
Hoofdstuk 3

Metabolisme van lipiden

Belangrijke rol van biologische lipiden

Biologische moleculen die onoplosbaar zijn in waterige oplossing en oplosbaar in organische oplosmiddelen worden geclassificeerd als lipiden. Lipiden in biologische systemen zijn het de vetten, sterolen, vetoplosbare vitaminen, fosfolipiden, en triglyceriden. Lipiden zijn van fysiologisch belang voor mensen. Ze oefenen de volgende belangrijke functies uit:

1. Ze dienen als structurele componenten van biologische membranen.
2. Ze zorgen voor energiereserves, voornamelijk in de vorm van triglyceriden (TG's; ook wel triacylglycerols, TAC's) genoemd.
3. Lipiden en lipidederivaten dienen als biologisch actieve moleculen die een breed scala aan functies uitoefenen.

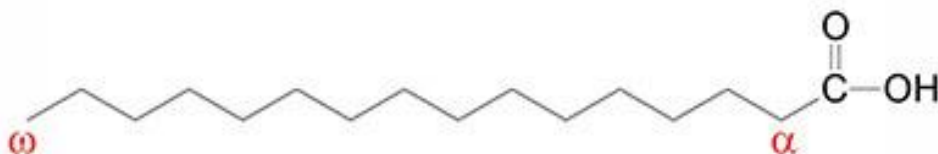
Metabolisme van lipiden

In het lichaam helpen lipofiele galzuren bij emulsificatie, spijsvertering en absorptie van lipiden en zijn een vorm van bioactieve lipiden.

Vetzuren zijn lange-keten koolwaterstof moleculen die een carboxylzuur groep hebben aan één kant. De nummering van koolstof in vetzuren begint met de koolstof waar de carboxylgroep aan vast zit. Bij fysiologische pH wordt de carboxylgroep gemakkelijk geïoniseerd, waardoor een negatieve lading op vetzuren naar de waterige lichaamsvloeistoffen toe is gericht.

Verzadigingsgraad van vetzuren

Vetzuren die geen koolstof-koolstof dubbele bindingen bevatten worden aangeduid als verzadigde vetzuren. De vetzuren die wel één of meer dubbele bindingen bevatten zijn onverzadigde vetzuren, daarbij behoren vetzuren met meerdere onverzadigde bindingen tot de polyonverzadigde vetzuren (ook wel PUFA's genoemd). De numerieke aanduidingen die voor vetzuren worden gebruikt, zijn afkomstig van het aantal koolstofatomen, gevolgd door het aantal onverzadigde bindingen (zo is bijvoorbeeld palmitinezuur en 16-koolstofvetzuur zonder onverzadiging en wordt aangeduid door 16:0).



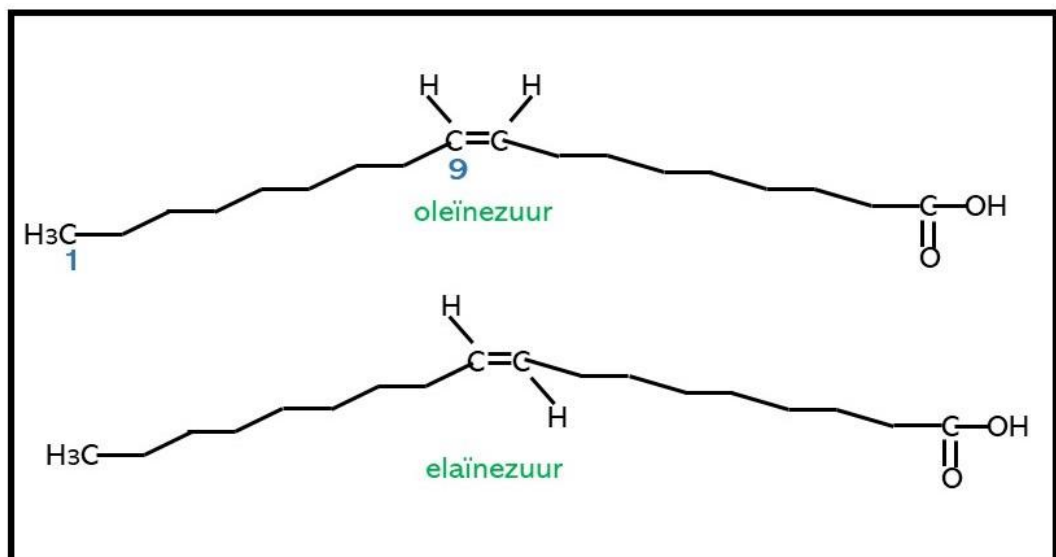
Structuur van palmitine zuur

Het smeltpunt van vetzuren neemt toe naarmate het aantal koolstofatomen toeneemt. Een onverzadigde vetzuur dat evenveel koolstofatomen bevat als een verzadigd vetzuur heeft dus een lager smeltpunt. Verzadigde vetzuren van minder dan acht koolstofatomen zijn vloeibaar bij fysiologische

Hoofdstuk 3

temperatuur, terwijl die met meer dan tien een vaste stof zijn.

In het algemeen bevatten oliën uit groenten veel meer onverzadigde vetzuren en zijn daarom vloeistoffen bij kamertemperatuur. Dierlijke oliën bevatten daarentegen meer verzadigde vetzuren. De sterische geometrie van onverzadigde vetzuren kan ook zodanig variëren, dat de acylgroepen (of waterstofatomen) van het vetzuur aan dezelfde kant, of anderszijds aan weerszijden van de dubbele binding, ruimtelijk gericht zijn. Wanneer de acylgroepen (of waterstofatomen) beide aan dezelfde kant van de dubbele binding zitten, wordt het een *cis-binding* genoemd, zoals het geval is voor oliezuur (18:1). Wanneer de acylgroepen - of waterstofatomen - zich aan weerszijden bevinden, wordt de binding *trans-binding* genoemd, zoals in elaidinezuur, het trans-isomer van oliezuur.



Oriëntatie van cis (oliezuur) en trans (elaidinezuur) dubbele bindingen

De meerderheid van de natuurlijk voorkomende onverzadigde vetzuren bestaan in de cis-conformatie. Transvetzuren komen voor in sommige voedingsmiddelen en als bijproducten van het proces van het hydrogeneren van onverzadigde vetzuren om ze vaste

Metabolisme van lipiden

stoffen bij kamertemperatuur te laten worden, zoals in gedeeltelijk gehydrogeneerde plantaardige oliën.

Diëten hoog in *trans*-vetzuren zijn geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en de ontwikkeling van het metabool en zijn daarom door de meeste grote regeringen verboden bij vervaardigde voedingsmiddelen.


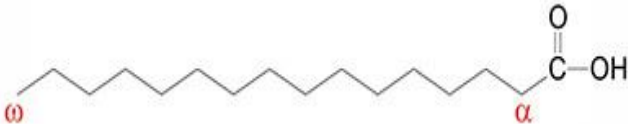
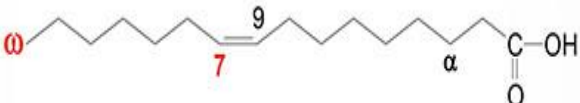

De plaats van onverzadiging in een vetzuur wordt aangegeven door het symbool Δ en het nummer van de eerste koolstof van de dubbele binding ten opzichte van de carboxylzuurgroep (-COOH) koolstof. Zo is bijvoorbeeld Palmitoleïnezuur een 16-koolstofvetzuur met één plaats van onverzadiging tussen koolstof 9 en 10, en wordt aangeduid met 16:1 Δ^9 .

De meerderheid van de vetzuren gevonden in het lichaam worden zijn afkomstig uit voeding. Echter, de lipide biosynthetische capaciteit van het lichaam (vetzuur synthase en andere vetzuur enzymen) kan het lichaam te voorzien van alle verschillende vetzuurstructuren die nodig zijn. Twee belangrijke uitzonderingen hierop zijn de PUFA's die bekend staan als linolzuur en α -linoleenzuur, met onverzadigingsplaatsen voorbij de koolstof 9 en 10 (ten opzichte van de α -COOH-groep). Deze twee vetzuren kunnen niet uit voorlopers in het lichaam worden gesynthetiseerd, en worden dus beschouwd als essentiële **vetzuren**; essentieel in de zin dat ze moeten worden verkregen uit voeding. Aangezien planten in staat zijn om linolzuur en α -linoleenzuur te synthetiseren, kunnen mensen deze vetten verkrijgen door een verscheidenheid aan groenten te consumeren of anders door het vlees te eten van dieren die deze plantaardige vetten hebben geconsumeerd. Deze twee essentiële vetzuren worden ook wel omega-vetzuren aangeduid. Het gebruik van de Griekse omega (ω) verwijst naar het

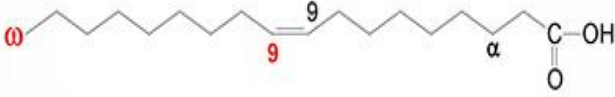
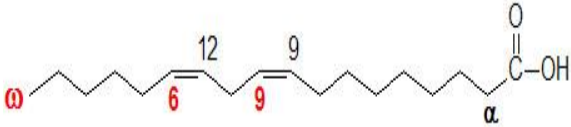
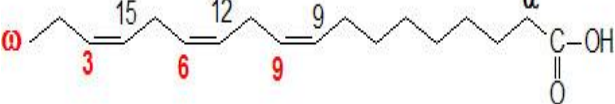
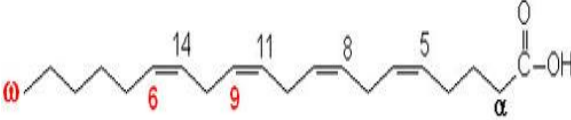
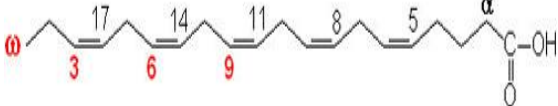
Hoofdstuk 3

einde van het vetzuur tegenover dat van de $-COOH$ -groep. Linolzuur is een omega-6 PUFA en α -linoleenzuur is een omega-3 PUFA (zie onderstaande tabel).

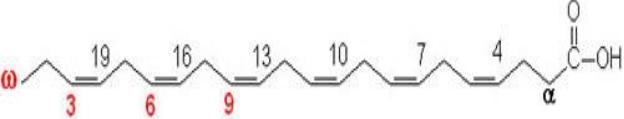
Tabel van fysiologisch relevante vetzuren

Numeriek symbool	Algemene naam en structuur	Opmerkingen
14:0	<p>Myristinezuur</p> 	vaak gevonden gehecht aan de N-termijn. Plasmamembraan-geassocieerde cytoplasmische eiwitten
16:0	<p>Palmitinezuur</p> 	eindproduct van de zoutzuursynthese van zoogdieren
16:1 ^{D9}	<p>Palmitoleïnezuur</p> 	groot enkelvoudig onverzadigd vetzuur (MUFA) bij de mens; omega-7 vetzuur
18:0	<p>Stearinezuur</p> 	

Metabolisme van lipiden

<p>18:1^{D9}</p>	<p style="text-align: center;">Oliezuur</p> 	<p>groot enkelvoudig onverzadigd vetzuur (MUFA) bij de mens; omega-9 vetzuur</p>
<p>18:2^{D9,12}</p>	<p style="text-align: center;">Linolzuur</p> 	<p>essentieel vetzuur omega-6 meervoudig onverzadigd vetzuur (PUFA)</p>
<p>18:3^{D9,12,15}</p>	<p style="text-align: center;">α-Linoleenzuur (ALA)</p> 	<p>essentieel vetzuur omega-3 meervoudig onverzadigd vetzuur (PUFA)</p>
<p>20:4^{D5,8,11,14}</p>	<p style="text-align: center;">Spinoïdezuur</p> 	<p>omega-6 meervoudig onverzadigd vetzuur (PUFA)</p> <p>voorloper voor <u>eicosanoïde synthese</u></p>
<p>20:5^{D5,8,11,14,17}</p>	<p style="text-align: center;">Eicosapentaenoïnezuur(EPA)</p> 	<p>omega-3 meervoudig onverzadigd vetzuur (PUFA)</p>

Hoofdstuk 3

		verrijkt met visoliën
22:6 ^{D4,7,10} ,13,16,19	<p>Docosahexaenoïnezuur (DHA)</p> 	<p>omega-3 meervoudig onverzadigd vetzuur (PUFA)</p> <p>verrijkt met visoliën, <u>Krill-olieën</u> <u>cyanobacteriën</u></p>

Oliefzuur (18:1) is het meest voorkomende enkelvoudig onverzadigde vetzuur (MUFA) in het menselijk lichaam. Palmitoleïnezuur (16:1) is ook een overvloedige MUFA in menselijke cellen. Deze twee vetzuren vertegenwoordigen de meerderheid van de MUFAs aanwezig in membraan fosfolipiden, triglyceriden, en cholesterol esters. De voordelen voor de gezondheid, van oliefzuur, zijn breed en diepgaand. Talrijke studies hebben aangetoond dat de consumptie van MUFAs belangrijk is om lage niveaus van LDL in het bloed te handhaven en dat ze waarschijnlijk ook worden geassocieerd met het potentieel voor verhoogde HDL. Een ander fysiologisch significant effect van oliefzuur is het resultaat van de omzetting naar oleoylethanolamide (OEA) in de dunne darm. OEA heeft aangetoond effecten in de CNS die verband houden met de controle van de eetlust en voedinggedrag.

Uitstekende vegetarische en veganistische bronnen van oliefzuur zijn olijfolie waarin tot 85% van de triglyceride in deze olie, oliefzuur bevat. Andere plantaardige en notenoliën bevatten ook hoge niveaus van oliefzuur in hun triglyceriden, w.o. koolzaadolie (60%-65% triglyceriden) en pecanolie (60%-75% triglyceriden). Een andere uitstekende bron

Metabolisme van lipiden

van oliezuur (43% triglyceriden) is arganolie (van de arganboom die overvloedig in Marokko is). Naast de aanwezigheid van oliezuur, heeft arganolie andere voordelen. Het heeft een hoog gehalte aan van antioxidant, evenals vitamine A en vitamine E. Pindaolie (35%-70% triglyceriden), zonnebloemolie (20%-80% triglyceriden) en druivenpitolie (15%-20% triglyceriden) zijn ook uitstekende plantaardige bronnen van oliezuur. Dierlijke vetten kunnen ook rijk zijn aan oliezuur met reuzel en talg met 44%-47% aan triglyceriden..

Omega-3 en -6, meervoudig onverzadigde vetzuren (PUFA's)

De term omega, als het gaat om vetzuren, verwijst naar de terminal koolstofatoom het verst van de functionele carboxylzuurgroep (-COOH). De aanduiding van een meervoudig onverzadigd vetzuur (PUFA) als omega-3 vetzuur, bijvoorbeeld, definieert de positie van de eerste plaats van onverzadiging ten opzichte van het omega-einde van dat vetzuur. Zo heeft een omega-3 vetzuur zoals α -linoleenzuur, het herbergt koolstofdubbelebindingen (d.w.z. gebieden van onverzadiging), één plaats van onverzadiging tussen de derde en vierde koolstof uit het omega-einde (zie figuur in tabel hierboven). Er zijn drie belangrijke soorten omega-3 vetzuren die gebruikt worden door het lichaam: α -linoleenzuur (ALA), eicosapentaenoic zuur (EPA), en docosahexaenoic zuur (DHA). Ze komen uit voeding en eenmaal gegeten, converteert het lichaam ALA naar EPA en DHA, twee soorten omega-3 vetzuren die dienen als belangrijke voorlopers voor lipide-afgeleide modulators van celsignaling, genexpressie en ontstekingsprocessen. Het voedingsbron voor omega-3 vetzuren is hierbij van belang. Omega-3 vetten uit planten, zoals die in lijnzaadolie, zijn verrijkt in ALA. Zoals hierboven vermeld, moet ALA eerst worden omgezet in EPA

Hoofdstuk 3

(hierbij zijn drie onafhankelijke reacties betrokken) en vervolgens naar DHA (waarvoor nog eens vier reacties nodig zijn). Omega-3 vetten uit vis zijn verrijkt in EPA en DHA en hoeven dus niet deze complexe conversiestappen te ondergaan, die voor ALA worden vereist. Bovendien is de omzetting van ALA naar EPA en DHA inefficiënt bij individuen die een typisch westers dieet consumeren dat rijk is aan dierlijke vetten.

De meeste omega-6 PUFA's die in het dieet worden geconsumeerd, zijn afkomstig van plantaardige oliën en bestaan uit linolzuur. Linolzuur wordt in het lichaam omgezet in γ -linoleenzuur (GLA). GLA moet niet worden verward met ALA, die, zoals hierboven vermeld, een essentiële omega-3 PUFA is. GLA wordt vervolgens omgezet in dihome- γ -linoleenzuur (DGLA) en daarna in arachidonic zuur. GLA kan worden ingenomen uit verschillende plantaardige oliën, waaronder teunisbloemolie, boorolie en zwarte bessenzaadolie.

Extra belangrijke omega-vetzuren

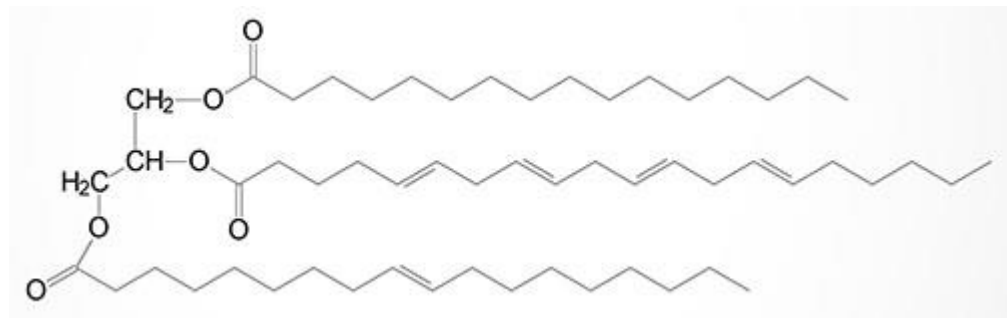
Bij de behandeling van biologisch significante vetzuren mogen de omega-3- en omega-6-vetzuren, hoewel zeer klinisch significant, de feiten niet volledig overschaduwen dat er twee extra omega-vetten van klinische betekenis zijn. Deze extra vetzuren zijn de enkelvoudig onverzadigde vetzuren (MUFA), palmitoleïnezuur (16:1) en oliezuur (18:1). Palmitoleïnezuur is een omega-7 MUFA en oliezuur is een omega-8 MUFA. Palmitoleïnezuur is waarschijnlijk een krachtige anti-aging vet. Experimentele en klinische studies hebben aangetoond dat palmitoleïnezuur veel van zijn gunstige effecten uitoefent via activering van het hoofdgereguleerde enzym genaamd AMP-geactiveerde eiwitkinase, AMPK. Oliezuur dient als de voorloper van de krachtige bioactieve lipide ethanolamide,

Metabolisme van lipiden

oleoylethanolamide (OEA). OEA oefent krachtige effecten uit binnen het centrale zenuwstelsel om het voedingsgedrag te controleren en in de alvelesklier om glucose-gestreefde insulinesecretie (GSIS) te verhogen.

Basisstructuur van Triglyceriden

Triglyceriden bestaan uit een glycerol ruggengraat waaraan 3 vetzuren worden gesterkt.

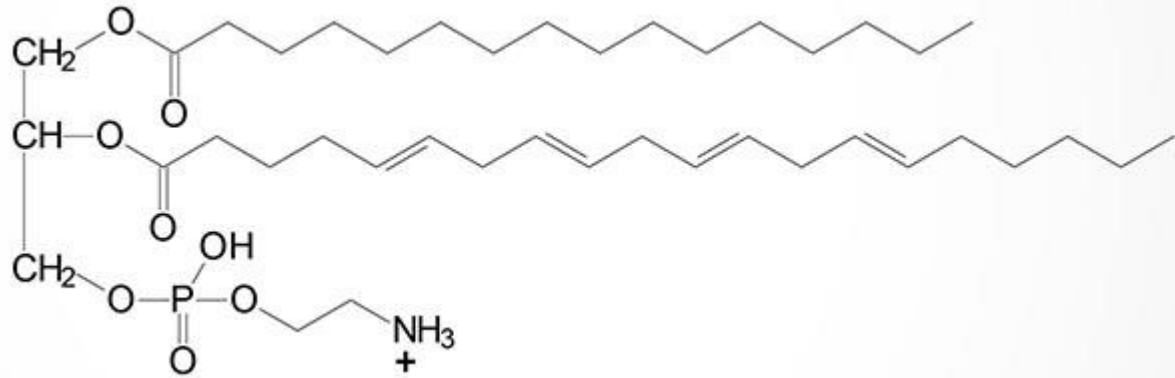


Basisstructuur van een triglyceride

Basisstructuur van Fosfolipiden

De basisstructuur van fosfolipids is zeer vergelijkbaar met die van de triglyceriden, behalve dat C-3 (*sn3*) van de glycerol ruggengraat wordt gesterkt tot fosforzuur. De bouwsteen van de fosfolipiden is fosfatidisch zuur. Vervangingen die kunnen worden toegevoegd aan fosforzuur zijn ethanolamine (fosforthanolamines, PE), choline (fosfatidylcholines, PC: ook wel lecithinen), serine (fosfor (fosfor, PS), glycerol (fosfatidylglycerols, PG), myo-inositol (fosforstrodylinositols, PI: deze verbindingen kunnen een verscheidenheid hebben in de aantallen inositolalcoholen die fosforylated zijn die polyfostrotidylinositols genereren), en fosfatidylglycerol (diphosphatidylglycerols, DPG; beter bekend als cardiolipins). Zie de [Lipid Synthesis pagina](#) voor afbeeldingen van de verschillende fosfolipiden.

Hoofdstuk 3



Samenstelling van een fosfolipiden. De structuur van een fosfatidylethanolamine (PE) is afgebeeld. In menselijke weefsels is het vetzuur dat aan de sn1-positie is bevestigd verzadigd en het vetzuur dat aan de sn2-positie is bevestigd, onverzadigd en heel vaak is een meervoudig onverzadigd vetzuur (PUFA). Zoals aangegeven in de tekst kunnen de substituenten die aan de fosfaatgroep zijn bevestigd, een van de verschillende mogelijkheden zijn.

Basisstructuur van Sphingolipids

Sphingolipiden zijn samengesteld uit een ruggengraat van sphingosine die zich ontleent aan glycerol. Sphingosine is N-acetylated door een verscheidenheid van vetzuren het genereren van een familie van moleculen aangeduid als ceramides. Sphingolipiden overheersen in de myeline schede van zenuwvezels. Sphingomyelin is een overvloedige sphingolipid gegenereerd door de overdracht van de fosfocholine moiety van fosfocholine naar een ceramide, dus sphingomyelin is een unieke vorm van een fosfolipiden.

De andere belangrijke klasse van sphingolipids (naast de sphingomyelines) zijn de glycosphingolipiden gegenereerd door vervanging van koolhydraten aan de *sn1* koolstof van de sphingosine ruggengraat van een ceramide. Er zijn 4 belangrijke klassen van glycosphingolipiden:

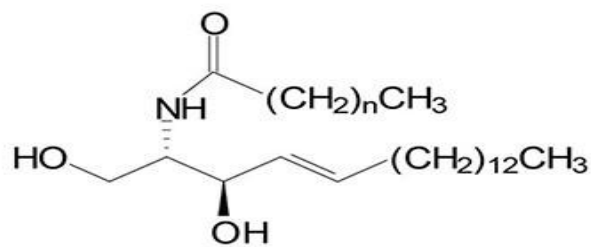
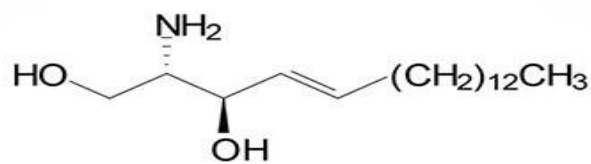
Metabolisme van lipiden

Cerebrosides: bevatten een enkele moiety, voornamelijk galactose.

Sulfatides: zwavelzuur esters van galactocerebrosides.

Globosides: bevatten 2 of meer suikers.

Gangliosides: vergelijkbaar met globosides behalve bevatten ook sialic zuur (N-acetylneuraminic zuur, NANA).



Structuren van sphingosine en een ceramide. De bovenkant is sphingosine en de bodem is een ceramide. De "n" in de ceramidestructuur geeft aan dat elk vetzuur op deze positie N-geacylatyleerd kan zijn.