

Tiedekunta/Osasto — Fakultet/Sektion		Laitos — Institution	
Matemaattis-luonnont.		Biokemian laitos	
Tekijä — Författare			
Annika Puustinen			
Työn nimi — Arbets titel			
Lipolyysi ja ketoaineiden synty paaston aikana			
Oppiaine — Läroämne			
Biokemia			
Työn laji — Arbets art		Aika — Datum	Sivumäärä — Sidoantal
pro gradu		4.6.1993	64
Tiivistelmä — Referat			
<p>Paaston aikana useimmat kudokset käyttävät polttoaineenaan ketoaineita (asetoasettaattia ja <math>\beta</math>-hydroksibutyraattia). Näin glukoosin tarve ja glukoneogeneesiin vaadittava proteiinin hajottamisen tarve vähenevät, ja elimistö kestää paremmin pitkäaikaista paastoa ilman vakavia kudosvaurioita. Etenkin aivojen sopeutuminen ketoaineiden käyttöön vähentää merkittävästi glukoosin tarvetta.</p> <p>Rasvahappojen mobilisoitumisen kiihtyminen rasvakudoksesta eli lipolyysin stimuloituminen on ensimmäinen vaihe ketoaineiden synnyssä. Paaston aikana lipolyysi stimuloituu veren glukoosipitoisuuden laskiessa. Glukoosipitoisuuden lasku muuttaa lipolyysiä säätelevien hormonien pitoisuuksia. Hormonaalisista muutoksista tärkein on insuliinin, antilipolyyttisen hormonin, pitoisuuden lasku veressä. Myös glukagonin, katekoliamiinien, kortisolin, kasvuhormonin ja kilpirauhashormonien pitoisuuksien lisääntyminen stimuloi lipolyysiä <i>in vivo</i>.</p> <p>Tutkimusten perusteella vaikuttaa siltä, että <i>in vitro</i> lipolyysin nopeuden kasvattamisessa on oleellisempaa vapautua lipolyysiä inhiboivista tekijöistä (adenosiini, prostaglandiini, insuliini) kuin altistua lipolyyttisten hormonien vaikutuksille.</p> <p>Rasvakudoksesta vapautuneet rasvahapot kulkeutuvat kehon primääriseen ketogeeniseen elimeen maksaan. Rasvahapot aktivoidaan ja kuljetetaan maksasolujen mitokondrioihin <math>\beta</math>-oksideaatiota varten. <math>\beta</math>-oksideaatiassa asyyli-KoA:sta syntyy asetyyli-KoA:ta, joka siirtyy mitokondriaaliseen ketoaineita tuottavaan HMG(<math>\beta</math>-hydroksi-<math>\beta</math>-metyyli-glutaryyli)-KoA -sykliin.</p> <p>Ketoaineiden muodostumisen primäärisenä kontrollikohtana maksassa on karnitiiniasyyli-transferaasi I (KAT I), joka katalysoi pitkäketjuisten rasvahappojen siirtoa mitokondrioon. Paaston aikana KAT I:n toimintaa inhiboivan malonyyli-KoA:n määrä vähenee ja näin rasvahappojen kulkeutuminen mitokondrioon lisääntyy ja oksidaation nopeus kiihtyy.</p> <p>Toinen kontrollikohta ketoaineiden synnyssä muodostuu oksidaation tuloksena syntyneestä asetyyli-KoA:sta, joka paaston aikana siirtyy HMG-KoA -sykliin, koska sen määrä ylittää sitruunahapposyklin kapasiteetin. Sitruunahapposykliä ei myöskään tarvita ATP:n tuottoon, koska ATP:n tuoton tarpeet tulevat täytetyksi regeneroitaessa <math>\beta</math>-oksideaatiassa syntyneet NADH ja FADH<sub>2</sub>. Asetoasetyyli-KoA:n konsentraatio ja 3-oksohappo-KoA -transferaasi näyttelevät todennäköisesti tärkeää osaa HMG-KoA -syklin säätelyssä.</p> <p>Maksan metabolian muuttumisessa ketogeeniseksi on oleellisinta insuliini/glukagoni -konsentraatiosuhteen aleneminen. Myös norepinefriini on tärkeä ketogeeninen hormoni.</p> <p>Syntyneiden ketoaineiden konsentraatio kasvaa paaston edetessä, kunnes saavutetaan ns. steady-state -tila, jossa ketoaineiden poistumisnopeus on lähes yhtä suuri kuin tuotantonopeus (ylimenevä osa erittyy virtsaan). Ketoaineiden konsentraation kasvuun vaikuttaa lisääntyneen tuotannon lisäksi ketoaineiden metabolisen poistumisnopeuden (MCR:n) pieneneminen. MCR:n pienenemiseen vaikuttaa esimerkiksi se, että lihaksen ketoaineiden otto satureoituu suurissa ketoainekonsentraatioissa. Ketoainepitoisuutta kasvattaa myös se, että munuaiset reabsorboivat suodatettuja ketonaineita.</p> <p>Ketonemian stabiilisuutta pitkän paaston aikana ylläpidetään negatiivisella feedback-mekanismilla, jossa ketoaineet hillitsevät omaa tuotantoaan inhiboimalla suoraan lipolyysiä sekä stimuloimalla insuliinin eritystä ja lisäämällä rasvakudoksen herkkyyttä insuliinia kohtaan. Steady-state -tilan aikana tämä ketoaineiden inhibitorinen efekti on tehokkaimmillaan.</p>			
Avainsanat — Nyckelord			
paasto, lipolyysi, ketoaineet			
Säilytyspaikka — Förvaringsställe			
Muuta tietoa — Övriga uppgifter			