

## Anyag és energiaforgalom

## Az anyagcsere áttekintése <sup>3/35</sup>

- 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 <sup>4/35</sup>

- a szabályozás kulcsenzimekre irányul, amelyek eldöntik az átalakulások 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  $\text{Na}^+$ -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 sejték és bélhámsejték bazolaterális membránja, májsejték, hasnyálmirigy B-sejték, alacsony affinitás, inzulintól független
  - GLUT 3 - idegsejték, májsejték, inzulintól független
  - GLUT 4 - izom-, és zsírszövet, inzulintól függ
  - GLUT 5 - fruktóz transzporter
  - GLUT 6 - ???

5/35

## A glukóz átalakulásai I.

6/35

- 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

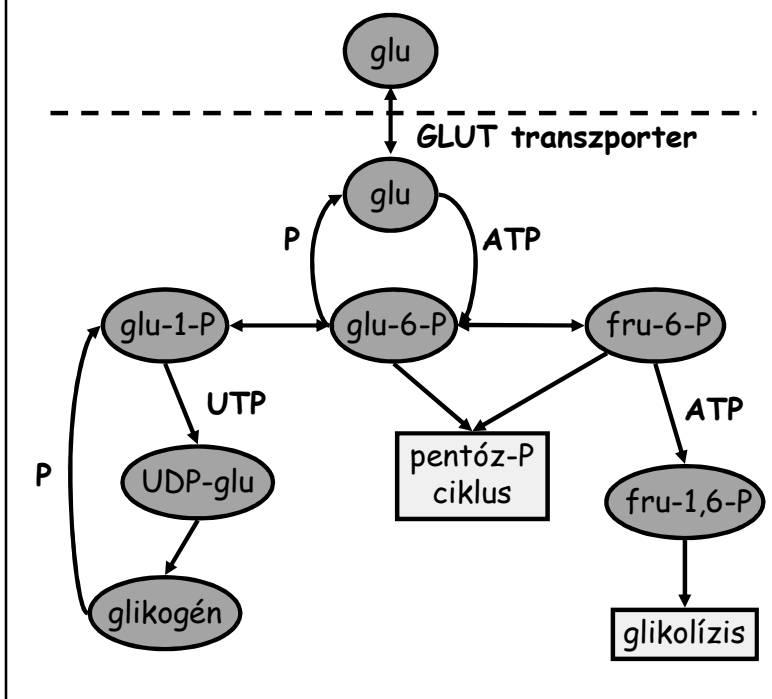
## A glukóz átalakulásai II.

7/35

- 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 (fruktózdifoszfataz), szervesen P felszabadulás - glukoneogenesis 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 glukóz átalakulásai

8/35



## A glukoneogenezis

9/35

- a glukoneogenezis a glukóz reszintézisét jelenti
- szerepe van éhezéskor, mivel az idegrendszernek glukóz kell - főleg aminosavakból
- szerepe van a felhalmozódott tejsav cukorra 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 - oxálcetsav - foszfoenolpiroszőlősav útvonalon
- acetyl-CoA-ból, így zsírból nem keletkezhet glukóz - mire a citrát kör oxálcetsavig fut, 2 CO<sub>2</sub> lép ki
- vannak ketogén és glukogén aminosavak


## A zsírok anyagcseréje

10/35


- 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  $\beta$ -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

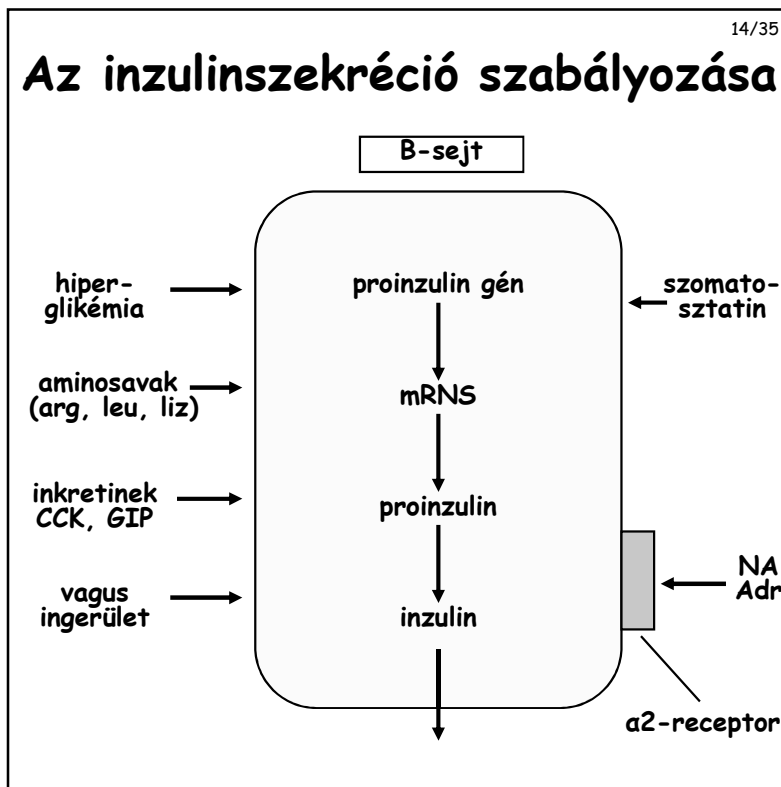
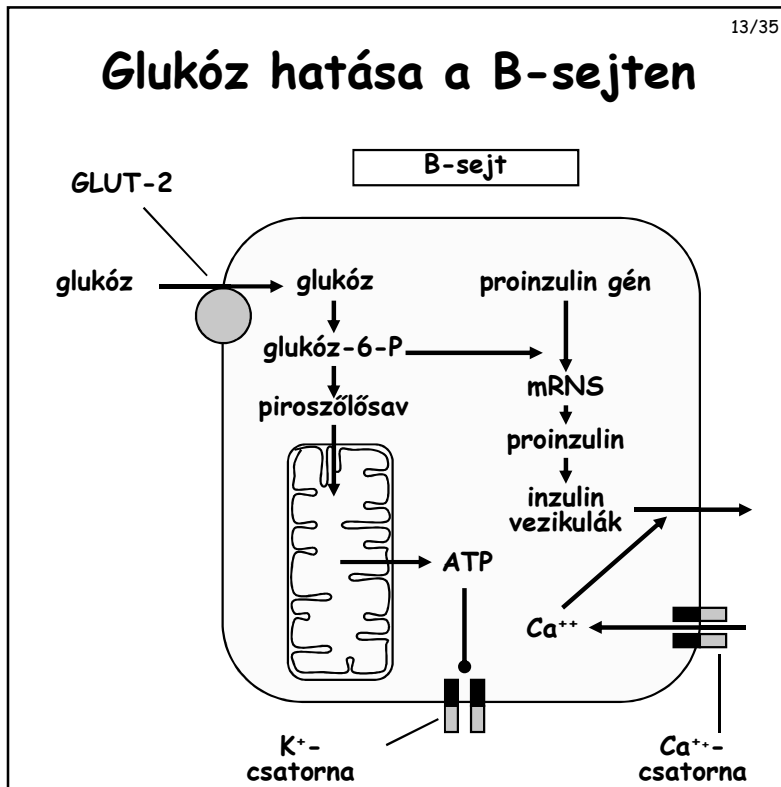
11/35

- a hasnyálmirigy 70-80 g, 1-2%-a az 1-2 millió 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%, szomatostatint 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 kivaszál, A és B lánc marad 2 diszulfid híddal összekötve 
- 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:
  - szomatostatatin - fékező hatás
  - szimpatikus hatás  $\alpha_2$ -receptoron át - stressz-hiperglikémiában fontos, inzulin nem gyengíti

12/35



## Az inzulin hatásai I.

15/35

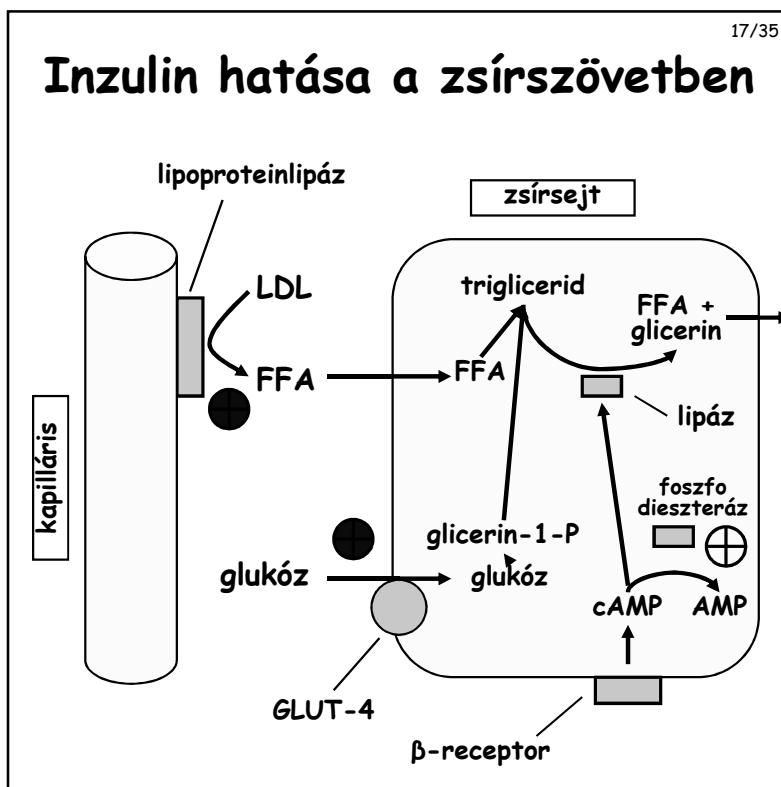
- tirozin-kináz receptorhoz kötődik 
- autofoszforiláció után több fehérjét foszforilál
  - internalizáció szünteti meg a hatást
- választípusok (sejtenként eltérő mértékben):
  - az endoszómákban tárolt GLUT-4 kihelyeződése a membránba (zsír-, és izomsejtek) - glukóz felvétel sokszorosára nő
  - enzimek 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.

16/35

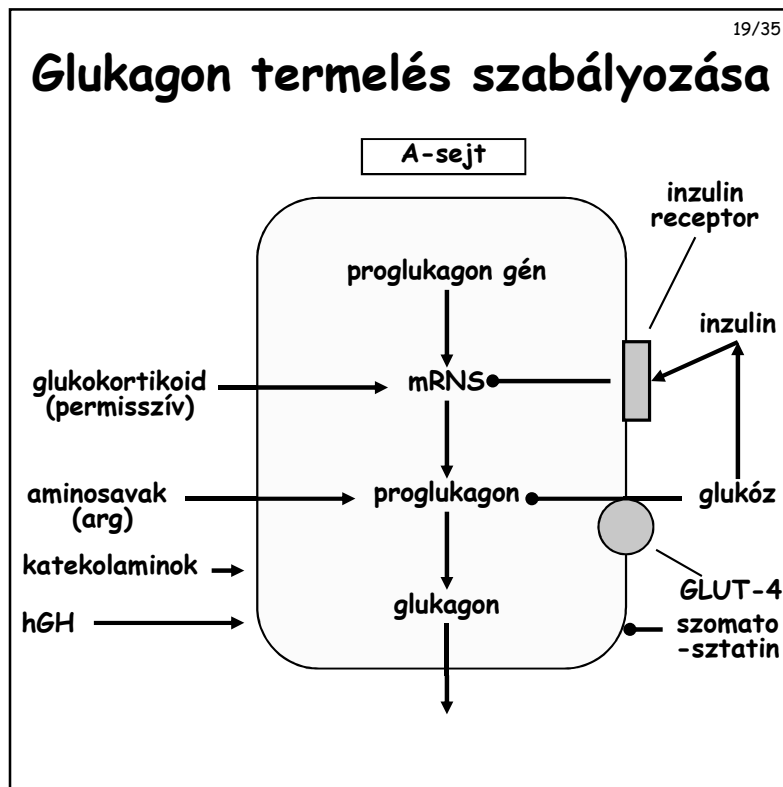
- májsejtekre gyakorolt hatás
  - fokozódik a glikogénszintézis
  - csökken a glikogénbontás
  - csökken a glikoneogenezis
  - nő a zsírsavszintézis - a trigliceridek lipoproteinekbe épülve kerülnek a keringésbe
  - csökken a ketontestképződés
- izomsejtekre gyakorolt hatás
  - nő a glukózfelvétel
 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





## 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



- 20/35
- ## A glukagon hatásai
- 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 (GH) jelenléte - glukoneogenesis
  - glukokortikoidok (kortizol) jelenléte - glukoneogenesis, lipolízis, glukagonszekréció enzimeinek szintézise - permisszív szerep

21/35

## Az éhezés szakaszai I.

22/35

- 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 glukoneogenesis (tejsav, glicerin, kevés aminosav) tartja fent
  - glukózfelhasználás csökken a mást is hasznosító szövetekben, zsírsejtekből nő a FFA és glicerin leadás, izmok ezt használják

## Az éhezés szakaszai II.

23/35

- 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
  - glukoneogenesis 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

24/35

- a stresszállapot a szervezet reakcióinak összessége különböző megterhelésekre
- az éhezéshez hasonló katabolikus állapot alakul ki, de magas vércukorszint mellett: glikogenolízis, glukoneogenesis, 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

25/35

- 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

26/35

- 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, glukoneogenezis, lipolízis, ketogenezis, 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



28/35

## II. típusú diabetes

- 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 fehéreknél, 80% II. típusú

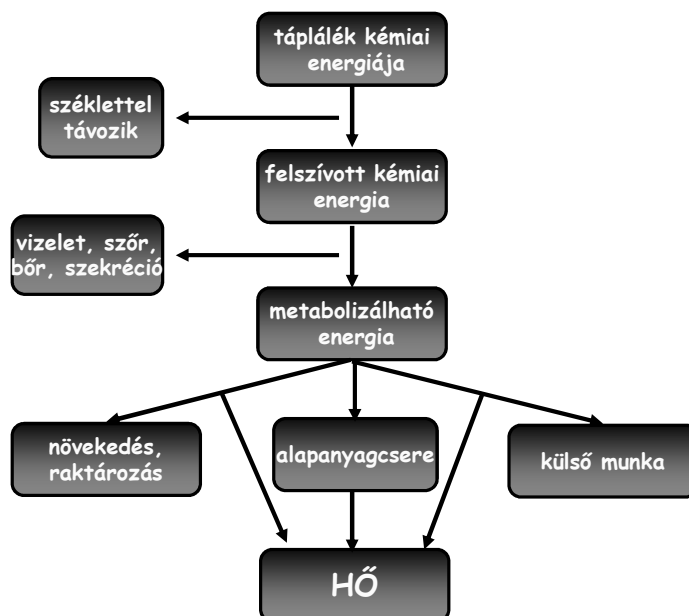
## A szervezet energiaforgalma I.

- 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 felvesszünk
- katabolizmusnak a lebontó folyamatok túlsúlyát nevezzük - a bonyolult molekulák kisebbekre bomlanak

29/35

30/35

## A felvett kémiai energia sorsa






## 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 enzimatikus 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 hőgutát kapni

31/35

## Alapanyagcsere I.

32/35

- 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.

33/35

- 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.

34/35

- 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 félszem sós mogyoró 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, leptin
- ingerek:
  - glukóz érzékeny neuronok, éhségkontrakciók
  - gyomor teltsége, CCK

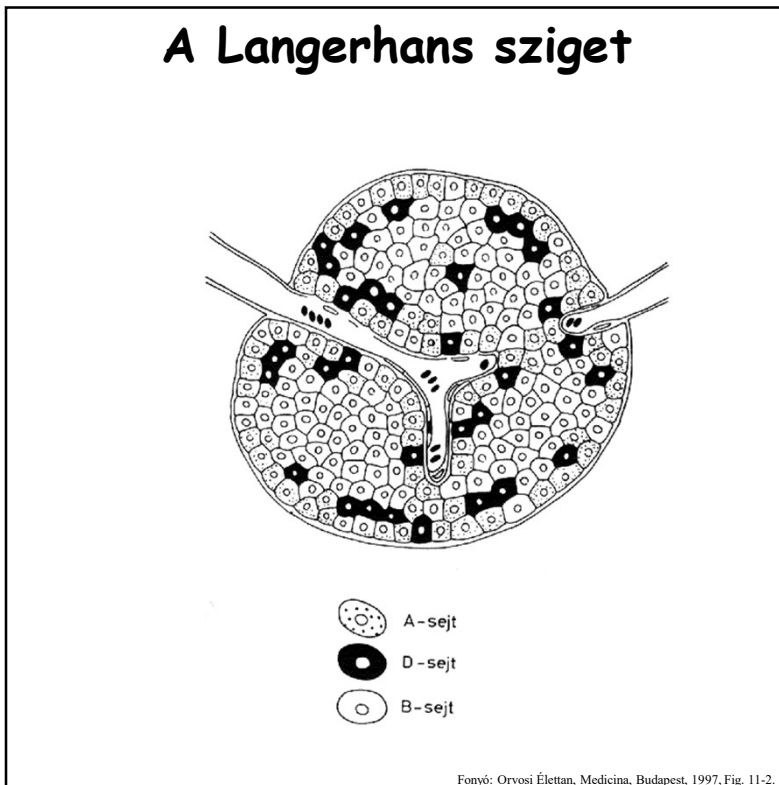
35/35



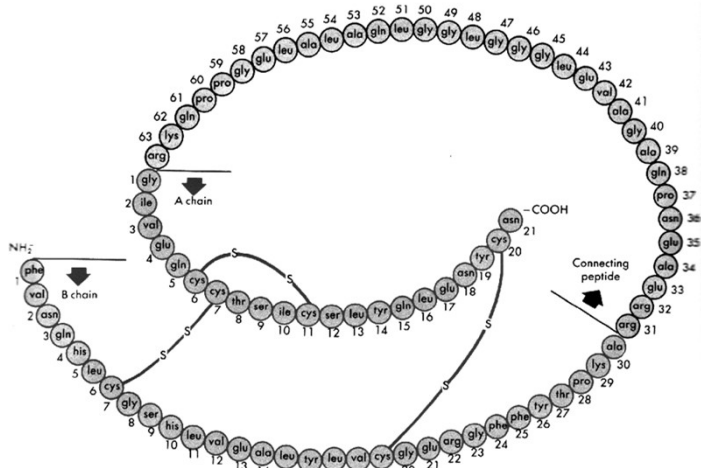
## A glikolízis reakciói



## A Langerhans sziget

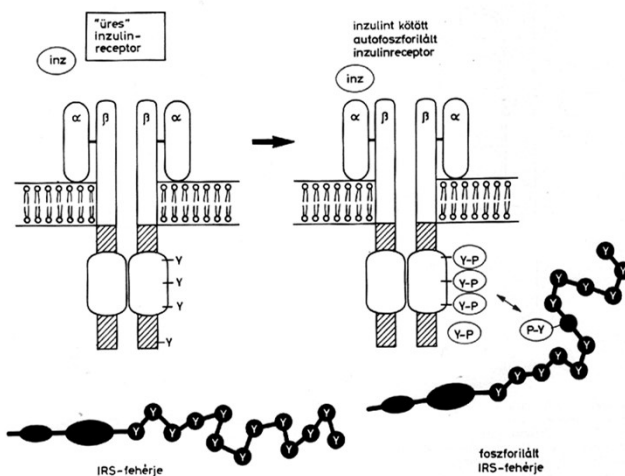


## Az inzulin szerkezete



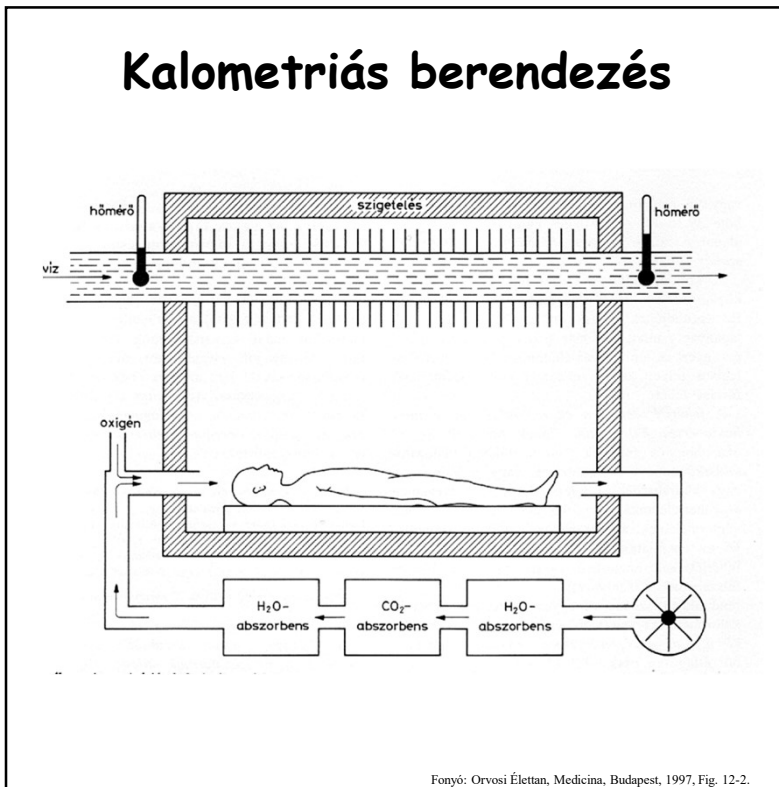
Berne and Levy, Mosby Year Book Inc, 1993, Fig. 46-3

## Az inzulin receptora



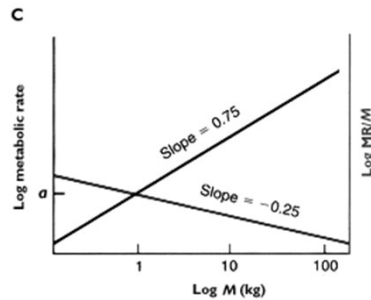
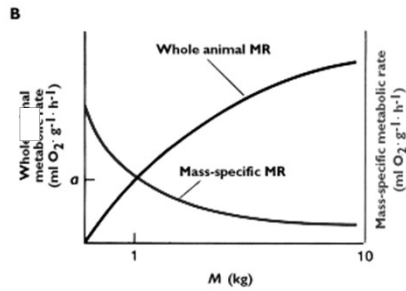
Fonyó: Orvosi Élettan, Medicina, Budapest, 1997, Fig. 11-6.

## 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.

