

Anyag és energiaforgalom

Az anyagcsere áttekintése ^{2/35}

- a gerincesek többsége szakaszosan táplálkozik
- felszívódáskor a véráramba monoszacharidok, aminosavak, lipoproteinek kerülnek nagy mennyiségben
- a probléma a raktározás: pl. 200 mg% (11 mmól/l) felett a glukóz megjelenik a vizeletben
- máj kapuér rendszer jelentősége
- étkezési szünetekben a probléma a mozgósítás
- egyes sejtek raktároznak, mások csak a vérből kaphatnak tápanyagot (pl. idegsejtek, vérsejtek)
- egész szervezet számára raktároz: májsejt (glikogén), zsírsejt (neutrális zsír)
- csak magának raktároz: izomrost (glikogén)
- ezek a szövetek döntőek a szabályozásban
- transzporttápanyagok: glukóz, szabad zsírsav (FFA), ketontestek, aminosavak - ezek az anyagok döntőek a szabályozásban

Az anyagcsere szabályozása ^{3/35}

- a szabályozás kulcsenzimekre irányul, amelyek eldöntik az átalakítások további menetét
- a szabályozást részben az anyagcsere termékek maguk, részben hormonok végzik
- mozgósítási szakaszban igen fontos a glukóz megfelelő szintje, mert az idegsejtek csak ezt tudják hasznosítani (hosszabb éhezés után ketontesteket is)
- ezért szűk határok között kell tartani a koncentrációját: minimum 4,5 - 5 mmól/l, maximum 9-10 mmól/l
- a szabályozásban a hasnyálmirigy Langerhans szigeteinek hormonjai, az inzulin és a glukagon a legfontosabb
- a glukóz sokféle átalakulásban vehet részt

A glukóz membrántranszportja

- a vese tubulus sejtjeiben és a bélhámsejtekben Na^+ -al kapcsolt közvetett energiafelhasználású aktív transzporttal jut be a glukóz
- a bazolaterális membránon kifelé, illetve a többi szöveti sejtbe facilitált diffúzióval
- GLUT család 12TM transzporter fehérjéi (némi bizonytalanság van az irodalomban):
 - GLUT 1 - vér-agy-gát endotél, vörösvérsejtek, nagy affinitás, inzulintól független
 - GLUT 2 - vese tubulus sejtek és bélhámsejtek bazolaterális membránja, májsejtek, hasnyálmirigy B-sejtek, alacsony affinitás, inzulintól független
 - GLUT 3 - idegsejtek, májsejtek, inzulintól független
 - GLUT 4 - izom-, és zsírszövet, inzulintól függ
 - GLUT 5 - fruktóz transzporter
 - GLUT 6 - ???

A glukóz átalakulásai I.

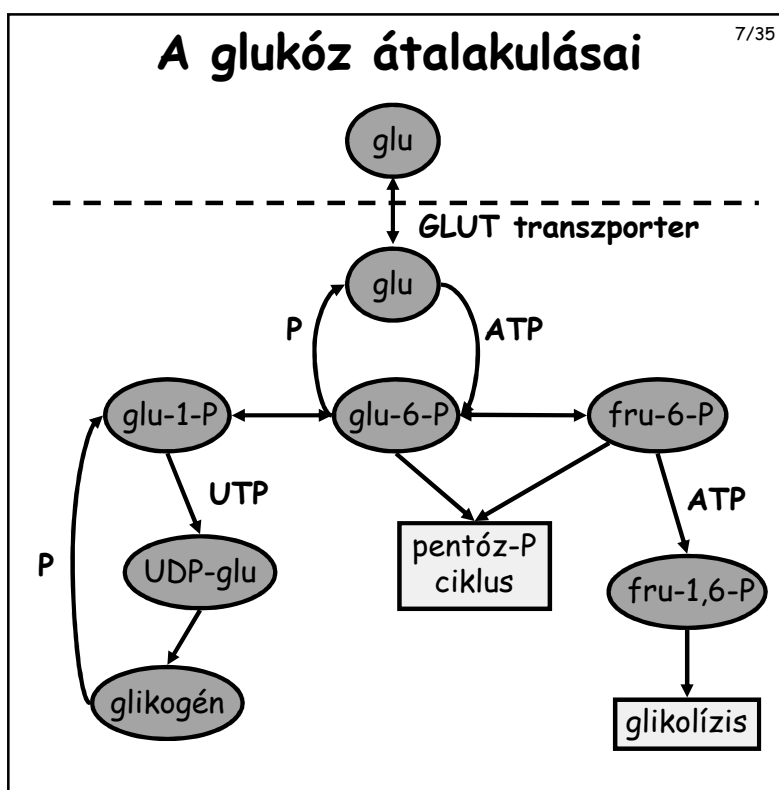
5/35

- a sejtbe jutott glukóz glukóz-6-foszfáttá alakul ATP felhasználásával - nem diffundál, nagy koncentráció gradiens
- ellenkező irányban más enzim (glukóz-6-foszfátáz), szerves P keletkezik, izomban hiányzik - nem tud leadni glukózt
- reverzibilis átalakulás glukóz-1-foszfáttá - UTP-vel UDP-glukóz - glikogén szintézis
- glikogénből más enzim, szerves P felvételével glukóz-1-foszfát
- glukóz-6-foszfát reverzibilisen fruktóz-6-foszfáttá alakul, mindkettő beléphet a pentóz foszfát ciklusba - 5 szénatomos cukrok és NADPH termelés, vagy a glikolízisbe

A glukóz átalakulásai II.

6/35

- fruktóz-6-foszfát ATP felhasználásával fruktóz-1,6-difoszfáttá alakul (foszfofruktokináz) - glikolízis felé mehet - ADP, AMP, P serkenti, ATP, citrát, zsírsav gátolja
- fordított irányban más enzim (fruktózdifoszfátáz), szerves P felszabadulás - glukoneogenezis utolsó előtti lépése - ADP, AMP, P gátolja, ATP, citrát, zsírsav serkenti
- glikolízis során átalakulás a citoplazmában piroszőlősavig
- ha van O_2 , belép a mitokondriumba - citrátkör (mátrixban), terminális oxidáció (belső membránon) - 38 ATP/glukóz
- ha nincs O_2 , NADH felhasználásával tejsavvá alakul - 2 ATP/glukóz
- intenzív izommunka után a tejsav a májba jut és glukózzá szintetizálódik (Cori-kör) - energiaigényes folyamat - oxigénadósság



A glukoneogenezis 8/35

- a glukoneogenezis a glukóz reszintézisét jelenti
- szerepe van éhezéskor, mivel az idegrendszernek glukóz kell - főleg aminosavakból
- szerepe van a felhalmozódott tejsav cukorrá alakításában
- a glikolízis 3 lépése megfordíthatatlan: glukóz-6-foszfát, fruktóz-1,6-difoszfát és piroszőlősav keletkezése
- első kettő helyett defoszforilálás, lásd korábban
- foszfoenolpiroszőlősav - piroszőlősav megfordítása piroszőlősav - oxálecetsav - foszfoenolpiroszőlősav útvonalon
- acetyl-CoA-ból, így zsírból nem keletkezhet glukóz - mire a citrát kör oxálecetsavig fut, 2 CO₂ lép ki
- vannak ketogén és glukogén aminosavak

A zsírok anyagcseréje

9/35

- a felszívódott zsírok lipoproteinek formájában jutnak a keringésbe
- lipoproteineket a máj is szintetizál, valamint a bélhámsejtek felszívási szünetekben a vérben keringő alkotó elemekből
- a kapilláris endotéljében lipoproteinlipáz - szabad zsírsavakat hasít le a trigliceridekből - akadálytalanul belépnek a sejtbe
- mitokondriumban β -oxidáció - NADH, acetyl-CoA keletkezik
- szintézis ER-ben, acetyl-CoA citromsavvá alakulva kilép a mitokondriumból és visszaalakul acetyl-CoA-vá
- malonil-CoA-vá alakulva lép a ciklusba, NADPH kell a folyamathoz
- a zsírsavak a glikolízisben keletkező glicerín-1-foszfáthoz kapcsolódva alakulnak zsírrá
- acetyl-CoA-ból ketontestek is keletkezhetnek

A hasnyálmirigy szigetei

10/35

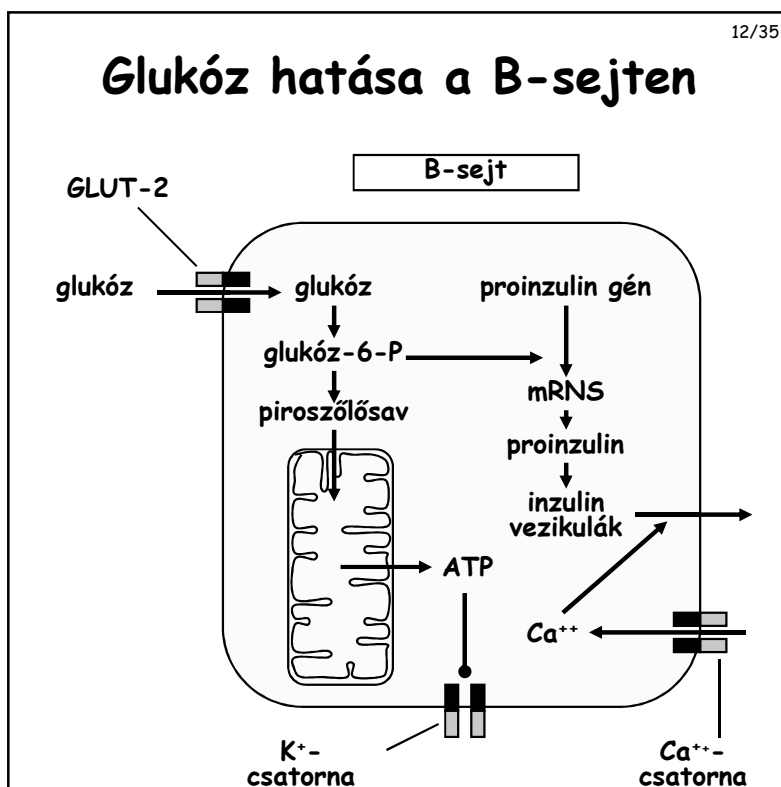
- a hasnyálmirigy 70-80 g, 1-2%-a az 1-2 millió sziget sziget
- 50-300 sejt szigetenként
- A, B, D, F sejtek meghatározott elhelyezkedésben - B-sejtek tömörülve, A és D sejtek körülveszik
- parakrin és helyi véráram útján való kölcsönhatás
- A-sejtek: 20-25%, glukagont termelnek
- B-sejtek: 60-75%, inzulint termelnek
- D-sejtek: 10%, szomatosztatint termelnek
- F-sejtek: ?, pankreatikus polipeptidet termelnek

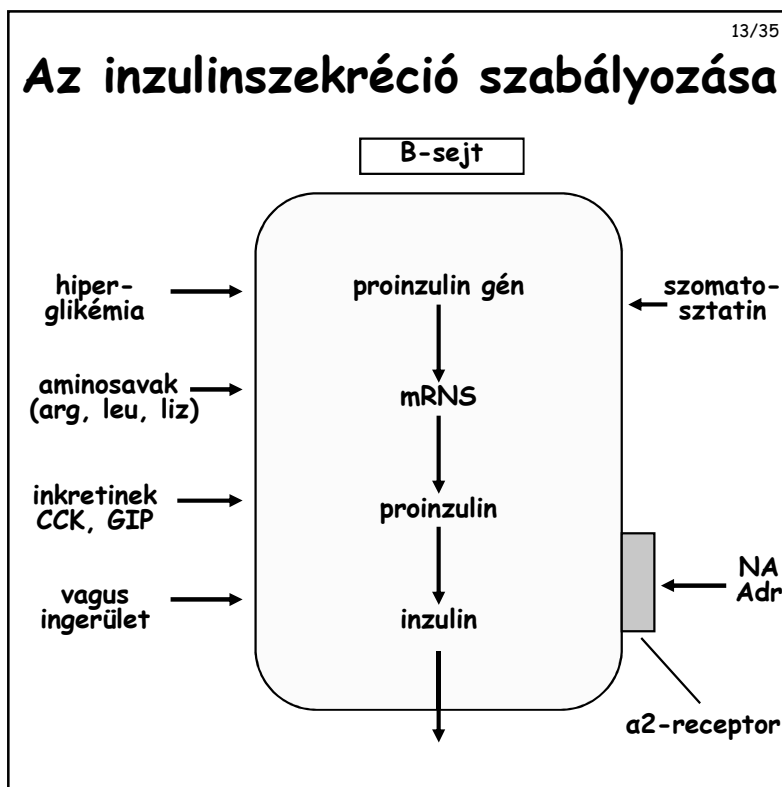
Az inzulintermelés szabályozása

- az inzulin preproinzulinból keletkezik (szignál+proinzulin) a szemcsés ER-en
- a szignál leválása után Golgi, majd vezikulum - C-peptid kivaszol, A és B lánc marad 2 diszulfid híddal összekötve \approx
- raktározódik, exocitózissal ürül Ca^{++} hatására
- serkentő hatások:
 - vér glukóz szintjének emelkedése - belépés GLUT-2-n át, glikolízisből ATP - K^+ csatornát zár - depolarizáció - Ca^{++} belépés
 - aminosavak (arginin, leucin, lizin)
 - vágusz hatás - édes íz a szájban
 - bélhormonok (inkretinek: *GIP*, *CCK*)
- gátló hatások:
 - szomatosztatin - fékező hatás
 - szimpatikus hatás α_2 -receptoron át - stressz-hiperglikémiában fontos, inzulin nem gyengíti

11/35

Glukóz hatása a B-sejten





- 14/35
- ## Az inzulin hatásai I.
- tirozin-kináz receptorhoz kötődik
 - autofoszforiláció után több fehérjét foszforilál
 - internalizáció szünteti meg a hatást
 - választípusok (sejtenként eltérő mértékben):
 - az endoszómákban tárolt GLUT-4 kihelyeződése a membránba (zsír-, és izomsejtek) - glukóz felvétel sokszorosára nő
 - enzimek foszforilációja-defoszforilációja - pl. foszfodiészteráz serkentés - glukagon, katekolaminok és más, cAMP-n át ható hormonok hatásának gátlása
 - génexpresszió befolyásolása, pl. A-sejtek proglukagon szintézisének gátlása
 - az inzulin fokozza a szintetikus folyamatokat, csökkenti a transzporttápanyagok (glukóz, FFA, ketontest, aminosav) szintjét
 - gátolja a lebontást segítő hormonok hatását

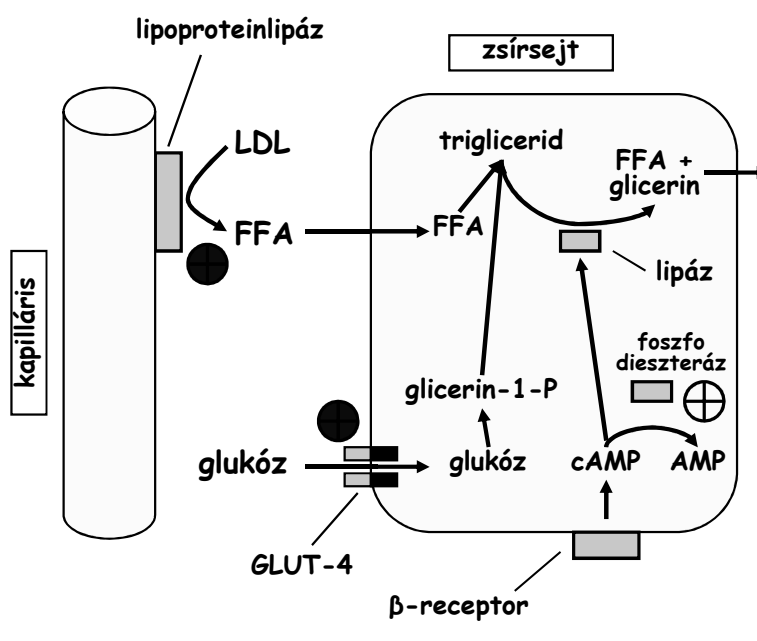
Az inzulin hatásai II.

15/35

- májsejtekre gyakorolt hatás
 - fokozódik a glikogénszintézis
 - csökken a glikogénbontás
 - csökken a glikoneogenezis
 - nő a zsírsavszintézis - a trigliceridek lipoproteinekbe épülve kerülnek a keringésbe
 - csökken a ketontestképződés
- izomsejtekre gyakorolt hatás
 - nő a glukózfelvétel
 - nő a glikogénszintézis
 - csökken a glikogénbontás
 - fokozódik az aminosavfelvétel és a fehérjeszintézis
 - K⁺ felvétel fokozódik - ennek oka ismeretlen
- zsírsejtekre gyakorolt hatás
 - nő a glukózfelvétel - lesz glicerín a zsírszintézishez
 - nő a lipoproteinlipáz mennyisége - FFA felvétel - nő a zsírszintézis
 - gátlódik a lipólízis, amit a cAMP serkent

Inzulin hatása a zsírsejtben

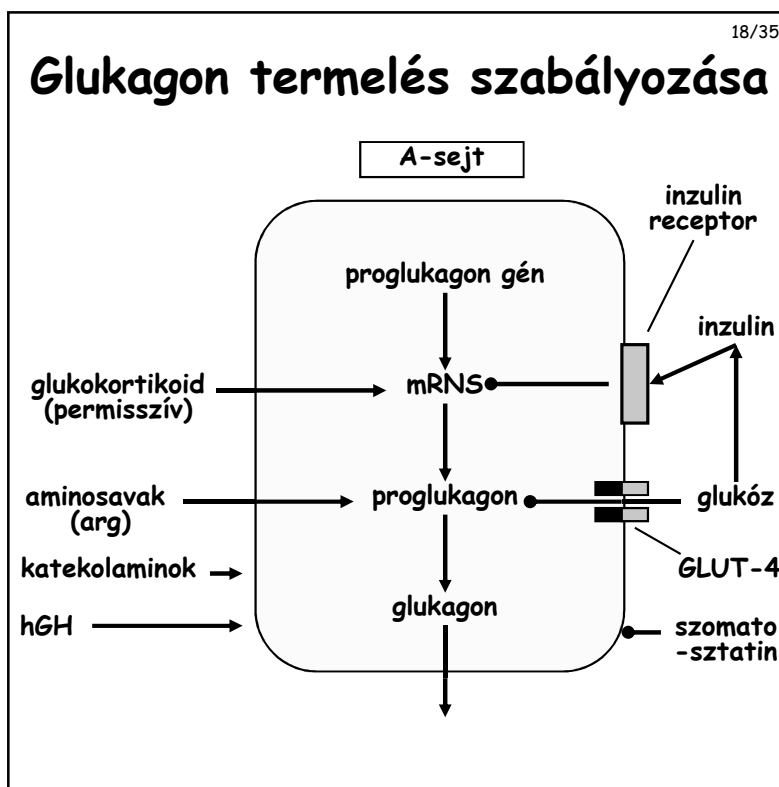
16/35



A glukagon termelés szabályozása

- proglukagon a hasnyálmirigy A-sejtjein kívül a gyomor-bél csatornában is termelődik - a szekretin család tagja
- emberben nem biztos, hogy van glukagon hatása a bélben keletkező peptideknek, kutyában igen: lásd a klasszikus kísérletet
- gátló hatások:
 - magas glukóz szint
 - inzulin a proglukagon gén átírásának gátlásával
 - szomatosztatin
- serkentő hatások:
 - arginin, és kisebb mértékben más aminosavak - csak fehérje fogyasztásnál hipoglikémia lépne fel, mert az inzulin serkentődik - sütemény az ebéd után
 - stresszreakció - katekolaminok, növekedési hormon, glukokortikoidok - előbbi kettő közvetlenül hat, utóbbi permisszív, a proglukagon szintézist teszi lehetővé

17/35



A glukagon hatásai

19/35

- a glukagon valamennyi jelentős hatását a májban fejti ki, cAMP-n és PKA-n keresztül
 - fokozódik a glikogénbontás
 - fokozódik a glukoneogenesis
 - nő a glukózleadás
 - fokozódik a ketogenesis
- az inzulin minden hatást antagonizál (cAMP bomlásának serkentése)
- a végeredmény a két hormon arányától függ
- a glukoneogenesis és a ketogenesis szubsztrátokat (aminosavak és szabad zsírsavak) is kíván - ezeket az inzulinhiány biztosítja az izomzatból és a zsírszövetből

Az éhezés hormonális háttere

- a felszívódási fázis után a szervezet raktározott tápanyagaira van utalva
- egyes sejteknek, szöveteknek saját raktára van, másoknak nincs
- speciális az agy, amely csak glukózt vesz fel, amíg a ketontestek szintje nem igen magas
- fogyasztása 6 g glukóz/óra - a máj glukóz raktára nem sokáig bírná
- az éhezés maximális időtartamát az szabja meg, hogy meddig tartható fenn a glukoneogenesis, és hogy meddig elegendőek a triglicerid raktárak a keringés, légzés, kiválasztás fenntartására
- az adaptáció feltételei:
 - az inzulin/glukagon arány csökkenése
 - a növekedési hormon (STH vagy GH) jelenléte - ok?
 - glukokortikoidok (kortizol) jelenléte - glukoneogenesis, lipolízis, glukagonszekréció enzimeinek szintézise - permisszív szerep

20/35

21/35

Az éhezés szakaszai I.

- az éhezési anyagcsere-változások modern adatai a 60-as, 70-es évekből származnak, amikor bevezették a nulldiétát (sorvasztásos fogyókúra) – tisztázatlan eredetű halálesetek bekövetkezése óta nem alkalmazzák
- posztabszorptív állapot – max. 24 óra, naponta bekövetkezik
 - inzulinszint csökken, glukagon szint kissé nő
 - vércukorszintet 75%-ban a máj glikogénbontása, 25%-ban glukoneogenezis (tejsav, glicerin, kevés aminosav) tartja fent
 - glukózfelhasználás csökken a mást is hasznosító szövetekben, zsírséjtekből nő a FFA és glicerin leadás, izmok ezt használják

22/35

Az éhezés szakaszai II.

- rövidtávú éhezés – 24-72 óra
 - tovább csökken az inzulin, nő a glukagon és a GH koncentráció a csökkent vércukorszint miatt, aminek oka a máj glikogén tartalékainak elfogyása
 - glukoneogenezis fokozódik, főleg az izomzat aminosavaiból – N-ürítés nő
 - lipolízis nő (inzulin hiány, GH), legtöbb sejt (agy és vérsejtek nem) a zsírsavakat használja, máj ketogenezise fokozódik, a ketonokat az izmok égetik
- krónikus éhezés – 72 óra után
 - inzulin/glukagon arány tovább csökken, GH nő, lipolízis, ketogenezis fokozódik
 - összenergiaigény csökken (inaktivitás, pajzsmirigyműködés csökkenése), agy ketotesteket használ, csökken a glukózigénye, proteolízis csökken – hetekig élhet a szervezet

A stresszállapot

23/35

- a stresszállapot a szervezet reakcióinak összessége különböző megterhelésekre
- az éhezéshöz hasonló katabolikus állapot alakul ki, de magas vércukorszint mellett: glikogenolízis, glukoneogenezis, lipolízis
- további eltérés a szimpatikus izgalom, a mellékvesevelő fokozott katekolamin szintézise és a glukokortikoidok fokozott szekréciója
- a katekolaminok gátolják az inzulin, és serkentik a glukagon szekrécióját
- a májban a katekolaminok serkentik a glikogenolízist, a glukoneogenezist és a ketogenezist, a zsírszövetben a lipolízist
- az izmokban glikogenolízis, járhat tejsav leadással, ami fokozza a glukoneogenezist

A cukorbetegség

24/35

- diabetes mellitus (mellitus=mézédes) - Willis, I. Károly udvari orvosa egy beteg vizeletét megkóstolva, azt édesnek találja - ismeretlen eredetű kómában később is használt eljárás
- 1869 - Langerhans leírja a később róla elnevezett szigeteket a hasnyálmirigyben
- 1889 - Minkowski és Mering hasnyálmirigy irtással cukorbetegséget idéz elő kutyákban
- 1920 - Banting és Best kutyákban a hasnyálmirigy irtásával cukorbetegséget idéz elő, majd hasnyálmirigykivonattal megszünteti - 1922-ben súlyosan cukorbeteg gyerekekben is kipróbálják
- 1923 - Nobel-díj (MacLeod és Banting)
- klasszikus élettani megközelítés: irtás + helyettesítés
- ez az első kimutatott hormon és hormonhatás
- I. típusú diabetes - inzulinhiány
- II. típusú diabetes - heterogén, inzulin van

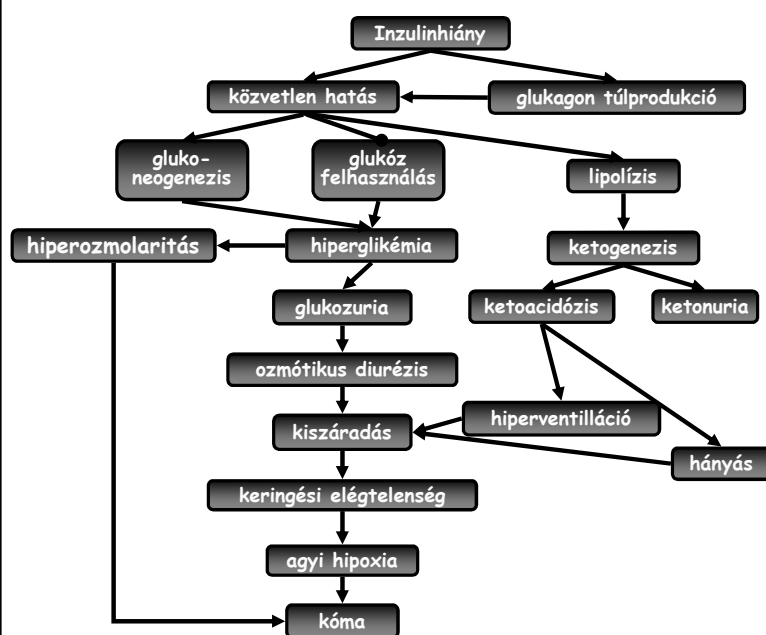
I. típusú diabetes

25/35

- a B-sejtek autoimmun eredetű pusztulása okozza
- tünetmentes szakaszban még csak antitestek, utána csökkent glukóz-tolerancia, végül endogén hiperglikémia
- inzulinérzékeny szövetek (izom, zsír) nem tudnak glukózt felvenni, glukagon túltermelés
- glikogenolízis, glukoneogenesis, lipolízis, ketogenesis, lipémia (máj lipoproteineket szintetizál, de a lipoproteinlipáz szint csökken)
- glikozuria, ozmótikus diurézis, NaCl és vízvesztés, poliuria, polidipszia, dehidráció, hematokrit nő, keringés romlik, hipoxia
- ketoacidózis - hiperventilláció, vízvesztés, diabéteszes kóma

A cukorbetegség következményei

26/35



II. típusú diabetes

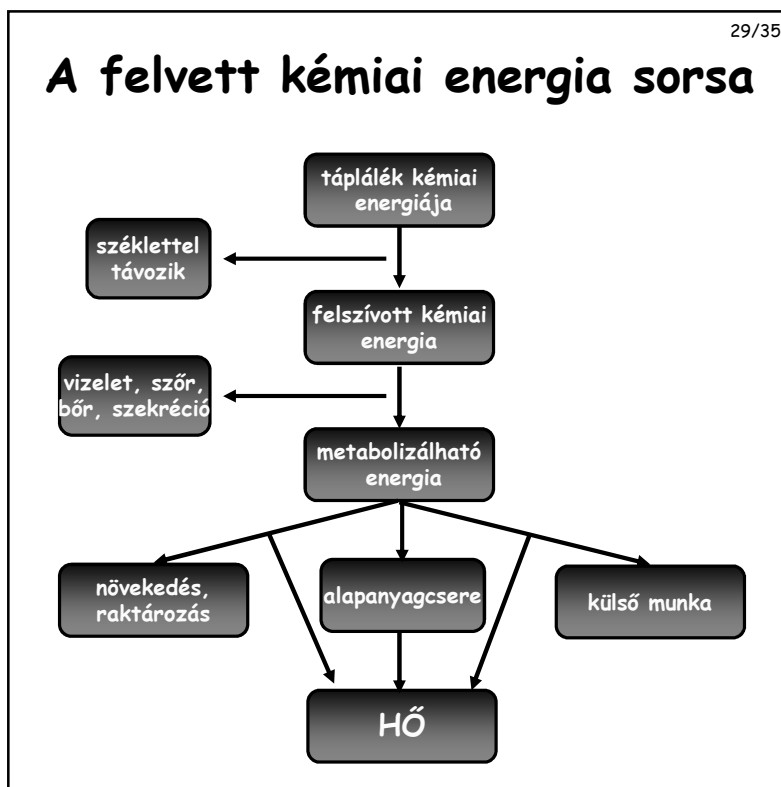
27/35

- nem az inzulin hiányzik
- nem tisztázott, heterogén kórok
- exogén és endogén hiperglikémia jellemző
- a betegek egy részében inzulinreceptor hiány, vagy inzulinrezisztencia
- esetenként argininnel kiváltható inzulinszekréció, de glukózzal nem - GLUT 2 hiány
- általában nincs glukagon gátlás - a tünetekhez hozzájárul a hiperglukagonémia is
- a betegek egy része elhízott, más része nem
- viszonylag jóindulatú, de komplikációk léphetnek fel: érelmeszesedés, infarktus, vakság, veseelégtelenség
- USA-ban 3-5% a fehérekénél, 80% II. típusú

A szervezet energiaforgalma I.

- a szervezetben zajló anyag-, és energia átalakulások összességét metabolizmusnak nevezzük
- az anyagcsere csak a konkrét kémiai átalakulásokat jelenti, ezek azonban energetikai változásokkal is járnak, amit energiaforgalomnak nevezünk
- anabolizmusnak nevezzük a felépítő folyamatokat, amikor a szintézis van túlsúlyban
- nehéz mérni, de ilyenkor pozitív nitrogén egyensúly van, vagyis kevesebb ürül, mint amit felveszünk
- katabolizmusnak a lebontó folyamatok túlsúlyát nevezzük - a bonyolult molekulák kisebbekre bomlanak

28/35






A szervezet energiaforgalma II.

- minden átalakulás bizonyos határfokkal zajlik, az energia egy része hő formájában elvész, illetve biztosítja a testhőmérsékletet
- külső munka, emésztés és felszívás, felépítés és raktározás hiányában, és ha az élőlény termikus egyensúlyban van a környezettel, akkor az alapanyagcsere megmérhető a hőtermelés alapján, mert a raktárakból mozgósított kémiai energia teljes egészében hővé alakul, és ennek mennyisége független az útvonaltól - Hess-törvény
- az enzimatis reakciók erősen függenek a hőmérséklettől
- alacsony testhőmérséklet: alacsony metabolikus aktivitás, a lehűlés csökkenti a hőtermelést - így lehet megfagyni
- magas metabolikus aktivitás viszont túlmelegedéshez vezethet, különösen nagy melegben - így lehet hűgútát kapni

Alapanyagcsere I.

31/35

- direkt kalorimetria: a leadott hő mérése - körülményes, a párolgást is mérni kell 
- alacsony metabolizmus esetén pontatlan, kistestű emlősök és madarak esetén jó
- indirekt kalorimetria: a raktárak csökkenését mérjük az O_2 fogyasztás alapján
- respirációs hányados ($RQ=CO_2/O_2$) és N-ürítés mérésével meghatározható, mit éget a szervezet
- szénhidrát $RQ=1$, zsír $RQ=0,7$, fehérje $RQ=0,8$
- az O_2 energia-egyenérték azonban gyakorlatilag állandó, így RQ sem igazán szükséges
- a testtömeg növekedésével az anyagcsere sebessége nő, de nem lineárisan - $MR=a*M^b$
- mérések alapján $b=0,75$ gerincesekre, gerinctelenekre és egysejtűekre egyaránt 
- a fajlagos anyagcsere - $MR/M=a*M^{(b-1)}$ 

Alapanyagcsere II.

32/35

- a testtömeg és anyagcsere sebesség precíz összefüggését sokan próbálták magyarázni
- Rubner (1883) - felület hipotézis
- az anyagcsere során keletkező hőt a testfelületen távolítja el a szervezet - a felület a tömeg 2/3-ik hatványával nő
- népszerű hipotézis, de a kitevő 0,75 és nem 0,67
- változó testhőmérsékletűekben is ugyanaz az összefüggés, ami nem logikus - egyelőre nincs magyarázat
- az anyagcsere sebessége függ a hőmérséklettől: Q_{10} érték = 2-3

Alapanyagcsere III.

33/35

- alapenergiaforgalom az életkorral csökken, nőkben alacsonyabb - öregek ezért fázósabbak
- pajzsmirigy hibás működése -40 ill. +80%-al tolhatja el
- specifikus dinámiás hatás: 25-30% alapanyagcsere-növekedés fehérje fogyasztás után
- az energiaforgalom leginkább a vázizomzat aktivitásától függ
- mentális terhelés is ezen át hat - 1 óra intenzív szellemi munka többlet energiaigényének fedezésére egy fél szem sós magyó is elég

A táplálékfelvétel szabályozása

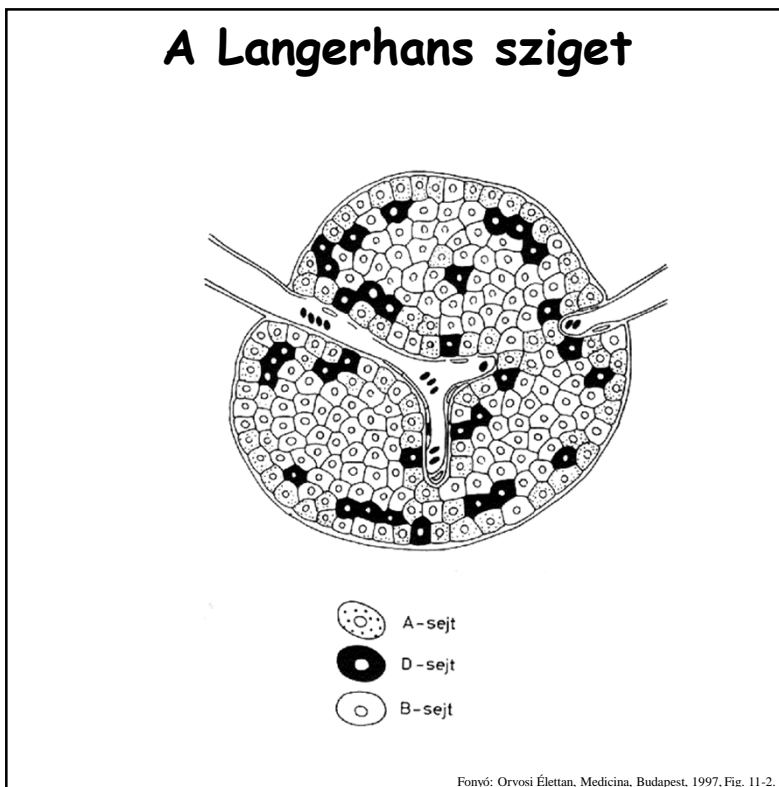
- a táplálékfelvétel motivált magatartás - bonyolult folyamatok összessége
- a táplálékigényen kívül sokféle szabályozó tényező van: cirkadián ritmus, fény-sötét viszonyok, emberben pszichoszociális kölcsönhatások
- központok: hipotalamusz ventromediális jólakottság, laterális éhség „központ”
- nem igazán központ, elroncsolás után hatás csak egy ideig áll fenn
- a hipotalamusz mellett agytörzsi magvak és a limbikus rendszer is szerepel
- serkentés: NA, GABA, NPY és egyéb peptidek, gátlás: 5-HT, DA
- ingerek:
 - glukóz érzékeny neuronok, éhségkontrakciók
 - gyomor teltsége, CCK

34/35

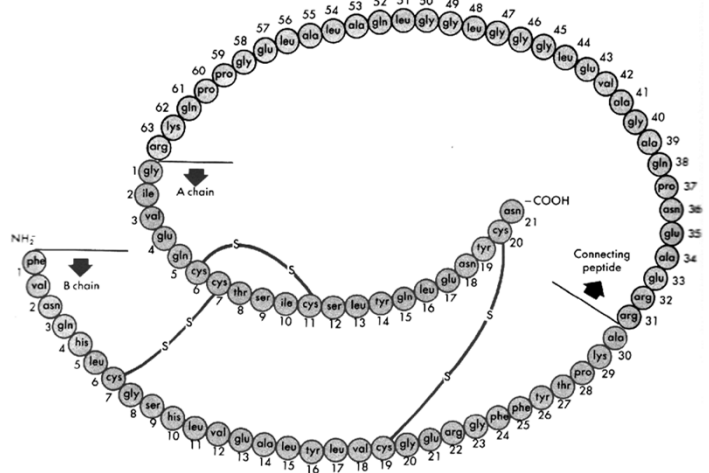
A glikolízis reakciói



A Langerhans sziget

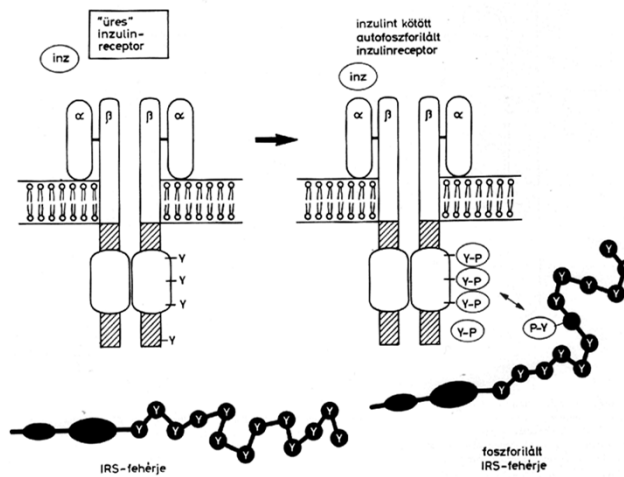


Az inzulin szerkezete



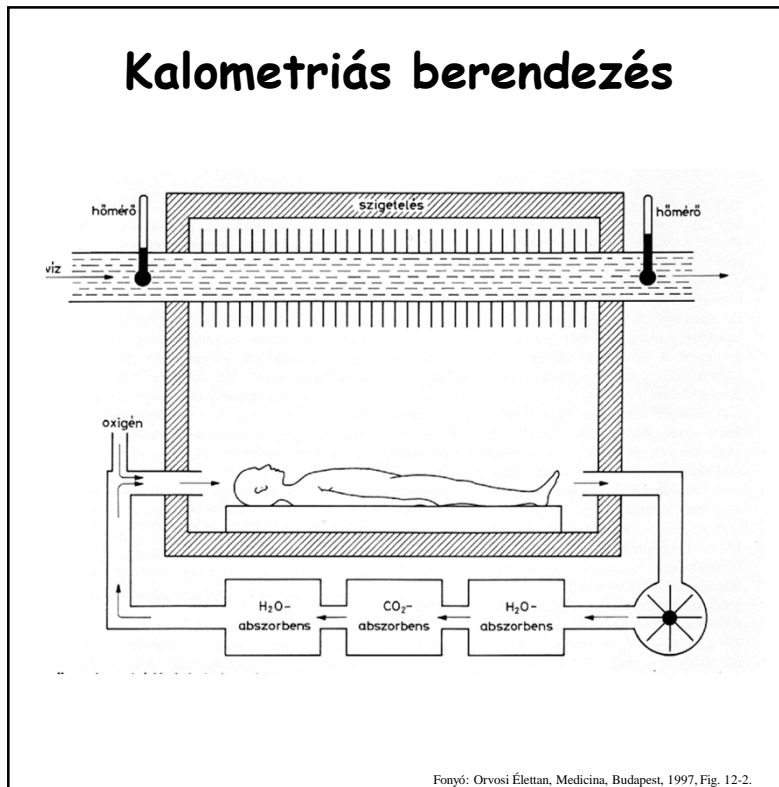
Berne and Levy, Mosby Year Book Inc, 1993, Fig. 46-3

Az inzulin receptora



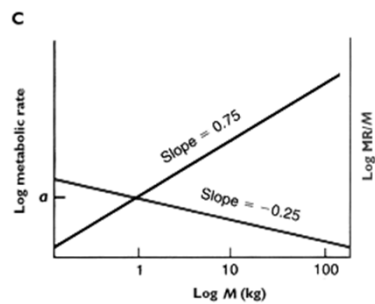
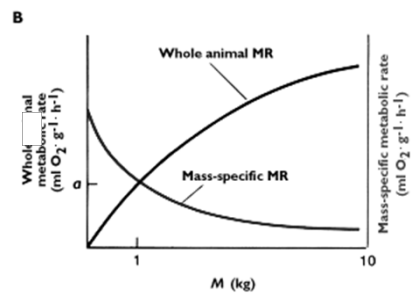
Fonyó: Orvosi Élettan, Medicina, Budapest, 1997, Fig. 11-6.

Kalometriás berendezés



Fonyó: Orvosi Élettan, Medicina, Budapest, 1997, Fig. 12-2.

Fajlagos anyagcsere sebesség I.



Fonyó: Orvosi Élettan, Medicina, Budapest, 1997, Fig. 16-5b,c.

Fajlagos anyagcsere sebesség II.

