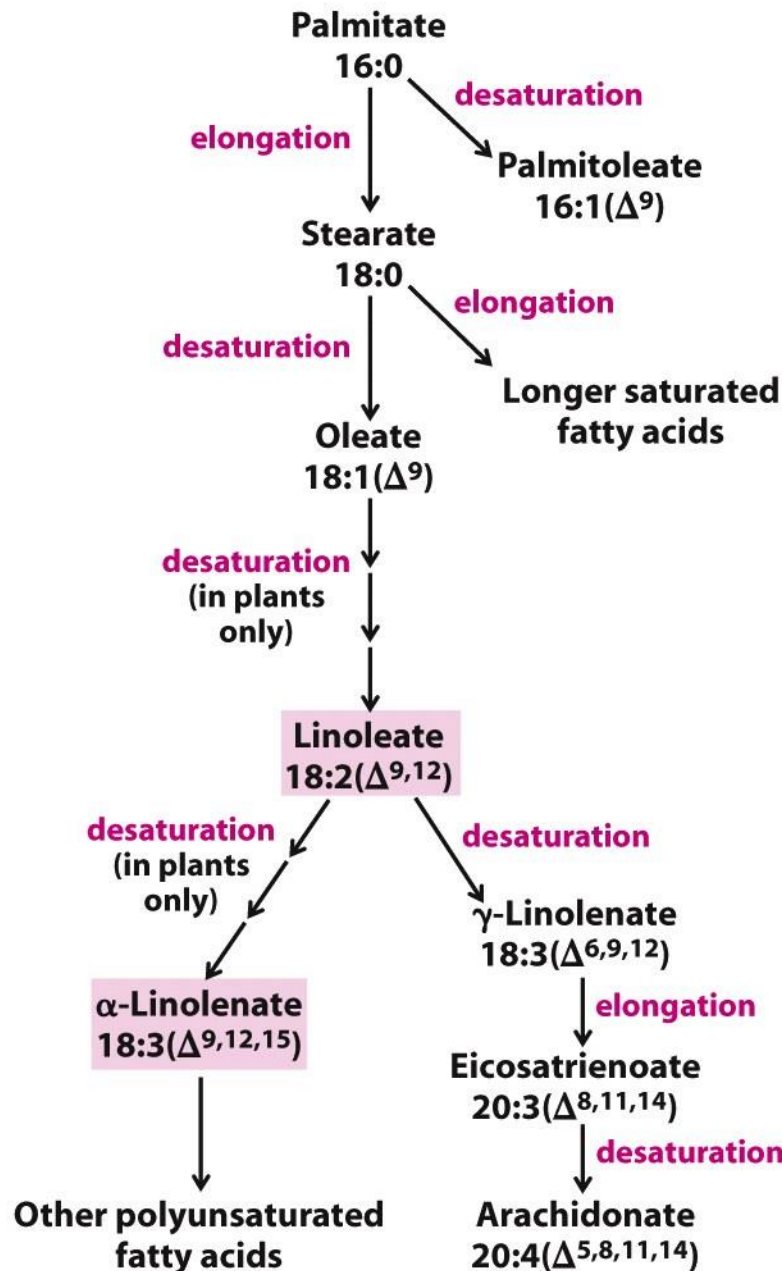


Figure 21-12

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Phospholipase A₁

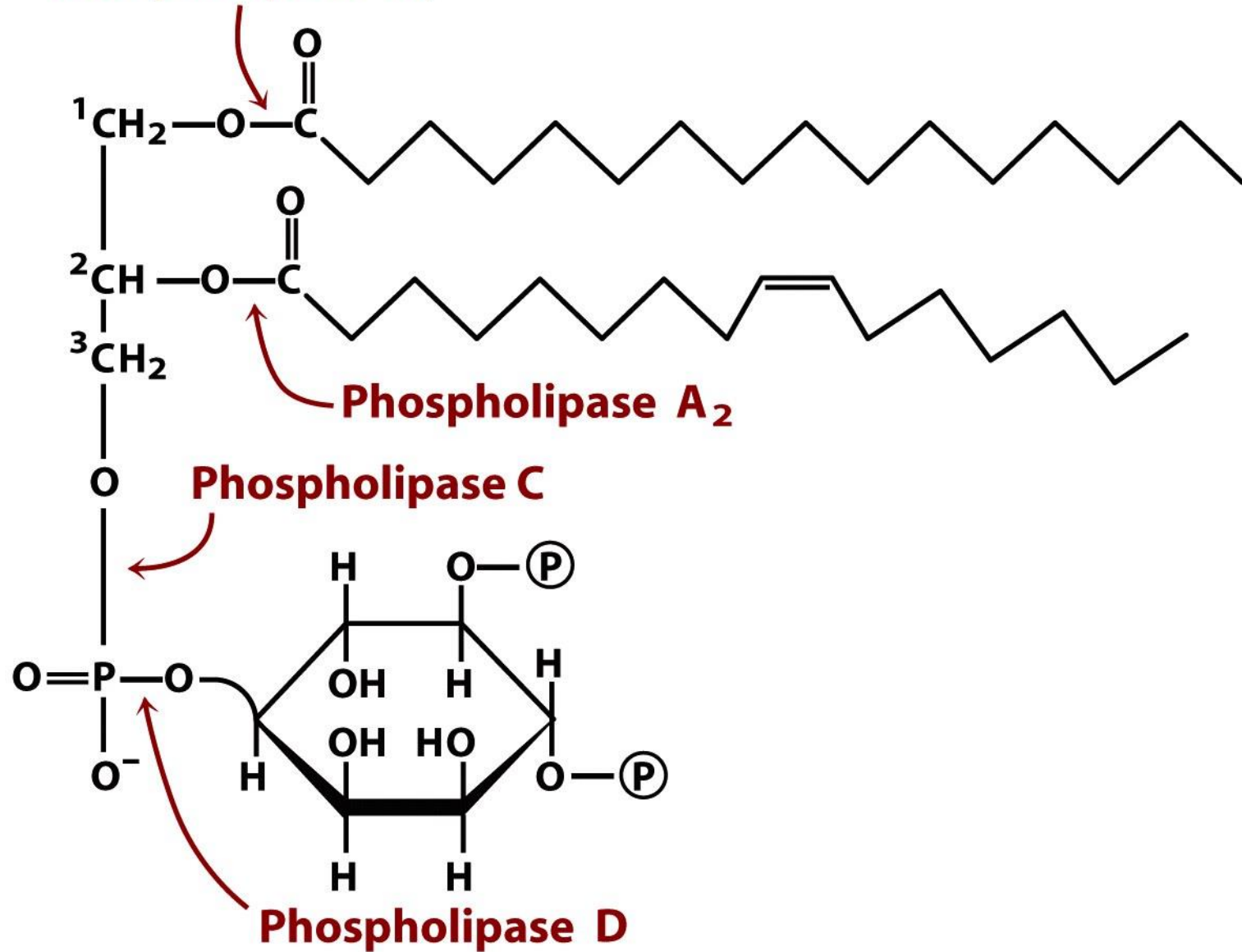


Figure 10-16

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Egy 40 éves reumatoid artritiszes nőbeteg jelentkezik. Ez a betegség az ízületek fájdalmas deformálódásával jár. Prednizont szed, azaz szteroid gyulladáscsökkentőt.

Milyen mechanizmussal hatnak a szteroid gyulladásgátlók?

- a) Megakadályozzák az arachidonsav epoxiddá alakítását.
- b) Gátolják a foszfolipáz-A₂-t
- c) Aktiválják a prosztaciklineket
- d) Lebontják a tromboxánokat
- e) Elősegítik a leukotriének képződését.

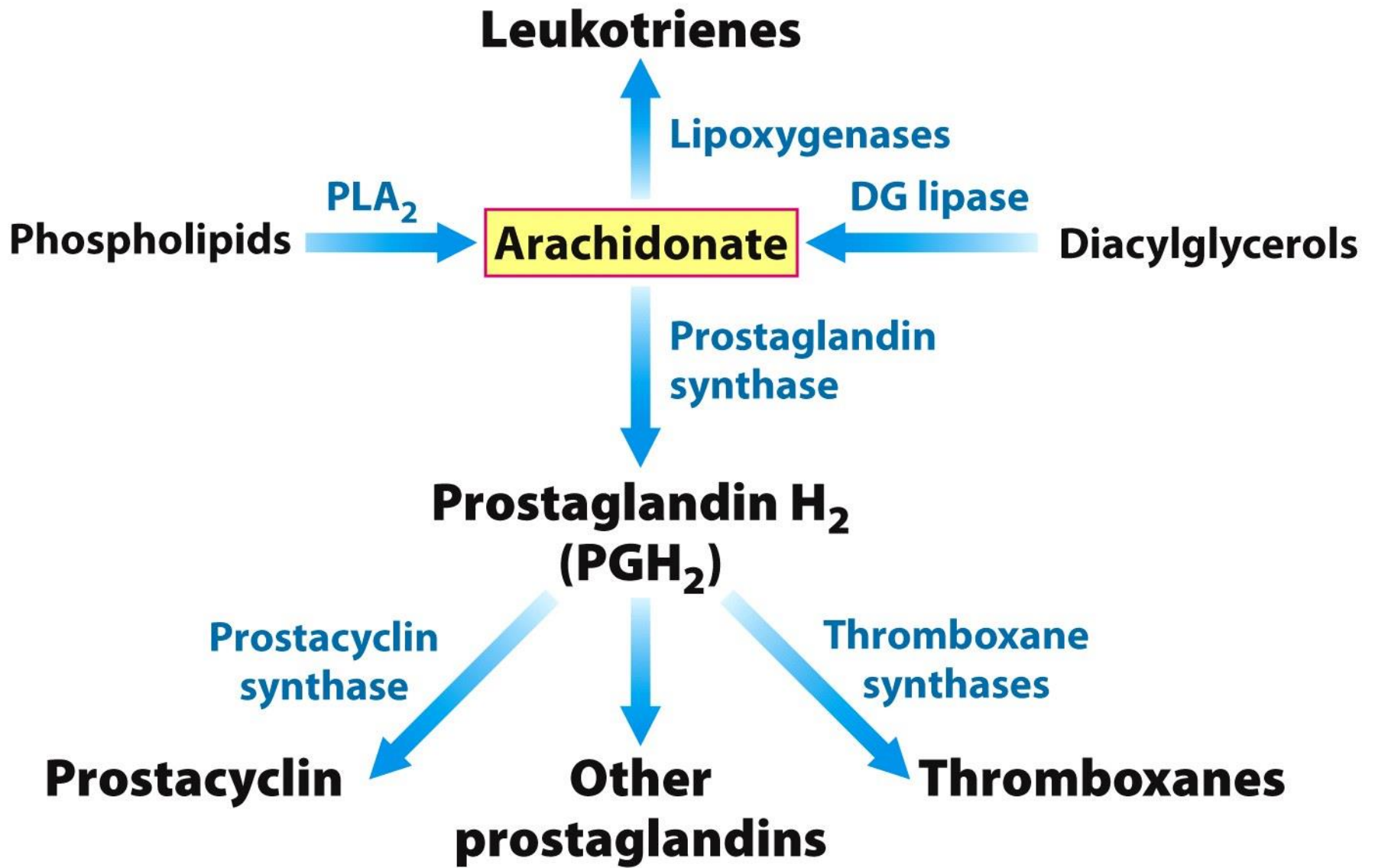


Figure 22.32
Biochemistry, Seventh Edition
© 2012 W. H. Freeman and Company

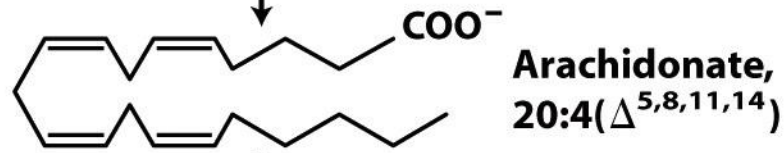
Milyen mechanizmussal hatnak a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (non-steroid anti-inflammatory agents (NSAID))?

- a) Elősegítik a leukotriének képződését
- b) Gátolják a foszfolipáz-A₂-t
- c) Aktiválják a prosztaciklineket
- d) Lebontják a tromboxánokat
- e) Gátolják a ciklooxygenáz (COX) enzimet.

Phospholipid containing arachidonate

phospholipase A₂

Lysophospholipid

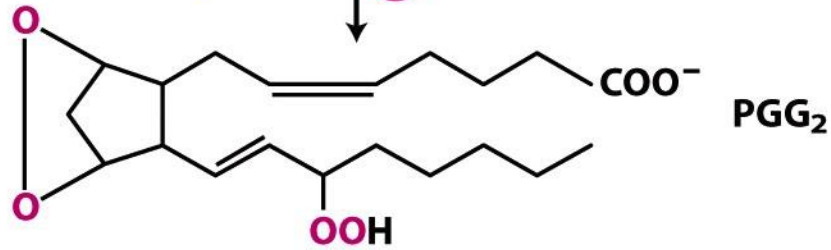


cyclooxygenase activity of COX

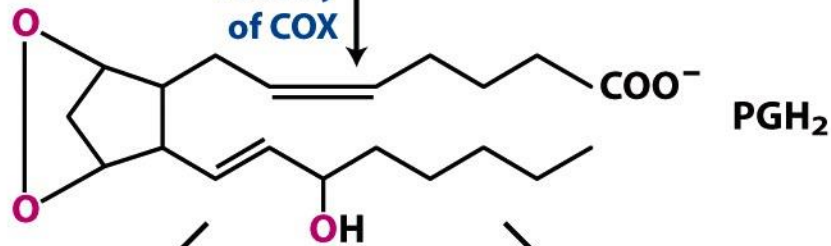
2O₂



aspirin, ibuprofen



peroxidase activity of COX



Other prostaglandins

Thromboxanes

Figure 21-15a

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Phospholipids

Steroids



Arachidonate

(20:4)

Steroids inhibit: Prostaglandins
Tromboxans
Leukotriens

Non-steroids
(aspirin)



Cyclooxygenase (COX 1,2)

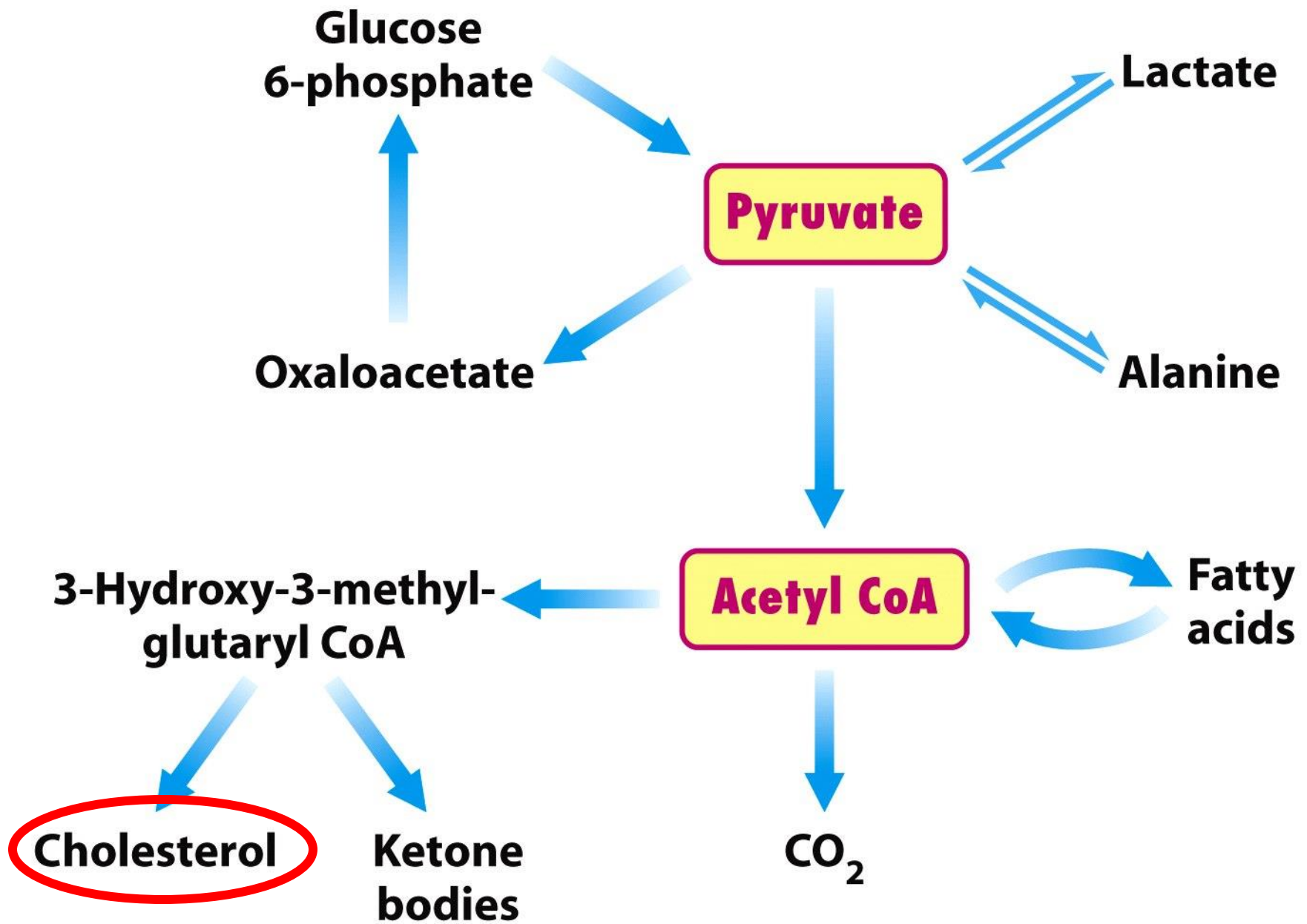
lipoygenase

Non-steroids (aspirin)
inhibit: Tromboxans
Prostaglandins

Prostaglandins

Thromboxanes

Leukotrienes



A koleszterin-szintézis szabályozott enzime:

- a) HMG-CoA szintáz
- b) HMG-CoA liáz
- c) HMG-CoA reduktáz
- d) Mevalonát kináz

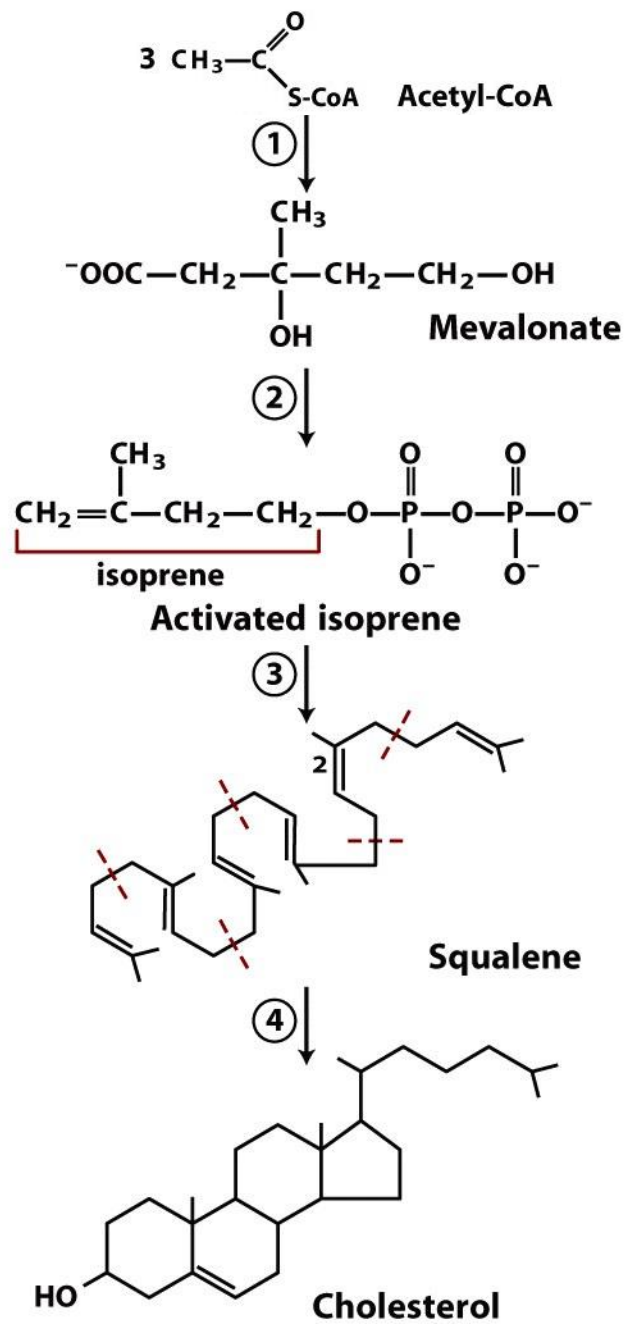


Figure 21-33

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

A mevalonát szintézise

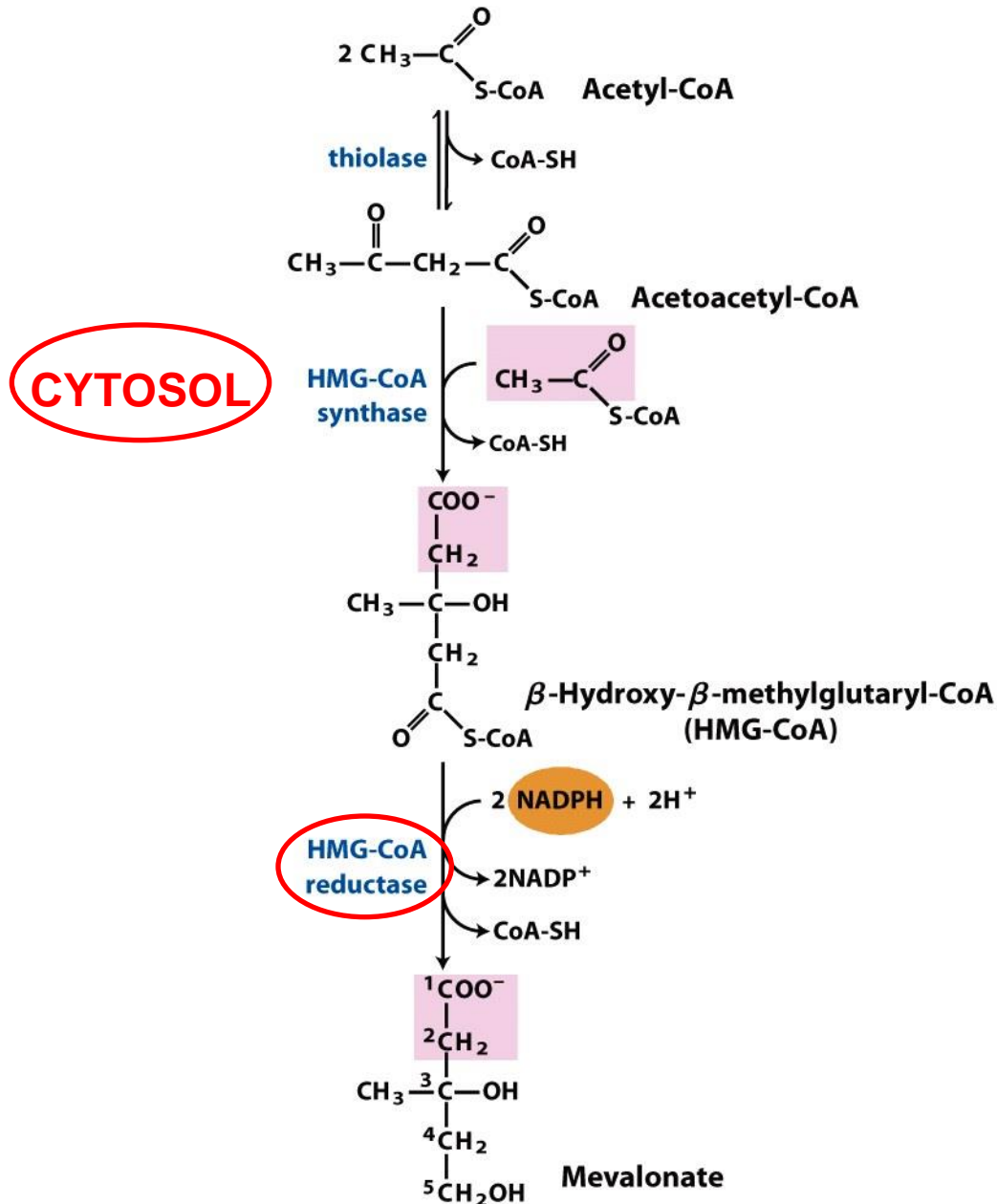
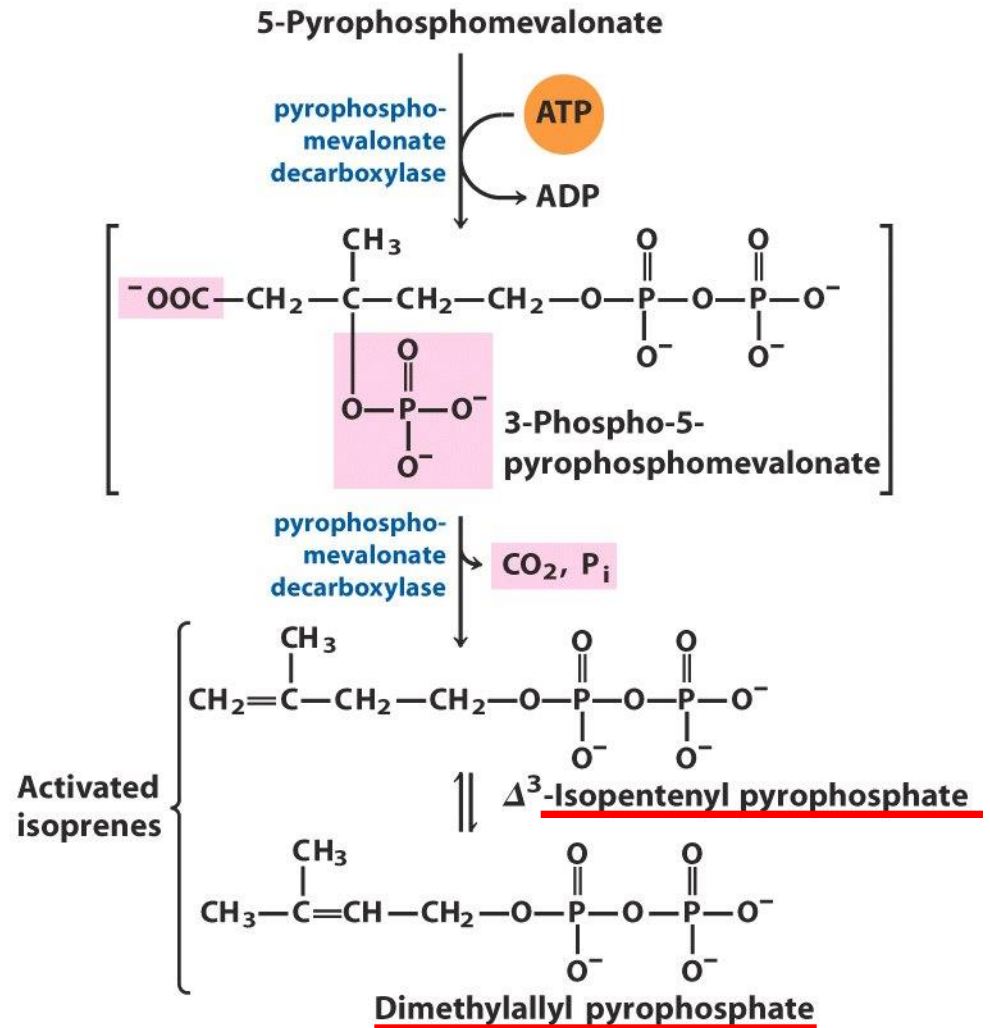
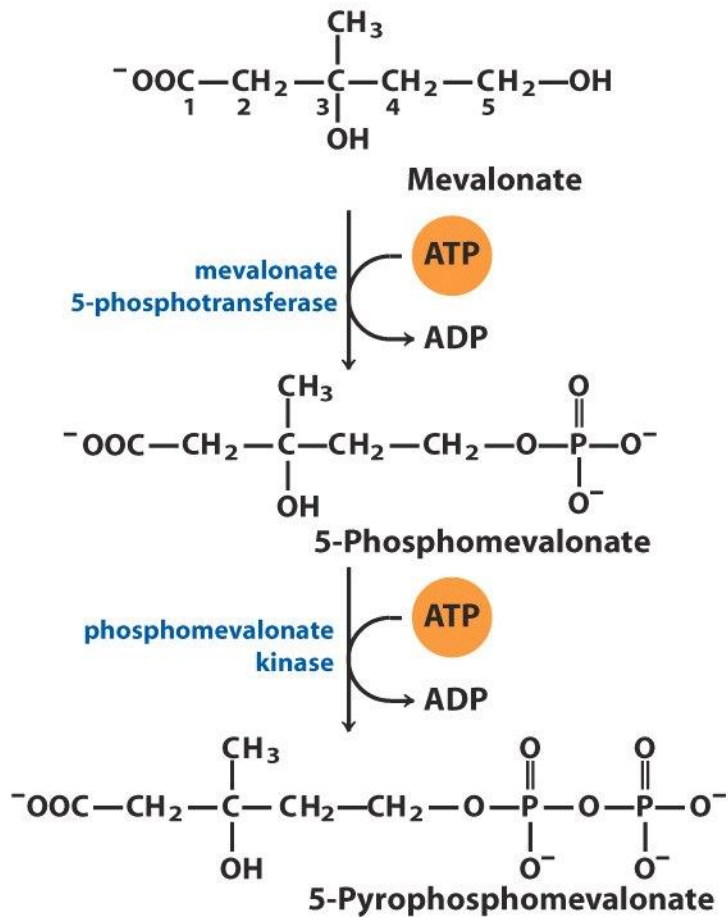


Figure 21-34

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

Az aktivált izoprének szintézise



A szkvalén szintézise

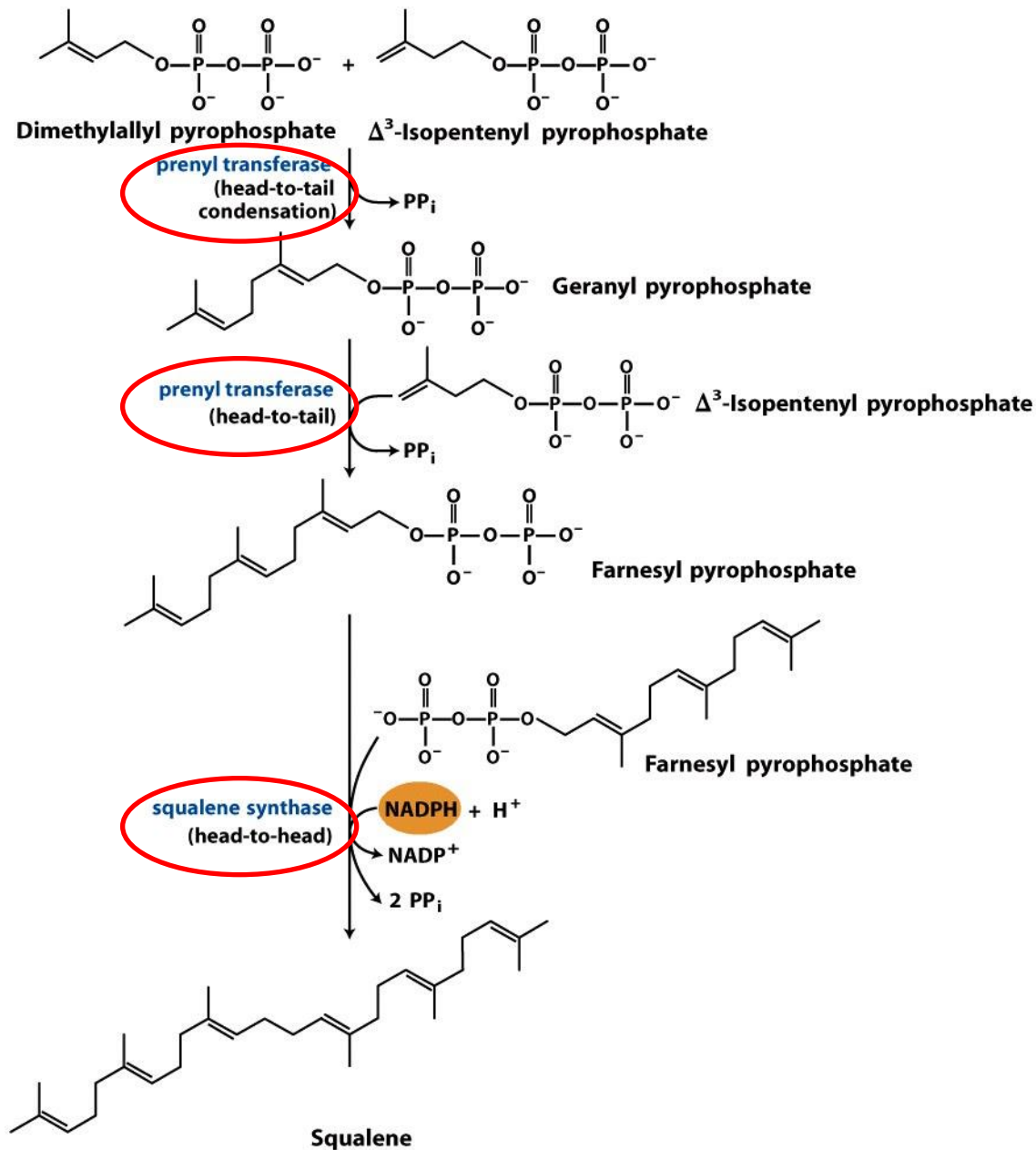
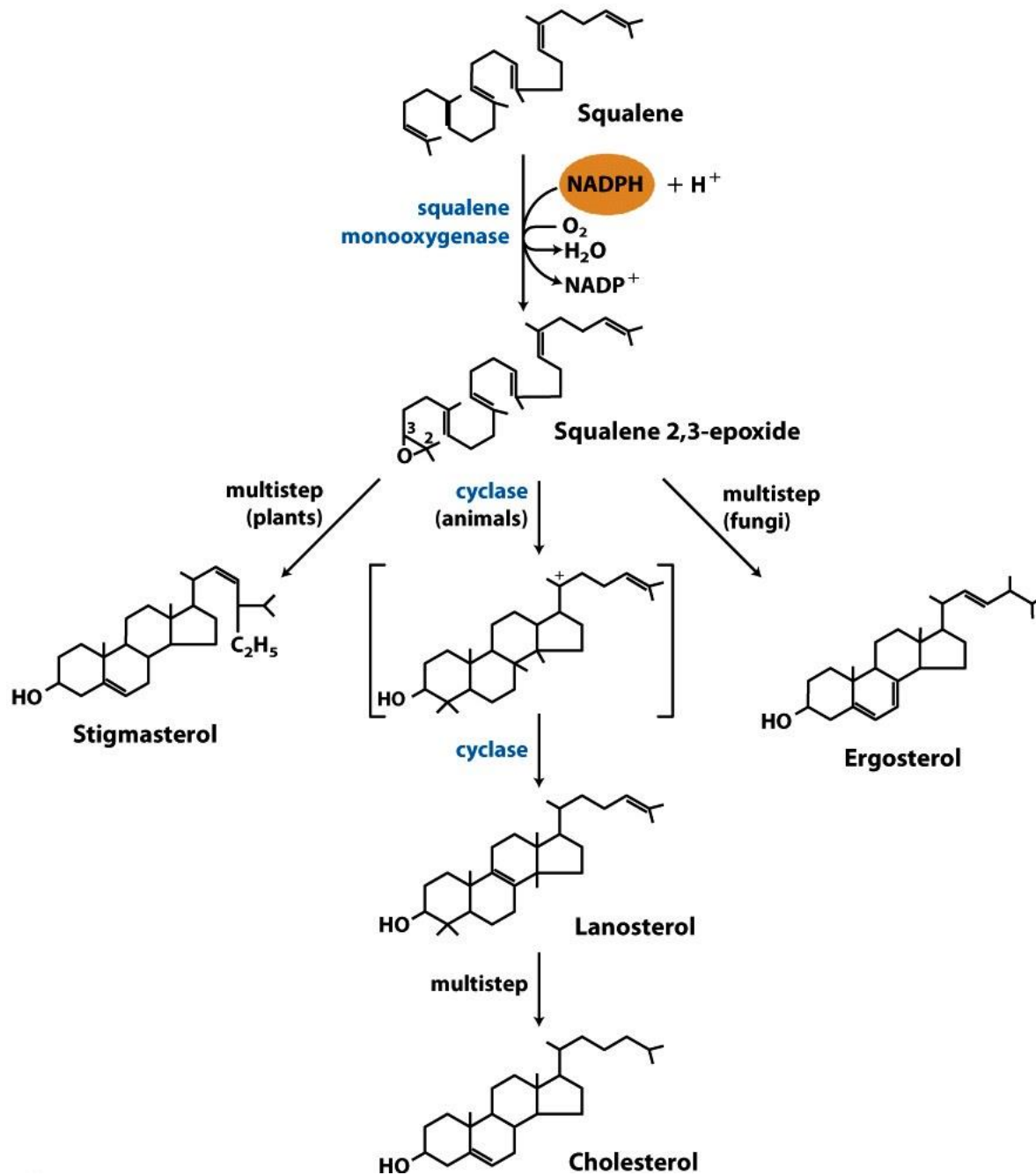


Figure 21-36

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

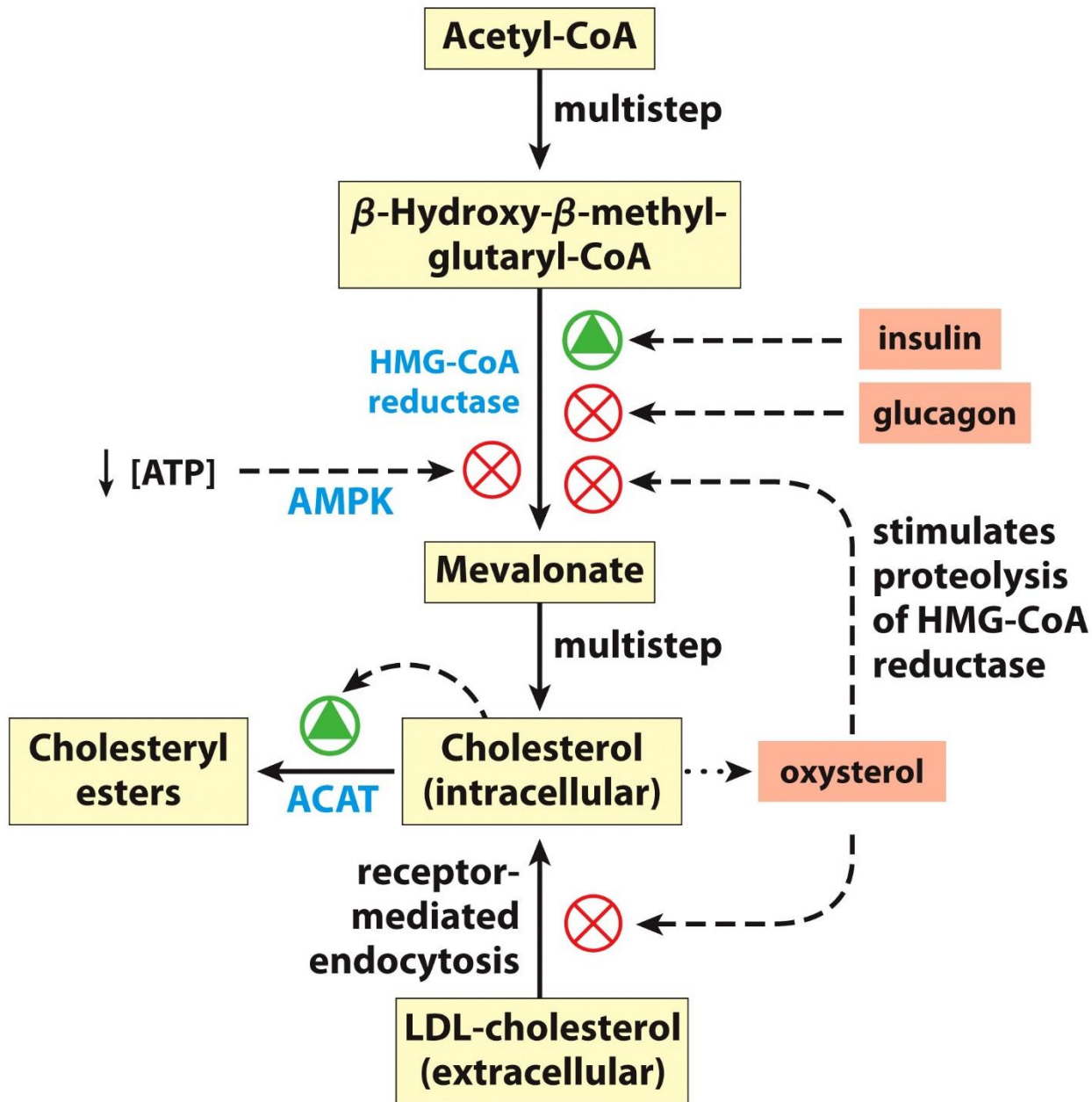
A koleszterin szintézise



Egy 40 éves férfibeteg jelentkezik mellkasi fájdalommal, ami a bal fültő felé és a bal vállba sugárzik. Akut miokardiális infarktussal (szívrohammal) diagnosztizálják és sztatin kezelést írnak elő. A sztatinkok kompetitív gátlói a HMG-CoA reduktáznak, mely a HMG-CoA-t alakítja át a következővé:

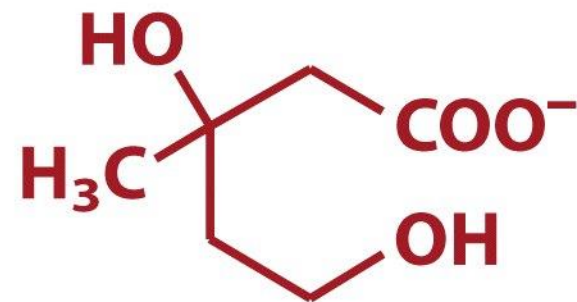
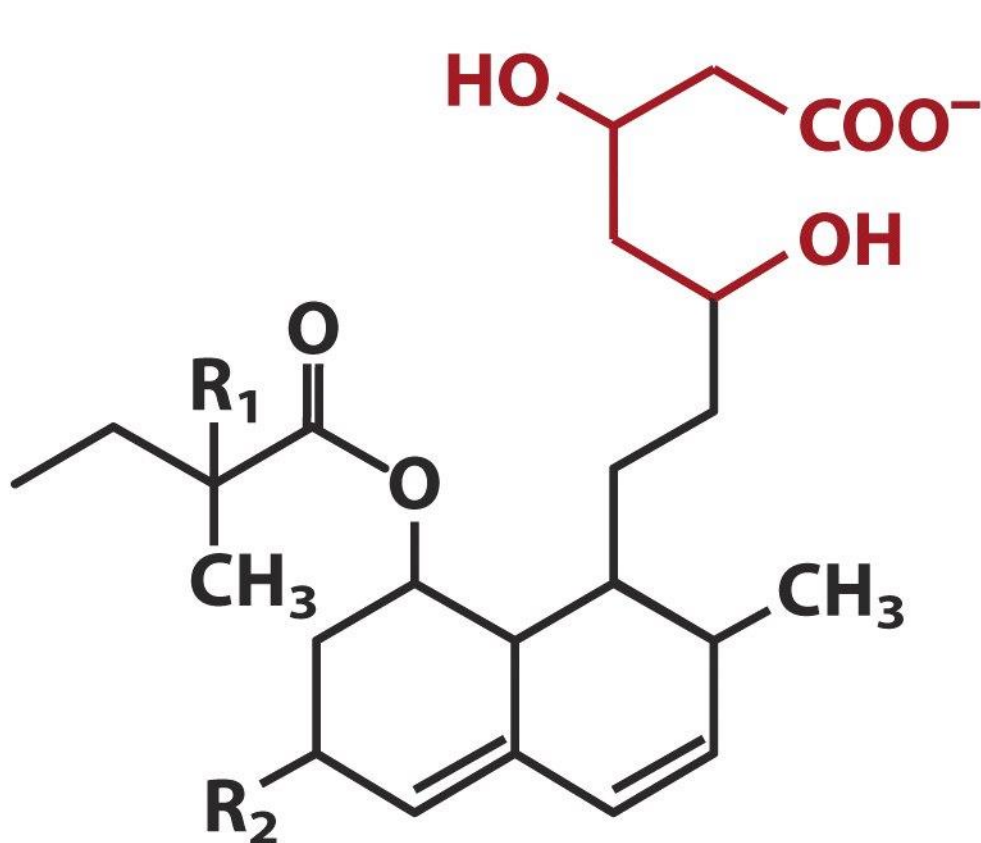
- a) Mevalonát
- b) Izopentenil-pirofoszfát
- c) Geranil-pirofoszfát
- d) Farnezil-pirofoszfát
- e) Koleszterin

A koleszterin-szintézis szabályozása



Hogyan csökkentik a koleszterin- és LDL-szintet a sztatinok?

- a) Emelik a szérum HDL szintjét.
- b) Lebontás elősegítésével csökkentik az LDL-szintet.
- c) Gátolják az IDL LDL-lé alakítását.
- d) Gátolják a koleszterin-szintézis sebesség-meghatározó lépését.
- e) Gátolják az LDL-receptorok szintézisét.



Mevalonate

$R_1 = H$

$R_2 = H$

Compactin

$R_1 = CH_3$

$R_2 = CH_3$

Simvastatin (Zocor)

$R_1 = H$

$R_2 = OH$

Pravastatin (Pravachol)

$R_1 = H$

$R_2 = CH_3$

Lovastatin (Mevacor)

A következő anyagok közül mely képes direkt gátolni a HMG-CoA reduktáz gén expresszióját?

a) Szkvalén

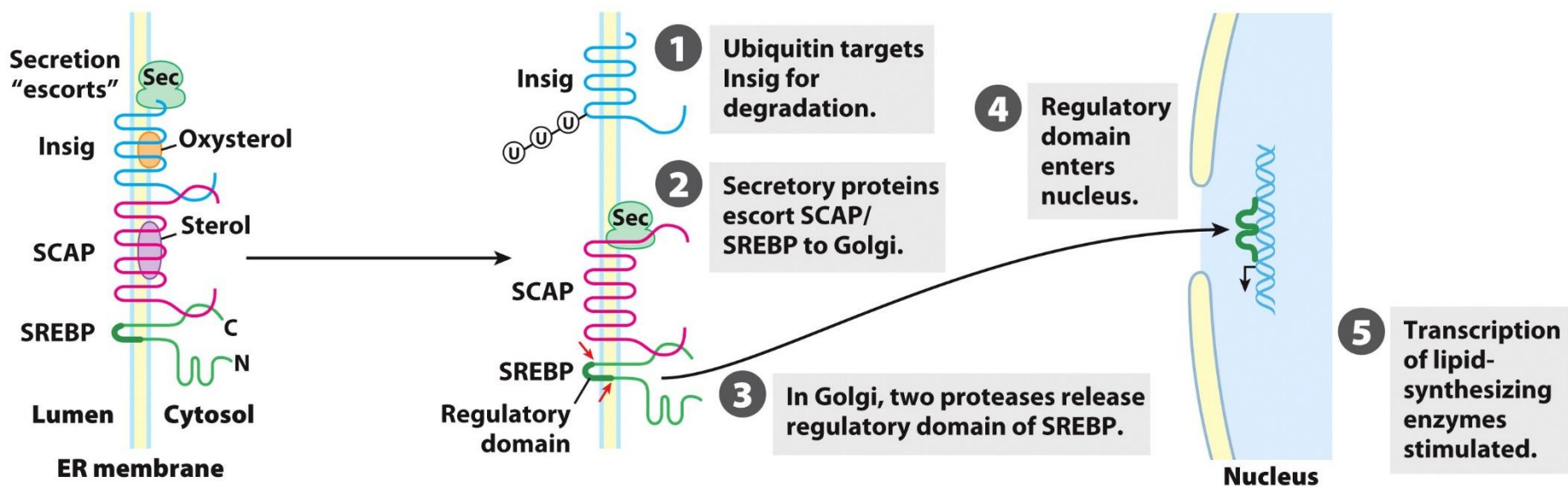
b) HMG-CoA

c) Lanoszterol

d) Izopentenil-pirofoszfát

e) Koleszterin

A koleszterin-szintézis transzkripció szabályozása



(a) High [sterol] in ER
SCAP/SREBP retained in ER, bound to Insig

(b) Low [sterol] in ER
Regulatory domain of SREBP released by proteolysis

(c) Increased cholesterol synthesis in ER

Familiáris hiperkoleszterinémia

Autoszómális domináns kórkép, heterozigóta formája 1:500, homozigóta forma 1:1.000.000
Magas vérkoleszterin, és LDL szint (VLDL, Triglicerid szint ált. normális)

Oka: LDL-receptor hiánya vagy hibás működése, ill. ApoB100 mutáció

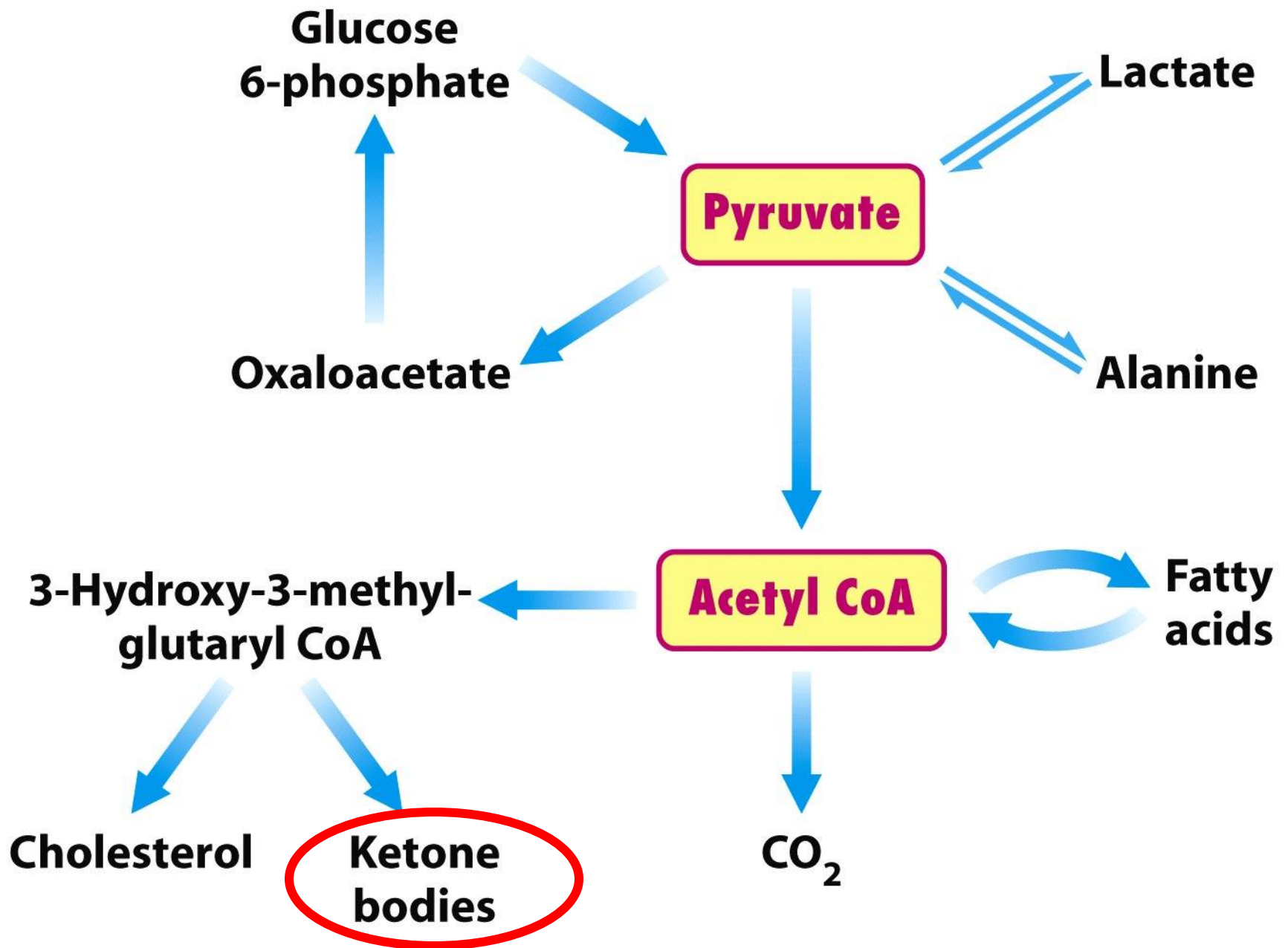
Máj helyett a macrophagok veszik fel → habos sejtek

Tünetek:

- Elhízás
- Érelmeszesedés
- Korai kardiovaszkuláris megbetegedések
- Családi anamnézisben korai érelmeszesedés
- Xanthomák, xanthelasma palpebrum
- Barnás foltok az arcbőrön
- Korai halál (2.-3. évtized, kezeléssel 50-es évekig kitolható)



Xanthelasma palpebrum



A ketontestek szintézise

MITOKONDRORIUM

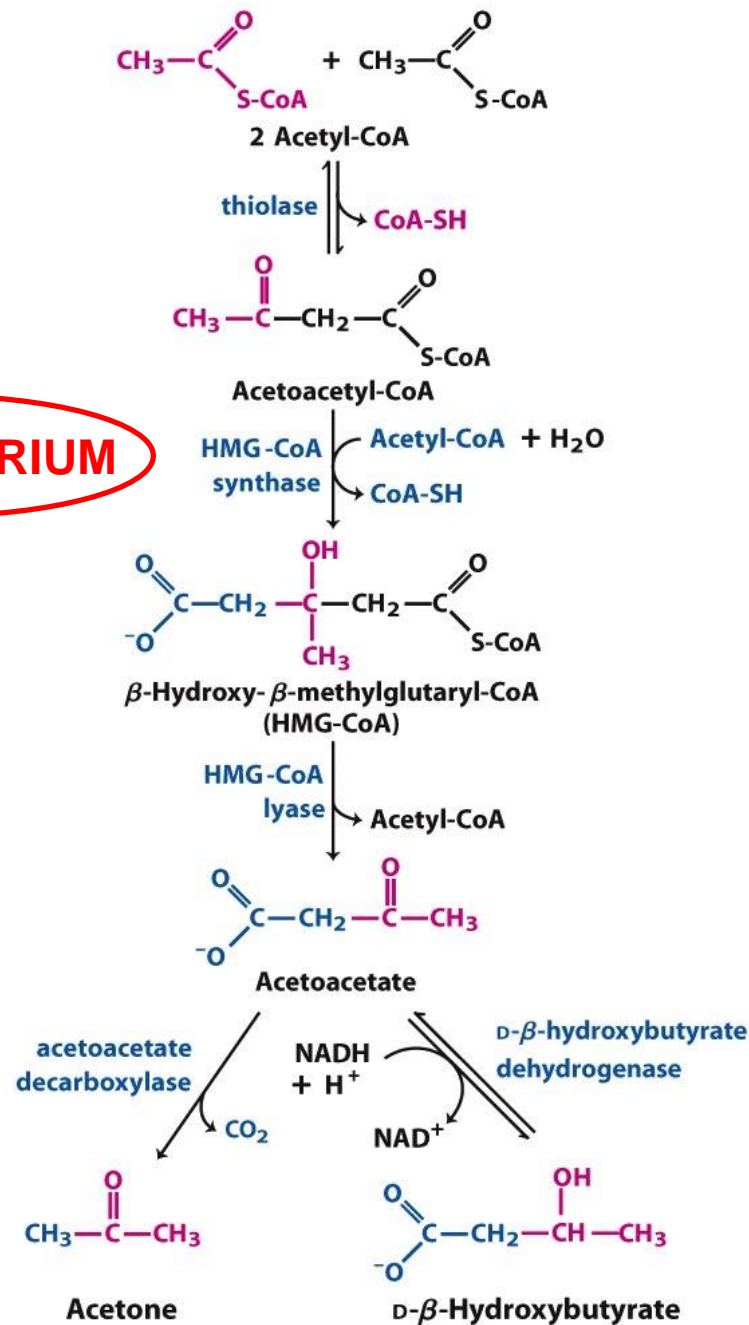


Figure 17-18

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

A ketontestek felhasználása

Ketontesteket minden szövet használhat energiaforrásként **kivéve a máj**, mivel a májban nincs meg ez az enzim!

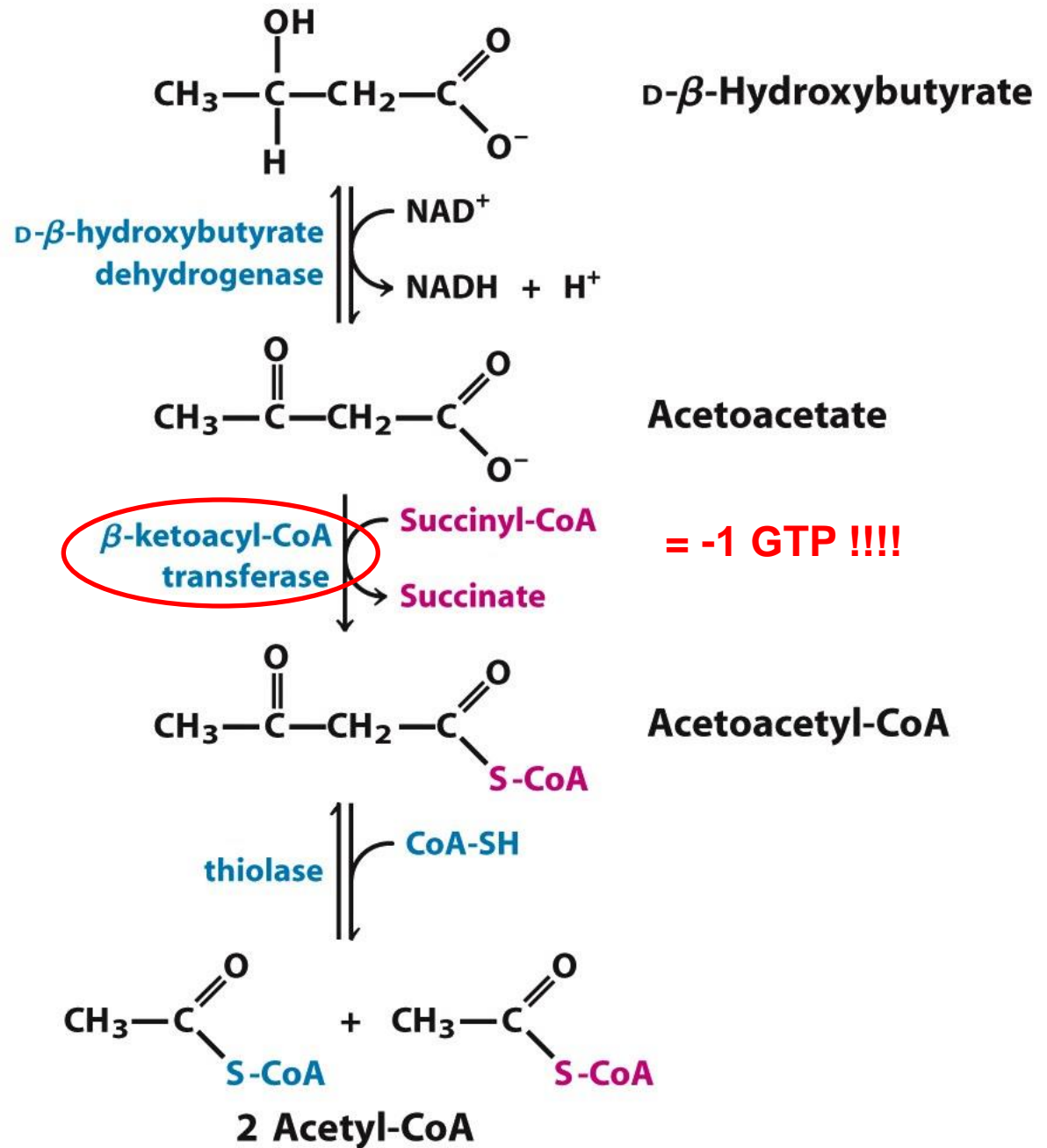


Figure 17-19

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W.H. Freeman and Company

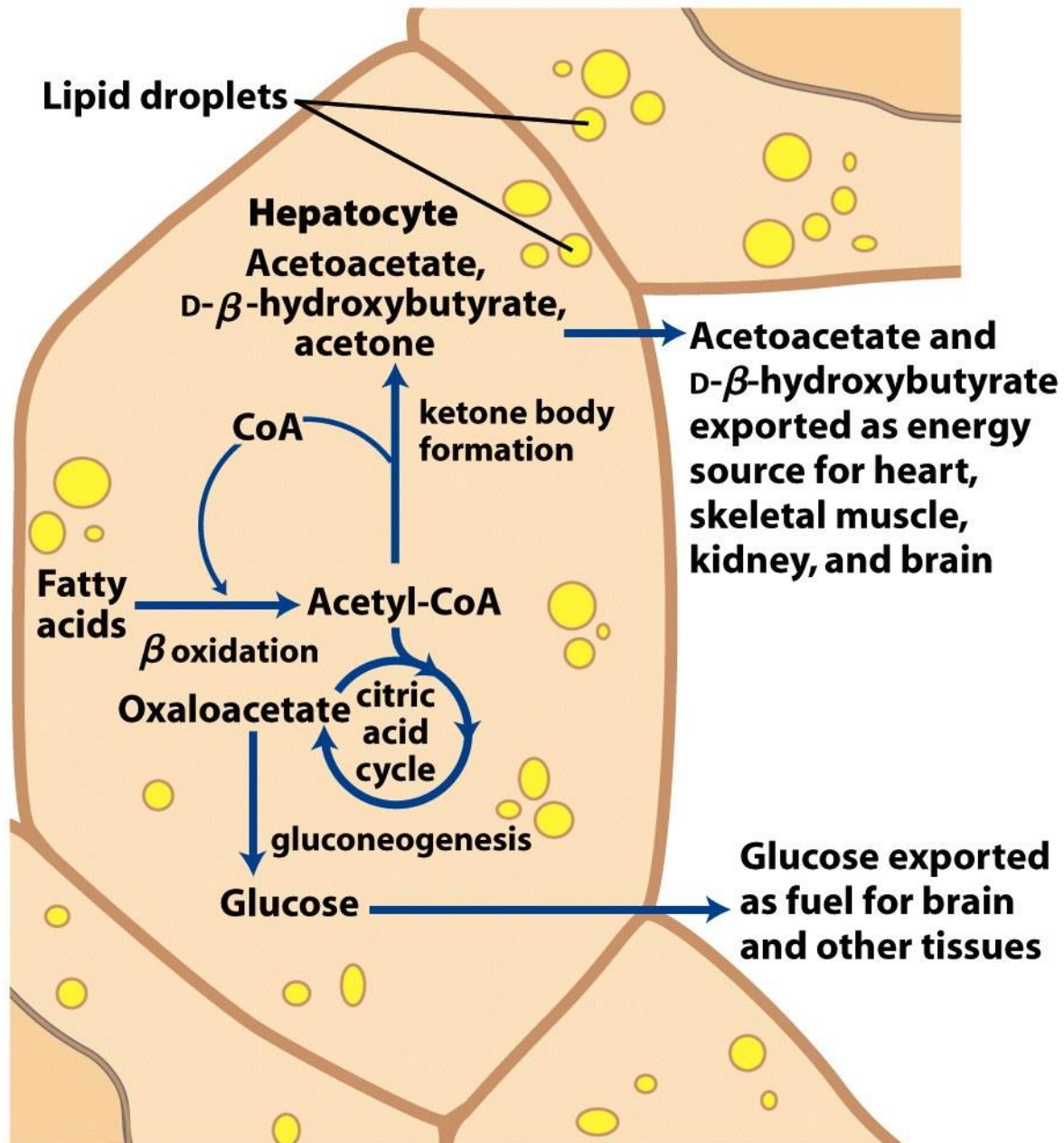
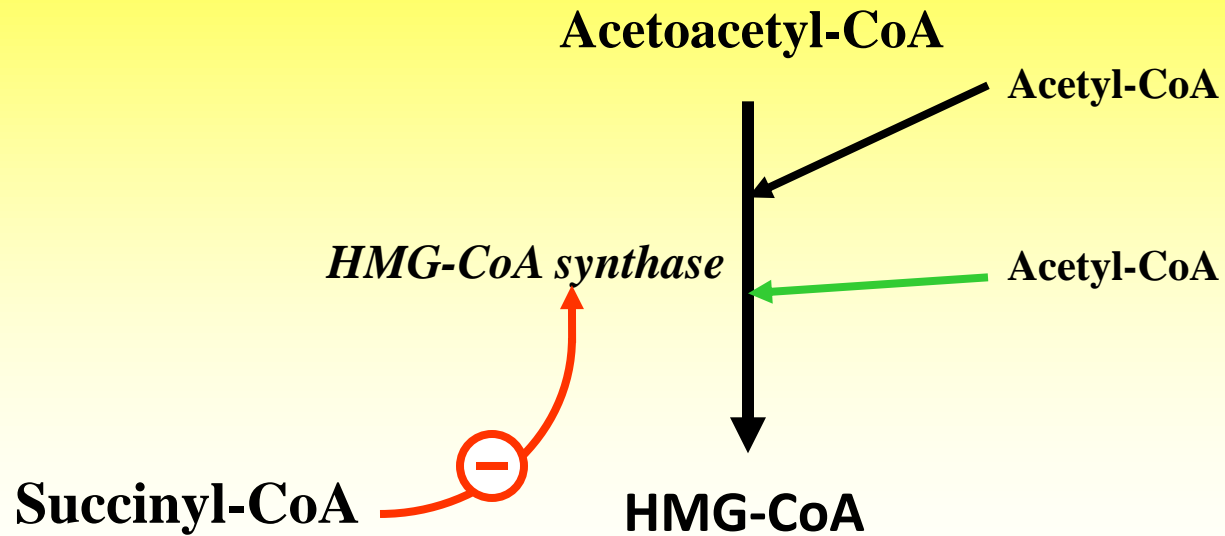
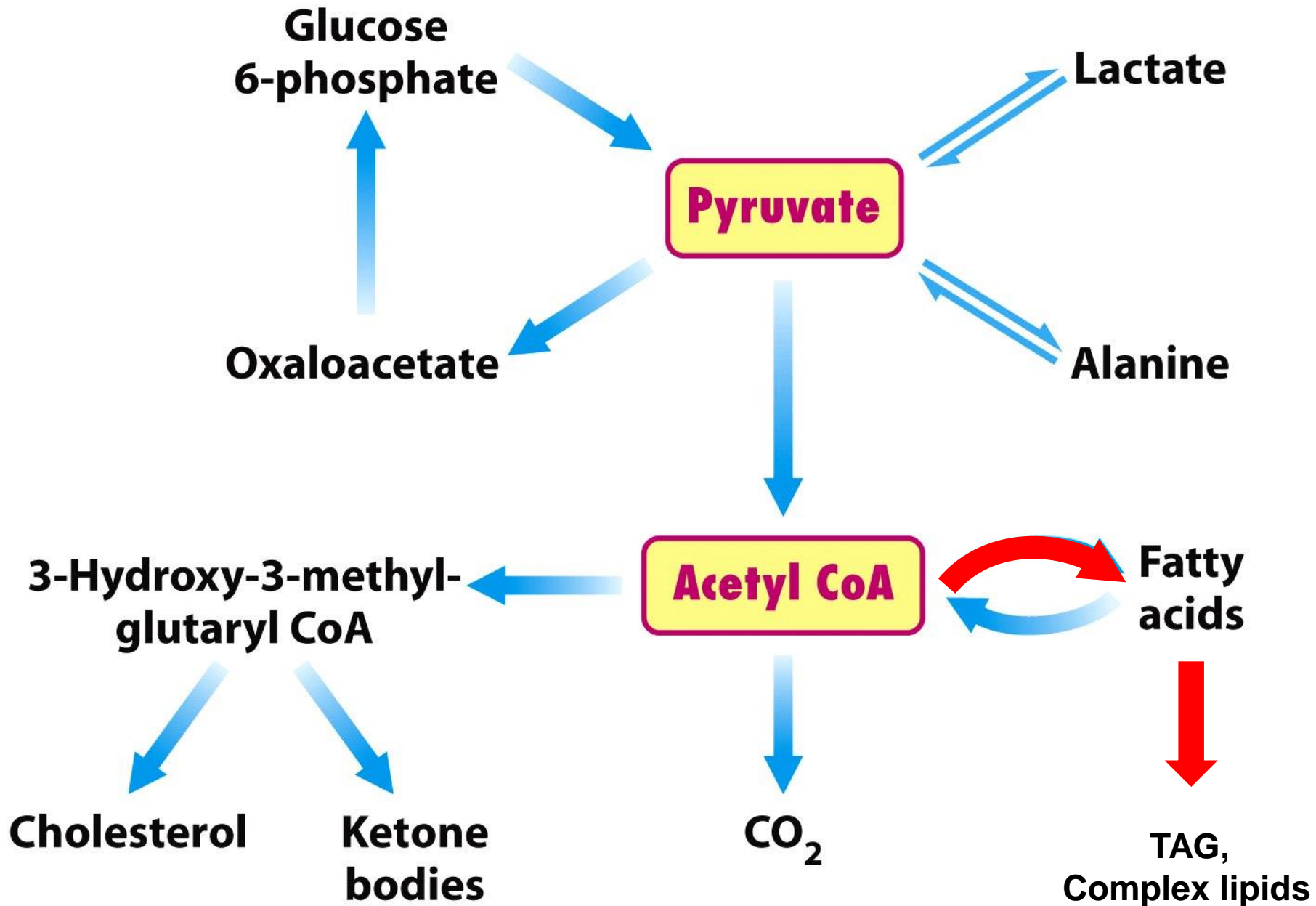


Figure 17-20
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Regulation of ketone body synthesis via HMG-CoA synthase





A triacilgliceridek körforgása

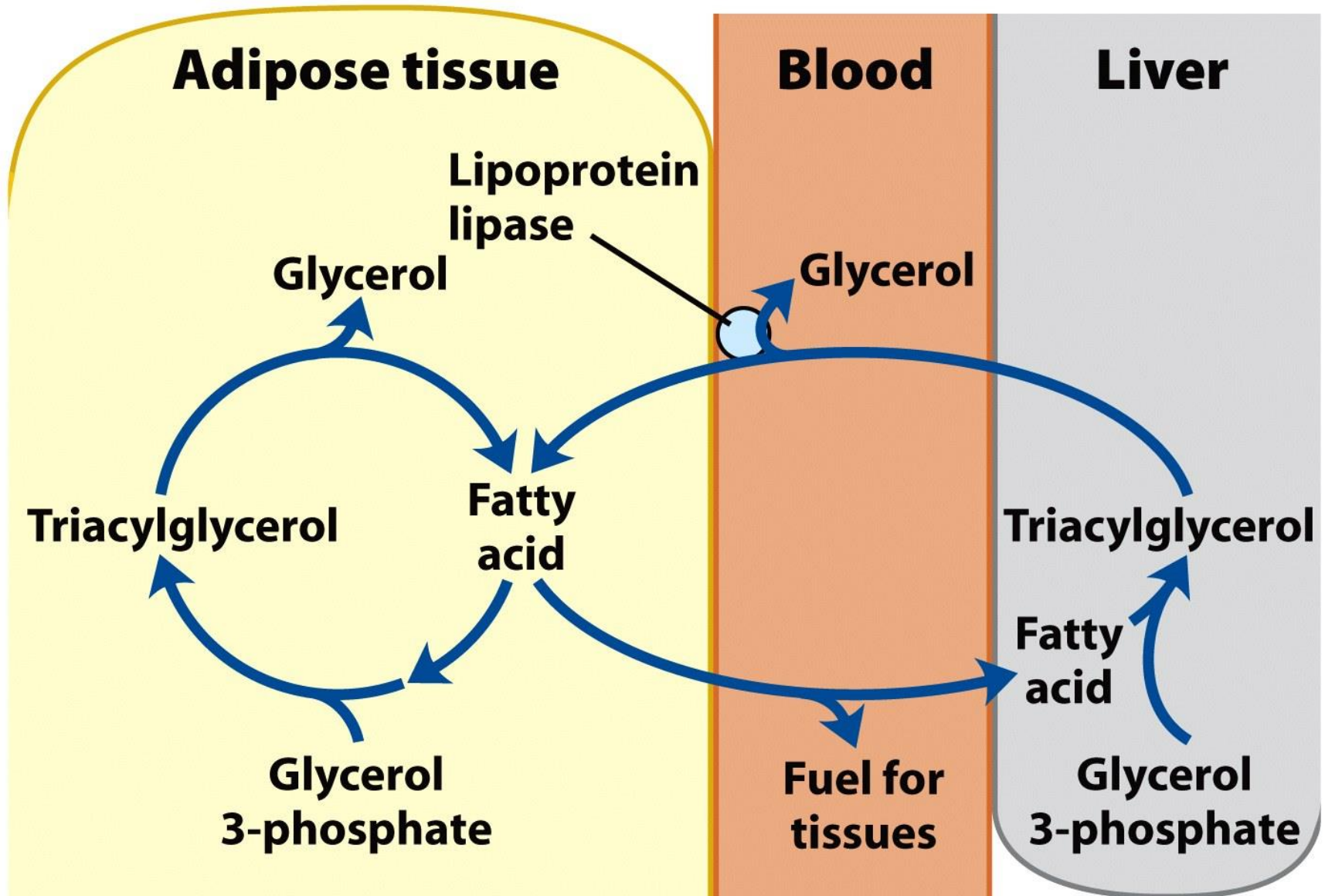
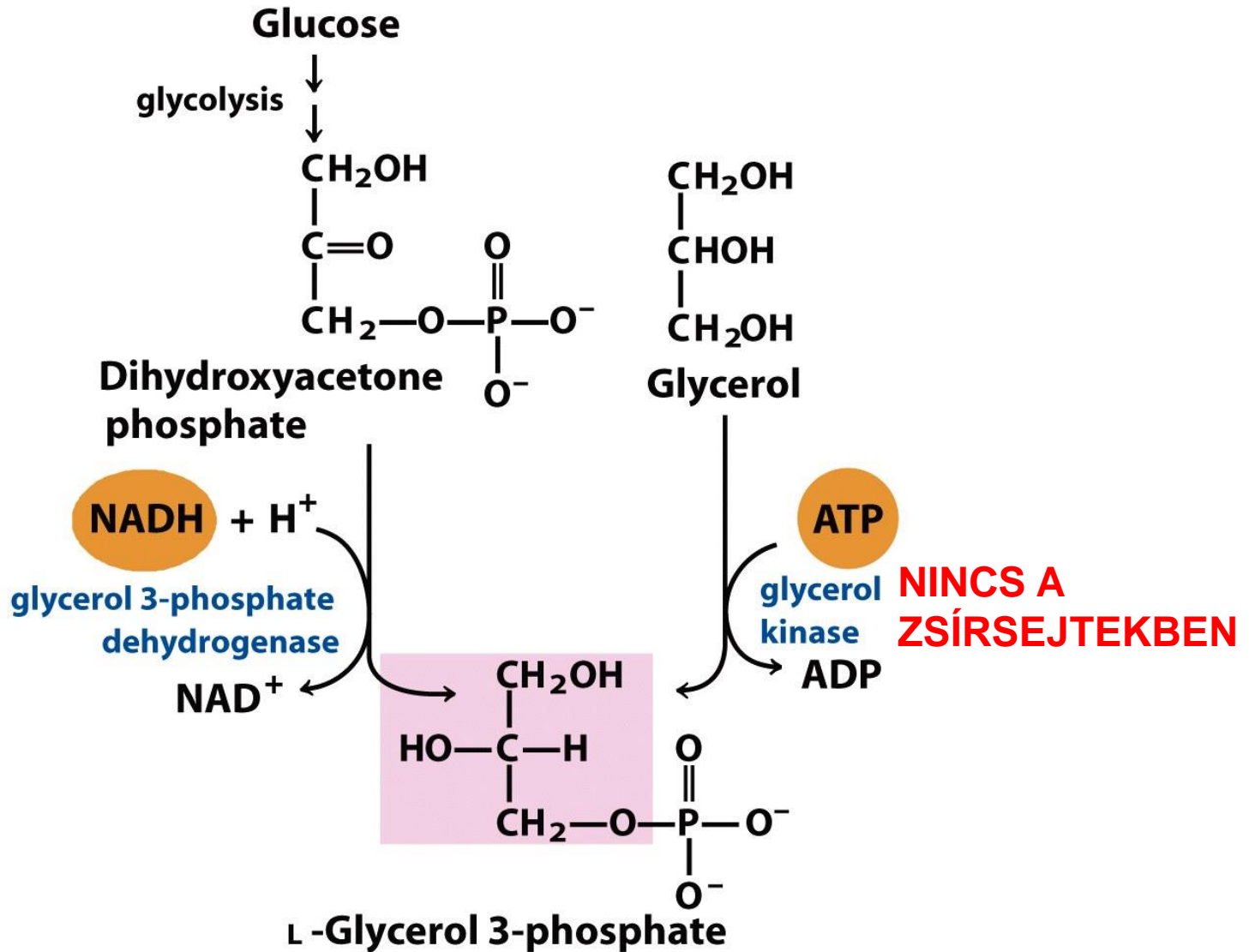


Figure 21-20

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

A glicerín-foszfát szintézise



Glyceroneogenesis

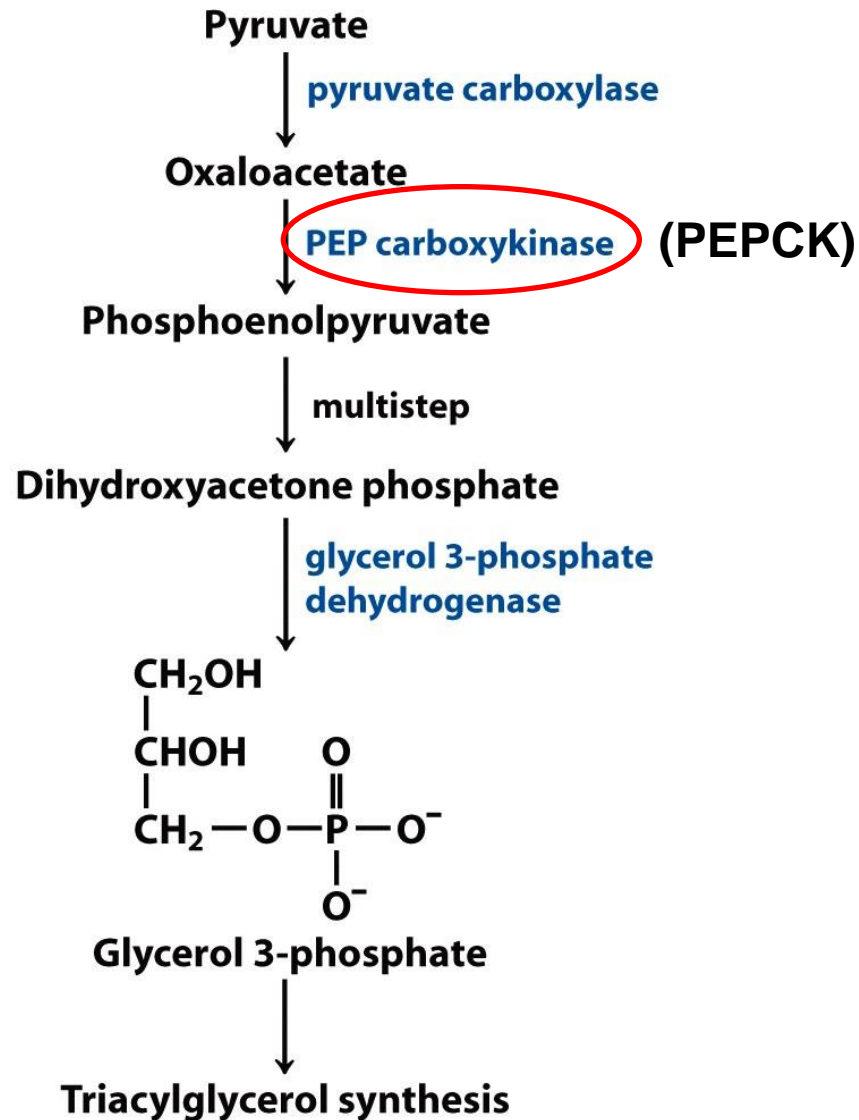
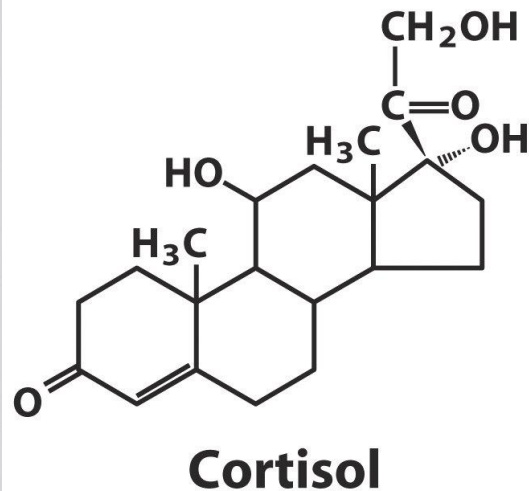
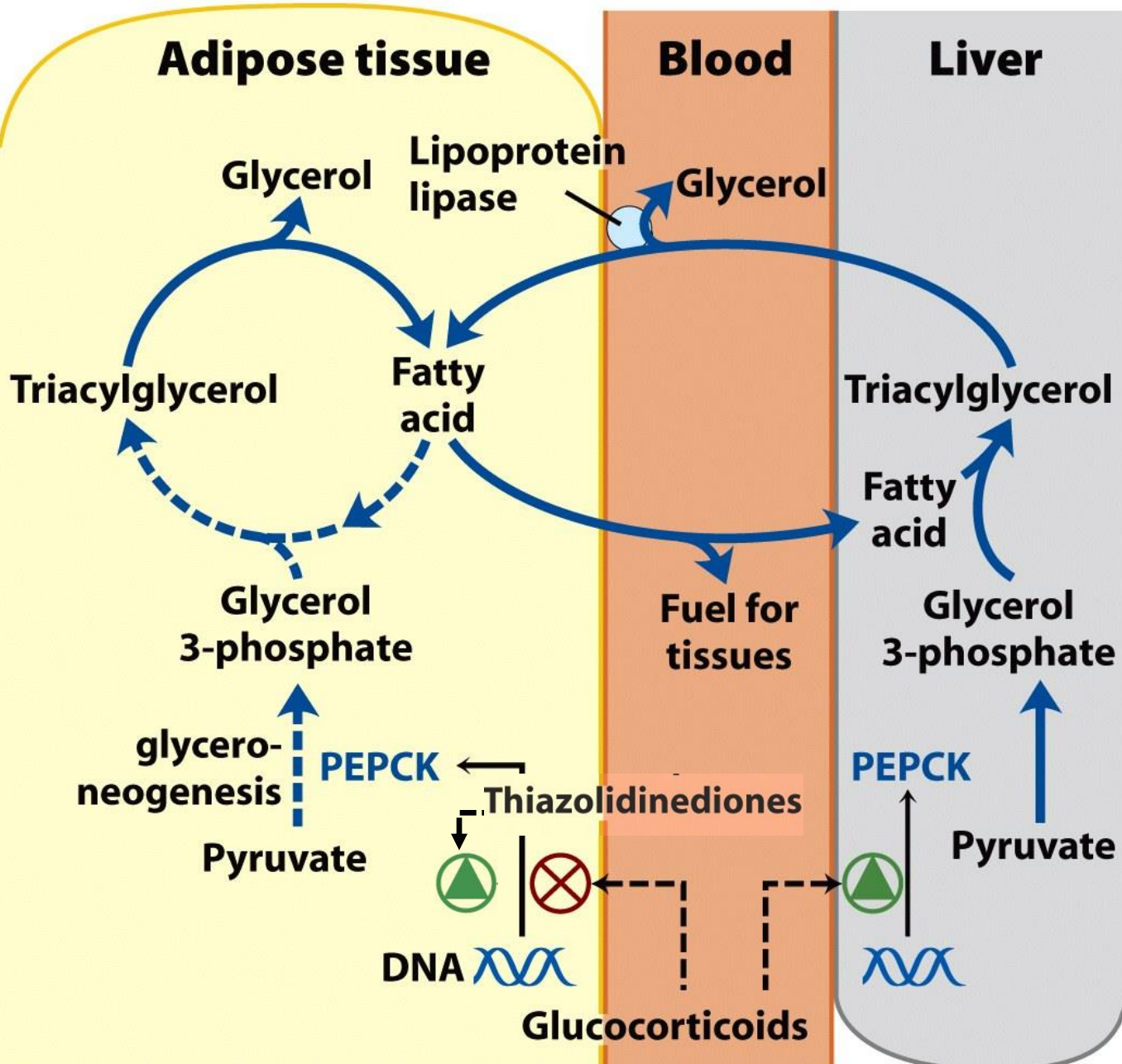
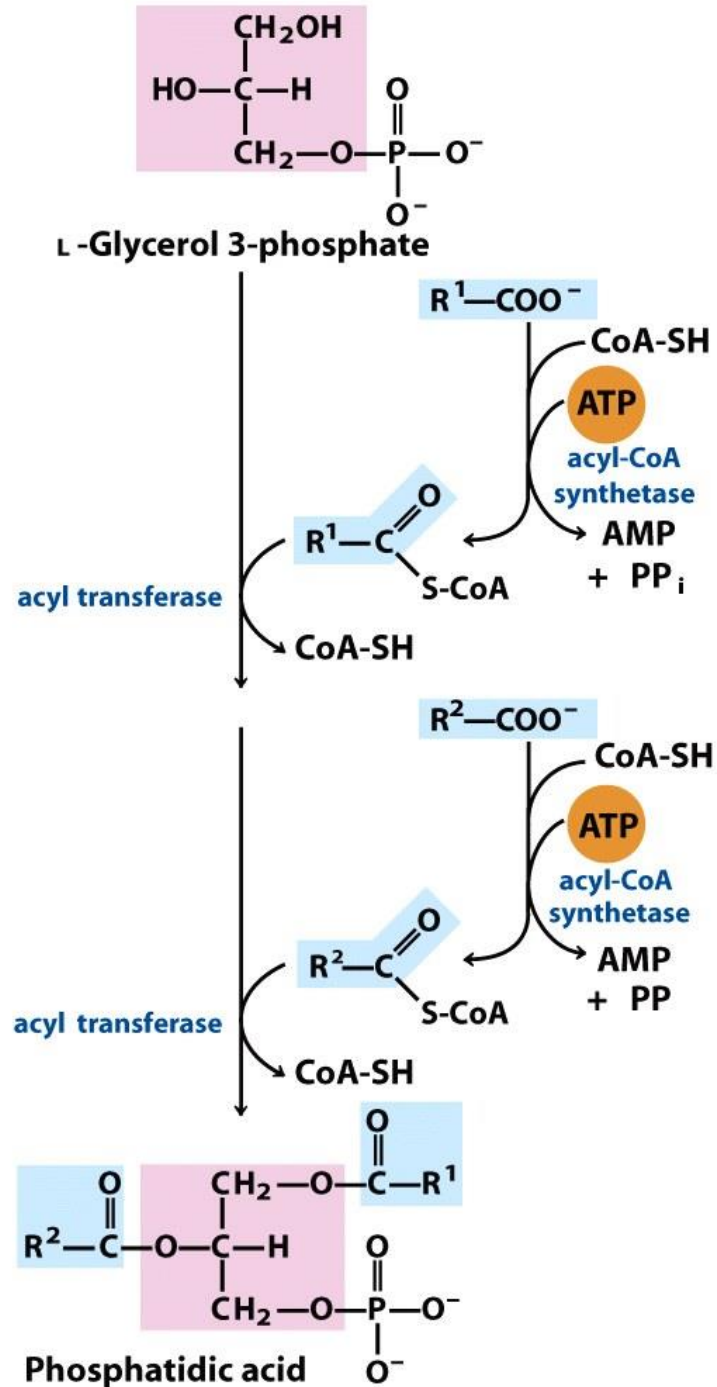


Figure 21-21
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

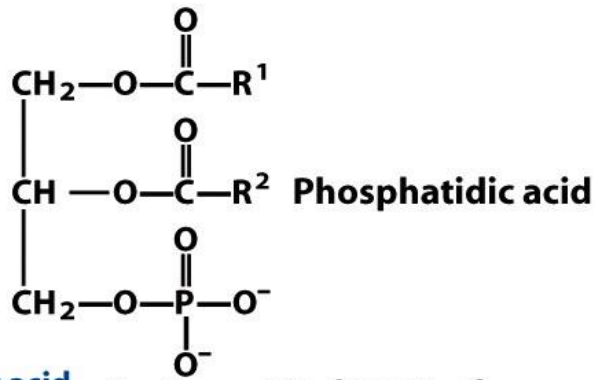
A gliceroneogenesis szabályozása



A trigliceridek szintézise

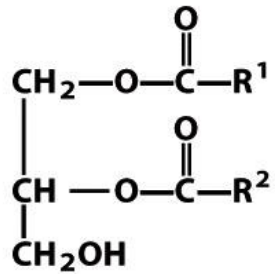


A glicerofoszfolipidek szintézise

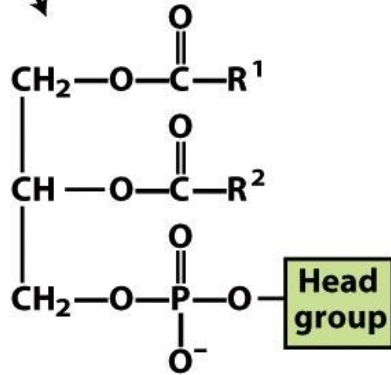


phosphatidic acid phosphatase

attachment of head group (serine, choline, ethanolamine, etc.)

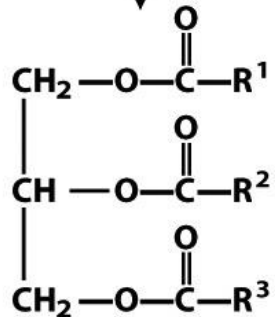
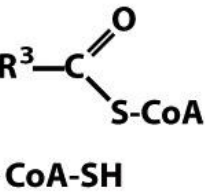


1,2-Diacylglycerol

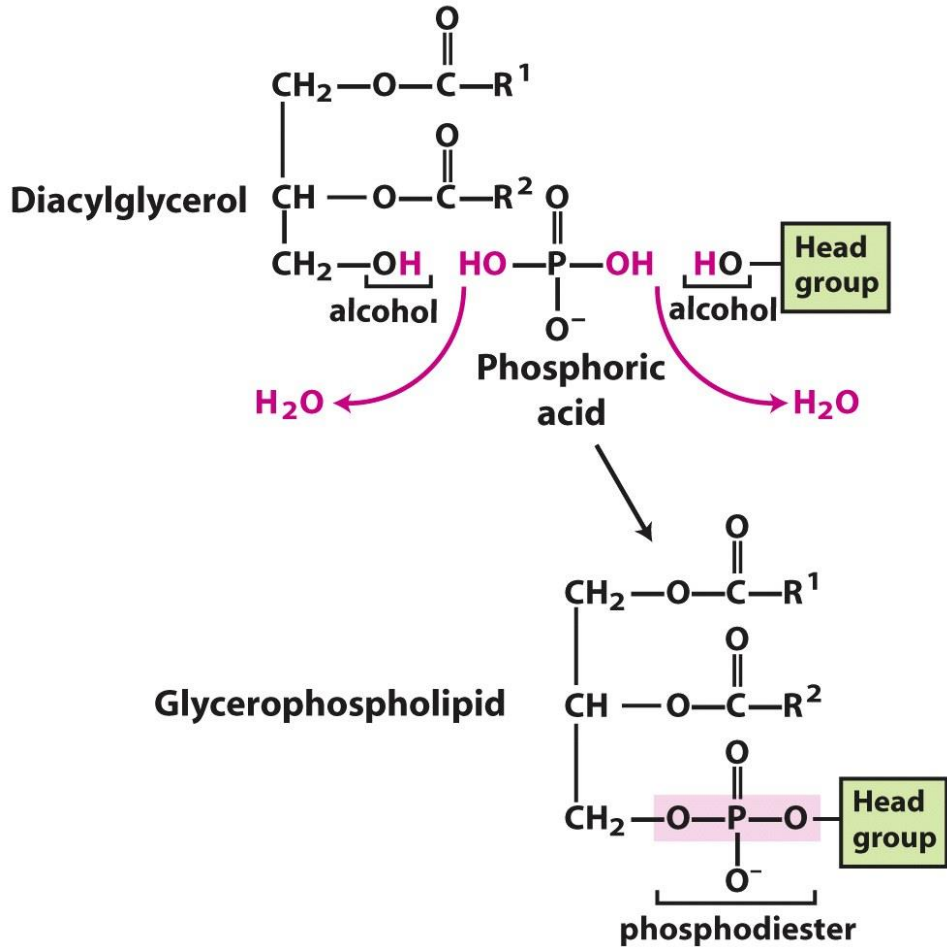


Glycerophospholipid

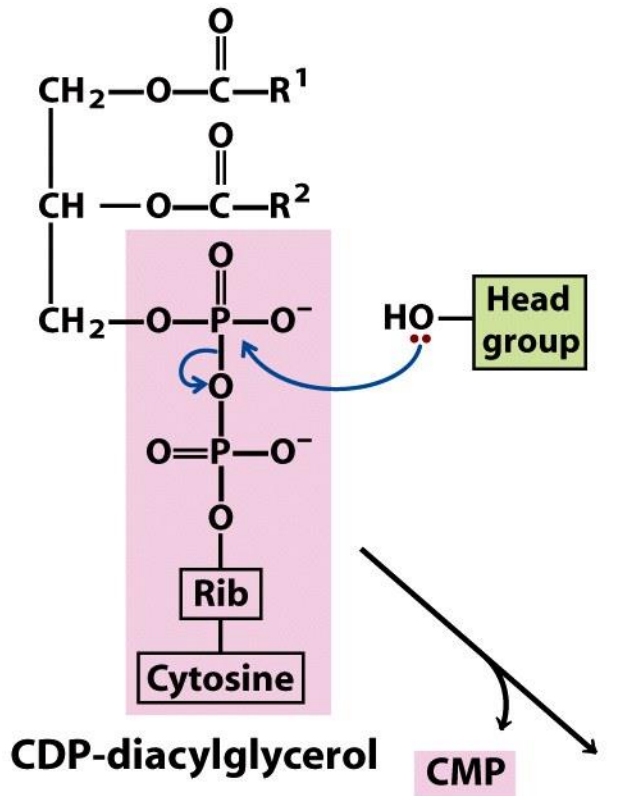
acyl transferase



Triacylglycerol



Strategy 1
Diacylglycerol
activated with CDP



Strategy 2
Head group
activated with CDP

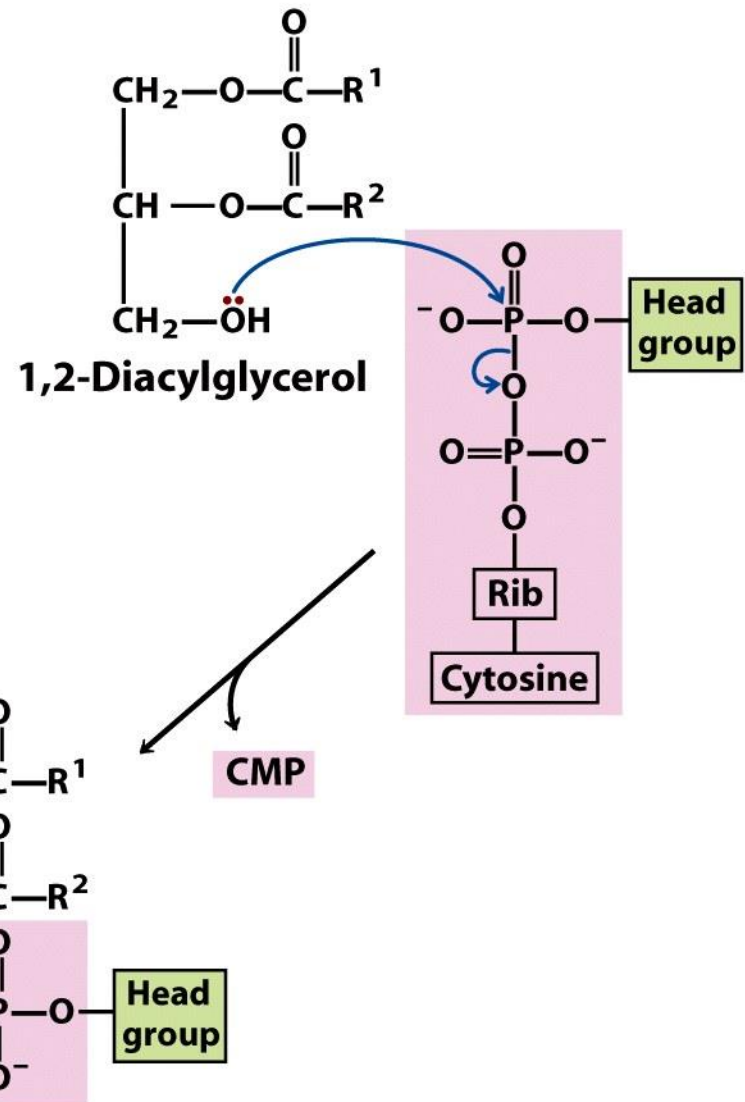
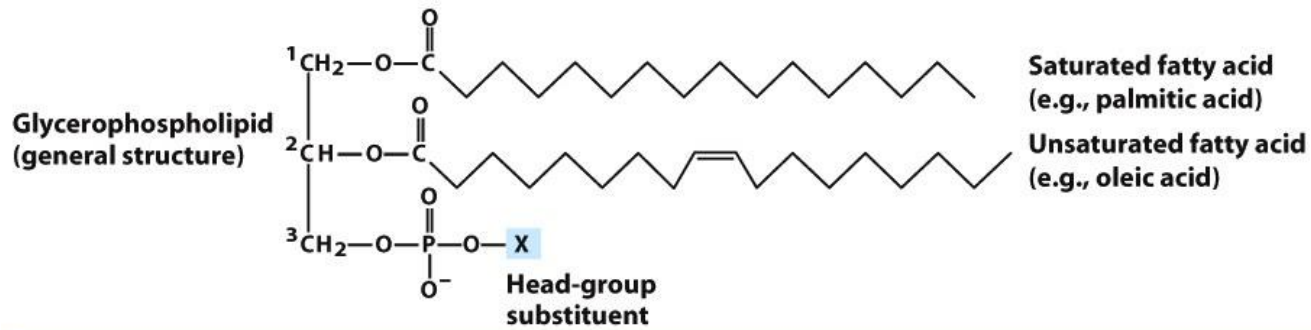


Figure 21-24

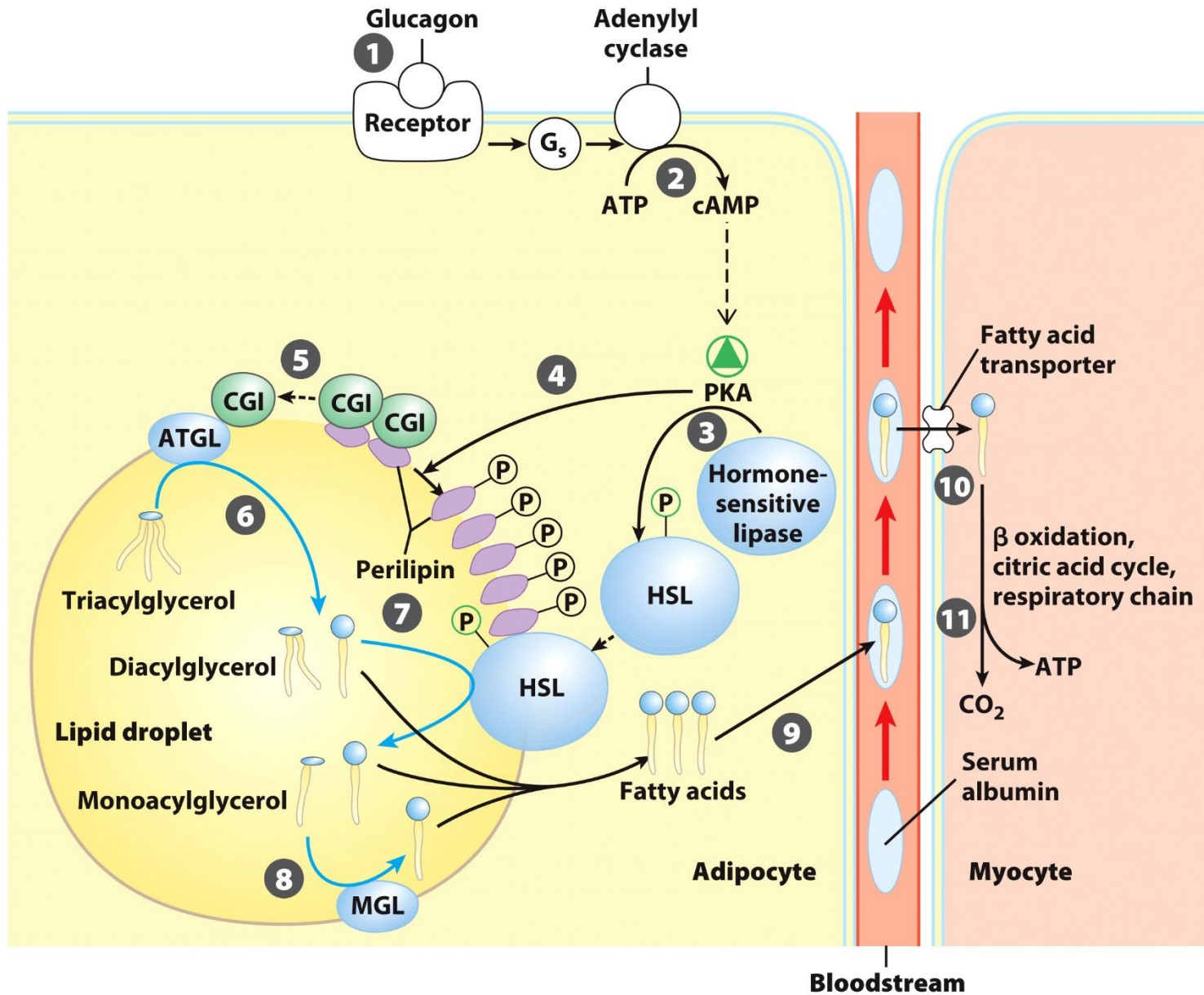
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company



Name of glycerophospholipid	Name of X	Formula of X	Net charge (at pH 7)
Phosphatidic acid	—	— H	- 1
Phosphatidylethanolamine	Ethanolamine	— $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_3^+$	0
Phosphatidylcholine	Choline	— $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}^+(\text{CH}_3)_3$	0
Phosphatidylserine	Serine	— $\text{CH}_2\text{-CH(NH}_3^+\text{)-COO}^-$	- 1
Phosphatidylglycerol	Glycerol	— $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH}$	- 1
Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate	<i>myo</i> -Inositol 4,5-bisphosphate		- 4
Cardiolipin	Phosphatidylglycerol		- 2

A trigliceridek mobilizálása



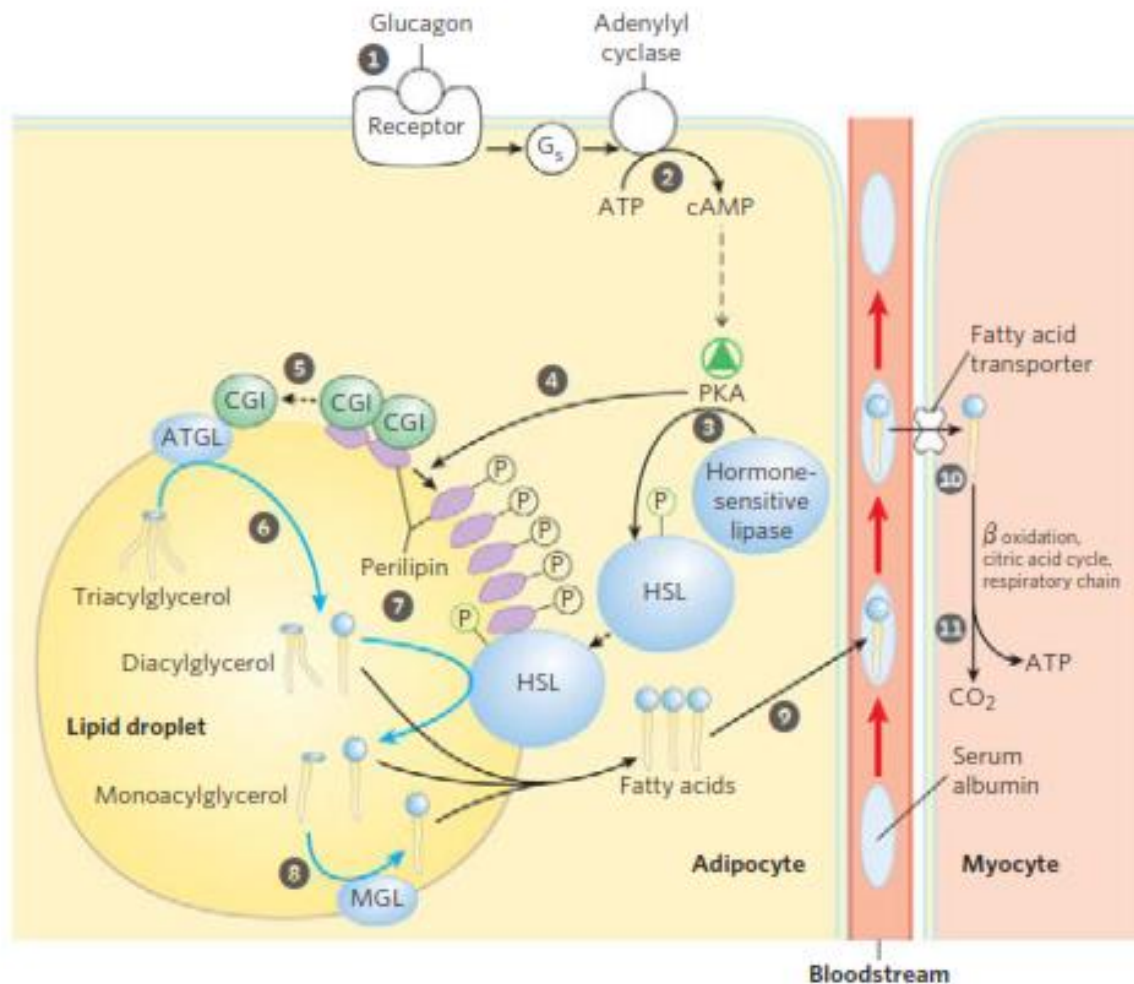
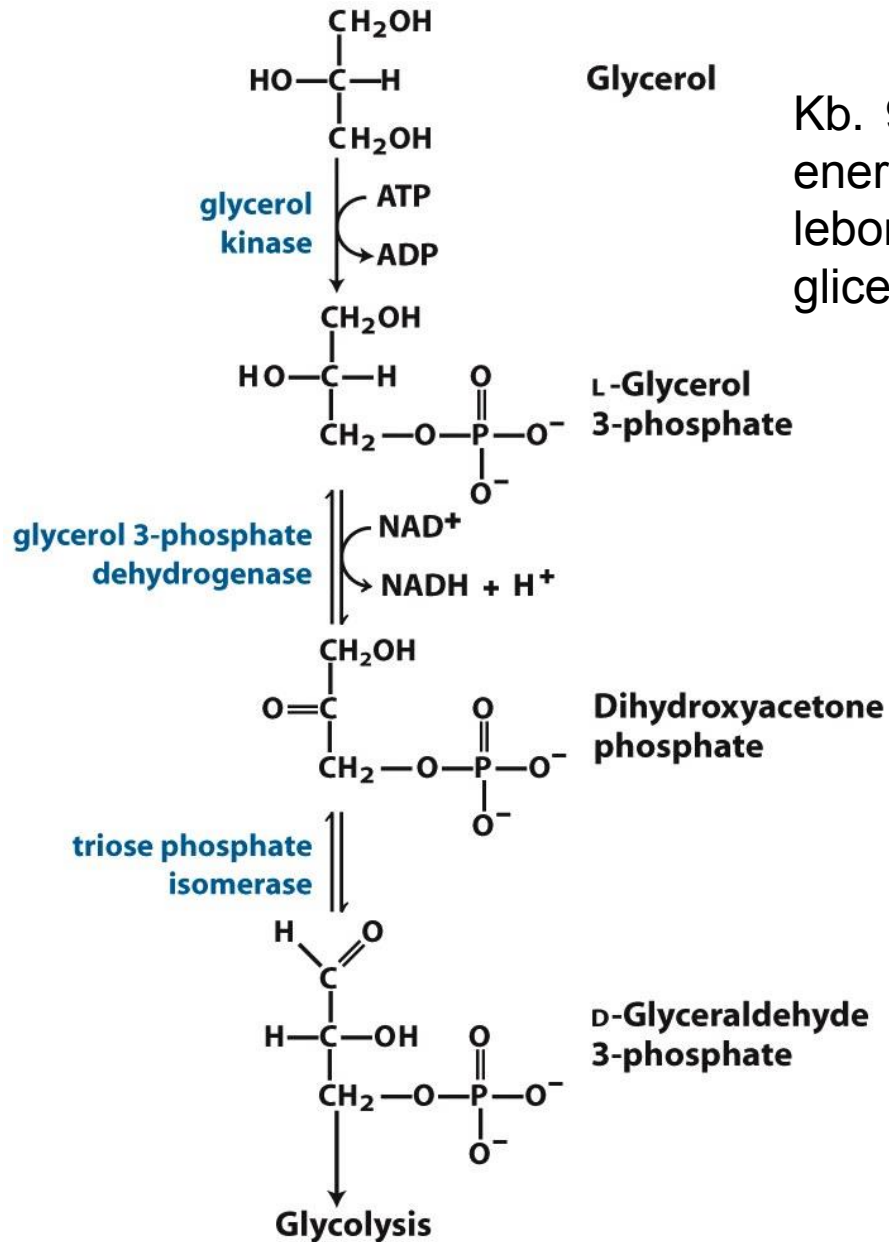


FIGURE 17-3 Mobilization of triacylglycerols stored in adipose tissue.

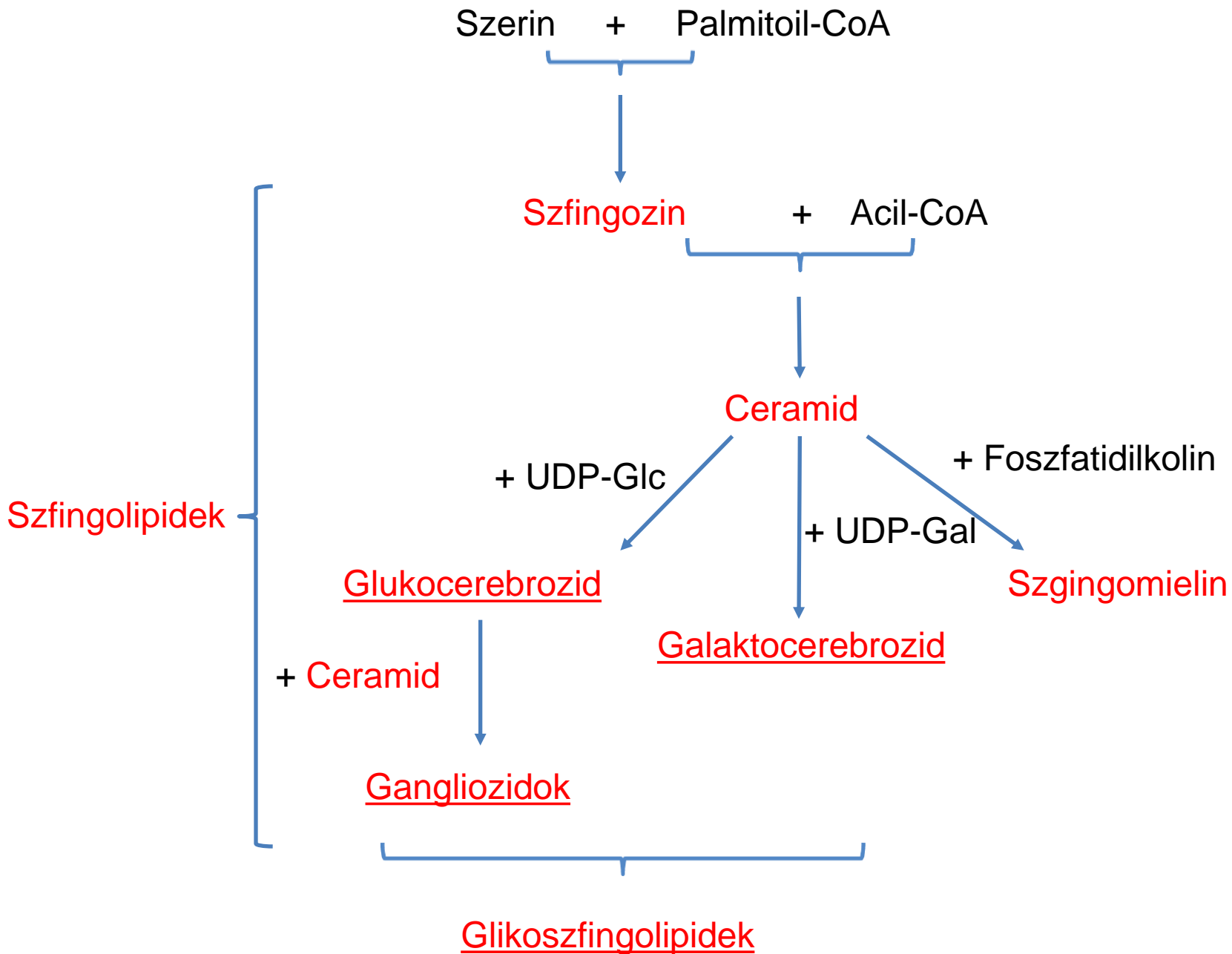
When low levels of glucose in the blood trigger the release of glucagon, **1** the hormone binds its receptor in the adipocyte membrane and thus **2** stimulates adenylyl cyclase, via a G protein, to produce cAMP. This activates PKA, which phosphorylates **3** the hormone-sensitive lipase (HSL) and **4** perilipin molecules on the surface of the lipid droplet. Phosphorylation of perilipin causes **5** dissociation of the protein CGI from perilipin. CGI then associates with the enzyme adipose triacylglycerol lipase (ATGL), activating it. Active ATGL **6** converts triacylglycerols to diacylglycerols. The

phosphorylated perilipin associates with phosphorylated HSL, allowing it access to the surface of the lipid droplet, where **7** it converts diacylglycerols to monoacylglycerols. A third lipase, monoacylglycerol lipase (MGL) **8**, hydrolyzes monoacylglycerols. **9** Fatty acids leave the adipocyte, bind serum albumin in the blood, and are carried in the blood; they are released from the albumin and **10** enter a myocyte via a specific fatty acid transporter. **11** In the myocyte, fatty acids are oxidized to CO_2 , and the energy of oxidation is conserved in ATP, which fuels muscle contraction and other energy-requiring metabolism in the myocyte.

A glicerín belépése a glikolízisbe



Kb. 95%-a a trigliceridekből nyerhető energiának a 3 hosszú láncú zsírsav lebontásából származik, csak kb. 5% a glicerinből.



4 hónapos csecsemőt hoznak görcsrohammal. Édesanyja elmondása szerint a csecsemő az elmúlt pár napban nyugtalanná és letargikussá vált. A csecsemő vércukor- és ketontest szintje nagyon alacsony. Középhosszú láncú acil-CoA dehidrogenázhiánnyal (MCADD) diagnosztizálják. Mi okozza a beteg tüneteit?

- (A) A zsírsavak β -oxidációja gátolt
- (B) Túl alacsony fehérje-tartalmú diéta
- (C) Trigliceridek fokozott raktározása a zsírszövetben
- (D) Zsírsavszintézishez elhasználódott a glukóz
- (E) A zsírsavak transzportja a mitokondriumba gátolt



Storm Tyler Hall
Sept. 23 - 25, 1996



Tiger Jordan Hall
May 27 - 28, 1999

